

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İMİDAZOLİDİNDİONDİOKSİM TÜREVLERİNİN VE PLATİN
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ANTI-TÜMÖR
ETKİLERİNİN HESAPSAL KİMYA YÖNTEMLERİ İLE
İNCELENMESİ

CANSU KÜÇÜKPOLAT
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2021

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İMİDAZOLİDİNDİONDİOKSİM
TÜREVLERİNİN VE PLATİN
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ANTİ-
TÜMÖR ETKİLERİNİN HESAPSAL KİMYA
YÖNTEMLERİ İLE İNCELENMESİ

CANSU KÜÇÜKPOLAT
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ BURCU DEDEOĞLU
II. DANIŞMAN
PROF. DR. VEFA AHSEN

GEBZE

2021

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

SYNTHESIS OF
IMIDAZOLIDINDIONDIOXIME
DERIVATIVES AND PLATINUM
COMPLEXES AND ANALYSIS OF ANTI-
TUMOR EFFECTS WITH
COMPUTATIONAL CHEMISTRY
METHODS

CANSU KÜÇÜKPOLAT
A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

SUPERVISOR
ASSIS. PROF. BURCU DEDEOĞLU
II. SUPERVISOR
PROF. DR. VEFA AHSEN

GEBZE

2021



YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 10/06/2021 tarih ve 2021/26 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 10/07/2021 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Cansu KÜÇÜKPOLAT 'ın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : DR. ÖĞR. ÜYESİ BURCU DEDEOĞLU

ÜYE

: PROF. DR. AYŞE GÜL GÜREK

ÜYE

: PROF. DR. ALİMET SEMA ÖZEN

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'nün son yıllarda yayınladığı verilere göre dünya nüfusunun artışı ve yaşlanmayla birlikte 2040 yılına gelindiğinde 28.4 milyon kanser vakası olacağı öngörülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra hasta kaybı oranı açısından ikinci sırada yer alan kanserin tedavisi için birçok bilim adamı ve medisinal kimyacı yeni antikanser ilaç molekülleri sentezleyerek yapısını aydınlatmakta ve ilaç etken maddesi olarak faz çalışmalarını yürütmektedirler.

Cisplatin klinik kullanıma giren ilk platin bazlı antikanser ilaçtır. Cisplatin hücre içinde sitoplazmaya yerleşir ve burada iki klor atomu suyla yer değiştirir. Böylece cisplatin DNA ile etkileşime hazır olur ve DNA'ya çapraz bağlanır. Cisplatinin DNA'ya çapraz bağlanması sarmalların birbirine dolanmasını sağlayarak DNA'da hasara sebep olur. Anti kanser ilaç ilerlemesinde Pt içeren ilaçların keşfi ve gelişimi önemli çalışma alanlarını oluşturmaktadır.

Bu tez çalışması, farklı sübtitüe gruplar içeren imidazolidindion dioksim bileşiklerinin literatürde bulunmayan yeni türevlerinin farmasötik potansiyeli olan biyolojik etkiye sahip Pt (II) komplekslerinin araştırılması üzerine deneysel ve teorik çalışmalardan oluşmaktadır. İmidazolidindion ve türevlerinin çeşitli kanser türlerine karşı aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bu bağlamda Pt(II) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Daha sonra seçilen Pt(II) komplekslerinin DNA'ya bağlanmasının enerji profilleri termodinamik ve kinetik açıdan birbirleriyle ve cisplatin ile karşılaştırılmıştır. Komplekslerin geometri optimizasyonları ve geçiş durumları için; DFT (Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi)/B3LYP/GENECP metodu ve 6-31+G(d,p) temel seti kullanılmıştır. Hangi türevin daha iyi aktivite gösterdiği kuantum kimyasal yöntemler ile incelenmiştir. Elde edilen bariyerler ve tepkime enerjileri kıyaslandığında, DNA'ya bağlanma tepkimesinin hidroliz tepkimesine göre daha kolay olması beklenmektedir. Kompleksler cisplatin ile karşılaştırıldığında genel olarak daha düşük enerji değerlerine sahip olduğu ve ilaç molekülü geliştirmede literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: cisplatin, vic-dioksim kanser, hesaplamalı kimya, DFT, imidazolidindion dioksim, platin kompleksi.

SUMMARY

According to data published by the World Health Organization in recent years, with the growth of the world's population and aging, it is expected that by 2040 there will be 28.4 million cases of cancer. For the treatment of cancer, which ranks second in terms of patient loss rate after cardiovascular diseases, many scientists and medicinal chemists synthesize new anticancer drug molecules, elucidating its structure and conducting phase studies as a drug active ingredient.

Cisplatin was the first platinum-based anticancer drug to enter clinical use. Cisplatin settles in the cytoplasm inside the cell, where two chlorine atoms are replaced by water. Thus, cisplatin is ready to interact with DNA and is cross-linked to DNA. Cross-linking of cisplatin to DNA causes the helices to become entangled, causing DNA damage. The discovery and development of Pt-containing drugs are important areas of study in anti-cancer drug progression.

This thesis study consists of experimental and theoretical studies on the investigation of Pt (II) complexes with biological effect with pharmaceutical potential of new derivatives of imidazolidindione dioxime compounds containing different substituent groups that are not found in the literature. It is known that imidazolidinedione and its derivatives show activity against various types of cancer. In this context, Pt(II) complexes were synthesized and their structures were elucidated by spectroscopic methods. Then, the energy profiles of the binding of selected Pt(II) complexes to DNA were compared with each other and with cisplatin in terms of thermodynamics and kinetics. For geometry optimizations and transition states of complexes; The DFT (Density Functional Theory)/B3LYP/GENECP method and the 6-31+G(d,p) basis set were used. Which derivative showed better activity was investigated by quantum chemical methods. Compared to the resulting barriers and reaction energies, it is expected that the binding reaction to DNA will be easier than the hydrolysis reaction. The complexes are generally thought to have lower energy values compared to cisplatin and will contribute to the literature in drug molecule development.

Keywords: cisplatin, *vic*-dioxime cancer, computational chemistry, DFT, imidazolidindione dioxime, platinum complex.

TEŞEKKÜR

Öncelikle sevgili danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Burcu DEDEOĞLU'na sonsuz motivasyonu, muazzam desteği, sürekli yardımını ve anlayışı ve bana verdiği tavsiyeler için herkesten önce teşekkür etmek istiyorum.

Yüksek lisans çalışmam boyunca, değerli bilgileriyle bana yol gösteren, karşılaştığım sorunları çözmemde yardımcı olan, kıymetli tecrübesiyle her türlü yardım ve himayesini esirgemeyen, gerekli her imkânı sağlayan ve projesinde bana güvenip asistanı olarak çalışma fırsatı verdiği için, hocam Prof. Dr. Vefa AHSEN'e en derin saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ışığında her zaman, her konuda bana destek olan, her daim varlığını hissettiğim kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK ve Prof. Dr. Devrim ATILLA'ya en içten sevgilerimle teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve bana destek olan Gizem GÜMÜŞGÖZ ÇELİK'in harika arkadaşlığına sahip olduğum için kendimi çok şanslı hissediyor ve kendisine çok teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım sırasında her anımı verimli, aynı zamanda eğlenceli kılan ve aynı projede çalıştığımız sevgili arkadaşım Emrah KARAHAN'a çok teşekkür ederim.

Değerli arkadaşlıklarıyla çalıştığım ortamda bana her zaman evimdeymişim gibi hissettiren ve her koşulda yardımcı olan kıymetli arkadaşlarım Aysel GÜNAY, Gülenay TUNÇ, Vuslat YÜKSEL, Özge EROĞLU ve laboratuvarındaki çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında koşulsuz sevgi ve destek kaynağım olan hayat ışığım Alper ŞANLI'ya en içten sevgilerimle teşekkür ederim.

Son olarak beni, hayatım boyunca sevgi ve ilgileriyle hep mutlu eden, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, canımdan çok sevdiğim annem, babam ve kardeşime tüm kalbimle teşekkür ediyorum...

Bu tez çalışmasına verdiği maddi destekten dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na (Proje no:118Z279) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. KAPSAM VE AMAÇ	2
3. TEORİK TEMELLER	6
3.1. Kuantum Mekanik (QM)	6
3.1.1. Hartree-Fock Teorisi (HF)	8
3.2. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)	9
3.2.1. Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (LDA)	11
3.2.2. Genellendirilmiş Gradyan Yaklaşım (GGA)	12
3.3. Temel Setler	13
3.4. Çözeltilme Modeli	15
4. İMİDAZOLİDİNDİONDİOKSİM BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ	17
4.1. Çalışmanın Amacı	18
4.2. Materyal ve Yöntem	19
4.2.1. Kullanılan Cihazlar	19
4.2.2. Yöntem	20
4.2.2.1. Glioksim (1) Sentezi	20
4.2.2.2. Diklorglioksim (2) Sentezi	21
4.2.2.3. Dibromglioksim Sentezi (3)	22
4.2.2.4. 1,3,5-Tribütil-1,3,5-triazinan (5) Sentezi	25
4.2.2.5. 1,3,5-Tris(2-Etoksietil)-1,3,5-triazinan (7) Bileşiğinin Sentezi	27
4.2.3. Ligandların Sentezi	29

4.2.3.1. (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (5a) Bileşiminin Sentezi	29
4.2.3.2. (4Z,5E)-1,3-bis(2-etoksietil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (7a) Bileşiminin Sentezi	31
4.2.4. Komplekslerin Sentezi	32
4.2.4.1. 5a-Pt-Bis Kompleksinin Sentezi	32
4.2.4.2. 7a-Pt-Bis Kompleksinin Sentezi	34
4.2.4.3. 5a-Pt-Mono Kompleksinin Sentezi	36
4.2.4.4. 7a-Pt-Mono Kompleksinin Sentezi	38
4.2.4.5. 5b-Pt-Mono Kompleksinin Sentezi	40
5. HESAPLAMA BULGULARI	42
5.1. Hesaplama Detayları	42
5.2. Elde Edilen Bulgular	44
5.2.1. 5a-Pt-Mono Kompleksi İçin Yapılan Hesaplamalar	44
5.2.2. 7a-Pt-Mono Kompleksi İçin Yapılan Hesaplamalar	53
5.2.3. Cisplatin Kompleksi İçin Yapılan Hesaplamalar	61
6. SONUÇ VE TARTIŞMA	63
6.1. Sentezler ve Karakterizasyonları	63
6.2. Hesapsal Çalışmalar	64
KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	72

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u> <u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
H	: Hamiltonian Operatörü
E	: Toplam Enerji
Ψ	: Dalga Fonksiyonu
m_i	: Çekirdek Kütlesi
h^2	: Plank Sabiti
∇^2	: Laplacian Operatörü
e	: Elektron üzerindeki yük
Z	: Atom numarası
r	: Parçacıklar arası mesafe
N	: Moleküldeki toplam elektron sayısı
χ	: Spin-orbital
$\rho(r)$	: Elektron yoğunluğu
ΔG	: Gibbs Serbest Enerjisi
Cis-Pt	: Cisplatin
ESR	: Elektron Spin Rezonans
FT-IR	: Fourier Transform Infrared
GGA	: Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı
GTO	: Gauss Tipi Orbitaller
HF	: Hartree-Fock Teorisi
IRC	: Internal Reaction Coordinate (İçsel Reaksiyon Koordinatı)
LDA	: Yerel Yoğunluk Yaklaşımı

MO	: Moleküler Orbital
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
PCM	: Polarizable Continuum Model (Polarize edilebilir süreklilik modeli)
SMD	: Solvent Model Density (Çözücü Modeli Yoğunluğu)
STO	: Slater Tipi Orbitaller
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
TRUBA	: Türk Ulusal Bilim e-Altyapısı
TS	: Geçiş durumu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: Cisplatin moleköl şekli.	2
2.2: Cisplatinin hücre içinde hidrolizi.	3
2.3: Cisplatinin DNA'nın Guanin veya Adenin'e bağlanması.	4
2.4: Cisplatinin DNA ile etkileşimi.	4
2.5: İmidazolidindion dioksim bileşiği ve R grupları.	5
4.1: vic-dioksim bileşiklerinin izomerleri.	18
4.2: Glioksalden glioksim (1) bileşiğinin elde edilme reaksiyon şeması.	20
4.3: Glioksim (1) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	21
4.4: Diklorglioksim (2) bileşiğinin elde edilme reaksiyon şeması.	21
4.5: Diklorglioksim (2) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	22
4.6: Dibromglioksim (3) bileşiğinin elde edilme reaksiyon şeması.	22
4.7: Dibromglioksim (3) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	23
4.8: Dibromglioksim (3) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	24
4.9: Dibromglioksim (3) bileşiğine ait kütle spektrumu.	24
4.10: 1,3,5-Tribütil-1,3,5-triazinan (5) bileşiğinin elde edilme reaksiyon şeması.	25
4.11: 1,3,5-Tribütil-1,3,5-triazinan (5) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	26
4.12: 1,3,5-Tribütil-1,3,5-triazinan (5) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	26
4.13: 1,3,5-tris(2-etoksietil)-1,3,5-triazinan (7) bileşiğinin elde edilme reaksiyon şeması.	27
4.14: 1,3,5-tris(2-etoksietil)-1,3,5-triazinan (7) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	28
4.15: 1,3,5-tris(2-etoksietil)-1,3,5-triazinan (7) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	28
4.16: (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (5a) bileşiğinin reaksiyon şeması.	29
4.17: (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (5a) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	30
4.18: (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (5a) bileşiğine	30

ait ^1H NMR spektrumu.	
4.19: (4Z,5E)-1,3-bis(2-etoksietil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (7a) bileşiminin reaksiyon şeması.	31
4.20: (4Z,5E)-1,3-bis(2-etoksietil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (7a) bileşimine ait FT-IR spektrumu.	32
4.21: 5a-Pt-Bis kompleksinin reaksiyon şeması.	32
4.22: 5a-Pt-Bis kompleksine ait FT-IR spektrumu.	33
4.23: 5a-Pt-Bis kompleksine ait kütle spektrumu.	34
4.24: 7a-Pt-Bis kompleksinin reaksiyon şeması.	34
4.25: 7a-Pt-Bis kompleksine ait FT-IR spektrumu.	35
4.26: 7a-Pt-Bis kompleksine ait kütle spektrumu.	36
4.27: 5a-Pt-Mono kompleksinin reaksiyon şeması.	36
4.28: 5a-Pt-Mono kompleksine ait FT-IR spektrumu.	37
4.29: 5a-Pt-Mono kompleksine ait kütle spektrumu.	38
4.30: 7a-Pt-Mono kompleksinin reaksiyon şeması.	38
4.31: 7a-Pt-Mono kompleksine ait FT-IR spektrumu.	39
4.32: 7a-Pt-Mono kompleksine ait kütle spektrumu.	40
4.33: 5b-Pt-Mono kompleksinin reaksiyon şeması.	40
4.34: 5b-Pt-Mono kompleksine ait FT-IR spektrumu.	41
4.35: 5b-Pt-Mono Kompleksine ait kütle spektrumu.	41
5.1: Pt(II) kompleksleri üzerindeki Cl-H ₂ O yer değiştirme denge reaksiyonu.	43
5.2: 5a-Pt-Mono kompleksi üzerindeki Cl-H ₂ O ve H ₂ O-Guanin yer değiştirme mekanizması..	44
5.3: 5a-Pt-Mono kompleksinin hidroliz tepkimesinin enerji profili.	51
5.5: 7a-Pt-Mono kompleksi üzerindeki Cl-H ₂ O ve H ₂ O-Guanin yer değiştirme mekanizması.	53
5.6: 7a-Pt-Mono kompleksinin hidroliz tepkimesinin enerji profili.	59
5.7: 7a-Pt-Mono kompleksinin DNA Guanin'e bağlanma tepkimesinin enerji profili.	60
5.8: Cisplatin kompleksi üzerindeki Cl-H ₂ O ve H ₂ O -Guanin yer değiştirme mekanizması.	61
5.9: Cisplatin kompleksinin hidroliz tepkimesinin enerji profili.	61

5.10:	Cisplatin kompleksinin DNA Guanin'e bağlanma tepkimesinin enerji profili.	62
6.1:	5a-Pt-Mono kompleksi için reaksiyon enerji profilleri.	64
6.2:	7a-Pt-Mono kompleksi için reaksiyon enerji profilleri.	65
6.3:	Cisplatin kompleksi için reaksiyon enerji profilleri.	66

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa</u>
4.1: Karakterizasyon ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar..	19
5.1: 5a-Pt-Mono kompleksleri geçiş hal yapıları ve ara ürünlerine ait 3 boyutlu molekül yapılarının önemli bağ açıları ve bağ uzunlukları.	45
5.2: 5a-Pt-Mono kompleksinin hidroliz tepkimesine ait Gibbs enerjileri (kkal/mol).	50
5.3: 5a-Pt-Mono kompleksinin DNA Guanin'e bağlanma tepkimesine ait Gibbs enerjileri (kkal/mol).	50
5.4: 7a-Pt-Mono kompleksleri geçiş hal yapıları ve ara ürünlerine ait 3 boyutlu molekül yapılarının önemli bağ açıları ve bağ uzunlukları.	54
5.5: 7a-Pt-Mono kompleksinin hidroliz tepkimesine ait Gibbs enerjileri (kkal/mol).	58
5.6: 5a-Pt-Mono kompleksinin DNA Guanin'e bağlanma tepkimesine ait Gibbs enerjileri (kkal/mol).	59

1. GİRİŞ

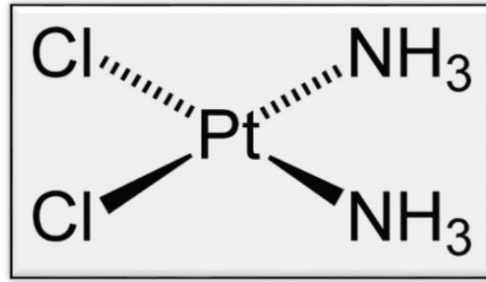
Kimya bilimi maddeyi ve dönüşümlerini inceleyen ana bilim dalıdır. Atomlar bu kapsamda mevcut kabul gören bir modeli temsil eder. Kimya dendiğinde akla ilk gelen şey ise şüphesiz laboratuvarıdır ve laboratuvarsız bir kimya neredeyse düşünülemez. Ancak günümüzde hesaplamalı kimyada deneysel kimya kadar ilgi görmektedir ve artık çoğu çalışma yüksek performanslı bilgisayarlarda yapılmaktadır.

Deneysel ve hesapsal çalışmalar kimya biliminde ayrılmaz ikili olarak karşımıza çıkar. Deneysel kimya, moleküllerin sentezine ya da gözlemlenebilir özelliklerin ölçülmesine dayanır ve laboratuvar ortamında gerçekleşir. Hesaplamalı kimya ise, fizik prensiplerinden (kuantum mekanik, moleküler mekanik, moleküler dinamik) türetilmiş matematiksel denklemleri (teorik kimya yöntemleri) kullanarak kimyanın bilgisayar ortamında atomik ve moleküler boyutta modellenmesi olarak tanımlanır. Hesaplamalı kimya, deneysel çalışmaların yerine geçmez, ancak bilinen kimyanın açıklanmasında ve doğrulanmasında önemli bir role sahiptir. Özellikle uzun zaman alan deneyler ve satın alması zor pahalı malzemeler için denemelere başlamadan önce önemli tahminlerde bulunarak bize katkı sağlar [1].

Bu tez çalışmasında, imidazolidindion bileşiklerinin literatürde bulunmayan yeni türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen maddelerin hesaplamalı kimya çalışmaları yapılmıştır. İmidazolidindion dioksim ve bunun türevlerinin çeşitli kanser türlerine karşı aktivite gösterdiği bilinmektedir [2]. Son yıllarda dünyada en sık rastlanan hastalıkların başında kanser gelmektedir ve her yıl birçok insan bu hastalık yüzünden hayatını kaybetmektedir. Buna ithafen hastalığın tedavisinde birçok anti kanser ilaç kullanılmaktadır. Anti kanser ilaç ilerlemesinde Pt içeren ilaçların keşfi ve gelişimi önemli çalışma alanlarını oluşturmaktadır. Bu tezde yeni imidazolidindion türevleri ve onların Pt (II) komplekslerinin sentezleri yapılmış ve sentezlenen kompleksler hesaplamalı kimya yöntemleri ile incelenmiştir.

2. KAPSAM VE AMAÇ

Cisplatin ve türevi ilaçlar son yıllarda kanser tedavisinde kullanılmakta olup bazı tip tümörlere karşı yüksek anti kanser aktivite göstermektedir [3]. Cisplatin kafa, boyun, testis ve yumurtalık karsinomu gibi çeşitli tümörlerin tedavisinde kullanılan etkili kemoterapi ilaçlarından biridir. Ayrıca klinik kullanıma giren ilk platin bazlı ilaçtır. Bu inorganik bileşik yatay düzlemin cis pozisyonunda amonyak ve klor atomları ile çevrelenmiş bir platin (Şekil 2.1) atomundan oluşmaktadır [4].

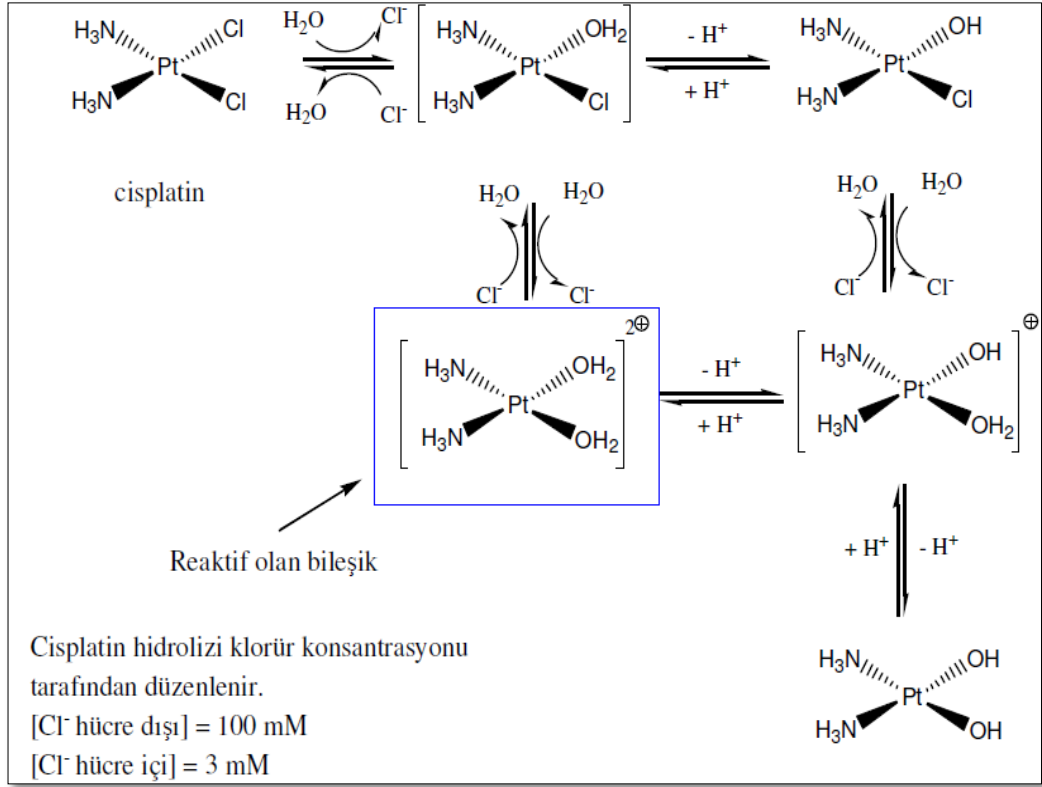


Şekil 2.1: Cisplatin molekül şekli.

Cisplatinin antineoplastik (tümör engelleyici) aktivitesi 1960’larda keşfedilmiş ve antikanser ilaçlarda kullanılmaya başlanmıştır. Platin bazlı ilaçların kanser hücrelerini öldürdüğü pek çok mekanizmalar bulunmaktadır [5]. Bu ilaçlar ilk olarak hücre içerisinde hidrolize uğrayarak aktif türevlere dönüştürülür ve daha sonra nükleer DNA’ya bağlanma yoluyla anti kanser etkisini göstermektedir.

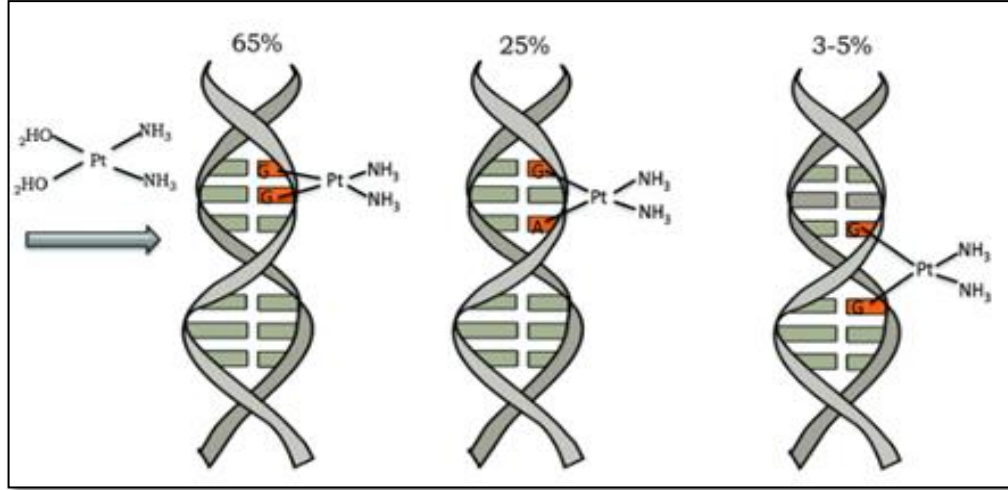
Cisplatin önce hücre duvarını geçerek sitoplazma içine yerleşir. Sitoplazma dışındaki klorür iyonu derişimi yaklaşık 100 mM civarındadır ve kompleksin hidrolizini önleyecek kadar yüksektir. Ancak hücre içinde hidroliz gerçekleştiği için klorür iyonu derişimi düşmektedir.

Hücre içerisindeki klorür iyonu derişimi ise 3 mM'dır. Sitoplazma içinde hidroliz olan cisplatinden (Şekil 2.2) iki klorür ligandı su ligandlarıyla yer değıştirerek hücre duvarından geçebilen katyonik bir kompleks iyon oluşur [6].



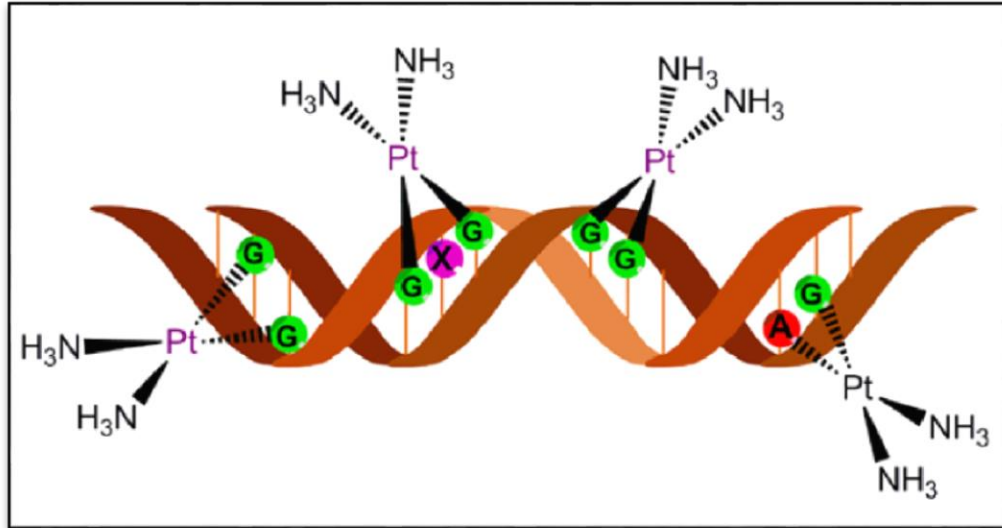
Şekil 2.2: Cisplatinin hücre içinde hidrolizi [7].

Hidroliz ürünü pozitif yüklü $[Pt(NH_3)_2(OH_2)_2]^{2+}$, DNA makromolekülü tarafından elektrostatik olarak çekilir. Böylece katyonik kompleks DNA'ya yaklaşır. Nötr koşullarda Pt, guaninin N7 atomuna, adeninin N7 ve N1 atomlarına (Şekil 2.3) bağlanabilmektedir. Çift sarmalın ana oluğuna yerleştirilmiş olan guaninin N7'si metal bağlanmasına çok yakındır ve platinasyon için en reaktif nükleofilik alandır.



Şekil 2.3: Cisplatinin DNA'nın Guanin veya Adenin'e bağlanması.

Cisplatinin DNA'ya çapraz bağlanması (Şekil 2.4) sarmalların birbirine dolanmasına yol açarak DNA'da hasara sebep olmaktadır.



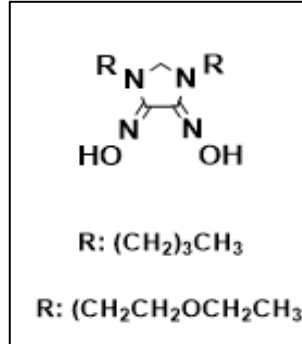
Şekil 2.4: Cisplatinin DNA ile etkileşimi.

Yani cisplatin-DNA çapraz bağ oluşumu, DNA'nın yapısını bozarak sarmal yapının kararlılığını yitirmesi ile sonuçlanır. Ortaya çıkan bu durum, cisplatinin anti-tümör aktivitesinin anahtarıdır.

Sonuç olarak DNA transkripsiyonunu (DNA zinciri aracılığıyla mRNA sentezini) baskılayarak hücre ölümüne yol açmaktadır [6].

Bu çalışma farklı R grupları içeren imidazolidindion dioksim ve türevlerinin

farmasötik potansiyeli olan biyolojik aktiviteye sahip Pt komplekslerinin araştırılması üzerine deneysel ve teorik çalışmalardan oluşmaktadır.



Şekil 2.5: İmidazolidindion dioksim bileşiği ve R grupları.

İlk üç bölümde giriş, kapsam ve amaç ve hesaplamalı kimyanın teorik geçmişinden bahsedilmiştir. Dördüncü bölümde imidazolidindion ve türevlerinin özellikleri, sentezi ve karakterizasyonu açısından incelenmiştir. Beşinci bölümde sentezlenen moleküller reaksiyon mekanizmaları ve enerjileri açısından hesaplama araçları ile modellenmeleri açıklanmıştır. Altıncı bölümde ise sonuçlar ve tartışmadan bahsedilmiştir.

3. TEORİK TEMELLER

Hesaplamalı kimya Teorik Kimyanın hızla büyüyen bir alt dalıdır. Kimyasal problemleri hesap yoluyla inceler. Bu problemlerin incelenmesinde kullanılan birtakım yöntemler aşağıda tanımlanmıştır.

Moleküler Mekanik (MM); bu yöntemde bir bileşiğin toplam enerjisi için dalga fonksiyonu veya toplam elektron yoğunluğu hesaplamak zorunda kalmadan moleküler sistemlerin çekirdek etkileşimleri esas alınmaktadır. MM, büyük moleküllerin geometrilerini ve enerjilerini hızlı bir şekilde hesaplar, ancak elektronik özellikleri hakkında bilgi vermez.

Yarı Deneysel Yöntemler (SE); bu hesaplama yönteminde iki elektron integrali gibi belirli bilgilere yaklaşılmakta veya tamamen ihmal edilmektedir. Bu yöntemde hesaplamanın bir kısmı atlanarak olası hataların düzeltilmesi için bilinen deneysel ölçüm sonuçları kullanılarak en iyi sonuca ulaşmak amaçlanmaktadır.

Ab initio Yöntemler; elektronların ortalama etkisini Schrödinger denklemini kullanarak hesaplar ve deneysel veri içermez.

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT); bir molekülün enerjisini dalga fonksiyonu yerine elektron yoğunluğu fonksiyoneli kullanarak hesaplar.

Moleküler Dinamik (MD); bir molekülün zamana bağlı değişiminin simülasyonudur. Herhangi bir geometri için atomlar üzerindeki kuvvetleri hesaplamak için kullanılır [8].

3.1. Kuantum Mekanik (QM)

Kuantum mekanik bir atom veya molekülün elektronlarının matematiksel açıklamasıdır. Bir sistemin elektronik yapısını bilmek sistemin tüm kimyasal özelliklerinin bilinmesini sağlar. Aynı zamanda sistemin fiziksel özellikleri hakkında iyi tahminler yapılmasına izin verir. QM denklemleri sadece bir elektron sistemi için tam olarak çözülmüştür. Moleküllerin elektronik özellikleri ve yapıları temel olarak Schrödinger denklemi ile tanımlanır;

$$H\psi = E\psi \quad (3.1)$$

Burada H Hamilton operatörü, E toplam enerji ve ψ ise dalga fonksiyonudur. Hamilton operatörü kinetik ve potansiyel enerjileri kapsayan tüm enerji terimlerinin toplamıdır. E_I^{kin} kinetik enerjideki çekirdeklere, E_i^{kin} ise elektronlara aittir. Potansiyel enerjiler çekirdek-elektron (U_{Ii}), elektron-elektron (U_{ij}) ve çekirdek-çekirdeğin (U_{IJ}) Coulomb etkileşimlerinden kaynaklanır. Burada m_I ve m_i çekirdek ve elektronun kütleleri, $\hbar$ plank sabiti, ∇^2 Laplacian operatörü, e elektron üzerindeki yük, Z atom numarası ve r ise parçacıklar arası mesafedir [9].

$$H = E_I^{kin} + E_i^{kin} + U_{Ii} + U_{ij} + U_{ij} \quad (3.2)$$

$$H = - \sum_I \frac{\hbar^2}{2m_I} \nabla_I^2 - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_I \frac{e^2 Z_I}{r_{iI}} + \sum_{i < j} \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{I < J} \frac{e^2 Z_I Z_J}{r_{IJ}} \quad (3.3)$$

Şu anda mevcut olan yazılımlarda yukarıda belirtilen Hamilton operatörü neredeyse hiç kullanılmamaktadır. Çünkü çok elektronlu atom veya moleküller için tam çözümleme yapılamaz. Ancak Born-Oppenheimer yaklaşımı sorunu daha basit hale getirmek için nükleer hareketlerle, elektron hareketlerini birbirinden ayırmıştır.

$$H_{el} = E_I^{kin} + U_{Ii} + U_{ij} \quad (3.4)$$

Sonuç olarak, Born-Oppenheimer yaklaşımı ile ilgili Schrödinger denklemi,

$$(H_{el} + V_{nn}) \psi_{el} = E_{el} \psi_{el} \quad (3.5)$$

V_{nn} nükleer-nükleer itme enerjisi iken E_{el} ise elektronik enerjidir.

Schrödinger denkleminin çözümü kolay gibi gözükse de çok elektronlu sistemlerde çözmek çok karmaşıktır. Denklem H atomu, H molekülü iyonu ve bir kutudaki parçacık için tam olarak çözülebilir. Diğer sistemler için varyasyonel yöntem kullanılabilir [10].

$$\Psi H \Psi = \Psi E \Psi \quad (3.6)$$

Schrödinger denkleminin çok atomlu moleküllere uygulanamaması sebebiyle Hartree Fock (HF) teorisi ve Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) gibi yaklaşımlar ortaya çıkmıştır.

3.2. Hartree-Fock Teorisi (HF)

Hartree-Fock teorisi çok elektronlu sistemler için tek elektron yaklaşım tekniğinin kullanıldığı bir yöntemdir. Her elektron ortalama elektron-elektron itilmesinin dahil edildiği ortalama etkileşimler dikkate alınarak, bir elektronun diğer tüm elektronların ortalama alanı içinde hareket ettiğini varsayar. Bu metod varyasyonel bir mantığa sahiptir ve hesaplamalardan gelen enerjiler her zaman tam enerjiden daha büyüktür [11].

Tek Slater determinantı dalga fonksiyonun yaklaşım olarak bir dizi N tek elektron dalga fonksiyonundan oluşur.

$$\psi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \cdots & \chi_N(1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(N) & \cdots & \chi_N(N) \end{vmatrix} \quad (3.7)$$

Denklem 3.7’de N moleküldeki toplam elektron sayısıdır ve χ mekânsal dalga fonksiyonuyla çarpılan spin fonksiyonuna eşit bir spin orbitalidir. Minimum enerji Slater determinantına varyasyonel yöntem uygulanarak spin orbitallerinin χ optimizasyonu ile hesaplanır.

Böylece, en iyi dönüş yörüngesini belirleyen ve en düşük değere ulaştıracak Hartree-Fock denklemi kullanılır. Hartree-Fock denklemi;

$$f_i \chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad (3.8)$$

Burada f_i Fock operatörüdür, χ_i ise f_i ’nin bir öz fonksiyonudur ve ε_i yörüngenin karşılık gelen enerjisidir.

Fock operatörü her bir elektron için şöyle tanımlanır;

$$f_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_k^{nuclei} \frac{Z_k}{r_{ik}} + V_{HF}(i) \quad (3.9)$$

$V_{HF}(i)$ terimi Hartree-Fock potansiyelidir ve diğer elektronlara bağlı olarak her elektronun ortalama itme potansiyelini temsil etmektedir.

Bu yöntemin avantajlarından biri çok elektronlu Schrödinger denklemini çok daha basit tek elektronlu denklemlere ayırmasıdır. Her bir elektron denklemini, yörünge adı verilen tek elektronlu bir dalga fonksiyonu ve yörünge enerjisi adı verilen bir enerji verecek şekilde çözülür. Ancak Hartree-Fock teorisi elektronlar arasındaki korelasyonu ihmal eder. Elektronlar, diğer elektronlardan kaynaklanan etkileşimi yok sayar ve potansiyel enerjisi gerçek enerjiden bir miktar fazla olan HF enerjisi gerçek toplam enerjiye bir üst limit oluşturur. Yani HF teorisi yeterince doğru nicel tahminler yapamaz [11].

Elektron korelasyon etkileri de dahil olmak üzere dalga fonksiyonunun hesaplanmasına birtakım yöntemler bulunmaktadır. Ancak bu yöntemler hesaplama açısından pahalıdır. HF metodunun yetersizliği ve daha yüksek yöntemlerin maliyeti göz önüne alındığında yoğunluk fonksiyonel teorisi bu problemi çözmek için daha ucuz bir yöntem sunmaktadır.

3.3. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) birçok elektron sistemi için Schrödinger denklemini yaklaşık çözüm elde etmek için kullanılan bir yöntem olup 1964'te önerilen Kohn-Hohenberg teoremlerine dayanır. DFT, HF teorisinden farklı olarak dalga fonksiyonu yerine elektron yoğunluğunu kullanır. HF yönteminde, N elektron sistemi için 4N koordinatlarına bağlı bir elektronik dalga fonksiyonu kullanılır. DFT'de ise sistemin özelliklerini hesaplamak için 3 (x,y,z) uzaysal koordinatlara bağlı $\rho(r)$ elektron yoğunluk fonksiyonu kullanılır [12]. Kohn-Hohenberg teoremi, sistemin yoğunluğunun, sistemin tüm yer durumu özelliklerini belirlediğini ifade eder. Toplam yer durumu elektronik enerjisi, çekirdek-elektron çekim potansiyeli enerjilerinin, elektron kinetik enerjilerinin ve elektron-elektron itme potansiyel enerjilerinin

toplamıdır ve her biri yer-durum elektron yoğunluğunun $\rho(r)$ bir fonksiyonudur. Burada r elektronların hem spin hem de uzaysal koordinatlarını ifade etmektedir.

$$E[\rho(r)] = \int V(r) \rho(r) dr + T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad (3.10)$$

$$P(r) = N \int \dots \int |\psi(r_1, r_2, \dots, r_n)|^2 dr_1 dr_2 \dots dr_n \quad (3.11)$$

1965 yılında Kohn ve Sham etkileşmeyen elektronlar için bir referans sistem fikri ortaya attılar. Böylece elektronik enerji yeniden şu şekilde yazılabilir;

$$E[\rho(r)] = \int V(r) \rho(r) d(r) + T_{ni}[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (3.12)$$

Burada $J[\rho]$ Coulomb enerjisi, $T_{ni}[\rho]$ etkileşmeyen elektronların kinetik enerjisi ve $E_{xc}[\rho]$ değişim-korelasyon enerji fonksiyonelliğidir. Coulomb enerji terimi istenmeyen elektron-elektron itme enerjisini ifade eder. Bu nedenle toplam elektronik enerjiyi olumsuz etkiler. Değişim-korelasyon enerji fonksiyonelliği ise etkileşen ve etkileşmeyen elektron sistemleri arasındaki kinetik enerji farkından kinetik bir enerji terimi içerir. Bundan dolayı bir değişim fonksiyonel $E_x[\rho]$ ve bir korelasyon fonksiyoneli $E_c[\rho]$ 'nin toplamı olarak ifade edilir.

Kohn-Sham yoğunluk fonksiyonel teorisinde toplam enerji en aza indirilmesiyle V_{KS} dikkate alınır;

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{KS} \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (3.13)$$

V_{KS} şöyle ifade edilir;

$$V_{KS} = v(r) + \frac{\partial J[\rho]}{\partial \rho(r)} + \frac{\partial E_{xc}[\rho]}{\partial \rho(r)} \quad (3.14)$$

$$V_{KS} = v(r) + \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + V_{xc}(r) \quad (3.15)$$

Burada $V_{xc}(r)$ değişim-korelasyon potansiyelidir ve bağımsız orbitaller ψ_i Kohn-Sham orbitalleri olarak bilinir. Eğer değişim-korelasyon fonksiyonu tam olarak bilinirse kesin yoğunluğu vermektedir. Bu işlevin kesin formu bilinmemektedir ve yerel yoğunluk yaklaşımı (LDA) ile başlayarak yeni formlar geliştirilmiştir [13-14].

3.3.1. Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (LDA)

Kohn-Sham teorisinden geliştirilen DFT teorisinin moleküler sistemlere uygulanabilmesi için geliştirilen ilk yaklaşım yerel yoğunluk yaklaşımı (LDA)dır. Yerel yoğunluk yaklaşımı tüm değişim-korelasyon fonksiyonlarının temelidir. Bu yaklaşım herhangi bir noktada değişim-korelasyon enerjisinin, bu noktada sadece elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olduğunu varsayar. Böylece bu modelin merkezinde toplam sistemin nötr olması için elektronların pozitif bir arka plan yük dağılımı üzerinde hareket ettiği bir sistem olan tek tip bir elektron gazı düşüncesi bulunur. Enerji ifadesi;

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int \rho(r) v(r) dr + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + E_b \quad (3.16)$$

Burada E_b pozitif arka planın elektrostatik enerjisidir. Pozitif yük yoğunluğu, partiküllerin homojen dağılımı nedeniyle elektron yoğunluğunun negatifi olduğundan, enerji ifadesi şöyledir;

$$E[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (3.17)$$

$$E[\rho] = T_s[\rho] + E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (3.18)$$

Kinetik enerji işlevselliği şöyle yazılır;

$$T_s[\rho] = C_F \int \rho(r)^{5/3} dr \quad (3.19)$$

Burada C_F 2. 8712'ye eşit sabit olarak verilmiştir. Değişim fonksiyonelliği ise şöyledir;

$$E_x[\rho] = -C_x \int \rho(r)^{4/3} dr \quad (3.20)$$

C_x 0.7386'ya eşit sabit olarak verilmiştir. Homojen bir elektron gazı için korelasyon enerjisi $E_c[\rho]$ Monte Carlo hesaplama sonuçlarının parametrelendirilmesinden gelmektedir.

Herhangi bir sonlu çok elektronlu sistemin değişim enerji yoğunluğunun asimptotik davranışı ise şöyledir;

$$\lim_{x \rightarrow \infty} U_x^\sigma = -\frac{1}{r} \quad (3.21)$$

U_x^σ ise $E_x[\rho]$ ile ilişkilidir;

$$E_x[\rho] = \frac{1}{2} \sum_{\sigma} \int \rho_{\sigma} U_x^{\sigma} dr \quad (3.22)$$

Yerel yoğunluk yaklaşımında elektron yoğunluğunun her yerde aynı olduğu varsayılır, ancak bağlanma enerjilerini daha yüksek hesaplar ve bundan dolayı kimyasal reaksiyonları incelemek için yeterli değildir [14]. Genelleştirilmiş gradyan yaklaşım (GGA) yöntemi, değişim ve korelasyon enerjisini sadece yoğunluğa bağlı değil aynı zamanda gradyanda ekleyerek elektron yoğunluğunun doğasını daha detaylı olarak ele alır.

3.3.2. Genellendirilmiş Gradyan Yaklaşım (GGA)

Genelleştirilmiş gradyan yaklaşımı (GGA), yerel yoğunluk yaklaşımı (LDA) tarafından sağlanan denklemlere yerel spin gradyentlerini ilave ederek doğruluğu artırır. GGA fonksiyonları sadece bir noktadaki yoğunluğun değerine değil eğimine de bağlıdır [15].

$$E_{XC}^{GGA}[n] = \int n(r)\epsilon_{XC}(n(r), |\nabla n(r)|)dr \quad (3.23)$$

Çoğu GGA fonksiyonu, LDA fonksiyonuna eklenen bir düzeltme şeklindedir;

$$E_{X/C}^{LDA}[n] = E_{X/C}^{LDA}[n] + \Delta\epsilon_{XC} \left[\frac{|\nabla(r)|}{n^{4/3}(r)} \right] \quad (3.24)$$

GGA işlevleri üzerinde hibrit-GGA ve meta-GGA gibi çeşitli düzenlemeler bulunur. Hibrit-GGA, değişim korelasyonunu bir HF değişim yüzdesi ile birleştiren alternatif bir yaklaşımdır. 1993 yılında Becke, HF ile değişim-korelasyonun bir bölümünü karıştıran ve üç ampirik parametreyi birleştiren hibrit bir yöntem olan B3LYP'i önermiştir. Aşağıda verilen fonksiyon, DFT ve HF yöntemlerinden alınan LDA ve GGA fonksiyonları arasında bir karışım olan B3LYP, en ünlü hibrit yoğunluk fonksiyonudur.

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)E_X^{LSDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^B + (1 - c)E_C^{LSDA} + cE_C^{LYP} \quad (3.25)$$

Burada a, b, c bir dizi atomizasyon enerjisi olan iyonizasyon potansiyelleri (LSDA ve HF), proton afiniteleri (Becke) ve toplam atom enerjileri (Lee-Yang-Parr) fonksiyonelleridir [12,15].

3.4. Temel Setler

Temel set, moleküler orbitalleri (MO) oluşturmak için kullanılan temel fonksiyonların işlevsel kümesidir. Atomik orbitallerin (LCAO-MO) yaklaşımının doğrusal kombinasyonu, atomik orbitallerden moleküler orbitalleri tanımlamak için kullanılır. Moleküler orbitaller, önceden tanımlı tek elektron atomik fonksiyonları olan temel fonksiyonların doğrusal bir kombinasyonu olarak bilinir.

$$\phi = \sum_{\alpha=1}^M c_{\alpha} \chi_{\alpha} \quad (3.26)$$

Burada M temel fonksiyonların sayısı ve c_{α} genişleme kat sayısıdır. Slater tipi orbitaller (STO) ve Gauss tipi orbitaller (GTO) olmak üzere 2 çeşit temel fonksiyon vardır. STO' lar doğru şekle sahip oldukları için moleküler orbitalleri genişletmek için oldukça uygundur. GTO' lar STO' ya göre daha basit bir formüle sahip olduğu için moleküler integralleri verimli bir şekilde hesaplar. Bu nedenle modern DFT uygulamalarında genellikle GTO temel fonksiyonu kullanılır.

Atomik orbitaller için birçok temel set bulunmaktadır. Bunlar Minimal temel set, Split-Valence set, Polarizasyon temel set ve Difüzyon fonksiyonlarıdır. Bunlardan en popülerleri Pople tarafından geliştirilen bölünmüş değerlik esaslı küme (Split-Valence) yöntemidir. Bu yöntemde bir atomun çekirdek ve değerlik elektronları için iki farklı baz seti kullanır. Çekirdek elektronlar, kimyasal ortamdan değerlik elektronlarına göre daha az etkilendiği için, çekirdek elektronlar minimal temel set ile hesaplanırken, değerlik elektronlar daha büyük bir temel set ile hesaplanır [16].

Split-valence temel set için 3-21G ve 6-31G örnek verilebilir. Burada çizginin sol tarafındaki sayı iç kabuk orbitalleri için Gauss fonksiyonları ve sağ tarafındaki sayı değerlik elektronları için işlev görmektedir.

Temel setlerin boyutu, tam elektronik enerjiye ulaşmak için polarizasyon ve difüzyon fonksiyonları ile geliştirilebilir. Polarizasyon fonksiyonları, * veya (d) ile belirtilen tüm ağır atomlara daha yüksek açısal momentum ekler. ** veya (d,p) ise hidrojen atomu için polarize sağlamaktadır. Polarizasyon fonksiyonları moleküllerde temel setin esnekliğini arttırmak ve bağlanma bölgelerindeki elektron yoğunluğunu daha iyi temsil etmek için kullanılır.

Difüzyon fonksiyonları bir '+' ile ifade edilir ve orbitallerin daha büyük boşlukları işgal etmesine izin verir. Genellikle serbest elektronları olan, anyonlar veya uyarılmış durumdaki atomlar için kullanılır. Bir '+' sadece p orbitallerinin dikkate alındığını gösterirken, '++' hem p hem de s orbitallerini dikkate alır [9].

3.5. Çözümlenme Modeli

Kuantum kimyasal hesaplamalarda, çözelti fazındaki kimyasal reaksiyonları incelerken, çözücü ortamının etkileri göz ardı edilemez. Bu nedenle bu etkileri dikkate alan ve reaksiyon üzerindeki çözücü etkisini nicel bir şekilde belirlenmesini sağlayan doğru bir modele ihtiyaç vardır. Genel olarak solvasyon Açık=explicit (sistem içerisine solventin direkt olarak eklenmesi) ve örtük=implicit (sisteme solventin dielektrik sabitinin eklenmesi) olarak ikiye ayrılır.

Açık (explicit) modelde her bir solvent molekülünün moleküler detayları modele doğrudan eklenir. Çözünen-çözücü etkileşimleri simüle edilerek serbest solvent enerjisi hesaplanabilir. Örtük (implicit) modelde ise çözücü sabit dielektrik sabiti ile polarize edilebilir ve çözünen madde bu dielektrik ortam ile çevrili boşluğun içine yerleştirilir.

Örtük (implicit) çözeltileme modeli, sürekli ortam çözeltileme modeli olarak bilinir. Toplam solvasyon serbest enerjisi;

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{disp}} \quad (3.27)$$

Burada ΔG_{elec} elektrostatik çözünen-çözücü arasındaki enerjiyi, ΔG_{cav} çözünmüş maddenin bir boşluk içinden ortama yerleştirilmesinin enerjik maliyeti ve ΔG_{disp} ise çözücü ve çözünen madde arasındaki dağılım etkileşimlerini gösterir.

Polarize edilebilir süreklilik modeli (PCM), polarize edilebilir sürekli solvasyon modelleri sınıfında bulunur [17]. PCM’de çözünen madde, atomların van der Waals yarıçapları tarafından önceden belirlenmiş bir faktörle çarpılır ve atomlar üzerinde ortalanan bir dizi küre (bazen sadece ağır atomlar üzerinde) tarafından belirlenen bir boşluğa gömülür. Boşluk yüzeyi daha sonra polarizasyon yüklerinin yerleştirildiği küçük bölgelere bölünür. PCM hesaplamaları yapmak için 3 farklı yöntem vardır. Orijinal yöntem Dielektrik PCM (D-PCM) denir, ikinci modele etrafındaki ortamın bir dielektrik yerine iletken olarak modellendiği İletken benzeri (Conductor-like) PCM (C-PCM) [18] ve üçüncü yöntem ise PCM denklemlerinin integral denklem formalizminde (IEF-PCM) yeniden düzenlenmiştir [19,20]. IEF-PCM’in kendi içerisinde SMD (Solvent Model Density) yani çözünen molekülün kuantum mekanik yük yoğunluğuna dayanan yeni bir sürekli çözme modeli bulunmaktadır.

Model gözlemlenebilir çözümsüz enerjiyi iki bileşene ayırır. Birinci bileşen, elektrostatikler için homojen olmayan Poisson denkleminin IEF-PCM açısından çözümünü içeren yığın elektrostatik katkıdır. Toplu elektrostatik hesaplama için boşluklar, nükleer merkezli kürelerin üst üste binmesiyle tanımlanır. İkinci bileşen ise birinci çözme kabuğundaki çözünen ve çözücü molekülleri arasındaki kısa menzilli etkileşimlerden kaynaklanan katkıdır. Bu katkı, çözünen maddenin ayrı atomlarının çözücüyle erişilebilen yüzey alanlarıyla orantılı terimlerin toplamıdır [21]. Bu model 100'den fazla çözücü için parametrelendirilme avantajına sahiptir. SMD modeli özellikle su çözücüsünde nötr molekülleri hesaplamak için iyi bir performans göstermiştir [22].

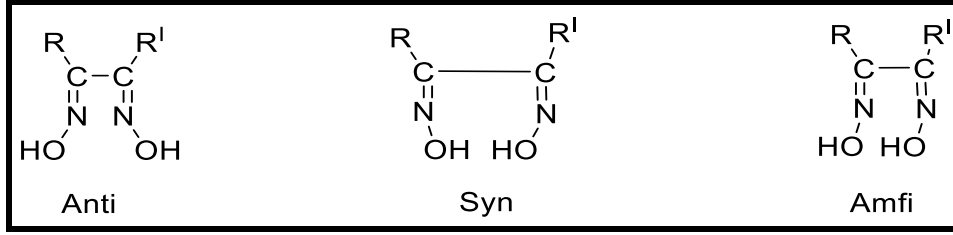
4. İMİDAZOLİDİNDİONDİOKSİM BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ

Koordinasyon bileşikleri anorganik kimyanın önemli bir bölümünü oluştururken aynı zamanda hızlı gelişen ve çok sayıda araştırma ve uygulama yapılan bir bilim dalıdır. Koordinasyon bileşiğinin adı “koordine kovalent bağ” dan gelmektedir. Bir metal atomu ile bir veya daha çok ligandın oluşturduğu bileşiklerdir. Bu bileşiklerde genellikle ligandan metale bir elektron çifti verilmektedir. Koordine kovalent bağlar ile kovalent bağların özellikleri birbiri ile aynıdır, ancak oluşumları farklıdır. Kovalent bağlarda bağı oluşturan her bir atom elektron verir, bu iki bağı sadece formal elektron yükleri farkedilebilirken, koordinasyon bileşikleri bir asit-baz katılma bileşiğidir ve kompleks olarak adlandırılmaktadır.

Koordinasyon bileşikleri günümüzde tekstil boyaları, ilaç sanayi, pigmentler, flotasyon aracı olarak cevher zenginleştirme, antioksidan, dezenfektan, suların sertliğinin giderilmesinde ve stabilizatör maddelerin sentezi gibi alanlarda koordinasyon bileşiklerinden yararlanılmaktadır [23].

Oksimler oksi ve imin kelimelerinin kısaltılmasıyla meydana gelmiş bir gruptur. $C=N-OH$ grubu içeren maddeler oksim olarak adlandırılırlar. Oksimler taşıdıkları OH grubu nedeniyle zayıf asidik ve $C=N$ grupları nedeniyle ise zayıf bazik karaktere sahip amfoter maddelerdir. Amfoter özellikteki bu maddeler mineral asitlerde ve kuvvetli bazların seyreltik çözeltilerinde çözünürler ve sudaki çözünürlükleri çok azdır. Oksimler genellikle renksiz, orta derecede eriyen oldukça kararlı maddelerdir. Ancak uzun süre ısı, ışık ve havaya maruz kaldıklarında bozulma meydana gelebilir.

vic-dioksim adını alan organik ligandlarda ise $-OH$ grubunu $C=N$ etrafındaki pozisyonu geometrik izomeriye sebep olmaktadır. $C=N$ grubu etrafında dönme zorluğu nedeniyle bu izomerlerin ayrı ayrı izolasyonu mümkündür [24]. Bu izomerlerin adlandırılmaları aşağıda görüldüğü şekilde yapılmaktadır:



Şekil 4.1: *vic*-dioksim bileşiklerinin izomerleri.

Dioksim ligandları ile geçiş metal komplekslerinin kimyası çok çalışılmakta ve birçok araştırmanın da konusu olmaktadır. Örneğin *vic*-dioksimler B₁₂ vitamininin indirgenme bio işlevini üstlenen bir model bileşik olup ilgi odağı olmayı başarmıştır [25]. *vic*-dioksim metal kompleksleri, koordinasyon kimyasının ilk çalışma alanlarından biri olup, o zamandan günümüze birçok yalancı makrosiklik ve BF₂⁺-köprülü oksimler sentezlenmiştir [26]. Son zamanlarda metal içeren oksim komplekslerin tıpta kullanılmaya başlamasıyla birlikte, Bakır(II) ve Teknesyum(V)'un oksimlerle oluşturduğu kompleksler beyinsel ve iç kalp zarını görüntüleyen madde olarak bu alanda kullanılmaktadır [27].

4.1. Çalışmanın Amacı

vic-dioksimler son yıllarda koordinasyon bileşikleri olarak önemli çalışma alanı oluşturmaktadır. Bu bileşikler analitik, biyolojik ve tıbbi kimyada uygulamalı olarak çalışılmaktadır. Özellikle 1,2-dioksimler kararlı bileşikler olup metal-ligand bağlanmasına yatkındır ve koordinasyon kimyasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu komplekslerin üstün kararlılığı ve benzersiz elektronik özellikleri ve hidrojen bağı etkileşimleri 1,2-dioksimlerin düzlemsel yapısına atfedilmiştir. Literatürde bu bileşiklerle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi de antikanser çalışmalarıdır.

Babahan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada bazı tiyosemikarbazon türevi içeren *vic*-dioksim komplekslerinin sentezi yapılmış ve bu kompleks sınıfının potansiyel biyolojik faydalarının antibakteriyel, antimalaryal, antiviral ve antitümör aktivitelerini içerdiği bulunmuştur. Örneğin, tiyosemikarbazonların, topoizomera II enzimini inhibe eden güçlü antitümör ajanları olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca, son araştırmalarda, di-2-piridilketontiosemikarbazon (DpT) ve 2-benzoilpiridintiosemikarbazon (BpT) ligandlarının hem in vitro hem de in vivo seçici antitümör aktivite sergiledikleri bulunmuştur [2].

Bu çalışmalardan yola çıkarak dioksim ve bunun türevlerinin çeşitli kanser türlerine karşı aktivite gösterdiği bilinmektedir. Son yıllarda dünyada sık rastlanan hastalıkların başında kanser gelmektedir ve ne yazık ki birçok insan bu hastalık yüzünden hayatını kaybetmektedir. Tıpta bu hastalığın tedavisinde birçok antikanser ilaç kullanılmaktadır. Buna ithafen çalışmada, imidazolidindion dioksim bileşiklerinin literatürde bulunmayan yeni türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen maddelerin hesaplamalı kimya çalışmaları yapılmıştır.

4.2. Materyal ve Yöntem

4.2.1. Kullanılan Cihazlar

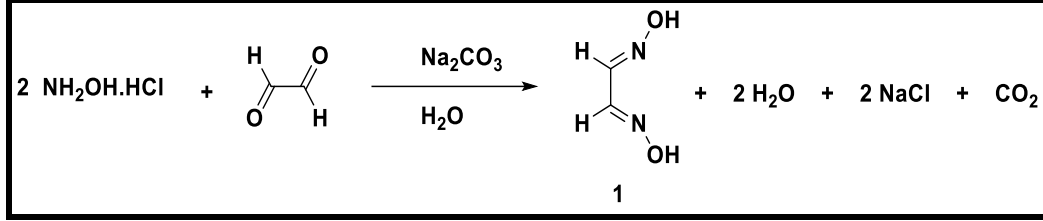
Karakterizasyon ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar Tablo 4.1’ de gösterilmektedir.

Tablo 4.1: Karakterizasyon ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535	Gebze Teknik Üniversitesi
FT-Infrared Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spektrum 100	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz Bruker 500 MHz	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Thermo Scientific LC-MS/MS	Gebze Teknik Üniversitesi
	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	
ESR	Bruker EMX x-band	Gebze Teknik Üniversitesi
Elementel Analiz	Elementar Vario Micro Cube	Ordu Üniversitesi

4.2.2. Yöntem

4.2.2.1. Gliksim (1) Sentezi

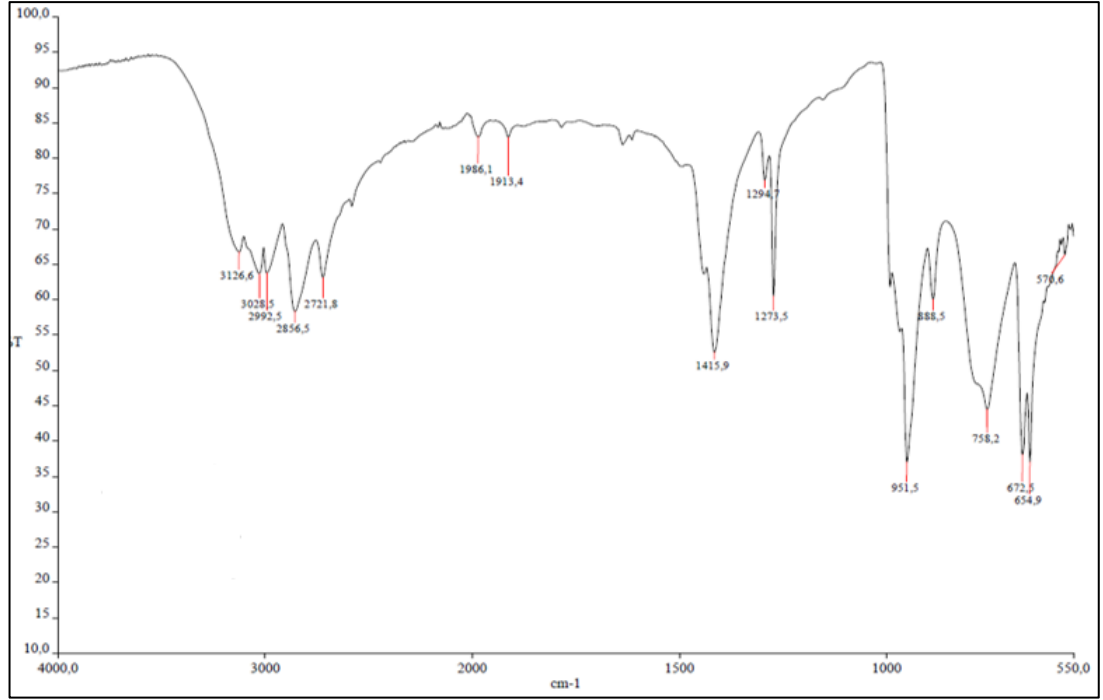


Şekil 4.2: Gliksalden gliksim (1) bileşiğinin elde edilme reaksiyon şeması.

1 numaralı bileşik literatüre uygun olarak sentezlenmiştir (Şekil 4.2) [28]. 12 g (0.17 mol) hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$) 250 mL’lik bir erlene alınır ve üzerine 25 mL saf su eklenerek çözülür. Oluşan çözeltiye karıştırılarak 9 g (0.085 mol) sodyum karbonat (Na_2CO_3) azar azar ilave edilir. Daha sonra bu çözeltiye 4.83 g (0.085 mol) gliksal ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$) damla damla eklenir. Gliksal ilavesi bittikten sonra oda koşullarında 30 dk kadar daha karıştırılır. Beyaz-krem renkli bir çökelti oluşur. Bu çökelti 1 gece buzdolabında bekletilir. Ertesi gün sinterli filtreden süzülür ve birkaç kez soğuk su ile yıkanır. Vakum etüvünde 60 °C’de 1 gece kurutulur. Madde beyaz katı olarak elde edilir.

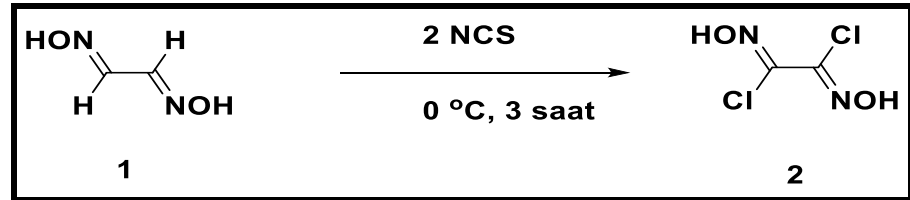
$\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$, MA: 88,07 g/mol. Erime Noktası: 182-184 °C. Verim: %79 (5.79 g). Renk: Beyaz. FT-IR (ν , cm^{-1}): 3127 (NOH gerilmesi), 2993 (C-H gerilmesi), 1416 (C-H eğilmesi), 952 (N-O eğilmesi).

Şekil 4.3; gliksim (1) bileşiğine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.3: Gliksim (**1**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

4.2.2.2. Diklorgliksim (**2**) Sentezi



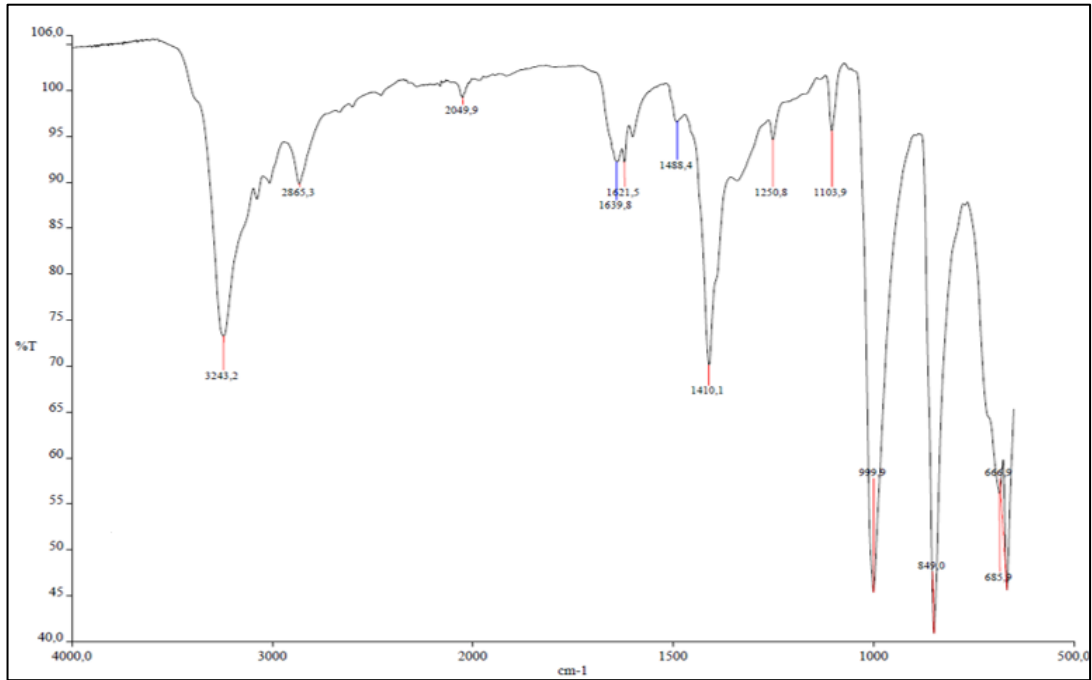
Şekil 4.4: Diklorgliksim (**2**) bileşiğinin elde edilme reaksiyon şeması.

2 numaralı bileşik literatüre uygun olarak sentezlenmiştir (Şekil 4.4) [29]. 15 g (0.17 mol) gliksim (**1**) ($\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$) 500 mL'lik erlene alınır. Üzerine 150 mL dimetilformamid (DMF) eklenerek çözülür. Gliksim çözündükten sonra bir buz banyosuna alınarak çözeltinin iç sıcaklığı 0 °C'de olacak şekilde soğutulur. Oluşan çözeltiye 45 g (0.34 mol) N-klorosüksinimid (NCS), parçalar halinde karıştırılarak eklenir. NCS'nin tamamı ilave edildikten sonra çözeltinin rengi beyaz renkten turuncuya döner. Reaksiyon karışımı içerisindeki katılar çözülünceye kadar buz banyosunda kalır. Çözelti berrak turuncu hale geldikten sonra altındaki buz banyosu alınarak oda sıcaklığında 3 saat kadar karıştırılır. 3 saat sonunda reaksiyon karışımı ayırma hunisine alınır 500 mL su ve 300 mL dietileter (Et_2O) ile ekstrakte edilir.

Eter fazı erlene alınır ve su fazı 2 kez daha eter ile ekstrakte edilir. Eter fazı brine ile çalkalanır ve Na₂SO₄ ile kurutulur. Daha sonra reaksiyon karışımından Et₂O uzaklaştırmak için döner buharlaştırıcıda çekilir ve beyaz renkli katı ürün elde edilir. Vakumlu etüvde 70 °C’de kurutulur.

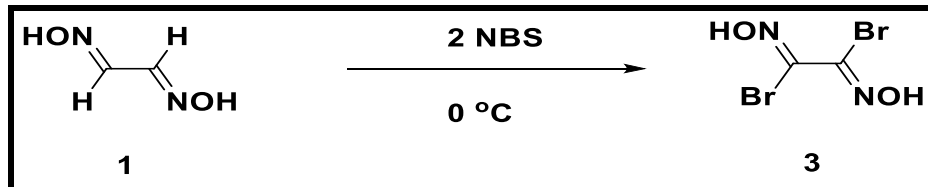
C₂H₂Cl₂N₂O₂, MA: 156,95 g/mol. Erime Noktası: 204-206 °C. Verim: %71 (19 g). Renk: Beyaz. FT-IR (ν, cm⁻¹): 3243 (NOH gerilmesi), 1639 (C=N eğilmesi), 999 (N-O eğilmesi).

Şekil 4.5; diklorgliksim (**2**) bileşiğine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.5: Diklorgliksim (**2**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

4.2.2.3. Dibromgliksim Sentezi (**3**)

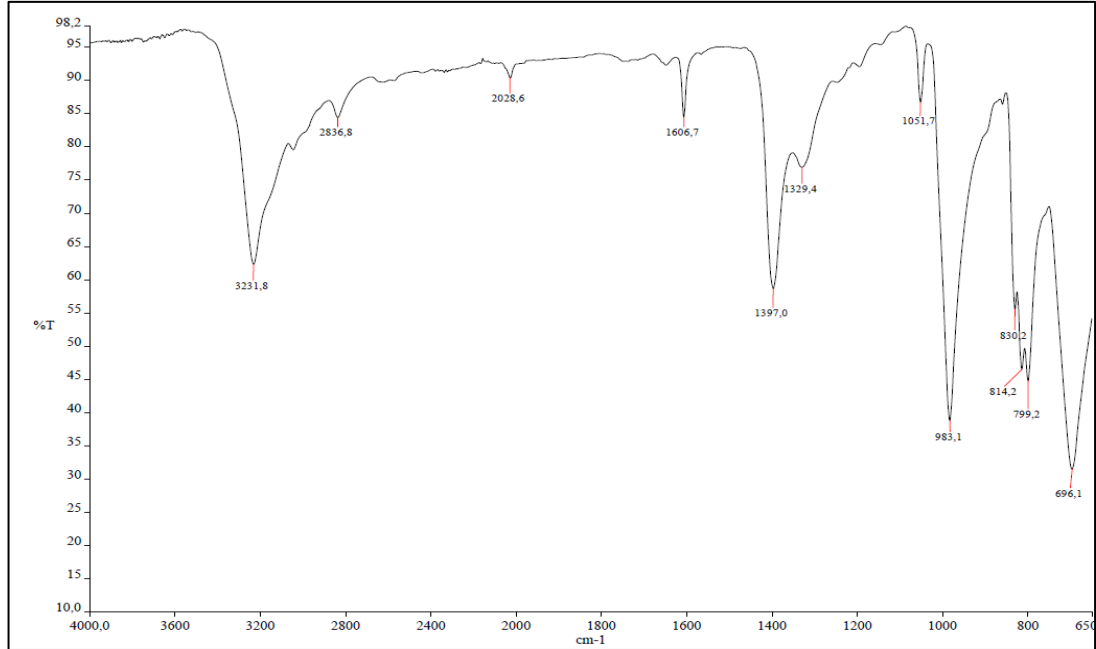


Şekil 4.6: Dibromgliksim (**3**) bileşiğinin elde edilme reaksiyon şeması.

3 numaralı bileşik literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.6) [30]. 2.20 g (0.025 mol) glioksim ($C_2H_4N_2O_2$) 250 mL'lik erlene alınır. Üzerine 15 mL DMF eklenerek çözülür. Glioksim çözüldükten sonra bir buz banyosuna alınarak çözeltinin iç sıcaklığı 0 °C' de olacak şekilde soğutulur. Oluşan çözeltiye 8.72 g (0.050 mol) N-bromsüksinimid (NBS), 6 eşit parça halinde 2 saatte karıştırılarak eklenir. Çözeltinin rengi NBS eklemesinden sonra beyaz renkten turuncuya döner. Son kısım ilave edildikten sonra çözelti gece boyunca buz banyosu oda sıcaklığında bırakılarak karıştırılmaya bırakılır. DMF 70 °C' de döner buharlaştırıcıda 10 mmbar basınç altında uzaklaştırılır. Karışım 25 mL EtOAc içinde çözülür ve %5'lik NaCl (3x 33 mL) çözeltisi ile yıkanır. Çözelti 2 faza ayrılır ve üst faz etil asetatlı DBGÖ fazı iken alt faz su fazı olarak gözlemlenir. DBGÖ fazı Na_2CO_3 ile kurutulup ve süzildükten sonra EtOAc 40 °C' de döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Daha sonra vakumlu etüvde 60 °C' de kurutulur ve kırık beyaz-sarı arası bir madde elde edilir.

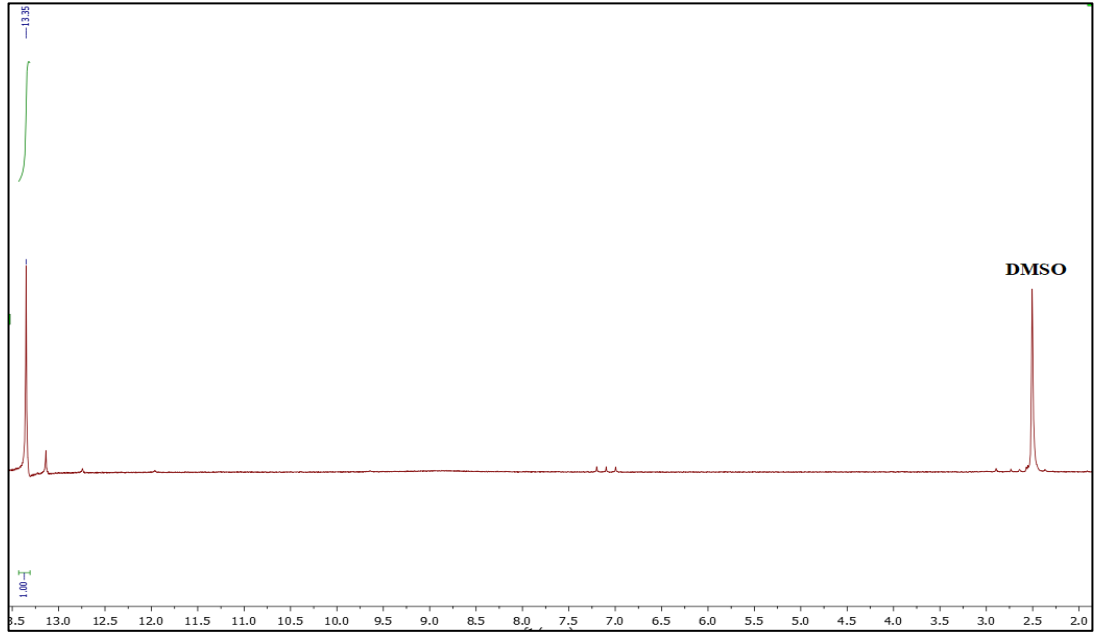
$C_2H_2Br_2N_2O_2$, MA: 245,86 g/mol. Erime Noktası: 215-220 °C. Verim: %19 (1.15 g). Renk: Açık sarı. FT-IR (ν , cm^{-1}): 3231 (NOH gerilmesi), 1604 ($C=N$ eğilmesi), 983 (N-O eğilmesi). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 13.35 (s, 1H, $C=N-OH$). MALDI-MS: $[M+3H]^+$; 248.5.

Şekil 4.7; dibromglioksim (**3**) bileşiğine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



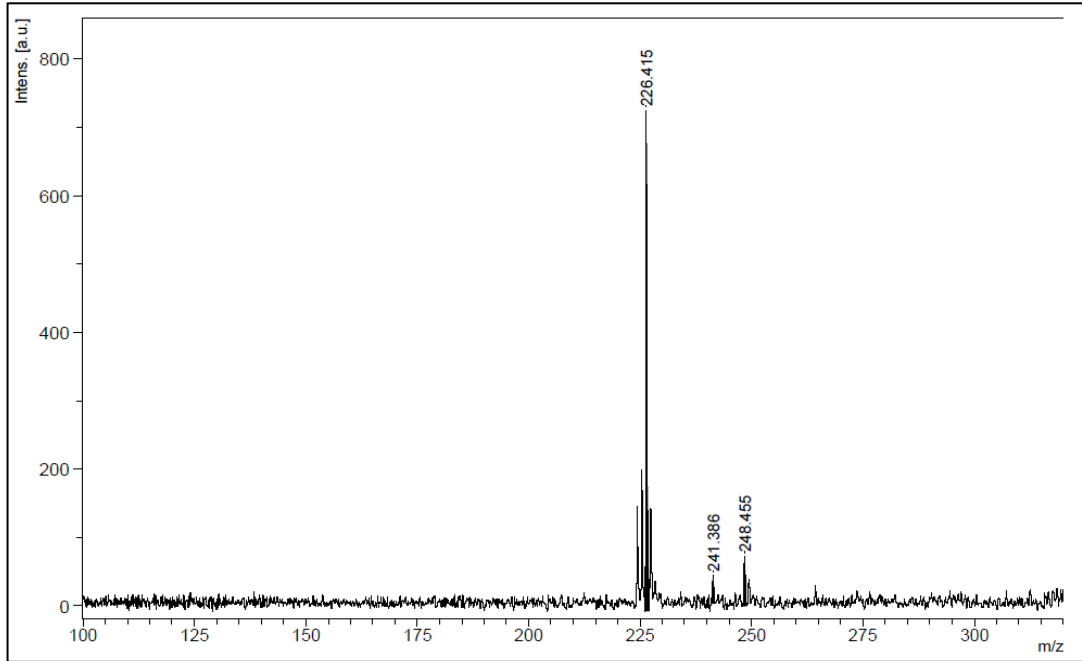
Şekil 4.7: Dibromglioksim (**3**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Şekil 4.8; dibromglioksim (3) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunu göstermektedir.



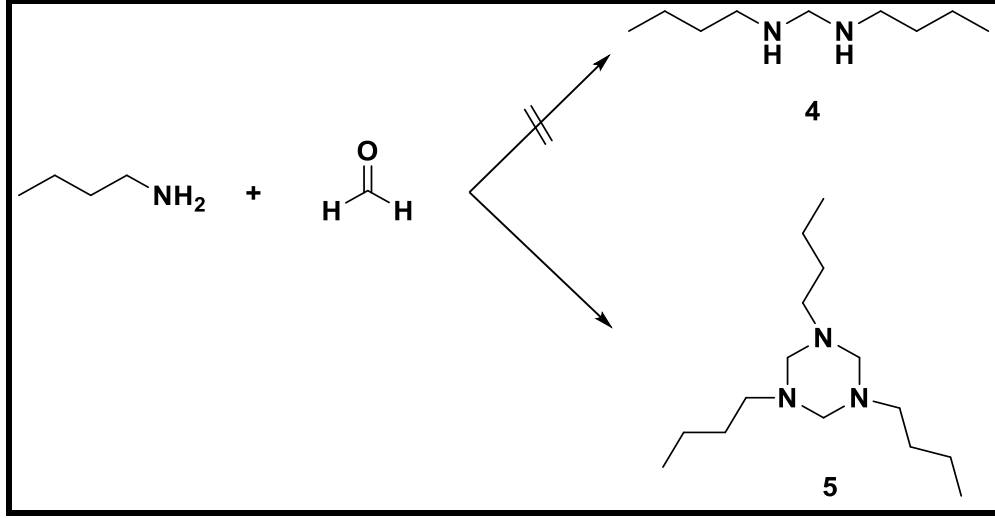
Şekil 4.8: Dibromglioksim (3) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

Şekil 4.9; dibromglioksim (3) bileşiğine ait kütle spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.9: Dibromglioksim (3) bileşiğine ait kütle spektrumu.

4.2.2.4. 1,3,5-Tribütil-1,3,5-triazinan (5) Sentezi

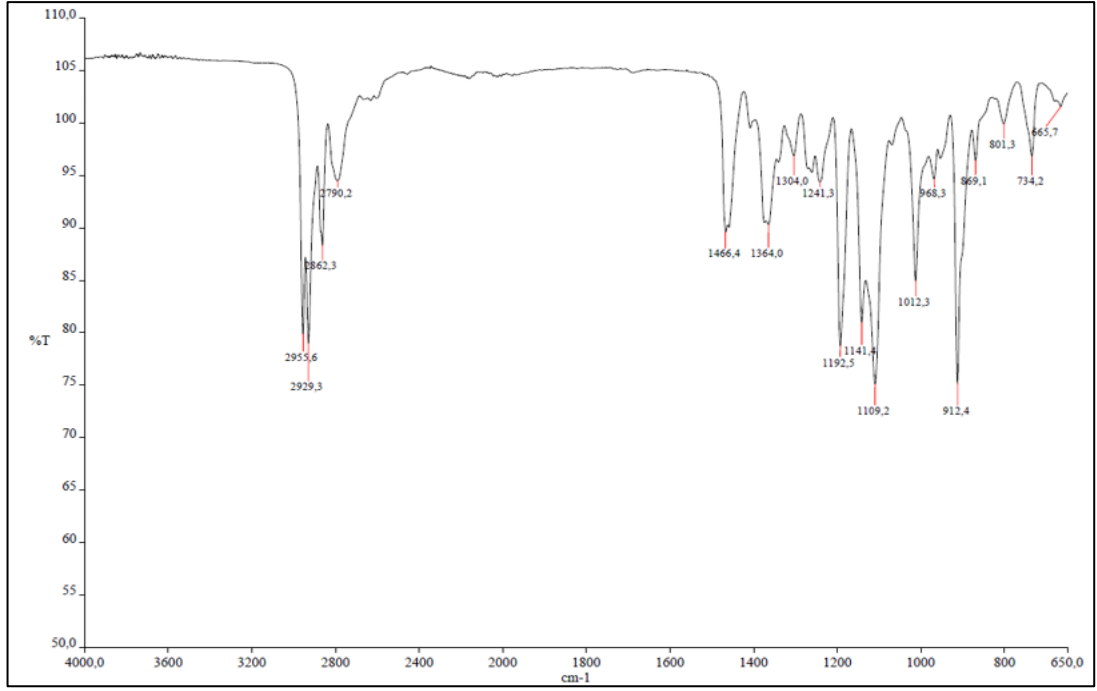


Şekil 4.10: 1,3,5-Tribütil-1,3,5-triazinan (5) bileşiğinin reaksiyon şeması.

5 numaralı bileşik literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.10) [31]. 36.5 g (0.50 mol) bütülinin 500 mL'lik yuvarlak dipli bir balona alınır. Üzerine 220 mL tolüen ve 16.5 g (0.55 mol) %34,5'lük formaldehit çözeltisi eklenir. Reaksiyon karışımı 110 °C'ye kadar ısıtılarak 45 dk reflux edilir. Reflux bittikten sonra düşük basınç altında reaksiyonun içindeki tolüen ve su vakumlu rotada uzaklaştırılır. Kalan madde üzerine 250 mL etilasetat (EtOAc) ilave edilir ve brine (tuzlu su) ile 2 defa yıkanır. Son olarak Na_2SO_4 ile kurutulur ve EtOAc düşük basınç altında uzaklaştırılır. Açık sarı renkli yağimsı bir madde elde edilir. Oluşan madde 9:1 (Hegzan/THF) sisteminde alümina ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırılır. Kolondan açık sarı yağimsı sıvı bir madde olarak elde edilir.

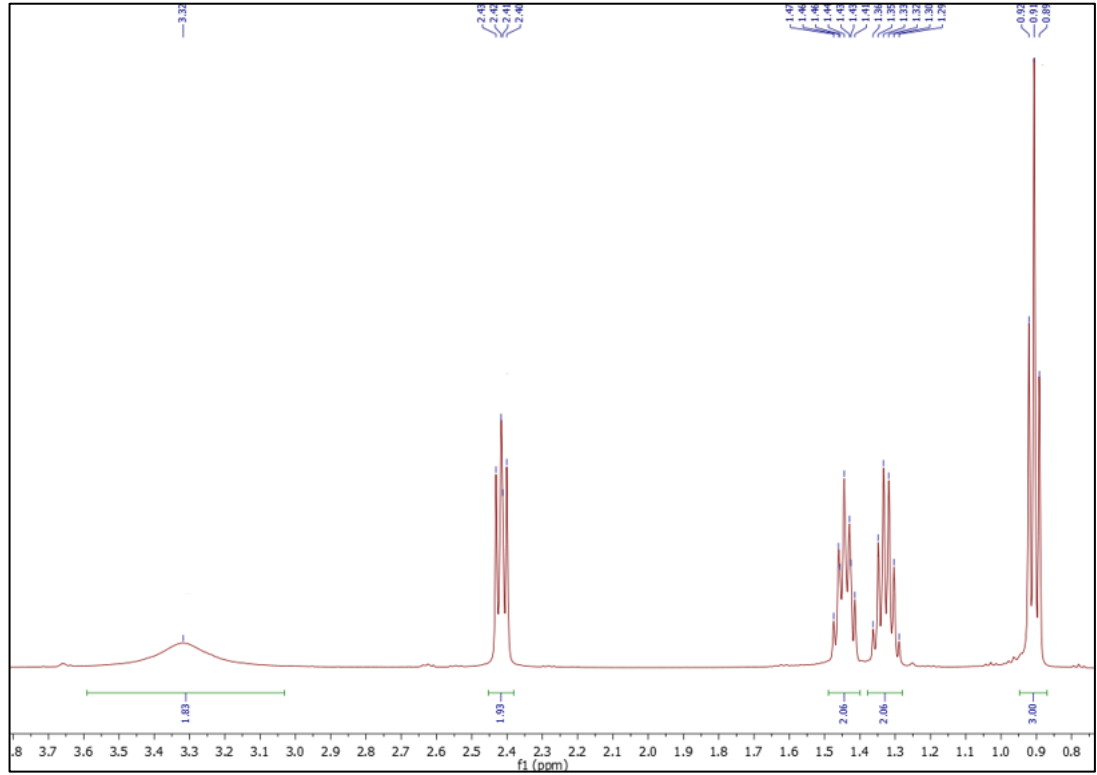
$\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{N}_3$, MA: 255,45 g/mol. Verim: %75. Renk: Açık sarı. FT-IR (ν, cm^{-1}): 2955-2930 (Alifatik CH gerilmeleri), 1466-1364 (Alifatik CH eğilmeleri). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.91 (t, 3H, CH_3), 1.35 (m, 2H, CH_2), 1.43 (m, 2H, CH_2), 3.32 (s, 2H, CH_2).

Şekil 4.11; 1,3,5-Tribütil-1,3,5-triazinan (5) bileşiğine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



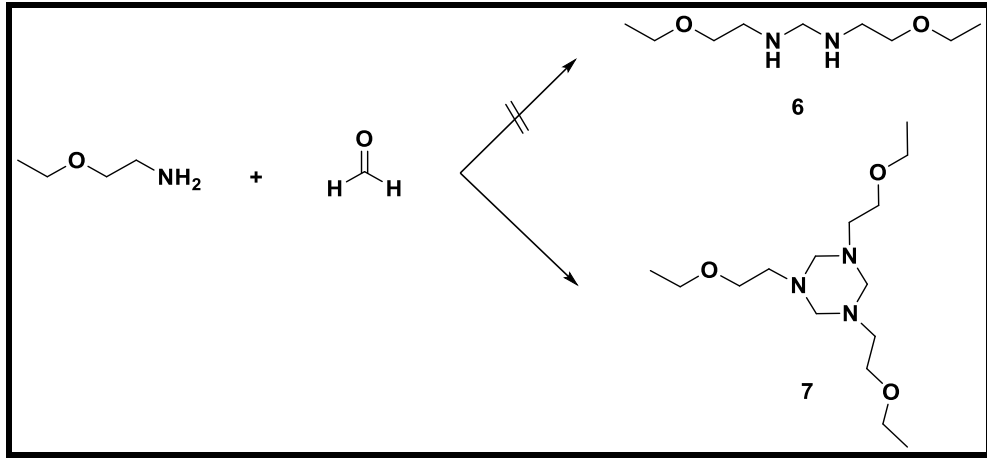
Şekil 4.11: 1,3,5-Tribütıl-1,3,5-triazinan (5) bileşğine ait FT-IR spektrumu.

Şekil 4.12; 1,3,5-Tribütıl-1,3,5-triazinan (5) bileşğine ait ^1H NMR spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.12: 1,3,5-Tribütıl-1,3,5-triazinan (5) bileşğine ait ^1H NMR spektrumu.

4.2.2.5. 1,3,5-Tris(2-Etoksietil)-1,3,5-triazinan (7) Bileşiğinin Sentezi

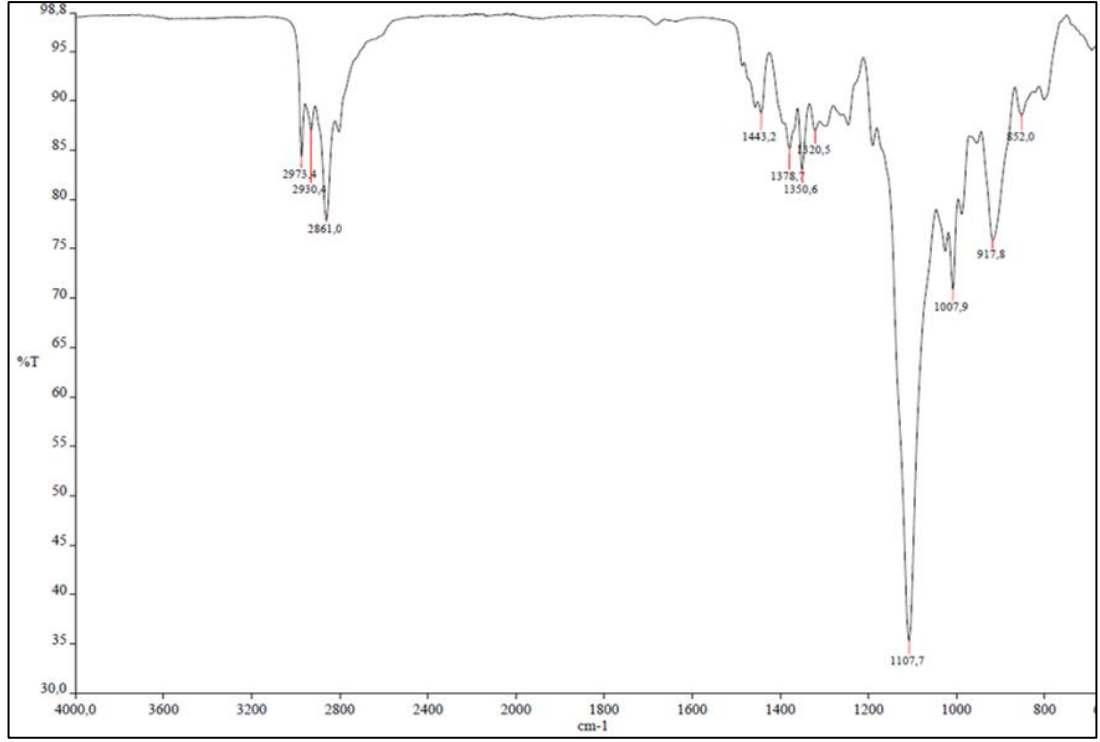


Şekil 4.13: 1,3,5-tris(2-etoksietil)-1,3,5-triazinan (7) bileşiğinin reaksiyon şeması.

7 numaralı bileşik literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.13) [32]. 2-etoksietan-1-amin (10 g, 0.11 mol) 100 mL yuvarlak dipli balona alındı. Üzerine 2.82 g (0.05 mol) KOH ve 5.5 mL etanol eklendi ve karışım 80 °C' ye kadar ısıtıldı. Bu karışıma formaldehit (34.5% wt, 4.43 mL, 0.056 mol) damlatma hunisi ile damla damla eklenir. Ekleme işlemi bittikten sonra reaksiyona 3 saat kadar geri soğutucu altında devam edilir. Reaksiyonun sonunda faz ayrımı gerçekleşmediği için etanol vakumlu rotada çekilir ve geriye renksiz sıvı madde kalır. Sıvı madde dikolorometan-su ile 6 kez ekstrakte edilir ve başlangıç maddesi uzaklaştırılır. Analizler sonucunda maddenin triazinan (7) türevi olduğu gözlemlenmiştir.

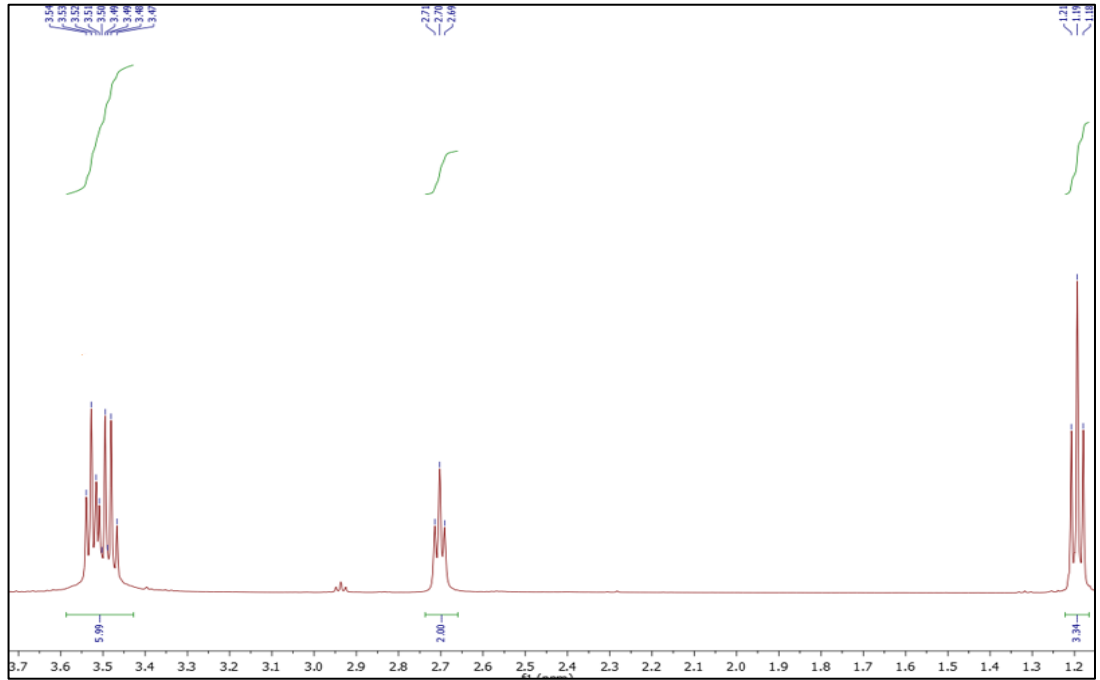
$C_{15}H_{33}N_3O_3$, MA: 303.45 g/mol. Verim: %50. Renk: Açık sarı. FT-IR (ν, cm^{-1}): 2973-2861 (Alifatik CH gerilmeleri), 1443-1378 (Alifatik CH eğilmeleri), 1107 (CO eğilmesi). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.19 (t, 3H, CH_3), 2.70 (t, 2H, CH_2), 3.48 (t, 2H, CH_2), 3.53 (t, 2H, CH_2), 3.54 (s, 2H, CH_2).

Şekil 4.14; 1,3,5-tris(2-etoksietil)-1,3,5-triazinan (7) bileşiğine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.14: 1,3,5-tris(2-etoksietil)-1,3,5-triazinan (**7**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

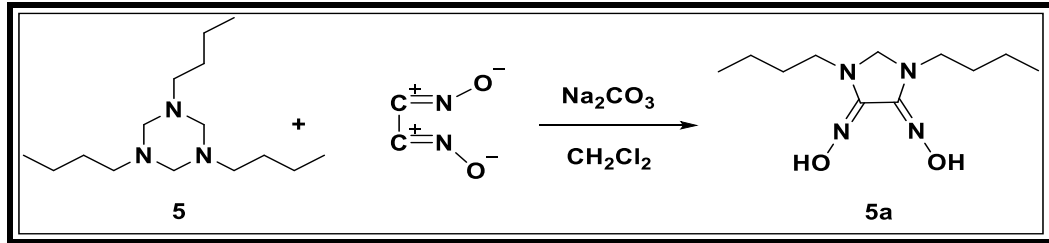
Şekil 4.15; 1,3,5-tris(2-etoksietil)-1,3,5-triazinan (**7**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.15: 1,3,5-tris(2-etoksietil)-1,3,5-triazinan (**7**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

4.2.3. Ligandların Sentezi

4.2.3.1. (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (5a) Bileşiğinin Sentezi



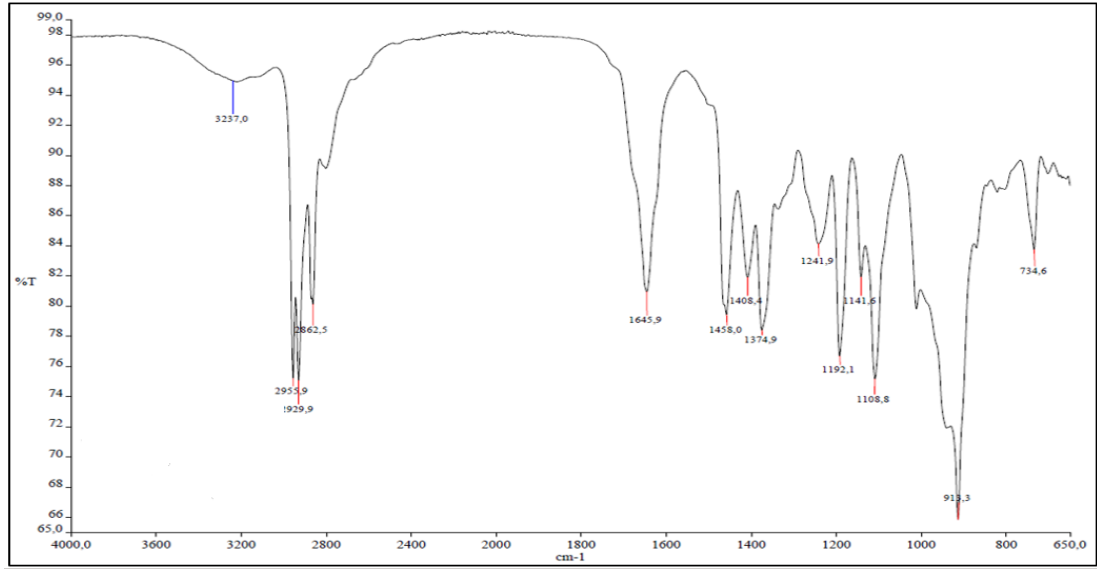
Şekil 4.16: (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (5a) bileşiğinin reaksiyon şeması.

5a numaralı bileşik literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.16) [33]. 1 L'lik balona 2 g (7.82 mmol) 1,3,5-tribütil-1,3,5-triazinan (**5**) alınarak 100 mL diklorometan (CH₂Cl₂) eklenerek çözülür ve karışım -30 °C' ye soğutulmuş daldırılmalı soğutucu içerisine alınarak karıştırılırken, önceden 28.4 g (0,26 mol) Na₂CO₃ 200 ml suda çözülerek hazırlanan ve soğutulan sodyum karbonat yine önceden soğutulmuş olan 150 mL CH₂Cl₂ içerisinde 3.1 g (20 mmol) diklorglioksim içeren süspansiyon karışımına eklenir ve şiddetlice karıştırılır. Hemen ardından ayırma hunisine alınır ve CH₂Cl₂ fazı alınarak -30 °C' de (**5**) numaralı bileşiği içeren karışımın üzerine eklenir. Ayırma hunisindeki karışım iki kez daha soğuk CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilir. Her seferinde CH₂Cl₂ fazı alınır ve reaksiyon karışımının üzerine eklenir. Reaksiyon karışımı -30 °C'de 2 saat daha karıştırılır ve oda sıcaklığında 1 gece karıştırılır. Reaksiyon karışımı Na₂SO₄ ile kurutulup ve süzülür. Bunun sonucunda sarı renkli sıvı bir madde elde edilir. Reaksiyon karışımına 30:1 diklorometan/etanol sisteminde referans olarak başlangıç maddeleri ile TLC bakılır. İçerisinde başlangıç maddesinin kaldığı ürün ve eser miktarda kirlilik olduğu görülür. Reaksiyon karışımının solventi döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar çekilerek uzaklaştırılır ve geriye sarı renkli yağimsı bir madde kalır. Oluşan madde kolonda bozulduğu ve plakta ayrılmadığı için saflaştırma işlemi yapılamamıştır.

C₁₁H₂₂N₄O₂, MA: 242,32 g/mol. Renk: Turuncu. FT-IR (ν,cm⁻¹): 3237 (NOH gerilmesi), 2956 (Alifatik CH gerilmeleri), 1646 (C=N gerilmesi), 1458-1374 (Alifatik CH eğilmeleri), 913 (N-O eğilmesi). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 0.88 (t, 3H, CH₃), 1.27 (m, 2H, CH₂), 1.52 (m, 2H, CH₂), 3.62 (m, 2H, CH₂), 4.48 (s, 2H,

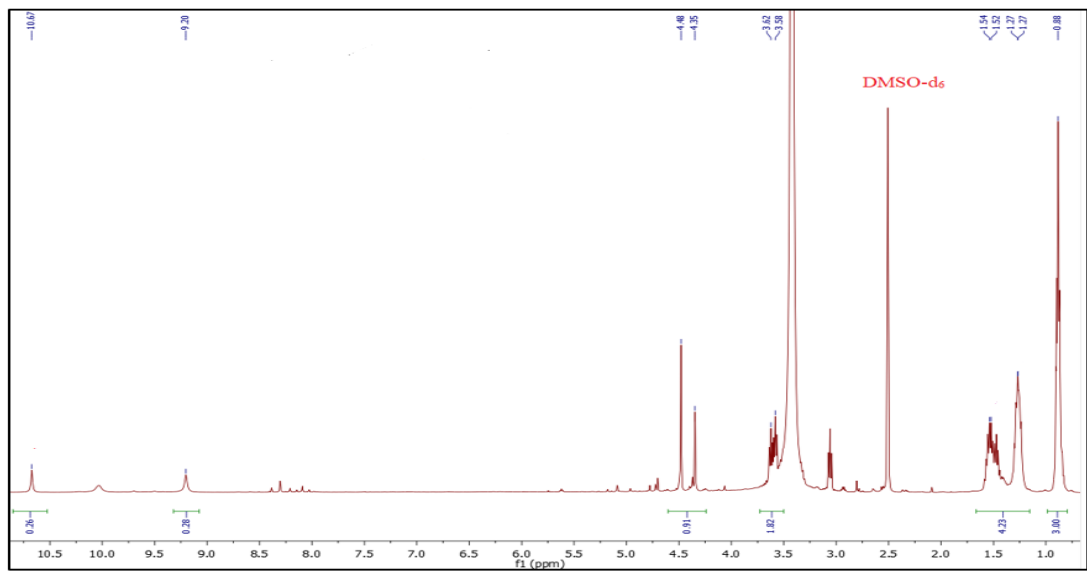
CH₂), 9.20-10.67 (s, 1H, NOH).

Şekil 4.17; (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (**5a**) bileşiğine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



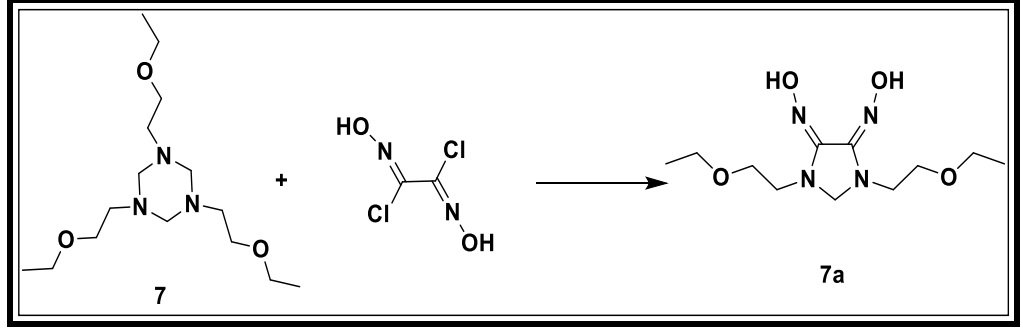
Şekil 4.17: (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (**5a**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Şekil 4.18; (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (**5a**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.18: (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (**5a**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.

4.2.3.2. (4Z,5E)-1,3-bis(2-etoksietil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (7a) Bileşiğinin Sentezi

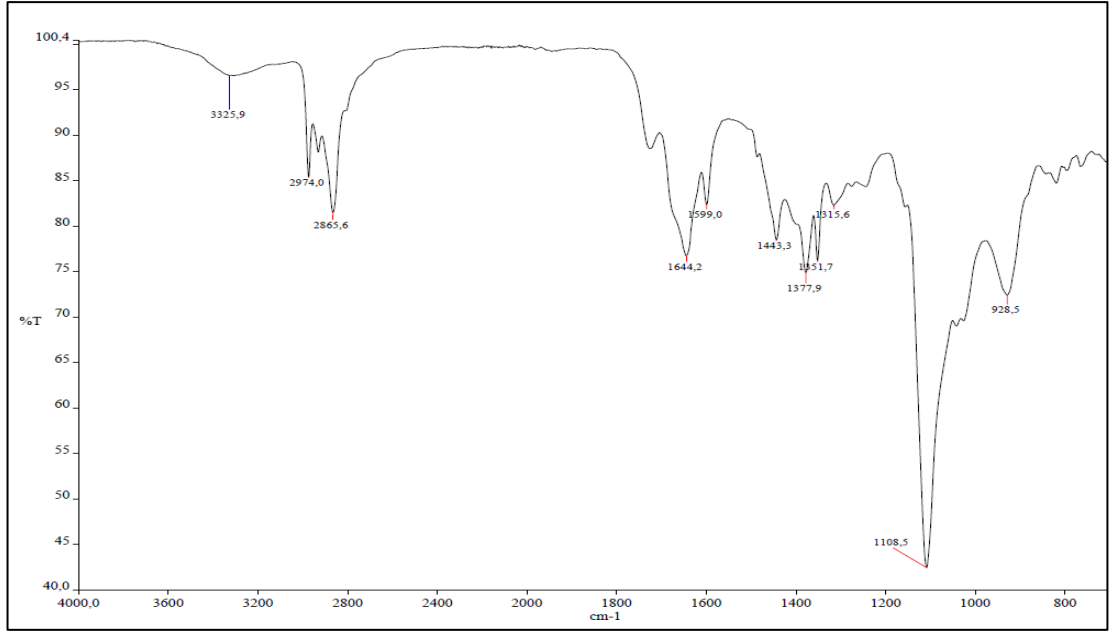


Şekil 4. 19: (4Z,5E)-1,3-bis(2-etoksietil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (7a) bileşiğinin reaksiyon şeması.

7a numaralı bileşik literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.19) [34]. 1,3,5-Tris(2-etoksietil)-1,3,5-triazinan (**7**) (500 mg, 1.65 mmol) 250 mL erlen içinde 20 mL etanol ile çözüldükten sonra NaHCO_3 (0.42 g, 4.95 mmol) eklenip yarım saat karıştırılır. Bu karışıma 10 mL etanolde çözülen DCGO (260 mg, 1.65 mmol) damlatma hunisi ile 1 saat içinde damla damla eklenir. Ekleme işlemi bittikten sonra reaksiyon 1 gece oda sıcaklığında devam eder. Ertesi gün çözelti süzülerek NaHCO_3 fazlasından ve oluşan NaCl 'den ayrılır. Reaksiyondaki etanol vakumlu rotada çekilir ve geriye sarı renkli sıvı madde kalır. Reaksiyon karışımına 10:1 diklorometan/etanol sisteminde referans olarak başlangıç maddeleri ile TLC bakıldı. İçerisinde başlangıç maddesinin (**7**) ve DCGO'nun kalmadığı ancak kirlilik olduğu gözlemlendi. Reaksiyon karışımının solventi döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar çekilerek uzaklaştırıldı ve geriye sarı renkli yağimsı bir (**7a**) madde elde edildi. Oluşan madde kolonda bozulduğu ve plakta ayrılmadığı için saflaştırma işlemi yapılamamıştır.

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$, MA: 274.32 g/mol. Renk: Koyu turuncu. FT-IR (ν , cm^{-1}): 3325 (NOH gerilmesi), 2974-2865 (Alifatik CH gerilmeleri), 1644 ($\text{C}=\text{N}$ gerilmesi), 1443-1377 (Alifatik CH eğilmeleri), 1108 (CO eğilmesi), 928 (NO eğilmesi).

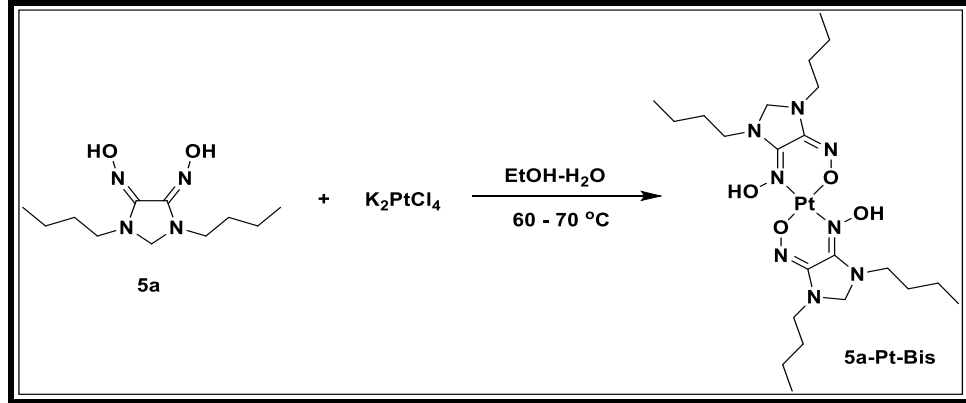
Şekil 4.20; (4Z,5E)-1,3-bis(2-etoksietil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (**7a**) bileşiğine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.20: (4Z,5E)-1,3-bis(2-etoksietil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (**7a**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

4.2.4. Komplekslerin Sentezi

4.2.4.1. 5a-Pt-Bis Kompleksinin Sentezi



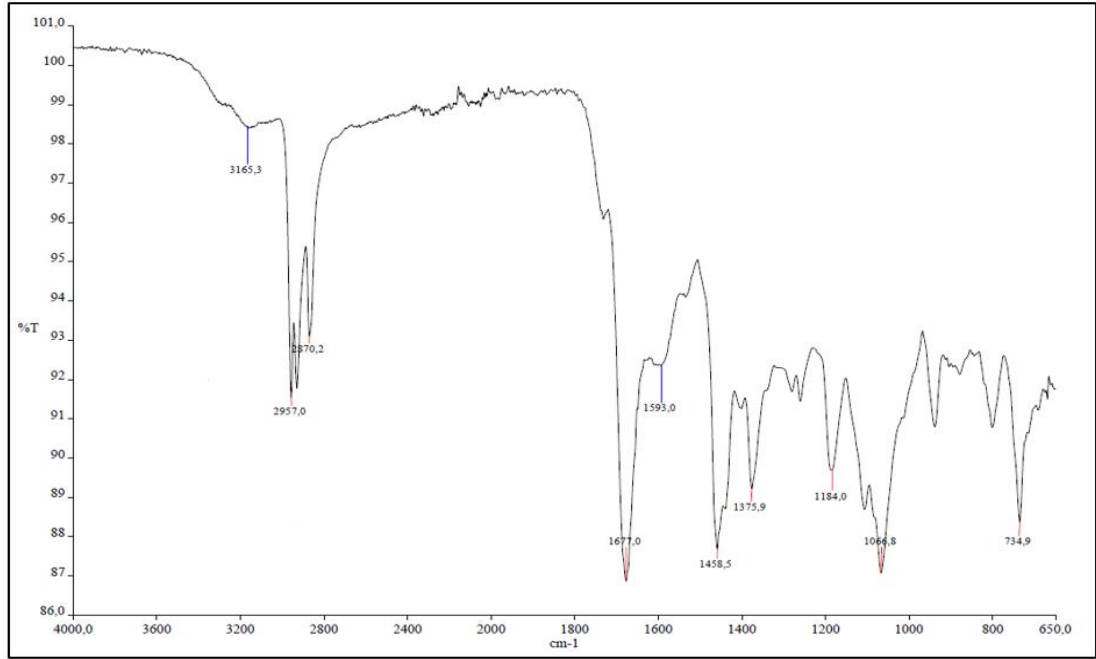
Şekil 4.21: 5a-Pt-Bis kompleksinin reaksiyon şeması.

5a-Pt-Bis kompleksi literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.21) [35]. 2 mmol N,N' bis(bütül)glioksim (**5a**) 100 mL'lik bir behere alınarak 20 mL etanolde oda sıcaklığında çözülür. Üzerine 15 mL su ilave edilir. 1 mmol K_2PtCl_4 karışımın içerisine katı halde parça parça eklenir. K_2PtCl_4 çözünene kadar (yaklaşık 1 saat) 60-70 °C de manyetik karıştırıcıda karıştırılır. Çözeltinin pH'ı 9.4 olduğu için baz ilave edilmez.

Oda sıcaklığında kristallenmeye bırakılır. 7-10 gün arası beklemeden sonra kristallenme meydana gelmediği için çözelti karışımına brine eklenerek kompleksin çökmesi sağlanır. Böylece çöken kompleks santrifüjle alınır. Sıvı kısım dekante edilir. Katı kısım ise etilasetat ile çözünerek alınır. Etilasetata geçen madde su ile ekstrakte edilir ve Na₂SO₄ ile kurutulur. Etilasetat vakumlu rotada çekilerek kalan parlak kahverengi katı madde etüvde 60 °C’de kurutulur.

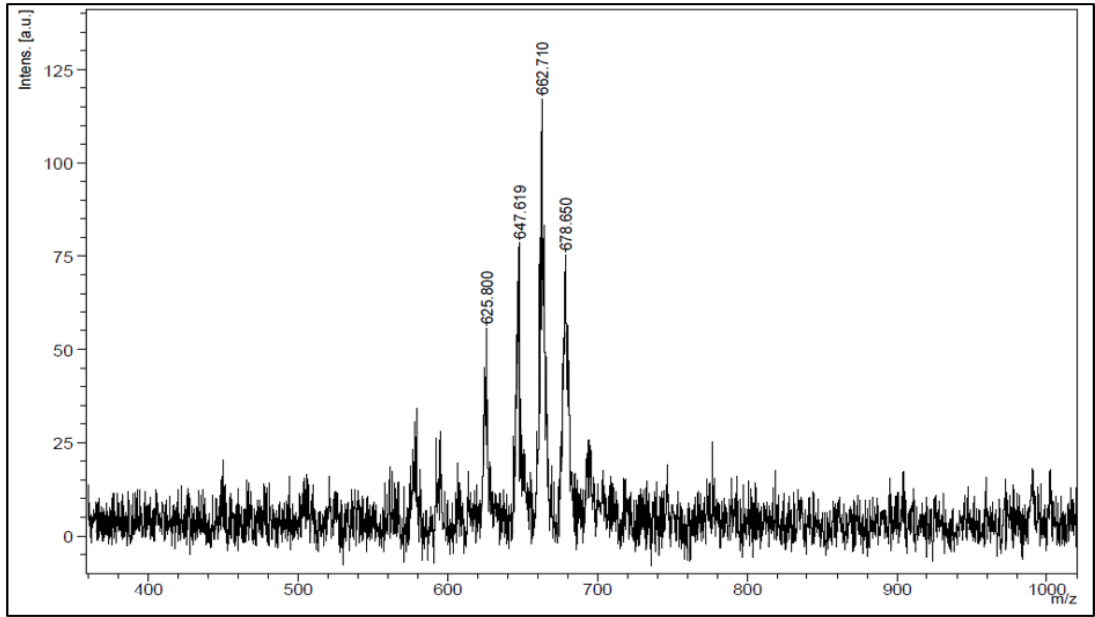
C₂₂H₄₂N₈O₄Pt, MA: 677.30 g/mol. Erime Noktası: 122 °C. Verim: %40 (150 mg). FT-IR (ν,cm⁻¹): 3165 (NOH gerilmesi), 2957-2870 (Alifatik CH gerilmeleri), 1677 (C=N gerilmesi), 1458-1375 (Alifatik CH eğilmeleri), 1066 (NO eğilmesi). MALDI-MS: [M+H]⁺; 678.6. ESR: Molekülün paramagnetik olduğu görüldü dolayısıyla NMR’I yok. EL. AN: N (%) Teorik: 16.53, C (%) Teorik: 38.99, H (%) Teorik: 6.25, N (%) Bulunan: 13.92, C (%) Bulunan: 36.10, H (%) Bulunan: 5.80.

Şekil 4.22; 5a-Pt-Bis kompleksine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



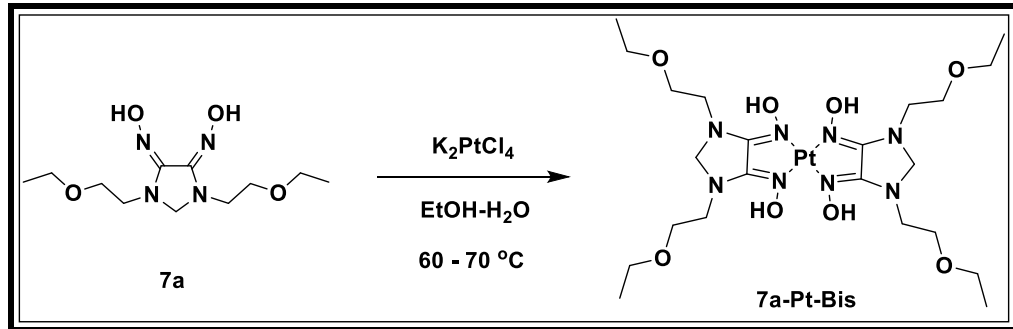
Şekil 4.22: 5a-Pt-Bis kompleksine ait FT-IR spektrumu.

Şekil 4.23; 5a-Pt-Bis kompleksine ait kütle spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.23: 5a-Pt-Bis kompleksine ait kütle spektrumu.

4.2.4.2. 7a-Pt-Bis Kompleksinin Sentezi

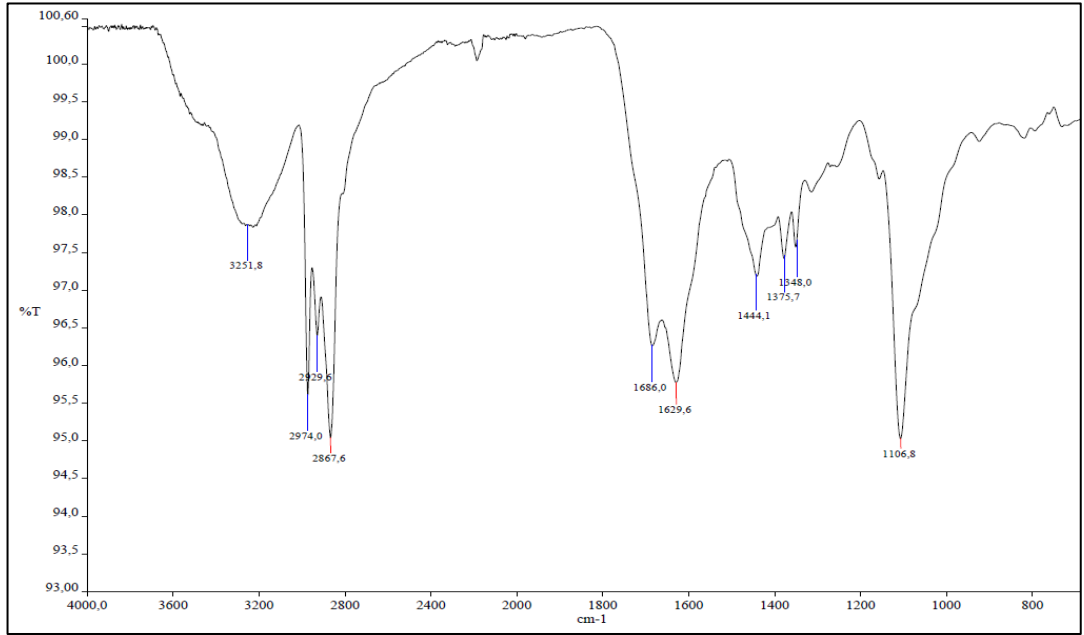


Şekil 4.24: 7a-Pt-Bis kompleksinin reaksiyon şeması.

7a-Pt-Bis kompleksi literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.24) [35]. 2 mmol N,N' bis(2-etoksietil)glioksim (**7a**) 100 mL'lik bir behere alınarak 20 mL etanolde oda sıcaklığında çözülür. Üzerine 15 mL su ilave edilir. 1 mmol K_2PtCl_4 karışımın içerisinde katı halde parça parça eklenir. K_2PtCl_4 çözünene kadar (yaklaşık 1 saat) $60-70\text{ }^{\circ}C$ de manyetik karıştırıcıda karıştırılır. 7-10 gün arası beklemeden sonra kristallenme meydana gelmediği için çözelti karışımına brine eklenerek kompleksin çökmesi sağlanır. Böylece çöken kompleks santrifüjle alınır. Sıvı kısım dekante edilir. Katı kısım ise diklorometan ile çözünerek alınır. Diklorometana geçen madde su ile ekstrakte edilir ve Na_2SO_4 ile kurutulur. Diklorometan vakumlu rotada çekilerek kalan katı madde etüvde $60\text{ }^{\circ}C$ 'de kurutulur.

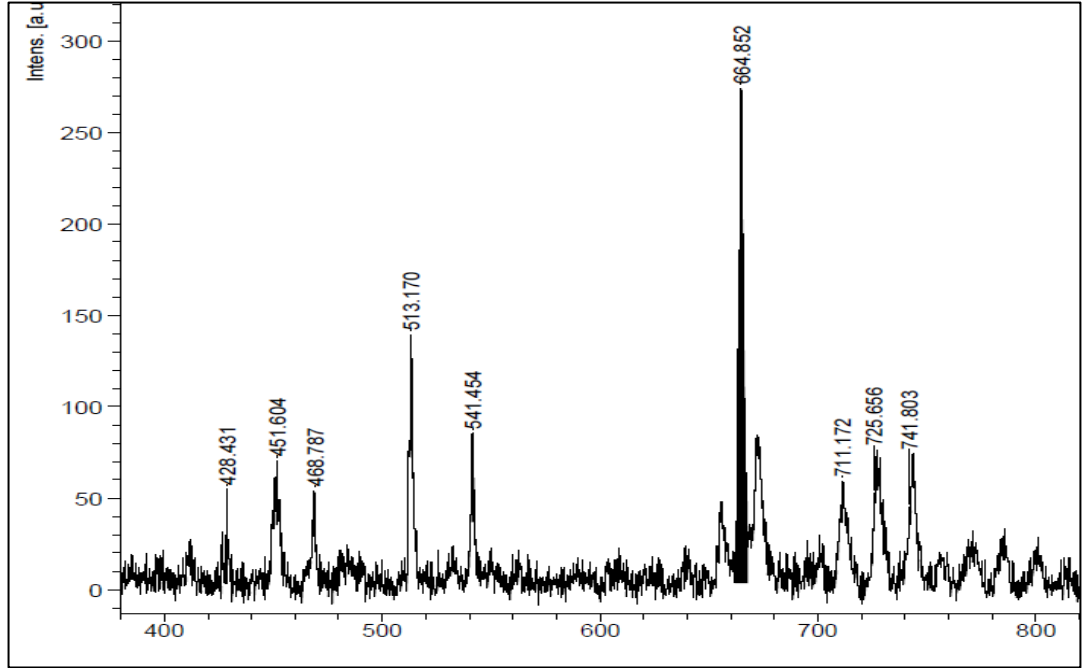
$C_{22}H_{42}N_8O_8Pt$, MA: 741.71 g/mol. Erime Noktası: 164 °C. Verim: %7 (57 mg). Renk: Kahverengi FT-IR (ν, cm^{-1}): 3251 (NOH gerilmesi), 2974-2867 (Alifatik CH gerilmeleri), 1686 (C=N gerilmesi), 1444-1375 (Alifatik CH eğilmeleri), 1106 (CO eğilmesi). MALDI-MS: 741.8 [M]. EL. AN: N (%) Teorik: 15.07, C (%) Teorik: 35.53, H (%) Teorik: 5.96, N (%) Bulunan: 15.13, C (%) Bulunan: 35.57, H (%) Bulunan: 5.96.

Şekil 4.25; 7a-Pt-Bis kompleksine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



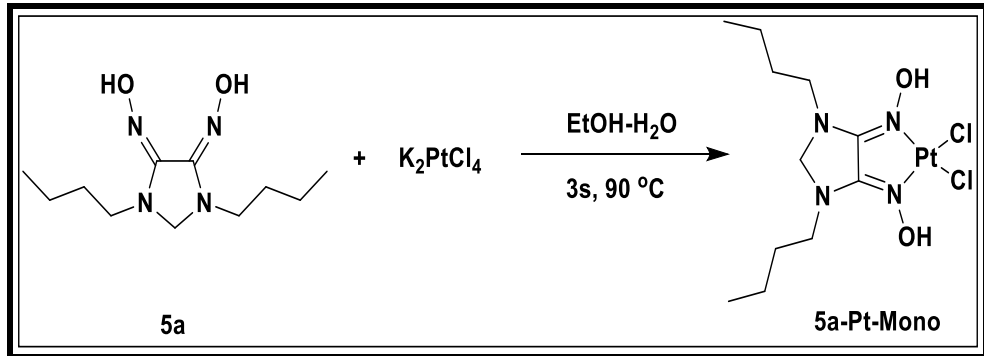
Şekil 4.25: 7a-Pt-Bis kompleksine ait FT-IR spektrumu.

Şekil 4.26; 7a-Pt-Bis kompleksine ait kütle spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.26: 7a-Pt-Bis kompleksine ait kütle spektrumu.

4.2.4.3. 5a-Pt-Mono Kompleksinin Sentezi



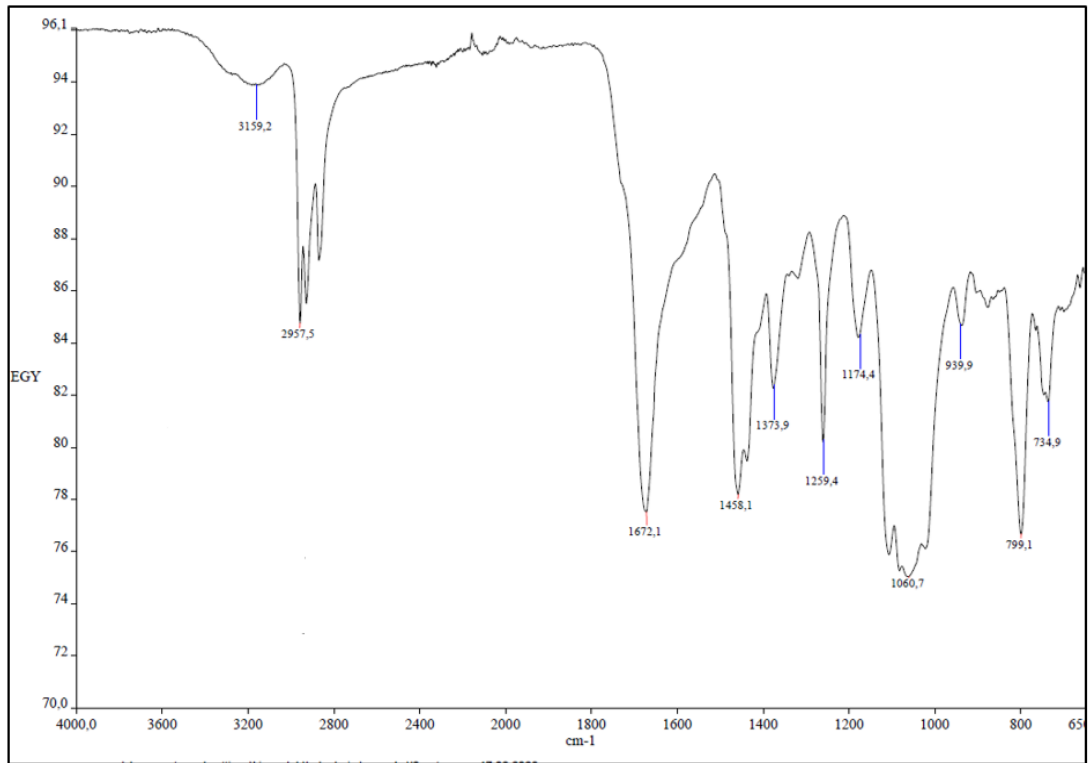
Şekil 4.27: 5a-Pt-Mono kompleksinin reaksiyon şeması.

5a-Pt-Mono kompleksi literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.27) [36]. 1 mmol K_2PtCl_4 100 mL'lik bir erlene alınarak 30 mL suda oda sıcaklığında çözülür. 1 mmol N,N' bis(bütıl)gliksim (5a) 50 mL etanolde çözülerek, sudaki karışımın üzerine damla damla ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında yarım saat kuvvetlice karıştırılır. Daha sonra sıcaklık $90\text{ }^{\circ}C$ ' ye çıkarılarak 3 saat karıştırma işlemine devam edilir. Çözeltinin rengi turuncudan koyu kahverengiye döner. Renk dönüşümünden sonra

çözelti sıcaklığı 60 °C' ye alınır ve 1 gece karıştırılmaya bırakılır. Ertesi gün oda sıcaklığında çökmesi için bırakılır. 1-3 gün sonra erlen dibinde koyu kahverengi çökeltiler meydana gelir. Böylece çöken kompleks santrifüjle alınır. Sıvı kısım dekante edilir. Katı kısım ise diklorometan ile çözünerek alınır. Diklorometana geçen madde su ile ekstrakte edilir ve Na₂SO₄ ile kurutulur. Diklorometan vakumlu rotada çekilerek kalan katı madde etüvde 60 °C' de kurutulur. Koyu kahverengi parlak bir madde elde edilir.

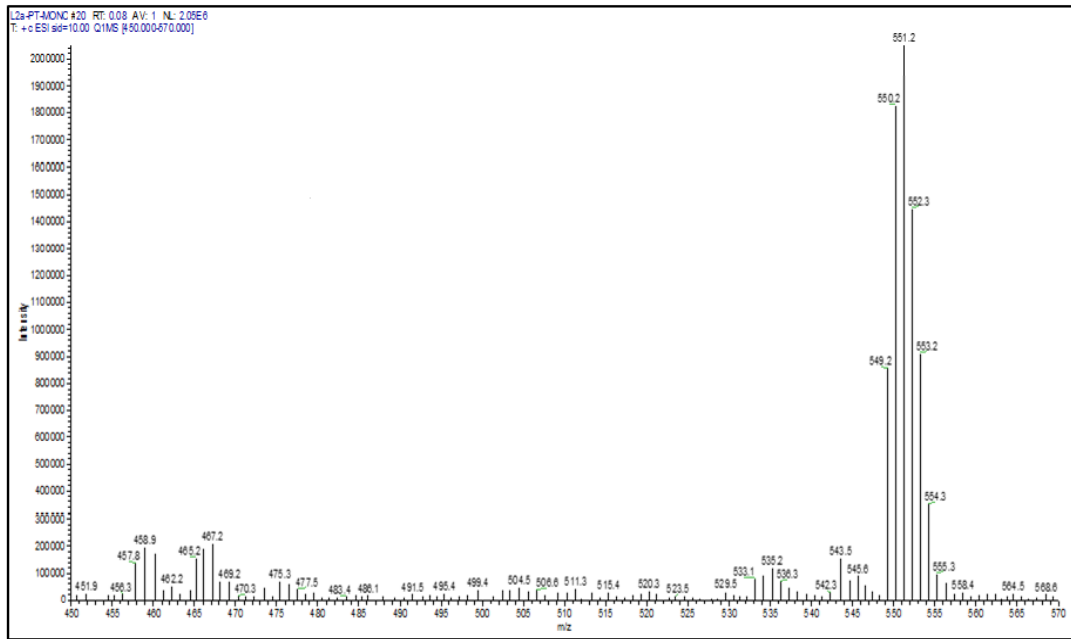
C₁₁H₂₂Cl₂N₄O₂Pt, MA: 508.31 g/mol. Erime Noktası: 155 °C. Verim: %15 (30 mg). FT-IR (ν,cm⁻¹): 3159 (NOH gerilmesi), 2957 (Alifatik CH gerilmesi), 1672 (C=N gerilmesi), 1458-1373 (Alifatik CH eğilmeleri), 1060 (NO eğilmesi). ES-MS: [M+K]⁺ ; 549.2. EL. AN: N (%) Teorik: 11.02, C (%) Teorik: 25.99, H (%) Teorik: 4.36, N (%) Bulunan: 10.94, C (%) Bulunan: 29.61, H (%) Bulunan: 4.75.

Şekil 4.28; 5a-Pt-Mono kompleksine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



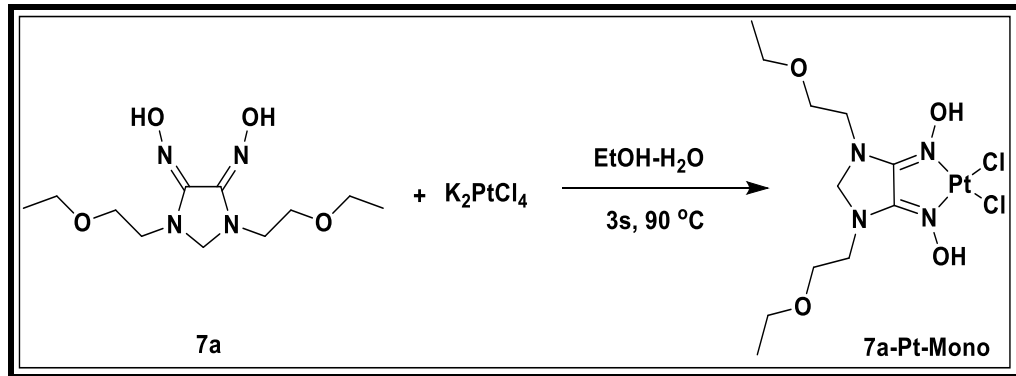
Şekil 4.28: 5a-Pt-Mono kompleksine ait FT-IR spektrumu.

Şekil 4.29; 5a-Pt-Mono kompleksine ait kütle spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.29: 5a-Pt-Mono kompleksine ait kütle spektrumu.

4.2.4.4. 7a-Pt-Mono Kompleksinin Sentezi



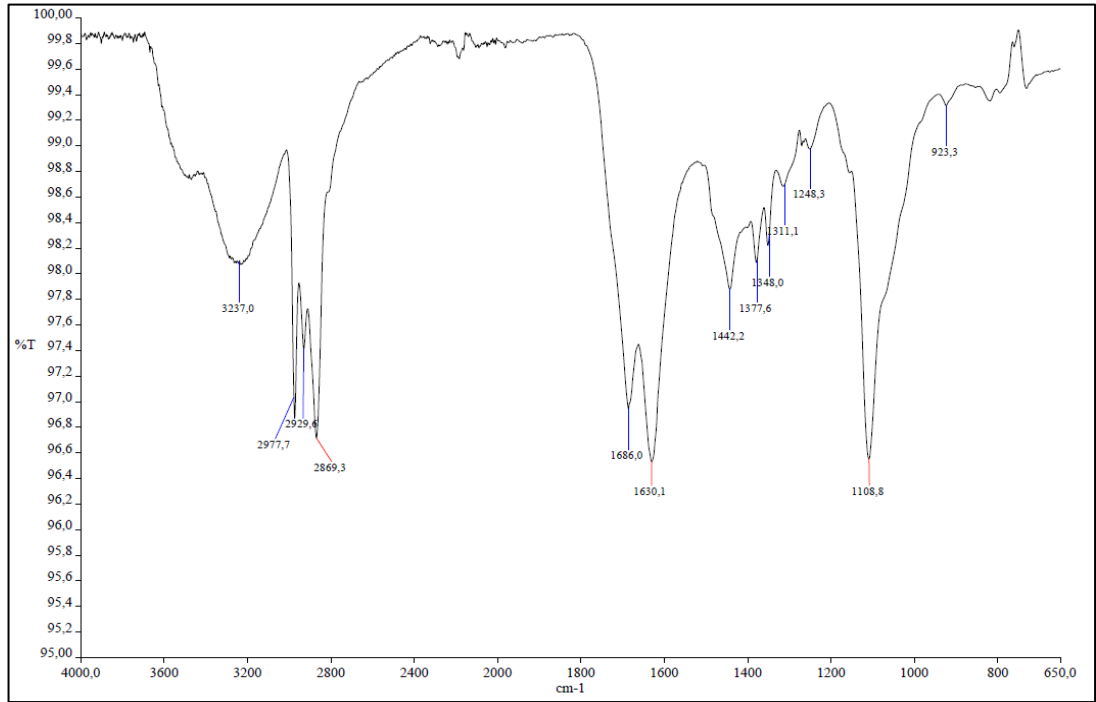
Şekil 4.30: 7a-Pt-Mono kompleksinin reaksiyon şeması.

7a-Pt-Mono kompleksi literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.30) [36]. 1 mmol K_2PtCl_4 100 mL'lik bir erlene alınarak 25 mL suda oda sıcaklığında çözülür. 1 mmol N,N' bis(bütill)gliksim (**7a**) 50 mL etanolde çözülerek, sudaki karışımın üzerine damla damla ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında yarım saat kuvvetlice karıştırılır. Daha sonra sıcaklık $90^\circ C$ ' ye çıkarılarak 3 saat karıştırma işlemine devam edilir. Çözeltinin rengi sarıdan koyu kahverengiye döner. Renk dönüşümünden sonra çözelti sıcaklığı $60^\circ C$ ' ye alınır ve 1 gece karıştırılmaya bırakılır. Ertesi gün oda sıcaklığında çökmesi için bırakılır. 1-3 gün sonra erlen dibinde koyu kahverengi çökeltiler meydana

gelir. Böylece çöken kompleks santrifüjle alınır. Sıvı kısım dekante edilir. Çöken katı kütlesi az olduğu için sıvı kısma brine eklenerek çöktürülmesi sağlanır. Tekrar kompleks çökmesi meydana gelir ve çöken kompleks santrifüjle alınır. Sıvı kısım dekante edilir. Elde edilen tüm katı maddeler su ve dietileter ile yıkanır. Oluşan katı madde etüvde 60 °C' de kurutulur. Koyu kahverengi bir madde elde edilir.

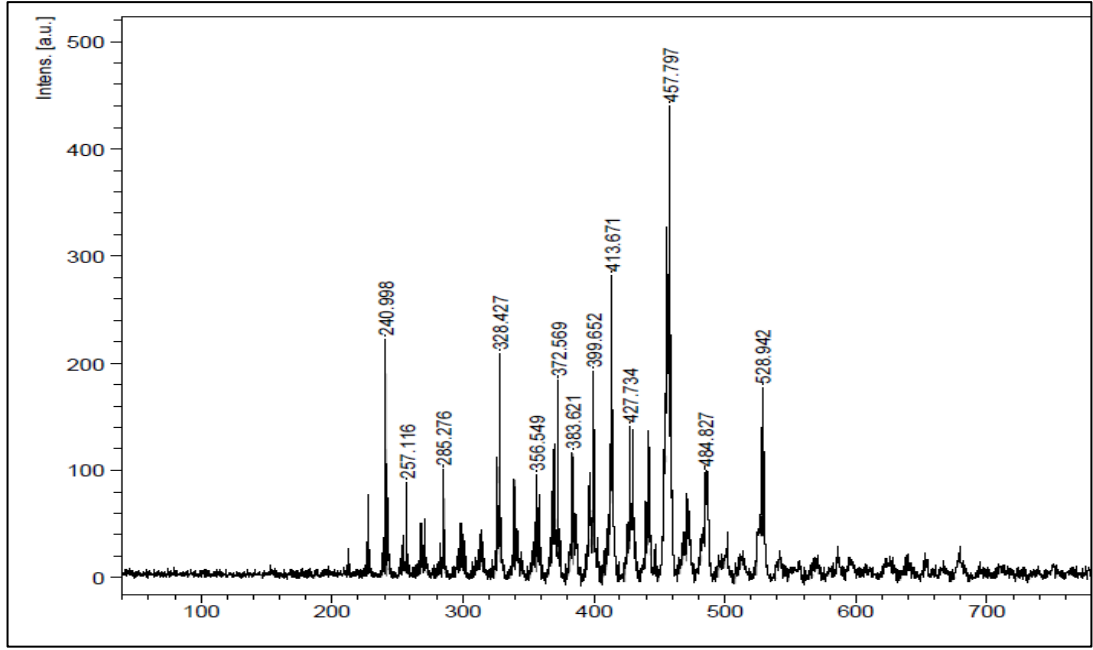
$C_{11}H_{22}Cl_2N_4O_4Pt$, MA: 540.31 g/mol. Erime Noktası: 250 °C >(bozunuyor). Verim: %10 (56 mg). FT-IR (ν, cm^{-1}): 3237 (NOH gerilmesi), 2977 (Alifatik CH gerilmesi), 1686 (C=N gerilmesi), 1442-1348 (Alifatik CH eğilmeleri), 1108 (NO eğilmesi). MALDI-MS: 528.9 [M-CH₂]. EL. AN: N (%) Teorik: 10.37, C (%) Teorik: 24.45, H (%) Teorik: 4.1, N (%) Bulunan: 10.55, C (%) Bulunan: 24.5, H (%) Bulunan: 4.33.

Şekil 4.31; 7a-Pt-Mono kompleksine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



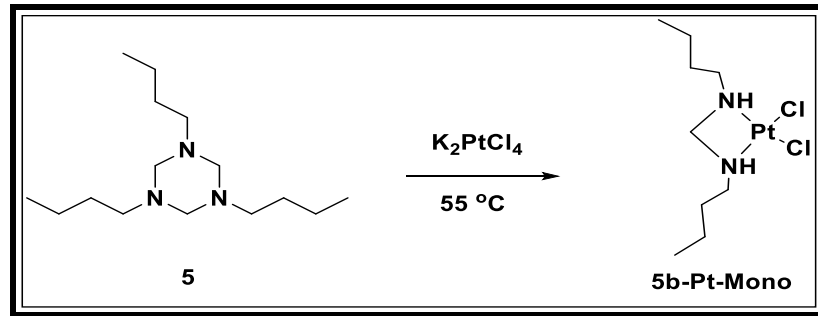
Şekil 4.31: 7a-Pt-Mono kompleksine ait FT-IR spektrumu.

Şekil 4.32; 7a-Pt-Mono kompleksine ait kütle spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.32: 7a-Pt-Mono kompleksine ait kütle spektrumu.

4.2.4.5. 5b-Pt-Mono Kompleksinin Sentezi

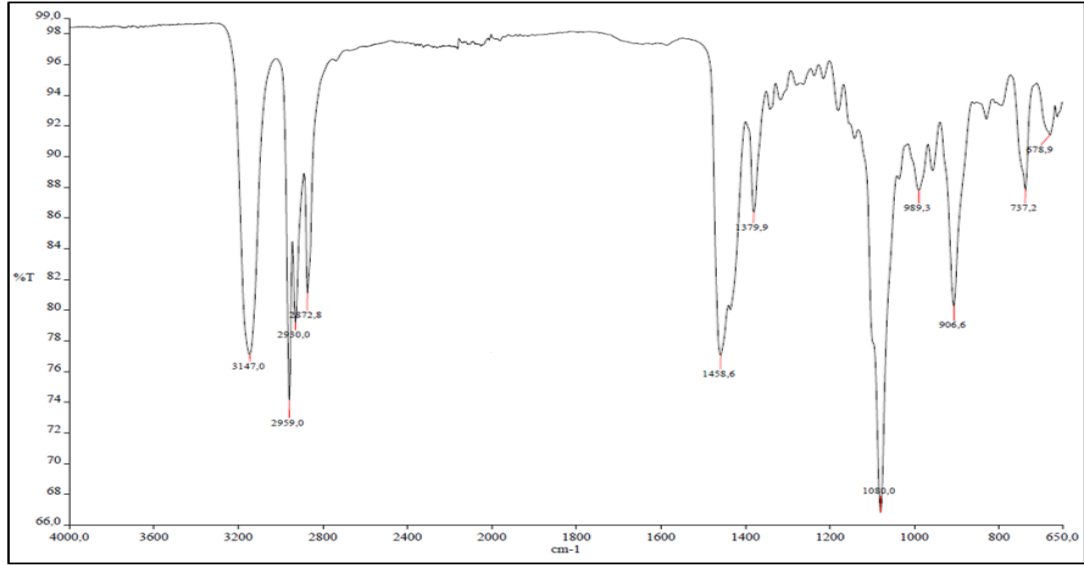


Şekil 4.33: 5b-Pt-Mono kompleksinin reaksiyon şeması.

5b-Pt-Mono kompleksi literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.33) [35]. 1.53 mmol 1,3,5-tributyl-1,3,5-triazinan (5) 100 mL'lik bir behere alınarak 20 mL etanolde oda sıcaklığında çözülür. Üzerine 15 mL su ilave edilir. 0.77 mmol K_2PtCl_4 karışımının içerisine katı halde parça parça eklenir. K_2PtCl_4 çözünene kadar (yaklaşık 1 saat) 55 °C' de manyetik karıştırıcıda karıştırılır. Çözeltinin pH'ı 10.2 olduğu için baz ilave edilmez. Oda sıcaklığında çökmeye bırakılır. 1 gün sonra pembe katı madde çöker. Çöken katı madde süzülür ve su ile yıkanarak vakumda kurutulur. Oluşan ürüne Cl testi yapılır ve bileşiğin yeşil rengi yandığı görülür. Bu durum yapıdaki Cl'ların varlığını desteklemektedir.

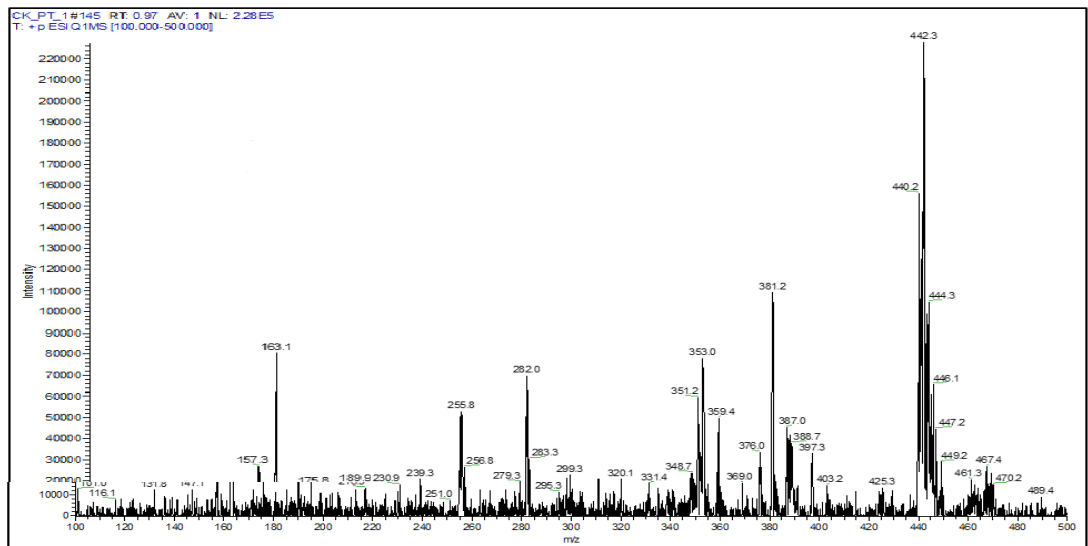
$C_9H_{22}Cl_2N_2Pt$, MA: 424.27 g/mol. EN: 163 °C. Verim: %35. Renk: Açık pembe. FT-IR (ν, cm^{-1}): 3147 (NH gerilmesi), 2959-2930 (Alifatik CH gerilmeleri), 1458-1379 (Alifatik CH eğilmeleri). LC-MS: 442.3 [M+H₂O]. EL. AN: N (%) Teorik: 6.60, C (%) Teorik: 25.48, H (%) Teorik: 5.23, N (%) Bulunan: 7.20, C (%) Bulunan: 27.26, H (%) Bulunan: 5.68.

Şekil 4.34; 5b-Pt-Mono kompleksine ait FTIR spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.34: 5b-Pt-Mono kompleksine ait FT-IR spektrumu.

Şekil 4.35; 5b-Pt-Mono kompleksine ait kütle spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.35: 5b-Pt-Mono Kompleksine ait kütle spektrumu.

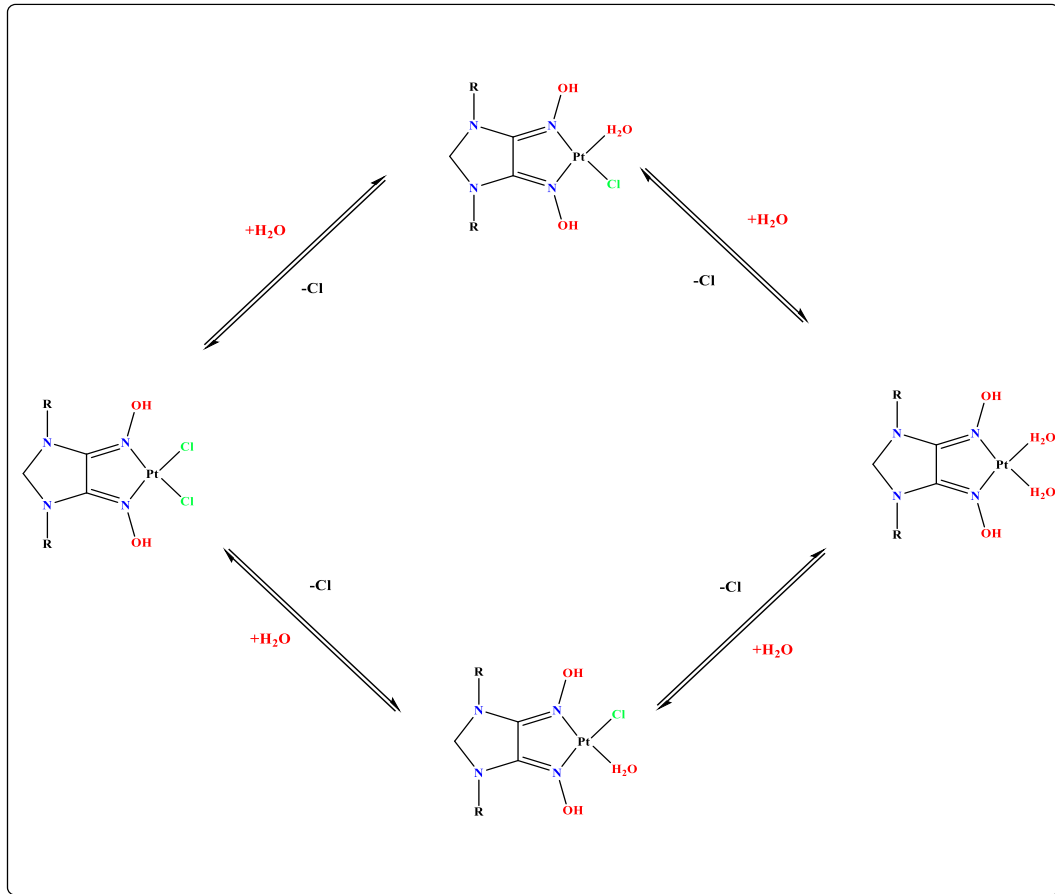
5. HESAPLAMA BULGULARI

Bu tezde imidazolidindion dioksim ve bunun türevlerinin hesapsal çalışmaları yapılmıştır. Alifatik amin türevleri ve onların formaldehit ile verdikleri tepkimenin diklorglioksim ile reaksiyonundan yola çıkılarak hedef ligand yapılmış ve daha sonra K_2PtCl_4 ile mono ve bis olmak üzere Pt kompleksleri sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlar S_N2 mekanizması üzerinden gerçekleşmiştir. Hesaplamalar sulu ortamda yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarla komplekslerin enerji profil diyagramları ve tepkenlerin, ürünlerin ve geçiş durumlarının Gibbs serbest enerjisi hesaplanmıştır. Seçilen imidazolidindion dioksim türevlerinin platin komplekslerinin DNA'ya bağlanmasının enerji profilleri hesapsal yöntemlerle elde edilmiş ve bu yapılar termodinamik ve kinetik açılardan birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Böylece hangi türevin daha iyi aktivite gösterdiği kuantum kimyasal yöntemler ile incelenmiştir.

5.1. Hesaplama Detayları

Tüm hesaplama işlemleri yüksek performanslı süper bilgisayarlar içeren TRUBA (Türk Ulusal Bilim e-Altyapısı) alt yapısında Gaussian16 [37] program paketi kullanılarak yapılmıştır. Molekül çizimi ve tasarlanmaları için GaussView 06 programı kullanılmıştır. Hesaplaması yapılan moleküllerin görselleştirilip jpg formatında kaydedilmesi için CYLview [38] programı kullanılmıştır. Geometri optimizasyonları ve geçiş durumları için; DFT (Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi)/B3LYP/GENECP [39] metodu ve 6-31+G(d,p) [40] temel seti kullanılmıştır. Platin bulunduran komplekslerin hesaplanmasında ise SDD fonksiyonu kullanılmıştır. Cl-H₂O yer değiştirme reaksiyonu sitoplazma içinde olduğu için hesaplamalar su fazında yapılmıştır ve hesaplama yöntemi olarak SMD/H₂O yaklaşımı seçilmiştir.

Şekil 5.1'de Pt(II) kompleksleri üzerindeki Cl-H₂O yer değiştirmesi denge reaksiyonu gösterilmektedir.



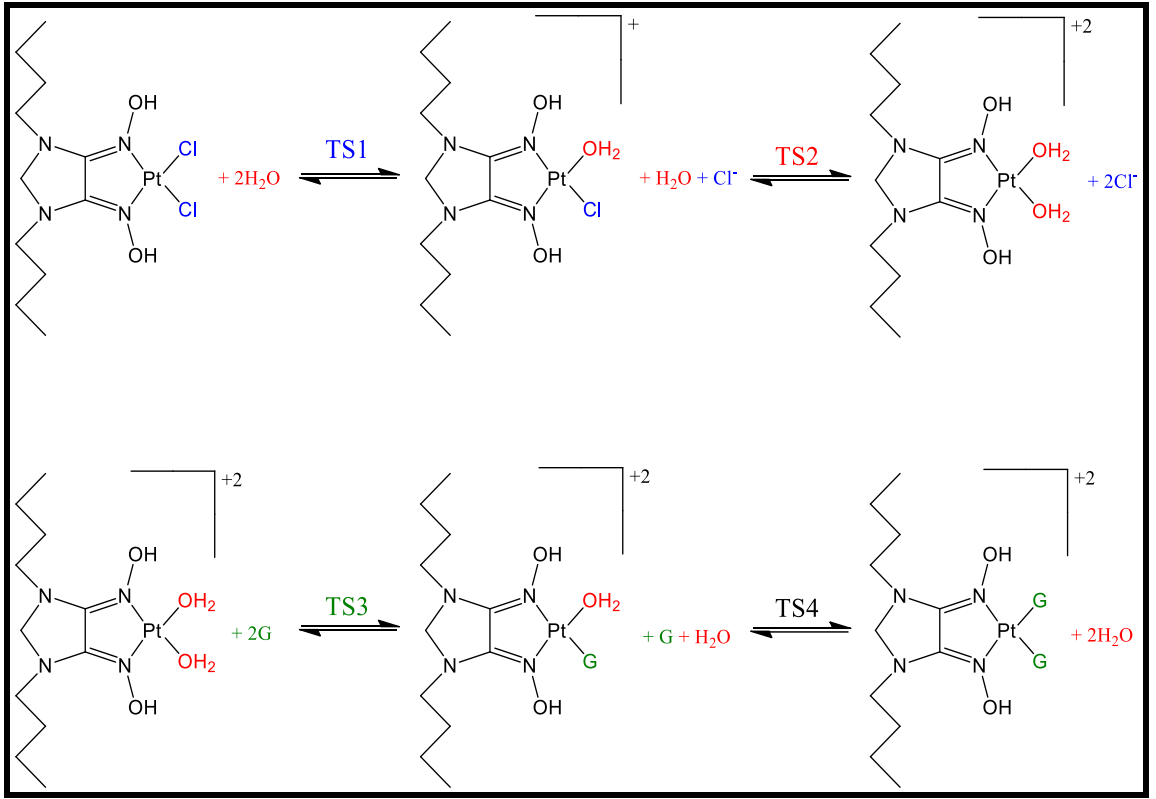
Şekil 5.1: Pt(II) kompleksleri üzerindeki Cl-H₂O yer değıştirmesi denge reaksiyonu.

Optimizasyon işlemlerinden sonra çalışmanın 2. bölümünde de bahsedildiği gibi moleküllerde Pt(II)'ye bağlı olan Cl⁻ iyonları Şekil 5.1'de belirtilen mekanizmadaki gibi birer birer ayrılarak yerlerine su molekülleri eklenip yeniden aynı parametrelerle geometrik optimizasyon ve frekans hesaplamaları yapılmıştır. İki su molekülü içeren kompleks içinde su molekülleri ayrılarak Guaninin N7 atomu üzerinden Pt(II)'e bağlanmıştır. Her bir Cl-H₂O ve H₂O-G(N7) süstitüsyon reaksiyonu için geçiş hal (TS) durumları hesaplanmıştır. Geçiş hali yapılarının doğruluğu hesaplama sırasında elde edilen sanal frekanslar (Imaginary Frequence) üzerinden değerlendirilmiştir. Bunun yanısıra içsel reaksiyon koordinatı (Internal Reaction Coordinate-IRC) hesaplamaları yapılarak reaksiyon mekanizması incelenmiştir. Enerjiler kkal/mol şeklinde verilmiştir.

5.2. Elde Edilen Bulgular

Bu çalışmada seçilen mono yapıdaki cis-Pt komplekslerinin sulu fazdaki 2 klorlu yapıları, 2 sulu yapıları, guanine N7 üzerinden bağlandığı yapılar ve tüm geçiş hal yapıları hesaplanarak reaksiyon koordinatı grafikleri elde edilmiştir. Komplekslerin geometrik optimizasyon+frekans ve geçiş hal hesaplamalarının detayları ve görüntüleri aşağıda verilmiştir.

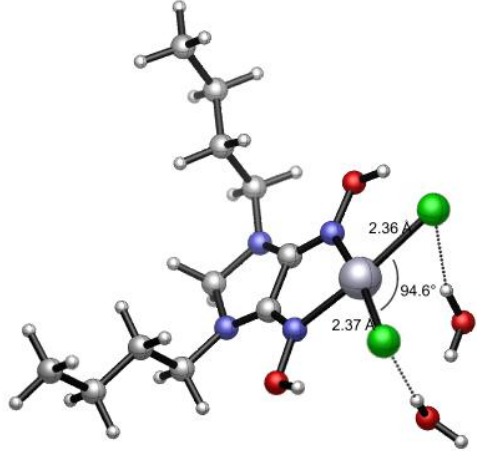
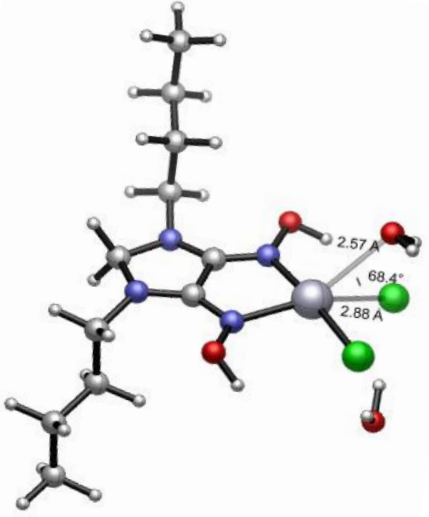
5.2.1. 5a-Pt-Mono Kompleksi İçin Yapılan Hesaplamalar



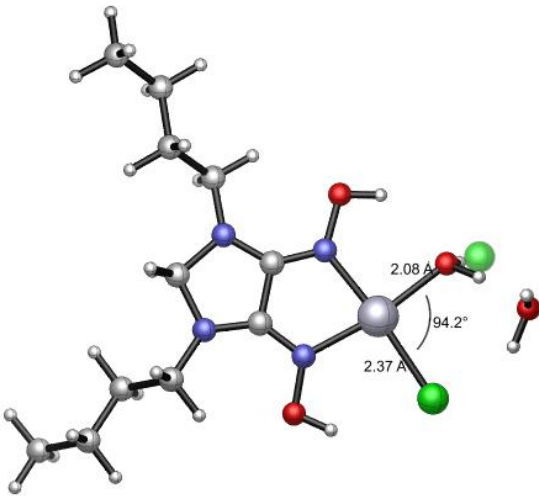
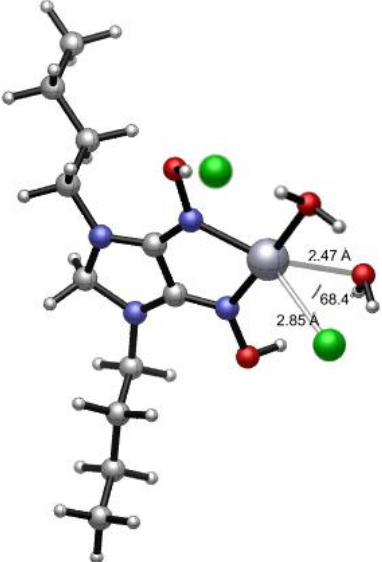
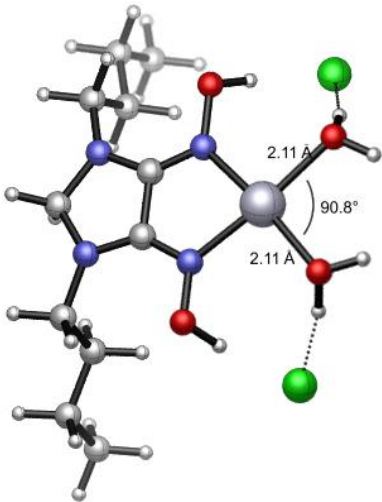
Şekil 5.2: 5a-Pt-Mono kompleksi üzerindeki Cl-H₂O ve H₂O-Guanin yer değiştirme mekanizması.

5a-Pt-Mono kompleksi için geçiş hal durumları ve 3 boyutlu moleköl yapıları Tablo 5.1’de gösterilmiştir.

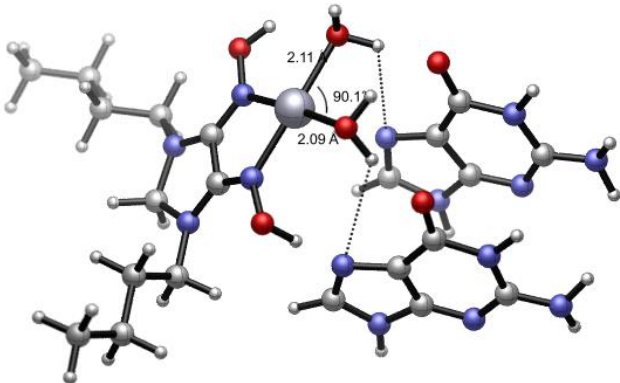
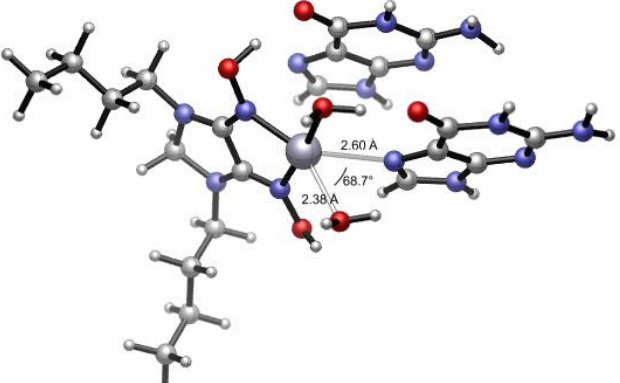
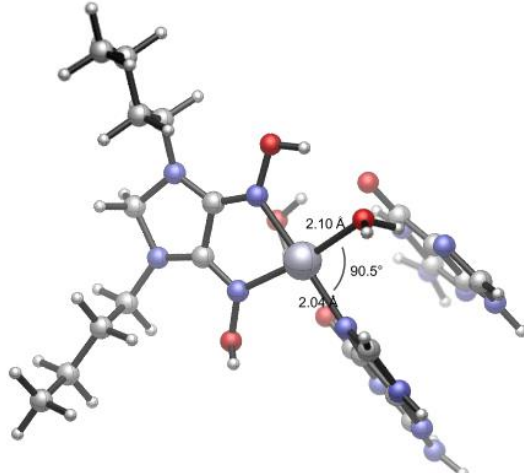
Tablo 5.1: 5a-Pt-Mono kompleksleri geçiş hal yapıları ve ara ürünlerine ait 3 boyutlu moleköl yapılarının önemli bağ açıları ve bağ uzunlukları.

Moleköl Adı	Moleköl 3D Yapısı
5a-Pt	
TS1	

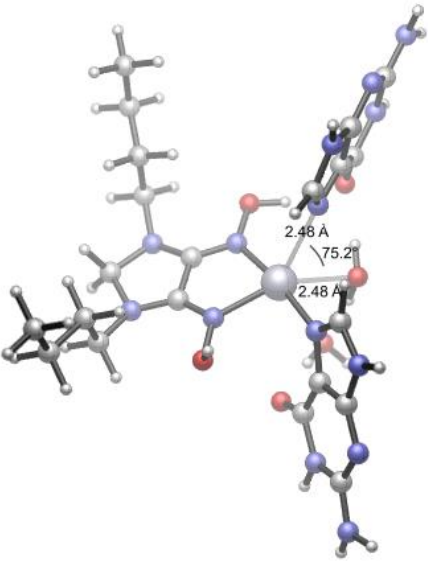
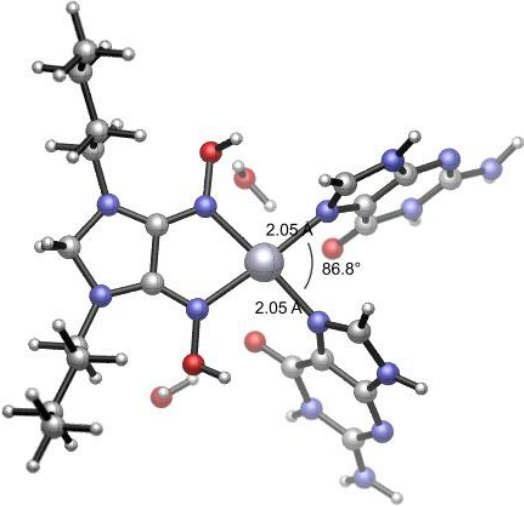
Tablo 5.1: Devam.

5a-Pt-1H₂O	
TS2	
5a-Pt-2H₂O	

Tablo 5.1: Devam.

5a-Pt-2H₂O + 2G	
TS3	
5a-Pt-1G + 1G	

Tablo 5.1: Devam.

TS-4	
5a-Pt-2G	

Yukarıda Tablo 5.1’de görüldüğü üzere 5a-Pt-Mono kompleksi için optimize edilmiş geçiş durumu (TS), reaktant kompleksi (RC) ve ürün kompleksi (PC) elde edilmiştir. Öncelikle Pt kompleksinin 2Cl’lu hali optimize edilmiş ve kritik bağ uzunları (Pt-Cl₁ arası 2.36 Å°, Pt-Cl₂ 2.37 Å°, Pt-N₁ ve Pt-N₂ ise 2.05 Å°) ve bağ açısı (Cl₁-Pt-Cl₂ 94.6°) verilmiştir. Ayrıca Cl atomlarının yerine geçmesi hedeflenen su (H₂O) moleküllerinin komplekse olan kritik uzaklıkları (Cl₁-1H₂O arası 3.59 Å° ve Cl₂-2H₂O 3.46 Å°) da verilmiştir. Daha sonra yapıya 1H₂O molekülünün bağlanması ile TS1 geçişi meydana gelmiş ve kare düzlem olan kompleks TS1 anında üçgen bipiramidal yapıya geçerek kritik bağ uzunlukları Pt-Cl₁ arası 2.88 Å° ve Pt-1H₂O arası ise 2.57 Å° olarak değişmiş ve bağ açısı Cl₁-Pt-1H₂O 68.4° olarak değişmiştir.

TS2 de ise yapıya ikinci bir su molekülü bağlanmış ve kare düzlem olan yapı tekrar üçgen bipiramidal hale geçmiştir. TS2 için kritik bağ uzunlukları Pt-Cl₂ arası 2.85 Å ve Pt-2H₂O arası ise 2.47 Å, bağ açısı ise 2H₂O-Pt-Cl₂ 68.4 ° olarak verilmiştir.

Yapıya ikinci bir su molekülü eklemesinden sonra kompleks tekrar kare düzlem hale geçmiş ve Pt-1H₂O ve Pt-2H₂O arası mesafeler 2.11 Å ve bağ açısı 1H₂O-Pt-2H₂O 90.8° olarak kaydedilmiştir. Buraya kadar gelinen yer kompleksin hücre içine girdiği ve orada hidrolize uğradığına dair elde edilen yapılarıdır. Kompleks hücre içine girip hidrolize uğradıktan sonra DNA'ya bağlanma aşamasına geçilmiştir. 2 sulu komplekse 2 Guanin molekülü aynı düzlemde yaklaştırılarak bir RC hali modellenmiştir ve buradaki kritik bağ uzaklıkları 1H₂O-N7 arası 3.93 Å ve 2H₂O-N7 4.06 Å olarak verilmiştir. Daha sonra kompleksin TS3 anı gerçekleşmiş ve kare düzlem yapı tekrar üçgen bipiramidal hale geçmiştir. Buradaki önemli bağ uzunlukları Pt-1H₂O 2.60 Å ve Pt-N7 2.38 Å, bağ açısı 1H₂O-Pt-N7 ise 68.7° olarak kaydedilmiştir. PC'de ise yapı yine kare düzlem haline geçmiş, Pt-N7 arası mesafe 2.04 Å, Pt-2H₂O arası mesafe 2.10 Å ve bağ açısı N7-Pt-2H₂O ise 90.5° olarak verilmiştir.

Son olarak da yapıya ikinci bir Guanin molekülünün bağlanması modellenmiştir. Bu aşamadan sonra TS4'e geçilmiş ve üçgen bipiramidal yapıdaki önemli bağ uzunlukları Pt-2H₂O 2.48 Å ve Pt-N7 2.48 Å, bağ açısı 2H₂O-Pt-N7 75.2 ° olarak kaydedilmiştir. PC'de ise yapıya artık iki Guanin molekülü bağlanmış ve kare düzlem hale dönüş gerçekleşmiştir. Kompleksin son halinde birinci Pt-N7 arası mesafe 2.05 Å ikinci Pt-N7 arası mesafe ise 2.05 Å, bağ açısı 86.8° olarak kaydedilmiştir. Aşağıda tüm moleküllerin RC, TS ve PC hallerinin Hartree ve kkal/mol cinsinden ΔG sonuçları Tablo 5.2 ve 5.3'te verilmiştir.

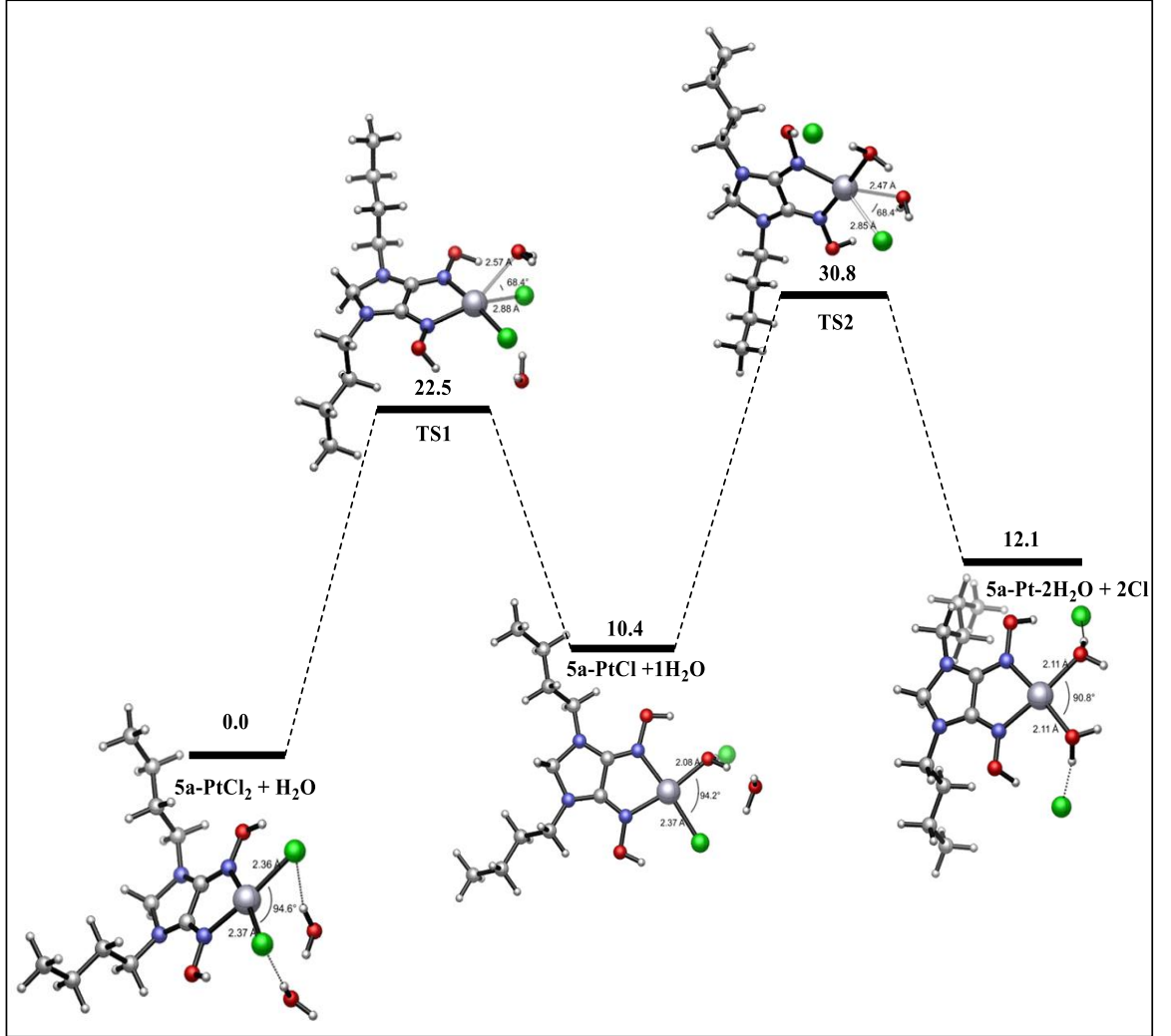
Tablo 5.2: 5a-Pt-Mono kompleksinin hidroliz tepkimesine ait Gibbs enerjileri (kkal/mol).

5a-Pt-Mono	ΔG (kkal/mol)
5a-PtCl₂ (RC)	0,0
TS1	22,5
5a-PtCl + 1H₂O (PC)	10,4
TS2	30,8
5a-Pt-2H₂O + 2Cl (PC)	12,1

Tablo 5.3: 5a-Pt-Mono kompleksinin DNA Guanin'e bağlanma tepkimesine ait Gibbs enerjileri (kkal/mol).

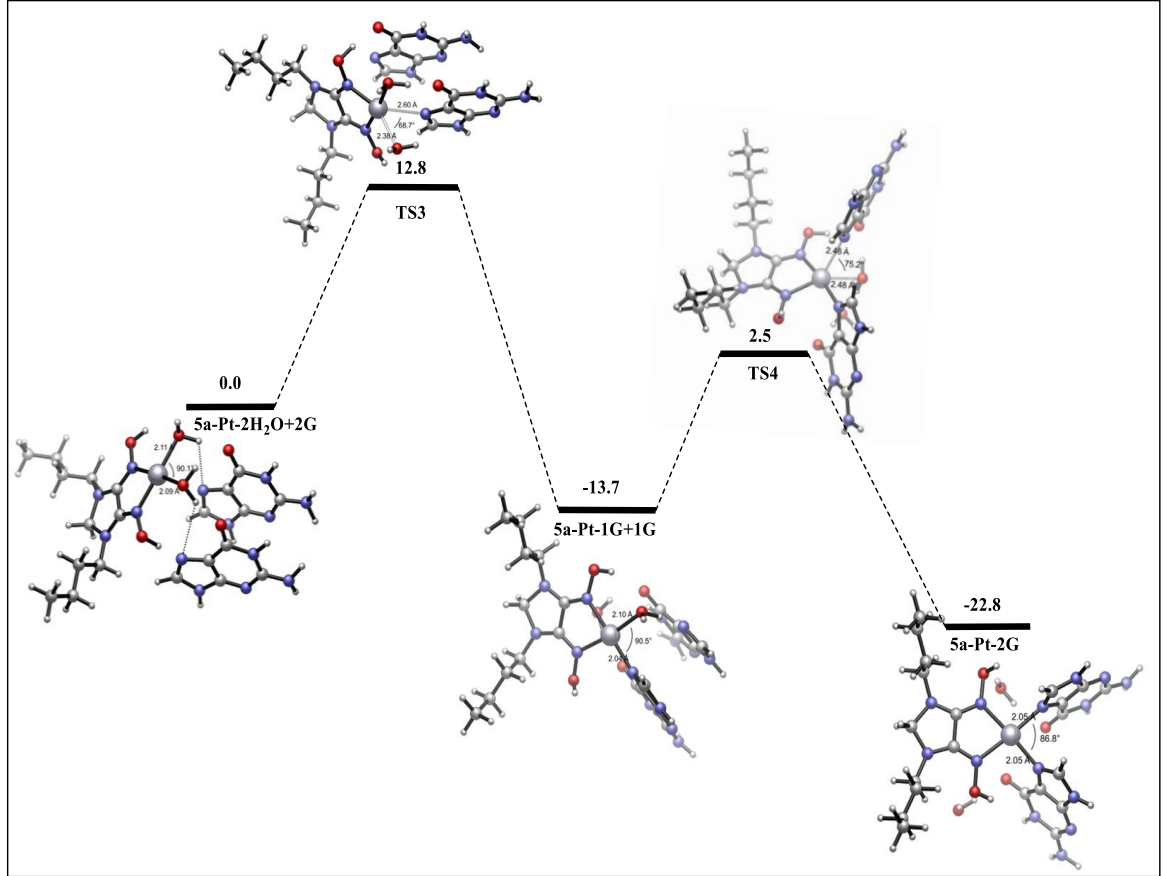
5a-Pt-Mono	ΔG (kkal/mol)
5a-Pt-2H₂O + 2G (RC)	0,0
TS3	12,8
5a-Pt-1G + 1G	-13,7
TS4	2,5
5a-Pt-2G (PC)	-22,8

5a-Pt-Mono kompleksinin hücre içine girdikten sonra hidrolize uğradığı sulu komplekslerin enerji profili yukarıda Şekil 5.3'te verilmiştir.



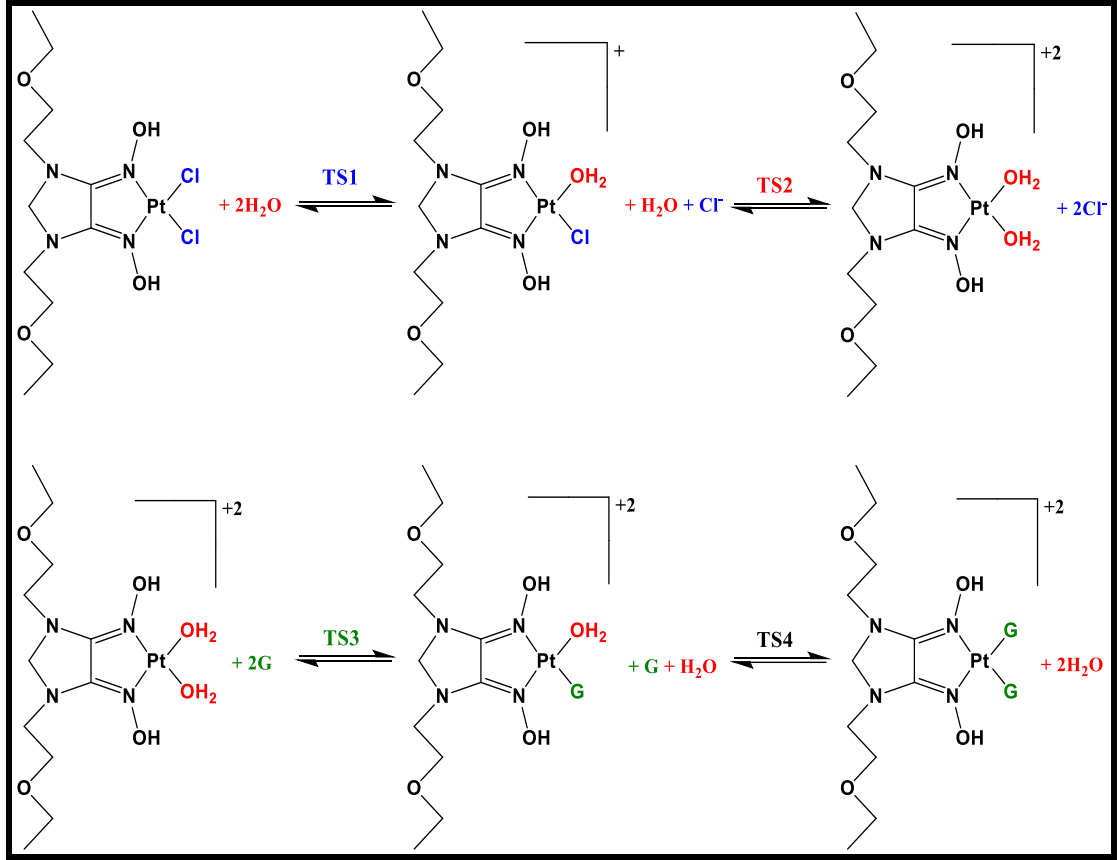
Şekil 5.3: 5a-Pt-Mono kompleksinin hidroliz tepkimesinin enerji profili.

5a-Pt-Mono kompleksinin DNA'nın Guanin'e bağlanma tepkimesinin enerji profili yukarıda Şekil 5.4'te verilmiştir.



Şekil 5.4: 5a-Pt-Mono kompleksinin DNA Guanin'e bağlanma tepkimesinin enerji profili.

5.2.2. 7a-Pt-Mono Kompleksi İçin Yapılan Hesaplamalar



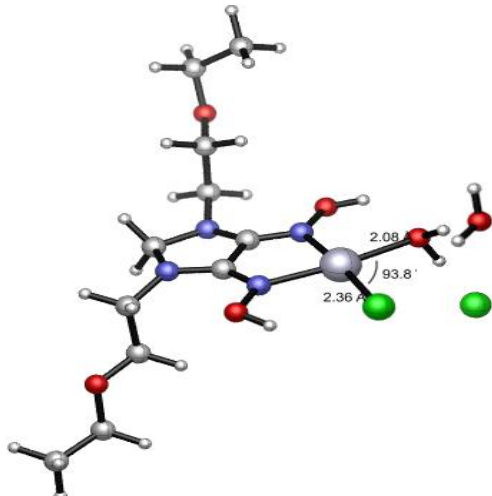
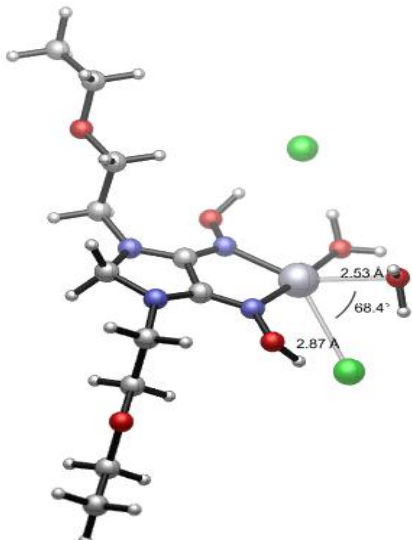
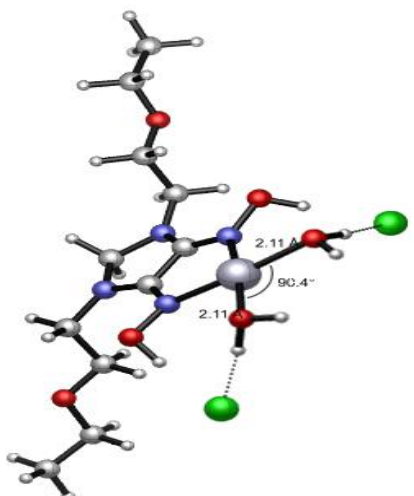
Şekil 5.5: 7a-Pt-Mono kompleksi üzerindeki Cl-H₂O ve H₂O-Guanin yer değiştirme mekanizması.

7a-Pt-Mono kompleksi için geçiş hal durumları ve 3 boyutlu moleköl yapıları Tablo 5.4’de gösterilmiştir.

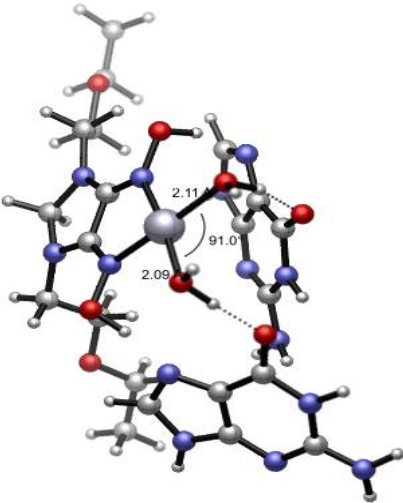
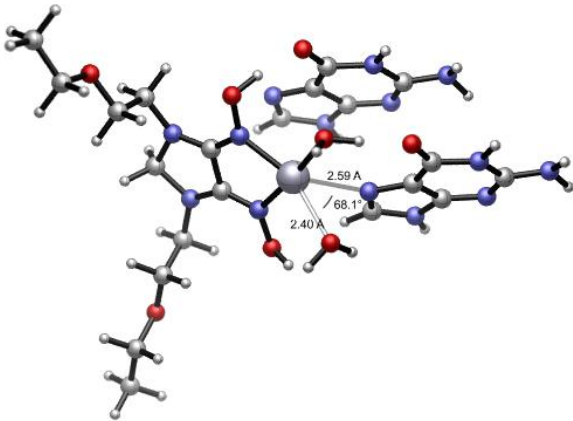
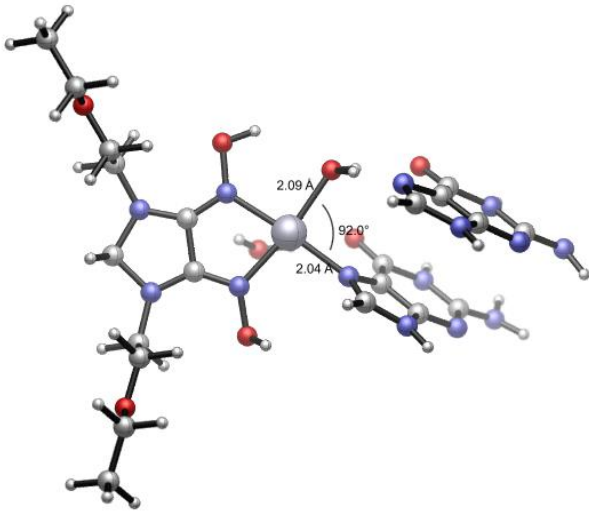
Tablo 5.4: 7a-Pt-Mono kompleksleri geçiş hal yapıları ve ara ürünlerine ait 3 boyutlu moleköl yapılarının önemli bağ açıları ve bağ uzunlukları.

Moleköl Adı	Moleköl 3D Yapısı
7a-Pt	
TS1	

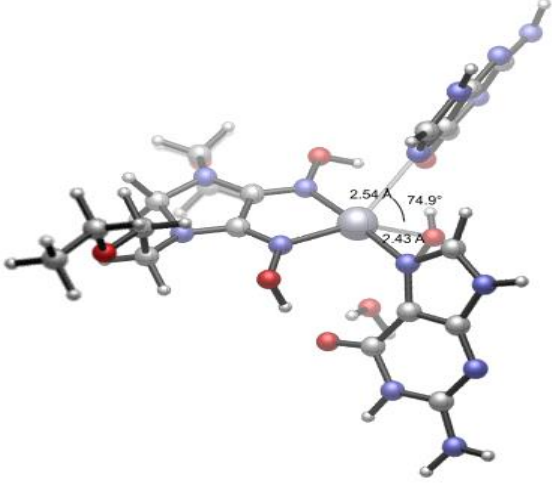
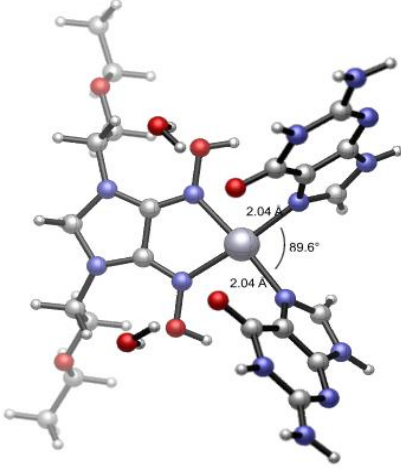
Tablo 5.4: Devam.

7a-Pt-1H₂O	
TS2	
7a-Pt-2H₂O	

Tablo 5.4: Devam.

7a-Pt-2H₂O + 2G	
TS3	
7a-Pt-1H₂O-1G + 1G	

Tablo 5.4: Devam.

TS-4	
7a-Pt-2G	

Yukarıda Tablo 5.4’te görüldüğü üzere 7a-Pt-Mono kompleksi için optimize edilmiş geçiş durumu (TS), reaktant kompleksi (RC) ve ürün kompleksi (PC) elde edilmiştir. Öncelikle Pt kompleksinin 2Cl’lu hali optimize edilmiş ve kritik bağ uzunları (Pt-Cl₁ arası 2.36 Å°, Pt-Cl₂ 2.37 Å°, Pt-N₁ ve Pt-N₂ ise 2.05 Å°) ve bağ açısı (Cl₁-Pt-Cl₂ 94.3°) verilmiştir. Ayrıca Cl atomlarının yerine geçmesi hedeflenen su (H₂O) moleküllerinin komplekse olan kritik uzaklıkları (Cl₁-1H₂O arası 2.71 Å° ve Cl₂-2H₂O 2.41 Å°) da verilmiştir. Daha sonra yapıya 1H₂O molekülünün bağlanması ile TS1 geçişi meydana gelmiş ve kare düzlem olan kompleks TS1 anında üçgen bipiramidal yapıya geçerek kritik bağ uzunlukları Pt-Cl₁ arası 2.87 Å° ve Pt-1H₂O arası ise 2.56 Å° olarak değişmiş ve bağ açısı Cl₁-Pt-1H₂O 68.8° olarak değişmiştir. TS2 de

ise yapıya ikinci bir su molekülü bağlanmış ve kare düzlem olan yapı tekrar üçgen bipiramidal hale geçmiştir. TS2 için kritik bağ uzunlukları Pt-Cl₂ arası 2.87 Å° ve Pt-2H₂O arası ise 2.53 Å°, bağ açısı ise 2H₂O-Pt-Cl₂ 68.4° olarak verilmiştir.

Yapıya ikinci bir su molekülü eklemesinden sonra kompleks tekrar kare düzlem hale geçmiş ve Pt-1H₂O ve Pt-2H₂O arası mesafeler 2.11 Å° ve bağ açısı 1H₂O-Pt-2H₂O 90.4° olarak kaydedilmiştir. Kompleks hücre içine girip hidrolize uğradıktan sonra DNA'ya bağlanma aşamasına geçilmiştir. 2 sulu komplekse 2 Guanin molekülü aynı düzlemde yaklaştırılarak bir RC hali modellenmiştir ve buradaki kritik bağ uzaklıkları 1H₂O-N7 arası 3.59 Å° ve 2H₂O-N7 arası mesafe 4.02 Å° olarak verilmiştir.

Daha sonra kompleksin TS3 anı gerçekleşmiş ve kare düzlem yapı tekrar üçgen bipiramidal hale geçmiştir. Buradaki önemli bağ uzunlukları Pt-1H₂O 2.40 Å° ve Pt-N7 2.59 Å°, bağ açısı 1H₂O-Pt-N7 ise 68.1° olarak kaydedilmiştir. PC'de ise yapı yine kare düzlem haline geçmiş, Pt-N7 arası mesafe 2.04 Å°, Pt-2H₂O arası mesafe 2.09 Å° ve bağ açısı N7-Pt-2H₂O ise 92.01° olarak verilmiştir.

Son olarak da yapıya ikinci bir Guanin molekülünün bağlanması modellenmiştir. Bu aşamadan sonra TS4'e geçilmiş ve üçgen bipiramidal yapıdaki önemli bağ uzunlukları Pt-2H₂O 2.43 Å° ve Pt-N7 2.54 Å°, bağ açısı 2H₂O-Pt-N7 74.9° olarak kaydedilmiştir. PC'de ise yapıya artık iki Guanin molekülü bağlanmış ve kare düzlem hale dönüş gerçekleşmiştir. Kompleksin son halinde birinci Pt-N7 arası mesafe 2.04 Å° ikinci Pt-N7 arası mesafe ise 2.04 Å°, bağ açısı 89.6° olarak kaydedilmiştir.

Aşağıda tüm moleküllerin RC, TS ve PC hallerinin Hartree ve kkal/mol cinsinden ΔG sonuçları Tablo 5.5 ve Tablo 5.6'da verilmiştir.

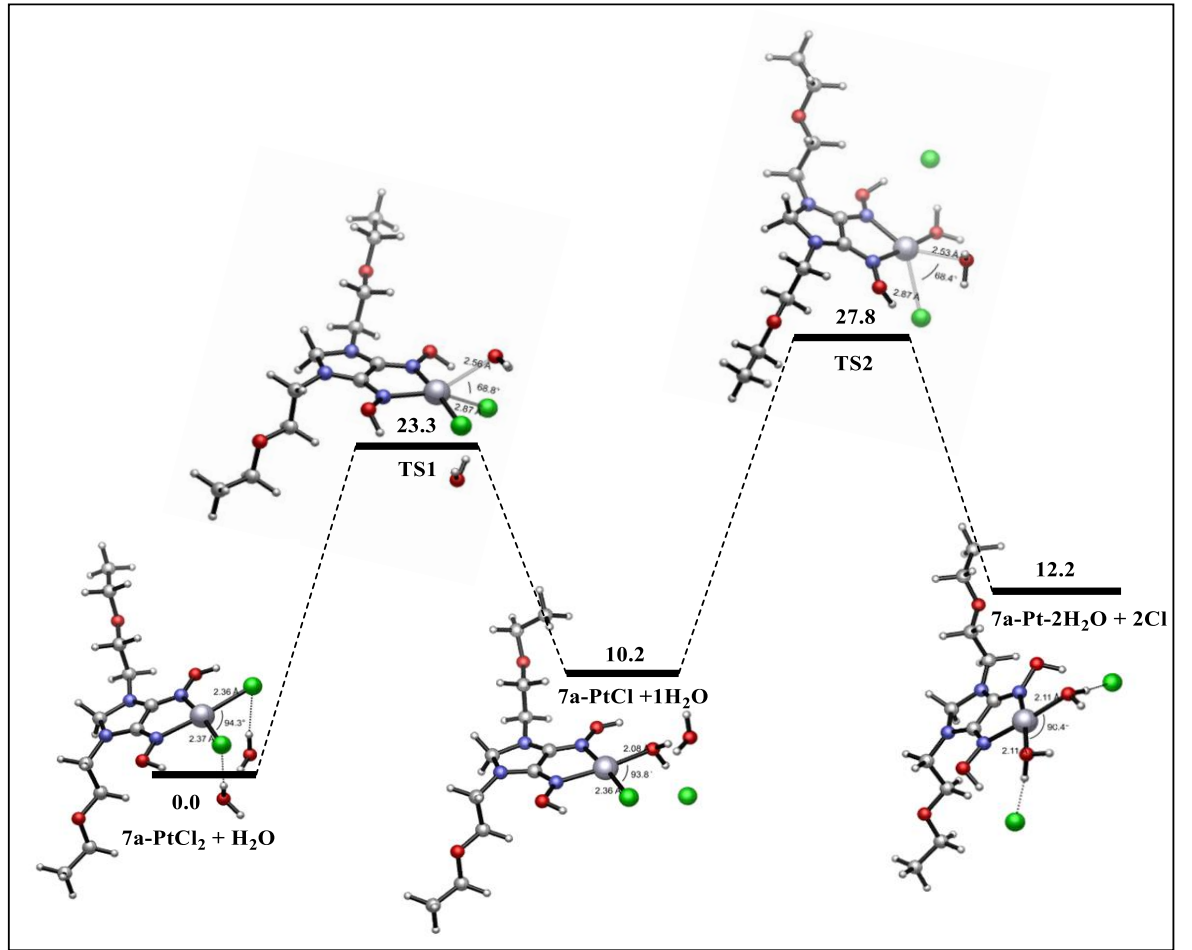
Tablo 5.5: 7a-Pt-Mono kompleksinin hidroliz tepkimesine ait Gibbs enerjileri (kkal/mol).

7a-Pt-Mono	ΔG (kkal/mol)
7a-PtCl ₂ (RC)	0,0
TS1	23,3
7a-PtCl + 1H ₂ O (PC)	10,2
TS2	27,8
7a-Pt-2H ₂ O + 2Cl (RC)	12,2

Tablo 5.6: 7a-Pt-Mono kompleksinin DNA Guanin'e bağlanma tepkimesine ait Gibbs enerjileri (kcal/mol).

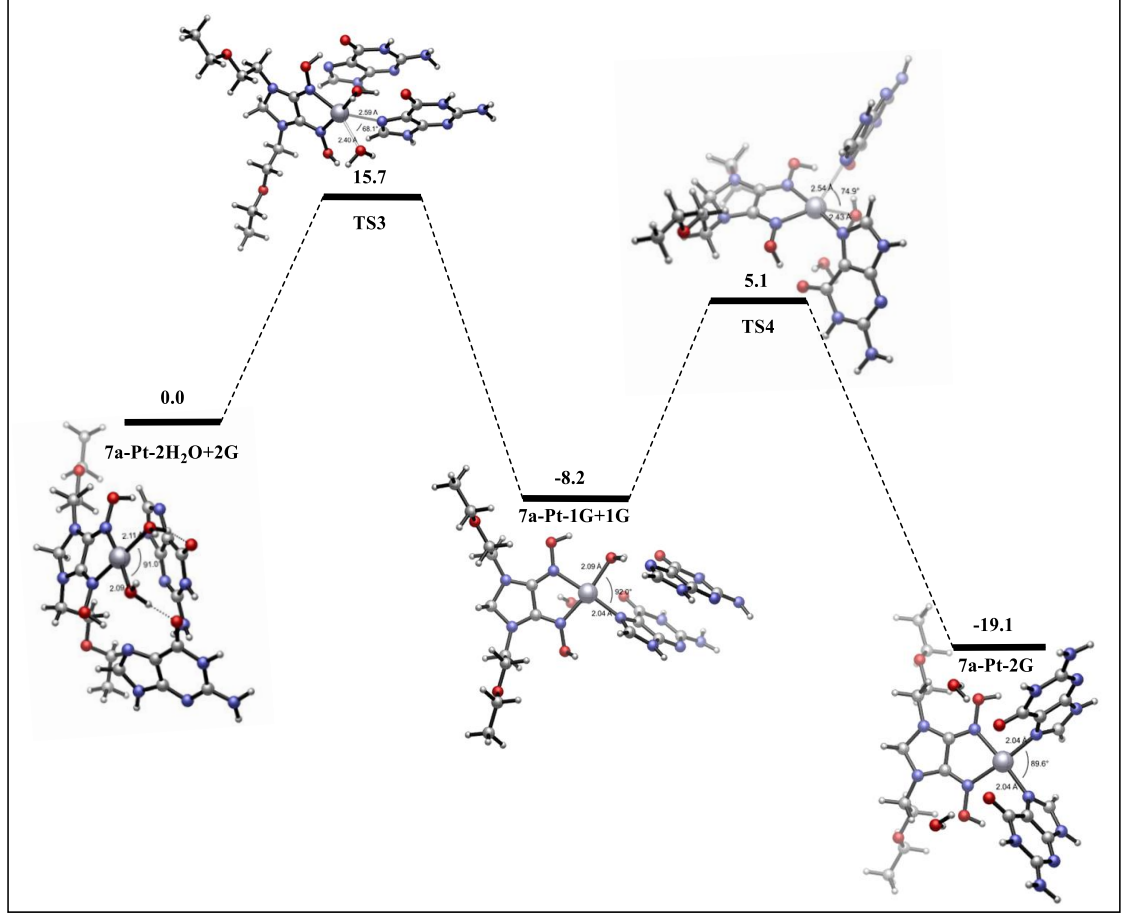
7a-Pt-Mono	ΔG (kcal/mol)
7a-Pt-2H ₂ O + 2G (RC)	0,0
TS3	15,7
7a-Pt-1G + 1G	-8,2
TS4	5,1
7a-Pt-2G (PC)	-19,1

7a-Pt-Mono kompleksinin hücre içine girdikten sonra hidrolize uğradığı sulu komplekslerin enerji profili yukarıda Şekil 5.6'da verilmiştir.



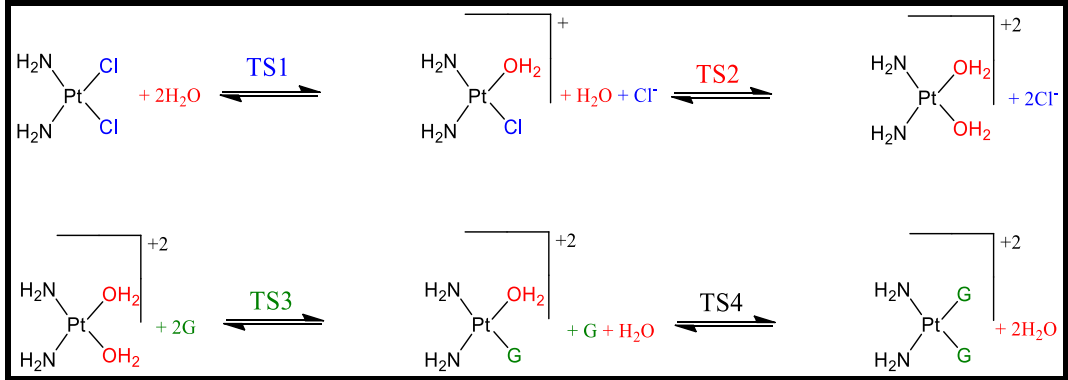
Şekil 5.6: 7a-Pt-Mono kompleksinin hidroliz tepkimesinin enerji profili.

7a-Pt-Mono kompleksinin DNA'nın Guanin'e bağlanma tepkimesinin enerji profili yukarıda Şekil 5.7'de verilmiştir.



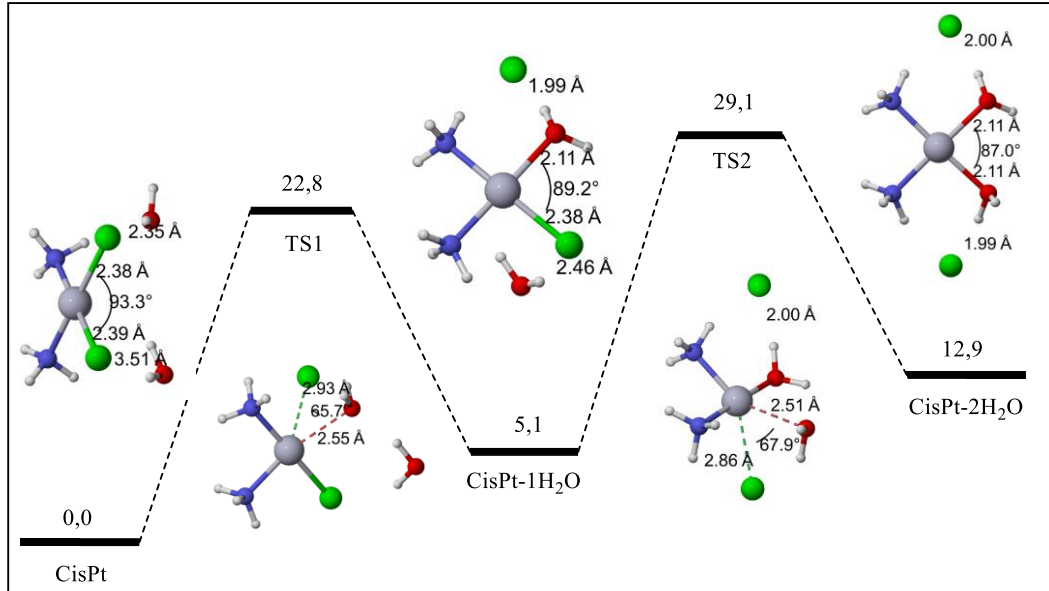
Şekil 5.7: 7a-Pt-Mono kompleksinin DNA Guanin'e bağlanma tepkimesinin enerji profili.

5.2.3. Cisplatin Kompleksi İçin Yapılan Hesaplamalar



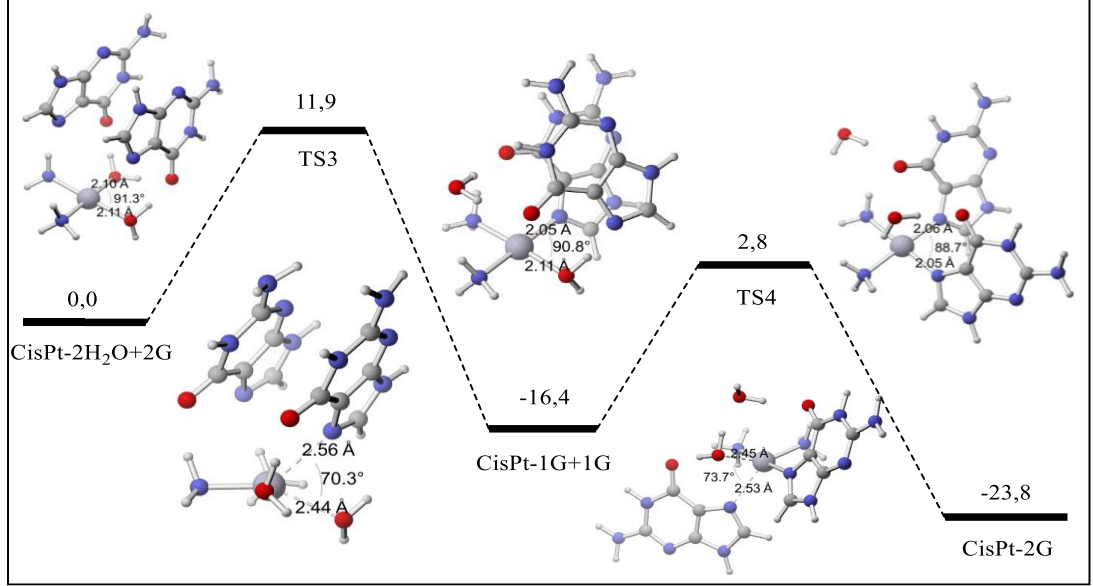
Şekil 5.8: Cisplatin kompleksi üzerindeki Cl-H₂O ve H₂O-Guanin yer değiştirme mekanizması.

Cisplatin molekülü ile ilgili hesapsal bilgiler birçok literatürde [41] bulunduğu için burada detaylı bilgi verilmemiştir. Tüm komplekslerde yapılan yöntemlerin aynı cisplatin için de geçerlidir ve böylece tüm kompleksler cisplatin molekülü ile karşılaştırılacaktır. Aşağıda cisplatin molekülünün hücre içine girdikten sonra hidrolize uğradığı sulu komplekslerin enerji profili Şekil 5.9’da verilmiştir;



Şekil 5.9: Cisplatin kompleksinin hidroliz tepkimesinin enerji profili.

Cisplatin kompleksinin DNA'nın Guanin'e bağlanma tepkimesinin enerji profili yukarıda Şekil 5.10'da verilmiştir.



Şekil 5.10: Cisplatin kompleksinin DNA Guanin'e bağlanma tepkimesinin enerji profili.

6. SONUÇ ve TARTIŞMA

6.1. Sentezler ve Karakterizasyonları

Bu tez çalışmasında öncelikle literatürde bulunan glioksim (1) ve DCGO (2) başlangıç maddeleri sentezlenmiştir. DCGO sentezi yeni bir yöntem olan NCS (N-klorosüksinimid)'den elde edilmiştir. Elimizde NBS (N-bromsüksinimid) de bulunmasından dolayı aynı sentez yöntemiyle NBS'den DBGO (3) bileşiği de elde edilmiştir. DCGO ve DBGO'nun verimleri karşılaştırıldığında DCGO'nun verimi daha iyi olduğu için deneylere DCGO ile devam edilmiştir. Daha sonra bazı amin türevleri (bütilamin ve 2-etoksietan-1-amin) formaldehit ile reaksiyona sokulmuş ve istenen (açık NH'lı) yapı elde edilememiştir. Tüm aminlerin formaldehit ile reaksiyonundan halkalı triazinan türevleri elde edilmiştir ve sonraki basamaklara bu halkalı yapılar üzerinden devam edilmiştir. Elde edilen triazinan türevleri; 1,3,5-tribütil-1,3,5-triazinan (5) ve 1,3,5-tris(2-etoksietil)-1,3,5-triazinan (7). 5 numaralı bileşik literatürde bulunurken 7 numaralı bileşik orijinaldir. Ardından (4Z,5E)-1,3-bis(bütil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (5a) ve (4Z,5E)-1,3-bis(2-etoksietil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (7a) ligandları literatüre göre sentezlenmiştir. Elde edilen ligandlara TLC bakılarak ana ürünün oluştuğu ancak oluşan maddenin yanında birtakım kirlilikler oluştuğu gözlenmiştir. Maddeler üzerinde çeşitli saflaştırma teknikleri denenmiş ve başarılı olmamıştır. Dolayısıyla tüm kompleks elde etme işlemleri, içerisinde büyük çoğunluğu ana ürün olan karışık oksimlerden elde edilmiştir.

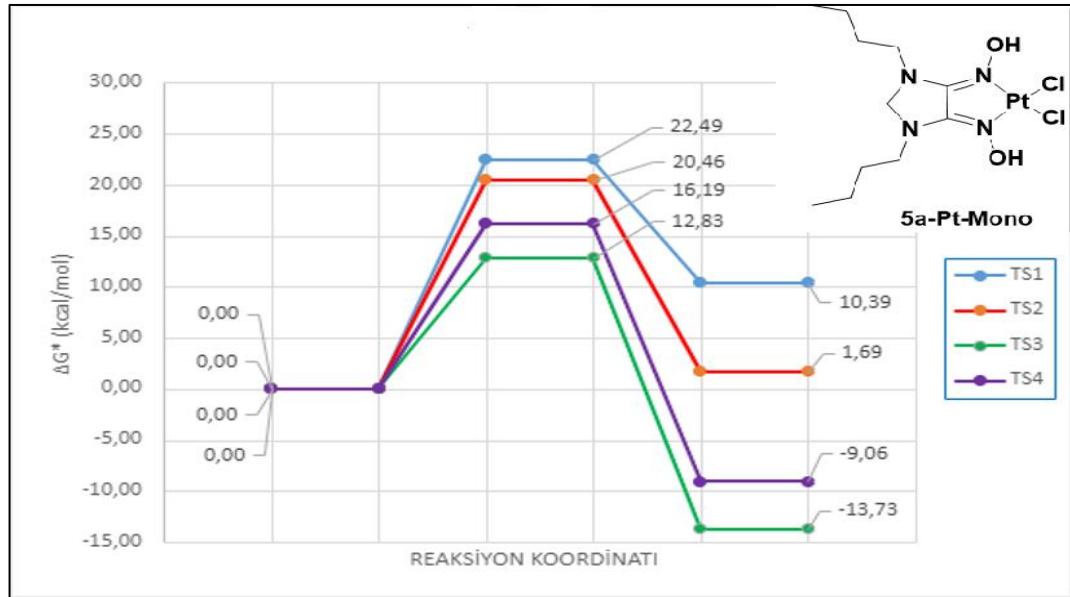
Daha sonraki aşamada ise tezin asıl amacı olan çeşitli kanser hücrelerini öldürme özelliğine sahip olabilecek Pt(II) (oksim) komplekslerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. 5a ve 7a ligandlar ile K₂PtCl₄ tuzu kullanılarak Pt(II) kompleksleri (5a-Pt-Bis, 5a-Pt-Mono, 5b-Pt-Mono, 7a-Pt-Bis ve 7a-Pt-Mono) elde edilmiştir. Bu komplekslerin hepsi literatürde mevcut değildir. 5b-Pt-Mono maddesi hesapta olmayıp şans eseri oluşan bir komplekstir. Tüm maddelerin yapıları FT-IR, NMR, LC-MS/MS ve MALDI-TOF cihazları ile analiz edilmiştir.

5a-Pt-Bis kompleksi ESR sonucuna göre tetrahedral yapıda olup paramagnetik olduğu için NMR aktif değildir. 5a-Pt-Mono, 5b-Pt-Mono, 7a-Pt-Bis ve 7a-Pt-Mono komplekslerinin FT-IR, kütle ve elementel analiz sonuçları yapıyla uyumludur.

6.2. Hesapsal Çalışmalar

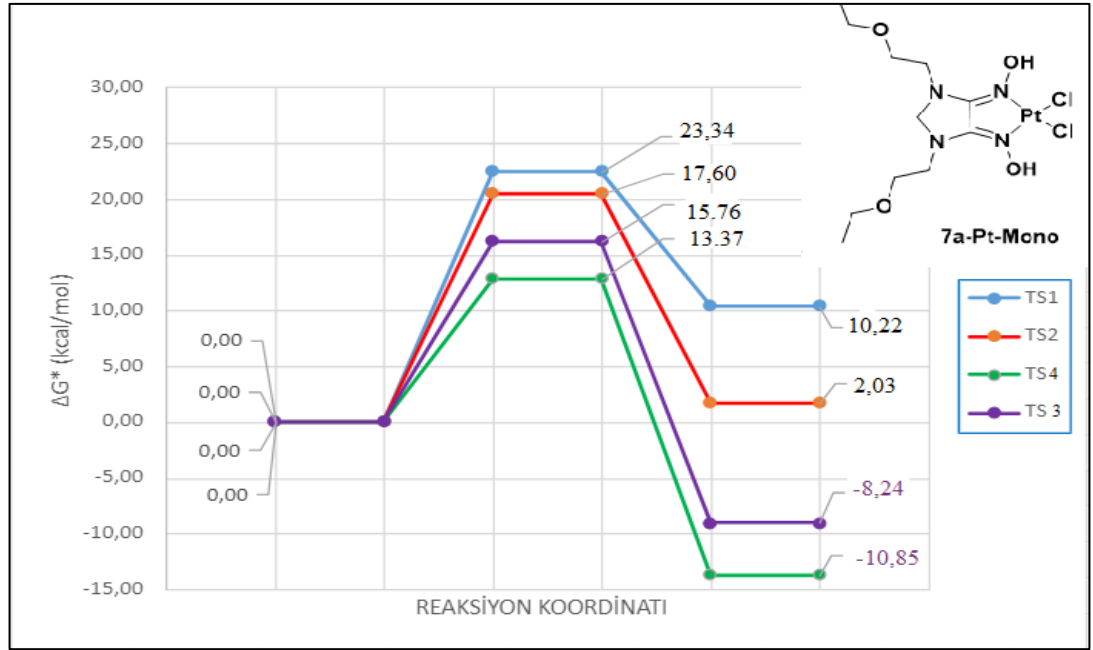
Tez kapsamında sentezlenen Pt(II) komplekslerinden 5a-Pt-Mono ve 7a-Pt-Mono'nun hesapsal çalışmaları yapılmıştır. Daha önce de belirtildiği üzere cisplatin, DNA ile etkileşime girerek yaşamsal hücre faaliyetlerini inhibe etmektedir. Klor konsantrasyonunun düşük olduğu hücre içerisinde cisplatin klorlarının su ile yer değiştirerek aktif hale geldiği ve bu sayede DNA'ya daha iyi bağlandığı düşünülmektedir. Tez kapsamında sentezlenen platin komplekslerinin cisplatine benzerliği göz önünde bulundurularak bu komplekslerin hidroliz ve DNA'ya bağlanma profilleri modellenmiş ve elde edilen enerji profilleri cisplatin ile karşılaştırılmıştır.

5a-Pt-Mono kompleksinin hidrolizi ve DNA'ya bağlanma tepkimesi hesaplanmıştır. İlk klor ve suyun yer değiştirmesi 22.5 kkal/mol'lük bir enerji bariyerine sahipken ikinci klorun su ile yer değiştirmesi 20.4 kkal/mol'dür. 5a-Pt-Mono molekülünün Guanin'e bağlanması sonucu 12.8 kkal/mol'lük bir enerji gerekmektedir. İkinci bir Guanin'e bağlanması ise 16.2 kkal/mol'lük bir enerji gerekmektedir. Hidroliz tepkimesi +12.1 kkal/mol'lük bir enerji ile endotermik, Guanin'e bağlanması ise -22.8 kkal/mol'lük ekzotermik bir tepkime Gibbs enerjisine sahiptir.



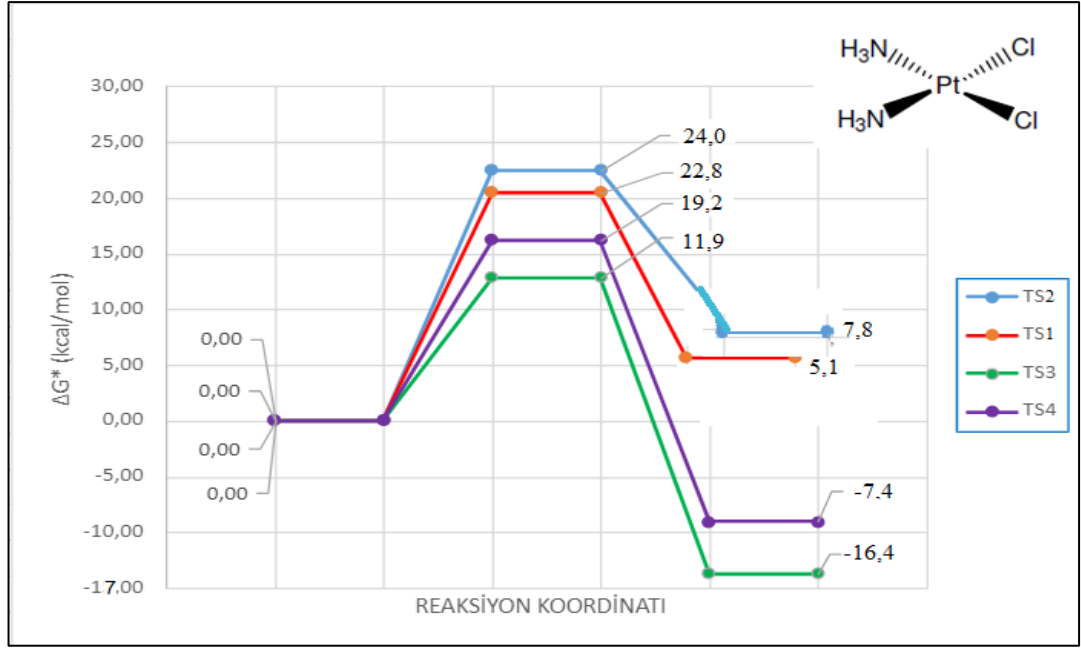
Şekil 6.1: 5a-Pt-Mono kompleksi için reaksiyon enerji profilleri.

7a-Pt-Mono kompleksinde ise ilk klor ve suyun yer değiştirmesi 23.3 kkal/mol'lük bir enerji bariyerine sahipken ikinci klorun su ile yer değiştirmesi 17.6 kkal/mol'dür. 7a-Pt-Mono molekülünün Guanin'e bağlanması 15.7 kkal/mol'lük bir enerji gerektirmektedir. İkinci bir Guanin'e bağlanması ise 13.3 kkal/mol'lük bir enerji gerekmektedir. Hidroliz tepkimesi +12.2 kkal/mol'lük bir enerji ile endotermik, Guanin'e bağlanması ise -19.1 kkal/mol'lük ekzotermik bir tepkime Gibbs enerjisine sahiptir.



Şekil 6.2: 7a-Pt-Mono kompleksi için reaksiyon enerji profilleri.

Modellenen komplekslerin hidroliz ve DNA'ya bağlanma profilleri cisplatin ile karşılaştırılmak üzere hesaplanmıştır. İlk klor ve suyun yer değiştirmesi 22.8 kkal/mol, ikinci klorun su ile yer değiştirmesi 24.0 kkal/mol'dür. Guanin'e bağlanması 11.9 kkal/mol, ikinci bir Guanin'e bağlanması ise 19.2 kkal/mol'lük bir enerji gerekmektedir. Hidroliz tepkimesi +12.9 kkal/mol'lük bir enerji ile endotermik, Guanin'e bağlanması ise -23.8 kkal/mol'lük ekzotermik bir tepkime Gibbs enerjisine sahiptir.



Şekil 6.3: Cisplatin kompleksi için reaksiyon enerji profilleri.

Tablo 6.1: Modellenen komplekslerin hidroliz ve DNA bağlanma profillerindeki enerji bariyerleri ve tepkime enerjileri.

Kompleksler	TS1	TS2	$\Delta G_{\text{hidroliz}}$	TS3	TS4	$\Delta G_{\text{bağlanma}}$
5a-Pt-Mono	22.5	20.5	12.1	12.8	16.2	-22.8
7a-Pt-Mono	23.3	17.6	12.2	15.7	13.3	-19.1
Cisplatin	22.8	24.0	12.9	11.9	19.2	-23.8

Hidrolizin ilk basamağının enerji bariyeri tüm kompleksler için 22.5-23.3 kkal/mol arasındadır. Bu değer cisplatin için 22.8 kkal/mol'dür. Hesaplanan komplekslerin TS1 için enerji bariyerleri cisplatine çok yakındır. Hidrolizin ikinci adımı ise her iki kompleksde hidrolizin ilk adımına göre daha düşük bariyerler üzerinden ilerlemektedir ve bu bariyerler 17.6-20.5 kkal/mol arasındadır. Cisplatinin ikinci hidrolizi ise 24.0 kkal/mol'dür ve komplekslerin TS2 bariyerlerine göre daha yüksektir. Hidroliz tepkimesi kompleksler ve cisplatin için endotermik bir enerjiye sahiptir ve tepkime enerjisi 12.1-12.9 kkal/mol arasında değişmektedir.

Komplekslerin ilk Guanin'e bağlanma TS3 bariyerleri 11.9-15.7 kkal/mol arasında değişmektedir ve bu değer cisplatin için 11.9 kkal/mol'dür. Cisplatinin TS3 için enerji bariyeri diğer komplekslere göre daha düşüktür. Komplekslerin TS4 bariyerleri 13.3-19.2 kkal/mol arasındadır. Cisplatinin ikinci Guanin'e bağlanması ise 19.2 kkal/mol'dür. Diğer kompleksler cisplatin ile karşılaştırıldığında cisplatine göre daha iyi bir enerjiye sahip olduğu görülür. Guanin'e bağlanma tepkimesi kompleksler ve cisplatin için -19.1 ile -23.8 kkal/mol arasındadır.

Elde edilen bariyerler ve tepkime enerjileri kıyaslandığında, DNA'ya bağlanma tepkimesinin hidroliz tepkimesine göre daha kolay olması beklenmektedir. Kompleksler cisplatin ile karşılaştırıldığında genel olarak daha düşük enerji değerlerine sahip olduğu ve ilaç molekülü geliştirmede literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bis yapıların optimizasyonlarında sorunlarla karşılaşmıştır ve bu sebeple hesaplama çalışmaları yapılmamıştır.

Bu tez 118Z279 nolu TÜBİTAK projesi dahilinde desteklenmiş olup çalışmalar halen devam etmektedir. 5a-Pt-Bis ve 5b-Pt-Mono komplekslerinin biyolojik aktivite çalışmaları da halen devam etmektedir. Bu veriler ileride yayın olarak hayata geçirilecektir.

KAYNAKLAR

- [1] Boyd, R.J., (2019), "Theoretical and Computational Chemistry", Chemistry Molecular Sciences and Chemical Engineering: Elsevier.
- [2] Babahan, İ., Özmen, A., Orhan, N., Kazar, D., Değirmenci, E.H., (2014), "Synthesis, Characterization, and *in vitro* Anti-neoplastic Activity of Novel *vic-dioximes* Bearing Thiosemicarbazone Side Groups and Their Mononuclear Complexes", Bioorganic Chemistry, 53, 92-98.
- [3] Englinger, B., Pirker, C., Heffeter, P., Terenzi, A., Kowol, C.R., Keppler, B.K., Berger, W., (2019), "Metal Drugs and Anticancer Immune Response", Chemical Reviews, 119, 1519-1624.
- [4] Alberto, M.E. et al., (2011), "Which One Among the Pt-Containing Anticancer Drugs More Easily Forms Monoadducts with G and A DNA Bases? A Comparative Study Among Oxaliplatin, Nedaplatin, and Carboplatin" 50, 6965-6971.
- [5] Mantri, Y., Lippard, S.J., Baik, Mu-Hyun., (2007), "Bifunctional Binding of Cisplatin to DNA: Why Does Cisplatin Form 1,2-Intrastrand Cross-Links with AG But Not with GA?", Journal of the American Chemical Society, 129, 5023-5030.
- [6] Rocha, C.B.R., Silva, M.M., Quinet, A., Cabral-Neto, J.B., Frederico, C., Menck, M., (2018), "DNA Repair Pathways and Cisplatin Resistance: An Intimate Relationship", CLINICS, 73, 478.
- [7] Kai-Chi Lau, J., Deubel, D.V., (2005), "Hydrolysis of the Anticancer Drug Cisplatin: Pitfalls in the Interpretation of Quantum Chemical Calculations", Journal of Chemical Theory and Computation, 2(1), 103-106.
- [8] Ramachandran, K.I., Deepa, G., Namboori, K., (2008), "Computational Chemistry and Molecular Modeling", Springer.
- [9] Young, D.C., (2001), Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems, Wiley-Interscience.
- [10] Born, M. ve Oppenheimer, J., (1927), R. Ann. Physik, 84, 457.
- [11] Cramer, C.J., (2004), Essential of Computational Chemistry: Theories and Models, Second Edition, John Wiley & Sons, Ltd.
- [12] Becke, A.D., (1993), "A new Mixing of Hartree-Fock and Local Density-Functional Theories, The Journal of Chemical Physics", 98 (2), 1372-1377.
- [13] Levine, I.N., (2014), Quantum Chemistry, Chem Infinity, City College of New York, seventh edition.

- [14] Becke, A.D., (1988), "Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic-Behaviour", *Physical Review A*, 38, 3098-3100.
- [15] Atkins, P.W., Friedman, R.S., (1996), *Molecular Quantum Mechanics*, 3 Ed, Oxford, 319-320.
- [16] Nagy, B., Jensen, F., (2017), *Basis Sets in Quantum Chemistry*, *Reviews in Computational Chemistry*, 30, First Edition, 93-149.
- [17] Barone, V., Cossi, M., Tomasi, J., (1998), "Geometry Optimization of Molecular Structures in Solution by the Polarizable Continuum Model", *Journal of Computational Chemistry*, 19, 404-417.
- [18] Barone, V., Cossi, M., (1998), "Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model", *Journal of Physical Chemistry A*, 102, 1995-2001.
- [19] Mennucci, B., Cancès, E., Tomasi, J., (1997), "Evaluation of Solvent Effects in Isotropic and Anisotropic Dielectrics and in Ionic Solutions with a Unified Integral Equation Method: Theoretical Bases, Computational Implementation, and Numerical Applications", *Journal of Physical Chemistry B*, 101, 10506-10517.
- [20] Mennucci, B., Tomasi, J., (1997), "Continuum Solvation Models: A New Approach to the Problem of Solute's Charge Distribution and Cavity Boundaries", *Journal of Chemical Physics*, 106, 5151-5158.
- [21] Marenich, A.V., Cramer, C.J., Truhlar, D.G., (2009), "Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions", *J. Phys. Chem. B*, 113, 6378-6396.
- [22] Miguel, E.L.M., Santos, C.I.L., Silva, C.M., Pliego J.R., (2016), "How Accurate is the SMD Model for Predicting Free Energy Barriers for Nucleophilic Substitution Reaction in Polar Protic and Dipolar Aprotic Solvents?", 27 (11), 2055-2061.
- [23] Petrucci, R.H., Herring, F.G., Madura, J.D., Bissonnette, C., (2016), *General Chemistry: Principles and Modern Applications*, 11th edition.
- [24] Smith, P.A.S., (1966), "The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds", 2, 29-68.
- [25] Dolphin, J.D., (1982), B-12, Wiley, Vol. 1: Chemistry and Vol. 2: Biochemistry and Medicine.
- [26] Gök, Y., (1996), "The Synthesis and Characterization of a New Polyamidoxime and its Transition Metal Complexes Containing 17-membered Two -Fold Macrocyclic Moieties", *New J. Chem.*, 20(9), 971-977.

- [27] John, E.K., Bott, A.J., Green, M.A., (1994), 'Preparation and Biodistribution of Copper-67 Complexes with Tetradentate Schiff-base Ligands, J. Pharm. Sci., 83(4), 587-590.
- [28] Wang, X., Jin, S., Zhang, C., Li, L., Chen, S., Shu, Q. (2015), "Preparation, Crystal Structure and Properties of a New Crystal Form of Diammonium 5,5' - bistetrazole-1,1' -diolate", Chin. J. Chem., 33, 1229-1234.
- [29] Van der Peet, P.L., Connell, T.U., Gunawan, C., White, J.M., Donnelly, P.S., Williams, S.J., (2013), "A Click Chemistry Approach to 5,5'-Disubstituted-3,3' - Bisisoxazoles from Dichloroglyoxime and Alkynes: Luminescent Organometallic Iridium and Rhenium Bisoxazole Complexes", The Journal of Organic Chemistry, 78, 7298-7304.
- [30] Wingard, L.A., Guzman, P.E., Sabatini, J.J., (2016), "A Chlorine Gas-Free Synthesis of Dichloroglyoxime", Organic Process Research & Development, 20, 1686-1688.
- [31] Reis, M.I.P., Campos, V.R., Resende, J.A.L.C., Silva, F.C., Ferreira, V.F., (2015), "A new and Efficient Procedure for the Synthesis of Hexahydropyrimidine-fused 1,4-naphtoquinones, Beilstein Journal of Organic Chemistry", 11, 1235-1240.
- [32] Eberhardt, C., Welter, A., (1894), "Ueber Einige Condensationsproducte aromatischer Amine mit Formaldehyd in alkalischer Lösung", Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 27, 1804-1810.
- [33] Atilla, D., Asma, S., Gürek, A.G., (2009), "High Soluble Ni(II) vic-dioxime Complexes Containing Branched Thioether with Alkyl Chains of Different Lengths: Synthesis and Characterization", Journal of Coordination Chemistry, 62(18), 3050-3059.
- [34] Ahsen, V., (1984), 1,3- difenil-4,5-bis (hidroksiimino)-imidazolidin ve Ni (II), Co (II), Cu (II), Pd (II), UO₂ (VI) komplekslerinin sentezi, Doktora tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- [35] Yüksel, F., Gürek, A.G., Durmuş, M., Gürol, İ., Ahsen, V., Jeanneau, E., Luneau, D. 2008. "New Insight in Coordination of vic-dioximes: Bis- and Tris (E-E-dioximato) Ni (II) Complexes", Inorganica Chimica Acta, 361, 2225-2235.
- [36] Ahsen, V., Gökçeli, F., Bekaroğlu, Ö., (1987), Synthesis of SS' -Bis(4'-benzo [15-crown-5]dithioglyoxime and its Complexes with Copper (II), Nickel (II), Cobalt (II), Palladium (II), Platinum (II) and Platinum (IV), J. CHEM. SOC. DALTON TRANS., 1827-1831.
- [37] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-

- Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, (2016), "Gaussian 16 Revision C.01", Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [38] Legault, C.Y., (2020), "Visualization and Analysis Software for Computational Chemistry", All rights reserved.
- [39] R.G. Parr, W. Y., (1989), *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford.
- [40] Del Bene, J.E., Person, W.B., Szczepaniak, K., (1995), "Properties of Hydrogen-Bonded Complexes Obtained from the B3LYP Functional with 6-31G(d,p) and 6-31+G(d,p) Basis sets: Comparison with MP2/6-31+G(d,p) Results and Experimental Data", *The Journal of Physical Chemistry*, 99(27), 10705-10707.
- [41] Chval, Z., Sip, M., (2000), "Pentacoordinated Transition States of Cisplatin Hydrolysis-Ab initio Study", *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 532, 59-68.

ÖZGEÇMİŞ

Cansu KÜÇÜKPOLAT ilk, orta ve lise öğrenimini İstanbul’da tamamladı. 2013 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nden mezun oldu ve 2018 yılında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı. Bu süre zarfında TÜBİTAK tarafından desteklenen 118Z279 numaralı, “Yeni İmidazolidindion Türevlerinin ve Platin Komplekslerinin Sentezi ve İnsan Kanseri Hücrelerinde Anti-Tümör Etkilerinin Araştırılması” başlıklı projede proje asistanı olarak görev aldı.