



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİGUANİD LİGANDLARININ METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, DNA İLE
ETKİLEŞİMLERİNİN SPEKTROFOTOMETRİK VE
ELEKTROKİMYASAL YÖNTEMLERLE
İNCELENMESİ**

SÜMEYYE DİLİTATLI

**YÜKSEK LİSANS
KİMYA ANABİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2019

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİGUANİD LİGANDLARININ METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, DNA İLE
ETKİLEŞİMLERİNİN SPEKTROFOTOMETRİK VE
ELEKTROKİMYASAL YÖNTEMLERLE
İNCELENMESİ

SÜMEYYE DİLİTATLI

Bu tez,
Kimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS
derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARAŞ 2019

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Sümeyye Dilatlı tarafından hazırlanan “Biguanid Ligandlarının Metal Komplekslerinin Sentezi, DNA ile Etkileşimlerinin Spektrofotometrik ve Elektrokimyasal Yöntemlerle İncelenmesi” adlı bu tez, jürimiz tarafından 30/07/2019 tarihinde oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üye. Mustafa ÇEŞME (DANIŞMAN)
Kimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Doç. Dr. Muhammet KÖSE (2. DANIŞMAN)
Kimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet TÜMER (ÜYE)
Kimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Prof. Dr. Ahmet KAYRALDIZ (ÜYE)
Biyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Doç. Dr. Süleyman KERLİ (ÜYE)
Enerji Sistemleri Müh. A.B.D. Kahramanmaraş İstiklal Üniversitesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa YAZICI
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

30/07/2019

Sümeyye DİLİTATLI



Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**BİGUANİD LİGANDLARININ METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, DNA İLE ETKİLEŞİMLERİNİN SPEKTROFOTOMETRİK VE ELEKTROKİMYASAL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

SÜMEYYE DİLİTATLI

ÖZET

Bu tez çalışmasında 2-siyanoguanidinden(disiyandiamid) türetilen Cu (II) ve Ni (II) kompleksleri, metforminden türetilen Pt (II) kompleksi sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin karakterizasyonu FT-IR, kütle spektrumu, elementel analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Ayrıca $[Cu(L^1)_2](ClO_4)_2$ kompleksinin yapısı X-ışını kırınım yöntemi ile belirlenmiştir. Bu kompleksin yapısında Cu (II) iyonları dört koordinatlı olup yaklaşık kare düzlem geometrilidir. $[Cu(L^1)_2](ClO_4)_2$ kompleksinin kristal yapısı hidrojen bağları ile kararlı hale geldiği görülmüştür. 2-Siyanoguanidinden türetilen ligandlar, Cu (II) veya Ni (II) iyonlarının nükleofilik katılması ile oluşmuştur.

Elde edilen metal komplekslerinin DNA molekülü ile etkileşimleri elektrokimyasal (Dönüşümlü Voltametri) ve spektrofotometrik (UV-Vis, Fotolüminesans spektroskopileri) olarak incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: metal kompleksleri, 2-siyanoguanidin, metformin, X-ışını kırınımı, DNA etkileşimi

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Temmuz/2019

Danışman: Dr. Öğr Üye. Mustafa ÇEŞME

2. Danışman: Doç. Dr. Muhammet KÖSE

Sayfa sayısı:74

**SYNTHESIS OF METAL COMPLEXES OF BIGUANIDE LIGANDS AND THEIR
INTERACTION WITH DNA BY SPECTROPHOTOMETRIC AND
ELECTROCHEMICAL METHODS
(M.Sc. THESIS)**

SÜMEYYE DİLİTATLI

ABSTRACT

In this thesis, Cu (II) and Ni (II) complexes derived from 2-cyanoguanidine (dicyandiamide), Pt (II) complex derived from metformin were synthesized. Characterization of the synthesized complexes is characterized by FT-IR, mass spectrum, elemental analysis methods. In addition, the structure of the complex $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ was determined by X-ray diffraction method. In the structure of this complex, the Cu(II) ions are four coordinate and the approximate square planar geometry. The crystal structure of the $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ complex was found to be stable by hydrogen bonds. 2-Cyanoguanidine-derived ligands are formed by the nucleophilic addition of Cu(II) or Ni(II) ions.

The interaction of the obtained metal complexes with the DNA molecule was investigated as electrochemical (Cyclic Voltammetry) and spectrophotometric (UV-Visible, Fluorescence Spectroscopy).

Key words: metal complexes, 2-cyanoguanidine, metformin, X-ray diffraction, DNA interaction

University of Kahramanmaraş Sütçü İmam
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry, July/ 2019

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Mustafa ÇEŞME

Co-Supervisor: Associate Prof. Dr Muhammet KÖSE

Page number:74

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, beraber çalışmaktan onur duyduğum ve tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü, sabır ve anlayışlarından dolayı, tez danışmanlarım sayın hocalarım Dr. Öğretim Üyesi Mustafa ÇEŞME ve Doç. Dr. Muhammet KÖSE'ye,

Ayrıca lisans eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bana aktaran K.S.Ü Kimya Bölümü öğretim üyelerine,

Laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan değerli arkadaşlarım Özge Güngör, Hilal Kırpık ve Ayşe Kılınç'a,

Son olarak, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, her zaman varlıklarını arkamda hissettiğim, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen çok değerli aileme, sağlamış oldukları destek ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Sümeyye DİLİTATLI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. İlaç Nedir?	2
1.2. İlaç Üretimi ve Yeni İlaçların Geliştirilmesi	3
1.3. Metal bazlı ilaçlar	4
1.4. Diyabet	5
1.5. Diyabette Tedavi	6
1.6. Diyabet tedavisinde metal bazlı ajanlar	8
1.7. Biguanidler	9
1.7.1. Biguanidlerin Kimyası	11
1.7.2. Biguanidlerin metal kompleksleri	16
1.8. Metformin	18
1.9. 2-Siyanoguanidin	20
1.10. 2-siyanoguanidinin kimyası	20
1.11. İlaç-DNA etkileşimleri	22
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Gereç	31
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	31
3.1.2. Kullanılan cihazlar	31
3.1.3. Tez kapsamında kullanılan ilaçlar	32
3.2. Yöntem	34
3.2.1. Metal bazlı bileşiklerin sentezi	34
3.3. X-Işını Kırınım Deneyi	38
3.4. Spektroskopik DNA çalışmaları	39
3.4.1. UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi	39
3.4.2. Fotoluminesans spektroskopisi	40
3.5. Dönüşümlü voltametri (CV)	40
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	42
4.1. Komplekslerin FT-IR Spektrumları	44
4.2. Komplekslerin Kütle Spektrumları	48
4.3. Komplekslerin Elementel Analizleri	50
4.4. $[Cu(HL^2)_2] \cdot xClO_4 \cdot yH_2O$ X-Ray Yapısı	50
4.5. DNA ile Etkileşim Çalışmaları	55
4.5.1. Spektroskopik DNA Etkileşim Çalışmaları	55
4.5.2. Voltametik DNA Etkileşim Çalışmaları	63
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral anti diyabetik ilaçlar	8
Şekil 1.2. Farmakofor olarak biguanid içeren ilaçlar	9
Şekil 1.3. Guanidin yapısı, biguanidin, biguanidlerin bazı sübstitüentleri ve genel sülfonilüre.....	11
Şekil 1.4. Biguanidlerin türevleri	12
Şekil 1.5. Biguanidinin tautomerik ve rezonans formları.....	13
Şekil 1.6. Biguanid reaksiyonları	15
Şekil 1.7. Metforminin moleküler yapısı.....	19
Şekil 1.8. Birincil moleküler birim şematik diyagramı	19
Şekil 1.9. Birincil moleküler birimin yapısal varyantları	20
Şekil 1.10. Guanidin, siyanamid ve 2-siyanoguanidinin kimyasal yapısı.....	21
Şekil 1.11. Biguanidin ve melaminin kimyasal yapısı	21
Şekil 1.12. 2-siyanoguanidin için numaralandırma şeması	21
Şekil 2.1. Artan miktarlarda FSdsDNA varlığında 1×10^{-5} M'lık tampon çözeltide 5-Fu bileşiğinin elektronik absorpsiyon spektrumu.....	23
Şekil 2.2. Artan miktarlarda FSdsDNA varlığında 1×10^{-5} M'lık tampon çözeltide NGDCM1 bileşiğinin elektronik absorpsiyon spektrumu.....	24
Şekil 2.3. TMP' nin kimyasal yapısı	25
Şekil 2.4. Cu(II), Zn(II) ve Pt(II) kompleksleri için önerilen yapı, n=0 Cu(II) için, n=3 Pt(II) için, n=1 Zn(II) kompleksi için.....	25
Şekil 2.5. Ru(III) ve Fe(III) için önerilen kompleks yapıları, n=0 Fe(III) ve n=1 Ru(III) kompleksi için	26
Şekil 2.6. Sumatriptanın calf timus DNA'sı ile olan etkileşimi.....	27
Şekil 2.7. Metformin'in DNA ile etkileşimi.....	28
Şekil 2.8. Pt (II) ile metforminin DMSO da DNA ile etkileşimi.....	29
Şekil 3.1. Metforminin kimyasal yapısı.....	32
Şekil 3.2. Metforminin ticari olarak kullanılan tablet formu.....	32
Şekil 3.3. 2-Siyanoguanidinin kimyasal yapısı	33
Şekil 3.4. 2-Siyanoguanidinin tautomerik formları	33
Şekil 3.5. 2-siyanoguanidinin ticari formu	33
Şekil 3.6. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin sentez reaksiyonu	34
Şekil 3.7. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin sentez reaksiyonu	35
Şekil 3.8. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin sentez reaksiyonu.....	36
Şekil 3.9. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin sentezi	37
Şekil 3.10. $[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ metal kompleksinin sentezi.....	38
Şekil 4.1. Metal komplekslerin sentez reaksiyonları.....	42
Şekil 4.2. $[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ metal kompleksinin sentezi.....	43
Şekil 4.3. Komplekslere ait UV-Vis spektrumları.....	44
Şekil 4.4. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin FT-IR spektrumu	45
Şekil 4.5. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin FT-IR spektrumu	45
Şekil 4.6. $[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ metal kompleksinin FT-IR spektrumu.....	46
Şekil 4.7. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin FT-IR spektrumu	46
Şekil 4.8. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin FT-IR spektrumu	47
Şekil 4.9. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin kütle spektrumu	48

Şekil 4.10. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin kütle spektrumu	49
Şekil 4.11. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin kütle spektrumu.....	49
Şekil 4.12. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin kütle spektrumu.....	49
Şekil 4.13. $[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ kompleksinin kütle spektrumu.....	50
Şekil 4.14. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]\text{ClO}_4$ metal kompleksinin X-ışını yapısı (a) ve kompleks katyonların kimyasal çizimleri (b).....	52
Şekil 4.15. Kompleksin paketlenme diyagramı. Hidrojen bağları kesikli çizgiler olarak gösterilmiştir.....	54
Şekil 4.16. 2×10^{-5} M $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan DNA derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi	55
Şekil 4.17. 2×10^{-5} M $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan DNA derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi	56
Şekil 4.18. 3×10^{-6} M $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan DNA derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi	56
Şekil 4.19. 2×10^{-5} M $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan DNA derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi	57
Şekil 4.20. 2×10^{-5} M $[\text{Pt}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ bileşiğinin artan DNA derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi	57
Şekil 4.21. 1×10^{-3} M $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan kompleks derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi	60
Şekil 4.22. 1×10^{-3} M $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan kompleks derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi	61
Şekil 4.23. 1×10^{-5} M $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan kompleks derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi	61
Şekil 4.24. 1×10^{-4} M $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan kompleks derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi	62
Şekil 4.25. 1×10^{-4} M $[\text{Pt}(\text{L}^1)](\text{Cl})_2$ bileşiğinin artan kompleks derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi	62
Şekil 4.26. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin dönüşümlü voltamogramı	63
Şekil 4.27. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin dönüşümlü voltamogramı	64
Şekil 4.28. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin dönüşümlü voltamogramı	64
Şekil 4.29. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin dönüşümlü voltamogramı.....	65
Şekil 4.30. $[\text{Pt}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ metal kompleksinin dönüşümlü voltamogramı	65

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 1.1. Yapı aktivite ilişkileri.....	10
Çizelge 1.2. Protonlanmış ligantların ayrışma sabitleri.....	14
Çizelge 1.3. Biguanidlerin bilinen metal kompleksleri	17
Çizelge 2.1. Komplekslerin FSdsDNA bağlanma sabitleri (K_b)	23
Çizelge 2.2. CT DNA ile komplekslerin bağlanma sabitleri (K_b)	25
Çizelge 4.1. Sentezlenen bileşiklere ait seçilmiş FTIR verileri.....	47
Çizelge 4.2. Kompleks katyonlara ait m/z değerleri ve iyonlar	48
Çizelge 4.3. Komplekslere ait elementel analiz verileri.....	50
Çizelge 4.4. Kompleks için kristalografik veriler.	51
Çizelge 4.5. $[Cu(L^1)_2]ClO_4$ metal kompleksinin bağ uzunlukları ve açıları	53
Çizelge 4.6. Kompleks için hidrojen verileri [\AA ve $^\circ$].....	54
Çizelge 4.7. Metal bazlı bileşiklerin bağlanma sabitleri (K_b).....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C:	Derece Santigrat
gr:	Gram
ml:	Mililitre
mmol:	Milimol
% :	Yüzde
NaOH	Sodyum Hidroksit
MeOH:	Metil Alkol
HCl:	Hidroklorik Asit
DMF:	Dimetilformamid
DMSO:	Dimetilsülfoksit
M.A. :	Molekül Ağırlığı
FT-IR:	Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
UV-Vis:	Ultraviyole Görünür Alan Spektroskopisi
CV:	Döngüsel Voltametri
FL:	Fotoluminesans Spektroskopisi
LC-TOF-MS:	Liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry
FSdsDNA:	Fish Sperm Double Strand DNA
DNA:	Deoksiribonükleikasit
DCDM/cnge:	Disiyandiamid
CT-DNA	Calf timüs DNA
TMP	Trimetoprim
Tris-HCl	Trisaminometan
DM	Diabetes Mellitus
Et-Br	Etidyum Bromür

1. GİRİŞ

Modern kemoterapinin gelişiminde metaller ve metal kompleksleri kilit rol oynamıştır. Örneğin, kemoterapi rejiminde anti kanser platin ilaçları (sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin), herhangi bir anti kanser ajan sınıfından daha fazla ortaya çıkmış ve son yıllarda kanser tedavisindeki başarıya katkıda bulunmuştur. Metaller, bir metale koordine edildikten sonra bilinen ilaçların farmakolojik özelliklerini değiştirmede önemli bir rol oynayabilir. Elde edilen ön ilaçlar, ilacın kontrollü bir şekilde veya belirli bir yerde salınmasına izin veren farklı fiziksel ve farmakolojik özelliklere sahiptir. Bu yaklaşım, düşük farmakolojik etki veya yüksek toksisite nedeniyle başarısız olan ilaçların kurtarılmasına neden olabilir. Örneğin, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların bakırla kompleksleştirilmesi, bu ilaçların mide de görülen bazı yan etkilerinin üstesinden gelir. Ya da katı tümörlerin hipoksik bölgelerinde kobalt gibi redoks-aktif metallerden azot hardalları gibi sitotoksinlerin salınması, ilaç aktivitesini iyileştirme ve toksisiteyi azaltma potansiyeline sahiptir [1].

Metal bazlı ilaçlar ayrıca diyabet, romatoid artrit, inflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıklar ve ayrıca tanısal ajanlar olarak çeşitli hastalıkların tedavisi için de kullanılmaktadır.

Tıbbi kimyada, metal kompleksleri organik bileşiklere kıyasla sınırlı bir ilgi görmüştür. Aslında, tıpta kullanılan birçok organik bileşik, tamamen organik bir etki moduna sahip değildir ve aktivasyon veya biyotransformasyon için doğrudan veya dolaylı olarak metal iyonlarının varlığına muhtaçtır. Sağlığımız, yaşlanmamız, fizyolojik bozukluklar ve hastalıklar, metal iyonlarının ve metal komplekslerinin vücuttaki durumu ile ilgilidir. Eser elementler ve metal iyonları biyolojik işlemler için elzemdir. Çünkü metaloenzimler dahil olmak üzere bilinen tüm proteinlerin yaklaşık %30- 40'ı metal kofaktörleri (örneğin, Fe, Cu, Zn, Ni, Mn) gerektirir. Oksijen taşıma ve depolama için kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobin demir porfirin kompleksi, fotosentez için yeşil bitkilerde klorofilin magnezyum porfirin kompleksi ve bir molekülden başka bir moleküle alkil gruplarının aktarılması için koenzim B12'deki kobalt, biyolojik sistemlerde metal iyonlarının rolünün örneklerinden bazılarıdır [2, 3].

Metalloenzimler ve organometalik bileşikler üzerine hızla büyüyen deneysel veriler, yeni ilaçların tasarımı için metal-ligand etkileşimlerinin kullanımını teşvik etmektedir. Metal-ligand etkileşimlerinin atomistik anlayışı, güçlü metaloenzim inhibitörlerini ve metaloid ilaçlarını tanımlamamıza yardımcı olacaktır. Statik yerleştirme

(docking) hesaplamaları, metaloproteinleri hedef alan hedef bileşiklerinin tanımlanmasında etkili olmuştur. Bununla birlikte, metal merkezli komplekslerin esnekliği, dinamikleri ve elektronik yapısı, yapı bazlı ilaç tasarımında metal-ligand etkileşimlerinin şekillendirilmesinde güçlükler doğurmaktadır. Bu bakımdan, kuantum mekaniğine dayalı stratejiler ve kapsamlı moleküler simülasyonlar hızlı ve güvenilir ilaç keşfi için giderek pratik yaklaşımlar haline gelmektedir. Bu yöntemler, metal merkezli komplekslerde ligand değişimi ve yapısal esneklikten sorumludur ve metal destekli ilaç bağlamanın termodinamiği ve kinetiği hakkında iyi tahminler sağlamakta ve bilim insanları ve araştırmacılar bu alandaki çalışmalarını artırmışlardır [4–6].

1.1. İlaç Nedir?

Genel olarak ilaçlar, fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları, kullanana fayda sağlayacak şekilde değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılan veya kullanılması öngörülen maddeler veya ürünlerdir şeklinde tanımlanabilir. İlaçlar, fonksiyonel olarak ise vücuda girerek hastalık olarak kendisini gösteren patojen, mikrop, parazit kaynaklı rahatsızlıkları ortadan kaldırmak veya bazı zararlı maddeleri dışarı atarak yada yok edilmesini sağlayarak metabolik veya zihinsel fonksiyonlar üzerinde etki oluşturur [7].

İlaçlar genel olarak iki bileşenden meydana gelir. İlacın canlı hücre üzerinde etki ederek oluşturduğu metabolik ve fizyolojik değişikliklere neden olan kimyasal madde etkin madde (aktif madde), ilacın hasta tarafından kolay kullanımının sağlanması için kendisi tedavi edici etki göstermeyen, etkin madde veya maddelerin en iyi şekilde uygulanabilmesini, doze edilebilmesini sağlayan herhangi bir fizyolojik ve yan etkiye sebep olmayan bileşenlerin bulunduğu kısım ise, taşıyıcı (sıvı) kısım [8]. İlaç üretimi, ilaç etken maddeleri ile yardımcı katkı maddelerinin belirli oranlarda karıştırılmasıyla farklı ürün formları ve farmasötik şekillerde (tablet, solüsyon, toz, kaşe, kapsül, draje, merhem, damla ve emülsiyon) kullanıcıya sunulmasıdır. İlaçlar; katı, yarı ve sıvı form olarak üretilmektedir.

İlaçlar kaynaklarına göre;

- Doğal (Bitkisel, hayvansal, mikroorganizmalar, madenler-mineraller)
- Sentezlenerek üretilenler
- Rekombinant DNA (gen klonlanması) teknolojisi ile üretilenler olarak sınıflandırılabilirler [9].

1.2. İlaç Üretimi ve Yeni İlaçların Geliştirilmesi

Dünyada sağlık alanında ve bilimsel çalışmalarda meydana gelen ilerlemeler sayesinde, hastalıkların bulgularının aydınlatılması, yeni ilaçların keşfedilmesine ortam hazırlamıştır. İlaç geliştirmenin temel yaklaşımı, hastanın yararı için değiştirilmesi ve geliştirilmesi gereken biyolojik moleküllerin belirlenip incelenmesi ve sonucunda yeni kimyasal moleküller tasarlanması ve sentezlenmesidir [10].

Dünyada insan ömrünün gün geçtikçe uzamasının en büyük nedenlerinden biri de yeni ilaçların geliştirilip, insanlığa sunulmasıdır. Bu ilaçların sağladığı tedavilerin sonucu olarak insan ömrü uzamakta, yaşam kalitesi artmakta ve ölümcül hastalıkların tedavisinde ciddi sonuçlar alınmaktadır.

İlaç araştırma ve geliştirme sürecinin odak noktasında hastalar bulunur ve bu süreçte yeni ilaç keşfinde bulunan araştırmacıların temel misyonu hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeye ve artırmaya yöneliktir. Geliştirilen her ilaç, koruyucu, tedavi edici veya hastalığın bulgularını azaltıcı birer etki yapabilmelidir. İlaç geliştirme süreci yenilikçi ilaçların etkin, güvenli ve mümkün olan en kısa sürede hastaların kullanımına sunabilecek tedaviler olmasını garanti edecek şekilde tasarlanmalıdır [11].

İlaç gelişiminin ilk aşaması bir hastalığı tedavi edebilecek ya da önleyebilecek en iyi hedeflerin keşfedilmesidir. Bu hedefler genellikle hastanın vücudundaki hastalıkla ilişkili proteinler ya da hastalığa neden olan mikroorganizmaların içindeki proteinlerdir. Buradaki temel zorluk hastalık sürecindeki rollerini belirleyerek hangi proteinlerin hastalıkla ilişkili ve daha önemli olduğunu bulmaktır. Bilim insanları ve ilaç firmaları giderek artan bir şekilde hücrel protein ağları ve yollarını anlamaya odaklanmaktadır. Bir tek protein birçok proteine mesaj iletebilir, bu bazen fonksiyonu etkileyecek şekilde çoklu metabolik yollardan gerçekleşebilir. Bu metabolik yolların nasıl çalıştığı ve etkileştiğinin bilinmesi bir ilaç için uygun hedeflerin seçilmesine yardımcı olur. Metabolik yolların üzerine odaklanmak bilim insanlarının hastalığın mekanizmasını daha iyi anlamasına yardımcı olmaktadır. Bu bilgi ve karşılanmamış tıbbi ihtiyaçlara çözüm bulma arzusu birleştiğinde biyolojik hedeflerin keşfi gerçekleştirilebilir [12, 13].

İlaç keşfinde yüksek çıktılı tarama ya da bilgisayar destekli tasarımlar gibi metotlar ile hedefe bağlanabilecek kimyasal bileşikler veya biyolojik maddelerin bulunmasına çalışılır. Eğer bir bileşik hedef hastalığı etkileyebilecek şekilde değiştirebilirse isabetli vuruş olarak adlandırılır. Bunlar ilaç adayları olmak üzere etkinlik ve güvenilirliği

geliştirilerek tekrar gözden geçirilirler bir ilacın keşfedilerek tıbbın hizmetine sunulması yaklaşık 15 yıllık bir araştırma ve geliştirme süreci ile ortalama 2 milyar dolarlık bir yatırım gerektirir. İlaç keşfinin ilk aşamalarında test edilen 10000 isabetli vuruştan ancak biri tıbbın hizmetine sunulan bir ilaç olarak kabul edilebilir. Klinik öncesi dönemin sonlarına doğru ilaç adaylarının hastalar için güvenli olduğunun ve emilim, metabolizma gibi insana uygun gerekli farmakokinetik özelliklerinin olduğunun belirlenmesi için ilave araştırmalar gerçekleştirilir [14].

Bu deneyler insanlar üzerindeki riski en aza indirebilmek için olağanüstü bir hassasiyetle gerçekleştirilir. Hayvanlar da ilaç keşif sürecinde önemli bir rol oynar. Her ne kadar birçok araştırma ve geliştirme aşaması deneysel olarak ve bilgisayarlar aracılığı ile yapılabilir olsa da kompleks hastalık mekanizmaları çoğunlukla hayvan çalışmaları yapılarak anlaşılabilir. Ayrıca devletler ve ruhsatlandırma kurumları ilaçların insanlardan önce hayvanlar üzerinde test edilmesini istemektedir. Klinik çalışma programları her biri ilaç güvenliliğini, etkinliği ve etkililiğini değerlendiren birkaç fazdan oluşur. Daha sonra tüm klinik çalışma verileri toplanıp işlenerek ruhsat dosyası haline getirilir. Ruhsat dosyasında ilacın hangi amaçla kullanıldığını destekleyen etkinlik veya güvenlik verileri bulunmaktadır. Daha sonra bu dosya dünyadaki çeşitli ülke ve sağlık otoritelerinin kural ve düzenlemeleri doğrultusunda uyarlanır. Bu aşama kompleks ilaç araştırma-geliştirme sürecinden başarıyla geçen yenilikçi ilaçların dünya genelinde tüm hastaların ulaşabilmesi için önem taşımaktadır. Ruhsat dosyası onaylandığında ürün piyasaya sunulur ancak güvenlik izni gibi bazı zorunlu aktiviteler devam eder ilaç pazar da kaldığı sürece yıllık raporlar ve sağlık otoritelerinin isteyebileceği ek bilgiler belirtilen aralıklarla sunulmalıdır [10, 13, 15].

1.3. Metal bazlı ilaçlar

Günümüzde rahatsızlıkların ve ölümcül hastalıkların hızlı bir biçimde artış göstermesi sebebiyle, hastalıkların teşhisi ve tedavisine dönük ilaç etken maddelerinin eldesi ve sentezi ile ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Sentezi yapılan pek çok organik tabanlı ilacın yanı sıra metal içeren bileşikler ve yeni ajanlar yapılmaktadır. Araştırmacıların bu alana gösterdikleri yoğun ilginin sebebi sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin gibi anti kanser ilaçların olağanüstü terapötik başarısının yanı sıra, farklı rahatsızlıklarda da ticari olarak hastaların kullanımına sunulan ve kanser dışındaki hastalıkların tedavisinde ümit verici sonuçlar veren metal-bazlı ilaçların etkisidir [16].

Metal koordinasyon bileşikleri, organik tabanlı ilaçlardan farklı olarak kimyasal ve biyolojik anlamda çeşitlilik sağlamalarından dolayı organik ilaçlara kıyasla çeşitli avantajlara sahiptir. Bu çeşitliliğin nedeni sadece metalin kendisinden ve yükseltgenme basamağından kaynaklanmaz. Metal bazlı ilaçlarda, metal seçimine, oksidasyon durumuna, koordineli ligandların tiplerine, sayısına ve koordinasyon geometrisine bağlı olarak benzersiz ilaç etki mekanizmaları için yeni potansiyeller sunar. Bununla birlikte ligandlar, sadece metal reaktivitesini kontrol etmekle kalmazlar, aynı zamanda; DNA, enzimler ve protein reseptörleri gibi biyolojik hedeflerin tanınmasında karşılıklı etkileşimler sonucu kritik roller oynarlar. Bu nedenle, şelasyon, ligandların biyolojik özelliklerinde ciddi bir değişikliğe neden olur. Metal komplekslerinin tıbbi anlamda etkilerinin ortaya çıkması, enzimlerin inhibe edilmesi, hücre içi biyomoleküller ile etkileşime girme, arttırılmış lipofiliklik, hücre zarı işlevlerinin değiştirilmesi ve hücre döngüsünün durdurulması vb. gibi olaylar ile gözlenebilir [17, 18].

Tanı ve tedavi için gerekli olan yeni hedef bölgelerin belirlenmesinde anti kanser, anti bakteriyel, antiviral, anti-parazitik, anti-enflamatuar, antidiyabetik ve anti-nörodejeneratif ilaç, ilaç adaylarının ve ayrıca metal bazlı tanısız ajanların tasarım mekanizmalarını açıklayan son gelişmelerle birlikte hedef bölgelerin belirlenmesi ve tanımlanmasındaki ilerlemeler ile birlikte; proteomik, genomik ve metal özelliklerinin analizindeki ilerlemelerde son zamanlarda hızlanmıştır. Halen klinik kullanımda, klinik denemelerde veya prelinik gelişimdeki metal bileşiklerin ve şelatlama ajanlarının (enzim inhibitörleri) örnekleri giderek artmaktadır [3, 19].

1.4. Diyabet

Diyabet veya şeker hastalığı olarak bilinen Diabetes Mellitus (DM), uzun bir süre boyunca yüksek kan şekeri seviyelerinin belirlediği metabolik bozukluktur [20]. Diyabetin belirtileri sık idrara çıkma, susuzluk ve açlığın artmasıdır [21]. Tedavi edilmezse, birçok komplikasyona neden olabilir. Akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum veya ölüm olabilir [22].

Uzun vadeli ciddi komplikasyonlar arasında kardiyovasküler hastalık, inme, kronik böbrek hastalığı, ayak ülseri ve gözlerde hasar bulunur. Diyabet, pankreasın yeterli insülin üretememesi veya vücut hücrelerinin üretilen insüline düzgün yanıt verememesinden kaynaklanmaktadır [23].

Diyabette genel olarak 4 farklı form bulunur ve bunlar;

- Tip 1 diyabet
- Tip 2 diyabet
- Gestasyonel diyabet
- Diğer diyabet tipleri olarak sınıflandırılırlar.

Tip 1 diyabet, pankreasın beta hücrelerinin kaybından dolayı yeterli insülin üretememesinden kaynaklanır [24]. Bu form daha önce "insüline bağımlı diabetes mellitus" (IDDM) veya "Juvenil diyabet" olarak anılmıştır ve nedeni bilinmemektedir. Tip 1 DM çocukluk döneminde görülen insülin üretimi yapan pankreasın beta hücrelerinin hasarı sonucu oluşan kronik bir hastalıktır. Bu hasarın nedeni enfeksiyonlar ve diğer çevresel faktörlerdir. Beta hücrelerine özgü moleküllerle sürdürülen bu olay sonucunda beta hücrelerinin sayısı azalır ve insülin salgısı giderek düşer ancak glikoz toleransı henüz bozulmaz. Sonrasında beta hücrelerinin sayısı glikoz toleransını sürdürmeye yetmez ve beta hücrelerinin yıkımı devam eder. Böylece Tip 1 diyabet kalıcı hale gelir [25].

Tip 2 diyabet, insüline bağı olmayan DM, kronik ve metabolik bir hastalıktır. Kanda artan glikoz düzeyi, periferik dokularda oluşan insüline olan duyarlılığın azalması (insülin rezistansı) en belirgin özelliğidir. Tip 2 diyabet insülin direnci ile başlar ve hücrelerin insüline düzgün yanıt vermediği bir durumdur. Hastalık ilerledikçe insülin eksikliği de gelişebilir [26]. Bu form daha önce "insüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus" (NIDDM) veya "yetişkin başlangıçlı diyabet" olarak adlandırılmıştır. En yaygın nedeni aşırı vücut ağırlığı ve yetersiz egzersizdir [27].

Gestasyonel diyabet üçüncü ana formdur ve daha önce bir diyabet rahatsızlığı olmayan hamile kadınlarda yüksek kan şekeri seviyeleri geliştiğinde ortaya çıkar.

Diğer diyabet tiplerinin sebepleri arasında insülin salgısı veya insülinle bağlantılı genetik kusurlar, insülini etkileyen metabolik anormallikler gibi pek çok neden yer alır [23].

1.5. Diyabette Tedavi

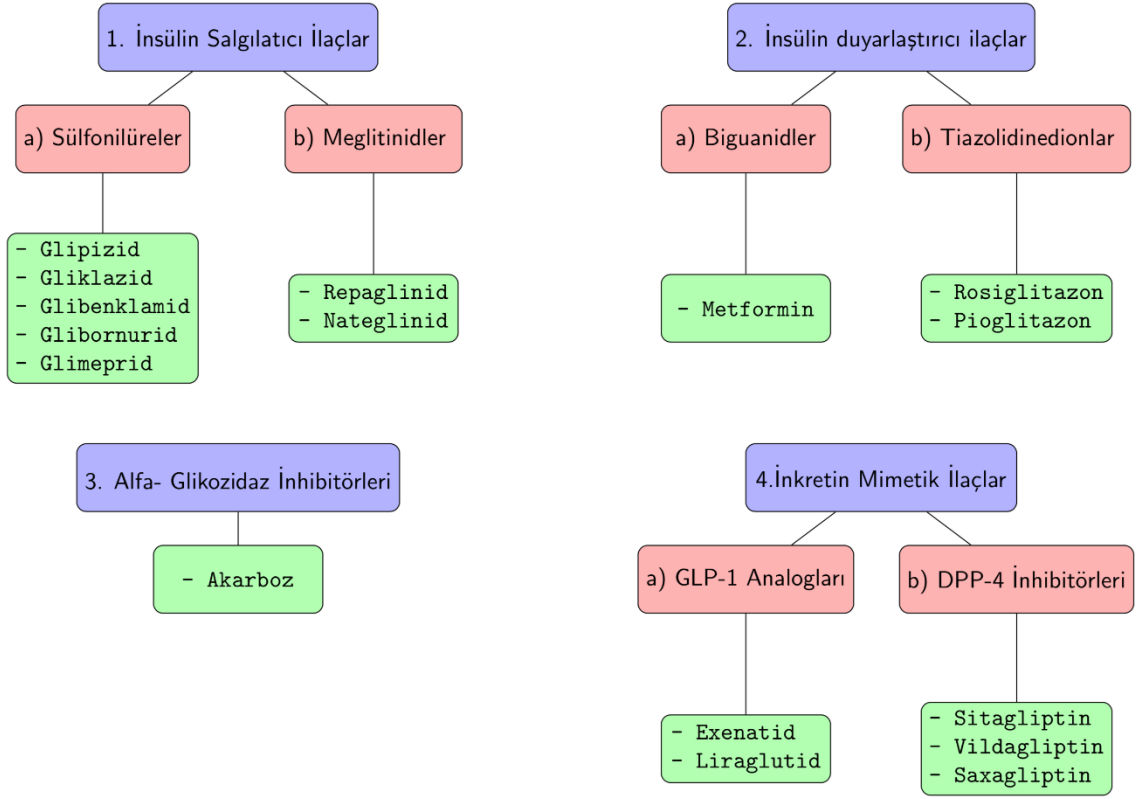
Tip 1 diyabette tedavi yöntemi insülin kullanımı iken tip 2 diyabette oral anti-diyabetik (glikoz miktarını düşürücü) ilaçlardır [28].

Önleme ve tedavi; sağlıklı bir diyet, düzenli fiziksel egzersiz, normal vücut ağırlığını korumak ve tütün kullanımından kaçınmaktır. Kan basıncının kontrolü ve uygun ayak bakımının sürdürülmesi hastalığı olan kişiler için önemlidir.

Tip 1 diyabet insülin enjeksiyonları ile yönetilmelidir. Tip 2 diyabet, insülinli veya insülinli ilaçlarla tedavi edilebilir [23]. İnsülin ve bazı oral ilaçlar düşük kan şekere neden olabilir [29]. Obezite olanlarda kilo kaybı cerrahisi bazen Tip 2 diyabetli olanlarda etkili bir önlemdir [30]. Gestasyonel diyabet genellikle bebeğin doğumundan sonra giderilir [31].

2017 itibariyle, yaklaşık 425 milyon insan dünya çapında diyabet rahatsızlığı geçirmiştir. Tip 2 diyabet vakaları bu rakamın yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Bu rakamlar, yetişkin nüfusun %8,8'ini, [9] hem kadınlarda hem de erkeklerde eşit oranları temsil eder ayrıca diyabete eğilim oranlarının artmaya devam edeceğini gösterir. Diyabet, en az bir kişinin erken ölüm riskini iki katına çıkarır. 2017'de diyabet yaklaşık 3.2 ila 5.0 milyon ölümlerle sonuçlanmıştır. 2017 yılında diyabet ile ilgili sağlık harcamalarının küresel ekonomik maliyeti 727 milyar ABD doları olarak tahmin edilmiştir [32, 33].

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral anti diyabetik ilaçlar Şekil 1.1.'de verilmiştir [28].



Şekil 1.1. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral anti diyabetik ilaçlar

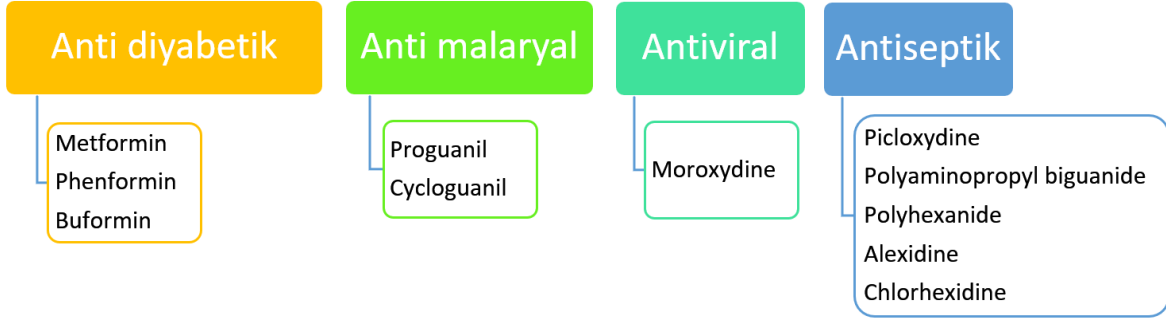
1.6. Diyabet tedavisinde metal bazlı ajanlar

Tip 1/Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmak üzere, ağırlı insülin enjeksiyonu ve yan etkilerin üstesinden gelmek için günümüze kadar pek çok metal kompleksi sentezlenmiş ve ilaç adayı olarak kullanımı değerlendirilmiştir. Sentezi yapılan ve tıbbi olarak çeşitli aşamalarda testlere tabi tutulan krom, manganez, molibden, bakır, kobalt, çinko ve vanadyum iyonlarının içerdiği metal komplekslerinin in-vitro ve in-vivo ortamda, insülin-mimetik veya daha faydacı özellikler sergilediği bildirilmesine rağmen, bahsi geçen metal bazlı bileşikler arasında özellikle vanadyum'un bazı organik ligandlarla koordine edildiğinde oluşturduğu bileşiklerin en umut verici olduğu görülmüştür. Vanadyum tuzlarının hücre kültürleri ve diyabet hayvanlar üzerindeki insülin benzeri etkisi, vanadyum bileşiklerinin insülin mimetiği olarak klinik kullanımına yönelik araştırmaları teşvik etmiştir. Önemli bir eser element olan vanadyum, hemen hemen tüm memeli dokularında bulunur ve hücre içi fosfat, glutasyon ve askorbat ile bağlanır [17].

1.7. Biguanidler

Biguanidler, $\text{HN}(\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2)_2$ formülüne sahip organik bileşiklerdir, 1879'da Rathke tarafından sentezlenmiştir [34]. 1900'lerin başından bu yana, hiperglisemi, sıtma, fileria ve influenza gibi rahatsızlıkların tedavisi için kullanılmışlardır. [35].

Çeşitli biguanid türevleri farmasötik olarak anti diyabetik, antimalaryal, antiviral ve antiseptik etki gösterirler (Şekil 1.2.) [34].



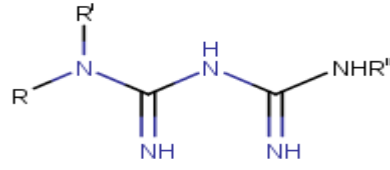
Şekil 1.2. Farmakofor olarak biguanid içeren ilaçlar

"Biguanidin" terimi genellikle diyabet veya prediyabet tedavisinde kullanılan oral antihiperglisemik ilaçlar olarak işlev gören bir ilaç sınıfını belirtir [36]. Tarihsel olarak, Avrupa'da diyabet tedavisi için kullanılan Galega officinalis'in (Fransız leylağı), guanidin açısından zengin oluşu, 1920'lerde, glikoz düşürücü birkaç guanidin türevinin ortaya çıkmasına yol açmıştır [37]. Hayvan çalışmaları, bu guanidin türevi bileşiklerin kan şekeri düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir.

Diyabet tedavisinde daha az toksik türevler olan synthalin A ve synthalin B kullanılmış [38] ancak bu anti diyabetik ajanlar, insülin yaygın hale geldikçe zamanla unutulmuş ve 1950'lerin sonunda metformin, fenformin ve buformin olmak üzere üç anti diyabetik biguanidin bulunmuştur. Fenformin, 1970'lerde laktik asidoz insidansı yüksek olduğundan birçok ülkede geri çekilmiş; buformin, birkaç ülkede sınırlı kullanımla kalmıştır. Metformin ise ana biguanid olarak kullanılmaya devam edilmiştir [37].

1950'lerden bu yana birçok biguanid hazırlanmış ve kan şekeri düzeylerini düşürmedeki etkileri incelenmiştir. Çeşitli substitüe biguanidlerin etkinliği Çizelge 1.1.'de gösterilmiştir [39].

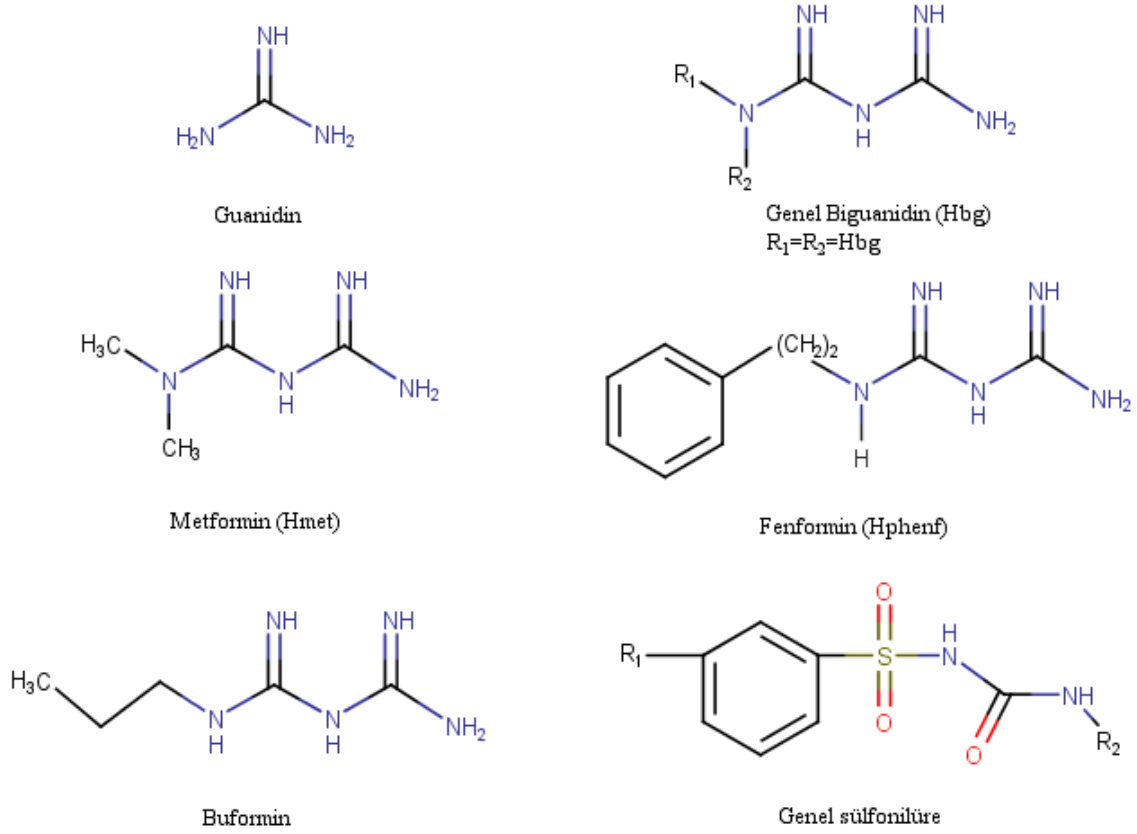
Çizelge 1.1. Yapı aktivite ilişkileri



R	R ¹	R ¹¹	KAN DÜŞÜRÜLMESİ	ŞEKERİ DÜŞÜRÜLMESİ	DÜZEYİNİN
Alkil	H	H	En iyi C4-C5, dairesel ya da döngüsel, en az C10		
Aril	H	H	Nispeten küçük azalma,		
-N hetero halka-		H	Nispeten küçük azalma,		
Aralkil	H	H	En iyi p-klorbenzil ve fenil		
Metil	Metil	Bütil veya benzil	En etkili		
TİCARİ BİLEŞENLER					
Metil	Metil	H	Metformin		
Bütil	H	H	Buformin		
Fenil	H	H	Fenformin		

Yetişkinlerin diyabet tedavisi genellikle diyetle ve anti diyabetik bir ilaçla gerçekleştirilir. Hastaların farmakolojik tedavisi, insülin salınımını uyaran ve açlık glisemisini düzenlemeye yardımcı olan sülfonilürelerin kullanımı ile yapılır. Bu ilaçlara direnç artabileceğinden ve ilaçların aktivitelerinin pankreatik seviyeyle sınırlı olmasından, oral ilaçların biguanid sınıfı gibi alternatifleri de diyabetin farmakolojik tedavisinde kullanılabilir [35].

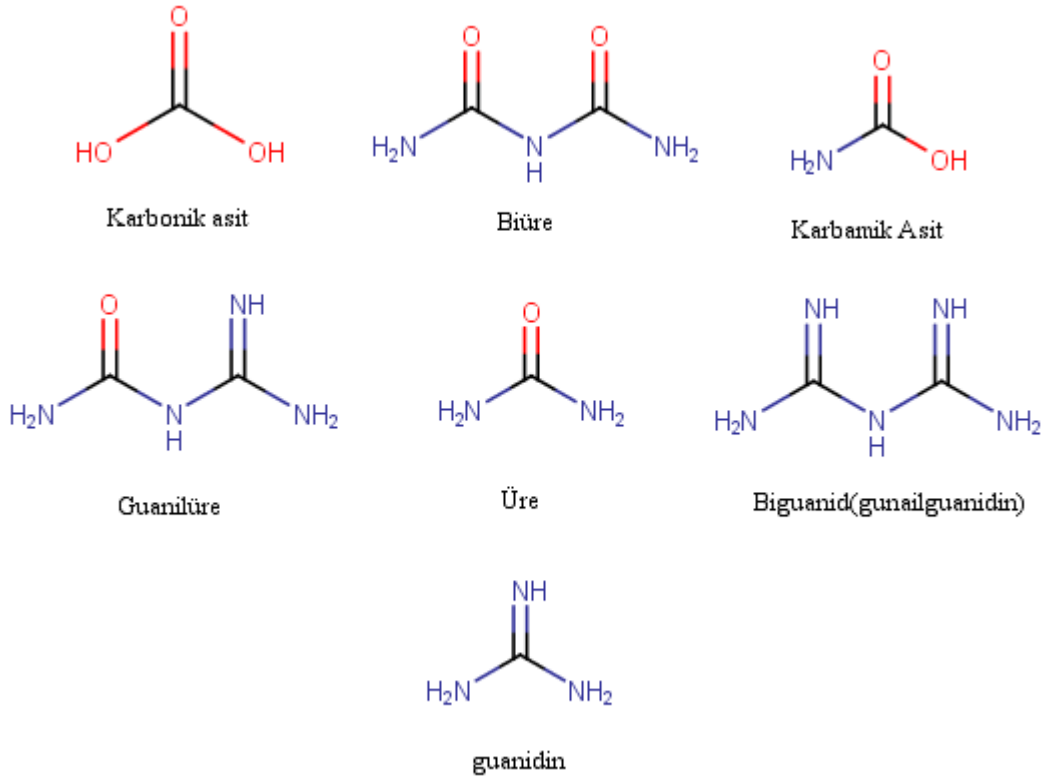
Diyabet tedavisinde kullanılan biguanidlerden guanidin, biguanidin, biguanidlerin bazı sübtitüentlerinin ve genel sülfonilürenin yapısı Şekil 1.3.'te gösterilmiştir [35].



Şekil 1.3. Guanidin yapısı, biguanidin, biguanidlerin bazı süstitüentleri ve genel sülfonilüre

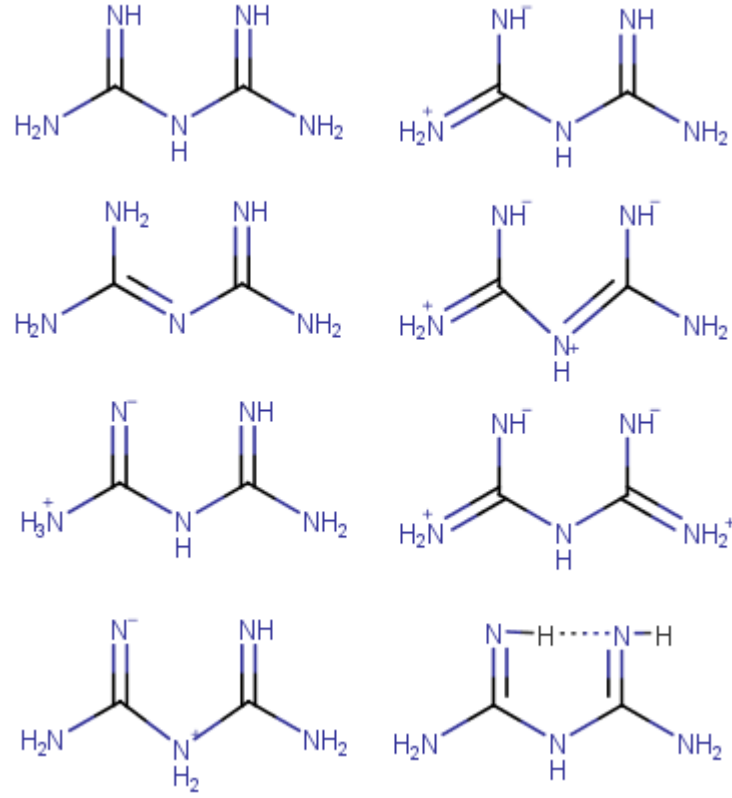
1.7.1. Biguanidlerin Kimyası

Biguanidler, amidin grubunun olduğu, -C=N-C=N- konjuge sisteminin doğrudan guanidin grubuna bağlandığı bileşiklerdir [34]. Biguanidlerin türevleri Şekil 1.4.'te mevcuttur [39].



Şekil 1.4. Biguanidlerin türevleri

Biguanidinin yapısı Şekil 1.4.'te gösterildiği gibidir. Ancak rezonans oluşturabilen tautomerik formları da vardır (Şekil 1.5.'te gösterilmiştir.) [39].



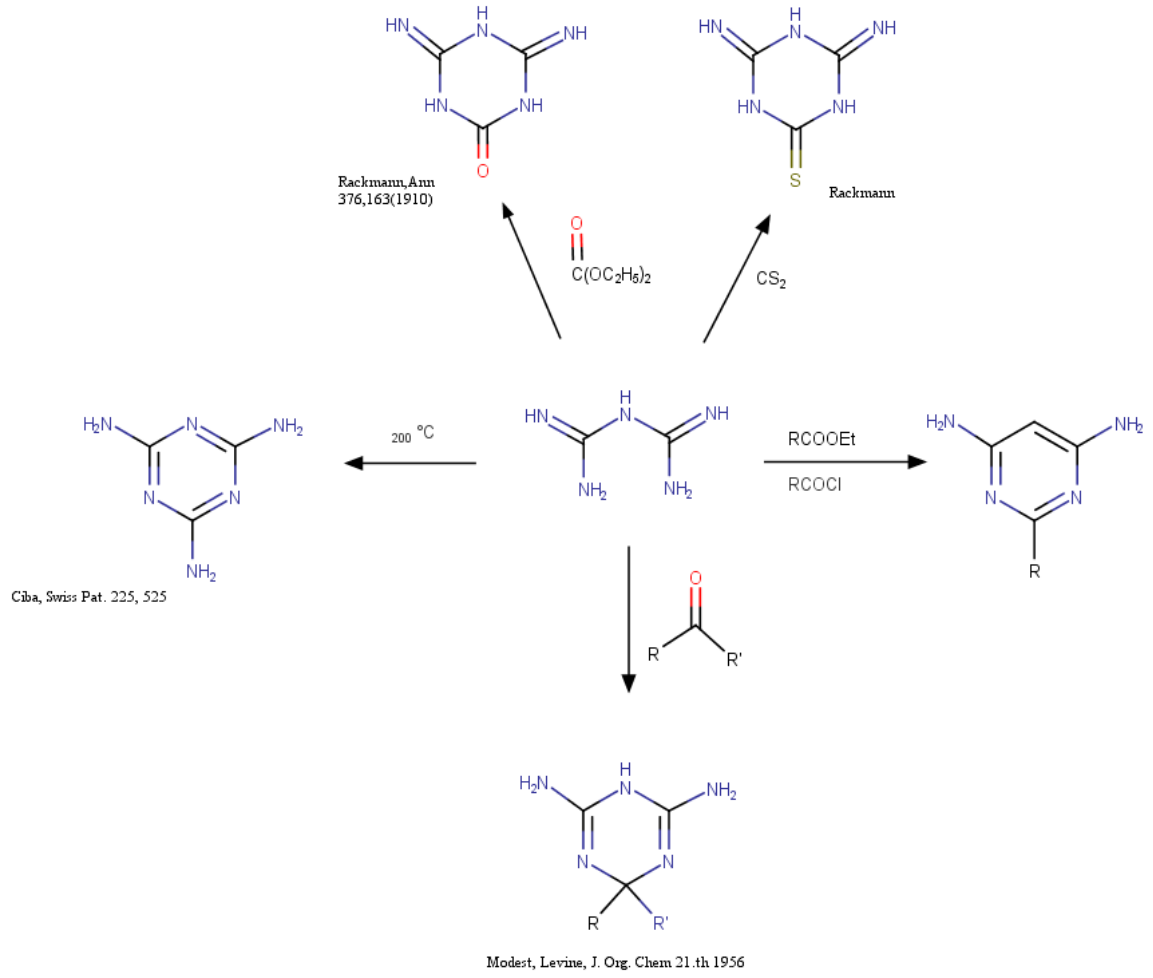
Şekil 1.5. Biguanidinin tautomerik ve rezonans formları

Biguanidler, orta seviyede güçlü bazlardır. Bazı biguanidlerin pK_a' değerleri 10 ile 13 arasında değişiklik gösterir. Bunlar yaklaşık 10.5 ya da 11 pK_a' değerlerine sahip basit alkil aminlerle kıyaslanabilir. Bu biguanidlerin pK_a'' değerleri 1.9-3.3 arasındadır yani $pK_a=4.4$ olan anilinden bile daha zayıf bazlardır. Çizelge 1.2.'de biguanidlerin protonlanmış ligandlarının ayrışma sabitleri gösterilmiştir [39].

Çizelge 1.2. Protonlanmış ligantların ayrışma sabitleri

Madde (bileşik)	pKa ^I	pKa ^{II}	Sıcaklık (°C)
Biguanid	11,05	2,9	32
N ¹ -metilbiguanid	12,8	3,1	25
N ¹ -etilbiguanid	11,4	3	32
N ¹ -(2-hidroksietil)biguanid	11,5	3,1	32
N ¹ -(2-metoksietil)biguanid	11,5	2,8	32
N ¹ -(2-metoksietil)biguanid	11,5	3	32
N ¹ -(n-propil)biguanid	11,5	3,1	32
N ¹ -(3-hidroksipropil)biguanid	11,5	3	32
N ¹ -(3-metoksipropil)biguanid	11,4	3,1	32
N ¹ -izopropilbiguanid	11,35	3,1	32
N ¹ -(n-bütil)biguanid	11,3	2,9	32
N ¹ -(n-hekzil)biguanid	11,4	3,3	32
N ¹ -sikloheksilbiguanid	11,4	3,2	32
N ¹ ,N ¹ -dimetilbiguanid	11,5	2,8	32
N ¹ -N ¹ -diethylbiguanid	11,7	2,5	32
N ¹ -fenilbiguanid	10,7	2,2	32
N ¹ -(p-klorofenil)biguanid	10,4	2,2	32
N ¹ -benzilbiguanid	11,25	2,7	32
N ¹ -(p-toly)biguanid	11,8	2,6	32
N ¹ -(p-phenethyl)biguanid	11,8	2,7	32
N ¹ -(1-naftil)biguanid	10,2	2,05	32
N ¹ -izopropil-N ⁵ -fenilbiguanid	11,5	1,9	25
N ¹ -(p-klorofenil)-N ⁵ -izopropil-biguanid	10,4	2,3	25
N ¹ -(p-bromofenil)-N ⁵ -izopropil-biguanid	11,4	2,2	25
N ¹ -(p-iyodofenil)-N ⁵ -izopropil-biguanid	11	2,2	25
N ¹ -(p-klorofenil)-N ⁵ -izopropil-N ¹ -metilbiguanid	12,8	2,4	25
N ¹ -(p-klorofenil)-N ⁵ -izopropil-N ² -metilbiguanid	11,8	2,3	25
N ¹ -(p-klorofenil)-N ⁵ -izopropil-N ⁴ -metilbiguanid	12,2	2	25

Biguanidlerin bazı reaksiyonları Şekil 1.6.'da gösterilmiştir [39].



Şekil 1.6. Biguanid reaksiyonları

Biguanidlerin kimyasal yapısı;

- heterosikliklerin sentezi,
- organokataliz
- kristal mühendisliği,
- metal kompleksi sentezi,

vb. gibi çeşitli kimya alanlarında kullanılmasına olanak sağlamıştır. Biguanidler; triazinler, kinazolinler, pirimidinler, bor heterosiklikleri gibi biyolojik olarak aktif heterosikliklerin sentezinde substrat olarak kullanılırlar. Biguanidler, 11.5 pKa' değeri ile organosüperbaz olarak sınıflandırılırlar. Bu kimyasal yapıları sayesinde, çeşitli organik dönüşümlerde katalizör olarak kullanılmaktadırlar. Biguanidlerin, kullanım alanlarından biri de kristal mühendisliğidir. Bu alandaki kullanımını, biguanidlerin yapısındaki çoklu,

verici ve alıcı alanların varlığından kaynaklanır ve bu durum, moleküller arası hidrojen bağı aracılığıyla supramoleküler birleşmenin oluşmasını sağlar.

Ayrıca faz transfer katalizi için de kullanılırlar. Biguanidlerin, uzun zamandan beri bilinen bir özellikleri de N,N-bidentat ligand olarak davranıp kararlı metal kompleksleri oluşturmalarıdır [34].

1.7.2. Biguanidlerin metal kompleksleri

Biguanidler ve onların metal kompleksleri uzun zaman incelenmiştir. Biguanidler ve türevleri, yüksek koordinasyon gücü, tıbbi özellikleri, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri nedeniyle üzerinde yoğun çalışmalar yapılan bileşiklerdir. Bu nedenle çok sayıda kompleks oluşturabilirler. Oluşturduğu bu kompleksler, biguanidlerin yapısı, değeriği, kararlılığı ve diğer temel özellikleri konusunda daha fazla fikir vermektedir [40].

Biguanidlerin yapısı ve ayrışması, onları metal kompleksleri oluşturmak için uygun hale getirmektedir. Çizelge 1.3.'te çeşitli biguanidler ve bunların metal şelatları gösterilmektedir [39].

Çizelge 1.3. Biguanidlerin bilinen metal kompleksleri

Madde	V ^{IV}	Cr ^{III}	Mn ^{III}	Mn ^{IV}	Co ^{II}	Co ^{III}	Ni ^{II}	Cu ^{II}	Zn ^{II}	Pd ^{II}	Ag ^{III}	Re ^V	Os ^{VI}
Biguanid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
N ¹ -metilbiguanid	+					+	+	+	+	+			
N ¹ -etilbiguanid	+					+	+	+	+	+			
N ¹ -(n-propil)biguanid							+	+					
N ¹ -izopropilbiguanid							+	+					
N ¹ -(n-bütül)biguanid							+	+					
N ¹ -(n-hekzil)biguanid	+	+				+	+	+					
N ¹ ,N ¹ -dimetilbiguanid	+					+	+	+		+			
N ¹ -N ¹ -dietilbiguanid						+	+	+					
N ¹ -(2-hidroksietil)biguanid		+				+	+	+		+			
N ¹ -(3-hidroksipropil)biguanid							+	+		+			
N ¹ -(2-hidroksipropil)biguanid							+	+					
N ¹ -(2-metoksioksietil)biguanid							+	+		+			
N ¹ -(2metoksioksipropil)biguanid							+	+		+			
N ¹ ,N ¹ -etilendibiguanid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
N ¹ ,N ¹ -hekzametilendibiguanid	+	+				+	+	+					
N ¹ -fenilbiguanid		+				+	+	+		+			
N ¹ -benzilbiguanid		+				+	+	+		+			
N ¹ -(p-toly)biguanid							+	+					
N ¹ -(p-fenil)biguanid							+	+					

Biguanidlerin oluşturduğu metal kompleksleri oldukça renklidir, metalin doğası ile renklilik çeşitlenir. Günümüze kadar bakır kompleksleri, biguanidlerin saflaştırma prosedürlerinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Bu şelatların asıl yapısı Rathke ve Hert'in 1880'lerde yaptıkları ilk çalışmalardan bu yana gündem olmuş ve sonrasında Ray tarafından başarılı bir şekilde özetlenmiştir [39].

Yakın geçmişte biguanid-metal kompleksleri çeşitli çapraz bağlanma reaksiyonları, alkollerin aerobik oksidasyonu ve hidrojenasyon için katalizör olarak kullanılmışlardır. Bunun dışında biguanidler geniş endüstriyel kullanım alanlarına da sahiptirler [34].

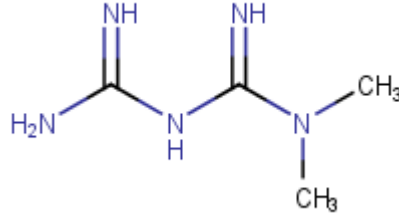
1.8. Metformin

Metformin (1,1-dimetilbiguanid), ticari olarak Glucophage adı altında pazarlanan, özellikle kilolu kişilerde [41] 40 yıldan fazladır tip 2 diyabet tedavisinde klinik bir oral antihiperglisemik ajan olarak (insüline bağlı olmayan) kullanılan, ikinci nesil biguanid bileşiğidir [42]. Metformin, esas olarak gastrointestinal glikoz emilimini ve hepatik glikoz üretimini inhibe ederek, kastaki glikoz alımını ve insülin duyarlılığını artırarak kan şekeri konsantrasyonunu azaltır. Tip 2 diyabetin tedavisi sırasında metformin sıklıkla diğer anti diyabetik ilaçlarla birlikte uygulanır. Ayrıca, diyabetik hastaların bir kısmı enfeksiyon, hipertansiyon (diyabet hastalarının %10'undan fazlasını etkileyen, diyabetin en sık görülen komplikasyonudur), hiperlipemi, kardiyovasküler olaylar ve nefropati gibi diğer hastalıklara karşı oldukça hassastır; bu durum, diyabet hastalarına anti diyabetik ilaçlara ek ilaçlar verilmesi anlamına gelir. Bu nedenle, anti diyabetik tedavi sırasında ilaç-ilaç etkileşimine karşı dikkatli olunmalıdır. [43].

Metformin ile diyabet (Tip 2) tedavisinin en önemli avantajlarından biri, metforminin tek başına kullanılması durumunda hipoglisemiye neden olmamasıdır. Metformin ayrıca bazı hastalarda HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterolü artırmaya, LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterolü ve trigliserit düzeylerini düşürmeye böylece kardiyovasküler komplikasyonları korumaya yardımcı olur [44]. Ayrıca polikistik over sendromunun tedavisinde de kullanılır [45].

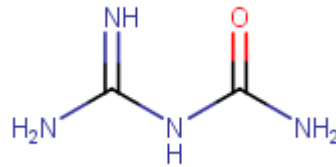
Metforminin uygun olmayan bir şekilde veya aşırı dozlarda kullanılmasında, kandaki laktik asit seviyesi yükselir [46]. Önemli karaciğer hastalığı veya böbrek problemleri olanlarda kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında kullanımından net bir zarar gelmese de genellikle gestasyonel diyabet için insülin tercih edilmektedir [47].

Metformin metil yan zincirinin polar olmayan yapısı ile karakterize edilmektedir. Cis pozisyonundaki iki imin grubu, metforminin platin (II), bakır (II), kobalt (II) ve nikel (II) ile çok renkli şelat kompleksleri oluşturulmasına olanak veren kenetleme maddeleri olarak görev yapmaktadır. (Şekil 1.7.)

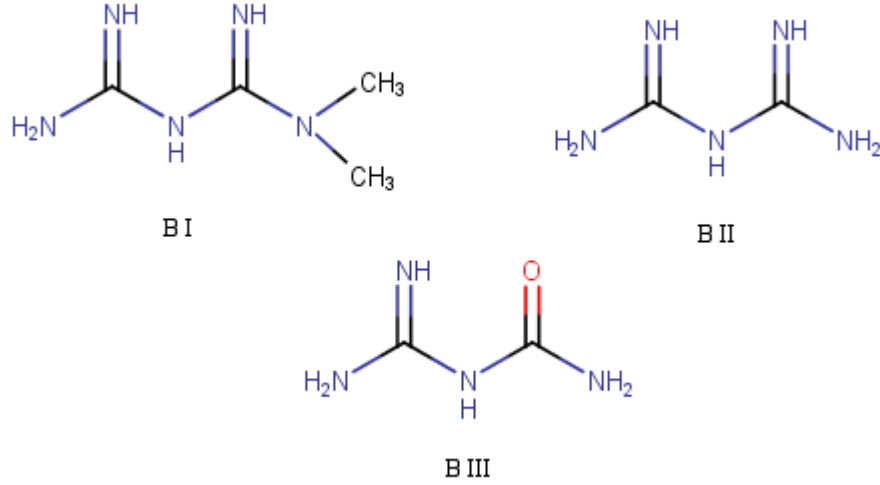


Şekil 1.7. Metforminin moleküler yapısı

Kristal mühendisliği alanında farmasötik bileşenlerin katı form tasarımına ilişkin çalışmalarında, birincil molekül birim (Şekil 1.8.) kullanılarak, metforminin moleküler varyantlarındaki etkileşimlerin sistematik olarak incelenmesiyle, çeşitli farmakolojik özelliklere sahip yeni bileşikler sentezlenmiştir. Birincil moleküler birimden yola çıkarak metforminin yapısal varyantlarının çalışması Şekil 1.9.'da verilmiştir [44].



Şekil 1.8. Birincil moleküler birim şematik diyagramı



Şekil 1.9. Birincil moleküler birimin yapısal varyantları

1.9. 2-Siyanoguanidin

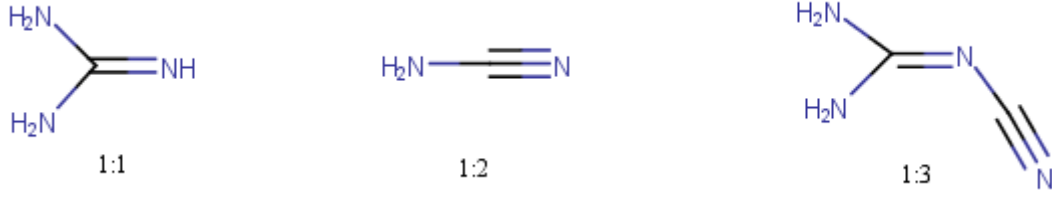
Disiyandiamid veya siyanoguanidin ilginç bir moleküldür ve çok sayıda tıbbi ve endüstriyel uygulamaları vardır. Disiyandiamid endüstride, melamin üretiminde, amino plastiklerin ve reçinelerin temel bileşenlerinde kullanılır. Ayrıca, gübreler, yangın geciktirici ajanlar, epoksi laminatlar, toz boyalar ve yapıştırıcılar, deri, kauçuk ve patlayıcı gibi çeşitli organik bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılırlar.

Disiyandiamid ve türevleri biyolojik olarak da önemlidir. Antihipertansif, anti kanser, antihistaminik ve antimikrobiyal gibi çok çeşitli biyolojik faaliyetler sergilemektedir.

Disiyandiamid, asit ve baza karşı duyarlıdır. Seyreltik asit varlığında, guanilüre oluştururken, baz varlığında (örneğin; amonyak veya aminler) biguanid oluşturur. Disiyandiamid ve türevleri, hidrojen bağ etkileşimleri yoluyla supramoleküler yapıları hazırlamak için de kullanılmıştır [48].

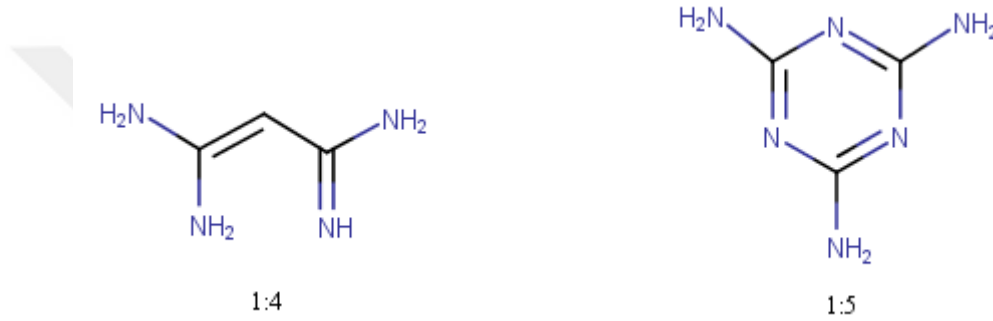
1.10. 2-siyanoguanidinin kimyası

Azotun karbona oranının 1:1 olduğu, guanidin (1:1) ve türevi moleküller, modern kimya endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin siyanamid (1:2) ve 2-siyanoguanidin (1:3) şeklinde iki tipi vardır (Şekil 1.10.) [49].



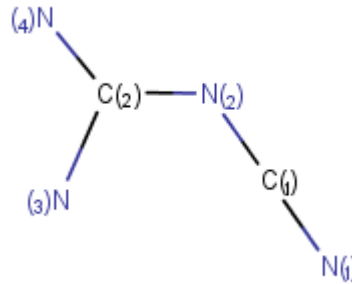
Şekil 1.10. Guanidin, siyanamid ve 2-siyanoguanidin kimyasal yapıları

Siyanamid, esas olarak 2-siyanoguanidine öncü olarak kullanılsa da gübre olarak alkol üretiminde de kullanılır. Guanidin tuzlarının diğer uygulamaları biguanid (1.4) ve melamindir (1.5) (Şekil 1.11.)



Şekil 1.11. Biguanidin ve melamin kimyasal yapıları

2-siyanoguanidin moleküler ve kristal yapıları tek kristal X-ışını kırınımı ve nötron kırınım metotlarıyla araştırılmıştır. 2-siyanoguanidin de hidrojen atomlarının pozisyonları doğru olarak belirlenmiştir (Şekil 1.12.'de gösterilmiştir).



Şekil 1.12. 2-siyanoguanidin için numaralandırma şeması

2-siyanoguanidin moleküler ve elektronik yapılarından metal iyonlarının bir ligandı gibi davranabileceği söylenebilir. Nitril veya imin azotlarının elektronları N(I) ve N(II) üzerinden sırasıyla elektron çiftlerinin katılmasıyla bağlanabilir.

C-N iskeleti ile aynı düzlemde uzanan amino hidrojen atomları gösterir ki amino azot atomlarının herhangi biri aracılığıyla N(3) ve N(4) azot atomları sp^2 hibritlenir ve metal iyonlarına bağlanamaz. Bu nedenle üzerinde yalın elektron çifti bulunan azot atomu de lokalize olur.

2-siyanoguanidin N(1) veya N(2) ile metal iyonuna bağlanan monodentat ligand olarak etki etme potansiyeline sahiptir veya hem N(1) hem de N(2)'yi kullanarak iki metal iyonunu köprüleyen bir bidentat ligand vericisi olabilir [50].

1.11. İlaç-DNA etkileşimleri

DNA'nın ilaçlar için farmakolojik bir hedef olabileceği kavramı yeni değildir ve birçok anti kanser ajan da dahil olmak üzere klinik olarak yararlı pek çok bileşiğin moleküler hedefinin DNA olduğu düşünülmektedir. DNA'nın yapısı iyi bilindiği için, en azından iyi bir ilk yaklaşım konusunda, rasyonel ilaç tasarımı için ideal bir adaydır. DNA hedefli ilaç tasarımında amaç, Gen ifadesini modüle ederek veya replikasyona müdahale ederek hücre fonksiyonlarını düzenlemek için DNA'yı hedeflemektir [51, 52].

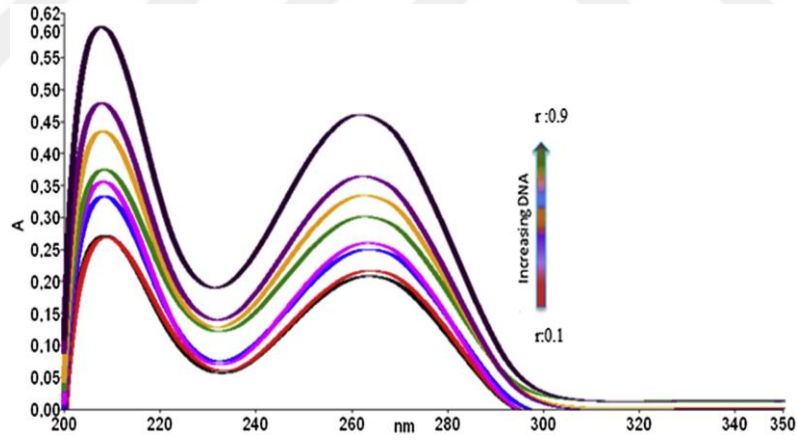
Uzun yıllar süren emeğin bir sonucu olarak, araştırmacılar ve bilim insanları, DNA bağlayıcı özelliklere sahip yeni DNA bağlayıcı ligandlar hazırlayabilmektedir. Bu nedenle, bu ligandların DNA'ya tam olarak nasıl bağlandığını karakterize etmek için hücre, biyokimyasal ve biyofiziksel tekniklere ihtiyaç vardır. Bir ligand molekülü ve bir nükleik asit arasındaki kompleksleşme sonucu, bağlanma işlemini izlemek ve sonucu yorumlayabilmek için kullanılacak çeşitli spektroskopik, elektrokimyasal, kromatografik ve termal teknikler mevcuttur. DNA-İlaç etkileşimleri sıklıkla geri dönüşümlü bir mekanizma içerdiğinden, denge bağlanma sabitinin belirlenmesi, alttaki moleküller arası olayların doğasına ve gücüne ilişkin öngörü sağlayabilir. İndüklenmiş spektral etkilerin analizi, konakçı ilacın stokiyometrisi, bağlama bölgesi büyüklüğü ve kompleks oluşumunun termodinamiği hakkında da önemli detayları ortaya çıkarabilir. Spektroskopik yöntemler kullanılarak DNA-ilaç etkileşimlerinin izlenmesi, serbest ligandların flüoresansının ve elektronik absorpsiyon spektrumlarında DNA ile etkileştiği gerçeğine dayanır [53–55].

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

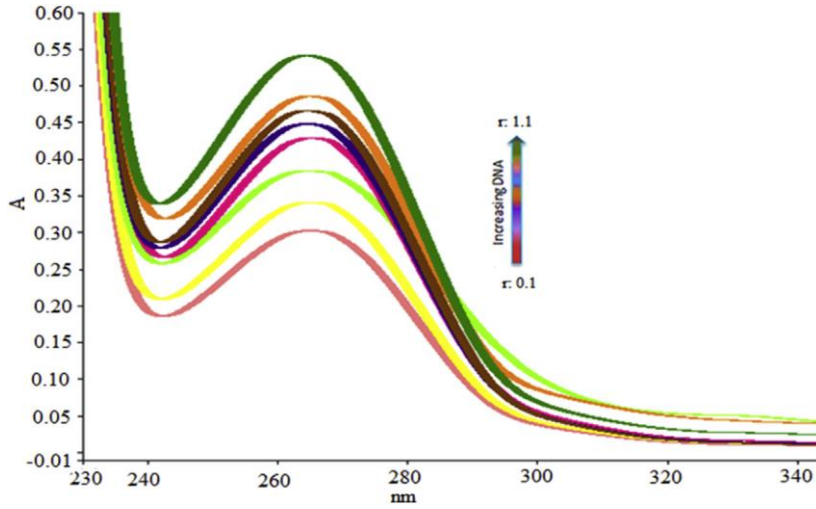
Gölcü ve ark. (2016), yeni nesil ilaçlara aday moleküller olan $[\text{Cu}(5\text{-Fu})_2\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}]$ (NGDCM1) ve $[\text{Zn}(5\text{-Fu})_2(\text{CH}_3\text{COO})_2]$ (NGDCM2), bakır (II) ve çinko (II) tuzlarının, anti kanser ilacı olan 5-florasil (5-Fu) ile reaksiyonundan elde edildiğini belirtmiş, bu bileşikler spektroskopik ve analitik tekniklerle karakterize etmişlerdir. Bileşiklerin termal davranışları da incelemişler, elektrokimyasal özelliklerini, camсы karbon elektrot kullanılarak CV ile araştırmışlardır. NGDCM1 ve NGDCM2'nin biyolojik aktivitesini, UV spektroskopisi ile çift iplikli balık sperm DNA'sına (FSdsDNA) bağlanma kabiliyetlerini inceleyerek değerlendirmişlerdir. 5-Fu ve metal türevlerinin FSdsDNA ile etkileşiminin UV çalışmalarıyla (Şekil 2.1./2.2.) bu bileşiklerin FSdsDNA'ya bağlanabileceğini göstermişler ve FSdsDNA ile bileşiklerin bağlanma sabitlerini de hesaplamışlardır. Komplekslerin bağlanma sabitleri Çizelge 2.1.'de gösterilmiştir [56].

Çizelge 2.1. Komplekslerin FSdsDNA bağlanma sabitleri (K_b)

Bileşik	K_b (± 0.03)
5-Fu	6.6×10^4
NGDCM1	1.0×10^6
NGDCM2	2.9×10^5



Şekil 2.1. Artan miktarlarda FSdsDNA varlığında $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ lık tampon çözeltide 5-Fu bileşiğinin elektronik absorpsiyon spektrumu.



Şekil 2.2. Artan miktarlarda FSdsDNA varlığında 1×10^{-5} M'lık tampon çözeltide NGDCM1 bileşiğinin elektronik absorpsiyon spektrumu.

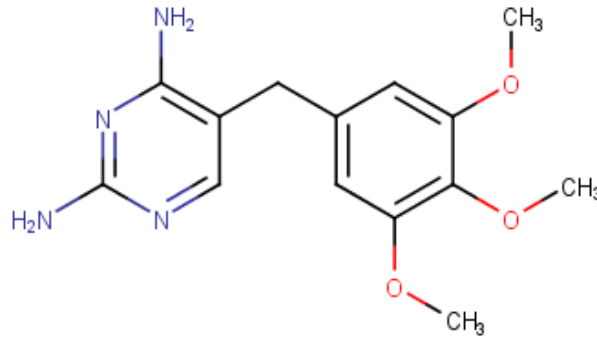
Baran ve ark. (2005) Cu (II) ve Ni (II) komplekslerinin metanol içindeki sakarinin, disiyandiamid ile (siyanoguanidin, cnge) reaksiyonunun, molekülün nitril grubuna metanol katılmasıyla oluştuğunu, ayrıca reaksiyonun ürününün, karşı anyon olarak sakarinat içeren iki yeni kompleks üreten metal merkezlerini koordine ettiğini belirtmiştir. $[Cu(cnge-OCH_3)_2]-(sac)_2$ ve $[Ni(cnge-OCH_3)_2](sac)_2 \cdot 2H_2O$ ($cnge-OCH_3=1$ -amid-ino-O-metilüre)'nin kristal yapılarını tek kristal X-ışını difraktometri yöntemini kullanarak aydınlatmışlardır. Her iki kompleksin de triklinik uzay grubu $P1'$ 'de kristalleştiğini ve metalik kationların oldukça benzer bir merkez simetrik düzlemsel konformasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Kompleksleri elektronik ve kızılötesi spektroskopisi ile karakterize etmişler ve ayrıca manyetik ve termal davranışlarını da araştırmışlardır [57].

Gölcü ve ark. (2012) Trimetoprim (TMP) (Şekil 2.3.), Cu (II), Zn (II), Pt (II), Ru (III) ve Fe (III) komplekslerini sentezlemiş, sonrasında bu kompleksleri UV-Vis, FT-IR, kütle ve 1H -NMR içeren spektroskopik tekniklerle karakterize etmişlerdir. CHN element analizi ve komplekslerin elektrokimyasal ve termal davranışlarını da incelenmişler, tüm komplekslerin elektrokimyasal özelliklerini, camı karbon elektrot kullanılarak (CV) ile araştırmışlardır. Cu (II), Zn (II), Pt (II) için önerilen kompleks yapıları Şekil 2.4.'te, Ru (III) ve Fe (III) için önerilen kompleks yapıları Şekil 2.5.'te verilmiştir. Komplekslerin biyolojik aktivitesini, UV spektroskopisi ve CV ile calf-timüs DNA'sına (CT DNA) bağlanma yeteneklerini inceleyerek değerlendirmişlerdir. Komplekslerin DNA ile etkileşiminin UV çalışmaları ile, bu bileşiklerin CT DNA'ya bağlanabileceğini göstermişler ve komplekslerin CT DNA ile bağlanma sabitlerini de hesaplamışlardır. Komplekslerin bağlanma sabitleri Çizelge 2.2.'de gösterilmiştir. Bu komplekslerin

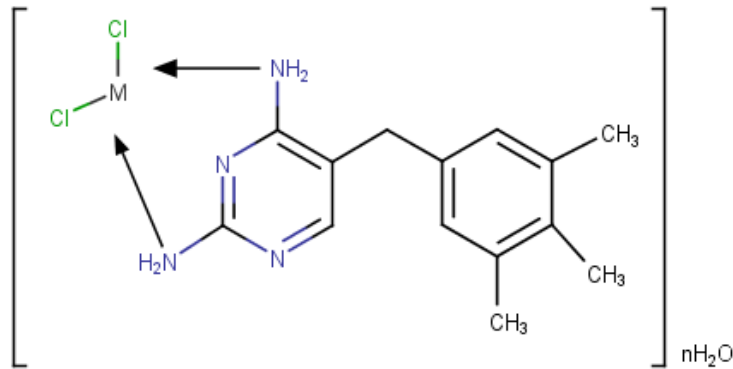
antimikrobiyal aktivitesini üç Gram-pozitif ve dört Gram-negatif bakteriye karşı değerlendirmiş, iki farklı mantara karşı antifungal aktivitesini değerlendirmiş ve referans ilaç TMP ile karşılaştırmışlardır. Neredeyse tüm kompleks tiplerinin, her türlü bakteri ve mantarlara karşı mükemmel aktivite gösterdiği gözlemlenmiş, CT DNA, TMP, metal iyonları ve metal komplekslerinin morfolojisini taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile araştırmışlardır [58].

Çizelge 2.2. CT DNA ile komplekslerin bağlanma sabitleri (K_b)

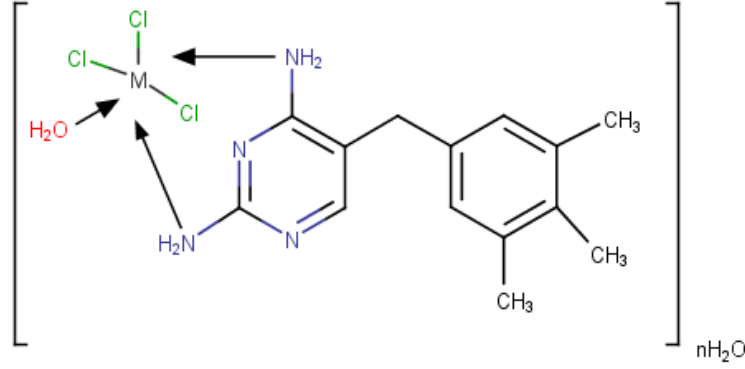
Kompleks	$K_b (\pm 0.03)$
TMP	2.50×10^4
$[\text{Cu}(\text{Cl})_2(\text{TMP})]$	6.66×10^7
$[\text{Pt}(\text{Cl})_2(\text{TMP})]_3(\text{H}_2\text{O})$	6.57×10^7
$[\text{Ru}(\text{Cl})_3(\text{TMP})](\text{H}_2\text{O})(\text{H}_2\text{O})$	6.48×10^7
$[\text{Zn}(\text{Cl})_2(\text{TMP})](\text{H}_2\text{O})$	6.25×10^7
$[\text{Fe}(\text{Cl})_3(\text{TMP})(\text{H}_2\text{O})]$	6.14×10^7



Şekil 2.3. TMP' nin kimyasal yapısı



Şekil 2.4. Cu(II), Zn(II) ve Pt(II) kompleksleri için önerilen yapı, n=0 Cu(II) için, n=3 Pt(II) için, n=1 Zn(II) kompleksi için



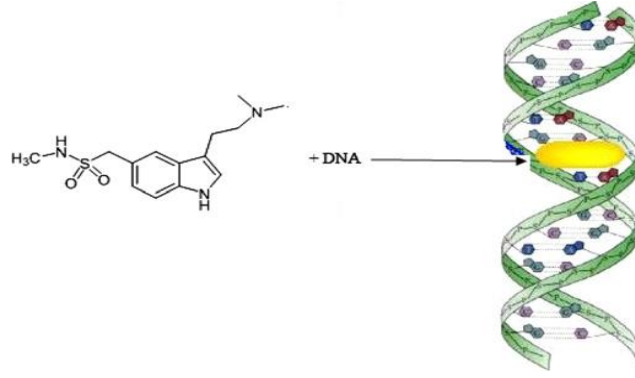
Şekil 2.5. Ru(III) ve Fe(III) için önerilen kompleks yapıları, n=0 Fe(III) ve n=1 Ru(III) kompleksi için

Rasmussen ve Baker (2012), disiyandiamidin alkoldeki nikel (II) tuzlarının reaksiyonu ile bir dizi bis-O-alkil-1-amidinoüre (R-au) kompleksi hazırlamıştır. Bunları Ni (R-au)₂X₂ olarak tanımlamışlardır. Manyetik ve spektral sonuçlarla R-au'nun güçlü bir alan ligandı olduğunu gözlemlemişlerdir. Tüm komplekslerin kare-düzlemsel, diyagnostik ve turuncu sarı olduğunu bulmuşlar ve ligandın kendisinin anyonik hale geldiği bir kompleksi de rapor etmişlerdir. Bu iki tip komplekslerin spektral bir karşılaştırılmasının, d orbitalleri için ilgili bağıl enerjilere izin vermektedir [59].

Abu el wafa ve ark. (1986), metformin ile birlikte Co (II), Ni (II), Cu (II) ve Zn (II) komplekslerini sentezlemiş ve elementel analiz, FT-IR, elektronik, ¹H-NMR ve iletkenlik ölçümleri ile karakterize etmişlerdir. Ayrıca, komplekslerin oluşum sabitlerini potansiyometrik tekniklerle değerlendirmişlerdir.

Oluşan komplekslerin biyolojik aktivitelerini ve mikroorganizmalara karşı biyolojik aktiviteleri hakkında bazı niceliksel bilgi elde etmek için farklı konsantrasyonlarda metformin ile test etmiş ve karşılaştırmışlardır [60].

Shahabadi ve ark. (2012) doğal calf timus DNA'sının fizyolojik pH'ta sumatriptan (1-[3-(2 dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il]-N-metil-metansülfonamid) ile etkileşimini (Şekil 2.6.), spektrofotometri, dairesel dikroizm, voltametri ve viskozimetrik tekniklerle incelemişlerdir. DNA baz çiftleri arasında bir araya getirdikleri sumatriptan molekülü, DNA'nın spesifik viskozitesinde keskin bir artış gösterdiğini gözlemlemiş, CV'de, tepe akımının düşmesi ve pozitif kayma, bu ilacın, DNA baz çiftleri arasında araya girebileceğini göstermişlerdir [61].



Şekil 2.6. Sumatriptanın calf timus DNA'sı ile olan etkileşimi

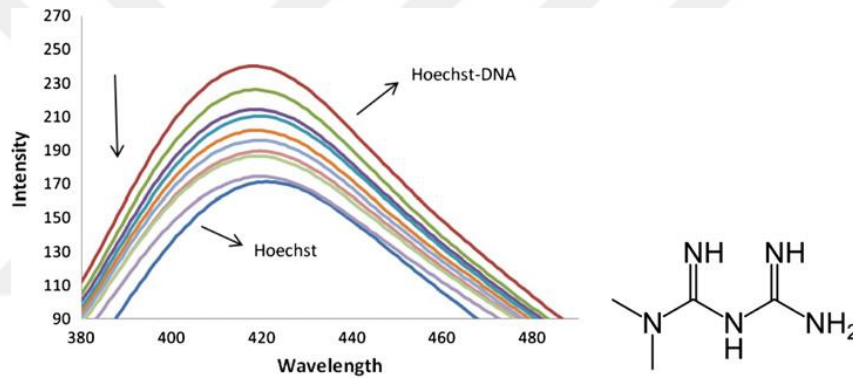
Strekowski ve Wilson (2007) son kırk yılda yapılan, yoğun araştırmalarda nükleik asitlere bağlanan küçük organik bileşiklerin etkilerine odaklanmışlar ve bu etkileşimlerin hücrel ölümle sonuçlanan replikasyon ve/veya transkripsiyonu bozduğu gösterilmiştir.

Buna göre, DNA bağlayıcı bileşiklerin, anti-kanser ve anti-viral maddeler olarak kullanım potansiyeline sahip olduğunu, bu raporlarıyla, oluk bağlama ve interkale modları için DNA oluğu spesifikliğine vurgu yapan farklı DNA bağlama modlarına genel bir bakış sunmuşlardır. DNA ile etkileşime giren ajanların çoğu, oluk bağlanması ya da birleştirilmesi yoluyla seçici olarak DNA'ya bağlanırken, bazı bileşiklerin her iki bağlanma modunu da gösterebileceğini, kompleks oluşumu için en uygun serbest enerjili bağlama modunun, DNA dizisine ve bağlı ligandın yapısal özelliklerine bağlı olduğunu söylemişlerdir [62].

Ali ve ark., (2013) yaptıkları çalışmalarda ilaç-DNA etkileşimlerini, türlerini ve farmasötik açıdan ilgi çeken DNA ve küçük ligand molekülleri arasındaki etkileşimleri incelemek için kullanılan deneysel tekniklerin uygulamalarını gözden geçirmiş, DNA'nın on yıl boyunca anti kanser ajanlarının hücrel hedefi olduğunu bildirerek makaleyi derlemişlerdir. Bu derleme makalede, ilaçların DNA ile etkileşiminin farmakolojide önemli bir özellik olduğunu, bu etkileşimleri incelemek için çeşitli enstrümantal teknikler kullanıldığını belirterek, UV-Görünür spektroskopisi, floresans spektroskopisi ve CV uygulamalarını ve her bir uygulamanın kullanımından elde ettiklerini bilgi türünü (nitel veya nicel) tartışmışlardır. İlaç-DNA etkileşimlerini incelemek için sadece yeni teknikler uygulanmakla kalmadığını, aynı zamanda bu gibi etkileşimlerin yeni analizlerin geliştirilmesinde de temel olabileceğini söylemişlerdir [63].

Ray ve ark. (1988), I-amidino-0-alkilüre sülfatlarının sentezlerini ve bunlara karşılık gelen bakır (II) ve nikel (II) komplekslerini açıklamaktadır. Bu bileşiklerin sulu çözeltideki iki değerlikli elektrolit iletkenliği gösterdiğini, bakır (II) ve nikel (II) komplekslerinin elektronik spektrumlarının, manyetik momentlerinin, kare düzlemsel geometrilerinin, stereo kimyanın bir özelliği olduğunu belirtmişlerdir [64].

Shahabadi ve ark. (2012) anti diyabetik bir ilaç olan metformin ve calf timus DNA (CT-DNA)'sı ile etkileşimini 50 mM Tris HCl tamponunda (Şekil 2.7.), UV-Görünür absorpsiyon, floresans, CD spektroskopisi ve viskozite ölçümü ile incelemiştir (Şekil 2.7.). Florimetrik çalışmalarında, ilaç ve CT-DNA arasındaki reaksiyonun entalpi ve entropi değerleri reaksiyonun ekzotermik olduğunu göstermiştir ($\Delta H = -35.4522$ kJ/mol $\Delta S = -49.9523$ Jmol⁻¹K⁻¹). UV-Vis absorpsiyon çalışmalarından elde edilen Kb bağlanma sabitini 8.3×10^4 M hesaplamışlardır [65].

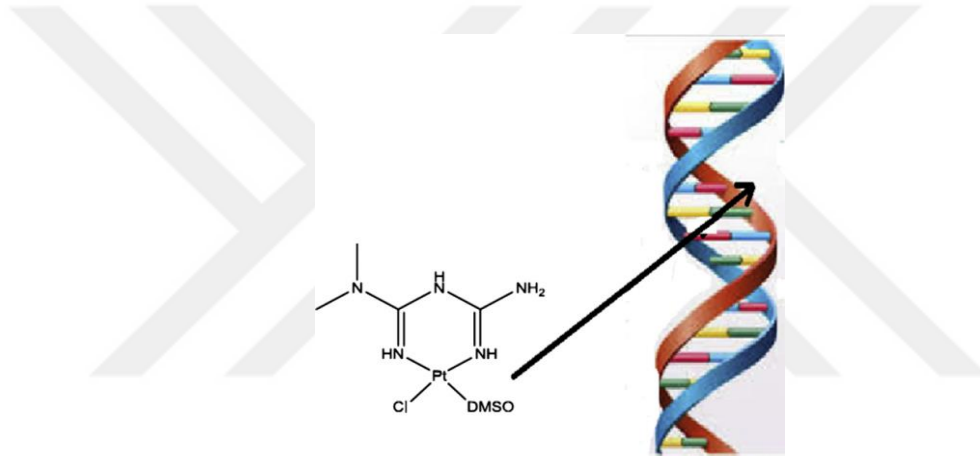


Şekil 2.7. Metformin'in DNA ile etkileşimi

Vahid Shafiei-Irannejad ve ark. (2018), bu derlemede, diyabetin, özellikle de Tip 2 diyabetin tüm dünyada artmakta olduğunu söyleyerek, kardiyomiyopati ve nefropatiye ek olarak, şeker hastalarında kemik kırığı ve iskelet anormallikleri riski nedeniyle yüksek ölüm ve hastalık riski altında olduğunu belirtmişlerdir. Diyabetli hastaların, diyabetik olmayan hastalara kıyasla, özellikle hiperglisemi, ileri glikosilasyon son ürünlerinin (AGE'ler) kemik dokusu üzerindeki toksik etkileri ve bozulmuş kemik mikrovasküler sistemi nedeniyle, daha düşük kemik kalitesine sahiptir. AGE'ler ayrıca osteoporozun ötesinde osteoartrit gelişimine de katkıda bulunabilir. Bu nedenle diyabetik hastalarda glisemik kontrol kemik sağlığı için hayati öneme sahiptir. Yaygın olarak kullanılan bir anti diyabetik ilaç olan Metformin'in, glisemik kontrolün yanı sıra insülin duyarlılığını artırma etkisinin, diyabetli hastalarda kemik kalitesini iyileştirdiği ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Metformin anti diyabetik etki mekanizmasındaki ana molekül olan AMP

aktif protein kinaz (AMPK), kemik fizyolojisinde yer alan sinyal yollarında da etkilidir. Bu derlemede, diyabet ve kemik dönüşümünü bağlayan moleküller, AMPK'nın kemik metabolizmasındaki rolü ve bir AMPK aktivatörü olarak metforminin kemik bozuklukları ve maligniteler üzerindeki etkisi tartışılmaktadır [22].

Shahabadi ve ark. (2014) yeni bir platin (II) kompleksini; Met = metformin ve DMSO: dimetilsülfoksit olan [Pt (Met) (DMSO) Cl] Cl sentezledi ve ¹H NMR, IR, UV-Vis spektrumları, molar iletkenlik ve hesaplama yöntemleri ile karakterize ettiler. Bu kompleksin calf timus (CT) DNA ile bağlanma etkileşimini, absorpsiyon, emisyon, CD, viskozite ölçümleri ve yarımlama çalışmalarını kullanılarak incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda Pt (II) kompleksi oluk bağlama modu ile DNA'nın etkileşime girdiğini göstermiştir (Şekil 2.8.'de gösterilmiştir) [66].



Şekil 2.8. Pt (II) ile metforminin DMSO da DNA ile etkileşimi

Jalovy ve ark. (2012), Amidinoisourea ve biguanidin türevlerinin bakır (II) kompleksini [Cu{NH₂(C=NH)NH(C=NH)Y}Y]₂(NO₃)₂ sentezlemiş, (burada Y = OR, NHR veya NRR (R = Me, Et, Gaz üreten sistemleri şişirmek için uygun olan Pr, iPr, allil, Bu, iBu, Bz, Cp, Cy) ve elementel analiz, kütle spektrometrisi ve FT-IR spektroskopisi ile tanımlamıştır. Kompleksin yapılarını, X ışını kırınımı ile belirlemiş, termal davranış, diferansiyel termal analiz ile incelemiş ve ayrışma sıcaklıkları ile iyi termal stabilite gösterdiğini belirtmişlerdir [67].

Rao ve ark (2014), bu çalışmada bakır [Cu²⁺] ve nikelin [Ni²⁺] metformin komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve farmakodinamik değerlendirilmesini anlatmaktadırlar. Komplekslerin özelliklerini, elementel analiz ve infrared spektrum çalışmaları ile incelemişlerdir. Bu metal kompleksleri, alloksan kaynaklı diyabetik tavşanlarda hipoglisemik aktiviteleri için değerlendirilmiştir. Metal kompleksleri, saf ilaca

kıyasla hipoglisemik aktivitede önemli bir artış göstermiş olup, metal komplekslerinin incelenmesi, gelişmiş biyolojik aktiviteleri nedeniyle özel ilgi konusu olmuştur [68].

Brustel ve ark. (2010), bu çalışmada, metforminin dünyada en yaygın kullanılan anti diyabetik ilaç olduğunu ve aynı zamanda bir anti kanser ilacı olarak potansiyel etkinliğine dair kanıtlar arttığını belirtmişlerdir. İlk olarak, epidemiyolojik çalışmalarla metformin ile tedavi edilen hastalarda kanserin etki alanında bir azalma olduğu gösterilmiş, ikinci olarak, metforminin insülin direncini azaltarak ve dolaylı olarak insülin seviyesini düşürerek, kanser hücresi büyümesini azaltır. Üçüncü olarak, birkaç raporda metforminin kanser hücresi büyümesi ve bir antitümoral etki üzerinde doğrudan inhibe edici bir etkisi olduğu belirtilmektedir. Son olarak, metformin, kanserde ümit verici bir terapötik hedef olarak önerilen hücrenin enerjik durumunun büyük bir sensörü olan AMP aktif protein kinaz (AMPK) yolunu aktive ettiğini belirtmişlerdir [69].

Köse ve ark. (2017), çalışmasında, disiyandiamidden türetilen yeni Cu (II) ve Ni (II) kompleksleri sentezlemiş, spektroskopik ve analitik yöntemlerle karakterize etmişlerdir. Komplekslerin moleküler yapılarını, tek kristalli X ışını kırınım çalışmaları ile belirlemişlerdir. Komplekslerin, Cu (II) veya Ni (II) iyonları ile hafif bir çarpık kare düzlemsel geometri ile dört koordinatlı yapı oluşturduğunu söylemişlerdir. Cu (II) veya Ni (II) iyonları varlığında alkol çözücüsünde disiyandiamide nükleofilik katılması ile (L-nPen ve L-iPen) ligandlarını elde etmişlerdir. Komplekslerin karmaşık dizi hidrojen bağı etkileşimleri ile dengelendiğini belirterek, komplekslerin antioksidan aktivitesini, DPPH ve CUPRAC metotları ile değerlendirilmiş olup, komplekslerin antioksidan aktivite göstermiş, ancak aktiviteleri standart antioksidanlardan (C vitamini ve trolox) çok daha düşük olarak belirlemişlerdir [48].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Adı	Kapalı Formülü
Bakır(II) perklorat hegzahidrat	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Nikel(II) perklorat hegzahidrat	$\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Potasyum tetra kloro platinat	K_2PtCl_4
Sodyum hidroksit	NaOH
Dimetilamin	$\text{C}_2\text{H}_7\text{N}$
Metilamin	CH_5N
Asetonitril	$\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$
2- siyanoguanidin	$\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_4$
Aseton	$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$
Metformin	$\text{C}_4\text{N}_5\text{H}_{11}$
Methanol	CH_3OH
Tris-HCl	$(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_2$
Etidyum bromür	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3$

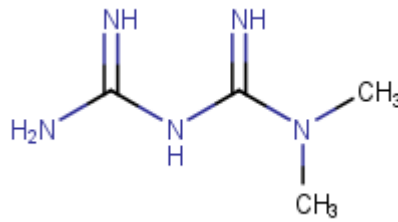
3.1.2. Kullanılan cihazlar

Cihaz adı	Marka/Model	Yeri
Infrared (IR) spektrofotometresi	Perkin Elmer Spectrum 400	KSÜ, KimyaBölümü
UV-VİS Spektrofotometresi	Perkin Elmer Lambda 45	KSÜ, KimyaBölümü
Elektrokimyasal analiz	BAS 100W (Bioanalytical System, USA)	KSÜ, KimyaBölümü
Erime noktası	Electrothermal 9200	KSÜ, KimyaBölümü
Fotoluminesans spektrofotometresi	HORIBA Jobin Yvon marka Triax 550 CCD	KSÜ, KimyaBölümü
X-Işını Kırınım Cihazı	Bruker D8 Quest	Sinop Üniversitesi
Elementel Analiz Cihazı	Costech ECS 4010	Giresun Üniversitesi
Kütle Spektromu Cihazı	Burker ICP-MS	Giresun Üniversitesi

3.1.3. Tez kapsamında kullanılan ilaçlar

Metformin

Kimyasal adı N, N dimetil biguanid olan metformin (Şekil 3.1.), insüline bağlı olmayan diabetes mellitus tedavisinde kullanılan bir hipoglisemik ajandır. Bu ajan, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürmeye yardımcı olur ve diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarını önler. Polikistik over sendromu tedavisinde kullanılan metformin ağız yoluyla alınır [70]. Yaygın yan etkiler arasında ishal, mide bulantısı ve karın ağrısı bulunur [46]. Yarı ömrü 4-7,8 saattir. Erime noktası 223-226 °C'dir. İnsülin duyarlılığını arttırarak ve bağırsakta glikoz emilimini azaltarak glisemik kontrolü gerçekleştirir. Metformin, tek başına ya da diğer hipoglisemik ajanlarla birlikte tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılır. Yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda glisemik kontrolü arttırmak için diyetle ek olarak verilir. Şekil 3.2.'de ilacın ticari olarak kullanılan formu verilmiştir [70].



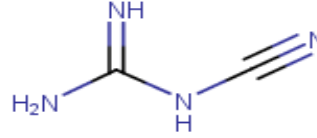
Şekil 3.1. Metforminin kimyasal yapısı



Şekil 3.2. Metforminin ticari olarak kullanılan tablet formu

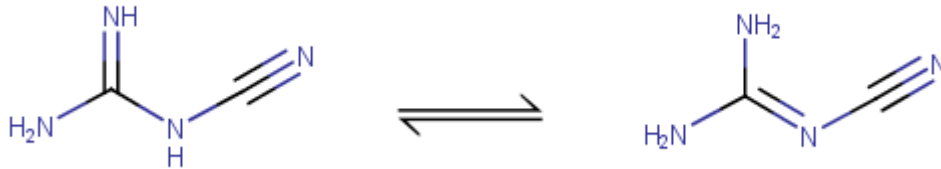
Disiyandiamid

Kimyasal adı 2-siyanoguanidin olan disiyandiamid siyanamidin dimeridir ve ilk olarak Beilstein ve Geuther tarafından siyanamidin sulu çözeltisinin buharlaştırılması sırasında gözlemlenmiştir. Kimyasal yapısı Şekil 3.3.'te gösterilmiştir. Siyanamidin (%25) alkali çözeltisinin (pH 8-9) 80°C de 2 saat ısıtılmasıyla endüstriyel ölçekte üretilmiştir. 2-siyanoguanidin sınırsız sayıda polimer ve reçine oluşturur ve bunların yangın geciktirici özelliklerini artırmak için kullanılır. 2-siyanoguanidin ticari formu Şekil 3.5.'te verilmiştir. Siyanamid 48 saat boyunca 48 °C'de erimiş olarak tutulduğunda malzeme oluşur. 2-siyanoguanidin 208-211 °C'de eriyen beyaz bir katıdır. %97 saflıkta sudan kolayca yeniden kristalize edilebilir. Etanolde orta derecede, asetonda düşük derecede çözünür [49].



Şekil 3.3. 2-Siyanoguanidin kimyasal yapısı

Nitril grubunun bağlı olduğu azotun protasyonunda ve bağlanmasında farklılık gösteren iki tautomerik formu vardır. Şekil 3.4.'te gösterilmiştir [71].



Şekil 3.4. 2-Siyanoguanidin tautomerik formları



Şekil 3.5. 2-siyanoguanidin ticari formu

3.2. Yöntem

3.2.1. Metal bazlı bileşiklerin sentezi

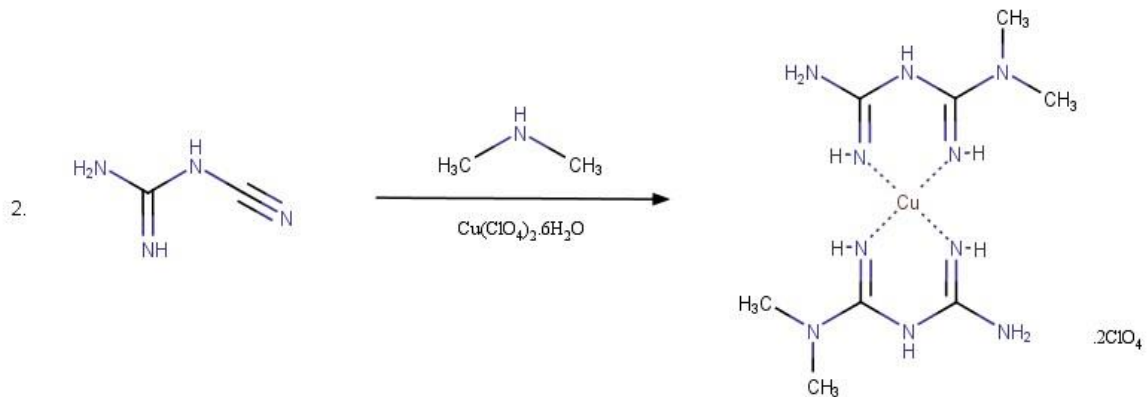
Disiyandiamid ve metforminin metal bazlı bileşiklerinin sentezi

Tez kapsamında disiyandiamid'in Cu (II), Ni (II), ve metforminin Pt (II) metal bazlı bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen metal komplekslerin yapısı FT-IR, kütle spektrumu, elementel analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Ayrıca $[Cu(L^1)_2](ClO_4)_2$ metal kompleksinin yapısı X-ışını kırınım yöntemi ile belirlenmiştir.

$[Cu(L^1)_2](ClO_4)_2$ Kompleksinin Sentezi

Bir beher içerisinde disiyandiamid (2-siyanoguanidin) (5,9 mmol) asetonitril'de (15 mL) çözüldü. Karışıma $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (2,95 mmol) eklendi ve daha sonra %40'lık dimetilaminden 4 ml (aşırı) eklendi. Karışım geri soğutucuda 100 °C sıcaklıkta reflüks edildi. Birkaç dakika beklendikten sonra renk değişiminin maviden mora doğru olduğu görüldü. Karışım 24 saat reflüks edildi ve oluşan ürün vakum altında süzüldü. Metal kompleksin sentez reaksiyonu Şekil 3.6.'da verilmiştir.

$[Cu(L^1)_2](ClO_4)_2$: ($C_8H_{22}Cl_2CuN_{10}O_8$); MA :520,77 g/mol, Verim :%55.36, Renk: Pembe, Erime Noktası: 200-210 °C (bozunma), Elementel analiz, teorik/(bulunan%), C, 19,31(19,10); H, 4,06(4,35); N, 28,15(27,10), Kütle spektrumu(LC-TOF): m/z 320.12 $\{[Cu(L^1)_2]-H\}^+$, 130.11 $\{L^1+H\}^+$, FT-IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(N-H)$; 3340, $\nu(C-H)$; 2945, $\nu(ClO_4)$; 1067, $\nu(C=N)$; 1625

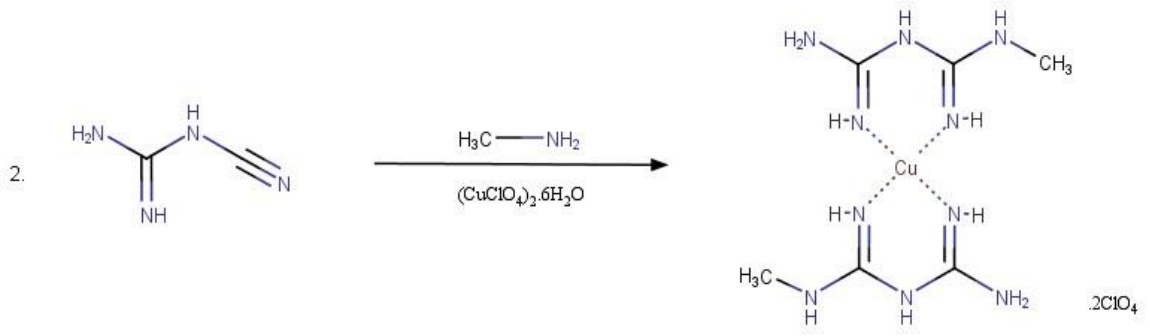


Şekil 3.6. $[Cu(L^1)_2](ClO_4)_2$ metal kompleksinin sentez reaksiyonu

[Cu(L²)₂](ClO₄)₂ Kompleksinin Sentezi:

Bir beher içerisinde disiyandiamid (2-siyanoguanidin) (5,9 mmol) asetonitril’de (15 mL) çözüldü. Karışıma Cu(ClO₄)₂.6H₂O (2.95 mmol) eklendi ve daha sonra %40’lık metil aminden 4 ml (aşırı) eklendi. Karışım geri soğutucuda 100 °C sıcaklıkta reflüks edildi. Birkaç dakika beklendikten sonra renk değişiminin maviden mora doğru olduğu görüldü. Karışım 24 saat reflüks edildi ve oluşan ürün vakum altında süzüldü. Metal kompleksin sentez reaksiyonu Şekil 3.7.’de verilmiştir.

[Cu(L²)₂](ClO₄)₂: (C₆H₁₈Cl₂CuN₁₀O₈), MA: 492,72 g/mol, Verim :%42.67, Renk: Mor, Erime Noktası: 190-220 °C(bozunma), Elementel analiz, teorik/(bulunan%), C, 15,06(15,25); H, 4,53(4,60); N, 29,27(29,33); Kütle spektrumu(LC-TOF): m/z 393.21 {[Cu(L²)₂ClO₄]⁺; FT-IR (ATR, cm⁻¹): ν(N-H); 3337, ν(C-H); 2939, ν(ClO₄); 1066, ν(C=N); 1628

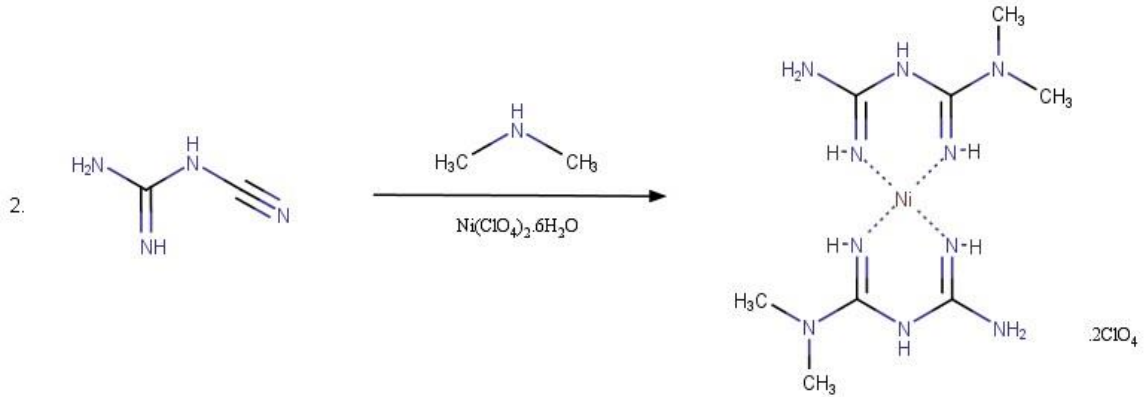


Şekil 3.7. [Cu(L²)₂](ClO₄)₂ metal kompleksinin sentez reaksiyonu

[Ni(L¹)₂](ClO₄)₂ Kompleksinin Sentezi:

Bir beher içerisinde disiyandiamid (2-siyanoguanidin) (5,9 mmol) asetonitril’de (15 mL) çözüldü. Karışıma Ni(ClO₄)₂.6H₂O (2.95 mmol) eklendi ve daha sonra %40’lık dimetil aminden 4 ml (aşırı) eklendi. Karışım geri soğutucuda 100 °C sıcaklıkta reflüks edildi. Birkaç dakika beklendikten sonra renk değişiminin maviden koyu yeşile doğru olduğu görüldü. 0,1 gr baz (NaOH) ilave edildi, rengin koyu yeşilden açık yeşile döndüğü gözlemlendi. Karışım 48-72 saat reflüks edildi ve oluşan ürün (turuncu-yeşil) vakum altında süzüldü. Asetonda çözümlenerek turuncu renkli ürün alındı. Metal kompleksin sentezi Şekil 3.8.’de verilmiştir.

[Ni(L¹)₂](ClO₄)₂: (C₈H₂₂Cl₂N₁₀NiO₈), MA:515,92 g/mol, Verim: % 5.91, Renk: Turuncu, Erime Noktası: 210-220 °C (bozunma), Elementel analiz, teorik/(bulunan%), C, 19,5(20,12); H, 5,01(5,45); N, 28,43(28,17), Kütle spektrumu(LC-TOF): m/z 586.94 {[Ni(L¹)₂](ClO₄)₂+DMF-H}⁺, 488.14 {[Ni(L¹)₂](ClO₄)+DMF}⁺, FT-IR (ATR,cm⁻¹): ν(N-H); 3362, ν(C-H); 2957, ν(ClO₄); 1067, ν (C=N); 1622

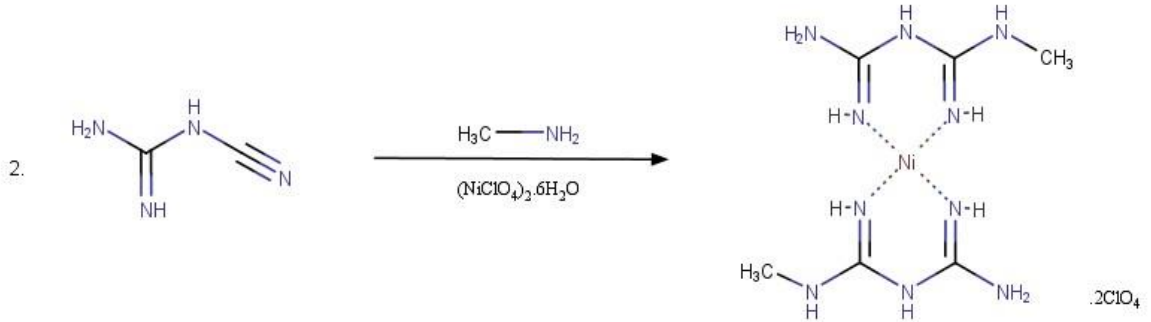


Şekil 3.8. [Ni(L¹)₂](ClO₄)₂ metal kompleksinin sentez reaksiyonu

[Ni(L²)₂](ClO₄)₂ Kompleksinin Sentezi:

Bir beher içerisinde disiyandiamid (2-siyanoguanidin) (5,9 mmol) asetonitril’de (15 mL) çözüldü. Karışıma Ni(ClO₄)₂.6H₂O (2.95 mmol) eklendi ve daha sonra %40’lık metil amininden 4 ml (aşırı) eklendi. Karışım geri soğutucuda 100 °C sıcaklıkta reflüks edildi. Birkaç dakika beklendikten sonra renk değişiminin maviden koyu maviye doğru olduğu görüldü. 0.1 gr baz (NaOH) ilave edildi, rengin koyu maviden açık maviye döndüğü gözlemlendi. Karışım 48-72 saat reflüks edildi ve oluşan ürün (turuncu-yeşil) vakum altında süzüldü. Asetonda çözümlenerek turuncu renkli ürün alındı. Metal kompleksinin sentezi Şekil 3.9.’da gösterilmiştir.

[Ni(L²)₂](ClO₄)₂: (C₆H₁₈Cl₂N₁₀NiO₈), MA:487,87 g/mol, Verim :%7.67, Renk: Turuncu, Erime Noktası:210-220 °C(bozunma), Elementel analiz, teorik/(bulunan%), C, 15,21(15,75); H, 4,58(4,22); N, 29,57(29,43), Kütle spektrumu(LC-TOF): m/z 487.29 {[Ni(L²)₂](ClO₄)₂-H}⁺, FT-IR (ATR,cm⁻¹): ν(N-H); 3336, ν(C-H); 2957, ν(ClO₄); 1066, ν(C=N); 1654

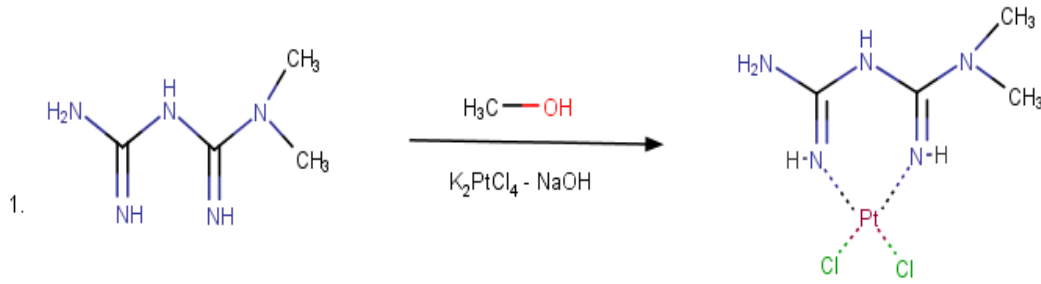


Şekil 3.9. [Ni(L²)₂](ClO₄)₂ metal kompleksinin sentezi

[Pt(L¹)Cl₂] Kompleksinin Sentezi:

Bir beher içerisinde metformin (0,6 mmol) bir miktar saf suda çözüldü. Üzerine metanol (10 mL) ilave edilerek çözüldü. Karışıma K₂PtCl₄ (0,6 mmol) eklendi ve daha sonra 0.1 gr baz (NaOH) eklendi. Karışım geri soğutucuda 100 °C sıcaklıkta reflüks edildi. Birkaç dakika beklendikten sonra renk değişiminin koyu kiremitten daha da koyu bir renge, daha sonra rengin koyu kahve-koyu siyaha döndüğü gözlemlendi. Karışım 24 saat reflüks edildi ve oluşan ürün vakum altında süzülür. Metal kompleksinin sentezi Şekil 3.10.'da verilmiştir.

[Pt(L¹)Cl₂]: (C₄H₁₁Cl₂N₅Pt), MA:395.15 g/mol, Verim :%50.89, Renk: Koyu kahverengi, Erime Noktası: 220-230 °C(bozunma), Elementel analiz, teorik/(bulunan%), C, 11,63(12,16); H, 2,62(2,81); N, 17,24(17,72); Kütle spektrumu(LC-TOF): m/z 393.20 {[Pt(L¹)Cl₂]-H}⁺, FT-IR (ATR,cm⁻¹): ν(N-H); 3302, ν(C-H); 2932, ν (C=N); 1612



Şekil 3.10. [Pt(L¹)Cl₂] metal kompleksinin sentezi

3.3. X-Işını Kırınım Deneyi

[Cu(L¹)₂]ClO₄ metal kompleksi için X-ışını kristalografik veri toplama ve birim hücre belirlemek için Bruker D8 QUEST difraktometresi kullanılmıştır ve veri indirilmesi, Bruker SAINT kullanılarak yapılmıştır. X-ışını kırınım verileri, Bruker ApexII difraktometreli Mo-Kα (λ = 0.71073 Å) radyasyonu kullanılarak 293(2) K'de toplanmıştır [72, 73]. SHELX-2014/6 yapıları çözmek ve geliştirmek için kullanılmıştır [72–74]. Kompleks yapısı doğrudan yöntemlerle çözülmüş ve tüm verileri kullanarak F²'ye karşı tam matrisli en küçük kareler ile geliştirilmiştir. Hidrojen olmayan bütün atomlar anizotropik olarak arıtılmıştır. Komplekste azot atomlarına bağlı H atomlarının konumları elektron yoğunluk haritasından elde edilmiştir.

3.4. Spektroskopik DNA çalışmaları

3.4.1. UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi

UV-Görünür Absorpsiyon Spektroskopisi hem DNA'nın kararlılığını hem de küçük ligand molekülleri ile etkileşimlerini incelemek için en basit ve en sık kullanılan enstrümantal tekniktir. İlaç-DNA etkileşimleri, ilacın veya DNA moleküllerinin absorpsiyon özelliklerinde meydana gelen değişikliklerle incelenir. Genellikle ligand olarak kullanılan moleküller, görünür bölgede açıkça ayırt edilebilen bir absorpsiyon bandı gösterir.

Bu nedenle, DNA ile ilaç arasında herhangi bir etkileşimin olup olmadığını belirlemenin kolay yolu, ligandın DNA ile bağlandığı zamanla, çözelti içerisinde ligandın serbest olduğu zamandan bu yana bandın maksimum pozisyonunun değiştirilmesini incelemektir. Bu kaymanın büyüklüğü, DNA yapısı ile ligand arasındaki etkileşim gücünün bir göstergesi olarak yorumlanabilir [75].

İlaç-FSdsDNA etkileşim çalışmaları UV-vis spektrofotometresinde metal kompleksleri ile FSdsDNA'nın çeşitli konsantrasyonlarda ölçümleri alınarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, metal komplekslerinin (1 ml) stok çözeltisi üzerine, artan konsantrasyonlarda FSdsDNA'nın eklenip, 10 ml'ye Tris HCl ile tamamlanmasıyla yapılmıştır. Her FSdsDNA ve ilaç için çalışılan konsantrasyon aralığı farklılık göstermiştir.

İlaç-FSdsDNA etkileşim çalışmaları sonucunda her kompleks için, FSdsDNA'ya bağlanma sabiti (K_b) hesaplanmıştır.

Komplekslerin FSdsDNA'ya bağlanma sabitleri (K_b , binding constant),

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

formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Formülde kullanılan terimlerin izahı aşağıda verildiği gibidir [76].

[DNA]: fish sperm DNA konsantrasyonu

$$\epsilon_a = A_{gözlenen} / [Kompleks]$$

ϵ_a = Fish sperm DNA ile etkileşmemiş kompleksin molar absorptivite katsayısı

ϵ_b = Fish sperm DNA ile etkileşmiş kompleksin molar absorptivite katsayısı

3.4.2. Fotolüminesans spektroskopisi

Floresans spektroskopisi, küçük ligand molekülleri ve DNA arasındaki etkileşimleri incelemek için en yaygın kullanılan tekniklerden biridir. Moleküler floresanın diğer tekniklere göre avantajları yüksek duyarlılığı, büyük konsantrasyon aralığı ve seçiciliğidir. Floresans emisyonu çevreye karşı çok hassastır. Etidyum bromür (Et-Br), DNA'ya bağlanan yaygın olarak kullanılan floroforlardan biridir. Geliştirilmiş floresansın, ikinci bir molekülün eklenmesiyle söndürülebildiği gözlenmiştir. Bu nedenle, eğer ikinci molekül DNA'ya karışırsa, Et-Br-DNA'nın floresans yoğunluğunda bir azalmaya neden olur çünkü DNA ile bağlanmada Et-Br ile rekabet eder [75].

İlaç-FSdsDNA etkileşim çalışmaları floresans spektroskopisinde metal kompleksleri ile FSdsDNA'nın çeşitli konsantrasyonlarda ölçümleri ile Et-Br ilavesiyle gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, belirli konsantrasyonda Et-Br üzerine, DNA stok (1 ml) stok çözeltisi ve artan konsantrasyonlarda metal kompleksi eklenip, 10 ml'ye Tris HCl ile tamamlanmasıyla yapılmıştır.

3.5. Dönüşümlü voltametri (CV)

Elektroanalitik çalışmalarda disiyandiamid, metformin ve buna bağlı olarak metal bazlı bileşiklerin çeşitli çözücülerdeki belirli derişimlerde stok çözeltileri kullanılmıştır. Elektroanalitik çalışmalarda Dönüşümlü Voltametik (CV) ölçümlerinde üç elektrotlu elektrokimyasal analiz cihazı kullanılmıştır. Elektrokimyasal deneylerde tek bölmeli kapaklı bir deney hücresi kullanılmıştır. Kapağında dört giriş bulunan hücreye elektrotlar bu kapak yardımıyla yerleştirilir. Üç girişe elektrotlar, dördüncü girişe, azot gazı yollamak amacıyla teflon bir boru daldırılır. Bunun yardımıyla hücre içi çözeltide çözülmüş bulunan oksijenin uzaklaştırılması sağlanmış olur.

Çalışma elektrotu olarak orijinal camısı-karbon disk elektrotu kullanılmıştır. Bu elektrotta, her tür çözücüye dayanıklı plastik gövdeye (7,5 cm x 6 mm) 3 mm çapında camısı karbon diski yerleştirilmiştir.

Yardımcı elektrot olarak orijinal platin tel elektrotu kullanılmıştır.

Karşılaştırma elektrotu olarak orijinal Ag/AgCl elektrotu kullanılmıştır. Karşıt elektrotunun iç çözeltisi olarak 3M KCl kullanılmıştır. Elektrokimyasal çalışmalardaki tüm gerilim değerleri, bu elektrota karşı verilmiştir.

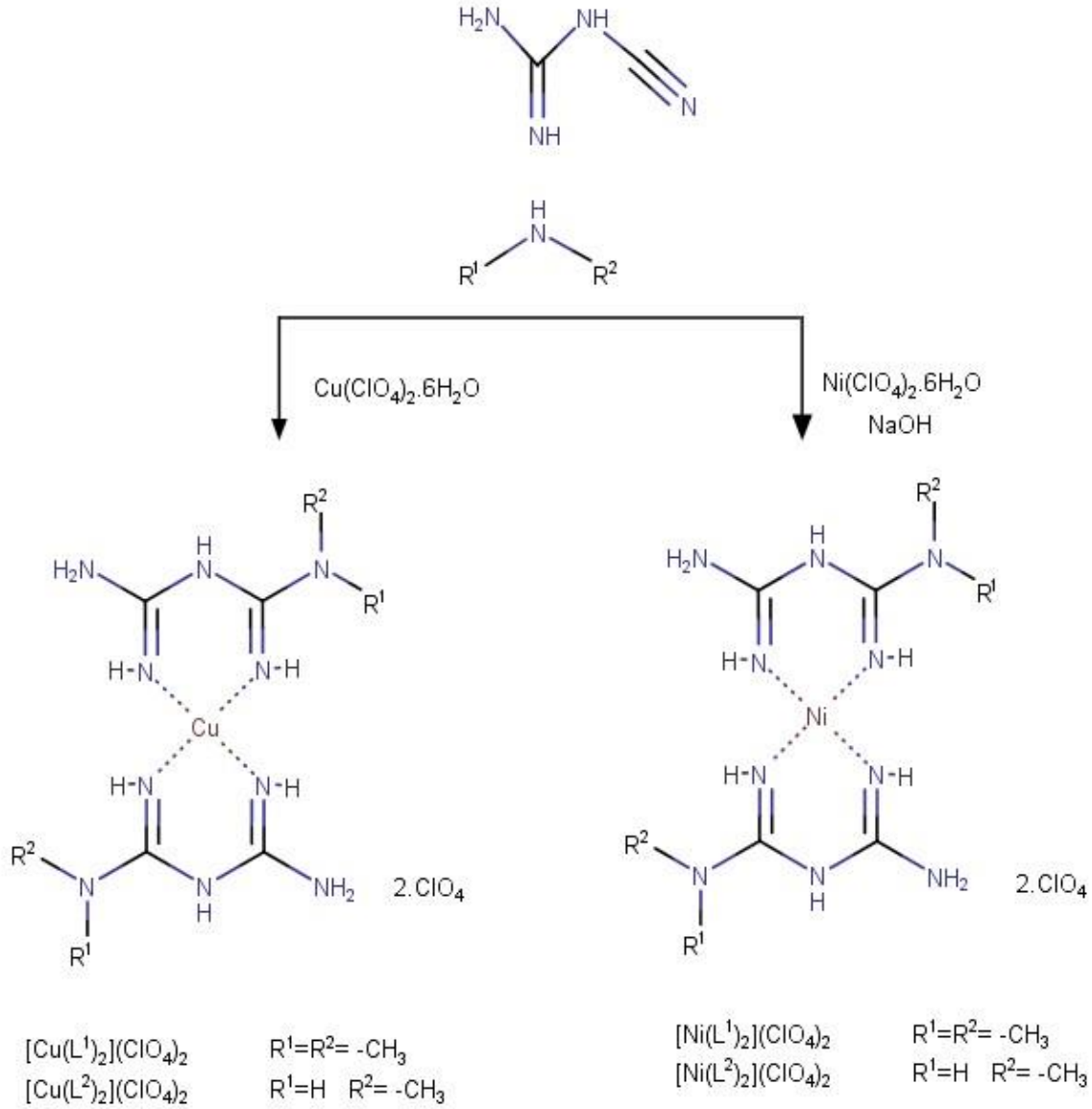
Tersinir elektrot yüzeyi oluşturabilmek amacıyla çalışma elektrotu olarak seçilen camsı-karbona mekanik yoldan parlatma ön işlemi uygulanmıştır. Bu amaçla camsı-karbon elektrot için özel yapılmış yumuşak bir parlatma malzemesi üzerine az miktarda alüminyum oksit (Al_2O_3) tozu konup, distile suyla ıslatılarak elektrot yüzeyi dairesel hareketlerle parlatılmıştır. En iyi tekrar edilebilirliği sağlamak için tüm bu ön işlem değişik sayılarda tekrar edilerek en uygun parlatma sayısı saptanmıştır. Ön işlem yapıldıktan sonra parlatılan elektrot distile suyla yıkandıktan sonra temiz bir kurutma kâğıdı ile kurulanıp deney hücresine alınmıştır [77].

İlaç-FSdsDNA etkileşim çalışmaları CV'de metal kompleksleri ile FSdsDNA'nın çeşitli konsantrasyonlarda ölçümleri alınarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, metal komplekslerinin (1 ml) stok çözeltisi üzerine, artan konsantrasyonlarda FSdsDNA'nın eklenip, 10 ml'ye Tris HCl ile tamamlanmasıyla yapılmıştır.

Metal iyonlarının ve şelatların DNA'ya koordinasyonunun çalışmasına elektrokimyasal yöntemlerin uygulanması, UV-Görünür spektroskopisi gibi daha önce kullanılan araştırma yöntemlerine yararlı bir tamamlayıcıdır. Zayıf absorpsiyon bantları ya da DNA molekülü ile elektronik geçişlerin üst üste binmesi nedeniyle bu yöntemlere uygun olmayan küçük moleküller potansiyel olarak voltametrik tekniklerle incelenebilir [75].

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında 2-siyanoguanidinden çıkılarak Biguanidin'in Cu (II) ve Ni (II) kompleksleri, Metforminin Pt (II) kompleksi sentezlenmiştir. Komplekslerin genel sentez reaksiyonu Şekil 4.1'de şematize edilmiştir.



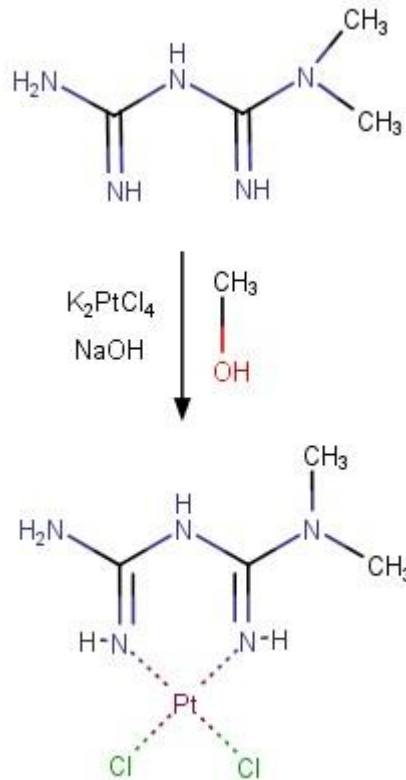
Şekil 4.1. Metal komplekslerin sentez reaksiyonları

Sentez reaksiyonunda asetonitril çözücüsünde 2 ekivalent 2-siyanoguanidin bileşiği 1 ekivalent $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ varlığında ve 2 ekivalent amin (dimetilamin veya metilamin) bileşiği ile tepkimesinden yeni mononükleer Cu(II) kompleksleri $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ve $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ yüksek verimde elde edilmiştir.

Aynı reaksiyon Ni (II) tuzu varlığında yapıldığında reaksiyon baz (NaOH) varlığında uzun süre reflüks edildiğinde sarı-turuncu renkli $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ve $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksleri elde edilmiştir. Elde edilen komplekslerde 2-siyanoguanidin molekülünün nitril grubuna nükleofilik katılma reaksiyonu gerçekleşmiştir.

Metal varlığında 2-siyanoguanidin üzerinde bulunan nitril grubu azot atomu metal iyonu ile etkileşerek nitril grubu karbon atomunun kısmi pozitif yüklenmesini dolayısıyla nükleofilik katılmayı sağlamaktadır. Cu (II) iyonu varlığında 2-siyanoguanidin molekülüne nükleofilik katılmanın hızlı bir şekilde ve oda koşullarında yapılan reaksiyonlarda gerçekleştiği belirlenmiştir. Ni (II) iyonu varlığında ise katılma reaksiyonu gerçekleşmesi için baz ilavesi ve uzun reflüks süresi gerekmektedir. Fakat bu şartlarda bile reaksiyonlarda elde edilen ürün verimi oldukça düşüktür.

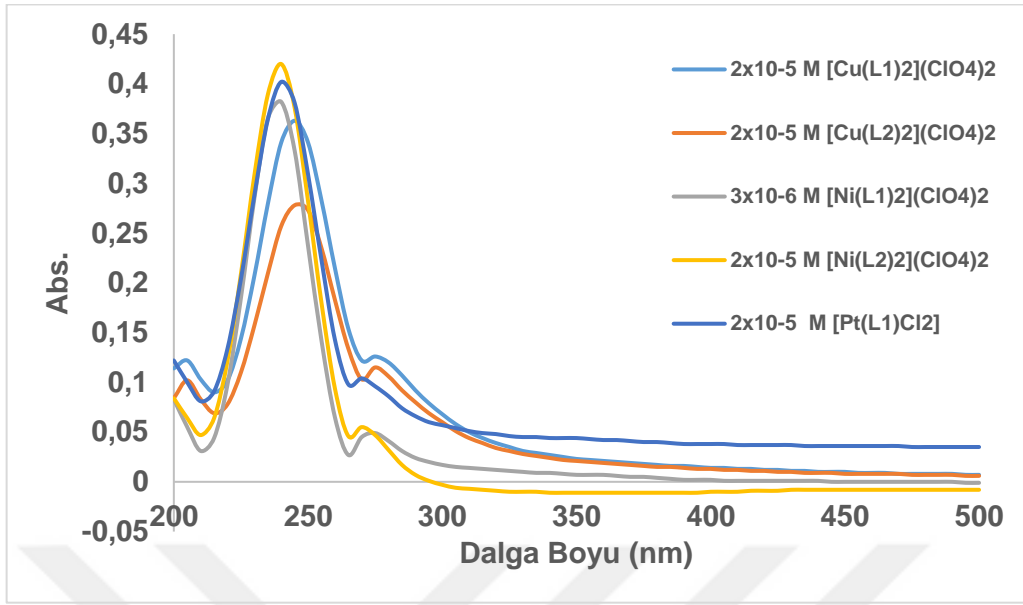
Bir ekivalent metformin bileşiği ve 1 ekivalent K_2PtCl_4 içerisinde alkol varlığında, bir miktar baz (NaOH) ilavesiyle reaksiyonundan $[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ kompleksi elde edilmiştir (Şekil 4.2’de gösterilmiştir).



Şekil 4.2. $[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ metal kompleksinin sentezi

Sentezlenen komplekslerin UV-Vis spektrumları alınmıştır. DNA ile yapılan çalışmalarda komplekslerin dalga boylarında meydana gelen değişimler incelenmiştir.

Komplekslere ait UV-Vis spektrumları Şekil 4.3.'te verilmiştir.



Şekil 4.3. Komplekslere ait UV-Vis spektrumları

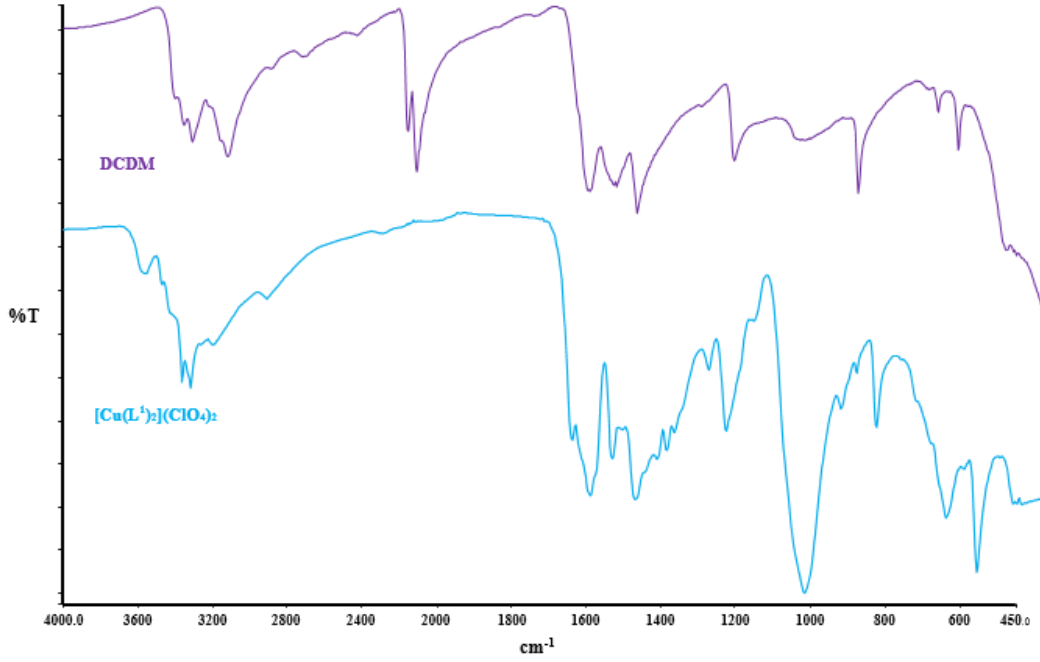
4.1. Komplekslerin FT-IR Spektrumları

Metal-2-siyanoguanidin komplekslerinin çeşitli 2-siyanoguanidin koordinasyonlarından ayıran bir özellik titreşim spektrumlarıdır. 2-siyanoguanidinin infrared spektrumu Jones ve Orville-Thomas tarafından incelenmiştir. 2-siyanoguanidin metal iyonuna bağlandığını kanıtlayan birçok absorpsiyon titreşim bandı belirlenmiştir [49].

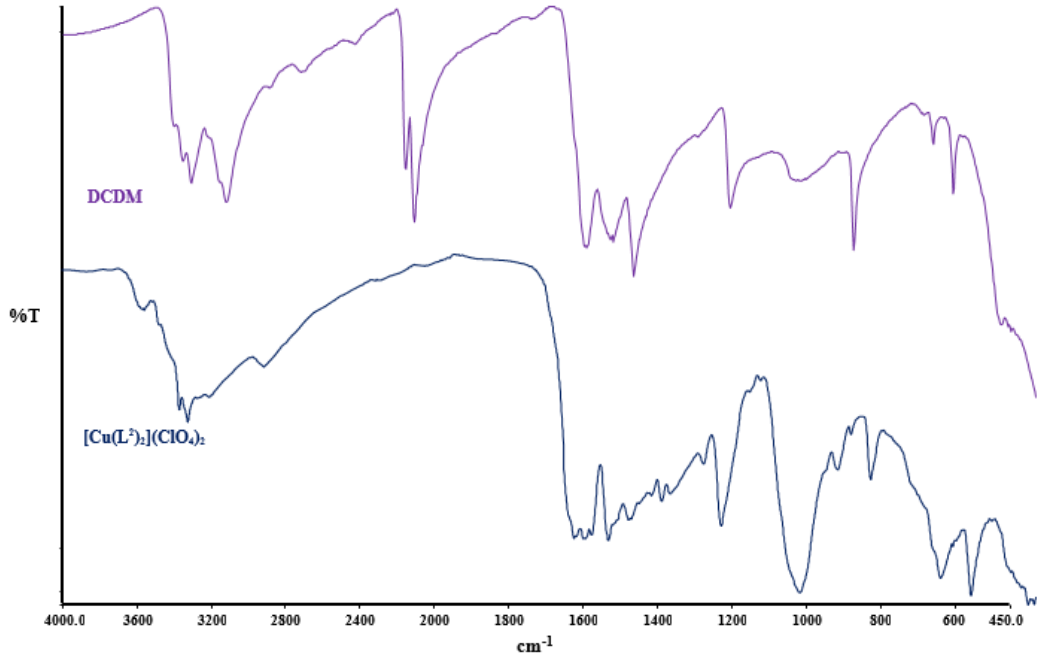
Bu tez kapsamında sentezlediğimiz komplekslerin FT-IR spektrumları alınarak IR aktif grupların titreşimleri incelenerek karakterize edilmiştir. Sentezlenen komplekslerin FT-IR spektrumlarında 3200-3500 cm^{-1} aralığında gözlenen gerilme titreşimleri komplekslerin yapılarında bulunan asimetrik ve simetrik $\nu(\text{N-H})$ titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 2-Siyanoguanidin başlangıç molekülünde FT-IR spektrumunda gözlenen nitril grubuna ait 2100-2200 cm^{-1} aralığındaki gerilme titreşimlerinin $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Komplekslerin spektrumlarında nitril grubu titreşiminin kaybolması nitril grubuna nükleofilik katılma sonucu gerçekleşmiştir.

Komplekslerde karakteristik $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşim bantları 1660-1675 cm^{-1} aralığında, $\nu(\text{C-H})$ alifatik titreşim gerilimleri 2800 ve 2970 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Komplekslerin spektrumlarında perklorat anyonlarına ait karakteristik titreşim bantları $\nu(\text{ClO}_4)$ 617 ve 1077 cm^{-1} aralığında şiddetli keskin pikler olarak gözlenmiştir. Sentezlenen

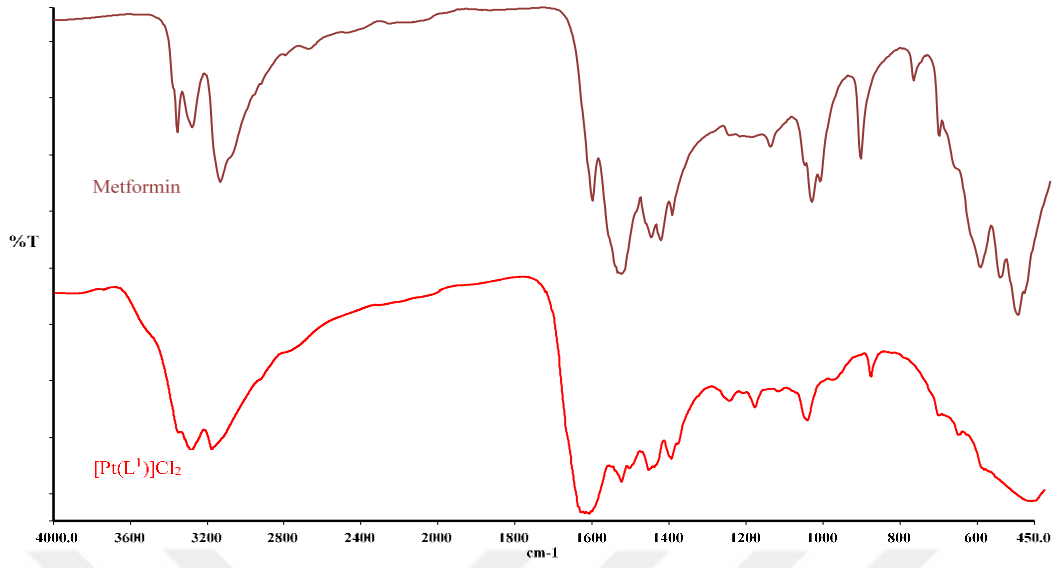
bileşiklere ait seçilmiş verileri Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir. Komplekslere ait FT-IR spektrumları Şekil 4.4. ile 4.8. arasında verilmiştir.



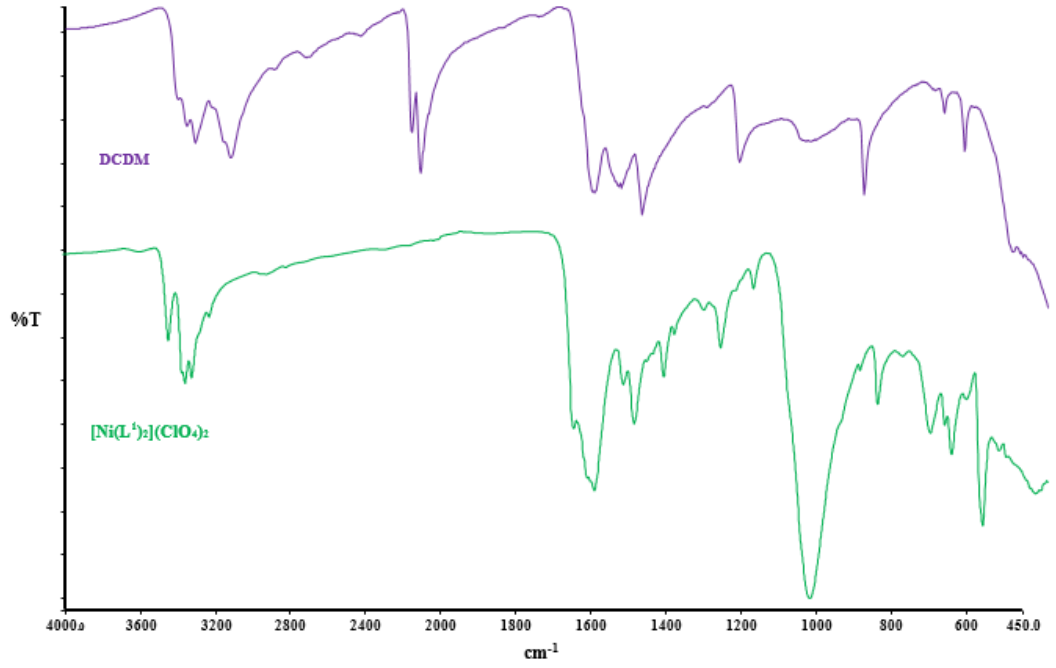
Şekil 4.4. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin FT-IR spektrumu



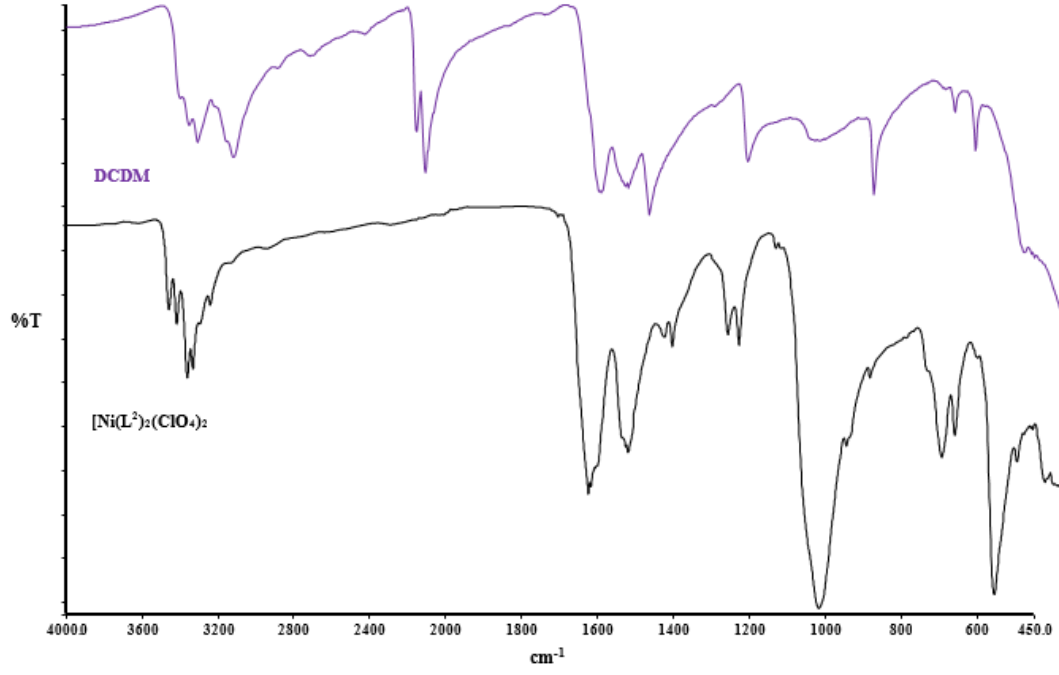
Şekil 4.5. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 4.6. $[Pt(L^1)Cl_2]$ metal kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 4.7. $[Ni(L^1)_2](ClO_4)_2$ metal kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 4.8. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin FT-IR spektrumu

Çizelge 4.1. Sentezlenen bileşiklere ait seçilmiş FTIR verileri

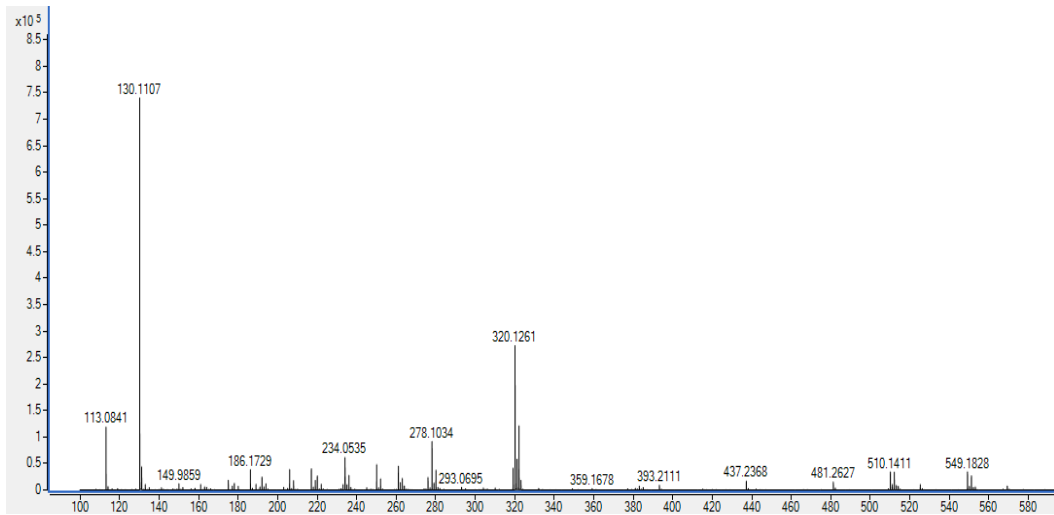
Bileşik	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{N}-\text{H})$	$\nu(\text{C}-\text{H})$	$\nu(\text{ClO}_4)$
$\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_4$	2157	1628	3328	-	-
Metformin	-	1621	3367	2931	-
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$	-	1625	3340	2945	1067
$[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$	-	1628	3337	2939	1066
$[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$	-	1622	3362	2957	1067
$[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$	-	1654	3336	2957	1066
$[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$	-	1612	3302	2932	-

4.2. Komplekslerin Kütle Spektrumları

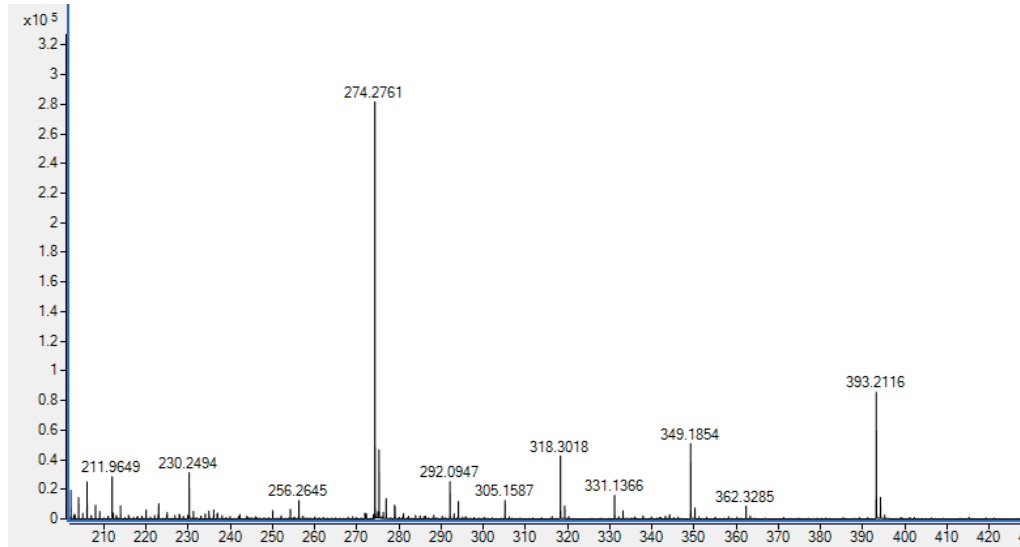
Sentezlenen komplekslerin kütle spektrumları DMF-metanol çözeltisinde LC-TOF yöntemi ile alınmıştır. Komplekslerin molekül iyonlarına karşılık gelen m/z değerleri materyal-metot kısmında verilmiştir. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin kütle spektrumu Şekil 4.9.'da verilmiştir. Spektrumda 320.12 m/z değerine karşılık gelen iyon $\{[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]-\text{H}\}^+$ kompleks katyonuna ve 130.11 m/z değerine karşılık gelen iyon $\{\text{L}^1+\text{H}\}^+$ kompleks katyonuna ait bir sinyaldir. Metal komplekslerinin kütle spektrumunda kompleks katyonuna ait sinyalin yanı sıra çok sayıda fragmentasyon (parçalanma ürünleri) pikleri de gözlenmiştir. Komplekslerin kütle spektrumlarında kompleks katyonlarına ait sinyaller gözlenmiştir. Diğer metal komplekslerine ait kütle spektrumları Şekil 4.10. ile 4.13. aralığında gösterilmiştir. Kompleks katyonlara ait m/z değeri ve bu değere ait iyonlar Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Kompleks katyonlara ait m/z değerleri ve iyonlar

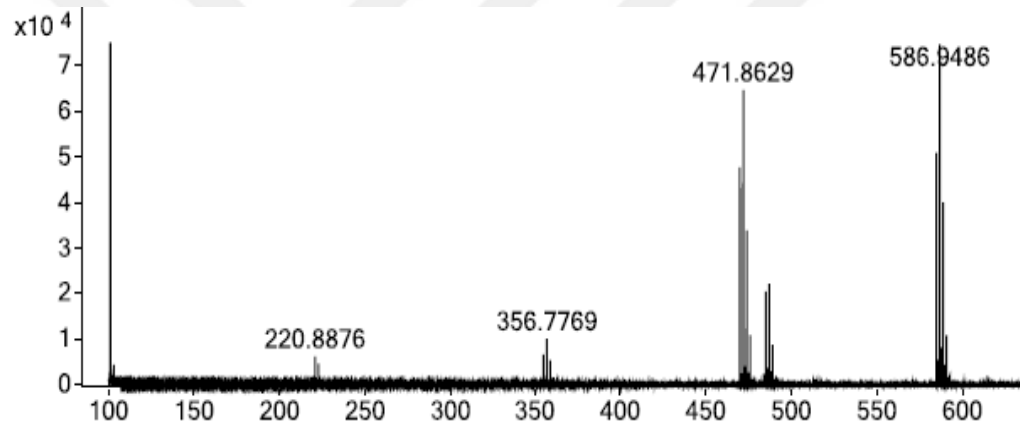
Bileşik	m/z	Kompleks katyon	m/z	Kompleks katyon
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$	320.12	$\{[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]-\text{H}\}^+$	130.11	$\{\text{L}^1+\text{H}\}^+$
$[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$	393.21	$\{[\text{Cu}(\text{L}^2)_2]\text{ClO}_4\}^+$		
$[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$	586.94	$\{[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2+\text{DMF}-\text{H}\}^+$	488.14	$\{[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)+\text{DMF}\}^+$
$[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$	487.29	$\{[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2-\text{H}\}^+$		
$[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$	393.20	$\{[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]-\text{H}\}^+$		



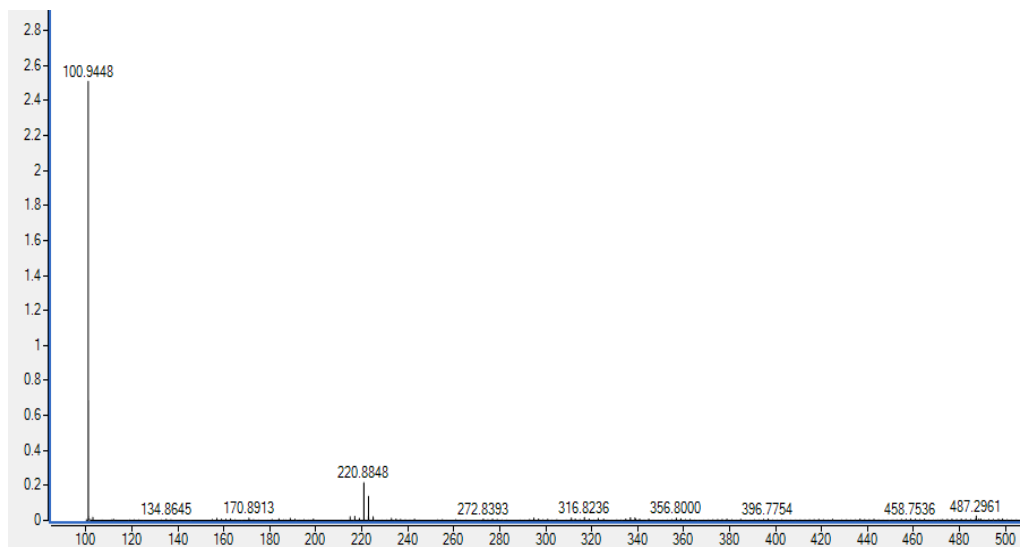
Şekil 4.9. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin kütle spektrumu



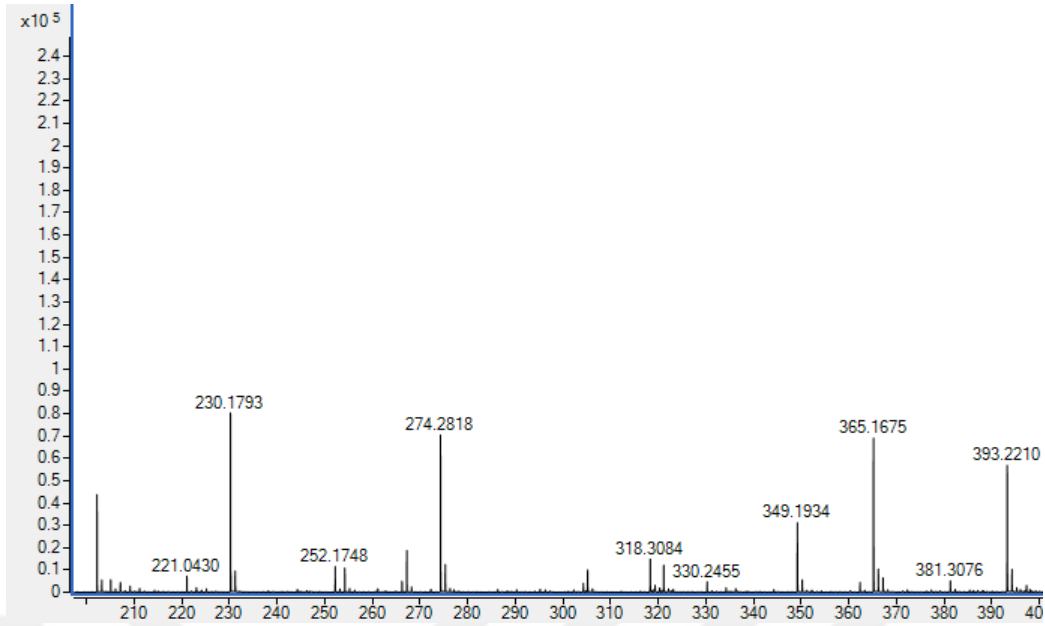
Şekil 4.10. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 4.11. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 4.12. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 4.13. $[Pt(L^1)Cl_2]$ kompleksinin kütle spektrumu

4.3. Komplekslerin Elementel Analizleri

Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin saflığını belirlemek için elementel analiz (CHN) yöntemi kullanılmıştır. Komplekslere ait hesaplanan ve bulunan C, H ve N yüzdeleri Çizelge 4.3.'te verilmiştir. Elementel analiz verileri incelendiğinde önerilen yapılar için hesaplanan ve bulunan değerlerin uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 4.3. Komplekslere ait elementel analiz verileri

Bileşik	%C teorik(bulunan)	%H teorik(bulunan)	%N teorik(bulunan)
$[Cu(L^1)_2](ClO_4)_2 \cdot 1,5 H_2O$	19,31(19,10)	4,06(4,35)	28,15(27,10)
$[Cu(L^2)_2](ClO_4)_2 \cdot 2 H_2O$	15,06(15,25)	4,53(4,60)	29,27(29,33)
$[Pt(L^1)Cl_2]$	11,63(12,16)	2,62(2,81)	17,24(17,72)
$[Ni(L^1)_2](ClO_4)_2 \cdot 1,5 H_2O$	19,5(20,12)	5,01(5,45)	28,43(28,17)
$[Ni(L^2)_2](ClO_4)_2 \cdot 2 H_2O$	15,21(15,75)	4,58(4,22)	29,57(29,43)

4.4. $[Cu(HL^2)_2] \cdot xClO_4 \cdot yH_2O$ X-Ray Yapısı

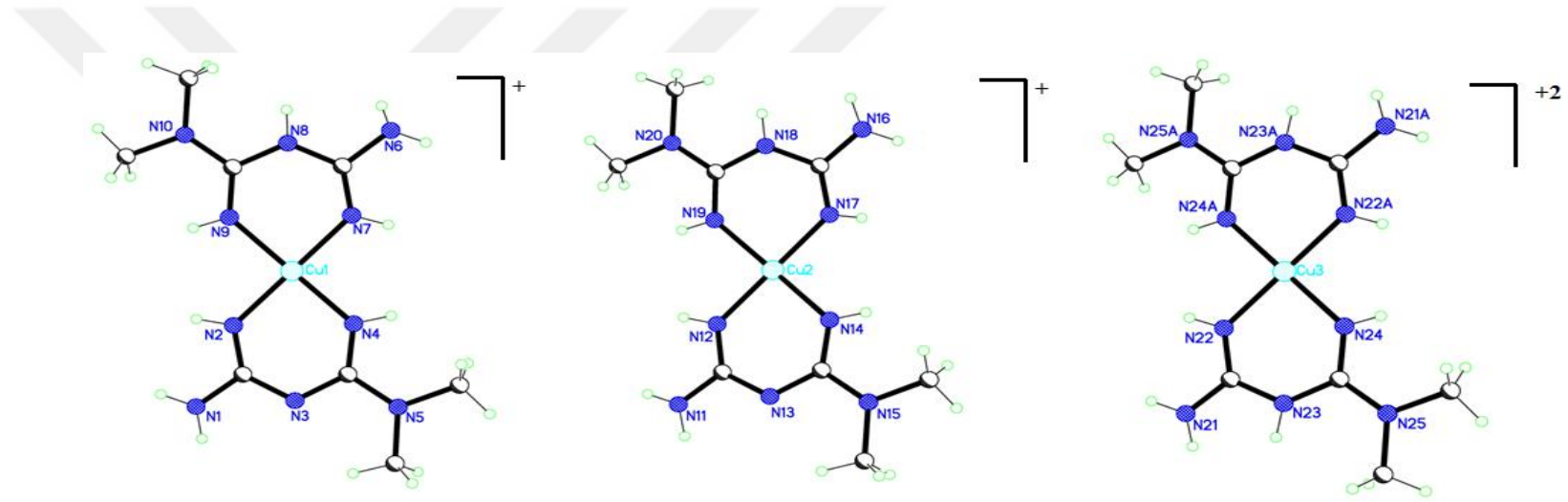
Kompleksin tek kristalleri, kompleksin metanol çözeltisi içinde yavaş buharlaştırılmasından elde edildi ve böylece kompleksin katı yapısı, tek kristal X ışını kırınım çalışması ile belirlendi. X-ışını kristalografik verileri, Çizelge 4.4.'te sunulmuştur.

Çizelge 4.4. Kompleks için kristalografik veriler.

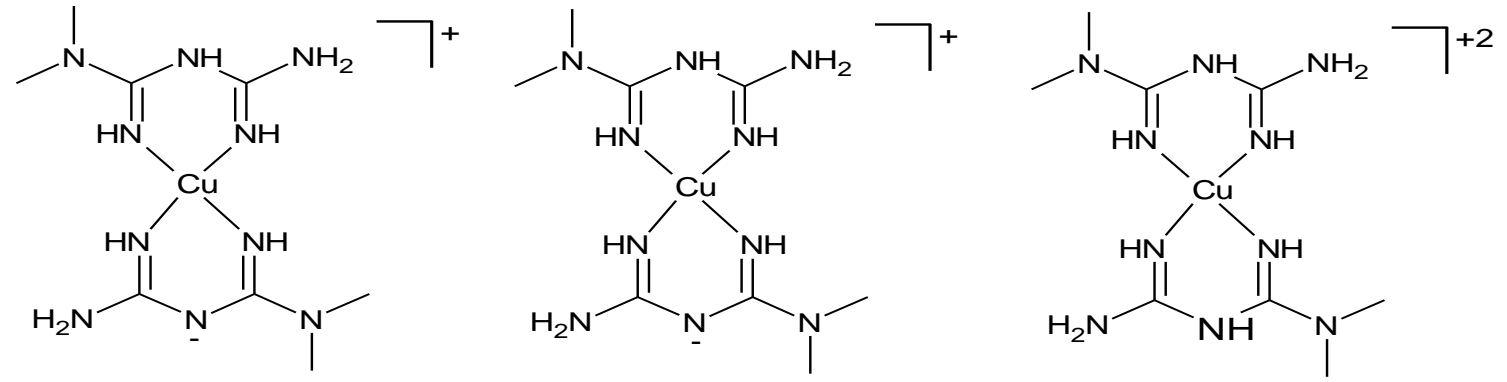
Basit Formül	$C_{40}H_{122}Cl_6Cu_5N_{50}O_{32}$
Genel Formül	$[Cu(HL^2)(L^2)]_4[Cu(HL^2)_2] \cdot 6ClO_4 \cdot 8H_2O$
Molekül Ağırlığı	2346.27
Kristal Rengi	Mor
Kristal Sistem	Monoklinik
Uzay Grubu	$P2_1/c$
Birim Hücre a (Å)	17.9286(15)
b (Å)	12.2697(11)
c (Å)	21.7093(19)
α (°)	90
β (°)	100.012(4)°
γ (°)	90
Ses (Å ³)	4702.9(7)
Z	2
Absorbans Katsayısı (mm ⁻¹)	1.383
Toplanan yansıma	142812
θ 'ya tamlık $\theta = 25.242^\circ$	99.8 %
Bağımsız yansıma [R _{int}]	10100 [0.0843]
R1, wR2 [I > 2σ (I)]	0.1058, 0.1661
R1, wR2 (bütün veri)	0.1323, 0.1763

X-ışını kristalografik verileri, asimetrik birimin, kompleks içindeki her bir ligandlardan birinin köprü azot atomunda mono-deprotonlu olduğu kompleks kation $[Cu(HL^1)(L^1)]^+$ içerdiğini, kompleks kationun bir yarısı $[Cu(HL^1)_2]_2^+$, yük dengesi için üç perklorat anyonu içerdiği bulunmuştur.

Kompleks kationların yapısı Şekil 4.14.'te gösterilmiştir. X-ışını verilerinden kompleks için genel formülün $[Cu(HL^2)(L^2)]_4[Cu(HL^2)_2] \cdot 6ClO_4 \cdot 8H_2O$ olduğu bulunmuştur. X-ışını verilerine göre kompleks yapısında her bir Cu (II) iyonu dört koordinasyonlu olup kare düzlem geometriye sahiptir. İki ligandın imin azot atomları Cu (II) iyonuna koordine olmuştur. Kompleks katyonda, imin bağ uzunlukları, C=N bağ uzunlukları aralığındadır. Bağ uzunlukları ve açıları Çizelge 4.5.'te verilmiştir



(a)



(b)

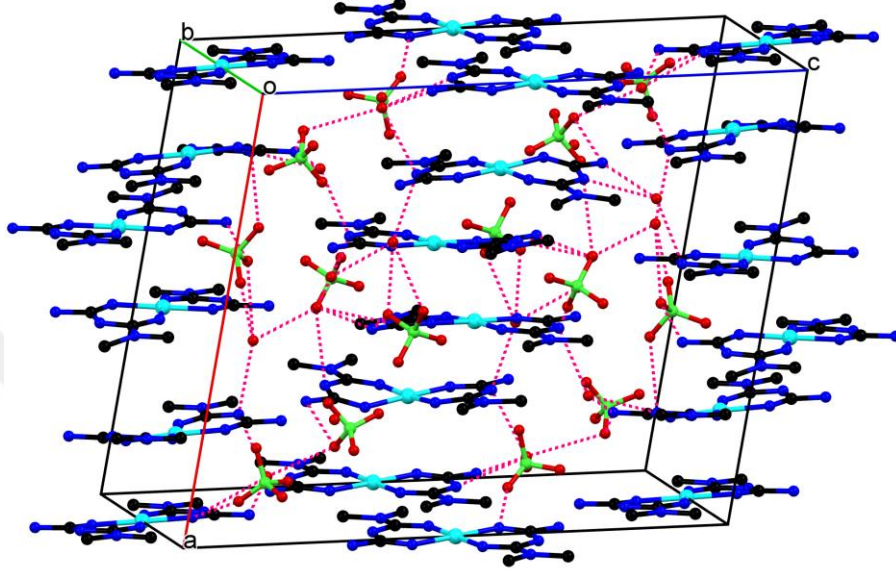
Şekil 4.14. $[Cu(L^1)_2]ClO_4$ metal kompleksinin X-ışını yapısı (a) ve kompleks katyonların kimyasal çizimleri (b)

Çizelge 4.5. [Cu(L¹)₂]ClO₄ metal kompleksinin bağ uzunlukları ve açıları

Cu(1)-N(2)	1.922(5)	Cu(2)-N(17)	1.935(5)	N(21)-C(17)	1.358(8)
Cu(1)-N(4)	1.924(5)	Cu(2)-N(19)	1.969(5)	N(22)-C(17)	1.295(8)
Cu(1)-N(7)	1.952(5)	N(11)-C(9)	1.346(8)	N(23)-C(17)	1.347(8)
Cu(1)-N(9)	1.967(5)	N(12)-C(9)	1.293(8)	N(23)-C(18)	1.373(8)
N(1)-C(1)	1.367(8)	N(13)-C(10)	1.351(9)	N(24)-C(18)	1.303(8)
N(2)-C(1)	1.289(8)	N(13)-C(9)	1.359(9)	N(25)-C(18)	1.338(9)
N(3)-C(1)	1.346(8)	N(14)-C(10)	1.316(8)	N(25)-C(19)	1.454(9)
N(3)-C(2)	1.359(8)	N(15)-C(10)	1.373(9)	N(25)-C(20)	1.462(9)
N(4)-C(2)	1.304(7)	N(15)-C(11)	1.448(9)	Cl(1)-O(1)	1.323(8)
N(5)-C(2)	1.371(8)	N(15)-C(12)	1.462(9)	Cl(1)-O(4)	1.328(10)
N(5)-C(3)	1.443(8)	N(16)-C(13)	1.346(8)	Cl(1)-O(2)	1.396(7)
N(5)-C(4)	1.447(8)	N(17)-C(13)	1.297(8)	Cl(1)-O(3)	1.397(12)
N(6)-C(5)	1.386(8)	N(18)-C(13)	1.366(8)	Cl(2)-O(8)	1.376(7)
N(7)-C(5)	1.284(8)	N(18)-C(14)	1.376(8)	Cl(2)-O(7)	1.390(7)
N(8)-C(5)	1.337(8)	N(19)-C(14)	1.290(8)	Cl(2)-O(5)	1.407(6)
N(8)-C(6)	1.370(8)	N(20)-C(14)	1.338(8)	Cl(2)-O(6)	1.414(7)
N(9)-C(6)	1.295(8)	N(20)-C(16)	1.447(9)	Cl(3)-O(9)	1.322(9)
N(10)-C(6)	1.346(8)	N(20)-C(15)	1.455(9)	Cl(3)-O(11)	1.324(10)
N(10)-C(7)	1.440(9)	Cu(3)-N(24)	1.940(6)	Cl(3)-O(12)	1.344(8)
N(10)-C(8)	1.455(8)	Cu(3)-N(24)*	1.940(6)	Cl(3)-O(10)	1.359(10)
Cu(2)-N(12)	1.918(5)	Cu(3)-N(22)*	1.947(6)		
Cu(2)-N(14)	1.933(6)	Cu(3)-N(22)	1.947(6)		
N(2)-Cu(1)-N(4)	88.5(2)	N(14)-Cu(2)-N(17)	92.6(2)	N(22)*-Cu(3)-N(22)	180.0
N(2)-Cu(1)-N(7)	178.9(3)	N(12)-Cu(2)-N(19)	91.6(2)	C(17)-N(22)-Cu(3)	129.3(5)
N(4)-Cu(1)-N(7)	91.8(2)	N(14)-Cu(2)-N(19)	174.3(2)	C(17)-N(23)-C(18)	128.4(6)
N(2)-Cu(1)-N(9)	92.1(2)	N(17)-Cu(2)-N(19)	87.5(2)	C(18)-N(24)-Cu(3)	131.1(5)
N(4)-Cu(1)-N(9)	175.3(2)	C(9)-N(12)-Cu(2)	129.1(5)	C(18)-N(25)-C(19)	120.0(6)
N(7)-Cu(1)-N(9)	87.7(2)	C(10)-N(13)-C(9)	122.1(6)	C(18)-N(25)-C(20)	124.1(6)
C(1)-N(2)-Cu(1)	127.5(4)	C(10)-N(14)-Cu(2)	128.4(5)	C(19)-N(25)-C(20)	115.9(6)
C(1)-N(3)-C(2)	120.6(5)	C(10)-N(15)-C(11)	121.7(6)	N(22)-C(17)-N(23)	122.8(6)
C(2)-N(4)-Cu(1)	129.1(4)	C(10)-N(15)-C(12)	122.8(6)	N(22)-C(17)-N(21)	122.6(6)
C(2)-N(5)-C(3)	123.3(5)	C(11)-N(15)-C(12)	115.4(6)	N(23)-C(17)-N(21)	114.6(6)
C(2)-N(5)-C(4)	120.5(5)	C(13)-N(17)-Cu(2)	129.0(5)	N(24)-C(18)-N(25)	123.3(6)
C(3)-N(5)-C(4)	116.2(5)	C(13)-N(18)-C(14)	127.7(5)	N(24)-C(18)-N(23)	120.1(6)
C(5)-N(7)-Cu(1)	128.0(4)	C(14)-N(19)-Cu(2)	130.3(5)	N(25)-C(18)-N(23)	116.5(6)
C(5)-N(8)-C(6)	127.1(6)	C(14)-N(20)-C(16)	123.2(6)	O(1)-Cl(1)-O(4)	115.5(8)
C(6)-N(9)-Cu(1)	130.8(4)	C(14)-N(20)-C(15)	119.6(6)	O(1)-Cl(1)-O(2)	114.0(6)
C(6)-N(10)-C(7)	123.2(6)	C(16)-N(20)-C(15)	117.0(6)	O(4)-Cl(1)-O(2)	112.1(7)
C(6)-N(10)-C(8)	119.6(5)	N(12)-C(9)-N(11)	120.5(7)	O(1)-Cl(1)-O(3)	108.1(9)
C(7)-N(10)-C(8)	117.1(6)	N(12)-C(9)-N(13)	126.1(6)	O(4)-Cl(1)-O(3)	102.6(10)
N(2)-C(1)-N(3)	128.5(6)	N(11)-C(9)-N(13)	113.3(6)	O(2)-Cl(1)-O(3)	103.1(7)
N(2)-C(1)-N(1)	119.1(6)	N(14)-C(10)-N(13)	125.5(6)	O(8)-Cl(2)-O(7)	110.4(6)
N(3)-C(1)-N(1)	112.4(6)	N(14)-C(10)-N(15)	120.4(6)	O(8)-Cl(2)-O(5)	113.3(6)
N(4)-C(2)-N(3)	125.7(6)	N(13)-C(10)-N(15)	114.1(6)	O(7)-Cl(2)-O(5)	107.8(5)
N(4)-C(2)-N(5)	120.8(6)	N(17)-C(13)-N(16)	124.2(7)	O(8)-Cl(2)-O(6)	109.2(6)
N(3)-C(2)-N(5)	113.5(5)	N(17)-C(13)-N(18)	122.3(6)	O(7)-Cl(2)-O(6)	106.3(6)
N(7)-C(5)-N(8)	125.3(6)	N(16)-C(13)-N(18)	113.5(6)	O(5)-Cl(2)-O(6)	109.6(4)
N(7)-C(5)-N(6)	121.2(6)	N(19)-C(14)-N(20)	124.5(6)	O(9)-Cl(3)-O(11)	107.4(8)
N(8)-C(5)-N(6)	113.5(6)	N(19)-C(14)-N(18)	120.5(6)	O(9)-Cl(3)-O(12)	117.4(8)
N(9)-C(6)-N(10)	124.4(6)	N(20)-C(14)-N(18)	115.0(6)	O(11)-Cl(3)-O(12)	110.5(9)
N(9)-C(6)-N(8)	120.5(6)	N(24)-Cu(3)-N(22)*	91.8(2)	O(9)-Cl(3)-O(10)	108.5(8)
N(10)-C(6)-N(8)	115.1(5)	N(24)#1-Cu(3)-N(22)*	88.2(2)	O(11)-Cl(3)-O(10)	105.7(10)
N(12)-Cu(2)-N(14)	88.4(2)	N(24)-Cu(3)-N(22)	88.2(2)	O(12)-Cl(3)-O(10)	106.7(6)
N(12)-Cu(2)-N(17)	177.7(3)	N(24)#1-Cu(3)-N(22)	91.8(2)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: *: -x+2,-y+1,-z

Komplekslerin yapısında, kompleks kationlar güçlü hidrojen bağları [NH \cdots OCIO $_3$, NH \cdots OH $_2$, OH $_2\cdots$ OCIO $_3$ ve OH $_2\cdots$ N] oluşturmuştur. Bu hidrojen bağları, 3 boyutlu hidrojen bağlı supramoleküler yapıyı oluşturmaktadır. Kompleksin hidrojen bağlarını gösteren paketlenme diyagramı Şekil 4.15'te verilmiştir. Hidrojen bağı parametreleri Çizelge 4.6.'da verilmiştir.



Şekil 4.15. Kompleksin paketlenme diyagramı. Hidrojen bağları kesikli çizgiler olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Kompleks için hidrojen verileri [\AA ve $^\circ$].

D-H \cdots A	d(D-H)	d(H \cdots A)	d(D \cdots A)	\angle (DHA)
N(8)-H(8) \cdots O(14)	0.85	2.18	2.941(8)	148.2
N(18)-H(18) \cdots O(13) ⁱ	0.85	2.18	2.967(7)	153.4
N(22)-H(22) \cdots O(4) ⁱⁱ	0.85	2.38	3.178(12)	155.7
N(23)-H(23) \cdots O(16)	0.85	2.16	2.954(8)	155.5
O(13)-H(13A) \cdots N(3)	0.85	2.04	2.886(8)	175.2
N(6)-H(6A) \cdots O(14)	0.66	2.34	2.904(9)	144.9
N(6)-H(6B) \cdots O(6) ⁱⁱⁱ	0.84	2.14	2.973(9)	173.0
N(16)-H(16B) \cdots O(13) ⁱ	0.85	2.10	2.897(8)	157.0
N(16)-H(16A) \cdots O(10)	0.85	2.25	3.060(12)	159.2
O(15)-H(15D) \cdots N(13)	0.85	2.18	2.927(9)	146.7
O(15)-H(15E) \cdots O(5)	0.85	2.24	2.978(10)	144.9
O(16)-H(16G) \cdots N(13)	0.85	2.17	2.914(9)	146.3
O(16)-H(16F) \cdots O(10) ^{iv}	0.85	2.45	3.160(14)	141.2
O(14)-H(14B) \cdots N(3) ^v	0.85	2.52	3.150(9)	131.2
O(14)-H(14A) \cdots O(15)	0.85	1.95	2.796(9)	171.1
N(21)-H(21B) \cdots O(16)	0.85	2.20	2.960(10)	148.9

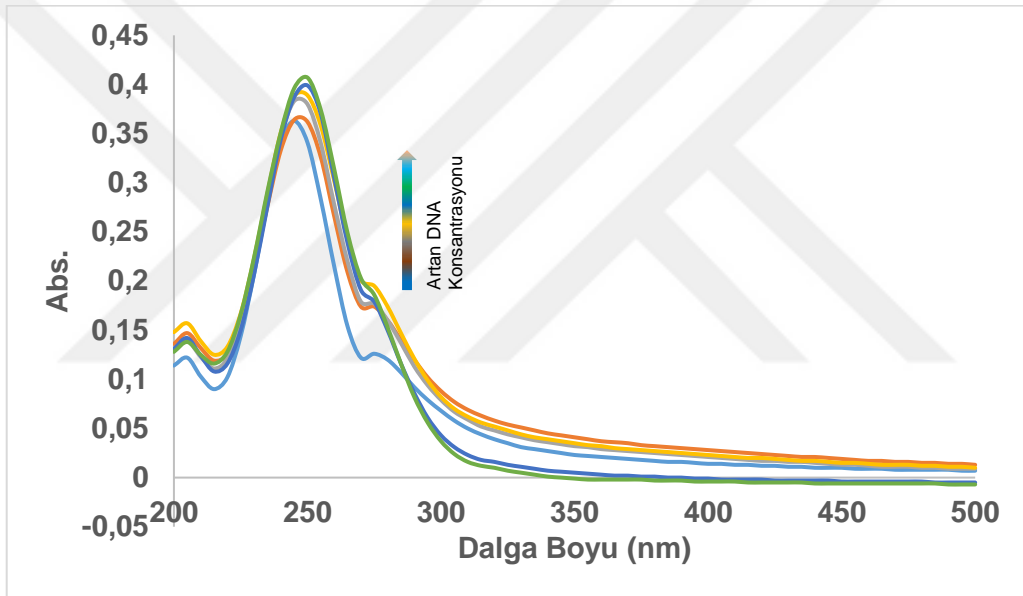
Simetri işlemleri: i: x,y,z-1 ii: x,-y+1/2,z-1/2 iii: -x+1,y-1/2,-z+1/2 iv: x,-y+3/2,z+1/2 v: -x+1,-y+1,-z+1

4.5. DNA ile Etkileşim Çalışmaları

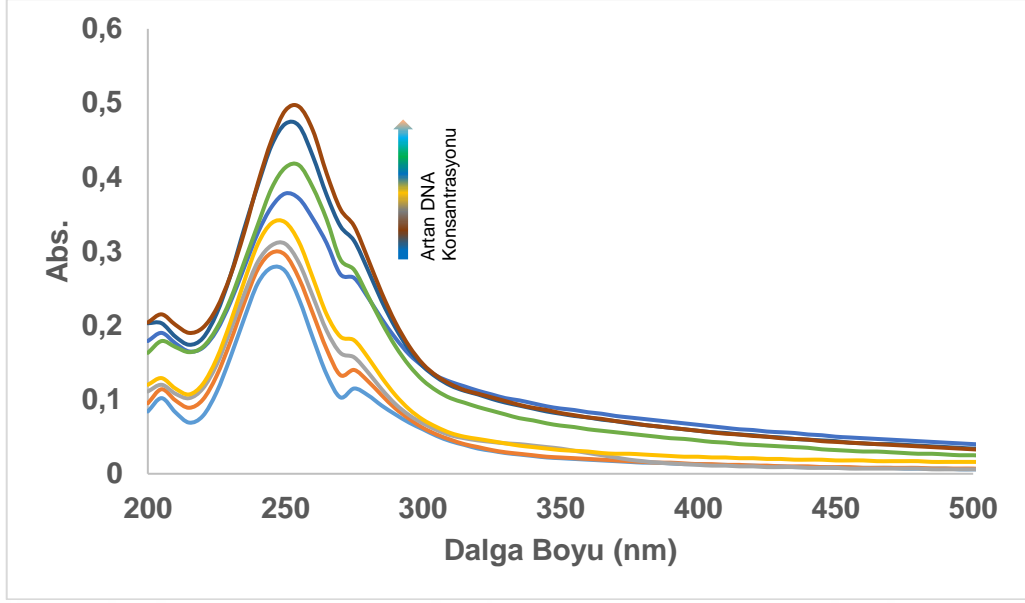
4.5.1. Spektroskopik DNA Etkileşim Çalışmaları

UV-Vis Absorbsiyon Spektroskopisi

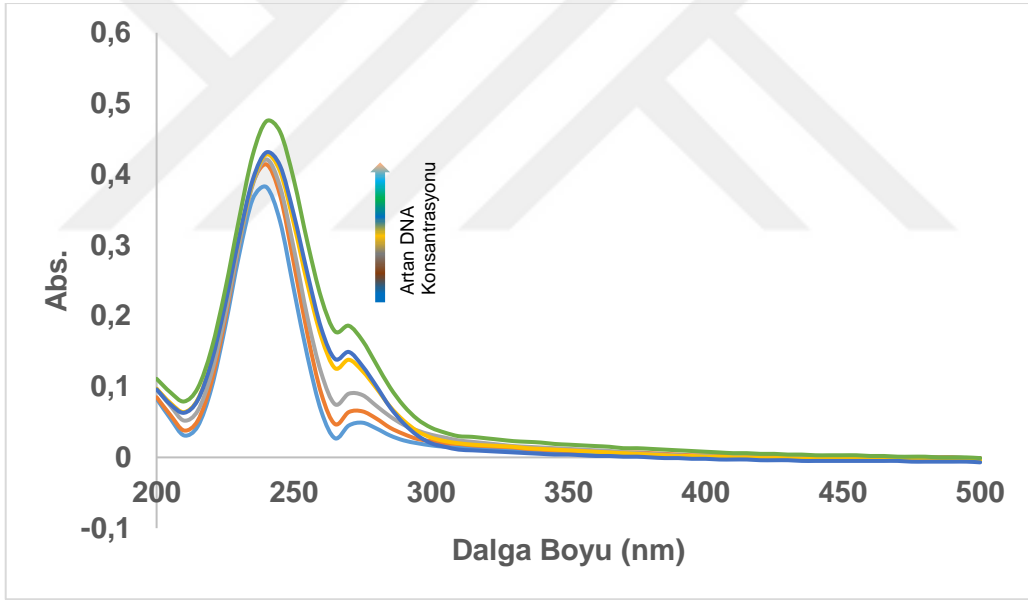
[Cu(L¹)₂](ClO₄)₂ ve [Cu(L²)₂](ClO₄)₂ komplekslerinin 2x10⁻⁵ M, [Ni(L¹)₂](ClO₄)₂ kompleksinin 3x10⁻⁶ M, [Ni(L²)₂](ClO₄)₂ kompleksinin 2x10⁻⁵ M, [Pt(L¹)₂Cl₂] kompleksinin 2x10⁻⁵ M konsantrasyonlarındaki çözeltilerinden belirli miktarlarda alınarak artan derişimlerde FSdsDNA ilavesi ile Şekil 4.16-4.20 aralığında verilen spektrumlar elde edilmiştir. Bu kompleksler için hesaplanan bağlanma sabitleri (K_b) Çizelge 4.7'de verilmiştir.



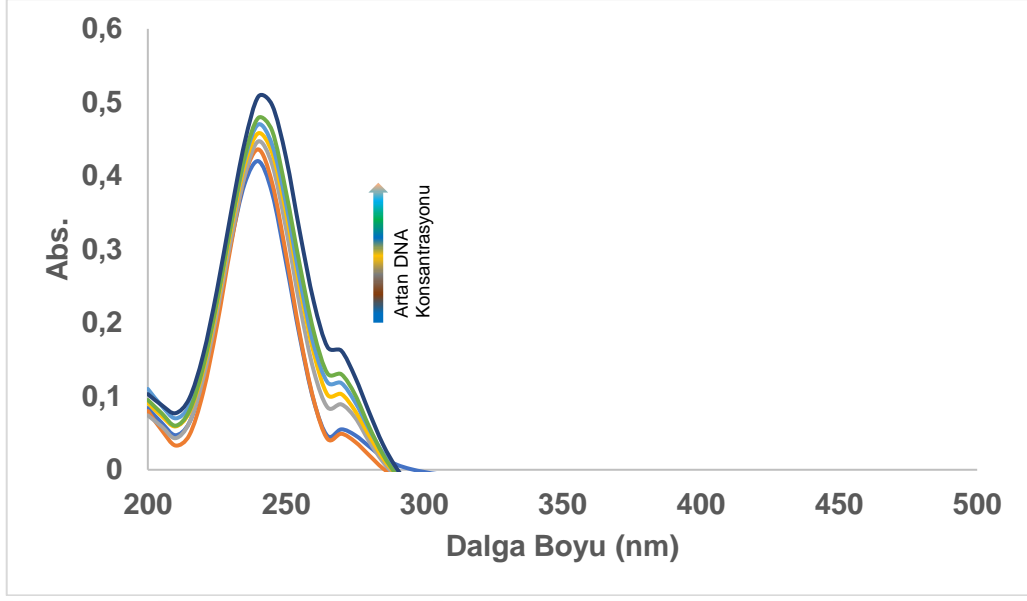
Şekil 4.16. 2x10⁻⁵ M [Cu(L¹)₂](ClO₄)₂ bileşğinin artan DNA derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi



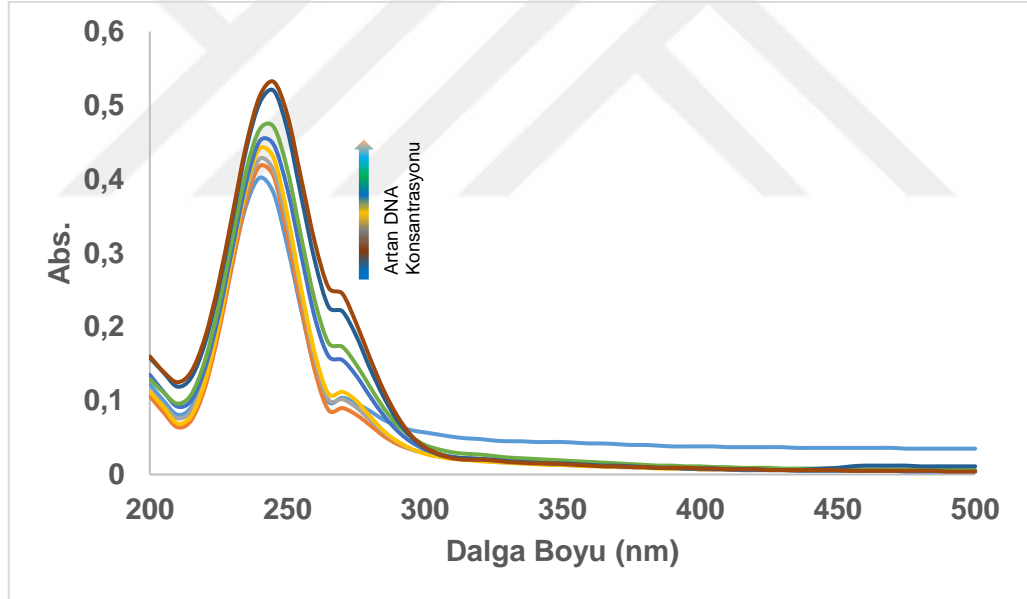
Şekil 4.17. 2×10^{-5} M $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan DNA derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi



Şekil 4.18. 3×10^{-6} M $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan DNA derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi



Şekil 4.19. 2×10^{-5} M $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan DNA derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi



Şekil 4.20. 2×10^{-5} M $[\text{Pt}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ bileşiğinin artan DNA derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi

Sentezlenen bileşiklerin DNA ile etkileşimleri titrasyon yöntemiyle belirlenir. DNA ile titrasyonu sonrasında UV-Vis spektrumundaki değişmeler DNA ile molekül arasındaki mevcut etkileşim modu hakkında bilgi sağlayabilir. Genellikle hipokromik etkilerde DNA ile moleküllerin interkalatif bağlanma modu gösterdiği (π istiflenme) gözlenir. Batokromik (kırmızıya kayma) etki ile DNA çift zincirin arasına girmektedir.

$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksi üzerine artan miktarlarda DNA çözeltisi ilavesiyle absorbans değerlerinde bir artış gözlenmiştir. Metal kompleksinin kendi spektrumunda görülen 245 nm'de görülen dalga boyunun DNA miktarı arttıkça, 5 nm civarındaki değişimi sonucu kırmızıya kayma eğiliminde olup batokromik etki gözlenmiştir. Sentezlenmiş olan $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin bağlanma sabiti artan DNA konsantrasyonları ile farklı dalga boylarının absorbanslarındaki değişimler izlenerek hesaplanmıştır. Bu kompleks için hesaplanan bağlanma sabiti (K_b) değeri 2.85×10^4 bulunmuştur.

$[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksi üzerine artan miktarlarda DNA çözeltisi ilavesiyle absorbans değerlerinde bir artış gözlenmiştir. Metal kompleksinin kendi spektrumunda görülen 245 nm'de görülen dalga boyunun DNA miktarı arttıkça, 5 nm civarındaki değişimi sonucu kırmızıya kayma eğiliminde olup batokromik etki gözlenmiştir. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksi için bağlanma sabiti (K_b) değeri 5×10^4 olarak hesaplanmıştır.

$[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksi üzerine artan miktarlarda DNA çözeltisi ilavesiyle absorbans değerlerinde bir artış gözlenmiştir. Metal kompleksinin kendi spektrumunda görülen 235 nm'de görülen dalga boyunun DNA miktarı arttıkça, 5 nm civarındaki değişimi sonucu kırmızıya kayma eğiliminde olup batokromik etki gözlenmiştir. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksi için bağlanma sabiti değeri (K_b) 4×10^4 olarak hesaplanmıştır.

$[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksi üzerine artan miktarlarda DNA çözeltisi ilavesiyle absorbans değerlerinde bir artış gözlenmiştir. Metal kompleksinin kendi spektrumunda görülen 235 nm'de görülen dalga boyunun DNA miktarı arttıkça, 5 nm civarındaki değişimi sonucu kırmızıya kayma eğiliminde olup batokromik etki gözlenmiştir. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksi için bağlanma sabiti değeri (K_b) 3×10^4 olarak hesaplanmıştır.

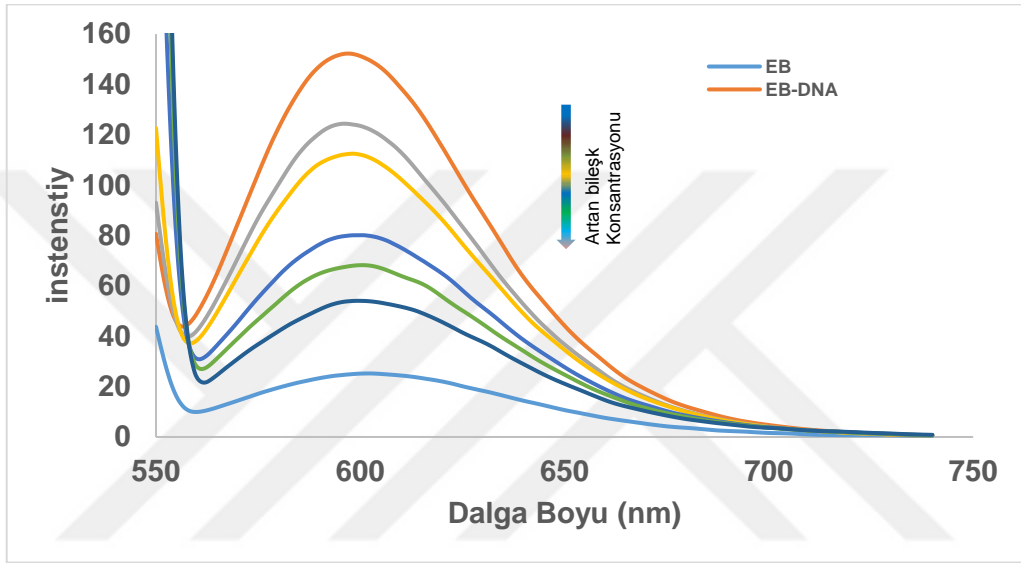
$[\text{Pt}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ metal kompleksi üzerine artan miktarlarda DNA çözeltisi ilavesiyle absorbans değerlerinde bir azalış gözlenmiştir. Metal kompleksinin kendi spektrumunda görülen 240 nm'de görülen dalga boyunun DNA miktarı arttıkça, 5 nm civarındaki değişimi sonucu kırmızıya kayma eğiliminde olup batokromik etki gözlenmiştir. $[\text{Pt}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ metal kompleksi için hesaplanan bağlanma sabiti (K_b) değeri 4×10^4 olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.7. Metal bazlı bileşiklerin bağlanma sabitleri (K_b)

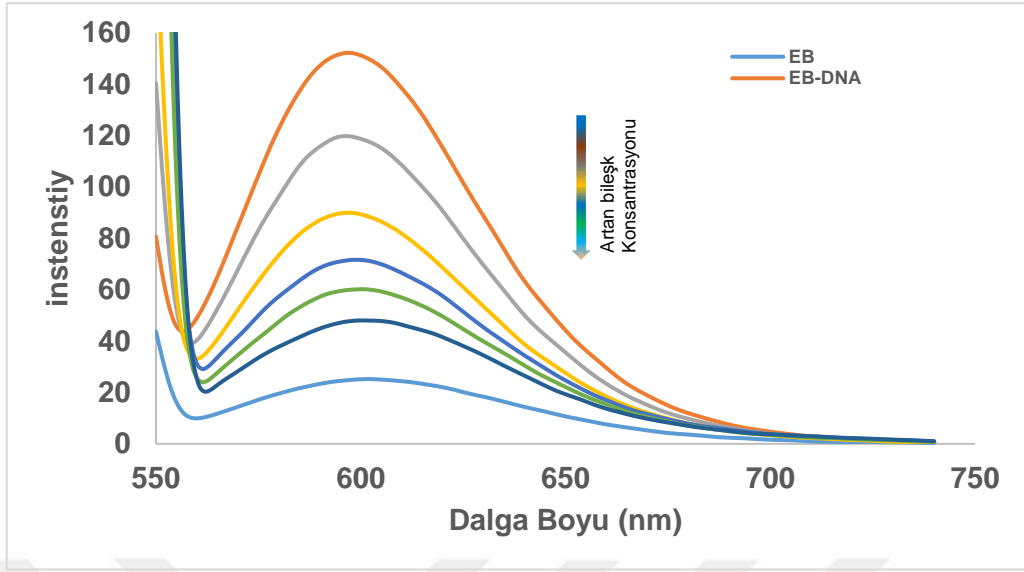
Bileşik	K_b
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$	5×10^4
$[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$	2.85×10^4
$[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$	4×10^4
$[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$	3×10^4
$[\text{Pt}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$	4×10^4

Fotoluminesans Spektroskopisi

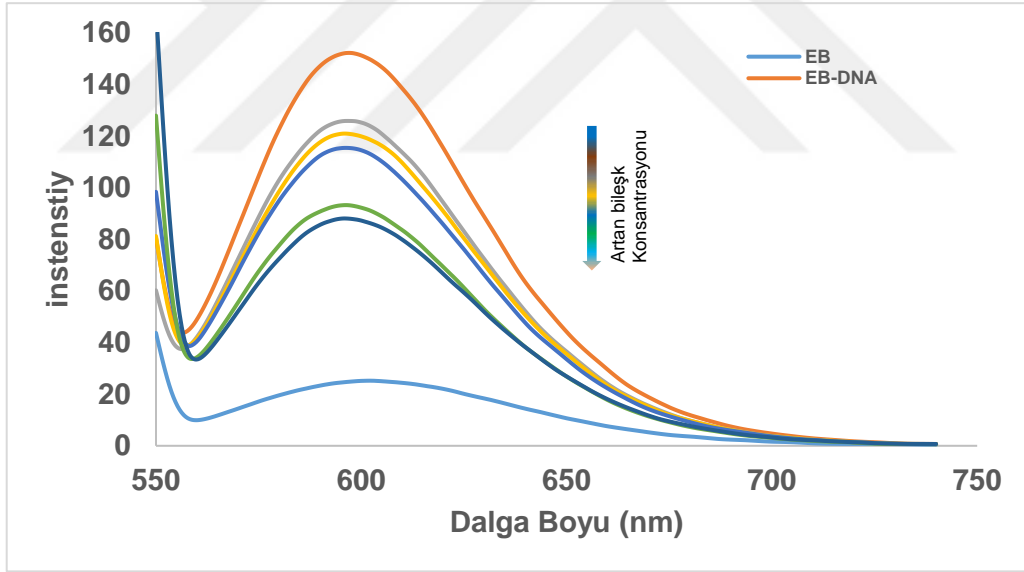
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ve $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ komplekslerinin 1×10^{-3} M, $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin 1×10^{-5} M, $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin 1×10^{-4} M, $[\text{Pt}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ kompleksinin 1×10^{-4} M konsantrasyonlarında hazırlanan çözeltileri ile etidyum bromür ve DNA'dan belli miktarlarda alınarak artan derişimlerde metal kompleksi ilavesi ile Şekil 4.21-4.25. aralığında verilen spektrumlar elde edilmiştir.



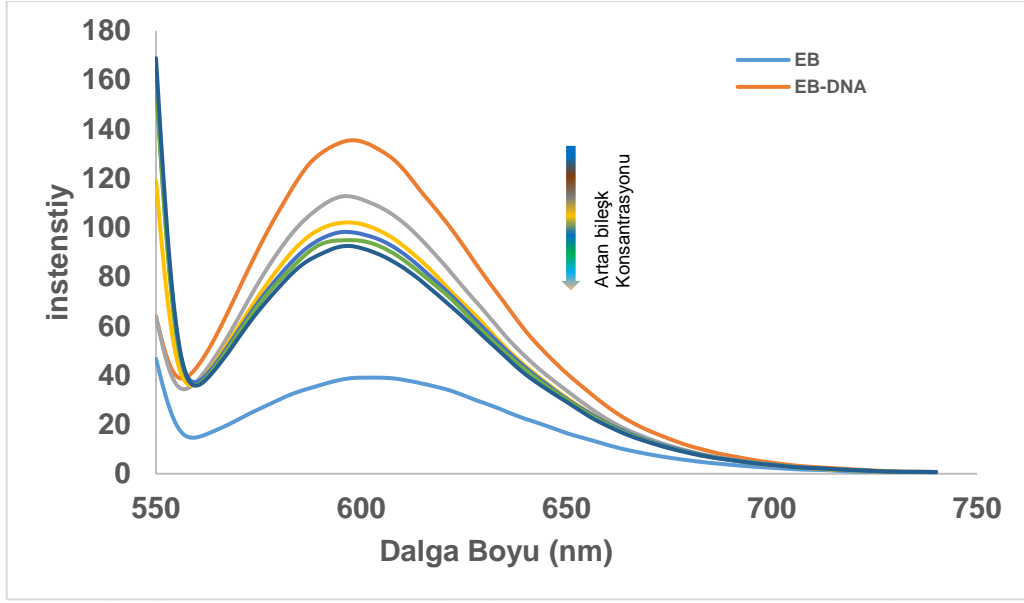
Şekil 4.21 1×10^{-3} M $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan kompleks derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi



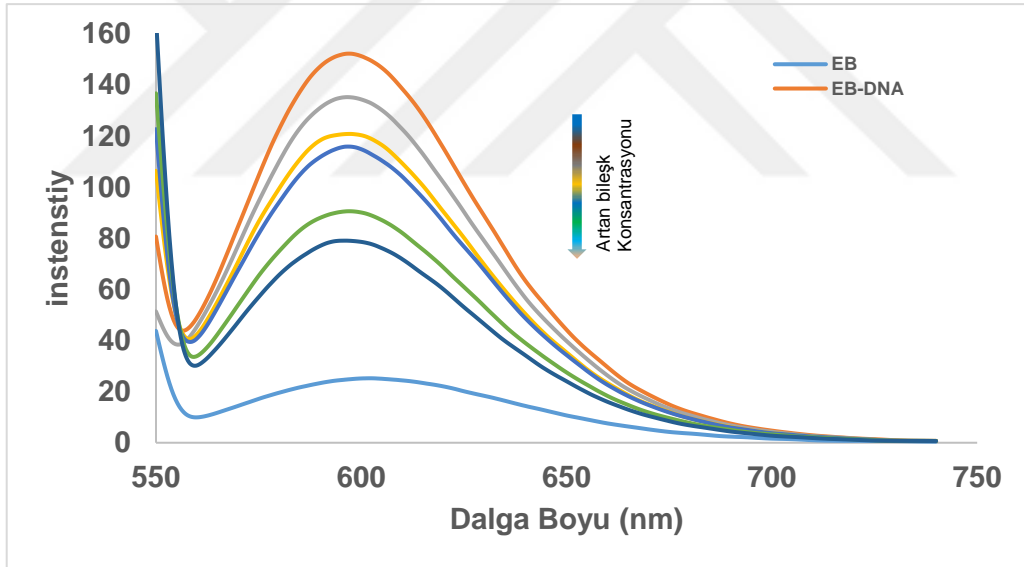
Şekil 4.22 1×10^{-3} M $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan kompleks derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi



Şekil 4.23 1×10^{-5} M $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan kompleks derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi



Şekil 4.24. 1×10^{-4} M $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin artan kompleks derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi



Şekil 4.25 1×10^{-4} M $[\text{Pt}(\text{L}^1)](\text{Cl})_2$ bileşiğinin artan kompleks derişimlerinde FSdsDNA ile etkileşimi

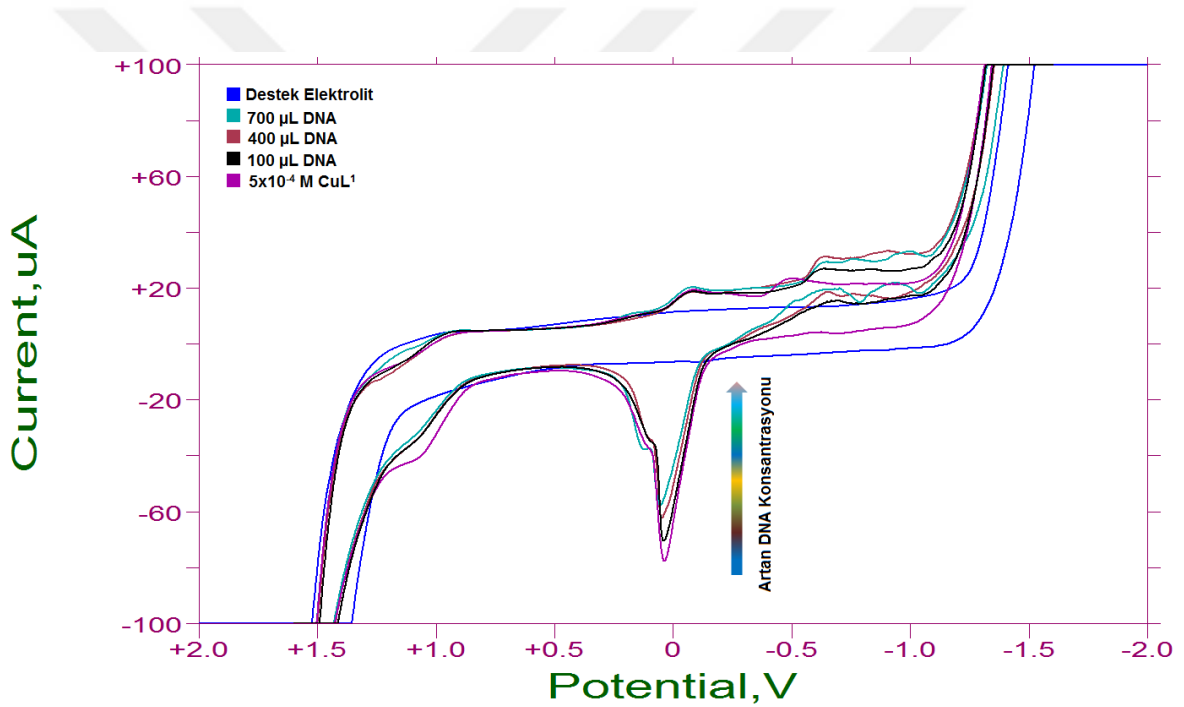
İlaçların DNA'ya bağlanma modu fotoluminesans spektroskopisi ile belirlenebilir. Bunun için en yaygın olarak kullanılan floroforlardan biri etidyum bromürdür. Etidyum bromürün floresansı DNA varlığında (DNA baz çiftleri arasındaki güçlü bağlar nedeniyle) artar. Metal kompleksinin eklenmesiyle bu Et-Br-DNA floresansında bir azalma olabilir yani metal kompleksi ilavesiyle söndürülebilir. Çünkü; metal kompleksi DNA ile bağlanırken Et-Br ile yarışır. DNA'ya bağlanan Et-Br'ün söndürme derecesi ile metal

kompleksi-DNA arasındaki bağlanma derecesi belirlenebilir. Et-Br ile DNA'ya belirli miktarlarda metal kompleksleri ilave edildiğinde Et-Br-DNA'nın floresansında azalma olduğu gözlenmiştir. Ve bunun sonucunda metal komplekslerinin DNA'ya bağlandığı söylenebilir.

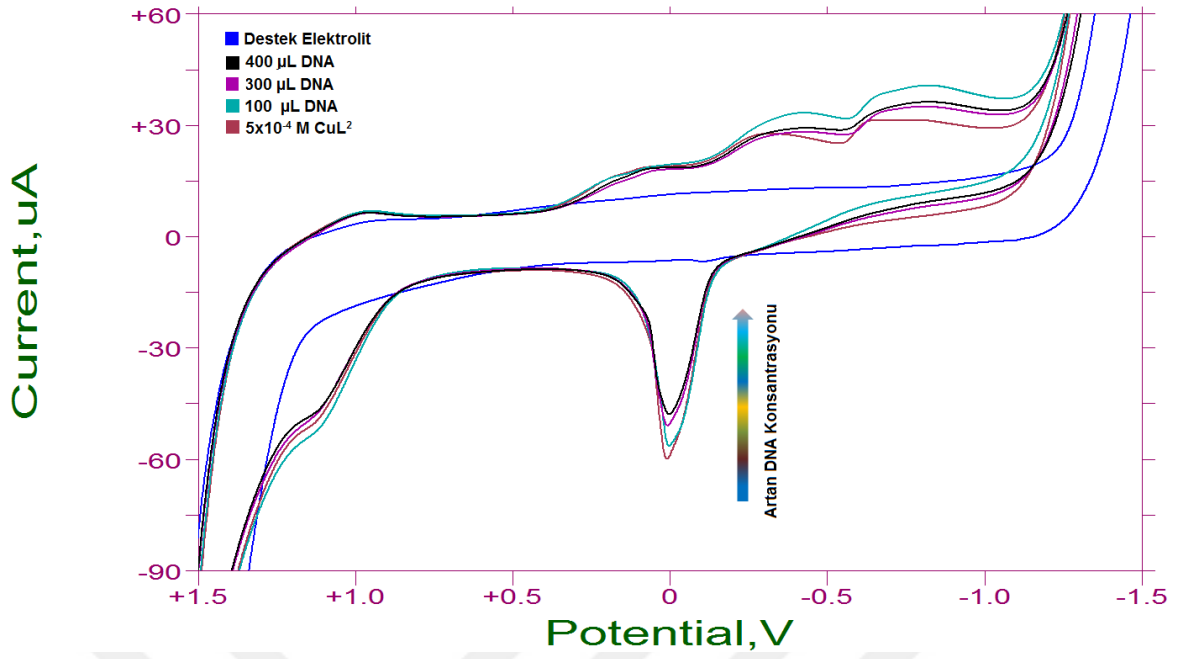
4.5.2. Voltametrik DNA Etkileşim Çalışmaları

Dönüşümlü Voltametri

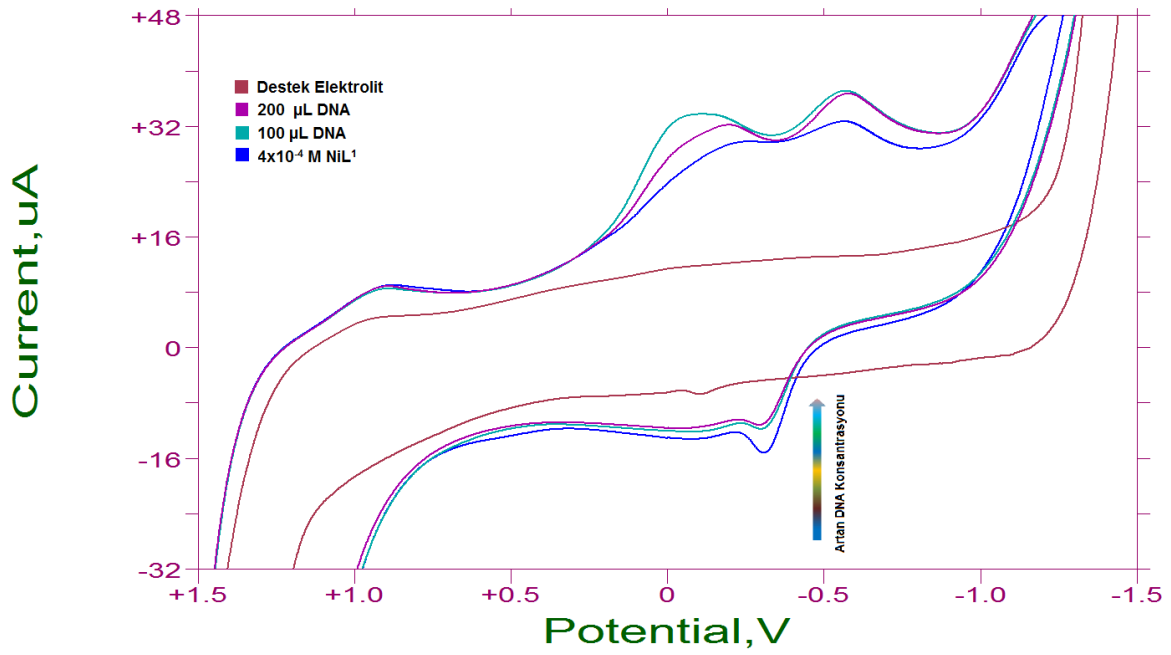
Metal bazlı bileşiklerin redoks reaksiyonlarında elektrokimyasal davranışları, dönüşümlü voltametri tekniği ile incelenmiştir. Metal komplekslerin dönüşümlü voltamogramları Şekil 4.26-4.30 arasında verilmiştir.



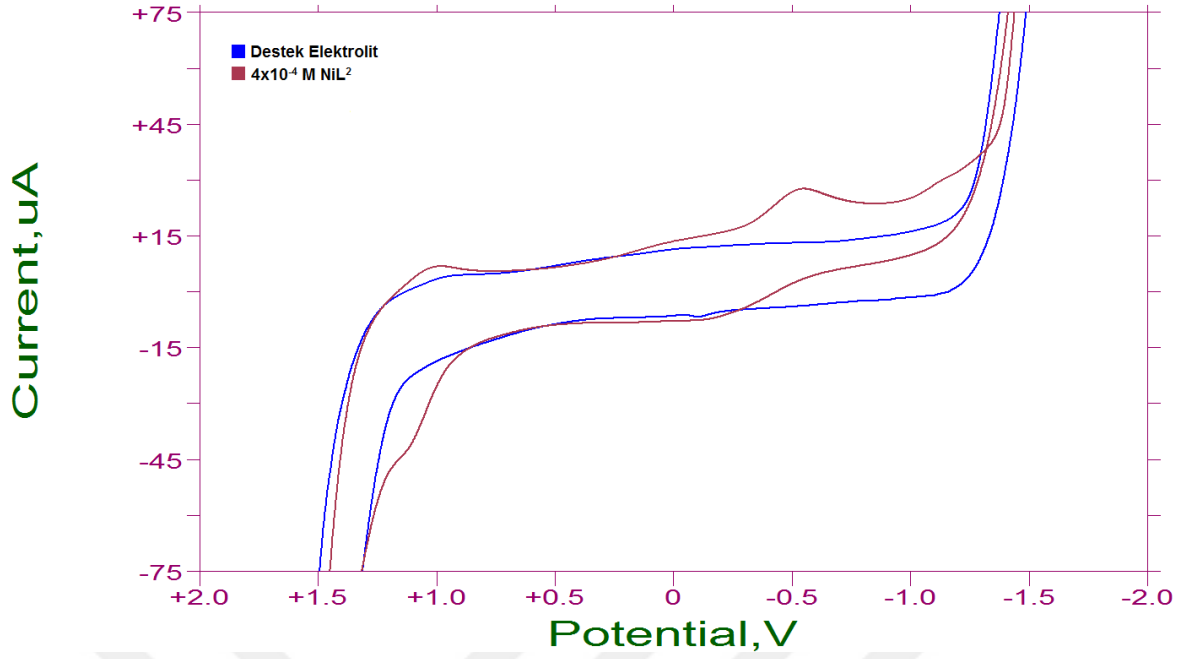
Şekil 4.26. $[Cu(L^1)_2](ClO_4)_2$ metal kompleksinin dönüşümlü voltamogramı



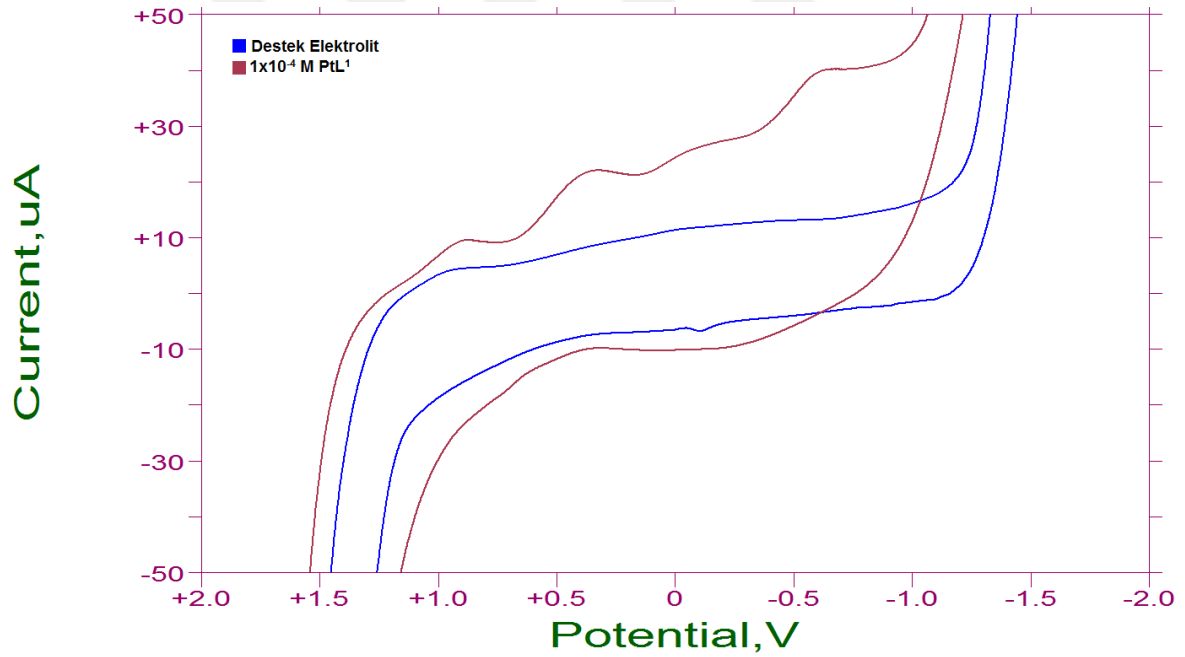
Şekil 4.27. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin dönüşümlü voltamogramı



Şekil 4.28. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin dönüşümlü voltamogramı



Şekil 4.29. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin dönüşümlü voltamogramı



Şekil 4.30. $[\text{Pt}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ metal kompleksinin dönüşümlü voltamogramı

Elektrokimyasal çalışmada metal kompleksleri ve FSdsDNA arasındaki etkileşim UV-Vis ve Floresans spektroskopisi çalışmalarının tamamlayıcısı olarak gerçekleştirilmiştir.

$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin voltamogramında gözlenen piklerde, artan DNA ilavesi ile birlikte kompleks de var olan oksidasyon piklerinin pik potansiyelinin daha pozitif bölgeye kaydığı ve pik akımının da azaldığı gözlenmiştir. Metal kompleksine

DNA ilavesi ile komplekste gözlenen pikte DNA miktarındaki artışa bağlı olarak azalma olmuştur, bu durum metal kompleksinin DNA ile etkileşime girdiğini göstermiştir.

$[\text{Cu}(\text{L}^2)](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksin voltamogramında gözlenen piklerde, DNA ilavesi ile pik potansiyellerinde kayma gözlenmezken, pik akımında artış gözlenmiştir.

$[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksin voltamogramında gözlenen piklerde, DNA ilavesi ile pik potansiyelinin az miktarda daha pozitif bölgeye kaydığı ve pik akımında çok az miktarda artış gözlenmiştir.

$[\text{Ni}(\text{L}^2)](\text{ClO}_4)_2$ ve $[\text{Pt}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ metal komplekslerinin CV çalışmalarında belirli konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltiler bulanık olduğundan, komplekslere ait keskin bir pik gözlenmemiştir. Bu nedenle DNA çalışması yapılamamıştır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında 2-siyanoguanidin temelli Cu (II) ve Ni (II) kompleksleri ve metformin temelli Pt (II) kompleksleri sentezlenmiştir. 2-siyanoguanidin ve $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzu dimetil ve metil amin varlığında, asetonitril içerisinde reflüks edilmesi ile $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]_2\text{ClO}_4$ ve $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2]_2\text{ClO}_4$ genel formülüne sahip kompleksler yüksek verimde ve saflıkta elde edilmiştir. 2-siyanoguanidin ve $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzu ile aynı prosedürle $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]_2\text{ClO}_4$ ve $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]_2\text{ClO}_4$ genel formülüne sahip Ni (II) kompleksleri elde edilirken, bakır kompleksleri prosedürüne ilaveten bazik ortamda gerçekleştirilmiştir. Elde edilen komplekslerin FT-IR spektrumları incelendiğinde, metal varlığında 2-siyanoguanidin üzerinde bulunan nitril grubu azot atomu metal iyonu ile etkileşerek nitril grubu karbon atomunun kısmi pozitif yüklenmesini dolayısıyla nükleofilik katılmayı sağlamıştır. Cu (II) iyonu varlığında 2-siyanoguanidin molekülüne nükleofilik katılma oda koşullarında hızlı bir şekilde gerçekleşirken Ni (II) iyonu varlığında ise katılma reaksiyonu gerçekleşmesi için baz ilavesi ve uzun reflüks süresi gerekmiştir. Metforminden, metanol çözücüsünde ve K_2PtCl_4 tuzu ve baz ilavesinde reflüks edilmesi ile $[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ genel formülüne sahip Pt (II) kompleksi sentezlenmiştir.

Bu tez kapsamında sentezlenen $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]_2\text{ClO}_4$ kompleksinin molekül yapısı X-ışını kırınım yöntemi ile belirlenmiştir. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]_2\text{ClO}_4$ kompleksi içindeki her bir ligandlardan birinin köprü azot atomunda mono-deprotonlu olduğu kompleks katyonun bir yarısı $[\text{Cu}(\text{HL}^1)(\text{L}^1)]^+$ iken, kompleks katyonun bir yarısı $[\text{Cu}(\text{HL}^1)_2]_2^{+}$ 'dir ve yük dengesi için üç perklorat anyonu içerdiği bulunmuştur. Sentezlenen kompleksin X-ışını yapısı incelendiğinde her bir Cu (II) iyonunun 4 koordinasyonlu olup kare düzlem geometride olduğu bulunmuştur. Ayrıca ligandlar üzerinde bulunan köprü azot atomlarının bazılarının de-protone olduğu gözlenmiştir.

Disiyandiamid ve metal komplekslerin FT-IR spektrumları alınmış ve elde edilen spektral değerler Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Metal komplekslerin kütle analizleri LC-TOF tekniği kullanılarak alınmıştır. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin molekül ağırlığı 520,77 g/mol'dür. Kütle spektrumu incelendiğinde 320.12 m/z değerine karşılık gelen iyon $\{[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]\text{-H}\}^+$ kompleks katyonuna ve 130.11 m/z değerine karşılık gelen iyon $\{\text{L}^1+\text{H}\}^+$ kompleks katyonuna ait bir sinyal olarak gözlenmiştir. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin molekül ağırlığı 492,72 g/mol'dür

ve bileşiğe ait kütle spektrumunda m/z 393.21'da $\{[\text{Cu}(\text{L}^2)_2]\text{ClO}_4\}^+$ iyon piki görülmektedir. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin molekül ağırlığı 515,92 g/mol'dür. Bu bileşiğe ait kütle spektrumunda, m/z 586.94 $\{[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2+\text{DMF-H}\}^+$, 488.14 $\{[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)+\text{DMF}\}^+$ kompleks katyonları gözlenmiştir. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinin molekül ağırlığı 487,87 g/mol olarak hesaplanmıştır. Kütle spektrumuna bakıldığında moleküler iyon piki 487.29'da, $[\text{Pt}(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ bileşiğinin iyon piki 393.20'de gözlemlenmiştir. Spektrumda görülen diğer pikler ise fragmantasyon (parçalanma) ürünlerinden kaynaklanmaktadır. Kompleks katyonlara ait m/z değerleri ve bu değerlere ait kompleks katyonlar Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Sentezlenen komplekslerin saflığını belirlemek için elementel analiz (CHN) yöntemi kullanılmıştır. Komplekslere ait hesaplanan ve bulunan C, H ve N yüzdeleri Çizelge 4.3.'te verilmiştir. Elementel analiz verileri incelendiğinde önerilen yapılar için hesaplanan ve bulunan değerlerin uyumlu olduğu gözlenmiştir.

DCDM, metformin ve metal komplekslerine ait UV-vis spektrumları, $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ve $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ komplekslerinin 2×10^{-5} M, $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin 3×10^{-6} M, $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinin 2×10^{-5} M, $[\text{Pt}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ kompleksinin 2×10^{-5} M konsantrasyonlarında 200-500 nm aralığında ölçülmüştür. Spektrumlar 4.16-4.20 aralığında verilmiştir. Bu kompleksler için hesaplanan bağlanma sabitleri (K_b) Çizelge 4.7.'de verilmiştir. Metal komplekslerine ait spektrumlarda ise, $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinde 245 nm'de, $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinde 245 nm'de, $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinde 235 nm'de, $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ bileşiğinde 235 nm'de ve $[\text{Pt}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ bileşiğinde 240 nm'de absorpsiyon spektrumları görülmektedir. Bütün metal komplekslerinde artan DNA ilavesi ile absorpsiyon değerlerinde artma gözlenmiştir. Sonuç olarak, komplekslerin kırmızıya kayma (batokromik etki) eğilimde olduğu görülür.

Sentezlenen komplekslerin belirli konsantrasyonlarında hazırlanan çözeltileri ile etidyum bromür ve DNA ile artan derişimlerde metal kompleksi ilavesi sonrasında Et-Br-DNA'nın floresansında azalma olduğu gözlenmiştir. Bunun sonucunda metal komplekslerinin etidyum bromürle yarıştığı, söndürme etkisine sahip olduğu, DNA'ya bağlandığı ve metal komplekslerin etidyum bromür gibi florofor bir ajan olarak kullanılabileceği söylenebilir. Komplekslere ait spektrumlar Şekil 4.21-4.25. aralığında verilmiştir.

Metal komplekslerinin redoks reaksiyonlarında elektrokimyasal davranışları, dönüşümlü voltametri tekniği ile incelenmiştir. Metal komplekslerin dönüşümlü voltamogramları Şekil 4.26-4.30 arasında verilmiştir.

$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksin voltamogramına bakıldığında DNA ilavesi ile, pik potansiyelinin pozitif bölgelere kaydığı gözlenmiştir. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ metal kompleksinin pik potansiyelinde kayma gözlenmezken, pik akımında artış, $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ kompleksinde pik potansiyelinde pozitif bölgeye kayma ve pik akımında DNA ilavesiyle çok az miktarda artış gözlenirken, $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ ve $[\text{Pt}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ metal komplekslerinde herhangi bir yükseltgenme piki gözlenmemiştir.

Tez kapsamında elde edilen analitik ve spektroskopik yöntemlerle karakterizasyonu yapılan metal bazlı bileşikler, yeni bileşikler olup literatüre katkı sağlamıştır. Bu çalışma kapsamında sentezlenen yeni metal bazlı bileşiklerin, DNA ile etkileşimleri spektrofotometrik ve elektrokimyasal olarak incelenmiştir. Ayrıca bu bileşikler analitik kimya açısından önemli olup analitik olarak bakır, nikel ve platin tayininde kullanılabilmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- [1] McQuitty RJ. Metal-based drugs. *Sci Prog* 2014; 97: 1–19.
- [2] Bharti SK, Singh SK. Metal Based Drugs : Current Use and Future Potential. *Library (Lond)* 2009; 1: 39–51.
- [3] Mukherjee A, Sadler PJ. *Metals in Medicine: Therapeutic Agents*. Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1002/9780470048672.
- [4] Sabin CA. Clinical trials: a practical guide to design, analysis and reporting. *Clin Med (Northfield Il)* 2013; 6: 619–620.
- [5] Muhammad N, Guo Z. Metal-based anticancer chemotherapeutic agents. Elsevier Ltd, 2014.
- [6] Brenner GM, Stevens CW. *Pharmacology*. Elsevier/Saunders, https://books.google.com.tr/books?id=Cd39SN6OBiMC&dq=Bertram G katzung basic&hl=tr&source=gbs_similarbooks (2013, accessed 19 June 2019).
- [7] Brenner GM, Stevens CW. *Pharmacology*. Elsevier/Saunders, 2013.
- [8] Oğuz K. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Feryal matbaacılık, Ankara* 1992; 2069–2070.
- [9] Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Pharmacology - E-Book: Principles and Applications*. McGraw-Hill Medical, 2009.
- [10] Hand DJ. New Drug Development: Design, Methodology, and Analysis by J. Rick Turner. *Int Stat Rev* 2008; 76: 305–306.
- [11] Sabin CA. Clinical trials: a practical guide to design, analysis and reporting. *Clin Med (Northfield Il)* 2006; 6: 619–620.
- [12] Guarino RA. *New Drug Approval Process*. Informa Healthcare, 2018. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.3109/9780203021620.
- [13] Berry IR. *The Pharmaceutical Regulatory Process*. Marcel Dekker, 2004. Epub ahead of print 2004. DOI: 10.1201/9780203997048.
- [14] Zhang Z, Tang W. Drug metabolism in drug discovery and development. *Acta Pharm Sin B* 2018; 8: 721–732.
- [15] Guarino RA. *New drug approval process: accelerating global registrations*. M. Dekker, <http://books.google.com/books?id=x64sszRIFZAC> (2004).
- [16] Thompson KH, Orvig C. Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. *Dalton Trans* 2006; 761–764.
- [17] Bharti SK, Singh SK. Metal Based Drugs : Current Use and Future Potential. *Der Pharm Lett* 2009; 1: 39–51.
- [18] Pattan SR, Pawar SB, Vetal SS, et al. THE SCOPE OF METAL COMPLEXES IN DRUG DESIGN - A REVIEW. *Indian Drugs* 2012; 49: 5–12.
- [19] Guo Z, Sadler PJ. *Metals in Medicine*. 2002. Epub ahead of print 2002. DOI: 10.1002/(sici)1521-3773(19990601)38:11<1512::aid-anie1512>3.0.co;2-y.
- [20] WHO. About diabetes -Diabetes Programme, https://web.archive.org/web/20140331094533/http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/ (2014, accessed 1 July 2019).
- [21] Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WC. Definition , Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–553.
- [22] Bahrambeigi S, Yousefi B, Rahimi M, et al. Metformin; an old antidiabetic drug with new potentials in bone disorders. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2019; 109: 1593–1601.

- [23] WHO. *The top 10 causes of death*, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (2018, accessed 1 July 2019).
- [24] WHO. Diabetes Fact Sheet. *NMH Fact Sheet February 2010* 2010; 2.
- [25] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- [26] Gardner DG, Shoback DM, Greenspan FS (Francis S. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. McGraw-Hill Medical, <https://books.google.com.tr/books?id=PJIIwgEACAAJ&dq=isbn:9780071622431&hl=tr&sa=X&ved=0ahUKEwjzvOKTppPjAhULmIsKHU2sBokQ6AEIKTAA> (2011, accessed 1 July 2019).
- [27] Vargatu I. Williams Textbook of Endocrinology. *Acta Endocrinol* 2016; 12: 113–113.
- [28] Mahmoud JH. *Antidiyabetik İlaç Etken Maddesi Metformin'in In Vitro Genotoksik Etkileri*. gazi üniversitesi, 2013.
- [29] Gehlbach BK. Manual of Intensive Care Medicine, 4th Edition,. *Crit Care Med* 2007; 35: 332–333.
- [30] Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*; 13. Epub ahead of print 2009. DOI: 10.3310/hta13410.
- [31] Cash JC, Glass M. *Family Practice Guidelines, Third Edition*, <https://books.google.com/books?id=nCjcAgAAQBAJ&pgis=1> (2014).
- [32] Shi Y, Hu FB. The global implications of diabetes and cancer. *Lancet* 2014; 383: 1947–1948.
- [33] Yang W, Dall TM, Halder P, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013; 36: 1033–1046.
- [34] Kathuria D, Bankar AA, Bharatam P V. “What’s in a structure?” The story of biguanides. *J Mol Struct* 2018; 1152: 61–78.
- [35] Woo LCY. *The design and synthesis of vanadyl-biguanide complexes as potential synergistic insulin mimics*. McGill University, 1998.
- [36] GÜthner T, Mertschenk B, Schulz B. Guanidine and Derivatives. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Epub ahead of print 15 July 2006. DOI: 10.1002/14356007.a12_545.pub2.
- [37] Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65: 385–411.
- [38] Meinert CL. *Clinical Trials: Design, Conduct and Analysis*. Oxford University Press, 2009. Epub ahead of print 2009. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195035681.001.0001.
- [39] Elpern B. PART I. The background of biguanides: chemistry of the biguanides. *Chem Biguanides Ann New York Acad Sci* 1968; 148: 577–586.
- [40] Singh D. Magnetic and spectral studies on some metal biguanide complexes. *J Kyushu Dent Soc* 1954; 8: 109.
- [41] Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: New understandings, new uses. *Drugs* 2003; 63: 1879–1894.
- [42] Essandoh E. *Structural studies of organic crystals of pharmaceutical relevance . Correlation of crystal structure analysis with recognised non-bonded structural motifs in the organic solid state*. University of Bradford, 2009.

- [43] Wen J, Zeng M, Liu Z, et al. The influence of telmisartan on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharmacol Sci* 2019; 139: 37–41.
- [44] Essandoh E. *Structural studies of organic crystals of pharmaceutical relevance . Correlation of crystal structure analysis with recognised non-bonded structural motifs in the organic solid state*. University of Bradford, <https://bradscholars.brad.ac.uk/handle/10454/4444> (2018).
- [45] Maruthur NM, Tseng E, Hutffless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2016; 164: 740–751.
- [46] Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431–1437.
- [47] Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Metabolism* 2013; 62: 1522–1534.
- [48] Kertmen SN, Gonul I, Kose M. Structural characterization and antioxidant properties of Cu(II) and Ni(II) complexes derived from dicyandiamide. *J Mol Struct* 2018; 1152: 29–36.
- [49] Nottingham T, User NE. Moore , Charles H . M . (1987) *Coordination chemistry of guanidine derivatives . PhD thesis , University of*. University of Nottingham, 1987.
- [50] Moore CHM. *Coordination chemistry of guanidine derivatives*. University of Nottingham, <http://eprints.nottingham.ac.uk/14354/1/378993.pdf> (1987).
- [51] Chaires JB. Drug—DNA interactions. *Curr Opin Struct Biol* 1998; 8: 314–320.
- [52] Prabhakar P, Kayastha AM. Mechanism of DNA-drug interactions. *Appl Biochem Biotechnol* 1994; 47: 39–55.
- [53] Fox KR. *Drug-DNA Interaction Protocols*. 1. Totowa, New Jersey: Humana Press, 1997. Epub ahead of print 1997. DOI: 10.1007/978-1-60327-418-0.
- [54] Nicholas V. Hud, Hud N V. *Nucleic Acid Metal Ion Interactions*. 2008. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1039/9781847558763.
- [55] Brabec V. Metal-DNA/RNA interaction. In: *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, pp. 175–184.
- [56] Gölcü A, Muslu H, Kılıçaslan D, et al. The new generation drug candidate molecules: Spectral, electrochemical, DNA-binding and anticancer activity properties. *J Mol Struct* 2016; 1119: 96–109.
- [57] Williams PAM, Ferrer EG, Baeza N, et al. Transition metal promoted addition of methanol to cyanoguanidine. Molecular structure and properties of the generated copper(II) and nickel(II) complexes. *Zeitschrift fur Anorg und Allg Chemie* 2005; 631: 1502–1506.
- [58] Demirezen N, Tarınc D, Polat D, et al. Synthesis of trimethoprim metal complexes: Spectral, electrochemical, thermal, DNA-binding and surface morphology studies. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc* 2012; 94: 243–255.
- [59] Virginia R, Baker WA. Metal Complexes of O-Alkyl-I -amidinoureas. *J Chem SOC* 1967; 580–582.
- [60] Abu-el-Wafa SM, El-Ries MA, Ahmed FH. Formation of metformin complexes with some transition metal ions: their biological activity. *Inorganica Chim Acta* 1987; 136: 127–131.
- [61] Shahabadi N, Moghadam NH. Determining the mode of interaction of calf thymus DNA with the drug sumatriptan using voltammetric and spectroscopic techniques. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 2012; 99: 18–22.
- [62] Streckowski L, Wilson B. Noncovalent interactions with DNA: An overview. *Mutat*

- Res - Fundam Mol Mech Mutagen* 2007; 623: 3–13.
- [63] Sirajuddin M, Ali S, Badshah A. Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. *J Photochem Photobiol B Biol* 2013; 124: 1–19.
- [64] Ray RK, Bandyopadhyay MK, Kauffman GB. Metal-mediated addition of alcohols to dicyandiamide. *Polyhedron* 1989; 8: 757–762.
- [65] Shahabadi N, Heidari L. Binding studies of the antidiabetic drug, metformin to calf thymus DNA using multispectroscopic methods. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 2012; 97: 406–410.
- [66] Shahabadi N, Heidari L. Synthesis, characterization and multi-spectroscopic DNA interaction studies of a new platinum complex containing the drug metformin. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 2014; 128: 377–385.
- [67] Jalový Z, Padělková Z, Jirásko R, et al. Syntheses, crystal structures and properties of copper(II) complexes of 1-amidinoisourea and biguanide nitrates. *Polyhedron* 2012; 44: 88–100.
- [68] Rao N. *Cities in Transition*. Routledge. Epub ahead of print 7 January 2008. DOI: 10.4324/9780203391150.
- [69] Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J-F, et al. Metformin in Cancer Therapy: A New Perspective for an Old Antidiabetic Drug? *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 1092–1099.
- [70] National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. (Metformin), <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4091> (accessed 2 July 2019).
- [71] Sweet LI. Cyanamide*. In: *Encyclopedia of Toxicology*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005, pp. 695–698.
- [72] Bruker. APEX2, SAINT and SADABS. *APEX II*.
- [73] Bruker S. APEX2 and SAINT Bruker AXS Inc. *Madison, Wisconsin, USA*.
- [74] Sheldrick GM. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr Sect C Struct Chem* 2015; 71: 3–8.
- [75] Sirajuddin M, Ali S, Badshah A. Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. *J Photochem Photobiol B Biol* 2013; 124: 1–19.
- [76] Psomas G. Mononuclear metal complexes with ciprofloxacin: Synthesis, characterization and DNA-binding properties. *J Inorg Biochem* 2008; 102: 1798–1811.
- [77] Demirezen N, Tariņ D, Polat D, et al. Synthesis of trimethoprim metal complexes: Spectral, electrochemical, thermal, DNA-binding and surface morphology studies. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 2012; 94: 243–255.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Sümeyye DİLİTATLI
Uyruğu	T.C.
Doğum tarihi ve yeri	07.06.1988/Nizip
Telefon	0505 856 88 64
E-posta	sumeyyedilitatli@gmail.com

Eğitim Bilgileri

Derece	Kurum/Okul	Tarih
Yüksek Lisans	KSÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya A.B.D.	2019
Lisans	KSÜ, Fen Edeb. Fak. Kimya Bölümü	2010
Lise	Gaziantep Cumhuriyet Lisesi	2005

İş Deneyimi

Pozisyon	Kurum	Tarih
Kimya öğretmeni	Beyaz Tebeşir Özel Öğretim Kursu	Halen
İşletme müdürü	Kayaş Kurubuz A.Ş.	2016
Kalite kontrol	Yaşar Dondurma ve Gıda Maddeleri A.Ş.	2014
Kimyager	Çabasan Tekstil	2011

Yayımlar

- 1- **Sümeyye Dilitatlı***, Özge Güngör, Muhammet Köse, Mustafa Çeşme, *Biguanid Ligandları ve Bunların Metal Kompleksleri*, Sözlü Sunum, 7. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 19-22 Haziran 2019, Hitit Üniversitesi, Çorum.