



**T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KARIŞIK PİRİDİN TÜREVLİ PLATİN
KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI VE
KOLON KANSERİ HÜCRELERİ ÜZERİNE
SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Emine KUTLU

BURDUR, 2016

**T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KARIŞIK PİRİDİN TÜREVLİ PLATİN
KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI VE
KOLON KANSERİ HÜCRELERİ ÜZERİNE
SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Emine KUTLU

Danışman: Doç. Dr. Fatih Mehmet EMEN

BURDUR, 2016

YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

Emine KUTLU tarafından **Doç. Dr. Fatih Mehmet EMEN** yönetiminde hazırlanan "**Karışık Piridin Türevli Platin Komplekslerinin Hazırlanması ve Kolon Kanseri Hücreleri Üzerine Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi**" başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19/12/2016

Prof. Dr. Erdal KENDÜZLER (Başkan)

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi.....

Doç. Dr. Fatih Mehmet EMEN (Jüri Üyesi)

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Göktürk AVŞAR (Jüri Üyesi)

Mersin Üniversitesi

ONAY

Bu Tez, Enstitü Yönetim Kurulu'nun _____ Tarih ve _____ Sayılı Kararı ile Kabul Edilmiştir.

.....
Doç. Dr. İskender GÜLLE

Müdür
Fen Bilimleri Enstitüsü

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum "**Karışık Piridin Türevli Platin Komplekslerinin Hazırlanması ve Kolon Kanseri Hücreleri Üzerine Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi**" başlıklı bu tezin;

- Kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi,
- Bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı,
- Tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı,
- Bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı,

bildirir, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

19/ 12 / 2016

Emine KUTLU

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, çalışma ortamımızı stresten uzak tutup bizlere zaman zaman ev sıcaklığında, zaman zaman arkadaş ortamındaymış gibi hissettiren, şanssızlıklarımı değil şanslı olduğum yanlarımı görmem gerektiğini öğreten, espirileri ile moral veren, Saygıdeğer, Değerli Hocam Sayın Doç. Dr. Fatih Mehmet EMEN'e tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü, sabır ve en zor anlarımda esirgemediği anlayışından dolayı teşekkür ederim.

Tez süresince sentezlemiş olduğum komplekslerin sitotoksik çalışmalarında bize destek sağlayan Sayın Doç. Dr. Görkem KISMALI ve ekibine;

Tez çalışmalarım esnasında sentezlemiş olduğum komplekslerin karakterizasyon aşamasında bize yardımcı olan Mersin Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı müdürü sayın Doç. Dr. Kasım OCAKOĞLU, Mersin Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Nevzat KÜLCÜ ve Yrd. Doç. Dr Gökürk AVŞAR'a, Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ ve Yrd. Doç. Dr Esin AKARSU'ya

Aynı laboratuvarı paylaşmaktan zevk aldığım ve çalışmalarım esnasında destekleri ile hep yanımda hissettiğim arkadaşlarım Derya KILIÇ ve Müşerref GÜLBAĞ' a;

Durduğu yerle herşeyin anlamını değiştiren, en zor anlarımda hep yanımda olan, bana benden çok inan kıymetli annem ve babam, en güzel ve en zor anlarda birbirine kenetlenmeyi başarabildiğimiz, varlıkları ile mutlu olduğum canım kardeşlerime, bana sevgi, adalet ve hoşgörü duygularını aşıl原因an çekirdek aileme, kaprisli ve bir o kadar da iyi kalpli olan değerli eşime;

Hayatıma bir virgül koyduran, yeryüzünde taşıyabildiğim, bakabildiğim, sevme ve koklama şansını yakalayabildiğim, varlıkları ile karşılıksız sevmeyi ve sabretmeyi öğrendiğim, en değerli varlıklarım; Güzel kızım Ece ve Yakışıklı oğlum Cengiz Kutay' a; tüm katkı ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Aralık, 2016

Emine KUTLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGE DİZİNİ	vii
ŞEMA DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	13
3.1. Materyal.....	13
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	13
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	15
3.2. Yöntem	16
3.2.1. Diklorobis(3,5-dimetilpridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [PtCl ₂ L ¹ ₂].....	16
3.2.2. Diklorobis(2-amino-5-bromopiridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [PtCl ₂ L ² ₂].....	17
3.2.3. Diklorobis(4-(4-nitrobenzil)piridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [PtCl ₂ L ³ ₂].....	18
3.2.4. Diklorobis(2-amino-5-nitropridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [PtCl ₂ L ⁴ ₂].....	19
3.2.5. Diklorobis(3,4-dimetilpridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [PtCl ₂ L ⁵ ₂].....	20
3.2.6. Diklorobis(2-floropridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [PtCl ₂ L ⁶ ₂].....	20
3.2.7. Diklorobis(2-amino-3-metilpridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [PtCl ₂ L ⁷ ₂].....	21
3.2.8. Kinetik Parametrelerin Hesaplanması.....	22
3.2.8.1. Flynn-Wall-Ozawa (FWO) Yöntemi.....	24
3.2.8.2. Kissenger-Akahira-Sunose (KAS) Yöntemi	26
3.2.9. Sentezlenen Komplekslerin Kolon Kanseri Hücre Hattı (DLD-1) Üzerine Sitotoksik Etkilerinin Araştırılmasında Kullanılan Yöntem.....	27
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	29
4.1. Komplekslerin Karakterizasyon Çalışmaları	29
4.1.1. Diklorobis(3,5-dimetilpridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl ₂ L ¹ ₂].....	29
4.1.2. Diklorobis(2-amino-5-bromopiridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl ₂ L ² ₂].....	29
4.1.3. Diklorobis(4-(4-nitrobenzil)piridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl ₂ L ³ ₂].....	30
4.1.4. Diklorobis(2-amino-5-nitropridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl ₂ L ⁴ ₂].....	31
4.1.5. Diklorobis(3,4-dimetilpridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl ₂ L ⁵ ₂].....	32
4.1.6. Diklorobis(2-floropridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl ₂ L ⁶ ₂].....	32

4.1.7. Diklorobis(2-amino-3-metilpridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları $[PtCl_2L^7_2]$	33
4.2. Komplekslerin Termal Analiz Çalışmaları	34
4.2.1. $[PtCl_2L^1_2]$ Kompleksinin Termal Analizi	36
4.2.1.1. $[PtCl_2L^1_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği.....	37
4.2.2. $[PtCl_2L^2_2]$ Kompleksinin Termal Analizi	38
4.2.2.1. $[PtCl_2L^2_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği	40
4.2.3. $[PtCl_2L^3_2]$ Kompleksinin Termal Analizi	41
4.2.3.1. $[PtCl_2L^3_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği.....	43
4.2.4. $[PtCl_2L^4_2]$ Kompleksinin Termal Analizi	44
4.2.4.1. $[PtCl_2L^4_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği	46
4.2.5. $[PtCl_2L^5_2]$ Kompleksinin Termal Analizi	47
4.2.5.1. $[PtCl_2L^5_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği.....	49
4.2.6. $[PtCl_2L^6_2]$ kompleksinin Termal Analizi	50
4.2.6.1. $[PtCl_2L^6_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği.....	52
4.2.7.1. $[PtCl_2L^7_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği.....	55
4.3. Komplekslerin Sitotoksisite Çalışmaları	56
5. SONUÇ	60
KAYNAKLAR.....	65
EKLER	72
Ek 1. FT-IR Spektrumları	72
Ek 2. 1H NMR Spektrumları.....	79
Ek 3. ^{13}C NMR Spektrumları.....	86
Ek 4. UV-Vis Spektrumları	93
ÖZGEÇMİŞ.....	94

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. a) <i>Cis</i> -platin yapısı b) <i>Trans</i> -platin yapısı.....	4
Şekil 2.2. <i>Cis</i> -platin DNA ile etkileşimi	4
Şekil 2.3. <i>Cis</i> -platin DNA'ya bağlanma şekilleri.....	5
Şekil 2.4. Apoptotik ölüm süreci.....	6
Şekil 2.5. a) Karboplatin yapısı b) Oksaliplatin yapısı c) Nedaplatin yapısı.....	7
Şekil 4.1. [PtCl ₂ L ¹ ₂] kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.	36
Şekil 4.2. [PtCl ₂ L ¹ ₂] kompleksinin <i>E_a</i> - <i>α</i> grafikleri: a) birinci bozunma basamağı b) ikinci bozunma basamağı c) üçüncü bozunma basamağı.....	38
Şekil 4.3. [PtCl ₂ L ² ₂] kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.	39
Şekil 4.4. [PtCl ₂ L ² ₂] kompleksinin <i>E_a</i> - <i>α</i> grafikleri: a) ikinci bozunma basamağı b) üçüncü bozunma basamağı c) dördüncü bozunma basamağı.....	41
Şekil 4.5. [PtCl ₂ L ³ ₂] kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.	42
Şekil 4.6. [PtCl ₂ L ³ ₂] kompleksinin <i>E_a</i> - <i>α</i> grafikleri: a) birinci bozunma basamağı b) ikinci bozunma basamağı c) üçüncü bozunma basamağı.....	44
Şekil 4.7. [PtCl ₂ L ⁴ ₂] kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.	45
Şekil 4.8. [PtCl ₂ L ⁵ ₂] kompleksinin <i>E_a</i> - <i>α</i> grafikleri: a) ikinci bozunma basamağı b) üçüncü bozunma basamağı c) dördüncü bozunma basamağı d) beşinci bozunma basamağı.....	47
Şekil 4.9 [PtCl ₂ L ⁵ ₂] kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.	48
Şekil 4.10.[[PtCl ₂ L ⁵ ₂] kompleksinin <i>E_a</i> - <i>α</i> grafikleri: a) birinci bozunma basamağı b) ikinci bozunma basamağı c) üçüncü bozunma basamağı.....	50
Şekil 4.11. [PtCl ₂ L ⁶ ₂] kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.	51
Şekil 4.12. [PtCl ₂ L ⁶ ₂] kompleksinin <i>E_a</i> - <i>α</i> grafikleri: a) birinci bozunma basamağı b) ikinci bozunma basamağı c) üçüncü bozunma basamağı.....	53
Şekil 4.13. [PtCl ₂ L ⁷ ₂] kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.	54
Şekil 4.14. [PtCl ₂ L ⁷ ₂] kompleksinin <i>E_a</i> - <i>α</i> grafikleri: a) birinci bozunma basamağı b) ikinci bozunma basamağı	56
Şekil 4.15. [PtCl ₂ L ¹ ₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği.....	56
Şekil 4.16. [PtCl ₂ L ² ₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği.....	57
Şekil 4.17. [PtCl ₂ L ³ ₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği.....	57
Şekil 4.18. [PtCl ₂ L ⁴ ₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği.....	58

Şekil 4.19. [PtCl ₂ L ⁵ ₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği.....	58
Şekil 4.20. [PtCl ₂ L ⁶ ₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği.....	59
Şekil 4.21. [PtCl ₂ L ⁷ ₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği.....	59
Ek 1- Şekil 4.1. Diklorobis(3,5-dimetilpidin)platin(II) Kompleksinin FT-IR spektrumu.	72
Ek 1- Şekil 4.2. Diklorobis(2-amino-5-bromo piridin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu.....	73
Ek 1- Şekil 4.3. Diklorobis(4-(4-nitrobenzil)piridin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu.....	74
Ek 1- Şekil 4.5. Diklorobis(3,4-dimetilpidin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu	76
Ek 1- Şekil 4.6. Diklorobis(2-floropridin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu	77
Ek 1- Şekil 4.7. Diklorobis(2-amino-3-metilpidin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu.....	78
Ek 2- Şekil 4.1. Diklorobis(3,5-dimetilpidin)platin(II) Kompleksinin ¹ H NMR Spektrumu.....	79
Ek 2- Şekil 4.2. Diklorobis(2-amino-5-bromo piridin)platin(II) Kompleksinin ¹ H NMR Spektrumu	80
Ek 2- Şekil 4.3. Diklorobis(4-(4-nitrobenzil)piridin)platin(II) Kompleksinin ¹ H NMR Spektrumu.....	81
Ek 2- Şekil 4.4. Diklorobis(2-amino-5-nitropiridin)platin(II) kompleksinin ¹ H NMR Spektrumu.....	82
Ek 2- Şekil 4.5. Diklorobis(3,4-dimetilpidin)platin(II) kompleksinin ¹ H NMR Spektrumu.....	83
Ek 2- Şekil 4.6. Diklorobis(2-floropridin)platin(II) Kompleksinin ¹ H NMR Spektrumu.....	84
Ek 2- Şekil 4.7. Diklorobis(2-amino-3-metilpidin)platin(II) Kompleksinin ¹ H NMR Spektrumu.....	85
Ek 3- Şekil 4.1. Diklorobis(3,5-dimetilpidin)platin(II) Kompleksinin ¹³ C NMR Spektrumu.....	86
Ek 3- Şekil 4.3. Diklorobis(4-(4-nitrobenzil)piridin)platin(II) Kompleksinin ¹³ C NMR Spektrumu.....	88
Ek 3- Şekil 4.4. Diklorobis(2-amino-5-nitropiridin)platin(II) Kompleksinin ¹³ C NMR Spektrumu.....	89
Ek 3- Şekil 4.5. Diklorobis(3,4-dimetilpidin)platin(II) Kompleksinin ¹³ C NMR Spektrumu.....	90

Ek 3- Şekil 4.6. Diklorobis(2-floropridin)platin(II) Kompleksinin ^{13}C NMR	
Spektrumu.....	91
Ek 3- Şekil 4.7. Diklorobis(2-amino-3-metilpridin)platin(II) kompleksinin ^{13}C NMR	
Spektrumu.....	92
Ek 4- Şekil 4.1. $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ genel formülü ile verilen komplekslerin UV-Vis	
Spektrumları93



ÇİZELGE DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 3.1. $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ genel formülü ile verilen komplekslerin sentezinde kullanılan kimyasallar.....	13
Çizelge 3.2. $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ genel formülü ile verilen komplekslerin yapı aydınlatma çalışmalarında kullanılan cihazlar.....	15
Çizelge 4.1. Komplekslerin termal analiz sonuçları.....	35
Çizelge 5.1. Kompleks bileşiklerin FT-IR verileri.....	60
Çizelge 5.2. Kompleks bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.....	61
Çizelge 5.3. Kompleks bileşiklerin UV-Vis spekturum verileri.....	62
Çizelge 5.4. Komplekslerin bozunma basamakları için hesaplanan aktivasyon enerjisi sonuçları.....	63

ŞEMA DİZİNİ

	Sayfa
Şema 4.1. $[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması	37
Şema 4.2. $[\text{PtCl}_2\text{L}^2_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması.....	40
Şema 4.3. $[\text{PtCl}_2\text{L}^3_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması.....	43
Şema 4.4. $[\text{PtCl}_2\text{L}^4_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması	46
Şema 4.5. $[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması.....	49
Şema 4.6. $[\text{PtCl}_2\text{L}^6_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması.....	52
Şema 4.7. $[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması.....	55



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

δ	:Kimyasal kayma
μM	:Mikromolar
$^{\circ}\text{C}$:Derece santigrat
$^{13}\text{C-NMR}$:Karbon nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
$^1\text{H-NMR}$:Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
A	:Adenin
Cis-PLATİN	: <i>Cis</i> -diamin-dikloroplatin(II) cis-[PtCl ₂ (NH ₃) ₂]
Cl	:Klor
CO ₂	:Karbondioksit
DLD-1	:Kolon kanseri hücre hattı
DNA	:Deoksiribonükleik asit
DTA/TGA/TG	:Diferansiyel termal analiz/ termogravimetrik analiz/ Termal gravimetri
EtBr	:Etidin bromür
FT-IR	:Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
G	:Guanin
g	:Gram
L	:Ligant
L ¹	:3,5-dimetil piridin
L ²	:2-amino-5-bromo piridin
L ³	:4-(4-nitrobenzil) piridin
L ⁴	:2-amino-5-nitro piridin
L ⁵	:3,4-dimetil piridin
L ⁶	:2-floro piridin
L ⁷	:2-amino-3-metil piridin
M	:Metal
MA	:Mol ağırlığı
mL	:Mililitre
mmol	:Milimol
N	:Azot

nM	:Nanomolar
O	:Oksijen
ppm	:Milyonda bir birim
Pt	:Platin
UV-Vis	:Ultraviyole-Görünür bölge spektroskopisi



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Karışık Piridin Türevli Platin Komplekslerinin Hazırlanması ve Kolon Kanseri Hücreleri Üzerine Sitotoksik etkilerinin İncelenmesi

Emine KUTLU

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Fatih Mehmet EMEN

Aralık, 2016

Bu çalışmada $[PtL_2Cl_2]$ (L: 3,5-dimetil piridin, 3,4-dimetil piridin, 2-amino-3-metil piridin, 2-amino-5-bromo piridin, 2-floro piridin, 4-(4-nitrobenzil) piridin, 2-amino-5-nitro piridin) genel formülü ile verilen kompleksler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu FT-IR, UV-Vis, 1H -NMR, ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin termal davranışları ise DTA/TGA/TG kombine sistemiyle incelenmiştir. Kinetik parametreler ise Flynn-Wall-Ozawa (FWO) ve Kissenger-Akahira-Sunose (KAS) ile incelendi. Komplekslerin aktivasyon enerjileri FWO'ya göre 196,54-31,72 kJ/mol aralığında, KAS'a göre 203,43-29,17 kJ/mol aralığında hesaplandı. Sentezlenen komplekslerin insanlarda ve hayvanlarda en sık görülen kanser türlerinden biri olan kolon kanseri hücre hattı (DLD-1) hücrelerine karşı sitotoksik etkileri araştırıldı. $[PtCl_2L^1_2]$, $[PtCl_2L^5_2]$, $[PtCl_2L^6_2]$ ve $[PtCl_2L^7_2]$ kompleksleri yüksek sitotoksosite gösterdi, özellikle $[PtCl_2L^6_2]$ ve $[PtCl_2L^7_2]$ bileşiklerinin 24 saat inkubasyon süresinde kolon kanseri hücre hattında (DLD-1) en etkili bileşikler olduğu belirlendi. Çalışmada elde edilen veriler bu alandaki literatür bilgisine katkıda bulunacak ve piridin türevli platin komplekslerinin onkoloji alanında kemoröpatik amaçlı kullanımı konusunda yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Metal halojenür kompleksleri; Apoptosiz; Kolon kanseri; Hücre ölümü; Sitotoksik etki; DLD-1;

Hazırlanan bu Yüksek Lisans tezi BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ YÖNETİM BİRİMİ tarafından 232YL14 proje numarası ile desteklenmiştir.

SUMMARY

M. Sc. Thesis

Synthesis of Mixed Pyridine Derivative Metal Halide Complexes and Investigation of Cytotoxic effect on Colon Cancer

Emine KUTLU

Mehmet Akif Ersoy Universty
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Fatih Mehmet EMEN

December, 2016

In this study, complexes with the general formula $[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$ (L: 3,5-dimethylpyridine, 3,4-dimethylpyridine, 2-amino-3-methylpyridine, 2-amino-5-bromopyridine, 2-floropyridine, 4-(4-nitrobenzyl)pyridine, 2-amino-5-nitropyridine) were synthesized. Characterization of the synthesized compounds mas made via FT-IR, UV-Vis, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ techniques. While the thermal behavior of the compounds was investigated via DTA/TGA/TG combined system, their kinetic parameters were investigated by using Flynn-Wall-Ozawa (FWO) and Kissenger-Akahira-Sunose (KAS) methods. The activation energies of the complexes were calculated to be 196,54-31,72 kJ/mol for FWO and 203,43-29,17 kJ/mol for KAS.

The cytotoxic effect of the complexes againts the colon cancer cell line (DLD-1), which is one of the most common types of cancer observed both in humans and animals, was investigated. $[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^6_2]$ and $[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$ complexes showed high cytotoxicity. Especially, $[\text{PtCl}_2\text{L}^6_2]$ and $[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$ compounds were found to be the most effective compounds against colon cancer cell line during the 24 hours incubation period. The results obtained in this study would contribute to the literature in this area and the Pyridine-derived platinum complexes would contribute to oncologic treatment as chemotherapeutic agents.

Keywords: Metal halide complexes; Apoptosis; Colon cancer; Cell death; DLD-1; Cytotoxic effect

The present M.Sc. Thesis was supported by Mehmet Akif Ersoy University Scientific Research Commission Under the Project number of **232YL14**.

1. GİRİŞ

Kanser, günümüzde görülen en önemli sağlık sorunları arasında yer alır. Ölüm riskinin yüksek olması ve sık görülmesi dolayısıyla ciddi bir halk sağlığı problemidir. Ülkemizde ve dünyada her yıl pek çok kanser vakası teşhis edilmektedir. Kansere yakalanma olasılığı insandan insana, toplumdans topluma ve zaman içinde değişebilir. Bu değişiklikler çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra sosyal alışkanlıklarla da ilişkilidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2003 yılında yaklaşık 150.000 yeni kolorektal kanser teşhisi konulmuş (105.500 kolon, 42.000 rektal kanser) ve 57.000 kişinin bu hastalıktan öldüğü bildirilmiştir (Anonim, 2016).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı 2008 verilerine göre; dünyada kolorektal kanser yüz binde 20'lerde iken, Avrupa Ortalaması yüz binde 37, Türkiye'de ise yüz binde 17 civarındadır. Kadınlarda ilk üç kanser türü dünyada meme, kolon ve akciğer kanseriyken Türkiye'de sıralama meme, tiroit ve kolorektal kanseri şeklinde görülmektedir. Kolon kanseri dünyada görülme sıklığı kadınlarda yüz binde 14-15 iken, Avrupa'da 23-25, ülkemizde ise yüz binde 8'dir. Erkeklerde ise kolon kanseri dünyada, prostat, akciğer ve kolon olmak üzere üçüncü sıradayken, Türkiye'de bu sıralama akciğer, prostat mesane ve kolon kanseri şeklinde görülür. Türkiye'de ise her yıl yaklaşık 170 bin yeni kanser vakası beklenmektedir (Anonim, 2016).

Yetersiz beslenme, kırmızı et tüketimi, genetik yatkınlık, mutajen etkilere yatkınlıkları kolon kanserine neden olan faktörler olarak sıralayabiliriz. Kolon kanserinde tedavi, cerrahi işlemin yanı sıra kemoteröpatik ilaçlarla (oksalipatin, irinotekan, gibi) veya monoklonal antikorlarla (bevacizumab, cetuximab gibi) sağlanmaktadır. 1957 yılında ilk kez keşfedilen 5-FLU'in (5- Fluorourasil) halen kolon kanseri tedavisinde kemoteröpatik ilaç olarak kullanılmaktadır (Aktaş, 2010). Ayrıca son yıllarda sitotoksik ilaç olarak oksalipatin, katesitabin ve irinotekan kullanılırken; bevasizumab, cetuximab ve panitumumab gibi biyolojik ilaçlar da tedavide kullanılmaktadır.

1960'lı yıllarda Rosenberg'in "Elektriksel alanların bakteri hücrelerine etkisi"ni incelemek amacıyla yaptığı çalışmada cis-platinin DNA bölünmesini durdurduğu görülmüştür ve platin komplekslerinin anti kanser özellikleri üzerine çalışmalar yoğunlaştırılmıştır (Jamieson vd., 1999).

Günümüzde *cis*-platin ve türevi bazı kompleksler (oksaliplatin, karboplatin, nedaplatin, lobaplatin, heptaplatin, satraplatin, pikoplatin) anti-kanser ilacı olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmaya konu olan karışık piridin türevi komplekslerinin hazırlanması üzerine çok sayıda araştırmaya rastlanmaktadır. Yapılan bu araştırmalarda 2-kloropiridin, 2-bromopiridin, 3-kloropiridin, 3-bromopiridin, 2-metoksipiridin, 2-(*p*-tollil)piridin, 2-metilpiridin, 3-metilpiridin, 3,4-dimetilpiridin, 4-benzoilpiridin, 3-hidroksipiridin, 4-etilpiridin gibi piridin türevli metal halojen kompleksleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Genellikle üzerinde durulan konu, bu bileşiklerin termal kararlılıkları, ara ürünlerin izole edilmesi ve son ürünlerin karakterizasyonudur. Ancak bu komplekslerin anti-tümör özellikleriyle ilgili çok az çalışma mevcuttur (Kısmalı vd., 2012).

Bu çalışmada, $[PtL_2Cl_2]$ (L: 3,5-dimetil piridin, 3,4-dimetil piridin, 2-amino-3-metil piridin, 2-amino-5-bromo piridin, 2-floro piridin, 4-(4-nitrobenzil) piridin, 2-amino-5-nitro piridin) genel formülü ile verilen kompleksler literatürde bulunan yöntemlerle sentezlenmiştir. Bunun için platin (II) tuzu ile piridin türevi ligandlar kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu FT-IR, UV-Vis, 1H -NMR, ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin termal davranışları ise DTA/TGA/TG kombine sistemiyle incelenmiştir. Sentezlenen bu komplekslerin insanlarda ve hayvanlarda en sık görülen kanser türlerinden biri olan kolon kanseri hücre hattı (DLD-1) hücrelerine uygulanarak sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Karışık piridin türevi platin komplekslerinin kolon kanserine etkisiyle ilgili çalışmalara rastlanmamıştır. Çalışmada elde edilen veriler yalnızca bu alandaki literatür bilgisine katkıda bulunmayacak aynı zamanda piridin türevli platin komplekslerinin onkoloji alanında kemoterötik amaçlı kullanımı konusunda yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Metal kompleksleri ilk defa 1870'lerin ortalarında Danimarka'da, Sophus Jorgensen tarafından sentezlenmiştir. 1893'te Alfred Werner; kobalt, klorür ve amonyak ile bu alanda ilk sistematik çalışmayı gerçekleştirmiş ve bu çalışmalar 1913'te Nobel ödülünü almıştır.

Geçiş metalleri periyodik tablodaki grup 3-12 elementleri olarak bilinmektedir ve boş veya kısmen dolu d orbitalleri vardır. Geçiş metal kompleksleri veya kordinasyon kompleksleri merkezi metal katyonu ve bunu çevreleyen molekül veya anyonlardan oluşur. Geçiş metal kompleksleri genellikle renkli olup, çoğu paramanyetiktir. Geçiş metal komplekslerinin renkli olmaları d orbitallerindeki elektron geçişlerinden kaynaklanır. Bu geçişlerle ilgili enerji, ışık spektrumunun görünür bölgesine (380 - 760 nm) karşılık gelmesi durumunda kompleksler renkli olur. Elektron geçişleri iki şekilde gerçekleşir. Bunlar yasaklı geçiş adı da verilen d-d geçişleri ve izinli geçişler olarak bilinen yük aktarım geçişleridir (M→L veya L→M). Yasaklı geçişlerde metalin bir d orbitalindeki elektron aynı metalin bir diğer d orbitaline geçer ve bu geçiş sırasında atomdan atoma elektron aktarımı gerçekleşmez. Bu nedenle ışık soğurması zayıf olup oluşan kompleksler soluk renktedirler. Yük aktarım geçişlerinde ise metalden (M) liganda (L) ya da ligandtan (L) metale (M) elektron aktarımı gerçekleşir ve atomların başlangıç ile son hallerindeki yüklerinde önemli değişiklik gözlenir. Yük aktarım geçişlerinin ışık soğurması çok şiddetli olup, oluşan kompleksler koyu renkte gözlenir (Tunalı ve Özkar, 2011).

Metaller ilaç kimyasında önemli bir yer tutar. İnorganik ilaç kimyası 1960'lı yıllarda *cis*-diamindikloroplatin(II)'in (*cis*-platin) keşfiyle başlayan ve gelişmekte olan bir araştırma alanıdır. Rosenberg elektriksel alanın yaşayan hücreler üzerindeki etkisini incelemek amacıyla VIIIB grubu geçiş metallerini kullanarak *Escherichia coli*'nin hücre gelişimi üzerindeki etkileri araştırmıştır. Platin elektrotta oluşan maddenin yapısının *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] olduğu ve *Escherichia coli*'nin hücre bölünmesini durdurduğunu gözlemlemesi ile *cis*-platinin anti-kanser özelliği keşfedilmiştir. 1971 yılında klinik çalışmalarına başlanan *cis*-platin, 1978 yılından sonra yumurtalık, baş, boyun, mesane ve lenf kanserinin tedavisi için kullanılmaya başlanmış ve anti-tümör ilacı olarak onaylanmıştır (Jamieson ve Lippard, 1999).

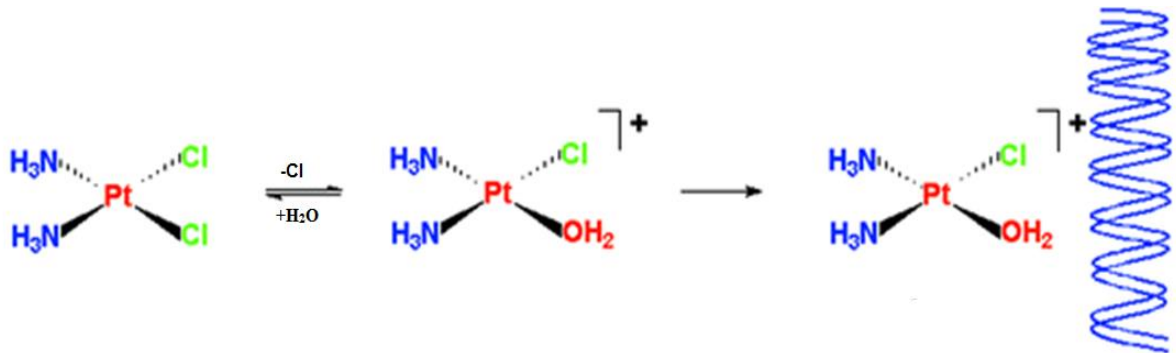
Trans-platin'in ise anti-tümör özelliği göstermediği anlaşılmıştır (Cleare ve Hoeschele, 1973). Bu durum *trans*-platin'in DNA ile oluşturduğu katılma ürünlerinin kinetik kararsızlık göstermesi ve istenmeyen çeşitli reaksiyonların meydana gelmesi ile

açıklanabilir. Fakat *trans*-platin komplekslerindeki NH₃'ün daha hacimli ligandlarla yer değiştirmesi sayesinde yapıdan ayrılan klorların (Cl) yerdeğiştirme reaksiyonları geciktirebilir ve *trans*-platin komplekslerinin kinetik kararsızlıkları azaltılabilir. Böylece DNA ile hazırlanan komplekslerin etkileşimin artarak sitotoksik özellik gösterir. Bu özelliğin ortaya çıkmasıyla *trans*-platin(II) kompleksleri üzerine araştırmalar artmış ve yeni *trans*-platin komplekslerinin geliştirilmesi önem kazanmıştır (Icse vd., 2013). *Cis*-platin yapısı ve *Trans*-platin yapısı Şekil 2.1' de verilmektedir.



Şekil 2.1. a) *Cis*-platin yapısı b) *Trans*-platin yapısı.

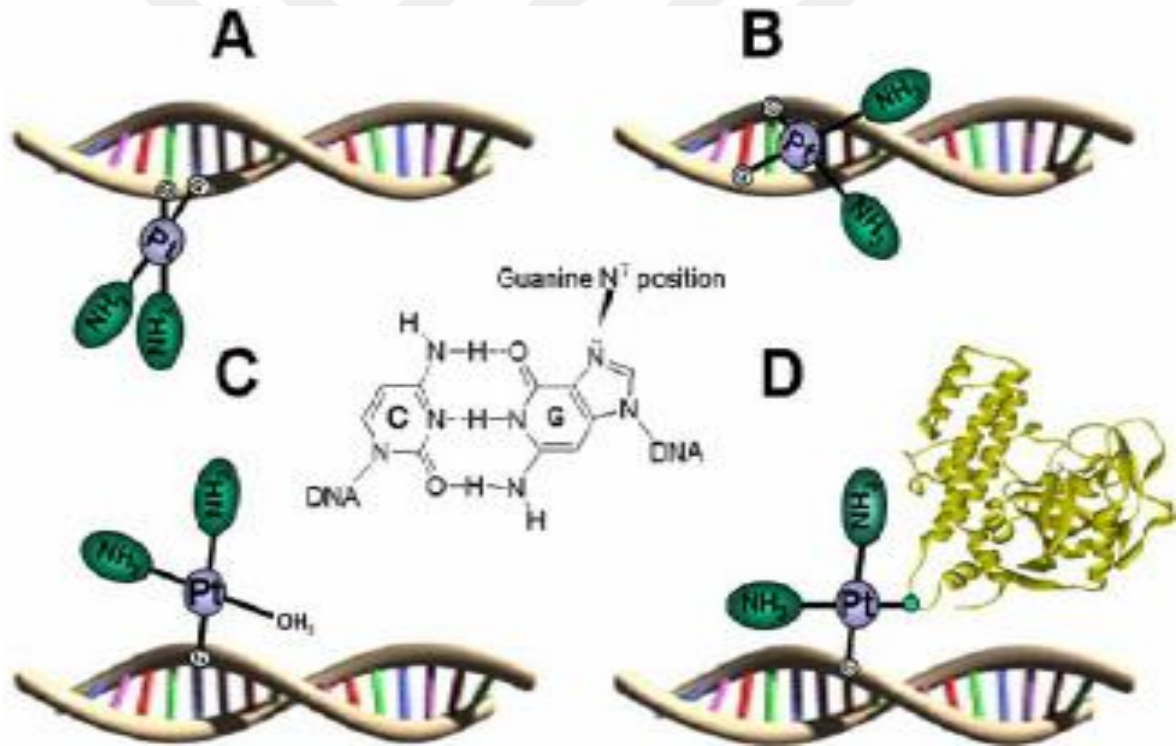
Cis-platin'in DNA ile etkileşmesi sonucunda hücrede sitotoksik etki gözlemlenir. *Cis*-platinin hücre içerisine difüzyon yolu ile girer ve hidroliz olarak bir veya iki klor atomunun yerini su molekülü alır. $[PtCl(H_2O)(NH_3)_2]^+$ kasyonu oluşur (Reedijk , 2003; Sadowitz vd., 2002). DNA'nın yapısında bulunan negatif yüklü fosfat zinciri ile pozitif yüklü platin atomları ve amin grubunun N-H uçları arasında elektrostatik bir etkileşim gözlenir (Reedijk 1992). DNA'da en yüksek elektron yoğunluğuna sahip baz guanin (G)'dir ve *cis*-platin çoğunlukla guanin (G) N7 donörüne bağlanır, bir diğer bağlanma yeri ise adenin (A) N7 donörüdür. *Cis*-platin DNA ile etkileşimi Şekil 2.2' de verilmektedir.



Şekil 2.2. *Cis*-platin DNA ile etkileşimi. (Hambley, 2001)

Cis-platin DNA'ya aşağıdaki şekillerde bağlanabilir.

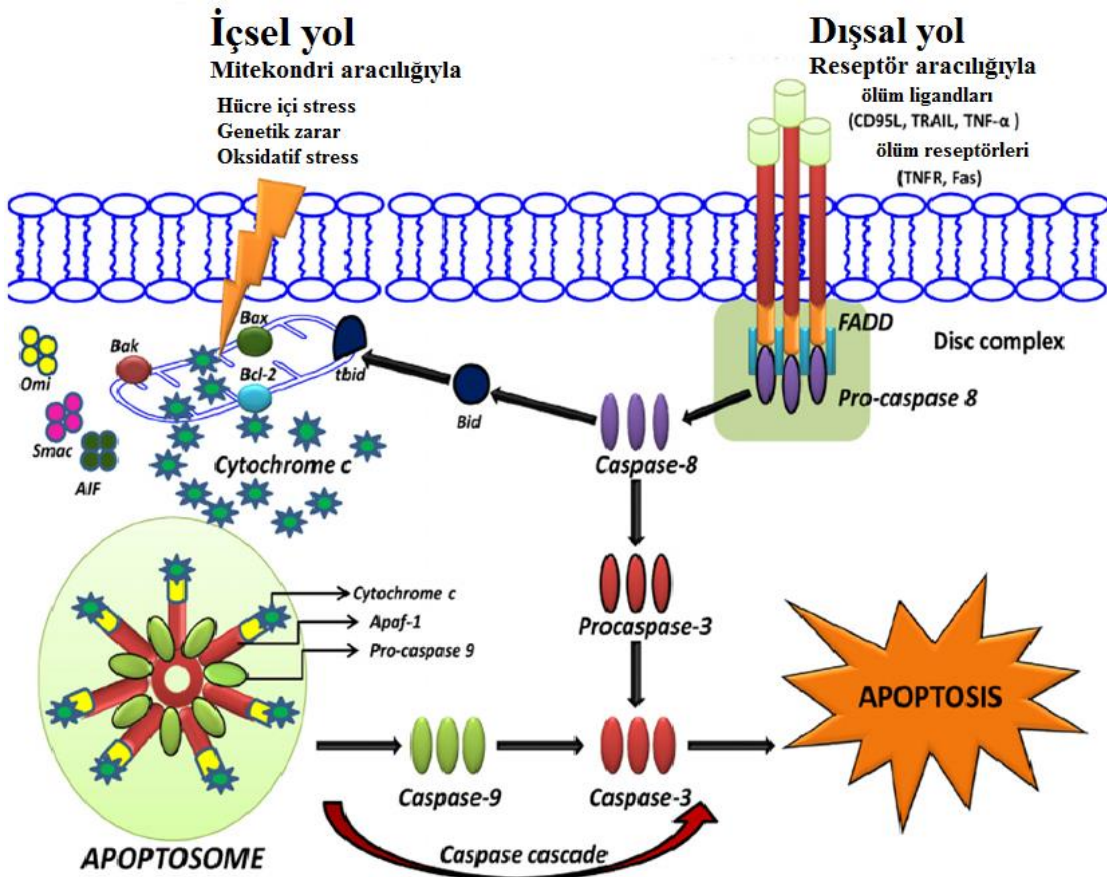
- Tek bir bazın monofonksiyonel katılımı ile bağlanma: Guaninin O-6 ve N-7 atomları *cis*-platin ile şelat oluşturabilir.
- Zincir içi bağlanma: Tek bir zincirde komşu iki guanin-N7 atomuyla ya da guanin-N7 ve adenin-N7 atomları aracılığı ile köprü oluşabilir.
- Zincirler arası bağlanma: Platin köprüleri DNA'nın karşıt zincirleri arasında oluşabilir.
- DNA-protein çapraz bağlanma: DNA ile protein arasında platin köprüsü kurulabilir. *Cis*-platin DNA'ya bağlanma şekilleri Şekil 2.3' de verilmektedir.



Şekil 2.3. *Cis*-platin DNA'ya bağlanma şekilleri. **A:** Zincir içi çapraz bağ (%96) **B:** Zincirlerarası çapraz bağ (%1) **C:** Monofonksiyonel katılım(%2) **D:** DNA-Protein bağı (%2) (Fahmy ve Gharib, 2014)

Sitotoksik ilaçlar (kemoteröpatik) hücreyi toksik etkiye uğratarak doğal hücre ölümünü (apoptozu) başlatırlar. Hücreye dışarıdan gönderilen apoptotik sinyaller, hücre

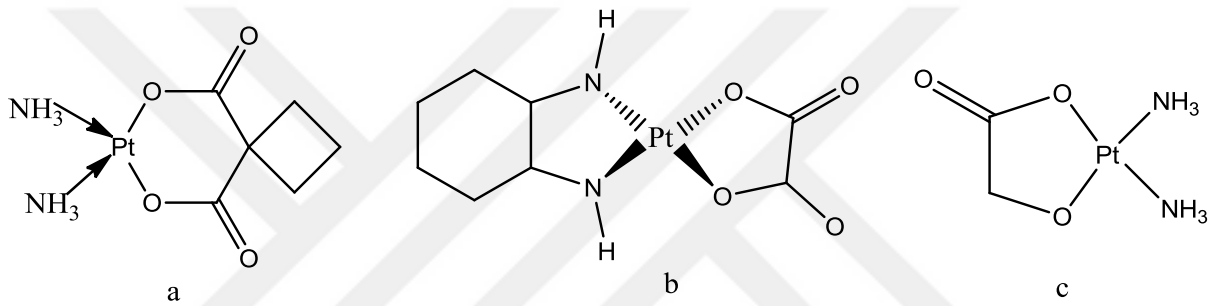
yüzeyinde bulunan ve bu sinyalleri algılayan ölüm reseptörleri (Fas, TNF-reseptörleri ve TRAIL-reseptörleri) tarafından alınır. Bu reseptörler ligandlarına, yani hücre ölümüne sebep olan ve hücre dışından gelen sinyallere bağlandığında hücre ölümünü uyaran birer sinyal kompleksi oluşturur. Bu sinyal komplekslerine “DISC”(Death-Inducing Signaling Complex) adı verilmektedir. Bu kompleksler inaktif durumdaki prokaspaz-8'i aktifleştirerek aktif kaspaz-8 oluşumunu sağlar. Aktif kaspaz-8 ya doğrudan kaspaz-3'ü aktifleştirir, ya da proapoptotik(apoptoza fazla eğilim) protein olan Bid'i aktifleştirerek mitokondri yüzeyindeki antiapoptotik (apoptoza az eğilimli) protein olan Bcl-2'yi inaktive eder ve dolaylı olarak kaspaz-9'u aktifleştirdikten sonra kaspaz-3'ün aktifleşmesini sağlar. Sonlandırıcı kaspazlardan olan kaspaz-3'ün aktive olması sonucu CAD (kaspaz aktive edici DNaz) serbest hale geçer ve çekirdekte kromatin yoğunlaşması gerçekleşerek DNA nükleozomal 180 baz çifti ve katları şeklinde kırıklar oluşur ve apoptotik ölüm gerçekleşir (Çoşgun ve Özgür, 2011). Apoptotik ölüm süreci Şekil 2.4' de verilmektedir.



Şekil 2.4. Apoptotik ölüm süreci(Beesoo vd., 2014)

Cis-platinin normal hücrelere zarar vermemesinin sebebi muhtemelen normal hücrelerdeki onarım enzimlerinin hücreyi zarardan korumasıdır. *Cis*-platinin oldukça toksik olması (nefrotoksisite, ototoksisite), daha geniş spektrumlu bir antikanser ilacı sentezleme amacı ve kanser hücrelerinin *cis*-platine karşı tekrarlanan tedavi sırasında direnç göstermesi, ikinci nesil platin bileşikleri olarak da adlandırılan karboplatin, oksaliplatin ve nedaplatin gibi daha geniş spektrumlu antikanser ilacı olan biyolojik olarak aktif, çeşitli Pt(II) komplekslerinin keşfine yol açmıştır (Mckeage vd., 2002)

Cis-platinin yapısında yer alan taşıyıcı amonyak ligandları heterosiklik amin grupları ile yer değiştirerek Pt(II) kompleksleri elde edilmiştir (Boulikas vd., 2007). Bazı Pt(II) komplekslerinin yapısı Şekil 2.5’ de verilmektedir.



Şekil 2.5. a) Karboplatin yapısı b) Oksaliplatin yapısı c) Nedaplatin yapısı.

Cis-platinin yanı sıra bazı palladyum(II) ve palladyum(I) nötral kompleksleri de anti-tümör aktivitesi göstermektedir (Cleare ve Hoeschele, 1973; Gonzalez vd., 1997). Aynı zamanda geçiş metali içeren inorganik bileşikler de potansiyel anti-kanser özelliği göstermektedir. Birçok nikel kompleksinin anti-tümör özellikleri incelenmiş fakat kanser hücrelerine karşı inaktif olarak bulunmuştur (Kirschner vd., 1966; Lumme vd., 1984; Snyder vd., 1986; Das ve Livingstone, 1978; Mohan vd., 1987). Yalnızca bis(dietilditiyofosfato)nikel(II) kompleksinin Walker 256 kanser hücrelerine karşı platin ve paladyum analoglarından daha reaktif bulunmuştur (Livingstone ve Mihkelson,1970). İnorganik bakır kompleksleri de çok sayıda anti-tümör çalışmasında kullanılmış ve birçoğunun anti-kanser özelliği gösterdiği anlaşılmıştır (Jacobs vd., 1981). Bu komplekslerden bazıları monotiyosemikarbazonatlar, bistiyosemikarbazonatlar (Petering vd., 1975; Petering vd., 1984; French ve Blanz,1965; Mohan vd., 1985), oksimler, iminler, hidrazonlar (Elo, 1987), salisilatlar (Leuthauser vd., 1981; Crispens ve Sorenson, 1988),

aminokarboksilatlar (Kirschner vd., 1966; Treshchalina vd., 1986) ve N-donör ligandlı diğer komplekslerdir (Cohen ve Schwartz, 1966; Sadler vd., 1984).

Galyum, germanyum, kalay, bizmut, titanyum, rutenyum, rodyum, iridyum, molibden, bakır, altın gibi metaller de insan ve diğer memelilerde anti-kanser etki göstermiştir. Titanosendiklorür gibi titanyum komplekslerinin akciğer ve gastrointestinal kanserine karşı etkili olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda altın kompleksleri de antikanser özellikleri göstermektedir; bu kompleksler cis-platinle karşılaştırılırsa farklı mekanizma üzerinden etki eder (Au vd., 2008). Altın komplekslerinin hedef grubu DNA değil mitokondridir. Aromatik bipiridil liganlarıyla elde edilen altın kompleksleri kanser hücrelerine karşı önemli derecede etki göstermiştir (Marcon vd., 2002). 2-[(dimetilamino)metil]fenil altın (III) kompleksi de insanda görülen kanser hücrelerine karşı anti-tümör özellik göstermektedir (Messori vd., 2000). Altın nano-parçacıkları, radyoterapi veya kemoterapi ile birleştirilerek kullanıldığında DNA parçalanmasını arttırmakta ve özel hedeflerin tedavisinde kullanılmaktadır (Zheng ve Sanhe, 2009).

Çeşitli kanser formlarının tedavisi için aynı zamanda lantan kompleksleri de kullanılmaktadır (Kapoor 2009). Ansari ve ark. 2009'da bazı Mn(II) komplekslerinin insan hücreleriyle seçici olarak etkileşerek tümörü azaltıcı etkisi olduğunu göstermiştir (Ansari vd., 2009). Birçok rutenyum kompleksi yumurtalık kanserine karşı çoğalmayı önleyici etki göstermektedir. Yükseltgenme basamağı +2 ve +3 olan rutenyum kompleksleri özellikle kanser hücrelerinin vücudun başka bir yerine taşınmasına karşı anti-tümör aktivite gösterir. Ayrıca rutenosen türevleri anti-östrojen olarak da davranır. Rutenosen türevlerinin bağlayıcılığı yüksek olup, östrojen için yeni bir antagonist olan hidroksil tamoksifenden daha iyidir (Clarke 2003). Aromatik ligantlarla rutenosen kompleksleri anti-tümör aktiviteye sahip olan yeni bileşik grubunu temsil etmektedir. Ru(III) imidazol ve Ru(III) indazol kompleksleri de bu amaçla kullanılmaktadır. Galanski ve ark. Ru(III) aren komplekslerinin antikanser özelliklerini çalışmıştır (Galanski vd., 2003). Rutenosen-simen kompleksleri, guanin bazlarına seçici olarak monofonksiyonel katılmalarla DNA hasarı göstermiştir (Allardyce vd., 2001). Aynı zamanda rutenosen kompleksleri akciğer kanseri hücrelerine karşı MCF-7 (ER-pozitif) anti-piroliferatif etki göstermiştir. Çoğu rutenyum kompleksi tamoksifene benzer anti-östrojen özellik göstermektedir (Anne vd., 2005).

Demir benzeri geçiş metali kompleksleri dikkate değer anti-proliferatif (hücre büyümesini engellemekte kullanılan ya da bu eğilimde olan) etkiye sahiptir (Large vd., 2008; Sun vd., 2007). Ferrosifenler hormon bağımlı ya da hormon bağımsız akciğer kanserlerine karşı anti-kanser aktivite göstermektedir. Fenil halkasında hidroksil grubu

içeren Ferrosen türevleri östrojen reseptörü için yüksek aktifliğe sahiptir. Tamoxifenin çoğu organometalik analogu kanser hücrelerine karşı diğer öldürücü reaktifleri ortaya çıkaran bir araç olarak kullanılmaktadır (Kiat vd., 2006).

Alkil ligandlarıyla heksakarbonildikobalt kompleksleri (kobalt alkilen kompleksleri) kovalent bağlı iki kobalt (0) atomunu içerir. Kobalt alkilenler, anti-tümör ilaçları olarak ilk kez lösemi hücrelerine karşı denenmiştir. Bununla birlikte 1997 de Jung ve ark. heksakarbonildikobalt komplekslerinin dikkate değer anti-piroliferatif özelliklerini birçok kanser hücresine karşı çalışmıştır. En etkili kompleks olarak, asetil salisilik asitin proparglik esterinin heksakarbonildikobalt kompleksi olduğu bulunmuştur (Jung vd., 1997). Shiff bazı kobalt komplekslerinin cis-platinlerle kombinasyonları da antitümör özellik göstermiştir. Bu komplekslerden biri de salen kompleksleridir (Teicher vd., 1987; Ahn vd., 2006)

Normal durumda kanserler, iyi bilinen tümörler de, vücuttaki bazı anatomik değişiklikler meydana geldiğinde hastalığın belirli bir aşamasında teşhis edilir. Bu kitleler küçük ve gizli tümörlerse ve uygun terapi yöntemi bulunmazsa cerrahi olarak alınırlar. Nanoteknoloji çeşitli tipteki kanserlerin tedavisi için bu problemlerin çözümünde potansiyel çözümler sunar. Kanser termal yakma terapisi için silika altın nanokabukları kullanılmıştır (Hirsch vd., 2003). Metal nanokabuklar biyomedikal görüntüleme ve terepatik uygulamalar için uygun optik ve kimyasal özelliklere sahip ayarlanabilir optik rezonanslarla nanoparçacıkların bir sınıfını oluşturur. Nanokabuklar yakın-infrared ışığını absorplayarak terepatik dozun ısıtılarak dağıtılmasını sağlar. Gümüş nanoparçacıkların anti proliferatif aktivite gösterdiği de bildirilmektedir. Merkaptopurinler iyi bilinen lösemi ilaçlarıdır fakat kullanımları kısa ömürlü olmaları nedeniyle sınırlıdır. Bu problem merkaptopurinlerle altın nanoparçacıklarının birleştirilmesiyle üstesinden gelinmektedir. 6-merkaptopurin ile altın nanoparçacıklarının konjugasyon terapisi yalnızca anti-lösemik ve anti-inflamator olarak geliştirilmemiş aynı zamanda doz miktarı ve ilacın yan etkileri azaltılmıştır (Podsiadlo vd., 2008). 1970 ve 1980 lerde altın (I) fosfin komplekslerinin antitümör özellikleri fark edilmiştir (Sutton vd., 1972; Mirabelli vd., 1986).

Piridin türevi bileşiklerin çeşitli biyolojik aktiviteleri birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Bazı piridin türevleri ülser önleyici, kusma kontrolü ve önleme, sindirim problemleri ve gastrik kanseri gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Mn(II), Co(II), Ni(II) gibi iki değerlikli geçiş metali iyonlarının piridin türevli kompleksleri 1960'lı yıllarda incelenmeye başlanmıştır. Literatürde piridin ve türevi metal komplekslerinin anti-tümör özellikleri üzerine çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır (Snyder vd., 1987;

Christian Mock vd., 2001). Substitue piridin türevleri ve bunların metal komplekslerinin antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve antikanser özellikleri birçok çalıma konu olmuştur (Snyder vd., 1987; Mock vd., 2001). $[Pd(en)Cl(L)]NO_3$ (en=etilenediamin; L= piridin, 4-metilpiridin, 4-hidroksipiridin veya 4-aminopiridin) genel formulüne sahip paladyum kompleksleri sentezlenmiş ve lösemi hücrelerine (HL-60) karşı etkinlikleri incelenmiştir. Bu komplekslerin HL-60'a karşı ciddi bir aktivite gösterdikleri bulunmuştur (Zhao vd., 1999). 3,3'-[piridin-2,6-diy]bis(metilen)]bis(1,3-dihidroindol-2-on), 3,6-bis(2-okso-1,2-dihidroindol-3-yliden)piperazin-2,5-dion, 1,4-diasetil-3,6-bis(indol-3-yl-metilen)piperazin-2,5-dion, 3,6-bis(indol-3-yl-metilen)piperazin-2,5-dion bileşiklerinin sentezi yapılarak akciğer, göğüs ve beyin kanser hücrelerine karşı aktiviteleri çalışılmış ve piridin türevi bileşiklerin indol türevlerine kıyasla daha etkili olduğu anlaşılmıştır (Andreani vd., 2008). 3,5-dimetil-4-okso-2-tiyookso-1,2,3,4-tetra-hidro-tiyeno[2,3-d]primidin, imidazotiyenopyrimiden ve 1,2,4-triazolo-tiyenopirimidin bileşikleri EAC (özofagus adenokarsinomu:yemek borusu kanseri) hücrelerine karşı önemli derecede aktivite göstermiştir (Ghorab vd., 2006). *Trans*-PtL(NH₃)Cl₂, (L:2-hidroksipiridin ve 3-hidroksipiridin, imidazol, ve imidazo(1,2-a)piridin bileşikleri sentezlenmiş ve yumurtalık kanseri hücreleri A2780'e karşı aktiviteleri incelenmiş ve bu bileşiklerin *cis*-platinden daha reaktif oldukları bulunmuştur (Hug vd.,2004). 2-(2-piridil)benzimidazol (pbi), 2-(2-piridil)-5,6-dimetilbenzimidazol(pdbi), 2-(2-pirazil)-5,6-dimetilbenzimidazol(padbi), bis(piridin-2-yl)metan (bpm), ve (2,2-dipiridil)propilamin (dppa) ligandları ve [dikloro(2-(2-piridil)benzimidazol)palladyum(II)], [dikloro(2-(2-piridil)5,6dimetilbenzimidazol)palladyum(II)]. DMF ve [dikloro(2(2pirazil)5,6dimetilbenzimidazol)palladyum(II)].DMF, kompleks bileşikleri hazırlanmış ve bir bağ dokusu ve sekiz beyin tümörü hücrelerine karşı denenmiş ve sonuçların *cis*-platinle kıyaslanacak kadar iyi olduğu gözlenmiştir (Mock vd., 2001). *Trans*-[Pt(O₂CR)₂(L)(L0)] (L=NH₃, L0=pyridine, izokinolin, tiyazol, kinolin, vb.) bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşikler kolon kanseri hücrelerine karşı denenmiştir. Sonuçlar *trans*-[Pt(O₂CH)₂(NH₃)(izokinolin)] bileşiğinin dieğerlerine kıyasla çok yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Sheena vd., 2009). 5-(2-hidroksifenil)-3-metil-1-(2-piridilo)-1H-pirazol-4-fosfonikasit dimetil ester ile platin(II), palladyum(II) ve bakır(II) kompleksleri potansiyel anti-kanser bileşikleri olarak sentezlenmiştir. Bu bileşikler lösemi ve kötü huylu tümör hücrelerine karşı denenmiştir. Bakır(II) kompleksleri kötü huylu kanser hücrelerine karşı platin (II) ve paladyum(II) komplekslerinden daha etkili bulunmuştur (Budzisz vd., 2009). 4-(2-piridilmetil)-1,7-dimetil-1,4,7-triazonan-2,6-dion ve

4-(2-piridiletıl)-1,7-dimetil-1,4,7-triazonan-2,6-dion ligandları ve bunların Bakır(II) kompleksleri hazırlanmış ve U-87 (gliyoblastoma hücre hattı, beyin kanseri) kanser hücrelerine karşı çalışılmıştır. IC₅₀ ve IC₉₀ değerleri sırasıyla 2,9–93,5 ve 30–250 mg/ml aralıklarında bulunmuştur. Bakır bileşikleri antimikrobiyal ve antikanser özellikler göstermektedir (Amit vd., 2009). 2-Asetil piridin tiyosemikarbazon ve 1-(4-florofenil)-piperazinyl halkası (N(4)) içeren HAcPipPheF ligandı ve çınko(II) kompleksleri [Zn(AcPipPheF)₂] ve [Zn(OAc)(AcPip-PheF)]₂ hazırlanmış ve bu bileşiklerin anti-piroliferatif aktiviteleri *cis*-platinden daha güçlü olarak tespit edilmiştir. IC₅₀ değerleri 26-90 nM aralığında yer almaktadır. Ayrıca [Zn(OAc)(AcPip-PheF)]₂ kompleksinin K562 ve MDA-MB-453 kanser hücrelerine karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiği belirlenmiştir (Tatjana vd., 2010).

Bu çalışmaya konu olan karışık piridin türevli halojen komplekslerinin hazırlanması ve termal özelliklerinin incelenmesi üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Piridin, 2-kloropiridin, 2-bromopiridin, 3-kloropiridin, 3-bromopiridin, 2-metoksipiridin (Bowman ve Rogers, 1966), 2-(p-tolyl)piridin (Szecsenyi vd., 1999), 2-metilpiridin, 3-metilpiridin, 3,4-dimetilpiridin (Mortimer ve McNaughton, 1974), 4-benzoilpiridin, 3-hidroksipiridin, 4-etilpiridin 2,4,6-Trimetilpiridin (Lıptay vd., 1969) gibi piridin türevi ligandlar kullanılarak geçiş metallerinin karışık halojen kompleksleri sentezlenmiştir. Çalışmalarda, metal iyonları MX₂: Cu²⁺, Ni²⁺, Co²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺, Pd²⁺ (Farran ve House, 1972) halojen tuzları halinde kullanılmıştır X: F, Cl, Br, I. (Lıptay vd., 1985; Lıptay vd., 1993). N-(1-phenyl-3-methyl-4-benzylidene-5-pyrazolone) pnitrobenzoilhidrazide ve piridin ligantlarını kullanarak Cu(II) ve Ni(II)'nin karışık ligantlı komplekslerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin termal bozunma kinetiklerini Ozawa-Flynn-Wall yöntemi ile incelemişlerdir (Xu vd., 2005). [Ni(PMBP-PNH)(Py)₃] (PMBP-PNH=N-(1-fenil-3-metil-4-benziliden-5-pirazolon)p-nitrobezoilhidrazide; Py=piridin), bileşiğinin termal bozunma kinetiği incelenerek ilk bozunma aşamasında ortalama aktivasyon enerjisinin 115,48 kJ/mol olduğunu hesaplamışlar ve bu değeri göz önünde bulundurarak ilk bozunmanın tek basamakta gerçekleştiğini iddia etmişlerdir. 4-açilpirazolon türevi ve piridin ile nikel(II) ve bakır(II)'nin kompleks bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin termal bozunma kinetiklerini Flynn-Wall-Ozawa yöntemi ile incelemişlerdir (Xu vd., 2007).

Bu çalışmada, [PtL₂Cl₂] (L: 3,5-dimetil piridin, 3,4-dimetil piridin, 2-amino-3-metil piridin, 2-amino-5-bromo piridin, 2-floro piridin, 4-(4-nitrobenzil) piridin, 2-amino-5-nitro piridin) genel formülü ile verilen kompleksler literatürde bulunan yöntemlerle

sentezlenmiştir. Bunun için platin (II) tuzu ile piridin türevi ligandlar kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu FT-IR, UV-Vis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin termal davranışları ise DTA/TGA/TG kombine sistemiyle incelenmiştir. Sentezlenen bu komplekslerin insanlarda ve hayvanlarda en sık görülen kanser türlerinden biri olan kolon kanseri hücre hattı (DLD-1) hücrelerine uygulanarak sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Karışık piridin türevi platin komplekslerinin kolon kanserine etkisiyle ilgili çalışmalara rastlanmamıştır. Çalışmada elde edilen veriler yalnızca bu alandaki literatür bilgisine katkıda bulunmayacak aynı zamanda piridin türevli platin komplekslerinin onkoloji alanında kematoröpatik amaçlı kullanımı konusunda yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.



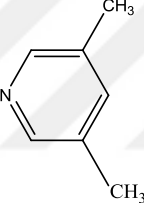
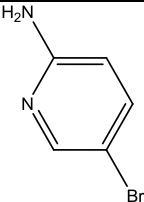
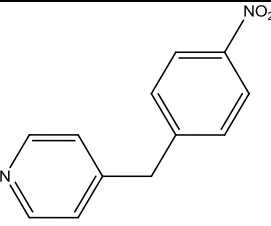
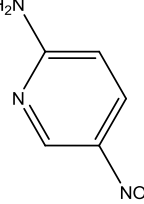
3. MATERYAL VE YÖNTEM

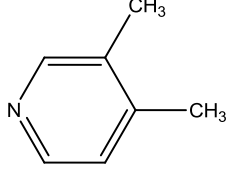
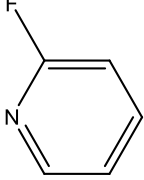
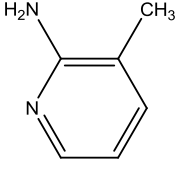
3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmalar esnasında kullanılan kimyasallar hakkında detaylı bilgi Çizelge 3.1.' de verilmiştir.

Çizelge 3.1. $[PtL_2Cl_2]$ genel formülü ile verilen komplekslerin sentezinde kullanılan kimyasallar

Kimyasal adı	Formülü	Üretici Firma	Kullanım yeri
Potasyum tetrakloroplatinat	$K_2[PtCl_4]$	Alfa-Aesar	Kompleks sentezinde Pt(II) kaynağı olarak kullanıldı.
3,5-dimetil piridin		Merck	Ligant olarak kullanıldı.
2-amino-5-bromo piridin		Sigma-Aldrich	Ligant olarak kullanıldı.
4-(4-nitrobenzil) piridin		Merck	Ligant olarak kullanıldı.
2-amino-5-nitro piridin		Merck	Ligant olarak kullanıldı.

3,4-dimetil piridin		Merck	Ligant olarak kullanıldı.
2-floro piridin		Merck	Ligant olarak kullanıldı.
2-amino-3-metil piridin		Merck	Ligant olarak kullanıldı.
Etanol	C ₂ H ₅ OH	Merck	Çözücü olarak kullanıldı.
Dimetilsülfoksit	(CH ₃) ₂ SO	Sigma	Antikanser çalışmalarında çözücü olarak kullanıldı.
%70'lik etanol	C ₂ H ₅ OH	Sigma	Hücre kültür çalışmalarında kullanıldı.
Sodyum hidroksit	NaOH	Merck	Sentez aşamasında pH ayarlamak amacı ile kullanıldı.
Hidroklorik asit	HCl	Merck	Sentez aşamasında pH ayarlamak amacı ile kullanıldı.
DLD-1 ticari hücre hattı	-	ATCC	Kolon kanseri hücre hattı olarak kullanıldı.
%20 Fetal Bovine Serum	FBS	Lonza	Hücre kültürü esnasında besiyeri olarak kullanıldı.
%1 Penisilin/Streptomisin	-	Lonza	Hücre kültürü esnasında kullanıldı.
%1 non-essential aminoasit içeren DMEM	NEAA	Lonza	Hücre kültürü besiyeri olarak kullanıldı.

Kolon kanseri hücre hattı olan DLD-1 Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Laboratuvarından temin edilmiş olup tüm sitotoksite testleri burada gerçekleştirilmiştir.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Çalışmalar esnasında kullanılan cihazlar hakkında detaylı bilgi Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. $[PtL_2Cl_2]$ genel formülü ile verilen komplekslerin yapı aydınlatma çalışmalarında kullanılan cihazlar

Cihazın adı	Marka/Modeli	Kullanım alanı
1H -NMR	Bruker Ultrashield Plus Biospin Avance III 400 MHz NanoBay FT-NMR	Kompleks yapılarının aydınlatılması amacıyla kullanıldı. Çözücü olarak D-DMSO kullanıldı.
^{13}C -NMR	Bruker Ultrashield Plus Biospin Avance III 400 MHz NanoBay FT-NMR	Kompleks yapılarının aydınlatılması amacıyla kullanıldı. Çözücü olarak D-DMSO kullanıldı.
UV-Vis	Varian-Cary 5000	Kompleks yapılarının aydınlatılması amacıyla kullanıldı. Çözücü olarak DMSO kullanıldı.
FT-IR	Perkin Elmer Frontier	Kompleks yapılarının aydınlatılması amacıyla kullanıldı. Spektrumlar KBr içerisinde alındı.
DTA/TG/DTG	Seiko II TG/DTA 7200	Sentezlenen komplekslerin termal kararlılık ve dönüşümlerini incelemek için kullanıldı. Tüm ölçümler N_2 atmosferinde 50 mL/dakika gaz akış hızında, Pt krozelerde alındı ve referans madde olarak $\alpha-Al_2O_3$ kullanıldı. 5-10 mg örnek miktarları ile 5, 10, 15 °C/dakika farklı ısıtma hızlarında ölçüm yapıldı.
CO_2 'li incubator	Sanyo/MCO-18	DLD-1 hücrelerinin üretilmesi sırasında optimum şartların sağlanması amacıyla kullanıldı.
Hassas teraziler	Shimatzu/AUW320	Kullanılacak kimyasalların tartılması amacıyla kullanıldı.

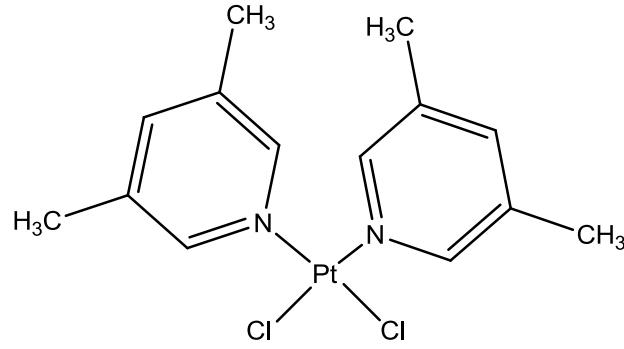
Güvenlik kabini (Laminar flow)	Holten/LaminAir	Hücre kültürü çalışmalarının steril ortamda gerçekleştirilmesi amacıyla kullanıldı
Ultrasantrifüj (30000rpm)	Sigma	Örneklerin yüksek devirlerde santrifüj edilmesi amacıyla kullanıldı.
Ultra saf su sistemi	Millipore/ Synergy185	Analizler için gerekli saflıkta su elde edilmesi amacıyla kullanıldı.
ELISA okuyucu	Tecan/Sunrise	ELISA testlerinin istenilen dalga boyunda okunması amacıyla kullanıldı.
Hücre Kültürü Mikroskobu	Olympus/ CKX41	Hücrelerin üretilmesi aşamasında mikroskopik kontrolü amacıyla kullanıldı.
Konvansiyonel mikroskoplar	Olympus	Hücrelerin tryphan blue canlılık testinin gerçekleştirilmesi amacıyla kullanıldı.
Etüv	Jrs-Jsof-050	Kompleksler ve laburatuvar malzemelerin kurutulması amacıyla kullanıldı.
-80 °C Derin dondurucu	Sanyo/MDF-U386s	Hücrelerin saklanması amacıyla kullanıldı.
Su Banyosu	Nüve/BM402	Besiyerlerinin ısıtılması amacıyla kullanıldı.
Buzdolabı	Sanyo/Medicool	Kimyasalların saklanması amacıyla kullanıldı.

3.2. Yöntem

Bileşikler literatürde tanımlanan yönteme göre sentezlenmiştir (Kısmalı vd., 2012).

3.2.1. Diklorobis(3,5-dimetilpridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi $[PtCl_2L^1_2]$

0,498 g (1,2 mmol) $K_2[PtCl_4]$ 50 mL deiyonize suda çözünerek iki boyunlu balonda geri soğutucu altında ısıtıldı. 0,26 mL (2,4 mmol) alınan 3,5-dimetilpridin'in etil alkoldeki 30 mL'lik çözeltisi hazırlandı. $K_2[PtCl_4]$ çözeltisi üzerine eklenerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda elde edilen açık sarı renkli katı ürün süzülüp, etüvde 100 °C'da 2 saat kurutuldu.



Sentezlenen kompleksin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR, Uv-Vis spektrofotometreleri kullanılarak aydınlatıldı. Ölçüm sonuçları aşağıda verilmektedir.

FT-IR (KBr, ν_{maks} , cm^{-1}): 3050 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2960-2880 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1680-1625 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı), 518 (Pt-N gerilim bandı).

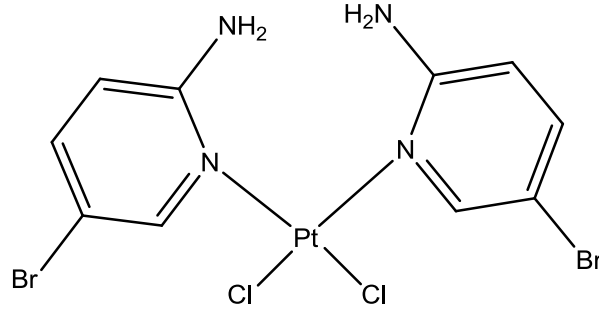
Uv-Vis (DMSO, abs., nm; ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 256 (1302), 278 (3128) (maks.).

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.41-8.62 (6H, Ar-H), 2.25 (12H, Al-H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , ppm): 148 (4 C, o-Ar-C), 140 (2 C, p-Ar-C), 133 (4 C, m-Ar-C), 17,50 (4 C, -CH₃).

3.2.2. Diklorobis(2-amino-5-bromopiridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [$\text{PtCl}_2\text{L}^2_2$]

0,498 g (1,2 mmol) $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ 50 mL deiyonize suda çözünerek iki boyunlu balonda geri soğutucu altında ısıtıldı. 0,415 g (2,4 mmol) alınan 2-amino-5-bromopiridin'in etil alkoldeki 30 mL'lik çözeltisi hazırlandı. $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ çözeltisi üzerine eklenerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda elde edilen sarı-yeşil renkli katı ürün süzülüp, etüvde 100 °C'da 2 saat kurutuldu.



Sentezlenen kompleksin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR, Uv-Vis spektrofotometreleri kullanılarak aydınlatıldı. Ölçüm sonuçları aşağıda verilmektedir.

FT-IR (KBr, ν_{maks} , cm^{-1}): 3445 (N-H gerilim bandı), 3050 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1680-1625 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı), 797 (C-Br gerilim bandı) 518 (Pt-N gerilim bandı).

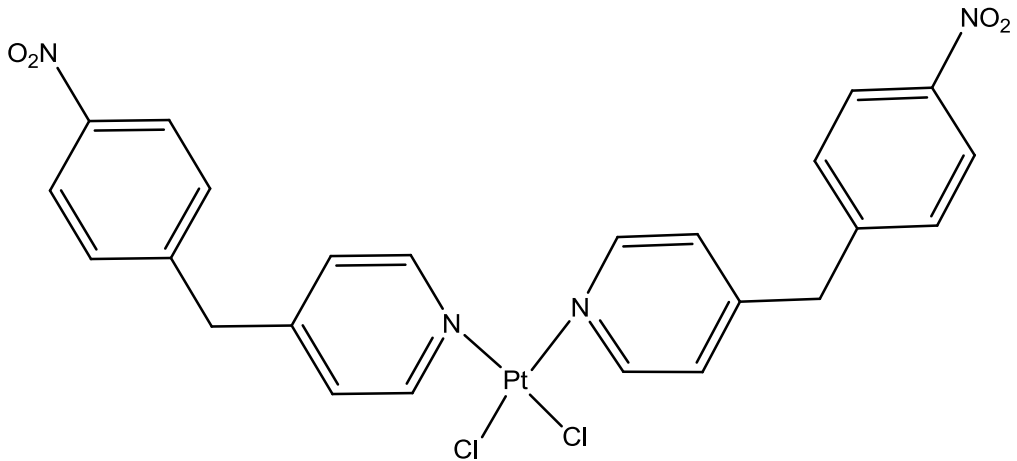
Uv-Vis (DMSO, abs., nm; ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 258 (1352) (maks.), 328 (1975), 399 (924).

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.59-8.93 (6 H, Ar-H), 7,8 (4 H, N-H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , ppm): 158 (2 C, $-\text{NH}_2$), 148 (2 C, o-Ar-C), 140 (2 C, p-Ar-C), 112 (2 C, m-Ar-C), 104 (2 C, -Br).

3.2.3. Diklorobis(4-(4-nitrobenzil)piridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [$\text{PtCl}_2\text{L}^3_2$]

0,498 g (1,2 mmol) $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ 50 mL deiyonize suda çözünerek iki boyunlu balonda geri soğutucu altında ısıtıldı. 0,48 g (2,4 mmol) alınan 4-(4-nitrobenzil)'in etil alkoldeki 30 mL'lik çözeltisi hazırlandı. $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ çözeltisi üzerine eklenerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda elde edilen gri renkli katı ürün süzülüp, etüvde 100°C 'da 2 saat kurutuldu.



Sentezlenen kompleksin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR, Uv-Vis spektrofotometreleri kullanılarak aydınlatıldı. Ölçüm sonuçları aşağıda verilmektedir.

FT-IR (KBr, ν_{maks} , cm^{-1}): 3048 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2900-2820 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1680-1625 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı), 1340 (Aromatik N-O gerilim bandı), 512 (Pt-N gerilim bandı).

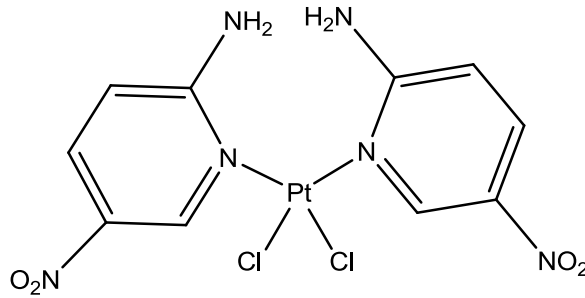
Uv-Vis (DMSO, abs., nm; ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 264 (8558).

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.27-8.68 (16 H, Ar-H), 4.21 (4 H, Al-H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , ppm): 152 (4 C, o-Ar-C), 147 (2 C, p-Ar-C), 146 (2 C, NO_2), 146 (2 C, Ar-C), 139 (4 C, Ar-C), 126 (4 C, m-Ar-C), 124 (4 C, Ar-C), 40 (2 C- CH_2).

3.2.4. Diklorobis(2-amino-5-nitropridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [$\text{PtCl}_2\text{L}^4_2$]

0,498 g (1,2 mmol) $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ 50 mL deiyonize suda çözünerek iki boyunlu balonda geri soğutucu altında ısıtıldı. 0,333 g (2,4 mmol) alınan 2-amino-5-nitropridin etil alkoldeki 30 mL'lik çözeltisi hazırlandı. $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ çözeltisi üzerine eklenerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda elde edilen kahverengi renkli katı ürün süzülüp, etüvde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'da 2 saat kurutuldu.



Sentezlenen kompleksin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR, Uv-Vis spektrofotometreleri kullanılarak aydınlatıldı. Ölçüm sonuçları aşağıda verilmektedir.

FT-IR (KBr, ν_{maks} , cm^{-1}): 3440-3360 (N-H gerilim bandı), 3030 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1690-1620 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı), 1290 (Aromatik N-O gerilim bandı), 513 (Pt-N gerilim bandı).

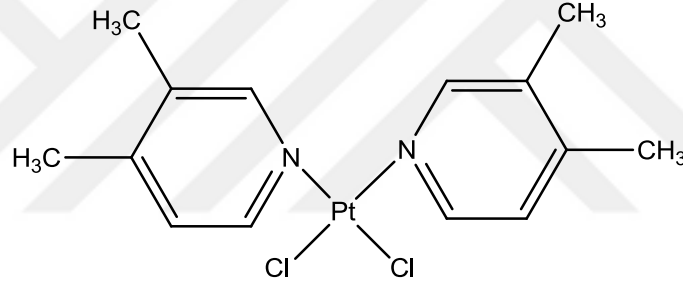
Uv-Vis (DMSO, abs., nm; ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 243 (831) (maks.), 431 (4259).

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.48-8.96 (6 H, Ar-H), 7.54 (4 H, N-H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , ppm): 163 (2 C, $-\text{NH}_2$), 147 (2 C, o-Ar-C), 133 (2 C, $-\text{NO}_2$), 132 (2 C, p-Ar-C), 107 (2 C, m-Ar-C).

3.2.5. Diklorobis(3,4-dimetilpridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [$\text{PtCl}_2\text{L}^5_2$]

0,498 g (1,2 mmol) $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ 50 mL deiyonize suda çözünerek iki boyunlu balonda geri soğutucu altında ısıtıldı. 0,26 mL (2,4 mmol) alınan 3,4-dimetilpridin'in etil alkoldeki 30 mL'lik çözeltisi hazırlandı. $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ çözeltisi üzerine eklenerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda elde edilen krem renkli katı ürün süzülüp, etüvde 100 °C'da 2 saat kurutuldu.



Sentezlenen kompleksin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR, Uv-Vis spektrofotometreleri kullanılarak aydınlatıldı. Ölçüm sonuçları aşağıda verilmektedir.

FT-IR (KBr, ν_{maks} , cm^{-1}): 3010 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2960-2881 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1680-1625 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı), 518 (Pt-N gerilim bandı).

Uv-Vis (DMSO, abs., nm; ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 264 (6331).

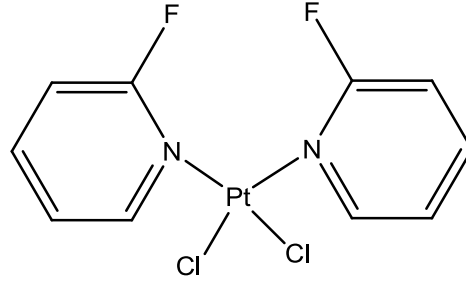
^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7,2-8.7 (6 H, Ar-H), 2.25 (12 H, Al-H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , ppm): 150 (2 C, o-Ar-C), 145 (4 C, o-p-Ar-C), 132 (2 C, m-Ar-C), 126 (2 C, m-Ar-C), 18 (2 C, p- CH_3), 16,7 (2 C, m- CH_3).

3.2.6. Diklorobis(2-floropridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [$\text{PtCl}_2\text{L}^6_2$]

0,498 g (1,2 mmol) $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ 50 mL deiyonize suda çözünerek iki boyunlu balonda geri soğutucu altında ısıtıldı. 0,233 mL (2,4 mmol) alınan 2-floropridin'in etil alkoldeki 30

mL'lik çözeltisi hazırlandı. $K_2[PtCl_4]$ çözeltisi üzerine eklenerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda elde edilen siyah renkli katı ürün süzülüp, etüvde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'da 2 saat kurutuldu.



Sentezlenen kompleksin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR, Uv-Vis spektrofotometreleri kullanılarak aydınlatıldı. Ölçüm sonuçları aşağıda verilmektedir.

FT-IR (KBr, ν_{maks} , cm^{-1}): 3060 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1685-1625 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı), 796 (C-F gerilim bandı), 518 (Pt-N gerilim bandı)

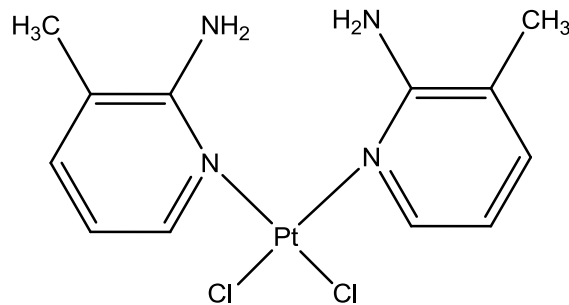
Uv-Vis (DMSO, abs., nm; ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 262 (1911).

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.2-8.9 (6 H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , ppm): 164 (2 C, -F), 147 (2 C, o-Ar-C), 142 (2 C, p-Ar-C), 122 (2 C, m-Ar-C), 109 (2 C, m-Ar-C).

3.2.7. Diklorobis(2-amino-3-metilpridin)platin(II) Kompleksinin Sentezi [$\text{PtCl}_2\text{L}^7_2$]

0,498 g (1,2 mmol) $K_2[PtCl_4]$ 50 mL deiyonize suda çözünerek iki boyunlu balonda geri soğutucu altında ısıtıldı. 0,26 mL (2,4 mmol) alınan 2-amino-3-metilpridin etil alkoldeki 30 mL'lik çözeltisi hazırlandı. $K_2[PtCl_4]$ çözeltisi üzerine eklenerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda elde edilen kahverengi-sarı renkli katı ürün süzülüp, etüvde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'da 2 saat kurutuldu.



Sentezlenen kompleksin yapısı ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, Uv-Vis spektrofotometreleri kullanılarak aydınlatıldı. Ölçüm sonuçları aşağıda verilmektedir.

FT-IR (KBr, ν_{maks} , cm^{-1}): 3445-3357 (N-H gerilim bandı), 3100 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2960-2880 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1680-1625 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı), 513 (Pt-N gerilim bandı)

Uv-Vis (DMSO, abs., nm; ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 259 (2130) (maks.), 309 (3550), 380 (2080).

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.30-8.0 (6 H, Ar-H), 2.10 (6 H, Al-H), 7.34 (4 H, N-H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, ppm): 149 (2 C, -NH₂), 144,31 (2 C, o-Ar-C), 136,7 (2 C, p-Ar-C), 116,7 (2 C, m-Ar-C), 112,5 (2 C, m-Ar-C), 17,34 (2 C, -CH₃).

3.2.8. Kinetik Parametrelerin Hesaplanması

Katı maddelerde termal değişimler fiziksel veya kimyasal dönüşüm (adsorpsiyon, desorpsiyon, kütle transferi, farklı mekanizmaya sahip ısı transferi) gibi çok sayıda termodinamik olayı içerir. Bu olaylar; parçacık boyutu, örnek madde ağırlığı, ısıtma hızı, fırın atmosferi, termal iletkenlik gibi faktörlerden etkilenebilirler. Bu sebeplerden dolayı katı maddelerdeki termal değişimleri ifade eden fiziksel veya kimyasal bir eşitlik tanımlamak ve termal değişim yapılarını açıklamak güçleşir. Katı maddelerde oluşan termal değişimleri açıklamak amacıyla reaksiyonların kinetik yaklaşımları kullanılır. Sıvı, çözelti veya gaz gibi homojen durumlarda



Genel denklemi ile tanımlanan bir reaksiyon için hız ifadesi

$$\frac{\partial x}{\partial t} = k.(a - x)^n \quad (3.1)$$

şeklinde ifade edilir.

k; reaksiyon hız sabiti, n; reaksiyon derecesi, a; tepkimeye giren maddenin başlangıç derişimi, x; seçilen t zamanında reaksiyona giren reaktif derişimidir.

Heterojen tepkimelerde molar derişimin kullanımı neredeyse yok denecek kadar az olup, saf sıvı ve katı fazda molar derişim sabittir.

$$[\] = n/v = (m/M)/(v \text{ ml}/1000) = (m/v) \times (1000/M) = \rho \times (1000/M)$$

Yukarıdaki bağıntıda yoğunluk ve molar kütle sabit olduğu için molar derişim de sabit olur. Ürün tanecik sayısı, mol sayısı, hacim ve tanecik yarıçapı ölçülemediğinden dolayı molar derişim yerine α dönüşüm kesri daha yaygın kullanım alanı bulur.

$$\alpha = \frac{N_0 - N}{N_0} = \frac{n_0 - n}{n_0} = \frac{W_0 - W}{W_0} = \frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{r_0^3 - r^3}{r_0^3} \quad (3.2)$$

tepkime sonrası kütleinin sıfır olmadığı durumlarda;

$$\alpha = \frac{w_0 - w_t}{w_0 - w_f} \quad (3.3)$$

bağıntısı ile ifade edilir. Bu bağıntıda α ; dönüşüm kesri, w_0 ; olay başlangıcında, w_t ; olayın t anında, w_f ; olay sonundaki örnek madde kütleini ifade eder.

$$N = N_0(1 - \alpha), \quad n = n_0(1 - \alpha), \quad W = W_0(1 - \alpha), \quad V = V_0(1 - \alpha), \quad r = r_0(1 - \alpha)^{1/3} \quad (3.4)$$

$$\text{R.H.} = -\frac{dN}{dt} = k.f(N) \quad (3.5)$$

$$\text{R.H.} = -(dN/dt) = -(dn/dt) = -(dw/dt) = (d\alpha/dt) = kf(\alpha) \quad (3.6)$$

$$\text{R.H.} = \frac{\partial \alpha}{\partial t} = k.f(\alpha) \quad (3.7)$$

$f(\alpha)$ = Analizi yapılan katının geometrisine, reaksiyon hızını sınırlayan olay türüne ve reaksiyon mertebesine göre değişiklik gösteren sıcaklıktan bağımsız bir fonksiyondur. Termal analiz yapılacak olan örneklerde doğrusal sıcaklık artışını sağlamak amacıyla ayarlanan ısıtma hızı,

$$\beta = \frac{\partial T}{\partial t} \text{ şeklinde ifade edilir.} \quad (3.8)$$

Bu bağıntı düzenlenerek $\partial t = [\partial T/\beta]$ eşitliği elde edilir ve 7 denkleminde yerine konulursa

$$\left[\frac{\partial \alpha}{\partial T}\right] \cdot \beta = k.f(\alpha) \quad (3.9)$$

Tepkime hız sabiti k, Arrhenius eşitliğinde $k = A.e^{-E/RT}$ şeklinde ifade edilir ve bir sıcaklık fonksiyonudur. Eşitlik 3.7, 3.8 ve 3.9 nolu denklemler birlikte alınır;

$$\frac{\partial \alpha}{\partial t} = A.e^{-E/RT} .f(\alpha) \quad (3.10)$$

$$\frac{\partial \alpha}{f(\alpha)} = A.e^{-E/RT} .dt \quad (3.11)$$

$$\left[\frac{\partial \alpha}{\partial T}\right] \cdot \beta = A \cdot e^{-E/RT} \cdot f(\alpha) \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial \alpha}{f(\alpha)} = (A/\beta) \cdot e^{-E/RT} \cdot dT \quad (3.13)$$

3.10a ve 3.10c denklemlerinin solundaki değişimin belirsiz integrali $g(\alpha)$ ile tanımlanmaktadır.

$$g(\alpha) = \int \frac{d(\alpha)}{f(\alpha)} \quad (3.14)$$

$g(\alpha)$ fonksiyonu katının geometrisine, reaksiyon hızını sınırlayan olay türüne, reaksiyon mertebesine göre değişiklik gösteren ve sıcaklıktan bağımsız olarak integrali alınan bir fonksiyondur. Katı haldeki heterojen tepkimelerin aktivasyon enerjisini hesaplamak için

tepkime mekanizmasının $g(\alpha) = \int \frac{d(\alpha)}{f(\alpha)}$ değişmediği temel alınarak eşitlik 3.10a ve 3.10c

'deki denklemlerden çok sayıda kinetik veriler elde edilebilir. Bu verilerin belirlenmesi amacıyla çok sayıda metod geliştirilmiştir. Bu metotlardan en çok tercih edilenleri Freidman, Ozawa veya Flynn-Wall-Ozawa(FWO) ve Coats Redfern veya KAS(Kissenger-Akahira-Sunose)'dir. Bu tez çalışmasına konu olan komplekslerin termal yapılarını aydınlatmak amacıyla Flynn-Wall-Ozawa(FWO) ve KAS(Kissenger-Akahira-Sunose) metotları kullanılmıştır(Koyundereli Çılgı, 2012).

3.2.8.1. Flynn-Wall-Ozawa (FWO) Yöntemi

Bu yöntem killerin, polimerlerin, karışım halinde bulunan katıların termal bozunma kinetik parametrelerinin hesaplanmasında kullanılır. Eşitlik 3.10c'deki denklemde termal tepkime başlangıç sıcaklığı T_0 ve herhangi bir andaki T sıcaklığı için kütle dönüşüm kesri

değerleri sırası ile 0 ve α integral sınır aralığı belirlenerek $\frac{d\alpha}{f(\alpha)} = \frac{A}{\beta} \cdot e^{-E_a/RT} \cdot dT$

integrasyonu için

$$g(\alpha) = \int_0^{\alpha} \frac{\partial \alpha}{f(\alpha)} = \frac{A}{\beta} \cdot \int_{T_0}^T e^{-E/RT} \cdot dT = \phi \quad (3.15)$$

denklemini elde edilir. Bu denklemin sağ tarafındaki integrasyon Doyle tarafından $p(E/RT)$ bağıntısı ile eşleştirilerek aşağıdaki denklem elde edilmiştir.

$$\frac{E}{R} \cdot p(E/RT) = \int_0^T e^{-E/RT} dT \quad (3.16)$$

Termal bir tepkimede aynı α dönüşüm kesri değeri farklı β ısıtma hızında farklı T tepkime sıcaklığına karşılık gelir. Eşitlik 3.15'te $g(\alpha)$ fonksiyonu sıcaklık değişiminden bağımsız olup α dönüşüm kesri için tek bir sayısal değere karşılık gelir. Bu sebeple denklemin sağ tarafı için aşağıdaki bağıntı yazılabilir.

$$\frac{A.E}{\beta_1 \cdot R} \cdot p\left(\frac{E}{RT_1}\right) = \frac{A.E}{\beta_2 \cdot R} \cdot p\left(\frac{E}{RT_2}\right) = \dots = \frac{A.E}{\beta_\infty \cdot R} \cdot p\left(\frac{E}{RT_\infty}\right) \quad (3.17)$$

Denklemden A, E, R değerleri sabit değerler olduğundan denklem aşağıdaki şekilde düzenlenir.

$$\begin{aligned} \ln\left[\frac{AE}{R}\right] - \ln \beta_1 + \ln p\left(\frac{E}{RT_1}\right) &= \ln\left[\frac{AE}{R}\right] - \ln \beta_2 + \ln p\left(\frac{E}{RT_2}\right) = \dots \\ &= \ln\left[\frac{AE}{R}\right] - \ln \beta_\infty + \ln p\left(\frac{E}{RT_\infty}\right) \end{aligned} \quad (3.18)$$

$E/RT > 20$ ise $\ln[p(E/RT)]$ için aşağıdaki denklem oluşturulabilir.

$$\ln[p(E/RT)] = -5,3305 - 1,05178(E/RT) \quad (3.19)$$

3.18 denklemi 3.17 denkleminde yerine konularak düzenlendiği takdirde denklem,

$$-\ln \beta_1 - 1,05178 \frac{E}{RT_1} = -\ln \beta_2 - 1,05178 \frac{E}{RT_2} = \dots = -\ln \beta_\infty - 1,05178 \frac{E}{RT_\infty} \quad (3.20)$$

şeklini alır. Buradan,

$$g(\alpha) = \ln[A.E/R] - \ln \beta - 5,3305 - 1,05178 [E/RT] \quad (3.21)$$

denklemi elde edilir ve Flynn-Wall-Ozawa yönteminde kullanılan denklemin son hali aşağıdaki şekilde düzenlenir.

$$\ln \beta = \ln[(A.E) / (R.g(\alpha))] - 5,3305 - 1,05178 (E/RT) \quad (3.22)$$

Günümüzde yaygın olarak kullanılan bu yöntemde bir termal dönüşüm tepkimesi için en az üç farklı ısıtma hızına (β) karşılık gelen TG termogramı oluşturuldu. Herbir farklı ısıtma hızlarında aynı dönüşüm kesrinin (α) gerçekleştiği tepkime sıcaklığı T ($^{\circ}\text{C}$)

değerleri belirlendi. Eşitlik 3.21'deki denkleme göre $\ln\beta$ değişimine karşı $1000/T$ ($^{\circ}\text{K}$) değişim grafiği çizildi. Çizilen grafikten regresyon analiz değeri $R^2 \approx 1,0$ ise doğrunun eğimi ve ordinatı kesen değerleri belirlendi. Elde edilen doğrunun eğimi $m = -1.05178(E/R)$ olup aktivasyon enerjisi (E_a) kJ/mol olarak hesaplanarak her bir bozunma kesri değerleri için bu işlemler tekrarlandı. Bu yöntem sentezlenen her bir kompleks için uygulandı (Koyundereli Çılgı, 2012).

3.2.8.2. Kissenger-Akahira-Sunose (KAS) Yöntemi

Bu yöntem farklı katı karışımları, kömür-pirit mineralleri gibi katıların termal parçalanma reaksiyonlarının aydınlatılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde 3.14 denkleminin sağ taraf integrasyonunun belirlenmesinde farklı bir yol izlenmektedir. Söz konusu integrasyon için $u=(E/RT)$ değişimi yapıp integral sınır aralığı yeniden düzenlenerek denklem eşitlik 3.22 halini alır.

$$\int_u^{\infty} e^{-Uu-b} du \cong 1 - be^{-u} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n b^n}{u^{n+1}} \quad (3.22)$$

Denklemden $n \neq 1$ için integrasyon

$$g(\alpha) = \left[\frac{1 - (1 - \alpha)^{1-n}}{1-n} \right] = \frac{ART^2}{\beta E} \left[1 - 2 \frac{RT}{E} \right] e^{-E/RT} \quad (3.23)$$

şeklinde olur ve yeniden düzenlenir.

$$\ln g(\alpha) = \ln \left[\frac{1 - (1 - \alpha)^{1-n}}{(1-n)T^2} \right] = \ln \frac{AR}{\beta E} \left[1 - 2 \frac{RT}{E} \right] - \frac{E}{RT} \quad (3.24)$$

$n=1$ için son denklem aşağıdaki verilmiştir.

$$\ln g(\alpha) = \ln \left[\frac{-\ln(1 - \alpha)}{T^2} \right] = \ln \frac{AR}{\beta E} \left[1 - 2 \frac{RT}{E} \right] - \frac{E}{RT} \quad (3.25)$$

$g(\alpha)$ fonksiyonu dikkate alınmadığında ise eşitlik

$$g(\alpha) = \frac{ART^2}{\beta E} \left[1 - 2 \frac{RT}{E} \right] e^{-E_a/RT} \quad (3.26)$$

şeklinde yazılır ve $1 - 2 \frac{RT}{E} \approx 1$ olması durumunda

$$g(\alpha) = \frac{ART^2}{\beta E} e^{-E_a/RT} \quad (3.27)$$

Bu denklemin yeniden düzenlenmesi ile

$$\ln\left[\frac{\beta}{T^2}\right] = \ln\left[\frac{AR}{g(\alpha)E}\right] - \frac{E}{R} \cdot \frac{1}{T} \quad (3.28)$$

şeklinde denklem son halini alır.

KAS yönteminde en az üç farklı ısıtma hızına (β) karşılık gelen TG termogramı oluşturuldu. Herbir farklı ısıtma hızlarında(β) aynı dönüşüm kesrinin (α) gerçekleştiği tepkime sıcaklığı T (°C) değerleri belirlendi. Bu veriler kullanılarak eşitlik 3.28'deki denkleme göre ($\ln\beta/T^2$) değişimine karşılık gelen $1000/T$ (°K) değişim grafiği çizildi. Elde edilen grafiğin eğimi $m = -E/R$ 'yi verir. Buradan tepkime aktivasyon enerjisi (E_a) hesaplandı. Her bir bozunma kesri için işlem tekrarlandı. Bu yöntem sentezlenen her bir kompleks için uygulandı (Koyundereli Çılgı, 2012).

3.2.9. Sentezlenen Komplekslerin Kolon Kanseri Hücre Hattı (DLD-1) Üzerine Sitotoksik Etkilerinin Araştırılmasında Kullanılan Yöntem

Sentezlenen komplekslerin farklı konsantrasyonlarının kolon adenokarsinomda sitotoksik etkilerini araştırmak üzere ticari olarak alınan DLD-1 hücre hattı kullanıldı. Hücreler kriyotüpler içinde, saklandıkları (-80°C) derin dondurucudan çıkarılarak 37 °C'deki steril su banyosunda çözüldü ve tüpler %70'lik alkolle silinerek laminar akımlı kabine alındı. Hücreler hafifçe pipetlenerek dağıtıldı ve %20 Fetal Bovine Serum (FBS), %1 Penisilin/Streptomisin, %1 non-essential aminoasit içeren DMEM kültür besiyerinin olduğu falcon tüpe alındı. 5 dakika 1200 rpm'de santrifüj edildi. Tüp tekrar alkolle silinerek laminar akımlı kabine alındı. Üstte kalan medyum çekilip atıldı. Tüp içerisindeki hücreler, içinde %20 FBS, %1 penisilin/streptomisin ve %1 non-essential aminoasit olan hücre üremesine uygun DMEM besi ortamı ile T75 cm²'lik hücre kültürü üretme kabına (flask) alındı. Laminar kabinden alınarak 37 °C'deki %5 karbondioksit (CO₂) ortamındaki inkübatöre konuldu. Hücrelerin besiyerleri ertesi gün değiştirilerek tazelandı. Daha sonraki değiştirmeler ise hücrelerin gereksinimlerine bağlı olarak 2-3 günde bir yapıldı. Kültür kaplarında kaplanmış hücreler, kültür kabı yüzeyinden ayrıldı ve serumlu besi ortamı ile hücre süspansiyonu hazırlandı. 24 saat önce bu hücre süspansiyonu, 96 kuyucuklu hücre üretme kaplarına aktarıldı ve 37 °C'lik % 5 CO₂'li inkübatörde 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda hücre üretme kaplarındaki hücrelerin invert doku kültürü mikroskopunda üremeleri ve ortamın sterilitesi kontrol edildi. Daha sonra kültür ortamındaki DMEM besi ortamı uzaklaştırıldı ve yerine sentezlenen bileşiklerin farklı konsantrasyonları besiyeri içerisinde hazırlanarak 24 saat süreyle kolon kanseri hücrelerine

uygulandı. Ayrıca kontrol olarak kullanılmak üzere DMSO'da çözünen bileşiklerin uygulaması yerine yalnızca DMSO solüsyonu aynı hacimde bir hücre grubuna eklendi.

Hücre proliferasyonu ve sitotoksitesinde canlı hücrelerin tespiti için çalışmamızda özel olarak kullanılan MTT testi (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-difenil tetrazolium bromid), canlı hücrelerdeki mitokondriyal dehidrogenaz enziminin sarı tetrazolium halkalarını parçalaması ve geçirgen olmayan hücre membranı içerisindeki koyu mavi formazan kristallerinin biriktirilmesine dayanan bir yöntemdir. Formazan kristalleri çözüldükten sonra, klasik mikropate okuyucuda (maximum absorbans 570 nm) miktarı çabuk ve kolay belirlenebilir. Bu yöntem kullanılarak hücre canlılıkları hesaplandı ve sonuçlar % hücre canlılık olarak verildi.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Komplekslerin Karakterizasyon Çalışmaları

4.1.1. Diklorobis(3,5-dimetilpiridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl₂L¹₂]

[PtCl₂L¹₂] kompleksinin FT-IR spektrumu Ek 1-şekil 4.1.'de verilmiştir. FT-IR spektrumunda 3049 cm⁻¹'de gözlenen titreşim bandı piridin halkasındaki Ar-H gerilimine, 2960-2880 cm⁻¹ aralığında gözlenen zayıf bandlar -CH₃ gruplarına ait C-H gerilme titreşimlerine, 518 cm⁻¹'de gözlene titreşim bandı ise Pt-N gerilme titreşimine karşılık gelmektedir.

[PtCl₂L¹₂] kompleksinin ¹H-NMR spektrumu Ek 2-şekil 4.1.'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda 7,41-8,62 ppm aralıklarında gözlenen çoklu pikler piridin halkasındaki Ar-H (6 H) pikleridir. 2,25 ppm'de gözlenen singlet metil grubundaki protonları (12 H) göstermektedir.

[PtCl₂L¹₂] kompleksinin ¹³C-NMR spektrumu Ek 3-şekil 4.1.'de verilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda 148 ppm'de gözlenen bir pik komplekste orto konumundaki dört C atomunu, 140 ppm'de gözlenen bir pik para pozisyonundaki iki C atomunu, 133 ppm'de gözlenen pik meta pozisyonundaki dört C atomunu, 17,50 ppm'de gözlenen pik ise kompleksteki metil gruplarına ait dört C atomunu temsil etmektedir.

[PtCl₂L¹₂] kompleksinin UV-vis spektrumu Ek 4-şekil 4.1.'de verilmiştir. UV-vis spektrumunda 256 nm'de (abs., 1,627; ε=1302 M⁻¹cm⁻¹) bir omuz ile 278 nm'de (abs., 3,9094; ε=3128 M⁻¹cm⁻¹) piridin halkasının π→π* geçişine karşılık gelen maksimum bir absorpsiyon bandı gözlenmiştir.

4.1.2. Diklorobis(2-amino-5-bromopiridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl₂L²₂]

[PtCl₂L²₂] kompleksinin FT-IR spektrumu Ek 1-şekil 4.2.'de verilmiştir. FT-IR spektrumunda 3300-3500 cm⁻¹ aralığında gözlenen şiddetli bandlar piridin halkasına orto konumundan bağlı olan NH₂ gruplarına ait N-H gerilme titreşimlerini, 3045 cm⁻¹'de gözlenen titreşim bandı piridin halkasındaki Ar-H gerilimini, 1680-1625 cm⁻¹'de gözlenen şiddetli bandlar piridin halkasına ait aromatik C=C, C=N gerilim titreşimlerini, 797 cm⁻¹'de gözlenen zayıf bandlar C-Br gerilme titreşimlerini, 517 cm⁻¹'de gözlene titreşim bandı ise Pt-N gerilme titreşimini göstermektedir.

[PtCl₂L₂] kompleksinin ¹H-NMR spektrumu Ek 2-şekil 4.2.'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda 6.59-8.93 ppm aralıklarında gözlenen çoklu pikler piridin halkasındaki Ar-H (6 H) pikleridir. 7,8 ppm'de gözlenen singlet amin grubundaki protonları (4 H) göstermektedir.

[PtCl₂L₂] kompleksinin ¹³C-NMR spektrumu Ek 3-şekil 4.2.'de verilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda 158 ppm'de gözlenen bir pik komplekste orto konumundaki amin grubunun bağlı olduğu iki C atomunu, 148 ppm'de gözlenen bir pik orto pozisyonundaki iki C atomunu, 140 ppm'de gözlenen bir pik para pozisyonundaki iki C atomunu, 112 ppm'de gözlenen pik meta pozisyonundaki iki C atomunu, 104 ppm'de gözlenen pik ise kompleksteki halojen gruplarına ait iki C atomunu temsil etmektedir.

[PtCl₂L₂] kompleksinin UV-vis spektrumu Ek 4-şekil 4.1.'de verilmiştir. UV-vis spektrumunda 250-330 nm aralığında 258 nm'de (abs., 2,2981; ε=1352 M⁻¹cm⁻¹) 2-amino-5-bromopiridin halkasının π→π* geçişine karşılık gelen maksimum bir absorpsiyon bandı, 399 nm'de (abs., 1,5715; ε=927 M⁻¹cm⁻¹) bir omuz ile 328 nm'de (abs., 3,3582; ε=1975 M⁻¹cm⁻¹) bir band ligandın n→π* geçişine karşılık gelen maksimum bir absorpsiyon bandı gözlenmiştir.

4.1.3. Diklorobis(4-(4-nitrobenzil)piridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl₂L₃]

[PtCl₂L₃] kompleksinin FT-IR spektrumu Ek 1-şekil 4.3.'de verilmiştir. FT-IR spektrumunda 3048 cm⁻¹ aralığında gözlenen titreşim bandı piridin halkasındaki Ar-H gerilimini, 2900-2820 cm⁻¹ aralığında gözlenen zayıf bandlar -CH₃ gruplarına ait C-H gerilme titreşimlerini 3045 cm⁻¹'de gözlenen titreşim bandı piridin halkasındaki Ar-H gerilimini, 1680-1625 cm⁻¹'de gözlenen şiddetli bandlar piridin halkasına ait aromatik C=C, C=N gerilim titreşimlerini, 1340 cm⁻¹'de gözlenen şiddetli pikler nitro grubuna ait N-O gerilim titreşimlerini, 512 cm⁻¹'de gözlene titreşim bandı ise Pt-N gerilme titreşimini göstermektedir.

[PtCl₂L₃] kompleksinin ¹H-NMR spektrumu Ek 2-şekil 4.3.'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda 7.27-8.68 ppm aralıklarında gözlenen çoklu pikler piridin halkasındaki Ar-H (16 H) pikleridir. 4,25 ppm'de gözlenen pikler Al-H protonlarını (4 H) göstermektedir.

[PtCl₂L₃] kompleksinin ¹³C-NMR spektrumu Ek 3-şekil 4.3.'de verilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda 152 ppm'de gözlenen bir pik komplekste orto konumundaki iki C atomunu, 147 ppm'de gözlenen bir pik para pozisyonundaki iki C atomunu, 146 ppm'de

gözlenen bir pik fenil halkasındaki nitro grubunun bağlı olduğu iki C atomunu, 146 ppm'de gözlenen bir diğer pik ise fenil halkasının -CH₂ köprüsüne bağlı olduğu iki C atomunu, 139 ppm'de gözlenen pik fenil halkasındaki aromatik karbona ait dört C atomunu, 126 ppm'de gözlenen pik meta pozisyonundaki dört C atomunu, 124 ppm'de gözlenen pik ise fenil halkasındaki diğer aromatik karbona ait dört C atomunu, 40 ppm'de gözlenen pik ise kompleksteki alifatik gruplarına ait iki C atomunu temsil etmektedir.

[PtCl₂L³₂] kompleksinin UV-vis spektrumu Ek 4-şekil 4.1.'de verilmiştir. UV-vis spektrumunda 243-387 nm aralığında 264 nm'de (abs., 3,8510; ε=8558 M⁻¹cm⁻¹) 4-(4-nitrobenzil)piridin halkasının π→π* geçişine karşılık gelen maksimum bir absorpsiyon bandı gözlenmiştir.

4.1.4. Diklorobis(2-amino-5-nitropridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl₂L⁴₂]

[PtCl₂L⁴₂] kompleksinin FT-IR spektrumu Ek 1-şekil 4.4.'de verilmiştir. FT-IR spektrumunda 3440-3360 cm⁻¹ aralığında gözlenen şiddetli bandlar piridin halkasına orto konumundan bağlı olan amino gruplarına ait N-H gerilme titreşimlerine, 3030 cm⁻¹'de gözlenen titreşim bandı piridin halkasındaki Ar-H gerilimine, 1690-1620 cm⁻¹'de gözlenen şiddetli bandlar piridin halkasına ait aromatik C=C, C=N gerilim titreşimlerine, 1290 cm⁻¹'de gözlenen şiddetli pik nitro grubuna ait N-O gerilme titreşimlerine, 513 cm⁻¹'de gözlenen titreşim bandı ise Pt-N gerilme titreşimine karşılık gelmektedir.

[PtCl₂L⁴₂] kompleksinin ¹H-NMR spektrumu Ek 2-şekil 4.4.'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda 6.48-8.96 ppm aralıklarında gözlenen çoklu pikler piridin halkasındaki Ar-H (6 H) pikleridir. 7,54 ppm'de gözlenen singlet amin grubundaki protonları (4 H) göstermektedir.

[PtCl₂L⁴₂] kompleksinin ¹³C-NMR spektrumu Ek 3-şekil 4.4.'de verilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda 163 ppm'de gözlenen bir pik komplekste orto konumundaki amino grubunun bağlı olduğu iki C atomunu, 147 ppm'de gözlenen bir pik orto pozisyonundaki iki C atomunu, 133 ppm'de gözlenen bir pik nitro grubunun bağlı olduğu iki C atomunu, 132 ppm'de gözlenen pik para pozisyonundaki iki C atomunu, 107 ppm'de gözlenen pik meta pozisyonundaki iki C atomunu temsil etmektedir.

[PtCl₂L⁴₂] kompleksinin UV-vis spektrumu Ek 4-şekil 4.1.'de verilmiştir. UV-vis spektrumunda 259-368 nm aralığında 243 nm'de (abs., 0,6565; ε=831 M⁻¹cm⁻¹) 2-amino-5-nitropridin halkasının π→π* geçişine karşılık gelen bir absorpsiyon bandı ve 431 nm'de

(abs., 3,3644; $\epsilon=4259 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ligandın $n \rightarrow \pi^*$ geçişine karşılık gelen bir absorpsiyon bandı gözlenmiştir.

4.1.5. Diklorobis(3,4-dimetilpridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl₂L⁵₂]

[PtCl₂L⁵₂] kompleksinin FT-IR spektrumu Ek 1-şekil 4.5.'de verilmiştir. FT-IR spektrumunda 3010 cm⁻¹'de gözlenen titreşim bandı piridin halkasındaki Ar-H gerilimini, 2960-2881 cm⁻¹ aralığında gözlenen zayıf bandlar -CH₃ gruplarına ait C-H gerilme titreşimlerini, 518 cm⁻¹'de gözlene titreşim bandı ise Pt-N gerilme titreşimini göstermektedir.

[PtCl₂L⁵₂] kompleksinin ¹H-NMR spektrumu Ek 2-şekil 4.5.'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda 7,2-8,7 ppm aralıklarında gözlenen çoklu pikler piridin halkasındaki Ar-H (6 H) pikleridir. 2,25 ppm'de gözlenen singlet metil grubundaki protonları (12 H) göstermektedir.

[PtCl₂L⁵₂] kompleksinin ¹³C-NMR spektrumu Ek 3-şekil 4.5.'de verilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda 150 ppm'de gözlenen bir pik komplekste orto konumundaki iki C atomunu, 145 ppm'de gözlenen bir pik orto-para pozisyonundaki dört C atomunu, 132 ppm'de gözlenen pik meta pozisyonundaki iki C atomunu, 126 ppm'de gözlenen pik meta pozisyonundaki iki C atomunu, 18 ppm'de gözlenen pik ise kompleksteki para pozisyonundaki metil gruplarına ait iki C atomunu, 16,7 ppm'de gözlenen pik ise kompleksteki meta pozisyonundaki metil gruplarına ait iki C atomunu temsil etmektedir.

[PtCl₂L⁵₂] kompleksinin UV-vis spektrumu Ek 4-şekil 4.1.'de verilmiştir. UV-vis spektrumunda 243-350 nm aralığında 264 nm'de (abs.,2,1968 ; $\epsilon=6331 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) 3,4-dimetilpridin halkasının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine karşılık gelen bir absorpsiyon bandı gözlenmiştir.

4.1.6. Diklorobis(2-floropridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl₂L⁶₂]

[PtCl₂L⁶₂] kompleksinin FT-IR spektrumu Ek 1-şekil 4.6.'de verilmiştir. FT-IR spektrumunda 3060 cm⁻¹'de gözlenen titreşim bandı piridin halkasındaki Ar-H gerilimini, 1685-1625 cm⁻¹'de gözlenen şiddetli bandlar piridin halkasına ait aromatik C=C, C=N gerilim titreşimlerini, 796 cm⁻¹'de gözlenen şiddetli bandlar C-F gerilme titreşimlerini, 517 cm⁻¹'de gözlene titreşim bandı ise Pt-N gerilme titreşimini göstermektedir.

[PtCl₂L⁶₂] kompleksinin ¹H-NMR spektrumu Ek 2-şekil 4.6.'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda 7.2-8.9 ppm aralıklarında gözlenen çoklu pikler piridin halkasındaki Ar-H (6 H) pikleridir.

[PtCl₂L⁶₂] kompleksinin ¹³C-NMR spektrumu Ek 3-şekil 4.6.'de verilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda 164 ppm'de gözlenen bir pik komplekste orto konumundaki halojen grubunun bağlı olduğu iki C atomunu, 147 ppm'de gözlenen bir pik orto pozisyonundaki iki C atomunu, 142 ppm'de gözlenen bir pik para pozisyonundaki iki C atomunu, 122 ppm'de gözlenen pik meta pozisyonundaki iki C atomunu, 109 ppm'de gözlenen pik ise kompleksteki diğer meta pozisyonundaki iki C atomunu temsil etmektedir.

[PtCl₂L⁶₂] kompleksinin UV-vis spektrumu Ek 4-şekil 4.1.'de verilmiştir. UV-vis spektrumunda 243-350 nm aralığında 262 nm'de (abs.,3,2490 ; ε=1911 M⁻¹cm⁻¹) 2-floropridin halkasının π→π* geçişine karşılık gelen bir absorpsiyon bandı gözlenmiştir.

4.1.7. Diklorobis(2-amino-3-metilpiridin)platin(II) Kompleksinin Karakterizasyon Çalışmaları [PtCl₂L⁷₂]

[PtCl₂L⁷₂] kompleksinin FT-IR spektrumu Ek 1-şekil 4.7.'de verilmiştir. FT-IR spektrumunda 3445-3357 cm⁻¹ aralığında gözlenen şiddetli bandlar piridin halkasına orto konumundan bağlı olan amino gruplarına ait N-H gerilme titreşimlerini, 3100 cm⁻¹'de gözlenen titreşim bandı piridin halkasındaki Ar-H gerilimini, 2960-2880 cm⁻¹ aralığında gözlenen şiddetli bandlar metil gruplarına ait C-H gerilme titreşimlerini, 1680-1625 cm⁻¹'de gözlenen şiddetli bandlar piridin halkasına ait aromatik C=C, C=N gerilim titreşimlerini, 513 cm⁻¹'de gözlene titreşim bandı ise Pt-N gerilme titreşimini göstermektedir.

[PtCl₂L⁷₂] kompleksinin ¹H-NMR spektrumu Ek 2-şekil 4.7.'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda 6.30-8.00 ppm aralıklarında gözlenen çoklu pikler piridin halkasındaki Ar-H (6 H) pikleridir. 7,34 ppm'de gözlenen singlet amino grubundaki protonları (4 H) göstermektedir. 2,10 ppm'de gözlenen pik ise piridin halkasındaki Al-H (6 H) pikidir.

[PtCl₂L⁷₂] kompleksinin ¹³C-NMR spektrumu Ek 3-şekil 4.7.'de verilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda 158 ppm'de gözlenen bir pik komplekste orto konumundaki amin grubunun bağlı olduğu iki C atomunu, 148 ppm'de gözlenen bir pik orto pozisyonundaki iki C atomunu, 140 ppm'de gözlenen bir pik para pozisyonundaki iki C atomunu, 112 ppm'de gözlenen pik meta pozisyonundaki iki C atomunu, 104 ppm'de gözlenen pik ise kompleksteki halojen gruplarına ait iki C atomunu temsil etmektedir.

[PtCl₂L₂] kompleksinin UV-vis spektrumu Ek 4-şekil 4.1.'de verilmiştir. UV-vis spektrumunda 248-463 nm aralığında 259 nm'de (abs., 2,7687; ε=2130 M⁻¹cm⁻¹) 2-amino-3-metilpiridin halkasının π→π* geçişine karşılık gelen bir absorpsiyon bandı ve 380 nm'de (abs., 2,7039; ε=2080 M⁻¹cm⁻¹) bir omuz ile 309 nm'de (abs., 4,6153; ε=3550 M⁻¹cm⁻¹) n→π* geçişine karşılık gelen bir absorpsiyon bandı gözlenmiştir.

4.2. Komplekslerin Termal Analiz Çalışmaları

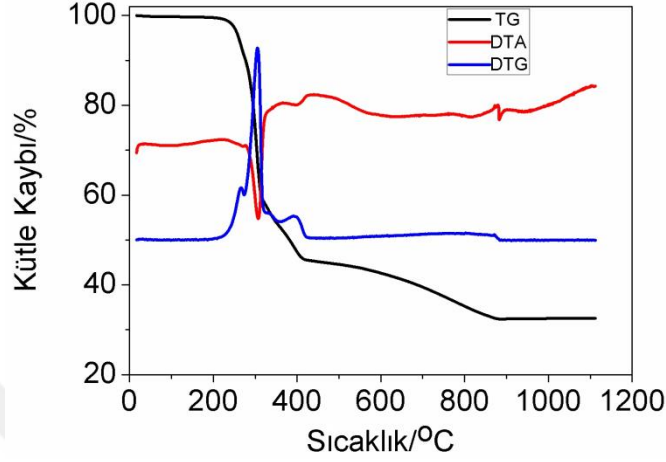
[PtCl₂L₂] (L: 3,5-dimetil piridin, 3,4-dimetil piridin, 2-amino-3-metil piridin, 2-amino-5-bromo piridin, 2-floro piridin, 4-(4-nitrobenzil) piridin, 2-amino-5-nitro piridin) genel formülü ile verilen komplekslerin termal analizleri TG/DTG/DTA kombine sistemi ile 15-1150 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirildi. Bozunma reaksiyonlarının sıcaklık aralıkları, DTA pik sıcaklıkları, % kütle kayıpları ve ayrılan gruplar çizelge 4.1.' de özetlenmektedir.

Çizelge 4.1. Komplekslerin termal analiz sonuçları

Kompleks	Basamak	DTA Pik Sıcaklığı/°C	TG Sıcaklık Aralığı/°C	Kütle Kaybı/%		Ayrılan Gruplar
				Deneysel	Teorik	
[PtCl ₂ L ¹ ₂]	I	-	192-284	12,57	12,50	-4CH ₃
	II	309	284-345	32,66	32,90	-2C ₅ H ₃ N
	III	-	345-444	9,26	-	-nCl
	Kalan			32,52	-	-
[PtCl ₂ L ² ₂]	I	-	25-114	0,83	2,93	-H ₂ O
	II	-	114-263	5,08	5,21	-2NH ₂
	III	302	263-331	13,02	13,03	-Br
	IV	-	331-445	13,02	13,03	-Br
	V	-	445-1111	23,6	25,7	-2C ₅ H ₃ N
[PtCl ₂ L ³ ₂]	I	-	166-310	13,95	13,81	-2NO ₂
	II	310-548	310-548	13,98	13,81	-C ₇ H ₆
	III	-	548-925	13,99	13,81	-C ₇ H ₆
[PtCl ₂ L ⁴ ₂]	I	258	25-114	1,70	3,31	-H ₂ O
	II	301	114-282	5,79	5,88	-2NH ₂
	III	256	282-345	17,55	16,90	-2NO ₂
	IV	480	345-528	13,87	14,52	-C ₅ H ₃ N
	V	-	528-720	14,69	14,52	-C ₅ H ₃ N
[PtCl ₂ L ⁵ ₂]	I	-	18-259	6,68	6,24	-2CH ₃
	II	251	259-477	38,97	39,14	-2CH ₃ , -2C ₅ H ₃ N
	III	-	477-989	12,39	-	-nCl
	Kalan			41,97	-	-
[PtCl ₂ L ⁶ ₂]	I	178	22-186	4,3	4,13	-F
	II	-	186-261	21,16	21,09	-F, - C ₅ H ₄ N
	III	-	261-774	19,40	19,41	- C ₅ H ₄ N
	IV	-		2,36	-	-nCl
	Kalan			47,22	-	-
[PtCl ₂ L ⁷ ₂]	I	-	17-114	1,48	2,74	-H ₂ O
	II	286	114-390	21,07	21,20	-2CH ₃ , -C ₅ H ₃ N, -2NH ₂
	III	-	390-679	11,89	12,00	-C ₅ H ₃ N
	IV	-	679-1114	12,72	-	-nCl
	Kalan			52,73	-	-

4.2.1. [PtCl₂L₂] Kompleksinin Termal Analizi

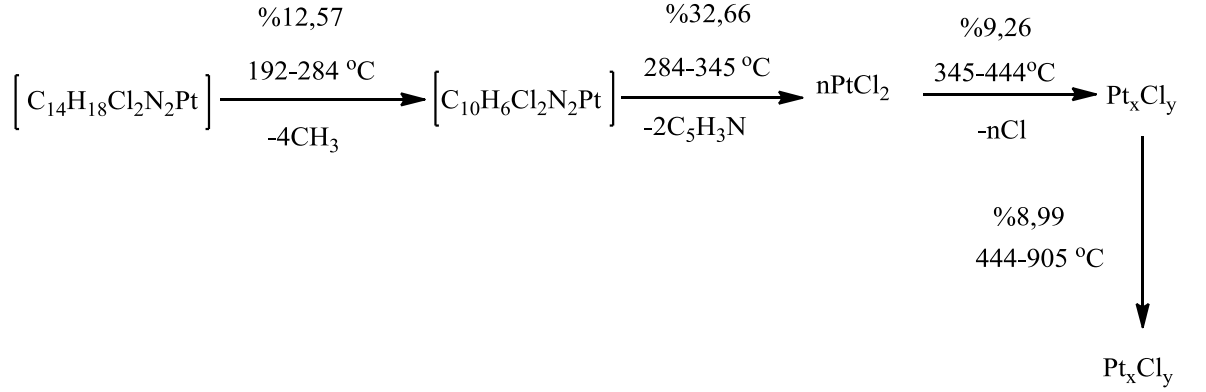
[PtCl₂L₂] kompleksinin TG/DTG/DTA ölçümleri 25-1100 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirilmiştir ve TG/DTG/DTA eğrileri Şekil 4.1’de verilmektedir.



Şekil 4.1. [PtCl₂L₂] kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.

TG ve DTG eğrileri üç basamaklı bir bozunmayı göstermektedir. Kompleks 191 °C’ye kadar kararlıdır ve birinci bozunma basamağı 191-284 °C sıcaklık aralığında, %12,57 deneysel (%12,50 teorik) kütle kaybı ile gerçekleşmektedir. Bu basamakta 4 mol –CH₃ grubu yapıdan uzaklaşmaktadır. Birinci bozunma basamağını gösteren DTG piki 224-275 °C sıcaklık aralığında maksimum noktası 265 °C olarak gözlenmektedir. DTG eğrisinde gözlenen maksimum pik sıcaklığı aynı zamanda bozunmanın en hızlı gerçekleştiği sıcaklık noktasını göstermektedir. İkinci bozunma basamağında, 284-345 °C sıcaklık aralığında % 32,66 deneysel (% 32,90 teorik) kütle kaybı ile 2 mol piridin (-C₅H₃N) yapıdan uzaklaşmaktadır. 276-378 °C sıcaklık aralığında ikinci bozunma basamağına karşılık gelen ve minimum noktası 309 °C olan endotermik bir DTA piki gözlenmektedir. DTG eğrisinde ise 274-325 °C aralığında maksimum noktası 306 °C olan şiddetli bir pik görülmektedir. DTG eğrisi en şiddetli bozunmanın ikinci basamakta gerçekleştiğini göstermektedir. İlk iki basamakta piridin türevi ligandlar tamamen bozunmuş ve geriye PtCl₂ kalmıştır. Piridin türevli metal halojenürler ısıtıldığında organik gruplar bozunmakta ve metal klorürler polimerleşmektedir (Yeşilkaynak, 2009). Üçüncü bozunma basamağında, 345-444 °C’de % 9,26 kütle kaybı ile n mol Cl uzaklaşmakta ve

geriye polimerik Pt_xCl_y kaldığı düşünölmektedir. Önerilen bozunma mekanizması Şema 4.1’de verilmektedir.

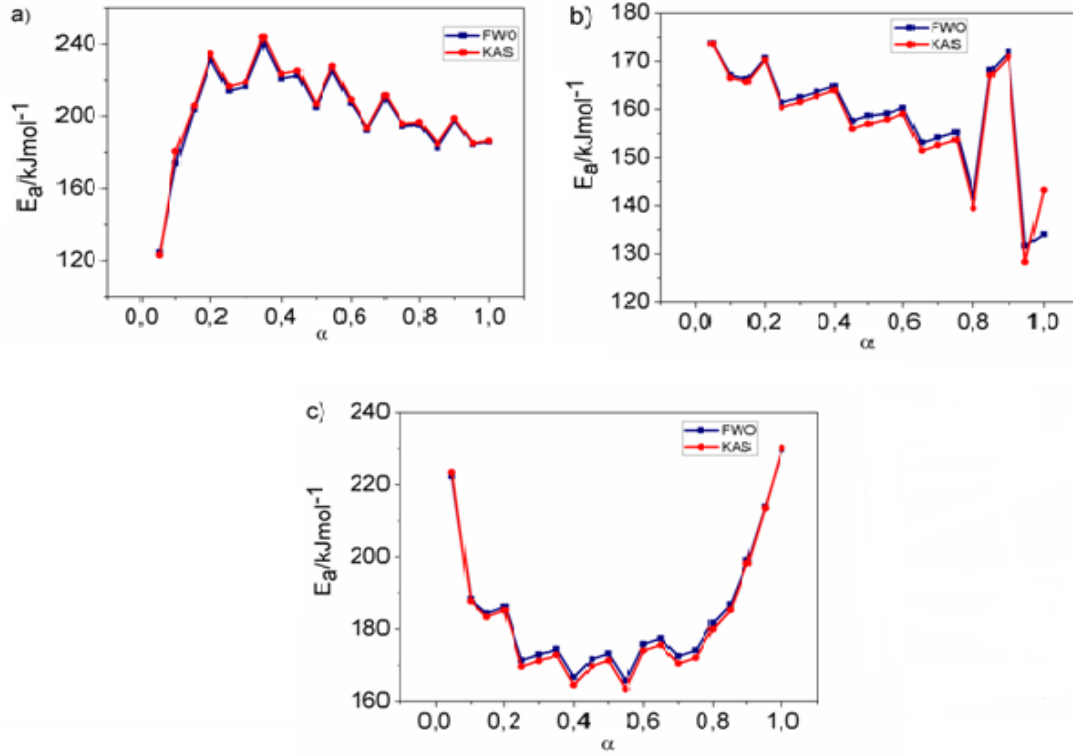


Şema 4.1. $[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması

4.2.1.1. $[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği

$[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$ kompleksinin bozunma kinetikleri (FWO) ve (KAS) teknikleri kullanılarak incelendi ve ilk üç basamak için aktivasyon enerjileri (E_a) hesaplandı. Bozunma basamakları için her iki yöntemle elde edilen E_a değerlerinin dönüşüm kesrine (α) karşı grafikleri Şekil 4.2 a-c’de verilmektedir. α değerleri 0,05-1 aralığında ve 0,05’lik adımlarla alınmıştır ve bozunma basamakları için hazırlanan E_a - α eğrileri benzer eğilim göstermiştir.

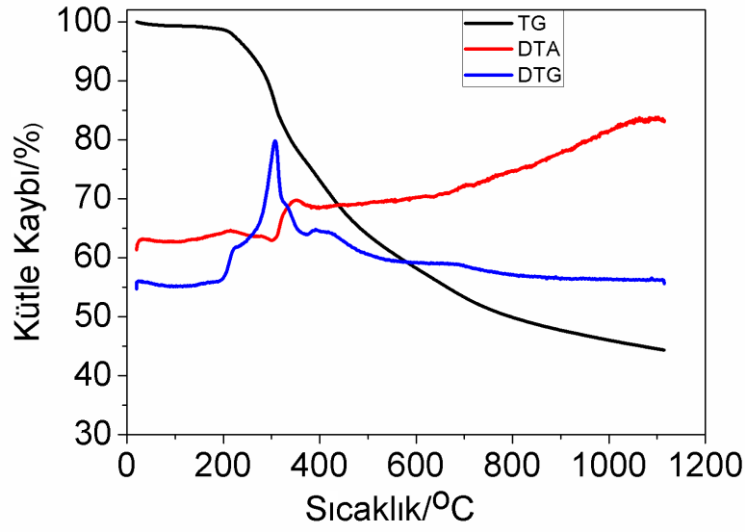
Birinci basamakta, E_a değerlerinin $\alpha=0,05-0,2$ aralığında artış göstermesi ve 0,2-1,00 değerleri arasında düzensiz olarak azalması, bu basamakta çok adımlı bozunma kinetiği olduğunu göstermektedir. Birinci basamak için ortalama E_a değerleri, FWO ve KAS yöntemleri ile sırasıyla 196,54 kJ/mol ve 203,43 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. İkinci basamakta, $\alpha=0,05-0,8$ aralığında E_a değerleri kademeli olarak azalmış, 0,8-0,9 arasında artmış ve yeniden azalmıştır. Yüksek sıcaklıklarda reaksiyon çok hızlıdır ve düzensiz sıcaklık verileri elde edilir. Bu nedenle son basamak için kinetik hesaplama yapılmamıştır. FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan ortalama E_a değerleri sırasıyla 161,58 kJ/mol ve 158,50 kJ/mol’dür. Üçüncü basamakta, E_a değerlerinin $\alpha=0,05-0,6$ arasında kademeli olarak azaldığı ve daha sonra yine kademeli olarak arttığı gözlenmektedir. FWO ve KAS yöntemlerine göre ortalama E_a değerleri sırasıyla 184,38 kJ/mol ve 183,06 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. Artan α değerlerine karşın düzensiz olarak artan veya azalan E_a değerlerinin bulunması tüm bozunma basamaklarının çok adımlı bozunma kinetiğine uyduğunu göstermektedir.



Şekil 4.2. $[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$ kompleksinin E_a - α grafikleri: a) birinci bozunma basamağı b) ikinci bozunma basamağı c) üçüncü bozunma basamağı

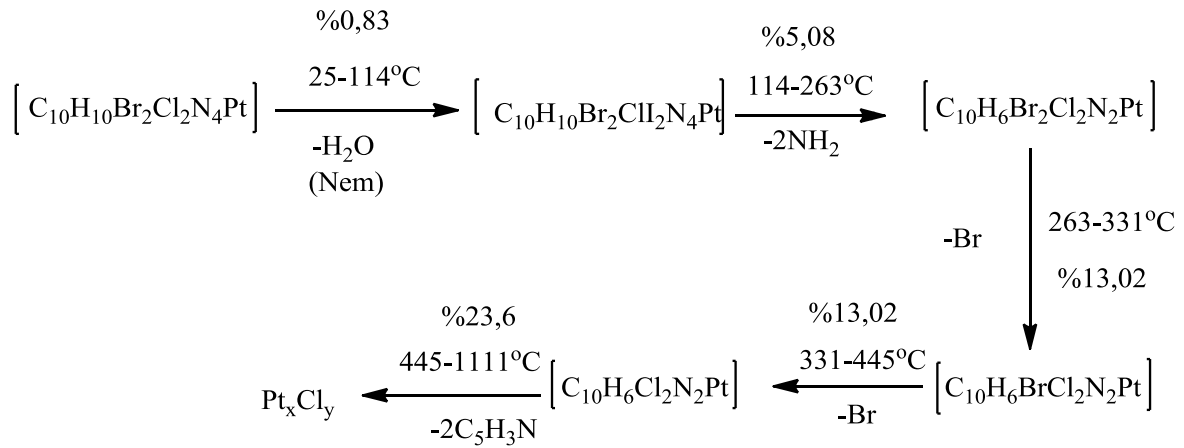
4.2.2. $[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$ Kompleksinin Termal Analizi

$[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$ kompleksinin 25-1100 °C sıcaklık aralığında alınan TG/DTG/DTA eğrileri Şekil 4.3'de verilmektedir.



Şekil 4.3. $[PtCl_2L_2]$ kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.

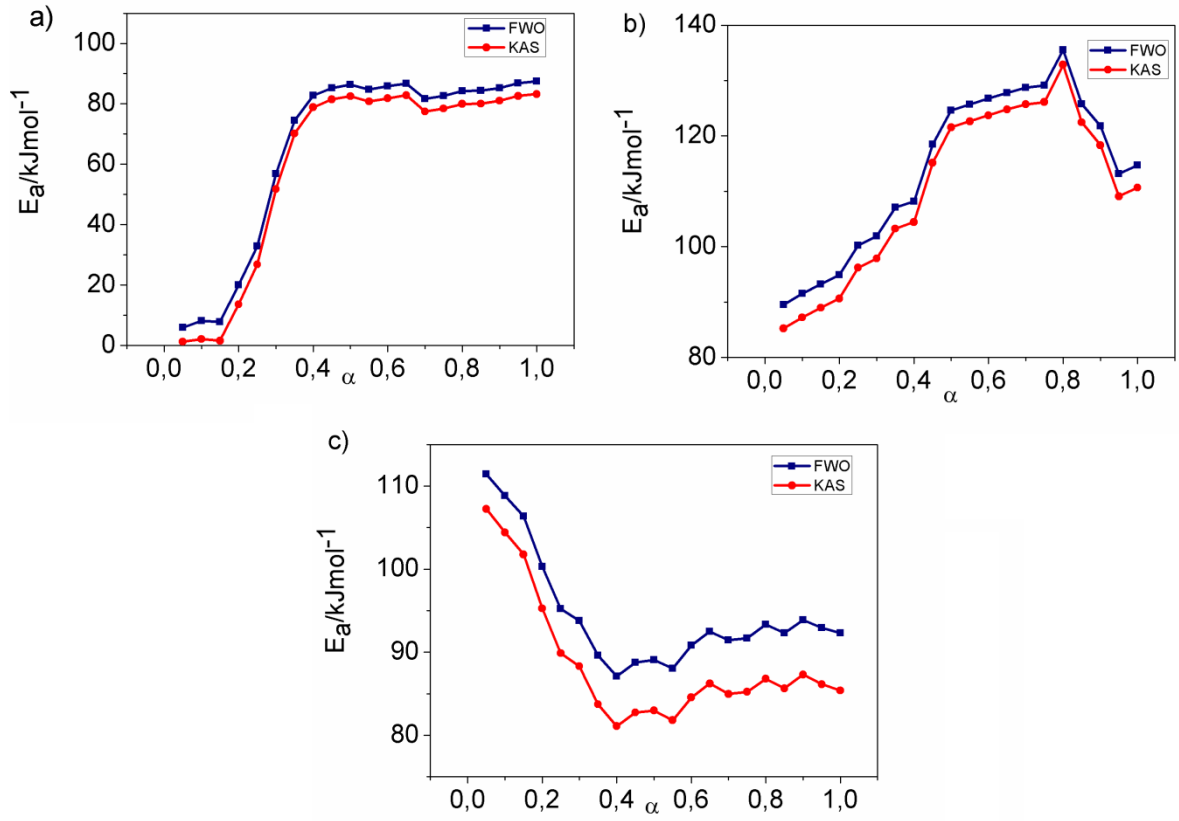
TG ve DTG eğrileri beş basamaklı bir bozunmayı göstermektedir. Birinci basamakta 25-114 °C aralığında % 0,83 deneysel kütle kaybı ile nem olarak tutunmuş su ayrılmaktadır ve bu durum kompleksin higroskopik olduğunu göstermektedir. İkinci basamak bozunma basamağıdır ve 114-263 °C sıcaklık aralığında % 5,08 deneysel (%5,21 teorik) kütle kaybı ile gerçekleşmekte ve 2 mol $-NH_3$ grubu kompleksten ayrılmaktadır. Üçüncü basamakta 261-331 °C sıcaklık aralığında % 13,02 deneysel (% 13,03 teorik) kütle kaybı ile 1 mol -Br yapıdan uzaklaşmaktadır. İki ve üçüncü bozunma basamağına ait DTG pikleri örtüşmektedir. Dördüncü basamakta yine 1 mol $-Br$ kompleksten ayrılmakta ve bu bozunma % 13,02 deneysel (% 13,03 teorik) kütle kaybı ile 331-445 °C sıcaklık aralığında gerçekleşmektedir. TG eğrisinde üç bozunma basamağı örtüşmektedir. Ancak DTG eğrisinden 308 °C'de en şiddetli bozunmanın olduğu basamak üçüncü basamak olarak gözlenmiştir. Yine bu nokta DTA eğrisinde 302 °C olarak gözlenmektedir. Son bozunma basamağında 445-1111 °C sıcaklık aralığında % 23,60 deneysel (% 25,70 teorik) kütle kaybı ile 2 mol piridin ($-C_5H_3N$) uzaklaşmakta ve geriye $PtCl_2$ kalmaktadır. Platin klorür ligandları ile köprü bağları yaparak polimerik metal halojenür bileşiğine (Pt_xCl_y) dönüşmektedir. Önerilen bozunma mekanizması Şema 4.2'de verilmektedir.



Şema 4.2. $[\text{PtCl}_2\text{L}^2_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması

4.2.2.1. $[\text{PtCl}_2\text{L}^2_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği

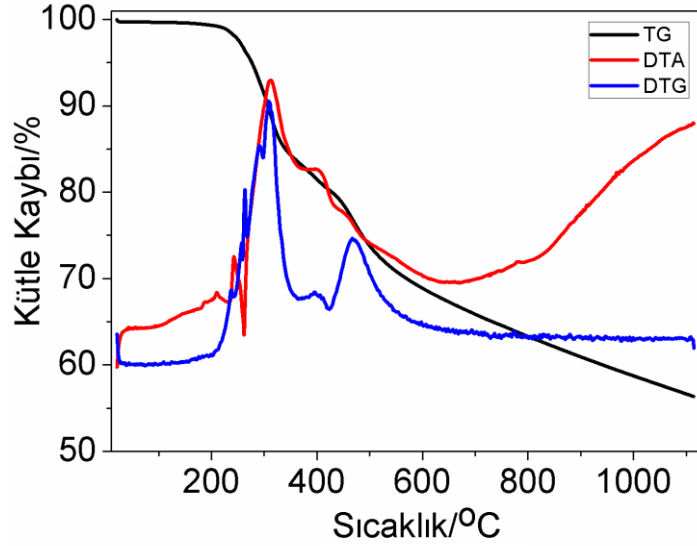
$[\text{PtCl}_2\text{L}^2_2]$ kompleksinin iki, üç ve dördüncü bozunma basamakları için $E_a-\alpha$ grafikleri Şekil 4.4 a-c'de verilmektedir. Birinci basamakta nem olarak bağlanmış su ayrılmaktadır. Yüksek sıcaklıklarda ise reaksiyon çok hızlıdır ve düzensiz sıcaklık verileri elde edilir. Bu nedenle ilk ve son basamak için kinetik hesaplama yapılmamıştır. İkinci basamakta, E_a değerleri $\alpha=0,05-0,15$ aralığında yaklaşık sabit kalmış, $0,15-0,4$ arasında artmış ve bu noktadan sonra hemen hemen sabit kalmıştır. $\alpha=0,40-1,00$ arasında tek adımlı kinetik bozunma prosesi olduğu söylenebilir. İkinci bozunma basamağın tamamına bakıldığında ise en az iki adımlı bozunma süreci söz konusu olduğu görülmektedir. İkinci basamak için FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan E_a değerleri sırasıyla 65,51 kJ/mol ve 60,91 kJ/mol'dür. Üçüncü basamakta, $\alpha=0,05-0,80$ aralığında E_a değerleri kademeli olarak hızla artmış ve $0,80-1,00$ arasında ise azalmıştır. FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan ortalama E_a değerleri sırasıyla 113,92 kJ/mol ve 110,33 kJ/mol'dür. Dördüncü basamakta, E_a değerlerinin $\alpha=0,05-0,40$ arasında kademeli olarak azaldığı $0,40-1,00$ aralığında hemen hemen sabit kaldığı gözlenmiştir. FWO ve KAS yöntemlerine göre ortalama E_a değerleri sırasıyla 94,48 kJ/mol ve 88,57 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. Artan α değerlerine karşın düzensiz olarak artan veya azalan E_a değerlerinin bulunması tüm bozunma basamaklarının çok adımlı bozunma kinetiğine uyduğunu, E_a değerlerinin yaklaşık sabit kalması ise tek adımlı bozunma kinetiğini göstermektedir.



Şekil 4.4. $[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$ kompleksinin E_a - α grafikleri: a) ikinci bozunma basamağı b) üçüncü bozunma basamağı c) dördüncü bozunma basamağı

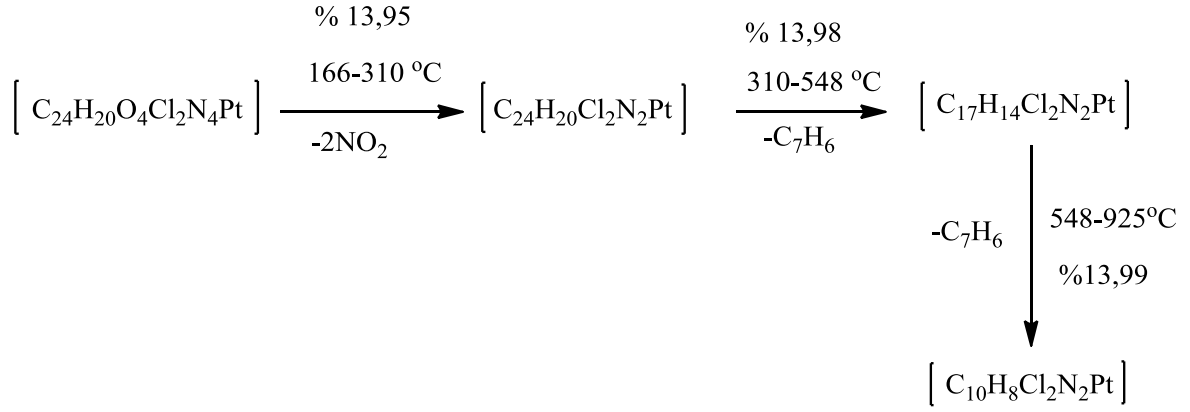
4.2.3. $[\text{PtCl}_2\text{L}_3]$ Kompleksinin Termal Analizi

$[\text{PtCl}_2\text{L}_3]$ kompleksinin 25-1150 °C sıcaklık aralığında alınan TG/DTG/DTA eğrileri Şekil 4.5' de verilmektedir.



Şekil 4.5. $[PtCl_2L^3_2]$ kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.

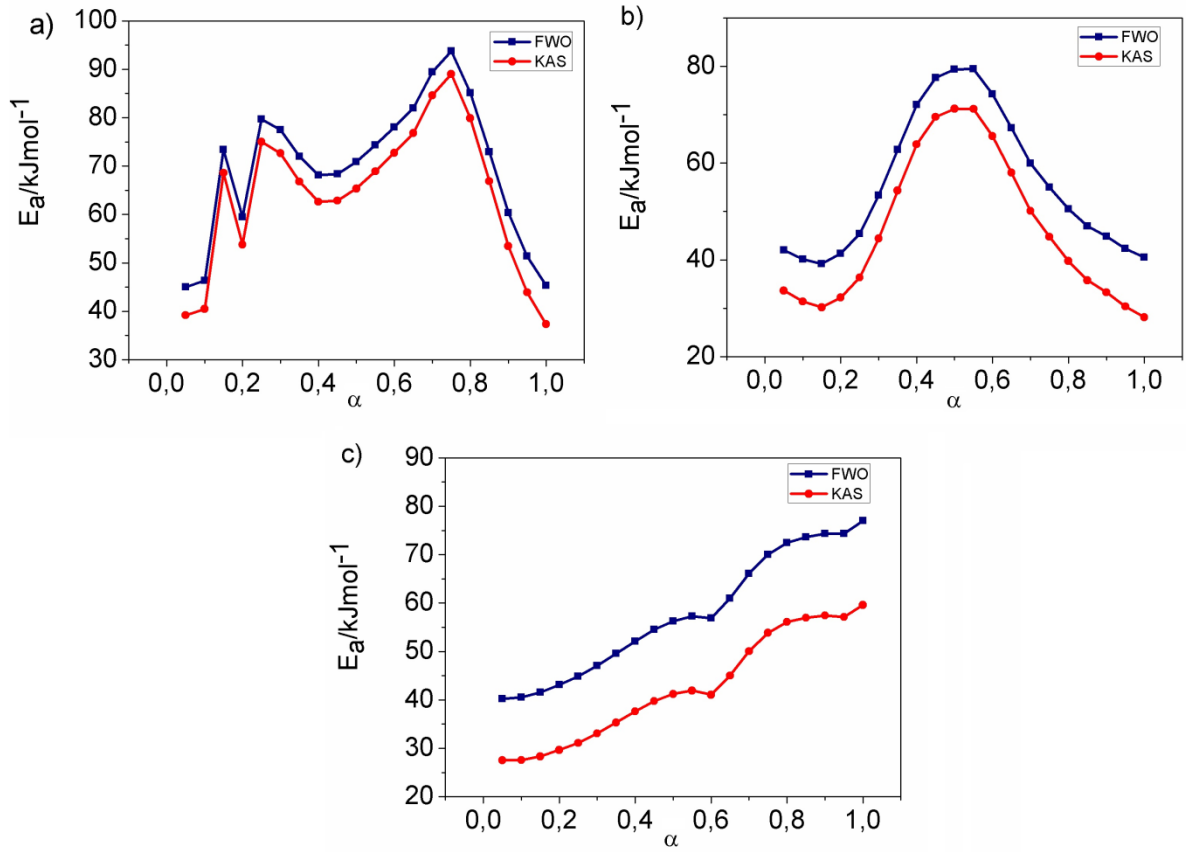
TG ve DTG eğrileri 25-1150 °C sıcaklık aralığında alınmış olup bozunma sürecinin tamamlanmadığı görülmektedir. Birinci bozunma basamağı 166-310 °C sıcaklık aralığında % 13,95 deneysel (% 13,81 teorik) kütle kaybı ile gerçekleşmekte ve 2 mol $-NO_2$ grubu ayrılmaktadır. DTG eğrisinde birinci bozunma basamağı 174-360 °C aralığında pik maksimumu 306 °C olan bir pik ile teyit edilmektedir. 226-372 °C aralığında pik maksimumu 311 °C olan ekzotermik bir pik gözlenmektedir. DTA pik profili burada endotermik ve ekzotermik bir değişimin olduğunu ve kuvvetli ekzotermik etkinin baskın geldiğini göstermektedir. İkinci bozunma basamağında 310-548 °C sıcaklık aralığında % 13,98 deneysel (% 13,81 teorik) kütle kaybı ile 1 mol toluen ($-C_7H_6$) yapıdan uzaklaşmaktadır. Bu sıcaklık aralığında DTG eğrisinde birisi 363-424 °C de 394 °C pik maksimumu ile zayıf bir pik, diğeri ise 422-559 °C arasında 469 °C pik maksimumu daha şiddetli bir pik olmak üzere iki DTG piki yer almaktadır. Bu da iki bozunmanın bir arada gerçekleştiğini göstermektedir. Üçüncü bozunma basamağı 548-925 °C sıcaklık aralığında % 13,99 deneysel (% 13,81 teorik) kütle kaybı ile gerçekleşmekte ve 1 mol toluen ($-C_7H_6$) grubu ayrılmaktadır. Kompleksin tamamen parçalanmadığı ve daha yüksek sıcaklıklara ısıtmak gerektiği anlaşılmaktadır. Önerilen bozunma mekanizması Şema 4.3' de verilmektedir.



Şema 4.3. $[\text{PtCl}_2\text{L}^3_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması

4.2.3.1. $[\text{PtCl}_2\text{L}^3_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği

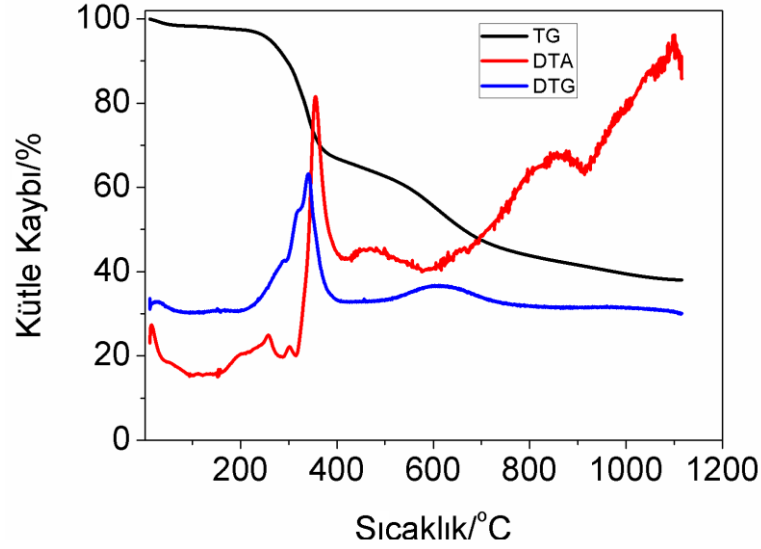
$[\text{PtCl}_2\text{L}^3_2]$ kompleksinin ilk üç bozunma basamağı için E_a - α grafikleri Şekil 4.6 a-c'de verilmektedir. Birinci basamakta, E_a değerlerinin $\alpha=0,05-0,15$ aralığında artmış, 0,20 noktasında hızla düşerek yeniden artmış, 0,45 değerine kadar azalmış ve 0,65'e kadar artmış ve hızla yeniden azalmıştır. Birinci basamak için FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan E_a değerleri sırasıyla 69,66 kJ/mol ve 64,03 kJ/mol'dür. İkinci basamakta, $\alpha=0,55$ değerine kadar E_a değerlerinde artış gözlenirken bu noktadan sonra azalma görülmüştür. FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan ortalama E_a değerleri sırasıyla 55,70 kJ/mol ve 46,19 kJ/mol'dür. Üçüncü basamakta, E_a değerlerinde α 'daki artışla birlikte artış gözlenmiştir. Üçüncü basamakta FWO ve KAS yöntemlerine göre ortalama E_a değerleri sırasıyla 57,65 kJ/mol ve 42,51 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. E_a - α eğrilerinden, tüm bozunma basamaklarının çok adımlı bozunma kinetiğine uyduğu görülmektedir.



Şekil 4.6. $[\text{PtCl}_2\text{L}^3]_2$ kompleksinin E_a - α grafikleri: a) birinci bozunma basamağı b) ikinci bozunma basamağı c) üçüncü bozunma basamağı

4.2.4. $[\text{PtCl}_2\text{L}^4]_2$ Kompleksinin Termal Analizi

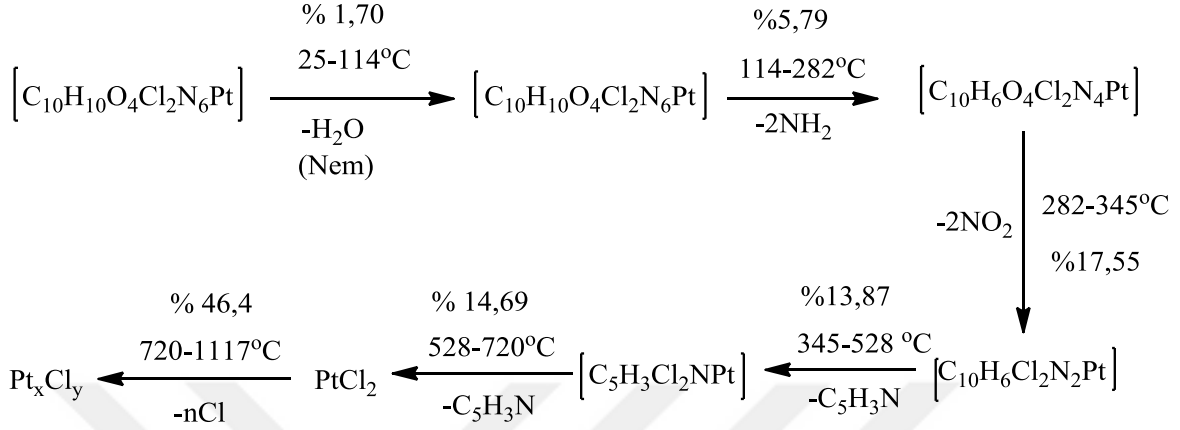
$[\text{PtCl}_2\text{L}^4]_2$ kompleksinin 25-1100 °C sıcaklık aralığında alınan TG/DTG/DTA eğrileri Şekil 4.7' de verilmektedir.



Şekil 4.7. $[PtCl_2L_2]$ kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.

TG ve DTG eğrileri altı basamaklı bir bozunmayı göstermektedir. Birinci basamak dehidrasyon basamağı olup 25-114 °C arasında %1,70 kaybı ile higroskopik kompleksten nem olarak tutunmuş su uzaklaşmaktadır. İkinci basamak bozunma basamağı olup, 115-282 °C sıcaklık aralığında, % 5,79 deneysel (% 5,88 teorik) kütle kaybı ile gerçekleşmektedir. Bu basamakta 2 mol $-NH_2$ grubu yapıdan uzaklaşmaktadır. Üçüncü bozunma 282-345 °C sıcaklık aralığında 2 mol $-NO_2$ grubunun ayrılmasına karşılık gelen, % 16,98 deneysel (% 16,91 teorik) kütle kaybı ile gerçekleşmektedir. Dördüncü basamak ise 345-528 °C sıcaklık aralığında % 16,98 deneysel (% 16,91 teorik) kütle kaybı ile gerçekleşmektedir ve bu kütle kaybı 1 mol piridinin ($-C_5H_3N$) yapıdan ayrılmasına karşılık gelmektedir. 120-503 °C sıcaklık aralığında maksimum noktası 344 °C olan, 286 °C ve 321 °C’de iki omuz ile yayvan bir DTG eğrisi görülmektedir. DTG eğrisinden bozunma sıcaklıklarının örtüştüğü anlaşılmaktadır. DTA eğrisinde 147-530 °C sıcaklık aralığında dört ekzotermik pik gözlenmiştir. Bu piklerin sıcaklık aralıkları sırasıyla 154-286 °C, 286-316 °C, 316-422°C ve 422-571 °C olup TG eğrisinde gözlenen bozunma basamaklarıyla uyumludur. DTA piklerinin maksimum noktaları ise 258 °C, 301 °C, 256 °C ve 480 °C olarak tespit edilmiştir. Beşinci bozunma 528-720 °C sıcaklık aralığında % 14,41 deneysel (%14,52 teorik) kütle kaybı ile gerçekleşmektedir ve bu kütle kaybı 1 mol piridinin ($-C_5H_3N$) ayrılmasına karşılık gelmektedir. Bu basamak DTG eğrisinde 467-740 °C sıcaklık aralığında maksimum noktası 614 °C’de görülmektedir. Son basamakta oluşan $PtCl_2$ bileşiğinin Cl^- anyonları üzerinden polimerleştiği düşünülmektedir ve 740-1117 °C % 8,65

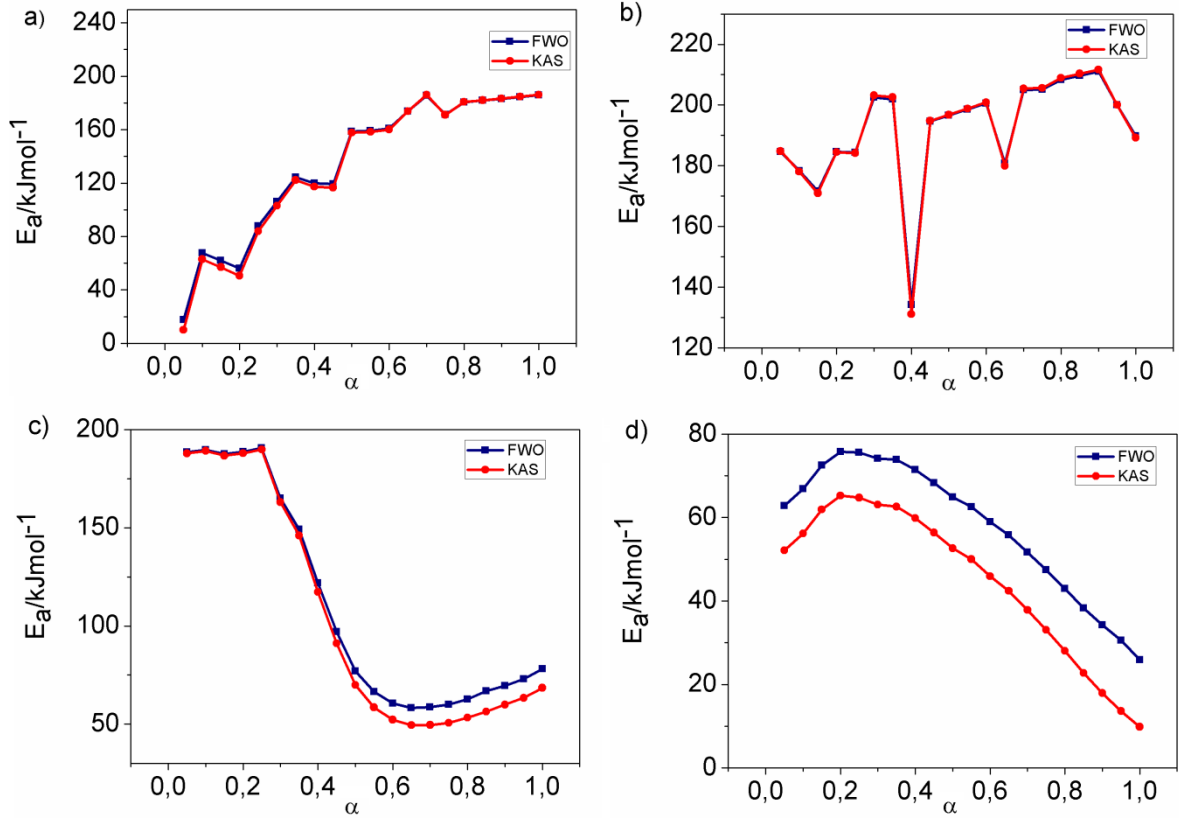
kütle kaybı ile x mol -Cl yapıdan uzaklaşmaktadır. Geriye kalan polimerik Pt_xCl_y bileşiğinin kütlesi % 38,03'tür. Önerilen bozunma mekanizması Şema 4.4' de verilmektedir.



Şema 4.4. $[\text{PtCl}_2\text{L}^4_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması

4.2.4.1. $[\text{PtCl}_2\text{L}^4_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği

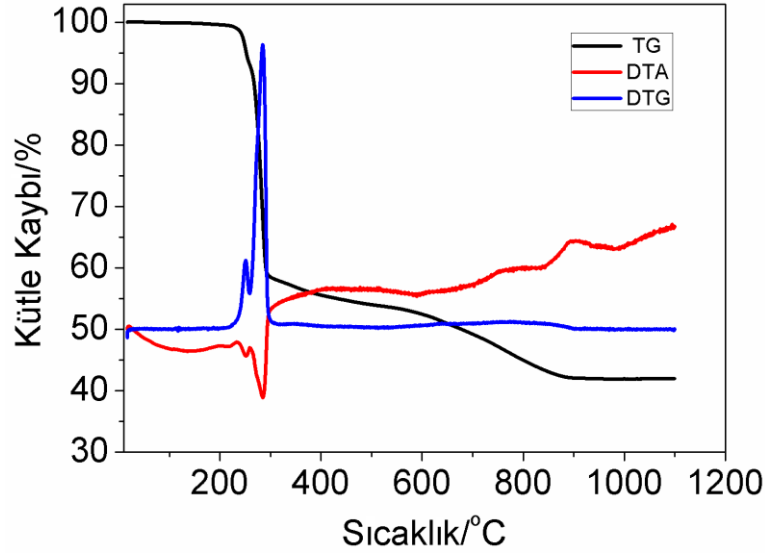
$[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ kompleksinin iki, üç, dört ve beşinci bozunma basamakları için E_a - α grafikleri Şekil 4.8 a-d'de verilmektedir. İkinci basamakta, E_a değerlerinin artan α değerleri ile birlikte kademeli olarak artış gösterdiği gözlenmektedir. İkinci basamak için FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan E_a değerleri sırasıyla 134,31 kJ/mol ve 132,42 kJ/mol'dür. Üçüncü basamakta, $\alpha=0,05-0,35$ aralığında E_a değerleri kademeli olarak artmış, $\alpha=0,40$ ve $0,65$ noktalarında hızla düşüp yeniden yükselmiş, $\alpha=0,90$ 'a kadar artmış ve yeniden azalmıştır. FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan ortalama E_a değerleri sırasıyla 192,11 kJ/mol ve 192,09 kJ/mol'dür. Dördüncü basamakta, E_a değerlerinin $\alpha=0,05-0,25$ arasında hemen hemen sabit kaldığı, $0,60$ değerine kadar hızla azaldığı ve bu noktadan sonra bir miktar arttığı gözlenmiştir. FWO ve KAS yöntemlerine göre ortalama E_a değerleri sırasıyla 110,47 kJ/mol ve 95,16 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. Beşinci basamakta, $\alpha=0,20$ değerine kadar artış ve bundan sonra azalma gözlenmiştir. FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan ortalama E_a değerleri sırasıyla 57,73 kJ/mol ve 44,81 kJ/mol'dür. α değerlerindeki artışa karşın düzensiz olarak artan veya azalan E_a değerlerinin bulunması tüm bozunma basamaklarının çok adımlı bozunma kinetiğine uyduğunu, dördüncü basamakta E_a değerlerinin $\alpha=0,05-0,25$ arasında yaklaşık sabit kalması ise bu aralıkta tek adımlı bozunma kinetiğini göstermektedir.



Şekil 4.8. $[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ kompleksinin E_a - α grafikleri: a) ikinci bozunma basamağı b) üçüncü bozunma basamağı c) dördüncü bozunma basamağı d) beşinci bozunma basamağı

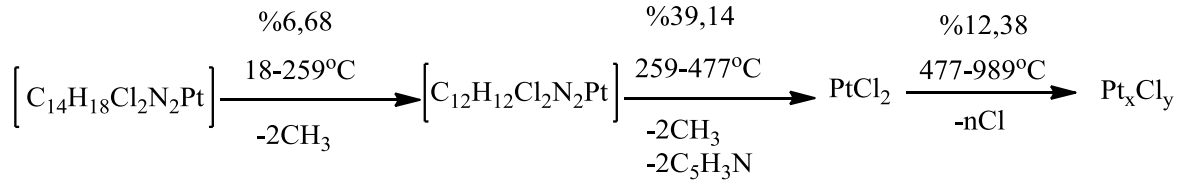
4.2.5. $[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ Kompleksinin Termal Analizi

$[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ kompleksinin 18-1100 °C sıcaklık aralığında alınan TG/DTG/DTA eğrileri Şekil 4.9' de verilmektedir.



Şekil 4.9 $[PtCl_2L^5_2]$ kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.

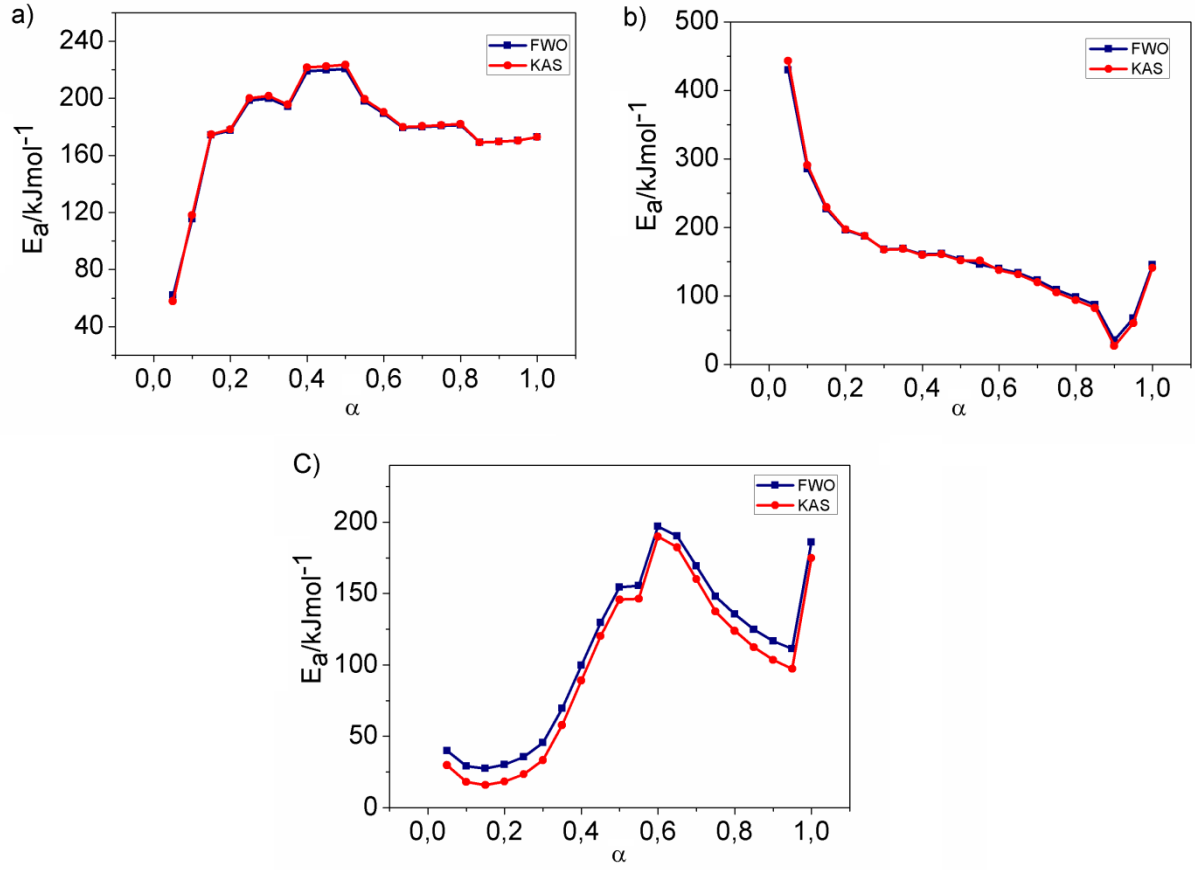
TG ve DTG eğrileri kompleksin $196\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar kararlı olduğunu ve $196\text{-}1100\text{ }^\circ\text{C}$ sıcak aralığında üç basamaklı bir bozunmanın gerçekleştiğini göstermektedir. Birinci bozunma basamağı $196\text{-}259\text{ }^\circ\text{C}$ aralığında, %6,68 deneysel (%6,24 teorik) kütle kaybı ile gözlenmektedir ve 2 mol $-\text{CH}_3$ grubu yapıdan uzaklaşmaktadır. $203\text{-}261\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında maksimum noktası $248\text{ }^\circ\text{C}$ olarak gözlenen DTG piki birinci bozunma basamağını göstermektedir. İkinci bozunma basamağı, $259\text{-}477\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında % 38,97 deneysel (% 39,14 teorik) kütle kaybı ile 2 mol $-\text{CH}_3$ ve 2 mol piridin ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$) yapıdan uzaklaşmaktadır. İkinci bozunma basamağına karşılık gelen ve minimum noktası $283\text{ }^\circ\text{C}$ olan bir DTG piki $261\text{-}313\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında gözlenmektedir. DTA eğrisinde ise $258\text{-}311\text{ }^\circ\text{C}$ aralığında minimum noktası $251\text{ }^\circ\text{C}$ olan endotermik bir pik görülmektedir. TG eğrisinden, üçüncü bozunma basamağının $477\text{-}989\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında % 12,38 deneysel kütle kaybı meydana geldiği görülmektedir. Piridin türevi ligandlar kompleksten uzaklaştıktan sonra PtCl_2 kalmakta ve bu bileşiğin klor ligandları üzerinden polimerleşmeye uğradığı düşünülmektedir. % 12,38 kütle kaybı ile polimerik bileşikten x mol Cl uzaklaşmakta ve geriye polimerik Pt_xCl_y kalmıştır. Önerilen bozunma mekanizması Şema 4.5' de verilmektedir.



Şema 4.5. $[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ kompleksinin bozunma mekanizması

4.2.5.1. $[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ Kompleksinin Bozunma Kinetiği

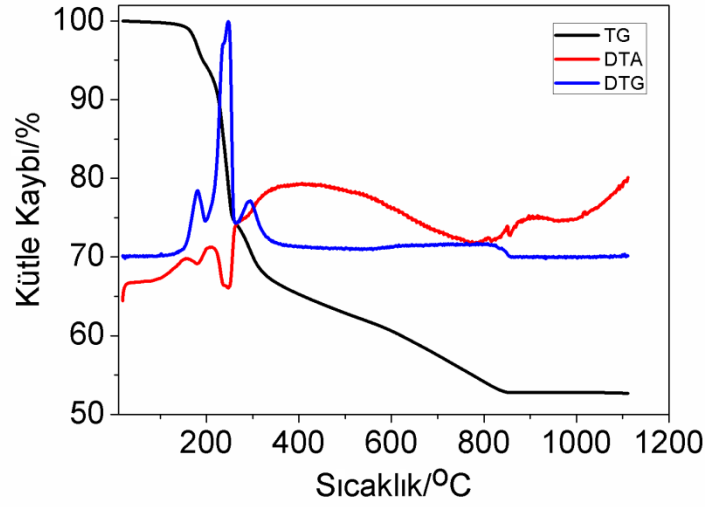
$[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ kompleksinin her bir bozunma basamağı için E_a - α grafikleri Şekil 4.10 a-c'de verilmektedir. Birinci basamakta, E_a değerlerinin $\alpha=0,05-0,40$ aralığında artış göstermiş, 0,4-0,5 arasında sabit kalmış ve yeniden düzensiz olarak azalmıştır. Birinci basamak için FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan E_a değerleri sırasıyla 175,40 kJ/mol ve 179,41 kJ/mol'dür. İkinci basamakta, $\alpha=0,05-0,9$ aralığında E_a değerleri hızla azalmış ve 0,9-1,0 arasında artmıştır. FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan ortalama E_a değerleri sırasıyla 161,10 kJ/mol ve 160,26 kJ/mol'dür. Üçüncü basamakta, E_a değerlerinin $\alpha=0,05-0,6$ arasında kademeli olarak arttığı 0,6-0,9 aralığında azaldığı ve yeniden arttığı gözlenmiştir. FWO ve KAS yöntemlerine göre ortalama E_a değerleri sırasıyla 109,75 kJ/mol ve 98,98 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. Artan α değerlerine karşın düzensiz olarak artan veya azalan E_a değerlerinin bulunması tüm bozunma basamaklarının çok adımlı bozunma kinetiğine uyduğunu göstermektedir.



Şekil 4.10. $[\text{PtCl}_2\text{L}_5\text{L}_2]$ kompleksinin E_a - α grafikleri: a) birinci bozunma basamağı b) ikinci bozunma basamağı c) üçüncü bozunma basamağı

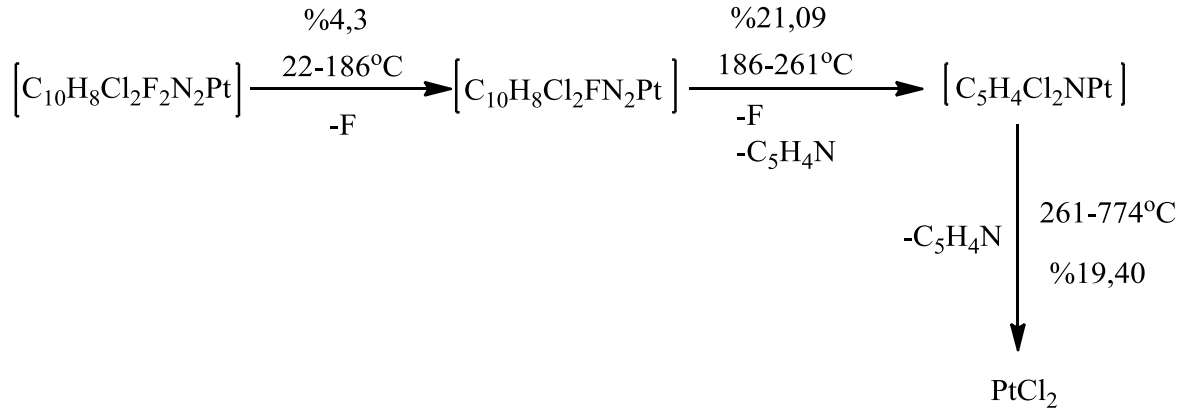
4.2.6. $[\text{PtCl}_2\text{L}_6\text{L}_2]$ kompleksinin Termal Analizi

$[\text{PtCl}_2\text{L}_6\text{L}_2]$ kompleksinin 22-1100 °C sıcaklık aralığında alınan TG/DTG/DTA eğrileri Şekil 4.11' de verilmektedir.



Şekil 4.11. $[\text{PtCl}_2\text{L}^6_2]$ kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.

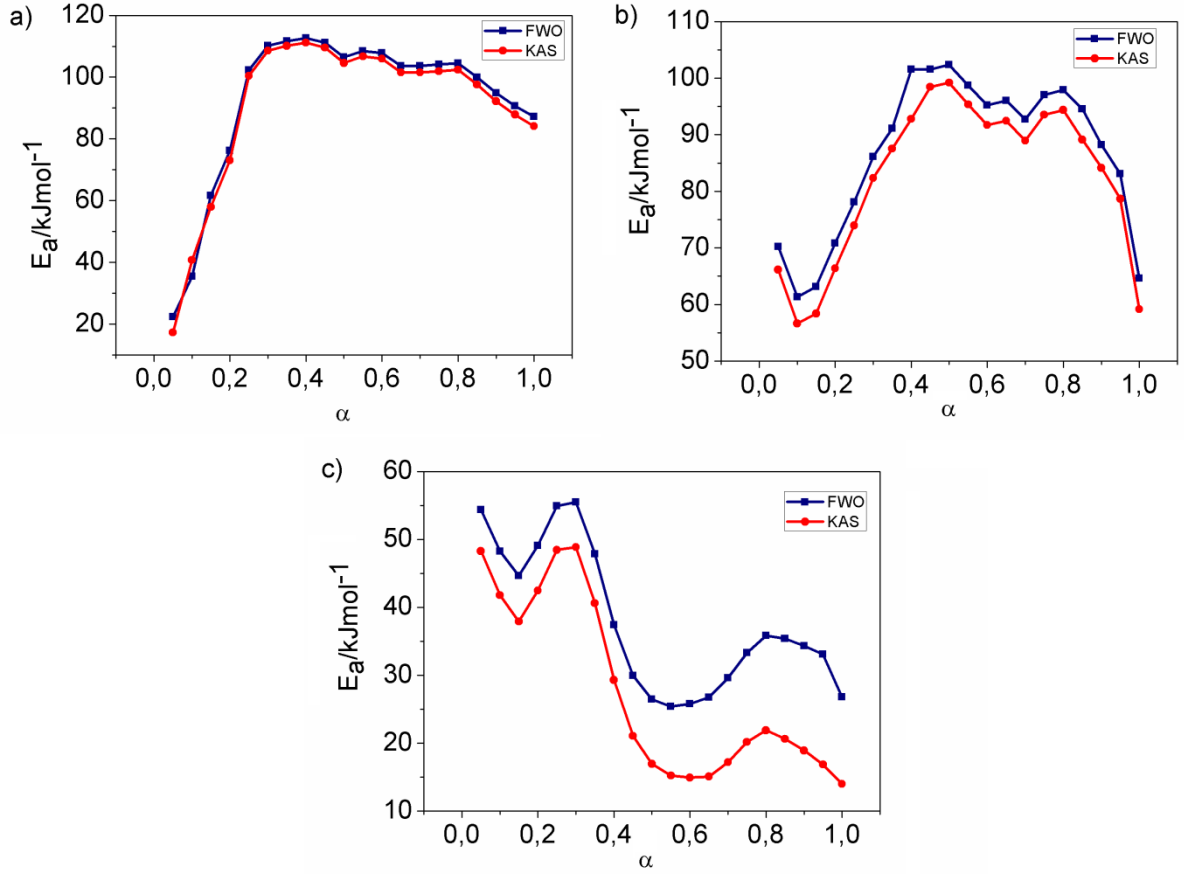
TG ve DTG eğrileri kompleksin $103\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar kararlı olduğunu ve $103\text{-}1100\text{ }^\circ\text{C}$ sıcak aralığında üç basamaklı bir bozunmanın gerçekleştiğini göstermektedir. Birinci bozunma basamağı $103\text{-}186\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında, % 4,30 deneysel (% 4,13 teorik) kütle kaybı ile gözlenmektedir ve 1 mol -F grubu koparak ayrılmaktadır. Birinci bozunma basamağı aynı zamanda DTG eğrisinde $103\text{-}196\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında maksimum noktası $181\text{ }^\circ\text{C}$ olan bir pik ile gözlenmektedir. Birinci bozunma basamağına karşılık gelen ve minimum noktası $178\text{ }^\circ\text{C}$ olan endotermik bir DTA piki $103\text{-}208\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında gözlenmektedir. İkinci bozunma basamağı, $186\text{-}261\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında % 21,16 deneysel (% 21,09 teorik) kütle kaybı ile 1 mol piridin ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) ve 1 mol -F yapıdan uzaklaşmaktadır. DTG eğrisinde ise $103\text{-}193\text{ }^\circ\text{C}$ aralığında maksimum noktası $181\text{ }^\circ\text{C}$ olan ve birinci bozunma basamağına karşılık gelen bir pik görülmektedir. TG eğrisinden, üçüncü bozunma basamağının $261\text{-}777\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında % 19,40 deneysel (% 19,41 teorik) kütle kaybı meydana geldiği gözlenmektedir ve bu kütle kaybı 1 mol piridin ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) ligandının bozunarak uzaklaşmasına karşılık gelmektedir. Son basamakta % 2,36 deneysel kütle kaybı ile x mol -Cl yapıdan uzaklaşmıştır ve son ürünün kütlesi % 47,22 olarak tespit edilmiştir. Son ürün olarak polimerik Pt_xCl_y bileşiğinin kaldığı tahmin edilmektedir. Önerilen bozunma mekanizması Şema 4.6' de verilmektedir.



Şema 4.6. [PtCl₂L⁶₂] kompleksinin bozunma mekanizması

4.2.6.1. [PtCl₂L⁶₂] Kompleksinin Bozunma Kinetiği

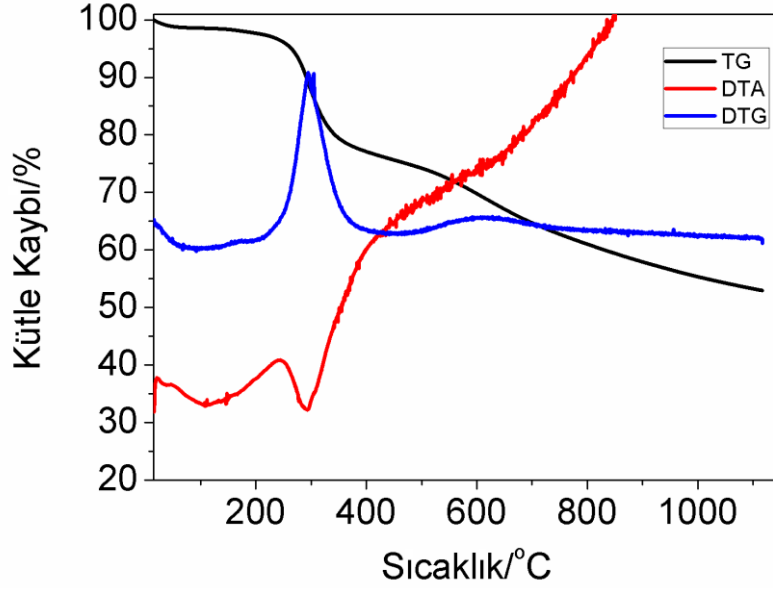
[PtCl₂L⁶₂] kompleksinin her bir bozunma basamağı için E_a - α grafikleri Şekil 4.12 a-c'de verilmektedir. Birinci basamakta, E_a değerlerinin $\alpha=0,05-0,40$ aralığında artış gösterdiği ve bu noktadan sonra düzensiz olarak azaldığı tespit edilmiştir. Birinci basamak için FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan E_a değerleri sırasıyla 91,97 kJ/mol ve 90,77 kJ/mol'dür. İkinci basamakta, $\alpha=0,05-0,10$ aralığında E_a değerleri azalmış, $\alpha=0,10-4,00$ aralığında artmış ve bu noktadan sonra düzensiz olarak azalma eğilimi göstermiştir. FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan ortalama E_a değerleri sırasıyla 86,71 kJ/mol ve 82,46 kJ/mol'dür. Üçüncü basamakta, E_a değerlerinin $\alpha=0,05-1,50$ arasında azaldığı, $\alpha=0,05-1,50$ arasında arttığı, $\alpha=0,60-0,80$ arasında yeniden arttığı ve bu noktadan sonra yeniden azaldığı gözlenmiştir. FWO ve KAS yöntemlerine göre ortalama E_a değerleri sırasıyla 37,72 kJ/mol ve 29,17 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. Artan α değerlerine karşın düzensiz olarak değişen E_a değerlerinin bulunması tüm bozunma basamaklarının çok adımlı bozunma kinetiğine uyduğunu göstermektedir.



Şekil 4.12. $[\text{PtCl}_2\text{L}^6]$ kompleksinin E_a - α grafikleri: a) birinci bozunma basamağı b) ikinci bozunma basamağı c) üçüncü bozunma basamağı

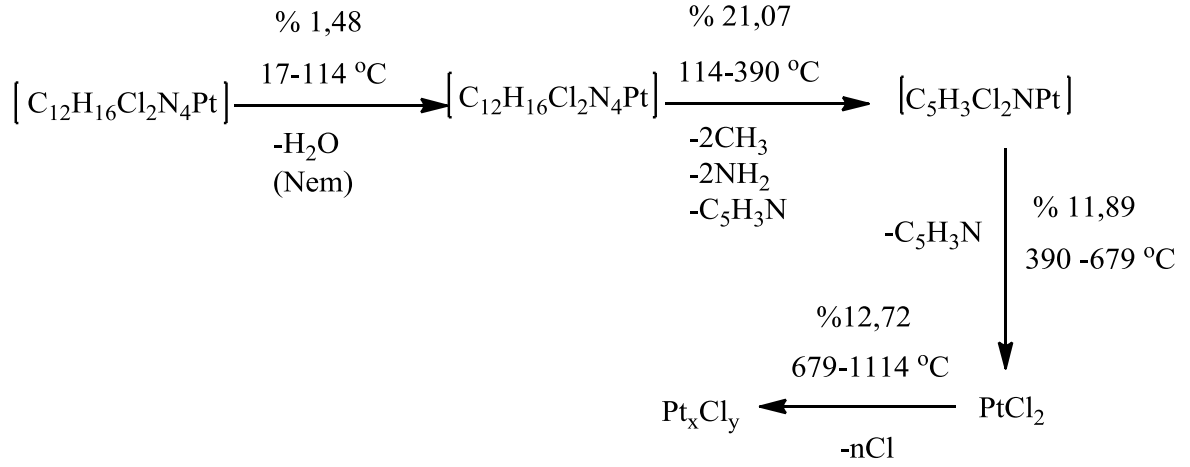
4.2.7. $[\text{PtCl}_2\text{L}^7]$ Kompleksinin Termal Analizi

$[\text{PtCl}_2\text{L}^7]$ kompleksinin 17-1100 °C sıcaklık aralığında alınan TG/DTG/DTA eğrileri Şekil 4.13' de verilmektedir.



Şekil 4.13. $[\text{PtCl}_2\text{L}^7]_2$ kompleksinin TG/DTG/DTA eğrileri.

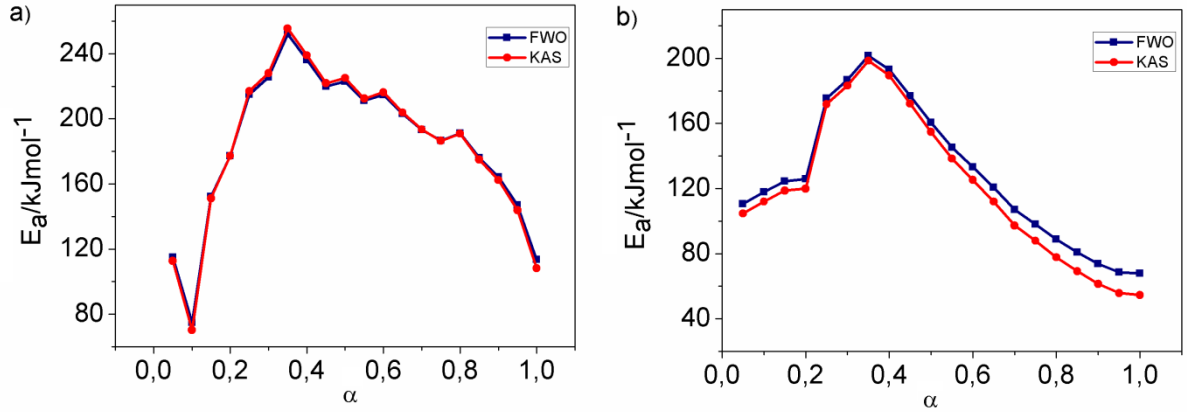
TG ve DTG eğrileri dört basamaklı bir bozunmayı göstermektedir. Birinci basamak dehidrasyon basamağı olup 17-114 °C arasında % 1,48 kaybı ile higroskopik kompleksten nem olarak tutunmuş su uzaklaşmaktadır. İkinci basamak bozunma basamağı olup, 114-390 °C sıcaklık aralığında, % 21,07 deneysel (% 21,20 teorik) kütle kaybı ile 1 mol piridin ($-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$) 2 mol $-\text{NH}_2$ ve 2 mol $-\text{CH}_3$ grupları bozunarak yapıdan uzaklaşmaktadır. DTG eğrisinde bu bozunmalar için 113-204 °C’de çok zayıf bir pik ve 204-438 °C aralığında maksimum noktası 295 °C olan ve en hızlı bozunmayı gösteren şiddetli bir DTG piki gözlenmektedir. DTA eğrisinde ise ikinci bozunma basamağına karşılık gelen 235-426 °C aralığında minimum noktası 286 °C olan bir endotermik pik gözlenmiştir. Üçüncü bozunma 390-679 °C sıcaklık aralığında 1 mol piridin ($-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$) grubunun ayrılmasına karşılık gelen, % 11,89 deneysel (% 12,00 teorik) kütle kaybı ile gerçekleşmektedir. Üçüncü bozunma aynı zamanda DTG eğrisinde 502-698 °C sıcaklık aralığında maksimum noktası 603 °C olan bir pikle doğrulanmaktadır. Son bozunma basamağı ise 679-1114 °C sıcaklık aralığında % 12,72 deneysel kütle kaybı ile gerçekleşmektedir ve bu kütle kaybı x mol $-\text{Cl}$ ’nin yapıdan ayrılmasına karşılık gelmektedir. Son basamakta PtCl_2 bileşiğinin Cl^- anyonları üzerinden polimerleştiği ve geriye kalan ürünün % 52,73 kütlede polimerik Pt_xCl_y bileşiği olduğu düşünülmektedir. Önerilen bozunma mekanizması Şema 4.7’ de verilmektedir.



Şema 4.7. [PtCl₂L⁷₂] kompleksinin bozunma mekanizması

4.2.7.1. [PtCl₂L⁷₂] Kompleksinin Bozunma Kinetiği

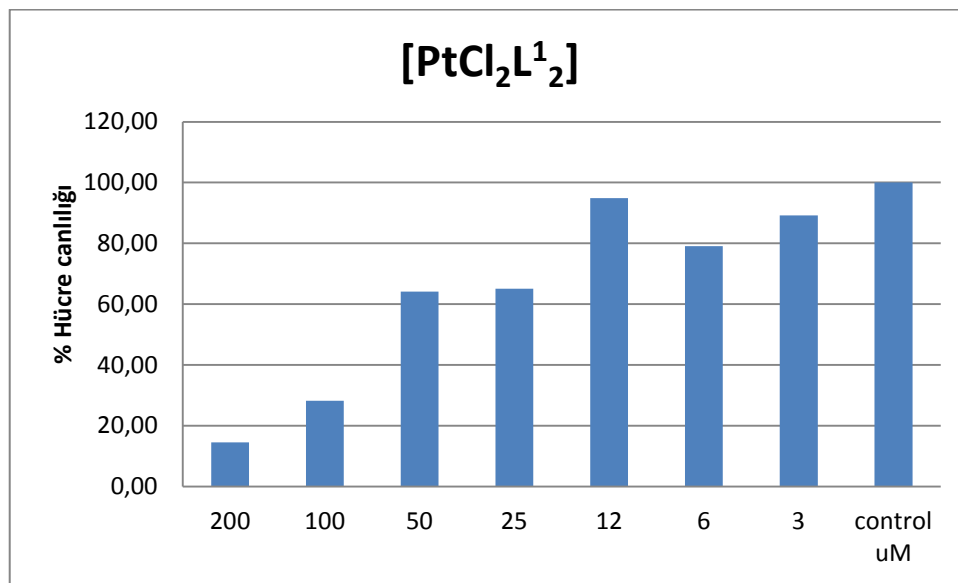
[PtCl₂L⁷₂] kompleksinin iki ve üçüncü bozunma basamağı için E_a - α grafikleri Şekil 4.14. a-b'de verilmektedir. İkinci basamakta, E_a değerleri $\alpha=0,05-0,10$ aralığında azalmış, $\alpha=0,10-0,35$ aralığında artmış ve sonra kademeli olarak yeniden azalmıştır. İkinci basamak için FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan E_a değerleri sırasıyla 184,61 kJ/mol ve 184,53 kJ/mol'dür. Üçüncü basamakta, $\alpha=0,05-0,40$ aralığında E_a değerleri düzensiz olarak artmış ve bu noktadan sonra düzensiz olarak azalmıştır. FWO ve KAS yöntemleri ile hesaplanan ortalama E_a değerleri sırasıyla 127,85 kJ/mol ve 120,22 kJ/mol'dür. Artan α değerlerine karşın düzensiz olarak değişen E_a değerlerinin bulunması tüm bozunma basamaklarının çok adımlı bozunma kinetiğine uyduğunu göstermektedir.



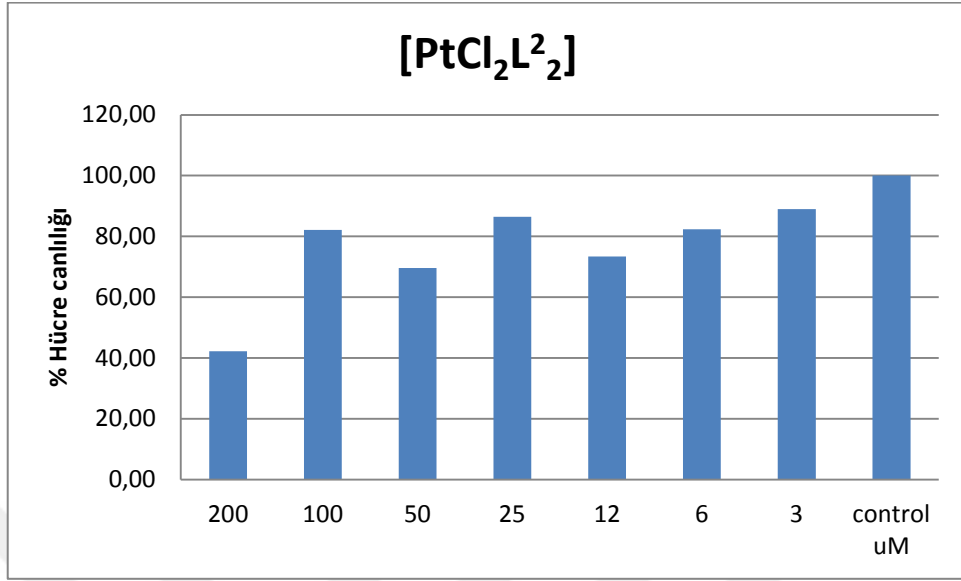
Şekil 4.14. $[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$ kompleksinin E_a - α grafikleri: a) birinci bozunma basamağı b) ikinci bozunma basamağı

4.3. Komplekslerin Sitotoksosite Çalışmaları

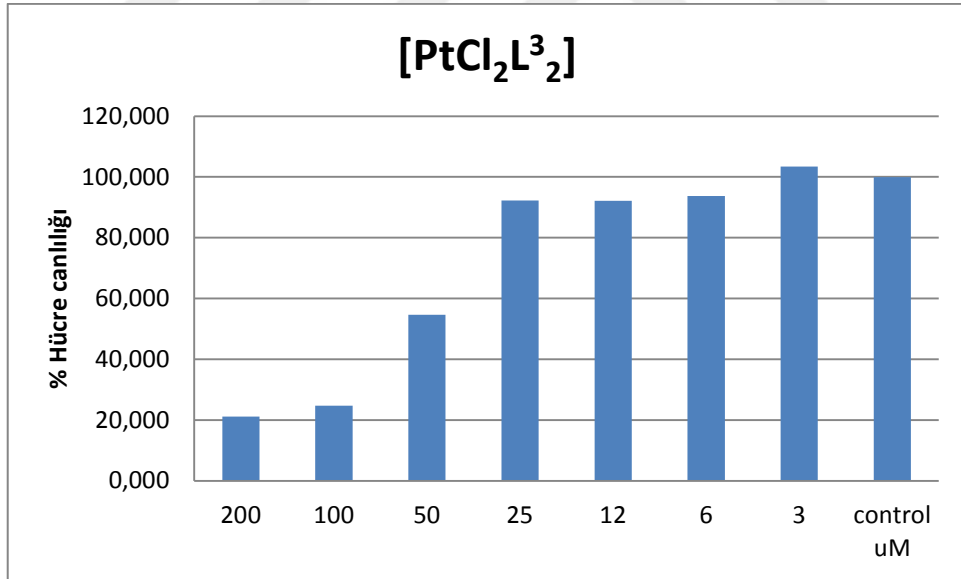
Sentezlenen hücrelerin 24 saatlik inkubasyon sonucu kolon kanseri hücreleri üzerinde oluşturdukları sitotoksik etkiyi belirlemek ve kanser tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bileşikler ortaya koymak amacıyla bileşiklerin sitotoksosite çalışmaları yapılmış olup doza bağlı canlı hücre grafikleri Şekil 4.15.-21'de verilmektedir. Sitotoksosite çalışma sonuçları, $[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^6_2]$ ve $[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$ komplekslerinin en yüksek sitotoksositeye sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle $[\text{PtCl}_2\text{L}^6_2]$ ve $[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$ bileşiklerinin doza bağlı olarak etkilerini arttırdıkları gözlemlendi.



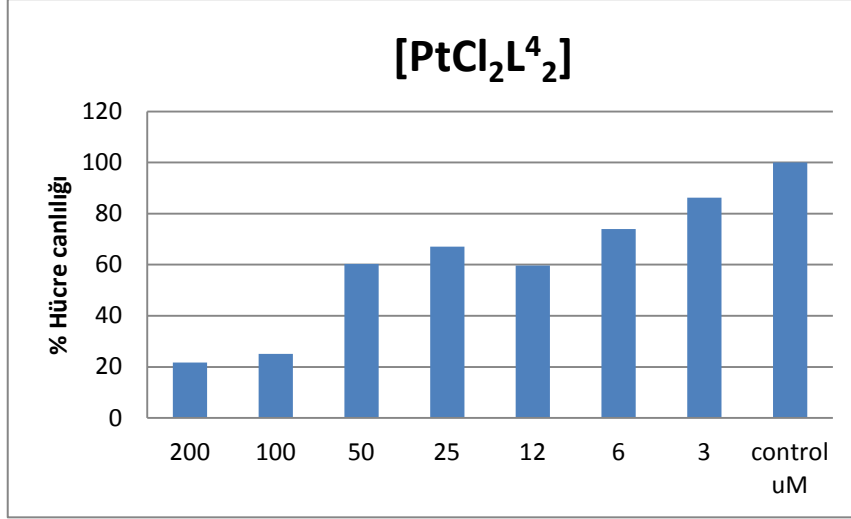
Şekil 4.15. $[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$ kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği



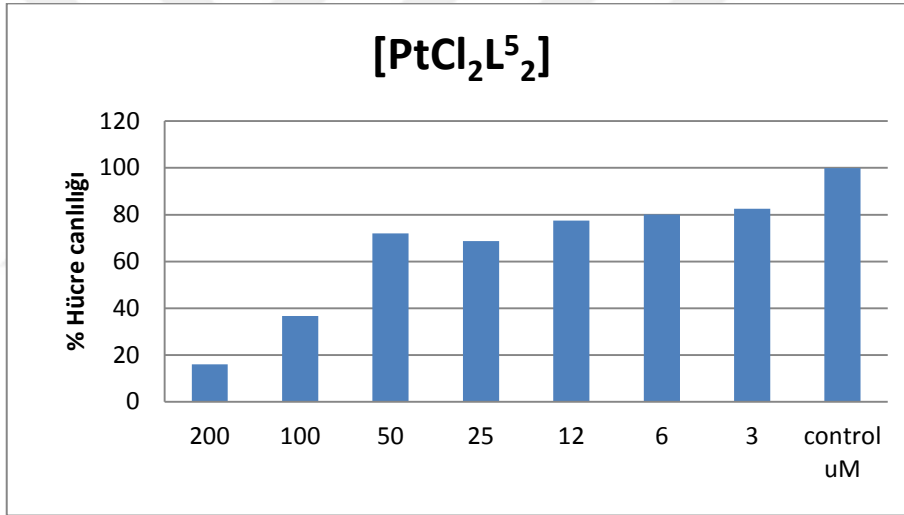
Şekil 4.16. [PtCl₂L²₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği



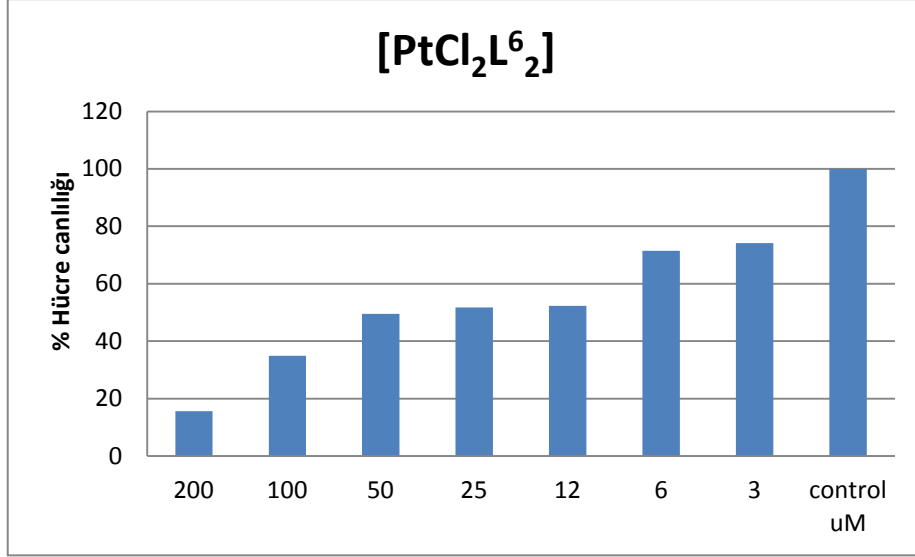
Şekil 4.17. [PtCl₂L³₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği



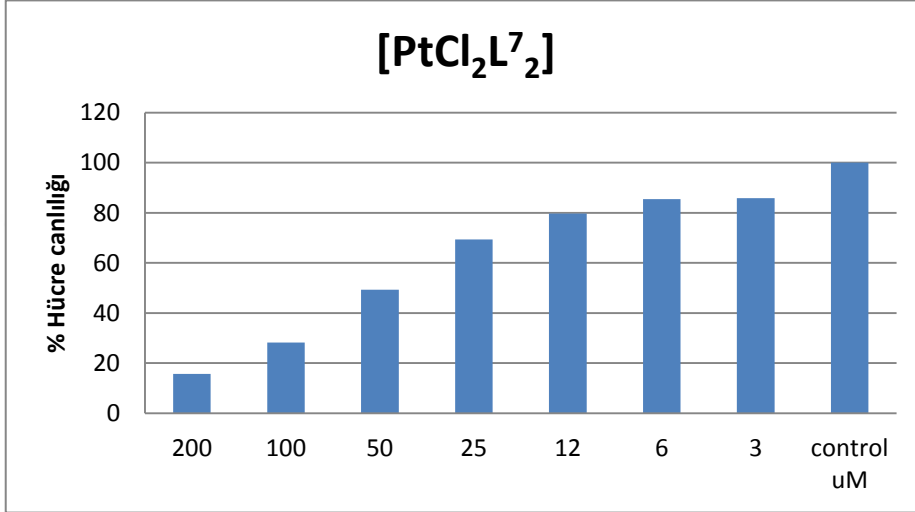
Şekil 4.18. [PtCl₂L⁴₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği



Şekil 4.19. [PtCl₂L⁵₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği



Şekil 4.20. [PtCl₂L⁶₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği



Şekil 4.21. [PtCl₂L⁷₂] kompleksinin doza bağlı canlı hücre grafiği

5. SONUÇ

Bu çalışmada, $[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$ (L: 3,5-dimetil piridin, 3,4-dimetil piridin, 2-amino-3-metil piridin, 2-amino-5-bromo piridin, 2-floro piridin, 4-(4-nitrobenzil) piridin, 2-amino-5-nitro piridin) kompleksleri sentezlendi. Hazırlanan bileşiklerin yapıları FT-IR, UV-Vis, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$, teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

Bileşiklerin termal kararlılıkları DTA/TG kombine sistemiyle ve bozunma kinetikleri FWO ve KAS yöntemlerine göre incelendi. Ayrıca $[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$ komplekslerinin kolon kanseri hücre hattı (DLD-1) üzerine sitotoksik etkisi incelendi.

Komplekslerin FT-IR spektrumları birbirine benzemektedir. Önemli titreşim bandları Çizelge 5.1' de verilmektedir.

Çizelge 5.1. Kompleks bileşiklerin FT-IR verileri

Kompleksler	$-\text{NH}_2$ (cm^{-1})	Ar-H (cm^{-1})	Al-H (cm^{-1})	Ar-C=C, Ar-C=N cm^{-1}	-X cm^{-1}	Pt-N (cm^{-1})
$[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$	-	3049	2950-2885	1680-1625	-	518
$[\text{PtCl}_2\text{L}^2_2]$	3300-3500	3045	-	1680-1625	797	517
$[\text{PtCl}_2\text{L}^3_2]$	-	3048	2900-2820	1680-1625	-	512
$[\text{PtCl}_2\text{L}^4_2]$	3440-3360	3030	-	1690-1620	-	513
$[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$	-	3010	2960-2881	1680-1625	-	518
$[\text{PtCl}_2\text{L}^6_2]$	-	3060	-	1680-1625	-	517
$[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$	3445-3357	3100	2960-2880	1685-1625	796	513

Tüm komplekslerde piridin halkasındaki Ar-H gerilim bandları $3030-3100 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir. $[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^3_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ ve $[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$ komplekslerinin FT-IR spektrumlarında $-\text{CH}_3$ gruplarına ait C-H gerilme titreşimleri $2900-2885 \text{ cm}^{-1}$ aralıklarında tespit edilmiştir. Amin fonksiyonel grupları içeren $[\text{PtCl}_2\text{L}^2_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^4_2]$ ve $[\text{PtCl}_2\text{L}^6_2]$ komplekslerinde N-H gerilme titreşimleri $2300-2500 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir. Tüm komplekslerde Pt-N gerilme titreşimleri ise $512-518 \text{ cm}^{-1}$ aralığında görülmektedir.

Komplekslerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarından gözlenen önemli pikler Çizelge 5.2' de verilmektedir.

Çizelge 5.2. Kompleks bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verileri

Kompleksler	Ar-H ppm	Al-H ppm	N-H ppm	Ar-C ppm	Al-C ppm
$[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$	7.41-8.62	2.25	-	133-148	17,50
$[\text{PtCl}_2\text{L}^2_2]$	7.59-8.67	-	8.93	104-158	-
$[\text{PtCl}_2\text{L}^3_2]$	7.27-8.68	4.21	-	124-152	40,00
$[\text{PtCl}_2\text{L}^4_2]$	6.48-8.96	-	7.54	107-163	-
$[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$	6.93-8.42	2.25	-	126-150	16,70-18,00
$[\text{PtCl}_2\text{L}^6_2]$	7.18-8.28	-	-	109-164	-
$[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$	6.30-8.107	3.30	7.74	112,5-149	17,34

Tüm komplekslerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 5,92-8,96 ppm aralıklarında gözlenen çoklu pikler piridin halkasındaki Ar-H pikleridir. Alifatik gruplar içeren $[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^3_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ ve $[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$ komplekslerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında alifatik protonlar sırasıyla 2,25 ppm, 4,21 ppm, 2,25 ppm ve 2,30 ppm'de gözlenmiştir. Amin grubu içeren $[\text{PtCl}_2\text{L}^2_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^4_2]$ ve $[\text{PtCl}_2\text{L}^6_2]$ komplekslerinde N-H protonuna ait pikler sırasıyla 9,93 ppm, 7,54 ppm ve 7,74 ppm'de gözlenmiştir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda tüm komplekslerin 104-164 ppm aralığındaki pikleri Ar-C ait piklerdir. $[\text{PtCl}_2\text{L}^1_2]$, $[\text{PtCl}_2\text{L}^5_2]$ ve $[\text{PtCl}_2\text{L}^7_2]$ komplekslerinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında alifatik karbonlar sırasıyla 17,50 ppm, 16,70 ppm ve 17,34 ppm aralığında gözlenirken; $[\text{PtCl}_2\text{L}^3_2]$ kompleksine ait olan alifatik karbon piki 40 ppm'de gözlenmiştir.

Spektroskopik veriler kompleksler için önerilen yapının doğruluğunu göstermektedir.

Komplekslerin UV-vis spektrumlarından gözlenen sonuçlar Çizelge 5.3' de verilmektedir.

Çizelge 5.3. Kompleks bileşiklerin UV-Vis spekturum verileri

Kompleks	$\pi \rightarrow \pi^*$	ϵ	$n \rightarrow \pi^*$	ϵ
	(nm)	($M^{-1}cm^{-1}$)	(nm)	($M^{-1}cm^{-1}$)
[PtCl ₂ L ¹ ₂]	256	1302	-	-
	278	3128		
[PtCl ₂ L ² ₂]	258	1352	399	927
			328	1975
[PtCl ₂ L ³ ₂]	264	8558	-	-
[PtCl ₂ L ⁴ ₂]	243	831	431	4259
[PtCl ₂ L ⁵ ₂]	264	6331	-	-
[PtCl ₂ L ⁶ ₂]	262	1911	-	-
[PtCl ₂ L ⁷ ₂]	259	2130	380	2080
			309	3550

Komplekslerin UV-vis spektrumları dimetil sülfoksit içerisinde alınmıştır. [PtCl₂L¹₂], [PtCl₂L³₂], [PtCl₂L⁶₂] ve [PtCl₂L⁷₂] komplekslerinin UV-vis spektrumları birbirine benzemekte ve sırasıyla 278 nm (3,9094), 264 nm(3,8510), 264 nm (2,1968) ve 262 nm (3,2490) de absorpsiyon bandları gözlenmiş olup bu bandlar $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelmektedir. Diğer komplekslerde daha uzun dalga boylarında (328-431 nm aralığında) gözlenen bandlar ise ligandlardaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerini göstermektedir.

Komplekslerin termal analiz çalışmaları TG/DTA/DTG kombine sistemiyle 15-1150 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirilmiştir. TG eğrilerinden [PtCl₂L²₂], [PtCl₂L⁴₂] ve [PtCl₂L⁷₂] komplekslerinin higroskopik olduğu anlaşılmaktadır. [PtCl₂L¹₂] kompleksi 192 °C'ye kadar termal kararlılık gösterirken [PtCl₂L⁷₂] kompleksi 166 °C'ye kadar bozunmadan kalmaktadır. Komplekslerin kinetik analizlerinde FWO ve KAS yöntemleri kullanılmış olup aktivasyon enerjileri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 5.3'de verilmektedir.

Çizelge 5.4. Komplekslerin bozunma basamakları için hesaplanan aktivasyon enerjisi sonuçları

Kompleks	Bozunma Basamağı	FWO Ea/kJ mol ⁻¹	KAS Ea/kJ mol ⁻¹
[PtCl ₂ L ¹ ₂]	I	196,54	203,43
	II	161,58	158,50
	III	184,38	183,06
[PtCl ₂ L ² ₂]	II	65,51	60,91
	III	113,92	110,33
	IV	94,48	88,57
[PtCl ₂ L ³ ₂]	I	69,66	64,03
	II	55,70	46,19
	III	57,65	42,51
[PtCl ₂ L ⁴ ₂]	II	134,31	132,42
	III	192,11	192,09
	IV	110,47	95,16
	V	57,73	44,81
[PtCl ₂ L ⁵ ₂]	I	175,40	179,41
	II	161,10	160,26
	III	109,75	98,98
[PtCl ₂ L ⁶ ₂]	I	91,97	90,77
	II	86,71	82,46
	III	31,72	29,17
[PtCl ₂ L ⁷ ₂]	II	184,61	184,53
	III	127,85	120,22

Sitotoksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, [PtCl₂L¹₂], [PtCl₂L⁵₂], [PtCl₂L⁶₂] ve [PtCl₂L⁷₂] kompleksleri en sitotoksik bileşikler olarak belirlendi. Bu bileşikler doza bağımlı olarak DLD-1 hücre hattında hücre ölümünü tetiklediği ortaya konuldu. Çalışmada kullanılan [PtCl₂L⁶₂] ve [PtCl₂L⁷₂] bileşiklerinin 24 saat inkubasyon süresinde kolon kanseri hücre hattında en etkili bileşikler olduğu belirlendi. Çok düşük dozlarda bile (3-12µM) etkili bulunan bu bileşiklerin, ileriki çalışmalarda farklı hücre

hatlarında ve farklı inkubasyon sürelerinde denenmesine ve bu bileşiklerin etki mekanizmalarının moleküler düzeyde belirlenmesine karar verildi.

Çalışmada elde edilen veriler karışık piridin türevli platin klorür komplekslerinin onkoloji alanında kematoröpatik amaçlı kullanılmaya aday bileşikler olduğunu göstermektedir.



KAYNAKLAR

- Ahn, G. O., Botting, K. J., Patterson, A. V., Ware, D. C., Terzel, M., Wilson, W. R., 2006. Radiolytic and cellular reduction of a novel hypoxia-activated cobalt (III) prodrug of a chloromethylbenzindoline DNA minor groove alkylator. *Biochemical Pharmacology*, 71(12), 1683-1694.
- Aktaş, S. H., 2010. Kemoterapinin kolon kanseri, meme kanseri ve mide kanserinde VEGF düzeylerine etkisinin in vivo ve in vitro incelemesi, Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
- Allardyce, C. S., Dyson, P. J., Ellis, D. J., Heath, S. L., 2001. [Ru (η^6 -p-cymene) Cl₂ (pta)](pta= 1, 3, 5-triaza-7-phosphatricyclo-[3.3. 1.1] decane): a water soluble compound that exhibits pH dependent DNA binding providing selectivity for diseased cells. *Chemical Communications*, 15, 1396-1397.
- Andreani, A., Burnelli, S., Granaiola, M., Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M., Varoli, L., Landi, L., Prata, C., Grasso, C., Fiebig, H. H., Kelter, G., Burger, A. M., Kunkel, M. W., Berridge, M. V. (2008). Antitumor Activity of Bis-indole Derivatives (1). *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(15), 4563-4570.
- Anonim, 1995. Dünyada Kanser İstatistikleri. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu (TKASKD), <http://turkkanser.org.tr> (Erişim Tarihi: 07.12.2016).
- Anonim, 2016. Kalın Bağırsak Kanseri (Kolon kanseri, kolorektal kanser). <http://www.drahmetdobrucali.com/hastaliklar/kalin-barsak-kanseri-kolon-kanseri-kolorektal-kanser> (Erişim Tarihi: 07.12.2016).
- Anonim, 2016. Türkiye'de Kanser Kayıtlılığı, <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html> (Erişim Tarihi: 24.12.2016).
- Ansari, K. I., Grant, J. D., Kasiri, S., Woldemariam, G., Shrestha, B., Mandal, S. S., 2009. Manganese (III)-salens induce tumor selective apoptosis in human cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103 (5), 818-826.
- Aris, S. M., Knott, K. M., Yang, X., Gewirtz, D. A., Farrell, N. P., 2009. Modulation of transplatin platinum complex reactivity by systematic modification of carrier and leaving groups. *Inorganica Chimica Acta*, 362(3), 929-934.
- Au, L., Zheng, D., Zhou, F., Li, Z. Y., Li, X., Xia, Y., 2008. A quantitative study on the photothermal effect of immuno gold nanocages targeted to breast cancer cells. *ACS Nano*, 2(8), 1645-1652.
- Beesoo, R., Neergheen-Bhujun, V., Bhagooli, R., Bahorun, T., 2014. Apoptosis inducing lead compounds isolated from marine organisms of potential relevance in cancer treatment. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 768, 84-97.
- Bhuyan, B. K., Loughman, B. E., Fraser, T. J., & Day, K. J., 1976. Comparison of different methods of determining cell viability after exposure to cytotoxic compounds. *Experimental Cell Research*, 97(2), 275-280.

- Boulikas, T., Pantos, A., Bellis, E., Christofis, P. (2007). Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms. *Cancer Therapy*, 5, 537-583.
- Bowman, P. B., Rogers, L. B., 1966. Effect of metal ion and ligand on thermal stability of metal amine complexes. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 28(10), 2215-2224.
- Budzisz, E., Miernicka, M., Lorenz, I. P., Mayer, P., Krajewska, U., Rozalski, M., 2009. Synthesis and X-ray structure of platinum (II), palladium (II) and copper (II) complexes with pyridine-pyrazole ligands: influence of ligands' structure on cytotoxic activity. *Polyhedron*, 28(3), 637-645.
- Chen, D., Milacic, V., Frezza, M., Dou, Q. P., 2009. Metal complexes, their cellular targets and potential for cancer therapy. *Current Pharmaceutical Design*, 15(7), 777-791.
- Clarke, M. J., 2003. Erratum to "Ruthenium metallopharmaceuticals":[Coord. Chem. Rev. 232 (2002) 69-93]. *Coordination Chemistry Reviews*, 236 (1), 207.
- Cleare, M. J., Hoeschele, J. D., 1973. Studies on the antitumor activity of group VIII transition metal complexes. Part I. Platinum (II) complexes. *Bioinorganic chemistry*, 2(3), 187-210.
- Cohen, L., Schwartz, S., 1966. Modification of radiosensitivity by porphyrins II. Transplanted rhabdomyosarcoma in mice. *Cancer Research*, 26 (8 Part 1), 1769-1773.
- Coşkun, G., Özgür, H., 2011. Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20 (3), 145-158.
- Crispens Jr, C. G., Sorenson, J. R., 1988. Evaluation of the anticancer activity of CuDIPS in SJL/J mice. *Anticancer Research*, 8 (1), 77.
- Das, M., Livingstone, S. E., 1978. Cytotoxic action of some transition metal chelates of Schiff bases derived from S-methyldithiocarbamate. *British Journal of Cancer*, 37(3), 466.
- Dünyada Kanser İstatistikleri. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu (TKASKD 1995), <http://turkkanser.org.tr>)
- Elo, H., 1987. An antiproliferative salicylaldoximate type copper (II) chelate as an enhancer of the cytotoxicity of murine spleen cells to tumor cells in vitro. *Cancer Letters*, 36 (3), 333-339.
- Elo, H., Sunila, I., Lumme, P., 1987. Studies on the acute toxicity of the antineoplastic metal chelate trans-bis (salicylaldoximate) copper (II) in rats. *Inorganica Chimica Acta*, 136(1), 61-63.
- Fahmy, H. A., Gharib, O. A., 2014. Effect of low radiation dose on cisplatin induced hepato-testicular damage in male rats. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 4 (9), 1053.

- Farran, R., House, J. E., 1972. Thermal decomposition of complexes of palladium (II) chloride with substituted pyridines. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 34(7), 2219-2223.
- French, F. A., & Blanz, E. J., 1965. The Carcinostatic Activity of α -(N) Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazones I. Isoquinoline-1-carboxaldehyde Thiosemicarbazone. *Cancer Research*, 25 (9 Part 1), 1454-1458.
- Galanski, M., Arion, V. B., Jakupec, M. A., Keppler, B. K., 2003. Recent developments in the field of tumor-inhibiting metal complexes. *Current Pharmaceutical Design*, 9(25), 2078-2089.
- González, M. L., Tercero, J. M., Matilla, A., Niclós-Gutiérrez, J., Fernández, M. T., López, M. C., Alonso, C., González, S., 1997. Cis-dichloro (α , ω -diamino carboxylate ethyl ester) palladium (II) as palladium (II) versus platinum (II) model anticancer drugs: synthesis, solution equilibria of their aqua, hydroxo, and/or chloro species, and in vitro/in vivo DNA-binding properties. *Inorganic Chemistry*, 36 (9), 1806-1812.
- Hambley, T. W., 2001. Platinum binding to DNA: structural controls and consequences. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (19), 2711-2718.
- Hirsch, L. R., Jackson, J. B., Lee, A., Halas, N. J., West, J. L., 2003. A whole blood immunoassay using gold nanoshells. *Analytical Chemistry*, 75(10), 2377-2381.
- Huq, F., Yu, J. Q., Daghiri, H., Beale, P., 2004. Studies on activities, cell uptake and DNA binding of four trans-planar platinum (II) complexes of the form: trans-PtL (NH₃)₂ Cl₂, where L= 2-hydroxypyridine, imidazole, 3-hydroxypyridine and imidazo (1, 2- α) pyridine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98(8), 1261-1270.
- Icel, C., Yilmaz, V. T., Ari, F., Ulukaya, E., Harrison, William T. A., 2012. *trans*-Dichloridopalladium(II) and platinum(II) complexes with 2-(hydroxymethyl)pyridine and 2-(2-hydroxyethyl)pyridine: Synthesis, structural characterization, DNA binding and in vitro cytotoxicity studies. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 60, 386-394.
- Jacobs, M.M., Griffin, A.C., Zedeck, in M.S., Lipkin, M., 1981. Inhibition of Tumor Induction and Developments, Plenum, New York, 169.
- Jamieson, E. R., Lippard, S.J., 1999. Structure, recognition and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chemical Reviews*, 99 (9), 2467-2498.
- Jamieson, E. R., & Lippard, S. J., 1999. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chemical Reviews*, 99 (9), 2467-2498.
- Jung, M., Kerr, D. E., Senter, P. D., 1997. Bioorganometallic chemistry—synthesis and antitumor activity of cobalt carbonyl complexes. *Archiv der Pharmazie*, 330(6), 173-176.
- Kapoor, S., 2009. Lanthanum and its rapidly emerging role as an anti-carcinogenic agent. *Journal of Cellular Biochemistry*, 106 (2), 193.

- Kiat, H. C., Weng, K. L., Gerard, J., Lawrence, L., Siden, T., Anne, V., 2006. Organometallic cluster analogues of tamoxifen. *Journal of Organometallic Chemistry*, 69, 9-19.
- Kirschner, S., Wei, Y. K., Francis, D., Bergman, J. G., 1966. Anticancer and potential antiviral activity of complex inorganic compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 9 (3), 369-372.
- Kismali, G., Emen, F. M., Yesilkaynak, T., Meral, O., Demirkiran, D., Sel, T., Kulcu, N., 2012. The cell death pathway induced by metal halide complexes of pyridine and derivative ligands in hepatocellular carcinoma cells - necrosis or apoptosis? *European Review For Medical And Pharmacological Science*, 16 (8), 1001-1012.
- Koyundereli Çılgı, G., 2012. Bazı uranyum tuzlarının farklı ortamlarda termal bozunma reaksiyonlarının incelenmesi, Doktora Tezi. Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli, Türkiye.
- Lange, T. S., Kim, K. K., Singh, R. K., Strongin, R. M., McCourt, C. K., Brard, L., 2008. Correction: Iron (III)-Salophene: An Organometallic Compound with Selective Cytotoxic and Anti-Proliferative Properties in Platinum-Resistant Ovarian Cancer Cells. *PLoS ONE*, 3(7).
- Leuthauser, S. W., Oberley, L. W., Oberley, T. D., Sorenson, J. R., Ramakrishna, K., 1981. Antitumor effect of a copper coordination compound with superoxide dismutase-like activity. *Journal of the National Cancer Institute*, 66 (6), 1077-1081.
- Liptay, G., Burger, K., Papp-Molnar, E., Szebeni, S., Ruff, F., 1969. The thermal analysis of metal complexes—II: On the mixed pyridine-thiocyanate complexes of transition metals. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 31(8), 2359-2366.
- Liptay, G., Kenessey, G., Bukovec, P., 1993. Pyridine-type complexes of transition metal halides: IV. Preparation and thermal studies on some new complexes of nickel (II)-halides formed with 2-, 3-, and 4-methyl-pyridines. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 40(2), 543-552.
- Liptay, G., Nagy, G., Borbély-Kuszmán, A., 1985. Thermoanalytical study of picoline complexes. *Thermochimica Acta*, 93, 97-100.
- Livingstone, S. E., & Mikhelson, A. E., 1970. Metal chelates of biologically important compounds. II. Nickel complexes of dialkyldithiophosphates and their adducts with nitrogen heterocycles. *Inorganic Chemistry*, 9(11), 2545-2551.
- M. M. Ghorab, A. N. Osman, E. Noaman, H. I. Heiba, N. H. Zaher Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 181:1935–1950, 2006
- Marcon, G., Carotti, S., Coronello, M., Messori, L., Mini, E., Orioli, P., Mazzei, T., Cinelli, M.A., Minghetti, G. 2002. Gold (III) complexes with bipyridyl ligands: solution chemistry, cytotoxicity, and DNA binding properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 1672-1677.

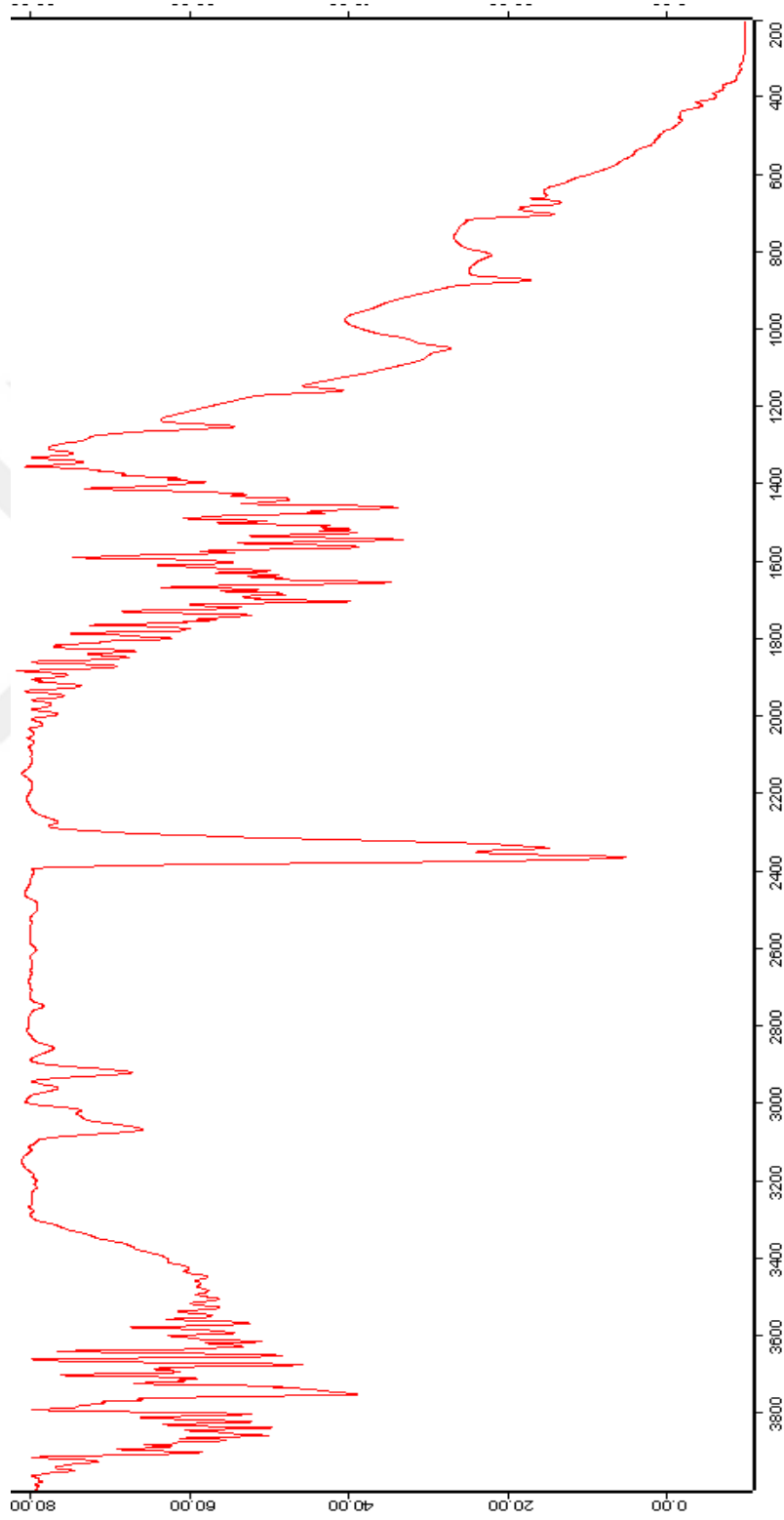
- McKeage, M. J., Maharaj, L., & Berners-Price, S. J., 2002. Mechanisms of cytotoxicity and antitumor activity of gold (I) phosphine complexes: the possible role of mitochondria. *Coordination Chemistry Reviews*, 232(1), 127-135.
- McKeage, M. J., Maharaj, L., Berners-Price, S. J., 2002. Mechanisms of cytotoxicity and antitumor activity of gold (I) phosphine complexes: the possible role of mitochondria. *Coordination Chemistry Reviews*, 232(1), 127-135.
- Messori, L., Abbate, F., Marcon, G., Orioli, P., Fontani, M., Mini, E., Carroti, S., 2000. Gold (III) complexes as potential antitumor agents: solution chemistry, cytotoxic and DNA binding properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 3541-3548.
- Mirabelli, C. K., Johnson, R. K., Hill, D. T., Faucette, L. F., Girard, G. R., Kuo, G. Y., Crooke, S. T., 1986. Correlation of the in vitro cytotoxic and in vivo antitumor activities of gold (I) coordination complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29(2), 218-223.
- Mirabelli, C. K., Sung, C. M., Zimmerman, J. P., Hill, D. T., Mong, S., Crooke, S. T., 1986. Interactions of gold coordination complexes with DNA. *Biochemical Pharmacology*, 35(9), 1427-1433.
- Mock, C., Puscasu, I., Rauterkus, M. J., Tallen, G., Wolff, J. E., Krebs, B., 2001. Novel Pt (II) anticancer agents and their Pd (II) analogues: syntheses, crystal structures, reactions with nucleobases and cytotoxicities. *Inorganica Chimica Acta*, 319(1), 109-116.
- Mock, C., Puscasu, I., Rauterkus, M. J., Tallen, G., Wolff, J. E., Krebs, B., 2001. Novel Pt (II) anticancer agents and their Pd (II) analogues: syntheses, crystal structures, reactions with nucleobases and cytotoxicities. *Inorganica Chimica Acta*, 319(1), 109-116.
- Mohan, M., Gupta, N. S., Chandra, L., Jha, N. K., 1987. Synthesis, characterization and antitumor properties of some metal complexes of 30 and 5-substituted salicylaldehyde 2-pyridinylhydrazones. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 31(1), 7-27.
- Mohan, M., Sharma, P., & Jha, N. K., 1985. Some metal (II) chelates of 4-(m-aminophenyl)-2-formylpyridine thiosemicarbazone: Their preparation, characterization and antitumor activity. *Inorganica Chimica Acta*, 107 (2), 91-95.
- Mortimer, C. T., McNaughton, J. L., 1974. The thermal decomposition of transition—metal complexes containing heterocyclic ligands: 4. Substituted—pyridine complexes of Mn, Ni, Cu and Cd. *Thermochimica Acta*, 10(2), 207-210.
- Petering, D.H., Petering, H.G., Sartorelli, A.C., Johns, D.G., 1975. Handbook of Experimental Pharmacology, Springer-Verlag, Berlin, 841.
- Petering, D.H., Antholine, W.E., Saryan, L.A., Ottenbrite, R.M., Butler, G.B. (Eds.), 1984. Anticancer and Interferon Agents, Synthesis and Properties, Marcel Dekker, New York, 203.

- Pigeon, P., Top, S., Vessieres, A., Huché, M., Hillard, E. A., Salomon, E., Jaouen, G., 2005. Selective estrogen receptor modulators in the ruthenocene series. Synthesis and biological behavior. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(8), 2814-2821.
- Podsiadlo, P., Sinani, V. A., Bahng, J. H., Kam, N. W. S., Lee, J., Kotov, N. A., 2008. Gold nanoparticles enhance the anti-leukemia action of a 6-mercaptapurine chemotherapeutic agent. *Langmuir*, 24(2), 568-574.
- Reedijk, J., 1992. The relevance of hydrogen bonding in the mechanism of action of platinum antitumor compounds. *Inorganica Chimica Acta*, 198, 873-881.
- Sadler, P.J., Nasr, M., Narayanan, V.L., Hacker, M.P., Double, E.G., Krakoff, I.H., 1984. Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy, Developments in Oncology Series, , Martinus Nijhoff, Boston, MA, 17, 290.
- Simon, T. M., Kunishima, D. H., Vibert, G. J., Lorber, A., 1979. Inhibitory effects of a new oral gold compound on HeLa cells. *Cancer*, 44(6), 1965-1975.
- Singh, A. P., Kaushik, N. K., Verma, A. K., Hundal, G., Gupta, R., 2009. Synthesis, structure and biological activity of copper (II) complexes of 4-(2-pyridylmethyl)-1, 7-dimethyl-1, 4, 7-triazonane-2, 6-dione and 4-(2-pyridylethyl)-1, 7-dimethyl-1, 4, 7-triazonane-2, 6-dione. *European journal of Medicinal Chemistry*, 44 (4), 1607-1614.
- Snyder, R. M., Mirabelli, C. K., Crooke, S. T., 1987. Cellular interactions of auranofin and a related gold complex with RAW 264.7 macrophages. *Biochemical pharmacology*, 36(5), 647-654.
- Snyder, R. M., Mirabelli, C. K., Crooke, S. T., 1987. Cellular interactions of auranofin and a related gold complex with RAW 264.7 macrophages. *Biochemical Pharmacology*, 36(5), 647-654.
- Snyder, R. M., Mirabelli, C. K., Johnson, R. K., Sung, C. M., Faucette, L. F., McCabe, F. L., Crooke, S. T., 1986. Modulation of the antitumor and biochemical properties of bis (diphenylphosphine) ethane with metals. *Cancer Research*, 46(10), 5054-5060.
- Stanojkovic, T. P., Kovala-Demertzi, D., Primikyri, A., Garcia-Santos, I., Castineiras, A., Juranic, Z., Demertzis, M. A., 2010. Zinc (II) complexes of 2-acetyl pyridine 1-(4-fluorophenyl)-piperazinyl thiosemicarbazone: Synthesis, spectroscopic study and crystal structures–Potential anticancer drugs. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104(4), 467-476.
- Stanojkovic, T. P., Kovala-Demertzi, D., Primikyri, A., Garcia-Santos, I., Castineiras, A., Juranic, Z., Demertzis, M. A., 2010. Zinc (II) complexes of 2-acetyl pyridine 1-(4-fluorophenyl)-piperazinyl thiosemicarbazone: Synthesis, spectroscopic study and crystal structures–Potential anticancer drugs. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104(4), 467-476.
- Sun, R. W. Y., Ma, D. L., Wong, E. L. M., Che, C. M., 2007. Some uses of transition metal complexes as anti-cancer and anti-HIV agents. *Dalton Transactions*, 43, 4884-4892.

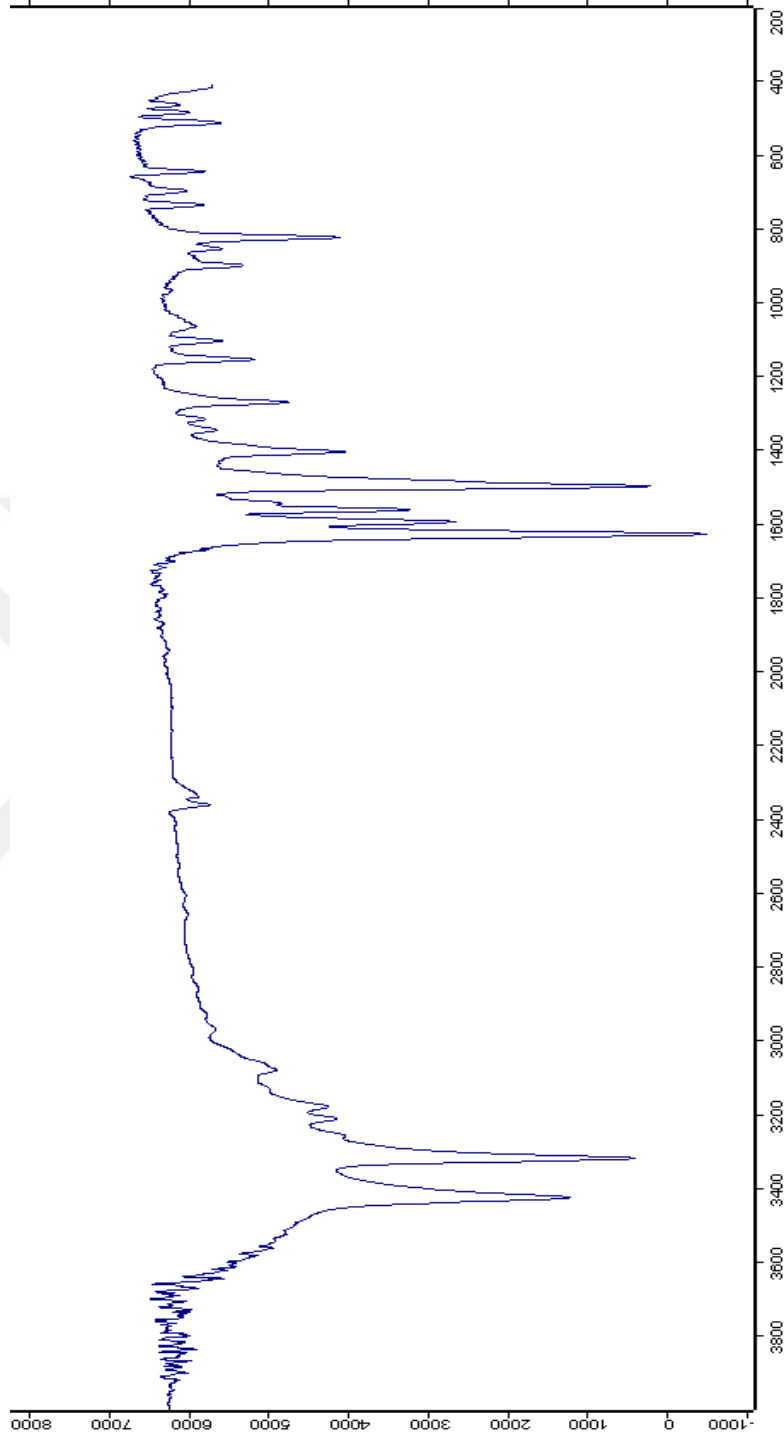
- Sutton, B. M., McGusty, E., Walz, D. T., & DiMartino, M. J., 1972. Oral gold. Antiarthritic properties of alkylphosphinegold coordination complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 15(11), 1095-1098.
- Szecsényi, K. M., Wadsten, T., Carson, B., Bencze, E., Kenessey, G., Liptay, G., 1999. Pyridine type complexes of transition metal halides, XIII. Solid-state studies of copper(II)-chloride and bromide complexes with methylpyridines. Part II: complexes with 2- and 4-methylpyridine and 2,4,6-collidine”, *Thermochimica Acta*, 340-341, 255-261.
- Teicher, B. A., Jacobs, J. L., Cathcart, K. N., Abrams, M. J., Vollano, J. F., Picker, D. H., 1987. Some complexes of cobalt (III) and iron (III) are radiosensitizers of hypoxic EMT6 cells. *Radiation Research*, 109 (1), 36-46.
- Treshchalina, E. M., Konovalova, A. L., & Presnov, M. A., 1986. Copper (II) glycinate-L-serinate--a representative of a new class of antitumor preparations. *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR*, 5, 51.
- Tunalı, N. K., Özkar, S., 2011. Anorganik Kimya Kitabı, Ankara, 235.
- Xu, G.C., Zhang, L., Liu, L., Liu, G.F., Jia, D.Z., 2005. Thermal kinetics TGA analysis of the mixed-ligand Copper(II) and Nickel(II) complexes of N-(1-phenyl-3-methyl-4-benzylidene-5-pyrazolone)p-nitrobenzoylhydrazide and pyridine, *Thermochimica Acta*, 429, 31-42.
- Xu, G.C., Zhang, L., Liu, L., Liu, G.F., Jia, D.Z., 2007. Kinetics of Thermal Decomposition of Mixed-Ligand Nickel(II) and Copper(II) complexes of 4-Acylpyrazolone Derivative and Pyridine, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 89, 547-553.
- Yeşilkaynak, T., 2009. Cu(II) ve Zn(II) karışık piridin türevli halojen komplekslerinin bozunma ara ürünleri ve kinetiğinin incelenmesi, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin, Türkiye.
- Zhao, G., Lin, H., Yu, P., Sun, H., Zhu, S., Su, X., Chen, Y., 1999. Ethylenediamine-palladium(II) complexes with pyridine and its derivatives: synthesis, molecular structure and initial antitumor studies, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 73 (3), 145-149.
- Zheng, Y., Sanche, L., 2009. Gold nanoparticles enhance DNA damage induced by anti-cancer drugs and radiation. *Radiation Research*, 172(1), 114-119.

EKLER

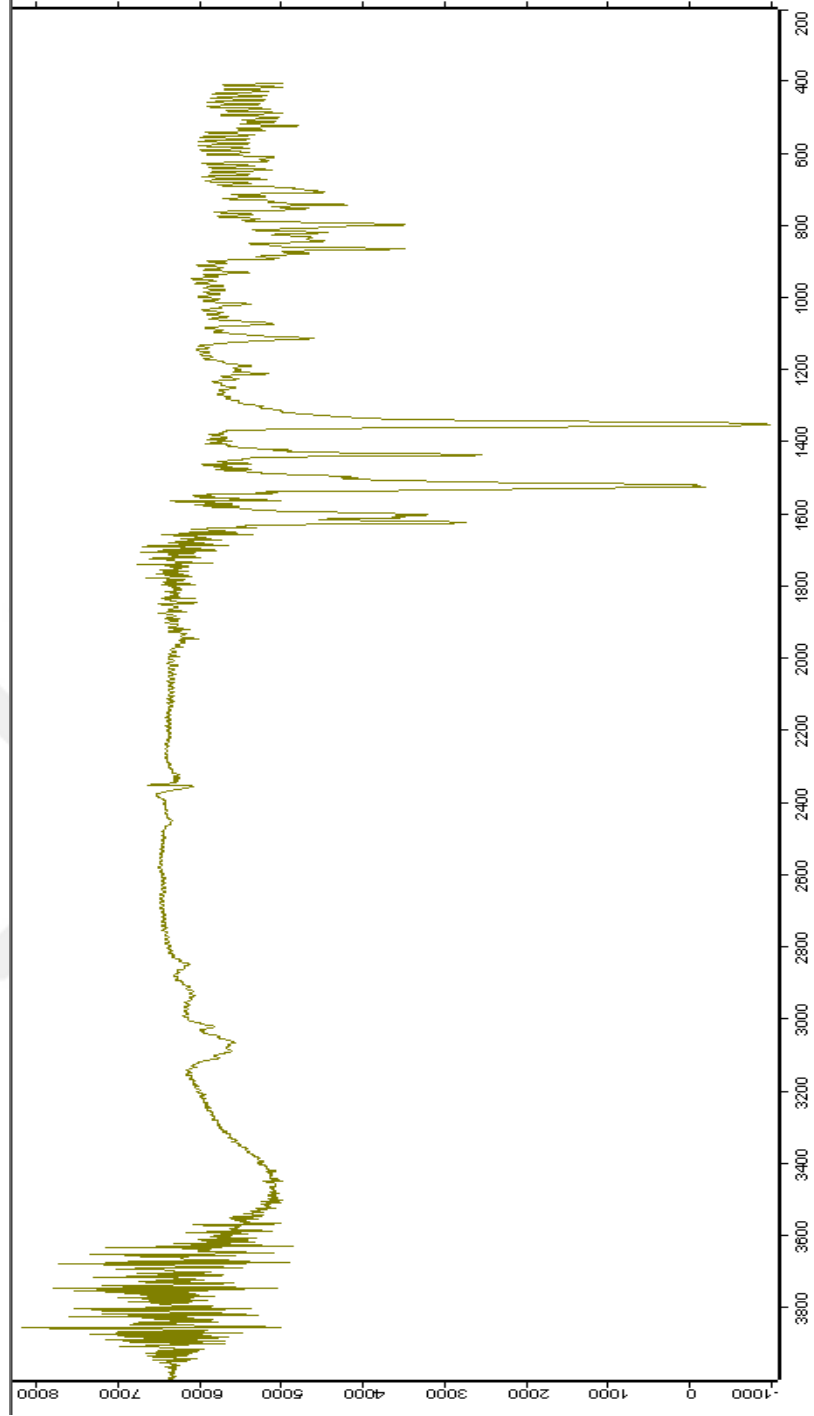
Ek 1. FT-IR Spektrumları



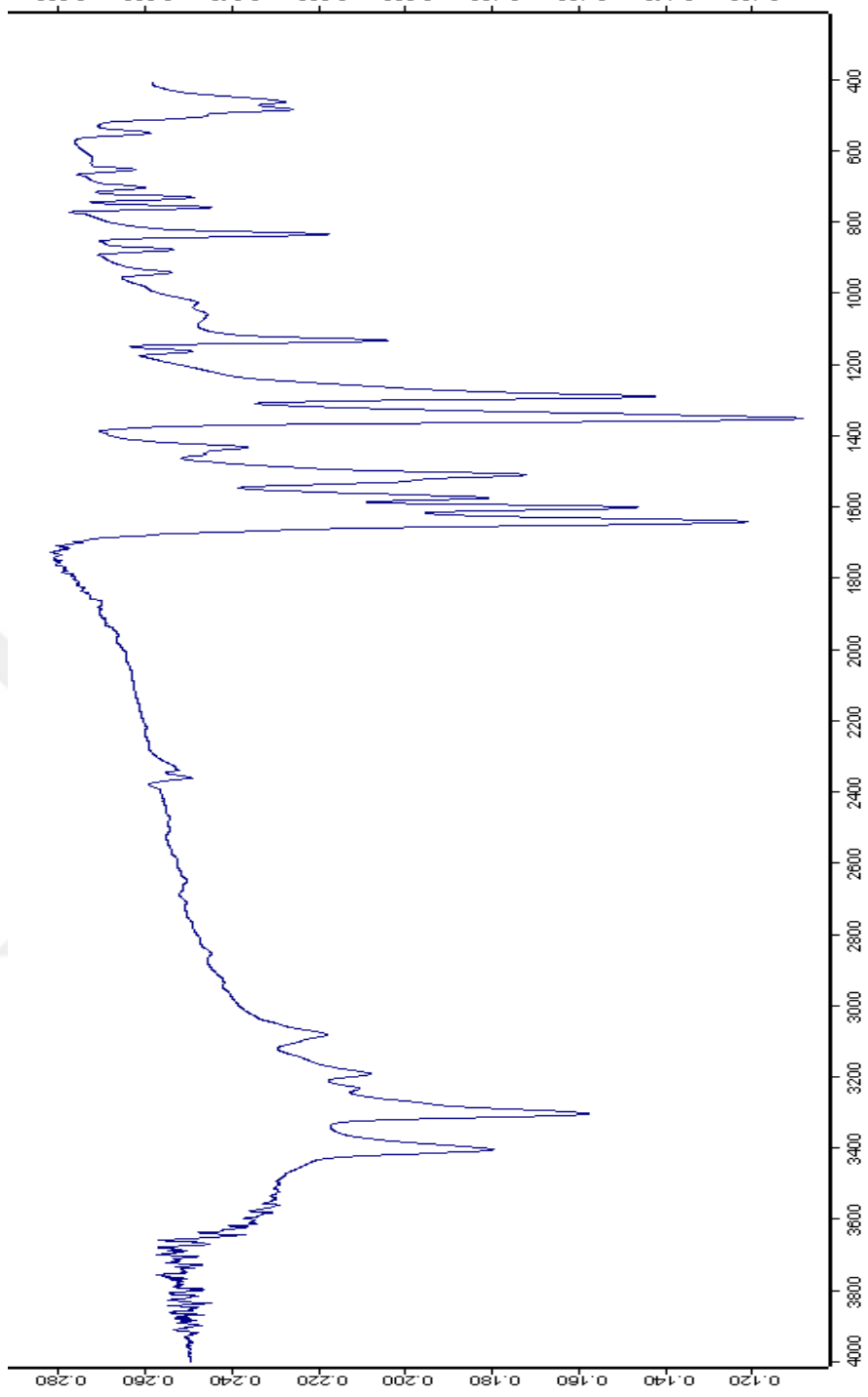
Ek 1- Şekil 4.1. Diklorobis(3,5-dimetilpidin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu



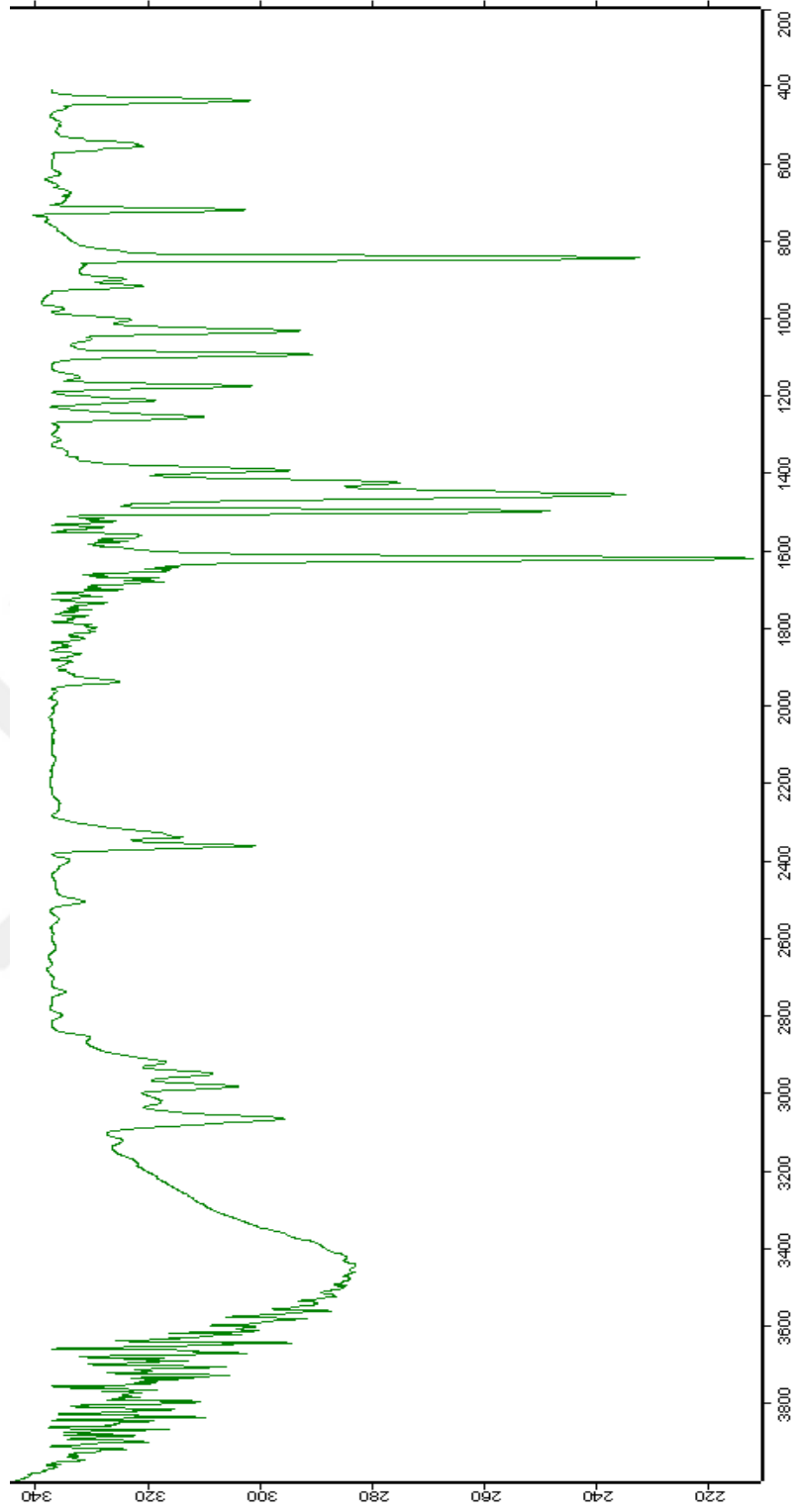
Ek 1- Şekil 4.2. Diklorobis(2-amino-5-bromo piridin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu



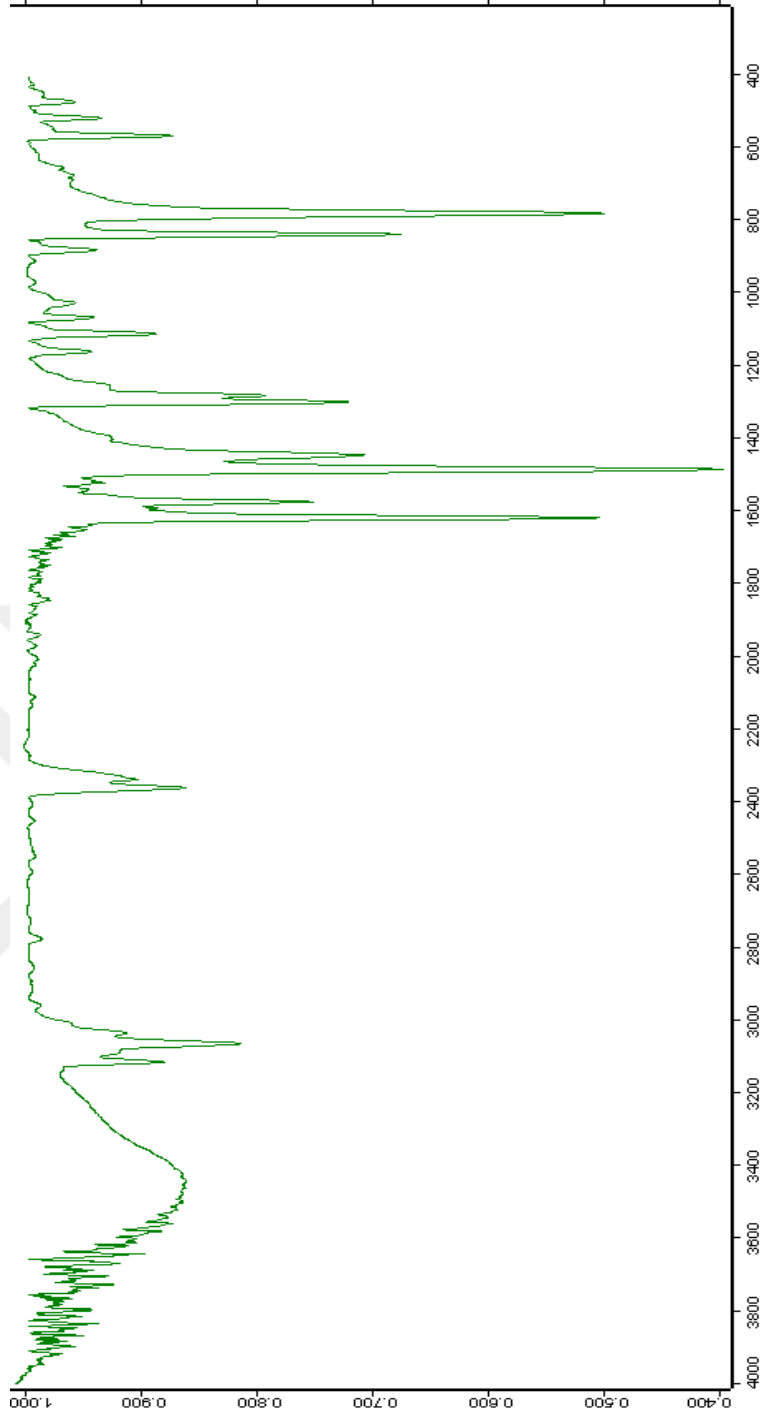
Ek 1- Şekil 4.3. Diklorobis(4-(4-nitrobenzil)piridin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu



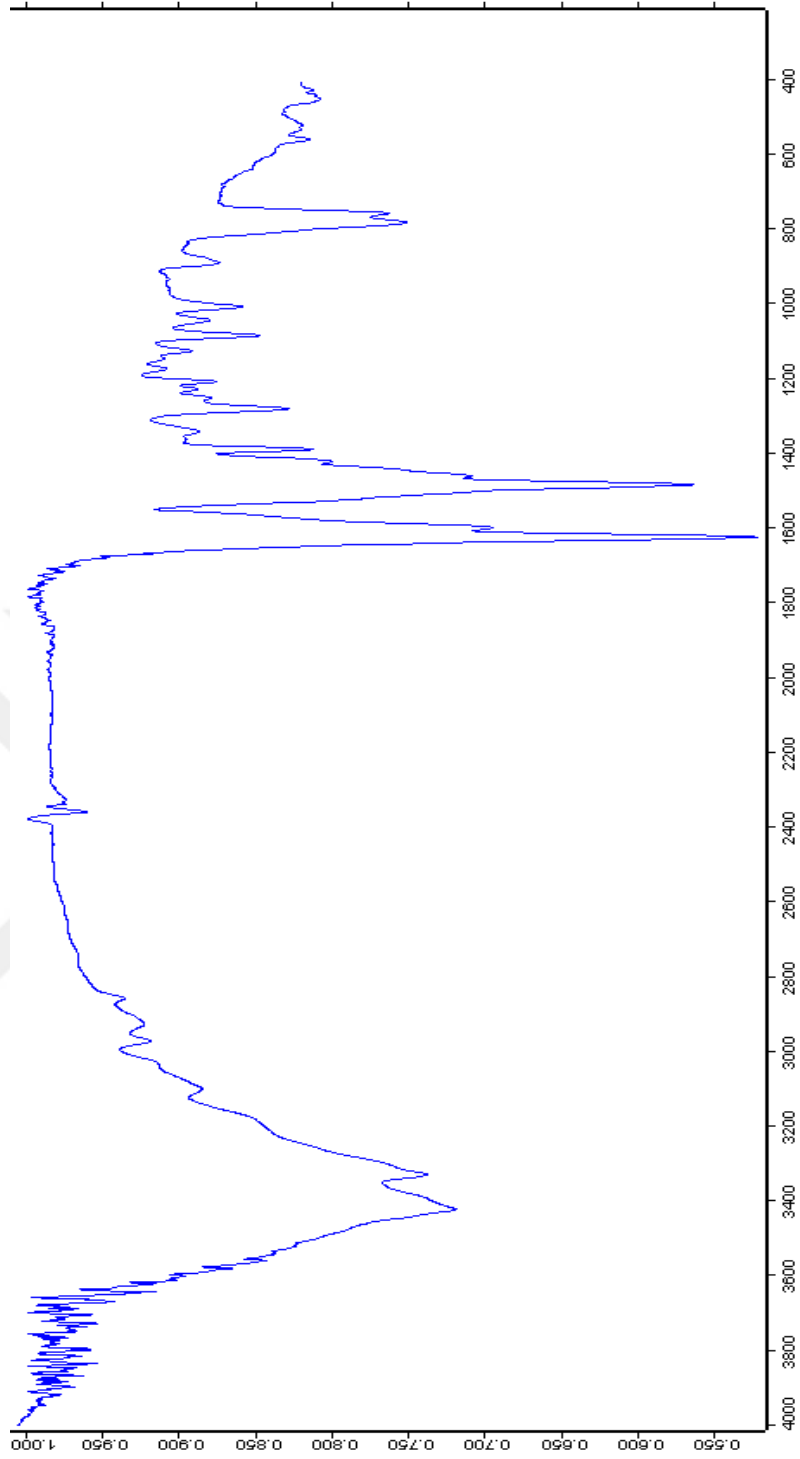
Ek 1- Şekil 4.4. Diklorobis(2-amino-5-nitropridin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu



Ek 1- Şekil 4.5. Diklorobis(3,4-dimetilpridin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu

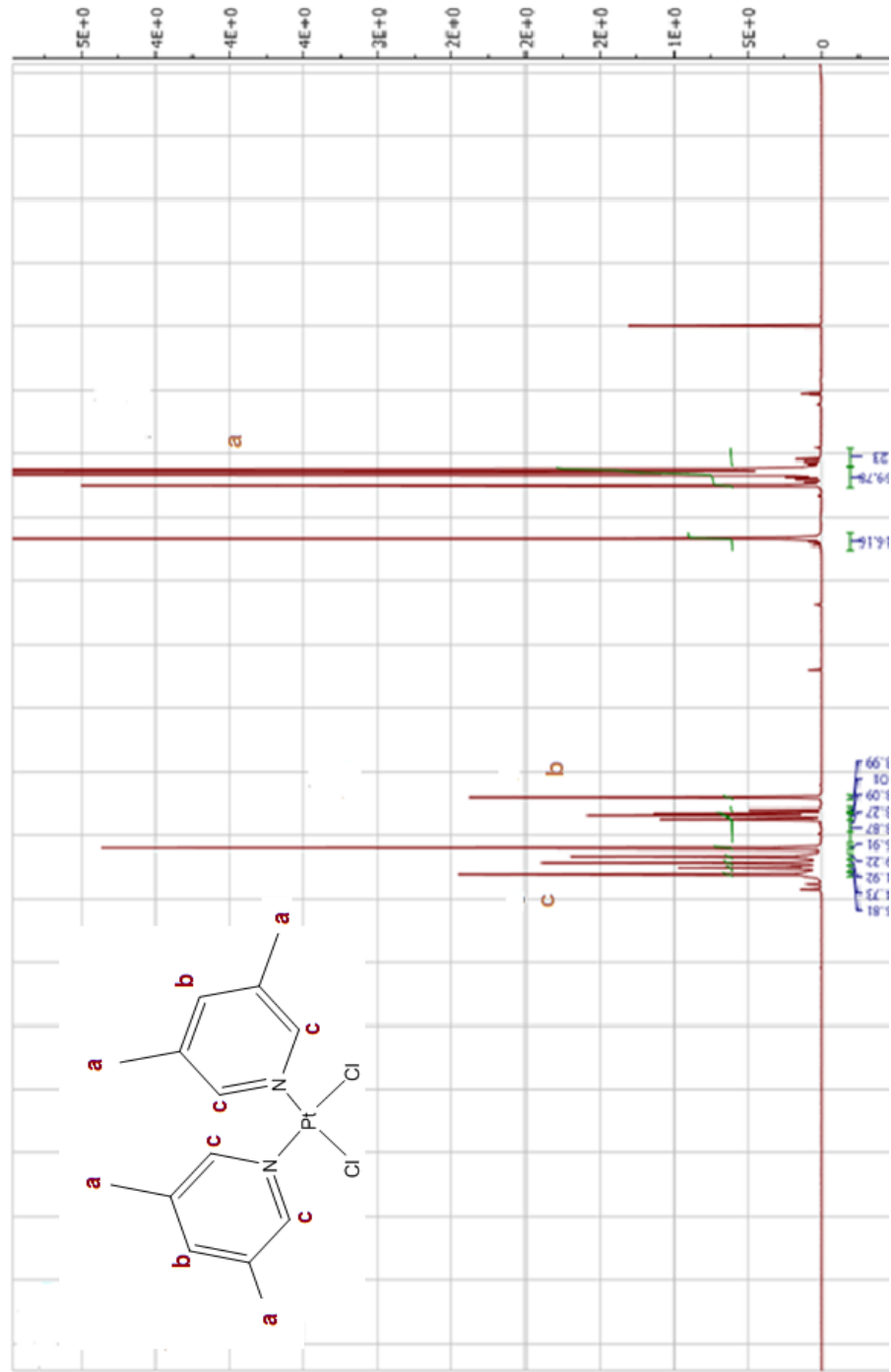


Ek 1- Şekil 4.6. Diklorobis(2-floropridin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu

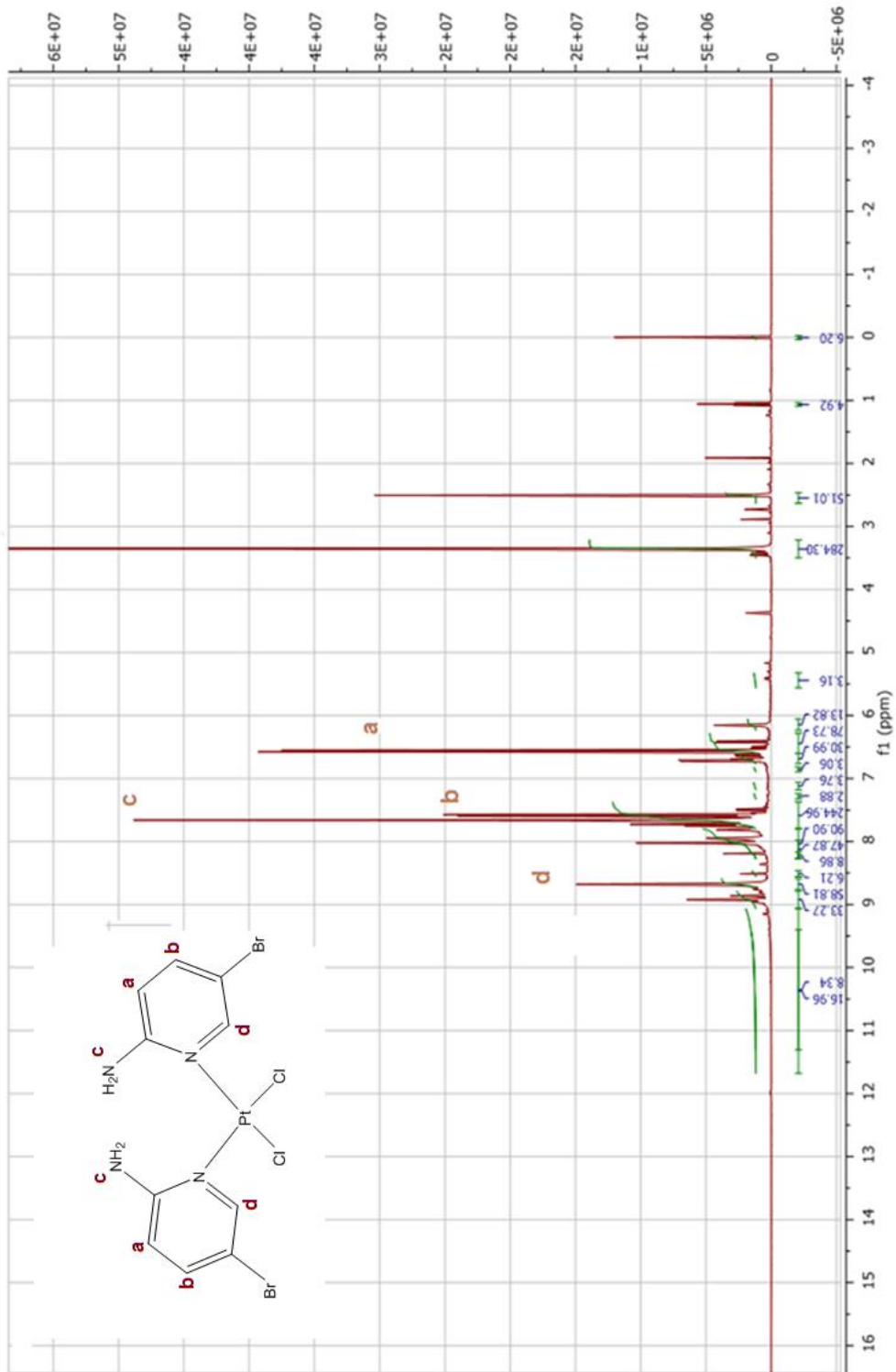


Ek 1- Şekil 4.7. Diklorobis(2-amino-3-metilpidin)platin(II) Kompleksinin FT-IR Spektrumu

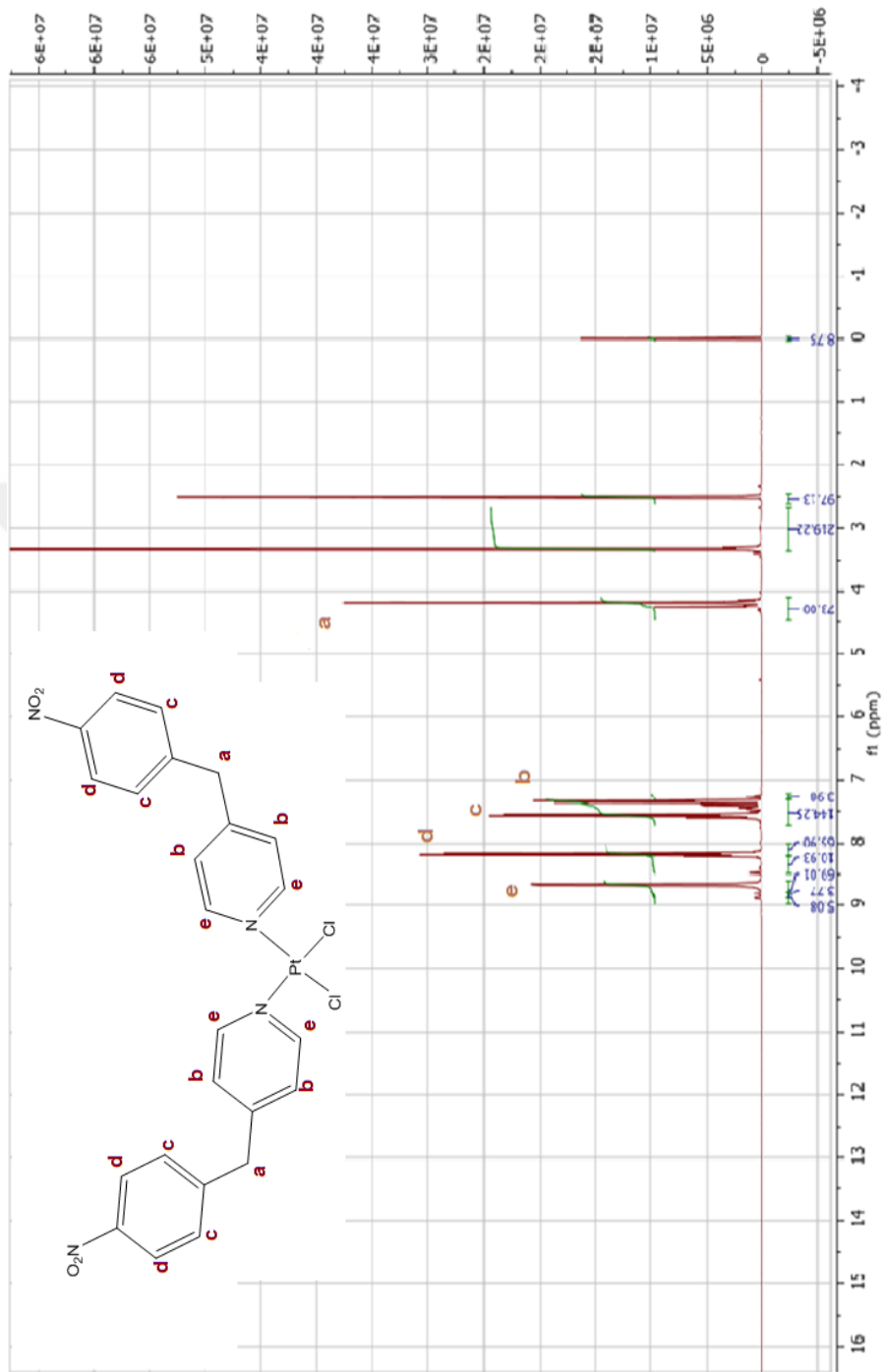
Ek 2. ¹H NMR Spektrumları



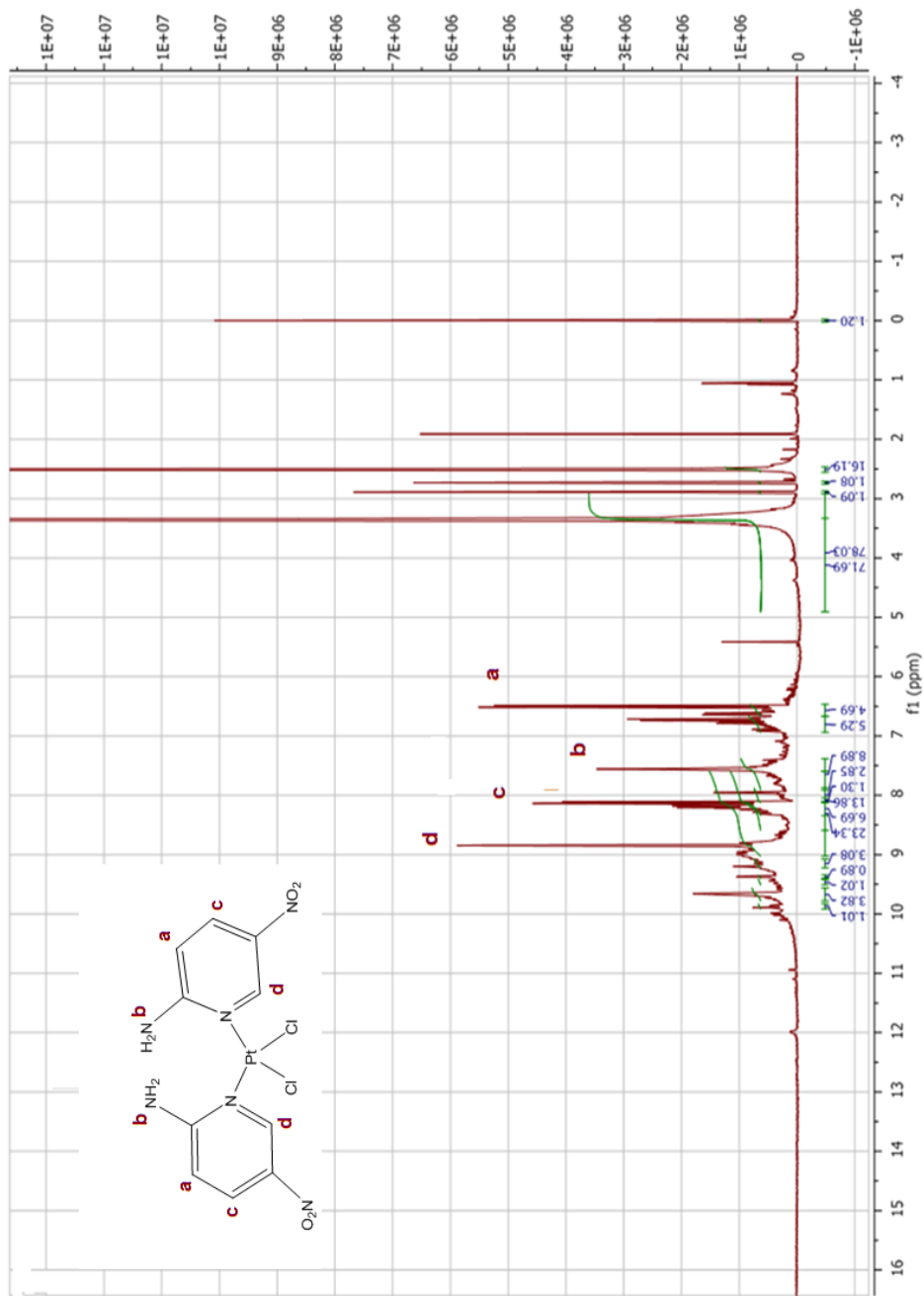
Ek 2- Şekil 4.1. Diklorobis(3,5-dimetilpidrin)platin(II) Kompleksinin ¹H NMR Spektrumu



Ek 2- Şekil 4.2. Diklorobis(2-amino-5-bromo piridin)platin(II) Kompleksinin ^1H NMR Spektrumu



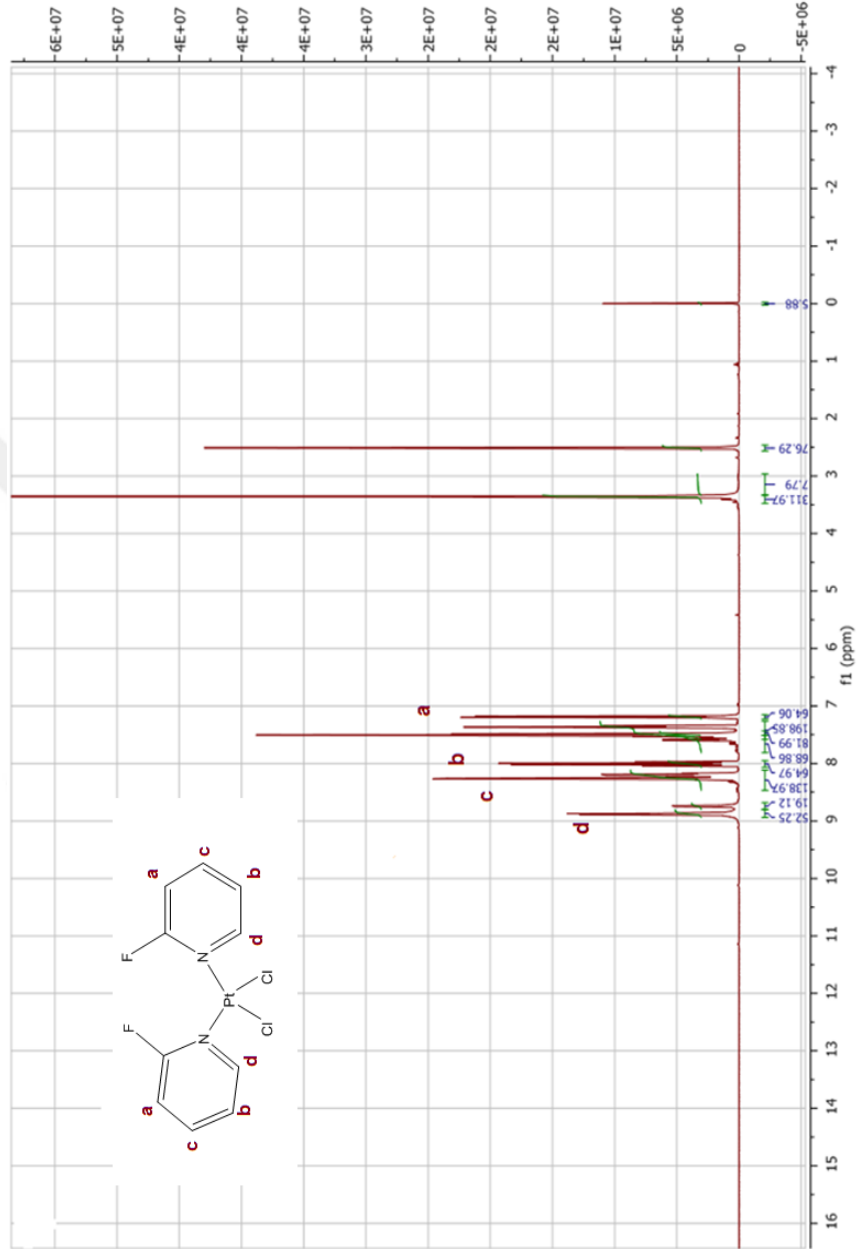
Ek 2- Şekil 4.3. Diklorobis(4-(4-nitrobenzil)piridin)platin(II) Kompleksinin ^1H NMR Spektrumu



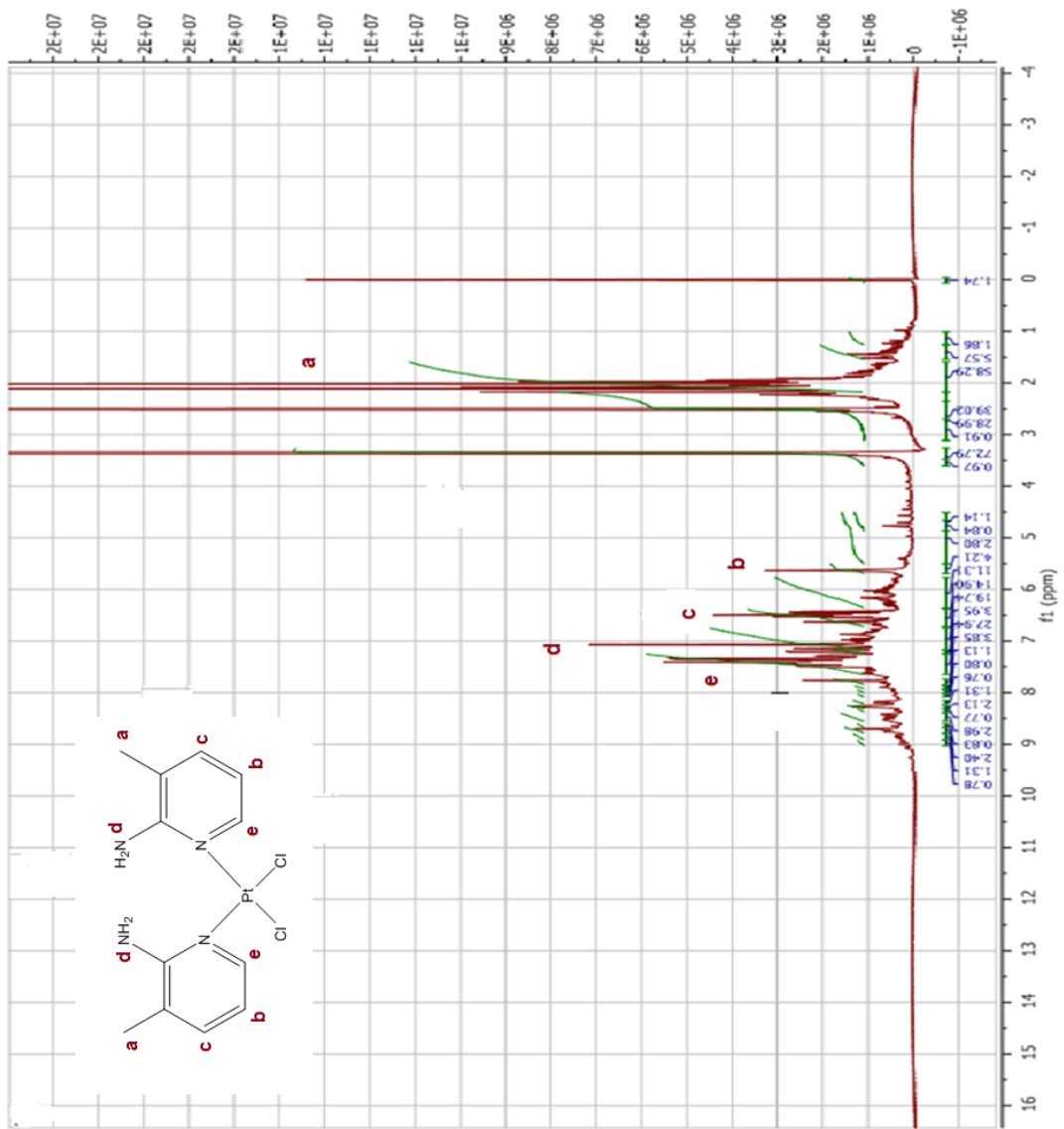
Ek 2- Şekil 4.4. Diklorobis(2-amino-5-nitroimidazol)platin(II) Kompleksinin ^1H NMR Spektrumu



Ek 2- Şekil 4.5. Diklorobis(3,4-dimetilpridin)platin(II) Kompleksinin ^1H NMR Spektrumu

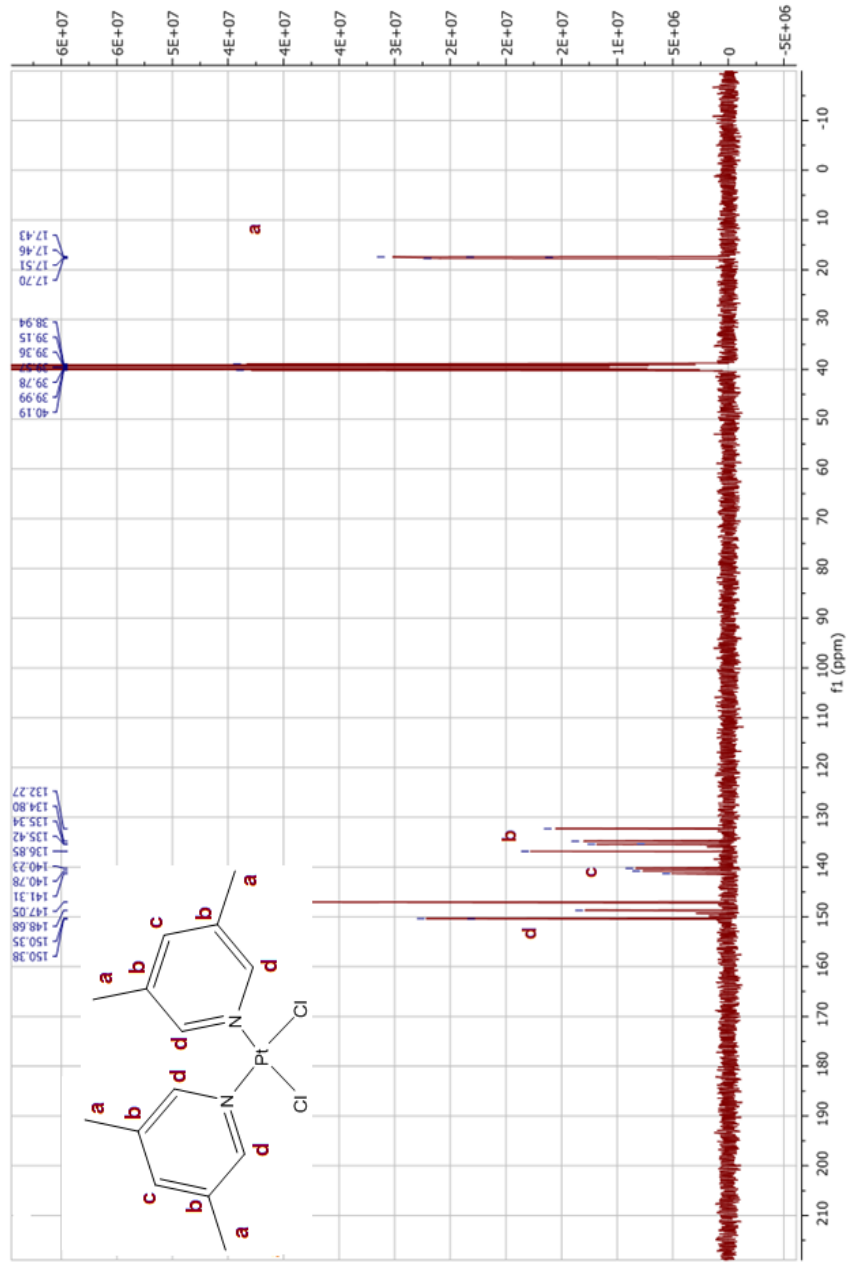


Ek 2- Şekil 4.6. Diklorobis(2-floropridin)platin(II) Kompleksinin ^1H NMR Spektrumu

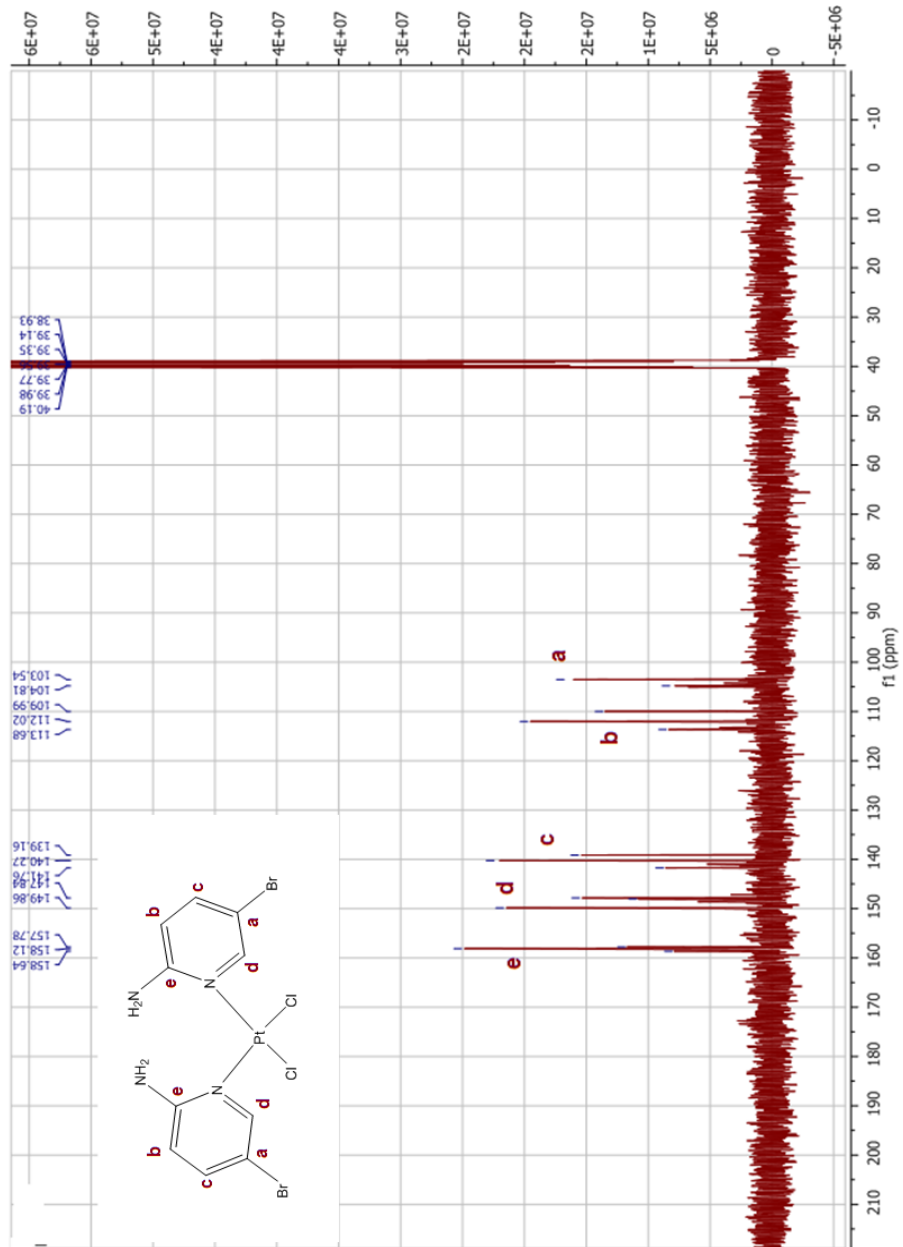


Ek 2- Şekil 4.7. Diklorobis(2-amino-3-metilpridin)platin(II) Kompleksinin ^1H NMR Spektrumu

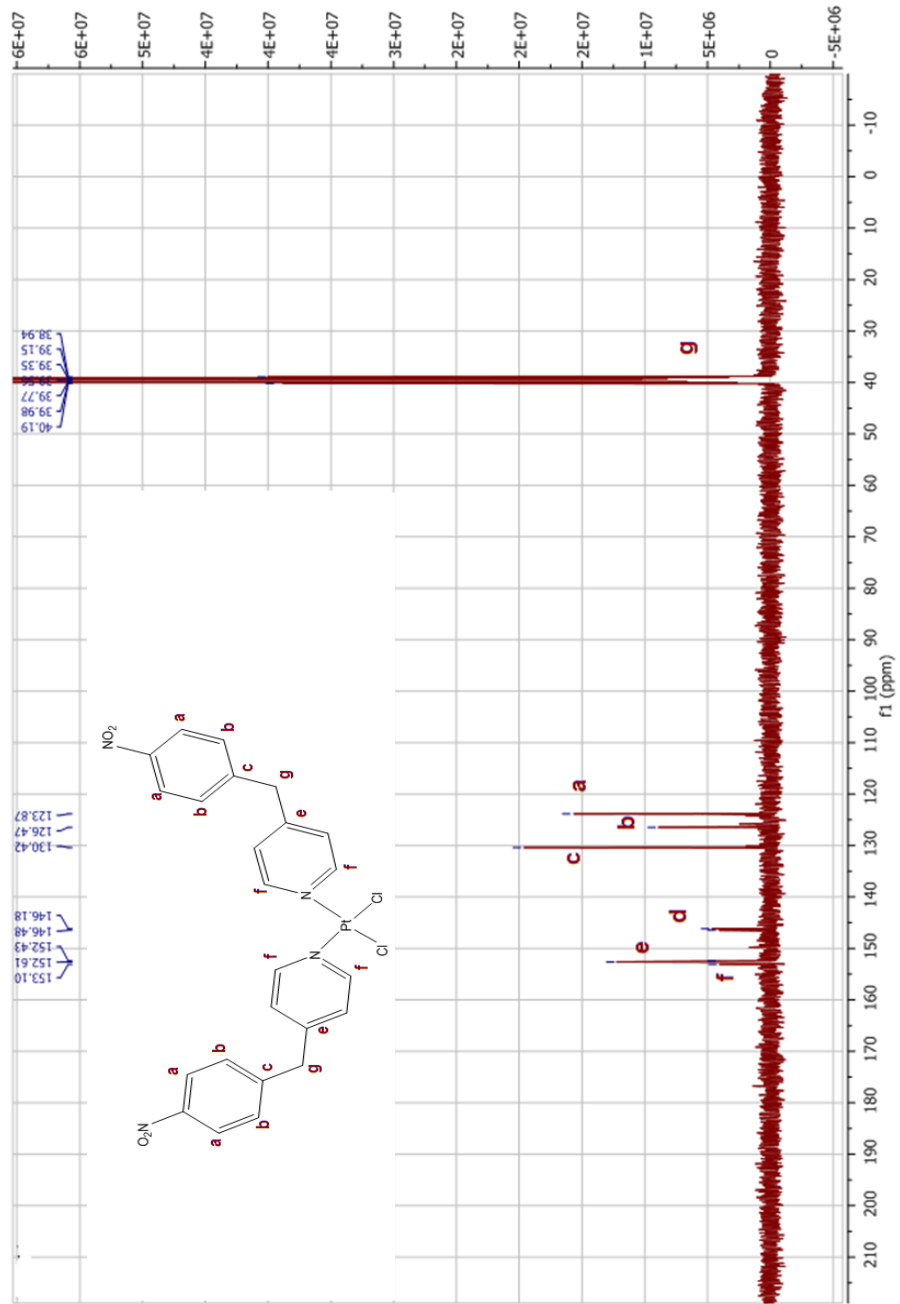
Ek 3. ^{13}C NMR Spektrumları



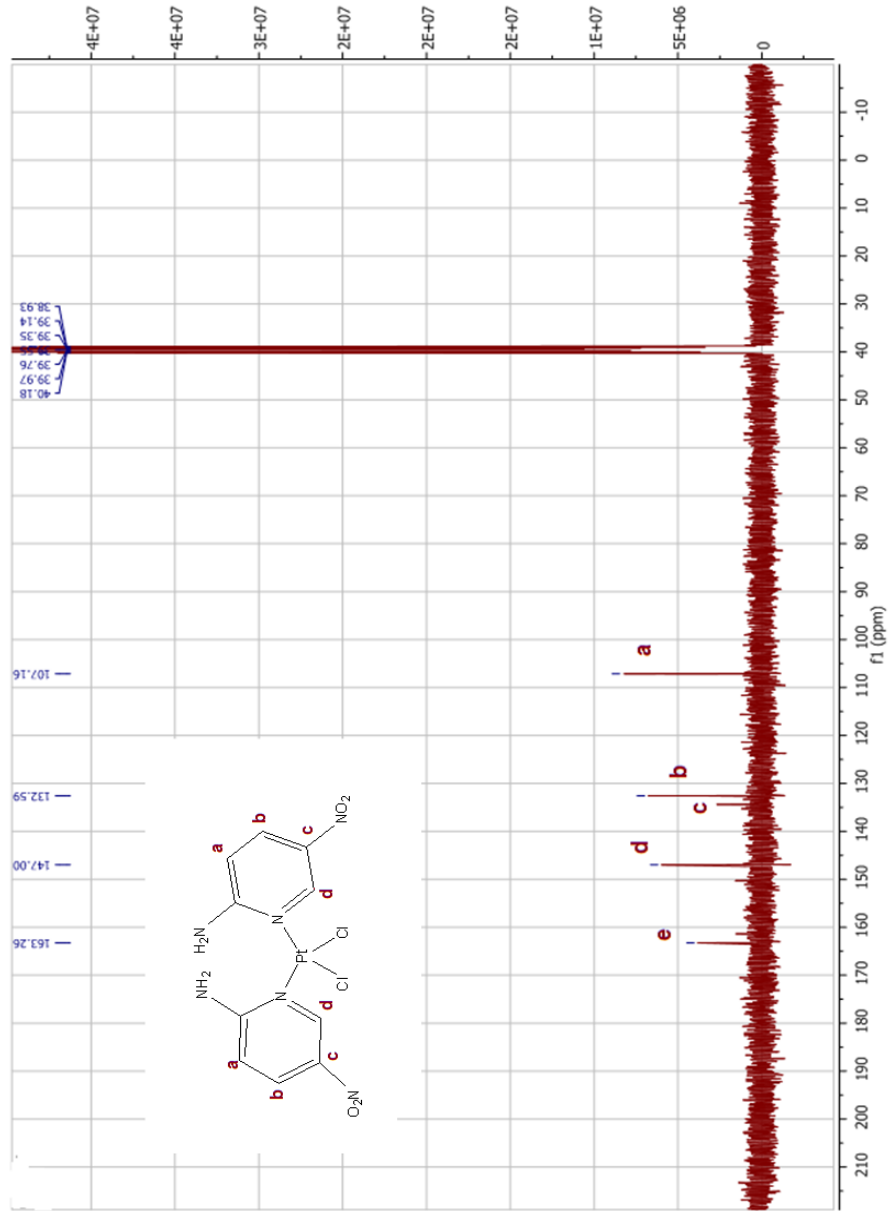
Ek 3- Şekil 4.1. Diklorobis(3,5-dimetilpridin)platin(II) Kompleksinin ^{13}C NMR Spektrumu



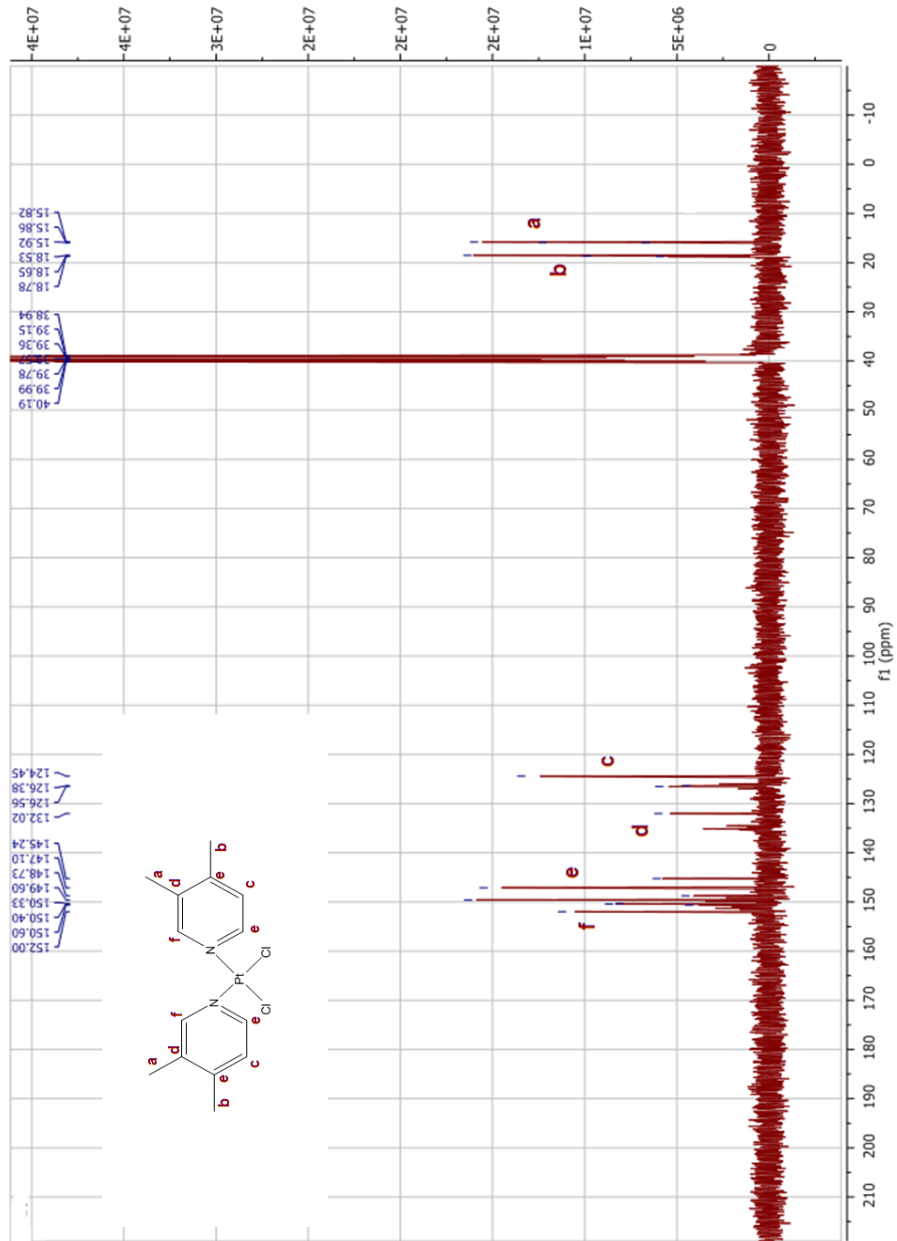
Ek 3- Şekil 4.2. Diklorobis(2-amino-5-bromo piridin)platin(II) Kompleksinin ^{13}C NMR Spektrumu



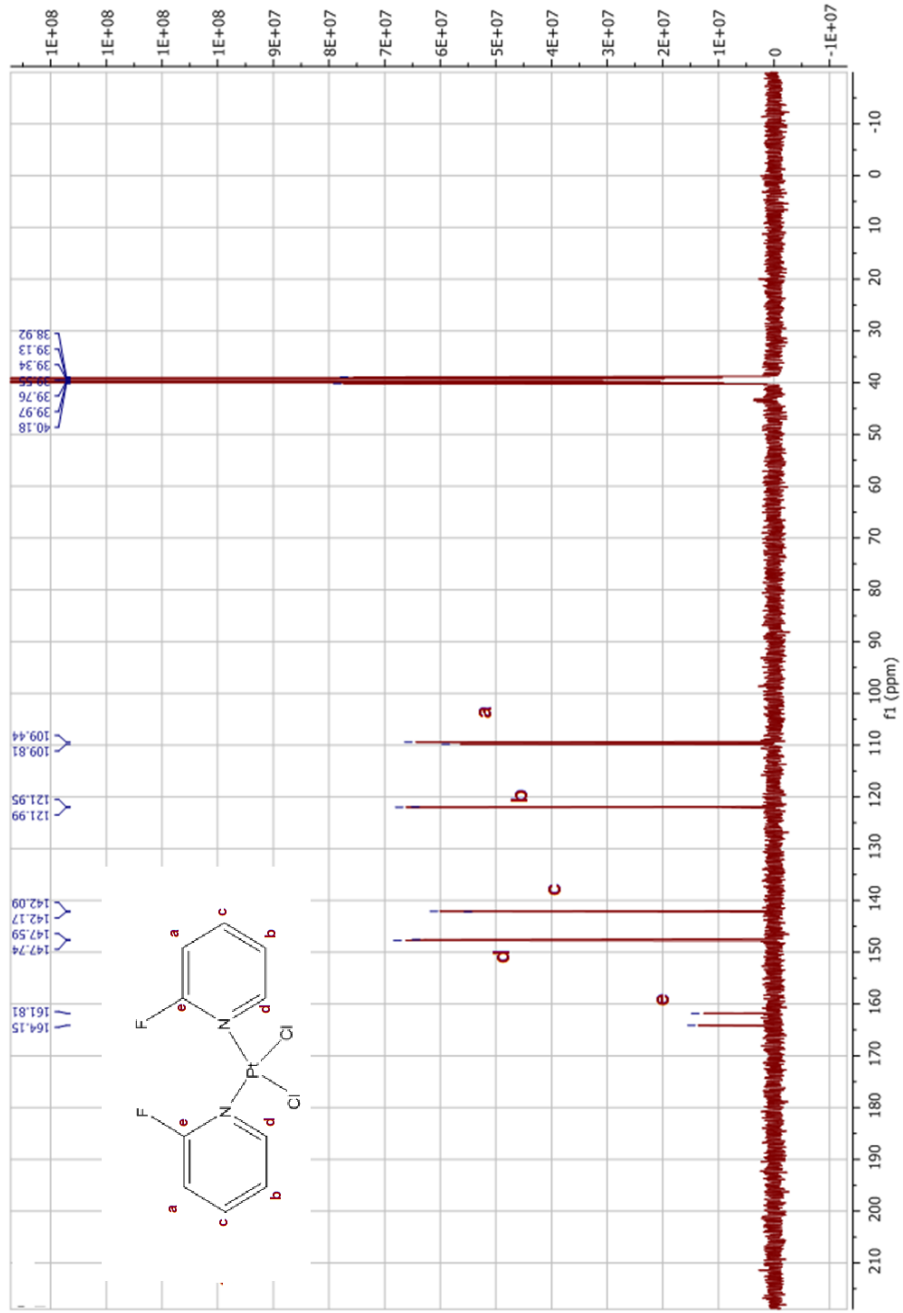
Ek 3- Şekil 4.3. Diklorobis(4-(4-nitrobenzil)piridin)platin(II) Kompleksinin ^{13}C NMR Spektrumu



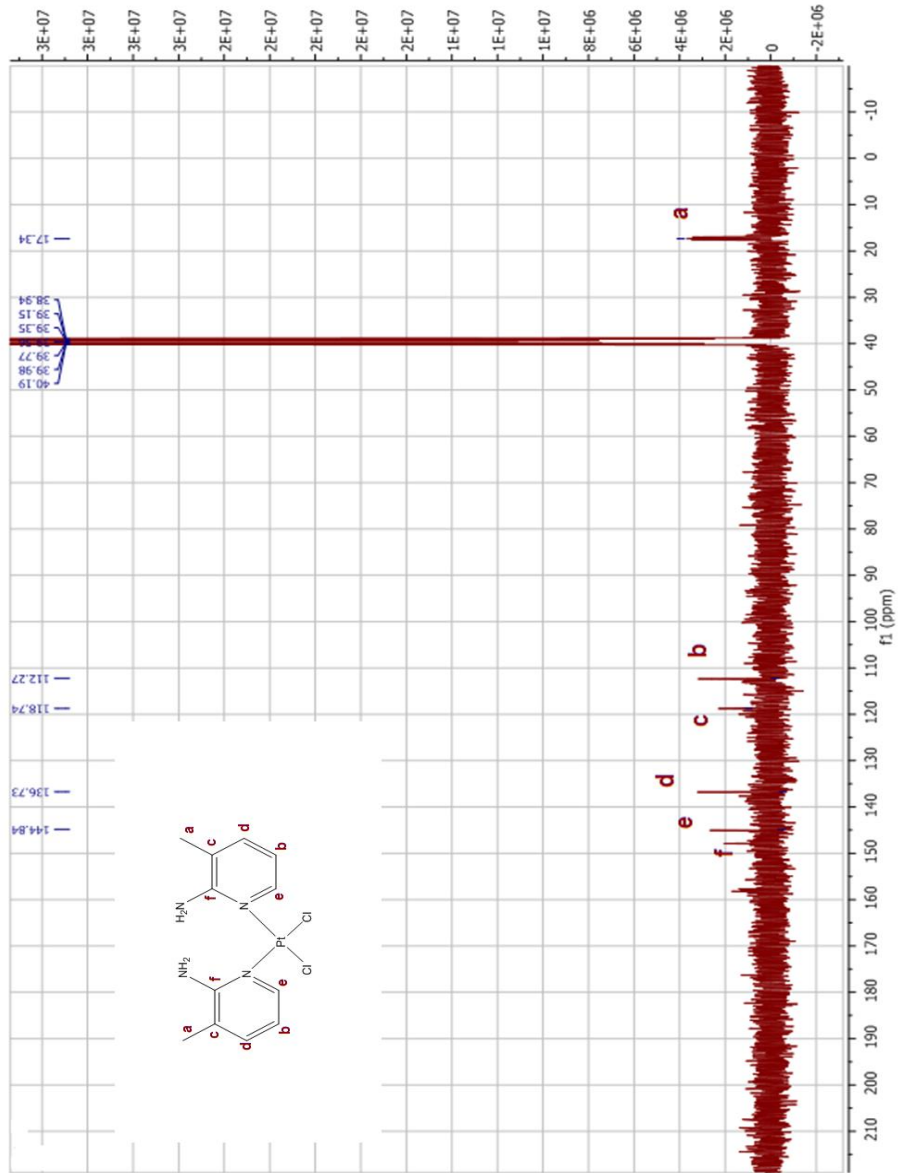
Ek 3- Şekil 4.4. Diklorobis(2-amino-5-nitropridin)platin(II) Kompleksinin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 3- Şekil 4.5. Diklorobis(3,4-dimetilpidrin)platin(II) Kompleksinin ^{13}C NMR Spektrumu

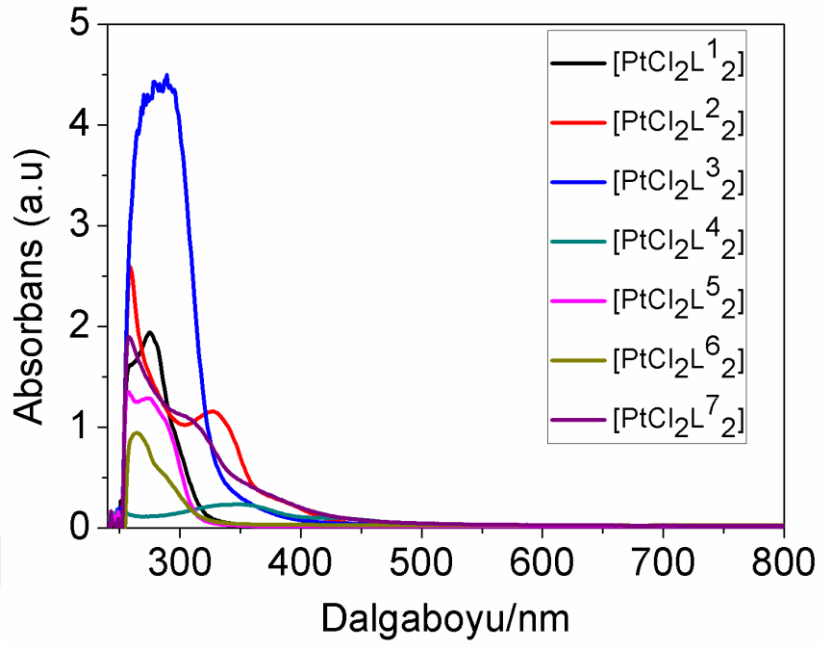


Ek 3- Şekil 4.6. Diklorobis(2-floropridin)platin(II) Kompleksinin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 3- Şekil 4.7. Diklorobis(2-amino-3-metilpridin)platin(II) Kompleksinin ^{13}C NMR Spektrumu

Ek 4. UV-Vis Spektrumları



Ek 4- Şekil 4.1. $[PtL_2Cl_2]$ Genel Formülü İle Verilen Komplekslerin UV-Vis Spektrumları

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Emine KUTLU

Fotoğraf

Doğum Yeri ve Yılı : Bünyan/ 1984

Eğitim Durumu

Yıl

Lise : Antalya Karatay Lisesi

2001

Lisans : Akdeniz Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

2008

Yüksek Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimi Entitüsü Kimya Anabilim Dal

2016

Çalıştığı Kurum : Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

2011-

Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

1) E. Kutlu, F.M. Emen, G. Kısmalı, G. Avşar, T. Yeşilkaynak, N. Külcü ‘Karışık Piridin Türevli Platin Komplekslerinin Hazırlanması ve Kolon Kanseri Üzerine Anti kanser Özelliklerinin İncelenmesi’ V. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 22-25 Nisan 2015 Mersin.