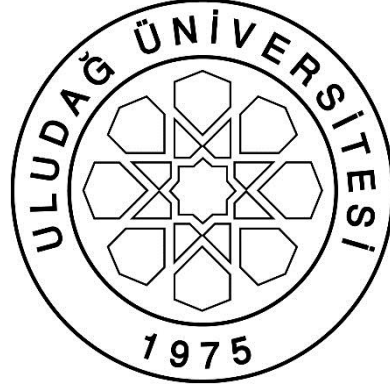




**TERSİYER FOSFİN LİGANTLARI İÇEREN GÜMÜŞ(I)
5,5-DİETİLBARBITÜRAT KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİ**

Jenaidullah BATUR



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TERSİYER FOSFİN LİGANTLARI İÇEREN GÜMÜŞ(I)
5,5-DİETİLBARBİTÜRAT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

Jenaidullah BATUR

**Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ
(Danışman)**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**BURSA – 2018
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ ONAYI

Jenaidullah BATUR tarafından hazırlanan "Tersiyer Fosfin Ligantları İçeren Gümüş(I) 5,5-Dietilbarbitürat Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktiviteleri" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: (Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ)

Başkan: Prof. Dr. Asim OLGUN

Bursa Uludağ Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı



İmza

Üye: Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ

Bursa Uludağ Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı



İmza

Üye: Prof. Dr. Alper Tolga ÇOLAK

Kütahya Domlupınar Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı



İmza

Yukarıdaki sonucu onaylarım



Prof. Dr. Ali BAYRAM

Enstitü Müdürü

13/06/2018

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

Beyan ederim.

13/06/2018

İmza

Jenaidullah BATUR

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TERSİYER FOSFİN LİGANTLARI İÇEREN GÜMÜŞ(I) 5,5-DİETİLBARBİTÜRAT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Jenadullah BATUR

Uludağ üniversitesi
Fen bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ

Bu çalışmada, 5,5-dietilbarbitürat ligandı içeren sekiz adet gümüş(I)-momofosfin ve disfosfin kompleksi sentezlendi. Fosfin ligantları olarak trifenilfosfin (PPh₃), sikloheksildifenilfosfin (PPh₂Cy), disikloheksilfenilfosfin (PPhCy₂), trisikloheksilfosfin (PCy₃), 1,1-bis(difenilfosfino)metan (dppm), 1,2-bis(difenilfosfino)etan (dppe), 1,3-bis(difenilfosfino)propan (dppp) ve 1,4-bis(difenilfosfino)butan (dppb) kullanıldı. Sentezlenen komplekslerin yapıları, elementel analiz, IR, NMR, ESI-MS ve tek kristal X ışını kırınımı teknikleriyle aydınlatıldı. Sentezlenen komplekslerden [Ag(barb)(PPh₂Cy)], [Ag(barb)(PPhCy₂)], [Ag(barb)(PCy₃)] mononükleer ve [Ag(μ-barb)(PPh₃)₂], [Ag(barb)(μ-dppm)]₂, [Ag₂(barb)₂(μ-dppe)(DMSO)₂], [Ag(barb)(μ-dppp)]₂, binükleer yapıya sahipken [Ag(barb)(μ-dppb)]_n bir koordinasyon polimeridir. Kompleksler, DNA'nın G/C zengin oluklarına bağlanırlar. Ayrıca tüm komplekslerin BSA'ya karşı önemli bağlanma afinitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Komplekslerin DNA ve HSA'ya bağlanma yerleri ve şekilleri, moleküler docking yöntemiyle doğrulandı. Kompleksler zayıf nükleaz aktiviteye sahipken H₂O₂ varlığında aktiviteleri büyük ölçüde artmıştır. Antimikrobiyal çalışmalar, tüm komplekslerin Gram-pozitif bakterilere (*S. aureus* ATCC 25923 *S. aureus* ATCC 33591 *L. garvieae* 40456) karşı daha yüksek seçicilik sergilediğini göstermektedir. [Ag(μ-barb)(PPh₃)₂], [Ag(barb)(PPhCy₂)], [Ag(barb)(PCy₃)], [Ag₂(barb)₂(μ-dppe)(DMSO)₂], [Ag(barb)(μ-dppp)]₂ komplekslerinin antimikrobiyal etkileri diğerlerinden daha iyi bulunmuştur. Kompleksler ayrıca dört insan kanser hücresine karşı güçlü sitotoksiste sergiledi. Özellikle, [Ag(barb)(PCy₃)] ve [Ag(barb)(μ-dppm)]₂, MCF-7 ve A549 hücreleri üzerinde cisplatin ve karboplatin'den daha toksik bulunmuştur. Ayrıca kompleksler, normal hücreleri fazla etkilemeyip sadece kanser hücrelerine karşı seçicilik göstermiştir. Genel olarak, [Ag(barb)(μ-dppb)]_n kompleksi hariç olmak üzere, biyolojik aktivite sonuçlarının komplekslerin lipofilitesi, DNA/BSA bağlanma afinitesi ile de iyi bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gümüş(I), 5,5-dietilbarbitürat, DNA bağlanma, sitotoksiste aktivite, antimikrobiyal aktivite
2018, xiii + 128 Sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SILVER(I) 5,5-DIETHILBARBITURATE COMPLEXES CONTAINING TERTIARY PHOSPHINE LIGANDS

Jenaidullah BATUR

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

Supervisor: Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ

In this study, eight silver(I)- containing 5,5-diethylbarbiturate ligand monophosphine and diphosphine complexes were synthesized. The following phosphine ligands, triphenylphosphine (PPh₃), cyclohexyldiphenylphosphine (PPh₂Cy), dicyclohexylphenylphosphine (PPhCy₂), tricyclohexylphosphine (PCy₃), 1,1-bis(diphenylphosphino)methane (dppm), 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (dppp) and 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (dppb) were used in the synthesis. The structures of the synthesized complexes were identified by elemental analysis, IR, NMR, ESI-MS and X-ray single crystal diffraction techniques. [Ag(barb)(PPh₂Cy)], [Ag(barb)(PPhCy₂)] and [Ag(barb)(PCy₃)] were mononuclear, while [Ag(μ-barb)(PPh₃)₂], [Ag(barb)(μ-dppm)₂], [Ag₂(barb)₂(μ-dppe)(DMSO)₂] and [Ag(barb)(μ-dppp)₂] were binuclear and [Ag(barb)(μ-dppb)]_n was a coordination polymer. The complexes bind to G/C rich grooves of DNA. In addition, all complexes have significant binding affinity towards BSA. The sites and modes of binding of the complexes to DNA and HSA were confirmed by molecular docking method. The complexes have weak nuclease activity, but in the presence of H₂O₂ their activity greatly increased. Antimicrobial studies show that all complexes exhibit greater selectivity towards Gram-positive bacteria (*S. aureus* ATCC 25923 *S. aureus* ATCC 33591 *L. garvieae* 40456). The antimicrobial effects of [Ag (arb)(PPh₃)₂], [Ag(arb)(PPhCy₂)], [Ag(arb)(PCy₃)], [Ag₂(arb)₂(μ-dppe)(DMSO)₂] and [Ag(arb)(μ-dppp)₂] complexes were better than the others. The complexes also exhibited strong cytotoxicity against four human cancer cells. In particular, [Ag(arb)(PCy₃)] and [Ag(arb)(μ-dppm)₂] were found to be more toxic than cisplatin and carboplatin on MCF-7 and A549 cells. In addition, the complexes did not significantly affect the normal cells and showed only selectivity against cancer cells. In general, except for the [Ag(arb)(μ-dppb)]_n complex, the biological activity results showed a good correlation with the lipophilicity and DNA/BSA binding affinity of the complexes.

Key words: Silver(I), 5,5-diethylbarbiturate, DNA binding, Cytotoxic activity, Antimicrobial activity

2018, xiii + 128 pages.



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında ve yürütülmesinde, beni yönlendiren, çalışmalarım süresince benden bilgi, öneri ve hoşgörülerini esirgemeyen değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Veysel Turan YILMAZ'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ceyda İÇSEL'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada anti kanser aktivite çalışmalarını gerçekleştiren sayın Dr. Şeyma AYDINLIK, ayrıca çalışmanın antimikrobiyal aktivite deneylerine yardımcı olan sayın Dr. Pınar ŞAHİNTÜRK'e, gümüş tayini çalışmalarına yardımcı olan Prof. Dr. M. Haluk TÜRKDEMİR'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen U. Ü. Fen-Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalında çalışan tüm hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca beni maddi ve manevi her açıdan destekleyen aileme de teşekkürü bir borç bilirim.

Jenaidullah BATUR

13/06/2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI	
2	
2.1. Gümüş ve Özellikleri	
2	
2.2. Gümüşün Antimikrobiyal Özellikleri	3
2.3. Barbitüratlar	
9	
2.3.1. Ligant Olarak Barbitürat	
12	
2.3.2. Barbitürik Asidin Asitliği	
15	
2.3.3. Metal Barbitürat Kompleksleri	
15	
2.4. Fosfinlerin Genel Özellikleri	
19	
2.5. Tezin Amacı	
24	
3. MATERYAL ve YÖNTEM	25
3.1. Materyaller	
25	
3.2. Yöntemler	
25	

3.3. Komplekslerin Sentezi	
27	
3.4. (20 mM Tris-HCl (pH= 7,0) ve DNA Stok Çözeltilerinin Hazırlanması	29
3.5. 5 mM Tris-HCl, 10 mM NaCl (pH = 7,4) BSA Çalışmaları	29
3.6. Agaroz Jel Elektroforez Ölçümleri	
30	
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	
32	
4.1. Karakterizasyon Çalışmaları	
32	
4.2. Spektroskopik Karakterizasyon	33
4.2.1. Infrared (IR) Çalışmaları.....	
33	
4.2.2. NMR Çalışmaları	
40	
4.2.3. X-Işınları Tek Kristal Çalışmaları	
53	
4.2.4. ESI-MS Kütle Spektrometresi Çalışmaları	
67	
4.3. DNA Bağlanma Çalışmaları	
74	
4.3.1. Elektronik Absorpsiyon Titrasyon Çalışmaları	
74	
4.3.2. Etidyum Bromür ile Yer Değiştirme Çalışmaları	
77	
4.3.3. Isıl Denatürasyon Çalışmaları	
81	
4.3.4. Viskozite Çalışmaları	
83	
4.3.5. Jel Elektroforez Çalışmaları	
84	

4.4. Protein Bağlanma alışmaları	
86	
4.4.1. Uv-vis Bağlanma alışmaları	
86	
4.4.2. Floresans Södürme alışmaları	89
4.4.3. Senkronize Floresans	93
4.4.4. Üç Boyutlu Floresans alışmaları	97
4.5. Moleküler Doking alışmaları	99
4.5.1. DNA Doking	
99	
4.5.2. HSA Doking	
101	
4.6. Antimikrobiyal Aktivite alışmaları	
106	
4.7. Sitotoksite Aktivite alışmaları	
108	
4.8. Lipofilisite alışmaları	
109	
5. SONUÇ	
111	
KAYNAKLAR	113
ÖZGEÇMİŞ	
128	

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simge	Açıklama
A	Absorbans
Å	Angstrom
λ	Dalga Boyu
ν	Dalga Sayısı
T_m	DNA'nın Erime Sıcaklığı
d	Dublet
J	Eşleşme sabiti
F	Floresans Şiddeti
g	Gram
I	Işık Şiddeti
δ	Kimyasal Kayma
q	Kuartet
M	Molarite
Λ_0	Molar İletkenlik
ϵ	Molar Sönüm Katsayısı
m	Multiplet
Ag	Gümüş
°C	Santigrad Derece
s	Singlet
t	Triplet
η	Viskozite
% T	Yüzde Geçirgenlik

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Gümüşün periyodik çizelgedeki yeri	2
Şekil 2.2. Ag(I) iyonunun 4, 5 ve 6 kordinasyonlu komplekslerine ait birkaç örnek....	3
Şekil 2.3. Gümüş sülfadiazinin yapısı	5
Şekil 2.4. Argyria hastasının deri rengindeki değişim	7
Şekil 2.5. Barbitürik asidin sentezi	10
Şekil 2.6. 5,5-dietilbarbitürik asidin sentezi	10
Şekil 2.7. Barbital'ın X-ışınları ile aydınlatılan molekül yapısı	11
Şekil 2.8. Bazı tıbbi amaçlı kullanılan barbitüratlar	12
Şekil 2.9. Barbitüratın mono ve dianyonunun yapısı	13
Şekil 2.10. Barbitüratın tautomerisi	13
Şekil 2.11. Barbitürat anyonunun metal ile bağlanma modları	14
Şekil 2.12. Barbitüratın H-bağı oluşturma yönleri	14
Şekil 2.13. Barbitüratın asitliği	15
Şekil 2.14. [Ag(barb)(bpy)] kompleksinin molekül yapısı	17
Şekil 2.15. [Ag(dmpyz) ₂][Ag(barb) ₂] kompleksinin molekül yapısı	17
Şekil 2.16. {[Ag(μ-ampy)][Ag(μ-barb) ₂]} _n kompleksinin molekül yapısı	

18

Şekil 2.17. $\{[Ag_2(C_2H_8N_2)_3][Ag_2(C_8H_{10}N_2O_3)_2]_2H_2O\}_n$ kompleksinin molekül yapısı 18

Şekil 2.18. $[Ag_2(barb)(pipet)]_n$ kompleksinin molekül yapısı 19

Şekil 2.19. Bazı fosfin ligantlarının genel yapıları 20

Şekil 2.20. Fosfor içeren metal komplekslerinde bağlanmayı gösteren orbital şeması 21

Şekil 2.21. Ag(I) ile şelatlar oluşturabilen bazı moleküller 22

Şekil 2.22. $[Ag(DMSO)_4]^+$ ve $[Ag(DMSO)_3py]^+$ komplekslerinin molekül yapısı 23

Şekil 2.23. $[Ag\{4-NO_3C_2H_4C(O)NC(S)Net_3\}(Ph_3P)_2]$ 'nin molekül yapısı 23

Şekil 4.1. $[Ag(\mu-barb)(PPh_3)]_2$ kompleksinin IR spektrumu 36

Şekil 4.2. $[Ag(barb)(PPh_2Cy)]$ kompleksinin IR spektrumu 36

Şekil 4.3. $[Ag(barb)(PPhCy_2)]$ kompleksinin IR spektrumu 37

Şekil 4.4. $[Ag(barb)(PCy_3)]$ kompleksinin IR spektrumu 37

Şekil 4.5. $[Ag(barb)(\mu-dppm)]_2$ kompleksinin IR spektrumu 38

Şekil 4.6. $[Ag_2(barb)_2(\mu-dppe)(DMSO)_2]$ kompleksinin IR spektrumu 38

Şekil 4.7. $[Ag(barb)(\mu-dppp)]_2$ kompleksinin IR spektrumu 39

Şekil 4.8. $[Ag(barb)(\mu-dppb)]_n$ kompleksinin IR spektrumu 39

Şekil 4.9. Sentezde kullanılan tersiyer fosfin ve barbitürat ligantlarının NMR

spektroskopisi için tanımlanması ve numaralandırılması	40
Şekil 4.10. [Ag(μ - barb)(PPh ₃) ₂] kompleksinin ¹ H, ¹³ C ve ³¹ P NMR spektrumu	46
Şekil 4.11. [Ag(barb)(Ph ₂ Cy)] kompleksinin ¹ H, ¹³ C ve ³¹ P NMR spektrumu	47
Şekil 4.12. [Ag(barb)(PhCy ₂) ₂] kompleksinin ¹ H, ¹³ C ve ³¹ P NMR spektrumu	48
Şekil 4.13. [Ag(barb)(PCy ₃) ₂] kompleksinin ¹ H, ¹³ C ve ³¹ P NMR spektrumu	49
Şekil 4.14. [Ag(barb)(μ - dpmm)] ₂ kompleksinin ¹ H, ¹³ C ve ³¹ P NMR spektrumu	50
Şekil 4.15. [Ag(barb) ₂ (μ - dppe)(DMSO) ₂] kompleksinin ¹ H, ¹³ C ve ³¹ P NMR spektrumu	51
Şekil 4.16. [Ag(barb)(μ - dppp)] ₂ kompleksinin ¹ H, ¹³ C ve ³¹ P NMR spektrumu	52
Şekil 4.17. [Ag(μ - barb)(PPh ₃) ₂] kompleksinin molekül yapısı	54
Şekil 4.18. [Ag(barb)(PPh ₂ Cy)] kompleksinin molekül yapısı	57
Şekil 4.19. [Ag(barb)(PPhCy ₂) ₂] kompleksinin molekül yapısı	58
Şekil 4.20. [Ag(barb)(PCy ₃) ₂] kompleksinin molekül yapısı	61
Şekil 4.21. [Ag(barb)(μ -dpmm)] ₂ kompleksinin molekül yapısı	62
Şekil 4.22. [Ag ₂ (barb) ₂ (μ -dppe)(DMSO) ₂] kompleksinin molekül yapısı	64
Şekil 4.23. [Ag(barb)(μ -dppp)] ₂ kompleksinin molekül yapısı	66
Şekil 4.24. [Ag(barb)(μ - PPh ₃) ₂] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	70

Şekil 4.25. [Ag(barb)(PPh ₂ Cy)] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	70
Şekil 4.26. [Ag(barb)(PPhCy ₂)] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	71
Şekil 4.27. [Ag(barb)(PCy ₃)] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	71
Şekil 4.28. [Ag(barb)(μ-dppm)] ₂ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	72
Şekil 4.29. [Ag ₂ (barb) ₂ (μ-dppe)(DMSO) ₂] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu...	72
Şekil 4.30. [Ag(barb)(μ-dppp)] ₂ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	73
Şekil 4.31. [Ag(barb)(μ-dppb)] _n kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	73
Şekil 4.32. Monofosfin ligandlı Ag(I) komplekslerinin artan DNA miktarlarında Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları	75
Şekil 4.33. Difosfin ligandlı Ag(I) komplekslerinin artan kompleks miktarlarında Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları	76
Şekil 4.34. Artan monofosfin Ag(I) kompleks derişimlerinde (0–100 μM) Tris-HCl içinde EB- DNA çözeltilerinin emisyon spektrumları ([EB] = 5,0 μM, [DNA] = 50,0 μM)	79
Şekil 4.35. Artan difosfin Ag(I) kompleks derişimlerinde (0–100 μM) Tris-HCl içinde EB- DNA çözeltilerinin emisyon spektrumları ([EB] = 5,0 μM, [DNA] = 50,0 μM)	80
Şekil 4.36. Tris-HCl tamponunda, 50 μM komplekslerin varlığında 100 μM FS-DNA çözeltilerinin ısı denatürasyon eğrileri	82
Şekil 4.37. Tris-HCl tamponunda, FS-DNA çözeltisinin üzerine artan monofosfin (a), difosfin (b) Ag(I) kompleks miktarlarında çözeltilerinin bağıl viskozitesi	84
Şekil 4.38. Monofosfin Ag(I) komplekslerin süpersarmal pBR322 plazmid DNA'da meydana getirdiği kırılmaların jel görüntüsü	85
Şekil 4.39. BamHI ve <i>Hind</i> III restriksiyon enzimiyle kesilmiş plazmid DNA'nın Ag(I) kompleksleri ile etkileşimi sonucu oluşan jel görüntüsü. bant C: saf DNA, bant 0:	

enzim + DNA, bant 1-4: enzim + DNA + kompleks	86
Şekil 4.40. Tris-HCl (PH 7,4) tampon içerisinde (15 µM) BSA ve (0-0,8 µM) monofosfin Ag(I) kompleks çözeltilerinin UV-vis soğurma spektrumu	88
Şekil 4.41. Tris-HCl (PH 7,4) tampon içerisinde (15 µM) BSA ve (0-0,8 µM) difosfin Ag(I) kompleks çözeltilerinin UV-vis soğurma spektrumu	89
Şekil 4.42. Monofosfin Ag(I) komplekslerin 0-8,0 µM varlığında BSA'nın (1,0 µM, $\lambda_{ex} = 280$ nm) emisyon spektrumu	91
Şekil 4.43. Difosfin Ag(I) komplekslerin 0-8,0 µM varlığında (1,0 µM, $\lambda_{ex} = 280$ nm) BSA'nın emisyon spektrumu	92
Şekil 4.44. $\Delta\lambda = 15$ ve 60 nm'de (0-8,0 µM) monofosfin Ag(I) komplekslerinin varlığında (1,0 µM) BSA'nın senkronize spektrumları	95
Şekil 4.45. $\Delta\lambda = 15$ ve 60 nm'de (0-8,0 µM) difosfin Ag(I) komplekslerinin varlığında (1,0 µM) BSA'nın senkronize spektrumları	96
Şekil 4.46. Tris-HCl'de BSA (2 µM) ve (2 µM) BSA + (2 µM) monofosfin Ag(I) 3D floresans spektrumları	98
Şekil 4.47. Tris-HCl'de BSA (2 µM) ve BSA (2 µM) + difosfin Ag(I) kompleksleri (2 µM) üç boyutlu floresans spektrumları	99
Şekil 4.48. Ag(I) komplekslerinin DNA doking modelleri	101
Şekil 4.49. Ag(I) komplekslerinin BSA doking modelleri I, II ve III HSA içindeki ana üç bölgeyi göstermektedir	103



ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Barbitürat ve sodyum barbitüratın fiziksel özellikleri.....	10
Çizelge 4.1. Komplekslerin kütleleri, yüzde verimleri, elementel analizleri, erime noktaları ve ve molar iletkenlik değeri	32
Çizelge 4.2. Ag(I) barbitürat fosfin komplekslerine ait bazı karakteristik soğurma bantları (cm ⁻¹).....	34

Çizelge 4.3. Fosfin ligantları Ag(I) barbitürat komplekslerinin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spekturum verileri	44
Çizelge 4.4. $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinin kristal parametreleri	53
Çizelge 4.5. $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ($^\circ$) ve hidrojen bağları	55
Çizelge 4.6. $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$ kompleksinin kristal parametreleri	56
Çizelge 4.7. $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$ kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ($^\circ$) ve hidrojen bağları	57
Çizelge 4.8. $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$ kompleksinin kristal parametreleri	58
Çizelge 4.9. $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$ kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ($^\circ$) ve hidrojen bağları	59
Çizelge 4.10. $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$ kompleksinin kristal parametreleri	60
Çizelge 4.11. $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$ kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ($^\circ$) ve hidrojen hidrojen bağları	61
Çizelge 4.12. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$ kompleksinin kristal parametreleri	62
Çizelge 4.13. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$ kompleksine ait bağ uzunlukları ve hidrojen bağları	63
Çizelge 4.14. $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ kompleksinin kristal parametreleri	64
Çizelge 4.15. $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ kompleksine ait bağ uzunlukları ve hidrojen bağları	65
Çizelge 4.16. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ kompleksinin kristal parametreleri	66

Çizelge 4.17. [Ag(barb)(μ -dppp)] ₂ kompleksine ait bağ uzunlukları ve hidrojen bağları	67
Çizelge 4.18. Fosfin ligandlı Ag(I) barbitürat komplekslerine ait ESI-MS kütle spektrometresi verileri (m/z) ve buna karşılık gelen tahmini yapıları	69
Çizelge 4.19. Komplekslerin FS-DNA ile etkileşiminin K_b değerleri	77
Çizelge 4.20. Ag(I) komplekslerinin EB ile yer değiştirme bağlanma sabitlerinin değerleri	78
Çizelge 4.21. Monofosfin Ag(I) komplekslerin FS-DNA ile etkileşimi için sıcaklığa bağlı floresans emisyon verileri	80
Çizelge 4.22. Difosfin Ag(I) komplekslerinin FS-DNA ile etkileşimi için sıcaklığa bağlı floresans emisyon verileri	81
Çizelge 4.23. Komplekslerin BSA ile UV'daki bağlanma sabitler (K_b)	89
Çizelge 4.24. Ag(I) Komplekslerinin BSA ile etkileşiminin bağlanma değerleri	92
Çizelge 4.25. Monofosfin Ag(I) komplekslerin BSA ile etkileşimi için sıcaklığa bağlı floresans emisyon titrasyon verileri	93
Çizelge 4.26. BSA ile difosfin Ag(I) komplekslerin arasındaki etkileşim için sıcaklığa bağlı floresans emisyon titrasyon verileri	93
Çizelge 4.27. Ag(I) komplekslerinin DNA dokingi, hidrojen bağı, van der Waals etkileşimleri ve kompleksler için en kararlı bağlanma serbest enerjisi	104
Çizelge 4.28. HSA ile Ag(I) kompleksleri arasındaki moleküllerarası etkileşimler ve bağlanma serbest enerjisi	105
Çizelge 4.29. Ag(I) komplekslerinin antibakteriyal etkilerini gösteren MİK değerleri	107
Çizelge 4.30. Ag(I) komplekslerinin IC ₅₀ değerleri	109

1. GİRİŞ

Sakinleştirici ve uyku verici ilaç olarak kullanılan 5,5-dietilbarbitüratın (barb) farklı metal iyonlarıyla koordinasyona girebilmesi ilaç-metal kompleks etkileşimleri konusundaki çalışmaların giderek önem kazanmasına neden olmaktadır. Barbitüratın çok yönlü ligant olarak davranması ve pek çok metal ile kompleks yapma özelliği bu ligandın gün geçtikçe öneminin daha da arttırmaktadır.

Gümüş ve gümüş(I) bileşiklerinin antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antikanser gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. Bu çalışmalar yeni Ag(I) kompleksleri sentezlemeye ışık tutmuştur.

Yaşadığımız evrende karşılaştığımız bir diğer sorun ise kanserdir. Bu hastalığın gün geçtikçe yaygınlaşması ve yeni türlerinin keşfedilmesi ve dünya genelinde bu hastalığa yakalanıp hayatını kaybeden insan sayısının artması, bilim adamlarının kanser hastalığına karşı çare bulmaya yönlendirmiştir. Günümüze kadar pek çok metal bazlı antikanser ilaçlar sentezlense de hala hem kansere karşı daha etkili, insan sağlığına zarar vermeyen bileşikler bulunamamıştır. Bu sebeple bu konuda dünya çapında çalışmalar devam etmektedir.

Kısa bir şekilde ifade etmek gerekirse, anorganik alanında literatüre bakıldığında metal komplekslerin sadece sentez ve karakterizasyondan ibaret olduğunu görmekteyiz. Bu komplekslerin (tıp, ilaç, toksikoloji ve endüstri gibi) alanlarda kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. Dolayısıyla bu uygulama alanlarının araştırılması çalışmanın önemini ortaya koymaktadır.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Gümüş ve Özellikleri

Gümüş, elementlerin periyodik tablosunda simgesi Ag (Latince argentum kelimesinden gelir) olan, beyaz, parlak, değerli bir metalik elementtir. Atom numarası 47 olan bu metalin eski çağlardan beri, bozuk para metalleri olan altın ve bakır ile birlikte yaygın kullanılan üç metalden biridir. Antik çağlardan beri süs ve ziynet eşyaları yapımında kullanılan gümüş metali, Orta Asya'da M.Ö. 2500'den önce madenlerde bulunmuştur (<https://tr.wikipedia.org/wiki/Gümüş>). Periyodik çizelgede bakır grubu olarak bilinen grupta yer alan gümüş $[Kr] 4d^{10}5s^1$ elektron dizilimine sahiptir. Atom ağırlığı 107,868 g/mol olan gümüş yaklaşık 962 °C'de erirken 2212 °C'de kaynamaktadır.

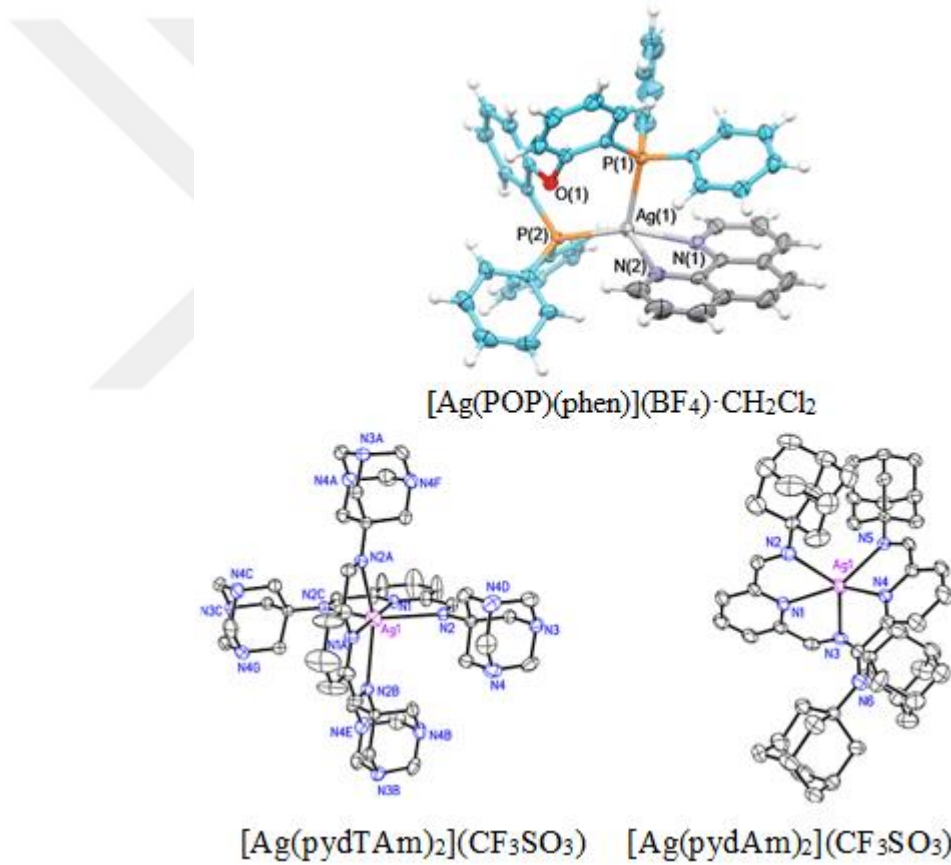
The image shows a standard periodic table of elements. The element Silver (Ag) is highlighted in blue. It is located in the 5th period, 11th group. The table includes element symbols, atomic numbers, and names in both Turkish and English. The highlighted element is Silver (Ag) with atomic number 47 and symbol 'GİĞER' in Turkish.

Şekil 2.1. Gümüşün periyodik çizelgedeki yeri

Gümüş bileşiklerinde +1, +2 ve +3 yükseltgenme basamağında bulunabilir. Gümüş bileşiklerinde en çok rastlanan yükseltgenme basamağı Ag^{+} 'dir. Gümüş +1 yükseltgenme basamağı ile çok çeşitli kompleksler oluşturur. Azot, kükürt ve halojen ligandları ile kompleksler oluşturan gümüş oksijen vericiler için düşük afiniteye sahipken, karboksilat iyonları ve fosfin $Ag(I)$ kompleksleri bilinmektedir. $Ag(I)$ iyonunun farklı ligantlarla oluşturduğu komplekslerde doğrusal, üçgen düzlem,

tetrahedral, kare düzlem, üçgen çiftpiramit ve oktahedral geometrileri görülmüştür. Diamingümüş(I) kompleksinde $[Ag(NH_3)_2]^+$ Ag(I)'ın çevresindeki koordinasyon sayısı iki olup geometrisi doğrusaldır. Bununla birlikte koordinasyon sayısı üç, dört, beş ve altı olan kompleksleri de bulunur. Üçgen düzlem, kare düzlem (Kaeser ve ark. 2013), tetrahedral ve oktahedral yapılar literatürde bulunmaktadır (Şekil 2.2) (Jimenez ve ark. 2017). Ag(I) bileşiklerinin bazıları renklidir örneğin: AgI, Ag_2CO_3 ve Ag_3PO_4 sarıdır ve Ag_2S siyahtır.

Ag(II)'nin de $[Ag(py)_4]^{2+}$, $[Ag(bipy)_2]^{2+}$ ve $[Ag(phen)_2]^{2+}$ gibi kompleksleri bilinmektedir. Bu kompleksler genellikle kare düzlem ve paramagnetiktir (Dixit 2010).



Şekil 2.2. Ag(I) iyonunun 4, 5 ve 6 kordinasyonlu komplekslerine ait birkaç örnek

2.2. Gümüşün Antimikrobiyal Özellikleri

Birçok ağır metal, gerek serbest halde gerek bileşiklerinde, çok düşük derişimde mikroplar için zehirlidirler. Mikropları, hücre içindeki proteinlere bağlanmak ve onları

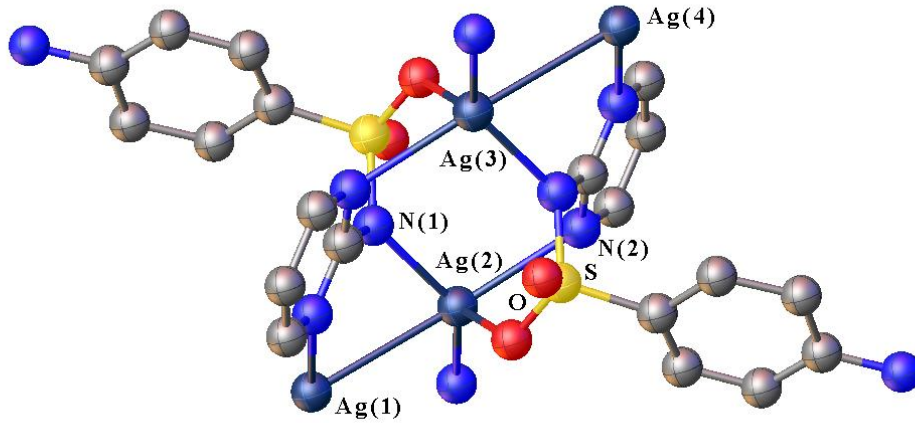
etkisiz hale getirmek suretiyle öldürmektedirler. Gümüş metali ve metal tuzları, *E.coli* bakteri türü için MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu) değeri 0,05-0,1 µg/mL arasındadır (Fernandes ve ark. 1985, Andrews 2001, Gao ve Cranston 2008). Literatürde, % 1'lik gümüş nitrat çözeltisinin yeni doğan bebeklerde antiseptik olarak göz damlası şeklinde kullanılmıştır (Crede 1881). Daha sonra penisilin bulunmasıyla birlikte kullanımı azaldığı fakat 1960'lı yıllarda % 0,5'lik gümüş nitrat çözeltisinin yanıkların tedavisinde yeniden yaygın bir şekilde kullanılmaya başlandığı belirtilmektedir Rai ve ark. 2009). Bu yıllarda, AgNO₃'ün *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* gibi bakterilere karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır.

1968 yılında gümüş nitrat, sülfadiazin ile kombine edilmiş ve gümüş sülfadiazin krem elde edilmiştir (Clement ve Jarrett 1994). Birçok mikroorganizmaya karşı etkili olan bu krem, yanıkların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Literatürde, gümüş sülfadiazinin *E. coli*, *S. aureus*, *Klesiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilerin yanı sıra, mantarlar ve virüslere karşı da etkili olduğu ifade edilmektedir (Kim ve ark. 2012). Günümüzde farklı miktarlarda gümüş içeren yara örtüleri kullanılarak, antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı etkinlik sağlanmaktadır (Can 2011). Başlangıçta gümüşten salınan Ag⁺ iyonları ile bakteri hücresi arasında oluşan elektriksel çekim sonucunda Ag⁺ iyonlarının hücre duvarına yaklaşp hücre duvarı üzerinde delikler açtığı ve bu delikler sonucu hücre geçirgenliğinin kontrolsüz olarak artmasından hücrelerin öldüğü düşünülüyordu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, gümüşün hücre zarına ve DNA'ya etki ederek etkisiz hale getirdiğini göstermiştir. Ag⁺ iyonlarının, mikroorganizmalardaki enzimlerin ve DNA'ların yapılarında bulunan tiyoller, karboksilatlar, amidler ve imidazoller gibi elektron taşıyan bileşiklere bağlanarak etkisiz hale getirdikleri belirtilmiştir (Midici ve ark. 2016).

Metalik haldeki gümüş, cilt içindeki nem ve yara sıvısı ile reaksiyona girer ve iyonlaşır. İyonize gümüş ise doku proteinlerine bağlandığı ve hücre distorsiyonuna ve ölüme neden olan nükleer membran ve bakteriyel hücre duvarında yapısal değişiklikler sağladığı için oldukça reaktiftir. Gümüş aynı zamanda denatüre ederek bakteriyel DNA ve RNA'ya bağlanır ve bakteriyel replikasyonu engeller (Lansdown 2002, Castellano ve ark. 2007). Metalik gümüş, gümüş iyonları ve gümüş nano partiküllerinin bakteri

hücresinde meydana getirdiği morfolojik ve yapısal değişikliklerin incelendiği çalışmalara dayanılarak, gümüşün bakteri hücre duvarına ve hücre zarına bağlandığı, tiyol grupları ile etkileşerek solunum enzimlerini inhibe ettiği ve böylece mikroorganizmanın ölümüne yol açtığı belirtilmektedir.

Gümüş sülfadiazin (AgSD), silver[(4-aminophenyl)sulfonyl](pyrimidin-2-yl)azanide IUPAC ismiyle bilinir. Şekil 2.3'te gösterilen AgSD'nin % 1 suda çözünür bir krem olarak kullanılır. AgSD, yarada gümüş rezervuarı görevi görür ve yavaş yavaş gümüş iyonlarını serbest bırakır. Her çeşit sülf ilaç gümüş ile kombinasyon halinde test edilmiştir, ancak gümüş sülfadiazinin en etkili olduğu bulunmuştur. AgSD, DNA dâhil hücre bileşenlerine bağlanır ve membran hasarına neden olur. DNA sarmalında baz çiftlerine bağlanarak bakteriyel inhibisyona ulaşır ve böylece transkripsiyonunu inhibe eder (Yaman ve ark. 2010, Fox ve Modak 1974).



Şekil 2.3. Gümüş sülfadiazinin yapısı

Gümüşün yaklaşık olarak 650 bakteri türüne karşı etkili olduğu bilinmektedir. Literatürde, gümüşün cilt dostu olduğu ve cilt tahrişine neden olmadığı belirtilmektedir (Gowri ve ark. 2010). Gümüşün antibakteriyel madde olarak avantajları; çok geniş spektrumlu bir antibiyotik olması, gümüşe bakteri direncinin neredeyse hiç bulunmaması, düşük derişimlerde toksik olmaması, çoğu malzemeye göre son ürün haline getirilmesinin daha ucuz olması ve üretim işleminin kolay olmasıdır (Can 2011).

Antimikrobiyal etkinin nasıl gerçekleştiğine dair bazı yorumlar öne sürülmektedir. Bunlar:

(i) Hücre duvarında taşıma fonksiyonlarının inhibe edilerek bakterinin hücre duvarı ve hücre zarının zarara uğraması (Fong ve wood 2006, Rai ve ark. 2009, Bozoğlu 2010).

(ii) Proteinlerin yapısındaki tiyol (-SH) grupları ile etkileşerek bakterinin enzimlerinin inhibe edilmesi ve bakteri hücre metabolizmasının kesintiye uğraması (Huges 1980, Babacan 1983, Sadler 2003, Uruş 2004).

(iii) Bakterinin DNA'sı ile etkileşime girerek DNA'nın yapısına zarar verir (Rosenkranz 1972, Thurman ve ark. 1988, McDonnell ve Russell 1999, Percival ve ark. 2005, Kascatan-Nebioglu 2007).

Yapılan araştırmalar, N ve O verici atomlarına sahip ligantlar içeren komplekslerin etkili antimikrobiyal özelliğe sahip olduklarını göstermektedir (Turner 2017). Bunun nedeni de biyolojik ligant olan proteinlerin aktif bölgelerindeki tiyol (-SH) grupları ile Ag(I) kompleksleri arasında kolaylıkla gerçekleşen ligant yer değiştirme reaksiyonlarına dayanmaktadır (Liau ve ark. 1997, Nomiya ve ark. 2000a, Nomiya ve Yokohoma 2002, Cavicchioli ve ark. 2007a, b, Kasuga ve ark. 2012, Yılmaz ve ark. 2014a, b). Liau ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada tiyol (-SH) grupları içeren aminoasitler ile içermeyen aminoasitler üzerinde gümüş iyonlarının etkisi rapor edilmiştir. Tiyol grubu içeren aminoasitlerde Ag(I) iyonlarının bu gruplara bağlandıkları net bir şekilde açıklanmıştır (Liau ve ark. 1997). Ayrıca, Feng ve arkadaşları 2000 yılında Ag(I) iyonlarının gram-pozitif (*S. Aureus*) ve gram-negatif (*E. Coli*) bakterileri üzerindeki antibakteriyal aktivitelerini araştırmışlardır. Çalışmada iyon kaynağı olarak AgNO₃ kullanılmış ve mikroorganizma DNA'sının kendini kopyalama yeteneğini kaybettiği görülmüştür (Feng ve ark. 2000). Araştırma sonuçları Ag(I) içeren komplekslerin proteinlere kolayca bağlandığını ve antimikrobiyal aktivitenin daha etkin olmasını sağladığını göstermektedir. Ancak, sentezlenen bazı komplekslerin ışığa karşı hassas ve sudaki çözünürlüklerinin düşük olması, kullanımlarını zorlaştırmaktadır (Kasuga ve ark. 2004). Dolayısıyla bilim adamları daha etkili Ag(I) komplekslerinin sentezlenmesi üzerine çalışmalar yapmaktadırlar.

Gümüşün bu avantajlarının yanı sıra, bir takım olumsuz etkileri de söz konusudur. Büyük yaralarda yüksek miktarda gümüş iyonu içeren yara örtülerinin kullanımı, argiroz (Şekil 2.4) denilen bir hastalığa yol açabilmektedir. Ciltte ve mukozada mavimsi ve esmer lezyonların oluşması şeklinde ortaya çıkan bu hastalık, uzun süre açık yaradan gümüş iyonlarının vücuda alınması nedeniyle meydana gelmektedir. 1999 yılında Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA - Food and Drug Administration) tarafından mikro ya da nano parçacıklar içeren koloidal gümüş çözeltilerinin kullanımı konusunda bir uyarı yapılmış ve bunların kullanımının nörolojik problemler, baş ağrısı, cilt tahrişi, halsizlik ve mide ve böbrek rahatsızlıklarına yol açabileceği ifade edilmiştir.



Şekil 2.4. Argyria hastasının deri rengindeki değişim

Antimikrobiyal aktivite çalışmaları kantitatif (MİK) veya kalitatif (Disk Difüzyon Yöntemi) şeklinde gerçekleştirilmektedir. Minimum inhibitör konsantrasyonu çalışmaları sonucu elde edilen MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$ veya μM), mikroorganizmaların gelişme ve çoğalmasının engellendiği en düşük ilaç derişimi olarak tanımlanır (Andrews 2001). Günümüze kadar rapor edilen bilimsel çalışmalarda farklı türde ligantlar içeren Ag(I) komplekslerinin çeşitli bakteri, mantar ve virüslerin çoğalmasını önleyebilme (sırası ile antibakteriyal, antifungal, antiviral) özelliklerini araştıran çok sayıda kantitatif veya kalitatif çalışmalar yer almaktadır (Klasen 2000, persival ve ark. 2005, Nebioglu ve ark. 2007, Monteiro ve ark. 2009, Rai ve ark. 2009, Banti ve Hadjikakou 2013, Azócar ve ark. 2014, Medici ve ark. 2016).

Örneğin, 1995 yılında Nomiya ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve tiyomalik asit içeren $\{\text{Na}[\text{Ag}(\text{HTMA}) \cdot x\text{H}_2\text{O}]\}_n$ ($x = 0,5; n = 15-19$) kompleksinin bazı bakteri türleri üzerinde antimikrobiyal etkisinin AgNO_3 kadar, hatta daha iyi olduğu görülmüştür

(Nomiya ve ark. 1995, 2000a). Dias ve arkadaşları sentezlemiş oldukları tris(pirazolil)borat içeren $[\text{HB}(3,5\text{-(CF}_3)_2\text{Pz)}_3]\text{Ag}(\text{THF})$ ve $[\text{HB}(3,5\text{-(CF}_3)_2\text{Pz)}_3]\text{Ag}(\text{OSMe}_2)$ ($[\text{HB}(3,5\text{-(CF}_3)_2\text{Pz)}_3]^-$: Highly fluorinated tris(pyrazolyl)borate ligand) Ag(I) komplekslerinin *Staphylococcus aureus* Gram(+) bakterisine karşı gösterdikleri MİK verilerini AgNO_3 ve AgSD ile kıyaslamışlardır (Dias ve ark. 2006).

Yılmaz ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ ve $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu komplekslerin çeşitli bakteri üzerinde antimikrobiyal etkisini MİK yöntemi ile belirlenmiştir. Sonuçlar göstermiştir ki, seçilen bakteri ve mantarların birçoğu üzerinde sentezlenen kompleksler AgNO_3 ve bazı antibiyotiklere kıyasla daha etkili antibakteriyal ve antifungal özelliğe sahiptir. *S. typhi* ATCC 14028, *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* O157:H7, *S. aureus* ATCC 33591, Bakterilerine karşı $[\text{Ag}(\mu\text{-sac})(\text{PPh}_3)]_2$ ve $[\text{Ag}_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinin MİK değerleri sırası ile 14,5, 15,9 ve 31,9 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Komplekslerin Gentamisin, Siprofloksazin gibi bilinen antibiyotiklerden ve AgNO_3 'den daha etkili oldukları söylenebilir (Yılmaz ve ark. 2014a, b).

Günümüzde gündemde olan bir başka konu kanser hastalığı sebebi ile ölümlerde büyük bir artışın olmasıdır. İstatistiklere göre 2002 yılında kansere yakalananların sayısı 10,9 milyondur ve bunların 6,7 milyon kadarı ölümlerle sonuçlanmıştır. Dolayısıyla, kansere karşı etkili olabilecek yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (Iqbal ve ark. 2013). Antimikrobiyal aktivitelerinin yanında, Ag(I) komplekslerinin çeşitli kanserli hücrelere karşı etkili sitotoksitelerinin olduğu tespit edilmiştir (Berners-Price ve ark. 1999, Banti ve Hadjikakou 2013). Sitotoksite, hücrelere karşı toksik olabilme yeteneğidir. Yani, sitotoksik bileşikler hücrelerin gelişip çoğalmasını önler veya kontrollü bir şekilde ölümlerine (apoptozis) neden olurlar (Elmore 2007). Antikanser tedavide sıklıkla kullanılan ilaçların çoğu DNA ve RNA sentezini bozarak etki etmektedir. Kanser tedavisinde diğer metaller ile karşılaştırıldığında, gümüşün aktivitesi üzerine yapılan araştırmalar oldukça azdır. Bu sebeple, bu alanda etkili olabilecek yeni Ag(I) komplekslerinin sentezlenmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır (Berners-Price ve ark.

1988, Medvetz ve ark. 2008, Hindi ve ark. 2009, Teyssot ve ark. 2009, Pettinari ve ark. 2011, Puszyńska-Tuszkanow ve ark. 2011, Siciliano ve ark. 2011, Liu ve ark. 2011, Haque ve ark. 2012, Pellei ve ark. 2012, Yılmaz ve ark. 2014a, b). Ayrıca, yeni antikanser ilaçların geliştirilmesinde Ag(I) komplekslerinin insan üzerinde düşük toksik özellik göstermesi de bir avantaj olarak görülmektedir (Banti ve Hadjikakou 2013).

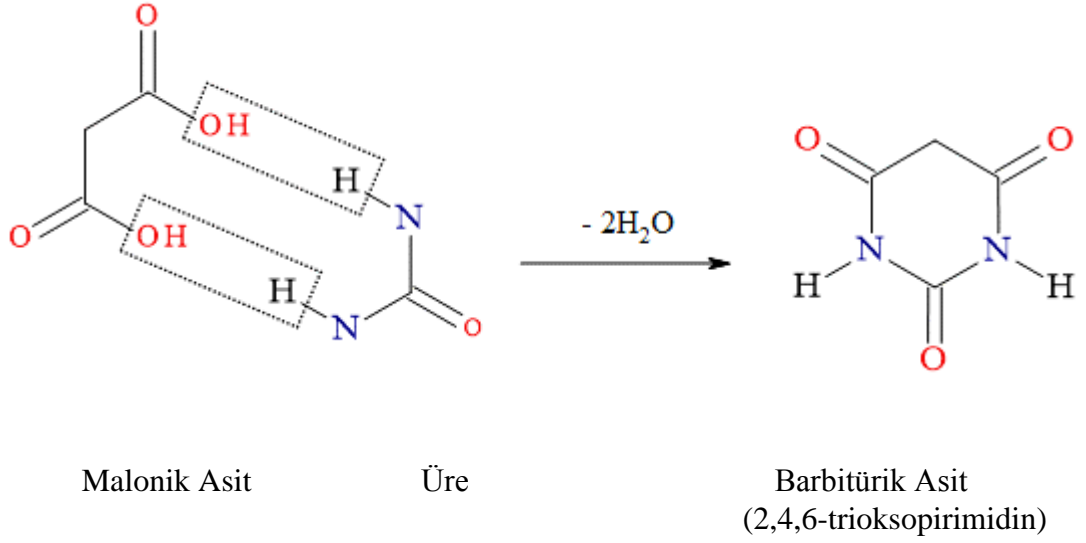
Yılmaz ve grubu 2014 yılında sentezledikleri $[Ag(\mu\text{-sac})(PPh_3)]_2$ ve $[Ag_2(\text{sac})_2(\mu\text{-dppm})H_2O] \cdot H_2O$ (sac = 1,2-benzizotiyazol-3(2H)-on-1,1-dioksit) komplekslerinin kanserli (A549, MCF-7) ve normal hücreler (WI-38) ile 72 saatlik inkübasyonları sonrası sitotoksik özellikleri incelenmiştir.

Çalışmada komplekslerin kanserli hücre soylarına karşı IC_{50} değerleri (hücrelerin % 50'sinin ölümüne neden olan ilaç derişimi) belirtilmektedir. Kompleksler $AgNO_3$ 'a kıyasla düşük derişimlerde oldukça etkili sitotoksik aktiviteye sahiptir (Yılmaz ve ark. 2014a, b).

2.3. Barbitüratlar

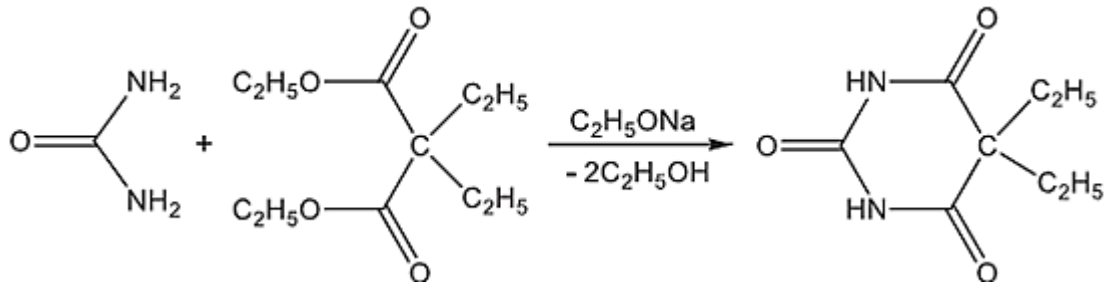
Barbitürik asitlerin türevlerinin kimyası, yaygın olarak barbitüratlar olarak bilinirler. Barbitürik asitler ve türevleri, periyodik tablonun hemen hemen tüm gruplarının çeşitli metalleri ile yaygın olarak kullanılmaktadır (Mahmudov ve ark. 2014).

Barbitürik asit, 1864'te üre ve dietil malonattan Adolf von Baeyer tarafından ilk kez sentezlendi (Baeyer 1864, Guillén ve Guzmán 1988). Barbitürik asidin sentezlenmesinden 40 sene sonra, 1904 da öğrencileri Emil Fischer ve Joseph von Mering tarafından Şekil 2.5'de gösterilen 5,5-dietilbarbitürik asit sentezlendi ve araştırmalar için kullanılmaya başlandı.



Şekil 2.5. Barbitürik asidin sentezi

Sentezlenen yeni madde Von Mering tarafından dünyadaki en huzurlu yer olarak kabul ettiği İtalya'nın şehri Verona'dan 'Veronal' adını verir, Barbital ve sodyum barbitürat (Nabarb) tuzu halinde ticari olarak piyasada satılmaktadır. Şekil 2.6'da gösterildiği gibi dietilbarbitürik asit, sodyum etoksit varlığında üre ile dietil-2,2-dietilmalonat ve üreden sentezlenebilmektedir (Kar 2006).

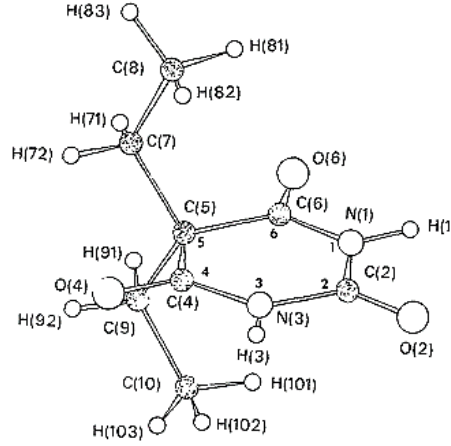


Şekil 2.6. 5,5-dietilbarbitürik asidin sentezi

Çizelge 2.1. Barbitürat ve sodyum barbitüratın fiziksel özellikleri

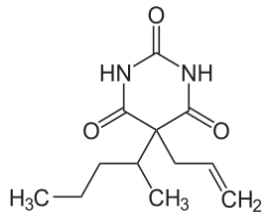
	Barbitürik asit (barbH) C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₃	Sodyum barbitürat [Na(barb)] C ₈ H ₁₁ N ₂ O ₃ Na
Renk	Beyaz	Beyaz
Mol kütlesi	184.19 g mol ⁻¹	206.17 g mol ⁻¹
Erime Noktası	189 °C	

Sentezlerde sodyum 5,5-Dietilbarbitürat kullanılmıştır, sodyum 5,5-Dietilbarbitürat'ın molekül yapısı Şekil 2.7'de görüldüğü gibi aydınlatılmıştır (Berkling ve ark. 1971).

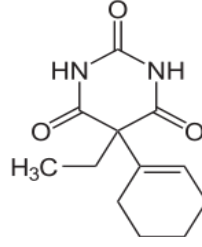


Şekil 2.7. 5,5-Dietilbarbitürat'ın X-ışınları ile aydınlatılan molekül yapısı (Craven ve ark 1969)

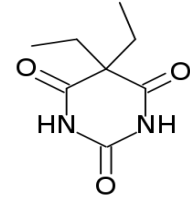
Barbitüratların tıbbi kullanımını 1900'lü yılların başında başlandı ve o günümüze kadar 2500'den fazla barbitürik asit türevleri sentezlenmiş bu türevlerden yaklaşık 50'si farmakolojik kullanım için kullanılmaktadır (Mahmudov ve ark. 2014). Biyoloji ve tıpta barbitüratlar merkezi sinir sistemi, sedatif hipnotikler, antikonvülsan ve anestezik için depresanlar olarak kullanılırlar (Dundee ve Mcilroy 1982). Çoğu küçük dozlarda yatıştırıcı etki yapar ve daha büyük dozlarda hipnotik etki gösterir. Barbitürik asit'in kendisi biyolojik olarak aktif değildir ve barbitürik asidin'in farmakolojik özellikleri esas olarak pirimidin halkasının 5'inci konumundaki karbon atomuna bağlı yan gruplara bağlıdır (Bojarski ve ark. 1985). Tıbbi kimyadaki etkileyici kaydına rağmen, koordinasyon ve supramoleküler kimyada barbitürik asidin uygulaması nispeten yeni ve az çalışılmıştır. Şekil 2.8'de gösterildiği gibi organik gruplar (alkil veya aril) ile değiştirildiğinde farmakolojik özellikleri görülür.



Sekobarbital
(Kısa Süreli)



Siklobarbital
(Orta Süreli)



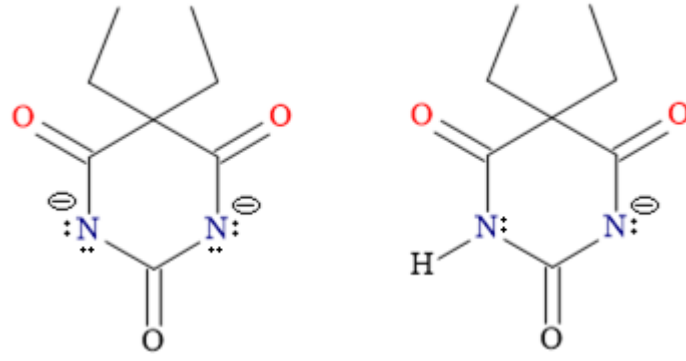
Barbital
(Uzun Süreli)

Şekil 2.8. Bazı tıbbi amaçlı kullanılan barbitüratlar

Barbitürat ve türevlerini inceleyen bir çalışmada, Barbitüratların (aynı zamanda fenitoin, karbamazepin, rifampin) kronik kullanımı, metabolizmanın enzim sentezinde, aldehid dehidrogenaz ve deltaaminolevulinik asit sentetazı gibi ilaca bağlı bir artış olan "enzim indüksiyonu" ile sonuçlanır. Dolayısıyla barbitüratlar, bazı beta blokerler, karbamazepin, klonazepam, kontraseptif (oral), kortikosteroidler, digitoksin, doksorubisin, doksisisiklin, felodipin, fenoprofen, fenilbutazon, kuinidin, teofilin, verapamil vb. dâhil olmak üzere çeşitli ilaçların metabolizmasını indükleyebilir. Genellikle barbitüratlar, arınmasını artırabilir (ve dolayısıyla eş zamanlı kullanıldığında bu diğer ilaçların etkinliğini düşürebileceğini) öne sürmüştür (Sandberg 1951, De Ruiter 2004).

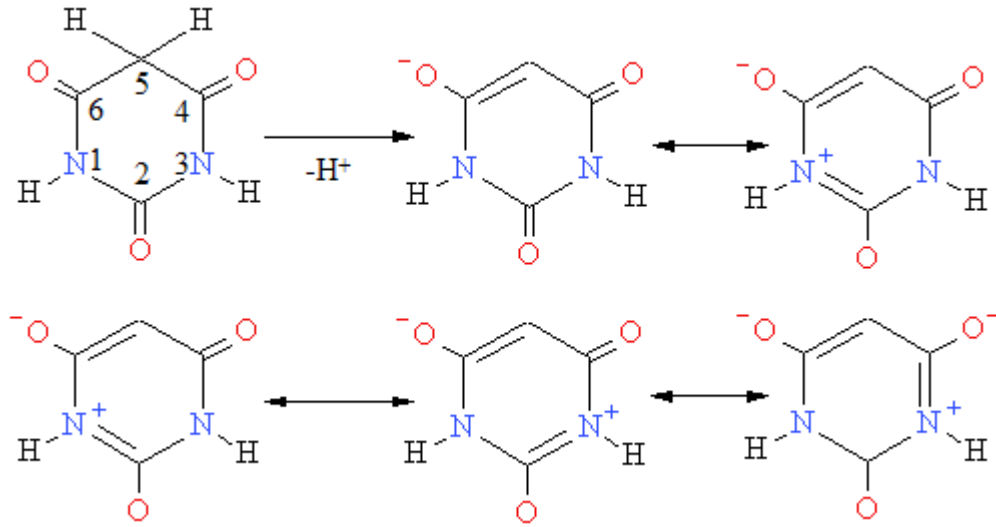
2.3.1. Ligant olarak barbitürat

Barbitüratlar Şekil 2,9'da gösterildiği gibi monoanyon ve dianyon olarak davranabilmektedir. Dianyon olarak davrandığında iki metal arasında köprü yaparak bağlanmaktadır.



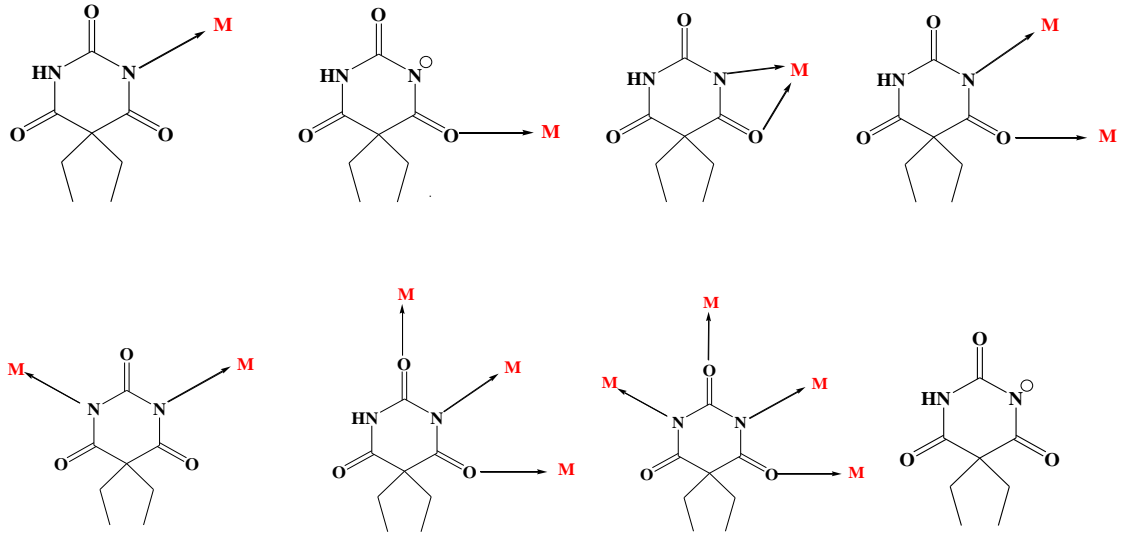
Şekil 2.9. Barbitüratın mono ve dianyonunun yapısı

Barbitürük asitlerin çok yönlü (çok uçlu) ligand yapma özelliği de yapısında (üç C=O oksijeni ve iki N) verici uçlarının olmasından kaynaklanır. Şekil 2.10'de olduğu gibi pirimidin halkasının 5'inci konumundaki CH₂ grubunun protonlardan birisini kopması halkaya NH lerin protonunun kopmasından daha kararlılık sağlar (Muthiah ve ark. 2007). Bu nedenle barbitürük asidin pirimidin halkası 5 konumundaki proton kolaylıkla kopabilir.



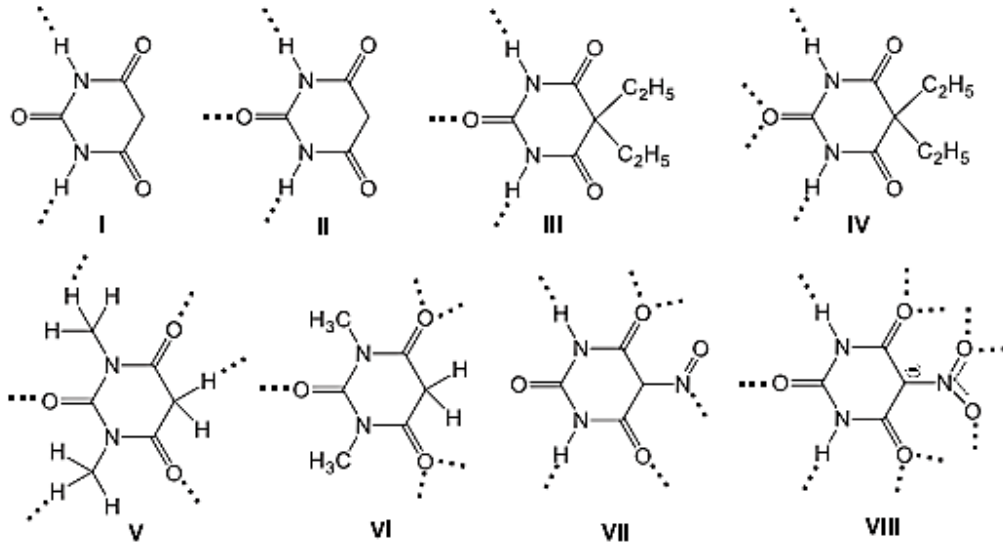
Şekil 2.10. Barbitüratın tautomerisi

Literatürde günümüze kadar barb'ın çok yönlü bir ligand olması nedeniyle 8 farklı şekilde metale bağlandığı gurubumuz ve bu konuda diğer araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. Şekil 2.11'de bu bağlanma şekilleri ve türleri de gösterilmektedir.



Şekil 2.11. Barbitürat anyonunun metal ile bağlanma modları

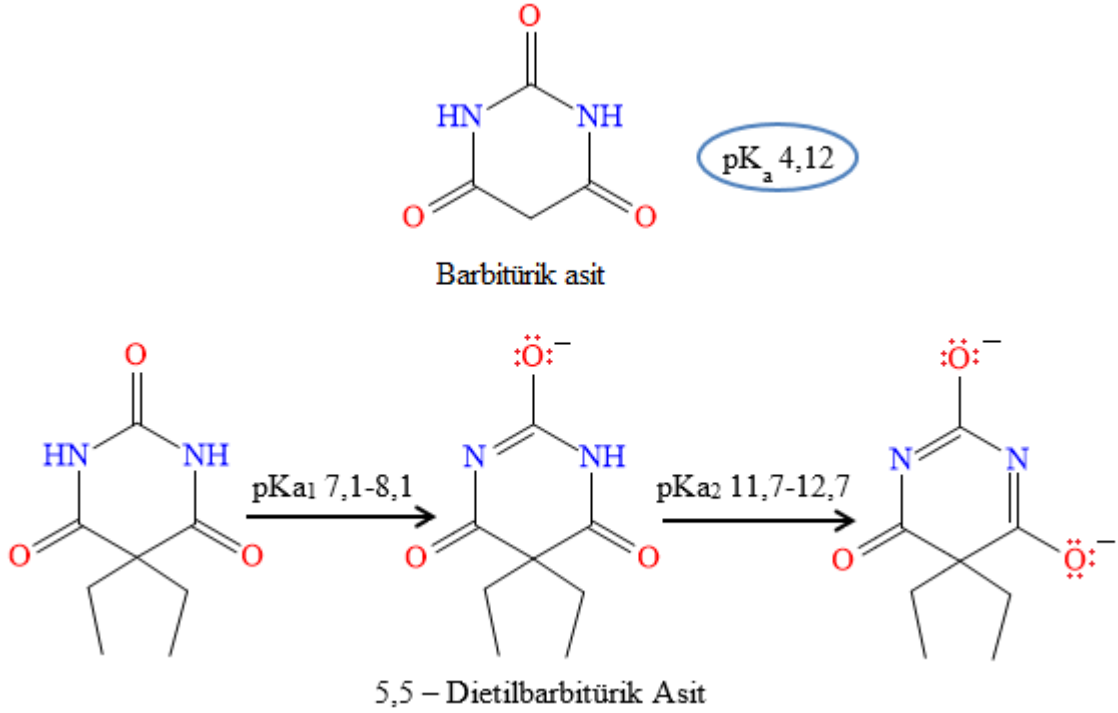
Metal ile koordine kovalent bağ yapmasının yanında barbitürik asit ve türevleri hidrojen bağı yapabilmekte ve özelliği ve supramoleküler yapılar oluşturabilmektedir (Şekil 2.12). Bu nedenle ilginç supramoleküler hidrojen bağlarına sahip çeşitli kompleks tuzlar ve organik kristaller, barbitürik asitler kullanılarak elde edilmiştir (Chang ve Hamilton 1988, Chang ve ark. 1991, Izuo ve ark. 1993, Sideratou ve ark. 1999, Collinson ve ark. 2001, Cooke ve Rotello 2002, Bernhardt ve Hayes 2003, Lewis ve ark. 2004, Nichol ve ark. 2005). Barbitüratların Polimer yapma özelliği de Lewis ve ark, Braga tarafından çalışılmıştır (Braga 2006).



Şekil 2.12. Barbitüratın H-bağı oluşturma yönleri

2.3.2. Barbitürük Asidin Asitliği

Barbitürük asidin asitliği pirimidin haksındaki 5'inci karbonundaki iki hidrojeni kopmuş olan barbitürük asitlerdeki hidrofilikliği pKa ve N yer değıştiricilerin sayı ve niteliğiyle ilgilidir. Açıkçası, bu durumda asidite barb'ın çekirdeğinin N atomlarının proton kaybetme yeteneği ve rezonans delokalizasyonu ile elde edilen eşlenik bazın stabilizasyonundan kaynaklanmaktadır. İki karbonil yanının çevrelediği aktif bir metilen grubunun yokluğu ve simetrik konjuge bir halka sistemi oluşturmanın imkânsızlığından ötürü, 5,5-yer değıştirici barbitürük asitlerin hepsi, ana barbitürük asitten daha az asidiktir. Dolayısıyla, Şekil 2.13'te barbitürük asitteki en asidik proton pKa değeri 4,03 olan metilen hidrojen atomlarından biridir (Braga ve ark. 2006). Alkil ile yer değıştirmiş barbitürük asitlerin asitliği, alkil gruplarının elektron bağışı ile engellenmektedir.



Şekil 2.13. Barbitürük asidin asitliği

2.3.3. Metal Barbitürat Kompleksleri

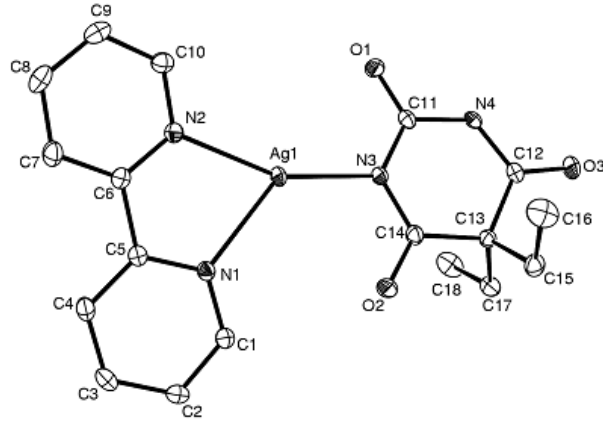
Tarihsel olarak, barbitürük asidin koordinasyon kimyası, piridin (py), [Cu(HDEBA)₂(py)₂] ile 5,5-dietilbarbitürük asit (H₂DEBA, Veronal) bir Cu(II) kompleksinin sentezine

kadar izlenebilir (Zwicker 1931). Cambridge veritabanı'nın 2013 yılına kadar olan versiyonunda, barbitüratların kristal yapıları ile ilgili 900'den fazla çalışma ortaya çıkmakta ve bunların 200'ü barbitürik asit ve türevlerini içeren komplekslerle ilgilidir (CSD, version 5.34, Feb 2013, F.H. 2002). Metal komplekslerinde, barbitürik asitler genellikle metal iyonlarına koordine edilen hidroksil gurubunun veya pirimidin halkasının N vericileriyle metale bağlanmaktadır. Bu komplekslerde barbitürat mono, di veya polinükleer kompleksler oluşturur (Berking 1972, He 2007).

Literatürde çok sayıda barbitüratın metal kompleksleri Mn(II), Ag(I), Hg(II), Pb(II), Cu(II) (Caira ve ark. 1973, Narain ve ark. 1992, Peppas ve ark. 2001, Yılmaz ve ark. 2005 (Cu(II) ve Cd), Aksoy ve ark. 2009, Yılmaz ve ark. 2009a, Pb(II), Sn(II), Sb(III), Bi(III)-barbital kompleksleri (Refat ve Sharshar 2012) Au(I) (Bonati ve ark. 1986, 1991), Fe(III) (Collinson ve ark. 2001), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Cd(II) (Masoud ve ark. 2008), Pd(II) (Müller ve ark. 2004, Ni(II) Yılmaz ve ark. 2011, Ibrahim ve ark. 2014), Na(I) ve Pt(II), Pd (II) (Icel ve ark. 2015a, 2015b, 2016), Cr(0) ve Re(I) (Haque ve ark. 2009), Zn(II) (Koike ve ark. 1996), Oxovanadiyum(IV) (Mishra ve ark. 2012), Ni(II), Cu(II), Zn(II) (Bult ve Klasen 1976, Yılmaz ve ark. 2016, 2017) bulunmaktadır. 2014 yılında barbitüratın metal kompleksleri bir derlemede Mahmudov ve ark tarafından rapor edilmiştir (Mahmudov ve ark. 2014).

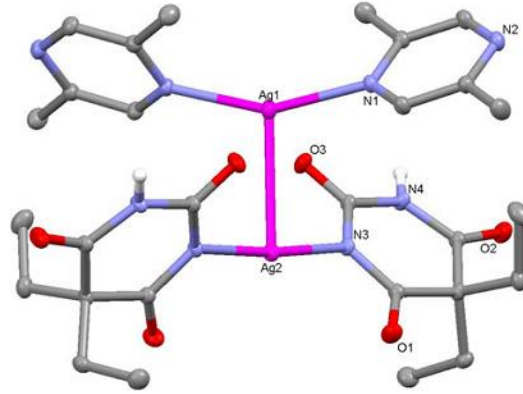
Literatürde günümüze kadar barbitürat hakkında bir derleme ve Ag(I) Barbitürat komplekslerle ilgili toplam 8 tane çalışma bulunmaktadır, bu çalışmaların altısı grubumuz ve kalan ikisi de diğer araştırmacıların tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmalar kısaca özet olarak aşağıda verilmiştir.

[Ag(barb)(bpy)] kompleksinde, Şekil 2.14'te görüldüğü üzere, barb ligandı protonunu kaybetmiş N atomu üzerinden Ag(I) iyonuna koordine olarak tek dişli ligant özelliği göstermektedir. 2,2 bipridin ligandı ise çift dişli ligant olarak N üzerinden Ag(I) iyonuna koordine olmaktadır (Yılmaz ve ark. 2008).



Şekil 2.14. [Ag(barb)(bpy)] kompleksinin molekül yapısı

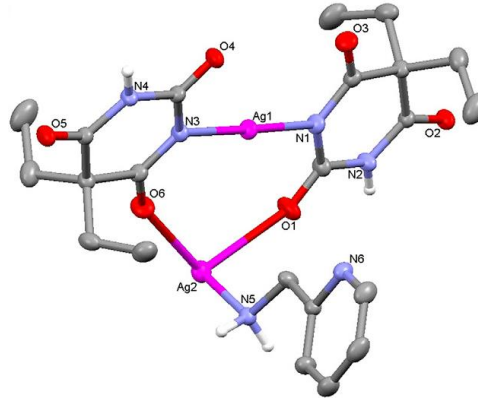
Şekil 2.15’te verilen [Ag(dmpyz)₂][Ag(barb)₂] kompleksinde, yapıda görüldüğü gibi iki barb tek dişli olarak davranmıştır ve protonunu kaybetmiş N üzerinden Ag(I) iyonuna koordine olmuştur. İki dimetilpirazin de N üzerinden Ag(I) iyonuna koordine olarak kompleksin katyon kısmını oluşturmaktadır ve iki gümüş arasındaki Ag...Ag (3.778 Å) etkileşimi ile dimetil pirazin molekülleri bir arada tutulmaktadır (Soyer ve ark. 2010).



Şekil 2.15. [Ag(dmpyz)₂][Ag(barb)₂] kompleksinin molekül yapısı

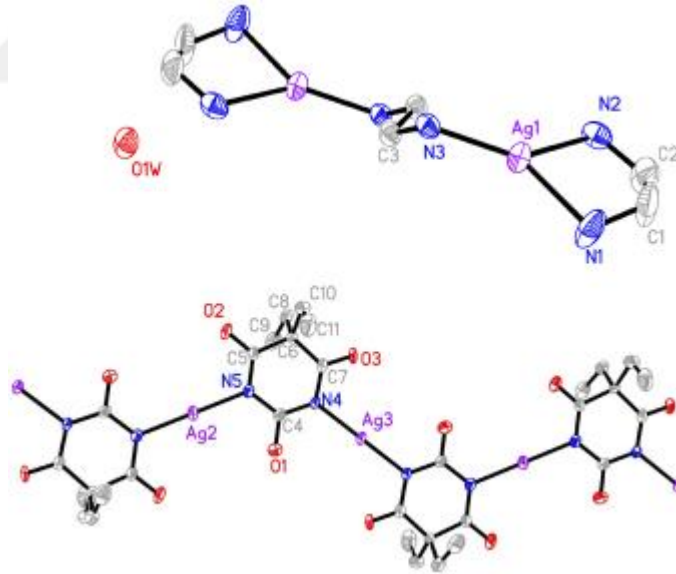
Şekil 2.16’de görüldüğü gibi {[Ag(μ-ampy)][Ag(μ-barb)₂]}_n iki barb ligandı hem protonlarını kaybetmiş N üzerinden 1 nolu Ag(I)’e hem de karbonil oksijen atomu üzerinden 2 nolu Ag(I)’e koordine olmaktadır. 2-aminometilpiridin de N üzerinden 2

nolu Ag(I)'e koordine olarak metalin koordinasyon sayısını üçe tamamlamaktadır. (Yılmaz ve ark. 2010)



Şekil 2.16. {[Ag(μ-ampy)][Ag(μ-barb)2]}_n kompleksinin molekül yapısı

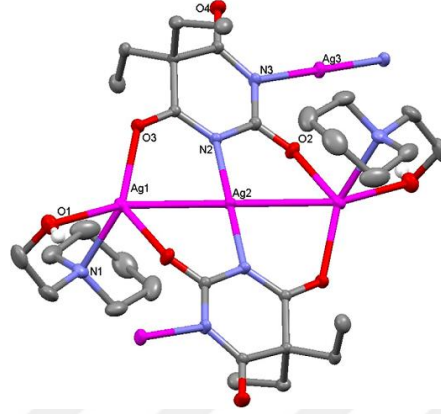
Şekil 2.17'de gösterildiği gibi bu yapıda barb iki protonunu kaybetmiş N üzerinden Ag(I) iyonuna koordine olup köprü olarak davranmıştır. Bu yapı da Ag(I) barb yapının anyonik kısmını oluşturmaktadır. Kompleksin katyonik kısmını da etilendiamin çift dişli N üzerinden Ag(I)'e koordine olarak tamamlamaktadır (Liu ve Zhu 2004).



Şekil 2.17. {[Ag₂(C₂H₈N₂)₃][Ag₂(C₈H₁₀N₂O₃)₂]2H₂O}_n kompleksinin molekül yapısı

Şekil 2.18'de verilen yapı türünün ilk örneği olup, ilk kez barb dört dişli koordinasyonu görülen bu yapıda [Ag₂(barb)(pipet)]_n barb hem iki Ag(I) iyon arasında köprü olarak hem de iki karbonil oksijeni ve protonunu kaybetmiş iki N üzerinden koordine olarak

bir polimer yapı oluşturmaktadır. N-piperidinetanol de Ag(I)'e N ve O üzerinden şelat oluşturarak koordine olmaktadır. Yapıdaki Ag...Ag arasındaki etkileşim 2,9283 Å'dır. Bu mesafe Van der Waals yarıçapından daha küçük olduğu için bu etkileşim çok güçlüdür (Yılmaz ve ark. 2010).



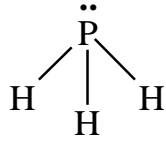
Şekil 2.18. [Ag₂(barb)(pipet)]_n kompleksinin molekül yapısı

Sentezlenen üç Ag(I) barb komplekslerin (Na₃[Ag₃(l-barb)₆], {[Ag₂-(l-barb)₂][Ag₂(l-en)₂]}·5H₂O)_n, [Ag(barb)(l-bpe)]_n) antibakteriyal aktivite göstermediği rapor edilmiştir (Yılmaz ve ark. 2006). İki sene sonra yani 2008 yılında [Ag(barb)(bpy)], [Ag(barb)(pypr)] sentezlenmiş ve komplekslerin antimikrobiyal aktiviteleri Gram negatif *E. coli* MC4100, *P. aeruginosa* ATCC27853, *G. Bacillus* ve *S. aureus* ATCC 43300, ve iki yoğurt bakterisi olan *C. albicans* ATCC 10231 ve *C. parapsilosis* ATCC 22019 üzerine denenmiştir. Ancak AgNO₃ komplekslere nazaran daha etkili olduğu görülmüştür (Yılmaz ve ark. 2008).

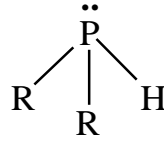
2.4. Fosfinlerin Genel Özellikleri

Fosfinlerin genel formülleri PR₃ olup, R = alkil, aril veya hidrojen (PH₃, (fosfin), (PMe₃, trimetilfosfin), (PPh₃, trifenilfosfin)) olarak değişmektedir. Aynı zamanda fosfinlerin R gruplarına göre primer, sekonder ve tersiyer fosfinler şeklinde çeşitleri bulunmaktadır. R gurupları tek P atomuna bağlı olan fosfinler tek dişli ligant özelliğine sahip ve monofosfin olarak isimlendirilirler. Yapısında iki fosfor atomu içerenler ise çift dişli ligant özelliği göstererek difosfinler olarak tanımlanır ve genel formülleri

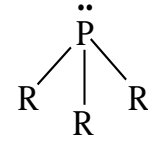
$R'_2P(R)_nPR'_2$ ile gösterilirler (Şekil 2.19). IUPAC tarafından bu ligantların



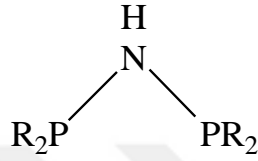
Primer fosfin



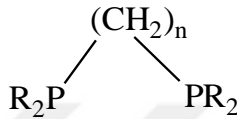
Sekonder fosfin



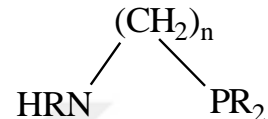
Tersiyer fosfin



Aminofosfin



Alkildifosfin



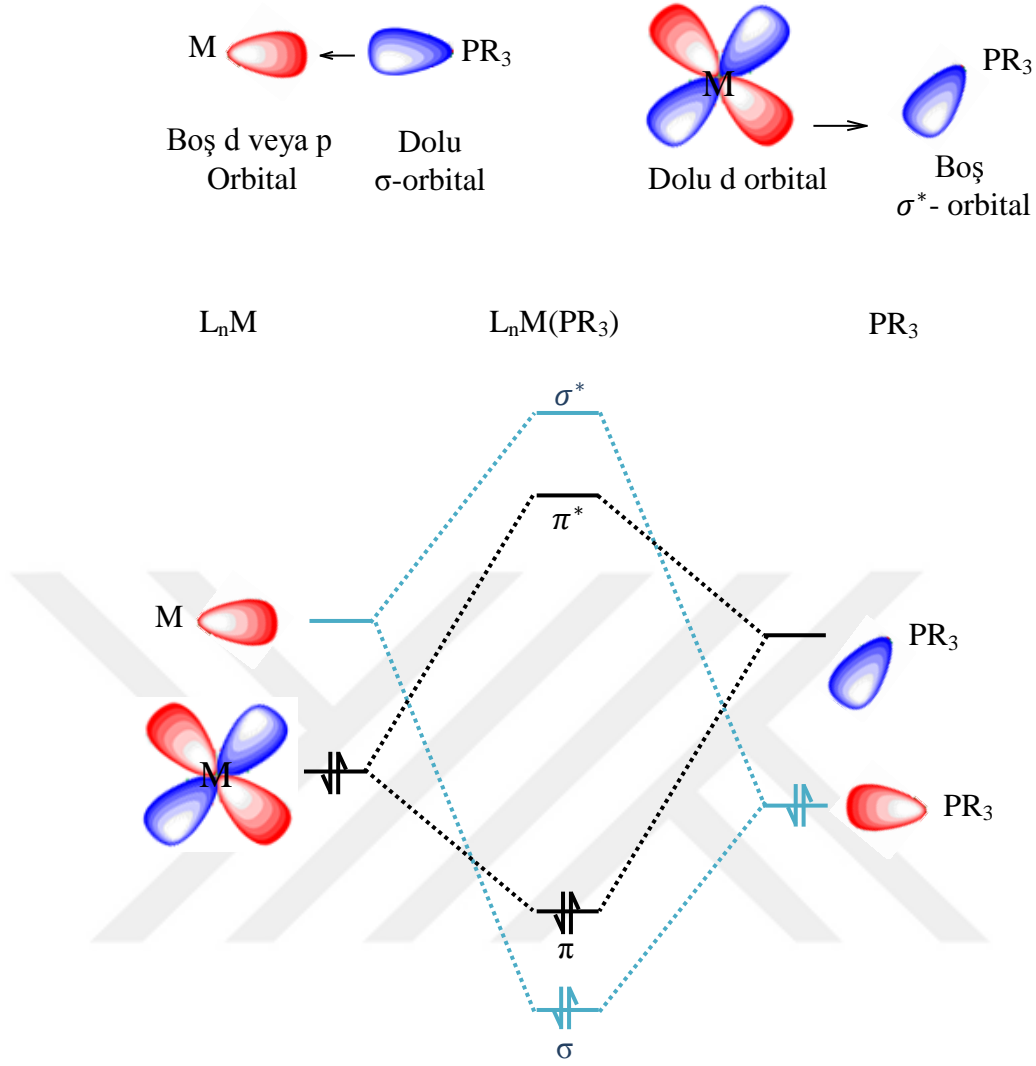
Aminometilfosfin

R = -Alkil, -Aril

oluşturdukları metal kompleksleri, metal-fosfanlar olarak adlandırılmaktadır.

Şekil 2.19. Bazı fosfin ligantlarının genel yapıları

Karbonil ve nitrozil gibi fosfin ligantlarının da oluşturduğu komplekslerde merkez atomlarının yükseltgenme basamağı düşüktür. Bu ligantların da elektronegatifliği o kadar yüksek olmadığı bilinmektedir. Bu ligandlar Lewis bazı olarak σ bağları vasıtasıyla merkez atomuna elektron sunar. σ bağı yoluyla ligandın merkez atomuna verdiği elektronlar, merkez atomunun dolu d orbitali ile fosfin grubunun boş bağa karşı π^* orbitali arasında oluşan π bağı yoluyla ligandlara geri dönebilirler (Şekil 2.20). Fosfinlerin yaptığı bu bağlanma şekli geri bağlanma olarak bilinmektedir.



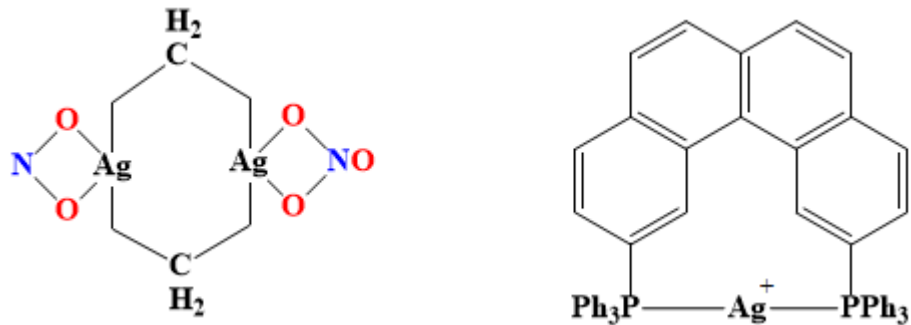
Şekil 2.20. Fosfor içeren metal komplekslerinde bağlanmayı gösteren orbital şeması

Geri bağlanma ile fosfinler metaller ile kuvvetli etkileşim sergilemektedirler. Böylece, çok kararlı yeni metal komplekslerinin sentezlenmesi sağlanır. Fosfinlerin bir geçiş metaline bağlanabilmesi genellikle sterik ve elektronik özelliklerine bağlıdır. Fosfinlerin kullanımları ise oldukça yaygın hale gelmektedir. Örneğin, bazı metal-fosfin komplekslerinin etkili katalizör özelliği göstermesi üzerine yapılan çalışmalar rapor edilmiştir (Ünlü 2007). Bununla birlikte, metal-fosfin komplekslerinin antikanser aktivite göstermeleri ile ilgili tıpta tedavi amaçlı kullanılabilecekleri öngörülmüştür (McKeage ve ark. 1998, Zartilas ve ark. 2009, Berners-Price ve ark. 1988, Camalli ve Caruso 1990, Attar ve ark. 1991, Ruina ve ark. 1996, Santini ve ark. 1998, Berners-Price ve ark. 1999, Szlyk ve ark. 2003, Brandys ve Puddephatt 2002, Effendy ve ark.

2005, 2007a,b, Ünlü 2007, Liu ve ark. 2008, Wang ve ark. 2008, Huang ve ark. 2008, Meijboom ve ark. 2009, Matsumoto ve ark. 2010, Kyros ve ark. 2010, Werner ve Zyl 2010, Cui ve ark. 2011, Pettinari ve ark. 2011, Poyraz ve ark. 2011, Santini ve ark. 2011, Banti ve Hadjikakou 2013, Kaeser ve ark. 2013, Velalopoulou ve ark. 2013, Yılmaz ve ark 2014a, b, Škoch ve ark. 2016, Dörner ve ark. 2017).

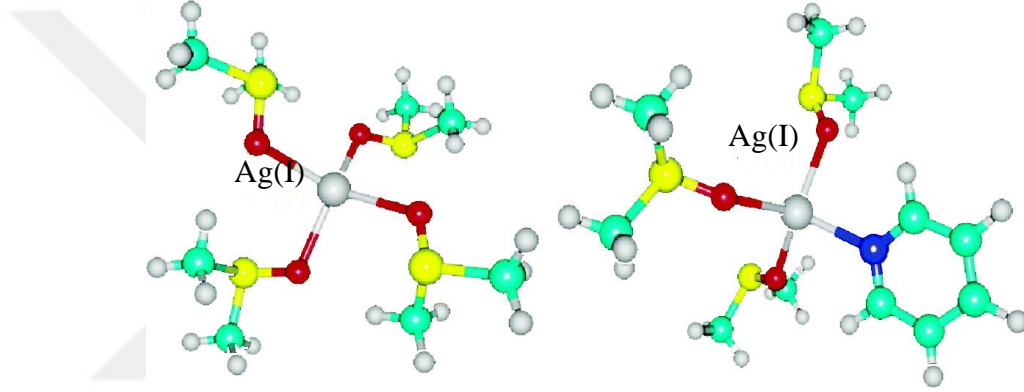
Aynı zamanda antibakteriyal etki gösteren bazı Ag(I)-fosfin komplekslerinin çeşitli mikroorganizmaların üzerinde aktiviteleri incelenmiştir (Berners-Price 1988, Nomiya ve ark. 1998, 2000a, b, Kasuga ve ark. 2008, Ruan ve ark. 2009, Isab ve ark. 2010, Kharat ve ark. 2011, Nawaz ve ark. 2011, Pettinari ve ark. 2011, Banti ve Hadjikakou 2013, Yılmaz ve ark. 2014a, b).

Fosfin Ligandlı Kompleksler: Monofosfinler esas olarak $(R_3P)_n AgX'$ 'dir, $n = 1-4$ 'tür. 1:1 kompleksleri, hem X hem de R_3P 'nin sterik gereksinimlerine bağlı olarak kübik şekil veya koltuk şekli yapılarına sahip tetramerik, $Ag_4I_4 (PPh_3)_4$, küp koltuk izomerizasyonu geçirir ve iki yapısal tip, farklı çözücülerden kristallendirme yoluyla elde edilebilir. Kompleksler $(AgXR_3)_2$ genellikle X'in köprü olması ile dimeriktir. Trifenilfosfin dört koordinasyonlu $[Ag(PPh_3)_4]^+$ oluşturur. PPh_2Cy ve $PPhCy_2$ gibi biraz daha büyük fosfinler, 3-koordinat $[AgL_3]^+$ veririrken $PBut_3$ veya $P(mes)_3$ (1, 3, 5-trimetilbenzene) gibi hacimli fosfinler doğrusal katyonlar $[L-Ag-L]^+$ oluşturmaktadır. İki dişli fosfin köprüleme kompleksleri, dimer veya tetramer olma eğilimindedir. Bununla birlikte, Şekil 2.21'deki gibi fosfin köprüsü oluştururlar.

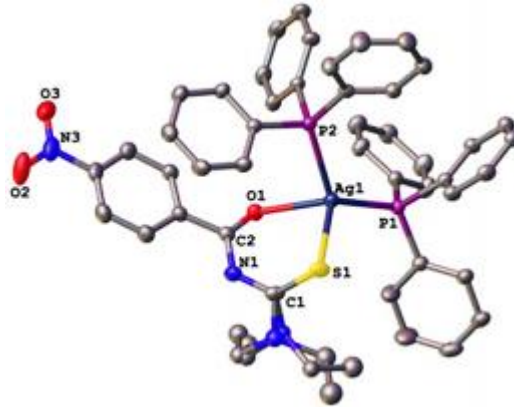


Şekil 2.21. Ag(I) ile şelatlar oluşturabilen bazı noleküller

Ag(I) oksijen vericileri için nispeten düşük afiniteye sahiptir, ancak karboksilat iyonları, DMSO, DMF ve crown eterleri içeren bileşikler ve kompleksler bilinmektedir. Donör atomları S, Se, P ve As ile çok sayıda kompleks oluştururlar. Şekil 2.22’de verilen $[Ag(DMSO)_4]^+$ ve $[Ag(DMSO)_3py]^+$ komplekslerde Ag(I) DMSO’nun oksijenin üzerinden bağlandığını göstermiştir (Piero ve ark. 2007). Kükürtlü tiyosülfat kompleksleri, $[Ag(S_2O_3)]^-$ ve $[Ag(S_2O_3)_2]^{3-}$ oldukça karardır. Ag^+ için diğer önemli kükürt ligandları oligomerler, $(AgSR)_n$, ditiyokarbamat iyonları, SCN^- , tiyoüreler ve tioeterler veren tiyolat anyonlarıdır. Ag(I), $-SR$ ve imidazol azotu işlevselliği için peptidlere ve proteinlere bağlanır. Şekil 2.23’te kompleksin Ag(I)’e hem oksijen hemde kükürt atomu bağlandığını göstermektedir (Dörner ve ark. 2017).



Şekil 2.22. $[Ag(DMSO)_4]^+$ ve $[Ag(DMSO)_3py]^+$ Komplekslerinin molekül yapısı



Şekil 2.23. $[Ag\{4-NO_3C_2H_4C(O)NC(S)Net_3\}(Ph_3P)_2}]$ 'nin molekül yapısı

2.5. Tezin amacı

Literatürde Ag(I) barb kompleksleri rapor edilmiştir ancak tersiyer fosfin ligantları içeren gümüş(I)-5,5-dietilbarbitürat kompleksleri ile ilgili hiçbir çalışma rapor edilmemiştir. Bu nedenle bu tez kapsamında mono ve difosfin serisi olarak iki seri toplam sekiz adet Ag(I) barbitürat fosfin komplekslerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Mono fosfin serisinde fenil (Ph) halkasının bir, iki, üç hekzil (Cy) halkası ile yer değiştirdiğinde ve difosfin serisinde ise (CH₂) gruplarının sayısının artmasıyla sergilediği davranışların incelenmesi hedeflenmektedir. Ayrıca komplekslerin DNA ve proteine nasıl bağlandıkları ve bunların antimikrobiyal ve antikanser özelliklerle ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Sentezlenen yeni komplekslerin dört kanser ve bir normal hücre soyları üzerine sitotoksik etkileri ve üç Gram(+), üç Gram(-) bakteriler üzerine antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması hedeflenmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyaller

Komplekslerin sentezinde AgNO_3 , $\text{Na}(\text{barb})$, trifenilfosfin (PPh_3), sikloheksildifenilfosfin (PPh_2Cy), disikloheksilfenilfosfin (PPhCy_2), trisikloheksilfosfin (PCy_3), 1-bis(difenilfosfino)metan (dppm), 1,2-bis(difenilfosfino)etan (dppe), 1,3-bis(difenilfosfino)propan (dppp), 1,4-bis(difenilfosfino)bütan (dppb) ve çözücü olarak deiyonize su, MeOH, EtOH, 2-propanol, MeCN, DMSO (dimetilsülfoksit) kullanıldı. DNA bağlanma çalışmaları Sigma marka çift sarmallı balık spermi DNA'sı (FS-DNA), etidyum bromür (EB, 3,8-diamino-5-etil-6-fenilfenantridinyum bromür) ve Hoechst 33258 [(2'-(4-Hidroksifenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2,5'-bi(1H-benzimidazol)trihidroklorür] ile protein bağlanma çalışmaları ise BSA (sığır serum albümini) ile gerçekleştirilmiştir. Bağlanma çalışmalarında tampon çözeltilerin hazırlanmasında Tris-HCl (Trizma HCl; Tris(hidroksimetil)aminometan hidroklorür), NaCl ve NaOH kullanılmıştır.

3.2. Yöntemler

1. Komplekslerin elementel (C, H ve N) analizleri Costech marka elementel analiz cihazı ile BUTAL'de (TÜBİTAK Bursa Test ve Analiz Laboratuvarı) yapıldı.
2. Komplekslerin IR spektrumları (Perkin Elmer Spektrum Two FTIR) spektrofotometresi ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.
3. ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve ^{31}P -NMR spektrumları referans olarak TMS ve $\text{OP}(\text{Oph})_3$ kullanılarak DMSO- d_6 çözeltilerinde Bruker Spektrometre ile İnönü Üniversitesi Kimya Bölümü'nde alındı.
4. Komplekslerin kristal ve molekül yapıları X-ışınları kırınım tekniği ile aydınlatıldı. Çalışmalar STOE IPDS-II difraktometresi ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fizik Bölümü'nde gerçekleştirildi.
5. Komplekslerin molar iletkenlikleri, oda sıcaklığında MeOH ve DMSO (10^{-3} M) çözeltileri hazırlanıp, HANNA (HI 5521) marka cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.
6. Erime noktaları, kapiler yardımı ile BUCHI 560 erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlendi.

7. Komplekslerin elektrosprey iyonlaştırma kütle spektrometre spektrumları, Bruker Daltonics Microtof II-ESI-TOF cihazı kullanılarak TÜBİTAK MAM'da (Marmara Araştırma Merkezi) MeOH çözeltileri içinde alındı.
8. UV-Vis soğurma spektrumları, Perkin Elmer Lambda 35 UV-Görünür bölge spektrofotometresi ile 200 ile 500 nm dalga boyu aralığında tarandı.
9. Isıl denetürasyon çalışmaları, Peltier sıcaklık programlayıcısı (PIKE) ile donatılmış Perkin Elmer Lambda 35 UV-görünür bölge spektrofotometresi ile 2,5 °C/dk ısıtma hızında yapıldı.
10. Komplekslerin emisyon spektrumları, silit aralığı 5 nm seçilerek Varian Cary Eclipse Spektrofotometre ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü'nde alındı.
11. Viskozite deneyleri, Ubbelodhe viskozimetresi ile termostatik su banyosu kullanılarak 20 °C'de gerçekleştirildi.
12. Moleküler doking çalışmaları autodock/Vina programı kullanılarak gerçekleştirildi. (Trott ve Olson 2010). B-DNA, 1DNA d(CGCGATATCGCG) ve HSA (PDB ID:1H9Z) kristal yapıları protein data bank'tan alındı. Görüntüleme sistemi olarak Discovery Studio 3,5 yazılımı kullanıldı.
13. Komplekslerin lipofilite çalışmaları, ($\log P$)'si n-oktanol/su ortamında shake plask yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.
14. Komplekslerin pBR322 ve pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği değişiklikler Bio-Rad marka jel elektroforez cihazı kullanılarak izlendi. Jel elektroforez deneylerinde süpersarmal yapıda plazmit pBR322 ve pUC19 DNA kullanılarak gerçekleştirilecektir.
15. Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında, 3 Gram(+) (*S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 33591, *L. garviea* 40456), 3 Gram(-) (*S. typhimurium* ATCC 14028, *E. coli* O157:H7, *E. coli* ATCC 25922) olmak üzere toplam 6 farklı mikroorganizma kullanılmıştır. Test mikroorganizmaları Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Bölümü'nden temin edilmiştir. Tezde sentezlenen yeni komplekslerin Gram(+) ve Gram(-) test mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteleri için Nutrient Agar, *C. albicans* ATCC 24443 için Sabouraud Dextrose Agar besi yerleri kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında MİK değerlerinin belirlenmesi için Bio-Rad, iMark cihazı kullanılarak çözeltilerin 595 nm'de optik dansiteleri Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümünde ölçüldü.

16. Komplekslerinin sitotoksik aktiviteleri, prostat (PC-3), insan meme (MCF-7), insan akciğer (A549), insan kolon kanser (HT-29), insan normal hücre (MCF-10A) soyları üzerine sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir. Antikanser aktivite çalışmalarında (SRB) yöntemi ile 564 nm referans aralığında Multiskan FC, spectrophotometer (FLASH Scan S12, Analytik Jena) marka cihaz ile mikropalakalar kullanılarak çözeltilerin optik dansiteleri ölçülüp, IC_{50} değerleri ise GraphPad Prism yazılımı kullanılarak uludağ Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Bölümünde belirlendi.

3.3. Komplekslerin Sentezi

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

AgNO₃'ün (0,5 mmol, 0,0849 g) 5 mL MeCN çözeltisine, oda sıcaklığında Nabarb'ın (0,5 mmol, 0,1030 g) 2-propanol/ H₂O (7,5 mL) çözeltisi ilave edilir. Berrak çözelti kısa bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine 5 mL MeCN de çözülen PPh₃ (0,5 mmol, 0,1311 g) ilave edilir ve yaklaşık iki saat karıştırılır. Son olarak çözelti süzülerek karanlıkta kristallenmeye bırakılır. 2 gün sonunda renksiz kristaller elde edildi.

[Ag(barb)(PPh₂Cy)] {barbitüratodifenilsikloheksilfosfingümüş(I)}:

AgNO₃'ün (0,5 mmol, 0,0849 g) 5 mL MeCN çözeltisine, oda sıcaklığında Nabarb'ın (0,5 mmol, 0,1030 g) 2-propanol/ H₂O (7,5 mL) çözeltisi ilave edilir. Berrak çözelti kısa bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine 5 mL MeCN de çözülen PPh₂Cy (0,5 mmol, 0,1342) ilave edilir ve yaklaşık iki saat karıştırılır. Son olarak çözelti süzülerek karanlıkta kristallenmeye bırakılır. 2 gün sonunda renksiz kristaller elde edildi.

[Ag(barb)(PPhCy₂)] {Barbitüratofenildisikloheksilfosfingümüş(I)}:

AgNO₃'ün (0,5 mmol, 0,0849 g) 5 mL MeCN çözeltisine, oda sıcaklığında Nabarb'ın (0,5 mmol, 0,1030 g) 2-propanol/ H₂O (7,5 mL) çözeltisi ilave edilir. Berrak çözelti kısa bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine 5 mL MeCN de çözülen PPhCy₂ (0,5 mmol, 0,1372 g) ilave edilir ve yaklaşık iki saat karıştırılır. Son olarak çözelti süzülerek karanlıkta kristallenmeye bırakılır. 2 gün sonunda yağimsi görüldüğü için MeOH/H₂O/MeCN karışımında çözülür. Bir gün sonra renksiz kristaller elde edildi.

[Ag(barb)(PCy₃)] {Barbitüratotrisikloheksilfosfingümüş(I)}:

Ag(OAC)'ün (0,52 mmol, 0,0878 g) 5 mL H₂O çözeltisine, oda sıcaklığında PCy₃ (0,52 mmol, 0,1402 g) toz olarak ilave edilir. Üzerine 5 mL MeCN eklenir. Nabarb'ın (0,52

mmol, 0,1085 g) toz olarak ilave edilir. Sütümsü çözelti 10 mL EtOH ile berraklaştırılır. Yaklaşık iki saat karıştırılır. Son olarak çözelti süzülerek karanlıkta kristallenmeye bırakılır. 3 gün sonra renksiz kristaller elde edildi.

[Ag(barb)(μ- dppm)]₂ {Barbitürato-μ-1,1-bis(difenilfosfino)metangümüş(I)}:

AgNO₃'ün (0,5 mmol, 0,0849 g) 5 mL MeCN çözeltisine, oda sıcaklığında Nabarb'ın (0,5 mmol, 0,1030 g) 2-propanol/ H₂O (7,5 mL) çözeltisi ilave edilir. Berrak çözelti kısa bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine dppm (0,5 mmol, 0,1922 g) toz olarak ilave edilir ve yaklaşık bir saat karıştırılır. Son olarak çözelti süzülerek karanlıkta kristallenmeye bırakılır. 2 gün sonunda renksiz kristaller elde edildi.

[Ag₂(barb)₂(μ- dppe)(DMSO)₂] {Di-barbitüratodidimetilsülfoksito-μ-1,2-bis(difenilfosfino)etandigümüş(I)}:

Dppe (0,125 mmol, 0,0498 g) 15 mL MeCN/MeOH çözeltisine, AgNO₃ (0,25 mmol, 0,0425 g) toz şeklinde ilave edilir. Oda sıcaklığında Nabarb'ın (0,25 mmol, 0,0515 g) MeOH (10 mL) çözeltisi ilave edilir. Çözelti bulanır 45°C sıcaklıkta 15 mL CH₂Cl₂ eklenir. 55°C de bir saat karıştırıldıktan sonra Tekrar 10 ml CH₂Cl₂ ile berraklaştırılır. Berrak çözelti 15 dakika karıştırıldıktan sonra süzülerek karanlıkta kristallenmeye bırakılır. 1 gün sonunda renksiz kristaller elde edilir. Ancak kısa bir sürede matlaşır ve (DMSO, DMF, MeOH) karışımında çözülerek kristallenmeye bırakılır bir gün sonra renksiz kristaller elde edildi.

[Ag(barb)(μ- dppp)]₂ {Di-barbitürato-di-μ-1,3-bis(difenilfosfino)propandigümüş(I)}:

AgNO₃'ün (0,5 mmol, 0,0849 g) 5 mL MeCN çözeltisine, oda sıcaklığında Nabarb' ün (0,5 mmol, 0,1030 g) 2-propanol/ H₂O (7,5 mL) çözeltisi ilave edilir. Sütümsü çözeltiye dppp (0,5 mmol, 0,2123 g) toz şeklinde ilave edilir. Çözelti giderek berraklaşır, iki saat karıştırılır. Son olarak çözelti süzülerek karanlıkta kristallenmeye bırakılır. 3 gün sonunda renksiz kristaller elde edildi.

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

AgNO₃'ün (0,25 mmol, 0,0424 g) 5 mL MeCN/MeOH çözeltisine, oda sıcaklığında Nabarb' ün (0,25 mmol, 0,0515 g) MeOH/MeCN (7,5 mL) çözeltisi ilave edilir. Berrak çözelti kısa bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine 5 mL (kloroform) de çözülen dppb (0,125 mmol, 0,0533 g) ilave edilir ve yaklaşık iki saat karıştırılır. Karışma sırasında bulanır ve iki saat karıştırıldıktan sonra beyaz toz elde edildi.

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

Kullanılan 20 mM Tris-HCl tampon çözeltisi 3,152 g (0,02 mol) Trizma HCl içerir ve çözeltiye NaCl derişimi 20 mM olacak şekilde 1,168 g NaCl eklenir. Çözeltinin pH'sı 0,1M NaOH eklenerek pH metre ile 7,0 değerine ayarlanır. BS-DNA, Tris-HCl tampon içerisinde çözünür. Tampon çözeltisinin hazırlanmasında Merck marka tris(hidroksimetil)aminometan hidroklorür (Tris-HCl), sodyum klorür (NaCl) ve sodyum hidroksit (NaOH) kullanıldı. 1:20 oranında seyreltilmiş DNA stok çözeltisi oda sıcaklığında uygun miktarda Tris-HCl tampon (20 mM Tris-HCl, 20 mM NaCl, pH = 7,0) içerisinde hafifçe çalkalanarak çözülür. Hazırlanan DNA stok çözeltisinin UV-Görünür bölge spektroskopisi ile 260 ve 280 nm'deki soğurma değerlerinin oranının (A₂₆₀/A₂₈₀) yaklaşık 1,86 olması bu DNA'nın protein safsızlığı içermediğinin bir göstergesidir. Nükleotid fosfat [NP] başına düşen DNA derişimi, 260 nm'de ϵ değeri 6600 M⁻¹cm⁻¹ alınarak UV-Vis spektroskopisi tarafından okunan soğurma değeri ile belirlendi.

3.5. (5 mM Tris-HCl, 10 mM NaCl, pH = 7,4) BSA Çalışmaları

Tris-HCl tamponu (5 mM Tris-HCl, 10 mM NaCl, pH = 7,4) içinde bir stok çözeltisi BSA hazırlandı. Absorbsiyon titrasyon deneyleri MeOH içinde, (15 μ M) BSA çözeltisi ile (0–12 μ M) artan derişimlerde kompleks içeren çözeltilerin 280 nm'de absorbans derişimlerini ölçerek gerçekleştirilmiştir. Bağlama sabiti (K_b), modifiye edilmiş (4.1) eşitliği kullanılarak hesaplandı. Floresans çalışmalarında, silit aralığı 5 nm seçilerek sabit bir BSA (1 μ M) çözeltisi üzerinde, (0–0.8 μ M) artan derişimlerde kompleks eklenen çözeltilerin emisyon spektrumu kaydedildi.

Senkroniza floresans çalışmaları, 280 nm da 293, 297 ve 300 K'de eşzamanlı floresans spektrumları, iki farklı $\Delta\lambda$ değerinde (λ_{ex} ve λ_{em} arasındaki fark), Tyr için $\Delta = 15$ nm ve Trp için de $\Delta\lambda = 60$ nm olarak ayarlanarak gerçekleştirildi. Komplekslerin yokluğunda ve varlığında BSA'nın üç boyutlu (3D) uyarma ve emisyon spektrumları, sırasıyla 5 nm'lik aralıklarla 200-360 nm ve 250-500 nm aralığında kaydedildi.

3.6. Agaroz Jel Elektroforez Ölçümleri

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

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

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

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

Sentezlenen komplekslerin jeldeki görüntüleri, 50 mM Tris-HCl/18 mM NaCl (pH = 7,2) tampon çözeltisinde 10 μ M pBR322 DNA ve monofosfin ligantlı kompleksler için 10, 20, 40 ve 80 μ M, difosfin ligantlı kompleksler için 10, 20, 50 ve 100 μ M metal kompleksleri içeren örnekleri şeklinde hazırlandı. Hazırlanan örnekler 2 saat karanlıkta

37 °C'de inkübe edildi. Daha sonra 0,5X TBE tampon (pH = 8,0) çözeltisinde %1'lik agaroz jel hazırlandı ve jel elektroforez tankına alındı. Elektroforez tankı, jeli ve elektrodları kapatacak şekilde 0,5X TBE tampon (pH = 8,0) ile dolduruldu. İnkübasyondan sonra plazmid DNA içeren örnekler 2,5 µL DNA yürütme tamponu (% 0,05 Bromofenol mavisi, % 40 sükröz, % 0,5 sodyum loril sülfat (SLS) ve 0,1 M EDTA) ile karıştırıldı. Hazırlanan DNA örnekleri jel üzerindeki kuyucuklara yüklendi ve 1 saat 120 V'luk voltajda elektroforez edildi. İki saat sonra jel 1µg cm⁻³ etidyum bromür (EB) kullanılarak boyandı ve jel UV ışığı altında görüntülendi.



4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Karakterizasyon Çalışmaları

Çizelge 4.1’de verildiği gibi, tek ve çift dişli fosfin ligantları içeren yeni Ag(I) barbitürat kompleksleri sentezlendi. Deneysel aşamada Ag(I) ile çalışılması sebebiyle ışıktan bozunma riskini önlemek için sentez ve kristallendirme işlemleri karanlık ortamda gerçekleştirildi. [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksi belirli bir süreden sonra ışığa karşı hassas olması nedeni ile renginde değişme olmaktadır. Dolayısıyla saklama sürecinde yine de ortamın karanlık olmasına dikkat edilmiştir. Elde edilen komplekslerin kütlesi, yüzde verimi, elementel analiz, erime noktası ve molar iletkenlik değerleri Çizelge 4,1’de verilmektedir.

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

Kompleks	M.K. (g.mol ⁻¹)	%C	%H	%N	Verim (%)	E.N. (°C)	Λ° (Ω ⁻¹ mol ⁻¹ cm ⁻¹)
[Ag(μ- barb)(PPh ₃) ₂] C ₅₂ H ₅₂ Ag ₂ N ₄ O ₆ P ₂	1106,66	56,70 (56,44)	4,65 (4,74)	5,28 (5,06)	78	244-246	7,0 MeOH 5,0 DMSO
[Ag(barb)(Ph ₂ Cy) C ₂₆ H ₃₂ AgN ₂ O ₃ P	559,38	55,95 (55,83)	5,90 (5,77)	4,88 (5,01)	63	208-210	6,0 MeOH 1,0 DMSO
[Ag(barb)(PPhCy ₂) C ₂₆ H ₃₈ AgN ₂ O ₃ P	565,42	55,50 (55,23)	6,90 (6,77)	4,79 (4,95)	70	220-222	5,0 MeOH 1,0 DMSO
[Ag(barb)(PCy ₃) C ₂₆ H ₄₄ AgN ₂ O ₃ P	569,46	55,09 (54,64)	7,58 (7,76)	6,79 (4,90)	22	235-238	5,0 MeOH 1,0 DMSO
[Ag ₂ (barb) ₂ (μ- dppm) ₂] C ₆₆ H ₆₆ Ag ₂ N ₄ O ₆ P ₄	1350,84	58,75 (58,68)	4,79 (4,92)	4,27 (4,15)	77	257-269	51,0 MeOH 12,0 DMSO
[Ag ₂ (barb) ₂ (μ- dppe)(DMSO) ₂] C ₄₆ H ₅₈ Ag ₂ N ₄ O ₈ P ₂ S ₂	1136,76	48,69 (48,60)	5,08 (5,14)	4,76 (4,93)	46	292-293	6,0 MeOH 4,0 DMSO
[Ag ₂ (barb) ₂ (μ- dppp) ₂] C ₇₀ H ₇₄ Ag ₂ N ₄ O ₆ P ₄	1406,95	59,80 (59,76)	5,18 (5,30)	4,01 (3,98)	82	248-250	22,0 MeOH 7,0 DMSO
[Ag(barb)(μ- dppb) _n] C ₃₆ H ₃₉ AgN ₂ O ₃ P ₂	717,52	60,35 (60,26)	5,32 (5,48)	4,08 (3,90)	67	255-256	5,0 MeOH 4,0 DMSO

^a Hesaplanan değerler parantez içinde verilmiştir.

Sentezlenen Ag(I) komplekslerin [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksi hariç diğer tümünü genel olarak yüksek verimlerle elde edilmiştir. Bu sekiz kompleksten [Ag(barb)(μ-dppb)]_n kompleksi hariç diğerlerinin yapıları X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatıldı. Kristallerin [Ag₂(barb)₂(μ-dppe)(DMSO)₂] kompleksi hariç diğer tümü renksiz ve şeffaftır. [Ag₂(barb)₂(μ-dppe)(DMSO)₂] kristali hafif sarı renktedir. Kristali elde edilemeyen [Ag(barb)(dppb)]_n kompleksin yapısı elementel analiz, IR, ESI-MS teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Komplekslerin hiçbiri suda çözünmemektedir. Monofosfin içeren Ag(I) kompleksleriyle birlikte [Ag(barb)(μ-dppm)]₂ ve [Ag(barb)(μ-dppp)]₂ komplekslerinin MeOH, EtOH, MeCN, DMSO ve DMF gibi çözücülerde çözünürlüğü oldukça iyidir. Bununla birlikte MeOH:H₂O, MeCN:H₂O gibi karışımlarda da çözünmektedirler. Komplekslerin karakterizasyon çalışmaları kristal şeklinden yapıldı. Fakat [Ag₂(barb)₂(μ-dppe)(DMSO)₂] ve [Ag(barb)(μ-dppb)]_n komplekslerin karakterizasyon çalışmaları ise toz hali ile çalışıldı. Sentezlenen kompleksler 208–293 °C aralığında erir. Komplekslerin iletkenlik değerleri, oda sıcaklığında 1x10⁻³ M MeOH ve DMSO çözeltilerinden ölçüldü. Çizelge 4.1’de görüldüğü üzere tersiyer fosfin ligantları içeren Ag(I) barbitürat kompleksleri MeOH ve DMSO çözeltilerinde düşük molar iletkenliklere sahiptirler ve çözelti içerisinde elektrolit davranışı göstermedikleri yani iyonlaşmadıkları söylenebilir (Geary 1971).

4.2. Spektroskopik Karakterizasyon

4.2.1. İnfrared (IR) Çalışmaları

Sentezlenmiş olan Ag(I)-barb komplekslerinin IR spektrumları infrared cihazı ile kayıt edildi. Komplekslere ait spektrumlardaki önemli karakteristik soğurma bantları Çizelge 4.2’de liste şeklinde verilmiştir.

Çizelge 4.2. Ag(I) barbitürat fosfin komplekslerine ait bazı karakteristik soğurma bantları (cm⁻¹)

	[Ag(μ- barb)(PPh ₃) ₂]	[Ag(barb)(PPh ₂ Cy)]
v(NH)	3183z	3164z
v(CH) _{arm}	3058z	3062çz
v(CH) _{alf}	2966z, 2936çz	2931o, 2852z
v(CO)	1710o, 1663çş	1717o, 1662ş
v _s (CN)	1580çş	1598çş, 1581çş
v _s (PC)	1094o	1029o
v _{as} (PC)	505çş	511çş
	[Ag(barb)(PPhCy ₂)]	[Ag(barb)(PCy ₃)]
v(NH)	3169z	3179z
v(CH) _{arm}	3067z	3058z
v(CH) _{alf}	2927o, 2849o	2924o, 2856o
v(CO)	1713o, 1666ş	1703o, 674ş
v _s (CN)	1607çş	1619çş
v _s (PC)	1000z	1014ş
v _{as} (PC)	502o	519çş
	[Ag (barb)(μ-dppm)] ₂	[Ag ₂ (barb) ₂ (μ-dppe)(DMSO) ₂]
v(NH)	3152çz	3169z
v(CH) _{arm}	3049z	3049z
v(CH) _{alf}	2929o, 2836o	2934z, 2880z
v(CO)	1709o, 1653ş	1697o, 1667ş
v _s (CN)	1594çş	1595çş
v _s (PC)	1024z	1026z
v _{as} (PC)	504çş	514çş
	[Ag(barb)(μ-dppp)] ₂	[Ag(barb)(μ-dppb)] _n
v(NH)	3187çz	3169çz
v(CH) _{arm}	3049z	3049z
v(CH) _{alf}	2969o, 2880o	2970o, 2880o
v(CO)	1696o, 1667ş	1697o, 1667ş
v _s (CN)	1599çş	1595çş
v _s (PC)	1027o	1097z
v _{as} (PC)	512ş	518çş

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

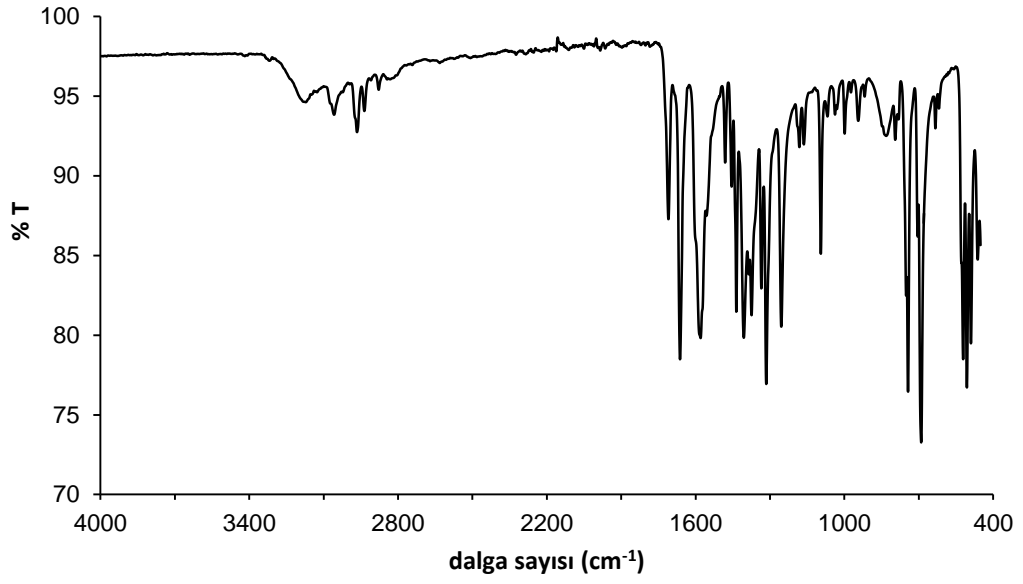
Sentezlenen sekiz komplekse ait IR spektrumları Şekil 4.1-4.8’de sırasıyla verilmektedir. Bununla birlikte her bir komplekse ait seçilmiş karakteristik IR soğurma bantları çizelge 4.2’de verilmiştir. Metal 5,5-dietilbarbitürat komplekslerinin IR spektrumlarından yapılan yapısal tartışmalarda öncelikle karbonil ve amin guruplarının

gerilme titreşimleri dikkate alınmaktadır. Barbitüratın serbest halde spektrumu incelendiğinde karbonil grubuna ait titreşim bandları sırasıyla 1694 ve 1665 cm^{-1} civarında, amin grubuna ait N–H ların gerilme bandı ise 3179 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Fosfin ligandlarına ait karakteristik IR bandlarında (C–P) bağ titreşimlerinin simetrik ve asimetrik olarak takip edilmektedir. Serbest haldeki fosfin ligandlarına ait bu bağ titreşimleri simetrik olarak 1000-1089 cm^{-1} aralığında orta şiddetli, asimetrik olarak da 503-521 cm^{-1} aralığında zayıf band vermektedir.

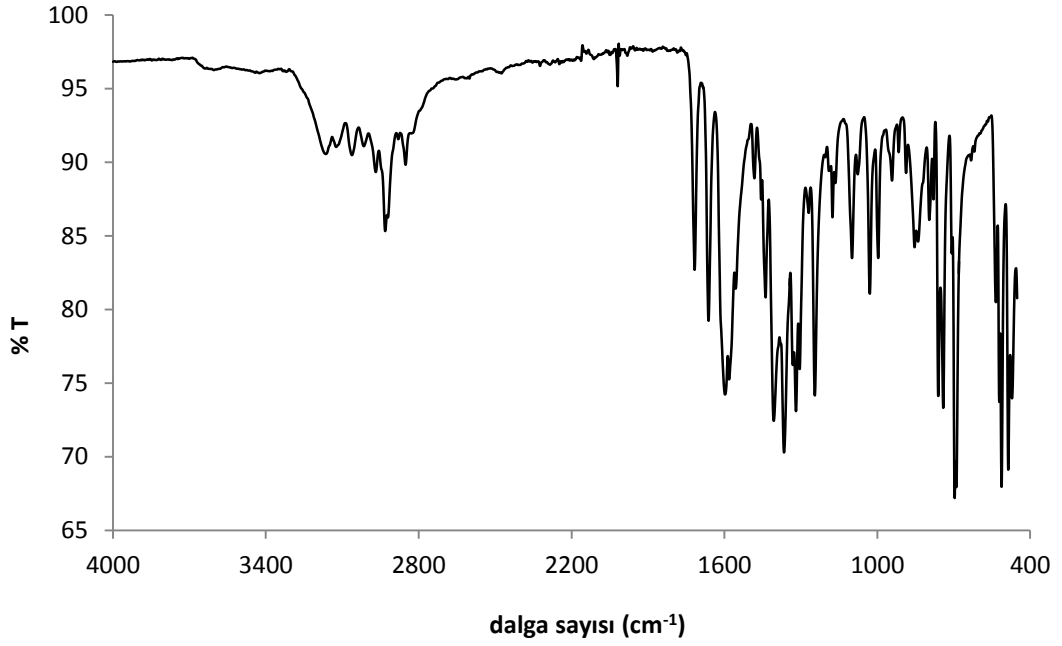
Sentezlenen Ag(I) komplekslerinde barbitürat ligandına ait karakteristik $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimleri 3170 cm^{-1} civarında zayıf ve çok zayıf soğurma bantları verirken, karbonil grubuna ait $\nu(\text{C}=\text{O})$ soğurma bandı 1720-1660 cm^{-1} aralığında şiddetli ve orta şiddetli olarak görülmektedir. 3060 cm^{-1} deki zayıf soğurma bandı aromatik (CH) grubuna aittir. 2970-2850 cm^{-1} deki çoklu soğurma bandları de hem barbitürat hem fosfin ligandlarının alifatik (CH)'lara ait bantlardır.

Literatürde, fosfin ligantlarına ait (Ph–P–Ph) gerilme titreşiminin 653–708 cm^{-1} ve simetrik $\nu_s(\text{C–P})$ 1000 cm^{-1} de görüldüğü rapor edilmiştir (Daasch ve Smith 1951, Villarreal ve ark 2015). Bu yüzden çalışmalar sonucunda serbest ve kompleks haldeki fosfin ligantlarının (Ph–P–Ph) bağına ait titreşiminin 695 cm^{-1} civarında çok şiddetli bant olarak görüldüğü belirtilmiştir (Westermarck ve Person 1998). Bu çalışmaya göre Ag(I) komplekslerine ait simetrik $\nu(\text{C–P})$ soğurma bandı 1100 cm^{-1} civarında görülürken [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksinde 1003 cm^{-1} 'e kadar kaymıştır. Asimetrik $\nu_{as}(\text{C–P})$ soğurma bandı 520 ve 505 cm^{-1} civarında soğurma yaparken (Ph–P–Ph) soğurma bantları ise 692–698 cm^{-1} aralığında görülmektedir.

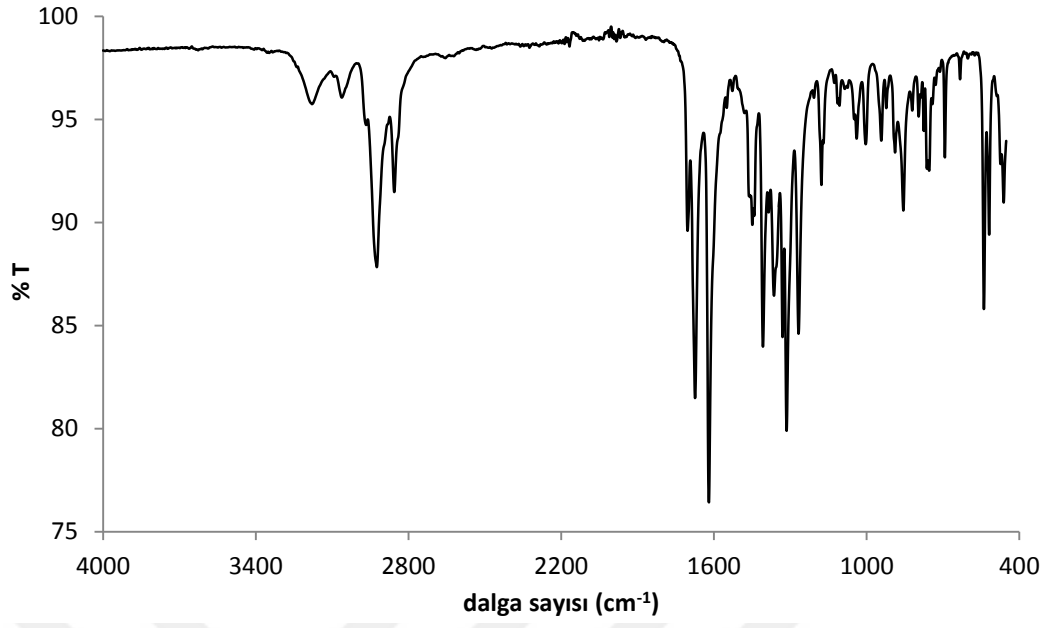
Difosfin Ag(I) barbitürat komplekslerinin IR spektrumlarında barbitürat ligandına ait NH gruplarının gerilme titreşimleri 3185 ile 3155 cm^{-1} aralığında zayıf bir band olarak görülürken, C=O ve C=N grupları sırasıyla 1710-1655 ve 1600-1580 cm^{-1} aralığında orta şiddetli bandlar vermektedir. Kompleksin fosfin ligandına spesifik olan simetrik ve asimetrik C–P bağ titreşimleri ise sırasıyla 1024 ile 1097 cm^{-1} aralığında zayıf ve 504 ile 518 cm^{-1} aralığında orta şiddetli olarak görülmektedir.



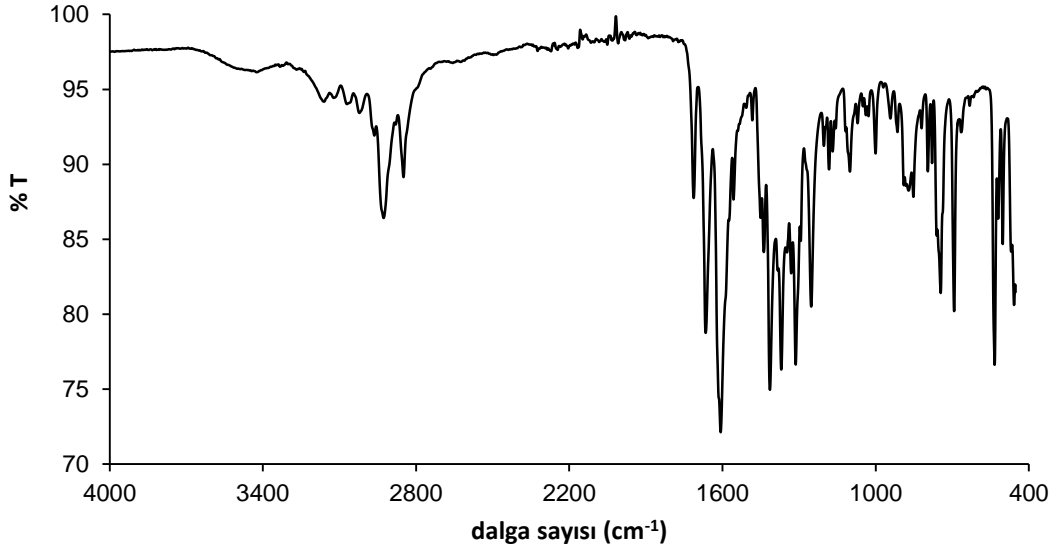
Şekil 4.1. [Ag(μ- barb)(PPh₃)₂] kompleksinin IR spektrumu



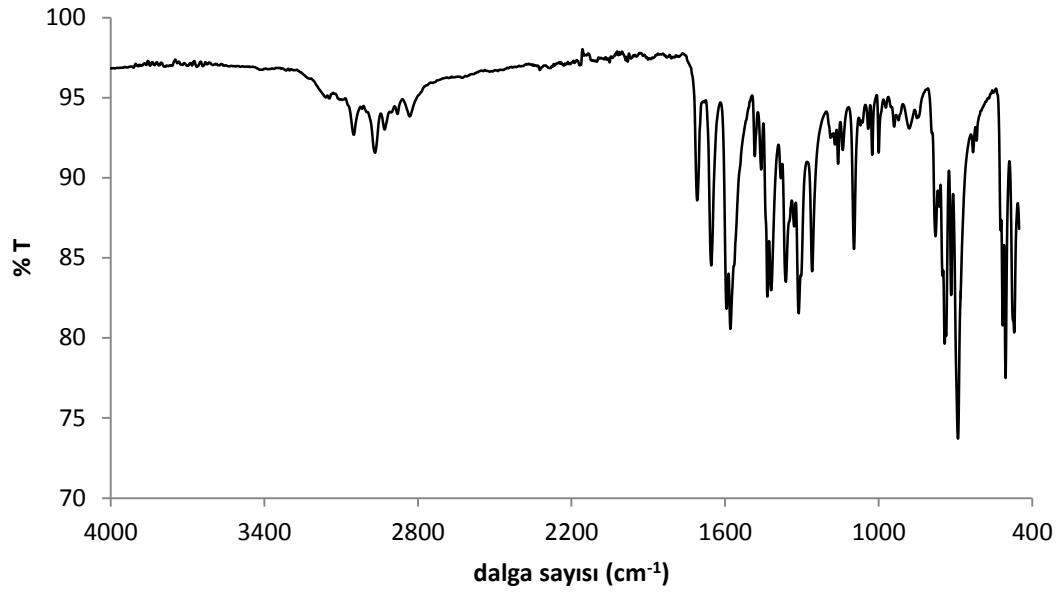
Şekil 4.2. [Ag(barb)(PPh₂Cy)] kompleksinin IR spektrumu



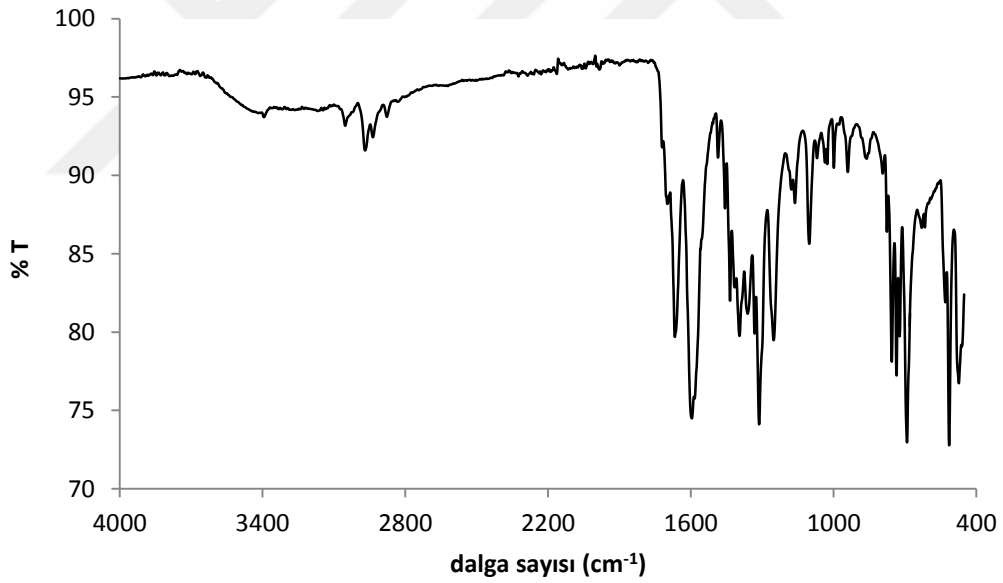
Şekil 4.3. [Ag(barb)(PPhCy₂)] kompleksinin IR spektrumu



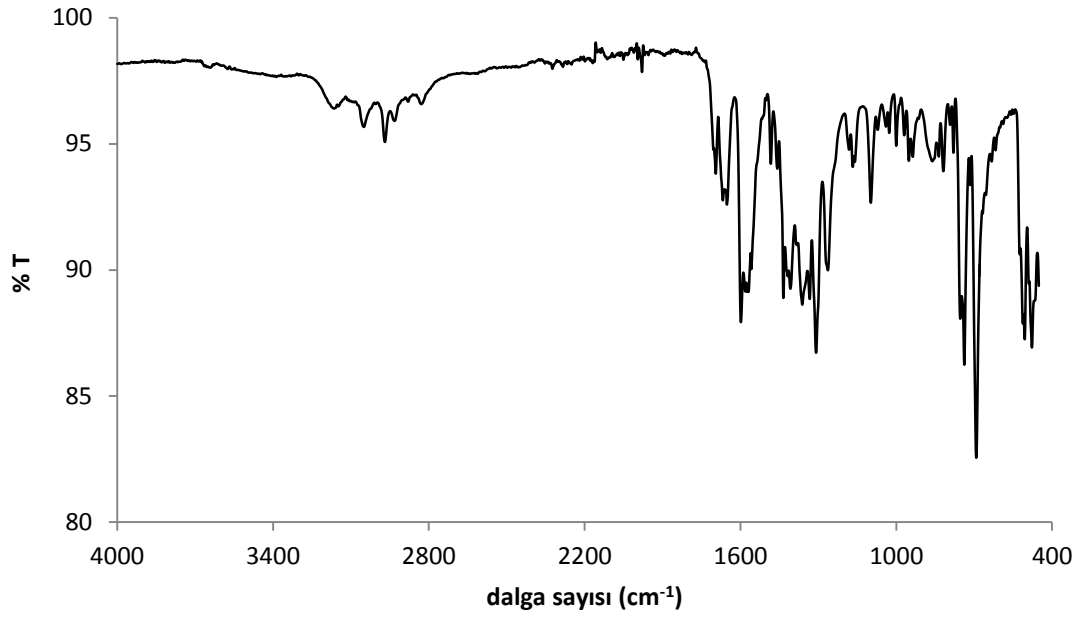
Şekil 4.4. [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksinin IR spektrumu



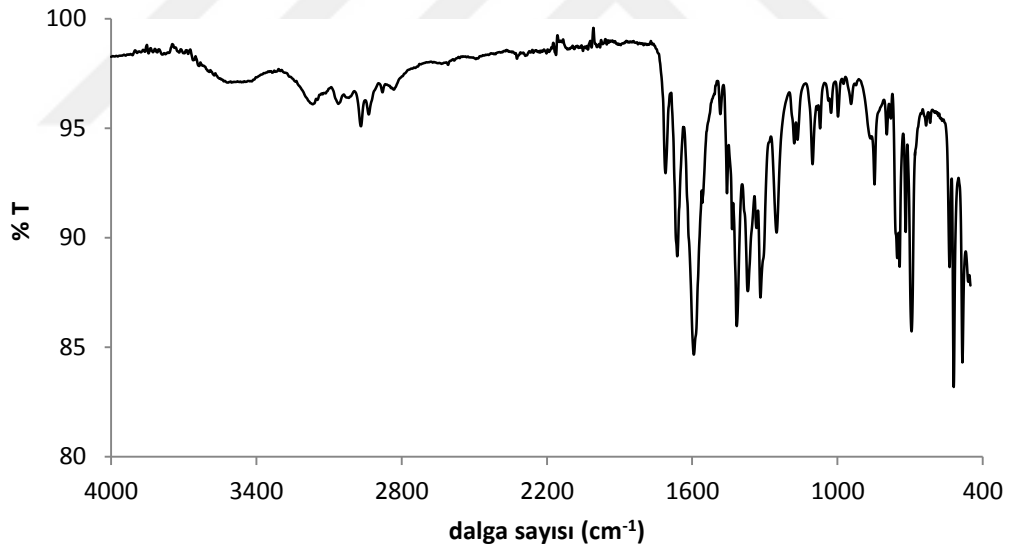
Şekil 4.5. [Ag(barb)(μ-dppm)]₂ kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.6. [Ag₂(barb)₂(μ-dppe)(DMSO)₂] kompleksinin IR spektrumu



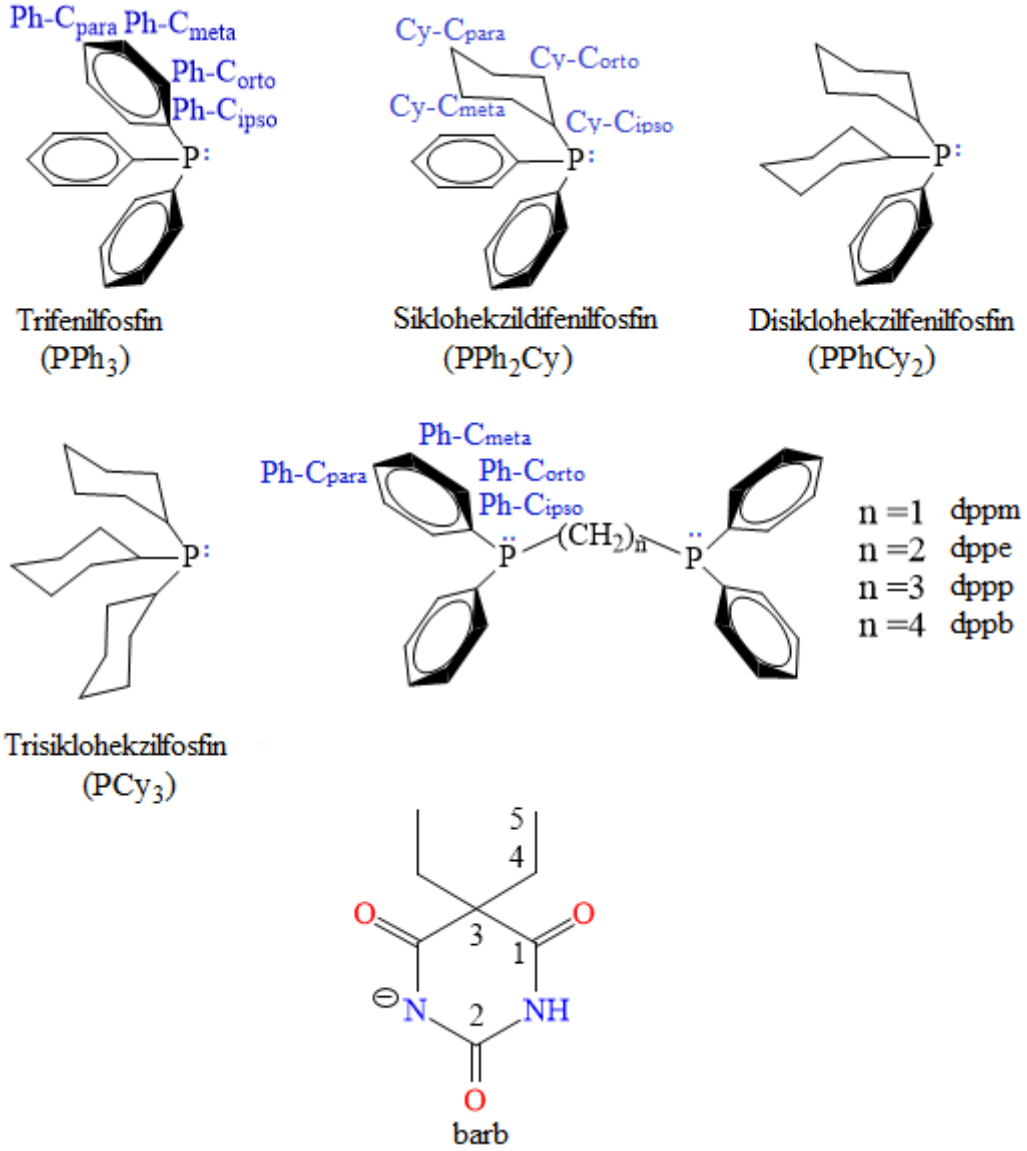
Şekil 4.7. $[Ag(barb)(\mu-dppp)]_2$ kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.8. $[Ag(barb)(\mu-dppb)]_n$ kompleksinin IR spektrumu

4.2.2. NMR Çalışmaları

Komplekslerde bulunan fenil (Ph) ve sikloheksil (Cy) halkalarına ait karbon atomlarının tanımlanması ve numaralandırılması Şekil 4.9’da yer almaktadır. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrum verileri ise Çizelge 4.3’te liste şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.9. Sentezde kullanılan tersiyer fosfin ve barbitürat ligantlarının NMR spektroskopisi için tanımlanması ve numaralandırılması

Tek dişli fosfin ligandı içeren komplekslerde, ^1H NMR spektrumunda barbitürat ligandına ait NH ve CH_2CH_3 gruplarına ait protonların sinyallerini görülmesi beklenir. Barbitürat ligandı serbest halde iken NH protonu 11,55 ppm, CH_2 protonları 1,81 ppm ve CH_3 protonları ise 0,75 ppm civarında sinyal vermektedir. Komplekslerde bu

sinyaller sırasıyla NH 10,59-10,68 ppm, hem barbitürat hem fosfin ligandına ait CH₂ protonları 0,79–2,15 ppm, CH₃ protonları ise 0,54–0,79 ppm aralığında görülmektedir. PPh₃, PPh₂Cy ve PPhCy₂ bileşiklerinin aromatik halkasındaki protonlar NMR spektrumlarında sırasıyla 7,62–7,40 ppm, 7,91–7,39 ppm, 7,85–7,46 ppm aralığında görülmektedir. PCy₃ bileşiğinin (Cy) gruplarına ait alifatik protonlar NMR spektrumunda 1,99–1,02 ppm aralığında multipllet sinyaller vermektedir. Komplekslerde bu sinyaller barbitüratın CH₂ protonları ile çakışmış halde olup toplam proton sayısı kompleksteki proton sayısı ile uyum halindedirler. Komplekslerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, hem Ph hem de Cy protonlarının sinyalleri serbest haldeki ligantlara nazaran bir miktar yüksek alana kaydığı görülmektedir.

Komplekslerin ¹³C NMR spektrumlarında barbitürattan 5 karbon, (Ph) halkasında 4, toplam 9 karbon beklenirken fosfin ligandlarında fenil halkası sikloheksil halkası ile yer değiştirdiğinde 4 karbon da (Cy) halkasından geleceğinden toplam 13 karbon spektrumunda çıkması beklenir. Barbitürat ligandına ait ¹³C sinyalleri Çizelge 4.3’de verilmiştir. Çizelgede verilen ³¹P sinyalleri barbitüratın serbest haldeki sinyallerine nazaran bir miktar yüksek alana kaydığı görülmüştür. Fosfin ligandının fenil halkasının karbon sinyalleri 135,5–129,2 ppm aralığında ve sikloheksil halkasının karbon sinyalleri ise 49,1–25,2 ppm aralığında görülmektedir. Komplekslerin serbest haldeki monofosfin ligandlarının karbonlarına göre yaklaşık 12 ppm kadar düşük alana kaydığı görüldü. Fosfin ligantlarının Ph ve Cy karbonlarına ait ¹³C NMR verileri rapor edilen çalışmalarla uyum içerisindedir (Altaf ve Evans 2010a, b).

Komplekslerin ³¹P NMR sinyallerinde fosfin ligandlarının Ag(I) metaline koordine olduktan sonra çok az perdelendiği görülmektedir. [Ag(μ-barb)(PPh₃)₂] kompleksinin ³¹P NMR spektrumunda 11,7 ppm de yayvan bir singlet pik görülmektedir, bu da çözelti ortamında hızlı değişim dengesinin varlığını göstermektedir. PPh₃ ligandının serbest haldeki ³¹P sinyali -5,7 ppm’de çıkmaktadır bu komplekste ³¹P sinyali yaklaşık 16 ppm düşük alana kaydığı görülmektedir. [Ag(barb)(PPh₂Cy)] ve [Ag(barb)(PCy₃)] komplekslerinde ise 25,0 ve 40,8 ppm’de dublet olarak sinyal vermektedir. [Ag(barb)(PPh₂Cy)] ve [Ag(barb)(PCy₃)] komplekslerinin eşleşme sabitleri de sırasıyla ¹J(^{107,109}Ag-³¹P)=669,06 ve ¹J(^{107,109}Ag-³¹P)=639,90 Hz’dir. PPh₂Cy ve PCy₃

ligandlarının ^{31}P NMR'ına bakıldığında sırasıyla -4,3 ppm ve 9,5 ppm çıkmaktadır. PPh_2Cy ve PCy_3 ligandlarının komplekslerinde P sinyalleri yaklaşık 30 ppm kadar düşük alana kadar kaydığı görülmektedir. $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$ kompleksinde ise çift dublet olarak 32,7 ve 36,7 ppm de sinyal vermektedir. PPhCy_2 ligandının serbest haldeki fosfor atomunun sinyali 2,3 ppm de çıkmıştır ve kompleksleştğinde bu sinyal 32 ppm kadar düşük alana kaymıştır. Sonuçlar, literatürde yer alan aynı fosfinlerin $\text{Ag}(\text{I})$ kompleksleriyle uyum içerisinde (Ataf ve Evans 2010a, b, Pettinari ve ark. 2011). $^1J(^{107,109}\text{Ag}-^{31}\text{P})$ ve $^1J(^{107,109}\text{Ag}-^{31}\text{P})$ eşleşme sabitleri sırasıyla 614 ve 706 Hz dir. Komplekslerdeki bu eşleşmeler ^{107}Ag ve ^{109}Ag çekirdeklerinin spin-spin değişimlerinden kaynaklanmaktadır. $^1J(\text{Ag}-\text{P})$ spin-spin sabitleri iki koordinasyon ile uyum halindedir. Sp-hibridleşmesiyle $\text{Ag}(\text{I})$ kompleksi sadece bir fosfin ligandı ile bağlanmaktadır (Goel ve Pilon 1978, Partyka ve Deligonul 2009).

$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin NMR spektrumu çözünürlüğünün az olmasından dolayı alınamamıştır. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$, $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ komplekslerinin NMR spektrumu Çizelge 4.3'de verilmiştir. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$ kompleksinin barbitürat ligandının NH grubuna ait ^1H sinyali görülmemektedir. Bunun sebebi çözelti içinde hızlı proton değişiminden kaynaklanmış olabilir. Diğer proton sinyalleri sırasıyla 7,52-7,03 ppm aralığında (Ph), 1,99-1,72 ppm aralığında $\text{CH}_2\text{-barb}$, 0,73-0,59 ppm aralığında $\text{CH}_3\text{-barb}$ görülmektedir. $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ ve $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ komplekslerinde NH'a ait ^1H sinyali 10,74 ve 10,65 ppm'de görülürken komplekslerin fosfin ligandlarına ait aromatik protonları (Ph) multipllet olarak 7,98-6,97 ppm arasında görülmektedir. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$ kompleksindeki barbitürat ligandına ait metilen CH_2 protonları 1,99-1,72 ppm'de kuartet ve 1,22 ppm'de singlet pik vermektedir. Bununla birlikte, aynı grupların $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ ve $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ 'teki rezonansları 2,18-0,89 ppm arasında çakışan sinyaller üretmiştir. $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ kompleksinde barbitüratın metil protonları 0,79-0,35 ppm aralığında görülürken kompleksinin yapısında olan DMSO gurubundaki CH_3 protonları multipllet olarak 2,80-2,40 ppm aralığında görülmektedir.

Komplekslerin ^{13}C NMR spektrumlarında barbitürat liganının karbonları sırasıyla Çizelge 4.3’de verilmiştir. Barbitürata ait verilen ^{31}P sinyalleri barbitüratın serbest haldeki sinyallere nazaran bir miktar yüksek alana kaydığı görülmüştür. $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ kompleksinin yapısında bulunan DMSO’ya ait CH_3 karbonunun sinyali 39,8 ppm de görülmektedir. Fosfin liganlarına ait fenil grubunun karbonları 133,86–128,86 ppm aralığında gözlenirken, komplekslerin metilen grubuna ait sinyaller ise 21,6–32,1 ppm aralığında gözlenmiştir. Bu gözlemler fosfin liganlarının kompleks halinde iken serbest haldeki fosfin liganlarına göre 6 ppm yüksek alana kaydığını ve metilen karbonlarının serbest ligan ile sinyallerinin uyum halinde olduğunu gösterdi.

Serbest haldeki dppm, dppe ve dppp liganlarının ^{31}P NMR sinyalleri sırasıyla -22, -14, -17,52 ppm de görülürken, kompleksleştirmede sırasıyla 4,3, 7,6, -4,8 ppm de görülmektedir. Serbest haldeki fosfin ve karşılık gelen Ag(I) kompleksleri arasındaki yukarı kayma değerleri $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})_2]$, $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ ve $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})_2]$ için sırasıyla 27, 24 ve 13 ppm’dir. Bu düşük alana kaymalar fosfor atomunun üzerindeki elektron yoğunluğunun metale bağlanması sonucu azalması ve daha az perlenmesinden kaynaklanmaktadır.

^{107}Ag ve ^{109}Ag çekirdeği ile spin-spin eşleşmesi nedeniyle, komplekslerin spektrumları, 4,3, 7,6 ve 4,8 ppm’deki multipllet dublet olarak görüldü. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})_2]$ kompleksi için $J(^{107}\text{Ag}\text{-}^{31}\text{P})$ ve $J(^{109}\text{Ag}\text{-}^{31}\text{P})$ eşleşme değerleri sırasıyla 440,6 ve 506,7 Hz, $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ kompleksi için 573,5 ve 657,7 Hz, $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})_2]$ için ise 228,4 ve 261,8 Hz’dir. Bağlanma sabitleri ile Ag–P bağı arasında bir ilişki vardır. Eşleşme sabitleri arttıkça Ag–P bağ uzunluğu azalmaktadır (Chen ve ark. 2011). Çizelge 4.5, 4.7, 4.9, 4.11, 4.13, 4.15 ve 4.17’de verilen bağ uzunluklarından görüleceği üzere Ag–P bağlarının uzunluğuyla eşleşme sabitleri literatürdeki yorumlarla uyumludur. komplekslerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla Şekil 4.10–4.16’de görülmektedir.

Çizelge 4.3. Fosfin liganları Ag(I) barbitürat komplekslerinin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrum verileri

[Ag(μ - barb)(PPh₃)₂]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 10,65 (s, 2H, NH-barb), 7,62–7,40 (m, 30H, fenil protonları), 1,91–1,65 (m, 8H, CH₂-barb), 0,77–0,60 (t, 12H, CH₃-barb).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 176,1 (C₁-barb), 157,6 (C₂-barb), 134,1 (d, C_{ipso}-Ph, J_{P-C} = 17 Hz), 131,6 (d, C_{orto}-Ph, J_{P-C} = 6 Hz), 131,3 (C_{para}-Ph), 129,7 (d, C_{meta}-Ph, J_{P-C} = 10 Hz), 56,4 (C₃-barb), 32,1 (C₄-barb), 9,9 (C₅-barb).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 11,7 (sbr).

[Ag(barb)(PPh₂Cy)]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 10,68 (sbr, 1H, NH-barb), 7,91–7,39 (m, 10H, fenil protonları), 1,90–0,99 (m, 11H, sikloheksil protonları + 4H, CH₂-barb), 0,79–0,63 (t, 6H, CH₃-barb).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 180,4, 176,1 (C₁-barb), 157,5 (C₂-barb), 134,2 (d, C_{ipso}-Ph, J_{P-C} = 15 Hz), 131,5 (C_{para}-Ph), 131,1 (d, C_{orto}-Ph, J_{P-C} = 30 Hz), 129,5 (d, C_{meta}-Ph, J_{P-C} = 9 Hz), 56,4 (C₃-barb), 49,1 (C_{ipso}-Cy), 34,0 (d, C_{para}-Cy, J_{P-C} = 22 Hz), 32,1 (C₄-barb), 29,2 (d, C_{meta}-Cy, J_{P-C} = 8 Hz), 25,9 (t, C_{orto}-Cy, J_{P-C} = 10 Hz), 9,9 (C₅-barb).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 25,01 (d, $^1J(^{107,109}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 669,06$ Hz).

[Ag(barb)(PPhCy₂)]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 10,66 (s, 1H, NH-barb), 7,85–7,46 (m, 5H, fenil protonları), 2,14–0,79 (m, 22H, sikloheksil protonları + 4H, CH₂-barb), 0,78–0,63 (t, 6H, CH₃-barb).

NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 176,1 (C₁-barb), 161,1 (C₂-barb), 135,5 (d, C_{ipso}-Ph, J_{P-C} = 14 Hz), 134,3 (C_{para}-Ph), 131,7 (C_{orto}-Ph), 129,1 (d, C_{meta}-Ph, J_{P-C} = 9 Hz), 56,4 (C₃-barb), 31,9 (d, C_{ipso}-Cy, J_{P-C} = 8 Hz), 31,7 (C_{para}-Cy), 29,9 (d, C_{orto}-Cy, J_{P-C} = 7 Hz), 28,7 (C₄-barb), 26,3 (dd, C_{meta}-Cy, J_{P-C} = 14 ve 10 Hz), 9,8 (C₅-barb).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 34,7 (dd, $^1J(^{107}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 613,98$ Hz ve $^1J(^{109}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 706,32$ Hz).

[Ag(barb)(PCy₃)]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 10,59 (s, 1H, NH-barb), 2,15–1,55 (m, 18H, sikloheksil protonları, C_{meta+para}-Cy + 4H, CH₂-barb), 1,45–0,94 (m, 15H, sikloheksil protonları, C_{ipso+Corto}-Cy), 0,79–0,54 (m, 6H, CH₃-barb).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 178,8, 174,8 (C₁-barb), 156,5 (C₂-barb), 55,1 (C₃-barb), 31,6 (C₄-barb), 30,3 (d, C_{ipso}-Cy, J_{P-C} = 16 Hz), 29,9 (d, C_{orto}-Cy, J_{P-C} = 6 Hz), 25,9 (d, C_{meta}-Cy, J_{P-C} = 14 Hz), 24,9 (C_{para}-Cy), 8,9 (C₅-barb).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 40,8 (d, $^1J(^{107,109}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 639,90$ Hz).

[Ag(barb)(μ - dppm)]₂

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 7,52 (s, 16H, C_{meta}-fenil protonları), 7,38-7,03 (tt, 24H, C_{orto+para}-fenil protonları, $J_{H-H} = 4$ ve 4 Hz), 1,99-1,72 (K, 8H, CH₂-barb), 1,22 (s, 4H, CH₂-dppm), 0,73-0,59 (t, 12H, CH₃-barb, $J_{HH} = 8$ Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 177,0 (C₁-barb), 164,3 (C₂-barb), 133,3 (t, C_{ipso}-Ph, $J_{P-C} = 3$ ve 3,8 Hz), 130,8 (t, C_{meta}-Ph, $J_{P-C} = 4$ ve 4 Hz), 128,8 (m, C_{orto+ para}-Ph), 56,9 (C₃- barb), 32,1 (t, CH₂-dppm, $J_{P-C} = 3$ ve 2,8 Hz), 31,0 (C₄-barb), 10,0 (C₅-barb).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 4,3 (dm, $^1J(^{107}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 440,6$ Hz ve $^1J(^{109}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 506,7$ Hz).

[Ag₂(barb)₂(μ -dppe)(DMSO)₂]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 10,74 (s, 2H, NH-barb), 7,97-7,60 (m, 8H, C_{meta}- fenil protonları), 7,60-7,27 (m, 12H, C_{orto+para}-fenil protonları), 2,80-2,40 (m, 12H, CH₃-dms), 1,94-1,16 (m, 4H, CH₂-dppe ve 8H, CH₂-barb), 0,79-0,56 (m, 12H, CH₃-barb).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 179,3, 174,9 (C₁-barb), 156,7 (C₂-barb), 132,5 (t, C_{ipso+meta}-Ph, $J_{P-C} = 9$ ve 9 Hz), 130,6 (s, C_{para}-Ph), 128,5 (t, C_{orto}-Ph, $J_{P-C} = 4$ ve 4 Hz), 55,2 (C₃-barb), 39,8 (dms), 31,1 (C₄-barb), 21,6 (m, CH₂-dppe), 8,9 (C₅-barb).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 7,6 (dm, $^1J(^{107}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 573,5$ Hz ve $^1J(^{109}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 657,7$ Hz).

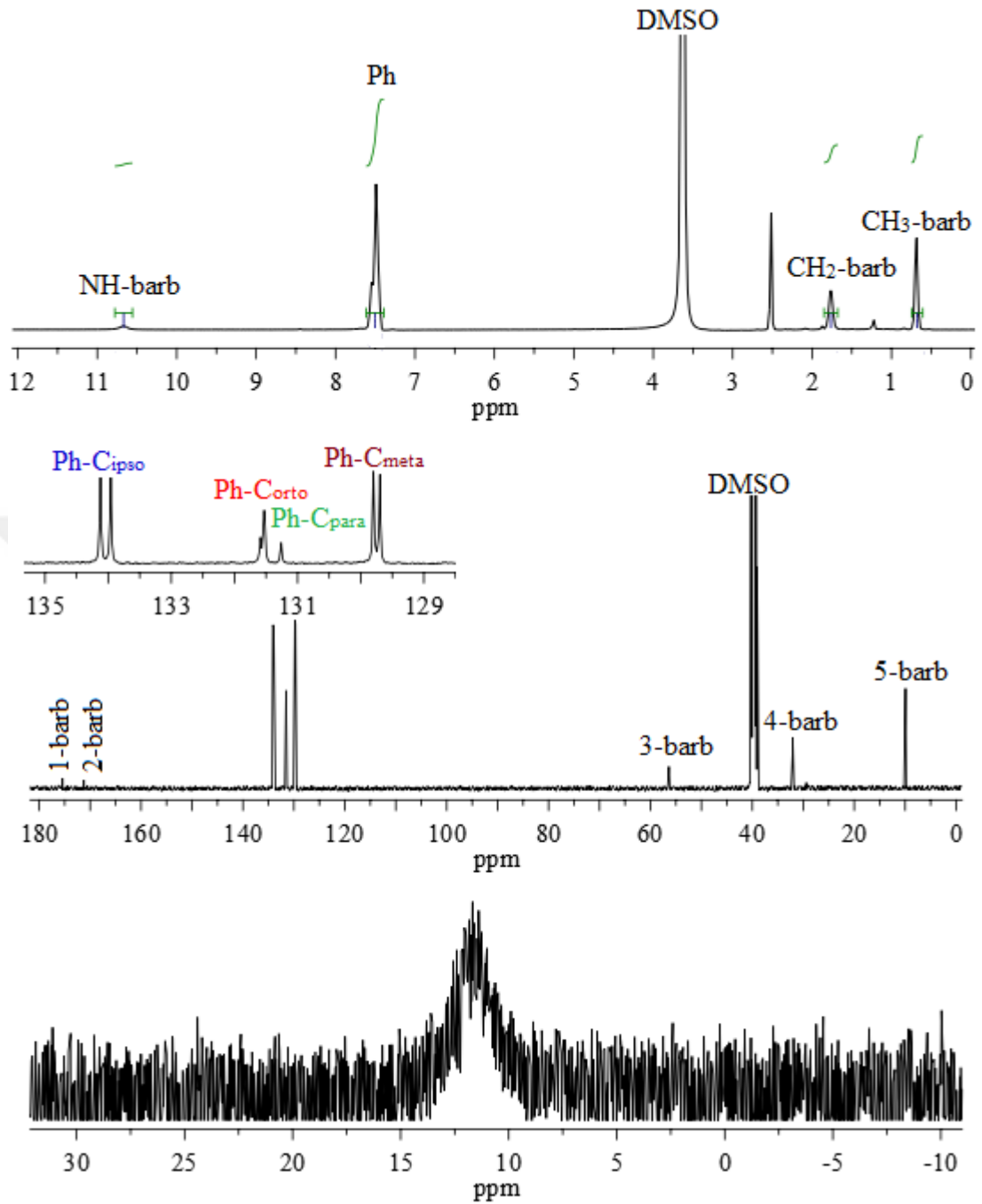
[Ag(barb)(μ - dppp)]₂

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 10,65 (sbr, 2H, NH-barb), 7,85-6,97 (m, 40H, fenil protonları), 2,18-0,89 (m, 12H, CH₂-dppp ve 8H, CH₂-barb), 0,78-0,35 (m, 12H, CH₃-barb).

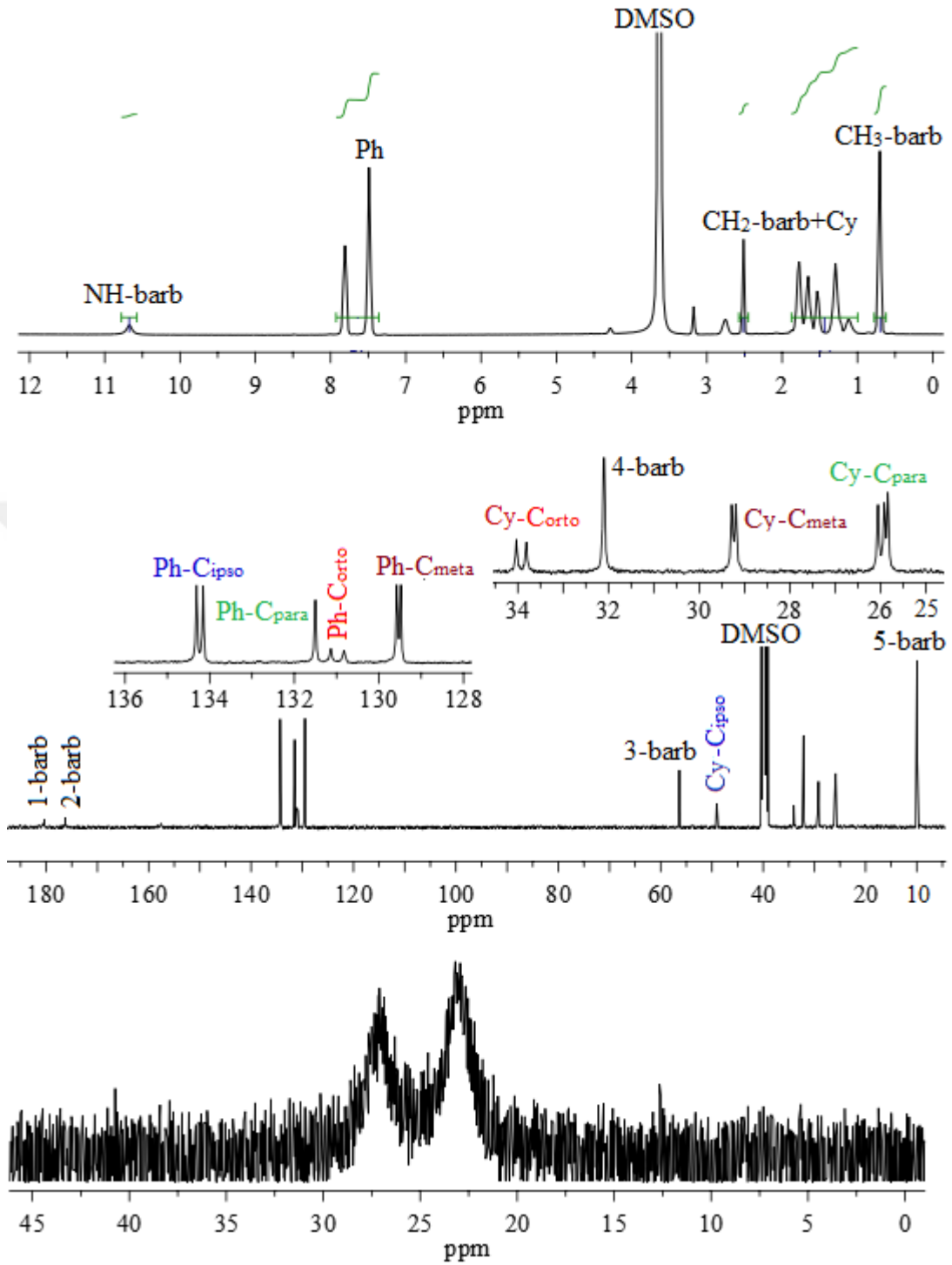
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 180,5 (C₁-barb), 156,1 (C₂-barb), 133,0 (m, C_{ipso}-Ph), 130,8 (C_{orto}-Ph), 129,2 (m, C_{meta}-Ph), 1279,5 (s, C_{para}-Ph), 56,4 (C₃-barb), 32,0 (C₄-barb), 29,4 ve 25,8 (m, CH₂-dppp), 9,8 (C₅-barb).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 4,8 (dm, $^1J(^{107}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 228,4$ Hz ve $^1J(^{109}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 261,8$ Hz).

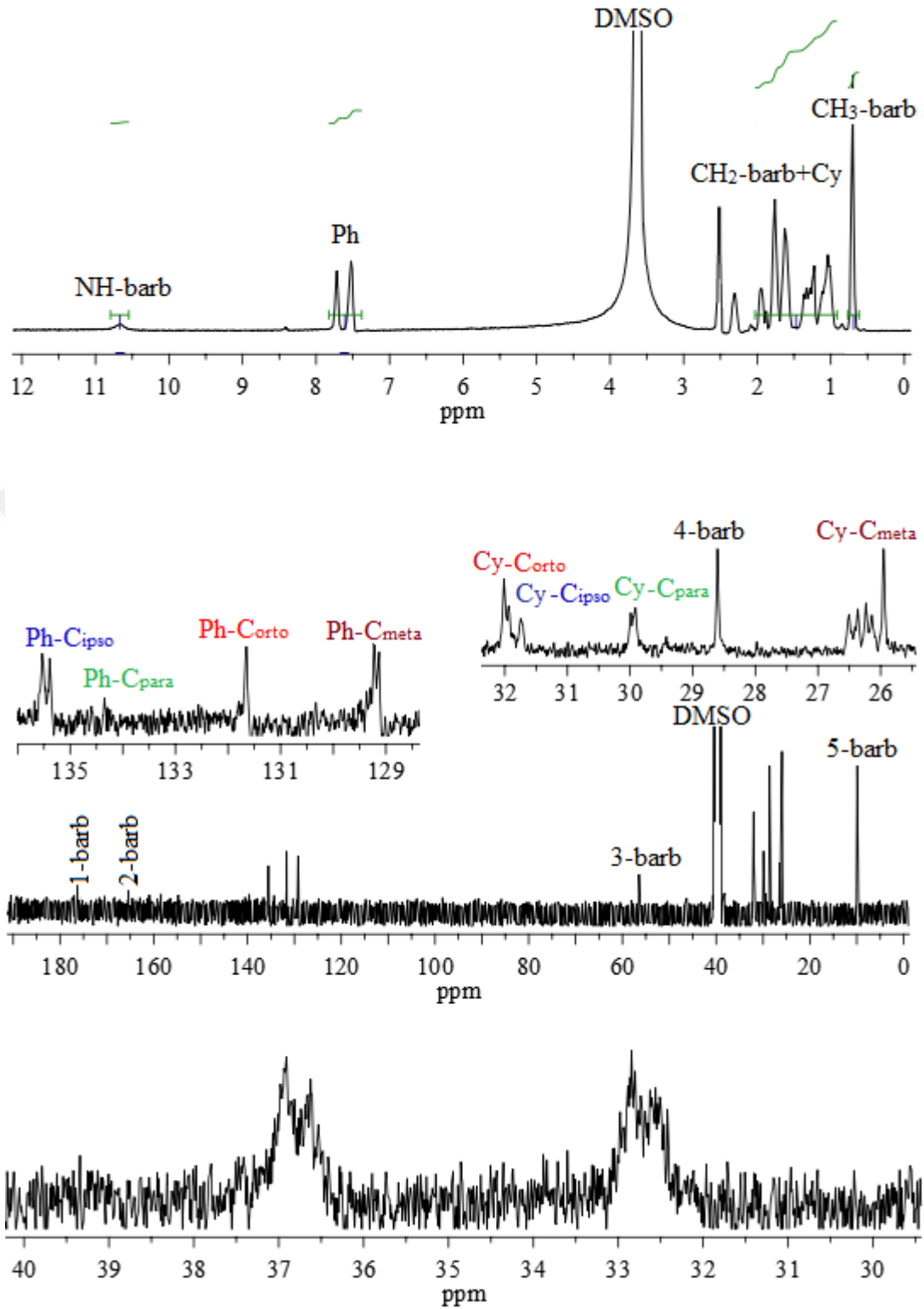
Komplekslerin ¹H NMR, ¹³C NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla Şekil 4.10–4.16’de görülmektedir.



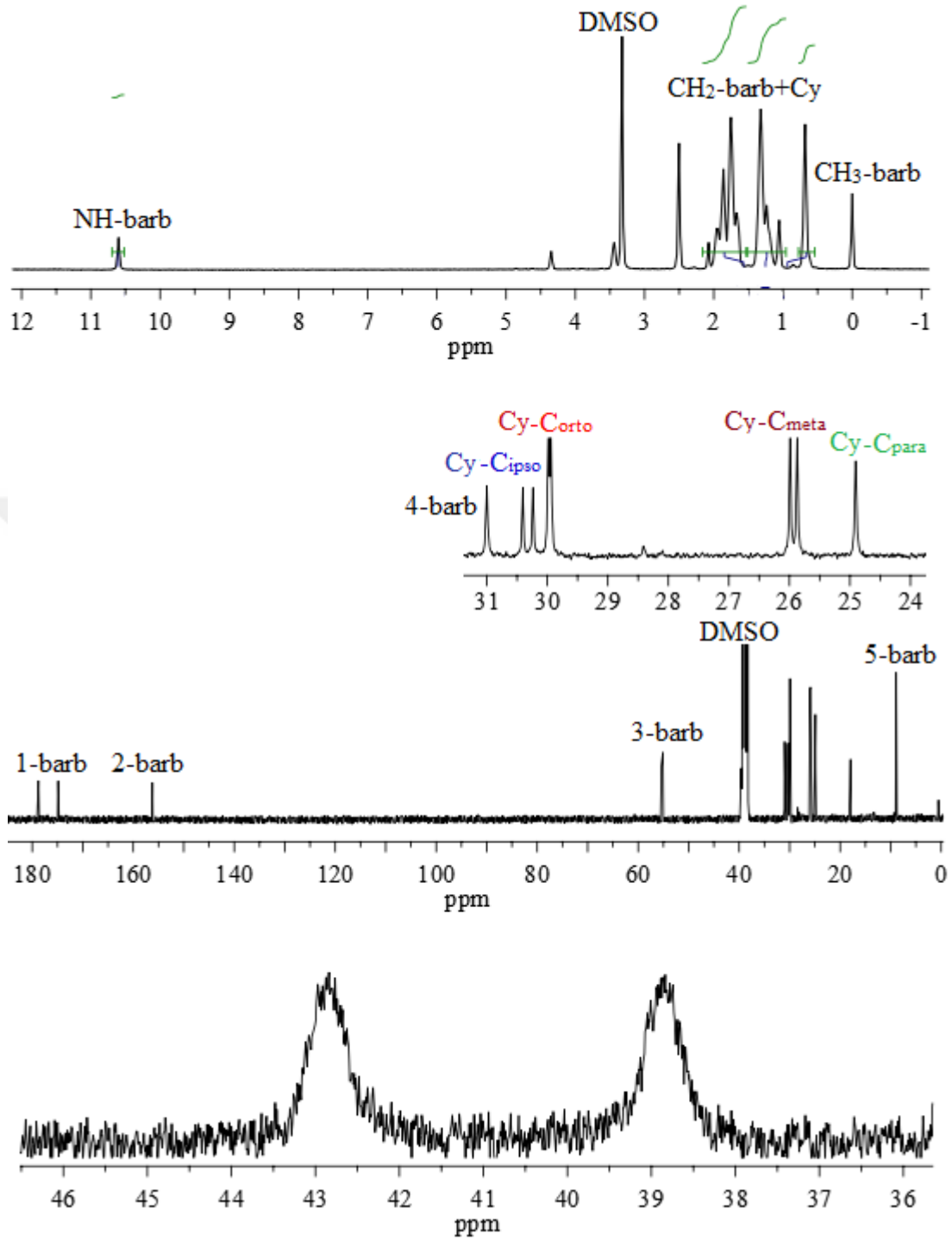
Şekil 4.10. $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)_2]$ kompleksinin ^1H , ^{13}C ve ^{31}P NMR spektrumu



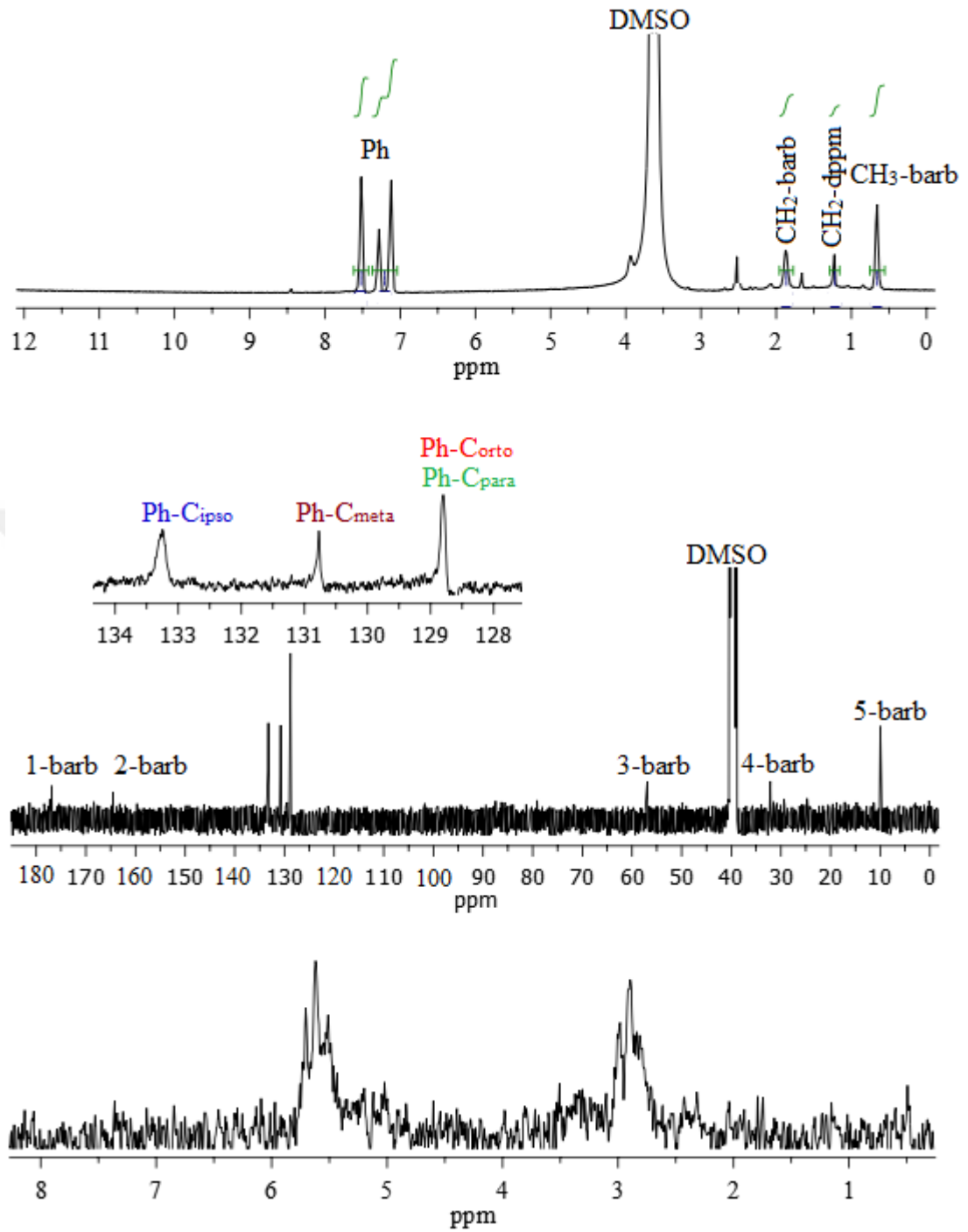
Şekil 4.11. [Ag(barb)(Ph₂Cy)] kompleksinin ¹H, ¹³C ve ³¹P NMR spektrumu



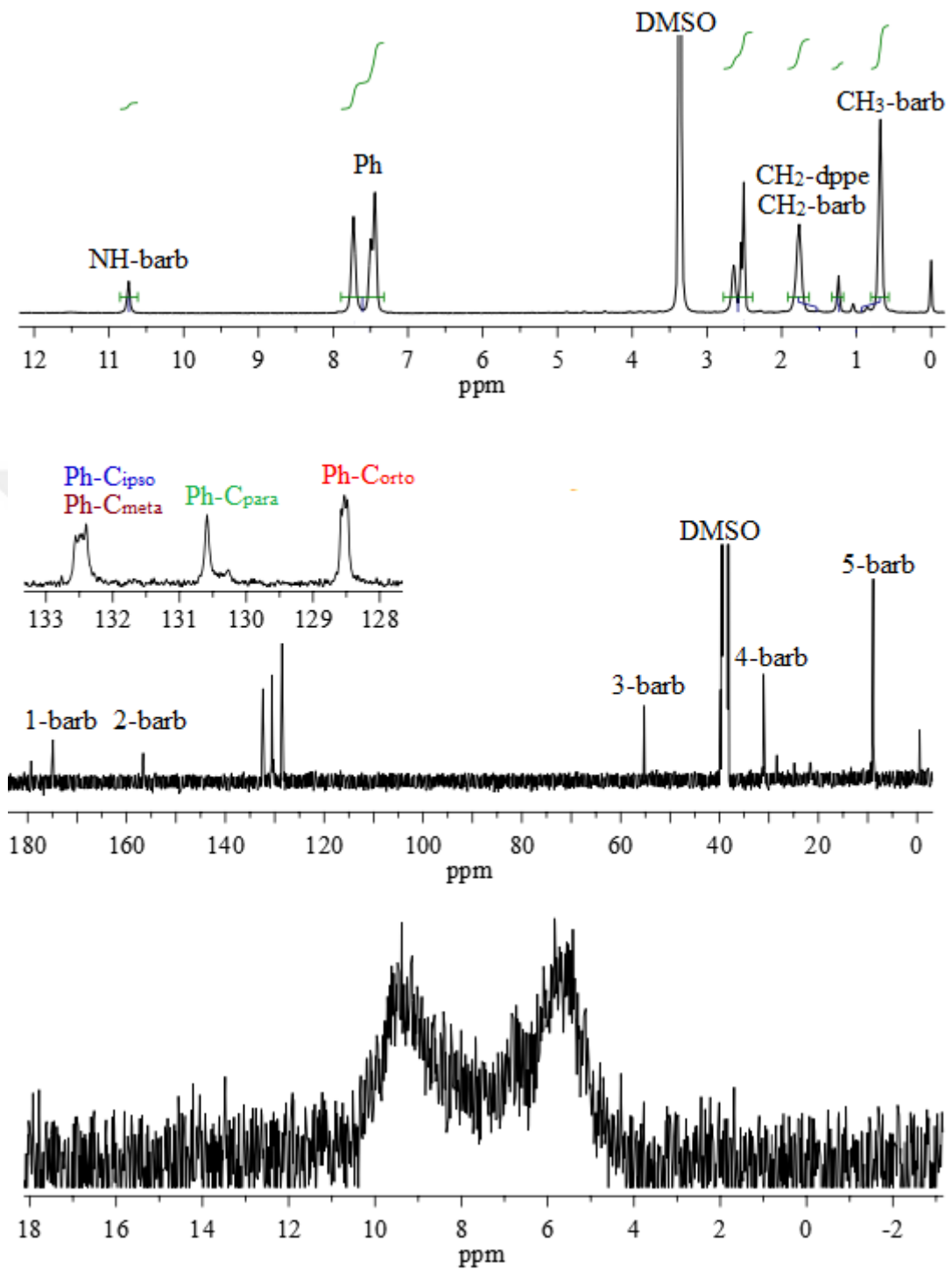
Şekil 4.12. [Ag(barb)(PhCy₂)] kompleksinin ¹H, ¹³C ve ³¹P NMR spektrumu



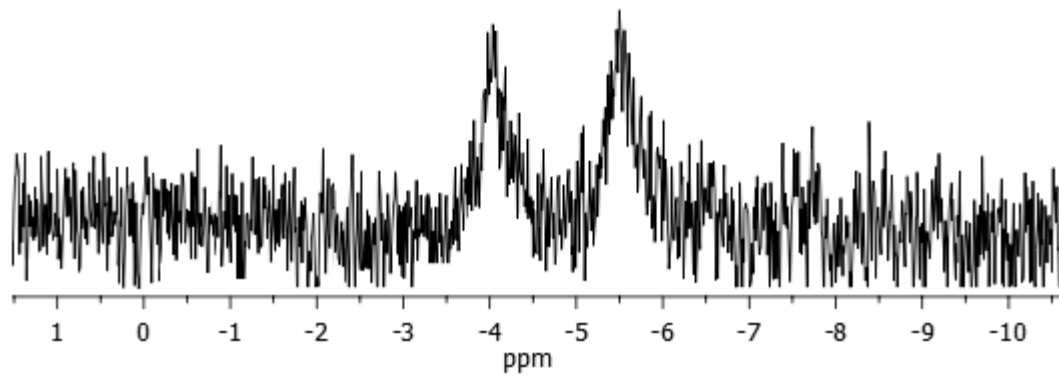
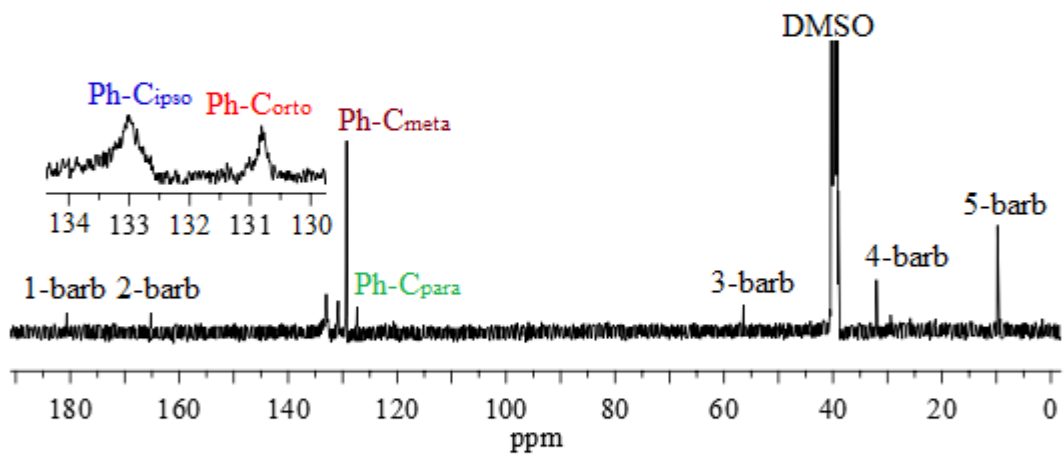
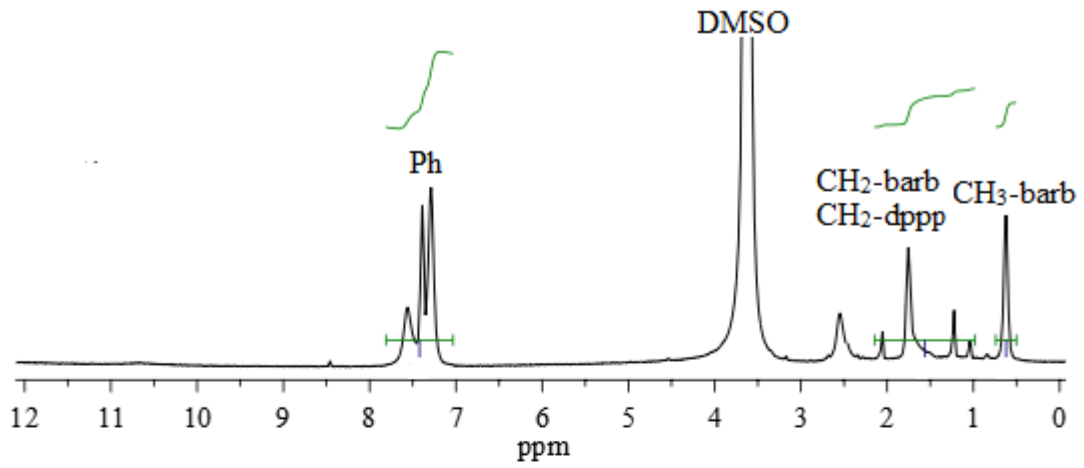
Şekil 4.13. [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksinin ¹H, ¹³C ve ³¹P NMR spektrumu



Şekil 4.14. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$ kompleksinin ^1H , ^{13}C ve ^{31}P NMR spektrumu



Şekil 4.15. $[\text{Ag}(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ kompleksinin ^1H , ^{13}C ve ^{31}P NMR spektrumu



Şekil 4.16. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ kompleksinin ^1H , ^{13}C ve ^{31}P NMR spektrumu

4.2.3. X-Işınları Tek Kristal Çalışmaları

Sentezlenen komplekslerin elde edilen uygun ve tek kristallerinin yapıları X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı.

[Ag(μ - barb)(PPh₃)₂] Kompleksi

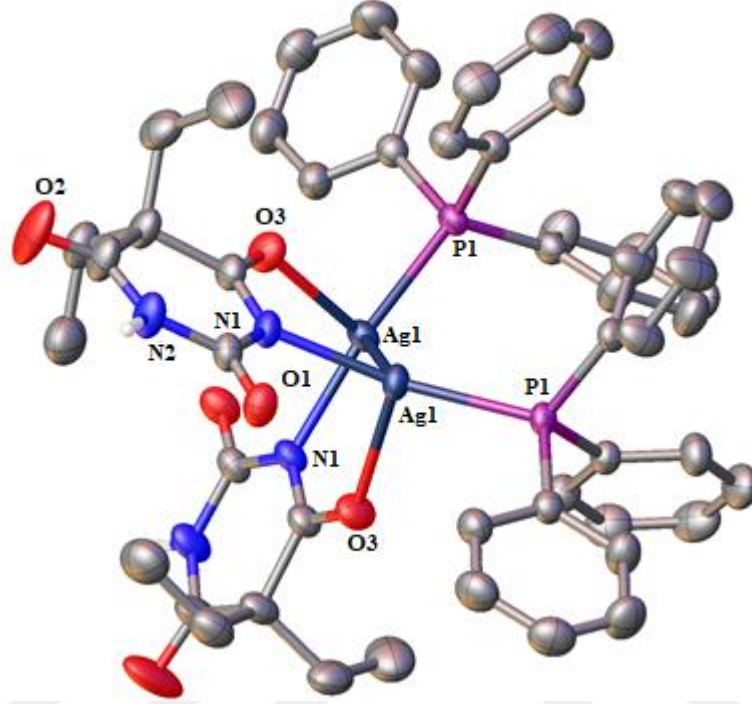
[Ag(μ - barb)(PPh₃)₂] kompleksinin tek kristal parametreleri Çizelge 4.4’de verilmiştir. Bağ uzunlukları ve bağ açıları da Çizelge 4.5’de, molekül yapısı da Şekil 4.17’de yer almaktadır.

Çizelge 4.4. [Ag(μ - barb)(PPh₃)₂] kompleksinin kristal parametreleri

	[Ag(μ - barb)(PPh ₃) ₂]
Kimyasal formül	C ₅₂ H ₅₂ Ag ₂ N ₄ O ₆ P ₂
Formül kütlesi	1106,66
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	C2/c
<i>a</i> (Å)	25,3536(9)
<i>b</i> (Å)	12,5349(3)
<i>c</i> (Å)	21,7484(7)
α (°)	90,00
β (°)	133,372(2)
γ (°)	90,00
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å) ³	5024,2(3)
Birim hücredeki molekül sayısı (<i>Z</i>)	4
Hesaplanan yoğunluk ρ (g cm ⁻³)	1,463
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	2256
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,895
Kristal boyutları (mm)	0,50 x 0,44 x 0,37
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	296
<i>T</i> _{min.} ; <i>T</i> _{max.}	0,6040; 0,7746
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)	-31/31, -15/15, -27/27
θ _{min.} ; θ _{mak.} aralığı (°)	1,89; 26,50
Parametre sayısı	298
Toplanan yansıma sayısı	37375
Bağımsız yansımalar (<i>R</i> _{int})	5215
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> >2 σ]	0,0260
<i>wR</i> ₂ (<i>F</i> ²)	0,0624
<i>S</i> (<i>F</i> ²)	1,077
$\Delta\rho$ _{min.} ; $\Delta\rho$ _{max.} (e/Å ³)	-0,693; 0,301

Şekil 4.17’de gösterildiği gibi, [Ag(μ - barb)(PPh₃)₂] kompleksi dimerik bir yapıya sahiptir. Barb ligandı hem protonunu kaybetmiş N hem de karbonil grubunun O atomu üzerinden iki gümüş iyonuna bağlanarak iki gümüş iyonunun arasında köprü

oluştururken iki fosfin ligandı ise iki ayrı gümüş iyonuna fosfor ucundan koordine olmaktadır. Gümüşün etrafındaki geometrisi T-şekli olup N–Ag–P bağ açısı $160,26(4)^\circ$ dir.



Şekil 4.17. $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)_2]$ kompleksinin molekül yapısı

Ag(I) iyonuna koordine olan iki barbitürat halkasının arasındaki açı 80° dir. Buna ek olarak, $3,177 \text{ \AA}$ 'luk $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ merkezleri arasında argentofilik bir etkileşim mevcuttur ve gümüşün Van der Waals yarıçapından ($3,44 \text{ \AA}$) çok küçüktür. Ag–N ve Ag–O bağ uzunlukları literatürde yer alan Ag(I)-barb kompleksleri ile uyum içerisindedir (Soyer ve ark. 2010, Yılmaz ve ark. 2009, 2010a, b).

PPh_3 ligandı tek dişli olarak P atomu üzerinden ($\text{Ag-P} = 2,379 \text{ \AA}$) bağ uzunluğu ile metal iyonuna koordine olmaktadır. Ag–P bağ uzunluğu literatürdeki bazı PPh_3 ligantlı Ag(I) kompleksleri ile benzerlik gösterirken, (Santini ve ark. 1998, Cerquetella ve ark. 2007, Zheng ve Zhu 2011, Cui ve ark. 2011), çoğu komplekse göre daha kısa olduğu görülmektedir (Teo ve Calabreseib 1976, Ng 1995, 1998, Ardizzoia ve ark. 1997, Aslanidis ve ark. 1997, Belaj ve ark. 1998, Ng 1998, Bachman ve Andretta 1998, Ahmed ve ark. 1998, Nomiya ve ark. 1998, Lettko ve ark. 2000, Cox ve ark. 2000,

Cingolani ve ark. 2002, Di Nicola ve ark. 2007a, b, Effendy ve ark. 2007a, Sultana ve ark. 2010, Isab ve ark. 2010, Altaf ve Stoeckli-Evans 2010a, Cui ve ark. 2011, Nawaz ve ark. 2011, Pettinari ve ark. 2011, Poyraz ve ark. 2011, Bowmaker ve ark. 2012, 2013, Yilmaz ve ark. 2014a, Marchetti ve ark. 2016, Skoch ve ark. 2016).

Çizelge 4.5. $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

$[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$				
Ag1–N1	2,169(15)			
Ag1–P1	2,379(5)			
Ag1–O3 ⁱ	2,458(15)			
Ag1–Ag1i	3,176(3)			
N1–Ag1–P1	160,26(4)			
N1–Ag1–O3 ⁱ	98,56(6)			
P1–Ag1–O3 ⁱ	97,80(4)			
Ag \cdots Ag	3,177(1)			
Hidrojen bağları				
D–H \cdots A	D–H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D–H \cdots A (°)
$[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$				
N2–H2A \cdots O1	0,86	2,09	2,938	167,1
Simetri kodları: (i) = $-x+1, y, -z + 3/2$				

$[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$ kompleksi dimerik olarak N–H \cdots O şeklinde hidrojen bağı ile 1D–zincirine bağlanmıştır. Bunlara daha fazla bağlı olanlar da zayıf C–H \cdots O (H \cdots O = 2,40 Å), bağı ve C–H \cdots π [(H \cdots Cg = 2,90 Å) Cg = halka ağırlık merkezi] etkileşimi ile bağlanarak üç boyutlu bir ağ oluşturmaktadır.

$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$ Kompleksi

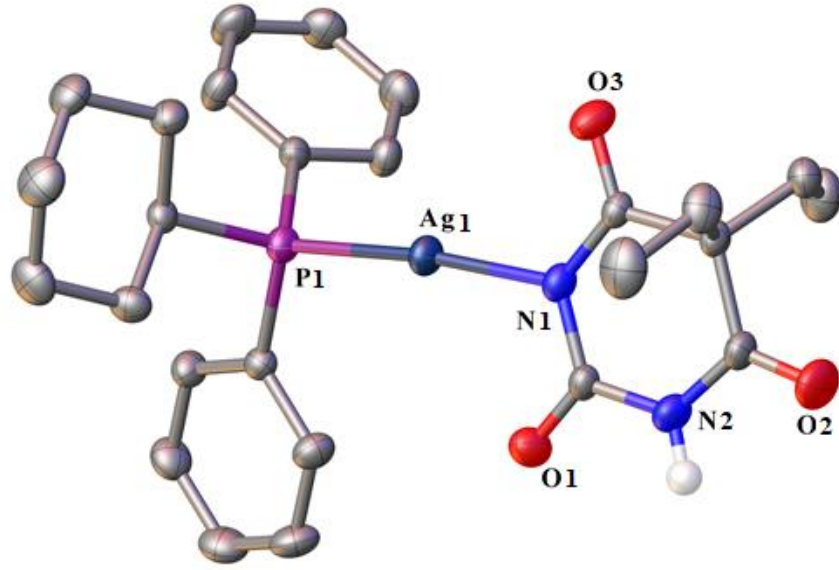
$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$ kompleksine ait kristal parametreleri Çizelge 4.6’de görülmektedir. Şekil 4.18’de verilen kompleks mononükleer bir yapı olup $P\bar{1}$ uzay grubuna sahiptir. Barb anyonu protonunu kaybetmiş N ve fosfin ligandı de fosfor atomu üzerinden lineer olarak Ag(I) metale doğru bir geometri ile koordine olmaktadır. Bu yapıda N–Ag–P arasındaki açı 172,80 (5)° olup ideal geometriden bir miktar sapmaktadır. Bu sapma Ag(I) ile PPh_2Cy ’deki sandalye konformasyonunda olan sikloheksil halkasının

hidrojenlerinden birinin arasında ($\text{Ag}\cdots\text{H} = 2,817 \text{ \AA}$) güçlü bir etkileşimden kaynaklanmaktadır.

[Ag(barb)(PPh₂Cy)] kompleksinde, Ag–N bağ uzunluğu 2,115(14) Å iken, Ag–P arasındaki bağ uzunluğu ise 2,344'(5) Å'dur. Bu bağ uzunlukları literatürde rapor edilen Ag–barb ve Ag–P(fosfin) içeren komplekslerin bağ uzunlukları ile uyum içindedir (Soyer ve ark. 2010, Yılmaz ve ark. 2010, 2014a). [Ag(barb)(PPh₂Cy)] kristallerinde C–H \cdots O, N–H \cdots O hidrojen bağları ve C–H \cdots π etkileşimiyle köprülendirilerek dimerik yapı 3D yapıyı oluşturmaktadır.

Çizelge 4.6. [Ag(barb)(PPh₂Cy)] kompleksinin kristal parametreleri

	[Ag(barb)(PPh ₂ Cy)]
Kimyasal formül	C ₂₆ H ₃₂ Ag N ₂ O ₃ P
Formül kütlesi	559,38
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> (Å)	9,3467(5)
<i>b</i> (Å)	11,5535(6)
<i>c</i> (Å)	12,6357(6)
α (°)	94,402(4)
β (°)	92,711(4)
γ (°)	105,575(4)
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å) ³	1307,23(12)
Birim hücredeki molekül sayısı (<i>Z</i>)	2
Hesaplanan yoğunluk ρ (g cm ⁻³)	1,421
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	576
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,861
Kristal boyutları (mm)	0,78 x 0,57 x 0,25
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	296
<i>T</i> _{min.} ; <i>T</i> _{max.}	0,5901; 0,8659
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)	-11/11, -14/14, -15/15
θ _{min.} ; θ _{mak.} aralığı (°)	2,27; 26,50
Parametre sayısı	298
Toplanan yansıma sayısı	20694
Bağımsız yansımalar (<i>R</i> _{int})	5389
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> >2 σ]	0,0235
<i>wR</i> ₂ (<i>F</i> ²)	0,0620
<i>S</i> (<i>F</i> ²)	1,025
$\Delta\rho$ _{min.} ; $\Delta\rho$ _{max.} (e/Å ³)	-0,220; 0,418



Şekil 4.18. [Ag(barb)(PPh₂Cy)] kompleksinin molekül yapısı

Çizelge 4.7. [Ag(barb)(PPh₂Cy)] kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

[Ag(barb)(PPh ₂ Cy)]				
Ag1–N1	2,115(14)			
Ag1–P1	2,344(5)			
N1–Ag1–P1	172,80(5)			
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A(Å)	D–H···A(°)
[Ag(barb)(PPh ₂ Cy)]				
N2–H2A···O1	0,86	2,04	2,884	167,2

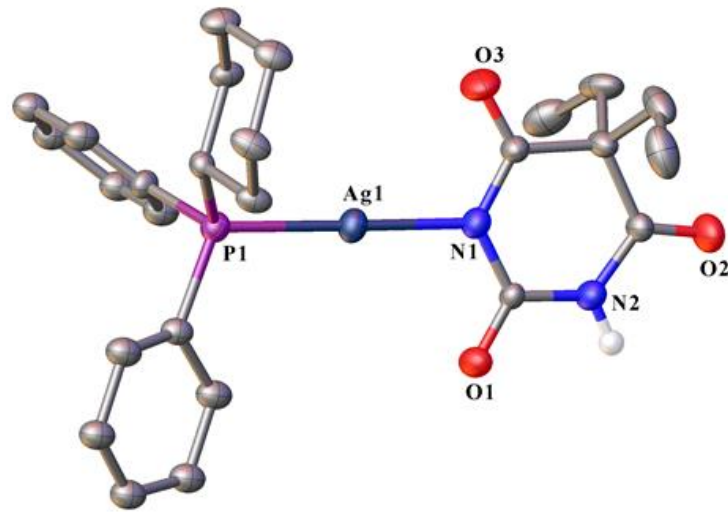
Simetri kodları: (i) = –x+1, –y+1, –z +1

[Ag(barb)(PPhCy₂)] Kompleksi

[Ag(barb)(PPhCy₂)] kompleksinin kristal parametreleri Çizelge 4.8’de liste şeklinde verilmiştir. Şekil 4.19’de verilen kompleks, [Ag(barb)(PPhCy₂)] kompleksine benzerdir fakat PPh₂Cy ligandı PPhCy₂ ligandı ile değiştirilmiştir. Bu kompleks mononükleer bir yapı olup $P\bar{1}$ uzay grubu ile kristallenmektedir. Barb ligandı protonunu kaybetmiş azot ve fosfin ligandı de P atomu üzerinden Ag(I)’e doğrusal olarak koordinasyon yapmaktadır. Bu komplekste (PPh₂Cy) ligandı Şekil 4.19’de görüldüğü gibi iki fenil halkası sandalye konformasyonunda olan iki sikloheksil halkası ile yer değiştirmektedir. Bu yapıda N–Ag–P arasındaki açı 180° ye çok yakındır.

Çizelge 4.8. [Ag(barb)(PPhCy₂)] kompleksinin kristal parametreleri

	[Ag(barb)(PPhCy ₂)]
Kimyasal formül	C ₂₆ H ₃₇ Ag N ₂ O ₃ P
Formül kütlesi	564,42
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	$P\bar{1}$
a (Å)	10,6971(5)
b (Å)	11,8519(5)
c (Å)	12,6449(6)
α (°)	63,398(3)
β (°)	73,689(4)
γ (°)	89,817(4)
Birim hücre hacmi V (Å ³)	1361,63(11)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	2
Hesaplanan yoğunluk ρ (g cm ⁻³)	1,377
Elektron sayısı F (000)	586
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,827
Kristal boyutları (mm)	0,49 x 0,34 x 0,14
Veri toplama sıcaklığı, T (K)	296
$T_{\min.}$; $T_{\max.}$	0,4734; 0,8099
h, k, l aralığı (°)	-13/13, -15/15, -16/16
$\theta_{\min.}$; $\theta_{\max.}$ aralığı (°)	1,90; 27,59
Parametre sayısı	284
Toplanan yansıma sayısı	19577
Bağımsız yansımalar (R_{int})	6246
R_1 [$I > 2\sigma$]	0,0430
wR_2 (F^2)	0,1124
$S(F^2)$	1,057
$\Delta\rho_{\min.}$; $\Delta\rho_{\max.}$ (e/Å ³)	-0,397; 0,439



Şekil 4.19. [Ag(barb)(PPhCy₂)] kompleksinin molekül yapısı

[Ag(barb)(PPhCy₂)] kompleksinde, Ag–N bağ uzunluğu 2,104 (3) Å iken, Ag–P arasındaki bağ uzunluğu ise 2,335(9) Å olduğu tespit edildi. Bu bağ uzunlukları literatürde rapor edilen Ag–barb ve Ag–fosfin içeren komplekslerin bağ uzunlukları ile uyum içindedir (Soyer ve ark. 2010, Yılmaz ve ark. 2010, 2014a). [Ag(barb)(PPhCy₂)] kristallerinde C–H···O, N–H···O hidrojen bağları ve C–H···π etkileşimiyle dimerik yapı 3 boyutlu yapıyı oluşturmaktadır.

Çizelge 4.9. [Ag(barb)(PPhCy₂)] kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

[Ag(barb)(PPhCy ₂)]				
Ag1–N1	2,104(3)			
Ag1–P1	2,335(9)			
N1–Ag1–P1	179,00(8)			
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A(Å)	D–H···A(°)
[Ag(barb)(PPhCy ₂)]				
N2–H2A···O1	0,86	2,04	2,884	167,2
Simetri kodları: (i) = –x+1, y, –z + 3/2				

[Ag(barb)(PCy₃)] Kompleksi

Çizelge 4.10’de [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksine ait kristal parametreler görülmektedir. Molekül yapısı Şekil 4.20’de de görüldüğü gibi [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksi PPh₂Cy ve PPhCy₂ kompleksine benzer şekilde mononükleer bir yapı olup *P* $\bar{1}$ uzay grubu ile kristallenmektedir. Bu komplekste barb anyonu protonunu kaybetmiş N üzerinden ve fosfin ligandı da P atomu üzerinden Ag(I) metaline doğrusal bir geometri ile koordine olmaktadır. [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksinin yapısının N–Ag–P arasındaki açı 179,58(8)°’dir.

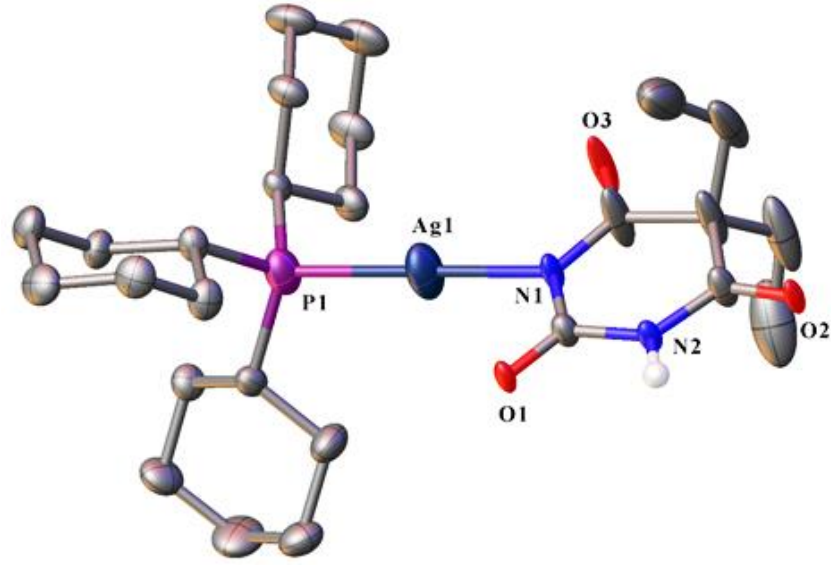
[Ag(barb)(PCy₃)] kompleksinde, Ag–N bağ uzunluğu 2,103 (3) Å dur, Bu bağ uzunluğu literatürde rapor edilen Ag–barb komplekslerin bağ uzunlukları ile uyum içinde iken (Soyer ve ark. 2010, Yılmaz ve ark. 2010), bağ uzunluğu Ag–N 2,125 (6) Å ve 2,118 (6) Å olan {[Ag₂(en)₃][Ag₂(μ-barb)₂]₂H₂O}_n komplekse göre daha kısadır (Liu ve zhu 2004). Ag–P bağ uzunluğu ise 2,337(8) Å dur ve literatürde rapor edilen [Ag(μ-sac)(PCy₃)_n, [(PCy₃)Ag(N,N’-bpy)(O-tfa)], [(PCy₃)Ag(N,N’-dmp)(O-tfa)],

[(PCy₃)Ag(*N,N'*-bq)(*O*-tfa)], [(PCy₃)Ag(*N,N'*-dpa)(*O,O'*-tfa)], bu komplekslerinin Ag–P bağ uzunluğundan çok daha kısadırlar (Effendy ve ark. 2007b, Yılmaz ve ark. 2014a). [Ag(barb)(PCy₃)] kristallerinde dimerik yapı 3 boyutlu yapıyı oluşturmak için C–H···O, N–H···O ve C–H···π hidrojen bağları ile köprü oluşturur.

Monofosfin komplekslerinde Ag–N bağ uzunlukları [Ag(μ- barb)(PPh₃)₂] kompleksinde 2,169(15) Å, [Ag(barb)(Ph₂Cy)] kompleksinde 2,115(14) Å, [Ag(barb)(PhCy₂)] kompleksinde 2,104(3) Å, [Ag(barb)(Cy₃)] kompleksinde ise 2,103(3) Å'dur. Fosfin ligandlarındaki PPh₃ ligandının fenil (Ph) halkaları sırasıyla sikloheksil (Cy) halkasıyla yer değiştirdiğinde [Ag(μ- barb)(PPh₃)₂]'dan [Ag(barb)(Cy₃)]'e doğru bağ uzunluğu azalmaktadır.

Çizelge 4.10. [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksinin kristal parametreleri

	[Ag(barb)(PCy ₃)]
Kimyasal formül	C ₂₆ H ₄₂ Ag N ₂ O ₃ P
Formül kütlesi	569,46
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> (Å)	10,8443(6)
<i>b</i> (Å)	11,5236(6)
<i>c</i> (Å)	13,6228(7)
α (°)	97,443(4)
β (°)	90,550(4)
γ (°)	116,452(4)
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å ³)	1506,96(14)
Birim hücredeki molekül sayısı (<i>Z</i>)	2
Hesaplanan yoğunluk ρ (g cm ⁻³)	1,255
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	596
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,747
Kristal boyutları (mm)	0,40 x 0,33 x 0,22
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	0,747
<i>T</i> _{min.} ; <i>T</i> _{max.}	0,7446; 0,8432
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)	-13/13, -14/14, -16/16
θ _{min.} ; θ _{mak.} aralığı (°)	2,50; 26,00
Parametre sayısı	298
Toplanan yansıma sayısı	17125
Bağımsız yansımalar (<i>R</i> _{int})	5864
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ]	0,0435
<i>wR</i> ₂ (<i>F</i> ²)	0,1132
<i>S</i> (<i>F</i> ²)	0,1132
$\Delta\rho$ _{min.} ; $\Delta\rho$ _{max.} (e/Å ³)	-0,531; 0,997



Şekil 4.20. [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksinin molekül yapısı

Çizelge 4.11. [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

[Ag(barb)(PCy ₃)]				
Ag1–N1	2,103(3)			
Ag1–P1	2,337(8)			
N1–Ag1–P1	179,58(8)			
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A(Å)	D–H···A(°)
[Ag(barb)(PCy ₃)]				
N2–H2A···O1	0,86	2,05	2,908	174,9

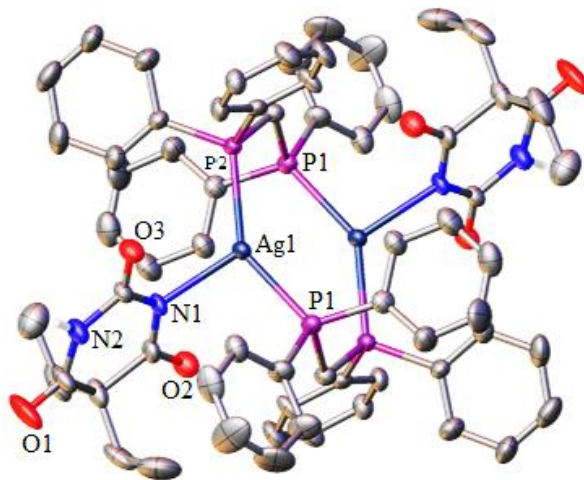
Simetri kodları: (i) = $-x+1, y, -z + 3/2$

[Ag(barb)(μ-dppm)]₂ Kompleksi

[Ag(barb)(μ-dppm)]₂ kompleksinin kristal parametreleri Çizelge 4.12’de verilmiştir. [Ag(barb)(μ-dppm)]₂ kompleksi dinükleer bir yapıya sahip olup, $P\bar{1}$ uzay grubu ve triklinik kristal sisteminde kristallenmektedir. [Ag(barb)(μ-dppm)]₂ kompleksinde iki barb anyonu protonunu kaybetmiş N üzerinden ayrı ayrı iki farklı Ag(I) metaline ve fosfin ligandı da fosfor atomları üzerinden iki farklı Ag(I) metaline köprü görevi yaparak koordine olmaktadır (Şekil 4.21). Gümüşün etrafındaki koordinasyon sayısı üç olup, bu yapıda N1–Ag1–P1 arasındaki açı 99,42(16)°, N1–Ag1–P2 arasındaki açı 118,01(15)° ve P1–Ag1–P2 arasındaki açı ise 140,30(7)°’dir. Dolayısıyla molekülün geometrisi bozulmuş üçgen düzlemdir.

Çizelge 4.12. [Ag(barb)(μ -dppm)]₂ kompleksinin kristal parametreleri

	[Ag(barb)(μ -dppm)] ₂
Kimyasal formül	C ₆₆ H ₆₆ Ag ₂ N ₄ O ₆ P ₄
Formül kütlesi	1350,84
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	$P\bar{1}$
a (Å)	10,4621(17)
b (Å)	12,7411(19)
c (Å)	13,1616(16)
α (°)	69,555(13)
β (°)	82,696(12)
γ (°)	76,759(13)
Birim hücre hacmi V (Å ³)	1598,1(4)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	1
Hesaplanan yoğunluk ρ (g cm ⁻³)	1,404
Elektron sayısı F (000)	692
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,766
Kristal boyutları (mm)	0,552 x 0,238 x 0,198
Veri toplama sıcaklığı, T (K)	293(2)
$T_{\min.}$; $T_{\max.}$	0,738; 0,879
h, k, l aralığı (°)	-8/12, -15/15, -15/15
$\theta_{\min.}$; $\theta_{\max.}$ aralığı (°)	4,264; 25,656
Parametre sayısı	372
Toplanan yansıma sayısı	7050
Bağımsız yansımalar (R_{int})	5027
R_1 [$I > 2\sigma$]	0,0714
wR_2 (F^2)	0,1784
$S(F^2)$	0,925
$\Delta\rho_{\min.}$; $\Delta\rho_{\max.}$ (e/Å ³)	-0,717; 0,958



Şelik 4.21. [Ag(barb)(μ -dppm)]₂ kompleksinin molekül yapısı

[Ag(barb)(μ -dppm)]₂ kompleksinde, Ag–N bağ uzunluğu 2,278(5) Å iken, Ag1–P1 arasındaki bağ uzunluğu 2,454(2) Å ve Ag1–P2 arasındaki bağ uzunluğu ise 2,409(18) Å olduğu görüldü. Bu bağ uzunlukları literatürde rapor edilen Ag–barb ve Ag–P(dppm) içeren komplekslerin bağ uzunlukları ile uyum içindedirler (Effendy ve ark. 2007b, Soyer ve ark. 2010, Yılmaz ve ark. 2010, 2014b, Kaeser ve ark. 2013, Wang ve ark. 2015). Kristallerinde dimerik yapı C–H \cdots O, N–H \cdots O hidrojen bağları ve C–H \cdots π etkileşimleri ile 3 boyutlu yapıyı oluşturmaktadır.

Çizelge 4.13. [Ag(barb)(μ - dppm)]₂ kompleksine ait bağ uzunlukları ve hidrojen bağları

[Ag(barb)(μ -dppm)] ₂				
Ag1–N1	2,278(5)			
Ag1–P1	2,454(2) ⁱ			
Ag1–P2	2,409(18)			
N1–Ag1–P1	99,42(16) ⁱ			
N1–Ag1–P2	118,01(15)			
P1–Ag1–P2	140,30(7)			
Hidrojen bağları				
D–H \cdots A	D–H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A(Å)	D–H \cdots A(°)
[Ag(barb)(dppm)] ₂				
N2–H2A \cdots O3	0,861	1,973	2,832	176,03
Simetri kodları: (P1 ⁱ) = –x+1, y+1, –z + 1				

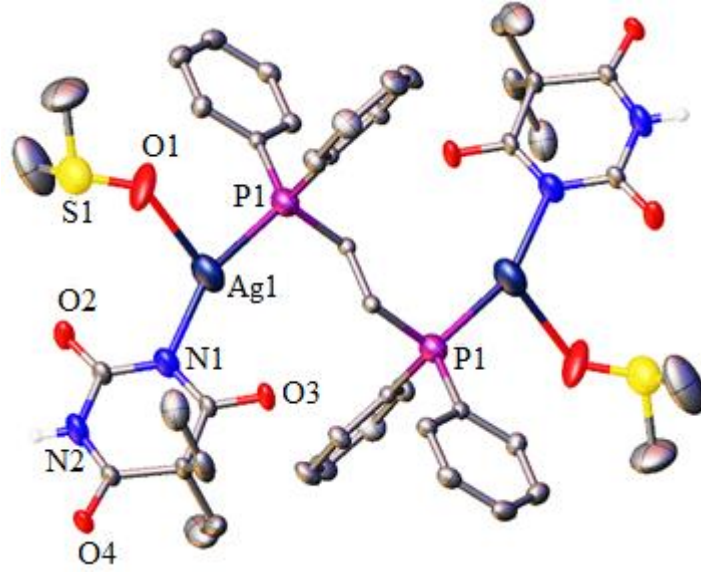
[Ag₂(barb)₂(μ -dppe)(DMSO)₂] Kompleksi

[Ag₂(barb)₂(μ -dppe)(DMSO)₂] kompleksinin kristal yapısını açıklayan kristal parametreleri Çizelge 4.14’te verilmiştir. Melekül yapısında açıkça görüldüğü gibi [Ag₂(barb)₂(μ -dppe)(DMSO)₂] kompleksinin yapısı dinükleerdir. P $\bar{1}$ uzay grubu ve triklinik kristal sistemi ile kristallenmektedir. Şekil 4.22’de görüldüğü gibi [Ag₂(barb)₂(μ -dppe)(DMSO)₂] kompleksinde iki barb ligandı protonunu kaybetmiş N üzerinden iki farklı gümüş metale koordine olurken, dppe ligandı da iki P atomları üzerinden iki gümüş metalinin arasında köprü oluşturacak şekilde koordine olmaktadır. Bu ligandların dışında çözücüden gelen iki DMSO da sülfonil oksijen üzerinden iki ayrı gümüş metale koordine olmaktadır. Böylece gümüşün etrafındaki koordinasyon sayısı üç olup, [Ag₂(barb)₂(μ -dppe)(DMSO)₂] molekülünde N1–Ag1–O4 arasındaki açı 104,6(2)°, N1–Ag1–P1 arasındaki açı 158,23(12)° ve O4–Ag1–P1 arasındaki açı ise

96,06(19)° dir. Dolayısıyla molekülün geometrisi bozulmuş T-şekillidir (Soyer ve ark 2010, Yılmaz ve ark 2006, 2010, 2014b).

Çizelge 4.14. [Ag₂(barb)₂(μ-dppe)(DMSO)₂] kompleksinin kristal parametreleri

	[Ag ₂ (barb) ₂ (μ-dppe)(DMSO) ₂]
Kimyasal formül	C ₄₆ H ₅₈ Ag ₂ N ₄ O ₈ P ₂ S ₂
Formül kütlesi	1136,76
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> (Å)	8,5242(5)
<i>b</i> (Å)	11,4927(6)
<i>c</i> (Å)	13,7883(7)
α (°)	89,678(4)
β (°)	89,183(4)
γ (°)	69,736(5)
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å ³)	1267,06(12)
Birim hücredeki molekül sayısı (<i>Z</i>)	1
Hesaplanan yoğunluk ρ (g cm ⁻³)	1,490
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	582
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,971
Kristal boyutları (mm)	0,321 x 0,294 x 0,07
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	294(2)
<i>T</i> _{min.} ; <i>T</i> _{max.}	0,940; 0,782
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)	-10/10, -13/14, -16/16
θ _{min.} ; θ _{mak.} aralığı (°)	2,962; 25,684
Parametre sayısı	293
Toplanan yansıma sayısı	7881
Bağımsız yansımalar (<i>R</i> _{int})	4778
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ]	0,0513
<i>wR</i> ₂ (<i>F</i> ²)	0,1260
<i>S</i> (<i>F</i> ²)	1,023
$\Delta\rho$ _{min.} ; $\Delta\rho$ _{max.} (e/Å ³)	-1,212; 1,335



Şelik 4.22. $[Ag_2(barb)_2(\mu-dppe)(DMSO)_2]$ kompleksinin molekül yapısı

Ag–N bağ uzunluğu 2,147(4) Å'dur. Ag1–O4(DMSO) arasındaki bağ uzunluğu 2,524(5) iken Ag1–P1 arasındaki bağ ise 2,353(11) Å olduğu görüldü. Bu bağ uzunlukları literatürde rapor edilen Ag–barb komplekslerine göre daha kısa ve Ag–P fosfin komplekslerin bağ uzunlukları ile uyum içindedir (Soyer ve ark. 2010, Yılmaz ve ark. 2010, 2014b). Bu kompleks iki N–H \cdots O hidrojen bağlarıyla bağlanmaktadır. Bu bağlar dışında zayıf moleküller arası etkileşimlerin ile (D–H \cdots O, D–H \cdots π , π \cdots π) 3D-supramoleküler kristalini oluşturmaktadır.

Çizelge 4.15. $[Ag_2(barb)_2(\mu-dppe)(DMSO)_2]$ kompleksine ait bağ uzunlukları ve hidrojen bağları

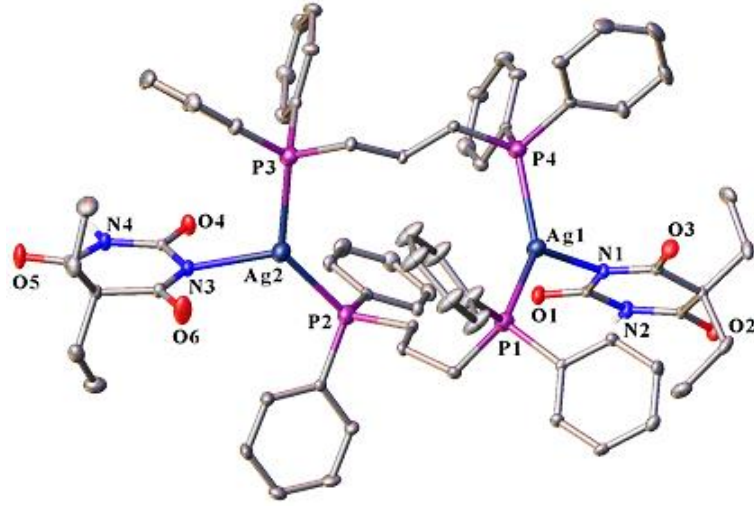
$[Ag_2(barb)_2(\mu-dppe)(DMSO)_2]$	
Ag1–N1	2,147(4)
Ag1–O4	2,524(5)
Ag1–P1	2,353(11)
N1–Ag1–O4	104,6(2)
N1–Ag1–P1	158,23(12)
O4–Ag1–P1	96,06(19)
Hidrojen bağları	
D–H \cdots A	D–H (Å) H \cdots A (Å) D \cdots A (Å) D–H \cdots A (°)
$[Ag_2(barb)_2(\mu-dppe)(DMSO)_2]$	
N2–H2A \cdots O4	0,860 2,086 2,932 168,34
Simetri kodları: (P1 ⁱ) = –x+1, y+1, –z + 1	

$[Ag(barb)(\mu-dppp)]_2$ Kompleksi

[Ag(barb)(μ - dppp)]₂ kompleksinin kristal parametreleri Çizelge 4.16’de verilmiştir. [Ag(barb)(μ -dppp)]₂ kompleksi [Ag(barb)(μ -dppm)]₂ kompleksine benzer yapıdadır. Şekil 4.23 görüldüğü gibi iki barb anyonu protonunu kaybetmiş azot üzerinden ve fosfin ligandı de fosfor atomları üzerinden iki farklı gümüş metaline köprü oluşturacak şekilde koordine olmaktadır. Gümüşün etrafındaki koordinasyon sayısı üç olup, aralarındaki açı sırasıyla N1–Ag1–P1 116,28(9)°, N3–Ag2–P2 123,60(9)°, N3–Ag2–P4 102,78(9)°, N1–Ag1–P4 107,92(9)°, P1–Ag1–P4 135,71(4)°, P2–Ag2–P3 133,06(4)°’dır.

Çizelge 4.16. [Ag(barb)(μ - dppp)]₂ kompleksinin kristal parametreleri

	[Ag(barb)(μ - dppp)] ₂
Kimyasal formül	C ₇₀ H ₇₄ Ag ₂ N ₄ O ₆ P ₄
Formül kütlesi	1406,95
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	$P\bar{1}$
a (Å)	11,5334(5)
b (Å)	15,2790(7)
c (Å)	20,1386(10)
α (°)	83,010(4)
β (°)	74,842(4)
γ (°)	88,908(4)
Birim hücre hacmi V (Å ³)	3399,6(3)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	2
Hesaplanan yoğunluk ρ (g cm ⁻³)	1,374
Elektron sayısı F (000)	1448
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,723
Kristal boyutları (mm)	0,22 x 0,177 x 0,079
Veri toplama sıcaklığı, T (K)	293(2)
$T_{\min.}$; $T_{\max.}$	0,886; 0,954
h, k, l aralığı (°)	-14/7, -19/8, -25/24
$\theta_{\min.}$; $\theta_{\max.}$ aralığı (°)	3,167; 26,371
Parametre sayısı	749
Toplanan yansıma sayısı	20018
Bağımsız yansımalar (R_{int})	13764
R_1 [$I > 2\sigma$]	0,0610
wR_2 (F^2)	0,1513
$S(F^2)$	1,030
$\Delta\rho_{\min.}$; $\Delta\rho_{\max.}$ (e/Å ³)	-1,663; 1,982



Şekil 4.23. [Ag(barb)(μ-dppp)]₂ kompleksinin molekül yapısı

Ag1–N1 ve Ag2–N3 bağları 2,233(3) ve 2,283(3) Å uzunluktadır. Komplekslerin Ag–N bağ uzunlukları literatürde rapor edilen Ag–barb komplekslerine göre daha kısa ve Ag–P bağ uzunlukları Ag–fosfin içeren komplekslerin bağ uzunlukları ile uyum içinde iken (Pettinari ve ark. 2009, Yılmaz ve ark. 2010, 2014b, Kaeser ve ark. 2013, Cui ve ark. 2016).

Çizelge 4.17. [Ag(barb)(μ-dppp)]₂ kompleksine ait bağ uzunlukları ve hidrojen bağları

[Ag(barb)(μ-dppp)] ₂				
Ag1–N1	2,233(3)			
Ag2–N3	2,283(3)			
Ag1–P1	2,427(11)			
Ag1–P4	2,434(12)			
Ag2–P2	2,420(11)			
Ag2–P3	2,474(12)			
N1–Ag1–P1	116,28(9)			
N1–Ag1–P4	107,92(9)			
N3–Ag2–P2	123,60(9)			
N3–Ag2–P4	102,78(9)			
P1–Ag1–P4	135,71(4)			
P2–Ag2–P3	133,06(4)			
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A(Å)	D–H···A(°)
[Ag(barb)(μ-dppp)] ₂				
N1–H1A···O5	0,861	2,080	2,932	170,28
N3–H3A···O2	0,860	1,994	2,852	175,54
Simetri kodları: (P1 ⁱ) = –x+1, y+1, –z + 1				

Ag–P bağ uzunlukları $[Ag(barb)(\mu-dppp)]_2 > [Ag(barb)(\mu-dppm)]_2 > [Ag_2(barb)_2(\mu-dppe)(DMSO)_2]$ şeklindedir. $[Ag(barb)(\mu-dppp)]_2$ kompleksinde moleküller iki N–H···O hidrojen bağları ile birbirine bağlanır. Bu bağlar dışında komşu moleküllerdeki barbitürat ligandlarının NH ve karbonil grupları zayıf moleküller arası etkileşimlerin ile birlikte (D–H···O, D–H··· π , π ··· π) 3D-süpramoleküler örgüsünü oluşturmaktadır.

4.2.4. ESI-MS Kütle Spektrometresi Çalışmaları

Elektrosprey İyonizasyon (ESI), büyük moleküllerin fazla parçalanmadan iyonlarına dönüşmesi için yaygın olarak kullanılan fazla sert olmayan bir iyonizasyon tekniğidir. İyonik türlerin manyetik ya da elektriksel bir alandan geçerken diğer iyonlardan kütle/yük (m/z) oranlarına göre ayrılmaları prensibi ile çalışır (Andersen ve Wise 1986). Kütle spektrometresinde moleküller iyonizasyon işlemi ile yüklü iyonlara dönüşmektedir.

Sentezlenen yeni Ag(I) komplekslerin iyonlaştırılarak çözücü içerisinde hangi iyonik türleri oluşturduklarını belirlemek için ESI-MS kütle spektrometresi analizleri gerçekleştirildi. Komplekslere ait ESI-MS verileri ve oluşan iyonların olası yapıları Çizelge 4.18’de verilmektedir. Sonuçlar Ag(I) kompleksleri analiz koşullarında MeOH içerisinde oldukça değişik iyonik türler oluşturduklarını göstermektedir.

Spektrumlarda bolluğu en fazla olan ve temel iyon piki olarak tanımlanan pik spektrumunda şiddetli pik olarak görülmektedir. Monofosfin Ag(I) komplekslerinin temel iyon piklerine karşılık gelen iyonik türlerin $[Ag(PPh_3)_2]^+$, $[Ag(PPh_2Cy)_2]^+$, $[Ag(PPhCy_2)]^+$, $[Ag(PCy_3)_2]^+$ olduğu öngörüldü. $[Ag(\mu-barb)(PPh_3)]_2$ kompleksinin spektrumunda de görülen orta ve az şiddetli pikler sırasıyla 632,4 $[Ag(PPh_3)_2]^+$, 370,9 $[Ag(PPh_3)]^+$, 775,7 $[Ag_2(PPh_3)_2Cl]^+$, 820,8 $[Na_2Ag(PPh_3)_2Cl_2(H_2O)_4]^+$, 1038,0 $[Ag_2(PPh_3)_3Cl]^+$, ve 1181,3 $[Ag_3(PPh_3)_3Cl_2]^+$, olarak hesaplanan iyonik türler ile uyum halindedirler. $[Ag(barb)(PPh_2Cy)]$, $[Ag(barb)(PPhCy_2)]$ ve $[Ag(barb)(PCy_3)]$ komplekslerin çözeltide oluşturduğu daha az şiddetli olan pikler ise sırasıyla yapılarının 393,05 $[Ag(PPh_2Cy)(H_2O)]^+$, 399,1 $[Ag(PPhCy_2)(H_2O)]^+$, 459,2

$[\text{NaAg}(\text{PPhCy}_2)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$, 811,2 $[\text{Ag}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}]^+$, ve 1091,4 $[\text{Ag}_2(\text{PCy}_3)_3\text{Cl}]^+$ şeklinde olduğu tahmin edildi.

Difosfin Ag(I) barbitürat komplekslerinin ESI-MS spektrumlarındaki iyonik yapılara ait m/z oranlarının hesaplanan değerler ile uyumlu olduğu görülmüştür. Şekil 4.28–4.31’de verilmiş olan spektrumlarda, sırasıyla 739,5, 905,1, 933,1 ve 533,0 m/z değerlerine karşılık gelen temel iyon pikleri $[\text{Ag}(\text{barb})_2(\text{dppm})_3(\text{MeOH})_2+\text{H}]^+$, $[\text{Ag}(\text{dppe})_2]^+$, $[\text{Ag}(\text{dppp})_2]^+$, $[\text{Ag}(\text{dppb})]^+$ ’dir. $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ ve $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ komplekslerinde m/z değeri 905,1 ve 933,1 olan iyonik türler $[\text{Ag}(\text{dppe})_2]^+$ ve $[\text{Ag}(\text{dppp})_2]^+$ iyonlarıyla ilişkilidir. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$ spektrumunda, $[\text{M}\text{-barb}]^+$ moleküler iyon pikleri gözlenirken $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ ve $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksleri için gözlenmedi. Fakat $[\text{Ag}(\text{diphos})_2]^+$ ve $[\text{Ag}(\text{dppb})]^+$ iyonlarına karşılık gelen pikler bulundu.

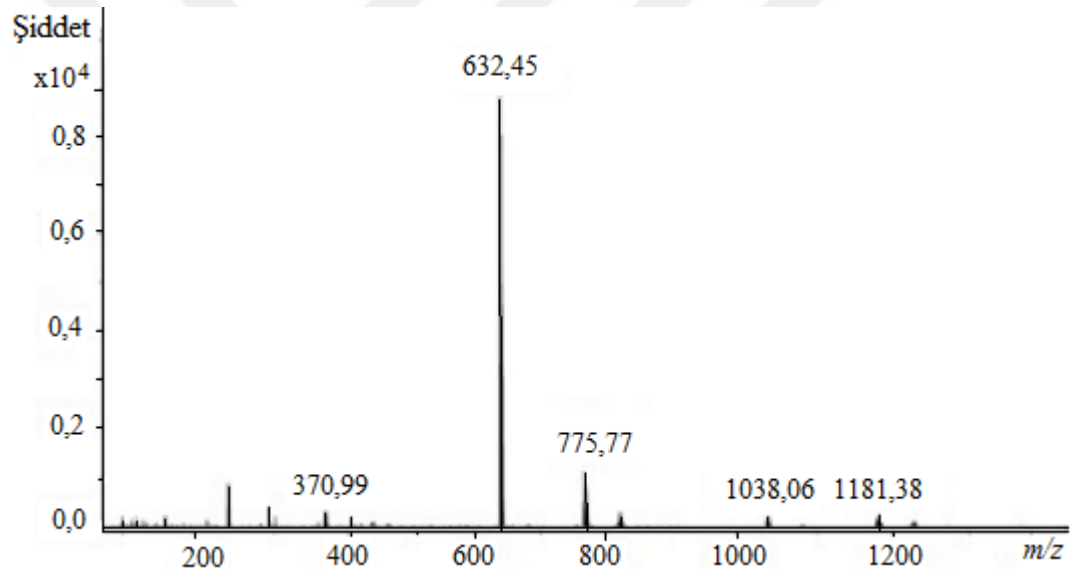
Elde edilen veriler analiz koşullarında komplekslerin fosfin ve barbitürat ligantları içeren katyonik türlere dönüşmeleri moleküler halde ligantların metal iyonuna koordine olduğunun bir kanıtıdır. Kısa bir ifade ile yapılan ESI-MS analizleri sentezlenen komplekslerin yapıları ile uyumlu sonuçlar vermektedir. Spektrumların detaylı olarak incelenmesi sonucunda Ag(I)-dppm kompleksi hariç diğer hiçbirine ait moleküler iyon piki gözlenmediği görülmüştür. Bunun nedeni ise iyonlaştırma işlemi ile oluşan katyonik yapıların hızlı bir şekilde farklı iyonik türlere dönüşmesi olarak düşünülebilir.

Çizelge 4.18. Fosfin ligandlı Ag(I) barbitürat komplekslerine ait ESI-MS kütle spektrum verileri (m/z) ve öngörülen yapılar

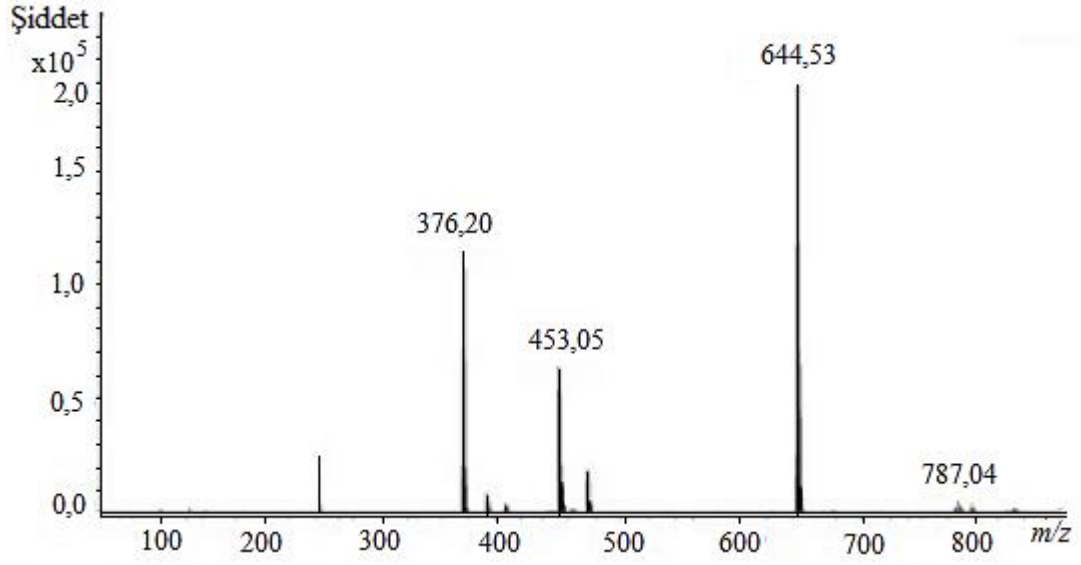
Kompleks	Temel iyon piki (m/z)	Diğer iyonlar (m/z) ^a
$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-PPh}_3)]_2$	$[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+$ (632)	$[\text{Ag}(\text{PPh}_3)]^+$ (371), $[\text{Ag}_2(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]^+$ (775) $[\text{Na}_2\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ (820) $[\text{Ag}_2(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]^+$ (1038) $[\text{Ag}_3(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2]^+$ (1181)
$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$	$[\text{Ag}(\text{PPh}_2\text{Cy})_2]^+$ (644)	$[\text{Ag}(\text{PPh}_2\text{Cy})]^+$ (376) $[\text{Ag}(\text{PPh}_2\text{Cy})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (393) $[\text{NaAg}(\text{PPh}_2\text{Cy})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$ (453) $[\text{Ag}_2(\text{PPh}_2\text{Cy})_2\text{Cl}]^+$ (787)
$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$	$[\text{Ag}(\text{PPhCy}_2)]^+$ (382)	$[\text{Ag}(\text{PPh}_2\text{Cy})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (393)

		$[\text{NaAg}(\text{PPhCy}_2)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$ (459)
		$[\text{Ag}(\text{PPhCy}_2)_2]^+$ (656)
		$[\text{Na}_2\text{Ag}(\text{PPhCy}_2)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ (809)
$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$	$[\text{Ag}(\text{PCy}_3)_2]^+$ (668)	$[\text{Ag}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}]^+$ (811)
		$[\text{Ag}_2(\text{PCy}_3)_3\text{Cl}]^+$ (1091)
$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$	$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{dppm})(\text{MeOH})_2 + \text{H}]^+$ (739)	$[\text{Ag}(\text{dppm})]^+$ (492), $[\text{Ag}_2(\text{dppm})_2\text{Cl}]^+$ (1019), $[\text{M-barb}]^+$ (1167,6),
$[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$	$[\text{Ag}(\text{dppe})_2]^+$ (905)	
$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$	$[\text{Ag}(\text{dppp})_2]^+$ (933)	
$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$	$[\text{Ag}(\text{dppb})]^+$ (533)	$[\text{Ag}_2\text{Cl}(\text{dppb})]^+$ (676), $[\text{Ag}(\text{dppb})_2]^+$ (961), $[\text{Ag}_2\text{Cl}(\text{dppb})_2]^+$ (1103),

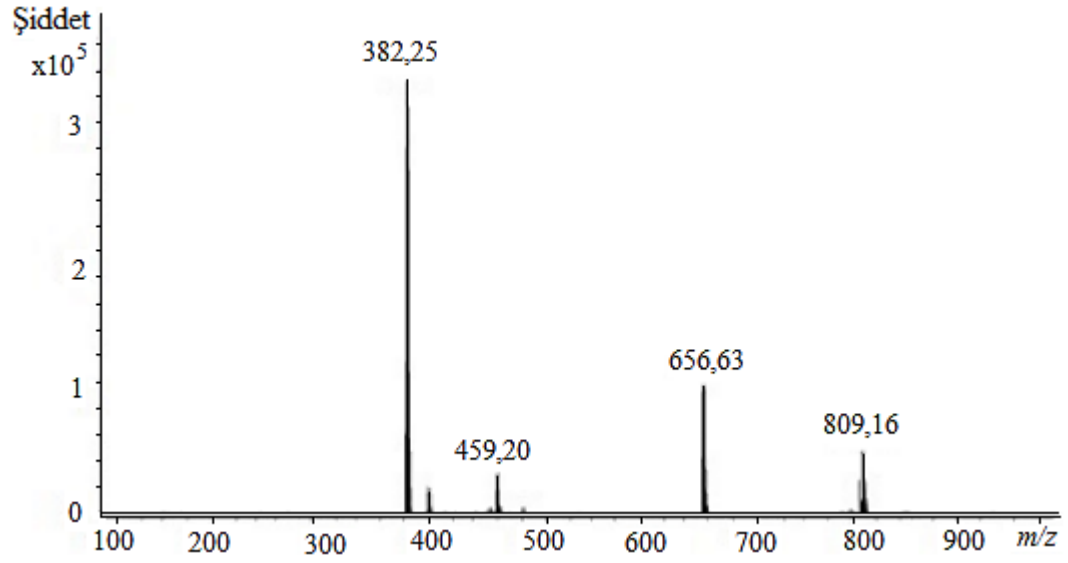
Ayrıca, elde edilen ESI-MS spektrumları Şekil 4.24–4.31’de yer almaktadır.



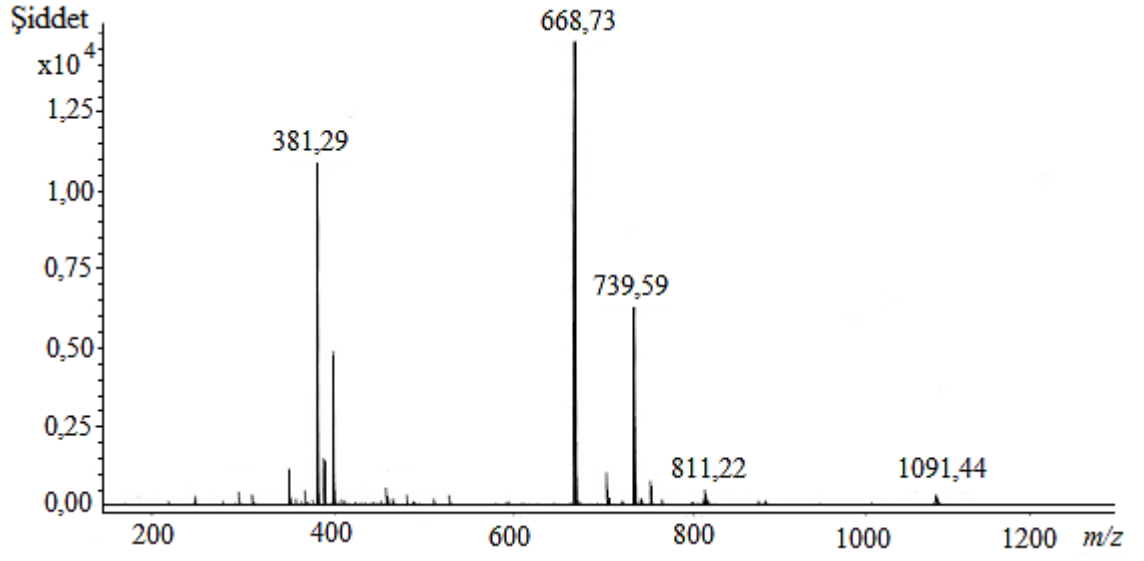
Şekil 4.24. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-PPh}_3)]_2$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



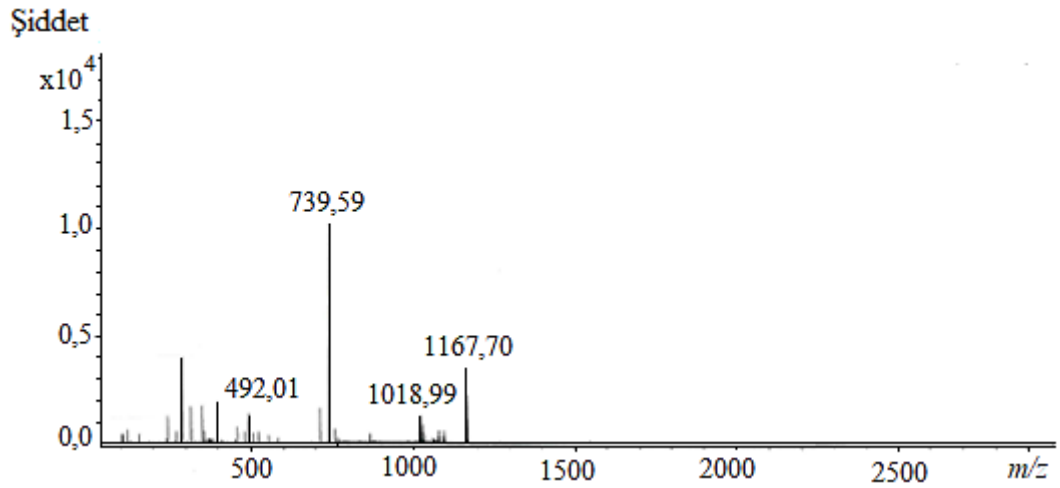
Şekil 4.25. [Ag(barb)(PPh₂Cy)] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



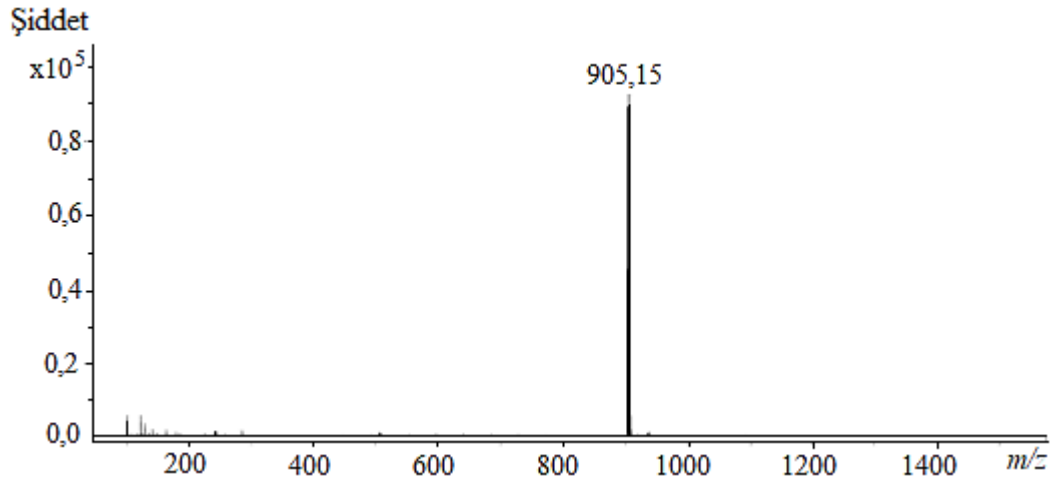
Şekil 4.26. [Ag(barb)(PPhCy₂)] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



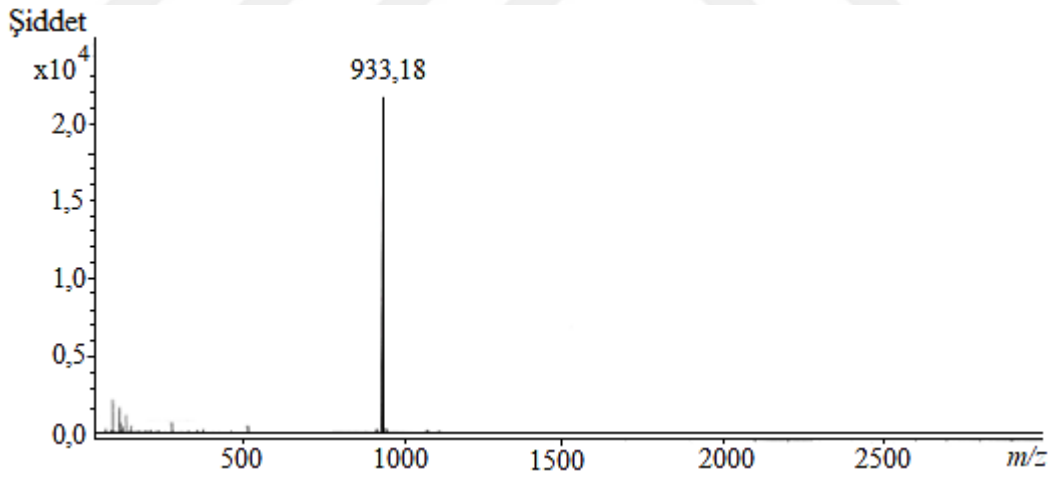
Şekil 4.27. [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



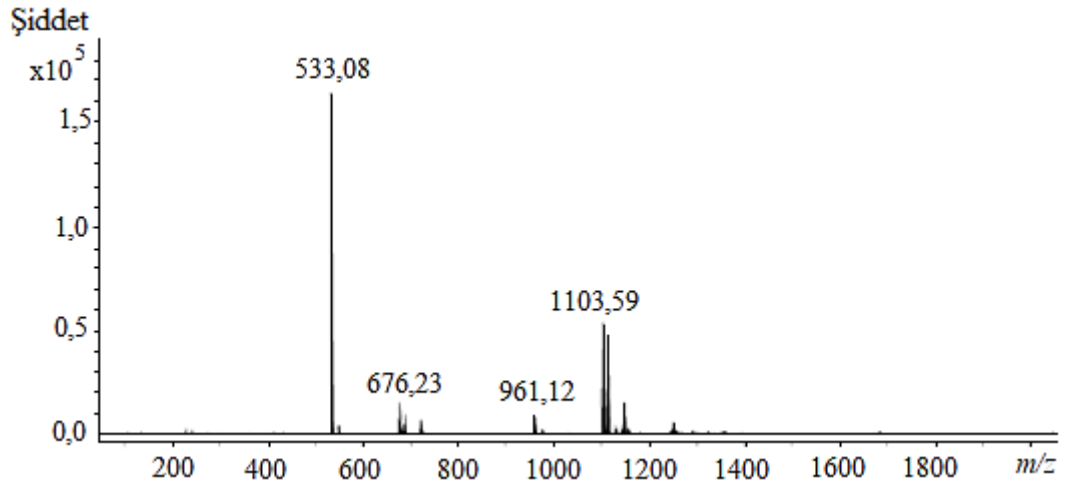
Şekil 4.28. [Ag(barb)(μ-dppm)]₂ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.29. $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.30. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.31. $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu

4.3. DNA Bağlanma Çalışmaları

4.3.1. Elektronik Absorpsiyon Titrasyon Çalışmaları

Sentezlenen Ag(I)-barb-fosfin kompleksleri ve çift sarmal yapıdaki balık spermi (BS) DNA'sı (BS-DNA) arasındaki etkileşimler UV-Vis spektrofotometresi ile araştırıldı. Bu teknik metal kompleksi ve DNA arasındaki etkileşimleri soğurma bandı olarak verir, bu soğurma bandlarından DNA ile bağlanma kuvveti hesaplanmaktadır. Kompleks-BS-DNA'nın hazırlanan çözeltileri, referans Tris-HCl tampon çözeltisi (pH = 7,0) kullanılarak 200-400 nm dalga boyu aralığında UV-Vis spektrumları incelendi. Bu çalışmada, monofosfin (10 µM) Ag(I) komplekslerin derişimi sabit tutulup, 0-5 µM BS-DNA derişiminin artırılması ile farklı [kompleks]/[DNA] karışım oranlarında (r)'ye bağlı olarak elde edilen spektrumlar ve [DNA] karşılık gelen $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ değerleri ile çizilen doğru grafikleri Şekil 4.32'de verilmiştir. Sentezlenen Ag(I) komplekslerinin MeOH içerisindeki derişimleri, her bir kompleksin molekül formüllerine göre hesaplanarak belirlendi.

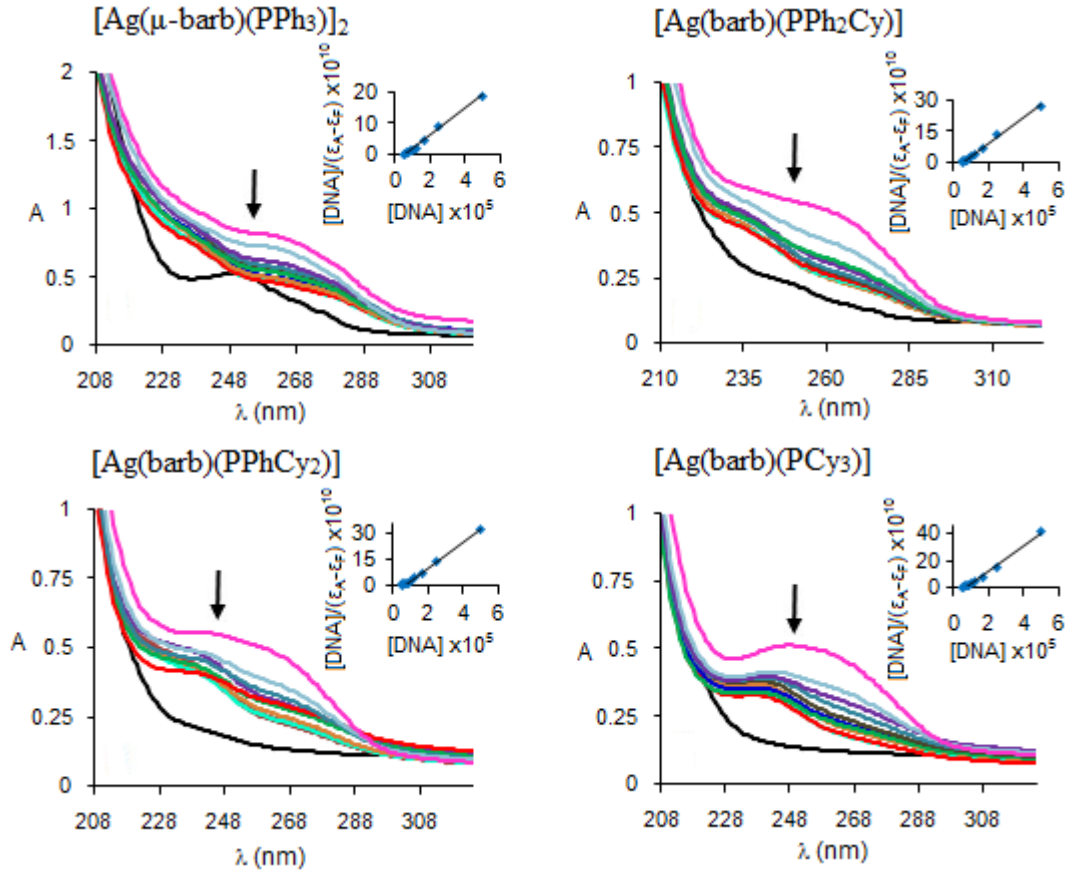
DNA ile metal kompleksinin etkileştiğinde DNA'nın sarmalında değişim meydana gelmektedir. Bu değişimler de UV (elektronik absorpsiyon titrasyon) çalışmalarında hiperkromik yada hipokromik etki olarak tanımlanır. DNA derişiminin artışı ile soğurma bandında meydana gelen azalma hipokromik etki olarak bilinmektedir. Hiperkromik etki soğurma bandında meydana gelen artışın gözlenmesi ile ifade edilmektedir.

Şekil 4.32'te, monofosfin Ag(I)-barb komplekslerinin BS-DNA ile hazırlanan çözeltilerine ait UV spektrumları verilmektedir. Aşağı yönde gösterilen ok, çözelti içerisinde DNA derişiminin artışı ile soğurmada meydana gelen azalışı ifade etmektedir. Monofosfin Ag(I) komplekslerinin UV spektrumlarında hipokromik etki gözlemlendi. Spektrumlara bakıldığında, soğurmada gözlenen azalma büyük olasılıkla komplekslerin DNA ile interkalasyon şeklinde etkileştiğini gösterir. Ag(I) komplekslerinin BS-DNA ile etkileşimi sonucu elde edilen verilerden bağlanma sabitleri (K_b) eşitlik 4.1 kullanılarak hesaplanabilmektedir (Pyle ve ark. 1989).

$$[\text{DNA}]/(\varepsilon_a - \varepsilon_f) = [\text{DNA}]/(\varepsilon_b - \varepsilon_f) + 1/K_b(\varepsilon_b - \varepsilon_f) \quad (4.1)$$

Yukarıda verilen eşitlikte $[\text{DNA}]$, baz çiftlerindeki DNA derişimidir. ε_a , ε_f ve ε_b ise sırasıyla $A_{\text{gözlennn}}/[\text{kompleks}]$, serbest kompleks ve kompleks-DNA çözeltilerinin molar soğurma katsayılarına karşılık gelmektedir. K_b ise kompleksin DNA'ya bağlanma gücünü gösterir ve $[\text{DNA}]/(\varepsilon_a - \varepsilon_f)$ ile $[\text{DNA}]$ arasında çizilen doğrunun eğiminden hesaplanmaktadır.

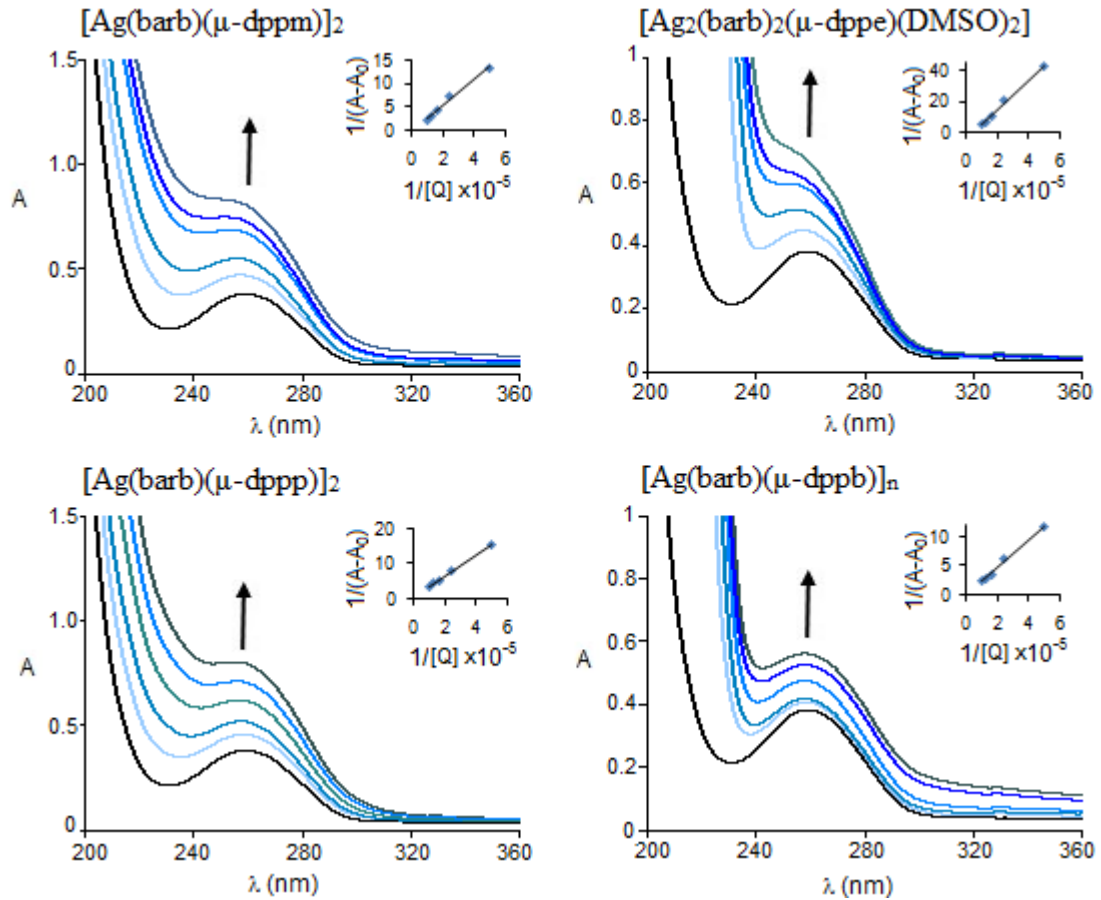
Kompleksler UV bandlarında mavi veya kırmızıya kayma olmadan hipokromik etki göstermektedir. UV çalışmalarından elde edilen DNA bağlanma sabitlerinin (K_b) değerleri Çizelge 4.19'de verilmiştir. Bu sonuçlar, her bir metal kompleksinin güçlü bir şekilde DNA'ya bağlandığını ve bağlanma afinitesinin $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)_2]$ 'den $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$ 'e kadar bir miktar arttığını göstermiştir (Şekil 4.32). K_b değerleri, ancak PPh_3 ile metimazol Ag(I) kompleksi için belirlenen değere ($2,5 \times 10^5$) yakındır (Banti ve ark. 2014, 2016, Sainis ve ark. 2016).



Şekil 4.32. Monofosfin ligandlı Ag(I) komplekslerinin artan DNA miktarlarında Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları

Difosfin Ag(I) barbitürat komplekslerinde BS-DNA derişimini sabit tutularak artan miktarda kompleks (0–10 μM) içeren çözeltiler hazırlandı. [kompleks]/[DNA] karışım oranlarında (r)'ye bağlı olarak elde edilen UV spektrumları ve $1/[\text{kompleks}]$ oranına karşı $1/(A-A_0)$ değerleri ile çizilen doğru grafikleri Şekil 4.33'te verilmiştir.

DNA'nın soğurma spektrumlarında herhangi bir kayma olmaksızın 260 nm'de önemli miktarda hiperkromik etki (% 52'ye kadar) sergilediği görüldü. Kompleksler, Çizelge 4.19'de verilen bağlanma sabitlerinden (K_b) görüldüğü gibi FS-DNA ile monofosfin Ag(I) komplekslerine benzer bağlanma eğilimi göstermiştir. Difosfin Ag(I) komplekslerinin K_b değerleri $1,3 \times 10^4 - 4,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ aralığında olup, monofosfin Ag(I) kompleksleri ve Ag(I) kompleksleri için rapor edilen çalışmalar ile mukayese edilebilir (Banti ve ark. 2012, 2016). Difosfin Ag(I) komplekslerin bağlanma kuvveti monofosfinlerden 10 kat daha azdır.



Şekil 4.33. Difosfin ligandlı Ag(I) komplekslerinin artan kompleks miktarlarında Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları

Çizelge 4.19. Komplekslerin FS-DNA ile etkileşiminin K_b değerleri

Kompleks	K_b (M^{-1})	% $\Delta\epsilon$
[Ag(μ -barb)(PPh ₃) ₂]	2,5 (\pm 0,1) x 10 ⁵	44,4
[Ag(barb)(PPh ₂ Cy)]	2,7 (\pm 0,1) x 10 ⁵	60,0
[Ag(barb)(PPhCy ₂)]	3,0 (\pm 0,1) x 10 ⁵	70,3
[Ag(barb)(PCy ₃)]	3,3 (\pm 0,1) x 10 ⁵	65,4
[Ag(barb)(μ -dppm)] ₂	2,8 (\pm 0,3) x 10 ⁴	52,0
[Ag ₂ (barb) ₂ (μ -dppe)(DMSO) ₂]	4,4 (\pm 0,4) x 10 ⁴	42,3
[Ag(barb)(μ -dppp)] ₂	3,3 (\pm 0,2) x 10 ⁴	51,7
[Ag(barb)(μ -dppb)] _n	1,3 (\pm 0,1) x 10 ⁴	31,6

4.3.2. EB ile Yer Değiştirme Çalışmaları

DNA'nın baz çiftleri arasında interkale edildiğinde EB floresans emisyonunda artış gözlenirken EB'nin başka bir molekül tarafından yer değiştirmesi EB'nin emisyonunun söndürülmesine neden olur ve yeni molekülün interkalasyon veya oluklara bağlama şeklinde DNA'ya bağlandığını gösterir (Reinhardt 1978). Tris-HCl içinde 5 μ M EB ile önceden muamele edilmiş 50 μ M FS-DNA çözeltilerine Ag(I) kompleksleri (0-100 μ M) ilave edildi. Daha sonra çözeltilerin emisyon spektrumları 500-750 nm dalga boyu aralığında, $\lambda_{ex} = 295$ nm'de uyarılarak 293, 297 ve 300 K sıcaklıklarında kaydedildi. Söndürme sabitleri (K_{SV}), Stern-Volmer denklemi kullanılarak belirlendi (Stern ve Volmer 1919).

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

Burada, F_0 ve F , sırasıyla komplekslerin yokluğunda ve varlığında floresans şiddetleridir. $[Q]$ söndürücünün (kompleks) toplam derişimidir. K_{app} , görünür bağlanma sabiti olup aşağıdaki denklemden hesaplanmıştır (Lee ve ark. 1993).

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

Burada $[Q]$, EB ile bağlı DNA'nın floresans şiddetinde % 50'lik bir azalmaya neden olan söndürücü derişimidir, $K_{EB} = 1,0 \times 10^7 M^{-1}$.

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

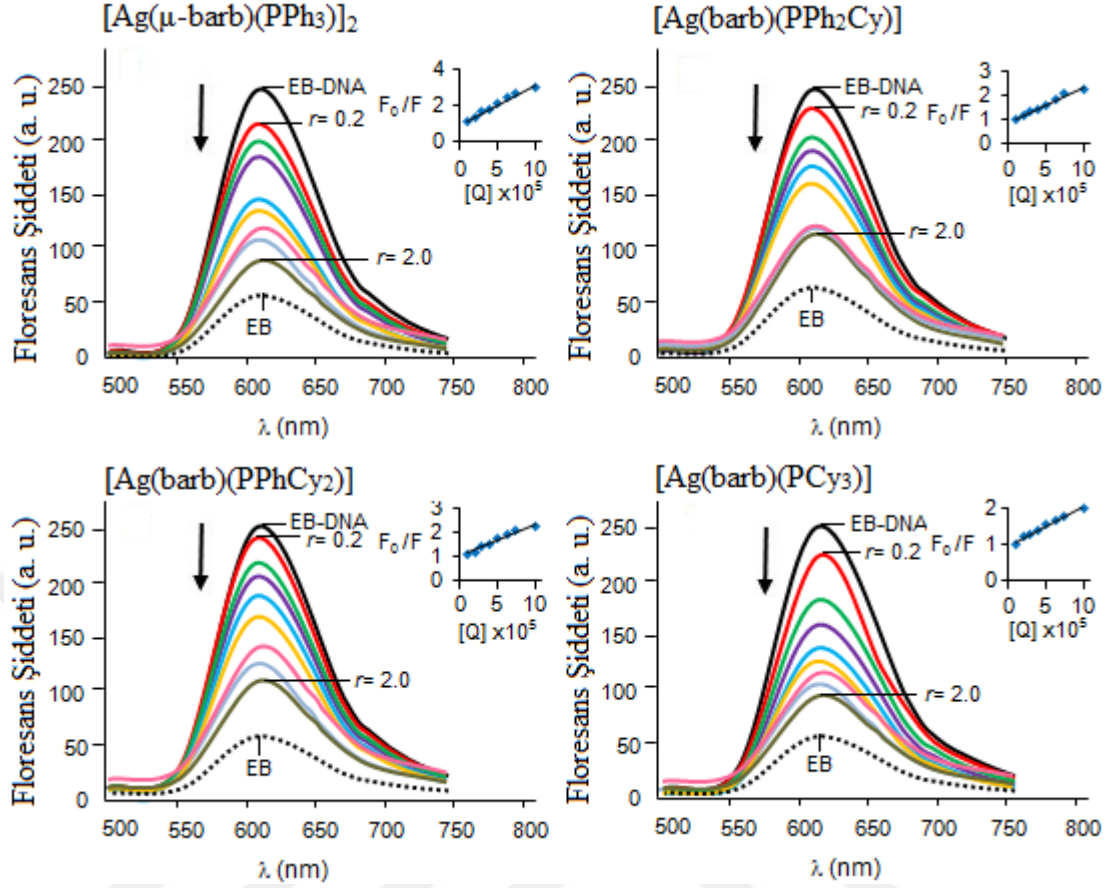
$$\text{Log}(F_0-F)/F = \text{log } K_F + n \text{ log}[Q] \quad (4.4)$$

Log $(F_0 - F) / F$ 'ye karşı log $[Q]$ çizimi çizildi ve elde edilen doğrunun eğimden nükleotid başına bağlanma alanlarının sayısı (n) elde edildi.

Artan miktarda $[Ag(\mu\text{-barb})(PPh_3)]_2$, $[Ag(\text{barb})(PPh_2Cy)]$, $[Ag(\text{barb})(PPhCy_2)]$, $[Ag(\text{barb})(PCy_3)]$, komplekslerinin varlığında EB bağlı DNA çözeltilerinin floresans spektrumları Şekil 4.34'de verilmiştir. Ag(I) komplekslerinin EB-FS-DNA çözeltilerine eklenmesi emisyon şiddetini önemli ölçüde söndürülmesine yol açar. Farklı sıcaklıklarda elde edilen floresans spektrumu, söndürme işleminin statik olduğunu belirtmektedir (Çizelge 4.21). Çizelge 4.20'deki söndürme sabitleri (K_{SV}) ve görünen bağlanma sabitleri (K_{app}) tüm komplekslerin DNA'ya interkalasyon veya oluk bağlanması yoluyla bağlandığını ortaya koymaktadır. Komplekslerin söndürme kabiliyeti fosfinlerdeki fenil gruplarının sayısına bağlıdır ve PPh_3 'den PCy_3 'e azalır (Yılmaz ve ark. 2014a). K_{SV} 'nin aksine, bağlanma sabitleri (K_F), bu komplekslerin DNA'ya bağlanmasında elektrostatik etkileşimlerin önemli katkısını gösteren bağlanma kuvvetinin komplekslerde $[Ag(\text{barb})(PCy_3)] > [Ag(\text{barb})(PPhCy_2)] > [Ag(\text{barb})(PPh_2Cy)] > [Ag(\mu\text{-barb})(PPh_3)]_2$ şeklinde azaldığını göstermektedir. $[Ag(Tpms)(PPh_3)]$ ve $[Ag(Tpms)(PCy_3)]$ ($Tpms = \text{tris}(\text{pirazol-1-il})\text{metan-sülfonat}$) komplekslerinin DNA bağlanmaları için de benzer gözlemler rapor edilmiştir (Pettinari ve ark. 2011).

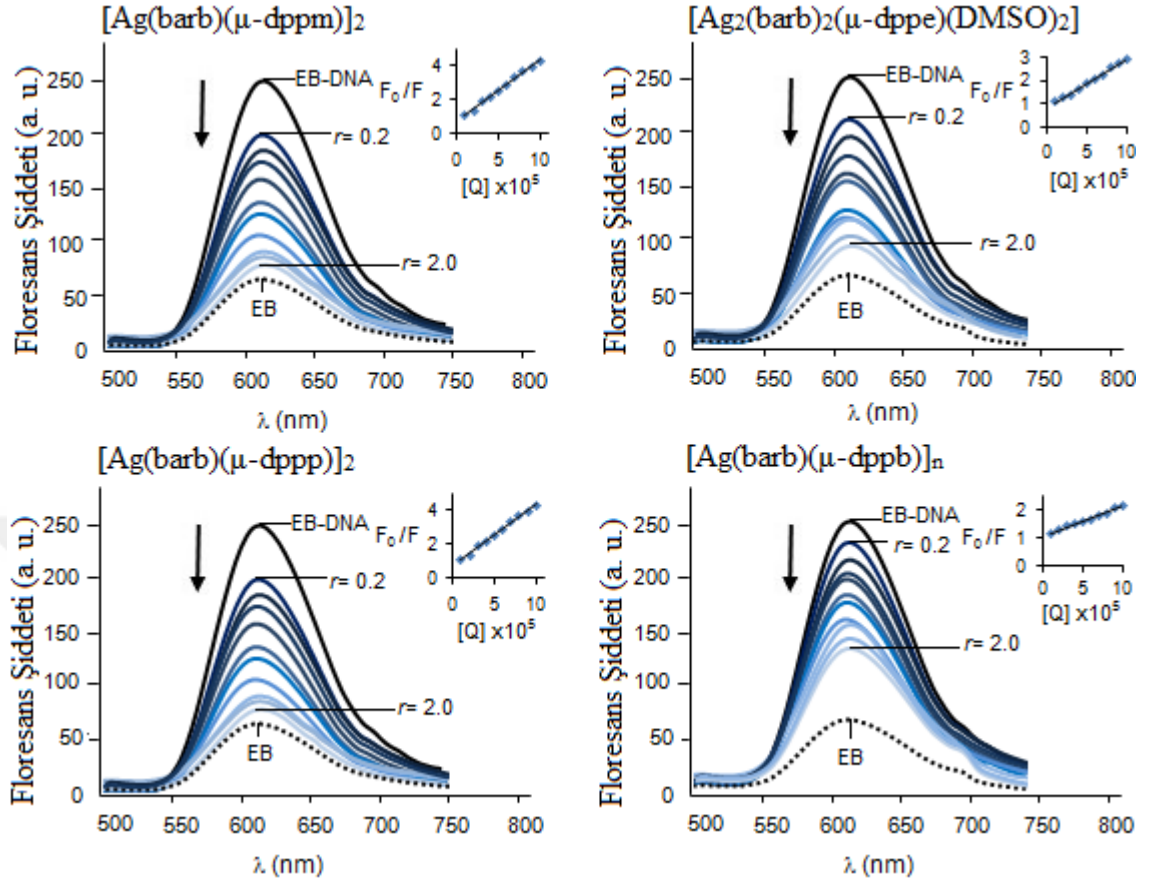
Çizelge 4.20. Ag(I) komplekslerinin EB ile yer değiştirme bağlanma sabitlerinin değerleri

Kompleksler	K_{SV} (M^{-1}) x 10^{-4}	K_{app} (M^{-1}) x 10^{-5}	K_F (M^{-1}) x 10^{-5}	n
$[Ag(\mu\text{-barb})(PPh_3)]_2$	$2,3 \pm 0,1$	10,0	1,2	1,2
$[Ag(\text{barb})(PPh_2Cy)]$	$1,5 \pm 0,1$	6,7	1,3	1,2
$[Ag(\text{barb})(PPhCy_2)]$	$1,3 \pm 0,1$	6,7	1,5	1,2
$[Ag(\text{barb})(PCy_3)]$	$1,2 \pm 0,1$	5,0	2,0	1,3
$[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$	$3,6 \pm 0,2$	10,0	3,5	1,2
$[Ag_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(DMSO)_2]$	$2,7 \pm 0,1$	8,3	2,4	1,0
$[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$	$3,8 \pm 0,3$	12,5	3,6	1,1
$[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$	$1,3 \pm 0,1$	6,3	2,1	0,9



Şekil 4.34. Artan monofosfin Ag(I) kompleks derişimlerinde (0–100 μM) Tris-HCl içinde EB- DNA çözeltilerinin emisyon spektrumları ($[\text{EB}] = 5,0 \mu\text{M}$, $[\text{DNA}] = 50,0 \mu\text{M}$)

Difosfin Ag(I) kompleksleri FS-DNA ile bağlanma modları monofosfin Ag(I) komplekslerinde de olduğu gibi Tris-HCl içinde (5 μM) EB ile önceden muamele edilmiş 50 μM FS-DNA çözeltilerine 0-100 μM derişimde Ag(I) kompleksleri ilave edilerek çözeltilerin emisyon spektrumları 500-750 nm dalga boyu aralığında, $\lambda_{\text{ex}} = 295 \text{ nm}$ 'de uyarılarak 293, 297 ve 300 K sıcaklıklarında kaydedildi. Şekil 4.35'de spektrumunda gösterildiği gibi, EB'ye bağlı DNA'nın emisyonu Ag(I)-difosfin komplekslerinin mevcudiyetinde önemli derecede söndürülmüştür. Monofosfin Ag(I) komplekslerinde de olduğu gibi farklı sıcaklıktaki floresans emisyonları söndürme işleminin statik olduğunu göstermektedir (Çizelge 4.22). Çizelge 4.20'deki söndürme sabitleri (K_{SV}) ve bağlanma sabitleri (K_{app} ve K_{F}), Ag(I) kompleksleri için monofosfin Ag(I) komplekslerine benzer interkalasyon veya oluk bağlanması yoluyla DNA'ya bağlanmasının bir göstergesidir. Ancak monofosfin Ag(I) komplekslerin bağlanma sabitleri daha yüksektir.



Şrkil 4.35. Artan difosfin Ag(I) kompleks derişimlerinde (0–100 μM) Tris-HCl içinde EB- DNA çözeltilerinin emisyon spektrumları ($[\text{EB}] = 5,0 \mu\text{M}$, $[\text{DNA}] = 50,0 \mu\text{M}$)

Çizelge 4.21. Monofosfin Ag(I) komplekslerin FS-DNA ile etkileşimi için sıcaklığa bağlı floresans emisyon verileri

Kompleksler	T(K)	$K_{\text{SV}} (\text{M}^{-1})$ $\times 10^{-4}$	$K_{\text{F}} (\text{M}^{-1})$ $\times 10^{-4}$	ΔG° (kJmol^{-1})	ΔH° (kJmol^{-1})	ΔS° ($\text{JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$)
[Ag(μ -barb)(PPh ₃) ₂]	293	2,3	12,2	-28,6	-85,6	-194,4
	297	2,1	8,0	-27,8		
	300	2,0	5,4	-27,3		
[Ag(barb)(PPh ₂ Cy)]	293	1,5	13,2	-28,7	-91,9	-215,4
	297	1,4	8,1	-27,9		
	300	1,2	5,3	-27,2		
[Ag(barb)(PPhCy ₂)]	293	1,3	14,7	-29,0	-78,5	-168,8
	297	1,1	9,4	-28,3		
	300	1,0	7,0	-27,8		
[Ag(barb)(PCy ₃)]	293	1,2	19,7	-29,7	-65,9	-123,5
	297	1,1	13,5	-29,2		
	300	1,0	10,5	-28,8		

Çizelge 4.22. Difosfin Ag(I) komplekslerinin FS-DNA ile etkileşimi için sıcaklığa bağlı floresans emisyon verileri

Kompleksler	T(K)	$K_{SV} (M^{-1})$ $\times 10^{-4}$	$K_F (M^{-1})$ $\times 10^{-5}$	ΔG° (kJmol ⁻¹)	ΔH° (kJmol ⁻¹)	ΔS° (JK ⁻¹ mol ⁻¹)
[Ag(barb)(μ -dppm)] ₂	293	3,6	3,5	-31,0	-27,1	+13,5
	297	3,3	3,0	-31,1		
	300	2,9	2,7	-31,2		
[Ag ₂ (barb) ₂ (μ -dppe)(DMSO) ₂]	293	2,7	2,4	-30,2	-35,3	-17,3
	297	2,2	2,1	-30,1		
	300	1,9	1,7	-30,1		
[Ag(barb)(μ -dppp)] ₂	293	3,8	3,6	-31,2	-26,3	+16,6
	297	3,4	3,1	-31,3		
	300	3,1	2,8	-31,3		
[Ag(barb)(μ -dppb)] _n	293	1,3	2,1	-29,9	-86,8	-194,1
	297	1,0	1,5	-29,1		
	300	0,8	0,9	-28,5		

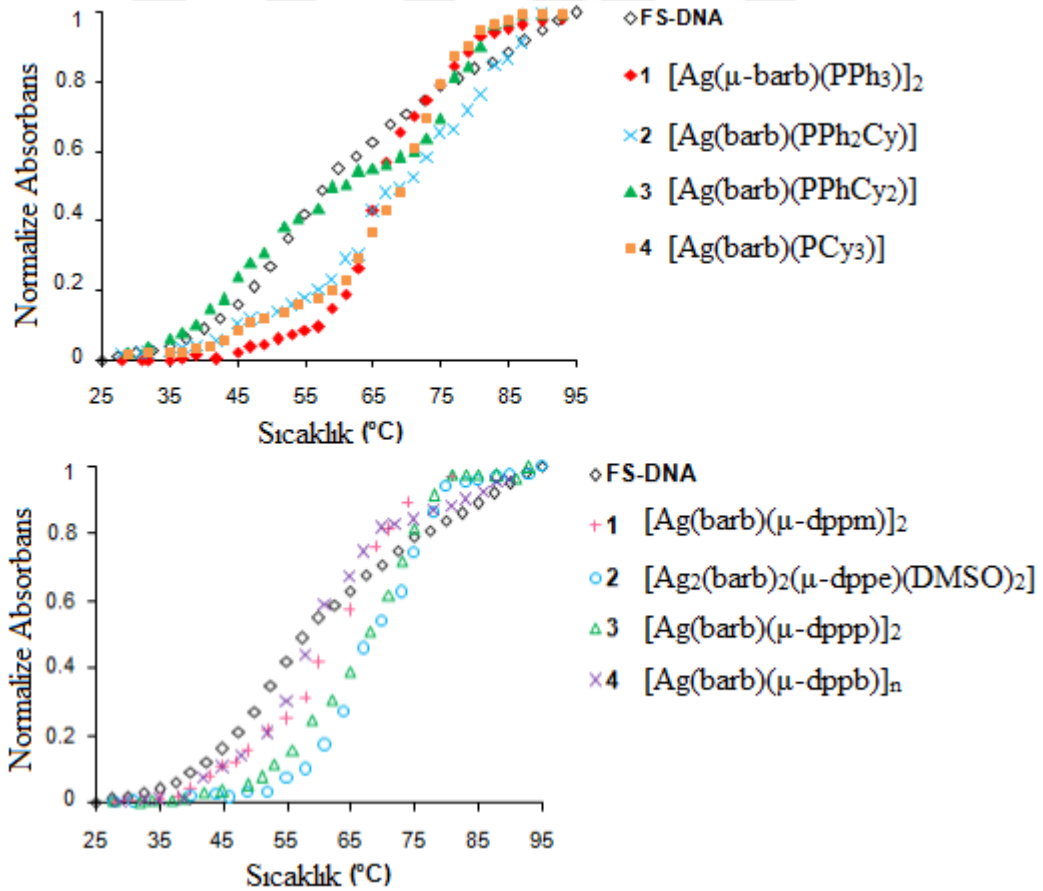
Hoechst 33258'in DNA'nın küçük oluşuna yüksek afinite ile bağlandığı bilinmektedir, yerdeğiştirme çalışmaları da Hoechst 33258 bağlı DNA çözeltileri ile gerçekleştirilmiştir. Hoechst'e bağlı DNA çözeltilerinin emisyon şiddetinin komplekslerin mevcudiyetinde değişmediği görülmüştür, bu da komplekslerin Hoechst ile etkili bir şekilde yer değiştirmedeğini göstermektedir. Sonuç olarak, küçük oluk bağlama modu söz konusu değildir, bunun yerine komplekslerin büyük olasılıkla DNA'nın ana oluklarına bağlandığı söylenebilir.

4.3.3. Isıl Denatürasyon Çalışmaları

Oluşan DNA-kompleksin yapısının karalılığını belirlemek için kullanılan ısıl denatürasyon tekniği DNA'nın ikincil yapısının karalılığını belirleyen bir tekniktir. DNA çözeltilerinin sıcaklık dereceleri arttırıldığında DNA'nın baz çiftlerinin arasındaki hidrojen bağları kopmaya başlar ve çift sarmal yapısı açılmaya başlar ve sıcaklığa bağlı olarak toplam DNA çift sarmalının % 50'sinin açılması DNA'nın erime noktası (T_m) olarak bilinir (Thomas 1993, Mergny ve Lacroix 2003). DNA denatürasyonu, Peltier sıcaklık programlayıcısı ile donatılmış UV-vis spektrofotometre kullanılarak gerçekleştirildi. 100 μ M FS-DNA çözeltilerine 50 μ M Ag(I) komplekslerin eklenmesiyle sıcaklığı 25 ila 95 °C'de aralığında izlenmiştir. Erime sıcaklıkları (T_m) 260

nm’de sıcaklığa bağıl soğurmanın (A/A_{25}) çiziminden belirlendi. Burada A , her bir sıcaklıktaki gözlenen soğurma değeri olup, A_{25} de 25 °C’deki soğurma değerini gösterir. Monofosfin Ag(I) kompleksleri içeren FS-DNA çözeltilerinin ısı denatürasyon eğrileri Şekil 4.36’da gösterilmiştir. [kompleks]/[DNA] oranı 1 alınarak $[Ag(\mu\text{-barb})(PPh_3)]_2$, $[Ag(\text{barb})(PPh_2Cy)]$, $[Ag(\text{barb})(PPhCy_2)]$ ve $[Ag(\text{barb})(PCy_3)]$ eklenen FS-DNA çözeltilerinin erime sıcakları sırasıyla 7,4, 5,4, 3,3 ve 1,6 °C kadar yükselir. DNA’nın erime noktasındaki bu artış Ag(I) komplekslerinin bağlanması nedeniyle DNA konformasyonunun stabilizasyonunu teyit etmektedir.

Difosfin Ag(I) komplekslerinin FS-DNA çözeltilerinin erime eğrileri Şekil 4.36’da verilmiştir. Sabit bir [kompleks]/[DNA] oranındaki FS-DNA çözeltilerinin ΔT_m değerleri sırasıyla $[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$, $[Ag_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(DMSO)_2]$, $[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$, $[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$ kompleksleri için 1,7, 8,3, 1,8 ve 8,9 °C olarak belirlendi. ΔT_m değerlerindeki artışlar, Ag(I) komplekslerinin bağlanması sonucu DNA çift sarmalının kararlılığının artışına işaret etmektedir.



Şekil 4.36. Tris-HCl tamponunda, 50 µM komplekslerin varlığında 100 µM FS-DNA çözeltilerinin ısı denatürasyon eğrileri

4.3.4. Viskozite Çalışmaları

Bileşiklerin mevcudiyetinde DNA çözeltilerinin viskozite ölçümü, DNA bağlama modunu keşfetmek için en kritik test olarak kabul edilmektedir (Suh ve Chaires 1995). Viskozite çalışmalarında, 25 µM FS-DNA çözeltilerine artan miktarlarda Ag(I) kompleksleri 5-50 µM ilave edilerek oluşan çözeltilerin bağıl viskoziteleri Ubbelohde viskozimetresi kullanılarak 20 °C’de ölçüldü. Viskozite değerleri, tek başına tamponun akış süresi (t_0) DNA çözeltilerinin (t) akış süresinden çıkarılarak eşitlik 4.5’den hesaplandı.

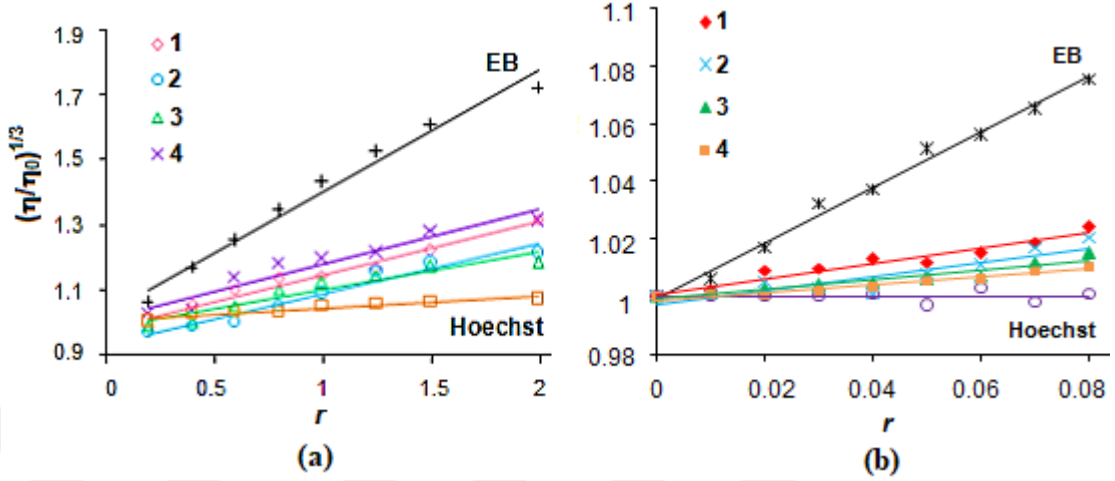
$$\eta = t - t_0 \quad (4.5)$$

Hesaplanan viskozite değerleri farklı r oranları ile $(\eta/\eta)^{1/3}$ arasındaki ilişki ile ifade edilmektedir (Cohen ve Eisenberg 1969). Burada η_0 , tampon çözeltisi içerisindeki DNA’nın viskozitesi ve η , kompleks–DNA çözeltilerin viskozite değerleridir.

FS-DNA çözeltilerinin viskozitesi artan miktarda Ag(I) kompleksleri eklenmesiyle az miktarda artar (Şekil 4.37). Buna karşın, Hoechst 33258 gibi oluk bağlayıcıların DNA çözeltilerinin viskozitesini arttırmadığı halde, EB gibi interkalatörlerin DNA’nın viskozitesinde belirgin bir artışa neden olduğu bilinmektedir (Suh ve Chaires1995). Mevcut sonuçlar, DNA bağlama modunun Ag(I) kompleksleri için interkalasyon yerine oluk bağlama ya da elektrostatik etkileşimler ile olduğunu öne sürmüştür.

Difosfin Ag(I) kompleksleri içeren FS-DNA çözeltilerinin bağıl viskozitesi, r ’ya bağılı olarak $[\text{kompleks}]/[\text{DNA}(\text{bp})]$ oranında 0 ile 0,1 arasında ölçülmüştür. Şekil 4.37’de gösterildiği gibi, Hoechst 33258 ile DNA çözeltilerinin bağıl viskozitesi değişmez iken, DNA’ya interkalasyon modu ile bağlanan EB-DNA çözeltilerinin bağıl viskozitesi 0,96 eğim değeriyle arttığı görülmektedir. Bu değerler literatürde rapor edilen değer ile uyum içindedirler (Li ve ark. 2006). Difosfin Ag(I) komplekslerin varlığında DNA

çözeltilerinin eğim değerleri 0,13 ile 0,24 aralığında olup viskozitede meydana gelen bu ufak artışlar komplekslerin DNA ile interkalasyon yerine oluk bağlama moduyla etkileştiğinin bir göstergesidir.



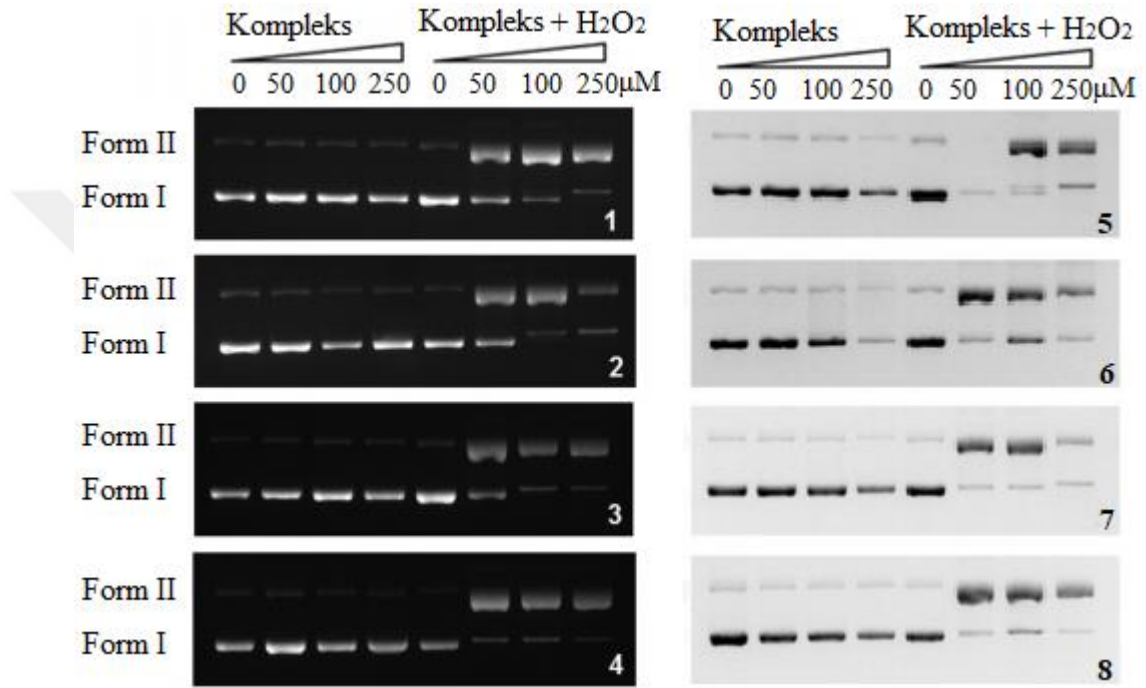
Şekil 4.37. Tris-HCl tamponunda, FS-DNA çözeltisinin üzerine artan monofosfin (a), difosfin (b) Ag(I) kompleks miktarlarında çözeltilerinin bağıl viskozitesi

4.3.5. Jel Elektroferez Çalışmaları

Elektroforetik Mobilite: Monofosfin Ag(I) komplekslerinin nükleaz aktivitesi, pBR322 ve pUC19 süper sarmal plazmid DNA kullanılarak agaroz jel elektroferez tekniği ile araştırıldı. DNA'nın orijinal süper sarmal formdan (form I) açık dairesel forma (form II, tek iplikçik kırılması) veya doğrusal forma (form III, çift iplikçik kırıkları) dönüştürülmesi DNA'nın kırılması ile sonuçlanır. Elektroferez sırasında oluşan form II, form I'den nispeten daha yavaş yürür. Form III ise jelde form I ve form II'nin arasında görülür. Plazmid DNA normal koşullarda % 93'ün üzerinde form I yapısındadır ve az miktarda form II içerir.

Şekil 4.38'da Jel görüntüleri verilen monofosfin ligandlı Ag(I) kompleksler sırasıyla $[Ag(\mu\text{-barb})(PPh_3)_2]$ (1), $[Ag(\text{barb})(PPh_2Cy)]$ (2), $[Ag(\text{barb})(PPhCy_2)]$ (3) ve $[Ag(\text{barb})(PCy_3)]$ (4), $[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppm})_2]$ (5), $[Ag_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(DMSO)_2]$ (6), $[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppp})_2]$ (7), $[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppb})_n]$ (8) şeklinde numaralandırılmıştır. Ag(I) komplekslerinin 250 μM derişimde bile etkin nükleaz aktivite göstermemektedir. Dolayısıyla, Ag(I) komplekslerinin nükleaz aktivitesi H_2O_2 varlığında araştırılmıştır zira

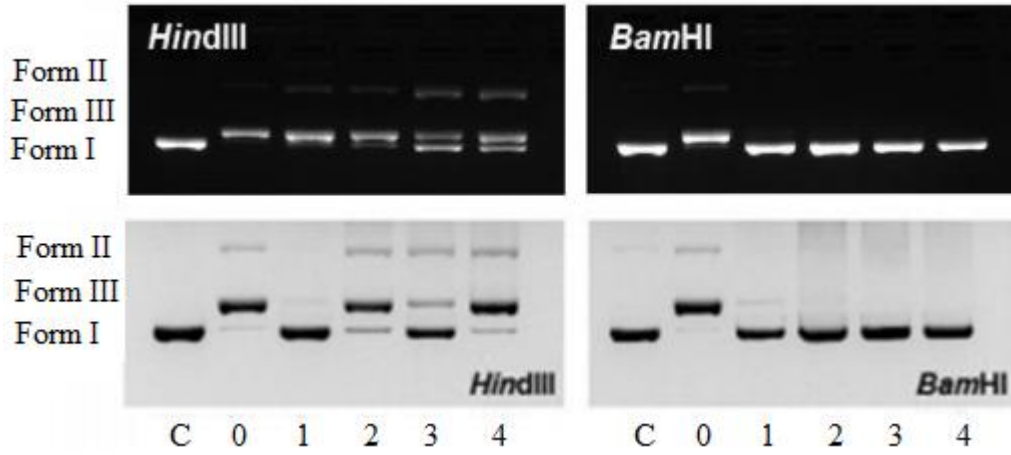
H₂O₂ bir aktivatör olarak işlev görür ve oldukça reaktif oksitleyici türler (ROS) ürettiği bilinir. H₂O₂'nin tek başına DNA'da kırılmaya neden olmadığı ancak komplekslerin H₂O₂ varlığında plazmid DNA'nın form I yapısını etkili bir şekilde form II formuna dönüştürdüğü Şekil 4.38'dan görülmektedir ve form III yapısı da aynı zamanda yüksek derişimlerde belirgindir. Elde edilen bulgular, oldukça reaktif radikal türlerinin oluşması sonucu tüm komplekslerin daha yüksek oksidatif DNA kırıklarına neden olduğunu gösterdi.



Şekil 4.38. Mofosfin Ag(I) komplekslerin süpersarmal pBR322 plazmid DNA'da meydana getirdiği kırılmaların jel görüntüsü

Restriksiyon Enzim İnhibisyonu: Enzim inhibisyon çalışması, ilaçların DNA bağlanma modunu bulmak için kullanılır (Louie ve Meade 1999, Kilpin ve Dyson 2013). Restriksiyon enzimi veya restriksiyon endonükleazı çift zincirli DNA moleküllerinin belli nükleotit bölgelerini tanıyan bir enzim türüdür (Aiken ve ark. 1991, Motoshima ve ark. 2014). Bu çalışmada, DNA'nın G/C veya A/T baz çiftine karşı Ag(I) komplekslerinin afinitesini değerlendirmek için, farklı tanıma bölgelerine sahip iki restriksiyon enzimi olan *Bam*HI (G↓GATCC) ve *Hind*III (A↓AGCTT) enzimleri seçildi. Ag(I) kompleksleri, *Hind*III aktivitesinin inhibisyonunda etkisiz iken, *Bam*HI'in endonükleaz etkisi, komplekslerin mevcudiyeti ile tamamen engellenmiştir (Şekil 4.39).

Gözlemler, tüm komplekslerin DNA'daki G/C baz çiftlerce zengin bölgeleri için tercihli bağlama kabiliyetine sahip olduklarını ileri sürmektedir.



Şekil 4.39. BamHI ve *HindIII* restriksiyon enzimiyle kesilmiş plazmid DNA'nın Ag(I) kompleksleri ile etkileşimi sonucu oluşan jel görüntüsü. bant C: saf DNA, bant 0: enzim + DNA, bant 1-4: enzim + DNA + kompleks

4.4. Protein Bağlanma Çalışmaları

4.4.1. Uv-vis Bağlanma Çalışmaları

Taşıyıcı proteinlerden biri olan serum albümin, kanda bulunan endojen ve eksojen bileşiklerin taşınmasında ve depolanmasında önemli bir rol oynar. Metabolitler, ilaçlar ve vücuttaki diğer organik bileşikler gibi birçok biyolojik olarak aktif bileşiğin dağılımı ve metabolizması, serum albüminine olan yakınlıkları ile ilişkilidir ve ilaç akışının, kan akışındaki bağlanma kabiliyetinin, ilaçların serbest derişimi ve metabolizması üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Güçlü bağlanma, plazmadaki serbest ilaç derişimleri azaltabilirken, zayıf bağlanma kısa bir ömre veya zayıf bir dağılıma yol açabilir. Sonuç olarak, ilaç ve serum albümini arasındaki bağın araştırılması farmakolojide temel öneme sahiptir.

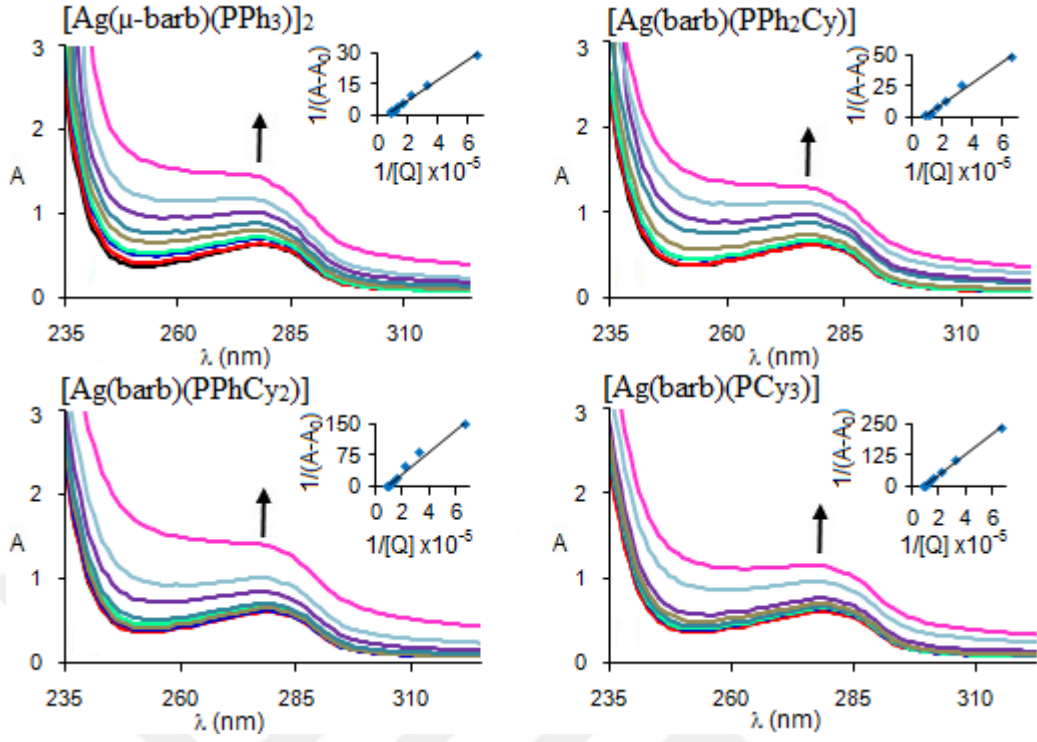
Bu nedenle, proteinlerin bağlanma davranışını incelemek için protein kimyasında bir model olarak kabul edilen in vitro serum albuminine ilaçların bağlanması, kimya ve klinik tıpta ilginç bir araştırma alanı olmuştur ve uzun yıllar boyunca çalışılmıştır (Zhang ve ark 2008). Sığır serum albüminin (BSA) UV spektrumu çekildiğinde 280

nm’de orta şiddetli bir band vermektedir. Bu soğurma bandı BSA’nın yapısında bulunan triyozin (Tyr), triptofan (Trp) ve fenilalanin (Phe) gibi aromatik halkası içeren aminoasitlerinden kaynaklanır.

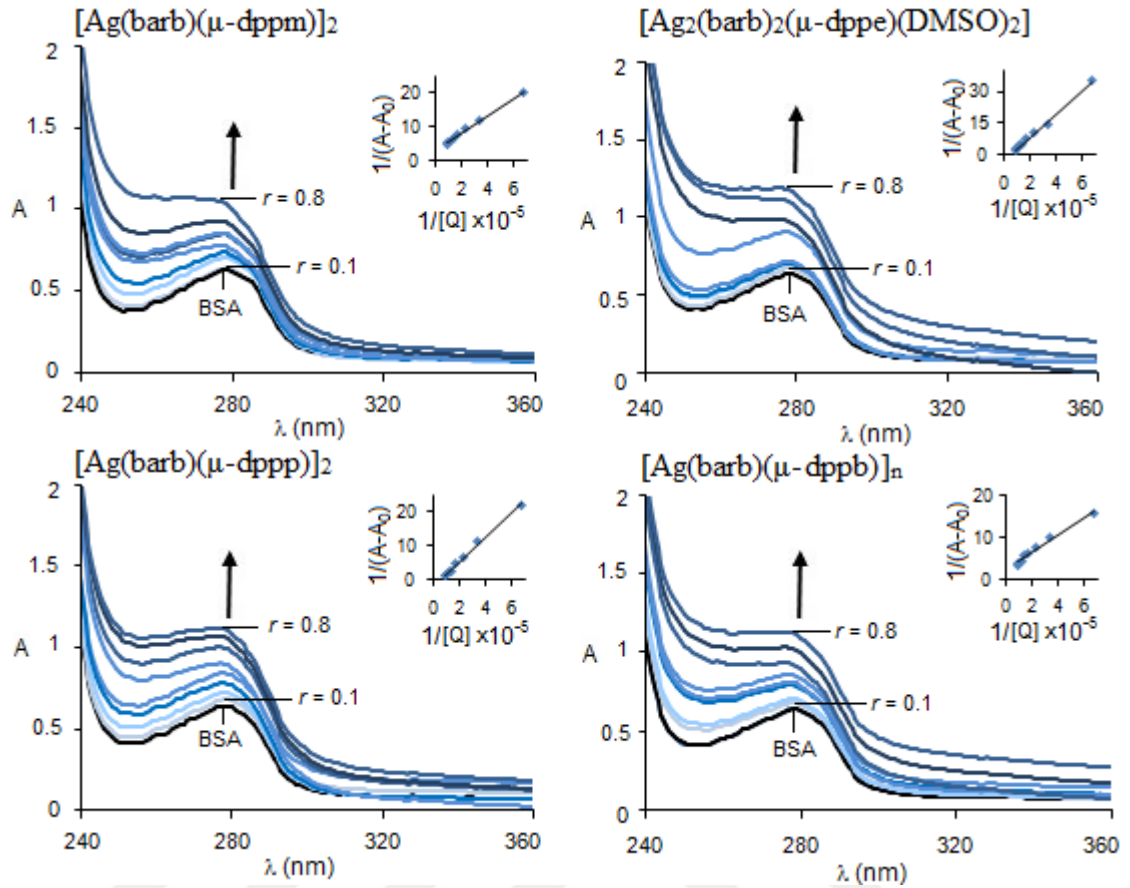
MeOH içinde 0-0,8 μM $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$, $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$, içeren BSA çözeltilerinin UV çalışmaları, 280 nm’de absorbans değişimlerinin ölçülmesi ile gerçekleştirildi. Bağlanma sabiti (K_b) $1/[\text{kompleks}]$ karşı $1/(A-A_0)$ eşitliği kullanılarak hesaplandı (Suh ve Chaires 1995, Nafisi ve ark. 2011).

Sabit bir BSA çözeltisine artan miktarlarda komplekslerin eklenmesi, 280 nm’den 4 nm’ye kadar maviye kayma ile BSA’nın soğurma bandının artmasına neden olmuştur (Şekil 4.40). K_b değerleri, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)] > [\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)] > [\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})] \approx [\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$ şeklinde olup, $0,6 \times 10^5$ ila $4,0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ aralığındadır (Çizelge 4.23). Özellikle, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$ ’ün etkileşimi, $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$ ve $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$ ’ye kıyasla bağlanma sabitinin yaklaşık 6 kat artmasına neden olmuştur.

Şekil 4.41, difosfin Ag(I) barbitürat komplekslerinin ($[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$, $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$) 280 nm de, komplekslerinin artan derişimler ile BSA ile etkileşerek soğurma bandındaki artış görülmektedir. UV spektrumlarından elde edilen bağlanma sabitleri (K_b) $1,8 \times 10^4$ ile $7,6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ aralığındadır ve bu bağlanma sabitine göre $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ kompleksi BSA’ya yüksek bağlanma afinitesi gösterir (Çizelge 2.23). Bu komplekslerin bağlanma sabitleri, monofosfin Ag(I) barbitürat komplekslerinden 10 kat daha azdır.



Şekil 4.40. Tris-HCl (PH 7,4) tampon içerisinde (15 μM) BSA ve (0-0,8 μM) monofosfin Ag(I) kompleks çözeltilerinin UV-vis soğurma spektrumu



Şekil 4.41. Tris-HCl (PH 7,4) tampon içerisinde (15 μ M) BSA ve (0-0,8 μ M) difosfin Ag(I) kompleks çözeltilerinin UV-vis soğurma spektrumu

Çizelge 4.23. Komplekslerin BSA ile UV'daki bağlanma sabitler (K_b)

Kompleksler	K_b (M^{-1})
$[Ag(\mu\text{-barb})(PPh_3)]_2$	$0,6 (\pm 0,1) \times 10^5$
$[Ag(\text{barb})(PPh_2Cy)]$	$0,7 (\pm 0,1) \times 10^5$
$[Ag(\text{barb})(PPhCy_2)]$	$3,2 (\pm 0,1) \times 10^5$
$[Ag(\text{barb})(PCy_3)]$	$4,0 (\pm 0,1) \times 10^5$
$[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$	$4,7 (\pm 0,2) \times 10^4$
$[Ag_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(DMSO)_2]$	$7,6 (\pm 0,4) \times 10^4$
$[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$	$5,7 (\pm 0,4) \times 10^4$
$[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$	$1,8 (\pm 0,1) \times 10^4$

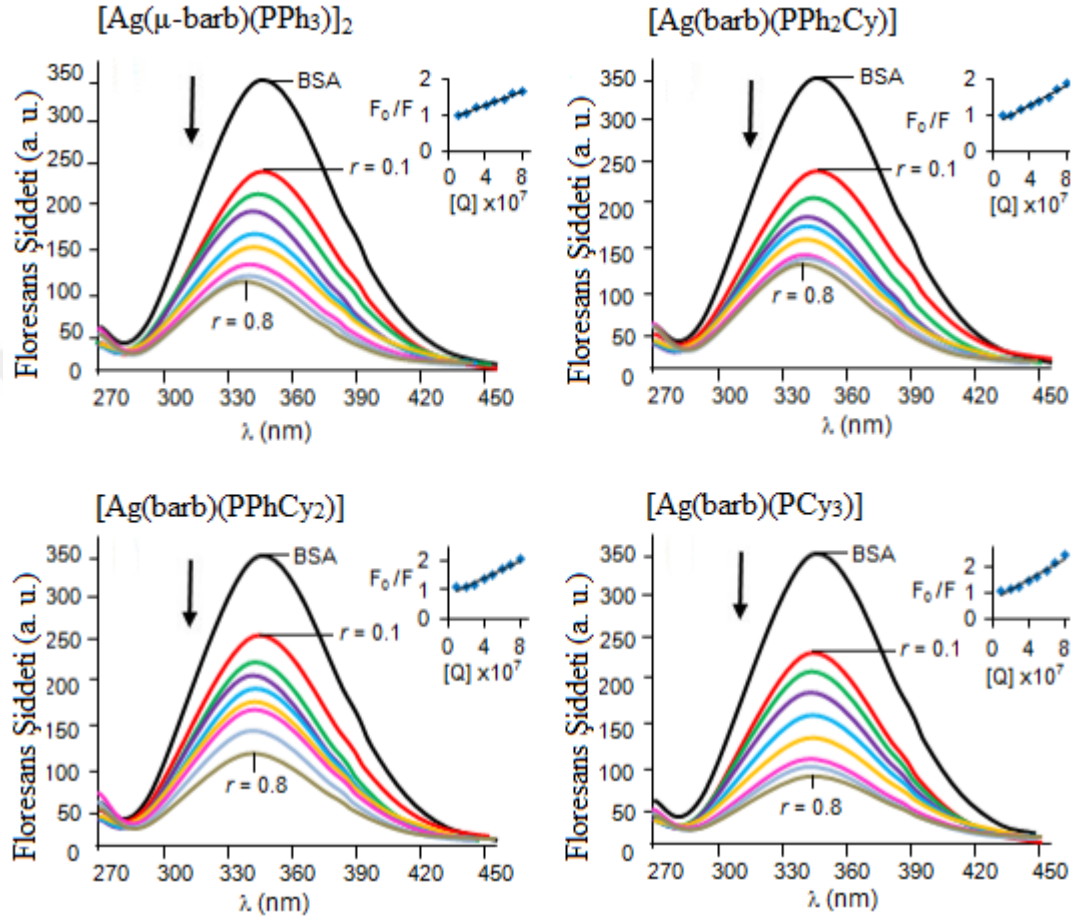
4.4.2. Floresans Söndürme Çalışmaları

Floresans söndürme çalışmalarında, çözeltilerin 280 nm'de uyarılarak sabit bir BSA derişiminde (1 μ M) ve komplekslerin değişen 0-0,8 μ M derişimlerinde 293, 297 ve 300 K sıcaklıklarda 270-450 nm dalga boyu aralığında tarandı.

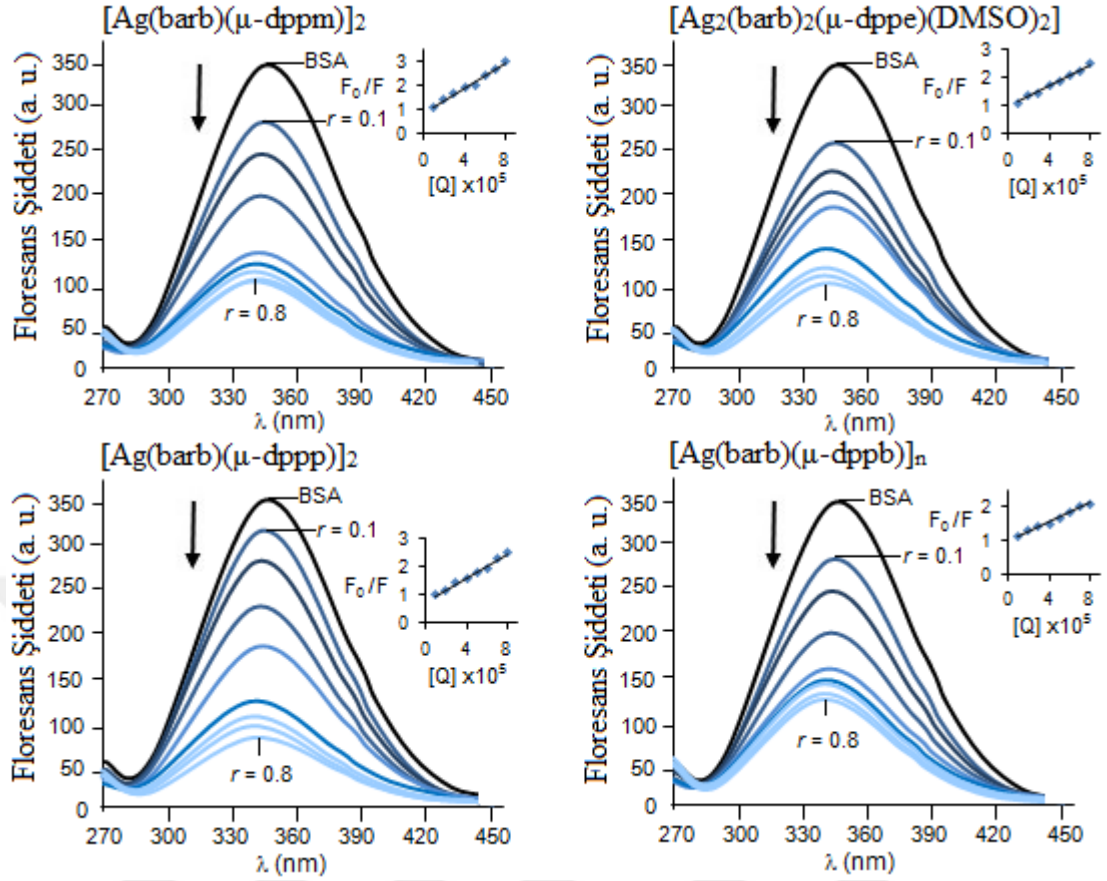
Artan derişimlerde Ag(I) komplekslerin BSA çözeltilisine eklendiğinde emisyon azalmaktadır (Şekil 4.42). Emisyon spektrumundaki 10 nm'ye kadar olan maviye kaymalar komplekslerin BSA'nın hidrofobik aktif bölgesindeki etkileşimini göstermektedir. Söndürme sabitlerinin (K_{SV}) ve bağlanma sabitlerinin (K_F) monofosfin Ag(I) komplekslerinde $[Ag(barb)(PCy_3)] > [Ag(barb)(PPhCy_2)] > [Ag(barb)(PPh_2Cy)] > [Ag(\mu-barb)(PPh_3)_2]$ şeklinde azaldığını ifade etmektedir (Çizelge 4.24). Emisyon spektrumlarında bakıldığında da komplekslerin BSA ile etkileşimlerinin oldukça kuvvetli olduğu görülmektedir. Bu komplekslerin (K_F) değerleri yaklaşık $1,0 \times 10^6 M^{-1}$ dir ve BSA ile metal kompleksleri arasında çok güçlü bir etkileşim olduğunu gösteren bağlanma sabitlerinin üst limitinden ($10^4-10^6 M^{-1}$) daha büyüktür (Tarushi ve ark. 2004). Bağlanma çalışmaları sırasında BSA'nın kompleksler ile karıştırılmasından sonra, çözeltilerin sıcaklığının önemli derecede arttığı gözlemlendi. Bu ısınmadan metal komplekslerinin BSA ile kendiliğinden istemli olarak güçlü bir şekilde etkileşime girdiği öngörülebilir. Komplekslerin BSA etkileşimlerinde hangi moleküllerarası kuvvetlerin baskın olduğunu belirlemek için farklı sıcaklıklardaki BSA'nın söndürme spektrumları incelendi. Sıcaklık arttıkça emisyonlardaki azalamalar komplekslerin BSA'ya statik olarak etkileştiğini göstermiştir. Komplekslerin (n) değerleri 1,0'a yakın olup, komplekslerin BSA ile yalnızca bir bağlanma modunu ile bağlandığını göstermektedir (Çizelge 4.24). ΔG° 'nin negatif değerleri, komplekslerin BSA ile kendiliğinden etkileşimini gösterirken, ΔH° ve ΔS° 'nin pozitif değerleri, BSA ve kompleksler arasında hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşimler olduğunu ortaya koymaktadır (Çizelge 4.25), (Ross ve Subramanian 1981).

Difosfin Ag(I) barbitürat komplekslerinin BSA ile etkileşiminin çalışmalarına bakıldığında, $[Ag(barb)(\mu-dppm)]_2$, $[Ag_2(barb)_2(\mu-dppe)(DMSO)_2]$, $[Ag(barb)(\mu-dppp)]_2$, $[Ag(barb)(\mu-dppb)]_n$ 'ün BSA'ya eklenmesi, komplekslerin bağlanması nedeniyle BSA'nın emisyonu etkili bir şekilde kompleksler tarafından söndürüldü (Şekil 4.43). Floresans bağlanma sabitleri (K_F) UV absorpsiyon çalışmalarından elde edilen (K_b) değerleri ile uyum içindedirler (Çizelge 4.24). Böylelikle $[Ag_2(barb)_2(\mu-dppe)(DMSO)_2]$ 'nin diğer komplekslerden daha güçlü bir şekilde BSA ile etkileşime girdiğini ortaya koymaktadır. Genel olarak, mevcut komplekslerin (K_F) değerleri monofosfin Ag(I) barbitürat komplekslerinden daha düşüktür. Difosfin Ag(I)

komplekslerinin (n) değerleri 1,0 olup, BSA ve difosfin Ag(I) komplekslerinin arasında 1:1 kompleks oluşumu olduğunu göstermiştir. Farklı sıcaklıktaki floresans bağlanma çalışmaları, statik söndürme mekanizmasını göstermektedir (Çizelge 4.26).



Şekil 4.42. Monofosfin Ag(I) komplekslerin 0-8,0 μM varlığında BSA'nın (1,0 μM , $\lambda_{ex} = 280 \text{ nm}$) emisyon spektrumu



Şekil 4.43. Difosfin Ag(I) komplekslerin 0-8,0 μM varlığında (1,0 μM , $\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$) BSA'nın emisyon spektrumu

Çizelge 4.24. Ag(I) Komplekslerinin BSA ile etkileşiminin bağlanma değerleri

Kompleksler	$K_{SV} (\text{M}^{-1})$	$K_F (\text{M}^{-1})$	n
$[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$	$1,1 \pm 0,1 \times 10^5$	$0,9 \times 10^6$	1,1
$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$	$11,6 \pm 0,3 \times 10^5$	$1,1 \times 10^6$	1,2
$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$	$12,4 \pm 0,2 \times 10^5$	$1,2 \times 10^6$	1,3
$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$	$14,2 \pm 0,3 \times 10^5$	$1,3 \times 10^6$	1,3
$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$	$3,8 \pm 0,3 \times 10^4$	$3,2 \times 10^5$	1,1
$[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$	$2,9 \pm 0,2 \times 10^4$	$5,6 \times 10^5$	1,2
$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$	$4,1 \pm 0,3 \times 10^4$	$5,5 \times 10^5$	1,3
$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$	$1,4 \pm 0,1 \times 10^4$	$1,9 \times 10^5$	1,3

Çizelge 4.25. Monofosfin Ag(I) komplekslerin BSA ile etkileşimi için sıcaklığa bağlı floresans emisyon titrasyon verileri

Kompleksler	T (K)	$K_{SV} (M^{-1})$ $\times 10^{-5}$	$K_F (M^{-1})$ $\times 10^{-6}$	ΔG° (kJmol ⁻¹)	ΔH° (kJmol ⁻¹)	ΔS° (JK ⁻¹ mol ⁻¹)
[Ag(μ -barb)(PPh ₃) ₂]	293	1,1	0,9	-33,5	+16,9	+171,9
	297	0,9	1,0	-34,1		
	300	0,7	1,1	-34,6		
[Ag(barb)(PPh ₂ Cy)]	293	11,6	1,1	-33,9	+25,5	+202,7
	297	10,8	1,3	-34,7		
	300	10,1	1,4	-35,3		
[Ag(barb)(PPhCy ₂)]	293	12,4	1,2	-34,1	+23,6	+196,9
	297	11,8	1,4	-34,9		
	300	11,0	1,5	-35,5		
[Ag(barb)(PCy ₃)]	293	14,6	1,3	-34,3	+33,5	+231,3
	297	14,0	1,5	-35,2		
	300	13,2	1,8	-35,9		

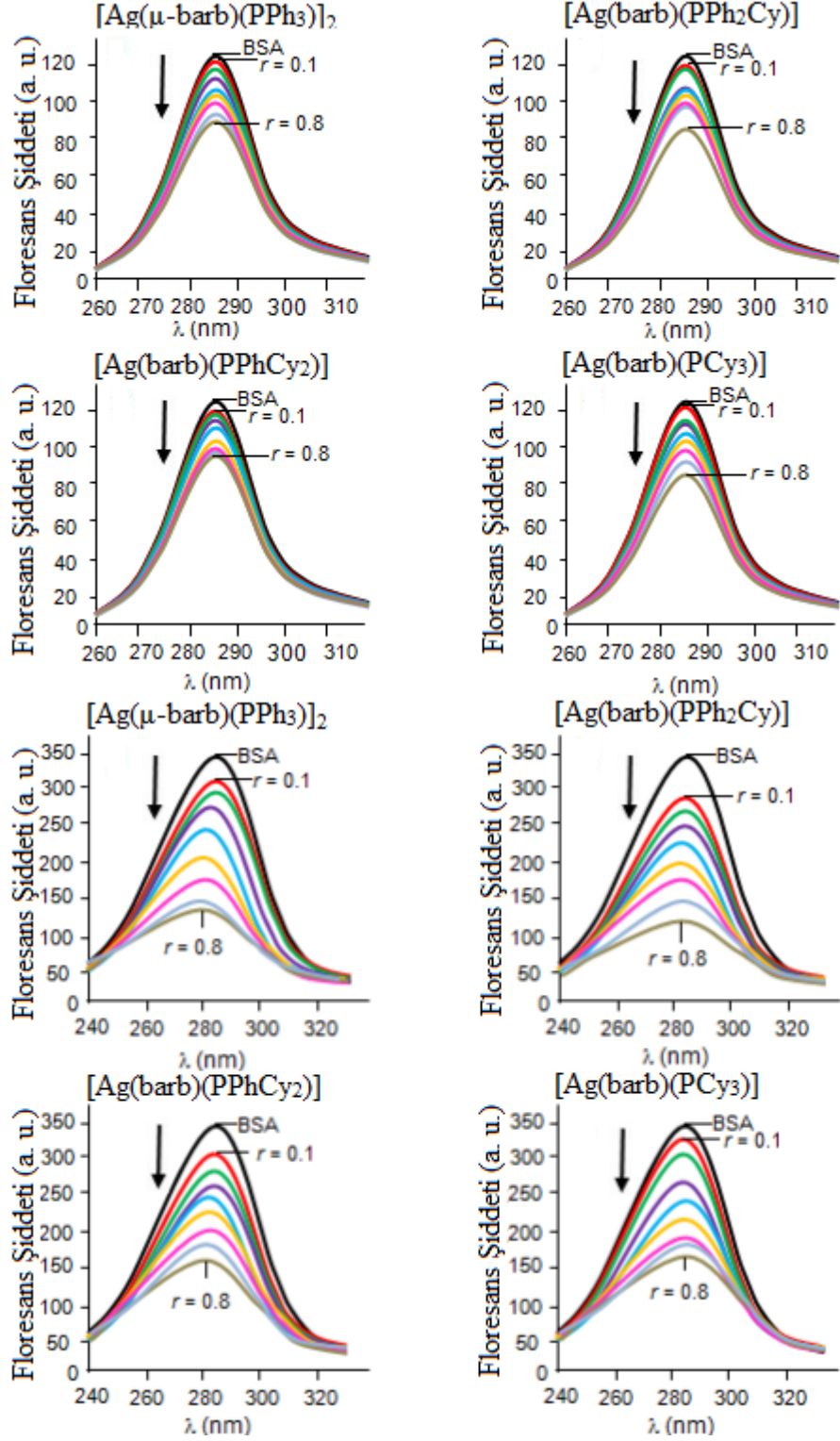
Çizelge 4.26. BSA ile difosfin Ag(I) komplekslerin arasındaki etkileşim için sıcaklığa bağlı floresans emisyon titrasyon verileri

Kompleksler	T (K)	$K_{SV} (M^{-1})$ $\times 10^{-4}$	$K_F (M^{-1})$ $\times 10^{-5}$	ΔG° (kJmol ⁻¹)	ΔH° (kJmol ⁻¹)	ΔS° (JK ⁻¹ mol ⁻¹)
[Ag(barb)(μ -dppm)] ₂	293	3,8	3,2	-32,3	-30,1	+7,7
	297	3,4	2,8	-32,4		
	300	3,1	2,5	-32,4		
[Ag ₂ (barb) ₂ (μ -dppe) (DMSO) ₂]	293	2,9	5,6	-34,0	-25,9	+27,5
	297	2,4	5,3	-34,1		
	300	2,1	4,9	-34,2		
[Ag(barb)(μ -dppp)] ₂	293	4,1	5,5	-35,1	-26,4	+29,7
	297	3,9	5,1	-35,2		
	300	3,5	4,9	-35,3		
[Ag(barb)(μ -dppb)] _n	293	1,4	1,9	-29,0	-12,1	+57,8
	297	1,2	1,5	-29,3		
	300	0,9	1,1	-29,4		

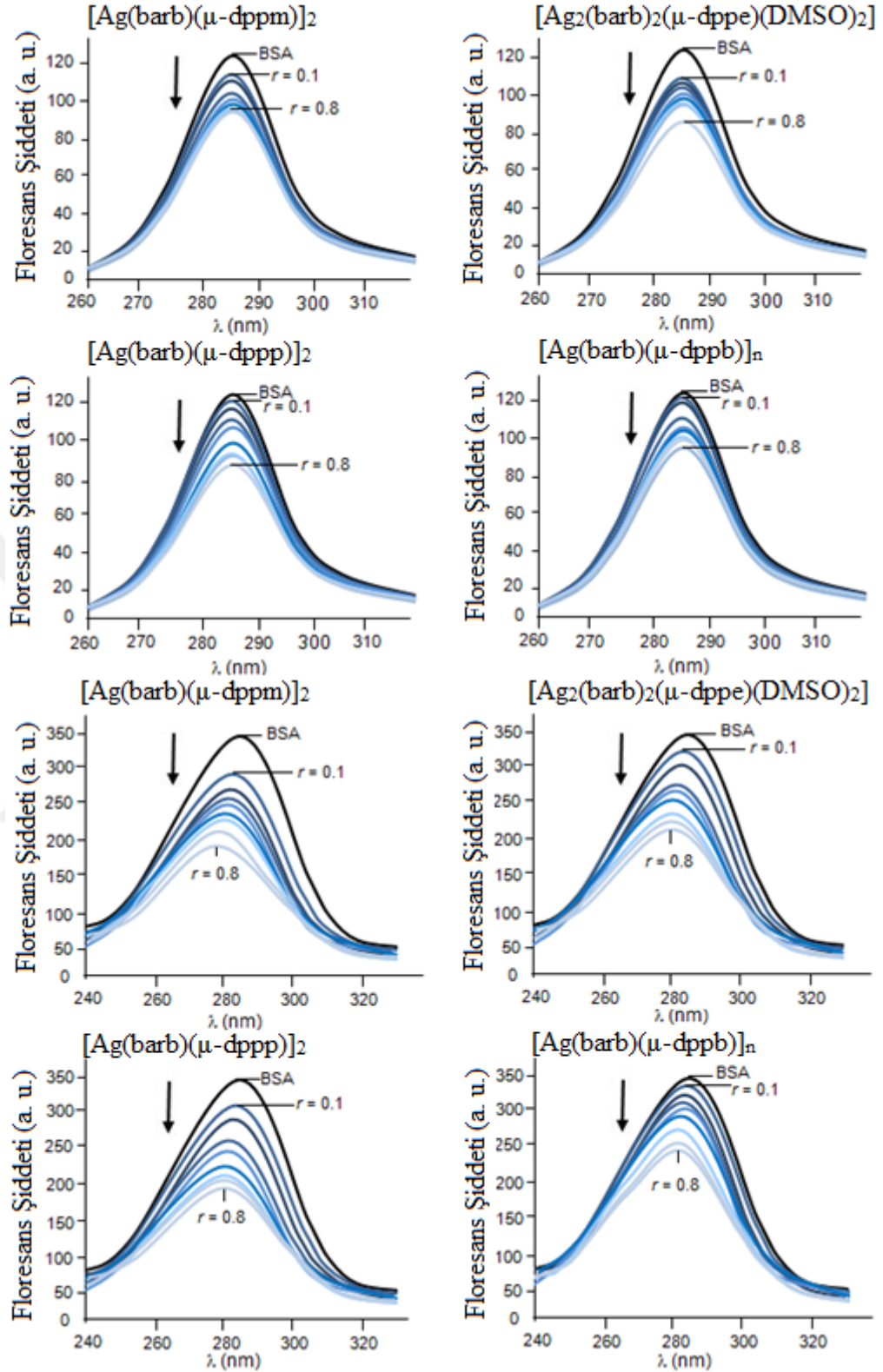
4.4.3. Senkronize Floresans

Metal komplekslerinin bağlanmasından etkilenen BSA'nın Tyr ve Trp etrafındaki spesifik değişimleri senkronize floresans spektroskopisi ile ayırt edilebilir (Miller 1979, Zhang ve ark. 2008). Senkronize floresans spektrumları sırasıyla Tyr ve Trp için $\Delta\lambda = 15$ nm ve $\Delta\lambda = 60$ nm ayarlanarak iki farklı $\Delta\lambda$ değerinde (λ_{ex} ve λ_{em} arasındaki fark) ölçüldü. Senkronize floresans tekniği Trp ve Try çevresindeki polariteyi nasıl değiştiği hakkında bilgi verir. Şekil 4.45'de gösterildiği gibi, $\Delta\lambda = 15$ nm'de artan miktarda monofosfin Ag(I) kompleks derişiminin eklenmesi, bir kayma olmaksızın BSA

çözeltilerinin emisyon şiddetini hafifçe azaltır. Bu komplekslerin 15 nm'deki emisyon şiddetine dikkete değer bir söndürme görülmemiştir (Şekil 4.44). Fakat emisyon şiddetinde hızlı bir azalma 3 nm maviye kayması ile $\Delta\lambda = 60$ nm'de sırasıyla $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})] > [\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)_2] > [\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)] > [\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$ güçlü bir şekilde söndürme gözlemlendi. Emisyondaki bu azalmalar Trp çevresindeki değişiklikler ve Trp çevresindeki hidrofobikliğin artışı gösterir (Tang ve ark. 2006). Difosfin Ag(I) barbitürat kompleksleri senkronize floresans emisyonları Şekil 4.45'de gösterildiği gibi, $\lambda = 15$ nm'de BSA çözeltilerinin emisyon şiddeti artan kompleks miktarda sırasıyla $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})_2] > [\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2] > [\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})_2] > [\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$, şeklinde hafifçe azalırken, BSA emisyon şiddetinde keskin bir azalma $\lambda = 60$ nm'de gözlemlenmiştir. Bu gözlemler Tyr mikroçevresinin polaritesiyle ilişkili konformasyonel değişikliklerin önemsiz olduğunu, bunun yerine komplekslerin BSA ile olan etkileşimlerinin esas olarak I'nci alanının (Trp134) yüzeyinde ve II'nci alanındaki (Trp213) hidrofobik çevresinde bulunan Trp çevresine yakın bölgelerde etkileştiğini göstermektedir (Tang ve ark. 2006). Bu gözlemler, Ag(I) komplekslerinin bağlanmasının Trp ve Tyr çevresinin polaritesinde belirgin bir düşüşe neden olduğunu ve BSA polipeptit zincirinde de bir bükülme meydana getirdiğini açıkça göstermektedir. Elde edilen sonuçlar komplekslerin Trp'a yakın bir bölgeye bağlandığını açık bir şekilde ortaya koymuştur.



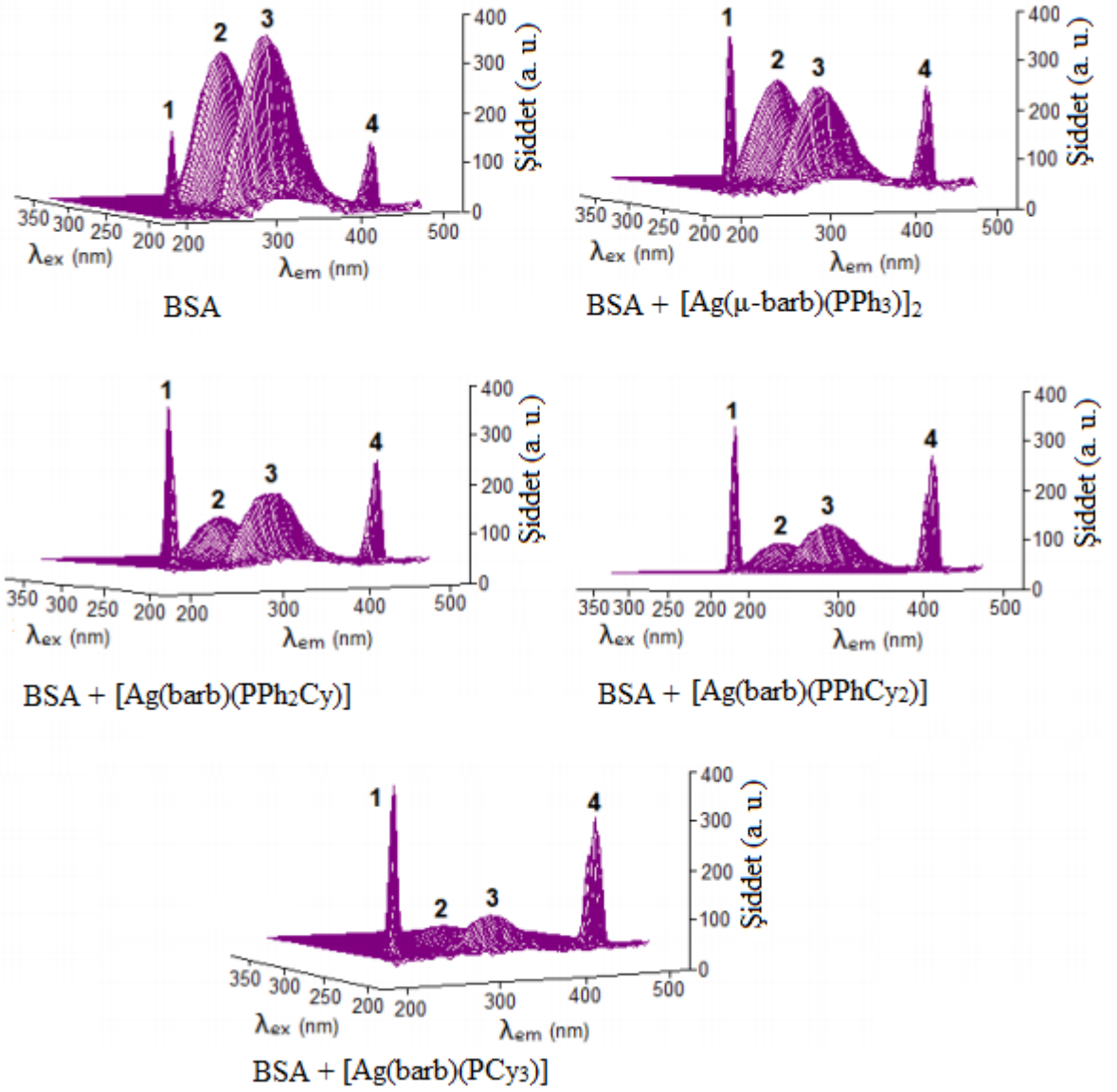
Şekil 4.44. $\Delta\lambda = 15$ ve 60 nm'de (0-8,0 μM) monofosfin Ag(I) komplekslerinin varlığında (1,0 μM) BSA'nın senkronize spektrumları



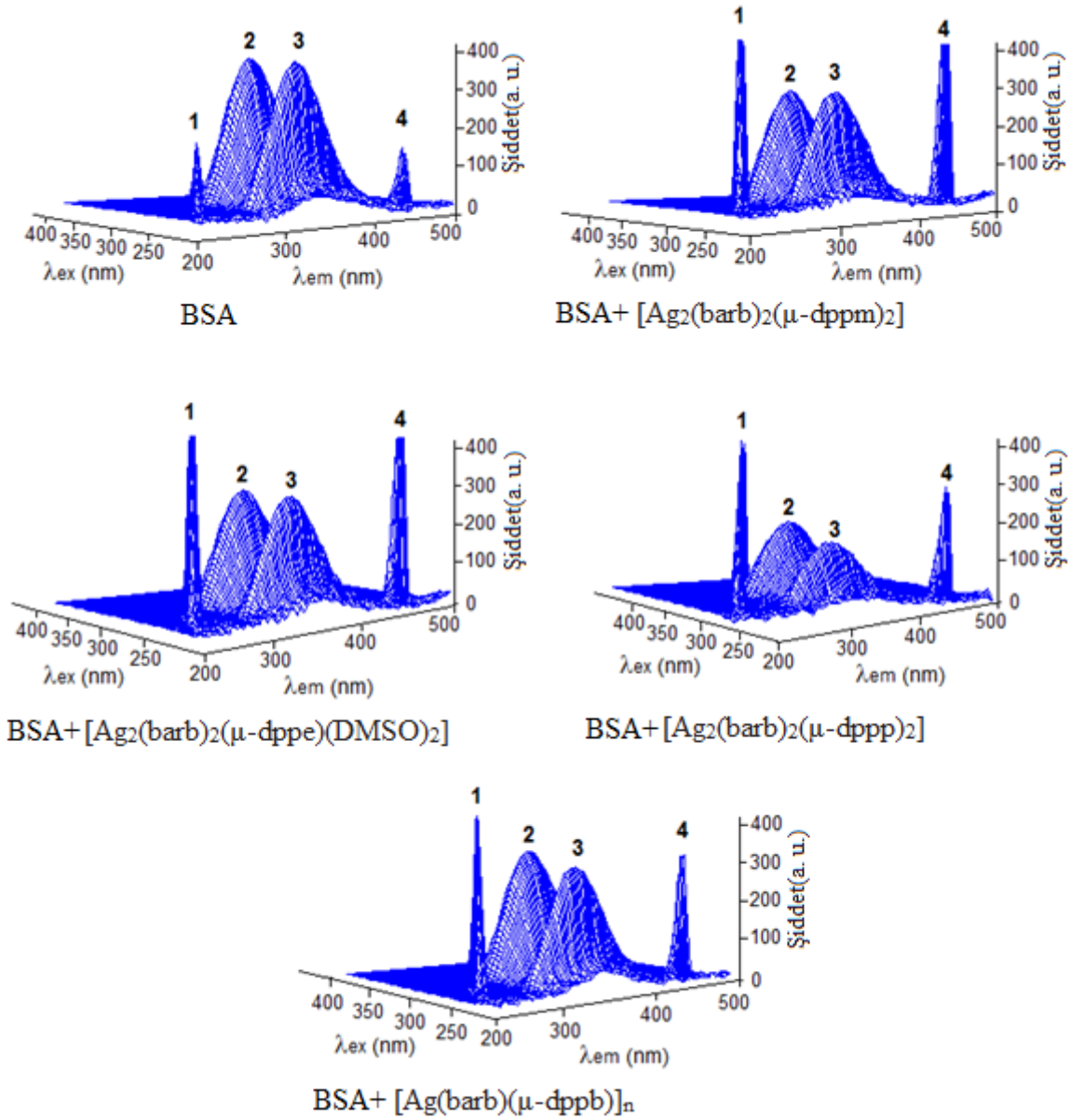
Şekil 4.45. $\Delta\lambda = 15$ ve 60 nm'de (0-8,0 μ M) difosfin Ag(I) komplekslerinin varlığında (1,0 μ M) BSA'nın senkronize spektrumları

4.4.4. Üç Boyutlu Floresans Çalışmaları

Üç boyutlu floresans spektroskopisi komplekslerin varlığında meydana gelen değişiklikleri karşılaştırarak BSA'daki mikroçevre ve konformasyonel değişiklikler hakkında ayrıntılı bilgi sağlar (Zhang ve ark. 2008). Üç boyutlu emisyon spektrumu 5 nm aralıkla sırasıyla 200-360 nm ve 250-500 nm aralığında kaydedildi. BSA'nın üç boyutlu floresans spektrumu dört karakteristik pik'e sahiptir (Şekil 4.46). 1 ve 4 piki birinci ($\lambda_{ex} = \lambda_{em}$) ve ikinci dereceden ($\lambda_{em} = 2\lambda_{ex}$) rayleigh saçılma piklerine karşılık gelirken 2 ve 3 piki ise BSA'nın iki karakteristik floresans emisyonudur. Pik 2 Trp ve Tyr'nin $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Öte yandan, pik 3 polipeptid iskeletinin $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişiyle ilişkili spektral özelliklerini yansıtır (Zhang ve ark. 2008). Şekil 4.46 ve 4.47'de gösterildiği gibi Ag(I) komplekslerinin varlığında BSA'nın her iki piki 2 ($\lambda_{ex} = 220$ nm, $\lambda_{em} = 338$ nm) ve 3 ($\lambda_{ex} = 280$ nm, $\lambda_{em} = 346$ nm) güçlü bir şekilde söndürülmüştür. Ag(I) kompleksleri 2 ve 3 piklerinin λ_{em} 'sında 2 ve 4 nm'ye kadar bir kayma ile BSA'ya etkileşmektedir. Monofosfin Ag(I) kompleksleri eklendiğinde pik 2 ve 3'ün emisyon şiddetlerinin önemli oranlarında azaldığı görülmektedir. Üç boyutlu floresans spektroskopisi ile elde edilen sonuçlar Ag(I) komplekslerinin bağlanmasının sonucunda Trp ve Tyr mikroçevresinin polaritesinde önemli bir düşüşe neden olduğunu ve BSA polipeptid zincirinde bir açılma meydana getirdiğini açıkça göstermektedir.



Şekil 4.46. Tris-HCl'de BSA (2 μM) ve (2 μM) BSA + (2 μM) monofosfin Ag(I) 3D floresans spektrumları



Şekil 4.47. Tris-HCl'de BSA (2 μ M) ve BSA (2 μ M) + difosfin Ag(I) kompleksleri (2 μ M) üç boyutlu floresans spektrumları

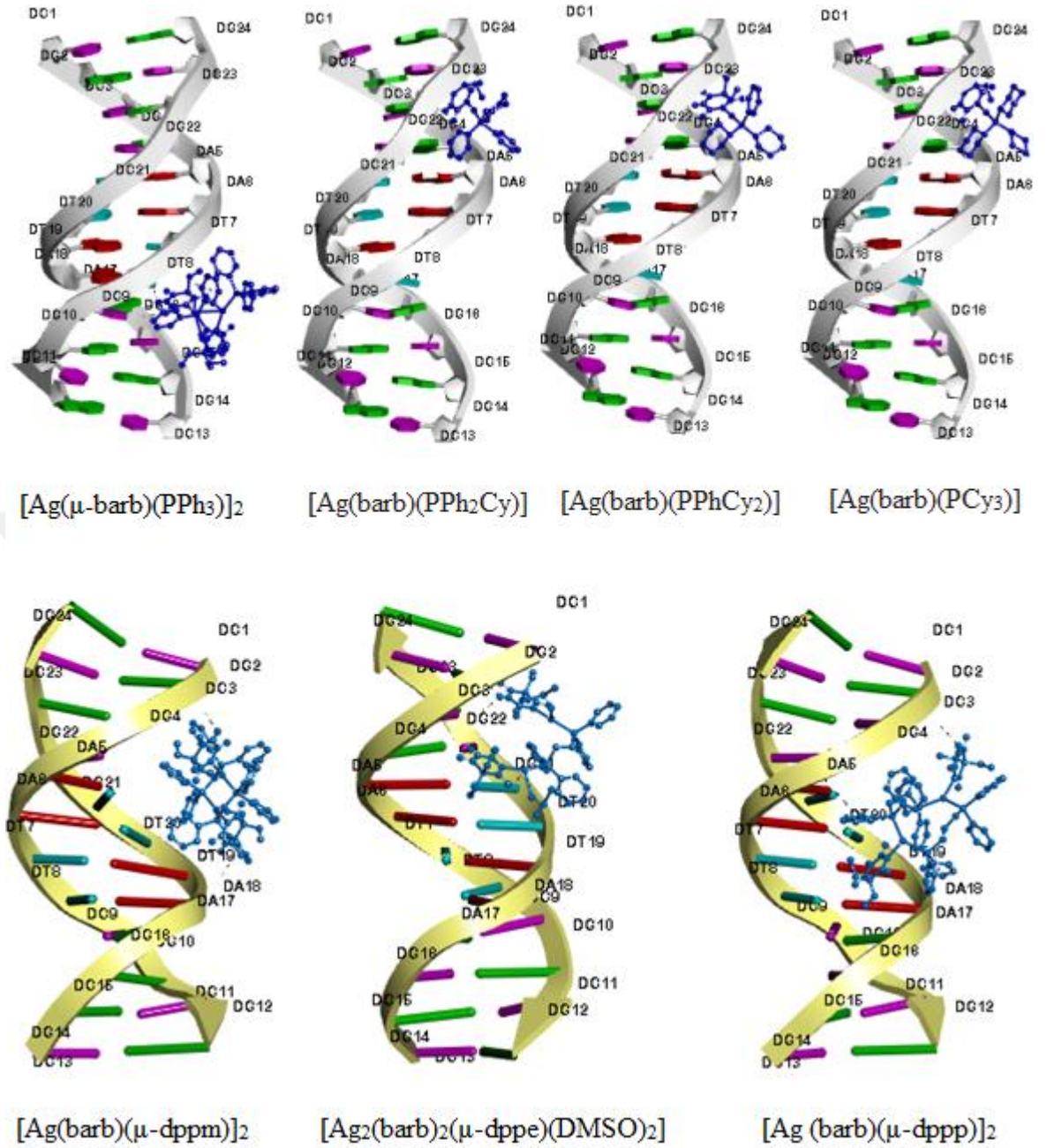
4.5. Moleküler Doking Çalışmaları

4.5.1. DNA Doking

Moleküler modelleme DNA ile moleküller arası en kararlı etkileşimi tahmin etmek için bilgisayar programı kullanılarak belirleyen bir tekniktir. Moloküler doking çalışmalarında uygun bağlanma yerini bulabilme için Autodock/Vina programı

kullanılarak yapıldı (Trott ve Olson, 2010). 1BNA d(CGCGAATTCGCG) ve 1H9Z (HSA) kristal yapıları Protein Data Bank'tan alınmış ve dokingi yapılan moleküller Discovery Studio 3.5 yazılımı kullanılarak görüntülenmiştir. Moleküler doking çalışmaları, kristal yapıları bilinen Ag(I)-fosfin komplekslerinin DNA (1BNA) ve HSA (1H9Z) ile bağlanma yerini ve etkileşim modunu aydınlatmak için gerçekleştirildi. DNA doking sonuçları tüm komplekslerin, NH grubunu içeren barb kısmıyla DNA zincirlerine yaklaştığını ve G/C bazları ile NH ve karbonil O atomları üzerinden güçlü N-H...O hidrojen bağları oluşturduğunu göstermektedir (Çizelge 4.27). Ag(I)-difosfin kompleksleri ek olarak G/C bazlarının karbonil O atomları ve DNA'nın fosfat O atomlarının yanı sıra Van der Waals ve elektrostatik etkileşimler yapmaktadır (Çizelge 4.27). Bu bulgular, enzim inhibisyon çalışmalarında gözlemlenen deneysel sonuçlar ile tutarlıdır.

Bu bulgular, $[Ag(\mu\text{-barb})(PPh_3)]_2$ kompleksi ve Ag(I)-difosfin komplekslerinin tümünün DNA'nın büyük oluğu ile etkileşime girdiğini, $[Ag(\text{barb})(PPh_2Cy)]$, $[Ag(\text{barb})(PPhCy_2)]$, $[Ag(\text{barb})(PCy_3)]$ komplekslerinin de küçük oluğa bağlandığını ortaya koymaktadır (Şekil 4.48). DNA'ya kenetlenen yapıların $[Ag(\mu\text{-barb})(PPh_3)]_2$, $[Ag(\text{barb})(PPh_2Cy)]$, $[Ag(\text{barb})(PPhCy_2)]$, $[Ag(\text{barb})(PCy_3)]$ için serbest bağlanma enerjileri sırasıyla -27,94, -29,29, -29,71 ve -30,12 kJ mol⁻¹ olarak hesaplandı. Hesaplanan değerler, $[Ag(\text{barb})(PCy_3)]$ 'ün DNA'ya çok daha güçlü bir şekilde bağlandığını göstermektedir. $[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$, $[Ag_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(DMSO)_2]$, $[Ag(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ komplekslerinin bağlanma enerjileri ise sırasıyla 30,29, 29,71 ve 30,54 kJ mol⁻¹ olarak hesaplandı. Bu hesaplamalar, DNA bağlama çalışmalarının deneysel sonuçları ile uyum içindedir.

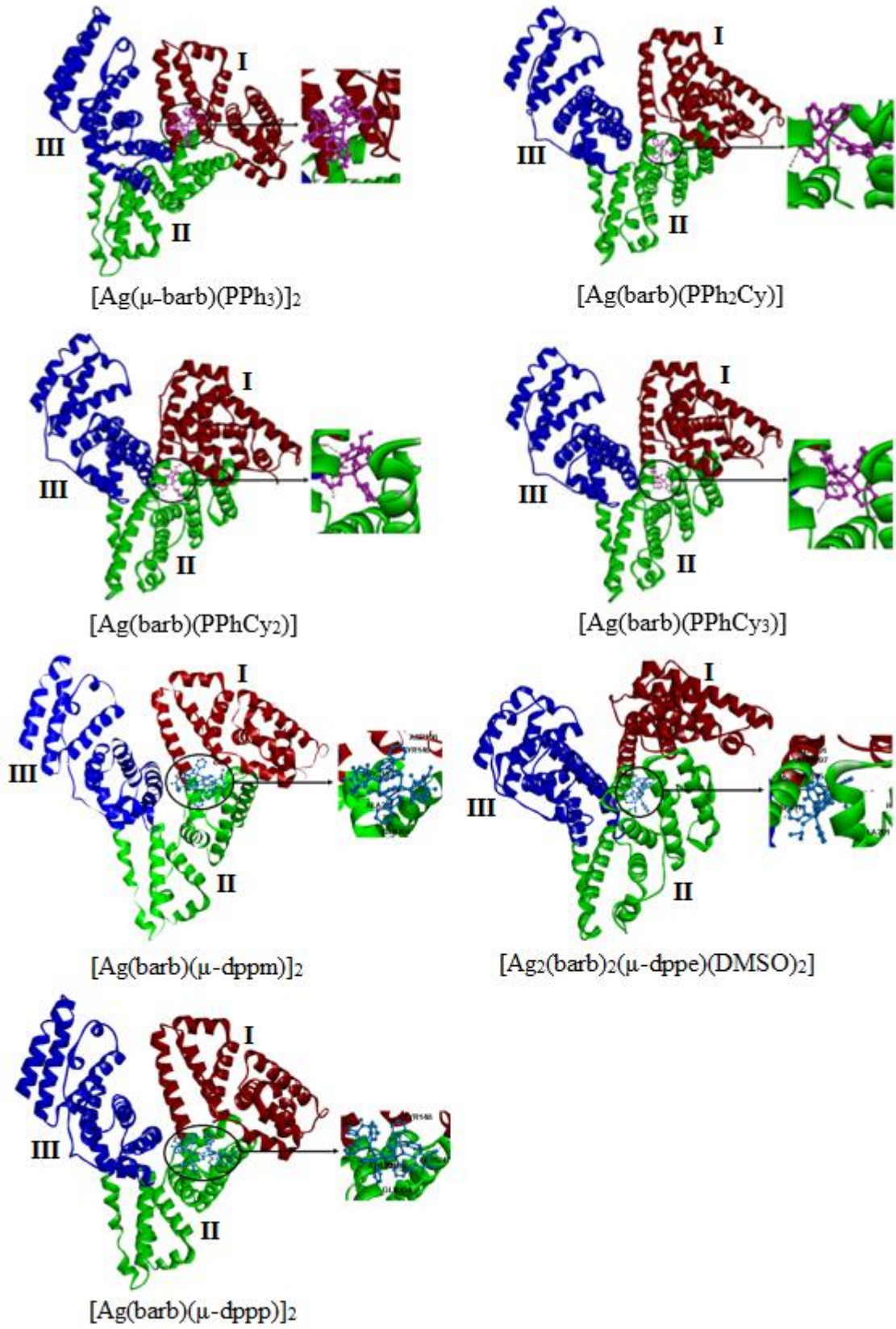


Şekil 4.48. Ag(I) komplekslerinin DNA doking modelleri

4.5.2. HSA Doking

HSA genel olarak 585 aminoasitten oluşmaktadır. Bu aminoasitler bölge olarak üç farklı bölgeye ayrılır bu bölgeler 1-195'e kadar birinci bölge (I), 196-383 arası ikinci bölge (II) ve 384-585'e kadar de üçüncü bölge (III) olarak tanımlanır. Ag(I) komplekslerinin HSA'da tercih edilen bağlanma yerlerini aydınlatmak için

komplekslerin doking çalışmaları gerçekleştirildi. Şekil 4.49'de gösterildiği gibi, $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$ nispeten büyük boyutundan dolayı IB alt alanının yüzeyinde bağlanmış iken, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$ ve $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$ TRP214, LEU238, ILE290, ALA291 ve benzeri hidrofobik aminoasit birimlerinin konumlandığı IIA alt alanındaki hidrofobik boşluğa girer. Diğer taraftan $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$, $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ ise HSA'nın IIA'daki hidrofobik boşluğun yakınına yerleşmiştir. $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$ ve Ag(I)-difosfin kompleksleri HSA ile hidrofobik ve elektrostatik etkileşimlerle etkileşime girerken $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$ kompleksleri ise hem hidrojen bağları hem de hidrofobik etkileşimler ile HSA'ya bağlanır (Çizelge 4.28). Bu etkileşimlerin TRP214 çevresinde 4 Å'dan daha az bir mesafede olduğunu ve bu komplekslerin BSA'nın emisyonunun niçin etkili söndürdüğünü açıkça ortaya koymaktadır. $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$, $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$, $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ ve $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$ komplekslerinin HSA'ya serbest bağlanma enerjisi sırasıyla -32,22, -33,89, -34,31, -35,16, 32,22, 33,47 ve 30,94 kJ mol⁻¹ olarak hesaplandı ve BSA ile deneysel bağlanma çalışmalarında elde edilen aynı ΔG değerleri ile tutarlıdır.



Şekil 4.49. Ag(I) komplekslerinin BSA doking modelleri. I, II ve III, HSA içindeki ana üç bölgeyi göstermektedir

Çizelge 4.27. Ag(I) komplekslerinin DNA dokingi, hidrojen bağı, van der Waals etkileşimleri ve kompleksler için en kararlı bağlanma serbest enerjisi, DNA dokingleri

Kompleksler	Hidrojen bağları	H...A (Å)	Hidrofobik etkileşim	H...A (Å)	ΔG (kJ mol ⁻¹)
[Ag(μ ₂ - barb)(PPh ₃) ₂]	-	-	Alkyl...LYS190-alkyl π...ARG145alkyl	3,58 3,97	-32,22
[Ag(barb)(PPh ₂ Cy)]	ARG222: NH ₂ ...O1- barb	2,83	C15- H15...TRP214π C24...LEU238alkyl C26...ILE290alkyl	3,73 3,95 4,01	-33,89
[Ag(barb)(PPhCy ₂) ₂]	N2-H2 (barb)...ASP451: OD2	2,74	LYS199: CB...π TRP214π...π ALA215-alkyl...alkyl TYR148π...π	3,91 3,96 3,99	-34,31
[Ag(barb)(PCy ₃) ₂]	LYS195: NZ...O1- barb ARG222: NH ₂ ...O3- barb ARG218: NE...O3- barb N2-H2 (barb)...ASP451: OD1	2,81 2,81 2,85 2,92	C10- H10...TRP214π	-	-35,16
[Ag ₂ (barb)(μ ₂ - dppm)] ₂	N2-H2 (barb)...OP2(DT19) N2-H2 (barb)...OP2(DC3) DA18: OP2...π(fenil)	2,28 2,51 3,51	(Elektrostatik)	-	-30,29
[Ag ₂ (barb) ₂ (μ ₂ - dppe) (DMSO) ₂]	N2-H2 (barb)...O6(DG22) N2-H2 (barb)...O6(DG4) N2-H2 (barb)...O6(DG2) DT20: C7...π(fenil)	2,21 2,38 2,54 3,76	(Hidrofobik)	-	-29,71
[Ag(barb)(μ ₂ - dppp)] ₂	N3-H3 (barb)...OP2 (DC3) DA5: OP2...π(fenil) DA17: OP2...π(fenil)	2,76 3,81 3,81	(Elektrostatik)	-	-30,54

Çizelge 4.28. HSA ile Ag(I) kompleksleri arasındaki moleküllerarası etkileşimler ve bağlanma serbest enerjisi

Kompleksler	Hidrojen bağları	H...A (Å)	Hidrofobik etkileşim	H...A (Å)	Elektrostatik Etkileşimi	H...A (Å)	ΔG (kJ mol ⁻¹)
[Ag(μ ₋ barb)(PPh ₃) ₂]	-	-	Alkyl...LYS190-alkyl π...ARG145alkyl	3,58 3,97	-	-	-32,22
[Ag(barb)(PPh ₂ Cy)]	ARG222: NH2...O1 -barb	2,83	C15-H15...TRP214π C24...LEU238alkyl C26...ILE290alkyl	3,73 3,95 4,01	-	-	-33,89
[Ag(barb)(PPhCy ₂)]	N2-H2 (barb)...A SP451: OD2	2,74	LYS199: CB...π TRP214π...π ALA215-alkyl...alkyl TYR148π...π	3,91 3,96 3,99	-	-	-34,31
[Ag(barb)(PCy ₃)]	LYS195: NZ...O1- barb ARG222: NH2...O3 -barb ARG218: NE...O3- barb N2-H2 (barb)...A SP451: OD1	2,81 2,81 2,85 2,92	C10-H10...TRP214π	-35,16	-	-	-
[Ag(barb)(μ ₋ dpmm)] ₂	-	-	GLN204: CB...π ALA201alkyl...alkyl π...CYS246alkyl π...ARG197alkyl	3,73 3,88 3,91 3,99	ASP108:O D2... π π...ARG14 5alkyl	3,60 3,97	-32,22
[Ag ₂ (barb) ₂ (μ ₋ dppe) (DMSO) ₂]	-	-	C11: Alkyl...LYS195alkyl HIS288π...C9alkyl C11: Alkyl...LYS436alkyl HIS440π...C11alkyl C9: Alkyl...LYS436alkyl	3,35 3,37 3,44 3,60 3,96	GLU292:O E1... π ASP451:O D1... π	3,43 3,49	-33,47
[Ag(barb)(μ ₋ dppp)] ₂	N3-H3 (barb)...C SY200:O	2,44	ALA201: CB...π C6: Alkyl...VAL462alkyl GLN204: CB...π TYR148π...π	3,69 3,76 3,91 3,99	ASP108:O D2...π	4,01	-34,94

4.6. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen Ag(I) komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri, MİK yöntemi ile üç Gram negatif (iki *E. coli*, *S. typhimurium*) ve üç Gram pozitif (iki *S. aureus*, *L. garvieae*) bakteriye karşı incelendi. Komplekslerin MİK değerleri AgNO₃ ve gümüş sülfadiazin (AgSD) gibi yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal gümüş ilaçlarıyla karşılaştırıldı. Komplekslerin MİK değerleri Çizelge 4.29'de verilmiştir. Serbest fosfin ligandlarının antimikrobiyal aktivite göstermediği görüldü (MİK > 228 µM). Bazı barbitürat türevleri etkili bir antimikrobiyal aktivite sergilese de, (Yan ve ark. 2009) Na(barb)'n MİK değeri 310 µM üzerinde olup hemen hemen inaktiftir. Ag(I) komplekslerinin MİK değerleri, tüm bakteri soyları için 0,01 ila 114,4 µM aralığındadır. Bu etki aynı fosfin ligandları içeren Ag(I) sakkarinat kompleksleri için bildirilenlerden daha düşüktür (Yılmaz ve ark. 2014a, b). Sentezlenen yeni Ag(I) kompleksleri etkin bir antibakteriyel aktivite gösterir. Gram-negatif türlerine (MİK Aralığı = 28,9-114,4 µM) kıyasla Gram-pozitif bakterilere karşı (MİK Aralığı = 0,01-14,3 µM) çok etkilidirler. Özellikle, *L. garvieae* bakterisi çok düşük derişimlerde (0,01-3,5 µM) bile tüm komplekslere karşı oldukça duyarlıdır. Ag(I) kompleksleri ayrıca AgNO₃ ve AgSD ile karşılaştırıldığında gram pozitif bakterilere karşı daha iyi aktivite gösterdiği görüldü. [Ag(µ-barb)(PPh₃)₂], özellikle iki *E. coli* bakterisine karşı referans Ag(I) bileşiklerine göre daha çok etkilidir.

Çizelge 4,29'de sunulan antimikrobiyal sonuçları difosfin ligandlı Ag(I) komplekslerinin bakteri türlerine karşı farklı aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir. Genel olarak, Gram pozitif bakteriler bu komplekslere Gram negatif bakterilerden daha duyarlıdır. [Ag₂(barb)₂(µ-dppe)(DMSO)₂] kompleksinin Gram pozitif bakteriler, özellikle de her iki *E. coli* türü üzerindeki en aktif kompleks olduğu dikkat çekmektedir. Ag(I) kompleksleri arasında en az aktif olan [Ag(barb)(µ-dppm)]₂ kompleksi olmasına rağmen bu bileşik ancak *L. garvieae*'ye karşı olağanüstü bir antimikrobik aktiviteye sahiptir. Öte yandan, [Ag₂(barb)₂(µ-dppe)(DMSO)₂], [Ag(barb)(µ-dppp)]₂, [Ag(barb)(µ-dppb)]_n Gram pozitif bakterilere karşı etkili antimikrobiyal aktivite sergiler ve çoğu durumda, MİK değerleri AgNO₃ ve AgSD'den daha düşüktür.

[Ag₂(barb)₂(μ-dppe)(DMSO)₂]'nin geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitesi, Ag(I) kompleksindeki ligantların kolay yer değiştirmesi ile açıklanabilir. Bu komplekste Ag(I) etrafındaki koordinasyon şekli AgNOP'dır, [Ag(barb)(μ-dppm)]₂, [Ag(barb)(μ-dppp)]₂ ve [Ag(barb)(μ-dppb)]_n komplekslerin (AgNP₂) çevrelerinden farklıdır. Koordinasyon çevresinde dppe ligandı içeren Ag(I) kompleksinde DMSO'nun Ag–O bağları nispeten daha uzundur ve ligand değişim reaksiyonlarına kolayca girer. Çözünürlüğe, yüke ve kiraliteye ek olarak zayıf Ag–O ve Ag–N bağları kırılarak, aminoasit birimlerindeki S– veya N donör gruplarla kolaylıkla yerdeğiştirebilir (Nomiya ve ark. 2000, 2014, Jaros ve ark. 2016).

Çizelge 4.29. Ag(I) komplekslerinin antibakteriyel etkilerini gösteren MİK değerleri

Kompleksler	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> O157:H7	<i>S.</i> <i>typhimurium</i> ATCC 14028	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. aureus</i> ATCC 33591	<i>L.</i> <i>garvieae</i> 40456
[Ag(μ-barb)(PPh ₃) ₂]	28,9	28,9	57,8	7,2	7,2	0,01
[Ag(barb)(PPh ₂ Cy)]	114,4	57,2	114,4	7,2	14,3	0,03
[Ag(barb)(PPhCy ₂)]	113,2	113,2	113,2	7,1	3,5	0,03
[Ag(barb)(PCy ₃)]	112,4	56,2	112,4	7,0	7,0	3,5
[Ag(barb)(μ-dppm)] ₂	94,8	94,8	94,8	47,4	86,5	0,01
[Ag ₂ (barb) ₂ (μ-dppe) (DMSO) ₂]	28,2	28,2	56,3	28,2	18,2	0,01
[Ag(barb)(μ-dppp)] ₂	182,0	182,0	91,0	11,4	11,4	0,01
[Ag(barb)(μ-dppb)] _n	89,2	44,6	44,6	22,3	45,9	1,4
AgNO ₃	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	11,8
AgSD	22,4	22,4	22,4	44,8	44,8	22,4

4.7. Sitotoksite Aktivite Çalışmaları

Meme (MCF-7), kolon (HT-29), akciğer (A549) ve prostat (PC-3) gibi insan kanser hücrelerine ve normal insan göğüs hücre hattına (MCF-10A) karşı Ag(I) komplekslerinin sitotoksik aktivitesi, SRB testi ile in vitro 48 saat inkübe edildikten sonra cisplatin ve karboplatine kıyasla karşılaştırmalı olarak gerçekleştirildi. Komplekslerin IC₅₀ değerleri Çizelge 4.30'te verilmiştir. Ag(I) kompleksleri, tüm kanser hücre hatlarında güçlü büyüme inhibisyonu sergilemektedir. Sitotoksiteleri seride [Ag(μ - barb)(PPh₃)₂] den [Ag(barb)(PCy₃)]'e kadar yükselmektedir ve fosfin ligandların üzerindeki Ph halkalarının Cy grupları ile yer değiştirdiğinde lipofilikliğe paralel olarak sitotoksosite üzerinde önemli bir etki göstermiştir. Öte yandan, komplekslerin cisplatin ile karşılaştırıldığında normal hücreler üzerinde daha az toksisite oluşturduğunu belirtmek gerekir. Kompleksler [Ag(barb)(PPhCy₂)] ve [Ag(barb)(PPh₂Cy)], IC₅₀ değerleri 17,1 ila 31,6 μ M arasında değişen MCF-7 ve A549 hücrelerine karşı orta bir aktivite göstermektedir. IC₅₀ değerleri cisplatininkinden daha büyük olmasına rağmen, karboplatin ile karşılaştırıldığında HT-29 dışındaki hücre hatlarına karşı daha iyi bir aktiviteye sahiptirler.

Dikkat çeken, [Ag(barb)(PCy₃)] kompleksi en umut verici Ag(I) kompleksidir. Tüm hücre hatlarında güçlü bir inhibitör etkiye sahiptir ve MCF-7 kanser hücrelerine karşı spesifik olarak seçicilik gösterir, sırasıyla cisplatin ve karboplatinden yaklaşık 2 ve 6 kat daha yüksek toksisiteye sahiptir. Sonuç olarak, monofosfin Ag(I) komplekslerinin in vitro sitotoksitesi, komplekslerin DNA/BSA bağlanma eğilimi ve lipofilitesine uygun olarak [Ag(barb)(PCy₃)] > [Ag(barb)(PPhCy₂)] > [Ag(barb)(PPh₂Cy)] > [Ag(μ - barb)(PPh₃)₂] sırasını izlemektedir. [Ag(barb)(PCy₃)]'ün nispeten daha yüksek lipofilliği ve daha yüksek toksisitesi de, lipofilitenin artması, Berners-Price ve ark tarafından belirtildiği gibi, fosfin çevreleyen Ag(I) komplekslerinin antikanser aktivite geliştirilmesiyle sonuçlanmasını doğrulamaktadır (Berners-Price ve ark. 1999).

Bir bütün olarak, Ag(I) kompleksleri, seçilen kanser hücre hatlarının hücre büyümesi üzerinde farklı inhibisyon etkisi sergiler. Örneğin, [Ag(barb)(μ -dppb)]_n, kompleksinin sitotoksosite 100 μ M'den yüksektir. Dolayısıyla [Ag(barb)(μ -dppb)]_n kompleksi hücre hatları üzerinde pratik olarak pasiftir. [Ag(barb)(μ -dppm)]₂ kompleksi akciğer (A549)

hücrelerinde cisplatine benzer güçlü bir sitotoksosite göstermektedir, ancak diğer hücreler üzerinde az antikanser etkiye sahiptir. $[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$ ve $[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$, A549, PC-3 ve HT-29 hücre hatları üzerinde az veya orta derecede sitotoksosite etki sergilerken, MCF-7 kanser hücrelerine karboplatin'den daha yüksek bir aktiviteye sahiptir. Genel olarak, Ag(I) komplekslerinin normal hücrelere (MCF-10A) karşı çok düşük toksisiteye sahip olduğunu gösterir.

Çizelge 4.30. Ag(I) komplekslerinin IC_{50} değerleri

Kompleks	$(\text{IC}_{50}, \mu\text{M})$				
	A549	PC-3	HT-29	MCF-7	MCF-10A
$[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$	$79,7 \pm 2,9$	$59,3 \pm 2,1$	$91,5 \pm 3,1$	$77,8 \pm 7,8$	>100
$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPh}_2\text{Cy})]$	$22,8 \pm 1,6$	$31,9 \pm 1,9$	$55,3 \pm 1,3$	$31,6 \pm 1,7$	$74,7 \pm 9,7$
$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PPhCy}_2)]$	$17,1 \pm 1,7$	$37,6 \pm 1,2$	$32,3 \pm 3,8$	$19,8 \pm 0,2$	$94,5 \pm 3,5$
$[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$	$11,0 \pm 0,9$	$18,2 \pm 0,3$	$18,5 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,1$	$72,7 \pm 10,3$
$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppm})]_2$	$5,6 \pm 0,2$	$77,0 \pm 1,9$	>100	$67,6 \pm 0,6$	>100
$[\text{Ag}_2(\text{barb})_2(\mu\text{-dppe})(\text{DMSO})_2]$	>100	$56,2 \pm 9,7$	$41,2 \pm 4,9$	$11,5 \pm 0,5$	>100
$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppp})]_2$	$33,8 \pm 2,6$	$50,7 \pm 0,7$	$21,6 \pm 3,9$	$16,5 \pm 0,9$	$71,2 \pm 2,5$
$[\text{Ag}(\text{barb})(\mu\text{-dppb})]_n$	>100	>100	>100	$91,2 \pm 1,0$	>100
Cisplatin	$4,9 \pm 0,6$	$18,6 \pm 0,2$	$8,3 \pm 1,5$	$9,9 \pm 0,2$	$24,2 \pm 0,1$
Karboplatin	$64,3 \pm 4,8$	$85,1 \pm 4,6$	$11,5 \pm 2,0$	$32,9 \pm 2,6$	$85,1 \pm 2,5$

4.8. Lipofilisite Çalışmaları

Lipofilisite yağda ve suda çözünmenin bir ölçüsü olarak tanımlanır ve biyolojik açıdan aktif bileşiklerin farklı organ ve dokularda absorpsiyon, penetrasyonu ve dağılım davranışlarını belirler (Leo ve Hansch 1971, Yang ve ark. 2012, Rutkowska ve ark. 2013). Dağılım katsayısı ($\log P$) genellikle *n*-oktanol/sudaki lipofilisitenin sınıflandırılması için kullanılır. Böylece *n*-oktanol/su dağılım katsayısı ($\log P$), geleneksel sallama şişesi yöntemi ile hazırlanır. Ag(I) komplekslerinin lipofilisitesi sırasıyla $\log P = -0,04, 0,58, 0,91$ ve $1,32$ bulundu ve $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$ 'den $[\text{Ag}(\text{barb})(\text{PCy}_3)]$ 'e yükselmiştir. Barbitürat ligandı, bir NH, negatif yüklü bir N ve üç C=O grubu gibi polar gruplara ve aynı zamanda iki Et kısmının polar olmayan gruplarına sahiptir, fakat Ag(I)-monofosfin komplekslerinin lipofilisitesi esas olarak fosfin ligandlarındaki Cy grubunun artmasıyla artmaktadır. $[\text{Ag}(\mu\text{-barb})(\text{PPh}_3)]_2$ 'de

fosfin ligandı PPh₃ iken, tüm Ph grupları [Ag(barb)(PCy₃)]’te Cy grupları ile yer değiştirmiştir. Aslında sikloheksan benzenden daha lipofiliktir (Abraham ve ark 2003). Bu nedenle, PPh₃’teki Ph gruplarının Cy grubu tarafından yer değiştirmesinde, serideki lipofilitenin kademeli olarak [Ag(μ-barb)(PPh₃)₂]’den [Ag(barb)(PCy₃)]’e yükselmektedir. Difosfin Ag(I) barbitürat komplekslerinin log *P* değerleri [Ag(barb)(μ-dppm)]₂, [Ag₂(barb)₂(μ-dppe) (DMSO)₂], [Ag(barb)(μ-dppp)]₂ ve [Ag(barb)(μ-dppb)]_n sırasıyla 0,63, 0,50, 0,21 ve 0,61 olarak tespit edildi. bis-(difenilfosfino)alkanların varlığına bağlı olarak hidrofobiklikleri farklıdır ve difosfin ligandlarındaki CH₂ grubunun artan sayısı ile Ag(I) komplekslerinin log *P* değerleri artmaktadır.

5. SONUÇ

1. Yapılan çalışmada, tek ve çift dişli tersiyer fosfin ligantları içeren sekiz yeni Ag(I)-barb kompleksi sentezlendi ve komplekslerin yapıları elementel analiz, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ³¹P-NMR, ESI-MS kütle spektrometresi ve X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile aydınlatıldı.
2. Sentezlenen komplekslerde Ag(I) merkezleri etrafında ligantların düzenlenmesi sonucu genel olarak doğrusal, bozulmuş T-şekli ve üçgen düzlem geometri meydana gelmektedir. Böylece Ag(I)'in farklı koordinasyon özellikleri sergilediği bir kez daha doğrulanmaktadır.
3. Komplekslerde barb ligantı iki farklı bağlanma şekli sergilemektedir. [Ag(μ - barb)(PPh₃)₂] kompleksinde N ve O karbonil üzerinden Ag(I) metaline çift dişli koordine olmaktadır. Bunun dışında geri kalan komplekslerin hepsinde negatif yüklü azot atomu üzerinden koordine olmaktadır.
4. Yüksek verimle sentezlenen kompleksler MeOH içerisinde ancak ısıtıldıklarında çözünürken, DMSO ve MeCN içerisindeki çözümleri oldukça kolaydır. Kompleksler uzun süreli açık havada kaldıklarında bozdukları için, kapalı kaplarda, karanlık ve serin ortamda muhafaza edildi.
5. Komplekslerin deneysel koşullar altında iyonlaştırma sistemi ile çözeltide oluşan iyonik türler ESI-MS kütle spektrometresi ile belirlendi. Genel olarak, komplekslere ait [Ag(fosfin)₂]⁺ iyonik türlerinin ortamda yoğun olarak bulunduğu tespit edildi.
6. Komplekslerin BS-DNA'ya bağlanmaları UV- Vis, floresans, viskozite ve jel elektroforez teknikleri ile araştırıldı. Komplekslerin DNA'ya bağlanma şekilleri belirlendi. Tüm komplekslerin DNA'nın oluklarına bağlandığı görüldü.
7. Jel elektroforez çalışmalarına göre, H₂O₂ gibi bir reaktif ortamında kompleksler plazmid DNA yapısında kırklara yol açmaktadır.
8. Komplekslerin protein bağlanmaları çalışmaları UV- Vis, floresans, senkronize floresans ve üç boyutlu floresans teknikleri ile araştırıldı. komplekslerin Trp'a yakın bir bölgeye bağlandığını açık bir şekilde ortaya koymuştur.
9. Bu çalışmada, sentezlenen komplekslerin antibakteriyel özellikleri UÜ Veterinerlik Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD'de incelenmiştir. Genel olarak bakıldığında, sentezlenen sekiz [Ag(μ -barb)(PPh₃)₂], [Ag(barb)(PPhCy₂)], [Ag(barb)(PCy₃)], [Ag₂(barb)₂(μ -dppe)(DMSO)₂], [Ag(barb)(μ -dppp)]₂ kompleksleri daha çok Gram(+) bakteriler üzerinde yüksek etki göstermektedir.
10. Komplekslerin sitotoksik etkileri, çeşitli kanserli ve insan normal, sağlıklı hücreleri üzerinde cisplatin ve karboplatin ile karşılaştırmalı olarak test edilmiştir. Genel olarak bakıldığında, [Ag(barb)(PCy₃)], [Ag(barb)(μ -dppm)]₂ ve [Ag₂(barb)₂(μ -dppe)(DMSO)₂] kompleksleri bu hücre soylarına karşı yüksek sitotoksik etkiye sahip oldukları görüldü.

11. Tezde sunulan çalışmalar SCI tarafından taranan aşağıdaki uluslararası dergide yayımlanmıştır ve ulusal kongrede poster bildiri olarak sunulmuştur.

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

Yılmaz, V.T., Icel., C, Batur, J., Aydinlik, S., Sahinturk, P., Aygun, M., 2017. Structures and biochemical evaluation of silver(I) 5,5- diethylbarbiturate complexes with bis(diphenylphosphino)alkanes as potential antimicrobial and anticancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139, 901-916.

12. **Batur, J., Icel, C., Yılmaz, V.T.** Monofosfin Ligantlı Gümüş(I) 5,5-Dietilbarbitürat Komplekslerinin Yapıları, Antimikrobiyal Ve Antikanser Özellikleri, VI. *Ulusal Anorganik Kimya Kongresi*, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, 18-21 Mayıs 2017, Burdur, P132. (poster bildiri)

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

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

KAYNAKLAR

- Abraham, M.H., Zissimos, A.M., Jr. W.E.A. 2003.** Partition of solutes into wet and dry ethers; an LFER analysis, *New J. Chem*, 27: 1041.
- Ahmed, L.S., Dilworth, J.R., Miller, J.R., Wheatley, N. 1998.** Silver(I)-silver(I) interactions in the tetrameric silver thiolate phosphine complex $[Ag_4(SPh)_4(PPh_3)_4]$. *Inorganica Chimica Acta*, 278: 229–231.
- Aiken, C.R., Fisher, E.W., Gumpert, R.I. 1991.** The specific binding, bending, and unwinding of DNA by RsrI endonuclease, an isoschizomer of EcoRI endonuclease, *J. Biol. Chem*, 266: 19063-19069.
- Aksoy, M.S., Yilmaz, V.T., Buyukgungor, O. 2009.** 5,5-Diethylbarbiturato complexes of copper(II) with (2-aminoethyl)piperidine, -pyrrolidine, and -morpholine: syntheses, crystal structures, spectroscopic, and thermal properties, *Journal of Coordination Chemistry*, 62: No. 20, 3250–3258.
- Altaf, M., Stoeckli-Evans, E. 2010a.** Silver(I) tertiary phosphine complexes: Influence of the anion on the structural and spectroscopic properties. *Polyhedron*, 29: 701–708.
- Altaf, M., Stoeckli-Evans, H. 2010b.** Copper(I) and silver(I) tertiary phosphines complexes: Synthesis, X-ray structures and spectroscopic characterization. *Inorganica Chimica Acta*, 363: 2567–2573.
- Altaf, M., Stoeckli-Evans, H., Cuin, A., Sato, N. D., Pavan, R. F., Leite, F. Q. C., Ahmad, S., Bouakka, M., Mimouni, M., Khardli, Z. F., Taibi, H. B. 2013.** Synthesis, crystal structures, antimicrobial, antifungal and antituberculosis activities of mixed ligand silver(I) complexes. *Polyhedron*, 62: 138–147.
- Andersen, B.D., Wise, B.L. 1986.** Textbook of clinical chemistry. *Philadelphia: WB Saunders Company*, 197–208.
- Andrews, J.M. 2001.** Determination of minimum inhibitory concentrations, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48: 1, 5–16
- Ardizzoia, G.A., La Monica, G., Maspero, A., Moret, M., Masciocchi, N. 1997.** Silver(I) pyrazolates. Synthesis and X-ray and ^{31}P -NMR characterization of triphenylphosphine complexes and their reactivity toward heterocumulenes. *Inorganic Chemistry*, 36: 2321–2328.
- Aslanidis, P., Karagiannidis, P., Akrivos, P.D., Krebs, B., Lage, M. 1997.** Silver(I) complexes with heterocyclic thiones and tertiary phosphines as ligands part 2. Mononuclear complexes of silver(I) nitrate. The crystal structures of $[Ag(PPh_3)_2(pyth)_2]NO_3$ and $[Ag(PPh_3)_2(pytmH)]NO_3$. *Inorganica Chimica Acta*, 254: 277–284.
- Attar, S., Alcock, W., N., Bowmaker, A., Frye, G., S., J., Bearden, H., W., Nelson, H. J. 1991.** Phosphole complexes of silver(I). investigations of structure and bonding by x-ray crystallography, infrared spectroscopy, and cp/mas and solution ^{31}P nmr spectroscopy. *Inorg Chem*, 30: 4166-4176.
- Azócar, M.I., Gómez, G., Levín, P., Paez, M., Muñoz, H., Dinamarca, N. 2014.** Review: Antibacterial behavior of carboxylate silver(I) complexes, *Journal of Coordination Chemistry*, 67: 23–24, 3840–3853.
- Babacan, M. 1983.** Klinikte antimikrobikler. Atatürk Üniversitesi Yayınları No: 624, Erzurum, s. 1–21.

- Bachman, R.E., Andretta, D.F. 1998.** Metal–ligand bonding in coinage metal–phosphine complexes: The synthesis and structure of some low-coordinate Silver(I)-phosphine complexes. *Inorganic Chemistry*, 37: 5657–5663.
- Baeyer, A. 1864.** Untersuchungen über die Harnsäuregruppe, *Annalen der Chemie und Pharmacie* 131: 291.
- Banti, C.N., Giannoulis, A.D., Kourkoumelis, N., Owczarzak, A.M., Poyraz, M., Kubicki, M., Charalabopoulos, K., Hadjidakou, S.K. 2012.** Mixed ligand–silver(I) complexes with anti-inflammatory agents which can bind to lipoxygenase and calf-thymus DNA, modulating their function and inducing apoptosis, *Metallomics*, 4: 545.
- Banti, C.N., Giannoulis, A.D., Kourkoumelis, N., Owczarzak, A.M., Kubicki, M., Hadjidakou, S.K. 2014.** Novel metallo-therapeutics of the NSAID naproxen. Interaction with intracellular components that leads the cells to apoptosis, *Dalton Trans*, 43: 6848.
- Banti, C.N., Hadjidakou, S.K. 2013.** Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver(I) compounds, *Metallomics* 5: 569-596.
- Banti, C.N., Papatriantafyllopoulou, C., Manoli, M., Tasiopoulos, A.J., Hadjidakou, S.K. 2016.** Nimesulide Silver Metallodrugs, Containing the Mitochondriotropic, Triaryl Derivatives of Pnictogen; Anticancer Activity against Human Breast Cancer Cells, *Inorg. Chem*, 55: 8681.
- Belaj, F., Trnoska, A., Nachbaur, E. 1998.** (Nitrito-*O,O'*)bis(triphenylphosphine-*P*)silver(I) dichloromethane solvate. *Acta Crystallographia*, C54: 727–728.
- Berking, B. 1972.** The Crystal Structure of Calcium Barbitol Trihydrate, *Acta Crystallogr*, B 28: 98.
- Berners-Price, S.J., Johnson, R.K., Giovenella, A.J., Faucette, L.F., Mirabelli, C.K., Sadler, P.J. 1988.** Antimicrobial and anticancer activity of tetrahedral, chelated, diphosphine silver(I) complexes: Comparison with copper and gold, *J. Inorg. Biochem.* 33: 285-295.
- Bernhardt, V.P., Hayes, J.E. 2003.** Redox active macrocyclic receptors for neutral guests, *Inorg. Chem*, 42: 1371–1377.
- Berners-Price, S.J., Bowen, R.J., Galettis, P., Healy, P.C., McKeage, M.J. 1999.** Structural and solution chemistry of gold(I) and silver(I) complexes of bidentate pyridyl phosphines: selective antitumour agents, *Coord. Chem. Rev.* 185–186, 823–836.
- Biberoğlu, G. 2003.** Kütle spektrometresi ve tıp alanında kullanımı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 23: 491–498.
- Bojarski, J.T., Mokrosz, J.L., Barton, H.J., Paluchowska, M.H., Katritzky, A.R., Ed. 1985.** Recent progress in barbituric acid chemistry, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 38: Academic Press, Inc, New York.
- Bonati, F., Burini, A., Pietroni, R.B. 1986.** Mono, di, and tetra-aurated derivatives of barbituric acid, including a new type of polynuclear gold compound. crystal structure of 1,3-bis(triphenylphosphinegold)-5,5- diethylbarbituric acid, *Journal of Organometallic Chemistry*, 317: 121-135.
- Bonati, F., Burini, A., Pietroni, R.B., Torregiani, E. 1991.** A gold-197 Mössbauer investigation of C-, S-, and N-derivatives of R₃PAu', *Journal of Organometallic Chemistry*, 408: 125-129.

- Bowmaker, G.A., Di Nicola, C., Effendy, Hanna, J.V., Healy, P.C., King, S.P., Marcetti, F., Pettinari, C., Robison, W.T., Skelton, B.W., Sobolev, A.N., Tabacaru, A., White, A.H. 2013.** Oligo-nuclear silver thiocyanate complexes with monodentate tertiary phosphine ligands, including novel ‘cubane’ and ‘step’ tetramer forms of $\text{AgSCN} : \text{PR}_3 (1 : 1)_4$. *Dalton Transactions*, 42: 277–291.
- Bowmaker, G.A., Hanna, J.V., Skelton, B.W., White, A.H. 2012.** Mechanochemical and solution synthesis, and crystal structures and IR and solid-state (CPMAS) NMR spectroscopy of some bis(triphenylphosphine)silver(I) mono- and di-hydrogencitrate systems. *Dalton Transactions*, 41: 5409–5417.
- Bozoğlu, A. 2010.** Türkiye’de çıkan doğal zeolitin bebek bezlerinde antimikrobiyal madde olarak kullanılması. Yüksek Lisans Tezi İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- Bult, A. Klasen, H.B., 1976.** Infrared spectra of metal complexes of 5,5-disubstituted barbituric acids, *Spectroscopy Letters*, 9: (2), 81-94.
- Braga, D., Cadoni, M., Grepioni, F., Maini, L., Rubini, K. 2006.** Gas–solid reactions between the different polymorphic modifications of barbituric acid and amines, *Cryst. Eng. Comm*, 8: 756–763.
- Brandys, M.C., Puddephatt, R.J. 2002.** Polymeric complexes of silver(I) with diphosphine ligands: self-assembly of a puckered sheet network structure, *J. Am. Chem. Soc.*, 124: 3946-3950.
- Camalli., Caruso., F. 1990.** The Coordination chemistry of 1,2-Bis[(diphenylphosphino)methyl]benzene with Nickel(II), Palladium(II), Platinum(II), and Platinum(0) and the X-Ray crystals structure of [Pt(1,2-bis[(diphenylphosphino)methyl]benzene)(C₂H₄)] by Mercedes, *Helvetica Chimica Acta*, 73: 2263.
- Can, C., Körlü, A. 2011.** Antibakteriyel tekstil üretiminde sıkça kullanılan gümüşün etki mekanizması ve toksisitesi. *Electronic Journal of Textile Technologies*, Vol: 5: No: 3, 54-59.
- Cambridge Structural Database (CSD, version 5.34, Feb 2013):** F.H. Allen, Acta Crystallogr. B58 (2002) 380.
- Caira, M.R., Fazakerley, G.V., Linder, P.W., Nassimbeni, L.R. 1973.** Crystal Structure of the Bis-(5,5'-diethylbarbiturato)bipyridine Complex of Copper(II), *Acta Cryst*, B29, 2898.
- Castellano, J.J., Shafii, S.M., Ko, F., Donate, G., Wright, T.E., Mannari, R.J., Payne, W.G., Smith, D.J., Robson. M.C. 2007.** Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs, *International Wound Journal*, 4(2): 114-22.
- Cavicchioli, M., Leite, C.Q.F., Sato, D.N., Massabni, A.C. 2007a.** Synthesis, characterization and antimycobacterial activity of Ag(I)-aspartame, Ag(I)-saccharin and Ag(I)-cyclamate complexes. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 340: 538–542.
- Cavicchioli, M., Massabni, A.C., Castellano, E.E., Sabeh, L.P.B., Costa-Neto, C.M. 2007b.** Synthesis and X-ray structure of the dinuclear platinum(II) complex with saccharin {K[Pt(sac)₃(H₂O)]·H₂O}₂: Studies on its antiproliferative activity in aqueous solution, *Inorganica Chimica Acta*, 360: 3055–3060.
- Cerquetella, A., Effendy, Pettinari, C., Pettinari, R., Skelton, B.W., White, A.H. 2007.** Synthesis and structural characterization of the adducts of silver(I) perchlorate

and nitrate with triphenylphosphine and bis(pyrazolyl)methane ligands of 1:1:1 stoichiometry. *Inorganica Chimica Acta*, 360: 2265–2270.

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

Chang, S.K., Hamilton, A.D. 1988. Molecular recognition of biologically interesting substrates: synthesis of an artificial receptor for barbiturates employing six hydrogen bonds, *J. Am. Chem. Soc.* 110: 1318.

Chang, Suk-K., Engen, D.V., Fan, E., Hamilton, A.D. 1991. Hydrogen bonding and molecular recognition: synthetic, complexation, and structural studies on barbiturate binding to an artificial receptor, *J. Am. Chem. Soc.*, 113: 7640-7645.

Chen, F., Oh, S.-W., Wasylishen, R.E. 2009. A solid-state ^{31}P NMR study of 1:1 silver triphenylphosphine complexes Interpretation of $^1J(^{107,109}\text{Ag}, ^{31}\text{P})$ values, *Can. J. Chem.* 87: 1090-1101.

Clement, J.L., Jarrett, P.S. 1994. Antibacterial silver, *Metal Based Drugs*, 1(5-6): 467–482.

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

Collinson, S.R., Gelbrich, T., Hursthouse, M.B., Tucker, J.H.R. 2001. Novel ferrocene receptors for barbiturates and ureas, *Chem. Commun*, 555–556.

Cooke, G., Rotello, V.M. 2002. Methods of modulating hydrogen bonded interactions in synthetic host–guest systems, *Chem. Soc. Rev*, 31: 275–286.

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

Craven, B.M., Vizzini, E.A., Rodrigues, M.M. 1969. The crystal structure of two polymorphs of 5,5'-diethylbarbituric acid (barbital), *Acta Cryst.* B25: 1978-1993.

Crede, CSF., 1881. Die Verhütung der Augenentzündung der Neugeborenen [Prevention of inflammatory eye disease in the newborn], *Archiv für Gynaekologie*, 17: 50–53.

Cui, Li-N., Hu, Ke-Y., Jin, Qiong-H., Li, Zhong-F., Wu, Jie-Q., Zhang, Cun-L. 2011. Polynuclear silver(I) complexes of triphenylphosphine and 2-aminopyrimidine: Synthesis, structural characterization and spectroscopic properties. *Polyhedron*, 30: 2253–2259.

Cui, Y.Z., Yuan, Y., Li, Z.F., Liu, M., Jin, Q.H., Jiang, N., Cui, L.N. Gao, S. 2016. From ring, chain to network: Synthesis, characterization, luminescent properties of silver(I) complexes constructed by diphosphine ligands and various N-donor ligands, *Polyhedron*, 112: 118-129.

DeRuiter, J. 2004. The Barbiturates, *Principles of Drug Action* 2, Fall.

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

- Di Nicola, C., Effendy, Marchetti, F., Pettinari, C., Skelton, B.W., White, A.H. 2007a.** Synthesis and structural characterization of adducts of silver(I) nitrate with ER₃ (E = P, As, Sb; R = Ph, cy, *o*-tolyl, mes) and oligodentate aromatic bases derivative of 2,2'-bipyridyl, L, AgNO₃:ER₃:L (1:1:1). *Inorganica Chimica Acta*, 360: 1433–1450.
- Di Nicola, C., Ngoune, J., Effendy, Pettinari, C., Skelton, B.W., White, A.H. 2007b.** Synthesis and structural characterization of adducts of silver(I) diethyldithiocarbamate with P-donor ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 360: 2935–2943.
- Dixit, V., 2010.** Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel phosphine stabilized silver (I) decarboxylase complexes, doctor of philosophy, dublin institute of technology, *School of Food Science and Environmental Health*, Dublin 1.
- Dörner, M., Rautiainen, M., Rust, J., Lehmann, W.C., Mohr, F. 2017.** Acylchalcogenourea complexes of silver(I). *European Journal of Inorganic Chemistry*, 4: 789–797.
- Dundee, J.W., Mcilroy, P.D.A., 1982.** The history of the barbiturates, *Anaesthesia*, 37: 726-734.
- Effendy, Hanna, J.V., Pettinari, C., Pettinari, R., Santini, C., Skelton, B.W., White, A.H. 2007a.** Synthesis and structural studies of a 1:2 adduct of silver(I) tetrakis(pyrazolyl)borate(III) with a tertiary phosphine. *Inorganic Chemistry Communications*, 10: 571–574.
- Effendy, Marchetti, F., Pettinari, C., Pettinari, R., Skelton, B.W., White, A.H. 2007b.** Synthesis and structural characterization of adducts of silver(I) oxyanion salts, AgX (X = ClO₄, NO₃), with Ph₂E(CH₂)_xEPh₂ ('dpex'; E = P, As; x = 1–4) and oligodentate aromatic N-bases derivative of 2,2'-bipyridyl, 'L', AgX:dpex:L (2:1:2). *Inorganica Chimica Acta* 360: 1388–1413.
- Effendy, Di Nicola, C., Nitiatmodjo, M., Pettinari, C., Skelton, B.W., White, A.H. 2005.** Syntheses, spectroscopic and structural characterization of some (solvated) binuclear adducts of the form Ag(oxyanion):dpem(:S) (1:1(:x))₂ (oxyanion = ClO₄, F₃CCO₂, F₃CSO₃; dpem = Ph₂E(CH₂)EPh₂ (E = P, As)). *Inorganica Chimica Acta*, 358: 735–747.
- Elmore, S. 2007.** Apoptosis: A Review of programmed cell death, *Toxicol Pathol*, 35(4): 495–516.
- Feng, Q.L., Wu, J., Chen, G.Q., Cui, F.Z., Kim, T.N., Kim, J.O.A. 2000.** Mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on escherichia coli and staphylococcus aureus. *J. Biomed. Mater. Res.* Dec 15: 52(4), 662-8.
- Fernandes, C.J., Stevens, D.A., Obbink, D.J.G., Ackerman, V.P. 1985.** A replicator method for the combined determination of minimum inhibitory concentration and minimum bactericidal concentration, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 15: 53.
- Fong, Joy., Wood, F. 2006.** Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review, *Int. J. Nanomedicine*, 1(4): 441–449.
- Fox, L., Charles, J.R., Modak, M.S. 1974.** Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, June, p. 582-588.
- Gao, Y., Cranston, R. 2008.** Recent advances in antimicrobial treatments of textiles, *Textile Research Journal*, 78(1): 60–72.
- Geary, W.J. 1971.** The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds, *Coordination Chemistry Reviews*, 7: 81–122.

Gowri, S., Almeida, L., Amorim, T., Carneiro, N., Souto, A.P., Esteves, M.F. 2010. Polymer nanocomposites for multifunctional finishing of textiles - a Review, *Textile Research Journal*, 80(13): 1290–1306.

Goel, R.G., Pilon, P. 1978. Tri-tert-butylphosphine complexes of silver(I). Preparation, characterization, and spectral studies, *Inorganic Chemistry*, 17: No, 10, 197.

Jaros, S.W., M, F.C., Da Silva, G., Krol, J.M., Oliveira, C.O, Smolenski, P., Pombeiro, A.J. L., Kirillov, A.M. 2016. Bioactive silver–organic networks assembled from 1,3,5-triaza-7- phosphadmantane and flexible cyclohexanecarboxylate blocks, *Inorganic Chemistry*, 55: 4, 1486-1496.

Jimenez, J, Chakraborty, I., Rojas-Andrade, M., Mascharak, K.P. 2017. Silver complexes of ligands derived from adamantylamines: Water-soluble silver-donating compounds with antibacterial properties. *Journal of Inorganic Biochemistry* 168 13 – 17.

Haque, N., Roedel, J.N., Lorenz, Ingo-P. 2009. Synthesis, crystal structure and spectroscopic characterisation of mono- and dinuclear 5,5-diethylbarbiturato complexes of chromium(0) and rhenium(I), *Z. Anorg. Allg. Chem*, 635: 496-502.

Haque, R., Ahmed, S.A., Inzhakova, G., Shi, J., Avila, C., Polikoff, J., Bernstein, L., Enger, S.M., Press, M.F. 2012. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21(10): 1848–1855.

He, H.S. 2007. (Barbiturato- κ O)[hydridotris(5-methyl-3-phenyl-1-pyrazolyl)borato- κ^3 N²,N^{2''}, N^{2'''}]zinc(II) methanol solvate, *Acta Crystallogr*, E 63: m850.

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

Huges, M.N. 1980. The inorganic chemistry of biological processes, second edition, queen elizabeth collage, university of london, John Wiley & Sons Ltd., pp: 299–317.

Ibrahim, M. M., Mersal, G.A.M., Al-Juaid, S., El-Shazly, S.A. 2014. Syntheses, characterization, and SOD activity studies of barbital-based nickel(II) complexes with different chelating amines: The X-ray crystal structures of Barb-H and [Ni(Barb)₂(en)₂] (Barb = 5,5-diethylbarbiturate), *Journal of Molecular Structure*, 1056–1057: 166–175.

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

Içsel, C., Yilmaz, V.T., Kaya, Y., Durmus, S., Sarimahmut, M., Buyukgungor, O., Ulukaya, E. 2015a. Cationic Pd(II)/Pt(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with bis(2-pyridylmethyl)amine and terpyridine: Synthesis, structures, DNA/BSA interactions, intracellular distribution, cytotoxic activity and induction of apoptosis, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 152: 38–52

Içsel, C., Yilmaz, V.T., Kaya, Y., Samli, H., Harrison, W.T. A., Buyukgungor, O. 2015b. New palladium(II) and platinum(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with 2-phenylpyridine, 2,2'-bipyridine and 2,2'-dipyridylamine: synthesis, structures, DNA binding, molecular docking, cellular uptake, antioxidant activity and cytotoxicity, *Dalton Trans*, 44: 6880

- Icsel, C., Yilmaz, V.T., Büyükgüngör, O. 2016.** Synthesis, characterization and structures of solvent-mediated Na(I)–Pd(II) heterometallic complexes containing [Pd(barb)₄]^{2–} units (barb = 5,5-diethylbarbiturate), *Journal of Coordination Chemistry*, 69: 15, 2272–2280
- Isab, A.A., Nawaz, S., Saleem, M., Altaf, M., Monim-ul-Mehboob, M., Ahmad, S., Stoeckli Evans, H. 2010.** Synthesis, characterization and antimicrobial studies of mixed ligand silver(I) complexes of thioureas and triphenylphosphine; crystal structure of {[Ag(PPh₃)(thiourea)(NO₃)]₂·[Ag(PPh₃)(thiourea)]₂(NO₃)₂}. *Polyhedron*, 29: 1251–1256.
- Izuo, A., Yohko, K., Toru, S., Takaaki, H., Seiji, S. 1993.** Molecular design of a new fluorescent barbiturate receptor. Sensitive detection of barbiturates through solvent extraction, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 66(3): 927-33.
- Kaesler, A., Delavaux-Nicot, B., Duhayon, C., Coppel, Y., Nierengarten, Jean-F. 2013.** Heteroleptic Silver(I) Complexes Prepared from Phenanthroline and Bis-phosphine Ligands. *Inorg. Chem*, 52: 14343–14354.
- Kar, A. 2006.** *Medicinal Chemistry*, 4th ed., New Age International (P) Limited, Publishers, New Delhi, pp. 171–194.
- Kascatan-Nebioglu, A., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Cannonb, C.L., Youngs, W.J. 2007.** N-Heterocyclic carbene-silver complexes: A new class of antibiotics. *Coordination Chemistry Reviews*, 251: 884–895.
- Kasuga, N.C., Sugie, A., Nomiya, K. 2004.** Recent advances in supramolecular design and assembly of silver(I) coordination polymers. *Dalton Transition*, 3732–3734.
- Kasuga, N.C., Yoshikawa, R., Sakai, Y., Nomiya, K. 2012.** Syntheses, structures, and antimicrobial activities of remarkably light-stable and water-soluble silver complexes with amino acid derivatives, silver(I) N-acetylmethioninates. *Inorganic Chemistry*, 51: 1640–1647.
- Kilpin, K.J., Dyson, P.J. 2013.** Enzyme inhibition by metal complexes: concepts, strategies and applications, *Chem. Sci*, 4: 1410.
- Kim, S.W., Jung, J.H., Lamsal, K., Kim, Y.S., Min, J.S., Lee, Y.S., 2012.** Antifungal Effects of Silver Nanoparticles (AgNPs) against Various Plant Pathogenic Fungi, *Mycobiology*, 40(1): 53-58.
- Kharat, A.N., Bakhoda, A., Foroutannejad, S., Cina, F. 2011.** Molecular structure and antimicrobial activity of a luminescent dinuclear silver(I) complex of phenyl-bis(2-pyridyl)phosphine, *Z. Anorg. Allg. Chem*, 637: (14-15), 2260–2264.
- Klasen, H.J. 2000.** Historical review of the use of silver in the treatment of burns, *Burns*, 26(2): 117-30.
- Koike, T., Takashige, M., Kimura, E., Fujioka, H., Shiro, M. 1996.** Bis(Zn(II)-Cyclen) complex as a novel receptor of barbiturates in aqueous solution, *Chem. Eur. J*, 2: 6.
- Kyros, L., Kourkoumelis, N., Kubicki, M., Male, L., Hursthouse, M.B., Verginadis, I.I., Gouma, E., Karkabounas, S., Charalabopoulos, K., Hadjidakou, S.K. 2010.** Structural properties, cytotoxicity, and anti-inflammatory activity of silver(I) complexes with tris(p-tolyl)phosphine and 5-chloro-2-mercaptobenzothiazole. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, doi:10.1155/2010/386860.
- Lansdown, A.B.G. 2002.** Silver (I): its antibacterial properties and mechanism of action, *Journal of wound care*, 11: 4, 125.

- Lee, M., Rhodes, A.L., Wyatt, M.D., Forrow, S., Hartley, J.A. 1993. GC base sequence recognition by oligo(imidazolecarboxamide) and C-terminus-modified analogues of distamycin deduced from circular dichroism, proton nuclear magnetic resonance, and methidiumpropylethylenediaminetetraacetate-iron(II) footprinting studies, *Biochemistry*, 32: 4237.
- Leo, A., Hansch, C., Elkins, D. 1971. Partition coefficients and their uses, *Chem. Rev.*, 71: 525-616.
- Lettko, L., Wood, J.S., Rausch, M.D. 2000. Synthesis of (phosphine)silver(I) trifluoromethanesulfonate complexes and the molecular structure of di- μ -trifluoromethylsulfonate-(tetrakis-triphenylphosphine)disilver(I). *Inorganica Chimica Acta*, 308: 37-44.
- Lewis, T.C., Tocher, D.A., Price, S.L. 2004. An experimental and theoretical search for polymorphs of barbituric acid: the challenges of even limited conformational flexibility, *Cryst. Growth Des.*, 4: 979.
- Li, F.H., Zhao, G.H., Wu, H.X., Lin, H., Wu, X.-X., Zhu, S.-R., Lin, H.-K. 2006. Synthesis, characterization and biological activity of lanthanum(III) complexes containing 2-methylene-1,10-phenanthroline units bridged by aliphatic diamines, *J. Inorg. Biochem.* 100: 36-43.
- Liau, S.Y., Read, D.C., Pugh, W.J., Furr, J.R., Russel, A.D. 1997. Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. *Letters in Applied Microbiology*, 25: 279-283.
- Liu, Z-D, Zhu, H-L. 2004. catena-Poly[[μ -ethylenediamine- $K^2N:N'$ -bis[(ethylenediamine- K^2N,N')silver(I)]bis[silver(I)- μ -barbiturato- $K^2N:N'$]]dihydrate], *Acta Cryst.* E60: m1883-m1885.
- Liu, J.J., Galettis, P., Farr, A., Maharaj, L., Samarasingha, H., McGechan C.A., Baguley, B.C., Bowen, R.J., Berners-Price, S.J., McKeage, M.J. 2008. In vitro antitumour and hepatotoxicity profiles of Au(I) and Ag(I) bidentate pyridyl phosphine complexes and relationships to cellular uptake. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 102: 303-310.
- Louie, A.Y., Meade, T.J. (1999). Metal complexes as enzyme inhibitors, *Chem. Rev.*, 99: 2711.
- Mahmudov, K.T., Kopylovich, M.N., Maharramov, A.M., Kurbanova, M.M., Gurbanov, A.V., Pombeiro, A.J.L. 2014. Review: Barbituric acids as a useful tool for the construction of coordination and supramolecular compounds, *Coordination Chemistry Reviews*, 265: 1-37.
- Marchetti, F., Palmucci, J., Pettinari, C., Pettinari, R., Scuri, S., Grappasonni, I., Cocchioni, M., Amati, M., Lej, F., Crispini, A. 2016. Linkage isomerism in silver acylpyrazolonato complexes and correlation with their antibacterial activity, *Inorg Chem*, 55: 5453-5466.
- Masoud, M.S., Amira, M.F., Ramadan, A.M., El-Ashry, G.M. 2008. Synthesis and characterization of some pyrimidine, purine amino acid and mixed ligand complexes, *Spectrochimica Acta*, Part A 69: 230-238.
- Matsumoto, K., Shindo, T., Mukasa, N., Tsukuda, T., Tsubomura, T. 2010. Luminescent Mononuclear Ag(I)-Bis(diphosphine) Complexes: Correlation between the

Photophysics and the Structures of Mononuclear Ag(I)-Bis(diphosphine) Complexes, *Inorg. Chem*, 49: 805–814.

Mergny, J-L., Lacroix, L. 2003. Analysis of Thermal Melting Curves, *Oligonucleotides*, 13: 515–537.

Mcdonnell, G., Russell, D.A. 1999. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan., p. 147–179.

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

Medici, S., Peana, M., Crisponi, G., Nurchi, V.M., Lachowicz, J.I., Remelli, M., Zoroddu, M.A. 2016. Silver coordination compounds: A new horizon in medicine, *Coordination Chemistry Reviews*, 327-328: 349–359.

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

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

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

Mishra, A.P., Pandey, L.R., Jain, R.K. 2012. Microwave synthesis, reactivity, spectral and thermal analysis of some binary/mixed ligand Oxovanadium(IV) complexes, *Chem. Sci. Trans*, 1: 1, 121-133.

Monteiro, R.D., Gorup, F.L, Takamiya, S.A., Ruvollo-Filho, C.A., Camargo, de R. E, Barbosa, B.D. 2009. The growing importance of materials that prevent microbial adhesion: antimicrobial effect of medical devices containing silver. *International Journal of Antimicrobial Agents* 34: 103–110.

Muthiah, P.T., Hemalini, M., Bocelli, G. 2007. experimental crystal structure determination, *Struct. Chem*. 18: 171.

Müller, I.M., Spillmann, S., Franck, H., Pietschnig, R. 2004. Rational design of the first closed coordination capsule with octahedral outer shape, *Chem. Eur. J*, 10: 2207 - 2213.

Nafisi, S., Sadeghi, G. B., Panahyab, A., 2011. Interaction of aspirin and vitamin C with bovine serum albumin, *J. Photochem. Photobiol, B*, 105: 198-202.

Narain, G., Verma, K.M., Jain, K.J. 1992. Characterisation and electron paramagnetic resonance spectra of some Copper(II) complexes derived from heterocyclic ligand 5,5'-diethyl-2,4,6(1h)-pyrimidinetrione and amines, *Asian. J. Chem*, 4(4): 675-679.

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

Nichol, G.S., Clegg, W. 2005. A variable-temperature study of a phase transition in barbituric acid dihydrate, *Acta Crystallogr, Sect. B* 61: 464.

- Ng, S.W. 1995.** Crystal structures of 2-[bis(triphenylphosphine)silver(I)]benzothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 2-[bis(triphenylphosphine)silver(I)]-4,5-dimethylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide· ethanol. *Zeitschrift für Kristallographie*, 210: 206–209.
- Ng, S.W. 1998.** (Trifluoroacetato-*O,O'*)bis(triphenylphosphine-*P*)silver(I). *Acta Crystallographia*, C54: 743–744.
- Nomiya, K., Kondoh, Y., Onoue, K., Kasuga, N.C., Nagano, H., Oda, M., Sudoh, T., Sakuma, S. 1995.** Synthesis and characterization of polymeric, anionic thiosalicylato-Ag(I) complexes with antimicrobial activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 58: 255–267.
- Nomiya, K., Tsuda, K., Kasuga, N.C. 1998.** Synthesis and X-ray characterization of helical polymer complexes [Ag(1,2,3-L)(PPh₃)₂]_n and [Ag(1,2,4-L)(PPh₃)₂]_n (HL = triazole) and their antimicrobial activities. *Journal of Chemical Society Dalton Transactions*, 1653–1659.
- Nomiya, K., Takahashi, S., Noguchi, R. 2000.** Synthesis and crystal structure of a hexanuclear silver(I) cluster [Ag(Hmna)]₆·4H₂O (H₂mna = 2-mercaptinicotinic acid) and a supramolecular gold(I) complex H[Au(Hmna)₂] in the solid state, and their antimicrobial activities, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2091-2097.
- Nomiya, K., Yokohama, H. 2002.** Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of polymeric silver(I) complexes with three amino-acids [aspartic acid (H₂asp), glycine (Hgly) and asparagine (Hasn)]. *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions*, 12: 2483–2490.
- Nomiya, K., Kasuga, N.C., Takayama, A. 2014.** Synthesis, structure and antimicrobial activities of polymeric and nonpolymeric silver and other metal complexes, in: A. Munoz-Bonilla, M.L. Cerrada, M. Fernandez-Garcia (Eds.), *Polymeric Materials with Antimicrobial Activity: from Synthesis to Applications*, RSC Publishing, Cambridge, , pp: 156-207.
- Partyka, D.V., Deligonul, N. 2009.** Phosphine- and Carbene-Ligated Silver Acetate: Easily-Accessed Synthons for Reactions with Silylated Nucleophiles, *Inorg. Chem*, 48: 9463–9475.
- Peppas, E., Anastassopoulou, J., Theophanides, T. 2001.** Supramolecular interactions between a barbiturato copper(II) complex and 2,6-bis(alcanoylamino)pyridines, *Journal of Molecular Structure*, 559: 219–225.
- Pellei M, Gandin V, Marinelli M, Marzano, C., Yousufuddin, M., Rasika Dias, H.V., Santini, C. 2012.** Synthesis and biological activity of ester- and amide-functionalized imidazolium salts and related water-soluble coinage metal N-heterocyclic carbene complexes. *Inorganic Chemistry*, 51(18): 9873–9882.
- Percivala, L.S., Bowlera, G.P., Russellb, D. 2005.** Bacterial resistance to silver in wound care. *Journal of Hospital Infection*, 60: 1–7.
- Pettinari, C., Marchetti, F., Lupidi, G., Quassinti, L., Bramucci, M., Petrelli, D., Vitali, L.A., Guedes da Silva, M.C.F., Martins, L.M.D.R.S., Smolenski, P., Pombeiro, A.J.L. 2011.** Synthesis, antimicrobial and antiproliferative activity of novel silver(I) tris(pyrazolyl)methanesulfonate and 1,3,5-triaza-7-phosphadamantane complexes. *Inorganic Chemistry*, 50: 11173–11183.
- Pettinari, C., Ngoune, J., Marinelli, A., Skelton, B.W., White, A.H. 2009.** Silver(I) methanesulfonate complexes containing diphosphine ligands: Spectroscopic and structural characterization, *Inorganica Chimica Acta*, 362: 3225–3230.

- Piero, S.D., Fedele, R., Melchior, A., Portanova, R., Tolazzi, M., Zangrando, E. 2007.** Solvation effects on the stability of silver(I) complexes with pyridine-containing ligands studied by thermodynamic and DFT methods, *Inorg. Chem*, 46: 4683–4691.
- Poyraz, M., Banti, C.N., Kourkoumelis, N., Dokorou, V., Manos, M.J., Simcic, M., Golic-Grdadolnik, S., Mavromoustakos, T., Giannoulis, A.D., Verginadis, I.I., Charalabopoulos, K., Hadjikakou, S.K. 2011.** Synthesis, structural characterization and biological studies of novel mixed ligand Ag(I) complexes with triphenylphosphine and aspirin or salicylic acid. *Inorganica Chimica Acta*, 375: 114–121.
- Puszyńska-Tuszkano, M., Grabowski, T., Daszkiewicz, M., Wietrzyk, J., Filip, B., Maciejewska, G., Cieślak-Golonka, M. 2011.** Silver(I) complexes with hydantoins and allantoin: Synthesis, crystal and molecular structure, cytotoxicity and pharmacokinetics, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105: 17–22.
- Psomas, G. 2008.** Mononuclear metal complexes with ciprofloxacin: Synthesis, characterization and DNA-binding properties. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102: 1798–1811.
- Pyle, A.M., Rehmann, J.P., Meshoyrer, R., Kumar, C.V., Turro, N.J., Barton, J.K. 1989.** Mixed-ligand complexes of ruthenium(II): factors governing binding to DNA, *Journal of the American Chemical Society*, 111: 3051–3058.
- Rai, M., Yadav, A., Gade, A. 2009.** Silver Nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*, 27: 76–83.
- Refat, S.M., Sharshar, T. 2012.** infrared, Raman, ¹H NMR, thermal and positron annihilation lifetime studies of Pb(II), Sn(II), Sb(III), Bi(III)-barbital complexes, *Journal of Molecular Structure*, 1016: 140–146.
- Reddy, P.R., Shilpa A. 2010.** Interaction of DNA with small molecules: Role of copper histidyl peptide complexes in DNA binding and hydrolytic cleavage. *Indian Journal of Chemistry*, 49A: 1003–1015.
- Reinhardt, C.G., Krugh, T.R. 1978.** A comparative study of ethidium bromide complexes with dinucleotides and dna: direct evidence for intercalation and nucleic acid sequence preferences, *Biochemistry*, 17: 4845.
- Rosenkranz, H.S., Rosenkranz, S. 1972.** Silver sulfadiazine: Interaction with isolated deoxyribonucleic acid. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 373–383.
- Ross, P. D., Subramanian, S. 1981.** Thermodynamics of protein association reactions: forces contributing to stability, *Biochemistry*, 20: 3096.
- Rutkowska, E., Pajak, K., Jozwiak, K. 2013.** Lipophilicity-methods of determination and its role in medicinal chemistry, *Acta. Pol. Pharm. Drug. Res*, 70: 3.
- Ruina, Y., Yimin, H., Baoyu, X., Dungmei, Douman, W. 1996.** Synthesis, structure and characterization complexes. *Journal of Transition Metal Chemistry*, 21: 28–30.
- Sadler, P.J., 2003.** “Medicinal inorganic chemistry”. *Medicinal Chemistry and Biotechnology*.
- Sainis, I., Banti, C.N., Owczarzak, A.M., Kyros, L., Kourkoumelis, N., Kubicki, M., Hadjikakou, S.K. 2016.** New antibacterial, non-genotoxic materials, derived from the functionalization of the anti-thyroid drug methimazole with silver ions, *J. Inorg. Biochem*, 160: 114.
- Sandberg, F. 1951.** Anaesthetic properties of some new N-substituted and N,N'-disubstituted derivatives of 5,5-diallylbarbituric acid, *Acta Physiol. Scand*, 24: 7.

- Santini, C., Lobbia, G.G., Pellei, M., Pettinari, C., Valle, G., Calogero, S. 1998.** Coordination chemistry of the sterically hindered N₃-donor hydrotris(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)borate toward silver(I)triorganophosphino compounds. Synthesis, structural and spectroscopic characterization. *Inorganica Chimica Acta*, 282: 1–9.
- Santini, C., Pellei, M., Papini, G., Morresi, B., Galassi, R., Ricci, S., Tisato, F., Porchia, M., Rigobello, M.P., Gandini, V., Marzano, C. 2011.** In vitro antitumour activity of water soluble Cu(I), Ag(I) and Au(I) complexes supported by hydrophilic alkyl phosphine ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105: 232–240.
- Škoch, K., Uhlík, F., Císařová, I., Štěpnička, P. 2016.** Silver(I) complexes with 1'-(diphenylphosphino)-1-cyanoferrocene: the art of improvisation in coordination, *Dalton Trans*, 45: 10655-10671.
- Sideratou, Z., Tsiourvas, D., Paleos, C.M., Peppas, E., Anastassopoulou, J., Theophanides, T. 1999.** Hydrogen-bonded complexes resulting from the interaction of alkylated barbituric acid and 2,6-diamidopyridine derivatives, *Journal of Molecular Structure*, 484: 91–101.
- Siciliano, T.J., Deblock, M.C., Hindi, K.M., Durmus, S., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Youngs, W.J. 2011.** Synthesis and anticancer properties of gold(I) and silver(I) N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696(5): 1066–1071.
- Stern, O., Volmer, M. 1919.** Über die abklingungszeit der fluoreszenz. *Zeitschrift für Physik A: Hadrons and Nuclei*, 20: 183–188.
- Soyer, E., Yilmaz, F., Yilmaz, V.T., Buyukgungor, O., Harrison, W.T.A. 2010.** Synthesis, Characterization, Crystal Structures and Thermal and Fluorescence Studies of Dinuclear and Polymeric Silver(I) Complexes of 5,5-Diethylbarbiturate with 2,5-Dimethylpyrazine and Piperazine Involving Ag–Ag Interactions, *J. Inorg. Organomet. Polym*, 20: 320–325.
- Suh, D., Chaires, J.B. 1995.** Criteria for the mode of binding of dna binding agents/bioorg, *Med. Chem*, 3: 723-728.
- Sultana, R., Lobana, T.S., Sharma, R., Castineiras, A., Akitsu, T., Yahagi, K., Aritake, Y. 2010.** Heterocyclic thioamide derivatives of coinage metals (Cu, Ag): Synthesis, structures and spectroscopy. *Inorganica Chimica Acta*, 363: 3432–3441.
- Szlyk, E., Szymanska, I., Surdykowski, A., Glowiak, T., Wojtezak, A., Golinski, A. 2003.** X-Ray crystal structure of [Ag₄(μ-dppm)₂(μ-C₂F₅COO)₄]. Synthesis and spectroscopy of silver(I) perfluorinated carboxylate complexes with bis(diphenylphosphino)methane. *Dalton Transactions*, 3404–3410.
- Tang, H.J., Luan, F., Chen, G.X. 2006.** Binding analysis of glycyrrhetic acid to human serum albumin: Fluorescence spectroscopy, FTIR, and molecular modeling, *Bioorg. Med. Chem*, 14: 3210-3217.
- Tarushi, A., Totta, X., Papadopoulos, A., Kljun, J., Turel, I., Kessissoglou, D.P., Psomas, G. 2014.** Antioxidant activity and interaction with DNA and albumins of zincetolfenamato complexes. Crystal structure of [Zn(tolfenamato)₂(2,2'-dipyridylketoneoxime)₂], *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74: 187.

- Teo, B.-K., Calabreseib, J.C. 1976.** Stereochemical systematics of metal clusters. Crystallographic evidence for a new cubane chair isomerism in tetrameric triphenylphosphine silver iodide, $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Ag}_4\text{I}_4$. *Inorganic Chemistry*, 15: 2474–2486.
- Teyssot, M.L., Jarrousse, A.S., Chevy, A., De Haze, A., Beaudoin, C., Manin, M., Nolan, S., Diez-Gonzalez, S., Morel, L., Gautier, A. 2009.** Toxicity of copper(I)-NHC complexes against human tumor cells: induction of cell cycle arrest, apoptosis, and DNA cleavage, *Chemistry—A European Journal, Wiley-VCH Verlag*, 15(2): 314–8.
- Tiselius, A. 1937.** XLV. Electrophoresis of serum globulin. I. *Biochemistry Journal*, 31: 313–317.
- Thomas, R. 1993.** The denaturation of DNA, *Gene*, 135: 77–79.
- Thurman, R.B., Gerba, C.P. 1988.** The molecular mechanisms of copper and silver ion disinfection of bacteria and viruses. *Critical Reviews in Environmental. Control*, 18: 295–315.
- Trott, O., Olson, J. 2010.** AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading, *Journal of Computational Chemistry*, 30: 31(2), 455–461.
- Turner, R.J. 2017.** Metal-based antimicrobial strategies, *Microbial Biotechnology*, 10(5): 1062–1065.
- Uruş, S. 2004.** Bazı metal-fosfin sentezi ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilimdalı, Adana.
- Ünlü. 2007.** Geçiş metali-fosfn komplekslerinin termal özelliklerinin incelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilimdalı, Adana.
- Villarreal, W., Colina-Vegas, L., de Oliveira, C.R., Tenorio, J.C., Ellena, J., Gozzo, F.C., Cominetti, M.R., Ferreira, A.G., Ferreira, M.A.B., Navarro, M., Batista. A.A. 2015.** Chiral Platinum(II) Complexes Featuring Phosphine and Chloroquine Ligands as Cytotoxic and Monofunctional DNA-Binding Agents, *Inorganic Chemistry*, 54: 11709–11720.
- Velalopoulou, A., Batsala, G.K., Kourkoumelis, N., Karkabounas, S., Evangelou, A., Hadjikakou, S.K. 2013.** Photo-activated metallotherapeutics: copper(I) or silver(I) mixed ligand complexes with 2-mercaptopyrimidine and triphenylphosphine. *Medicinal Chemistry Research*, 22: 2260–2265.
- Wang, X.-C., Wu, Y.-L., You, X.-L. 2008b.** catena-Poly[[[(nitrate- $\kappa^2\text{O},\text{O}''$)silver(I)]-l-1,2-bis(diphenylphosphino)ethane $\kappa^2\text{P}:\text{P}'$]. *Acta Crystallographia*, E64: m981.
- Wang, Xing-P., Hu, Tuo-P., Sun, D. 2015.** Luminescent silver(II) coordination architectures containing 2-aminopyrimidyl ligands, *Cryst. Eng. Comm*, 17: 3393.
- Werner, E., Zyl, Van. 2010.** Dithiophosphonates and Related P/S-Type Ligands of Group 11 Metals, *Comments on Inorganic Chemistry*, 31: 1-2, 13-45.
- Williams, D.A., Lemke, T.L. 2008.** Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5th ed., *Lippincott Williams & Wilkins*, Philadelphia, pp. 1377.
- Yaman, I., Durmus, A.S., Ceribasi, S., Yaman, M. 2010.** Effects of Nigella sativa and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Veterinarni Medicina*, 55, (12): 619–624.
- Yang, Y., Engkvist, O., Llinas, A., Chen, H. 2012.** Beyond Size, Ionization State, and Lipophilicity: Influence of Molecular Topology on Absorption, Distribution,

Metabolism, Excretion, and Toxicity for Druglike Compounds, *J. Med. Chem.*, 55: 3667-3677.

Yilmaz, V.T., Yilmaz, F., Karakaya, H., Büyükgüngör, O., Harrison, W.T.A. 2006. Silver(I)-barbital based frameworks: Syntheses, crystal structures, spectroscopic, thermal and antimicrobial activity studies, *Polyhedron*, 25: 2829–2840.

Yilmaz, F., Yilmaz, V.T., Karakaya, H., Büyükgüngör, O. 2008. 5,5-diethylbarbiturate complexes of silver with 2,2'-bipyridine and 3-(2-pyridyl)propanol: syntheses, crystal structures, spectroscopic, thermal and antimicrobial activity studies, *Z. Naturforsch.*, 63b, 134 – 138.

Yilmaz, F., Yilmaz, V.T., Kazak, C. 2005. Bis(5,5diethylbarbiturato) Copper(II) and Cadmium(II) complexes with ethylenediamine. synthesis, crystal structures, spectroscopic and thermal characterization of $\text{cis}[\text{Cu}(\text{barb})_2(\text{en})]$ and $\{[\text{Cd}(\text{barb})_2(\mu\text{en})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 63: 1536-1540.

Yilmaz, V.T. Yilmaz, F., Guney, E., Buyukgungor, O. 2011. Syntheses, crystal structures, fluorescent, and thermal properties of nickel(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with (2-aminomethyl), (2-aminoethyl), and (2-hydroxyethyl)pyridines, *Journal of Coordination Chemistry*, 64:, 1, 159–169.

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

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

Yilmaz, V.T., Aksoy, M.S., Sahin, O. 2009a. Different coordination modes of 5,5-diethylbarbiturate in the copper(II) complexes with some aliphatic amines: Synthesis, spectroscopic, thermal and structural studies, *Inorganica Chimica Acta*, 362: 3703–3708.

Yilmaz, V.T., Soyer, E., Buyukgungor, O. 2009b. Two-dimensional supramolecular networks generated from weak Ag...Cpy interactions: Synthesis, structural, thermal and fluorescence studies of silver(I) complexes of 5,5-diethylbarbiturato with pyridine-2-ylmethanol and 2,6-dimethoxypyridine, *Journal of Organometallic Chemistry*, 694: 3306–3311.

Yilmaz, V.T., Soyer, E., Büyükgüngör, O. 2010a. One-dimensional silver(I) 5,5-diethylbarbiturato coordination polymers with N-piperidineethanol and 1,3-bis(4-piperidyl)propane: Syntheses, crystal structures, spectroscopic and thermal properties, *Polyhedron*, 29: 920–924.

Yilmaz, F., Yilmaz, V.T., Soyer, E., Büyükgüngör, O. 2010b. Syntheses, crystal structures, spectroscopic, fluorescence and thermal properties of silver(I) 5,5-diethylbarbiturato complexes with some aminopyridines, *Inorganica Chimica Acta*, 363: 3165–3171.

Yilmaz, V.T., Icel, C., Suyunova, F., Aygun, M., Cevatemre, B., Ulukaya, E. 2017, Synthesis, structures, DNA/protein binding, molecular docking, anticancer activity and

ROS generation of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with bis(2-pyridylmethyl)amine and terpyridine, *New. J. Chem.*, 41: 8092.

Yilmaz, V.T., Icel, C., Suyunova, F., Aygun, M., Aztopal, N., Ulukaya, E. 2016, Ni(II)/Cu(II)/Zn(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with 1,10-phenanthroline and 2,2'-dipyridylamine: synthesis, structures, DNA/BSA binding, nuclease activity, molecular docking, cellular uptake, cytotoxicity and the mode of cell death, *Dalton Trans.*, 45: 10466.

Zhang, Y.-Z., Zhou, B., Liu, Y.-X., Zhou, C.-X., Ding, X.-L., Liu, Y. 2008. Fluorescence study on the interaction of bovine serum albumin with p-aminoazobenzene, *Journal of Fluorescence*, 18: 109-118.

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

Zheng, X.-F., Zhu, L.-G. 2011. The influence of weak interactions on electric conductivity of silver sulfobenzoate complexes with two neutral ligands. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 637: 1566–1572.

Zwikker, J.J.L. 1931. Het aantonen en het afzonderen van barbitalen bij het toxicologisch onderzoek, *Pharm. Weekblad*, 68: 975.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Jenaidullah BATUR
Doğum Yeri ve Tarihi	: Takhar-Afganistan 22.01.1992
Yabancı Dili	: İngilizce, Farsça, Özbekçe (Anadil), Türkçe, Peştüce, Arapça
Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)	:
Lise	:Khajabahaddin Erkek Lisesi
Lisans	:Takhar Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya ve Biyoloji bölümü
Yüksek Lisans	: Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
İletişim (e-posta)	: Junaidbahram@gmail.com

Yayımları

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

Yilmaz, V.T., Icel, C., Batur, J., Aydinlik, S., Sahinturk, P., Aygun, M., 2017. Structures and biochemical evaluation of silver(I) 5,5- diethylbarbiturate complexes with bis(diphenylphosphino)alkanes as potential antimicrobial and anticancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139: 901-916.