

T.C.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**N-GRUBU İÇEREN LİĞANTLARLA MEFENAMİK ASİT METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK, TERMİK,
YAPISAL VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Nesrin DOĞANÇAY

Danışman:Doç. Dr. Sema ÇAĞLAR

KİMYA
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN

2017

Her Hakkı Saklıdır.

Kabul ve Onay Sayfası

Doç. Dr. Sema ÇAĞLAR danışmanlığında, Nesrin DOĞANÇAY tarafından hazırlanan bu çalışma 15.12.2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul oybirliği ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Zerrin HEREN

İmza: 


Danışman : Doç. Dr. Sema ÇAĞLAR

İmza: 

Üye : Yrd. Doç. Dr. Esra DİLEK

İmza: 

Yukarıdaki sonuç Enstitü Yönetim Kurulunun / / 20.... tarih ve nolu kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Paşa YALÇIN
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, şekil ve tabloların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası

“N-Grubu İçeren Ligantlarla Mefenamik Asit Metal Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik, Termik, Yapısal Ve Biyolojik zelliklerinin İncelenmesi” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 15/11/2017

Nesrin DOĞANÇAY

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

N-GRUBU İÇEREN LİGANTLARLA MEFENAMİK ASİT METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK, TERMİK, YAPISAL VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Nesrin DOĞANÇAY

Erzincan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Sema ÇAĞLAR

Bu çalışmada mefenamik asit ve N-grubu içeren (3-pikolin, 4-pikolin) ligantlar kullanılarak altı adet yeni karışık liganthlı Co(II), Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri sentezlendi. Daha sonra eritrositlerden saflaştırılan CA-I ve CA-II izoenzimleri afinite kromatografisi ile saflaştırıldı. Komplekslerin enzim aktivitesi üzerine invitro etkileri incelendi. Mefenamik asit metal kompleksleri CA-I ve CA-II izoenzimleri aktivitelerini farklı inhibisyon türleri ile inhibe ettiği belirlendi. Elde edilen komplekslerin yapıları elementel analiz, FT-IR ve X-ışınları tek kristal çalışmalarıyla aydınlatıldı. Komplekslerin termik davranışları ise eş zamanlı TG, DTG ve DTA teknikleri ile belirlendi. Mefenamik asit ligandının metal iyonlarına karboksil grubunun oksijen atomu üzerinden tek ve/veya çift dişli; 3/4-pikolin ligandının ise tek dişli olarak metal iyonuna koordine olduğu belirlendi. X-ışını kırınımı çalışmaları ile yapıları aydınlatılan {[Co(mef)₂(3-pic)₂(metanol)₂}, [Ni(mef)₂(3-pic)₂(metanol)₂], [Cu(mef)₂(3-pic)₂], [Cu(mef)₂(4-pic)₂]} komplekslerinin oktahedral geometriye sahip olduğu belirlendi. Sentezlenen komplekslerden [Co(mef)₂(4-pic)₂], [Ni(mef)₂(4-pic)₂] kompleksleri toz olarak elde edildi. Kapalı ve açık formülleri elementel ve termik analiz sonuçları ile FT-IR spektral verilere dayanarak önerildi. Komplekslerin FT-IR çalışmalarında, mefenamik asit ligandının $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$ ve $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ gerilme titreşim frekanslarındaki değişimler koordinasyon şeklini açıklamada kullanılmıştır.

2017, 65 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Mefenamik asit, Nonsteroidalantiinflamatuvar ilaç, Pikolin,

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS, SPECTROSCOPIC, THERMAL, STRUCTURAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES INVESTIGATION OF METAL COMPLEXES WITH MEFENAMIC ACID AND N-GROUP CONTAINING LIGANDS

Nesrin DOĞANÇAY

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sema ÇAĞLAR

In this study, six new mixed ligand Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with mefenamic acid and N-group containing ligands (3-picoline, 4-picoline) were synthesized. Afterward, the obtained CA-I and CA-II isoenzymes were purified by affinity chromatography. In vitro effects onto enzyme activities of the complexes were investigated. Mefenamic acid and its metal complexes inhibited CA-I and CA-II isoenzymes via different inhibition species. The structural and spectroscopic properties of the complexes were investigated by elemental analysis, FT-IR, and single crystal X-ray diffraction techniques. Thermal behaviours of the complexes were studied by combined thermal analysis techniques (TG, DTG and DTA). The mefenamic acid ligand coordinates to the metal ions through the oxygen atom of carboxyl group as mono- and/or bidentate manner, 3/4-picoline ligands act as a monodentate ligands. X-ray diffraction studies have indicated that {[Co(mef)₂(3-pic)₂(metanol)₂], [Ni(mef)₂(3-pic)₂(metanol)₂], [Cu(mef)₂(3-pic)₂], [Cu(mef)₂(4-pic)₂]} complexes exhibit octahedral geometry. [Co(mef)₂(4-pic)₂], [Ni(mef)₂(4-pic)₂] complexes are obtained in powder form. The empirical formulae of the complexes were suggested based upon elemental and thermal analysis and infrared spectral data. In the FT-IR studies of the complexes, the frequency changes of $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$ and $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ vibrations of the mefenamic acid ligand were used to explain its coordination mode.

2017, 65 Pages

Keywords: Mefenamic Acid, Nonsteroidalantiinflamatar drug, Picoline,



TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her anında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bu araştırmanın konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi, yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı saygıdeğer danışman hocam Sayın Doç. Dr. Sema ÇAĞLAR' a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda mefenamik asitin enzimler üzerinde aktivitesini inceleme kısmında bana yardım ve desteklerini esirgemeyen Erzincan Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Esra DİLEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda öneri ve eleştirileriyle yardımlarını gördüğüm Erzincan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nün değerli öğretim üyeleri, araştırma görevlileri ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, hayatımın her anında desteklerini esirgemeyen aileme ve her zaman desteğini hissettiğim nişanlıma da minnet ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

FYL-2017-446 nolu proje ile tez çalışmalarını destekleyen Erzincan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Nesrin DOĞANÇAY

Aralık, 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	4
2.1. [Co(mef) ₂ (H ₁ m) ₂ (CH ₃ OH) ₂] Kompleksi.....	4
2.2. [Cu(mef) ₂ (phen)] Kompleksi.....	5
2.3. [Zn(mef-O) ₂ (Hpko-N,N') ₂]EtOH Kompleksi.....	6
2.4. [Cd(mef) ₂ (CH ₃ OH)] _n Kompleksi.....	6
2.5. (A) [Co(fluf-O,O') ₂ (bipyam)] ve (B) [Co(mef-O,O') ₂ (bipyam)] Kompleksi...8	
2.6. [Bi(L) ₃] _n , L = diflunisal (difl), Mefenamato (mef) veya Tolfenamato (tolf) Kompleksi.....	8
2.7. 3- Pikolin, 4- Pikolin Ligantlarının Özellikleri.....	9
3. KURAMSAL TEMELLER.....	10
3.1. NSAİİ' lerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması.....	10
3.2. NSAİİ Grubu Bazı İlaçlar ve Özellikleri.....	10
3.2.1.Mefenamik asitin kullanım alanları ve özellikleri.....	12
3.2.1.1. Mefenamik asit ve türevlerinin enzim aktiviteleri üzerine etkisi.....	13
3.3 NSAİİ Grubu İlaçların Etki Mekanizması.....	15
3.4. NSAİİ' lerin Kanser Hücreleri Üzerine Etkileri ve Kullanımları.....	17

3.5. NSAİİ Grubu İlaçların Yan Etkileri NSAİİ Grubu İlaçların Yan Etkileri.....	17
4. METERYAL ve YÖNTEM.....	19
4.1. Materyal.....	19
4.1.1. Kullanılan kimyasallar.....	19
4.1.2. Kullanılan cihazlar.....	19
4.2. Yöntem.....	20
4.2.1. Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂ , [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂], [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂], [Co(mef) ₂ (4-pic) ₂], [Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂] ve [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂] komplekslerinin hazırlanışı.....	20
4.3. Deneyde Kullanılan Kanın Temini.....	21
4.4. Enzim Saflaştırma Çalışmaları.....	21
4.4.1. Hemolizatin hazırlanması.....	21
4.4.2. Enzimin afinite kromatografisi ile saflaştırılması ile ilgili çalışmalar...21	
4.4.2.1. Sepharose-4B afinite jelinin hazırlanması.....	21
4.4.2.2. Afinite kolonuna numune tatbiki ve elüsyonu.....	22
4.5. Enzim Aktivitesi Tayini.....	22
4.6. Protein Tayini.....	22
4.6.1. Kalitatif Protein Tayini.....	22
4.6.2. Kantitatif Protein Tayini.....	23
4.7. Enzim ile İlgili Yapılan Kinetik Çalışmalar.....	23
4.7.1. Enzim için KM ve Vmax değerlerinin bulunması ile ilgili çalışmalar...23	
4.8. SDS-Poliakrilamid Jel Elektforezi ile Enzim Saflığının Kontrolü.....	23
4.9. CA-I ve CA-II Enzimleri Aktiviteleri Üzerine Komplekslerin Etkilerinin Belirlenmesi.....	23
5. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	25
5.1. Elementel Analiz Verileri.....	25
5.2. Komplekslerin Termik Analiz Çalışmaları.....	26
5.3. Komplekslerin FT-IR Spektrumu.....	32
5.4. Komplekslerin X-ışınları.....	39

5.4.1. [Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] molekölünün kiristal yapısı.....	39
5.4.2. [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin kiristal yapısı.....	42
5.4.3. [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂] kompleksinin kiristal yapısı.....	45
5.4.4.[Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksinin kiristal yapısı.....	47
5.5. [Co(mef) ₂ (4-pic) ₂] ve [Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂] Kompleksleri İçin Önerilen Yapı.....	51
5.6. İnsan Eritrosit CA-I ve CA-II Enzimlerinin Afinite Kromatografisi ile Saflaştırma Basamakları Sonuçları.....	52
5.7. İnhibisyon Çalışmaları Sonuçları.....	53
6. SONUÇLAR.....	59
KAYNAKLAR.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. [Co(mef) ₂ (Hım) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin açık yapısı.....	4
Şekil 2.2. [Cu(mef) ₂ (phen)] kompleksinin açık yapısı.....	5
Şekil 2.3. [Zn(mef-O) ₂ (Hpko-N,N') ₂]EtOH kompleksinin açık yapısı.....	6
Şekil 2.4. [Cd(mef) ₂ (CH ₃ OH)] _n kompleksinin açık yapısı.....	7
Şekil 2.5. (A) [Co(fluf-O,O') ₂ (bipyam)] ve (B) [Co(mef-O,O') ₂ (bipyam)] kompleksinin açık yapısı.....	8
Şekil 3. 1. Mefenamik asitin molekül yapısı.....	12
Şekil 3. 2. Mefenamil asitin metala bağlanma şekilleri.....	13
Şekil 3. 3. Ağrı iletim yolları ve modülatör mekanizmaların basitleştirilmiş şeması (NSAİ, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar; NMDA ant., NMDA antagonistleri; PG' ler, prostaglandinler; CGRP, kalsitonin geni ile ilişkili peptit).....	16
Şekil 5.1. [Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin termik analiz eğrisi.....	26
Şekil 5.2. [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin termik analiz eğrisi.....	27
Şekil 5.3. [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂] kompleksinin termik analiz eğrisi.....	28
Şekil 5.4. [Co(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksinin termik analiz eğrisi.....	29
Şekil 5.5. [Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksinin termik analiz eğrisi.....	30
Şekil 5.6. [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksinin termik analiz eğrileri.....	31
Şekil 5.7. [Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin FT- IR spektrumu.....	32
Şekil 5.8. [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] komplekslerinin FT- IR spektrumu.....	32
Şekil 5. 9. [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂] komplekslerinin FT-IR spektrumları.....	33
Şekil 5. 10 [Co(mef) ₂ (4-pic) ₂] komplekslerinin FT- IR spektrumları.....	33
Şekil 5.11. [Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksinin FT- IR spektrumları.....	34
Şekil 5.12. [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksinin FT- IR spektrumları.....	34
Şekil 5.13. 3-pikolin ligandının FT-IR spektrumları.....	35
Şekil 5.14. 4-pikolin ligandının FT-IR spektrumları.....	35
Şekil 5.15. Mefenamik asit ligandının FT-IR spektrumları.....	36
Şekil 5.16. [Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂](1), [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂](2), [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂](3) komplekslerin far-IR spektrumları.....	38
Şekil 5.17. [Co(mef) ₂ (4-pic) ₂](4), [Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂](5) ve [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂](6) komplekslerinin far IR spektrumları.....	38
Şekil 5.18. Mefenamik asit, 3-pikolin ve 4-pikolin ligantlarının far IR spektrumları.....	39

Şekil 5.19. [Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin molekül yapısı.....	40
Şekil 5.20. [Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin π · π etkileşimi gösterimi....	41
Şekil 5.21. [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin molekül yapısı.....	43
Şekil 5. 22. [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin packing diyagramı.....	44
Şekil 5.23. [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂] kompleksinin molekül şekli.....	46
Şekil 5.24. [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂] kompleksinin C-H···π ve π···π etkileşimi.....	46
Şekil 5.25. [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksinin molekül şekli.....	48
Şekil 5.26. [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksinin π···π etkileşimi.....	49
Şekil.5.27. [Co(mef) ₂ (4-pic) ₂] ve [Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksleri için önerilen yapılar.....	52
Şekil 5.28. CA-I için % Aktivite / [Kompleks konsantrasyonu] eğrisi ([Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂], [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂], [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂], [Co(mef) ₂ (4-pic) ₂], [Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂], [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂], Mefenamik acid, Asetazolamid (AZA), [3-Picoline] and [4-Picoline],sırasıyla).....	54
Şekil 5.29. CA-II için % Aktivite / [Kompleks konsantrasyonu] eğrisi ([Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂], [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂], [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂], [Co(mef) ₂ (4-pic) ₂], [Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂], [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂], Mefenamik acid, Asetazolamid (AZA), [3-Picoline] and [4-Picoline],sırasıyla).....	55
Şekil 5.30. CA-I için Lineweaver-Burk eğrileri kullanılarak komplekslerin Ki değerlerinin ve inhibisyon tiplerinin belirlenmesi ([Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂], [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂], [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂], [Co(mef) ₂ (4-pic) ₂], [Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂], [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂], Mefenamik acid, Asetazolamid (AZA), [3-Picoline] and [4-Picoline],sırasıyla).....	56
Şekil 5.31. CA-II için Lineweaver-Burk eğrileri kullanılarak komplekslerin Ki değerlerinin ve inhibisyon tiplerinin belirlenmesi ([Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂], [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂], [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂], [Co(mef) ₂ (4-pic) ₂], [Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂], [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂], Mefenamik acid, Asetazolamid (AZA), [3-Picoline] and [4-Picoline].....	57

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. N Grubu içeren ligantlar ve özellikleri.....	9
Tablo 5.1. Komplekslerin renkleri, molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verimleri.....	25
Tablo 5.2. [Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin hidrojen bağlarının gösterimi	42
Tablo 5.3. [Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları.....	42
Tablo 5.4. [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksinin hidrojen bağlarının gösterimi	44
Tablo 5.5. [Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları.....	45
Tablo 5.6. [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları.....	47
Tablo 5.7. [Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂] kompleksinin hidrojen bağlarının gösterimi.....	47
Tablo 5.8. [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları.....	49
Tablo 5.9. [Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂] kompleksinin hidrojen bağlarının gösterimi.....	49
Tablo 5.10. Komplekslere ait kristalografik veriler.....	50
Tablo 5.11. Afinite kolonundan insan kanından elde edilen enzim hemolizatında enzim ünitesi, spesifik aktivite ve hemolizattan saflaştırılan CA-I ve CA-II enzimlerinin enzim ünitesi, spesifik aktivite ve saflaştırma sonuçları.....	52
Tablo 5.12. CAI ve CAII izoenzimleri esteraz aktiviteleri üzerinde inhibisyon etkisi gösteren mefenamic asit, mefenamic asitten türetilen kompleksler ve AZA için IC ₅₀ , K _i değerleri ve inhibisyon tipleri.....	58

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

\AA	Angstrom (10^{-9} m)
λ	Dalga boyu, m
μL	Mikrolitre (10^{-6} l)
ν	Frekans, s^{-1}
<i>mef</i>	Mefenamik asit
(2- <i>aepy</i>)	2-aminopiridin
(3- <i>pic</i>)	3-pikolin
(4- <i>pic</i>)	4-pikolin

Kısaltmalar

CA	Karbonik Anhidraz
COX	Siklooksijenaz
DTA	Diferansiyel Termik Analiz
DTG	Türevsel Termogravimetri
DMSO	DimetilSülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
LO	Lipoksijenaz Enzimi
NMDA ant.	N- Metil- D- Aspartik Asit antagonistleri
NSAİİ	Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaç
PG	Prostaglandinler

1. GİRİŞ

İnsanların yaşamış olduğu en önemli problemlerin başında şüphesiz sağlık problemleri gelmektedir. Her çağın ve her dönemin en önemli sorunu sağlık problemleri olmuş ve bu problemlerin çözümleri araştırılmıştır. Önceleri bitkisel yollarla yapılan ilaç tedavileri özellikle son yüzyılda kimyasal ilaçlarla desteklenmektedir. 1950'li yıllarda fenilbütazon, mefenamik asit, ibuprofen ve indometazin gibi bileşikler ilaç olarak piyasaya çıkarılmış ve kullanılmıştır.

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) tarihçesine kısaca gözetildiğinde; kolşisinin ilk kez 1820'de, salisilik asitin 1860'da tanımlanmış ve Felix Hoffman ilk Aspirin tableti 1897'de sentezlemiştir. NSAİİ nitelendirilmesi ilk kez 1949 yılında fenilbutazon'un sentezlenmesi ile aynı döneme tekabül etmektedir. Etki mekanizmaları konusunda yaptığı araştırma ve çalışmaların sonucunda John R. Vane ilk defa 1971'de siklooksijenaz (COX) enzimini tanımlamıştır ve bu buluşla Nobel ödülü almaya hak kazanmıştır. Prostoglandin endoperoksit sentetaz (siklooksijenaz) enzimi ise ilk defa 1976 yılında sentezlenerek elde edilmiştir. Bahse konu olan NSAİİ'ler ile ilgili son gelişme olan COX' un tek bir molekülden oluşmadığı, birden fazla izomerlerinin ve bu izomerlerinde farklı işlevlerinin olduğunun anlaşılması 1990 yılında gerçekleşmiştir.(Şentürk, 2014)

Çoğu NSAİİ'ler zayıf asidiktirler ve pKa'ları 3-5 aralığındadır. Mide ve bağırsak mukozasından iyi emilirler. Plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanırlar (tipik olarak >95%). Genellikle albümine bağlanarak taşınırlar böylece dağılım hacimleri yaklaşık olarak plazma hacmine çok yakın değerdedir. Çoğu NSAİİ' ler karaciğerde oksidasyon ve konjugasyon ile inaktif metabolitlerine metabolize olurlar ve tipik olarak idrarla atılırlar. Hastalık durumlarında metabolizma anormalleşebilir ve normal dozda dahi vücutta birikim oluşabilir. İbuprofen ve diklofenak kısa yarı ömre sahiptir (2-3 saat). Bazı NSAİİ' lar (tipik olarak oksikamlar) çok uzun yarı ömre sahiptirler (örneğin 20-60 saat) (Rostomud vd., 2002).

NSAİİ' lerin yarı ömrü kısadır ve genellikle altı saat veya altındadır. Günlük alımları üç-dört doz şeklindedir. İlacın alımından sonra 24-36 saatte stabil plazma seviyelerinde değişiklikler görülebilir. Sinoviyadaki ve plazmadaki konsantrasyonları karşılaştırılacak olursa sinoviyadaki konsantrasyonu genellikle plazmadakinden düşüktür. Bu vb dezavantajları elimine etmek için bu gruptaki ilaçların bazıları 'yavaş salınımlı' tabletler olarak piyasada yer almaktadır (Altuğ, 2013).

NSAİİ'lerin reçete edilme oranı incelendiğinde dünyada en sık reçete edilen ilaç grupları içerisinde yer aldığını görüyoruz. Örneğin; 2009 yılında Hollanda'da 3 milyon hasta reçetesinde NSAİİ ye rastlanmakta iken; yine aynı yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde bu rakam; sık tüketilen NSAİİ'lardan olan naproksen ve ibuprofen reçetesi toplam 40 milyon kutudur. IMS (International Medical Statistic) verilerine göre Türkiye'de ise 2013 yılında reçete edilen NSAİİ sayısı 120 milyondur (Eminler vd., 2014).

Kullanım alanları incelendiğinde ise NSAİİ' ler romatizmal ve yumuşak dokuları ilgilendiren ve ağrıya sebep olan inflamatuvar durumların tedavisinde kullanılır. NSAİİ ilaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları farklıdır. Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde reçeteye yazılan ilaçların % 4,5 u NSAİİ ilaçlardır (Kapıcıoğlu, 2007).

İlaç bağımlılığı yapmamaları, uyuşukluk ve bilinç bulanıklılığı şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmamalarından dolayı narkotik olmayan NSAİİ' ler, ağrılı hastaların çoğunda kullanılır. Kullanım alanlarında özellikle romatizmal, baş ağrısı, migren, diş ağrısı, ameliyat sonrası ağrılar, böbrek sancısı, iltihaplanma ve doku zedelenmesi yüzünden oluşan hafiften orta dereceye kadar ağrılar yer alır ve uzun süre ilaç kullanılacaksa ilk sırada tercih edilirler. NSAİİ' ların analjezik etkileri incelenecek olursa bu etkiyi kısmen santral sinir sisteminde ağrıyla ilgili sinapslarda prostaglandin etkinliğini azaltarak yaptığı düşünülmektedir. Genel olarak NSAİİ' lerin çoğu oral alımdan sonra hızlı bir şekilde ve büyük bir kısmı absorbe olur. Yine hemen hemen birçoğu karaciğerde inaktif metabolitlerine

evrilir ve dışarı atılımı ise esas olarak idrar ile olur. Lakin bazı NSAİİ ve metabolitlerinin safra kesesi ile atılımı da mevcuttur (Altuğ, 2013).

NSAİİ'lerin laboratuvar çalışmalarında in vitro ve de hayvan deneylerinde cilt kanserlerinde koruyucu etkisinin olduğu belirtilmektedir. Deri kanserlerinde siklooksijenaz 2 inhibitörlerinin %90 koruyucu etkisinin olduğu, var olan tümörün gelişimini azaltarak tümörü gerilettiği, tümör sayısında ve çok odaklı yerleşiminde gözle görünür bir azalma sağladığı belirtilmiştir. Epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalarda NSAİİ ve özellikle seçici COX-2 ilaçların bazı tümör tiplerini iyileştirdiği ve bu ilaçların koruyucu özelliklere sahip olduğuna dair bilgiler artarak devam etmektedir. Diklofenak ile yapılan çalışmalarda ise COX-2'yi baskı altına alarak kanserli dokular üzerine etki ettiği belirlenmiştir. Yine yapılan çalışmalarda nonsteroidalantiinflamatuvarların kalın bağırsak, göğüs, prostat ve akciğer kanserlerinde koruyucu etki gösterdikleri bildirilmektedir (Satılmış ve Bilgili, 2013).

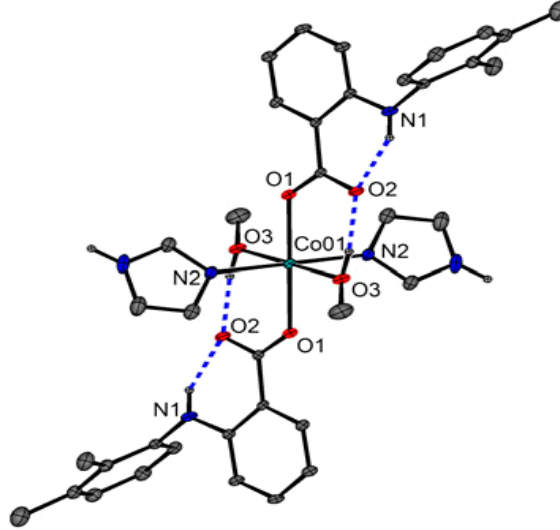
2. KAYNAK ÖZETİ

Mefenamik asit ligandının literatürdeki sentezlenen kompleksleri incelendiğinde karboksil grubu oksijen atomu, azot atomu ve karboksil grubu oksijenleri ile de metale koordine olabildiği görülmüştür. Mefenamik asit metal iyonuna tek dişli bağlandığı gibi çift dişli de bağlanabilmektedir.

2.1. $[\text{Co}(\text{mef})_2(\text{HIm})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ Kompleksi

Tabrizi vd.' nin yaptıkları çalışma sonucunda sentezledikleri $[\text{Co}(\text{mef})_2(\text{HIm})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksinin yapısal karakterizasyonu yapılmış ve heterojen katalizör özelliği incelenmiştir. Bunun neticesinde, aktif olmayan uç alkenlerin epoksidasyona dönüşme reaksiyonlarını etkili bir şekilde katalizlediği belirlenmiştir (Tabrizi vd., 2015)

Mefenamik asit kobalt metaline karboksil grubundaki tek oksijen atomu ile tek dişli ligant olarak koordine olmuştur. Yapı altı koordinasyon sayısına sahip oktahedral geometridir.

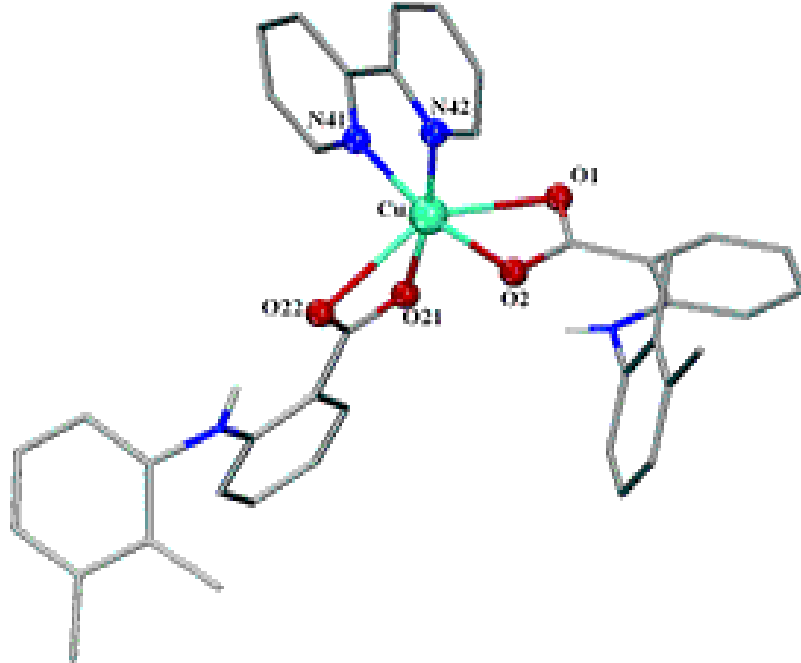


Şekil 2.1. $[\text{Co}(\text{mef})_2(\text{HIm})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksinin açık yapısı

2.2. [Cu(mef)₂(phen)] Kompleksi

Dimiza vd' nin yaptıkları çalışmada mefenamik asit ve bakır iyonu kullanılarak bunların 2,2'-bipiridin, 1,10-fenantrolin, 2,2'-bipiridilamin ve piridin ligantları içeren karışık ligantlı metal kompleksleri sentezlenmiştir. Komplekslerin yapıları X-ışınları tek kristal ile aydınlatılmıştır. Bütün sentezlenen komplekslerin antioksidan özellikleri, serbest radikal aktiviteleri ve aynı zamanda soya lipoksigenaza karşı in vitro inhibisyon aktivitelerine bakılmıştır. Mefenamik asit ve bunun kompleksleri, insan ya da sığır serum albümini proteini nispeten yüksek bir bağlanma sabiti değerlerine sahip olan iyi bir bağlanma eğilimi gösterirler (Dimiza vd., 2011).

Mefenamik asit bakır metaline karboksil grubundaki iki oksijen atomu ile çift dişli ligant olarak koordine olmuştur. Yapı altı koordinasyon sayılı oktahedral geometridir.

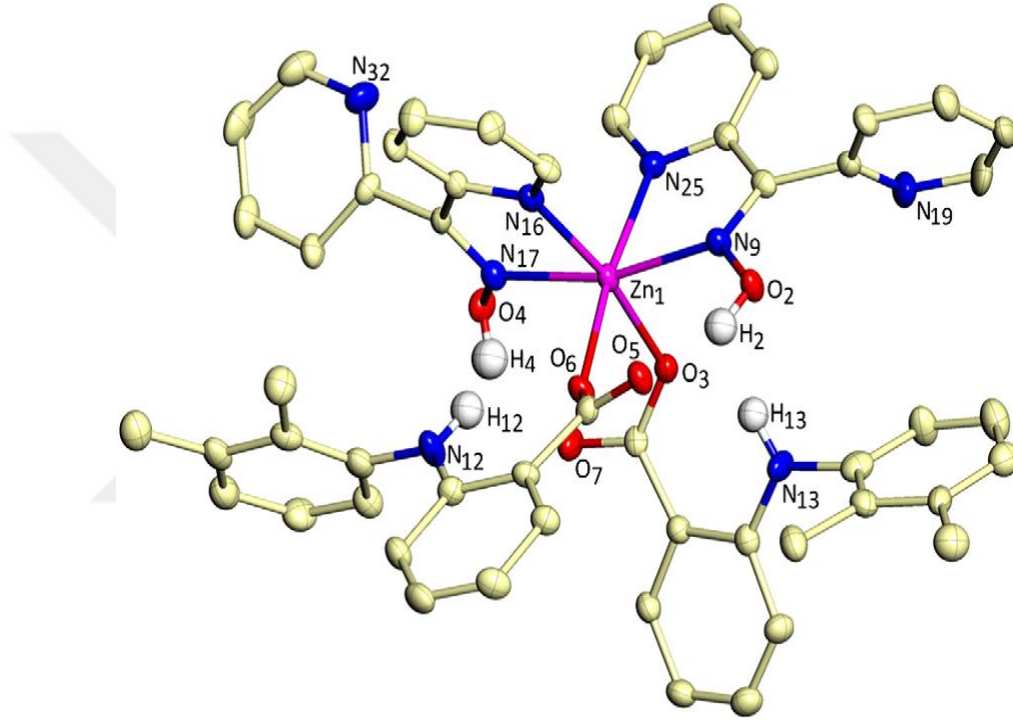


Şekil 2.2. [Cu(mef)₂(phen)] kompleksinin açık yapısı

2.3. [Zn(mef-O)₂(Hpko-N,N')₂]EtOH Kompleksi

Çinko komplekslerinin antioksidan kapasite ve DNA- etkileşim çalışmaları, DNA Bağlanması ve albimin bağlanması aktiviteleri incelenmiştir ve iyi bir bağlanma afinitesi sergilemiştir (Tarushi vd., 2013).

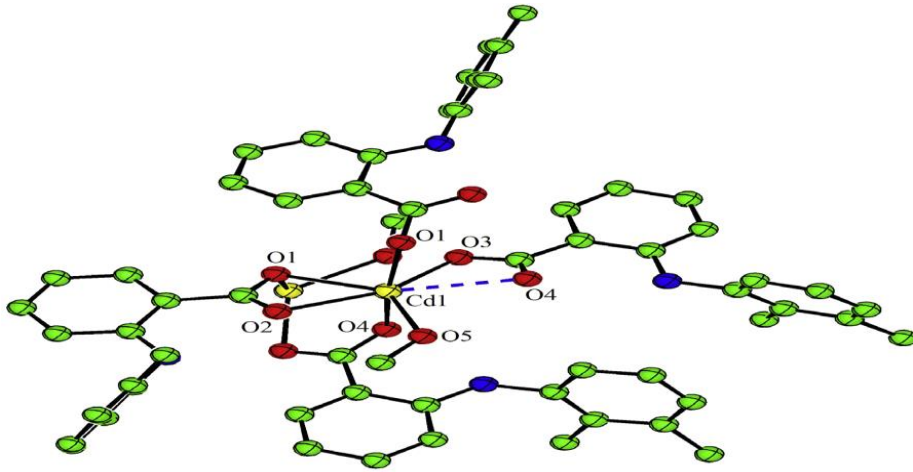
Mefenamik asit metale tek dişli ligant olarak bağlanmıştır. Yapı altı koordinasyon sayılı oktahedral geometrilidir.



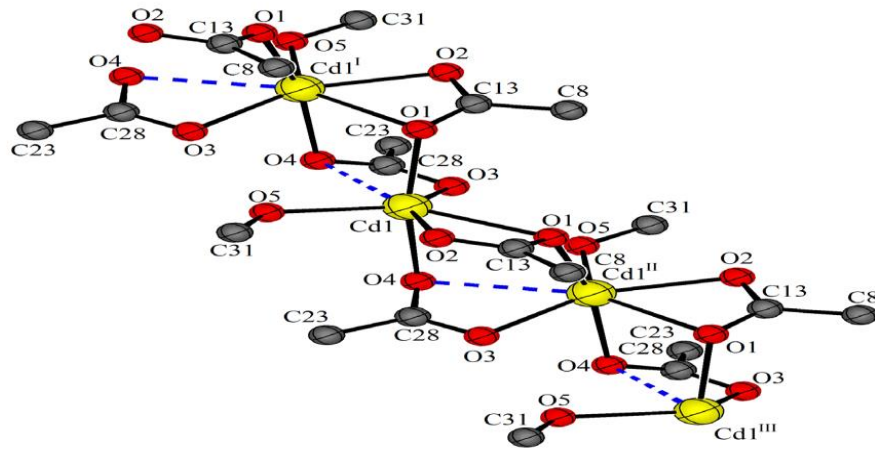
Şekil 2.3. [Zn(mef-O)₂(Hpko-N,N')₂]EtOH kompleksinin açık yapısı

2.4. [Cd(mef)₂(CH₃OH)]_n Kompleksi

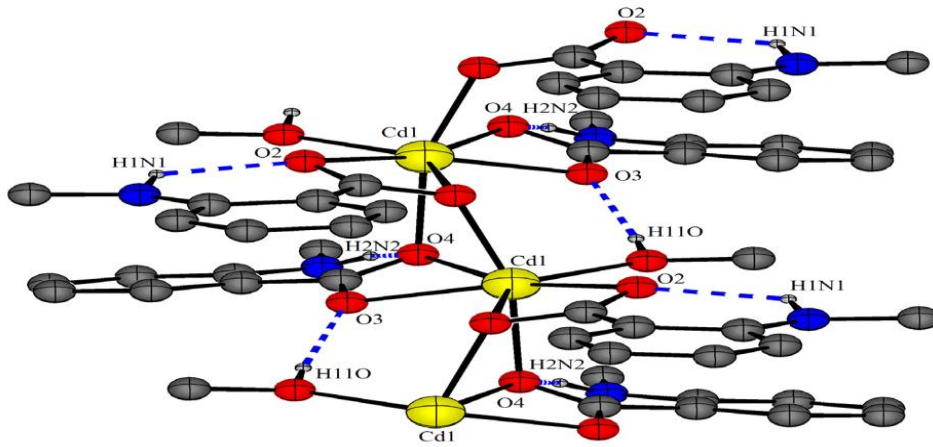
Tabrizi vd.'nin yaptıkları çalışmada [Cd(mef)₂(CH₃OH)]_n sentezlenmiştir. Elde edilen ürünün yapısal özellikleri FT-IR ve UV-Vis yöntemleri ve X-ışınları tek kristal yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Uygulanan materyal ve yöntemle sentezlenen ürünün antimikrobiyal, antibakteriyel ve meme kanserine karşı olan etkileri incelenmiş ve sentezlenen kompleksin saf mefenamik aside göre daha etkin olduğu belirlenmiştir (Tabrizi vd., 2015).



(A)



(B)

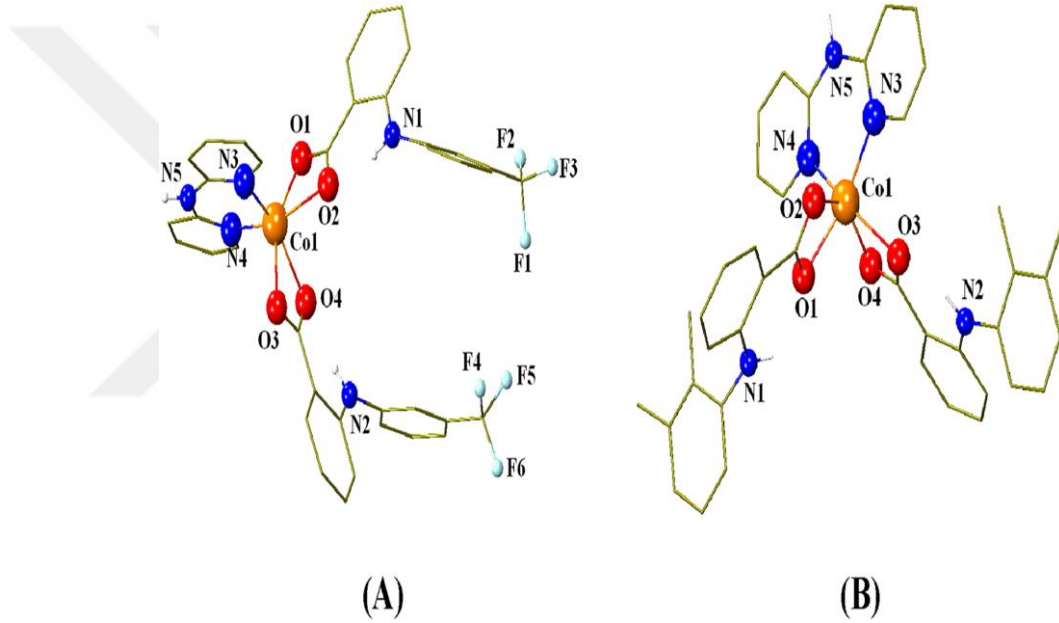


(C)

Şekil 2.4. $[Cd(mef)_2(CH_3OH)]_n$ kompleksinin açık yapısı

2.5. (A) [Co(fluf-O,O')₂(bipyam)] ve (B) [Co(mef-O,O')₂(bipyam)] Kompleksi

Tsiliou vd.'nin CoCl₂.2H₂O tuzu ile non-steroidal anti-inflammatuar ilaç maddeleri olan diflunisal, flufenamik asit, mefenamik asit ve niflumik asit ile birlikte azot grubu içeren ikincil ligantlar (2,2'-bipiridin, 1,10-fenantrolin, 2,2'-bipiridilamin) kullanılarak kobalt kompleksleri sentezlenmiş ve hem yapısal hem de spektroskopik olarak karakterize edilmektedir. Ayrıca komplekslerin in vitro olarak albümin, DNA bağlanma ve antioksidan özellikleri incelenmiş ve serbest NSAİİ' lere göre daha etkin olduğu belirlenmiştir (Tsiliou vd., 2015).



Şekil 2.5. (A) [Co(fluf-O,O')₂(bipyam)] ve (B) [Co(mef-O,O')₂(bipyam)] kompleksinin açık yapısı

2.6. [Bi(L)₃]_n, L = diflunisal (difl), Mefenamato (mef) veya Tolfenamato (tolf) Kompleksi

Hawksworth vd.'nin (2014) bizmut ve diflunisal, mefenamik asit ve tolfenamik asit kullanılarak [Bi(L)₃] kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin

hem kolon kanseri üzerine etkisi hem de mide özelliklerini değerlendirmek için tedavi yöntemlerinde kullanımı incelenmiştir (Hawksworth vd., 2014).

2.7. 3- Pikolin, 4- Pikolin Ligantlarının Özellikleri

Tablo 2.1. N-Grubu içeren ligantlar ve özellikleri

Ligantlar	Molekül Ağırlığı (g mol ⁻¹)	Kapalı Formül	Kimyasal Formül
3-pikolin (3-pic)	93	...	C ₆ H ₇ N
4-pikolin (4-pic)	93		C ₆ H ₇ N

Pikolinler endüstriyel laboratuvar ortamında çözücü olarak kullanılmaktadır. Literatürde 3-pikolin (3-pic) ligandının platin ve palladium metalleri ile sentezlenen komplekslerinin antitümör aktivitesi üzerine çalışmalarına da rastlanmaktadır (Giovagnini vd., 2005).

Hedef bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan piridin ve piridin türevleri başta biyokimya olmak üzere birçok endüstriyel alanda önem taşımaktadır. Böcek ve mantar ilaçlarında, kumaş boyalarında, kauçuk kimyasında, dezenfektanlarda, patlayıcı madde ve tutkal yapımında kullanıldığı gibi vitaminlerde ve yiyeceklerde lezzet vermek için katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır.

3. KURAMSAL TEMELLER

3.1. NSAİİ'lerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

- Salisilatlar: Aspirin ve sodyum salisilat.

- Para-aminofenol türevleri: Asetaminofen ve fenasetin (bu grubun diğerlerinden farklı olarak antiinflamatuvar etkileri yoktur.)
- Pirazolon türevleri: Aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum, fenilbutazon, oksifenbutazon
- Profenler: İbuprofen, fenoprofen, ketoprofen. Naproksen
- Fenilasetik asid türevleri: Diklofenak sodyum, nabumeton, fenklofenak
- İndol asetik asid türevleri: İndometazin, tolmetin, ketorolak, trometamol, sulindak
- Fenamik asid türevleri: Mefenamik asid, flufenamik asid, etofenamit
- Oksikamlar: Piroksikam, tenoksikam, prokuazon, metotrimoprazin, azapropazon, lornoksikam
- Siklooksijenaz-2 inhibitörleri: Meloksikam, nimesulid, etodolak, selekoksib, rofekoksib (Gerald, 2004)

3.2. NSAİİ Grubu Bazı İlaçlar ve Özellikleri

Mefenamik asidin, diğer gruptaki ilaçların çoğu gibi, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Aspirininkine eşit derecede analjezik etki yapar. Romatizmal iltihap ve diğer iltihaplanmada kullanılır. Reflü ve özellikle ishale neden olur.

Ülserojenik etkisi ve gastrointestinal kanama yapma eğilimi, aspirinde olduğu kadar belirgin olmamakla beraber, nadiren barsak ülseri ve gastrointestinal kanama yaptığı bildirilmiştir. Kanda üre düzeyini yükseltir; idrarda eritrosit, lökosit ve albumin miktarını artırır. Kemik iliği depresyonu ve ciltte döküntülere neden olabilmektedir. Gebelerde tavsiye edilmemektedir.

Aspirin asetik asidin salisilat esteridir. Aspirin siklooksijenazı (prostoglandin sentetaz) geri dönüşsüz bir şekilde asetiller ve inaktive eder. Aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların genel özelliklerine ek olarak, ürik asidin ürinersekresyonunu artırır ve proksimal renal tübülden reabsorbsiyonunu inhibe ederek serum ürik asit düzeyini düşürür.

Acetaminophen (Parasetamol) şiddetli baş ağrıları; kas, sinir ve diş ağrıları; nezle; grip ve sinüzite bağlı ağrı ve ateş durumunda; romatizma ve eklem ağrılarında ve ateşte kullanılır.

Diklofenak Sodyum bir fenil asetik asit türevi nonsteroid antiinflatuar ilaç olan diklofenak, yapısal ve farmakolojik olarak mefenamik asit ve meklofenamat sodyuma benzer. Diklofenanın analjezik potansiyeli indometazin, sulindak veya kodein kadarken, aspirin ve naproksenden 5-15 kat fazladır. Diklofenanın ürikozürük aktivitesi yoktur.

İbuprofen propiyonik türevi bir nonsteroid antiinflatuar ilaçtır. Analjezik ve antiinflatuar etki gücü salisilatlarla benzer, indometazin ve fenilbutazondan ise daha zayıf etkilidir.

Gastrointestinal yan etkiler bakımından aspirin ve naproksenden daha iyi tolere edilir. İbuprofeni ürikozürük aktivitesi yoktur.

İndometazin indolasetik asit türevi bir nonsteroid antiinflatuar ajan olan indometazin, yapısal ve farmakolojik olarak sulindağa benzer. İndometazin siklooksijenaz enziminin en potent inhibitörlerinden biridir. İndometazin (ve diğer bazı nonsteroid antiinflatuar ilaçlar) inflamatuvar süreçte rol oynayan, prostoglandin etkisiyle oluşan antikorlarla etkileşir. Prematüre ve yenidoğanlarda patent duktus arteriozusun kapanmasında etkilidir, kolsişin gibi gut artritinin tedavisinde antiinflatuar ajan olarak kullanılır. Ancak ilacın ürikozürük aktivitesi yoktur ve kronik gut tedavisinde yararlı değildir. Primer dismenore ağrısını gidermede aspirinden daha etkilidir. Aspirinden 20 kat daha güçlü bir ajandır.

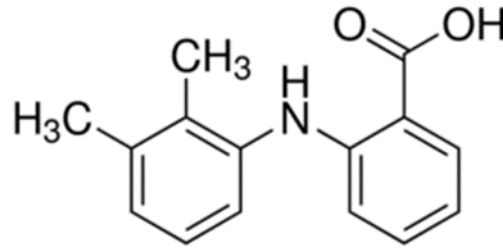
Ketoprofen propiyonik türevi bir nonsteroid antiinflatuar ajan olan ketoprofen, yapısal ve farmakolojik olarak ibuprofen ve naproksene benzer. Analjezik etkinliği indometazininkine yakındır ve ibuprofen ve aspirinden 20 kat güçlüdür.

Gastrointestinal olarak aspirinden daha iyi tolere edilir ve eşdeğer dozlarda daha az gastrik mukozal zarara yol açar. Ürikozürük aktivitesi yoktur.

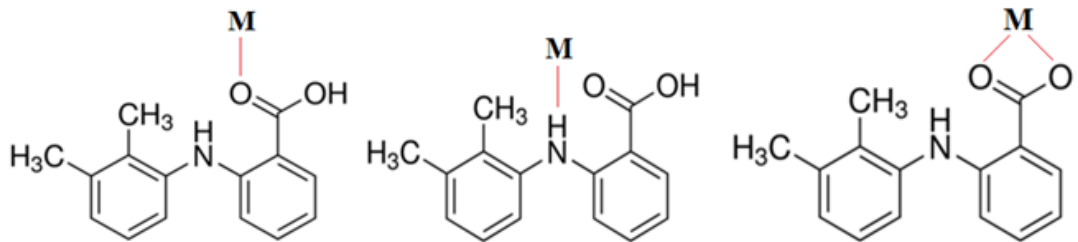
Naproxen propionik türevi bir nonsteroid antiinflamatuvar ajan olan naproksen, yapısal ve farmakolojik olarak ibuprofen ve ketoprofene benzer. Yarı ömrü uzun olup, günde iki kez kullanımı efektif olan tek nonsteroid antiinflamatuvar ajandır. Ticari olarak asit formu (naproksen) veya sodyum tuzu formu (naproksen sodyum) bulunur. Sodyum tuzu oral alımı takiben daha hızlı emilir ve daha yüksek plazma düzeylerine ulaşır (275 mg naproksen sodyum 250 mg naproksene eşdeğerdir). Analjezik etki açısından ketoprofen veya piroksikama benzer. İbuprofen veya aspirinden üç kat daha güçlüdür. Gastrointestinal olarak aspirinden daha iyi tolere edilir. Eşdeğer dozları daha az gastrik mukoza zararına yol açar. Naproksenin ürikozürik aktivitesi yoktur (Erdine, 2007)

3.2.1. Mefenamik asitin kullanım alanları ve özellikleri

Romatizmanın enflamatuvar ve dejeneratif şekilleri; eklem ağrılarında, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem-dışı romatizma ağrılarında kullanılmaktadır. Ağrı kesici, ateş düşürücü ve iltihaplanmayı azaltıcı etkiye sahiptir.



Şekil 3. 1. Mefenamik asitin molekül yapısı



Şekil 3. 2. Mefenamil asitin metala bağlanma şekilleri

Mefenamik asit, karboksil oksijeni ve azot üzerinden metale tek dişli ligant olarak koordine olabildiği gibi karboksil grubundaki iki oksijen ile de metale bağlanarak çift dişli ligant özelliği de sergilemektedir.

3.2.1.1. Mefenamik asit ve türevlerinin enzim aktiviteleri üzerine etkisi

Enzimler, canlı organizmalardaki kimyasal reaksiyonları katalizleyen ve hiçbir yan ürün oluşmaksızın %100'lük bir ürün verimi sağlayan biyolojik katalizörlerdir. Katalitik RNA moleküllerin küçük bir grubunun dışında bütün enzimler protein yapısındadır (Keha ve Küfrevioğlu 2004).

Enzimler substratlarına ve katalizledikleri reaksiyon tiplerine göre son derece spesifiktirler. Genellikle bir enzim sadece bir kimyasal reaksiyonu veya aynı tip benzer reaksiyonları katalizler (Keha ve Küfrevioğlu, 2004; Lehninger, 2005).

Bununla birlikte, aynı canlı türünde aynı reaksiyonu katalizleyen ancak farklı kimyasal ve fiziksel özellikleri olan enzimler de vardır. Bu tip enzimlere izoenzim denir. İzoenzimlerin substratlarına, kofaktörlerine ve inhibitörlerine karşı ilgileri farklıdır. İzoenzimlerin başlıca özellikleri arasında aminoasit sayı ve sırasının farklı olması, izoelektrik noktalarının farklı olması, her bir izoenzimin farklı geninin olması ve elektroforetik hareketliliklerinin farklı olması sayılabilir. İzoenzimler farklı dokularda lokalize olabildiği gibi, bir hücrenin farklı subsellüler fraksiyonlarında da yerleşebilirler. İzoenzimlere örnek olarak bu tez kapsamında çalışılan karbonik anhidraz, verilebilir Devlin (2002). Karbonik anhidrazın şimdiye kadar 16 tane izoenziminin olduğu tespit edilmiştir.

Bazı bileşikler tarafından enzimlerin *in vivo* ve *in vitro* aktivitelerinin azaltılması veya tamamen yok edilmesi olayına inhibisyon adı verilir. İnhibisyona sebep olan bileşiklere inhibitör denir. İnhibitörler genellikle küçük molekül yapısına sahip bileşikler veya iyonlardır. Enzim inhibisyonu biyolojik sistemlerde başlı başına bir kontrol mekanizması oluşturduğu için önemlidir. Birçok kimyasal madde, ilaç ve

zehirli bileşikler de fonksiyonlarını bu yolla gerçekleştirirler (Keha ve Küfrevioğlu 2004).

Karbonik anhidraz

Karbonik anhidraz bütün organizmalarda yaygın olarak bulunan ve aktif bölgesinde Zn^{2+} iyonu içeren bir metaloenzimdir (Karbonat hidroliz E.C.4.2.1.1). İlk defa sığır eritrositlerinde keşfedilen karbonik anhidraz (CA), canlılarda CO_2 'nin hidratasyonu ve HCO_3^- 'in dehidratasyonu reaksiyonlarını tersinir olarak katalizleyen önemli bir enzimdir (Supuran and Scozzafava 2001).

Karbonik anhidrazlar vücudumuzun çoğu büyüme ve organlarına dağılan mevcut proteinlerin önemli bir ailesidir Scozzafava vd, (2006). İnsanlarda CA'lar gastrointestinal sistem, üreme sistemi, sinir sistemi, böbrekler, ciğerler, deri ve gözde farklı dokularda bulunurlar (Supuran, 2004).

Karbonik anhidraz ilk olarak memeli eritrositlerinden izole edilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise, birçok farklı bitkisel ve hayvansal dokudan saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir. Enzimin memelilerdeki molekül kütlesi 30.000 Da civarında olduğu tespit edilmiştir (Feldstein and Silverman 1984; Krungkrai vd., 2001).

CA enzimi eritrositleri de kapsayan birçok dokuda pH düzenleyici enzim olarak ortaya konmuştur. CA enzimi asit-baz dengesine ilaveten pekçok metabolik süreçte görev almaktadır. Doku/organlar ile akciğer arasındaki CO_2 / bikarbonatın solunumu ve taşınmasıyla alakalı kritik fizyolojik süreçlerde, pH ve karbondioksit homeostazında, biyosentetik tepkimelerde (glukoneogenez, üre eldesi ve lipogenez), elektrolit salgılamasında, kemik geri emilimi, kireçlenme, tümörün oluşması ve başka pekçok patolojik ve fizyolojik olayda rol oynar (Chegwidden vd, 2000; Supuran and Scozzafava, 2000).

3.3. NSAİİ Grubu İlaçların Etki Mekanizması

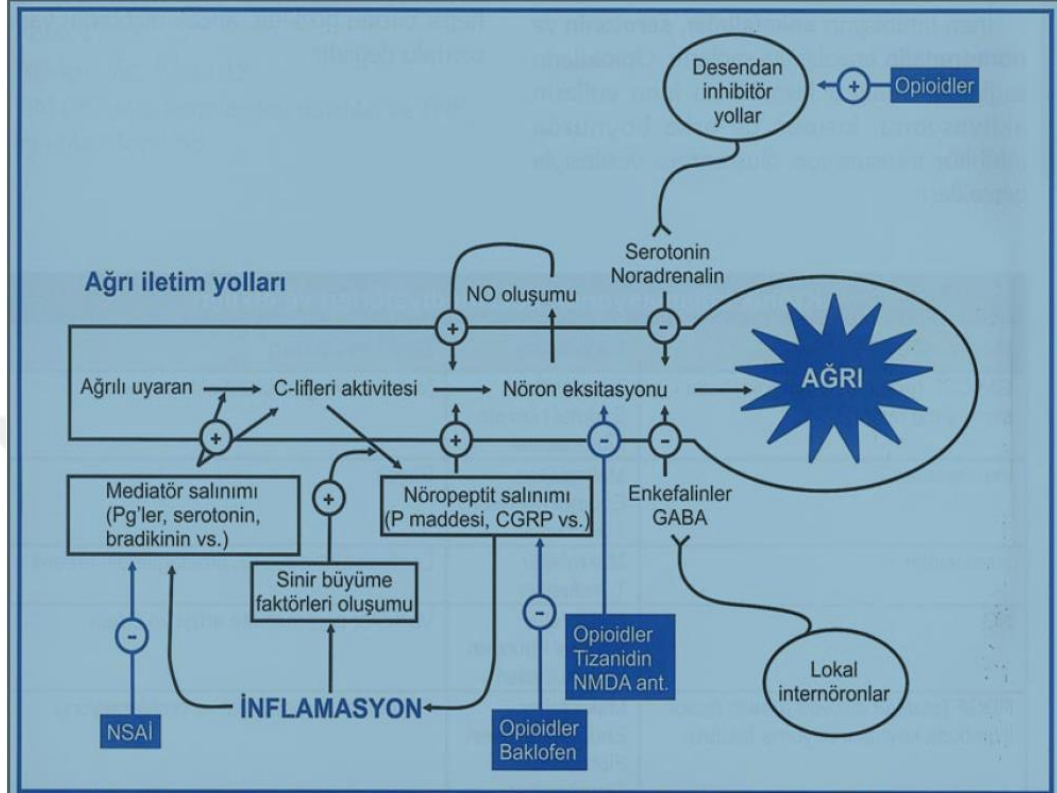
NSAİİ etki mekanizmalarından biri siklooksijenaz enzimi (COX) inhibisyonuna dayanır. COX araşidonik asit metabolizmasını ve dolayısıyla prostoglandin ve tromboksan sentezinin katalizörüdür. Prostaglandin sentezinin inhibe olmasıyla

NSAİİ in hem ağrı kesici hem de antiinflamatuvar etkileri ortaya çıkar. Prostaglandinlerin ağrı oluşumundaki etkileri azdır, ancak diğer inflamasyon mediatörleri ağrıya sebep olurlar. Prostaglandinler ayrıca vasodilatasyona ve hücre zarı geçirgenliğinin artışına sebep olurlar. NSAİİ inflamatuvar cevaptaki diğer mediatörleri etkilememelerine rağmen inflamasyonun klinik olarak azalmasını sağlarlar. NSAİİ çeşitli yollarla COX inhibisyonu yaparlar. Örneğin aspirin enzime serin üzerinden kovalen bağla bağlanır ve geridönüşümsüz olarak inhibisyon sağlar. Ibuprofen ve piroksikam COX 1 geridönüşebilir bir inhibisyona uğratırlar. İndometasin ve diklofenak gibi diğerleri ise lipooksijenaz üzerinden arasıdonik asit mekanizmasını ve dolayısıyla bir inflamasyon mediatörü olan lökotrienleri inhibe ederler (Kapıcıoğlu,2007).

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların antiinflamatuvar tesirlerini gösteren farklı mekanizmalar da bulunmaktadır;

1. Nötrofillerin aktivasyonunun bazı uyarıcılar vasıtasıyla inhibe edilmesi; monosit, nötrofilleri ve makrofajlar prostaglandinler tarafından aktive edilerek bunları inflamatuvar bölgeye dahil ederler. Prostaglandin sentezinin bu gibi ilaçlar tarafından inhibe edilmesi neticesinde, nötrofil lökositlerin aktivasyonu ve beraberindeki olaylar da inhibe edilir.
2. NSAİİ'ler tarafından aktif oksijen radikallerinin tutunması; Hem lipooksijenaz enzimi (LO) mekanizmasında hemde COX yolu sırasında hayli sitotoksik davranan aktif serbest oksijen radikalleri meydana gelir. NSAİİ'lar anti-inflamatuvar tesirlerini aktif oksijen radikallerini inflamasyon sahasında bağlayarak ya da bu radikallerin oluşumunu inhibe ederek gösterirler.
3. NSAİİ'ların lizozomal membranlarını stabilize etmesi: proinflamatuvar aktiflik haricinde lizozomal enzimler, kollajenin ve olası periartiküler kemiğin zayıflamasına sebep olurlar. Birçok NSAİİ çeşitleri, lizozomal enzimlerin salınımını lizozomların membran stabilizasyonu ile inhibe ederler. COX-2 enzimini keşfeden Simmons buna ilaveten 2002 yılında da COX-3 enzimini de elde etmiş ve bu COX-3 enziminin parasetamolle bağlantısını incelemiştir.

Parasetamolün ağrı ve ateş düşürücü özelliğinde başlıca COX-3 inhibisyonunun etkili olduğunu önermiştir.(Şentürk, 2014)



Şekil 3. 3. Ağrı iletim yolları ve modülatör mekanizmaların basitleştirilmiş şeması (NSAİİ, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar; NMDA ant., NMDA antagonistleri; PG' ler, prostaglandinler; CGRP, kalsitonin geni ile ilişkili peptit)(Altuğ,2013)

3.4. NSAİİ' lerin Kanser Hücreleri Üzerine Etkileri ve Kullanımları

NSAİİ' lerin kanser hücreleri üzerine etkileri çok iyi bilinmemektedir. Fakat prostaglandinlerin (PG) yükseltgenmesi, deoksiribonükleik asit (DNA) ikileşmesinde artma, DNA tamir mekanizmasında bozulma ve hücre ölümünün baskılanmasına yol açarak hasar görmüş hücrelerin birikimi sonucunda kanser gelişimine sebep olabileceği belirtilmektedir. Hem tümörü besleyen hem de tümör dokusuna komşu kan damarlarındaki COX2'nin artmasına sebep olarak, PG'lerin

tümör yayılımı ve metastazında vaskülarizasyon vasıtasıyla etki ettiği gösterilmektedir. Cilt kanserleri üzerine yapılan laboratuvar çalışmalarında ki hem in vitro hem de hayvan deneylerinde NSAİİ'lerin koruyucu etkisinin olduğu belirtilmektedir. Deri kanserlerinde siklooksijenaz 2 inhibitörlerinin %90 koruyucu özellik gösterdiği, mevcut tümörün gelişimini geriletmediği, tümör sayısında azalma sağladığı belirtilmiştir. Diklofenak ile yapılan çalışmalarda ise COX2'yi baskı altına alarak kanserli dokular üzerine etki ettiği belirlenmiştir. 1991 yılında, Thun ve ark. 'nın 8 yıl süren ve 600.000 gönüllünün düzenli olarak aspirin kullanımı ile gerçekleştiren bir çalışmasında, aspirinin kolon kanseri riskini % 40 oranında azalma sağladığı bildirilmektedir. Yine 1995 yılındaki Amerikada 90.000 hemşire'nin 10 yıl düzenli aspirin kullandığı bir çalışmayla da bu durum doğrulanmıştır. Ayda 16 defa ve üzeri aspirin alımının kolon kanseri ölüm oranını bariz olarak azalttığı bildirilmektedir (Satılmış ve Bigili, 2013).

3.5. NSAİİ Grubu İlaçların Yan Etkileri

Çoğu ilaçlarda olduğu gibi NSAİİ grubu ilaçlarda da yan etkiler görülmektedir. Yan etkilerin çok görülmesinin sebebi bu ilaçların yüksek dozda uzun süre kullanılmalarıdır.

- Mide –Bağırsak kanalı ile ilgili olası tesirleri mevcuttur. Ülserojen etkisi vardır ve bazen çok şiddetli olmak üzere kanamaya yol açabilir.
- NSAİİ grubu ilaçları kullanan hastaların genel olarak % 25'inde midede yanma hissi, hazımsızlık, karında şişlik hissi ve karında ağrı şeklinde gastrointestinal sistemle alakalı bazı yan etkiler oluşur. Ek olarak ülser oluşumu ve kanama gibi pekçok istenmeyen durumlar da yan etkiler arasında yer almaktadır (Şentürk, 2014).
- Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında geçici bozulmaya neden olabildikleri gibi yine kalp, karaciğer ve böbrek rahatsızlığı olan hastalarda da NSAİİ' ler akut böbrek yetmezliğine sebep olabilirler. (Kapıcıoğlu, 2007).
- Kanda eritrosit, lökosit ve albumin miktarını yükseltir, idrarda ise üre düzeyini artırır.

- Trombosit aktivasyonunun inhibe olması, morarmaya daha kolay yatkınlık ve kanama riskinde bir artış söz konusu olabilir.(Altuğ, 2013)
- Ciltte döküntülere neden olabilir.



4. METERYAL ve YÖNTEM

4.1. Materyal

4.1.1. Kullanılan kimyasal malzemeler

Deneysel çalışmalarda $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma, % 99,9), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma, % 99,9) ve $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Sigma, % 99,9) tuzları kullanıldı. Metal tuzlarıyla birlikte mefenamik asit (Sigma, 99.00%), 3-pikolin (Aldrich, 99.00%) ve 4-pikolin (Aldrich, 99.00%) ligantları kullanıldı. Çözücü olarak metanol ve etanol kullanıldı. Bu araştırmada, standart serum albümin (Sigma), Sepharose-4B (Sigma), Ltirozin (Sigma) ve p-nitrofenilasetat (Sigma) NaOH (Merck), fosforik asit (Merck), sülfanilamit (Merck), sülfürik asit (Merck), HCl (Merck), N,N'metilen bisakrilamid (Merck), NaHCO_3 (Merck), trihidroksimetilaminometan (Tris) (Merck), Na_2SO_4 (Merck), sodyum perklorat (Merck), akrilamid(Merck), Coomassie Brillant Blue

G-250 (Merck), CH₃COONa (Merck), glisin (Merck), brom timol mavisi (Merck), β-merkptoetanol (Merck), izoproponal (Merck), sodyum barbital (Merck) ve Coomassie Brilliant Blue R-250 (Merck) kullanılmıştır.

4.1.2. Kullanılan cihazlar

- 1- Komplekslerin elementel analizleri (C, H ve N analizi) Erzurum Fen Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda LECO CHNS-932 cihazı ile yapıldı.
- 2- Komplekslerin IR spektrumları KBr ile disk hazırlanarak Thermo Nicolet 6700 cihazıyla 4000-450 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında alındı.
- 3- PRIS Diamond TG/DTG marka TG/DTA/DTG termik analiz cihazı kullanıldı.
Elde edilen komplekslerin termik analizleri; platin krozelerde, hava atmosferinde, 10 °C/dak ısıtma hızında, durgun hava atmosferinde, 25-1000 °C aralığında kaydedilmiştir.
- 4- Komplekslerin X-ışınları tek kristal çalışmaları Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada D8-QUEST difraktometresi kullanıldı (Stoe ve Cie, 2002). Difraktometrelerde ışın kaynağı olarak MoK_α ışınması seçildi (λ= 0,71073 Å). Yapı çözümünde SHELX97, verilerin arıtılmasında SHELXL-97 yöntemi kullanıldı (Sheldrick, 1997). Tüm yapılar direkt metotlar kullanılarak çözüldü ve F²'ye bağlı SHELXL-2013 tam matris en küçük kareler yöntemine uygun olarak rafine edildi (Burnett ve Jhonson, 1996). Tüm hidrojen olmayan atomlar anizotropik parametrelerle rafine edildi. C atomlarının H atomları, farklı haritalardan bulunmuş ve daha sonra 0,93-0,96 Å'lık C-H mesafeleri ile binicilik atomları olarak muamele edilmiştir. Diğer H atomları, özgürce rafine edilmiş bir fark haritasında bulundu. Aşağıdaki prosedürler analizimize uygulanmıştır: veri toplama: Bruker APEX2; moleküler grafik için kullanılan program aşağıdaki gibidir: MERCURY programları; Yayın için materyal hazırlamak için kullanılan yazılımlar: WinGX.
- 5- UV-Vis çalışmalarında Shimadzu marka spektrofotometre kullanıldı.
- 6- pH ölçümleri OHAUS ST 3100F Masa Tipi pH metre ile yapıldı.

7- Karıştırma ve tartım işlemlerinde sırasıyla Elektro-mag ve Cat/M ısı kontrollü manyetik karıştırıcılar ve Chyo ve Avery Berkel 0.0001g duyarlıklı teraziler kullanıldı.

4.2. Yöntem

Co(II), Ni(II) ve Cu(II)–3-pikolin veya 4-pikolin–mefenamik asit komplekslerinin sentezinde süreç şöyledir;

4.2.1. [Co(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂], [Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂], [Cu(mef)₂(3-pic)₂], [Co(mef)₂(4-pic)₂], [Ni(mef)₂(4-pic)₂] ve [Cu(mef)₂(4-pic)₂] komplekslerinin hazırlanışı

MCl₂.xH₂O (0,3 mmol) tuzları metanolde 50 °C’ de karıştırılarak çözüldü. İçerisine 3-pikolin veya 4-pikolin (98µL, 0,6 mmol) ilave edilerek karıştırıldı. Ayrı bir beherde mefenamik asit ligandı (0,6 mmol) ve KOH 40 cm³ methanol içerisinde 50 °C’ de 1 saat karıştırılarak çözüldü. 1 saat sonra mefenamik asit çözeltisi metal tuzu içeren çözeltiye ilave edildi. 1 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Elde edilen numuneler süzülüp kurutulduktan sonra diğer işlemler ve spektroskopik ölçümleri için muhafaza edildi.

4.3. Deneyde Kullanılan Kanın Temini

Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi’nden taze olarak alınan insan kanı +4°C’de uygun şartlarda saklanmıştır.

4.4. Enzim Saflaştırma Çalışmaları

4.4.1. Hemolizatın hazırlanması

Çalışmamızda ilk olarak kan örneği yaklaşık 15 dakika süresince 2500rpm’de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üst kısımdaki plazma sıvısı ve lökosit tabakası pastör pipetle alındı ve alt kısımdaki eritrosit peleti ise 154.10⁻³ M NaCl çözeltisiyle

substrat olarak kullanılan p-nitrofenilasetatı 348 nm'de absorpsiyon veren p-nitrofenol veya p-nitrofenolata hidroliz etmektedir. 348 nm'de p-nitrofenol ve p-nitrofenolat'ın her ikisi aynı absorbansı göstermektedir. Bu yüzden fenol grubundaki H⁺ iyonunun ayrışıp ayrışmaması ölçümü etkilememektedir (Armstrong vd. 1966; Verpoorte vd. 1967). Bu dalga boyunda p-nitrofenilasetatın çok az absorpsiyonu olduğundan, kör olarak kullanılmaktadır.

4.6. Protein Tayini

4.6.1. Kalitatif protein tayini

Kalitatif protein tayini, UV-Vis. Cihazında 280 nm dalgaboyunda proteinlerde bulunan triptofan ve tirozinin maksimum absorpsiyon vermesi esasına göre yapılmaktadır (Segel, 1968). Kromatografik proseslerle toplanan eşit hacimdeki bütün fraksiyonlardaki proteinlerin kalitatif tayinleri bu metot kullanılarak yapılmıştır. Bu fraksiyonlar kuvars küvetlere konularak, UV'deki absorbans değerleri kör numuneye karşı ölçülmüştür.

4.6.2. Kantitatif protein tayini

Afinite kromatografisiyle saflaştırılan enzim çözeltisi içerisindeki ve hemolizatta bulunan protein değerleri kantitatif yöntemle tespit edildi. Bu yöntem, proteine Coomassie Brilliant Blue G250'nin bağlanması esasına dayanır. Elde edilen bu kompleksin maksimum absorpsiyon değeri 595 nm'de gelmektedir. Coomassie Brilliant Blue G250 boyar maddesi proteine hızlı bir şekilde bağlanır. Boyar madde-protein bileşiği çözeltilerde oldukça karardır. Kantitatif yöntemin hassasiyeti 1–100 µg arasındadır (Bradford, 1976).

4.7. Enzim İle İlgili Yapılan Kinetik Çalışmalar.

4.7.1. Enzim için KM ve Vmax değerlerinin bulunması ile ilgili çalışmalar

İnsan kanından saflaştırılan CA enziminin KM ve V_{max} değerlerini tespiti en az beş farklı substrat derişimi alınarak optimum şartlardaki aktivite ölçümüyle gerçekleştirildi. Elde edilen bu verilerin Lineweaver-Burk grafiğı çizilerek KM ve V_{max} dataları belirlendi.

4.8. SDS-Poliakrilamid jel elektroforezi ile enzim saflığının kontrolü

Laemmli'nin ifade ettiğı gibi enzimin saflaştırılmasından sonra SDS-PAGE tekniğıyle enzimin saflık derecesine bakıldı (Laemmli, 1970). Numuneler jele konmadan evvel %1'lik sodyum dodesil sülfat ve %10'luk β -merkaptolanolle etkileştirildi. Ardından kaynar su banyosunda 5 dakika tutuldu. Örneğın, %20 ayırma jelindeki elektroforezinin ardından boyaması gerçekleştirilerek bantlar belirlendi (Çoban vd. 2008).

4.9. CA-I ve CA-II Enzimleri Aktiviteleri Üzerine Komplekslerin Etkilerinin Belirlenmesi

Çalışma kapsamında kullanılan mefanamic asit ve mefanamic asitten türetilen komplekslerin, insan kanından saflaştırılan CA izoenzimleri üzerindeki etkileri *in vitro* olarak araştırıldı. Ölçümler enzimlerin esteraz aktivitesi kullanılarak yapıldı. Her bir kompleks için IC_{50} değerleri ayrı ayrı hesaplandı.

Çalışmanın amacı; CA aktivitesindeki değışiklikler diyabet, şeker hastalığı ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıklarla ilgilidir Gülçin vd. (2004). CA enzimi üzerinde yapılan inhibisyon çalışmalarında bu enzimin kataliz mekanizmalarının belirlenmesine ilaveten, CA enziminin dokulara yayılımı ve ayrıca bu dokulardaki önemli fonksiyonlarının anlaşılması neticesinde; CA enziminin inhibitörleri ve aktivatörlerinin elde edilmesine yönelik yeni çalışmalara olan ilgi artmıştır. Yapılan bu yeni araştırmalarda oldukça farklı CA enzimi inhibitörleri elde edilmiş ve bu inhibitörler göz içi basıncını azalttıklarından dolayı başta glokom tedavisinde ilaç olarak, antitümör, ağrı kesici, epilepsi ve nörolojik rahatsızlıklarda (Supuran and Scozzafava 2001; Beydemir and Gülçin 2004), emisyon tomografisi, pozitron ve manyetik rezonans tespitinde, diüretik ve antiülser ilaçların geliştirilmesinde

kılavuz antibiyotik olarak yoğun bir şekilde kliniklerde kullanılmaktadır. Bu nedenden ötürü, CA enziminin inhibisyon mekanizmasının detaylı olarak belirlenmesi ve yeni bileşiklerin elde edilmesi önem arz etmektedir (Supuran and Scozzafava 2001).

Bütün bu verilen bilgiler karbonik anhidraz izoenzimlerinin çeşitli hastalıklarla bağlantısının olduğunu ortaya koymaktadır. Bundan dolayı çalışmamızda mefanamik asit ve mefanamik asitten türetilmiş komplekslerinin insan kanından saflaştırılan CA-I ve CA-II izoenzimleri aktiviteleri üzerindeki etkileri *in vitro* olarak araştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar CA-I ve CA-II izoenzimlerinin spesifik inhibitörü olan ve ilaç olarak da kullanılan Asetazolamid (AZA) ile karşılaştırılmıştır.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1. Elementel Analiz Verileri

Sentezlenen komplekslerinin renkleri, molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verimleri sonuçları Tablo 5.1’de verilmiştir.

Tablo 5.1. Komplekslerin renkleri, molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verimleri

Kompleks	Renk	Molekül Ağırlığı	%C	%H	%N	%Verim
[Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (methanol) ₂] C ₄₄ H ₅₀ N ₄ O ₆ Co	Pembe	789,81	66,87 (66,92)	6,38 (6,34)	7,06 (7,09)	85
[Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (methanol) ₂]	Yeşil	789,59	66,90 (66,92)	6,35 (6,34)	7,10 (7,09)	80

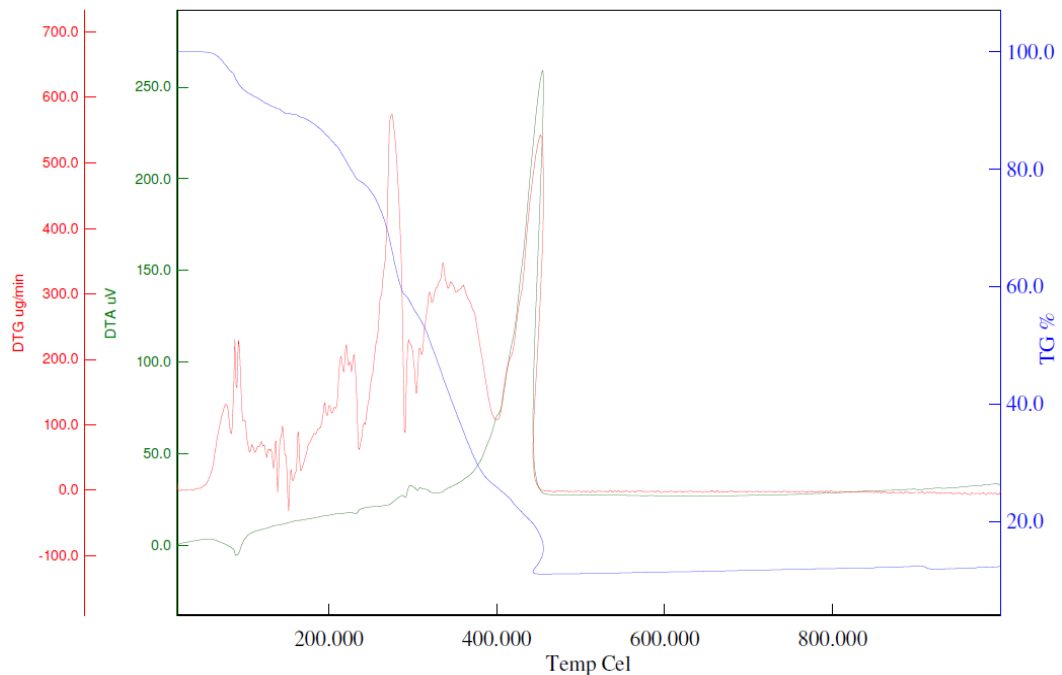


[Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂] C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₆ Cu	Mavi	730,33	68,87 (68,84)	5,71 (5,74)	7,67 (7,65)	65
[Co(mef) ₂ (4-pic) ₂] C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₆ Co	Pembe	725,71	69,32 (69,30)	5,75 (5,77)	7,68 (7,70)	70
[Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂] C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₆ Ni	Yeşil	725,47	69,28 (69,30)	5,78 (5,77)	7,67 (7,70)	65
[Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂] C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₆ Cu	Mavi	730,33	68,87 (68,84)	5,71 (5,74)	7,67 (7,65)	60

*Hesaplanan değerler parantez içinde verildi.

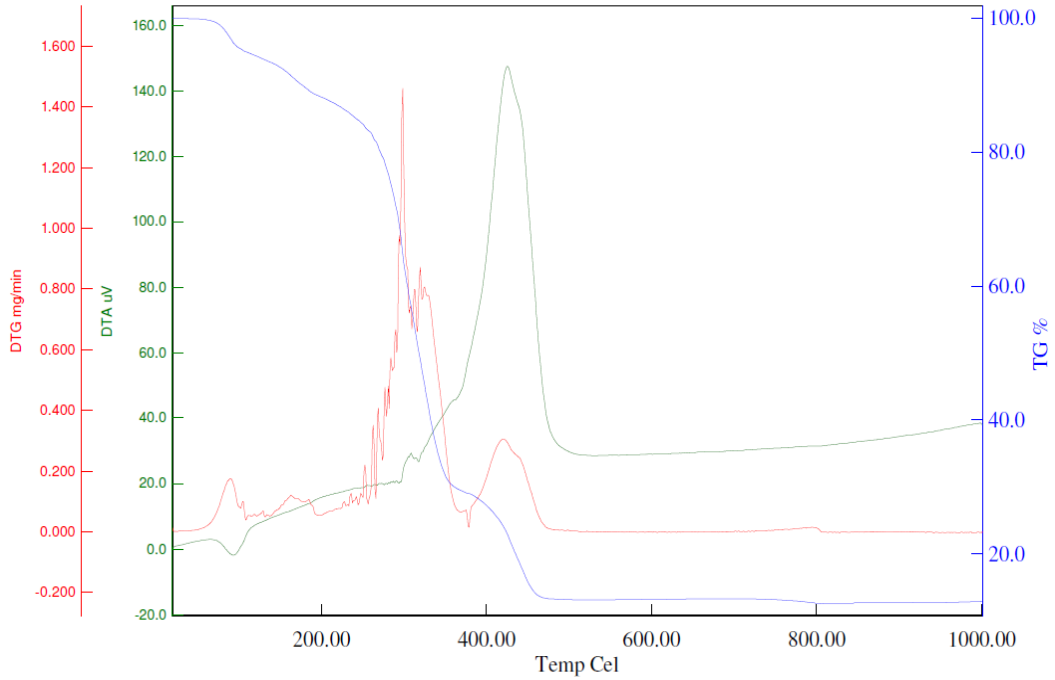
Kompleksler genellikle %60'ın üzerinde verimle elde edilmiş olup, komplekslerin hesaplanan ve bulunan elementel analiz değerleri birbirleriyle oldukça uyumludur. Elementel analiz değerleri termik analiz verileri ve kristal olan komplekslerin X-ışınları tek kristal verileri ile doğrulanmıştır. Sentezlenen komplekslerin hava ortamında kararlı olduğu ve nem tutucu özelliğinin olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca elde edilen bu kompleksler suda çözünmezken, DMSO da ise ısıtılarak çözüldüğü tespit edilmiştir.

5.2. Komplekslerin Termik Analiz Çalışmaları



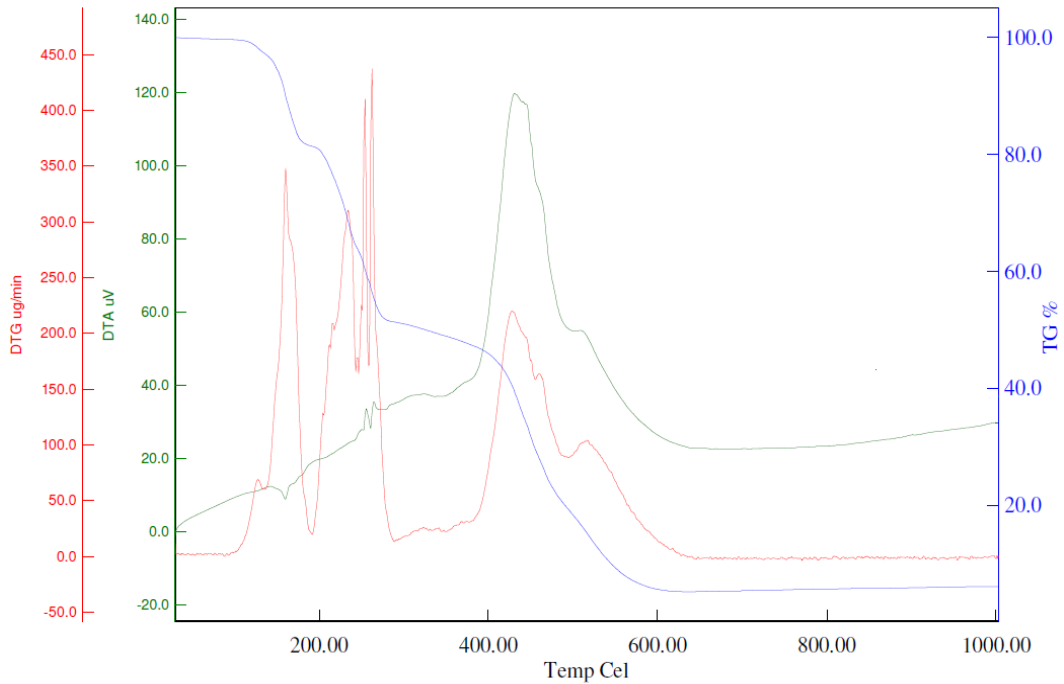
Şekil 5.1. $[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi

$[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi incelendiğinde, kompleksin iki basamakta bozulduğu görülmektedir. Birinci basamakta, koordinasyon küresi içindeki iki metanol molekülü 25-116 °C sıcaklık aralığında deneysel % 8,0' lık kütle kaybı ile yapıdan uzaklaşmaktadır (DTA: 91 °C; DTG_{maks} : 78, 92 °C; hesap. % 8,1). 116-484 °C aralığındaki ikinci basamaktaki % 81,9' lık kütle kaybı iki 3-pic ve iki mef molekülünün uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (DTA: 298, 455 °C; DTG_{maks} : 221, 273, 334, 453 °C; hesap. %84,43). Bu bozulmalar sonucunda CoO ' e dönüşüm gerçekleşmektedir (toplam kütle kaybı deneysel: % 89,90; hesaplanan: % 92,43).



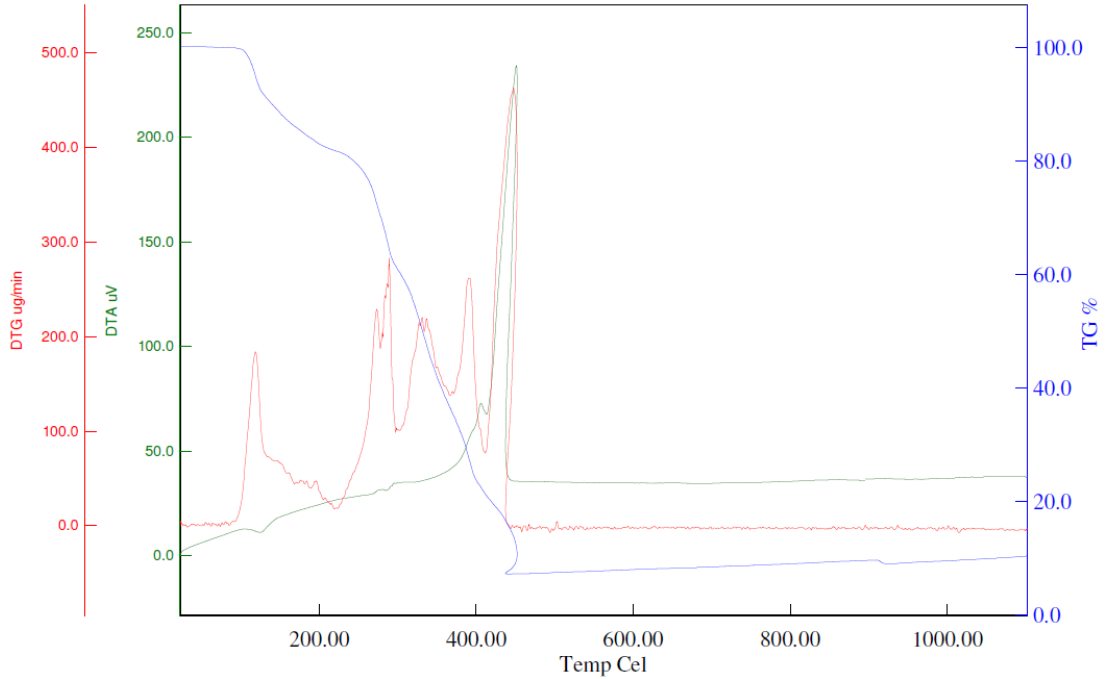
Şekil 5.2. $[\text{Ni}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi

$[\text{Ni}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksi $86\text{ }^\circ\text{C}$ ' ye kadar kararlıdır. $25\text{-}201\text{ }^\circ\text{C}$ aralığındaki ilk basamakta, % 11,9'luk kütle kaybı ile iki metanol molekülünün bozulmasına tekabül etmektedir. Bu basamakta gözlenen deneysel kütle kaybı hesaplanan kütle kaybı ile oldukça uyumludur (hesap: % 11,25; DTA: $95\text{ }^\circ\text{C}$; DTG_{maks} : $86, 106, 163\text{ }^\circ\text{C}$). $201\text{-}518\text{ }^\circ\text{C}$ aralığında gerçekleşen ikinci basamakta iki 3-pic ve iki mef molekülünün bozulmasına karşılık gelmektedir (deneysel % 78,1; hesap. % 81,5; DTA: $310, 364, 426\text{ }^\circ\text{C}$; DTG_{maks} : $298, 319, 420\text{ }^\circ\text{C}$). Kompleksin toplam kütle kaybı son bozulma ürününün NiO olduğunu göstermektedir (deneysel: % 90,00; hesap: % 92,75).



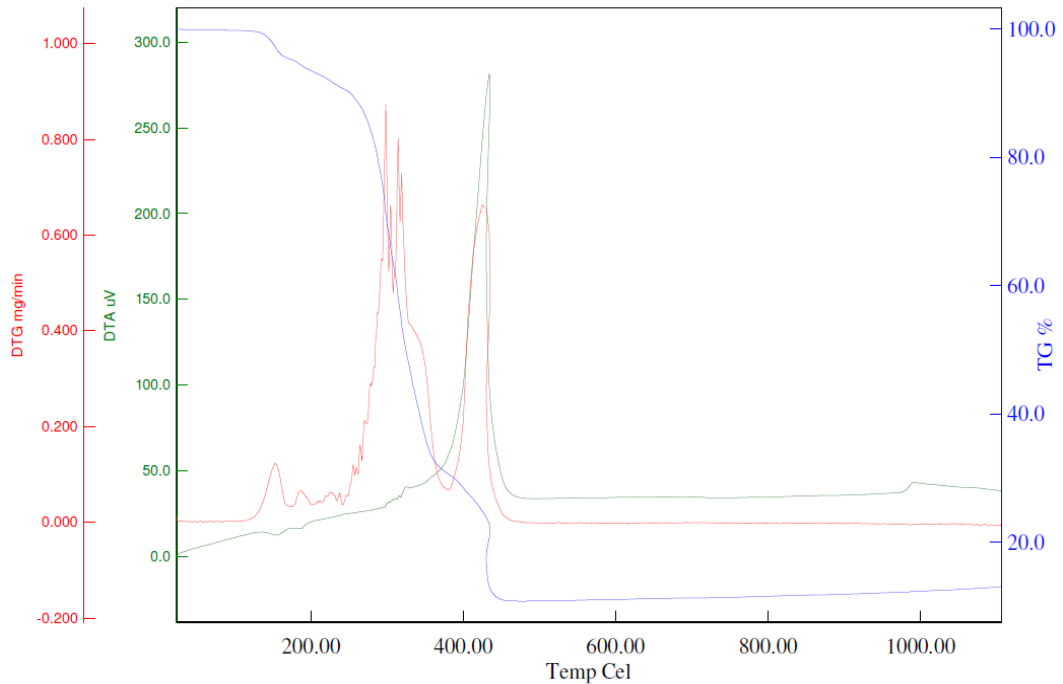
Şekil 5.3. [Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksinin termik analiz eğrisi

[Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksi 126 °C' ye kadar kararlı olup kobalt ve nikel kompleksinden farklı olarak yapısında metanol molekülünü içermemektedir. TG eğrisinde 25-269 °C aralığında gözlenen % 46,50' lik deneysel kütle kaybı, % 45,65' lik hesaplanan kütle kaybı ile oldukça uyum içinde olmakla birlikte bir 3-pic ve bir mef ligandının uzaklaşmasına karşılık gelmektedir. % 44,78' lik deneysel kütle kaybı 269-685 °C aralığında bir 3-pic ve bir mef ligandının uzaklaşmasına tekabül etmektedir. Son bozulma ürünü CuO' dir ve toplam deneysel kütle kaybı (% 91,28) hesaplanan kütle kaybı (% 91,30) ile uyum içerisindedir.



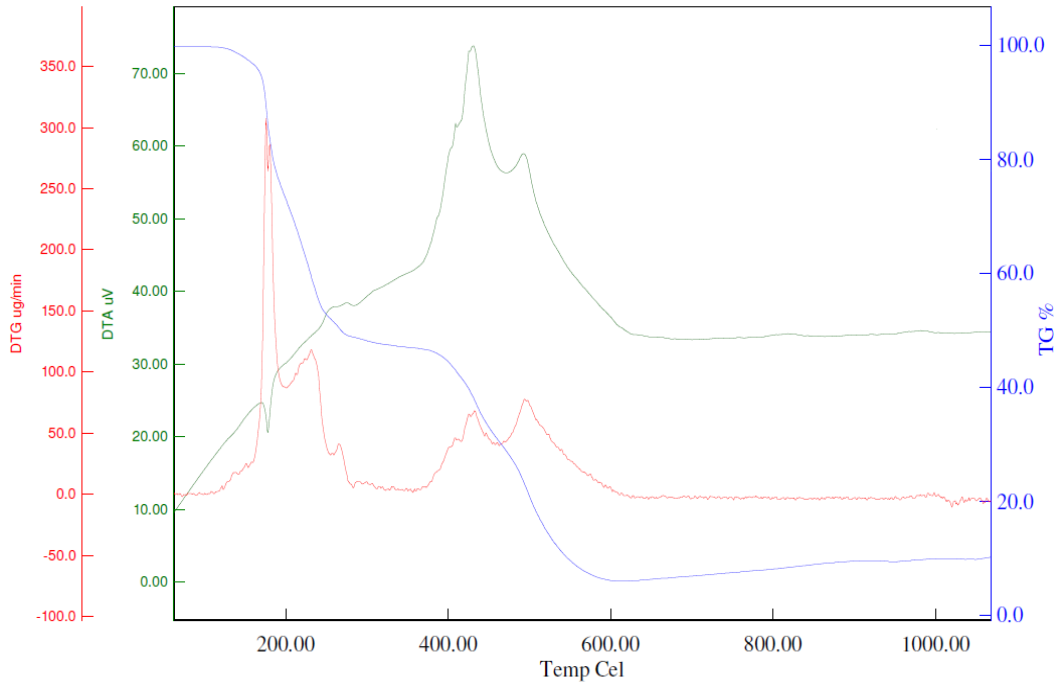
Şekil 5.4. $[\text{Co}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi

Termik analiz sonuçları $[\text{Co}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin üç basamakta bozulduğunu göstermektedir. 30 °C’ de başlayan ve 159 °C’ de biten ilk basamak bir 4-pic molekülünün %12,80’ lik kütle kaybıyla kompleksten ayrılmasına karşılık gelmektedir (DTG_{maks}: 119 °C; hesap. % 12,83). 159-354 °C aralığındaki ikinci basamak bir 4-pic ve bir mef ligandının uzaklaşmasına karşılık gelmektedir. Deneysel kütle kaybı ve hesaplanan kütle kaybı birbirleri ile uyum içerisindedir (DTG_{maks}.: 274, 289, 328 °C; deneysel % 46,70, hesaplanan % 45,94). Takip eden 354 ve 925 °C’ deki son basamak kalan bir mef ligandına karşılık gelmektedir. Deneysel kütle kaybı % 31,50, hesaplanan kütle kaybı % 33,11 uyum içerisindedir. Son bozulma ürünü CoO’dur (toplam kütle kaybı deneysel % 91,00; toplam kütle kaybı hesaplanan % 91,88).



Şekil 5.5. $[\text{Ni}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi

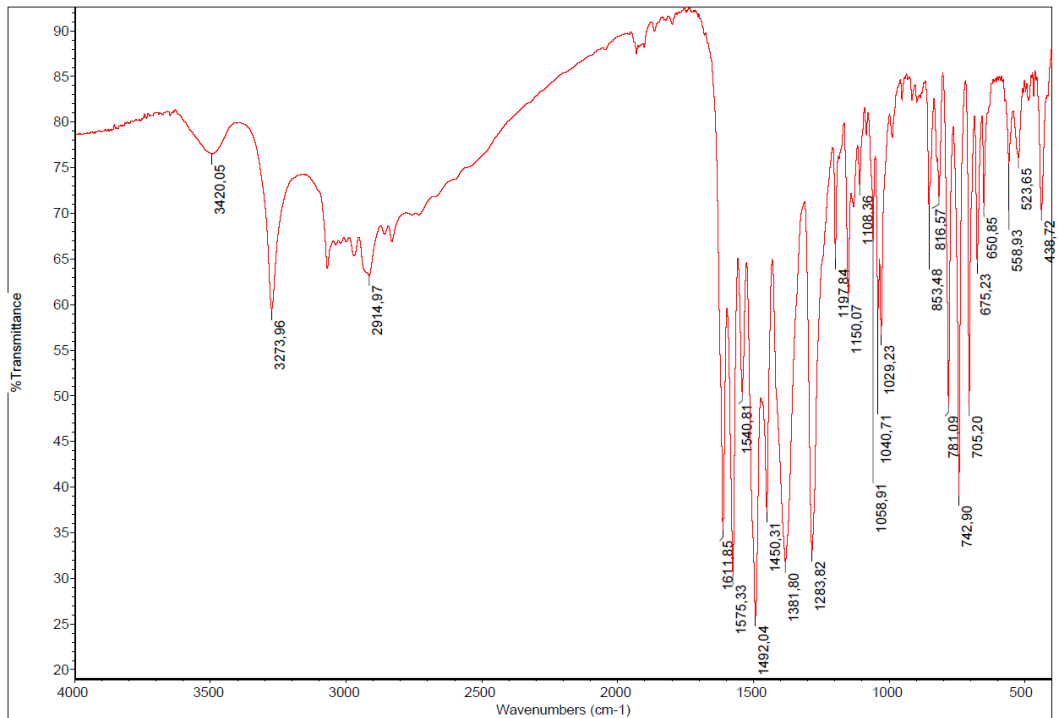
Termik analiz eğrisi incelenen $[\text{Ni}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksi üç basamakta bozulmaktadır. İlk basamak 30-262 °C aralığındadır ve bir 4-pic ligandının % 11,60'lık kütle kaybı ile kompleksten ayrılmasına tekabül etmektedir (hesap. % 12,81; $\text{DTG}_{\text{maks.}}$ 155, 186 °C). 262 ve 335 °C aralığında gerçekleşen ikinci basamak bir 4-pic ve bir mef ligandının deneysel % 44,70'lik (hesap. % 45,92) kütle kaybı ile uzaklaştığını göstermektedir ($\text{DTG}_{\text{maks.}}$ 298, 304, 314, 319 °C). Bir mef ligandının bozulması 335-847 °C aralığındaki üçüncü basamakta gerçekleşmektedir ($\text{DTG}_{\text{maks.}}$ 425 °C; deneysel % 33,90; hesap. % 33,11). Toplam deneysel kütle kaybı (% 90,20) toplam hesaplanan kütle kaybı ile (% 91,84) uyum içerisindedir ve son bozulma ürünü NiO' dir.



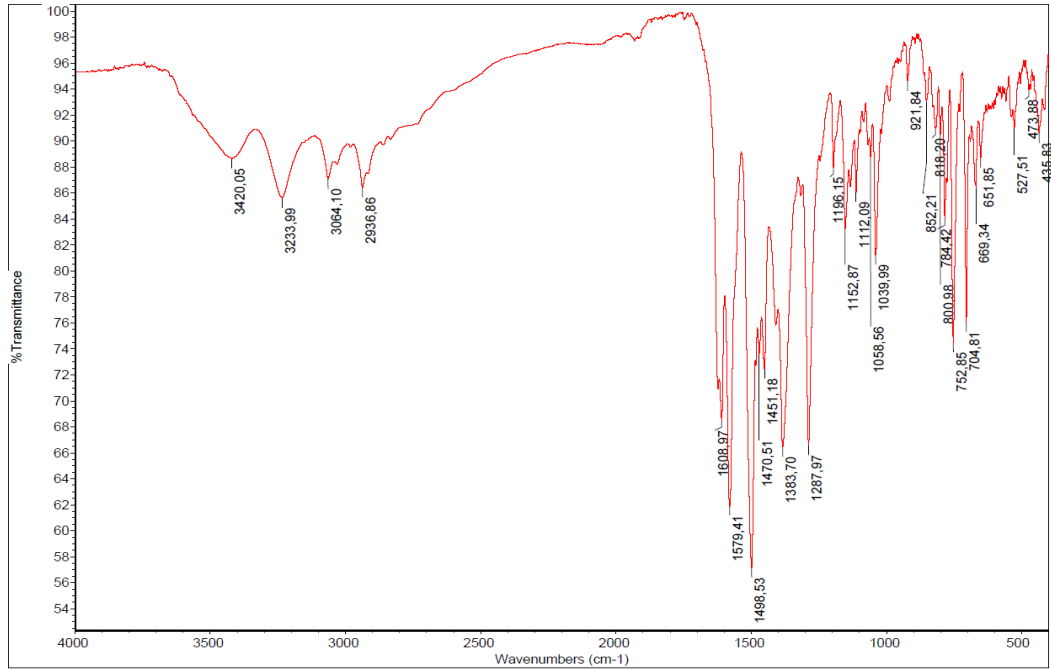
Şekil 5.6. [Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksinin termik analiz eğrileri

[Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksinin termik analiz spektrumu incelendiğinde kompleksin dört basamakta bozulduğu görülmektedir. İlk basamak 30-176 °C aralığında gerçekleşen ve bir 4-pic ligandının %12,50'lik kütle kaybıyla uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (hesap. %12,75; DTG_{maks.} 175 °C). 176 ve 195 °C aralığındaki ikinci basamak ikinci 4-pic ligandının kaybına karşılık gelmektedir (DTG_{maks.} 180 °C; deneysel % 12,90; hesap. % 12,75). Üçüncü basamak bir mef ligandının deneysel ve hesaplanan kütle kayıplarının birbirleriyle oldukça örtüştüğü basamaktır (195-415 °C; deneysel % 32,90; hesap. % 32,90; DTG_{maks.} 231, 272 °C). 415 ve 926 °C aralığındaki son basamak kalan bir mef ligandının % 32,20'lik kütle kaybına karşılık gelmektedir (hesap. % 32,90; DTG_{maks.} 434, 496 °C). Son bozulma ürünü CuO' dir. (toplam kütle kaybı deneysel % 90,50; toplam kütle kaybı hesaplanan % 91,30).

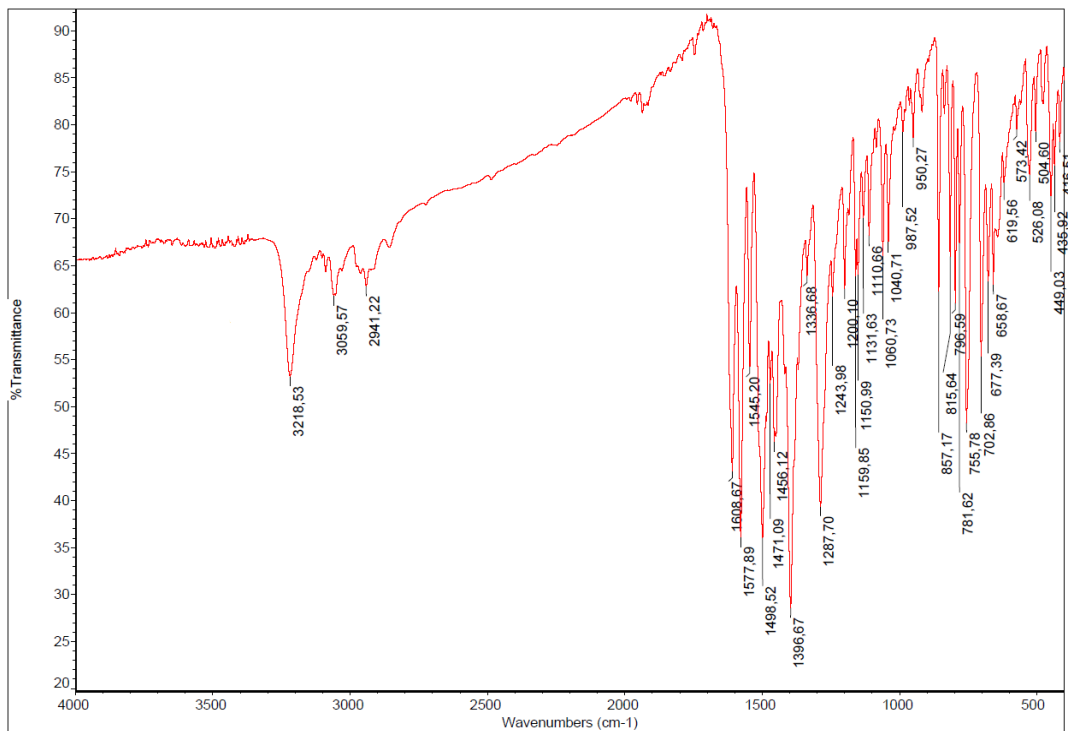
5.3. Komplekslerin ve Ligantların FT-IR Spektrumu



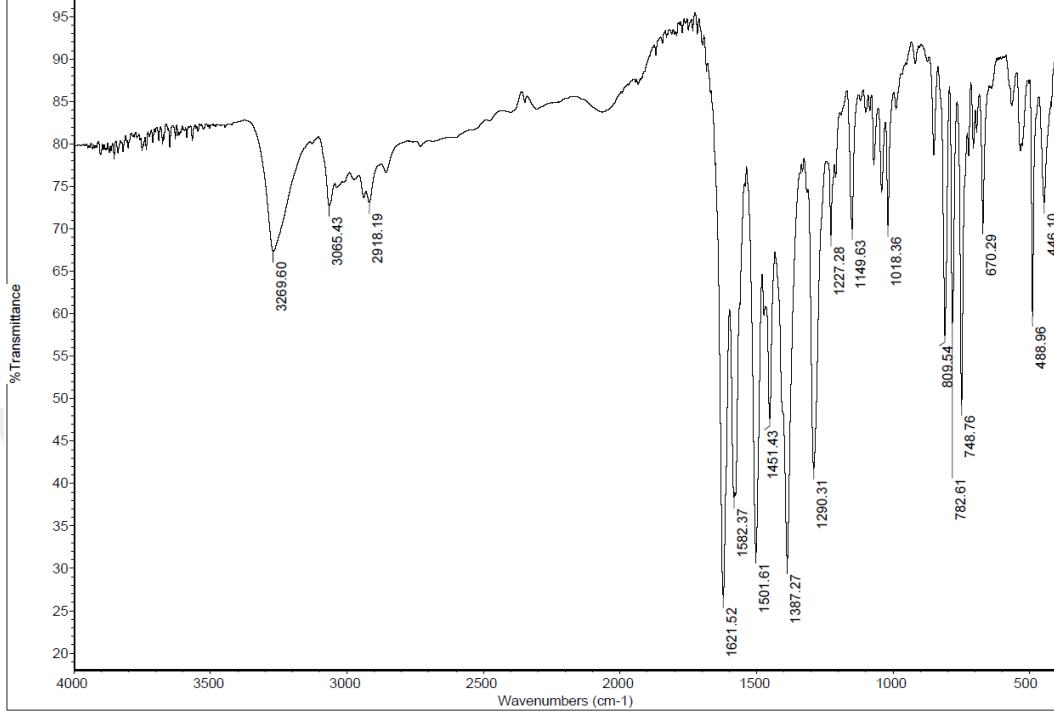
Şekil 5.7. $[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksinin FT- IR spektrumu



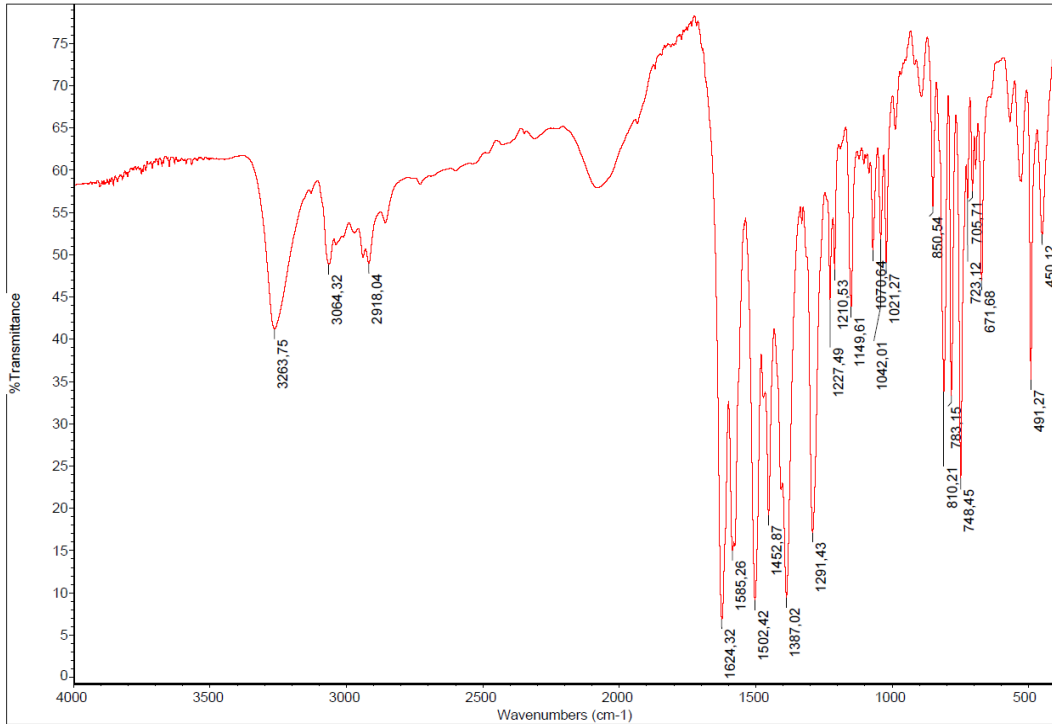
Şekil 5.8. $[\text{Ni}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ komplekslerinin FT- IR spektrumu



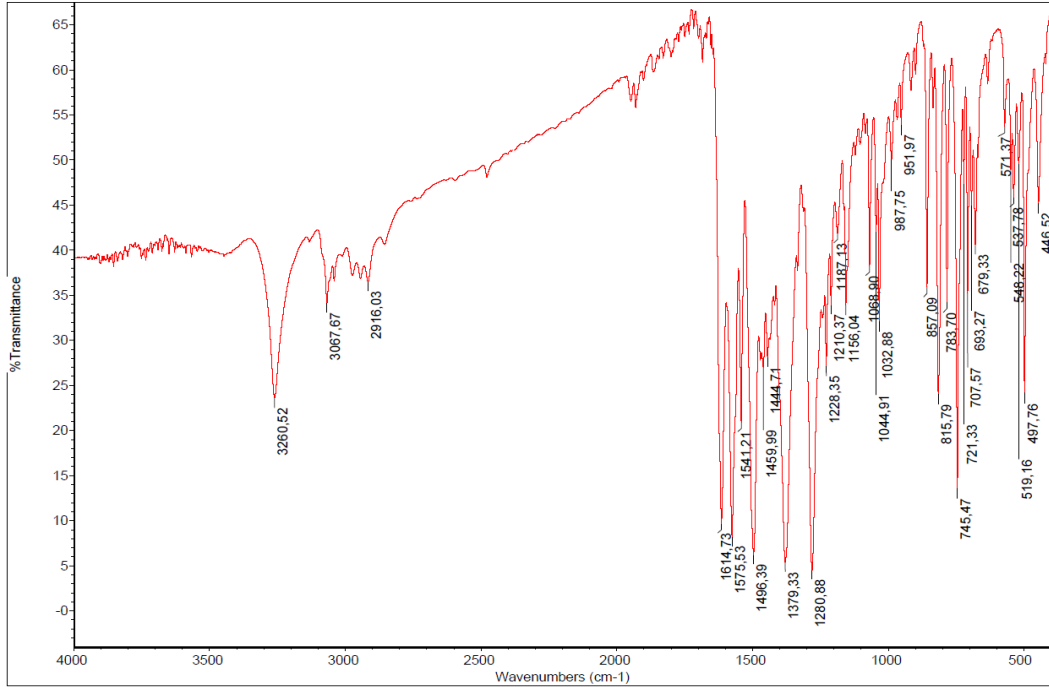
Şekil 5. 9. [Cu(mef)₂(3-pic)₂] komplekslerinin FT-IR spektrumları



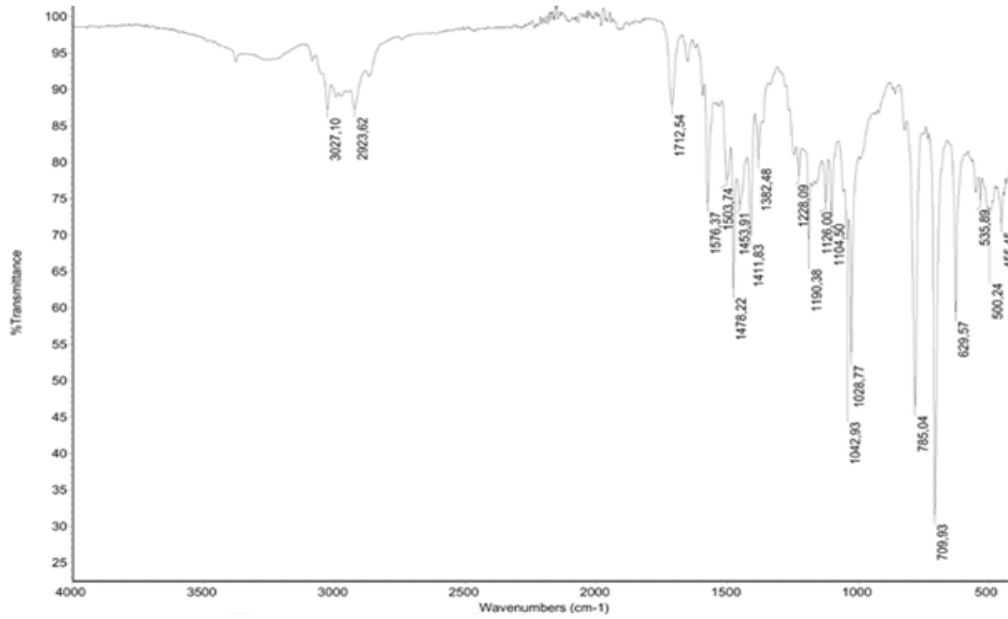
Şekil 5. 10 [Co(mef)₂(4-pic)₂] komplekslerinin FT- IR spektrumları



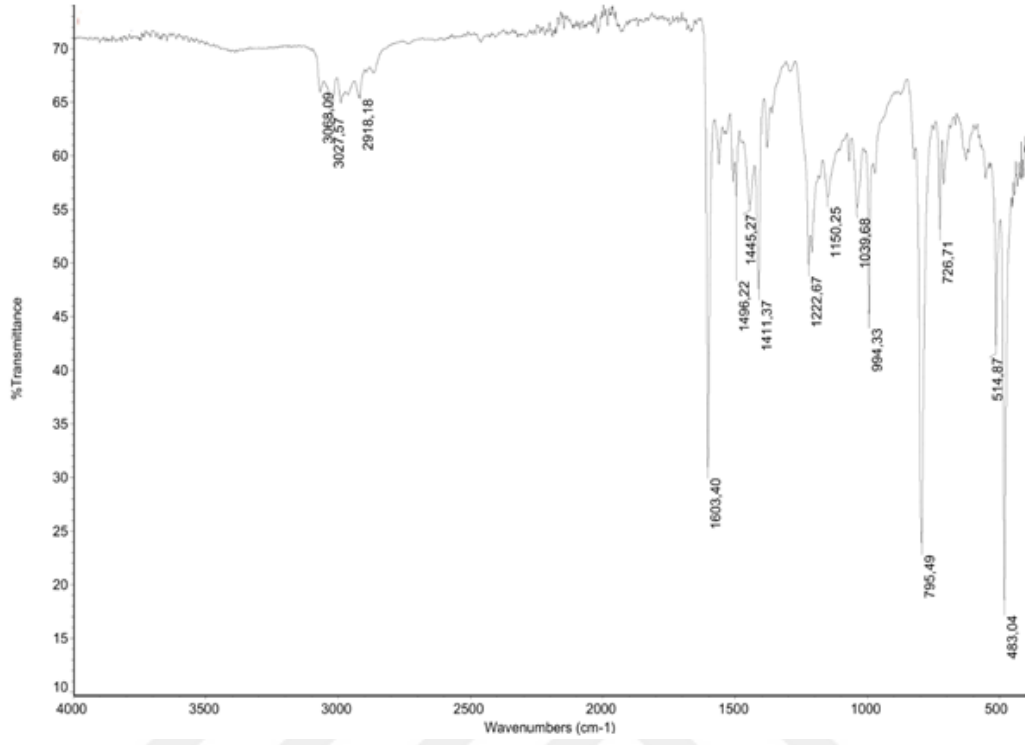
Şekil 5.11. [Ni(mef)₂(4-pic)₂] kompleksinin FT- IR spektrumları



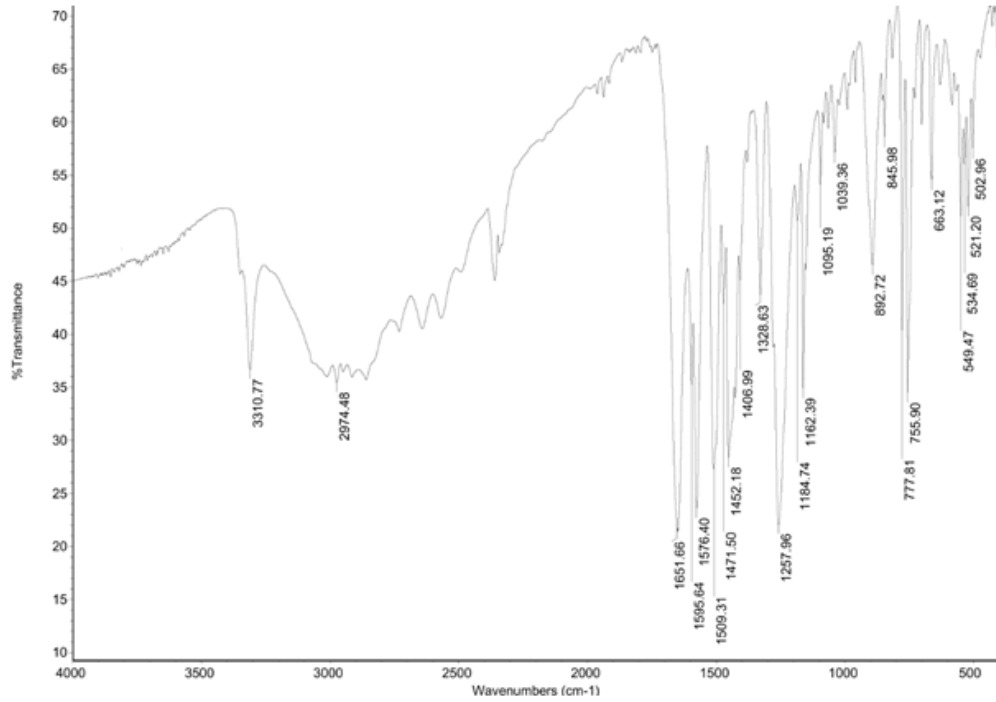
Şekil 5.12. [Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksinin FT- IR spektrumları



Şekil 5.13. 3-Pikolin ligandının FT-IR spektrumu



Şekil 5.14. 4-Pikolin ligandının FT-IR spektrumu



Şekil 5.15. Mefenamik asit ligandının FT-IR spektrumu

Mefenamik asit ligandının amino grubuna ait $\nu(\text{NH})$ gerilme bandı 3310 cm^{-1} de görülmektedir. Komplekslerin oluşması sonucunda $\nu(\text{NH})$ gerilme bandının yerinde önemli bir değişme olmadığını gözlenmesi mefenamik asidin kompleks oluşumunda N-H grubu üzerinden bağlanmadığını göstermektedir. $[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$, $[\text{Ni}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$, $[\text{Cu}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2]$, $[\text{Co}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$, $[\text{Ni}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Cu}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ komplekslerinde $\nu(\text{NH})$ gerilme bandı sırasıyla 3273 , 3233 , 3218 , 3269 , 3263 ve 3259 cm^{-1} ' de gözlenmektedir. $[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ ve $[\text{Ni}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ komplekslerinde diğer dört kompleksten farklı olarak metanol molekülünün koordinasyon küresinin içinde yer alması sonucunda 3450 ve 3420 cm^{-1} de $\nu(\text{OH})$ gerilme titreşimine ait pikler görülmektedir.

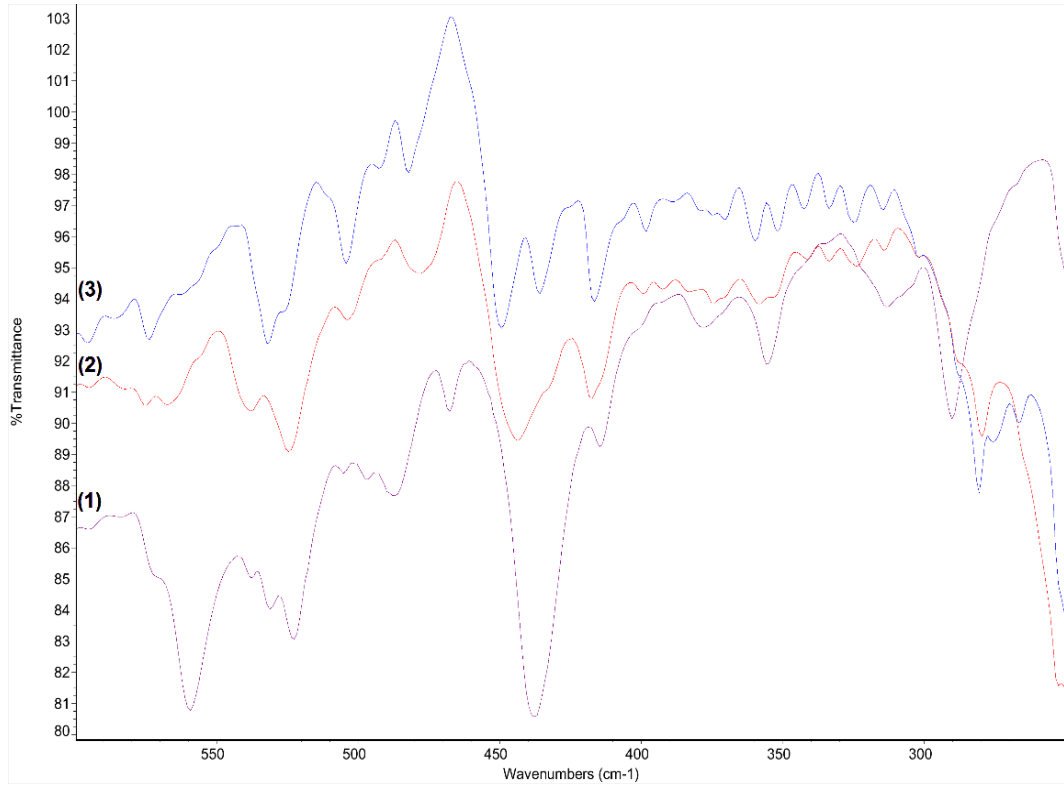
Mef asidinin FT-IR spektrumunda 1651 cm^{-1} de COOH grubunun $\nu(\text{CO})$ gerilme titreşimine ait pik gözlenmektedir. Kompleks oluşumuyla karboksil grubundan hidrojenin ayrılması ve metal iyonuna bağlanması sonucunda $\nu(\text{CO})$ gerilme titreşimine ait pik kaybolmuştur, simetrik gerilme titreşimine $[\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)]$ ait yeni pik 1381 , 1382 , 1396 , 1387 , 1387 ve 1379 cm^{-1} de gözlenmektedir. Komplekslerde 1582 , 1583 , 1577 , 1582 , 1585 ve 1575 cm^{-1} gözlenen pikler $\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$ gerilme titreşimine atfedilebilir.

Karboksil grubuna ait asimetrik ve simetrik gerilme titreşim frekansları farkı ($\Delta\nu$) $[\Delta\nu = \nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)]$, ligandın metal iyonuna bağlanma şekli hakkında önemli bilgiler vermektedir. Metal kompleksleriyle ilgili yapılan birçok çalışmada bu frekans farkı değeri kullanılmaktadır (Nakamoto, 1978; Deacon ve Philips, 1980; Brzyska ve Galkowska, 1998; Brsyska ve Ozga, 2000 a,b). Bu frekans farkı 200 cm^{-1} den büyükse karboksilato ligandının tek dişli, fark 200 cm^{-1} den küçükse çift dişli olarak metale koordine olduğu görülmektedir. $\Delta\nu$ değerlerinin sırasıyla 201 , 201 , 181 , 195 , 198 ve 196 cm^{-1} belirlenmiş olması karboksilat grubunun bağlanma moduyla uyum içerisindedir.

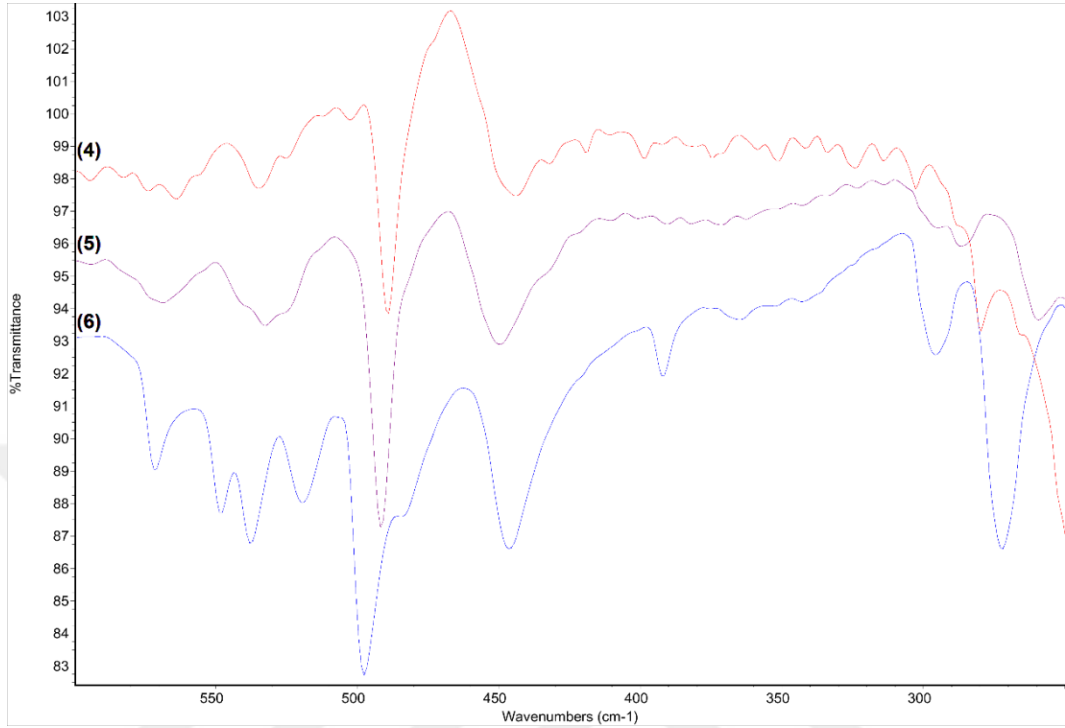
1610 , 1540 , 1498 ve 1450 cm^{-1} ' de gözlenen pikler mefenamik asit, 3-pikolin ve 4-pikolin ligandlarının piridin halkasının $\nu(\text{C}=\text{C})$ ve $\nu(\text{C}=\text{N})$ gerilme titreşimlerine atfedilebilir. 1060 ve 850 cm^{-1} civarındaki pikler $\nu(\text{C}-\text{C})_{\text{aryl}}$ ve $\delta(\text{N}-\text{H})$ gerilme titreşimleri olarak atanabilir. $\nu(\text{C}-\text{N})$ pikleri yaklaşık 1287 cm^{-1} ' de gözlenmektedir.

Metil grubunun asimetric deformasyon bandları $\delta_{as}(\text{CH}_3)$ 1445-1411 cm^{-1} civarında gözlenmektedir. Metil grubunun sallanma pikleri 1040 cm^{-1} ' de görülmektedir. 781 ve 750 cm^{-1} ' deki orta şiddetteki pikler fenil halkasının (C-H) titreşimlerine karşılık gelmektedir.

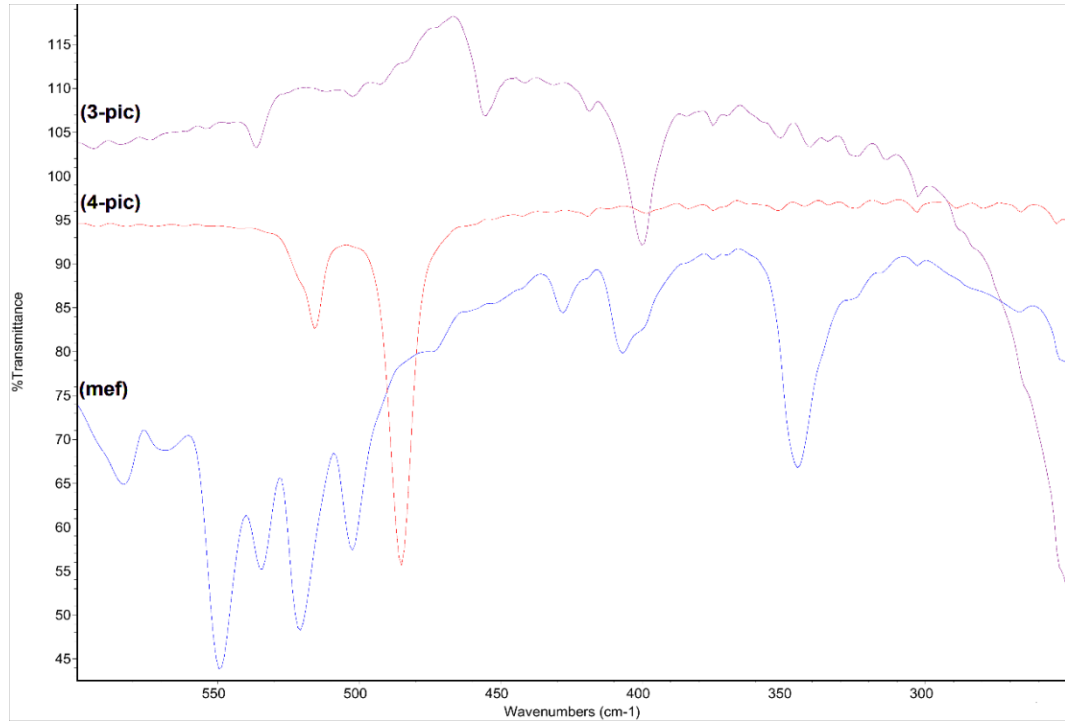
Komplekslerin far IR bölgesi (600-250 cm^{-1}) incelendiğinde, metal-azot gerilme bandlarının sırasıyla 437, 443, 449, 444, 450 ve 446 cm^{-1} olduğu gözlenmiştir. Bu pikler ligandların far IR spektrumları incelendiğinde gözlenmemektedir. Ayrıca 260-290 cm^{-1} aralığında tüm komplekslerde yeni bandların gözlenmesi metal-oksijen gerilme titreşimlerine atfedilmektedir.



Şekil 5.16. $[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ (1), $[\text{Ni}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ (2), $[\text{Cu}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2]$ (3) komplekslerin far-IR spektrumları



Şekil 5.17. $[\text{Co}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ (4), $[\text{Ni}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ (5) ve $[\text{Cu}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ (6) komplekslerinin far IR spektrumları

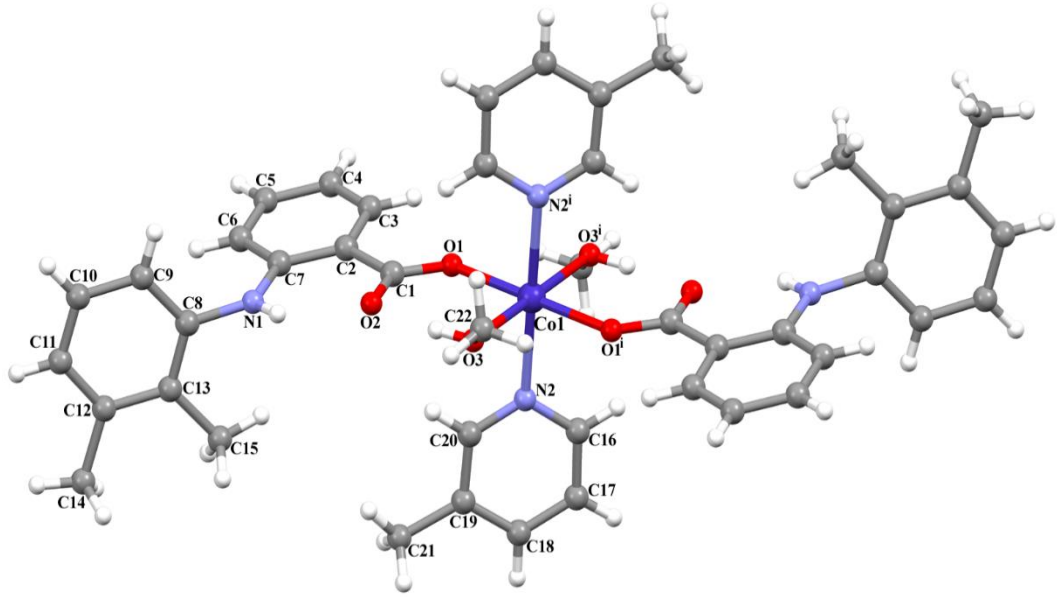


Şekil 5. 18. Mefenamik asit, 3-pikolin ve 4-pikolin ligantlarının far IR spektrumları

5.4. Komplekslerin X-ışınları

5.4.1. $[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ molekülünün kiristal yapısı

$[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksinin molekül yapısı Şekil 5.16'da ve kompleksin $\pi \cdots \pi$ etkileşimleri Şekil 5.17'de verilmiştir. $[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksine ait kristalografik veriler Tablo 5.10'de, seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları Tablo 5.2'de ve hidrojen bağları Tablo 5.3'de yer almaktadır.



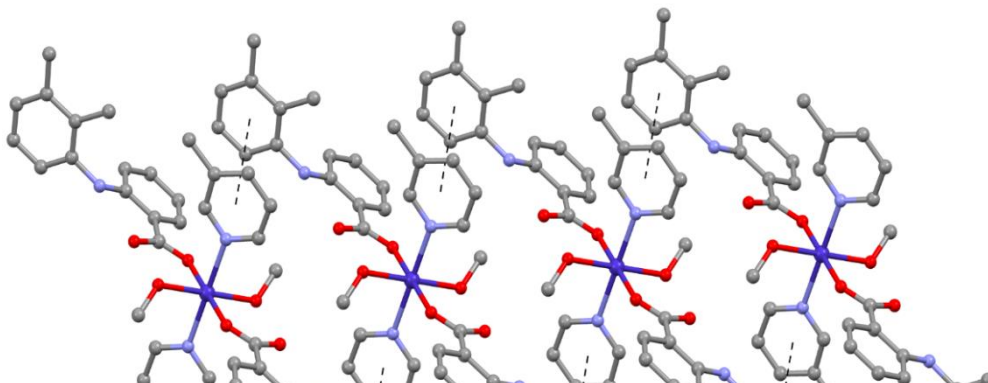
Şekil 5.19. $[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksinin molekül yapısı

P-1 uzay grubundaki $[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksi triklinik kristal sistemine sahiptir. Kobalt(II) iyonuna 3-pikolin ligandı N-atomu üzerinden tek dişli, mefenamik asit ligandı ise karboksil grubu oksijen atomu üzerinden tek dişli bağlanmaktadır. Ayrıca çözücü olarak kullanılan metanol, ligant olarak davranmakta olup kobalt(II) iyonuna oksijen atomu üzerinden koordine olarak altı koordinasyonlu oktahedral geometri tamamlanmaktadır. Bağ açıları incelendiğinde ise yapının ideal oktahedral geometriden saptığı görülmektedir. O3-Co1-O1 , $\text{O3}^i\text{-Co1-O1}$, O3-Co1-N2 , O3-Co1-N2^i , $\text{O3}^i\text{-Co1-N2}^i$ açıları sırasıyla $91.58(7)^\circ$, $88.42(7)^\circ$, $86.93(7)^\circ$, $93.07(7)^\circ$ ve $86.93(7)^\circ$. Kompleks yapı $\text{Cg1}\cdots\text{Cg3}^i$ [$\text{Cg1}=\text{N2}/\text{C16-C20}$; $\text{Cg3}=\text{C8-C13}$] [(i) x-1, y, z] halkaları arasındaki $\pi\cdots\pi$ etkileşimi ile kararlı kılınmıştır. Halka merkezleri arasındaki uzaklık $4.096(2)$ Å'dur. $\pi\cdots\pi$ etkileşimlerinin kombinasyonu, [100] yönüne paralel olan simetri merkezli $\text{R}_2^2(20)$ halka hareketi üretir.

$\text{Co-N}_{3\text{-pic}}$ bağ uzunluğu $2.170(2)$ Å olup $[\text{Co}(\text{bba})_2(\text{H}_2\text{O})_2(3\text{-pic})_2]$ ($2.15(5)$ Å) (Caglar vd., 2011), $[\text{Co}\{\text{S}_2\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Me-p})_2\}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{Me-3})_2]$ ($2.1755(3)$ Å) (Bajia vd., 2010) $[\text{Co}\{\text{S}_2\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Me-p})_2\}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2]$ ($2.162(2)$ Å) (Bajia vd., 2009) ve $[\text{Co}\{\text{S}_2\text{P}(\text{OEt})_2\}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2]$ ($2.164(3)$ Å) (Xhu vd., 1989) komplekslerindeki değerlerle benzerdir. $[\text{Co}(\text{dicl})_2(3\text{-pic})_2]$ ($2.106(3)$ - $2.131(3)$ Å) Caglar vd., (2014) kompleksiyle karşılaştırıldığında bir miktar daha uzundur.

Co-O_{mef} bağ uzunluğu $2.0545(18)$ Å olup literatürde yer alan $[\text{Co}(\text{mef})_2(\text{MeOH})_4]\cdot 2\text{MeOH}$ ($2.060(2)$ Å) Dimiza vd., (2010) $[\text{Co}(\text{mef})_2(\text{bipy})(\text{MeOH})_2]$ ($2.063(2)$ Å) (Dimiza vd., 2010) ve

$[\text{Co}(\text{mef})_2(\text{HIm})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ ($2.089(15)$ Å) (Tabrizi vd., 2015) kobalt mefenamik asit içinde $[\text{Co}(\text{mefenamato-O,O}')(\text{bipyam})]$ ($2.0630(17)$ - $2.2044(18)$ Å) (Tsiliou vd., 2015) kobalt mefenamikasit içinde komplekslerinin bağ uzunlukları değerlerinden daha kısa olduğu belirlenmiştir.



Tablo 5.3. [Co(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları

Bağ Uzunlukları (Å)			
Co1-N2	2,170(2)	Co1-O2	2,144(17)
Co1-O1	2,054(18)		
Bağ Açıları (°)			
O3-Co1-O1	91,58(7)	N2-Co1-N2 ⁱ	180,00(5)
O3 ⁱ -Co1-O1	88,42(7)	O3-Co1-N2 ⁱ	93,07(7)
O1-Co1-O1 ⁱ	180,0	O3 ⁱ -Co1-N2 ⁱ	86,93(7)
O3-Co1-O3 ⁱ	180,0	O1-Co1-N2 ⁱ	90,09(8)
O3-Co1-N2	86,93(7)	O1-Co1-N2	89,91(8)

Simetri Kodu: (i) -x, -y+2, -z+1

Şekil 5.20. [Co(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksinin $\pi \cdots \pi$ etkileşimi gösterimi

Kompleksde mef ligandının azot atomuna bağlı hidrojen atomu ile yine aynı mef ligandının karboksil oksijen atomu arasında ve metanol ligandının oksijen atomunun hidrojen atomu ile mef ligandının karboksil oksijen atomu arasında molekül içi H-bağı bulunmaktadır.

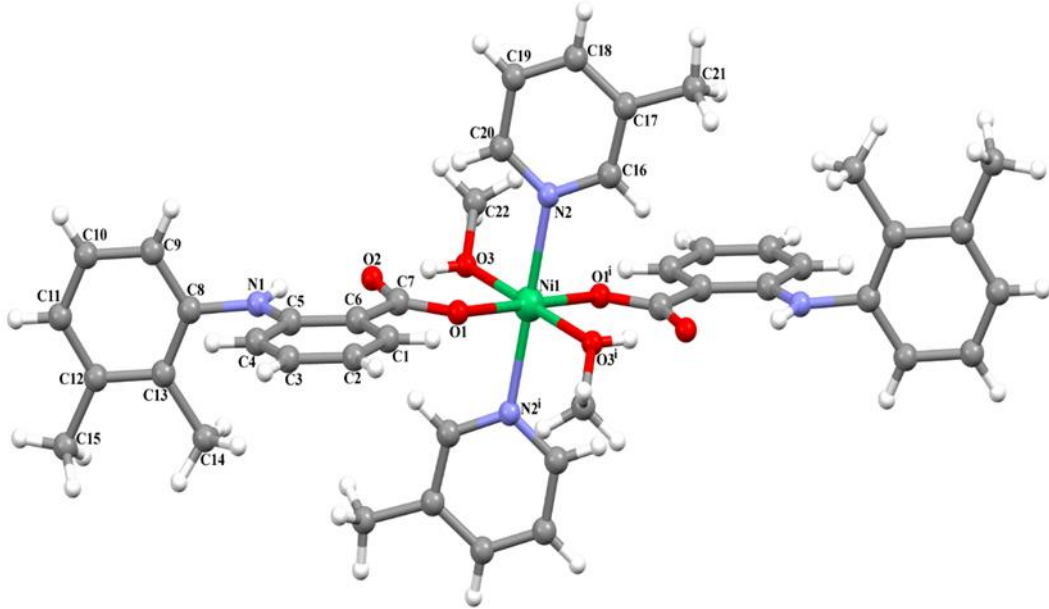
Tablo 5.2. [Co(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksinin hidrojen bağlarının gösterimi

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
N1-H1 \cdots O2	0,86	1,99	2,662(3)	134
O3-H3A \cdots O2	0,82	1,83	2,598(3)	156

5.4.2. [Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksinin kristal yapısı

[Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksinin molekül yapısı Şekil 5.18’de ve kompleksin C-H···π etkileşimleri Şekil 5.19’de verilmiştir. [Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksine ait kristalografik veriler Tablo 5.10’da, hidrojen bağları Tablo 5.4’de ve seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları Tablo 5.5’de yer alır.

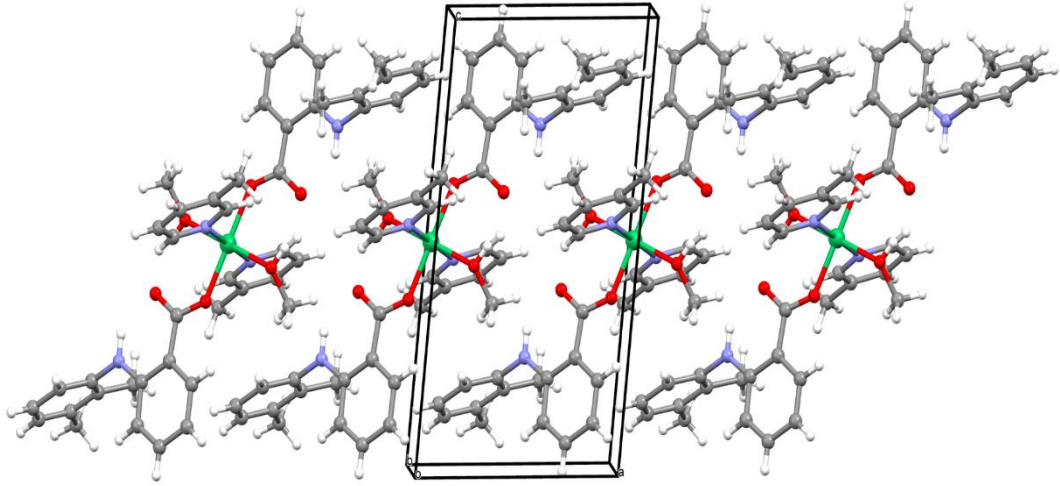
[Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] ile [Co(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksi benzer kristal yapıya sahiptirler. [Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksi P-1 uzay grubunda triklinik kristal sisteminde oluşmaktadır. Kompleks oltaedral geometriye sahiptir. Mefenamik asit, metanol ve 3-pikolin ligantları koordinasyon küresinin içerisinde yer almakta ve nötr kompleksin oluşturmaktadırlar. Mefenamik asit ve metanol oksijen atomları üzerinden tek dişli, 3-pikolin ligandı azot atomu üzerinden tek dişli olarak nikel(II) iyonuna koordine olmaktadır.



Şekil 5.21. [Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksinin molekül yapısı

Kompleksteki Ni-N_{3-pic} bağ uzunluğu değeri (2,118(7) Å) Ni-O_{mef} ve Ni-O_{met} bağ uzunluğu değerlerinden (2,038(6)Å ve 2,088(7)Å) daha büyük olduğu

görülmektedir. Bu sonuç 3-pikolin ligandının piridin halkasındaki azot atomuna ait elektronların aromatik halkayla rezonansa girerek nikel iyonu ile zayıf koordinasyon özelliği göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bağ açıları göz önünde bulundurulduğunda kompleksin ideal oktahedral geometriden azda olsa saptığı görülmektedir. Bağ açılarının değerleri tablo 5.5’ de verilmektedir. Tek dişli mefenamato ligandının karboksilato grubuna ait C7-O1 ve C7-O2 bağ uzunlukları değerleri sırasıyla 1,281(10) ve 1,237(11) Å olarak belirlenmiştir. Bu sonuç koordine olmayan karbon-oksijen bağının daha fazla çifte bağ karakterini taşımasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 5. 22. $[\text{Ni}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ kompleksinin packing diyagramı

Ni-O_{mef} bağ uzunluğu değeri 2.038(6) Å olup, $[\text{Ni}(\text{mef})_2(\text{bipy})(\text{MeOH})_2]$ (2.025(4) Å), $[\text{Ni}(\text{mef})_2(\text{phen})(\text{MeOH})_2]$ (2.0342(18) Å), $[\text{Ni}(\text{mef})_2(\text{bipyam})]$ (2.035(3)-

2.211(3) Å) ve [Ni(mef)₂(Hpko)₂] (2.027(3)-2.069(3) Å) (Totta vd., 2015) komplekslerinin bağ uzunlukları değerleri ile benzerdir.

Ni-O_{metanol} bağ uzunluğu değeri (2.088(7) Å) literatürde yer alan [Ni(mef)₂(bipy)(MeOH)₂] (2.042(6) Å), [Ni(mef)₂(phen)(MeOH)₂] (2.065(2) Å) Totta vd., (2015) komplekslerinin bağ uzunluğu değerlerinden daha uzun olduğu belirlenmiştir. Kompleksin kararlılığı mefenamato ligandının ikincil amino grubu ile karboksilato oksijeni ve metanol ligandının oksijeni ile karboksilato oksijeni

Tablo 5.5. [Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları

Bağ Uzunlukları (Å)			
Ni1-N2	2,118(7)	Ni1-N2 ⁱ	2,118(7)
Ni1-O1	2,038(6)	Ni1-O1 ⁱ	2,038(6)
Ni1-O3	2,088(7)	Ni1-O3 ⁱ	2,088(7)
Bağ Açıları(°)			
O1-Ni1-O3	92,1(2)	O3-Ni1-N2	92,4(3)
O1-Ni1-O1 ⁱ	180,00(12)	O3-Ni1-N2 ⁱ	87,6(3)
O3-Ni1-O1 ⁱ	87,9(2)	O3 ⁱ -Ni1-O3	180,0
O1-Ni1-N2	89,0(3)	N2-Ni1-N2 ⁱ	180,0
O1 ⁱ -Ni1-N2	91,0(3)		

Simetri kodu: (i) -x+2, -y+1, -z+1

arasında oluşan molekül içi hidrojen bağları ile sağlanmaktadır.

Tablo 5.4. [Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂] kompleksinin hidrojen bağlarının gösterimi

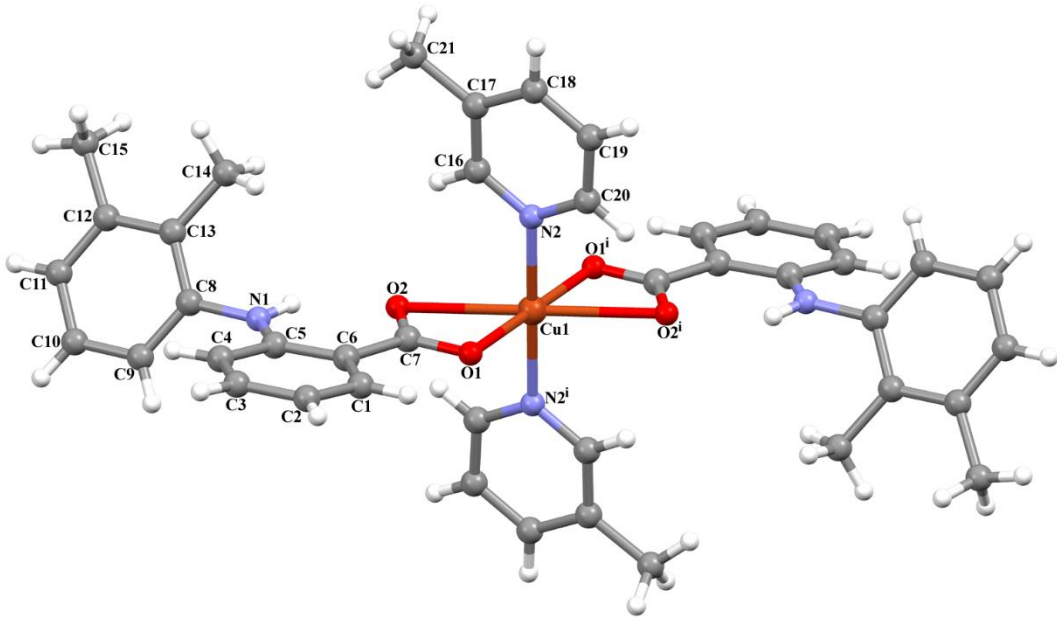
<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> —H··· <i>A</i>
N1-H1A···O2	0,86	1,98	2,645(10)	133
O3-H3A···O2	0,82(2)	1,86(4)	2,602(9)	149
C16-H16···O2 ⁱ	0,93	2,59	3,438 (12)	153

Simetri kodu: (i) -x+2, -y+1, -z+1

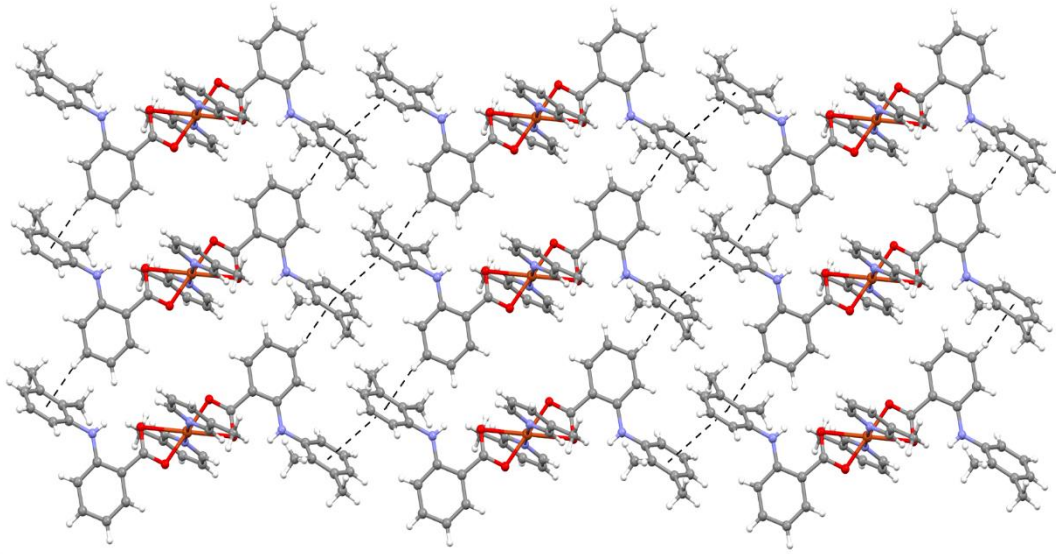
5.4.3. [Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksinin kristal yapısı

[Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksinin molekül yapısı Şekil 5.20’de ve kompleksin C-H···π etkileşimleri Şekil 5.21’de verilmiştir. [Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları Tablo 5.6’de ve hidrojen bağları Tablo 5.7’de yer almaktadır.

[Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksi kobalt ve nikel komplekslerinden farklı olarak metanol içermemektedir. Triklirik kristal sistemine sahip olan kompleks P-1 uzay grubundadır. Oktahedral geometriye sahip olan komplekste mefenamik asit ligandı diğer iki kompleksten farklı olarak çift dişli ligant özelliği sergilemekte ve karboksil grubundaki iki oksijen atomu ile bakır(II) iyonuna bağlanmaktadır. Karboksilato grupları asimetrik şelat moduna sahiptir (C7-O1 1,2748(17); C7-O2 1,2604(17) Å). 3-pikolin ligandı da verici azot atomuyla koordine olmaktadır. [Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksinin bağ uzunlukları incelendiğinde Jahn-Teller etkisi sonucunda ideal oktahedral geometrinin z eksenini boyunca tetragonal uzama şeklinde bozulduğu görülmektedir (Cu1-N2, Cu1-O1, Cu1-O2 bağ uzunlukları sırasıyla 2,0301 Å; 1,9796 Å; 2,516(2) Å).



Şekil 5.23. [Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksinin molekül şekli



Şekil 5.24. [Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksinin C-H...π ve π-π etkileşimi

Cu-N_{3-pic} bağ uzunluğu 2.0301(12) Å olup, [Cu(bba)₂(3-pic)₂] 1.999(2) Å (Caglar vd., 2011), [cis-Cu(p-hydroxybenzoate)₂(3-picoline)₂] (1.99(2) Å) (Sharma vd., 2009) ve [Cu(2-Cl-5-FC₇H₃O₂)₂(3-pic)₂(H₂O)₂] (2.009(4) Å) (Sharma vd., 2011) komplekslerindeki değerlerle benzerdir. Cu-O_{mef} bağ uzunlukları 1.9796(10) - 2.516(10) Å, [Cu(py)₂(met)₂(mef)₂] 1.9796(2) Å ve [Cu(bipy)(mef)₂] (1.9440(15) - 2.534(2) Å) (Dimiza vd., 2011) kompleksleriyle benzerdir.

Kompleksin kararlılığı, moleküller arasında bulunan C-H...π ve π-π etkileşimleri ile artmaktadır. Bu etkileşimler arasındaki uzaklıklar; C10-H10...Cg(1) 3,619 (7) Å ve Cg3...Cg5 3,732(4) Å' dur. [Cg(1)=C2-C7; Cg(3)=N2/C16-C20; Cg(5)=C8-C13].

Tablo 5.6. [Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları

Bağ Uzunlukları (Å)			
Cu1-O1	1,9797(10)	Cu1-O2	2,516
Cu1-O1 ⁱ	1,9796(10)	Cu1-N2	2,0301(12)
Bağ Açıları(°)			
O1-Cu1-O1 ⁱ	180,0	O2-Cu1-N2	90,13
O1-Cu1-N2 ⁱ	90,42(5)	O1-Cu1-O2	57,28
O1-Cu1-N2	89,58(5)	O1 ⁱ -Cu1-O2	122,72
N2-Cu1-N2 ⁱ	180,00(5)	O2-Cu1-O2 ⁱ	180,00

Simetri kodu: (i) -x+1, -y+2, -z+1

Tablo 5.7. [Cu(mef)₂(3-pic)₂] kompleksinin hidrojen bağlarının gösterimi

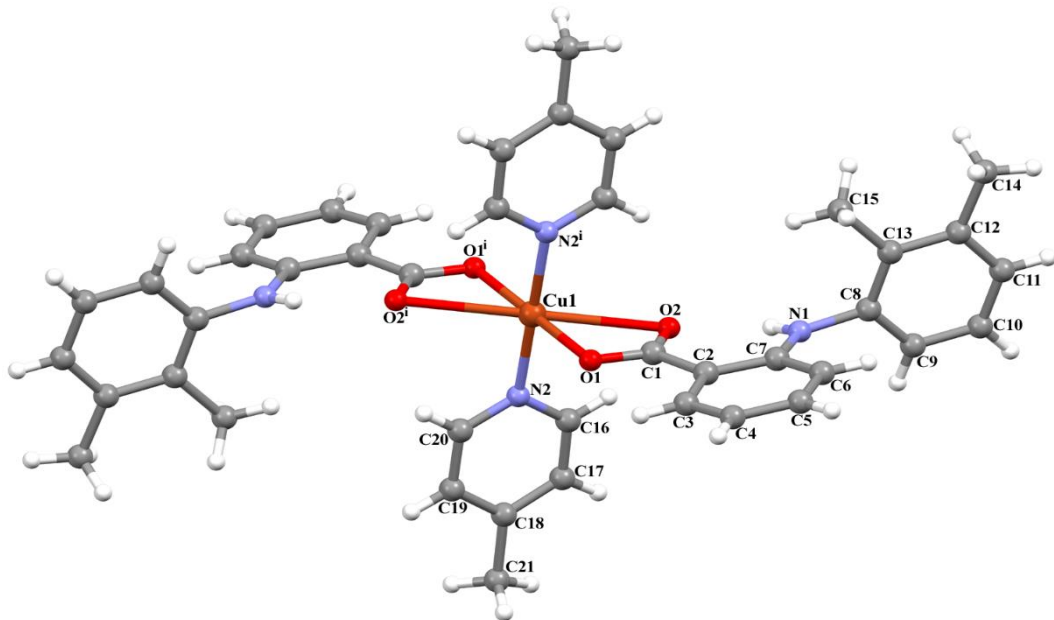
$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
N1-H1A \cdots O2	0,79(2)	2,00(2)	2,6421(7)	138
C16-H16 \cdots O2	0,93	2,52	3,1490(19)	125
C20-H20 \cdots O2 ⁱ	0,93	2,45	3,0913(19)	126

Simetri kodu: (i) $-x+1, -y+2, -z+1$

5.4.4. [Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksinin kristal yapısı

[Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksinin molekül yapısı Şekil 5.22'de ve kompleksin C-H \cdots π etkileşimleri Şekil 5.23'de verilmiştir. [Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksine ait kristalografik veriler Tablo 5.8'de, seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları Tablo 5.9'de ve hidrojen bağları Tablo 5.10'de yer almaktadır.

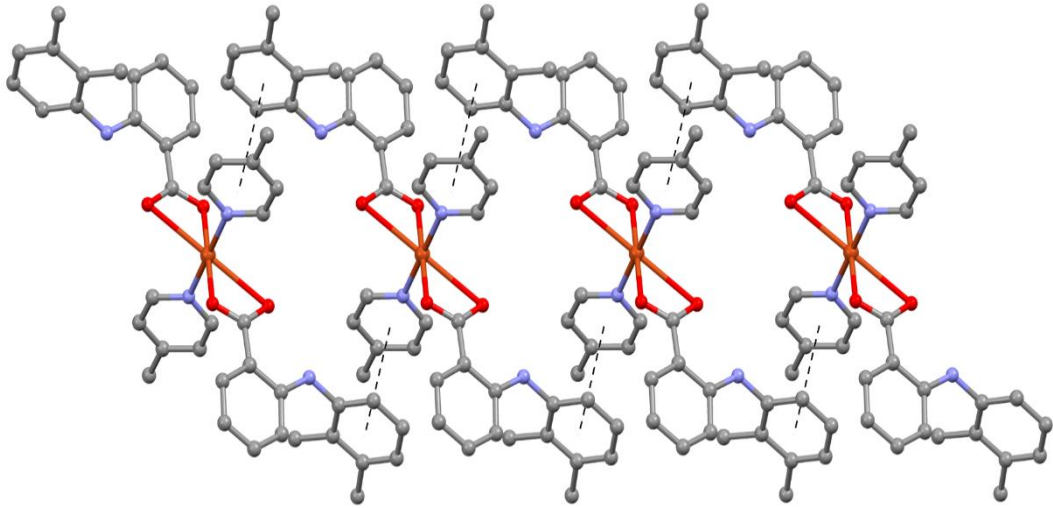
P-1 uzay grubundaki [Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksi triklinik kristal sistemine sahiptir. İki nötral 4-pikolin ligandı N-atamları ile tek dişli ve iki anyonik mefenamik asit ligandı karboksilat grubu oksijen atomlarıyla çift dişli olarak bakır(II) iyonuna koordine olmaktadır. Mefenamato ligandının karboksilato grubunun karbon ile oksijen arasındaki bağ uzunluğu incelendiğinde asimetrik şelat bağlanma şekline sahip olduğu görülmektedir (C1-O1 1,277(7); C7-O2 1,248(8) Å). Bakır(II) iyonu etrafında bozunmuş oktahedral geometri oluşmaktadır. İki 4-pic (Cu-N 2,025 Å) ve iki mef (Cu-O 1,955; 2,685 Å) ligantlarının bakır iyonuyla oluşturdukları kompleksin bağ uzunlukları incelendiğinde Jahn-Teller bozulması sebebiyle Cu-O2_{mef} bağının diğer dört bağdan daha uzun olduğu bulunmuştur.



Şekil 5.25. [Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksinin molekül şekli

Cu-N_{4-pic} bağ uzunluğu 2.025(5) Å belirlenmiş olup, literatürde yer alan [Cu(bba)₂(4-pic)₂] (1.997(15) Å) (Caglar vd., 2012), [Cu(dipic)(4-picoline)]_n (1.920(15) ve 1.890(11) Å) (Sıddıqı vd., 2009), [Cu(pmpa)(4-methylpyridine)(H₂O)](H₂O)(ClO₄) (1.986(4) Å) (Wu ve Su, 1997a) [Cu(pepa)(4-methylpyridine)(H₂O)](ClO₄) (2.001(4) Å) (Wu ve Su, 1997b) ve [CuBr(C₉H₁₆N₂Si)₄] (2.013 Å) (Bajia vd., 2009) komplekslerden biraz uzundur. Fakat Cu-N_{4-pic} bağ uzunluğu [Cu₂(3-ClC₂H₄COO)₄(4-pic)] (2.170(2) Å) (Galatz ve Kempe, 2008) kompleksinden daha kısadır.

[Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksinin kararlılığı C-H...π ve π-π etkileşimleri ile daha da artmaktadır. Bu etkileşimler; C3-H3...Cg(5) 3,758(2) Å, C14-H14C...Cg(3) 3,683(2) Å, C18-H18...Cg(4) 3,550(2) Å, C21-H21B...Cg(3) 3,647(2) Å ve Cg1...Cg1 4,108(2) Å' dur. [Cg(1)=C8-C13; Cg(3)=N2/C16-C20; Cg(4)=C1-C6; Cg(5)=C8-C13].



Şekil 5.26. [Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksinin π...π etkileşimi

Tablo 5.8. [Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları

Bağ Uzunlukları (Å)			
Cu1-O1	1,955(4)	Cu1-N2	2,025(5)
Cu1-O2	2,685		
Bağ Açıları(°)			
O1-Cu1-O1 ¹	180,0(3)	O2-Cu1-N2	90,51
O1-Cu1-N2 ¹	90,0(2)	O1-Cu1-O2	54,16
O1-Cu1-N2	90,0(2)	O1 ¹ -Cu1-O2	125,84
N2-Cu1-N2 ¹	180,0(3)	O2-Cu1-O2 ¹	180,0

Simetri kodu: (i) -x, -y+1, -z+1

Tablo 5.9. [Cu(mef)₂(4-pic)₂] kompleksinin hidrojen bağlarının gösterimi

<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> —H··· <i>A</i>
N1-H1···O2	0,86	2,01	2,657(7)	132
C16-H16···O2	0,93	2,54	3,199(9)	128
C20-H20···O2 ⁱ	0,93	2,51	3,202(9)	131

Simetri kodu: (i) -x, -y+1, -z+1

Tablo 5.10. Komplekslere ait kristalografik veriler

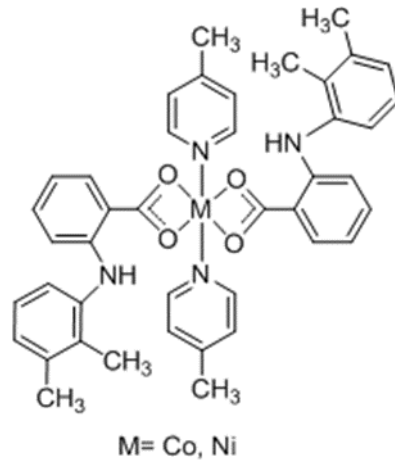
	(1)	(2)	(3)	(6)
Kimyasal formül	C ₄₄ H ₅₀ N ₄ O ₆ Co	C ₄₄ H ₅₀ N ₄ O ₆ Ni	C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₄ Cu	C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₄ Cu
Formül ağırlığı	789,81	789,59	730,33	730,33
Dalga boyu(Å)	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Kristal Sistemi	triklinik	triklinik	triklinik	triklinik
Uzay Grubu	P-1	P-1	P-1	P-1
Birim Hücre Boyutları				
<i>a</i> (Å)	7,7603(11)	7,7504(10)	7,5806(11)	7,7335(5)
<i>b</i> (Å)	9,0783(15)	9,0104(14)	8,2038(14)	7,8649(6)
<i>c</i> (Å)	14,657(2)	14,692(2)	15,678(3)	14,6320(11)
α (°)	89,377(6)	89,453(7)	95,623(7)	90,276(4)
β (°)	83,208(5)	83,676(6)	100,123(6)	90,773(3)
γ (°)	88,115(5)	88,151(6)	105,048(6)	91,130(3)
Birim hücre hacmi (Å) ³	1024,8(3)	1019,2(3)	916,3(3)	889,70(11)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	1	1	1	1
Çizgisel soğurma katsayısı (mm ⁻¹)	0,470	0,528	0,644	0,663

Hesaplanan D_x ($Mg\ m^{-3}$)	1,280	1,286	1,324	1,363
Kristal Boyutları(mm)	0,14;0,16;0,22	0,13;0,16;0,22	0,13;0,15;0,19	0,12;0,13;0,15
$\theta_{min.}; \theta_{mak.}$ aralığı ($^{\circ}$)	3,415;28,474	3,12;28,23	3,10;28,22	2,96;28,14
Toplanan yansıma sayısı	9162	9842	9791	9609
Bağımsız yansıma sayısı	5105	3994	4552	4418
Difraktometre / Ölçüm yöntemi				
R	0,0710	0,1255	0,0379	0,0890
S	1,094	1,177	1,083	1,160

5.5. $[Co(mef)_2(4-pic)_2]$ ve $[Ni(mef)_2(4-pic)_2]$ Kompleksleri İçin Önerilen Yapı

Mikro kristal toz olarak elde edilen $[Co(mef)_2(4-pic)_2]$ ve $[Ni(mef)_2(4-pic)_2]$ komplekslerinin yapısı, tek kristalleri elde edilen diğer komplekslerin termal analiz ve FT-IR spektrum verileri karşılaştırılarak önerildi. Termal analiz sonuçları incelendiğinde, $[Co(mef)_2(3-pic)_2(CH_3OH)_2]$ ve $[Ni(mef)_2(3-pic)_2(CH_3OH)_2]$ komplekslerinin bozunma sıcaklığı sırasıyla 91 ve 95°C' dir. 100°C' nin altında görülen endotermik pikler suyun veya alkolün uzaklaşması sonucu oluşmaktadır (Kobalnik vd., 2011). $[Co(mef)_2(4-pic)_2]$ ve $[Ni(mef)_2(4-pic)_2]$ komplekslerinin bozunma sıcaklığı incelendiğinde bu değerlerin sırasıyla 120 ve 155 °C olduğu belirlendi. Bunun neticesinde metanolün ligant olarak koordinasyon küresi içinde yer almadığı görüşüne varıldı. Bu sonuç daha önce sentezlenen diklofenak ve 3-pikolin içeren kobalt ve nikel komplekslerinin sonuçlarıylada uyum içerisindedir (Çağlar vd., 2014). $[Co(mef)_2(4-pic)_2]$, $[Ni(mef)_2(4-pic)_2]$ ve $[Cu(mef)_2(4-pic)_2]$

komplekslerinin FT-IR spektrumları incelendiğine oldukça benzer olduğu gözlenmektedir. Bu sebeple, $[\text{Co}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Ni}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ komplekslerinin yapılarının $[\text{Cu}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin yapısı ile aynı olduğu önerilmektedir. $[\text{Co}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Ni}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksleri mononükleer komplekslerdir ve bozulmuş oktahedral geometriye sahiptir. Mefenamik asit ligandı karbositat grubu oksijen atomlarıyla çift dişli ve 4-pikolin ligandı azot atomu ile tek dişli olarak metal(II) iyonuna koordine olmaktadır.



Şekil 5.27. $[\text{Co}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Ni}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksleri için önerilen yapılar

5.6. İnsan Eritrosit CA-I ve CA-II Enzimlerinin Efinite Kromatografisi ile Saflaştırma Basamakları Sonuçları

İnsan kanından elde edilen hemolizattan ve saf enzimden 1'er ml numune alınarak hidrataz aktivitesi ve Coomassie Brilliant Blue G-250 yöntemi ile protein tayini yapıldı.

Bulunan değerlere göre hemolizatın Sepharose-4B-L-tirozin-p-aminbenzoik asit afinite kolonuna uygulanması sonucu kaç kat saflaştırma yapıldığı hesaplandı ve sonuçlar Tablo 5.10'de gösterildi.

Tablo 5.11 Afinite kolonundan insan kanından elde edilen enzim hemolizatında enzim ünitesi, spesifik aktivite ve hemolizattan saflaştırılan CA-I ve CA-II enzimlerinin enzim ünitesi, spesifik aktivite ve saflaştırma sonuçları

Numune türü	Toplam hacim (ml)	Aktivite (EU/ml)	Protein (mg/ml)	Spesifik aktivite (EU/mg)	% Verim	Saflaştırma katsayısı
Hemolizat	25.00	182.00	19.21	9.48	100.00	1.00
CA-I	6.0	480.00	0.49	979.59	63.29	103.30
CA-II	2.50	794.00	0.11	7218.18	43.63	761.41

5.7. İnhibisyon Çalışmaları Sonuçları

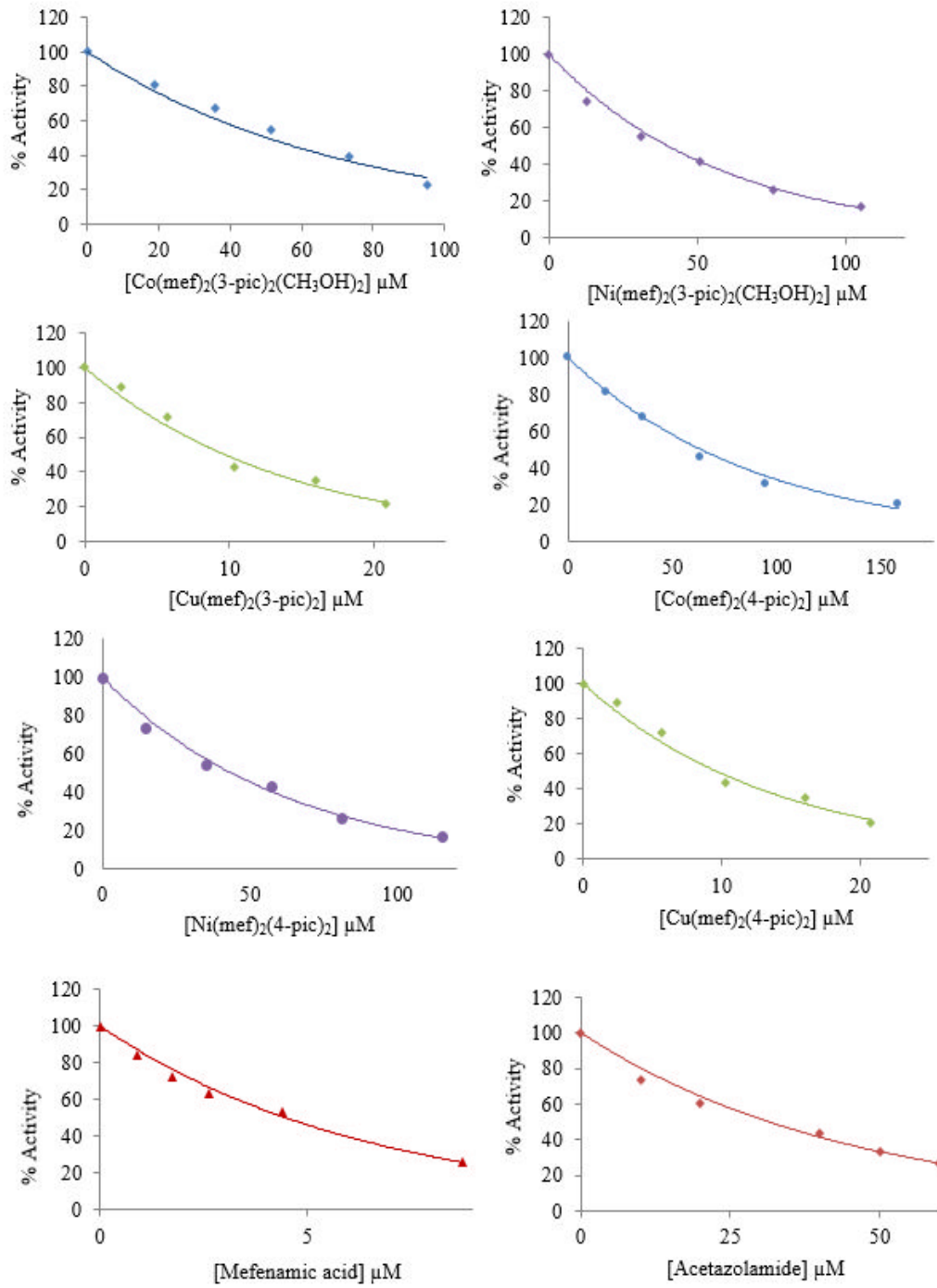
İnsan kanı karbonik anhidraz I ve II izoenzim aktivitesi üzerine mefanamic asit ve mefenamik asitten türetilen komplekslerin inhibisyon etkilerini belirlemek amacıyla bu bileşiklerin stok çözeltileri hazırlandı.

Bu çözeltilerden değişik konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanarak insan kanından saflaştırılan karbonik anhidraz I ve II izoenzim aktiviteleri üzerine etkileri araştırıldı. Konsantrasyona karşı % aktivite (% Aktivite-[I]) olarak oluşturulan grafikler Şekil 5.25 ve 5.26 'da gösterildi. Eğrilerin denkleminde I_{50} değerleri hesaplandı.

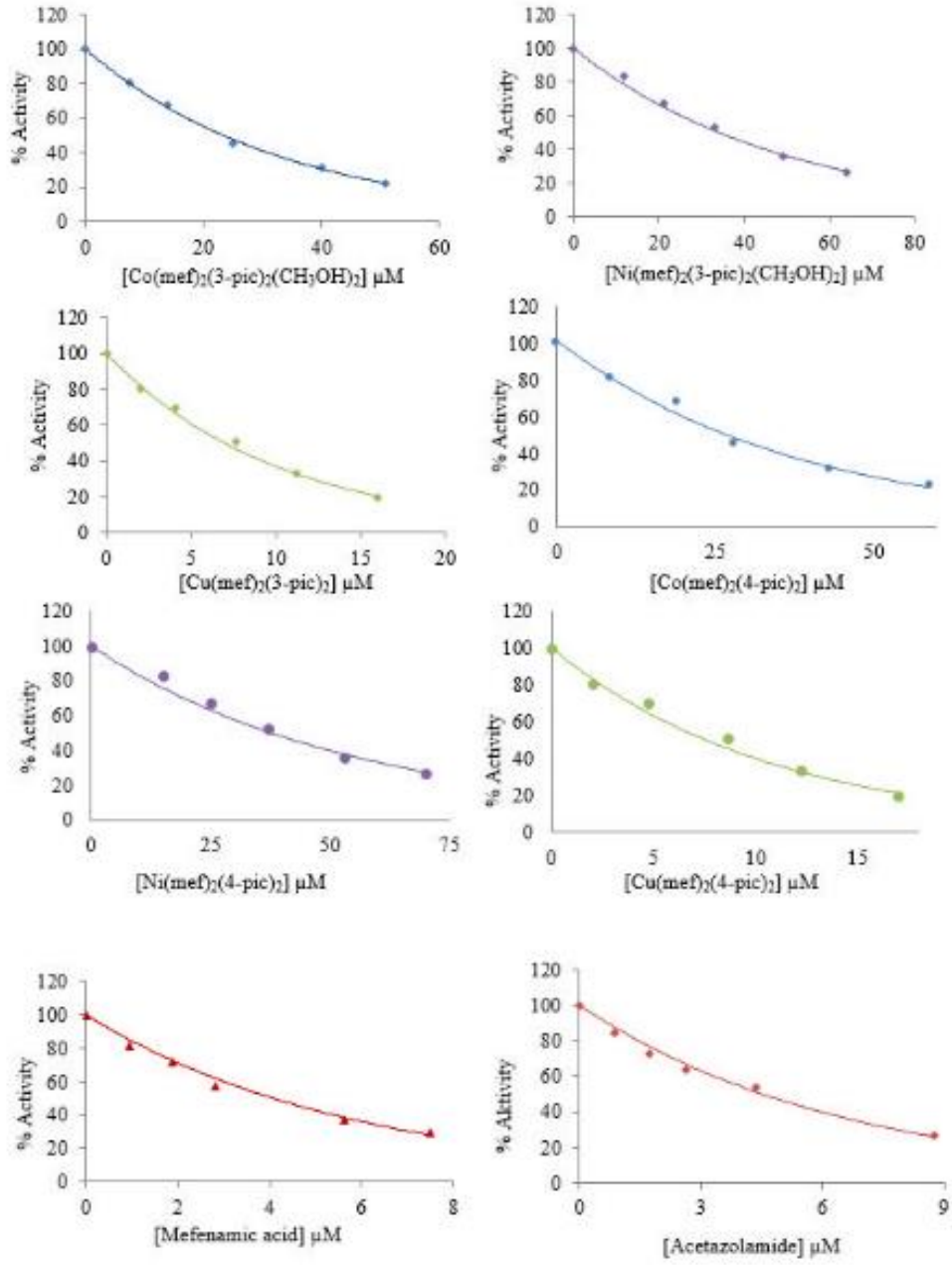
Bu inhibitörlerin K_i değerlerini belirlemek amacıyla, üç sabit inhibitör konsantrasyonunda uygun 5 farklı substrat konsantrasyonu için elde edilen aktivite değerleri ile her bir inhibitör için Lineweaver-Burk grafikleri çizildi. Grafik

denkleminde yarı yarışmalı ve yarışmasız inhibisyon için $V_{max}=V_i(1+[I]/K_i)$ formülünden yararlanılarak K_i değerleri belirlendi (Şekil 5.27 ve 5.28)

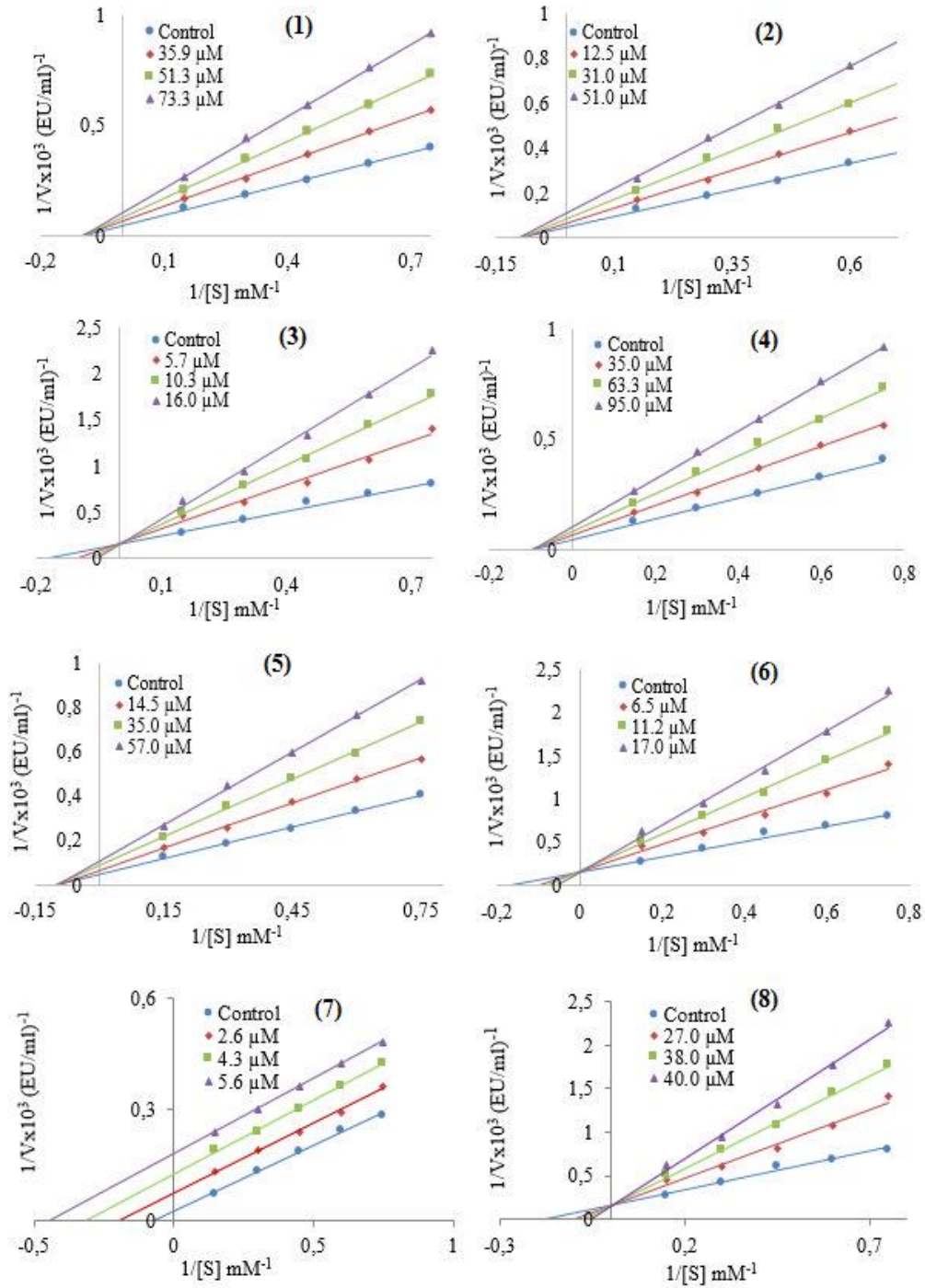




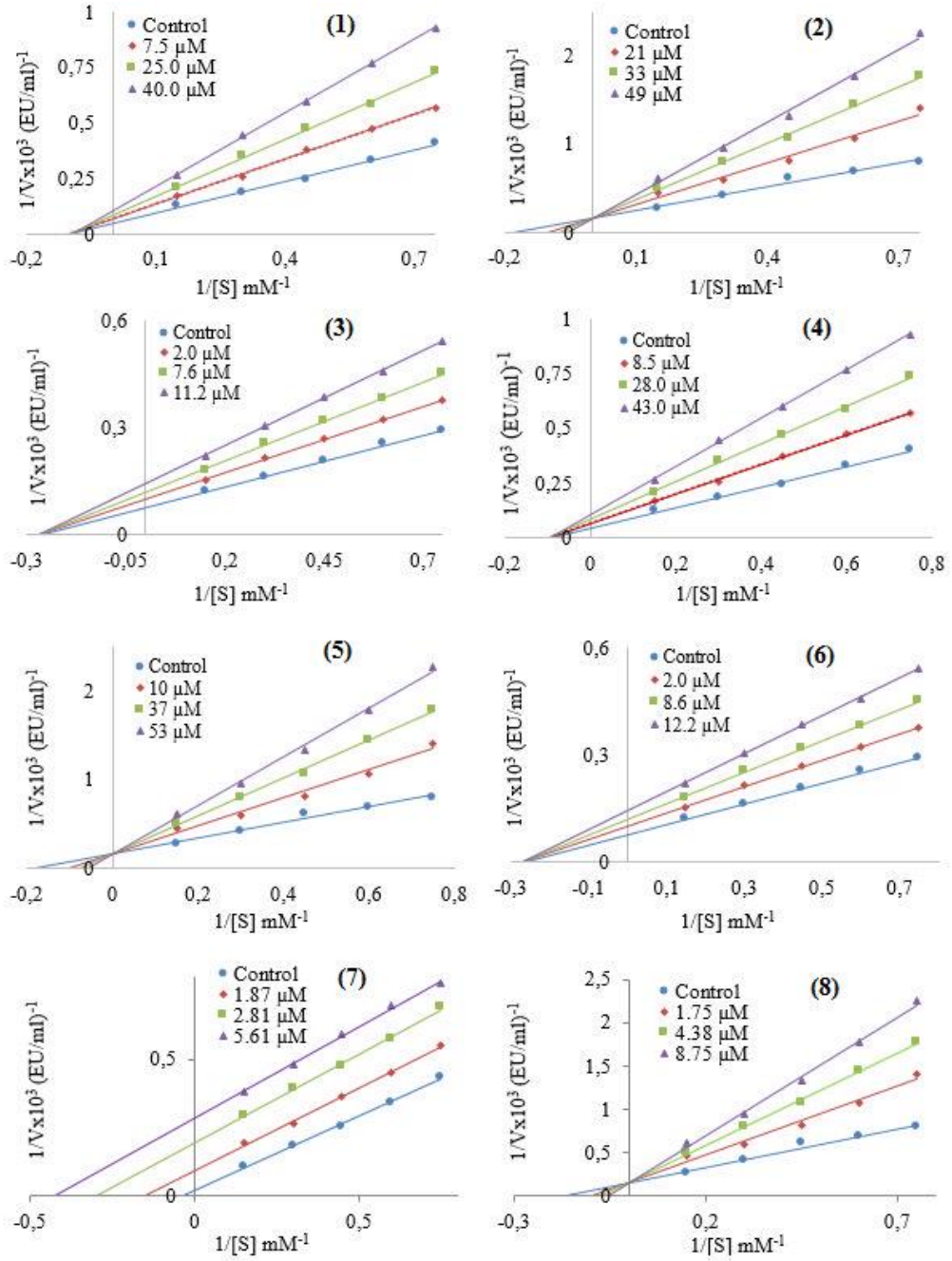
Şekil 5.28 CA-I için % Aktivite / [Kompleks konsantrasyonu] eğrisi ([Co(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂], [Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂], [Cu(mef)₂(3-pic)₂], [Co(mef)₂(4-pic)₂], [Ni(mef)₂(4-pic)₂], [Cu(mef)₂(4-pic)₂], Mefenamik acid, Asetazolamid (AZA), [3-Picoline] and [4-Picoline],sırasıyla)



Şekil 5.29 CA-II için % Aktivite / [Kompleks konsantrasyonu] eğrisi ($[\text{Co}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$, $[\text{Ni}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$, $[\text{Cu}(\text{mef})_2(3\text{-pic})_2]$, $[\text{Co}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$, $[\text{Ni}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$, $[\text{Cu}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$, Mefenamik acid, Asetazolamid (AZA), [3-Picoline] and [4-Picoline],sırasıyla)



Şekik 5.30 CA-I için Lineweaver-Burk eğrileri kullanılarak komplekslerin K_i değerlerinin ve inhibisyon tiplerinin belirlenmesi ([Co(mef) $_2$ (3-pic) $_2$ (CH $_3$ OH) $_2$], [Ni(mef) $_2$ (3-pic) $_2$ (CH $_3$ OH) $_2$], [Cu(mef) $_2$ (3-pic) $_2$], [Co(mef) $_2$ (4-pic) $_2$], [Ni(mef) $_2$ (4-pic) $_2$], [Cu(mef) $_2$ (4-pic) $_2$], Mefenamik acid, Asetazolamid (AZA), [3-Picoline] and [4-Picoline],sırasıyla)



Şekil 5.31 CA-II için Lineweaver-Burk eğrileri kullanılarak komplekslerin K_i değerlerinin ve inhibisyon tiplerinin belirlenmesi ([Co(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂], [Ni(mef)₂(3-pic)₂(CH₃OH)₂], [Cu(mef)₂(3-pic)₂], [Co(mef)₂(4-pic)₂], [Ni(mef)₂(4-pic)₂], [Cu(mef)₂(4-pic)₂], Mefenamik acid, Asetazolamid (AZA), [3-Picoline] ve [4-Picoline],sırasıyla)

Tablo 5.12. CAI ve CAII izoenzimleri esteraz aktiviteleri üzerinde inhibisyon etkisi gösteren mefenamic asit, mefenamic asitten türetilen kompleksler, ve AZA için IC₅₀, K_i değerleri ve inhibisyon tipleri

Kompleksler	IC ₅₀ (μM)		K _i (μM)		İnhibisyon Tipleri	
	hCA I	hCA II	hCA I	hCA II	hCA I	hCA II
(Co ⁺²) ^a	Inhibisyon yok	Inhibisyon yok	3.91x10 ³	1.70x10 ³	Yarışmalı	Yarışmasız
(Cu ⁺²) ^b	Inhibisyon yok	Inhibisyon yok	0.90x10 ³	0.16x10 ³	Inhibisyon yok	Inhibisyon yok
(Ni ⁺²) ^b	Inhibisyon yok	Inhibisyon yok	Inhibisyon yok	Inhibisyon yok	Inhibisyon yok	Inhibisyon yok
[Co(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂]	49.50	23.10	57.20 ± 5.60	28.20 ± 2.80	Yarışmasız	Yarışmasız
[Ni(mef) ₂ (3-pic) ₂ (CH ₃ OH) ₂]	40.77	25.00	41.50 ± 4.40	21.60 ± 2.50	Yarışmasız	Yarışmalı
[Cu(mef) ₂ (3-pic) ₂]	9.62	7.00	9.60 ± 0.35	8.20 ± 0.54	Yarışmalı	Yarışmasız
[Co(mef) ₂ (4-pic) ₂]	59.07	27.44	62.10 ± 6.20	35.30 ± 3.12	Yarışmasız	Yarışmasız
[Ni(mef) ₂ (4-pic) ₂]	46.90	38.50	54.40 ± 5.10	36.60 ± 2.30	Yarışmasız	Yarışmalı
[Cu(mef) ₂ (4-pic) ₂]	9.12	7.98	8.90 ± 1.20	12.70 ± 0.90	Yarışmalı	Yarışmasız
Mefenamic acid	4.50	4.07	4.01 ± 0.86	2.90 ± 0.29	Yarı Yarışmalı	Yarı Yarışmalı
Acetazolamide (AZA)	38.12	4.58	35.10 ± 3.80	4.20 ± 0.18	Yarışmalı	Yarışmalı

7. SONUÇLAR

1. Tez kapsamında, 3-pikolin ve 4-pikolin içeren altı adet yeni karışık ligantlı metal-mefenamik asit kompleksi sentezlendi. Elde edilen komplekslerin yapıları elementel analiz, FT-IR, ve X-ışınları tek kristal çalışmalarıyla aydınlatıldı. Komplekslerin termik davranışları ise eş zamanlı TG, DTG ve DTA teknikleri ile açıklandı.
2. Sentezlenen komplekslerden $[\text{Co}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Ni}(\text{mef})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksleri toz olarak elde edildi. Kapalı ve açık formülleri elementel ve termik analiz sonuçları ile IR spektral verilere dayanılarak önerildi.
3. Elementel analiz, X-ışınları ve termik analiz sonuçlarından hareketle 3-pikolin ligandıyla sentezlenen komplekslerin (Cu(II) hariç) M(II)-mef-3-pic-CH₃OH stokiyometrisi Co(II) ve Ni(II) için 1:2:2:2; Cu(II)-mef-3-pic için stokiyometri 1:2:2; 4-pikolin ligandıyla sentezlenen komplekslerin ise M(II)-mef-4-pic stokiyometrisi Co(II), Ni(II) ve Cu(II) için 1:2:2 olarak bulundu.
4. Kompleksler % 60-85'lik verimlerle elde edildi.
5. Sentezlenen komplekslerin suda, metanol ve etanolde çözünmedikleri belirlendi. DMSO çözücüsünde ise ısıtılarak çözüldüğü belirlendi. Komplekslerin tümü havada kararlı olup, nem çekici özelliği bulunmamaktadır.
6. Metal iyonlarına 3-pikolin ve 4-pikolin ligandlarının N-atomu üzerinden tek dişli; mefenamik asit ligandının ise karboksil grubunun oksijen atomları üzerinden tek ve/veya çift dişli koordine olduğu gözlemlendi. Komplekslerin hepsinin oktahedral geometriye sahip olduğu belirlendi.
7. Komplekslerin IR çalışmalarında, mef ligandının koordinasyonu ile oluşan asimetric ve simetric COO⁻ gerilme titreşim pikleri arasındaki farktan yararlanarak mef⁻'nin bağlanma şekli hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır.
8. Komplekslerin termik davranışları kütle spektroskopisi ve eş zamanlı TG, DTG ve DTA teknikleriyle aydınlatıldı. Termik analiz çalışmaları ile

yapısında metanol bulunan komplekslerin ilk basamağında metanolün uzaklaştığı belirlendi. Ardından diğer ligantların bozunduğu gözlemlendi. Son bozunma ürünü olarak metal oksitlerin kaldığı belirlendi.

9. Mefenamik asit-metal kompleksleri, CA I ve CA II inhibitörlerinin farklı bir sınıfını temsil etmektedirler. Mefenamik asit spesifik inhibitör AZA'ya göre daha etkili inhibisyon gösterdi. Fakat mefenamik asitten türettiğimiz bakır(II) kompleksleri $[Cu(mef)_2(3-pic)_2]$ ve $[Cu(mef)_2(4-pic)_2]$, mefenamik asitten de daha etkili inhibisyon gösterdi. Bu kompleksler, CA inhibitörlerini içeren göz damlalarının gözlerdeki glokom ve hipertansiyonun tedavisi için yararlı olduğu göz hastalıklarında potansiyel aday olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada tartışılan *in vitro* sonuçlar, artırılmış etkinlikle yeni analogların tasarımına yardımcı olabilir. Dahası, benzer metal kompleksleri, NSAİİ hazırlanması ve / veya eş-ligandlar olarak karışık atom donörleri eklenerek sentezlenebilir ve karakterize edilebilir.

KAYNAKLAR

- Altuğ, Ö. C., (2013) "Nansteroit antiinflamatuvar ilaçların ağrı kesici olarak etkinlikleri", *Bitirme Tezi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*, İzmir, 1-4.

- APEX2, (2013) Bruker AXS Inc. Madison Wisconsin USA.
- Ardoin, S. P., Sundry, J. S., (2006) "Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs", *Curr Opin Rheumatol*; 18, 221-226.
- Baron, J. A., Sandler, R. S., Bresalier, R. S., Quan, H., Riddell, R., Lanas, A., Bolognese, J. A., Oxenius, B., Horgan, K., Loftus, S., Morton, D. G. (2006) "A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas", *Gastro*, 131(6,12), 1674-1682.
- Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T.S., Simmons, D.L., (2002) "COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 13926-13931.
- Chegwidden, W. R., Dodgson, S. J., Spencer, I. M., (2000) "In the carbonic anhydrase-new horizons", *Birkhauser Verlag*, Basel, 343-363.
- Chow, L. W., Yip, A. Y., Loo, W. T., Lam, C. K., Toi, M., (2008) "Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer", *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 111(1-2), 13-17.
- Caglar, S., Aydemir, İ. E., Cankaya, M., Kuzucu, M., Temel, E., Buyukgungor, O., (2014) "Four diclofenac complexes with cobalt(II) and nickel(II) ions: Synthesis, spectroscopic properties, thermal decompositions, crystal structures and carbonic anhydrase activities", *Journal of Coordination Chemistry*, 67(6), 969-985.
- Çoban, T. A., Beydemir, Ş., Gülçin, İ., Ekinci D., (2008) "The inhibitory effect of ethanol on carbonic anhydrase isoenzymes: in vivo and in vitro studies", *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23, 266-270.
- Denkert, C., Kobel, M., Berger, S., Siegert, A., Leclere, A., Trefzer, U., Hauptmann, S., (2001) "Expression of cyclooxygenase 2 in human malignant melanoma", *Cancer Research*, 61, 303-308.
- Devlin, T. M., (2002) "Biochemistry with clinical correlations", 5th Ed., *Wiley-Liss Inc.*, Newyork
- Dimiza, F., Fountoulaki, S., Papadopoulos, A. N., Kontogiorgis, C. A., Tangoulis, V., Raptopoulou, C. P., Psycharis, V., Terzis, A., Kessissoglou, D. P. and Psomas, G., (2011) "Non-steroidal antiinflammatory drug-copper(II) complexes: Structure and biological perspectives", *Dalton Transactions*, 40, 8555-8568.
- Eminler, A. T., Uslan, M. İ., Köksal, Ş., Parlak, E., (2014) "Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Üst Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri ve Önlenmesi", *Güncel Gastroenteroloji*, 18/3, 333-337.

- Erdine, S., (2007) “Analjeyikle, ağrı ve analjeyikler”, *T.E.B Yayınları*, 80-87.
- Farrugia, L. J. J., (1999) “WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography”, *Apply. Crystallography*, 32, 837-838.
- Fecker, L. F., Stockfleth, E., Nindl, I., Ulrich C., Forscher, T., Eberle, J., (2007) “The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)”, *British Journal of Dermatology*, 156(3), 25-33.
- Feldstein, J. B., Silverman, D. N., (1984) “Purification and characterization of carbonic anhydrase from the saliva of the rat”, *Journal of Biological Chemistry*, 259, 5447-5453.
- Gerald, G. A., (2004) “Coxibs and cardiovascular disease”, *Nen England Journal of Medicine*, 351, 1709-1711.
- Giovagnini, L., Marzano, C., Bettio, F., Fregona, D. (2005) “Mixed complexes of Pt(II) and Pd(II) with ethylsarcosinedithiocarbamate and 2-/3-pikoline as antitumor agents”, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99, 2139-2150.
- Hawksworth, E. L., Andrews, P. C., Lie, W., Lai, B., Dillon, C. T., (2014) “Biological evaluation of bismuth non-steroidal anti-inflammatory drugs (BiNSAIDs): stability, toxicity and uptake in HCT-8 colon cancer cells” *Journal of Inorganic Biochemistry*, 135, 28-39.
- Higashi, Y., Kanekura, T., Kanzaki, T., (2000) “Enhanced expression of cyclooxygenase (COX)-2 in human skin epidermal cancer cells: evidence for growth suppression by inhibiting COX-2 expression”, *International Journal of Cancer*, 86(5), 667-671.
- Hunaiti, A. A., Soud, M., (2000) “Effect of lead concentration on the level of glutathione, glutathione S-transferase, reductase and peroksidase in human blood”, *The Science of the Total Environment*, 248, 45-50.
- Kapıcıoğlu, M. İ., (2007) “Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)”, *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi*, Cilt: 6, Sayı: 1-2.
- Keha, E., Küfrevioğlu, Ö., İ., (2004) *Biyokimya, Aktif Yayınevi*, Erzurum
- Kim, S.J., Flach, A.J., Jampol, L.M., (2010) “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology”, *Survey Ophthalmol*, 55(2), 108-133.
- Khunder, S.A., Herial, N.A., Muygi, A.B., Federman, D.J., (2005) “Nonsteroidal antiinflammatory drug use and lung cancer: a metaanalysis”, *Chest*, 127(3), 748-754.
- Kobelnik, M., Ribeiro, C. A., Dias, D. S., Almeida, M., Crespi, S., Capela, J. M. V. (2011) “Study of the thermal behavior of the transition phase of Co(II)–

- diclofenac compound by non-isothermal method”, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 105, 467-471.
- Krungkrai, S. R., Suraveratum, N., Rochanakij, S., Krungkrai, J., (2001) “Characterization of carbonic anhydrase in plasmodium falciparum”. *International Journal of Parasitology*, 31, 661-668.
- Langman, M., Kong, S. X., Zhang, Q., (2003) “Safety and patient tolerance of standard and slow-release formulation of NSAIDs”, *Pharmacoepidermiol Drug Safety*, 12, 61-62.
- Lehninger, A. L., (2005) “*Principles of Biochemistry*”, **Worth Publishers**, New York,
- Mahmud, S., Franco, E., Aprikian, A., (2004) “Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis”. *British Journal of Cancer*, 90(1): 93-9.
- Masferrer, J. L., Leahy, K. M., Koki, A. T., (2000) “Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors”, *Cancer Research* ; 60(5) 1306-1311.
- Mercury, version 3.3 ;CCDC, available online via ccdc.cam.ac.uk/products/mercury.
- Rostom, A., Dube, C., Wells, G., (2002) “Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers.”, *Cochrane Database Systematic Reviews*, 4. CD002296.
- Satılmış, M. and Bilgili, A., (2013) “Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların yeni kullanım seçenekleri”, *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 63-71.
- Sano, H., Kawatito Y., Wilder R. L., Hashimoto A., Mukai S., Asai K., Kimura S., Kato H., Kondo M., Hla T., (1995) “Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in human colorectal cancer”. *Cancer Research*, 55, 3785-3789.
- Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A., Supuran, C. T., (2006) “Carbonic anhydrase inhibitors and activators and their use in therapy.” *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 16, 1627-1664.
- Supuran, C. T., Scozzafava, A., (2001) “Carbonic anhydrase inhibitors” *Current Medicinal Chemistry*, 1, 61-97.
- Supuran, C. T., (2004) “Carbonic anhydrases: catalytic and inhibition mechanisms, distribution and physiological roles. In Carbonic Anhydrase. Its inhibitors and activators”, *CRC Press*. 1-23.

- Supuran, C. T., Scozzafava, A., (2000) "Carbonic anhydrase inhibitors--Part 94. 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamidederivatives as antitumor agents?", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 867.
- Söyüt, H., (2006) "Gökkuşığı alabalık (*Oncorhynchus mykiss*) dokularından karbonik anhidraz enziminin saflaştırılması karakterizasyonu ve kinetik özelliklerinin incelenmesi", Doktora Tezi, *Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum
- Şentürk T., (2014) "Non-Steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)", *İç Hastalıkları Dergisi*, 2, 490-495.
- Tabrizi, L., Chiniforoshan, H. and Mcardle, P., (2015) "A cobalt(II) complex with anionic and neutral N-donor ligands: synthesis, crystal structure, and application as a heterogeneous catalyst for olefin epoxidation with tert-BuOOH", *Journal of Coordination Chemistry*, 68(6), 980-992.
- Tarushi, A., Karafidou, Z., Kljun, J., Turel, I., Psomas, G., Papadopoulos, A.N., Kessissoglou, D.P., (2013) "Antioxidant capacity and DNA-interaction studies of zinc complexes with a non-steroidal anti-inflammatory drug, mefenamic acid", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 128, 85-96.
- Tielemans, M. M., van Rossum, L. G., Eikendal, T., (2014) "Gastrointestinal symptoms in NSAID users in an 'average risk population': results of a large population-based study in randomly selected Dutch inhabitants", *International Journal Clinical Practice*; 68, 512-519.
- Thun, M. J., Namboodiri, M. M., Heath, C. W., (1991) "Aspirin and reduced risk of fatal cancer", *New England Journal of Medicine*, 325(23): 1593-1596.
- Tsiliou, S. Kafala, L. A., Hatzidimitriou, A. G., Kessigsoglu, D. P., Perdih, F., Papadopoulos, A. N., Turel, I., (2016) "Cobalt(II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs and α -diimines" *Journal of Inorganic Biochemistry*, 160, 125-139.
- Totta, X, Papadopoulou, A. A., Hatzidimitriou, A. G., Papadopoulos, A., Psomas G., (2015) "Synthesis, structure and biological activity of nickel(II) complexes with mefenamate and nitrogen-donor ligands" *J Journal of Inorganic Biochemistry*, 145, 79-93.
- Vane, J. R., (1971) "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs", *Nature New Biology*, 231, 235-237.
- Vane, J. R., (1996) "Introduction: mechanism of action of NSAIDs, *British Journal of Rheumatology*, (35), 1-3.
- Zell, J. A., Ziagos, A., Bernstein, L., Clarke, C. A., Deapen, D., Largent, J. A., Neuhausen, S. L., Stram, D. O., Ursin, G., Anton-Culver H., (2009) "Nonsteroidal antiinflammatory drugs: effects on mortality after colorectal cancer diagnosis" *Cancer*, 115(24), 5662-5671.



ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Erzincan'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Erzincan'da tamamladı. Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2012 yılında Kimyager unvanı ile mezun oldu.

Yayın Listesi:

1. Esra Dilek, Sema Caglar, Nesrin Dogancay, Bulent Caglar, Onur Sahin and Ahmet Tabak, "Synthesis, crystal structure, spectroscopic, thermal properties and carbonic anhydrase activities of new metal(II) complexes with mefenamic acid and picoline derivatives" **Journal of Coordination Chemistry**, 70(16), 2833-2852, 2017. DOI: 10.1080/00958972.2017.1366996.