

**N-HETEROHALKALI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE METAL  
KOMPLEKSLERİ**

**Burcu TUTKUN**

**Bülent Ecevit Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalında  
Yüksek Lisans Tezi  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ZONGULDAK**

**Eylül 2013**

**KABUL:**

Burcu TUTKUN tarafından hazırlanan "N-HETEROHALKALI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE METAL KOMPLEKSLERİ" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 10/09/2013

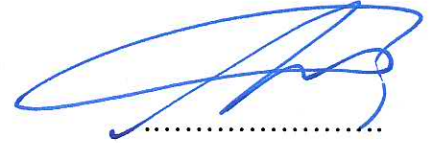
Başkan: Prof. Dr. Abdurrahman ŞENGÜL (BEÜ)



Üye : Prof. Dr. Bekir SALİH (HÜ)



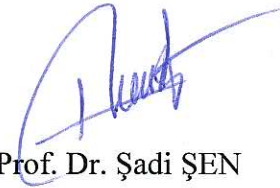
Üye : Yrd. Doç. Dr. Burak ÇOBAN (BEÜ)



---

**ONAY:**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../2013



Prof. Dr. Şadi ŞEN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.

*“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.”*



Burcu TUTKUN

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### ***N*-HETEROHALKALI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE METAL KOMPLEKSLERİ**

Burcu TUTKUN

Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdurrahman ŞENGÜL

Eylül 2013, 113 sayfa

Bu çalışmada, *N*-donör heterohalkalı ligandlar sentezlenmiş ve bu ligandların geçiş metal kompleksleri hazırlanmıştır. Piridin 2,6-dikarboksilik asitten yola çıkılarak elde edilen 2,6-*bis*(benzimidazol-2-il)piridin ligandının platin(II) ve paladyum(II) kompleksleri elde edilmiştir.

Kloro-2,6-*bis*(*NH*-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür,  $[Pt(L^1)Cl]Cl \cdot 2H_2O$  ve paladyum(II)  $[Pd(L^1)Cl]Cl$ , kloro-2,6-*bis*(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür,  $[Pt(L^2)Cl]Cl \cdot CH_3OH$  ve paladyum(II)  $[Pd(L^2)Cl]Cl$ , ve kloro-2,6-*bis*(1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür,  $[Pt(L^3)Cl]Cl$ , paladyum(II)  $[Pd(L^3)Cl]Cl$  kompleks bileşiklerinin DNA etkileşimleri sulu çözeltide UV-Vis, floresans, vizkozimetre, jel-elektroforez yöntemleri ile çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda Kloro-2,6-*bis*(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür kompleksinin diğer komplekslere göre DNA ile daha iyi etkileşim yaptığı gözlemlenmiştir.

## ÖZET (devam ediyor)

Ligand ve kompleks bileşiklerin yapıları  $^1\text{H-NMR}$ , UV-Vis, FT-IR, ESI-MS ve MALDI-TOF MS ile aydınlatılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Benzimidazol; metal kompleksleri; *N*-donor; platin; paladyum; piridin

**Bilim Kodu:** 405.01.01.

## ABSTRACT

M. Sc. Thesis

### SYNTHESIS AND METAL COMPLEXES OF N-HETEROCYCLIC BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Burcu TUTKUN

Bulent Ecevit University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

Thesis Advisor: Prof. Abdurrahman ŞENGÜL

September 2013, 113 pages

In this study, *N*-donor heterocyclic ligands have been synthesized and their corresponding metal complexes have been prepared. The platinum(II) and palladium(II) metal complexes of 2,6-bis(benzimidazol-2-yl)pyridine ligand derived from 2,6-dicarboxypyridine have been synthesized.

Studies of DNA interactions with the complex compounds of chloro-2,6-bis(*NH*-benzimidazol-2-yl)pyridineplatinum(II)chloride,  $[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and the corresponding palladium(II)  $[\text{Pd}(\text{L}^1)\text{Cl}]\text{Cl}$ , chloro-2,6-bis(*N*-methyl-benzimidazol-2-yl)pyridineplatinum(II)chloride,  $[\text{Pt}(\text{L}^2)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot \text{CH}_3\text{OH}$  and the corresponding palladium(II)  $[\text{Pd}(\text{L}^2)\text{Cl}]\text{Cl}$ , and chloro-2,6-bis(1,3-propylsulphonate-benzimidazol-2-yl)pyridineplatinum(II)chloride  $[\text{Pt}(\text{L}^3)\text{Cl}]\text{Cl}$ , and the analogous palladium(II)  $[\text{Pd}(\text{L}^3)\text{Cl}]\text{Cl}$  in aqueous solution have been performed by using UV-Vis, fluorescence, viscosimetry, gel-electrophoresis methods. In this study, the complex compound of chloro-2,6-bis(*N*-methyl-benzimidazol-2-yl)pyridineplatinum(II)chloride,  $[\text{Pt}(\text{L}^2)\text{Cl}]\text{Cl}$  was found to show greater interaction with DNA among others.

## **ABSTRACT (continued)**

The ligands and the complex compounds have been characterized by  $^1\text{H}$  NMR, UV-Vis, FT-IR, ESI-MS and MALDI-TOF MS techniques.

**Keywords:** Benzimidazole; complexes of metals; *N*-donor; platinum; palladium; pyridine

**Science Code:** 405.01.01.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde, çalışmalarım süresince benden her türlü ilgi, bilgi birikimini teşvik ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Abdurrahman ŞENGÜL'e,

Tezimde bileşiklerimin DNA çalışmalarını yorumlamada yardımcı olan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Burak ÇOBAN'a;

DNA çalışmalarında katkıda bulunan Arş. Gör. Ufuk YILDIZ'a,

Anorganik Kimya çalışma grup arkadaşlarıma,

Mali desteklerinden dolayı B.E.Ü. Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projeleri Birimine (Proje no: 2012-10-03-02) ve TÜBİTAK'a (Proje no:111T062),

Tüm hayatım boyunca beni destekleyen ve verdikleri enerji ile çalışmalarına daha sıkı sarılmamı sağlayan maddi ve manevi her zaman yanımda olan aileme,

İyi günümde kötü günümde yanımda olan dostlarıma,

Sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.





## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xxi
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
1.1 ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI .....	1
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 BENZİMİDAZOL YAPISI .....	3
2.2 BENZİMİDAZOLLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	4
2.2.1 Erime Noktaları, Kaynama Noktaları, Ayrışma Derecesi.....	4
2.2.2 Psödoasidik Karakter .....	5
2.2.3 Baziklik ve Elektronik Yapı.....	5
2.2.4 Tautomerik Karakter.....	6
2.2.5 Kimyasal Özellikleri.....	6
2.2.4 Fizyolojik Özellikleri.....	7
2.3 BİS-BENZİMİDAZOL VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ.....	7
2.3.1 Benzimidazolden Çıkararak .....	7
2.3.2 Benzen-1,2-diamin'den Hareketle.....	8
2.3.2.1 Karboksilli Asitlerle Polifosforik Asitli Ortamda Isıtma.....	8
2.3.2.2 Mikrodalga Titreşimlerine Maruz Bırakma .....	8

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
2.3.2.3 Kum Banyosu Üzerinde Isıtma .....	9
2.3.2.4 Karboksilli Asitler ile Sulu Ortamda Isıtma.....	9
2.3.2.5 Karboksilli Asitler ile Seyreltik HCl'li Ortamda Isıtma .....	9
2.3.2.6 Karboksilik Asit Türevleri ile Etkileşim.....	10
2.4 PLATİN(II) ve PALADYUM(II) KİMYASI.....	11
2.4.1 Platin(II) ve Paladyum(II) Genel Özellikleri .....	11
2.4.2 Platin ve Paladyum Kullanım Alanları .....	13
2.5 İLAÇ HEDEFİ OLARAK DNA.....	15
2.5.1 DNA ve Polinükleotitler .....	16
2.5.2 Moleküllerin DNA ile Etkileşim Yolları .....	18
2.5.2.1 Elektrostatik Etkileşimler Yapanlar.....	18
2.5.2.2 İnterkalasyon Yapan Ajanlar.....	19
2.5.2.3 Yarıklı Bağlayıcılar (Groove Binders).....	19
2.5.3 Metal Komplekslerinin DNA ile Etkileşim Türlerinin Belirlenmesinde Kullanılan Teknikler.....	20
2.5.3.1 UV Titrasyon Yöntemi .....	20
2.5.3.2 Agaroz Jel Elektroferez .....	21
2.5.3.3 Floresans Spektroskopisi.....	22
2.5.3.4 Vizkozimetri.....	24
<b>BÖLÜM 3 METARYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
3.1 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	25
3.2 KULLANILAN CİHAZLAR .....	26
3.2.1 Infrared Spektrofotometresi .....	26
3.2.2 <sup>1</sup> H-NMR Spektrofotometresi.....	27
3.2.3 ESI-MS.....	27
3.2.4 Erime Noktası.....	27
3.2.5 UV/Vis Spektrofotometresi.....	27
3.2.6 Floresans Spektrometresi .....	27
3.2.7 Jel Elektroferez.....	27

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 4 ARAŞTIRMA BULGULARI .....	29
4.1 LİGAND SİSTEMLERİ .....	29
4.1.1 2,6- <i>bis</i> (benzimidazol-2-il)piridin Sentezi (L <sup>1</sup> ) .....	29
4.1.2 2,6- <i>bis</i> ( <i>N</i> -metil-benzimidazol-2-il)piridin Sentezi (L <sup>2</sup> ) .....	30
4.1.3 [Pt(DMSO) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> Sentezi .....	30
4.1.4 [Pd(DMSO) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> Sentezi .....	31
4.1.5 2,6- <i>bis</i> (1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridin Sentezi (L <sup>3</sup> ) .....	31
4.2 KOMPLEKS SİSTEMLERİ .....	32
4.2.1 Kloro-2,6- <i>bis</i> (benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, [Pt(L <sup>1</sup> )Cl]Cl·2H <sub>2</sub> O, (K <sup>1</sup> ) Sentezi .....	32
4.2.2 Kloro-2,6- <i>bis</i> (benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür, [Pd(L <sup>1</sup> )Cl]Cl, (K <sup>2</sup> ) Sentezi .....	33
4.2.3 Kloro-2,6- <i>bis</i> ( <i>N</i> -metil-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, [Pt(L <sup>2</sup> )Cl]Cl·CH <sub>3</sub> OH, (K <sup>3</sup> ) Sentezi .....	33
4.2.4 Kloro-2,6- <i>bis</i> ( <i>N</i> -metil-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür, [Pd(L <sup>2</sup> )Cl]Cl, (K <sup>4</sup> ) Sentezi .....	34
4.2.5 Kloro-2,6- <i>bis</i> (1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, [Pt(L <sup>3</sup> )Cl]Cl, (K <sup>5</sup> ) Sentezi .....	35
4.2.6 Kloro-2,6- <i>bis</i> (1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür, [Pd (L <sup>3</sup> )Cl] Cl, (K <sup>6</sup> ) Sentezi .....	35
4.3 UV TİTRASYONU .....	36
4.4 AGARUZ JEL ELEKTROFOREZ .....	36
4.5 FLORESANS SPEKTROSKOPİSİ .....	37
4.6 VİZKOZİTE ÇALIŞMALARI .....	37
BÖLÜM 5 SONUÇ VE YORUM .....	39
5.1 LİGANDLARIN KARAKTERİZASYONU .....	39
5.1.1 2,6- <i>bis</i> (benzimidazol-2-il)piridin (L <sup>1</sup> ) .....	39
5.1.2 2,6- <i>bis</i> ( <i>N</i> -metil-benzimidazol-2-il)piridin (L <sup>2</sup> ) .....	44

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
5.1.3 2,6- <i>bis</i> (1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridin ( $L^3$ ) .....	49
5.1.4 [Pt(DMSO) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> .....	54
5.1.5 [Pd(DMSO) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> .....	54
5.2 KOMPLEKSLERİN KARAKTERİZASYONU .....	57
5.2.1 Kloro-2,6- <i>bis</i> (benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, [Pt( $L^1$ )Cl]Cl·2H <sub>2</sub> O, ( $K^1$ ).....	57
5.2.1.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları .....	62
5.2.1.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları .....	62
5.2.1.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları.....	63
5.2.1.4 Agaroz Jel Elektroförez Çalışmaları Sonuçları.....	64
5.2.2 Kloro-2,6- <i>bis</i> (benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür, [Pd( $L^1$ )Cl]Cl( $K^2$ ) .....	65
5.2.2.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları .....	70
5.2.2.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları .....	70
5.2.2.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları.....	71
5.2.2.4 Agaroz Jel Elektroförez Çalışmaları Sonuçları.....	72
5.2.3 Kloro-2,6- <i>bis</i> ( <i>N</i> -metil-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, [Pt( $L^2$ )Cl]Cl·CH <sub>3</sub> OH, ( $K^3$ ).....	73
5.2.3.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları .....	78
5.2.3.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları .....	78
5.2.3.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları.....	79
5.2.3.4 Agaroz Jel Elektroförez Çalışmaları Sonuçları.....	80
5.2.4 Kloro-2,6- <i>bis</i> ( <i>N</i> -metil-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür, [Pd( $L^2$ )Cl]Cl, ( $K^4$ ) .....	81
5.2.4.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları .....	86
5.2.4.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları .....	86
5.2.4.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları.....	87
5.2.4.4 Agaroz Jel Elektroförez Çalışmaları Sonuçları.....	88
5.2.5 Kloro-2,6- <i>bis</i> (1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, [Pt( $L^3$ )Cl]Cl, ( $K^5$ ).....	89

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
5.2.5.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları .....	94
5.2.5.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları .....	94
5.2.5.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları.....	95
5.2.5.4 Agaroz Jel Elektroforez Çalışmaları Sonuçları.....	96
5.2.6 Kloro-2,6-bis(1,3-propilsülfonat-2-il-benzimidazol)piridinpaladyum(II)klorür, [Pd(L <sup>3</sup> )Cl]Cl, (K <sup>6</sup> ) .....	97
5.2.6.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları .....	102
5.2.6.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları .....	102
5.2.6.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları.....	103
5.2.6.4 Agaroz Jel Elektroforez Çalışmaları Sonuçları.....	104
KAYNAKLAR .....	107
ÖZGEÇMİŞ .....	113



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
1.1	Benzimidazol halkasının numaralandırılması.....	3
2.1	Benzimidazol oluşum mekanizması.....	4
2.2	İmidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyon şeması. ....	5
2.3	2-metil-5(6)-benzimidazolkarboksilik asidin indirgenme sonucu oluşumu.....	6
2.4	Benzimidazolden Na metali ile <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu. ....	8
2.5	1,2-diaminden <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu.....	8
2.6	1,2-diaminden <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu.....	8
2.7	Mikrodalga yöntemi ile <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu.....	9
2.8	Kum banyosu yöntemi ile <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu. ....	9
2.9	Sulu ortamda <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu. ....	9
2.10	Seyreltik HCl ile <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu.....	10
2.11	Etilen glikol içinde benzimidazol ve <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu. ....	10
2.12	Esterlerden benzimidazol oluşumu. ....	10
2.13	Diesterlerden <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu. ....	11
2.14	Anhidritlerden benzimidazol oluşumu. ....	11
2.15	Kemoterapide kullanılan platin(II) kompleksleri. ....	15
2.16	DNA zinciri .....	16
2.17	DNA zincirinde bulunan azotlu bazlar.....	17
2.18	A-T ve G-C bazları arası tamamlayıcı hidrojen bağları.....	17
2.19	DNA sarmalı .....	18
2.20	Yapılan titrasyona örnek spektrumlar. ....	21
2.21	Jel elektroforez sonucuna örnek gösterim.....	22
2.22	DNA eklenmesiyle oluşan floresans spektrumuna örnek gösterim. ....	22
2.23	EtBr molekül yapısı.....	23
2.24	EtBr için örnek vizkozimetrik titrasyon grafiği.....	24
4.1	L <sup>1</sup> ligandının sentez şeması. ....	29



## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
4.2	L <sup>2</sup> ligandının sentez şeması. ....	30
4.3	[Pt(DMSO) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> sentez şeması. ....	30
4.4	[Pd(DMSO) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> sentez şeması. ....	31
4.5	L <sup>3</sup> ligandının sentez şeması. ....	31
4.6	K <sup>1</sup> kompleksinin sentez şeması. ....	32
4.7	K <sup>2</sup> kompleksinin sentez şeması. ....	33
4.8	K <sup>3</sup> kompleksinin sentez şeması. ....	34
4.9	K <sup>4</sup> kompleksinin sentez şeması. ....	34
4.10	K <sup>5</sup> kompleksinin sentez şeması. ....	35
4.11	K <sup>6</sup> kompleksinin sentez şeması. ....	36
4.12	Ubbelohde vizkozimetresi. ....	38
5.1	(L <sup>1</sup> ) FT-IR spektrumu. ....	40
5.2	(L <sup>1</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	41
5.3	(L <sup>1</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR aromatik bölge spektrumu. ....	42
5.4	(L <sup>1</sup> ) ESI-MS spektrumu. ....	43
5.5	(L <sup>2</sup> ) FT-IR spektrumu. ....	45
5.6	(L <sup>2</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	46
5.7	(L <sup>2</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR aromatik bölge spektrumu. ....	47
5.8	(L <sup>2</sup> ) ESI-MS spektrumu. ....	48
5.9	(L <sup>3</sup> ) FT-IR spektrumu. ....	50
5.10	(L <sup>3</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	51
5.11	(L <sup>3</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR aromatik bölge spektrumu. ....	52
5.12	(L <sup>3</sup> ) ESI-MS spektrumu. ....	53
5.13	([Pt(DMSO) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> ) FT-IR spektrumu. ....	55
5.14	([Pd(DMSO) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> ) FT-IR spektrumu. ....	56
5.15	(K <sup>1</sup> ) FT-IR spektrumu. ....	58
5.16	(K <sup>1</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	59
5.17	(K <sup>1</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR aromatik bölge spektrumu. ....	60
5.18	(K <sup>1</sup> ) ESI-MS spektrumu. ....	61
5.19	(K <sup>1</sup> ) UV spektrumu. ....	62

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
5.20	(K <sup>1</sup> ) Floresans spektroskopisi. ....	63
5.21	(K <sup>1</sup> ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks). ....	64
5.22	(K <sup>1</sup> ) Elektroforez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180 µM). ....	64
5.23	(K <sup>2</sup> ) FT-IR spektrumu. ....	66
5.24	(K <sup>2</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	67
5.25	(K <sup>2</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR aromatik bölge spektrumu. ....	68
5.26	(K <sup>2</sup> ) MALDI-TOF MS spektrumu. ....	69
5.27	(K <sup>2</sup> ) UV spektrumu. ....	70
5.28	(K <sup>2</sup> ) Floresans spektroskopisi. ....	71
5.29	(K <sup>2</sup> ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks). ....	72
5.30	(K <sup>2</sup> ) Elektroforez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180 µM). ....	72
5.31	(K <sup>3</sup> ) FT-IR spektrumu. ....	74
5.32	(K <sup>3</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	75
5.33	(K <sup>3</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR aromatik bölge spektrumu. ....	76
5.34	(K <sup>3</sup> ) ESI-MS spektrumu. ....	77
5.35	(K <sup>3</sup> ) UV spektrumu. ....	78
5.36	(K <sup>3</sup> ) Floresans spektroskopisi. ....	79
5.37	(K <sup>3</sup> ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks). ....	80
5.38	(K <sup>3</sup> ) Elektroforez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180 µM). ....	81
5.39	(K <sup>4</sup> ) FT-IR spektrumu. ....	82
5.40	(K <sup>4</sup> ) <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	83
5.41	(K <sup>4</sup> ) <sup>1</sup> H NMR aromatik bölge spektrumu. ....	84
5.42	(K <sup>4</sup> ) ESI-MS spektrumu. ....	85
5.43	(K <sup>4</sup> ) UV spektrumu. ....	86
5.44	(K <sup>4</sup> ) Floresans spektroskopisi. ....	87
5.45	(K <sup>4</sup> ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks). ....	88
5.46	(K <sup>4</sup> ) Elektroforez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180 µM). ....	89
5.47	(K <sup>5</sup> ) FT-IR spektrumu. ....	90
5.48	(K <sup>5</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	91
5.49	(K <sup>5</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR aromatik bölge spektrumu. ....	92

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
5.50	(K <sup>5</sup> ) ESI-Ms spektrumu.....	93
5.51	(K <sup>5</sup> ) UV spektrumu.....	94
5.52	(K <sup>5</sup> ) Floresans spektroskopisi.....	95
5.53	(K <sup>5</sup> ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks).....	96
5.54	(K <sup>5</sup> ) Elektforez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180 µM).....	96
5.55	(K <sup>6</sup> ) FT-IR spektrumu.....	98
5.56	(K <sup>6</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	99
5.57	(K <sup>6</sup> ) <sup>1</sup> H-NMR aromatik bölge spektrumu.....	100
5.58	(K <sup>6</sup> ) MALDI-TOF MS spektrumu.....	101
5.59	(K <sup>6</sup> ) UV spektrumu.....	102
5.60	(K <sup>6</sup> ) Floresans spektroskopisi.....	103
5.61	(K <sup>6</sup> ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks).....	104
5.62	(K <sup>6</sup> ) Elektforez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180 µM).....	104

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	Paladyum ve Platinin genel özellikleri .....	12
5.1	Komplekslerin DNA çalışmalarının karşılaştırılması. ....	105



## 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
$\lambda$	: Dalga boyu
$\pi$	: Pi bağı
$\sigma$	: Sigma bağı
$\nu$	: Frekans

### **KISALTMALAR**

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

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

HCl	: Hidroklorik asit
K <sup>1</sup>	: Kloro-2-6- <i>bis</i> (benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür
K <sup>2</sup>	: Kloro-2-6- <i>bis</i> (benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür
K <sup>3</sup>	: Kloro-2-6- <i>bis</i> ( <i>N</i> -metil-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür
K <sup>4</sup>	: Kloro-2-6- <i>bis</i> ( <i>N</i> -metil-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür
K <sup>5</sup>	: Kloro-2,6- <i>bis</i> (1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür
K <sup>6</sup>	: Kloro-2,6- <i>bis</i> (1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür
K <sub>2</sub> PdCl <sub>4</sub>	: Potasyumtetrakloropalladat
K <sub>2</sub> PtCl <sub>4</sub>	: Potasyumtetrakloroplatinat
KMnO <sub>4</sub>	: Potasyumpermanganat
L <sup>1</sup>	: 2,6- <i>bis</i> (benzimidazol-2-il)piridin
L <sup>2</sup>	: 2,6- <i>bis</i> ( <i>N</i> -metil-benzimidazol-2-il)piridin
L <sup>3</sup>	: 2,6- <i>bis</i> (1-3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridin
MALDI-TOF MS	: Matriks ile desteklenmiş lazer iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NBr	: n-bütülamonyumbromür
THF	: Tetrahidrofüran
UV	: Ultraviyole

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

#### 1.1 ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI

Son yıllarda, özellikle kanser tedavisindeki özelliklerinden dolayı *bis*-benzimidazol bileşiklerinin sentezi dikkate değer bir ilgi kazanmıştır. *Bis*-benzimidazol türevleriyle yapılan çeşitli çalışmalar, sığır timus DNA'sına bağlanma ilgisinin vitrotipoizomeraz yavaşlatıcı potansiyeli veya sitotoksitesiyle pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. *Bis*-benzimidazol bileşikleri, anti-fungal, anti-helmintik, anti-virüs, anti-koalugant ve anti-enflamatuar aktiviteleri gibi önemli farmakolojik aktiviteler de gösterirler. Parasitik canlılar tarafından sebep olunan insan enfeksiyonları, dünyada en önemli sağlık sorunlarından birini temsil ederler ve çok önemli bir ekonomik etkiye sahiptir. Son yirmi yıldan fazladır, insan enfeksiyonlarının çoğunun tedavisi için ilaçların keşfi ve geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Benzimidazoller, bağırsak yolu nematotlarına (parazitlerine) karşı geniş spektrumlu bir aktiviteye sahip olan geniş bir antihelmintik ilaç ailesidir. Ayrıca, benzimidazol türevleri, anti-viral türevleri ilaçlar ve korozyon yavaşlatıcısı olarak da kullanılmaktadır.



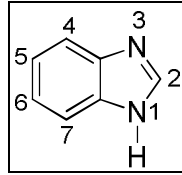


## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1 BENZİMİDAZOL YAPISI

Benzimidazol, benzen ve imidazol halkalarının oluşmuş bir halka sistemidir. Bu halka sisteminde numaralandırmaya üzerinde hidrojen atomu taşıyan ve ‘imino azotu’ olarak adlandırılan azot atomundan başlanır. Bu azot ‘pirol azotu’ olarak da adlandırılır. Numaralandırmaya tersiyer yapıdaki ‘piridin azotu’ ya da ‘tersiyer azot’ olarak adlandırılan azot atomuna doğru devam edilmektedir (Şekil 1.1) (Preston 1974).



Şekil 1.1 Benzimidazol halkasının numaralandırılması.

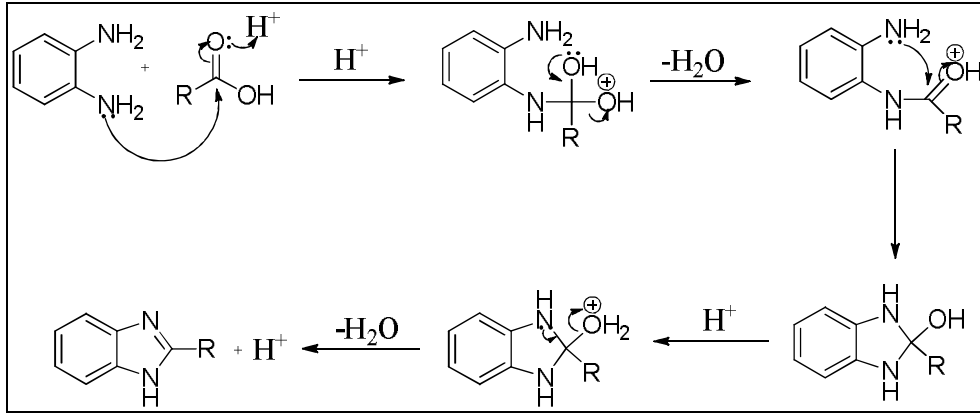
Benzimidazollerin imino hidrojeninin zayıf bazik özelliğinin yanı sıra, zayıf asit özelliğe de sahip ‘amfoter’ karakterde bileşiklerdir (Vogel et al. 1996).

Bazik karakterleri, asit karakterlerinden daha fazla olan benzimidazoller, bazik özelliklerini, üzerlerindeki ortaklanmamış elektron çiftini reaksiyona girdikleri atom ya da gruba verebilme özelliğinde olan tersiyer azot atomu nedeni ile gösterirler (Brown 2008).

Asit özelliklerini, taşıdıkları imino hidrojenini ortama proton halinde vererek gösteren benzimidazoller, elektron çekici gruplar ile süstitüe edildiklerinde asit özelliklerini artırırılar (Wang 2010).

## 2.2 BENZİMİDAZOLLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Benzimidazol, vitamin B<sub>12</sub> ve birçok doğal bileşiğin bileşeni olarak çok geniş farmakolojik özellikler gösterir. Örneğin, anti-tümör etki (Ram et al. 1992) ve nükleik asit sentezinin inhibisyonu gibi (Carter 1967). Bazı anti-kanser ilaçlar, örneğin imet 3393 (cytostasan) yapısı benzimidazol halkaya sahiptir (Preston 1974). Bazı benzimidazol türevlerinin metal kompleksleri birçok biyolojik molekül için model bileşik olarak kullanılır. Bunlara metallo-enzimler (Brown et al. 1984) ve serine proteases (Jones and Taylor 1977) örnek verilebilir. Benzimidazol türevleri aynı zamanda anti-viral, anti-fungal etki göstermektedir (Alessio et al. 1997).



Şekil 2.1 Benzimidazol oluşum mekanizması.

### 2.2.1 Erime Noktaları, Kaynama Noktaları, Ayrışma Derecesi

Benzimidazoller, genellikle kristal yapıda, yüksek erime ve kaynama noktasına sahip, polar çözücüler içinde çözünen, apolar çözücülerde çözünürlükleri sınırlı olan katı bileşiklerdir. Benzimidazoller, bir serbest imino hidrojeni bulunduran tautomerik sistemlerdir. İmino hidrojenindeki süstitasyon erime ve kaynama noktasının düşmesine neden olur. Çünkü *N*-süstitüe benzimidazoller asosiyasyon yapamazlar.

Benzimidazoller ile imidazollerin pek çok açıdan benzerliği vardır. Her iki yapıda asidik ve bazik karakterlere sahiptir. Benzimidazoldeki -NH- grubu çok zayıf bazik ve görece olarak güçlü asidik özellik gösterir. Çoğu benzimidazoller sulu asit ve sulu baz çözeltilerinde çözünürler. Benzimidazoller, imidazollere göre suda çok az çözünürler. Fakat bazı örneklerde görüleceği gibi sıcak suda kristallendirilebilirler.

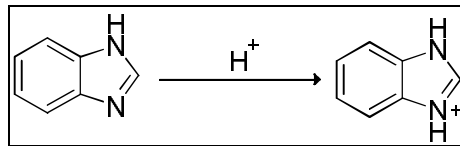
### 2.2.2 Psödoasidik Karakter

Benzimidazollerin, psödoasidik karakteri metallerle tuz oluşturmasıyla ortaya çıkmaktadır. Benzimidazollerin kaynar suda hazırlanan çözeltilerine gümüş nitrat çözeltisi ilave edildiğinde az çözünen gümüş tuzları oluşur. Ayrıca bakır, kobalt, kadmiyum, çinko iyonlarının amonyaklı çözeltileri ile de benzer tuzları oluştururlar. Grignard rektifleri ile tepkime vererek *N*-magnezyum halojenürleri oluşturmaları benzimidazollerin, asidik yapısını göstermektedir. İmino hidrojeninin süstitasyonu sonucu oluşan *N*-süstitüe benzimidazollerde psödoasidik karakter ortadan kalkar.

Benzimidazollerin psödoasidik özelliğine etki eden önemli bir etken benzen halkası üzerindeki süstitüe gruplardır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asitliğini arttırmaktadır. Mesela nitrobenzimidazoller yeterince güçlü asitler olup sulu amonyak veya sodyum karbonat içerisinde çözünebilirler. 2-Metil-4,6 (veya 5,7)- dinitrobenzimidazol kararlı amonyum tuzları oluşturmaktadır. 5-nitrobenzimidazolün  $pK_a = 10.86$  olması asitliğinin yeterince güçlü olduğunu göstermektedir.

### 2.2.3 Baziklik ve Elektronik Yapı

Benzimidazoller, asitlerle tuz oluşturabilecek kadar bazik bileşiklerdir. Bazik özellik tersiyer azottaki bir çift elektrondan ileri gelir ve bu azot proton kabul edebilir. Benzimidazol ( $pK_a = 5.5$ ), imidazole ( $pK_a = 7.0$ ) göre daha zayıf bir bazdır. Bunun sebebi imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondur (Şekil 2.2).

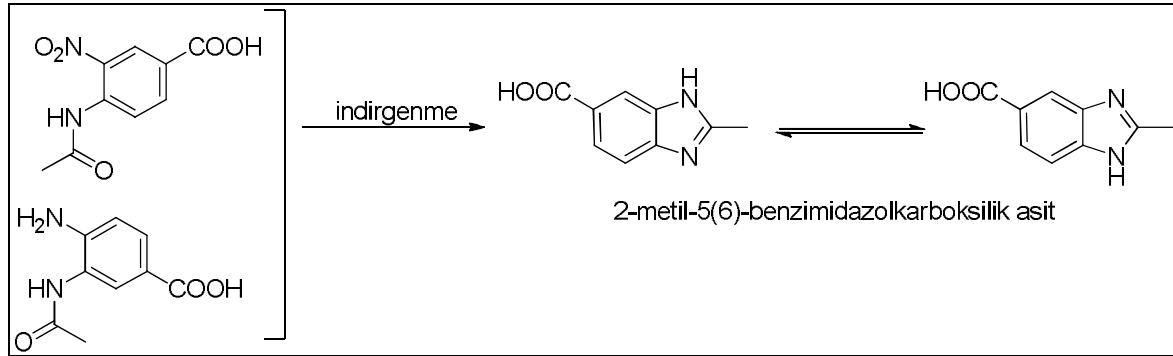


Şekil 2.2 İmidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyon şeması.

Benzimidazol halkası içerisindeki konjugasyonun olması yapının kararlılığını arttıran bir etkidir. Bu artan kararlılık aynı zamanda baziklığın imidazollere göre daha düşük olmasına da neden olmaktadır. Benzen halkası üzerindeki süstitüe gruplarda bazik gücü etkilemektedir. Elektron çekici gruplar bazik gücü azaltırken, elektron salıcı gruplar bazik gücü arttırmaktadır.

## 2.2.4 Tautomerik Karakter

Benzimidazollerdeki imidazol halkasının, tautomeri gösterdiği ilk kez Kaiser tarafından bildirilmiştir. 3-nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asidin ayrı ayrı indirgenmesinden tek bir ürünün 2-metil-5(6)-benzimidazolkarboksilik asidin oluştuğunu gözlemiştir (Şekil 2.3). Aynı gözlem Gallinek tarafından da yapılmıştır.



Şekil 2.3 2-metil-5(6)-benzimidazolkarboksilik asidin indirgenme sonucu oluşumu.

İmino hidrojeninin süstitasyonu ile bu tautomeri ortadan kalkar ve numaralandırmaya süstitüe azot atomundan başlanarak bileşik için tek bir yapı formülü verilebilir.

## 2.2.5 Kimyasal Özellikleri

Benzimidazollerin en belirgin özelliklerinden biri kimyasal dayanıklılıklarıdır. Asitler ve bazlarla en etkin şekilde muameleye bile direnç gösterirler. İmidazol halkası yükseltgenmeye karşı çok dirençlidir. Benzimidazol,  $\text{KMnO}_4$  ile etkileştirildiğinde benzen halkası yükseltgenerek parçalanır ve 4,5-imidazolkarbosiklik asit oluşur. Benzimidazoldeki imidazol halkası indirgenmeye karşı da çok dirençlidir. Hatta benzen halkası bile indirgenmeye karşı biraz direnç gösterir. Benzimidazoller Ni ve hidrojenle indirgenmezken, 2-metil-2-etil-ve 1,2-dimetilbenzimidazol buzlu asetik asit içinde platin oksit üzerinde hidrojenlendiği zaman karşılık gelen tetrahidro türevlerine dönüşür. 2-Fenilbenzimidazol bu koşullarda 2-sikloheksil-4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazol verir. Benzimidazolün kimyasal etkinliği, azotların tuz oluşumu, açillenme ve alkillenme tepkimeleri ile benzen halkasının elektrofilik süstitasyon tepkimesinden oluşmaktadır.

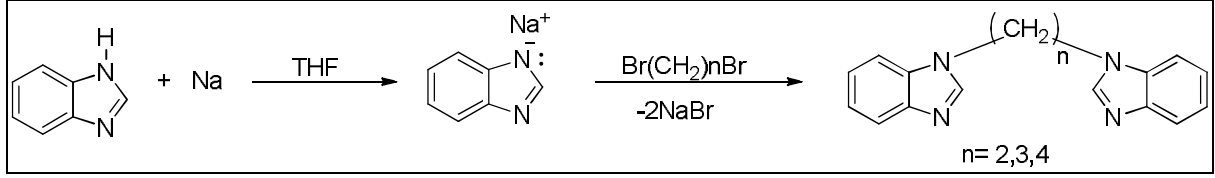
## 2.2.4 Fizyolojik Özellikleri

Benzimidazol ve türevleri bakteri ve maya gelişimini engellemektedir. Benzimidazol ve türevleri anti-mikrobiyal, anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-histaminik, anti-alerjik, anti-helmintik, anti-neoplastik, lokal analjezik, anti-nematodal, anti-piretik, vazodilatör, spazmolitik ve hipnotik gibi çeşitli özelliklere sahip bileşiklerdir (Cetinkaya et al. 1996). Bazı benzimidazolün virüs oluşumunu engellediği rapor edilmiştir. Fakat adenin ve guanin ilavesi ile inhibitör etkisi tersine döner. İmidazol çekirdeğinin metalik iyonların bir kısmı ile kolayca koordine olduğu bilinmektedir ve bu özellik B<sub>12</sub> vitamini ve hemoglobinde önemli rol oynar. Alkil sübtitüe benzimidazol grip hastalığına sebep olan Lee bakterisinin çoğalmasını engeller (Tamm et al. 1953). Bu amaçla 2-izopropil-5-metil-2-n-bütül-5-metil, 2-etil-5-metil ve 2,4,5,6,7-pentametilbenzimidazol oldukça etkin bileşiklerdir. 2-aminobenzimidazol ve metilsübtitüe türevlerinin kalbin çalışma düzenini bozduğu tespit edilmiştir. Aynı deney koşullarında 2-amino-5-klor-benzimidazol ve 2-amin-1-fenilbenzimidazol ise etkisizdir. Etkin bileşiklerdeki benzen halkasında metil sübtitasyonunun artışı ile birlikte bileşiğin etkinliği de artmaktadır (Okuyucu 2002). 2-alkilaminometil-ve 2-dialkilaminometil-benzimidazol lokal anestezi ve aynı zamanda analjezik etkiye sahiptirler Böyle bileşiklerin benzer aktiviteleri mevcut alkil gruplarının büyüklüğü ve doğasıyla ilgilidir. *N*-metil-9,10-fenantrobenzimidazol morfin benzeri özellikler gösterdiği rapor edilmiştir. Mebandazol; [metil-(5-benzoil-1-H-benzimidazol-2-il)karbamat] ve flubenzimidazol; [metil-[-5-(4-florbenzoil)-1-H-benzimidazol-2-il)karbamat] benzimidazol türevleri olup anti-helmintik aktiviteye sahiptirler (Okuyucu 2002).

## 2.3 BİS-BENZİMİDAZOL VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

### 2.3.1 Benzimidazolden Çıkararak

Benzimidazol veya 5-sübtitüyebenzimidazolün kuru THF varlığında metalik Na ile etkileştirilmesinden bileşiğin Na tuzu oluşur. Oluşan benzimidazol veya 5-sübtitüye benzimidazolün Na tuzunun dibromalkanlar ile tepkimesinden *bis*-benzimidazol oluşur (Şekil 2.4) (Küçükbay et al. 1995).

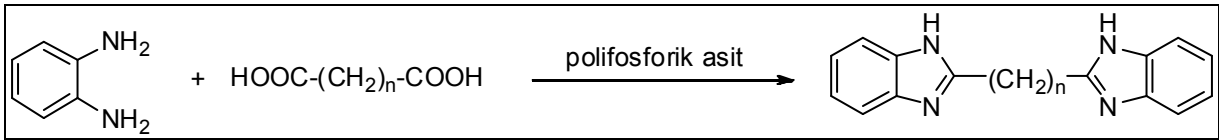


Şekil 2.4 Benzimidazolden Na metali ile *bis*-benzimidazol oluşumu.

## 2.3.2 Benzen-1,2-diamin'den Hareketle

### 2.3.2.1 Karboksilli Asitlerle Polifosforik Asitli Ortamda Isıtma

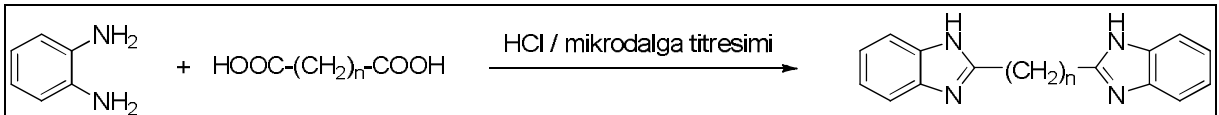
Bazı *bis*-benzimidazol türevi bileşikler, 1,2-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin polifosforik asit varlığında 200-250 °C'de 2–4 saat süreyle, siklokondensasyon reaksiyonu sonucu elde edilebilir (Şekil 2.5) (Addison and Burke 1981, Dall'Oglia et al. 2002).



Şekil 2.5 1,2-diaminden *bis*-benzimidazol oluşumu.

### 2.3.2.2 Mikrodalga Titreşimlerine Maruz Bırakma

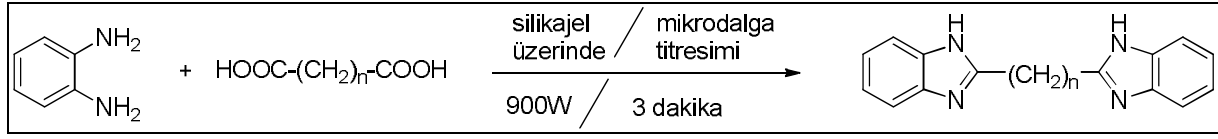
Yine bazı *bis*-benzimidazol türevleri, 1,2-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin asit ortamda 2.5 dak. süre ile mikrodalga titreşimlerinin yardımıyla siklokondensasyon reaksiyonu sonucunda, yüksek verimle elde edilebilmektedir (Şekil 2.6). Bu yöntem konvansiyonel ısıtma yönteminden daha kolay ve hızlıdır (Mobinikhaledi et al. 2005).



Şekil 2.6 1,2-diaminden *bis*-benzimidazol oluşumu.

*Bis*-benzimidazollerin sentezinde, mikrodalga titreşimlerine maruz bırakarak solventsiz çalışma imkanı sağlayan bir başka yöntem de silikajel yardımıyla sentezin gerçekleştirilebilmesidir (Şekil 2.7). Bu yöntemde silikajel üzerindeki 1mmol süksinik asit ve

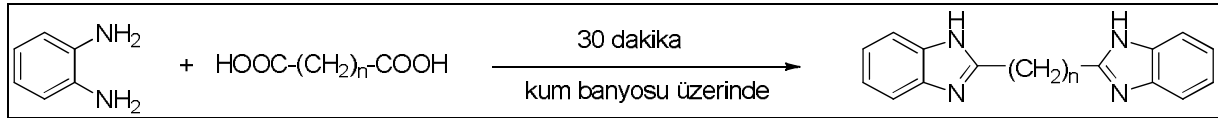
2mmol 1,2-fenilendiamin karışımı, mikrodalga fırınında, 900W titreşim gücü altında 3 dak. süre ile ısıtılmaktadır (Aghapoor et al. 2005).



Şekil 2.7 Mikrodalga yöntemi ile *bis*-benzimidazol oluşumu.

### 2.3.2.3 Kum Banyosu Üzerinde Isıtma

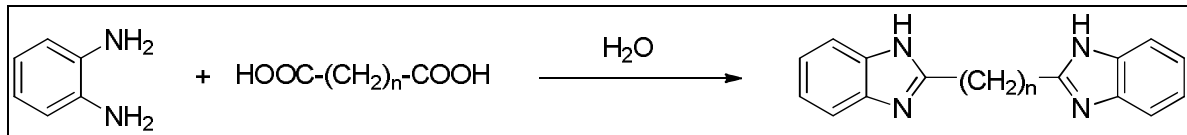
Bu yöntem ile sentez kum banyosunda gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemde 2.2mmol 1,2-fenilendiamin ve 1mmol süksinik asit karışımı 30 dak. süre ile kum banyosu üzerinde ısıtılarak hedeflenen ürünün sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.8) (Aghapoor et al. 2005).



Şekil 2.8 Kum banyosu yöntemi ile *bis*-benzimidazol oluşumu.

### 2.3.2.4 Karboksilli Asitler ile Sulu Ortamda Isıtma

*Bis*-benzimidazol türevlerinin bir başka yöntem ile sentezi ise, 1,2-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin sulu ortamda, 350 °C'de 2 saat süre ile ısıtılması sonucu gerçekleşebilmektedir (Şekil 2.9) (Dudd et al. 2003).



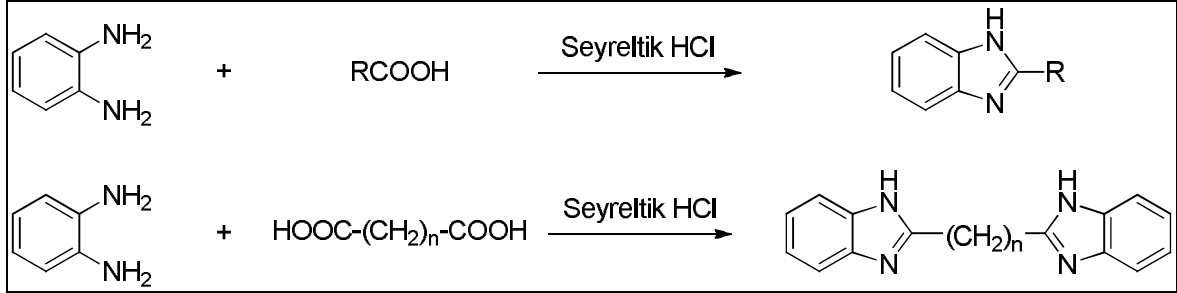
Şekil 2.9 Sulu ortamda *bis*-benzimidazol oluşumu.

### 2.3.2.5 Karboksilli Asitler ile Seyreltik HCl'li Ortamda Isıtma

Bazı 2-süstitübenzimidazol türevi bileşiklerin sentezleri, Phillips yöntemine göre, 1,2-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin, seyreltik hidroklorik asit ile ısıtılması sonucu



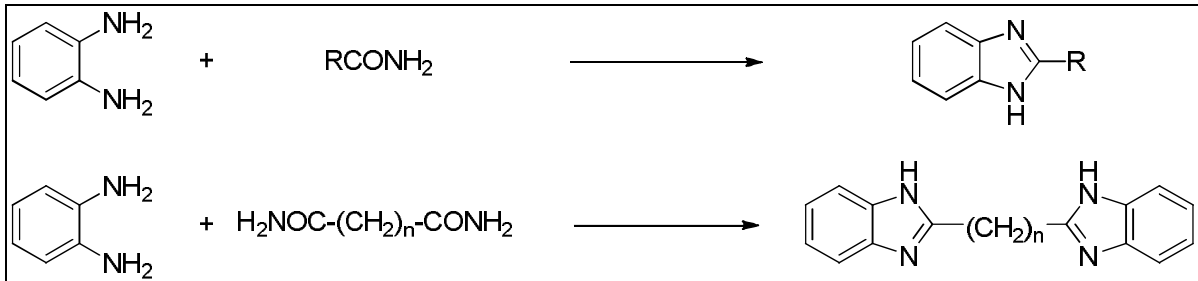
gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.10) (Shriner and Upson 1941). Bu yöntemde monokarboksilli asitlerin kullanılması ile 2-sübstitüe 1H-benzimidazol, dikarboksilli asitlerin kullanılması durumunda ise *bis*-benzimidazol türevleri elde edilmektedir.



Şekil 2.10 Seyreltik HCl ile *bis*-benzimidazol oluşumu.

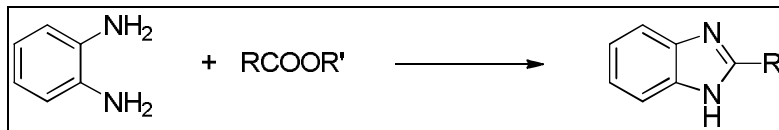
### 2.3.2.6 Karboksilik Asit Türevleri ile Etkileşim

1,2-fenilendiamin ile karboksamitlerin etkileşimi sonucunda 2-sübstitüe 1H-benzimidazoller, dikarboksilikdiamitlerin kullanılmasıyla da *bis*-benzimidazoller elde edilebilmektedir. Reaksiyon, etilen glikol içerisinde gerçekleşmektedir (Şekil 2.11) (Çakır et al. 1988).



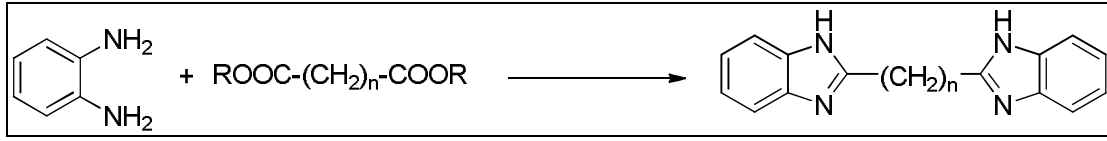
Şekil 2.11 Etilen glikol içinde benzimidazol ve *bis*-benzimidazol oluşumu.

1,2-fenilendiamin ve esterlerin oda sıcaklığında sulu etanol çözeltisi içindeki reaksiyonu ile 2-sübstitüe-1H-benzimidazoller elde edilmektedir (Şekil 2.12).



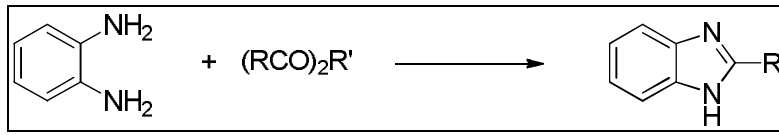
Şekil 2.12 Esterlerden benzimidazol oluşumu.

1,2-fenilendiamin ve diesterlerin fosforik asit içinde azot altında yüksek sıcaklıkta ısıtılması ile *bis*-benzimidazoller elde edilmektedir (Şekil 2.13) (Chatterjee 1966).



Şekil 2.13 Diesterlerden *bis*-benzimidazol oluşumu.

Anhidritlerle etkileşim sonucu da benzimidazol türevleri elde edilebilmektedir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 Anhidritlerden benzimidazol oluşumu.

## 2.4 PLATİN(II) ve PALADYUM(II) KİMYASI

Platin(II) ve paladyum(II) d<sup>8</sup> geçiş metal iyonlarıdır. Komplekslerinde çoğunlukla sp<sup>2</sup>d hibritleşmesi yaparak kare düzlem kompleksler meydana getirirler. Platin(II) ve paladyum(II) iyonları yumuşak asit sınıfındadır ve yumuşak bazlarla kararlı kompleksler oluştururlar. Azot, küçük yarıçapı ve yüksek elektronegatifliği ile sert baz sınıfındadır. Ancak aromatik N-heterosiklik ligandlara bağlı olan sübstitüentler varlığında azotun elektron verici davranışı artarak platin(II) ve paladyum(II) ile kararlı kompleksler oluşturabilirler (Pearson 1963).

İkinci ve üçüncü sıra geçiş elementleri için kristal alan yarıлма enerjisi büyük olduğundan platin(II) ve paladyum(II) iyonları halojenürler gibi zayıf alan ligandlarıyla bile diyamanyatik kare düzlem kompleksler oluştururlar.

### 2.4.1 Platin(II) ve Paladyum(II) Genel Özellikleri

Platin ve paladyum periyodik cetvelde 10. grupta nikelin altında yer alırlar. Platin, [Xe] 4f<sup>14</sup>5d<sup>9</sup>6s<sup>1</sup> paladyum ise [Kr] 4d<sup>10</sup>5s<sup>0</sup> elektronik düzenine sahiptir.

Çizelge 2.1 Paladyum ve Platinin genel özellikleri.

	Paladyum	Platin
Atom Numarası	46	78
Atomik Sembol	Pd	Pt
Atom Ağırlığı	106,42	195,084
Elektronik Yapı	[Kr] 4d <sup>10</sup> 5s <sup>0</sup>	[Xe] 4f <sup>14</sup> 5d <sup>9</sup> 6s <sup>1</sup>
Erime Noktası °C	1554,9	1768,3
Kaynama Noktası °C	2963	3825
Yoğunluk (g/cm <sup>3</sup> )	12,023	21,45
Kararlı Yükseltgenme Basamakları	0, +1, +2, +4	0, +1, +2, +3, +4, +6

Paladyum metali, ilk olarak 1803 yılında William Hyde Wollaston tarafından keşfedilmiştir. Paladyum, rodyum, iridyum, osminyum ve platin elementleri ‘Platin Grubu Elementleri’ olarak adlandırılırlar. Paladyum metali diğer platin grubu metalleri ile birlikte bulunur. Mineralinin nitrik asit veya hidroklorik asit ile çözünmesi sonucunda altın, platin ve paladyum H<sub>2</sub>MCl<sub>4</sub> kompleksleri oluşur. Çözeltideki altın FeCl<sub>2</sub> ile çöktürülerek, platin ise (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub> şeklinde çöktürülerek çözeltiden uzaklaştırılır. Paladyum, NH<sub>4</sub> ve HCl ile çöktürülerek PdCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> kompleksi elde edilir. Bu bileşiğin yanması ile de metalik paladyum elde edilir. Paladyum saf haldeyken gümüşümsü beyaz renktedir.

Platin ve platin alaşımlarının varlığı milattan önce 7. yüzyıldan beri bilinmektedir. İspanyollar bu metali ilk olarak Kolombiya’ da bulduklarında ona küçük gümüş anlamına gelen ‘platina’ adını vermişlerdir. Platin metalini, gümüş cevherleri içinde istenmeyen safsızlık olarak görmüşler ve kullanmamışlardır. 18. yüzyılın başında platin cevherleri Güney Amerika’ dan Avrupa’ya getirilmiş ve 1741 yılından Charles Wood, platini cevherinden ayırmıştır. 19. yüzyılda platin kimyası çalışmaları başlamıştır.

Platin, saf haldeyken gümüşümsü renktedir. Platin, soy metal olduğundan korozyona dayanıklıdır, aşınma ve kararma direnci yüksektir. Bu nedenle ideal bir kuyumculuk metalidir ve altından daha değerlidir. Göze çarpan diğer özellikleri arasında; kimyasallara karşı direnç, çok üstün sıcaklık özellikleri ve kararlı elektriksel özellikler sayılabilir. Platin havada hiçbir sıcaklıkta korozyona uğramaz ancak siyanür, halojenler, kükürt ve alkaliler tarafından

uğrattılır. Hidroklorik asit (HCl) ve nitrik asit (HNO<sub>3</sub>) içerisinde çözünmez fakat kral suyu olarak bilinen karışımda kloro-platinik asit oluşturarak çözünür.

#### 2.4.2 Platin ve Paladyum Kullanım Alanları

Platin ve paladyum metalleri ve bunların bileşikleri önemli kullanım alanlarına sahiptirler. Platin ve paladyum 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 ve hava kirliliğini önleyici donanımların yapımında, füzelerin uç konilerinin ve jet motorlarının ağızlıklarının kaplanmasında, büyük gemilerin, deniz altı boru hatlarının ve çelik desteklerin katodik koruma sistemlerinde de platinden yararlanır. Sülfürik asit eldesinde ve petrol ürünlerinin işlenmesinde katalizör olarak platin kullanılmaktadır. Platin dirençli termometreler, elektrolizde kullanılan elektrotlarda da yer alır.

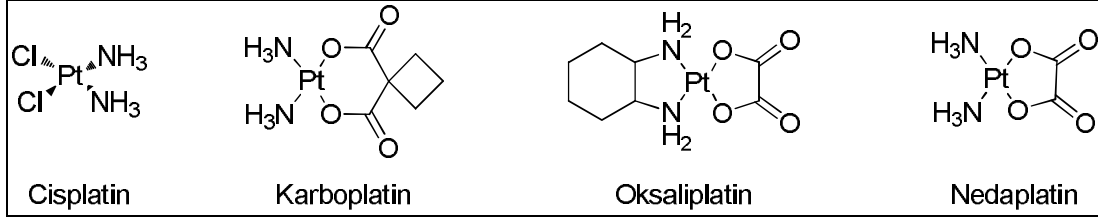
Paladyum metali de platin gibi kuyumculukta, özellikle altını beyazlatmak için altına ilave edilerek kullanılmaktadır. Ayrıca paladyum ve alaşımları dişçilik, saat ve cerrahi aletlerin yapımı gibi alanlarda kullanılır. Paladyum ve bileşiklerinin en önemli kullanım alanı katalizör olarak kullanılmasıdır. Sentetik ve katalitik reaksiyonlarda karbonlama, oligomerizasyon, özellikle hidrojenasyon ve dehidrojenasyon reaksiyonlarında platin(II) ve paladyum(II) bileşikleri aktif katalizör olarak kullanılırlar. Platin(II) bileşikleri içinde katalizör olarak en iyi bilineni, yükseltgenme katalizörü olarak otomobillerin katalitik konvertörlerinde kullanılan PtCl<sub>2</sub>' dir. PdCl<sub>2</sub> ise alkileri *cis*-alkenlere indirgeyen ideal ve seçici bir katalizördür. Bunların yanı sıra [Pd<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], *trans*-[Pd(py)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], Pd(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ve [Pt(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] kompleksleri en çok kullanılan katalizörlerdir (Chaloner 1986).

### 2.4.3 Platin(II) ve Paladyum(II) Komplekslerinin Anti-Kanser Özellikleri

Platin(II) ve paladyum(II) iyonları özellikle azot ve kükürt uçlu ligandlarla anti-viral, anti-tümör ve sitotoksiste etkisi gösteren kompleksler oluştururlar (Petrovic et al. 2007, Garoufis et al. 2009).

İlk anti-tümör aktivite gösteren platin(II) kompleksi Fizik profesörü Barnett Rosenberg tarafından bulundu. Rosenberg, 1961 yılında biyofizik çalışmaları sırasında hücredeki mitoz bölünme evresi ile miknatis çevresindeki manyetik alanın birbirine çok benzeyen iki doğa olayı olduğunu gördü ve iki olay arasındaki ilişkiyi incelemeye karar verdi. Rosenberg, *Escherichia coli* bakterilerinin bölünmesi üzerine elektrik alanın etkisini gözlemlemek amacıyla besin ortamı olarak kullanılan  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisindeki bakterilere Pt elektrot ile elektrik alanı uyguladı. Elektrik akımı verildikten birkaç saat sonra *E. coli* bakterilerinin beklenenin aksine bölünmediklerini (çoğalmadıklarını), fakat boylarının uzadığını fark etti. Akım kesildikten sonraki saatlerde bölünmenin tekrar başladığını gördü. Rosenberg, bakterilerin büyümesini etkilemeyen ancak çoğalmasını etkileyen faktörün uygulanan elektrik akımından değil, çözelti ortamında  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ile platin elektrot arasında yavaş bir tepkime sonucu oluşan *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  kompleksinden kaynaklandığını belirlemiştir (Rosenberg et al. 1965, Rosenberg et al. 1969).

Bu önemli keşiften sonra *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  kompleksinin anti-kanser aktivitesi çalışıldı ve pek çok kanser hücresi üzerinde etkili olduğu belirlendi. 1971'de Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 'cisplatin' adıyla farklı kanser tümörlerine karşı ilaç olarak kullanılmasına izin verildi (Şekil 2.15) (Higby et al. 1974). En yaygın kullanılan anti-tümör ilaçlarından biri olan *cis*-platin özellikle mesane, yumurtalık ve kemik kanseri tedavisinde etkindir. *Cis*-platinin kullanım dozuyla ilgili yan etkiler, zamanla ilaca karşı hücrelerin geliştirdiği direnç ve diğer problemler bu ilaç yerine daha düşük dozlarda daha etkin, yan etkileri daha az ve daha iyi çözünen ilaçların araştırılmasını teşvik etti. Bu amaçla, karboplatin ( $[\text{Pt}(\text{cbdca})(\text{NH}_3)_2]$ ; cbdca: 1,1-dikarboksilato-siklobütan), nedaplatin ( $[\text{Pt}(\text{C}_2\text{O}_3\text{H}_2)(\text{NH}_3)_2]$ ;  $\text{C}_2\text{O}_3\text{H}_2$ : glikolat veya hidroksi asetat dianyonu) ve oksaplatin ( $[\text{Pt}(1,2\text{-dach})(\text{ox})]$ ; dach: 1,2-diaminosikloheksan ve ox: okzalat anyonu) ticari adlarıyla şekil 2.15'de açık yapıları görülen platin(II) kompleksleri klinikte kullanılmak üzere anti-kanser ilaç olarak piyasaya sürüldü.



Şekil 2.15 Kemoterapide kullanılan platin(II) kompleksleri.

Karboplatin, yan etkilerinin daha az olması nedeniyle klinik uygulamalarda *cis*-platinin yerini aldı (Calvert et al. 1982). Nedaplatin, etki olarak karboplatine benzer ve 1994'den beri Japonya'da kullanılmaktadır (Smyth 1986). Oksaliplatin ise uzun süreli kullanımda hücre direnci oluşturmayan bir etkiye sahiptir (Akaza et al. 1992). Bu platin komplekslerinin sitotoksik aktivitesi (canlı hücreleri öldürme etkisi)'nin molekül yapısı ile ilişkili olduğu ve özellikle *cis*-izomerlerin hücre büyümesini önlemede daha etkin oldukları anlaşıldı. Bununla birlikte sitotoksik *trans*-platin(II) kompleksleri de son yıllarda rapor edilmiştir (Sotomayor et al. 1992). Bugüne kadar yaklaşık 15 farklı platin(II) kompleksi anti-kanser ilaç olarak piyasada yerini almış olmasına rağmen halen bu konu güncelliğini korumakta ve her geçen gün benzeri çok sayıda platin(II) kompleksi sentezlenip test edilerek daha düşük dozlarda, yan etkileri minimum olan yüksek sitotoksik aktiviteli metal komplekslerinin elde edilmesiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir (Van Z. and Reedijk 2005, Kostova 2006, Reedijk 2009).

Platin ile aynı grupta bulunması nedeniyle paladyum kompleksleri kimyasal ve yapısal özellik bakımından platin kompleksleri ile oldukça benzerdir. Bu benzerlik nedeniyle 'acaba paladyum(II) kompleksleri de platin(II) kompleksleri gibi yüksek anti-kanser etkiye sahip midir?' sorusunu akla getirmiş ve paladyum(II) komplekslerinin de anti-kanser özellikleri üzerine yapılan araştırmaların önemini arttırmıştır (Amundsen A. R. 1986, Newkome 1986, Rosenberg 1986).

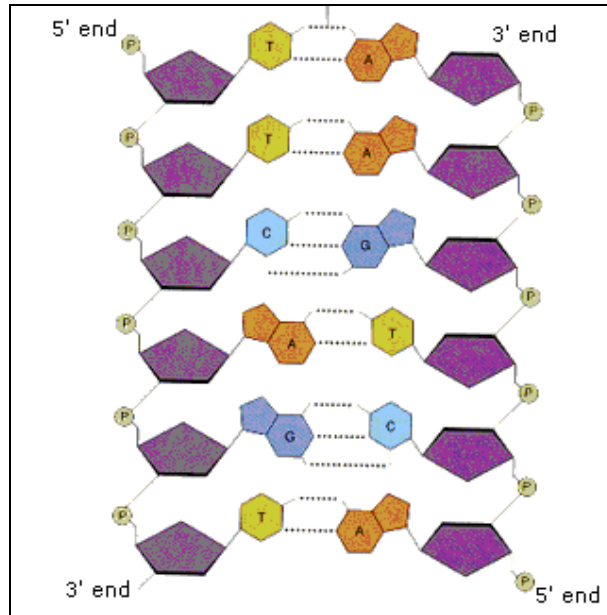
## 2.5 İLAÇ HEDEFİ OLARAK DNA

Yaşayan hücrelerin en önemli bileşeni olan nükleik asitler genetik bilginin saklanması ve ifadesi için gereklidir. Kimyasal olarak iki farklı türde nükleik asit bulunmaktadır: Deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA). DNA yapısında, yaşayan bir organizmanın fiziksel ve kimyasal gelişimi için gerekli olan proteinlerin sentezi sırasında kullanılan genetik bilgi bulunmaktadır. Bu bilgiler transkripsiyon ve translasyon prosesleriyle

proteine dönüştürülür. Kanser dahil birçok hastalığın sebebi olan gen aktarımındaki hatalar aynı zamanda DNA'yı ilaçlar için çok iyi bir hedef haline getirmektedir. AIDS (Regis Marty March 2004), sıtma (Kwaky-Berko and Meshnick 1989) ve (Lisgarten et al. 2002), uçuklar (Hewlett et al. 2004), hepatitler (Hewlett et al. 2004) ve mantar enfeksiyonları (De Backer and Van Dijck 2003), DNA ile etkileşerek DNA'nın fonksiyonunu kaybetmesini sağlayan ilaçlarla tedavi edilmektedir. Ne yazık ki DNA hedefli bu ilaçlar birçok toksik yan etkiyi beraberinde getirmektedir. Yan etkilerin temel sebebi kullanılan ilaçların seçiciliğinin çok düşük olması ve sağlıklı hücrelere de zarar vermesidir. Bu yan etkilerin azaltılması ilaçların DNA'ya bağlanma şekli üzerine yeni bir konu doğurmaktadır (Haq and Ladbury 2000).

### 2.5.1 DNA ve Polinükleotitler

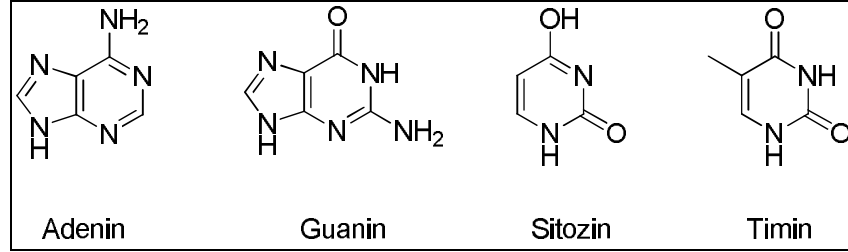
Nükleik asitlerin monomeri olan nükleotit, kimyasal yapısında üç farklı moleküler yapıyı barındırmaktadır. Bunlar fosfat, şeker (riboz veya deoksiriboz) ve bir bazdır (pürin veya pirimidin). Nükleotitler birinin şeker grubunda bulunan 3'-karbonuyla diğerinin 5'-karbonu arasında kurulan fosfodiester bağıyla birbirlerine bağlanarak polimerik bir zincir oluştururlar (Şekil 2.16).



Şekil 2.16 DNA zinciri (URL- 1 2013).

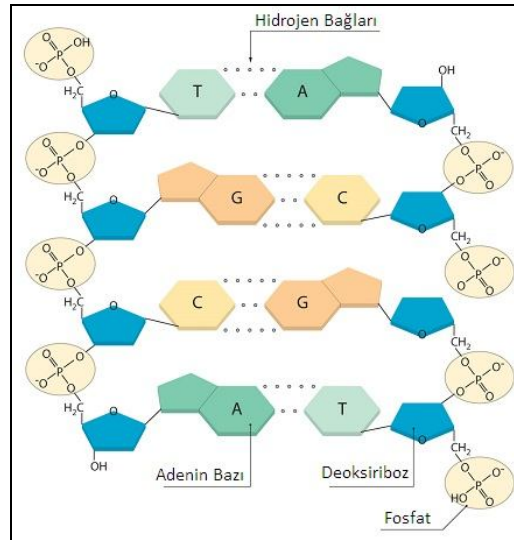
Bu durumda polimer zincirinde ana iskelet tekrar eden fosfat ve şeker gruplarından oluşurken diğer bileşen olan baz değişiklik göstermektedir. Azotlu bazlar olarak da adlandırılan bu grup

pürin ve pirimidin olmak üzere iki ana yapıda bulunur. Pürin bazları olan adenin ve guanin iki halkalı bir sistemden oluşurlar. Pirimidin bazları ise timin ve sitozin olmak üzere iki adettir ve tek halkalı bir sistem içerirler (Şekil 2.17).



Şekil 2.17 DNA zincirinde bulunan azotlu bazlar.

1950'lerin başlarında James Watson ve Francis Crick DNA'nın bugün bilinen üç boyutlu halini X-ray çalışmalarını yorumlayarak ortaya çıkardılar (J. D. Watson 1953). Deneysel olarak bir çalışma yapmamalarına rağmen o güne kadar yapılan DNA ile ilgili çalışmalarını bir araya getirip yorumlayabilmeleri sayesinde DNA yapısını doğru bir şekilde tahmin edebilmişlerdir. Bu çalışmada DNA'nın birbirine ters istikamette paralel (antiparalel) iki karşıt zincirin birbirlerine zincirde bulunan azotlu bazların arasında yapılan hidrojen bağları sayesinde bağlandığını göstermişlerdir (Şekil 2.18).

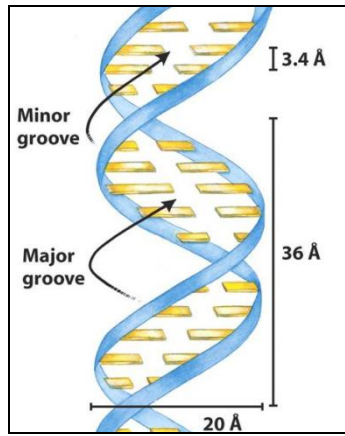


Şekil 2.18 A-T ve G-C bazları arası tamamlayıcı hidrojen bağları (URL-2 2013).

Zincirler bir çift sarmal yapı oluştururlar. Bu yapıda iç kısımda hidrofobik bazlar birbirlerinin üzerine aralarında 0.34 nm mesafe olacak şekilde istiflenirler ve böylece sulu dış ortamdan



saklı apolar bir ortam oluşur. Dış tarafta ise fosfat ve deoksiriboz şekeri bulunur. Bu yapı baz çiftlerinin merdiven gibi konumlanmaları sebebiyle kedi merdiveni olarak adlandırılır. Sarmalın çapı yaklaşık 2 nm'dir ve 10 baz çifti içeren her dönüş 3.4 nm uzunluğundadır. Bu dönüşler sırasında yapıda iki farklı boşluk oluşur (Şekil 2.19). Bunlar 12 Å büyüklüğündeki major yarıklık ve 6 Å büyüklüğündeki minor yarıktır. Aynı çalışmada Watson ve Crick baz çiftlerinin iki farklı şekilde olduğunu gözlemlemişlerdir. Adenin ve timin bazları eşleşerek bir baz çifti, guanin ve sitozin eşleşerek diğer baz çiftini oluşturmaktadır. DNA'nın çift sarmal yapısının diğer bir önemli özelliği ise yapının esnek olmasıdır. Yapıdaki bu esneklik DNA'ya farklı konformasyonlarda bulunabilme olanağı sağlamaktadır (Jeremy et al. 1988).



Şekil 2.19 DNA sarmalı (URL-3 2013).

## 2.5.2 Moleküllerin DNA ile Etkileşim Yolları

Küçük moleküller DNA ile kovalent bağ yapmanın yanında kovalent olmayan şekilde de etkileşimde bulunurlar.

### 2.5.2.1 Elektrostatik Etkileşimler Yapanlar

Elektrostatik etkileşimler dış bağlanma olarak adlandırılan DNA'nın dış yüzeyinde bulunan gruplarla yapılan etkileşimlerin neredeyse tamamını kapsamaktadır (Carrier et al. 1990). Diğer etkileşim türlerine göre daha zayıf olmasına rağmen ilaçların biyolojik aktifliklerinde önemli rol oynamaktadırlar. Elektrostatik etkileşimler DNA'nın yüklü fosfat gruplarıyla  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  gibi pozitif yüklü metal iyonlarının etkileşmesiyle gerçekleşir ve DNA'nın kararlılığını artırır (Anastassopoulou 2003). Bu etkileşim fosfat gruplarının sahip olduğu negatif yük

nötralize edilerek ortadan kaldırılabilir. DNA ile yapılan diğer etkileşim türleri de molekülde bulunan fonksiyonel grupların özelliklerine bağlı olarak elektrostatik etkileşimi bünyesinde barındırabilirler.

### **2.5.2.2 İnterkalasyon Yapan Ajanlar**

Klasik interkalatörler kendilerini DNA baz çiftleri arasına doğru pozisyonda yerleştirebilen çok halkalı aromatik halkalardır. Aromatik interkalatörlerle DNA'nın iç kısmında bulunan yapıların hidrofobik çekme kuvvetleri bu sistemlerin kararlılığını sağlamaktadır. İnterkalasyon esnasında küçük bir ligand, DNA baz çiftleri arasına yerleşerek sabit bir sandviç benzeri yapı oluşturur. Bunun sonucunda DNA çift sarmalında vizkozimetri, dairesel dikroizm, UV titrasyon gibi yöntemlerle gözlemlenebilen yapısal değişiklikler meydana gelir (Strekowski and Wilson 2007). Molekül, baz çiftleri arasında boşluk oluşturur ve sarmal yapıyı uzatır. DNA yapısındaki bu değişiklikler translasyon ve transkripsiyon gibi olağan prosesleri engeller.

### **2.5.2.3 Yarık Bağlayıcılar (Groove Binders)**

İlaçlar son yıllarda saptanan ve güçlü bir etkileşim olan yarık bağlama yoluyla da DNA ile kovalent olmayan bağlar yaparlar. DNA'nın en geçerli formu olan B-DNA formunda sığ ve geniş bir major yarık ve derin ve dar bir minor yarık bulunmaktadır (Seanger 1984).

DNA boşluklarına bağlanan ilaçlar gibi küçük moleküller genelde minör yarık üzerinden etkileşime girerken protein ve oligonükleotit gibi daha uzun moleküllerin major yarık yoluyla DNA'ya bağlandıkları görülmüştür (Bischoff and Hoffmann 2002). Bu durum her zaman böyle gelişmemektedir. Bazı çalışmalarda küçük moleküllerinde major yarık yoluyla DNA'ya kovalent olmayan yolla bağlandıkları bilinmektedir (Kim and Nordén 1993). Bağlanmanın hangi boşluk üzerinden gerçekleşeceği boşluk ve molekül üzerinde bulunan elektrostatik çeşitlilik ve hidrojen bağı yapabilme kapasitesine göre değişmektedir.

Minor boşluk bağlayıcı moleküller, genelde birbirine amid ve vinil gruplarıyla bağlı birçok heterosiklik halkaya sahip minör boşluğun şekline uygun şekle sahip moleküllerdir. Minör boşluk üzerinden yapılan bağlanmalarda yapı, DNA fosfat gruplarıyla yapılan elektrostatik

etkileşimler, bazlar üzerinde bulunan elektronegatif atomlar sayesinde yapılan hidrojen bağları ve Van der Waals etkileşimleri sayesinde daha kararlı hale getirilmektedir.

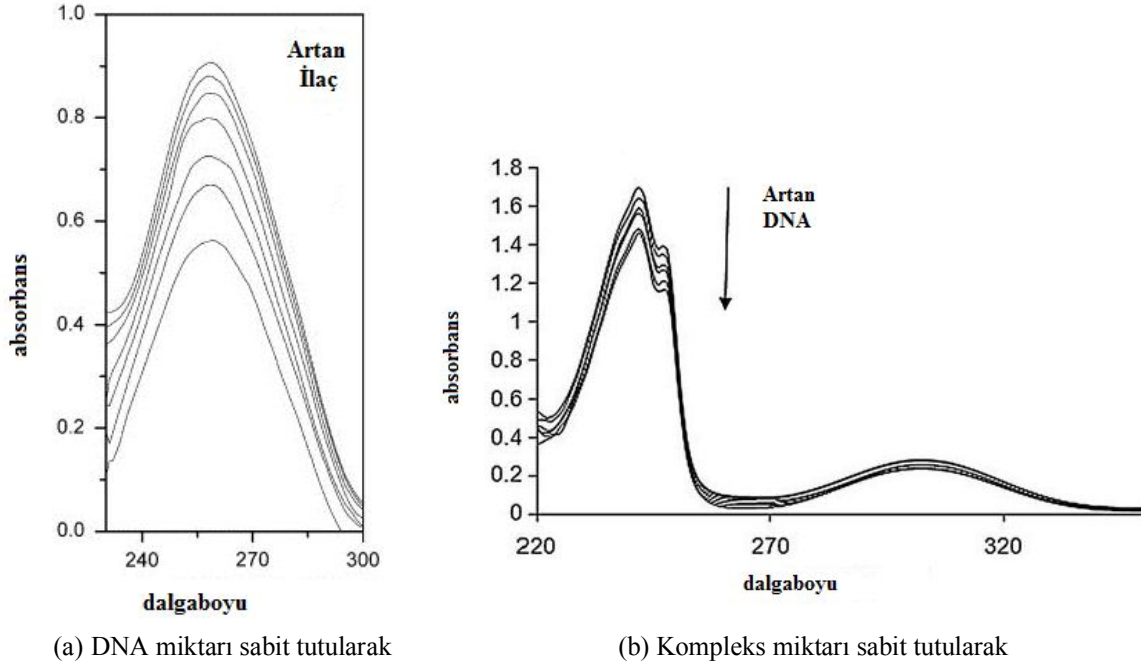
### **2.5.3 Metal Komplekslerinin DNA ile Etkileşim Türlerinin Belirlenmesinde Kullanılan Teknikler**

DNA-metal kompleksi etkileşimlerinin incelenmesinde birçok farklı yöntemden faydalandığı görülmektedir. Bunların başlıca kullanılanları UV titrasyon yöntemi, dairesel dikroizm spektroskopisi, DNA erime noktası tayini, vizkozimetri ve agaroz jel elektroforez yöntemleridir.

#### **2.5.3.1 UV Titrasyon Yöntemi**

DNA'nın sahip olduğu  $\pi$ -elektron sistemleri ve metal komplekslerin ligandlarında yer alan elektron sistemleri birbirlerini etkileyerek kompleksin ve DNA'nın UV absorbansında değişikliklere yol açar. Bu değişikliklerin belirlenmesi bize metal kompleksi ile DNA arasındaki etkileşimin türü hakkında bilgiler verir.

Bu yöntem DNA veya ilaçtan herhangi birinin miktarının sabit tutularak diğerinin miktarının küçük miktarlarda artırılması ardından absorbans ölçümü yapmaya dayanır. Kullanılan genel metot, ilaç miktarının sabit tutularak üzerine düzenli miktarlarda DNA eklenmesi yönündedir. Her bir eklemeden sonra ölçüm yapılarak ilaca ait spektrumda dalga boyu ve absorbanstaki değişimler gözlenir (Şekil 2.20).



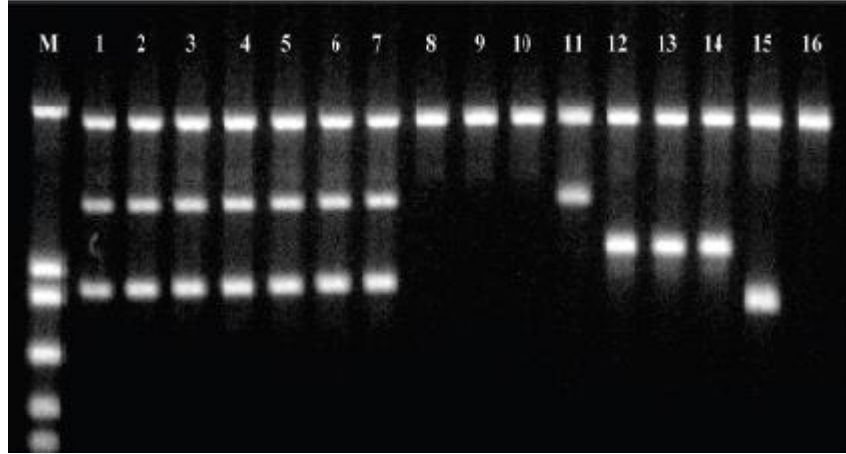
Şekil 2.20 Yapılan titrasyona örnek spektrumlar.

Bu spektrumlar incelenirken absorbanstaki değişimler ve absorpsiyon piklerinin görüldüğü dalga boyundaki değişimler üzerinde durulur.

Maddenin DNA'ya karşı interkalasyon etkisi varsa genellikle hipokromik etki yani absorbansta azalma gözlenir. Ancak maddenin DNA ile etkileşimi elektrostatik veya kısmi interkalasyon biçiminde ise, hiperkromik etki yani absorbansta artış gözlenir. Ayrıca maksimum absorpsiyonların kırmızıya kayması (batokromizm) yani daha büyük dalga boyunda görülmesi, HOMO ve LUMO enerji seviyeleri arasındaki farkın azaldığını ve kompleksin DNA ile etkileştiğini gösterir.

### 2.5.3.2 Agaroz Jel Elektroferez

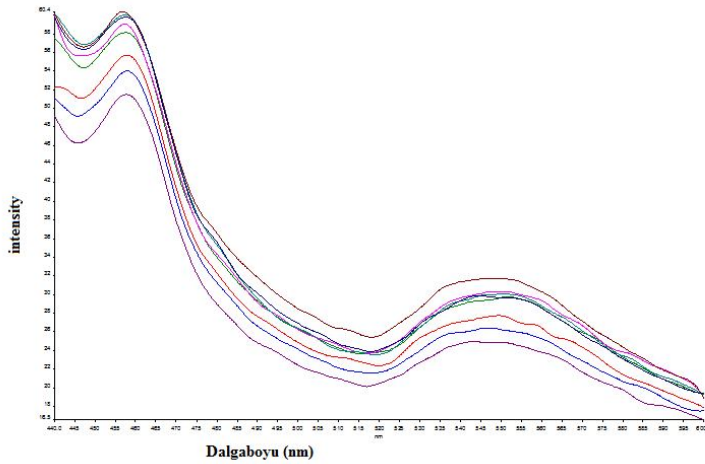
DNA-İlaç etkileşimlerinin belirlenmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden birisi de elektroferezdir (Kashanian et al. 2010, Dehghan et al. 2011, Kumar et al. 2011). Elektroferez, yüklü moleküllerin bir elektriksel alan uygulandığında, sıvı içeren bir ortamda hareket hızlarının ölçüldüğü kromotografik bir yöntemdir. Jel elektrofrez DNA moleküllerini değişik büyüklük, yük ve esnekliğine göre ayırabilmektedir. DNA taşıdığı negatif yük sayesinde uygulanan elektrik akımı ile anoda doğru hareket eder. Büyük yapıli moleküller daha yavaş sürüklenirken daha küçük yapıdakiler daha hızlı ilerlemektedirler (Şekil 2.21).



Şekil 2.21 Jel elektroforez sonucuna örnek gösterim (URL-4 2013).

### 2.5.3.3 Floresans Spektroskopisi

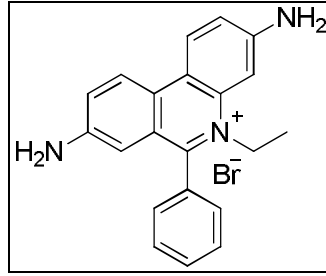
Birçok molekül ve metal kompleksi az da olsa floresans özellik göstermektedir. Ancak bu özellik her zaman gözlenebilir belirginlikte olmayabilir. DNA sarmalının içinde bulunan hidrofobik yapı moleküllerin floresans özelliklerinde büyük değişikliklere yol açmaktadırlar. Pratik olarak floresans çalışmaları, UV titrasyon çalışmaları ile büyük benzerlik göstermektedirler. Ancak elde edilen veriler bazen UV titrasyon yönteminden daha kesin sonuçlar verebilmektedir. Çalışmada, belli derişimdeki metal kompleksinin floresans spektrumu alınır ve üzerine artan miktarlarda DNA eklenerek her seferinde yeni spektrum alınır ve değişimler incelenir (Şekil 2.22).



Şekil 2.22 DNA eklenmesiyle oluşan floresans spektrumuna örnek gösterim.

Özellikle metal kompleksleri su molekülleri tarafından sarıldıklarında hidrofilik ortam sebebiyle fluoresans özellik gösteremezler. Ancak DNA ile interkalasyon yoluyla etkileştiklerinde fluoresans özellikleri yükselmektedir. Bunun sebebi DNA sarmalının sahip olduğu aminli bazların DNA sarmalının iç yüzeyine hidrofobik özellik kazandırmasıdır. Hidrofobik iç yüzey sayesinde su molekülleri sarmalın dışında kalır. Böylece komplekse su molekülleri giremez ve relaksasyonda kompleks molekülleri su molekülleri ile etkileşmediğinden fluoresans özellik gösterebilir (Wu and Ji 1999, Kumar et al. 2011).

Fluoresans spektrumu ile DNA etkileşim türünün belirlenmesi çalışmalarında kullanılan diğer bir yöntem de etidyumbromür (EtBr) (Şekil 2.23) kullanarak yapılan yarışmalı bağlanma yöntemidir. EtBr, DNA ile interkalasyon yaptığı kesin olarak bilinen bir moleküldür. Yöntemin temeli incelenecek kompleksin DNA ile interkalasyon yapmış EtBr moleküllerini DNA baz çiftleri arasında çıkararak yerine kompleksin geçmesine dayanmaktadır. Bu yer değiştirme EtBr-DNA kompleksinin fluoresans spektrumu izlenerek belirlenebilmektedir.



Şekil 2.23 EtBr molekül yapısı.

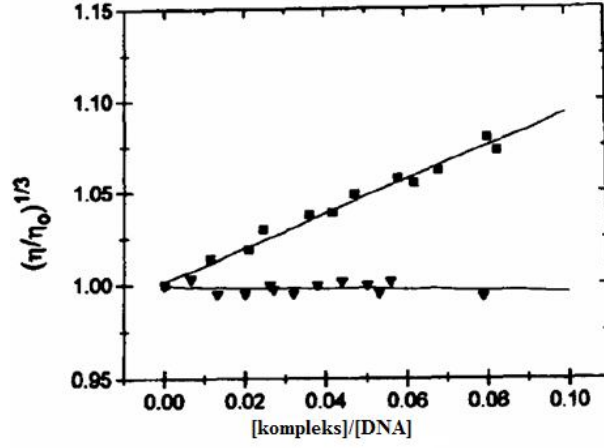
Elde edilen sonuçlar klasik Stern-Volmer eşitliği (eşitlik 2.1) (Eftink and Ghiron 1981) ile değerlendirilerek komplekslerin DNA ile etkileşim gücü analitik olarak incelenebilmektedir.

$$I / I_0 = 1 + K [Q] \quad (2.1)$$

Eşitlikte I ölçüm yapılan dalga boyundaki fluoresans yoğunluğunu, I<sub>0</sub> ortama kompleks eklenmeden önceki fluoresans yoğunluğunu, [Q] baskılayıcı molekül derişimini, K ise bağlanma derecesini vermektedir. I/I<sub>0</sub> değerlerine karşı [Q] değerleri grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun eğiminden K bulunur.

### 2.5.3.4 Vizkozimetri

Küçük moleküller DNA ile etkileştiklerinde zincirin boyunu değiştirdiği için vizkozimetrik ölçümler komplekslerin DNA etkileşim türünün belirlenebilmesi için etkili bir yöntem olarak kullanılabilir. Şekil 2.24 çok iyi bir interkalatör olan EtBr için örnek vizkozimetri çalışmasını göstermektedir.



Şekil 2.24 EtBr için örnek vizkozimetrik titrasyon grafiği.

Burada  $\eta_0$  DNA'nın başlangıç vizkozitesi,  $\eta$  DNA'ya bir porsiyon EtBr eklendikten sonra ölçülen vizkoziteyi göstermektedir.  $\eta/\eta_0$  ise bağıl vizkozite değerini belirtmektedir.

Eğer bir kompleks, DNA ile interkalasyon yoluyla etkileşiyorsa DNA baz çiftlerini birbirinden uzaklaştıracak ve DNA zincirinin boyu uzayacaktır. Bu uzama sonucu DNA çözeltisinin vizkozitesi artacaktır. İnterkalasyon gerçekleşmeyen durumlarda DNA heliksi bükülerek etkin uzunluğu azalır ve sonucunda vizkozitesi azalır.

## BÖLÜM 3

### METARYAL 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, K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>, <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NBr, potasyumhidroksit, sodyumkarbonat, Sigma-Aldrich ve Carlo Erba firmalarından temin edilmiştir.

DNA etkileşim çalışmaları pH'ı sabit tutabilmek için pH = 7,5 olan 50mM amonyum asetat tampon kullanılmıştır.

DNA;

Aldrich firmasından alınan sığır timüsünden (Calf thymus) izole edilmiş CT-DNA (lyophilized sodium salt, highly polymerized-D1502) saf su içerisinde (50 mM pH = 7,5 tampon çözeltide) 24 saat bırakılıp çözülerek 3 mM stok çözeltisi her defasında taze olarak hazırlanmıştır. CT-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. CT-DNA ultrasonik banyoda bırakılmıştır. Stok çözelti 1 günden fazla buzdolabında saklanmamıştır. Bütün titrasyon işlemlerinde bu stok çözelti kullanılmıştır.

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



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

Fermentas firmasından alınan *E. coli* RRI bakterisine sentezletilmiş ve izole edilmiş pBR322 süper sarmal DNA (20µg/mL çözeltide FE-SD0061) Thermo EC-330 agaroz jel elektroforeziyle 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.

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

$$10 \mu\text{l} \times 20 \mu\text{g/ml pBR322} = 0,2 \mu\text{g pBR322} / 2830000 = 7.1 \times 10^{-9} \text{ mol pBR322}$$

Baz çifti olarak;

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

$$7.1 \times 10^{-9} \text{ mol pBR322} \times 8722 = 6.19 \times 10^{-5} \text{ mol pBR322 (baz çifti)}$$

Elektroforez için 10xTBE 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'lık sükröz çözeltisinde çözülmesiyle elde edilmiştir. Elektroforez tamamlandıktan sonra jel etidiumbromür 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, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, ZONGULDAK.

### **3.2.2 <sup>1</sup>H-NMR Spektrofotometresi**

Bruker Ultra Shield Plus, Ultra long hold time 400MHz NMR Spektrometresi, Fatih Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) Laboratuvarı, İSTANBUL.

### **3.2.3 ESI-MS**

AB SCIEX 4000 Q TRAP Bülent Ecevit Üniversitesi, Merkezi Laboratuvarı, ZONGULDAK.

### **3.2.4 Erime Noktası**

BÜCHI Melting point B-540, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, ZONGULDAK.

### **3.2.5 UV/Vis Spektrofotometresi**

Carry VinUV 100 Bio, Varian, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, ZONGULDAK.

### **3.2.6 Fluoresans Spektrometresi**

Perkin Elmer LS 55, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, ZONGULDAK.

### **3.2.7 Jel Elektroforez**

Thermo Electron Corporation EC-330 Midicell Primo, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, ZONGULDAK.



## BÖLÜM 4

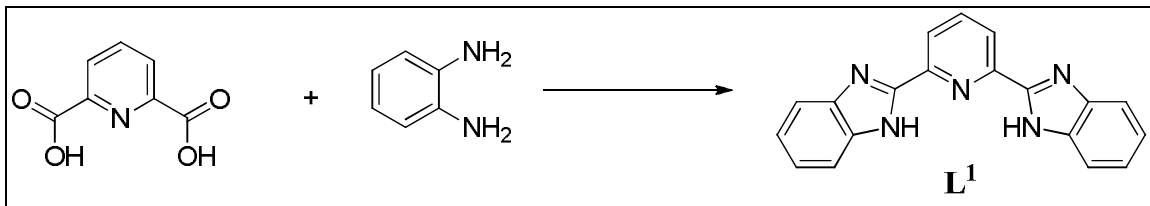
### ARAŞTIRMA BULGULARI

#### 4.1 LİGAND SİSTEMLERİ

##### 4.1.1 2,6-bis(benzimidazol-2-il)piridin Sentezi (L<sup>1</sup>)

Literatüre göre sentezlenmiştir (Addison and Burke 1981, Hijazi et al. 2010).

40g polifosforik asit akışkan hale gelene kadar ısıtıldı. Üzerine 2.0 eq 1,2-fenilendiamin ve 1.0 eq piridin-2,6-dikarboksilik asit ilave edildi. 180 °C de 4 saat geri soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldıktan sonra 100mL soğuk suya boşaltıldı. Mavi- yeşil çökelek oluştu. Oluşan çökelek süzülüp alındıktan sonra konsantre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi ile nötrale 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 (% 82) e.n. 350 °C.



Şekil 4.1 L<sup>1</sup> ligandının sentez şeması.

IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3140 (ar C-H), 1574 (C = N), 1458, 1437 (ar C = C)

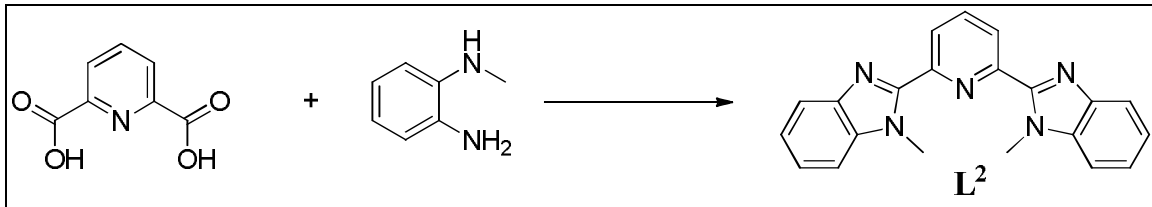
<sup>1</sup>H-NMR (dms-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 13 (2H, s), 8.35 (2H, d,  $J = 7.73$ ), 8.17 (1H, m), 7.77 (4H, m), 7.33 (4H, m)

ESI-MS( $m/z$ ): [M<sup>+</sup>]: 312,1

#### 4.1.2 2,6-bis(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridin Sentezi ( $L^2$ )

Literatüre göre sentezlenmiştir (Addison et al. 1983).

30g polifosforik asit ısıtılarak tamamen sıvı hale getirildi. Üzerine 1.0 eq 2,6-piridindikarboksilik asit ve 2.0 eq *N*-metil-1,2-fenilen diamin eklendi. 1 gün 180 °C'de geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. 200mL soğuk suya ilave edildi. Oluşan katı süzülerek alındı. Konsantre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi ile nötrale edildi. Oluşan katı metanolde çözünüp alındı. Çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen katı, metanolde kristallendirildi ve kiremit rengi kristal elde edildi (%80).



Şekil 4.2  $L^2$  ligandının sentez şeması.

IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 2976, 2938 (N-CH<sub>3</sub>), 1568 (C = N), 1483, 1472 (C=C)

<sup>1</sup>H-NMR (dms<sub>o</sub>-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ 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)

ESI-MS( $m/z$ ): [ $M^+$ ]: 339

#### 4.1.3 [Pt(DMSO)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> Sentezi

Literatüre göre sentezlenmiştir (Iwa et al. 1995).

1.0 eq K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> 20ml suda çözüldükten sonra üzerine 3.0 eq DMSO ilave edildi. Oda sıcaklığında sarı kristaller oluştu. Kristaller süzildükten sonra dietil eter, su ve EtOH ile yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu (%67), e.n. 225°C (bozunma).



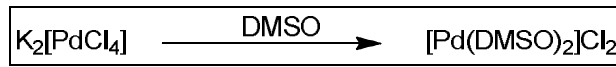
Şekil 4.3 [Pt(DMSO)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> sentez şeması.

IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 2990 (-CH<sub>3</sub>), 2917 (-CH<sub>3</sub>) 1151 (S=O), 1130 (S=O)

#### 4.1.4 [Pd(DMSO)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> Sentezi

Literatüre göre sentezlenmiştir (Iwa et al. 1995).

1.0 eq K<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> 20ml suda çözüldükten sonra üzerine 3.0 eq DMSO ilave edildi. Oda sıcaklığında turuncu kristaller oluştu. Kristaller süzildükten sonra dietil eter, su ve EtOH ile yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu (%82), e.n. 230°C (bozunma).



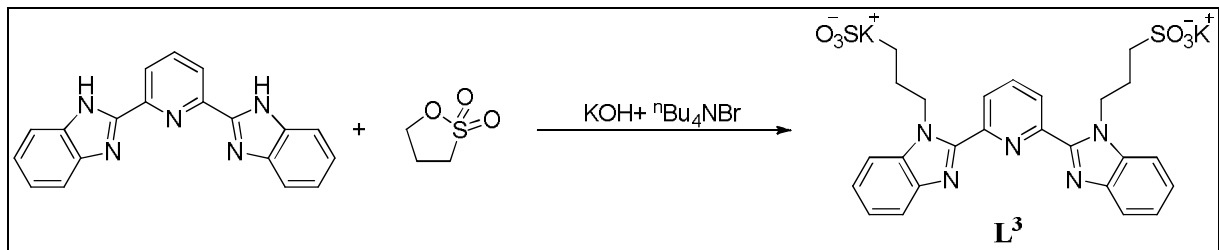
Şekil 4.4 [Pd(DMSO)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> sentez şeması.

IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3010 (-CH<sub>3</sub>), 2922 (-CH<sub>3</sub>) 1109 (S=O), 1029 (S=O)

#### 4.1.5 2,6-bis(1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridin Sentezi (L<sup>3</sup>)

Literatüre göre sentezlenmiştir (Po et al. 2011).

1.0 eq 2,6-bis(benzimidazol-2-il)piridin, 4.0 eq KOH ve 1/16 eq <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NBr 10ml DMSO / 10 ml H<sub>2</sub>O içerisinde çözüldü. Üzerine DMSO içerisinde çözülmüş olan 1,3-propansulton 4.0 eq damla damla ilave edildi. Başlangıçta açık sarı olan çözelti koyu sarıya döndü. 150 °C'de 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. 24 saatin sonunda çözelti üzerine aseton ilave edildi ve beyaz çökelek oluştu. Süzülen beyaz katı etüvde kurutuldu (% 35), e.n.: 265 °C



Şekil 4.5 L<sup>3</sup> ligandının sentez şeması.

IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3020 (C-H<sub>ar</sub>), 2936 (C-H<sub>al</sub>), 1571 (C=N), 1437, 1418 (C=C), 1179, 1033 (S=O)

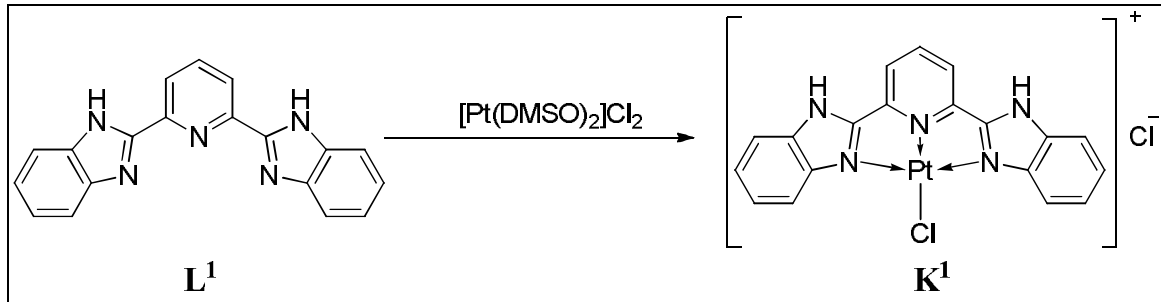
<sup>1</sup>H-NMR (dms-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 8.32 (2H, d,  $J = 7.68$ ), 8.21 (1H, m), 7.76 (4H, m), 7.31 (4H, m), 4.90 (4H, t,  $J = 7.10$ ), 2.26 (4H, t,  $J = 7.39$ ), 2.0 (4H, m)

ESI-MS (m/z): [M+K]<sup>+</sup>: 670

## 4.2 KOMPLEKS SİSTEMLERİ

### 4.2.1 Kloro-2,6-bis(benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, [Pt(L<sup>1</sup>)Cl]Cl·2H<sub>2</sub>O, (K<sup>1</sup>) Sentezi

1.0 eq [Pt(DMSO)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> 50mL DCM içinde çözüldü. Üzerine 1.0 eq ligand (L<sup>1</sup>) ilave edildi. Geri soğutucu altında karıştırılarak tepkime 5-6 saat devam etti. Başlangıçta beyaz olan çözelti açık sarıya daha sonra turuncu renge dönüştü. Daha sonra kuruluğa dek uçuruldu ve bol dietil eterle yıkandı ve kırmızı renkli madde elde edildi (% 78).



Şekil 4.6 K<sup>1</sup> kompleksinin sentez şeması.

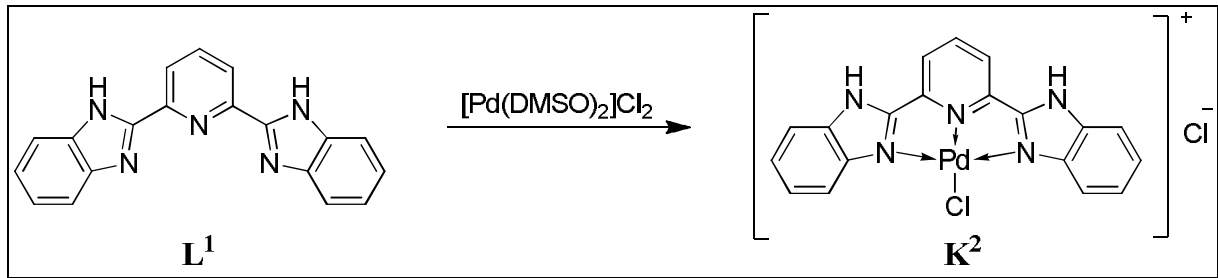
IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3148 (ar C-H), 1571 (C=N), 1477, 1439 (ar C=C)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 13.2 (2H, s), 8.50 (2H, d,  $J = 7.75$ ), 8.25 (1H, m), 7.80 (4H, m), 7.40 (4H, m)

ESI-MS (m/z): [M+2H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 577

#### 4.2.2 Kloro-2,6-bis(benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür, $[\text{Pd}(\text{L}^1)\text{Cl}]\text{Cl}$ , ( $\text{K}^2$ ) Sentezi

1.0 eq  $[\text{Pd}(\text{DMSO})_2]\text{Cl}_2$  MeOH içinde çözündü. Üzerine 1.0 eq ligand ( $\text{L}^1$ ) ilave edildi. Geri soğutucu altında karıştırılarak tepkime 5-6 saat devam etti. Sarı limon rengine dönen çözelti katı verdi. Süzüldü, sarı renkli katı vakum altında kurutuldu. Bol dietil eterle yıkandı ve turuncu renkli madde elde edildi (% 97).



Şekil 4.7  $\text{K}^2$  kompleksinin sentez şeması.

IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3125 (ar C-H), 1575 (C=N), 1455, 1438 (ar C=C)

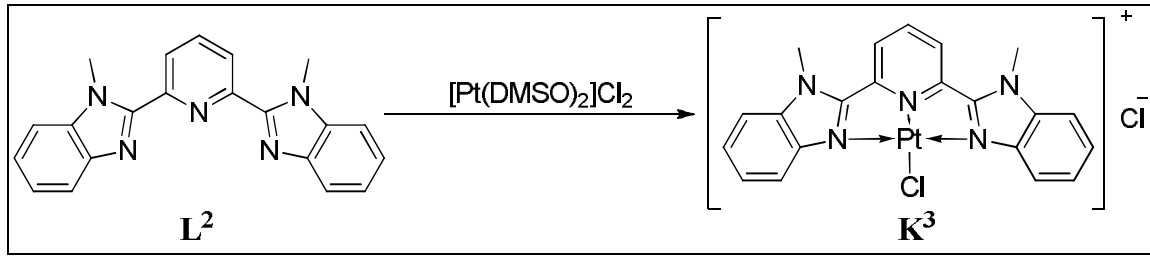
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 12.9 (2H, s), 8.43 (2H, d,  $J = 7.50$ ), 8.20 (1H, m), 7.75 (4H, m), 7.40 (4H, m)

MALDI-TOF MS ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$ : 450.6

#### 4.2.3 Kloro-2,6-bis(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, $[\text{Pt}(\text{L}^2)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ , ( $\text{K}^3$ ) Sentezi

1.0 eq  $[\text{Pt}(\text{DMSO})_2]\text{Cl}_2$  MeOH içerisinde çözündü. Sarı renkli berrak çözelti üzerine MeOH içerisinde çözülmüş olan 1.0 eq  $\text{L}^2$  ligandı damla damla ilave edildi. Sarı renkli çözelti bulanıklaştı. Tepkime geri soğutucu altında karıştırılarak 6 saat ısıtıldı. 6 saatin sonunda vakum altında kuruluğa dek uçuruldu. Turuncu renkli katı bol dietil eterde yıkandı, vakum etüvünde kurutuldu (% 72).





Şekil 4.8  $K^3$  kompleksinin sentez şeması.

IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 2907, 2871 (N-CH<sub>3</sub>), 1537 (C=N), 1484, 1456 (C=C)

<sup>1</sup>H-NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 8.29 (2H, d,  $J = 7.83$ ), 8.20 (1H, m), 7.76 (2H, d,  $J = 7.71$ ), 7.69 (2H, d,  $J = 7.88$ ), 7.36 (2H, m), 7.30 (2H, m), 4.26 (6H, s)

ESI-MS (m/z): [M+MeOH]<sup>+</sup>: 601.1

#### 4.2.4 Kloro-2,6-bis(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür, [Pd(L<sup>2</sup>)Cl]Cl, (K<sup>4</sup>) Sentezi

1.0 eq [Pd(DMSO)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> MeOH içerisinde çözüldü. Sarı renkli berrak çözelti üzerine MeOH içerisinde çözülmüş olan 1.0 eq L<sup>2</sup> ligandı damla damla ilave edildi. Sarı renkli çözelti bulanıklaştı. Tepkime geri soğutucu altında karıştırılarak 6 saat ısıtıldı. 6 saatin sonunda vakum altında kuruluğa dek uçuruldu. Turuncu renkli katı bol dietil eterde yıkandı, vakum etüvünde kurutuldu (% 45).



Şekil 4.9  $K^4$  kompleksinin sentez şeması.

IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 2941, 2879 (N-CH<sub>3</sub>), 1534 (C=N), 1483, 1462 (C=C)

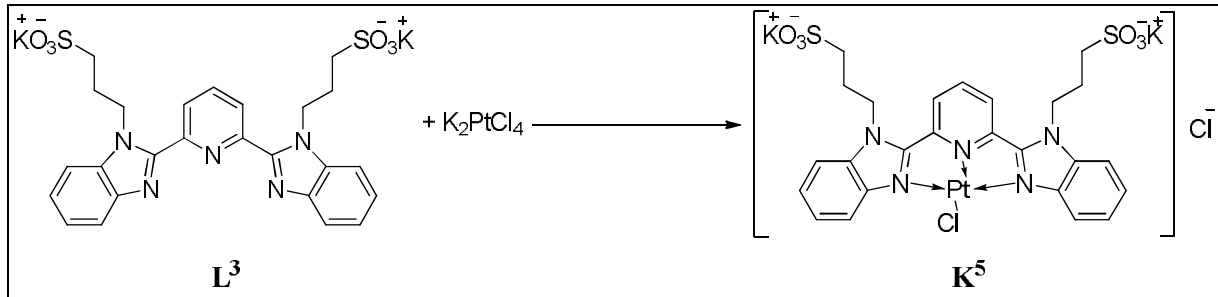
<sup>1</sup>H-NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 8.58 (2H, d,  $J = 7.79$ ), 8.40 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J = 7.70$ ), 7.23 (2H, d,  $J = 7.76$ ), 7.09 (2H, m), 6.95 (2H, m), 3.83 (6H, s)

ESI-MS (m/z): [M]<sup>+</sup>: 480.0

#### 4.2.5 Kloro-2,6-bis(1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, $[\text{Pt}(\text{L}^3)\text{Cl}]\text{Cl}$ , $(\text{K}^5)$ Sentezi

Literatüre göre sentezlenmiştir (Po et al. 2011).

1.0 eq ligand ( $\text{L}^3$ ) ve 1.0 eq  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  10ml DMSO içerisinde çözüldü.  $\text{N}_2$  atmosferi altında  $150\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 1 gece geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Başlangıçta berrak sarı olan çözelti koyu sarı süspansiyon haline geldi. 1 gecenin sonunda çözeltiye aseton ve MeOH ilave edildi. Oluşan çökelek vakum altında süzüldü, katı aseton ve MeOH ile yıkandı ve portakal renkli madde elde edildi (% 74).



Şekil 4.10  $\text{K}^5$  kompleksinin sentez şeması.

IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3030 (aromatik C-H), 2935 (alifatik C-H), 1525 (C=N), 1485, 1443 (C=C), 1182, 1034 (S=O)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (dms- $d_6$ ,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 8.69 (2H, d,  $J = 8.32$ ), 8.40 (1H, t,  $J = 8.80$ ), 7.85 (2H, d,  $J = 7.80$ ), 7.74 (2H, d,  $J = 8.30$ ), 7.34 (4H, m), 4.70 (4H, m), 2.64 (4H, t,  $J = 6.25$ ), 2.10 (4H, m)

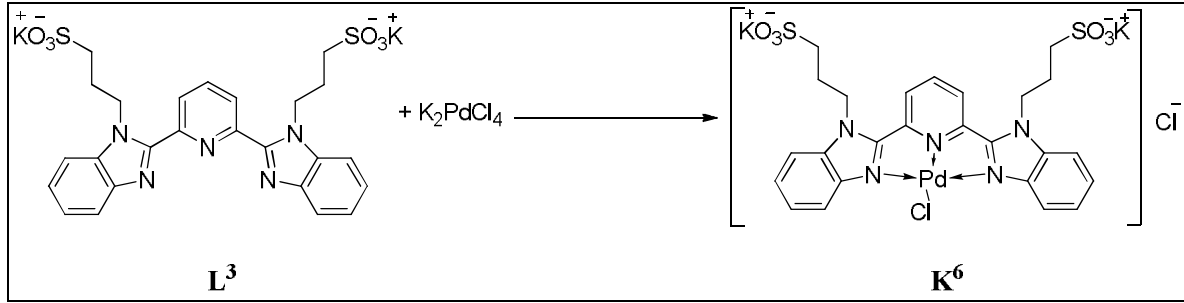
ESI-MS (m/z):  $[\text{M}]^+$ : 860.7

#### 4.2.6 Kloro-2,6-bis(1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür, $[\text{Pd}(\text{L}^3)\text{Cl}]\text{Cl}$ , $(\text{K}^6)$ Sentezi

Literatüre göre sentezlenmiştir (Po et al. 2011).

1.0 eq ligand ( $\text{L}^3$ ) 10ml DMSO içerisinde çözüldü. Üzerine DMSO içerisinde çözülmüş olan 1.0 eq  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$  ilave edildi. Başlangıçta şeffaf olan çözelti portakal rengine döndü.  $150\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 1 gece  $\text{N}_2$  atmosferinde geri soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. 1 gecenin sonunda rotada

konsantre edilen çözeltiliye aseton ve MeOH ilave edilip çöktürüldü. Çöken sarı katı süzüldü ve etüvde kurutuldu (% 75).



Şekil 4.11 **K<sup>6</sup>** kompleksinin sentez şeması.

IR (ATR,  $\nu/cm^{-1}$ ): 3099 (aromatik C-H), 2933 (alifatik C-H), 1523 (C=N), 1485, 1442 (C=C), 1160, 1031 (S=O)

$^1H$ -NMR (dms- $d_6$ ,  $\delta_{ppm}$ ): 8.76 (2H, d,  $J = 7.35$ ), 8.45 (1H, t,  $J = 7.48$ ), 7.91 (2H, d,  $J = 7.17$ ), 7.27 (2H, d,  $J = 7.41$ ), 7.35 (4H, m), 4.74 (4H, m), 2.65 (4H, t,  $J = 6.25$ ), 2.11 (4H, m)

MALDI-TOF MS (m/z):  $[M]^+$ : 773.9

### 4.3 UV TİTRASYONU

Komplekslerinin üzerine artan miktarlarda DNA eklenerek komplekslerin absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikleri izlendi.  $40\mu M$  **K<sup>1</sup>**, **K<sup>2</sup>**, **K<sup>3</sup>** ve **K<sup>4</sup>** (DMSO içerisinde çözülmüş ve  $0.15M$  KCl çözeltisi ile seyreltilmiş) ve  $60\mu M$  **K<sup>5</sup>** ve **K<sup>6</sup>** ( $0.15M$  KCl çözeltisi içerisinde çözülmüş) kompleks çözeltileri  $50mM$  amonyum asetat tamponu içerisinde hazırlandı. Hazırlanan çözeltinin  $2,5ml$ 'lik kısmı alınarak kuvarz küvet içinde UV-Vis absorpsiyon spektrumu alındı. Daha sonra amonyum asetat tamponu içerisinde hazırlanmış  $1,25mM$  sığır DNA'sı çözeltisi kullanılarak titre edildi. **K<sup>1</sup>**, **K<sup>2</sup>**, **K<sup>3</sup>** ve **K<sup>4</sup>** kompleksleri için  $3\mu l$ , **K<sup>5</sup>** ve **K<sup>6</sup>** kompleksleri için  $5\mu l$  DNA eklenmesi sonrasında karışım temiz bir enjektör kullanılarak karıştırıldı ve inkübe olması için  $10$  dakika beklendi ve ölçüm yapıldı.

### 4.4 AGARUZ JEL ELEKTROFOREZ

Jel elektroforezi göç mesafesindeki farklılıkları ve buna göre süper sarmal yapıdaki plasmit DNA'nın artan oranlarda metal kompleksleri eklenmesiyle açılma oranını görüntülemek için yapılır.  $20\mu g/mL$  supersarmal plasmit DNA (pBR322) içeren stok çözelti ve metal kompleks

çözeltileri 50mM, 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 $\mu$ L DNA (pBR322, 20 $\mu$ g/ml) ve 10 $\mu$ L kompleks çözeltileri karıştırılarak hazırlandı. Kontrol örneklerinde 10 $\mu$ L kompleks çözeltisi yerine 10 $\mu$ L tampon eklenmiştir. Çözeltiler üzerine 5 $\mu$ L 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 $\mu$ L'lik kısmı %1'lik agaroz jel üzerine yüklendi. %1'lik agaroz jel 1,5g agaroz 150mL tampon içinde çözünmesiye kadar kaynatılıp daha sonra oda sıcaklığında bekletilmesiyle elde edilir.

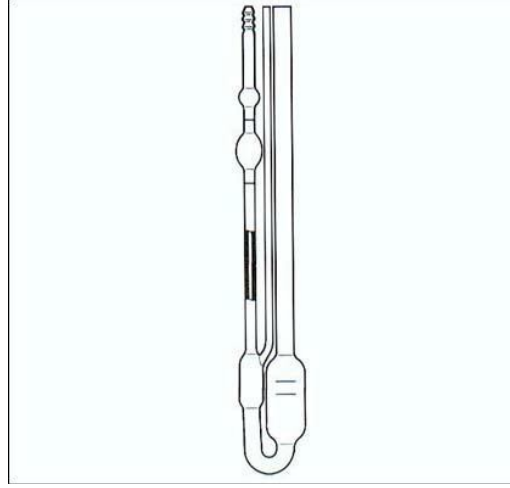
Thermo EC250-90 marka güç kaynağı kullanılarak Thermo Midicell Primo marka sistemiyle 3 saat boyunca 35V uygulandı. Daha sonra jel etidyum bromür çözeltisi (10mg/mL etidyum bromürün 15 $\mu$ l'si 500mL suya eklenerek hazırlanmış) ile 45 dakika boyandı ve su ile 45 dakika yıkandı. Hazırlanan jel DNr MiniBIS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

#### **4.5 FLUORESANS SPEKTROSKOPİSİ**

1 $\mu$ M  $K^1$ ,  $K^2$ ,  $K^3$  ve  $K^4$  (DMSO ile çözünüp, 0.15M KCl çözeltisi ile seyreltilmiş), 60 $\mu$ M  $K^5$ (0.15M KCl ile hazırlanmış) ve 9.6 $\mu$ M  $K^6$  çözeltileri amonyum asetat tamponu içerisinde hazırlandı. Hazırlanan çözeltilerin 2,5ml'lik kısmı kuvarz küvete alındı ve her kompleks için belirlenmiş dalga boyunda uyarılarak emisyon spektrumu kaydedildi. Daha sonra  $K^1$ ,  $K^2$ ,  $K^3$  ve  $K^4$  kompleksleri için 1 $\mu$ l,  $K^5$  ve  $K^6$  kompleksleri için 5 $\mu$ l'lik porsiyonlar halinde 3mM sığır DNA'sı çözeltisi eklendi. Her eklemekten sonra karışım 5 dakika inkübasyon için bekletilerek spektrum kaydedildi. İşleme absorpsiyondaki değişim bitene kadar devam edildi.

#### **4.6 VİZKOZİTE ÇALIŞMALARI**

Vizkozimetri çalışmalarında literatürde sıkça kullanılan Ubbelohde vizkozimetresi kullanıldı. Tüm ölçümler 30 °C'de dijital su banyosu içerisinde gerçekleştirildi.



Şekil 4.12 Ubbelohde vizkozimetresi.

Vizkozite ölçümünde kullanılacak DNA çözeltisi sığır timüs DNA'dan 50mM amonyum fosfat tamponu içerisinde 300 $\mu$ M derişimde hazırlandı. 15ml DNA çözeltisi için vizkozite ölçümü dijital bir kronometre kullanılarak gerçekleştirildi. Daha sonra 1mM kompleks çözeltisinden 50 $\mu$ l'lik porsiyonlar halinde eklendi. Her eklemenin ardından karışım çalkalandı ve 5 dakika etkileşimin tamamlanması için bekletildi. Her ekleden sonra dijital kronometre ile karışımın akış süresi 3 defa ölçüldü ve üçünün ortalamasından bağıl vizkozite değeri hesaplandı ve DNA derişimine karşı grafiğe geçirildi.

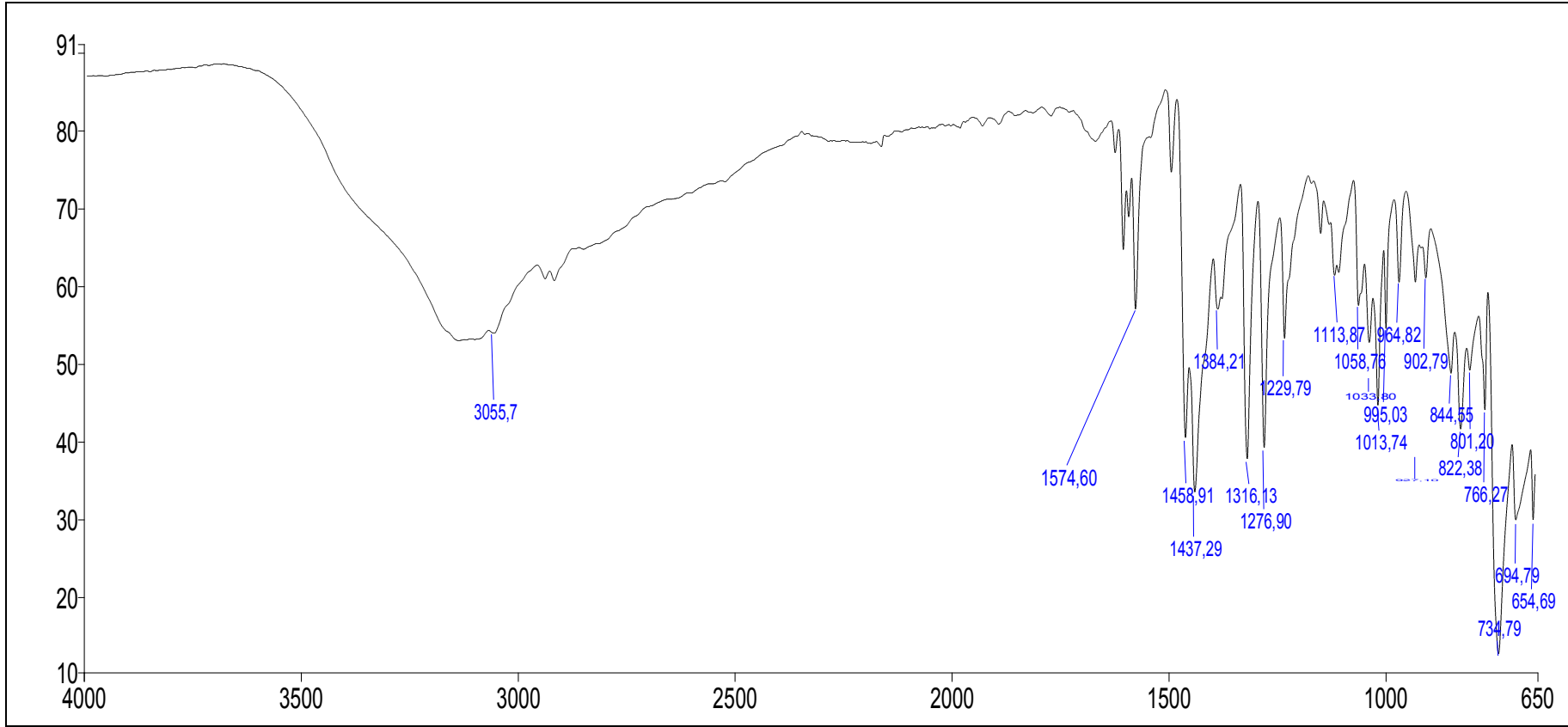
## BÖLÜM 5

### SONUÇ VE YORUM

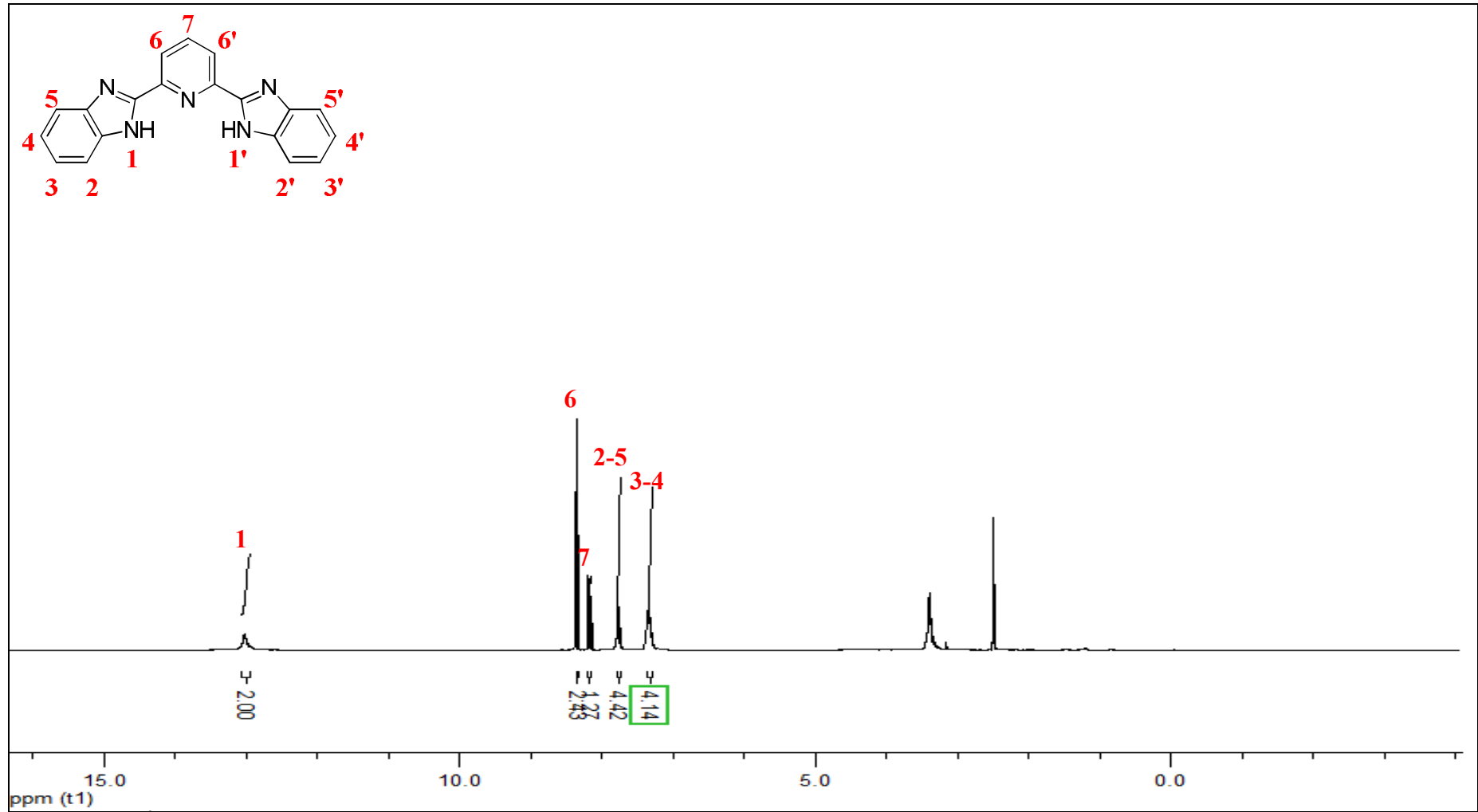
#### 5.1 LİGANDLARIN KARAKTERİZASYONU

##### 5.1.1 2,6-*bis*(benzimidazol-2-il)piridin (L<sup>1</sup>)

Liganda ait spektroskopik veriler literatürdeki veriler ile tam bir uyum içerisindedir. IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.1) 1700 cm<sup>-1</sup> civarındaki başlangıç maddesi 2,6-dikarboksilik asit'e ait olan karbonil pikinin kaybolması, 1574 cm<sup>-1</sup> C=N, 3140 cm<sup>-1</sup> C-H<sub>ar</sub> ve 1437 cm<sup>-1</sup> C=C<sub>ar</sub> piklerinin gözlenmesi benzimidazol halkasının oluştuğunu göstermektedir. Bunun yanında kütle spektrumundaki (Şekil 5.4) m/z 312.1 piki (teorikte: 311.0) yapının kütlelerini doğrulamaktadır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 5.2 ve 5.3) -NH protonu 13.0 ppm'de singlet, benzimidazol halkası üzerindeki protonlar (**2-5** ve **3-4** numaralı) sırasıyla 7.77 ve 7.33 ppm'de multipler, piridin halkası üzerindeki protonlardan **6** numaralı proton 8.35 ppm'de dublet ve **7** numaralı proton 8.17 ppm'de multipler olarak görülmüştür. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenen 13 proton, yapıdaki proton sayısı ile aynı olup yapıyı doğrulamaktadır.

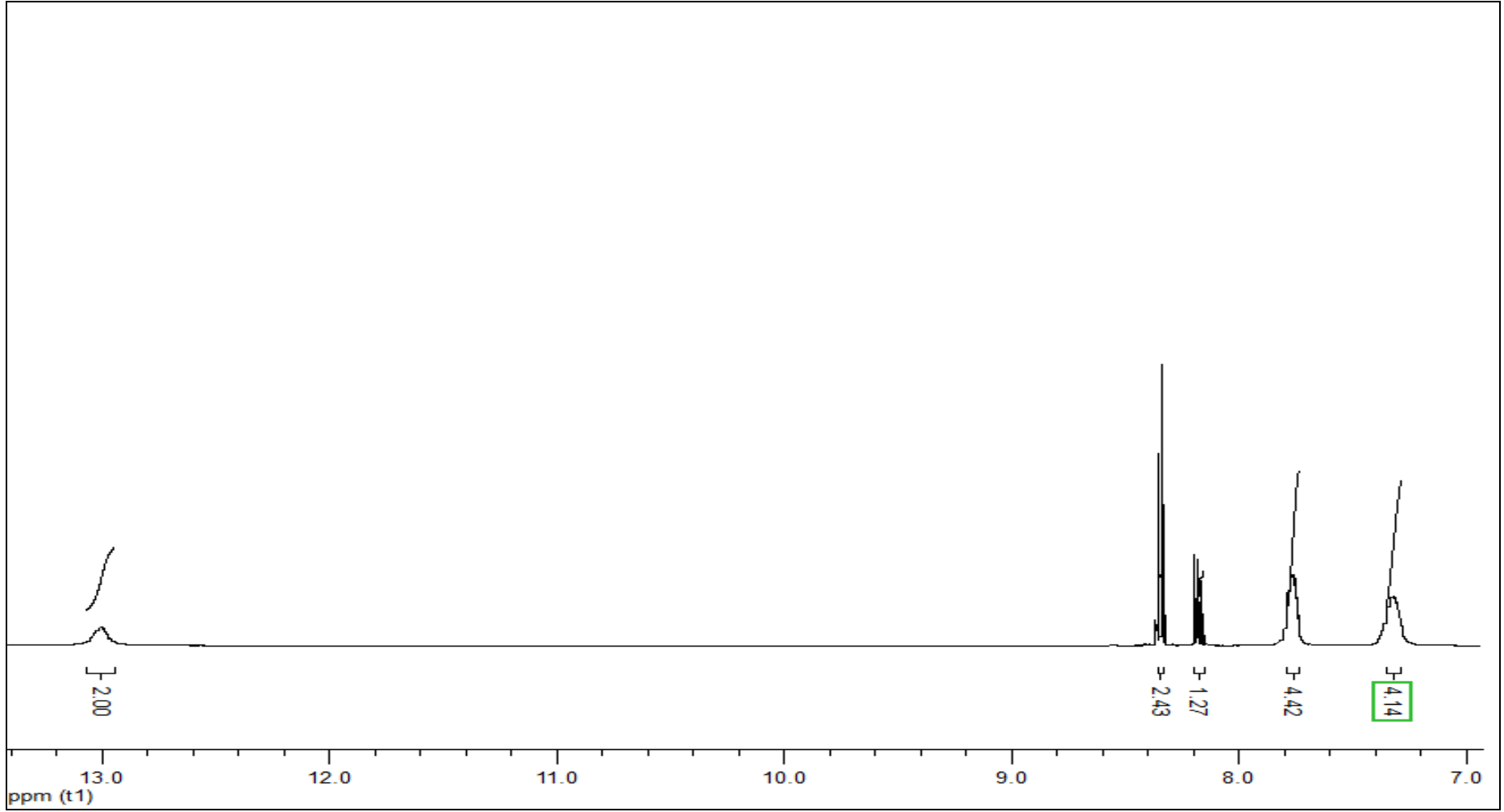


Şekil 5.1 (L<sup>1</sup>) FT-IR spektrumu.

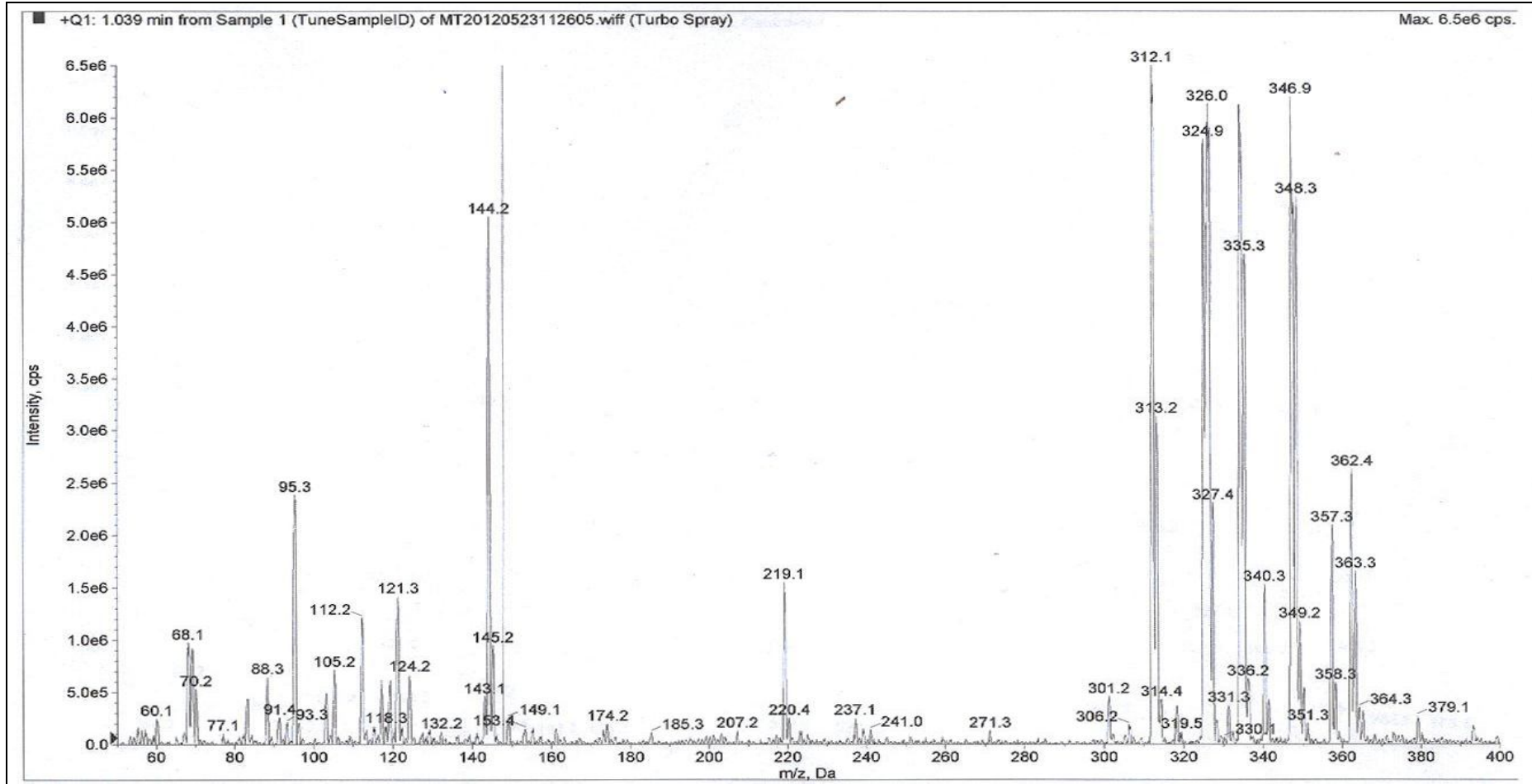


Şekil 5.2 (L<sup>1</sup>)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.





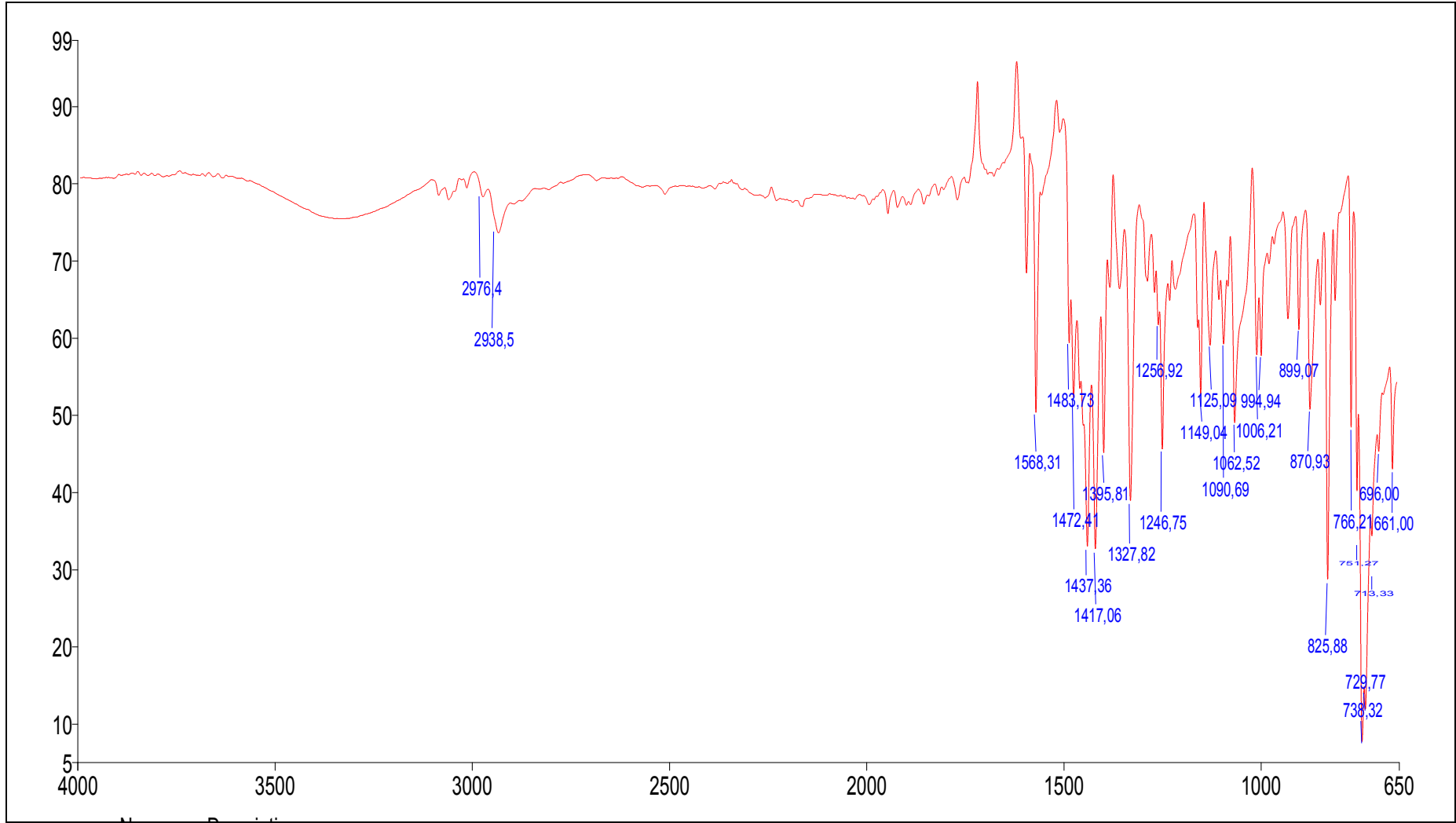
Şekil 5.3 ( $L^1$ )  $^1\text{H-NMR}$  aromatik bölge spektrumu.



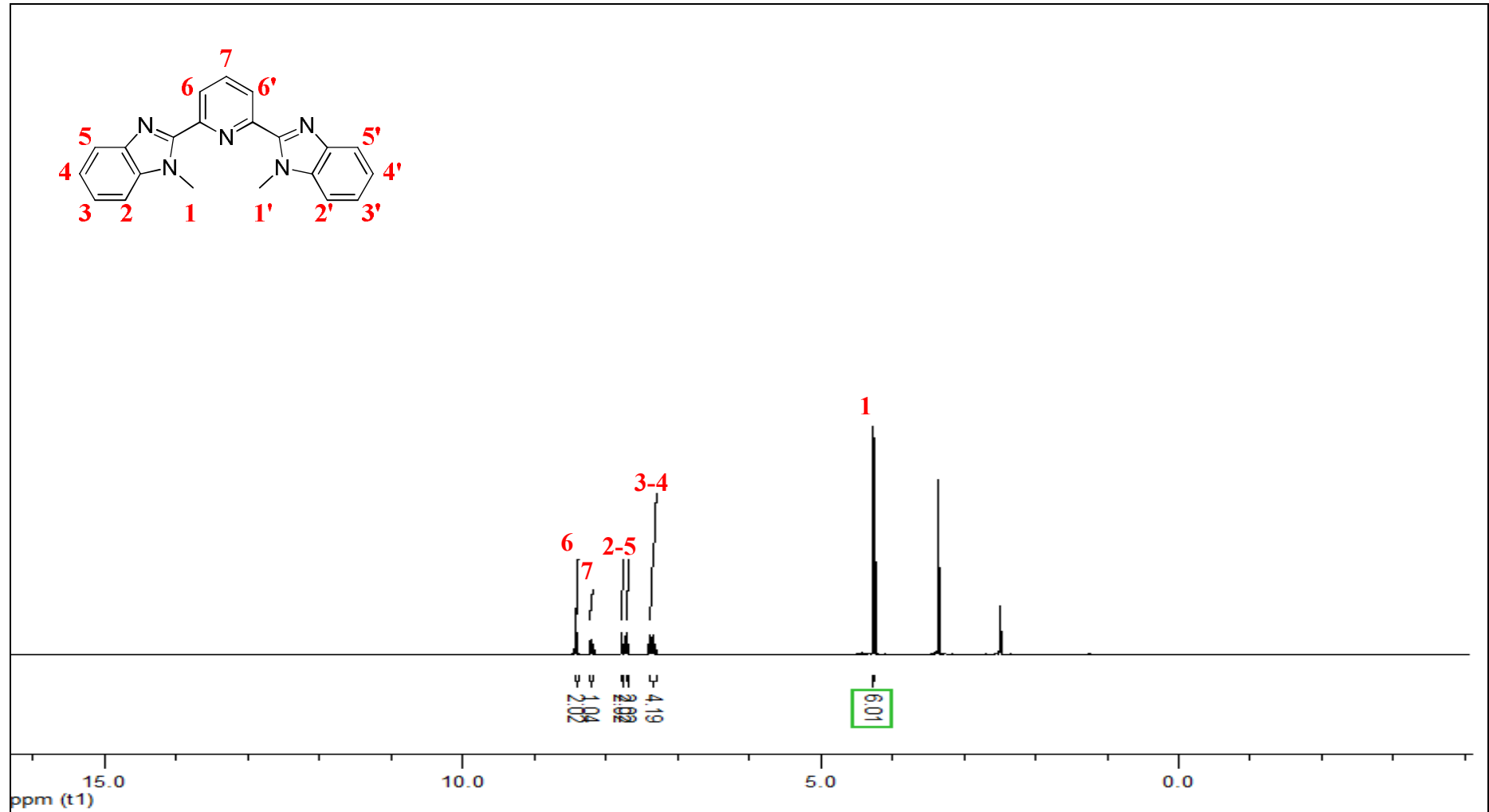
Şekil 5.4 ( $L^1$ ) ESI-MS spektrumu.

### 5.1.2 2,6-bis(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridin ( $L^2$ )

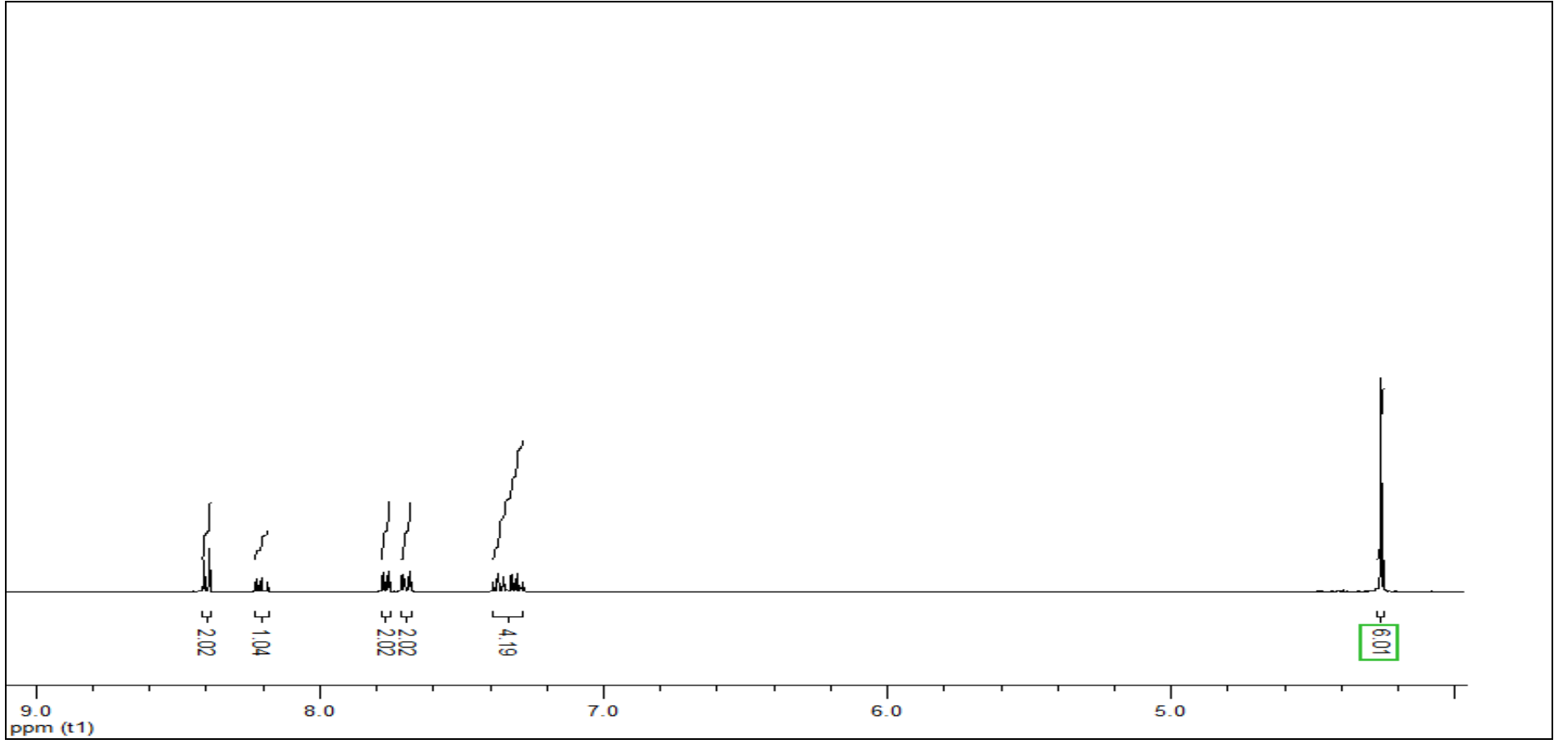
Liganda ait spektroskopik veriler literatürdeki veriler ile tam bir uyum içerisindedir. IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.5) 1700  $cm^{-1}$  civarındaki başlangıç maddesi, 2,6-dikarboksilik asit'e ait olan karbonil pikinin kaybolması, 1568  $cm^{-1}$  C=N ve 1472  $cm^{-1}$  C=C<sub>ar</sub> piklerinin gözlenmesi ayrıca 2938  $cm^{-1}$  ve 2976  $cm^{-1}$  de N-CH<sub>3</sub> pikinin varlığı benzimidazol halkasının oluştuğunu göstermektedir. Bunun yanında kütle spektrumundaki (Şekil 5.8) m/z 339.9 piki (teorikte: 339.1) yapının kütlelerini doğrulamaktadır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Şekil 5.6 ve 5.7) imino azotuna bağlı olan metil grubu (1 numaralı) 4.26 ppm'de singlet, benzimidazol halkası üzerindeki protonlar (2-5 ve 3-4 numaralı) sırasıyla 7.78 ve 7.70 ppm'de dublet, piridin halkası üzerindeki 6 numaralı proton 8.40 ppm'de dublet ve 7 numaralı proton 8.31 ppm'de multipllet olarak görülmüştür. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenen 17 proton, elde edilmek istenen yapıdaki proton sayısı ile tam bir uyum içindedir. Bu da sentezlenen yapıyı doğrulamaktadır.



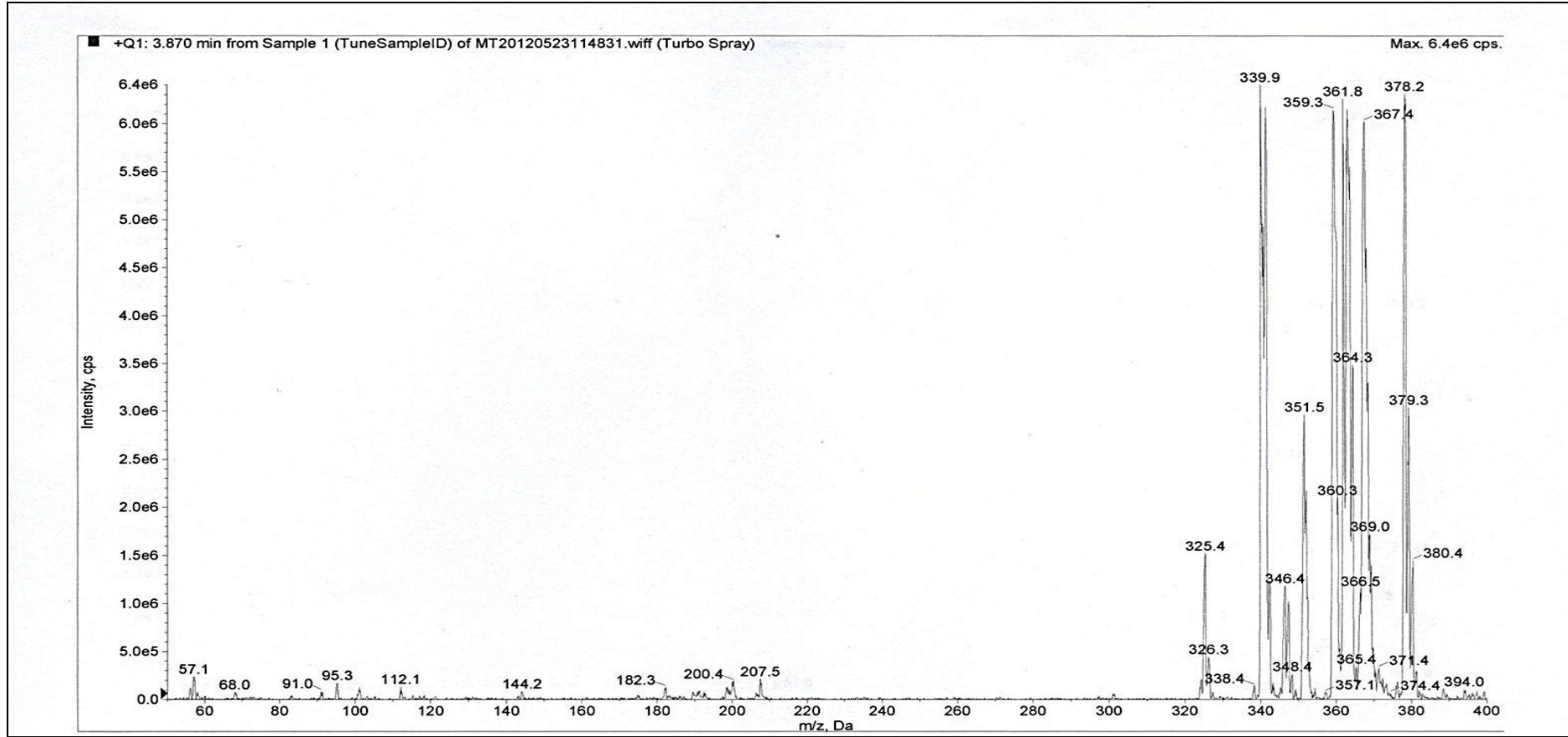
Şekil 5.5 ( $L^2$ ) FT-IR spektrumu.



Şekil 5.6 ( $L^2$ )  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



Şekil 5.7 ( $\text{L}^2$ )  $^1\text{H-NMR}$  aromatik bölge spektrumu.

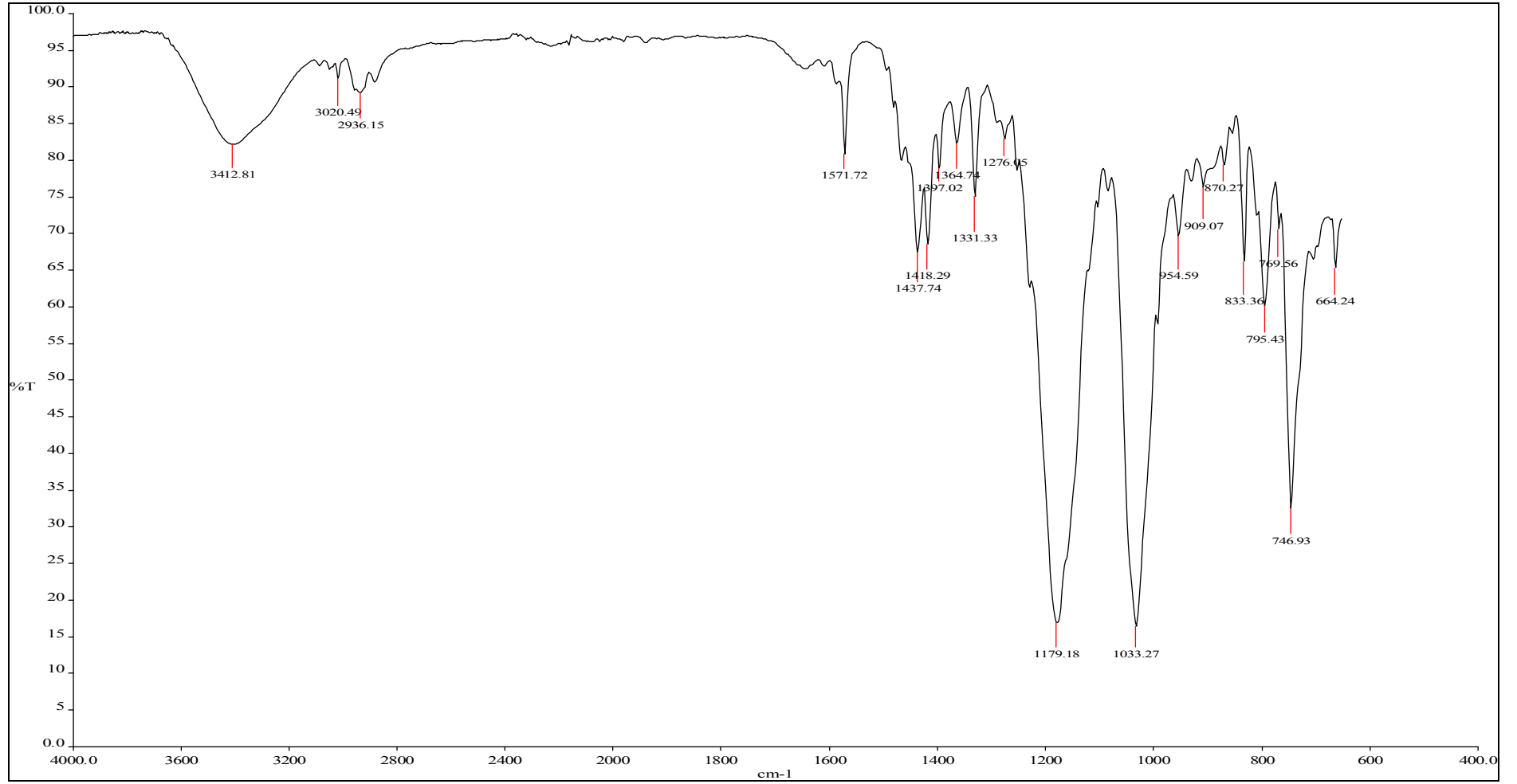


Şekil 5.8 ( $L^2$ ) ESI-MS spektrumu.

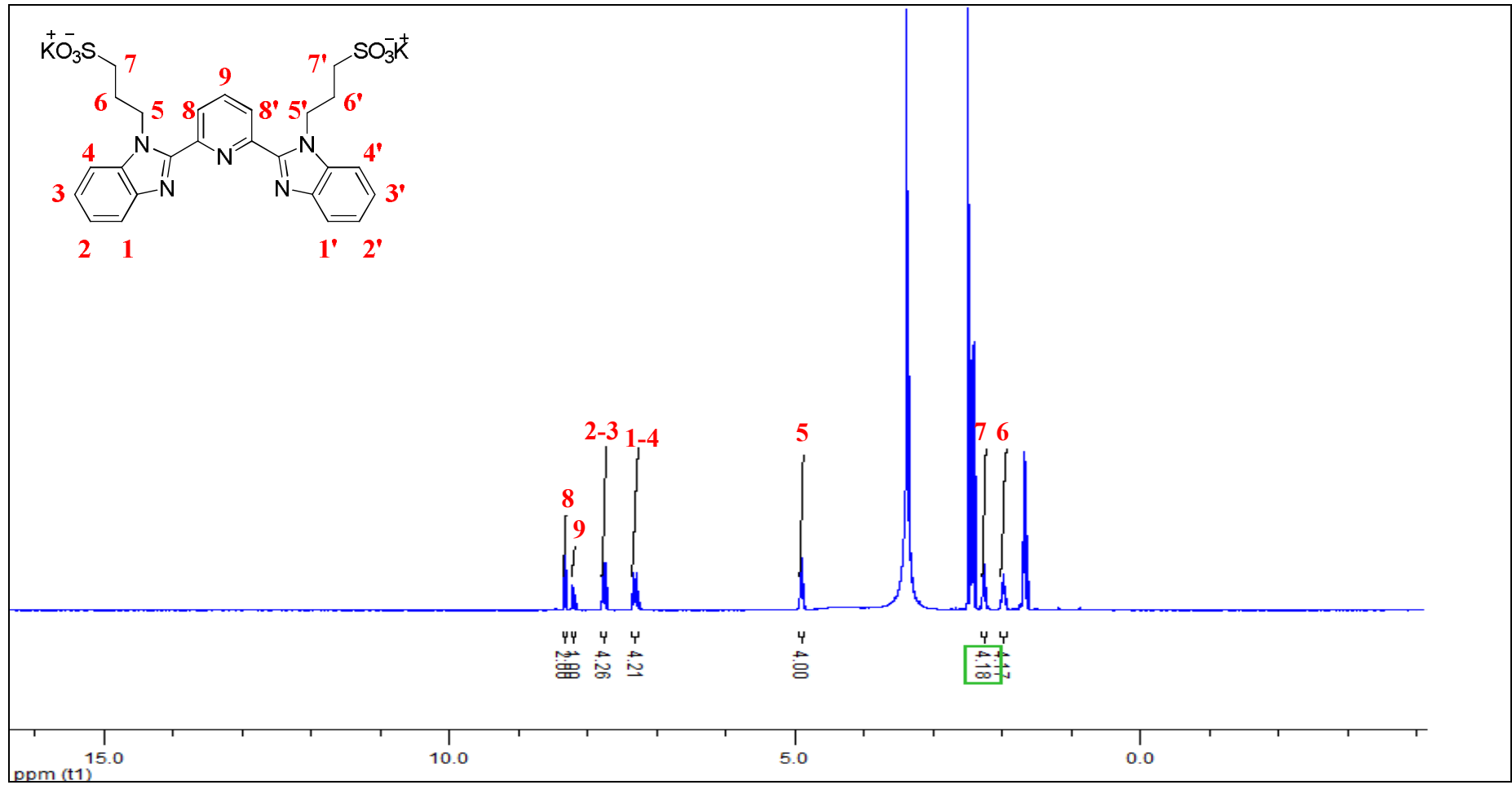
### 5.1.3 2,6-bis(1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridin (L<sup>3</sup>)

IR spektrumunda (Şekil 5.9) 3020 cm<sup>-1</sup> C-H<sub>ar</sub>, 2936 cm<sup>-1</sup> C-H<sub>al</sub>, 1571 cm<sup>-1</sup> C=N ve 1437 cm<sup>-1</sup>, 1418 cm<sup>-1</sup> C=C piklerinin yanı sıra görülen 1179 cm<sup>-1</sup> ve 1033 cm<sup>-1</sup>'deki S=O grubuna ait pikler yapıyı desteklemektedir. Bunun yanında kütle spektrumundaki (Şekil 5.12) m/z 670.0 piki M+K değerine karşılık gelmektedir (teorik 632.0). <sup>1</sup>H-NMR spektrumuna (Şekil 5.10 ve 5.11) bakıldığında; benzen halkası üzerindeki protonlar (**1-4** ve **2-3** numaralı) sırasıyla 7.31 ve 7.76 ppm'de multipler, piridin halkası üzerindeki **8** numaralı proton 8.32 ppm'de dublet ve **9** numaralı proton 8.21 ppm'de multipler olarak görülmektedir. Ayrıca, imino azotu üzerindeki substitüente ait olan **6** numaralı -CH<sub>2</sub> protonu 2.0 ppm'de multipler, **5** numaralı -CH<sub>2</sub>N protonu 4.90 ppm'de triplet ve **7** numaralı -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> protonu ise 2.26 ppm'de triplet olarak gözlenmiştir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenen 23 proton, elde edilmek istenen yapıdaki proton sayısı ile tam bir uyum içindedir. Bu da sentezlenen yapıyı doğrulamaktadır.

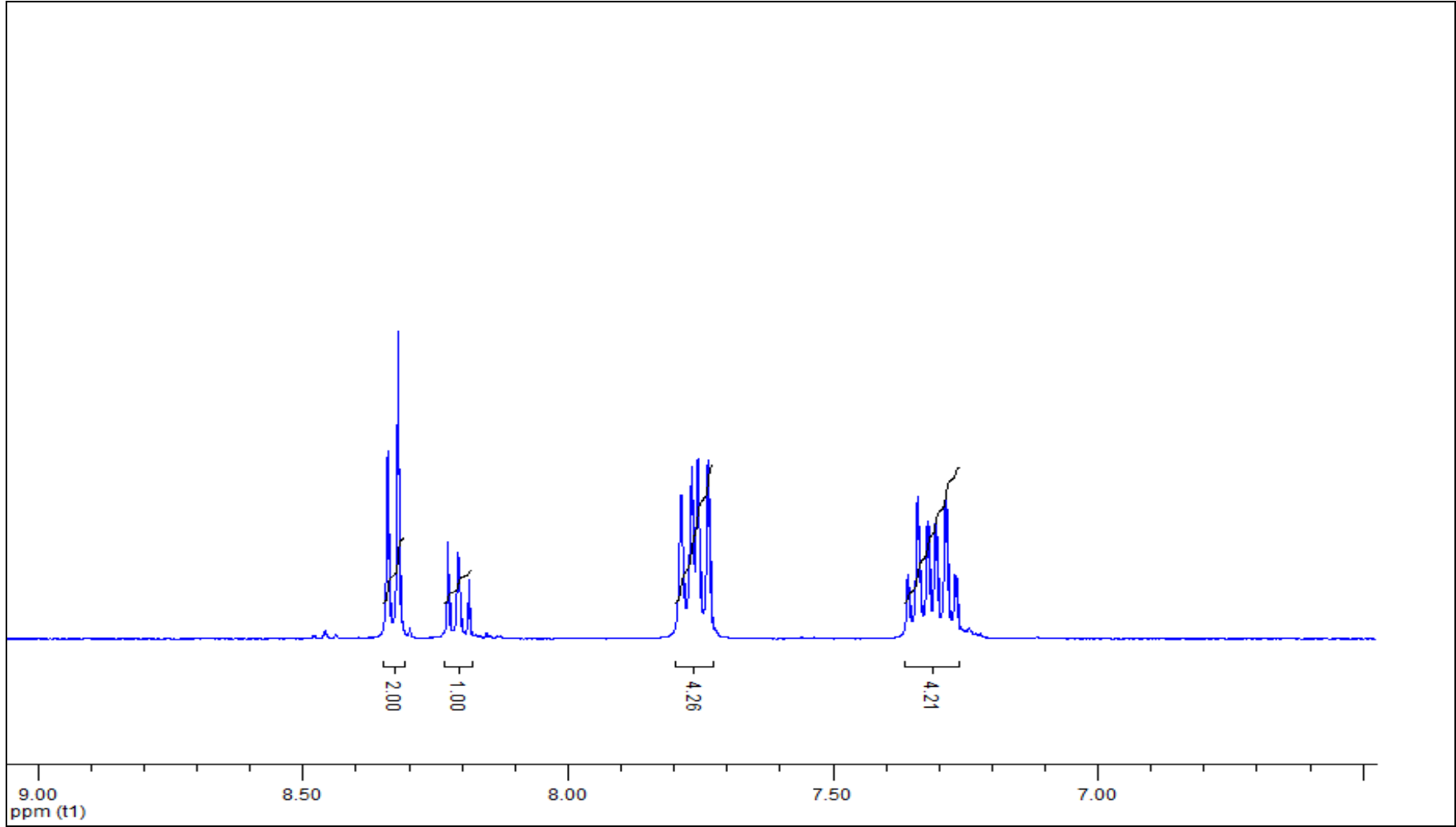




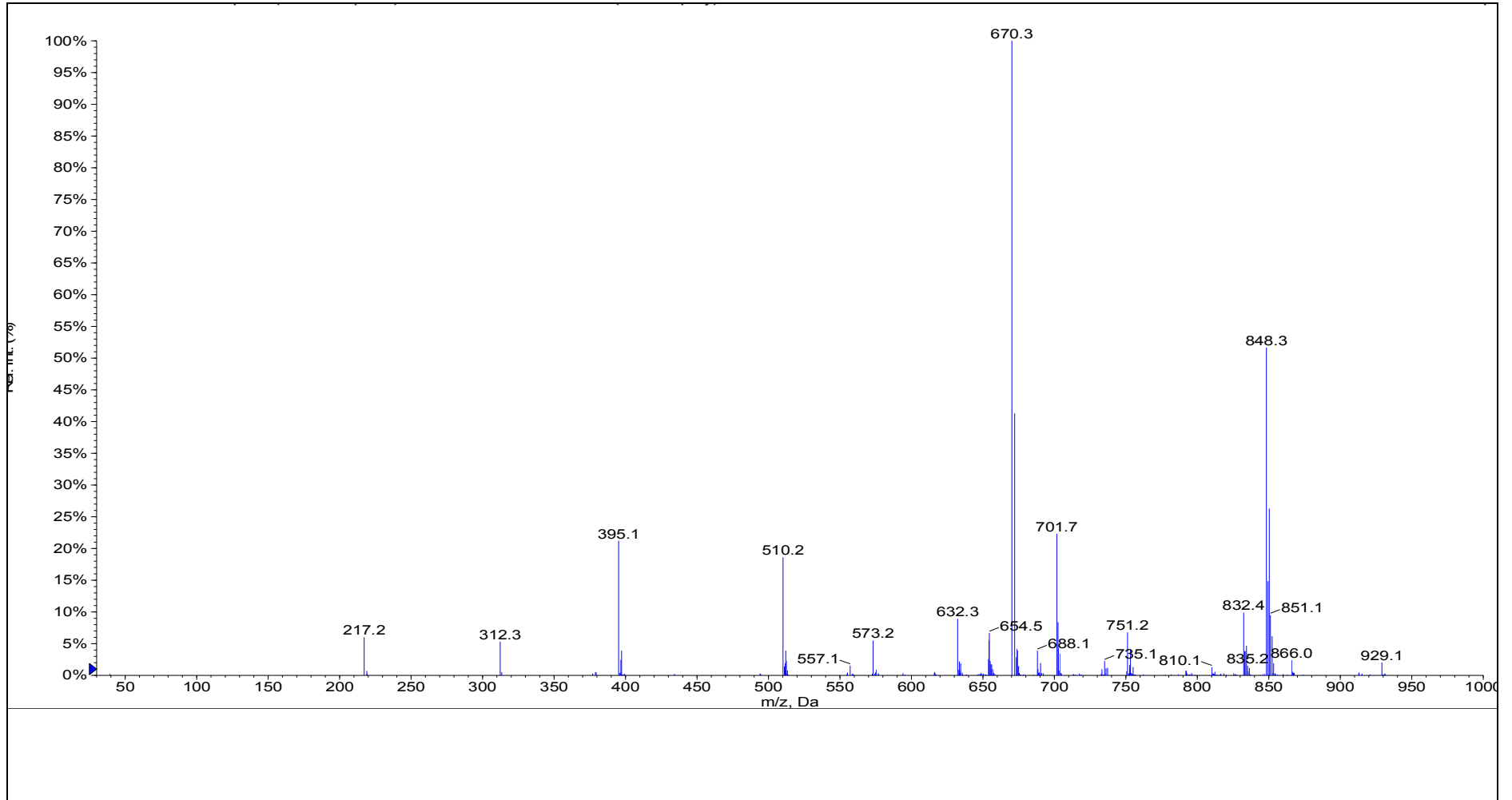
Şekil 5.9 (L<sup>3</sup>) FT-IR spektrumu.



Şekil 5.10 (L<sup>3</sup>) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil 5.11 ( $L^3$ )  $^1\text{H}$ -NMR aromatik bölge spektrumu.



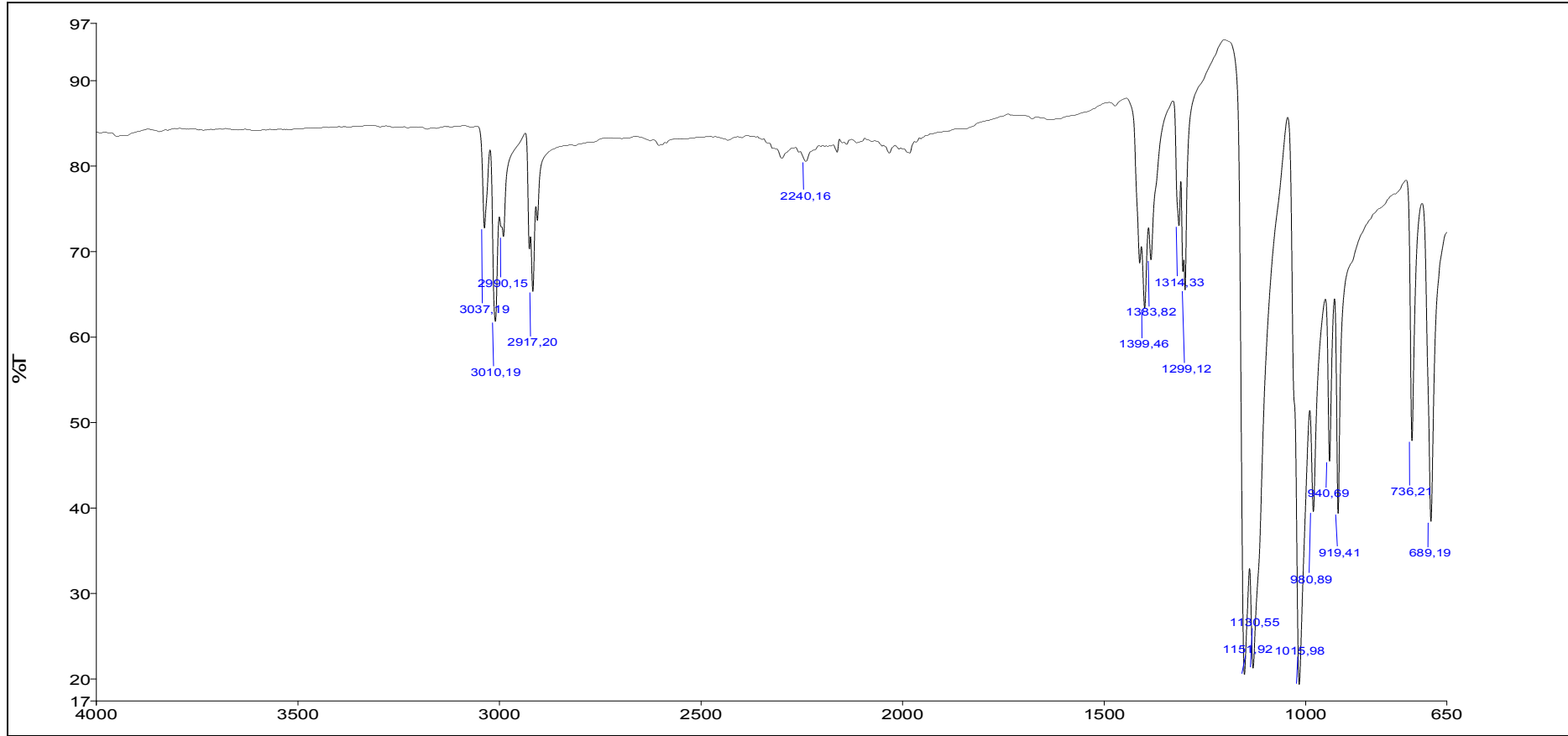
Şekil 5.12 ( $L^3$ ) ESI-MS spektrumu.

#### 5.1.4 [Pt(DMSO)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>

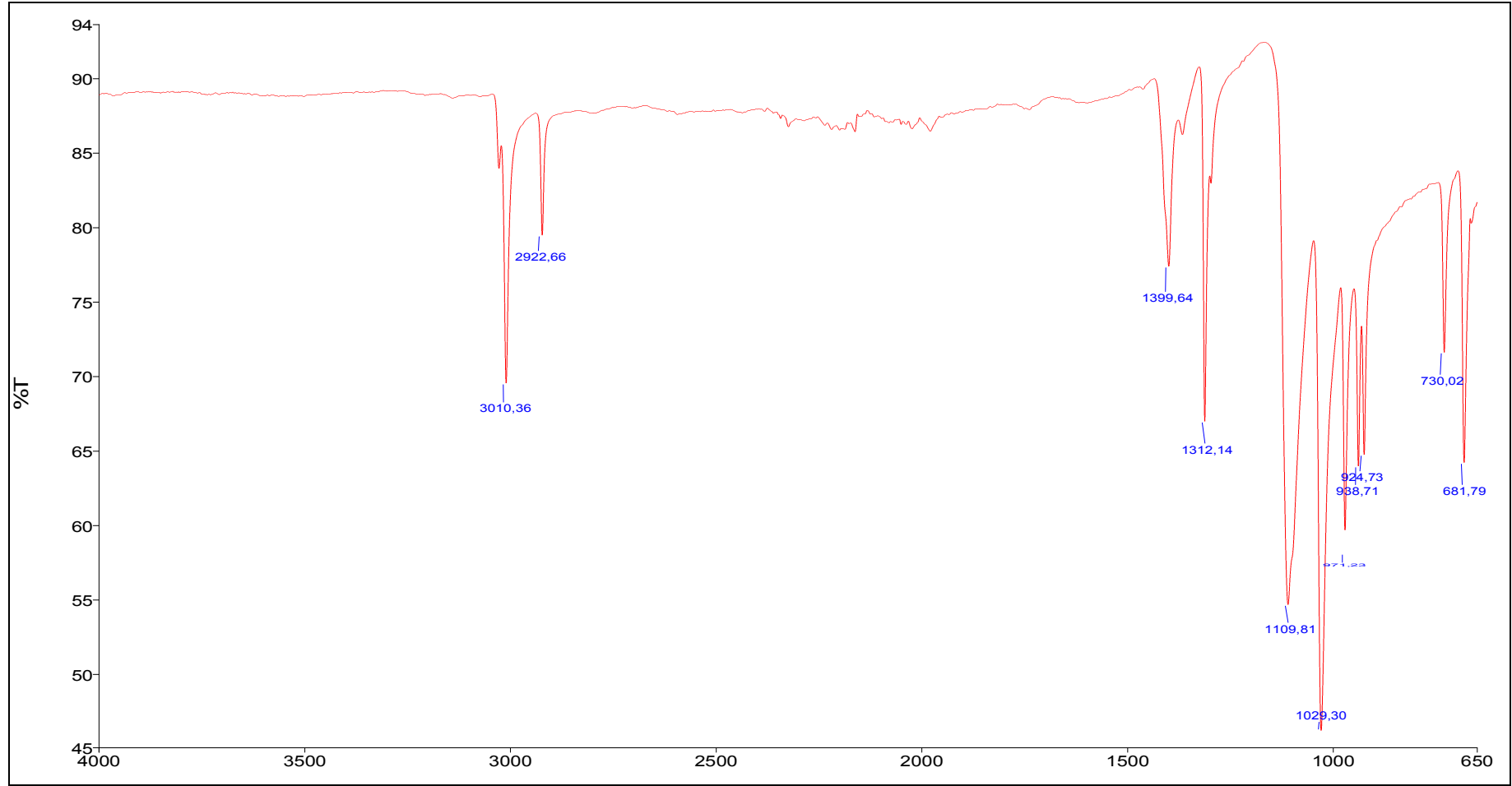
IR spektrumunda (Şekil 5.13) gözlenen 2990 cm<sup>-1</sup>, 2917 cm<sup>-1</sup> –CH<sub>3</sub> ve 1151 cm<sup>-1</sup>, 1130 cm<sup>-1</sup> S=O pikleri yapıyı desteklemektedir.

#### 5.1.5 [Pd(DMSO)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>

IR spektrumunda (Şekil 5.14) gözlenen 3010 cm<sup>-1</sup>, 2922 cm<sup>-1</sup> –CH<sub>3</sub> ve 1109 cm<sup>-1</sup>, 1029 cm<sup>-1</sup> S=O pikleri yapıyı desteklemektedir.



Şekil 5.13  $[\text{Pt}(\text{DMSO})_2]\text{Cl}_2$  FT-IR spektrumu.



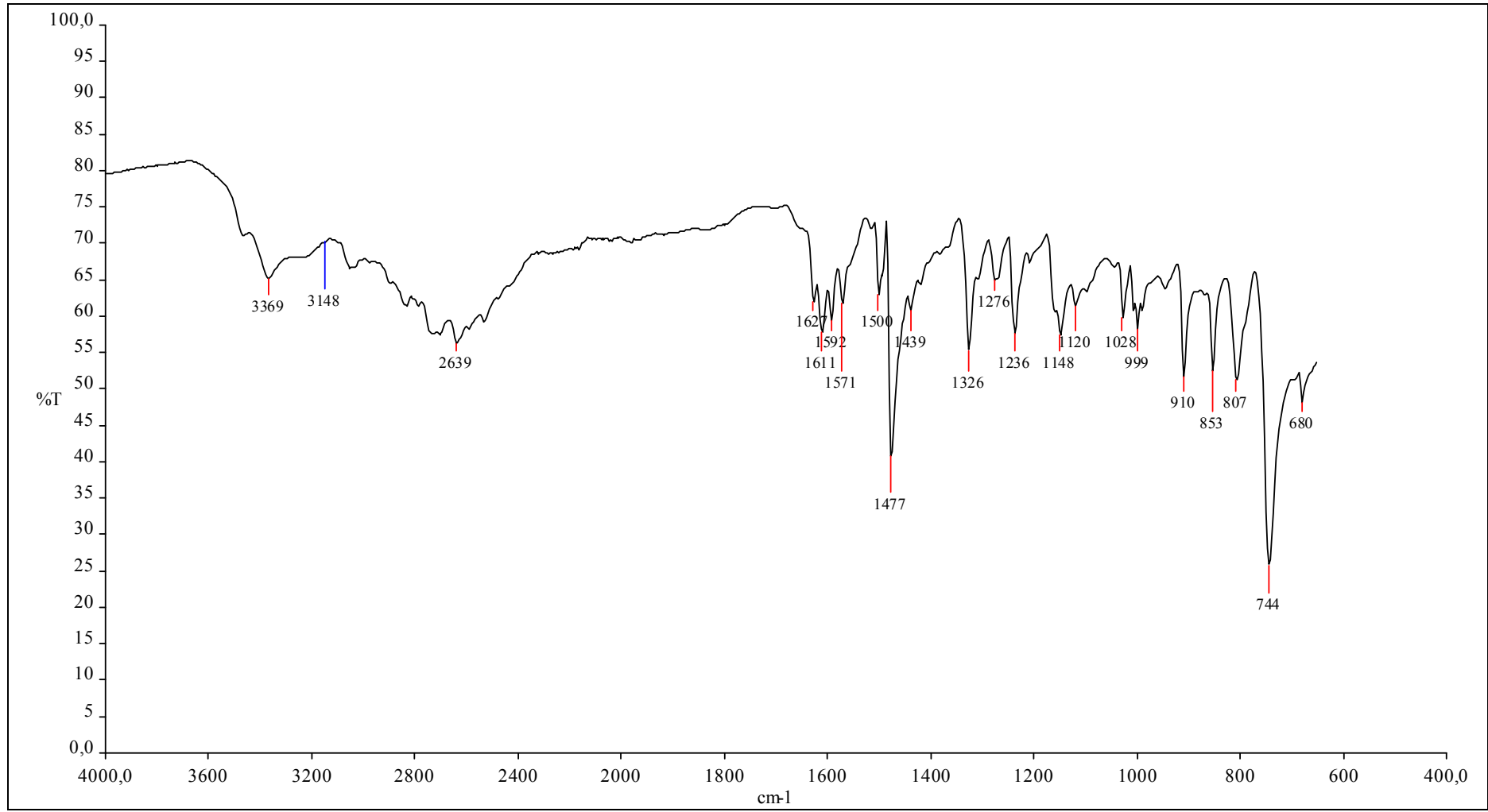
Şekil 5.14 ( $[\text{Pd}(\text{DMSO})_2]\text{Cl}_2$ ) FT-IR spektrumu.

## 5.2 KOMPLEKSLERİN KARAKTERİZASYONU

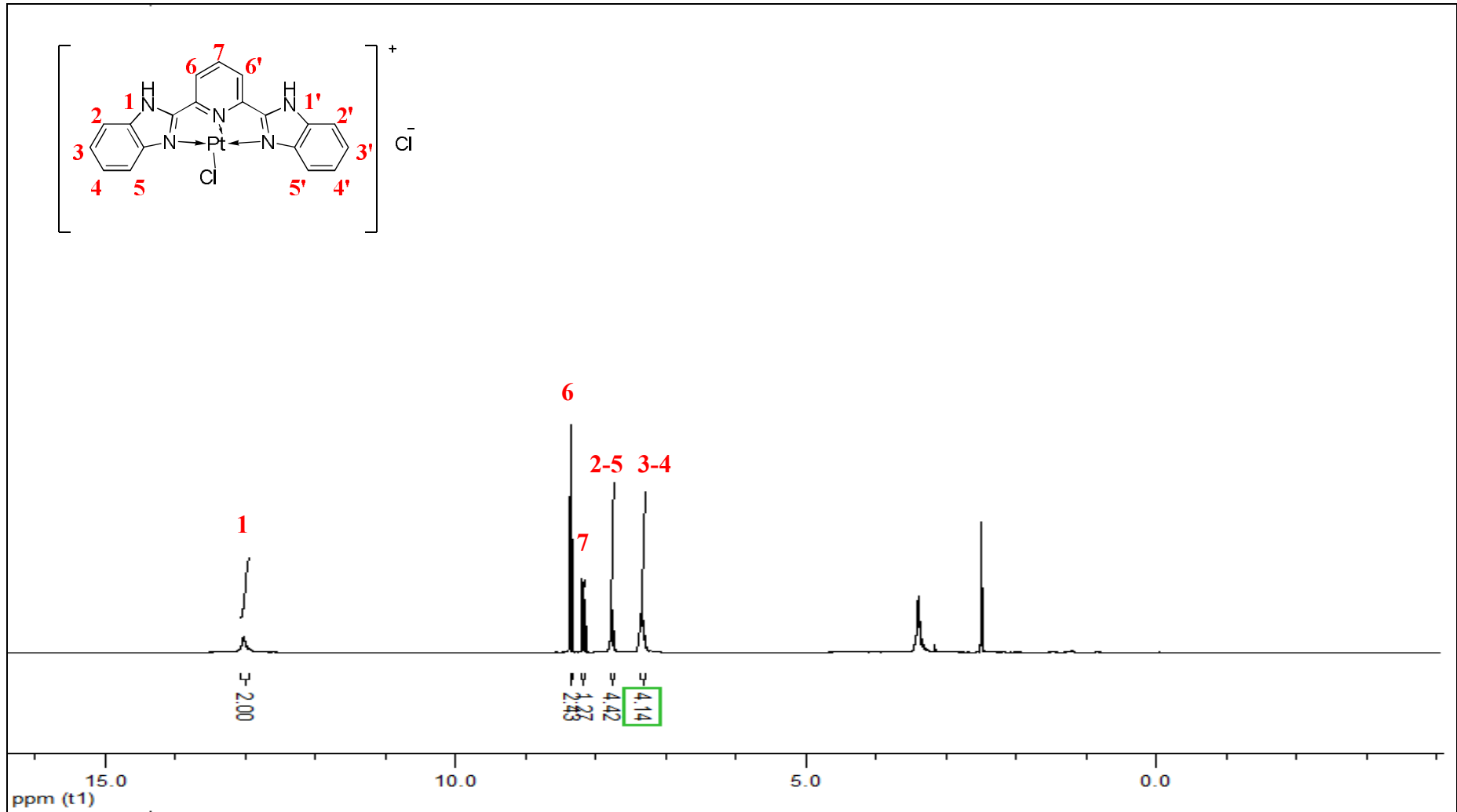
### 5.2.1 Kloro-2,6-*bis*(benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, [Pt(L<sup>1</sup>)Cl]Cl·2H<sub>2</sub>O, (K<sup>1</sup>)

IR spektrumuna (Şekil 5.15) bakıldığında beklenen 3148 cm<sup>-1</sup> C-H<sub>ar</sub>, 1571 cm<sup>-1</sup> C=N ve 1477 cm<sup>-1</sup>, 1439 cm<sup>-1</sup> C=C<sub>ar</sub> pikleri gözlenmektedir. Ayrıca Kütle spektrumundaki (Şekil 5.18) m/z M+ 2H<sub>2</sub>O 577.0 (teorik 541.0) piki yapının kütesini doğrulamaktadır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumuna (Şekil 5.16 ve 5.17) bakıldığında, -NH protonu (**1** numaralı) 13.2 ppm'de singlet, benzimidazol halkası üzerindeki protonlar (**2-5** ve **3-4** numaralı) sırasıyla 7.80 ve 7.40 ppm'de multipler, piridin halkası üzerindeki protonlardan **6** numaralı proton 8.50 ppm'de dublet ve **7** numaralı proton 8.25 ppm'de multipler olarak görülmüştür. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenen 13 proton, elde edilmek istenen yapıdaki proton sayısı ile tam bir uyum içindedir. Bu da sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

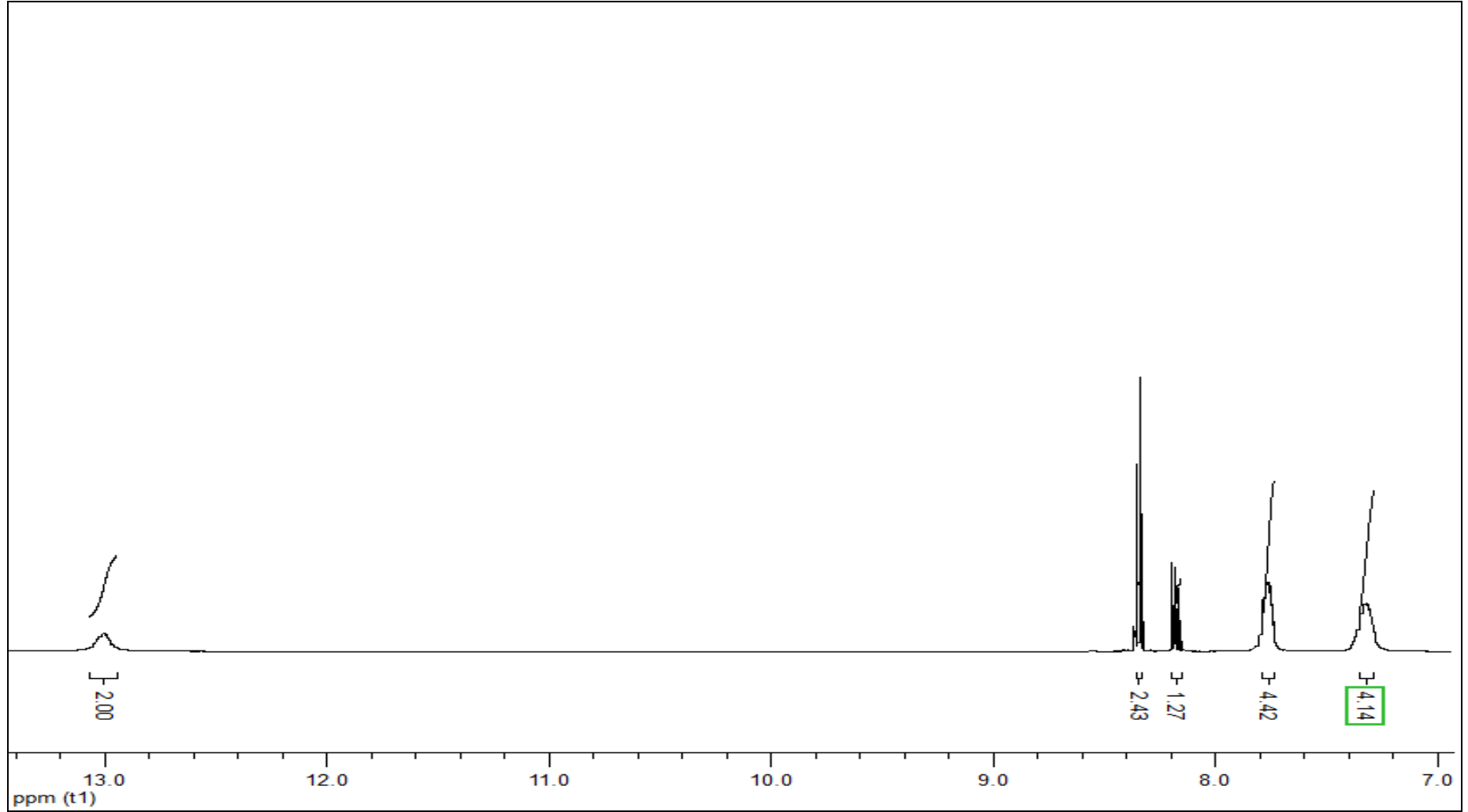




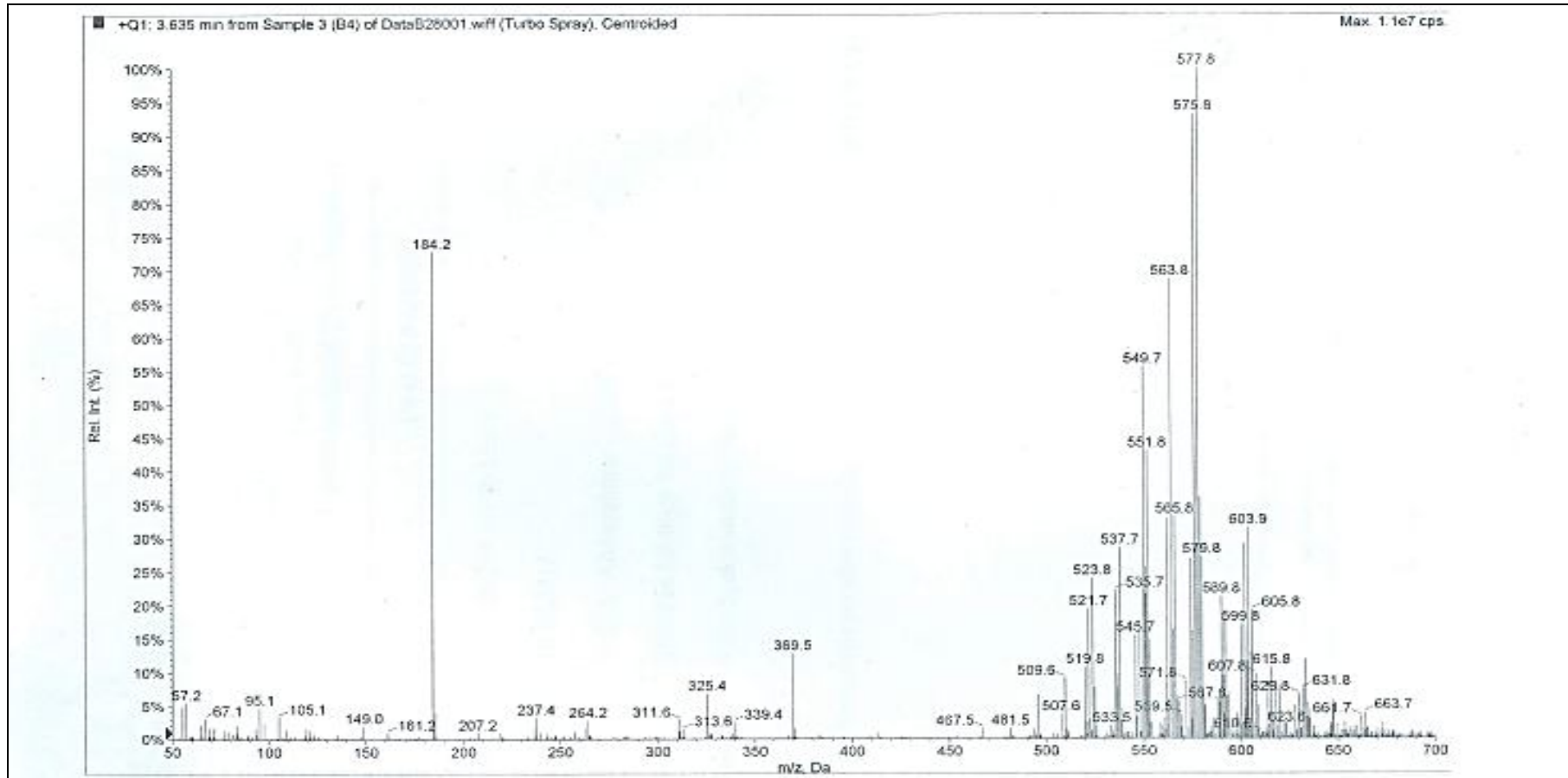
Şekil 5.15 (K<sup>1</sup>) FT-IR spektrumu.



Şekil 5.16 ( $\text{K}^+$ )  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



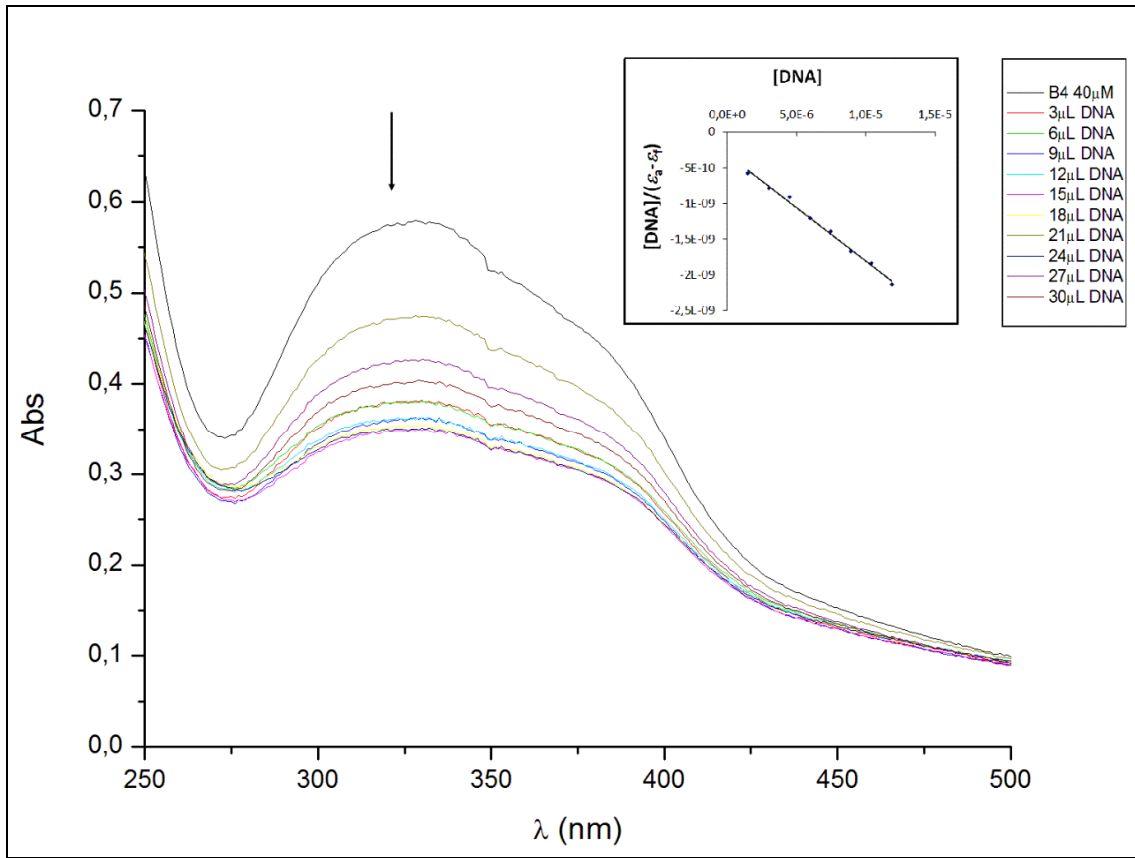
Şekil 5.17 ( $\text{K}^1$ )  $^1\text{H-NMR}$  aromatik bölge spektrumu.



Şekil 5.18 (K<sup>1</sup>) ESI-MS spektrumu.

### 5.2.1.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları

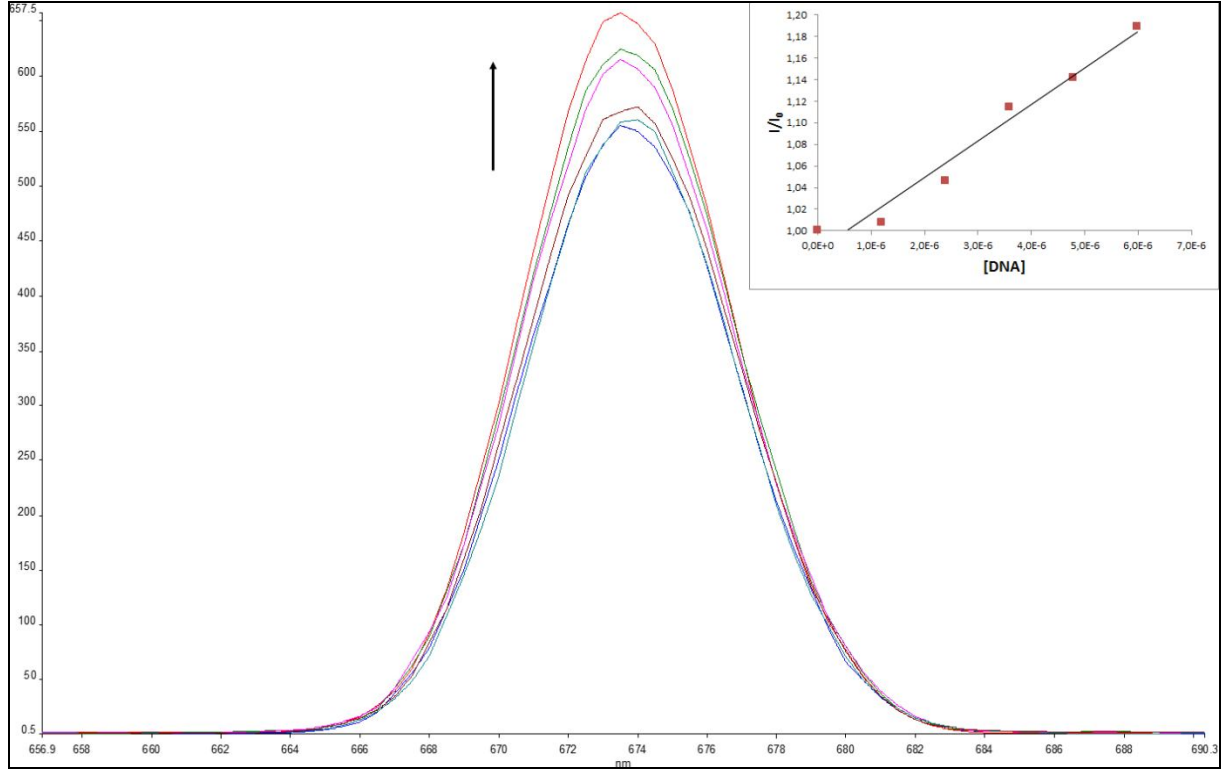
UV titrasyonunda (Şekil 5.19) DNA eklenmeden önce kompleksin 328nm'deki ilk absorpsiyonu 0.579'dir. DNA eklendikçe absorpsiyonda düşüş gözlenmiştir. Düşüş sabitleninceye kadar DNA eklenmiş ve en son absorpsiyon 331nm'de 0.350 olarak görülmüştür. Absorbanslarda görülen yaklaşık %40'lık azalma (hipokromik etki), molekülün DNA baz çiftleri arasında interkalasyon yapması olarak değerlendirilmektedir. Hesaplanan  $K_b$  değeri  $4.76 \times 10^5$ 'dir.



Şekil 5.19 ( $K^1$ ) UV spektrumu.

### 5.2.1.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları

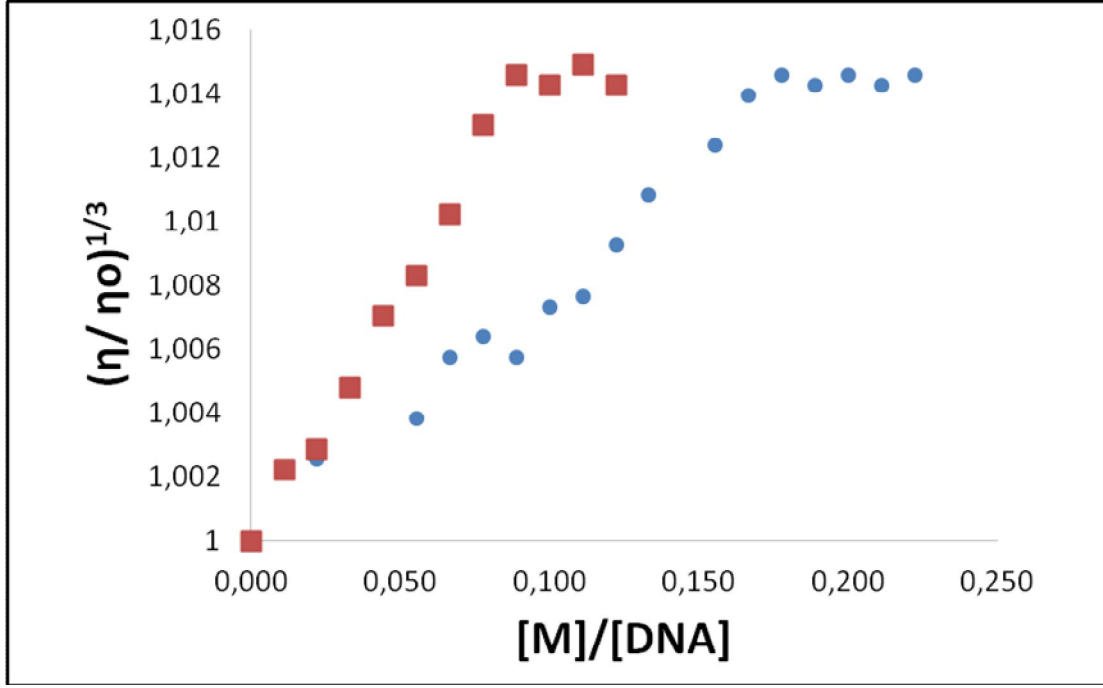
Floresans spektrumunda (Şekil 5.20), kompleksin DNA eklenmeden önce düşük floresans özellik gösterdiği ve DNA eklenmesiyle floresans pikinin yoğunluğunun yaklaşık %20 arttığı görülmüştür.  $K_b$  değeri  $3.37 \times 10^4$  olarak hesaplanan  $K^1$  kompleksindeki bu artış, kompleksin DNA baz çiftleri arasında interkalasyon yaptığını göstermektedir.



Şekil 5.20 ( $K^1$ ) Floresans spektroskopisi.

### 5.2.1.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları

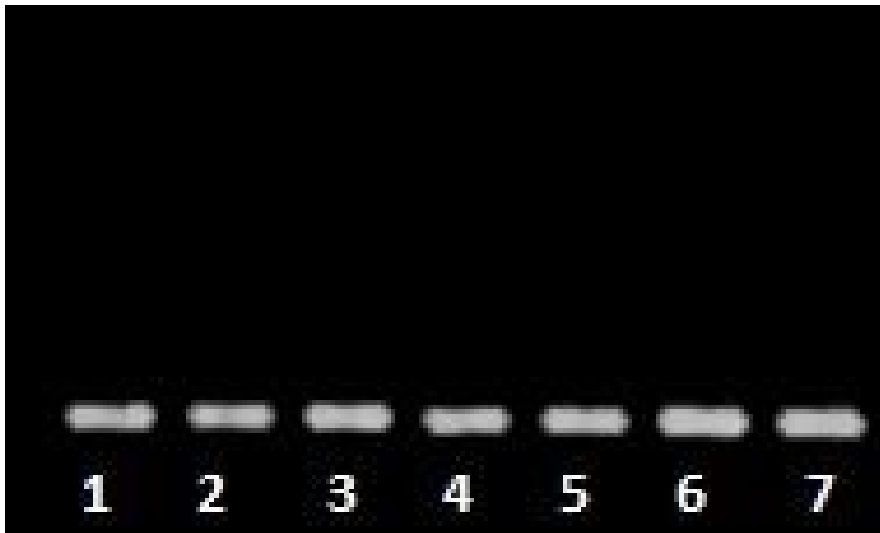
Şekil 5.21’de,  $K^1$  kompleksi ile DNA ile kesin olarak interkalasyon yaptığı bilinen EtBr molekülünün DNA viskozitesi üzerine etkisi karşılaştırılmalı olarak görülmektedir (kırmızı EtBr, mavi  $K^1$  kompleksi). Artan  $[K^1]/[DNA]$  oranıyla DNA bağlı viskozitesi artmaktadır. Şekil 5.21 incelendiğinde  $K^1$  kompleksinin DNA viskozitesini arttırdığı gözlenmiştir. Yine şekil incelendiğinde, Kompleksin DNA’ya bağlanarak viskozitesindeki artış yaptığı konsantrasyon, EtBr molekülünün derişiminin yarısı kadardır. Bu sonuçlar kompleksin DNA ile interkalasyon yoluyla etkileşim yaptığının fakat EtBr molekülü kadar güçlü bir etkileşim olmadığını göstergesidir.



Şekil 5.21 ( $K^1$ ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks).

#### 5.2.1.4 Agaroz Jel Elektroferez Çalışmaları Sonuçları

Şekil 5.22 de  $K^1$  kompleksinin pBR322 DNA üzerine etkisi incelenmiştir. DNA oranı 1:1 ile 1:6 oranında değiştirilerek 3 saat inkübasyon sonrası gerçekleştirilen elektroferez sonuçları elde edilmiştir. Elektroferez sonucunda kompleksin, DNA'nın sarmal yapısında herhangi bir değişiklik yapmadığının göstergesidir.

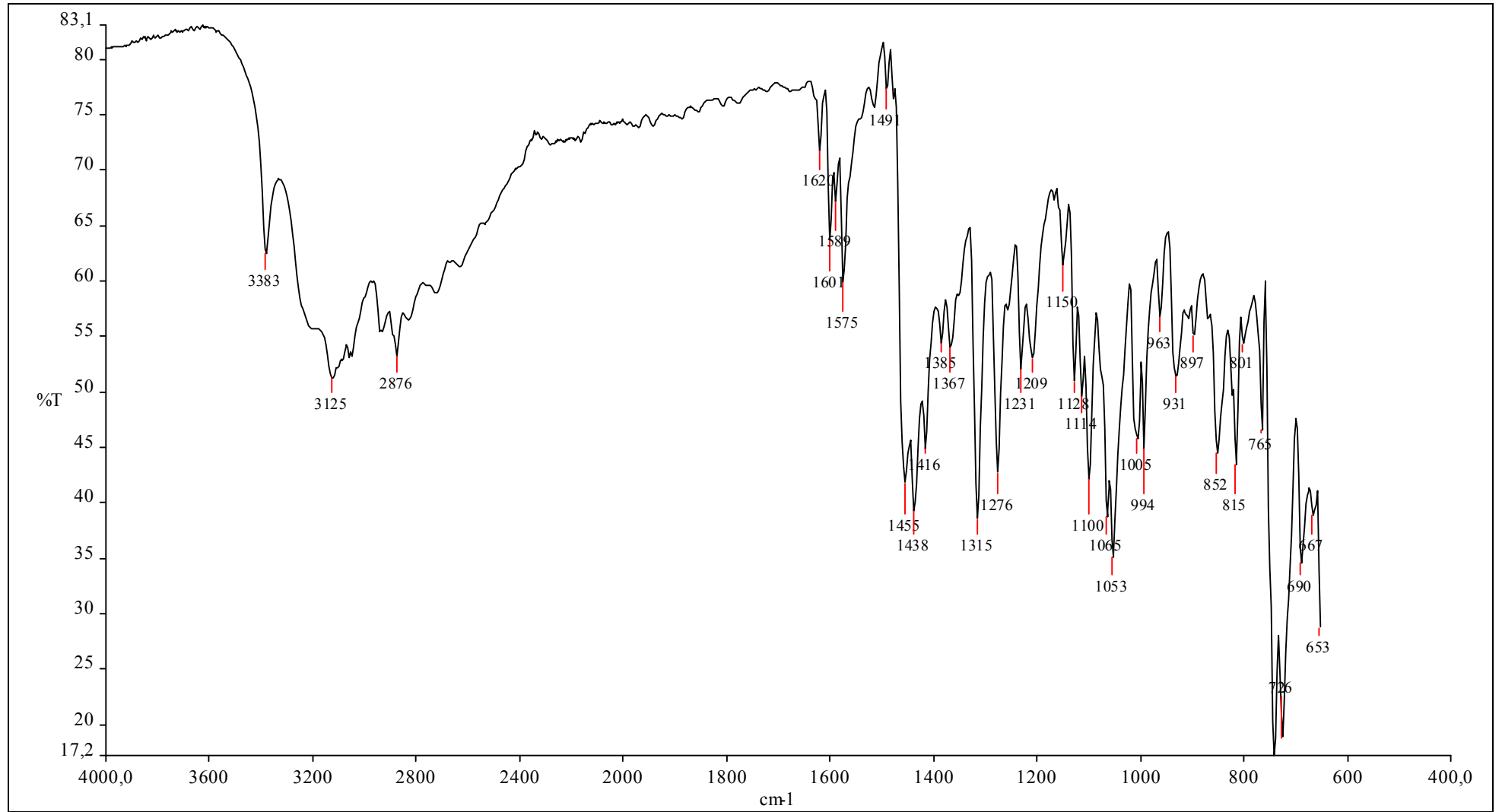


Şekil 5.22 ( $K^1$ ) Elektroferez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180  $\mu$ M).

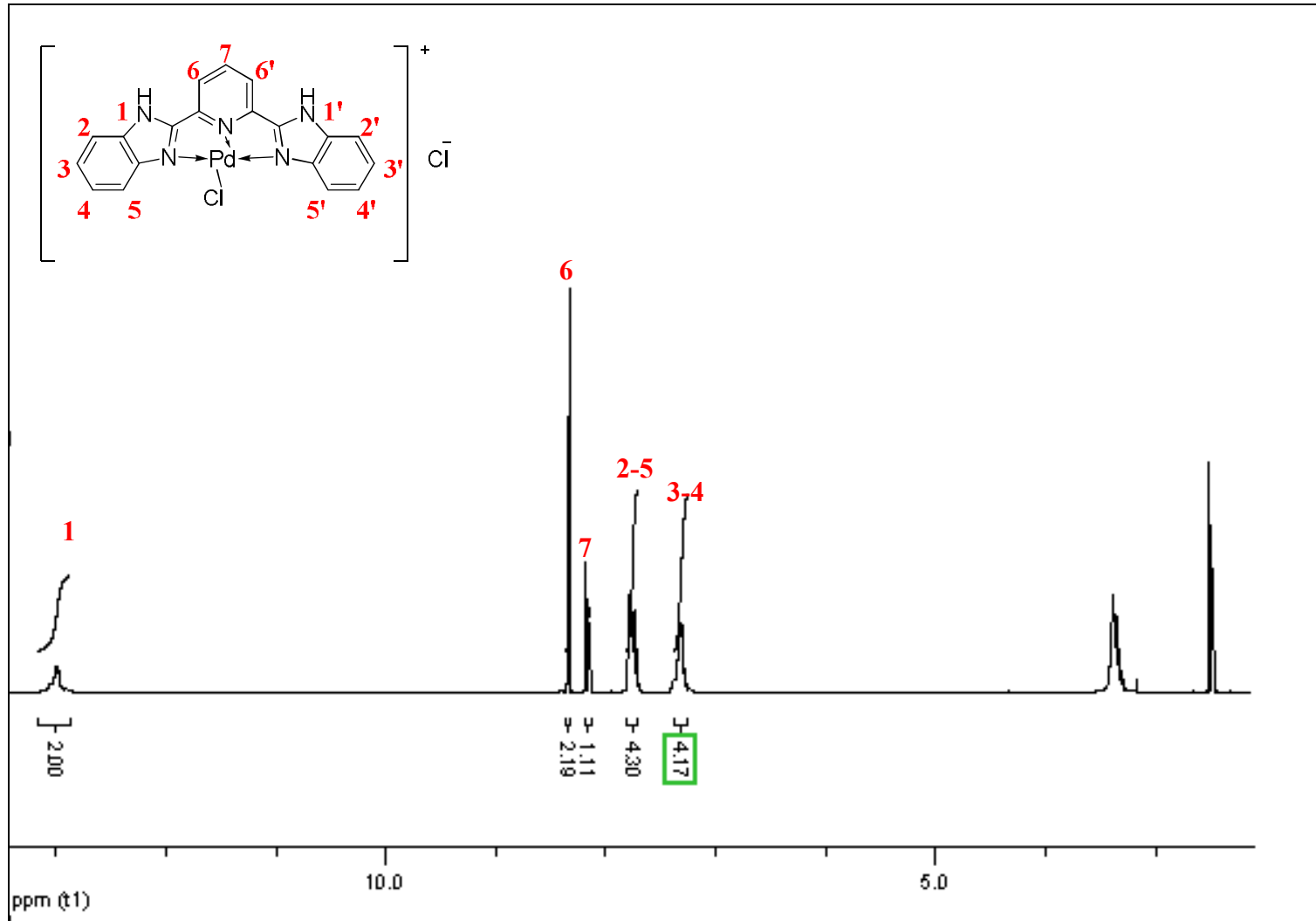
### 5.2.2 Kloro-2,6-bis(benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür, $[Pd(L^1)Cl]Cl(K^2)$

IR spektrumuna (Şekil 5.23) bakıldığında beklenen  $3125\text{ cm}^{-1}$  C-H<sub>ar</sub>,  $1575\text{ cm}^{-1}$  C=N ve  $1455\text{ cm}^{-1}$ ,  $1438\text{ cm}^{-1}$  C=C<sub>ar</sub> pikleri gözlenmektedir. MALDI-MS Kütle spektrumuna (Şekil 5.26) bakıldığında, m/z 450.6 (teorik 453.2) piki yapının kütleini doğrulamaktadır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Şekil 5.24 ve 5.25), -NH protonu (**1** numaralı) 12.9 ppm'de singlet, benzimidazol halkası üzerindeki protonlar (**2-5** ve **3-4** numaralı) sırasıyla 7.75 ve 7.40 ppm'de multipler, piridin halkası üzerindeki protonlardan **6** numaralı proton 8.43 ppm'de dublet ve **7** numaralı proton 8.20 ppm'de multipler olarak görülmüştür. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenen 13 proton, elde edilmek istenen yapıdaki proton sayısı ile tam bir uyum içindedir. Bu da sentezlenen yapıyı doğrulamaktadır.

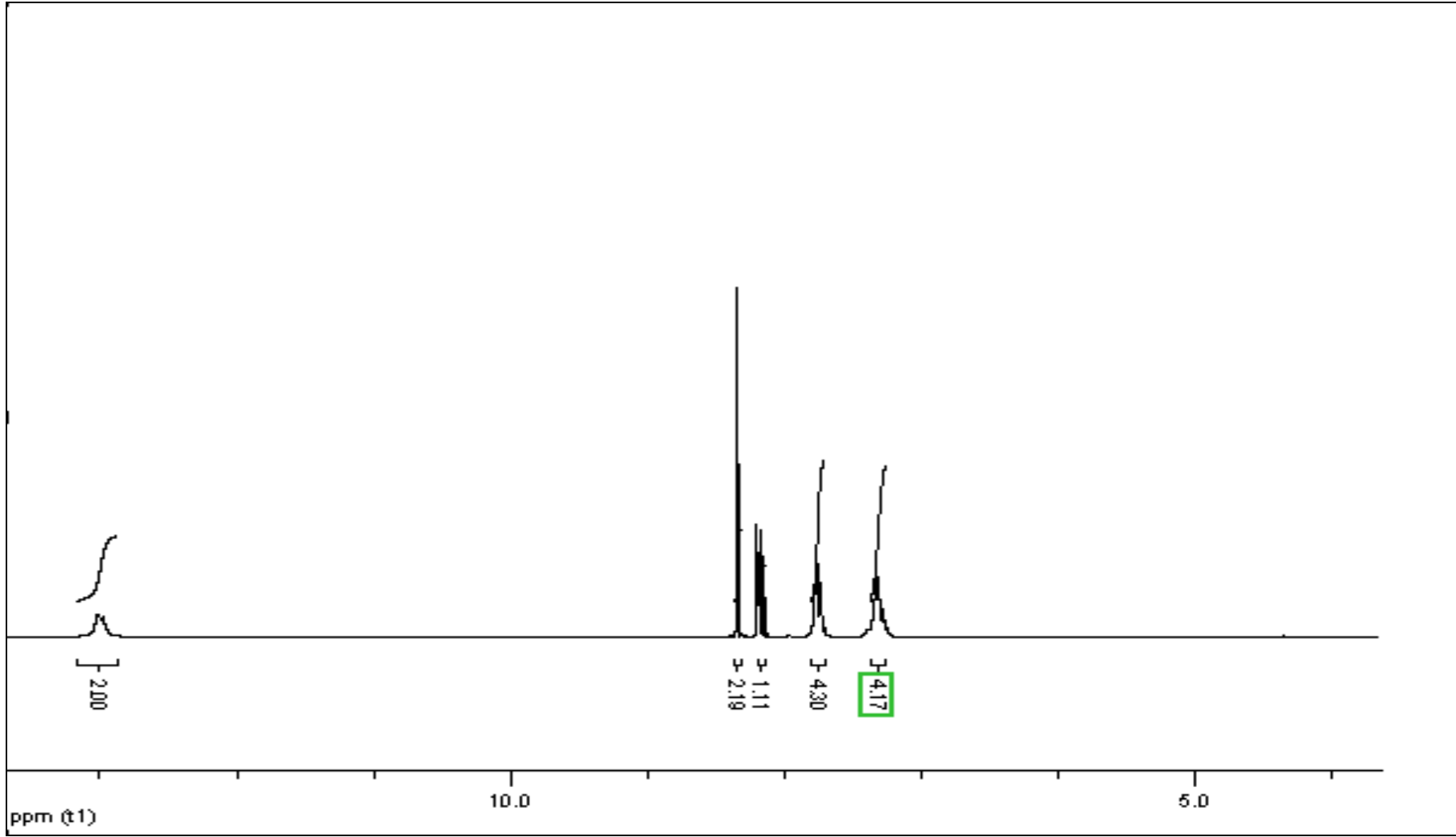




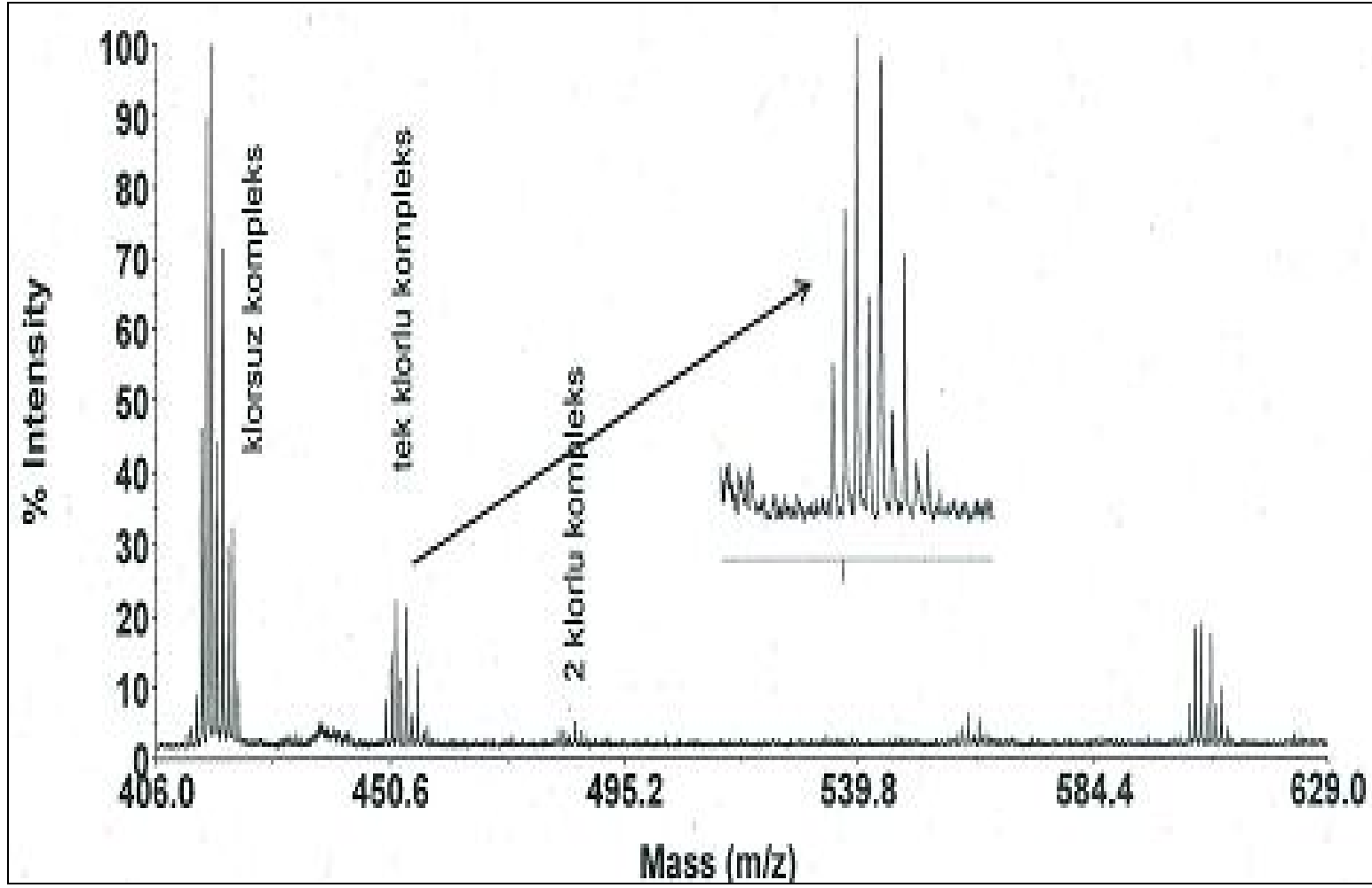
Şekil 5.23 (K<sup>2</sup>) FT-IR spektrumu.



Şekil 5.24 ( $\text{K}^2$ )  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



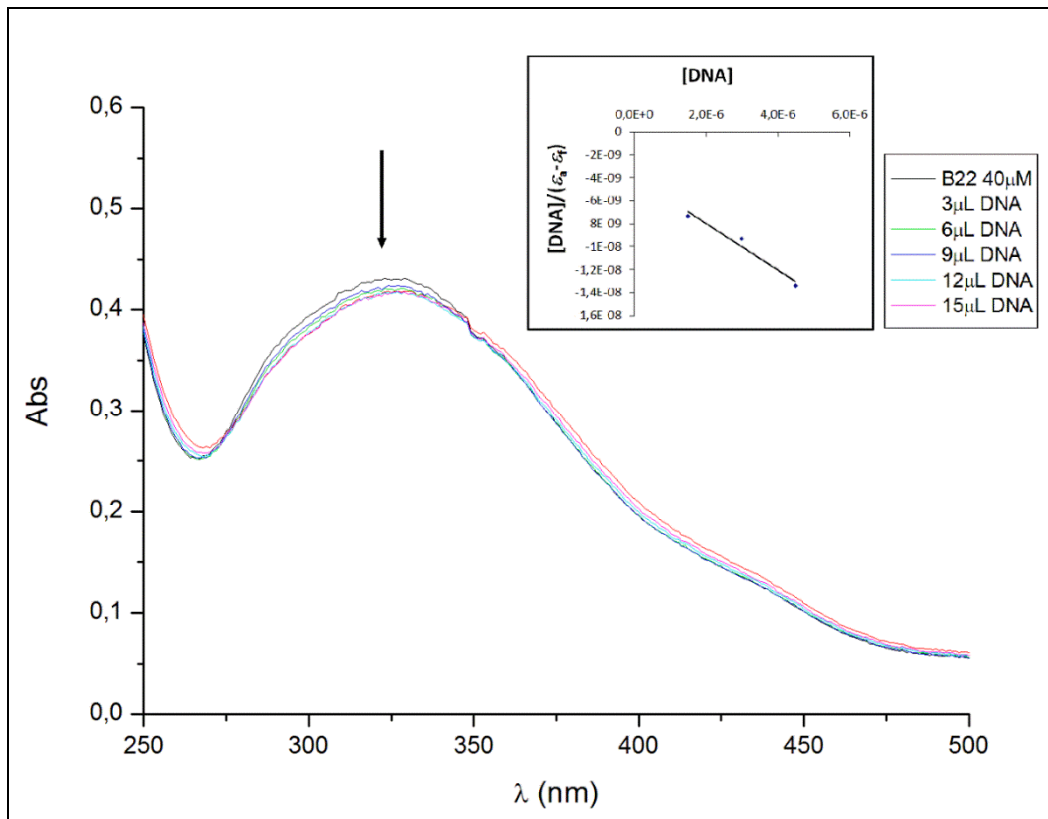
Şekil 5.25 ( $\text{K}^2$ )  $^1\text{H-NMR}$  aromatik bölge spektrumu.



Şekil 5.26 ( $K^2$ ) MALDI-TOF MS spektrumu

### 5.2.2.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları

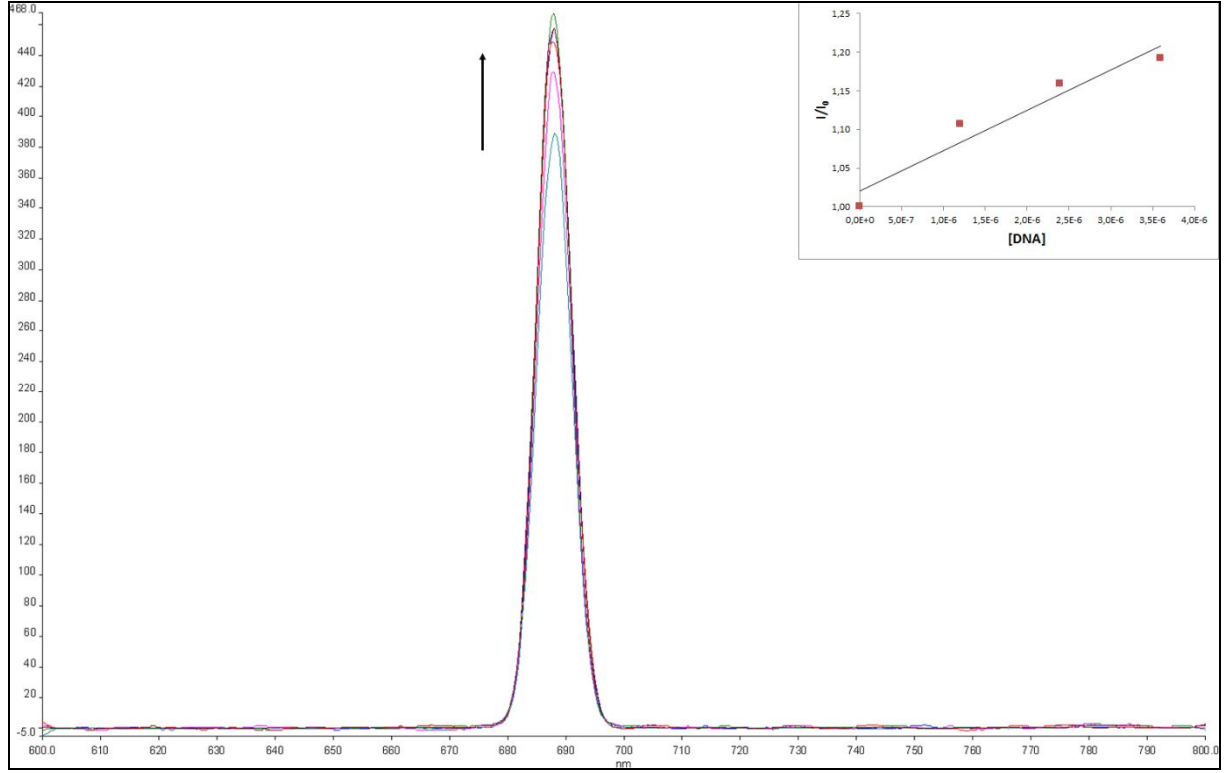
UV titrasyonunda (Şekil 5.27) paladyum kompleksi üzerine artan miktarda DNA eklenmesiyle kompleksin absorpsiyon spektrumunda oluşan değişim gözlenmiştir. DNA eklenmeden önce kompleksin 323nm’deki ilk absorpsiyonu 0.431 iken elde edilen son absorpsiyon 0.398’dir. Hesaplanan  $K_b$  değeri  $5.0 \times 10^5$ ’dir. Absorpsiyonda gözlenen yaklaşık %10’luk azalma, kompleksin DNA ile interkalasyon yaptığını göstermektedir.



Şekil 5.27 ( $K^2$ ) UV spektrumu.

### 5.2.2.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları

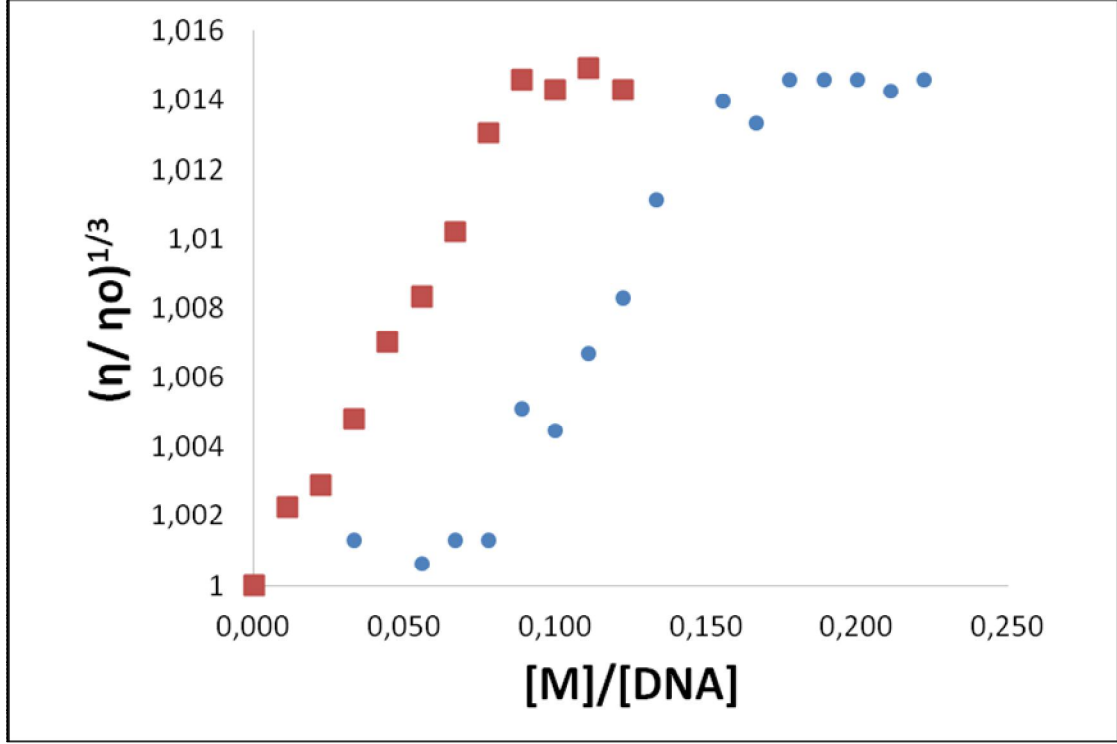
Floresans spektrumuna (Şekil 5.28) bakıldığında; DNA eklenmeden önce düşük floresans özellik gösteren kompleksin, DNA eklenmesiyle pik yoğunluğunda yaklaşık %25’lik bir artış görülmüştür. Pik yoğunluğundaki bu artış,  $K^2$  kompleksinin DNA baz çiftleri arasında interkalasyon yaptığını göstermektedir. Hesaplanan  $K_b$  değeri  $5.2 \times 10^4$ ’dür.



Şekil 5.28 ( $K^2$ ) Floresans spektroskopisi.

### 5.2.2.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları

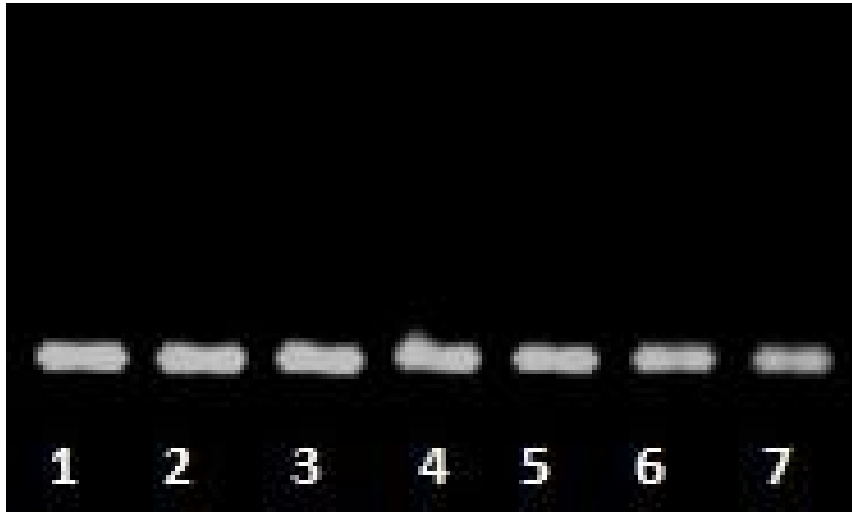
Şekil 5.29’de DNA ile kesin olarak interkalasyon yaptığı bilinen EtBr ve  $K^2$  kompleksinin DNA vizkozitesi üzerine etkisi karşılaştırılmalı olarak görülmektedir (kırmızı EtBr, mavi  $K^2$  kompleksi). Artan  $[K^2]/[DNA]$  oranıyla DNA bağlı vizkozitesi artmaktadır. Bu artış, şekilde de görüldüğü gibi EtBr molekülü kadar güçlü bir etkileşim olmasa da kompleksin DNA’ya interkalasyon yoluyla bağlandığının göstergesidir.



Şekil 5.29 ( $K^2$ ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks).

#### 5.2.2.4 Agaroz Jel Elektrophorez Çalışmaları Sonuçları

Şekil 5.30'de  $K^2$  kompleksinin pBR322 DNA üzerine etkisi incelenmiştir. DNA oranı 1:1 ile 1:6 oranında değiştirilerek 3 saat inkübsasyon sonrası gerçekleştirilen elektrophorez sonuçları elde edilmiştir. Elektrophorez sonucunda kompleksin DNA'nın formunda herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

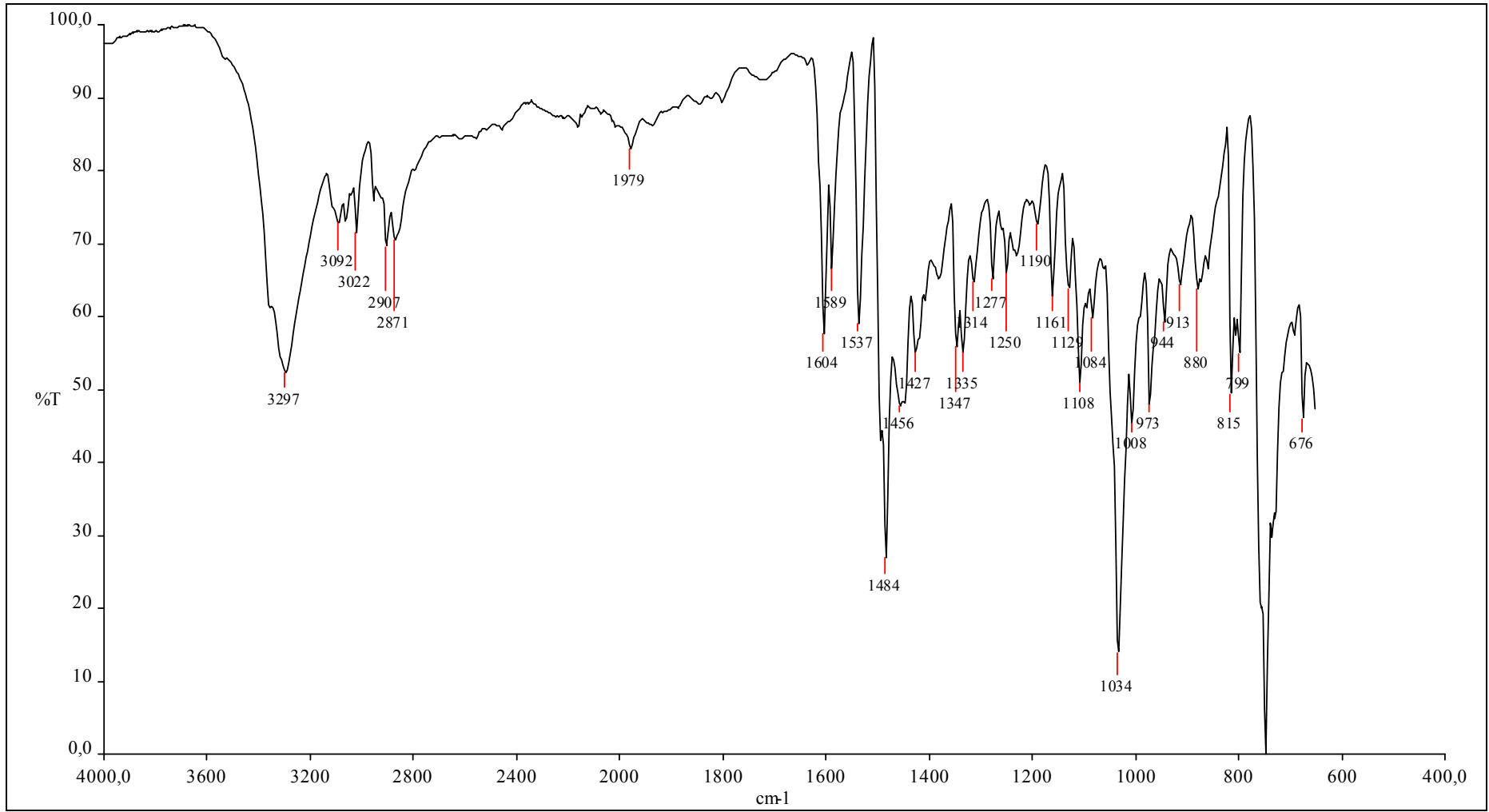


Şekil 5.30 ( $K^2$ ) Elektrophorez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180  $\mu$ M).

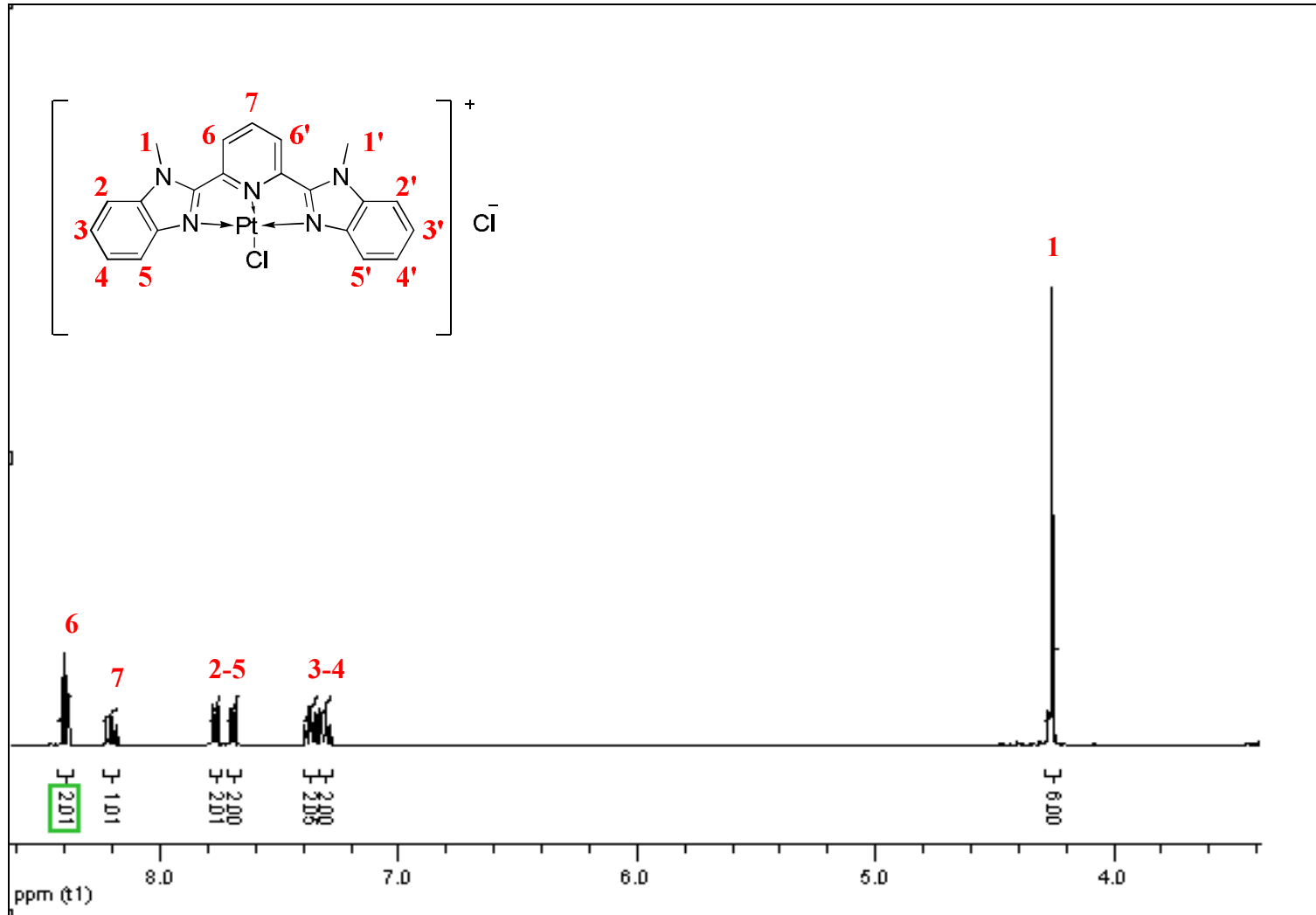
### 5.2.3 Kloro-2,6-bis(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, [Pt(L<sup>2</sup>)Cl]Cl·CH<sub>3</sub>OH, (K<sup>3</sup>)

IR spektrumuna (Şekil 5.31) bakıldığında beklenen 2907 cm<sup>-1</sup>, 2871 cm<sup>-1</sup> N-CH<sub>3</sub>, 1537 cm<sup>-1</sup> C=N ve 1484 cm<sup>-1</sup>, 1456 cm<sup>-1</sup> C=C<sub>ar</sub> pikleri gözlenmektedir. Kütle spektrumundaki (Şekil 5.34) m/z 601.1 piki M + MeOH karşılık gelmektedir (teorik 605.0). <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Şekil 5.32 ve 5.33) imino azotuna bağlı olan -CH<sub>3</sub> protonu (1 numaralı) 4.26 ppm'de singlet, benzimidazol halkası üzerindeki 2 ve 5 numaralı protonlar sırasıyla 7.69 ve 7.76 ppm'de dublet, 3 ve 4 numaralı protonlar sırasıyla 7.36 ve 7.30 ppm'de multipler, piridin halkası üzerindeki 6 numaralı proton 8.29 ppm'de dublet ve 7 numaralı proton 8.20 ppm'de multipler olarak görülmüştür. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenen 17 proton, elde edilmek istenen yapıdaki proton sayısı ile tam bir uyum içindedir. Bu da sentezlenen yapıyı doğrulamaktadır.

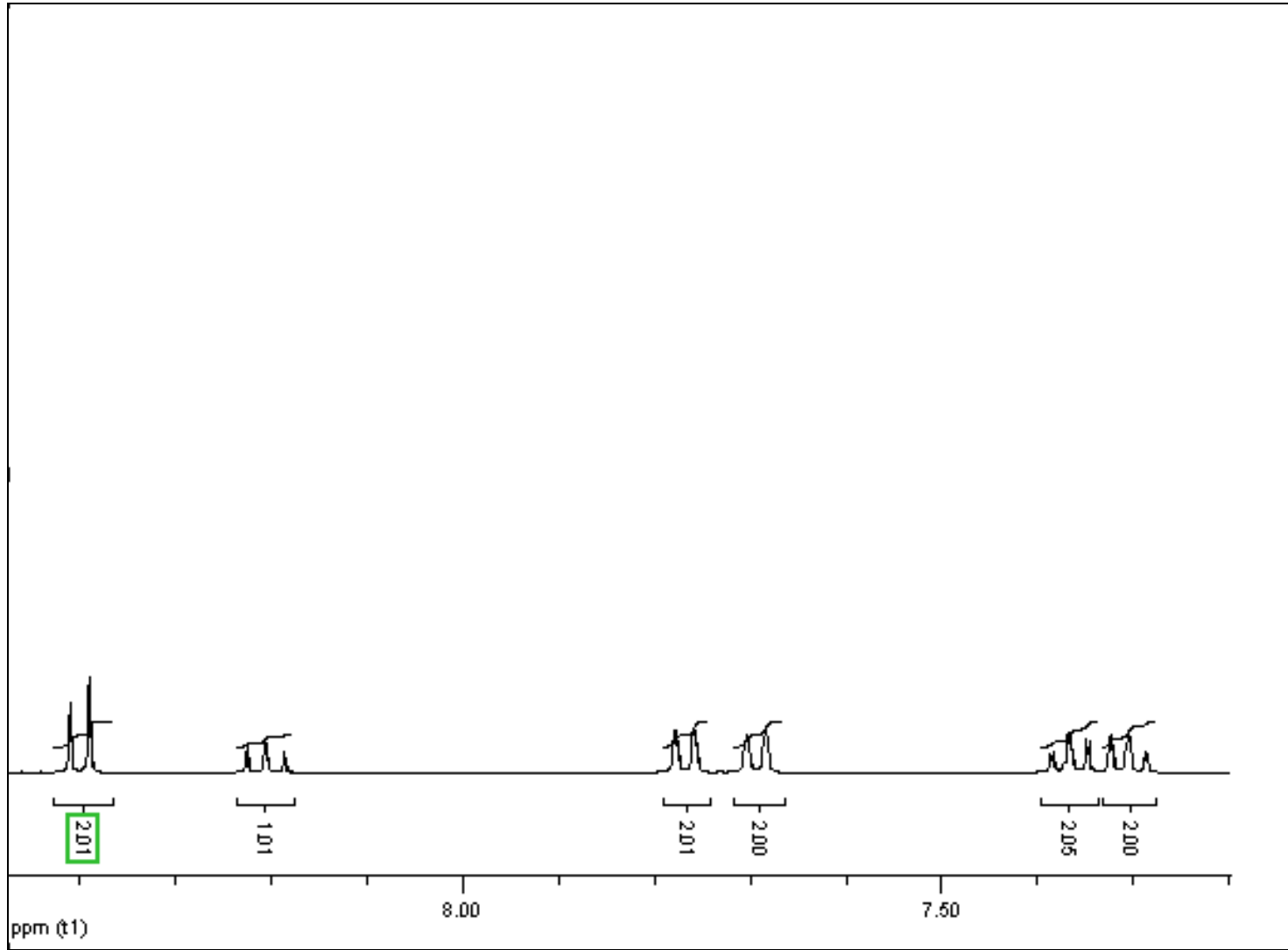




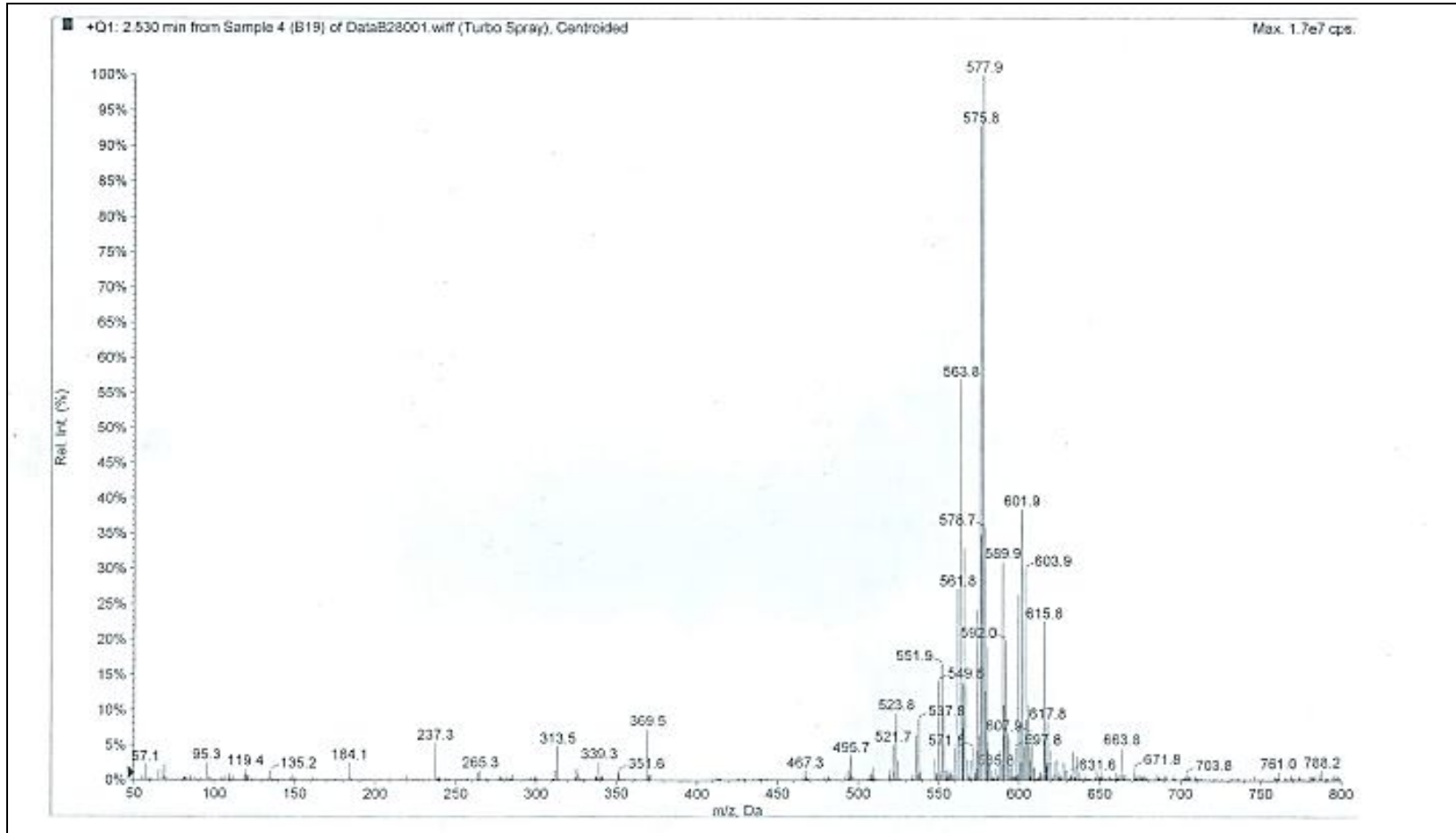
Şekil 5.31 (K<sup>3</sup>) FT-IR spektrumu.



Şekil 5.32 ( $\text{K}^3$ )  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



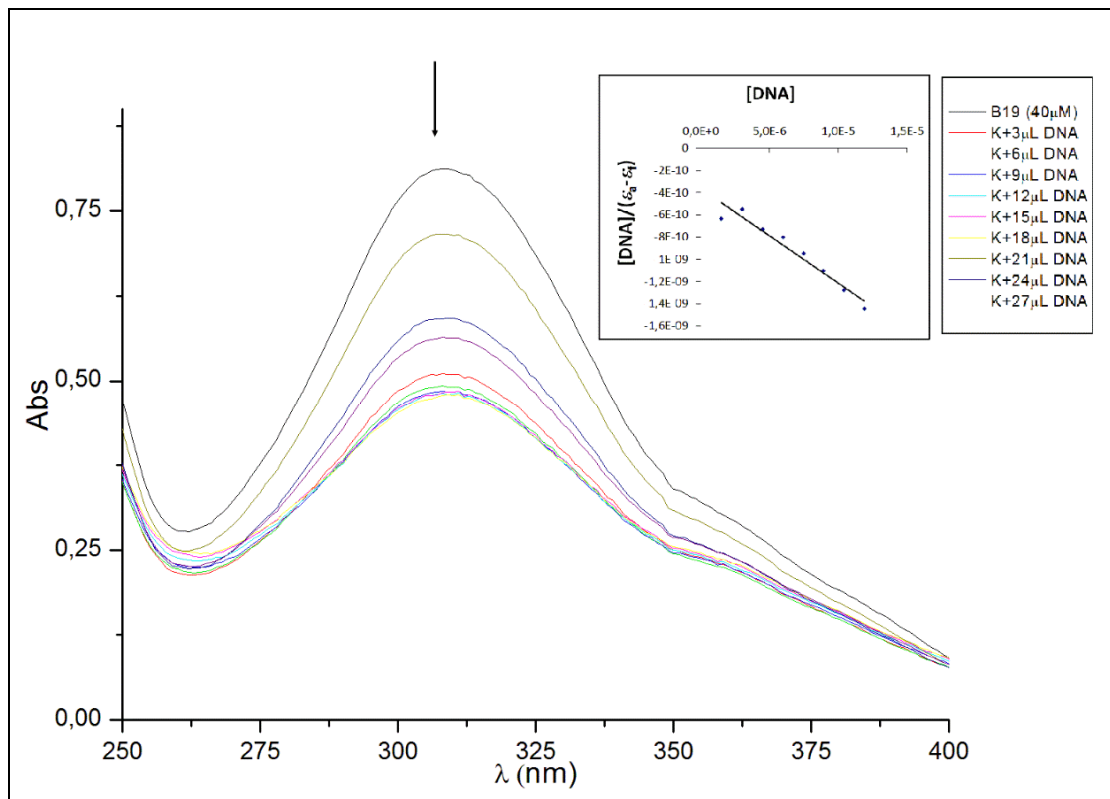
Şekil 5.33 ( $\text{K}^3$ )  $^1\text{H-NMR}$  aromatik bölge spektrumu.



Şekil 5.34 ( $K^3$ ) ESI-MS spektrumu.

### 5.2.3.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları

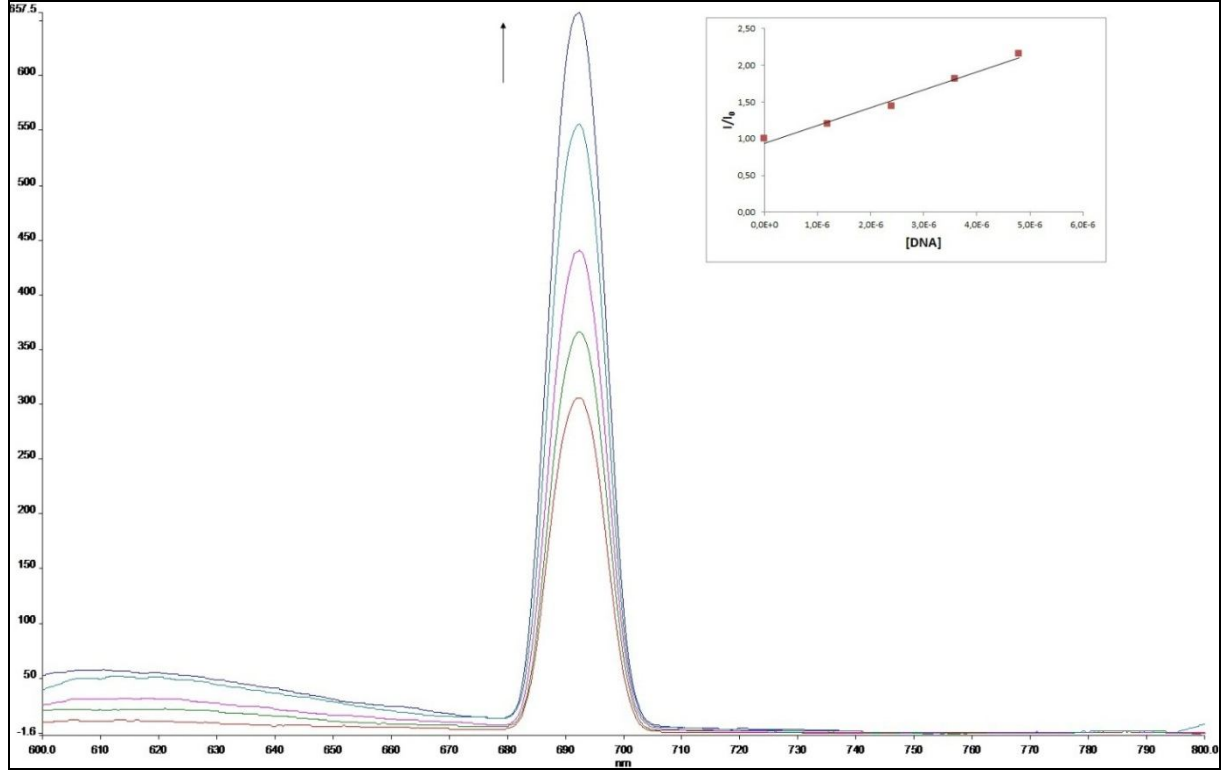
UV titrasyonunda (Şekil 5.35) platin kompleksi üzerine artan miktarda DNA eklenmesiyle kompleksin absorpsiyon spektrumunda oluşan değişim gözlenmiştir. DNA eklenmeden önce kompleksin 308nm'deki ilk absorpsiyonu 0.812' dir. DNA eklendikçe absorpsiyonda düşüş gözlenmiştir. Düşüş sabitleninceye kadar DNA eklenmiş ve en son absorpsiyon 311nm'de 0.485 olarak görülmüştür.  $K_b$  değeri  $2.25 \times 10^5$  olarak hesaplanan kompleksin absorbansında görülen yaklaşık %40'lık azalma (hipokromik etki) molekülün DNA baz çiftleri arasında interkalasyon yapması olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 5.35 ( $K^3$ ) UV spektrumu.

### 5.2.3.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları

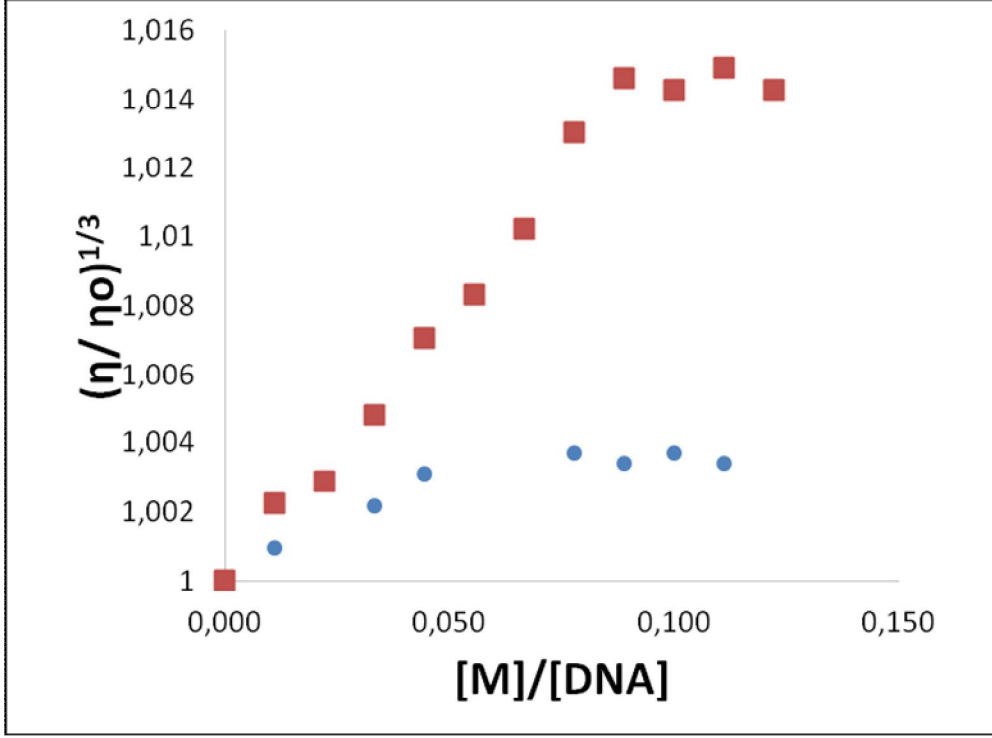
Floresans spektrumunda (Şekil 5.36) kompleks üzerine artan miktarda DNA eklenmesiyle floresanstaki değişim gözlenmiştir. Komplekse DNA eklenmesiyle kompleksin Floresans pik yoğunluğunda yaklaşık %55'lik artış gözlenmiştir. Bu artış,  $K^3$  kompleksinin DNA baz çiftleri arasında interkalasyon yaptığını göstermektedir.  $K_b$  değeri  $2.43 \times 10^5$  olarak hesaplanmıştır.



Şekil 5.36 ( $K^3$ ) Floresans spektroskopisi.

### 5.2.3.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları

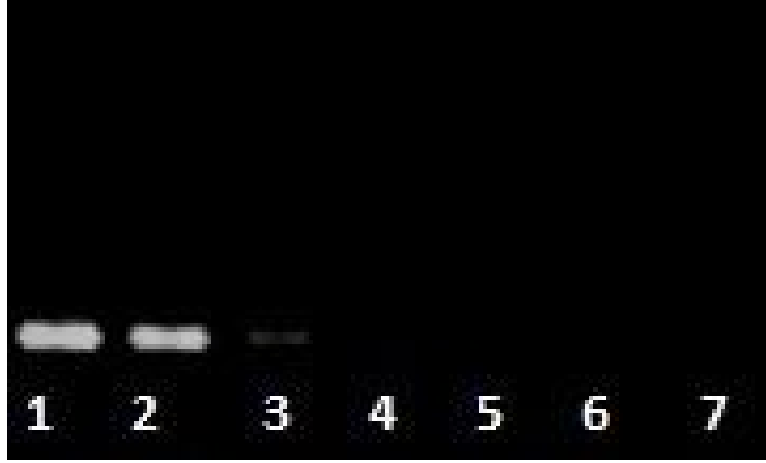
Şekil 5.37’de EtBr ve  $K^3$  kompleksinin DNA vizkozitesi üzerine etkisi karşılaştırılmalı olarak görülmektedir. Artan  $[K^3]/[DNA]$  oranıyla DNA bağlı vizkozitesi artmaktadır. Şekil 5.37 incelendiğinde  $K^3$  kompleksinin, EtBr molekülü kadar arttırmasa da, DNA vizkozitesini arttırdığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar kompleksin DNA ile interkalasyon yoluyla etkileşim yaptığının göstergesidir.



Şekil 5.37 ( $K^3$ ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks).

#### 5.2.3.4 Agaroz Jel Elektroforez Çalışmaları Sonuçları

Şekil 5.38'de  $K^3$  kompleksinin pBR322 DNA üzerine etkisi incelenmiştir. DNA oranı 1:1 ile 1:6 oranında değiştirilerek 3 saat inkübasyon sonrası gerçekleştirilen elektroforez sonuçları elde edilmiştir. Elektroforez sonucunda, DNA'nın kolonlarda yürüdüğünü görebilmek amacıyla boyar madde olarak kullanılan EtBr molekülünün kompleks ile etkileşerek etkisini kaybettiği bu yüzden artan kompleks derişimiyle bantlarda kaybolma gözlenmiştir. Bu etkileşim nedeniyle kompleksin DNA formunda herhangi bir değişiklik yapıp yapmadığı gözlemlenememiştir. Bu tür etkileşimin ortaya konması için farklı bir boyar madde kullanılması gerekmektedir.

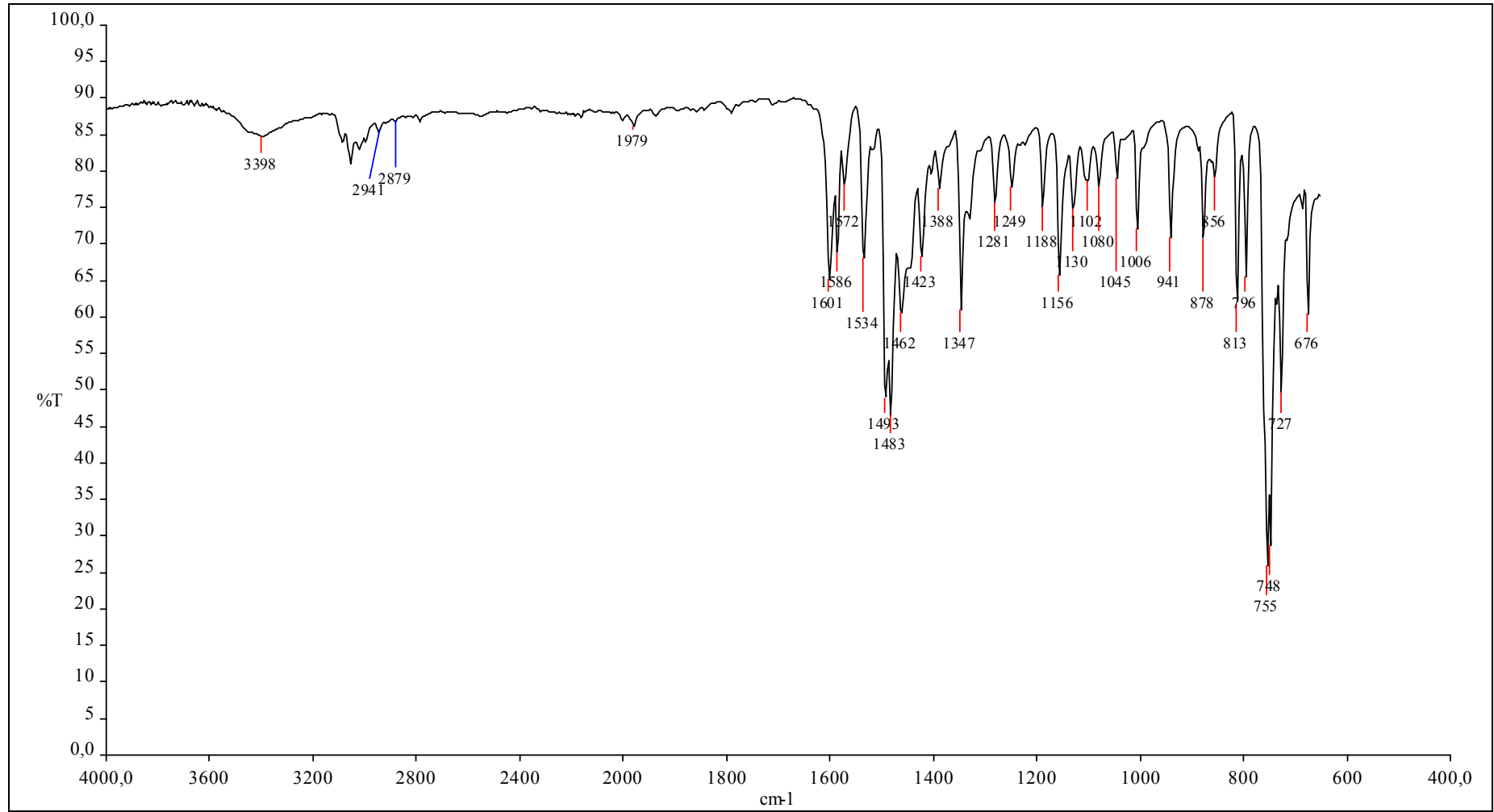


Şekil 5.38 ( $K^3$ ) Elektroforez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180  $\mu$ M).

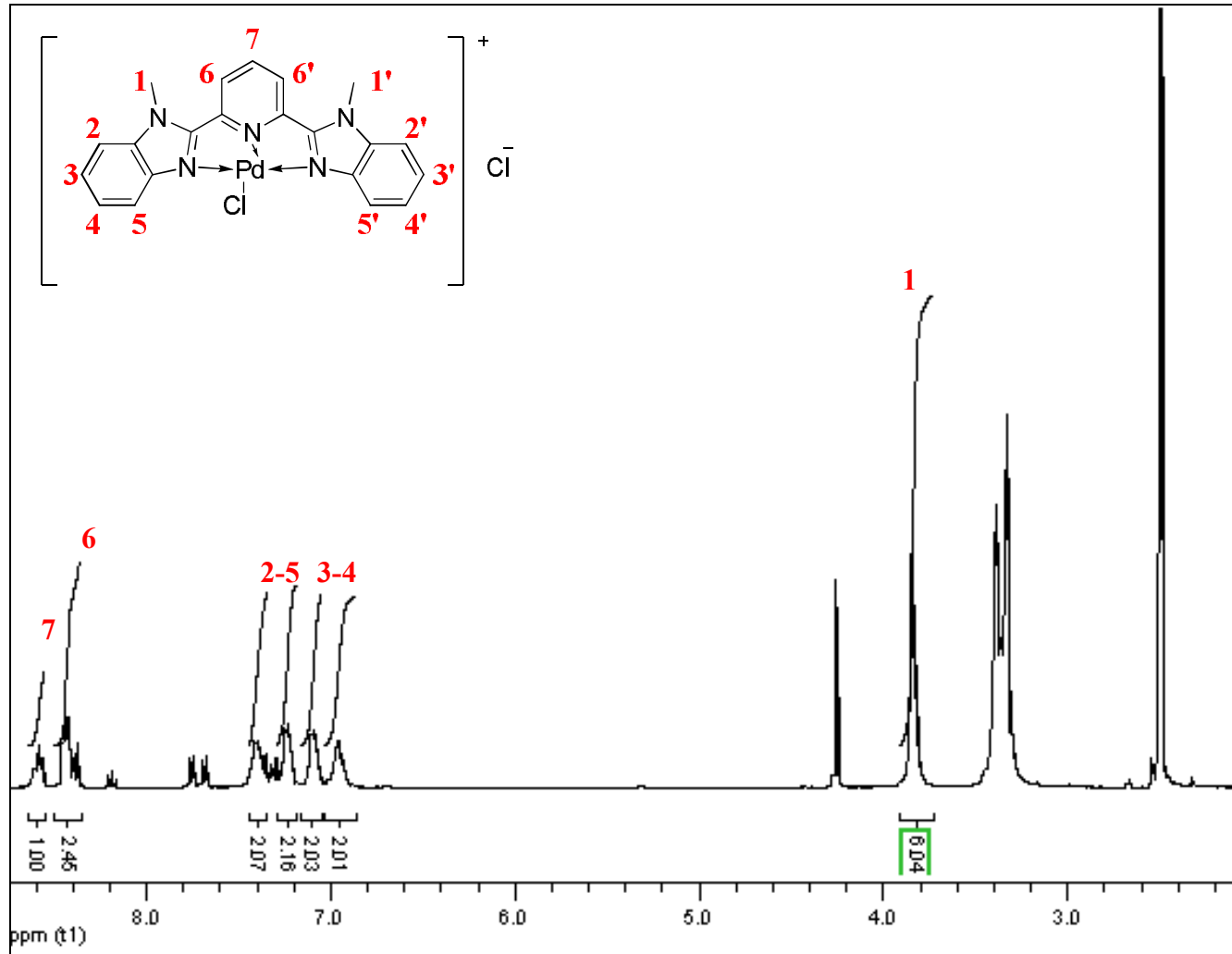
#### 5.2.4 Kloro-2,6-bis(*N*-metil-benzimidazol-2-il)piridinpaladyum(II)klorür, $[Pd(L^2)Cl]Cl$ , ( $K^4$ )

IR spektrumuna (Şekil 5.39) bakıldığında beklenen  $2941\text{ cm}^{-1}$ ,  $2879\text{ cm}^{-1}$  N-CH<sub>3</sub>,  $1534\text{ cm}^{-1}$  C=N ve  $1483\text{ cm}^{-1}$ ,  $1462\text{ cm}^{-1}$  C=C<sub>ar</sub> pikleri gözlenmektedir. Kütle spektrumundaki (Şekil 5.42)  $m/z$  480.0 piki (teorik 482.0) yapının kütesini desteklemektedir. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Şekil 5.40 ve 5.41) -CH<sub>3</sub> protonu (1 numaralı) 3.83 ppm'de singlet, benzimidazol halkası üzerindeki 2 ve 5 numaralı protonlar sırasıyla 7.23 ve 7.40 ppm'de dublet, 3 ve 4 numaralı protonlar sırasıyla 7.09 ve 6.95 ppm'de multipllet, piridin halkası üzerindeki 6 numaralı proton 8.58 ppm'de dublet ve 7 numaralı proton 8.40 ppm'de multipllet olarak görülmüştür. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenen 17 proton, elde edilmek istenen yapıdaki proton sayısı ile tam bir uyum içindedir. Bu da sentezlenen yapıyı doğrulamaktadır.

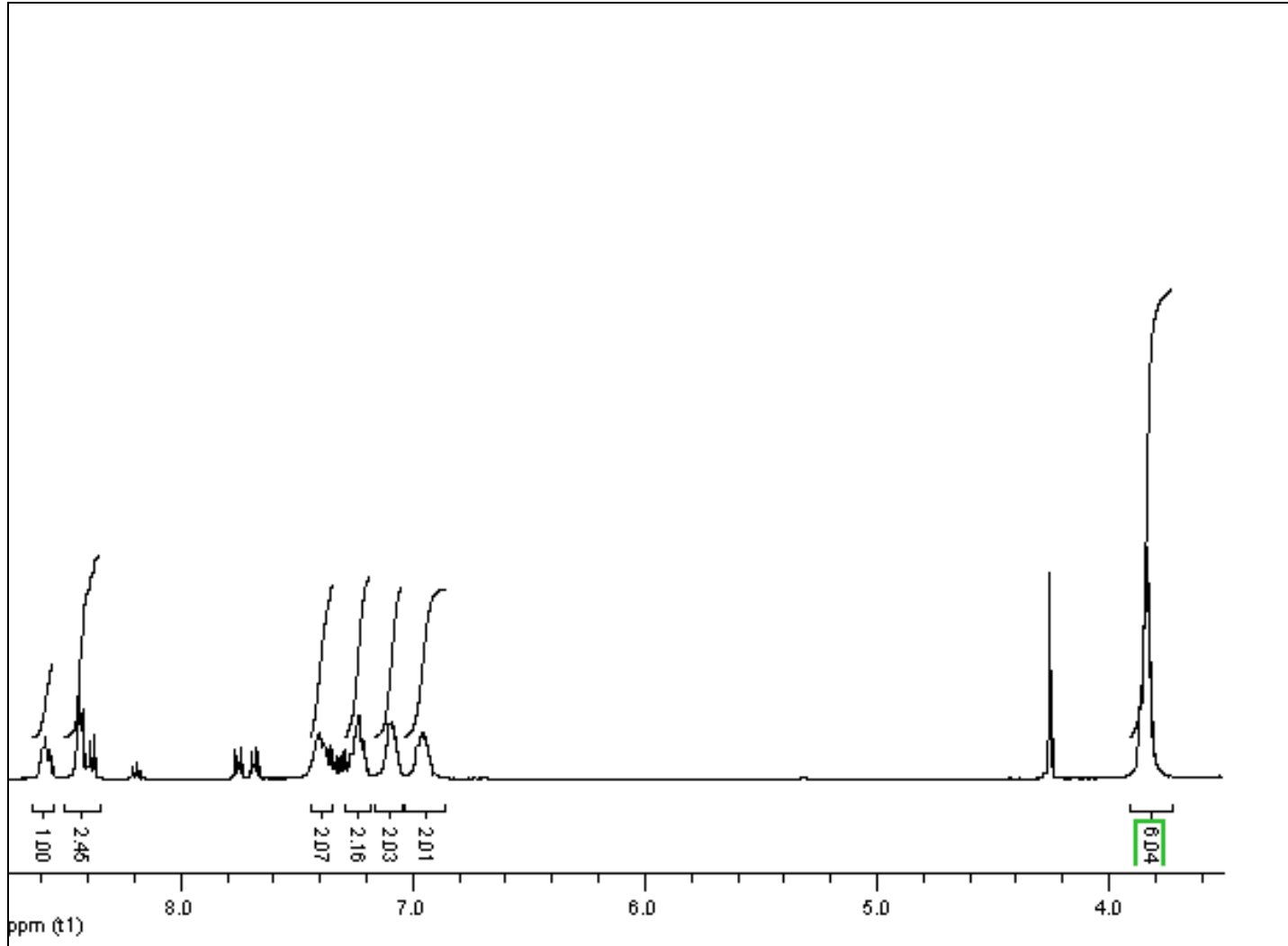




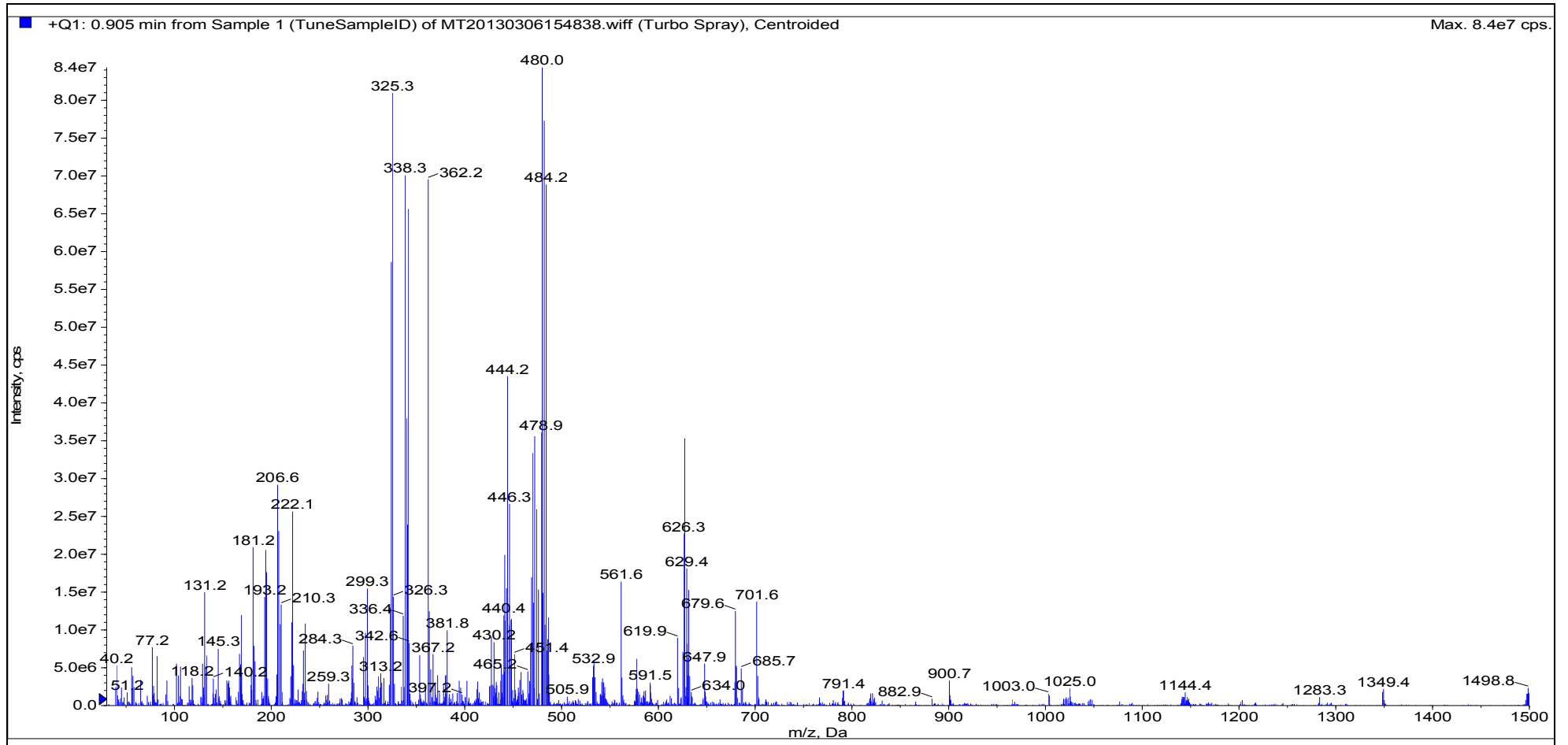
Şekil 5.39 (K<sup>4</sup>) FT-IR spektrumu.



Şekil 5.40 ( $\text{K}^4$ )  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



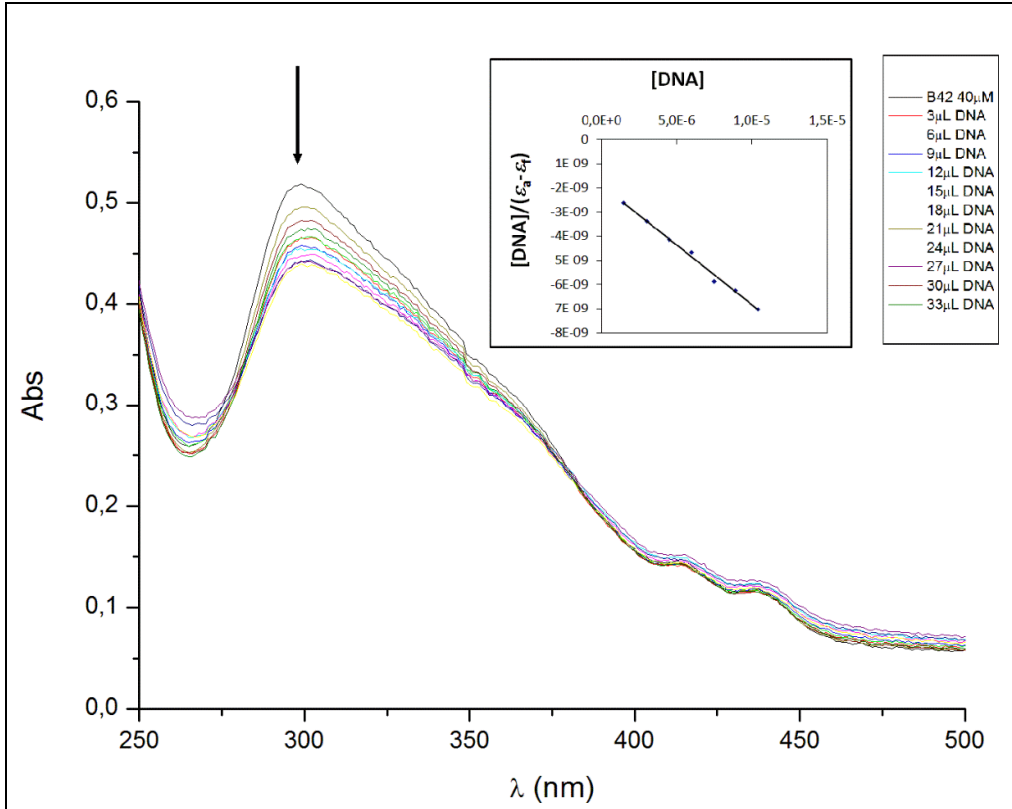
Şekil 5.41 ( $\text{K}^4$ )  $^1\text{H-NMR}$  aromatik bölge spektrumu.



Şekil 5.42 (K<sup>4</sup>) ESI-MS spektrumu.

### 5.2.4.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları

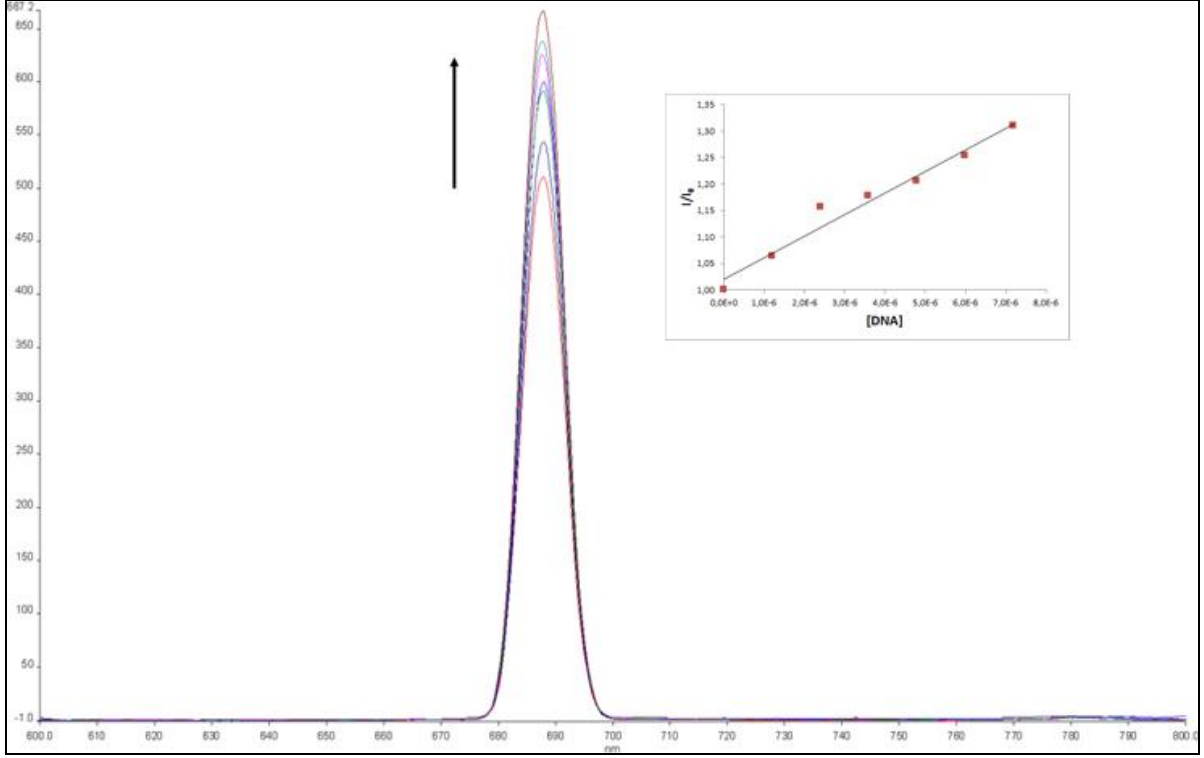
UV titrasyonu incelendiğinde (Şekil 5.43), DNA eklenmeden önce kompleksin 519nm’de 0.443 olan absorpsiyonunun, DNA eklendikçe yaklaşık olarak %15 azaldığı görülmektedir.  $K_b$  değeri  $2.5 \times 10^5$  olarak hesaplanan kompleksin absorpsiyonda görülen bu azalma (hipokromik etki) molekülün DNA baz çiftleri arasına interkalasyon yapması olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 5.43 ( $K^4$ ) UV spektrumu.

### 5.2.4.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları

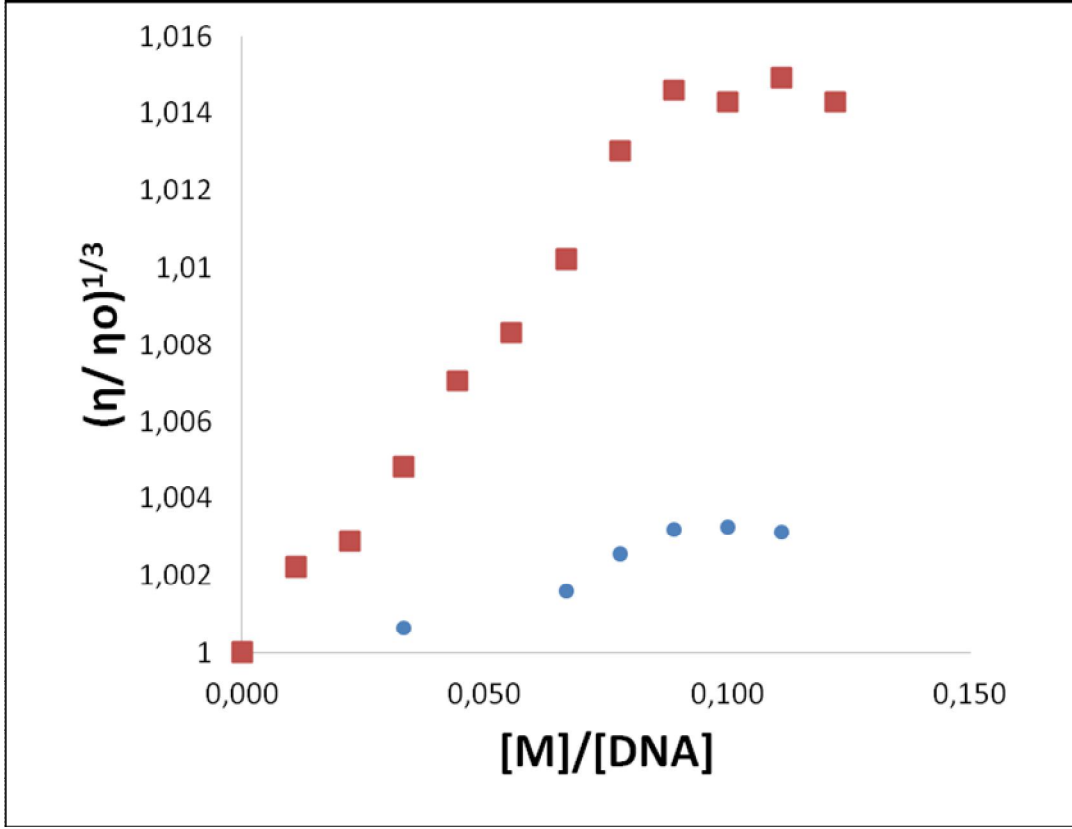
Floresans spektrumuna (Şekil 5.44) bakıldığında, başlangıçta düşük floresans özellik gösteren kompleksin artan miktarda DNA eklenmesiyle floresans yoğunluğundaki değişim gözlenmiştir. DNA eklenmesi sonucunda pik yoğunluğunda yaklaşık %15’lik artış,  $K^4$  kompleksinin DNA baz çiftleri arasında interkalasyon yaptığını göstermektedir.  $K_b$  değeri  $4.06 \times 10^4$  olarak hesaplanmıştır.



Şekil 5.44 ( $K^4$ ) Floresans spektroskopisi.

### 5.2.4.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları

Şekil 5.45’de EtBr ve  $K^4$  kompleksinin DNA vizkozitesi üzerine etkisi karşılaştırılmalı olarak görülmektedir. Artan  $[K^4]/[DNA]$  oranıyla DNA bağlı vizkozitesi artmaktadır. Şekil 5.45 incelendiğinde  $K^4$  kompleksinin EtBr molekülü kadar arttırmasa da DNA vizkozitesini arttırdığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar kompleksin DNA ile interkalasyon yoluyla etkileşim yaptığının fakat bu etkileşimin EtBr molekülü kadar etkili olmadığını göstermiştir.



Şekil 5.45 ( $K^4$ ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks).

#### 5.2.4.4 Agaroz Jel Elektroforez Çalışmaları Sonuçları

Şekil 5.46'da  $K^4$  kompleksinin pBR322 DNA üzerine etkisi incelenmiştir. DNA oranı 1:1 ile 1:6 oranında değiştirilerek 3 saat inkübsasyon sonrası gerçekleştirilen elektroforez sonuçları elde edilmiştir. Elektroforez sonucunda kompleksin derşimi arttıkça DNA'nın kolonlarda yürüdüğünü görebilmek amacıyla boyar madde olarak kullanılan EtBr molekülü ile etkileşerek EtBr'ün boyar madde özelliğini kaybetmesine neden olmuş ve bundan dolayı bantlarda kaybolma gözlenmiştir.

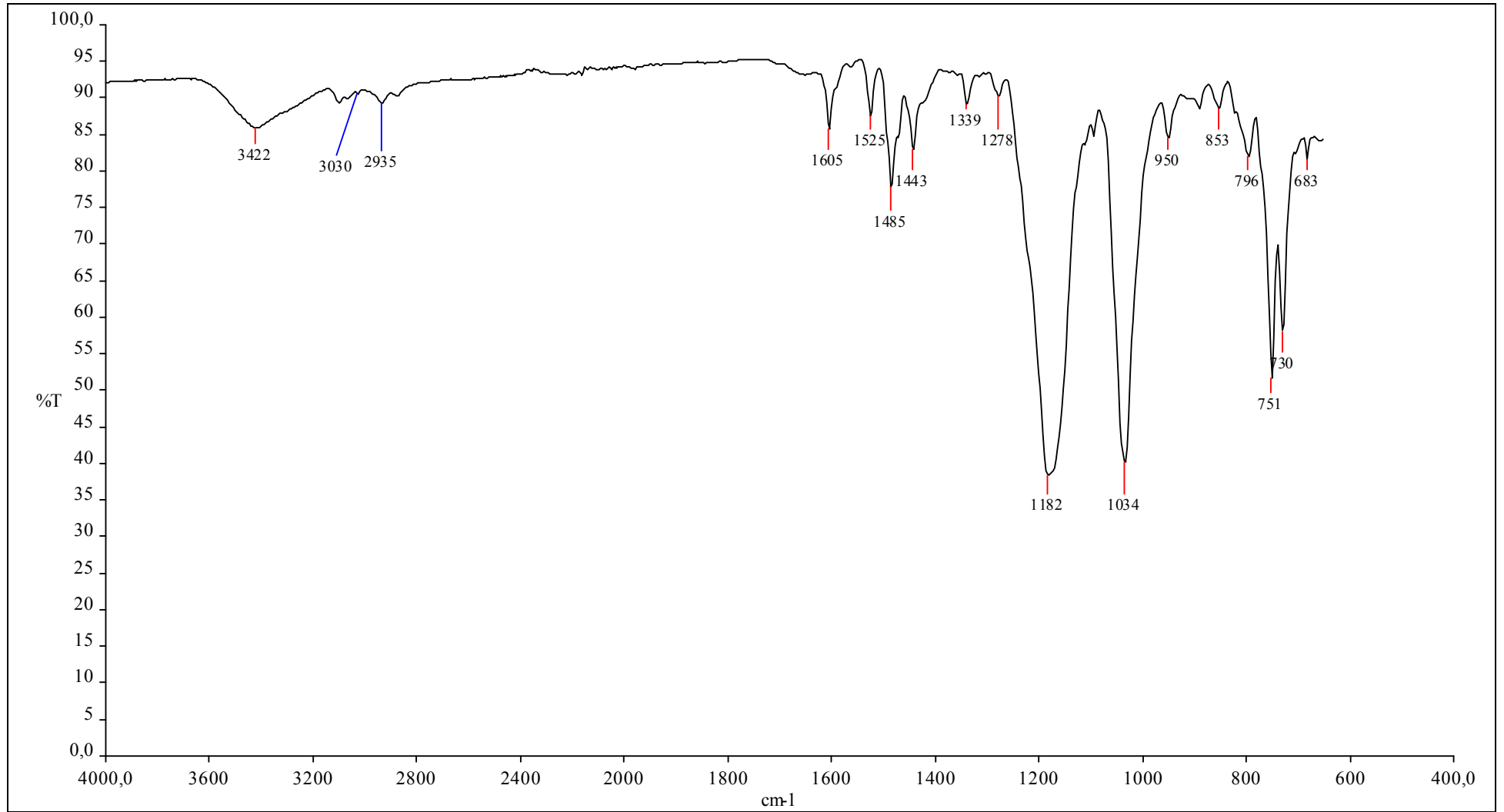


Şekil 5.46 ( $K^4$ ) Elektroforez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180  $\mu$ M).

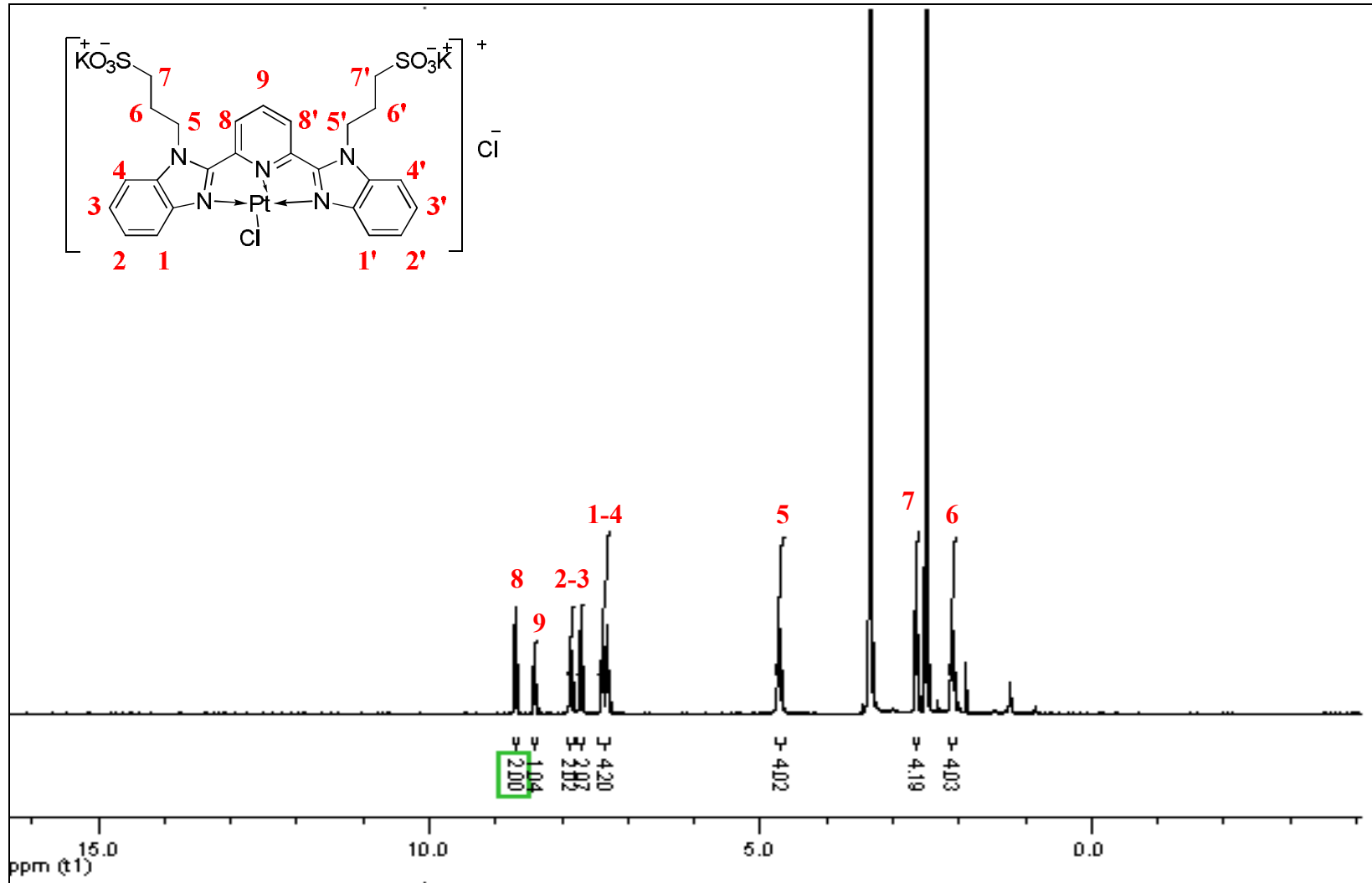
### 5.2.5 Kloro-2,6-bis(1,3-propilsülfonat-benzimidazol-2-il)piridinplatin(II)klorür, $[Pt(L^3)Cl]Cl$ , ( $K^5$ )

IR spektrumu (Şekil 5.47) incelendiğinde,  $3030\text{ cm}^{-1}$   $C-H_{ar}$ ,  $2935\text{ cm}^{-1}$   $C-H_{al}$ ,  $1525\text{ cm}^{-1}$   $C=N$  ve  $1485\text{ cm}^{-1}$ ,  $1443\text{ cm}^{-1}$   $C=C$  piklerinin yanı sıra görülen  $1182\text{ cm}^{-1}$  ve  $1034\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $S=O$  grubuna ait pikler yapıyı desteklemektedir. Bunun yanında kütle spektrumundaki (Şekil 5.50)  $m/z$  860.7 piki (teorik 860.9) yapının kütesini desteklemektedir.  $^1H$ -NMR spektrumunda (Şekil 5.48 ve 5.49) bakıldığında; benzen halkası üzerindeki protonlar (1-4 ve 2-3 numaralı) sırasıyla 7.74 ve 7.85 ppm'de dublet, piridin halkası üzerindeki 8 numaralı proton 8.69 ppm'de dublet ve 9 numaralı proton 8.40 ppm'de triplet olarak görülmektedir. Ayrıca, imino azotu üzerindeki substitüente ait olan 6 numaralı  $-CH_2$  protonu 2.10 ppm'de multipllet, 5 numaralı  $-CH_2N$  protonu 4.70 ppm'de triplet ve 7 numaralı  $-CH_2SO_3$  protonu ise 2.64 ppm'de triplet olarak gözlenmiştir.  $^1H$ -NMR spektrumunda gözlenen 23 proton, elde edilmek istenen yapıdaki proton sayısı ile tam bir uyum içindedir. Bu da sentezlenen yapıyı doğrulamaktadır.

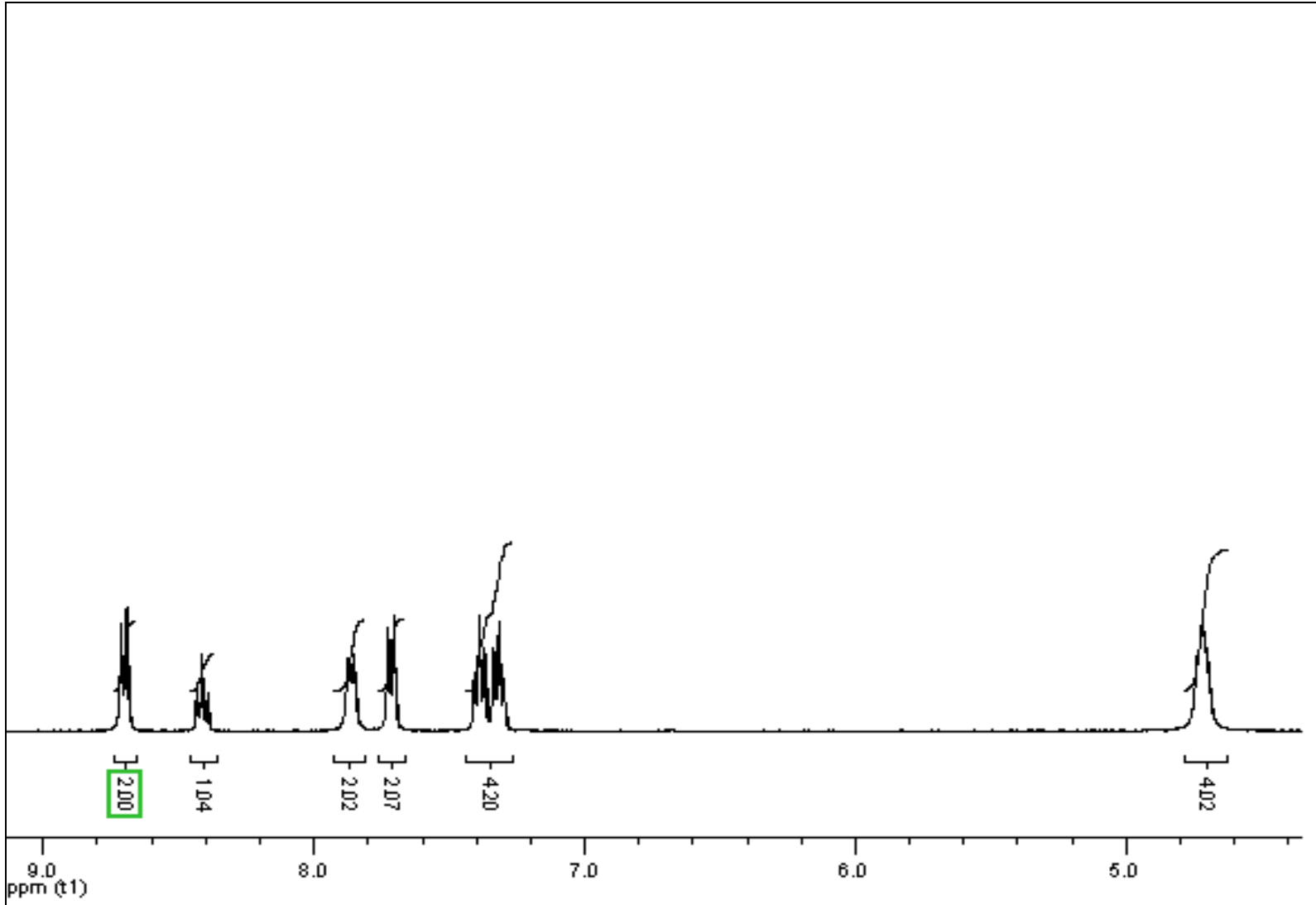




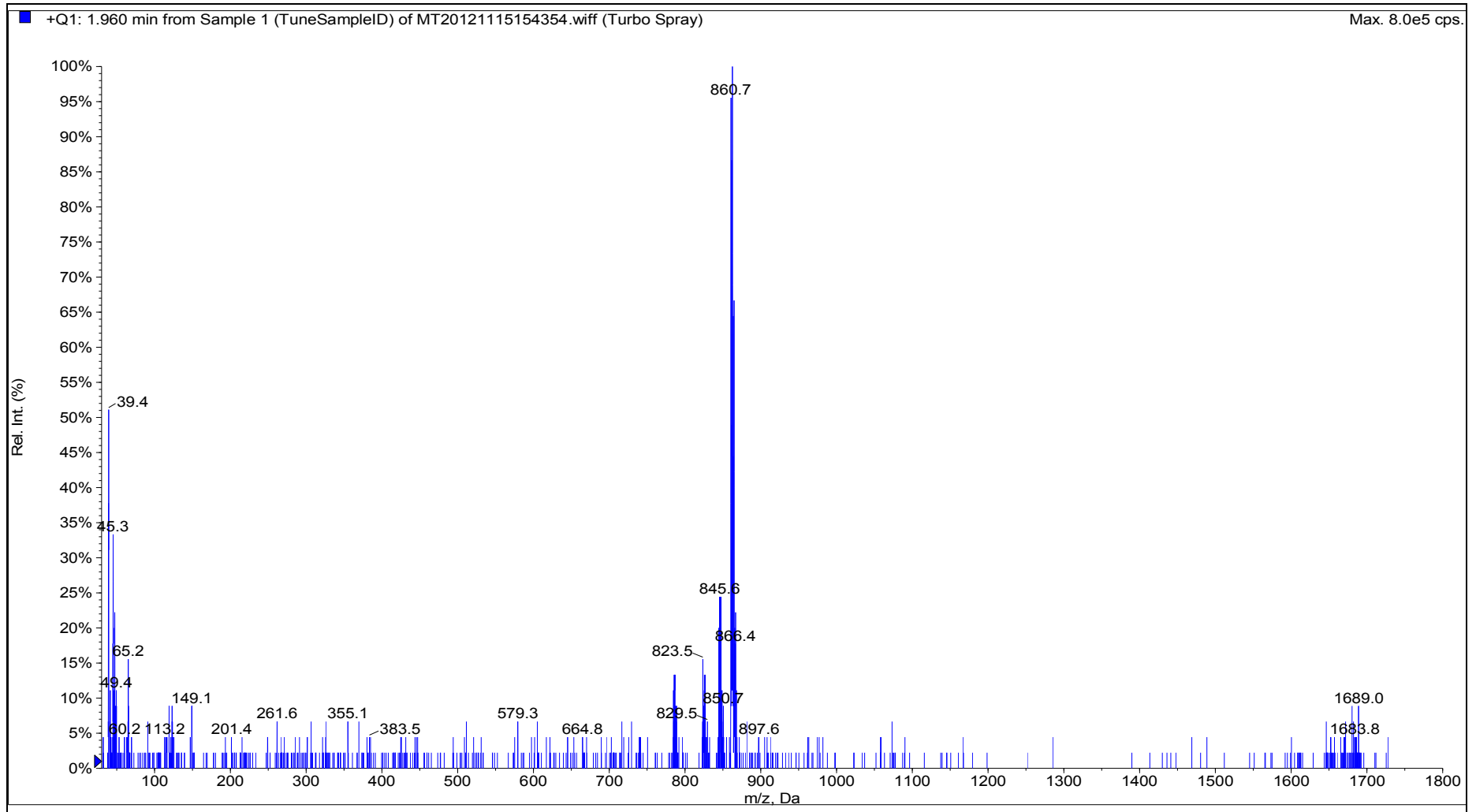
Şekil 5.47 (K<sup>5</sup>) FT-IR spektrumu.



Şekil 5.48 ( $\text{K}^5$ )  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



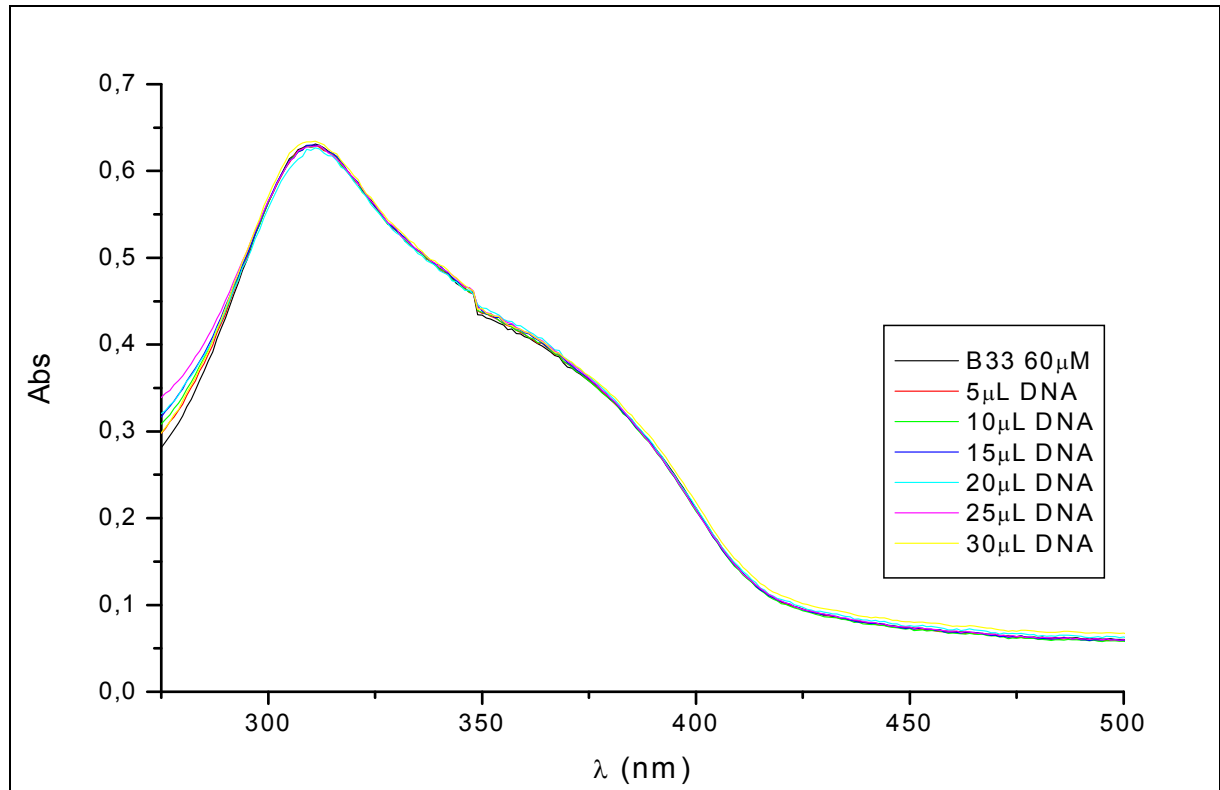
Şekil 5.49 ( $\text{K}^5$ )  $^1\text{H-NMR}$  aromatik bölge spektrumu.



Şekil 5.50 ( $K^5$ ) ESI-MS spektrumu.

### 5.2.5.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları

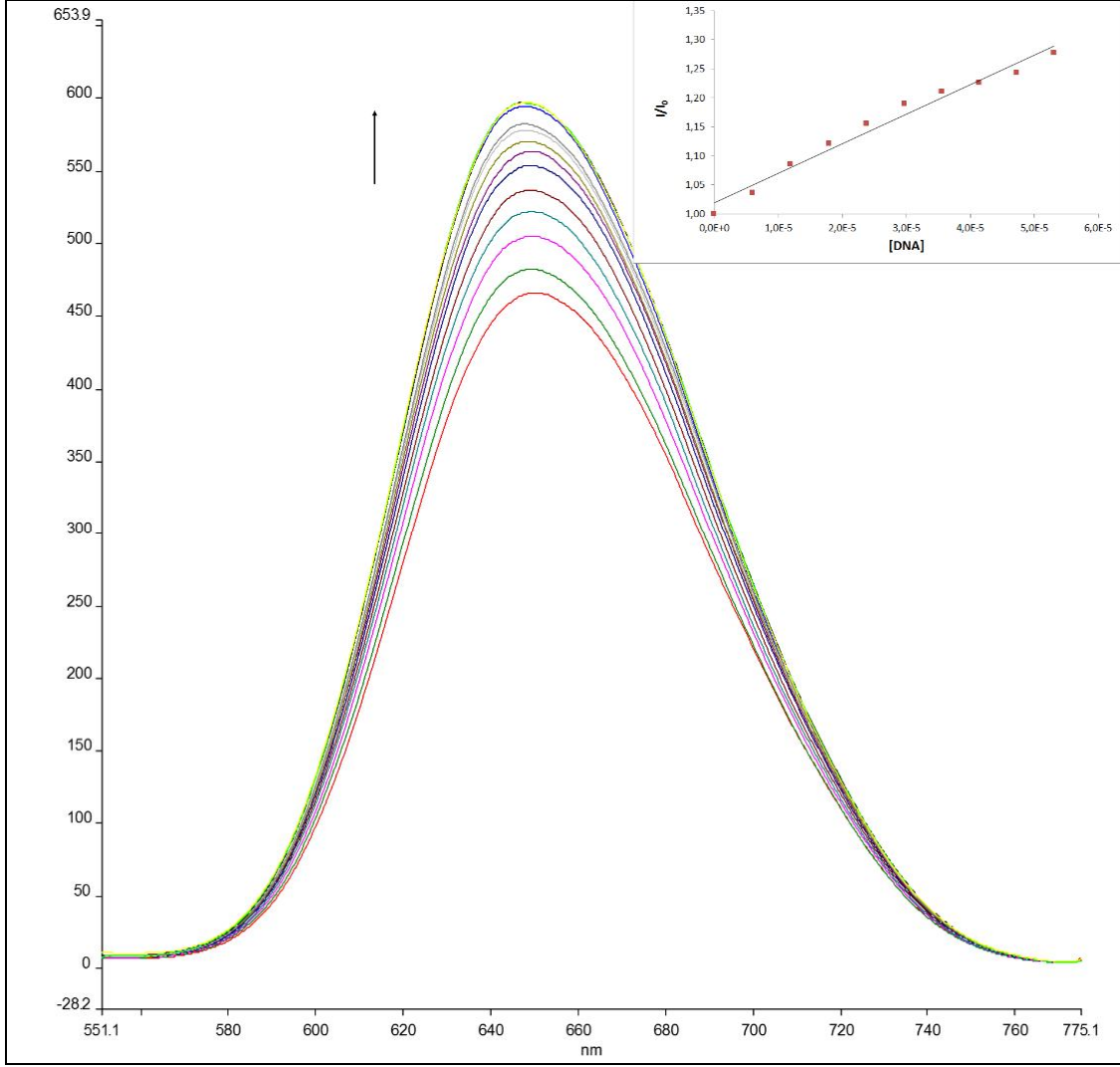
UV titrasyonunda (Şekil 5.51) kompleks üzerine artan miktarda DNA eklenmesiyle kompleksin absorpsiyon spektrumunda oluşan değişim gözlenmiştir. Artan miktarlarda DNA eklenmesine rağmen kompleksin absorpsiyonunda hiçbir değişim gözlenmemiştir. Bu durum kompleksin DNA ile interkalasyon yapmadığını göstermiştir. DNA ile etkileşim yapmamasının nedeni, DNA sarmalının dış yüzeyinin negatif yük yoğunluğu ile kompleksin sahip olduğu  $\text{SO}_3^-$  iyonlarının birbirlerini elektrostatik olarak itmesi nedeniyle interkalasyonu önlemeleridir.



Şekil 5.51 ( $\text{K}^5$ ) UV spektrumu.

### 5.2.5.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları

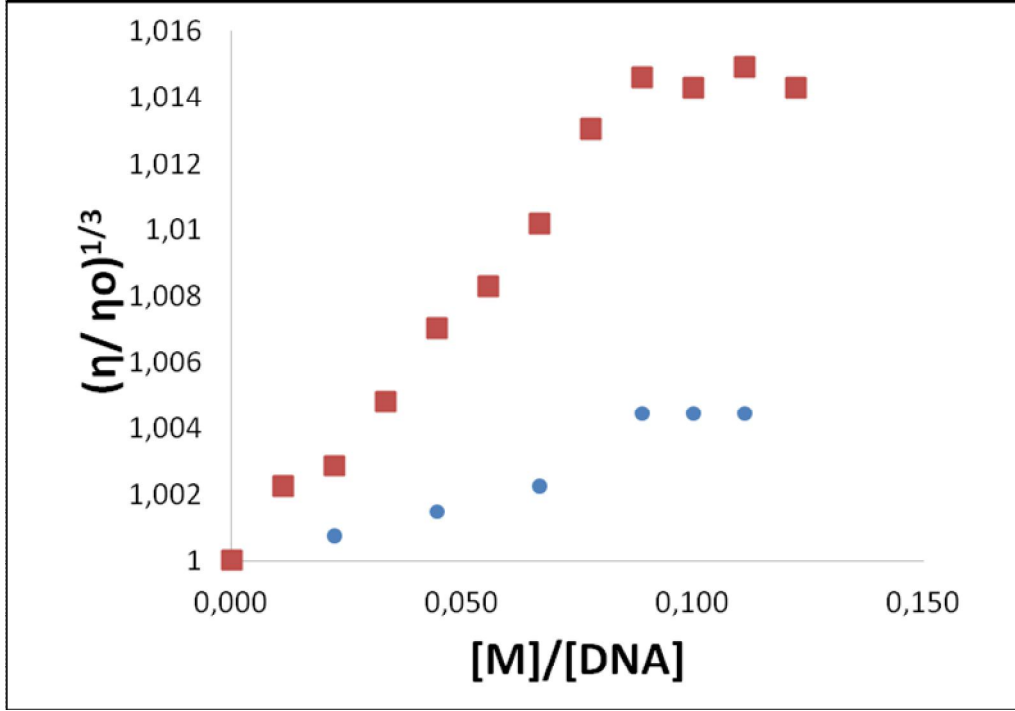
Floresans spektrumunda (Şekil 5.52) kompleks üzerine artan miktarda DNA eklenmesiyle floresanstaki değişim gözlenmiştir. Kompleks DNA eklenmeden önce düşük floresans özellik gösterirken DNA eklenmesiyle floresans pikinin yoğunluğunda %20'lik bir artış olmuştur. Spektrumdaki floresans piklerinin yoğunluğunun artması  $\text{K}^5$  kompleksinde bulunan  $\text{K}^+$  iyonu ile EtBr molekülünde (Şekil 2.23) bulunan  $\text{Br}^-$  iyonunun etkileşmesidir.



Şekil 5.52 ( $K^5$ ) Floresans spektroskopisi.

### 5.2.5.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları

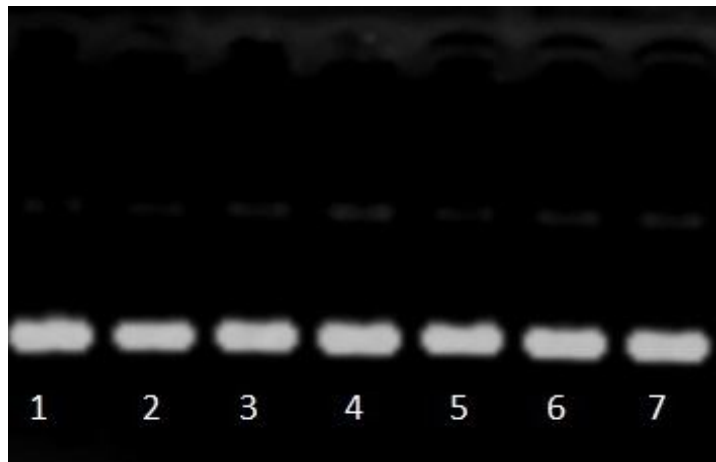
Şekil 5.53’de EtBr ve  $K^5$  kompleksinin DNA vizkozitesi üzerine etkisi karşılaştırılmalı olarak görülmektedir (kırmızı EtBr, mavi  $K^5$  kompleksi). Artan  $[K^5]/[DNA]$  oranıyla DNA bağlı vizkozitesi artmaktadır. Bu artışın nedeni EtBr molekülü ile kompleksin etkileşiminden dolayı EtBr molekülünün molekül ağırlığında farklılaşma olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 5.53 ( $K^5$ ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks).

#### 5.2.5.4 Agaroz Jel Elektrophorez Çalışmaları Sonuçları

Şekil 5.54’de  $K^5$  kompleksinin pBR322 DNA üzerine etkisi incelenmiştir. DNA oranı 1:1 ile 1:6 oranında değiştirilerek 3 saat inkübasyon sonrası gerçekleştirilen elektrophorez sonuçları elde edilmiştir. Elektrophorez sonucunda kompleksin DNA’nın formunda herhangi bir değişiklik yapmadığı gözlemlenmiştir.

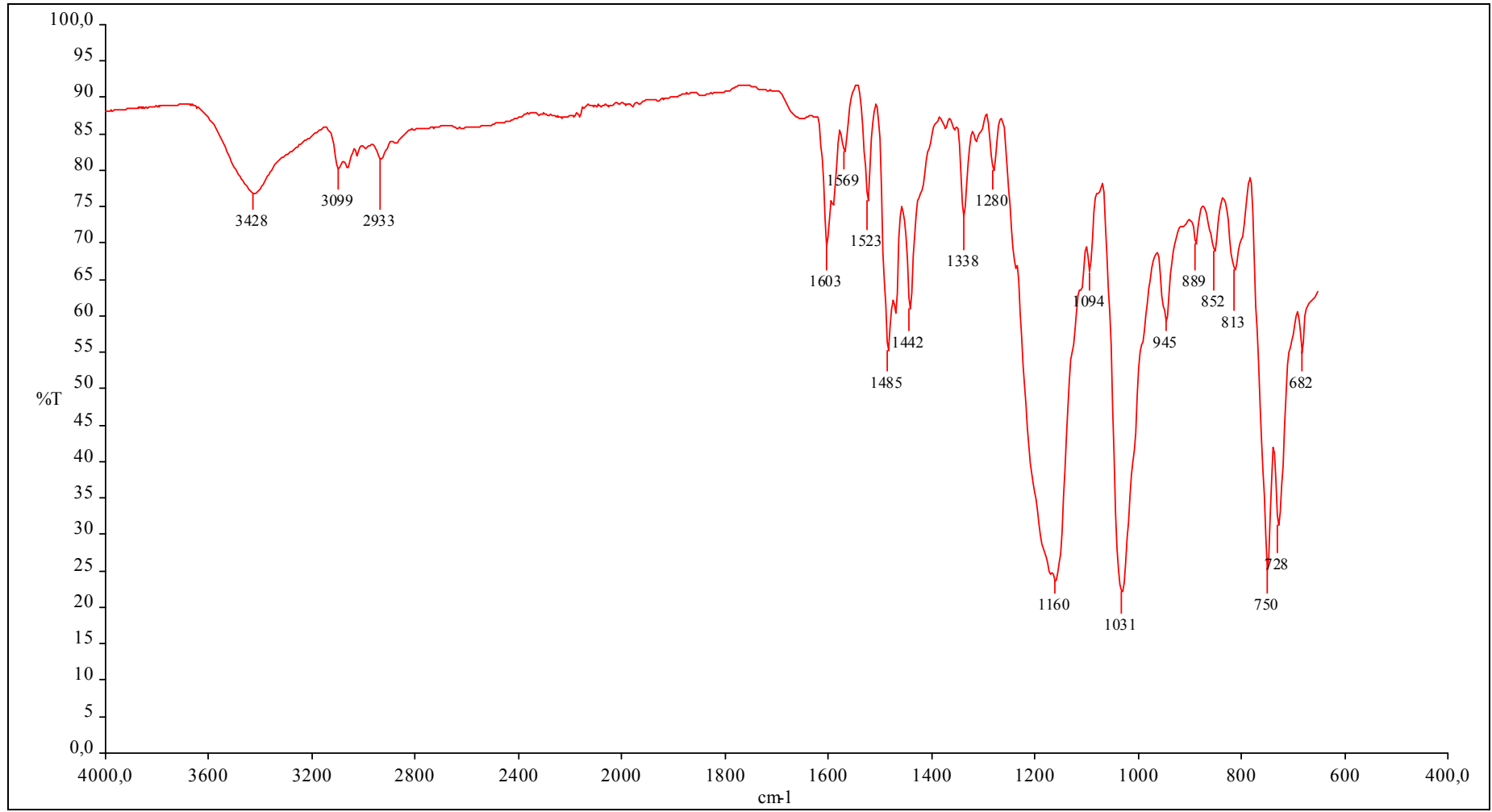


Şekil 5.54 ( $K^5$ ) Elektrophorez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180  $\mu$ M).

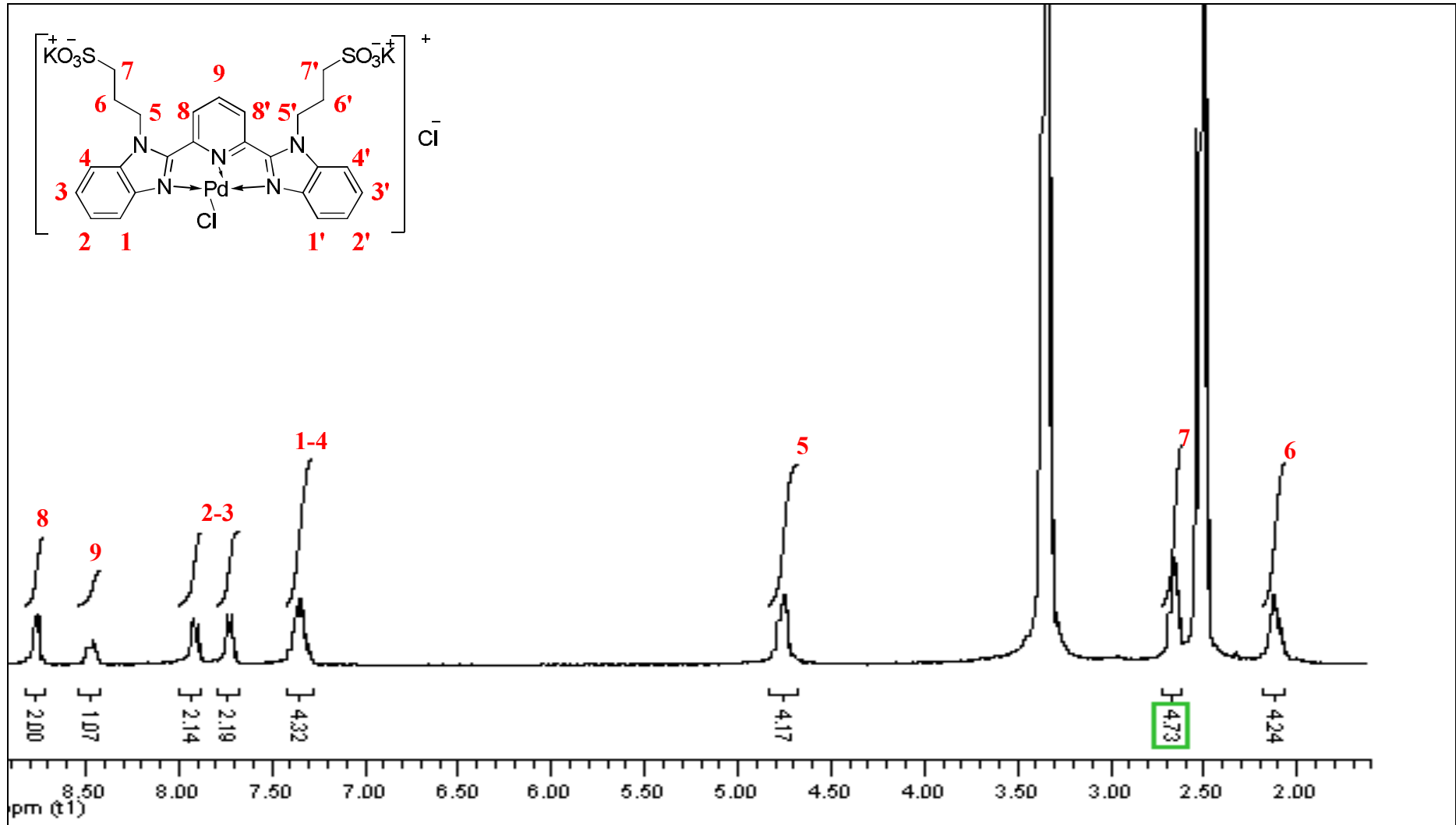
## 5.2.6 Kloro-2,6-bis(1,3-propilsülfonat-2-il-benzimidazol)piridinpaladyum(II)klorür, [Pd(L<sup>3</sup>)Cl]Cl, (K<sup>6</sup>)

IR spektrumuna (Şekil 5.55) bakıldığında, 3099 cm<sup>-1</sup> C-H<sub>ar</sub>, 2933 cm<sup>-1</sup> C-H<sub>al</sub>, 1523 cm<sup>-1</sup> C=N ve 1485 cm<sup>-1</sup>, 1442 cm<sup>-1</sup> C=C piklerinin yanı sıra görülen 1160 cm<sup>-1</sup> ve 1031 cm<sup>-1</sup>'deki S=O grubuna ait piklerin yapıyı desteklediği görülmektedir. Bunun yanında kütle spektrumundaki (Şekil 5.58) MALDI-MS m/z 773.0 piki (teorik 773.9) yapının kütesini desteklemektedir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumuna (Şekil 5.56 ve 5.57) bakıldığında; benzen halkası üzerindeki protonlar (**1-4** numaralı) 7.27 ppm'de dublet, **2** numaralı proton 7.91 ppm'de dublet ve **3** numaralı proton 7.35 ppm'de multipler ve piridin halkası üzerindeki **8** numaralı proton 8.76 ppm'de dublet ve **9** numaralı proton 8.45 ppm'de triplet olarak görülmektedir. Ayrıca, imino azotu üzerindeki substitüente ait olan **6** numaralı -CH<sub>2</sub> protonu 2.11 ppm'de multipler, **5** numaralı -CH<sub>2</sub>N protonu 4.74 ppm'de multipler ve **7** numaralı -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> protonu ise 2.65 ppm'de triplet olarak gözlenmiştir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenen 23 proton, elde edilmek istenen yapıdaki proton sayısı ile tam bir uyum içindedir. Bu da sentezlenen yapıyı doğrulamaktadır.

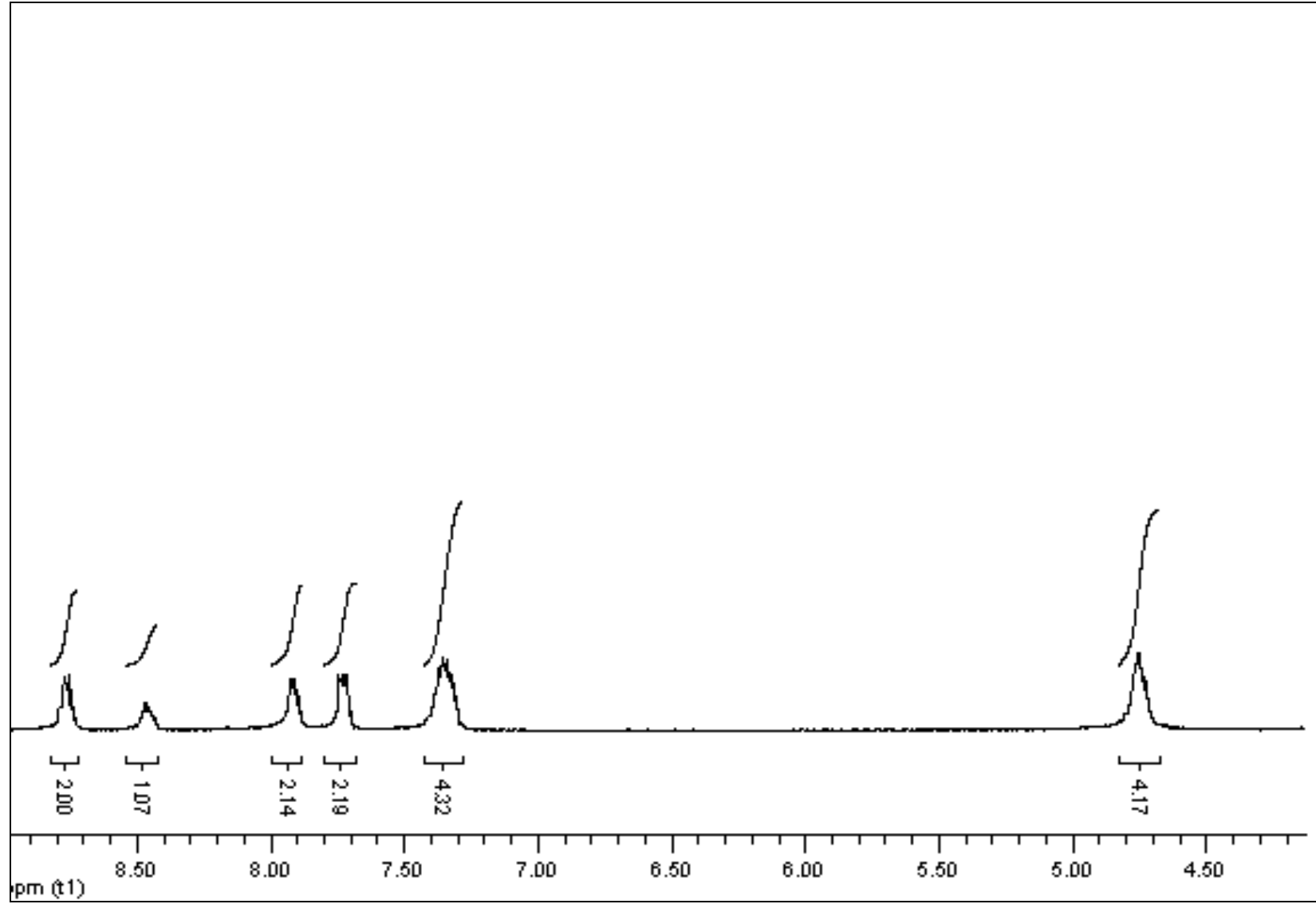




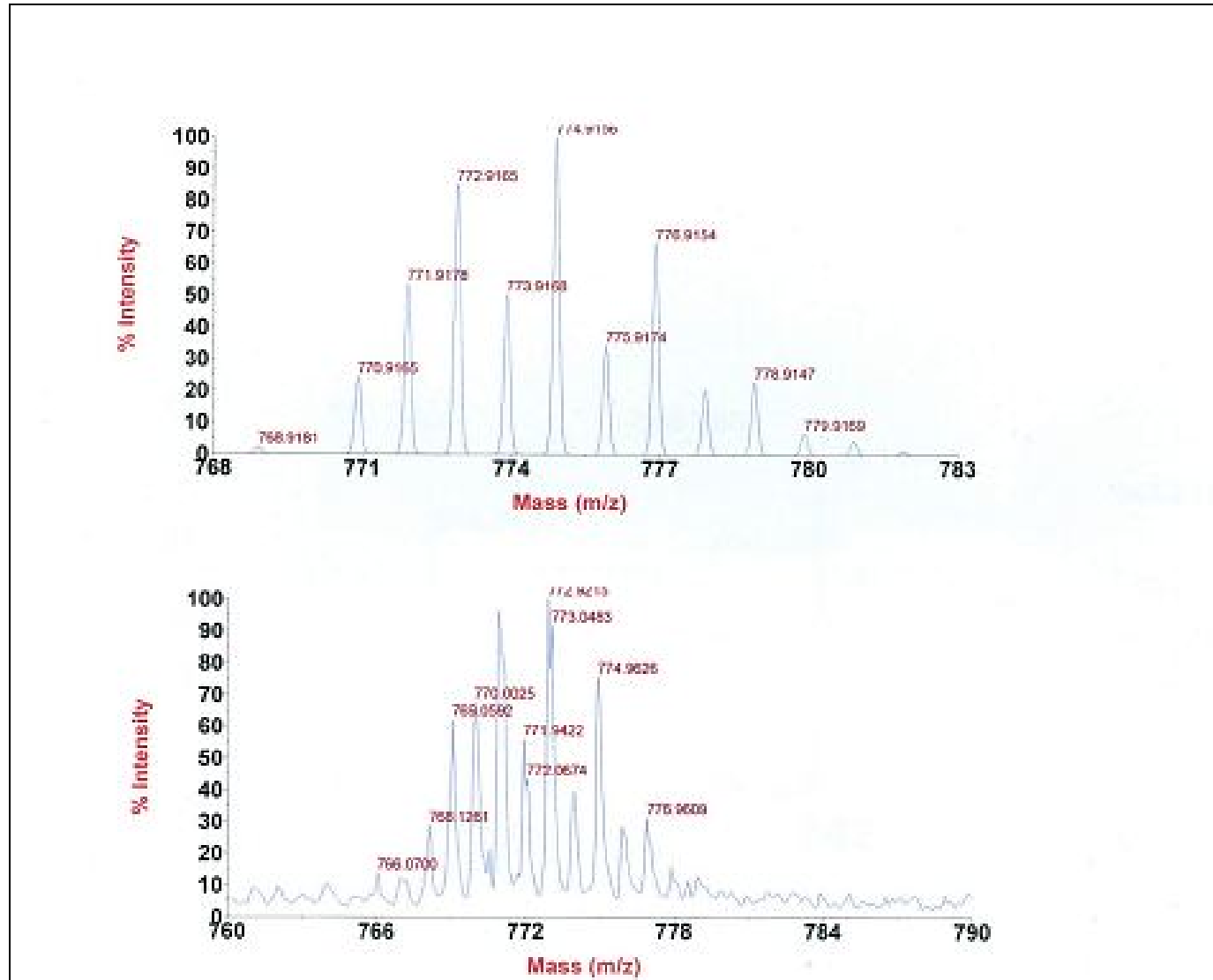
Şekil 5.55 (K<sup>6</sup>) FT-IR spektrumu.



Şekil 5.56 ( $\text{K}^6$ )  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



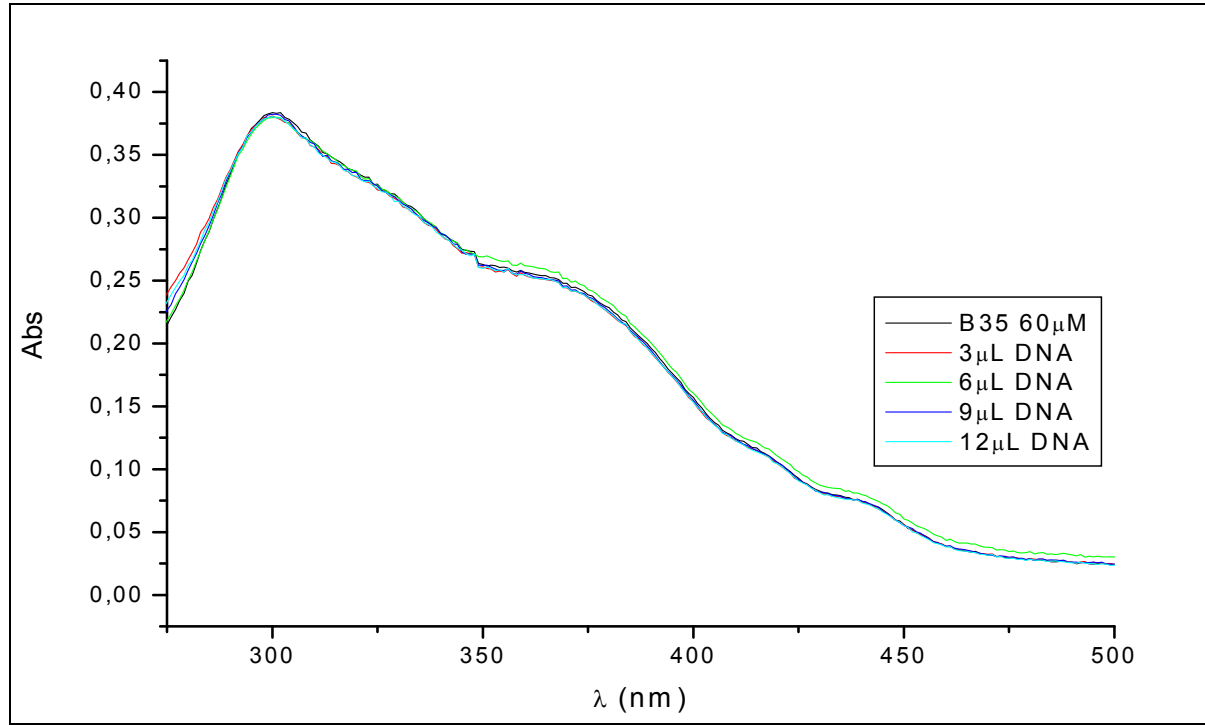
Şekil 5.57 ( $\text{K}^6$ )  $^1\text{H-NMR}$  aromatik bölge spektrumu.



Şekil 5.58 ( $K^6$ ) MALDI-TOF MS spektrumu.

### 5.2.6.1 UV-Titrasyonu Çalışmaları Sonuçları

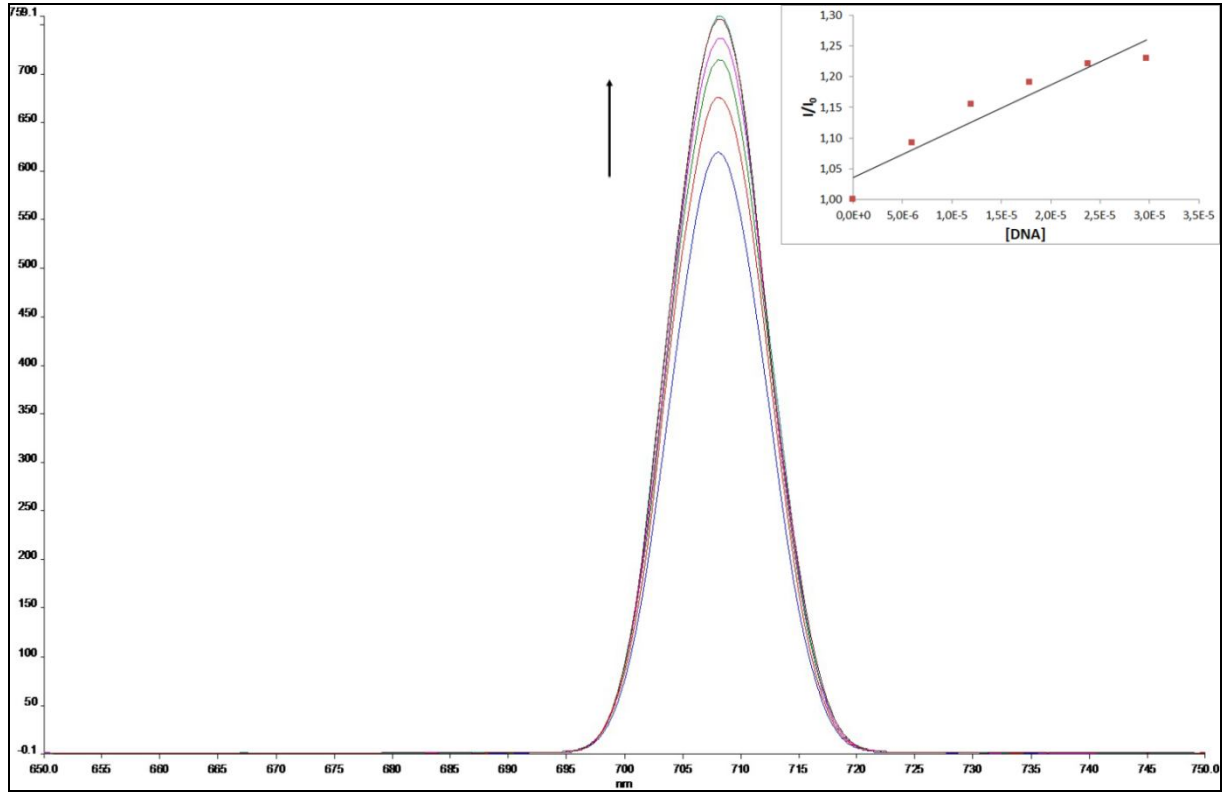
UV titrasyonu (Şekil 5.59) incelendiğinde kompleks üzerine artan miktarda DNA eklenmesine rağmen absorpsiyonda herhangi bir değişimin olmadığı görülmektedir. Bu durum kompleksin DNA ile etkileşime girmediğini göstermektedir.



Şekil 5.59 (K<sup>6</sup>) UV spektrumu.

### 5.2.6.2 Floresans Çalışmaları Sonuçları

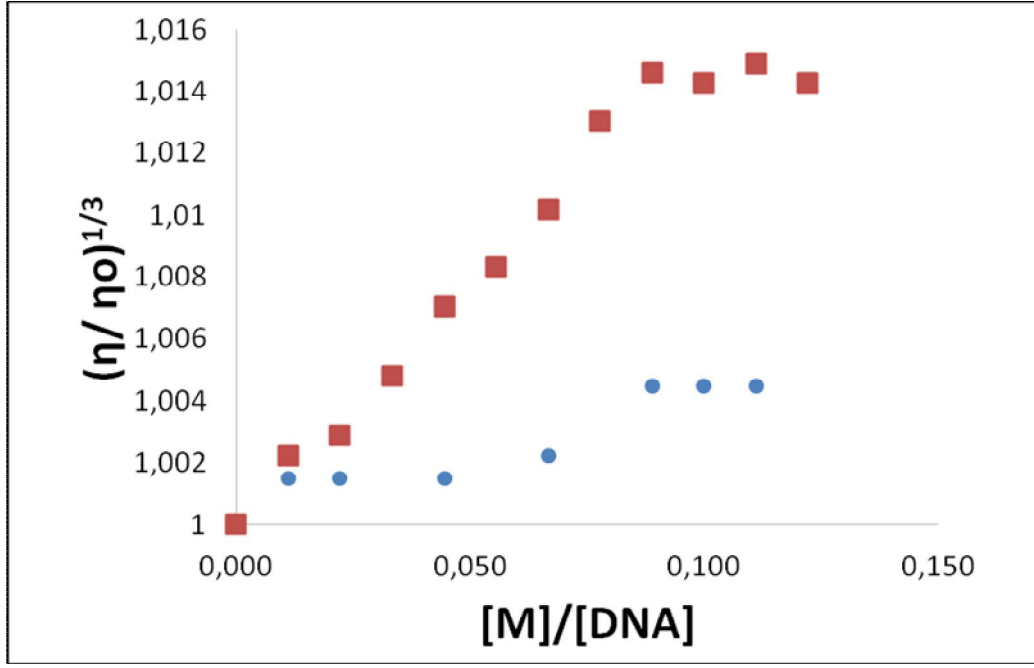
Floresans spektrumunda (Şekil 5.60) kompleks üzerine artan miktarda DNA eklenmesiyle floresanstaki değişim gözlenmiştir. Kompleks DNA eklenmeden önce düşük floresans özellik gösterirken DNA eklenmesiyle floresans pikinin yoğunluğu %20 oranında artmıştır. Spektrumdaki floresans piklerinin yoğunluğunun artması; K<sup>6</sup> kompleksinin katyonik olmasına rağmen sahip olduğu SO<sub>3</sub><sup>-</sup> iyonları ile DNA sarmalının dış yüzeyinin fosfat gruplarının etkisi ile negatif yük yoğunluğu nedeniyle interkalasyonu engellediğini fakat kompleksin sahip olduğu K<sup>+</sup> iyonunun, EtBr molekülünde bulunan (Şekil 2.23) Br<sup>-</sup> iyonu ile etkileşmesinden kaynaklandığı şeklinde yorumlanmaktadır.



Şekil 5.60 ( $K^6$ ) Fluoresans spektroskopisi.

### 5.2.6.3 Vizkozite Çalışmaları Sonuçları

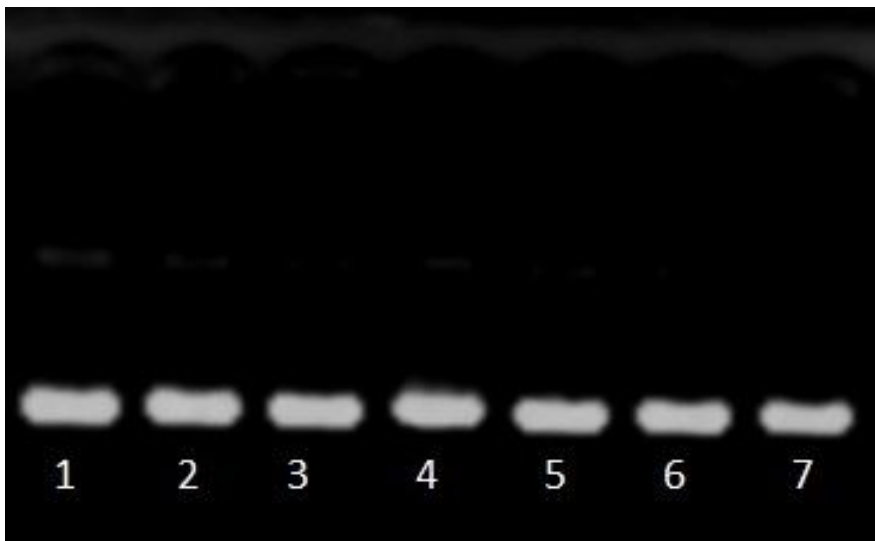
Şekil 5.61’de EtBr ve  $K^6$  kompleksinin DNA vizkozitesi üzerine etkisi karşılaştırılmalı olarak görülmektedir. Artan Vizkozite sonucunda  $K^6$  kompleksinin tıpkı EtBr molekülünde olduğu gibi DNA vizkozitesinin EtBr kadar artmasa da arttırdığı gözlenmiştir. Bu artış, kompleksin DNA ile interkalasyon yapmış olmasından değil kompleks ile EtBr molekülünün etkileşimden kaynaklanmaktadır.



Şekil 5.61 ( $K^6$ ) EtBr ile karşılaştırılmalı vizkozite değişimi (kırmızı EtBr, mavi kompleks).

#### 5.2.6.4 Agaroz Jel Elektroforez Çalışmaları Sonuçları

Şekil 5.62’de  $K^6$  kompleksinin pBR322 DNA üzerine etkisi incelenmiştir. DNA oranı 1:1 ile 1:6 oranında değiştirilerek 3 saat inkübasyon sonrası gerçekleştirilen elektroforez sonuçları elde edilmiştir. Elektroforez sonucunda kompleksin DNA’nın formunda herhangi bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür.



Şekil 5.62 ( $K^6$ ) Elektroforez sonuçları (2-7; 30, 60, 90, 120, 150, 180  $\mu$ M).

Çizelge 5.1 Komplekslerin DNA çalışmalarının karşılaştırılması.

	UV-Titrasyonu	Vizkozimetri	Fluoresans Spekt.	Agaroz Jel Elektroforez
<b>K<sup>1</sup></b>	%40 azalma $K_b = 4.76 \times 10^5$	Artma iyi	%20 artış $K_b = 3.37 \times 10^4$	DNA formunda değişiklik yok
<b>K<sup>2</sup></b>	%10 azalma $K_b = 5.0 \times 10^5$	Artma iyi	%25 artış $K_b = 5.20 \times 10^4$	DNA formunda değişiklik yok
<b>K<sup>3</sup></b>	%40 azalma $K_b = 2.25 \times 10^5$	Zayıf artış	%55 artış $K_b = 2.43 \times 10^5$	EtBr ile etkileşim var
<b>K<sup>4</sup></b>	%15 azalma $K_b = 2.5 \times 10^5$	Zayıf artış	%15 artış $K_b = 4.06 \times 10^4$	EtBr ile etkileşim var
<b>K<sup>5</sup></b>	Değişim yok	Zayıf artış	%20 artış	DNA formunda değişiklik yok
<b>K<sup>6</sup></b>	Değişim yok	Zayıf artış	%20 artış	DNA formunda değişiklik yok

Sonuçlar değerlendirildiğinde;

- DNA ile en iyi etkileşim yapan kompleks **K<sup>3</sup>** kompleksidir.
- **K<sup>4</sup>** kompleksi ile **K<sup>3</sup>** kompleksi aynı yapıda olmalarına rağmen **K<sup>4</sup>** kompleksi **K<sup>3</sup>** kompleksi kadar iyi interkalatör değildir. Bu paladyum(I) kompleksinin daha hızlı hidroliz olması veya kararsızlığından ileri gelebilir.
- **K<sup>3</sup>** ve **K<sup>4</sup>** komplekslerinin vizkozimetri sonuçları incelendiğinde (sırasıyla Şekil 5.38 ve 5.46) EtBr molekülü kadar etkili interkalatörler olmadığı görülmüştür.
- Tüm komplekslerin serbest halde fluoresans özellik gösterdikleri gözlemlenmiştir.





## KAYNAKLAR

- Addison A W and Burke P J** (1981) Synthesis of Some Imidazole and Pyrazole Derived Chelating Agents. *J. Het. Chem.*, 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. *J Het. Chem.*, 20 (6): 1481-1484.
- Aghapoor K, Mohsenzadeh F and Darabi H R** (2005) Efficient and Practical Procedures For the Synthesis of bis-benzimidazoles in Dry Media Under Various Reaction Conditions. *Z. Naturforsch B*, 60 (8): 901-903.
- Akaza H, Togashi M, Nishio Y, Miki T, Kotake T, Matsumura Y, Yoshida O and Aso Y** (1992) Phase I Study of Cis-Diammine(Glycolato)Platinum, 254-S, in Patients with Advanced Germ-Cell Testicular Cancer, Prostatic-Cancer, and Transitional-Cell Carcinoma of the Urinary-Tract. *Cancer. Chemoth. Pharm.*, 31 (3): 187-192.
- Alessio E, Macchi M, Heath S L and Marzilli L G** (1997) Ordered Supramolecular Porphyrin Arrays from a Building Block Approach Utilizing Pyridylporphyrins and Peripheral Ruthenium Complexes and Identification of a New Type of Mixed-Metal Building Block. *Inor. Chem.*, 36 (24): 5614-5623.
- Amundsen A R and Stern E W** (1986) Bis(thiocyanato)palladium(II) Complexes *U. S. Patent* 4578491
- Anastassopoulou J** (2003) Metal-DNA Interactions. *J. Mol. Struct.*, (651-653): 19-26.
- Bischoff G and Hoffmann S** (2002) DNA-Binding of Drugs Used in Medicinal Therapies. *Curr. Med. Chem.*, 9 (3): 321-348.
- Brown D J** (2008) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds Introduction to the Series*, John Wiley & Sons, Inc.
- Brown R S, Zamkane M and Cocho J L** (1984) Tris(imidazole) Containing Phosphine:  $M^{2+}$  Complexes as Biomimetic Catalysts. Importance of a  $L:M^{2+}-OH^-$  in the Catalyzed Bimolecular Hydrolysis of p-nitrophenyl Picolinate. *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (18): 5222-5228.
- Calvert A H, Harland S J, Newell D R, Siddik Z H, Jones A C, McElwain T J, Raju S, Wiltshaw E, Smith I E, Baker J M, Peckham M J and Harrap K R** (1982) Early Clinical Studies with cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate Platinum II. *Cancer Chemoth. Pharm.*, 9 (3): 140-147.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Carrier A, Le Ber P and Auclair C** (1990) Spin-labeled Oxazolopyridocarbazole as a Probe for Studying Nonintercalating DNA Groove Binding Ligands. *Biochem.*, 29 (25): 6002-6009.
- Carter S B and Bucknall R A** (1967) A Reversible Inhibitor of Nucleic Acid Synthesis. *Nature*, (213) 1099-1101.
- Cetinkaya B, Cetinkaya E, Kucukbay H and Durmaz R** (1996) Synthesis and Antimicrobial Activity of Electron Rich Olefin Derived Cyclic Ureas. *Arzneimittel-Forsch*, 46 (12): 1154-1158.
- Chaloner P A** (1986) Palladium and Platinum. *Coord. Chem. Rev.*, (72): 1-195.
- Chatterjee S and Wolski, J.** (1966) Heterocyclic Systems. I. Synthesis of Selected Bis(Benzimidazolyl)ethanes. *J. Indian. Chem. Soc.*, 43 (10): 660-662.
- Çakır B, Büyükbingöl E, Uçucu Ü, Abbasoglu U and Noyanalpan N** (1988) Benzimidazole Derivatives: Bis-Benzimidazoles and Their Antifungal Activities *Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 5 (1) 71-77.
- Dall'Oglio E, Caro M B, Gesser J C, Zucco C and Rezende M C** (2002) The Influence of substituents on the Tautomerism of Symmetrically Substituted 2,2 '- Bisbenzimidazoles. *J. Brazil. Chem. Soc.*, 13 (2): 251-259.
- De Backer M D and Van Dijck P** (2003) Progress in Functional Genomics Approaches to Antifungal drug Target Discovery. *Trends in Microbiology*, 11 (10): 470-478.
- Dehghan G, Dolatabadi J E N, Jouyban A, Zeynali K A, Ahmadi S M and Kashanian S** (2011) Spectroscopic Studies on the Interaction of Quercetin-Terbium(III) Complex with Calf Thymus DNA. *DNA Cell. Biol.*, 30 (3): 195-201.
- Dudd L M, Venardou E, Garcia-Verdugo E, Licence P, Blake A J, Wilson C and Poliakoff M** (2003) Synthesis of Benzimidazoles in High-Temperature Water. *Green. Chem.*, 5 (2): 187-192.
- Eftink M R and Ghiron C A** (1981) Fluorescence quenching studies with proteins. *Analytical Biochemistry*, 114 (2): 199-227.
- Garoufis A, Hadjikakou S K and Hadjiliadis N** (2009) Palladium Coordination Compounds as Anti-viral, Anti-fungal, Anti-microbial and Anti-tumor Agents. *Coord. Chem. Rev.*, 253 (9-10): 1384-1397.
- Haq I and Ladbury J** (2000) Drug–DNA Recognition: Energetics and Implications for Design. *J. Mol. Rec.*, 13 (4): 188-197.
- Hewlett G, Hallenberger S and Rübsamen-Waigmann H** (2004) Antivirals Against DNA Viruses (hepatitis B and the herpes viruses). *Curr. Opin. Pharm.*, 4 (5): 453-464.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Higby D J, Wallace H J, Albert D J and Holland J F** (1974) Diaminodichloroplatinum: A Phase I Study Showing Responses in Testicular and Other Tumors. *Cancer*, 33 (5): 1219-1225.
- Hijazi A, Walther M E, Besnard C and Wenger O S** (2010) Spectroscopy and Photoredox Properties of Soluble Platinum(II) Alkynyl Complexes. *Polyhedron*, 29 (2): 857-863.
- Iwa T, Ohta T, Ichihara S, Kato I, Haga M, Mizutani N and Kobayashi T** (1995) Reproducibility of High-Resolution Electrocardiogram. *Circulation*, 92 (8): 3565-3565.
- Watson J D and Crick F H C** (1953) Molecular Structure of Nucleic Acid: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*, 171: 737-738.
- Jeremy M, Berg J, Tymoczko L and Stryer L** (1988) *Biochemistry*, W. H. Freeman and Company, newyork.^
- Jones J B and Taylor K E** (1977) Hydroxymethylbenzimidazole Carboxylic Acid Models of the Asp-His-Ser charge Relay System of Serine Proteases. *Canadian J. Chem.*, 55 (10): 1653-1657.
- Kashanian S, Khodaei M M and Pakravan P** (2010) Spectroscopic Studies on the Interaction of Isatin with Calf Thymus DNA. *DNA Cell. Biol.*, 29 (10): 639-646.
- Kim S K and Nordén B** (1993) Methyl Green: A DNA Major-Groove Binding Drug. *FEBS Letters*, 315 (1): 61-64.
- Kostova I** (2006) Platinum Complexes as Anticancer Agents. *Recent. Pat. Anti-Canc.*, 1 (1): 1-22.
- Kumar K A, Reddy K L and Satyanarayana S** (2011) Synthesis, DNA Binding, DNA Photocleavage and Antimicrobial Activity of [Co(bpy)(2)DMHBT](3+), [Co(dmb)(2)DMHBT](3+) and [Co(phen)(2)DMHBT](3+) Complexes. *Spectrosc. Lett.*, 44 (1): 27-37.
- Küçükbay H, Çetinkaya E and Durmaz R** (1995) Synthesis and Antimicrobial Activity of Substituted Benzimidazole, Benzothiazole and Imidazole Derivates. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 45 1331-1334.
- Kwaky-Berko F and Meshnick S R** (1989) Binding of Chloroquine to DNA. *Mol. Biochem. Par.*, 35 (1): 51-55.
- Lisgarten J N, Coll M, Portugal J, Wright C W and Aymami J** (2002) The Antimalarial and Cytotoxic Drug Cryptolepine Intercalates into DNA at Cytosine-Cytosine Sites. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 9 (1): 57-60.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Mobinikhaledi A, Forughifar N and Amrollahi M** (2005) Microwave-Assisted Synthesis of Some Benzimidazole Derivatives: A Case for a Comparative Study. *Asian. J. Chem.*, 17 (2): 1301-1303.
- Newkome G R** (1986) Certain Polycyclo-Palladium-Bipyridine Complexes Having Anti-tumor Activity *U. S. Patent* 4598073.
- Okuyucu N** (2002) Bazı Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, *İnönü Üniversitesi, Malatya*.
- URL- 1** (2013) <http://www.tutorvista.com>, Ağustos 2013.
- URL- 2** (2013) <http://www.biyolojidersnotlari.com>, Ağustos 2013.
- URL-3** (2013) [http://80.251.40.59/veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/Ders\\_Notlari/Ders\\_Notlari/Nukleik\\_Asitler/DNA\\_Yapi.jpg](http://80.251.40.59/veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/Ders_Notlari/Ders_Notlari/Nukleik_Asitler/DNA_Yapi.jpg), Ağustos 2013.
- URL- 4** (2013) <http://www.genoks.com.tr>, ağustos 2013.
- Pearson R G** (1963) Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (22): 3533-3539.
- Petrovic D, Stojimirovic B, Petrovic B, Bugarcic Z M and Bugarcic Z D** (2007) Studies of Interactions Between Platinum(II) Complexes and Some Biologically Relevant Molecules. *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (12): 4203-4211.
- Po C, Tam A Y, Wong K M, and Yam V W** (2011) Supramolecular Self-Assembly of Amphiphilic Anionic Platinum(II) Complexes: A Correlation Between Spectroscopic and Morphological Properties. *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (31): 12136-12143.
- Preston P N** (1974) Synthesis, Reactions, and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, 74 (3): 279-314.
- Ram S, Wise D S, Wotring L L, Mccall J W and Townsend L B** (1992) Synthesis and Biological-Activity of Certain Alkyl 5-(Alkoxy-carbonyl)-1h-Benzimidazole-2-Carbamates and Related Derivatives - a New Class of Potential Antineoplastic and Antifilarial Agents. *J. Med. Chem.*, 35 (3): 539-547.
- Reedijk J** (2009) Platinum Anticancer Coordination Compounds: Study of DNA Binding Inspires New Drug Design. *Eur. J. Inorg. Chem.*, (10): 1303-1312.
- Regis Marty A A O, Jean-Francois Neault, Shohreh Nafisi, Heidar-Ali Tajmir-Riahi** (March 2004) AZT-DNA Interaction. *DNA and Cell. Biol.*, 23 (3): 135-140.
- Rosenberg B, Van L, C and THOMAS Krigas T** (1965) Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature*, 205: 698-699.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Rosenberg B, Van L C, Trosko E J and Mansour V H** (1969) Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature*, 222: 385-386.
- Rosenberg B, Gill D** (1986) Palladium Anti-Cancer Complexes. *U. S. Patent* 4584316 A
- Seanger W** (1984) *Principles of nucleic acid structure*, Springer-Verlag, Newyork.
- Shriner R L and Upson R W** (1941) Bis-Benzimidazoles from Dibasic Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 63 (8): 2277-2278.
- Smyth J F and Allan S G** (1986) Small Intestinal Mucosal toxicity of Cis-Platinum Comparison of Toxicity with Platinum Analogues and dexamethasone. *Brit. J. Canc.*, 53: 355-360.
- Sotomayor E A, Teicher B A, Schwartz G N, Holden S A, Menon K, Herman T S and Frei E** (1992) Minocycline in Combination with Chemotherapy or Radiation-Therapy Invitro and Invivo. *Cancer Chemoth. Pharm.*, 30 (5): 377-384.
- Strekowski L and Wilson B** (2007) Noncovalent Interactions with DNA: An Overview. *Mutat. Res. Fund. Mol. Mech. Mutagen.*, 623 (1-2): 3-13.
- Tamm I, Folkers K and Horsfall F L** (1953) Inhibition of Influenza Virüs Multiplacition by Alkyl Derivatives of Benzimidazole. 1. Kinetic Aspects of Inhibition by 2,5-dimethylbenzimidazole as Measured by Infectivity Titrations. *J. Exp. Med.*, 98: 219-227.
- Van Z. S and Reedijk J** (2005) Targeting Platinum Anti-Tumour Drugs: Overview of Strategies Employed to Reduce Systemic Toxicity. *Coord. Chem. Rev.*, 249 (24): 2845-2853.
- Vogel A I, Tatchell A R, Furnis B S, Hannaford A J and Smith P W G** (1996) *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Prentice Hall, London, 1552.
- Wang Z** (2010) *Phillips-Ladenburg Benzimidazole Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.
- Wu J Z and Ji L N** (1999) Synthesis and Spectroscopic DNA Binding Studies of Homoleptic and Heteroleptic Ruthenium(II) Complexes with Imidazo[4,5-f][1,10]phenanthroline or Its Derivatives. *Trans. Met. Chem.*, 24 (3): 299-303.



## **ÖZGEÇMİŞ**

1985 yılında İstanbul'da doğan Burcu TUTKUN ilk okulu Dr. Cemil ve Fevziye Özkaya İlköğretim Okulu'nda tamamladı. Orta okulu Yeşilbağ İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra Bağcılar Lisesi'nden mezun oldu. 2005 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Kimya Bölümü' ne girdi. 2010 yılında mezun olduktan sonra Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Anorganik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans yapmaya hak kazandı. Halen aynı anabilim dalında yüksek lisans öğrenimini sürdürmektedir.

### **ADRES BİLGİLERİ**

Adres : Bahçelievler Mahallesi  
Gelincik Sokak  
Kurtman Apt. 31/ D  
67040 ZONGULDAK

Tel : (0554) 818 81 30

e-posta : burcu\_tutkun@hotmail.com