

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİRİDİN-BENZİMİDAZOL VE SAKKARİN İÇEREN HETEROLEPTİK METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE DNA ETKİLEŞİMLERİ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PELİN IŞIK

TEMMUZ 2019

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİRİDİN-BENZİMİDAZOL VE SAKKARİN İÇEREN HETEROLEPTİK METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE DNA ETKİLEŞİMLERİ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Pelin IŞIK

DANIŞMAN: Prof. Dr. Abdurrahman ŞENGÜL

ZONGULDAK
Temmuz 2019

KABUL

Pelin IŞIK tarafından hazırlanan “Piridin-Benzimidazol ve Sakkarin İçeren Heteroleptik Metal Komplekslerin Sentezi ve DNA Etkileşimleri” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 25/07/2019

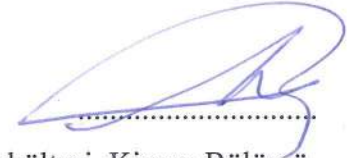
Danışman: Prof. Dr. Abdurrahman ŞENGÜL

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü



Üye: Doç. Dr. Burak ÇOBAN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü



Üye: Dr. Öğr. Üyesi İsmail YILMAZ

Karabük Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../2019



Prof. Dr. Ahmet ÖZARSLAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Pelin İSİK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

PIRİDİN-BENZİMİDAZOL VE SAKKARİN İÇEREN HETEROLEPTİK METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE DNA ETKİLEŞİMLERİ

Pelin IŞIK

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdurrahman ŞENGÜL

Temmuz 2019, 85 sayfa

Bu çalışmada, *N*-donör heterohalkalı ligandlar ve bu ligandların platin(II) ve paladyum(II) sakkarinat kompleksleri sentezlenmiş ve DNA etkileşimleri üzerine çalışılmıştır.

Piridin 2,6-dikarboksilik asitten yola çıkılarak 2,6-*bis*(*NH*-benzimidazol-2-il)piridin (**L1**) ve 2,6-*bis*(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridin (**L2**) ligandları sentezlenmiştir. Bu ligandlardan *tetra*-sakkarinatopaladyum(II) [Pd(sac)₄]K₂ (**1**), *trans*-diaqua-disakkarinatoplatin(II) *trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (**2**), sakkarinato-2,6-*bis*(*NH*-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II) [Pd(**L1**)(sac)](sac)·5H₂O (**3**), sakkarinato-2,6-*bis*(*NH*-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II) [Pt(**L1**)(sac)](sac)·2,5H₂O (**4**), sakkarinato-2,6-*bis*(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II) [Pd(**L2**)(sac)](sac) (**5**) ve sakkarinato-2,6-*bis*(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II) [Pt(**L2**)(sac)](sac) (**6**) kompleksleri elde edilmiştir. Komplekslerin UV spektrum çalışmaları sonucunda elde

ÖZET (devam ediyor)

edilen K_b değerleri sırasıyla: $0,08 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (1); $0,26 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (2); $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (3); $3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (4); $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (5); $3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (6) olarak hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalarda Pt(II) komplekslerinin Pd(II) komplekslerine göre DNA'ya daha kuvvetli bağlandığı, **L1** ligandının oluşturduğu komplekslerin ise **L2** ligandının oluşturduğu komplekslere göre daha düşük konsantrasyonlarda DNA'ya hasar verdiği gözlemlenmiştir.

Komplekslerin, DNA etkileşimleri UV-Vis titrasyonu flüoresans, vizkozimetre, jel-elektroforez yöntemleri ile çalışılmıştır. Komplekslerin yapıları $^1\text{H-NMR}$, UV-Vis, FT-IR, ESI-MS ve MALDI-TOF MS ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol; metal kompleksleri; *N*-donör; platin; paladyum; piridin, sakkarin

Bilim Kodu: 405.01.01.

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

SYNTHESIS AND DNA INTERACTIONS OF PYRIDINE-BENZIMIDAZOLE AND SACCHARINE-CONTAINING HETEROLEPTIC METAL COMPLEXES

Pelin IŞIK

Zonguldak Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Thesis Advisor: Prof. Dr. Abdurrahman ŞENGÜL

July 2019, 85 pages

In this thesis, platinum(II) and palladium(II) saccharinate complexes with N-donor heterocyclic ligands have been synthesized and their interactions with DNA have been studied.

The ligands, namely 2,6-*bis*(NH-benzimidazol-2-yl)pyridine (**L1**) and 2,6-*bis*(N-methyl-benzimidazol-2-yl)pyridine (**L2**) were synthesized from the precursor 2,6-dicarboxypyridine. The following platinum(II) and palladium(II) complexes were obtained from these ligands: *tetra*-saccharinatopalladium(II) [Pd(sac)₄]K₂ (**1**), *trans*-diaqua-disaccharinatoplatinum(II) *trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (**2**), saccharinato-2,6-*bis*(NH-benzimidazol-2-yl)pyridinepalladium(II) [Pd(**L1**)(sac)](sac)·5H₂O (**3**), saccharinato-2,6-*bis*(NH-benzimidazol-2-yl)pyridineplatinum(II) [Pt(**L1**)(sac)](sac)·2,5H₂O (**4**), saccharinato-2,6-*bis*(N-methyl-benzimidazol-2-yl)pyridinepalladium(II) [Pd(**L2**)(sac)](sac) (**5**) and saccharinato-2,6-*bis*(N-methyl-benzimidazol-2-yl)pyridineplatinum(II) [Pt(**L2**)(sac)](sac) (**6**),

ABSTRACT (continued)

respectively. The K_b values obtained from the UV experiments are $0,08 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**1**); $0,26 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**2**); $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**3**); $3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**4**); $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**5**); $3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**6**) respectively.

According to the experimental results, the Pt(II)-complexes bind to the DNA comparatively more stronger than the Pd(II)-complexes. In addition, the metal complexes derived from **L1** ligand damaged to the DNA in lower concentration in comparison to those complexes derived from **L2** ligand was observed.

The interactions of the compounds with DNA were studied by UV-Vis titration, fluorescence, viscometer, gel-electrophoresis methods. The metal complexes were characterized by ^1H -NMR, UV-Vis, FT-IR, ESI-MS and MALDI-TOF MS.

Keywords: Benzimidazole; metal complexes; *N*-donor; platinum; palladium; pyridine, Saccharine

Science Code: 405.01.01.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım süresince her türlü bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Abdurrahman Şengül'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca her türlü laboratuvar imkânını ve bilgi birikimini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Burak Çoban'a, DNA çalışmalarında tecrübelerini paylaşan Sayın Arş. Gör. Dr. Ufuk Yıldız'a ve tüm biyokimya çalışma grubuna teşekkür ederim.

Her türlü laboratuvar bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sayın Arş. Gör. Dr. Fatih Pekdemir'e ve inorganik kimya çalışma grubuna teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini ve dualarını esirgemeyen babam Hüseyin Türkoğlu, annem Zehra Türkoğlu, abim Gökhan Türkoğlu ve eşi Hande Gül Türkoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca her zaman yanımda olan ve bu süreçte beni yalnız bırakmayan eşim Serhat Işık, babam İsrail Işık, annem Ziyne Işık, amcam Vural Işık, yengem Ayşe Işık ve tüm Işık ailesine desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Tabii ki en büyük teşekkür güzel kızım Ela Asel Işık'a.

Bu çalışmaya Mali desteklerinden dolayı B.E.Ü. Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projeleri Birimine (Proje no: 2016-72118496-05) ve TÜBİTAK'a (Proje no: 214Z090) teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	iii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
 BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	 1
1.1 ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI	1
 BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER	 3
2.1 SAKKARİNİN KEŞFİ VE BİYOLOJİK ÖNEMİ.....	3
2.1.1 Sakkarin ve Sakkarinatın Genel Özellikleri.....	4
2.1.2 Ligant Olarak Sakkarinat	5
2.2 BENZİMİDAZOL VE GENEL ÖZELLİKLERİ.....	6
2.2.1 Üç-Dişli Triamin Ligantları	8
2.2.2 2,6- <i>bis</i> (NH-benzimidazol-2-il)piridin.....	10
2.3 PLATİN(II) VE PALADYUM(II) KİMYASI	13
2.3.1 Platin(II) ve Paladyum(II)'nin Kullanım Alanları	13
2.3.2 Paladyum(II) ve Platin(II)-Sakkarinat Kompleksleri.....	14
 BÖLÜM 3 MATERYAL VE YÖNTEM.....	 17
3.1 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	17

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	Sayfa
3.2 KULLANILAN CİHAZLAR	18
3.2.1 Infrared Spektrofotometresi	18
3.2.2 ¹ H-NMR Spektrofotometresi.....	18
3.2.3 UV/Vis Spektrofotometresi	18
3.2.4 Floresans Spektrometresi	19
3.2.5 LC/MS-MS	19
3.2.6 MALDI-TOF-MS	19
3.2.7 Jel Elektroforezi	19
 BÖLÜM 4 ARAŞTIRMA BULGULARI.....	21
 4.1 LİGAND SİSTEMLERİ.....	21
4.1.1 2,6- <i>bis</i> (NH-benzimidazol-2-il)piridin Sentezi (L1)	21
4.1.2 2,6- <i>bis</i> (N-metil-benzimidazol-2-il)piridin Sentezi (L2)	22
4.2 KOMPLEKS SİSTEMLERİ.....	22
4.2.1 <i>Tetra</i> -(sakkarinato)paladyum(II) Sentezi, [Pd(sac) ₄]K ₂ (1).....	22
4.2.2 <i>Trans</i> -diaqua-disakkarinatoplatin(II), <i>trans</i> -[Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) Sentezi (2)	23
4.2.3 Sakkarinato-2,6- <i>bis</i> (NH-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II), [Pd(L1)(sac)](sac)·	
5H ₂ O, (3) Sentezi	24
4.2.4 Sakkarinato-2,6- <i>bis</i> (NH-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II), [Pt(L1)(sac)](sac)·	
2,5H ₂ O, (4) Sentezi	24
4.2.5 Sakkarinato-2,6- <i>bis</i> (N-metil-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II), [Pd(L2)(sac)]	
(sac), (5) Sentezi	25
4.2.6 Sakkarinato-2,6- <i>bis</i> (N-metil-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II) [Pt(L2)(sac)](sac),	
(6) Sentezi	26
4.3 UV TİTRASYONU	26
4.4 AGARÖZ JEL ELEKTROFOREZ	27
4.5 FLUORESANS SPEKTROSKOPİSİ.....	27
4.6 VİSKOZİTE ÇALIŞMALARI	28

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

BÖLÜM 5 SONUÇ VE YORUM.....	29
5.1 KOMPLEKSLERİN KARAKTERİZASYONU	29
5.1.1 Spektroskopik Karakterizasyon	29
5.1.1.1 UV-Görünür Bölge Spektroskopisi	29
5.1.1.2 IR Spektroskopisi	32
5.1.1.3 Kristal Yapıları	39
5.1.1.4 Kütle spektrumu	45
5.1.1.5 ¹ H NMR Spektroskopisi	54
5.1.1.2 DNA ile Etkileşim	60
5.1.1.2.1 UV-Titrayonu	60
5.1.1.2.2 Yarışmalı Flüoresans Spektroskopisi	65
5.1.1.2.3 Agaroz Jel Elektroforez	70
5.1.1.2.4 Viskozite Çalışmaları	73
5.2 SONUÇ.....	75
KAYNAKLAR.....	77
ÖZGEÇMİŞ	85



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Sakkarin (a) ve sodyum sakkarinat (b)'ın molekül şekli.	4
Şekil 2.2 Sac'ın gözlenen farklı koordinasyon şekilleri.....	6
Şekil 2.3 Benzimidazol yapısı.....	7
Şekil 2.4 İmidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyon şeması.....	7
Şekil 2.5 Benzimidazol sentezi.	8
Şekil 2.6 <i>N,N'</i> -iki-dişli pentasiklik azot bileşikler.	9
Şekil 2.7 Üç-dişli triamin ligand tipleri (a) C_2 simetri (b) C_3 simetri.....	9
Şekil 2.8 (a) L1 (b) 5-üyelî şelat yapısı.....	9
Şekil 2.9 L1 molekül yapısı.....	10
Şekil 2.10 2,6-Bis(benzitizol-2-il)piridin'in iki izomerinin yapısal gösterimi.....	11
Şekil 2.11 $[Zn(L1)Cl_2]$ Yapısı.....	12
Şekil 2.12 Amfifilik ve anyonik platin(II)-2,6- <i>bis</i> (1-3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il) piridin bileşiğinin yapısı.	12
Şekil 2.13 $Pt(L2)Cl^+$ molekül yapısı.	12
Şekil 2.14 (a) <i>Trans</i> - $[PtH(sac)(EPh_3)_2]$, (E= As, P) (b) <i>Cis</i> - $[PtCl(sac)(L)_2]$ ve (c) <i>Trans</i> - $[PdCl(sac)(PPh_3)_2]$ komplekslerinin yapısı (Roundhill 1970).	14
Şekil 2.15 $[Pd_2(sac)_2(dppm)_2] \cdot CH_2Cl_2$ kompleksinin molekül yapısı	15
Şekil 2.16 $\{K[Pt(Sac)_3(H_2O)] \cdot H_2O\}_2$ kompleksinin yapısı	16
Şekil 2.17 $[Pd_2Cl_2(sac)_2]$ kompleksinin önerilen yapısı.....	16
Şekil 4.1 L1 ligandının sentez şeması.	21
Şekil 4.2 L2 ligandının sentez şeması.	22
Şekil 4.3 $[Pd(sac)_4]K_2$ (1) kompleksinin Sentez Şeması.	23
Şekil 4.4 <i>Trans</i> - $[Pt(sac)_2(H_2O)_2](sacH)$ (2) kompleksinin sentez şeması.....	23
Şekil 4.5 $[Pd(L1)(sac)](sac) \cdot 5H_2O$ (3) kompleksinin sentez şeması.	24
Şekil 4.6 $[Pt(L1)(sac)](sac) \cdot 2,5H_2O$ (4) kompleksinin sentez şeması.	25
Şekil 4.7 $[Pd(L2)(sac)](sac)$ (5) kompleksinin sentez şeması.....	25
Şekil 4.8 $[Pt(L2)(sac)](sac)$ (6) kompleksinin sentez şeması.....	26
Şekil 5.1 Pd(II) ve Pt(II) sakkarinat komplekslerinin 1×10^{-5} M DMSO çözeltilerinden alınan UV-Vis bölge spektrumları.....	30

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 5.2 2,6-bis(NH-benzimidazol-2-il)piridin içeren Pd(II) ve Pt(II) sakkarinat komplekslerinin 1×10^{-5} M DMSO çözeltilerinden alınan UV-görünür bölge spektrumu.	30
Şekil 5.3 2,6-bis(N-Metil-benzimidazol-2-il)piridin içeren Pd(II) ve Pt(II) sakkarinat komplekslerinin 1×10^{-5} M DMSO çözeltilerinden alınan UV-görünür bölge spektrumları.	31
Şekil 5.4 [Pd(sac) ₄]K ₂ (1) kompleksinin IR(ATR) spektrumu.	33
Şekil 5.5 Trans-[Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2) kompleksinin IR(ATR) spektrumu.	34
Şekil 5.6 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H ₂ O (3) kompleksinin IR(ATR) Spektrumu.	35
Şekil 5.7 [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H ₂ O (4) kompleksinin IR(ATR) Spektrumu.	36
Şekil 5.8 [Pd(L2)(sac)](sac) (5) kompleksinin IR(ATR) spektrumu.	37
Şekil 5.9 [Pt(L2)(sac)](sac) (6) kompleksinin IR(ATR) spektrumu.	38
Şekil 5.10 [Pd(sac) ₄]K ₂ (1) kompleksinin molekül yapısı.	41
Şekil 5.11 Trans-[Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2) kompleksinin molekül yapısı.	42
Şekil 5.12 Trans-[Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2) kompleksinin dimerik yapısı.	43
Şekil 5.13 Trans-[Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2) kompleksinin <i>b</i> ekseninde boyunda asimetrik birim hücre görüntüsü.	44
Şekil 5.14 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H ₂ O (3) kompleksinin (C ₁₉ H ₁₃ N ₅ Pd) parçalanma ürünü (M _w :417,77 Da).	45
Şekil 5.15 [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H ₂ O (4) kompleksinin (C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂ Pt) parçalanma ürünü (M _w :542,46 Da).	45
Şekil 5.16 C ₂₁ N ₅ H ₁₇ Pd parçalanma ürünü (M _w : 445,81 Da).	46
Şekil 5.17 C ₂₁ N ₅ H ₁₇ parçalanma ürünü (M _w : 339,39 Da).	46
Şekil 5.18 C ₂₁ N ₅ H ₁₇ Pt parçalanma ürünü (M _w : 534,47 Da).	46
Şekil 5.19 C ₂₁ N ₅ H ₁₇ parçalanma ürünü (M _w : 339,39 Da).	46
Şekil 5.20 C ₇ NO ₃ H ₄ S ⁻ (M _w : 182,18 Da).	47
Şekil 5.21 [Pd(sac) ₄]K ₂ (1) kompleksinin MALDI kütle spektrumu.	48
Şekil 5.22 Trans-[Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2) kompleksinin kütle spektrumu.	49
Şekil 5.23 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H ₂ O (3) kompleksinin MALDI kütle spektrumu.	50
Şekil 5.24 [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H ₂ O (4) kompleksinin MALDI kütle spektrumu.	51
Şekil 5.25 [Pd(L2)(sac)](sac) (5) kompleksinin hacimce 1:10 (analit:matriks) DHB matriks ile elde edilen MALDI kütle spektrumu.	52
Şekil 5.26 [Pt(L2)(sac)](sac) (6) kompleksinin hacimce 1:10 (analit:matriks) DHB matriks ile elde edilen MALDI kütle spektrumu.	53
Şekil 5.27 a) [M(L1)(sac)] ⁺ b) [M(L2)(sac)] ⁺ iyonlarının protonlarının numaralandırılması.	54

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
Şekil 5.28 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H ₂ O (3) kompleksinin ¹ H-NMR spektrumu.....	56
Şekil 5.29 [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H ₂ O (4) kompleksinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	57
Şekil 5.30 [Pd(L2)(sac)](sac) (5) kompleksinin ¹ H-NMR spektrumu.	58
Şekil 5.31 [Pt(L2)(sac)](sac) (6) kompleksinin ¹ H-NMR spektrumu.....	59
Şekil 5.32 [Pd(sac) ₄]K ₂ (1) kompleksinin UV Spektrumu.	61
Şekil 5.33 <i>Trans</i> -[Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2) kompleksinin UV Spektrumu.	61
Şekil 5.34 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H ₂ O (3) kompleksinin 0,8-13 µM DNA ile titrasyonundan elde edilen UV-Vis absorbsiyon spektrumu.....	62
Şekil 5.35 20µM [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H ₂ O (4) kompleksinin 0,8-13 µM DNA ile titrasyonundan elde edilen UV-Vis absorbsiyon spektrumu.....	62
Şekil 5.36 20 µM [Pd(L2)(sac)](sac) (5) kompleksinin 0,8-7,4 µM DNA ile titrasyonundan elde edilen UV-Vis absorbsiyon spektrumu.....	63
Şekil 5.37 20 µM [Pt(L2)(sac)](sac) (6) kompleksinin 0,8-9 µM DNA ile titrasyonundan elde edilen UV-Vis absorbsiyon spektrumu.....	63
Şekil 5.38 [Pd(sac) ₄]K ₂ (1) (a) ve [Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2) (b) kompleksleri için [DNA] değerlerine karşı [DNA]/(ε _A -ε _f) grafiği.	64
Şekil 5.39 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H ₂ O (3) (a) ve [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H ₂ O (4) (b) kompleksleri için [DNA] değerlerine karşı [DNA]/(ε _A -ε _f) grafiği.	65
Şekil 5.40 [Pd(L2)(sac)](sac) (5) (a) ve [Pt(L2)(sac)](sac) (6) (b) kompleksleri için [DNA] değerlerine karşı [DNA]/(ε _A -ε _f) grafiği.	65
Şekil 5.41 25 µM EtBr ve 100 µM sığır DNA'sı içeren çözeltisinin artan [Pd(sac) ₄]K ₂ (1) derişimiyle elde edilen flüoresans spektrumu.	66
Şekil 5.42 25 µM EtBr'ün artan [Pd(sac) ₄]K ₂ (1) derişimiyle elde edilen flüoresans spektrumu.	66
Şekil 5.43 25 µM EtBr ve 100 µM sığır DNA'sı içeren çözeltisinin artan <i>trans</i> -[Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2) derişimiyle elde edilen flüoresans spektrumu.....	67
Şekil 5.44 25 µM EtBr ve 100 µM sığır DNA'sı içeren çözeltisinin artan [Pd(L1)(sac)](sac)·5H ₂ O (3) derişimiyle elde edilen flüoresans spektrumu.....	67
Şekil 5.45 25 µM EtBr ve 100 µM sığır DNA'sı içeren çözeltisinin artan [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H ₂ O (4) derişimiyle elde edilen flüoresans spektrumu	68
Şekil 5.46 [Pd(L2)(sac)](sac) (5) kompleksinin flüoresans spektrumu.	68
Şekil 5.47 [Pt(L2)(sac)](sac) (6) kompleksinin Floresans Spektrumu.....	69
Şekil 5.48 [Pd(sac) ₄]K ₂ (1) kompleksinin Stern-Volmer grafiği.	70
Şekil 5.49 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H ₂ O (3) (a) ve [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H ₂ O (4) (b) kompleksinin Stern-Volmer grafiği.....	70
Şekil 5.50 [Pd(L2)(sac)](sac) (5)(a) ve [Pt(L2)(sac)](sac) (6) (b) komplekslerinin Stern-Volmer grafiği.	70

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 5.51 a) Aktivatör yokluğunda ve b) Aktivatör varlığında pBR322 ve artan $[Pd(sac)_4]K_2$ (1) karışımına ait elektroforez sonuçları.	71
Şekil 5.52 a) Aktivatör yokluğunda ve b) Aktivatör varlığında pBR322 ve artan <i>trans</i> - $[Pt(sac)_2(H_2O)_2](sacH)$ (2) karışımına ait elektroforez sonuçları.....	72
Şekil 5.53 2 saat inkübasyon sonrası $[Pd(L1)(sac)](sac) \cdot 5H_2O$ (3) (a) ve $[Pt(L1)(sac)](sac) \cdot 2,5H_2O$ (4) (b) kompleksine ait elektroforez sonuçları.	72
Şekil 5.54 a) Aktivatör yokluğunda ve b) Aktivatör varlığında pBR322 ve artan $[Pd(L2)(sac)](sac)$ (5) karışımına ait elektroforez sonuçları.	72
Şekil 5.55 a) Aktivatör yokluğunda ve b) Aktivatör varlığında pBR322 ve artan $[Pt(L2)(sac)](sac)$ (6) karışımına ait elektroforez sonuçları.....	73
Şekil 5.56 100 μM DNA çözeltisinin artan EtBr, $[Pd(sac)_4]K_2$ (1) ve <i>trans</i> - $[Pt(Sac)_2(H_2O)_2](SacH)$ (2) miktarıyla viskozite değişimi.....	74
Şekil 5.57 100 μM DNA çözeltisinin artan EtBr, $[Pd(L1)(sac)](sac) \cdot 5H_2O$ (3) ve $[Pt(L1)(sac)](sac) \cdot 2,5H_2O$ (4) miktarıyla viskozite değişimi.....	74
Şekil 5.58 100 μM DNA çözeltisinin artan EtBr, $[Pd(L2)(sac)](sac)$ (5) ve $[Pt(L2)(sac)](sac)$ (6) miktarıyla viskozite değişimi.....	75

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 Sakkarin ve sodyum sakkarinatın fiziksel özellikleri.	4
Çizelge 5.1 Ligantların ve metal komplekslerinin UVgörünür bölge spektroskopik verileri. .	29
Çizelge 5.2 Komplekslerinin seçilmiş IR bantları [Pd(sac) ₄]K ₂ (1), <i>trans</i> - [Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2), [Pd(L1)(sac)](sac)·5H ₂ O (3), [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H ₂ O (4), [Pd(L2)(sac)](sac) (5) ve [Pt(L2)(sac)](sac) (6) }	32
Çizelge 5.3 [Pd(sac) ₄]K ₂ (1) ve [Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2) komplekslerinin kristalografik verileri	40
Çizelge 5.4 L1 ve L2 içeren Pd(II) ve Pt(II) sakkarinat komplekslerinin ¹ H-NMR spektral verileri	55



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

d	: Dublet
gr	: Gram
L	: Ligand
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
nm	: Nanometre
R	: Alkil veya aril grubu
t	: Triplet
W	: Watt
°C	: Santigrat derece
°K	: Kelvin derece
λ	: Dalga boyu
π	: Pi bağı
σ	: Sigma bağı
ν	: Frekans

KISALTMALAR

alf.	: Alifatik
ar.	: Aromatik
dak.	: Dakika
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleikasit
e.n.	: Erime noktası
ESI-MS	: Elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometresi
EtBr	: Etidiyumbromür
EtOH	: Etil alkol
FT-IR	: Fourier transformlu infrared spektrofotometresi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

HCl	: Hidroklorik asit
1	: <i>tetra</i> -sakkarinatopaladyum(II)
2	: <i>trans</i> -diaqua-disakkarinatoplatin(II)
3	: sakkarinato-2,6- <i>bis</i> (NH-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)
4	: sakkarinato-2,6- <i>bis</i> (NH-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)
5	: sakkarinato-2,6- <i>bis</i> (N-metil-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)
6	: sakkarinato-2,6- <i>bis</i> (N-metil-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)
K ₂ PdCl ₄	: Potasyumtetrakloropalladat
K ₂ PtCl ₄	: Potasyumtetrakloroplatinat
L1	: 2,6- <i>bis</i> (NH-benzimidazol-2-il)piridin
L2	: 2,6- <i>bis</i> (N-metil-benzimidazol-2-il)piridin
M	: Metal
MALDI-TOF MS	: Matriks ile desteklenmiş lazer iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi
MLCT	: Metalden liganda yük aktarımı
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
Sa.	: Saat
SacNa	: Sodyum Sakkarin
SacH	: Sakkarin
Sac	: Sakkarinat anyonu
UV	: Ultraviyole

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI

Yapay bir tatlandırıcı olarak bilinen sakkarinin (sacH), gıda ve ilaç sektörlerinde aynı zamanda metal zehirlenmelerinin panzehiri olarak kullanılması metal-sakkarinat komplekslerinin kimya, biyokimya, tıp, farmakoloji ve toksikoloji gibi çeşitli bilim dallarındaki önemini gün geçtikçe arttırmaktadır. Ayrıca sakkarinin iyonlaşması sonucu oluşan sakkarinat (sac), metal iyonlarına karşı çok fonksiyonlu bir ligant olarak davranması koordinasyon kimyası alanında ilgi çekerek son yıllarda çok çalışılan bir ligant olmuştur. Deneysel çalışmalar sırasında bazı parametrelerin (metal iyonu seçimi, ikincil ligantın yapısı, ortam koşulları, çözücüler, sıcaklık, pH vb.) değiştirilmesi ile sac'ın, farklı bağlanma türleri gösterebileceği birçok yeni metal-sac komplekslerinin sentezlenmesi mümkün olabilir.

Son yıllarda henüz ilaç olarak kullanılmamasalar da antitümör aktiviteleri incelenen bileşiklerin sayısı çoğalmaktadır. Sadece cisplatin örneğini izleyen *cis*-izomerler değil *trans*-geometriye sahip Pt(II) kompleksleri de sentezlenerek antitümör aktiviteleri araştırılmıştır (Kalinowska-Lis et al. 2008). Pt(II) komplekslerinin antitümör etkilerinin hem klinik testlerle hem de gerçek tedavilerle pekişmesi, özellikleri platine çok benzer olan platin grubu elementlerden paladyuma olan ilgiyi arttırdı. Cisplatin örnek alınarak *cis*-[Pd(en)Cl₂] ve *cis*-Pd(DACH)₂Cl₂ bileşikleri sentezlendi ve anti-tümör özellikleri araştırıldı (Garoufis et al. 2009). Bununla birlikte platin(II) ve paladyum(II) iyonlarının sakkarinat ligandıyla yapmış olduğu komplekslerin sayısı oldukça azdır.

Bu nedenle bu tez çalışmasında piridin esaslı *N*-heterosiklik 2,6-*bis*(*NH*-benzimidazol-2-il)piridin (**L1**) ve 2,6-*bis*(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridin (**L2**) ligantlarıyla yeni paladyum(II) ve platin(II)-sakkarinat komplekslerinin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve DNA etkileşimlerinin araştırılması amaçlanmıştır.



BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 SAKKARİNİN KEŞFİ VE BİYOLOJİK ÖNEMİ

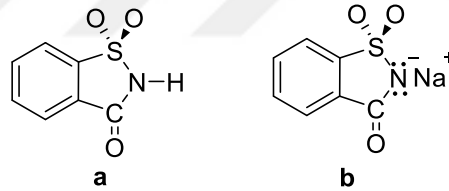
Sakkarin (1,2-benzoizotiyazol-3(2H)-on-1,1-dioksit), en çok bilinen ve ticarileşmiş tatlandırıcılar arasında en çok kullanılan kalorisiz yapay tatlandırıcıdır. Bir asırdan fazla kullanımda olan tek şeker maddesidir ve dünya çapında en fazla üretilen alternatif tatlandırıcıdır. 1878 yılında genç kimyacılar Constantin Fahlberg ve Ira Remsen tarafından *o*-toluensülfonamit'in oksidasyonunu araştırırken tesadüfen keşfedilmiştir (Ellis et al. 1995) ve 1 yıl sonra da Remsen ve Fahlberg tarafından yayınlanmıştır (Fahlberg and Remsen 1879). Ramsen akademik çalışmalarına devam ederken, deneyimli şeker kimyacısı olan Fahlberg bu bileşiği ticarileştirerek 1885 yılında patentini almıştır (Ellis et al. 1995). Tatlı olması nedeniyle yunanca şeker anlamına gelen “Sakcharon” kelimesinden esinlenilerek bu bileşiğe sakkarin ismi verilmiştir. Sakkarin, vücutta değişikliğe uğramadan atılması nedeniyle şeker hastalarının ve kilo problemi olanların tercih ettiği bir yapay tatlandırıcı olmuştur. Yapılan araştırmalar sakkarinin tatlandırıcı etkisinin şekerden yaklaşık olarak 550 kat fazla olduğunu ve şekerden daha düşük maliyetli olduğunu göstermektedir (Anderson ve Deskins 1995).

Ticari olarak geniş bir yelpazeye sahip olan sodyum tuzu $[Na(sac)_2(H_2O)]$, bir asırdan fazla yiyecek ve içeceklerde tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca diş macunu, kişisel bakım ürünleri, sakız, gargara ve ilaç sanayinde kullanılır. Sodyum sakkarinatın fazla kullanımı nedeniyle laboratuvar fareleri üzerinde kanserojen etkisi araştırılmış ve kanserojen çalışmaları sonucunda uzun süre kullanılan sodyum sakkarinin fareler üzerinde mesane kanserine sebep olduğu görülmüştür. O zamandan beri, sodyum sakkarinin güvenilirliğini belirlemek için farede meydana gelen mesane tümörlerinin yapısı üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Bu çalışma Renwick tarafından laboratuvar hayvanları ve insanlar üzerinde yapılmıştır. Sodyum sakkarinatın fareler üzerinde yüksek dozda kullanıldığında nispeten kanserojen etkisinin daha az olduğu, insanlar üzerinde ise fareler gibi mesane kanserine yol açmadığı vücuttan değişikliğe uğramadan geçtiği, yani metabolize olmadığı belirlenmiştir.

Günlük kullanım dozu (5 mg/kg/gün) olduğunda güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (Icel ve Yılmaz 2013). Bu konudaki insan ve hayvan deneyleri günlük kullanım dozlarında sakkarinin herhangi bir kanserojen etki taşımadığını ortaya koyunca 2000 yılında Amerikan hükümeti yayımladığı raporda sakkarini kanser şüpheli maddeler listesinden çıkarmıştır. Günümüzde sakkarin güvenilir bir yapay tatlandırıcı olarak gıda ve ilaç sektörlerinde aynı zamanda metal zehirlenmelerinin antidotu olarak kullanılmaktadır.

2.1.1 Sakkarin ve Sakkarinatın Genel Özellikleri

Sakkarin (sacH), sistematik olarak 1,2-benzoizotiyozol-3(2H)-on-1,1-dioksit veya *o*-sülfobenzimit şeklinde adlandırılan, erime noktası 228,8-229,7 °C olan organik bir bileşiktir. Bu bileşiğin sudaki çözünürlüğü çok düşüktür (3,45 g L⁻¹ (20 °C)), bu yüzden sodyum ya da kalsiyum tuzu şeklinde kullanılmaktadır. pK_a değeri 1,6'dır; yani sulu çözeltisinde zayıf asidik özellik gösterir (Bell ve Higginson 1949). Sakkarin sulu çözeltide kolayca imin hidrojenini kaybederek sakkarinat anyonunu oluşturur. Sakkarinin sodyum tuzu olan sodyum sakkarinatın (sacNa) sudaki çözünürlüğü çok yüksektir (830 g L⁻¹ (20°C)). Sakkarin ve sodyum sakkarinatın fiziksel özellikleri **Çizelge 2.1**'de verilmiştir.



Şekil 2.1 Sakkarin (**a**) ve sodyum sakkarinat (**b**)'ın molekül şekli.

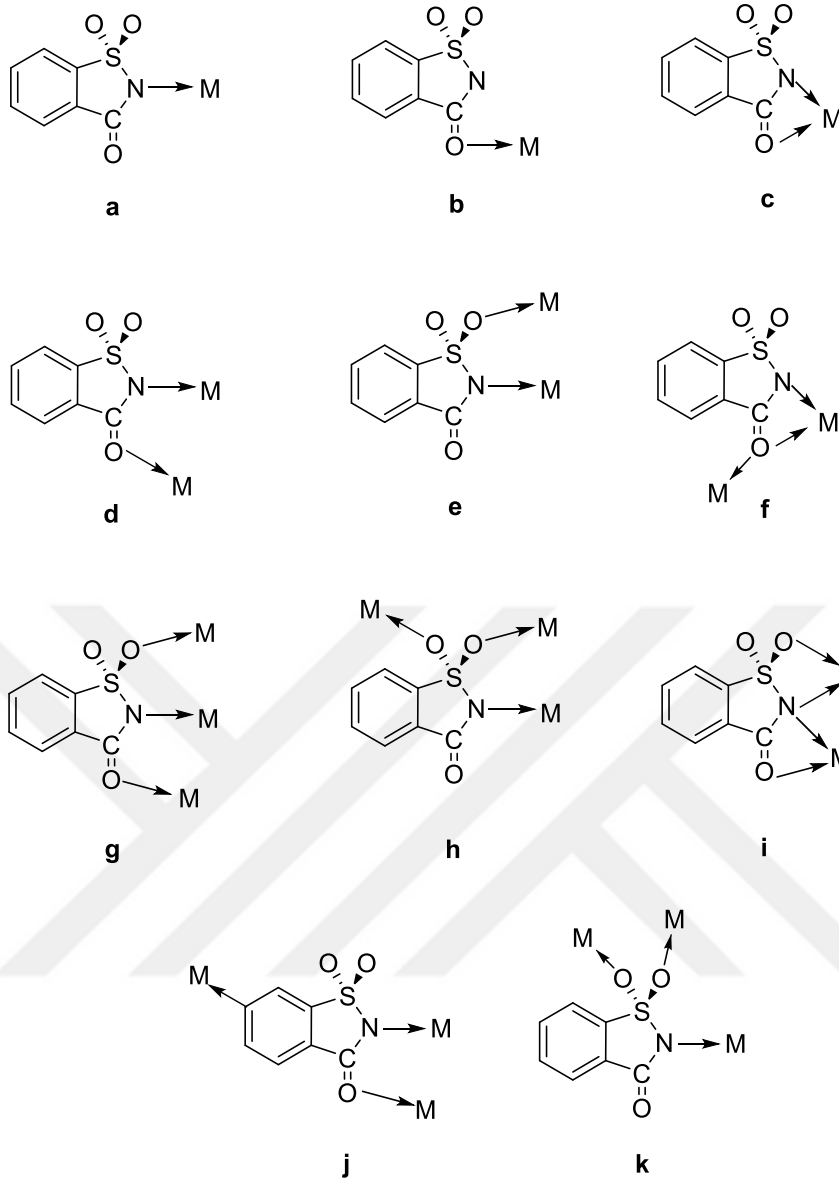
Çizelge 2.1 Sakkarin ve sodyum sakkarinatın fiziksel özellikleri.

	Sakkarin (sacH) C ₄ H ₅ NO ₃ S	Sodyum sakkarinat (sacNa) C ₇ H ₄ NO ₃ SNa
Mol kütlesi	183,19 g mol ⁻¹	204,19 g mol ⁻¹
Erime Noktası	228,8-229,7 °C	226-230 °C
Suda çözünürlüğü	3,45 g L ⁻¹ (20 °C)	830 g L ⁻¹ (20 °C)

2.1.2 Ligant Olarak Sakkarinat

Sac, metal iyonlarına farklı şekillerde koordine olabilen donör özelliğe sahip bir liganttır. Bunun nedeni, halka üzerindeki negatif yüklü azot atomu, yalın elektron çifti taşıyan karbonil oksijeni ve sülfonil oksijenleridir. Metal-sakkarinat kompleksleri ile yapılan tüm çalışmalar Baran ve Yılmaz (2006) tarafından özetlenmiştir. Sac'ın çeşitli metal komplekslerinde gösterdiği farklı koordinasyon şekilleri **Şekil 2.2'**de gösterilmektedir.

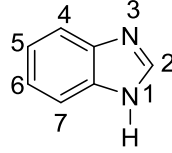
Sac'ın en yaygın olarak gözlenen koordinasyon şekli, negatif yüklü azot atomu üzerinden meydana gelen koordinasyonudur (**Şekil 2.2.a**). Bunun yanı sıra, karbonil oksijenini de kullanarak tek dişli ligant olarak davranabilir (**Şekil 2.2.b**). Sac'ın diğer bir bağlanma şekli N ve C=O oksijeni üzerinden metale çift dişli koordinasyonudur (**Şekil 2.2.c**). **Şekil 2.2.d** ve **Şekil 2.2.e**'deki gibi, N ve C=O oksijenini veya N ve SO₂ oksijenini kullanarak iki metal merkezi arasında köprü koordinasyonu meydana getirebilir. **Şekil 2.2.f**'deki gibi ise, C=O oksijeni üzerinden iki koordinasyon yaparak köprü ligant olarak da davranabilir. Ayrıca sac, **Şekil 2.2.g**'deki gibi tüm verici uçlarını kullanıp üç dişli ligant olarak metal merkezleri arasında köprü oluşturabildiği gibi, sadece sülfonil oksijenleri ve N atomunu kullanarak da üç dişli ligant olarak davranabilir (**Şekil 2.2.h**). Tüm verici uçları ile hem üç dişli ligant olarak davranıp hem de N atomu ile iki koordinasyon yaparak metal merkezleri arasında köprü oluşturabilir (**Şekil 2.2.i**). **Şekil 2.2.j** ve **Şekil 2.2.k**'da görülen son iki şekli yeni gözlenmiştir. Bu koordinasyon şekillerinin birinde sac, N atomu, C=O oksijeni ve fenil halkasındaki C atomu üzerinden metal iyonları arasında köprü yapıcı ligant olarak koordinasyona katılır (**Şekil 2.2.j**) (Guney et al. 2010). Diğerinde ise N atomu ve SO₂ oksijenlerini de kullanarak köprü ligant olarak metal iyonlarını birbirine bağlamaktadır (**Şekil 2.2.k**) (Yesilel et al. 2011). Zaman zaman kullanılan ikincil ligant büyük hacimli ise sac metale koordine olmayıp tamamlayıcı iyon olarak koordinasyon küresinin dışında yer alabilir. Ayrıca sac taşıdığı gruplar nedeniyle kolaylıkla hidrojen bağı etkileşimine katılarak supramoleküler yapılar oluşturabilmektedir.



Şekil 2.2 Sac'ın gözlenen farklı koordinasyon şekilleri.

2.2 BENZİMİDAZOL VE GENEL ÖZELLİKLERİ

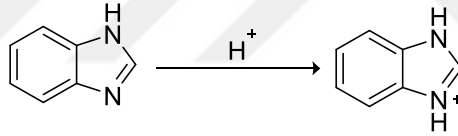
Hetero-halkalı aromatik bir bileşik olan benzimidazol benzen ve imidazolün birleşmesiyle oluşmuştur. Benzimidazol halka sistemi iki farklı yapıda azot atomu taşımaktadır. Üzerinde hidrojen atomu taşıyan azot '*imino azotu*' veya '*pirol azotu*', tersiyer yapıdaki diğer azot ise '*piridin azotu*' veya '*tersiyer azot*' olarak adlandırılmaktadır. İmino azotunun taşıdığı hidrojen atomuna da, '*imino hidrojeni*' denir. Numaralandırmaya imino azotundan başlanır ve tersiyer azot atomuna 3 numara verilerek devam edilir (Sundberg et al. 1974).



Şekil 2.3 Benzimidazol yapısı.

İmino hidrojeni taşıyan benzimidazollerin zayıf bazik özelliğinin yanı sıra, zayıf asit özelliğe de sahip ‘amfoter’ karakterde bileşiklerdir. Bazik karakterleri asit karakterlerinden daha fazladır. Bunun nedeni üzerlerindeki yalın elektron çiftini reaksiyona girdikleri atom ya da gruba verebilme özelliğinde olan tersiyer azot atomudur. Asit özelliklerini ise taşıdıkları imino hidrojeninin ortama proton halinde vermesiyle gösterir. Elektron çekici gruplar ile süstitüye edildiklerinde asit özellikleri artar (Sundberg et al. 1974)

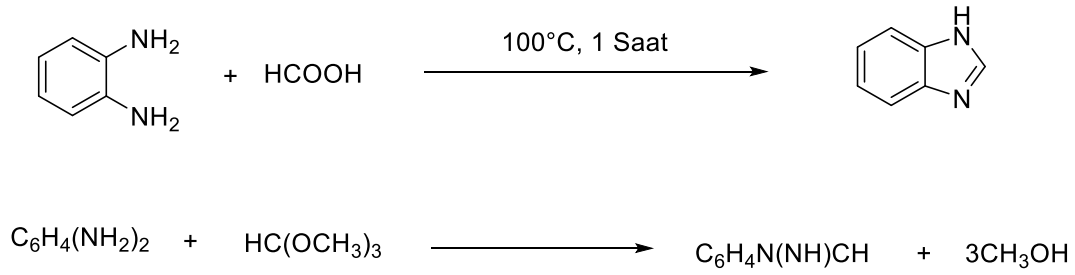
Benzimidazol (pK_a 5,5), imidazolden (pK_a 7,0) daha zayıf bir bazdır. Bunun nedeni imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondur. Benzimidazol halkası içerisindeki konjugasyonun olması yapının kararlılığını artırmakta ve böylece piridin azotunun bazik karakteri azalmaktadır.



Şekil 2.4 İmidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyon şeması.

Benzimidazol türevi bileşikler genellikle yüksek erime ve kaynama noktasına sahip bileşiklerdir. Bu bileşikler polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde ise az çözünürler. Polar çözücülerde serbest imino hidrojeni asosiyale halde bulunur ve süstitüsyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür.

Benzimidazol türevleri pek çok doğal üründe ve ilaçta bulunur. Ticari olarak temin edilebilmektedir. Genel sentezi ise formik asit veya eşdeğeri trimetil-ortoformat ile *o*-fenilendiaminin kondenzasyonunu içermektedir. Kullanılan karboksilik asidin üzerinde değişiklik yapıldığında genellikle 2-süstitüye benzimidazoller oluşmaktadır (Wagner ve Millett 1943). Bu yöntemler dışında benzimidazol sentezi için kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır.



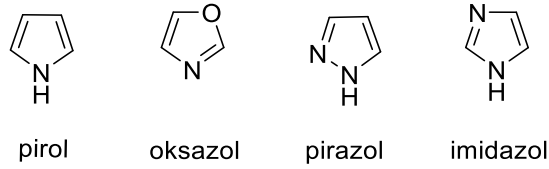
Şekil 2.5 Benzimidazol sentezi.

Benzimidazol içeren bileşikler 1960'lı yıllardan itibaren birçok tedavide kullanılmıştır. Benzimidazol içeren bileşiklerin göstermiş oldukları biyolojik aktivitelerden bazıları; anjiyotensin reseptörleri üzerine antagonist (Bali et al. 2005), spazmolitik (Vázquez et al. 2006) etkiler, dopamin reseptörleri üzerine antagonist etki (Corbin et al. 1998), PARP enzimini inhibisyon etkisi (Skalitzky et al 2003; White et al. 2004), antiviral (Tonelli et al 2010), topoizomeraz I enzim inhibisyonu etkisi (Alper et al. 2003; Bailly, 2000), antifungal (Poeta et al. 1999; Goodsell ve Goodsell, 1986), antikanser (Refaat, 2010), antimikrobiyal etki (Göker et al. 2002; Özden et al. 2005; Nofal et al. 2002), antiparasitik (Valdez et al. 2002), antihemintik (McCracken et al. 1990), orta düzeyde in vitro anti-HIV (Akbay et al. 2003; Gardiner et al. 1995), antitumoral (Novelli et al. 1997), antiallerjik (Nakano et al. 1999; Fukuda et al. 1984), antioksidant (Alagöz et al. 2005; Kilcigil et al. 2004) ve analjezik (Mohamed et al. 2006), anti-tuberkuler (Shingalapur et al. 2009) aktivitelerdir. Benzimidazol halkasının 1, 2 ve 5 pozisyonlarındaki süstitüsyon etkisinin bu yapıların farmakolojik etkileri açısından önemli olduğu rapor edildiğinden beri süstitüe benzimidazoller çeşitli araştırma gruplarının ilgisini çekmiştir (Kilcigil ve Altanlar, 2006; Devereux et al. 2004). Son on yılda, geçiş metal kompleksleri ile benzimidazol ve türevleri, oldukça ilgi çeken bir konu haline gelmiştir (Shavaleev et al. 2004).

2.2.1 Üç-Dişli Triamin Ligantları

Heterosiklik azotlu bileşikler, geçiş metal kimyasında önemli bir yere sahiptir. Özellikle 2,2'-bipiridin (bipy), 1,10-fenantrolin(phen) ve 2,2',2''-terpiridin (terpy) gibi azinlerin ailesine ait ligandlara ve türevlerine, analitik ve organometalik kimyada ilgi duyulmuştur.

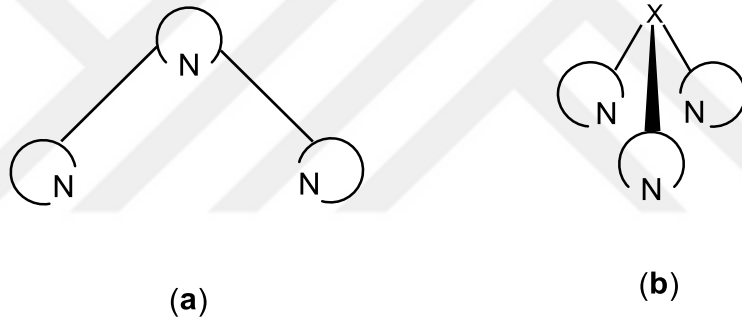
Geçiş metallerine koordine edilen azotlu-heterosiklik bileşiklerin doğası, ortaya çıkan komplekslerin kimyasal, katalitik ve fiziksel özelliklerinin nitelikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.



Şekil 2.6 N,N' -iki-dişli pentasiklik azot bileşikler.

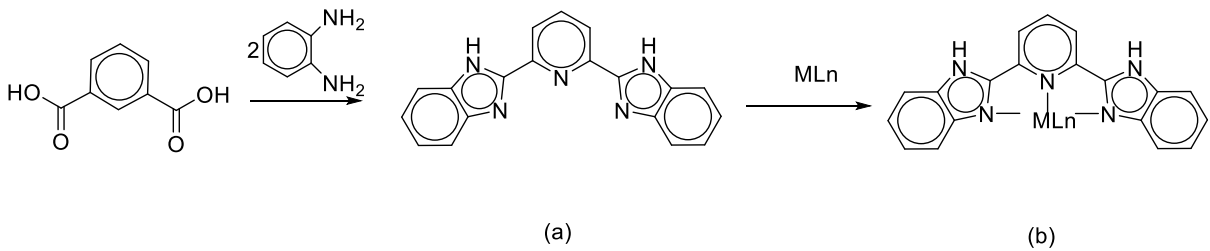
1980'lerin sonuna doğru koordinasyon kimyasında azin/azol bileşiklerinin araştırılması çok önemliydi. Pentasiklik azotlu (**Şekil 2.6**) bileşik içeren birçok N,N' -iki-dişli ligant sentezlenmiştir (Günnaz 2007). Bununla birlikte, azotlu bir veya birkaç substitüye pentasiklikten oluşan üç-dişli triamin bileşiklerinin sentezi daha az gelişmiştir ve şimdi bile bazı tiplerle sınırlandırılmıştır.

Bu üç-dişli triamin ligandları, C_2 simetrisinin bileşiklerini içeren ve C_3 simetrisinin bazı tripod triaminlerini içeren olmak üzere iki ayrı grupta sınıflandırılmıştır.



Şekil 2.7 Üç-dişli triamin ligand tipleri (a) C_2 simetri (b) C_3 simetri.

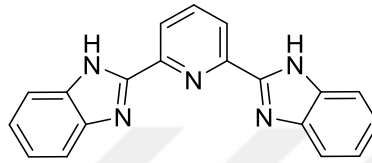
Üç dişli triamin ligantlar kompleks kararlılığını arttırmaları ve metal merkezindeki reaktiviteyi kontrol eden sterik ve elektronik parametrelerin kullanımına izin vermeleri sebebiyle geçiş metal kimyasında önemli bir rol oynamaktadır. En ilgi çekici üç dişli triamin ligantlardan biri merkezde piridin halkası içeren nötral (**L1**) (a) ligandır. Geçiş metale koordinasyon durumunda, 5-üyelî şelat yapı (b) böyle komplekslerde ilginç stokiometrik ve katalitik aktiviteye sebep olmaktadır.



Şekil 2.8 (a) **L1** (b) 5-üyelî şelat yapı.

Üç-dişli **L1**, terpiridin veya piridindiminlere göre daha kolay hazırlandığı için, kompleksleri koordinasyon kimyasında son yıllarda sık çalışılmaya başlanmıştır. Üç-dişli ligantlar N üzerinden metale (M) bağlanarak 5-üyeli iki halka oluşturduğundan kompleksleri termodinamik yönden tek-dişlilere göre daha karardır. Ancak, benzimidazol azotu veya benzen halkasında hacimce kalabalık grup taşıyan türevler literatürde henüz rapor edilmemiştir.

2.2.2 2,6-bis(NH-benzimidazol-2-il)piridin



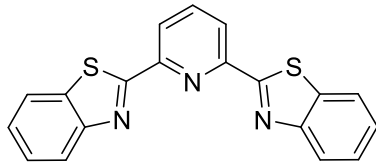
Şekil 2.9 **L1** molekül yapısı.

L1'in oldukça kullanışlı bir üç dişli ligant olduğu ilk kez 1981 yılında yapılan bir çalışmada rapor edilmiştir. Bu çalışmada karboksilik asitler ve *o*-fenilendiamin'in tepkimesiyle oluşan bifonksiyonel nükleofiller ile bifonksiyonel alkil halajenürlerin reaksiyon sonuçları açıklanmıştır (Addison ve Burke 1981).

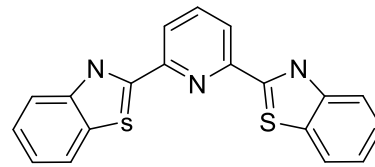
Piridin, benzimidazol, imidazol vb. aromatik halka içeren bileşiklerle ilgili literatür verileri oldukça fazladır. Fakat üç dişli N-donör ligant ve benzimidazol türevi olan 2,6-bis(NH-benzimidazol-2-il)piridin (**L1**) içeren bileşikler ile ilgili yoğun bir çalışma görülmemektedir.

L1 ve türevleri, bulundukları yapılarda üç dişli ligant olarak davranır ve geniş kordinasyon olanakları sağlar (Petoud et al. 1997).

L1 ve türevleri, aynı merkez atomu ve aynı liganda sahip olduğu halde içerdiği karşıt iyona bağlı olarak farklı metal ligant molar oranı sergileyebilirler. Örneğin; 2002 yılında, yapılan bir çalışmada **L1** ile benzer kordinasyon özelliklerine sahip Bzipy nin Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II) ve Fe(III) geçiş metal kompleksleri sentezlenmiş ve bu yapıların spektral verileri üzerine çalışılmıştır. Yapılan çalışmada; aynı metal ve aynı liganda sahip olan yapıların karşı iyona bağlı olarak farklı metal/ligant molar oranı sergilediği gözlemlenmiştir (Boca ve et al. 2002).



N-N-N konformasyonu



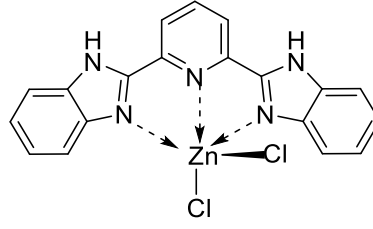
S-N-S konformasyonu

Şekil 2.10 2,6-Bis(benzitazol-2-il)piridin'in iki izomerinin yapısal gösterimi.

L1 ve türevleri, biyokimya (Vaidyanathan ve Nair, 2005), elektrokimya (Ruile et al. 1997; Terada et al. 2008), otomotiv endüstrisi, katalitik özellikler (Cho et al. 2006), polimer kimyası (Renz et al. 1999) ve lantinit ve aktinitlerin ayrılması (Drew et al. 2004) gibi birçok disiplinler arası ilişkiyi sağlamaktadır. **L1** ve türevlerinin oluşturduğu komplekslerin manyetik ve diğer özellikleri hakkında literatür verileri çoğu zaman eksik ve tartışmalı bilgilerdir (Linert et al. 1994; Strauss et al. 1993), (Harvey et al. 2003; Yue et al. 2006). **L1** ve türevleri üzerine son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle Cu (Haneda et al. 2009; Rodionov et al. 2007), Pd (Done et al. 2000; Haneda et al. 2007), Fe (Strauss et al. 1993) ve Ru (Günnaz, 2007; Günnaz et al. 2011; Dayan et al. 2012a; Dayan et al. 2012b) kompleksleri ile birlikte bu ligantların iyi katalitik aktivite gösterdiği görülmektedir.

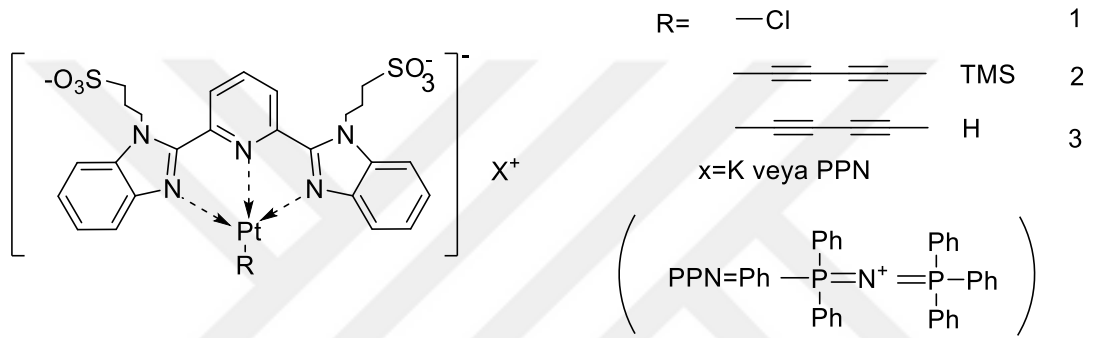
2006 yılında yapılan çalışmada, **L1** ligandının bir banyonik formunu içeren metallosen olmayan Zr(IV) kompleksi sentezlenmiştir. Bu Zr(IV) kompleksi MAO (metilaluminoksan) varlığında kordinasyon polimerizasyonu yoluyla metil akrilat'ın polimerizasyonu için aktif katalizör olduğu görülmüştür (Cho et al. 2006). 2004 yılında aktinit ve lantinitlerin ayrılması için yapılan bir çalışmada üç-dişli benzimidazol, benzaksazol ve benzotiazol ligantları kullanılmıştır. Bu çalışmada **L1** tipi ligantlara yer verilmiştir ve diğer üç-dişli ligantlar ile karşılaştırma için ligantların elektronik özelliklerinin değerlendirilmesinde kuantum matematiksel hesaplamalar kullanılmıştır (Drew et al. 2004).

2007 yılında **L1** ligandı içeren Fe(II), Zn(II), Cd(II) ve Hg(II) komplekslerinin karakterizasyonu ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. **L1** ligandı ve kompleksler $[M(L1)Cl_2]$ ($M = Zn, Cd, Hg$) ve $[Fe(L1)_2](ClO_4)_2$ sentezlenmiştir.



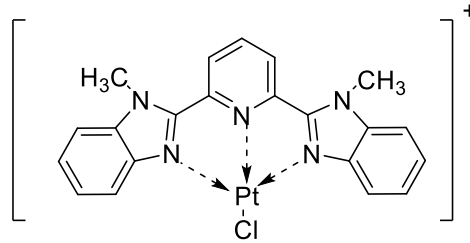
Şekil 2.11 $[Zn(L1)Cl_2]$ Yapısı.

2011 yılında yapılan bir çalışmada, amfifilik ve anyonik platin(II)-**L1** kompleksleri üzerinde Pt...Pt ve $\pi\cdots\pi$ istiflenme etkileşimleri yoluyla su içindeki agregasyon incelenmiştir (Po et al. 2011).



Şekil 2.12 Amfifilik ve anyonik platin(II)-2,6-*bis*(1-3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridin bileşiğinin yapısı.

2004 yılında, $Pt(L2)Cl^+$ [**L2**= 2,6-*bis*(*N*-metilbenzimidazol-2-il)piridin]'nin tuzları bazı uçucu organik bileşiklere maruz kaldığında geri dönüşümlü renk değişimi sağlayan vapokromik maddeler olduğu bulunmuştur. $Pt(L2)Cl^+$ 'nin klorür ve hekzaflorofosfat tuzları lüminesans özellik sergilemektedir (Grove et al. 2004).



Şekil 2.13 $Pt(L2)Cl^+$ molekül yapısı.

2.3 PLATİN(II) VE PALADYUM(II) KİMYASI

Periyodik tabloda platin “Pt”, paladyum “Pd” simgeleri ile gösterilen d^8 geçiş metal iyonlarıdır. Pd(II) ve Pt(II) birbirine çok benzeyen çoğunlukla kare-düzlem geometrili ve nadiren üçgen-bipiramit geometrili kompleksler oluştururlar. Pd(II) ve Pt(II) iyonları yumuşak lewis asitleridir ve yumuşak bazlarla kararlı kompleksler oluştururlar. Genel olarak Pt(II) kompleksleri termodinamik ve kinetik olarak Pd(II) komplekslerinden daha karardır. Pd(II) komplekslerinin çözünme ve ligant yer değiştirme reaksiyonları benzer Pt(II) komplekslerinden 10^5 kez daha hızlıdır. Pd(II) ve Pt(II) iyonları özellikle azot ve kükürt uçlu ligantlarla anti-viral, antitümör ve sitotoksikite etkisi gösteren kompleksler oluşturur (Garoufis et al. 2009). Platin ve paladyum periyodik cetvelde 10. grupta yer almaktadır. Atom numarası 78 olan platin $[Xe]4f^{14}5d^96s^1$, atom numarası 46 olan paladyum ise $[Kr]4d^{10}5s^0$ elektron düzenine sahiptir.

2.3.1 Platin(II) ve Paladyum(II)’nin Kullanım Alanları

Paladyum ve platin metalleri ve bunların bileşikleri önemli kullanım alanlarına sahiptir. Paladyum ve platin kimyası birbirine çok benzer olduğu için, kullanım alanları da çok benzerdir.

Platin, laboratuvar kaplarının, bozunmaya dayanıklı gereçlerin ve tellerin yapımında, kuyumculukta, diş hekimliğinde ve elektrik kontaklarında kullanılır. Ayrıca tıpta kemik kırıklarında iç ve dış fiksatif olarak kullanılmaktadır. Platin-kobalt alaşımları güçlü manyetik özellik gösterir. Platin rezistans telleri, çok yüksek sıcaklıklarda çalışan elektrikli fırınların yapımında kullanılır. Arabalarda hava kirliliğini önleyici donanımların yapımında, füzelerin uç konilerinin ve jet motorlarının ağızlıklarının kaplamasında, büyük gemilerin, denizaltı boru hatlarının ve çelik desteklerin katodik koruma sistemlerinde de platinden yararlanılır. Sülfürik asit üretiminde ve petrol ürünlerinin işlenmesinde katalizör olarak platin kullanılmaktadır. Platin dirençli termometreler, elektrolizde kullanılan elektrotlarda da yer alır.

Platin bileşiklerininse daha da yaygın kullanım alanları bulunur. Örneğin; cisplatin, carboplatin ve okzaliplatinin DNA yapısı arasına girme özelliklerinden dolayı kanser tedavisinde kemoterapi sırasında kullanılabilir. Hekzakloroplatin asit ise fotoğrafçılık, aynalar, mürekkep, porselen renklendirmesi, çinkonun aşındırılmasında kullanılmaktadır.

Paladyum metali de platin gibi kuyumculukta, özellikle altını beyazlatmak için altına ilave edilerek kullanılmaktadır. Ayrıca paladyum ve alaşımları dişçilik, saat ve cerrahi aletlerin yapımı gibi alanlarda kullanılır.

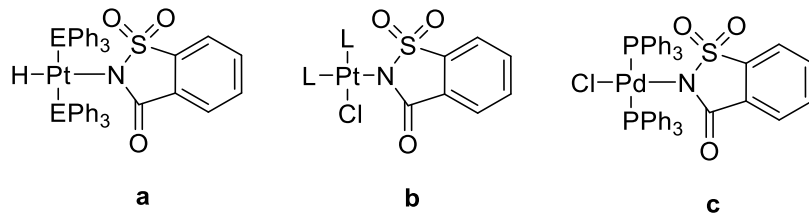
Paladyum ve bileşiklerinin en önemli kullanım alanı katalizör olarak kullanılmasıdır. Paladyum gibi platin ve bileşikleri de önemli katalizörlerdir. Sentetik ve katalitik reaksiyonlarda karbonlama, oligomerizasyon, özellikle hidrojenasyon ve dehidrojenasyon reaksiyonlarında paladyum(II) ve platin(II) bileşikleri aktif katalizör olarak kullanılırlar. Platin(II) bileşikleri içinde katalizör olarak en iyi bilineni, yükseltgenme katalizörü olarak otomobillerin katalitik konvertörlerinde kullanılan $PtCl_2$ ' dir. $PdCl_2$ ise alkileri *cis*-alkenlere indirgeyen ideal ve seçici bir katalizördür. Bunların yanı sıra $[Pd_2(PPh_3)_2Cl_4]$, *trans*- $[Pd(py)_2Cl_2]$, $Pd(OCOCH_3)_2$, $Pd(NO_3)_2$ ve $[Pt(PPh_3)_2Cl_2]$ kompleksleri en çok kullanılan katalizörlerdir (Chaloner 1986).

2.3.2 Paladyum(II) ve Platin(II)-Sakkarinat Kompleksleri.

Literatürde birçok karışık ligantlı metal-sakkarinat kompleksleri rapor edilmiştir. Ancak, platin ve paladyum-sakkarin kompleksleri ile ilgili çok fazla çalışma vardır.

Yapılan ilk çalışma $[E((C_6H_5)_3)_2Pt(sacH)]$ ($E = P, As$) kapalı formülüne sahiptir. IR ve NMR teknikleriyle aydınlatılmış ve platinin her iki komplekste de yükseltgenme basamağı 0 olduğu önerilmiştir (Roundhill 1970).

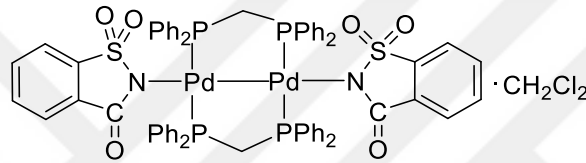
1999 yılında yapılan bir çalışmada beş yeni platin(II) ve paladyum(II) sakkarinat kompleksleri sentezlenmiştir. Bunlar *trans*- $[PtH(sac)(EPH_3)_2]$ ($E = As, P$) (Şekil 2.14-a), *cis*- $[PtCl(sac)(L)_2]$ ($L = PPh_3, dppe$) (Şekil 2.14-b) ve *trans*- $[PdCl(sac)(PPh_3)_2]$ (Şekil 2.14-c) kompleksleridir. *Cis*- $[PtCl(sac)(PPh_3)_2]$ kompleksi, X-ışını kırınım yöntemiyle yapısı aydınlatılan ilk platin(II)-sakkarinat kompleksidir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 (a) *Trans*- $[PtH(sac)(EPH_3)_2]$, ($E = As, P$) (b) *Cis*- $[PtCl(sac)(L)_2]$ ve (c) *Trans*- $[PdCl(sac)(PPh_3)_2]$ komplekslerinin yapısı (Roundhill 1970).

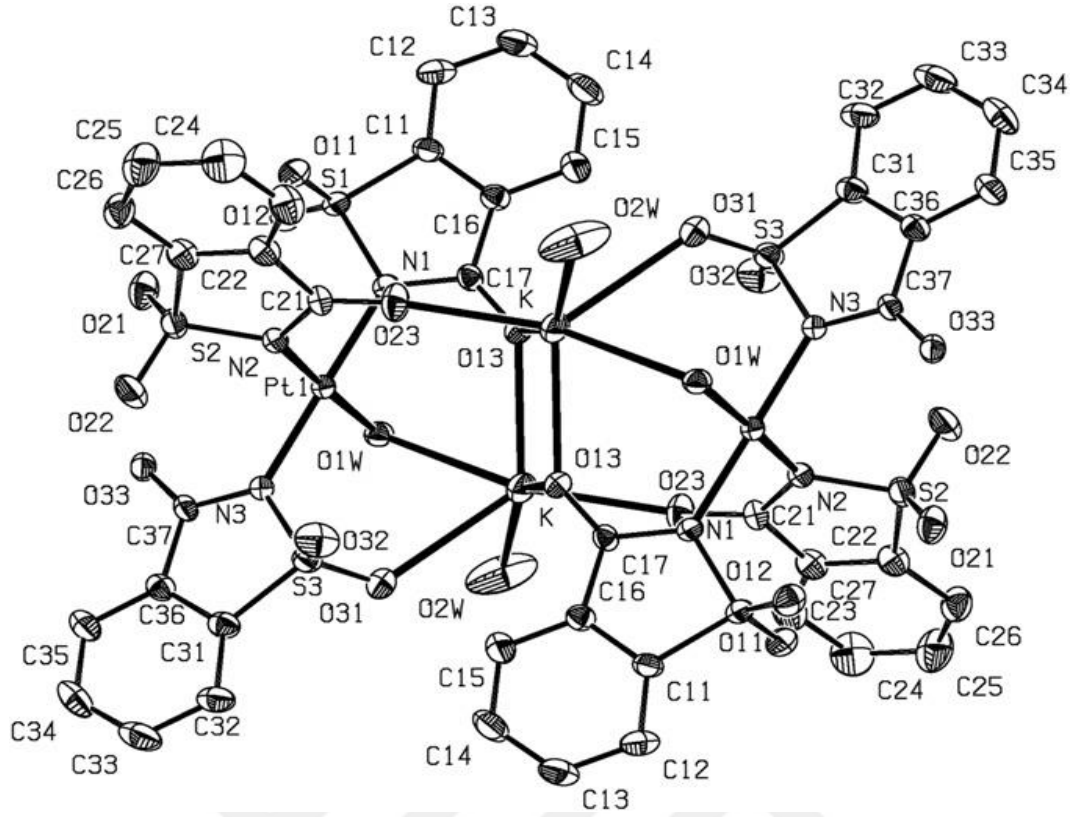
Bu komplekste sac'ın en yaygın koordinasyon şekli olan negatif yüklü azot atomu üzerinden platin(II)'ye koordine olduğu görülmektedir. Bir sakkarinat, bir klorür ve iki fenilfosfin (PPh_3) ligantlarının kare-düzlem geometri oluşturacak şekilde düzenlendiği belirlenmiştir (Henderson et al. 1999).

Henderson ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı bir çalışmada ise $[\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{dppm})_2]$ [$\text{dppm}=\text{bis}(\text{difenilfosfino})\text{metan}$] kompleksi, sacNa ile tepkimeye sokulmuş ve sonucunda +1 yükseltgenme basamağına sahip $[\text{Pd}_2(\text{sac})_2(\text{dppm})_2] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ dimerik kompleksi sentezlenmiştir (Şekil 2.15). Bu komplekste, merkezler birbirine Pd-Pd bağı ile bağlanmış dppm ligantları paladyum merkezleri arasında köprü oluşmuştur. Sac'lar N ucu üzerinden koordinasyona katılarak kare düzlem geometri yapı oluşmuştur (Henderson et al. 2002).



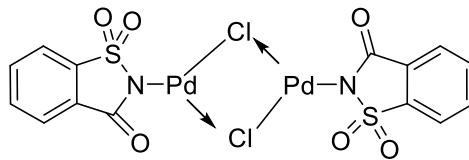
Şekil 2.15 $[\text{Pd}_2(\text{sac})_2(\text{dppm})_2] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ kompleksinin molekül yapısı (Henderson et al. 2002).

2007 yılında Cavicchioli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dimerik olarak kristallenen $\{\text{K}[\text{Pt}(\text{sac})_3(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_2$ (Şekil 2.16) kompleksi sentezlenmiştir. X-ışını kırınımı sonucunda belirlenen molekül yapısındaki her iki platin(II) iyonu üç sac ligandı ve bir su molekülü tarafından yaklaşık kare-düzlem geometride koordine edilmiştir. Su ve sac ligantlarının potasyum iyonuyla köprü oluşturması sonucu bu birimler birbirine bağlanmaktadır (Cavicchioli et al. 2007).



Şekil 2.16 $\{K[Pt(Sac)_3(H_2O)] \cdot H_2O\}_2$ kompleksinin yapısı (Cavicchioli et al. 2007).

Platin(II) ve paladyum(II) sakkarinat kompleksleri ile yapılan son çalışma 2017 yılında Kumara ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Dimerik yapıya sahip $[Pd_2Cl_2(sac)_2]$ kompleksi sentezlenmiş ve yapısı CHN analizi, IR, 1H ve ^{13}C NMR yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sac'lar N uçları ile paladyum(II) merkezlerine koordine olmuştur. Paladyum merkezleri ise kloro köprüleriyle birbirine bağlanmıştır. İlginç bir şekilde bu komplekste paladyum(II) iyonlarının koordinasyon sayısının üç olduğu önerilmiştir (**Şekil 2.17**) Bu bileşik katalizör olarak kullanılan ilk $Pd(sac)$ bileşiği olması nedeniyle önemlidir ve sulu ortamda C-C kenetlenme reaksiyonları için kararlı bir katalizördür (Kumara et al. 2007).



Şekil 2.17 $[Pd_2Cl_2(sac)_2]$ kompleksinin önerilen yapısı (Kumara et al. 2007).

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Bütün kimyasallar ve çözücüler analitik derecede ve saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. Reaksiyonlarda ve etkileşimlerde kullanılacak bütün sulu çözeltilerin hazırlanmasında Milli-Q su saflaştırma ünitesi kullanılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan; metanol, etanol, dietil eter, asetonitril, DMSO, DCM, sodyum karbonat, 1,2-fenilendiamin, *N*-Metil-1,2-fenilendiamin, polifosforik asit, K₂PtCl₄, K₂PdCl₄, potasyumhidroksit, sodyumkarbonat, Sigma-Aldrich ve Carlo Erba firmalarından temin edilmiştir.

DNA etkileşim çalışmaları pH'ı sabit tutabilmek için pH= 7,5 olan 25 mM NaCl-5 mM Tris HCl amonyum asetat tampon kullanılmıştır.

DNA (Aldrich firmasından alınan sığır timüsünden izole edilmiş, liyofilize sodyum tuzu, yüksek oranda polimerize-D1502) saf su içerisinde (50 mM pH= 7,5 tampon çözeltide) 24 saat bırakılıp çözülerek 3 mM stok çözeltisi her defasında taze olarak hazırlanmıştır. DNA konsantrasyonu Beer-Lambert yasası (**Eşitlik 3.1**) kullanılarak spektrofotometre ile 260 nm'de absorpsiyon okumasıyla $\epsilon = 6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ değerleri kullanılarak hesaplanmıştır. DNA ultrasonik banyoda bırakılmıştır. Stok çözelti 1 günden fazla buzdolabında saklanmamıştır. Bütün titrasyon işlemlerinde bu stok çözelti kullanılmıştır.

$$[\text{DNA}]/(\epsilon_A - \epsilon_f) = [\text{DNA}]/(\epsilon_B - \epsilon_f) + 1/K_b (\epsilon_B - \epsilon_f) \quad (3.1)$$

$$A = \epsilon.C.l \quad (3.2)$$

Fermentas firmasından alınan *E. coli* RRI bakterisine sentezletilmiş ve izole edilmiş pBR322 süper sarmal DNA (20 µg/mL çözeltide FE-SD0061) Thermo EC-330 agaroz jel elektroforezi ile sürüklenme yavaşlatması deneyinde kullanılmıştır. Metal kompleksleriyle etkileşimler çalışılırken mg/mL konsantrasyon, M baz cinsinden hesaplanmış (**Eşitlik 3.2**) ve metal komplekslerinin konsantrasyonları ve $[DNA]/[M] = R$ oranları bu konsantrasyonla hesaplanmıştır.

$$M_A(pBR322) = 2830000 \text{ Da}$$

$$10 \mu\text{l} \times 20 \mu\text{g/ml pBR322} = 0,2 \times 10^{-6} \mu\text{g pBR322} / 2,83 \times 10^6 = 7,07 \times 10^{-14} \text{ mol pBR322}$$

Baz çifti olarak;

$$4361 \times 2 = 8722 \text{ nükleotit}$$

$$7,07 \times 10^{-14} \text{ mol pBR322} \times 8722 = 6,17 \times 10^{-10} \text{ mol pBR322 (baz çifti)}$$

Elektroforez için $10 \times$ TBE tampon çözeltisi 10 kere seyreltilerek kullanılmıştır. Agaroz jel %1'lik agarozun kaynatılarak çözünmesiyle oluşan çözeltinin yavaşça soğutulmasıyla elde edilmiştir. Jel üzerinde yürüme mesafesinin görülebilmesi için tüm karışımlara boya çözeltisi eklenmiştir. Boya çözeltisi bromofenol mavisinin %40'luk süktroz çözeltisinde çözülmesiyle elde edilmiştir. Elektroforez tamamlandıktan sonra jel etidyum bromür ile 30 dak. boyanmıştır. Daha sonra su ile yıkandıktan sonra DNr MiniBIS (16mm) Pro Bio-Imaging System görüntüleme cihazı kullanılarak fotoğrafları çekilmiştir.

3.2 KULLANILAN CİHAZLAR

3.2.1 Infrared Spektrofotometresi

Perkin Elmer FT/IR(ATR)-100E

3.2.2 ¹H-NMR Spektrofotometresi

Bruker Ultra Shield Plus, Ultra long hold time 400MHz

3.2.3 UV/Vis Spektrofotometresi

Carry VinUV 100 Bio, Varian

3.2.4 Floresans Spektrometresi

Perkin Elmer LS 55

3.2.5 LC/MS-MS

AB SCIEX 4000 Q TRAP LC-MS/MS

3.2.6 MALDI-TOF-MS

AB Voyager-DE Pro MALDI-TOF-MS.

3.2.7 Jel Elektroforezi

Thermo Electron Corporation EC-330 Midicell Primo



BÖLÜM 4

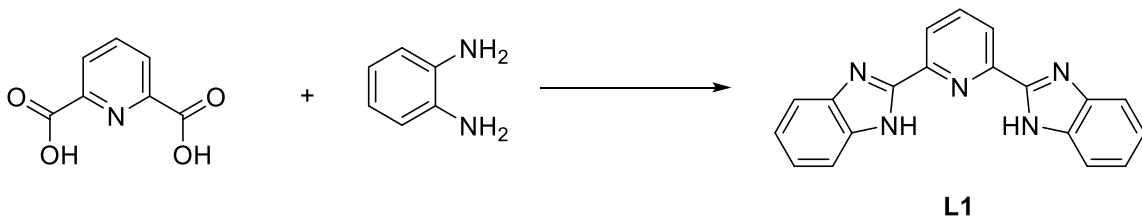
ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1 LİGAND SİSTEMLERİ

4.1.1 2,6-bis(NH-benzimidazol-2-il)piridin Sentezi (L1)

Literatüre göre sentezlenmiştir (Addison et al. 1981, Sengül et al. 2014).

Polifosforik asit (PFA) (40g) akışkan hale gelene kadar ısıtıldı. Üzerine 1,2-fenilen diamin (1,08 g, 20 mmol) ve 2,6-piridindikarboksilik (3,34 g, 10 mmol) asit ilave edildi. 180 °C’de 4 sa. geri soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldıktan sonra 100 mL soğuk suya boşaltıldı. Mavi-yeşil çökelek oluştu. Oluşan çökelek süzülüp alındıktan sonra derişik Na₂CO₃ çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan katı süzülüp alındıktan sonra metanol içerisinde çözündü. Çözünen kısım süzülerek alındı. Daha sonra çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen katı metanolde kristallendirildi ve beyaz renkli kristal elde edildi. Verim % 82, e.n. 350 °C.



Şekil 4.1 L1 ligandının sentez şeması.

IR (ATR, ν , cm⁻¹): 3140 (ar C-H), 1574 (C=N), 1458, 1437 (ar C=C)

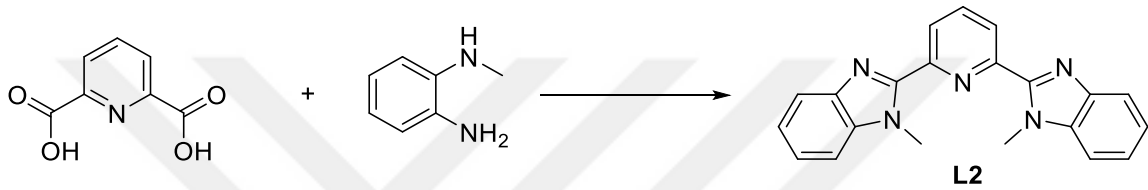
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 13 (2H, s), 8,35 (2H, d, $J = 7,73$), 8,17 (1H, m), 7,77 (4H, m), 7,33 (4H, m)

MALDI-TOF-MS (m/z): [M^+]= 312,1

4.1.2 2,6-bis(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridin Sentezi (L2)

Literatüre göre sentezlenmiştir (Addison AW. 1983; Sengül A. et al. 2014).

PFA (30 g) ısıtılarak tamamen sıvı hale getirildi. Üzerine 2,6-piridindikarboksilik asit (3,34 g, 10 mmol) ve *N*-metil-1,2-fenilen diamin (2,44 g, 20 mmol) eklendi. 1 gün 180 °C'de geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. 200 mL soğuk suya ilave edildi. Oluşan katı süzülerek alındı. Derişik Na₂CO₃ çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan katı metanolde çözünüp alındı. Çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen katı, metanolde kristallendirildi ve kiremit rengi kristal elde edildi. Verim % 80, e.n. 350 °C.



Şekil 4.2 L2 ligandının sentez şeması.

IR (ATR, ν , cm⁻¹): 2976, 2938 (N-CH₃), 1568 (C=N), 1483, 1472 (C=C)

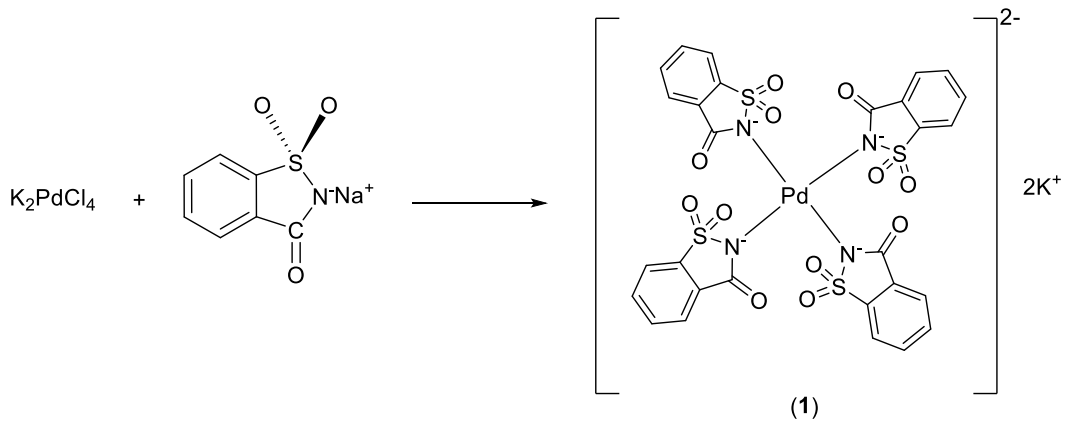
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 8,40 (2H, d, J = 7,83), 8,21 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 7,71), 7,70 (2H, d, J = 7,88), 7,34 (4H, m), 4,26 (6H, s)

MALDI-TOF-MS (m/z): [M⁺] = 339

4.2 KOMPLEKS SİSTEMLERİ

4.2.1 Tetra-(sakkarinato)paladyum(II) Sentezi, [Pd(sac)₄]K₂ (1)

K₂PdCl₄ (0,3 g, 1 mmol) 30 ml suda çözündü. Üzerine sacNa (0,8 g, 4,1 mmol) ilave edildi. 60 °C'de geri soğutucu altında karıştırılarak 24 sa. ısıtmaya devam edildi. Başlangıçta turuncu olan çözelti açık sarıya daha sonra koyu sarıya dönüştü. Verim 0,159 g, %53, e.n. 282 °C (bozunma).



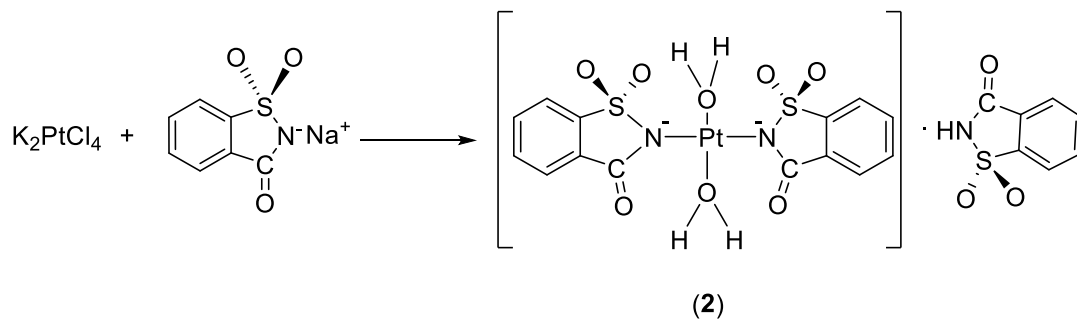
Şekil 4.3 $[\text{Pd}(\text{sac})_4]\text{K}_2$ (1) kompleksinin Sentez Şeması.

IR (ATR, ν , cm^{-1}): 3089 (ar C-H), 1650 (C=O), 1592 (C=N), 1462 (ar C=C), 1342 (CNS)_s, 1296, 1252 (SO₂)_{as}, 1157 (SO₂)_s, 972 (CNS)_{as}

MALDI-TOF-MS (m/z): $[\text{M}]^+ = 704,0$ $[\text{M-sac}]^+$

4.2.2 *Trans*-diaqua-disakkarinatoplatin(II), *trans*- $[\text{Pt}(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{sacH})$ Sentezi (2)

K_2PtCl_4 (0,1 g, 0,24 mmol) 30 ml suda çözündü. Üzerine sacNa (0,2 g, 0,98 mmol) ilave edildi. 60 °C'da geri soğutucu altında karıştırılarak tepkime 24 sa. devam etti. Başlangıçta turuncu olan çözelti açık sarıya daha sonra beyaza dönüştü. Verim 0,035 g, %35, e.n. 335 °C (bozunma).

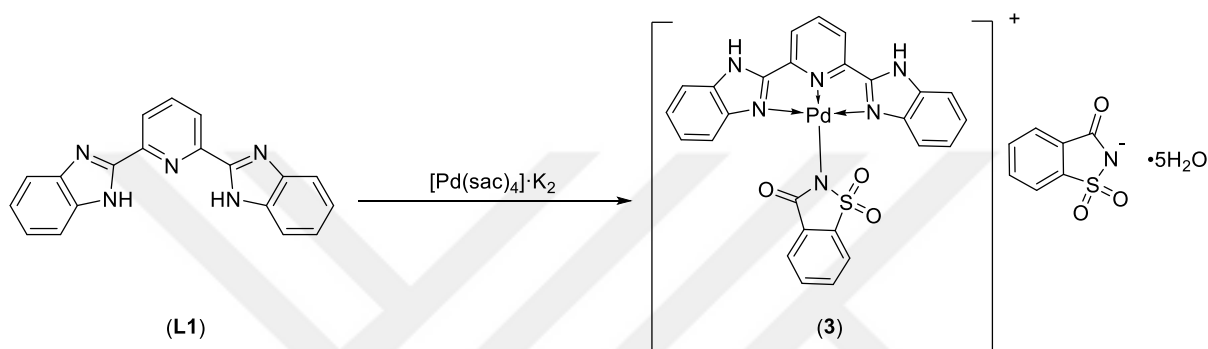


Şekil 4.4 *Trans*- $[\text{Pt}(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{sacH})$ (2) kompleksinin sentez şeması.

IR (ATR, ν , cm^{-1}): 3092 (ar C-H), 1654, 1634 (C=O), 1591 (C=N), 1462 (ar C=C), 1343 (CNS)_s 1296, 1256 (SO₂)_{as}, 1158 (SO₂)_s, 976 (CNS)_{as} ESI-MS (m/z): $[\text{M}]^+ = 781,9$

4.2.3 Sakkarinato-2,6-bis(NH-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II), [Pd(L1)(sac)](sac)·5H₂O, (3) Sentezi

K₂PdCl₄ (0,2 g, 0,6 mmol) 30 ml suda çözüldü. Üzerine sacNa (0,5 g, 2,5 mmol) ilave edildi. 60 °C’de geri soğutucu altında 1 sa. karıştırıldı. Bulanık Limon sarısı çökelek elde edildi. Daha sonra EtOH içerisinde çözülmüş olan **L1** (0,18 g, 0,6 mmol) ligandı damla damla ilave edildi. Tepkime geri soğutucu altında 24 sa. karıştırıldı. Sarı renkli katı süzüldü, bol dietil eterde yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu. Verim % 55, e.n. 260 °C (bozunma).



Şekil 4.5 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H₂O (3) kompleksinin sentez şeması.

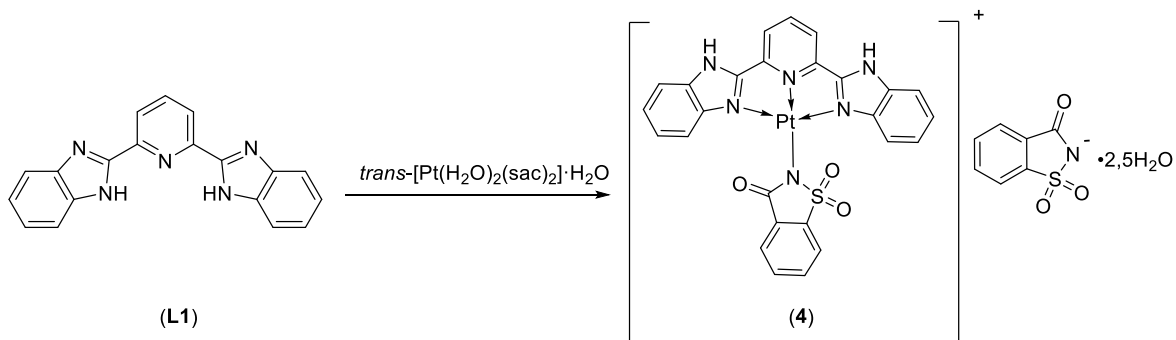
IR (ATR, ν , cm⁻¹): 3458, 3067 (ar C-H), 1606 (C=O), 1551 (C=N), 1474, 1460 (ar C=C), 1325 (CNS)_s, 1277, 1238 (SO₂)_{as}, 1141 (SO₂)_s, 948 (CNS)_{as}

¹H NMR (CDCl₃, δ , ppm): 7,98 (1H, t, J = 7,3), 7,80 (1H, d, J = 6,7), 7,74-7,63 (5H, m), 7,35 (2H, d, J = 7,3), 7,23 (2H, d, J = 7,8), 7,06 (2H, t, J = 6,7), 6,91 (2H, t, J = 6,7)

MALDI-TOF-MS (m/z): [M]⁺= 872,9

4.2.4 Sakkarinato-2,6-bis(NH-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II), [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H₂O, (4) Sentezi

K₂PtCl₄ (0,2 g, 0,48 mmol) 30 ml suda çözüldü. Üzerine sacNa (0,4 g, 1,9 mmol) ilave edildi. 60 °C’da geri soğutucu altında 1 sa. karıştırıldı. Sarı renkli berrak çözelti elde edildi. Daha sonra EtOH içerisinde çözülmüş olan **L1** (1,3 g, 0,48 mmol) ligandı damla damla ilave edildi. Tepkime geri soğutucu altında 24 sa. karıştırıldı. Başlangıçta sarı olan katı turuncu renge dönüştü. Oluşan turuncu renkli katı süzüldü, bol dietil eterde yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu. Verim % 60, e.n. 370 °C (bozunma).



Şekil 4.6 [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H₂O (**4**) kompleksinin sentez şeması.

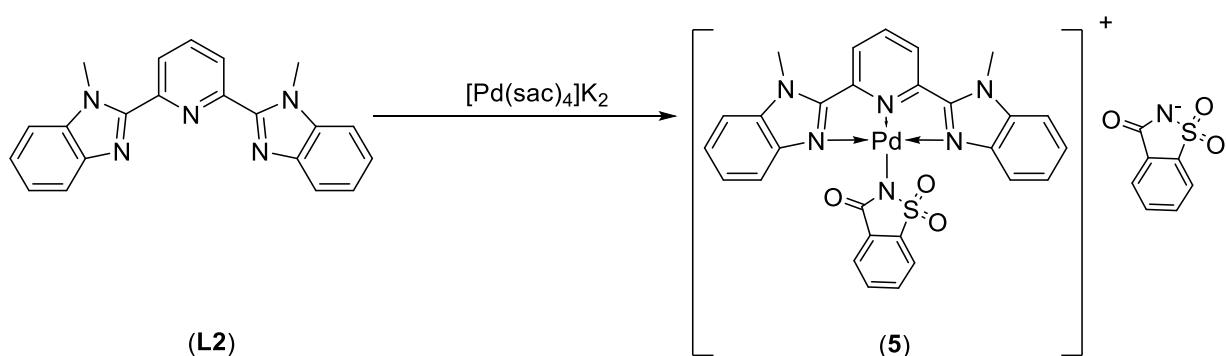
IR (ATR, ν , cm⁻¹): 3552, 3079 (ar C-H), 1680 (C=O), 1592 (C=N), 1478, 1460 (ar C=C), 1327 (CNS)_s, 1287, 1247 (SO₂)_{as}, 1157 (SO₂)_s, 964 (CNS)_{as}

¹H NMR (CDCl₃, δ , ppm): 7,96 (2H, m), 7,82 (2H, m), 7,77 (6H, m), 7,69 (1H, m), 7,68 (4H, m)

MALDI-TOF-MS (m/z): [M]⁺: 954,81

4.2.5 Sakkarinato-2,6-bis(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II), [Pd(L2)(sac)](sac), (**5**) Sentezi

K₂PdCl₄ (0,2 g, 0,4 mmol) 30 ml suda çözüldü. Üzerine sacNa (0,4 g, 1,9 mmol) ilave edildi. 60 °C'da geri soğutucu altında 1 sa. karıştırıldı. Bulanık limon sarısı çökelek elde edildi. Daha sonra EtOH içerisinde çözünmüş olan **L2** (0,16 g, 0,4 mmol) ligandı damla damla ilave edildi. Tepkime geri soğutucu altında 24 sa. karıştırıldı. Sarı renkli katı süzülde, bol dietil eterde yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu. Verim % 55, e.n. 280 °C (bozunma).



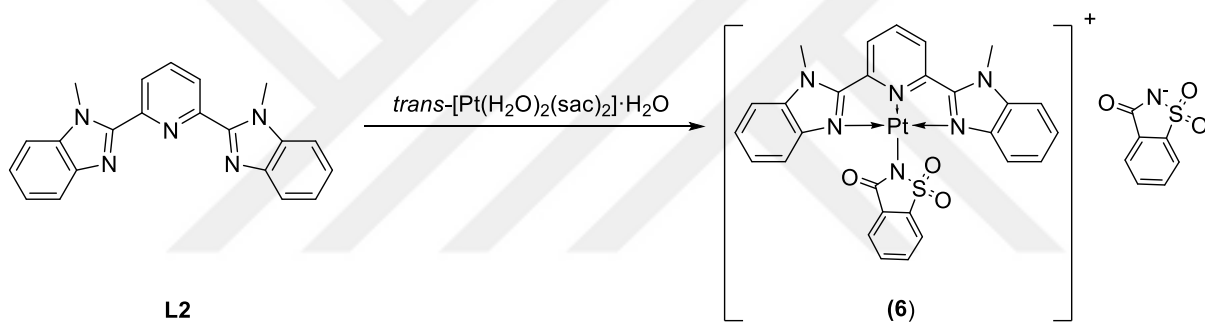
Şekil 4.7 [Pd(L2)(sac)](sac) (**5**) kompleksinin sentez şeması.

IR (ATR, ν , cm⁻¹): 3472, 3088 (ar C-H), 1667 (C=O), 1586 (C=N), 1484, 1458 (ar C=C), 1330 (CNS)_s, 1282, 1245 (SO₂)_{as}, 1134 (SO₂)_s, 943 (CNS)_{as}

^1H NMR (CDCl_3 , δ , ppm): 8,30 (1H_{py}, t, J = 7,7), 8,3 (2H_{py}, d, J = 7,7), 7,66 (2H, m), 7,60 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,13 (2H, m), 6,97 (2H, m), 6,77 (2H, m), 3,70 (6H, s, N-CH₃) ESI-MS (m/z): $[\text{M}]^+ = 627,1$

4.2.6 Sakkarinato-2,6-bis(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridinplatın(II) [Pt(L2)(sac)](sac), (6) Sentezi

K₂PtCl₄ (0,4 g, 1 mmol) 30 ml suda çözündü. Üzerine sacNa (0,8 g, 4,1 mmol) ilave edildi. 60 °C'da geri soğutucu altında 1 sa. karıştırıldı. Sarı renkli berrak çözelti elde edildi. Daha sonra EtOH içerisinde çözünmüş olan L2 (0,3 g, 1 mmol) ligandı damla damla ilave edildi. Tepkime geri soğutucu altında 24 sa. karıştırıldı. Başlangıçta sarı olan katı turuncu renge dönüştü. Oluşan turuncu renkli katı süzüldü, bol dietil eterde yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu. Verim %55, e.n. 350 °C (bozunma).



Şekil 4.8 [Pt(L2)(sac)](sac) (6) kompleksinin sentez şeması.

IR (ATR, ν , cm⁻¹): 3438, 3068 (ar C-H), 1668 (C=O), 1591 (C=N), 1484, 1456 (ar C=C), 1335 (CNS)_s, 1287, 1247 (SO₂)_{as}, 1154 (SO₂)_s, 966 (CNS)_{as}

^1H NMR (CDCl_3 , δ , ppm): 8,42 (1H_{py}, t, J = 7,3), 8,24 (2H_{py}, d, J = 7,3), 7,65-7,58 (4H, m, sac), 7,31 (2H, m), 7,18 (2H, m), 7,06 (2H, m), 6,82 (2H, m), 3,71(6H, s, N-CH₃)

MALDI-TOF-MS (m/z): $[\text{M}]^+ = 716,1$

4.3 UV TİTRASYONU

Komplekslerinin üzerine artan miktarlarda DNA eklenerek komplekslerin absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikleri izlendi. 20 μM 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 (DMSO içerisinde çözünmüş) kompleks çözeltileri 25 mM NaCl, 5mM TRİS HCl tamponu içerisinde hazırlandı. Hazırlanan çözeltinin 3 ml'lik kısmı alınarak kuvarz küvet içinde UV-Vis absorpsiyon spektrumu alındı. Daha sonra 25 mM NaCl, 5mM TRIS HCl tamponu içerisinde hazırlanmış

1,25 mM sığır DNA'sı çözeltisi kullanılarak titre edildi. 2 µl DNA eklenmesi sonrasında karışım temiz bir enjektör kullanılarak karıştırıldı ve inkübe olması için 3 dak. beklendi ve ölçüm yapıldı.

4.4 AGARoz JEL ELEKTROFOREZ

Jel elektroforezi göç mesafesindeki farklılıkları ve buna göre süper sarmal yapıdaki plasmid DNA'nın artan oranlarda metal kompleksleri eklenmesiyle açılma oranını görüntülemek için yapılır. 20 µg/mL supersarmal plasmid DNA (pBR322) içeren stok çözelti ve metal kompleks çözeltileri 25 mM NaCl, 5 mM Tris HCl, pH'ı 7,50 olan tampon çözeltiyle hazırlanmıştır. Reaksiyon karışımları buz üzerinde ve $[DNA]/[M]=R$ oranları 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6 olacak şekilde hazırlanmıştır.

Jele yüklenecek çözeltiler 10 µL DNA (pBR322, 20µg/ml) ve 10 µL kompleks çözeltileri karıştırılarak hazırlandı. Kontrol örneklerinde 10 µL kompleks çözeltisi yerine 10 µL tampon eklenmiştir. Çözeltiler üzerine 5 µL boya (%0,25 bromofenol mavisi %40'lik sukroz çözeltisinde w/v) eklenmeden önce gerekli inkübasyon süresi kadar etüvde 38 °C'de bekletildi. Daha sonra karışımın 10 µL'lik kısmı %1'lik agaroz jel üzerine yüklendi. %1'lik agaroz jel 1,5 g agaroz 150 mL tampon içinde çözünmesiye kadar kaynatılıp daha sonra oda sıcaklığında bekletilmesiyle elde edilir.

Thermo EC250-90 marka güç kaynağı kullanılarak Thermo Midicell Primo marka sistemiyle 3 sa. boyunca 35 V uygulandı. Daha sonra jel EtBr çözeltisi (10 mg mL⁻¹ etidyum bromürün 15 µl'si 500 mL suya eklenerek hazırlanmış) ile 45 dakika boyandı ve su ile 45 dak. yıkandı. Hazırlanan jel DNr MiniBIS (16mm) Pro Bio-Imaging System kullanılarak fotoğraflandırıldı.

4.5 FLUORESANS SPEKTROSKOPİSİ

25 µM EtBr ve 100 µM sığır DNA'sı 25 µM NaCl, 5 µM Tris HCl tamponu içerisinde hazırlandı. Hazırlanan çözeltilerin 2,5 ml'lik kısmı kuartz küvete alındı ve her kompleks için belirlenmiş dalga boyunda uyarılarak emisyon spektrumu kaydedildi. Daha sonra 10 µL'lik porsiyonlar halinde 1 mM metal kompleksleri çözeltiye eklendi. Her eklemekten sonra karışım 3 dakika inkübasyon için bekletilerek spektrum kaydedildi. İşleme absorpsiyondaki değişim bitene kadar devam edildi.

4.6 VİSKOZİTE ÇALIŞMALARI

Viskozimetri çalışmalarında literatürde sıkça kullanılan Ubbelohde viskozimetresi kullanıldı. Tüm ölçümler 30 °C’de dijital su banyosu içerisinde gerçekleştirildi.

Viskozite ölçümünde kullanılacak DNA çözeltisi sığır timüs DNA’dan 25 µM NaCl, 5 µM Tris HCl tamponu içerisinde 100 µM derişimde hazırlandı. 15 mL DNA çözeltisi için viskozite ölçümü dijital bir kronometre kullanılarak gerçekleştirildi. Daha sonra 1 mM kompleks çözeltisinden 100 µL’lik porsiyonlar halinde eklendi. Her eklemenin ardından karışım çalkalandı ve 5 dakika etkileşimin tamamlanması için bekletildi. Her eklemekten sonra dijital kronometre ile karışımın akış süresi 3 defa ölçüldü ve üçünün ortalamasından bağıl viskozite değeri hesaplandı ve DNA derişimine karşı grafiğe geçirildi.

BÖLÜM 5

SONUÇ VE YORUM

5.1 KOMPLEKSLERİN KARAKTERİZASYONU

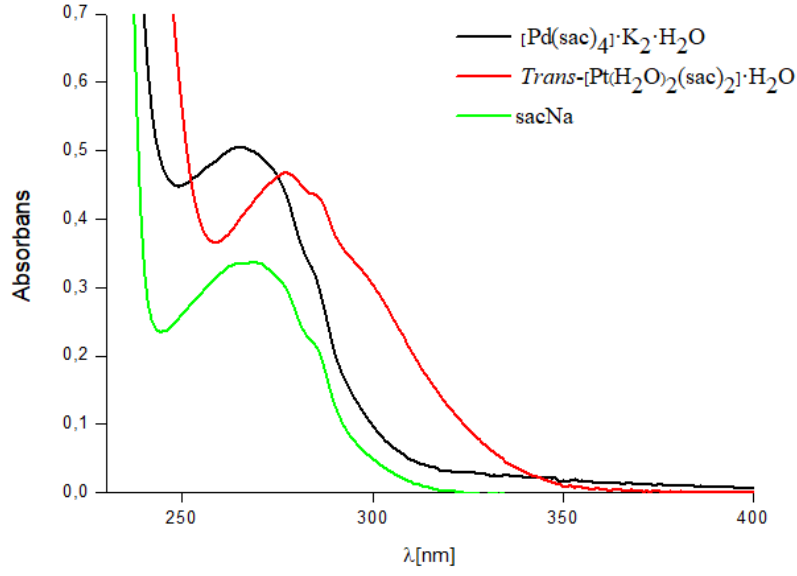
5.1.1 Spektroskopik Karakterizasyon

5.1.1.1 UV-Görünür Bölge Spektroskopisi

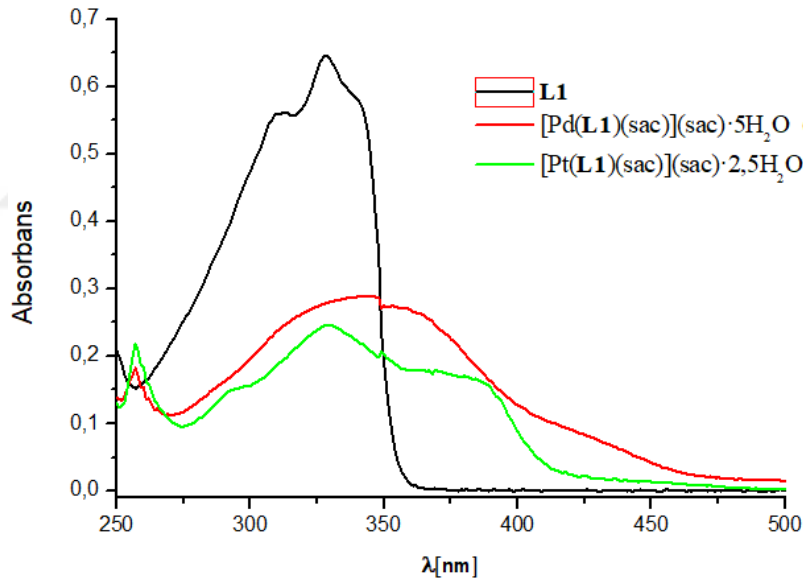
Ligantların ve metal komplekslerinin soğurma spektrumları 1×10^{-5} M DMSO çözeltisinde alındı. Komplekslerin spektrumları **Şekil 5.1, 5.2 ve 5.3**'de, serbest ligantlar ve komplekslerin spektrum verileri ise **Çizelge 5.1**'de verilmiştir.

Çizelge 5.1 Ligantların ve metal komplekslerinin UV görünür bölge spektroskopik verileri.

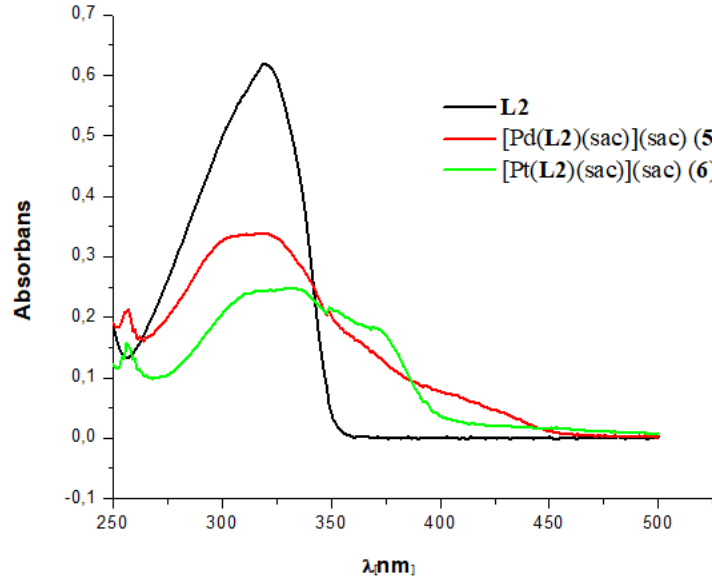
Bileşik	$\lambda(\text{nm})$	$\epsilon(\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1})$
sacNa	269	3300
L1	328	64500
L2	319	61800
1	266	50000
2	273	45000
3	346	28900
	257	18200
4	330	24600
	257	21800
5	320	33800
	257	21200
6	322	24500
	256	15700



Şekil 5.1 Pd(II) ve Pt(II) sakkarinat komplekslerinin 1×10^{-5} M DMSO çözeltilerinden alınan UV-Vis bölge spektrumları.



Şekil 5.2 2,6-bis(NH-benzimidazol-2-il)piridin içeren Pd(II) ve Pt(II) sakkarinat komplekslerinin 1×10^{-5} M DMSO çözeltilerinden alınan UV-görünür bölge spektrumu.



Şekil 5.3 2,6-bis(*N*-Metil-benzimidazol-2-il)piridin içeren Pd(II) ve Pt(II) sakkarinat komplekslerinin 1×10^{-5} M DMSO çözeltilerinden alınan UV-görünür bölge spektrumları.

Serbest **L1** ligandının soğurma spektrumu 328 nm, **L2** ligandının soğurma spektrumu 319 nm'de, serbest sac ligandı ise 273 nm'de bir soğurma bandı vermektedir. Komplekslerin ise sırasıyla 266 nm [Pd(sac)₄]**K**₂ (**1**), 273 nm *trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (**2**), 346, 257 nm [Pd(**L1**)(sac)](sac)·5H₂O (**3**), 330, 257 nm [Pt(**L1**)(sac)](sac)·2,5H₂O (**4**), 320, 257 nm [Pd(**L2**)(sac)](sac) (**5**) ve 322, 256 nm [Pt(**L2**)(sac)](sac) (**6**)'de soğurma bantları görülmektedir. 300 nm altındaki soğurma bantları sac'ın ligant içi $\pi-\pi^*$ geçişlerinden, 364-332 nm arasındaki daha düşük enerjili bantların ise MLTC geçişlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Bailey et al. 1995, Yip et al. 1992, et al. 1993).

Şekil 5.1 incelendiğinde sac'ın paladyum(II) veya platin(II) iyonuna koordine olmasının spektrumlarda bir farklılığa sebep olmadığı görülmektedir. Ancak *trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (**2**) kompleksinde rezonans nedeni ile 7 nm kırmızıya kayma (batokromik etki) gözlenmiştir. *Trans* şekli elektron sisteminin aynı düzlemde olmasını sağlar, Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer durum gözlenmektedir (Icel et al. 2012).

Şekil 5.2 incelendiğinde **3** kompleksi için 18 nm, **4** kompleksi için 2 nm, **Şekil 5.3** incelendiğinde **5** için 1 nm, **6** için 3 nm kırmızıya kayma (batokromik etki) gözlemlendi. Serbest haldeki ligantların soğurma bantlarının, kompleks oluşturmaları durumunda kırmızıya

kayması, literatürde daha önce rapor edilen $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ kompleks iyonunun Cl^- , CF_3SO_3^- , ClO_4^- ve PF_6^- tuzlarının spektral verileriyle uyumludur (Jenette et al. 1976; Bailey et al. 1995).

5.1.1.2 IR Spektroskopisi

Komplekslerinin IR spektrumları sırasıyla **Şekil 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8 ve 5.9**'da gösterilmekte ve seçilmiş IR bantları ise **Çizelge 5.2**'de verilmektedir.

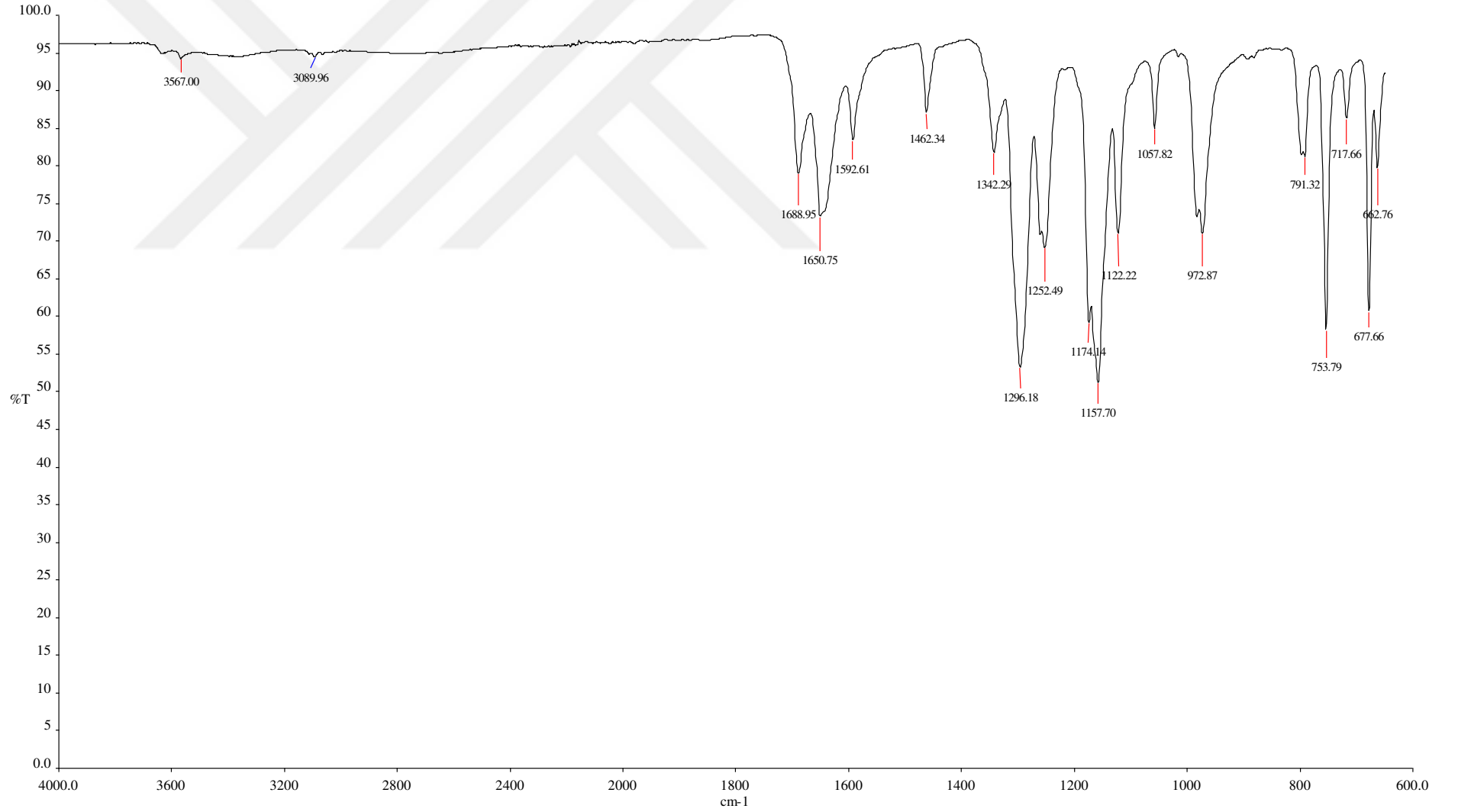
Çizelge 5.2 Komplekslerinin seçilmiş IR bantları $[\text{Pd}(\text{sac})_4]\text{K}_2$ (**1**), *trans*- $[\text{Pt}(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{sacH})$ (**2**), $[\text{Pd}(\text{L1})(\text{sac})](\text{sac}) \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**3**), $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{sac})](\text{sac}) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (**4**), $[\text{Pd}(\text{L2})(\text{sac})](\text{sac})$ (**5**) ve $[\text{Pt}(\text{L2})(\text{sac})](\text{sac})$ (**6**)

	1	2	3	4	5	6
$\nu(\text{NCH}_3)$					o3088	o3068
$\nu(\text{CO})$	o1650	o1654,1634	o1606	o1680	o1667	o1668
$\nu(\text{CN})$					o1586	o1591
$\nu(\text{CC})$	o1462	o1462	o1474,1460	o1478,1460	ş1484,1458	çş1484,1456
$\nu_s(\text{CNS})$	o1342	o1343	o1325	o1327	1330o	o1335
$\nu_{as}(\text{SO}_2)$	ş1252	ş1256	ş1277,1238	ş1287,1247	çş1282,1245	çş1287,1247
$\nu_s(\text{SO}_2)$	çş1157	çş1158	çş1141	çş1157	ş1134	çş1154
$\nu_{as}(\text{CNS})$	ş972	ş976	ş948	ş964	ş943	ş966

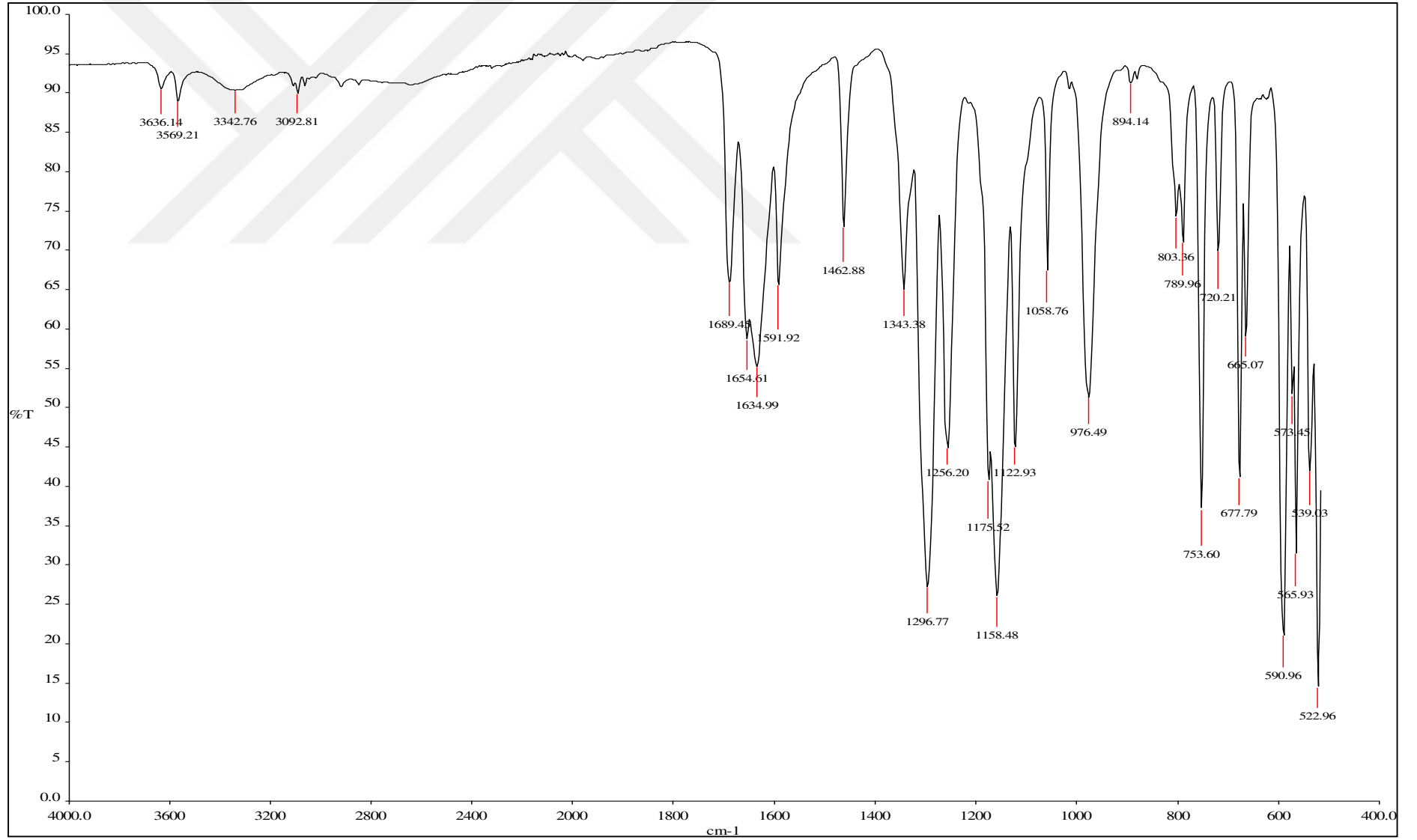
Dalga sayısı; cm^{-1} ; y: yayvan, ş: şiddetli, çş: çok şiddetli, z: zayıf, o: orta, om: omuz

Komplekslerin IR Spektrumları incelendiğinde **2** için 1654 ve 1634 cm^{-1} 'de gözlenen iki farklı karbonil gerilme bandı, koordine ve koordine olmayan sac'ın karbonil gruplarına ait titreşimlerdir. Diğer taraftan **1, 3, 4, 5 ve 6** komplekslerinin karbonil grubuna ait gerilme titreşimleri sırasıyla 1650, 1606, 1680, 1667 ve 1668 cm^{-1} 'de tek bir bant olarak ortaya çıkmaktadır. 520 cm^{-1} civarındaki zayıf bantların trans N-M-N bağına ait asimetric gerilmelerden, 445-465 cm^{-1} arasındaki zayıf bantların ise M-N bağına ait gerilmelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Mureinik ve Bidani, 1977; Annibale et al. 1995).

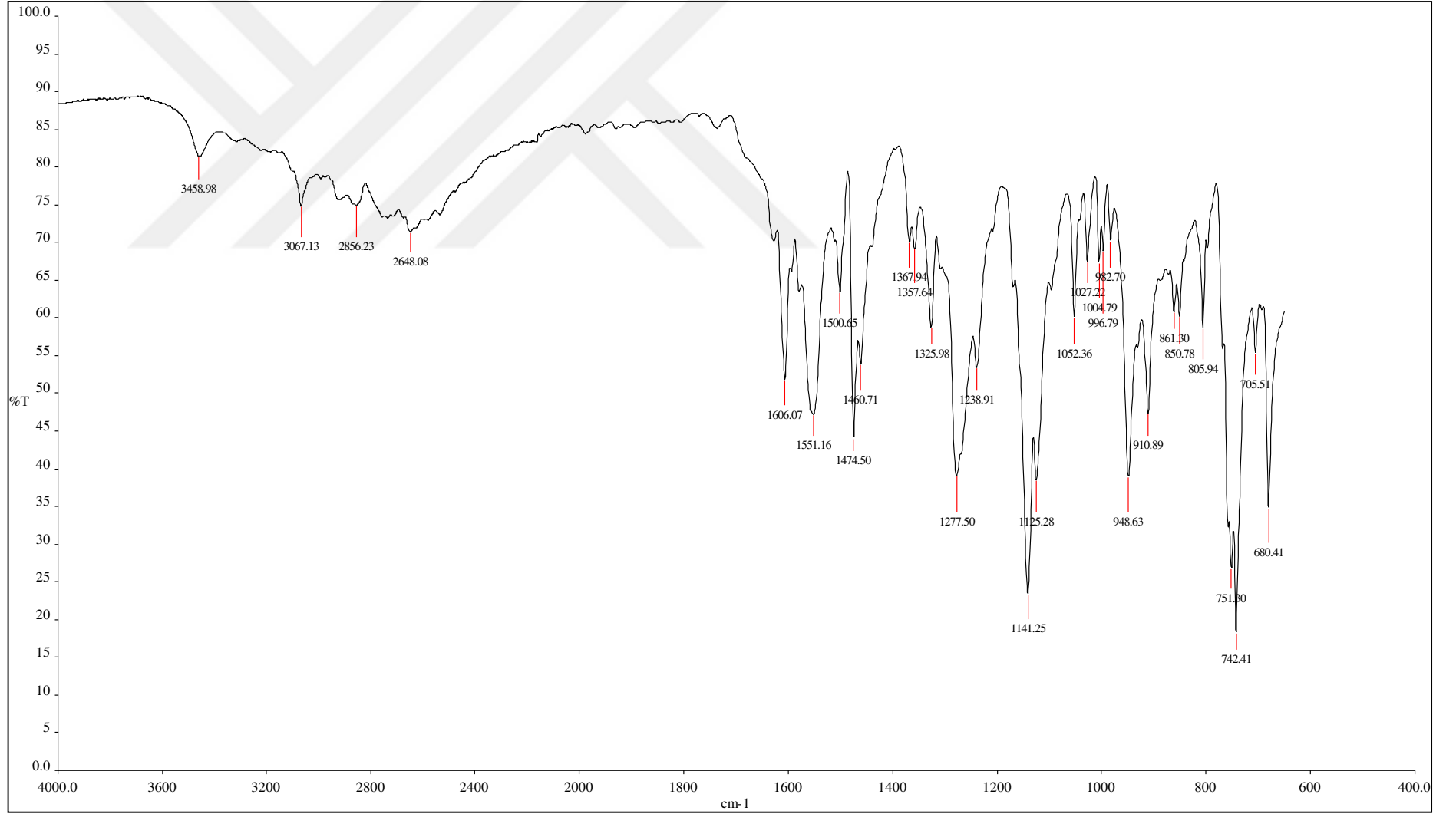
Komplekslerin bazı bantların pozisyonu ve probu sodyum sakkarinatın özelliklerinden farklıdır, bu ligandın Pt(II) ve Pd(II)'ye koordinasyonunu gösterir. SO_2 grubu titreşim frekanslarındaki değişiklik oksijen atomlarının potasyum ile kısa etkileşimlerinden dolayı 1252, 1256 ve 1157, 1158 cm^{-1} 'de gözlenir (Cavicchioli et al. 2007).



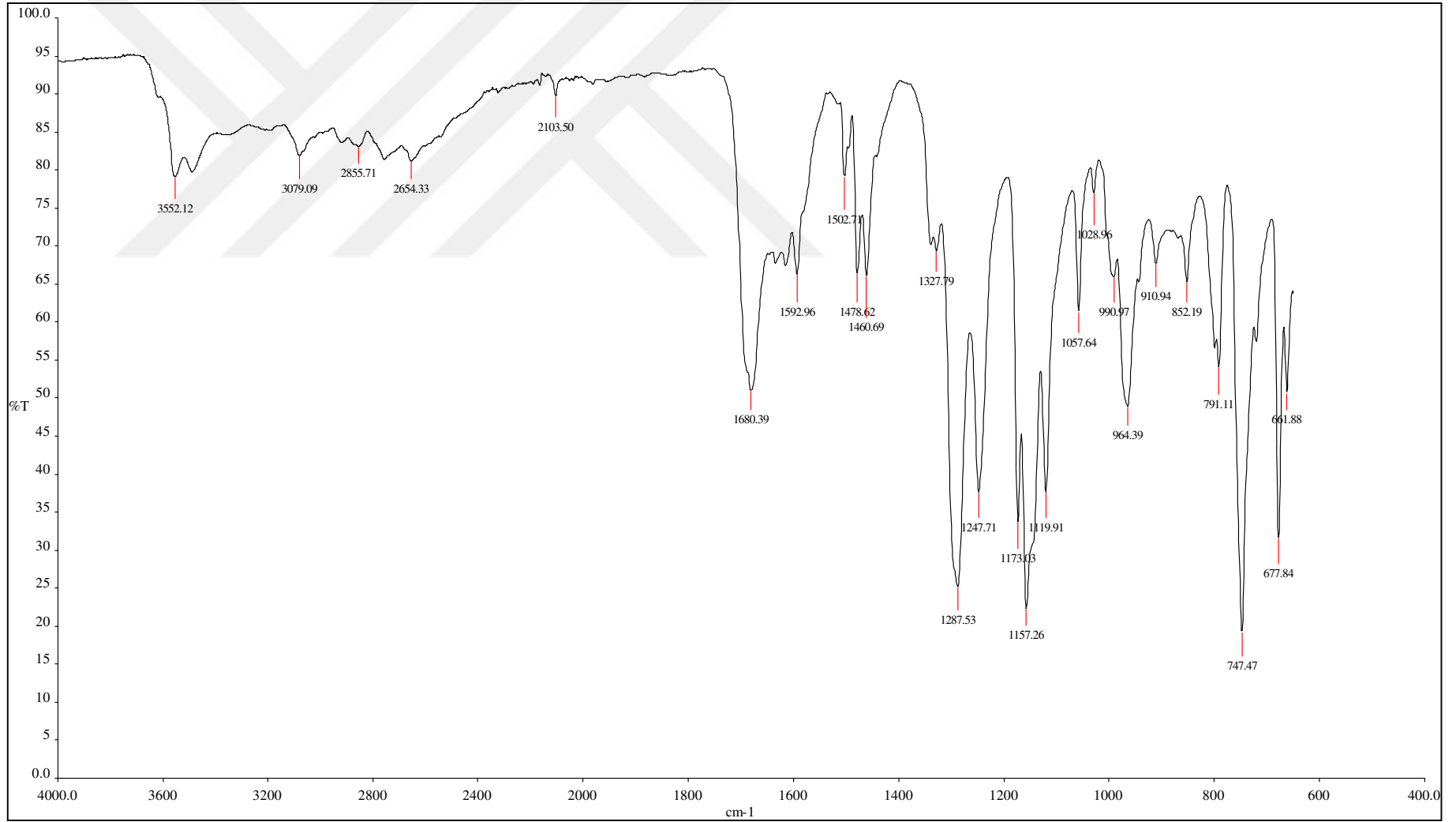
Şekil 5.4 [Pd(sac)₄]K₂ (1) kompleksinin IR(ATR) spektrumu.



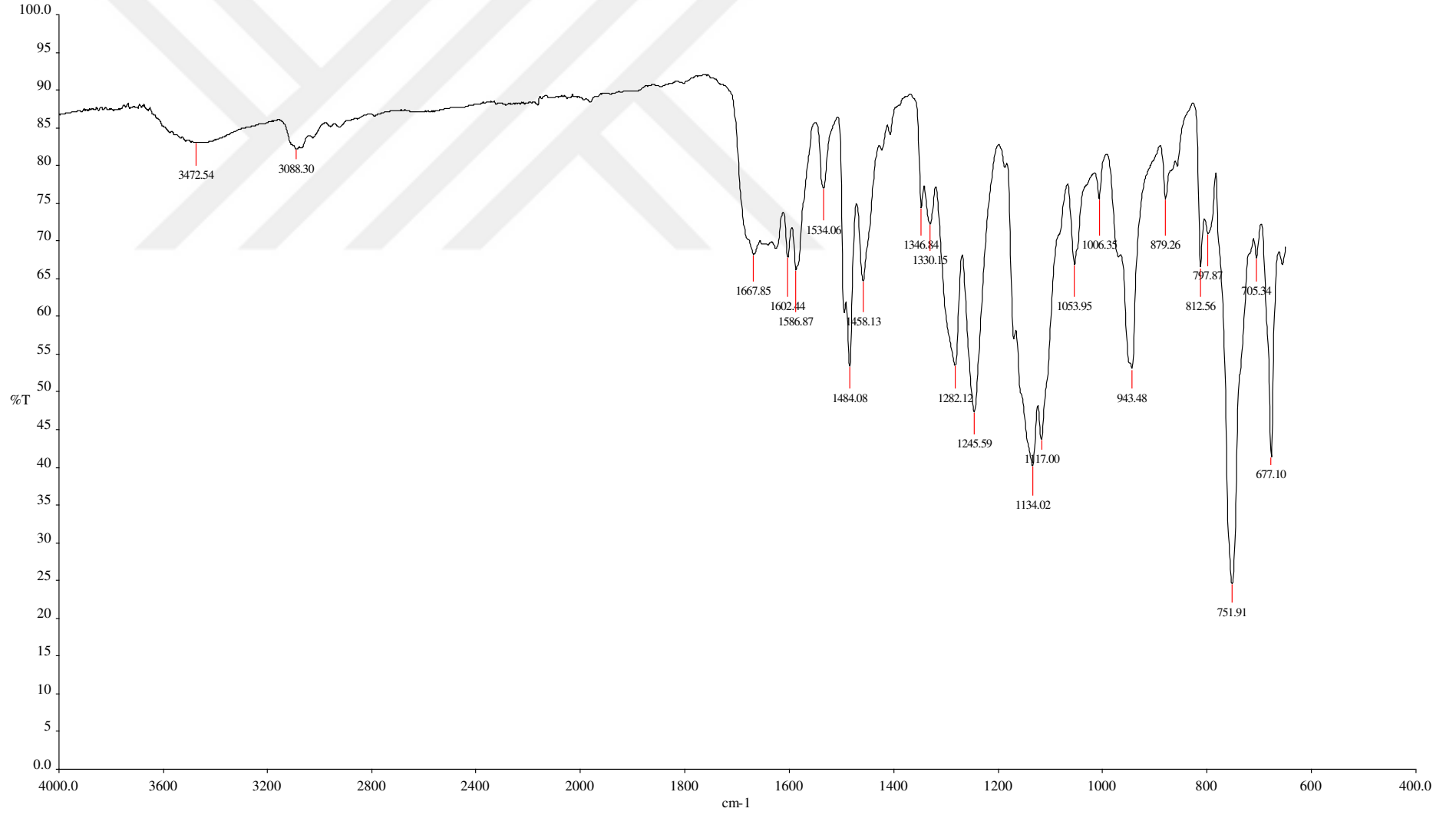
Şekil 5.5 *Trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (2) kompleksinin IR(ATR) spektrumu.



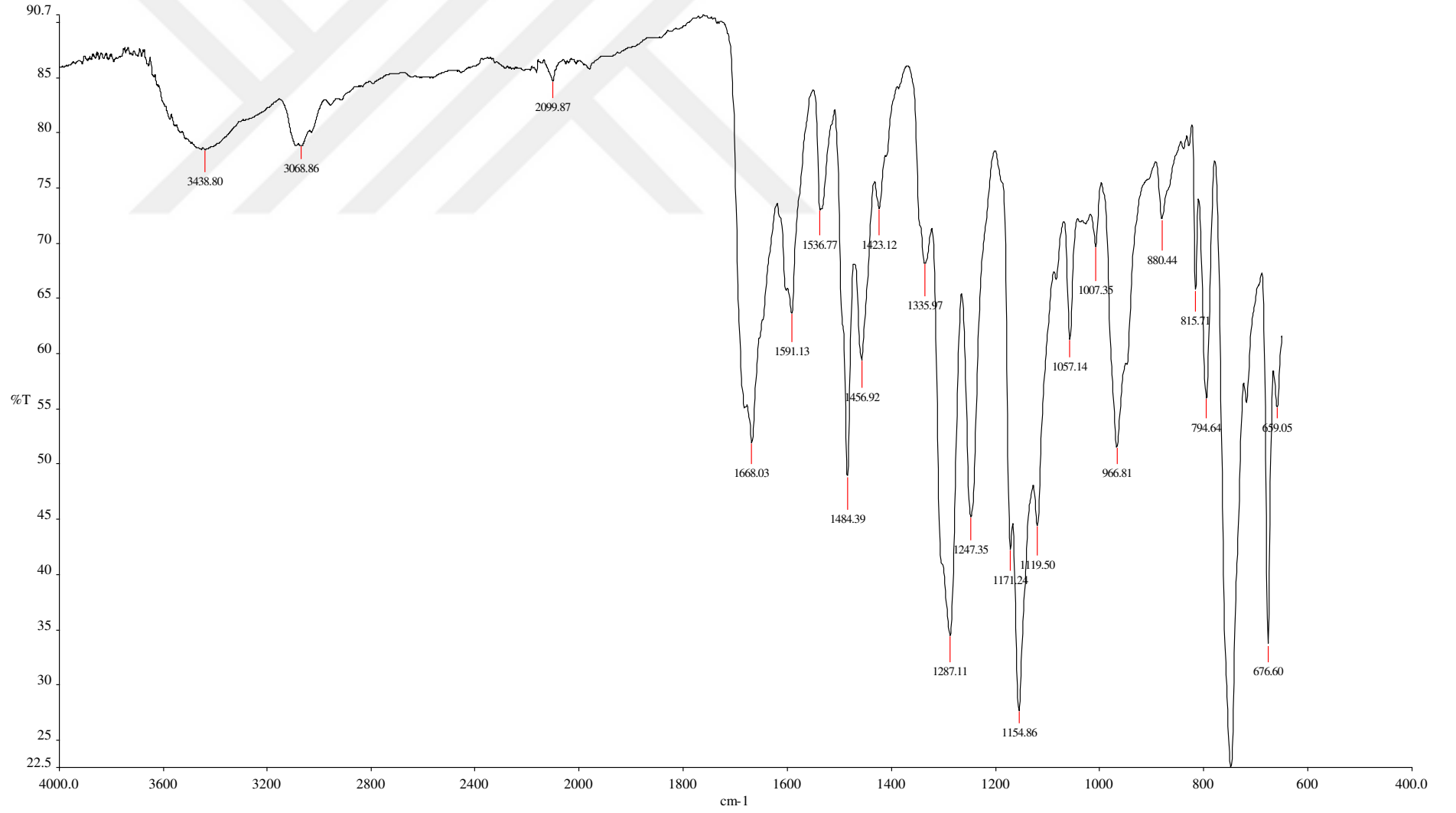
Şekil 5.6 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H₂O (3) kompleksinin IR(ATR) Spektrumu.



Şekil 5.7 $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{sac})](\text{sac}) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (4) kompleksinin IR(ATR) Spektrumu.



Şekil 5.8 [Pd(L2)(sac)](sac) (5) kompleksinin IR(ATR) spektrumu.



Şekil 5.9 [Pt(L2)(sac)](sac) (6) kompleksinin IR(ATR) spektrumu.

5.1.1.3 Kristal Yapıları

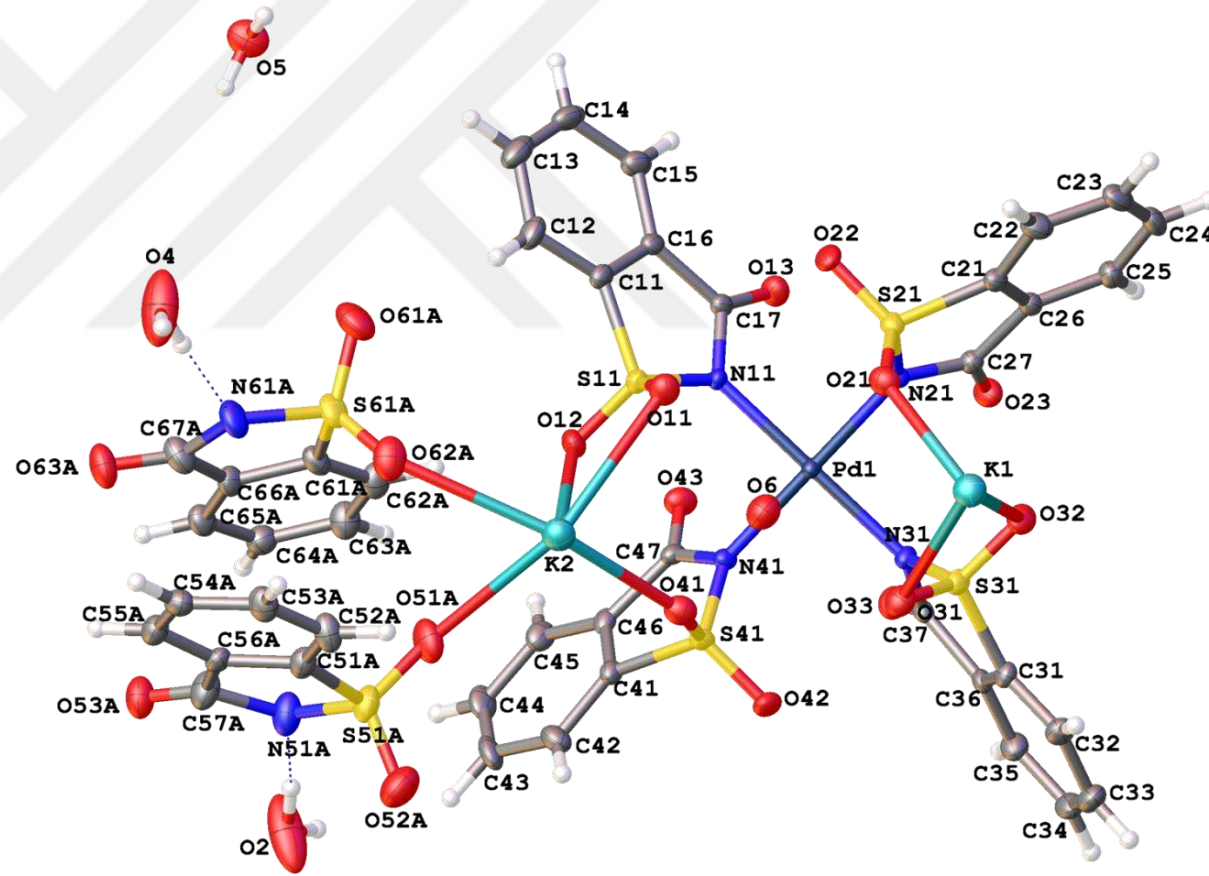
1 ve **2** komplekslerinin her ikisinin de tek kristalleri su/asetonitril (3:1) çözeltisinden elde edilmiştir ve molekül yapıları sırasıyla **Şekil 5.10** ve **Şekil 5.11**'de verilmiştir. Kristalografik verileri **Çizelge 5.3**'de listelenmiştir.

1 kompleksi monoklinik kristal sisteminde C2/c uzay grubuyla kristallenirken, **2** kompleksi ortorombik kristal sisteminde Pnma uzay grubunda kristallenmektedir. **2** kompleksinin higroskopik olması nedeniyle kristal su oranı değişkenlik göstermektedir ve düşük sıcaklıklarda bu kompleks daha fazla kristal suyu içermektedir. Yapılan analizler sonucunda bu kompleksin yapısının oda sıcaklığında $[Pd(sac)_4]K_2$ (**1**) şeklinde olduğunu X-ışını kırınım tekniğiyle 100 °K'de yapılan ölçümde beş mol su içerdiğini göstermektedir. Böylece, **1** kompleksinin düşük sıcaklıkta daha fazla kristal suyu bağladığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

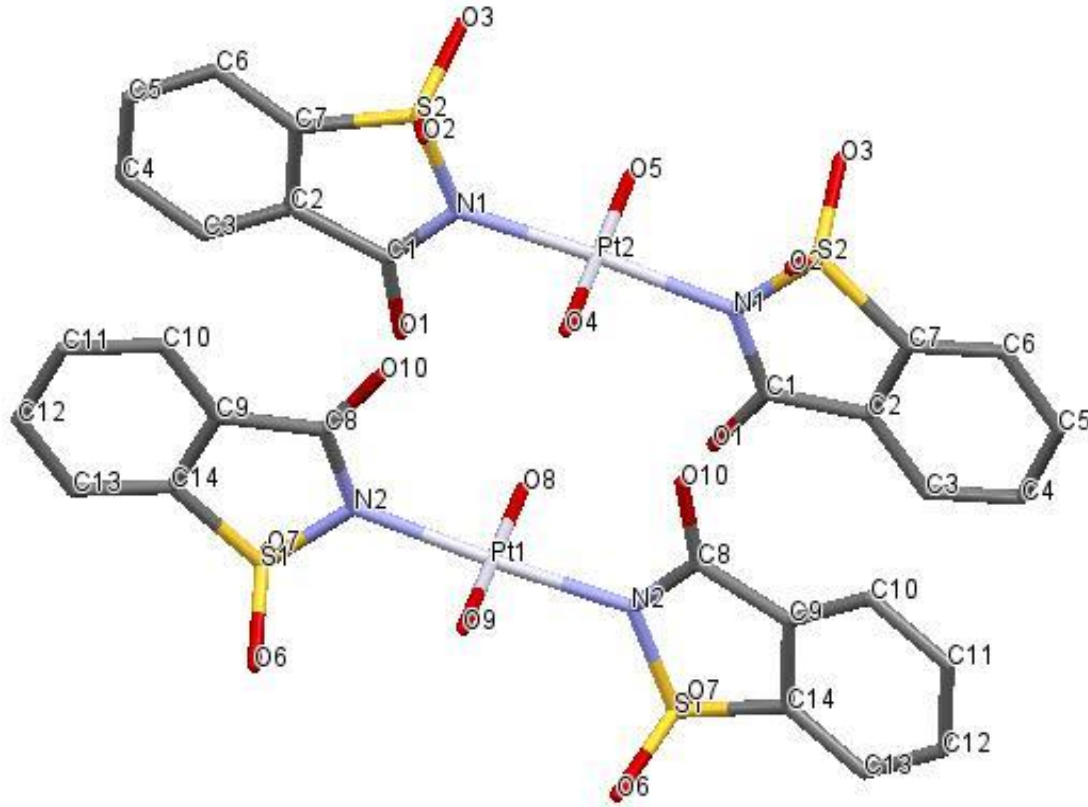
Trans- $[Pt(sac)_2(H_2O)_2](sacH)$ (**2**) kompleksi ise dimerik olarak kristallenmiştir, her iki Pt(II) iyonu iki sac ligandı ve iki su molekülü tarafından kare düzlem geometride koordine edilmiştir. Dimerik yapıda bulunmasının nedeni iki sakkarinatın karbonil oksijenleri ile diğer kompleksin su molekülü arasında H-bağı yapmasıdır. (**Şekil 5.12**)

Çizelge 5.3 [Pd(sac)₄]₂ (**1**) ve [Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (**2**) komplekslerinin kristalografik verileri

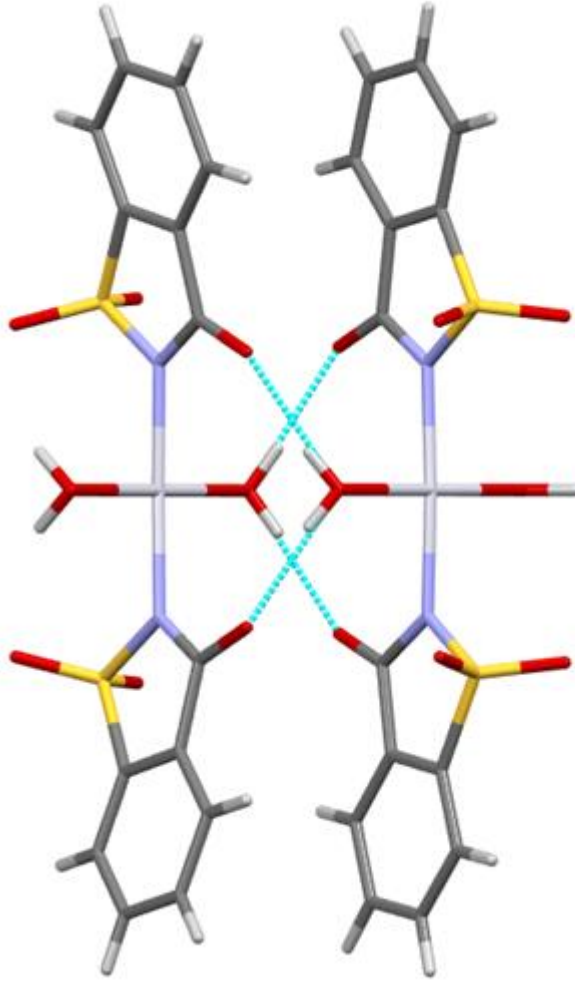
Bileşik	[Pd(sac) ₄] ₂	[Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH)
Kimyasal formül	C ₄₂ H ₃₀ K ₂ N ₆ O _{21.125} PdS ₆	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₈ PtS ₂
Formül kütlesi	1333.68	595.47
Kristal sistemi	Monoklinik	Ortorombik
Uzay grubu	C2/c	Pnma
a (Å)	22.0907(7)	16.3204 (3)
b (Å)	22.0714(8)	20.5737 (5)
c (Å)	21.27(6)	12.5801 (3)
α (°)	90	90
β (°)	89.993(3)	90
γ (°)	90	90
Birim hücre hacmi V (Å ³)	10450.0(6)	4224.03(16)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	8	8
Hesaplanan yoğunluk D _x (g cm ⁻³)	1.695	1.873
μ/mm ⁻¹	0.839	6.881
Kristal boyutları (mm)	0.08×0.06×0.05	0.28×0.19×0.13
Veri toplama sıcaklığı, T (K)	100(2)	300
θ _{min.} ; θ _{mak.} aralığı (°)	2.076 -27.479	3.0-25.0
Toplanan yansıma sayısı	33417	3835
Parametre sayısı	957	267
R ₁ [I>2σ]	0.0534	0.020
wR ₂	0.1452	0.050



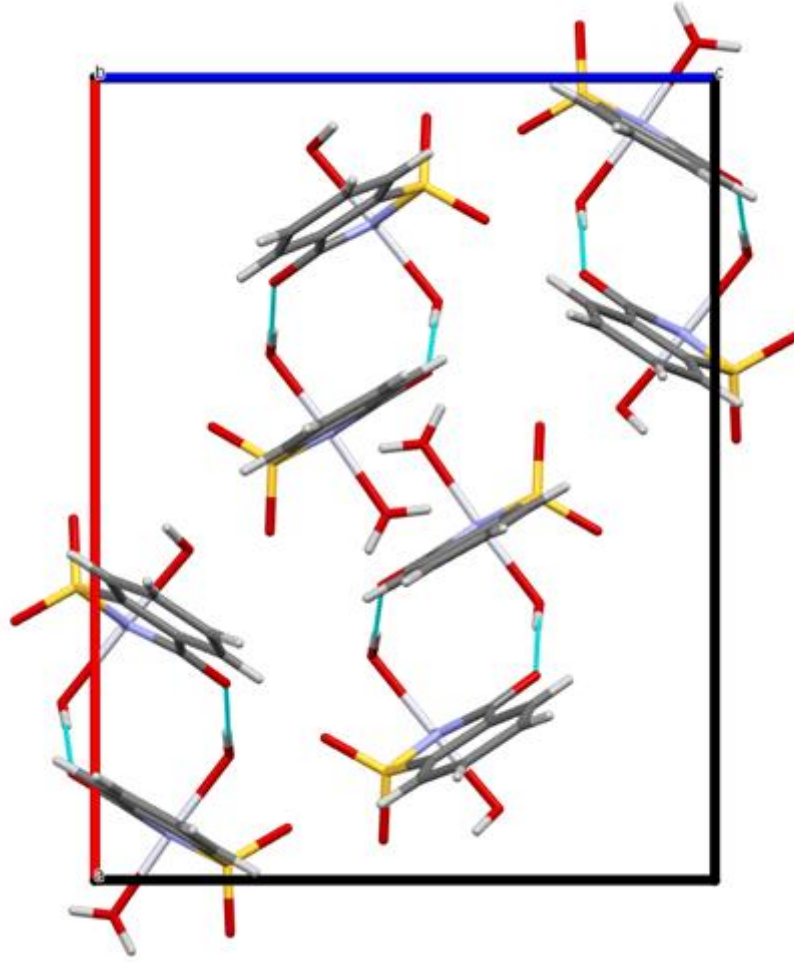
Şekil 5.10 $[\text{Pd}(\text{sac})_4]\text{K}_2$ (1) kompleksinin molekül yapısı.



Şekil 5.11 Trans-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (2) kompleksinin molekül yapısı.



Şekil 5.12 *Trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (2) kompleksinin dimerik yapısı.

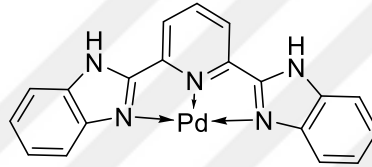


Şekil 5.13 *Trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (**2**) kompleksinin *b* ekseninde asimetrik birim hücre görüntüsü.

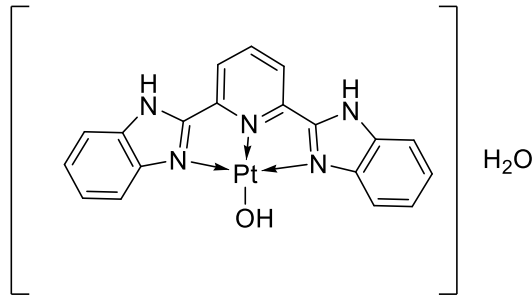
5.1.1.4 Kütle spektrumu

Komplekslerinin kütle spektrumları Şekil 5.21, 5.22, 5.23, 5.24, 5.25 ve 5.26’da verilmiştir. Kompleks 1 için sırasıyla m/z 468,4 (teorik: 470,8 $M+2H$ piki) $[Pd(sac)_2]$ yapısına karşılık gelmektedir. m/z 655 (654.9) protone olmuş $[Pd(sac)_3]+3H$ yapısına, ve m/z 906,8 piki (teorik: 908,8) ise $\{[Pd(sac)_4]+K^++2H_2O\}$ yapısını desteklemektedir. Ayrıca diğer kompleksler için sırasıyla m/z 781,9 (teorik: 780,66) (2), 871,1 (teorik: 872,1) (3), 954,7 (teorik: 915,82) (4), 627,1 (teorik: 628 M^+) (5) ve 716,1 (teorik: 716,6 M^+) (6) pikleri yapıların kütlelerini doğrulamaktadır.

3 ve 4 komplekslerinin parçalanma ürünleri Şekil 5.14 ve Şekil 5.15’da verilmiştir.



Şekil 5.14 $[Pd(L1)(sac)](sac) \cdot 5H_2O$ (3) kompleksinin ($C_{19}H_{13}N_5Pd$) parçalanma ürünü ($M_w:417,77$ Da).

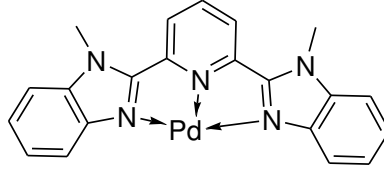


Şekil 5.15 $[Pt(L1)(sac)](sac) \cdot 2,5H_2O$ (4) kompleksinin ($C_{19}H_{17}N_5O_2Pt$) parçalanma ürünü ($M_w:542,46$ Da).

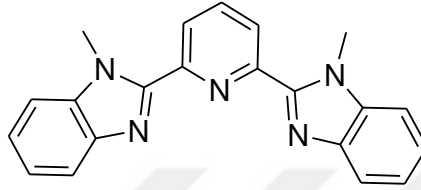
$[Pd(L2)sac]sac$ (5) kompleksi için pozitif iyon modunda yapılan analizler sonucunda elde edilen Şekil 5.25’deki spektrum incelendiğinde 627,1 deki pikin kompleksin moleküler iyon pikine ait olduğu belirlenmiştir ve bu pikte paladyum dağılımı görülmüştür.

598,3’teki pik incelendiğinde karbonil grubunun proton alarak kompleksten ayrıldığı yorum yapılmıştır. 784,1 deki pik incelendiğinde ise Şekil 5.16’de yer alan 445,81 Da kütlede

paladyum bağılı ligand ile **Şekil 5.17**'daki ligandın birleştiği yorumuna varılmıştır ([Pd(**L2**)]+**L2**: C₄₂N₁₀H₃₄Pd (M_w: 785,21 Da)).



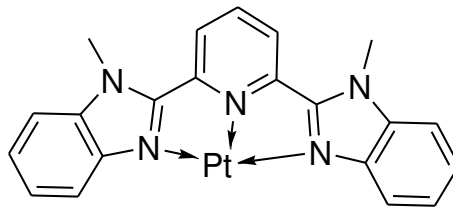
Şekil 5.16 C₂₁N₅H₁₇Pd parçalanma ürünü (M_w: 445,81 Da).



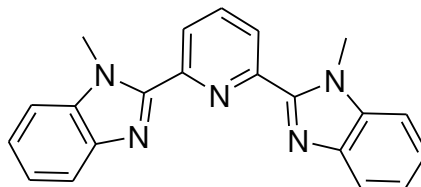
Şekil 5.17 C₂₁N₅H₁₇ parçalanma ürünü (M_w: 339,39 Da).

[Pt(**L2**)](sac)]sac (**6**) kompleksi için pozitif iyon modunda yapılan analizler sonucunda elde edilen **Şekil 5.26**'deki spektrum incelendiğinde 716,1'deki pikin kompleksin moleküler iyon pikine ait olduğu belirlenmiştir ve bu pikte platin dağılımı görülmüştür.

687,3'teki pik incelendiğinde karbonil grubunun proton alarak kompleksten ayrıldığı yorum yapılmıştır. 873,1'deki pik incelendiğinde ise **Şekil 5.18**'te yer alan 534,47 Da kütlede platin bağılı ligant ile **Şekil 5.19**'teki ligandın birleştiği yorumuna varılmıştır ([Pt(**L2**)]+**L2**: C₄₂N₁₀H₃₄Pt (M_w: 873,86 Da)).

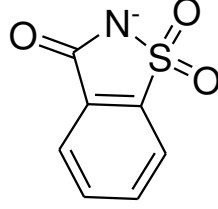


Şekil 5.18 C₂₁N₅H₁₇Pt parçalanma ürünü (M_w: 534,47 Da).



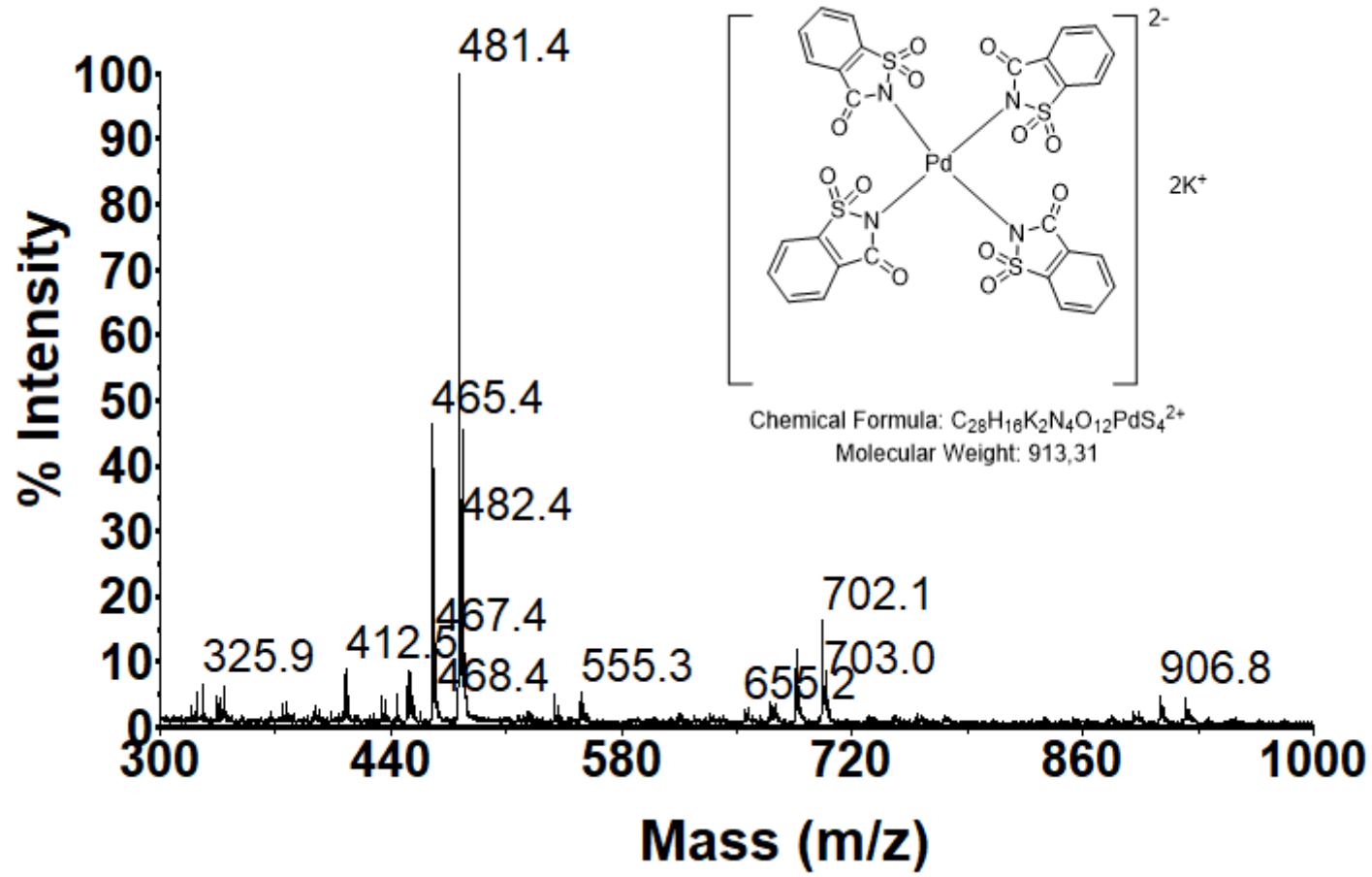
Şekil 5.19 C₂₁N₅H₁₇ parçalanma ürünü (M_w: 339,39 Da).

534,4 Da kütledeki pik ise **Şekil 5.18**'deki yapıya ait pik olduğu yorumu yapılmıştır. 900,0 Da kütledeki pik ile ilgili olarak (6) kompleks yapısına **Şekil 5.20**'daki yapı eklenmiş olup 1 proton alarak iyonlaşmış yeni bir yapıya ait pik olabileceği düşünülmüştür.

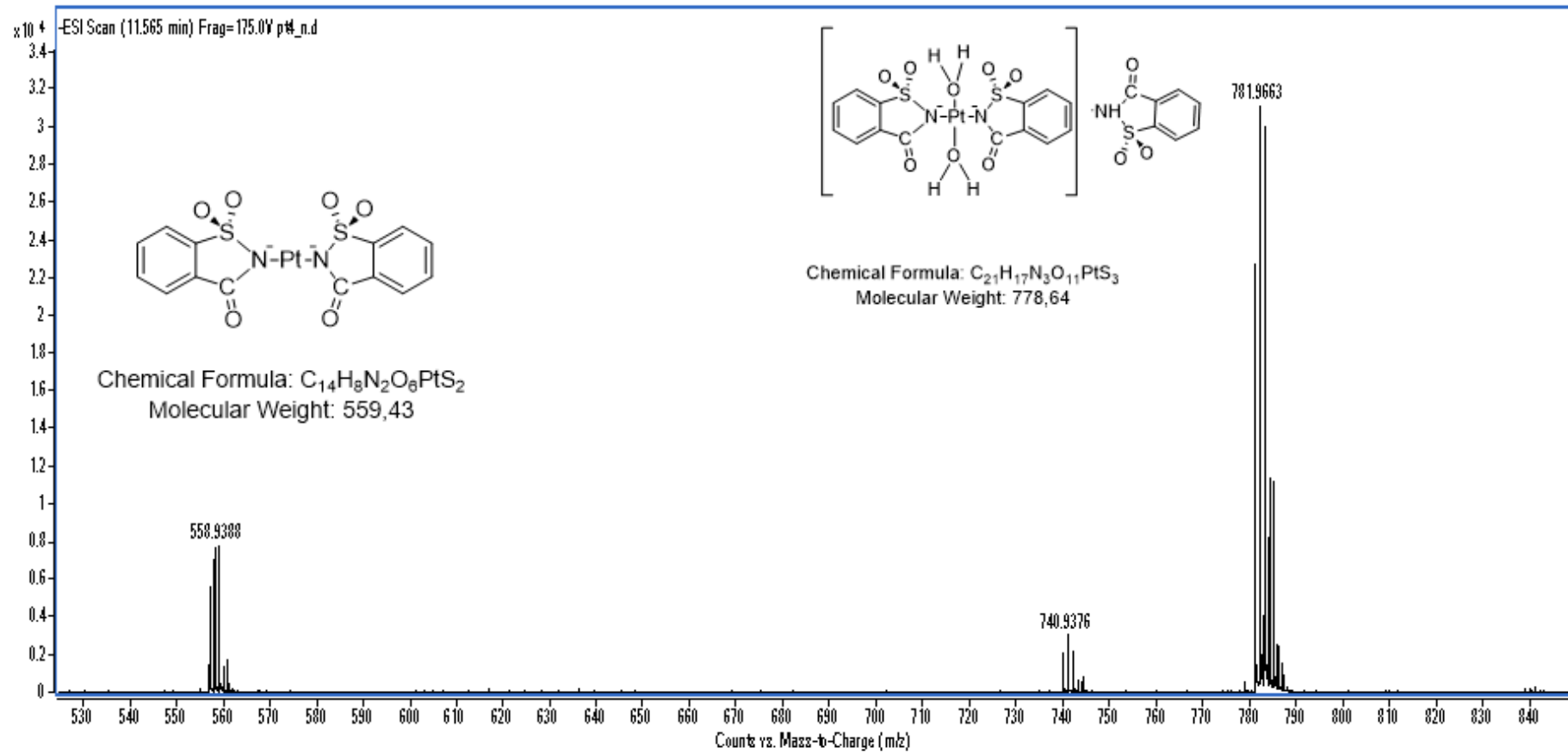


Şekil 5.20 C₇NO₃H₄S⁻ (M_w: 182,18 Da).

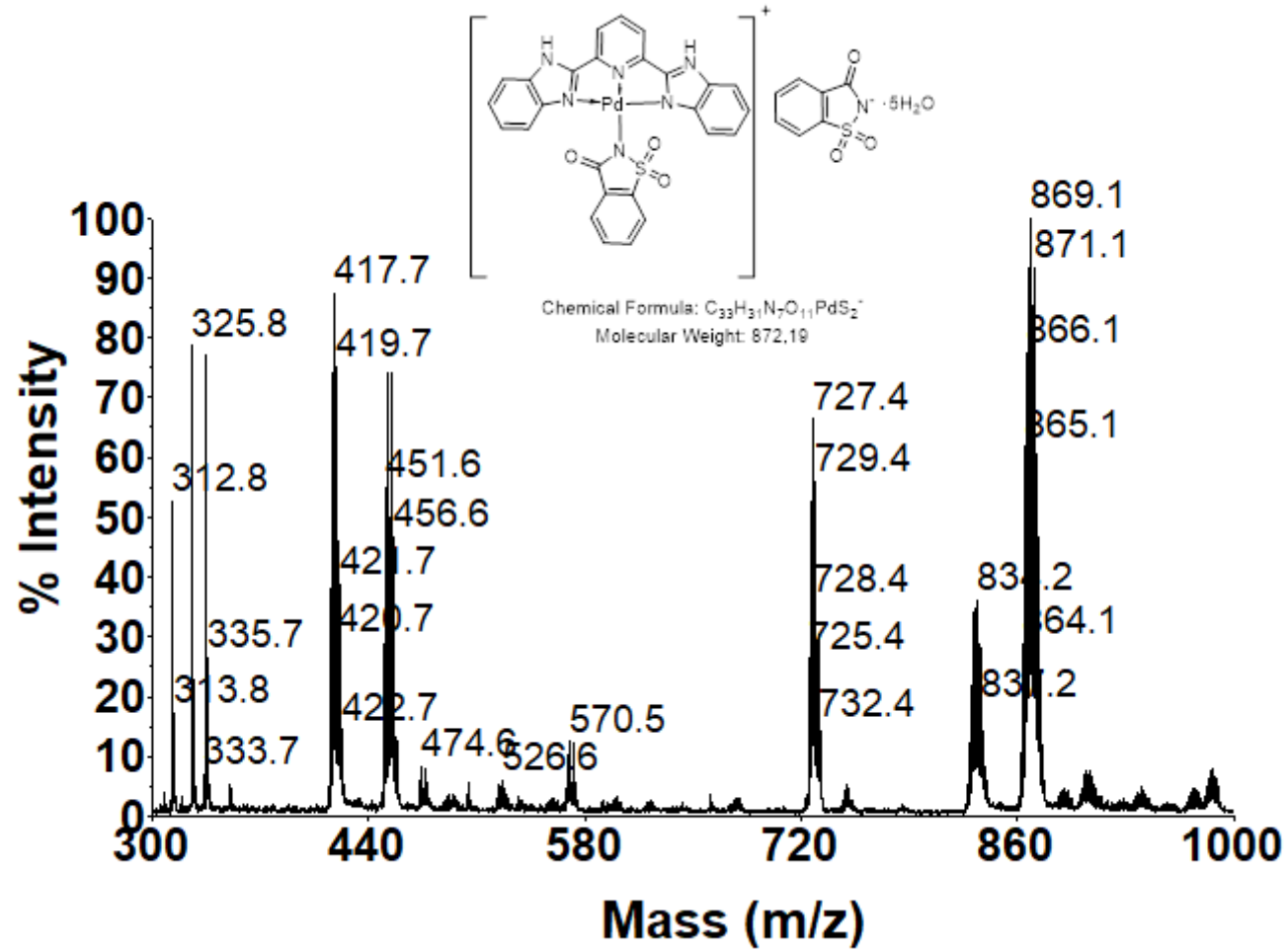
Pozitif iyon modunda alınan spektrumlar karşılaştırıldığında platin metali içeren (6) kompleks yapısının paladyum içeren (5) yapısından daha kararlı olduğu yorumu yapılabilmektedir. Aynı kompleks yapılarla negatif iyon modunda da çalışılmıştır fakat elde edilen spektrumların kütle ayırımı ve sinyal/gürültü (S/N) oranının çok düşük olduğu görülmüştür. Pozitif iyon modunda çalışılan spektrumların daha iyi olduğu görülmüştür.



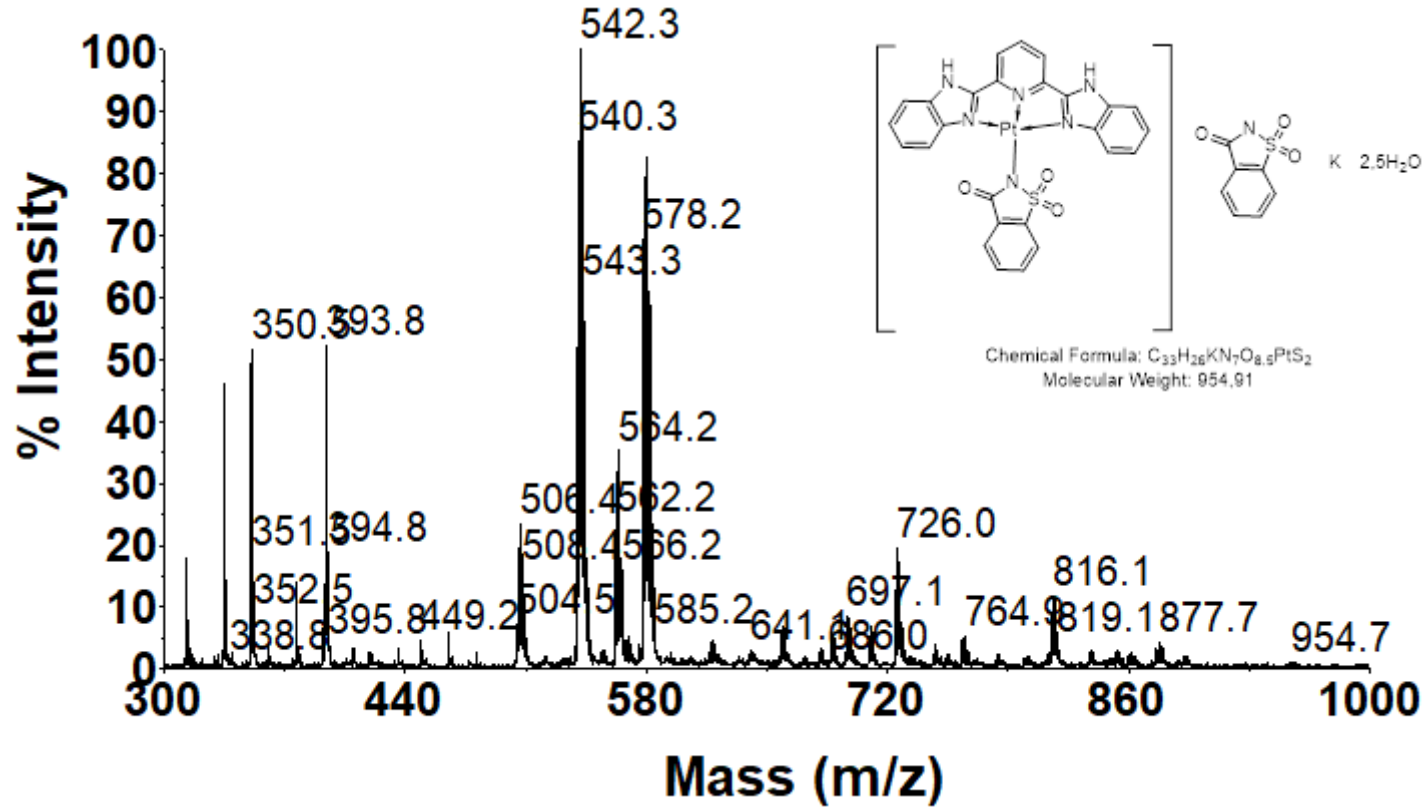
Şekil 5.21 $[Pd(sac)_4]K_2$ (1) kompleksinin MALDI kütle spektrumu.



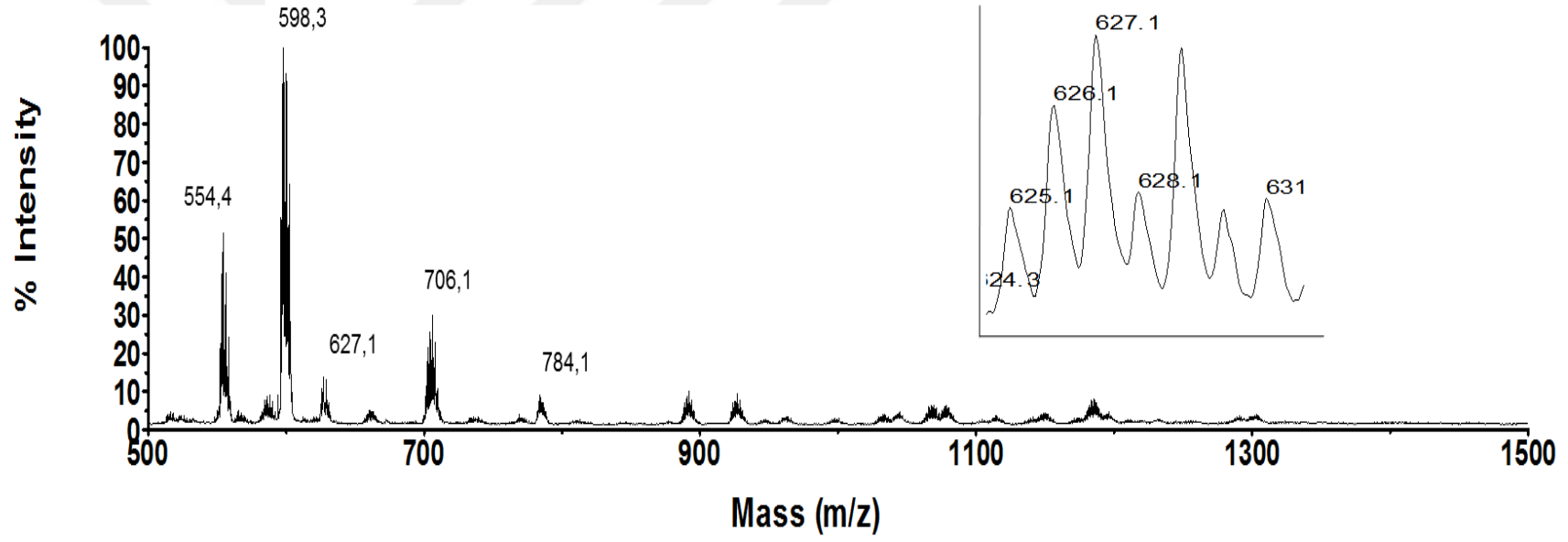
Şekil 5.22 *Trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (2) kompleksinin kütle spektrumu.



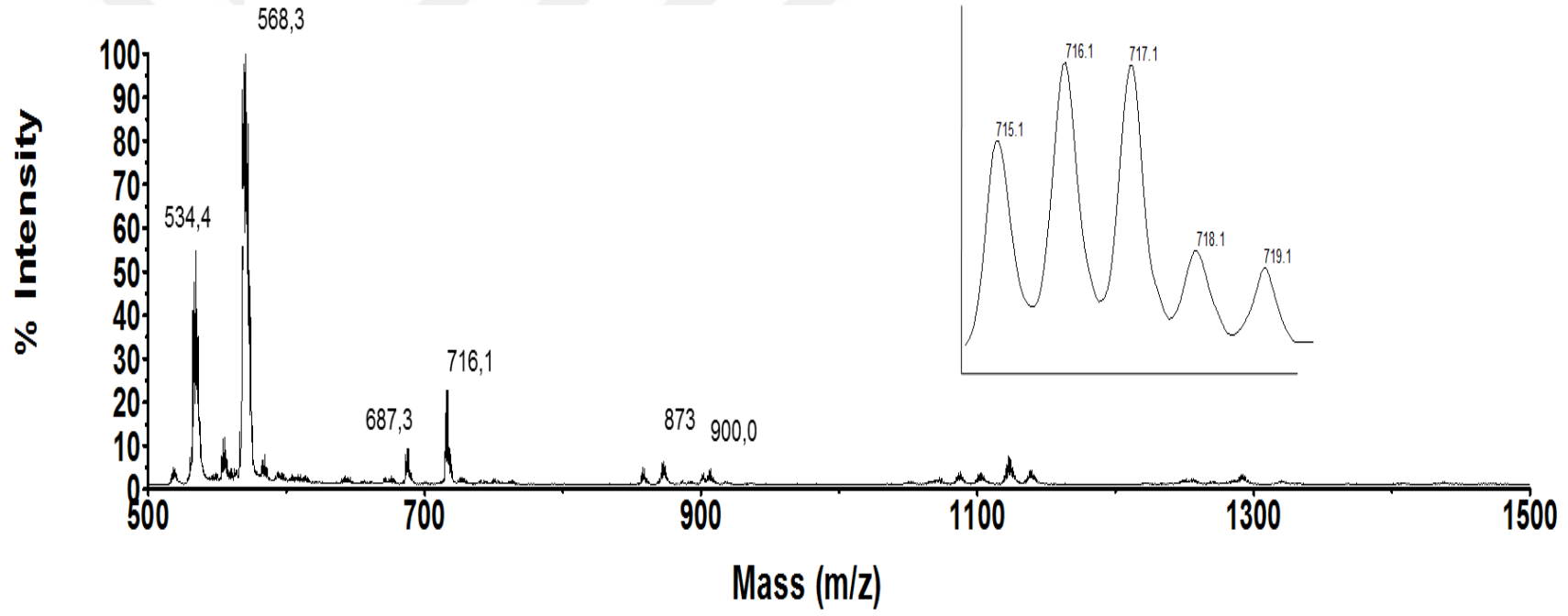
Şekil 5.23 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H₂O (3) kompleksinin MALDI kütle spektrumu.



Şekil.5.24 [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H₂O (4) kompleksinin MALDI kütle spektrumu.



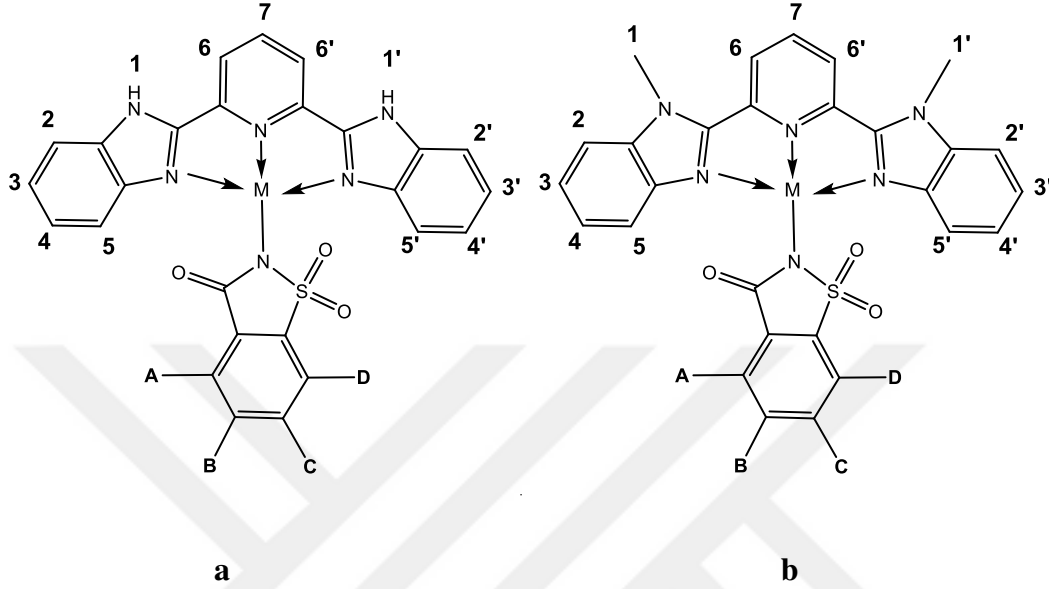
Şekil 5.25 [Pd(L2)(sac)](sac) (5) kompleksinin hacimce 1:10 (analit:matriks) DHB matriks ile elde edilen MALDI kütle spektrumu.



Şekil 5.26 [Pt(L2)(sac)](sac) (6) kompleksinin hacimce 1:10 (analit:matriks) DHB matriks ile elde edilen MALDI kütle spektrumu.

5.1.1.5 ^1H NMR Spektroskopisi

$[\text{M}(\text{L1})(\text{sac})]^+$ ve $[\text{M}(\text{L2})(\text{sac})]^+$ iyonlarının protonlarının numaralandırılması Şekil 5.27’de, komplekslere ait ^1H NMR spektrumları Şekil 5.28, 5.29, 5.30 ve 5.31’de verilmiştir.

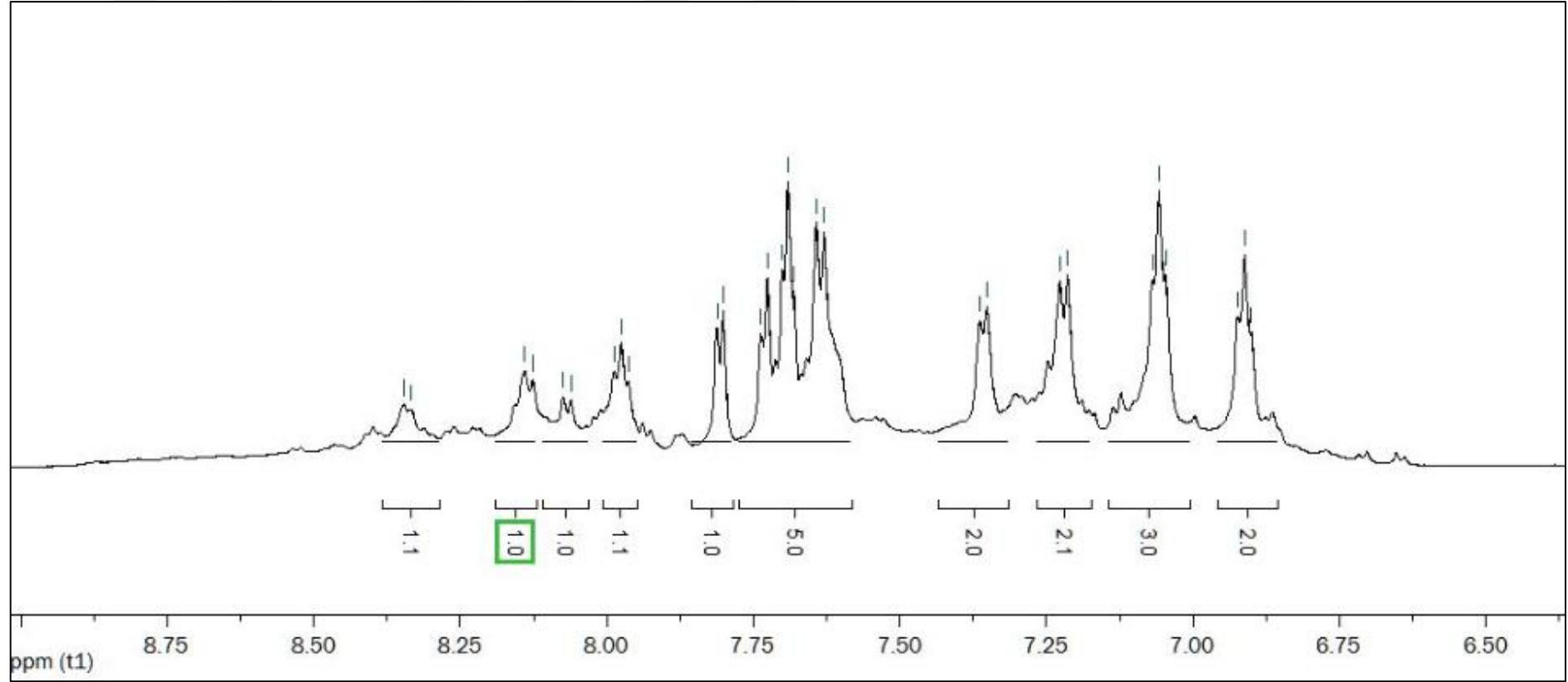


Şekil 5.27 a) $[\text{M}(\text{L1})(\text{sac})]^+$ b) $[\text{M}(\text{L2})(\text{sac})]^+$ iyonlarının protonlarının numaralandırılması.

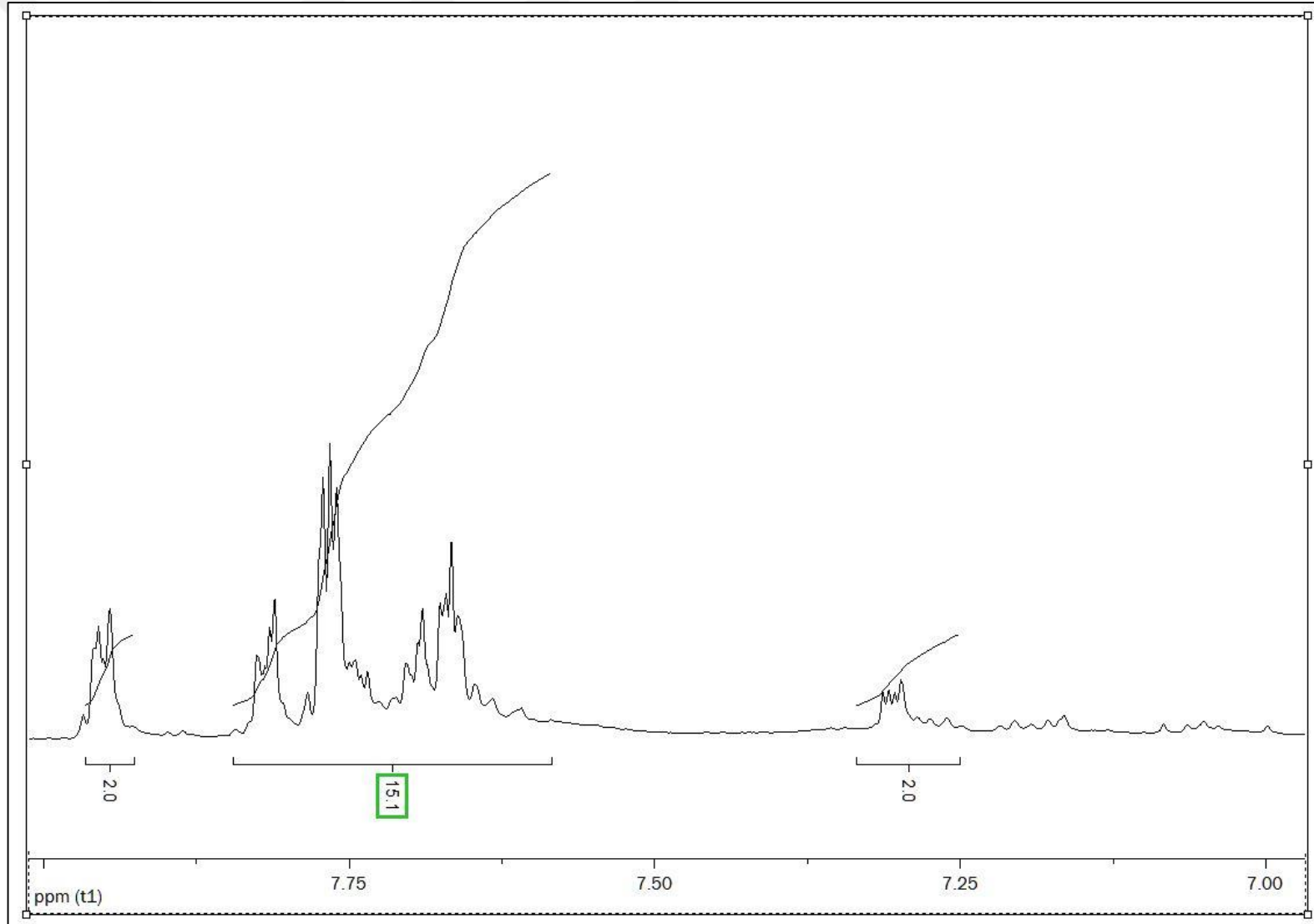
Sentezlenen komplekslerin yapısı, spektrumlarda bulunan proton sayılarıyla uyumludur. Sac’ın hem koordinasyona katıldığı, hem de koordine olmadığı **3** ve **4** komplekslerinde 19 proton, **5** ve **6** komplekslerinde 25 proton bulunmaktadır. ^1H -NMR’da yarılmaların net olmamasının sebebi katyonik birimler arasındaki sacH moleküller arası etkileşimler ve sac iyonları ile verebileceği hidrojen bağları olabilir. Ancak integral değerler (15H) yapıda hem koordine olmuş hem de serbest sac varlığına işaret etmektedir. Ayrıca ^1H -NMR iyi çözünür olmadığından, sadece integral değerler ve kimyasal kaymalar verilmiştir.

Çizelge 5.4 L1 ve L2 içeren Pd(II) ve Pt(II) sakkarinat komplekslerinin ¹H-NMR spektral verileri

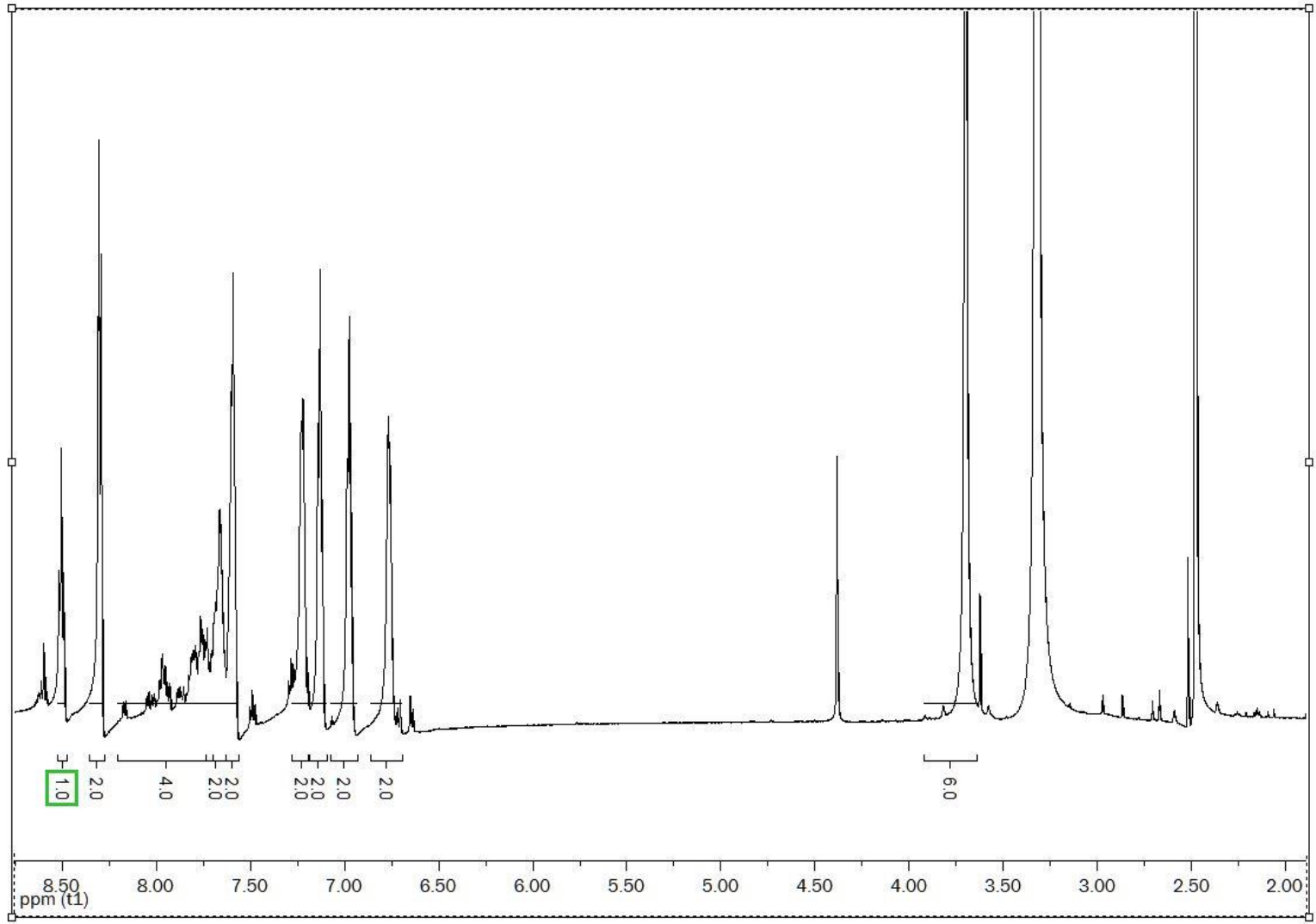
[Pd(L1)(sac)](sac)·5H₂O (3)
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,98 (1H, t, <i>J</i> = 7,3), 7,80 (1H, d, <i>J</i> = 6,7), 7,74-7,63 (5H, m), 7,35 (2H, d, <i>J</i> = 7,3), 7,23 (2H, d, <i>J</i> = 7,8), 7,06 (2H, t, <i>J</i> = 6,7), 6,91 (2H, t, <i>J</i> = 6,7)
[Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H₂O (4)
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,96 (2H, m), 7,82 (2H, m), 7,77 (6H, m), 7,69 (1H, m), 7,68 (4H, m).
[Pd(L2)(sac)](sac) (5)
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,30 (1H _{py} , t, <i>J</i> = 7,7), 8,3 (2H _{py} , d, <i>J</i> = 7,7), 7,66 (2H, m), 7,60 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,13 (2H, m), 6,97 (2H, m), 6,77 (2H, m), 3,70 (6H, s, N-CH ₃)
[Pt(L2)(sac)](sac) (6)
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,42 (1H _{py} , t, <i>J</i> = 7,3), 8,24 (2H _{py} , d, <i>J</i> = 7,3), 7,65-7,58 (4H, m, sac), 7,31(2H, m), 7,18 (2H, m), 7,06 (2H, m), 6,82 (2H, m), 3,71 (6H, s, N-CH ₃).



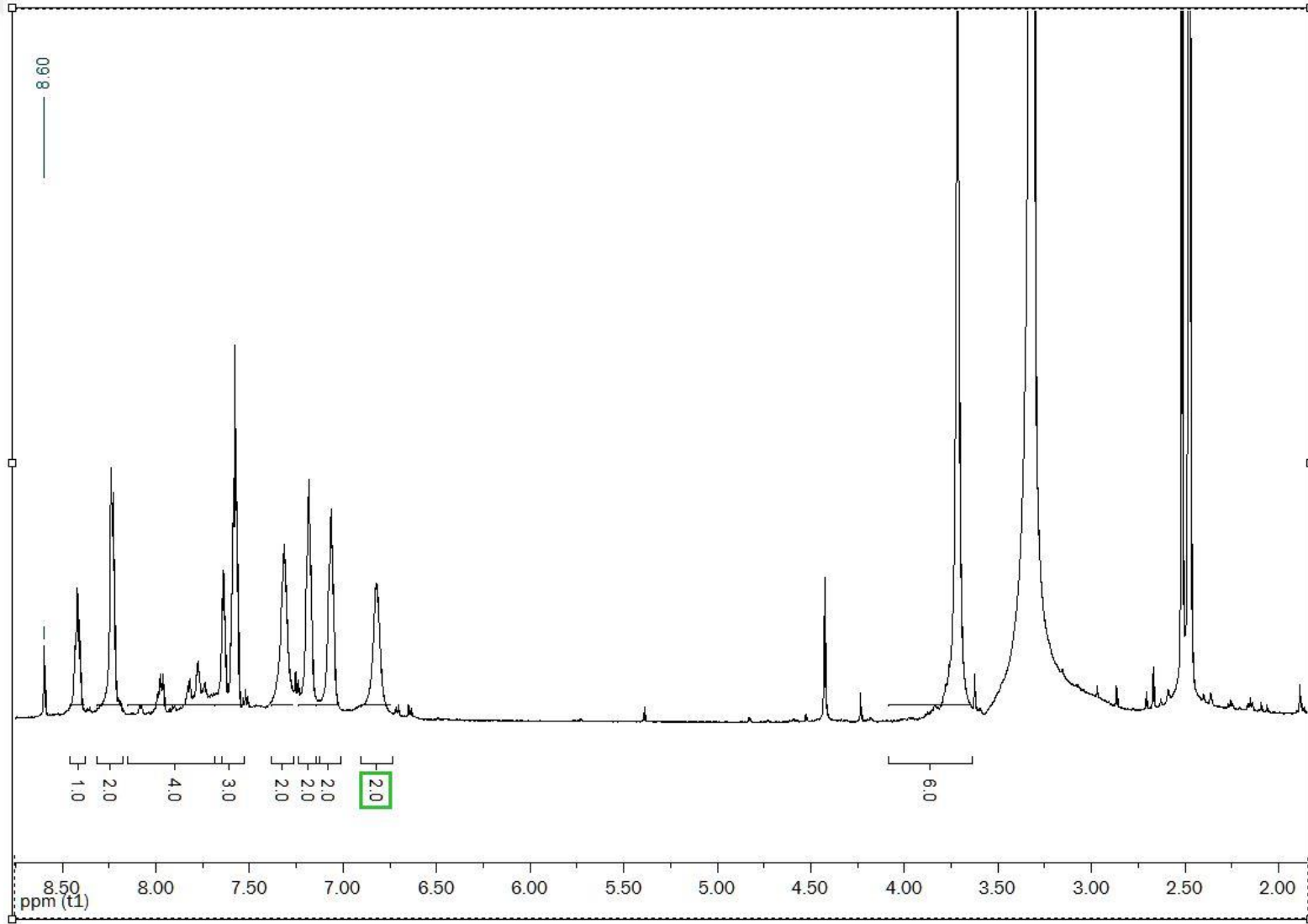
Şekil 5.28 $[\text{Pd}(\text{L1})(\text{sac})](\text{sac}) \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3) kompleksinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 5.29 $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{sac})](\text{sac}) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (4) kompleksinin ^1H -NMR Spektrumu.



Şekil 5.30 $[\text{Pd}(\text{L2})(\text{sac})](\text{sac})$ (5) kompleksinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 5.31 $[\text{Pt}(\text{L2})(\text{sac})](\text{sac})$ (6) kompleksinin ^1H -NMR spektrumu.

5.1.1.2 DNA ile Etkileşim

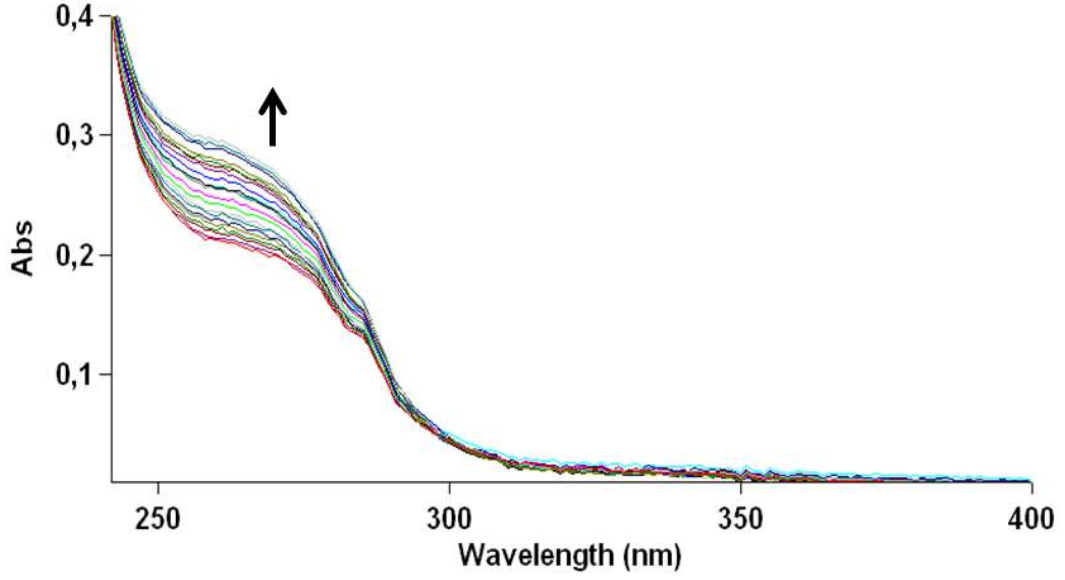
5.1.1.2.1 UV-Titrayonu

Metal komplekslerinin DNA ile etkileşimlerinin belirlenmesinde sıklıkla UV absorpsiyon spektroskopisi kullanılmaktadır. Spektrumlarda absorbanstaki değişimler ve absorpsiyon piklerinin görüldüğü dalga boyundaki değişimlere bakarak etkileşim türü belirlenmektedir. Maddenin DNA ile interkalasyon etkileşimi varsa genellikle absorbansta azalma (hipokromik etki), elektrostatik veya kısmi interkalasyon etkileşimi varsa absorbansta artış (hiperkromik etki) gözlenmektedir. Ayrıca maksimum absopsiyonların kırmızıya kayması (batokromizm) yani daha büyük dalga boyunda görülmesi, HUMO ve LUMO enerji seviyeleri arasındaki farkın azaldığını ve kompleksin DNA ile etkileştiğini göstermektedir.

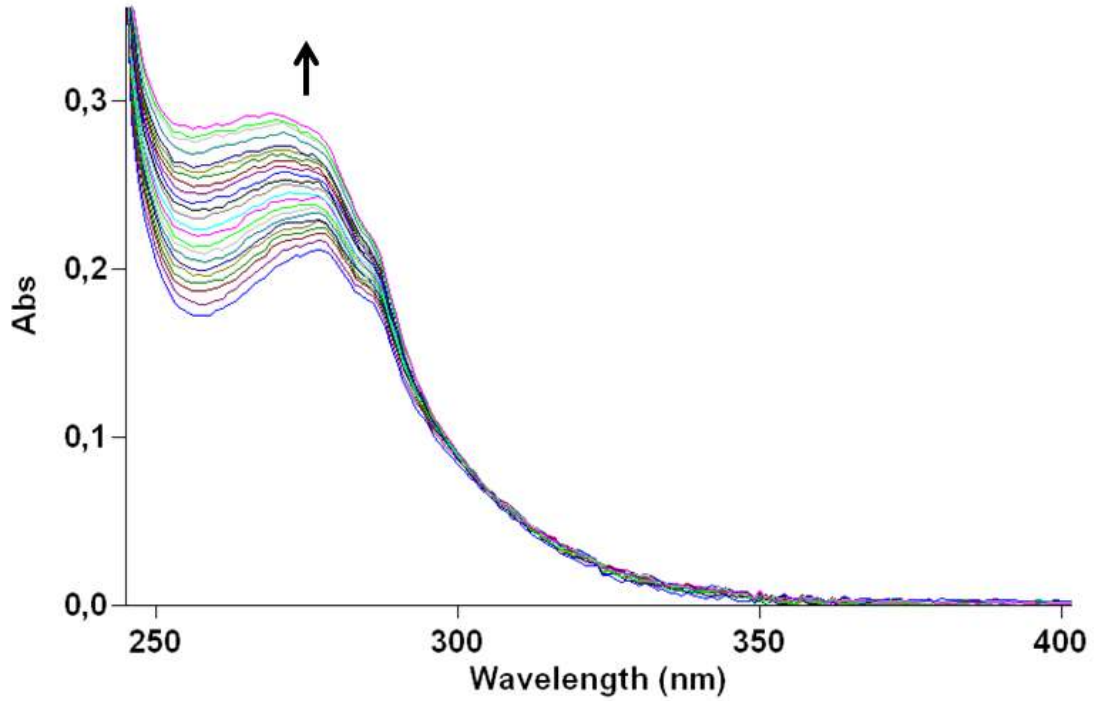
Şekil 5.32 ve Şekil 5.33'e bakıldığında 250-290 nm bandında hiperkromik etki gözlenmektedir. DNA eklenmeden önce $[Pd(sac)_4]K_2$ (**1**) kompleksinin 277 nm'deki absorpsiyonu 0.170, *trans*- $[Pt(sac)_2(H_2O)_2](sacH)$ (**2**) kompleksinin 0.224'tür. DNA eklendikçe absorpsiyonda artış gözlenmiş, sırasıyla 0,228 ve 0,280 olarak görülmüştür. Pik yoğunluklarında yaklaşık %25 ve %20 artış gözlenmiştir. Bu artış komplekslerin DNA ile etkileştiğini ve muhtemelen dış bağlanma veya oyuk bağlanma yaptığını göstermektedir. Benzer durum literatürde daha önce rapor edilen 2,2,2',2'-*S,S*[bis(bis-*N,N*-2-thiobenzimidazolyloxalato-1,2-ethane)] içeren Co(II) kompleksinin UV-vis spektroskopi verilerinde de gözlenmektedir (Arjmand and Aziz 2008).

Şekil 5.34, 5.35, 5.36 ve 5.37'e bakıldığında ise hipokromik etki gözlenmektedir. DNA eklenmeden $[Pd(L1)(sac)](sac) \cdot 5H_2O$ (**3**) kompleksinin 342 nm'deki absorpsiyonu 0.172, $[Pt(L1)(sac)](sac) \cdot 2,5H_2O$ (**4**) kompleksinin 319 nm'deki 0.300, $[Pd(L2)(sac)](sac)$ (**5**) kompleksinin 299 nm'deki absorpsiyonu 0.250 ve $[Pt(L2)(sac)](sac)$ (**6**) kompleksinin 307 nm'deki 0.31'dür. DNA eklendikçe absorpsiyonda sırasıyla yaklaşık %23, %20, %17 ve %27 azalma gözlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar da incelendiğinde komplekslerin $\pi-\pi^*$ geçişlerine ait 342 ve 319 nm'de bulunan piklerin absorbanlarında görülen azalma molekülün DNA baz çiftleri arasına interkalasyon yapması olarak değerlendirilebilir (Chen et al. 2011, Sun et al. 2011a, Sun et al.2011b). Bu etki DNA baz çiftlerinin sahip olduğu π elektron sistemiyle etkileşmesinden kaynaklanmaktadır (Zeglis et al. 2007). Bu etkileşim ligandların π elektronlarının daha geniş bir alanda delokalize olabilmelerini sağlamaktadır. Bu durum enerji seviyesinde azalmaya dolayısıyla absorbansta azalmaya neden olmaktadır.

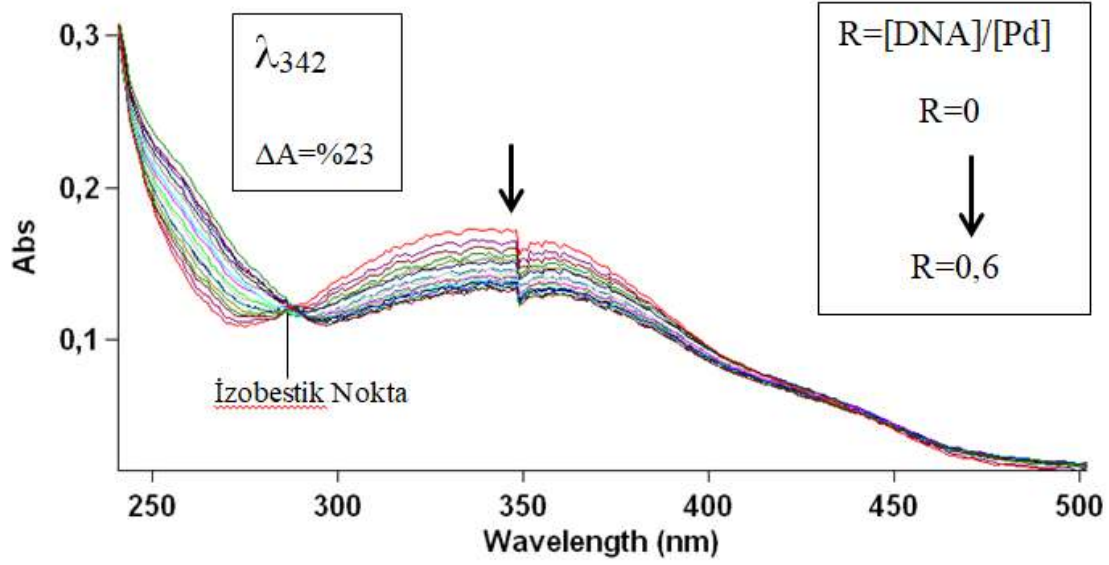
Komplekslerin spektrumlarında 280 ve 260 nm dolayında izobestik noktalar görülmektedir. Bu durum ortamda katılma kompleksi (DNA-Pt ve DNA-Pd kompleksleri) oluştuğunu göstermektedir.



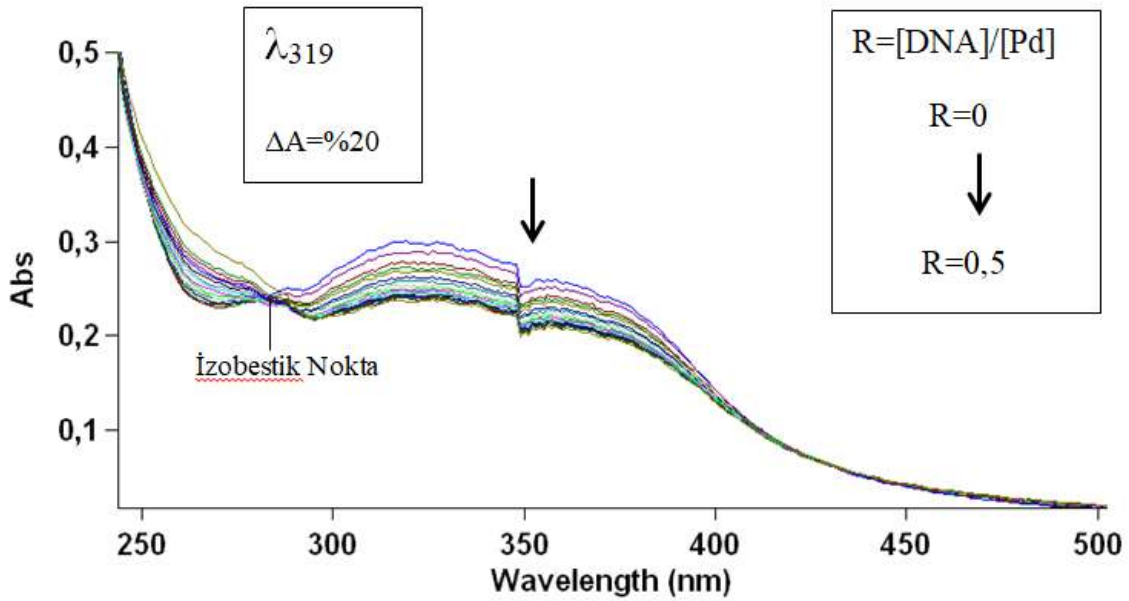
Şekil 5.32 [Pd(sac)₄]K₂ (1) kompleksinin UV Spektrumu.



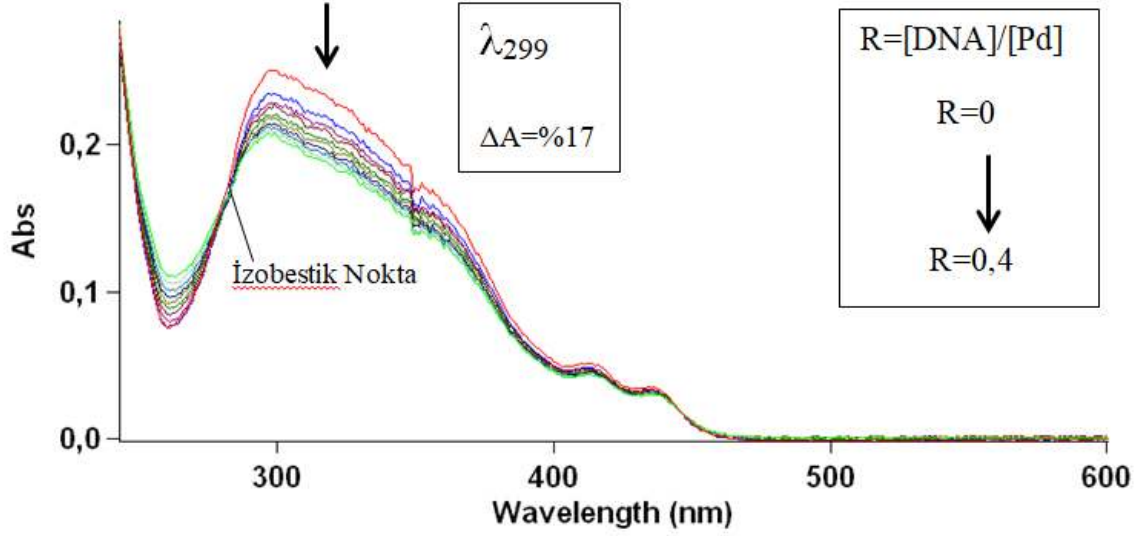
Şekil 5.33 *Trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (2) kompleksinin UV Spektrumu.



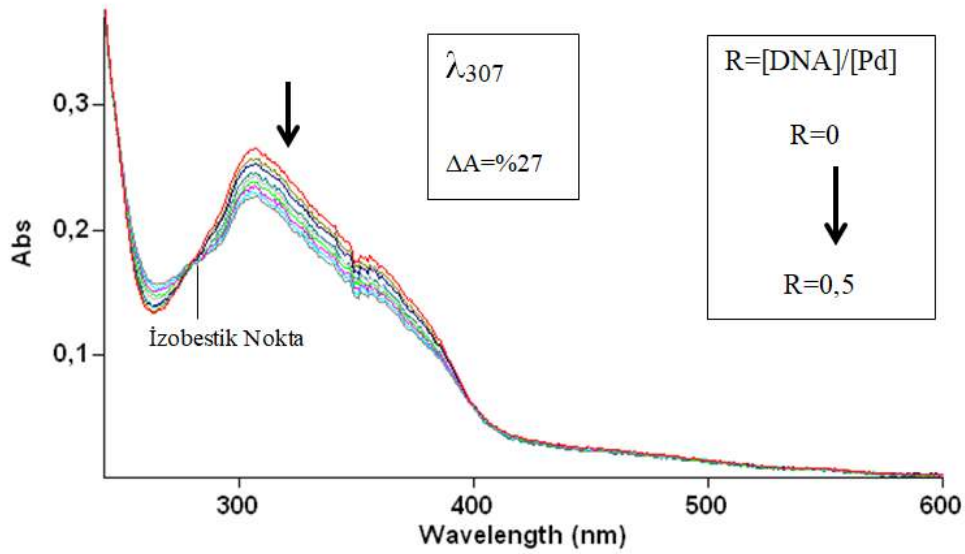
Şekil 5.34 $[Pd(L1)(sac)](sac) \cdot 5H_2O$ (3) kompleksinin 0,8-13 μM DNA ile titrasyonundan elde edilen UV-Vis absorpsiyon spektrumu.



Şekil 5.35 20 μM $[Pt(L1)(sac)](sac) \cdot 2,5H_2O$ (4) kompleksinin 0,8-13 μM DNA ile titrasyonundan elde edilen UV-Vis absorpsiyon spektrumu.



Şekil 5.36 20 μM $[\text{Pd}(\text{L2})(\text{sac})](\text{sac})$ (5) kompleksinin 0,8-7,4 μM DNA ile titrasyonundan elde edilen UV-Vis absorpsiyon spektrumu.



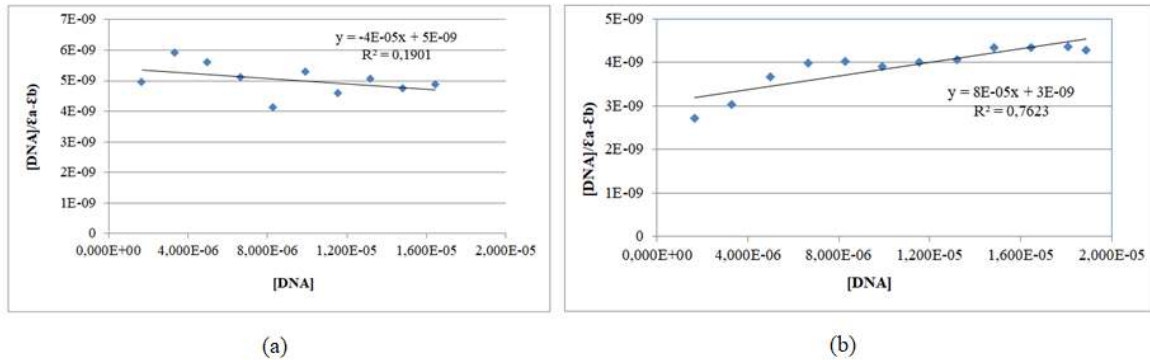
Şekil 5.37 20 μM $[\text{Pt}(\text{L2})(\text{sac})](\text{sac})$ (6) kompleksinin 0,8-9 μM DNA ile titrasyonundan elde edilen UV-Vis absorpsiyon spektrumu.

Komplekslerin DNA ile etkileşim kuvvetlerinin karşılaştırılabilmesi için **Eşitlik 5.1** kullanılarak bağlanma sabiti değerleri hesaplandı.

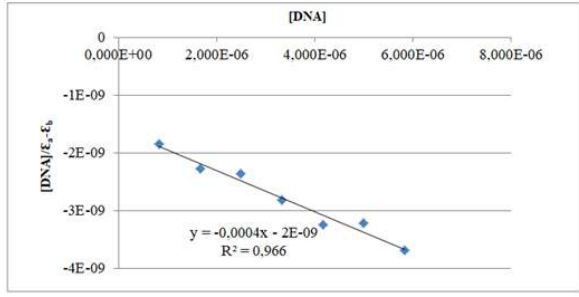
$$[\text{DNA}]/(\mathcal{E}_A - \mathcal{E}_f) = [\text{DNA}]/(\mathcal{E}_B - \mathcal{E}_f) + 1/K_b (\mathcal{E}_B - \mathcal{E}_f) \quad (5.1)$$

Komplekslerin bağlanma sabitleri (K_b); $0,08 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (1), $0,26 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (2), $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (3), $3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (4), $3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (5) ve $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (6) olarak hesaplanmıştır. 1 ve 2 komplekslerin bağlanma sabitleri klasik interkalatör olan EtBr'ye ($1,4 \times 10^6$) göre çok daha düşüktür (LePecq et al. 1967). Bunun nedeni komplekslerin hacimli yapısından dolayı DNA'nın baz çiftleri arasına girmesinin güçleşmesidir. 2 kompleksinin bağlanma sabitinin 1 kompleksinin bağlanma sabitinden daha büyük olmasının sebebi ise, molekülün daha küçük olması ve içerdiği su molekülleri sayesinde molekül içi hidrojen bağı yapabilmesi olarak düşünülmektedir. Bu sayede molekül daha düzlemsel bir yapıya kavuşarak DNA baz çiftleri arasındaki boşluğa daha kolay girmesini sağlamış olabilir (Maheswari and Palaniandavar 2004). Sonuç olarak her iki kompleksinde DNA'ya çok zayıf bağlandığı söylenebilir.

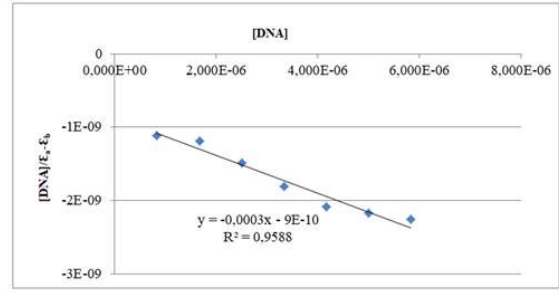
Kompleks 3, 4, 5 ve 6'nın bağlanma sabitlerinde klasik interkalatör olan EtBr'nin bağlanma sabitinden ($1,4 \times 10^6$) daha düşük olduğu görülmüştür (LePecq et al. 1967). Bu da komplekslerin klasik interkalasyonla değil, kısmi interkalasyonla ya da oyuk bağlanma ile bağlandığı düşünülmektedir. Bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında platin içeren kompleksler 4 ve 6 paladyum içeren komplekslere 3 ve 5 nazaran daha kuvvetli bağlanmışlardır Bununla birlikte batokromik etki olması komplekslerin DNA ile zayıf da olsa kısmi interkalasyon yaptığını düşündürmektedir.



Şekil 5.38 [Pd(sac)₄]₂ (1) (a) ve [Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (2) (b) kompleksleri için [DNA] değerlerine karşı [DNA]/(ε_A-ε_f) grafiği.

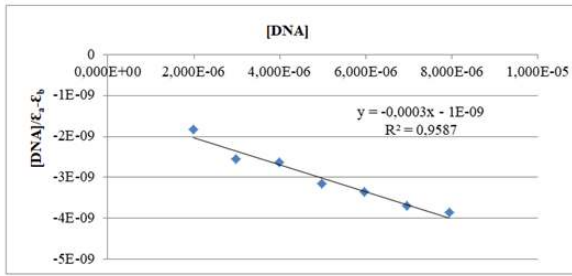


(a)

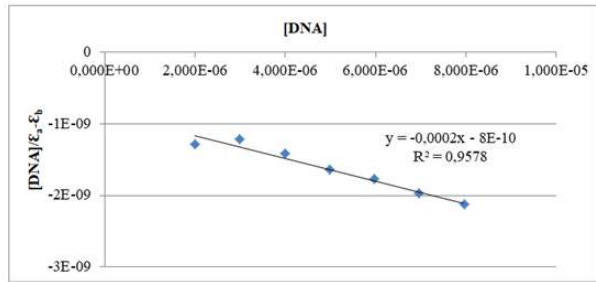


(b)

Şekil 5.39 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H₂O (**3**) (a) ve [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H₂O (**4**) (b) kompleksleri için [DNA] değerlerine karşı [DNA]/(ε_A-ε_f) grafiği.



(a)



(b)

Şekil 5.40 [Pd(L2)(sac)](sac) (**5**) (a) ve [Pt(L2)(sac)](sac) (**6**) (b) kompleksleri için [DNA] değerlerine karşı [DNA]/(ε_A-ε_f) grafiği.

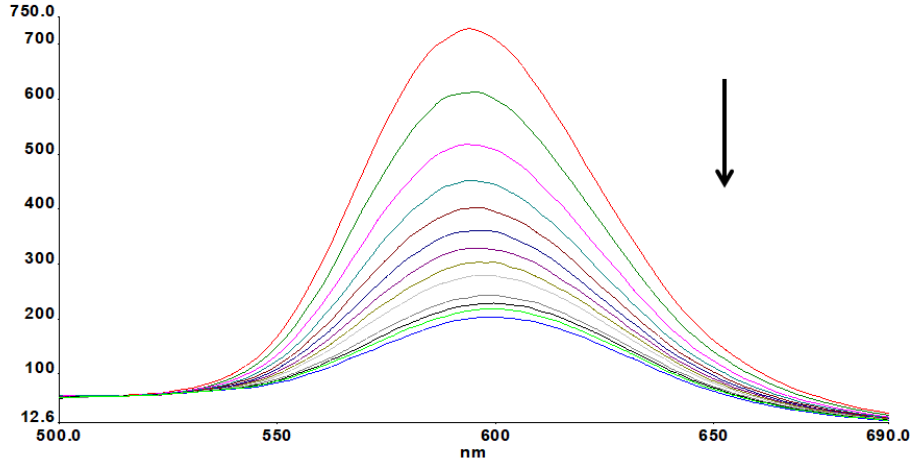
5.1.1.2.2 Yarışmalı Flüoresans Spektroskopisi

EtBr DNA baz çiftleri arasına interkalasyon yaptığı kesin olarak bilinen bir moleküldür (Reinhart and Krugh 1978). EtBr ve DNA karıştırılarak flüoresans spektrumu kaydedilir. Bu karışıma interkalasyon yapan başka bir madde eklendiğinde konsantrasyona bağlı olarak EtBr baz çiftleri arasından çıkarak yerini maddeye bırakır. Ortamda bağlanmamış EtBr miktarı arttıkça flüoresans yoğunluğu düşer.

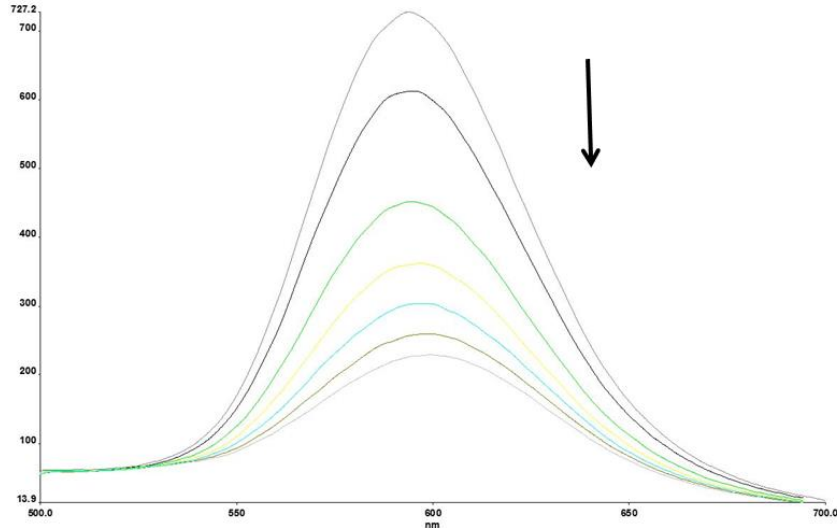
Şekil 5.41, 5.43, 5.44, 5.45, 5.46 ve 5.47 20 µM EtBr ile doyurulmuş 100 µM sığır DNA'sı içeren çözeltisinin artan **1, 2, 3, 4, 5 ve 6** derişimleriyle flüoresans spektrumunda gerçekleşen değişimi göstermektedir.

Yapılan çalışmalar sonucunda **1** kompleksinin EtBr-DNA floresansında düşmeye sebep olduğu görülmüştür. Flüoresantaki bu azalmanın sebebi anyonik **1** kompleksi ile katyonik EtBr'ün etkileşmesi olduğu düşünülmektedir. Ortamda EtBr azaldıkça flüoresansta azalma gözlenecektir (**Şekil 5.42**). Kompleks **2**'nin flüoresansında düşüş gözlenmemiştir. Bu da DNA ile interkalasyon yapamadığını göstermektedir.

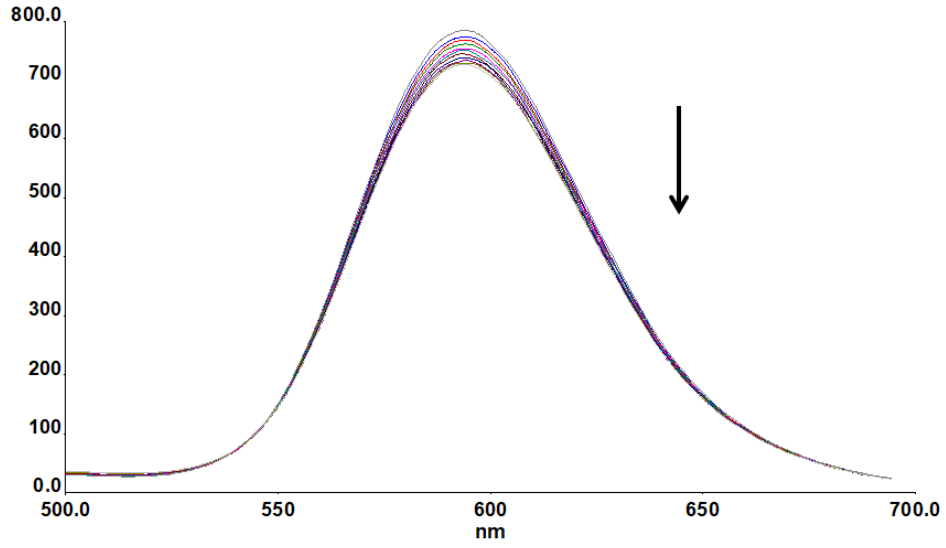
Kompleks 3, 4, 5 ve 6'nın flüoresanslarında ise düşüş gözlenmiştir. Komplekslerin EtBr moleküllerini çıkartarak yerine kendileri geçtiklerini göstermektedir. Bu azalma EtBr moleküllerinin tamamını kapsamamaktadır. Yani kısmen yer değiştirme söz konusudur. Bu da bize UV-vis sonuçlarında da olduğu gibi komplekslerin DNA ile kısmi interkalasyon ya da oyuk bağlanma yaptığını düşündürmektedir.



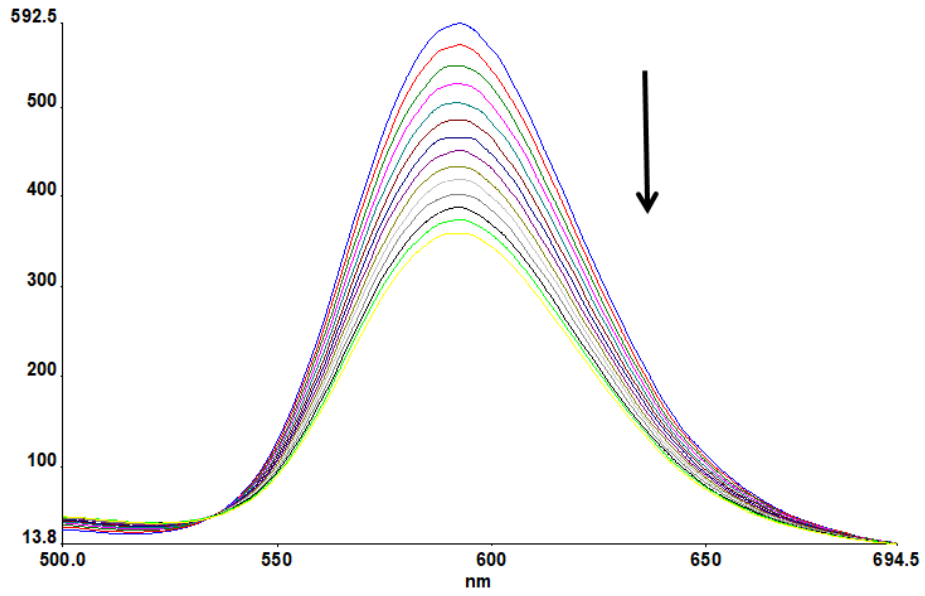
Şekil 5.41 25 μM EtBr ve 100 μM sığır DNA'sı içeren çözeltisinin artan $[\text{Pd}(\text{sac})_4]\text{K}_2$ (1) derişimiyle elde edilen flüoresans spektrumu.



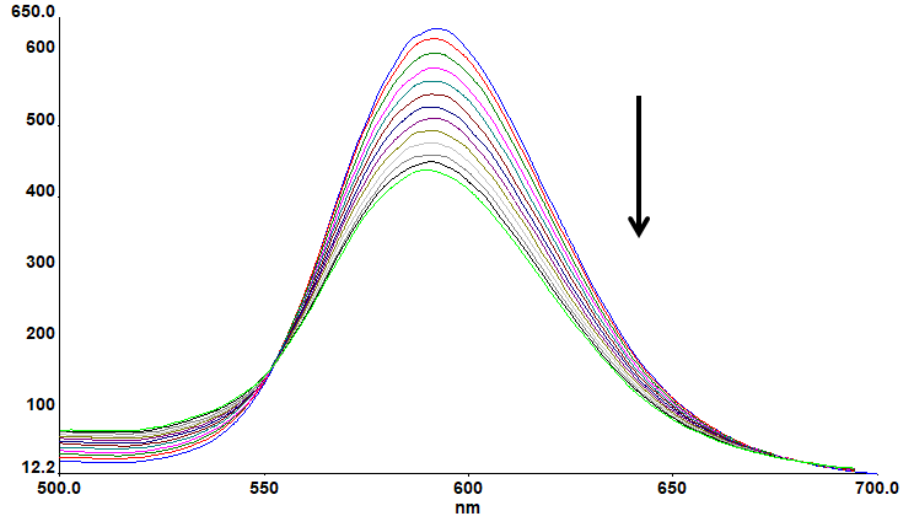
Şekil 5.42 25 μM EtBr'ün artan $[\text{Pd}(\text{sac})_4]\text{K}_2$ (1) derişimiyle elde edilen flüoresans spektrumu.



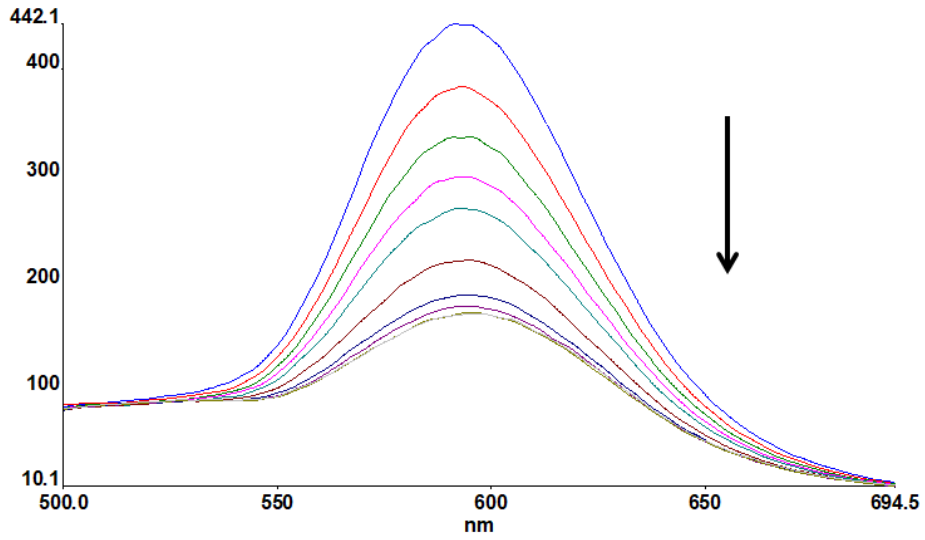
Şekil 5.43 25 μM EtBr ve 100 μM sığır DNA'sı içeren çözeltisinin artan *trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (**2**) derişimiyle elde edilen flüoresans spektrumu.



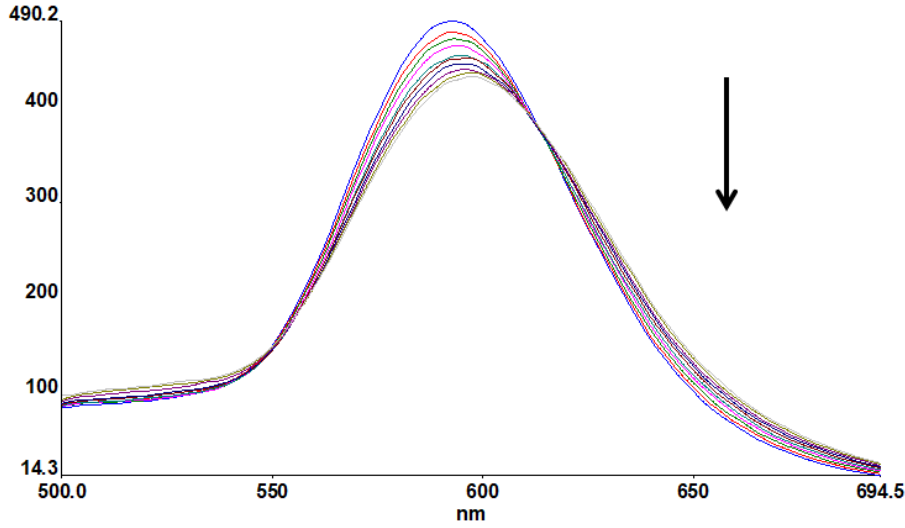
Şekil 5.44 25 μM EtBr ve 100 μM sığır DNA'sı içeren çözeltisinin artan [Pd(**L1**)(sac)](sac)·5H₂O (**3**) derişimiyle elde edilen flüoresans spektrumu.



Şekil 5.45 25 μM EtBr ve 100 μM sığır DNA'sı içeren çözeltisinin artan $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{sac})](\text{sac}) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (**4**) derişimiyle elde edilen flüoresans spektrumu



Şekil 5.46 $[\text{Pd}(\text{L2})(\text{sac})](\text{sac})$ (**5**) kompleksinin flüoresans spektrumu.



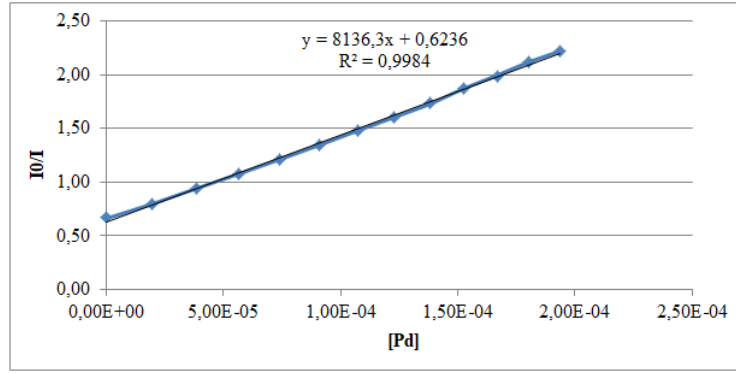
Şekil 5.47 [Pt(L2)(sac)](sac) (6) kompleksinin Floresans Spektrumu.

Elde edilen sonuçlar klasik Stern-Volmer eşitliği ile (Eşitlik 5.2.) (Eftink and Ghiron 1981) ile incelenerek kompleksin bağlanma derecesi belirlenmiştir.

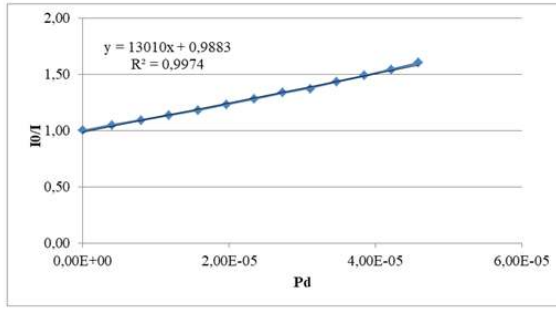
$$I/I_0 = 1 + K[Q] \quad (5.2)$$

Eşitlikte I_0 noktadaki flüoresans yoğunluğunu, I ortama kompleks eklenmeden önceki flüoresans yoğunluğunu, $[Q]$ baskılayıcı molekül derişimini K ise baskılayıcı oran katsayısını vermektedir. Yapılan çalışmada çözeltinin flüoresansını düşüren etken kompleks olduğu için baskılayıcı derişimi olarak kompleks derişimi kullanılmıştır (Hao et al. 2010).

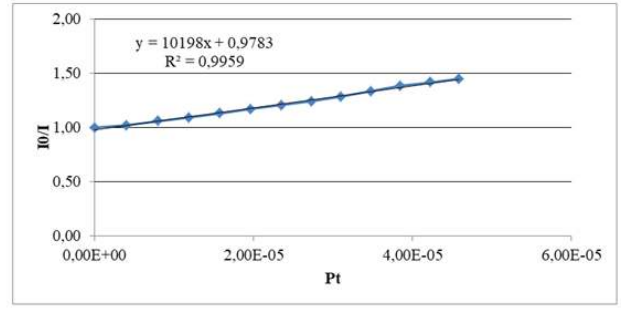
Kompleks derişimine karşı flüoresans yoğunluğu oranı değerleri grafiğe geçirildiğinde eğim değeri doğrudan K değerine eşit olmaktadır. Yapılan hesaplamalar sonucu **1** için K_{sv} değeri $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Bu değer UV titrasyonundaki değere göre çok büyük olduğundan güvenilir değildir. Titrasyonda gözlemlediğimiz bu etkileşim daha önce belirtildiği gibi kompleks ile EtBr arasındaki bir etkileşimden kaynaklanıyor olabilir. Kompleks **2** için K_{sv} değeri hesaplanamamıştır. Kompleks **3**, **4**, **5** ve **6** için ise K_{sv} değerleri $0,9 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 5.48 [Pd(sac)₄]K₂ (1) kompleksinin Stern-Volmer grafiği.

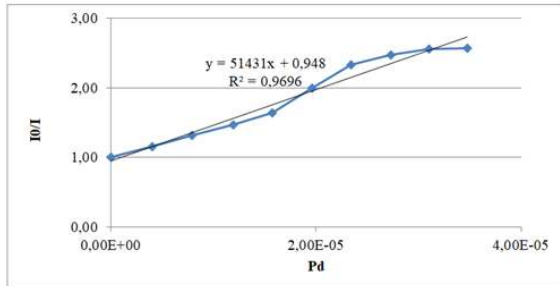


(a)

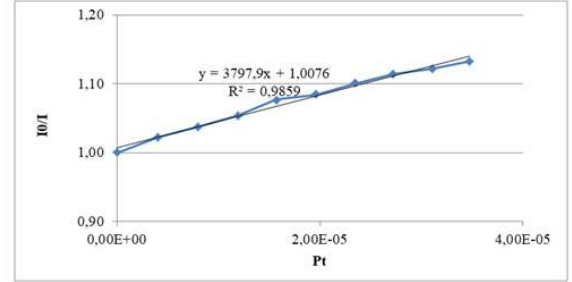


(b)

Şekil 5.49 [Pd(L1)(sac)](sac)·5H₂O (3) (a) ve [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H₂O (4) (b) kompleksinin Stern-Volmer grafiği.



(a)



(b)

Şekil 5.50 [Pd(L2)(sac)](sac) (5)(a) ve [Pt(L2)(sac)](sac) (6) (b) komplekslerinin Stern-Volmer grafiği.

5.1.1.2.3 Agaroz Jel Elektrophorez

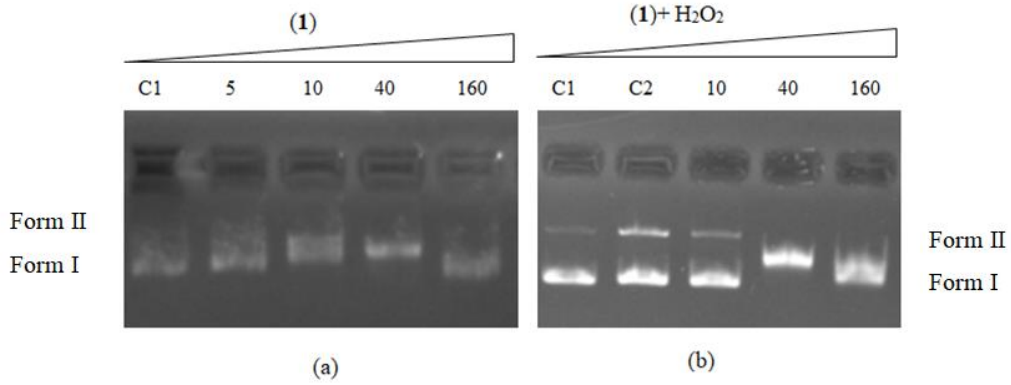
Elektrophorez çalışmalarında amaç, üzerinde çalışılan molekülün DNA'da hangi derişimden sonra hasar vermeye başladığını saptamaktır. Bu amaçla komplekslerin pBR322 DNA üzerine etkisi incelenmiştir. Şekil 5.51, 5.52, 5.54 ve 5.55'de artan konstrasyonda hazırlanan

bileşiklerin hem karanlıkta hem H_2O_2 ile 1 saat muamele edilerek yapılan elektroforez görüntüsü göstermektedir. Hidrojen peroksit (H_2O_2), tek başına zararlı bir yapı olmadığı halde geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalının ($\bullet O_2^-$) varlığında en güçlü radikal olan hidroksil radikalini ($\bullet OH$) oluşturur. Oluşan hidroksil radikali DNA bazları ile reaksiyona girerek DNA hasarı gerçekleştirir.

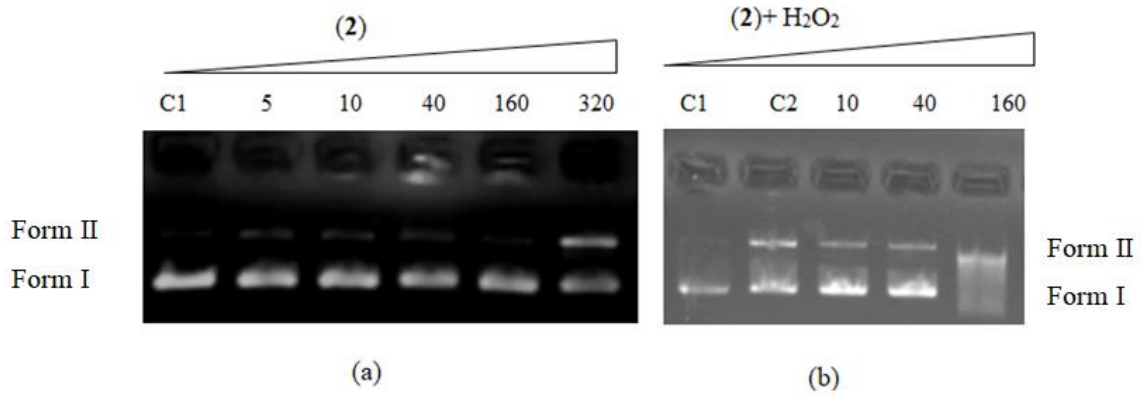
Plazmit DNA 1 numaralı hat (C1) kontrol olarak, diğer hatlar artan miktarda bileşik ve DNA içermektedir (Şekil 5.53). H_2O_2 ile yapılan çalışmada ise, C1 hattı kontrol olarak plazmid DNA, C2 hattında yine kontrol olarak plazmid DNA+ H_2O_2 , geri kalan hatlarda ise H_2O_2 ve artan konstrasyonlarda bileşik karışımlarının plazmid DNA'ya etkisi gösterilmektedir.

Şekil 51a'da görüldüğü gibi kompleks 1 tek başına DNA hasarı gerçekleştirememektedir. Ancak aktivatör H_2O_2 varlığında (Şekil 51b) 40 μM 'dan itibaren DNA'da bozunma gerçekleştirmektedir.

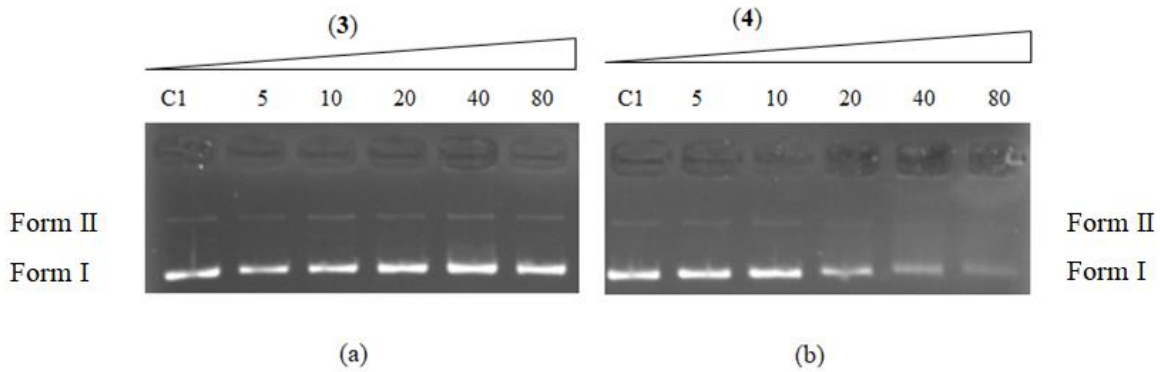
Şekil 52a'da ise kompleks 2 tek başına DNA'yı 320 μM 'dan, aktivatör H_2O_2 varlığında ise (Şekil 52b) 160 μM 'dan itibaren DNA hasarı gerçekleştirmektedir. Bu durum komplekslerin DNA ile etkileşemediğini ancak yüksek konsantrasyonlarda DNA'ya hasar verdiğini göstermektedir.



Şekil 5.51 a) Aktivatör yokluğunda ve b) Aktivatör varlığında pBR322 ve artan $[Pd(sac)_4]K_2$ (1) karışımına ait elektroforez sonuçları.

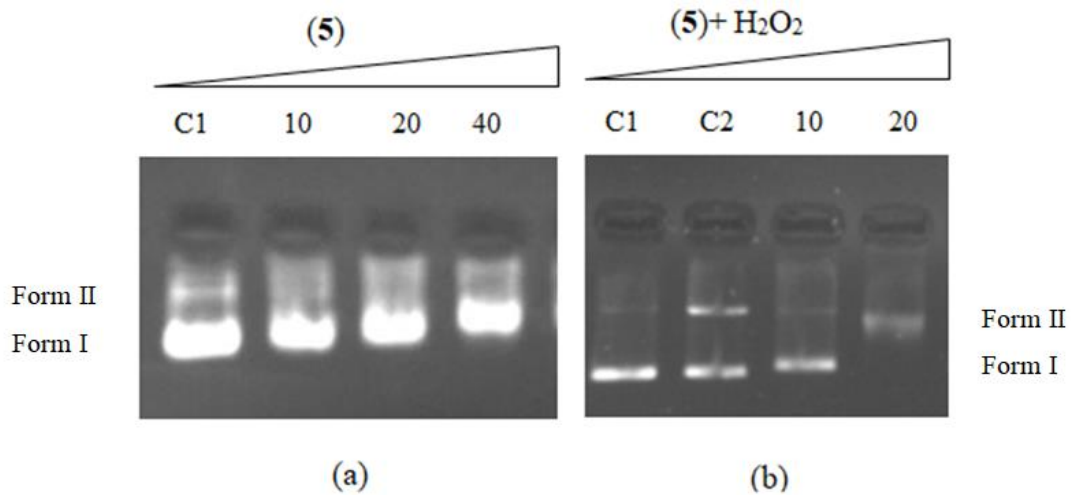


Şekil 5.52 a) Aktivatör yokluğunda ve b) Aktivatör varlığında pBR322 ve artan *trans*-[Pt(sac)₂(H₂O)₂](sacH) (**2**) karışımına ait elektroforez sonuçları.

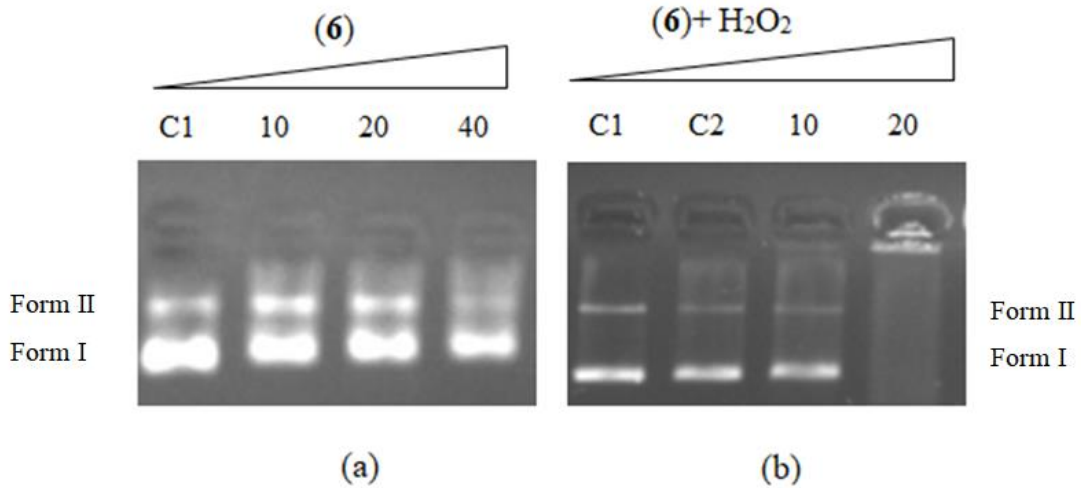


Şekil 5.53 2 saat inkübasyon sonrası [Pd(**L1**)(sac)](sac)·5H₂O (**3**) (a) ve [Pt(**L1**)(sac)](sac)·2,5H₂O (**4**) (b) kompleksine ait elektroforez sonuçları.

Şekil 53a'da görüldüğü gibi kompleks **3** DNA hasarı gerçekleştirememektedir. Ancak kompleks **4** (**Şekil 53b**) DNA'yı 40 μ M'dan itibaren parçalamaktadır. Bu da kompleks **4**'ün DNA ile daha iyi etkileştiğini düşündürmektedir.



Şekil 5.54 a) Aktivatör yokluğunda ve b) Aktivatör varlığında pBR322 ve artan [Pd(**L2**)(sac)](sac) (**5**) karışımına ait elektroforez sonuçları.



Şekil 5.55 a) Aktivatör yokluğunda ve b) Aktivatör varlığında pBR322 ve artan $[\text{Pt}(\text{L2})(\text{sac})](\text{sac})$ (6) karışımına ait elektroforez sonuçları.

Şekil 54a incelendiğinde, kompleks 5 tek başına DNA hasarı gerçekleştirememektedir. Fakat DNA'yı jel üzerinde yavaşlatmıştır. Bu da kompleksin DNA'ya bağlandığını ve yük dengesini bozduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, 5 aktivatör H_2O_2 varlığında (**Şekil 54b**) 20 μM 'dan itibaren DNA hasarı gerçekleştirebilmektedir.

6 hiçbir aktivatör (**Şekil 55a**) yokken 20 μM 'dan itibaren DNA hasarı gerçekleştirebilmektedir. Ancak aktivatör H_2O_2 varlığında (**Şekil 55b**) 20 μM 'dan itibaren DNA'yı nötralize ederek jelde çökmesini sağlamaktadır. Kompleksin katyonik olması DNA'ya yaklaşmasını kolaylaştırmaktadır ve eksi yüklü DNA-fosfat omurgasına bağlanarak DNA'yı nötralize etmiş olabilecekleri söylenebilir.

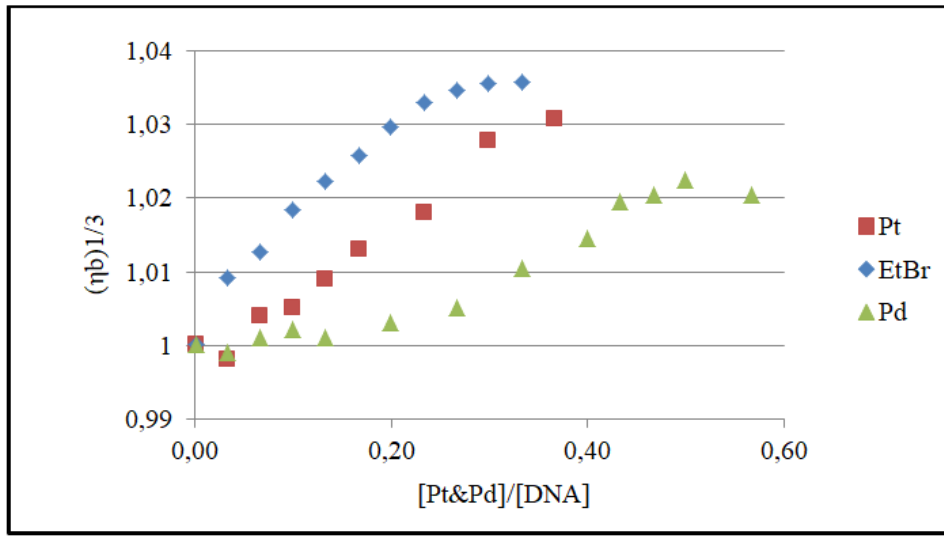
5.1.1.2.4 Viskozite Çalışmaları

Viskozite maddelerin DNA ile etkileşimlerini belirlenmesinde kullanılan önemli bir tekniktir. Madde DNA ile interkalasyon yolu ile etkileşim gösteriyorsa DNA zincirinin boyunu uzatır ve bunun sonucunda viskozite artar. Buna karşılık DNA ile elektrostatik veya kısmi interkalasyon yoluyla etkileşim gösteriyorsa DNA zincirinin boyunu kısaltır ve viskozite de azalma gözlenir (Arjmand and Aziz 2008).

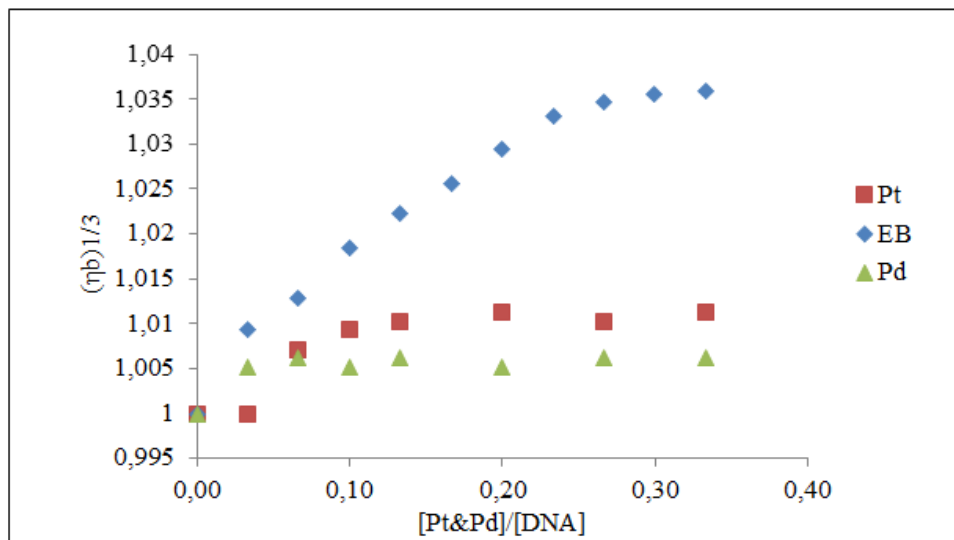
Şekil 5.56, 5.57 ve 5.58'de komplekslerin ve interkalasyon yaptığı kesin olarak bilinen EtBr molekülünün DNA viskozitesi üzerine etkisi görülmektedir. Artan $[\text{kompleks}]/[\text{DNA}]$ oranıyla DNA bağlı viskozitesi yükselmektedir.

Grafikler incelendiğinde kompleks **1** ve **2** nin viskozitesinin arttığı gözlenmektedir. Bu artışın sebebi komplekslerin DNA ile etkileşiminden değil deneysel bir hata olduğu düşünülmektedir. Bazı durumlarda çözünürlük sorunu olan bileşikler sulu çözeltilerinde viskozite kapiler borusunu tıkayıp akış sürelerini artırmaktadır.

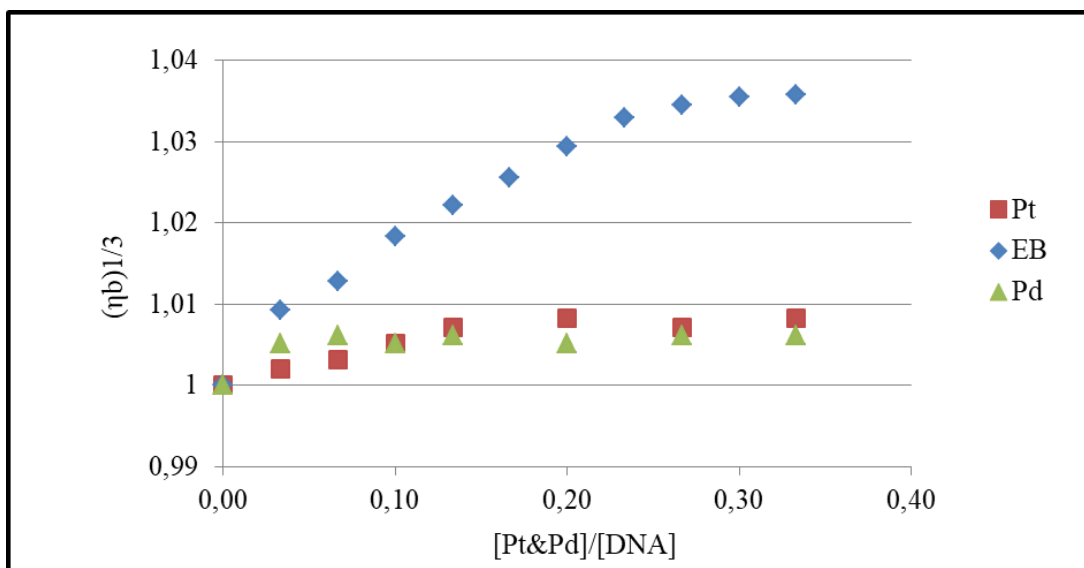
3, 4, 5 ve **6** komplekslerinin EtBr molekülünde olduğu gibi DNA vizkozitesini artırmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar komplekslerin DNA ile etkileşiminin EtBr molekülü kadar etkili olmadığını göstermiş, DNA ile oyuk bağlanma ya da kısmi interkalasyon yoluyla etkileştiğini düşündürmektedir.



Şekil 5.56 100 µM DNA çözeltisinin artan EtBr, [Pd(sac)₄]₂ (**1**) ve *trans*-[Pt(Sac)₂(H₂O)₂](SacH) (**2**) miktarıyla viskozite değişimi.



Şekil 5.57 100 µM DNA çözeltisinin artan EtBr, [Pd(L1)(sac)](sac)·5H₂O (**3**) ve [Pt(L1)(sac)](sac)·2,5H₂O (**4**) miktarıyla viskozite değişimi.



Şekil 5.58 100 µM DNA çözeltisinin artan EtBr, [Pd(L2)(sac)](sac) (**5**) ve [Pt(L2)(sac)](sac) (**6**) miktarıyla viskozite değişimi.

5.2 SONUÇ

2,6-*bis*(*NH*-benzimidazol-2-il)piridin (**L1**) ve 2,6-*bis*(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridin (**L2**) ligandları literatüre göre sentezlenip IR, ¹H NMR ve ESI-MS yöntemleriyle karakterize edildi. Aynı şekilde **L1**, **L2** ve sakkarinat içeren platin ve paladyum kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen kompleksler UV-Vis, IR, X-Ray, ¹HNMR ve ESI-MS yöntemleriyle karakterize edildi.

Sentezlenen platin ve paladyum komplekslerinin DNA etkileşimleri UV-Vis titrasyon, agaroz jel elektroforez, flüoresans spektrometresi ve vizkozimetri yöntemleriyle belirlendi. UV-vis titrasyonları sonucunda aşağıdaki veriler elde edilmiştir. Bu sonuçlar [Pt(L2)(sac)](sac) (**6**) kompleksinin DNA ile daha iyi etkileşim yaptığı göstermektedir.

Kompleks	$\lambda_{\max}$ (nm)	Flüoresans Değişimi	ΔE %	K_b ($\times 10^5 \text{ M}^{-1}$)
[Pd(sac) ₄] K ₂ (1)	277	Hiperkromizm	25	0,08
[Pt(sac) ₂ (H ₂ O) ₂](sacH) (2)	277	Hiperkromizm	20	0,26
[Pd(L1)(sac)]sac·5H ₂ O (3)	342	Hipokromizm	23	2
[Pt(L1)(sac)]sac·K·2,5H ₂ O(4)	319	Hipokromizm	20	3
[Pd(L2)(sac)]sac (5)	299	Hipokromizm	17	2
[Pt(L2)(sac)]sac (6)	307	Hipokromizm	27	3

Tüm veriler incelendiğinde $[\text{Pd}(\text{sac})_4]\text{K}_2$ (**1**) ve $[\text{Pt}(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{sacH})$ (**2**) kompleksleri DNA'ya çok zayıf bağlanıyorlar ve ancak çok yüksek konsantrasyonlarda ve peroksit varlığında DNA hasarı oluşturmaktadır. Diğer taraftan, **L1** ligantı içeren kompleksler **3** ve **4** DNA hasarında daha etkilken, platin içeren kompleksler **4** ve **6** paladyum içeren komplekslere **3** ve **5** nazaran daha kuvvetli bağlanmışlardır. Kompleksler **3-6** DNA'ya oyuk bağlanma ya da kısmi interkalasyon ile bağlandıkları düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- Addison A W and Burke P J** (1981) Synthesis of Some Imidazole and Pyrazole Derived Chelating Agents. *The Journal of Heterocyclic Chemistry*, 18 (4): 803-805.
- Addison A W, Rao T N and Wahlgren C G** (1983) Synthesis of Some Benzimidazole and Benzothiazole Derived Ligand Systems and Their Precursory Diacids. *The Journal of Heterocyclic Chemistry*, 20 (6): 1481-1484.
- Akbay A, Ören Ğ, Arpacı T Ö, Sener A E and Yalcin Ğ** (2003) Synthesis and HIV-1 Reverse Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-substituted Benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives. *Arzneimittel Forschung*, 53 (4): 266-271.
- Alagöz Z A, KuĖ C and Çoban T** (2005) Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Benzimidazoles Containing Substituted Indole or 1,1,4,4-Tetramethyl-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene Fragments. *Journal of Enzyme Inhibition Medicinal Chemistry*, 20 (4): 325-331.
- Alper S, Arpacı Ö T, Aki E S, Yalçın Ğ** (2003) Some New Bi- and Ter- Benzimidazole Derivatives as Topoisomerase I Inhibitors. *II Farmaco*, 58 (7): 497-507.
- Anderson J, Deskins B** (1995) *The Nutrition Bible*, William Morrow and Company, New York, Pp: 476.
- Annibale G, Brandolisio M, Pitteri B** (1995) New routes for the synthesis of chloro(diethylenetriamine)platinum(II)chloride and chloro(2,2':6',2''-terpyridine)platinum(II) chloride dihydrate. *Polyhedron*, 14: 451-453.
- Arjmand Farukh, Aziz Mubashira** (2008) Synthesis and characterization of dinuclear macrocyclic cobalt(II),copper(II) and zinc(II) complexes derived from 2,2,2',2'-S,S[bis(bis-*N,N*-2-thiobenzimidazolyloxalato-1,2-ethane)]: DNA bindingand cleavage studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (2009) 834-844.
- Bailly C** (2000). Topoisomerase I Poisons and Suppressors as Anticancer Drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 7 (1): 39-58.
- Bailey J A, Hill M G, Marsh RE, Miskowski V M, Schaefer W P and Gray H B** (1995) Electronic spectroscopy of chloro(terpyridine)platinum(II). *Inorganic Chemistry*, 34: 4591-4599.
- Bali A, Bansal Y, Sugumaran M, Sagu J S, Balakumar P, Kaur G, Bansal G, Sharma A and Singh M** (2005) Design, Synthesis, and Evaluation of Substituted Benzimidazole Compounds as Angiotensin II Receptor Antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15 (17): 3962-3965.
- Baran E J and Yilmaz V T** (2006) Metal complexes of saccharin. *Coordination Chemistry Reviews*, 250: 1981-1999.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Bell R P and 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.
- Boc̣a M, Boc̣a R, Kickelbick G, Linert W, Svoboda I and Fuess H** (2002) Novel Complexes of 2,6-Bis(benzthiazol-2-yl)pyridine. *Inorganica Chimica Acta*, 338: 3650.
- Cavicchioli M, Massabni AC, Castellano E E, Sabeh L P B and Costa-Neto C M** (2007) Synthesis and X-ray structure of the dinuclear platinum(II) complex with saccharin {K[Pt(sac)₃(H₂O)]·H₂O}₂: Studies on its antiproliferative activity in aqueous solution. *Inorganica Chimica Acta*, 360: 3055-3060.
- Chaloner P A** (1986) Palladium and platinum. *Coordination Chemistry Reviews*, 72: 1195.
- Chen X, Gao F, Yang W-Y, Sun J, Zhou Z-X and Ji L-N** (2011) Effects of intercalative ligands on the DNA binding, DNA topoisomerase II and DNA transcription inhibition of polypyridyl ruthenium(II) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 378 (1): 140-147.
- Cho H Y, Tarte N H, Cui L, Hong D S, Woo S I and Gong Y D** (2006) Polymerization of Methyl Acrylate by a 2,6-Bis(2-benzimidazolyl)pyridine Zirconium Dichloride/MAO Catalyst System. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 207 (21): 1965-1971.
- Corbin A E, Pugsley T A, Akunne H C, Whetzel S Z, Zoski K T, Georgic L M, Nelson C B, Wright J L, Wise L D and Heffner T G** (1998) Pharmacological Characterization of PD 152255, a Novel Dimeric Benzimidazole Dopamine D3 Antagonist. *Pharmacol, Biochem Behavior*, 59 (2): 487-493.
- Dayan O, Dayan S, Kani Ğ and Çetinkaya B** (2012) Ruthenium (II) Complexes Bearing Pyridine-Based Tridentate and Bidentate Ligands: Catalytic Activity for Transfer Hydrogenation of Aryl Ketones. *Applied Organometallic Chemistry*, 26 (12): 663670.
- Dayan O, Özdemir N, ğerbetçi Z, Dinçer M, Çetinkaya B and Büyükgüngör O** (2012) Synthesis and Catalytic Activity of Ruthenium(II) Complexes Containing PyridineBased Tridentate Triamines and Pyridine Carboxylate Ligands. *İnorganica Chimica Acta*, 392: 246-253.
- Devereux M, McCann M, OShea D, Kelly R, Egan D, Deegan C, Kavanagh K McKee V and Finn G** (2004) Synthesis, Antimicrobial Activity and Chemotherapeutic Potential of Inorganic Derivatives of 2-(4'-Thiazolyl)Benzimidazole {Thiabendazole}: X-ray Crystal Structures of [Cu(TBZH)₂Cl]Cl·H₂O·EtOH and TBZH₂NO₃ (TBZH=thiabendazole). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98 (6): 1023-1031.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Done M C, Ruther T, Cavell K J, Kilner M, Peacock E J, Braussaud N, Skelton B W and White A** (2000) Novel Cationic and Neutral Pd(II) Complexes Bearing Imidazole Based Chelate Ligands: Synthesis, Structural Characterisation and Catalytic Behaviour. *Journal of Organometallic Chemistry*, 607 (1-2): 78-92.
- Drew M G B Hill C, Hudson M J, Iveson P B, Madic C, Vaillant L and Youngs T G A** (2004) Separation of Lanthanides and Actinides(III) Using Tridentate Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole Ligands. *New Journal of Chemistry*, 28 (4): 462-470.
- Eftink M R and Ghiron C A** (1981) Fluorescence quenching studies with proteins. *Analytical Biochemistry*, 114 (2): 199-227.
- Ellis J W** (1995) Overview of sweeteners, *Journal of Chemical Education*, 671 p.
- Fahlberg C and Remsen I** (1879) Über die oxydation des orthotoluolsulfamids, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 12, 469-473.
- Fukuda T, Saito T, Tajima T, Shimohara K and Ito K** (1984) Antiallergic Effect of 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(4-Methyl-1-Homopiperazinyl)Benzimidazole Difumarate (KB2413). *Arzneimittelforschung Drug Research*, 34 (7): 805-815.
- Gardiner J M, Loyns C R, Burke A, Khan A and Mahmood N** (1995) Synthesis and HIV-1 Inhibition of Novel Benzimidazole Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 5 (12): 1251-1254.
- Garoufis A, S K Hadjikakou and N Hadjiliadis** (2009) Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 9-10, 1384-1397.
- Grove L J, Rennekamp J M, Jude H and Connick W B** (2004) A New Class of Platinum(II) Vapochromic Salts. *Journal of the American Chemical Society*, 126 (6): 1594-1595.
- Goodsell D and Goodsell R E** (1986) Isohelical Analysis of DNA Groove-Binding Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29 (5): 727-733.
- Göker H, Kuş C, Boykin D W, Yildiz S and Altanlar N** (2002) Synthesis of Some New 2-Substituted-Phenyl-1H-Benzimidazole-5-Carbonitriles and Their Potent Activity Against Candida Species. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 10 (8): 2589-2596.
- Guney E, Yilmaz V T and Buyukgungor O** (2010) A three-dimensional silver(I) coordination polymer involving a new bridging mode of saccharinate. *Inorganic Chemistry Communications*, 13: 563-567.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Güney E** (2011) Piridin Bazlı *N*-Heterosiklik ligantlar içeren Palladyum(II) ve Platin (II) Sakkarinat komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Özellikleri (Doktora Tezi). Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye.
- Günnaz S** (2007) 2,6-Bis(benzimidazol-2-yl)pyridine Derivatives and Their Properties (Yüksek Lisans Tezi). Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye.
- Günnaz S, Özdemir N, Dayan S, Dayan O and Çetinkaya B** (2011) Synthesis of Ruthenium (II) Complexes Containing Tridentate Triamine (NNN) and Bidentate Diamine Ligands (NN): as Catalysts for Transfer Hydrogenation of Ketones. *Organometallics*, 30 (15): 4165-4173.
- Haneda S, Adachi Y and Hayashi M** (2009) Copper(I) - 2 - (2' - Pyridyl)Benzimidazole Catalyzed N-Arylation of Indoles. *Tetrahedron*, 65 (50): 10459-10462.
- Haneda S, Gan Z, Eda K and Hayashi M** (2007) Ligand Effects of 2-(2-Pyridyl)Benzazole -Pd Complexes on the X-ray Crystallographic Structures, ¹H-NMR Spectra, and Catalytic Activities in Mizoroki-Heck Reactions. *Organometallic Chemistry*, 26 (26): 6551-6555.
- Hao Z-Y, Liu Q-W, Xu J, Jia L and Li S-B** (2010) Synthesis, Characterization, Antioxidant Activities, and DNA-Binding Studies of (E)-N'-[1-(Pyridin-2yl)ethylidene]isonicotinohydrazide and Its Pr(III) and Nd(III) Complexes. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58 (10): 1306-1312.
- Harvey M A, Baggio S, Munoz J C and Baggio R** (2003) Bis[2,6-bis(1*H*-benzimidazol-2-yl- N₃)pyridinato- N]zinc(II). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 59 (7): 283-285.
- Henderson, W, Nicholson B K and Mc Caffrey L J** (1999) Platinum(II) and palladium(II) saccharinate complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 285: 145-148.
- Henderson W, Oliver A G, Rickard C E F and Baker L J** (1999) Platina- and palladalactam complexes derived from 2-benzoylacetanilide; Syntheses and X-ray structure of [Pd{NPhC(O)CHC(O)Ph}(bipy)]·CH₂Cl₂. *Inorganica Chimica Acta*, 292: 260-265.
- Henderson W, Nicholson B K and Chung D C** (2002) Bis[μbis(diphenylphosphino)methane-κ²P:P']-bis[(saccharinato-κN)palladium(I)] dichloromethane solvate. *Acta Crystallographica Section E*, 58: 432-433.
- Icsel C, Yilmaz Veysel T, Ari Ferda, Ulukaya Engin and Harrison William T A** (2012) *trans*-Dichloridopalladium(II) and platinum(II) complexes with 2-(hydroxymethyl)pyridine and 2-(2-hydroxyethyl)pyridine: Synthesis, structural characterization, DNA binding and *in vitro* cytotoxicity studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60(2013) 386-384.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Inan Mustafa Y** (2013) 2,6-bis(Benzimidazol-2-il)piridin ligantları içeren metal komplekslerin sentezi, karakterizasyonu ve katalitik özellikleri (Yüksek Lisans Tezi). Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale, Türkiye.
- Kalinowska-lis U, J Oshocki and K Matlawska-Wasowska** (2008) trans geometry in platinum antitumor complexes. *Coordination Chemistry Reviews.*, 252, 1328-1345.
- Kilcigil G A and Altanlar N** (2006) Synthesis and Antifungal Properties of Some Benzimidazole Derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 30: 223-228
- Kilcigil G A, Kus C, Coban T, Eke B C and Iscan M** (2004) Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Benzimidazole Derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 19 (2): 129-135.
- Kumara R N S C, Raj I V P and Sudalai A** (2007) Sulfonamide- and hydrazine- based palladium catalysts: Stable and efficient catalysts for C–C coupling reactions in aqueous medium. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 269: 218-224.
- Linert W, Enamullah M, Gutmann V and Jameson R F** (1994) Spin-Crossover Complexes in Solution. III. Substituent- and Solvent Effects on the Spin-Equilibrium of 4Substituted Iron(II)-2,6-Bis-(benzimidazol-2'-yl)-pyridine Systems. *Monatshefte Für Chemie / Chemical Monthly*, 125 (6-7): 661-670
- Linert W, Konecny M and Renz F** (1994) Spin-State Equilibria in Non-Aqueous Solution and Quantum-Mechanical Investigations of Iron(II) and Nickel(II) Complexes with 4Substituted 2,6-Bis(benzimidazol-2-yl)pyridines. *Journal Chemical Society, Dalton Transactions*, (10): 1523-1531.
- McCracken R O and Lipkowitz K B** (1990) Experimental and Theoretical Studies of Albendazole Oxibendazole, and Tioxidazole. *Journal of Parasitology*, 76 (2): 180-185.
- Mohamed B G, Abdel-Alim A A M and Hussein M A** (2006) Synthesis of 1-Acyl-2-Alkylthio-1,2,4-Triazolobenzimidazoles with Antifungal, Anti-Inflammatory and Analgesic Effects. *Acta Pharmaceutica*, 56: 31–48.
- Mureinik R J and Bidani M** (1977) Terpyridyl complexes of platinum(II). *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*, 13: 625-629.
- Nakano H, Inoue T, Kawasaki N, Miyataka H, Matsumoto H, Taguchi T, Inagaki N, Nagai H and Satoh T** (1999) Synthesis of Benzimidazole Derivatives as Antiallergic Agents with 5-Lipoxygenase Inhibiting. *Action Chemistry and Pharmaceutical Bulletin*, 47 (11): 1573-1578.
- Nofal Z M, Fahmy H H and Mohamed H S** (2002) Synthesis and Antimicrobial Activity of New Substituted Anilinobenzimidazoles. *Archives of Pharmacal Research*, 25 (3): 250-257.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Novelli F, Tasso B, Sparatore F and Sparatore A** (1997) Synthesis and Biological Investigations of 2-(Tetrahydropyran-2-yl) and 2-(Tetrahydrofuran-2-yl) Benzimidazoles. *Farmaco*, 52 (8-9): 499-507.
- Özden S, Atabey D, Yıldız S and Göker H** (2005) Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel Methyl or Ethyl 1H-Benzimidazole-5-Carboxylates Derivatives Carrying Amide or Amidine Groups. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13 (5): 1587-1597.
- Petoud S, Bünzli J C G, Renaud F, Piguet C, Schenk K J and Hopfgartner G** (1997) Stability and Size-Discriminating Effects in Mononuclear Lanthanide Triple-Helical Building Blocks with Tridentate Aromatic Ligands. *Inorganic Chemistry*, 36 (25): 5750-5760.
- Po C, Tam A A Y, Wong K M C and Yam V W W Y** (2011) Supramolecular Self-Assembly of Amphiphilic Anionic Platinum(II) Complexes: A Correlation Between Spectroscopic and Morphological Properties. *Journal of the American Chemical Society*, 133 (31): 12136-12143.
- Poeta M D, Toffaletti D L, Rude T H, Dykstra C C, Heitman J and Perfect J R** (1999) Topoisomerase I Is Essential in *Cryptococcus Neoformans*: Role in Pathobiology and as an Antifungal Target. *Genetics*, 152: 1167-178.
- Refaat H M** (2010) Synthesis and Anticancer Activity of Some Novel 2-Substituted Benzimidazole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (7): 2949-2956.
- Reinhardt C G and Krugh T R** (1978) A comparative study of ethidium bromide complexes with dinucleotides and DNA: direct evidence for intercalation and nucleic acid sequence preferences. *Biochemistry*, 17 (23): 4845-4854.
- Renz F, Hasegaw M, Hoshi T, El-ayaan U, Linert W and Fukuda Y** (1999) Anisotropic Effect after Stretching of the Spin-Crossover Compound [Fe(II)(2,6-bis(benzimidazol-2''-yl)pyridine)₂] (C₁₀O₄)₂ in Polyvinylalcohol Polymer Matrix. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 335 (1): 531-540.
- Rodionov V O, Presolski S I, Gardinier S, Lim Y H and Finn M G** (2007) Benzimidazole and Related Ligands for Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Journal of the American Chemistry Society*, 129 (42): 12696-12704.
- Roundhill D M** (1970) Reaction of imides with some zerovalent platinum and palladium complexes. *Inorganic Chemistry*, 9: 254-258.
- Ruile S, Kohle O, Péchy P and Grätzel M** (1997) Novel Sensitisers for Photovoltaic Cells. Structural Variations of Ru(II) Complexes Containing 2,6-Bis(1-methylbenzimidazol-2-yl)pyridine. *Inorganica Chimica Acta*, 261 (2): 129-140.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Shavaleev N M, Bell Z R, Easun T L, Rutkaite R, Swanson L and Ward M D** (2004) Complexes of Substituted Derivatives of 2-(2-pyridyl)benzimidazole with Re(I), Ru(II) and Pt(II): Structures, Redox and Luminescence Properties. *Dalton Transactions*, 21: 3678–3688.
- Shingalapur R V, Hosamani K M and Keri R S** (2009) Synthesis and Evaluation of in Vitro Anti-Microbial and Anti-Tubercular Activity of 2-styryl Benzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (10): 4244-4248.
- Skalitzky D J, Marakovits J T, Maegley K A, Ekker A, Yu X H, Hostomsky Z, Webber S E, Eastman B W, Almassy R and Li J** (2003) Tricyclic Benzimidazoles as Potent Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 Inhibitors. *Journal of Medical Chemistry*, 46 (2): 210–213.
- Strauss B, Gutmann V and Linert W** (1993) Investigations on the Spin-Crossover Complex $[\text{Fe}(\text{Bzimpy})_2](\text{ClO}_4)_2$ and its Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} and Zn^{2+} Analogues. *Monatsheft Für Chemie/Chemical Monthly*, 124 (4): 391-399.
- Sun J, An Y, Zhang L, Chen H Y, Han Y, Wang Y J, Mao Z W and Ji L N** (2011a) Studies on synthesis, characterization, and G-quadruplex binding of Ru(II) complexes containing two dppz ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105 (2): 149-154.
- Sun J, Wu S, Chen H-Y, Gao F, Liu J, Ji L-N and Mao Z-W** (2011b) Synthesis, characterization and DNA-binding and DNA-photocleavage studies of two Ru(II) complexes containing two main ligands and one ancillary ligand. *Polyhedron*, 30 (12): 1953-1959.
- Sundberg R J and Martin R B** (1974) Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems. *Chemical Reviews*;74(4):471-517.
- Sengul A, Kurt O, Adler P D F and Coles S J** (2014) Spectroscopic and structural properties of complexes of 3,30-bis(2-benzimidazolyl)-2,20-bipyridine with copper(I) and silver(I). *Journal of coordination Chemistry*, 67(14):2365–2376.
- Terada K, Kobayashi K and Haga M** (2008) Synthesis, Electrochemical, and Molecular Inclusion Properties of Canopied Trinuclear Ruthenium Complexes with Six Anchoring Groupson an ITO Electrode. *Dalton Transactions*, 36: 4846-4854.
- Tonelli M, Simone M, Tasso B, Novelli F, Boido V, Sparatore F, Paglietti G, Pricl S, Giliberti S G, Blois, Ibba C, Sana G, Loddo R and Colla P L** (2010) Antiviral Activity of Benzimidazole Derivatives. II. Antiviral Activity of 2Phenylbenzimidazole Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18 (8): 2937-2953.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Uma Maheswari P and Palaniandavar M** (2004) DNA binding and cleavage properties of certain tetrammine ruthenium(II) complexes of modified 1,10-phenanthrolines - effect of hydrogen-bonding on DNA-binding affinity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98 (2): 219-230.
- Wagner E C and Millet W H** (1943) Benzimidazole. *Organic Syntheses Coll.*, 2: 65.
- Vaidyanathan V G and Nair B U** (2005) A Platinum(II)-Based Molecular Light Switch for Proteins. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2005 (18): 3756-3759.
- Valdez J, Cedillo R, Campos A H, Yépez L, Luis F H, Vázquez G N, Tapia A, Cortés R, Hernández M and Castillo R** (2002) Synthesis and antiparasitic activity of 1Hbenzimidazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 12 (16): 2221-2224.
- Vázquez G N, Diaz H M, Crespo F A, Rivera I L, Molina R V, Muñiz O M and Soto S E** (2006) Design, Microwave Assisted Synthesis, and Spasmolytic Activity of 2(Alkyloxyaryl)-1H-Benzimidazole Derivatives as Constrained Stilbene Bioisosteres. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16 (16): 4169–4173.
- White A W, Curtin N J, Eastman B W, Golding B T, Hostomsky Z, Kyle S, Li J, Maegley K A, Skalitzky D J, Webber S E, Yu X-H and Griffin R J** (2004) Potentiation of Cytotoxic Drug Activity in Human Tumour Cell Lines, by AmineSubstituted 2-Arylbenzimidazole-4-Carboxamide PARP-1 İnhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14 (10): 2433–2437.
- Wright J B** (1951) The chemistry of benzimidazoles. *Chemical Reviews*; 48(3):397-541.
- Yesilel O Z, Gunay G and Buyukgungor O** (2011) Novel silver(I)–saccharinate complexes exhibiting $\text{Ag}\cdots\pi$ and $\text{C-H}\cdots\text{Ag}$ close interactions with a new coordination mode of saccharinate. *Polyhedron*, 30: 364-371.
- Yue S M, Xu H B, Ma J F, Su Z M, Kan Y H and Zhang H J** (2006) Design and Syntheses of Blue Luminescent Zinc(II) and Cadmium(II) Complexes with Bidentate or Tridentate Pyridyl-Imidazole Ligands. *Polyhedron*, 25 (3): 635-644.
- Yip H-K, Che C-M, Zhou Z-Y and Mak T C W** (1992) BuSnCl_3 mediated zselective 2-butenylation and erythro-selective 1-methyl-2-propenylation of aldehydes by 1-(tributylstannyl)-2-butene. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications Articles*, 1369-1371.
- Zeglis B M, Pierre V C and Barton J K** (2007) Metallo-intercalators and metallo-insertors. *Chemical Communications*, (44): 4565
- Zhang W, Bensimon C and Crutchley R J** (1993) (Terpyridine)palladium(II) complexes of phenylcyanamide ligands. *Inorganic Chemistry*, 32: 5808-5812.

ÖZGEÇMİŞ

Pelin IŞIK 1990 yılında Zonguldak ili Ereğli ilçesinde doğdu. 2007 yılında Kdz Ereğli Lisesi'nden mezun oldu. Lisans öğrenimini 2012 yılında Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde tamamladı. 2015-2016 Bahar döneminde Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başlamıştır.

ADRES BİLGİLERİ:

Adres: Bağlık Mah. Hacı Abdurrahman Sok. No:38/1 D:10 Kdz Ereğli/ZONGULDAK

Tel: 05061752867

E-posta: peliinturkoglu@hotmail.com