

**BAZI TEK VE ÇİFT DİŞLİ TERSİYER FOSFİN
LİGANTLARI İÇEREN YENİ GÜMÜŞ(I)
SAKKARİNAT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, YAPILARI, DNA
BAĞLANMA VE BİYOLOJİK AKTİVİTE
ÇALIŞMALARI**

Elif GÖÇMEN



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI TEK VE ÇİFT DİŞLİ TERSİYER FOSFİN LİGANTLARI İÇEREN
YENİ GÜMÜŞ(I) SAKKARİNAT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, YAPILARI, DNA BAĞLANMA VE
BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Elif GÖÇMEN

Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA – 2014
Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

Elif Gçmen tarafından hazırlanan ‘‘Bazı Tek ve ift Dişli Tersiyer Fosfin Ligantları İçeren Yeni Gümüş(I) Sakkarinat Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Yapıları, DNA Bağlanma ve Biyolojik Aktivite alışmaları’’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

- Başkan :** Prof. Dr. Sezai TÜRKEL İmza
Uludağ . Fen-Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Anabilim Dalı
- ye :** Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ İmza
Uludağ . Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı
- ye :** Doç. Dr. Naciye TÜRKEL İmza
Uludağ . Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Ali Osman DEMİR
Enstitü Müdürü
08/09/2014

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.

08/09/ 2014

İmza

Elif GÖÇMEN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI TEK VE ÇİFT DİŞLİ TERSİYER FOSFİN LİGANTLARI İÇEREN YENİ GÜMÜŞ(I) SAKKARİNAT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, YAPILARI, DNA BAĞLANMA VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Elif GÖÇMEN

Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ

Bu çalışmada tek ve çift dişli tersiyer fosfin ligantları içeren sekiz adet yeni gümüş(I)-sakkarinat (sac) kompleksi sentezlendi. Komplekslerin yapıları elementel analiz, IR, NMR, ESI-MS, TG-DTA ve X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile aydınlatıldı. Bunun yanı sıra, komplekslerin Balık Sperm DNA'sına (BS-DNA) bağlanma özellikleri UV-Görünür, floresans, viskozite ve jel elektroforez teknikleri kullanılarak incelendi. Ayrıca komplekslerin, bazı bakteriler (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhi*) ile A549 ve MCF-7 gibi farklı kanser hücre soyları üzerindeki antibakteriyal ve antikanser aktiviteleri araştırıldı.

Sentezde trifenilfosfin (PPh₃), sikloheksildifenilfosfin (PPh₂Cy), disikloheksilfenilfosfin (PPhCy₂), trisikloheksilfosfin (PCy₃), 1,1-bis(difenilfosfino)metan (dppm), 1,2-bis(difenilfosfino)etan (dppe), 1,3-bis(difenilfosfino)propan (dppp), 1,4-bis(difenilfosfino)butan (dppb) ligantları kullanıldı ve sadece dppp ligantı içeren gümüş(I)-sakkarinat kompleksinin tek kristali elde edilemedi. X-ışını tek kristal çalışmaları gümüş(I) iyonu etrafında ligantların düzenlenmesinin genel olarak doğrusal, T-şekilli ve üçgen düzlem geometride olduğunu gösterdi. Komplekslerde sac ligandı, [Ag₂(sac)₂(μ-dppm)H₂O]·H₂O ve [Ag(μ-sac)(μ-dppb)]_n'de negatif yüklü azot atomu üzerinden koordinasyon göstermektedir. [Ag(μ-sac)(PPh₃)₂] ve {[Ag₂(μ-sac)₂(μ-dppe)]·H₂O}_n'de N ve O_{sülfonil}, [Ag(μ-sac)(PPh₂Cy)]₂, [Ag(μ-sac)(PPhCy₂)₂] ve [Ag(μ-sac)(PCy₃)_n] komplekslerinde ise N ve O_{karbonil} üzerinden iki gümüş(I) merkezi arasında köprü oluşturmaktadır. UV-Görünür titrasyon ve floresans analiz çalışmaları komplekslerin BS-DNA ile interkalasyon şeklinde etkileştiğini göstermektedir. Jel elektroforez çalışmaları ise, komplekslerin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimlerini doğrulamaktadır. Ayrıca, komplekslerin seçilen bakteri ve farklı kanser hücre soylarına karşı antibakteriyal ve antikanser aktiviteleri incelendi. Komplekslerden özellikle [Ag(μ-sac)(PPh₃)₂]'in aktivitesinin referans alınan AgNO₃, AgSD (gümüşsülfadiazin) ve cisplatine göre oldukça iyi olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Gümüş(I) Kompleksleri, Tersiyer Fosfinler, Sakkarin, DNA Bağlanma, Biyolojik Aktivite

2014, xii + 152 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, STRUCTURE, DNA BINDING AND BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES OF NEW SILVER(I) SACCHARINATE COMPLEXES CONTAINING SOME MONO- AND BIDENTATE TERTIARY PHOSPHINE LIGANDS

Elif GÖÇMEN

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

Supervisor: Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ

In this study, eight new silver(I) saccharinate complexes containing mono- and bidentate tertiary phosphines were synthesized. The complexes were characterized by elemental analysis, IR, NMR, ESI-MS, TG-DTA techniques and single crystal X-ray diffraction method. In addition, the DNA binding properties of these complexes for Fish Sperm DNA (FS-DNA) were investigated using UV-Vis, fluorescence, viscosity and gel electrophoresis measurements. Furthermore, the antibacterial and anticancer activities of complexes on different bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*), and A549 and MCF-7 cancer cell lines were studied.

In synthesis triphenylphosphane (PPh₃), cyclohexyldiphenylphosphane (PPh₂Cy), dicyclohexylphenylphosphane (PPhCy₂), tricyclohexylphosphane (PCy₃), 1,1-bis(diphenylphosphino)methane (dppm), 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (dppp) and 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (dppb) were used and only the crystal of complex of dppp was not obtained. X-ray diffraction studies have demonstrated that in general the silver(I) ion has linear, distorted T-shaped and trigonal coordination geometries. In the complexes of [Ag₂(sac)₂(μ-dppm)H₂O]·H₂O ve [Ag(μ-sac)(μ-dppb)]_n, sac coordinates to Ag(I) through the negative charged nitrogen atom. In [Ag(μ-sac)(PPh₃)]₂ and {[Ag₂(μ-sac)₂(μ-dppe)]·H₂O}_n sac acts as a bridging ligand via N and O_{sulfonyl} atoms, whereas in [Ag(μ-sac)(PPh₂Cy)]₂, [Ag(μ-sac)(PPhCy₂)]₂ ve [Ag(μ-sac)(PCy₃)]_n via N and O_{carbonyl} atoms. UV-Vis and fluorescence analyses indicate that the complexes bind to DNA by a single intercalative mechanism. The gel electrophoresis assay further confirms their binding with the pBR322 plasmid DNA. The antibacterial and anticancer activities of [Ag(μ-sac)(PPh₃)]₂ is higher than AgNO₃, AgSD ve cisplatin.

Key Words: Silver(I), Tertiary Phosphines, Saccharin, DNA Binding, Biological Activity

2014, xii + 152 pages.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışması UAP(F)-2011/36 tarafından desteklenmiştir. Sağladığı maddi destek için Uludağ Üniversitesi ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (BAP) teşekkür ederim. Yüksek lisans tez çalışmamın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyen, yakın ilgi ve desteğini gördüğüm danışman hocam sayın Prof. Dr. Veysel Turan YILMAZ'a çok teşekkür ederim. Tez sürecinde antikanser aktivite çalışmalarını gerçekleştiren doktora öğrencisi Sunde YILMAZ ile bu çalışmaları gerçekleştirmek için laboratuvarını açan sayın Prof. Dr. Cumhur GÜNDÜZ'e (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Bölümü), ayrıca antibakteriyel aktivite çalışmasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Murat CENGİZ'e (Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümü) teşekkürlerimi sunarım. Manevi olarak destek gördüğüm Öğr. Gör. Ahsen ERTEM'e ve çalışma sürecim boyunca yardımlarını, katkılarını ve büyük ilgisini gördüğüm doktora öğrencisi sevgili arkadaşım Ceyda İÇSEL'e çok teşekkür ederim. Bugüne kadar attığım her adımda hem maddi hem manevi olarak beni her zaman destekleyen sevgili anneme, babama, kardeşime ve hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Fatih GÜLER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Elif GÖÇMEN

08/09/2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gümüşün Kimyası ve Genel Özellikleri	2
2.1.1. Gümüşün Biyolojik Özellikleri	3
2.2. Sakkarin	11
2.2.1. Sakkarin ve Ligant Olarak Sakkarinat	12
2.2.2. Metal Sakkarinat Komplekslerinin Antimikrobiyal ve Antikanser Özellikleri	16
2.3. Fosfinlerin Genel Özellikleri	17
2.3.1. Literatürde Yer Alan Tersiyer Fosfin Ligantlı Gümüş(I)-Sakkarinat Kompleksleri	19
2. 4. Canlılığın Temel Yapı Taşı - DNA	20
2.5. İlaç Molekülleri ile DNA Arasındaki Etkileşimler	24
2.5.1. Cisplatinin DNA'ya Kovalent Bağlanması	24
2.5.2. DNA ile Kovalent Olmayan Etkileşimler	25
2.5.2.1. Elektrostatik Etkileşimler	26
2.5.2.2. DNA'da Oluklara Bağlanma	27
2.5.2.3. Klasik İnterkalasyon	28
2.6. Tez Çalışmasının Amacı	30
3. MATERYAL ve YÖNTEM	31
3.1. Materyaller	31
3.2. Spektroskopik Yöntemler	31
3.3. Komplekslerin Sentezi	33
3.4. 20 mM Tris-HCl (pH= 7,0) ve DNA Stok Çözeltilerinin Hazırlanması	36
3.5. Agaroz Jel Elektroforez Ölçümleri	36
3.6. Antibakteriyal Aktivite Çalışmalarında Örnek Hazırlama	39
3.7. Antikanser Aktivite Çalışmalarında Örnek Hazırlama	40
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	41
4.1. Sentez	41
4.2. Spektroskopik Karakterizasyon	43
4.2.1. İnfrared (IR) Çalışmaları	43
4.2.2. NMR Çalışmaları	51
4.2.3. X-Işınları Tek Kristal Çalışmaları	65

4.2.3.1. [Ag(μ -sac)(PPh ₃) ₂] Kompleksi	65
4.2.3.2. [Ag(μ -sac)(PPh ₂ Cy) ₂] ve [Ag(μ -sac)(PPhCy ₂) ₂] Kompleksleri	69
4.2.3.3. [Ag(μ -sac)(PCy ₃) _n] Kompleksi	75
4.2.3.4. [Ag ₂ (sac) ₂ (μ -dppm)H ₂ O]·H ₂ O Kompleksi	78
4.2.3.5. {[Ag ₂ (μ -sac) ₂ (μ -dppe)]·H ₂ O} _n Kompleksi	81
4.2.3.6. [Ag(μ -sac)(μ -dppb)] _n Kompleksi	86
4.2.4. Termik Analiz Çalışmaları	90
4.2.5. ESI-MS Kütle Spektrometresi Çalışmaları	95
4.3. DNA Bağlanma Çalışmaları	104
4.3.1. Elektronik Absorpsiyon Titrasyon Çalışmaları	104
4.3.2. Etidyum Bromür ile Yer Değiştirme Çalışmaları	108
4.3.3. Viskozite Çalışmaları	115
4.3.4. Jel Elektroferez Çalışmaları	116
4.4. Antibakteriyal Aktivite Çalışmaları	119
4.5. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları	121
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	125
KAYNAKLAR	128
ÖZGEÇMİŞ	152

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simge	Açıklama
A	Absorbans
Å	Angstrom
λ	Dalga Boyu
d	Dublet
J	Eşleşme Sabiti
F	Floresans Şiddeti
ν	Frekans
g	Gram
Ag	Gümüş
I	Işık Şiddeti
δ	Kimyasal Kayma
q	Kuartet
Λ^0	Molar İletkenlik
ϵ	Molar Sönüm Katsayısı
m	Multiplet
°C	Santigrad Derece
s	Singlet
t	Triplet
% T	Yüzde Geçirgenlik

Kısaltmalar	Açıklama
A	Adenin
MeCN	Asetonitril
K_b	Bağlanma Sabiti
BS-DNA	Balık Spermi DNA
dppm	1,1-Bis(difenilfosfino)metan
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino) etan
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propan
dppb	1,4-Bis(difenilfosfino)butan
cisplatin	Cis-diamindikloroplatin(II)
Da	Dalton
DNA	Deoksiribonükleik asit
PPh ₂ Cy	Difenilsikloheksilfosfin
DTA	Diferansiyel Termik Analiz
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
DMSO	Dimetilsülfoksit
PPhCy ₂	Disikloheksilfenilfosfin
EB	Etidyum Bromür
E.N	Erime Noktası
K_{app}	Görünür DNA Bağlanma Sabiti
G	Guanin
AgNO ₃	Gümüşnitrat

AgSD	Gümüşsülfadiazin
<i>r</i>	[Kompleks/DNA]
IR	Kızılötesi
MeOH	Metanol
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
ppm	Milyonda Bir Metre
nm	Milyarda Bir Metre
M	Molarite
M _K	Molekül Kütlesi
mL	Mililitre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
RNA	Ribonükleik Asit
sac	Sakkarinat
C	Sitozin
Na(sac)	Sodyum Sakkarinat
TA	Termik Analiz
TGA	Termogravimetrik Analiz
T	Timin
Transplatin	<i>Trans</i> -diamindikloroplatin(II)
PPh ₃	Trifenilfosfin
PCy ₃	Trisikloheksilfosfin
TBE	Tris-Borat-EDTA Tamponu
Tris-HCl	Tris(hidroksimetil)aminometan Hidroklorür

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Gümüşün periyodik tablodaki yeri	2
Şekil 2.2. Gümüş sülfadiazinin kristal yapısı	4
Şekil 2.3. (a) $[Ag(2\text{-amino-3-metilpiridin})_2]NO_3$ ve (b) $[Ag(\text{piridin-2-karboksaldoksim})NO_3]$ komplekslerinin molekül yapıları	7
Şekil 2.4. Benzimidazolyum türevi ligant içeren ve antimikrobiyal etki göstermeyen gümüş(I) kompleksinin molekül yapısı	8
Şekil 2.5. $[Ag(Tpms)(PPh_3)]$ ve $[Ag(Tpms)(PCy_3)]$ komplekslerinin kristal yapıları ..	10
Şekil 2.6. Üzerinde uyarı yazısı ile birlikte satışına izin verilmiş sakkarin içeren ürün	11
Şekil 2.7. Endüstride tableti şeklinde üretilen ve kimyasal yapısı gösterilen sakkarin	12
Şekil 2.8. Sac anyonunun molekül yapısı	13
Şekil 2.9. Sac'ın tek ve çift dişli davrandığı koordinasyon şekilleri	14
Şekil 2.10. Sac'ın çok dişli ve tamamlayıcı ligant olarak davrandığı koordinasyon şekilleri	15
Şekil 2.11. Bazı fosfin ligantlarının molekül yapıları	17
Şekil 2.12. Fosfor içeren metal komplekslerinde bağlanmayı gösteren orbital şeması	18
Şekil 2.13. Monomerik $[Ag(sac)(PPh_3)_2]$ kompleksinin molekül yapısı	19
Şekil 2.14. Bir nükleotidi oluşturan bileşenler	20
Şekil 2.15. Watson ve Crick tarafından önerilen DNA' nın üç boyutlu yapısı	21
Şekil 2.16. DNA'da nükleotidi oluşturan pürin ve pirimidin türevli organik bazlar	21
Şekil 2.17. Nükleotidlerin birbirine bağlanmasında rol oynayan fosfodiester bağı	22
Şekil 2.18. (a) DNA sarmalında meydana gelen küçük ve büyük oluklar ve (b) DNA'nın sarmal yapısı	23
Şekil 2.19. Cisplatinin öngörülen etki mekanizması.....	24
Şekil 2.20. Cisplatinin guanin (G) bazı ile koordinasyonu ve DNA'ya bağlanması	25
Şekil 2.21. Kovalent olmayan etkileşim türleri.....	25
Şekil 2.22. DNA ile elektrostatik etkileşim gösteren bipiridin ligantlı $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ kompleksi.....	26
Şekil 2.23. Bipiridin ligantlı $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ ve fenantrolin içeren $[(Cy)_4Ru_4(\mu\text{-OO},O'O\text{-}L)_2(\mu\text{-phen})_2](CF_3SO_3)_4$ komplekslerinin DNA oluklarına bağlanması	27
Şekil 2.24. (a) Çift sarmal DNA'ya interkalasyon şeklinde bağlanma ve (b)İnterkalatör özellik gösteren etidyum bromürün molekül yapısı.....	28
Şekil 3.1. Elektroforez jel tekniğinin çalışma prensibi	37
Şekil 3.2. Kırılmaya uğrayan plazmid DNA ve formları.....	38
Şekil 3.3. Bakteriler için MİK seyreltme şeması	39

Şekil 4.1. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinin IR spektrumu	45
Şekil 4.2. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ kompleksinin IR spektrumu	45
Şekil 4.3. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ kompleksinin IR spektrumu	46
Şekil 4.4. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ kompleksinin IR spektrumu	46
Şekil 4.5. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin IR spektrumu	48
Şekil 4.6. $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})] \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2\}_n$ kompleksinin IR spektrumu	48
Şekil 4.7. $[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ kompleksinin IR spektrumu	49
Şekil 4.8. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin IR spektrumu	59
Şekil 4.9. Sentezde kullanılan tek dişli tersiyer fosfin ve sac ligantlarının NMR spektroskopisi için tanımlanması ve numaralandırılması	50
Şekil 4.10. Sentezde kullanılan çift dişli tersiyer fosfin ligantlarının NMR spektroskopisi için tanımlanması	51
Şekil 4.11. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinin ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (b) spektrumu	53
Şekil 4.12. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ kompleksinin ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (b) spektrumu.....	54
Şekil 4.13. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ kompleksinin ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (b) spektrumu	55
Şekil 4.14. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ kompleksinin ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (b) spektrumu	56
Şekil 4.15. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ (a), $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ (b), $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ (c), $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ (d) komplekslerine ait ^{31}P NMR (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektrumu	57
Şekil 4.16. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (b) spektrumu	60
Şekil 4.17. $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})] \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2\}_n$ kompleksinin ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (b) spektrumu.....	61
Şekil 4.18. $[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ kompleksinin ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (b) spektrumu.....	62
Şekil 4.19. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (b) spektrumu	63
Şekil 4.20. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (a), $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})] \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2\}_n$ (b), $[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ (c), $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ (d) komplekslerine ait ^{31}P NMR (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektrumu	64
Şekil 4.21. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinin molekül yapısı	67
Şekil 4.22. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ kompleksinin molekül yapısı	70
Şekil 4.23. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ kompleksinin molekül yapısı	71

Şekil 4.24. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ kompleksinde gümüş(I) etrafındaki koordinasyon çevresi ve tek boyutlu polimerik yapısı	75
Şekil 4.25. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin molekül yapısı	78
Şekil 4.26. $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ kompleksinde gümüş(I) etrafındaki koordinasyon çevresi ve tek boyutlu polimerik yapısı	83
Şekil 4.27. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin asimetrik birimleri ve polimerik zincir yapısı	83
Şekil 4.28. Monofosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin TG ve DTA eğrileri	91
Şekil 4.29. Difosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin TG ve DTA eğrileri	
Şekil 4.30. ESI-MS kütle spektrometresi bölümleri (şematik olarak)	94
Şekil 4.31. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	98
Şekil 4.32. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	98
Şekil 4.33. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	99
Şekil 4.34. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	99
Şekil 4.35. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	102
Şekil 4.36. $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2\}_n$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	102
Şekil 4.37. $[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	103
Şekil 4.38. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	103
Şekil 4.39. Sentezlenen gümüş(I) kompleksleri, AgNO_3 ve AgSD 'nin azalan BS-DNA miktarlarında, metanol çözeltilerinden alınan UV spektrumları	105
Şekil 4.40. EB-DNA çözeltilerine artan miktarlarda monofosfin ligantlı gümüş(I)-sac kompleksleri, AgNO_3 ve AgSD eklendiğinde emisyon spektrumlarındaki değişimler ($[\text{EB}] = 5,0 \mu\text{M}$, $[\text{DNA}] = 50,0 \mu\text{M}$)	109
Şekil 4.41. Monofosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait K_A ve n sabitlerinin belirlendiği doğru grafiği	111
Şekil 4.42. Monofosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerinin, AgNO_3 ve AgSD 'nin artan r oranlarında değişen EB bağlı floresans şiddetinin (%) gösterimi	112
Şekil 4.43. EB-DNA çözeltilerine artan miktarlarda difosfin ligantlı gümüş(I)-sac kompleksleri eklendiğinde emisyon spektrumlarındaki değişimler ($[\text{EB}] = 5,0 \mu\text{M}$, $[\text{DNA}] = 50,0 \mu\text{M}$)	112
Şekil 4.44. Difosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait K_A ve n sabitlerinin belirlendiği doğru grafiği	113
Şekil 4.45. Difosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerinin, AgNO_3 ve AgSD 'nin artan r oranlarında değişen EB bağlı floresans şiddetinin (%) gösterimi	114

Şekil 4.46. Artan kompleks miktarlarında ($r = 0,2-1,0$) BS-DNA çözeltisinin bağıl viskozitesi	115
Şekil 4.47. Monofosfin ligantlı komplekslerin süpersarmal pBR322 plazmid DNA'da meydana getirdiği kırılmaların jeldeki görünümü, bant 0 = saf pBR322 plazmid DNA çözeltisi (10 μ M), bant 1-4 sırasıyla 10, 20, 40 ve 80 μ M kompleks eklenmiş DNA çözeltileri	117
Şekil 4.48. Difosfin ligantları içeren komplekslerin süpersarmal pBR322 plazmid DNA'da meydana getirdiği kırılmaların jeldeki görünümü, bant 0 = saf pBR322 plazmid DNA çözeltisi (10 μ M), bant 1-4 sırasıyla 10, 20, 50 ve 100 μ M kompleks eklenmiş DNA çözeltileri	118
Şekil 4.49. Sentezlenen kompleksler, AgNO ₃ ve cisplatinin A549, MCF-7 ve WI-38 hücreleri üzerinde 24, 48 ve 72 saat sonrasında gözlenen sitotoksik etkileri	123

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. [Ag(2-amino-3-metilpiridin) ₂]NO ₃ ve [Ag(piridin-2-karboksaldoksim)NO ₃ komplekslerine ait MİK verileri	7
Çizelge 2.2. Benzimidazolyum türevi ligant içeren komplekse ait MİK verileri	8
Çizelge 2.3. [Ag(Tpms)(PPh ₃)] ve [Ag(Tpms)(PCy ₃)] komplekslerinin A375 kanser hücre soyuna karşı IC ₅₀ verileri	10
Çizelge 2.4. Sakkarin ve sodyum sakkarinatın fiziksel özellikleri	13
Çizelge 3.1. Sentezlenen komplekslerde kullanılan tek ve çift dişli tersiyer fosfin ligantları	33
Çizelge 4.1. Komplekslerin kütleleri, yüzde verimleri, elementel analizleri ^a , erime noktaları ve molar iletkenlik değerleri	41
Çizelge 4.2. Tek dişli fosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait bazı karakteristik soğurma bantları (cm ⁻¹) ^a	44
Çizelge 4.3. Çift dişli fosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait bazı karakteristik soğurma bantları (cm ⁻¹) ^a	47
Çizelge 4.4. Monofosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve ³¹ P NMR spektral verileri	52
Çizelge 4.5. Difosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve ³¹ P NMR spektral verileri	59
Çizelge 4.6. [Ag(μ-sac)(PPh ₃) ₂] kompleksine ait kristalografik veriler	66
Çizelge 4.7. [Ag(μ-sac)(PPh ₃) ₂] kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları	68
Çizelge 4.8. [Ag(μ-sac)(PPh ₂ Cy) ₂] ve [Ag(μ-sac)(PPhCy ₂) ₂] komplekslerine ait kristalografik veriler	72
Çizelge 4.9. [Ag(μ-sac)(PPh ₂ Cy) ₂] ve [Ag(μ-sac)(PPhCy ₂) ₂] komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları	74
Çizelge 4.10. [Ag(μ-sac)(PCy ₃) _n] komplekslerine ait kristalografik veriler	76
Çizelge 4.11. [Ag(μ-sac)(PCy ₃) _n] kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları	77
Çizelge 4.12. [Ag ₂ (sac) ₂ (μ-dppm)H ₂ O]·H ₂ O komplekslerine ait kristalografik veriler	79
Çizelge 4.13. [Ag ₂ (sac) ₂ (μ-dppm)H ₂ O]·H ₂ O kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları	80
Çizelge 4.14. {[Ag ₂ (μ-sac) ₂ (μ-dppe)}·H ₂ O _n kompleksine ait kristalografik veriler	82
Çizelge 4.15. {[Ag ₂ (μ-sac) ₂ (μ-dppe)}·H ₂ O _n kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları	85
Çizelge 4.16. [Ag(μ-sac)(μ-dppb)] _n kompleksine ait kristalografik veriler	87

Çizelge 4.17. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları	89
Çizelge 4.18. Sentezlenen gümüş(I) komplekslerinin termik analiz verileri	92
Çizelge 4.19. Monofosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerine ait ESI-MS kütle spektrum verileri (m/z) ve buna karşılık gelen tahmini yapıları	97
Çizelge 4.20. Difosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerine ait ESI-MS kütle spektrum verileri (m/z) ve buna karşılık gelen tahmini yapıları	101
Çizelge 4.21. Tersiyer fosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait DNA bağlanma sabitleri (K_b) ve soğurmada spektrumlarında meydana gelen yüzde hipokromizmler	107
Çizelge 4.22. Monofosfin ligantlı gümüş(I) sakkarinat komplekslerine ait K_{SV} , K_{app} , K_A ve bağlanma yeri sayıları (n)	110
Çizelge 4.23. Difosfin ligantlı gümüş(I) sakkarinat komplekslerine ait floresans bağlanma sabitleri	113
Çizelge 4.24. Komplekslerin atibakteriyal etkilerini gösteren MİK verileri	120
Çizelge 4.25. gümüş(I) komplekslerinin kanserli (A549, MCF-7) ve sağlıklı hücreler (WI-38) ile 72 saatlik inkübasyonları sonrası elde edilen IC_{50} verileri	122

1. GİRİŞ

Zengin literatür kaynağına sahip olan metal-sakkarinat kompleksleri, gün geçtikçe kimya, biyokimya, tıp, farmakoloji ve toksikoloji gibi çeşitli bilim dallarında büyük önem kazanmaktadır. Sakkarinat (sac), metal iyonlarına karşı çok fonksiyonlu bir ligant olarak davranması açısından büyük ilgi odağı haline gelmiş ve sağlamış olduğu çeşitlilik bir avantaj olarak görülmüştür. Deneysel çalışmalar sırasında bazı parametrelerin (metal iyonu seçimi, ikincil ligantın yapısı, ortam koşulları, çözücüler, sıcaklık, pH v.b.) değiştirilmesi ile sac'ın, farklı bağlanma türleri gösterebileceği birçok yeni metal-sac komplekslerinin sentezlenmesi mümkün olabilir.

Gümüş ve gümüş bileşiklerinin ise oldukça uzun ve önemli bir antimikrobiyal geçmişinin olması, günümüzde sentezlenen gümüş(I) komplekslerinin mikroorganizmalar üzerindeki aktivitelerinin incelenmesinde yol gösterici olmuştur.

Kanser, DNA'nın hasarı sonucu hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi ve çoğalması olarak tanımlanır. Yaşadığımız çağda, kanser nedeni ile ölen insan sayısı ne yazık ki oldukça fazladır. Bu nedenle bilim adamları, kansere karşı etkili olabilecek, aynı zamanda insan sağlığına zarar vermeyen yeni ilaç moleküllerinin belirlenmesi veya sentezlenmesi üzerine dünya çapında geniş kapsamlı çalışmalar gerçekleştirmektedirler.

Kısaca özetlenecek olursa, günümüzde anorganik kimya alanında sentezlenen metal kompleksleri ile yapılan literatür çalışmaları, sadece sentez ve karakterizasyon ile sınırlı kalmamaktadır. Sentezlenen komplekslerin birçok alanda (endüstri, tıp, farmakoloji, toksikoloji gibi) kullanılabilir olup olmadıklarının araştırılması, yapılan çalışmaların kalitesini önemli ölçüde arttırmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gümüşün Kimyası ve Genel Özellikleri

Periyodik tabloda “Ag” simgesi ile ifade edilen gümüş, beyaz ve parlak görünümüne sahip bir elementtir. Yerkabuğunun milyonda birini oluşturur ve doğada saf olarak elementel halde bulunmaktadır. Gümüşün simgesi (Ag), Latince argentum kelimesinden türetilmiştir. Periyodik tabloda 11. Grup elementleri arasında yer almaktadır (Şekil 2.1). Atom numarası 47 olan bu element, [Kr] 4d¹⁰5s¹ elektronik düzene sahiptir. Bu nedenle bileşiklerinde 5s orbitalinde yer alan bir elektronunu kolayca sunarak +1 yüklü Ag⁺ iyonunu oluşturabilmektedir. Yaygın olarak gümüşün +1 yüklü olduğu kararlı bileşiklerin oluşumu söz konusudur. Ancak, +2 ve +3 yüke sahip olan türlerinin var olduğu da söylenebilir (gümüş(II) florür, AgF₂ ve gümüş(III) oksit, Ag₂O₃). Gümüşün kullanım alanı geniştir. Özellikle tıpta, batarya ve pillerde, para yapımında, elektrik ve elektronik cihazlarda, kuyumculuk, ayna yapımı, kaplamacılık ve fotoğrafçılıkta kullanımı oldukça yaygındır.

	1A		2A	B grubu elementleri										3A	4A	5A	6A	7A	8A
1																			
2																			
3				3B	4B	5B	6B	7B	8B	8B	8B	1B	2B						
4																			
5												Ag							
6																			
7																			
	Lantanitler																		
	Aktinitler																		

47
Ag
107.868

Şekil 2.1. Gümüşün periyodik tablodaki yeri

Koordinasyon kimyasında, gümüş(I) metal iyonunun esnek bir koordinasyon göstermesi nedeni ile tercih edildiği söylenebilir. A Cambridge Structural Database (CSD, küçük moleküllerin kristal yapıları için bir bilgi deposu, sürüm 5,27) araştırmaları sonucu, 2008 yılına kadar sentezlenmiş olan 3319 adet gümüş(I) kompleksinin kristal yapıları

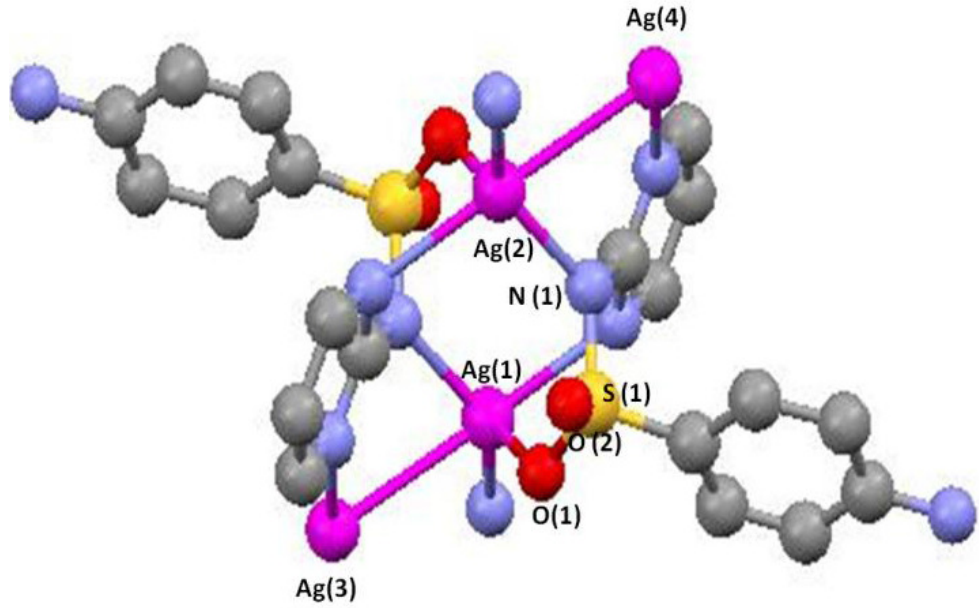
bu veritabanında mevcuttur (Young ve Hanton 2008). Sayısı oldukça fazla olan bu komplekslerden, doğrusal geometri gösteren gümüş(I) kompleksleri haricinde, % 24'ü ikili, % 23'ü üçlü, % 44'ü dörtlü koordinasyon göstermekte ve geriye kalan % 9'u ise dörtten daha fazla koordinasyon sayısına sahip örneklerinden oluşmaktadır. Gümüş(I) komplekslerinin sayısı günümüzde ise daha da artmaktadır. Bu çeşitlilik, gümüş(I)'in d^{10} diziliminden kaynaklanan stereokimyasal seçiciliğinin eksikliği sayesinde ortaya çıkar (Haj ve ark. 2013). Görüldüğü üzere gümüş(I) metal iyonu ile farklı koordinasyon sayısına sahip çok sayıda kompleksin sentezlenmesi mümkündür. Ayrıca, yumuşak asit özellik gösteren gümüş(I), -S ve -N verici atomlarına sahip yumuşak baz ligantlar ile kolayca koordinasyon gerçekleştirir ve kararlı kompleksler meydana getirir (Yılmaz ve ark. 2006a).

2.1.1. Gümüşün Biyolojik Özellikleri

Gümüş, metal olarak eski çağlardan bu yana bilinmektedir. En eski gümüş buluntuları M.Ö. 4. yüzyıla kadar dayanır. Gümüşün tıbbi amaçlarla ilk olarak Mısır'da kullanıldığı tahmin edilmektedir. Orta çağda ise gümüş kullanımı geniş kapsamlı olarak antik ve Arap simyacıların etkisinde kalmıştır. 14. yüzyılda Konrad von Megenberg, "Doğanın Kitabı" adlı eserinde gümüş hakkında ayrıntılı ve eğitici bilgiler vermektedir. Bu kitapta, gümüşün metabolizmanın güçlendirilmesindeki etkisinden söz edilmektedir. 19. Yüzyıl sonlarında Louis Pasteur (1822-1895) ve Robert Koch (1845-1910) mikrobiyolojinin altın çağını başlatmışlardır. Böylece canlılardan elde edilip başka canlıları öldürmek için kullanılan maddelere "antibiyotikler" adını vermişlerdir (Uruş 2004). Antibiyotikler yarı sentetik veya sentetik olarak elde edilebilmektedir. 1940'lı yıllardan sonra sentetik olarak üretilen antibiyotiklerin kullanımı, daha ucuz olmaları nedeniyle yaygın hale gelmiştir. Ancak, sentetik antibiyotiklerin bakterilere karşı başarısız kalması, bakterilerin sentetik antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeleri ve bu antibiyotiklerin yan etkilerinin neredeyse yararlarından daha fazla olması sonucu alternatif antibiyotik arayışları başlamış ve gümüşün önemi tekrar gündeme getirilmiştir. Gümüş genel olarak, belirli bir derişime kadar insanlar için toksik (zehirli) değildir. Ancak, uzun süre ve bol miktarda vücuda alınması durumunda arjiri adı verilen cildin gri-mavi renk alması durumu ortaya çıkar. Bu karakteristik renk değişikliği, yara

sıvısında gümüş(I) iyonlarının proteinler ile etkileşime girerek gümüş(I) sülfür (Ag_2S) vermesi ile ortaya çıkmaktadır (Hindi ve ark. 2009).

Çok eskilere dayanan bu bilgiler ışığında, gümüş ve gümüş(I) bileşiklerinin uzun yıllar yapılan çalışmalar sonucu biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir (Clement ve Jarrett 1994, Wright ve ark. 1999, Silver 2003). Gümüş ve gümüş bileşikleri; antibakteriyel, antifungal ve antiviral özellikleri ile geniş spektrumlu bir antimikrobiyal madde olarak, pek çok alanda güvenle kullanılmaktadır. Örneğin, tüm dünyaca kullanılan Silverdin, % 1 oranında gümüş sülfadiazin (AgSD) içeren bir kremdir (Carr 1973). Bu krem yanık yaralarında enfeksiyon riskini ortadan kaldırmak amacı ile kullanılır (Fox ve Modak 1974, Fox 1983, Hoffmann 1984, Bult 1984, Klasen 2000, Chopra 2007). AgSD (Şekil 2.2), DNA yapısına zarar vererek mikroorganizmanın ölümüne yol açar. Bir başka gümüş bileşiği olan AgNO_3 , yine yanık yaralarının tedavisinde sıkça kullanılmaktadır.



Şekil 2.2. Gümüş sülfadiazinin kristal yapısı

Antimikrobiyal aktivite, temel olarak protein ve DNA'ya bağlanma yeteneğinin bir sonucudur. Ancak, bileşiklerin antimikrobiyal etki mekanizmaları halen net olarak bilinmemektedir. Metalik gümüş, gümüş iyonları ve gümüş nano parçacıkların bakteri hücrelerinde meydana getirdiği biyolojik ve yapısal değişiklikler incelenerek mekanizma daha net anlaşılmasına çalışılmaktadır. Böylece, etkinin nasıl gerçekleştiğine dair bazı yorumlar öne sürülmüştür. Bunlar:

(i) Hücre duvarında taşıma fonksiyonlarının inhibe edilmesi ve bakteri hücre duvarı ile hücre zarının zarar görmesi (Rai ve ark. 2009, Bozoğlu 2010).

(ii) Bakteri hücre metabolizmasının kesintiye uğraması, yani proteinlerin tiyol (-SH) grupları ile etkileşerek mikroorganizmaların solunum enzimlerinin inhibe edilmesi (Huges 1980, Babacan 1983, Sadler 2003, Uruş 2004).

(iii) Mikroorganizmaların DNA'sı ile etkileşime girerek DNA yapısının bozulmasıdır (Rosenkranz 1972, Thurman ve ark. 1988, McDonell ve Russell 1999, Percival ve ark. 2005, Kascatan-Nebioglu 2007).

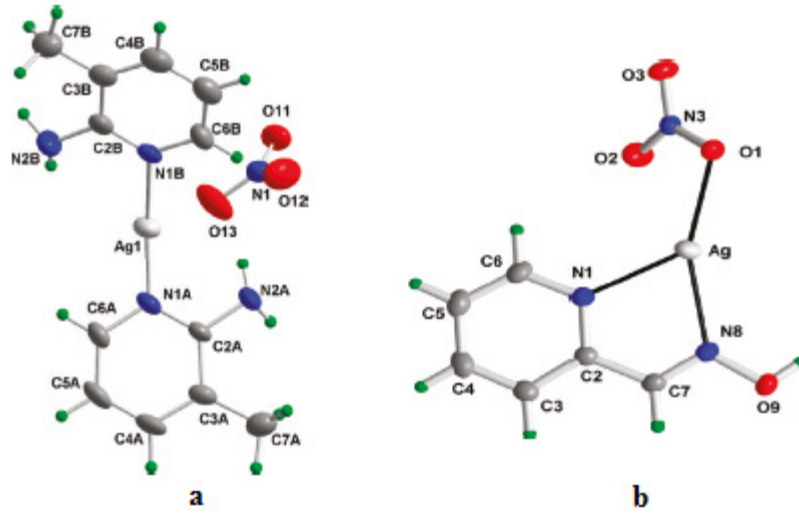
Yapılan araştırmalar, gümüş(I)-N ve gümüş(I)-O bağına yani, N ve O verici atomlarına sahip ligantlar içeren komplekslerin etkili antimikrobiyal özelliğe sahip olduklarını göstermektedir. Bunun nedeni, biyolojik ligant olan proteinlerin aktif bölgelerindeki tiyol (-SH) grupları ile gümüş(I) kompleksleri arasında kolaylıkla gerçekleşen ligant yer değiştirme reaksiyonlarına dayanır (Liau ve ark. 1997, Nomiya ve ark. 2000a, Nomiya ve Yokohoma 2002, Cavicchioli ve ark. 2007a, Kasuga ve ark. 2012). Liau ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada, tiyol (-SH) grupları içeren aminoasitler ile içermeyen aminoasitler üzerinde gümüş(I) iyonlarının etkisi rapor edilmiştir. Böylece, tiyol grubu içeren aminoasitlerde gümüş(I) iyonlarının bu gruplara bağlandıkları net bir şekilde açıklanmıştır (Liau ve ark. 1997). Ayrıca, Feng ve arkadaşları 2000 yılında gümüş(I) iyonlarının gram-pozitif (*S. Aureus*) ve gram-negatif (*E. Coli*) bakteriler üzerindeki antibakteriyal aktivitelerini araştırmışlardır. Çalışmada iyon kaynağı olarak AgNO₃ kullanılmış ve mikroorganizma DNA'sının kendini kopyalama yeteneğini kaybettiği görülmüştür (Feng ve ark. 2000). Bu bilgilere dayanarak, gümüş(I) içeren komplekslerin proteinlere kolayca bağlanması antimikrobiyal aktivitenin daha etkin olmasını sağladığı söylenebilir.

Fakat, sentezlenen bazı komplekslerin ışığa karşı hassas ve sudaki çözünürlüklerinin düşük olması, kullanımlarını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bilim adamları daha kararlı gümüş(I) kompleksleri sentezlenmesi üzerine çalışmalar yapmaktadırlar (Kasuga ve ark. 2004).

Antimikrobiyal aktivite çalışmaları kantitatif (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu, MİK) veya kalitatif (Disk Difüzyon Yöntemi) olarak gerçekleştirilmektedir. Minimum inhibitör konsantrasyonu çalışmaları sonucu elde edilen MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$ veya μM), mikroorganizmaların gelişme ve çoğalmasının engellendiği en düşük ilaç derişimi olarak tanımlanır (Andrews 2001). Disk difüzyon yöntemi ise, nitel olarak mikroorganizmaların ilaca karşı hassas veya dirençli olduğunu belirlemede kullanılan bir tekniktir. MİK çalışmaları, daha kesin sonuç vermesi nedeni ile disk difüzyon yöntemine nazaran yaygın olarak tercih edilmektedir. Literatürde farklı türde ligantlar içeren gümüş(I) komplekslerinin çeşitli bakteri, mantar ve virüslerin çoğalmasını önleyebilme ya da yaşamlarına son verebilme gibi (sırası ile antibakteriyel, antifungal, antiviral) özelliklere sahip olup olmadıklarını araştıran çok sayıda kantitatif veya kalitatif çalışmalar yer almaktadır (Nomiya ve ark. 1995, 1997, 2000a,b, Zachariadis ve ark. 2003, 2004, Creaven ve ark. 2005, Dias ve ark. 2006, Cavicchioli ve ark. 2007a, Hindi ve ark 2009, Abu-Youssef ve ark. 2010, Cavicchioli ve ark. 2010, Liu ve ark. 2011, Patil ve ark. 2011, Pettinari ve ark. 2011, Yesilel ve ark. 2010, Siciliano ve ark. 2011, Abarca ve ark 2012, Chung ve ark. 2012, Gunal ve ark. 2012, De Paiva ve ark. 2012).

1995 yılında Nomiya ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve tiyomalik asit içeren $\{\text{Na}[\text{Ag}(\text{HTMA}) \cdot x\text{H}_2\text{O}]\}_n$ ($x = 0.5$; $n = 15-19$) komplekslerinin bazı bakteri türleri üzerinde antimikrobiyal aktivitesinin AgNO_3 kadar iyi olduğu görülmüştür (Nomiya ve ark. 1995). Dias ve arkadaşları ise, sentezlemiş oldukları tris(pirazolil)borat içeren $[\text{HB}(3,5\text{-(CF}_3)_2\text{Pz})_3]\text{Ag}(\text{THF})$ ve $[\text{HB}(3,5\text{-(CF}_3)_2\text{Pz})_3]\text{Ag}(\text{OSMe}_2)$ komplekslerinin *Staphylococcus aureus* gram(+) bakteriye karşı belirledikleri MİK verilerini AgNO_3 ve AgSD ile kıyaslamışlardır (Dias ve ark. 2006). Rapor edilmiş bir başka çalışmada ise, $[\text{Ag}(2\text{-amino-3-metilpiridin})_2]\text{NO}_3$ ve $[\text{Ag}(\text{piridin-2-karboksaldoksim})\text{NO}_3]$ kompleksleri sentezlenmiş (Şekil 2.3) ve bu komplekslerin çeşitli bakteri ve mantarlar üzerinde antimikrobiyal etki gösterip göstermedikleri yine MİK yöntemi ile

belirlenmiştir. Sonuçlar göstermektedir ki, seçilen bakteri ve mantarların birçoğu üzerinde sentezlenen kompleksler, AgNO_3 ve bazı antibiyotiklere kıyasla daha etkili antibakteriyal ve antifungal özelliğe sahiptir (Çizelge 2.1). *M. Luteus* gram(+) bakteriye karşı $[\text{Ag}(2\text{-amino-3-metilpiridin})_2]\text{NO}_3$ ve $[\text{Ag}(\text{piridin-2-karboksaldoksim})\text{NO}_3]$ komplekslerinin MİK değerleri sırası ile 4 ve 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olarak bulunmuştur. Komplekslerin gentamisin, siprofloksazin gibi bilinen antibiyotiklerden ve AgNO_3 'den daha aktif oldukları söylenebilir. Ayrıca, *C. Albicans* mantar türüne karşı AgNO_3 'ün komplekslere göre daha yüksek MİK değerine sahip olduğu yani daha az etki göstermesi söz konusudur (Abu-Youssef ve ark. 2010).

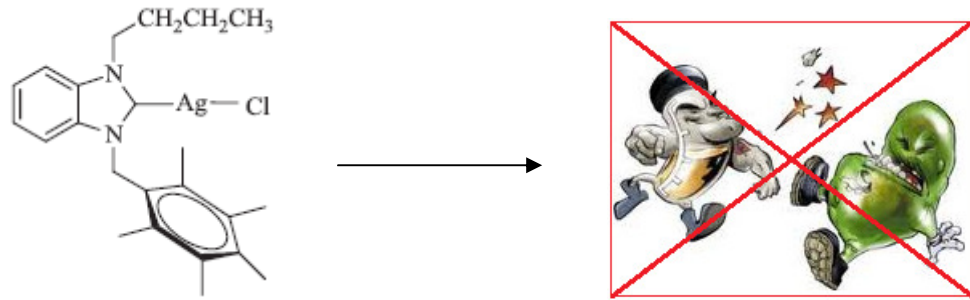


Şekil 2.3. $[\text{Ag}(2\text{-amino-3-metilpiridin})_2]\text{NO}_3$ (a) ve $[\text{Ag}(\text{piridin-2-karboksaldoksim})\text{NO}_3]$ (b) komplekslerinin molekül yapıları

Çizelge 2.1. $[\text{Ag}(2\text{-amino-3-metilpiridin})_2]\text{NO}_3$ ve $[\text{Ag}(\text{piridin-2-karboksaldoksim})\text{NO}_3]$ komplekslerine ait MİK verileri

Kompleks	MİK ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
	<i>M. Luteus</i>	<i>C. Albicans</i>
$[\text{Ag}(2\text{-amino-3-metilpiridin})_2]\text{NO}_3$	4	8
$[\text{Ag}(\text{piridin-2-karboksaldoksim})\text{NO}_3]$	2	4
AgNO_3	12	48
gentamisin	16	-
siprofloksazin	24	-

Elbette ki, günümüze kadar yapılan çalışmaların hepsi olumlu sonuçlanmamıştır. Örneğin, Gunal ve arkadaşları 2012 yılında benzimidazolyum türevi ligant kullanarak sentezledikleri gümüş(I) kompleksin (Şekil 2.4) bakteri ve mantarlar üzerindeki aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen kompleksin MİK değerleri (25–800 µg/mL) oldukça yüksektir. Böylece, kompleksin Çizelge 2.2’de görüldüğü üzere 0,4–3,1 µg/mL gibi çok düşük derişimlerde etkili olan amfisilin, siprofloksazin ve flukanazol antibiyotiklerine kıyasla aktivite göstermediği görülmüştür. Bunun nedeni, ligantın gümüş(I) iyonuna karbon atomu üzerinden koordine olması ve buna bağlı olarak mikroorganizmalar üzerinde proteinler ile ligant yerdeğiştirme reaksiyonlarının gerçekleşmemesi olarak düşünülebilir (Gunal ve ark. 2012).



Şekil 2.4. Benzimidazolyum türevi ligant içeren ve antimikrobiyal etki göstermeyen gümüş(I) kompleksinin molekül yapısı

Çizelge 2.2. Benzimidazolyum türevi ligant içeren komplekse ait MİK verileri

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aerug</i>	<i>C. alcicans</i>	<i>C. tropicals</i>
Kompleks	400	400	200	200	100	100
Amp ^a	3,12	3,12	1,56	-	-	-
Cip ^a	1,56	0,39	0,78	3,12	-	-
Fluc ^a	-	-	-	-	3,12	3,12

Amp^a = Amfisilin, Cip^a = Siprofloksazin, Fluc^a = Flukanazol

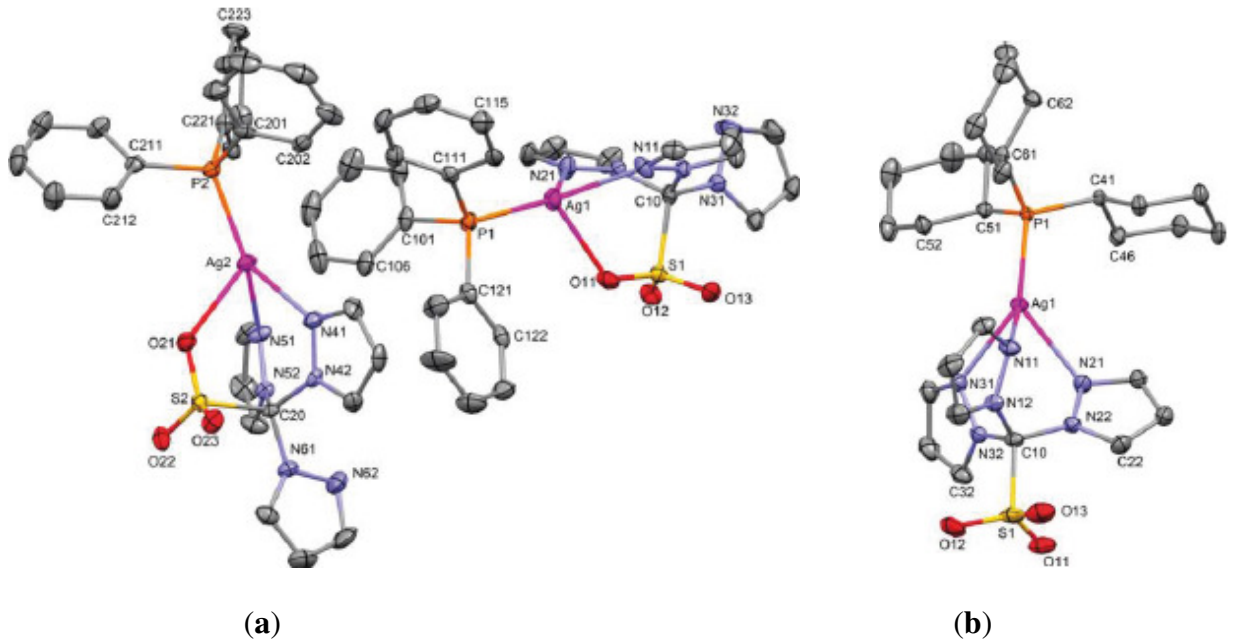
Genel olarak bakıldığında, antimikrobiyal etki bazı parametrelere göre değişkenlik gösterebilir. Yani, bir tür bakteri üzerinde etkili ilaç molekülü başka bir bakteri üzerinde aktivite göstermeyebilir. Bunun nedenlerinden biri, bakterilerin gram(-) ve gram(+) olarak sınıflandırılması şeklinde yorumlanabilir. Bu iki bakteri grubu arasındaki sınıflandırma hücre duvarı yapısındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gram(+) olarak adlandırılan bakterilerin hücre duvarı gram(-)’e göre çok daha kalındır ve bol miktarda

peptidoglikan adı verilen bir madde içerir. Gram(-) bakterilerin hücre duvarı ise daha ince ve karmaşıktır. Farklı katmanlardan oluşur ve çok az peptidoglikan içerir. En dışta lipopolisakkarit ve proteinden oluşan bir dış zar vardır (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Gram-pozitif> 2013, <http://tr.wikipedia.org/wiki/Gram-negatif> 2013). Bakteri türünün yanı sıra, tıpta kullanılan antibiyotiklerin etki mekanizmaları da çeşitlilik göstermektedir. Örneğin, siprofloksazin kinolon grubu bir antibiyotiktir ve bakteriyal topoizomeraz enzimlerine etki ederek DNA sentezini inhibe eder. Böylece bakterilerin ölümüne neden olmaktadır. Siprofloksazin, gram(-) bakterilere daha çok etki etmektedir (Senol 2002). Gentamisin ise, aminoglikozid sınıfı bir antibiyotiktir. Bakteriler üzerindeki etkisi, ribozomların alt birimlerine bağlanması ile kodonda değişikliğe yol açarak mRNA'nın mutasyona uğraması şeklindedir. Böylece mRNA'nın taşıdığı mesajın yanlış okunmasına neden olur (<http://en.wikipedia.org/wiki/Gentamicin> 2013). Bu bilgiler ışığında, antibiyotiklerin bakteriler üzerinde seçicilik göstermesinin bu gibi değişkenlere bağlı olduğu söylenebilir. Bu nedenle, geliştirilen yeni ilaçların antimikrobiyal aktivite çalışmalarında olumlu veya olumsuz sonuçlar göstermesi olasıdır.

Dünyada gündemde olan bir başka konu ise, kanser hastalığı sebebi ile gerçekleşen ölümlerde büyük bir artışın olmasıdır. Yapılan istatistiklere göre 2002 yılında kansere yakalanan insan sayısı 10,9 milyondur ve bunların 6,7 milyon kadarı ölümle sonuçlanmıştır. 2008 yılında ise ölenlerin sayısı 7,5 milyona yükselmiştir. Bu nedenle, kansere karşı etkili olabilecek yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (Iqbal ve ark. 2013). Antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra, gümüş(I) komplekslerinin çeşitli kanserli hücrelere karşı etkili sitotoksitelerinin olduğu tespit edilmiştir. Sitotoksiteler, hücrelere karşı toksik olabilme yeteneğidir. Yani, sitotoksik bileşikler hücrelerin gelişip çoğalmasını önler veya kontrollü bir şekilde ölümlerine (apoptozis) neden olurlar (<http://en.wikipedia.org/wiki/Cytotoxicity> 2013). Antikanser tedavide sıklıkla kullanılan ilaçların çoğu DNA ve RNA sentezini bozarak etki etmektedir. Kanser tedavisinde diğer metaller ile karşılaştırıldığında, gümüşün aktivitesi üzerine yapılan araştırmalar oldukça azdır. Bu sebeple, bu alanda etkili olabilecek yeni gümüş(I) komplekslerinin sentezlenmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır (Berners-Price ve ark. 1988, Medvetz ve ark. 2008, Hindi ve ark. 2009, Teyssot ve ark. 2009, Rubbiani ve ark. 2010, Pettinari ve ark. 2011, Puszyńska-Tuszkano ve ark. 2011, Siciliano ve ark. 2011, Liu ve ark. 2011,

Gunal ve ark. 2012, Haque ve ark. 2012, Monteiro ve ark. 2012, Pellei ve ark. 2012). Ayrıca, yeni antikanser ilaçların geliştirilmesinde gümüş(I) komplekslerinin insan üzerinde düşük toksik özellik göstermesi de bir avantaj olarak görülmektedir (Banti ve Hadjikakou 2013).

Örneğin, Pettinari ve arkadaşlarının 2011 yılında sentezledikleri $[Ag(Tpms)(PPh_3)]$ ve $[Ag(Tpms)(PCy_3)]$ (Tpms= tris(pirazol-1-il)metansülfonat) komplekslerin (Şekil 2.5), A375 (insan kötü huylu) kanser hücre soyuna karşı antikanser özellikleri incelenmiştir.



Şekil 2.5. $[Ag(Tpms)(PPh_3)]$ ve $[Ag(Tpms)(PCy_3)]$ komplekslerinin kristal yapıları

Çalışmada, komplekslerin kanserli hücreler üzerindeki IC_{50} değerleri (hücrelerin % 50'sinin ölümüne neden olan ilaç derişimi) belirlenmiştir. Çizelge 2.3'de görüldüğü üzere, kompleksler $AgNO_3$ 'e kıyasla düşük derişimlerde oldukça etkili sitotoksik aktiviteye sahiptir.

Çizelge 2.3. $[Ag(Tpms)(PPh_3)]$ ve $[Ag(Tpms)(PCy_3)]$ komplekslerinin A375 kanser hücre soyuna karşı IC_{50} verileri

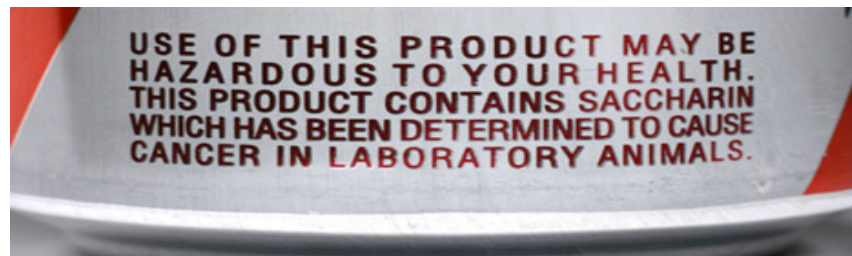
Kompleks	IC_{50} (μM)
$[Ag(Tpms)(PPh_3)]$ (% 95 GA) ^a	0,97 (0,69-1,37)
$[Ag(Tpms)(PCy_3)]$ (% 95 GA) ^a	0,42 (0,24-0,75)
$AgNO_3$ (% 95 GA) ^a	2,03 (1,22-3,04)

^aGA = Güven Aralığı

2.2. Sakkarin

Remsen ve Fahlberg'in 1878 yılında toluen türevleri üzerinde çalıştıkları esnada rastlantı sonucu elde ettikleri sakkarin, günümüzde tüm dünyaca yaygın olarak kullanılan yapay tatlandırıcılardan biridir. Şekerin Yunanca karşılığı olan “*sakcharon*” dan esinlenerek adlandırılan bu bileşik, karbonhidrat içermez ve şekere nazaran 300 kat daha tatlıdır. Ayrıca sakkarinin vücuttan hiçbir değişikliğe uğramadan atıldığı da yapılan araştırmalar ile kanıtlanmıştır (Robert ve Nabors 1991).

1887 yılında Fahlberg tarafından ticarileştirilen sakkarin, I. Dünya Savaşı'na kadar yaygın kullanıma sahip değilken, savaş sürecinde şeker kıtlığı yüzünden toz ve tablet şeklinde üretilmiştir. Daha sonra II. Dünya Savaşı sırasında sakkarin kullanımında önemli bir artış söz konusu olmuştur. 1950'li yılların başlarında, kalsiyum sakkarinat olarak alternatif, çözünür şekli ortaya çıkarılmıştır (IARC 1999). Ancak, sakkarinin ağızda keskin metalik tat bırakması kullanımını kısıtlayan bir unsur haline gelmiştir. Bu nedenle sakkarinin, siklamet adı verilen bir başka yapay tatlandırıcı ile karıştırılması sonucu sorun ortadan kaldırılmıştır. Sakkarinin kristal yapısı, 1969 yılında Okaya tarafından detaylı bir şekilde incelenmiştir (Okaya 1969). 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalar siklametin laboratuvar farelerinde kansere yol açtığını göstermiş ve bu nedenle kullanımı yasaklanmıştır. Bunu takip eden sürede, sakkarinin de aynı şekilde kanser etkisi gösterdiği tespit edilmiştir (Ager ve ark. 1998). Bu yüzden kullanımı kısıtlanmıştır. Hatta 1977-2000 yılları arasında bazı ülkelerde kullanımı yasaklanmış ya da Amerika'da olduğu gibi sakkarin içeren ürünler, üzerinde uyarı yazısı bulundurularak satılmaya başlanmıştır (Şekil 2.6).

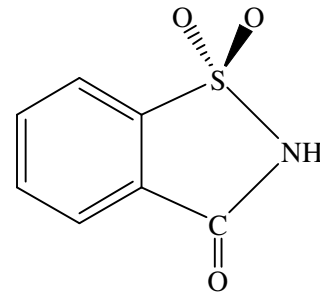


Şekil 2.6. Üzerinde uyarı yazısı ile birlikte satışına izin verilmiş sakkarin içeren ürün

Daha sonra yapılan detaylı çalışmalar göstermiştir ki, sakkarin aşırı miktarda tüketilmediği takdirde insan sağlığı için herhangi bir sorun teşkil etmemektedir. Böylece 2000 yılında Amerikan hükümeti, kanser riski taşıyan maddeler listesinden sakkarini çıkarmıştır (<http://en.wikipedia.org/wiki/Saccharin> 2013). Günümüzde ise sakkarin, özellikle şeker hastaları tarafından sıkça kullanılan yapay tatlandırıcılardan biri haline gelmiştir. Ayrıca, sakkarinin metal zehirlenmelerinin antidotu, besin, içecek, diş macunu, gargara ve ilaç sanayisinde kullanımı, sakkarin üzerine yapılan çalışmaların önemini gün geçtikçe artırmaktadır (Kars 2006).

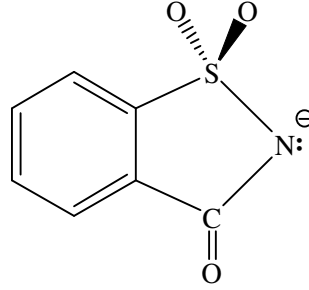
2.2.1. Sakkarin ve Ligant Olarak Sakkarinat

Günümüzde 1887 yılından bu yana endüstriyel olarak üretilmekte olan sakkarin (sacH), Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) tarafından 1,2-benzizotiyazol-3(2H)-on-1,1-dioksit; *o*-sülfobenzimit (Şekil 2.7) kimyasal adı ile ifade edilmektedir. Sudaki çözünürlüğü az olan sakkarinin pK_a değeri 1,6'dır (Bell ve Higginson 1949). Bu nedenle sulu çözeltilerde zayıf asit özelliği göstermektedir.



Şekil 2.7. Endüstride tableti şeklinde üretilen ve kimyasal yapısı gösterilen sakkarin

Sulu çözeltilisinde azot atomuna bağlı asidik protonunu kolayca kaybeden sakkarin, negatif yüklü sakkarinat (sac) anyonunu meydana getirir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Sac anyonunun molekül yapısı

Ticari olarak alkali veya toprak alkali tuzları halinde temin edilebilir. Bu bileşiğin sodyum tuzu olan Na(sac), suda çok yüksek oranda çözünmektedir (Çizelge 2.4) ve gerek ligant olarak, gerekse tatlandırıcı olarak kullanımı daha elverişlidir.

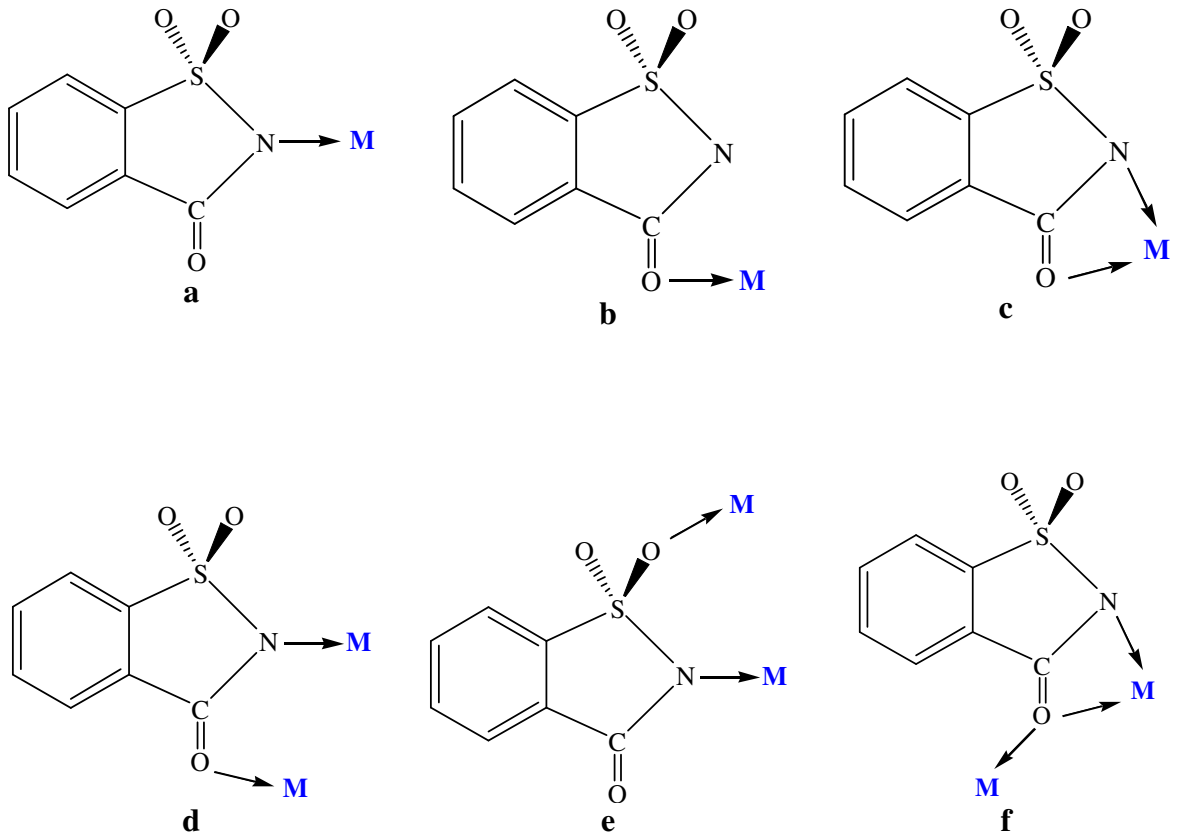
Çizelge 2.4. Sakkarin ve sodyum sakkarinatın fiziksel özellikleri

	Sakkarin (SacH) C ₇ H ₅ NO ₃ S	Sodyum sakkarinat [Na(sac)] C ₇ H ₄ NO ₃ SNa
Mol kütlesi	183,19 g mol ⁻¹	204,19 g mol ⁻¹
Erime Noktası	229–230 °C	226–230 °C
Suda Çözünürlüğü	3,45 g L ⁻¹ (20 °C)	830 g L ⁻¹ (20 °C)

Sac, fenil grubuna bağlı beş üyeli halka üzerinde kolay koordinasyon yapabilecek negatif yüklü azot atomu, ortaklanmamış elektron çiftlerine sahip bir karbonil (CO) ve iki sülfonil (SO₂) oksijeni içermektedir. Böylece tüm bu verici gruplarını kullanarak metal iyonlarına kolayca koordine olabilir (Baran ve Yılmaz 2006).

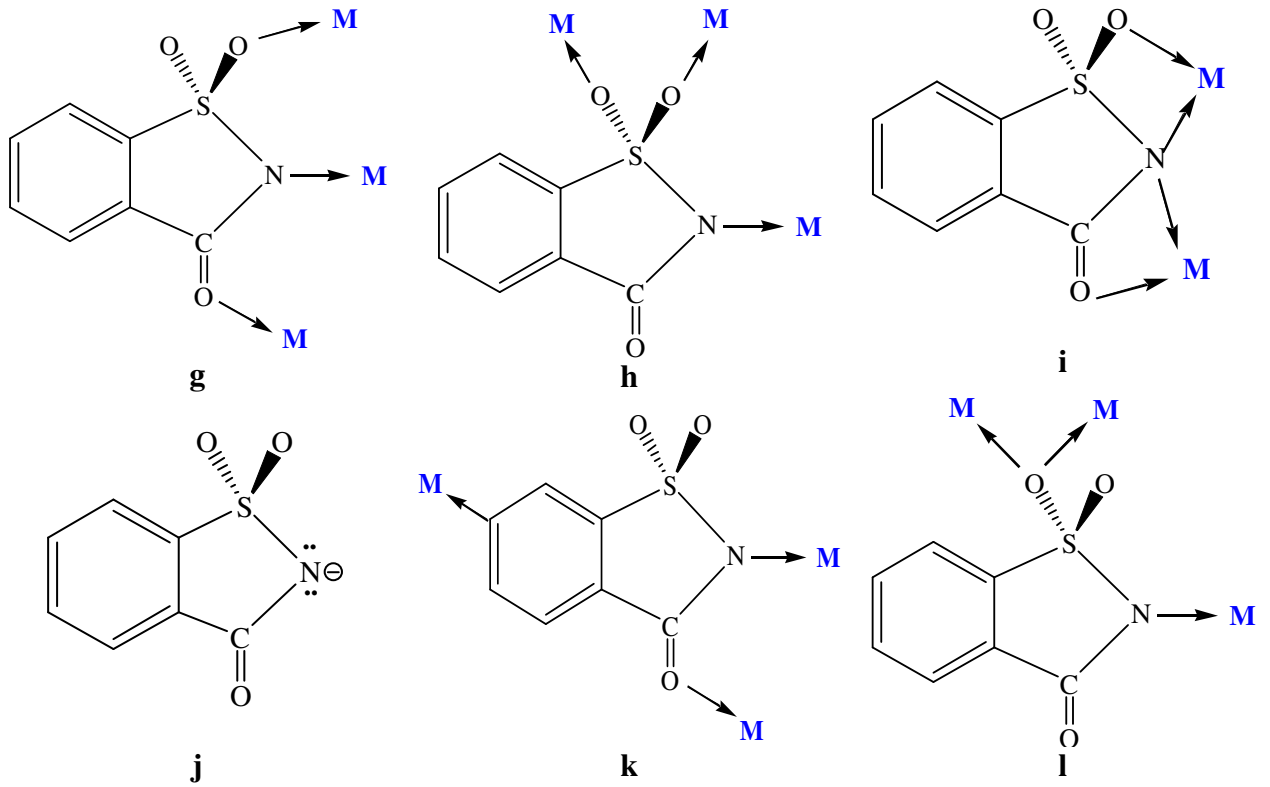
Metal-sac komplekslerinin sentezlenmesi üzerine yapılan çalışmalar, seçilen metal iyonunun koordinasyon sayısı, ligantların büyüklüğü (sterik engelliği) ve deneysel koşullar gibi faktörlere bağlı olarak, sac'ın çok değişik koordinasyon türleri sergilediğini göstermektedir (Şekil 2.9 ve 2.10). Literatürde farklı koordinasyon şekillerinin görüldüğü oldukça fazla sayıda metal-sac örnekleri rapor edilmiştir.

Sac'ın şimdiye kadar gözlenen on iki farklı koordinasyon şekli bulunmaktadır. En yaygın olanı, negatif yüklü azot atomu üzerinden (Şekil 2.9.a) metal iyonuna bağlanmasıdır. Literatürde yer alan $[\text{Cu}(\text{sac})_2(\text{ppz})(\text{H}_2\text{O})]_n$ kompleksinde sac, bu koordinasyon türünü göstermektedir (Yılmaz ve ark. 2008a). Sac, negatif yüklü azot atomu yerine karbonil oksijenini kullanarak da (Şekil 2.9.b) tek dişli ligant şeklinde davranabilir (Hamamci ve ark. 2003). Sac'ın diğer bir bağlanma türü N ve C=O oksijeni üzerinden (Şekil 2.9.c) metale çift dişli koordinasyondur (Baran ve ark. 2000). Şekil 2.9.d ve Şekil 2.9.e' de görüldüğü gibi sac, N ve SO₂ oksijenini veya N ve C=O oksijenini kullanarak iki metal iyonu arasında köprü yapıcı koordinasyon da sergileyebilmektedir (Yılmaz ve ark. 2005a, Buck ve Maas 2006). Bunların yanı sıra $[\text{Pb}(\text{sac})_2(\text{pym})]_n$ kompleksinde olduğu gibi C=O oksijeni üzerinden bikoordinasyon yaparak köprü ligant olarak (Şekil 2.9.f) da davranabilir (Yılmaz ve ark. 2002).



Şekil 2.9. Sac'ın tek ve çift dişli davrandığı koordinasyon şekilleri

Şekil 2.10.g ve Şekil 2.10.h’ de görüldüğü üzere sac ligandı, $[Ag(\mu\text{-sac})]_n$ kompleksinde tüm verici uçlarını kullanıp üç dişli ligant olarak metal merkezleri arasında köprü oluşturabildiği gibi, $[Ag(\text{sac})(\text{dmpy})]'$ de sadece sülfonil oksijenleri ve N atomunu kullanarak üç dişli ligant olarak şeklinde davranabilir (Weber ve ark. 1993, Hamamcı ve ark. 2005a). Ayrıca Şekil 2.10.i’de görüldüğü üzere tüm verici uçları ile hem üç dişli ligant olarak davranıp hem de N atomu ile bikoordinasyon yaparak metal iyonları arasında köprü oluşturabilmektedir (Baran ve ark. 2001). Sac’ın koordinasyona katılmayıp, tamamlayıcı iyon olarak davranması da söz konusudur (Şekil 2.10.j). Genellikle bu bağlanma türü karışık ligantlı metal-sac komplekslerinde ikincil olarak hacimli ligantların kullanıldığı yani, sterik etkinin fazla olduğu durumlarda görülmektedir (Yılmaz ve ark. 2010). Bu komplekslerde sac anyonu katyonik kompleks ile elektrostatik olarak etkileşir ve sac ligantı kolayca H-bağı oluşturarak da kompleksin supramoleküler yapısını güçlendirebilmektedir (Baran ve Yılmaz 2006).



Şekil 2.10. Sac’ın çok dişli ve tamamlayıcı ligant olarak davrandığı koordinasyon şekilleri

Şekil 2.10.k ve Şekil 2.10.l'de yer alan ve sac'ın yeni bağlanma türleri gösterdiği örnekleri, 2010 ve 2011 yıllarında gerçekleştirilen iki farklı çalışma sonrasında gözlenmiştir. $[Ag_2(\mu\text{-sac})_2]_n$ kompleksinde sac, N atomu, C=O oksijeni ve fenil halkasındaki C atomu üzerinden metal iyonları arasında köprü yapacak şekilde koordinasyona katılmaktadır (Güney ve ark. 2010). $[Ag_2(\mu_3\text{-sac})_2(\mu\text{-nmpen})]_n$ kompleksinde ise sac, N atomu ve SO₂ oksijenlerini kullanarak köprü oluşturacak şekilde metal iyonlarını birbirine bağlamaktadır (Yesilel ve ark. 2011).

2.2.2. Metal-Sakkarinat Komplekslerinin Antimikrobiyal ve Antikanser Özellikleri

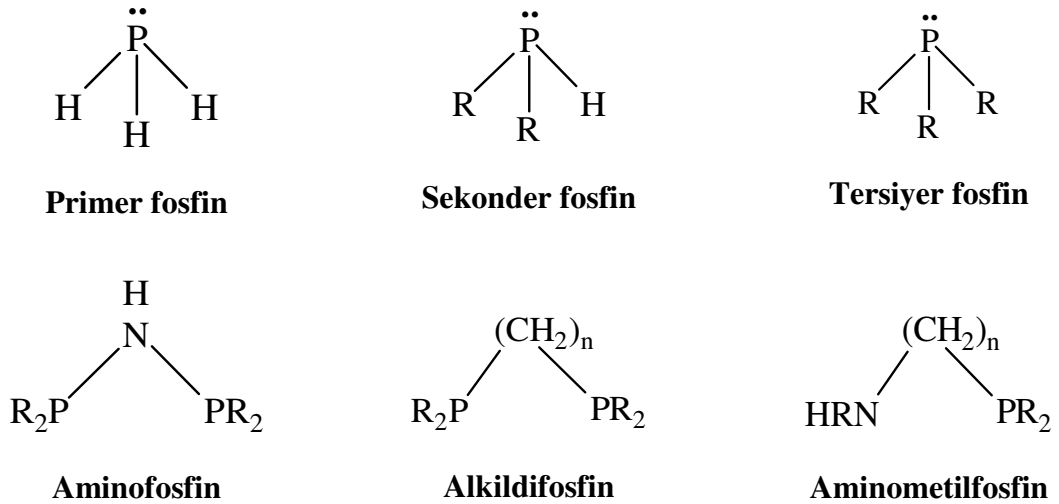
Metal-sac kompleksleri üzerine yapılan birkaç çalışma, sonuçların antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri açısından umut verici olduğunu göstermektedir. Örneğin, Cavicchioli ve arkadaşları, 2007 yılında aspartam, sakkarin ve siklamat tatlandırıcıları kullanılarak sentezlenen gümüş(I) komplekslerinin bazı bakteriler üzerindeki aktivitelerini inceledi. Analiz verileri detaylı bir şekilde incelendiğinde *M. intracellulare* ve *M. malmoense* bakterilerine karşı komplekslerin etkili olabileceği tespit edilmiştir. AgNO₃, bu bakteriler üzerinde aktivite göstermez iken, kompleksler çok düşük derişimlerde bile (31,5–62,0 µM) bakterilerin gelişme ve çoğalmasını önleyebilmektedir. Ancak, komplekslerin antibakteriyal etkilerinin izoniyezid, rifampisin, streptomisin ve etambütol (0,6–14,4 µM) gibi antibiyotiklerden daha az olduğu söylenebilir (Cavicchioli ve ark. 2007a). 2010 yılında ise, etilendiamin türevi ligantlar içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri üzerine çalışmalar yapılmış ve komplekslerin gram(+) ve gram(-) bakteriler üzerindeki etkileri kalitatif ve kantitatif olarak belirlenmiştir (Yesilel ve ark. 2010).

Antikanser aktivite üzerine yapılan bir çalışmada, Cavicchioli ve arkadaşları sentezlenen $\{K[Pt(\text{sac})_3(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_2$ kompleksinin HeLa (servikal karsinoma) kanser hücresine karşı IC₅₀ değerinin 6,8 µM olduğunu belirlemişlerdir (Cavicchioli ve ark. 2007b). Bir başka çalışmada ise, $[(\text{PTA})\text{Au}(\text{sac})]$ (PTA=1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) altın(I)-sac kompleksinin A2780 (insan yumurtalık) kanserli hücreleri üzerinde oldukça toksik olduğu görülmüştür (Maiore ve ark. 2011). Bunun yanı sıra, bis(2-piridilmetil)amin ve 2,2':6',2''-terpiridin ligantları içeren Pd(II) ve Pt(II)-

sac komplekslerinin sitotoksik çalışmaları da gerçekleştirilmiştir (Güney ve ark. 2011, Ulukaya ve ark. 2011a,b, Coskun ve ark. 2013). Ayrıca, terpiridin içeren metal-sac komplekslerinin Balık Sperm DNA'sı (BS-DNA) ile etkileşimlerini inceleyen bir çalışma da rapor edilmiştir (Içsel ve Yılmaz 2013).

2.3. Fosfinlerin Genel Özellikleri

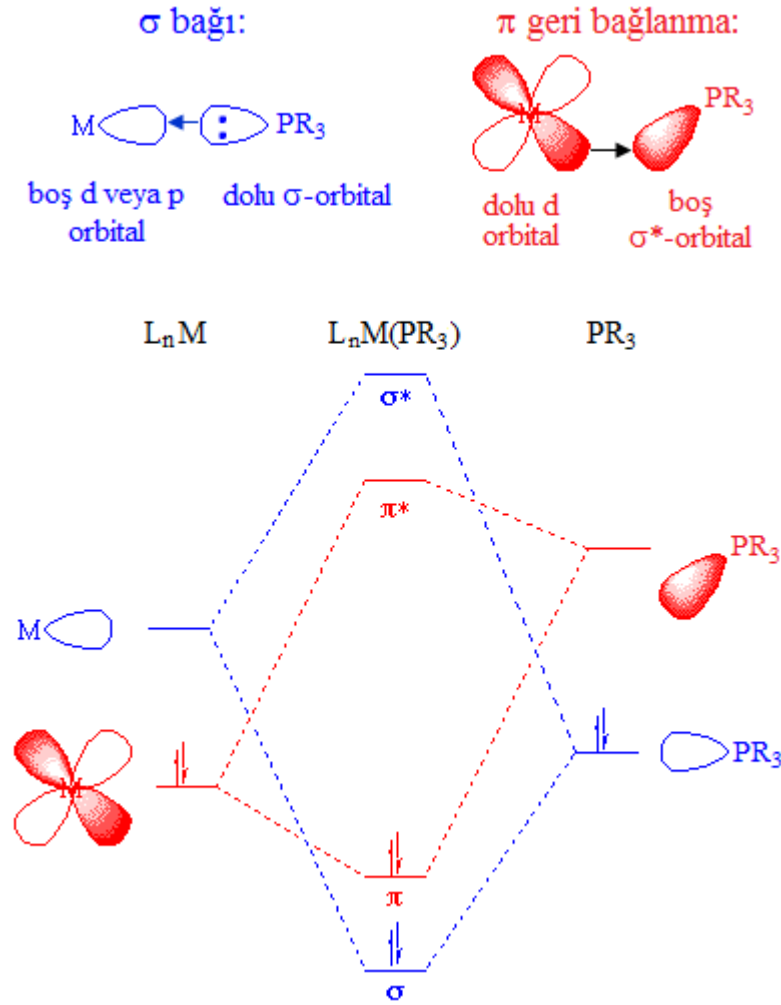
Fosfinlerin genel formülleri PR_3 olup R = alkil, aril veya hidrojenidir ((PH_3 , (fosfin), (PMe_3 , trimetilfosfin), (PPh_3 , trifenilfosfin)). R gruplarının türüne bağlı olarak primer, sekonder ve tersiyer fosfinler gibi çeşitleri bulunmaktadır. Bu tür fosfinler tek dişli ligant özelliği gösterir ve monofosfin olarak ifade edilirler. Çift dişli ligant olan ve yapısında iki fosfor atomu içeren örnekleri ise difosfin şeklinde tanımlanır ve $R'_2P(R)_nPR'_2$ genel formülü ile gösterilirler (Şekil 2.11). Ligant halinde fosfin olarak ifade edilen yapıların oluşturdukları metal kompleksleri, günümüzde IUPAC tarafından metal-fosfanlar şeklinde de adlandırılmaktadır.



R = -Alkil, -Aril

Şekil 2.11. Bazı fosfin ligantlarının molekül yapıları

Kompleks oluşumu sırasında fosfin ligantına ait elektronegatif fosfor atomu, elektropozitif olan metal iyonuna koordine olur ve ortaklanmamış elektron çiftini metal iyonuna sunar. Fosfor atomunun boş d orbitaline veya fosfin molekülünün bir karşıt bağ sigma orbitaline, metalin elektron sunması ile geri bağlanma gerçekleşir ve oldukça kararlı kompleksler meydana gelir (Şekil 2.12).



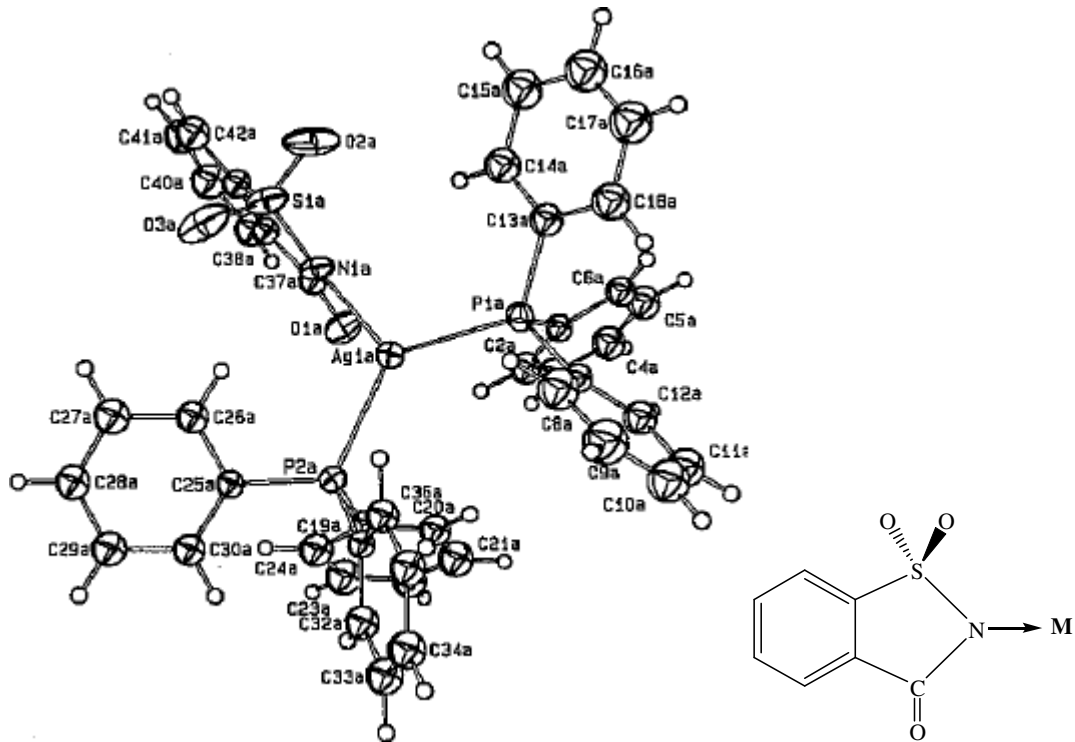
Şekil 2.12. Fosfor içeren metal komplekslerinde bağlanmayı gösteren orbital şeması

Görüldüğü üzere fosfinler metallere kuvvetli bir şekilde koordine olmaktadır. Bu sayede, kararlı yeni metal kompleksleri ele geçer. Fosfinlerin bir geçiş metale bağlanabilme yeteneği genellikle sterik ve elektronik özelliklerine bağlıdır. Kullanımları ise oldukça geniş bir alanda yaygın hale gelmektedir. Örneğin, bazı metal-fosfin komplekslerinin etkili katalizör özellik gösterdiği çalışmalar rapor edilmiştir (Ünlü 2007). Bunun yanı sıra, metal-fosfin komplekslerinin antikanser aktivite göstermeleri

üzerine tıpta tedavi amaçlı kullanılabilecekleri öngörülmüştür (Berners-Price ve ark. 1988, McKeage ve ark 1998, Berners-Price ve ark. 1999, Ünlü 2007, Zartilas ve ark. 2009, Liu ve ark. 2008, Kyros ve ark. 2010, Pettinari ve ark. 2011, Poyraz ve ark. 2011, Santini ve ark. 2011, Banti ve Hadjikakou 2013, Velalopoulou ve ark. 2013). Ayrıca, gümüşün antimikrobiyal etkisi göz önünde bulundurularak bazı gümüş(I)-fosfin komplekslerinin çeşitli mikroorganizmalar üzerindeki aktiviteleri incelenmiştir (Berners-Price 1988, Nomiya ve ark. 1998, 2000a, 2000b, Kasuga ve ark. 2008, Ruan ve ark. 2009, Isab ve ark. 2010, Kharat ve ark. 2011, Nawaz ve ark. 2011, Pettinari ve ark. 2011, Banti ve Hadjikakou 2013).

2.3.1. Literatürde Yer Alan Tersiyer Fosfin Ligantlı gümüş(I)-Sakkarinat Kompleksleri

Yapılan detaylı taramalar sonucu, günümüze kadar tersiyer fosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin rapor edildiği sadece tek bir çalışmanın var olduğu tespit edildi (Ng 1995). Ng, sentezlemiş olduğu $[Ag(sac)(PPh_3)_2]$ {Sakkarinatobis(trifenilfosfin)gümüş(I)} kompleksinin molekül yapısını X-ışını kırınımı yöntemi ile belirlemiştir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Monomerik $[Ag(sac)(PPh_3)_2]$ kompleksinin molekül yapısı

Yapıda sac ligantının en yaygın koordinasyon şekli olan negatif yüklü azot atomu üzerinden ($Ag-N_{sac} = 2,270(8) \text{ \AA}$) gümüş(I) iyonuna bağlanması söz konusudur. Ligantlar, gümüş(I) etrafında üçgen düzlem geometri oluşturacak şekilde düzenlenmektedir. Tek dişli fosfin ligantları ise, fosfor verici atomları üzerinden Ag-P bağ uzunlukları $Ag1a-P1a = 2452(3)$ ve $Ag1a-P2a = 2,454(3) \text{ \AA}$ olacak şekilde metal iyonu ile koordinasyon göstermektedir.

Kompleksin yapısı sadece X-ışını kırınım tekniği kullanılarak aydınlatılmış, diğer spektroskopik yöntemlerden ise faydalanılmamıştır. 1995 yılında yapılan bu çalışma sonrasında, farklı türde tersiyer fosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin sentezlenmesi için herhangi bir girişimde bulunulmaması ise oldukça dikkat çekicidir.

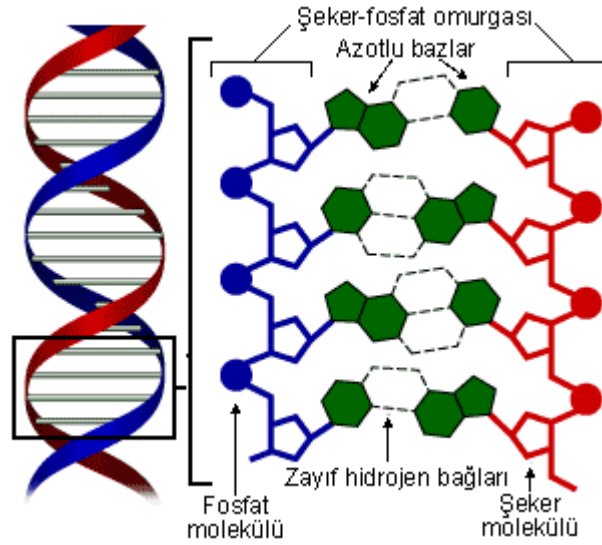
2.4. Canlılığın Temel Yapı Taşı - DNA

Deoksiribonükleik asit olarak ifade edilen DNA, ilk kez İsviçreli bilim adamı Friedrich Miescher tarafından 1869 yılında izole edilmiştir (Portugal ve Cohen 1977). Hücre çekirdeği içerisinde (nükleus) yer alması nedeni ile DNA, “nüklein” olarak adlandırıldı (Miescher 1871, Dahm 2005). Phoebus Levene, 1919 yılında DNA’ nın nükleotid birimlerinden meydana geldiğini ve bu birimlerin baz, şeker ve fosfat gruplarından oluştuğunu ifade etmiştir (Levene 1919). Nükleotidler fosfat grupları ile birbirine bağlanarak uzun zincirli polimerik DNA’yı oluşturmaktadır. Her nükleotid, pürin veya pirimidin olarak tanımlanan azotlu organik bir baz (nükleobaz), pentoz şeker (2'-deoksiriboz) ve fosfat grubu içermektedir (Şekil 2.14).



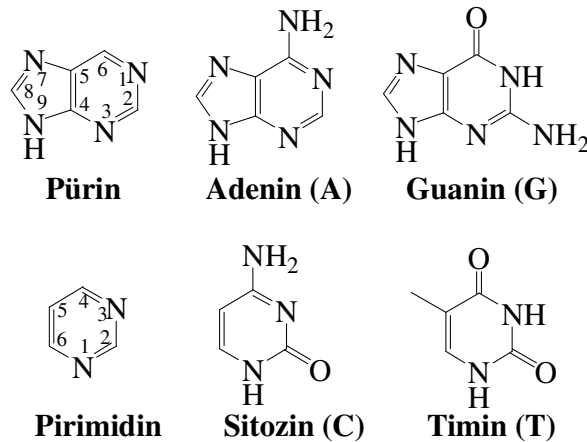
Şekil 2.14. Bir nükleotidi oluşturan bileşenler

1937’de ise William Astbury, DNA’nın ilk X-ışını kırınım görüntülerini elde etti. DNA’nın işlevini daha net açıklayabilmek için 1953 yılında Watson ve Crick üç boyutlu yapısını öngördüler (Watson ve Crick 1953). Elde edilen X ışını fotoğrafları, DNA’nın zincirlerindeki bazların diziliş sırasına bağlı olmaksızın, çok düzenli biçimde dönümler yapan bir molekül olduğunu göstermektedir (Şekil 2.15). Watson ve Crick tarafından DNA’nın üç boyutlu yapısının belirlenmesi modern moleküler biyolojinin başlangıcı olarak görülmektedir.

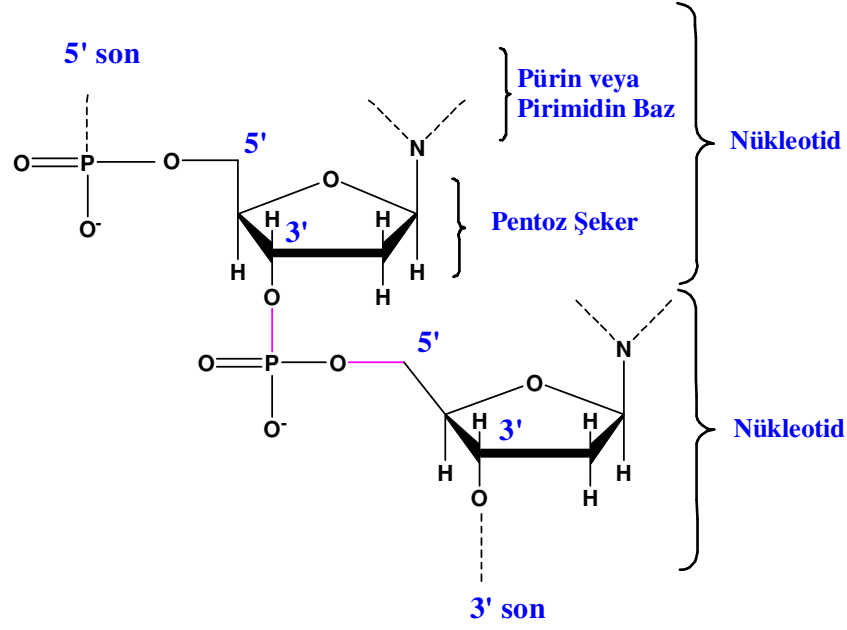


Şekil 2.15. Watson ve Crick tarafından önerilen DNA’ nın üç boyutlu yapısı

DNA’ da nükleotidi oluşturan azotlu bazlar (nükleobaz), pürin veya pirimidin türevli aromatik, düzlemsel ve heterosiklik moleküllerdir. Pürinden türetilen bazlar, adenin (A) ve guanindir (G). Pirimidin türevli organik bazlar ise sitozin (C) ve timin (T) olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 2.16).



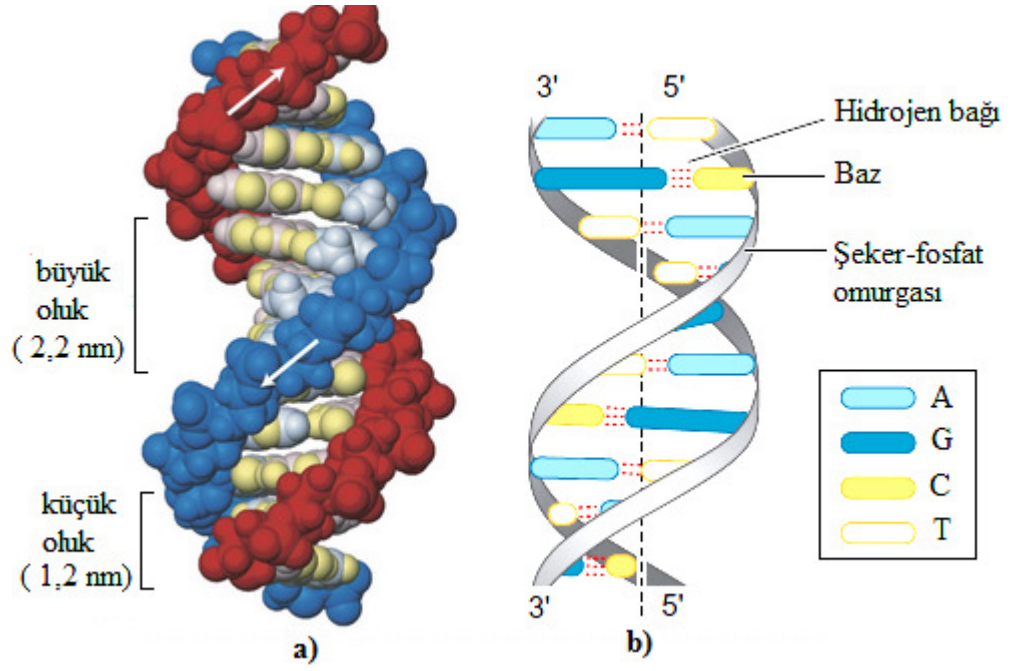
Şekil 2.16. DNA’da nükleotidi oluşturan pürin ve pirimidin türevli organik bazlar



Şekil 2.17. Nükleotidlerin birbirine bağlanmasında rol oynayan fosfodiester bağı

Nükleotidler, bir pentoz şekerinin 3'- karbonu ile gelecek pentoz şekerinin 5'- karbonu arasındaki fosfat grubu, bir fosfodiester bağı oluşturarak şeker birimlerini birbirine bağlar (<http://en.wikipedia.org/wiki/Phosphodiester-bond>). Fosfodiester bağının asimetrik olması nedeniyle DNA ipliğinin bir yönü vardır. Çift sarmalda bir iplikçikteki nükleotidlerin birbirine bağlanma yönü, öbür iplikçitekilerin yönünün tersidir. DNA iplikçiklerin asimetrik olan uçları 5' ve 3' olarak adlandırılır, 5' uç bir fosfat grubu, 3' uç ise bir hidroksil grubu taşır (Şekil 2.17).

Çift zincirden meydana gelen DNA'nın, bir eksen boyunca sağa dönen çift sarmalı oluşur. Zincirlerden birinin 3' ucu diğerinin 5' ucu aynı tarafta bulunmaktadır. Şeker ve negatif yüklü fosfat omurgası, çift sarmalın dışa bakan yüzünde ve kendilerini saran su moleküllerine dönüktür. Böylece bu kısım hidrofilik (suda çözünebilir) yapıdadır. Hidrofobik (suda çözünemeyen) özelliğe sahip olan pürin ve pirimidin bazları ise çift sarmalın içe bakan yüzünde ve ana eksene dikey olarak yer almışlardır. Bu şekilde düzenlenen DNA' da major ve minör olarak ifade edilen büyük ve küçük oluklar meydana gelmektedir (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. a) DNA sarmalında meydana gelen küçük ve büyük oluklar, **b)** DNA'nın sarmal yapısı

DNA yapısında bulunan adenin (A), daima iki hidrojen bağı ile timine (T), guanin (G) ise üç hidrojen bağı ile daima sitozine (C) bağlanır (Şekil 2.18). Ayrıca, komşu nükleobazlar arasında π - π istiflenmesi gibi kovalent olmayan etkileşimler de görülmektedir. Böylece DNA'nın kararlı çift sarmal yapısı meydana gelmektedir.

DNA, molekül ağırlığı çok yüksek bir maddedir. DNA'nın kesin olarak net bir molekül ağırlığından bahsetmek zordur. Bunun yerine ortalama molekül ağırlığından söz edilebilir. Ortalama molekül ağırlık, DNA'nın içerdiği GC ve AT baz çiftlerinin yüzdesine ya da içermiş olduğu baz çifti sayısına göre hesaplanmaktadır. DNA'yı oluşturan bir çift nükleotidin ortalama molekül ağırlığı, 660 Dalton'dur (1 Dalton = 1g/mol). Çift sarmallı bir DNA molekülünün ortalama ağırlığı ise, içerdiği baz çifti sayısı ile bir baz çiftinin ortalama ağırlığı (660 Da = 660 g/mol) çarpılarak bulunur (İçsel 2013).

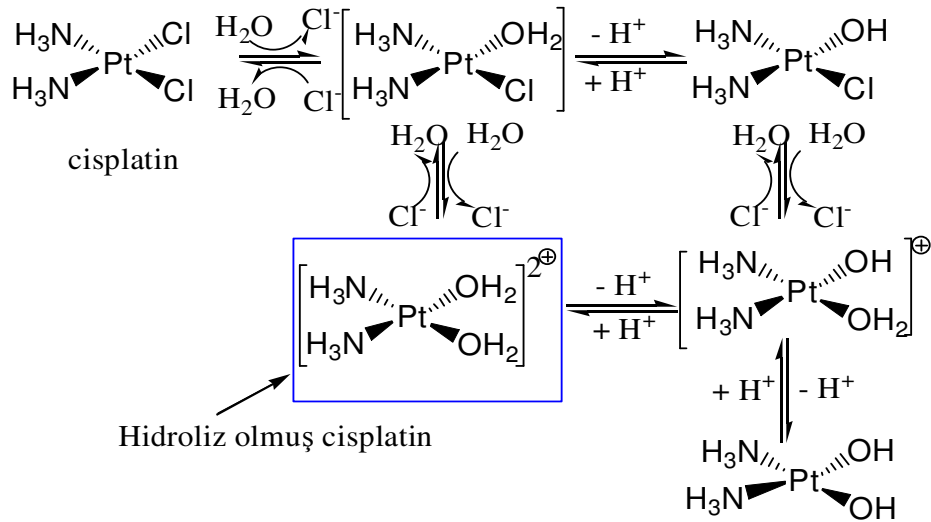
DNA, canlı hücrelerde genetik bilginin depo edilmesi ve taşınmasında önemli rol oynamaktadır. Nükleik asitler, vücudun sadece % 2'sini oluşturmasına rağmen yaşamsal faaliyetlerin sürdürülebilmesi için oldukça önemli bileşiklerdir.

2.5. İlaç Molekülleri ile DNA Arasındaki Etkileşimler

1961 yılında yapılan bir çalışmada, düzlemsel ve aromatik bir molekül olan akridinin DNA baz çiftleri arasına yerleştiği görülmüştür (Lerman 1961). Rosenberg ve arkadaşları ise, Michele Peyrone tarafından sentezlenen cisplatinin (Peyrone 1844) DNA üzerinde herhangi bir etki gösterip göstermediğini araştırmışlardır (Rosenberg ve ark. 1967). İncelemeler sonucu, cisplatinin DNA'ya kovalent bağlandığını ve tümörlerin kolaylıkla uzaklaştırılabildiğini gözlemlemişlerdir. Böylece, DNA ile küçük moleküllerin etkileşiminin incelenmesi ilgi odağı haline gelmiştir. Moleküller, DNA'ya kovalent bağ veya moleküller arası zayıf etkileşimler ile bağlanabilmektedir.

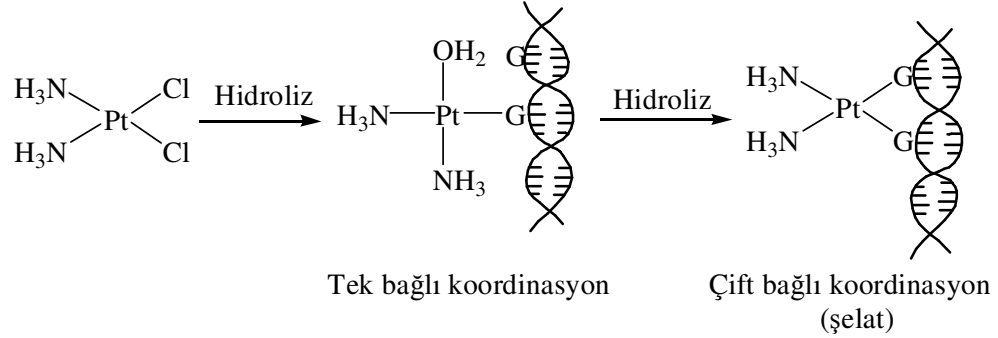
2.5.1. Cisplatinin DNA'ya Kovalent Bağlanması

Cisplatin {*cis*-diamindikloroplatin(II), *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]}, akciğer, mesane kanseri ve kanserli yumurtalık hücrelerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Bağlanma, cisplatinin DNA'daki iki komşu guanin bazının N(7) azot atomları ile kovalent bağ oluşturması şeklinde gerçekleşir (Sherman ve ark. 1987, Brabec ve Kasparkova 2005). Öncelikle, hücre duvarını geçen cisplatin sitoplazma içerisine yerleşir. Hücre içerisinde Cl⁻ derişimi oldukça düşüktür ve sulu çözeltide kararlı olmayan cisplatin kolayca iki Cl⁻ ligandının, akua ligantları ile yer değiştirmesi sonucu hidroliz olur (Chu 1994, Jung ve Lippard 2006). Oluşan katyonik kompleks [Pt(NH₃)₂(OH₂)₂]²⁺ 'dir ve DNA tarafından kolaylıkla elektrostatik olarak çekilir (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Cisplatinin öngörülen etki mekanizması

Bu şekilde oluşan katyonik yapı DNA'ya iyice yaklaşır ve ilk olarak guanin veya nadiren de adenin bazının N7 atomuna tek bağla koordine olur (Şekil 2.20). Daha sonra, ikinci bir koordinasyon bağı oluşturarak yakınındaki bir başka guaninin ya da adenin bazının N7 atomu ile tepkimeye girer (Takahara ve ark. 1996 a,b).

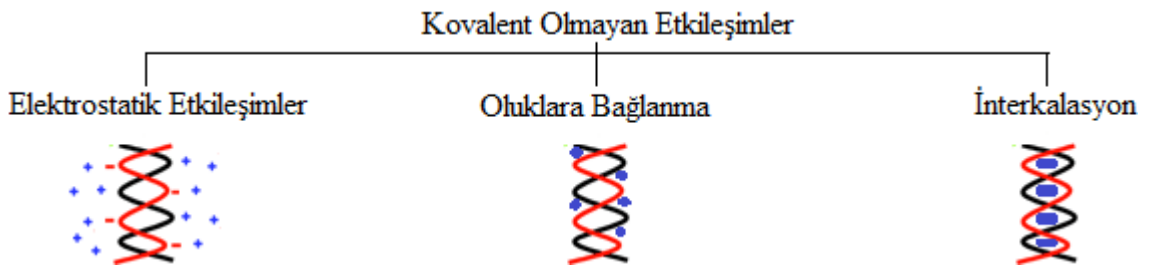


Şekil 2.20. Cisplatinin guanin (G) bazı ile koordinasyonu ve DNA'ya bağlanması

Ancak, cisplatinin yan etkilerinin fazla olması ve kanserli hücrelerin zamanla cisplatine karşı direnç göstermeleri gibi nedenlerden dolayı yeni antikanser ilaç araştırmaları başlamıştır. Böylece, suda daha iyi çözünen ve yan etkileri daha az olan karboplatin, okzalipatin ve nedaplatin gibi yeni antikanser ilaçlar geliştirilmiştir (İçsel 2013). Cisplatinin aksine transplatin ise (*trans*-[PtCl₂(NH₃)₂]) DNA'ya bağlanabilme açısından inaktiftir. Bunun nedeninin, kompleksin trans etkisi olduğu söylenebilir (Uruş 2007).

2.5.2. DNA ile Kovalent Olmayan Etkileşimler

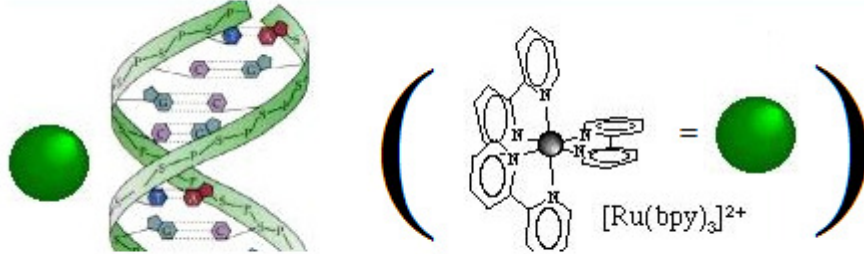
DNA'ya kovalent olmayacak şekilde gerçekleşen bağlanma türleri üç grup altında (Şekil 2.21) incelenebilir (Palchaudhuri ve Hergenrother 2007, Streckowski ve Wilson 2007). Bu etkileşimler metal komplekslerinin geometrisine, büyüklüğüne ve stereokimyasal özelliklerine bağlıdır (Vijayalakshmi ve ark. 2006).



Şekil 2.21. Kovalent olmayan etkileşim türleri

2.5.2.1. Elektrostatik Etkileşimler

Molekül ile DNA arasında kovalent olmayan bağlanma türlerinden biri elektrostatik etkileşimdir. Genel olarak, DNA çift sarmalının dış yüzeyi boyunca gözlenir. Dış yüzey omurgada şeker-fosfat gruplarının bulunması nedeni ile negatif yük taşıyan DNA, ortamda bulunan ve karşıt iyon olarak adlandırılan pozitif yüklü metal iyonları ile (Na^+ ve Mg^{+2} gibi) elektrostatik olarak etkileşebilir (Manning 1978, Streckowski ve Wilson 2007). Pozitif yüklü iyonlar, DNA'nın negatif yüklü büyük bir kısmının nötralize olmasını sağlarlar (Şekil 2.22). Organik katyonların DNA ile etkileşimi sonucu fosfat yükü nötr hale gelir ve karşıt iyonlar serbest kalır. Bunun sonucunda DNA yapısında değişim meydana gelebilir. DNA ile güçlü bir şekilde bağlanması beklenen küçük moleküllerin yapılarında katyonik bileşenler içermeleri gerekir. Bu tür moleküller, ortamda tuz derişiminin azalması ile DNA'ya daha fazla bağlanma gösterirler (Streckowski ve Wilson 2007). Bu etki, ancak karşıt iyonların entropisinin uygun olması ile gerçekleşebilir. Bu tür etkileşimler genellikle seçici değildir.

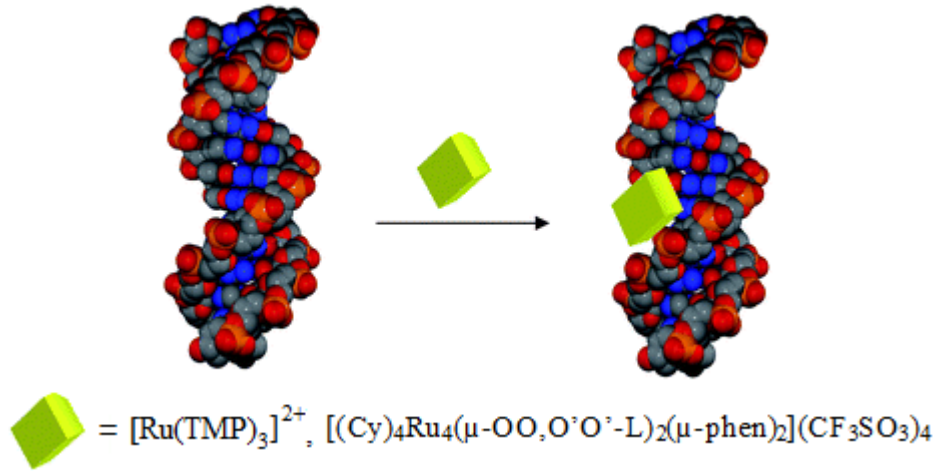


Şekil 2.22. DNA ile elektrostatik etkileşim gösteren bipyridin ligantlı $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ kompleksi (Kelly ve ark. 1985)

2.5.2.2. DNA’da Oluklara Bağlanma

DNA’nın düzenlenmesi sonucu meydana gelen küçük oluklar ile daha çok küçük moleküller etkileşmeyi tercih etmektedirler. Büyük oluklar ile genel olarak protein ve oligonükleotidler gibi büyük hacimli moleküller etkileşim göstermektedirler. Oluklara bağlanan moleküller, genellikle adenin (A) ve timin (T) seçiciliği gösterenlerdir. Bunun nedeni A-T bölgelerinin G-C bölgelerinden daha dar olması, bu bölgede daha az sterik engel ve daha fazla elektrostatik potansiyelin olmasıdır (İçsel 2013). İnterelasyon ile bağlanan moleküllerden farklı olarak, oluklara bağlananlar, DNA yapısında belirgin bir değişime yol açmaz. Küçük oluklara bağlanan moleküller, genellikle olukların şeklini alacak şekilde (yarım ay) etkileşim gösterirler (Gökoğlu ve ark. 2009). Oluklar arasındaki kimyasal özelliklerinin farklı olmasının nedeni, elektrostatik potansiyel değişimi, hidrojen bağ karakteri, sterik etkiler ve hidrasyon yeteneği gibi etkenlere bağlıdır.

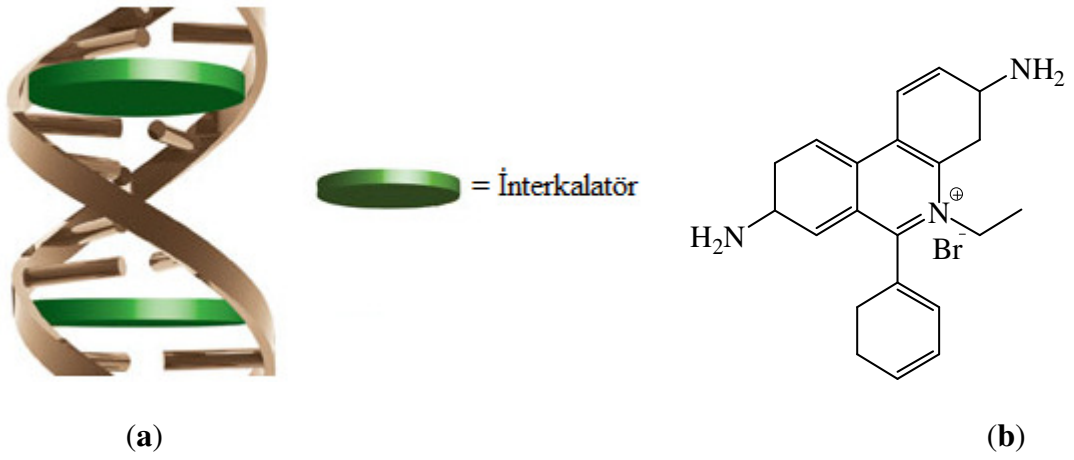
İlk olarak 1979 yılında Sigman ve arkadaşları $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ katyonik kompleksinin DNA oluklarına bağlandığını gösteren bir çalışma rapor etmişlerdir (Sigman ve ark. 1979). Bunu takip eden yıllarda yapılan araştırmalar, metal komplekslerinin DNA oluklarına bağlanabilme yeteneğine sahip olduklarını göstermiştir (Şekil 2.23).



Şekil 2.23. Bipiridin ligantlı $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (Mei ve Barton 1986) ve fenantrolin içeren $[(\text{Cy})_4\text{Ru}_4(\mu\text{-OO},\text{O}'\text{O}'\text{-L})_2(\mu\text{-phen})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ (Linares ve ark. 2010) komplekslerinin DNA oluklarına bağlanması

2.5.2.3. Klasik İnterkalasyon

İnterkalasyon, düzlemsel halka sistemine sahip olan bazı moleküllerin DNA baz çiftleri arasına yerleşerek (Şekil 2.24.a) güçlü bir şekilde bağlanması olarak ifade edilmektedir (Psomas 2008). Moleküllerin interkalasyon yapabilmeleri için, komşu DNA baz çiftleri arasında istiflenmeye uygun düzlemsel heterosiklik gruplar içermeleri gerekir. Böylece, DNA bazları ve moleküller arasında π - π istiflenme etkileşimleri meydana gelir.



Şekil 2.24. (a) Çift sarmal DNA'ya interkalasyon şeklinde bağlanma ve (b) İnterkalatör özellik gösteren etidyum bromürün molekül yapısı

İnterkalasyon yapan moleküller DNA'da güçlü yapısal bozukluklara neden olmaktadır. Bu bileşikler, DNA'nın doğal çift sarmal yapısını bozmaktadır. İnterkalasyonun gerçekleştiği bölgede baz çiftleri arasındaki burkulma (bükülme) açısı azalır ve biyopolimerin uzunluğu artar. Bu etki interkalasyon yapan molekülün uzaklaştırılması ile ortadan kaldırılabilir (Lerman 1963).

İnterkalasyon yapabilen bileşiklere en bilindik örnek ise etidyum bromürdür (EB) (Waring 1965). EB, (Şekil 2.24.b) aromatik düzlemsel bir moleküldür (Meyer-Almes ve Porschke 1993). Çeşitli organizmalarda nükleik asit sentezini inhibe edecek şekilde DNA ile güçlü interkale olmaktadır (Newton 1957, Kerridge 1958, Waring 1965).

Tek başına zayıf floresans özellik gösteren EB, DNA ile etkileştiği andan itibaren floresans spektrumunda 610 nm civarında oldukça şiddetli (25 kat daha fazla) emisyon gösterir (Lepecq 1967). Aynı zamanda, jel elektroforez gibi laboratuvar tekniklerinde DNA görüntülenmesinde boyar madde olarak kullanılmaktadır.

EB' den daha güçlü interkalasyon yapabilen bileşikler EB-DNA çözeltilerine ilave edildiklerinde çözeltilerin emisyon şiddetlerini önemli ölçüde azalttıkları görülmüştür (Baguley ve LeBret 1984). Emisyon şiddetinde azalmaya sebep olan bileşikler söndürücü (quencher) olarak tanımlanmaktadır. Gözlenen bu azalma, ortamda daha güçlü interkalasyon yapabilen bileşiklerin DNA sarmalındaki EB'ler ile kolaylıkla yer değiştirerek DNA'ya bağlanması şeklinde ifade edilmektedir. Etidyum bromür haricinde, DNA ile güçlü interkalasyon yapabilen Daunomycin ve Adriamycin çeşitli kanserli hücrelere karşı etkili organik bileşiklerdir (Frederick ve ark. 1990). Ancak, bu bileşiklerin tedavi sırasında kardiyotoksisite gibi önemli yan etkilerinin bulunması ve bazı kanser hücrelerinin bu ilaçlara karşı zamanla direnç kazanmaları nedeni ile kullanımları sınırlanmaktadır.

Moleküllerin DNA ile etkileşimlerini inceleyen farklı teknikler kullanılmaktadır. Bunlar, UV-Görünür spektrofotometresi kullanılarak gerçekleştirilen elektronik absorpsiyon titrasyon, floresans tekniği kullanılarak yapılan EB ile yer değiştirme, viskozite, jel elektroforez, dönüşümlü voltametri, ısı denatürasyon ve AFM (Atomic Force Microscopy) ile görüntüleme çalışmaları gibi yöntemlerdir. Literatürde farklı metal komplekslerinin yanı sıra, gümüş(I) kompleksleri ile DNA etkileşimlerini inceleyen bazı çalışmalar rapor edilmiştir (Arakawa ve ark. 2001, Hossain ve Huq 2002, Cheng ve ark. 2003, Wang ve ark. 2008a, Cardo ve Hannon 2009, Shahabadi ve ark. 2011, Zhang ve ark. 2011, Haque ve ark. 2012, Wu ve ark. 2012, Ali ve ark. 2013, Li ve ark. 2013, Pillai ve Sreekanth 2013, Wu ve ark. 2013).

2.6. Tez Çalışmasının Amacı

Literatürde yer alan çok sayıdaki karışık ligantlı metal-sac kompleksleri, 2006 yılında Baran ve Yılmaz tarafından rapor edilen “Metal complexes of saccharin” başlıklı derlemede incelenmiştir. Burada, sac’ın farklı metal iyonları ile oluşturduğu koordinasyon şekillerine örnekler verilmektedir (Baran ve Yılmaz 2006). Daha sonraları gerçekleştirilen rapor edilen çalışmalarda ise, sac’ın iki yeni koordinasyon şekli ortaya çıkmıştır (Güney ve ark. 2010, Yesilel ve ark. 2011). gümüş(I) metal iyonu kullanılarak sentezlenen gümüş(I)-sac komplekslerinin az olması, tez çalışmasının bu yönde yapılması üzerinde etkili olmuştur. Özellikle, gümüş(I)-sac komplekslerinin detaylı incelenmesi sonucunda, tersiyer fosfin ligantı içeren gümüş(I)-sac komplekslerine literatürde sadece tek bir örneğin bulunması da (Ng 1995) araştırma konusunu ilginç kılmaktadır. Bunun üzerine, farklı türde tek ve çift dişli fosfin ligantları seçilerek yeni gümüş(I)-sac komplekslerinin sentezlenip literatüre kazandırılması hedeflendi. Tez konusunu belirleyen diğer önemli bir unsur ise, günümüzde gümüş(I) kompleksleri ile yapılan çalışmaların sadece sentez ve karakterizasyon ile sınırlı kalmamasıdır. Sentezlenip, karakterize edilen komplekslerin ayrıca, DNA ile etkileşimleri, antimikrobiyal ve antikanser aktivitelerin araştırılması üzerinde de durulmaktadır. Bu düşüncelerden yola çıkılarak, sentezlenen yeni gümüş(I)-sac-fosfin komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, tez çalışmasının diğer bir amacını oluşturmaktadır.

Çalışmada, iki seri olacak şekilde tek ve çift dişli tersiyer fosfin ligantları seçildi. Tek dişli özellik gösterenler trifenilfosfin (PPh_3), sikloheksildifenilfosfin (PPh_2Cy), disikloheksilfenilfosfin ($PPhCy_2$) ve trisikloheksilfosfin (PCy_3) iken, çift dişli olanlar ise 1,1-bis(difenilfosfino)metan (dppm), 1,2-bis(difenilfosfino) etan (dppe), 1,3-bis(difenilfosfino)propan (dppp) ve 1,4-bis(difenilfosfino)butan (dppb) ligantlarıdır. Sentezlenen sekiz yeni kompleks monofosfin (tek dişli) ve difosfin (çift dişli) içeren gümüş(I)-sac kompleksleri şeklinde iki seri olarak sınıflandırılmaktadır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyaller

Komplekslerin sentezinde, Carlo Erba marka AgNO_3 , Acros marka $\text{Na}(\text{sac}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (99%), Merck marka trifenilfosfin ($\geq 99\%$), Alfa Aesar marka sikloheksildifenil fosfin (98%) ve disikloheksilfenil fosfin (98%), Aldrich marka trisikloheksil fosfin (98%), ABCR marka 1,1-bis(difenilfosfino)metan (99%), Merck marka 1,3-bis(difenilfosfino)propan, Merck marka 1,2-bis(difenilfosfino)etan (99%), Alfa Aesar marka 1,4-bis(difenilfosfino)butan (98%) ve çözücü olarak su, metanol, etanol, DMSO (dimetilsülfoksit), izopropanol, diklorometan ve asetonitril kullanıldı. DNA bağlanma çalışmalarında Sigma marka çift sarmallı Balık Spermi DNA'sı (BS-DNA) kullanıldı. EB ile yer değiştirme çalışmaları Merck marka etidyum bromür (EB = 3,8-diamino-5-etil-6-fenilfenantridinyum bromür) ile gerçekleştirildi. Jel elektroforez deneylerinde süpersarmal yapıda plazmid pBR322 DNA ($0,5\mu\text{g}/\mu\text{L}$), Dr. Zeydanlı-Hayat Bilimleri marka 10X TBE tamponu (pH = 8,0), İnvitrogen marka agaroz jel, Sigma marka EB çözültisi ($500\mu\text{g}/\text{mL}$) ve DNA yürütücü tampon çözültisi kullanıldı. Antibakteriyal aktivite çalışmalarında, Mueller-Hinton Broth (MHB) besiyeri kullanılarak seyreltme işlemleri gerçekleştirildi. Antikanser aktivite çalışmalarında ise, 4-[3-(4-iyodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolyo]-1,3-benzen disülfonatin (WST-1) sodyum tuzu IC_{50} değerlerini belirlemek için boyar madde olarak kullanıldı.

3.2. Spektroskopik Yöntemler

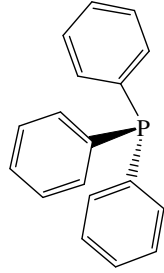
1. Komplekslerin elementel (C, H ve N) analizleri Costech marka Elementel Analiz cihazı ile BUTAL'de (TÜBİTAK Bursa Test ve Analiz Laboratuvarı) yapıldı.
2. IR spektrumları KBr pelletleri hazırlanarak $4000-400\text{ cm}^{-1}$ frekans aralığında Thermo Nicolet 6700 FT-IR spektrofotometresi ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.
3. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları referans olarak TMS kullanılarak DMSO- d_6 çözültülerinde Varian Mercuryplus Spektrometre ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü'nde alınırken, ^{31}P NMR spektrumları INOVA-500 Spektrometresi ile 200 MHz, DMSO- d_6 çözültileri şeklinde İstanbul Üniversitesi İleri Analizler Laboratuvarı'nda alındı.

4. Komplekslerin kristal ve molekül yapıları X-ışınları kırınım tekniği ile aydınlatıldı. Çalışmalar STOE IPDS-II difraktometresi ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fizik Bölümü'nde gerçekleştirildi.
5. Termik analiz çalışmalarında Seiko Exstar TG/DTA 6200 Termik Analiz cihazı kullanıldı. TG, DTG ve DTA eğrileri aşağıda belirtilen şartlarda eşzamanlı olarak Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü'nde alındı. Referans : α -Al₂O₃; Isıtma hızı : 10 °C/dak.; Kroze : Platin; Atmosfer : Akışkan hava; Numune miktarı : 5-10 mg; Sıcaklık Aralığı : 25-900 °C
6. Komplekslerin molar iletkenlikleri, oda sıcaklığında MeOH ve DMSO (10⁻³M) çözeltileri hazırlanıp Inolab Cond 730 marka hücre sabiti 0,38 olan iletkenlik hücresi kullanılarak gerçekleştirildi.
7. Erime noktaları, kapiler yardımı ile BUCHI 560 erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlendi.
8. Komplekslerin elektrosprey iyonlaştırma kütle spektrometre spektrumları, Bruker Daltonics Microtof II-ESI-TOF cihazı kullanılarak TÜBİTAK MAM'da (Marmara Araştırma Merkezi) MeOH çözeltileri şeklinde alındı.
9. UV-Görünür soğurma spektrumları, Perkin Elmer Lambda 35 UV-Görünür bölge spektrofotometresi ile 200 ile 500 nm dalga boyu aralığında tarandı.
10. Komplekslerin emisyon spektrumları, uyarılma dalga boyu 295 nm seçilerek Varian Cary Eclipse Spektrofotometre ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü'nde alındı.
11. Viskozite deneyleri, Ubbelodhe viskozimetresi ile termostatik su banyosu kullanılarak 20°C'de gerçekleştirildi.
12. Komplekslerin pBR322 plazmid DNA'da meydana getirdiği değişiklikler Apollo Instrumentation marka jel elektroforez cihazı kullanılarak izlendi.
13. Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında MİK değerlerinin belirlenmesi için Bio-Rad, iMark cihazı kullanılarak çözeltilerin 595 nm'de optik dansiteleri Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümünde ölçüldü.
14. Antikanser aktivite çalışmalarında 450-630 nm referans aralığında Multiskan FC, Thermo Scientific marka cihaz ile mikropalakalar kullanılarak çözeltilerin optik dansiteleri ölçülüp, IC₅₀ değerleri ise GraphPad Prism yazılımı kullanılarak Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Bölümünde belirlendi.

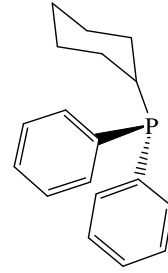
3.3. Komplekslerin Sentezi

Çalışmada kullanılan tersiyer fosfin ligantlarının molekül yapıları Çizelge 3.1’de görülmektedir.

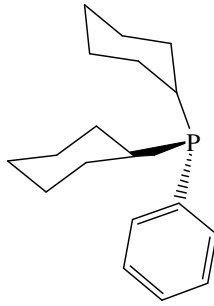
Çizelge 3.1. Sentezlenen komplekslerde kullanılan tek ve çift dişli tersiyer fosfin ligantları



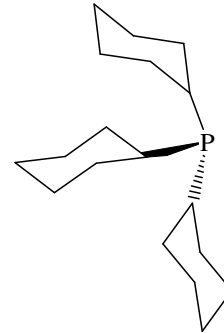
Trifenilfosfin



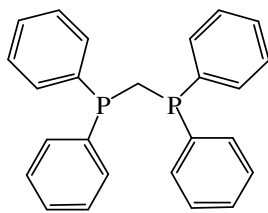
Sikloheksildifenilfosfin



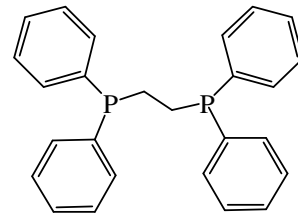
Disikloheksildifenilfosfin



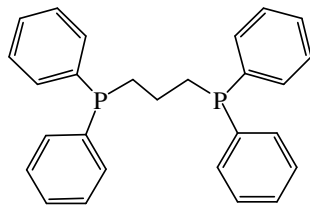
Trisikloheksilfosfin



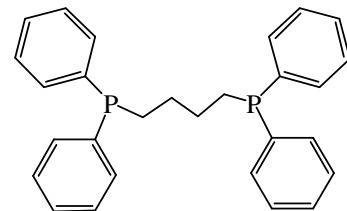
1,1-bis(difenilfosfino)metan



1,2-bis(difenilfosfino)etan



1,3-bis(difenilfosfino)propan



1,4-bis(difenilfosfino)butan

[Ag(μ -sac)(PPh₃)₂] {Di(μ -sakkarinato)bis[trifenilfosfingümüş(I)]}:

AgNO₃'ün (0,25 mmol, 0,043 g) 5 mL MeCN/MeOH çözültisine, oda sıcaklığında Na(sac)·2H₂O'nun (0,5 mmol, 0,120 g) MeCN (5mL) çözültisi ilave edilir. Berrak çözülti kısa bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine 5 mL MeCN/MeOH çözücü karışımında çözülen PPh₃ (0,25 mmol, 0,066 g) ilave edilir ve yaklaşık üç saat karıştırılır. Son olarak çözülti süzülerek karanlıkta kristallenmeye bırakılır. 2 gün sonunda renksiz kristaller elde edilir.

[Ag(μ -sac)(PPh₂Cy)₂] {Di(μ -sakkarinato)bis[sikloheksildifenilfosfingümüş(I)]}:

AgNO₃ (0,25 mmol, 0,043 g) 10 mL suda çözüldükten sonra, Na(sac)·2H₂O'nun (0,25 mmol, 0,060 g) 5mL sulu çözültisi ilave edilir. Oluşan sütümsü karışım üzerine 10 mL MeOH/ MeCN (1:1)'de çözünen PPh₂Cy (0,25 mmol, 0,068 g) eklenir. Berrak hale gelmesi için sütümsü çözültiye 15 mL MeOH/MeCN (1:1) çözücü karışımı ilave edilir. Hazırlanan çözülti oda sıcaklığında ve karanlıkta kristallenmeye bırakılır. Renksiz prizmatik kristaller 4 günün sonunda elde edilir.

[Ag(μ -sac)(PPhCy₂)₂] {Di(μ -sakkarinato)bis[disikloheksilfenilfosfingümüş(I)]}:

[Ag(μ -sac)(PPhCy₂)₂]₂, [Ag(μ -sac)(PPh₂Cy)]₂ gümüş(I) kompleksi ile aynı sentez yöntemi kullanılarak hazırlanmaktadır. Sentezde PPh₂Cy ligantı yerine PPhCy₂'nin (0,25 mmol, 0,070 g) 15 mL MeOH/MeCN/2-propanol (1:1:1) çözültisi oluşan sütümsü karışıma ilave edilir. 3 gün sonunda renksiz kristaller elde edilir.

[Ag(μ -sac)(PCy₃)_n] { μ -sakkarinatotrisikloheksilfosfingümüş(I)}:

Na(sac)·2H₂O (0,060 g, 0,25 mmol) 5 mL suda çözüldükten sonar, 5 mL sudaki AgNO₃ (0,043 g, 0,25 mmol) çözültisine ilave edilir ve sütümsü çözülti elde edilir. PCy₃ (0,070 g, 0,25 mmol)'ün 25 mL EtOH/MeCN/2-propanol karışımındaki çözültisi ilave edilir. Yaklaşık üç saat karıştırılan berrak çözülti evaporatörde çözücü tamamen uzaklaştırılana kadar uçurma yapılır. Elde edilen beyaz toz EtOH/MeCN'de kristallenmeye bırakılır. Renksiz kristaller 4 gün içerisinde elde edilir.

[Ag₂(sac)₂(μ-dppm)H₂O]·H₂O {Akua-di-sakkarinato-μ-1,1-bis(difenilfosfino)metan digümüş(I) monohidrat}:

AgNO₃ (0,043 g, 0,25 mmol) 5 mL MeOH'de çözüldükten sonra üzerine 10 mL MeCN/MeOH çözücü karışımındaki Na(sac)·2H₂O (0,060 g, 0,25 mmol) ilave edilir. 30 dakika karıştırma sonrasında 5 mL MeCN'de çözülen dppm (0,0480 g, 0,125 mmol) berrak çözeltiye eklenir. Oda sıcaklığında karıştırılan çözelti kristallenmeye bırakılır ve 3 gün sonunda renksiz kristaller elde edilir.

[Ag₂(μ-sac)₂(μ-dppe)]_n·3H₂O·CH₂Cl₂ {Di-μ-sakkarinato-μ-1,2-bis(difenilfosfino) etandigümüş(I) trihidrat-monodiklorometan}:

Na(sac)·2H₂O (0,060 g, 0,25 mmol) 5 mL suda çözülüp, 5 mL sulu AgNO₃ (0,043 g, 0,25 mmol) çözeltisi üzerine yavaşça ilave edilir ve sütümsü görünüm alır. 10 mL MeCN ilavesi ile sütümsü görünüm berrak hal alır. Karışan berrak çözeltiye 5 mL CH₂Cl₂'de çözülen dppe (0,050 g, 0,125 mmol) eklenir ve çift fazlı bir karışım elde edilir. Daha sonra 10 mL DMSO/MeCN (2:1) ilavesi ile karışım tek faz homojen görünüm kazanır. Berrak çözelti oda sıcaklığında ve karanlıkta 4 gün bekletilerek renksiz polikristal toz elde edilir.

[Ag₂(μ-sac)₂(μ-dppp)]_n {Di-μ-sakkarinato-μ-1,3-bis(difenilfosfino)propandigümüş (I)}:

AgNO₃ (0,043 g, 0,25 mmol) 5 mL MeOH' da çözüldükten sonra üzerine 10 mL Na(sac)·2H₂O (0,060 g, 0,25 mmol)'nun MeOH/MeCN (1:1) çözeltisi ilave edilir. Karışan berrak çözeltiye dppp (0,052 g, 0,125 mmol) 5 mL MeCN'de çözümlenerek eklenir. Çözücünün tamamen uçması için çözelti karanlıkta bırakılır ve tamamen uçan çözücü sonrası beyaz toz elde edilir. Elde edilen toz, saflaştırma için su ile yıkanır ve kurumaya bırakılır.

[Ag(μ-sac)(μ-dppb)]_n {μ-sakkarinato-μ-1,4-bis(difenilfosfino)butangümüş(I)}:

Kompleksin sentezi, [Ag₂(μ-sac)₂(μ-dppe)]_n·3H₂O·0,5CH₂Cl₂ ile aynı yöntem kullanılarak gerçekleştirilir. Sadece farklı olarak Na(sac)·2H₂O (0,030 g, 0,125 mmol) yarım mol daha az alınır ve dppe yerine 5 mL CH₂Cl₂'de çözülen dppb (0,054 g, 0,125 mmol) çözeltisi kullanılır. Renksiz kristaller 2 gün sonunda elde edilir.

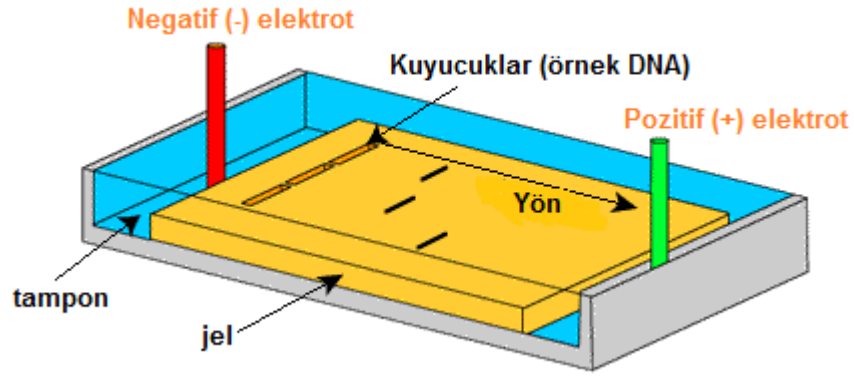
3.4. 20 mM Tris-HCl (pH= 7,0) ve DNA Stok Çözeltilerinin Hazırlanması

Kullanılan 20 mM Tris-HCl tampon çözeltisi 3,152 g (0,02 mol) Trizma HCl içerir ve çözeltiliye NaCl derişimi 20 mM olacak şekilde 1,168 g NaCl eklenir. Çözeltinin pH'sı 0,1M NaOH eklenerek pH metre ile 7,0 değerine ayarlanır.

BS-DNA, Tris-HCl tampon içerisinde çözünür. Tampon çözeltisinin hazırlanmasında Merck marka tris(hidroksimetil)aminometan hidroklorür (Tris-HCl), sodyum klorür (NaCl) ve sodyum hidroksit (NaOH) kullanıldı. 1:20 oranında seyreltilmiş DNA stok çözeltisi oda sıcaklığında uygun miktarda Tris-HCl tampon (20 mM Tris-HCl, 20 mM NaCl, pH = 7,0) içerisinde hafifçe çalkalanarak çözülür ve hazırlanan DNA stok çözeltisi 4°C'de en fazla bir hafta saklanır. Hazırlanan DNA stok çözeltisinin UV-Görünür bölge spektroskopisi ile 260 ve 280 nm'deki soğurma değerlerinin oranının (A_{260}/A_{280}) yaklaşık 1,86 olması bu DNA'nın protein safsızlığı içermediğinin bir göstergesidir. Nükleotid fosfat [NP] başına düşen DNA derişimi, 260 nm'de ϵ değeri $6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ alınarak UV-Vis spektroskopisi tarafından okunan soğurma değeri ile belirlenir (İçsel 2013).

3.5. Agaroz Jel Elektroforez Ölçümleri

Jel elektroforezi, makromolekülleri kütle, elektrik yükü ve diğer fiziksel özelliklere (konformasyon vb.) göre ayıran bir tekniktir. Elektroforez yüklü parçacıkların elektrik akımı etkisi altındaki hareketlerini açıklamaktadır. Bu çalışma için gerekli güç, jelin iki ucuna uygulanan voltajdan kaynaklanır (Şekil 3.1). Buna göre elektrik alan varlığında hareketlenen moleküllerin jel boyunca bahsedilen fiziksel özelliklerine bağlı olarak yürütülmesi ve ayrılması sağlanır.



Şekil 3.1. Elektroforez jel tekniğinin çalışma prensibi

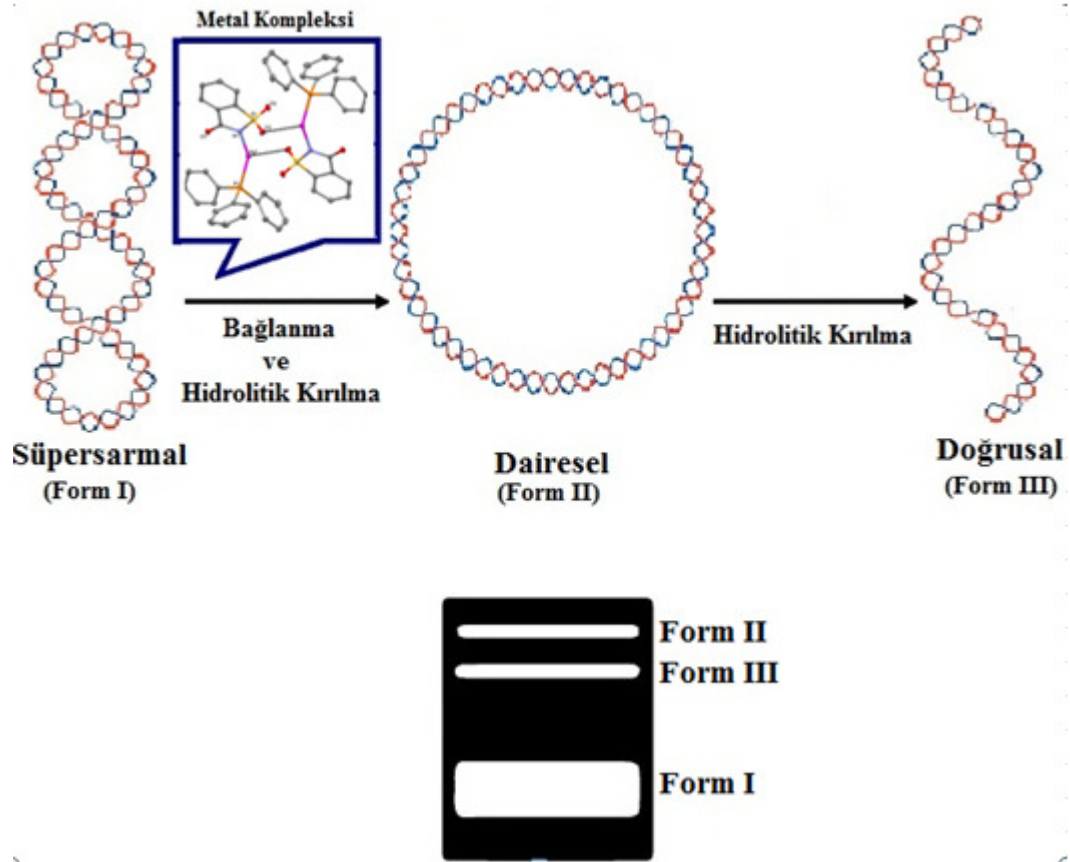
Bu çalışma biyokimya ve moleküler biyolojide uygulanan en yaygın yöntemlerden biridir. Protein çalışmalarında kullanılan ilk elektroforez tekniği Tiselius tarafından 1937’de gerçekleştirilmiştir (Tiselius 1937). Bu yöntem nükleik asit (DNA ve RNA) ve proteinlerin ayrılmasında basit, hızlı ve etkili bir tekniktir. Deoksiribonükleik asit (DNA), genel olarak süpersarmal (supercoiled) halde bulunmaktadır. Metal kompleksleri ile DNA etkileşimleri sonucu süpersarmal yapıda kırılmalar meydana gelmektedir. Bu kırılmalar hidrolitik ve oksidatif olmak üzere iki şekilde görülebilir. Buna göre:

a) Hidrolitik kırılmada, DNA’daki fosfodiester bağlarının kırılması söz konusudur. Metal iyonları farklı şekillerde DNA’nın fosfodiester ve P-O bağının kırılmasını kolaylaştırmaktadır. Birçok hidrolitik enzimler, aktif bölgelerinde metal iyonları içermektedirler. Metal kompleksleri genel olarak DNA’nın hidrolitik kırılmasına neden olur. Bu nedenle sadece moleküler biyoloji ve ilaç alanında değil aynı zamanda metal iyonları, enzim katalizinde de önemli rol oynamaktadır (Reddy ve Shilpa 2010).

b) Oksidatif kırılma, nükleobazların veya şeker hidrojeninin ayrılması ile deoksiriboz kısmının oksitlenmesi şeklinde meydana gelen bir kırılma türüdür. Bu kırılma H_2O_2 , ışık gibi reaktifler varlığında kolaylıkla gerçekleşmektedir (İçsel 2013).

Şekil 3.2’de görüldüğü üzere iki iplikçiğin birden kırılmasıyla doğrusal form olarak adlandırılan form III yapısı meydana gelmektedir. Form III yapısı da form I’e göre

yavaş hareket etmekte ve jelde bu iki form arasında yer almaktadır. Moleküller, DNA'ya bağlandığı zaman DNA'nın boyutunda, şeklinde ve dolayısıyla elektroforetik hareketliliğinde değişim meydana getirmektedir. Jel elektroforez çalışmalarında, bu yapılar jel üzerinde yürütüldüğünde form II'nin en geride kaldığı gözlenir. Form II diğer yapılara göre DNA'nın gevşemesi sonucu jelde daha yavaş ilerlemektedir. Böylece komplekslerin DNA üzerinde neden oldukları değişimler bu teknik ile net olarak izlenebilmektedir.



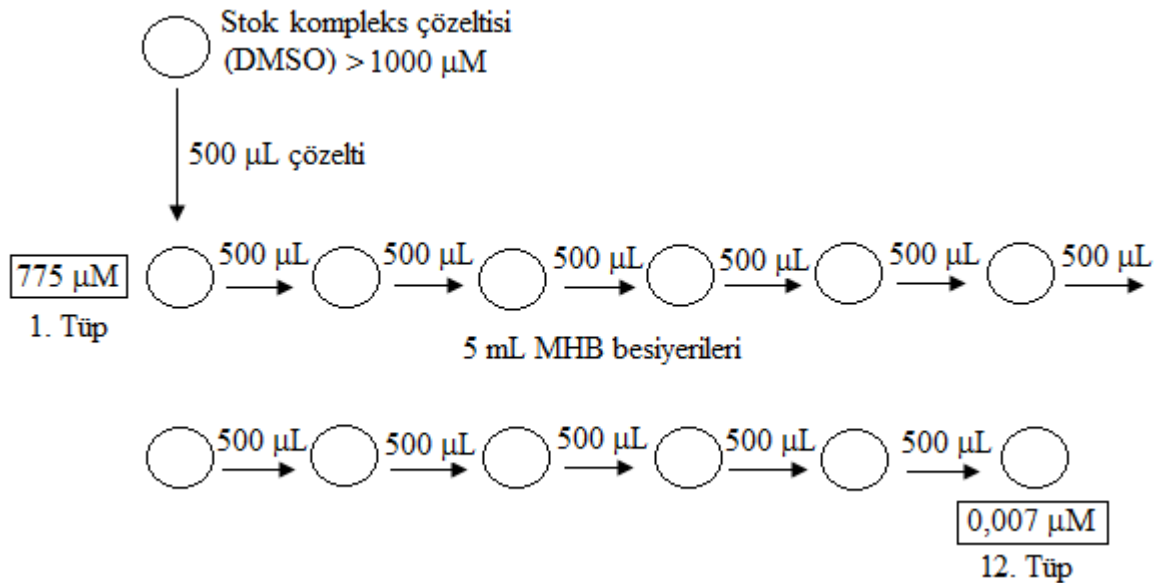
Şekil 3.2. Kırılmaya uğrayan plazmid DNA ve formları

Sentezlenen komplekslerin jeldeki görüntüleri, 50 mM Tris-HCl/18mM NaCl (pH = 7,2) tampon çözeltisinde 10 µM pBR322 DNA ve monofosfin ligantlı kompleksler için 10, 20, 40 ve 80 µM, difosfin ligantlı kompleksler için 10, 20, 50 ve 100 µM metal kompleksleri içeren örnekleri şeklinde hazırlandı. Hazırlanan örnekler 2 saat karanlıkta 37 °C'de inkübe edildi. Daha sonra 0,5X TBE tampon (pH = 8,0) çözeltisinde 1%'lik agaroz jel hazırlandı ve jel elektroforez tankına alındı. Elektroforez tankı, jeli ve

elektrodları kapatacak şekilde 0,5X TBE tampon (pH = 8,0) ile dolduruldu. İnkübasyondan sonra, plazmid DNA içeren örnekler 2,5 µL DNA yürütme tamponu (% 0,05 Bromofenol mavisi, % 40 sükröz, % 0,5 sodyum loril sülfat (SLS) ve 0,1 M EDTA) ile karıştırıldı. Hazırlanan DNA örnekleri jel üzerindeki kuyucuklara yüklendi ve 1 saat 120 V'luk voltajda elektroforez edildi. İki saat sonra jel 1µg cm⁻³ etidyum bromür (EB) kullanılarak boyandı ve jel UV ışığı altında görüntülendi.

3.6. Antibakteriyal Aktivite Çalışmalarında Örnek Hazırlama

Siprofloksazin, gentamisin, AgNO₃, AgSD ve gümüş(I) komplekslerinin MİK değerlerini belirlemek için Klinik Laboratuar Standartları Enstitüsü (CLSI) kurallarına (Wayne 2003) göre sıvı mikroseyreltme (mikrodilüsyon) testi yapıldı. Bakteri kültürleri, Mueller-Hinton Broth (MHB) adı verilen besiyeri (mikroorganizmaların gelişimini desteklemek amacıyla laboratuar ortamında hazırlanmış sıvı veya jel şeklindeki besleyici ortam) içersinde 37 °C'de 20 saat inkübe edildi. Komplekslerin tümü DMSO'da çözüldü. McFarland değeri (bakteri sayısı) 0,5 olan (10⁵-10⁶ bakteri popülasyonu) MHB besiyerindeki bakteri ortamına (5mL) kompleks içeren stok çözeltilerden 500 µL alınarak ilk tüpe ilave edildi. Birinci tüpteki en derişik çözeltiler olacak şekilde hazırlanmış oldu (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Bakteriler için MİK seyreltme şeması

Daha sonra birinci tüpten alınan 500 µL çözelti ikinci tüpteki bakteri besiyerine konularak iki kat seyreltilmiş örnek hazırlandı. Bu işlem ardışık olarak 12 kez tekrarlandı ve seyreltilmiş çözeltiler hazırlandı. Böylece, komplekslerin molekül ağırlıklarına göre genel olarak 775–0,007 µM aralığında değişen örnekleri hazırlanacak şekilde seyreltme işlemi gerçekleştirildi. Hazırlanan 12 adet tüpteki çözeltiler plakalara yerleştirilip 20 saatlik inkübasyona konuldu. Bu süre sonunda Bio-Rad, iMark cihazı ile 595 nm dalga boyunda optik yoğunluk (dansite) ölçümü yapılarak MİK değerleri belirlendi. Sonuçların güvenilirliği için tüm MİK ölçümleri iki kez tekrarlandı. Ayrıca, DMSO'nun bakteriler üzerinde etkili olup olmadığını belirlemek amacıyla DMSO (kompleks içermeyen) ile aynı işlemler tekrarlandı ve bu çözücünün bakteri üzerinde etkiye sahip olmadığı görüldü.

3.7. Antikanser Aktivite Çalışmalarında Örnek Hazırlama

Komplekslerin DMSO içerisinde 50 mM'lık stok çözeltileri hazırlandı. Stok çözeltiler, 100 µM – 1 nm aralığında örnekleri hazırlanacak şekilde ardışık seyreltme işlemi uygulandı. Aktivite çalışmalarında komplekslerin etkili olup olmadıklarını belirlemek için iki kanserli ve bir normal hücre kullanıldı. Bunlar, A549 (insan akciğer kanser), MCF-7 (insan meme kanser) ve WI-38 (insan doku, sağlıklı) hücre hatlarıdır. Çalışmada kullanılan 4-[3-(4-iyodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolyo]-1,3-benzen disülfonatın (WST-1) sodyum tuzu ise, IC₅₀ değerlerini belirlemek için kullanılan çözünür formazan boyar maddesidir. 1x10⁴ hücre/mL yoğunluğunda hücre soyları kompleksler ile 24, 48, 72 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon periyotları sonrasında, plakalara 10 µL WST-1 çözeltileri ilave edilerek 37 °C'de 1 saat inkübasyon gerçekleştirildi. Daha sonra, Multiskan FC, Thermo Scientific marka mikropilaka okuyucu ile örneklerin 450–630 nm dalga boyu aralığında optik yoğunlukları ölçülerek IC₅₀ değerleri belirlendi. Sonuçların güvenilirliği için tüm ölçümler üç kez tekrarlandı. AgNO₃ ve cisplatin, sonuçları karşılaştırma amacıyla referans olarak alındı. IC₅₀ değerleri, GraphPad Prism yazılımı kullanılarak belirlendi.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Sentez

Sunulan bu çalışmada, tek ve çift dişli tersiyer fosfin ligantları içeren yeni gümüş(I)-sac kompleksleri sentezlendi. Deneysel aşamada gümüş(I) ile çalışılması sebebiyle kararlık riskini ortadan kaldırmak için sentez ve kristallendirme işlemleri karanlık ortamda gerçekleştirildi. Komplekslerden $[Ag(\mu\text{-sac})(PCy_3)]_n$ ve $\{[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})] \cdot 3H_2O \cdot CH_2Cl_2\}_n$ 'in belirli bir süre sonunda ışığa karşı hassas olması nedeni ile renginde değişme meydana gelmektedir. Bu yüzden saklama sürecinde de yine ortamın karanlık olmasına dikkat edildi. Sentezlenen komplekslerin kütlesi, yüzde verimi, elementel analiz, erime noktası ve molar iletkenlik değerleri Çizelge 4.1 'de yer almaktadır.

Çizelge 4.1. Komplekslerin kütleleri, yüzde verimleri, elementel analizleri^a, erime noktaları ve molar iletkenlik değerleri

Kompleks	M _K (g mol ⁻¹)	%C	%H	%N	Verim (%)	E.N. (°C)	Λ ⁰ (Ω ⁻¹ mol ⁻¹ cm ²)
$[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_3)]_2$ C ₅₀ H ₃₈ Ag ₂ N ₂ O ₆ P ₂ S ₂	1104,62	54,4 (54,6)	3,5 (3,4)	2,5 (2,8)	96	266	45,0 (MeOH) 17,0 (DMSO)
$[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_2Cy)]_2$ C ₅₀ H ₅₀ Ag ₂ N ₂ O ₆ P ₂ S ₂	1116,72	53,8 (53,5)	4,5 (4,8)	2,5 (2,8)	80	223	37,0 (MeOH) 20,0 (DMSO)
$[Ag(\mu\text{-sac})(PPhCy_2)]_2$ C ₅₀ H ₆₂ Ag ₂ N ₂ O ₆ P ₂ S ₂	1128,82	53,2 (53,4)	5,5 (5,4)	2,5 (2,6)	88	245	33,0 (MeOH) 27,0 (DMSO)
$[Ag(\mu\text{-sac})(PCy_3)]_n$ C ₂₅ H ₃₇ AgNO ₃ PS	570,46	52,6 (52,5)	6,5 (6,6)	2,5 (2,7)	53	220	17,0 (MeOH) 6,0 (DMSO)
$[Ag_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})$ H ₂ O] · H ₂ O C ₃₉ H ₃₄ Ag ₂ N ₂ O ₈ P ₂ S ₂	1000,50	46,8 (46,8)	3,4 (3,6)	2,8 (2,8)	72	256-272 (bozunma)	58,0 (MeOH) 14,0 (DMSO)
$\{[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]$ · 3H ₂ O · CH ₂ Cl ₂ } _n C ₄₁ H ₄₀ Ag ₂ Cl ₂ N ₂ O ₉ P ₂ S ₂	1145,50	44,1 (44,6)	3,6 (3,9)	2,5 (2,4)	70	276-285 (bozunma)	29,0 (MeOH) 9,0 (DMSO)
$[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ C ₄₁ H ₃₄ Ag ₂ N ₂ O ₆ P ₂ S ₂	992,54	43,1 (43,0)	3,1 (2,5)	2,8 (2,9)	80	230-235	21,0 (MeOH) 11,0 (DMSO)
$[Ag(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ C ₃₅ H ₃₂ AgNO ₃ P ₂ S	716,49	58,7 (60,0)	4,5 (4,8)	1,9 (2,0)	78	279-287 (bozunma)	46,0 (MeOH) 14,0 (DMSO)

^a Hesaplanan değerler parantez içinde verilmiştir.

Görüldüğü üzere kompleksler genel olarak yüksek verimlerle elde edilmiştir. Sentezlenen sekiz kompleksten bir tanesi hariç diğerlerinin tek kristalleri hazırlandı. Kristallerin tümü renksiz ve şeffaftır. Kristali elde edilemeyen dppp ligantı içeren gümüş(I) kompleksi için elementel analiz ve spektroskopik yöntemler ile yapısının $[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ şeklinde olduğu önerildi. Kompleksler suda çözünmemektedir. MeOH, MeCN ve DMSO gibi çözücülerdeki çözünürlükleri ise oldukça iyidir. Dppe ve dppp ligantı içeren gümüş(I)-sac kompleksleri haricindeki diğer komplekslerin karakterizasyon çalışmaları kristallerinden yapıldı. Bu komplekslerin karakterizasyonunda ise toz hali ile çalışıldı. $\{[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})] \cdot 3H_2O \cdot CH_2Cl_2\}_n$ kompleksinin aydınlatılan kristal yapısında spektroskopik yöntemler ile varlığı belirlenen CH_2Cl_2 ve iki mol H_2O , X-ışını kırınım analizinde gözlenmemektedir. Sentezlenen komplekslerin bir kısmında erime gözlenirken diğerleri ise bozunma göstermektedir. İletkenlikleri oda sıcaklığında $1 \times 10^{-3} M$ MeOH ve DMSO çözeltileri şeklinde ölçüldü. Çizelge 4.1 'de görüldüğü gibi tersiyer fosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac kompleksleri MeOH ve DMSO çözeltilerinde düşük molar iletkenliklere sahiptirler. Literatürde yer alan bir değerlendirmede, MeOH ve DMSO içerisindeki komplekslere ait molar iletkenliklerin sırasıyla $80 \Omega^{-1} \text{mol}^{-1} \text{cm}^2$ ve $35 \Omega^{-1} \text{mol}^{-1} \text{cm}^2$, den düşük olması durumunda bu komplekslerin iyonik iletkenlik göstermediği önerilmiştir (Geary 1971). Buna göre sentezlenen komplekslerin iletkenlikleri ölçüldü. Komplekslerin MeOH ve DMSO içerisindeki molar iletkenlikleri sırası ile 58-17 ve 6-27 $\Omega^{-1} \text{mol}^{-1} \text{cm}^2$ aralığında değişim göstermektedir. Buna göre komplekslerinin çözelti içerisinde elektrolit davranışı sergilemedikleri yani iyonlaşmadıkları söylenebilir. Ayrıca komplekslerin çözelti içerisinde bozunma gösterme olasılığını belirleyebilmek amacı ile 72 saat süre boyunca DMSO içerisinde bekletilen komplekslerin $^1H\text{-NMR}$ ve $^{13}C\text{-NMR}$ spektrumları alındı. Spektrumlarda, sentezlenen komplekslerin daha önce alınan NMR verilerine göre ortalama 1H NMR için 0,03 ppm ve $^{13}C\text{-NMR}$ için ise 2,0 ppm kadar bir kayma gözlemlendi. Böylece, komplekslerin çözelti içerisinde molekül yapılarını koruyarak uzun süre kaldıkları sonucuna varıldı.

4. 2. Spektroskopik Karakterizasyon

4.2.1. İnfrared (IR) Çalışmaları

Tek dişli (monofosfin) ve çift dişli (difosfin) ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait IR spektrumları Şekil 4.1-4.8’ de yer alırken, spektrumlardaki bazı karakteristik soğurma bantları ise Çizelge 4.2 ve 4.3 ‘de liste şeklinde verilmiştir.

Çizelge 4.2’ de görüldüğü üzere gümüş(I) komplekslerinde sac ve fosfin ligantlarının fenil ve sikloheksil gruplarına ait aromatik ve alifatik –CH gerilme titreşimleri 3085–2840 cm^{-1} aralığında zayıf ve çok zayıf soğurma bantları vermektedir. Metal-sackomplekslerinde genellikle C=O ve SO₂ gruplarının gerilme titreşimleri dikkate alınır. Sentezlenen komplekslerde sac ligantına ait karakteristik $\nu(\text{C}=\text{O})$ soğurma bandı 1664-1634 cm^{-1} frekans aralığında keskin olarak görülürken, asimetrik (ν_{as}) ve simetrik (ν_{s}) SO₂ gerilme titreşimleri sırasıyla 1295–1264 ve 1156–1148 cm^{-1} aralığında yer almaktadır. $\nu(\text{C}=\text{O})$ ve $\nu(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimleri sac ligantının koordinasyon şekli ile uyum göstermektedir. Örneğin, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinde $\nu(\text{C}=\text{O})$ soğurma bandının 1664 cm^{-1} ‘de görülmesi genellikle sac’ın imin N atomu üzerinden bağlandığı koordinasyon şekline karşılık gelmektedir (Naumov ve Javanovski 2001). Bunun yanı sıra asimetrik SO₂ gerilme titreşiminin $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ ’ de serbest haldeki sac’a göre daha düşük değerlerde görülmesi bu ligantın imin azotu ile birlikte SO₂ üzerinden de koordinasyona katılarak çift dişli davrandığının bir göstergesidir. Diğer tek dişli fosfin içeren gümüş(I) komplekslerinde ise imin azotu yanında C=O grubunun da koordinasyona katılması sonucu $\nu(\text{C}=\text{O})$ gerilme titreşiminin $[\text{Ag}(\text{sac})]_n$ kompleksi ile kıyaslandığında yaklaşık 18–30 cm^{-1} kadar daha düşük dalga sayısına kaydığı görülmektedir (Baran ve Wagner 2001). Ayrıca yapıdaki simetrik ve asimetrik CNS gerilme titreşimine ait bantlar komplekslerde genel olarak 1344-1324 ve 969-939 cm^{-1} aralığında görülmektedir.

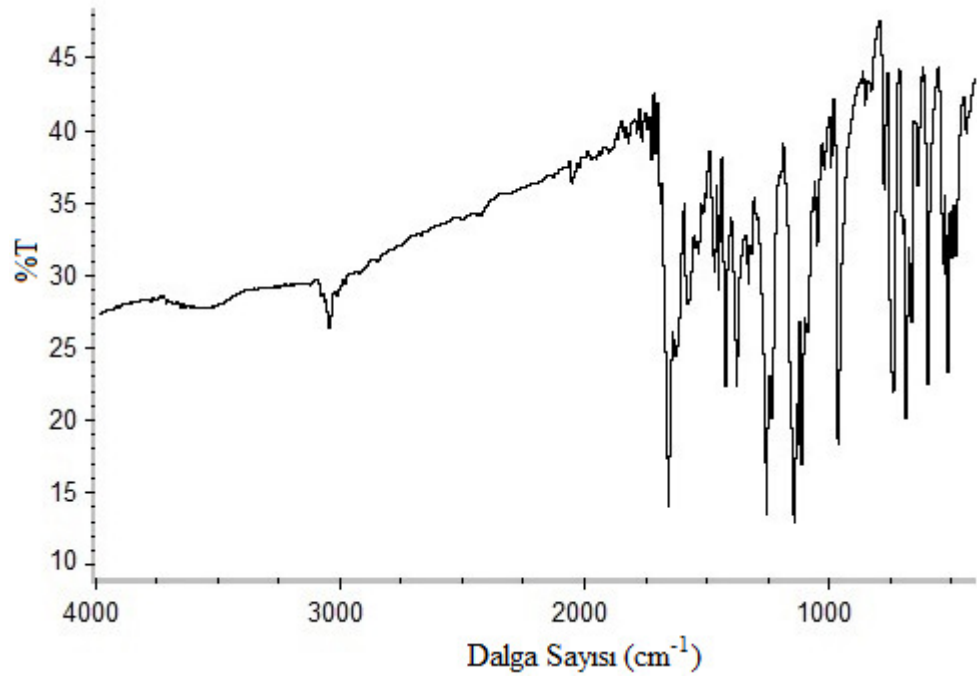
Literatürde, serbest haldeki fosfin ligantlarına ait P–C_{Ph} gerilme titreşiminin 1450–1425 ve 1000 cm^{-1} , de görüldüğü rapor edilmiştir (Daasch ve Smith 1951). Ancak, karışık ligantlı metal komplekslerinde ise bu bantları görmek zorlaşır. Bu nedenle yapılan

çalışmalar sonucunda serbest ve kompleks haldeki fosfin ligantlarının P-C_{Ph} bağına ait gerilme titreşiminin 695 cm⁻¹ civarında güçlü bant olarak görüldüğü belirtilmiştir (Westermarck ve Person 1998). Buna göre gümüş(I) komplekslerine ait ν(PC) soğurma bantları 692–698 cm⁻¹ aralığında görülmektedir.

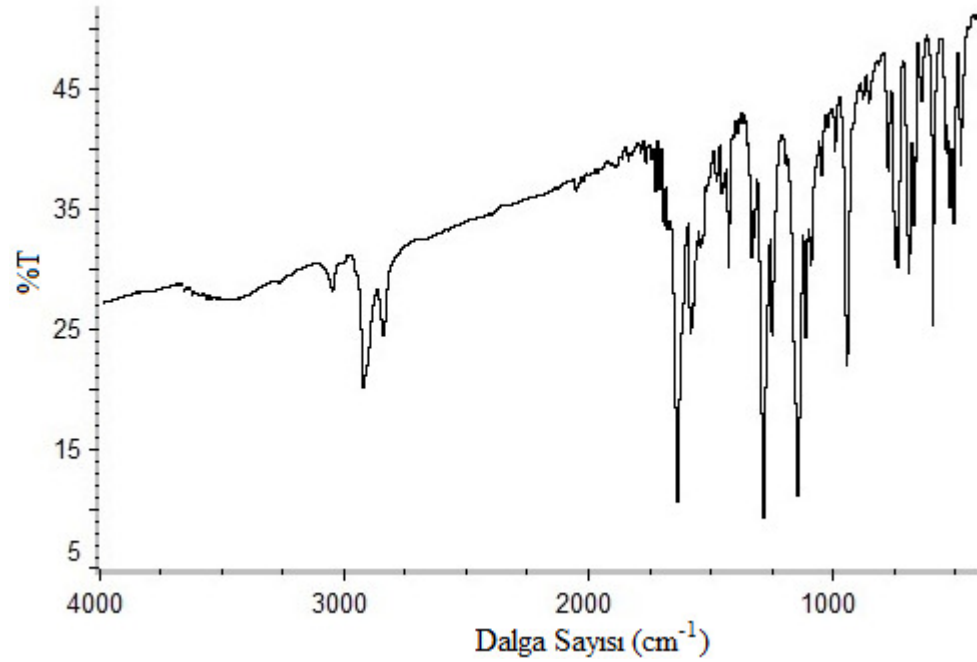
Çizelge 4.2. Tek dişli fosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait bazı karakteristik soğurma bantları (cm⁻¹)^a

	[Ag(μ-sac)(PPh ₃) ₂]	[Ag(μ-sac)(PPh ₂ Cy) ₂]
ν(CH) _{arm}	3085çz, 3050z	3052z, 3015çz
ν(CH) _{alf}	–	2921o, 2840z
ν(CO)	1664çş	1638çş
ν _s (CNS)	1324o	1340o
ν _{as} (SO ₂)	1264çş, 1148çş	1291çş
ν _s (SO ₂)	1151çş	1148çş
ν _{as} (CNS)	969çş	948ş
ν(PC)	692çş	694ş
	[Ag(μ-sac)(PPhCy ₂) ₂]	[Ag(μ-sac)(PCy ₃) _n]
ν(CH) _{arm}	3081z, 3052z	3081çz, 3052çz
ν(CH) _{alf}	2922çş, 2847ş	2929çş, 2844ş
ν(CO)	1646çş	1634çş
ν _s (CNS)	1344o	1328o
ν _{as} (SO ₂)	1295çş	1292çş
ν _s (SO ₂)	1155çş	1156çş
ν _{as} (CNS)	951ş	939çş
ν(PC)	698ş	–

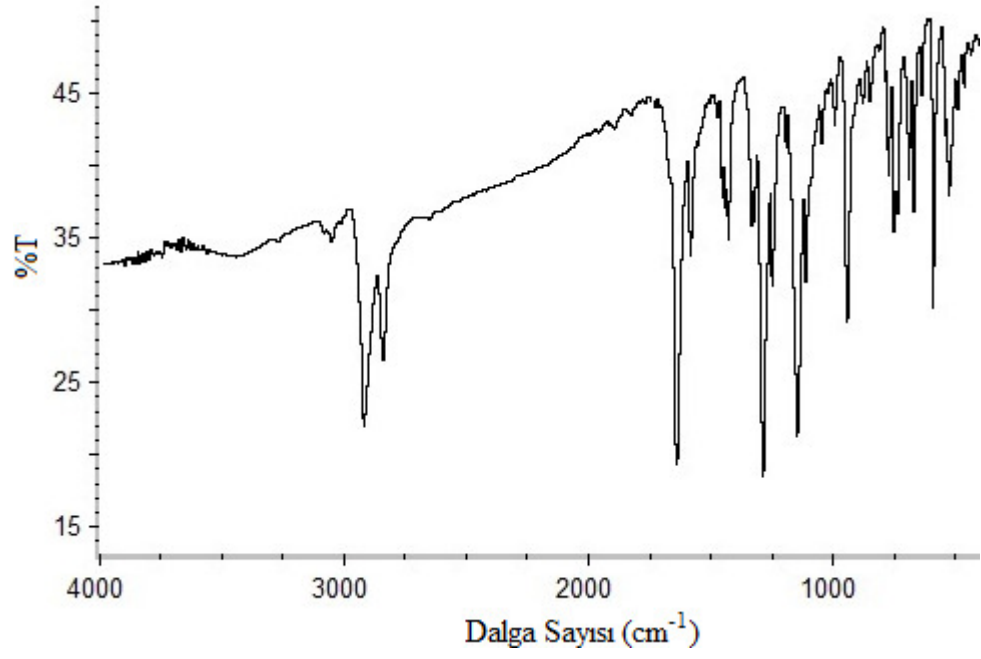
^a Dalga sayısı (ν): cm⁻¹; ş: şiddetli, çş: çok şiddetli, z: zayıf, çz: çok zayıf, o: orta şiddetli



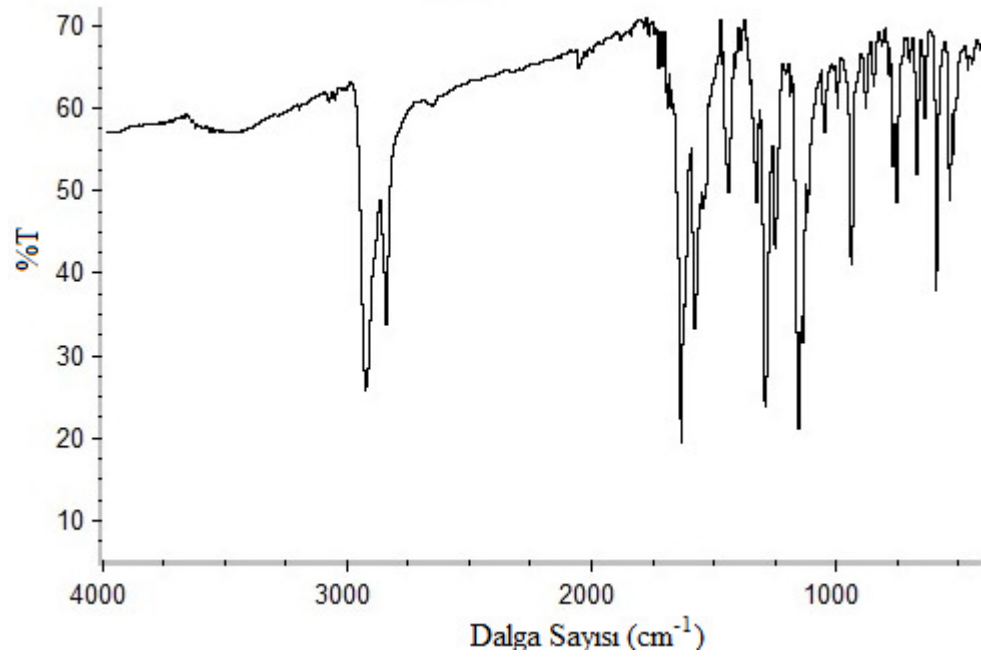
Şekil 4.1. [Ag(μ-sac)(PPh₃)]₂ kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.2. [Ag(μ-sac)(PPh₂Cy)]₂ kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.3. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ kompleksinin IR spektrumu



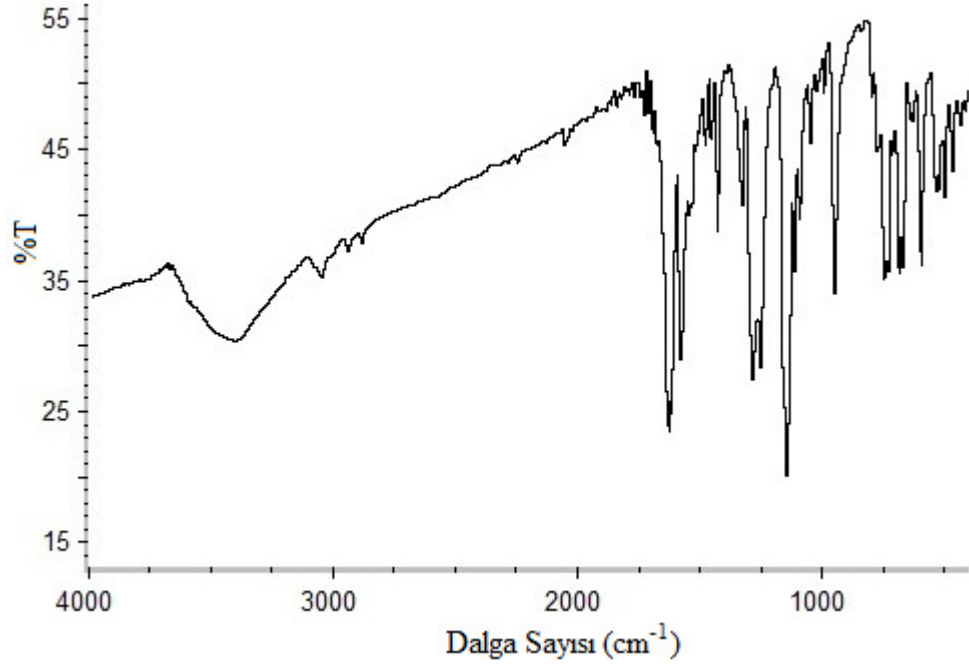
Şekil 4.4. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ kompleksinin IR spektrumu

Çizelge 4.3 incelendiğinde sac ve fosfin ligantlarının fenil (Ph) ve metilen (-CH₂) gruplarına ait aromatik ve alifatik -CH gerilme titreşimlerinin 3085–2844 cm⁻¹, v(C=O) ise 1655–1635 cm⁻¹ aralığında yer aldığı görülmektedir. Asimetrik (v_{as}) SO₂ gerilme titreşimlerine ait soğurma bantları sırasıyla 1280 ve 1250 cm⁻¹ yakınlarında iki bant olarak görülürken, simetrik (v_s) SO₂ gerilme titreşimi ise 1150 cm⁻¹ civarında şiddetli soğurma bandı şeklinde gözlenmektedir. [Ag₂(sac)₂(μ-dppm)H₂O]·H₂O kompleksinde görülen akua ligantına ait v(OH) gerilme titreşimi 3407 cm⁻¹, de yayvan bant şeklindedir. {[Ag₂(μ-sac)₂(μ-dppe)]·3H₂O·CH₂Cl₂]_n kompleksinde v_s(SO₂) soğurma bandındaki koordinasyona girmemiş serbest haldeki sac ligantına nazaran 10 cm⁻¹ kadar bir azalma ligantın bu grup üzerinden koordinasyona katıldığı bir göstergesidir. Ayrıca, komplekslere ait P-C_{Ph} gerilme titreşimleri ise 690 cm⁻¹ civarında yer almaktadır.

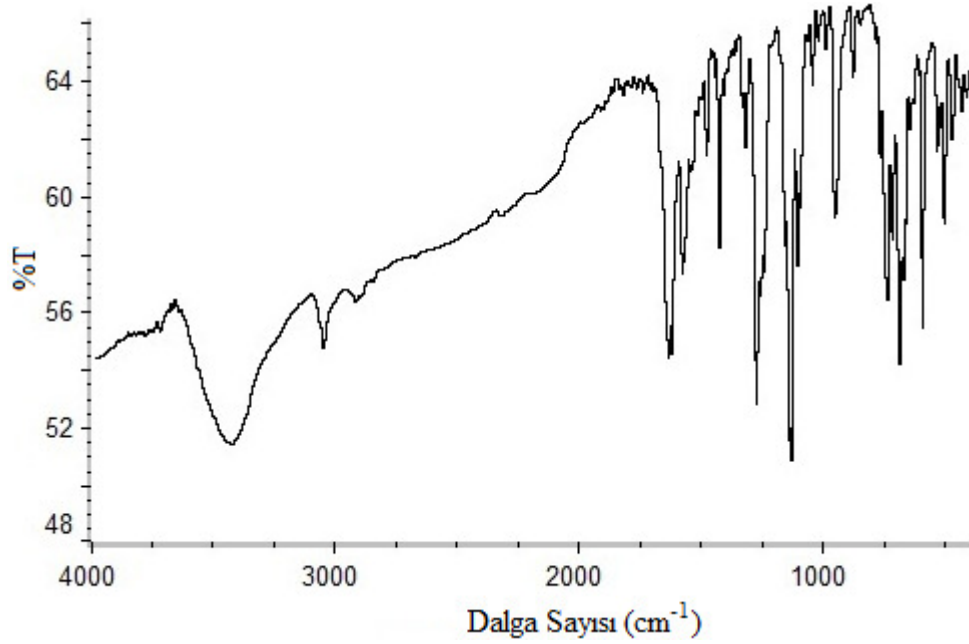
Çizelge 4.3. Çift dişli fosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait bazı karakteristik soğurma bantları (cm⁻¹)^a

	[Ag ₂ (sac) ₂ (μ-dppm)H ₂ O]·H ₂ O	{[Ag ₂ (μ-sac) ₂ (μ-dppe)]·3H ₂ O·CH ₂ Cl ₂] _n
v(CH) _{arm}	3044z	3085z, 3056z
v(CH) _{alf}	2913z, 2844çz	2909z, 2852çz
v(CO)	1639çş	1655çş
v _s (CNS)	1332o	1332o
v _{as} (SO ₂)	1291çş	1279çş 1246çş
v _s (SO ₂)	1153çş	1140çş
v _{as} (CNS)	960ş	960ş
v(PC)	691ş	690ş
	[Ag ₂ (μ-sac) ₂ (μ-dppp)] _n	[Ag(μ-sac)(μ-dppb)] _n
v(CH) _{arm}	3074çz, 3055z	3065z 3007çz
v(CH) _{alf}	2921çz, 2864çz	2926z 2897çz
v(CO)	1635ş	1643ş
v _s (CNS)	1325o	1328o
v _{as} (SO ₂)	1283çş	1281çş
v _s (SO ₂)	1148çş	1151çş
v _{as} (CNS)	953ş	957ş
v(PC)	693ş	695ş

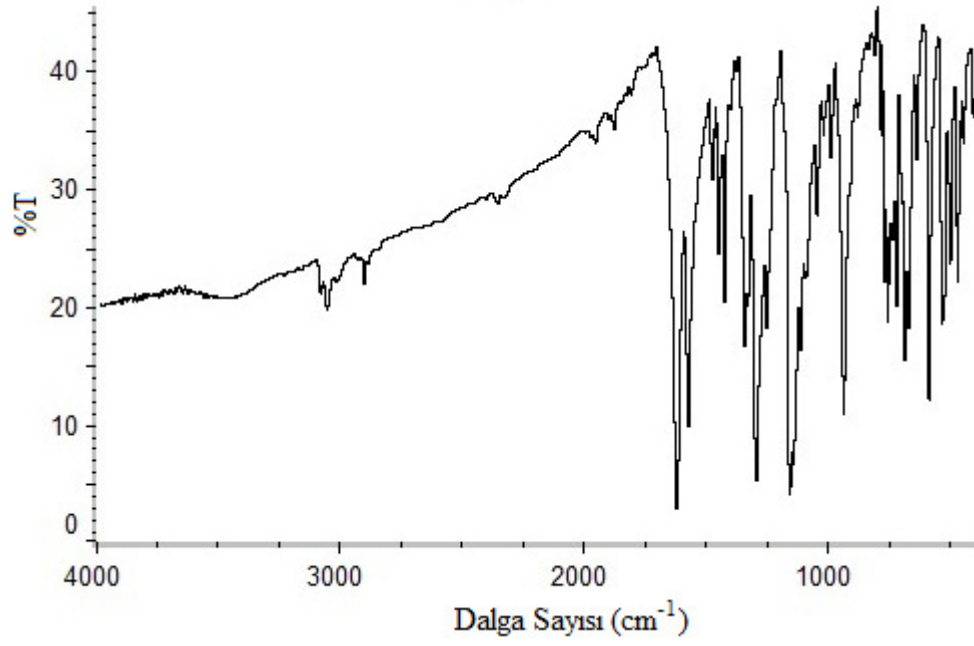
^a Dalga sayısı (v): cm⁻¹; ş: şiddetli, çş: çok şiddetli, z: zayıf, çz: çok zayıf, o: orta şiddetli



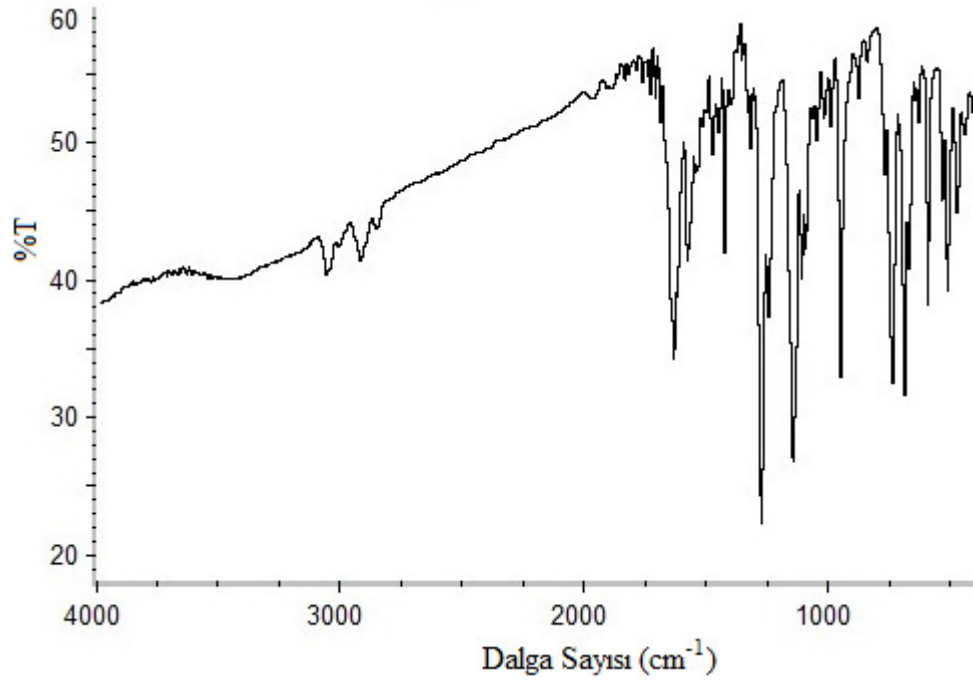
Şekil 4.5. $[Ag_2(sac)_2(\mu-dppm)H_2O] \cdot H_2O$ kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.6. $\{[Ag_2(\mu-sac)_2(\mu-dppe)] \cdot 3H_2O \cdot CH_2Cl_2\}_n$ kompleksinin IR spektrumu



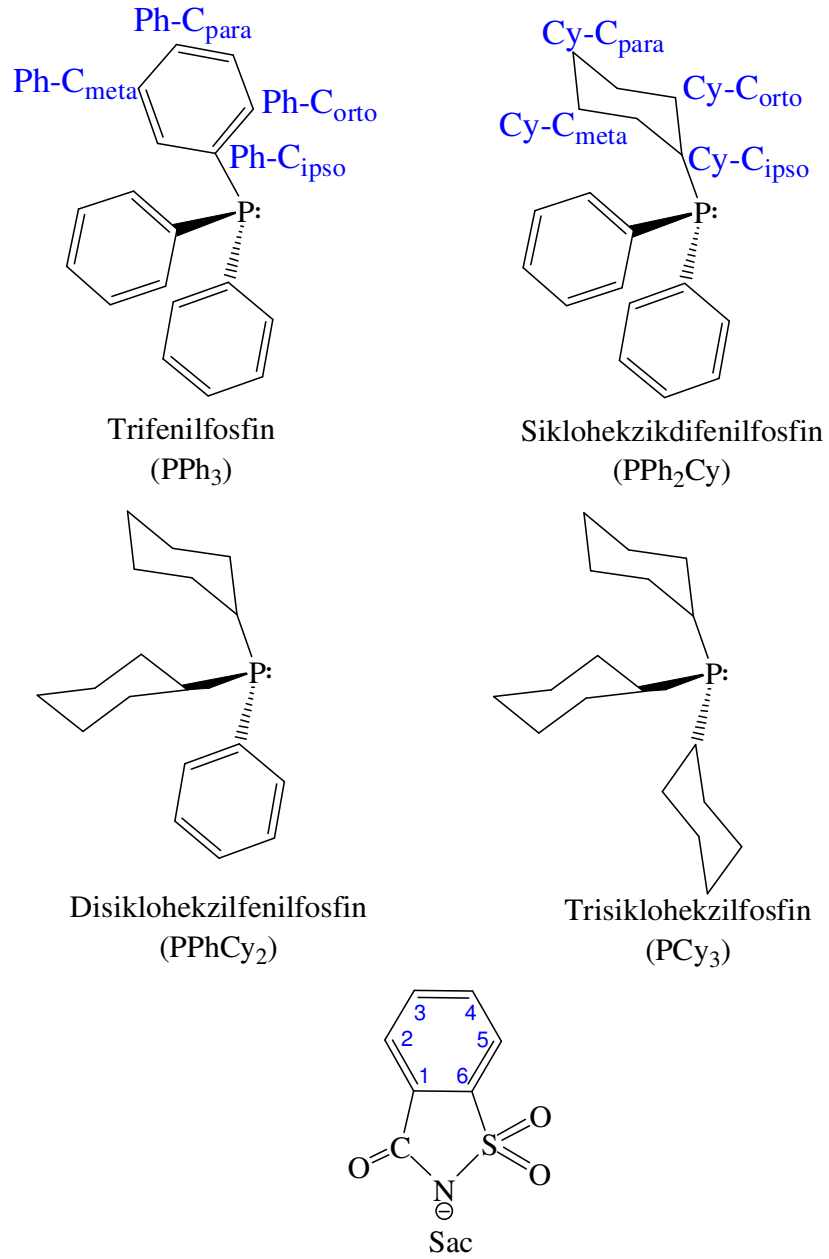
Şekil 4.7. $[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ kompleksinin IR spektrumu



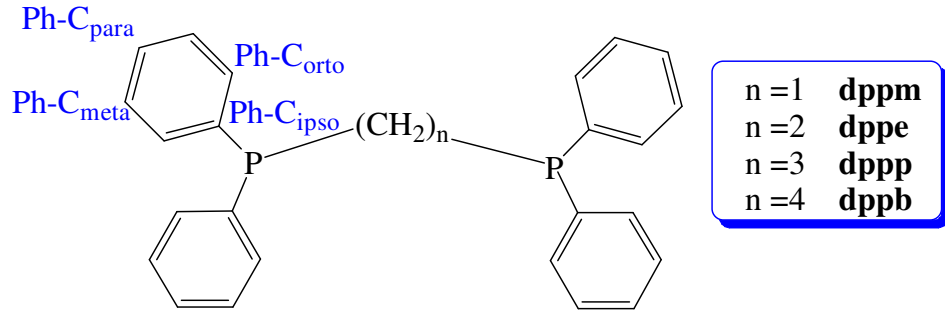
Şekil 4.8. $[Ag(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin IR spektrumu

4.2.2. NMR Çalışmaları

Komplekslerde bulunan fenil (Ph) halkalarına ait karbon atomlarının tanımlanması ve numaralandırılması Şekil 4.9 ve 4.10’ da yer almaktadır. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrum verileri ise Çizelge 4.4 ve 4.5’de liste şeklinde verilmiştir. Ayrıca komplekslerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil 4.11–4.19’da, ^{31}P NMR spektrumları ise Şekil 4.15 ve 4.20’ de görülmektedir.



Şekil 4.9. Sentezde kullanılan tek dişli tersiyer fosfin ve sac ligantlarının NMR spektroskopisi için tanımlanması ve numaralandırılması



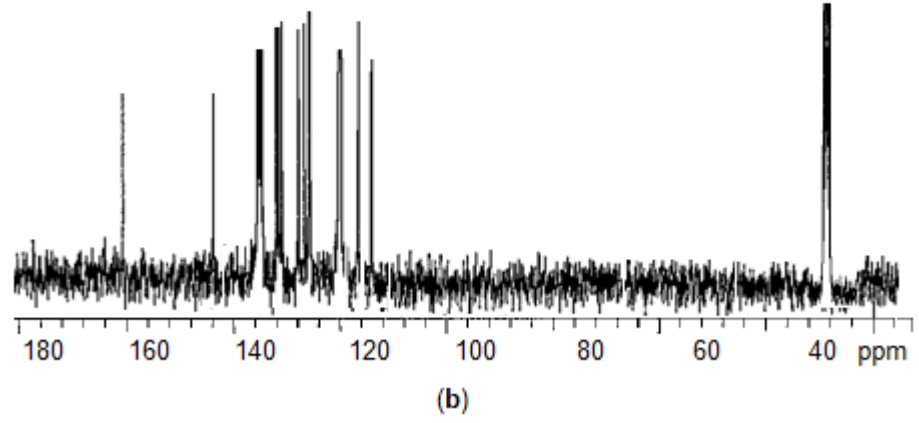
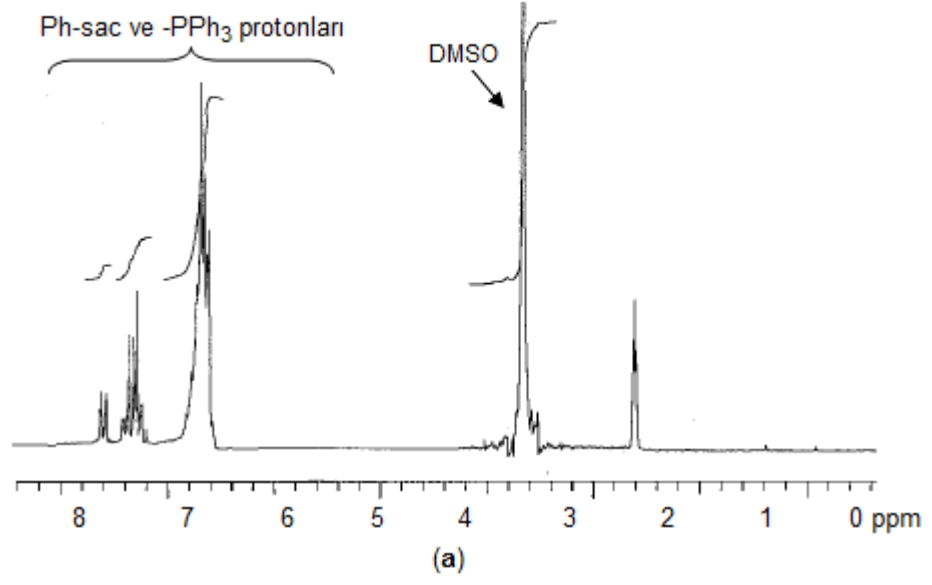
Şekil 4.10. Sentezde kullanılan çift dişli tersiyer fosfin ligantlarının NMR spektroskopisi için tanımlanması

Tek dişli fosfin ligantı içeren komplekslerde, ^1H NMR spektrumunda sac ve fosfin ligantlarına ait aromatik protonların sinyalleri görülmektedir. Bu sinyaller çakışmış halde 7,89-7,44 ppm aralığında bulunmaktadır (Çizelge 4.4). Sadece, Ph grubu içermeyen PCy_3 ligantlı polimerik gümüş(I)-sac kompleksinde 7,87–7,71 ppm aralığında sac aromatik protonları yer almaktadır. Bunun yanı sıra ligantların sahip olduğu sikloheksil (Cy) gruplarına ait alifatik protonlar kristal yapılarının integrasyonu ile uyumlu olarak 1,99–1,02 ppm aralığında multiyet sinyaller vermektedir. Komplekslerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, sinyallerin serbest haldeki ligantlara nazaran daha düşük alana kaydığı görülmektedir. Komplekslere ait ^{13}C NMR spektrumlarında ise, sac ligantının karbonil karbonu 167,40 ppm civarında gözlenirken, Ph ve Cy karbonları sırasıyla 144,25–120,29 ve 33,97–25,80 ppm aralığında yer almaktadır. Fosfin ligantlarının Ph ve Cy karbonlarına ait ^{13}C NMR verileri rapor edilen çalışmalarla uyum içerisindedir (Altaf ve Evans 2010a,b).

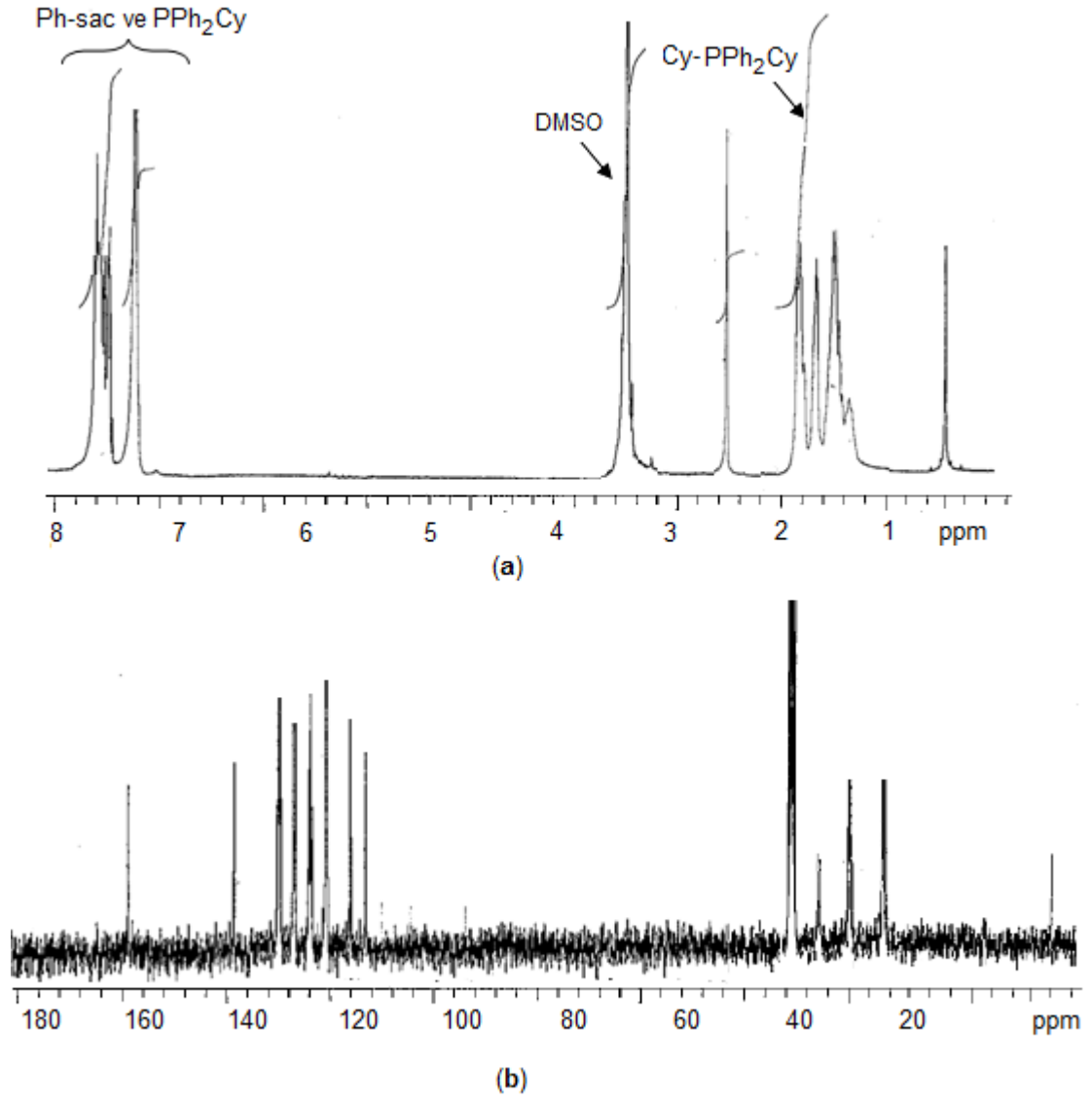
^{31}P NMR spektroskopisi, fosfin ligantının metale koordine olduğunun önemli bir kanıtıdır. Spektrumlarda, genel olarak komplekslerin yapısında bulunan ve NMR aktif olan Ag metalinin varlığından dolayı dublet sinyaller elde edildi. $^1J(\text{P-Ag})$ eşleşme sabitleri Çizelge 4.4’ de verilmektedir. Fosfin ligantının geri bağlanma ile metal iyonuna koordine olması sonucu metal iyonu etrafındaki elektron yoğunluğu azalır, yani daha az perdelenir. Bu nedenle sentezlenen komplekslerde, serbest ligant halinde yüksek veya negatif alanda görülen sinyaller, kompleks oluşumu ile monofosfin içeren gümüş(I) komplekslerinde yaklaşık olarak 16,5–30,5 ppm kadar daha düşük veya pozitif alana kayma göstermektedir. Sonuçlar, literatürde yer alan gümüş(I)-fosfin kompleksleri ile uyum içerisindedir (Ataf ve Evans 2010a,b, Pettinari ve ark. 2011).

Çizelge 4.4. Monofosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektral verileri

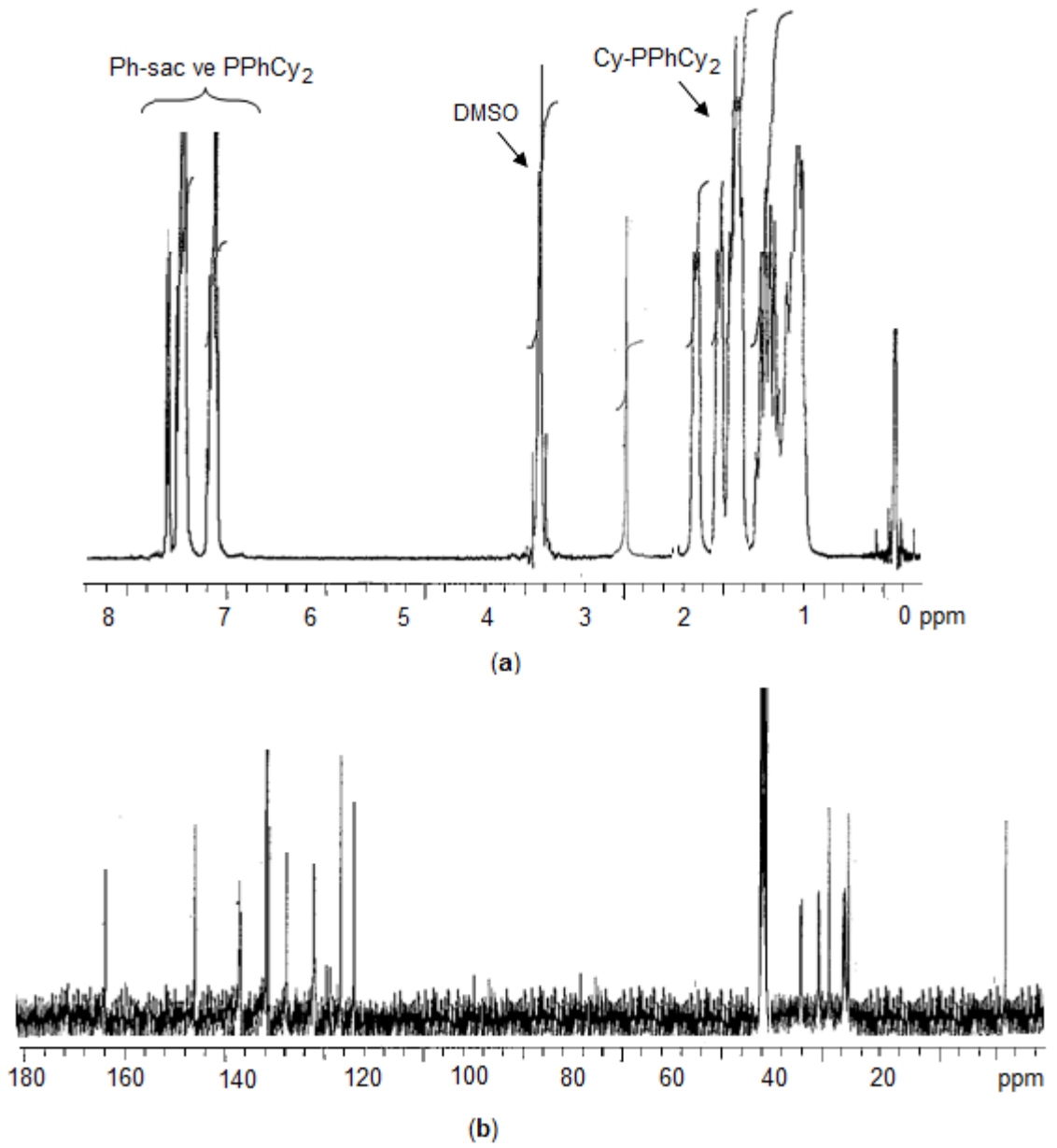
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 7,83-7,44 (m, 19H, Ph-sac ve -PPh ₃).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 167,55 (C=O-sac), 144,25 (C6-sac), 133,09d (Ph-C _{ipso} -P), 133,03d (Ph-C _{orto} -P), 132,90 (Ph-C _{para} -P), 132,87 (C4-sac), 131,93 (C3-sac), 131,34 (C1-sac), 129,64d (Ph-C _{meta} -P), 123,70 (C2-sac), 120,29 (C5-sac).
^{31}P NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 10,82 d [$^1J(^{31}\text{P-Ag})$: 402 Hz].
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 7,89-7,49 (m, 14H Ph-sac ve PPh ₂ Cy), 1,70-1,20 (m, 11H Cy-PPh ₂ Cy).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 167,47 (C=O-sac), 144,15 (C6-sac), 134,26d (Ph-C _{ipso} -P), 133,09d (Ph-C _{orto} -P), 132,90 (Ph-C _{para} -P), 131,48 (C4-sac), 131,33 (C3-sac), 131,19 (C1-sac), 129,42d (Ph-C _{meta} -P), 123,79 (C2-sac), 120,39 (C5-sac), 33,97d (Cy-C _{ipso} -P), 28,98d (Cy-C _{orto} -P), 26,11d (Cy-C _{meta} -P), 25,80 (Cy-C _{para} -P).
^{31}P NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 24,54 d [$^1J(^{31}\text{P-Ag})$: 675 Hz].
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 7,78-7,48 (m, 9H Ph-sac ve PPhCy ₂), 1,95, 1,99-1,02 (m, 22H Cy-PPhCy ₂).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 167,36 (C=O-sac), 144,05 (C6-sac), 135,43d (Ph-C _{ipso} -P), 133,18 (C4-sac), 133,06 (C3-sac), 132,89 (C1-sac), 131,41 (Ph-C _{para} -P), 129,00d (Ph-C _{orto} -P), 127,78d (Ph-C _{meta} -P), 123,80 (C2-sac), 120,40 (C5-sac), 31,88d (Cy-C _{ipso} -P), 29,64d (Cy-C _{orto} -P), 28,37 (Cy-C _{para} -P), 26,27d (Cy-C _{meta} -P).
^{31}P NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 33,79 d [$^1J(^{31}\text{P-Ag})$: 675 Hz].
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 7,87-7,71 (m, 4H, Ph-sac), 1,99-1,14 (m, 33H Cy-PCy ₃).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 167,44 (C=O-sac), 143,98 (C6-sac), 133,19 (C4-sac), 133,07 (C3-sac), 132,85 (C1-sac), 123,77 (C2-sac), 120,37 (C5-sac), 31,43d (Cy-C _{ipso} -P), 30,85d (Cy-C _{orto} -P), 27,05d (Cy-C _{meta} -P), 25,96 (Cy-C _{para} -P).
^{31}P NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 40,87 d [$^1J(^{31}\text{P-Ag})$: 648 Hz], 24,55 d [$^1J(^{31}\text{P-Ag})$: 662 Hz].



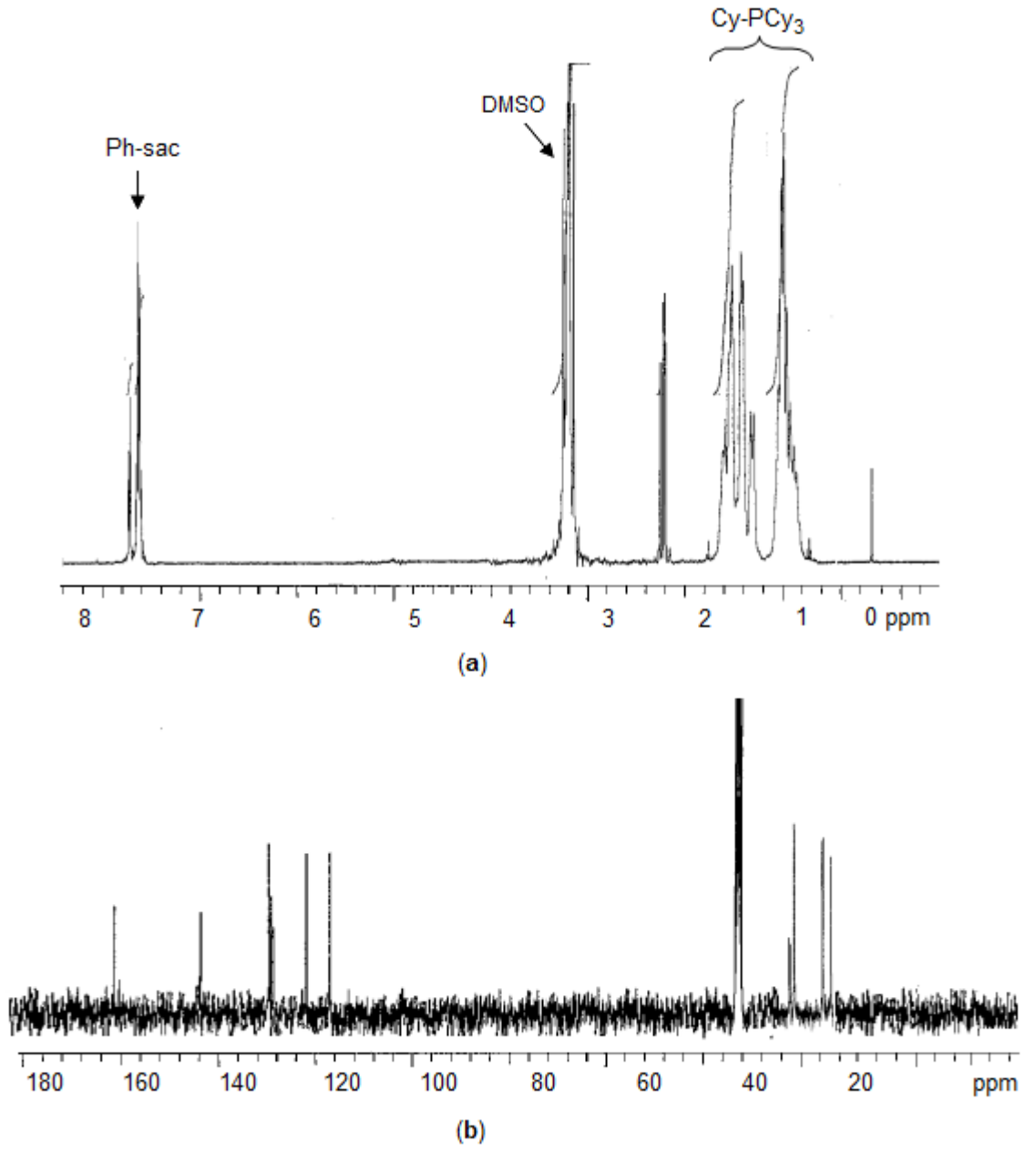
Şekil 4.11. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinin ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (b) spektrumu



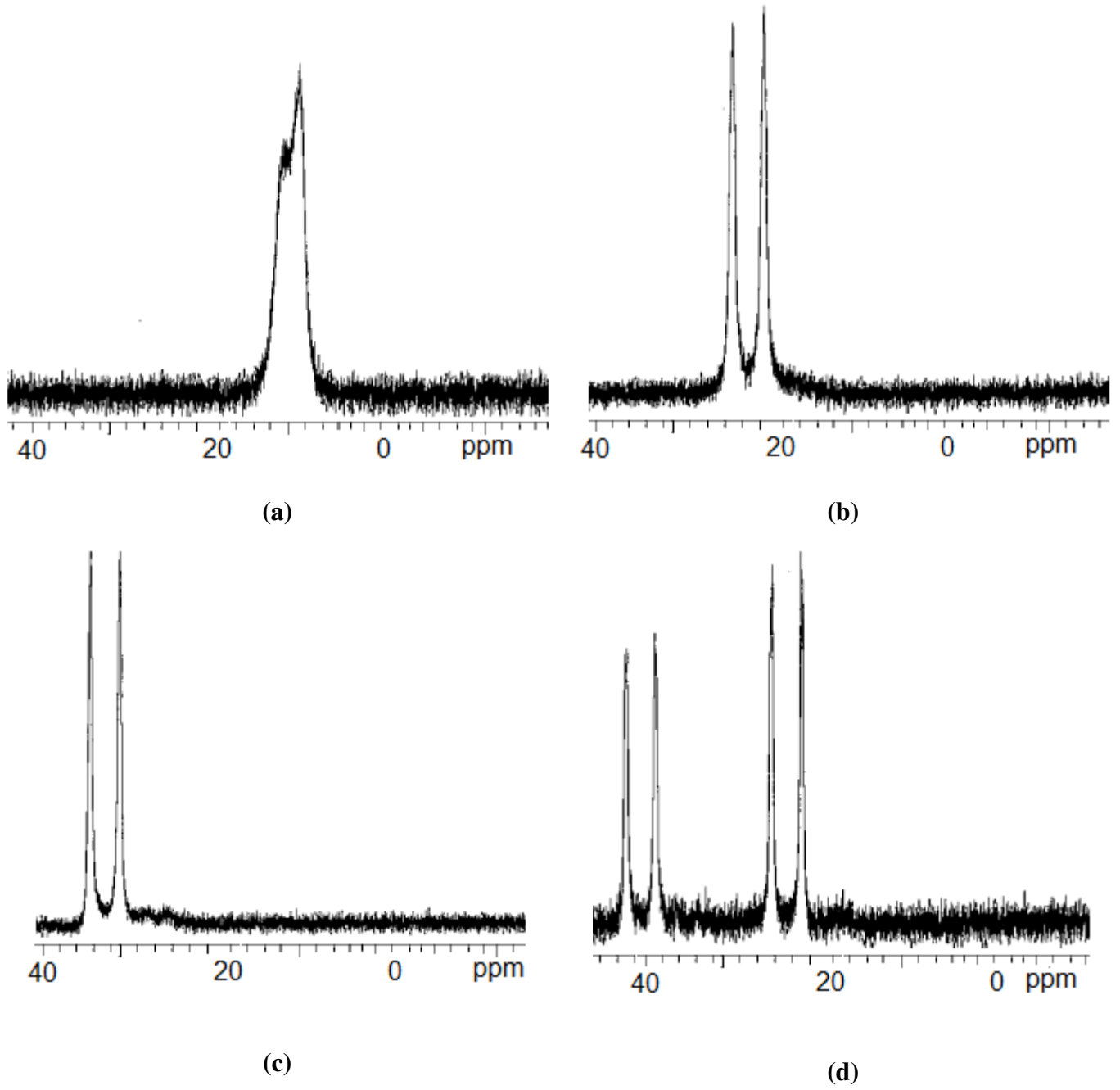
Şekil 4.12. $[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_2Cy)]_2$ kompleksinin 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) (b) spektrumu



Şekil 4.13. [Ag(μ -sac)(PPhCy₂)]₂ kompleksinin ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (a) ve ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (b) spektrumu



Şekil 4.14. [Ag(μ-sac)(PCy₃)]_n kompleksinin ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (a) ve ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (b) spektrumu



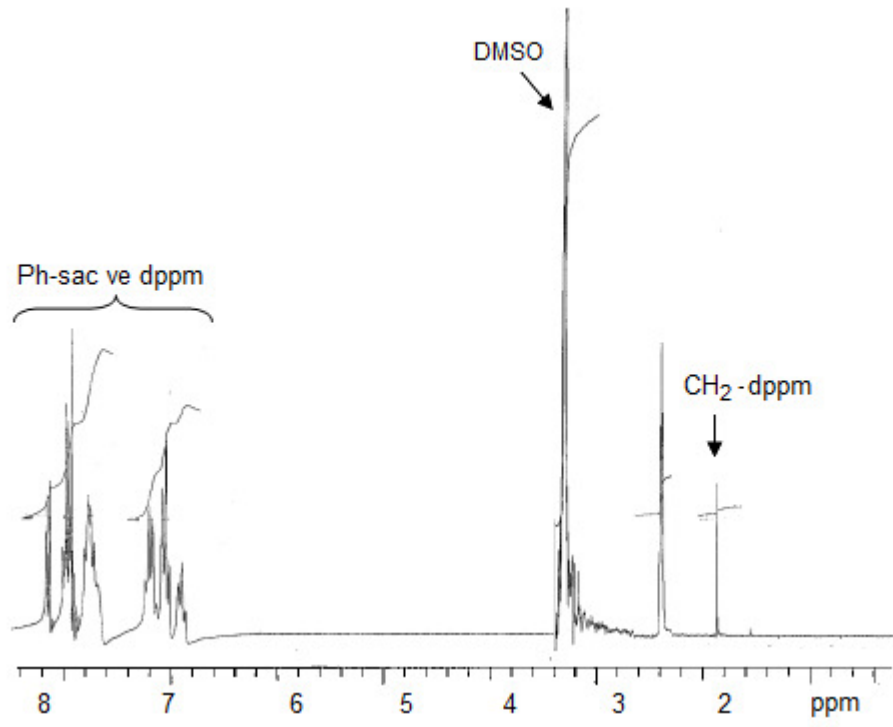
Şekil 4.15. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ (a), $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ (b), $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ (c), $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ (d) komplekslerine ait ^{31}P NMR (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektrumu

Çift dişli tersiyer fosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait ^1H NMR spektrumlarında, sac ve difosfin ligantlarının Ph protonları 7,95–7,36 ppm aralığında multipl olarak görülmektedir. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ ve $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2\}_n$ komplekslerine ait metilen ($-\text{CH}_2$) protonları 2,05 ve 2,57 ppm’ de singlet pik vermektedir. $[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ kompleksinde iki farklı kimyasal çevreye sahip metilen protonları 2,62 ve 2,05 ppm’ de kuartet ve singlet olarak gözlenirken, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinde ise 2,36 ve 1,55 ppm’ de yayvan singlet olarak görülmektedir. Ayrıca, dppe ligantı içeren gümüş(I)-sac kompleksinde solvate CH_2Cl_2 ’ ye ait protonlar 5,77 ppm’ de gözlenmektedir. Komplekslerin ^{13}C NMR spektrumları farklı karbon atomlarına ait sinyaller ile uyum içerisindedir. Sac ligantının karbonil karbonu komplekslerde 167,0 ppm civarında bulunmaktadır. Sac ve fosfin ligantlarına ait fenil grubu karbonları ise 144,19–120,36 ppm aralığında gözlenirken, metilen grubuna ait sinyaller gözlenememiştir.

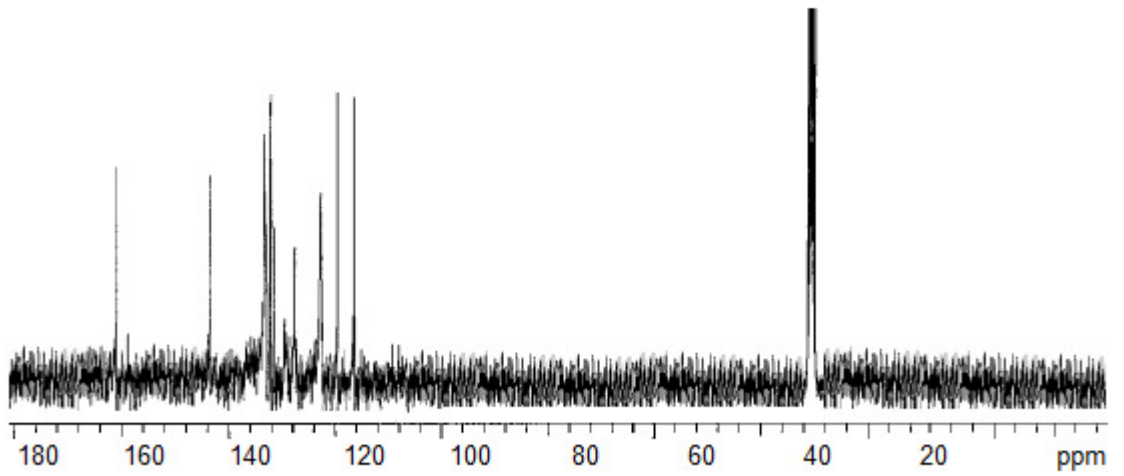
^{31}P NMR spektrumlarında, genel olarak, $[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ kompleksi hariç, $^1J(\text{P}-\text{Ag})$ eşleşmesi görülmektedir. Komplekslere ait eşleşme sabitleri Çizelge 4.5’ de yer almaktadır. Bu eşleşmeye ^{107}Ag veya ^{109}Ag izotoplarından hangisinin neden olduğu net olarak bilinmemektedir. Spektrumda 8,82 ppm’ de triplet pik veren $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinde $^1J(^{31}\text{P}-^{107,109}\text{Ag})$ değeri 504 ve 688 Hz olarak hesaplandı. Burada iki P atomunun farklı kimyasal çevreye sahip olması, iki farklı eşleşme sabiti elde edilmesine neden olmaktadır. Yani farklı koordinasyona sahip gümüş(I)’ ler farklı yarılmalar meydana getirmektedir. Sırası ile 10,4 ve 5,86 ppm’ de dublet olarak gözlenen dppe ve dppb ligantlı gümüş(I) komplekslerinin $^1J(^{31}\text{P}-^{107,109}\text{Ag})$ eşleşme sabitleri ise 579 ve 488 Hz olarak bulundu. Hesaplanan eşleşme sabitleri literatürde yer alan difosfin ligantlı gümüş(I) kompleksleri ile karşılaştırılabilir özelliktedir (Effendy ve ark. 2006, Pettinari ve ark. 2009). $[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ ’ e ait spektrum incelendiğinde 5,86 ppm’ de tekli yayvan pik olarak gözlenen ^{31}P NMR piki, o.s.’ de kompleks yapısında bulunan ^{107}Ag ve ^{109}Ag izotopları arasındaki hızlı denge değişimi sonucudur. Serbest haldeki ligantlarına nazaran kompleksler 22,0–32,0 ppm kadar düşük alana doğru kimyasal kayma göstermektedir.

Çizelge 4.5. Difosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektral verileri

$[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 7,87-7,55 (m, 28H, Ph-sac ve -dppm), 2,05 (s, 2H, CH_2 -dppm).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 168,33 (C=O-sac), 144,19 (C6-sac), 133,72d ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-P}$), 133,27d (C4-sac), 133,12 (C3-sac), 132,89 (C1-sac), 132,05 (Ph- $\text{C}_{\text{orto}}\text{-P}$), 131,21 (Ph- $\text{C}_{\text{para}}\text{-P}$), 129,06d (Ph- $\text{C}_{\text{meta}}\text{-P}$), 123,83 (C2-sac), 120,46 (C5-sac).
^{31}P NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ , 8,82 t [$^1J(^{31}\text{P}\text{-Ag})$: 504, 688 Hz].
$\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2\}_n$
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 7,95-7,36 (m, 28H, Ph-sac ve -dppe), 5,77 (s, 2H, CH_2Cl_2), 2,57 (s, 4H, CH_2 -dppe).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 167,54 (C=O-sac), 144,17 (C6-sac), 133,38d ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-P}$), 133,19 (C4-sac), 133,03 (C3-sac), 132,31d (Ph- $\text{C}_{\text{orto}}\text{-P}$), 132,02 (Ph- $\text{C}_{\text{para}}\text{-P}$), 131,34 (C1-sac), 129,49d (Ph- $\text{C}_{\text{meta}}\text{-P}$), 123,80 (C2-sac), 120,42 (C5-sac), 55,37 (C- CH_2Cl_2).
^{31}P NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 10,04 d [$^1J(^{31}\text{P}\text{-Ag})$: 579 Hz].
$[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 7,86-7,36 (m, 28H, Ph-sac ve -dppp), 2,62 (q, 4H, CH_2 -dppp), 2,05 (s, 2H, CH_2 -dppp).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 167,23 (C=O-sac), 143,88 (C6-sac), 133,43d ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-P}$), 133,19 (Ph- $\text{C}_{\text{orto}}\text{-P}$), 132,79 (C4-sac), 132,50 (C3-sac), 132,19d (C1-sac), 131,21 (Ph- $\text{C}_{\text{para}}\text{-P}$), 129,43d (Ph- $\text{C}_{\text{meta}}\text{-P}$), 123,85 (C2-sac), 120,45 (C5-sac).
^{31}P NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 5,86 sbr.
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 7,84-7,38 (m, 24H, Ph-sac ve -dppb), 2,36 (s, 4H, CH_2 -dppb), 1,55 (s, 4H, CH_2 -dppb).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 167,60 (C=O-sac), 144,14 (C6-sac), 133,39d ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-P}$), 133,15 (C4-sac), 133,03 (C3-sac), 132,99d (C1-sac), 132,75 (Ph- $\text{C}_{\text{orto}}\text{-P}$), 131,14 (Ph- $\text{C}_{\text{para}}\text{-P}$), 129,44d (Ph- $\text{C}_{\text{meta}}\text{-P}$), 123,75 (C2-sac), 120,36 (C5-sac).
^{31}P NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm), 5,86 d [$^1J(^{31}\text{P}\text{-Ag})$: 488 Hz].

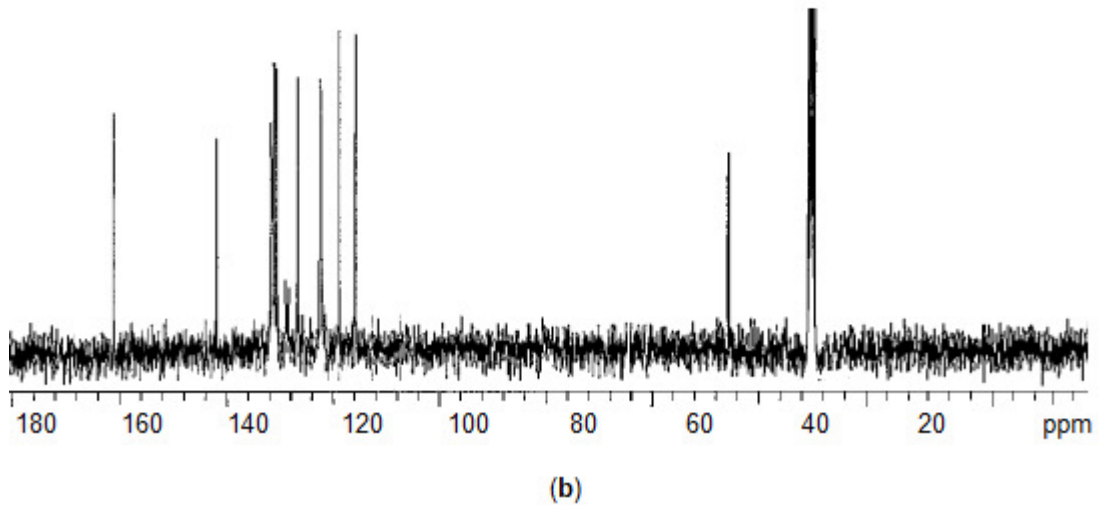
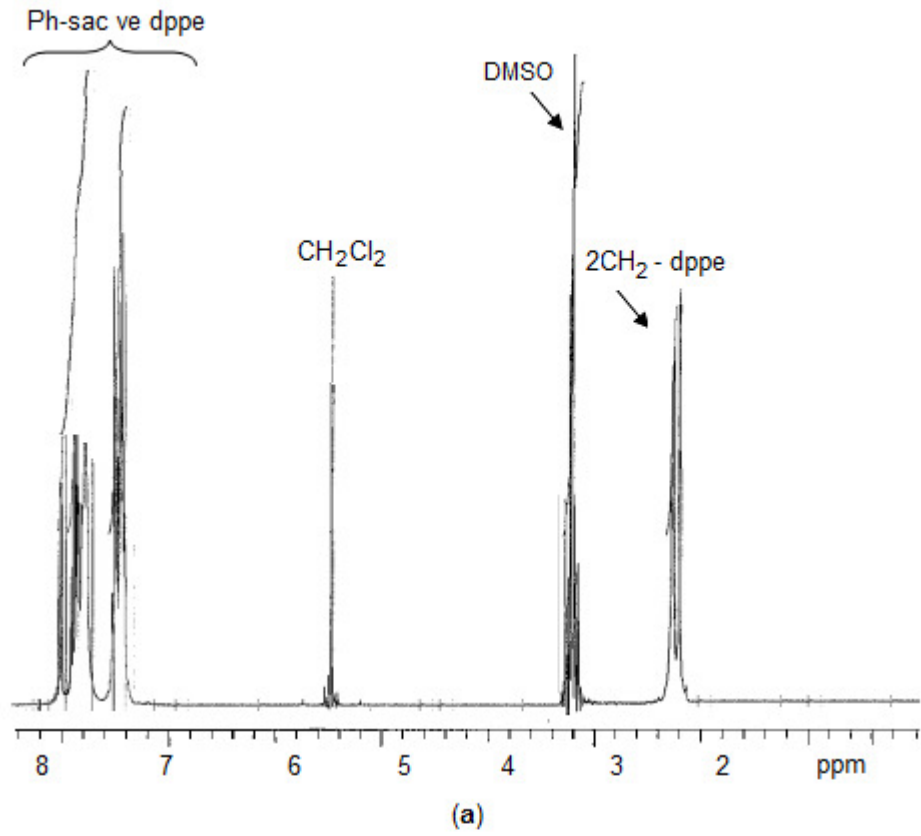


(a)

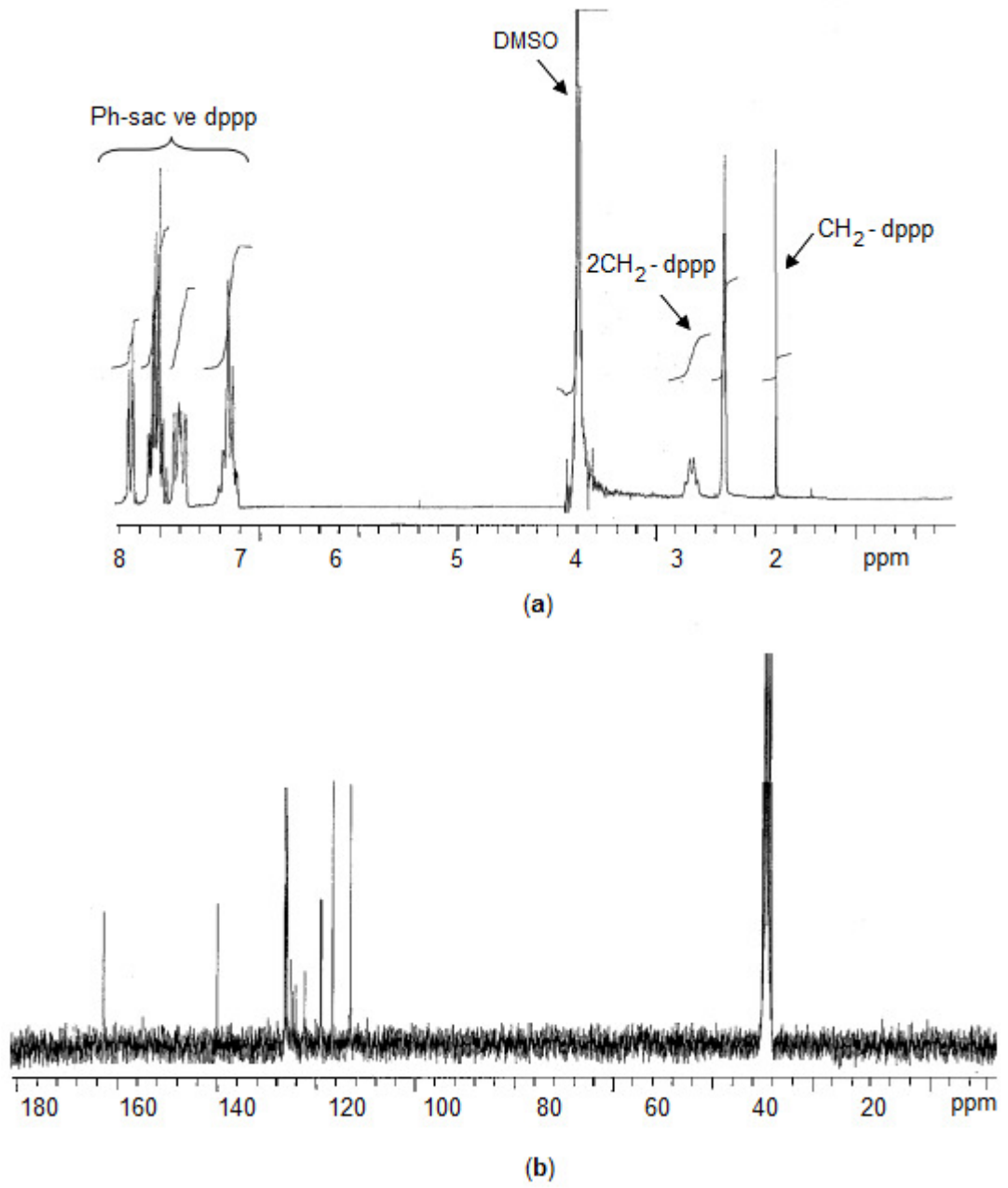


(b)

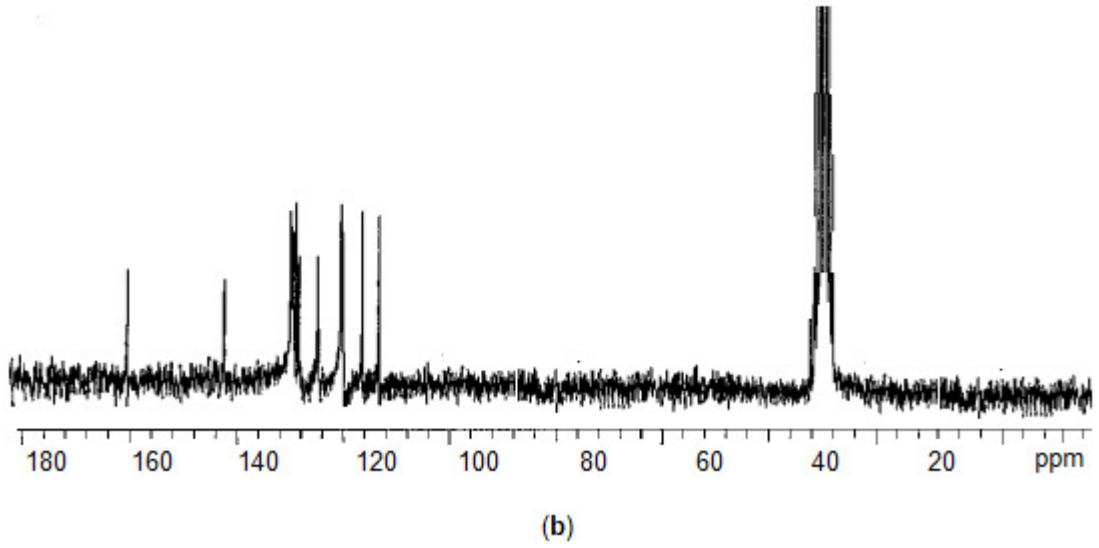
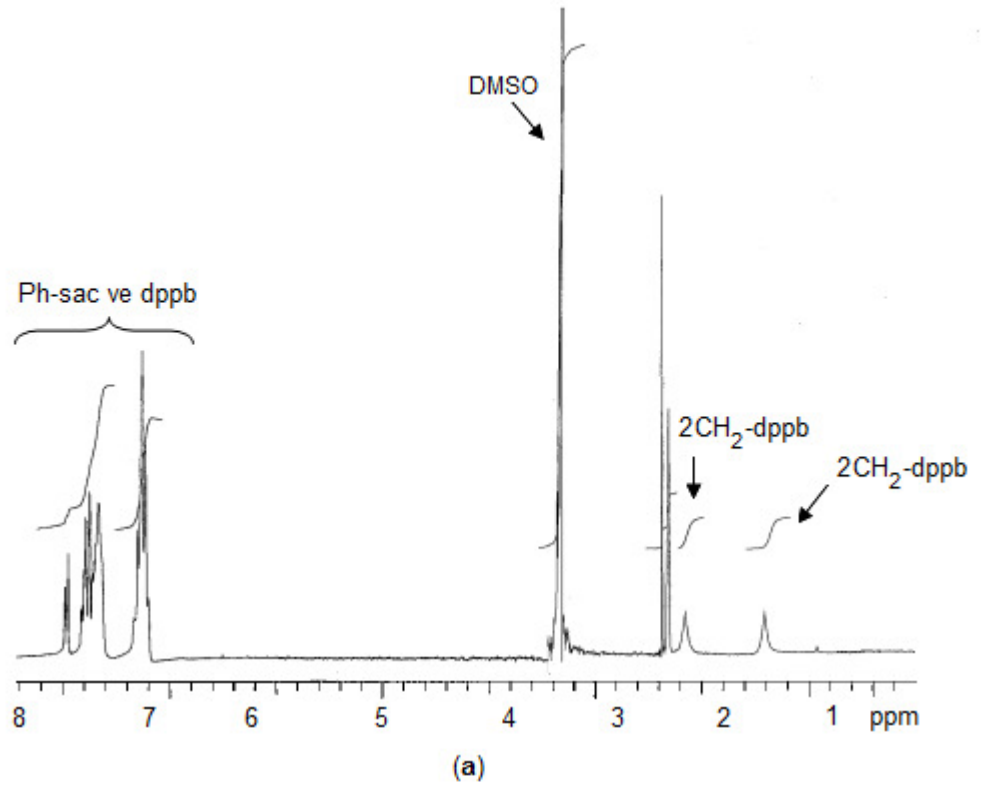
Şekil 4.16. $[Ag_2(sac)_2(\mu-dppm)H_2O] \cdot H_2O$ kompleksinin 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) (b) spektrumu



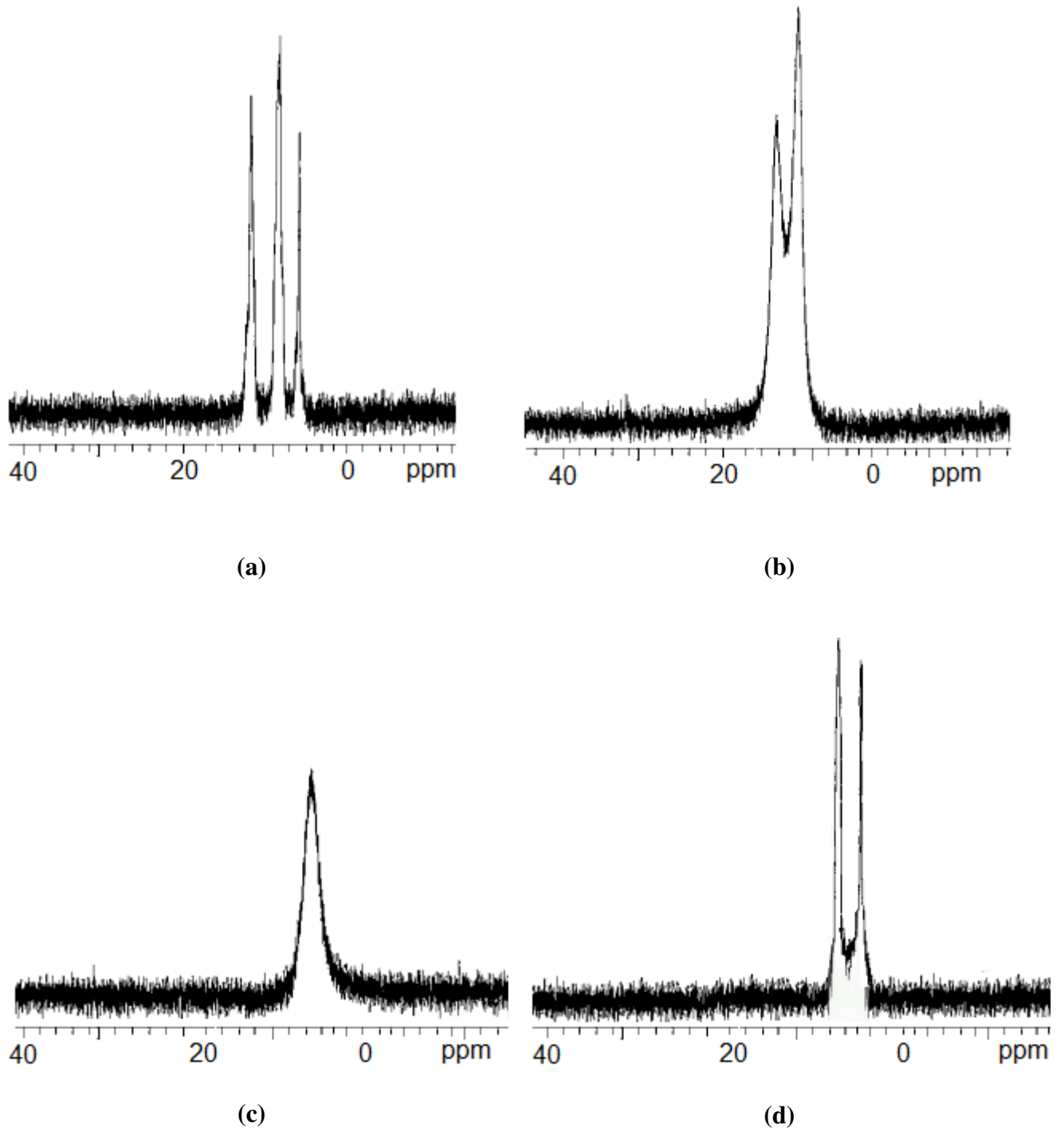
Şekil 4.17. $\{[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot 3H_2O\cdot CH_2Cl_2\}_n$ kompleksinin 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) (b) spektrumu



Şekil 4.18. $[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ kompleksinin 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) (b) spektrumu



Şekil 4.19. $[Ag(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (a) ve ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (b) spektrumu



Şekil 4.20. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (a), $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2\}_n$ (b), $[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ (c), $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ (d) komplekslerine ait ^{31}P NMR (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektrumu

4.2.3. X-Işınları Tek Kristal Çalışmaları

Uygun tek kristali elde edilen $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$, $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ komplekslerinin yapıları X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatıldı. Sadece, dppp ligantı içeren gümüş(I)-sac kompleksinin tek kristalinin elde edilememesi nedeniyle karakterizasyonu spektroskopik yöntemler kullanılarak gerçekleştirildi.

Sentezlenen metal-sac-fosfin komplekslerinden sadece iki komplekste ($[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$) sac ligantı negatif yüklü azot atomu üzerinden tek dişli koordinasyon göstermektedir. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ ve $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ komplekslerinde sac, azot ve karbonil oksijeni verici atomları ile gümüş(I) iyonlarına koordine olarak köprü yapıcı ligant olarak davranmaktadır. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ ve $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ gümüş(I) komplekslerinde ise, sac'ın bu kez negatif yüklü azot atomu ve sülfonil oksijeni üzerinden köprü oluşturacak şekilde metal iyonlarına bağlanması söz konusudur. Kristal yapısı aydınlatılan yedi komplekste, tek dişli fosfin ligantları beklenildiği üzere sadece fosfor atomu üzerinden koordine olurken, çift dişli olanlar ise iki fosfor atomu ile metal iyonları arasında köprü görevi görerek koordine olmaktadır. Her bir kompleksin X-ışınları tek kristal çalışmaları ile ilgili kristalografik parametreler alt başlıklar halinde verilmektedir. Burada komplekslerin molekül yapıları detaylı bir şekilde incelenmektedir.

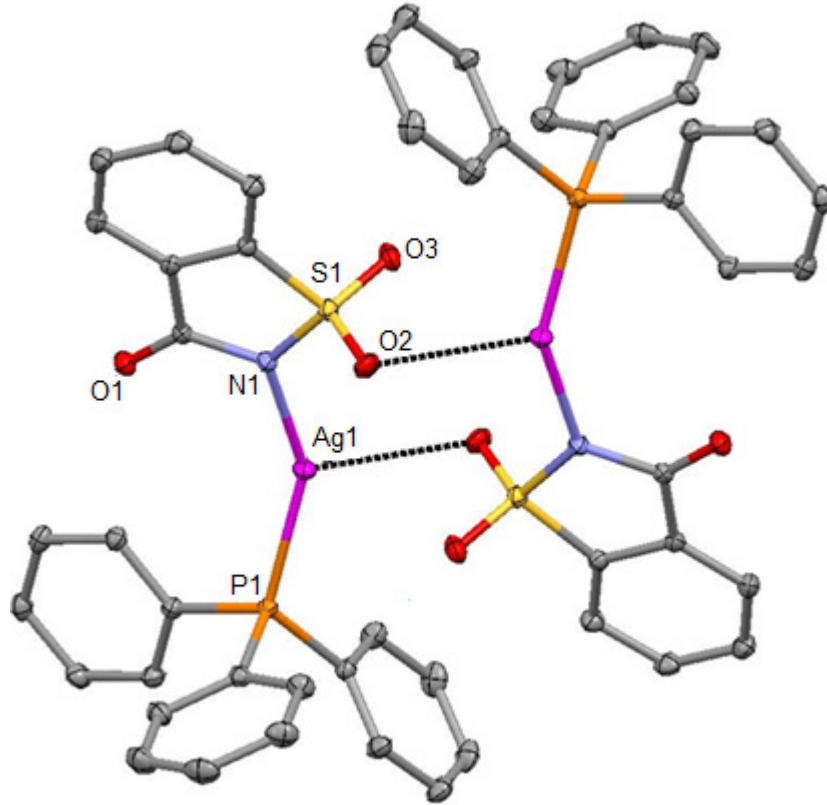
4.2.3.1. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ Kompleksi

Kompleksin kristalografik verileri Çizelge 4.6'de yer almaktadır. Ayrıca, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 4.7'de, aydınlatılan molekül yapısı ise Şekil 4.21'de verilmektedir.

Çizelge 4.6. [Ag(μ -sac)(PPh₃)₂] kompleksine ait kristalografik veriler

	[Ag(μ -sac)(PPh ₃) ₂]
Ampirik formül	C ₂₅ H ₁₉ AgNO ₃ PS
Formül kütlesi	552,31
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	10,6914(4)
<i>b</i> (Å)	11,4186(4)
<i>c</i> (Å)	18,9132(8)
α (°)	90
β (°)	100,083(3)
γ (°)	90
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å) ³	2273,3(2)
Birim hücredeki molekül sayısı (<i>Z</i>)	4
Hesaplanan yoğunluk <i>D_x</i> (g cm ⁻³)	1,614
Elektron sayısı <i>F</i> ₀₀₀	1112
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	1,077
Kristal boyutları (mm)	056 x 0,41 x 0,33
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	296(2)
<i>T</i> _{min.} ; <i>T</i> _{mak.}	0,5943; 0,7365
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-13/13, -14/14, -23/23
θ _{min.} ; θ _{mak.} aralığı (°)	1,93-26,50
Toplanan yansıma sayısı	33741
Parametre sayısı	289
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> >2 σ]	0,0304
<i>wR</i> ₂	0,0759
<i>S</i>	1,089
$\Delta\rho$ _{min.} ; $\Delta\rho$ _{mak.} (e/Å ³)	-0,605; 0,334

$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinde, Şekil 4.21’de gösterildiği gibi gümüş(I) iyonu $[\text{Ag}(\text{sac})(\text{PPh}_3)]$ birimini oluşturacak şekilde sac’ın N atomu ve trifenilfosfinin P atomu ile koordine olmaktadır. Bu birimde N-Ag-P bağ açısı $146,53(5)^\circ$ dir ve birimler oldukça uzun Ag-O_{sülfonil} bağları ile metal iyonları arasında köprü oluşacak şekilde bir araya gelmektedirler. Böylece, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ dimerik yapı meydana gelmektedir.



Şekil 4.21. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinin molekül yapısı

Komplekste, Ag-O_{sülfonil} bağ uzunluğu $2,754(2)$ Å olup literatürde yer alan sac’ın N ve O_{sülfonil} üzerinden köprü koordinasyonu yapmış $[\text{Ag}(\text{sac})]$ ($2,45$ Å) (Weber ve ark. 1993), $\text{Na}[\text{Ag}(\text{sac})]$ ($2,6390(10)$ Å) (Yılmaz ve ark. 2004), $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\text{pyet})_2]$ ($2,645(1)$ Å) (Yılmaz ve ark. 2005a) ve $[\text{Ag}_2(\mu_3\text{-sac})_2(\mu\text{-nmpen})]_n$ ($2,669(4)$ Å) (Yesilel ve ark. 2011) örneklerine göre daha uzundur. Görüldüğü üzere, sac’ın sülfonil oksijen atomu gümüş(I) iyonuna zayıf bir şekilde koordine olmaktadır. Komşu moleküldeki gümüş(I) iyonu ile sac ligantının sülfonil oksijeni arasındaki etkileşimden dolayı N-Ag-P bağı doğrusallıktan saparak ($146,53(5)^\circ$) gümüş(I) çevresinde üçgen düzlem geometri

meydana gelmektedir. gümüş(I) metal iyonu ile sac N atomu arasındaki Ag–N bağının uzunluğu 2,162(2) Å olup, rapor edilmiş bazı gümüş(I)-sac komplekslerindeki bağ uzunlukları ile oldukça benzerdir (Weber ve ark. 1993, Hamamci ve ark. 2004, Yılmaz ve ark. 2004, 2005a, Yesilel ve ark. 2011).

PPh₃ ligandı tek dişli olarak P atomu üzerinden, bağ uzunluğu 2,368(1) Å (Ag–P) olacak şekilde metal iyonuna koordine olmaktadır. Bu bağ uzunluğu literatürdeki bazı PPh₃ ligantlı gümüş(I) kompleksleri ile benzer iken (Santini ve ark. 1998, Cerquetella ve ark. 2007, Zheng ve Zhu 2011, Cui ve ark. 2011), birçok komplekse göre daha kısadır (Teo ve Calabreseib 1976, Ng 1995, Ardizzoia ve ark. 1997, Aslanidis ve ark. 1997, Belaj ve ark. 1998, Ng 1998, Bachman ve Andretta 1998, Ahmed ve ark 1998, Nomiya ve ark. 1998, Lettko ve ark. 2000, Cox ve ark. 2000, Cingolani ve ark. 2002, Effendy ve ark. 2007a, Sultana ve ark. 2010, Isab ve ark. 2010, Altaf ve Stoeckli-Evans 2010a, Nawaz ve ark. 2011, Pettinari ve ark. 2011, Poyraz ve ark. 2011, Bowmaker ve ark. 2012, 2013).

Çizelge 4.7. [Ag(μ-sac)(PPh₃)₂] kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları

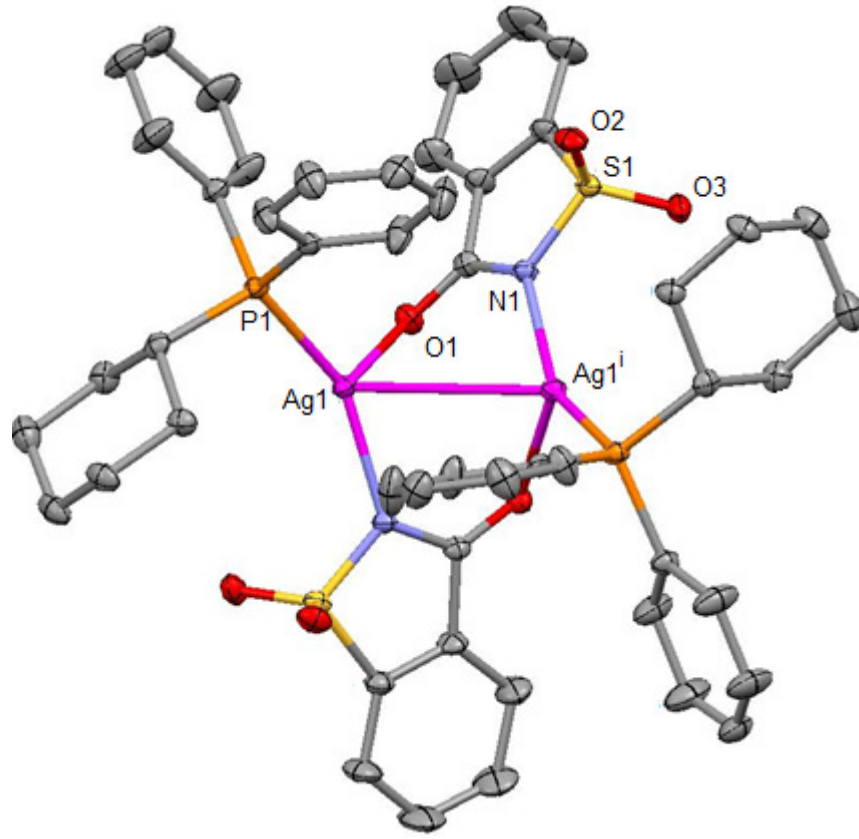
[Ag(μ-sac)(PPh ₃) ₂]				
Ag1–N1	2,162(2)			
Ag1–O2 ⁱ	2,754(2)			
Ag1–P1	2,368(1)			
N1–Ag1–P1	146,53(5)			
N1–Ag1–O2 ⁱ	101,07(7)			
P1–Ag1–O2 ⁱ	110,73(5)			
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
[Ag(μ-sac)(PPh ₃) ₂]				
C12–H12···O3 ⁱ	0,93	2,35	3,22	157
Simetri kodları: (i) = –x+1, –y+1, –z+1				

Dimerik birimlerin, moleküller arası hidrojen bağları ve sac ile PPh₃ ligantlarının aromatik halkaları arasındaki moleküller arası zayıf π - π etkileşimler ($[C_g \cdots C_g = 3,859(2) \text{ \AA} (1-x, -1/2+y, 1/2-z); C_g = \text{halka ağırlık merkezi}]$ ve $C-H \cdots \pi(\text{sac ve PPh}_3)$ [$H \cdots C_g = 2,663(3)-3,055(1) \text{ \AA}$]) sonucu birbirine bağlanarak kristal yapı kararlılık kazanır.

Sentezlenen bu kompleks, daha önce bahsedilmiş olan PPh₃ ligantlı gümüş(I)-sac kompleksi ile benzer ligantları içermektedir. Fakat, aralarındaki en önemli fark Ng' nin sentezlemiş olduğu kompleks ($[Ag(\text{sac})(PPh_3)_2]$) monomerik olup, yapısında bir sac ve iki PPh₃ ligantı içermesidir. Yani, Ag:sac:PPh₃ sitokiyometrisi 1:1:2 şeklindedir (Ng 1995). Sentezlenen yeni gümüş(I) kompleksi ise dimerik yapı göstermektedir. Ag:sac:PPh₃ sitokiyometrisi 1:1:1 şeklindedir. Böylece, farklı deneysel koşullar altında 1995'de sentezlenen örneğinden farklı bir molekül yapısına sahip PPh₃ fosfin ligantlı yeni gümüş(I)-sac kompleksi sentezlendi.

4.2.3.2. $[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_2Cy)]_2$ ve $[Ag(\mu\text{-sac})(PPhCy_2)]_2$ Kompleksleri

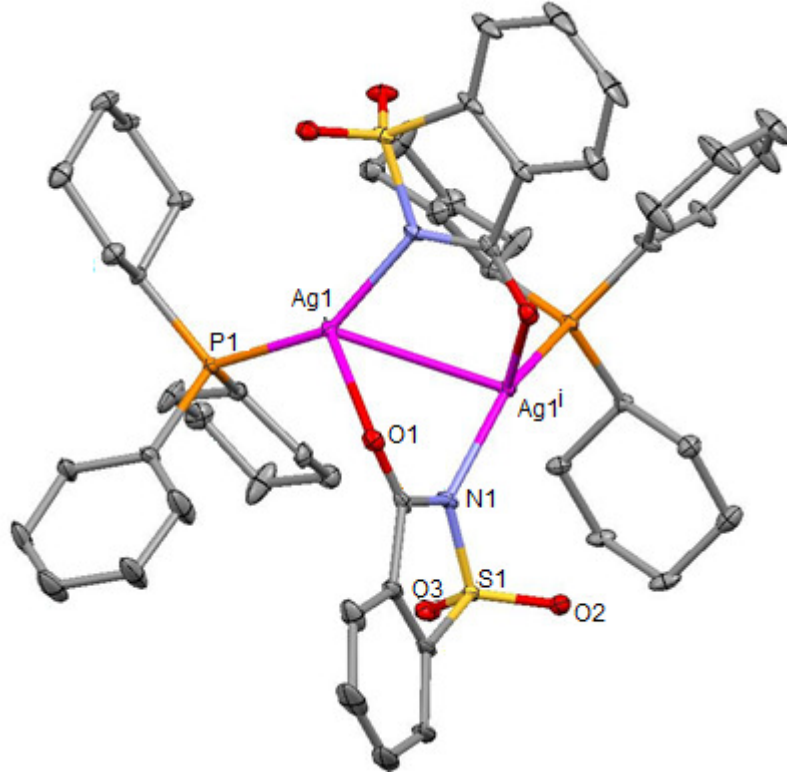
Şekil 4.22 ve Şekil 4.23'de görülen kompleksler, ortorombik sistemde kristallenmektedirler (Çizelge 4.8). Benzer yapı gösteren komplekslerde, her bir sac anyonu N ve O_{karbonil} ile gümüş(I) metal iyonları arasında köprü yapıcı (μ_2) ligant olarak koordine olur ve 8-üyeli halka yapısına sahip $[Ag(\text{sac})]_2$ birimlerini meydana getirir. PPh₂Cy ve PPhCy₂ ligantları ise, tek dişli olarak fosfor atomları üzerinden gümüş(I) iyonları etrafında bozulmuş T şekli geometri oluşacak şekilde dimerik $[Ag(\text{sac})]_2$ birimlerine koordine olmaktadır.



Şekil 4.22. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ kompleksinin molekül yapısı

Her iki komplekste de sikloheksil (Cy) grupları kararlı yapısı olan sandalye konformasyonundadır. Dimerik $[\text{Ag}(\text{sac})]_2$ biriminde, $\text{Ag}1$ ve $\text{Ag}1^i$ arasında sac ligantının köprü oluşturması ile gümüş(I) merkezleri birbirine yaklaşmaktadır (Şekil 4.22 ve Şekil 4.23).

Koordinasyon bileşiklerinde $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ arasındaki kuvvetli etkileşimi için üst sınır olarak $3,30 \text{ \AA}$ verilirken, Ag atomunun van der Waals yarıçaplarından ($3,44 \text{ \AA}$) küçük olmasıyla da oldukça kuvvetli bir $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ etkileşiminin var olduğu söylenebilir (Jansen 1987). Sentezlenen komplekslerde, $\text{Ag}1\cdots\text{Ag}1^i$ arasındaki uzaklığın, PPh_2Cy içeren kompleks için $3,199(1)$ ve PPhCy_2 içeren kompleks için ise $3,146(1) \text{ \AA}$ 'dur. Bu uzunlukları Ag'ün van der Waals yarıçapından ($3,44 \text{ \AA}$) daha kısa olması sebebi ile metal merkezleri arasında oldukça kuvvetli bir etkileşimin olduğu söylenebilir.



Şekil 4.23. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ kompleksinin molekül yapısı

Komplekslerdeki $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ arası uzaklıklar, benzer yapıdaki $[\text{Ag}(\text{sac})(\text{nia})]_n$ (3,1593(4) Å), $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\text{pyzca})_2]$ (3,168(2) Å) ve $[\text{Ag}_4(\text{sac})_4(\text{mpyz})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (3,192(1) Å) komplekslerdeki gümüş(I) merkezleri arasındaki uzaklıklar ile uyum gösterirken (Hamamci ve ark. 2006, Yılmaz ve ark. 2008b), bazı komplekslerden (2,90 Å civarı) daha uzundur (Weber ve ark. 1993, Yılmaz ve ark. 2005a, 2008c, Guney ve ark. 2010a).

Çizelge 4.8. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ ve $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ komplekslerine ait kristalografik veriler

	$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$	$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$
Ampirik formül	$\text{C}_{50}\text{H}_{50}\text{Ag}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2$	$\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{Ag}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2$
Formül kütlesi	1116,72	1128,82
Kristal sistemi	ortorombik	Ortorombik
Uzay grubu	<i>Aba2</i>	<i>Aba2</i>
<i>a</i> (Å)	22,5738(10)	22,805(5)
<i>b</i> (Å)	18,3525(6)	18,109(5)
<i>c</i> (Å)	12,0736(4)	12,187(5)
α (°)	90	90
β (°)	90	90
γ (°)	90	90
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å) ³	5001,9(3)	5033,(3)
Birim hücredeki molekül sayısı (<i>Z</i>)	4	4
Hesaplanan yoğunluk <i>D_x</i> (g cm ⁻³)	1,483	1,490
Elektron sayısı <i>F</i> ₀₀₀	2272	2320
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,979	0,974
Kristal boyutları (mm)	0,39 x 0,25 x 0,12	0,46 x 0,32 x 0,30
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	296(2)	120(2)
<i>T</i> _{min.} ; <i>T</i> _{mak.}	0,7448; 0,8990	0,67; 0,76
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-28/28, -22/20, -15/15	-27/27, -21/20, -14/14
θ _{min.} ; θ _{mak.} aralığı (°)	1,80–26,49	1,79–25,02
Toplanan yansıma sayısı	27550	38445
Parametre sayısı	289	289
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> >2σ]	0,0464	0,0290
<i>wR</i> ₂	0,0492	0,0680
<i>S</i>	0,903	1,297
$\Delta\rho$ _{min.} ; $\Delta\rho$ _{mak.} (e/Å ³)	-0,321; 0,295	-0,560; 0,782

PPh₂Cy ve PPhCy₂ ligantları içeren komplekslerde, Ag–N bağ uzunlukları 2,171(2) ve 2,166(3) Å iken, Ag–O arası uzunluk 2,447(3) ve 2,452(3) Å olarak belirlendi. Dimerik komplekslerdeki bu bağ uzunlukları, bilinen karışık ligantlı dimerik gümüş(I)- sac komplekslerindeki Ag–N ve Ag–O arası uzunluk ile uyum göstermektedir (Weber ve ark. 1993, Yılmaz ve ark. 2005a, Hamamci ve ark. 2006, Yılmaz ve ark. 2008b,c, Guney ve ark. 2010a, Yesilel ve ark. 2010). Ayrıca, komplekslerde Ag–P bağ uzunlukları 2,36 Å civarında olup, sentezlenmiş bazı PPh₂Cy ve PPhCy₂ ligantlı gümüş(I) komplekslerinden daha kısa uzunluğa sahiptir (Altaf ve Evans 2010a, 2010b, Saparov ve ark. 2007, Young ve Yap 2007, Burgoyne ve ark. 2010, Munyaneza ve ark. 2011). Dimerik moleküller, sac ligantının karbonil ve sülfonil oksijenleri ile ligantların hidrojen atomları arasında meydana gelen hidrojen bağları (Çizelge 4.9) sonucu bir arada tutulmaktadır. Komplekslerin yapılarında π – π etkileşimlerinin bulunmaması ise oldukça ilginçtir.

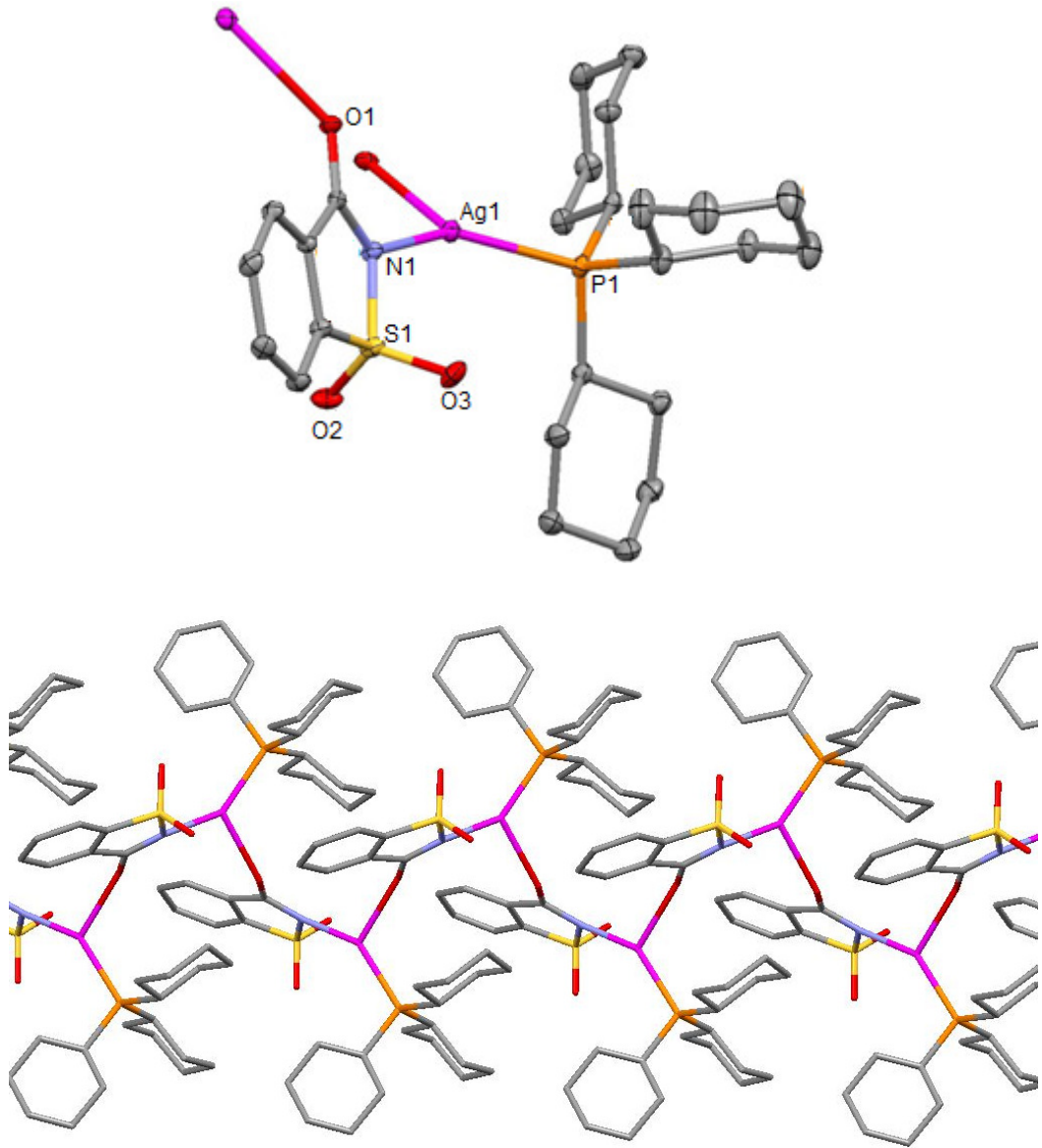
Çizelge 4.9. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ ve $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları

	$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$	$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$		
Ag1–N1	2,171(2)	2,166(3)		
Ag1–O1 ⁱ	2,447(3)	2,452(3)		
Ag1–P1	2,365(1)	2,356(1)		
Ag1–Ag1 ⁱ	3,199(1)	3,146(1)		
N1–Ag1–P1	147,36(8)	147,34(10)		
N1–Ag1–O1 ⁱ	99,02(10)	98,51(12)		
P1–Ag1–O1 ⁱ	112,96(6)	113,55(8)		
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$				
C3–H3···O2	0,93	2,42	3,19	141
C19–H19···O3	0,93	2,60	3,52	172
C20–H20···O3	0,98	2,48	3,39	155
C23B–H23B···O1	0,97	2,51	3,32	141
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$				
C6A–H6A···O2	0,99	2,61	3,466(2)	145
C12–H12···O1 ⁱ	0,95	2,57	3,500(7)	165
C13–H13···O2 ⁱⁱ	1,00	2,46	3,361(6)	149
C16B–H16B···O1 ⁱⁱⁱ	0,99	2,47	3,290(6)	139
C21–H21···O3 ^{iv}	0,95	2,31	3,156(8)	148

Simetri kodları: (i) = $-x+1, -y+1, -z$ ($[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ için); $-x+1, -y+2, z$ ($[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ için), (ii) = $-x+1, -y+3/2, z+1/2$, (iii) = $x, y-1/2, z+1/2$, (iv) = $-x+3/2, y, z-1/2$

4.2.3.3. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ Kompleksi

Polimerik yapıya sahip komplekste, sac ligantı imin N ve karbonil O üzerinden metal iyonları arasında köprü oluşturacak şekilde koordine olur ve *b* eksenini boyunca uzanan tek boyutlu polimerik zincir yapısını meydana getirir (Şekil 4.24). PCy_3 ligantları tek dişli olacak şekilde gümüş(I) ile koordine olarak gümüş(I) çevresinde bozulmuş üçgen düzlem geometri oluşturur. Fosfin ligantının içermiş olduğu tüm sikloheksil grupları kararlı sandalye konformasyonu göstermektedir.



Şekil 4.24. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ kompleksinde gümüş(I) etrafındaki koordinasyon çevresi ve tek boyutlu polimerik yapısı

Komplekse ait kristalografik veriler Çizelge 4.10'de yer almaktadır.

Çizelge 4.10. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ komplekslerine ait kristalografik veriler

	$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$
Ampirik formül	$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{AgNO}_3\text{PS}$
Formül kütlesi	570,46
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	$P2_1/c$
a (Å)	12,2062(5)
b (Å)	8,4766(2)
c (Å)	25,2247(10)
α (°)	90
β (°)	101,542(3)
γ (°)	90
Birim hücre hacmi V (Å) ³	2557,2(2)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
Hesaplanan yoğunluk D_x (g cm ⁻³)	1,482
Elektron sayısı F_{000}	1184
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,959
Kristal boyutları (mm)	0,72 x 0,41 x 0,15
Veri toplama sıcaklığı, T (K)	296(2)
$T_{\text{min.}}$; $T_{\text{mak.}}$	0,6244; 0,8726
h, k, l	-15/15, -10/10, -31/31
$\theta_{\text{min.}}$; $\theta_{\text{mak.}}$ aralığı (°)	1,65-26,24
Toplanan yansıma sayısı	30184
Parametre sayısı	289
R_1 [$I > 2\sigma$]	0,0396
wR_2	0,1048
S	1,044
$\Delta\rho_{\text{min.}}$; $\Delta\rho_{\text{mak.}}$ (e/Å ³)	-0,471; 0,908

Köprü ligant olarak davranan ve polimerik zinciri oluşturan sac ligandının azot ve oksijen atomu ile gümüş(I) iyonunun yaptığı bağların uzunlukları (Ag–N= 2,189(3) Å ve Ag–O= 2,481(3) Å), [Ag(μ-sac)(PPh₃)₂], [Ag(μ-sac)(PPh₂Cy)₂] ve [Ag(μ-sac)(PPhCy₂)₂] kompleksleri ile benzerdir. Çizelge 4.11’de görüldüğü üzere Ag–P bağ uzunluğu 2,379(1) Å’dur. Bu uzunluk, literatürde yer alan [Ag(PCy₃)₂]·PF₆ (2,3802(16) Å), [{(Cy₃P)Ag(SCN)}₄] (2,3588(7) Å) ve [Ag(PCy₃)(O₂CCF₃)₂] (2,377(2) Å) kompleksleri ile uyum içindedir (Che ve ark. 2000, Altaf ve Stoeckli-Evans 2010a, Bowmaker ve ark. 2013). Ayrıca, 2,379(1) Å’dan daha kısa (Corbridge 1956, Westermarck ve Person 1998, Di Nicola ve ark. 2007a, Partyka ve Deligonul 2009) ve daha uzun (Santinia ve ark. 1999, Youm ve ark. 2000, Lin ve ark. 2002, 2005) Ag–P bağına sahip örnekleri de mevcuttur. Tek boyutlu kompleksin polimerik zincirleri, moleküllerarası zayıf hidrojen bağları ile birbirine tutunmaktadır (C–H···O hidrojen bağı, C···O = 3,26–3,54 Å).

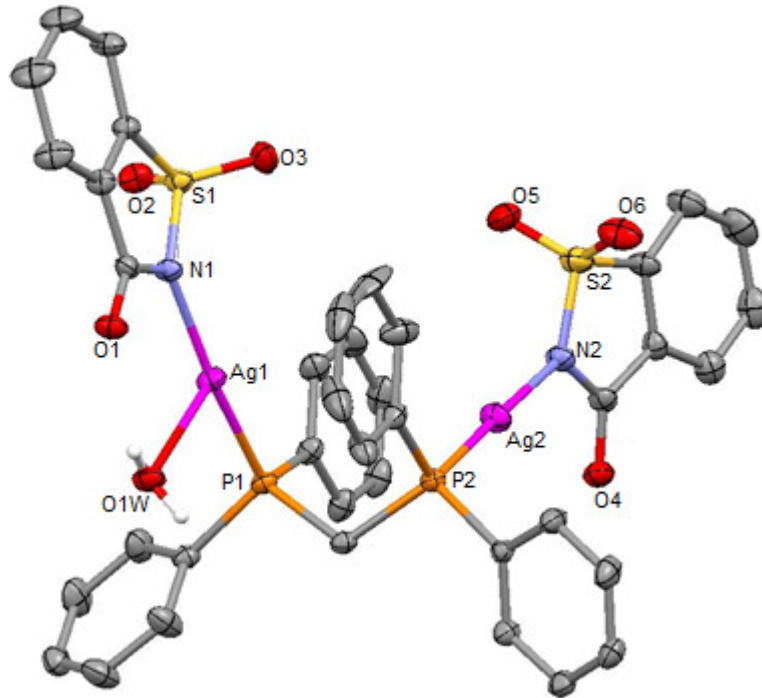
Çizelge 4.11. [Ag(μ-sac)(PCy₃)_n] kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları

[Ag(μ-sac)(PCy ₃) _n]				
Ag1–N1	2,189(3)			
Ag1–O1 ⁱ	2,481(3)			
Ag1–P1	2,379(1)			
N1–Ag1–P1	142,07(9)			
N1–Ag1–O1 ⁱ	106,39(11)			
P1–Ag1–O1 ⁱ	110,98(8)			
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
[Ag(μ-sac)(PCy ₃) _n]				
C5–H5A···O3	0,97	2,59	3,54	167
C10–H10A···O2	0,97	2,71	3,56	145
C21–H21···O1	0,93	2,46	3,26	144
C24–H24···O2	0,93	2,69	3,39	132

Simetri kodları: $i = -x, y - 1/2, -z + 1/2$

4.2.3.4. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ Kompleksi

Çift dişli, difosfin ligantları içeren gümüş(I) komplekslerinde, fosfin ligantları beklenildiği üzere çoğunlukla köprü yapıcı ligant olarak davranmaktadır (Meijboom ve Bowen 2009, James 2009). Dppm (1,1-bis(difenilfosfino)metan) içeren bu komplekste, gümüş(I) iyonları arasında fosfin ligantının köprü oluşturacak şekilde koordine olduğu görülmektedir. Negatif yüklü sac anyonu ise, metal iyonuna sadece N atomu üzerinden bağlanmakta ve tek dişli ligant olarak davranmaktadır (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin molekül yapısı

Çizelge 4.12. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ komplekslerine ait kristalografik veriler

	$[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$
Ampirik formül	$\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{Ag}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2\text{S}_2$
Formül kütlesi	982,47
Kristal sistemi	monoklinik
Uzay grubu	$P2_1/c$
a (Å)	12,297(2)
b (Å)	15,466(2)
c (Å)	21,449(4)
α (°)	90
β (°)	96,204(15)
γ (°)	90
Birim hücre hacmi V (Å) ³	4055,6(12)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
Hesaplanan yoğunluk D_x (g cm ⁻³)	1,609
Elektron sayısı F_{000}	1968
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	1,197
Kristal boyutları (mm)	0,78 x 0,29 x 0,02
Veri toplama sıcaklığı, T (K)	296(2)
$T_{\text{min.}}$; $T_{\text{mak.}}$	0,6266; 0,9682
h, k, l	-15/15, -19/19, -26/26
$\theta_{\text{min.}}$; $\theta_{\text{mak.}}$ aralığı (°)	1,63-26,50
Toplanan yansıma sayısı	37270
Parametre sayısı	493
R_1 [$I > 2\sigma$]	0,0654
wR_2	0,1103
S	1,006
$\Delta\rho_{\text{min.}}$; $\Delta\rho_{\text{mak.}}$ (e/Å ³)	-0,343; 0,443

Kompleksin molekül yapısına bakıldığında, iki gümüş(I) merkezi etrafında koordinasyon çevrelerinin farklı olduğu görülmektedir. İki gümüş(I) metal iyonundan birinin koordinasyon sayısı iki olup geometrisi doğrusal ($N2-Ag2-P2= 175,49(17)^\circ$) iken, diğeri ise bir akua ligandının bağlanması ile koordinasyon sayısı üç olan T-şekli geometri göstermektedir.

2,151(5) ve 2,132(5) Å olan Ag–N bağ uzunluklarının (Çizelge 4.13), sadece azot atomu üzerinden koordinasyon gösteren karışık ligantlı gümüş(I)-sac kompleksleri ile uyumlu olduğu görülmektedir (Hamamci ve ark. 2005a,b,c, 2008, Yılmaz ve ark. 2005b, 2006a,b, 2008b, Gumus ve ark. 2007, Ilker ve ark. 2009, Guney ve ark. 2010b, Yesilel ve ark. 2010, 2011).

Çizelge 4.13. $[Ag_2(sac)_2(\mu-dppm)H_2O] \cdot H_2O$ kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ($^\circ$) ve hidrojen bağ uzunlukları

$[Ag_2(sac)_2(\mu-dppm)H_2O] \cdot H_2O$				
Ag1–N1	2,151(5)			
Ag2–N2	2,132(5)			
Ag1–P1	2,3550(17)			
Ag1–P2	2,3552(17)			
Ag1–O1W	2,594(4)			
N1–Ag1–P1	169,11(13)			
N2–Ag2–P2	175,49(17)			
N1–Ag1–O1W	95,27(16)			
P1–Ag1–O1W	95,40(12)			
Hidrojen bağları				
D–H...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H...A ($^\circ$)
$[Ag_2(sac)_2(\mu-dppm)H_2O]$				
O1W–H7A...O1	0,85	2,12(3)	2,798(7)	136
O1W–H7B...O4 ⁱ	0,84	1,97(3)	2,781(7)	162
C5–H5...O2	0,93	2,66(1)	3,459(2)	145
C13–H13...O1	0,97	2,49(4)	3,491(3)	176
C18–H18...O2	0,93	2,70(1)	3,406(6)	133
C21–H21...O4	0,93	2,64(2)	3,380(1)	137
C27–H27...O3	0,93	2,58(4)	3,493(1)	165

Simetri kodları: $i = -x+1, y-1/2, -z+3/2$

Ag–P bağı uzunlukları ise, 2,3550(17) Å ve 2,3552(17) Å'dur. Aynı ligant içeren farklı gümüş(I) kompleksleri ile kıyaslandığında, bu bağ uzunluğu ile benzer örneklerin varlığı söz konusudur (Szlyk ve ark. 2003, Lobbia ve ark. 2005, Di Nicola ve ark. 2006, Effendy ve ark. 2007b,c, Teo ve ark. 2008a, Ruan ve ark.2009, Liu ve ark. 2012). Ayrıca, $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinden daha uzun Ag–P bağına sahip komplekslerin oldukça fazla olması (Wang ve Peng 1996, Jones ve Ahrens 1998, Su ve ark. 1998, Lobana ve ark. 1999, Liu ve Liaw 2000, Youm ve ark. 2000, Zhou ve ark. 2002, Park ve ark. 2002, Zhang ve ark. 2003a, Fournier ve ark. 2004a, Liu ve ark. 2004, 2009, Effendy ve ark. 2004, 2005, Di Nicola ve ark. 2005, 2007b, Zhang ve ark. 2005a, Ma ve ark. 2008, 2009, Lo ve Ng 2008, Teo ve ark. 2008a, Lv ve ark. 2009, Song ve ark. 2010a,b, Jin ve ark. 2010, Chao ve ark. 2011, Yang ve ark. 2012) çalışmalarda kullanılan ligantların sterik engel oluşturmaları ve büyük hacimli olmalarından kaynaklanabilir.

Kompleksin molekül formülünün X-ışını tek kristal yapısından farklı olduğu görülmektedir. Yapıdaki kristal suyu yüksek derecede düzensizlik (disorder) gösterdiğinden bununla ilgili yansımalar, yapı çözümünün istenilen düzeyde olması için yok sayılmaktadır. Kristal yapı çözümlerinde sıkça görülen bu gibi durumlarda “Squeeze” yöntemi, yani istenmeyen yansımaları bir kurala bağlı kalarak yok sayma işlemi, sıkça başvurulan bir yoldur.

Kristal örgünün kararlılığı, sac ligantlarının aromatik halkaları arasındaki $\pi(\text{sac})\text{-}\pi(\text{sac})$ [$\text{Cg}\cdots\text{Cg} = 3,811 \text{ Å}$ ($x, -1+y, z$); Cg = halka ağırlık merkezi] etkileşimleri, sac' ın koordinasyona katılmayan karbonil oksijeni ile akua ligantının hidrojen atomları ve aromatik halkalar ile sac'ın sülfonil oksijenleri arasındaki güçlü moleküllerarası hidrojen bağları ile sağlanmaktadır (Çizelge 4.13).

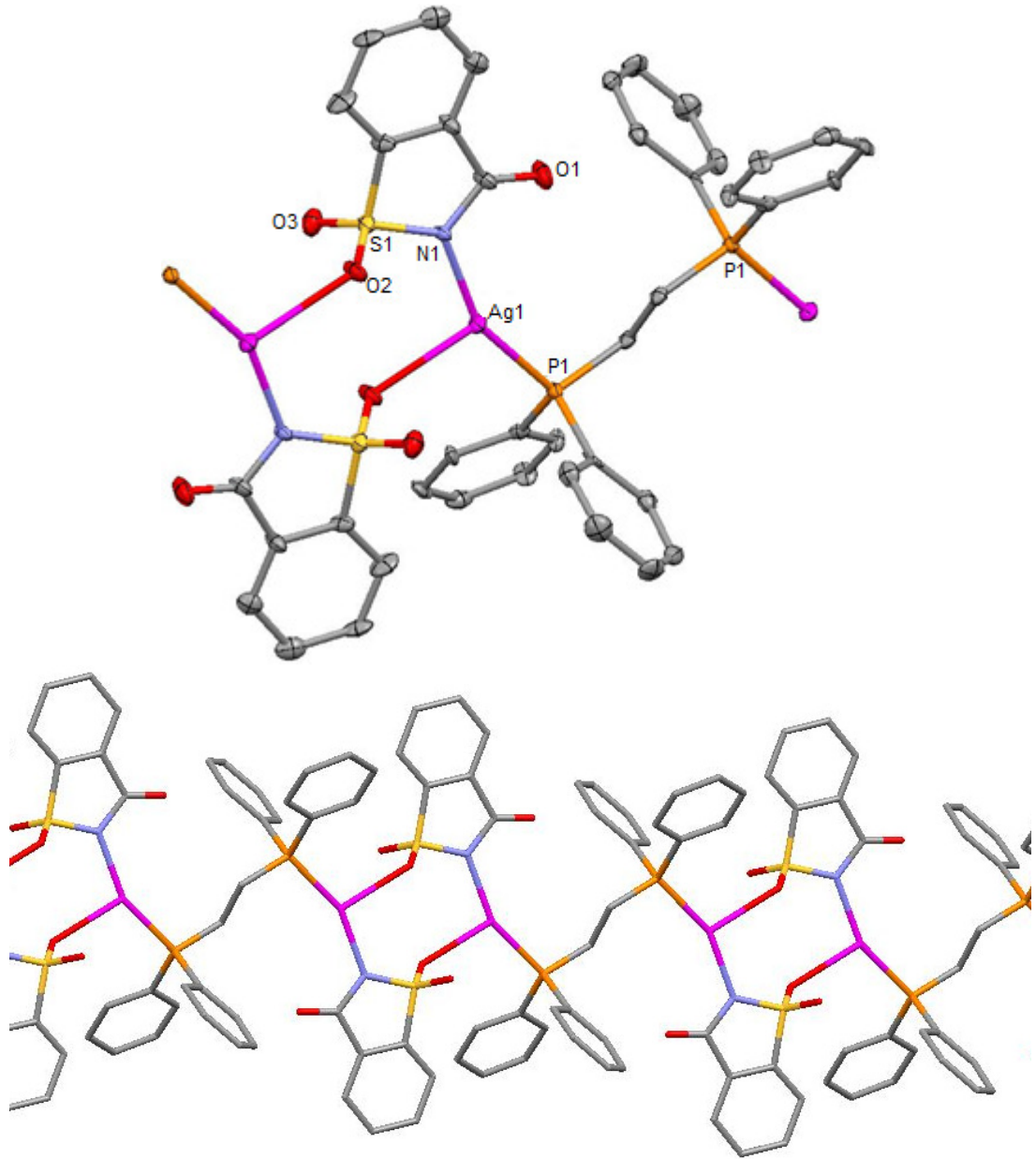
4.2.3.5. $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ Kompleksi

Komplekse ait kristalografik veriler Çizelge 4.14'de verilmektedir. Triklirik sistemde kristallenen kompleksde gümüş(I) iyonları etrafında T-şekli geometri görülmektedir ($\text{N1-Ag1-P1} = 156,0(2)^\circ$).

Çizelge 4.14. $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ kompleksine ait kristalografik veriler

	$\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$
Ampirik formül	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{AgNO}_3\text{PS}$
Formül kütlesi	489,24
Kristal sistemi	triklinik
Uzay grubu	$P\bar{1}$
a (Å)	8,6916(15)
b (Å)	11,293(4)
c (Å)	11,632(2)
α (°)	91,36(2)
β (°)	106,884(15)
γ (°)	102,57(2)
Birim hücre hacmi V (Å) ³	1061,7(4)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	2
Hesaplanan yoğunluk D_x (g cm ⁻³)	1,530
Elektron sayısı F_{000}	490
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	1,141
Kristal boyutları (mm)	0,27 x 0,13 x 0,02
Veri toplama sıcaklığı, T (K)	296(2)
$T_{\text{min.}}$; $T_{\text{mak.}}$	0,8101; 0,9739
h, k, l	-10/10, -13/13, -14/14
$\theta_{\text{min.}}$; $\theta_{\text{mak.}}$ aralığı (°)	1,84-26,00
Toplanan yansıma sayısı	8285
Parametre sayısı	244
R_1 [$I > 2\sigma$]	0,0600
wR_2	0,1075
S	0,888
$\Delta\rho_{\text{min.}}$; $\Delta\rho_{\text{mak.}}$ (e/Å ³)	-0,389; 0,745

Yapılan deneysel çalışmalar sonrasında sentezlenen ve kristali elde edilen kompleksin yapısı X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatıldı. Ancak, aynı kompleks için tekrarlanan sentez çalışmaları sonrası, komplekse ait kristallerin elde edilememesi nedeniyle karakterizasyon ve biyolojik uygulama çalışmalarında yerine polikristal tozu kullanıldı. Bu farklılıktan dolayı, spektroskopik yöntemler ile karakterize edilen kompleksin formülü $\{[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot 3H_2O\cdot CH_2Cl_2\}_n$ olarak belirlendi. X-ışını analiz verileri ise yapının $\{[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot H_2O\}_n$ şeklinde olduğunu göstermektedir (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. $\{[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot H_2O\}_n$ kompleksinde gümüş(I) etrafındaki koordinasyon çevresi ve tek boyutlu polimerik yapısı

Ayrıca daha önce de bahsedildiği gibi, dpmm ligantlı gümüş(I)-sac kompleksinin yapı analizinde görülen durum bu kompleks için de geçerlidir. Hidrate su ve solvate CH_2Cl_2 molekülleri düzensizlik gösterdiği için bununla ilgili yansımalar analiz sırasında yok sayılmaktadır. Bu nedenle, kompleksin kristal yapısında su ve CH_2Cl_2 molekülleri görülmemektedir.

Komplekste sac ligantı, imin azotu ve sülfonil oksijeni ile aralarında köprü oluşturacak şekilde (μ_2) gümüş(I) metal iyonlarına bağlanır ve 8-üyelî halka yapısına sahip $[\text{Ag}(\text{sac})]_2$ birimlerini meydana getirir. Dimerik gümüş(I)-sac birimleri ise, dppe ligantlarının fosfor atomları üzerinden metal iyonlarına koordine olması ile birbirine bağlanmaktadır. Böylece doğrusal, tek boyutlu polimerik kompleks yapısı meydana gelmektedir. Polimerik kompleks, $[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]$ moleküllerinin bir araya gelmesi sonucu oluşmaktadır. Bu nedenle molekül ağırlığı ampirik formülün sahip olduğu ağırlık olarak kabul edilmektedir. Biyolojik uygulamalarda, komplekse ait stok çözeltilerin derişimleri ampirik formülü dikkate alınarak hazırlanmaktadır.

Ag–N ve Ag–O bağ uzunlukları sırası ile 2,160(8) ile 2,527(7) Å'dur. Bu uzunluklar sac'ın benzer koordinasyon gösterdiği gümüş(I) kompleksleri ile uyum göstermektedir (Hamamci ve ark. 2005a, Yılmaz ve ark. 2004, 2005a, 2008d). Çizelge 4.15'de görüldüğü gibi, Ag–P bağ uzunluğu 2,356(3) Å olup literatürde rapor edilen bipiridin, terpiridin, fenantrolin ligantlı gümüş(I) fosfin ve $[\text{Ag}(\text{dppe})_{1/2}(\text{bpy})_{1/2}(\text{ONO}_2)]_n$ kompleksleri ile benzer iken (Effendy ve ark. 2007a, Prajapati ve ark. 2009), birçok gümüş(I)-dppe kompleksine göre oldukça kısadır (Effendy ve ark. 2004, 2006, Zhang ve ark. 2005a,b, Liu ve ark. 2009, Fournier ve ark. 2004b, Aslanidis ve ark. 2004, Bao ve ark. 2005, Cingolani ve ark. 2006, De Menezes Vicenti ve Burrow 2007, Wang ve ark. 2008b, Teo ve ark. 2008b, Dennehy ve ark. 2011).

Çizelge 4.15. {[Ag₂(μ-sac)₂(μ-dppe)]·H₂O}_n kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları

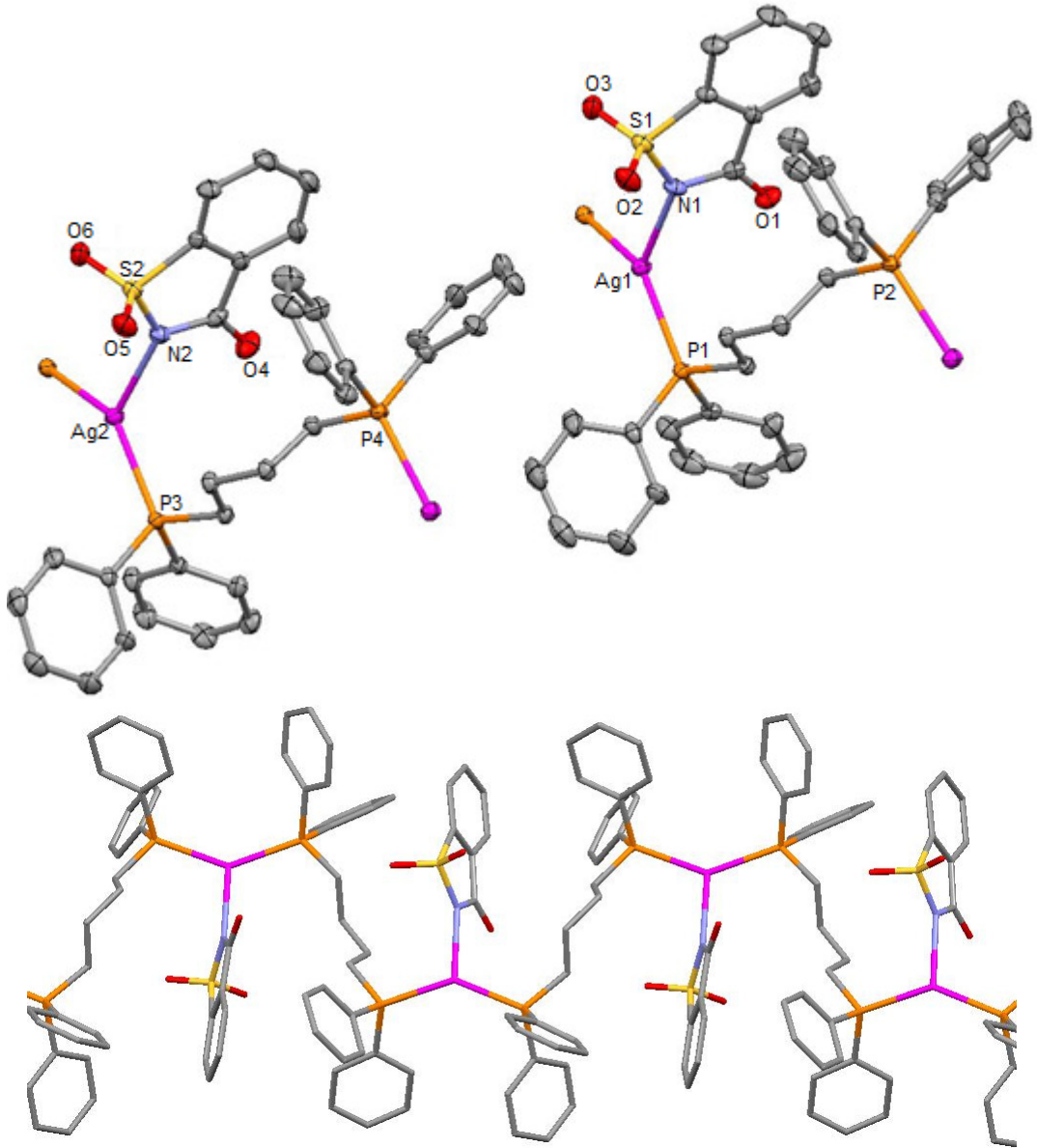
{[Ag ₂ (μ-sac) ₂ (μ-dppe)]·H ₂ O} _n				
Ag1–N1	2,160(8)			
Ag1–P1	2,356(3)			
Ag1–O2 ⁱ	2,527(7)			
N1–Ag1–P1	156,0(2)			
N1–Ag1–O2 ⁱ	95,6(3)			
P1–Ag1–O2 ⁱ	108,37(18)			
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
{[Ag ₂ (μ-sac) ₂ (μ-dppe)]·H ₂ O} _n				
C9–H9···O3	0,93	2,59(1)	3,141(2)	148
C13–H13···O1	0,93	2,39(4)	3,281(5)	161
C20–H20A···O1	0,97	2,63(8)	3,59(4)	172

Simetri kodları: $i = -x+1, -y+1, -z+1$

Komplekste, su molekülleri kristal örgü sisteminde hidrojen bağı oluşumu için oldukça önemlidir. Fakat, su moleküllerinin kristal yapıda belirlenememesi, bu konuda tartışılmasını gereksiz kılmaktadır. Buna rağmen, hidrate su moleküllerinin varlığının bilinmesi, hidrojen bağı oluşma ihtimalini ortaya çıkarır. Bunun yanısıra, polimerik zincirleri bir arada tutan $\pi(\text{sac}) \cdots \pi(\text{sac})$ etkileşimleri (3,65(1) Å, simetri kodu: 1–x, –y, 1–z), ayrıca sac ligantının karbonil ve sülfonil oksijenleri ile aromatik fenil hidrojenleri arasında meydana gelen moleküllerarası hidrojen bağları (Çizelge 4.15) yapıyı daha kararlı hale getirmektedir.

4.2.3.6. $[Ag(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ Kompleksi

$[Ag(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksi, Şekil 4.27’de görüldüğü üzere benzer konformasyon gösteren iki asimetrik birime sahiptir. Asimetrik birimlerdeki gümüş(I) iyonlarına, hem sac hem de dppb ligantları azot atomları üzerinden N1-Ag1-P1 ve N2-Ag2-P3 aralarındaki açı $112,70(7)^\circ$ ile $112,39(7)^\circ$ olacak şekilde koordine olmaktadır. Bu asimetrik birimler birbirlerine dppb ligantlarının fosfor atomları ile bağlanarak polimerik zincir yapısı meydana gelmektedir (Şekil 4.27).



Şekil 4.27. $[Ag(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin asimetrik birimleri ve polimerik zincir yapısı

Komplekse ait kristalografik veriler Çizelge 4.16'de yer almaktadır.

Çizelge 4.16. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksine ait kristalografik veriler

	$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$
Ampirik formül	$\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{AgNO}_3\text{P}_2\text{S}$
Formül kütlesi	716.49
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	$P2_1/c$
a (Å)	20,3361(4)
b (Å)	14,9758(3)
c (Å)	27,2484(6)
α (°)	90
β (°)	126,417(1)
γ (°)	90
Birim hücre hacmi V (Å) ³	6677,9(2)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	8
Hesaplanan yoğunluk D_x (g cm ⁻³)	1,425
Elektron sayısı F_{000}	2928
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,797
Kristal boyutları (mm)	0,50 x 0,28 x 0,02
Veri toplama sıcaklığı, T (K)	296(2)
$T_{\text{min.}}$; $T_{\text{mak.}}$	0,7340; 0,9313
h, k, l	-25/25, -18/18, -34/34
$\theta_{\text{min.}}$; $\theta_{\text{mak.}}$ aralığı (°)	1,24-26,50
Toplanan yansıma sayısı	99408
Parametre sayısı	755
R_1 [$I > 2\sigma$]	0,0405
wR_2	0,0856
S	0,972
$\Delta\rho_{\text{min.}}$; $\Delta\rho_{\text{mak.}}$ (e/Å ³)	-0,348; 0,488

Komplekste gümüş(I) iyonları etrafında ligantların düzenlenmesi ile oluşan geometri üçgen düzlemdir. Sentez yöntemi $\{[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot 3H_2O\cdot CH_2Cl_2\}_n$ kompleksi ile aynı olmasına karşın sac ligantının gümüş(I) iyonlarına bağlanma şekli farklıdır. Dppe ligantlı komplekste sac çift dişli köprü yapıcı olarak davranırken, burada sadece imin azotu üzerinden tek dişli koordinasyon göstermektedir. Bunun nedeni, dppb ligandının dppe'den daha uzun etilen ($-CH_2$) zincirine sahip olması ve daha fazla sterik engel oluşturması olabilir.

Çizelge 4.17'de gösterilen kompleksin Ag–N bağ uzunluğu, literatürde rapor edilen ve sac'ın N atomu üzerinden tek dişli koordinasyon gösterdiği birçok kompleks ile benzerlik göstermektedir (Hamamci ve ark. 2005a,b,c, 2008, Yılmaz ve ark. 2005b, 2006a,b, 2008b, Gumus ve ark. 2007, Ilker ve ark. 2009, Guney ve ark. 2010b, Yesilel ve ark. 2011). Ag–P bağ uzunlukları (2,4115(8)–2,4300(8)°) ise, dppb ligantlı gümüş(I) kompleksleri ile kıyaslandığında benzer olduğu komplekslerin (Ruina ve ark. 1996, Zhang ve ark. 2005a, Pettinari ve ark. 2009, Cui ve ark. 2012) olmasının yanısıra, bipyridin, terpiridin, bis(2-piridil)amin ligantlı ve $[Ag_2(C_{10}H_8N_2)_2(C_{28}H_{28}P_2)](BF_4)_2$ komplekslerinden daha uzundur (Zhang ve ark. 2003b, Effendy ve ark. 2007b). Ayrıca, $[Ag(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinde Ag–P bağları, rapor edilen AgSCN: dppb (2:3) (∞/∞) ve $\{[Ag_2(dppb)_3(CN\text{-}t\text{-}Bu)_2](BF_4)_2\}_n$ 'ye göre daha kısadır (Effendy ve ark. 2006, Fournier ve ark. 2004a).

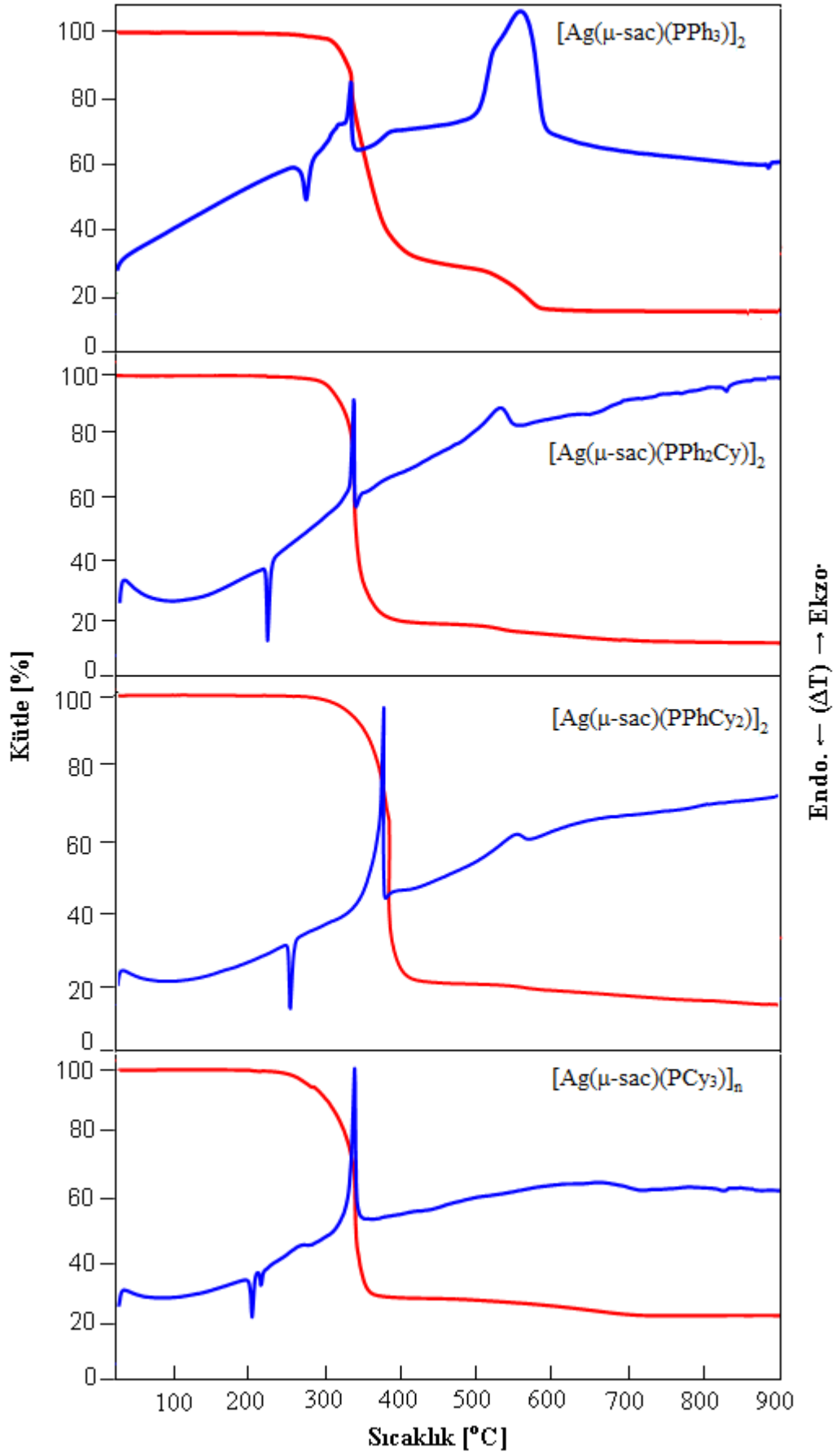
Çizelge 4.17. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağ uzunlukları

$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$				
Ag1–N1	2,313(2)			
Ag2–N2	2,336(2)			
Ag1–P1	2,4115(8)			
Ag1–P2	2,4198(8)			
Ag2–P3	2,4212(8)			
Ag2–P4	2,4300(8)			
N1–Ag1–P1	112,70(7)			
N1–Ag1–P2	106,67(7)			
P1–Ag1–P2	140,17(3)			
N2–Ag2–P3	112,39(7)			
N2–Ag2–P4	107,54(7)			
P3–Ag2–P4	139,59(3)			
Hidrojen bağları				
D–H...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H...A (°)
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$				
C4–H4...O5	0,93	2,47	3,32	153
C11–H11...O5	0,93	2,44	3,24	144
C31–H31...O5	0,93	2,63	3,54	167
C40–H40...O1	0,93	2,69	3,60	166
C47–H47...O2	0,93	2,54	3,38	150
C55–H55...O2	0,93	2,66	3,32	129

Kristal yapıda, polimerik zincir ve zincirler arasında meydana gelen C–H...O [C...O= 3,24(2) – 3,60(3) Å] hidrojen bağları ile C–H... π [H...Cg= 2,67(2) – 2,96(2) Å] etkileşimleri mevcuttur.

4.2.4. Termik Analiz Çalışmaları

Tek dişli tersiyer fosfin ligantı içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait akışkan havada elde edilen TG ve DTA eğrileri Şekil 4.28’de gösterilmektedir. Görüldüğü üzere, monofosfin ligantları içeren kompleksler yaklaşık olarak 250 °C’ ye kadar termal kararlılık göstermektedir. Kristal suyu içermedikleri için bu sıcaklığa kadar DTA eğrilerinde herhangi bir endotermik pik görülmemektedir. Ancak, komplekslerin tümü bozunma sıcaklığına kadar erimektedir. TG-DTA eğrileri incelendiğinde 207–269 °C aralığında gözlenen keskin endotermik DTA pikleri komplekslerin erime noktalarına karşılık gelmektedir. Termik analiz yöntemi ile belirlenen bu erime noktaları, Çizelge 4.1’de verilen komplekslere ait deneysel olarak bulunan erime noktaları ile oldukça uyumludur. Kompleksler tek basamakta bozunmaktadır. Sonuç olarak komplekslerin TG eğrilerine bakıldığında sac ve fosfin ligantlarının aynı anda yapıdan uzaklaştıkları görülmektedir. Ligantların yapıdan uzaklaşmalarına karşılık gelen DTA pikleri 326–372 °C aralığında şiddetli ekzotermik olarak gözlenmektedir. 243-653 °C sıcaklık aralığında $[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_3)]_2$ kompleksinin bozunmasına karşılık gelen % 80,5’ lik toplam kütle kaybı hesaplanan % 80,3’ lük kütle kaybı ile uyumludur. $[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_2Cy)]_2$ kompleksinin bozunması yaklaşık 700 °C’ de sonlanmakta olup toplam kütle kaybı % 79,4 (Hesaplanan: % 80,5)’ tür. $PPhCy_2$ ve PCy_3 ligantlarını içeren gümüş(I)-sac komplekslerinde ise sırasıyla % 80,1 ve % 79,3’lük kütle kayıpları hesaplanan (% 80,9 ve % 81,1) değerler ile benzerlik göstermektedir. Bozunma sonrasında kalan ürün $[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_3)]_2$ kompleksinde metalik Ag iken, diğerlerinde ise Ag_2O şeklindedir. Ayrıca, sentezlenen tüm gümüş(I)-sac-fosfin komplekslerine ait termik analiz verileri Çizelge 4.18’de liste şeklinde verilmektedir.



Şekil 4.28. Monofosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin TG ve DTA eğrileri

Çizelge 4.18. Sentezlenen gümüş(I) komplekslerinin termik analiz verileri

Kompleksler	Sıcaklık Aralığı (°C)	Kütle Kaybı (%) ^b	Ayrılan Grup	DTA _{mak} (°C) ^a	Toplam Kütle Kaybı (%) ^b	Kalan Madde
[Ag(μ-sac)(PPh ₃) ₂]	243-653	–	Sac+PPh ₃	269 (+) 326 (–) 540 (–)	80,5 (80,3)	Ag
[Ag ₂ (μ-sac)(PPh ₂ Cy) ₂]	260-762	–	Sac+PPh ₂ Cy	223 (+) 340 (–) 539 (–)	79,4 (80,5)	Ag ₂ O
[Ag(μ-sac)(PPhCy ₂) ₂]	262-761	–	Sac+ PPhCy ₂	243 (+) 372 (–) 532 (–)	80,1 (80,9)	Ag ₂ O
[Ag(μ-sac)(PCy ₃) _n]	265-784	–	Sac+PCy ₃	207 (+) 220 (+) 361 (–)	79,3 (81,1)	Ag ₂ O
[Ag ₂ (sac) ₂ (μ-dppm)H ₂ O]·H ₂ O	57-186 260-580	2,9 (3,0) 74,0 (73,8)	2H ₂ O Sac+dppm	157 (+) 326 (–) 538 (–)	76,9 (76,8)	[Ag ₂ (sac) ₂ (μ-dppm)] Ag ₂ O
{[Ag ₂ (μ-sac) ₂ (μ-dppe)]·3H ₂ O·CH ₂ Cl ₂ } _n	25-85 86-270 270-700	6,1 (7,0) 9,9 (9,7) 68,3 (68,3)	CH ₂ Cl ₂ 3H ₂ O Sac+dppe	80 (+) 132 (+) 323 (–) 380 (–)	84,3 (85,0)	{[Ag ₂ (μ-sac) ₂ (μ-dppe)]·3H ₂ O} _n {[Ag ₂ (μ-sac) ₂ (μ-dppe)]} _n Ag
[Ag ₂ (μ-sac) ₂ (μ-dppp)] _n	298-782	–	Sac+dppp	225 (+) 328 (–) 412 (–)	76,8 (78,0)	Ag ₂ O
[Ag(μ-sac)(μ-dppb)] _n	293-765	–	Sac+dppb	250 (+) 283 (+) 342 (–) 412 (–)	82,2 (84,0)	Ag ₂ O

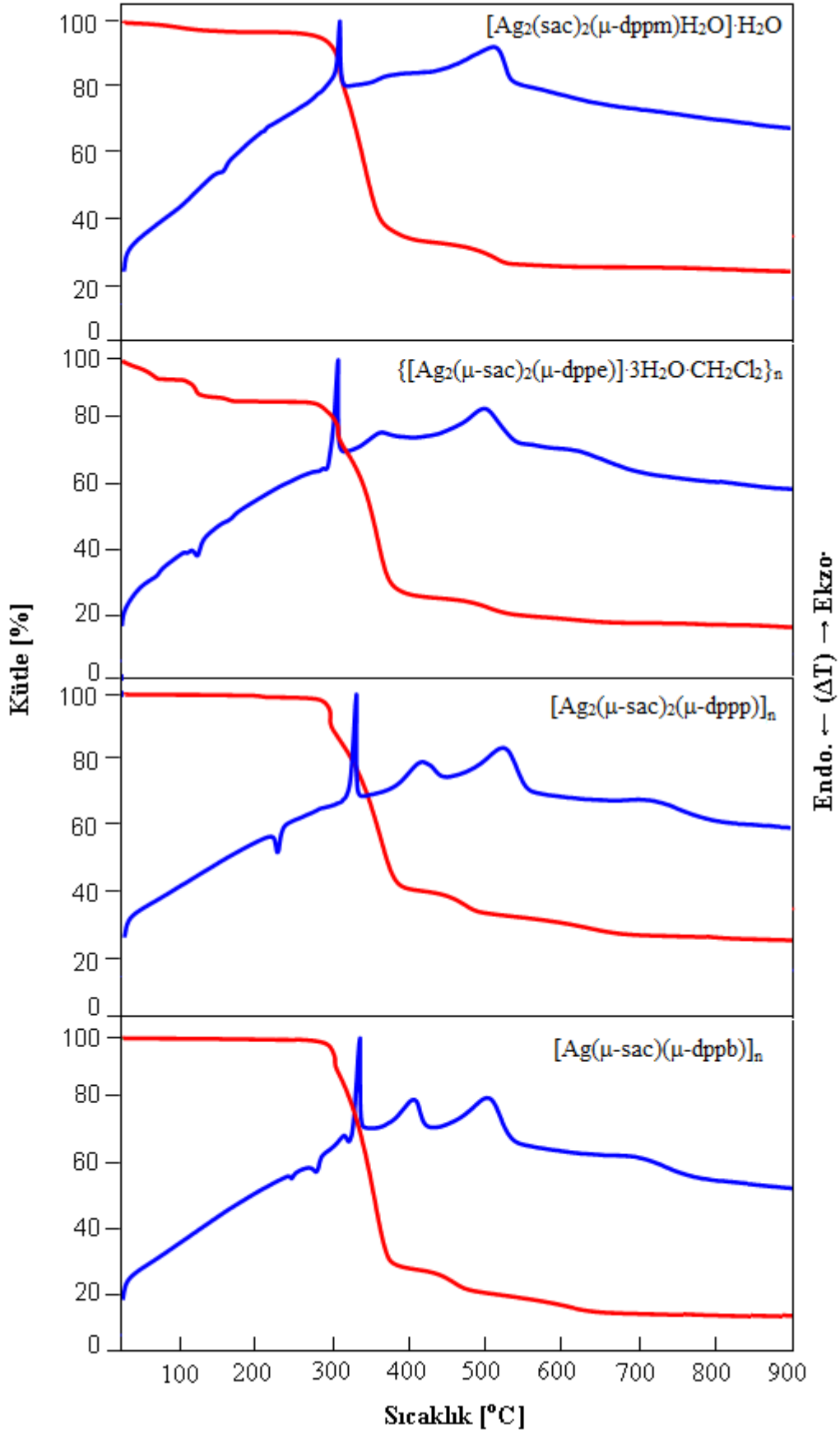
^a (+) ve (–) Endotermik ve ekzotermik basamakları gösterir.

^b Hesaplanan değerler parantez içinde verilmiştir.

Şekil 4.29’ de $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait TG-DTA eğrisi incelediğinde, ilk kütle kaybı basamağı bir mol akua ligantı ve bir mol kristal suyun yapıdan uzaklaşması ile ilgili olup kompleks $57\text{--}186\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında tek basamakta yapısındaki suları kaybetmektedir. Genel olarak metal komplekslerinin termik bozunmalarına ait TGA eğrilerinde kristal suları yaklaşık $100\text{ }^\circ\text{C}$ ’ de uzaklaşır. Ancak, $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinde suların uzaklaşması $186\text{ }^\circ\text{C}$ ’ ye kadar devam etmektedir. Elde edilen bu sonuç, yapıda bulunan bir mol suyun ligant olarak gümüş(I) iyonuna koordine olduğunu doğrulamaktadır. Bir mol akua ligantı ve bir mol kristal suyun uzaklaşması sonucu meydana gelen kütle kaybı % 2,9 (hesap. % 3,0)’ dur. Ligantların uzaklaşması birbirini takip ederek tek basamakta gerçekleşmektedir. İlk olarak nötral ligant olan dppm ayrılmaya başlar ve dppm’ nin uzaklaşması tamamlanmadan sac bozunmaya başlamaktadır. DTA eğrisinde $326\text{ }^\circ\text{C}$ ve $548\text{ }^\circ\text{C}$ ’ de gözlenen ekzotermik pikler sırasıyla dppm ve sac’ın bozunmalarına aittir. Bozunmanın $600\text{ }^\circ\text{C}$ civarında sonlanmasıyla birlikte kalan ürün Ag_2O ’ dur. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksi için toplam kütle kaybı $76,9$ (hesap. $76,8$)’ dur.

$\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2\}_n$ kompleksinin polikristal tozu üç mol kristal suyu ve solvate CH_2Cl_2 içermektedir. Termik davranışı incelendiğinde ilk basamakta meydana gelen kütle kaybı $25\text{--}85\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında olup solvate CH_2Cl_2 ’ nin uzaklaşmasına karşılık gelmektedir. Bu basamak DTA’ da zayıf endotermik pik şeklinde görülür. TGA eğrisindeki % 6,1’ lik bu kütle kaybı hesaplanan (% 7,0) değer ile oldukça uyumludur. Birbirini takip eden diğer basamakta ise $80\text{ }^\circ\text{C}$ ’ deki endotermik DTA pikine karşılık gelen % 9,9’ luk kütle kaybı, kristal suların dehidrasyonu ile ilgilidir. $270\text{--}700\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında ise ilk olarak dppe ve ardından sac ligantının uzaklaşması sonucu kalan % 18,8’ lik ürün metalik Ag’ dir.

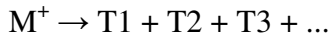
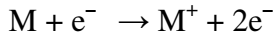
$290\text{ }^\circ\text{C}$ ’ ye kadar kararlı ve kristal suyu içermeyen $[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ ve $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ komplekslerinde bozunma bu sıcaklık üzerinde gerçekleşmektedir. $293\text{--}782\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında 328 , 342 ve $412\text{ }^\circ\text{C}$ ’ deki ekzotermik DTA pikleri sırasıyla dppp, dppb ve sac’ın uzaklaşmasına karşılık gelmektedir. Dppp ve dppb ligantı içeren gümüş(I) komplekslerinde görülen toplam kütle kayıpları % 76,8 ve % 82,2 (hesap. % 78,0 ve % 84,0)’ dir. Bozunma sonrası her iki komplekste de kalan ürün Ag_2O ’ dur.



Şekil 4.29. Difosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin TG ve DTA eğrileri

4.2.5. ESI-MS Çalışmaları

Kütle spektrometresi (Şekil 4.30), iyonik türlerin manyetik ya da elektriksel bir alandan geçerken diğer iyonlardan kütle/yük (m/z) oranlarına göre ayrılmaları prensibi ile çalışır (Andersen ve Wise 1986). Moleküller normalde nötral haldedir ve kütle spektrometresi iyonizasyon işlemi ile uyarılarak yüklü türlerine dönüştürülür. Yüklü moleküller kararlı değildir ve ortamdaki diğer moleküller ya da bir yüzey ile temas ettikleri zaman farklı iyonik türlerine dönüşebilirler (Biberoğlu 2003).

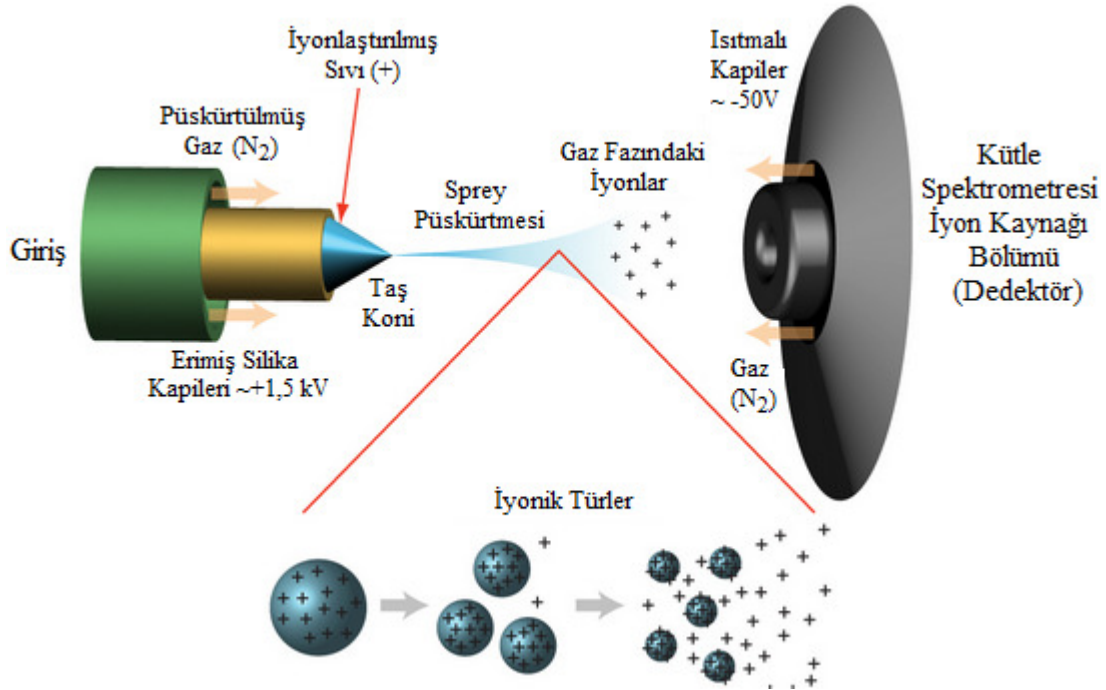


M: Molekül

M^+ : Moleküler iyon

T: İyonik tür

Oluşan her bir iyon karakteristik moleküler kütle ve yüke sahiptir. Böylece iyonik yapılar m/z değerlerinin yoğunluğa karşı gösterildikleri bir spektrum ile ifade edilirler (Şekil 4.31-4.38).



Şekil 4.30. ESI-MS kütle spektrometresi bölümleri (şematik olarak)

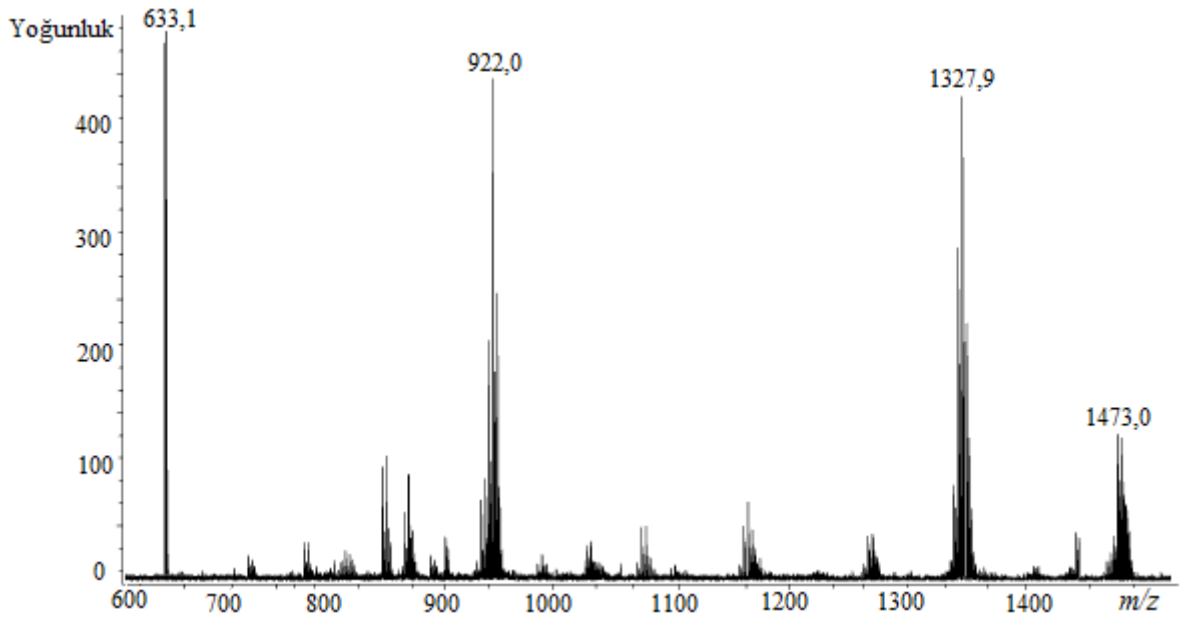
Sentezlenen gümüş(I) komplekslerinin çözücü içerisinde hangi iyonik türleri oluşturduklarını belirlemek amacıyla ESI-MS kütle spektrometresi analizleri gerçekleştirilmiştir. Komplekslere ait ESI-MS verileri Çizelge 4.19 ve 4.20’ de görülmektedir. Ayrıca, analiz sonucu elde edilen spektrumlar Şekil 4.31–4.38’ de yer almaktadır. Sonuçlar göstermiştir ki, gümüş(I) kompleksleri analiz koşullarında MeOH içerisinde oldukça değişik iyonik türler oluşturmaktadır.

Çizelge 4.19’ de monofosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait ESI-MS verilerine uygun olarak tahmin edilen iyonik türler verilmektedir. Spektrumlarda yoğunluğun en fazla olduğu ve temel iyon piki olarak tanımlanan $[\text{Ag}(\text{fosfin})_2]^+$ mononükleer iyonik türü dört komplekste de şiddetli pik olarak görülmektedir (Şekil 4.31-4.34). m/z değerleri 633,1, 643,2, 655,3 ve 667,4’ de görülen şiddetli pikler sırasıyla 632,3 $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+$, 644,5 $[\text{Ag}(\text{PPh}_2\text{Cy})_2]^+$, 656,6 $[\text{Ag}(\text{PPhCy}_2)_2]^+$ ve 668,7 $[\text{Ag}(\text{PCy}_3)_2]^+$ olarak hesaplanan iyonik yapılar ile uyum içerisindedir. Varsayım olarak belirlenen bu iyonik türler literatürde rapor edilen bazı çalışmalarla karşılaştırıldı ve yapılan tahminlerin doğruluğu kanıtlandı (Canty ve Colton 1994, Henderson ve Olson 1996). $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ ve $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ komplekslerin çözeltilerde oluşturduğu şiddeti daha az olan pikler ise sırasıyla 371,0 $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)]^+$, 377,1 $[\text{Ag}(\text{PPh}_2\text{Cy})]^+$, 413,3 $[\text{Ag}(\text{PPhCy}_2)(\text{MeOH})]^+$ ve 387,1 $[\text{Ag}(\text{PCy}_3)]^+$ m/z değerlerine karşılık gelen iyonik türlere aittir. Gözlenen piklerin şiddetinin ortamda bulunma miktarı ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle elde edilen sonuçlara göre dört kompleksin de analiz koşullarında iyon olarak en fazla $[\text{Ag}(\text{fosfin})_2]^+$ türünü içerdikleri söylenebilir.

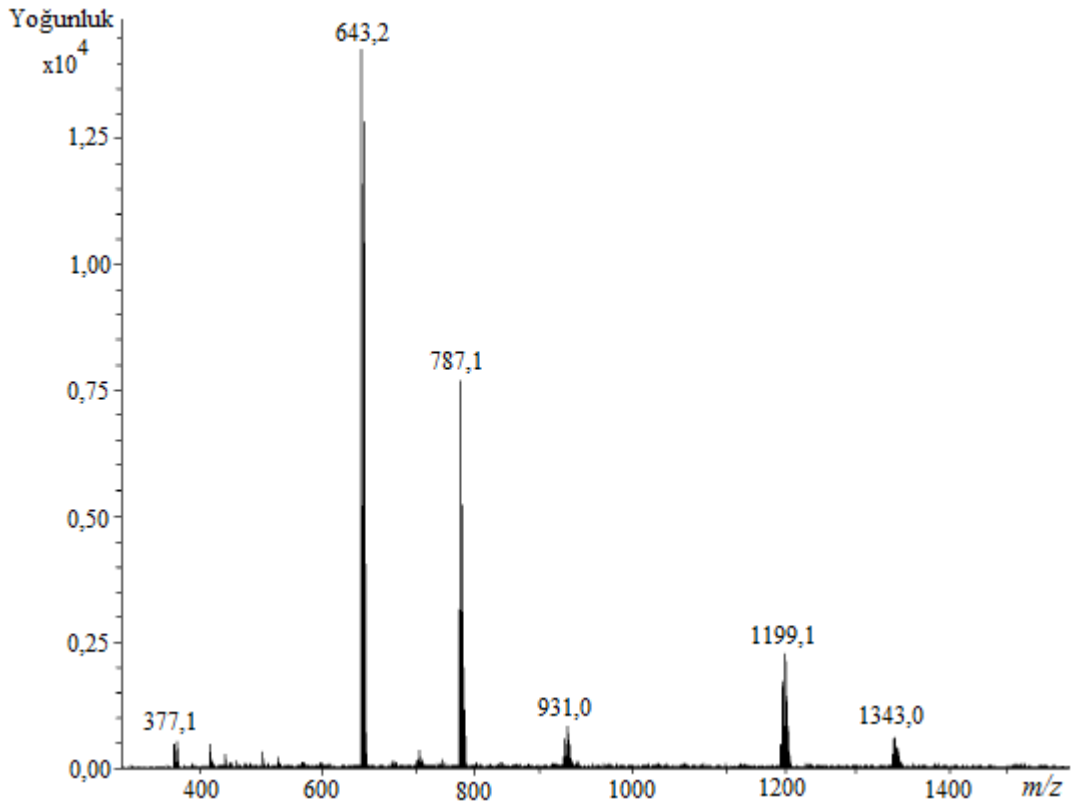
Çizelge 4.19. Monofosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerine ait ESI-MS kütle spektrum verileri (m/z) ve buna karşılık gelen tahmini yapıları

Kompleks	Temel iyon piki (m/z) ^a	Diğer iyonlar (m/z) ^a
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$	$[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+$ (633)	$[\text{Ag}(\text{PPh}_3)]^+$ (371), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{PPh}_3)_2]^+$ (922), $[\text{Ag}_3(\text{sac})_2(\text{PPh}_3)_2(\text{MeOH})_3(\text{H}_2\text{O})]^+$ (1328), $[\text{Ag}_3(\text{sac})_2(\text{PPh}_3)_3]^+$ (1473)
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$	$[\text{Ag}(\text{PPh}_2\text{Cy})_2]^+$ (643)	$[\text{Ag}(\text{PPh}_2\text{Cy})]^+$ (377), $[\text{Ag}_2(\text{PPh}_2\text{Cy})_2\text{Cl}]^+$ (788), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})_2]^+$ (931), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})_3]^+$ (1199), $[\text{Ag}_4(\text{sac})_3(\text{PPh}_2\text{Cy})(\text{MeOH})_3]^+$ (1343)
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$	$[\text{Ag}(\text{PPhCy}_2)_2]^+$ (655)	$[\text{Ag}(\text{PPhCy}_2)(\text{MeOH})]^+$ (413), $[\text{Ag}_2(\text{PPhCy}_2)_2\text{Cl}]^+$ (799), $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\text{PPhCy}_2)(\text{MeOH})_2\text{Na}]^+$ (943), $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\text{PPhCy}_2)_2(\text{MeOH})_2\text{Na}]^+$ (1217)
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$	$[\text{Ag}(\text{PCy}_3)_2]^+$ (667)	$[\text{Ag}(\text{PCy}_3)]^+$ (387), $[\text{Ag}(\text{sac})(\text{PCy}_3)\text{Na}]^+$ (594), $[\text{Ag}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}]^+$ (811), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{PCy}_3)_2]^+$ (958)

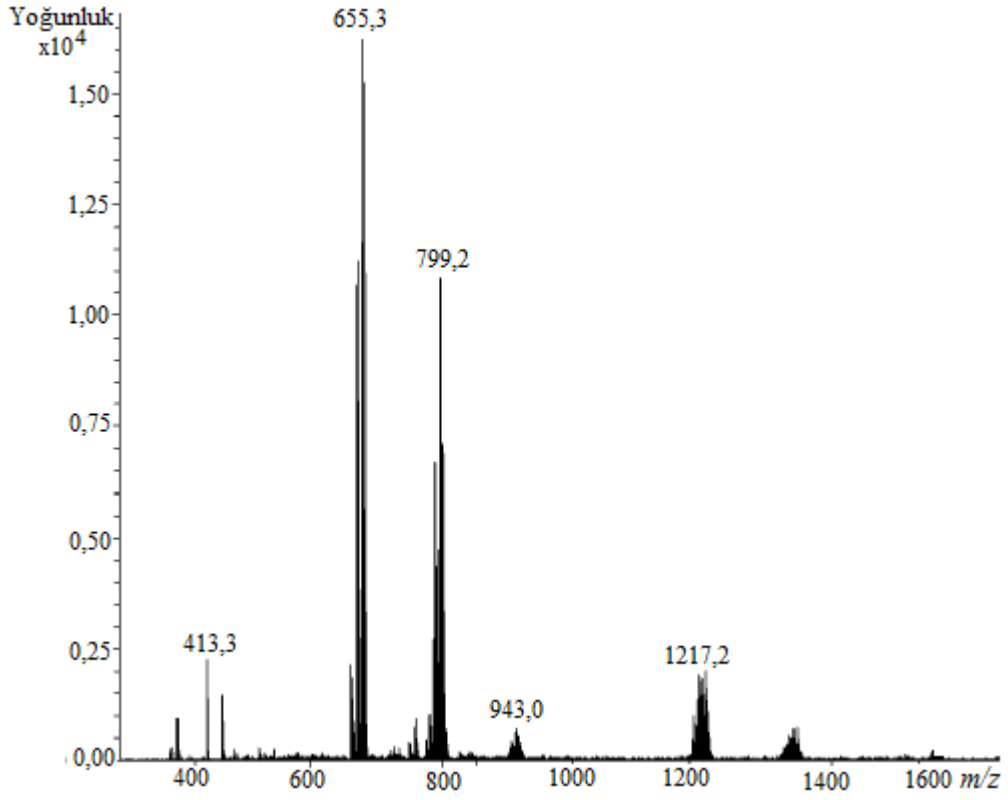
^a Spektrumlarda gözlenen m/z değerleri parantez içinde verilmiştir.



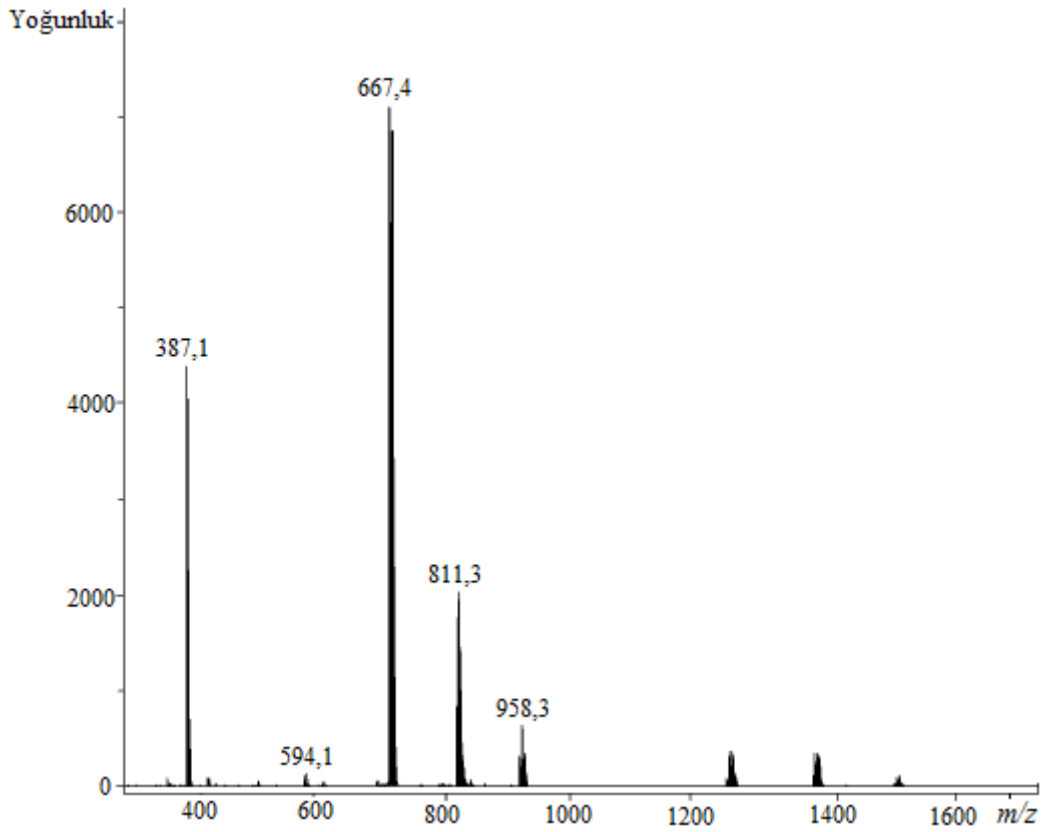
Şekil 4.31. [Ag(μ-sac)(PPh₃)₂] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.32. [Ag(μ-sac)(PPh₂Cy)₂] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.33. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.34. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu

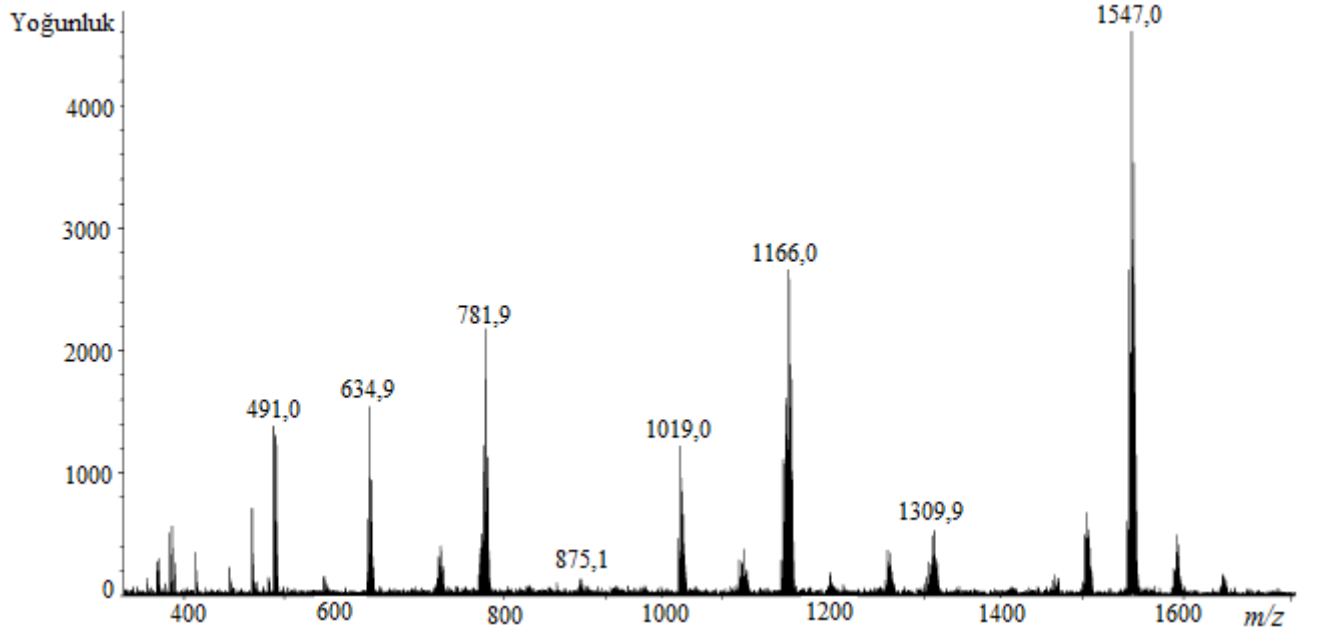
Difosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin iyonlaştırma yöntemi ile oluşturdukları farklı katyonik türler yapılan hesaplamalar ile belirlendi. Önerilen iyonik yapılara ait m/z oranlarının hesaplanan değerler ile uyumlu olduğu görüldü. Şekil 4.35–4.38’ de yer alan spektrumlarda, sırasıyla 1547,0, 1222,1 ve 1250,2 m/z değerlerine karşılık gelen $[Ag_2(sac)(dppm)_3]^+$, $[Ag_2(sac)(dppp)_2]^+$ ve $[Ag_2(sac)(dppb)_2]^+$ katyonik birimler şiddeti en yüksek temel iyon pikleridir. Dppe ligantı içeren $\{[Ag_2(\mu-sac)_2(\mu-dppe)] \cdot 3H_2O \cdot CH_2Cl_2\}_n$ kompleksinde ise şiddeti en yüksek olan m/z oranı 905,2 olan iyonik türün $[Ag(dppe)_2]^+$ olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra genel olarak bakıldığında bu dört gümüş(I) kompleksinin daha az miktarlarda mononükleer $[Ag(difosfin)]^+$ veya $[Ag(difosfin)_2]^+$ ve dinükleer $[Ag_2(sac)_n(difosfin)_n]^+$ gibi katyonik yapılara dönüşmektedir. Mononükleer birimlerin m/z değerleri $[Ag(difosfin)]^+$ için 491-535, $[Ag(difosfin)_2]^+$ için 875-933 aralıklarında olup sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile uyum göstermektedir (Henderson ve Olson 1996, Effendy ve ark. 2004, 2005, 2006, Di Nicola ve ark. 2005, Zhang ve ark. 2005a, Pettinari ve ark. 2009). Çizelge 4.20’ de elde edilen m/z oranları ve buna karşılık tahmin edilen katyonik birimler listelenmiştir.

Elde edilen veriler analiz koşullarında komplekslerin fosfin ve sac ligantları içeren katyonik türlere dönüşmeleri moleküler halde ligantlarının metal iyonuna koordine olduğunun bir göstergesidir. Kısacası yapılan analiz, sentezlenen komplekslerin yapıları ile uyumlu sonuçlar vermektedir. Ayrıca, spektrumlar detaylı olarak incelendiğinde hiçbir gümüş(I) kompleksine ait moleküler iyon piki gözlenmemektedir. Bunun nedeni ise iyonlaştırma işlemi ile oluşan katyonik yapıların hızlı bir şekilde farklı iyonik türlere dönüşmesi olarak düşünülebilir.

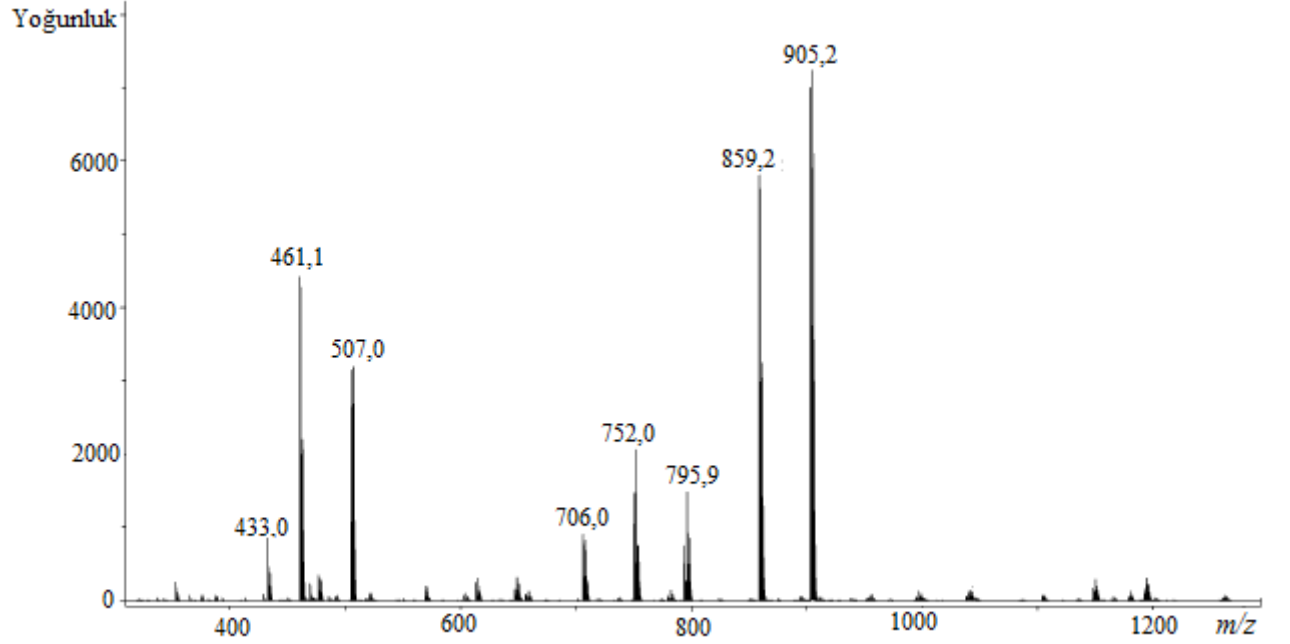
Çizelge 4.20. Difosfin liganlı gümüş(I)-sac komplekslerine ait ESI-MS kütle spektrum verileri (m/z) ve buna karşılık gelen tahmini yapıları

Kompleks	Temel iyon piki (m/z) ^a	Diğer iyonlar (m/z) ^a
$[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{dppm})_3]^+$ (1547)	$[\text{Ag}(\text{dppm})]^+$ (491), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{MeOH})\text{Na}]^+$ (635), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{dppm})]^+$ (782), $[\text{Ag}(\text{dppm})_2]^+$ (875), $[\text{Ag}_2(\text{dppm})_2\text{Cl}]^+$ (1019), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{dppm})_2]^+$ (1166.0), $[\text{Ag}_3(\text{sac})_3(\text{dppm})(\text{MeOH})\text{Na}]^+$ (1310).
$\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})] \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2\}_n$	$[\text{Ag}(\text{dppe})_2]^+$ (905)	$[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (433), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{MeOH})_2]^+$ (461), $[\text{Ag}(\text{dppe})]^+$ (507), $[\text{Ag}_3(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})]^+$ (706), $[\text{Ag}_3(\text{sac})_2(\text{MeOH})_2]^+$ (752), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{dppe})]^+$ (796), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{dppe})(\text{MeOH})_2]^+$ (859).
$[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$	$[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{dppp})_2]^+$ (1222)	$[\text{Ag}(\text{dppp})]^+$ (519), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{dppp})]^+$ (810), $[\text{Ag}(\text{dppp})_2]^+$ (933), $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\text{dppp})\text{Na}]^+$ (1015), $[\text{Ag}(\text{dppp})_3(\text{H}_2\text{O})]^+$ (1366).
$[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$	$[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{dppb})_2]^+$ (1250)	$[\text{Ag}(\text{dppb})]^+$ (535), $[\text{Ag}_2\text{Cl}(\text{dppb})]^+$ (677), $[\text{Ag}_2(\text{sac})(\text{dppb})]^+$ (824), $[\text{Ag}_2\text{Cl}(\text{dppb})_2]^+$ (1103), $[\text{Ag}_3\text{Cl}(\text{sac})(\text{dppb})]^+$ (1394), $[\text{Ag}_3(\text{sac})_2(\text{dppb})_2]^+$ (1536).

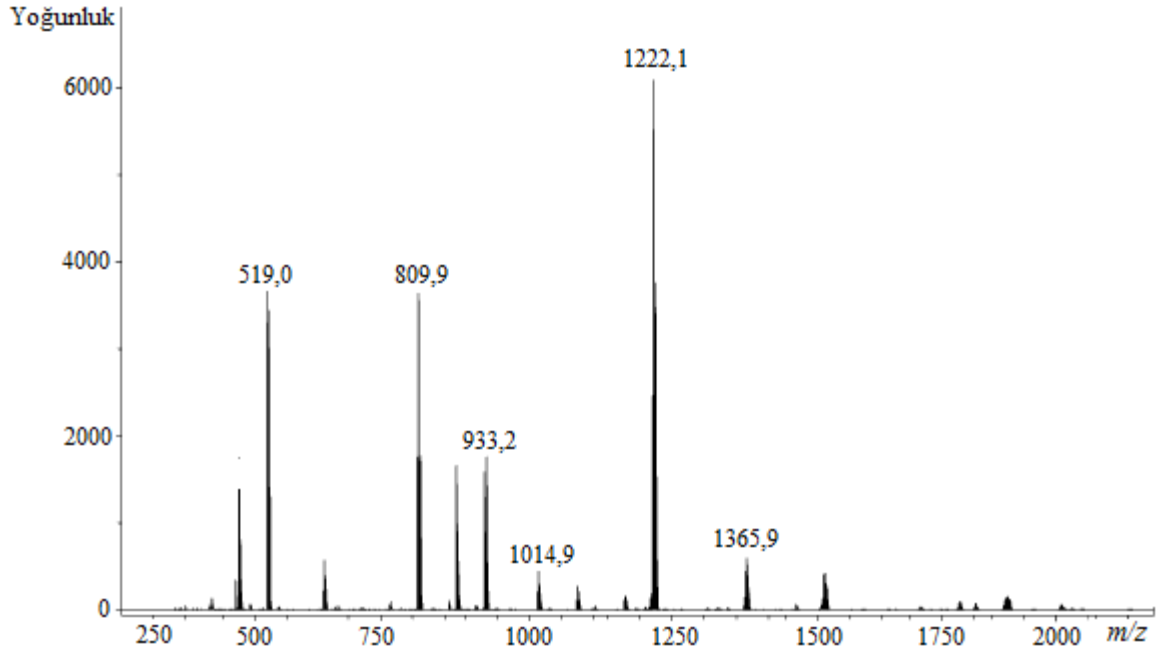
^a Spektrumlarda gözlenen m/z değerleri parantez içinde verilmiştir.



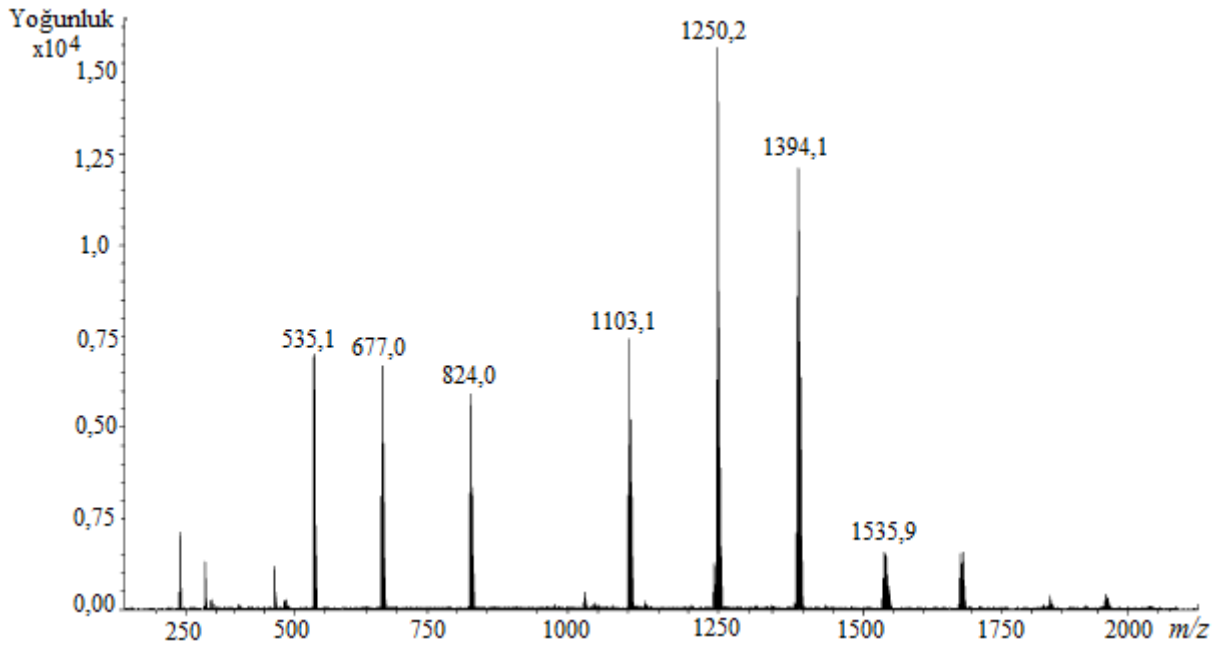
Şekil 4.35. $[Ag_2(sac)_2(\mu-dppm)H_2O] \cdot H_2O$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.36. $\{[Ag_2(\mu-sac)_2(\mu-dppe)] \cdot 3H_2O \cdot CH_2Cl_2\}_n$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.37. $[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



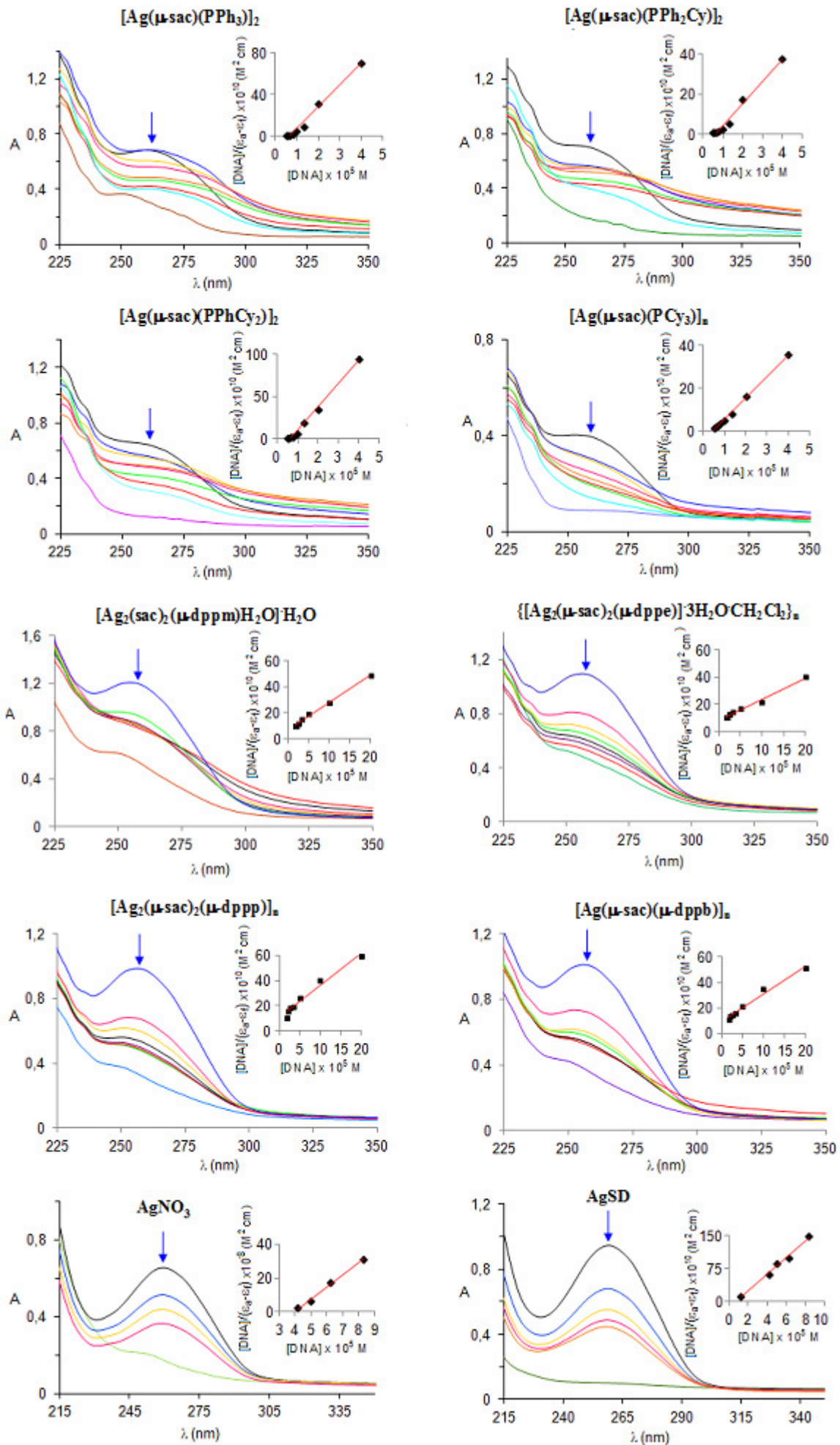
Şekil 4.38. $[Ag(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu

4.3. DNA Bağlanma Çalışmaları

4.3.1. Elektronik Absorpsiyon Titrasyon Çalışmaları

Metal kompleksi ve DNA arasındaki etkileşimi incelemek için kullanılan en yaygın yöntemlerden birisi elektronik absorpsiyon titrasyon çalışmasıdır. Çift sarmal yapıya sahip balık spermi DNA'sı (BS-DNA) ile sentezlenen gümüş(I)-sac-fosfin kompleksleri arasındaki etkileşimler UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak incelendi. Komplekslere ait soğurma spektrumlarına bakıldığında, 250 nm'deki soğurma bandı fosfin ligantlarından kaynaklanırken, 275 nm'de gözlenen soğurma sac ligantına aittir. Ayrıca, komplekslerin BS-DNA ile etkileşimlerini kıyaslama adına AgNO₃ ve AgSD'nin UV titrasyon çalışmaları da yapıldı. Hazırlanan kompleks-BS-DNA çözeltilerinin, referans Tris-HCl tampon çözeltisi (pH=7) kullanılarak 200-400 nm dalga boyu aralığında UV-Vis spektrumları incelendi. Kompleks derişimi sabit tutulup, BS-DNA derişiminin artırılması ile farklı [kompleks]/[DNA] karışım oranlarında (*r*) elde edilen spektrumlar ve [DNA] karşılık [DNA]/($\epsilon_a - \epsilon_f$) değerleri ile çizilen doğru grafikleri Şekil 4.39'de görülmektedir. Komplekslerin MeOH içerisindeki derişimleri, her bir kompleksin ampirik formülüne göre hesaplanarak belirlendi. Kompleks derişimi sabit tutularak (10 μ M), BS-DNA derişimi monofosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerinde 0-5 μ M, difosfin ligantlı komplekslerde ise 0-10 μ M olacak şekilde çözeltiler hazırlandı.

DNA ile metal kompleksi etkileşimi sonucu, DNA'nın sarmal yapısında değişim meydana gelir. Bu değişim, elektronik absorpsiyon titrasyon çalışmalarında hiperkromik veya hipokromik etki olarak tanımlanmaktadır. DNA derişimi artışı ile soğurma bandında meydana gelen azalma hipokromik etki olarak açıklanırken, soğurma bandında meydana gelen artış ise hiperkromik etki olarak ifade edilmektedir. Hipokromik etki, genellikle kompleksin DNA'ya bağlanma türünün elektostatik etki veya çoğunlukla interkalasyon şeklinde olduğunun bir göstergesidir (Psomas 2008). Metal kompleksler, sadece DNA yapısında değişikliğe neden olmaz. Bununla birlikte DNA'nın sarmal eksenini boyunca büzülmesine yani kısılmasına yol açar. Hiperkromik etkide ise, moleküller DNA'ya kovalent bağlanır ve sarmal yapıda bükülme meydana gelmektedir (İçsel 2013). Şekil 4.39'da, tersiyer fosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin BS-DNA ile hazırlanan çözeltilerine (*r* = 0,25-2,0 monofosfin ligantı içeren kompleksler için, *r* = 0,1-1,0 difosfin içeren için) ait UV spektrumları verilmektedir. Aşağı yönde gösterilen ok, çözelti içerisinde DNA derişiminin artışı ile soğurmada meydana gelen azalmayı ifade etmektedir.



Şekil 4.39. Sentezlenen gümüş(I) kompleksleri, AgNO₃ ve AgSD'nin azalan BS-DNA miktarlarında, metanol çözeltilerinden alınan UV spektrumları

Monofosfin ve difosfin içeren komplekslerin UV spektrumlarında hipokromik etki gözlenir. Spektrumlara bakıldığında, soğurmada gözlenen azalma büyük olasılıkla komplekslerin DNA ile interkalasyon şeklinde etkileştiğini göstermektedir. Ayrıca, hipokromik etkinin yanı sıra, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksine ait soğurma spektrumunda 5 nm kadar kırmızıya kayma söz konusudur. Kırmızıya kayma, oluşan kompleks-DNA yapısının kararlılığının bir göstergesidir (Long ve Barton 1990, Efthimiadou ve ark. 2010). Soğurmaya dayalı titrasyon çalışmalarında gümüş(I) komplekslerinin BS-DNA ile etkileşimi sonucu elde edilen verilerden bağlanma sabitleri (K_b) eşitlik 4.1 kullanılarak hesaplanabilmektedir (Pyle ve ark. 1989).

$$[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [\text{DNA}]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f) \quad (4.1)$$

Bu eşitlikte yer alan $[\text{DNA}]$, baz çiftlerindeki DNA derişimidir. ϵ_a , ϵ_f ve ϵ_b ise sırasıyla $A_{\text{gözlenen}}/[\text{kompleks}]$, serbest kompleks ve kompleks-DNA çözeltilerinin molar soğurma katsayılarına karşılık gelmektedir (Psomas 2008). K_b ise kompleksin DNA'ya bağlanma gücünü gösterir ve $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ ile $[\text{DNA}]$ arasında çizilen doğrunun eğiminden hesaplanmaktadır.

Çizelge 4.21'de fosfin ligantları içeren gümüş(I) sakkarinat komplekslerine ait bağlanma sabitleri ve % hipokromiklik değerleri yer almaktadır. Monofosfin ligantlı komplekslerin $r = 1,0$ olduğu durumda % hipokromiklikleri $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ ve $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ için sırası ile % 56,0, 36,5, 38,0 ve 34,0 olarak hesaplandı. Difosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerinde ise bu yüzdenin daha az olduğu görülmektedir. Komplekslerin K_b değerleri $2,50 \times 10^4$ ve $2,00 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ aralığında olup, güçlü bir şekilde DNA'ya bağlandıklarını göstermektedir. Ayrıca sentezlenen komplekslerin, AgNO_3 ve AgSD 'ye kıyasla DNA'ya çok daha güçlü bir şekilde bağlandıkları K_b değerlerine bakılarak da söylenebilir. Spektrumlarda hipokromik etkinin görülmesi bağlanma türünün interkalasyon olduğunu doğrulamaktadır. Güçlü interkalatör olarak bilinen EB'nin DNA'ya bağlanma gücü $K_{b(\text{EB})} = 1,4 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ olarak belirlenmiştir (Lepecq ve Paoletti 1967). Sentezlenen komplekslerin EB kadar DNA ile güçlü interkalasyon yapamadıkları görülmektedir.

Çizelge 4.21. Tersiyer fosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait DNA bağlanma sabitleri (K_b) ve soğurmada spektrumlarında meydana gelen yüzde hipokromizmler

Kompleks	Hipokromiklik (%) ^{a,b}	K_b (M^{-1})
$[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_3)]_2$	56,0 ^a	$2,00 (\pm 0,17) \times 10^5$
$[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_2Cy)]_2$	36,5 ^a	$1,50 (\pm 0,13) \times 10^5$
$[Ag(\mu\text{-sac})(PPhCy_2)]_2$	38,0 ^a	$1,33 (\pm 0,15) \times 10^5$
$[Ag(\mu\text{-sac})(PCy_3)]_n$	34,0 ^a	$1,00 (\pm 0,19) \times 10^5$
$[Ag_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})H_2O] \cdot H_2O$	33,3 ^b	$2,86 (\pm 0,16) \times 10^4$
$\{[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})] \cdot 3H_2O \cdot CH_2Cl_2\}_n$	23,5 ^b	$2,50 (\pm 0,22) \times 10^4$
$[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppp})]_n$	32,1 ^b	$3,00 (\pm 0,12) \times 10^4$
$[Ag(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$	28,8 ^b	$2,00 (\pm 0,17) \times 10^4$
$AgNO_3$	-	$0,83 (\pm 0,07) \times 10^4$
$AgSD$	-	$3,75 (\pm 0,21) \times 10^4$

^a $r = 1,0$ ve ^b $r = 3,0$ durumunda soğurma spektrumunda meydana gelen artış göstermektedir. (% Hipokromiklik = $A - A_0 / A_0$)

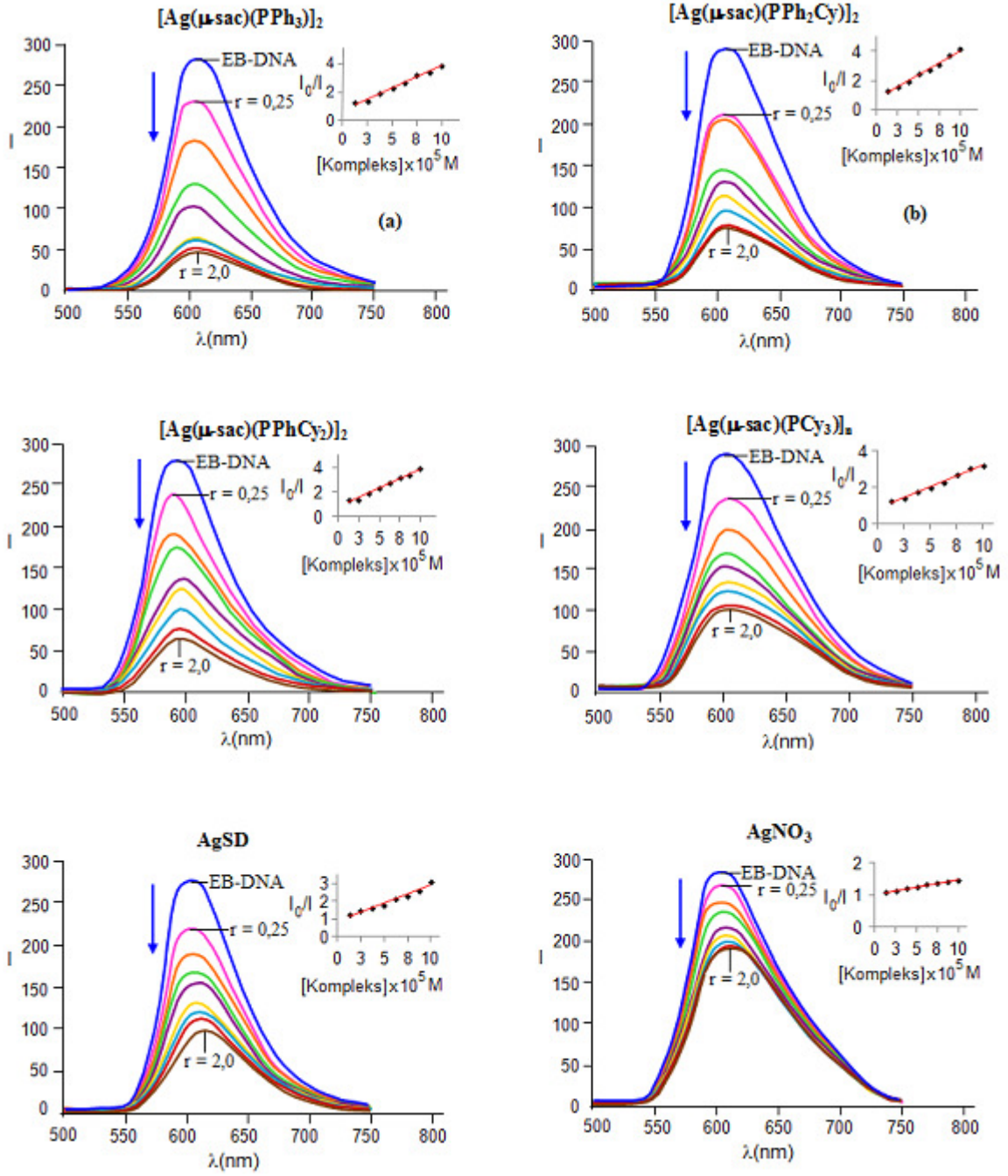
Çizelge 4.21'e bakıldığında, $[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_3)]_2$ 'nin, sentezlenen kompleksler içerisinde DNA'ya en güçlü interkale olan kompleks olduğu görülmektedir. Monofosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin, gümüş(I)-sac-difosfin komplekslerine göre DNA'ya daha etkili bir şekilde bağlandıkları söylenebilir. Genel bir değerlendirme yapılacak olursa, tüm komplekslerin $AgNO_3$ 'e göre DNA ile etkileştiği ve difosfin içeren komplekslerin ise $AgSD$ 'e yakın bir bağlanma göstermeleri söz konusudur. Komplekslerin DNA üzerindeki etkisini açıklamak için sadece bir tekniğin kullanılması yeterli değildir. Bu yüzden komplekslerin interkalasyon aktiflikleri tez çalışması kapsamında EB ile yer değiştirme çalışmaları yapılarak da desteklenmektedir.

4.3.2. Etidyum Bromür ile Yer Değiştirme Çalışmaları

DNA bağlanma çalışmaları çeşitlilik bakımından oldukça zengindir. Elektronik absorpsiyon titrasyon tekniğinin yanı sıra komplekslerin DNA ile etkileşimlerinin incelendiği bir başka spektroskopik yöntem ise, floresans spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilen EB ile yer değiştirme çalışmalarıdır. Çalışmada, neden EB kullanıldığı Bölüm 2.5.2.3’de bahsedilmiştir. Floresans ölçümlerinde 50 µM BS-DNA ve 5 µM EB içeren çözeltilere monofosfin ligantlı komplekslerin derişimi 12,5-100 µM, difosfin ligantlı komplekslerin ise 25–50 µM olacak şekilde çözeltileri ilave edildi. Hazırlanan EB-DNA-kompleks çözeltilerinin termal dengelerinin sağlanabilmesi için, ölçümden önce yaklaşık yarım saat boyunca karanlıkta 25 °C’de bekletildi. Floresans spektrumları 295 nm’de uyarılarak spektrumlar 500-750 nm dalga boyu aralığında izlendi. Monofosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin EB ile yer değiştirme çalışmalarında, kompleks derişimlerinin arttırılması ($r = 0,25 - 2,0$) ile EB-DNA çözeltilerinin emisyon şiddetlerinde önemli miktarlarda azalmalar görülmektedir (Şekil 4.40). Bu emisyon şiddetlerindeki değişimler, komplekslerin DNA ile interkale olmuş EB’nin uzaklaşması ile komplekslerin DNA’ya interkale olduklarını göstermektedir. Komplekslerin, floresans söndürme yetenekleri Stern-Volmer sabiti (K_{SV}) ile verilmektedir (Stern ve Volmer 1919).

$$I_0/I = 1 + K_{SV} [\text{kompleks}] \quad (4.2)$$

Eşitlik 4.2 ile yapılan hesaplamalarda I_0 sadece EB-DNA çözeltisinin, I ise kompleks içeren DNA çözeltilerinin emisyon şiddetlerini göstermektedir. K_{SV} ise, söndürme katsayısı olarak ifade edilir. Floresans verileri yardımı ile komplekslere ait Stern-Volmer doğruları elde edilmektedir (Şekil 4.40). Doğruların eğimleri K_{SV} değerine eşittir ve monofosfin ligantlı komplekslere ait veriler Çizelge 4.22’de yer almaktadır. Söndürme katsayıları (K_{SV}) incelendiğinde, her dört kompleksin de yüksek K_{SV} değerlerine sahip oldukları görülmektedir.



Şekil 4.40. EB-DNA çözeltilerine artan miktarlarda monofosfin ligantlı gümüş(I)-sac kompleksleri, AgNO₃ ve AgSD eklendiğinde emisyon spektrumlarındaki değişimler ([EB] = 5,0 μM , [DNA] = 50,0 μM)

Çizelge 4.22. Monofosfin ligantlı gümüş(I) sakkarinat komplekslerine ait K_{SV} , K_{app} , K_A ve bağlanma yeri sayıları (n)

Kompleks	K_{SV} (x $10^4 M^{-1}$)	K_{app} (x $10^6 M^{-1}$)	K_A (x $10^5 M^{-1}$)	N
[Ag(μ -sac)(PPh ₃) ₂]	6,23±0,12	1,33	29,1±0,26	0,60
[Ag(μ -sac)(PPh ₂ Cy) ₂]	3,24±0,21	1,00	2,54±0,12	0,81
[Ag(μ -sac)(PPhCy ₂) ₂]	3,12±0,22	1,00	2,42±0,08	0,83
[Ag(μ -sac)(PCy ₃) _n]	2,36±0,23	1,00	0,19±0,03	1,01
AgNO ₃	0,46±0,01	- ^a	0,01±0,007	1,20
AgSD	1,97±0,25	0,57	0,14±0,02	1,02

^a Bu değerler, kompleksler EB-DNA floresans emisyon şiddetlerini % 50'nin altına düşüremedikleri zaman hesaplanamaz.

Komplekslerin EB-DNA emisyonunu söndürme etkilerinin AgNO₃ ve AgSD'den daha iyi olduğu söylenebilir. K_{SV} değeri büyüklük sırası [Ag(μ -sac)(PPh₃)₂] > [Ag(μ -sac)(PPh₂Cy)₂] > [Ag(μ -sac)(PPhCy₂)₂] > [Ag(μ -sac)(PCy₃)_n] şeklindedir. Bu sıralama göstermektedir ki, [Ag(μ -sac)(PPh₃)₂] kompleksinde PPh₃ ligantının aromatik fenil halkalarının düzlemsel yapıda olması kompleksin DNA baz çiftleri ile aralarında π - π etkileşimleri ile güçlü bir şekilde interkalasyon olduğunu açıklamaktadır. PCy₃ ligantında ise, aromatik fenil halkalarının bulunmaması ve siklohekzil gruplarının sandelye konformasyonuna sahip olması (düzlemsel olmaması) K_{SV} değerinin düşük olmasında önemli bir etken olarak görülebilir. Bunun yanı sıra, sentezlenen monofosfin ligantlı gümüş(I)- sac komplekslerinin literatürde rapor edilmiş PPh₃ ve PCy₃ içeren gümüş(I) komplekslerine göre, DNA ile daha etkili bir şekilde etkileştikleri görülmektedir (Pettinari ve ark. 2011). EB ile yerdeğiştirme çalışmalarında, artan kompleks derişimine karşılık emisyon şiddetinde meydana gelen değişimler K_{app} değerinin belirlenmesiyle de ifade edilmektedir. Bu değer, komplekslerin EB-DNA emisyon şiddetini % 50'ye düşürdüğü andaki görünür DNA bağlanma sabiti olarak tanımlanır. Eşitlik 4.3'de görüldüğü şekilde bu sabit hesaplanabilmektedir (Lee ve ark. 1993).

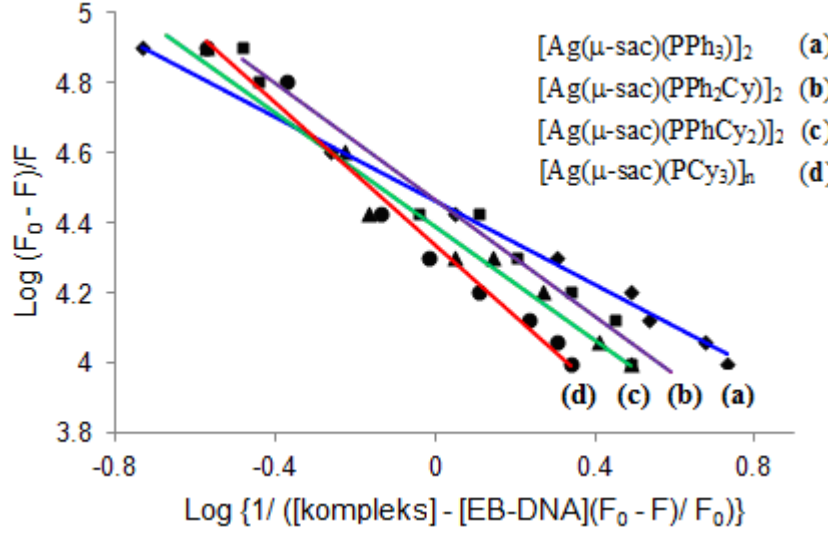
$$K_{EB} [EB] = K_{app} [\text{kompleks}] \quad (4.3)$$

Burada, [kompleks] olarak ifade edilen değer, EB-DNA'nin floresans şiddetinin % 50'ye düşmesini sağlayan kompleks derişimidir.

$K_{EB} = 1,0 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ (Boger ve ark. 2001) olduğu bilinmektedir ve çözeltilerde EB derişimi, $[EB] = 5,0 \mu\text{M}$ olacak şekilde hazırlanır. K_A (bağlanma sabiti) ve n (nükleotid başına düşen bağlanma yeri sayısı) değerleri ise Eşitlik 4.4’de yer alan denklem yardımı ile hesaplanmaktadır (Bi ve ark. 2006).

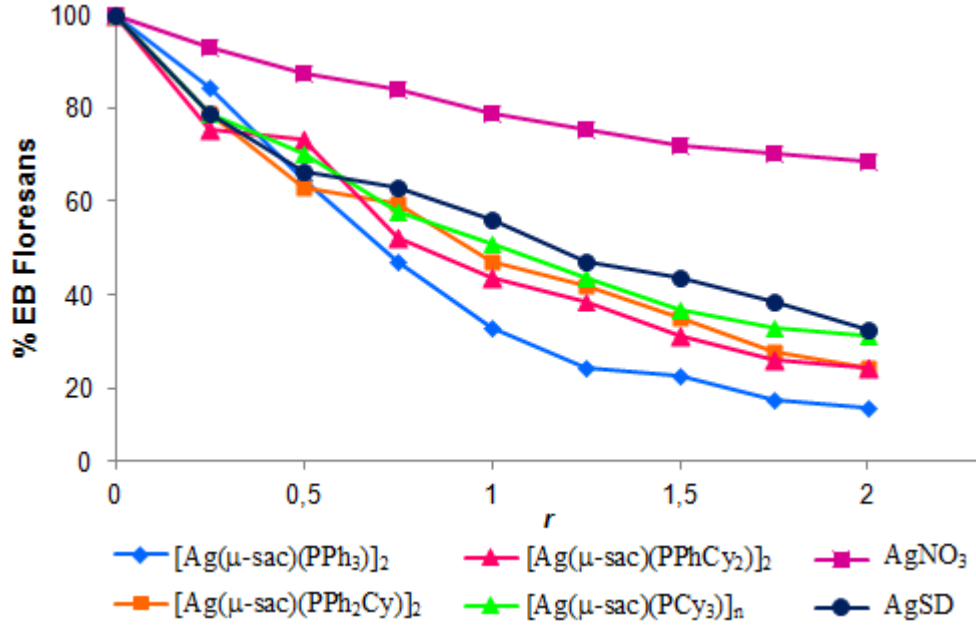
$$\log(F_0-F)/F = n \log K_A - n \log \{ 1/([kompleks] - [EB-DNA] (F_0-F)/F_0) \} \quad (4.4)$$

Bu eşitlikte $[EB-DNA]$ ve $[kompleks]$, sırasıyla EB-DNA ve gümüş(I) komplekslerinin toplam derişimleri olarak ifade edilmektedir. Şekil 4.41’ de görüldüğü üzere monofosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerine ait, $\log(F_0-F)/F$ ’e karşılık $\log \{ 1/([kompleks] - [EB-DNA] (F_0-F)/F_0) \}$ ’ın çizildiği doğru grafiklerinin eğiminden n değeri belirlenebilmektedir. Çizelge 4.22’de bu komplekslerin K_{app} , K_A (bağlanma sabiti) ve n (nükleotid başına düşen bağlanma yeri sayısı) değerleri bir arada gösterilmektedir.



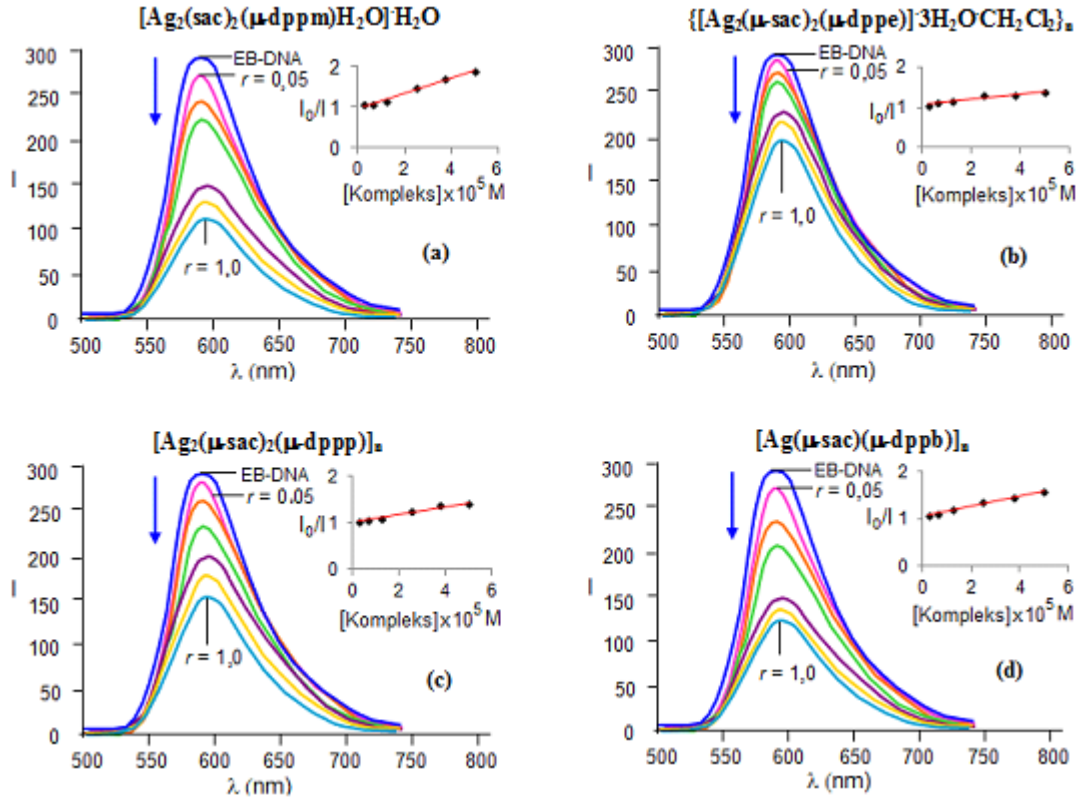
Şekil 4.41. Monofosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait K_A ve n sabitlerinin belirlendiği doğru grafiği

Ayrıca komplekslerin EB-DNA emisyon şiddetini söndürme yetenekleri başka bir türde de ifade edilebilir. Şekil 4.42’de görüldüğü gibi, $[Ag(\mu-sac)(PPh_3)]_2$ kompleksinin $r = 2,0$ olduğu durumda, başlangıçtaki EB-DNA floresans şiddeti % 16’ya düşmektedir. PPh_2Cy ve $PPhCy_2$ ligantlı kompleksler ise benzer etki göstererek EB şiddetini % 24’e kadar düşürmesine neden olmaktadır. Bu etki en az $[Ag(\mu-sac)(PCy_3)]_n$ kompleksinde görülmektedir. Elde edilen veriler, sentezlenen komplekslerin referans olarak belirlenen $AgNO_3$ (% 68) ve $AgSD$ (% 32) gümüş(I) bileşiklerine kıyasla EB ile kolayca yer değiştirdiklerini ve DNA’ya güçlü bir şekilde interkale olduklarını gösterir.



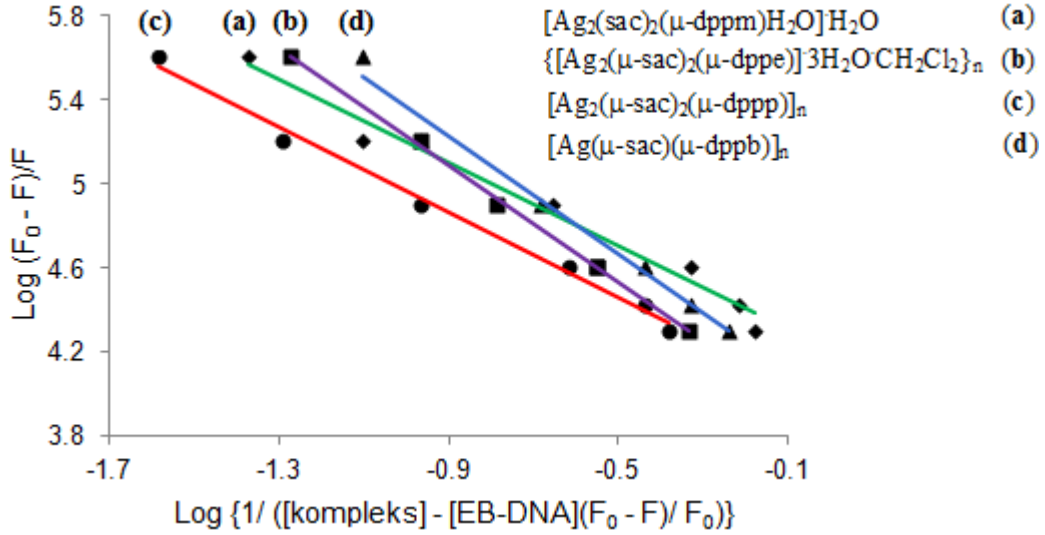
Şekil 4.42. Monofosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerinin, AgNO_3 ve AgSD 'nin artan r oranlarında değişen EB bağıl floresans şiddetinin (%) gösterimi

Şekil 4.43'e bakıldığında, difosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerinin derişimlerinin artırılması ile EB-DNA ($r = 0,05 - 1,0$) emisyon şiddetlerinde genel olarak önemli bir değişime neden olmadığı görülmektedir.



Şekil 4.43. EB-DNA çözeltilerine artan miktarlarda difosfin ligantlı gümüş(I)-sac kompleksleri eklendiğinde emisyon spektrumlarındaki değişimler ($[\text{EB}] = 5,0 \mu\text{M}$, $[\text{DNA}] = 50,0 \mu\text{M}$)

gümüş(I)-sac-difosfin komplekslerinin K_A ve n verileri Eşitlik 4.4’de yer alan denklem ve Şekil 4.44’deki doğru grafiği yardımı ile belirlenir. Değerlere bakıldığında komplekslerin, monofosfin ligantlı kompleksler kadar DNA ile güçlü bir şekilde etkileşim göstermediği görülmektedir. Çizelge 4.23.’de çift dişli fosfin içeren komplekslerin tümünün orta kuvvette bir interkalasyon yapması söz konusudur.



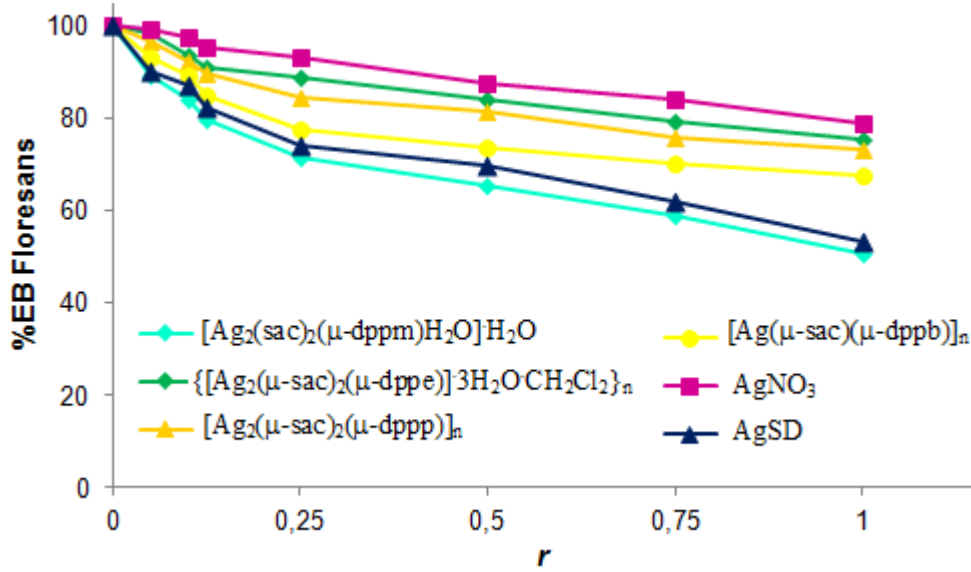
Şekil 4.44. Difosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerine ait K_A ve n sabitlerinin belirlendiği doğru grafiği

Komplekslere ait hesaplanan K_{SV} değerleri Çizelge 4.23’de yer almaktadır. Veriler AgSD ile kıyaslandığında, komplekslerin interkalasyon gücünün zayıf olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.23. Difosfin ligantlı gümüş(I) sakkarinat komplekslerine ait floresans bağlanma sabitleri

Kompleks	K_{SV} ($\times 10^4 M^{-1}$)	K_{app} ($\times 10^6 M^{-1}$)	K_A ($\times 10^4 M^{-1}$)	n
$[Ag_2(sac)_2(\mu-dppm)H_2O] \cdot H_2O$	1,85 ($\pm 0,13$)	1,00	1,02($\pm 0,24$)	1,01
$\{[Ag_2(\mu-sac)_2(\mu-dppe)] \cdot 3H_2O \cdot CH_2Cl_2\}_n$	0,63 ($\pm 0,14$)	^a	0,07($\pm 0,02$)	1,40
$[Ag_2(\mu-sac)_2(\mu-dppp)]_n$	0,87 ($\pm 0,13$)	^a	0,76($\pm 0,06$)	1,04
$[Ag(\mu-sac)(\mu-dppb)]_n$	1,07 ($\pm 0,21$)	^a	0,04($\pm 0,02$)	1,47
AgNO ₃	0,46 ($\pm 0,01$)	^a	0,10($\pm 0,07$)	1,20
AgSD	1,97 ($\pm 0,,25$)	0,57	1,40($\pm 0,22$)	1,02

^aBu değerler, kompleksler EB-DNA floresans emisyon şiddetlerini % 50’nin altına düşüremedikleri zaman hesaplanamaz.



Şekil 4.45. Difosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerinin, AgNO₃ ve AgSD'nin artan *r* oranlarında değişen EB bağıl floresans şiddetinin (%) gösterimi

Difosfin ligantları içeren komplekslerden sadece [Ag₂(sac)₂(μ-dppm)H₂O]·H₂O, *r* = 1,0 olduğu durumda başlangıçtaki EB-DNA floresans şiddetini % 50'ye düşürmektedir. Diğer komplekslerin ise önemli derecede bir azalmaya neden olmadıkları Şekil 4.45'de görülmektedir.

Mono- ve difosfin içeren komplekslerin EB ile yer değiştirme çalışmaları farklı *r* aralıklarında gerçekleştirildi. Bunun nedeni, difosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin büyük *r* aralıklarında çözelti içerisinde bulanıklığa neden olmaları (tamponun çözücü olarak su içermesi ve komplekslerin suda çözünmemeleri sebebi ile) şeklinde açıklanabilir.

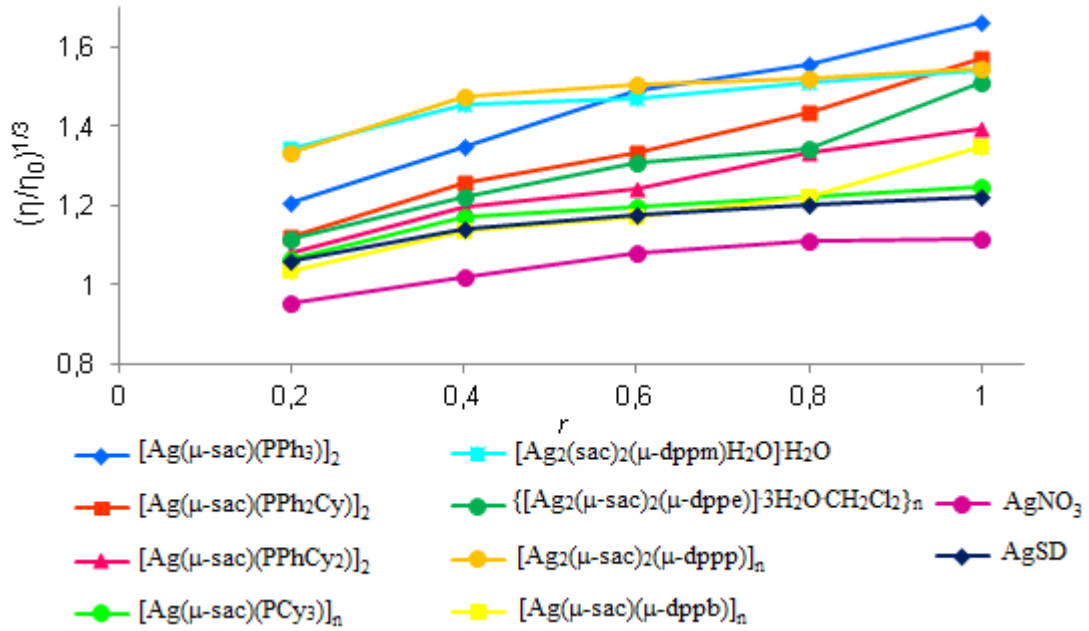
Sonuç olarak sentezlenen tersiyer fosfin ligantlı sekiz yeni gümüş(I)-sac kompleksleri içerisinde, monofosfin ligantlı komplekslerin DNA baz çiftlerine oldukça güçlü π-π etkileşimleri ile bağlandığı söylenebilir. Difosfin içeren komplekslerde, monofosfin ligantlı komplekslerde olduğu gibi güçlü bağlanmanın gerçekleşmesi söz konusu değildir. Bununla birlikte, difosfin ligantlarının daha fazla sayıda aromatik fenil halkalarına sahip olmalarına rağmen zayıf interkalasyon göstermeleri ilginçtir. Genel olarak, difosfin içeren kompleksler polimerik yapıdadır. Komplekslerin büyük hacimli polimer yapı göstermeleri DNA'ya bağlanma güçlerini zayıflatan bir etki olarak düşünülebilir. Ancak, bu düşünce sadece kişisel yoruma dayalı bir açıklama olarak düşünülmelidir.

4.3.3. Viskozite Çalışmaları

Komplekslerin DNA ile etkileşimlerinin doğasını açıklamak amacıyla kullanılan bir yöntem de hidrodinamik viskozite ölçümleridir. Klasik interkalasyon bağlanma modelinde aromatik ve düzlemsel ligantların, nükleik asitlerin baz çiftleri arasına yerleşmesi sonucu DNA'nın sarmal yapısında uzama meydana gelir. Bu uzama DNA'nın viskozitesinde artışa neden olmaktadır (Chen ve ark. 2008, Zhao ve ark. 2010, Li ve ark. 2010). Yapılan ölçümler $r = 0,1-3,0$ aralığında Ubbelohde viskozimetresi kullanılarak gerçekleştirildi. Kompleks-BS-DNA çözeltilerinin akış süreleri dijital kronometre kullanılarak ölçüldü. Ölçümler her bir örnek için üç kez tekrarlandı ve ortalama akış süreleri hesaplandı. Viskozite değerleri, tampon çözeltisinin akış süresi (t_0) ile kompleks-BS-DNA çözeltilerinin gözlenen akış süreleri (t) farkını veren Eşitlik 4.5 kullanılarak hesaplandı.

$$\eta = t - t_0 \quad (4.5.)$$

Hesaplanan viskozite değerleri, farklı r oranları ile $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ arasındaki ilişkiye göre ifade edilmektedir (Cohen ve Eisenberg 1969).



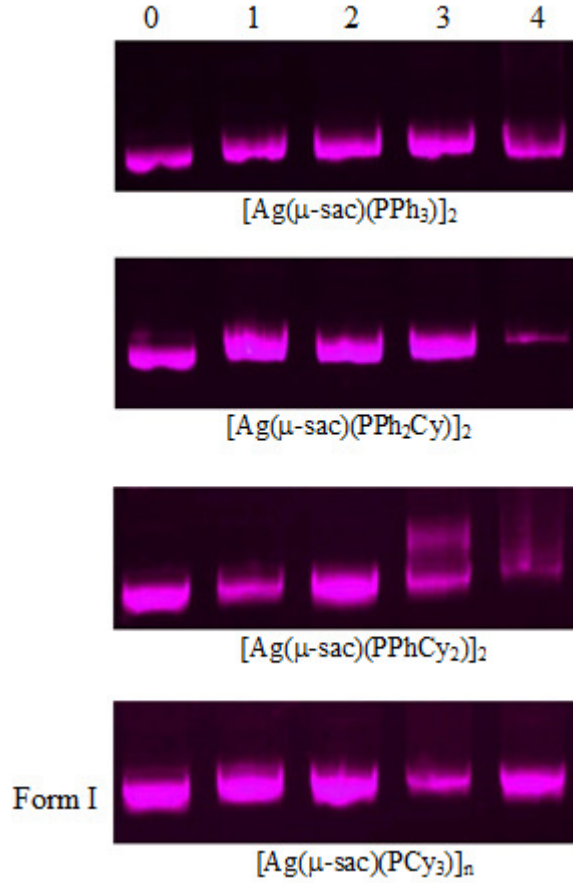
Şekil 4.46. Artan kompleks miktarlarında ($r = 0,2-1,0$) BS-DNA çözeltisinin bağlı viskozitesi

Komplekslere ait r 'ye karşılık $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ grafiği Şekil 4.46' de yer almaktadır. Burada η_0 , tampon çözeltisi içerisindeki BS-DNA'nın viskozitesi, η ise kompleks-BS-DNA çözeltilerinin okunmuş olan viskozite değerleridir. Genel olarak bakıldığında, artan miktarlarda gümüş(I) komplekslerinin ilave edilmesiyle BS-DNA çözeltilerinin bağlı viskozitesinde artış görülmektedir. Gümüş bileşiklerinin etkisini bu yöntemle izlemek ve sentezlenen gümüş(I) komplekslerinin bağlı viskozitede neden oldukları artışı karşılaştırmak amacıyla AgNO_3 ve AgSD içeren DNA çözeltilerinin de viskozite çalışmaları gerçekleştirildi. Şekil 4.46' de görüldüğü üzere, komplekslerin AgNO_3 ve AgSD 'ye göre DNA'nın viskozitesinde daha fazla artışa neden olduğu görülmektedir. Tek dişli fosfin ligantlarından PPh_3 içeren kompleks, viskozitede daha belirgin bir artışa neden olmaktadır. $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})]_2$ ve $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ kompleksleri DNA'nın bağlı viskozitesini $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$, AgNO_3 ve AgSD 'e kıyasla daha etkili bir şekilde arttırmaktadır. r değerlerinin 0,5 ve daha büyük olduğu durumlarda DNA çözeltisine ilave edilen AgNO_3 ve AgSD ' nin viskozitede yok denilecek kadar az bir artış gösterdikleri grafikte görülmektedir. Difosfin içeren komplekslerin ise monofosfinlere göre BS-DNA'nın viskozitesinde daha az miktarlarda artışlara neden olmaları söz konusudur.

4.3.4. Jel Elektroferez Çalışmaları

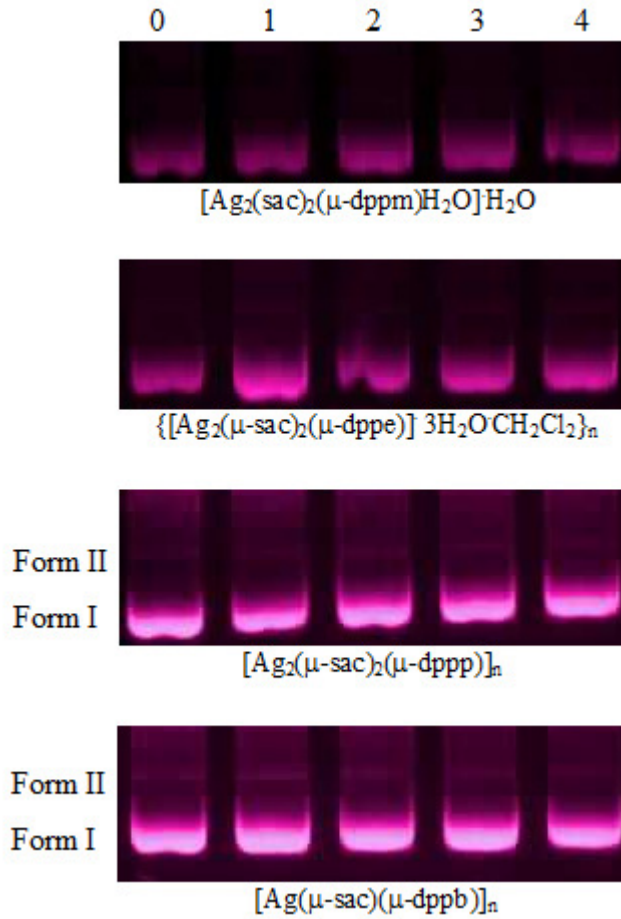
Metal kompleksleri süpersarmal DNA ile etkileşerek yapısında meydana getirdiği değişiklikler, DNA'nın farklı formlarının oluşmasına neden olmaktadır. Böylece, süpersarmal yapıdaki (form I) DNA'nın bir iplikçiğinde hidrolitik kırılma gerçekleşerek dairesel türü (form II) oluşur. Bu formun oluşumu sonucu DNA'da gevşeme gözlenir (Zhang ve ark. 2001).

Jel elektroferez çalışmalarında kullanılan plazmid DNA'nın % 90'ından fazlası süpersarmal formda bulunmaktadır. Çalışmalarda pBR322 olarak adlandırılan plazmid DNA kullanıldı ve komplekslerin süpersarmal yapıdaki bu plazmid DNA ile etkileşimleri sonucu meydana gelen değişiklikler agaroz jel görüntüleme sistemi ile izlendi. Şekil 4.47'de tek dişli fosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin DNA ile etkileşimini gösteren jel görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 4.47. Monofosfin ligantlı komplekslerin süpersarmal pBR322 plazmid DNA’da meydana getirdiği kırılmaların jeldeki görünümü, bant 0 = saf pBR322 plazmid DNA çözeltisi (10 µM), bant 1-4 sırasıyla 10, 20, 40 ve 80 µM kompleks eklenmiş DNA çözeltileri

Şekil 4.47’de, plazmid pBR322 DNA içeren kontrol bantında belirgin bir şekilde DNA’da form I yapısı gözükmemektedir (bant 0). Artan miktarlarda kompleks ilave edilmiş plazmid DNA’nın bantlarında meydana gelen değişimler (bant 1–4) görülmektedir. Kompleks ilavesi ile DNA’nın form I yoğunluğunda giderek azalma söz konusudur. Özellikle [Ag(μ-sac)(PPh₂Cy)₂] ve [Ag(μ-sac)(PPhCy₂)₂] komplekslerinin yüksek derişimlerinde DNA’nın parçalanmasına neden olarak form II yapısı oluşmayıp simir görüntüleri elde edilmektedir. Ayrıca, farklı derişimlerde kompleks içeren DNA çözeltilerinin, jel üzerinde farklı hızda yürüdüğü yani süpersarmal DNA’nın jel üzerindeki hareketinin yavaşladığı söylenebilir. Jel görüntüsünde görüldüğü üzere, kompleksler süpersarmal DNA yapısında değişikliğe neden olmakta ve DNA’ nın jel üzerindeki hareketini yavaşlatmaktadır.



Şekil 4.48. Difosfin ligantları içeren komplekslerin süpersarmal pBR322 plazmid DNA'da meydana getirdiği kırılmaların jeldeki görünümü, bant 0 = saf pBR322 plazmid DNA çözeltisi (10 μ M), bant 1-4 sırasıyla 10, 20, 50 ve 100 μ M kompleks eklenmiş DNA çözeltileri

Çift dişli tersiyer fosfin içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin ise plazmid DNA ile inkübasyonu sonucu elde edilen jel elektroforez görüntüleri Şekil 448'de görülmektedir. Saf pBR322 DNA'da (bant 0) Form I ve II olmak üzere iki bant gözlenmektedir. Bant 1-4'de farklı derişimlerde komplekslerin DNA'da meydana getirdiği değişimler görülmektedir. Elde edilen jel görüntülerinde $\{[Ag_2(\mu-sac)_2(\mu-dppe)] \cdot 3H_2O \cdot CH_2Cl_2\}_n$ ve $[Ag(\mu-sac)(\mu-dppb)]_n$ komplekslerinin DNA hareketliliğinde herhangi bir değişikliğe neden olmadıkları söylenebilir. Diğer bir deyişle, bu iki kompleksin plasmid DNA'ya eki etmemesi ile DNA'nın büyük oranda süpersarmal yapıda bulunması söz konusudur. $[Ag(\mu-sac)(\mu-dppb)]_n$ kompleksine ait görüntüde form II yapısı az da olsa gözlenirken, $\{[Ag_2(\mu-sac)_2(\mu-dppe)] \cdot 3H_2O \cdot CH_2Cl_2\}_n$ kompleksinde bu yapı görülmemektedir.

Tek ve çift dişli fosfin içeren gümüş(I)-sac kompleksleri arasında bir karşılaştırma yapıldığında, plasmid DNA üzerinde monofosfin içeren komplekslerin daha etkili olduğu görülmektedir. Görüldüğü üzere, yapılan diğer DNA bağlanma çalışmaları jel elektroforez tekniği ile elde edilen sonuçları net bir şekilde doğrulamaktadır. gümüş(I)-sac-difosfin kompleksleri DNA ile zayıf olarak etkileşim gösterirken, monofosfin liganlı kompleksleri ise yüksek DNA bağlanma eğilimi sergilemektedir.

4.4. Antibakteriyal Aktivite Çalışmaları

Antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bilinen AgNO₃, AgSD gibi bazı gümüş bileşikleri, çeşitli antibiyotiklerin ve sentezlenen gümüş(I)-sac-fosfin komplekslerin seçilen gram pozitif (+) ve gram negatif (-) bakterilere karşı MİK değerleri Çizelge 4.24'de yer almaktadır. Burada yer alan *Staphylococcus aureus* standart (ATCC 25923), dirençli (ATCC 33591) gram pozitif (+), *Escherichia coli* standart (ATCC 25922), dirençli (O157:H7) ve *Salmonella typhi* gibi gram negatif (-) bakterilere karşı komplekslerin antibakteriyal etkileri incelendi. Komplekslerin dimerik ve polimerik yapı göstermeleri ve ampirik formüllerinin dikkate alınması nedeni ile MİK değerleri, literatüre nazaran µg/mL yerine µM cinsinden belirlenmiştir.

Çizelge 4.24'de görüldüğü üzere, tek dişli fosfin içeren komplekslerin MİK değerleri genel olarak 14,5–114,6 µM aralığında değişim göstermektedir. Gram pozitif (*S. Aureus* ATCC 25923) ve gram negatif (*S. typhimurium*) bakterileri üzerinde en etkili aktivite gösteren [Ag(µ-sac)(PPh₃)₂] kompleksine ait MİK değerleri her iki bakteri türünde de 14,5 µM'dır. Bu kompleksin aynı bakteriler üzerinde etkili AgNO₃ (94,2 ve 47,1 µM), AgSD (22,4 ve 44,8 µM) gibi gümüş bileşikleri ve siprofloksazin (772,6 µM), gentamisin (134,0 ve 536,0 µM) gibi antibiyotiklerden daha aktif olduğu net bir şekilde görülmektedir. [Ag(µ-sac)(PPh₂Cy)₂] ve [Ag(µ-sac)(PPhCy₂)₂] komplekslerine ait verilere bakıldığında ise, genel olarak bu komplekslerin kıyaslanan bileşiklere göre daha iyi aktivite göstermeleri söz konusudur. Monofosfin liganlı kompleksler içerisinde [Ag(µ-sac)(PCy₃)_n] kompleksinin etkisinin daha az olduğu görülmektedir. Bu nedenle PCy₃ içeren kompleksin MİK değerleri diğerlerine göre daha yüksektir. Yine de kompleksin bakteriler üzerindeki aktivitesinin siprofloksazin ve gentamisin antibiyotiklere nazaran iyi olduğu söylenebilir.

Çizelge 4.24. Komplekslerin atibakteriyal etkilerini gösteren MİK verileri

Kompleks	MİK (µM)				
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i> O157:H7	<i>Salmonella typhi</i> ATCC 14028	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 33591
[Ag(µ-sac)(PPh ₃) ₂]	57,9	57,9	14,5	14,5	29,0
[Ag(µ-sac)(PPh ₂ Cy) ₂]	114,6	57,3	28,7	28,7	57,3
[Ag(µ-sac)(PPhCy ₂) ₂]	113,4	56,7	56,7	56,7	56,7
[Ag(µ-sac)(PCy ₃) _n]	112,2	112,2	56,1	56,1	56,1
[Ag ₂ (sac) ₂ (µ-dppm)H ₂ O]·H ₂ O	15,9	15,9	31,9	15,9	15,9
{[Ag ₂ (µ-sac) ₂ (µ-dppe)]·3H ₂ O·CH ₂ Cl ₂] _n }	116,4	116,4	58,2	58,2	58,2
[Ag ₂ (µ-sac) ₂ (µ-dppp)] _n	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3
[Ag(µ-sac)(µ-dppb)] _n	≥1396,0	≥1396,0	≥1396,0	≥1396,0	≥1396,0
AgNO ₃	23,5	23,5	47,1	94,2	94,2
AgSD	22,4	22,4	44,8	22,4	22,4
Ciprofloxacin	0,05	96,6	772,6	772,6	772,6
Gentamicin	33,5	134,0	536,0	134,0	134,0

Difosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerinden sadece $[Ag(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ 'nin, incelenen bakteriler üzerinde antibakteriyal aktivite göstermediği gözlenen yüksek MİK değerlerine bakılarak söylenebilir. Dppm ve dppp içeren kompleksler, $AgNO_3$, AgSD bileşikleri ve antibiyotiklere göre oldukça yüksek aktiviteye sahiptir. $\{[Ag_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})] \cdot 3H_2O \cdot CH_2Cl_2\}_n$ kompleksi ise *E. coli* gram negatif bakterileri üzerinde referans alınan antibakteriyal bileşiklere nazaran daha az etki göstermektedir. Buna rağmen kompleksin gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkili antibakteriyal aktiviteye sahip olduğu görülmektedir.

Antibakteriyal aktivitenin incelenmesinde kullanılan bir diğer yöntemin kalitatif disk difüzyon tekniği olduğundan daha önce bahsedilmiştir. Literatürde bu tekniğin kullanıldığı fosfin ligantlı gümüş(I) kompleksleri ile yapılan çalışmalar yer almaktadır (Pettinari ve ark. 2011). Ancak, sentezlenen komplekslerin aktiviteleri, bu yöntemle elde edilen verilerin güvenilirliğinin az olması nedeni ile kantitatif olarak incelenmiştir. Elde edilen veriler N ve O verici atomları içeren gümüş(I)-sac-fosfin komplekslerinin oldukça etkili antibakteriyal aktivite gösterebileceği düşüncesini doğrulamaktadır.

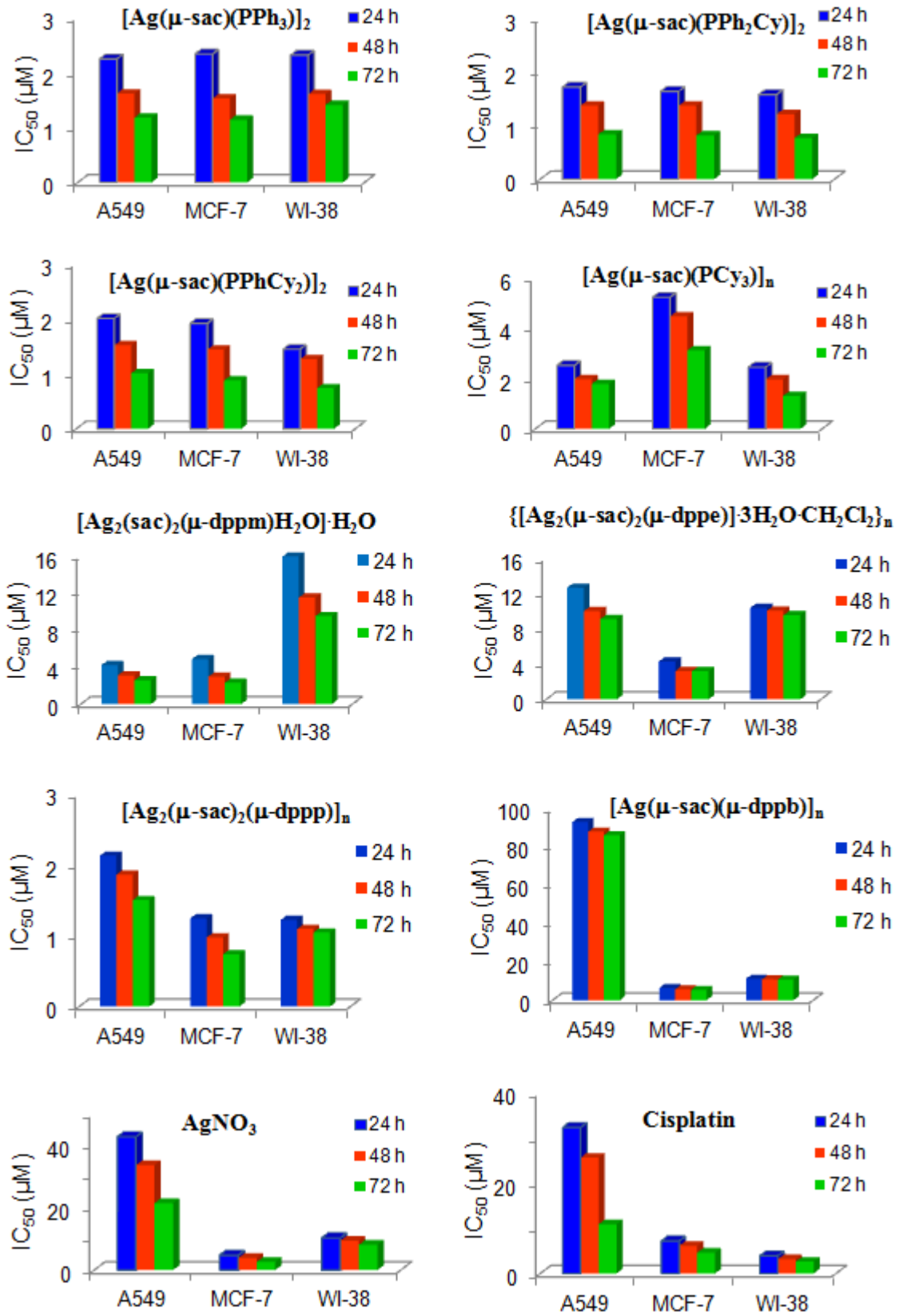
4.5. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

Yapılan çalışma, A549 (insan akciğer kanser), MCF-7 (insan meme kanser) ve WI-38 (insan sağlıklı) hücreleri üzerinde sentezlenen gümüş(I) komplekslerinin etkisinin laboratuvar ortamında (*in vitro*) incelendiği kantitatif bir yöntemdir. İlaç moleküllerinin kanserli hücrelere karşı etkili olup olmadığını gösteren IC_{50} değerleri bu teknik ile belirlenmektedir. IC_{50} değeri, hücrelerin % 50'sinin ölümüne neden olan ilaç derişimi olarak ifade edilir. Çizelge 4.25.'de fosfin ligantlı gümüş(I)-sac komplekslerine ait IC_{50} verileri görülmektedir. Ayrıca, komplekslerden elde edilecek sonuçlar ile kıyaslama yapmak adına $AgNO_3$ ve kanserli hücrelerde etkili cisplatinin sitotoksik aktiviteleri de incelenmiştir. Sentezlenen gümüş(I)-sac-fosfin kompleksleri ve referans bileşiklerin ($AgNO_3$ ve cisplatin) farklı derişimlerde (1nM – 100 μ M) DMSO'da hazırlanan çözeltileri 1×10^4 hücre/mL hücre soyları ile inkübe edildi. Böylece, 24, 48 ve 72 saat sonrası IC_{50} değerleri belirlendi.

Çizelge 4.25. gümüş(I) komplekslerinin kanserli (A549, MCF-7) ve sağlıklı hücreler (WI-38) ile 72 saatlik inkübasyonları sonrası elde edilen IC₅₀ verileri

Kompleks	IC ₅₀ (µM)		
	A549	MCF-7	WI-38
[Ag(µ-sac)(PPh ₃) ₂]	1,18 ± 0,44	1,14 ± 0,19	1,41 ± 0,37
[Ag(µ-sac)(PPh ₂ Cy) ₂]	0,84 ± 0,25	0,82 ± 0,14	0,77 ± 0,25
[Ag(µ-sac)(PPhCy ₂) ₂]	1,01 ± 0,12	0,88 ± 0,16	0,74 ± 0,28
[Ag(µ-sac)(PCy ₃) _n]	1,79 ± 0,33	3,13 ± 1,55	1,31 ± 0,39
[Ag ₂ (sac) ₂ (µ-dppm)H ₂ O]·H ₂ O	2,58 ± 0,83	2,32 ± 1,00	9,54 ± 2,40
{[Ag ₂ (µ-sac) ₂ (µ-dppe)]·3H ₂ O·CH ₂ Cl ₂ } _n	9,11 ± 2,32	3,18 ± 1,01	2,61 ± 1,16
[Ag ₂ (µ-sac) ₂ (µ-dppp)] _n	1,51 ± 0,57	0,74 ± 0,24	1,05 ± 0,53
[Ag(µ-sac)(µ-dppb)] _n	86,4 ± 4,75	5,30 ± 1,61	10,78 ± 2,22
AgNO ₃	21,51 ± 3,63	2,62 ± 1,44	8,14 ± 1,88
Cisplatin	10,92 ± 1,81	4,58 ± 1,25	2,62 ± 1,04

72 saat süre sonunda monofosfin ve difosfin içeren komplekslerden sadece [Ag(µ-sac)(µ-dppb)]_n hariç tümünün aynı deneysel koşullarda AgNO₃ ve cisplatine nazaran oldukça etkili antikanser aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Komplekslere ait IC₅₀ değerlerinin seçilen iki kanserli ve bir normal hücre üzerinde yaklaşık olarak 0,7 – 86,4 µM aralığında değişim göstermektedir (Çizelge 4.25). Bu komplekslerin çok düşük derişimlerde bile hücrelerin % 50'sinin canlılığını kaybetmesinde aktif olduğu söylenebilir. Komplekslerden yüksek antibakteriyal ve antikanser aktivite gösterenlerin DNA affiniteleri ile bağlantılı olduğu söylenebilir. IC₅₀ verilerinin görsel olarak sunulduğu grafikler Şekil 4.49' de yer almaktadır. Burada seçilen hücre soylarına karşı, her bir komplekse ait 24, 48 ve 72 saatlik sonuçlar gösterilmektedir.



Şekil 4.49. Sentezlenen kompleksler, AgNO₃ ve cisplatinin A549, MCF-7 ve WI-38 hücreleri üzerinde 24, 48 ve 72 saat sonrasında gözlenen sitotoksik etkileri

Aktivite çalışmalarında WI-38 hücresine karşı sentezlenen gümüş(I)-sac-fosfin komplekslerinin sitotoksik etkilerinin incelenme nedeni, kanserli hücrelerin yanı sıra sağlıklı hücreler üzerinde yan etkilerinin olup olmadığını tespit etmektir. Sonuçlar göstermektedir ki, bu kompleksler kanserli hücreler yanı sıra düşük derişimlerde sağlıklı WI-38 hücrelerinin ölümüne de yol açmaktadır. WI-38 hücreleri üzerinde sentezlenen komplekslerden $[Ag_2(sac)_2(\mu-dppm)H_2O] \cdot H_2O$ ve $[Ag(\mu-sac)(\mu-dppb)]_n$ hariç diğerleri toksik özellik göstermektedir. Literatürdeki PPh_3 ligantı içeren karışık ligantlı gümüş(I) komplekslerinin MCF-7 kanserli hücre soyları üzerindeki sitotoksikite sonuçlarının rapor edildiği çalışmalar (Poyraz ve ark. 2011, Velalopoulou ve ark. 2013), sentezlenen komplekslerden elde edilen sonuçlar ile kıyaslanabilir niteliktedir.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmada, tek ve çift dişli tersiyer fosfin ligantları içeren sekiz yeni gümüş(I)-sac kompleksi sentezlendi ve komplekslerin yapıları elementel analiz, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $^{31}\text{P-NMR}$, ESI-MS kütle spektrometresi ve X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile aydınlatıldı.
2. Hazırlanan komplekslerde gümüş(I) merkezleri etrafında ligantların düzenlenmesi sonucu genel olarak doğrusal, bozulmuş T-şekli ve üçgen düzlem geometri meydana gelmektedir. Böylece gümüş(I)'in farklı koordinasyon özellikleri sergilediği bir kez daha doğrulanmaktadır.
3. Komplekslerde sac ligantı üç farklı bağlanma şekli sergilemektedir. $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\mu\text{-dppb})]_n$ 125 komplekslerinde en yaygın görülen, negatif yüklü azot atomu üzerinden koordinasyonunun yanı sıra, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)_2]$ ve $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-sac})_2(\mu\text{-dppe})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ 'de sac N ve O_{sülfol}il, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_2\text{Cy})_2]$, $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPhCy}_2)]_2$ ve $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PCy}_3)]_n$ komplekslerinde ise N ve O_{karbonil} üzerinden iki gümüş(I) merkezi arasında köprü oluşturacak şekilde bağlanma göstermektedir.
4. Yüksek verimle sentezlenen kompleksler suda çözünmez iken, MeOH içerisinde ancak hafif ısıtma ile çözünmektedir. DMSO ve MeCN içerisinde çözünmeleri ise oldukça kolaydır. Kompleksler uzun süre açık havada kaldıklarında bozdukları için, kapalı kaplarda, karanlık ve serin ortamda muhafaza edildi.
5. Komplekslerin hava atmosferindeki termik bozunma eğrileri incelendiğinde nötral fosfin ligantları ile sac ligandının ard arda bozunma sergilediği belirlendi. Ayrıca platin krozede son bozunma ürünü olarak genellikle kalan ürün metalik Ag veya Ag_2O 'dur.
6. Komplekslerin, deneysel koşullar altında iyonlaştırma sistemi ile çözelti içerisinde içerdikleri iyonik türler ESI-MS kütle spektrometresi ile belirlendi. Genel olarak, komplekslere ait $[\text{Ag}(\text{fosfin})_2]^+$ iyonik türlerinin ortamda yoğun olarak bulunduğu tespit edildi.
7. Komplekslerin BS-DNA'ya bağlanmaları UV-Görünür, floresans, viskozite ve jel elektroforez teknikleri ile araştırıldı. Komplekslerin DNA'ya bağlanma sabitleri

- belirlendi. Tüm komplekslerin DNA ile interkalasyon şeklinde etkileştiği görüldü.
8. Jel elektroforez çalışmalarına göre, hiçbir yükseltgen veya indirgen olmadan komplekslerin plazmid DNA yapısında değişime neden oldukları görüldü.
 9. Bu çalışmada, sentezlenen komplekslerin antibakteriyal özellikleri UÜ Veterinerlik Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD’de incelenmiştir. Genel olarak bakıldığında, sentezlenen sekiz kompleksten birçoğu gram(+) ve gram(-) bakteriler üzerinde yüksek etkili yani, düşük MİK değerlerine sahiptir.
 10. Komplekslerin antikanser özellikleri ise Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD’de incelenmiştir. Komplekslerin sitotoksik etkileri, A549 (insan akciğer kanser), MCF-7 (insan meme kanser) ve WI-38 (insan normal, sağlıklı) hücreleri üzerinde AgNO₃ ve cisplatin ile karşılaştırmalı olarak test edilmiştir. Genel olarak bakıldığında, sentezlenen komplekslerin bu hücre soylarına karşı yüksek sitotoksik etkiye sahip oldukları görüldü.
 11. Tezde sunulan çalışmalar SCI tarafından taranan aşağıdaki uluslararası dergide yayımlanmıştır.
 - **Yılmaz, V.T., Gocmen, E., Iysel, C., Cengiz, M., Susluer S.Y., Buyukgungor O. 2013.** Di- and polynuclear silver(I) saccharinate complexes of tertiary diphosphane ligands: Synthesis, structures, in vitro DNA binding, antibacterial and anticancer properties. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 19(1): 29-44.
 - **Yılmaz, V.T., Gocmen, E., Iysel, C., Cengiz, M., Susluer S.Y., Buyukgungor O. 2014.** Synthesis, structures, in vitro DNA binding, antibacterial and cytotoxic activities of new di- and polynuclear silver(I) saccharinate complexes with tertiary monophosphanes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 131: 31-42.
 12. Tezde sunulan çalışmanın bir kısmı aşağıdaki ulusal kongrede poster bildiri olarak sunulmuştur.
 - **Gocmen, E., Yılmaz, V.T.** Dimeric silver(I) saccharinato complex of dicyclohexylphenyl phosphine ligand: Synthesis and structural properties. *3rd Pak-Turk Conference On Chemical Sciences*, Uludağ Üniversitesi, 13-15 Eylül 2012, Bursa, PP24. (Poster Bildiri)
 - **Göçmen, E., İysel, C., Yılmaz, V.T.** Tersiyer fosfin ligantı içeren polimerik gümüş(I)-sac kompleksinin sentezi, kristal yapısı, DNA bağlanma ve biyolojik

aktivite çalışmaları. IV. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, 30 Mayıs-2 Haziran 2013, Tokat, P78. (Poster Bildiri)

13. Bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalarla ilgili olarak şunlar önerilebilir:

- ▶ Bu çalışma dışında kalan, farklı türde tersiyer fosfin ligantları kullanılarak yeni komplekslerin sentezlenmesi ile literatürde yer alan gümüş(I)-sac-fosfin kompleksleri zenginleştirilebilir.
- ▶ Komplekslerin antimikrobiyal aktiviteleri farklı gram(+) ve gram(-) bakteriler üzerinde incelenebilir. Ayrıca, komplekslerin virüsler ve mantarlar üzerindeki antiviral ve antifungal etkileri de araştırılabilir.
- ▶ Sitotoksik etki gösteren komplekslerin antikanser aktiviteleri farklı kanserli hücre soyları üzerinde *in vitro* olarak incelenebilir. Bunun yanı sıra, *in vivo* çalışmaların yapılması da ilginç sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

KAYNAKLAR

<http://en.wikipedia.org/wiki/Cytotoxicity>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Gentamicin>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Phosphodiester-bond>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Saccharin>

<http://tr.wikipedia.org/wiki/Gram-pozitif>

<http://tr.wikipedia.org/wiki/Gram-negatif>

Abarca, R., Gomez, G., Velasquez, C., Paez, M.A., Gulppi, M., Arrieta, A., Azocar, M.I. 2012. Antibacterial behavior of pyridinecarboxylatesilver(I) complexes. *Chinese Journal of Chemistry*, 30: 1631–1635.

Abu-Youssef, M.A.M., Soliman, S.M., Langer, V., Gohar, Y.M., Hasanen, A.A., Makhyoun, M.A., Zaky, A.H., Ohrstrom, L.R. 2010. Synthesis, crystal structure, quantum chemical calculations, DNA interactions, and antimicrobial activity of [Ag(2-amino-3-methylpyridine)₂]₂NO₃ and [Ag(pyridine-2-carboxaldoxime)NO₃]. *Inorganic Chemistry*, 49: 9788–9797.

Ager, D.J., Pantaleone, D.P., Henderson, S.A., Katritzky A.R., Prakash, I., Walters, D.E. 1998. Commercial, synthetic nonnutritive sweeteners. *Angewandte Chemie International Edition*, 37: 1802–1817.

Ahmed, L.S., Dilworth, J.R., Miller, J.R., Wheatley, N. 1998. Silver(I)-silver(I) interactions in the tetrameric silver thiolate phosphine complex [Ag₄(SPh)₄(PPh₃)₄]. *Inorganica Chimica Acta*, 278: 229–231.

Ali, K.A., Abd-Elzaher, M.M., Mahmoud, K. 2013. Synthesis and anticancer properties of silver(I) complexes containing 2,6-bis(substituted)pyridine derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry*, Article ID 256836, 7 p.

Altaf, M., Stoeckli-Evans, E., 2010a. Silver(I) tertiary phosphine complexes: Influence of the anion on the structural and spectroscopic properties. *Polyhedron*, 29: 701–708.

Altaf, M., Stoeckli-Evans, H. 2010b. Copper(I) and silver(I) tertiary phosphines complexes: Synthesis, X-ray structures and spectroscopic characterization. *Inorganica Chimica Acta*, 363: 2567–2573.

Andersen, B.D., Wise, B.L. 1986. Textbook of clinical chemistry. *Philadelphia: WB Saunders Company*, 197–208.

Andrews, N.M. 2001. Determinations of minimum inhibitory concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48(S1): 5–16.

Arakawa, H., Neault, J.F., Tajmir-Riahi, H.A. 2001. Silver(I) complexes with DNA and RNA studied by fourier transform infrared spectroscopy and capillary electrophoresis. *Biophysical Journal*, 81: 1580–1587.

Ardizzoia, G.A., La Monica, G., Maspero, A., Moret, M., Masciocchi, N. 1997. Silver(I) pyrazolates. Synthesis and X-ray and ^{31}P -NMR characterization of triphenylphosphine complexes and their reactivity toward heterocumulenes. *Inorganic Chemistry*, 36: 2321–2328.

Aslanidis, P., Cox, P.J., Divanidis, S., Karagiannidis, P. 2004. Diphosphines as bridging ligands in polymeric and dimeric thione-S-ligated gümüş(I) nitrate complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 357: 2677–2686.

Aslanidis, P., Karagiannidis, P., Akrivos, P.D., Krebs, B., Lage, M. 1997. Silver(I) complexes with heterocyclic thiones and tertiary phosphines as ligands part 2. Mononuclear complexes of silver(I) nitrate. The crystal structures of $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{pytH})_2]\text{NO}_3$ and $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{pymtH})]\text{NO}_3$. *Inorganica Chimica Acta*, 254: 277–284.

Babacan M., 1983. Klinikte antimikrobikler. Atatürk Üniversitesi Yayınları No: 624, Erzurum, s. 1–21.

Bachman, R.E., Andretta, D.F. 1998. Metal–ligand bonding in coinage metal-phosphine complexes: The synthesis and structure of some low-coordinate Silver(I)-phosphine complexes. *Inorganic Chemistry*, 37: 5657–5663.

Baguley, B.C., LeBret, M. 1984. Quenching of DNA-ethidium fluorescence by amsacrine and other antitumor agents: a possible electron-transfer effect. *Biochemistry*, 23: 937–943.

Banti, C.N., Hadjikakou, S.K. 2013. Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver(I) compounds, *Metallomics* 5: 569–596.

Bao, F., Lu, X.-Q., Ng, S.W. 2005. catena-Poly[[trifluoroacetato- κO silver(I)]-1,2-bis(diphenylphosphino)ethane- $\kappa^2\text{P}:\text{P}'$]. *Acta Crystallographia*, E61: m2637–m2638.

Baran, E.J., Wagner, C.C., Rossi, M., Caruso, F. 2000. Crystal Structure and IR Spectrum of Diaqua(o-phenanthroline) bis(saccharinato)lead(II). *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 626: 701–705.

Baran, E.J., Wagner, C.C., Rossi, M., Caruso, F. 2001. Characterization of thallium(I) saccharinate an unprecedented coordination of the saccharinate ligand. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 627: 85–89.

Baran, E.J., Wagner, C.C. 2001. Vibrational spectra of silver saccharinate. *Journal of Raman Spectroscopy*, 32: 1064–1066.

Baran, E.J., Yilmaz V.T. 2006. Metal complexes of saccharin. *Coordination Chemistry Reviews*, 250: 1981–1999.

Belaj, F., Trnoska, A., Nachbaur, E. 1998. (Nitrito-*O,O'*)bis(triphenylphosphine-*P*)silver(I) dichloromethane solvate. *Acta Crystallographia*, C54: 727–728.

Bell, R.P., Higginson, W.C.E. 1949. The catalyzed dehydration of acetaldehyde hydrate, and the effect of structure on the velocity of protolytic reactions. *Proceedings of the Royal Society A: Biological Sciences*, 197: 141–159.

Berners-Price, Bowen, R.J., Galettis, P., Healy, P.C., Mckeage, M.J. 1999. Structural and solution chemistry of gold(I) and silver(I) complexes of bidentate pyridyl phosphines: selective antitumour agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 185–186: 823–836.

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

Bi, S., Qiao, C., Song, D., Tian, Y., Gao, D., Sun, Y., Zhang, H. 2006. Study of interactions of flavonoids with DNA using acridine orange as a fluorescence probe. *Sensors Actuators*, B119: 199–208.

Biberoğlu, G. 2003. Kütle spektrometresi ve tıp alanında kullanımı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 23: 491–498.

Boger, D.L., Fink, B.E., Brunette, S.R., Tse, W.C., Hedrick, M.P. 2001. A simple, high-resolution method for establishing DNA binding affinity and sequence selectivity. *Journal of the American Chemical Society*, 123, 5878–5891.

Bowmaker, G.A., Di Nicola, C., Effendy, Hanna, J.V., Healy, P.C., King, S.P., Marcetti, F., Pettinari, C., Robison, W.T., Skelton, B.W., Sobolev, A.N., Tabacaru, A., White, A.H. 2013. Oligo-nuclear silver thiocyanate complexes with monodentate tertiary phosphine ligands, including novel ‘cubane’ and ‘step’ tetramer forms of AgSCN : PR₃ (1 : 1)₄. *Dalton Transactions*, 42: 277–291.

Bowmaker, G.A., Hanna, J.V., Skelton, B.W., White, A.H. 2012. Mechanochemical and solution synthesis, and crystal structures and IR and solid-state (CPMAS) NMR spectroscopy of some bis(triphenylphosphine)silver(I) mono- and di-hydrogencitrate systems. *Dalton Transactions*, 41: 5409–5417.

Bozoğlu, A., 2010. Türkiye’de çıkan doğal zeolitin bebek bezlerinde antimikrobiyal madde olarak kullanılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.

Brabec, V., Kasparkova, J. 2005. Modifications of DNA by platinum complexes-relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs. *Drug Resistance Updates*, 8(3): 131–146.

Buck, S., Maas, G., 2006. Diruthenium(I,I) saccharinate complexes: Synthesis, molecular structure, and evaluation as catalysts for carbenoid reactions of diazoacetates. *Journal of Organometallic Chemistry*, 691: 2774–2784.

Bult, A., Plug, C.M. 1984. Silver sulfadiazine. *Analytical Profiles of Drug Substances*, 13: 553–571.

Burgoyne, A.R., Meijboom, R., Muller, A., Omondi, B. 2010. Bis(dicyclohexylphenylphosphine)silver(I)nitrate. *Acta Crystallographia*, E66: m503–m504.

Canty, A.J., Colton, R. 1994. π -Bonded alkene and arene complexes of silver(I): An electrospray mass spectrometric study. *Inorganica Chimica Acta*, 220: 99–105.

Cardo, L., Hannon, M.J. 2009. Design and DNA-binding of metallo-supramolecular cylinders conjugated to peptides. *Inorganica Chimica Acta*, 362: 784–792.

Carr, H. 1973. Silver sulfadiazine: In vitro antibacterial activity, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 4: 585–87.

Cavicchioli, M., Leite, C.Q.F., Sato, D.N., Massabni, A.C. 2007a. Synthesis, characterization and antimycobacterial activity of gümüş(I)-aspartame, gümüş(I)-saccharin and gümüş(I)-cyclamate complexes. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 340: 538–542.

Cavicchioli, M., Massabni, A.C., Castellano, E.E., Sabeh, L.P.B., Costa-Neto, C.M. 2007b. Synthesis and X-ray structure of the dinuclear platinum(II) complex with saccharin $\{K[Pt(sac)_3(H_2O)] \cdot H_2O\}_2$: Studies on its antiproliferative activity in aqueous solution, *Inorganica Chimica Acta*, 360: 3055–3060.

Cavicchioli, M., Massabni, A.C., Heinrich, T.A., Costa-Neto, C.M., Abrão, E.P., Fonseca, B.A.L., Castellano, E.E., Corbi, P.P., Lustri, W.R., Leite, C.Q.F. 2010. Pt(II) and gümüş(I) complexes with acesulfame: Crystal structure and a study of their antitumoral, antimicrobial and antiviral activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104: 533–540.

Cerquetella, A., Effendy, Pettinari, C., Pettinari, R., Skelton, B.W., White, A.H. 2007. Synthesis and structural characterization of the adducts of silver(I) perchlorate and nitrate with triphenylphosphine and bis(pyrazolyl)methane ligands of 1:1:1 stoichiometry. *Inorganica Chimica Acta*, 360: 2265–2270.

Chao, H.-Y., Wu, L., Li C.-L., Lu, W., Liu, L., Feng, X.-L. 2011. Synthesis, Structures, and Photophysics of Polynuclear Silver(I) Thiolate and Silver(I) Thiocarboxylate Complexes with dppm Ligands. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 637: 1533–1538.

Che, C.-M., Tse, M.-C., Chan, M.C.W., Cheung, K.-K., Phillips, D.L., Leung, K.-H. 2000. Spectroscopic evidence for argentophilicity in structurally characterized luminescent binuclear silver(I) complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 122: 2464–2468.

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

Cheng, C.-C., Hung, S.-M. Yeh, C.-Y. Chang, C.-S. Wang, W.-J. 2003. Novel DNA binding agents: Hydrazone-based helical trinuclear Ag complexes. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 50: 189–192.

Chopra, I. 2007. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59: 587–590.

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

Chung, J.-S., Kim, B.G., Shim, S, Kim, S.-E., Sohn, E.-H., Yoon, J., Lee, J.-C. 2012. Silver-perfluorodecanethiolate complexes having superhydrophobic, antifouling, antibacterial properties. *Journal of Colloid and Interface Science*, 366: 64–69.

Cingolani, A. Effendy, Pettinari, C., Skelton, B.W., White, A.H. 2006. Novel solvates in $\text{AgX}:\text{dpex}$ (n:1) systems (n=1 or 2); X=oxyanion; $\text{dppx}=\text{Ph}_2\text{P}(\text{Y})\text{PPh}_2$, Y=(CH_2)₃, Fc. *Inorganica Chimica Acta*, 359: 2170–2177.

Cingolani, A., Effendy, Marchetti, F., Pettinari, C., Pettinari, R., Skelton, B.W., White, A.H. 2002. Silver(I) derivatives with new functionalised acylpyrazolonates. *Inorganica Chimica Acta*, 329: 100–112.

Clement. J.L., Jarrett. P.S. 1994. Antibacterial Silver. *Metal Based Drugs*, 1: 467–482.

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

Corbridge, D.E.C. 1956. Infrared analysis of phosphorus compounds. *Journal of Applied Chemistry*, 6: 546–565.

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

Cox, P.J., Aslanidis, P., Karagiannidis, P., Hadjikakou, S. 2000. Silver(I) complexes with heterocyclic thiones and tertiary phosphines as ligands. Part 4. Dinuclear complexes of silver(I) bromide: the crystal structure of bis[bromo-(pyrimidine-2-thione)(triphenylphosphine)silver(I)]. *Inorganica Chimica Acta*, 310: 268–272.

Creaven, B.S., Egan, D.A., Kavanagh, K., McCann, M., Mahon, M., Noble, A., Thati, B., Walsh, M. 2005. Synthesis and antimicrobial activity of copper(II) and silver(I) complexes of hydroxynitrocoumarins: X-ray crystal structures of [Cu(hnc)₂(H₂O)₂].2H₂O and [Ag(hnc)] (hncH = 4-hydroxy-3-nitro-2H-chromen-2-one). *Polyhedron*, 24: 949–957.

Cui, L.-N., Hua, K.-Y., Jin, Q.-H., Li, Z.-F., Wua, J.-Q., Zhang, C.-L. 2011. Polyhedron polynuclear silver(I) complexes of triphenylphosphine and 2-aminopyrimidine: Synthesis, structural characterization and spectroscopic properties, 30: 2253–2259.

Cui, L.-N., Li, Z.-F., Jin, Q.-H., Xin, X.-L., Zhang, C.-L. 2012. “Honeycomb” (6, 3) network constructed from 14-membered ring [Ag₂(μ-dppb)₂]: Synthesis, characterization and crystal structures of two silver(I) complexes of bis(diphenylphosphino)butane. *Inorganic Chemistry Communications*, 20: 126–130.

Daasch, L.W., Smith, D.C. 1951. Infrared spectra of phosphorus compounds. *Analytical Chemistry*, 23: 853–868.

Dahm, R. 2005. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Developmental Biology*, 278 (2): 274–88.

De Menezes Vicenti, J.R., Burrow, R.A. 2007. catena-Poly[[[N,N-dimethylformamide-κO)(nitrate-κO)silver(I)]-1,2-bis(diphenylphosphino)ethane-κ²P:P’] at 100 and 293 K: temperature effects on the volume of the solvent pocket. *Acta Crystallographia*, C63: m88–m90.

De Paiva, R.E.F., Abbehausen, C., Gomes, A.F., Gozzo, F.C., Lustri, W.R., Formiga, A.L.B., Corbi, P.P. 2012. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies and antibacterial assays of a novel silver(I) complex with the anti-inflammatory nimesulide. *Polyhedron*, 36: 112–119.

Dennehy, M., Quinzani, O.V., Mandolesi, S.D., Burrow, R.A. 2011. Coinage metals ternary tiosaccharinates: Synthesis, characterization and crystal structures of [Ag(tsac)(dppe)(CH₃CN)]_n and [{Cu(tsac)(dppe)}₂(μ-dppe)]₄.CH₃CN. *Journal of Molecular Structure*, 998: 119–125.

Dias, H.V.R., Batdorf, K.H., Fianchini, M., Diyabalanage, H.V.K., Carnahan, S., Mulcahy, R., Rabiee, A., Nelson, K., van Waasbergen, L.G. 2006. Antimicrobial properties of highly fluorinated silver(I) tris(pyrazolyl)borates. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 100: 158–160.

Di Nicola, C., Effendy, Fazaroh, F., Pettinari, C., Skelton, B.W., Somers, N., White, A.H. 2005. Structural characterization of 1:1 adducts of silver(I) (pseudo-) halides (AgX, X = NCO, Cl, Br, I) with Ph₂E(CH₂)EPh₂ (E = P, As) (dp(p/a)m) and 4:3 adducts of copper(I) halide (CuX, X = Cl, Br, I), containing trinuclear cations, of the form [X₂Ag₃(dppm)₃]X and [X₂Cu₃(dppm)₃](CuX₂) and the novel neutral [(OCN)₃Ag₃(dpam)₃]. *Inorganica Chimica Acta*, 358: 720–734.

Di Nicola, C., Effendy, Pettinari, C., Skelton, B.W., Somers, N., White, A.H. 2006. Syntheses and structures of adducts of stoichiometry MX:dpex (2:1)(n), M=CuI, AgI, X = (pseudo-) halogen, dpex = Ph₂E(CH₂)_xEPh₂, E=P, As. *Inorganica Chimica Acta*, 359: 53–63.

Di Nicola, C., Effendy, Marchetti, F., Pettinari, C., Skelton, B.W., White, A.H. 2007a. Synthesis and structural characterization of adducts of silver(I) nitrate with ER₃ (E = P, As, Sb; R = Ph, cy, *o*-tolyl, mes) and oligodentate aromatic bases derivative of 2,2'-bipyridyl, L, AgNO₃:ER₃:L (1:1:1). *Inorganica Chimica Acta*, 360: 1433–1450.

Di Nicola, C., Ngoune, J., Effendy, Pettinari, C., Skelton, B.W., White, A.H. 2007b. Synthesis and structural characterization of adducts of silver(I) diethyldithiocarbamate with P-donor ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 360: 2935–2943.

Effendy, Di Nicola, C., Pettinari, C., Pizzabiocca, A., Skelton, B.W., Somers, N., White, A. 2006. The structural definition of adducts of stoichiometry MX:dpex (2:3)(1), M=CuI, AgI, X = simple anion, dpex = Ph₂E(CH₂)_xEPh₂, E=P, As. *Inorganica Chimica Acta*, 359: 64–80.

Effendy, Hanna, Marchetti, J.V., F., Martini, D., Pettinari, C., Pettinari, R., Skelton B.W., White, A.H. 2004. Synthesis and spectroscopic characterization (IR, ¹H and ³¹P NMR, electrospray ionization mass) of mono-, di-, tetra- and poly-meric complexes of silver(I) with diphosphine ligands: X-ray crystal structures of AgNO₂:(Ph₂PCH₂PPh₂) (1:1)₂, AgNO₂:(Ph₂P(CH₂)₃PPh₂) (1:1)₂, AgNO₂:(Ph₂PCH=CHPPh₂) (2:1)₂ and AgNO₂:{*p*-tolyl)₂P(C₁₀H₆)₂P(*p*-tolyl)₂} (1:1). *Inorganica Chimica Acta*, 357: 1523–1537.

Effendy, Hanna, J.V., Pettinari, C., Pettinari, R., Santini, C., Skelton, B.W., White, A.H. 2007a. Synthesis and structural studies of a 1:2 adduct of silver(I) tetrakis(pyrazolyl)borate(III) with a tertiary phosphine. *Inorganic Chemistry Communications*, 10: 571–574.

Effendy, Marchetti, F., Pettinari, C., Pettinari, R., Skelton, B.W., White, A.H. 2007b. Synthesis and structural characterization of adducts of silver(I) oxyanion salts, AgX (X = ClO₄, NO₃), with Ph₂E(CH₂)_xEPh₂ ('dpex'; E = P, As; x = 1–4) and oligodentate aromatic N-bases derivative of 2,2'-bipyridyl, 'L', AgX:dpex:L (2:1:2). *Inorganica Chimica Acta*, 360: 1388–1413.

Effendy, Marchetti, F., Pettinari, C., Pettinari, R., Skelton, B.W., White, A.H. 2007c. Synthesis and structural characterization of adducts of silver(I) oxyanion salts, AgX (X = ClO₄, NO₃), with Ph₂E(CH₂)_xEPh₂ ('dpex'; E = P, As; x = 1–3) and oligodentate aromatic N-bases derivative of 2,20-bipyridyl, 'L', AgX:dpex:L (2:1:1) or (1:1:1). *Inorganica Chimica Acta*, 360: 1414–1423.

Effendy, Di Nicola, C., Nitiatmodjo, M., Pettinari, C., Skelton, B.W., White, A.H. 2005. Syntheses, spectroscopic and structural characterization of some (solvated) binuclear adducts of the form Ag(oxyanion):dpem(:S) (1:1:(x))₂ (oxyanion = ClO₄, F₃CCO₂, F₃CSO₃; dpem = Ph₂E(CH₂)EPh₂ (E = P, As)). *Inorganica Chimica Acta*, 358: 735–747.

Efthimiadou, E.K., Karaliota, A., Psomas, G. 2010. Metal complexes of the third-generation quinolone antimicrobial drug sparfloxacin: Structure and biological evaluation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104: 455–466.

Feng, Q.L., Wu, J., Chen, G.Q., Cui, F.Z., Kim, T.N., Kim, J.O., 2000. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia Coli* and *Staphylococcus Aureus*. *John Wiley and Sons*, p. 662–668.

Fournier, E., Lebrun, F., Drouin, M., Decken, A., Harvey, P.D. 2004a. Preparation and sSolid-State characterization of mixed-ligand coordination/organometallic oligomers and polymers of copper(I) and silver(I) using diphosphine and mono- and diisocyanide ligands. *Inorganic Chemistry*, 43: 3127–3135.

Fournier, E., Sicard, S., Decken, A., Harvey, P.D. 2004b. Organometallic Oligomers Based on 1,8-Diisocyano-*p*-menthane (dmb): Syntheses and Characterization of the {[M(diphos)(dmb)]BF₄}_n and {[Pd₂(diphos)₂(dmb)](ClO₄)₂]_n Materials (M) Cu, Ag; diphos) dppe, dppp). *Inorganic Chemistry*, 43: 1491–1501.

Fox Jr., C.L. 1983. Topical therapy and the development of silver sulfadiazine. *Surgery Gynecology & Obstetrics*, 157: 82–88.

Fox Jr., C.L., Modak, S.M. 1974. Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 5: 582–588.

Frederick, C.A., Williams, L.D., Ughetto, G., van der Mare, G.A., van Boom, J.H., Rich, A., Wang, A.H.-J. 1990. Structural comparison of anticancer drug-DNA complexes: Adriamycin and daunomycin. *Biochemistry*. 29: 2538–2549.

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

Gökoğlu, E., Seferoğlu, Z., Akbay, N. 2009. Nükleik asitlerin tayininde kullanılabilecek yeni floresant uçların sentezlenmesi ve etkileşimlerin spektrofotometrik yöntemle incelenmesi. TÜBİTAK 109T391 Nolu Proje Kesin Raporu, Ankara.

Gumus, S., Hamamci, S., Yilmaz, V.T., Kazak, C. 2007. A luminescent silver-saccharinato complex with *S,S*-diphenylsulfimide: Synthesis, spectroscopic, thermal, structural and DFT computational studies. *Journal of Molecular Structure*, 828: 181–187.

Guney, E., Yilmaz, V.T., Ari, F., Buyukgungor, O., Ulukaya, E. 2011. Synthesis, characterization, structures and cytotoxic activity of palladium(II) and platinum(II) complexes containing bis(2-pyridylmethyl)amine and saccharinate. *Polyhedron*, 30: 114–122.

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

Guney, E., Yilmaz, V.T., Buyukgungor, O. 2010b. Dimeric and polymeric silver(I) saccharinato complexes of two bis(pyridine) ligands: Synthesis, structural, spectroscopic, fluorescent and thermal properties. *Polyhedron*, 29: 1437–1442.

Gunal, S., Kaloğlu, N., Özdemir, I., Demir, S., Özdemir, I. 2012. Novel benzimidazolium salts and their silver complexes: Synthesis and antibacterial properties. *Inorganic Chemistry Communications*, 21: 142–146.

Haj, M.A., Aakero, C.B., Desper, J. 2013. Silver(I) coordination chemistry: from 1-D chains to molecular rectangles. *New Journal of Chemistry*, 37: 204–211.

Hamamci, S. 2008. Karışık ligantlı gümüş(I)-sakkarin komplekslerinin sentezi, spektroskopik, termik ve yapısal özellikleri. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.

Hamamci, S., Yilmaz, V.T., Harrison, W.T.A. 2003. Synthesis, spectra, thermal analysis and crystal structure of *Trans*-Bis(2-Pyridinepropanol)Bis(Saccharinato) Cobalt(II). *Journal of Coordination Chemistry*, 56: 1033–1039.

Hamamci, S., Yilmaz, V.T., Harrison, W.T.A. 2004. Synthesis, IR spectra, thermal analysis and crystal structure of a one-dimensional coordination polymer containing both three- and four-coordinate silver(I) centers bridged by both saccharinate and *N*-(2-hydroxyethyl) piperazine ligands. *Journal of Molecular Structure*, 734: 191–195.

Hamamci, S., Yilmaz, V.T., Harrison, W.T.A., Thöne, C. 2005a. Silver(I)-saccharin coordination polymers with 2-Pyridylmethanol and 2,6-Pyridylmethanol. Synthetic, spectroscopic, thermal and structural studies of $[\text{Ag}(\text{sac})(\mu\text{-mpy})]_n$ and $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{dmpy})]_n$. *Solid State Sciences*, 7: 423–429.

Hamamci, S., Yilmaz, V.T., Harrison, W.T.A. 2005b. Silver(I)-Saccharinato Complexes with 2-(Aminomethyl)pyridine and 2-(2-Aminoethyl)pyridine Ligands: $[\text{Ag}(\text{sac})(\text{ampy})]$ and $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-aepy})_2]$. *Zeitschrift für Naturforschung*, 60B: 978–983.

Hamamci, S., Yilmaz, V.T., Harrison, W.T.A. 2005c. A chiral coordination polymer of silver(I) with saccharinate and pyridine: Synthesis, spectral, thermal, and structural characterization of $[Ag(sac)(py)]_n$. *Structural Chemistry*, 16: 379–383.

Hamamci, S., Yilmaz, V. T., Kazak, C. 2006. Synthesis and structural characterization of a coordination polymer of silver(I) with saccharinate and nicotinamide. *Structural Chemistry*, 17: 57–61.

Hamamci, S., Yilmaz, V.T., Gumus, S., Buyukgungor, O. 2008. A one-dimensional silver(I) coordination polymer with saccharin and pyrazine: synthesis, crystal structure, thermal analysis, FTIR spectra, and DFT studies. *Structural Chemistry*, 19: 123–129.

Haqea, R.A., Budagumpia, S., Chooa, S.Y., Choonga, M.K., Lokeshb, B.E., Sudesh, K. 2012. Nitrile-functionalized Hg(II)- and gümüş(I)-Nheterocyclic carbene complexes: synthesis, crystal structures, nuclease and DNA binding activities. *Applied Organometallic Chemistry*, 26: 689–700.

Henderson, W., Olson, G.M. 1996. Application of electrospray mass spectrometry to the characterization of hydroxymethylphosphonium salts, -phosphines, and their oxide, sulfide and selenide derivatives. *Polyhedron*, 15: 2105–2115.

Hindi, K.M., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Cannon, C.L., Youngs, W.J. 2009. The Medicinal applications of imidazolium carbene-metal complexes. *Chemical Reviews*, 109: 3859–3884.

Hoffmann, S. 1984. Silver sulfadiazine: An antibacterial agent for aopical use in burns. *Scandinavian Journal of Plastic Reconstructive Surgery*, 18: 119–126.

Hossain, Z., Huq, F. 2002. Studies on the interaction between Ag^+ and DNA. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 91: 398–404.

Huges, M.N. 1980. The Inorganic Chemistry of Ciological Processes, Second Edition, Queen Elizabeth Collage, University of London, John Wiley & Sons Ltd., pp: 299–317.

IARC 1999. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, FRANCE, 73: 683 p.

Iqbal, M.A., Haque, R.A., Nasri, S.F., Majid, A.M.SA., Khadeer, M.B., Farsi, A.E., Fatima, T. 2013. Potential of silver against human colon cancer: (synthesis, characterization and crystal structures of xyllyl (Ortho, meta, & Para) linked bisbenzimidazolium salts and gümüş(I)-NHC complexes: In vitro anticancer studies). *Chemistry Central Journal*, 7: 27.

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

Ilker, I., Yesilel, O.Z., Gunay, G., Buyukgungor, O. 2009. Dinuclear and polynuclear silver(I) saccharinate complexes with 1,3-diaminopropane and *N*-methylethylenediamine constructed from Ag...C interactions. *Journal of Organometallic Chemistry*, 694: 4178–4184.

Isab, A.A., Nawaz, S., Saleem, M., Altaf, M., Monim-ul-Mehboob, M., Ahmad, S., Stoeckli Evans, H. 2010. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of mixed ligand silver(I) complexes of thioureas and triphenylphosphine; crystal structure of $\{[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{thiourea})(\text{NO}_3)]_2 \cdot [\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{thiourea})_2(\text{NO}_3)_2]\}$. *Polyhedron*, 29: 1251–1256.

İçsel, C. 2013. 2-(Hidroksimetil)Piridin ve 2-(2-Hidroksietil)Piridin ligantları içeren palladyum(II) ve platin(II) komplekslerinin sentezi, kristal yapıları, spektroskopik, termik ve DNA bağlanma özellikleri. Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilimdalı, Bursa.

James, S.L. 2009. Phosphines as building blocks in coordination-based self-assembly. *Chemical Society Reviews*, 38: 1744–1758.

Jansen, M. 1987. Homoatomic d^{10} – d^{10} Interactions: Their Effects on Structure and Chemical and Physical Properties. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 26: 1098.

Jin, Q.-H., Song, L.-L., Hu, K.-Y., Zhou, L.-L., Zhang, Y.-Y., Wang, R. 2010. 1D polymeric and tetranuclear silver(I) complexes with bis(diphenylphosphino)methane controlled by the sulfate anion and nitrogen heterocyclic ligands. *Inorganic Chemistry Communications*, 13: 62–65.

Jones, P.G., Ahrens, B. 1998. Bis(diphenylphosphino)methane and related ligands as hydrogen bond donors. *Chemistry Communications*, 2307–2308.

Jung, Y., Lippard, S.J. 2006. Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage. *Chemical Reviews*, 107(5): 1387–1407.

Kars, V. 2006. *N,N*-dimetiletanolamin metal sakkarin komplekslerinin sentezi, spektroskopik, termik ve yapısal özellikleri. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilimdalı, Samsun.

Kascatan-Nebioglu, A., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Cannonb, C.L., Youngs, W.J. 2007. *N*-Heterocyclic carbene-silver complexes: A new class of antibiotics. *Coordination Chemistry Reviews*, 251: 884–895.

Kasuga, N.C., Sato, M., Amano, A., Hara, A., Tsuruta, S., Sugie, A., Nomiya, K. 2008. Light-stable and antimicrobial active silver(I) complexes composed of triphenylphosphine and amino acid ligands: Synthesis, crystal structure, and antimicrobial activity of silver(I) complexes constructed with hard and soft donor atoms ($^n_{\infty}\{[\text{Ag}(\text{L})(\text{PPh}_3)]_2\}$ with L = α -ala⁻ or asn⁻ and n = 1 or 2).

Kasuga, N.C., Sugie, A., Nomiya, K. 2004. Recent advances in supramolecular design and assembly of silver(I) coordination polymers. *Dalton Transition*, 3732–3734.

Kasuga, N.C., Yoshikawa, R., Sakai, Y., Nomiya, K. 2012. Syntheses, structures, and antimicrobial activities of remarkably light-stable and water-soluble silver complexes with amino acid derivatives, silver(I) N-acetylmethioninates. *Inorganic Chemistry*, 51: 1640–1647.

Kelly, J., Tossi, A., McConnell, D., Uigin, Oh 1985. A study of the interactions of some polypyridylruthenium(I) complexes with DNA using fluorescence spectroscopy, topoisomerisation and thermal denaturation. *Nucleic Acids Research*, 13: 6017–6034.

Kerridge, D. 1958. The effect of actidione and other antifungal agents on nucleic acid and protein synthesis in *Saccharomyces carlsbergensis*. *Journal of General Microbiology*, 19: 497–506.

Kharat, A.N., Bakhoda, A., Foroutannejad, S., Foroutannejad, C. 2011. Molecular structure and antimicrobial activity of a luminescent dinuclear silver(I) complex of phenyl-bis(2-pyridyl)phosphine. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 637: 2260–2264.

Klasen, H.J. 2000. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. *Burns* 26: 131–138.

Klasen, H.J. 2000. Historical review of the use of silver in the treatment of burns. I. early uses. *Burns*, 26: 117–130.

Kyros, L., Kourkoumelis, N., Kubicki, M., Male, L., Hursthouse, M.B., Verginadis, I.I., Gouma, E., Karkabounas, S., Charalabopoulos, K., Hadjikakou, S.K. 2010. Structural properties, cytotoxicity, and anti-inflammatory activity of silver(I) complexes with tris(p-tolyl)phosphine and 5-chloro-2-mercaptobenzothiazole. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, doi:10.1155/2010/386860.

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

Lerman, L.S. 1961. Structural considerations in interaction of DNA and acridines. *Journal of Molecular Biology*, 3(1): 18–24.

Lerman, L.S. 1963. Structure of DNA-acridine complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 49(1): 94–98.

Lepecq, J.-B., Paoletti, C. J. 1967. A fluorescent complex between ethidium bromide and nucleic acids. Physical-chemical characterization, *Journal of Molecular Biology*, 27: 87–106.

Lettko, L., Wood, J.S., Rausch, M.D. 2000. Synthesis of (phosphine)silver(I) trifluoromethanesulfonate complexes and the molecular structure of di- μ -trifluoromethylsulfonate-(tetrakis-triphenylphosphine)disilver(I). *Inorganica Chimica Acta*, 308: 37–44.

Levene, P. 1919. The structure of yeast nucleic acid. *The Journal of Biological Chemistry*, 40 (2): 415–24.

Li, M.-T., Sun, J.-W., Sha, J.-Q., Wu, H.-B., Zhang, E.-L., Zheng, T.-Y. 2013. An unprecedented Ag–pipemidic acid complex with helical structure: Synthesis, structure and interaction with CT-DNA. *Journal of Molecular Structure*, 1045: 29–34.

Li, Y., Yang, Z.-Y. Wang, M.-F. 2010. Synthesis, Characterization, DNA Binding Properties, Fluorescence Studies and Antioxidant Activity of Transition Metal Complexes with Hesperetin-2-hydroxy Benzoyl Hydrazone. *Journal Fluorescence*, 20: 891–905.

Liau, S.Y., Read, D.C., Pugh, W.J., Furr, J.R., Russel, A.D. 1997. Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. *Letters in Applied Microbiology*, 25: 279–283.

Lin, Y.-Y., Lai, S.-W., Che, C.-M., Cheung, K.-K., Zhou, Z.-Y. 2002. Luminescent tetranuclear silver(I) arylacetylides complexes bearing tricyclohexylphosphine ligands: Synthesis, molecular structures, and spectroscopic comparison with gold(I) and copper(I) arylacetylides. *Organometallics*, 21: 2275–2282.

Lin, Y.-Y., Lai, S.-W., Che, C.-M., Fu, W.-F., Zhou, Z.-Y., Zhu, N. 2005. Structural variations and spectroscopic properties of luminescent mono- and multinuclear silver(I) and copper(I) complexes bearing phosphine and cyanide ligands. *Inorganic Chemistry*, 44: 1511–1524.

Linares, F., Procopio, E.Q. Galindo, M.A. Romero, M.A. Navarro, J.A.R. Barea, E. 2010. Molecular architecture of redox-active half-sandwich Ru(II) cyclic assemblies. Interactions with biomolecules and anticancer activity. *The Royal Society of Chemistry*, 17 p.

Liu, F., Anis, R., Hwang, E., Ovalle, R., Varela-amírez, A., Aguilera, R.J., Contel, M. 2011. Group 11 metal compounds with tripodal Bis(imidazole)thioether ligands. Applications as catalysts in the oxidation of alkenes and as antimicrobial agents. *Molecules*, 16: 6701–6720.

Liu, B., Zhou, G.-W., Fu, M.-L., Xu, L., Guo, G.-C., Huang, J.-S. 2004. Synthesis, crystal structure and optical studies of a tetranuclear silver(I) complex with bis(diphenylphosphino)methane. *The Bulletin of the Korean Chemical Society*, 25: 1937–1940.

Liu, C.W., Liaw, B.-J. 2000. Solid State Structures of $[\text{Ag}_5(\text{dppm})_4(\text{S}_2\text{CC}(\text{CN})\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2)_2][\text{PF}_6]$ and $\text{Ag}_4(\text{dppm})_4(\text{S}_2\text{CC}(\text{CN})\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2)_2$: Variable Coordination Modes of 1,1-Dithiolate to Silver(I) *Inorganic Chemistry*, 39: 1329–1332.

Liu, C.W., Sarkar, B., Liaw, B.-J., Lin, Y.-W., Lobana, T.S., Wang, J.-C. 2009. The influence of alkane spacer of bis(diphenylphosphino)alkanes on the nuclearity of silver(I): Syntheses and structures of P,P'-bridged clusters and coordination polymers involving dithiophosphates. *Journal of Organometallic Chemistry*, 694: 2134–2141.

Liu, J.J., Galettis, P., Farr, A., Maharaj, L., Samarasinha, H., McGechan C.A., Baguley, B.C., Bowen, R.J., Berners-Price, S.J., McKeage, M.J., 2008. In vitro antitumour and hepatotoxicity profiles of altın(I) and gümüş(I) bidentate pyridyl phosphine complexes and relationships to cellular uptake. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 102: 303–310.

Liu, Y.-L., Han, L.-J., Qiao, G.-R., Yang, M., Zhang, Q., Wang, J.-G., Zhan, S.-Z. 2012. Synthesis, structures, and properties of binuclear and trinuclear silver(I) complexes supported by P ligands (dppm, PPh_3). *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 42: 183–189.

Lo, K.M., Ng, S.W. 2008. Bis[l-bis (diphenylphosphino) methane $\kappa^2\text{P:P}'$] bis [(chloro difluoroacetato- κO)-silver(I)](Ag—Ag). *Acta Crystallographia*, E64: m717.

Lobana, T.S., Paul, S., Castineiras, A. 1999. Pyridine-2-thione derivatives of silver(I) and mercury(II): crystal structures of dimeric [bis(diphenylphosphino)methane][(1-oxopyridine-2-thionato)silver(I), [2-(benzylsulfanyl)pyridine-1-oxide]-dichloromercury (II) and phenyl(pyridine-2-thionato)mercury(II)]. *Journal of Chemical Society Dalton Transactions*, 1819–1824.

Lobbia, G.G., Pellei, M., Pettinari, C., Santini, C., Skelton, B.W., White, A.H. 2005. Silver(I) bis(1,2,4-triazolyl)borate complexes containing bidentate phosphine ligands. *Polyhedron*, 24: 181–187.

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

Lv, Q.-Y., Song, Y.-Q., Zhan, S.-Z., Cai, J., He, J.-P. 2009. $\{[\text{Ag}_2(\mu\text{-dppm})_2(\mu\text{-TCNQ})_2](\text{TCNQ})\}$, a charge transfer compound derived from a donor with a metal–metal bond. *Journal of Coordination Chemistry*, 62: 1536–1543.

Ma, Z., Sun, J., Liu, B., Hua, M., Xing, Y. 2008. Bis[l-bis (diphenyl phosphino)methane $\kappa^2\text{P:P}'$]bis[(4-toluenesulfonato- κO)-silver(I)]monohydrate *Acta Crystallographia*, E64: m269.

Ma, Z., Xing, Y., Yang, M., Hua, M., Liu, B., Guedes da Silva, M.F.C., Pombeiro, A.J.L. 2009. The double-helicate terpyridine silver(I) compound $[\text{Ag}_2\text{L}_2](\text{SO}_3\text{CF}_3)_2$ (L = 4'-phenyl-terpyridine) as a building block for di- and mononuclear complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 362: 2921–2926.

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, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105: 348–355.

Manning, G.S. 1978. The molecular theory of polyelectrolyte solutions with applications to the electrostatic properties of polynucleotides. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 11: 179–246.

McDonnell, G., Russell, A.D. 1999. Antiseptics and disinfectants: Activity, action and resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 12: 147–179.

McKeage, M.J., Papathanasiou, P., Salem, G., Sjaarda, A., Swiegers, G.F., Waring, P., Wild, S.B. 1998. Antitumor activity of gold(I), silver(I) and copper(I) complexes containing chiral tertiary phosphines. *Metal Based Drugs*, 5(4): 217–223.

Medvetz, D.A., Hindi, K.M., Panzner, M.J., Ditto, A.J., Yun, Y.H., Youngs, W.J. 2008. Anticancer activity of gümüş(I) N-heterocyclic carbene complexes derived from 4,5-dichloro-1Himidazole. *Metal Based Drugs*, 384010–384016.

Mei, H.-Y., Barton, J.K. 1986. Chiral Probe for A-Form Helices of DNA and RNA: Tris(tetramethylphenanthroline)ruthenium(II). *Journal of the American Chemical Society*, 108: 7414–7416.

Meijboom, R., Bowen, R.J., Berners-Price, S.J. 2009. Coordination complexes of silver(I) with tertiary phosphine and related ligands. *Coordination Chemistry Reviews*, 253: 325–342.

Meyer-Almes, F.J., Porschke, D. 1993. Mechanism of intercalation into the DNA double helix by ethidium. *Biochemistry*, 32(16): 4246–4253.

Miescher, F. 1871. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen. *Medicinish-chemische Untersuchungen* 4: 441–460.

Monteiro, D.C.F., Phillips, R.M., Crossley, B.D., Fielden, J., Willans, C.E. 2012. Enhanced cytotoxicity of silver complexes bearing bidentate N-heterocyclic carbene ligands. *Dalton Transactions*, 41: 3720–3725.

Munyaneza, Meijboom, A.R., Omondi, B. 2011. Bis[dicyclohexyl(phenyl)phosphane-κP]-silver(I) perchlorate dichloromethane monosolvate, *Acta Crystallographia*, E67: m483–m484.

Naumov, P., Javanovski, G. 2001. Spectra-structure correlations in solid metal saccharinates. I. Carbonyl stretching. *Journal of Molecular Structure*, 563–564: 335–339.

Nawaz, S., Isab, A.A., Merz, K., Vasylyeva, V., Metzler-Nolte, N., Saleem, M., Ahmad, S. 2011. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of mixed ligand silver(I) complexes of triphenylphosphine and heterocyclic thiones: Crystal structure of bis[$\{(\mu_2\text{-diazinane-2-thione})(\text{diazinane-2-thione})(\text{triphenylphosphine})\text{silver(I)nitrate}\}$]. *Polyhedron*, 30: 1502–1506.

Newton, B. A. 1957. The mode of action of phenanthridines: The effect of Ethidium Bromide on cell division and nucleic acid synthesis. *Journal of General Microbiology*, 17: 718–730.

Ng, S.W. 1995. Crystal structures of 2-[bis(triphenylphosphine)silver(I)]benzothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 2-[bis(triphenylphosphine)silver(I)]-4,5-dimethylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide·ethanol. *Zeitschrift für Kristallographie*, 210: 206–209.

Ng, S.W. 1998. (Trifluoroacetato-*O,O'*)bis(triphenylphosphine-*P*)silver(I). *Acta Crystallographia*, C54: 743–744.

Nomiya, K., Kondoh, Y., Onoue, K., Kasuga, N.C., Nagano, H., Oda, M., Sudoh, T., Sakuma, S. 1995. Synthesis and characterization of polymeric, anionic thiosalicylato- gümüş(I) complexes with antimicrobial activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 58: 255–267.

Nomiya, K., Noguchi, R., Oda, M. 2000b. Synthesis and crystal structure of coinage metal(I) complexes with tetrazole (Htetz) and triphenylphosphine ligands, and their antimicrobial activities. A helical polymer of silver(I) complex $[\text{Ag}(\text{tetz})(\text{PPh}_3)_2]_n$ and a monomeric gold(I) complex $[\text{Au}(\text{tetz})(\text{PPh}_3)]$. *Inorganica Chimica Acta*, 298: 24–32.

Nomiya, K., Takahashi, S., Noguchi, R., Nemoto, S., Takayama, T., Oda, M. 2000a. Synthesis and characterization of water-soluble silver(I) complexes with L-Histidine (H_2his) and (*S*)-(-)-2-Pyrrolidone-5-carboxylic acid (H_2pyrrld) showing a wide spectrum of effective antibacterial and antifungal activities. Crystal structures of chiral helical polymers $[\text{Ag}(\text{Hhis})]_n$ and $\{[\text{Ag}(\text{Hpyrrld})]_2\}_n$ in the solid state. *Inorganic Chemistry*, 39: 3301–3311.

Nomiya, K., Tsuda, K., Kasuga, N.C. 1998. Synthesis and X-ray characterization of helical polymer complexes $[\text{Ag}(1,2,3\text{-L})(\text{PPh}_3)_2]_n$ and $[\text{Ag}(1,2,4\text{-L})(\text{PPh}_3)_2]_n$ (HL = triazole) and their antimicrobial activities. *Journal of Chemical Society Dalton Transactions*, 1653–1659.

Nomiya, K., Yokohama, H. 2002. Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of polymeric silver(I) complexes with three amino-acids [aspartic acid (H_2asp), glycine (Hgly) and asparagine (Hasn)]. *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions*, 12: 2483–2490.

Okaya, Y. 1969. The crystal structure of saccharin, o-sulfobenzoimide, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO.NH.SO}_2$, an artificial sweetening. *Acta Crystallographia*, B25: 2257–2263.

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 Opinion in Biotechnology*, 18(6): 497-503.

Park, Y.J., Do, Y., Kim, K.M., Choi, M.-G., Jun, M.-J., Kim, C. 2002. Design and properties of mixed-metal multinuclear molecules. Part II. Novel heterotrinnuclear complexes of $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]_2[\text{Cu}(\text{mtm})_2]$ and $[\text{Ag}_2(\text{dppm})_2][\text{Cu}(\text{mtm})_2]$ (mtm=[bis(methylthio)methylene]malonate and dppm= bis (diphenylphosphino) methane). *Polyhedron*, 21: 33–37.

Partyka, D.V., Deligonul, N. 2009. Phosphine- and carbene-ligated silver acetate: Easily accessed synthons for reactions with silylated nucleophiles. *Inorganic Chemistry*, 48: 9463–9475.

Patil, S., Deally, A., Gleeson, B., Muller-Bunz, H., Paradisi, F., Tacke, M. 2011. Novel benzyl-substituted N-heterocyclic carbene–silver acetate complexes: Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies. *Metallomics*, 3: 74–88.

Pellei, M., Gandin, V., Marinelli, M., Marzano, C., Yousufuddin, M., Dias, H.V.R., Santini, C. 2012. Synthesis and biological activity of ester- and amide-functionalized imidazolium salts and related water-soluble coinage metal N-heterocyclic carbene complexes. *Inorganic Chemistry*, 51: 9873–9882.

Percival, S.L., Bowler, P.G., Russell, D. 2005. Bacterial resistance to silver in wound care. *Journal of Hospital Infection*, 60: 1–7.

Pettinari, C., Marchetti, F., Lupidi, G., Quassinti, L., Bramucci, M., Petrelli, D., Vitali, L.A., Guedes da Silva, M.C.F., Martins, L.M.D.R.S., Smolenski, P., Pombeiro, A.J.L. 2011. Synthesis, antimicrobial and antiproliferative activity of novel silver(I) tris(pyrazolyl)methanesulfonate and 1,3,5-triaza-7-phosphadamantane complexes. *Inorganic Chemistry*, 50: 11173–11183.

Pettinari, C., Ngoune, J., Marinelli, A., Skelton, B.W., White, A.H. 2009. Silver(I) methanesulfonate complexes containing diphosphine ligands: Spectroscopic and structural characterization. *Inorganica Chimica Acta*, 362: 3225–3230.

Peyrone, M. 1844. Ueber die einwirkung des ammoniaks auf platinchlorür [On the influence of ammonia on platinum chloride]. *Liebigs Annalen der Chemie*, 51(1): 1–29.

Pillai, V.V., Sreekanth, B. 2013. DNA binding and anti-microbial studies of Ag(II) and Cu(II) metal complexes containing mixed ligands of 1,10-phenanthroline and 8-hydroxyquinoline. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4(3): 739–747.

Portugal, H.F., Cohen, S.J. 1977. A century of DNA: A history of the discovery of the structure and function of the genetic substance. Cambridge, Massachusetts: MIT Baski, pp: 384.

Poyraz, M., Banti, C.N., Kourkoumelis, N., Dokorou, V., Manos, M.J., Simcic, M., Golic-Grdadolnik, S., Mavromoustakos, T., Giannoulis, A.D., Verginadis, I.I., Charalabopoulos, K., Hadjikakou, S.K. 2011. Synthesis, structural characterization and biological studies of novel mixed ligand gümüş(I) complexes with triphenylphosphine and aspirin or salicylic acid. *Inorganica Chimica Acta*, 375: 114–121.

Prajapati, R., Kimura, K., Mishra, L. 2009. Supramolecular architectures constructed on the skeleton of Silver nitrate, 4,4'-bipyridine and triphenylphosphine/1,2-bis(diphenylphosphino)ethane: Synthesis, structural characterization and non-covalent interactions. *Inorganica Chimica Acta*, 362: 3219–3224.

Psomas, G. 2008. Mononuclear metal complexes with ciprofloxacin: Synthesis, characterization and DNA-binding properties. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102: 1798–1811.

Pyle, A.M., Rehmann, J.P., Meshoyrer, R., Kumar, C.V., Turro, N.J., Barton, J.K. 1989. Mixed-ligand complexes of ruthenium(II): factors governing binding to DNA, *Journal of the American Chemical Society*, 111, 3051–3058.

Rai, M., Yadav, A., Gade, A. 2009. Silver Nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*, 27: 76–83.

Reddy, P.R., Shilpa A., 2010. Interaction of DNA with small molecules: Role of copper histydl peptide complexes in DNA binding and hydrolytic cleavage. *Indian Journal of Chemistry*, 49A: 1003–1015.

Robert, C.G., Nabors, L.O. 1991. Alternative sweeteners. 2nd ed. Marcel Dekker, New York, pp: 560.

Rosenberg, B., Van Camp, L., Grimley, E.B., Thomson, A.J. 1967. Inhibition of growth or cell division in Escherichia Coli by different ionic species of platinum complexes. *Journal of Biological Chemistry*, 242(6): 1347–1350.

Rosenkranz, H.S., Rosenkranz, S. 1972. Silver Sulfadiazine: Interaction with isolated deoxyribonucleic acid. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 373–383.

Ruan, B., Tian, Y., Zhou, H., Wu, J., Liu, Z., Zhu, C., Yang, J., Zhu, H. 2009. Synthesis, crystal structure and in vitro antibacterial activity of two novel silver(I) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 694: 2883–2887.

Ruina, Y., Yimin, H., Baoyu, X., Dungmei, Douman, W. 1996. Synthesis, structure and characterization complexes. *Journal of Transition Metal Chemistry*, 21: 28–30.

Sadler P.J., 2003. “Medicinal inorganic chemistry”. *Medicinal Chemistry and Biotechnology*.

Santini, C., Pellei, M., Papini, G., Morresi, B., Galassi, R., Ricci, S., Tisato, F., Porchia, M., Rigobello, M.P., Gandini, V., Marzano, C., 2011. In vitro antitumour activity of water soluble bakır(I), gümüş(I) and altın(I) complexes supported by hydrophilic alkyl phosphine ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105: 232–240.

Santini, C., Lobbia, G.G., Pellei, M., Pettinari, C., Valle, G., Calogero, S. 1998. Coordination chemistry of the sterically hindered N₃-donor hydrotris(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)borate toward silver(I)triorganophosphino compounds. Synthesis, structural and spectroscopic characterization. *Inorganica Chimica Acta*, 282: 1–9.

Santini, C., Pettinaria, C., Lobbiana, G.G., Spagnab, R., Pelleia, M., Vallorani, F. 1999. New phosphino silver(I) derivatives of hydrotris(3-methyl-2-thioxo-1-imidazolyl)borate. X-ray crystal structure of tricyclohexylphosphinesilver(I)-hydrotris(3-methyl-2-thioxo-1-imidazolyl)borate. *Inorganica Chimica Acta*, 285: 81–88.

Saparov, X., Xie, B., Yap, G.P.A. 2007. *catena*-Poly [[[bis (cyclohexyldiphenylphosphine κP)]silver(I)]- μ -cyano- $\kappa 2 N:C$ -silver(I)- μ -cyano- $\kappa 2 C:N$] dichloromethane solvate]. *Acta Crystallographia*, E63: m1902–m1903.

Senol, E. 2002. Siprofloksasin. *ANKEM Dergileri*, 16(3): 382–384.

Shahabadi, N., Kashanian, S., Ahmadipour, Z. 2011. DNA binding and gel electrophoresis studies of a new silver(I) complex containing 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline ligands. *DNA and Cell Biology*, 30: 187–194.

Sherman, S.E., Lippard, S.J. 1987. Structural aspects of platinum anticancer drug interactions with DNA. *Chemical Reviews*, 87: 1153–1181.

Siciliano, T.J., Deblock, M.C., Hindi, K.M., Durmus, S., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Youngs, W.J. 2011. Synthesis and anticancer properties of gold(I) and silver(I) N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696: 1066–1071.

Sigman, D.S., Grahm, D.R., D'aurora, V., Stern, A.M. 1979. Oxygen-dependent cleavage of DNA by the 1,10-phenanthroline cuprous complex. Inhibition of Escherichia coli DNA polymerase I. *The Journal of Biological Chemistry*, 254 (24): 12269–12272.

Silver, S. 2003. Bacterial silver resistance: Molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiology Reviews*, 27: 341–353.

Song, L.-L., Cui, L.-N., Jina, Q.-H., Zhang, C.-L. 2010a. *catena*-Poly[silver(I)-bis[μ -bis(diphenylphosphino)methane- $\kappa 2 P:P'$]- μ -thiocyanato-2S:S-silver(I)- μ -thiocyanato]2S:N]. *Acta Crystallographia*, E66: m1237–m1238.

Song, L.-L., Jin, Q.-H., Cui, L.-N., Zhang, C.-L. 2010b. The synthesis, structure, and luminescence of two silver(I)-dppm complexes based on sulfate anion and nitrogen heterocyclic ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 363: 2425–2429.

Stern, O., Volmer, M. 1919. Über die abklingungszeit der fluoreszenz. *Zeitschrift für Physik A: Hadrons and Nuclei*, 20, 183–188.

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

Su, W., Hong, M., Cao, R., Chen, J., Wu, D., Liu, H., Lu, J. 1998. A tetranuclear silver complex with dppm and i-mnt ligands. Synthesis and structural characterization of $[\text{Ag}_4(\mu\text{-dppm})_4(\mu_4\text{-i-mnt})_2] \cdot 0.5 \text{ DMF}$ (i-mnt = 2,2-dicyano-1,1-ethylenedithiolate; dppm = bis(diphenylphosphino) methane). *Inorganica Chimica Acta*, 267: 313–317.

Sultana, R., Lobana, T.S., Sharma, R., Castineiras, A., Akitsu, T., Yahagi, K., Aritake, Y. 2010. Heterocyclic thioamide derivatives of coinage metals (Cu, Ag): Synthesis, structures and spectroscopy. *Inorganica Chimica Acta*, 363: 3432–3441.

Szlyk, E., Szymanska, I., Surdykowski, A., Glowiak, T., Wojtezak, A., Golinski, A. 2003. X-Ray crystal structure of $[\text{Ag}_4(\mu\text{-dppm})_2(\mu\text{-C}_2\text{F}_5\text{COO})_4]$. Synthesis and spectroscopy of silver(I) perfluorinated carboxylate complexes with bis(diphenylphosphino)methane. *Dalton Transactions*, 3404–3410.

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

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

Teo, B.-K., Calabreseib, J.C., 1976. Stereochemical systematics of metal clusters. Crystallographic evidence for a new cubane chair isomerism in tetrameric triphenylphosphine silver iodide, $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Ag}_4\text{I}_4$. *Inorganic Chemistry*, 15: 2474–2486.

Teo, P., Koh, L.L., Hor, T.S.A. 2008a. Spacer-directed coordination polymers-of-oligomers (POLO) of silver. *Inorganic Chemistry*, 47: 9561–9568.

Teo, Y.Y., Lo, K.M., Ng, S.W. 2008b. Bis[1,2-bis(diphenylphosphino)ethane- κ^2 P:P']silver(I)bis(chlorodifluoroacetato- κ O)(4-chlorophenyl)diphenylstannate(IV). *Acta Crystallographia*, E64: m819.

Tiselius, A. 1937. XLV. Electrophoresis of serum globulin. I. *Biochemistry Journal*, 31: 313–317.

Thurman, R.B., Gerba, C.P. 1988. The molecular mechanisms of copper and silver ion disinfection of bacteria and viruses. *Critical Reviews in Environmental. Control*, 18: 295–315.

Ulukaya, E., Ari, F., Dimas, K., Sarımahmut, M., Guney, E., Sakellaridis, N., Yilmaz, V.T. 2011a. Cell death-inducing effect of novel palladium(II) and platinum(II) complexes on nonsmall Cell lung cancer cells *in vitro*. *Journal of Cancer Research Clinical Oncology*, 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*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46: 4957–4963.

Uruş S. 2004. Bazı metal-fosfin sentezi ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilimdalı, Adana.

Ünlü 2007. Geçiş metali-fosfin komplekslerinin termal özelliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilimdalı, Adana.

Velalopoulou, A., Batsala, G.K., Kourkoumelis, N., Karkabounas, S., Evangelou, A., Hadjikakou, S.K. 2013. Photo-activated metalloterapeutics: copper(I) or silver(I) mixed ligand complexes with 2-mercaptopyrimidine and triphenylphosphine. *Medicinal Chemistry Research*, 22: 2260–2265.

Vijayalakshmi, R., Kanthimathi, M., Parthasarathi, R., Nair, B.U., 2006. Interaction of chromium(III) complex of chiral binaphthyl tetradentate ligand with DNA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14: 3300–3306.

Wang, C.-F., Peng, S.-M. 1996. Luminescent silver(I) cluster. Synthesis, spectroscopic properties and x-ray crystal structure of $[Ag_3(C\sim CPh)_2(dppm)_3]Cl \cdot 4Et_2O \cdot H_2O$ {dppm = bis(diphenylphosphino)methane} *Polyhedron*, 15: 1853–1858.

Wang, X.-l., Fang, J.-n., Bi, Y.-f., Lin, H.-y., Liu, G.-c. 2008a. Synthesis, DNA-binding, and photocleavage of 2,3-Di-2-pyridylquinoxaline-silver(I) complex. *Chemical Research in Chinese Universities*, 24: 15–19.

Wang, X.-C., Wu, Y.-L., You, X.-L. 2008b. catena-Poly[[(nitrate- κ^2O,O') silver(I)-1,1,2-bis(diphenylphosphino)ethane- $\kappa^2P:P'$]. *Acta Crystallographia*, E64: m981.

Waring, M.J. 1965. Complex formation between Ethidium Bromide and nucleic acids. *Journal of Molecular Biology*, 13: 269–282.

Watson, J.D. ve Crick, F.H.C. 1953. A structure for deoxyribose nucleic acid.. *Nature*, 171 (4356): 737–738.

Wayne, P.A. 2003. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 6th ed. Approved Standard M7-A6. Clinical Laboratory Standards Institute.

Weber, R., Gilles, M., Bergerhoff, G. 1993. Crystal structure of 1,2-benzisothiazol 3(2H)-one-1,1-dioxide, (saccharin) silver salt, $Ag(C_7H_4NO_3S)$. *Zeitschrift für Kristallographie*, 206: 273–274.

Westermarck, G., Person, 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 Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects*, 144: 149–166.

Wright J.B., Lam K., Hansen D., Burrell R.E. 1999. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *American Journal of Infection Control*, 27: 344–350.

Wu, H., Yuan, J., Bai, Y., Pan, G., Wang, H., Kong, J., Fan, X., Liu, H. 2012. Synthesis, structure, DNA-binding properties and antioxidant activity of silver(I) complexes containing V-shaped bis-benzimidazole ligands. *Dalton Transactions*, 41: 8829–8838.

Wu, H., Yuan, J., Pan, G., Zhang, Y., Wang, X., Shi, F., Fan, X., 2013. The V-shaped ligand bis(N-allylbenzimidazol-2-ylmethyl)benzylamine and its gümüş(I) complex: Synthesis, crystal structure, DNA-binding properties and antioxidation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 122: 37–44.

Yang, X., Huang, X., Qiu, Q.-M., Jina, Q.-H., Zhang, C.-L. 2012. [Bis[1-bis(diphenylphosphino)methane-1:2 κ^2 P:P']-bis(nitrito- κ^2 O,O')]disilver(I) acetonitrile disolvate. *Acta Crystallographica*, E68: m1367.

Yesilel, O.Z., Gunay, G., Buyukgungor, O. 2011. Novel silver(I)–saccharinate complexes exhibiting Ag- π and C–H–Ag close interactions with a new coordination mode of saccharinate. *Polyhedron*, 30: 364–371.

Yesilel, O.Z., Kastas, G., Darcan, C., Ilker, I., Pasaoglu, H. 2010. Syntheses, thermal analyses, crystal structures and antimicrobial properties of silver(I)-saccharinate complexes with diverse diamine ligands, *Inorganica Chimica Acta* 363: 1849–1858.

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. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 636: 610–615.

Yilmaz, V.T., Guney, S., Thöne, C. 2002. Different Coordination Modes of Saccharin in the Complexes of Lead(II) with 2-Pyridylmethanol and Pyridine-2, 6-dimethanol: Synthesis, Spectral and Structural Characterization. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 628: 1406–1410.

Yilmaz, V.T., Hamamci, S., Thöne, C. 2004. Synthesis, crystal structure, IR spectra and thermal analysis of Na[Ag(sac)₂] (sac = saccharinate), *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 630: 1641–1644.

Yilmaz, V.T., Hamamci, S., Harrison, W.T.A., Thöne, C. 2005a. Di- and tetranuclear silver (I)-saccharinate complexes with 2-pyridineethanol and 2-pyridinepropanol: Syntheses, crystal structures, spectroscopic and thermal analyses of [Ag₂(sac)₂(pyet)₂] and [Ag₄(sac)₄(pypr)₂]. *Polyhedron* 24: 693–699.

Yilmaz, V.T., Hamamci, S., Kazak, C. 2005b. Silver(I) saccharinato complexes with ethylenediamine and N,N-Dimethylethylenediamine [Ag₂(sac)₂(en)(H₂O)]_n and [Ag₂(sac)₂(dmen)₂]. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 631: 1961–1965.

Yilmaz, V.T., Hamamci, S., Buyukgungor O. 2006a. Synthesis and characterization of silver(I) saccharinate complexes with pyrazole and imidazole ligands: $[\text{Ag}(\text{sac})(\text{pz})(\text{H}_2\text{O})]_n$ and $[\text{Ag}(\text{sac})(\text{im})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 61b, 189–193.

Yilmaz, V.T., Hamamci, S., Gumus, S., Buyukgungor, O. 2006b. Syntheses, IR spectra, thermal analyses, crystal structures, luminescence properties and DFT calculations of two silver–saccharinato complexes with 2-(dimethylaminomethyl)-3-hydroxypyridine and *N*-(2-aminoethyl)pyrrolidine. *Journal of Molecular Structure*, 794: 142–147.

Yilmaz, V.T., Guney, S., Kazak, C. 2008a. Copper(II)-saccharinato complexes with piperazine and *N*-(2-aminoethyl)piperazine ligands. *Polyhedron*, 27: 1381–1386.

Yilmaz, V.T., Senel, E., Guney, E., Kazak, C., 2008b. Two fluorescent silver(I)–saccharinato complexes of 2-methylpyrazine and pyrazine-2-carboxamide with $\text{Ag} \cdots \text{Ag}$ interactions. *Inorganic Chemistry Communications*, 11: 1330–1333.

Yilmaz, V.T., Hamamci, S., Kazak, C. 2008c. Synthesis, crystal structure and *in vitro* antibacterial activity of two novel silver(I) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 693: 3885–3888.

Yilmaz, V.T., Hamamci, S., Buyukgungor, O. 2008d. One-dimensional silver coordination polymers generated from saccharinate, piperazine and *N,N'*-bis(2-hydroxyethyl)piperazine *Polyhedron*, 27: 1761–1766.

Youm, K.-T., Kim, Y., Do, Y., Jun, M.-J. 2000. Design and properties of mixed metal multinuclear molecules: Part 1. Molecular structures of $[\text{Ag}(\text{PR}_3)_2]_2[\text{Ni}(\text{mnt})_2]$ type complexes ($\text{R}=\text{Me}$, Et , Cy and $\text{mnt}=\text{maleonitriledithiolate}$) and $[\text{AgL}]_2[\text{Ni}(\text{mnt})_2]$ type complexes with chelating diphosphines ($\text{L}=\text{dppf}$ and dppm). *Inorganica Chimica Acta*, 310: 203–209.

Young, A.G., Hanton, L.R. 2008. Square planar silver(I) complexes: A rare but increasingly observed stereochemistry for silver(I). *Coordination Chemistry Reviews*, 252: 1346–1386.

Young, J.F., Yap, G.P.A. 2007. Di- μ -iodido-bis[bis(cyclohexyldiphenylphosphine-*P*)silver(I)]. *Acta Crystallographia*, E63: m1943.

Zachariadis, P.C., Hadjikakou, S.K., Hadjiliadis, N., Michaelides, A., Skoulika, S., Ming, Y., Xiaolin, Y. 2003. Synthesis, study and structural characterization of a new water soluble hexanuclear silver(I) cluster with the 2-mercapto-nicotinic acid with possible antiviral activity. *Inorganica Chimica Acta*, 343: 361–365.

Zachariadis, P.C., Hadjikakou, S.K., Hadjiliadis, N., Michaelides, A., Skoulika, Michaelides, A., Balzarini, J., De Clercq, E. 2004. Synthesis, characterization and *in vitro* study of the cytostatic and antiviral activity of new polymeric silver(I) complexes with ribbon structures derived from the conjugated heterocyclic thioamide 2-mercapto-3,4,5,6-tetrahydropyrimidine. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1420–1426.

- 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. *Inorganica Chimica Acta*, 362: 1003–1010.
- Zhang, H., Barcelo, J.M., Lee, B., Kohlhagen, G., Zimonjic, D.B., Popescu, N.C., Pommier Y. 2001.** Human mitochondrial topoisomerase I. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19): 10608–10613.
- Zhang, L., Lu, X.-Q., Zhang, Q., Chen, C.-L., Kang, B.-S. 2005a.** Coordination modes of diphosphines in silver(I)–diphosphine complexes mediated by 2,4,6-tri(2-pyridyl)-1,3,5-triazine (tptz). *Transition Metal Chemistry*, 30: 76–81.
- Zhang, L., Lu, X.-Q., Chen, C.-L., Tan, H.-Y., Zhang, H.-X., Kang, B.-S. 2005b.** Nanosized Silver(I) Coordination Networks of Mixed Bix-Diphosphine (Bix) 1,4-Bis(imidazol-1-ylmethyl)benzene). *Crystal Growth & Design*, 5: 283–287.
- Zhang, L., Zhang, H.-X., Chen, C.-L., Deng, L.-R., Kang, B.-S. 2003a.** Modulation of the coordination environment of silver(I) in bis(diphenylphosphino)methane complexes by selection of heterocyclic thiolato ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 355: 49–56.
- Zhang, L., Chen, C., Zhang, Q., Zhang, H., Kang, B. 2003b.** 1-1,4-Bis(diphenylphosphino)butane- κ^2 P:P''-bis[(2,2''-bipyridyl)silver(I)]ditetrafluoroborate. *Acta Crystallographia*, E59: m536–m537.
- Zhang, R., Zhao, J., Xi, X., Yang, P., Shi, Q. 2011.** A novel silver(I) complex with 4,5-Diazafluoren-9-one and the interaction study between the complex and DNA. *Journal of Chemical Crystallography*, 41: 209–213.
- Zhao, I.P., Huang, J.-W., Mei, W.-J., He, J., Ji, L.-N. 2010.** DNA binding and photocleavage specificities of a group of tricationic metalloporphyrins. *Spectrochimica Acta A*, 75: 1108–1114.
- Zheng, X.-F., Zhu, L.-G. 2011.** The influence of weak interactions on electric conductivity of silver sulfobenzoate complexes with two neutral ligands. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 637: 1566–1572.
- Zhou, W.-B., Dong, Z.-C., Song, J.-L., Zeng, H.-Y., Cao, R., Guo, G.-C., Huang, J.-S., Li, J. 2002.** Syntheses, structures, bonding, and optical properties of trinuclear cluster iodides: $M_3(\mu_3-I)_2(\mu-dppm)_3 \cdot I$ ($M=Cu, Ag$), dppm= bis (diphenylphosphino) methane). *Journal of Cluster Science*, 13: 119–136.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Elif GÖÇMEN
Doğum Yeri ve Tarihi : Bursa 17.04.1989
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu

Lise : Çelebi Mehmet Lisesi, Bursa, 2007
Lisans : Ankara Üniveristesi Fen Fakültesi
Kimya Bölümü, Ankara, 2011
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Bursa, 2011-2014

İletişim (e-posta) : elifgocmen89@gmail.com

Yayınları :

Yilmaz, V.T., Gocmen, E., Icel, C., Cengiz, M., Susluer S.Y., Buyukgungor O. 2013. Di- and polynuclear silver(I) saccharinate complexes of tertiary diphosphane ligands: Synthesis, structures, in vitro DNA binding, antibacterial and anticancer properties. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 19(1): 29-44.

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