

**2-(HİDROKSİMETİL)PİRİDİN VE 2-(2-  
HİDROKSİETİL)PİRİDİN LİGANTLARI İÇEREN  
PALLADYUM(II) VE PLATİN(II) KOMPLEKSLERİNİN  
SENTEZİ, KRİSTAL YAPILARI, SPEKTROSKOPİK,  
TERMİK VE DNA BAĞLANMA ÖZELLİKLERİ**

**Ceyda İÇSEL**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**2-(HİDROKSİMETİL)PİRİDİN VE 2-(2-HİDROKSİETİL)PİRİDİN  
LİGANTLARI İÇEREN PALLADYUM(II) VE PLATİN(II)  
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KRİSTAL YAPILARI,  
SPEKTROSKOPİK, TERMİK VE DNA BAĞLANMA ÖZELLİKLERİ**

**Ceyda İÇSEL**

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA – 2013  
**Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ ONAYI

Ceyda İçsel tarafından hazırlanan “2-(Hidroksimetil)piridin ve 2-(2-Hidroksietil)piridin Ligantları İçeren Palladyum(II) ve Platin(II) Komplekslerinin Sentezi, Kristal Yapıları, Spektroskopik, Termik ve DNA Bağlanma Özellikleri” 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)

<b>Başkan :</b> Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ Uludağ Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı	İmza
<b>Üye :</b> Doç. Dr. Serap ÇELİKLER Uludağ Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı	İmza
<b>Üye :</b> Yrd. Doç. Dr. M. Suat AKSOY Uludağ Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı	İmza

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

**Prof. Dr. Kadri ARSLAN**  
**Enstitü Müdürü**  
**15/01/2013**

**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.**

**15/01/2013**

**İmza**

**Ceyda İÇSEL**

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### 2-(HİDROKSİMETİL)PİRİDİN VE 2-(2-HİDROKSİETİL)PİRİDİN LİGANTLARI İÇEREN PALLADYUM(II) VE PLATİN(II) KOMPLEKSLERİNİN ŞENTEZİ, KRİSTAL YAPILARI, SPEKTROSKOPİK, TERMİK VE DNA BAĞLANMA ÖZELLİKLERİ

**Ceyda İÇSEL**

Uludağ Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

**Danışman: Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ**

Bu çalışmada 2-(hidroksimetil)piridin (2-hmpy), 2-(2-hidroksietil)piridin (2-hepy), piridin-2-ilmetanolat (2-mpy), piridin-2-karboksilat (2-pyc) içeren altı yeni palladyum(II) ve platin(II) kompleksi sentezlendi. Komplekslerin yapıları elementel analiz, IR, NMR ve X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile aydınlatıldı. Komplekslerin Balık Spermi DNA'sına (BS-DNA) bağlanma özellikleri UV-Vis, floresans, viskozite, ısıl denatürasyon ve jel elektroforez teknikleri ile incelendi.

X-ışını kırınım çalışmaları palladyum(II) veya platin(II) iyonu etrafında ligantların düzenlenmesinin beklenildiği gibi kare düzlem geometride olduğunu gösterdi. Komplekslerde 2-hmpy ve 2-hepy ligantları piridin azot atomu üzerinden tek dişli ligant olarak, 2-mpy ve 2-pyc ligantları ise iki dişli ligant olarak davrandı. Kompleksler BS-DNA'ya bağlanabilmektedir. BS-DNA ile bağlanma çalışmaları sonucunda komplekslerin farklı bağlanma modlarına sahip oldukları gözlemlendi. *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] (M = Pd<sup>II</sup> or Pt<sup>II</sup>) komplekslerinde iki Cl<sup>-</sup> ligantının yer değiştirmesi sonucu kovalent olarak BS-DNA ile güçlü bir şekilde etkileşmektedir. Floresans analiz çalışmaları ise *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin tek mekanizma üzerinden interkalasyon şeklinde DNA'ya bağlandığını gösterirken, [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksi interkalasyon ve kovalent bağlanma şeklinde iki mekanizma üzerinden bağlanmaktadır. Jel elektroforez çalışmaları komplekslerin süpersarmal plazmid DNA yapısında kırılmalarına neden olduklarını göstermektedir. Komplekslerin sitotoksik aktiviteleri dört farklı kanser hücre soyuna karşı test edildi. *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksi transplatin, cisplatin, karboplatin ve okzaliplatin ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek antikanser aktivite gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** *Trans*-kompleks, 2-(hidroksimetil)piridin, 2-(2-hidroksietil)piridin, piridin-2-ilmetanolat, piridin-2-karboksilat, DNA Bağlanma, Sitotoksik Aktivite.

**2013, xi + 111 sayfa.**

## ABSTRACT

MSc Thesis

THE SYNTHESIS, CRYSTAL STRUCTURES, SPECTROSCOPIC, THERMAL AND DNA BINDING PROPERTIES OF PALLADIUM(II) AND PLATINUM(II) COMPLEXES WITH 2-(HYDROXYMETHYL)PYRIDINE AND 2-(2-HYDROXYETHYL)PYRIDINE LIGANDS

**Ceyda İÇSEL**

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

**Supervisor: Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ**

In this study, six new palladium(II) and platinum(II) complexes containing 2-(hydroxymethyl)pyridine (2-hmpy), 2-(2-hydroxyethyl)pyridine (2-hepy), pyridin-2-ylmethanolate (2-mpy), pyridine-2-carboxylate (2-pyc) were synthesized. The complexes were characterized by elemental analysis, IR, NMR, and X-ray diffraction methods. The DNA binding properties of these complexes for Fish Sperm DNA (FS-DNA) were investigated using UV-Vis, fluorescence, viscosity, thermal denaturation and gel electrophoresis measurements.

X-ray diffraction studies have demonstrated that the arrangement of the ligands around the palladium(II) or platinum(II) ions forms a square planar geometry, as expected. In the complexes, 2-hmpy and 2-hepy ligands act as monodentate ligands via the py nitrogen atom while 2-mpy and 2-pyc anions act as bidentate ligands. The complexes can bind to FS-DNA. The observations show that the complexes interact with FS-DNA by different binding affinities. It was concluded that *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] and *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] (M = Pd<sup>II</sup> or Pt<sup>II</sup>) complexes strongly interact with FS-DNA by a non-intercalative binding mechanism, most likely covalent binding due to the replacement of two Cl<sup>-</sup> ligands in these complexes. Fluorescence analysis indicates that *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O complex binds to DNA by a single intercalative mechanism, while [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O complex exhibits two types of interactions such as intercalation and covalent binding. Gel electrophoresis assay demonstrates ability of the complexes to cleavage the supercoiled plasmid DNA. The cytotoxic activities of the complexes were tested against four different cancer cell lines. *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] complex shows high anticancer activity, compared to transplatin, cisplatin, carboplatin and oxaliplatin.

**Key Words:** *Trans*-complex, 2-(Hydroxymethyl)pyridine, 2-(2-Hydroxyethyl)pyridine, Pyridin-2-ylmethanolate, Pyridine-2-carboxylate, DNA binding, Cytotoxic activity.

**2013, xi + 111 pages.**

## **TEŞEKKÜR**

Yüksek lisans tez çalışması 111T099 no'lu "Piridin bazlı ligantlar içeren 5,5-dietilbarbitürat palladyum(II) ve platin(II) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve anti-kanser özellikleri" adlı TÜBİTAK projesinin bir kısmını oluşturmaktadır. Sağladığı maddi destek için TÜBİTAK'a teşekkür ederim. Yüksek lisans tez çalışması süresince Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü olanaklarını sunduğu için değerli hocam Prof. Dr. Necati Beşirli'ye, benden bilgi ve birikimlerini esirgemeyen sayın danışman hocam Prof. Dr. Veysel Turan Yılmaz'a çok teşekkür ederim. Tez çalışması sırasında bilgilerinden yararlandığım Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Analitik Kimya Bölümü değerli hocam Prof. Dr. Ayşegül Gölcü'ye, bu süreçte her zaman yanımda olan ve benden desteğini esirgemeyen Öğr. Gör. Ahsen Ertem, yüksek lisans öğrencisi sevgili arkadaşım Elif Göçmen'e teşekkür ederim. Ayrıca yoğun tez çalışması süresince benden manevi desteğini ve anlayışını esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

**Ceyda İÇSEL**

**15/01/2013**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	1
2.1. DNA .....	1
2.1.1. DNA'nın Tarihsel Gelişimi .....	1
2.1.2. DNA'nın Yapısı .....	2
2.1.3. DNA'nın Formları .....	8
2.2. DNA-İlaç Etkileşimleri .....	9
2.2.1. Elektrostatik Etkileşimler .....	11
2.2.2. Oluklara Bağlanma .....	12
2.2.3. İnterkalasyon .....	13
2.3. Cisplatin ve Antikanser Özellikleri .....	16
2.3.1. Antikanser İlaç Olarak Cisplatinin Keşfi .....	16
2.3.2. Cisplatin-DNA etkileşimi .....	17
2.4. Yeni Platin Bazlı Antikanser Kompleksler .....	21
2.5. Transplatin ve Benzeri Bileşikler .....	24
2.6. Tez Çalışmasının Amacı .....	29
3. MATERYAL ve YÖNTEM .....	31
3.1. Materyaller .....	31
3.2. Spektroskopik Yöntemler .....	31
3.3. Komplekslerin Sentezi .....	32
3.4. 20 mM Tris-HCl (pH= 7,0) ve DNA Stok Çözeltilerinin Hazırlanması .....	34
3.5. Agaroz Jel Elektroforez Ölçümleri .....	35
4. BULGULAR ve TARTIŞMA .....	36
4.1. Sentez .....	36
4.2. Spektroskopik Karakterizasyon .....	37
4.2.1. Infrared (IR) Çalışmaları .....	37
4.2.2. NMR Çalışmaları .....	42
4.2.3. Kristal Yapıları .....	51
4.2.4. Termik Özellikleri .....	67
4.3. DNA Bağlanma Çalışmaları .....	72
4.3.1. Elektronik Absorpsiyon Titrasyon Çalışmaları .....	72
4.3.2. Etidyum Bromür ile Yer Değiştirme Çalışmaları .....	78



4.3.3. Viskozite Çalışmaları .....	85
4.3.4. Isıl Denatürasyon Çalışmaları .....	87
4.3.5. Jel Elektroforez Çalışmaları .....	90
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....	94
KAYNAKLAR .....	97
ÖZGEÇMİŞ .....	111

## SİMGELER ve KISALTMALAR

Simge	Açıklama
A	Absorbans
Å	Angstrom
$\lambda$	Dalga Boyu
$\nu$	Dalga Sayısı
$T_m$	DNA'nın Erime Sıcaklığı
d	Dublet
J	Eşleşme sabiti
F	Floresans Şiddeti
g	Gram
I	Işık Şiddeti
$\delta$	Kimyasal Kayma
q	Kuartet
M	Molarite
$\Lambda^0$	Molar İletkenlik
$\varepsilon$	Molar Sönüm Katsayısı
m	Multiplet
Pd	Palladyum
Pt	Platin
°C	Santigrad Derece
s	Singlet
t	Triplet
$\eta$	Viskozite
% T	Yüzde Geçirgenlik

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
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
2-hepy	2-(2-Hidroksietil)piridin
2-hmpy	2-(Hidroksimetil)piridin
$K_{app}$	Görünür DNA Bağlanma Sabiti
$K_{obs}$	Gözlenen Bağlanma Sabiti
G	Guanin
$r$	[Kompleks]/[DNA]
IR	Kızılötesi
ppm	Milyonda Bir
M	Molarite
$M_K$	Molekül Kütlesi
mL	Mililitre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
2-mpy	Piridin-2-ilmetanolat
2-pyc	Piridin-2-karboksilik asit
RNA	Ribonükleik Asit
C	Sitozin
$K_{SV}$	Stern-Volmer sabiti
TA	Termik Analiz
TGA	Termogravimetrik Analiz
T	Timin
Transplatin	<i>Trans</i> -diamindikloroplatin(II)
TBE	Tris-Borat-EDTA Tamponu
Tris-HCl	Tris(hidroksimetil)aminometan Hidroklorür

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 2.1. Francis Crick (solda) ve James Watson (sağda) (a), 1953 yılında Watson ve Crick tarafından önerilen DNA molekülünün şekli (b).....	2
Şekil 2.2. DNA'nın yapısını oluşturan nükleotid birimi .....	3
Şekil 2.3. Nükleotidler arasında fosfodiester bağlarının oluşumu .....	3
Şekil 2.4. DNA'da bulunan pürin ve pirimidin türevli organik bazlar .....	4
Şekil 2.5. DNA'nın sarmal yapısı (a), DNA sarmalında oluşan küçük ve büyük Oluklar (b) .....	5
Şekil 2.6. GC ve AT baz çiftleri arasındaki hidrojen bağları .....	6
Şekil 2.7. Çift sarmallı DNA'nın ısı denatürasyonu .....	7
Şekil 2.8. DNA'nın B, A ve Z formları .....	9
Şekil 2.9. Cisplatinin DNA'ya kovalent olarak bağlanması .....	10
Şekil 2.10. Moleküllerinin DNA'ya bağlanma şekilleri .....	11
Şekil 2.11. DNA'nın yapısında elektrostatik etkileşim yapabileceği yerler .....	12
Şekil 2.12. Küçük oluklara girebilen moleküller .....	13
Şekil 2.13. İnterkalasyona uğramış DNA sarmalı .....	14
Şekil 2.14. İnterkalasyon yapan moleküllerin yapısı .....	14
Şekil 2.15. Cisplatinin molekül şekli .....	16
Şekil 2.16. DNA'da şeker-fosfat iskeletine bağlı dört nükleobaz ve olası koordinasyon merkezleri .....	18
Şekil 2.17. Fizyolojik koşullar altında cisplatinin verdiği tepkimeler .....	19
Şekil 2.18. Cisplatinin DNA ile etkileşim mekanizması ve guanin (G) bazına koordinasyonu .....	19
Şekil 2.19. Cisplatinin DNA'ya bağlanması, 1,2-iplikçikler arası çapraz bağlanma (a), 1,3-iplikçik içi çapraz bağlanma (b), 1,2-iplikçik içi çapraz bağlanma (c) .....	20
Şekil 2.20. Kemoterapide kullanılan diğer platin(II) kompleksleri .....	22
Şekil 2.21. Transplatinin molekül şekli .....	24
Şekil 2.22. Cisplatin ve transplatinin DNA ile oluşturduğu çeşitli bağlanma ürünleri .....	24
Şekil 2.23. Antikanser özellik gösteren bazı <i>trans</i> -platin bileşikleri .....	26
Şekil 4.1. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....	40
Şekil 4.2. <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....	40
Şekil 4.3. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....	41
Şekil 4.4. <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....	41
Şekil 4.5. <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ]-4H <sub>2</sub> O kompleksinin IR spektrumu .....	42
Şekil 4.6. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]-H <sub>2</sub> O kompleksinin IR spektrumu .....	42
Şekil 4.7. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (a) ve <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (b) spektrumu .....	47
Şekil 4.8. <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (a) ve <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (b) spektrumu .....	48
Şekil 4.9. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (a) ve <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (b) spektrumu .....	49

Şekil 4.10. <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (a) ve <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (b) spektrumu .....	50
Şekil 4.11. <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O kompleksinin <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (a) ve <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (b) spektrumu .....	51
Şekil 4.12. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H <sub>2</sub> O kompleksinin <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (a) ve <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (b) spektrumu .....	52
Şekil 4.13. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] kompleksinin molekül yapısı .....	54
Şekil 4.14. <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] kompleksinin molekül yapısı .....	54
Şekil 4.15. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] kompleksinde moleküllerin istiflenmesinin <i>c</i> ekseninden görünümü .....	56
Şekil 4.16. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] kompleksinin molekül yapısı .....	57
Şekil 4.17. <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] kompleksinin molekül yapısı .....	57
Şekil 4.18. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] kompleksinin kristal yapısında moleküllerin istiflenmesinin <i>c</i> ekseninden görünümü .....	61
Şekil 4.19. <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O kompleksinin molekül yapısı .....	63
Şekil 4.20. <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O kompleksinin kristal yapısında <i>bc</i> düzleminde moleküllerin istiflenmesi sonucu oluşan supramoleküler yapı .....	64
Şekil 4.21. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H <sub>2</sub> O kompleksinin molekül yapısı .....	66
Şekil 4.22. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H <sub>2</sub> O kompleksinde moleküllerin istiflenmesinin <i>c</i> ekseninden görünümü .....	68
Şekil 4.23. 2-(Hidroksimetil)piridin içeren palladyum(II) ve platin(II)-kloro komplekslerinin TG ve DTA eğrileri .....	70
Şekil 4.24. 2-(2-Hidroksietil)piridin içeren palladyum(II) ve platin(II)-kloro komplekslerinin TG ve DTA eğrileri.....	71
Şekil 4.25. <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H <sub>2</sub> O komplekslerine ait TG ve DTA eğrileri .....	72
Şekil 4.26. Transplatinin artan BS-DNA miktarlarında metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları .....	74
Şekil 4.27. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] kompleksinin artan BS-DNA miktarlarında metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları .....	74
Şekil 4.28. <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] kompleksinin artan BS-DNA miktarlarında metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları .....	75
Şekil 4.29. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] kompleksinin artan BS-DNA miktarlarında metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları .....	75
Şekil 4.30. <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] kompleksinin artan BS-DNA miktarlarda metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları .....	76
Şekil 4.31. <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O kompleksinin artan BS-DNA miktarlarda metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları .....	76
Şekil 4.32. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H <sub>2</sub> O kompleksinin artan BS-DNA miktarlarda metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları .....	77

Şekil 4.33. EB-DNA çözeltilerine artan miktarlarda *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (a)

ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H <sub>2</sub> O (b) eklendiğinde emisyon spektrumlarındaki değişimler .....	81
Şekil 4.34. <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ].4H <sub>2</sub> O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H <sub>2</sub> O komplekslerinin artan <i>r</i> oranlarında değişen EB bağlı floresans şiddetinin (%) gösterimi .....	82
Şekil 4.35. <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ].4H <sub>2</sub> O (a) ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H <sub>2</sub> O (b) komplekslerinin artan derişimlerine karşı EB(2–10 µM) -DNA(50 µM) çözeltilerinin floresans Scatchard grafikleri .....	85
Şekil 4.36. Artan kompleks miktarlarında ( <i>r</i> = 0,1–3,0) BS-DNA çözeltilisinin bağlı viskozitesi .....	87
Şekil 4.37. Tris-HCl tampon içerisinde BS-DNA (100 µM) ve komplekslerin (50 µM)-BS-DNA çözeltilerinin ısıl denatürasyon eğrileri .....	89
Şekil 4.38. Fosfat esterlerin hidrolizini hızlandıran metal iyonları tarafından sağlanan olası etkileşme şekilleri .....	91
Şekil 4.39. Plazmid DNA'nın üç formu .....	92
Şekil 4.40. Komplekslerin süpersarmal pCMV-βgal plazmid DNA'da meydana getirdiği kırılmaların jeldeki resmi. Bant 0 = saf DNA, bant 1 = <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ], bant 2 = <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ], bant 3 = <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ], bant 4 = <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ], bant 5 = transplatin .....	93
Şekil 4.41. DNA- <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ].4H <sub>2</sub> O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H <sub>2</sub> O çözeltilerinin jel elektroforez görüntüsü, bant 0 = saf pBR322 plazmid DNA çözeltisi (10 µM), bant 1-4 sırasıyla 10, 20, 40 ve 80 µM kompleks eklenmiş DNA çözeltileri .....	94

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 3.1. Sentezlenen komplekslerin yapısında bulunan piridin bazlı ligantlar .	33
Çizelge 4.1. Komplekslerinin verimi, elementel analizleri, erime noktaları ve molar iletkenlik değerleri .....	38
Çizelge 4.2. 2-(Hidroksimetil)piridin, 2-(2-hidroksietil)piridin ve piridin-2-karboksilat içeren <i>trans</i> -palladyum(II) ve platin(II) komplekslerinin önemli IR titreşimleri ( $\text{cm}^{-1}$ ) .....	39
Çizelge 4.3. 2-(Hidroksimetil)piridin (2-hmpy), 2-(2-hidroksietil)piridin (2-hepy), piridin-2-ilmolanat (2-mpy) ve piridin-2-karboksilat (2-pyc) palladyum(II) ve platin(II) komplekslerinin $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektral verileri .....	45
Çizelge 4.4. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] komplekslerinin kristalografik verileri .....	53
Çizelge 4.5. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları .....	55
Çizelge 4.6. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] komplekslerinin kristalografik verileri .....	58
Çizelge 4.7. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları .....	60
Çizelge 4.8. <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ].4H <sub>2</sub> O kompleksinin kristalografik verileri .....	62
Çizelge 4.9. <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ].4H <sub>2</sub> O komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°) .....	63
Çizelge 4.10. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H <sub>2</sub> O kompleksinin kristalografik verileri .....	65
Çizelge 4.11. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H <sub>2</sub> O komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°).....	67
Çizelge 4.12. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] (1), <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] (2), <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] (3), <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] (4), <i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ].4H <sub>2</sub> O (5) ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H <sub>2</sub> O (6) komplekslerinin termik analiz verileri.....	69
Çizelge 4.13. Komplekslerin BS-DNA ile bağlanma sabitleri ( $K_b$ ) ve soğurmada spektrumlarında meydana gelen yüzde hiperkromizm .....	78
Çizelge 4.14. Kompleks-EB-DNA çözeltilerinin floresans Scatchard grafiklerine ait bağlanma verileri ve Stern-Volmer sabitleri ( $K_{SV}$ ) .....	84
Çizelge 4.15. Kompleks-BS-DNA çözeltilerinin erime sıcaklıkları ( $T_m$ ) ve $\Delta T_m$ değerleri .....	90

## 1. GİRİŞ

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DNA

#### 2.1.1. DNA'nın Tarihsel Gelişimi

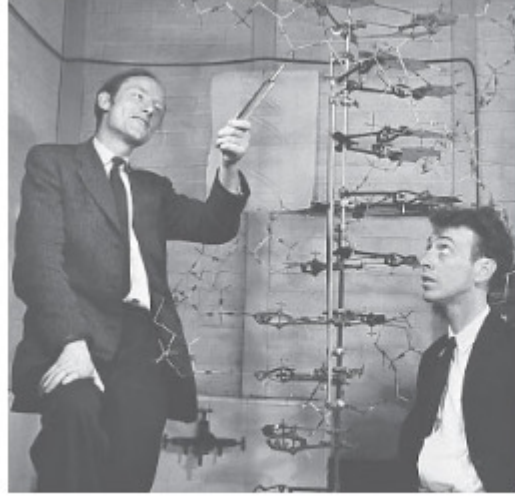
Deoksiribonükleik asit (DNA) ilk kez İsviçreli bilim adamı Friedrich Miescher tarafından 1869 yılında izole edilmiştir (Portugal ve Cohen 1977). Miescher yaptığı çalışmalar sırasında keşfettiği maddeye hücre çekirdeğinde (nükleus) bulunduğu için "nüklein" adını vermiştir (Miescher 1871, Dahm 2005). Daha sonra ise nükleik asitlerin iki tipte olduğu anlaşıldı. Birincisi timüsten elde edilen timonükleik asit, ikincisi ise bira mayalarından elde edilen zimonükleik asittir. 1900'lerin başında Levene ve Mori tarafından timonükleik asidin DNA (Deoksiribonükleik asit), zimonükleik asidin ise RNA (Ribonükleik Asit) olduğu anlaşıldı (Levene ve Mori 1929). Albert Kossel, DNA ve RNA'nın yapısında bulunan beş bazın [guanin (G), adenin (A), timin (T), sitozin (C) ve urasil (U)] keşfinde önemli bir rol oynamıştır. 1919'da ise Levene, nükleotid birimlerini oluşturan baz, şeker ve fosfatı tanımlanmıştır (Levene 1919). Levene, DNA'nın birbirine fosfat grupları ile bağlı olan nükleotid birimlerden oluşan bir zincir olduğunu öne sürdü. 1937'de ise William Astbury, DNA'nın düzenli bir yapıya sahip olduğunu gösteren ilk X ışını kırınım görüntülerini elde etti. 1944 yılına kadar DNA genetik madde olarak düşünülmemişti, ancak 1944 yılında Avery ve çalışma grubu DNA'nın belirli proteinlerin yerine genetik madde olarak taşınabileceğini önermiştir (Avery ve ark. 1944). Bu hipotez, 1952 yılında Hershey ve Chase tarafından doğrulanmıştır.

DNA'nın birincil yapısı, genetik madde olarak DNA'nın nasıl işlediğini açıklamaya katkıda bulunmaz iken bu soruları cevaplamak için DNA'nın üç boyutlu yapısının daha iyi anlaşılması gerekirdi. 1953 yılında Watson ve Crick, DNA molekülünün kendine has özelliklere sahip bir çift sarmal yapı halinde bulunduğunu ileri sürdüler (Watson ve Crick 1953). Watson ve Crick'in önerdikleri DNA yapısı o tarihlerde başka araştırmacılar tarafından ortaya konulan DNA'ya ilişkin önemli bulguları göstermiştir. Bunlardan biri, Wilkins ve Franklin tarafından izole edilmiş DNA fibrillerinin X-ışınlarını kırma özelliklerinin açıklanmasıdır. Elde edilen X ışını fotoğrafları, DNA'nın



zincirlerindeki bazların diziliş sırasına bağlı olmaksızın, çok düzenli biçimde dönümler yapan bir molekül olduğunu göstermektedir (Şekil 2.1).

1962’de Franklin’in ölümünden sonra Watson, Crick ve Wilkins birlikte Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü’nü kazandılar. Watson ve Crick tarafından DNA’nın üç boyutlu yapısının belirlenmesi modern moleküler biyolojinin başlangıcı olarak görülmektedir.



(a)

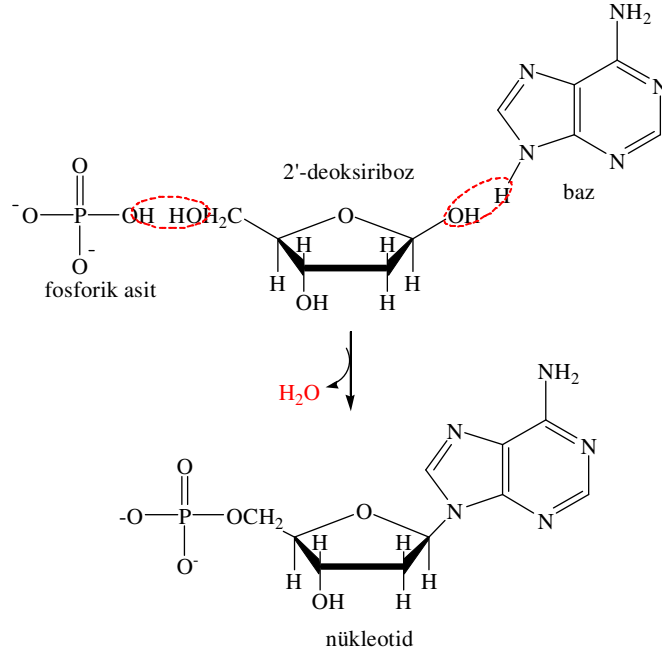


(b)

**Şekil 2.1.** (a) Francis Crick (solda) ve James Watson (sağda), (b) 1953 yılında Watson ve Crick tarafından önerilen DNA molekülünün şekli (*Nature* dergisi, 1953, 171, 737-738).

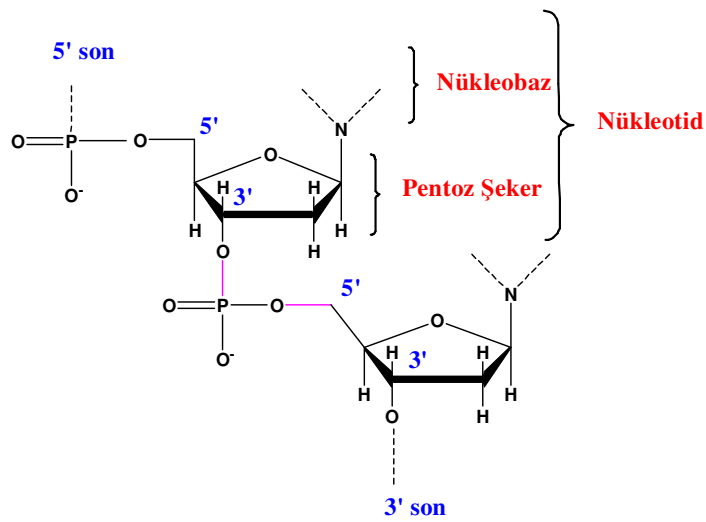
### 2.1.2. DNA’nın Yapısı

DNA karbon, hidrojen, oksijen, azot, fosfor atomlarından oluşan ve hücrenin bütün hayati fonksiyonlarında rol alan dev bir moleküldür. DNA, canlı hücrelerde genetik bilgi deposu ve genetik bilginin taşınmasından sorumludur. Bu nedenle organizma içinde RNA, proteinler, enzimler gibi önemli biyomoleküllerin biyosentezi için gereklidir (Murray ve ark. 2003). Nükleik asitler, vücudumuzun sadece % 2’sini oluşturmasına rağmen son derece önemli bileşiklerdir. Nükleik asitlerin temel yapı birimi ise "nükleotid"lerdir. DNA, nükleotid olarak adlandırılan birimlerden oluşan bir polimerdir. Her nükleotid, pürin veya pirimidin bazlı azotlu organik bir baz (nükleobaz), pentoz şeker (2'-deoksiriboz) ve fosfat grubu içeren 3 bileşenden oluşmaktadır (Şekil 2.2).



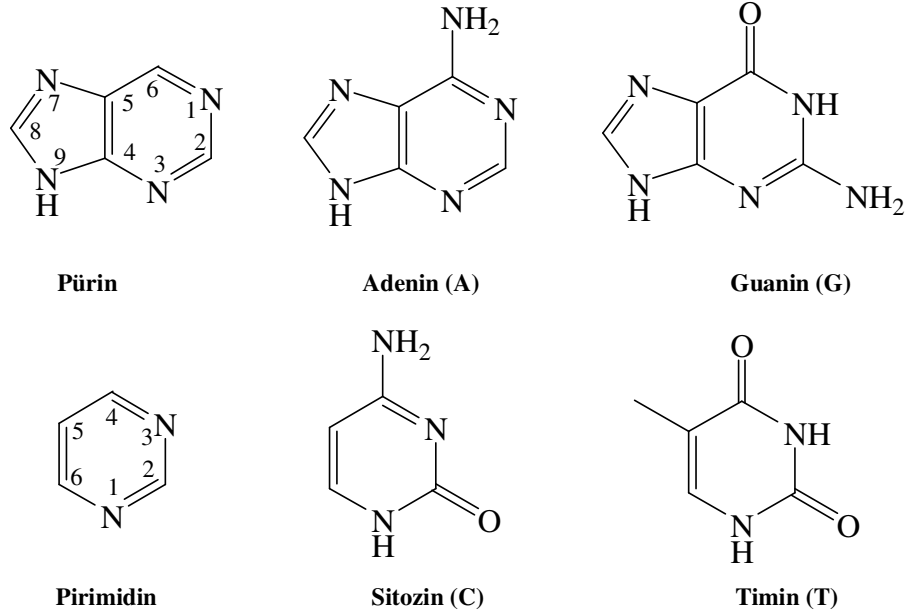
**Şekil 2.2.** DNA'nın yapısını oluşturan nükleotid birimi

Nükleotidler, bir pentoz şekerinin 3'- karbonu ile gelecek pentoz şekerinin 5'- karbonu arasındaki fosfat grubu, bir fosfodiester bağı oluşturarak şeker birimlerini birbirine bağlar. Fosfodiester bağının asimetrik olması nedeniyle DNA ipliğinin bir yönü vardır. Çift sarmalda bir iplikçikteki nükleotidlerin birbirine bağlanma yönü, öbür iplikçiktekinin yönünün tersidir. DNA iplikçiklerin asimetrik olan uçları 5' ve 3' olarak adlandırılır, 5' uç bir fosfat grubu, 3' uç ise bir hidroksil grubu taşır. Şekil 2.3'de oluşan fosfodiester bağları gösterilmektedir.



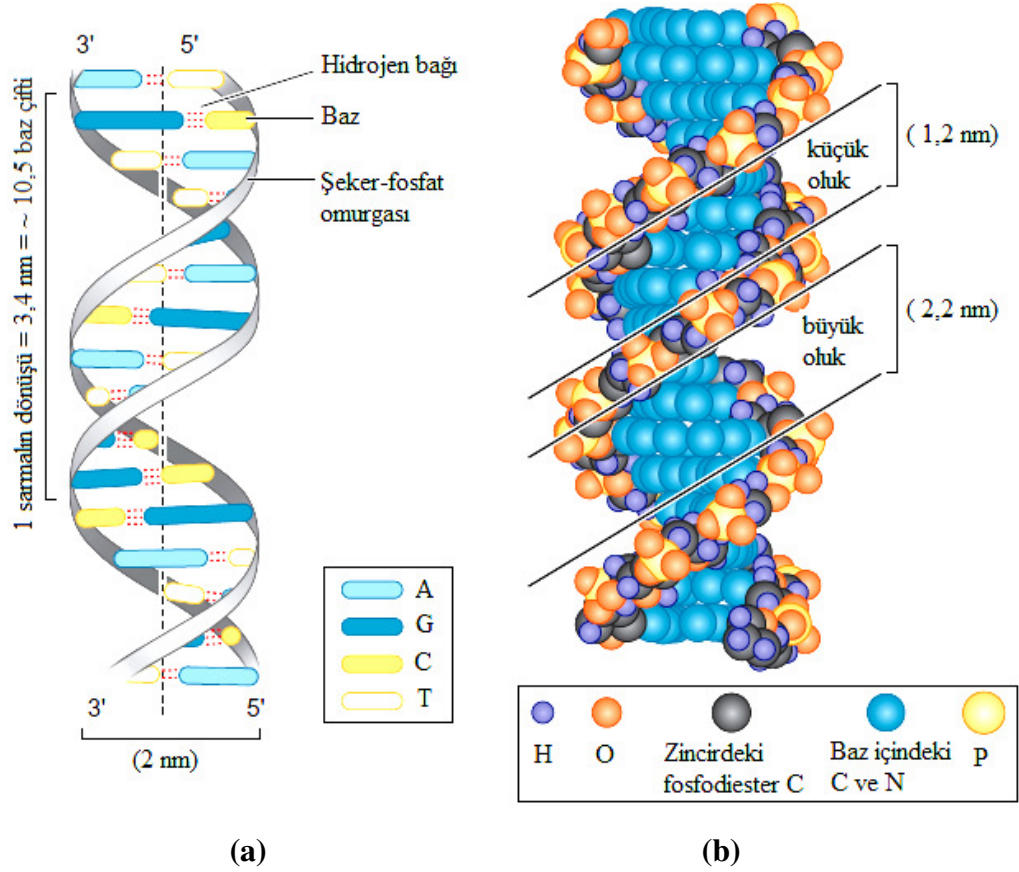
**Şekil 2.3.** Nükleotidler arasında fosfodiester bağlarının oluşumu

Nükleotidi oluşturan azotlu bazlar (nükleobaz), pürin veya pirimidin türevli aromatik, düzlemsel ve heterosiklik moleküllerdir. Pürinden türetilen bazlar, adenin (A) ve guanin (G) iken, pirimidin türevli organik bazlar ise sitozin (C) ve timin (T)'dir (Şekil 2.4).



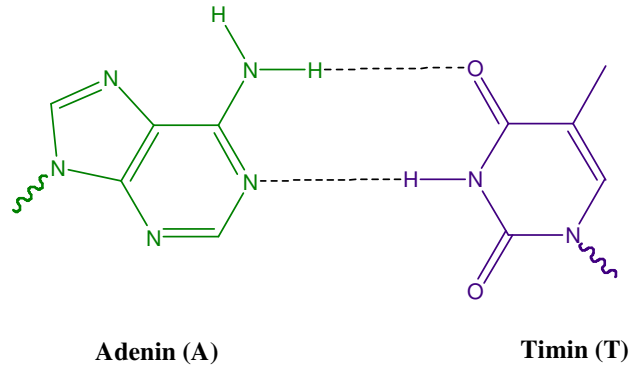
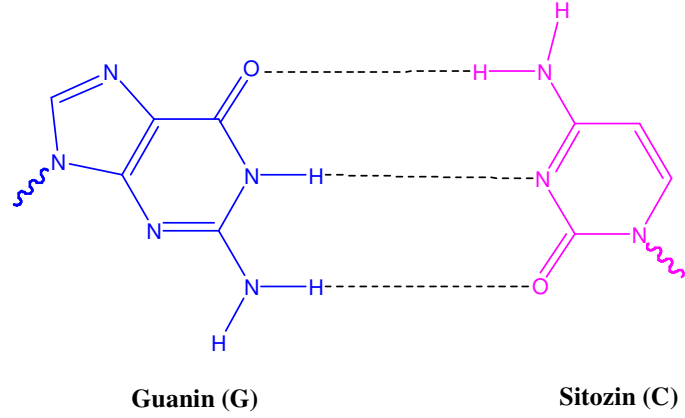
**Şekil 2.4.** DNA'da bulunan pürin ve pirimidin türevli organik bazlar

1953 yılında Cambridge Üniversitesinden James Watson ve İngiliz Fizikçi Francis Crick'in DNA'nın üç boyutlu yapısına ait önerdikleri modele göre, çift zincirden meydana gelen DNA'nın bir eksen boyunca sağa dönen çift sarmalı oluşturmaktadır. Önerilen DNA çift sarmalı birbirine antiparalel olarak devam etmektedir. Yani zincirlerden birinin 3' ucu diğerinin 5' ucu aynı tarafta bulunmaktadır. DNA'nın omurgasını oluşturan ve hidrofilik özelliğe sahip olan şeker ve negatif yüklü fosfat omurgası, çift sarmalın dışa bakan yüzünde ve kendilerini saran su moleküllerine dönüktür. Hidrofobik özelliğe sahip olan pürin ve pirimidin bazları ise çift sarmalın içe bakan yüzünde ve ana eksene dikey olarak yer almışlardır. Heliksteki bu yerleşim düzeni Şekil 2.5'de görüldüğü gibi sarmallar arasında bir tane büyük, bir tane küçük olukların oluşmasına neden olmaktadır (Hantz ve ark. 2001).



**Şekil 2.5. (a) DNA'nın sarmal yapısı, (b) DNA sarmalında oluşan küçük ve büyük oluklar**

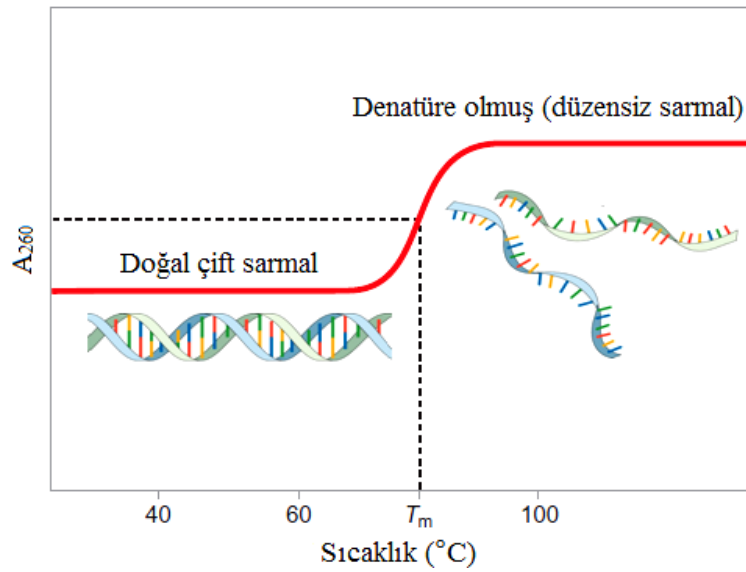
Çift sarmalın çapı 2,0 nm'dir. Birbirini takip eden bazlar  $36^\circ$  dönüş göstererek dizilmekte ve on bazın arka arkaya gelmesi çift sarmalın bir tam dönüş yapmasına neden olmaktadır. Bir tam dönüşte çift sarmalın boyu 3,4 nm uzunlukta ve her baz ise 0,34 nm'lik bir boy artışı sağlamaktadır. DNA'nın iki zinciri bir eksen boyunca çift sarmal meydana getirmektedir. Ancak belirli baz çiftleri 2,0 nm çapındaki çift sarmalın içine sığmaktadır. Eğer karşı karşıya duran bazlardan biri pürin ise diğeri mutlaka pirimidin olmalıdır. İki pürin bu yapı için büyük, iki pirimidin ise küçüktür. DNA yapısındaki adenin (A) daima iki hidrojen bağı ile timine (T), guanin (G) ise daima üç hidrojen bağı ile sitozine (C) bağlanmaktadır (Şekil 2.6).



**Şekil 2.6.** GC ve AT baz çiftleri arasındaki hidrojen bağları

İki iplikçikli yapı içerisinde, polinükleotidlerin düzenlenmesi komşu nükleobazlar arasında hidrojen bağları ve  $\pi$ - $\pi$  istiflenmesi gibi kovalent olmayan etkileşimlerle gerçekleşmektedir. Hidrojen bağları, kovalent bağlardan daha zayıf olduklarından kolayca kopup tekrar oluşabilirler. Dolayısıyla DNA zincirinin iki iplikçığı mekanik güç ile veya yüksek sıcaklıkta bir fermuar gibi kolayca birbirinden ayrılıp ve kapanabilir (Clausen-Schaumann ve ark. 2000). İki DNA iplikçığının birbirine bağlanma gücünü belirleyen, hem DNA çift sarmalının uzunluğu hem de onu oluşturan G-C baz çiftlerinin yüzde oranıdır. Yüksek oranda G-C içeren DNA iplikçikleri birbirine daha sıkı bağlıdır, A-T oranı yüksek olan DNA sarmalının iplikçikleri ise birbiriyle daha zayıf etkileşir (Chalikian ve ark. 1999). Baz çiftleri arasındaki eşleşme enerjisi, çift sarmalın ısı kararlılığına hidrojen bağlarından daha çok katkıda bulunması, A-T baz çiftlerini kararsızlaştırırken, G-C baz çiftlerinin enerjisini etkilemez (Yakovchuk ve ark. 2006). Bu durum çift sarmalın oluşumunun çeşitli kovalent olmayan etkileşimler tarafından gerçekleştiğini göstermektedir. DNA'nın içinde bulunduğu ortamın pH'sı değiştirilirse

veya ortamın ısısı arttırılırsa bazlar arasındaki hidrojen bağları etkilenerek, çift sarmal yapı açılabilir. Şeker birimleri arasındaki fosfodiester bağları ise bu tür değişikliklerden etkilenmezler. Sarmal yapının yarısının tek iplikçiğe açıldığı sıcaklığa, DNA'nın erime sıcaklığı ( $T_m$ ) denir (Şekil 2.7). DNA zincirlerinden açılarak çift sarmal yapısının tümüyle bozulmasına da "denatürasyon" denir. G-C arasında üç, A-T arasında iki hidrojen bağı bulunduğundan yüksek derişimde G ve C taşıyan DNA, A ve T yönünden zengin DNA'ya göre daha yüksek sıcaklıkta denatüre olur.



**Şekil 2.7.** Çift sarmallı DNA'nın ısıl denatürasyonu

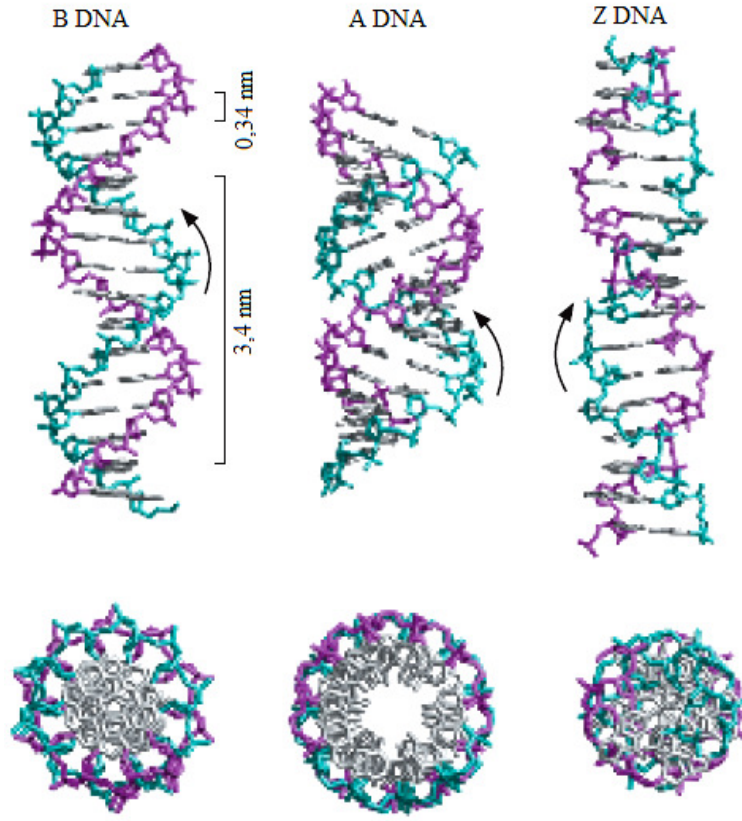
DNA molekül ağırlığı çok yüksek bir maddedir. DNA'nın belirli bir molekül ağırlığından bahsetmek söz konusu değildir onun yerine ortalama molekül ağırlıklarından söz edilebilir. DNA'nın molekül ağırlığı klasik kimyasal metotlarla kesin olarak belirlemek oldukça güçtür. DNA moleküllerinin ağırlıkları, viskozitenin ölçümü, sedimentasyon oranı, elektron mikroskobu ile otoradyografi yöntemleri gibi iki veya daha fazla tekniğin birleştirilmesi ile belirlenebilmektedir (Reichmann ve ark. 1954). DNA'nın ortalama molekül ağırlığı içerdiği GC ve AT baz çiftlerinin yüzdesine veya içerdiği baz çifti sayısına göre hesaplanmaktadır. DNA'yı oluşturan bir çift nükleotidin ortalama molekül ağırlığı, 660 Dalton'dur (1 Dalton = 1g/mol). Çift sarmallı bir DNA molekülünün ortalama ağırlığı, içerdiği baz çifti sayısının, bir baz çiftinin ortalama ağırlığı olan 660 Da = 660 g/mol ile çarpılarak bulunur.

### 2.1.3. DNA'nın Formları

DNA'nın başlıca üç değişik şekli vardır. A, B ve Z olarak adlandırılan DNA türlerinin çift sarmal yapılarında farklılıklar mevcuttur (Şekil 2.8). B formu hücrelerde fiziksel koşullar altında mevcut olan doğal konformasyonudur (Murray ve ark. 2003). DNA moleküllerinin çoğu B formundadır. Bu molekül sağa dönümlü bir sarmaldır. Hücrelerin içinde bulunduğu ortam gibi sulu ortamlarda baskındır. DNA çift sarmalı için ileri sürülen model sağ el heliks yapısını göstermektedir. DNA'daki sağ el heliks yapısı stereokimyasal konfigürasyon bakımından sol el heliks yapısından daha kararlı bir yapı şeklindedir. DNA moleküllerinin büyük bir kısmının sağ el heliks yapısı göstermesi bu duruma bir kanıt olarak gösterilebilir. Çift zincirin bir tam dönüşünde 10 baz çifti (= 3,4 nm) içermektedir. Baz çiftleri sarmal eksenine dikey olarak yer almış bulunmaktadır.

DNA'nın A formu da sağa dönümlüdür. Bu yapıya, çift iplikli RNA-RNA ve DNA-RNA hibritlerinde rastlanır. Sağ el çift sarmal yapı gösteren DNA molekülünün bir tam dönüş yapması için yapı 11 baz çifti (= 2,8 nm) içerir ve baz çiftleri sarmal eksenine 20°'lik bir açıyla yerleşmiştir. DNA'nın A formu, B-DNA ile karşılaştırıldığında büyük oluklar daha büyük, küçük oluklar ise daha küçüktür. A formu, DNA molekülü su kaybederse veya düşük su derişimli ortam içerisindeki B formundan tersinir olarak oluşmaktadır (Murray ve ark. 2003).

Ender görülen sola dönümlü Z-DNA, 1980'li yıllarda keşfedilmiştir. Sol el dönümlü heliks yapısında olan ve her dönüşünde 12 baz çifti kapsayan Z-DNA molekülü, DNA'nın özel bölgelerinde kendiliğinden ortaya çıkmakta ve gen ekspresyonunun kontrolünde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Doğal olarak normal DNA'nın bazı kısımlarında Z-DNA yapısı görülebilir. A-DNA, B-DNA molekülüne göre daha kısa ve kalın, Z-DNA ise B-DNA molekülüne göre daha ince ve uzundur (Mathews ve Van Holde 1996, Champe ve Harvey 1998, Lehninger 2000, Murray ve ark. 2000).



**Şekil 2.8.** DNA'nın B, A ve Z formları

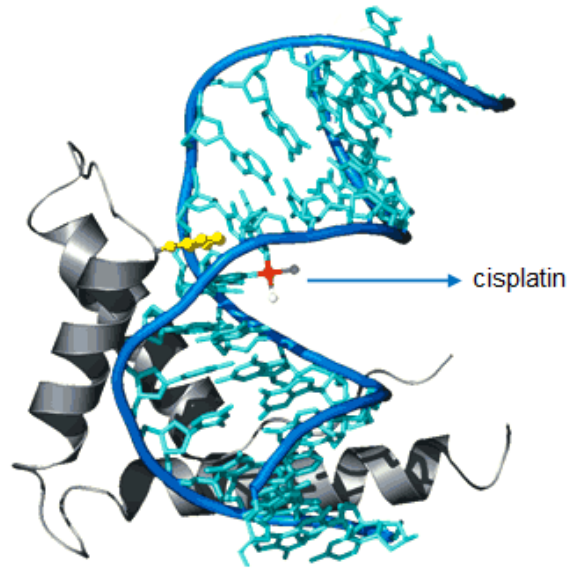
## 2.2. DNA- İlaç Etkileşimleri

DNA'nın çift sarmal yapısının ilk kez 1953 yılında Watson ve Crick tarafından açıklanmasından sadece birkaç yıl sonra Lerman, DNA ile küçük moleküller arasındaki etkileşimin ilk çalışmalarını rapor etti (Lerman 1961). Bu çalışmada, piridin halkasının sağında ve solunda iki benzen halkasının yer aldığı düzlemsel ve aromatik akridin molekülünün DNA'nın baz çiftleri arasına yerleştiğini (interkalasyon) gösterilmiştir. Daha sonraki yıllarda Rosenberg ve arkadaşları cisplatinin DNA'ya kovalent olarak bağlanarak tümörlerin uzaklaştırılmasında son derece etkili bir ilaç olduğunu gösterdi (Rosenberg ve ark. 1967). Bu araştırmalardan sonra DNA ile küçük moleküllerin etkileşimi birçok kimyacının ilgisini çekmiştir.

Nükleik asitler su, metal iyonları, küçük organik moleküller, proteinler gibi birçok kimyasal ile tersinir olarak etkileşebilmektedir. Moleküller DNA ile kovalent bağlar yapabilir veya daha zayıf olarak moleküller arası etkileşimlerle DNA'ya



bağlanabilmektedir. En başarılı antikanser ilaçlardan biri olarak bilinen cisplatin {*cis*-diamindikloroplatin(II), *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]}, DNA'daki iki komşu guanin bazının N(7) azot atomları ile kovalent bağlar oluşturmaktadır (Sherman ve ark. 1987, Brabec ve Kasparikova 2005). Şekil 2.9'da görüldüğü gibi cisplatinin DNA'ya kovalent olarak bağlanması geri dönüşümsüzdür. DNA ile cisplatin arasındaki bağlanma sonucu DNA'nın yenilenmesini durdurur ve ayrıca protein oluşumunu engeller. Sonuç olarak DNA uğradığı hasarı tamir edemez böylece hücre çoğalamaz ve ölür. Cisplatinin bu başarısına rağmen, tedavi sırasında bazı diğer tümörlere karşı zamanla direnç göstermesi ve birçok ciddi yan etkileri nedeniyle yalnızca belli kanser türlerinde etkilidir (Lippert 1999). Sonraki yıllarda farmakolojik özellikleri iyileştirilmiş ve daha az yan etkileri olan okzalipatin, karboplatin ve nedaplatin olarak adlandırılan bir dizi platin(II) bazlı yeni ilaçlar sentezlenmiştir.

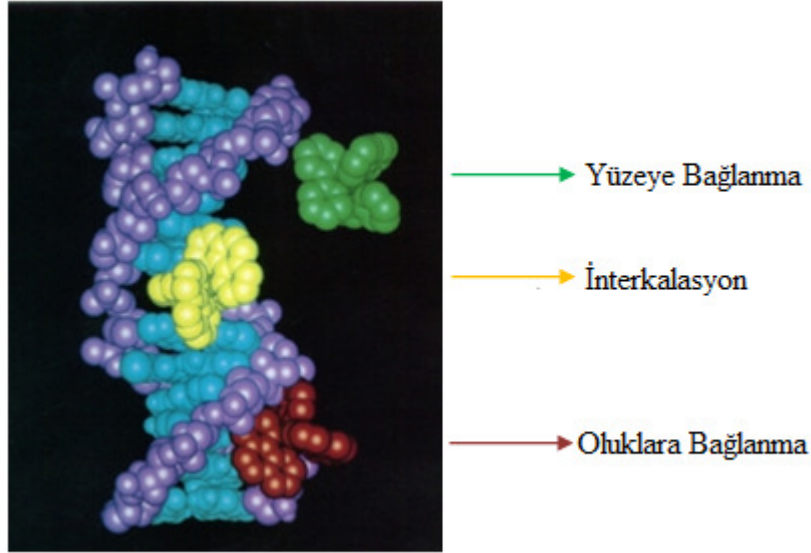


**Şekil 2.9.** Cisplatinin DNA'ya kovalent olarak bağlanması

Özellikle antikanser özellik taşıyan ilaç moleküllerinin DNA ile etkileşimlerinin hızlı ve güvenilir bir şekilde belirlenmesi, ilaç geliştirme çalışmaları için oldukça önem taşımaktadır. Küçük moleküllerin DNA'ya bağlanma mekanizması, küçük moleküllerin yapısal özelliklerine ve sonraki (ikinci) bazın doğru dizilimine bağlıdır (Blackburn ve Gait 1990, Streckowski ve Wilson 2007).

İlaç molekülünün DNA ile kovalent olmayan etkileşimleri şu şekilde özetlenebilir (Palchaudhuri ve Hergenrother 2007, Streckowski ve Wilson 2007) (Şekil 2.10):

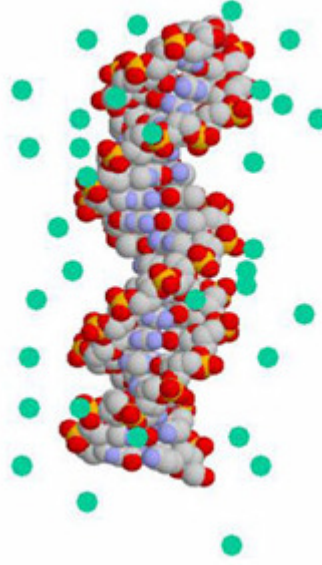
- 1) DNA'nın negatif yüklü şeker-fosfat omurgasına elektrostatik olarak bağlanması: Bu tür bağlanma örneğin  $Mg^{2+}$  gibi katyonik türler durumunda söz konusudur.
- 2) Moleküllerin DNA çift sarmal yapısındaki büyük ve küçük oluklara bağlanması.
- 3) Moleküllerin DNA'nın baz çiftleri arasına interkalasyonu. Bu bağlanma şekli genellikle aromatik ve düzlemsel molekül veya iyonlar varlığında gözlenmektedir.



**Şekil 2.10.** Moleküllerinin DNA'ya bağlanma şekilleri

### 2.2.1. Elektrostatik Etkileşimler

DNA ile elektrostatik etkileşimler genellikle çift sarmalın dış yüzeyi boyunca meydana gelmektedir. DNA, fosfat gruplarından oluşan polianyonik bir zincir olarak da düşünülebilir. Şekil 2.11'de görüldüğü gibi DNA ile çözeltideki metal iyonları ( $Na^+$  ve  $Mg^{+2}$  gibi) arasında oluşan elektrostatik etkileşimler katlı DNA konformasyonlarının kararlılığını sağlar. Bu şekilde bağlanan yükler, bağlanma serbest enerjisine katkıda bulunan ve uygun bir entropiye neden olan organik katyonlar, diğer elektrostatik etkileşimler tarafından negatif fosfat omurga yükünün nötralleşmesi ile salınır (Blackburn ve Gait 1990). Zıt yüklerin salınması aynı zamanda DNA-protein bağlanması gibi oldukça yüksek yük yoğunluğuna sahip moleküllerin serbest bağlanma enerjisine katkıda bulunmaktadır (Strekowski ve Wilson 2007). Elektrostatik etkileşimler DNA'nın konformasyonel kontrolünde ve diğer makromoleküller ile etkileşiminde kullanılmaktadır.



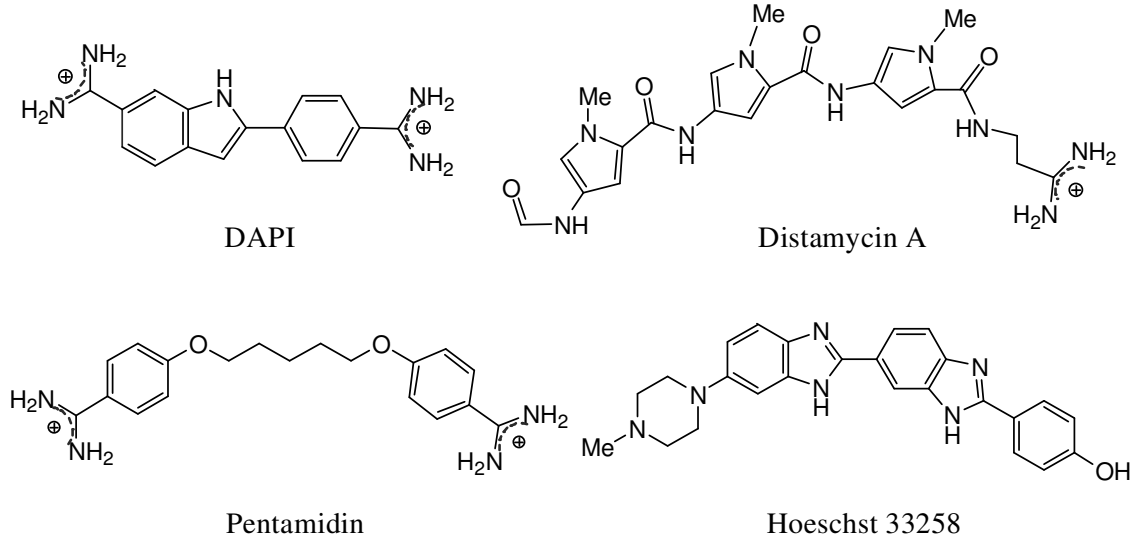
**Şekil 2.11.** DNA'nın yapısında elektrostatik etkileşim yapabileceği yerler. Pozitif yüklü iyonlar yeşil küreler olarak gösterilmiş olup, DNA'nın negatif yüklü büyük bir kısmının nötralize olmasını sağlar.

### 2.2.2. Oluklara Bağlanma

B-DNA'nın çift sarmal yapısında küçük ve büyük oluk diye adlandırılan iki ayrı oluk bulunmaktadır (Şekil 2.5). Küçük moleküllerin çoğu DNA'nın küçük oluklar ile etkileşmeyi tercih ederken, proteinler ve oligonükleotidler gibi büyük yapılar genellikle büyük oluklara bağlanır (Bischoff ve Hoffman 2002). Oluklar arasındaki kimyasal özelliklerinin farklı olmasının nedeni, elektrostatik potansiyel değişimi, hidrojen bağ karakteri, sterik etkiler ve hidrasyon yeteneği gibi etkenlere bağlıdır.

Küçük oluklara bağlanan moleküller, olukların şeklini alarak (genellikle hilal şeklinde) ve van der Waals etkileşimlerinin oluşumuna yardım ederek bağlanmayı kolaylaştırırlar. Ayrıca, bu moleküller genellikle adenin (N3) ve timin (O2) bazlarının atomları ile hidrojen bağları oluşturabilmektedir. Küçük oluklara bağlanan moleküllerin çoğu, A-T oranı zengin dizilere bağlanır. Bunun nedeni A-T bölgelerinin G-C bölgelerinden daha dar olması, bu bölgede daha az sterik engel ve daha fazla elektrostatik potansiyelin olmasıdır. GC baz çiftleri arasında da benzer fonksiyonel gruplar olmasına rağmen, guaninin amino grubu ve sitozinin karbonil oksijeni arasındaki güçlü hidrojen bağları, küçük olukların içerisine küçük moleküllerin girmesini zorlaştırmaktadır (Blackburn ve

Gait 1990). Küçük oluklara bağlanan moleküllerin en yaygın olanları, Şekil 2.12’de görüldüğü gibi distamycin A doğal bileşiği, sentetik diarilamidinler (DAPI ve pentamidin) ve bis(benzimidazoller) (örneğin Hoechst 33258) olarak gösterilmektedir.

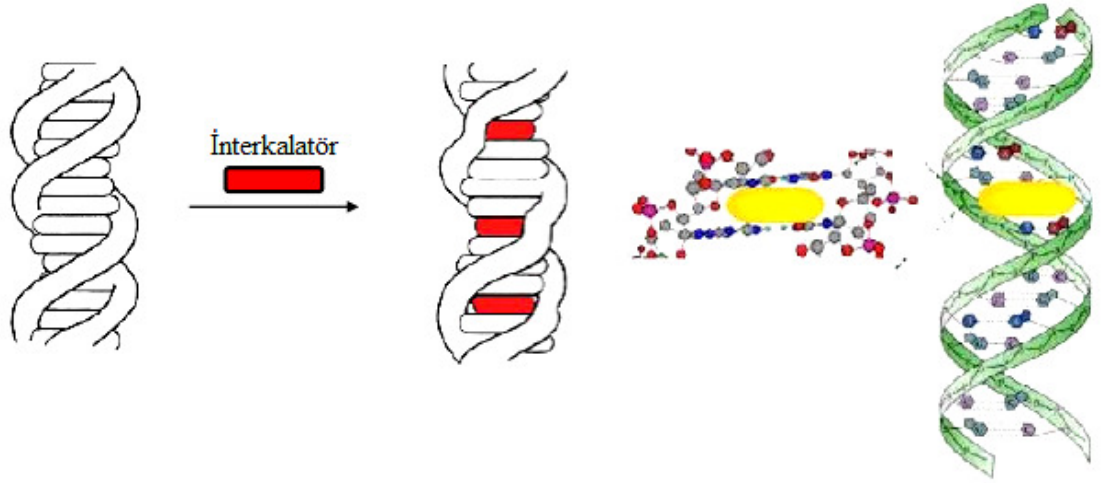


**Şekil 2.12.** Küçük oluklara girebilen moleküller

1970’lerin sonunda metal komplekslerinin DNA’ya kovalent olmayan etkileşimler ile bağlandığını gösteren ilk çalışmalardan biri, Sigman ve arkadaşları tarafından rapor edilen  $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$  katyonik kompleksidir (Sigman ve ark. 1979, Sigman 1986). Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalar birçok metal kompleksinin DNA-oluk bağlayıcı olduğunu göstermiştir. Örneğin, çeşitli insan yumurtalık hücre hatlarına karşı antikanser aktivite gösteren süstitüe 1,2,4-oksadiazol türevlerinin platin(II) kompleksleri DNA’nın oluklara bağlanmaktadır (Coley ve ark. 2008).

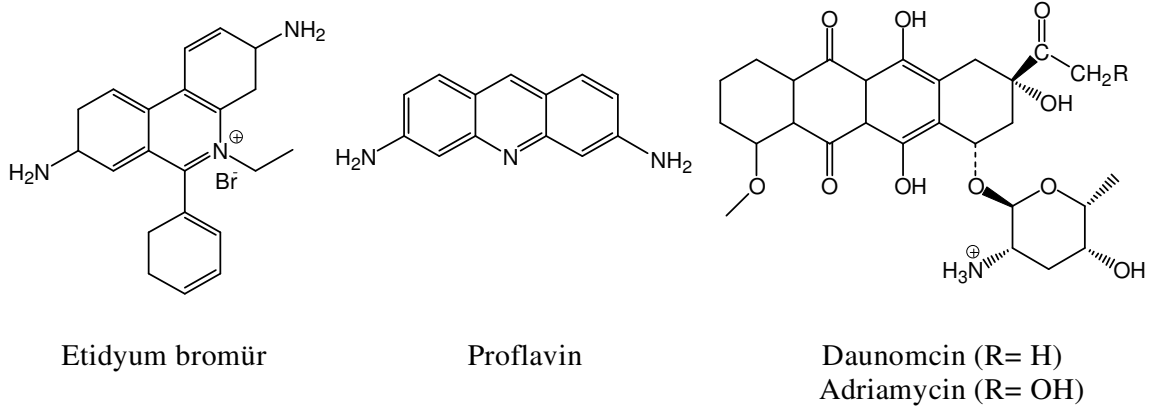
### 2.2.3. İnterkalasyon

Bu bağlanma tipi, düzlemsel aromatik halkanın DNA’nın baz çiftleri arasına yerleşmesiyle gerçekleşir (Şekil 2.13). İnterkalasyon yapan moleküller, komşu DNA baz çiftleri arasında istiflenmeye uygun düzlemsel heterosiklik gruplar içermelidirler. İnterkalasyonun DNA bazları ve moleküller arasında  $\pi$ - $\pi$  istiflenme etkileşimleri ile kararlı hale geldiği düşünülmektedir.



**Şekil 2.13.** İnterkalasyona uğramış DNA sarmalı

İnterkalasyon yapan moleküller DNA’da güçlü yapısal bozukluklara neden olmaktadır. Örneğin; etidyum bromür, proflavin ve daunomycin gibi birçok farklı bileşiğin DNA- interkalatör olduğunu kanıtlamıştır (Şekil 2.14).



**Şekil 2.14.** İnterkalasyon yapan moleküllerin yapısı

Etidyum bromür (EB) aromatik, düzlemsel kationik bir moleküldür. Moleküler yapısının çekirdeğini oluşturan çok halkalı kısım, fenantridin olarak bilinir, bunun bir diğer türevi akridin adlı floresan boyadır. Bu molekül morötesi ışığa maruz kalınca turuncu renkte ışımaya yapmaktadır. Zayıf floresans özelliğe olan EB, komşu DNA baz çiftleri arasında güçlü interkalasyon yapar ve oluşan EB-DNA yapısında EB’nin floresans şiddetini yaklaşık 25 kat arttırmaktadır. Bu özelliği aynı zamanda jel elektroforez gibi laboratuvar tekniklerinde DNA görüntülenmesinde kullanılmaktadır.

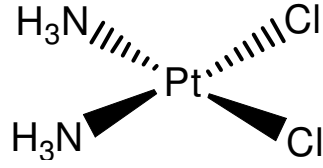
İnterkalasyon niçin önemlidir? Bugün kanser kemoterapisinde kullanılan Daunomycin ve Adriamycin organik interkalasyon yapan moleküllerdir. Antikanser ilaç olarak etkileri kanıtlanmış olmasına rağmen, bu bileşiklerin tedavi sırasında kardiyotoksisite gibi önemli yan etkileri ve bazı kanser hücrelerinin bu ilaçlara karşı zamanla direnç kazanması bu ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır. İnterkalasyon yapan bileşikler, DNA'nın doğal çift sarmal yapısını bozmaktadır. İnterkalasyon olan yerin etrafındaki baz çiftleri arasındaki burkulma (bükülme) açısı azalır ve biyopolimerin uzunluğu artar. Bu etkilerin tümü interkalasyon yapan molekülün uzaklaştırılmasıyla ortadan kalkabilmektedir (Lerman 1963, Waring 1970).

Metal komplekslerin DNA ile interkalasyon oluşturduğu çalışmaların ilk örnekleri Lippard ve grubu tarafından kare düzlem geometriye sahip  $[Pt(terpy)(SCH_2CH_2OH)]^+$  (terpy = 2,2':6',2''-terpiridin) kompleksi sentezlenmiş ve bu katyonik kompleksin Dana Timüs DNA içerisine interkalasyonu X-ışını kırınımı ile gösterilmiştir (Bond ve ark. 1975). Daha sonraki yıllarda Lippard ve arkadaşları bu alandaki çalışmalarını genişleterek heterosiklik halkalar içeren platin komplekslerinin  $[Pt(phen)(en)]^{2+}$  (en= 1,2-diaminoetan) ve  $[Pt(bpy)(en)]^{2+}$  DNA ile interkalasyonunu incelemişlerdir. Bu çalışmalar sonucunda DNA bağlanma etkileşimlerinin, DNA'nın bileşimine (% GC veya % AT gibi) ve ortamın iyonik şiddetinin yanı sıra interkalasyon yapan kompleksin yapısal karakterizasyonuna bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca farklı metal komplekslerinin DNA ile interkalasyon yapabilme yeteneklerinin karşılaştırılmasında bu faktörlerin dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir (Howe-Grant ve Lippard 1979). Yapısında düzlemsel heterosiklik halkalara sahip ligantlar bulunan ve interkalasyon özellik gösteren metal kompleksleri genel olarak "metalointerkalatörler" olarak adlandırılır.

## 2.3. Cisplatin ve Antikanser Özellikleri

### 2.3.1. Antikanser İlaç Olarak Cisplatinin Keşfi

Cisplatin (*cis*-diamindikloroplatin(II)) ilk kez 1844 yılında Michele Peyrone tarafından sentezlendi (Peyrone 1844). *Trans* izomeri ile birlikte cisplatin, koordinasyon bileşiklerinin ilk izomer örnekleri olarak 1893 yılında Alfred Werner tarafından kullanıldı (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Cisplatinin molekül şekli

İlk biyolojik aktivite gösteren platin(II) kompleksi biyofizik profesörü Barnett Rosenberg tarafından rastlantı sonucu bulundu. 1960'ların başında Rosenberg Michigan State Üniversitesi laboratuvarlarında biyofizik çalışmaları sırasında hücredeki mitoz bölünme evresi ile mıknatıs çevresindeki manyetik alanın birbirine çok benzeyen iki doğa olayı olduğunu gözlemledi ve iki olay arasındaki ilişkiyi incelemeye karar verdi. Rosenberg, *Escherichia coli* bakterilerinin bölünmesi üzerine elektrik alanının etkisini gözlemlemek amacıyla besin ortamı olarak kullanılan NH<sub>4</sub>Cl çözeltisindeki bakterilere platin elektrot ile elektrik alanı uyguladı. Elektrik akımı verildikten bir kaç saat sonra *E. coli* bakterilerinin beklenen aksine bölünmediklerini (çoğalmadıklarını), fakat boylarının uzadığını fark etti. Akım kesildikten sonraki saatlerde tekrar bölünmenin başladığını gördü. Rosenberg, bakterilerin büyümesini etkilemeyen ancak çoğalmasını etkileyen faktörün uygulanan elektrik alanından değil, çözelti ortamında NH<sub>4</sub>Cl ile platin elektrot arasında yavaş bir tepkime sonucunda oluşan cisplatin (*cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]) kompleksinden kaynaklandığını belirledi (Rosenberg ve ark. 1965, 1969).

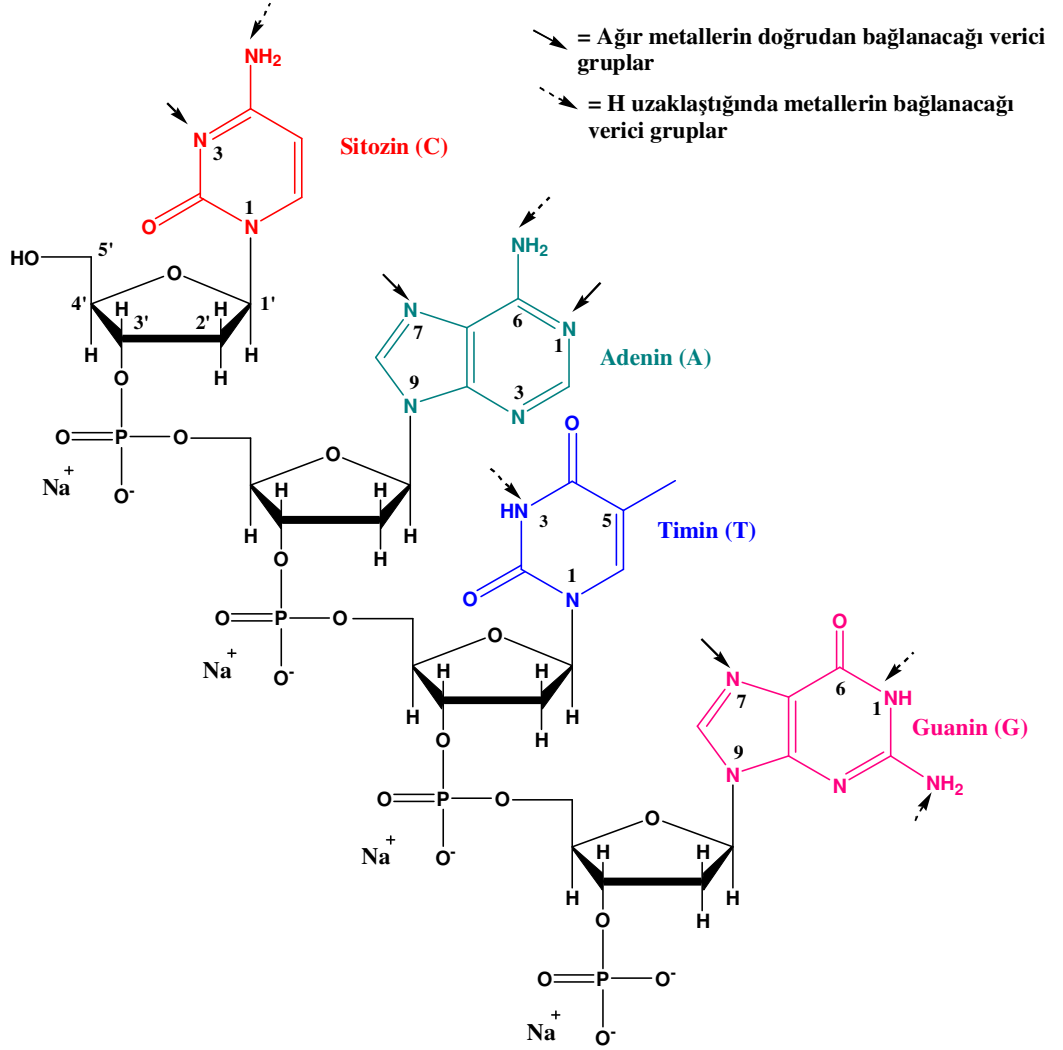
1960'larda *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin biyolojik aktivitesinin keşfi ve daha sonra klinik başarısı metal bileşiklerinin kanser tedavisi kullanımında ilgi uyandırmıştır. 1970'lerin ortalarında ise cisplatininin lösemi L1210 tümörleri gibi bazı kanser hücre soylarına karşı önemli aktivite göstermesi, 1978 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

(FDA) tarafından "cisplatin" adıyla farklı kanser tümörlerine karşı ilaç olarak kullanılması onaylandı. Cisplatin, testis kanseri vakalarında % 90'nın üzerinde tedavi için güvenilir ve yumurtalık, baş ve boyun kanseri, mesane kanseri, melanom, lenfomalarının yanısıra çok sayıda kanser türünün klinik tedavisinde hayati rol oynamaktadır (Weiss ve Christian 1993, Hambley 1997, Wong 1999, O'Dwyer ve ark. 1999). Cisplatin yüksek dozlarda alındığında, böbrek ve sinir sistemi hasarı, işitme kaybı, mide bulantısı ve kusma gibi yan etkilere sahiptir. Ayrıca cisplatinin tedavi sırasında yalnızca kanserli hücrelere değil, aynı zamanda sağlıklı hücrelere de saldırması istenmeyen yan etkilerinden birisidir. Özellikle kanserli hücreleri hedef alan yeni cisplatin benzeri bileşikler tasarlamak için, cisplatinin etki mekanizmasını açıklamak oldukça önemlidir.

### **2.3.2. Cisplatin-DNA etkileşimi**

Cisplatinin DNA ile etkileşmeden önce hidroliz olduğu ve daha sonra DNA sarmalında yer alan bazların verici gruplarıyla koordinasyona girerek DNA'ya kovalent bağlandığı belirlenmiştir. Cisplatinin olası koordinasyonu için tekli bir DNA sarmalındaki verici gruplar Şekil 2.16'da görülmektedir.

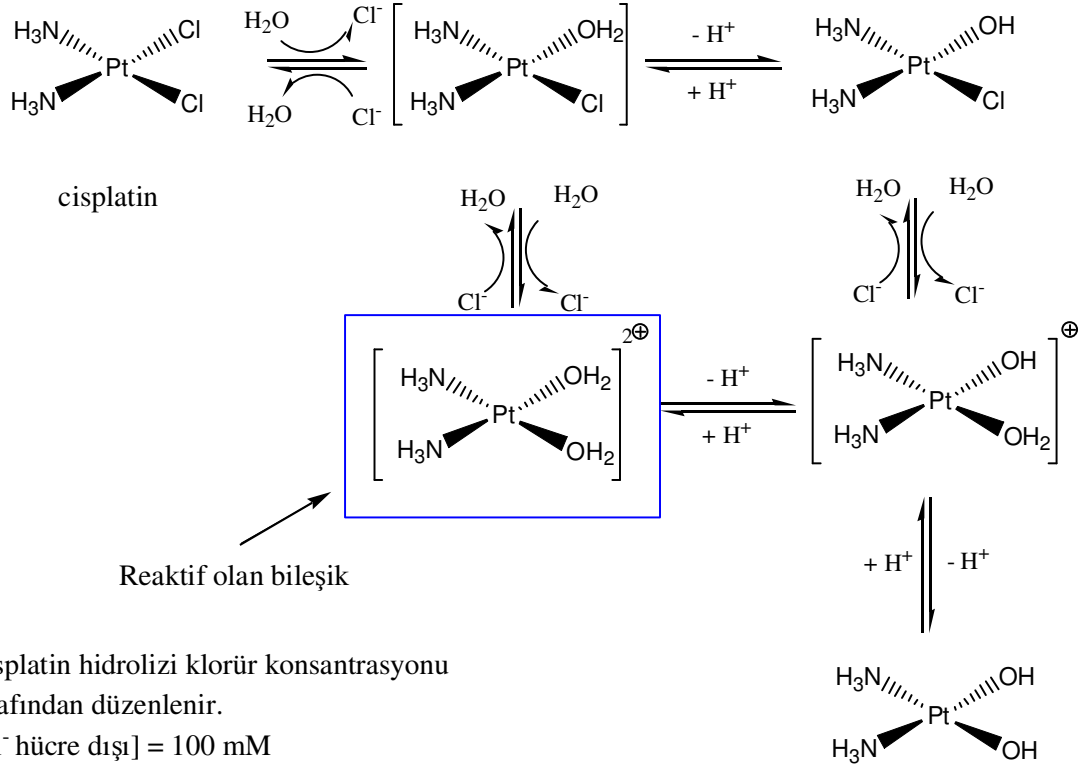




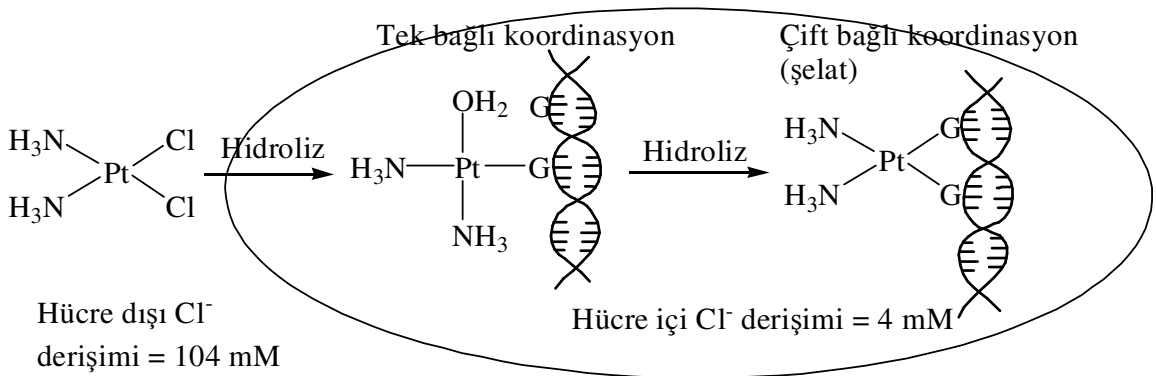
**Şekil 2.16.** DNA’da şeker-fosfat iskeletine bağlı dört nükleobaz ve olası koordinasyon merkezleri

Cisplatinin DNA’ya bağlanmasıyla ilgili önerilen hidroliz mekanizması Şekil 2.17’de gösterilmektedir. Cisplatin önce hücre duvarını geçerek sitoplazma içine yerleşir. Sitoplazma dışındaki  $\text{Cl}^-$  iyonu derişimi yaklaşık 100 mM civarındadır ve kompleksin hidrolizini önleyecek kadar yüksektir. Ancak hücre içinde  $\text{Cl}^-$  iyonu derişimi çok düşüktür ve sitoplazma içinde hidroliz olan cisplatinden iki  $\text{Cl}^-$  ligandı aqua ligantlarıyla yer değiştirerek hücre duvarından geçebilen katyonik bir kompleks iyon oluşur (Jung ve Lippard 2006). Hidroliz ürünü pozitif yüklü  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ , DNA makromolekülü tarafından elektrostatik çekilir. Böylece katyonik kompleks DNA’ya yaklaşır. Daha sonra cisplatinin DNA ile etkileşim iki basamakta gerçekleşir (Şekil 2.18). Birinci adımda ilk olarak guanin veya adenin bazının N7 atomuna tek bağla koordine olur. Bu

tek bağı platin-DNA ürünündeki cisplatin daha sonra, ikinci bir koordinasyon bağı oluşturmak üzere yakınındaki bir başka guaninin ve bazen de adenin N7 atomuyla tepkimeye girer (Takahara ve ark. 1996a,b).

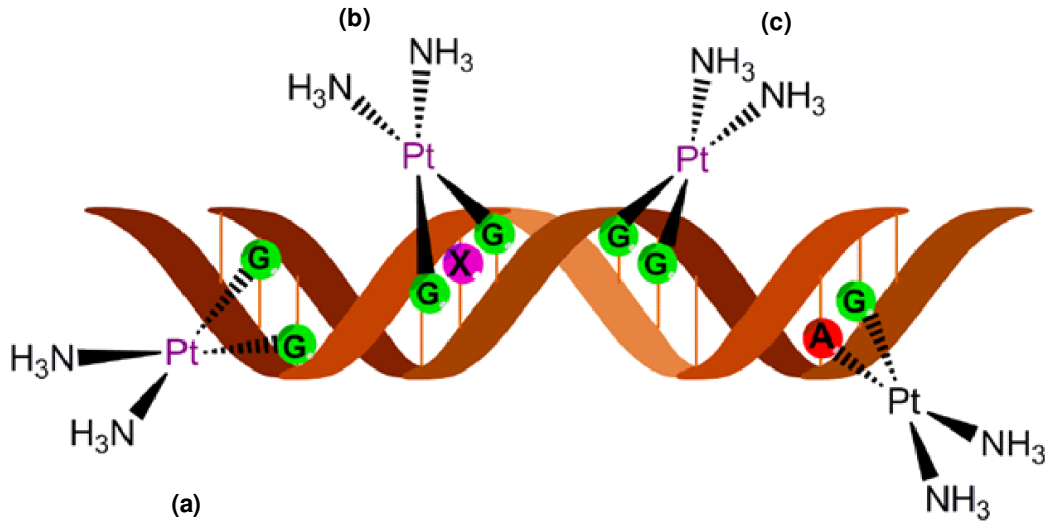


**Şekil 2.17.** Fizyolojik koşullar altında cisplatinin verdiği tepkimeler



**Şekil 2.18.** Cisplatinin DNA ile etkileşim mekanizması ve guanin (G) bazına koordinasyonu

Cisplatinin DNA'ya bağlanması sonucu iplikçikler içi ve iplikçikler arası ürünler oluşur. Şekil 2.19'da görüldüğü gibi cisplatin, 1,2-iplikçikler arası çapraz bağlanma, 1,3-iplikçik içi çapraz bağlanma ve 1,2-iplikçik içi çapraz bağlanma şeklinde DNA sarmalına bağlanır. Bu bağlanma ürünlerinin % 60-65 kadarı farklı sarmallarda birbirine komşu guaninler arasındaki çapraz bağlanmadır (Şekil 2.19a). % 20-25'lik kısmı ise 1,2-iplikçik içi çapraz bağlanma (Şekil 2.19c) iken geri kalan ise 1,3- iplikçik içi çapraz bağlanma şeklinde gerçekleşir (Şekil 2.19b) (Fichtinger-Schepman ve ark. 1985, Cepeda ve ark. 2007).



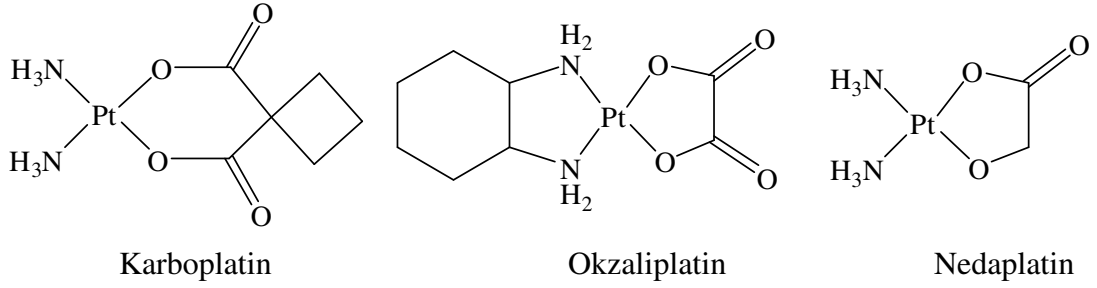
**Şekil 2.19.** Cisplatinin DNA'ya bağlanması. (a) 1,2-iplikçikler arası çapraz bağlanma, (b) 1,3-iplikçik içi çapraz bağlanma, (c) 1,2- iplikçik içi çapraz bağlanma.

Sonuç olarak sitoplazma içindeki cisplatinin 2/3'si çift bağlı koordinasyonla farklı DNA sarmallarının birbirine bağlanmasında kullanılır. Cisplatinin DNA'ya ister sarmal içi isterse sarmallar arası bağlanması sarmalların birbirine dolanmasına yol açarak DNA hasarına neden olur. Başka bir deyişle cisplatin-DNA çapraz-bağ oluşumu, DNA'nın yapısını bozarak sarmal yapının kararlılığını kaybetmesi ile sonuçlanır (Naser ve ark. 1988, Maeda ve ark. 1990, Kagemoto ve ark. 1991, Poklar ve ark. 1996). Bazı hücrelerdeki DNA, platine bağlı noktadan koparak açık uçundan yeniden çoğalmaya devam ederek kendini onarabilir. Ancak çoğunlukla DNA'nın kendini onarması mümkün olmaz, çoğalması ve kopyalaması durur ve hücre ölür (Payet ve ark. 1993, Ohndorf ve ark. 1999, Jung ve Lippard 2007). Hücre içindeki cisplatinin fazlası ise golgi cisimciği aracılığıyla hücreden dışarı atılır (Molenaar ve ark. 2000).

Cisplatin ve platin bazlı antikanser ilaçlar bazı tümörler üzerinde son derece etki gösterirken, cisplatinin oldukça toksik olması, daha geniş spektrumlu bir antikanser ilacı sentezleme amacı ve kanserli hücrelerin cisplatinine karşı tekrarlanan tedavi sırasında direnç göstermesi, tümör hücrelerine karşı yüksek seçiciliğe sahip olan ikinci nesil platin bileşikleri olarak da adlandırılan okzaliplatin, karboplatin ve nedaplatin gibi biyolojik olarak aktif çeşitli Pt(II) komplekslerinin sentezlenmesine yol açmıştır (Mckeage ve ark. 2000).

#### **2.4. Yeni Platin Bazlı Antikanser Kompleksler**

Cisplatin yukarıda bahsedilen yan etkileri, cisplatinin klinik olarak kullanımını sınırlamaktadır. Cisplatinin kullanım dozuyla ilgili yan etkiler, zamanla ilaca karşı hücrelerin geliştirdiği direnç ve diğer problemler bu ilaç yerine daha düşük dozlarda daha etkin, yan etkileri daha az ve suda daha iyi çözünen ilaçların araştırılmasını teşvik etti. Bu nedenle antitümör aktivitesi daha geniş ve farmakolojik özellikleri geliştirilmiş yeni ikinci nesil platin bileşiklerinin tasarımı üzerinde yoğunlaşmıştır. Platin bileşikleri şu anda klinikte yaygın olarak kullanılan DNA hasarına neden olan antikanser ilaçların tek sınıfı olarak gösterilmektedir (Kostova 2006). Bununla birlikte, sentezlenen yeni kompleksler cisplatinine göre ne *in vitro* (laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda) ne de *in vivo* (canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda) koşullarda önemli bir avantaj göstermemiştir. Bu amaçla ikinci ve üçüncü nesil platin bileşikleri olarak bilinen, karboplatin ( $[Pt(cbdca)(NH_3)_2]$ ,  $cbdca = 1,1\text{-dikarboksilatosisiklobütan}$ ), nedaplatin ( $[Pt(C_2O_3H_2)(NH_3)_2]$ ,  $C_2O_3H_2 = \text{glikolat veya hidroksi asetat dianyonu}$ ) ve okzaliplatin ( $[Pt(1,2\text{-dach})(ox)]$ ,  $dach = 1,2\text{-diaminosikloheksan}$  ve  $ox = \text{okzalat anyonu}$ ) ticari adlarıyla Şekil 2.20'de açık yapıları görülen platin(II) kompleksleri klinikte kullanılmak üzere antikanser ilaç olarak piyasaya sürüldü.



**Şekil 2.20.** Kemoterapide kullanılan diğer platin(II) kompleksleri

Bu platin komplekslerinin sitotoksik aktifliğinin (canlı hücreleri öldürme etkisi) molekül yapısı ile ilişkili olduğu ve özellikle *cis*-izomerlerin hücre büyümesini önlemede daha etkin oldukları anlaşıldı. Son yıllarda yapılan araştırmalar platin komplekslerinde taşıyıcı ligantlardaki küçük değişikliklerin bile antikanser aktivite ve sitotoksosite üzerinde büyük bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. Örneğin, hemen hemen tüm *trans*-bileşikler inaktif iken, *cis*-bileşiklerin tam tersi özellik gösterdikleri test edilmiştir.

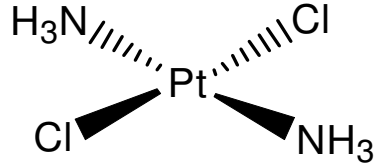
İkinci nesil platin bileşiklerinin en başarılısı olan *cis*-diamin-1,1-siklobütandikarboksilatoplatinum(II), aynı zamanda karboplatin olarak da bilinir. Karboplatin (Paraplatin - Bristol- Myers Squibb) azaltılmış toksik yan etkileri nedeniyle büyük ölçüde klinikte cisplatinin yerini aldı (Calvert ve ark. 1982). Karboplatin, DNA ile cisplatine benzer bir etkileşim gösterir. Karboplatin-DNA bağlanma ürünleri, cisplatin ile DNA bağlanma ürünleri ile aynıdır. Ancak karboplatinin cisplatin ile aynı etkiyi göstermesi için derişiminin 20-40 kat daha fazla olması gerekir. Bunun sonucu olarak, karboplatin ( $900 \text{ mg/m}^2$ ), cisplatin ( $60-120 \text{ mg/m}^2$ ) göre çok daha yüksek dozlarda ilaç olarak verilmektedir. Karboplatinde 1,1-siklobütandikarboksilato grubu cisplatindeki kloro ( $\text{Cl}^-$ ) ligantlarından daha az labil olduğu için karboplatin, cisplatininden daha kararlıdır ve sonuç olarak hidrolizi daha yavaş gerçekleşir (Chu 1994). Johnson Matthey tarafından geliştirilen karboplatin, yan etki olarak cisplatin ile karşılaştırıldığında böbrek hasarı ve sinir sistemi üzerine olan zararlı etkisi daha azdır. 1989 yılında FDA tarafından karboplatinin yumurtalık kanseri tedavisinde kullanılmasını onaylanmıştır.

Okzaliptatin veya (*trans*-R,R)1,2-diaminsikloheksanokzalatoptatin(II), cisplatinine göre çok daha büyük bir organik bileşiktir. Okzaliptatin, Fransa’da onaylandı ve birçok Avrupa ülkesinde özellikle metastatik kolorektal kanser tedavisi için kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar okzaliptatinin neden olduğu miyelosüpresyon (kemik iliğinin çalışmasının engellenmesi) ve böbrek toksisitesi cisplatin tedavisine kıyasla daha az etkilidir (Lebwohl ve Canetta 1998). Cisplatin ile karşılaştırıldığında, cisplatin iki amin (NH<sub>3</sub>) ligantlarının yerine okzaliptatin de (*trans*-R,R) 1,2-diaminosikloheksan (DACH) ligantı ile yer değiştirmiştir. Okzaliptatinin antikanser aktivitesini iyileştirmek veya suda çözünürlüğünü iyi hale getirmek için, cisplatindeki iki klorür iyonu yerine okzalik asit türetilen iki dişli ligant olan okzalato ile değiştirilmiştir. Birbirlerinden yapısal olarak farklı olmalarına rağmen, çalışmalar cisplatin ve okzaliptatinin DNA’nın aynı bölgelerine benzer bağlanma şeklinde olduğunu göstermiştir. Okzaliptatin hücre içerisine girdiğinde ilk olarak okzalato ligantı sulu çözeltide iki ardışık basamakta ayrılır: ilk basamakta tek dişli okzalato kompleksi oluşur ve daha sonraki basamakta ise dihidrat okzaliptatin kompleksi oluşur (Jerremalm ve ark. 2002). Okzaliptatin genellikle cisplatin dirençli hücre soyları içinde daha etkili olduğu ve 2004 yılında FDA kolorektal kanser ve diğer cisplatin dirençli tümörlerin tedavisi için klinik kullanımı onaylanmıştır. Okzaliptatin kanser tedavisi için dünyanın üçüncü en yaygın kullanılan platin bazlı ilaç haline gelmiştir.

Üçüncü nesil platin bileşiği olarak bilinen *cis*-diaminglikolatoptatin(II) (nedaplatin) (Uchida ve ark. 1998) Japonya’da Sağlık ve Refah Bakanlığı tarafından 1995 yılında kabul edildi ve diğer ilaçlar ile birlikte platin kompleksi kombine edilerek ürotelyal, rahim, akciğer, yemek borusu ve testis kanserinin tedavisi için klinik denemeler sürmektedir (Macquet ve Butour 1978, Hannon ve ark. 2001, Meistermann ve ark. 2002, Grguric-Sipka ve ark. 2003, Nováková ve ark. 2003, Chao ve ark. 2006). Yapısal olarak karboplatine benzer olması ile birlikte 1994 yılından beri Japonya’da kullanılmaktadır (Allan ve Smyth 1986).

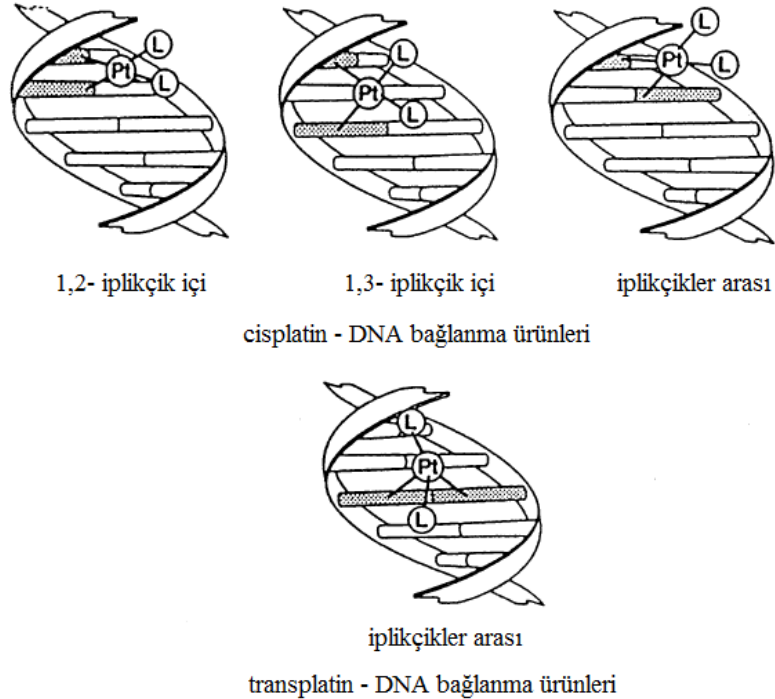
## 2.5. Transplatin ve Benzeri Bileşikler

Transplatin ( $trans$ -[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],  $trans$ -diamindikloroplatin(II), Şekil 2.21) cisplatinin  $trans$  izomeri olup, cisplatin ile kıyaslandığında antikanser ilaç olarak aktif değildir ve tedavi edici etki göstermesi için yüksek dozlarda uygulanması gerekmektedir (Connors ve ark. 1979).



Şekil 2.21. Transplatinin molekül şekli

$Trans$  pozisyonundaki iki amin (NH<sub>3</sub>) grubunun sterik engeli nedeniyle transplatin, cisplatinin oluşturduğu en kararlı DNA katılma ürünü olan 1,2-iplikçikler arası çapraz bağlanma ürününü oluşturamaz onun yerine iki guanin bazı arasında 1,3-iplikçikler arası çapraz bağlanma ürünü oluşturabilir. İki izomer arasındaki diğer bir farklılık ise, transplatin guanin ve sitozin bazları ile iplikçikler arası çapraz bağlanma yaparken, cisplatinde ise bu tür çapraz bağlanmanın yalnızca guanin bazları arasında olduğu bilinmektedir (Şekil 2.22) (Brabec ve Leng 1993).



Şekil 2.22. Cisplatin ve transplatinin DNA ile oluşturduğu çeşitli bağlanma ürünleri

Transplatin, cisplatinden önemli ölçüde düşük sitotoksik etkiler (Sherman ve Lippard 1987). Transplatinin antikanser aktivitesinin olmaması, DNA ile oluşturduğu katılma ürünlerinin kinetik olarak kararsızlığından ve istenmeyen birçok tepkimeye katılmasından kaynaklanır (Novakova ve ark. 2003, Alberto ve ark. 2012). Transplatin yapısında bulunan ligantların değiştirilmesi ile antikanser aktivitesinin geliştirilebileceği düşünülmüştür. Transplatinde  $\text{NH}_3$  ligantının daha hacimli ligantlar ile yer değiştirmesi durumunda ayrılan iki kloro ( $\text{Cl}^-$ ) ligantının yer değiştirme tepkimelerini yavaşlatabilir. Böylece *trans*-platin komplekslerinin kinetik kararsızlığını azaltabilir ve DNA ile etkileşimi kolaylaştırılır. Sonuç olarak daha yüksek antikanser etki gözlenebilir. Bu özelliğin anlaşılması, *trans* geometriye sahip birçok platin(II) kompleksinin geliştirilmesine yol açmıştır. Kanser hücrelerine özellikle cisplatin-dirençli hücrelere karşı iyi sitotoksik gösteren *trans*-platin komplekslerinin birçok sınıfı karakterize edilmiştir (Natile ve Coluccia 2001).

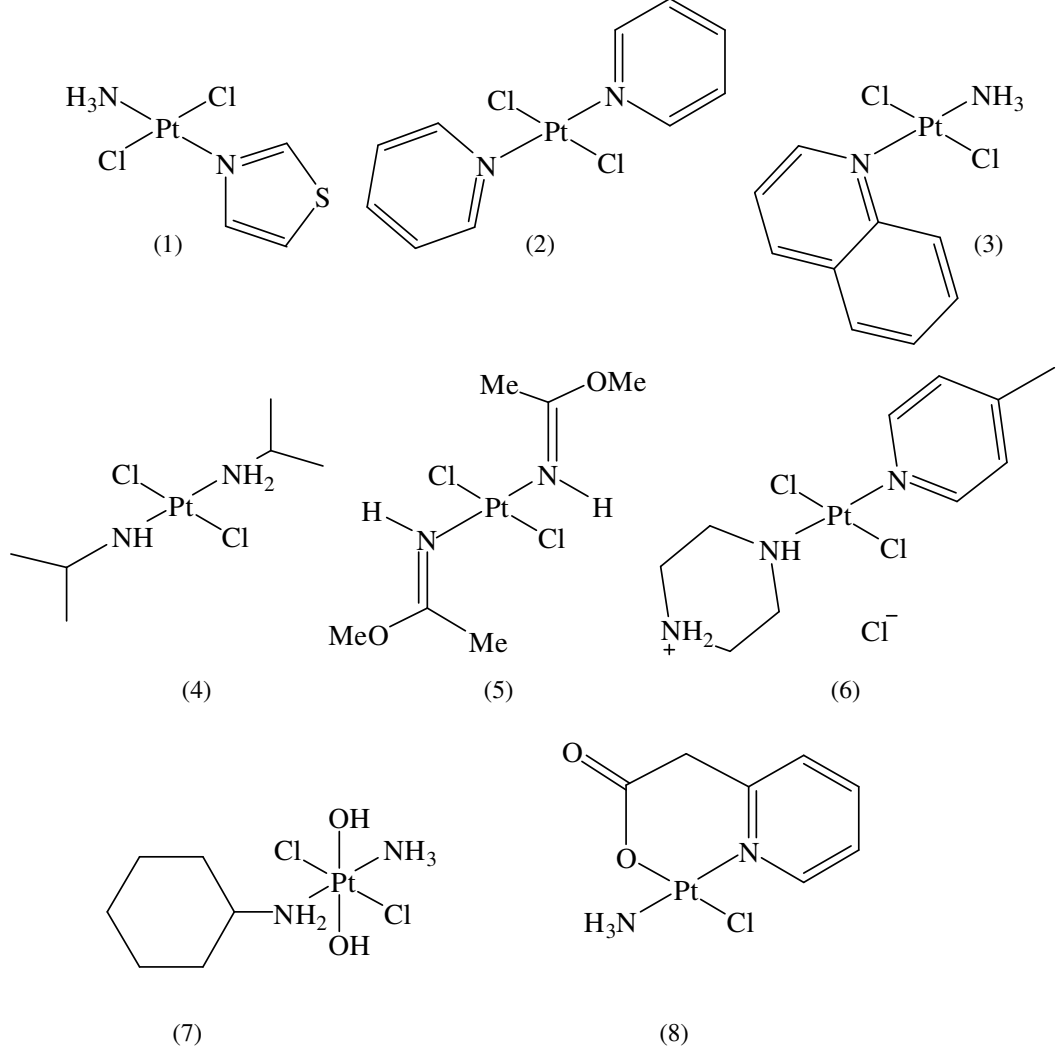
Şu ana kadar rapor edilen antikanser etkili *trans*-platin kompleksleri dört yapısal türden oluşmaktadır (Şekil 2.23):

- 1) Düzlemsel amin içeren *trans*-Pt(II)Cl<sub>2</sub> kompleksleri (Farrell ve ark. 1989, 1992, Kelland ve ark. 1994).
- 2) İminoeter ligantlar içeren *trans*-Pt(II)Cl<sub>2</sub> kompleksleri (Coluccia ve ark. 1993, 1995).
- 3) Asimetrik alifatik amin içeren *trans*-Pt(II)Cl<sub>2</sub> kompleksleri (Montero ve ark. 1999).
- 4) *trans*-Pt(IV) kompleksleri (Goddard ve ark. 1996, Kelland ve ark. 1995).

Şekil 2.23’de gösterilen **2** ve **3** numaralı komplekslerde  $\text{NH}_3$  ligantı yerine piridin ve kinolin gibi düzlemsel ligantların kullanılmasının *trans* izomerin sitotoksitesini önemli ölçüde arttırdığı ve cisplatine yakın sitotoksik gözlemlendiği rapor edildi (Farrell ve ark. 1989). Ayrıca (**3**) numaralı kompleksin DNA ile etkileşim çalışmaları, kompleksin transplatine göre daha yüksek oranda iplikçikler arası çapraz bağlanma ürünü oluşturduğunu gösterdi. Daha sonraki yıllarda Natile ve grubu benzer çalışmalar ile *trans*-platin-iminoeter kompleksinin (**5**) *cis* izomeri ile karşılaştırıldığında yüksek aktiviteye sahip olduğunu bildirdi. Platin komplekslerinin aktivitesini etkileyen iminoeter ligantının E ve Z konfigürasyonlarının da sitotoksik üzerine olan etkisi rapor edilmiştir (Coluccia ve ark. 1993, 1999). Şekil 2.23’de gösterilen *trans*-[aminodikloro(sikloheksilamin)platin(IV)] (**7**) kompleksinin *in vitro* ortamda insan



kanser hücre soylarına karşı *cis* izomerleri ile kıyaslandığında önemli sitotoksiteye sahip olduklarını rapor ettiler (Kelland ve ark. 1994).



**Şekil 2.23.** Antikanser özellik gösteren bazı *trans*-platin bileşikleri

Platin bileşiklerinin ligant yer değiştirme hızları, ayrılan grupların yapısına göre değişir. Ayrılan gruplar komplekslere güçlü bağlarla bağlanması durumunda kompleksler antikanser aktivite göstermez. Bazı durumlarda ise ayrılan grupların komplekse çok zayıf olarak bağlanması da yüksek aktiviteye neden olmamaktadır (Harrap 1985, Calvert ve ark. 1989). Bu durum bileşiklerde ya düşük ya da çok yüksek reaktiviteye neden olmaktadır. Güçlü bağlarla bağlanan grupların *trans* etkisi, amin (NH<sub>3</sub>) ligantının serbest bırakılmasına neden olmaktadır. Ligantların metal atomuna zayıf bağlar ile

bağlanması durumunda platin kompleksinin yüksek reaktivite göstererek diğer hücre içi bileşenleri ile en mümkün olabilecek hızlı reaksiyonlarından dolayı aktif değildir. Ayrılmayan grupların yapısı da platin bileşiklerinin reaktivitesi üzerine etki etmektedir. Ayrılmayan gruplar olarak çeşitli ligantlar içeren genel formülü  $cis-[PtCl_2(amin)_2]$  olan kompleksler antikanser aktivite göstermektedir. Bunlar tek dişli ligantlar ( $NH_3$ ), etilendiamin (en) ve diaminosikloheksan (dach) gibi iki dişli ligantlardır. Platin komplekslerinin aktivitesinin  $NH_3 > RNH_2 > R_2NH > R_3N$  (R = alkil süstitüent) seri boyunca azaldığı rapor edilmiştir (Bloemink ve Reedijk 1996). Reaktiviteyi etkileyen önemli faktörlerden bir diğeri ise, ligantların sterik engeli ve hidrojen bağı oluşturabilme yeteneğidir (Reedijk 2003).

Aminler, DNA'daki 5'fosfat grubuna ve guaninin O(6) atomuna hidrojen verici olarak davranabilmektedirler ve böylece Pt-G bağının kararlılığı artırılmış olur (Reedijk 1992). Bu etkileşimler termodinamik ve kinetik açıdan önemlidir.

Birçok *trans*-platin kompleksinin *in vitro* ve *in vivo* ortamda cisplatin dirençli tümör hücrelerine karşı aktivite göstermesi, platin-bazlı antikanser bileşikler için belirlenen yapı-aktivite ilişkisinin yeniden düzenlenmesini gerektirmiştir (Farrell ve ark. 1989, Beusichem ve Farrell. 1992, Farrell 1993, Kelland ve ark. 1994, Perez ve ark. 2000, Natile ve ark. 2001). Tüm bu gözlemler sonucunda platin komplekslerinin antikanser aktivite göstermesi için yapısal gereksinimler şu şekilde sıralanabilir:

1. *cis* geometrili Pt(II) kompleksleri için genel formül  $cis-[PtX_2(amin)_2]$  ve Pt(IV) için formül  $cis-[PtX_2Y_2(amin)_2]$  şeklindedir.
2. X ligantları ayrılan gruplar olup  $Cl^-$ ,  $SO_4^{2-}$ , karboksilat gibi ligantlar olabilir. Pt(IV) kompleksleri için Y ligantları *trans* yönde ve  $Cl^-$ ,  $OH^-$  veya  $[O(CO)C_nH_{2n+1}]^-$  olabilmektedir.
3. Ayrılmayan grup olarak amin ligantlar olduğu durumda, bu ligantlar DNA ile hidrojen bağı etkileşimi için en az bir NH grubu içermelidir.

Komplekslerin sitotoksitelerini belirleyen faktörler her zaman bu kurallara uymayabilir. Bu kuralları sağlamayan fakat yüksek aktivite gösteren *trans*-platin(II) kompleksleri, çokçekirdekli platin(II) ve palladyum(II) kompleksleri içeren bir grup kompleks sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Abu-Surrah 2007).

Palladyum(II) ve platin(II) bileşiklerinin koordinasyon kimyası arasındaki önemli benzerlik, antikanser ilaç olarak palladyum(II) komplekslerinin çalışmalarını desteklemektedir (Rau ve van Eldik 1996). Palladyum komplekslerinin hidrolizi, benzer platin kompleksleri ile karşılaştırıldığında  $10^5$  kat daha hızlıdır. Dolayısıyla, çözeltide kolayca birbirlerinden ayrılarak çok reaktif türlerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle son 10 yıldır palladyum(II) komplekslerinin antikanser özellikleri üzerine yapılan araştırmaların önemini arttırmıştır (Rosenberg ve Gill 1986, Newkome 1986, Amundsen ve Stern 1986, Garoufis ve ark. 2005). *Trans*-palladyum(II) komplekslerinin antikanser aktivitelerinin iyileştirilmesi amacıyla literatürde çok sayıda çalışma yer almaktadır. Tek dişli ligantlar içeren genel formülleri *trans*-[Pd(L)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] şeklinde olan palladyum(II) kompleksleri sentezlenerek *in vitro* ortamda bazı hücre soylarına karşı antikanser aktivitesi araştırıldı (Tusek-Bozic ve ark. 1991, Carrara ve ark. 1996, Al-Allaf ve ark. 1998, Abu-Surrah ve ark. 2002, Trávníček ve ark. 2007, Huq ve ark. 2007). Çift dişli azot atomu içeren palladyum(II) komplekslerinin sitotoksik aktivite üzerine etkisi incelendi (Mital ve ark. 1989, Wimmer ve ark. 1989, Paul ve ark. 1993, Butour ve ark. 1997, Zhao ve ark. 1998, 1999). Farklı verici atomlara sahip hacimli ligantlar içeren ve çok çekirdekli palladyum(II) komplekslerin antikanser etkiye sahip olduklarını belirledi (Quiroga ve ark. 1998, Matesanz 1999, Zhao ve ark. 1999, Chen ve ark. 2004, Budzisz ve ark. 2004, Eddings ve ark. 2004, Giovagnini ve ark. 2005, Cheng ve ark. 2006). Bazı palladyum(II) kompleksleri, biyolojik sıvılarda son derece yüksek değişkenliğinden dolayı platin bazlı ilaçlar ile karşılaştırıldığında *in vitro* ortamda belirli bir antikanser aktivite göstermektedir (Navarro-Ranninger ve ark. 1993). Palladyum(II) komplekslerin antikanser aktiviteleriyle ilgili bu güne kadar yapılan çalışmalar iki derleme halinde yayımlanmıştır (Caires 2007, Garoufis ve ark. 2009).

## 2.6. Tez Çalışmasının Amacı

DNA, antikanser ilaçların hücre içindeki ana hedefidir ve klinik olarak en yaygın kullanılan platin(II)-bazlı antikanser ilaçlar, DNA makromolekülüne genellikle kovalent olarak bağlanabilen yapıdadır (Brabec ve Kasparkova 2005). Bugüne kadar yaklaşık 15 farklı platin(II) kompleksi antikanser ilaç olarak piyasada yerini almış olmasına rağmen halen bu konu güncelliğini korumakta ve her geçen gün benzeri çok sayıda platin(II) kompleksi sentezlenip test edilerek daha düşük dozlarda, yan etkileri minimum olan yüksek sitotoksik aktiviteli metal komplekslerinin elde edilmesiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir (Van Zutphen ve Reedijk 2005, Kostova 2006, Reedijk 2009).

Transplatin, antikanser ilaç olarak aktif değildir ancak çok yüksek dozlarda ( $> 200 \mu\text{M}$ ) etkisini gösterebilmektedir (Connors ve ark. 1979). Son yıllarda *trans* geometriye sahip birçok platin kompleksinin antikanser aktiviteye sahip oldukları ve cisplatinden farklı olarak DNA'ya bağlandıkları gösterilmiştir (Comess ve ark. 1993, Zheng ve ark. 1997, Perez ve ark. 2000, Natile ve Coluccia 2001, Kostova 2006, Coluccia ve Natile 2007, Aris ve Farrell 2009). Günümüzde, kanserli hücrelere özellikle cisplatin-dirençli hücrelere karşı iyi sitotoksik gösteren *trans*-platin komplekslerinin birçok türü karakterize edilmiştir (Natile ve Coluccia 2001).

Daha önce yapılan çalışmalarda, yalnızca bir  $\text{NH}_3$  ligantının 2-, 3- veya 4-(hidroksimetil)piridin ile yer değiştirdiği platin(II) kompleksleri sentezlenmiş ve bu komplekslerin sitotoksik aktivite test edilmiştir (Ramos-Lima ve ark. 2003, Grabner ve ark. 2006, Martinez ve ark. 2007). Bu komplekslerden *trans*-[PtCl<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>(3-hmpy)] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>(4-hmpy)], A2780 (İnsan yumurtalık kanseri) ve CH1 (İnsan yumurtalık karsinoma) hücre soylarına karşı sitotoksik aktivite göstermediği rapor edilmiştir (Ramos-Lima ve ark. 2003). Bu sonuçlar, transplatindeki bir  $\text{NH}_3$  ligantının 3- veya 4-(hidroksimetil)piridinler ile yer değiştirmesi sitotoksik aktivitede artışa neden olmazken, *trans*-[PtCl<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>(4-hmpy)] kompleksinin IC<sub>50</sub> değeri (canlı hücrelerin %50'sini ölümüne neden olan derişim) 100  $\mu\text{M}$ 'dan daha fazla bulunmuştur. Bu bulguların aksine, aynı komplekslerin *trans*-[PtCl<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>(2-hmpy)], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>(3-hmpy)] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>(4-hmpy)] HL-60 (insan akut promiyelositik lösemi) hücrelerine karşı önemli sitotoksik aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Martinez ve ark. 2007). Bir

başka çalışmada ise, 3- veya 4- hmpy varlığında ikinci NH<sub>3</sub> ligantının, izopropilamin ile yer değiştirmesi sonucu sentezlenen *trans*-kompleksin antikanser etkisinin artışına neden olduğu rapor edilmiştir (Martinez ve ark. 2007).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda sadece bir NH<sub>3</sub> ligantının hidroksialkilpiridin ligantlarıyla yer değiştirilerek transplatinin aktivasyonunun nasıl değiştiği incelenmiştir. Her iki amin ligandının hidroksialkilpiridin ligantlarıyla yer değiştirilerek elde edilen komplekslerin nasıl bir etki göstereceği daha önce çalışılmamıştır. Bu tez çalışmasında amacımız, her iki NH<sub>3</sub> ligantının 2-(hidroksimetil)piridin (2-hmpy) ve 2-(2-hidroksietil)piridin (2-hepy) ile yer değiştirdiği yeni *trans*-platin(II) ve *trans*-palladyum(II) kompleksleri sentezlemek, yapılarını aydınlatmak, DNA'ya bağlanmalarını çalışmak ve antikanser özelliklerinin nasıl değişeceğini incelemektir.

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

#### 3.1. Materyaller

Komplekslerin sentezinde, Merck, Acros ve Aldrich marka  $K_2[PtCl_4]$  (99%),  $Na_2[PdCl_4]$ , 2-(hidroksimetil)piridin, 2-(2-hidroksietil)piridin, Na(5,5-dietilbarbitürat) ve çözücü olarak ultra saf su, metanol, etanol, asetonitril, DMSO (dimetilsülfoksit) ve DMF (dimetilformamit) kullanıldı. Transplatin literatürde verilen yönteme göre hazırlandı (Kauffman ve ark. 1963). DNA bağlanma çalışmalarında Sigma marka çift sarmallı Balık Spermi DNA'sı (BS-DNA) kullanıldı. EB ile yer değiştirme çalışmaları Merck marka etidyum bromür (EB = 3,8-diamino-5-etil-6-fenilfenantridinyum bromür) ile gerçekleştirildi. Jel elektroforez deneylerinde süpersarmal yapıda plazmid pCMV- $\beta$ gal DNA (1 $\mu$ g/mL) ve pBR322 DNA (0,5 $\mu$ g/ $\mu$ L), Dr. Zeydanlı-Hayat Bilimleri marka 10X TBE tamponu (pH = 8,0), İnvitrogen marka agaroz jel, Sigma marka EB çözeltisi (500  $\mu$ g/mL) ve DNA yürütücü tampon çözeltisi kullanıldı.

#### 3.2. Spektroskopik Yöntemler

1. Komplekslerin elementel (C, H ve N) analizleri Costech marka Elementel Analiz cihazı ile BUTAL'de (TÜBİTAK Bursa Test ve Analiz Laboratuvarı) yapıldı.
2. IR spektrumları KBr pelletleri şeklinde 4000-400  $cm^{-1}$  frekans aralığında Thermo Nicolet 6700 FT-IR spektrofotometresi ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.
3.  $^1H$  NMR ve  $^{13}C$  NMR spektrumları referans olarak TMS kullanılarak DMSO- $d_6$  çözeltilerinde Varian Mercuryplus Spektrometre ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde ve BRUKER DPX-400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR Spektrometre ile ATAL (TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz Laboratuvarı)'da alındı.
4. Termik analiz çalışmalarında Seiko Exstar TG/DTA 6200 Termik Analiz cihazı kullanıldı. TG, DTG ve DTA eğrileri aşağıda belirtilen şartlarda eşzamanlı olarak Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.

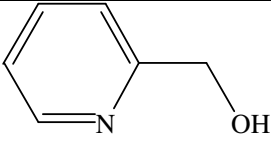
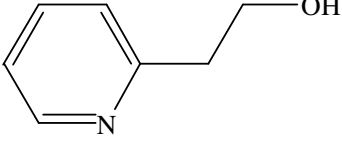
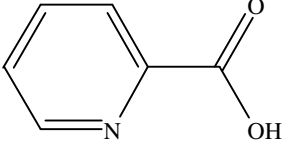
Referans :  $\alpha-Al_2O_3$ ; Isıtma hızı : 10  $^{\circ}C/dak.$ ; Kroze : Platin; Atmosfer : Akışkan hava;  
Numune miktarı : 5-10 mg; Sıcaklık Aralığı : 25-900  $^{\circ}C$

5. Komplekslerin kristal ve molekül yapıları X ışınları kırınım tekniği ile aydınlatıldı. Çalışmalar Bruker SMART 1000 CCD difraktometresi ile Aberdeen Üniversitesi (UK) Kimya Bölümünde ve STOE IPDS-II difraktometresi ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fizik Bölümünde gerçekleştirildi.
6. Komplekslerin molar iletkenlikleri, oda sıcaklığında MeOH ( $10^{-3}$ M) çözeltisinde Inolab Cond 730 marka hücre sabiti 0,38 olan iletkenlik hücresi kullanılarak gerçekleştirildi.
7. UV-Vis soğurma spektrumları, Perkin Elmer Lambda 35 UV-Görünür bölge spektrofotometresi ile 200 ile 500 nm dalga boyu aralığında tarandı.
8. Viskozite deneyleri, Ubbelodhe viskozimetresi ile termostatik su banyosu kullanılarak  $20^{\circ}\text{C}$ 'de gerçekleştirildi.
9. Isıl denatürasyon ölçümleri, Peltier sıcaklık programlayıcısı (PIKE) ile donatılmış Perkin Elmer Lambda 35 UV-Görünür bölge spektrofotometresi ile  $2,5^{\circ}\text{Cdk}^{-1}$  ısıtma hızında gerçekleştirildi.
10. Komplekslerin emisyon spektrumları, uyarılma dalga boyu 295 nm seçilerek Varian Cary Eclipse Spektrofotometre ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.
11. Komplekslerin pCMV- $\beta$ gal ve pBR322 plazmid DNA'da meydana getirdiği değişiklikler Apollo Instrumentation marka jel elektroforez cihazı kullanılarak izlendi.

### 3.3. Komplekslerin Sentezi

Bu çalışmada kullanılan ligantların yapıları Çizelge 3.1'de görülmektedir. Bu ligantları içeren altı adet yeni palladyum(II) ve platin(II)-kloro kompleksleri sentezlendi.

**Çizelge 3.1.** Sentezlenen komplekslerin yapısında bulunan piridin bazlı ligantlar

Ligantlar	$M_K$ ( $\text{g mol}^{-1}$ )	Formül	Kimyasal Formül
2-(Hidroksimetil)piridin (2-hmpy)	109,13	$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$	
2-(2-Hidroksietil)piridin (2-hepy)	123,15	$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$	
Piridin-2-karboksilik asit (2-pyc)	123,11	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$	

***trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] {*trans*-Bis(2-hidroksimetil)piridindikloropalladyum(II)}**:  
Na<sub>2</sub>[PdCl<sub>4</sub>] (0,5 mmol, 0,15 g) 50 mL saf suda çözüldü. Bu çözeltiliye sıvı olan 2-(hidroksimetil)piridin (2-hmpy) (1 mmol, 98,5 µL) damla damla karıştırılarak ilave edildi. Karışımın bir gece reflaks edilmesi sonucunda oluşan elde edilen açık sarı renkli çözelti süzülerek safsızlıkları uzaklaştırıldı ve çözeltinin hacmi yaklaşık 10 mL kalana kadar evaporatörde uçurularak oda sıcaklığında kristallenmeye bırakıldı. Üç gün içinde *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] yapısındaki kompleksin tek kristalleri elde edildi.

***trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] {*trans*-Bis(2-hidroksimetil)piridindikloroplatin(II)}**  
*trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksi *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin sentezi ile aynı yöntem kullanılarak yapılmış olup sadece metal tuzu olarak K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] (0,5 mmol, 0,21 g) kullanıldı.

***trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] {*trans*-Bis[2-(2-hidroksietil)piridin]dikloropalladyum(II)}**  
K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] (0,5 mmol, 0,21 g) 50 mL saf suda çözüldü. Çözeltiliye 2-(2-hidroksietil)piridin (2-hepy) (1 mmol, 115 µL) yavaş yavaş karıştırılarak ilave edildi. Elde edilen sarı renkli çözelti bir gece karıştıktan sonra içerisindeki safsızlıklar süzülerek uzaklaştırıldı. Çözelti evaporatörde yaklaşık 10 mL kalana kadar uçurularak oda sıcaklığında kristallenmeye bırakıldı. Birkaç gün içerisinde bu kompleksin tek kristalleri elde edildi.



***trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] {*trans*-Bis[2-(2-hidroksietil)piridin]dikloroplatın(II)}**

*trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksi *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin sentezinde kullanılan yöntem ile sentezlendi. Sarı berrak çözelti halde oda sıcaklığında kristallenmeye bırakıldı ve bir hafta sonunda *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] yapısındaki kompleksin sarı renkli tek kristalleri elde edildi.

***trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O {*trans*-Bis(piridin-2-il-metanolato)platın(II) tetrahidrat}**

*trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin sentezi iki aşamada yapıldı. Birinci aşamada yukarıda bahsedilen yöntem ile *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksi hazırlandı. İkinci aşamada sentezlenen *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] (0,25 mmol, 0,14 g) kompleksi ve Na(5,5-dietilbarbitürat) (0,50 mmol, 0,10 g) dallanmış tüpün bir koluna yerleştirildi ve tüpün her iki kolu saf su ile dikkatli bir şekilde dolduruldu. Tüpün ağzı kapatılarak *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve Na(5,5-dietilbarbitürat) içeren kol 70 °C olan yağ banyosu içerisine daldırılırken, diğer kol ise oda sıcaklığında tutuldu. Üç gün sonra *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O yapısındaki kompleksin sarı renkli kristalleri soğuk olan kolda toplandı. Elde edilen sarı renkli kristaller süzüldü, su ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı.

**[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O {*trans*-Bis(2-hidroksimetil)piridin)kloro(piridin-2-karboksilato)platın(II) monohidrat}**

K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] (0,5 mmol, 0,21 g) 50 mL saf sudaki çözeltisine sıvı olan 2-(hidroksimetil)piridin (2-hmpy) (1 mmol, 98,5 µL) ligantı yavaş şekilde çözeltiye ilave edildi. Karışım bir gece boyunca 50 °C’de karıştırıldı. Ertesi gün sıcak çözelti süzülerek safsızlıklar uzaklaştırıldı. Elde edilen berrak sarı çözeltinin hacmi evaporatörde 10 mL’ye buharlaştırılarak oda sıcaklığında kristallenmeye bırakıldı. Bir hafta sonunda [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O yapısındaki kompleksin sarı renkli kristalleri elde edildi.

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

Kullanılan 20 mM Tris-HCl tampon çözeltisi litresinde 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 ekleyerek pH metre ile 7,0 değerine ayarlandı.

BS-DNA, Tris-HCl tampon içerisinde çözünmektedir. Tampon çözeltisinin hazırlanmasında Merck marka tris(hidroksimetil)aminometan hidroklorür (Tris-HCl), sodyum klorür (NaCl) ve sodyum hidroksit (NaOH) kullanıldı. 1:20 oranında seyreltilmiş DNA stok çözeltisi oda sıcaklığında uygun miktarda Tris-HCl tampon (20 mM Tris-HCl, 20 mM NaCl, pH = 7,0) içerisinde hafifçe çalkalanarak çözülür ve hazırlanan DNA stok çözeltisi 4°C'de en fazla bir hafta saklandı. Hazırlanan DNA stok çözeltisinin UV-Görünür bölge spektroskopisi ile 260 ve 280 nm'deki soğurma değerlerinin oranının ( $A_{260}/A_{280}$ ) yaklaşık 1,86 olması bu DNA'nın protein safsızlığı içermediğini göstermektedir (Marmur 1961). Nükleotid fosfat [NP] başına düşen DNA derişimi, 260 nm'de  $\epsilon$  değeri  $6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  alınarak UV-Vis spektroskopisi tarafından okunan soğurma değeri ile belirlenir (Reichman ve ark. 1954).

### 3.5. Agaroz Jel Elektroforez Ölçümleri

*trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] komplekslerinin jeldeki görüntüleri, 10 mM Tris-HCl/1mM EDTA tampon (pH = 7,6) çözeltisinde 50  $\mu\text{M}$  pCMV- $\beta$ gal DNA ve 100  $\mu\text{M}$  kompleks içeren örnekler hazırlanırken, *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)] $\cdot$ H<sub>2</sub>O kompleksleri 50 mM Tris-HCl/18mM NaCl (pH = 7,2) tampon çözeltisinde 10  $\mu\text{M}$  pBR322 DNA ve 10, 20, 40 ve 80  $\mu\text{M}$  metal kompleksleri içeren örnekler 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  $\mu\text{L}$  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 2 saat 60 V'luk voltajda elektroforez edildi. İki saat sonra jel  $1\mu\text{g cm}^{-3}$  etidyum bromür (EB) kullanılarak boyandı ve jel UV ışığı altında görüntülendi.

## 4. BULGULAR ve TARTIŞMA

### 4.1. Sentez

Bu çalışmada 2-(hidroksimetil)piridin (2-hmpy) ve 2-(2-hidroksietil)piridin (2-hepy) içeren *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] (M = Pd<sup>II</sup> veya Pt<sup>II</sup>) kompleksleri sentezlendi. Ayrıca *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksi, *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinden çıkılarak dallanmış tüp yöntemi ile sentezlenirken, [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksinin sentezi *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] sentezinden farklı olarak daha yüksek sıcakta (50 °C) gerçekleştirildi. 2-Hmpy ligandı sıcaklığın etkisi ile piridin-2-karboksilik asite (2-pyc) yükseltgendiği ve oluşan yeni ligandın platin(II)'ye koordine olduğu gözlemlendi. Sentezlenen komplekslerinin kütlesi, verimi, elementel analizleri, erime noktaları ve molar iletkenlik değerleri Çizelge 4.1'de listelenmiştir. Çizelge 4.1'de görüldüğü gibi kompleksler oldukça yüksek verimlerle elde edilmiştir. Tek kristaller olarak elde edilen komplekslerin kristal ve molekül yapıları X-ışını kırınım yöntemi kullanılarak ortaya konmuştur. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksi hariç diğer komplekslerin hepsi *trans* geometriye sahiptir. Kompleksler suda az, fakat (1:1:1) su-EtOH-MeCN karışımlarında, DMSO ve DMF'de oldukça kolay çözünmektedir. Bütün karakterizasyon çalışmaları toz komplekslerden yapılmıştır. Komplekslerde erime gözlenmemiş ve Çizelge 4.1'de belirtilen sıcaklık aralıklarında bozunmaktadır. Komplekslerin oda sıcaklığında 1x10<sup>-3</sup>M MeOH çözeltisinde iletkenlikleri ölçüldü. Çizelge 4.1'de verildiği gibi *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksi hariç tüm kompleksler 9,0 Ω<sup>-1</sup>mol<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup>'den düşük molar iletkenlik değerlerine sahiptir ve MeOH çözeltisinde iyonlaşmamaktadır. *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin molar iletkenliğinin 80,8 Ω<sup>-1</sup>mol<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup> olması bu kompleksin MeOH çözeltisinde 1:1 elektrolit davranışı sergilediğini göstermektedir (Geary 1971). Ayrıca kompleks çözeltilerine AgNO<sub>3</sub> sulu çözeltisi (3.5x10<sup>-2</sup> M) damla damla ilave edildiğinde yalnızca *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksi durumunda beyaz bulanıklık (AgCl) oluştu. Bu deneysel gözlem ve iletkenlik ölçümleri sonucunda *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin MeOH çözeltisi içerisinde [PtCl(2-hepy)<sub>2</sub>(MeOH)]<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> iyonlarına ayrıştığı söylenebilir.

**Çizelge 4.1.** Komplekslerinin verimi, elementel analizleri<sup>a</sup>, erime noktaları ve molar iletkenlik değerleri

Kompleks	M <sub>K</sub> (g mol <sup>-1</sup> )	%C	%H	%N	Verim (%)	E.N. (°C)	Λ <sup>0</sup> (Ω <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> cm <sup>2</sup> )
<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd	395,58	36,2 (36,4)	3,6 (3,8)	7,5 (7,1)	86	230-240 (bozunma)	9,3
<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ] C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pt	484,24	29,9 (29,8)	3,1 (2,9)	6,1 (5,8)	82	210-219 (bozunma)	6,8
<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd	423,63	39,8 (39,6)	4,1 (4,3)	6,5 (6,6)	85	198 -204 (bozunma)	7,8
<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ] C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pt	512,29	32,6 (32,8)	3,2 (3,5)	5,8 (5,5)	77	201-215 (bozunma)	80,8
<i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ].4H <sub>2</sub> O C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Pt	485,41	29,8 (29,9)	4,2 (4,0)	5,8 (6,0)	71	190 -205 (bozunma)	2,9
[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H <sub>2</sub> O C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pt	462,78	30,0 (29,8)	2,7 (2,9)	5,8 (6,1)	55	216 -225 (bozunma)	5,9

<sup>a</sup> Hesaplanan değerler parantez içinde verilmiştir.

## 4. 2. Spektroskopik Karakterizasyon

### 4.2.1. Infrared (IR) Çalışmaları

2-(Hidroksimetil)piridin ve 2-(2-hidroksietil)piridin içeren *trans*-palladyum(II) ve platin(II) komplekslere ait IR spektrumları sırasıyla Şekil 4.1-4.6'da görülmektedir ve komplekslere ait IR spektrumlarındaki bazı karakteristik soğurma bantları ise Çizelge 4.2'de listelenmiştir.

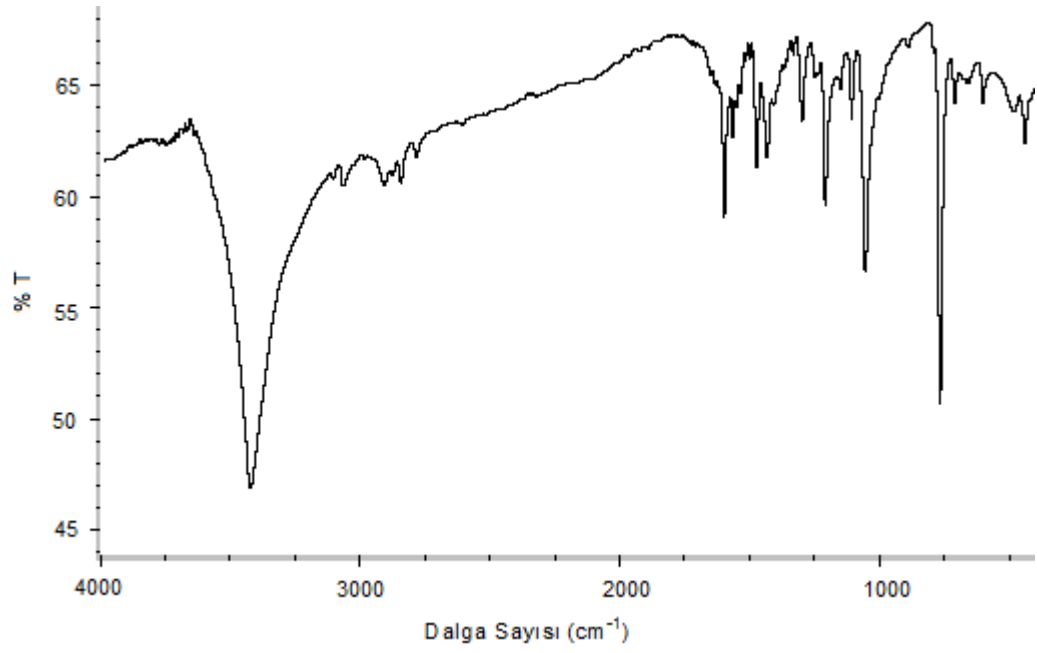
Çizelge 4.2'de görüldüğü gibi 3216-3450 cm<sup>-1</sup> aralığındaki şiddetli ve yayvan soğurma bantları 2-hmpy ve 2-hepy ligantlarının ve kristal suyu olan komplekslerde suya ait v(OH) titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Komplekslerde aromatik ve alifatik CH gerilme titreşimleri zayıf bantlar şeklinde 2830-3115 cm<sup>-1</sup> aralığında ortaya çıkmaktadır. Piridin halkasındaki C=N gerilme titreşimleri 1568 ve 1610 cm<sup>-1</sup>'de şiddetli bantlar olarak görülürken, C=C grupları 1437 ve 1480 cm<sup>-1</sup> civarında soğurma

bantları verirler.  $[\text{PtCl}(\text{2-pyc})(\text{2-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  kompleksinde bu bantlara ek olarak 2-pyc ligantındaki karbonil gruplarından kaynaklanan  $\nu(\text{C}=\text{O})$  gerilme titreşimi  $1692\text{ cm}^{-1}$ 'de keskin ve çok şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir (Şekil 4.6).

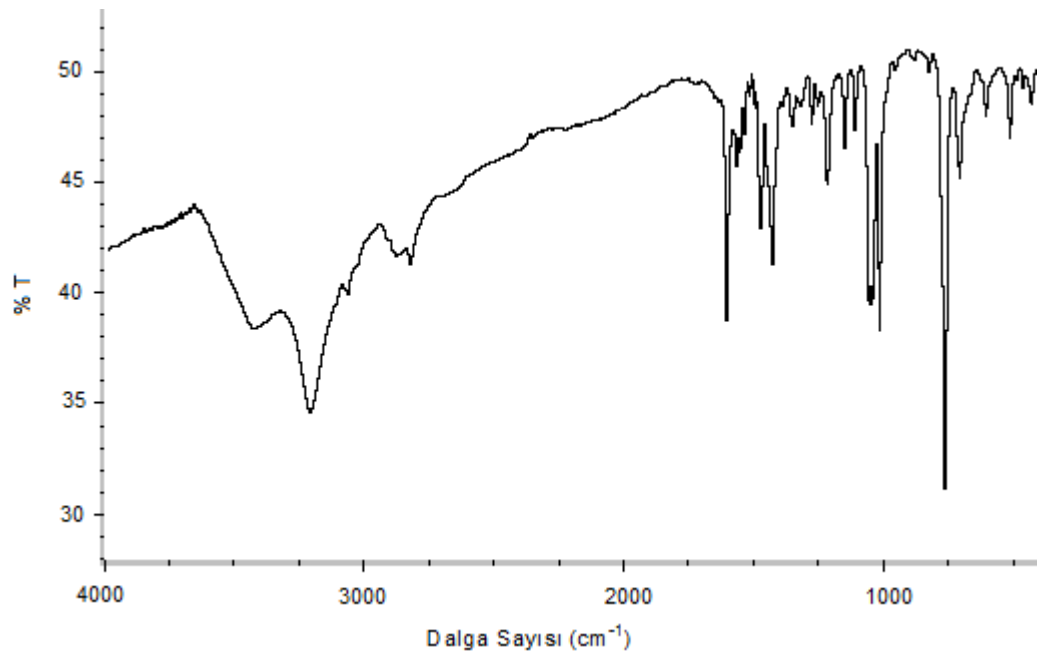
**Çizelge 4.2.** 2-(Hidroksimetil)piridin, 2-(2-hidroksietil)piridin, piridin-2-ilmetanolat (2-mpy) ve piridin-2-karboksilat içeren *trans*-palladyum(II) ve platin(II) komplekslerinin önemli IR titreşimleri ( $\text{cm}^{-1}$ )<sup>a</sup>

Kompleks	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{CH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$
<i>trans</i> - $[\text{PdCl}_2(\text{2-hmpy})_2]$	3431ş	3105- 2848z	-	1606o, 1568z	1482o, 1434o
<i>trans</i> - $[\text{PtCl}_2(\text{2-hmpy})_2]$	3435y, 3216şy	3068- 2829z	-	1611ş, 1569z	1482oş, 1436ş
<i>trans</i> - $[\text{PdCl}_2(\text{2-hepy})_2]$	3412şy, 3247şy	3064- 2857o	-	1605ş, 1568z	1482o, 1438o
<i>trans</i> - $[\text{PtCl}_2(\text{2-hepy})_2]$	3447şy	3113- 2847z,o	-	1609ş, 1560z	1478ş, 1442ş
<i>trans</i> - $[\text{Pt}(\text{2-mpy})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3404şy	2909- 2844z	-	1610z, 1569z	1485o, 1444ş
$[\text{PtCl}(\text{2-pyc})(\text{2-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$	3436ş	3097- 2921z	1692çş	1609ş, 1577z	1479z

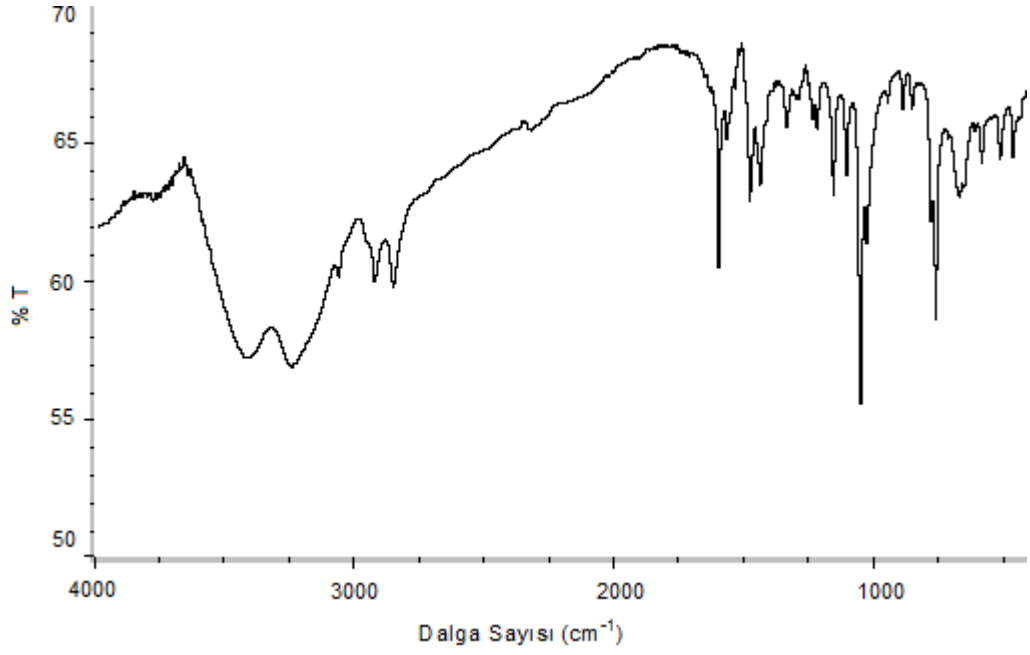
<sup>a</sup>Dalga sayısı ( $\nu$ ):  $\text{cm}^{-1}$ ; y: yayvan, ş: şiddetli, çş: çok şiddetli, z: zayıf, çz: çok zayıf, om: omuz, oş: orta şiddetli



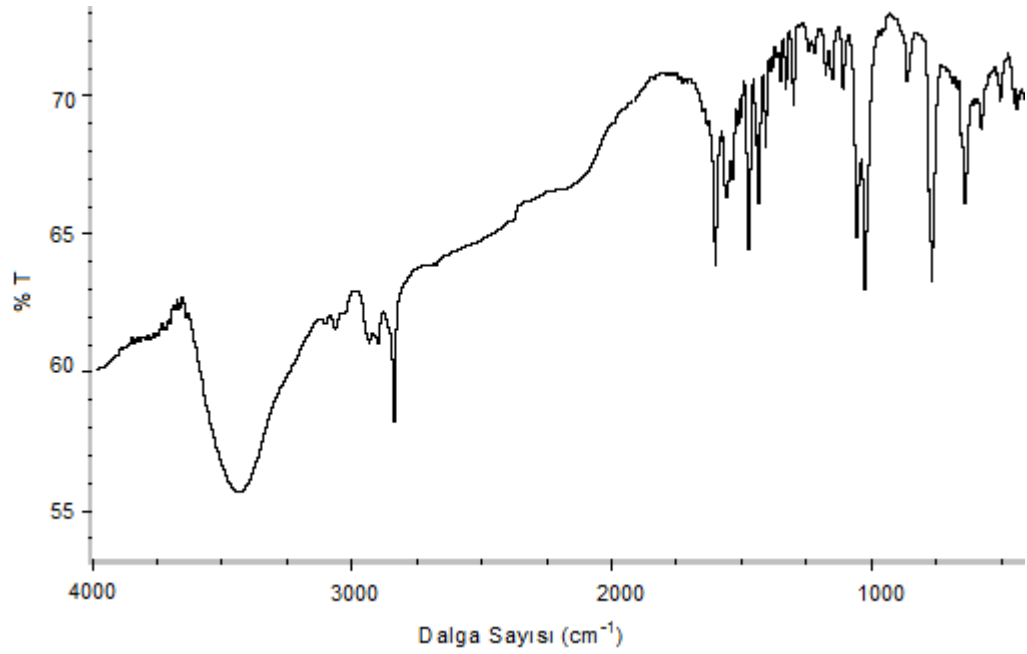
Şekil 4.1. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin IR spektrumu



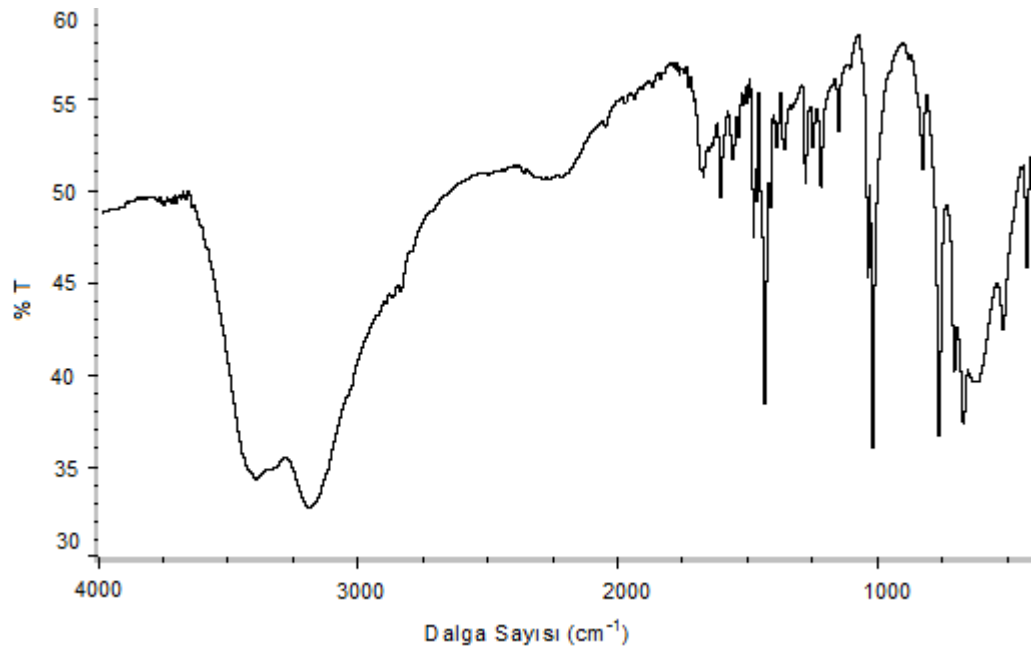
Şekil 4.2. *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin IR spektrumu



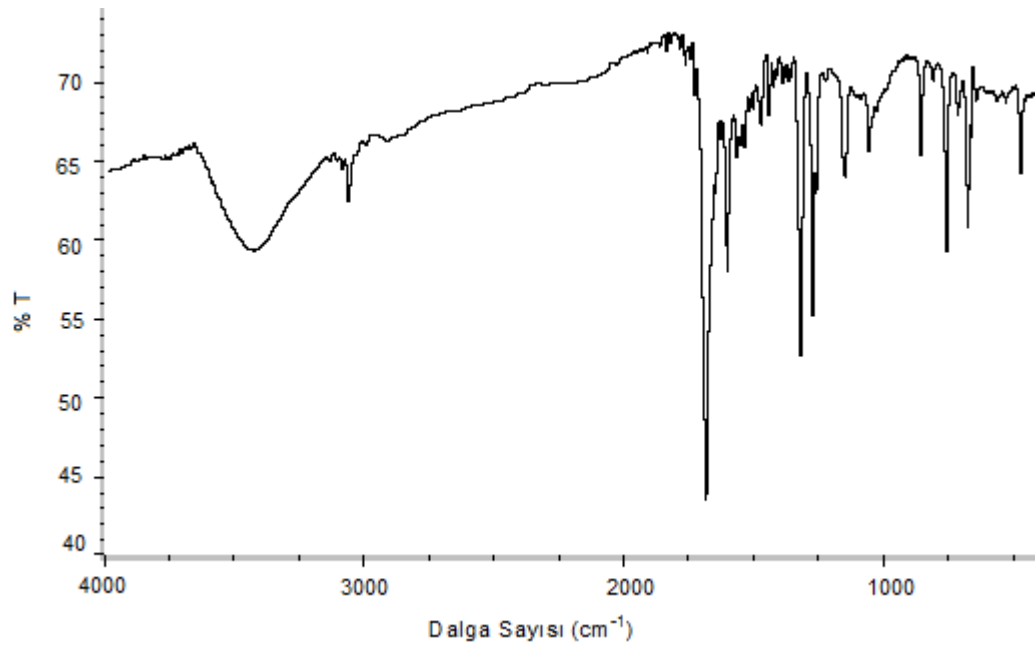
Şekil 4.3. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.4. *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.5. *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.6. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)] $\cdot$ H<sub>2</sub>O kompleksinin IR spektrumu



#### 4.2.2. NMR Çalışmaları

Komplekslerde bulunan piridin halkasına ait karbon atomlarının ve bu atomlara bağlı olan protonlarının numaralandırılması NMR spektrumlarıyla birlikte verilmiştir. Komplekslerin  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri Çizelge 4.3’de listelenmiştir. Komplekslerin hepsi iyi ayrılmış NMR sinyallere sahip spektrumlar verdikleri için her bir kompleksin  $J_{\text{H}}-J_{\text{H}}$  eşleşme sabitleri hesaplandı (Çizelge 4.3).

Komplekslerin yapısında bulunan 2-sübstitüe piridin-bazlı ligantların piridin halkasında farklı kimyasal çevrelere sahip dört proton vardır ve bu protonların hepsi kompleksin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında ayrı ayrı gözlenmiştir. Şekil 4.7, 4.8 ve Çizelge 4.3’de görüldüğü gibi 2-hmpy molekülleri için yaklaşık 9,20-7,35 ppm aralığında gözlenen piridin protonlarının kompleksleşme sonucu yüksek alana kaymıştır. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinde 9,03-7,46 ppm aralığında gözlenirken piridin protonlarının sinyalleri, *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksine (8,92-7,41 ppm) göre düşük alana kaymıştır. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinde 6,14-6,06 ppm aralığında rezonansa gelen 2-hmpy ligantının hidroksil grubuna (–OH) ait protonlar serbest 2-hmpy ligantındaki (6,07-5,92 ppm) –OH protonlarına göre düşük alana kayarken, *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinde (6,42-6,21 ppm) ise serbest 2-hmpy liganta göre bir miktar yüksek alana kaydığı gözlenmektedir. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] komplekslerinde 2-hmpy ligantına ait metilen protonları hemen hemen aynı kimyasal kayma değerlerine sahiptir. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinde metilen (–CH<sub>2</sub>) protonları 5,61 ppm’de singlet olarak *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinde ise 5,81-5,69 ppm aralığında dublet olarak ortaya çıkmıştır. Serbest 2-hmpy ligantının 5,83-5,63 ppm aralığında gözlenen metilen protonlarının kompleksleşmeden çok fazla etkilenmediği söylenebilir. Çizelge 4.3’de görüldüğü gibi bu komplekslerde 163,9 ve 64,1 ppm arasındaki altı farklı sinyal 2-hmpy ligantına ait karbonlarından kaynaklanmaktadır.

Kompleksleşme durumunda 9,04-7,36 ppm aralığında gözlenen 2-hepy ligantının py protonlarına ait sinyaller serbest 2-hepy ligantının py protonlarına göre bir miktar yüksek frekansa (düşük alan) kaymaktadır (Çizelge 4.3). Şekil 4.9 ve 4.10’de görüldüğü gibi *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksindeki –OH protonları sırasıyla 5,07-5,03 ppm ve 5,04-4,96 ppm aralığında triplet olarak rezonansa

gelmektedir. Hidroksil protonlarına ait sinyaller 4,95-4,70 ppm aralığında gözlenen serbest 2-hepy ligantına göre yüksek frekansa (düşük alana) kaydığı anlaşılmıştır. Hidroksil grubunun bağlı olduğu metilen protonları serbest 2-hepy ligantına göre daha düşük alanda (4,19-4,08 ppm) sinyal verirken, hidroksil grubuna uzak olan metilen protonları daha yüksek alana (4,01-3,87 ppm) kaymıştır. Sonuç olarak *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin metilen protonları *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksine göre biraz daha fazla perdelenmişlerdir. 2-Hepy içeren palladyum(II) ve platin(II) komplekslerinde 2-hepy ligantından gelen yedi farklı karbon atomuna ait sinyallerin hepsi <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında gözlenmiştir. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] komplekslerinde hidroksil grubuna yakın olan metilen karbonu sırasıyla 62,7 ve 61,4 ppm'de, uzak olan metilen karbonu ise 44,1 ve 43,1 ppm'de görülmüştür. Spektrumda 161,9 ve 123,1 ppm aralığında gözlenen diğer sinyaller aromatik halka karbonlarına aittir. <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında sinyallerin hangi karbon atomuna ait olduğu çizelge 4.3'de verilmiştir.

*trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin molekül yapısına baktığımızda 2-hmpy ligantının hidroksil (-OH) grubundaki iki protonunu kaybederek platin(II) iyonuna koordine olduğu görülmektedir. Şekil 4.8 ve Çizelge 4.3'de görüldüğü gibi *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinde 6,42-6,21 ppm aralığında gözlenen -OH protonlarının Şekil 4.11'de gösterilen *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda görülmemektedir. *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinde py protonları 8,45-7,30 ppm arasında sinyal vermektedir. Bu protonlar 9,20-7,35 ppm aralığında rezonansa gelen serbest 2-hmpy ligantı ve 8,92-7,41 ppm aralığında gözlenen *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksine göre bir miktar düşük frekansa (yüksek alan) kaymaktadır. 5,01 ppm'de singlet olarak gözlenen metilen (-CH<sub>2</sub>) protonları serbest liganta göre (5,83-5,63 ppm) düşük alana kayarken, *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksine (5,81-5,69 ppm) göre daha fazla perdelenmiştir. Kompleksin <sup>13</sup>C NMR spektrumunda 6 farklı karbon atomuna ait sinyaller gözlenmiştir.

Şekil 4.12 ve çizelge 4.3'de görüldüğü gibi [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksinde 7,82-7,44 ppm aralığında gözlenen 2-hmpy ligantına ait py protonları, *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksine (8,92-7,41 ppm) göre düşük alana kaymıştır. [PtCl(2-pyc)(2-

hmpy)]·H<sub>2</sub>O kompleksinde 5,34-5,12 ppm aralığında gözlenen metilen protonlarının saf 2-hmpy ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksine göre yüksek frekansa (düşük alan) kaydığı görülmektedir. 2-Hmpy ait –OH protonları ise kompleksleşme sonucunda 4,66 ppm’de singlet olarak görülmektedir. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H<sub>2</sub>O kompleksindeki –OH protonları, *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksine göre daha fazla perdelenmiştir. Kompleksin <sup>13</sup>C NMR spektrumunda altı tanesi 2-hmpy ligantından altı tanesi de 2-pyc ligantından olmak üzere toplam 12 farklı karbon atomuna ait sinyaller gözlenmiştir. Komplekslerin <sup>13</sup>C NMR spektrumlarından farklı olarak 174,9 ppm’de gözlenen sinyal 2-pyc ligantının karbonil karbonundan (C=O) kaynaklanmaktadır.

**Çizelge 4.3.** 2-(Hidroksimetil)piridin (2-hmpy), 2-(2-hidroksietil)piridin (2-hepy), piridin-2-ilmetanolat (2-mpy) ve piridin-2-karboksilat (2-pyc) palladyum(II) ve platin(II) komplekslerinin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektral verileri

---

*trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>]

---

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm)

9,03-8,95 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,2 Hz, H-1), 8,08-7,99 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz, H-3), 7,81-7,67 (m, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, H-4), 7,49-7,46 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, H-2), 6,14-6,06 (tt, 2H, -OH), 5,61 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ

163,9 (C-5), 152,5 (C-1), 140,5 (C-3), 124,3 (C-2), 123,0 (C-4), 64,9 (-CH<sub>2</sub>).

---

*trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>]

---

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm)

8,92-8,90 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz, H-1), 8,02-7,98 (m, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz, H-3), 7,71-7,69 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, H-4), 7,44 -7,41 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz, H-2), 6,42-6,21 (tt, 2H, -OH), 5,81-5,69 (d, 4H, -CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ

163,7 (C-5), 153,0 (C-1), 136,5 (C-3), 121,8 (C-2), 120,0 (C-4), 64,1 (-CH<sub>2</sub>).

---

*trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>]

---

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm)

9,04-8,92 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,2 Hz, H-1), 7,97-7,87 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz, H-3), 7,58-7,55 (m, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, H-4), 7,46- 7,40 (m, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, H-2), 5,07-5,03 (tt, 2H, -OH), 4,19-4,14 (q 4H, -CH<sub>2</sub>), 4,01-3,91 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$

161,9 (C-5), 153,0 (C-1), 139,9 (C-3), 127,3 (C-4), 124,1 (C-2), 61,4 (-CH<sub>2</sub>-OH), 43,1 (-CH<sub>2</sub>).

---

*trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>]

---

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)

8,95-8,92 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,0$  Hz, H-1), 7,89-7,85 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,6$  Hz, H-3), 7,56-7,51 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8,0$  Hz, H-4), 7,40 -7,36 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,8$  Hz, H-2), 5,04-4,96 (tt, 2H, -OH), 4,13-4,08 (q, 4H, -CH<sub>2</sub>), 3,96-3,87 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$

160,4 (C-5), 151,1 (C-1), 140,8 (C-3), 125,0 (C-4), 123,1 (C-2), 62,7 (-CH<sub>2</sub>-OH), 44,1 (-CH<sub>2</sub>).

---

*trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O

---

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)

8,45-8,43 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 5,6$  Hz, H-1-py), 7,99-7,94 (td, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8,0$  Hz, H-3-py), 7,49-7,47 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2$  Hz, H-4-py), 7,34-7,30 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2$  Hz, H-2-py), 5,01 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$

174,7 (C-5), 147,4 (C-1), 138,0 (C-3), 123,2 (C-2), 120,0 (C-4), 75,7 (-CH<sub>2</sub>).

---

[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)] $\cdot$ H<sub>2</sub>O

---

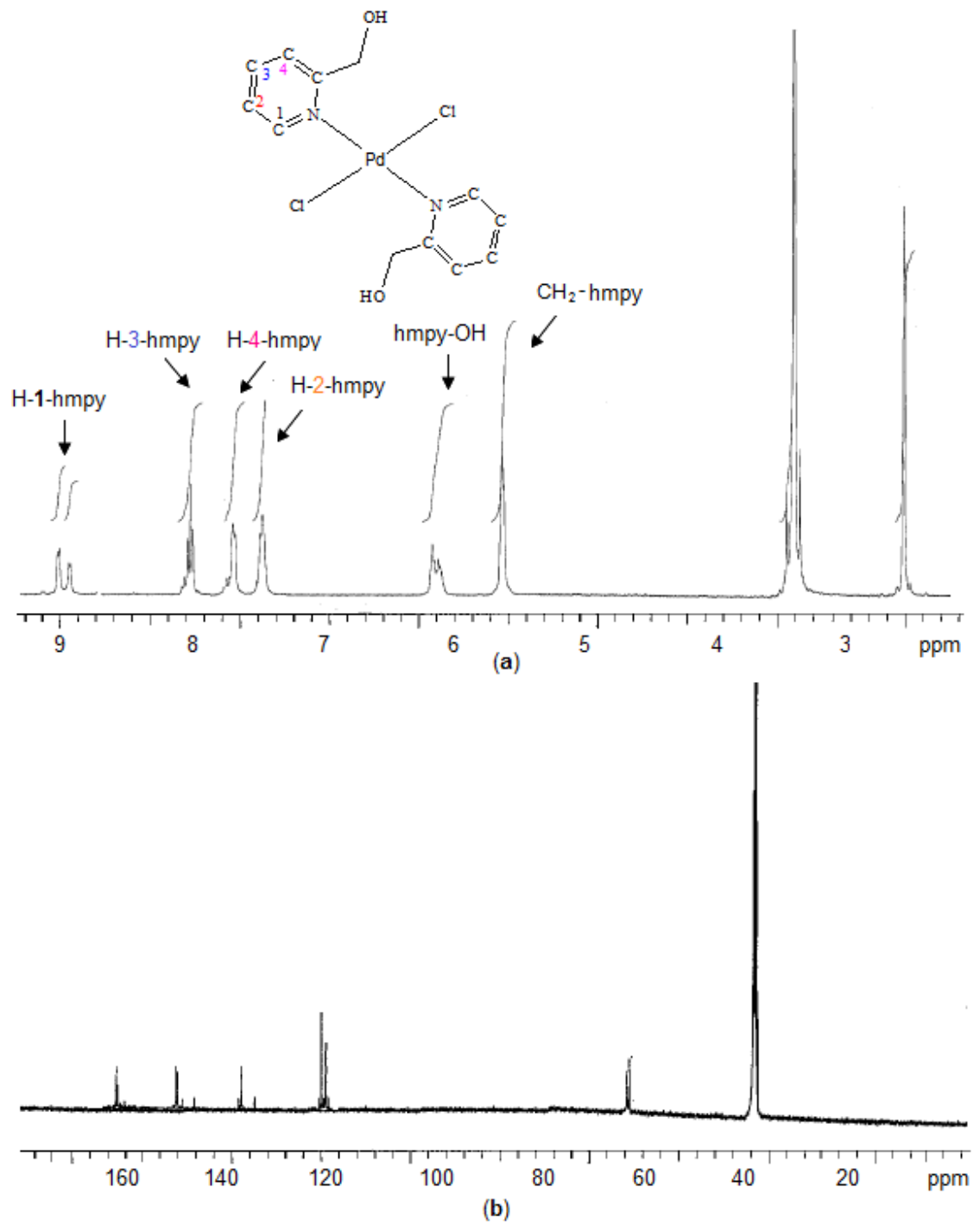
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)

9,12-9,11 (d, H,  $^3J_{\text{HH}} = 5,6$  Hz, H-5- pyc), 8,35-8,30 (td, H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,6$  Hz, H-3-pyc), 8,16-8,12 (t, H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,6$  Hz, H-4-pyc), 7,90-7,87 (d, H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,6$  Hz, H-2- pyc), 7,82-7,80 (d, H,  $^3J_{\text{HH}} = 8,0$  Hz, H-3- hmpy), 7,63-7,60 (t, H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,6$  Hz, H-4- hmpy), 7,52-7,48 (t, H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,6$  Hz, H-2- hmpy), 7,45-7,44 (d, H,  $^3J_{\text{HH}} = 5,6$  Hz, H-1- hmpy), 5,34-5,12 (dd, 4H, -CH<sub>2</sub>), 4,66 (s, H,-OH).

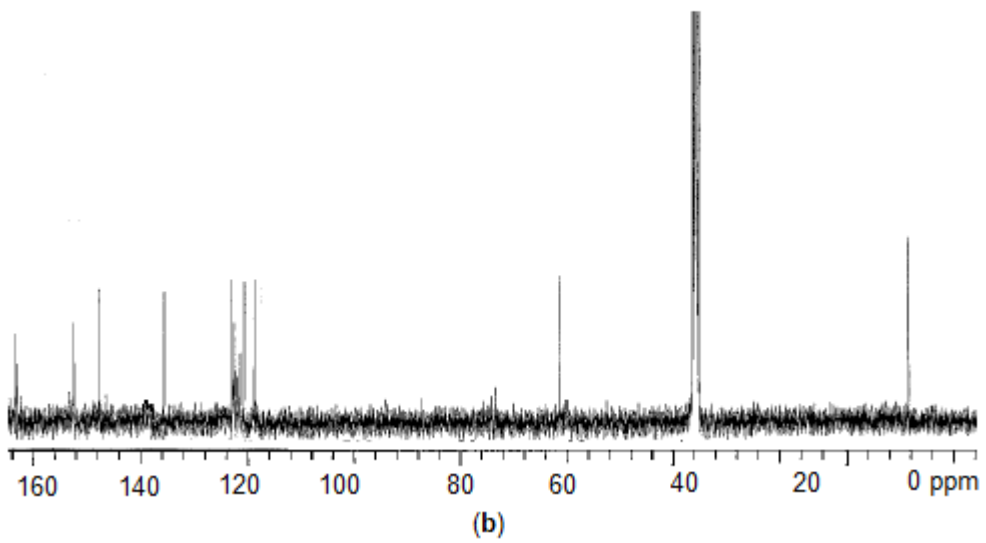
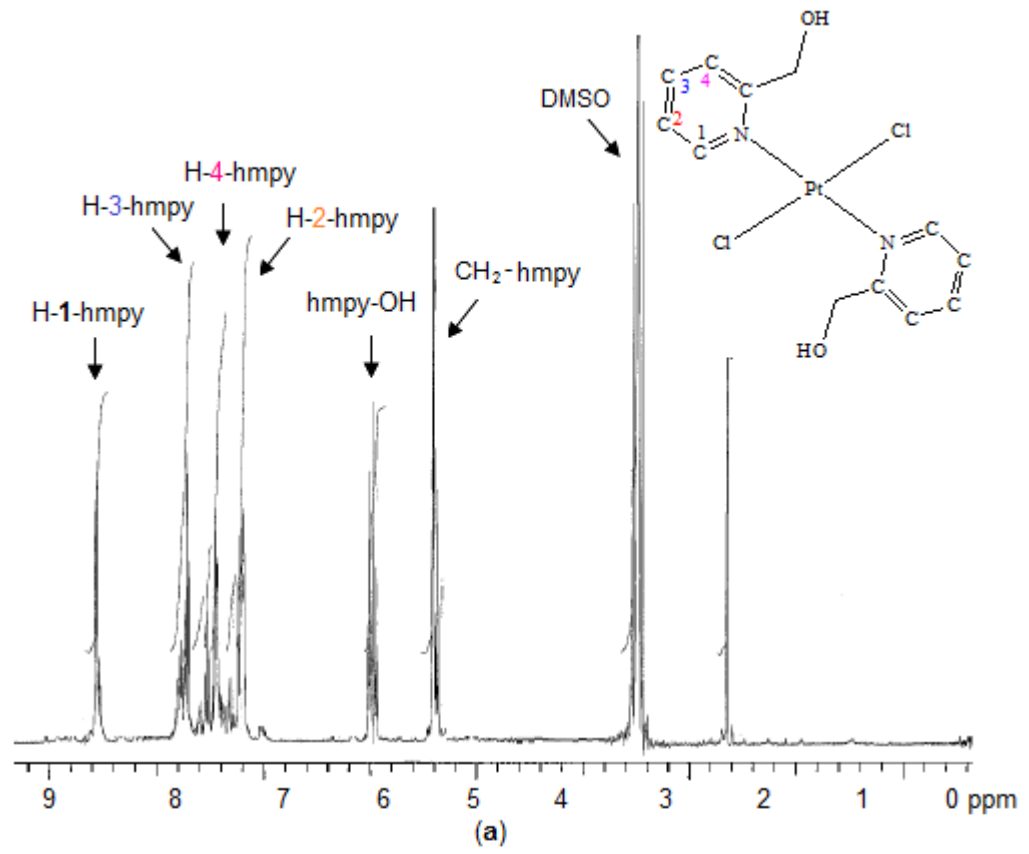
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$

174,9 (C-6-pyc), 164,3 (C-5-hmpy), 154,5 (C-1-hmpy), 149,3 (C-5-pyc), 147,0 (C-1-pyc) 141,1(C-3-pyc), 140,3 (C-3-hmpy), 130,6 (C-4-pyc), 128,0 (C-2-pyc), 125,4 (C-2-hmpy), 124,5 (C-4-hmpy), 64,3 (-CH<sub>2</sub> -hmpy).

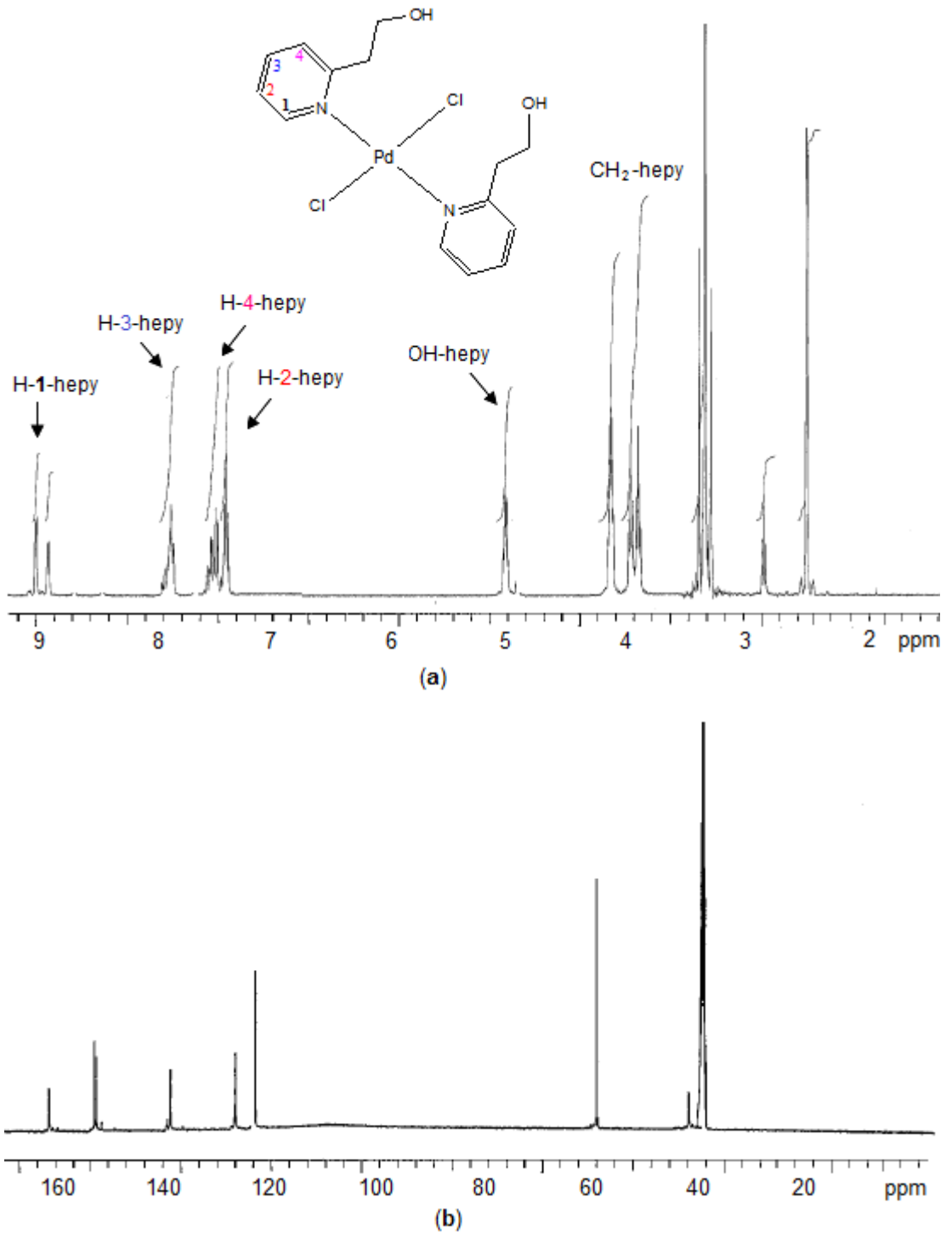
---



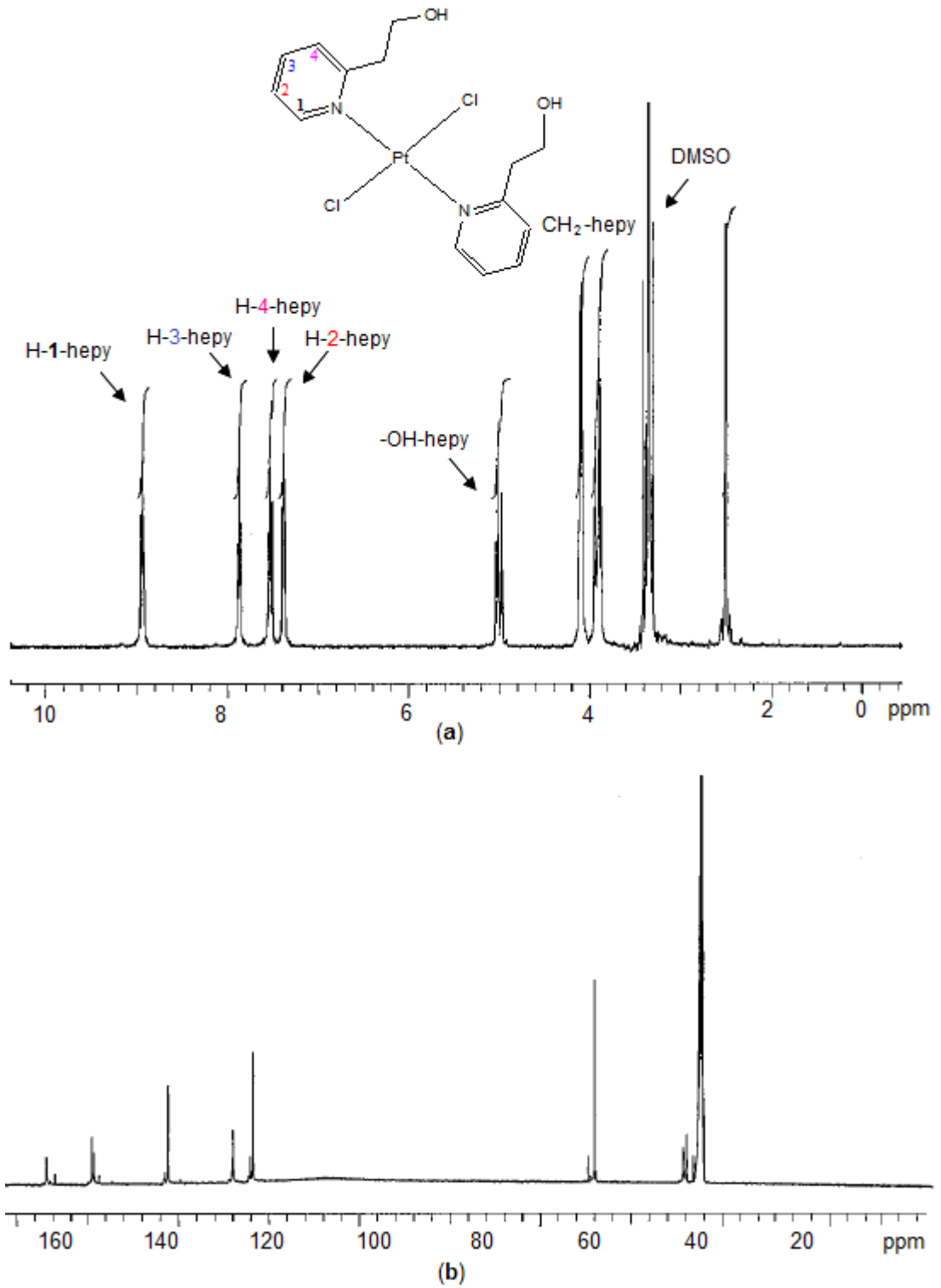
**Şekil 4.7.**  $trans$ -[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a) ve <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) spektrumu



**Şekil 4.8.** *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a) ve <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) spektrumu

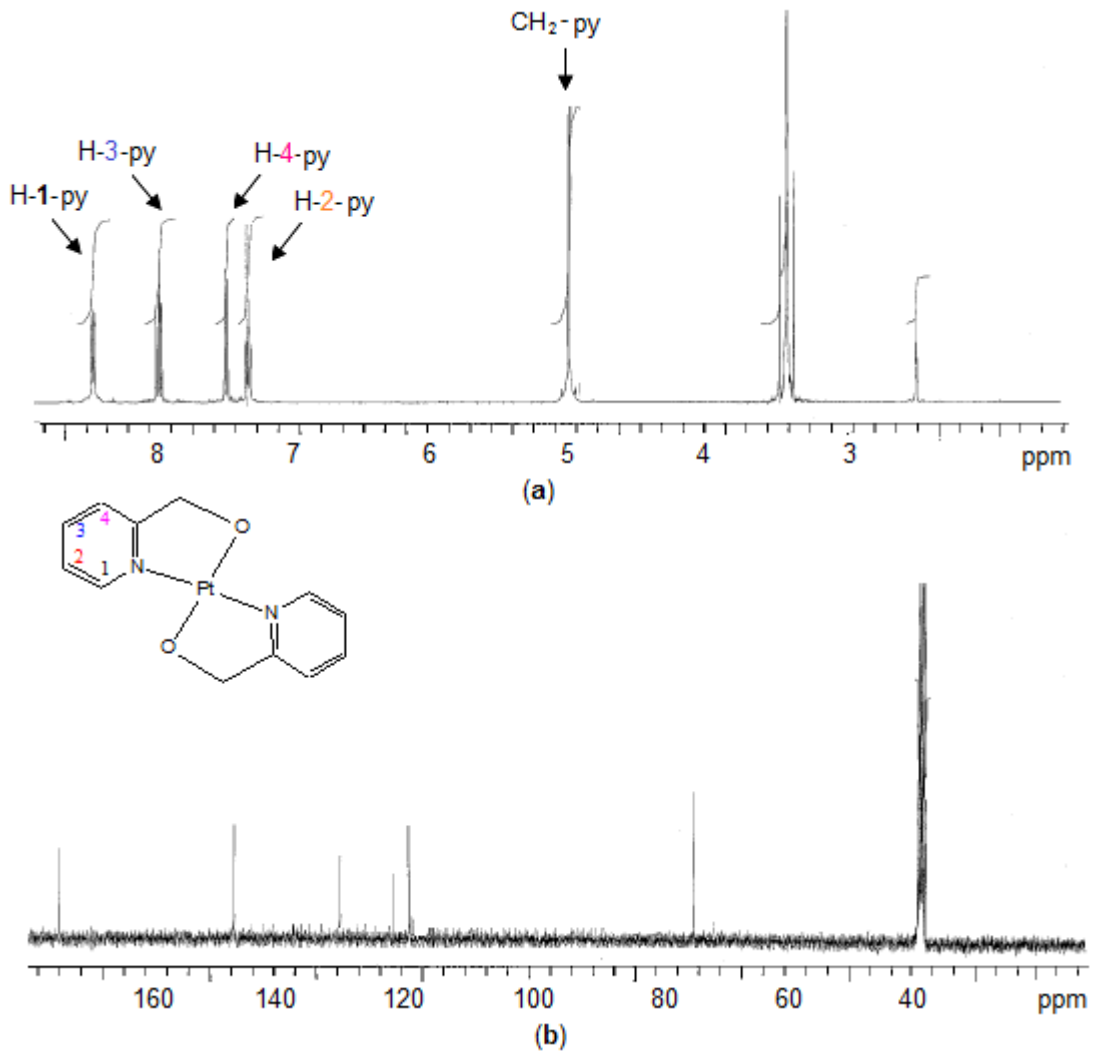


**Şekil 4.9.**  $trans$ -[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a) ve <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) spektrumu

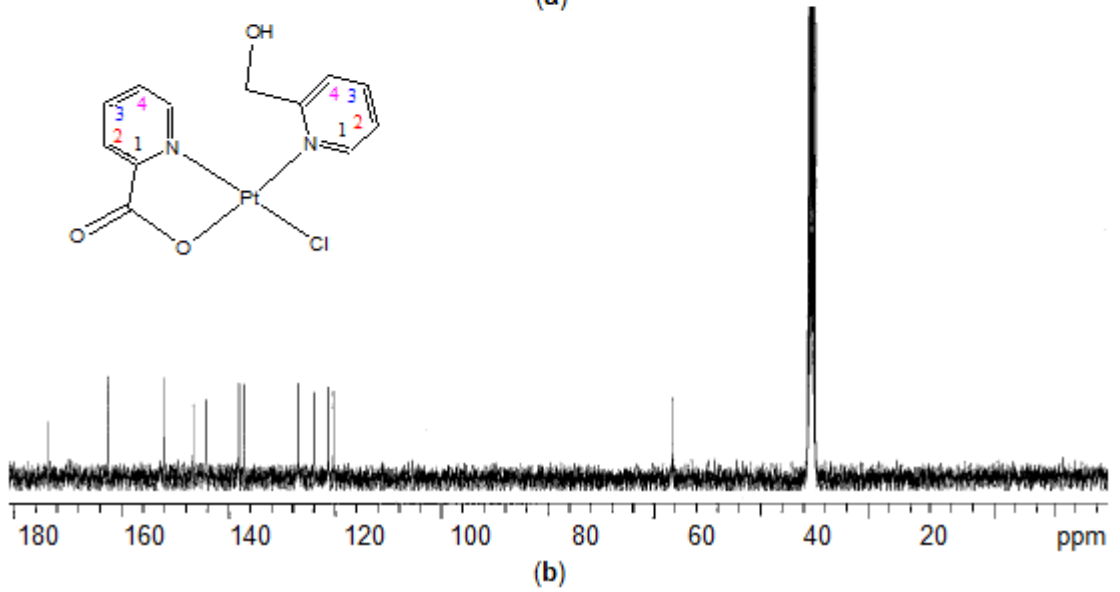
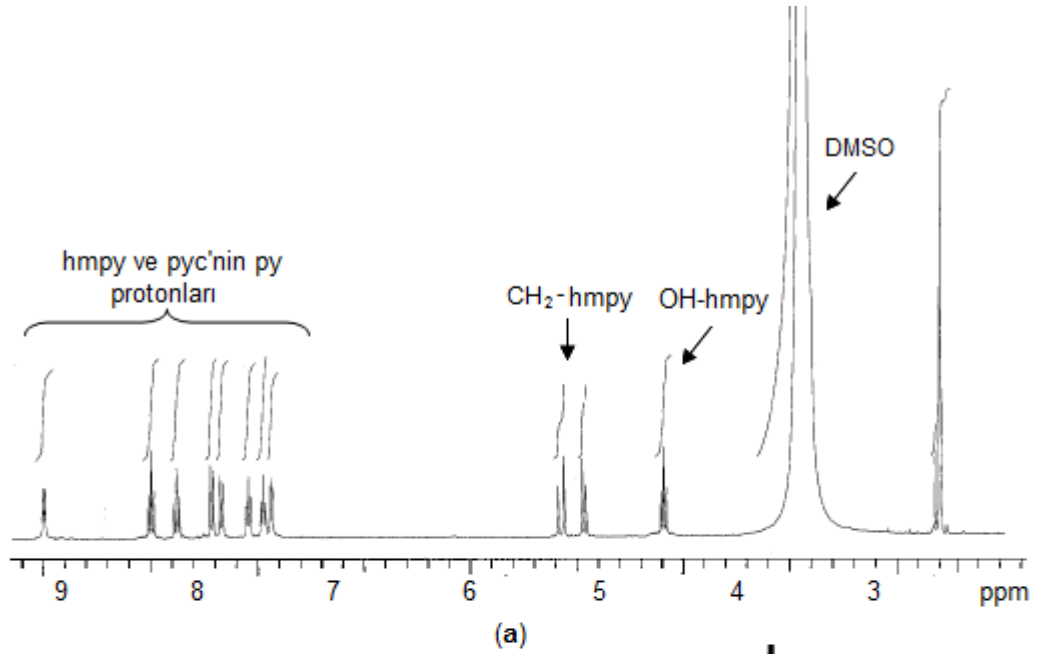


**Şekil 4.10.**  $trans$ -[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a) ve <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) spektrumu





**Şekil 4.11.** *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a) ve <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) spektrumu



Şekil 4.12.  $[\text{PtCl}(2\text{-pyc})(2\text{-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (a) ve  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (b) spektrumu

### 4.2.3. Kristal Yapıları

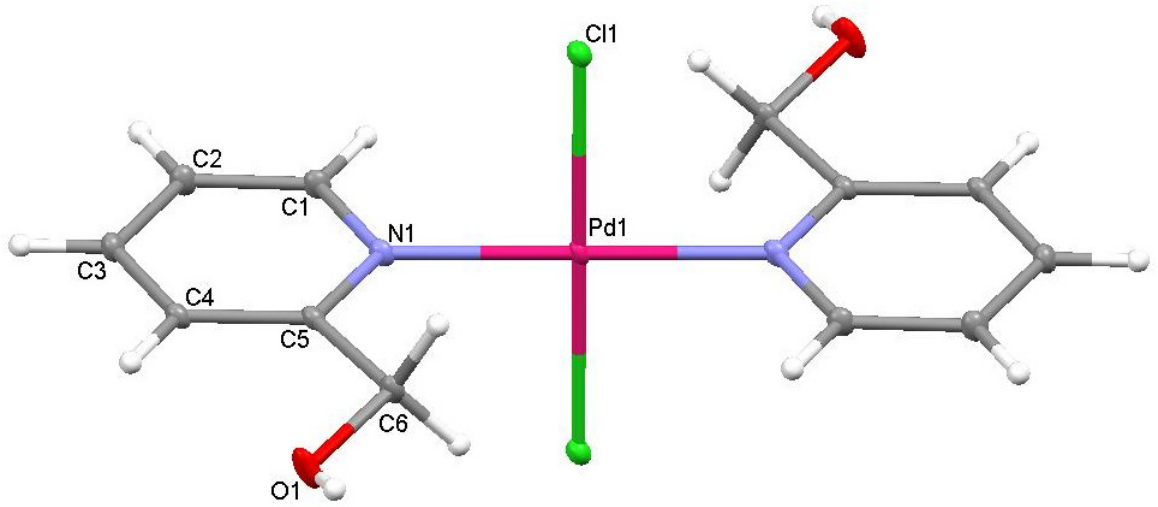
#### 4.2.3.1. $\text{trans-}[\text{PdCl}_2(2\text{-hmpy})_2]$ ve $\text{trans-}[\text{PtCl}_2(2\text{-hmpy})_2]$ Kompleksleri

$\text{trans-}[\text{PdCl}_2(2\text{-hmpy})_2]$  ve  $\text{trans-}[\text{PtCl}_2(2\text{-hmpy})_2]$  komplekslerin yapıları X-ışınları ile aydınlatılmış olup molekül yapıları Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'de görülmektedir. Çizelge

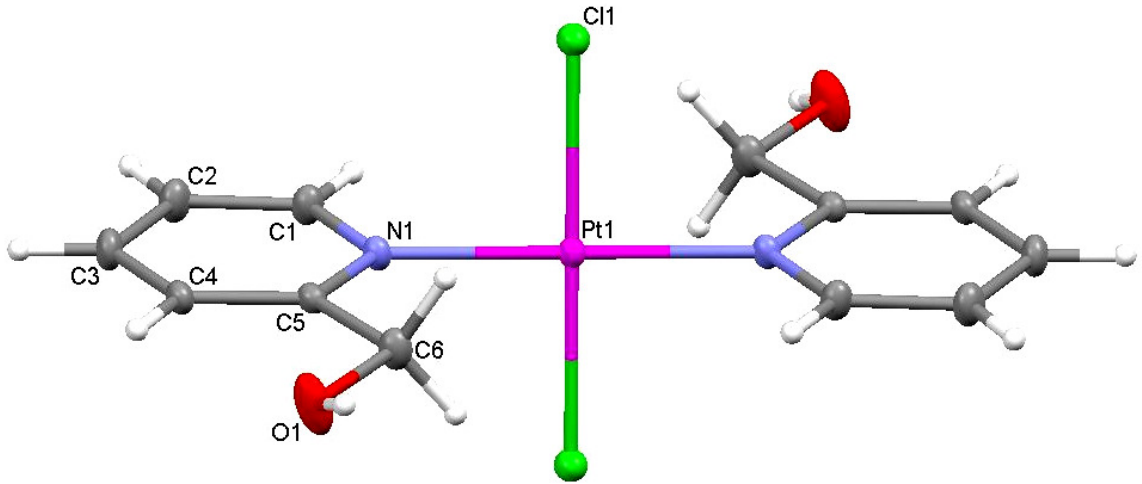
4.4'de komplekslere ait kristalografik veriler, Çizelge 4.5'de ise seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları listelenmiştir.

**Çizelge 4.4.** *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] komplekslerinin kristalografik verileri

	<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ]	<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ]
Kimyasal formül	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pt
Formül kütlesi	395,55	484,24
Kristal sistemi	Monoklinik	Monoklinik
Uzay grubu	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	7,7572(13)	7,8604(8)
<i>b</i> (Å)	7,3403(12)	7,3799(6)
<i>c</i> (Å)	12,789(2)	13,5669(10)
$\alpha$ (°)	90	90
$\beta$ (°)	101,738(10)	112,472(7)
$\gamma$ (°)	90	90
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å) <sup>3</sup>	713,0(2)	727,24(11)
Birim hücredeki molekül sayısı ( <i>Z</i> )	2	2
Hesaplanan yoğunluk <i>D<sub>x</sub></i> (g cm <sup>-3</sup> )	1,842	2,211
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	392	456
Çizgisel soğurma katsayısı $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1, 674	10,012
Kristal boyutları (mm)	0,12 x 0,09 x 0,02	0,38 x 0,25 x 0,13
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	120(2)	296(2)
<i>T</i> <sub>min.</sub> ; <i>T</i> <sub>mak.</sub>	0,824; 0,967	0,1881; 0,4339
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)	-10/10, -9/9, -16/16	-8/10, -9/9, -17/17
$\theta$ <sub>min.</sub> ; $\theta$ <sub>mak.</sub> aralığı (°)	3,22-27,48	3,20-27,47
Toplanan yansıma sayısı	5572	4182
Parametre sayısı	88	92
<i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> >2σ]	0,0536	0,0294
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0,1252	0,0694
<i>S</i>	1,134	1,041
$\Delta\rho$ <sub>min.</sub> ; $\Delta\rho$ <sub>mak.</sub> (e/Å <sup>3</sup> )	-1,387; 1,578	-0,877; 1,043



Şekil 4.13. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin molekül yapısı



Şekil 4.14. *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin molekül yapısı

*trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksleri izomorf olup, monoklinik kristal sisteminde kristallenmişlerdir. Kristaller birim hücrelerinde iki kompleks molekülü içermektedir. Her iki komplekste palladyum(II) ve platin(II) iyonları *trans* konumunda iki kloro ve iki 2-hmpy ligantları ile kare düzlem geometri oluşturmak üzere koordine olmuştur. Şekil 4.13 ve 4.14’de gösterildiği gibi 2-hmpy

ligantları piridin N atomu üzerinden tek dişli olarak palladyum(II) veya platin(II)'ye koordine olmaktadır. *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] komplekslerinde metal(II) iyonları simetri merkezinde yerleşmiş olup kompleksler C<sub>i</sub> simetrisine sahiptir. Bu moleküller aynı zamanda Cl–M–Cl bağından geçen bir C<sub>2</sub> dönme eksenine de sahiptir. *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] komplekslerinde hidroksil, metilen ve piridin grupları aynı düzlemde yer alır. Diğer taraftan, piridin halkaları sterik etkiyi azaltacak şekilde birbirine göre neredeyse dik konumda yönelmiştir ve piridin halkaları arasındaki dihedral açı 82°'dir. N–M–Cl bağ açılarının 90°'den biraz farklı olması, geometrinin ideal kare düzlem geometriden az da olsa sapmasına neden olmaktadır (Çizelge 4.5).

**Çizelge 4.5.** *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

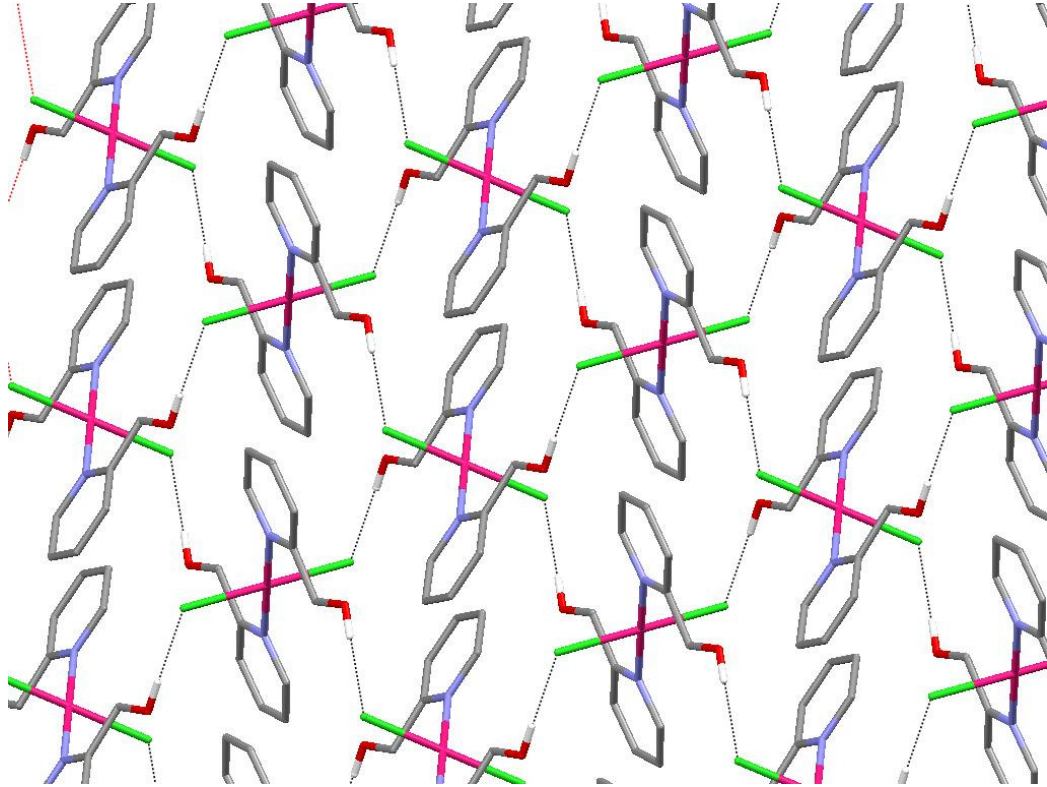
	<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ]		<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ]	
M1–N1	2,018(5)		2,010(5)	
M1–Cl1	2,2994(16)		2,293(2)	
N1–M1–Cl1	90,96(15)		89,21(17)	
N1–M1– Cl1 <sup>i</sup>	89,04(15)		90,79(17)	
N1–M1– N1 <sup>i</sup>	180		180	
Cl1–M1– Cl1 <sup>i</sup>	180		180	
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ]				
O1–H1···Cl1 <sup>i</sup>	0.87	2.29	3.160(5)	178
C1–H1A···O1 <sup>ii</sup>	0.95	2.37	3.213(8)	147
<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ]				
O1–H1···Cl1 <sup>iii</sup>	0.77(12)	2.42(12)	3.187(7)	171(12)

Simetri kodları: (i)  $-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$ ; (ii)  $x+1/2, -y+3/2, z+1/2$ , (iii)  $x, -y+3/2, z+1/2$ .

*trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksi ilk defa sentezlenen 2-hmpy içeren bir palladyum(II) bileşiğidir ve Pd–N(2-hmpy) bağ uzunluğu 2,018(5) Å olarak bulunmuştur. *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksindeki Pt–N(2-hmpy) bağ uzunluğu [2,010(5) Å],

*trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(2-hmpy)] kompleksi için rapor edilen 1,928(4) Å'dan daha büyüktür (Martinez ve ark. 2007). Aynı kompleksteki Pt–Cl bağları [2,293(2) Å] ise *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(2-hmpy)] kompleksindeki benzer bağlardan [2,265(2) ve 2,274(2) Å] oldukça uzundur (Martinez ve ark. 2007).

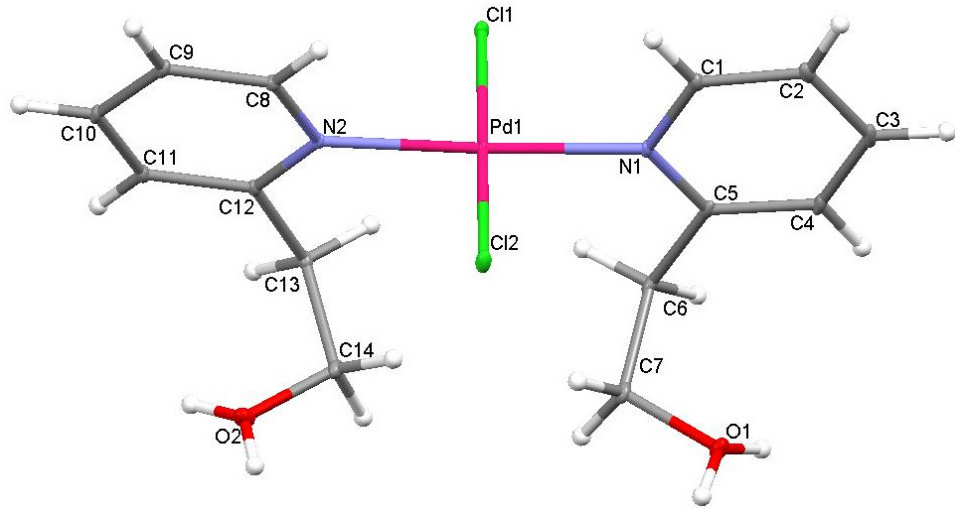
Kristal yapı içindeki *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleks molekülleri birbirine hidrojen bağlarıyla bağlanır (Çizelge 4.5). İzomorfizm nedeniyle *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksleri aynı tip moleküller arası etkileşimleri vermektedir ve bu nedenle moleküller arası etkileşimler sadece *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksi için gösterilmiştir (Şekil 4.15). Her iki komplekste hidroksil grubu (–OH) hidrojeni komşu molekülün Cl atomu ile kuvvetli O–H···Cl hidrojen bağları yapmaktadır. Bu hidrojen bağları moleküllerin *ab* boyunca düzlemsel bir supramoleküler yapı oluşturacak şekilde bağlanmasını sağlar. Daha sonra düzlemsel yapıda sıralanan bu moleküller, daha zayıf C–H···O ve van der Waals etkileşimleriyle kristal yapı içinde üç boyutlu olarak istiflenirler.



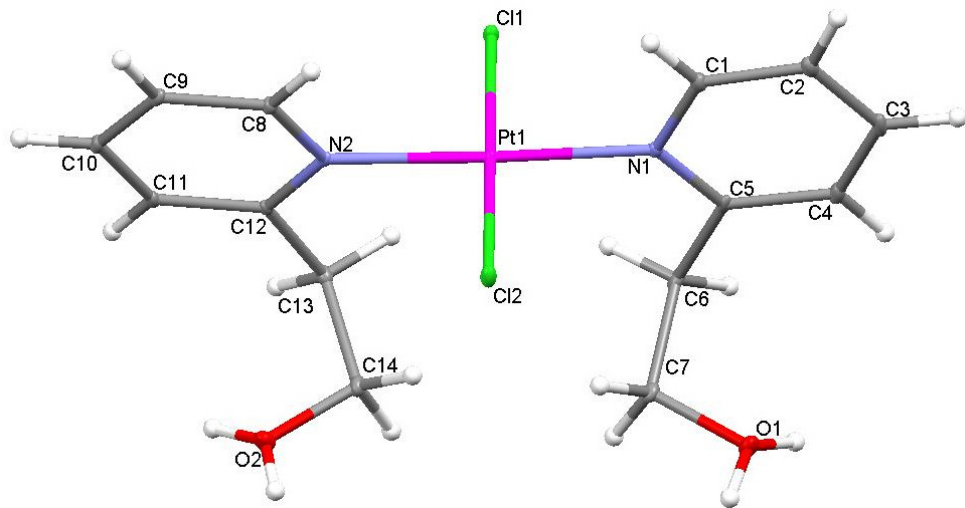
**Şekil 4.15.** *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinde moleküllerin istiflenmesinin *c* ekseninden görünümü

#### 4.2.3.2. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] Kompleksleri

*trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] komplekslerinin molekül yapıları sırasıyla Şekil 4.16 ve 4.17’de görülmektedir. Çizelge 4.6’da komplekslere ait kristalografik veriler ve Çizelge 4.7’de ise seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları ve hidrojen bağları listelemiştir. Her iki kompleks izomorf olup, triklinik ( $P\bar{1}$ ) kristal sisteminde kristallenmişlerdir.



Şekil 4.16. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin molekül yapısı



Şekil 4.17. *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin molekül yapısı

**Çizelge 4.6.** *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] komplekslerinin kristalografik verileri

	<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ]	<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ]
Kimyasal formül	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pt
Formül kütlesi	423,60	512,29
Kristal sistemi	Triklinik	Triklinik
Uzay grubu	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> (Å)	8,0035(1)	7,9764(2)
<i>b</i> (Å)	8,6379(1)	8,6735(2)
<i>c</i> (Å)	13,3898(2)	13,4179(4)
$\alpha$ (°)	103,439(1)	103,993(2)
$\beta$ (°)	92,130(1)	91,564(2)
$\gamma$ (°)	114,839(1)	114,791(2)
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å) <sup>3</sup>	807,46(2)	808,97(4)
Birim hücredeki molekül sayısı ( <i>Z</i> )	2	2
Hesaplanan yoğunluk <i>D<sub>x</sub></i> (g cm <sup>-3</sup> )	1,742	2,103
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	424	488
Çizgisel soğurma katsayısı $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1,484	9,007
Kristal boyutları (mm)	0,40 x 0,27 x 0,05	0,40 x 0,27 x 0,05
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	120(2)	120(2)
<i>T</i> <sub>min.</sub> ; <i>T</i> <sub>mak.</sub>	0,588; 0,930	0,123; 0,662
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)	-10/10, -11/11, -17/17	-10/10, -10/11, -17/17
$\theta$ <sub>min.</sub> ; $\theta$ <sub>mak.</sub> aralığı (°)	3,17-27,48	3,16-27,48
Toplanan yansıma sayısı	19841	17804
Parametre sayısı	191	191
<i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> >2σ]	0,0208	0,0222
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0,0492	0,0509
<i>S</i>	1,068	1,049
$\Delta\rho$ <sub>min.</sub> ; $\Delta\rho$ <sub>mak.</sub> (e/Å <sup>3</sup> )	-0,624; 0,765	-1,310; 1,950



Şekil 4.16 ve 4.17’de görüldüğü gibi *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] komplekslerinde iki kloro ve iki 2-hepy ligantları palladyum(II) ve platin(II) iyonlarına *trans* konumunda kare düzlem geometri oluşturarak koordine olmaktadır. Bağ açılarındaki sapmalar ideal kare düzlemin bir miktar bozulduğunu gösterir. 2-hepy ligantları literatürde yapısı X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılan [PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(2-hepy)] kompleksinde olduğu gibi 2-hepy ligantının platin(II) iyonuna piridin azotu üzerinden tek dişli olarak koordine olmaktadır (Hotze ve ark. 2002). *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksleri Cl–M–Cl bağı içerisinde yer alan bir ayna düzlemine sahiptir ve nokta grubu C<sub>s</sub>’dir. *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] komplekslerinin yapısal özellikleri *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] komplekslerinden önemli ölçüde farklılık göstermektedir. 2-Hmpy içeren komplekslerde her iki piridin halkası aynı düzlem içinde olacak şekilde yönelmiştir. Oysa 2-hepy içeren komplekslerde piridin halkaları aynı düzlemde yer almayıp bir miktar farklı yönelime sahiptir. Piridin halkaları arasındaki dihedral açılar, *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinde 10,17° ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinde ise 9,67°’dir. Her iki komplekste hidroksietilen grupları piridin halkaları ile aynı düzlemde yer almaz ve 2-hmpy’den farklı olarak bu gruplar birbirine göre *cis* konumda yönelmiştir (Şekil 4.16 ve 4.17).

M–N(2-hepy) bağ uzunlukları M–N(2-hmpy) bağ uzunluklarından bir miktar uzundur. *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] komplekslerinde ise M–Cl bağ uzunlukları hemen hemen aynıdır. Çizelge 4.7’de verilen *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin Pt–N(2-hepy) [2,025(3) ve 2,023(3) Å] bağ uzunlukları, *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(2-hepy)] kompleksindeki bağ uzunluğuyla [2,028 Å] ile uyumludur (Hotze ve ark. 2002).

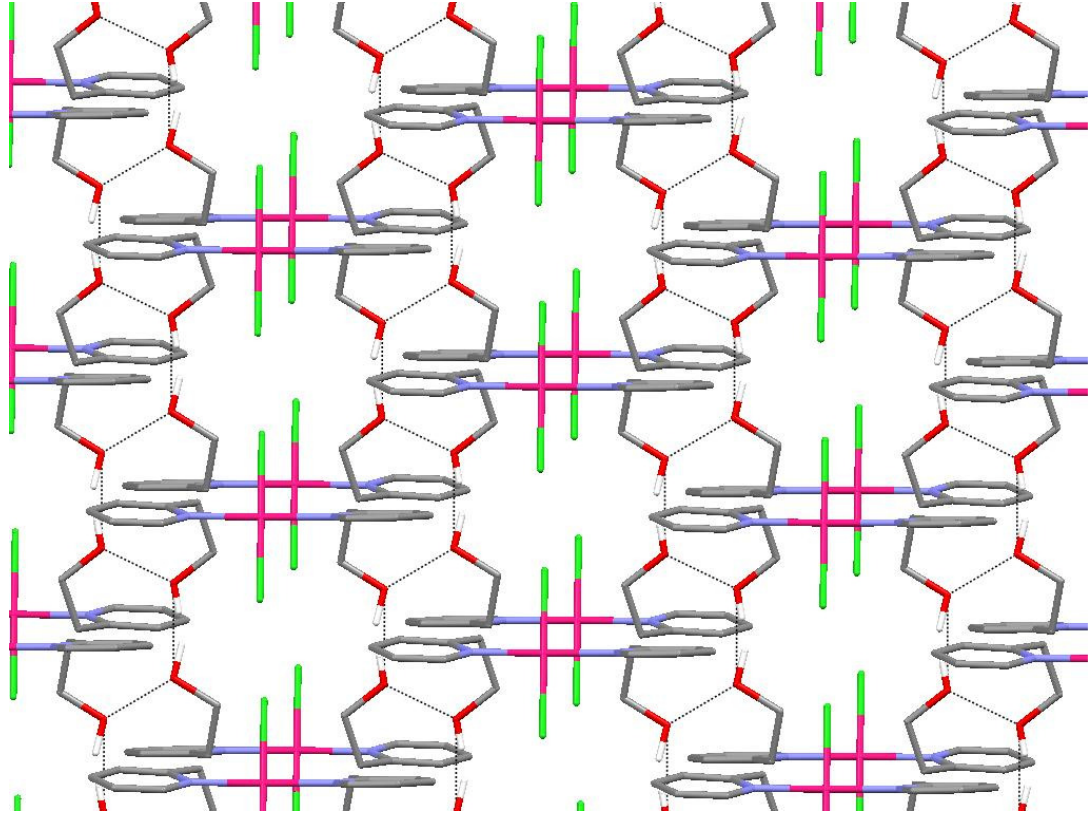
*trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksleri izomorf olduğu için, kristal yapıdaki istiflenmeleri ve moleküller arası etkileşimlerinin benzerdir. Bu yüzden sadece *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin istiflenmesi Şekil 4.18’de gösterilmektedir. *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksleri *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksleri ile karşılaştırıldığında farklı istiflenme şekillerine sahiptirler. 2-Hepy içeren komplekslerinde daha karmaşık ve çoklu hidrojen bağları mevcuttur. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] komplekslerinin kristallerindeki aksine baskın olan hidrojen bağı türü hidroksil grupları (–OH) arasındaki O–H···O etkileşimleridir. Bunlara ek olarak daha zayıf olan C–H···C etkileşimleri de gözlenmektedir. Tüm bu

etkileşimler kristal yapı içinde önce iki boyutlu supramoleküler bir yapının oluşması (Şekil 4.18) ve sonra bunların üç boyutlu olarak istiflenmesiyle sonuçlanır.

**Çizelge 4.7.** *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

	<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ]		<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ]	
M1–N1	2,018(5)		2,025(3)	
M1–N2	2,2994(16)		2,023(3)	
M1–Cl1	2,2968(4)		2,2996(8)	
M1–Cl2	2,3012(5)		2,3013(8)	
N1–M1–N2	177,48(6)		177,74(11)	
N1–M1–Cl1	90,96(15)		90,03(8)	
N1–M1–Cl2	89,04(15)		90,07(8)	
N2–M1–Cl1	89,24(4)		89,28(8)	
N2–M1–Cl2	90,67(4)		90,57(8)	
Cl1–M1–Cl2	178,250(17)		178,61(3)	
Hidrojen bağları				
D–H...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H...A (°)
<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ]				
O1–H1...O1 <sup>i</sup>	0.91	1.78	2.667(3)	164
O1–H2...O2 <sup>ii</sup>	0.95	1.73	2.642(2)	159
O2–H3...O2 <sup>iii</sup>	0.87	1.82	2.650(3)	158
O2–H4...O1 <sup>ii</sup>	0.80	1.86	2.642(2)	164
C9–H9...Cl1 <sup>iv</sup>	0.95	2.80	3.5339(19)	135
C10–H10...Cl1 <sup>v</sup>	0.95	2.80	3.5125(18)	132
C13–H13A...Cl1	0.99	2.81	3.5861(19)	135
<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ]				
O1–H1...O1 <sup>i</sup>	0.91	1.78	2.663(6)	164
O1–H2...O2 <sup>ii</sup>	0.95	1.73	2.642(4)	158
O2–H3...O2 <sup>iii</sup>	0.87	1.83	2.655(6)	158
O2–H4...O1 <sup>ii</sup>	0.80	1.86	2.642(4)	164
C9–H9...Cl1 <sup>iv</sup>	0.95	2.80	3.545(4)	135
C10–H10...Cl1 <sup>v</sup>	0.95	2.80	3.525(4)	133
C13–H13A...Cl1	0.99	2.82	3.595(4)	135

Simetri kodları: (i)  $-x, -y, -z$ ; (ii)  $-x, -y+1, -z$ ; (iii)  $-x+1, -y+2, -z$ ; (iv)  $-x+1, -y+2, -z+1$ ; (v)  $x, y+1, z$ .



**Şekil 4.18.** *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin kristal yapısında moleküllerin istiflenmesinin *c* ekseninden görünümü

#### 4.2.3.3. *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O Kompleksi

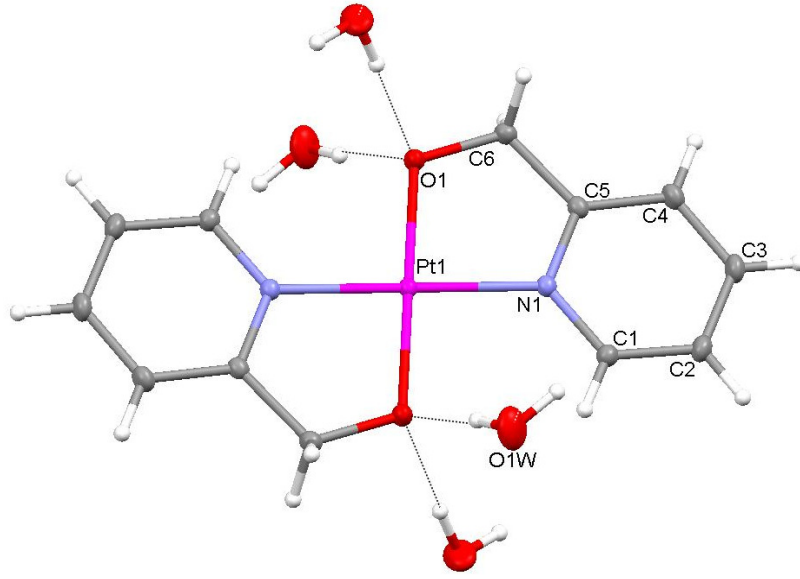
*trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin molekül yapısı Şekil 4.19’da gösterilmektedir. Çizelge 4.8’de komplekse ait kristalografik veriler verilmiştir. Çizelge 4.9’da ise seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları ve hidrojen bağları listelemiştir. Bu kompleks monoklinik kristal sisteminde kristallenmiş olup, *C2/m* uzay grubuna sahiptir.

*trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinde platin(II) iyonu simetri merkezinde konumlanmıştır ve molekülde bir de *C*<sub>2</sub> dönme eksenine sahiptir. Platin(II) iyonu hidroksil protonunu kaybetmiş iki 2-mpy ligandı tarafından bozulmuş kare düzlem geometride koordine edilir. 2-mpy anyonları çift dişli olarak hem piridin azotu ve protonu uzaklaşan O atomları üzerinden koordinasyona katılır (Şekil 4.19). *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinde piridin halkası, -CH<sub>2</sub>-O grubu ve platin(II) iyonları aynı düzlem içerisinde yer almaktadır ve molekül tam olarak düzlemseldir.

Çizelge 4.9’da verilen *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O kompleksinin Pt–N(2-mpy) bağ uzunlukları [1,992(3) Å] literatürde yapısı X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılan *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(2-hmpy)] kompleksi için rapor edilen 1,928(4) Å’dan oldukça büyüktür (Martinez ve ark. 2007). Ayrıca, bu tez çalışmasında sunulan *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksindeki bağlardan [2,010(5) Å] küçüktür.

**Çizelge 4.8.** *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O kompleksinin kristalografik verileri

	<i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ] $\cdot$ 4H <sub>2</sub> O
Kimyasal formül	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Pt
Formül kütlesi	483,39
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	<i>C2/m</i>
<i>a</i> (Å)	13,442(2)
<i>b</i> (Å)	7,1116(19)
<i>c</i> (Å)	8.3618(14)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	109,763(12)
$\gamma$ (°)	90
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å) <sup>3</sup>	752,3(3)
Birim hücredeki molekül sayısı ( <i>Z</i> )	2
Hesaplanan yoğunluk <i>D<sub>x</sub></i> (g cm <sup>-3</sup> )	2,134
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	464
Çizgisel soğurma katsayısı $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	9,354
Kristal boyutları (mm)	0,72 x 0,433 x 0,110
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	296
<i>T</i> <sub>min.</sub> ; <i>T</i> <sub>mak.</sub>	0,0251; 0,3642
h, k, l aralığı (°)	–16/16, –8/8, –10/10
$\theta$ <sub>min.</sub> ; $\theta$ <sub>mak.</sub> aralığı (°)	3,22–26,50
Toplanan yansıma sayısı	3530
Parametre sayısı	71
<i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> >2 $\sigma$ ]	0,0128
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0,0301
<i>S</i>	1,112
$\Delta\rho$ <sub>min.</sub> ; $\Delta\rho$ <sub>mak.</sub> (e/Å <sup>3</sup> )	–1,137; 0,377



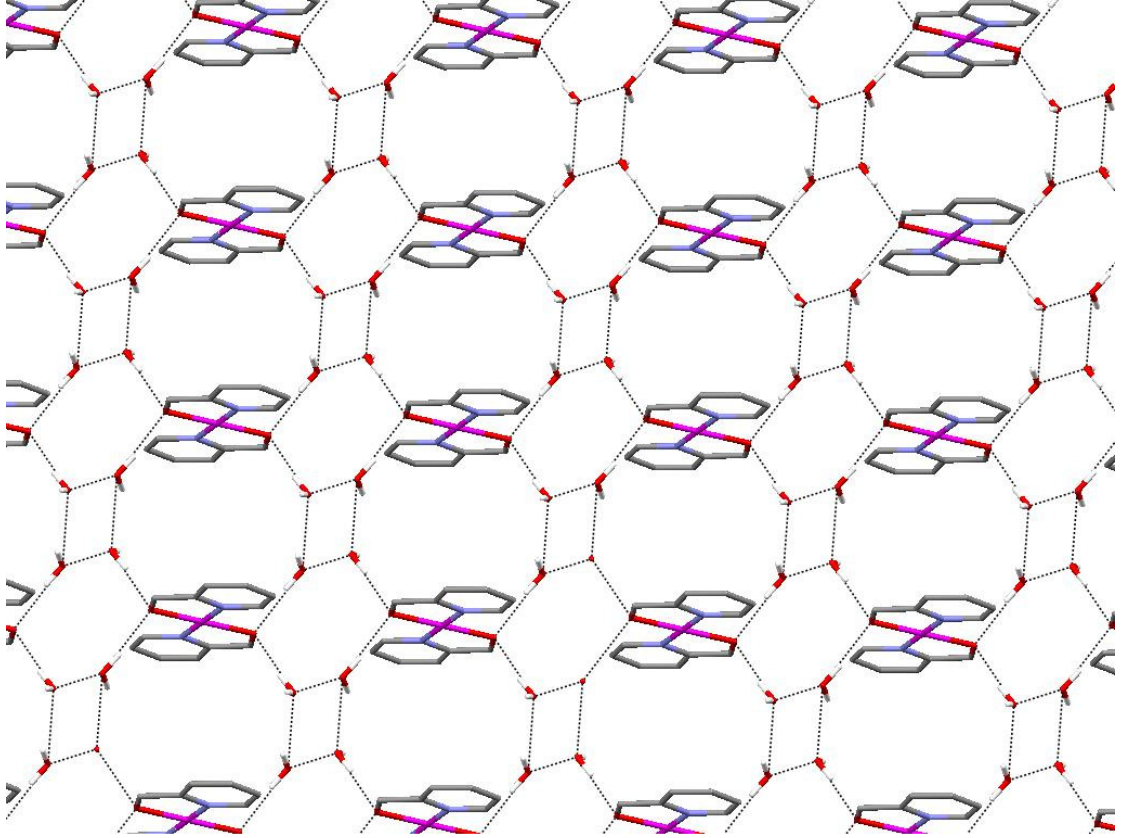
**Şekil 4.19.** *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin molekül yapısı

**Çizelge 4.9.** *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)

M1–N1	1,992(3)	M1–N1 <sup>i</sup>	1,992(3)
M1–O1	2,007(3)	M1–O1 <sup>i</sup>	2,007(3)
O1W–H2A	0,83(2)	O1W–H2B	0,83(2)
N1–M1–N1 <sup>i</sup>	180	N1–M1–O1 <sup>ii</sup>	97,71(11)
N1–M1–O1	82,29(11)	N1–M1–O1 <sup>iii</sup>	82,29(11)
N1–M1–O1 <sup>i</sup>	97,71(11)	O1–M1–O1 <sup>i</sup>	180
H2A–O1W–H2B	107(3)		
Hidrojen bağları			
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)
O1W H2A···O1	0,83(2)	1,91(2)	2,737(3)
			D–H···A (°)
			174(6)

Simetri kodları: (i)  $-x+1, -y+1, -z+1$ .

*trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O kompleksi Çizelge 4.9’da listelenen hidrojen bağlarına sahiptir. Kompleksin yapısındaki kristal su molekülleri (O1W) ve protonunu kaybetmiş O1 atomu arasında güçlü O1W–H2A $\cdots$ O1 hidrojen bağları şeklinde etkileşirler. Bu hidrojen bağlı gruplar su molekülleri üzerinden iki boyutlu tetramerik bir (H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub> su kümesini meydana getirerek iki boyutlu supramoleküler yapıya dönüşürler (Şekil 4.20).



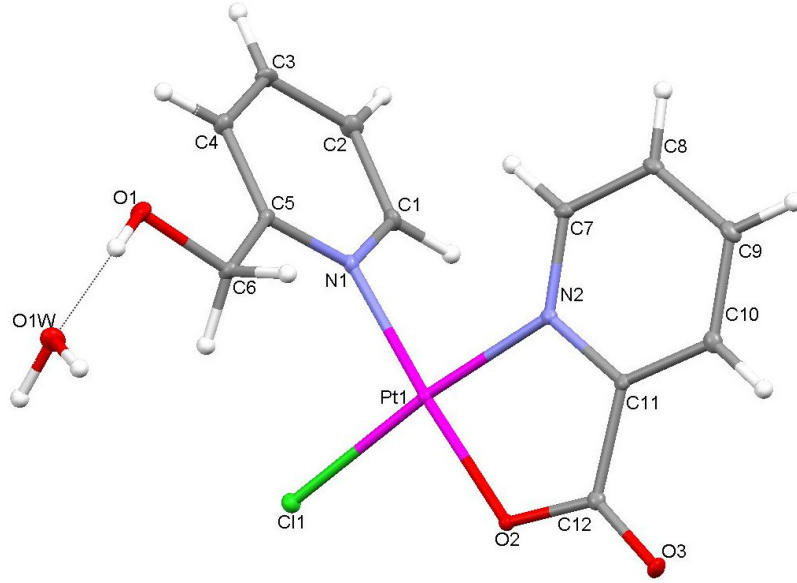
**Şekil 4.20.** *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O kompleksinin kristal yapısında *bc* düzleminde moleküllerin istiflenmesi sonucu oluşan supramoleküler yapı

#### 4.2.3.4. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)] $\cdot$ H<sub>2</sub>O Kompleksi

[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)] $\cdot$ H<sub>2</sub>O kompleksine ait kristalografik verileri Çizelge 4.10’da, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ve hidrojen bağları ise Çizelge 4.11’da listelemiştir. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)] $\cdot$ H<sub>2</sub>O kompleksi ortorombik kristal sisteminde kristallenmiştir.

**Çizelge 4.10.** [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H<sub>2</sub>O kompleksinin kristalografik verileri

	[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H <sub>2</sub> O
Kimyasal formül	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pt
Formül kütlesi	479,78
Kristal sistemi	Ortorombik
Uzay grubu	<i>Pbca</i>
<i>a</i> (Å)	13,7287(5)
<i>b</i> (Å)	7,9056(2)
<i>c</i> (Å)	25,6851(9)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å) <sup>3</sup>	2787,70(16)
Birim hücredeki molekül sayısı ( <i>Z</i> )	8
Hesaplanan yoğunluk <i>D<sub>x</sub></i> (g cm <sup>-3</sup> )	2,286
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	1808
Çizgisel soğurma katsayısı $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	10,272
Kristal boyutları (mm)	0,16 x 0,12 x 0,08
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	120(2)
<i>T</i> <sub>min.</sub> ; <i>T</i> <sub>mak.</sub>	0,290; 0,494
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)	-16/17, -10/10, -33/33
$\theta$ <sub>min.</sub> ; $\theta$ <sub>mak.</sub> aralığı (°)	3,17-27,48
Toplanan yansıma sayısı	23469
Parametre sayısı	181
<i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> >2σ]	0,0327
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0,0719
<i>S</i>	1,029
$\Delta\rho$ <sub>min.</sub> ; $\Delta\rho$ <sub>mak.</sub> (e/Å <sup>3</sup> )	-1,246; 2,545



**Şekil 4.21.** [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H<sub>2</sub>O kompleksinin molekül yapısı

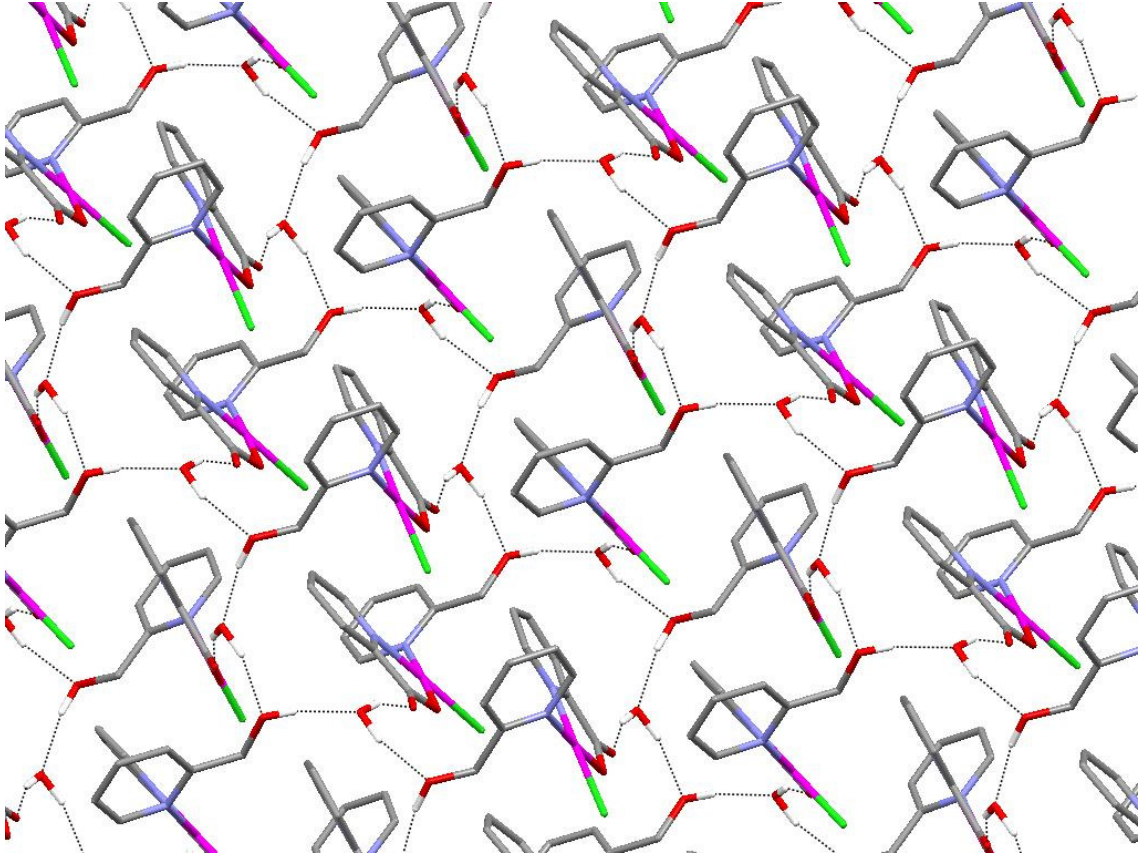
[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H<sub>2</sub>O kompleksinde platin(II) iyonu 2-hmpy, 2-pyc ve bir kloro ligandı tarafından kare düzlem geometri oluşturmak üzere koordine olmaktadır (Şekil 4.21). Nötrül 2-hmpy ligandı piridin azot atomu üzerinden tek dişli ligant olarak, 2-pyc anyonu ise piridin azotu ve karboksilat O atomlarından birini kullanarak iki dişli ligant olarak koordinasyona katılmaktadır. Şekil 4.21’de gösterildiği gibi [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H<sub>2</sub>O kompleksi yapısında bulunan 2-hmpy ve 2-pyc ligantlarının piridin halkaları birbirine göre *cis* pozisyonda yönelmiştir ve aralarındaki dihedral açı 77°’dir. Çizelge 4.11’de listelenen Pt–N(2-pyc), Pt–O(2-pyc) ve Pt–Cl bağ uzunlukları literatürde daha önce rapor edilmiş 2-pyc içeren benzer platin(II) kompleksleri ile uyum içindedir (Song ve ark. 1999, Shi ve ark. 2010, Buczkowska ve ark. 2011). Pt–N(2-hmpy) bağ uzunluğu [2,020(5) Å] literatürde yapısı X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılan *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(2-hmpy)] bağlarından [1,928(4) Å] oldukça uzundur (Martinez ve ark. 2007). Diğer taraftan, tez kapsamında kristal yapısı X-ışını kırınım tekniği ile aydınlatılan *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin bağ uzunluğundan [2,010(5) Å] biraz uzundur. Kompleks molekülleri, 2-hmpy’nin hidroksil grupları ile su molekülleri arasına, su molekülleriyle 2-hmpy’nin hidroksil grupları ve 2-pyc’nin karbonil grupları arasında oluşan O–H···O hidrojen bağları ile iki boyutlu supramoleküler yapı meydana getirmek üzere birbirlerine bağlanmıştır (Şekil 4.22).



**Çizelge 4.11.** [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H<sub>2</sub>O komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)

M1–N1	2,020(5)	M1–O2	2,014(4)	
M1–N2	2,006(4)	M1–Cl1	2,3004(14)	
O1W–H2A	0,83(2)	O1W–H2B	0,83(2)	
N1–M1–Cl1	90,32(13)	N2–M1–O2	81,41(16)	
N2–M1–N1	95,47(18)	N2–M1–Cl1	174,21(13)	
O2–M1–N1	176,70(16)	O2–M1–Cl1	92,80(11)	
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
O1 H1···O1W	0,86	1,78	2,627(6)	167
O1W H2···O1 <sup>i</sup>	0,90	1,87	2,748(6)	163
O1W H3···O3 <sup>ii</sup>	0,90	1,89	2,757(6)	163

Simetri kodları: (i)  $-x-1/2, y-1/2, z$ ; (ii)  $x-1/2, y, -z+1/2$ .



**Şekil 4.22.**  $[\text{PtCl}(2\text{-pyc})(2\text{-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  kompleksinde moleküllerin istiflenmesinin  $c$  ekseninden görünümü

#### 4.2.4. Termik Özellikleri

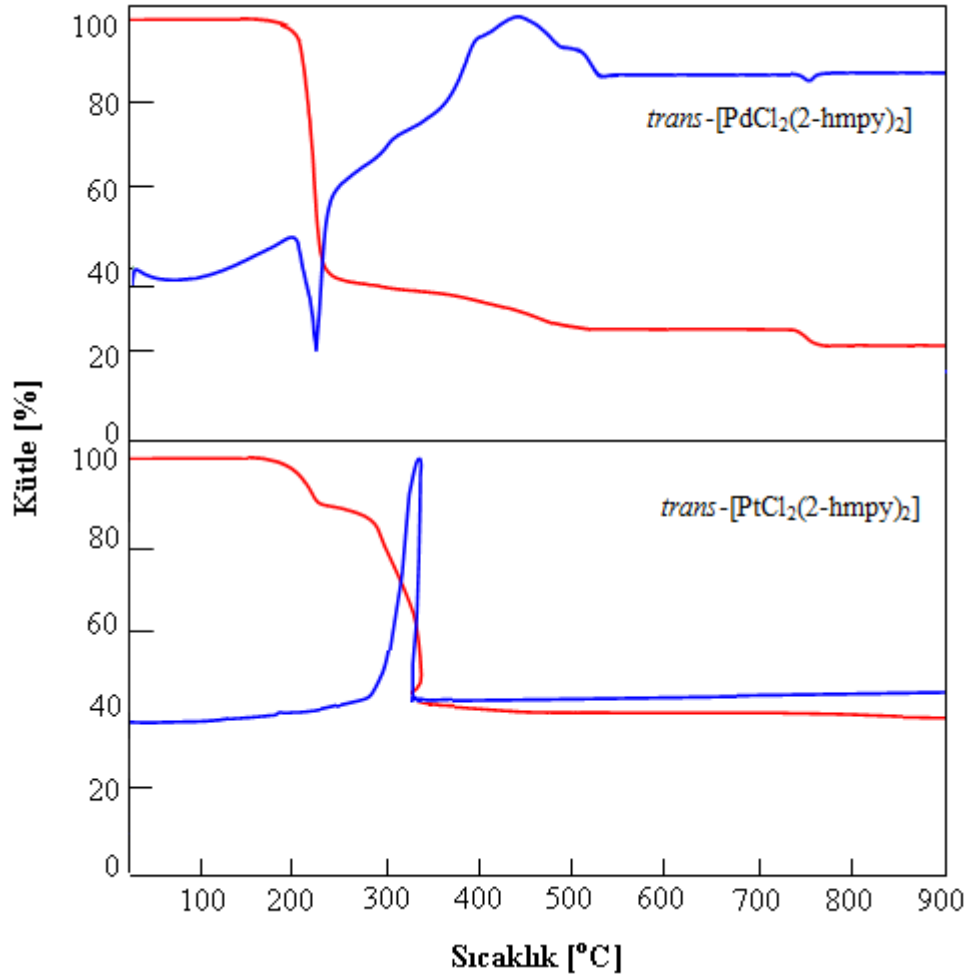
Komplekslerin TG ve DTA eğrileri Şekil 4.23, 4.24 ve 4.25’de gösterilmektedir ve termik analiz verileri Çizelge 4.12’de listelenmiştir.

**Çizelge 4.12.** *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] (**1**), *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] (**2**), *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] (**3**), *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] (**4**), *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O (**5**) ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O (**6**) komplekslerinin termik analiz verileri

	Sıcaklık aralığı (°C)	DTA <sub>mak</sub> (°C) <sup>a</sup>	Kütle Kaybı (%) <sup>b</sup>	Toplam kütle kaybı (%) <sup>b</sup>	Kalan madde
<b>1</b>	198-296	238 (+)	57,7		
	296-560	478 (-)	10,2		PdO
	780-835	802 (+)	3,9 (4,0)	71,8 (73,1)	Pd
<b>2</b>	171-260	217(+), 245 (+)	10,5		
	260-535	337 (-)	46,4	56,9 (59,7)	Pt
<b>3</b>	178-294	211(+), 222 (+)	53,9		
		255 (+)			
	295-493	449 (-)	15,9		PdO
	785-849	827 (+)	4,0 (4,4)	73,8 (75,8)	Pd
<b>4</b>	176-345	221 (+)	31,3		
	345-512	439 (-)	34,5	65,8 (65,5)	Pt
<b>5</b>	35-127	91 (+), 112 (+)	14,9 (14,8)		<i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ]
	164-421	190 (-), 359 (-)	45,2 (45,0)	60,1 (59,8)	Pt
<b>6</b>	30-135	78 (+)	3,5 (3,7)		[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]
	226-535	395 (-)	55,6	59,1 (59,3)	Pt

<sup>a</sup> (+) ve (-) Endotermik ve ekzotermik basamakları gösterir.

<sup>b</sup> Hesaplanan değerler parantez içinde verilmiştir.

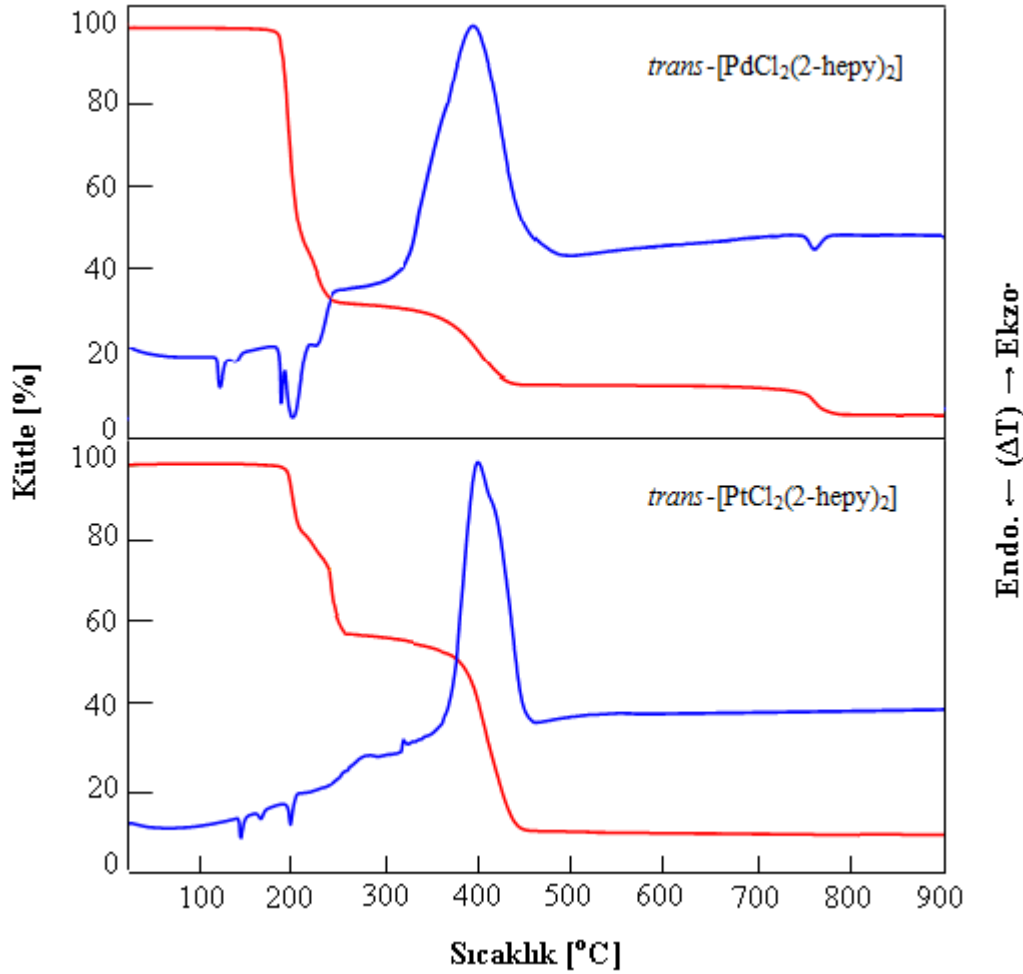


**Şekil 4.23.** 2-(Hidroksimetil)piridin içeren palladyum(II) ve platin(II)-kloro komplekslerinin TG ve DTA eğrileri

Şekil 4.23’de görüldüğü gibi  $trans$ -[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksi 198 °C’ye kadar kararlıdır ve kompleks bu sıcaklığın üzerinde bozunmaya başlamaktadır. 198-560 °C sıcaklık aralığında önce nötral olan 2-hmpy ligantı ardından anyonik olan kloro (Cl) ligantının ayrılması ile kompleks iki basamakta bozunmaktadır. Ligantların ayrılmasına karşılık gelen basamaklar TG eğrisinden iyi ayırt edilememektedir. Kompleksin bozunmasında toplam % 71,8’lik kütle kaybı, hesaplanan % 73,1’lik kütle kaybı ile uyum içindedir. Yaklaşık 560 °C’de bozunma tamamlandıktan sonra kalan ürün PdO’dur ve bu ürün yaklaşık 802 °C’de metalik palladyuma dönüşmektedir.

171 °C’ye kadar kararlı olan  $trans$ -[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksi Şekil 4.23’de görüldüğü gibi iki basamakta bozunmaktadır. Önce nötral 2-hmpy ligantı ve 2-hmpy’nin

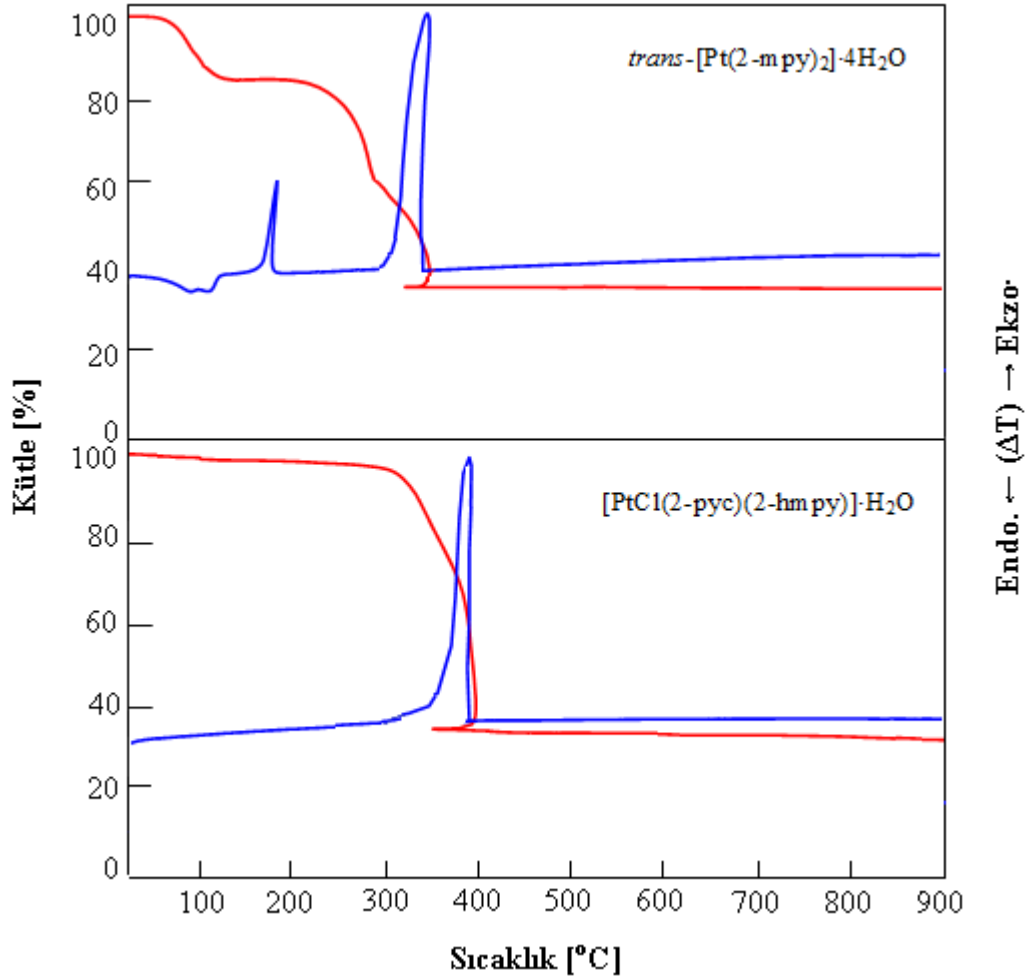
bozunması tamamlanmadan kloro ligandı bozunmaya başlamıştır. Kompleksin bozunmasındaki % 56,9'luk kütle kaybı hesaplanan % 59,7'lik kütle kaybı ile uyumludur. DTA eğrisinde 337 °C'deki ekzotermik ve şiddetli pik 2-hmpy ve kloro ligantının bozunmasına karşılık gelmektedir. *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin termik bozunması yaklaşık 500 °C'de metalik platin kalmasıyla sona ermektedir.



**Şekil 4.24.** 2-(2-Hidroksietil)piridin içeren palladyum(II) ve platin(II)-kloro komplekslerinin TG ve DTA eğrileri

*trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin bozunma eğrileri (Şekil 4.23) *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] komplekslerine benzemektedir (Şekil 4.24). 176 °C'ye kadar kararlı olan *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksleri bozunmaya başlamadan önce DTA eğrilerinde gözlenen endotermik pikler büyük olasılıkla katı hal faz geçişlerinden

kaynaklanmaktadır. İlk bozunma basamakları endotermiktir ve bu basamaklara ait endotermik pik maksimumları kompleksler için ölçülen bozunma sıcaklık aralığıyla uyumludur. Komplekslerin termik analiz eğrilerine bakıldığında bozunma basamaklarının hangi ligantların uzaklaşmasına karşılık geldiğini ayırt etmek mümkün değildir. Ligantların uzaklaşması 500 °C civarında tamamlanmaktadır. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinde bu sıcaklıkta oluşan PdO, 827 °C civarında metalik palladyuma dönüşür. % 73,8'lük toplam kütle kaybı, hesaplanan % 75,8 kütle kaybıyla uyumludur. *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ise 512 °C'de kalan son ürün metalik platindir. Kompleksin bozunması toplamda % 65,8'lik (hesap. % 65,5) kütle kaybı ile tamamlanır.



**Şekil 4.25.** *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O ve [PtCl(2-pyc)(2-hm py)] $\cdot$ H<sub>2</sub>O komplekslerine ait TG ve DTA eğrileri

Şekil 4.25’de görüldüğü gibi *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksi 35-127 °C aralığında kristal sularını kaybeder ve % 14,9’luk (hesap. % 14,8) kütle kaybı 4 mol kristal suyuna karşılık gelmektedir. Dehidrasyon basamağının ardından kompleks 164-421 °C arasında ekzotermik olarak bozunur. Bozunma 421 °C’de tamamlanır ve son ürün metalik platindir. % 60,1’lik toplam kütle kaybı hesaplanan % 59,8’lik kütle kaybı ile oldukça uyumludur.

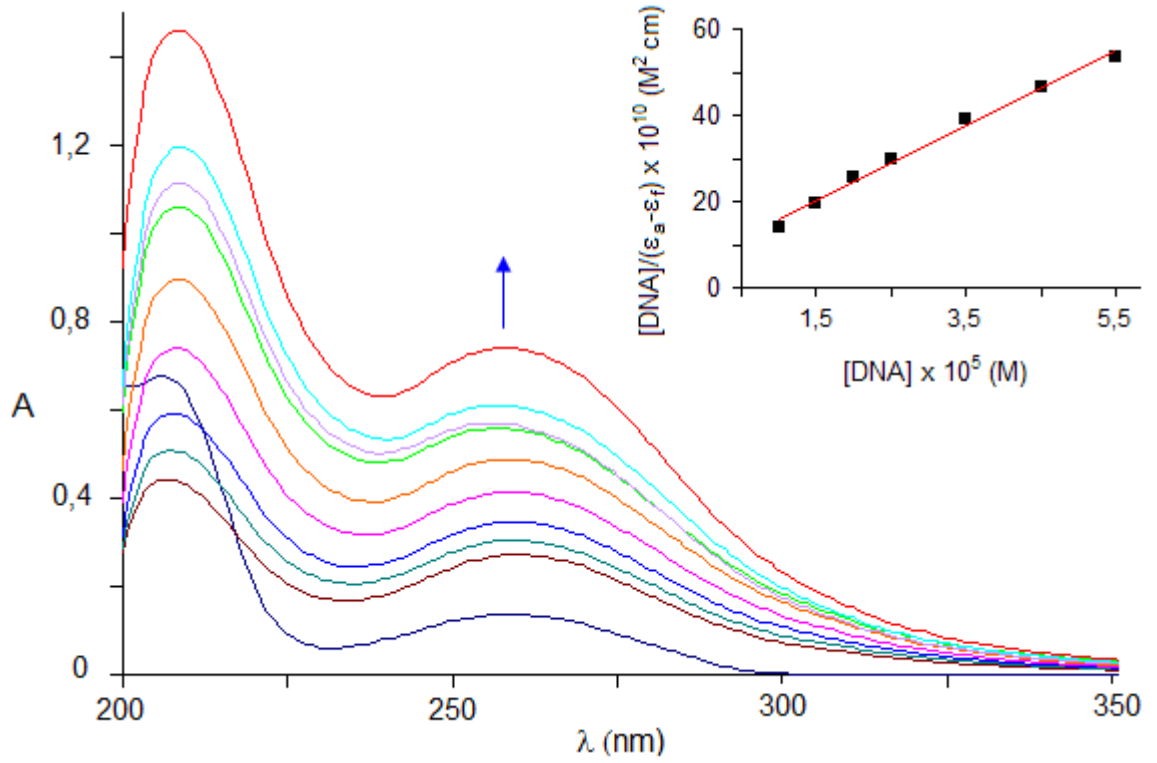
[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrilerine bakıldığında ilk kütle kaybı basamağı kompleksin dehidrasyonu ile ilişkilidir (Şekil.4.25). 30-135 °C sıcaklık aralığında % 3,5’lik (hesap.% 3,7) kütle kaybı ile kristal suyunu kaybettikten sonra oluşan susuz kompleks 226 °C’ye kadar kararlıdır. Bu sıcaklık değerinden sonra bozunmaya başlayan dehidrate kompleks, 226-535 °C sıcaklık aralığında tek basamakta ekzotermik olarak bozunmaktadır. 535 °C’de tamamlanan bozunma sonucu oluşan son ürün metalik platindir. % 59,1’lik toplam kütle kaybı hesaplanan % 59,3’lük kütle kaybı ile uyumludur.

### 4.3. DNA Bağlanma Çalışmaları

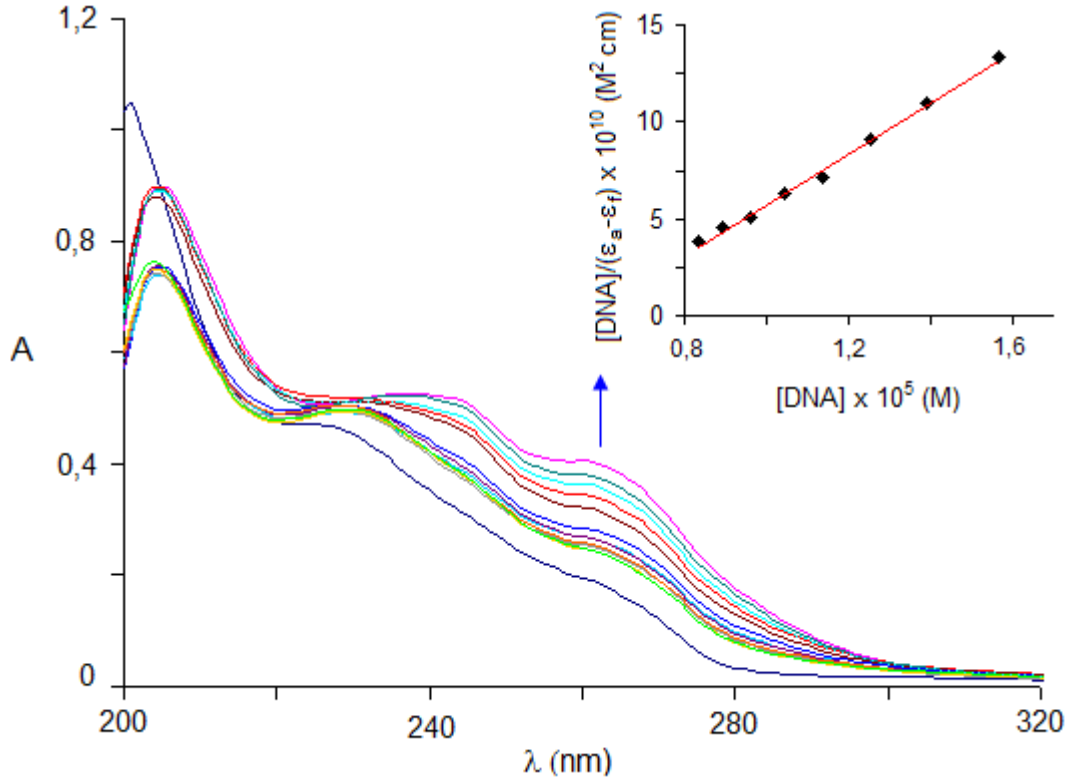
#### 4.3.1. Elektronik Absorpsiyon Titrasyon Çalışmaları

Komplekslerin çift sarmal yapıdaki BS-DNA ile etkileşimleri yaklaşık 260 nm’de UV-Vis spektrumlarında gözlenen soğurma bantları izlenerek çalışıldı. [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksi dışındaki kompleksler, *trans* geometriye sahiptirler. *Trans* geometrili olan bu komplekslerin BS-DNA ile etkileşimlerini karşılaştırmak için transplatinin de BS-DNA ile bağlanma çalışmaları gerçekleştirildi.

Kompleks-BS-DNA çözeltilerinin UV-Vis spektrumları 200 ile 500 nm dalga boyu aralığında referans çözelti olarak Tris-HCl tampon çözeltisinde pH = 7’de tarandı. Metal kompleksi derişimi sabit tutulup BS-DNA derişimi artırılarak hazırlanan çözeltilerinin UV spektrumları Şekil 4.26-4.32’de verilmektedir. Çözeltiler metal derişimi 25 µM ve BS-DNA derişimi (0–50) µM olacak şekilde hazırlandı. Ayrıca Şekil 4.26-4.32’de [DNA]/(ε<sub>a</sub>–ε<sub>f</sub>) ile [DNA] arasında çizilen doğrular da gösterilmiştir.

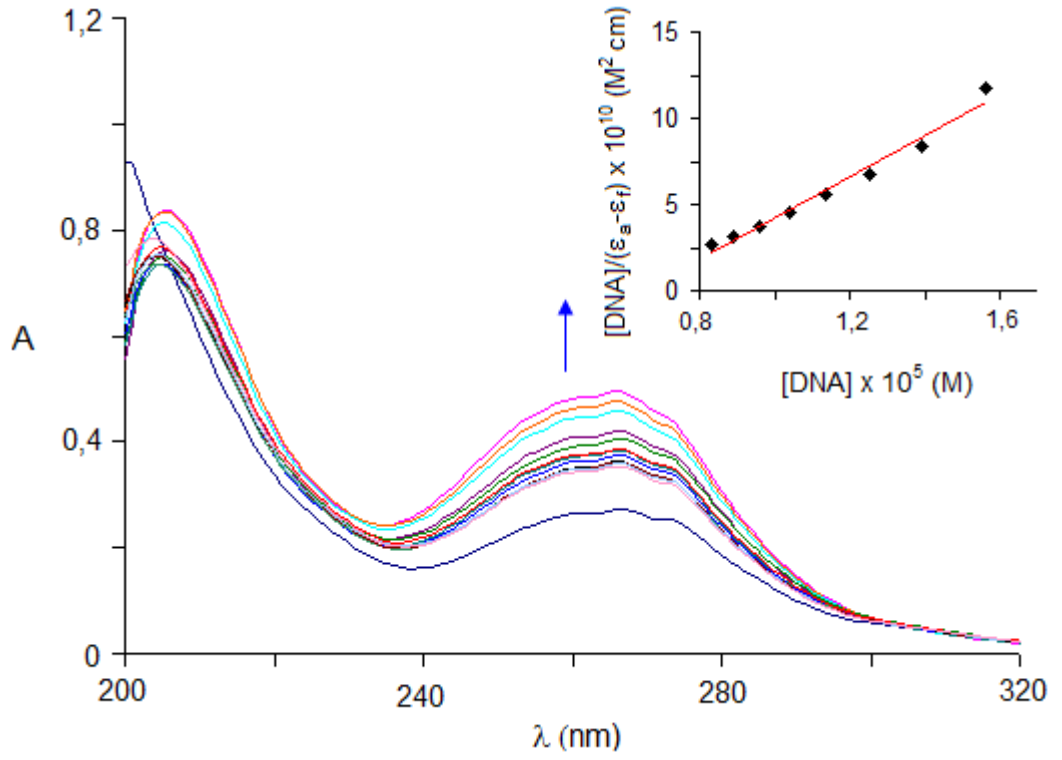


**Şekil 4.26.** Transplatinin artan BS-DNA miktarlarında metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları

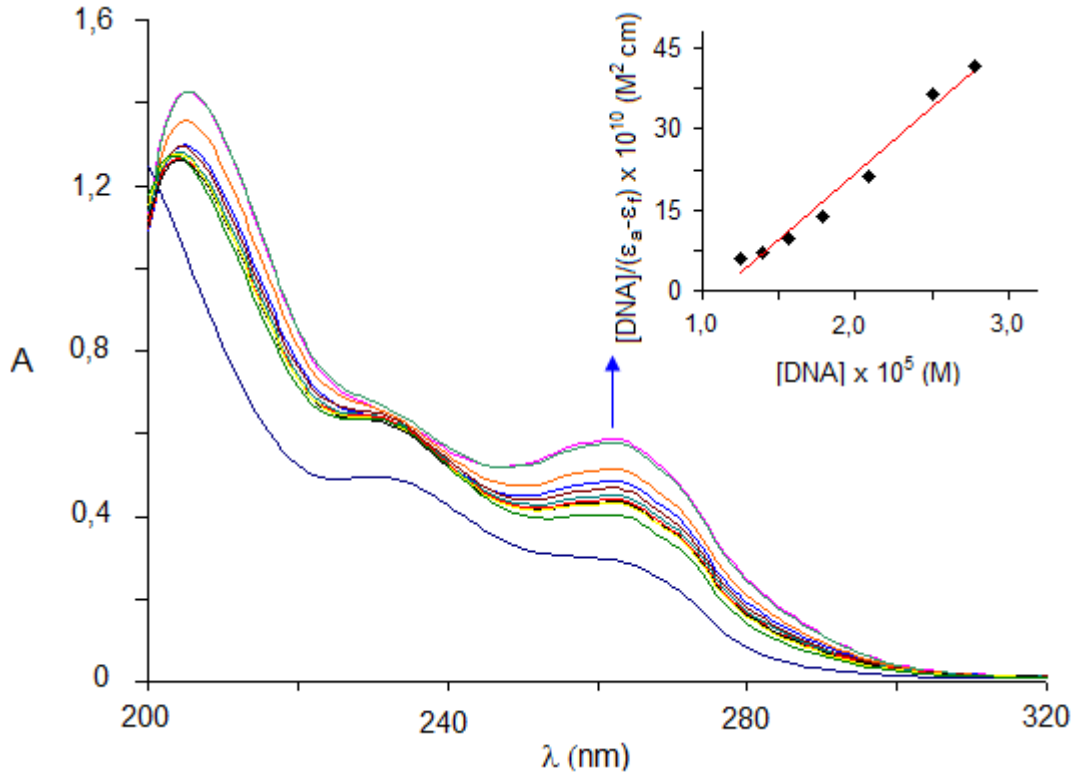


**Şekil 4.27.** *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksinin artan BS-DNA miktarlarında metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları

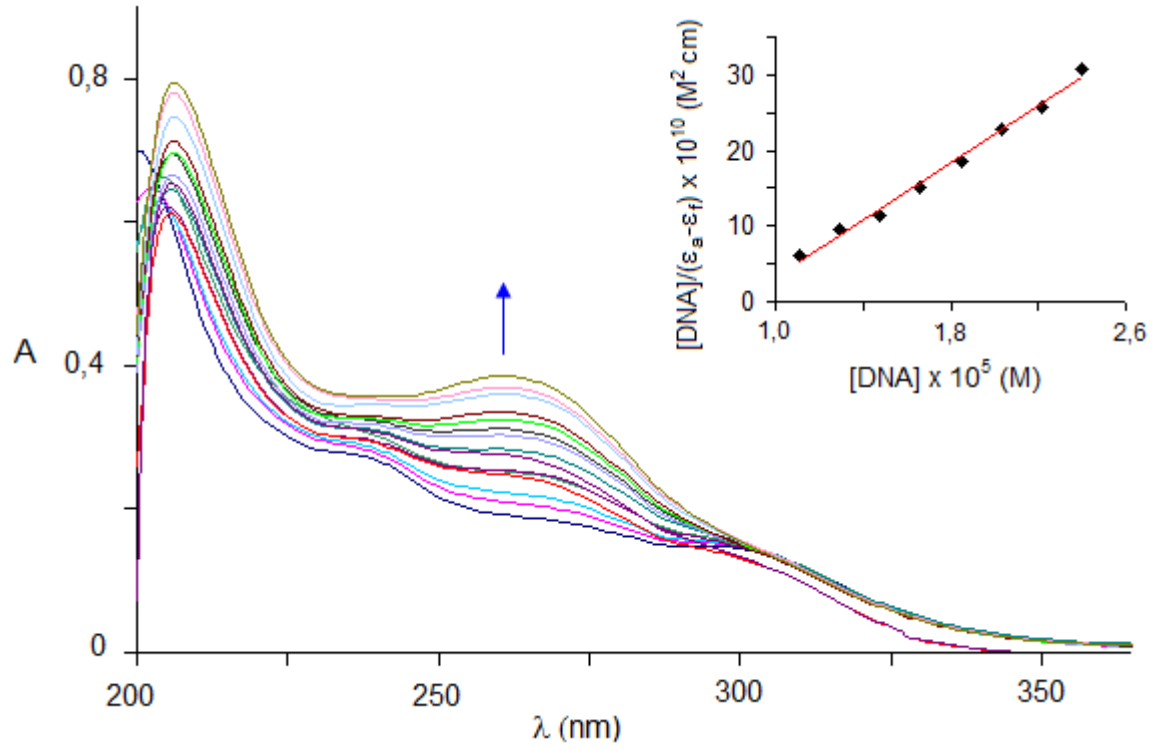




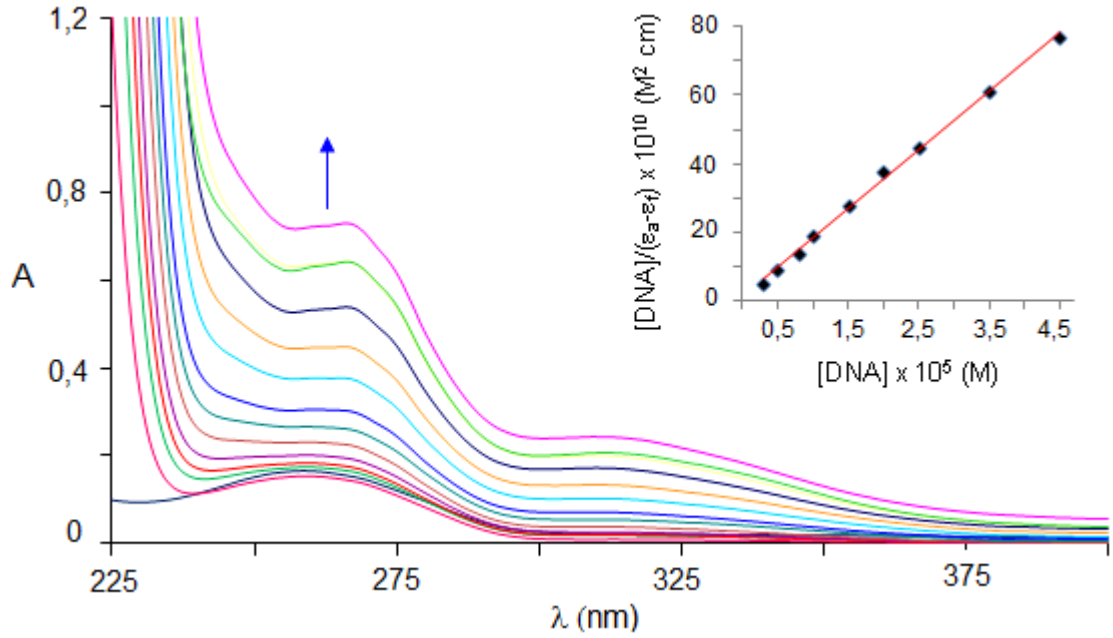
**Şekil 4.28.**  $trans\text{-[PtCl}_2(2\text{-hmpy})_2]$  kompleksinin artan BS-DNA miktarlarında metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları



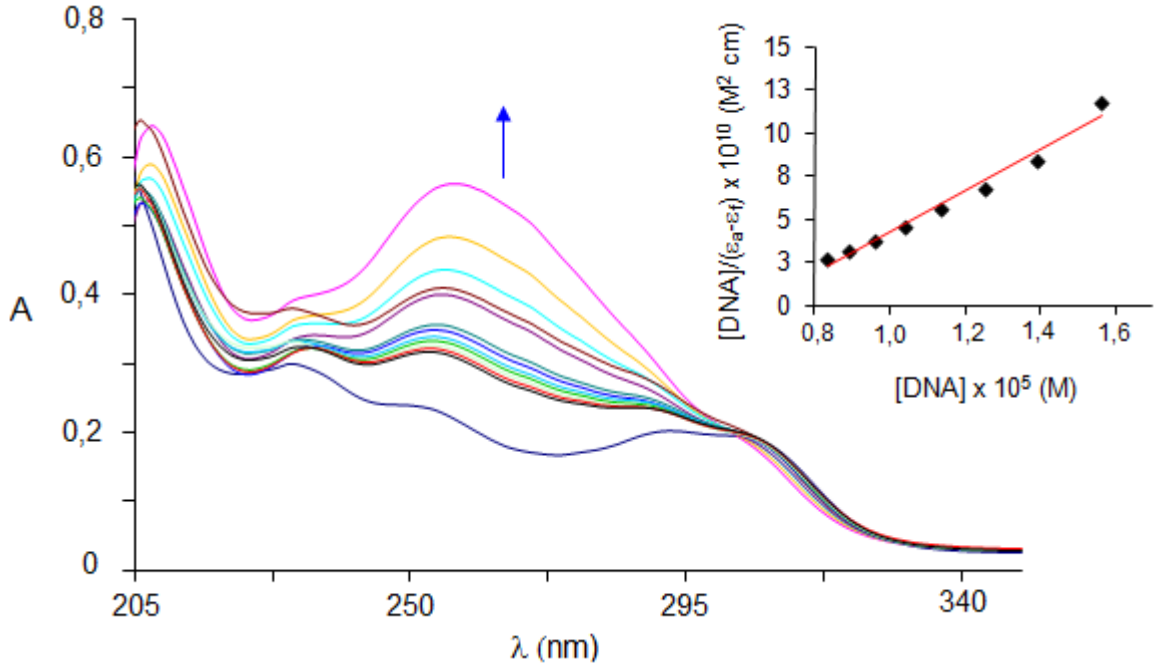
**Şekil 4.29.**  $trans\text{-[PdCl}_2(2\text{-hepy})_2]$  kompleksinin artan BS-DNA miktarlarında metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları



**Şekil 4.30.**  $trans\text{-[PtCl}_2(2\text{-hepy})_2]$  kompleksinin artan BS-DNA miktarlarda metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları



**Şekil 4.31.**  $trans\text{-[Pt(2-mpy)}_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin artan BS-DNA miktarlarda metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları



**Şekil 4.32.** [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)]·H<sub>2</sub>O kompleksinin artan BS-DNA miktarlarda metanol çözeltisinde alınan UV spektrumları

Metal komplekslerin DNA ile etkileşimi DNA'nın sarmal yapısında yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Genel olarak komplekslerin DNA'da yol açtığı değişiklikler soğurma spektrumlarında hiperkromik veya hipokromik etki olarak ortaya çıkar. Hipokromik etki, DNA derişimi artarken soğurmada meydana gelen azalmayı, hiperkromik etki de soğurmadaki artmayı göstermektedir. Hipokromik etki, DNA yapısında değişikliğe neden olmasının yanında DNA'nın sarmal eksenine boyunca büzülmesi veya kısalmasına yol açarken hiperkromik etki ise DNA'nın sarmal yapısında bükülmeye neden olmaktadır.

Kompleks-BS-DNA çözeltilerinin UV spektrumlarında yukarı doğru gösterilen ok artan DNA derişimine bağlı olarak soğurmadaki artışı belirtmektedir. Şekil 4.26-4.32'de görüldüğü gibi kompleks derişiminin sabit tutulup BS-DNA derişiminin artırılmasıyla tüm kompleks çözeltilerinin UV soğurma spektrumlarında hiperkromik etki gözlemlendi. Transplatine durumunda da benzer etki bulundu. En yüksek hiperkromik etki *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinde gözlemlendi (Çizelge 4.13). UV titrasyon çalışmaları tüm komplekslerin BS-DNA ile transplatine benzer bağlanma davranışı gösterdiğini öngörmektedir. Ayrıca kompleks-BS-DNA çözeltilerinin soğurma spektrumlarında hiperkromik etkinin yanında dalga boyunda 4 nm'ye kırmızıya kayma gözlemlenmiştir. Soğurma spektrumlarında hiperkromik etkinin yanında kırmızıya kayma, oluşan yeni

kompleks-DNA sarmalının kararlılığını göstermektedir (Efthimiadou ve ark. 2010).

Komplekslerin BS-DNA ile bağlanma sabitleri ( $K_b$ ) aşağıdaki eşitlik kullanılarak belirlendi (Pyle ve ark. 1989):

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

[DNA], baz çiftlerindeki DNA derişimidir.  $\epsilon_a$ ,  $\epsilon_f$  ve  $\epsilon_b$  ise sırasıyla  $A_{\text{gözlenen}}/[\text{kompleks}]$ , serbest kompleks ve kompleks-DNA çözeltilerinin molar soğurma katsayılarıdır.  $K_b$  ise kompleksin DNA'ya bağlanmasını gösteren bağlanma sabitidir ve  $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$  ile  $[\text{DNA}]$  arasında çizilen doğrunun eğiminden hesaplanmaktadır.

Çizelge 4.13'de verildiği gibi komplekslerin  $K_b$  değerleri  $6,67 (\pm 0,64) \times 10^4$  ile  $6,85 (\pm 0,01) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  arasında olup, yüksek  $K_b$  değerleri komplekslerin DNA'ya güçlü bir şekilde bağlandığını göstermektedir. Literatürde CT-DNA ile yapılan çalışmalarda transplatin için bağlanma sabiti  $2,26 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  (Nafisi ve Norouzi 2009) ve *trans*-[Pd(L<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] kompleksi için  $9,78 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  (Kundu ve ark. 2011) olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada transplatinin  $K_b$  değeri  $1,80 (\pm 0,01) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmış olup transplatin için rapor edilen  $K_b$  değerinden daha yüksek bulunmuştur.

**Çizelge 4.13.** Komplekslerin BS-DNA ile bağlanma sabitleri ( $K_b$ ) ve soğurmada spektrumlarında meydana gelen yüzde hiperkromizm

Kompleks	Hiperkromiklik (%) <sup>a</sup>	$\Delta\lambda_{\text{max}}$ (nm)	$K_b$ ( $\text{M}^{-1}$ )
<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ]	40	3	$1,43 (\pm 0,03) \times 10^5$
<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ]	37	2	$1,67 (\pm 0,05) \times 10^5$
<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ]	36	1	$6,67 (\pm 0,64) \times 10^4$
<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ]	49	4	$6,00 (\pm 0,57) \times 10^5$
<i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ].4H <sub>2</sub> O	19,2	2	$1,75 (\pm 0,17) \times 10^5$
[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H <sub>2</sub> O	28,1	3	$6,85 (\pm 0,01) \times 10^5$
Transplatin	-	-	$1,80 (\pm 0,01) \times 10^5$

<sup>a</sup>  $r = 1$  durumunda soğurma spektrumunda meydana gelen artışı göstermektedir.  
(% Hiperkromiklik =  $(A - A_0) / A_0$ )

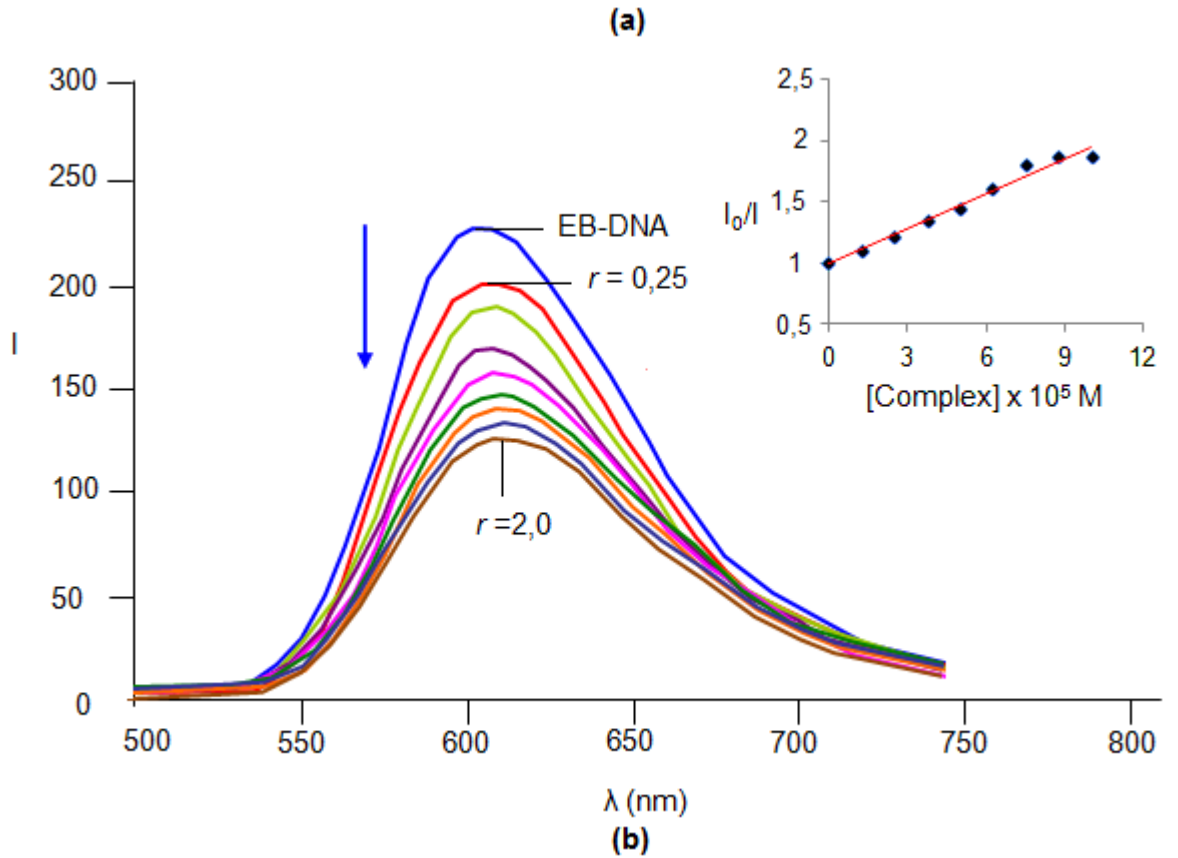
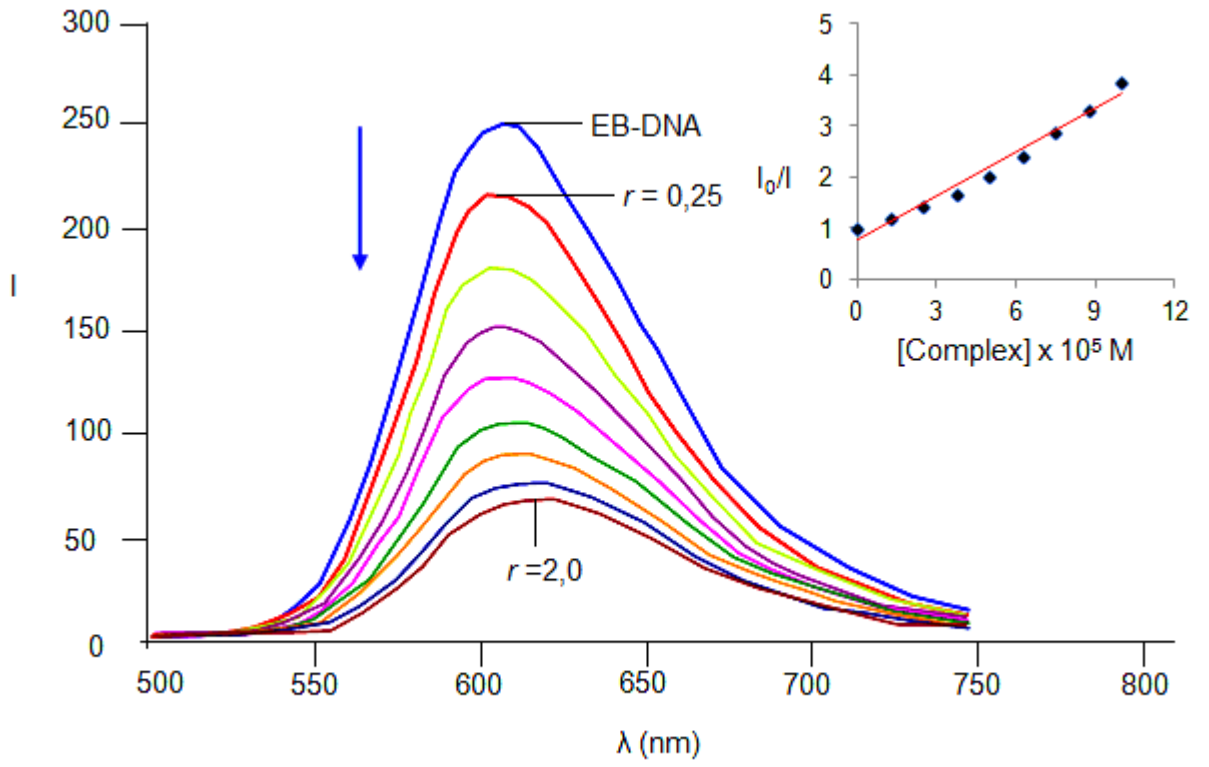
$K_b$  bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında platin(II) komplekslerinin benzer palladyum(II) komplekslerine göre daha yüksek DNA bağlanma ilgisi gösterdiği anlaşılmaktadır.  $[\text{PtCl}(\text{2-pyc})(\text{2-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  ve *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{2-hepy})_2]$  kompleksinin  $K_b$  değerleri transplatin için gözlenen değerden yaklaşık 3 kat daha yüksek olması bu komplekslerin DNA'ya daha güçlü bağlandığını göstermektedir. *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{2-hepy})_2]$  kompleksi ise düşük  $K_b$  değeri DNA'ya zayıf olarak bağlanan komplekstir.

*trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{2-hepy})_2]$  kompleksinin diğer komplekslere göre DNA ile daha güçlü etkileşmesinin nedeninin şu şekilde olduğu öngörülmektedir: Çizelge 4.1'de verildiği gibi metanol çözeltisinde bu kompleks 1:1 elektrolit davranışı sergiler. Buradan hareketle kullanılan tampon çözelti içerisinde de yapısındaki kloro ligantları çözeltideki su molekülleri ile yer değiştirerek  $[\text{PtCl}(\text{2-hepy})_2(\text{H}_2\text{O})]^+$  kasyonu oluşabilir ve DNA molekülüyle daha kolay etkileşir. Bu tip kasyonlar DNA'nın nükleofilik merkezlerine kolaylıkla saldırabilen çok reaktif türlerdir ve cisplatinin DNA etkilişimini açıklayan biyokimyasal mekanizmalarda önemli rol oynarlar (Kozelka ve ark. 1999, Jordan ve Carmo-Fonseca 2000). Diğer taraftan  $[\text{PtCl}(\text{2-pyc})(\text{2-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  için bağlanma sabitinin niçin yüksek olduğu daha farklı bir mekanizmayla ilişkilidir ve Bölüm 4.3.2'de ayrıntılı olarak izah edilecektir.

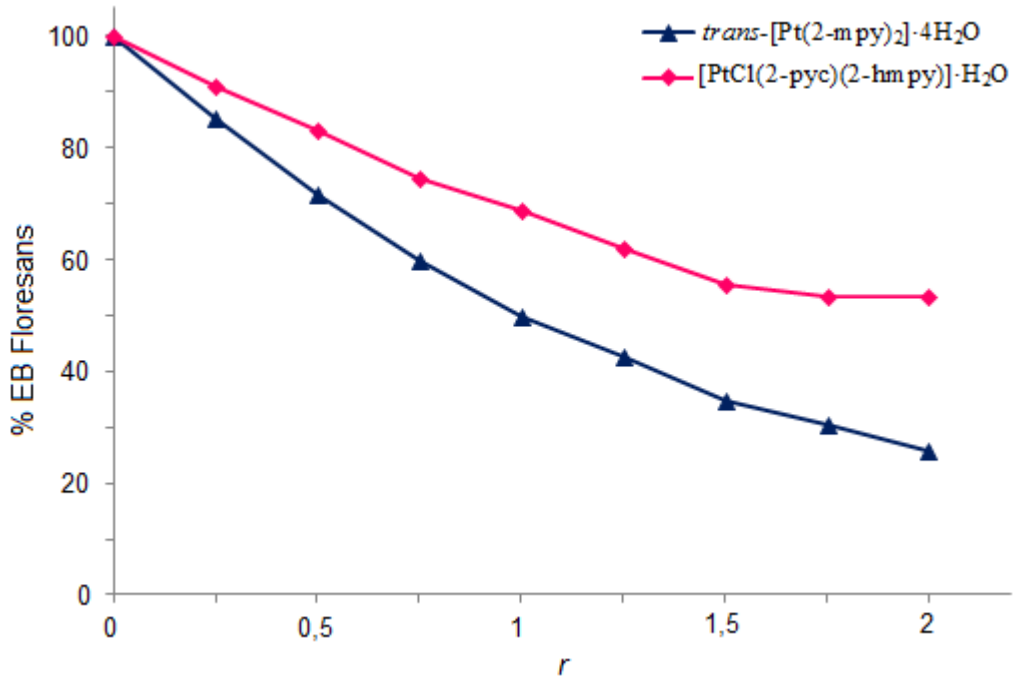
#### 4.3.2. Etidyum Bromür ile Yer Değiştirme Çalışmaları

Komplekslerin DNA ile etkileşimlerinin incelendiği diğer önemli spektroskopik teknik ise floresans spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilen etidyum bromür (EB) ile yer değiştirme çalışmalarıdır. Daha önce belirtildiği gibi EB düzlemsel bir molekül olup DNA ile interkalasyon yaparak etkileşir (Meyer-Almes ve Porschke 1993). Tek başına zayıf floresans gösterirken DNA'ya bağlandığında emisyon şiddeti oldukça artar. Floresans ölçümleri göstermiştir ki interkalasyon özelliği gösteren başka bileşiklerin artan miktarlarda EB-DNA çözeltilerine eklenmesi bu çözeltilerinin emisyon şiddetlerinde önemli azalmalara yol açar (Baguley ve LeBret 1984). EB ile yer değiştirme çalışmalarında emisyon şiddetlerinde meydana gelen azalma yeni bileşiğin interkalasyon yoluyla DNA sarmalından EB moleküllerini çıkarıp yerine kendisinin yerleşmesinin bir sonucudur. EB-DNA çözeltilerinin emisyon şiddetlerinde azalmaya neden bileşiklere söndürücüler (quencher) denir.

Sentezlenen tüm komplekslerin EB ile yer değiştirmesi floresans spektroskopisi ile çalışıldı. EB ile yer değiştirme deneylerinde kompleksler artan derişimlerde (12,5  $\mu\text{M}$  - 100  $\mu\text{M}$ ) daha önce hazırlanmış 50  $\mu\text{M}$  BS-DNA ve 5  $\mu\text{M}$  EB içeren zeltilerle muamele edilmiştir. Hazırlanan EB-DNA-kompleks zeltiler termal dengenin sağlanması için lumden önce yaklaşık yarım saat boyunca 25  $^{\circ}\text{C}$ 'de bekletildi ve zeltilerinin floresans spektrumları 295 nm'de uyarılarak 500-800 nm aralığında kaydedildi. 2-Hmpy ve 2-hepy içeren *trans*-palladyum(II) ve platin(II)-kloro komplekslerinin EB ile yer değiştirme çalışmalarında artan kompleks derişimi ile EB-DNA emisyon şiddetlerinde herhangi bir değişme gözlenmedi. Emisyon şiddetlerinde değişmenin olmaması komplekslerin EB ile yer değiştirmediği gösterir. Bu sonuçlar *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] (M = Pd<sup>II</sup> veya Pt<sup>II</sup>) komplekslerinin DNA ile interkalasyon şeklinde bağlanmadığını aksine transplatine benzer şekilde kovalent olarak DNA'ya bağlandıklarını doğrulamaktadır. Diğer taraftan *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O komplekslerinin EB ile yer değiştirme çalışmalarında EB-DNA zeltilerine bu kompleksler eklendiğinde floresans şiddetinde önemli azalmalar olduğu gözlendi (şekil 4.33). Bu komplekslerin artan miktarlarda eklenmesi EB-DNA zeltilerinin emisyon şiddetlerini giderek azaltmaktadır. Bu sonuçlar *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O komplekslerinin interkalasyon yaparak DNA'ya bağlı EB ile yer değiştirdiğini göstermektedir. şekil 4.34'de EB-DNA zeltilerinin floresans şiddetlerinde *r*'ye bağlı olarak meydana gelen azalma yüzdeleri verilmektedir. *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin artan miktarında veya *r* = 2,0 olduğu durumda başlangıçtaki EB-DNA floresans şiddeti % 26'ya düşerken [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksi durumunda ise yaklaşık % 56'ya düşmektedir. şekil 4.34'de grldğu gibi [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksinde *r* değeri 1,5 ve daha yüksek olan *r* değerlerinde emisyon şiddetinde fazla bir azalma gözlenmemiştir. Bu gözlemler, her iki kompleksin BS-DNA'ya interkalasyon mekanizması üzerinden bağlandığını doğrulamaktadır. Bunun yanında *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O, [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksine göre daha etkili biçimde EB ile yer değiştirerek DNA'ya bağlandığını göstermektedir.



**Şekil 4.33.** EB-DNA çözeltilerine artan miktarlarda  $trans\text{-[Pt(2-mpy)}_2\text{]}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (a) ve  $[\text{PtCl(2-pyc)(2-hmpy)}]\cdot \text{H}_2\text{O}$  (b) eklendiğinde emisyon spektrumlarındaki değişimler ( $[\text{EB}] = 5,0 \mu\text{M}$ ,  $[\text{DNA}] = 50,0 \mu\text{M}$ )



**Şekil 4.34.** *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O komplekslerinin artan *r* oranlarında değişen EB bağıl floresans şiddetinin (%) gösterimi (*r* = [Kompleks]/[DNA])

Komplekslerin floresans söndürme yetenekleri Stern-Volmer sabiti ( $K_{SV}$ ) ile verilir (Stern ve Volmer 1919).

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

$I_0$  sadece EB-DNA çözeltisinin,  $I$  ise kompleks varlığındaki DNA çözeltilerinin emisyon şiddetlerini gösterirken,  $K_{SV}$  söndürme katsayısı olarak adlandırılmaktadır. Floresans verileri kullanılarak Şekil 4.34'de gösterilen Stern-Volmer doğruları elde edildi. Bu doğruların eğimlerinden komplekslere ait  $K_{SV}$  değerleri Çizelge 4.14'de verilmiştir.  $K_{SV}$  değerleri *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksi için  $3,07 (\pm 0,11) \times 10^4$  ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksi için de  $9,79 (\pm 0,12) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplandı. Yüksek  $K_{SV}$  değeri *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin EB-DNA emisyonunun söndürme etkisinin [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksinden daha yüksek olduğunu anlamına gelmektedir. *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin düzlemsel yapıda olması DNA ile interkalasyon şeklinde etkileşimini kolaylaştıran önemli bir etkidir. Oysa [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksi ise düzlemsel olmadığından DNA içerisine tam olarak interkalasyon yapamamaktadır.



Bununla birlikte artan kompleks derişimine karşılık emsiyon şiddetlerinde meydana gelen değişimlerden aşağıdaki eşitlik yardımıyla komplekslere ait görünür DNA bağlanma sabiti ( $K_{app}$ ) değerleri hesaplanabilmektedir (Lee ve ark. 1993).

$$K_{EB} [EB] = K_{app} [\text{kompleks}]$$

Bu eşitlikte [kompleks], EB-DNA'nin floresans şiddetini % 50'ye azaltan kompleks derişimidir.  $K_{EB} = 1,0 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$  (Boger ve ark. 2001) ve çözeltilerde EB derişimi 5,0  $\mu\text{M}$  olacak şekilde hazırlandığından  $[EB] = 5,0 \mu\text{M}$  olarak alındı.  $K_{app}$  değerleri *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksi için  $1,0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$  ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksi için  $5,0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin  $K_{app}$  değeri [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksinden iki kat daha büyüktür. Böylece görünür DNA bağlanma sabiti ( $K_{app}$ ) değerleri de *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin EB ile yer değiştirerek DNA içerisine daha kolay interkalasyon yaptığını doğrulamaktadır.

*trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O komplekslerinin BS-DNA bağlanma şekillerini ayrıntılı olarak incelemek amacıyla Floresans Scatchard analizleri yapıldı. Floresans Scatchard analizleri, komplekslerin DNA'ya nasıl bağlandığına ait önemli bilgi vermektedir. Moleküller dört farklı etkileşim şekliyle DNA'ya bağlanmaktadır. Farklı bağlanma şekillerine göre aşağıda gösterilen dört farklı floresans Scatchard grafiği söz konusudur (Howe-Grant ve ark. 1976).

*Tip A:* Bu moleküller DNA'ya sadece interkalasyon şeklinde bağlanmaktadır. Molekülün artan derişimi ile Scatchard grafiğinin eğimi giderek azalırken doğrunun apsisteki (x eksenini) kesim değeri ( $n$ ) fazla değişmez.

*Tip B:* DNA ile hem interkalasyon hem de kovalent olarak bağlanan bileşikleri temsil eder. Scatchard doğrularının x eksenini farklı noktalarda kesmesi ya da farklı  $n$  değerleri ile ilişkilidir.

*Tip C:* Cisplatinde olduğu gibi metal komplekslerinin DNA'ya kovalent olarak bağlandığı durum için geçerlidir. Böylece artan kompleks derişimi ile elde edilen doğruların eğimleri ve  $n$  değerleri aynı olacaktır.

*Tip D:* Bu moleküller eğer DNA ile uzun süre inkübasyon edilirse eğimleri aynı fakat  $n$  değerleri farklı paralel doğrular elde edilir. Paralel olan Scatchard doğruları, molekülün EB'nin interkalasyon şeklinde bağlanmasını engelledikten sonra baz çiftleri üzerinden

DNA'ya kovalent olarak bağlandığını gösterir. Metal komplekslerinin DNA'ya bağlanmaları sonucunda genellikle *A*, *B* ve *C* tipi floresans Scatchard doğrular elde edilmektedir. DNA-kompleks çözeltilerinin derişimi sabit tutulup artan miktarlarda EB eklendiğinde floresans şiddetlerinde meydana gelen değişimler ölçülür ve aşağıdaki eşitlik kullanılarak Scatchard grafikleri elde edilir (Howe-Grant ve ark. 1976).

$$r_{EB} / C_{EB} = K_{obs} (n - r_{EB})$$

$r_{EB}$  bağlı EB derişiminin toplam nükleotid derişimine oranı,  $C_{EB}$  serbest EB derişimi,  $n$  nükleotid başına düşen bağlanma yeri sayısı (veya  $r_{EB}$ 'nin maksimum değeri),  $K_{obs}$  gözlenen bağlanma sabitini ifade etmektedir. Bu eşitlikte serbest EB derişimi aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplanmaktadır (Chaires ve ark. 1982).

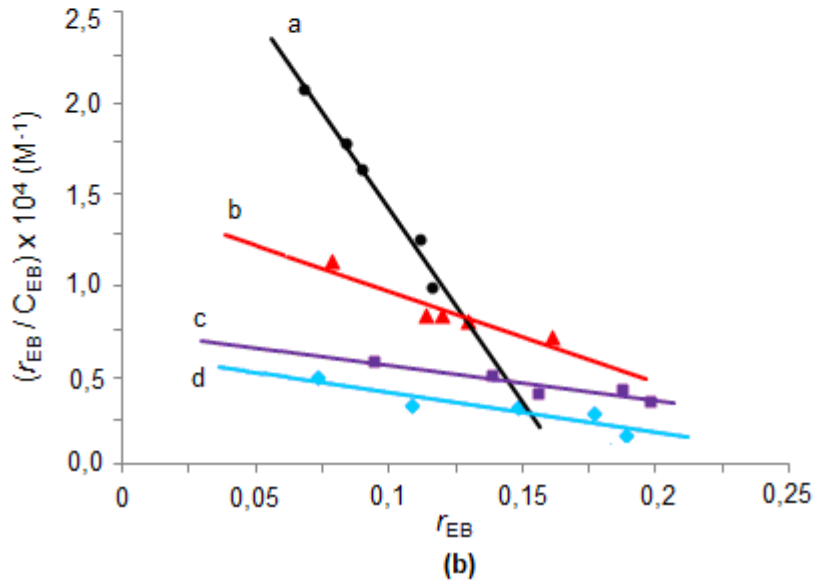
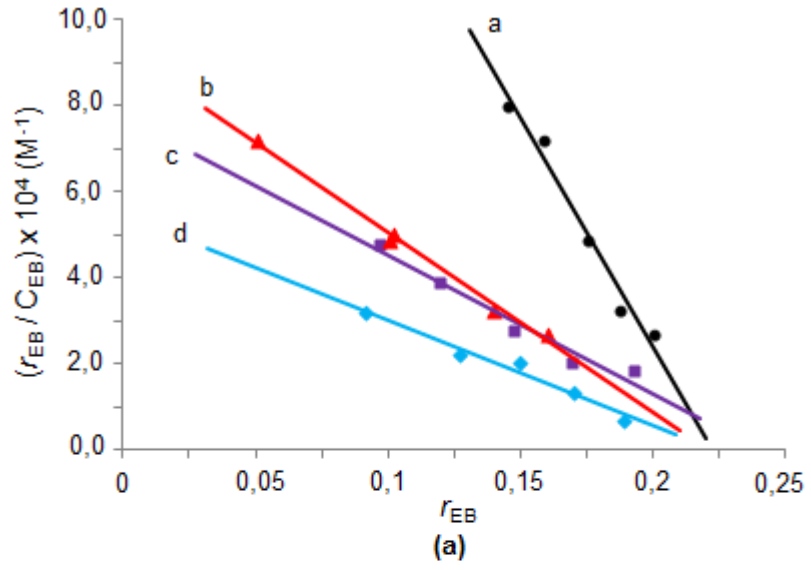
$$C_{EB} = [(F - F_0) / (F_{maks.} - F_0)] \cdot C_{toplam}$$

$C_{toplam}$  toplam EB derişimi,  $F_0$  sadece EB çözeltilisinin emisyon şiddeti,  $F_{maks.}$  DNA varlığında EB'nin emisyonunu ve  $F$  ise kompleks-EB-DNA çözeltilisinin emisyon şiddetlerini göstermektedir. DNA-*trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O ve DNA-[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O çözeltilerine artan miktarlarda EB ilavesi ile elde edilen floresans Scatchard doğruları Şekil 4.35'de verilmektedir. Scatchard analizleri sonucunda bulunan bağlanma parametreleri Çizelge 4.11'de listelenmektedir.

**Çizelge 4.14.** Kompleks-EB-DNA çözeltilerinin floresans Scatchard grafiklerine ait bağlanma verileri ve Stern-Volmer sabitleri ( $K_{SV}$ )

Kompleks	$r_f^a$	$K_{obs}$ (x10 <sup>5</sup> )	$n$	$K_{SV}$ (M <sup>-1</sup> )
<i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ].4H <sub>2</sub> O	0,25	10,58	0,201 ± 0,001	3,07 (±0,11)x10 <sup>4</sup>
	0,5	4,16	0,198 ± 0,003	
	1,0	3,21	0,193 ± 0,003	
	2,0	2,45	0,192 ± 0,028	
[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H <sub>2</sub> O	0,25	4,71	0,200 ± 0,008	9,79 (±0,12)x10 <sup>3</sup>
	0,5	1,11	0,189 ± 0,012	
	1,0	0,43	0,174 ± 0,017	
	2,0	0,41	0,169 ± 0,019	

<sup>a</sup>  $r_f$  0,25 ve 2,0 aralığında değişen [kompleks]/[DNA] oranını gösterir.



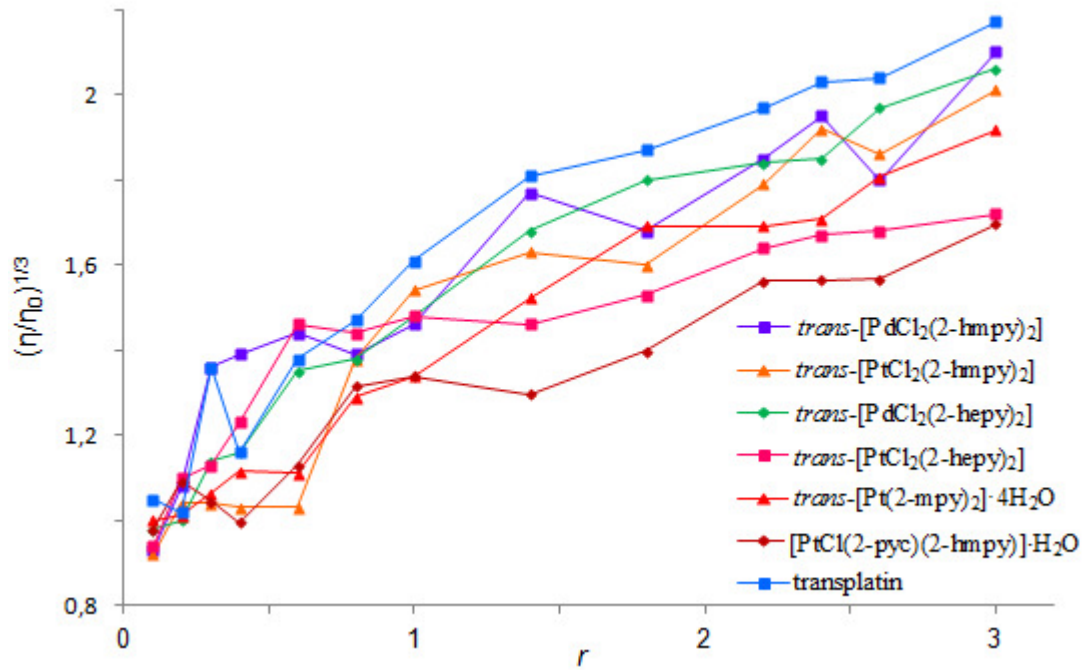
**Şekil 4.35.** *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O (a) ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O (b) komplekslerinin artan derişimlerine karşı EB(2-10 µM) -DNA(50 µM) çözeltilerinin floresans Scatchard grafikleri

Şekil 4.35’de *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O komplekslerinin floresans Scatchard grafiklerine bakıldığında DNA ile farklı bağlanma şekillerine sahip oldukları görülmektedir. **a-d** doğruları artan kompleks derişimini göstermektedir. Şekil 4.35(a)’dan *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin artan derişimi ile Scatchard doğrularının eğimleri giderek azalmakta olduğu ve apsisdeki kesimin fazla değişmediği (0,205 < x<sub>1</sub> < 0,192) görülmektedir. Scatchard grafikleri *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin A Tipi davranış sergilediğini ve DNA’ya sadece interkalasyon yaparak bağlandığını açıkça ortaya koymaktadır. Diğer taraftan Şekil 4.35(b) ve Çizelge 4.14’de

görüldüğü gibi  $[\text{PtCl}(\text{2-pyc})(\text{2-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin artan derişimi ile Scatchard doğrularının apsiste kesim noktalarında ( $0,201 < x_2 < 0,169$ ) büyük bir değişme söz konusudur. Bu durum *B Tipi* davranışa karşılık gelmektedir. Başka bir deyişle  $[\text{PtCl}(\text{2-pyc})(\text{2-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  kompleksi DNA ile sadece interkalasyon mekanizması üzerinden bağlanmadığı aynı zamanda kovalent bağlanma da yaptığını göstermektedir. Bu tür kompleksler yapılarında örneğın  $\text{Cl}^-$  gibi kolaylıkla ayrılabilen ligantlar içerir.  $\text{Cl}^-$  ligantının tampon çözeltilisinde kolaylıkla hidroliz olması sonucunda çözeltide oluşan pozitif yüklü metal kompleks katyonu DNA iplikçiklerine önce elektrostatik olarak bağlanır. Daha sonra baz çiftleri arasına düzlemsel ligantın interkalasyonu gerçekleşir veya bunu DNA yapısında yer alan örneğın guaninin N7 atomu gibi DNA'nın nükleofilik azot atomlarına metalin koordine olması izler (Sherman ve ark.1988). Sonuç olarak  $[\text{PtCl}(\text{2-pyc})(\text{2-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  kompleksi hem interkalasyon hem de kovalent bağlanma ile DNA'ya bağlanmış olur. Çizelge 4.14'de verilen  $K_{\text{obs}}$  değerleri ( $K_{\text{obs}} = K_{\text{EB}} / (1+K_{\text{M}})$ ) hem komplekse ait hem de EB'ye ait bağlanma sabitlerini içeren bir sabittir ve metal kompleks derişiminin artışıyla azalmaktadır.

### 4.3.3. Viskozite Çalışmaları

Viskozite, nükleik asitlerin uzunluğunda meydana gelen değişikliklere karşı duyarlı olan hidrodinamik ölçümlerdir (Chen ve ark. 2008, Zhao ve ark. 2010). Viskozite deneyleri, sabit derişimdeki DNA çözeltilisine artan miktarlarda metal kompleksi eklenmesiyle gerçekleştirildi. Ölçümler  $r = [\text{kompleks}]/[\text{BS-DNA}] = 0,1-3,0$  aralığında Ubbelodhe viskozimetresi ile yapıldı. Kompleks-BS-DNA çözeltilerinin akış süreleri dijital kronometre kullanılarak ölçüldü. Her örnek için ölçüm üç kez tekrarlandı ve ortalama akış süreleri hesaplandı. Viskozite değerleri, tampon çözeltilisinin akış süresi ( $t_0$ ) ile kompleks-BS-DNA çözeltilerinin gözlenen akış süreleri ( $t$ ) farkını veren  $\eta = t - t_0$  eşitliğı kullanılarak hesaplandı. Hesaplanan viskozite değerleri farklı  $r$  oranları ile  $(\eta/\eta_0)^{1/3}$  arasındaki ilişki ile ifade edilmektedir (Cohen ve Eisenberg 1969). Burada  $\eta_0$ , tampon çözeltisi içerisindeki BS-DNA'nın viskozitesi ve  $\eta$  kompleks-BS-DNA çözeltilerinin okunan viskozite değerleridir. Şekil 4.36'da kompleks-BS-DNA çözeltilerinin  $(\eta/\eta_0)^{1/3}$  değerleri ile artan  $r$  oranları arasında ilişki gösterilmektedir. Komplekslerin ilave edilmesiyle BS-DNA çözeltilerinin bağıl viskozitesi artmaktadır.



**Şekil 4.36.** Artan kompleks miktarlarında ( $r = 0,1-3,0$ ) BS-DNA çözeltisinin bağıl viskozitesi

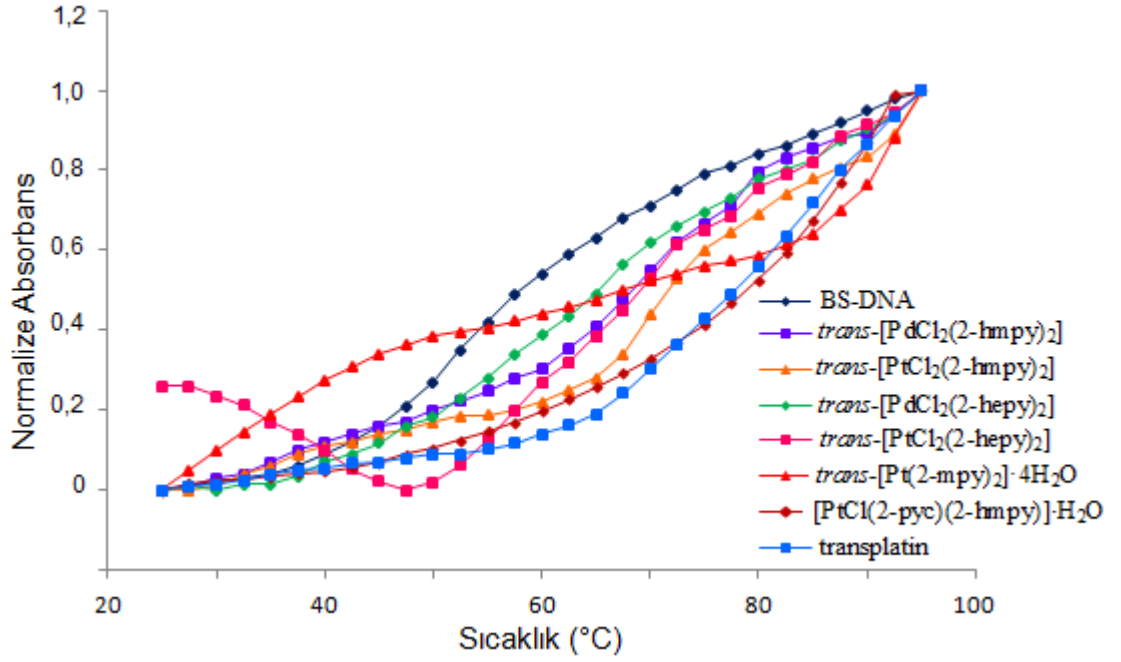
Şekil 4.36’da görüldüğü gibi, BS-DNA çözeltisinin viskozitesindeki en büyük artışın transplatin eklenmiş çözeltilerde olduğu görülmektedir. Aynı koşullar altında tüm komplekslerin viskoziteleri transplatin için hesaplanan viskozite değerinden daha düşüktür. Bağıl viskozitenin artması, DNA sarmalının uzunluğundaki artışı göstermektedir ve genellikle moleküllerin DNA içerisine interkalasyon şeklinde bağlanması durumunda gerçekleşerek DNA sarmalının boyunun uzaması veya açılmasıyla ortaya çıkar (Lerman 1961, Long ve Barton 1990). Ancak, transplatinin DNA içerisine interkalasyon yapması beklenen bir olay değildir. Çünkü transplatin yapısında interkalasyona neden olacak düzlemsel aromatik halkalar yoktur ve ayrıca transplatinin DNA’ya kovalent bağlandığı iyi bilinmektedir. Metal kompleksinin ilavesiyle DNA çözeltisinin viskozitesinin artması, DNA ile etkileşimi açık bir şekilde göstermekle birlikte her zaman kompleks ile DNA arasında interkalasyon şeklinde bir bağlanma türü olduğu anlamına gelmez. DNA’ya kovalent bağlandıkları saptanan *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] (M = Pd<sup>II</sup> veya Pt<sup>II</sup>) kompleksleri içeren BS-DNA çözeltilerinin viskoziteleri de komplekslerin derişiminin artışıyla önemli miktarlarda artmıştır. Floresans spektroskopisi ile gerçekleştirilen EB ile yer değiştirme

ve Scatchard analizleri sonucunda belirtildiği gibi *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksine göre daha güçlü interkalasyon yaptığı sonucu *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin eklendiği BS-DNA çözeltilerinin viskozitelerindeki daha yüksek artış ile doğrulanmış olmaktadır.

#### 4.3.4. Isıl Denatürasyon Çalışmaları

Komplekslerin DNA sarmalına bağlanması sonucu oluşan DNA'nın ikincil yapısının kararlılığı genellikle ısı denatürasyon tekniği ile belirlenmektedir. DNA'nın erime sıcaklığı, nükleik asitler ile moleküllerin etkileşim çalışmaları için önemli bir parametredir. Çift sarmallı DNA içeren bir çözeltinin sıcaklığı arttıkça, DNA'nın çift sarmal yapısındaki bulunan baz çiftleri arasındaki hidrojen bağlarının kopması sonucu DNA tek iplikçikler halinde yavaş yavaş ayrışmaya başlamaktadır (Şekil 2.7). Toplam baz çiftinin yarısının ayrıştığı sıcaklık, DNA'nın erime sıcaklığı ( $T_m$ ) olarak tanımlanır (Thomas 1993, Mergny ve Lacroix 2003).  $T_m$ , çift sarmalın kararlılığı ile ilişkili olup bileşiğin DNA'ya bağlanma gücüne göre değişir. Bu nedenle ısı denatürasyon çalışmaları, bağlanma sonucunda oluşan yapının kararlılığını göstermek için kullanılan bir tekniktir.

Isıl denatürasyon çalışmalarında örnekler, Tris-HCl tampon içerisinde 100  $\mu$ M BS-DNA çözeltisi ve 50  $\mu$ M kompleks derişimi içeren kompleks-BS-DNA çözeltileri hazırlanarak gerçekleştirildi. Hazırlanan BS-DNA çözeltileri, sıcaklık programlı bir Peltier ısıtıcı yardımıyla 2,5  $^{\circ}$ C/dak ısıtma hızında 25  $^{\circ}$ C'den 95  $^{\circ}$ C'ye ısıtılırken eş zamanlı olarak bu çözeltilerin 260 nm'deki soğurma değerleri kaydedildi. Saf BS-DNA ve BS-DNA-kompleks çözeltilerinin erime sıcaklık ( $T_m$ ) değerleri, sıcaklık ile bağlı soğurma ( $A/A_{25}$ ) değerlerine karşı normalize edilerek çizilen eğriden belirlendi. Burada A, her bir sıcaklıkta gözlenen soğurma değeri iken  $A_{25}$ , 25  $^{\circ}$ C'deki soğurma değerini göstermektedir. BS-DNA ve kompleks-BS-DNA çözeltilerinin erime eğrileri Şekil 4.37'de gösterilmektedir.



**Şekil 4.37.** Tris-HCl tampon içerisinde BS-DNA (100  $\mu\text{M}$ ) ve komplekslerin (50  $\mu\text{M}$ )-BS-DNA çözeltilerinin ısıl denatürasyon eğrileri

DNA çözeltisinin sıcaklığı arttıkça çift iplikli yapıdaki DNA sarmalı giderek tek iplikli hale ayrılmaktadır. Şekil 4.37’de görüldüğü gibi BS-DNA çözeltilerinin soğurma değerleri sıcaklığın artması ile giderek artmaktadır. Ancak *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksi durumunda başlangıç absorbans değeri 30 °C ve 55 °C sıcaklık aralığında azalmakta ve daha sonra giderek artmaya başladığı görülmektedir. Bu durum *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinin diğer komplekslerden farklı bir şekilde DNA ile etkileştiğini ve oluşan yeni BS-DNA kompleksinin kararlılığının bir sonucudur. Saf BS-DNA çözeltisinin  $T_m$  değeri 62 °C olarak belirlendi. DNA içerisine komplekslerin ilave edilmesiyle elde edilen çözeltilerin ısıl eğrilerinde görüldüğü gibi  $T_m$  değerleri giderek artmaktadır. Komplekslerin ilave edilmesiyle BS-DNA çözeltilerinin  $T_m$  değerleri kıyaslandığında DNA çözeltilerin erime sıcaklıkları ( $T_m$ ) 80 °C’ye kadar artmaktadır (Çizelge 4.15).

$$\Delta T_m = T_m - T_m^0$$

$T_m$  ve  $T_m^0$ , sadece BS-DNA ve kompleks-BS-DNA çözeltilerinin erime sıcaklığını göstermektedir.

**Çizelge 4.15.** Kompleks-BS-DNA çözeltilerinin erime sıcaklıkları ( $T_m$ ) ve  $\Delta T_m$  değerleri

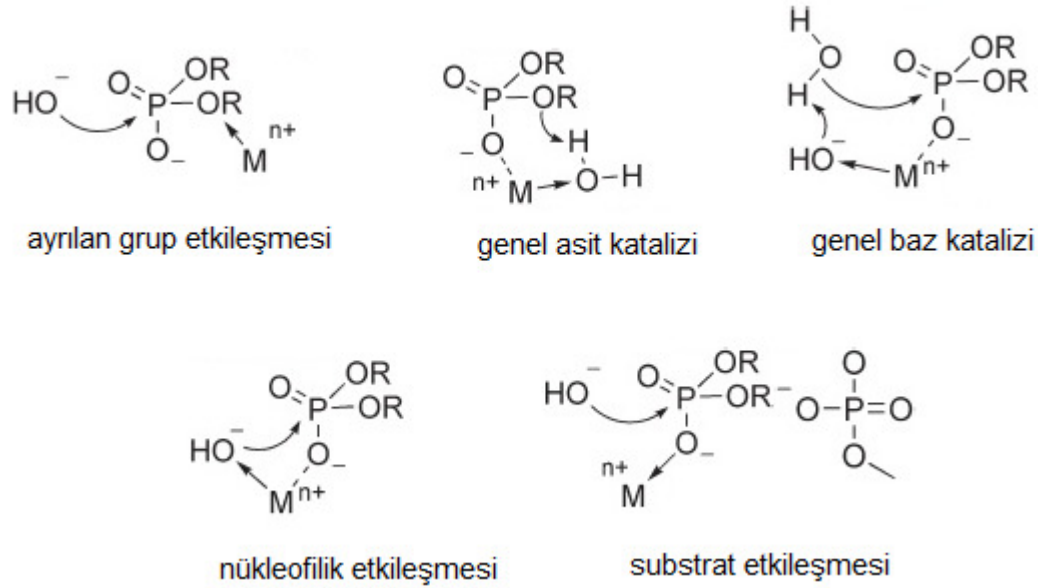
Kompleks	$T_m$ (°C)	$\Delta T_m$ (°C)
BS-DNA	62	-
<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ]	70	8
<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hmpy) <sub>2</sub> ]	73	11
<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ]	68	6
<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (2-hepy) <sub>2</sub> ]	80	18
<i>trans</i> -[Pt(2-mpy) <sub>2</sub> ] $\cdot$ 4H <sub>2</sub> O	67	5
[PtCl(2-pyc)(2-hmpy)] $\cdot$ H <sub>2</sub> O	71	9
Transplatin	69	7

Yüksek  $\Delta T_m$  değerleri, komplekslerin DNA ile etkileşimi sonucunda oluşan yeni kompleks-DNA ürününün kararlılığını göstermektedir. Aynı zamanda yüksek  $\Delta T_m$  değerleri metal komplekslerin DNA'ya interkalasyon şeklinde bağlandığı durumlarda söz konusudur (Cory ve ark. 1985). *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksi hariç tüm komplekslerin  $\Delta T_m$  değerleri güçlü interkalatör olan etidyum bromür (13 °C) (Cory ve ark. 1985) ve porfirinlerin bazı türevleri ( $\approx$ 15 °C) (Tjahjono ve ark. 1999, 2000, 2001) için gözlenen  $\Delta T_m$  değerlerinden düşüktür. Şekil 4.37'de *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O kompleksi içeren DNA çözeltilerinin ısıl eğrisinin diğer komplekslerin eğrilerine göre farklı olduğu görülmektedir. *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O kompleksi içeren BS-DNA çözeltilerinin ısıl bozunması iki basamakta gerçekleşmektedir. Bu kompleksin interkalasyon yaptığı önceki çalışmalarla doğrulanmıştır. 25 ve 55 °C sıcaklık aralığındaki eğri BS-DNA'nın interkalasyon yapılmamış kısmına aittir ve eğrinin daha yüksek sıcaklıktaki bölümü ise interkalasyon yapılmış DNA'nın erimesiyle ilişkilidir. Isıl denatürasyon çalışmalarında gözlenen BS-DNA çözeltilerinin erime sıcaklıklarının artması ve komplekslerin BS-DNA sarmal yapısının kararlılığına neden olan bağlanma şekilleri, tezde sunulan diğer bağlanma teknikleri ile bulunan sonuçlar ile uyum göstermektedir.



#### 4.3.5. Jel Elektroforez Çalışmaları

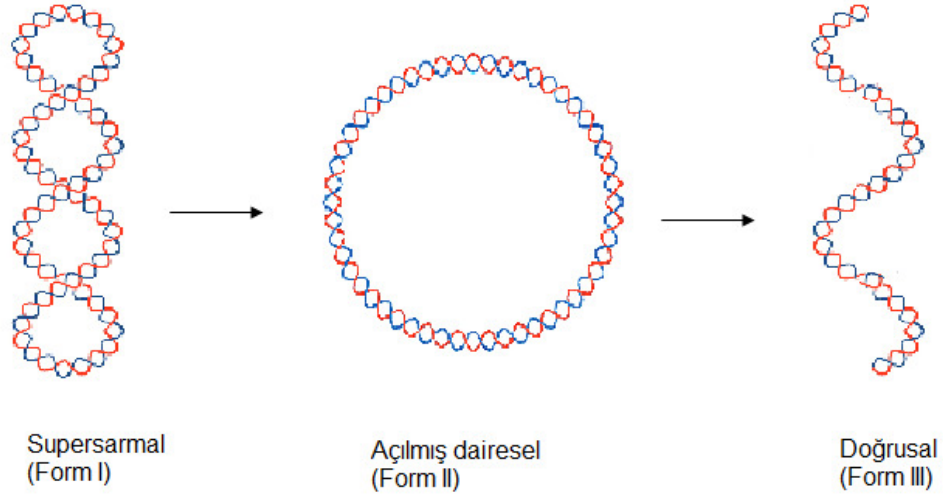
DNA'nın kırılması hidrolitik ve oksidatif olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Hidrolitik kırılmada DNA'nın fosfodiester bağlarının kırılırken, oksidatif kırılma  $H_2O_2$ , ışık gibi oksitlenmeyi kolaylaştıran reaktifler varlığında meydana gelmektedir. Oksidatif kırılmada ya nükleobazların oksitlenmesi ya da şeker hidrojeninin ayrılması ile deoksiriboz kısmının oksitlenmesi ile olmaktadır. Metal iyonları farklı şekillerde DNA'nın fosfodiester ve P-O bağının hidrolitik kırılmasını kolaylaştırmaktadır (Armitage 1998, Reddy ve Shilpa 2010). Metal iyonunun değişimi, metal kompleksin geometrisi (kare düzlem, tetrahedral, oktahedral gibi) ve metal iyonunun fizikokimyasal özellikleri nükleik asitler ile komplekslerin etkileşimlerini etkileyebilmektedir (Shields ve Barton 1995). Şekil 4.38'de gösterildiği gibi ortamda bulunan su molekülleri veya hidroksil grubunun nükleofilik olarak saldırması Lewis asiti olarak davranan metal iyonlarının fosfat gruplarına nükleofilik saldırısını kolaylaştırmaktadır.



**Şekil 4.38.** Fosfat esterlerin hidrolizini hızlandıran metal iyonları tarafından sağlanan olası etkileşme şekilleri

Bir molekül, süpersarmal plazmid DNA ile etkileştiğinde eğer süpersarmal yapının (Form I) bir iplikçiği kırılırsa DNA gevşeyerek jelde daha yavaş hareket eden açılmış dairesel DNA (Form II)'ya dönüşür (Zhang ve ark. 2001). İki iplikçiğin her ikisi birlikte kırılırsa doğrusal formdaki (Form III) DNA yapısı oluşur ki bu yapıdaki DNA, Form I

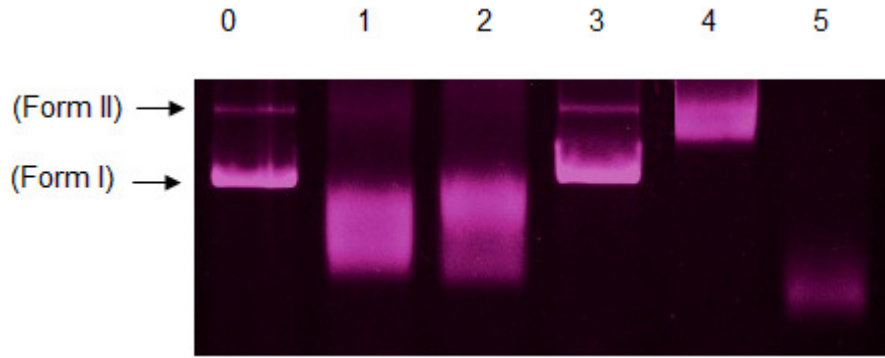
ve Form II arasında bir yerde konumlanır. Komplekslerin DNA yapısında neden olduğu değişiklikler, süpersarmal formun (Form I)'dan açılmış dairesel gevşek forma (Form II) veya doğrusal forma (Form III) dönüşümü izlenerek anlaşılabilir (Şekil 4.39).



**Şekil 4.39.** Plazmid DNA'nın üç formu

Jel elektroforez çalışmalarında kullanılan plazmid DNA'nın % 90'ından fazlası süpersarmal formda bulunmaktadır. Çalışmanın bir kısmında elimizde pBR322 DNA bulunmadığından dolayı yerine plazmid pCMV- $\beta$ gal DNA'sı kullanıldı. Komplekslerin süpersarmal yapıdaki plazmid pCMV- $\beta$ gal ve pBR322 DNA ile etkileşimi sonucu plazmid DNA yapısında meydana gelen değişiklikler agaroz jel elektroforez yöntemi ile izlenmiştir. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>], *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] komplekslerin pCMV- $\beta$ gal süpersarmal DNA ile etkileşimini gösteren jel elektroforez görüntüsü Şekil 4.40'da, *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>] $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O ve [PtCl(2-*pyc*)(2-hmpy)] $\cdot$ H<sub>2</sub>O komplekslerinin pBR322 DNA'da meydana getirdiği değişiklikler ise Şekil 4.41'de görülmektedir. Şekil 4.40'da görüldüğü gibi saf DNA için iki net kırılma gözlenmiştir (bant 0). DNA'nın süpersarmal formun daha parlak olması bu formun miktarının daha yoğun olduğunu göstermektedir. Süpersarmal form (Form I) jel boyunca açılmış forma (Form II) göre daha hızlı ilerlemektedir. Burada sabit *r* oranındaki (*r* = 2) kompleks ve DNA çözeltilerinin etkileşimleri görülmektedir. Bant 1 ve 2'de *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] kompleksleri içeren DNA örneklerinin jeldeki görüntüsü, bant 5'de verilen transplatine benzer bir davranış

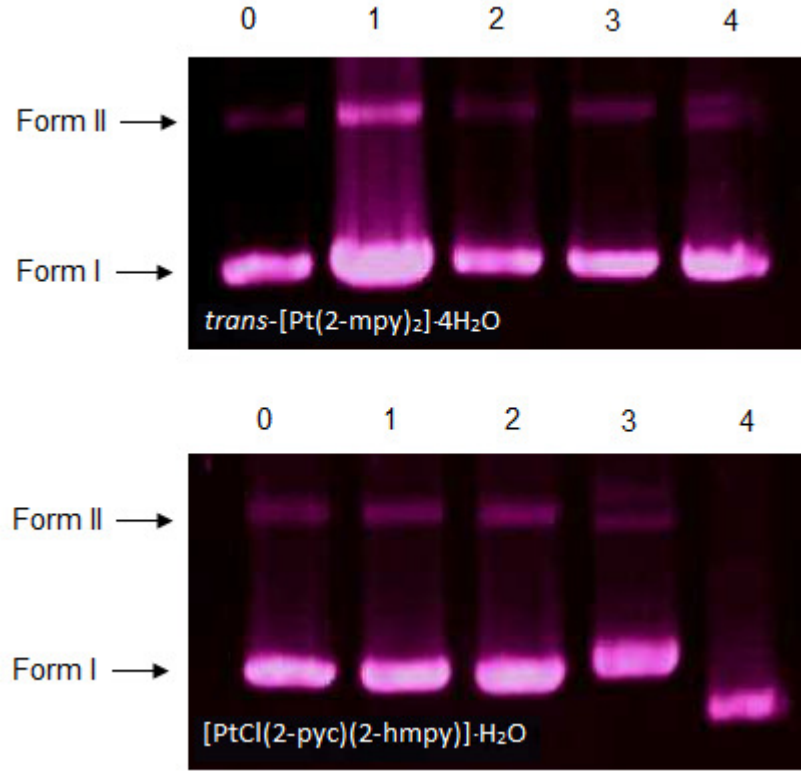
göstermesine rağmen *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] içeren örneklerin transplatine göre jelde daha yavaş ilerledikleri görülmektedir. Bant 5’de görüldüğü gibi transplatin, DNA’nın süpersarmal yapısının neredeyse tamamının açılmasına neden olarak süpersarmal formun kopup jelden uzaklaşmasına neden olmuştur. *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksinde (bant 3) ise saf DNA’da gözleendiği gibi benzer iki kırılmanın bulunması ve bantların saf DNA’ninkine çok benzemesi *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleks ile süpersarmal yapıdaki DNA arasında zayıf bir etkileşimin olduğunu göstermektedir. Bant 4’de verilen *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksi plazmid DNA’nın süpersarmal formunun tamamen bozularak açılmış dairesel formuna (Form II) dönüştürmüştür. Sonuç olarak *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksi diğer komplekslere göre süpersarmal DNA yapısına daha güçlü zarar verdiğini göstermektedir.



**Şekil 4.40.** Komplekslerin süpersarmal pCMV- $\beta$ gal plazmid DNA’da meydana getirdiği kırılmaların jeldeki resmi. Bant 0 = saf DNA, bant 1 = *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>], bant 2 = *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>], bant 3 = *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>], bant 4 = *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>], bant 5 = transplatin

*trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksi içeren DNA çözeltilerinin jeldeki davranışları Şekil 4.41’de görülmektedir. Burada artan kompleks derişimine bağlı olarak DNA’daki yarılmalar izlenmiştir. Saf pBR322 DNA’da (Bant 0) Form I ve II olmak üzere iki bant gözlenmektedir. Bant 1-4’de farklı derişimlerde komplekslerin DNA’da meydana getirdiği kırılmalar gösterilmiştir. Kompleksler DNA’nın süpersarmal yapısının açılmasına ve plazmid DNA’daki Form I yapısının hareketliliği değiştirmektedir. Her iki kompleksin jeldeki görünümüne bakıldığında bant 4’te [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksinin *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksine göre DNA’daki süpersarmal formun daha fazla açılarak hızlı bir şekilde jelde ilerlediği

görülmektedir. Bu nedenle  $[\text{PtCl}(\text{2-pyc})(\text{2-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  kompleksi,  $\text{trans-}[\text{Pt}(\text{2-mpy})_2]\cdot\text{4H}_2\text{O}$  kompleksine göre süpersarmal DNA yapısında daha fazla değişikliğe neden olmaktadır. Jel elektroforez çalışmaları tüm komplekslerin plazmid DNA'ya bağlandığını ve DNA'nın yapısında farklı değişikliklere neden olduğu açıkça ortaya koymuştur.



**Şekil 4.41.** DNA-  $\text{trans-}[\text{Pt}(\text{2-mpy})_2]\cdot\text{4H}_2\text{O}$  ve  $[\text{PtCl}(\text{2-pyc})(\text{2-hmpy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  çözeltilerinin jel elektroforez görüntüsü, bant 0 = saf pBR322 plazmid DNA çözeltisi (10  $\mu\text{M}$ ), bant 1-4 sırasıyla 10, 20, 40 ve 80  $\mu\text{M}$  kompleks eklenmiş DNA çözeltileri

## 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmada piridin türevi ligantlar içeren altı yeni palladyum(II) ve platin(II)-kloro kompleksi sentezlendi ve komplekslerin yapıları elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile aydınlatıldı.
2. Komplekslerde palladyum(II) ve platin(II) iyonu etrafında ligantların düzenlenmesi beklenildiği gibi kare düzlem geometridir.
3. Komplekslerde 2-(hidroksimetil)piridin ve 2-(2-hidroksietil)piridin ligantları, palladyum(II) ve platin(II) iyonlarına en yaygın koordinasyon şekli olan piridin azot atomu üzerinden koordine olmaktadır.
4. Piridin-2-il-metanolat (2-mpy) ve piridin-2-karboksilat (2-pyc) ligantları ise palladyum(II) ve platin(II) iyonlarına çift dişli ligantlar olarak bağlanmaktadır.
5. Komplekslerin hepsi yüksek verimde elde edilmiştir ve havaya karşı kararlıdır. Kompleksler suda az çözünürken, metanol, etanolde, DMSO ve DMF’de oldukça iyi çözünmektedirler.
6. Komplekslerin hava atmosferindeki termik bozunma eğrileri incelendiğinde kloro ve nötral ligantların ard arda bozunma sergilediği ve bazı komplekslerde bozunma basamaklarının ayrılamayacak kadar birbirlerine yakın olduğu belirlendi. Ayrıca palladyum(II) komplekslerinde son bozunma ürünü önce PdO olup, yüksek sıcaklıklarda metalik palladyuma dönüşmektedir. Platin(II) komplekslerinde ise son ürün metalik platindir.
7. Komplekslerin BS-DNA’ya bağlanma çalışmaları UV-Vis, floresans, viskozite, ısı denatürasyon ve jel elektroforez teknikleriyle araştırıldı. Komplekslerin DNA’ya bağlanma modları belirlendi. Tüm komplekslerin DNA’ya güçlü bir şekilde bağlandığı görüldü.
8. Komplekslerin bağlanma modları yapılan çalışmalar sonucunda *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hmpy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[MCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] (M = Pd<sup>II</sup> veya Pt<sup>II</sup>) komplekslerinin kovalent, *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O kompleksinin interkalasyon şeklinde, [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O kompleksi durumunda hem interkalasyon hem de kovalent olarak BS-DNA’ya bağlandığı belirlendi.

9. Jel elektroforez çalışmaları hiçbir yükseltgen veya indirgen olmadan komplekslerin plazmid DNA yapısında kırılmalarına neden olduğunu göstermiştir.
10. Bu çalışmada sentezlenen komplekslerin antikanser özellikleri (sitotoksik etkileri) UÜ Tıp Fakültesi Biyokimya ABD’de incelenmiştir. Her ne kadar bu çalışmaların ayrıntıları tez dışında tutulmuş ise de biyokimyasal çalışmaların sonuçlarının burada belirtilmesi sentezlenen komplekslerin uygulama alanlarının gösterilmesi açısından uygun görülmüştür.
  - Komplekslerin sitotoksik etkileri, kolon kanseri (Colo320, Colo741), akciğer kanseri (H1299), sarkom (5RP7) ve normal/iyi huylu (CHO) olmak üzere toplam dört farklı kanser hücre türlerine karşı transplatinin yanında piyasada ticari olarak bulunan cisplatin, okzaliplatin ve karboplatinle karşılaştırmalı olarak test edilmiş, özellikle *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksi cisplatin-dirençli hücrelerde son derece etkin olup, özellikle kolon kanseri tedavisi için uygun olduğu söylenebilmektedir.
  - Bu çalışma her iki amin (NH<sub>3</sub>) ligantının 2-hepy ile yer değiştirmesi sonucu *trans* komplekslerin antikanser aktivasyonunda önemli gelişmeler kaydedildiğini ortaya koymuştur.
11. Tezde sunulan çalışmalar SCI tarafından taranan aşağıdaki uluslararası dergide yayımlanmıştır
  - **Icel, C., Yılmaz, V.T., Arı, F., Ulukaya, E., Harrison, W.T.A. 2013.** *trans*-Dichloropalladium(II) and platinum(II) complexes with 2-(hydroxymethyl)pyridine and 2-(2-hydroxyethyl)pyridine: Synthesis, structural characterization, DNA binding and *in vitro* cytotoxicity studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 386-394.
12. Tezde sunulan çalışmanın bir kısmı aşağıdaki ulusal kongrede poster bildiri olarak sunulmuştur.
  - **Icel, C., Yılmaz, V.T.** *trans*-[Pt(2-mpy)<sub>2</sub>].4H<sub>2</sub>O ve [PtCl(2-pyc)(2-hmpy)].H<sub>2</sub>O Komplekslerinin DNA-Bağlanma Özellikleri. *IV. Multidisipliner Kanser Araştırma Kongresi*, Uludağ Üniversitesi, 13-16 Aralık 2012, Bursa, P17. (Poster Bildiri)
13. Bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalarla ilgili olarak şunlar önerilebilir:
  - Özellikle yüksek sitotoksik etki gösteren *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(2-hepy)<sub>2</sub>] kompleksi için diğer hücre soylarında *in vitro* araştırmalar yapılabilir. Ayrıca *in vivo* çalışmalar da ilginç olabilir.

- ▶ Transplatin yapısındaki  $\text{NH}_3$  ligantlarının her ikisinin diğer hidroksialkil piridinler ile yer değiştirdiği durumda antikanser aktivitenin nasıl değişeceği incelenebilir.
- ▶ Palladyum(II) komplekslerinin katalitik aktiviteleri araştırılabilir.

## KAYNAKLAR

**Abu-Surrah, A.S., Kettunen, M., Lappalainen, K., Piironen, U., Klinga, M., Leskelä, M. 2002.** Synthesis of New Chiral Palladium(II) and Nickel(II) Complexes Bearing Oxazoline- and Myrtanyl-Based Nitrogen Ligands. Crystal structure of the C2-Symmetric Complex [(1R,2S)-Indabox]PdCl<sub>2</sub>. *Polyhedron*, 21, 27–31.

**Abu-Surrah, A.S. 2007.** Development and Current Status of Unconventional Platinum Anticancer Complexes. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7, 203–211.

**Al-Allaf, T.A.K., Rshan, L.J. 1998.** Synthesis and cytotoxic evaluation of the first *trans*-palladium(II) complex with naturally occurring alkaloid harmine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 817–820.

**Alberto, M.E., Cosentino, C., Russo, N. 2012.** Hydrolysis mechanism of anticancer Pd(II) complexes with coumarin derivatives: a theoretical investigation, *Structural Chemistry*, 23, 831–839.

**Allan, S.G., Smyth, J.F. 1986.** Small intestinal mucosal toxicity of *cis*-platinum – comparison of toxicity with platinum analogues and dexamethasone. *British Journal of Cancer*, 53, 355–360.

**Amundsen, A.R., Stern, E.W. 1986.** Bis(thiocyanato)palladium(II) complexes. *United States Patent*, 4578491.

**Aris, S.M., Farrell, N.P. 2009.** Towards antitumor active *trans*-platinum compounds. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 10, 1293-1302.

**Armitage, B. 1998.** Photocleavage of Nucleic Acids. *Chemical Reviews*, 98, 1171–1200.

**Avery, O.T., MacLeod, C.M. and McCarty, M. 1944.** Studies On The Chemical Nature of The Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation By A Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated From Pneumococcus Type III. *The Journal of Experimental Medicine*, 79, 137-158.

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

**Beusichem, M., Farrell, N. 1992.** Activation of the *Trans* Geometry in Platinum Antitumor Complexes - Synthesis, Characterization, and Biological Activity of Complexes with the Planar Ligands Pyridine, N-Methylimidazole, Thiazole, and Quinoline Crystal and Molecular Structure of *Trans*-dichlorobis(thiazole)platinum(II). *Inorganic Chemistry*, 31, 634–639.



**Bischoff, G., Hoffman, S. 2002.** DNA-Binding of Drugs Used in Medicinal Therapies. *Current Medicinal Chemistry*, 28, 321–348.

**Blackburn, G.M., Gait, M.J. 1990.** *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*, Oxford University Baskı, New York.

**Bloemink, M.J., Reedijk, J. 1996.** Cisplatin and derived anti-cancer drugs; mechanism and current status of DNA binding. In: Sigel H, Sigel A, eds. *Metal Ions in Biological Systems*, New York: Dekker; 32, 641–685.

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

**Bond, P.J., Landgridge R., Jenette K.W., Lippard, S.J. 1975.** X-ray fiber diffraction evidence for neighbor exclusion binding of a platinum metallointercalation reagent to DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(12): 4825–4829.

**Brabec, V., Leng, M. 1993.** DNA interstrand cross-links of trans-diamminedichloroplatinum(II) are preferentially formed between guanine and complementary cytosine residues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(11): 5345–5349.

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

**Buczowska, M., Bodtke, A., Lindequist, U., Gdaniec, M., Bednarski, P.J. 2011.** Cytotoxic and antimicrobial activities of Cu(II), Co(II), Pt(II) and Zn(II) Complexes with N,O-chelating heterocyclic carboxylates. *Archiv der Pharmazie -Chemistry in Life Sciences*, 344(9): 605–616.

**Budzisz, E., Krajewska, U., Rózalski, M. 2004.** Cytotoxic and proapoptotic effects of new Pd(II) and Pt(II)-complexes with 2-ethanimidoyl-2-methoxy-2H-1,2-benzoxaphosphinin-4-ol- 2-oxide. *Polish Journal of Pharmacology*, 56, 473–478.

**Butour, S., Wimmer, F., Wimmer, F, Castan, P. 1997.** Palladium(II) compounds with potential antitumour properties and their platinum analogues: a comparative study of the reaction of some orotic acid derivatives with DNA *in vitro*. *Chemico- Biological Interactions*, 104, 165–178.

**Caires, A.C.F. 2007.** Recent advances involving palladium(II) complexes for the cancer therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7, 484–494.

**Calvert, A.H., Harland, S.J., Newell, D.R., Siddik, Z.H., Jones, A.C., McElwain, T.J., Raju, S., Wiltshaw, E., Smith, I.E., Baker, J.M., Peckham, M.J., Harrap, K.R. 1982.** Early clinical studies with cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 9(3): 140–147.

**Calvert, A.H., Newell, D.R., Gumbrell, L.A., O'Reilly, S., Burnell, M., Boxall, F.E., Siddik Z.H., Judson, I.R., Gore, M.E., Wiltshaw, E. 1989.** Carboplatin Dosage - Prospective Evaluation of a Simple Formula Based on Renal-Function. *Journal of Clinical Oncology*, 7(11): 1748–1756.

**Carrara, M, Berti, T, D'Ancona, S., Cherchi, V., Sindellari, L. 1996.** In vitro effect of Pt and Pd mercaptopyridine complexes. *Anticancer Research*, 17, 975–980.

**Chaires, J.B., Dattagupta, N., Crothers, D.M. 1982.** Studies on interaction of anthracycline antibiotics and deoxyribonucleic acid: Equilibrium binding studies on interaction of daunomycin with deoxyribonucleic acid. *Biochemistry*, 21, 3933–3940.

**Chalikian, T., Völker, J., Plum, G., Breslauer, K. 1999.** A more unified picture for the thermodynamics of nucleic acid duplex melting: a characterization by calorimetric and volumetric techniques. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(14): 7853–7858.

**Champe, P.C., Harvey, R.A. 1998.** *Biochemistry*, Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia, J.B. Lippincott Company.

**Chao, H., Yuan, Y.X., Zhou, F., Ji, L.N., Zhang, J. 2006.** DNA Interactions of a Dinuclear Ruthenium(II) Complex Bridged by 1,3-bis(1,10-phenanthroline[5,6-d]imidazol-2-yl)benzene. *Transition Metal Chemistry*, 31(4): 465–469.

**Chen, J., Huang, Y-W., Liu, G., Afrasiabi, Z., Sinn, E., Padhye, S., Ma, Y. 2004.** The cytotoxicity and mechanisms of 1, 2- naphthoquinone thiosemicarbazone and its metal derivatives against MCF-7 human breast cancer cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 197, 40–48.

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

**Cheng, H., Huq, F., Beale, P., Fisher, K. 2006.** Synthesis, characterisation, activities, cell uptake and DNA binding of a trinuclear complex:  $[\{trans\text{-PtCl}(\text{NH}_3)\}_2\mu\text{-}\{trans\text{-Pd}(\text{NH}_3)(2\text{-hydroxypyridine})\text{-}(\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2)_2\}\text{Cl}_4$ . *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 896–903.

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

**Clausen-Schaumann, H., Rief, M., Tolksdorf, C., Gaub, H. 2000.** Mechanical stability of single DNA molecules. *Biophysical Journal*, 78 (4): 1997–2007.

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

**Coley, H.M., Sarju, J., Wagner, G. 2008.** Synthesis and characterization of platinum(II) oxadiazoline complexes and their in vitro antitumor activity in platinum-sensitive and -resistant cancer cell lines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(1): 135–141.

**Coluccia, M., Nassi, A., Loseto, F., Boccarelli, A., Mariggio, M.A., Giordano, D., Intini, F.P., Caputo, P., Natile, G. 1993.** A *trans*-platinum complex showing higher antitumor activity than the *cis* congeners. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 510–512.

**Coluccia, M., Boccarelli, A., Mariggio, M.A., Cardellicchio, N., Caputo, P., Intini, F.P., Natile, G. 1995.** Platinum(II) complexes containing iminoethers: a *trans* platinum antitumor agent. *Chemico-Biological Interactions*, 98, 251–266.

**Coluccia, M., Nassi, A., Boccarelli, A., Giordano, D., Cardellicchio, N., Intini, F.P., Natile, G., Barletta, A., Paradiso, A. 1999.** In vitro antitumor activity and cellular pharmacological properties of the platinum-iminoether complex *trans*-[PtCl<sub>2</sub>{EHN<sub>5</sub>C(OMe)Me<sub>2</sub>}<sub>2</sub>]. *International Journal of Oncology*, 15, 1039–1044.

**Comess, K.M., Lippard, S.J., Neidle, S., Waring, M. 1993.** Molecular aspects of platinum-DNA interactions. *Molecular Aspects of Anticancer Drugs-DNA Interactions*, vol. 1, London, MacMillan Baski, 134–168.

**Connors, T.A., Cleare, M.J., Harrap, K.R. 1979.** Structure-activity relationships of the antitumor platinum coordination complexes, *Cancer treatment reports*, 63, 1499–1502.

**Cory, M., McKee, D.D., Kagan, J., Henry, D.W., Miller, J.A. 1985.** Design, synthesis, and DNA binding properties of bifunctional intercalators. Comparison of polymethylene and diphenyl ether chains connecting phenanthridine. *Journal of the American Chemical Society*, 107(8): 2528–2536.

**Dahm, R. 2005.** Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Developmental Biology*, 278 (2): 274–288.

**Eddings, D., Barnes, C., Gerasimchuk, N., Durham, P., Domasevich, K. 2004.** First bivalent palladium and platinum cyanoximates: synthesis, characterization, and biological activity. *Inorganic Chemistry*, 28, 3894–3909.

**Farrell, N., Ha, T.T.B., Souchard, J.P., Wimmer, F.L., Cros, S., Johnson, N.P. 1989.** Cytostatic *trans*-platinum(II) complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 2240–2241.

**Farrell, N., Kelland, L.R., Roberts, J.D., Van Beusichem, M. 1992.** Activation of the *trans* geometry in platinum antitumor complexes: a survey of the cytotoxicity of *trans* complexes containing planar ligands in murine L1210 and human tumor panels and studies on their mechanism of action. *Cancer Research*, 52, 5065–5072.

**Farrell, N. 1993.** Nonclassical platinum antitumor agents: perspectives for design and development of new drugs complementary to cisplatin. *Cancer Investigation*, 11(5): 578–589.

**Fichtinger-Schepman, A.M.J., van der Veer, J.L., den Hartog, J.H.J., Lohman, P.H.M., Reedijk, J. 1985.** Adducts of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation. *Biochemistry*, 24, 707–713.

**Garoufis, A., Hadjikakou, S.K., Hadjiliadis, N. 2005.** <sup>46</sup>Pd The use of palladium complexes in medicine: Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: The use of metals in medicine, Ed.: Gielen, M., Tiekink, E.R.T., John Wiley & Sons, Ltd.in, 399–419.

**Garoufis, A., Hadjikakou, S.K., Hadjiliadis, N. 2009.** Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, antimicrobial and anti-tumor agents, *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 1384–1397.

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

**Giovagnini, L., Ronconi, L., Aldinucci, D., Lorenzon, D., Sitran, S., Fregona, D. 2005.** Synthesis, characterization, and comparative *in vitro* cytotoxicity studies of platinum(II), palladium(II), and gold(III) methylsarcosinedithiocarbamate complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 1588–1595.

**Goddard, P.M., Orr, R.M., Valenti, M.R., Barnard, C.F., Murrer, B.A., Kelland, L.R., Harrap, K.R. 1996.** Novel *trans* platinum complexes: comparative *in vitro* and *in vivo* activity against platinum-sensitive and resistant murine tumors. *Anticancer Research*, 16, 33–38.

**Grabner, S., Cemazar, M., Bukovec, N., Sersa, G. 2006.** Syntheses and Cytotoxicity of Pt(II) Complexes with Acyclovir. *Acta Chimica Slovenica*, 53, 153–158.

- Grguric-Sipka, S.R., Vilaplana, R.A., Pérez, J.M., Fuertes, M.A., Alonso, C., Álvarez, Y., Sabo, T.J., González-Vílchez, F. 2003.** Synthesis, characterization, interaction with DNA and cytotoxicity of the new potential antitumour drug cis-K[Ru(eddp)Cl(2)]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 97(2): 215–220.
- Hambley, T.W. 1997.** The influence of structure on the activity and toxicity of Pt anti-cancer drugs. *Coordination Chemistry Reviews*, 166, 181–223.
- Hannon, M.J., Moreno, V., Prieto, M.J., Moldrheim, E., Sletten, E., Meistermann, I., Isaac, C.J., Sanders, K.J., Rodger, A. 2001.** Intramolecular DNA coiling mediated by a metallo supramolecular cylinder. *Angewandte Chemie International Edition*, 40, 879–884.
- Hantz, E., Larue, V., Ladam, P. 2001.** Solution conformation of an RNA-DNA hybrid duplex containing a pyrimidine RNA strand and a purine DNA strand. *International Journal of Biological Macromolecules*, 28, 273–284.
- Harrap, K.R. 1985.** Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative. *Cancer Treatment Reviews*, 12, 21–33.
- Hotze, A.C.G., Chen, Y., Hambley, T.W., Parsons, S., Kratochwil, N.A., Parkinson, J.A., Munk, V.P., Sadler, P.J. 2002.** *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>){2-(2-hydroxyethyl)pyridine}] - an analogue of the anticancer drug AMD473: Unusual hydrolysis rates and pK<sub>a</sub> values for the aqua adduct. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1035–1039.
- Howe-Grant, M., Wu, K.C., Bauer, W.R., Lippard, S.J. 1976.** Binding of platinum and palladium metalointercalation reagents and antitumor drugs to closed and open DNAs. *Biochemistry*, 15, 4339–4346.
- Howe-Grant, M., Lippard, S.J. 1979.** Binding of platinum(II) intercalation reagents to deoxyribonucleic acid. Dependence on base-pair composition, nature of the intercalator, and ionic strength. *Biochemistry*, 18(26): 5762–5769.
- Huq, F., Tayyem, H., Beale, P., Yu, J.Q. 2007.** Studies on the activity of three palladium(II) compounds of the form: *Trans*-PdL<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> where L = 2-hydroxypyridine, 3-hydroxypyridine, and 4-hydroxypyridine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101, 30–35.
- Jerremalm, E., Videhult, P., Alvelius, G., Griffiths, W.J., Bergman, T., Eksborg, S., Ehrsson, H. 2002.** Alkaline hydrolysis of oxaliplatin—Isolation and identification of the oxalato monodentate intermediate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(10): 2116–2121.
- Jordan, P., Carmo-Fonseca, M. 2000.** Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57, 1229–1235.

**Jung, Y., Lippard, S.J. 2006.** Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage. *Chemical Reviews*, 107(5): 1387–1407.

**Jung, Y.W., Lippard, S.J. 2007.** Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage. *Chemical Reviews*, 107(5): 1387–1407.

**Kagemoto, A., Takagi, H., Naruse, K., Baba, Y. 1991.** Thermodynamic characterization of binding of DNA with cisplatin in aqueous solution by calorimetry. *Thermochimica Acta*, 190, 191–201.

**Kauffman, G.B., Cowan, D.O. 1963.** *Cis-* and *trans*-dichlorodiammine-platinum(II). *Inorganic Syntheses*, 7, 239–245.

**Kelland, L.R., Barnard, C.F.J., Mellish, K.J., Jones, M., Goddard, P.M., Valenti, M., Bryant, A., Murrer, B.A., Harrap, K.R. 1994.** A novel *trans*-platinum coordination complex possessing *in vitro* and *in vivo* antitumor activity. *Cancer Research*, 54, 5618–5622.

**Kelland, L.R., Barnard, C.F., Evans, I.G., Murrer, B.A., Theobald, B.R., Wyer, S.B., Goddard, P.M., Jones, M., Valenti, M., Bryant, A. 1995.** Synthesis and *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of a series of *trans* platinum antitumor complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 3016–3024.

**Kostova, I. 2006.** Platinum Complexes as Anticancer Agents. *Recent Patents On Anti-Cancer Drug Discovery*, 1, 1–22.

**Kozelka, J., Legendre, F., Reeder, F., Chottard, J. 1999.** Kinetic aspects of interactions between DNA and platinum complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 190–192, 61–82.

**Kundu, S., Maity, S., Bhadra, R., Ghosh, P. 2011.** *Trans*-dichlorobis(N-p-tolylpyridine-2-amine)palladium(II): Synthesis, structure, fluorescence features and DNA binding. *Journal of Chemical Education*, 50A, 1443–1449.

**Lebwohl, D., Canetta, R. 1998.** Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *European Journal of Cancer*, 34(10): 1522–1534.

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

**Lehninger, A.L., Nelson, D.L., Cox, M.M. 2000.** *Principles of Biochemistry*, 3. Baskı, New York, Worth Publishers.

- Lerman, L.S. 1961.** Structural Considerations in Interaction of DNA and Acridines, *Journal of Molecular Biology*, 3(1): 18–24.
- Lerman, L.S. 1963.** Structure of DNA-Acridine Complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 49(1): 94–98.
- Levene, P. 1919.** The structure of yeast nucleic acid. *The Journal of Biological Chemistry*, 40 (2): 415–24.
- Levene, P.A., Mori, T. 1929.** The Carbohydrate group of ovomucoid. *The Journal of Biological Chemistry*, 84: 49-61.
- Lippert, B. 1999.** Impact of Cisplatin on the recent development of Pt coordination chemistry: a case study, *Coordination Chemistry Reviews*, 182, 263–295.
- Long, E.C., Barton, J.K. 1990.** On demonstrating DNA intercalation. *Accounts of Chemical Research*, 23, 271–273.
- Macquet, J.P., Butour, J.L. 1978.** A circular dichroism study of DNA-platinum complexes. Differentiation between monofunctional, cis-bidentate and trans-bidentate platinum fixation on a series of DNAs. *European Journal of Biochemistry*, 83(2): 375–385.
- Maeda, Y., Nunomura, K., Ohtsubo, E. 1990.** Differential scanning calorimetric study of the effect of intercalators and other kinds of DNA-binding drugs on the stepwise melting of plasmid DNA. *Journal of Molecular Biology*, 215, 321–329.
- Martinez, A., Lorenzo, J., Prieto, M.J., Font-Bardia, M., Solans, X., Aviles, F.X., Moreno, V. 2007.** Influence of the position of substituents in the cytotoxic activity of *trans* platinum complexes with hydroxymethyl pyridines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 969–979.
- Matesanz, A.I., Perez, J.M., Navarro, P., Moreno, J.M., Colacio, E., Souza, P. 1999.** Synthesis and characterization of novel palladium(II) complexes of bis(thiosemicarbazone). Structure, cytotoxic activity and DNA binding of Pd(II)- benzyl bis(thiosemicarbazone). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 76, 29–37.
- Mathews, C.K., Van Holde, K.E. 1996.** *Biochemistry*, Redwood City, California, The Benjamin /Cummings Publishing Company.
- McKeage, M.J. 2000.** Clinical toxicology of platinum-based cancer chemotherapeutic agents. *Platinum-based drugs in cancer therapy*, (ed.) Kelland LR and Farrell N, pp. 251–275, Humana Baskı: Totowa NJ.

**Meistermann, I., Moreno, V., Prieto, M.J., Moldrheim, E., Sletten, E., Khalid, S., Rodger, P.M., Peberdy, J.C., Isaac, C.J., Rodger, A., Hannon, M.J. 2002.** Peberdy, J. C.; Isaac, C. J.; Rodger, A.; Hannon, M. J., Intramolecular DNA coiling mediated by metallo-supramolecular cylinders: differential binding of P and M helical enantiomers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(8): 5069–5074.

**Mergny, J.-L., Lacroix, L. 2003.** Analysis of thermal melting curves. *Oligonucleotides*, 13, 515–537.

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

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

**Mital, R., Jain, N., Srivastava, T.S. 1989.** Synthesis, characterization and cytotoxic studies of diamine and diimine palladium(II) complexes of diethyldithiocarbamate and binding of these and analogous platinum(II) complexes with DNA. *Inorganica Chimica Acta*, 166, 135–140.

**Molenaar, C., Teuben, J.M., Heetebrij, R.J., Tanke, H.J., Reedijk, J. 2000.** New insights in the cellular processing of platinum antitumor compounds, using fluorophore-labeled platinum complexes and digital fluorescence microscopy. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 5(5): 655–665.

**Montero, E.I., Di'az, S., Gonza'lez-Vadillo, A.M., Pe'rez, J.M., Alonso, C., Navarro-Ranninger, C. 1999.** Preparation and characterization of novel *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(amine)(isopropylamine)]compounds. Cytotoxic activity and apoptosis induction in ras-transformed cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 4264–4268.

**Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W. 2000.** *Harper's Biochemistry*, 25. Baski, Stamford, Appleton & Lange.

**Murray, K.R., Granner, K.D., Mayes, P.A., Rodwell, V.W. 2003.** *Harper's illustrated biochemistry*, 26. Baski, ed., the McGraw-Hill Companies: United States of America.

**Nafisi, S., Norouzi, Z., 2009.** A comparative study on the interaction of *cis*- and *trans*-platin with DNA and RNA, *DNA Cell Biology*, 28, 469–477.

**Naser, L.J., Pinto, A.L., Lippard, S.J., Essigmann, J.M. 1988.** Chemical and biological studies of the major DNA adduct of *cis*-diamminedichloroplatinum(II), *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>{d(GpG)}], built into a specific site in a viral genome. *Biochemistry*, 27, 4357–4367.



**Natile, G., Coluccia, M. 2001.** Current status of *trans*-platinum compounds in cancer therapy. *Coordination Chemistry Reviews*, 216-217: 383-410.

**Navarro-Ranninger, C., López-Solera, I., Pérez, J.M., Masaguer, J.R., Alonso, C. 1993.** Analysis of Two Cycloplatinated Compounds Derived from N-(4-Methoxyphenyl)-arbenzoylbenzylidenamine. Comparison of the Activity of These Compounds with Other Isostructural Cyclopalladated Compounds. *Applied Organometallic Chemistry*, 7, 57–61.

**Newkome, G.R. 1986.** Certain polycyclo-palladium-bipyridine complexes having anti-tumor activity. *United States Patent*, 4598073.

**Nováková, O.i Chen, H.M., Vrána, O., Rodger, A., Sadler, P.J., Brabec, V. 2003.** DNA Interactions of Monofunctional Organometallic Ruthenium(II) Antitumor Complexes in Cell-free Media. *Biochemistry*, 42, 11544–11554.

**O'Dwyer, P.J., Stevenson, J.P., Johnson, S.W. 1999.** In *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Lippert, B., Ed.; Verlag Helvetica Chimica Acta: Zurich; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, pp 31–69.

**Ohndorf, U.M., Rould, M.A., He, Q., Pabo, C.O. Lippard, S.J. 1999.** Basis for recognition of cisplatin-modified DNA by high-mobility-group proteins. *Nature*, 399(6737): 708–712.

**Palchaudhuri, R., Hergenrother, P.J. 2007.** DNA as a target for anticancer compounds: methods to determine the mode of binding and the mechanism of action. *Current Opinion in Biotechnology*, 18(6): 497-503.

**Paul, A.K., Mansuri-Torshizi, H., Srivastava, T.S., Chavan, S.J., Chitnis, M.P. 1993.** Some potential antitumor 2,2'-dipyridylamine Pt(II)/Pd(II) complexes with amino acids: their synthesis, spectroscopy, DNA binding, and cytotoxic studies. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 50, 9–20.

**Payet, D.G., Sip, F., Leng, M. 1993.** Instability of the monofunctional adducts in cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N7-N-methyl-2-diazapyrenium)Cl](2+)-modified DNA: rates of cross-linking reactions in cis-platinum-modified DNA. *Nucleic Acids Research*, 21(25): 5846–5851.

**Perez, J.M., Fuertes, M.A., Alonso, C., Navarro-Ranninger, C. 2000.** Current status of the development of *trans*-platinum antitumor drugs, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 35, 109–120.

**Peyrone, M. 1844.** Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Platinchlorür [On the Influence of Ammonia on Platinum Chloride], *Liebigs Annalen der Chemie*, 51(1): 1–29.

**Poklar, N., Pilch, D.S., Lippard, S.J., Redding, E.A., Dunham, S.U., Breslauer, K.J. 1996.** Influence of cisplatin intrastrand crosslinking on the conformation, thermal stability, and energetics of a 20-mer DNA duplex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(15): 7606–7611.

**Portugal H.F., Cohen S.J. 1977.** A Century of DNA: A History of the Discovery of the Structure and Function of the Genetic Substance. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, pp: 384.

**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.

**Quiroga, A.G., Perez, J.M., Montero, E.I., Masaguer, J.R., Alonso, C., Navarro-Ranninger, C. 1998.** Palladated and platinated complexes derived from phenylacetaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in *cis*-DDP resistant tumor cells. Formation of DNA interstrand crosslinks by these complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 70, 117–123.

**Ramos-Lima, F.J., Quiroga, A.G., Perez, J.M., Navarro-Ranninger, C. 2003.** Preparation, characterization and cytotoxic activity of new compounds *trans*-[PtCl<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>(3-(hydroxymethyl)-pyridine)] and *trans*-[PtCl<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>(4-(hydroxymethyl)-pyridine)]. *Polyhedron*, 22, 3379–3381.

**Rau, T., van Eldik, R. 1996.** In Metal Ions In Biological Systems. Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy. Sigel H, Sigel A, Eds, Marcel Dekker: New York, 31, 339–378.

**Reedijk, J. 1992.** The relevance of hydrogen bonding in the mechanism of action of platinum antitumor compounds. *Inorganica Chimica Acta*, 198–200: 873–881.

**Reedijk, J. 2003.** New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(7): 3611–3616.

**Reedijk, J. 2009.** Platinum anticancer coordination compounds: Study of DNA binding inspires new drug design. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2009(10): 1303–1312.

**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.

**Reichmann, M. E., Rice, S. A., Thomas, C. A., Doty, P. 1954.** A Further Examination of the Molecular Weight and Size of Desoxyribose Nucleic Acid. *Journal of the American Chemical Society*, 76, 3047-3053.

**Rosenberg, B., Van Camp, L., Krigas, T. 1965.** Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis product from a platinum electrode. *Nature*, 205: 698-699.

**Rosenberg, B., Van Camp, L., Grimley, E.B., Thomson, A.J. 1967.** Inhibition of Growth or Cell Division in *Escherichia coli* by Different Ionic Species of Platinum Complexes, *Journal of Biological Chemistry*, 242(6): 1347–1350.

**Rosenberg, B., Van Camp, L., Trosko, J.E., Mansour, V.H. 1969.** Platinum compounds: A new class of potent antitumor agents. *Nature*, 222, 385-386.

**Rosenberg, B., Gill, D.S. 1986.** Palladium anti-cancer complexes. *United States Patent*, 4584316.

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

**Sherman, S.E., Gibson, D., Wang, A.H.J. Lippard, S.J. 1988.** Crystal and molecular structure of *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>{d(pGpG)}], the principal adduct formed by *cis*-diamminedichloroplatinum(II) with DNA. *Journal of the American Chemical Society*, 110, 7368–7381.

**Shi, C.-Y., Gao, E.-J., Ma, S., Wang, M.-L., Liu, Q.-T. 2010.** Synthesis, crystal structure, DNA-binding and cytotoxicity in vitro of novel *cis*-Pt(II) and *trans*-Pd(II) pyridine carboxamide complexes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 7250–7254.

**Shields, T.P., Barton, J. K. 1995.** Sequence-Selective DNA Recognition and Photocleavage: A Comparison of Enantiomers of Rh(en)<sub>2</sub>phi<sup>3+</sup>. *Biochemistry*, 34, 15037–15048.

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

**Sigman, D.S. 1986.** Nuclease activity of 1,10-phenanthroline-copper ion. *Accounts of Chemical Research*, 19, 180–186.

**Song, R., Kim, K.M., Sohn, Y.S. 1999.** Synthesis and properties of (diamine)platinum(II) complexes of pyridine carboxylate isomers and their antitumor activity. *Inorganica Chimica Acta*, 292(2): 238–243.

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

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

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

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

**Thomas, R. 1993.** The denaturation of DNA. *Gene*, 135, 77–79.

**Tjahjono, D.H., Akutsu, T., Yoshioka, N., Inoue, H. 1999.** Cationic porphyrins bearing diazolium rings: synthesis and their interaction with calf thymus DNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/General Subjects*, 1472(1): 333–343.

**Tjahjono, D.H. Yamamoto, T., Ichimoto, S., Yoshioka, N., Inoue, H. 2000.** Synthesis and DNA-binding properties of bisdiazoliumylporphyrins. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 1, 3077–3081.

**Tjahjono, D.H., Mima, S., Akutsu, T. Yoshioka, N., Inoue, H. 2001.** Interaction of metallopyrazoliumylporphyrins with calf thymus DNA, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 85, 219–228.

**Trávníček z, Szucová, L., Popa, I. 2007.** Synthesis, characterization and assessment of the cytotoxic properties of *cis* and *trans*-[Pd(L)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] complexes involving 6-benzyl amino-9-isopropylpurine derivatives. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101, 477–492.

**Tusek-Bozic, L.J., Matijasic, I., Bocelli, G, Calestani, G., Furlani, A., Scarcia, V., Papaioannou, A. 1991.** Preparation, characterization and activity of palladium(II) halide complexes with diethyl 2-quinolylmethylphosphonate (2- dqmp). X-Ray crystal structures of *trans*-[Pd(2-dqmp)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>] (X = Cl or Br). *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 195–201.

**Uchida, N., Takeda, Y., Kasai, H., Maekawa, R., Sugita, K., Yoshioka, T. 1998.** Antitumor efficacy of nedaplatin, a novel platinum complex, with cyclophosphamide in murine and human tumor model. *Anticancer Research*, 18(5A): 3375–3379.

**Van Zutphen, S., Reedijk, J. 2005.** Targeting platinum anti-tumour drugs: Overview of strategies employed to reduce systemic toxicity. *Coordination Chemistry Reviews*, 249, 2845–2853.

**Victoria, C., Miguel, A.F., Josefina, C., Carlos, A., Celia, Q., Jose, M.P., 2007.** Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7, 3–18.

**Waring, M. 1970.** Variation of the supercoils in closed circular DNA by binding of antibiotics and drugs: evidence for molecular models involving intercalation, *Journal of Molecular Biology*, 54(2): 247–279.

**Watson, J.D. ve Crick, F.H.C. 1953.** A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid.. *Nature*, 171 (4356): 737–738.

**Weiss, R.B., Christian, M.C. 1993.** New cisplatin analogues in development. A review. *Drugs*, 46(3): 360-377.

**Wimmer, F.Z., Wimmer, S., Castan, P., Cros, S., Johnson, N., Colacio- Rodrigez, E. 1989.** The antitumor activity of some palladium(II) complexes with chelating ligands. *Anticancer Research*, 9, 791–794.

**Wong, E., Giandomenico, C.M. 1999.** Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs. *Chemical Reviews*, 99, 2451–2466.

**Yakovchuk, P., Protozanova, E., Kamenetskii, M.D.F. 2006.** Base-stacking and base-pairing contributions into thermal stability of the DNA double helix. *Nucleic Acids Research*, 34(2): 564-574.

**Zhang, H., Barcelo, J.M., Lee, B., Kohlhagen, G., Zimonjic, D.B., Popescu, N.C., Pommier Y. 2001.** Human mitochondrial topoisomerase I. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19): 10608–10613.

**Zhao, G., Lin, H., Zhu, S., Sun, H., Chen, Y. 1998.** Dinuclear palladium(II) complexes containing two monofunctional [Pd(en)(pyridine)Cl]<sup>+</sup> units bridged by Se or S. Synthesis, characterization, cytotoxicity and kinetic studies of DNA binding. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 70, 219–226.

**Zhao, G., Lin, H., Yu, P., Sun, H., Zhu, S., Su, X., Chen, Y. 1999.** Ethylenediamine-palladium(II) complexes with pyridine and its derivatives: synthesis, molecular structure and initial antitumor studies. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 73, 145–149.

**Zhao, I.P., Huang, J.-W., Mei, W.-J., He, J., Ji, L.-N. 2010.** DNA binding and photocleavage specificities of a group of tricationic metalloporphyrins. *Spectrochimica Acta A*, 75, 1108–1114.

**Zheng, H.H., Xu, Z.H., Wang, K. 1997.** FT-Raman studies on the transformation of Gactin to F-actin, the binding of cisplatin and transplatin to F-actin and the effects of the conformation of F-actin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 20, 107–113.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ceyda İÇSEL  
Doğum Yeri ve Tarihi : Bursa 07.08.1988  
Yabancı Dili : İngilizce

### Eğitim Durumu

Lise : Bursa Kız Lisesi, Bursa, 2005  
Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi  
Kimya Bölümü, Bursa, 2009  
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü  
Bursa, 2010-

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

Yayınları :

**Icel, C., Yılmaz, V.T., Arı, F., Ulukaya, E., Harrison, W.T.A. 2013.**  
*trans*-Dichloropalladium(II) and platinum(II) complexes with 2-(hydroxymethyl)pyridine and 2-(2-hydroxyethyl)pyridine: Synthesis, structural characterization, DNA binding and *in vitro* cytotoxicity studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 386-394.

**Icel, C. Yılmaz, V.T., Gölcü, A., Ulukaya, E., Buyukgungor, O.**  
Synthesis, crystal structures, DNA binding and cytotoxicity of two novel platinum(II) complexes containing 2-(hydroxymethyl)pyridine and pyridine-2-carboxylate ligands. (Yayına gönderildi).