

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YENİ İMİDAZOLİDİNDİON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
MEME KANSERİ HÜCRELERİNDE ANTİTÜMÖR
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

EMRAH KARAHAAN

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. VEFA AHSEN

ŞUBAT 2024

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YENİ İMİDAZOLİDİNDİON TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE MEME KANSERİ HÜCRELERİNDE ANTİTÜMÖR
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

EMRAH KARAHAN

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. VEFA AHSEN

ŞUBAT 2024

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL

**SYNTHESIS OF NEW IMIDAZOLIDINEDIONE
DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF
ANTITUMOUR ACTIVITIES ON BREAST CANCER**

EMRAH KARAHAN

**A THESIS OF DOCTORATE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

ADVISOR: PROF. DR. VEFA AHSEN

FEBRUARY 2024

DOKTORA JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun 12/02/2024 tarih ve 2024/13 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 28/02/2024 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Emrah KARAHAN'ın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE
(TEZ DANIŞMANI) : PROF. DR. VEFA AHSEN

ÜYE : PROF. DR. AYŞE GÜL GÜREK

ÜYE : PROF. DR. AYDAN DAĞ

ÜYE : PROF. DR. DEVRİM ATILLA

ÜYE : PROF. DR. NİLGÜN KABAY

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun
...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR



Canım aileme

ve

sebat edenlere

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü'nün 2020 yılında yayınladığı rapora göre kanser, küresel olarak kalp damar hastalıklarından sonra ikinci ölüm sebebidir ve yaklaşık olarak meydana gelen her altı ölümün birinden sorumludur. Meme kanseri ise dünya çapında en yaygın olan kanser türlerinden biridir ve kadınlar arasında en yüksek ölüm oranına sahip olanıdır.

Kanser terapötiklerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, etkinliklerini artırmaya yönelik araştırmalar ve geliştirmeler sürekli devam etmektedir. Bilim insanları ve tıbbi uzmanlar, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler ve kombinasyon tedaviler gibi yeni yaklaşımların yanı sıra tedavi sonuçlarını iyileştirmek ve yan etkileri en aza indirmek için devamlı olarak yeni yöntemler keşfetmektedir. Birçok kanser ilacı, tümör ve sağlıklı hücreler üzerindeki spesifik olmayan sitotoksik etkilerinden dolayı ciddi yan etkilere neden olma riskine sahiptir. Yeni terapötikler, kanser hücrelerini öldürme yeteneklerini artırırken tümör hacmini azaltma ve genel tedavi yanıt oranlarını iyileştirme konusunda daha büyük bir potansiyele sahip olabilir.

Bu doktora tezi çalışmasında, meme kanseri tedavisi için üç amfi-*vic*-dioksimin ve bu dioksiminlerin altı yeni mono- ve bis-platin(II) komplekslerinin verimli bir şekilde sentezi ve karakterizasyonu hedeflenmiştir. Ayrıca, Pt(II) komplekslerinin antitümör aktiviteleri, hem CCD-1079Sk sağlıklı fibroblast hücre hattı hem de MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hatları üzerinde araştırılmıştır. Sitotoksikite, hücre döngüsü ve apoptotik testler gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen tüm yeni Pt(II) kompleksleri, sağlıklı hücrelere karşı bilinen antikanser ilaçları Cisplatin ve Bikalutamid'den daha az sitotoksikite göstererek meme kanseri hücreleri üzerinde seçici antiproliferatif etkiler sergilemiştir. *In vitro* çalışmalar, bu yeni Pt komplekslerinin yüksek antikanser ve antiproliferatif etkilere sahip olduğunu ve mevcut antikanser ilaçlara yeni alternatifler olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İmidazolidin, *vic*-Dioksim, Platin kompleksleri, Meme kanseri, Cisplatin.

ABSTRACT

Cancer is the second cause of death globally after cardiovascular diseases and is responsible for nearly one in six deaths according to the report published by the International Cancer Research Institute of the World Health Organization in 2020. Breast cancer is one of the most common types of cancer worldwide and has the most lethality ratio for females among all cancers.

While significant progress has been made in cancer therapeutics, there is indeed ongoing research and development aimed at improving their efficacy. Scientists and medical professionals are constantly exploring new approaches such as targeted therapies, immunotherapies, and combination treatments to enhance treatment outcomes and minimize side effects. Many anticancer drugs have a risk of causing serious adverse effects due to their non-specific cytotoxic effects on both tumor and healthy cells. New therapeutics might have a greater ability to kill cancer cells, reduce the volume of tumors, and improve overall therapy response rates.

In this Phd thesis study, we aimed the efficient synthesis and characterization of three amfi *vic*-dioximes and their six novel mono- and bis- platinum(II) complexes for breast cancer treatment. Moreover, Antitumoral activities of Pt(II) complexes have been investigated on CCD-1079Sk healthy fibroblast cell line, MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cell lines. Cytotoxicity, cell cycle, and apoptotic assays were performed. All new Pt(II) complexes exhibited selective antiproliferative effects on breast cancer cells by showing less cytotoxicity to healthy cells than known anticancer drugs Cisplatin and Bicalutamide. *In vitro* studies show that these new Pt complexes have high anticancer and antiproliferative effects and may be new alternatives to existing anticancer drugs.

Keywords: Imidazolidine, *vic*-Dioxime, Platinum complexes, Breast cancer, Cisplatin.

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzun süren doktora hayatım boyunca her an yanımda olan, ne zaman destek istesem desteğini esirgemeyen, ne zaman başım sıkışsa yoluma ışık tutan, “Sen işini kış tut, yaz gelirse bahtına” diyerek bana her zaman tedbirli ve dikkatli olmayı aşılayan tez danışmanım, muhterem hocam Prof. Dr. Vefa AHSEN’e,
Doktora projem boyunca tüm adımlarımda sonsuz desteğini gördüğüm, süreç boyunca aklınıza gelebilecek ne varsa her konuda bana daima yardımcı olan, Vefa hocamın emekliliği sonrasında benim hep yanımda olan sevgili hocam Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK’e,
Doktora sürecim boyunca Tez İzleme Komitesinde görev alan, tez maddelerimin biyolojik çalışmalarının yapılması sırasında bizleri yönlendiren ve süreç boyunca desteğini hep arkamda hissettiğim Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi’nden değerli hocam Prof. Dr. Aydan DAĞ’a,
Tez maddelerimin biyolojik çalışmalarını yapan ve değerli yorumlarını benimle paylaşan Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi’nde doktora öğrencisi sevgili Tuğba GENÇOĞLU KATMERLİKAYA’ya,
Laboratuvara her geldiğimde güler yüzleri ile beni karşılayan ve daha verimli çalışmama yardımcı olan sevgili Cansu KÜÇÜKPOLAT ŞANLI ve Gizem GÜMÜŞGÖZ ÇELİK’e,
Bu noktaya gelene kadar bana ömürleri boyunca destek olan çok kıymetli annem, babam ve ablama,
Yıllardır dört gözle ne zaman bitecek bu doktora diye bekleyen ama her zaman desteğini arkamda hissettiğim, her koşulda benim yanımda olan değerli eşim Seda’ya,
Babasının mezuniyetini görecek olan, kendisine ayırmam gereken zamanlardan çaldığım güzel oğlum Çınar’a,
Çalıştığım sektörden çok farklı bir alanda doktora tez konum olmasına rağmen işe başladığım ilk günden itibaren bu tez çalışmasını tamamlamam konusunda her türlü desteği bana sağlayan Brisa Bridgestone Sabancı Lastik San. Tic. A.Ş.’ye,
Bu tez çalışmasına verdiği maddi destekten dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)’na (Proje no:118Z279),
Gönülden, samimi ve minnet dolu teşekkürlerimi arz ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK KISIM	3
2.1. Cisplatin, Etki Mekanizması	3
2.2. Yeni Nesil Platin Bazlı İlaçlar	6
2.3. Oksimler	9
2.4. Oksim-Metal Kompleksleri	13
2.5. vic-Dioksimler Ve Metal Komplekslerinin Biyolojik Uygulamaları	14
2.6. İmidazolidinler Ve İmidazolidindionlar	16
3. TEZ ÇALIŞMASININ KONUSU VE AMACI	18
4. DENEYSEL KISIM	20
4.1. Kullanılan Cihazlar	20
4.2. Kimyasal Sentez	20
4.2.1. Difenilmetandiaminlerin Sentezi	20
4.2.2. vic-Dioksimlerin Sentezi	29
4.2.3. Mono-Platin Komplekslerinin Sentezi	37
4.2.4. Bis-Platin Komplekslerinin Sentezi	41
4.3. Hücre Çalışmaları	45
4.3.1. Hücre Kültürü	45
4.3.2. Sitotoksisite Testi	45
4.3.3. Hücre Döngüsü Analizi	46
4.3.4. Apoptoz Testi	46
5. BULGULAR ve TARTIŞMA	47
5.1. Difenilmetandiaminler (DMD)	47
5.2. vic-Dioksimler	52
5.3. Mono-Platin ve Bis-Platin Kompleksleri	53
5.4. <i>In vitro</i> Çalışmaları	56
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	69
TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR	70

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Å	:	Angstrom
Hz	:	Hertz
δ	:	Kimyasal Kayma
Pt	:	Platin
AChE	:	Asetilkolinesteraz Enzimi
ATR	:	Zayıflatılmış Toplam Yansıma (Attenuated Total Reflection)
CHCA	:	α-Siyano-4-Hidroksisinnamik Asit
CML	:	Kronik Miyeloid Lösemi (Chronic Myeloid Leukemia)
DASH	:	Diaminosikloheksan
DBH	:	2,5-Dihidroksibenzoik Asit
DCGO	:	(E,E)-Dikloroglioksim
DIT	:	Ditranol
DMD	:	Difenilmetandiamin
DMEM	:	Dulbecco'nun Modifiye Eagle Ortamı
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
ESI-MS	:	Elektrosprey İyonizasyon Kütle Spektrometre
FBS	:	Fetal Bovine Serum
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
FITC	:	Florosein İzotiyosiyanat
FT-IR	:	Fourier Dönüşüm Kızılötesi (Fourier Transform Infrared Spectrometer)
GTÜ	:	Gebze Teknik Üniversitesi
HIV	:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
MALDI-MS	:	Matriks-Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Kütle Spektrometre
MTT	:	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum Bromür
NMPA	:	Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi (National Medical Products Administration)
NMR	:	Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre
PMDA	:	Japon İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)
SCLC	:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (Small Cell Lung Cancer)
vic	:	Vicinal
7-AAD	:	7-Aminoaktinomisin D

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1: Cisplatin moleküler yapısı.	3
Şekil 2.2: Cisplatin etki mekanizması; (i) hücresel alım, (ii) su ile yer değiştirme /aktivasyon, (iii) DNA platinasyonu, (iv) apoptoziz	4
Şekil 2.3: Cisplatin direncinin gelişimine etki eden hücre içi mekanizmaların şematik gösterimi.	5
Şekil 2.4: İkinci ve üçüncü nesil platin bazlı ilaçlar.	6
Şekil 2.5: En yaygın kullanılan kemoterapi ilaçları.	7
Şekil 2.6: Aldoksim ve Ketoksim kimyasal yapıları.	9
Şekil 2.7: Sinir gazları ve oksim bazlı sinir gazı panzehirlerinin bazıları.	10
Şekil 2.8: Asetilkolinesteraz enzimini (AChE)'nin çalışma mekanizması.	10
Şekil 2.9: A) AChE enziminin organofosfat zehirlenmesi B) AChE enziminin Pralidoksim ile yeniden aktive edilmesi.	11
Şekil 2.10: FDA onaylı oksim türevli antibakteriyel ilaçlar.	12
Şekil 2.11: Oksim ve metallerin koordinasyon bağı oluşturma yolları.	14
Şekil 2.12: <i>vic</i> -Dioksim izomerleri.	14
Şekil 2.13: Tiyosemikarbazon içeren oksim türevlerinin Co(II) ve Ni(II) kompleksleri.	15
Şekil 2.14: Yeni β -katenin inhibitörü.	15
Şekil 2.15: Anti-kanser özelliğe sahip bazı Platin-oksım kompleksleri.	16
Şekil 2.16: Nilutamid ve çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren imidazolidindionlar.	17
Şekil 3.1: <i>N,N'</i> -bis(anilin)glioksimin platin kompleksi.	18
Şekil 3.2: İmidazolidin tabanlı <i>vic</i> -dioksim türevlerinin yapısı ve bunların mono- ve bis-Pt(II) kompleksleri.	19
Şekil 4.1: <i>N,N'</i> -difenilmetandiamin (2a) bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.	21
Şekil 4.2: <i>N,N'</i> -difenilmetandiamin (2a) bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.	22
Şekil 4.3: <i>N,N'</i> -difenilmetandiamin (2a) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	22
Şekil 4.4: <i>N,N'</i> -difenilmetandiamin (2a) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.	23
Şekil 4.5: <i>N,N'</i> -bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.	24
Şekil 4.6: <i>N,N'</i> -bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.	24
Şekil 4.7: <i>N,N'</i> -bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	25
Şekil 4.8: <i>N,N'</i> -bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.	25
Şekil 4.9: <i>N,N'</i> -bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin halkalaşmadan sonraki FT-IR Spektrumu.	26
Şekil 4.10: <i>N,N'</i> -bis(2,4-diflorofenil)metandiamin (2c) bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.	27
Şekil 4.11: <i>N,N'</i> -bis(2,4-diflorofenil)metandiamin (2c) bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.	27

Şekil 4.12: <i>N,N'</i> -bis(2,4-diflorofenil)metandiamin (2c) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	28
Şekil 4.13: <i>N,N'</i> -bis(2,4-diflorofenil)metandiamin (2c) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.	28
Şekil 4.14: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1a}) bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.	30
Şekil 4.15: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1a}) bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu.	30
Şekil 4.16: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1a}) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	31
Şekil 4.17: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1a}) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.	31
Şekil 4.18: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1b}) bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.	32
Şekil 4.19: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1b}) bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu.	33
Şekil 4.20: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1b}) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	33
Şekil 4.21: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1b}) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.	34
Şekil 4.22: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1c}) bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.	35
Şekil 4.23: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1c}) bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu.	35
Şekil 4.24: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1c}) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	36
Şekil 4.25: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1c}) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.	36
Şekil 4.26: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (L_{1a}Pt-m) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	38
Şekil 4.27: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (L_{1a}Pt-m) bileşiğinin ESI-MS Spektrumu.	38
Şekil 4.28: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (L_{1b}Pt-m) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	39
Şekil 4.29: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (L_{1b}Pt-m) bileşiğinin ESI-MS Spektrumu.	39
Şekil 4.30: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (L_{1c}Pt-m) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	40
Şekil 4.31: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (L_{1c}Pt-m) bileşiğinin ESI-MS Spektrumu.	40
Şekil 4.32: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (L_{1a}Pt-b) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	42
Şekil 4.33: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (L_{1a}Pt-b) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.	42
Şekil 4.34: (4 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (L_{1b}Pt-b) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	43

Şekil 4.35: (4Z,5E)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (L_{1b}Pt-b) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.	43
Şekil 4.36: (4Z,5E)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (L_{1c}Pt-b) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	44
Şekil 4.37: (4Z,5E)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (L_{1c}Pt-b) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.	44
Şekil 5.1: Difenilmetandiaminlerin sentez şeması.	47
Şekil 5.2: Difenilmetandiamin (açık yapı) ve triazin (kapalı yapı) moleküllerinin genel yapısı.	48
Şekil 5.3: Şekil 4.7 ve Şekil 4.9 FT-IR spektrumlarının üst üste koyulması.	49
Şekil 5.4: <i>N,N'</i> -bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin CDCl ₃ ile çözüldükten 30 dakika sonra alınan ¹ H NMR Spektrumu.	49
Şekil 5.5: <i>N,N'</i> -bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ ile çözüldükten iki saat sonra alınan ¹ H NMR Spektrumu.	50
Şekil 5.6: <i>N,N'</i> -difenilmetandiamin (2a) bileşiğine ait molekül yapısı. Termal elipsoidler %50 olasılıkla gösterilmiştir.	51
Şekil 5.7: A) Kıvrımların yayılma yönünde görüntülenen katmanların kıvrımlı formu. B) N—H···π ve C—H···π etkileşimleri kesikli çizgi ile gösterilmiştir.	51
Şekil 5.8: Vic-Dioksimlerin sentez şeması.	53
Şekil 5.9: Mono Platin Kompleklerin sentez şeması.	54
Şekil 5.10: Bis Platin Kompleklerin sentez şeması.	55
Şekil 5.11: L_{1b} ve L_{1b}-Pt-bis bileşiklerine ait IR spektrumlarının üst üste koyulması.	56
Şekil 5.12: L_{1a}Pt-m , L_{1b}Pt-m , L_{1c}Pt-m , L_{1a}Pt-b , L_{1b}Pt-b , L_{1c}Pt-b , cisPt ve Bikalutamid'e ait sitotoksite sonuçları.	57
Şekil 5.13: L_{1a}Pt-m , L_{1b}Pt-m , L_{1c}Pt-m , L_{1a}Pt-b , L_{1b}Pt-b , L_{1c}Pt-b , cisPt ve Bikalutamid'e ait hücre döngüsü testi sonuçları.	59
Şekil 5.14: L_{1a}Pt-m , L_{1b}Pt-m , L_{1c}Pt-m , L_{1a}Pt-b , L_{1b}Pt-b , L_{1c}Pt-b , cisPt ve Bikalutamid'e ait apoptoz testi sonuçları.	60

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1: Klinikde kullanılan platin bazlı ilaçlar hakkında genel bilgiler.	8
Tablo 4.1: Tez çalışması kapsamında kullanılan cihazların listesi.	20
Tablo 5.1: N,N'-difenilmetandiamin (2a) bileşiğine ait kristal verileri ve iyileştirme parametreleri	52
Tablo 5.2: L _{1a} Pt-m, L _{1b} Pt-m, L _{1c} Pt-m, L _{1a} Pt-b, L _{1b} Pt-b, L _{1c} Pt-b, cisPt ve Bicalutamid'e ait IC ₅₀ değerleri	58
Tablo 5.3: L _{1a} Pt-m, L _{1b} Pt-m, L _{1c} Pt-m, L _{1a} Pt-b, L _{1b} Pt-b, L _{1c} Pt-b ile muamele edilen CCD-1079Sk, MDA-MB-231 ve MCF-7 hücrelerinde apoptotik veya nekrotik aşamaların hücre yüzdesi	59

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü'nün 2020 yılında yayınladığı rapora göre kanser, küresel olarak kalp damar hastalıklarından sonra ikinci ölüm sebebidir ve yaklaşık olarak her altı ölümün birinden sorumludur [1]. Meme kanseri ise dünya çapında en yaygın olan kanser türlerinden biridir ve kadınlar arasında en yüksek ölüm oranına sahip olanıdır.

Bu istatistiklerden de anlaşıldığı üzere kanser önemli bir küresel sağlık sorunudur ve dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir. Her yaştan ve her kökenden insanı etkilemekte, sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmakta ve yaşam beklentisini etkilemektedir.

Kanser, vücutta anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve yayılmasıyla karakterize edilir. Çeşitli organ ve dokuları etkileyerek çok çeşitli semptomlara ve komplikasyonlara yol açabilir.

Kanser terapötiklerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, etkinliklerini artırmaya yönelik araştırmalar ve geliştirmeler devam etmektedir. Bilim insanları ve tıbbi uzmanlar, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler ve kombinasyon tedaviler gibi yeni yaklaşımların yanı sıra tedavi sonuçlarını iyileştirmek ve yan etkileri en aza indirmek için sürekli olarak yeni yöntemler keşfetmektedir. Birçok kanser ilacı, tümör ve sağlıklı hücreler üzerindeki spesifik olmayan sitotoksik etkilerinden dolayı ciddi yan etkilere neden olma riskine sahiptir [2], [3]. Yeni terapötikler, kanser hücrelerini öldürme yeteneklerini artırırken tümör hacmini azaltma ve genel tedavi yanıt oranlarını iyileştirme konusunda daha büyük bir potansiyele sahip olabilir.

Bu doktora tezi çalışmasında, meme kanseri tedavisi için üç amfi-vic-dioksimin ve bu dioksiminlerin altı yeni mono- ve bis-platin(II) komplekslerinin verimli bir şekilde sentezi ve karakterizasyonu hedeflenmiştir. Ayrıca, Pt(II) komplekslerinin antitümör aktiviteleri, CCD-1079Sk sağlıklı fibroblast hücre hattı, MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hatları üzerinde araştırılmıştır. Sitotoksosite, hücre döngüsü ve apoptotik testler gerçekleştirilmiştir. Tüm yeni Pt(II) kompleksleri, sağlıklı hücrelere bilinen antikanser ilaçları Cisplatin ve Bikalutamid'den daha az sitotoksosite göstererek meme kanseri hücreleri üzerinde seçici antiproliferatif etkiler sergilemiştir. *In vitro* çalışmalar, bu yeni Pt komplekslerinin yüksek antikanser ve

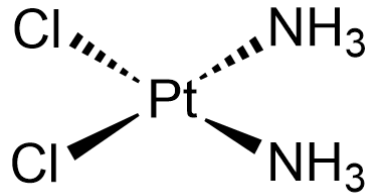
antiproliferatif etkilere sahip olduğunu ve mevcut antikanser ilaçlara yeni alternatifler olabileceğini göstermektedir.



2. TEORİK KISIM

2.1. Cisplatin, Etki Mekanizması

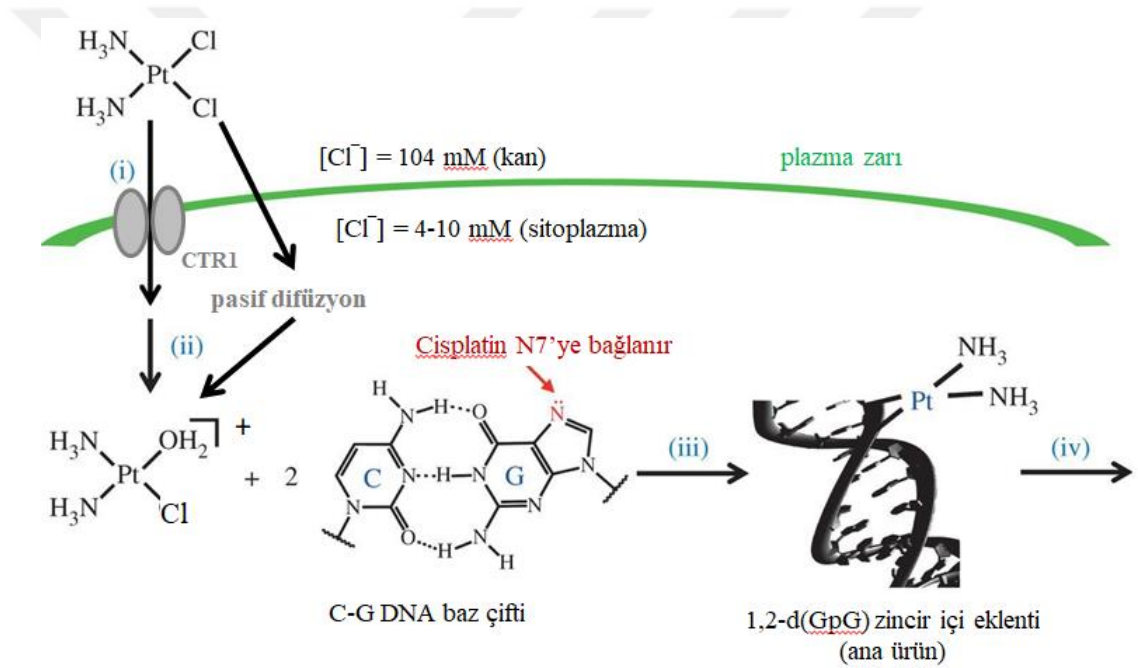
Platin bazlı anti kanser ilaçların neoplastik hastalıkların tedavisinde kullanılması anahtar bir tedavi yöntemidir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu platin bazlı ilaçların başlangıç noktası ve en yaygın kullanıma sahip olanı ise 1965 yılında Dr. Barnett Rosenberg'in bölünen bakteri hücrelerinin mikroskopik görüntülerinin, manyetik alana maruz kalan demir talaşlarının modeline benzediğini fark etmesi ve bunu ispatlamak için tasarladığı deney düzeneğinde kullandığı platin elektrodun iyonlaşması sonucunda ortamda bulunan *E.coli* bakterilerinin hücre bölünmesini engellediğini fark etmesiyle ortaya çıkan Cisplatin'dir **Şekil 2.1**. O dönemlerde ağır metaller zehir olarak kabul edildiği için, kanser araştırma toplulukları cisplatinin kanser tedavisinde kullanılmasına karşı çıkıyorlardı. Bu algının kırılıp ilk kanser tedavi çalışmalarından olumlu sonuçlar alınmasıyla beraber cisplatin keşfinden tam 13 yıl sonra 1978 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kanser tedavilerinde kullanılmak üzere onaylandı. Günümüzde akciğer, meme, beyin, yumurtalık, baş-boyun kanserleri ile prostat ve refrakter non-Hodgkin lenfoma gibi kanser türlerinin tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır.



Şekil 2.1: Cisplatin moleküler yapısı.

Cisplatin hücrelerdeki sitotoksik etkisini pürin bazları üzerinde onarılamaz platin-DNA eklentileri oluşturarak DNA'nın replikasyon ve transkripsiyon süreçlerine etki ederek gösterir. Bu süreç sonucunda hücrede yeterli DNA hasarı oluşur ve apoptozu tetikleyerek hücrenin ölümüne neden olur. Hücre içinde oluşan DNA eklenti miktarı ne kadar çok ise, hücre içinde görülen sitotoksik etkilerde o kadar büyük olur. Cisplatin hücreye hem pasif difüzyon hem de aktif taşıma ile alınır [4], [5]. En bilinen aktif taşıma yöntemi ise bakır membran taşıyıcısı olarak bilinen CTR1

üzerinden hücre içine transfer edilmesidir. Cisplatin kanda dolaşımı sırasında nispeten stabil bir yapıya sahiptir. Bu stabiliteye sebep olan en önemli faktör kandaki yüksek Cl^- iyon konsantrasyonudur. Cisplatin hücre içine girdiğinde ise Cl^- konsantrasyonu çok düşük olduğundan klorür iyonu ile H_2O molekülü yer değiştirir ve cisplatinin DNA'ya bağlanmasını sağlayan reaktif monoklorit formu meydana gelir [6]. Pürin bazlarının N7 pozisyonundan DNA'ya bağlandıktan sonra diğer klor da aynı mekanizma üzerinden su ile yer değişir ve komşu pürin bazına bağlanarak DNA'nın replikasyon ve transkripsiyon yapmasını engeller [7], [8]. Böylelikle hücre DNA tamirini gerçekleştiremez ve apoptoz sürecini başlatarak hücre ölümüne sebep olur **Şekil 2.2**.



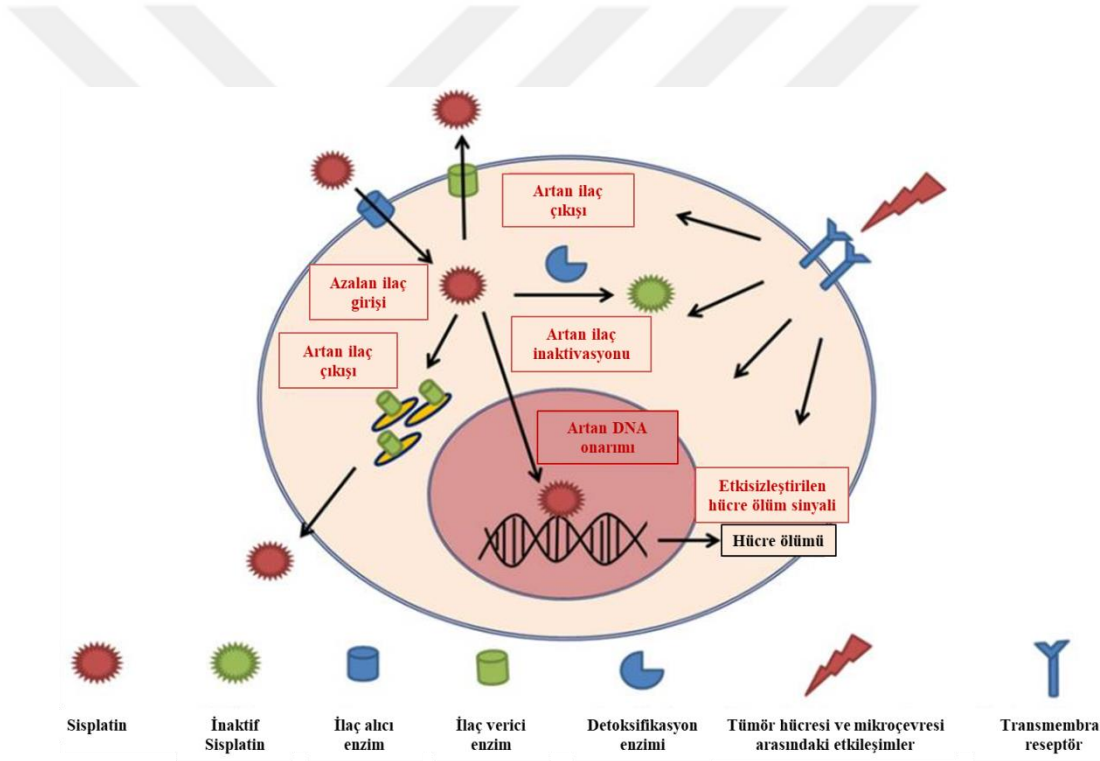
Şekil 2.2: Cisplatin etki mekanizması; (i) hücresel alım, (ii) su ile yer değiştirme/aktivasyon, (iii) DNA platinyasyonu, (iv) apoptoziz [9].

Cisplatinin hücre ölümüne sebep olan tek etki mekanizması DNA'ya hasar vermek değildir. Cisplatinin hücrede bulunan diğer proteinlerle etkileşimi ya da reaksiyona girmesi apoptoz sürecine sebep olabilir. Özellikle cisplatin tedavisi sırasında hücre içerisindeki oksidatif stresin artması mitokondriye hasar verebilir ya da onun düzensiz çalışması gibi diğer zararlı etkilere sebep olabilir [10].

Cisplatinin sahip olduğu yüksek toksisite aynı zamanda en büyük dezavantajıdır. Hücre üzerinde etkisini non-selektif şekilde gösteren cisplatin, kanser hücrelerini

etkili bir şekilde öldürebildiği gibi, sağlıklı hücrelere ve dokulara da nüfuz ederek önemli derecede toksisiteye neden olur. Bu durum hastalarda ciddi yan etkiler yaşanmasına sebep olabilir.

Cisplatin ile ilgili başka bir zorluk ve kanser tedavisindeki etkinliğini sınırlayan önemli bir klinik engel ise hücrelerde edinilmiş veya içsel ilaç direncinin gelişimidir. Zamanla, kanser hücreleri cisplatinin etkilerine karşı dirençli hale gelebilir, bu da ilacın hastalığın tedavisinde daha az etkili veya etkisiz olmasına neden olur. Bu direnç, kanserli hücrelerde ilacın alınımının azalması, ilacın dışarı atılmasının artması, detoksifikasyon enzimleri ile ilacın inaktive edilmesinin artması, DNA onarımının artması veya hücre ölüm sinyali yollarının etkisiz hale gelmesi gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkabilir **Şekil 2.3 [11]**.



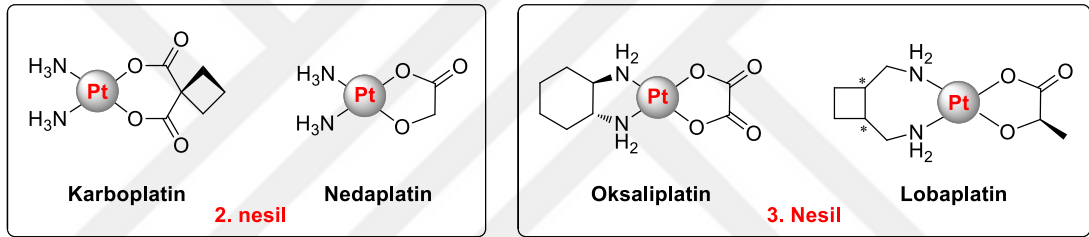
Şekil 2.3: Cisplatin direncinin gelişimine etki eden hücre içi mekanizmaların şematik gösterimi.

İlaç direncinin ortaya çıkması, cisplatinin kanser tedavisindeki etkinliğini sınırlayan önemli bir klinik engeldir. Araştırmacılar ve klinisyenler, diğer ilaçlarla kombinasyon tedavileri, hedefe yönelik tedaviler ve farklı etki mekanizmalarına sahip yeni platin bazlı bileşikler gibi cisplatin direncini aşmak için stratejileri aktif olarak araştırmaktadırlar. Sonuç olarak, cisplatin uzun bir süredir kanser tedavisinin temelini oluştururken, seçici olmaması ve ilaç direncinin gelişimi önemli zorluklar

olarak karşımıza çıkmaktadır. Devam eden araştırmalar, yan etkileri daha az olan daha hedefe yönelik ve etkili tedavilerin geliştirilmesine odaklanarak, neoplastik hastalıklara sahip hastaların sonuçlarını iyileştirmeyi hedeflemektedir.

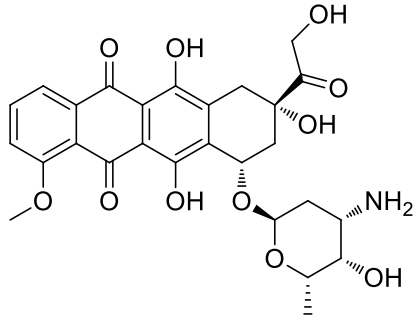
2.2. Yeni Nesil Platin Bazlı İlaçlar

İkinci nesil platin bazlı ilaçlar olan karboplatin ve nedaplatin, cisplatinden daha az toksisiteye sahiptir ama etkinlik olarak cisplatine eşdeğerdir **Şekil 2.4 [12]**. İkinci nesil anti kanser ajanlarını cisplatinden ayıran nokta klor ligandlarının çift dişli bir ligandla yer değişmesidir. Yeni ligandların sahip olduğu konformasyonun metal merkezinin reaktivitesi üzerine etkisi bu yeni nesil ilaçların daha iyi bir toksisite profiline sahip olmasını sağlamaktadır.

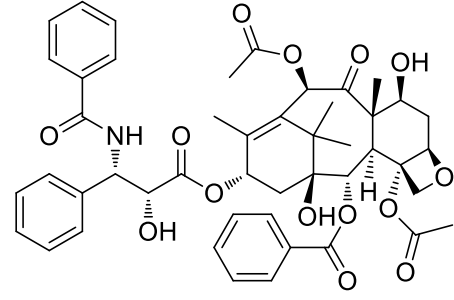


Şekil 2.4: İkinci ve üçüncü nesil platin bazlı ilaçlar.

Yeni ligand grupları ilaçların biyolojik aktivitelerinin yanında fiziksel özelliklerini de ciddi şekilde değiştirebilmektedir. Örneğin nedaplatindeki gibi ayrılan grup klor yerine glikolat olunca molekülün çözünürlüğü cisplatine nazaran 10 kat daha fazlaşmıştır [13]. Çözünürlük miktarının bu şekilde yükselmesi tedavi sürecinde aynı etkiyi yakalamak için daha az ilaç kullanılmasını ve dolayısıyla hastaların daha az kimyasala maruz kalmasını sağlamaktadır.



Doksorubisin



Paklitaksel

Şekil 2.5: En yaygın kullanılan kemoterapi ilaçları.

Günümüzde bu platin bazlı metal ilaçlar aynı zamanda paklitaksel ve doksorubisin gibi etkili antineoplastik ilaçlarla birlikte bir kombinasyon tedavisi olarak yumurtalık ve rahim ağzı kanserlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır **Şekil 2.5** [14], [15]. Böylelikle bir sinerji yakalanarak ilaçların terapötik etkisi arttırılmaya ve dezavantajlarından kaçınılmaya çalışılmaktadır.

Üçüncü nesil platin bazlı ilaçlarda ayrılan grup olan klor ligandının yanı sıra, ayrılmayan grup şelatı amino grubu yerine de farklı amino türevleri kullanılmıştır **Şekil 2.4**. Bu yeni nesil ilaçlardan biri olan oksaliptatin, uluslararası düzeyde pazarlama onayı alan en son platin bazlı antikanser ilacıdır. Ayrılmayan grup olarak diaminosiklohekzan (DASH) ligandını içeren bu bileşik sahip olduğu bu hidrofobik yapı sayesinde onarım proteinlerinin DNA'ya bağlanmasını engeller ve tümörlü hücrede apoptoz olmasını kolaylaştırır [16]. Bu özelliği ile oksaliptatin ilk tümör dirençli platin bazlı ilaçtır. Bu beklenmedik aktiviteye sebep olan özelliğin ise daha sonra yapılan kristallendirme çalışmalarıyla ortaya çıkarılan DASH ligandında bulunan sözde ekvatoryal (pseudoequatorial) -NH hidrojen atomu ile platinlenmiş d(GpG) lezyonunun 3'-dG'sinin O6 atomu arasında oluşan hidrojen bağı olduğu gösterilmiştir [17].

Tablo 2.1: Klinikte kullanılan platin bazlı ilaçlar hakkında genel bilgiler.

	Üretici / Distribütör	Doz sınırlayıcı toksisite	Onay Tarihi/ Kurum	Endikasyonlar
Cisplatin ($H_6Cl_2N_2Pt$)	Jenerik	Nefrotoksisite	1978, FDA Dünya çapında onaylı	Yumuşak doku ve yumurtalık kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC), lenfomalar ve germ hücreli tümörler
Karboplatin ($C_6H_{12}N_2O_4Pt$)	Jenerik	Miyelosüpresyon	1989, FDA Dünya çapında onaylı	Yumurtalık, akciğer, baş ve boyun kanseri
Nedaplatin ($C_2H_8N_2O_3Pt$)	Shionogi Pharm. Osaka, Japonya	Miyelosüpresyon	1995, PMDA Japonya'da onaylı	Baş ve boyun, akciğer, mesane, yumurtalık, yemek borusu ve rahim ağız kanseri, SCLC
Oksaliplatin ($C_8H_{14}N_2O_4Pt$)	Sanofi S.A. Paris, Fransa	Nörotoksisite	2002, FDA Dünya çapında onaylı	Kolorektal, ileri mide ve yumurtalık kanseri
Lobaplatin ($C_9H_{18}N_2O_3Pt$)	Asta-Medica GmbH Dresden, Almanya	Trombositopeni	2003, NMPA Sadece Çin vatandaşları için onaylı	Kronik miyeloid lösemi, ameliyat edilemeyen metastatik meme kanseri, SCLC

Stereojenik merkezlere sahip olan bu ilaç, en aktif haline diaminohekzan ligandı R,R formunda iken sahiptir [18]. Kolon kanserinde önemli bir etkinliğine sahip ilk platin bazlı ilaç olan oksaliplatin, cisplatin ve karboplatin ile çapraz dirence girmemesiyle ve daha güvenli bir profile sahip olmasıyla ön plana çıkmaktadır [19].

Lobaplatin, üçüncü nesil bir platin ilacı olarak oksaliplatine kıyasla daha düşük toksisiteye sahip olmasıyla öne çıkar [20], [21]. Diğer ilaçlarla kolaylıkla emülsiyon oluşturabilme özelliği vardır, bu da "yağ içinde ilaç" partiküllerinin oluşumuna yol açar ve etkilenen bölgeye etkili bir şekilde hedeflenebilir ve birikim sağlanabilir.

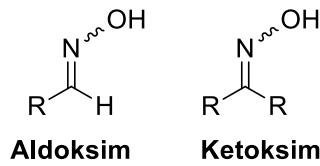
Ayrıca, lobaplatin, insan vücudunun normal fizyolojik pH'sine yakın bir pH'ya sahip olması nedeniyle transkateter arteriyel kemoembolizasyon uygulamalarında sıkça kullanılır [22], [23]. Bu özellik, bu özel tedavi yaklaşımında uyumluluğunu ve etkinliğini artırır. Cisplatin ve karboplatine karşı daha stabil olan bu ilaç kompleksi Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi (NMPA) onaylanmış ve ameliyat edilemeyen metastatik meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve kronik miyeloid lösemi (CML) tedavisinde kullanılmaktadır **Tablo 2.1** [24].

Platin bazlı ilaçların üç nesil boyunca gelişimi, yaygın kanserlerin tedavisinde kritik ilaçlar olarak yoğun bir şekilde kullanıldıklarını göstermektedir. Ancak, platin anti-kanser ilaçları genellikle sistemik toksisiteye yol açar ve nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisite (geri dönüşümsüz işitme kaybı) gibi ciddi yan etkilere sebep olmaktadır [25]-[28]. Bu dezavantajlar, bilim insanlarını sağlıklı hücrelerde daha iyi terapötik etkinliğe ve sınırlı yan etkilere sahip yeni platin komplekslerinin keşfi ve geliştirilmesi konusunda araştırmalar yapmaya teşvik etmektedir.

2.3. Oksimler

Oksimler aldehit ve keton gibi karbonil bileşiklerinden kolayca sentezlenebilme ve daha sonra rahatlıkla nitrillere, aminlere, nitro bileşiklere ve diğer heterosiklik bileşiklere dönüştürülebilmesi sebebiyle organik sentezde çok yönlü ara maddeler olarak yaygın bir şekilde kullanılırlar **Şekil 2.6** [29]. Ayrıca, oksimler, karbonil bileşiklerinin koruyucu grupları olarak ve kaprolaktam gibi önemli β -laktam türevlerinin sentezi için Beckmann düzenlenme reaksiyonlarında ara ürün olarak popülerdir [30].

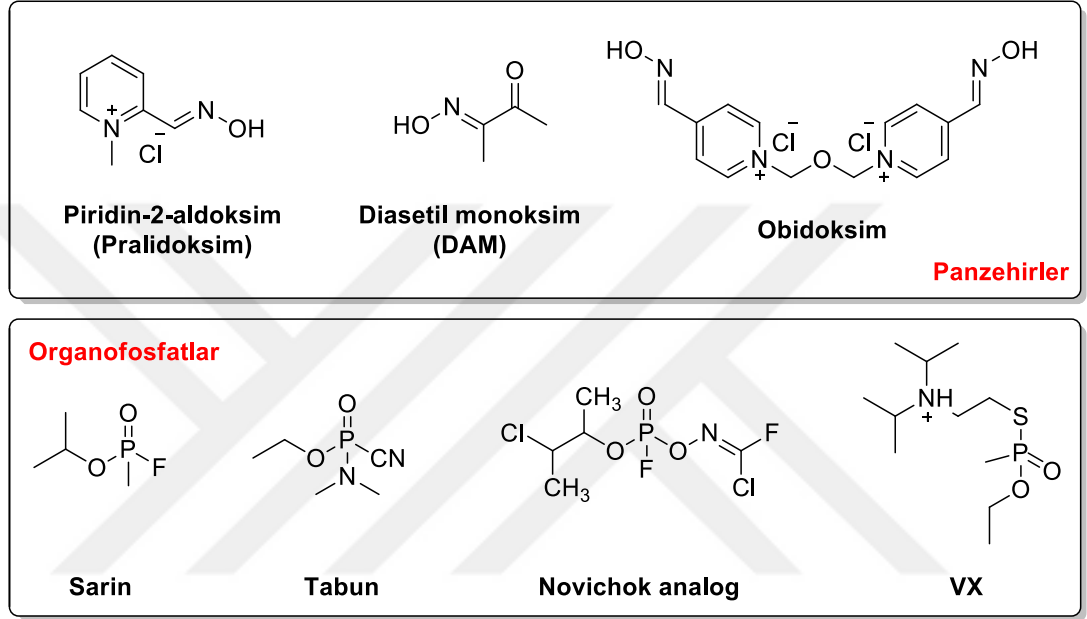
Oksimlerin en bilinen ve klasik sentez yöntemi aldehit ve keton gibi karbonil gruplarının hidroksilamin ile reaksiyonudur. Bunun yanında oksimler karbonil grubu olmadan da türetilbilirler. Bunun için en kullanışlı yöntem ise nitroalkenlerin indirgenmesi ile hem aldoksimlerin hem de ketoksimlerin elde edilmesidir [31].



Şekil 2.6: Aldoksim ve Ketoksim kimyasal yapıları.

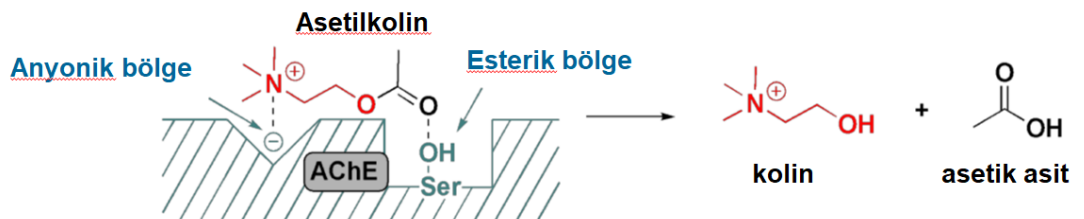
Organik sentezde çok yönlü ara maddeler olarak yaygın bir şekilde kullanılan oksimler farklı kimyasal dönüşümlere girebilirler, bu da heterosiklik bileşikler de dahil olmak üzere çeşitli bileşiklerin hazırlanmasında değerli yapı taşları olmalarını sağlar [32]. Oksimler, yeniden düzenlemeler, kondenzasyonlar ve siklizasyonlar gibi reaksiyonlara katılabilir, bu da karmaşık organik yapıların oluşumunu mümkün kılar.

Sentezde ara ürün olarak kullanılmalarının yanı sıra, oksimlerin başka önemli uygulamaları da vardır. Önemli bir kullanım alanı, şelatlayıcı ligand olarak işlev görebilmeleridir. Oksim grubundaki azot ve/veya oksijen atomları, metal iyonlarıyla koordinasyon yaparak stabil kompleksler oluşturabilir. Çoğunlukla nitrojen atomu üzerinden koordinasyon bağı yapan bu kompleksler kataliz, koordinasyon kimyası ve malzeme bilimi alanlarında uygulama alanına sahiptirler [33].



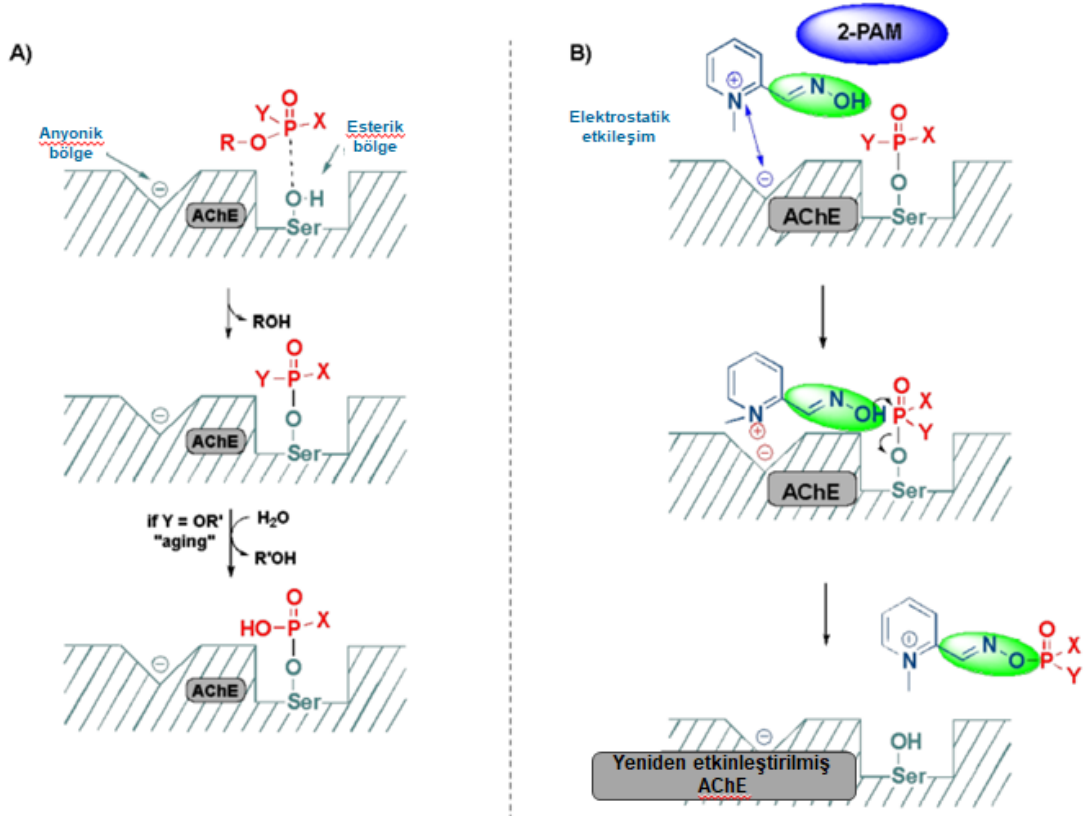
Şekil 2.7: Sinir gazları ve oksim bazlı sinir gazı panzehirlerinin bazıları.

Oksimler, çeşitli biyolojik ve farmakolojik uygulamalara sahip olan en yaygın ve geniş kabul gören azot içeren biyolojik motiflerdir. Bu hidroksi-imin türevleri, antibakteriyel, antifungal, anti-enflamatuar, antioksidan ve antikanser aktiviteleriyle bilinirler [34], [35].



Şekil 2.8: Asetilkolinesteraz enzimini (AChE)'nin çalışma mekanizması.

Oksimlerin popülarite kazandığı diğer bir nokta ise, sinir gazlarına karşı panzehir olarak kullanılabilmeleridir **Şekil 2.7**. Sinir gazları, organofosfatlar gibi, asetilkolinesteraz enzimini (AChE) geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek asetilkolin birikimine ve sonrasında kolinerjik reseptörlerin aşırı uyarılmasına ve hayati tehlikelere neden olur **Şekil 2.8**.

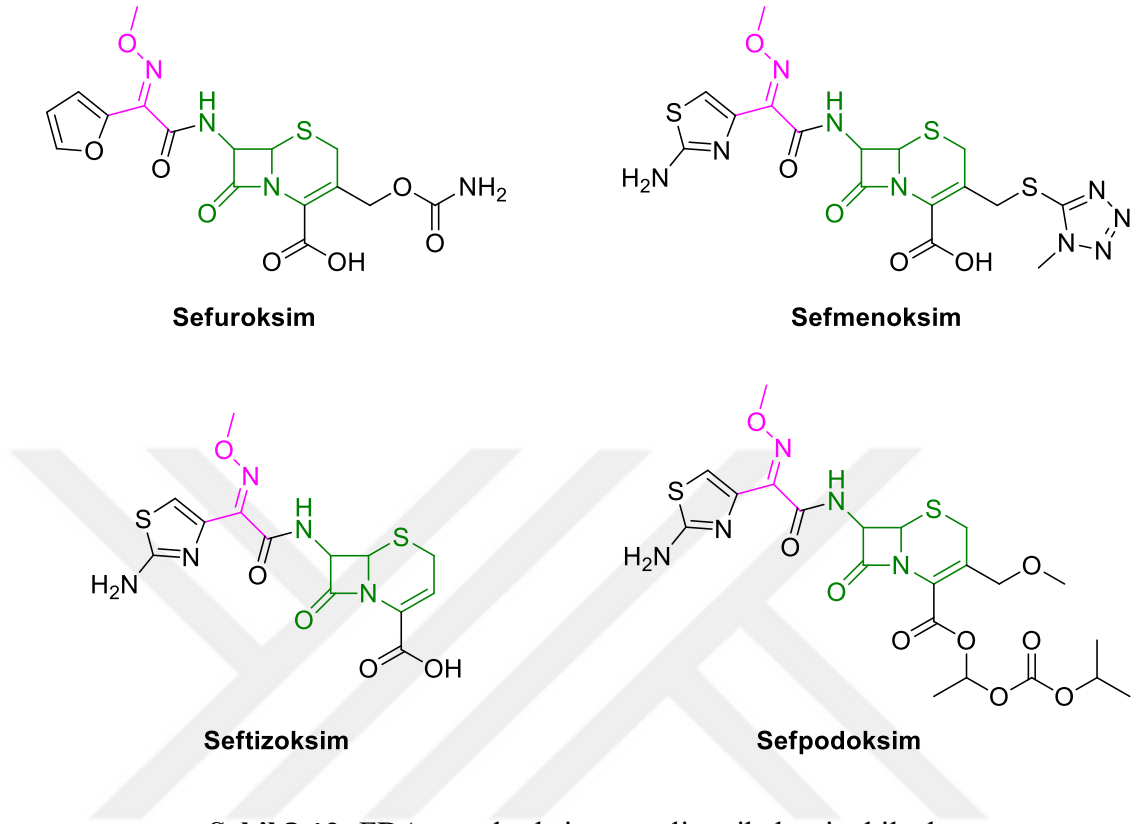


Şekil 2.9: A) AChE enziminin organofosfat zehirlenmesi B) AChE enziminin Pralidoksim ile yeniden aktive edilmesi

Organofosfatlar toksisitesi son derece yüksek olan ama genellikle tarım ilacı (pestisit), böcek ilacı (insektisit), ilaç ve kimyasal silahlarda sinir gazı olarak yaygın olarak kullanılan bileşiklerdir.

Bazı oksim bileşikleri, özellikle nörolojik süreçlerde yer alan asetilkolinesteraz gibi enzimlerin yeniden aktive edicileri olarak potansiyel göstermektedir. Bu özellikleri, Alzheimer ve organofosfat zehirlenmesi gibi birçok hastalık için potansiyel terapötikler olarak incelenmelerine yol açmıştır [36]-[38]. Organofosfat zehirlenmesi için Pralidoksimin keşfinden bu yana, daha etkili panzehirlerin geliştirilmesi amacıyla çeşitli araştırma grupları tarafından farklı farklı oksim motifleri içeren birçok

biyoaktif bileşik sentezlenmiştir. Fakat şu ana kadar sadece Pralidoksim FDA tarafından onaylanan tek moleküldür **Şekil 2.9**.



Şekil 2.10: FDA onaylı oksim türevli antibakteriyel ilaçlar.

Yapısında oksim motifi bulunduran sefalosporin sınıfı moleküller yüksek antibakteriyel özelliğe sahiptirler. Oksimlerin FDA onaylı 6 tane ilacı bulunmaktadır ve bunların 4 tanesi antibakteriyel özelliğe sahip bu sınıf moleküllerdendir **Şekil 2.10**. En bilindik antibiyotik olan penisilinden farkı yapısında bulundurduğu β -laktam halkasına bağlı altı halkalı dihidrotiazin ile mikropalarda bulunan β -laktamaz enzimine karşı dirençli olmasıdır.

Oksimlerin aynı zamanda hem anti-enflamatuar özellik gösterdiği [39], [40] hem de insan immün yetmezlik virüsü (HIV) proteazını inhibe ederek anti-HIV etkisi gösterdiği çeşitli çalışmalarla literatürde gösterilmiştir [41], [42]. Öte yandan, oksim grubunun uygun bir kimyasal yapıya entegre edilmesi, sitotoksik ajanların geliştirilmesi için başarılı bir strateji olarak görülmektedir. Oksim türevlerinin kanser tedavisinde terapötik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. Bu türevlerin kanser hücrelerine yönelik seçici etkileri ve antitümör aktiviteleri üzerine yapılan

alışmalar, onların gelecekteki tedavi seçenekleri olarak umut verici olduğunu göstermektedir [43]-[47].

Ayrıca, oksimlerin nörodejeneratif bozuklukların yönetiminde de terapötik potansiyeli bulunmaktadır. Bu alan üzerinde yapılan çalışmalar, oksim türevlerinin nöroprotektif etkileri ve nörolojik hastalıkların ilerlemesini yavaşlatma yetenekleri üzerinde olumlu sonuçlar vermiştir [48], [49].

2.4. Oksim-Metal Kompleksleri

Oksimlerin metal kompleksleri, son yıllarda çeşitli fiziksel ve kimyasal özellikleri, reaktivitesi ve tıp, biyoorganik sistemler, kataliz, elektrokimyasal ve elektro-optik sensörler gibi çeşitli kimyasal süreçlerdeki potansiyel uygulamaları nedeniyle ilgi odağı haline gelmiştir [50]-[55].

Tıpta, oksimler ve metal kompleksleri terapötik ajanlar olarak umut vadetmektedir. Antimikrobiyal, antifungal ve antitümör etkiler göstererek yeni ilaçların geliştirilmesi için potansiyel adaylar olabilirler. Ayrıca, metal komplekslerinin biyolojik sistemlerle etkileşim yetenekleri, belirli hastalıklara hedeflenmiş etkinlik ve seçiciliklerini artırabilir.

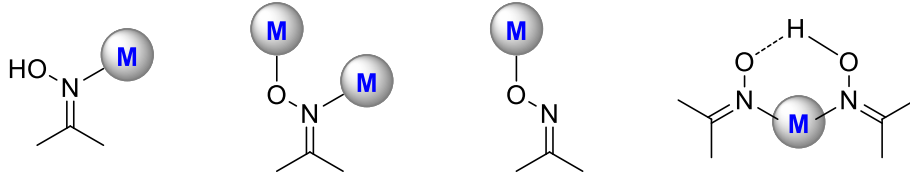
Kataliz alanında, oksimler ve metal kompleksleri çeşitli kimyasal dönüşümler için etkili katalizörler olarak görev yaparlar. Karbon-Karbon bağı oluşumu, oksidasyon, indirgeme ve yeniden düzenlemeler gibi reaksiyonları kolaylaştırabilirler. Metal komplekslerinin benzersiz yapısal ve elektronik özellikleri, gelişmiş aktivite ve seçiciliğe sahip katalizörlerin tasarlanmasında değerli araçlar olarak kullanılabilir.

Ayrıca, oksimler ve metal kompleksleri elektrokimyasal ve elektro-optik sensörlerin geliştirilmesinde de araştırılmaktadır. Bu bileşikler, metal iyonları, organik kirleticiler ve biyolojik moleküller gibi çeşitli analitlerin tespiti ve nicelendirilmesi için algılayıcı elemanlar olarak işlev görebilirler. Yüksek hassasiyetleri, seçicilikleri ve tepkisel özellikleri, sensör uygulamaları için çekici adaylar haline getirir.

Genel olarak, oksimler ve metal komplekslerinin araştırılması, ilgi çekici özellikleri ve çeşitli alanlardaki potansiyel uygulamaları nedeniyle canlı bir araştırma alanıdır. Bu alandaki sürekli çalışmaların, yeni görüşleri ortaya çıkaracağı, uygulama

alanlarını genişleteceği ve yenilikçi teknolojilerin geliştirilmesine katkıda bulunacağı öngörülmektedir.

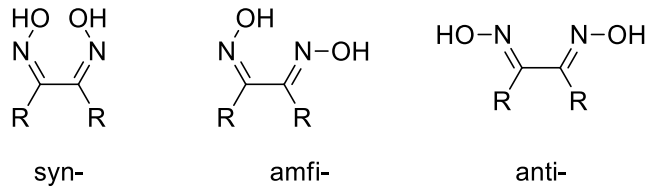
Oksimler, ortam koşullarına göre metal komplekslerini hem yapısında bulunan oksijen veya nitrojen atomu üzerinden hem de iki atomla birlikte aynı anda bağlanarak oluşturabilir **Şekil 2.11**.



Şekil 2.11: Oksim ve metallerin koordinasyon bağı oluşturma yolları.

2.5. *vic*-Dioksimler ve Metal Komplekslerinin Biyolojik Uygulamaları

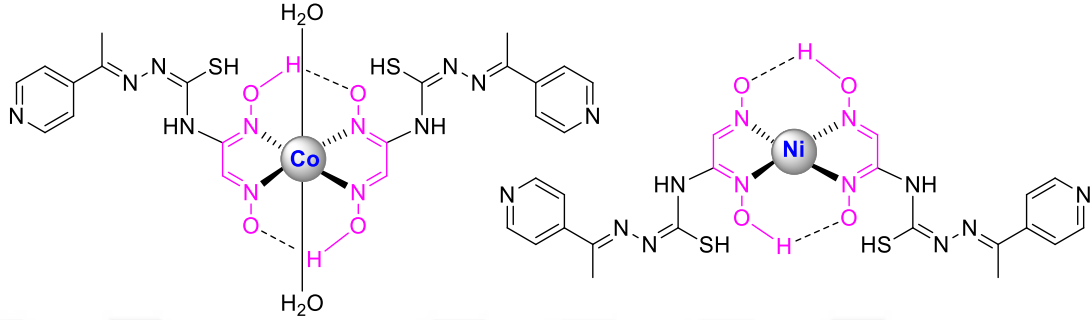
vic-Dioksimler, karşılıklı iki hidroksim grubu taşıyan bileşiklerdir. "*vic*" terimi, bu grupların birbirine bitişik veya "*vicinal*" konumda bulunduğunu ifade etmek için kullanılır. Oksimik grupların pozisyonları gereği üç farklı stereoizomer yapısına sahip olabilirler **Şekil 2.12**.



Şekil 2.12: *vic*-Dioksim izomerleri.

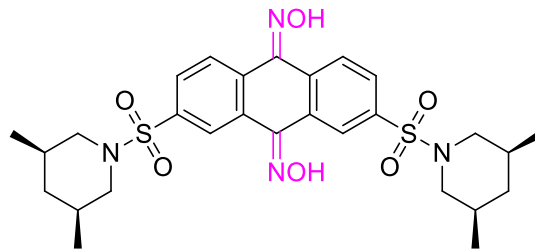
vic-Dioksimler, çiftli koordinasyon özelliğine sahip olduklarından metal kompleksleri için önemli ligandlardır. *vic*-Dioksimlerin olağanüstü stabilitesi nedeniyle bunlardan türetilen kompleksler geniş uygulama alanları bulmuş ve çeşitli alanlarda etkili birer kimyasal olarak hizmet etmektedirler. Bu uygulamalar, koenzim B12 için biyolojik olmayan bir alternatif olarak kullanılma, metal analizini kolaylaştırma ve hidrojen üretimini mümkün kılma gibi çok farklı alanları içermektedir [56]-[61].

vic-Dioksimler kompleksleşme özelliği ve belirli metal iyon redoks durumlarını stabilize etme yetenekleri ile biyoinorganik kimya alanında önemli araçlar olarak kabul edilmektedir. Bu özellik, metal iyonlarının kritik roller oynadığı biyolojik sistemleri anlamak ve manipüle etmek açısından özellikle önemlidir.



Şekil 2.13: Tiyosemikarbazon içeren oksim türevlerinin Co(II) ve Ni(II) kompleksleri.

Babahan ve arkadaşları, *vic*-dioksim komplekslerinin antikanser etkisini gösteren bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada, tiyosemikarbazon üniteleri içeren bazı dioksim türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin Co(II) ve Ni(II) kompleksleri lösemi (HL-60 promiyelositik lösemi) ve kolon kanseri (HT-29 insan kolorektal adenokarsinom) hücre hatları üzerinde *in vitro* olarak test edilmiştir **Şekil 2.13**. Yapılan deneylerde, her iki kompleksin de HT-29 hücre hattında apoptoz ve nekroz etkileri gösterdiği, HL-60 hücre hattında ise sırasıyla %60 ve %65'ten fazla apoptoz oranı sağladığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, *vic*-dioksim komplekslerinin potansiyel olarak antikanser özelliklere sahip olabileceğini göstermektedir [62].



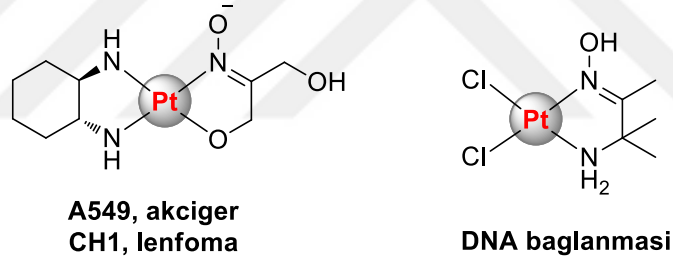
IC50= <10 nM

Şekil 2.14: Yeni β -katenin inhibitörü.

Başka bir çalışma, kanser ve diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan biyolojik olarak aktif prodrug (ön ilaç) şeklinde kullanılmak üzere bir dizi antrasen-9,10-dion

dioksim bileşiğinin sentezini göstermiştir [63]. Örneğin, (2,7-bis(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-yl) sülfonil) antrasen-9,10-dion dioksim) β -katenin yolunun güçlü bir inhibisyonunu sergilemiştir **Şekil 2.14** [64], [65]. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, birçok kanser hücre hattının büyümesini engellediğini göstermiş ve bu nedenle kanser için terapötik bir yaklaşım olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, antrasen-9,10-dion dioksim bileşiklerinin potansiyel olarak kanser tedavisinde kullanılabilecek etkili bir strateji olabileceğini göstermektedir.

vic-Dioksimler, oksimlerle moleküler yapı benzerliği paylaştıklarına rağmen, mevcut literatürde *vic*-dioksimlerin biyolojik özellikleri üzerine yapılan araştırmalar sınırlıdır. Ancak oksimler üzerinde geniş çaplı çalışmalar yapılmış olup, farklı kanser hücrelerine karşı etkinlikleri ve kanser tedavisindeki cisplatin ilaçlarının etkisi gibi konulara odaklanılmıştır. *vic*-Dioksimler hakkındaki bilgi boşluğunu doldurmak amacıyla, yeni Pt(II) (*vic*-dioksim) kompleksleri sentezlenmiş ve biyolojik özellikleri araştırılmıştır **Şekil 2.15** [66]-[69].



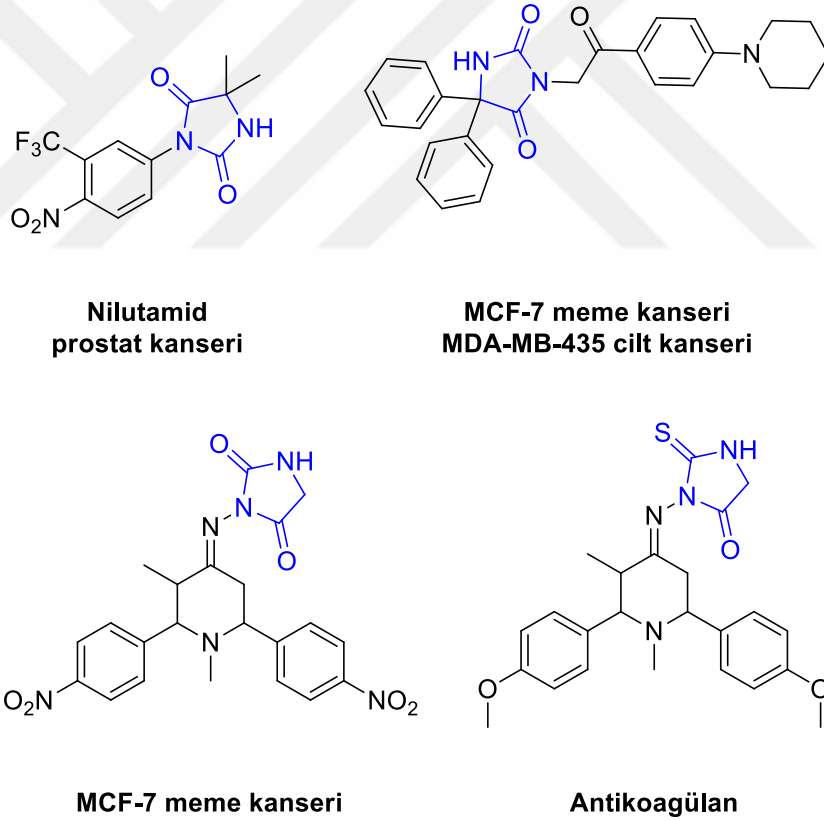
Şekil 2.15: Anti-kanser özelliğe sahip bazı Platin-oksım kompleksleri [67], [69].

Bu çalışmalar, *vic*-dioksimlerin biyolojik aktivitelerini ve kanser araştırmalarındaki potansiyel uygulamalarını daha iyi anlamamıza yardımcı olmayı hedeflemektedir.

2.6. İmidazolidinler ve İmidazolidindionlar

İmidazolidin türevleri, çeşitli yapısal olasılıklarıyla çok yönlü moleküllerdir. Bu bileşikler, DNA'nın kararlılığını sağlamak ve hücre döngüsünün ilerlemesini düzenlemek açısından hayati bir rol oynarlar. Bu türevlerin heterosiklik çekirdeği, DNA ile doğrudan etkileşim kurabilme yeteneğini barındırarak DNA replikasyon sürecini etkin bir şekilde kontrol eder. Bu özellikleriyle, imidazolidin türevleri DNA'nın stabilitesini koruma ve hücre döngüsü üzerinde düzenleyici bir etkiye

sahiptir. Bu nedenle, araştırmacılar çeşitli biyolojik özelliklere sahip yeni imidazolidin türevleri geliştirmişlerdir. Bu özellikler arasında antikanser, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antikoagülan ve antiinflamatuvar etkinlikler bulunmaktadır [70]. Bu çeşitli biyolojik özelliklere sahip olmaları, imidazolidin türevlerinin farklı hastalıkların tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilmelerini sağlamıştır. İmidazolidin halkası, potansiyel bir kemoterapötik ajan olarak büyük ilgi görmüş ve kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır [71], [72]. Bu halkanın türevleri arasında Nilutamid gibi örnekler başarılı bir şekilde ticarileştirilmiş ve birçok prostat kanseri hastasında kullanılarak kanserli hücrelerin büyümesi ve yayılması etkili bir şekilde engellenmiştir. Bu nedenle, imidazolidin halkası ve türevleri, prostat kanseri gibi hastalıkların tedavisinde umut vaat eden ve önemli bir terapötik yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

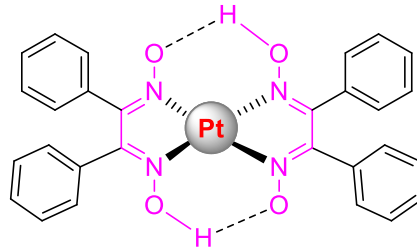


Şekil 2.16: Nilutamid ve çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren imidazolidindionlar.

3. TEZ ÇALIŞMASININ KONUSU VE AMACI

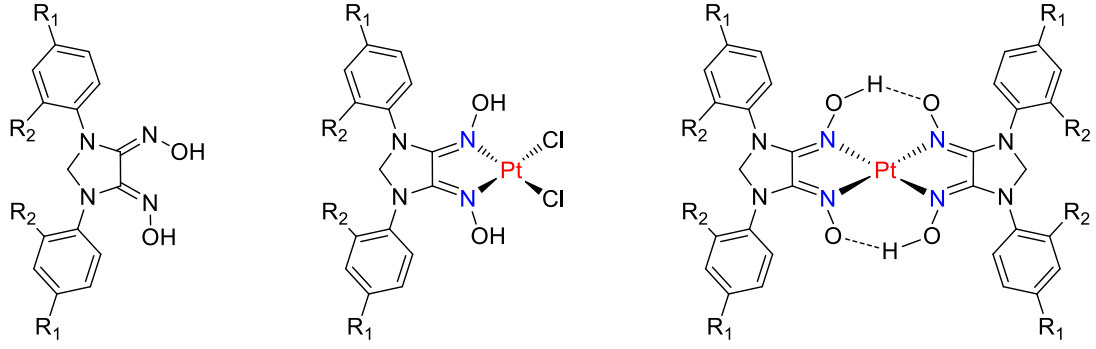
İmidazolidin dioksim türevleri, üstün biyolojik aktiviteler sergilemektedir. Antiparazitik [73] veya antineoplastik [74] özellikler gösteren bu imidazolidin türevleri hem yalın hem de metal kompleksi halinde bulunabilirler. İmidazolidin ligandının dioksim türevinin ilk sentezi 1985 yılında gerçekleştirilmiş ve o tarihten bu yana yeni imidazolidin dioksim türevlerinin sentezi hakkında herhangi bir çalışma bildirilmemiştir [56]. Bu durum, imidazolidin dioksim türevlerinin potansiyel biyolojik aktivitelerini ve uygulama alanlarını daha detaylı olarak araştırmayı gerektirmektedir. Bu alanda yapılacak ileri çalışmalar, imidazolidin dioksim türevlerinin biyomedikal alanda önemli bir potansiyele sahip olabileceğini ortaya çıkarabilir.

Son zamanlarda, Gülümsek ve arkadaşları N,N'-bis(anilin)glioksim türevinden aromatik amin gruplarını içeren bir Pt(II) kompleksi başarılı bir şekilde sentezlemişlerdir Şekil 3.1 [75]. Bu yenilikçi platin kompleksi, HCC hücrelerinde umut verici antikanser aktivite sergilemiştir.



Şekil 3.1: N,N'-bis(anilin)glioksimin platin kompleksi.

Bilindiği gibi, cisplatin ve diğer platin ilaçları, DNA zincirinde bulunan pürin bazlarıyla reaksiyona girerek sitotoksikite etkisini gösterir. Bu etki mekanizması, platin kompleksinin hücre tarafından alınmasıyla başlar ve ardından klorür iyonlarının ayrışmasıyla devam eder. Klorür iyonlarının ayrışması, hidrasyon hızını belirleyerek reaktif bir platin kompleksi oluşturur. Bu reaktif kompleks, DNA molekülünde çapraz bağlar oluşturarak hücre bölünmesini engeller ve sonuç olarak apoptoza sebep olarak kanser hücrelerinin ölümüne yol açar.



L_{1a}: R₁= H, R₂= H

L_{1a}Pt-m: R₁= H, R₂= H

L_{1a}Pt-b: R₁= H, R₂= H

L_{1b}: R₁= F, R₂= H

L_{1b}Pt-m: R₁= F, R₂= H

L_{1b}Pt-b: R₁= F, R₂= H

L_{1c}: R₁= F, R₂= F

L_{1c}Pt-m: R₁= F, R₂= F

L_{1c}Pt-b: R₁= F, R₂= F

Şekil 3.2: İmidazolidin tabanlı vic-dioksim türevlerinin yapısı ve bunların mono- ve bis-Pt(II) kompleksleri.

Bu tez çalışması kapsamında, bahsedilen bu sonuçları ve yüksek potansiyele sahip imidazolidin dioksim ligandlarının kullanımıyla ilgili sınırlı sayıdaki araştırmaları göz önünde bulundurarak, yeni bir imidazolidin tabanlı vic-dioksim serisi tasarlanmıştır (**L_{1a}**, **L_{1b}**, **L_{1c}**) **Şekil 3.2**. Bu tasarım, daha etkili ve güçlü ligandlar elde etmek amacıyla yapılan bir adımdır. Platin ilaçlarının belirgin etki mekanizmasını dikkate alarak, platin mono- (**L_{1a}Pt-m**, **L_{1b}Pt-m**, **L_{1c}Pt-m**) ve bis- (**L_{1a}Pt-b**, **L_{1b}Pt-b**, **L_{1c}Pt-b**) Pt(II) komplekslerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Daha sonra, bu altı yeni Pt(II) kompleksinin CCD-1079Sk sağlıklı fibroblast hücre hattı, MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hatları üzerinde *in vitro* sitotoksik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma, imidazolidindion tabanlı platin komplekslerinin biyolojik aktivitelerini ve kanser hücrelerine karşı potansiyel terapötik etkilerini daha iyi anlamak için önemli bir adımdır.

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Kullanılan Cihazlar

Tablo 4.1: Tez çalışması kapsamında kullanılan cihazların listesi.

Cihazın İsmi	Modeli	Yer
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDITOF MS Spectrometer	Gebze Teknik Üniversitesi
FT-IR Spektrometresi	Perkin Elmer Spektrum 100	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Bruker BioSpin AG Avance 500 MHz Spectrometer	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz	Gebze Teknik Üniversitesi
LC-MS/MS	Thermo Scientific	Gebze Teknik Üniversitesi
X-Işını Difraktometresi	Bruker APEXII Quazar Diffractometer	Gebze Teknik Üniversitesi
Elementel Analiz	Thermo Scientific™ FLASH 2000 CHNS/O Analyzers	Düzce Üniversitesi
ELISA Mikro Plaka Okuyucu	BioTek Synergy H1	Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi
Flow sitometri	BD Accuri C6	Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi
Santrifüj	Nüve NF 800R	Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi
İnkübatör	Memmert ICO150	Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

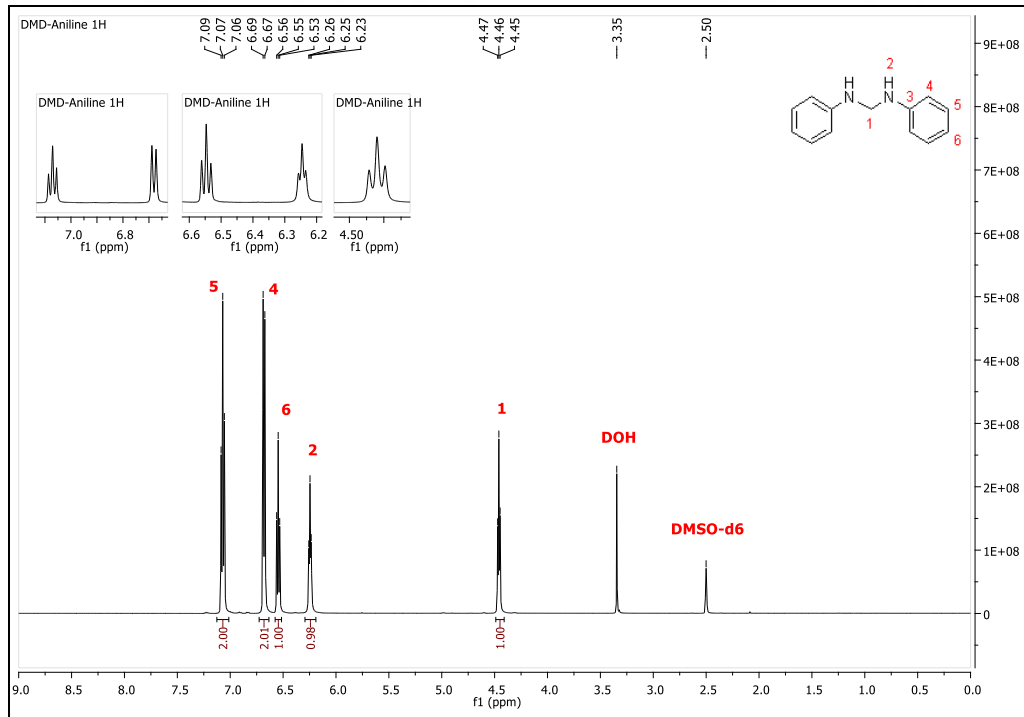
4.2. Kimyasal Sentez

4.2.1. Difenilmetandiaminlerin Sentezi

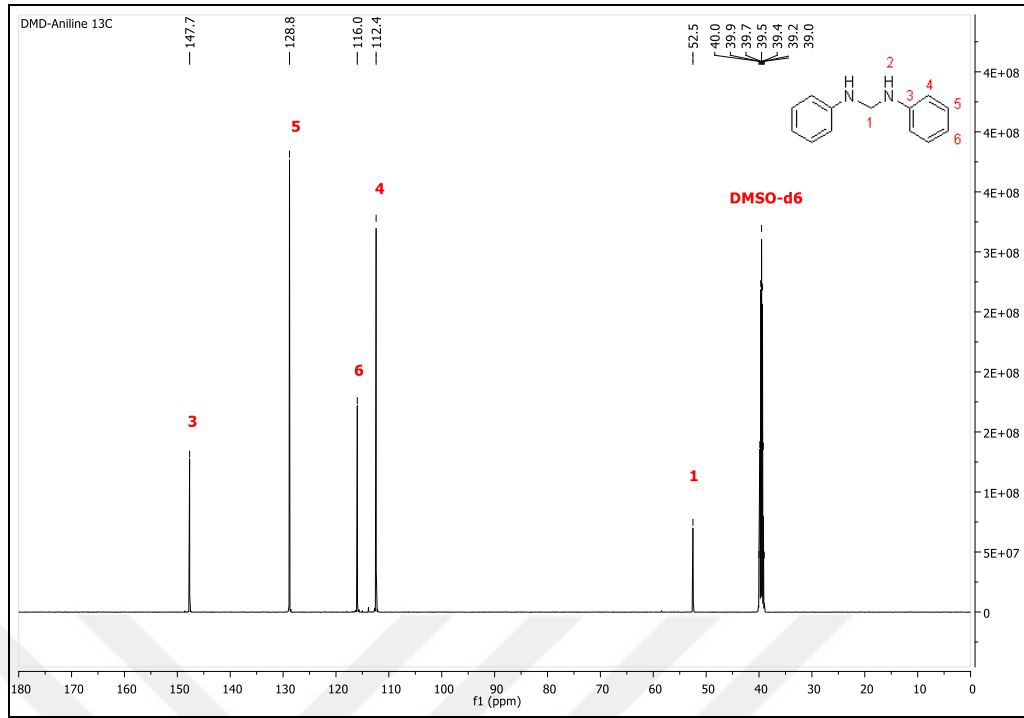
Difenilmetandiaminlerin sentezi literatüre göre gerçekleştirildi [76]. Anilin (**1a**, **1b**, **1c**) (75 mmol), etanol (15 mL) içinde çözüldü, ardından KOH (90 mmol) eklenerek 80 °C'ye kadar ısıtıldı. Etanol içindeki anilin çözeltisine bir damlatma hunisi

kullanılarak sulu formaldehit çözeltisi (34.5% ağırlık, 3.0 mL, 37.5 mmol) 5 dakika boyunca eklenip 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, altta biriken renksiz yağimsı faz bir ayırma hunisi yardımıyla ayrılarak uzaklaştırıldı. Yukarıda kalan kahverengi reaksiyon karışımı ise filtre kağıdı üzerinden geniş ağızlı bir behere süzüldü ve kristallenmesi için 7-10 gün bekletildi. Kristaller süzüldü, soğuk etanol ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu, böylece renksiz ve açık gri tonlarında difenilmetan diaminler (DMD) (**2a**, **2b**, **2c**) elde edildi.

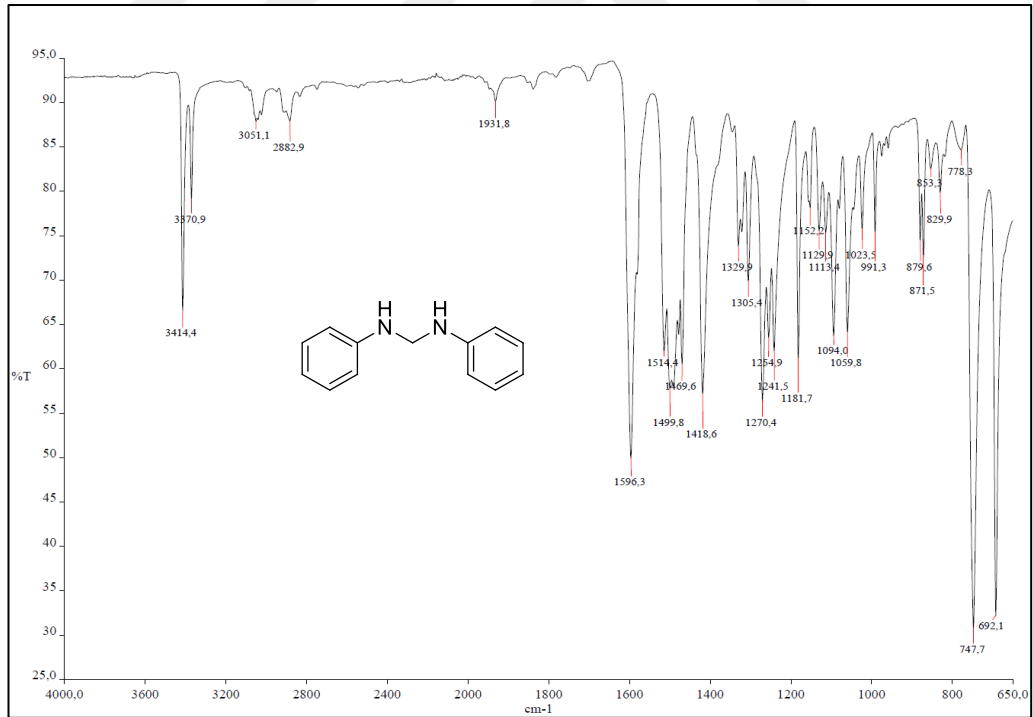
2a: EN: 65-67 °C. Verim: %68 (5.06 g). El. An.: C₁₃H₁₄N₂, (%): C, 78.75; H, 7.12; N, 14.13, bulunan: C, 78.62; H, 7.15; N, 14.01. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm⁻¹ = 3414, 3371, 3051, 2883, 1596, 1514, 1500, 1470, 1419, 1330, 1305, 1270, 1255, 1242, 1182, 1094, 1060, 880, 872, 748, 692. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} , ppm 7.06 (t, 4H, *J*=7.9 Hz, CH), 6.67 (d, 4H, *J*=7.9 Hz, CH), 6.54 (t, 2H, *J*=7.2 Hz, CH), 6.24 (t, 2H, *J*=5.6 Hz, -NH), 4.45 (t, 2H, *J*=5.7 Hz, CH₂). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} , ppm 147.7, 128.8, 116.0, 112.4, 52.5. MALDI-MS (*m/z*) hesaplanan 198.1 bulunan: 198.5 [M]⁺, 221.5 [M+Na]⁺, 312.6 [siklik **2a**-3H]⁺, 410.7 [M+Na+CHCA]⁺.



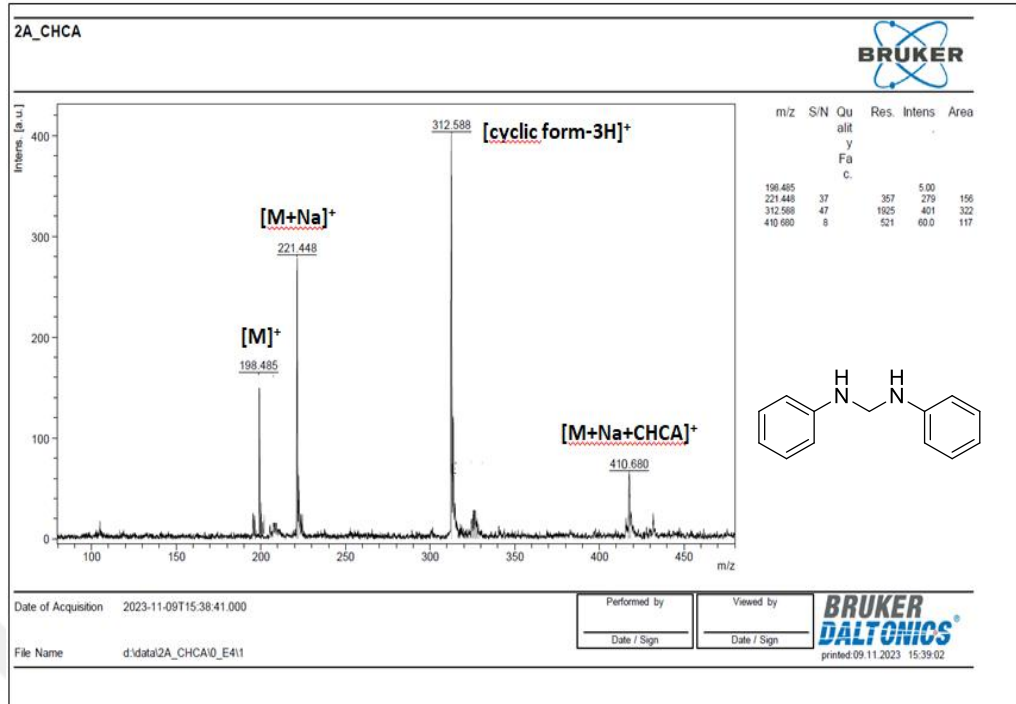
Şekil 4.1: *N,N'*-difenilmetandiamin (**2a**) bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 4.2: *N,N'*-difenilmetandiamin (2a) bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.

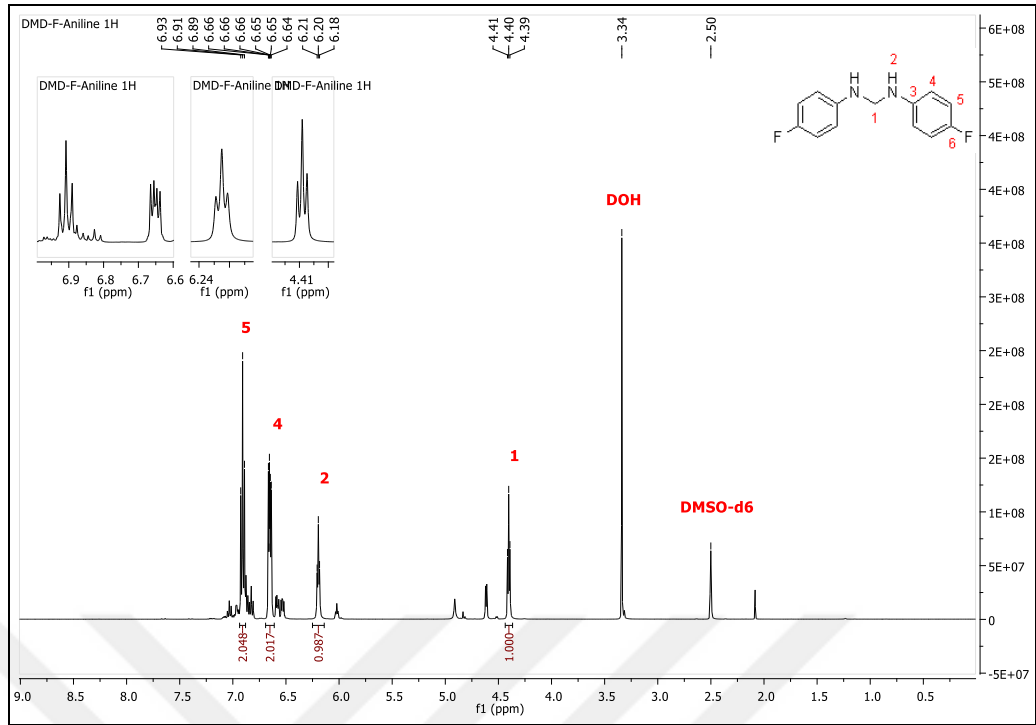


Şekil 4.3: *N,N'*-difenilmetandiamin (2a) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

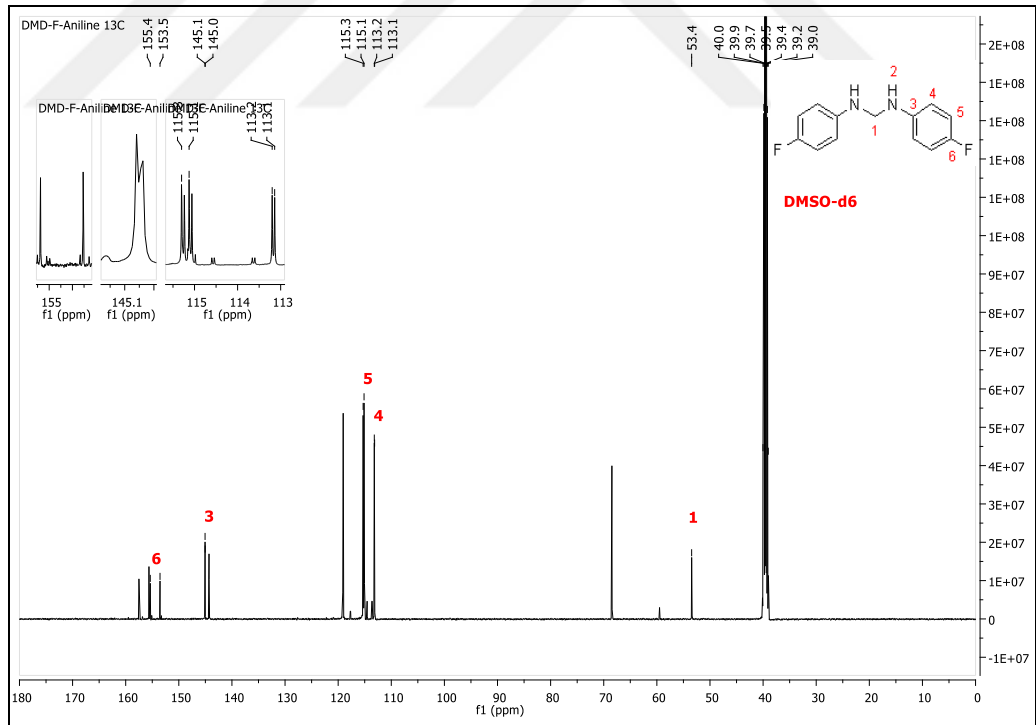


Şekil 4.4: *N,N'*-difenilmetandiamin (**2a**) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.

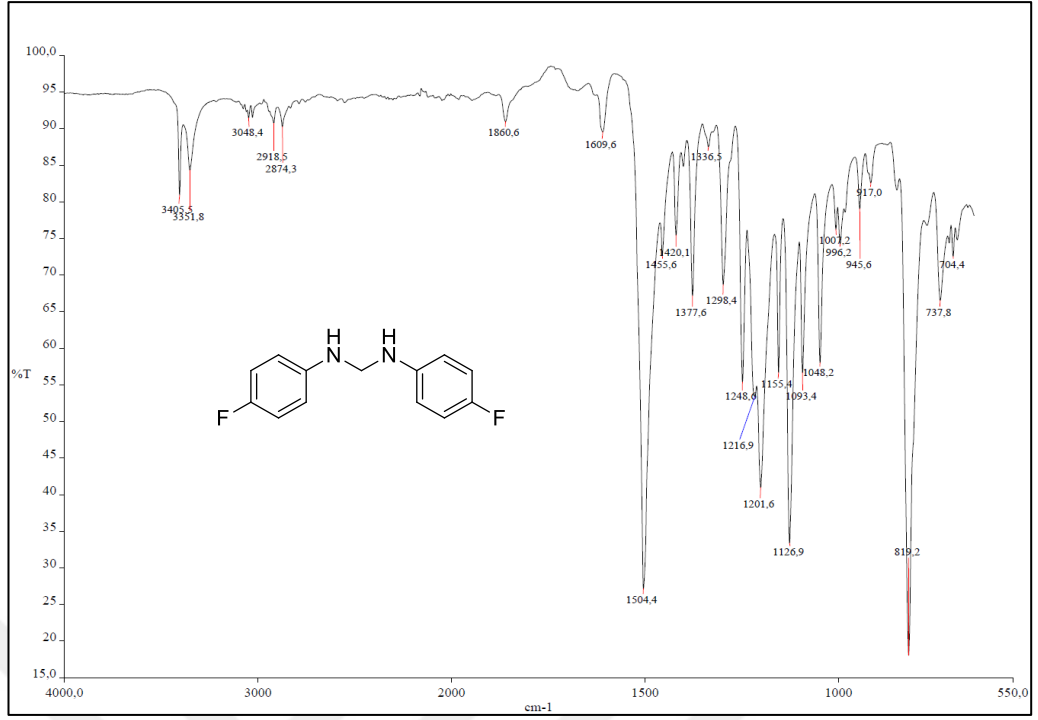
2b: EN: 74-76 °C. Verim: %66 (5.80 g). El. An.: C₁₃H₁₂F₂N₂, (%): C, 66.66; H, 5.16; N, 11.96, bulunan: C, 66.77; H, 5.13; N, 12.03. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm⁻¹ = 3406, 3352, 3048, 2919, 2874, 1861, 1610, 1504, 1455, 1420, 1378, 1298, 1249, 1202, 1127, 1093, 1048, 819, 738. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} , ppm 6.91 (t, 4H, J=8.9 Hz, CH), 6.65 (dd, 4H, ³J_{H-H}=9.0 Hz, ⁴J_{H-F}=4.6 Hz, CH), 6.20 (t, 2H, J=5.7 Hz, -NH), 4.40 (t, 2H, J=5.7 Hz, CH₂). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} , ppm 154.5 (d, ¹J_{C-F}=231 Hz), 145.1 (d, ⁴J_{C-F}=2.2 Hz), 115.2 (d, ²J_{C-F}=21.9 Hz), 113.2 (d, ³J_{C-F}=7.2 Hz), 53.4. MALDI-MS (m/z) hesaplanan 369.1, siklik yapı; bulunan: 369.0 [M]⁺, 350.2 [siklik **2b**-F]⁺.



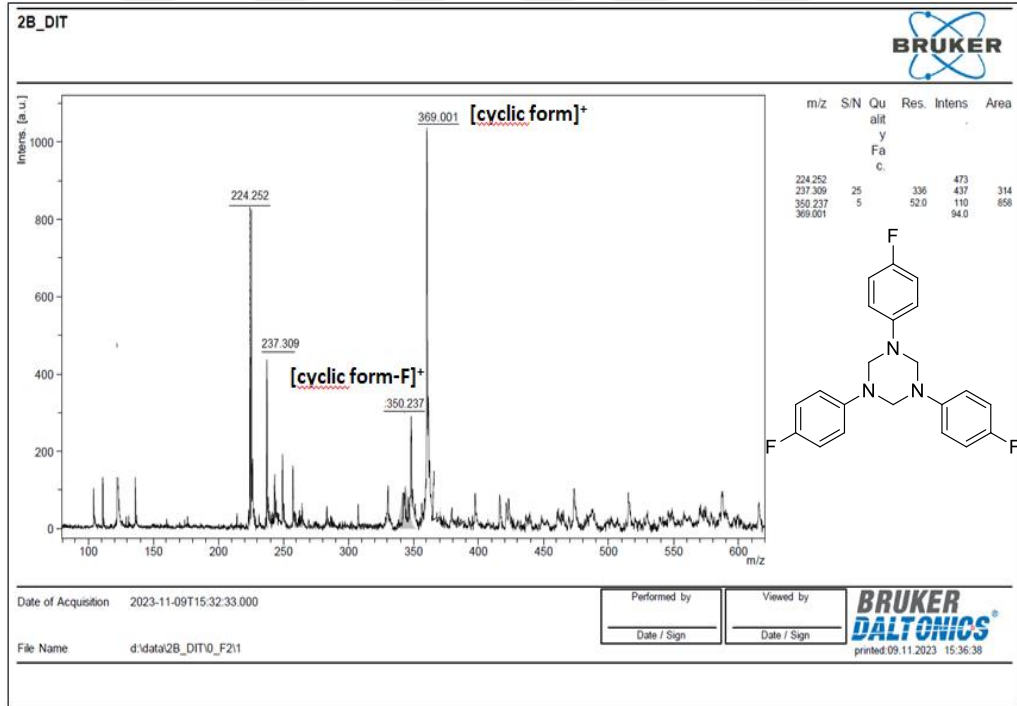
Şekil 4.5: *N,N'*-bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu.



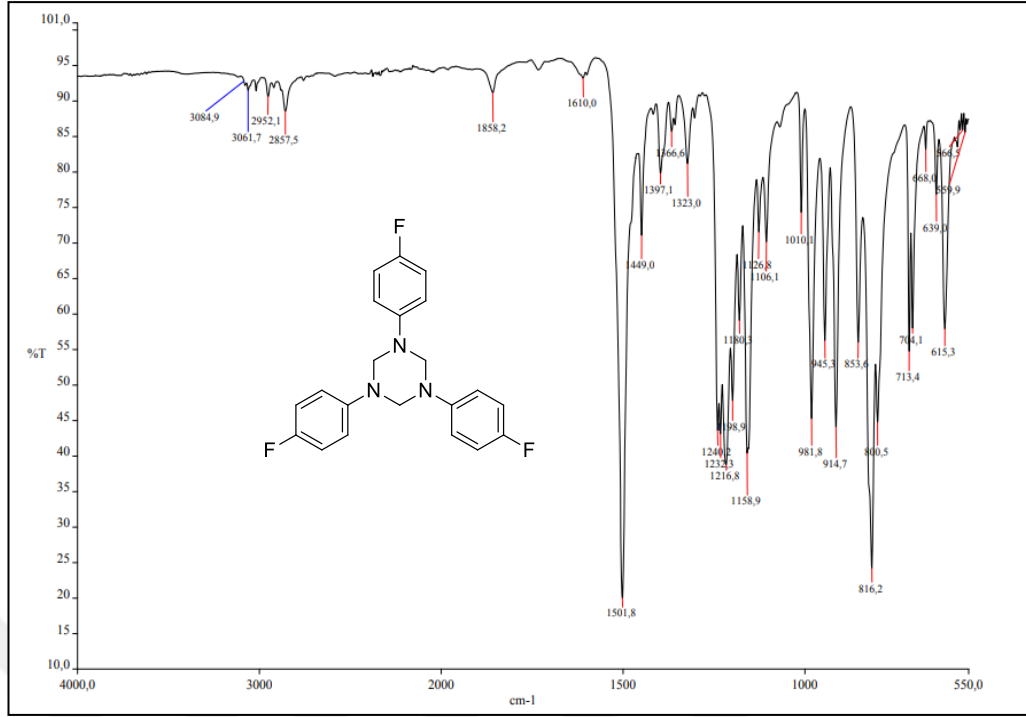
Şekil 4.6: *N,N'*-bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 4.7: *N,N'*-bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

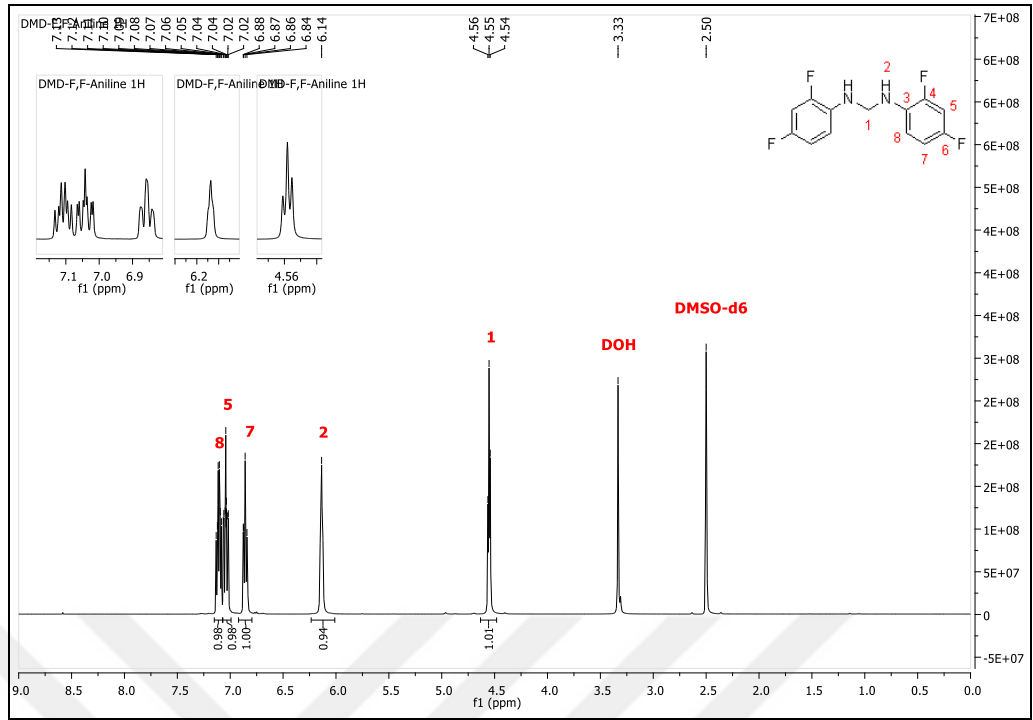


Şekil 4.8: *N,N'*-bis(4-florofenil)metandiamin (2b) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.

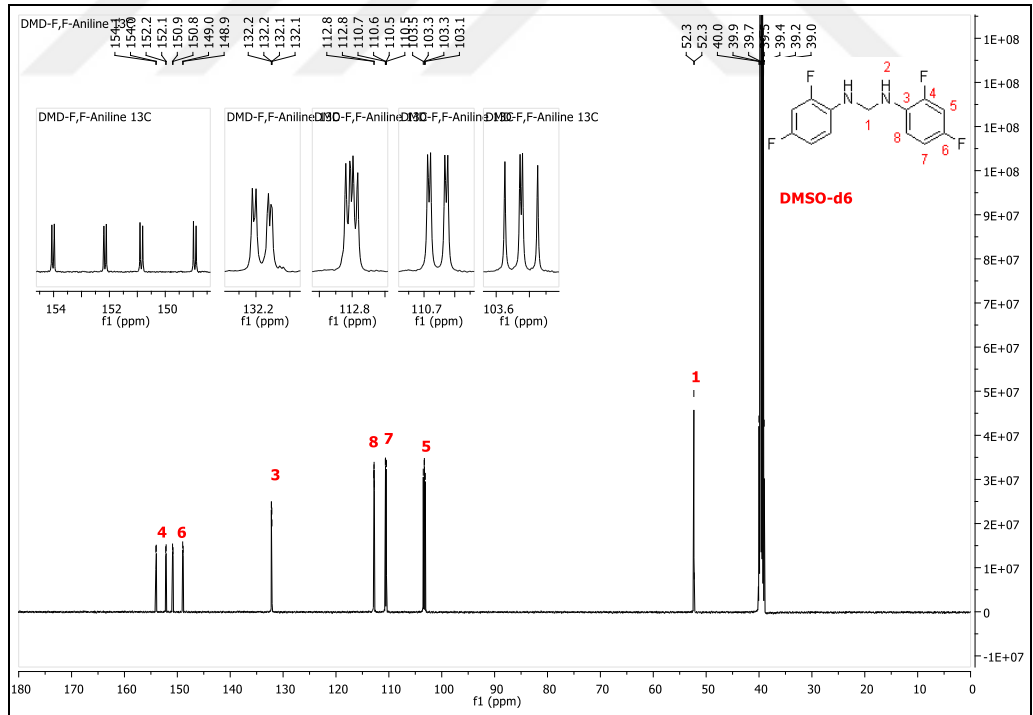


Şekil 4.9: *N,N'*-bis(4-florofenil)metandiamin (**2b**) bileşiğinin halkalaşmadan sonraki FT-IR Spektrumu.

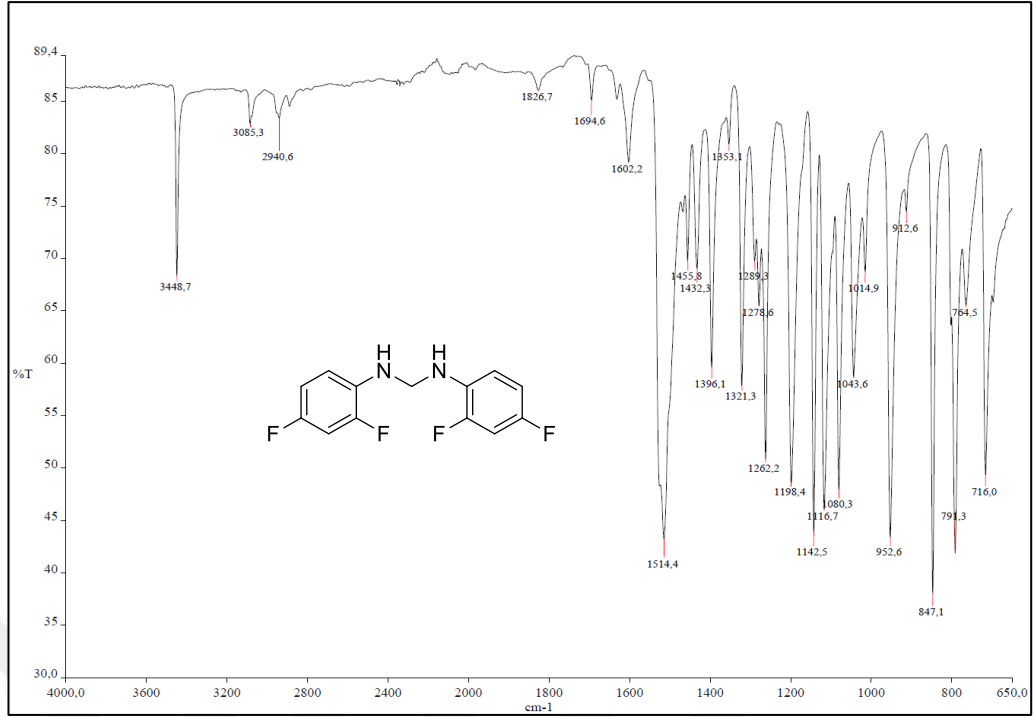
2c: EN: 80-82 °C. Verim: %41 (4.15 g). El. An.: $C_{13}H_{10}F_4N_2$, (%): C, 57.78; H, 3.73; N, 10.37, bulunan: C, 57.83; H, 3.77; N, 10.29. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm^{-1} = 3449, 3085, 2940, 1827, 1602, 1514, 1456, 1432, 1396, 1321, 1262, 1198, 1143, 1117, 1080, 1044, 953, 847, 791, 716. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ_H , ppm 7.10 (td, 2H, $^3J_{H-H}=9.5$ Hz, $^4J_{H-F}=5.8$ Hz, CH), 7.04 (ddd, 2H, $^3J_{H-H}=11.7$ Hz, $^3J_{H-F}=9.0$ Hz, $^4J_{H-H}=2.6$ Hz, CH), 6.86 (t, 2H, $^3J_{H-F}=8.3$ Hz, CH), 6.14 (bt, 2H, NH), 4.55 (t, 2H, $J=5.63$ Hz, CH_2). ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ_C , ppm 153.1 (dd, $^1J_{C-F}=234$ Hz, $^3J_{C-F}=11.1$ Hz), 149.9 (dd, $^1J_{C-F}=241$ Hz, $^3J_{C-F}=11.9$ Hz), 132.2 (dd, $^2J_{C-F}=11.6$ Hz, $^4J_{C-F}=2.4$ Hz), 112.8 (dd, $^3J_{C-F}=5.1$, $^3J_{C-F}=8.5$ Hz), 110.6 (dd, $^2J_{C-F}=21.1$, $^4J_{C-F}=3.4$ Hz), 103.3 (dd, $^2J_{C-F}=23.0$, $^2J_{C-F}=26.6$ Hz), 52.3. MALDI-MS (m/z) hesaplanan 423.1, siklik yapı; bulunan: 420.2 $[M-3H]^+$.



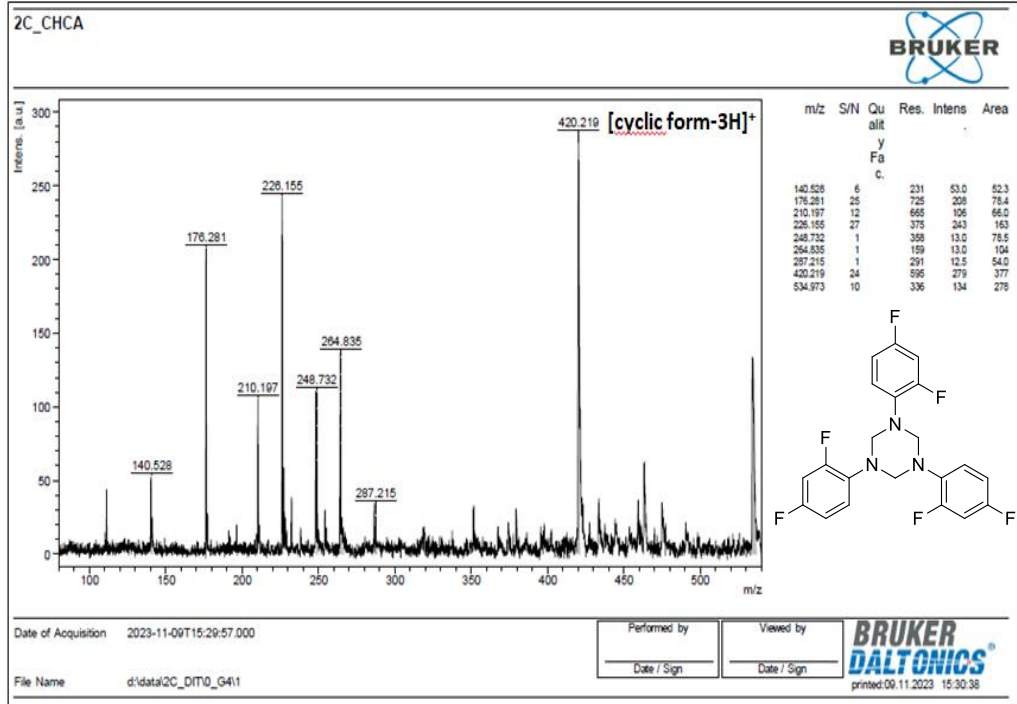
Şekil 4.10: *N,N'*-bis(2,4-diflorofenil)metandiamin (2c) bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 4.11: *N,N'*-bis(2,4-diflorofenil)metandiamin (2c) bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 4.12: *N,N'*-bis(2,4-diflorofenil)metandiamin (2c) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

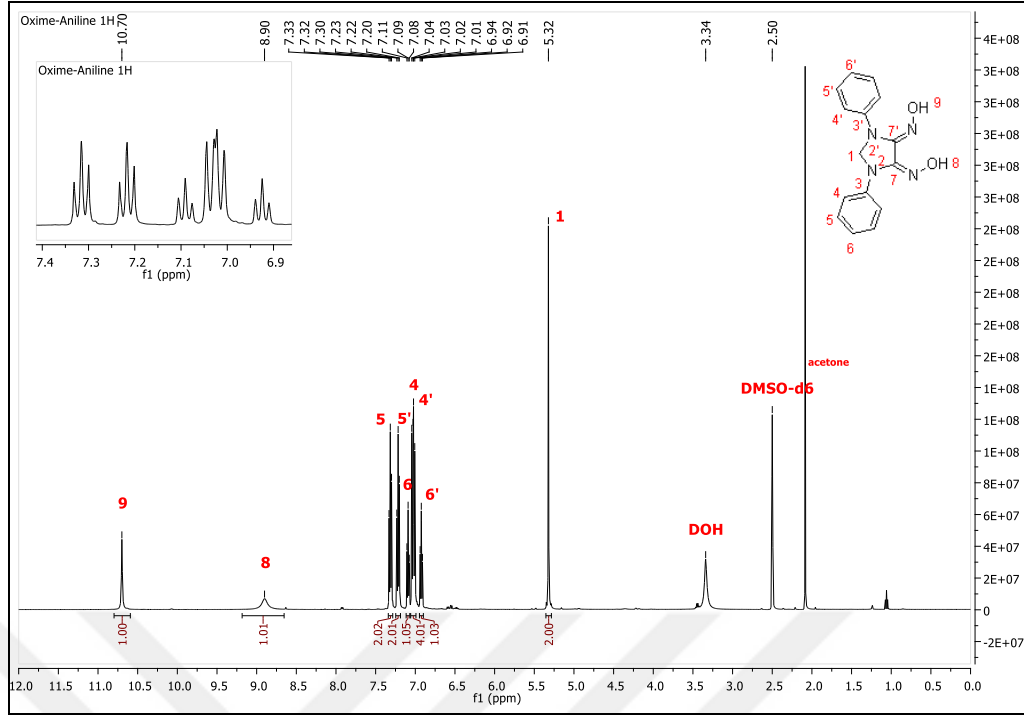


Şekil 4.13: *N,N'*-bis(2,4-diflorofenil)metandiamin (2c) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.

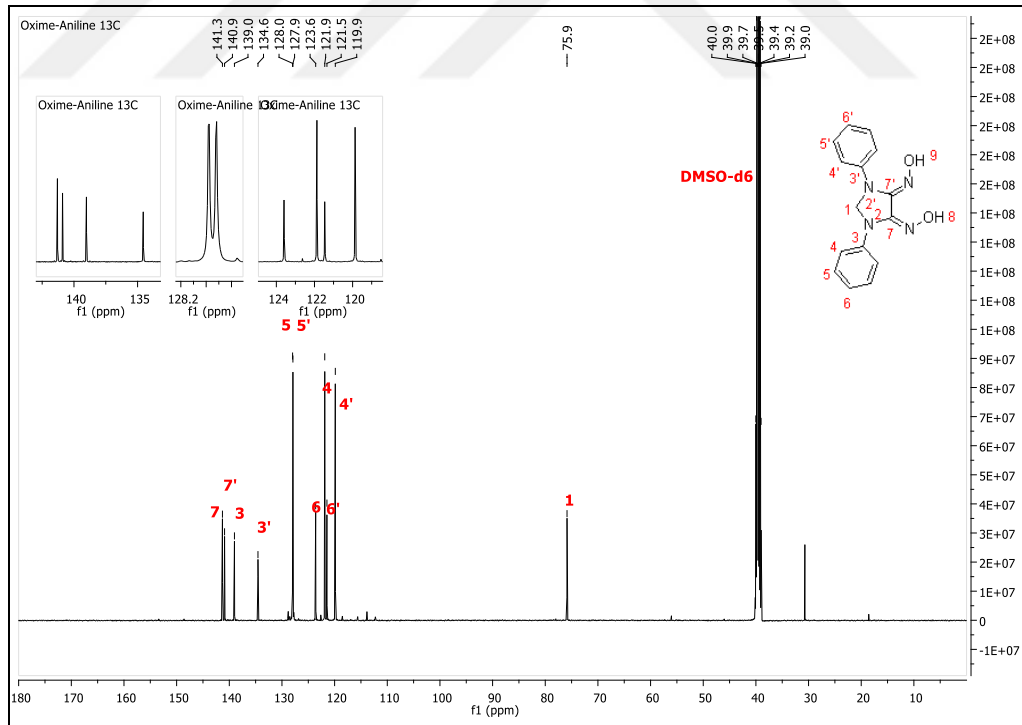
4.2.2. *vic*-Dioksimlerin Sentezi

Difenilmetandiaminler (DMD) (20 mmol), etanol (100 mL) içinde çözüldü, ardından NaHCO_3 eklenerek 5 dakika karıştırıldı. Etanol içindeki DMD süspansiyonuna bir damlatma hunisi kullanılarak etanol içindeki dikloroglioksim (DCGO) (20 mmol) çözeltisi (35 mL) 30 dakika boyunca eklenip 3 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile izlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çökelmiş parçacıklar bir filtre kağıdı ile süzüldü ve kalan sodyum bikarbonatı ve oluşan sodyum klorürleri gidermek için bir beher içinde su (100 mL) ile 3 kez yıkandı. Ham ürün soğuk etanol, dietil eter ile sırasıyla yıkandı ve vakum altında kurutuldu, böylece *vic*-Dioksimler elde edildi.

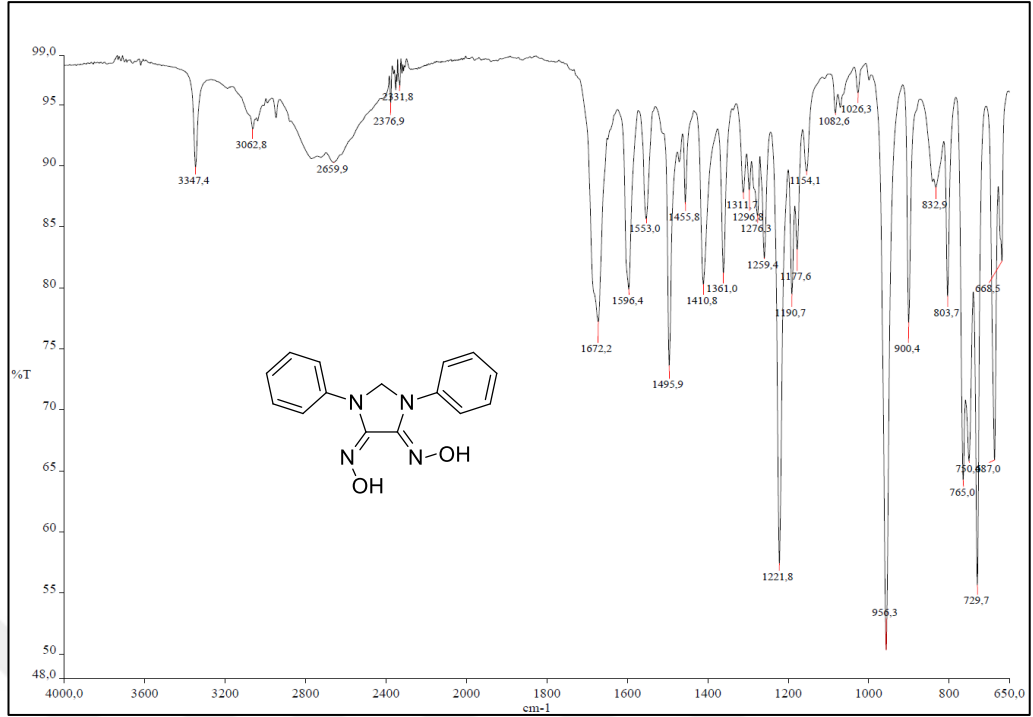
L_{1a}: EN: 169-171 °C (bozunma). Verim: %53 (2.99 g). El. An.: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$, (%): C, 63.82; H, 5.00; N, 19.85, bulunan: C, 63.68; H, 4.95; N, 19.96. FT-IR (ATR): ν_{max} , cm^{-1} = 3347, 3062, 2660, 1672, 1596, 1553, 1496, 1411, 1361, 1221, 956, 900, 804, 765, 730, 687. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} , ppm 10.70 (s, 1H, N-OH), 8.90 (bs, 1H, N-OH), 7.32 (t, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.22 (t, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.09 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.01 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 6.92 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 5.32 (s, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{C} , ppm 141.3, 140.9, 139.0, 134.6, 128.0, 127.9, 123.6, 121.9, 121.5, 119.9, 75.9. MALDI-MS (m/z) hesaplanan 282.1; bulunan: 282.1 $[\text{M}]^+$.



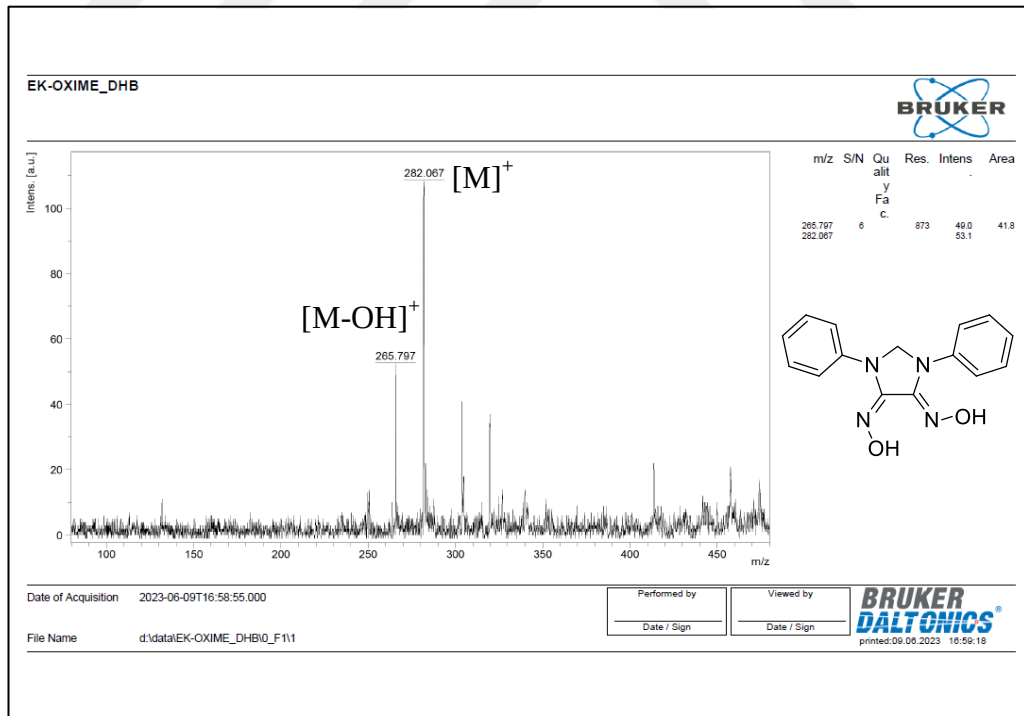
Şekil 4.14: (4Z,5E)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1a}) bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 4.15: (4Z,5E)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1a}) bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.

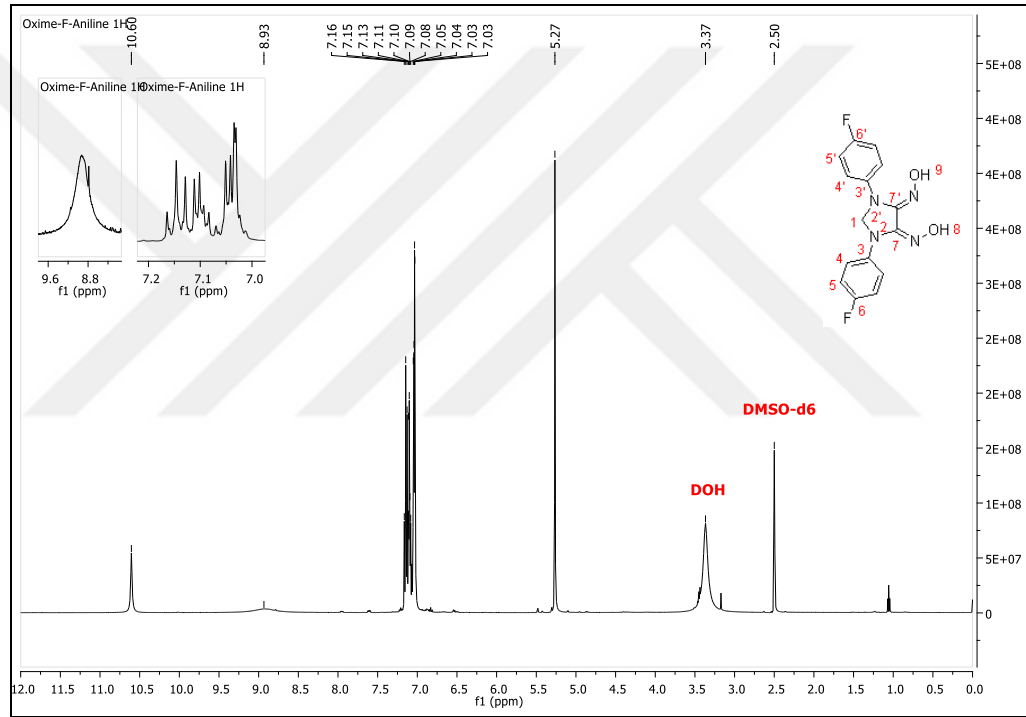


Şekil 4.16: (4Z,5E)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim (**L1a**) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

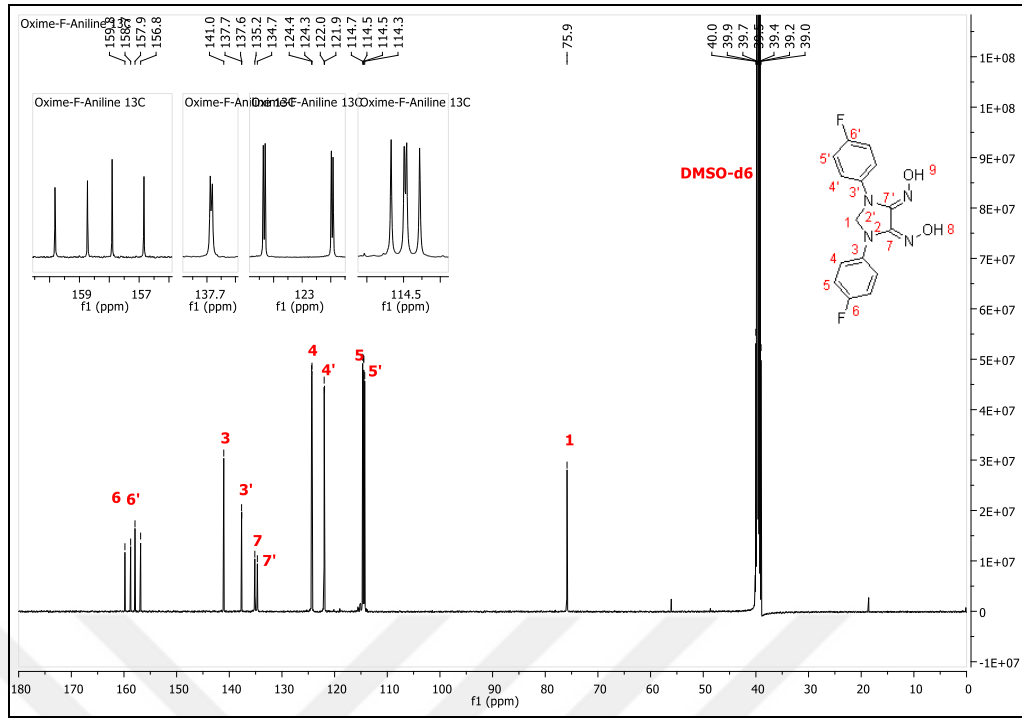


Şekil 4.17: (4Z,5E)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim (**L1a**) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.

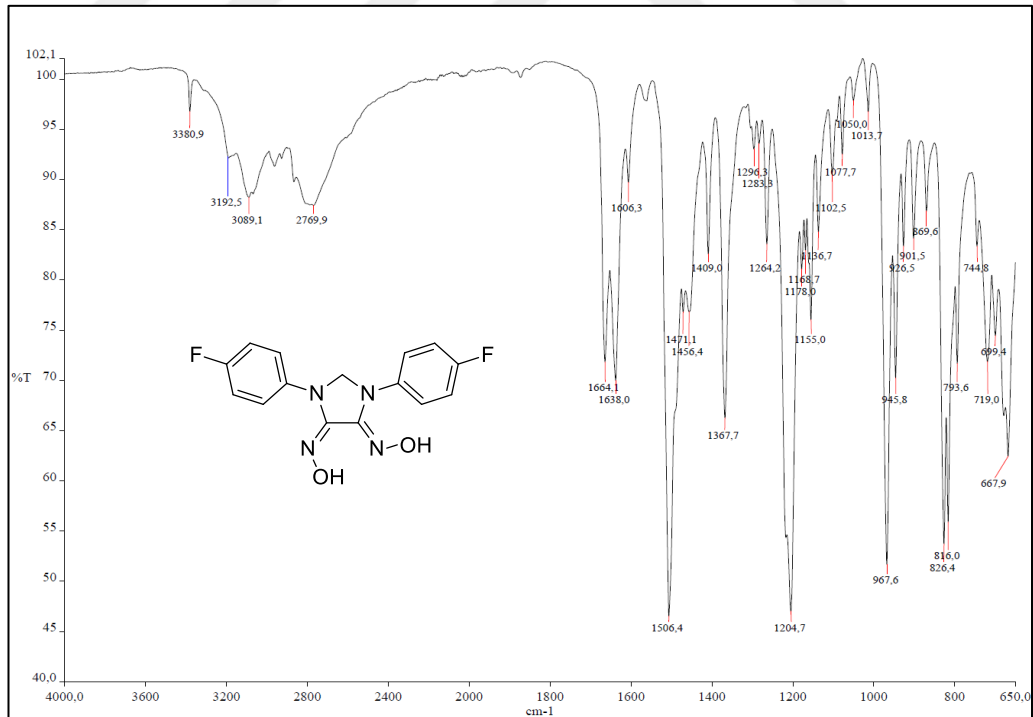
L_{1b}: EN: 213-215 °C (bozunma). Verim: %64 (4.07 g). El. An.: C₁₅H₁₂F₂N₄O₂, (%): C, 56.60; H, 3.80; N, 17.60, bulunan: C, 56.71; H, 3.87; N, 17.47. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm⁻¹ = 3381, 3089, 2770, 1664, 1638, 1506, 1456, 1409, 1368, 1205, 968, 946, 826, 816, 794, 668. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} , ppm 10.60 (s, 1H, N-OH), 8.93 (bs, 1H, N-OH), 7.16-7.08 (m, 4H, CH), 7.05-7.03 (m, 4H, CH), 5.27 (s, 2H, CH₂). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} , ppm 158.9 (d, ¹*J*_{C-F}=241 Hz), 157.8 (d, ¹*J*_{C-F}=238 Hz), 141.1 (s, C-F₄), 137.7 (d, ⁴*J*_{C-F}=2.5 Hz), 135.2, 134.7, 124.3 (d, ³*J*_{C-F}=8.3 Hz), 122.0 (d, ³*J*_{C-F}=7.8 Hz), 114.6 (d, ²*J*_{C-F}=22.6 Hz), 114.4 (d, ²*J*_{C-F}=22.4 Hz), 75.9. MALDI-MS (m/z) hesaplanan 318.1; bulunan: 318.1 [M]⁺.



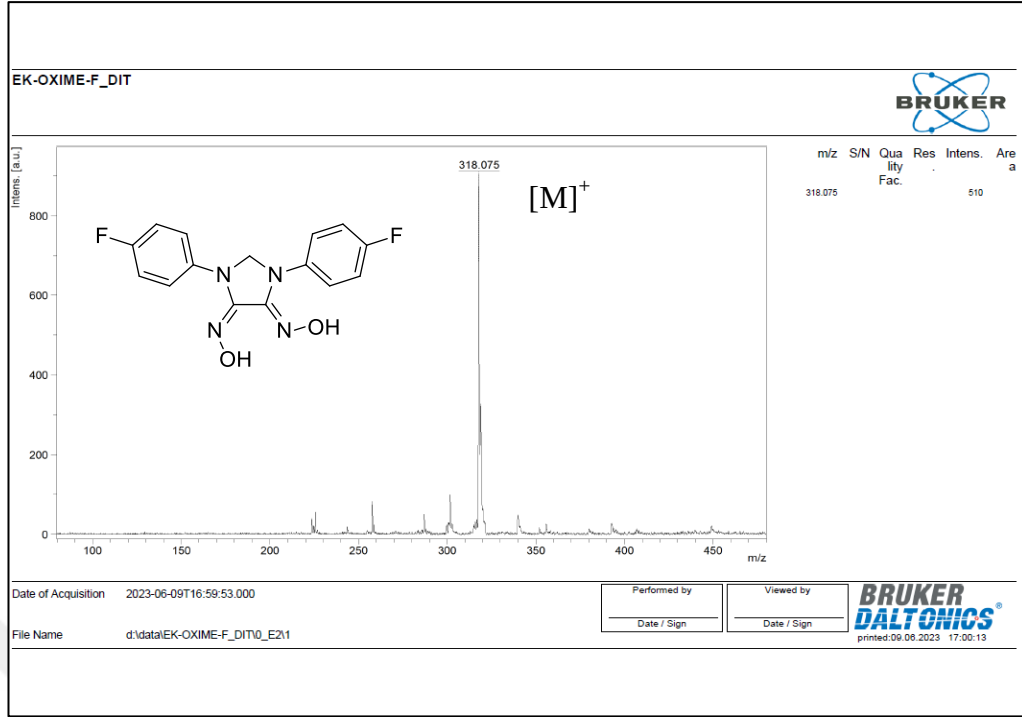
Şekil 4.18: (4Z,5E)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (**L_{1b}**) bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 4.19: (4Z,5E)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1b}) bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.

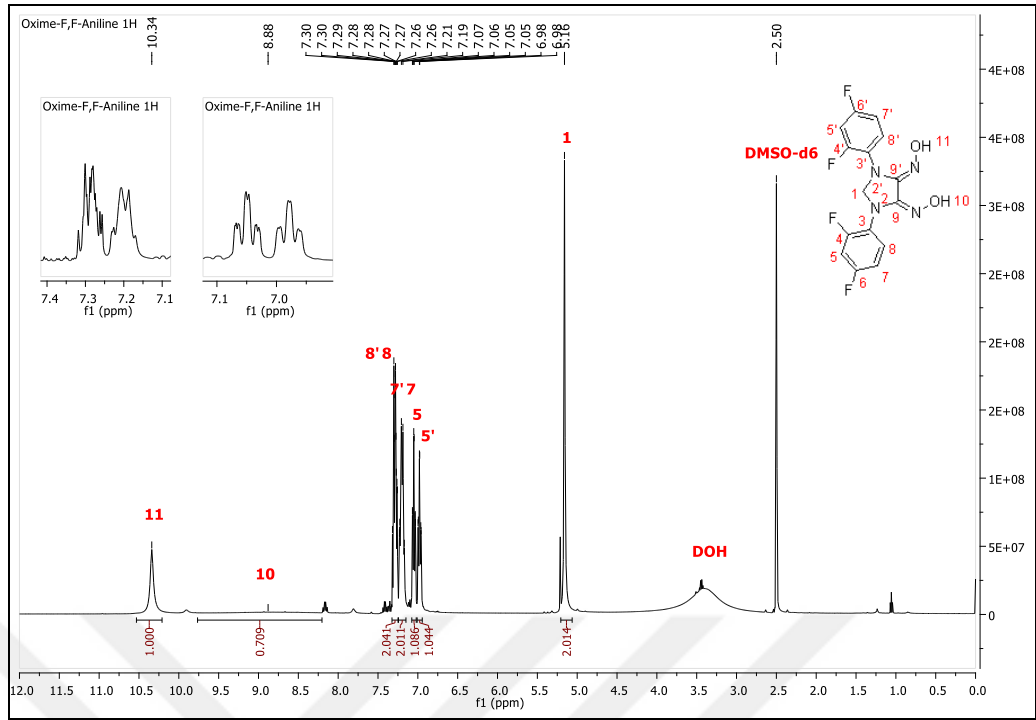


Şekil 4.20: (4Z,5E)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1b}) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

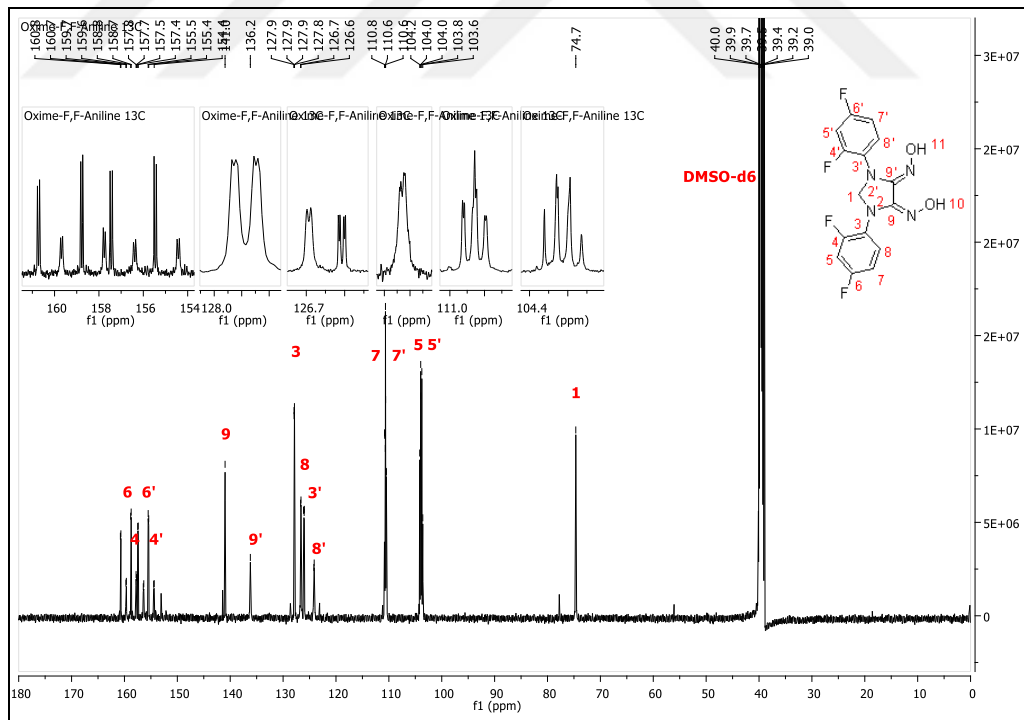


Şekil 4.21: (4Z,5E)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (**L_{1b}**) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.

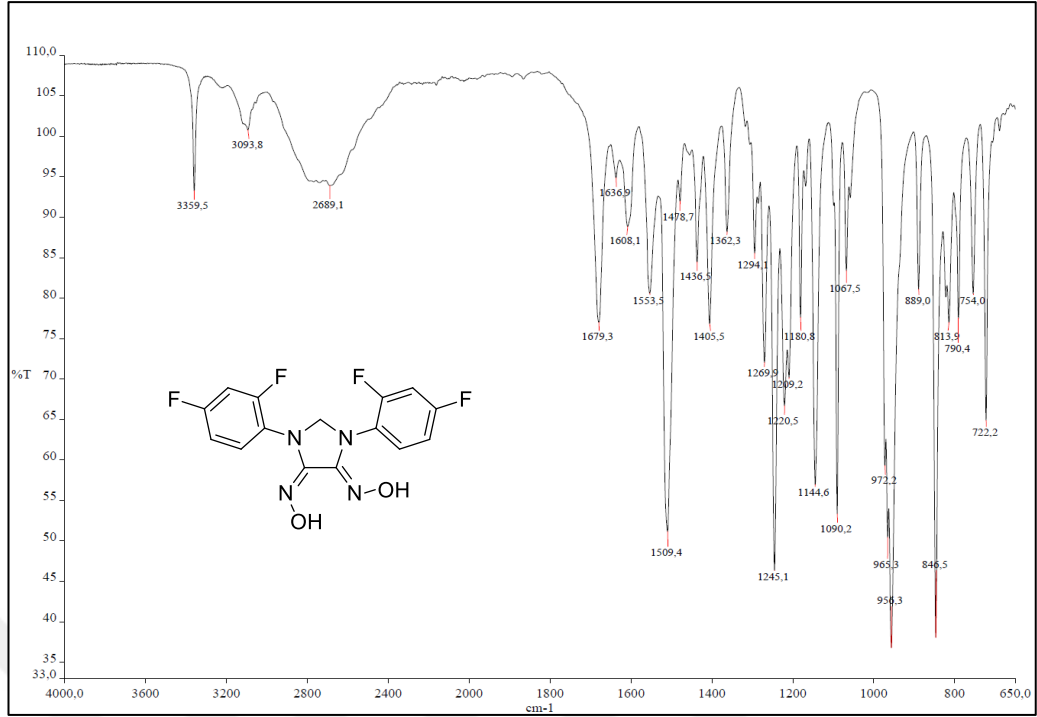
L_{1c}: EN: 246-248 °C (bozunma). Verim: %31 (2,20 g). El. An.: C₁₅H₁₀F₄N₄O₂, (%): C, 50.86; H, 2.85; N, 15.82, bulunan: C, 50.95; H, 2.81; N, 15.88. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm⁻¹ = 3360, 3094, 2689, 1679, 1609, 1554, 1509, 1406, 1362, 1270, 1245, 1220, 1210, 1181, 1145, 1090, 1068, 972, 965, 956, 889, 847, 722. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H , ppm 10.34 (s, 1H, N-OH), 8.88 (s, 1H, N-OH), 7.32-7.26 (m, 2H, CH), 7.23-7.17 (m, 2H, CH), 7.05 (td, 1H, *J*=8.5 Hz, *J*=1.9 Hz, CH), 6.98 (td, 1H, *J*=8.5 Hz, *J*=1.9 Hz, CH), 5.16 (s, 2H, CH₂). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C , ppm 159.8 (dd, ¹*J*_{C-F}=245 Hz, ³*J*_{C-F}=11.5 Hz), 158.8 (dd, ¹*J*_{C-F}=242 Hz, ³*J*_{C-F}=11.0 Hz), 156.5 (dd, ¹*J*_{C-F}=249 Hz, ³*J*_{C-F}=12.5 Hz), 155.5 (dd, ¹*J*_{C-F}=247 Hz, ³*J*_{C-F}=13.0 Hz), 141.0, 136.2, 127.9 (dd, ²*J*_{C-F}=10.0 Hz, ⁴*J*_{C-F}=1.5 Hz), 126.6 (d, ³*J*_{C-F}=8.6 Hz), 126.1 (dd, ²*J*_{C-F}=12.2 Hz, ⁴*J*_{C-F}=3.7 Hz), 124.1 (d, ³*J*_{C-F}=7.5), 110.7 (dd, ²*J*_{C-F}=18.8, ⁴*J*_{C-F}=3.1 Hz), 110.6 (dd, ²*J*_{C-F}=17.8, ⁴*J*_{C-F}=2.7 Hz), 104.0 (dd, ²*J*_{C-F}=26.7, ²*J*_{C-F}=23.9 Hz), 103.9 (dd, ²*J*_{C-F}=26.6, ²*J*_{C-F}=22.7 Hz), 74.7. MALDI-MS (m/z) hesaplanan 354.1; bulunan: 354.9 [M]⁺.



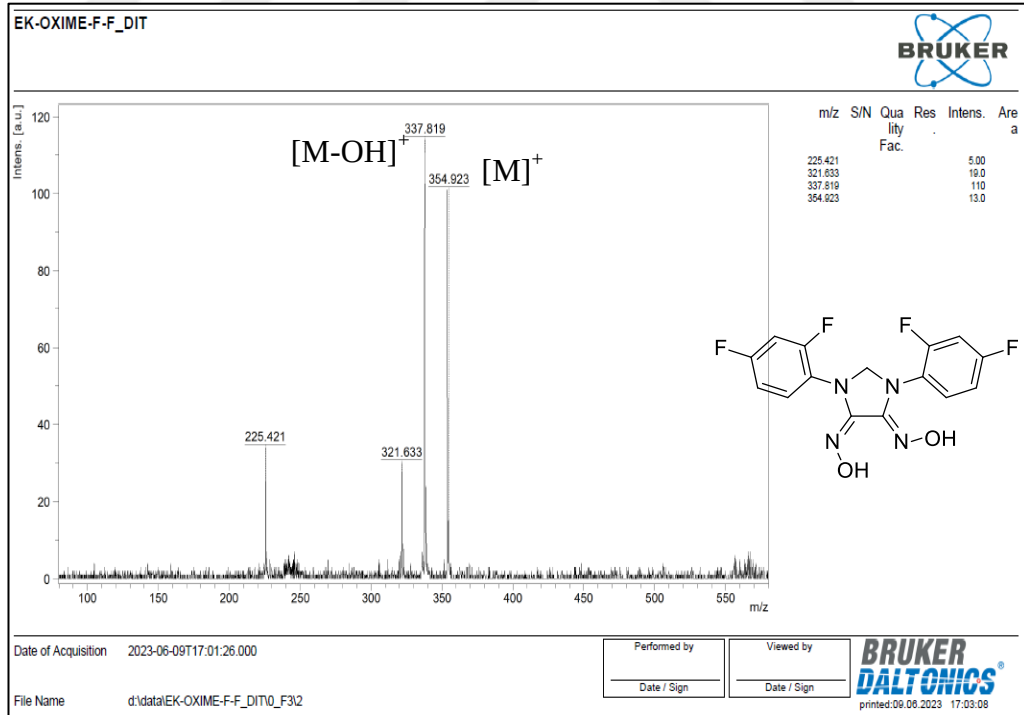
Şekil 4.22: (4Z,5E)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (**L_{1c}**) bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 4.23: (4Z,5E)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (**L_{1c}**) bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 4.24: (4Z,5E)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1c}) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.25: (4Z,5E)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim (L_{1c}) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.

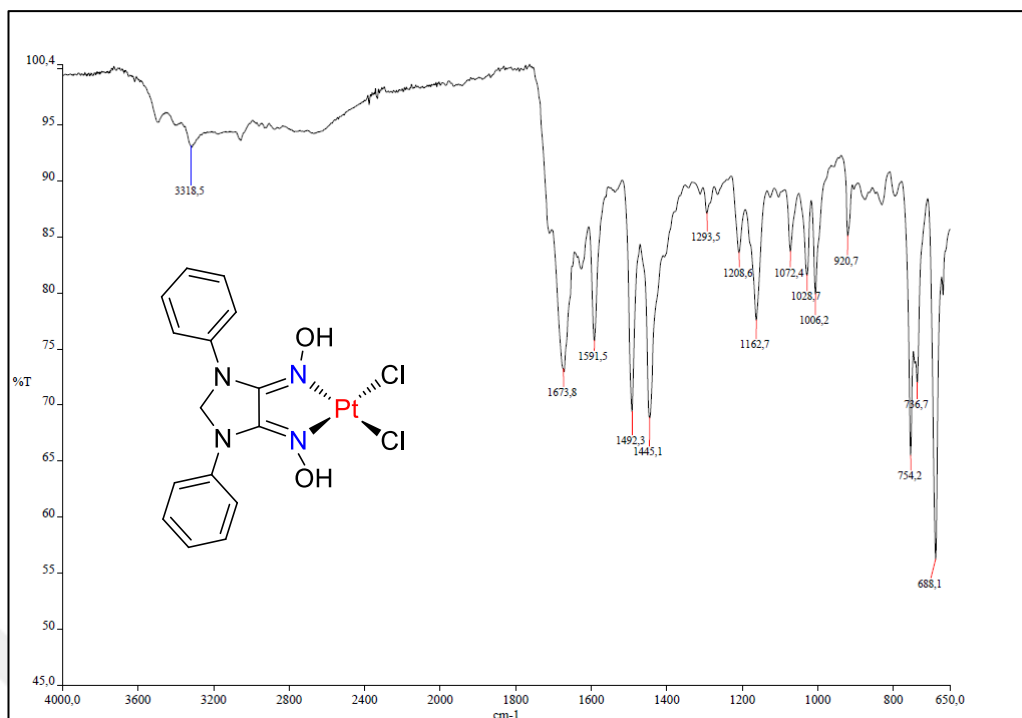
4.2.3. Mono-Platin Komplekslerinin Sentezi

PtCl₂ (266.0 mg, 1 mmol) DMSO (20 mL) içinde ultrason yardımıyla çözüldükten sonra süzüldü. Ardından, DMSO (10 mL) içindeki dioksim (**L_{1a}**, **L_{1b}**, **L_{1c}**) (1 mmol) çözeltisi bu PtCl₂ çözeltisine damla damla eklendi. Karışım, 40 °C'de 2 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Daha sonra, oluşan kompleksleri çöktürerek elde etmek için reaksiyon çözeltisine su (20 mL) ve tuzlu su (40 mL) eklendi. Oluşan süspansiyon santrifüjlendi ve katı partiküller daha sonra sırasıyla su, etanol ve dietileter ile yıkanıp vakum altında kurutuldu. Bu işlem sonucunda, yeşilimsi-kahverengimsi mono platin kompleksleri elde edildi.

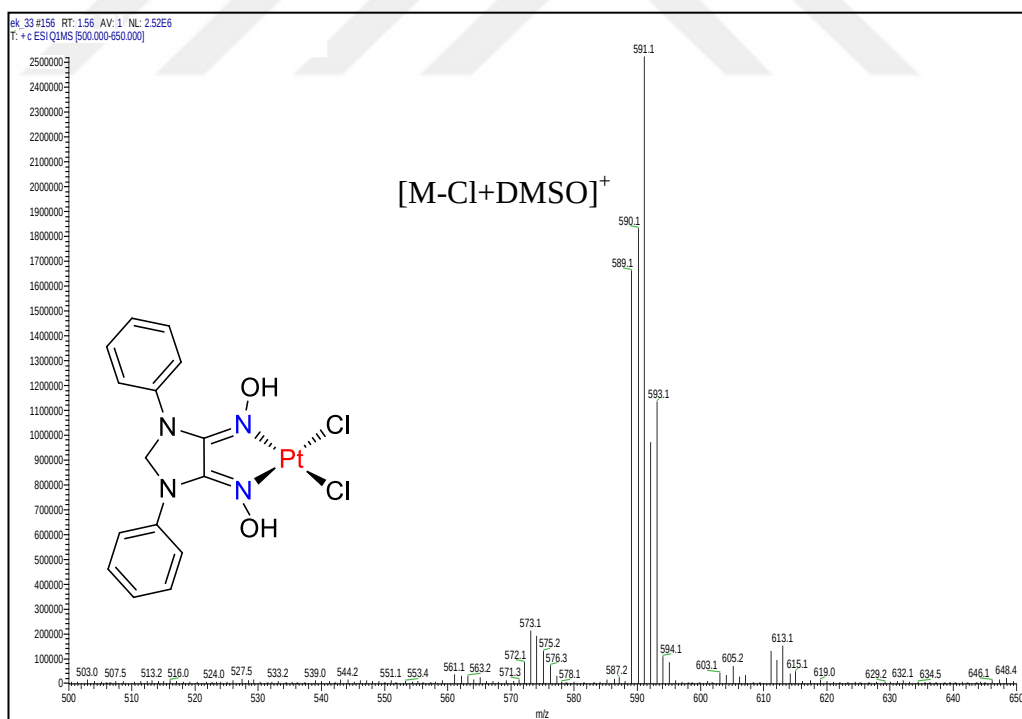
L_{1a}Pt-m: EN: 185-187 °C (bozunma). Verim: %28 (166 mg). El. An.: C₁₅H₁₄Cl₂N₄O₂Pt, (%): C, 32.86; H, 2.57; N, 10.22, bulunan: C, 32.72; H, 2.58; N, 10.37. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm⁻¹ = 3072, 2914, 1674, 1592, 1492, 1445, 1209, 1163, 1072, 102, 1006, 921, 754, 737, 688. ESI-MS (m/z) hesaplanan 546.0; bulunan: 589.1 [M-Cl+DMSO]⁺.

L_{1b}Pt-m: EN: 160-162 °C (bozunma). Verim: %31 (193 mg). El. An.: C₁₅H₁₂Cl₂F₂N₄O₂Pt, (%): C, 30.84; H, 2.07; N, 9.59, bulunan: C, 30.93; H, 2.08; N, 9.69. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm⁻¹ = 3007, 1631, 1502, 1411, 1295, 1213, 1154, 1092, 1013, 923, 829, 759, 693. ESI-MS (m/z) hesaplanan 582.0; bulunan: 625.1 [M-Cl+DMSO]⁺.

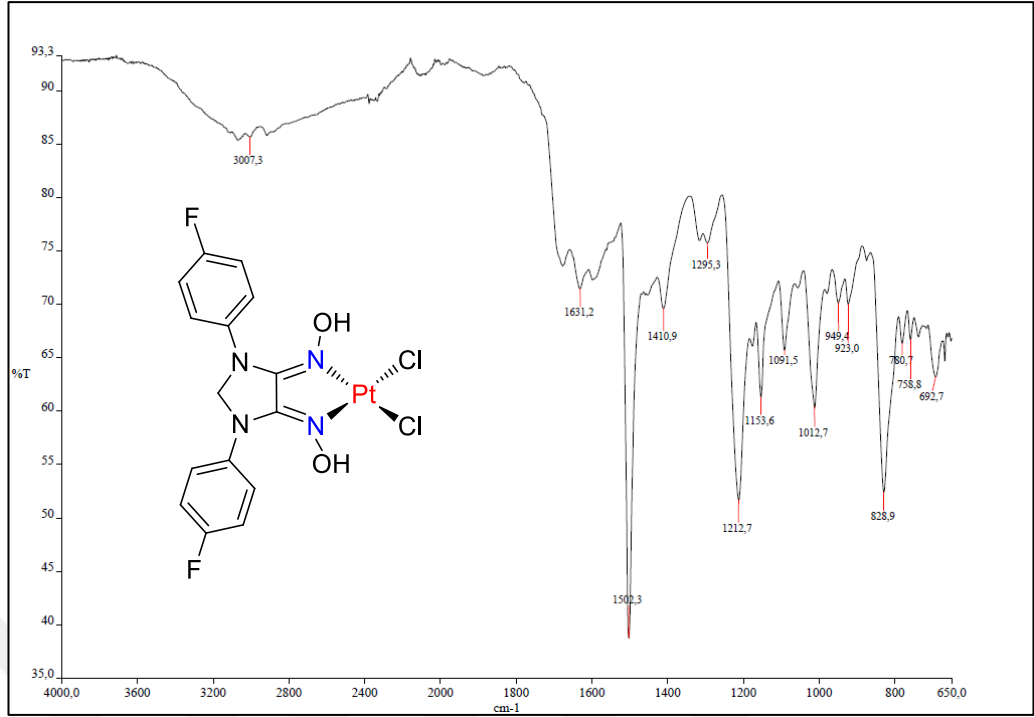
L_{1c}Pt-m: EN: 140-142 °C (bozunma). Verim: %53 (349 mg). El. An.: C₁₅H₁₀Cl₂F₄N₄O₂Pt, (%): C, 29.05; H, 1.63; N, 9.03, bulunan: C, 28.97; H, 1.66; N, 9.15. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm⁻¹ = 2900, 2166, 1685, 1608, 1506, 1433, 1269, 1246, 1142, 1097, 1020, 965, 849, 733, 695. ESI-MS (m/z) hesaplanan 618.0; bulunan: 661.1 [M-Cl+DMSO]⁺.



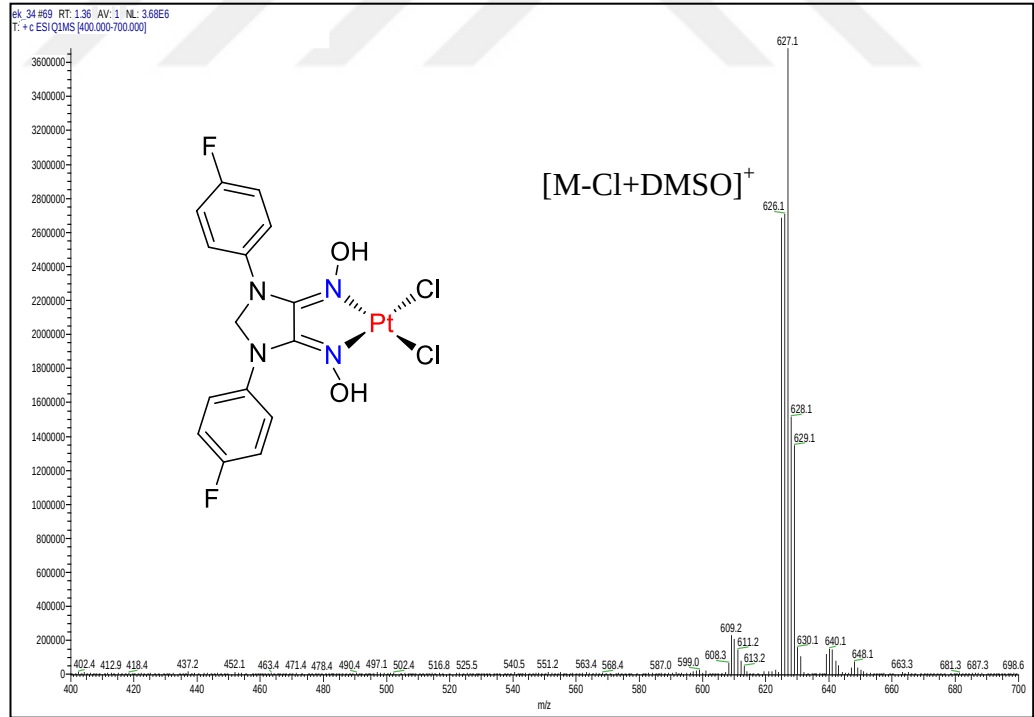
Şekil 4.26: (4Z,5E)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (**L_{1a}Pt-m**) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



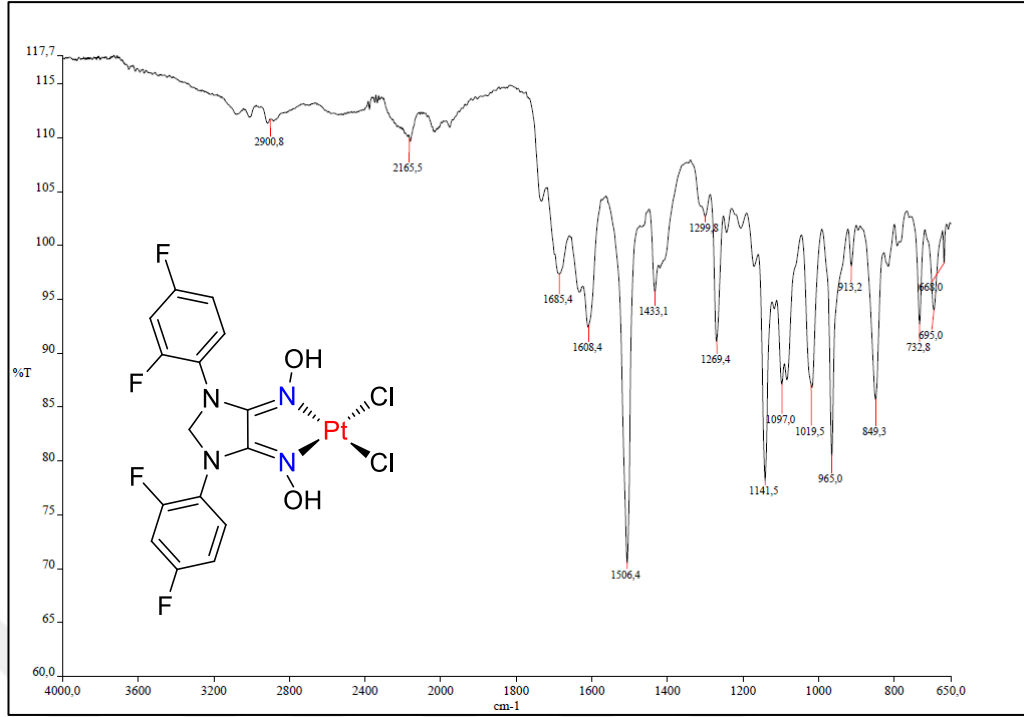
Şekil 4.27: (4Z,5E)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (**L_{1a}Pt-m**) bileşiğinin ESI-MS Spektrumu.



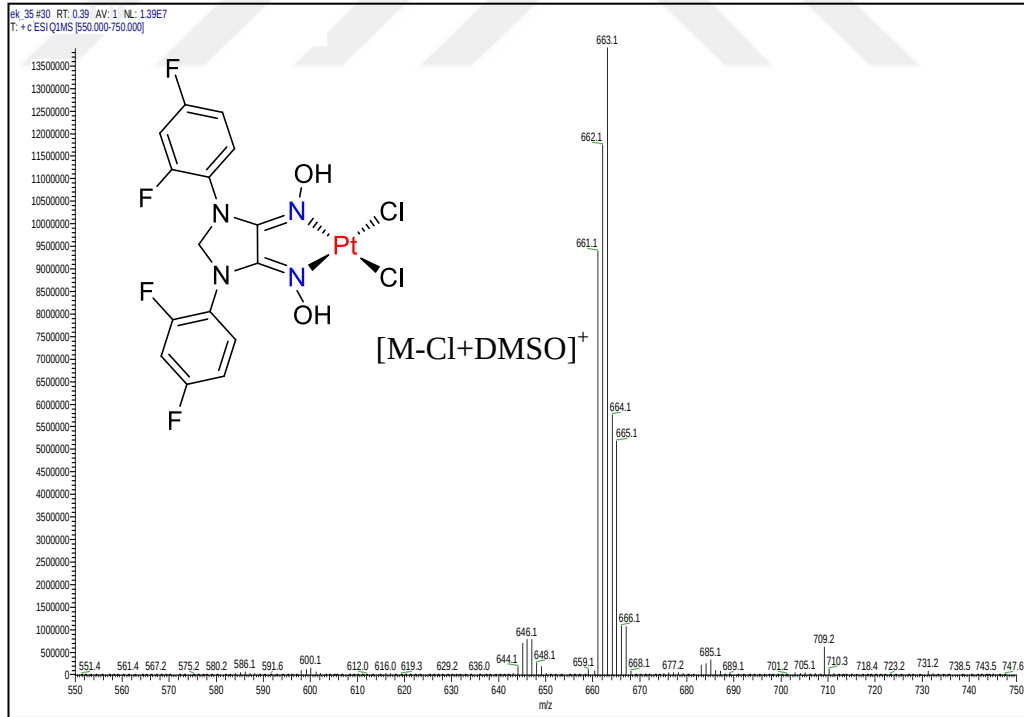
Şekil 4.28: (4Z,5E)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (**L_{1b}Pt-m**) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.29: (4Z,5E)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (**L_{1b}Pt-m**) bileşiğinin ESI-MS Spektrumu.



Şekil 4.30: (4Z,5E)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (**L₁Pt-m**) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.31: (4Z,5E)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim mono-Pt(II) kompleksi (**L₁Pt-m**) bileşiğinin ESI-MS Spektrumu.

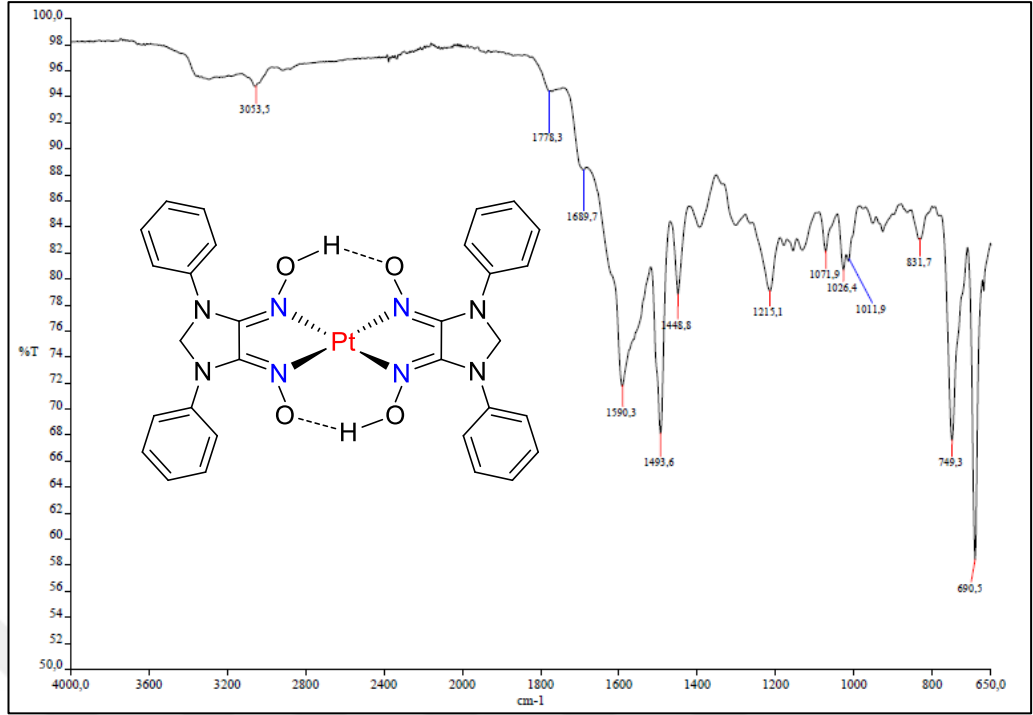
4.2.4. Bis-Platin Komplekslerinin Sentezi

PtCl₂ (199.50 mg, 0.75 mmol) DMSO (10 mL) içinde çözüldükten sonra sönike edildi ve süzüldü. Çözülmeyen parçacıklar uzaklaştırıldıktan sonra çözelti 75°C'ye kadar ısıtıldı. DMSO (20 mL) içinde çözülen dioksim (**L_{1a}**, **L_{1b}**, **L_{1c}**) (1.5 mmol) çözeltilerinin içine yukarıdaki gibi hazırlanan ve önceden ısıtılan PtCl₂ çözeltisi ve sulu KOH (15 mL, 0.1 N) çözeltisi sırasıyla 75-80 °C arasında damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldı ve oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve sarımsı-kahverengimsi bis platin kompleksleri elde edildi.

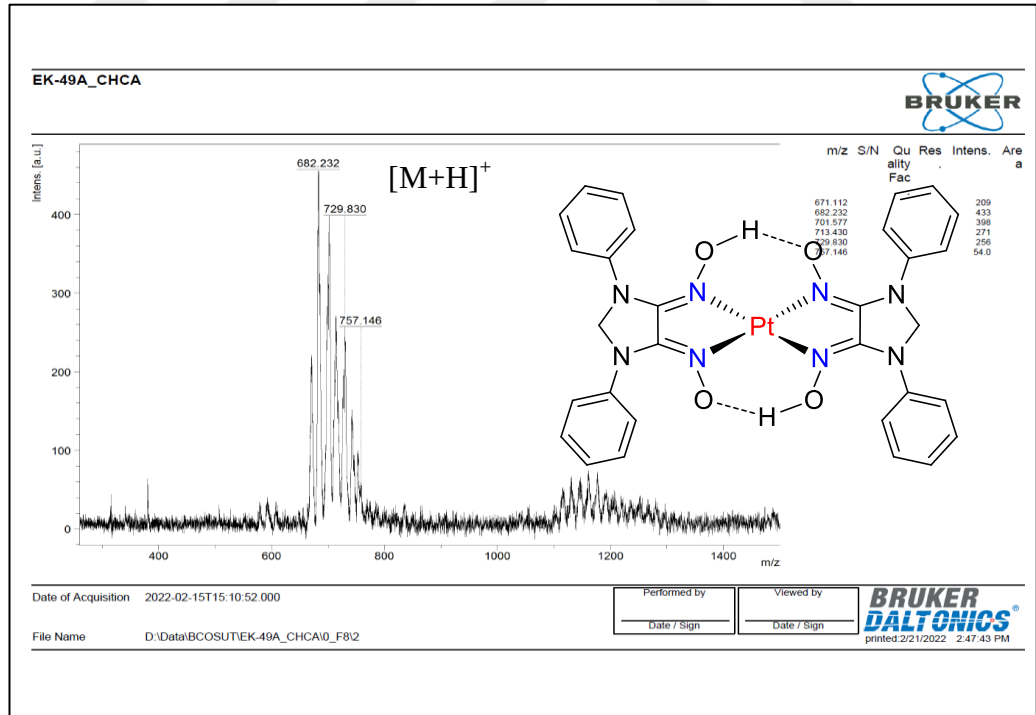
L_{1a}Pt-b: Çözelti oda sıcaklığına soğurken çökelti oluştu. Oluşan süspansiyon çözeltisi santrifüjlendi ve 3 defa su ile yıkandı. Ham platin kompleksi diklorometan ile çözüldü, filtre kağıdından süzüldükten sonra hekzan ile tekrar çöktürülerek ilgili platin kompleksi elde edildi. EN: > 250 °C. Verim: %29 (162 mg). El. An.: C₃₀H₂₆N₈O₄Pt, (%): C, 47.56; H, 3.46; N, 14.79, bulunan: C, 47.36; H, 3.28; N, 14.62. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm⁻¹ = 3053, 1778, 1690, 1590, 1494, 1448, 1215, 1072, 1026, 832, 749, 691. MALDI-MS (m/z) hesaplanan 756.1; bulunan: 757.1 [M+H]⁺.

L_{1b}Pt-b: Çözelti oda sıcaklığına soğurken yavaşça çökelti oluştu. Oluşan süspansiyon çözeltisi oda sıcaklığında iki saat bekletildi ve ardından santrifüjlendi. Elde edilen sarımsı-kahverengimsi çökeltiler 3 kere su ve ardından diklorometan ile yıkanarak vakum altında kurutuldu ve ilgili platin kompleksleri elde edildi. EN: > 250 °C. Verim: %24 (149 mg). El. An.: C₃₀H₂₂F₄N₈O₄Pt, (%): C, 43.43; H, 2.67; N, 13.51, bulunan: C, 43.64; H, 2.77; N, 13.88. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm⁻¹ = 3007, 1782, 1656, 1601, 1504, 1396, 1276, 1261, 1223, 1154, 885, 831, 765, 754. MALDI-MS (m/z) hesaplanan 828.1; bulunan: 829.6 [M+H]⁺.

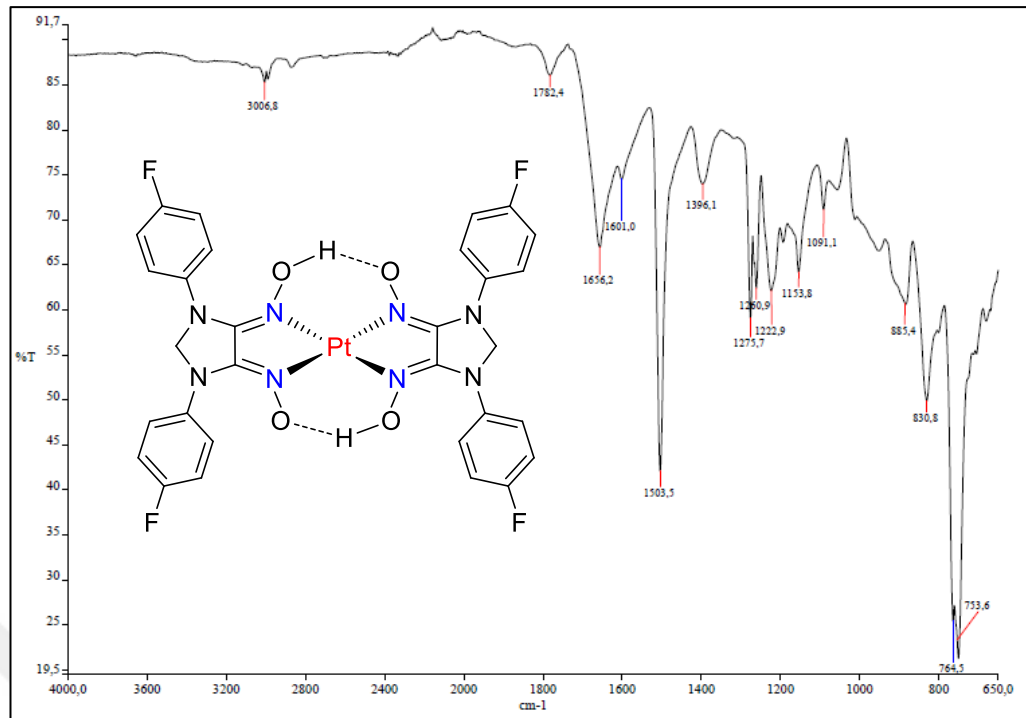
L_{1c}Pt-b: Çözelti oda sıcaklığına soğurken çok yavaşça çökelti oluşmaya başladı. Oluşan süspansiyon çözeltisi oda sıcaklığında iki hafta bekletildi ve ardından santrifüjlendi. Elde edilen katı parçacıklar 3 kere su ve ardından diklorometan ile yıkanarak vakum altında kurutuldu ve sarımsı-kahverengimsi platin kompleksleri elde edildi. . EN: > 250 °C. Verim: %18 (123 mg). El. An.: C₃₀H₁₈F₈N₈O₄Pt, (%): C, 39.97; H, 2.01; N, 12.43, bulunan: C, 39.80; H, 2.01; N, 12.70. FT-IR (ATR): $\nu_{\max}$, cm⁻¹ = 3113, 1600, 1503, 1432, 1267, 1140, 1096, 1019, 965, 846, 732. MALDI-MS (m/z) hesaplanan 900.1; bulunan: 901.1 [M+H]⁺.



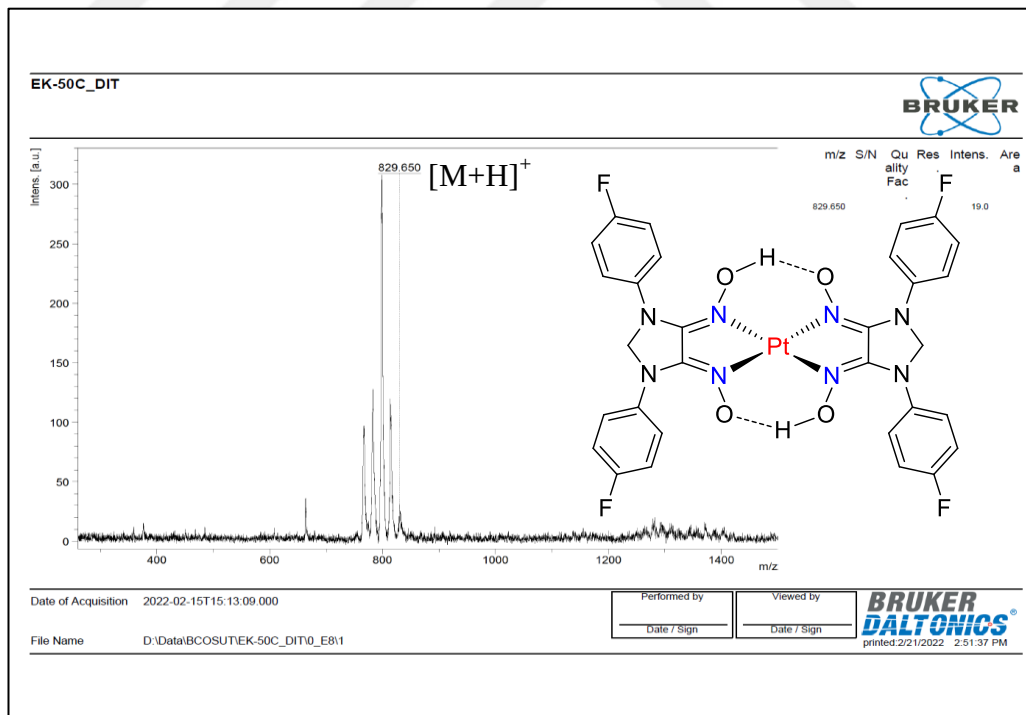
Şekil 4.32: (4Z,5E)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (**L_{1a}Pt-b**) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



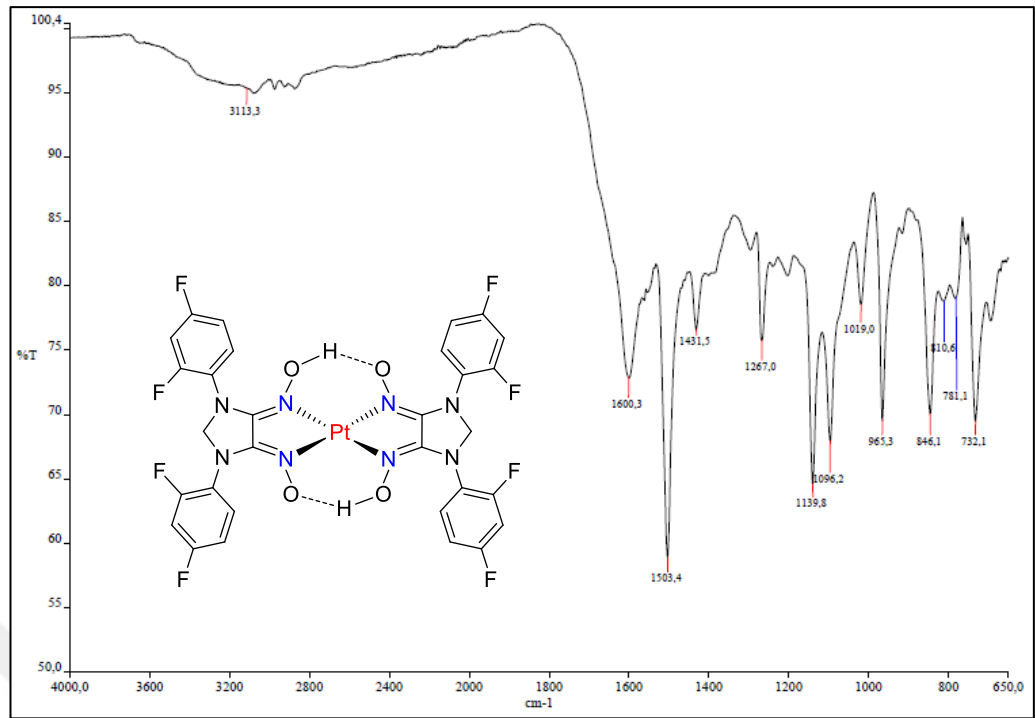
Şekil 4.33: (4Z,5E)-1,3-difenilimidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (**L_{1a}Pt-b**) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.



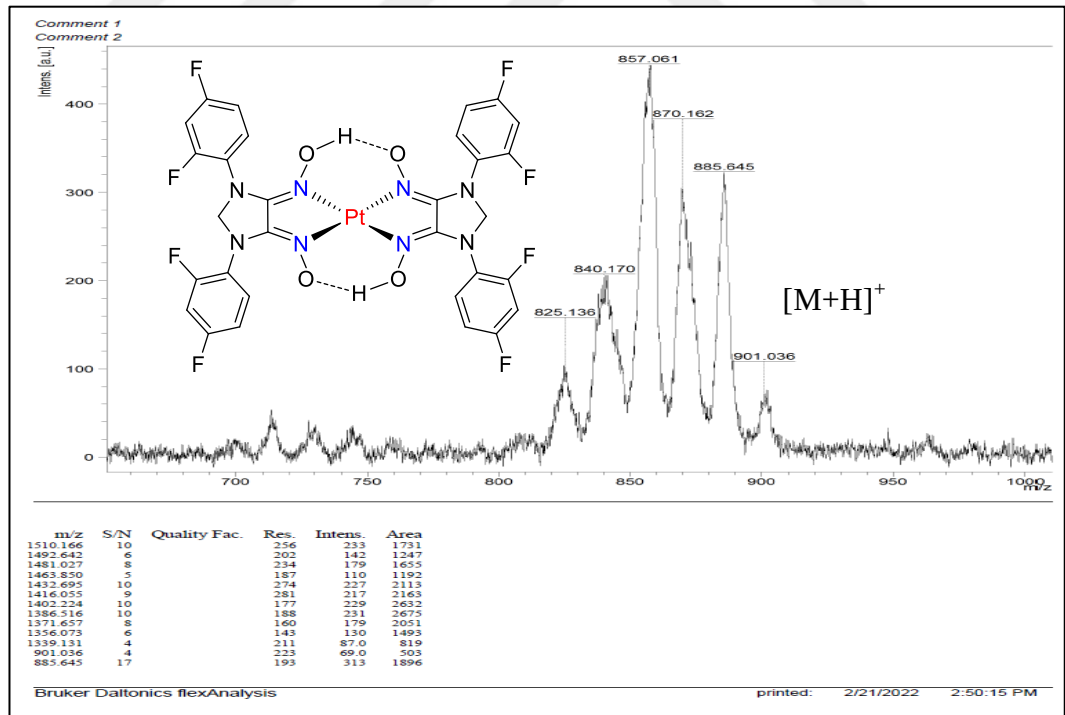
Şekil 4.34: (4Z,5E)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (**L_{1b}Pt-b**) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.35: (4Z,5E)-1,3-bis(4-florofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (**L_{1b}Pt-b**) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.



Şekil 4.36: (4Z,5E)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (**L_{1c}Pt-b**) bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.37: (4Z,5E)-1,3-bis(2,4-diflorofenil)imidazolidin-4,5-dion dioksim bis-Pt(II) kompleksi (**L_{1c}Pt-b**) bileşiğinin MALDI-MS Spektrumu.

4.3. Hücre Çalışmaları

4.3.1. Hücre Kültürü

Hücre kültürü çalışmaları için MCF-7, MDA-MB-231 meme kanser hücre hatları ve CCD-1079Sk sağlıklı deri fibroblast hücre hattı kullanıldı. Hücreler içerisinde 10% fetal bovine serum (FBS) ve 100 U/mL penisilin/streptomisin içeren DMEM/F12 besiyerinde %5 CO₂ içeren 37 °C'lik inkübatörde çoğaltıldı. Hücreler %80 yoğunluğa geldikten sonra, tripsin çözeltisi kullanılarak yüzeyden ayrıldı. Daha sonraki deneyler için, hücreler toplandıktan ve santrifüjleme işleminden sonra büyüme ortamında yeniden süspanse edildi.

4.3.2. Sitotoksikite Testi

Komplekslerin sitotoksikitesini belirlemek için, 100 µM - 0.19 µM aralığındaki 10 farklı konsantrasyonda (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78, 0.39 ve 0.19 µM) **L_{1a}Pt-m**, **L_{1b}Pt-m**, **L_{1c}Pt-m**, **L_{1a}Pt-b**, **L_{1b}Pt-b**, **L_{1c}Pt-b**, cisPt ve bikalutamid (bical) örnekleri hazırlanarak MTT assay ile ölçümleri gerçekleştirildi. Numuneler DMSO'da çözüldü ve medium ile seyreltildi. Çözücünden kaynaklanan toksisiteyi önlemek için başlangıç DMSO konsantrasyonu %1'in altında tutuldu.

Kısaca, her kuyuda 5x10³ hücre olacak şekilde 200 µL besiyerinde 96 kuyulu plate içerisine ekim yapılarak, hücreler gece boyu inkübe edildi. Ardından kuyudaki besiyeri boşaltılarak yerine 100 µL yeni besiyeri ve 100 µL numune eklendi. Hücreler 24 saat boyunca numunelerle inkübe edildi. 30 µL of 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) çözeltisi eklendi. 3 saat sonra besiyeri uzaklaştırıldı ve formazan kristallerini çözmek için 100 µL DMSO eklendi. Ardından hücre canlılığını belirlemek için mikropilaka okuyucu (ELISA Reader) cihazında 540 nm'de ölçüm alındı. (Synergy H1, BioTek). Bütün deneyler üç tekrarlı yapıldı ve sonuçlar ortalama ± standart sapma olacak şekilde raporlandı. Numunelerin IC₅₀ değerleri GraphPad Prism 5 aracılığıyla göreceli hücre canlılığının yüzdesi kullanılarak hesaplandı. Hücrelerin canlılık yüzdeleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı;

$$\% \text{ Rölatif Hücre Canlılığı} = (\text{Mutlak Örnek} / \text{Mutlak Kontrol}) \times 100$$

4.3.3. Hücre Döngüsü Analizi

Hücre döngüsü deneyi için hücre döngüsü kiti kullanıldı. Kısaca, her kuyuda 2×10^5 hücre olacak şekilde 1 mL besi yerinde 12 kuyulu plate içerisine ekim yapılarak, hücreler gece boyu inkübe edildi. Ardından 500 μ L yeni besiyeri ve IC_{50} konsantrasyonunda 500 μ L numune kuyuya eklendi. Hücreler 24 saat boyunca numunelerle inkübe edildi ve 0.5 mL tripsin çözeltisi ile yüzeyden ayrıldı. Hücreler toplanarak 3 dakika boyunca 3000 g ile santrifüj edildi. Toplanan hücreler 1 mL PBS ile yıkandı ve 1 mL soğuk %70'lik etanol ile $-20^{\circ}C$ 'de 24 saat sabitlendi. Daha sonra 200 μ L propidyum iyodür (PI) içeren boyama çözeltisi ve RNase reaktifleri hücrelere eklenerek hücreler 30 dakika boyunca karanlıkta inkübe edildi. Sentezlenen komplekslerin hücre döngüsü profilleri akış sitometri cihazı ile analiz edildi. (BD Accuri C6) Sonuçlar BD yazılımı ile analiz edildi. Her bir analiz üç tekrarlı yapıldı.

4.3.4. Apoptoz Testi

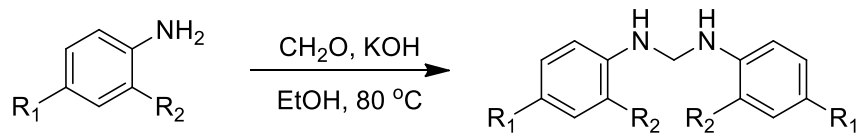
Apoptoz deneyi için FITC Annexin V/7-AAD kiti kullanıldı. Kısaca, her kuyuda 2×10^5 hücre olacak şekilde 1 mL besi yerinde 12 kuyulu plate içerisine ekim yapılarak, hücreler gece boyu inkübe edildi. Ardından 500 μ L yeni besiyeri ve IC_{50} konsantrasyonunda 500 μ L numune kuyuya eklendi. Hücreler 24 saat boyunca numunelerle inkübe edildi ve 0.5 mL tripsin çözeltisi ile yüzeyden ayrıldı. Hücreler toplanarak 3 dakika boyunca 3000 g ile santrifüj edildi. Daha sonra hücreler 200 μ L boyama tamponu ile yıkandı, 100 μ L bağlayıcı tampon içinde dağıtıldı, 5 μ L FITC/Annexin ve 10 μ L of 7/AAD eklenerek 30 dakika boyunca karanlıkta inkübe edildi. Numuneler daha sonra akış sitometrisi ile analiz edildi.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1. Difenilmetandiaminler (DMD)

Difenilmetandiaminler (DMD) (**2a**, **2b**, **2c**), ilgili anilinlerin etanol içinde çözündükten sonra bazik koşullarda ve 80 °C'de sulu formaldehit çözeltisiyle reaksiyona sokulması ile elde edildi **Şekil 5.1**. Anilin ve formaldehit arasındaki bu redüktif aminasyon reaksiyonunun pH'a bağımlı olduğu literatürde de bilinmektedir [77]-[79]. İstenen ürünler izole edildiğinde bile, ortamın asidik veya alkali olmasına bağlı olarak farklı ara ürünlerin oluşmasından dolayı, siklizasyon veya yeniden düzenlemelere son derece duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu sebeple istenilen ürünlerin sentezi ve izole edilmesi sırasında reaksiyon ve ortam koşullarının çok dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gereklidir.

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen DMD'ler (**2a**, **2b**, **2c**) ilk olarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmaya ve izole edilmeye çalışıldı. Ancak, DMD türevlerinin tümü bu saflaştırma işlemi sırasında bozundu ve istenmeyen yan ürünler oluştu. Hatta bu türevlerin hepsinin TLC levhalarında bile bozunduğu ve birden fazla leke/spot verdiği gözlemlendi. TLC ve kolon kromatografisi optimizasyon çalışmaları boyunca farklı farklı çözücülerin ve çözücü kombinasyonlarının kullanılması da bu bozunma sürecinde bir iyileşmeye yol açmamıştır. Sonuç olarak, DMD türevlerinin en stabil olduğu ortamın reaksiyon koşulları olduğu görülünce, literatürde de verildiği gibi [76] reaksiyon karışımının oda sıcaklığında uzun bir süre bekletilmesiyle DMD'ler (**2a**, **2b**, **2c**) kristallendirilerek saflaştırıldı.



1a: R₁= H, R₂= H

1b: R₁= F, R₂= H

1c: R₁= F, R₂= F

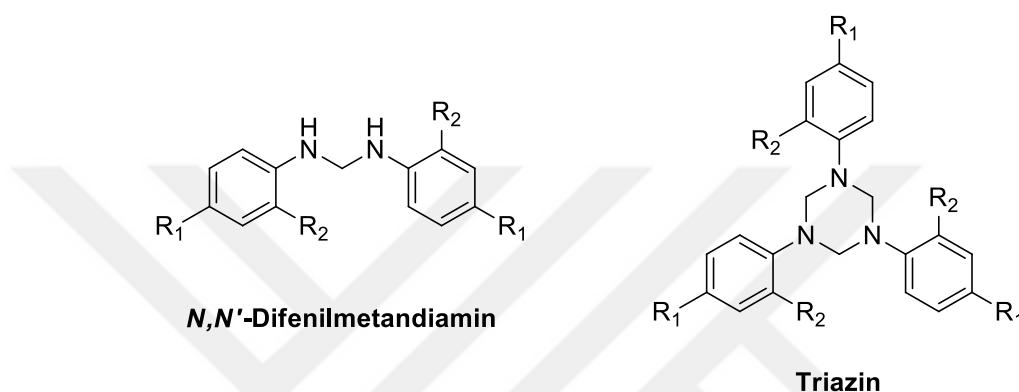
2a: R₁= H, R₂= H

2b: R₁= F, R₂= H

2c: R₁= F, R₂= F

Şekil 5.1: Difenilmetandiaminlerin sentez şeması.

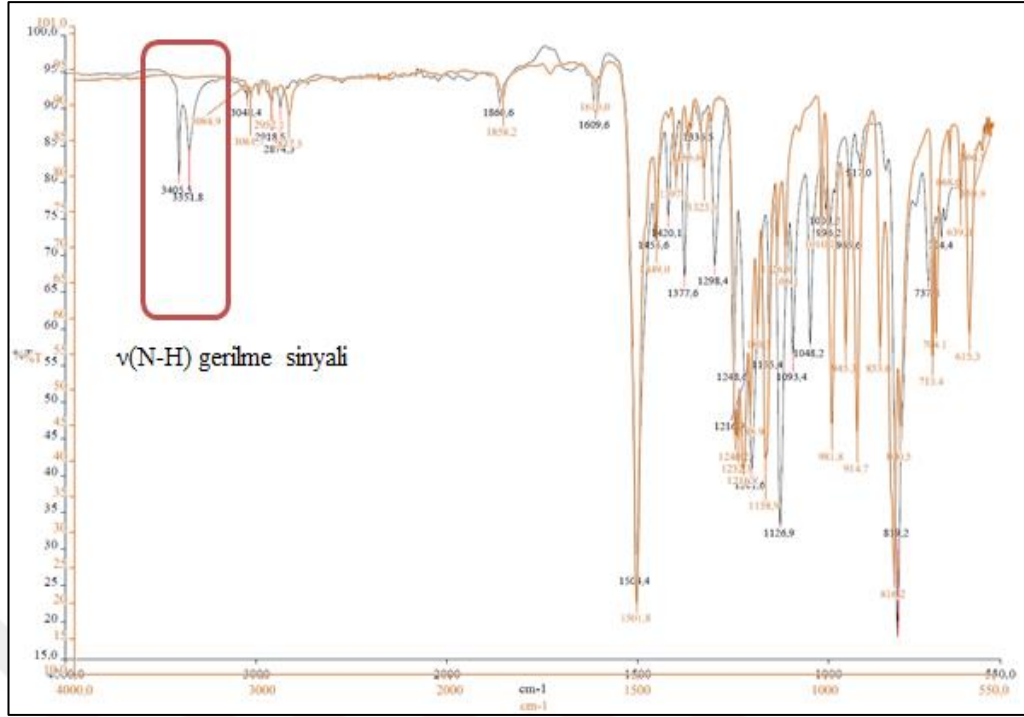
Difenilmetandiaminlerin karakterizasyonları NMR ile yapılmış ve ilk olarak genel bir NMR solventi olan CDCl_3 çözücü olarak kullanılmıştır. NMR spektrumları incelendiğinde DMD türevlerinin bu çözücü içinde de bozunmaya uğradığı ve trimerik bir yapı olan triazin halkasını oluşturduğu ispatlanmıştır. Her bir DMD türevi için bu bozunma reaksiyon hızının farklı olduğu spektrumdaki ilgili piklerden anlaşılmış, özellikle *N,N'*-bis(4-florofenil)metandiamin (**2b**) türevinin 30 dakika içinde tamamıyla triazin formuna döndüğü görülmüştür **Şekil 5.2**.



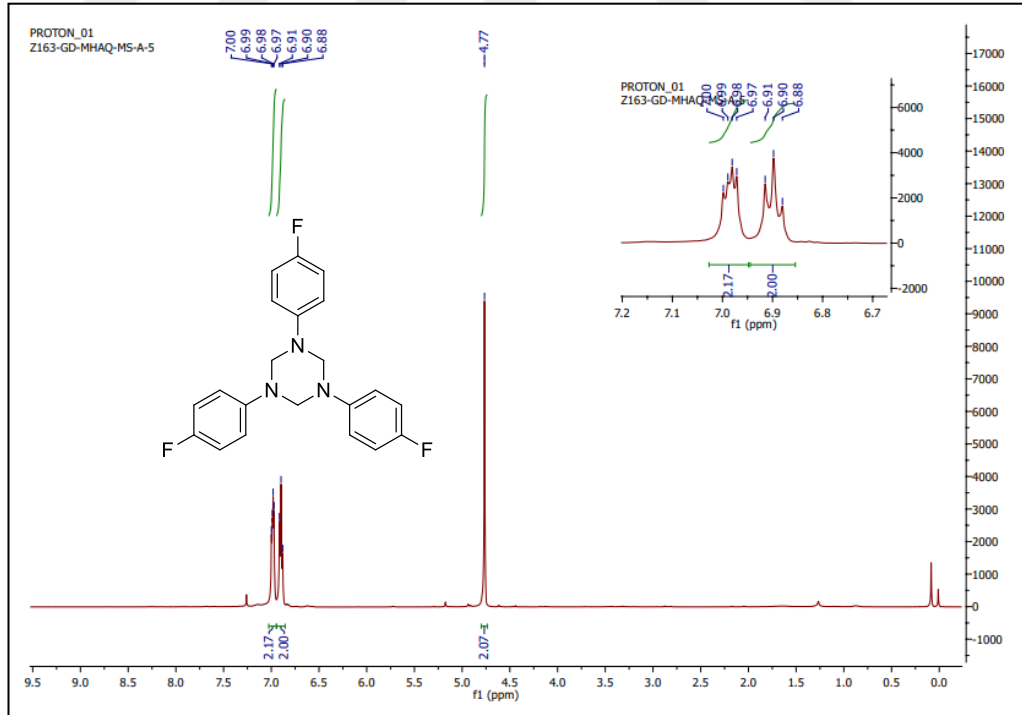
Şekil 5.2: Difenilmetandiamin (açık yapı) ve triazin (kapalı yapı) moleküllerinin genel yapısı.

Kolon kromatografisi kullanılarak yapılan saflaştırma çalışmaları sırasında izole edilen bozunma ürününün IR spektrumu ile kristallendirme sonucu elde edilen F-DMD'nin (**2b**) IR spektrumu karşılaştırıldığında açık yapılarda bulunan 3400-3500 civarında gelen $\nu(\text{N-H})$ gerilme sinyalinin tamamıyla ortadan kaybolduğu görülmüştür **Şekil 5.3**.

Bununla birlikte NMR spektrumu da incelendiğinde metilen köprü protonlarında görülen 4.40 ppm'den 4.77 ppm'e kayma ve triplet yapının singlet'e dönmesi, aynı zamanda 6.20 ppm'de bulunan triplet $-\text{NH}$ proton pikinin kaybolması oluşan yan ürünün kesinlikle triazin yapısında olduğunu ispatlamaktadır **Şekil 4.5**, **Şekil 5.4**. Buna benzer dönüşümlerin literatürde de olduğu gözlemlenmiştir [77]-[79]. Özellikle F-DMD'nin (**2b**) türevinin CDCl_3 çözücüsü içinde stabilitesinin çok düşük ve triazin dönüşümün çok hızlı olduğu, çözüldükten 30 dakika sonra alınan NMR spektrumunda bile tüm DMD türevinin triazine dönüştüğü görülmüştür **Şekil 5.4**.

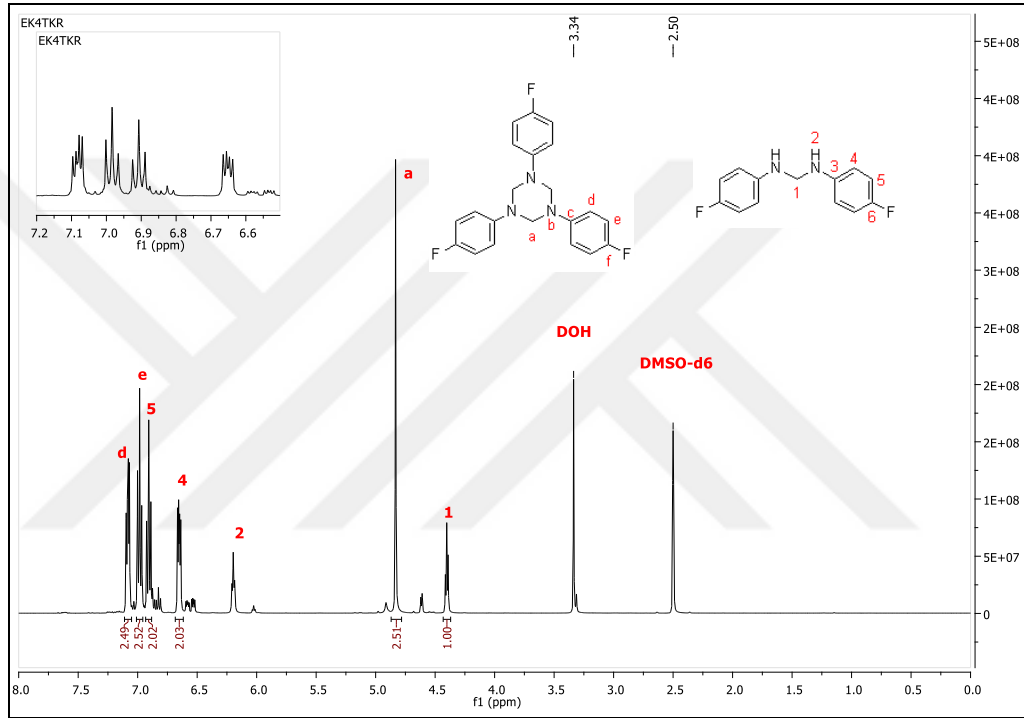


Şekil 5.3: Şekil 4.7 (siyah) ve Şekil 4.9 (renkli) FT-IR spektrumlarının üst üste koyulması.



Şekil 5.4: *N,N'*-bis(4-florofenil)metandiamin (**2b**) bileşiğinin CDCl₃ ile çözündükten 30 dakika sonra alınan ¹H NMR Spektrumu.

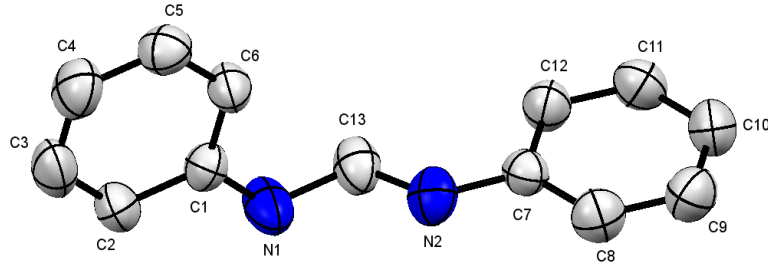
Yaşanan bu problemler sebebiyle NMR analizleri daha sonraki sentez adımlarında da çözücü olarak kullanılacak olan DMSO- d_6 ile yapılmış ve kristallendirme sonucu elde edilmiş olan tüm difenilmetandiamin (**2a**, **2b**, **2c**) türevlerinin yüksek saflıkta olduğu gözlemlenmiştir. DMD'lerin NMR spektrumlarında 6.14-6.24 ppm aralığında gelen triplet –NH pikleri ve 4.40-4.55 ppm aralığında bunlara komşu metilen köprü protonlarının (–CH₂) triplet pikleri yapının istenilen açık formda olduğunu ispatlamaktadır Şekil 4.1, Şekil 4.5, Şekil 4.10.



Şekil 5.5: *N,N'*-bis(4-florofenil)metandiamin (**2b**) bileşiğinin DMSO- d_6 ile çözüldükten iki saat sonra alınan ¹H NMR Spektrumu.

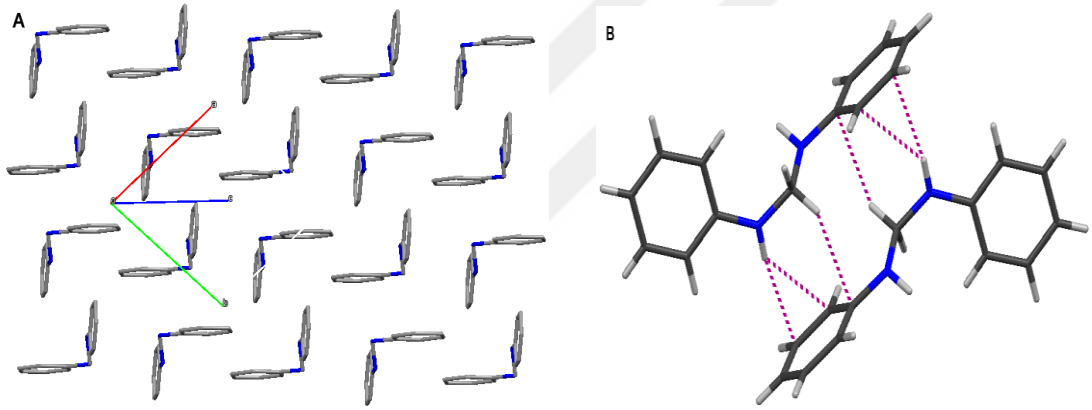
2a ve **2c** türevlerinin DMSO içinde tamamıyla stabil oldukları NMR spektrumları incelendiğinde de açıkça gözükmemektedir. Fakat, F-DMD'nin (**2b**) türevinin DMSO içinde de stabilite problemi olduğu, fakat DMSO ile çözüldükten 2 sonra alınan NMR'da bile yapının çoğunlukla hala DMD formunda olduğu gözlemlenmiştir Şekil 5.5.

Difenilmetandiaminler aynı zamanda MALDI-MS ile de karakterize edilmiştir. Yapılan analizlerde bütün DMD türevlerinin hepsinde Giumanini ve arkadaşlarının [77] çalışmasında da gösterdiği gibi halkalaşma ürünü triazin yapısının kütle pikleri ile tam uyumlu olduğu gözlemlenmiştir Şekil 4.4, Şekil 4.8, Şekil 4.13.



Şekil 5.6: *N,N'*-difenilmetandiamin (**2a**) bileşiğine ait molekül yapısı. Termal elipsoidler %50 olasılıkla gösterilmiştir.

Bu karakterizasyon analizlerine ek olarak kristallendirme çalışmaları sonucunda renksiz katı olarak elde edilen *N,N'*-difenilmetandiamin (**2a**) için X-Işını analizi yapılmış ve yapının açık formda olduğu ve kristal sisteminin triklinik olduğu gösterilmiştir **Şekil 5.6**.



Şekil 5.7: A) Kıvrımların yayılma yönünde görüntülenen katmanların kıvrımlı formu. B) N—H $\cdots$ π ve C—H $\cdots$ π etkileşimleri kesikli çizgi ile gösterilmiştir.

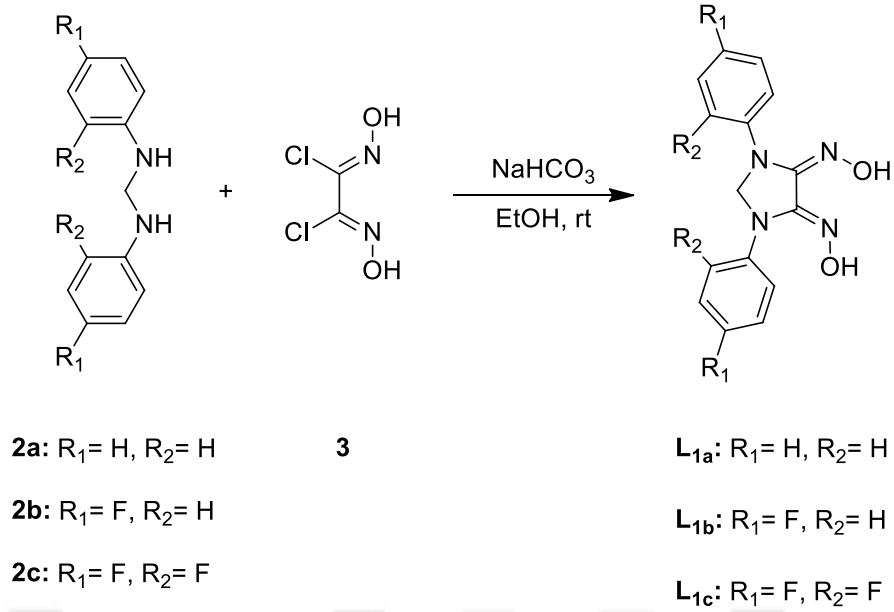
Kristal yapıdaki moleküller arası etkileşimler esas olarak N—H $\cdots$ π ve C—H $\cdots$ π karakterindedir ve N—H $\cdots$ N hidrojen bağının hiçbir katkısı bulunmamaktadır. Komplekse ait X-ışını tek kristal yapı analizi **Tablo 5.1**'de verilmiştir.

Tablo 5.1: *N,N'*-difenilmetandiamin (**2a**) bileşğine ait kristal verileri ve iyileştirme parametreleri.

Kimyasal formül	0.5(C _{6.5} H ₇ N)
Formül ağırlığı (g. mol⁻¹)	99.13
Sıcaklık (K)	296.15
Kristal sistem	Triclinic
Uzay grubu	P-1
<i>a</i> (Å)	7.118(4)
<i>b</i> (Å)	7.596(4)
<i>c</i> (Å)	10.967(6)
α(°)	72.24(4)
β(°)	77.59(4)
γ(°)	85.39(4)
Kristal boyutları (mm)	0.244 × 0.12 × 0.047
<i>V</i> (Å³)	551.5(6)
<i>Z</i>	4
ρ hesaplanan (g. cm⁻³)	1.194
μ (mm⁻¹)	0.072
<i>F</i>(000)	212.0
2 θ range for data collection (°)	3.98 to 49.996
<i>h/k/l</i>	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -6 ≤ <i>k</i> ≤ 8, -13 ≤ <i>l</i> ≤ 13
Toplanan yansımalar	4175
Bağımsız yansımalar	1849 [Rint = 0.0772, Rsigma = 0.1122]
Data/tutulan/parametreler	1851/0/137
<i>F</i>² için uygunluk derecesi	0.892
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.0748, wR2 = 0.1759
<i>R</i> indices (all data)	R1 = 0.1607, wR2 = 0.2143
En büyük yansıma piki ve boşluk (e.Å⁻³)	0.46/-0.39
CCDC	2306536

5.2. Vic-Dioksimler

vic-Dioksimlerin ana iskelet yapısı difenilmetandiamin türevleri (**2a**, **2b**, **2c**) ile literatüre göre sentezlenmiş olan *anti*-dikloroglioksim (DCGO)'ın bir araya gelmesi ile elde edilmiştir [80].



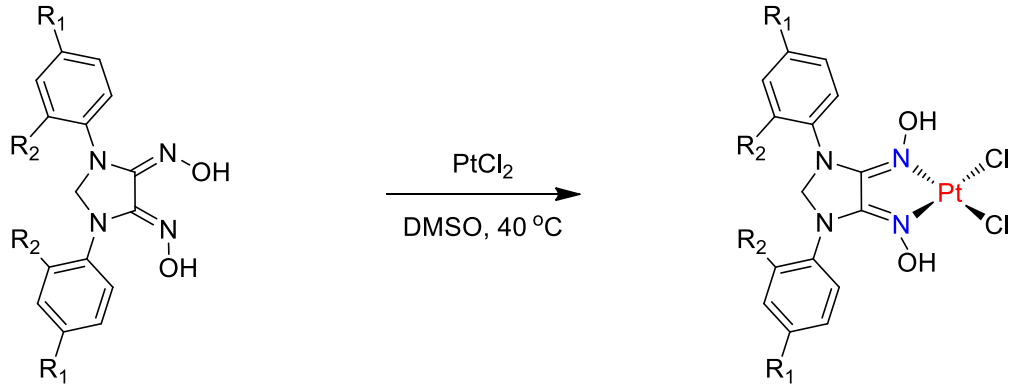
Şekil 5.8: vic-Dioksimlerin sentez şeması.

Anti-diklorogliksim'in ilgili DMD'ler ile reaksiyonundan yine *anti*- yapıda bir vic-dioksim elde edilmesi ve oluşması beklenen yapının simetrik olması beklenirdi. NMR spektrumunda da *anti*-DCGO'da ki gibi tek bir –OH piki beklenmektedir. Fakat izole edilen vic-dioksimlerin NMR spektrumları incelendiğinde 10.5 ppm'de bulunan keskin –OH ve 9.5 ppm'de bulunan yayvan –OH pikleri, aynı zamanda aromatik alanda gözlemlenen iki ayrı fenil halkasına ait pikler yapının *anti*- değil *amfi*- konfigürasyona sahip olduğunu ispat etmektedir **Şekil 4.14**, **Şekil 4.18**, **Şekil 4.22**. vic-Dioksimlerin IR spektrumları incelendiğinde de yapılarında olması beklenen $\nu(\text{C}=\text{N})$ ve $\nu(\text{N}-\text{O})$ bağlarına ait IR absorpsiyon piklerinin literatürle de uygun bir şekilde sırasıyla 1660-1680 ve 950-970 aralığında geldiği ve yapının beklenen moleküllerle uyumlu olduğu gösterilmiştir **Şekil 4.16**, **Şekil 4.20**, **Şekil 4.24**. Maddelerin kütle spektrumlarına bakıldığında ise tüm vic-dioksimlerin (**L_{1a}**, **L_{1b}**, **L_{1c}**) moleküler iyon pikleri gözlemlenmiştir **Şekil 4.17**, **Şekil 4.21**, **Şekil 4.25**.

5.3. Mono-Platin ve Bis-Platin Kompleksleri

Platin kompleksleri genelde bis- yapıda ya da yapısında tek klorür içerecek şekilde literatürde bulunurlar. Mono platin kompleksleri ise platin kimyasında çok nadir görülen bileşiklerdir. Bu çalışmada sentezlenen bu değerli bileşikler (**L_{1a}Pt-m**,

L_{1b}Pt-m, **L_{1c}Pt-m**) ilgili oksim ligandları ve Platin(II) Klorür'ün (PtCl₂) 1:1 oranında DMSO içinde 40 °C'de reaksiyona sokulması ile elde edildi **Şekil 5.9**.



L_{1a}: R₁= H, R₂= H

L_{1b}: R₁= F, R₂= H

L_{1c}: R₁= F, R₂= F

L_{1a}Pt-m: R₁= H, R₂= H

L_{1b}Pt-m: R₁= F, R₂= H

L_{1c}Pt-m: R₁= F, R₂= F

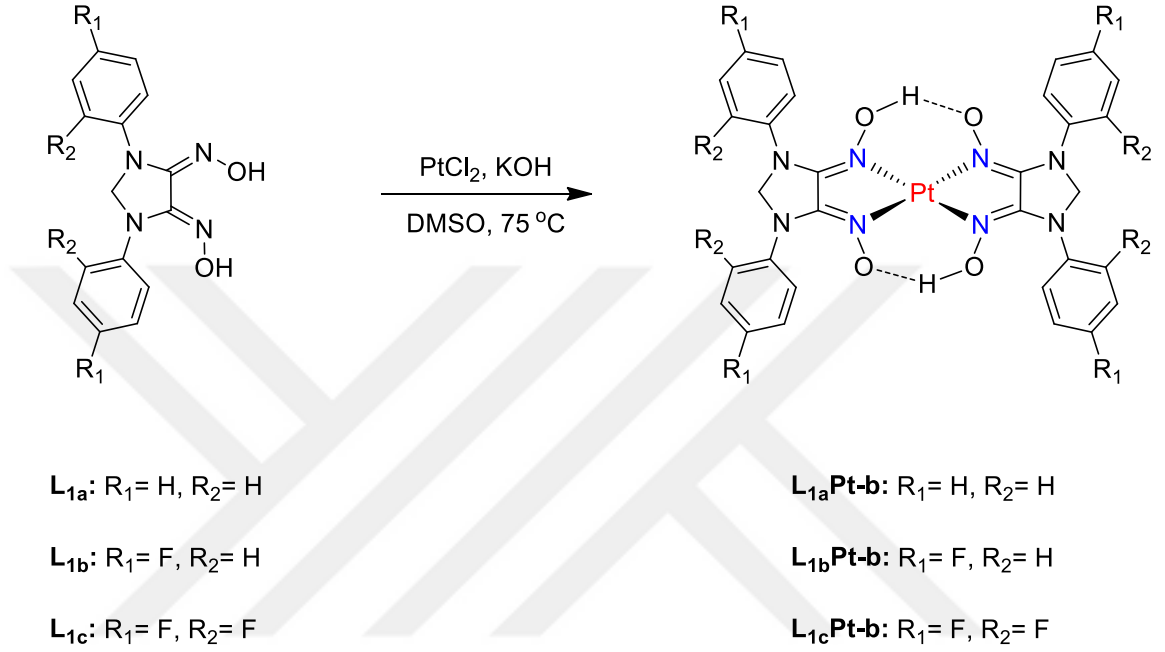
Şekil 5.9: Mono Platin komplekslerin sentez şeması.

Kompleksleşme reaksiyonlarında oluşan kompleksler genelde çözünürlükleri düşük olduğu için reaksiyon ortamında çöker ve santrifujlenerek izole edilir. Fakat bu çalışmada sentezlenen mono komplekslerde, reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon sıvısı oda koşullarına kadar soğutulmasına rağmen hiçbir şekilde çökme gözlemlenmemiştir. Mono platin kompleksleri reaksiyon karışımına brine çözeltisi eklenerek çöktürüldü ve santrifüj edilerek ortamdan izole edildi. **L_{1a}Pt-m**, **L_{1b}Pt-m**, ve **L_{1c}Pt-m**'in kütle analizleri incelendiğinde ise tüm mono komplekslerin benzer parçalanma özelliği göstererek yapısından bir klorür iyonunu uzaklaştırdığı ve yerine ortamdan DMSO eklediği ($[(M-Cl)+DMSO]^+$) gözlemlenmiştir.

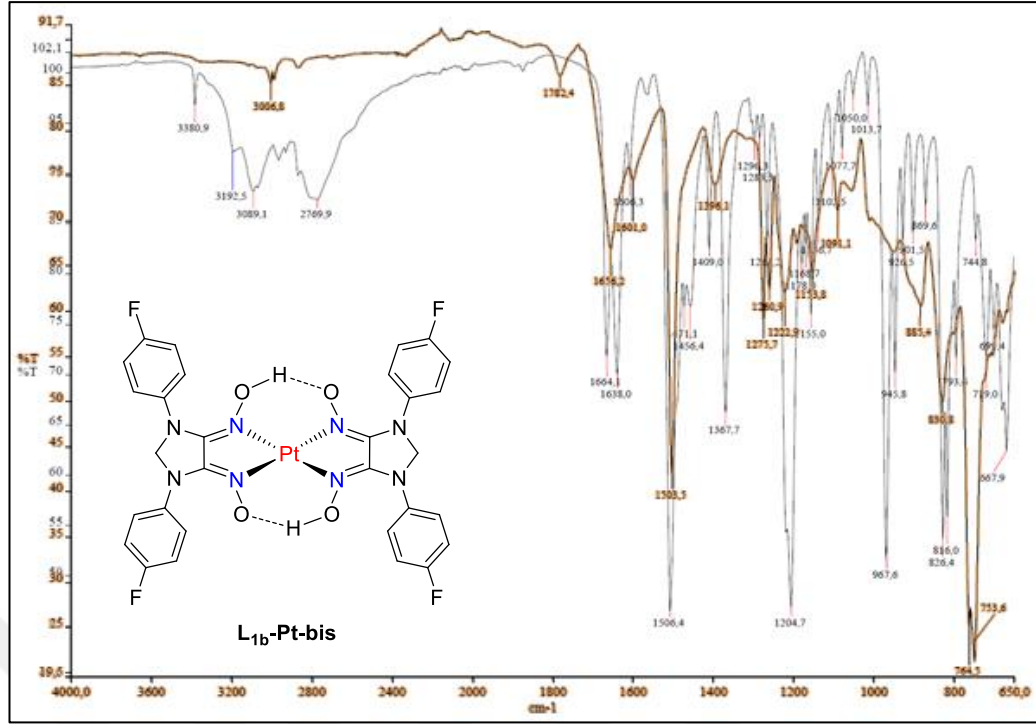
Bis-platin kompleksleri sentezlenirken ise mono-platin komplekslerinin aksine metal:ligand oranı 1:2 olacak şekilde reaksiyonlar gerçekleştirildi

Şekil 5.10. Reaksiyon ortamına etanol içinde KOH çözeltisi eklenerek bis kompleks oluşumu teşvik edildi. Hem reaksiyon hızlarındaki farklılıktan hem de komplekslerin çözünürlük farkından dolayı, tüm bis platin kompleksleri reaksiyon ortamında çökmesine rağmen farklı sürelerde elde edilmişlerdir. İzole edilen bis komplekslerin kütle analizleri yapıldığında ise tüm bis komplekslerde benzer iyon piki $[M+H]^+$ gözlemlenmiştir.

Bütün mono ve bis platin kompleksleri elementel analiz, infrared **Şekil 4.26**, **Şekil 4.28**, **Şekil 4.30**, **Şekil 4.32**, **Şekil 4.34**, **Şekil 4.36** ve kütle spektroskopisi **Şekil 4.27**, **Şekil 4.29**, **Şekil 4.31**, **Şekil 4.33**, **Şekil 4.35**, **Şekil 4.37** yöntemleri ile karakterize edilmiş ve elde edilen tüm sonuçların beklenen bileşiklerle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 5.10: Bis Platin komplekslerin sentez şeması.



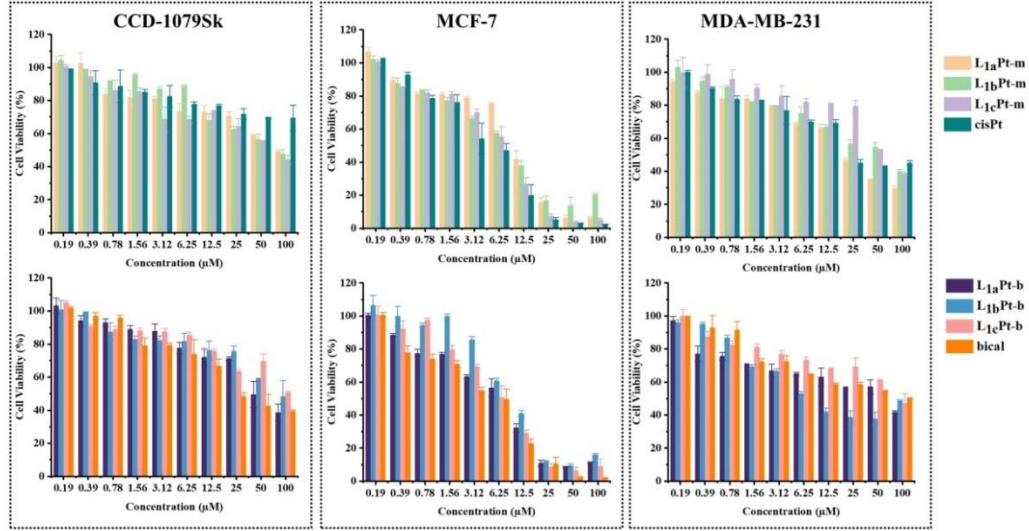
Şekil 5.11: L_{1b} (siyah) ve L_{1b}-Pt-bis (renkli) bileşiklerine ait IR spektrumlarının üst üste koyulması.

Komplekslerin IR spektrumlarını incelediğimizde ise ortak olarak 2500-3000 aralığında gelen yayvan $\nu(\text{N-O-H})$ pikinin ve 950-970 civarındaki keskin $\nu(\text{N-O})$ piklerinin kaybolması, bunlara ek olarak 1640-1670 bölgesindeki $\nu(\text{C=N})$ bağına ait piklerde gözlemlenen kaymalar, ligand da bulunan oksim grubunun çevresindeki kimyasal değişimi göstermekte ve metal ile şelatlaşma halkalarının ligandların oksimin grubuna ait azot atomları üzerinden oluştuğunu ispatlamaktadır **Şekil 5.11**.

5.4. *In vitro* Çalışmaları

L_{1a}Pt-m, L_{1b}Pt-m, L_{1c}Pt-m, L_{1a}Pt-b, L_{1b}Pt-b, L_{1c}Pt-b maddelerinin *in vitro* sitotoksik etkileri CCD-1079Sk sağlıklı deri fibroblast hücre hattı, MCF-7, ve MDA-MB-231 meme kanser hücre hatlarında on farklı konsantrasyonda araştırılmıştır. Sentezlenen komplekslerin sitotoksikite sonuçları antikanser ilacı olan cisplatin ve bikalutamid ile karşılaştırılmış ve IC₅₀ değerleri bu verilere göre hesaplanmıştır. Komplekslerin CCD-1079Sk, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarına karşı gösterdiği sitotoksik etki rölatif hücre canlılığı olarak **Şekil 5.12**, %50 hücre canlılığını gösteren konsantrasyon IC₅₀ değeri olarak ifade edilmiştir **Tablo 5.2**. Sonuçlar analiz edildiğinde komplekslerin öldürücülüğünün MCF-7 ve MDA-MB-

231 hücrelerinde CCD-1079Sk hücrelerine göre daha fazla olduğu görülmüştür ve bu farklılık istatistiki olarak da anlamlı bir seviyededir ($p < 0.001$).



Şekil 5.12: $L_{1a}Pt-m$, $L_{1b}Pt-m$, $L_{1c}Pt-m$, $L_{1a}Pt-b$, $L_{1b}Pt-b$, $L_{1c}Pt-b$, cisPt ve Bikalutamid'e ait sitotoksosite sonuçları.

Sentezlenen komplekslerin sitotoksosite değerlerini incelediğimizde komplekslerin IC_{50} değerlerinin kanser hücrelerinde genellikle 4-10 μM aralığında olduğu, sağlıklı hücrelerde ise 40-70 μM aralığında olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar proje kapsamında sentezlenen $L_{1c}Pt-m$ dışında diğer $L_{1a}Pt-m$, $L_{1b}Pt-m$, $L_{1a}Pt-b$, $L_{1b}Pt-b$, $L_{1c}Pt-b$ komplekslerinin meme kanseri hücrelerine karşı seçici antiproliferatif etkisi olduğunu göstermektedir. Bu komplekslerin terapötik indekslerinin $(TD_{50}/ED_{50})^1$ bikalutamid'in MCF-7 ve MDA-MB-231 hücreleri için hesaplanan terapötik indeksinden sırasıyla 2.74 ve 1.64 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bileşikler, MCF-7 hücrelerinde MDA-MB-231 hücrelerine göre daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir. MCF-7 hücre hatları için kullanılan yüksek dozlarda ($\geq 25 \mu M$) hücre canlılığının %20'den az olduğu görülmektedir. Sitotoksosite sonuçlarına göre bileşikler, hem MCF-7 hem de MDA-MB-231 hücrelerinde pozitif kontrol grubu olarak kullanılan cisPt ve bical ile benzer sitotoksosite göstermektedir. Literatürde cisPt ve bical'in IC_{50} değerleri çalışmamızdaki değerlere yakın bulunmuştur [81]-[83].

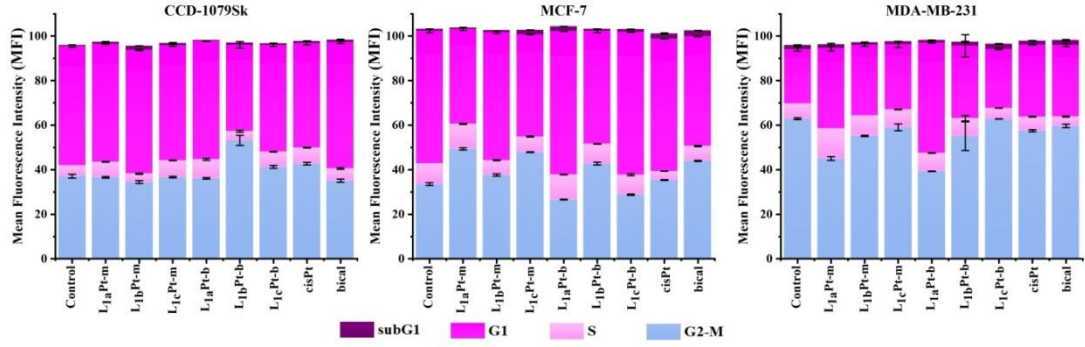
¹ TD_{50} : Sağlıklı hücrelerde gözlemlenen toksik doz (IC_{50})

ED_{50} : Kanserli hücrelerde gözlemlenen etkin doz (IC_{50})

Tablo 5.2: L_{1a}Pt-m, L_{1b}Pt-m, L_{1c}Pt-m, L_{1a}Pt-b, L_{1b}Pt-b, L_{1c}Pt-b, cisPt ve Bicalutamid'e ait IC₅₀ değerleri.

Code	CCD-1079Sk [IC ₅₀ (μM)]	MCF-7 [IC ₅₀ (μM)]	MDA-MB-231 [IC ₅₀ (μM)]
L _{1a} Pt-m	59.52 ± 5.34	8.97 ± 5.28	9.63 ± 7.71
L _{1b} Pt-m	54.64 ± 6.25	6.91 ± 3.16	8.64 ± 7.71
L _{1c} Pt-m	45.25 ± 5.55	5.56 ± 2.39	25.02 ± 6.61
L _{1a} Pt-b	47.77 ± 6.42	5.58 ± 2.29	5.26 ± 5.53
L _{1b} Pt-b	67.89 ± 5.11	9.57 ± 5.41	9.73 ± 7.28
L _{1c} Pt-b	73.88 ± 4.96	5.90 ± 2.04	6.94 ± 5.57
CisPt	27.89 ± 7.24	3.98 ± 1.44	9.16 ± 7.74
Bical	9.16 ± 3.18	3.78 ± 1.85	8.34 ± 6.39

İmidazolidin türevi bileşiklerin meme kanseri hücre hattı üzerindeki sitotoksitesite literatürle tutarlıdır [70]-[72]. Bakalova ve arkadaşlarının imidazolidin türevi Pt kompleksini sentezledikleri çalışmada MDA-MB-231 hücrelerinde kompleksin IC₅₀ değeri 24,5 μM olarak bulunmuştur [84]. Bu tez çalışmasında sentezlenen Platin türevi bileşiklerinde IC₅₀ değerinin küçük olması MDA-MB-231 hücrelerinin bileşiklere duyarlı olduğunu göstermektedir. Düzenlenmeyen hücre döngüsü nedeniyle kontrolsüz çoğalma, tümör oluşumunun ana nedenidir. Bileşiklerin hücre döngüsü üzerindeki etkisinin araştırılması antikanser ilaç geliştirme araştırmacılarının ilgisini çekmektedir. Hücre döngüsü süreci, kanser hücresi çoğalmasını önleyen bir bozulmadan etkilenebilir. Bu nedenle bileşiklerin hücre döngüsü ilerlemesi üzerindeki etkileri aynı hücre hatlarında akış sitometrisi ile araştırıldı. Hücre döngüsü tahlilinin sonuçları, bileşiklerin farklı hücre hatlarına uygulanmasının, hücre döngüsünün çeşitli aşamalarında hücre durmasına yol açtığını gösterdi. Tedavi sonrası, L_{1a}Pt-m ve L_{1a}Pt-b bileşikleri için G1 fazındaki MDA-MB-231 hücre popülasyonları, kontrol hücrelerindeki %24,5'e kıyasla sırasıyla %36,1 ve %49,6'ya, L_{1a}Pt-b ve L_{1c}Pt-b bileşikleri içinse G1 fazındaki MCF-7 hücre popülasyonları, kontrol hücrelerindeki %69,5'e kıyasla sırasıyla %64,35 ve %64,10'a yükseldi **Şekil 5.13**.

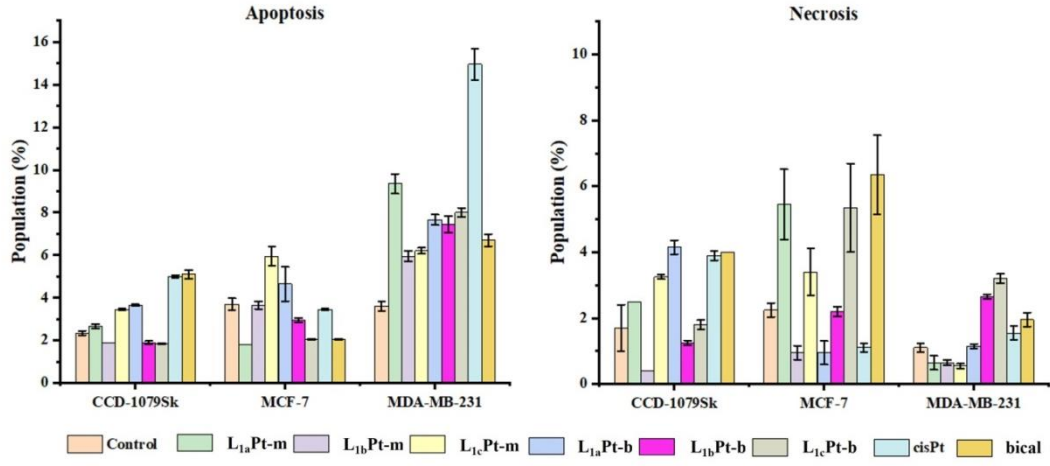


Şekil 5.13: L_{1a}Pt-m, L_{1b}Pt-m, L_{1c}Pt-m, L_{1a}Pt-b, L_{1b}Pt-b, L_{1c}Pt-b, cisPt ve Bikalutamid'e ait hücre döngüsü testi sonuçları.

Annexin V konjuge alexa fluor® 488/7-AAD bağlanma analizi, akış sitometrisi ile ölçülen floresan Annexin V/7-AAD ile boyanmış apoptotik ve apoptotik olmayan hücreler arasındaki floresans yoğunluğu farkına dayanmaktadır. Bu nedenle canlı, apoptotik ve nekrotik hücrelerin oranını belirlemek için bir apoptoz analizi yapıldı **Tablo 5.3.** Bileşiklerin MDA-MB-231 hücrelerinde erken ve geç apoptozu arttırdığı görülmektedir. Ayrıca bileşikler, özellikle de L_{1a}Pt-m, L_{1c}Pt-m ve L_{1c}Pt, daha fazla kanserli hücrenin apoptoza uğramasına neden olarak MCF-7 hücrelerinde hücre ölümüne sebep oldu **Şekil 5.14.**

Tablo 5.3: L_{1a}Pt-m, L_{1b}Pt-m, L_{1c}Pt-m, L_{1a}Pt-b, L_{1b}Pt-b, L_{1c}Pt-b ile muamele edilen CCD-1079Sk, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde apoptotik veya nekrotik aşamaların hücre yüzdesi.

Code	CCD-1079Sk		MCF-7		MDA-MB-231	
	apoptotic	nekrotic	apoptotic	nekrotic	apoptotic	nekrotic
L _{1a} Pt-m	2.65 ± 0.11	2.50 ± <0.001	1.80 ± <0.001	5.45 ± 1.06	9.35 ± 0.46	0.65 ± 0.21
L _{1b} Pt-m	1.90 ± <0.001	0.40 ± <0.001	3.65 ± 0.18	0.95 ± 0.21	5.95 ± 0.25	0.65 ± 0.07
L _{1c} Pt-m	3.45 ± 0.03	3.25 ± 0.07	5.95 ± 0.46	3.40 ± 0.71	6.20 ± 0.14	0.55 ± 0.07
L _{1a} Pt-b	3.65 ± 0.03	4.15 ± 0.21	4.65 ± 0.81	0.95 ± 0.35	7.65 ± 0.25	1.15 ± 0.07
L _{1b} Pt-b	1.90 ± 0.07	1.25 ± 0.07	2.95 ± 0.11	2.20 ± 0.14	7.45 ± 0.39	2.65 ± 0.07
L _{1c} Pt-b	1.85 ± 0.03	1.80 ± 0.14	2.05 ± 0.03	5.35 ± 1.34	8.00 ± 0.21	3.20 ± 0.14
CisPt	5.00 ± 0.07	3.90 ± 0.14	3.45 ± 0.03	1.10 ± 0.14	14.95 ± 0.74	1.55 ± 0.21
Bical	5.10 ± 0.21	4.00 ± <0.001	2.05 ± 0.03	6.35 ± 1.20	6.70 ± 0.28	1.95 ± 0.21



Şekil 5.14: L_{1a}Pt-m, L_{1b}Pt-m, L_{1c}Pt-m, L_{1a}Pt-b, L_{1b}Pt-b, L_{1c}Pt-b, cisPt ve Bicalutamid'e ait apoptoz testi sonuçları.

KAYNAKLAR

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F., “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries”, *CA Cancer J. Clin.* **2021**, 71 (3), 209-249.
- [2] Wong, E., Giandomenico, C. M., “Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs”, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2451-2466.
- [3] Mjos, K. D., Orvig, C., “Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry”, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4540-4563.
- [4] Wang, D., Lippard, S. J., “Cellular processing of platinum anticancer drugs”, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 307–320.
- [5] Holzer, A. K., Manorek, G. H., Howell, S. B., “Contribution of the Major Copper Influx Transporter Ctr1 to the Cellular Accumulation of Cisplatin, Carboplatin, and Oxaliplatin”, *Mol. Pharmacol.* **2006**, 70, 1390–1394.
- [6] Jung, Y., Lippard, S. J., “Direct Cellular Responses to Platinum- Induced DNA Damage”, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1387–1407.
- [7] Eastman, A., “The Formation, Isolation and Characterization of DNA Adducts Produced by Anticancer Platinum Complexes”, *Pharmacol. Ther.* **1987**, 34, 155–166.
- [8] Basu, A., Krishnamurthy, S., “Cellular Responses to Cisplatin-Induced DNA Damage”, *J. Nucleic Acids* **2010**, 2010, 1–16.
- [9] Johnstone, T. C., Suntharalingam, K., Lippard, S. J., “Third row transition metals for the treatment of cancer”, *Phil. Trans. R. Soc. A* **2015**, 373(2037), 20140185.
- [10] Marullo, R., Werner, E., Degtyareva, N., Moore, B., Altavilla, G., Ramalingam, S. S., Doetsch, P. W., “Cisplatin Induces a Mitochondrial- Ros Response That Contributes to Cytotoxicity Depending on Mitochondrial Redox Status and Bioenergetic Functions”, *PLoS One* **2013**, 8, e81162.
- [11] Chen, S. H., Chang, J. Y., “New Insights into Mechanisms of Cisplatin Resistance: From Tumor Cell to Microenvironment”, *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20 (17), 4136-4156.
- [12] Zhong, L. Z., Xu, H. Y., Zhao, Z. M., Zhang, G. M., Lin, F. W., “Comparison of efficacy and toxicity between nedaplatin and cisplatin in treating malignant pleural effusion”, *OncoTargets Ther.* **2018**, 11, 5509-5512

- [13] Zhou, J., Kang, Y., Chen, L., Wang, H., Liu, J., Zeng, S., Yu, L., “The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents”, *Front. Pharmacol.* **2020**, 11, 343.
- [14] Ge, L., Li, N., Yuan, G. W., Sun, Y. C., Wu, L. Y., “Nedaplatin and paclitaxel compared with carboplatin and paclitaxel for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer”, *Am. J. Cancer Res.* **2018**, 8 (6), 1074-1082.
- [15] Takekuma, M., Shimokawa, M., Nishio, S., Omi, H., Tabata, T., Takei, Y., Nasu, K., Takahashi, Y., Toyota, S., Ichikawa, Y., Arakawa, A., Ito, F., Tsubamoto, H., Mori, T., Hirashima, Y., Ito, K. “Phase II study of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and nedaplatin for uterine cervical cancer with lymph node metastasis”, *Cancer Sci.* **2018**, 109, 1602–1608.
- [16] Maughan, T. S., Adams, R. A., Smith, C. G., Meade, A. M., Seymour, M. T., Wilson, R. H., Idziaszczyk, S., Harris, R., Fisher, D., Kenny, S. L., Kay, E., Mitchell, J. K., Madi, A., Jasani, B., James, M. D., Bridgewater, J., Kennedy, M. J., Claes, B., Lambrechts, D., Kaplan, R., Cheadle, J. P., MRC COIN Trial Investigators, “Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial” *Lancet.* **2011**, 377, 2103-2114.
- [17] Spingler, B., Whittington, D. A., Lippard, S. J., “2.4 Å crystal structure of an oxaliplatin 1,2-d(GpG) intrastrand cross-link in a DNA dodecamer duplex”, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 5596-602.
- [18] Johnstone, T. C., Suntharalingam, K., Lippard, S. J., “The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs”, *Chem Rev.* **2016**, 116, 3436–3486.
- [19] Graham, J., Muhsin, M., Kirkpatrick, P., “Fresh from the pipeline: Oxaliplatin”, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 11–12.
- [20] McKeage, M. J., “Lobaplatin: a new antitumour platinum drug”, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2001**, 10, 119-128.
- [21] Wu, Y.; Xu, X. Y.; Yan, F.; Sun, W. L.; Zhang, Y.; Liu, D. L.; Shen, B., “Retrospective study of the efficacy and toxicity of lobaplatin in combined chemotherapy for metastatic breast cancer”, *OncoTargets and Ther.* **2019**, 12, 4849-4857.
- [22] Wang, N., Lv, Y. Z., Xu, A. H., Huang, Y. R., Peng, L., Li, J. R., “Application of lobaplatin in trans-catheter arterial chemoembolization for primary hepatic carcinoma”, *Asian Pac J Cancer Prev.* **2014**, 15, 647-50.
- [23] Peng, S., Yang, Q. X., Zhang, T., Lu, M. J., Yang, G., Liu, Z. Y., Zhang, R., Zhang, F. J., “Lobaplatin-TACE Combined with Radioactive ¹²⁵I Seed Implantation for Treatment of Primary Hepatocellular Carcinoma”, *Asian Pac J Cancer Prev* **2014**, 15 (13), 5155-5160.

- [24] Zhang, H., Chen, R., Wang, X., Zhang, H., Zhu, X., Chen, J., "Lobaplatin Induced Apoptosis Requires p53-Mediated p38MAPK Activation Through ROS Generation in Non-Small-Cell Lung Cancer", *Front. Oncol.* **2019**, 9, 538.
- [25] Dasari, S., Tchounwou, P. B., "Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action", *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, 740, 364-378.
- [26] Nonnekens, J., Hoeijmakers, J., "After surviving cancer, what about late life effects of the cure?" *EMBO Mol. Med.* **2009**, 9, 4-6.
- [27] Florea, A. M., Büsselberg, D., "Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects", *Cancers* **2011**, 3, 1351-1371.
- [28] Aldossary, S. A., "Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin", *Biomed. Pharmacol. J.* **2019**, 12 (1), 7-15.
- [29] Bolotin, D. S., Bokach, N. A., Demakova, M. Y., Kukushkin, V. Y., "Metal-Involving Synthesis and Reactions of Oximes", *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13039–13122.
- [30] Beckmann, E., "Zur Kenntniss der Isonitrosoverbindungen", *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 988–993.
- [31] Sahyoun, T., Arrault, A., Schneider, R., "Amidoximes and Oximes: Synthesis, Structure, and Their Key Role as NO Donors", *Molecules* **2019**, 24, 2470.
- [32] Yoshida, M., Kitamura, M., Narasaka, K., "Synthesis of Dihydropyrrole and Pyrrole Derivatives by Radical Cyclization of γ,δ -Unsaturated Ketone O-Acetyloximes", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 2003-2008.
- [33] Chakravorty, A., "Structural chemistry of transition metal complexes of oximes", *Coord. Chem. Rev.* **1974**, 13, 1-46.
- [34] Kozłowska, J., Potaniec, B., Zarowska, B., Anioł, M., "Synthesis and Biological Activity of Novel O-Alkyl Derivatives of Naringenin and Their Oximes", *Molecules* **2017**, 22, 1485.
- [35] Zhmurenko, L. A., Litvinova, S. A., Kutepova, I. S., Nerobkova, L. N., Mokrov, G. V., Rebeko, A. G., Voronina, T. A., Gudasheva, T. A., "Synthesis of Dibenzofuranone-Oxime Derivatives with Anticonvulsant, Antihypoxic, and Anti-Ischemic Activity", *Pharm. Chem. J.* **2020**, 53, 997–1004.
- [36] Musilek, K., Dolezal, M., Gunn-Moore, F., Kuca, K., "Design, Evaluation and Structure---Activity Relationship Studies of the AChE Reactivators against Organophosphorus Pesticides", *Med. Res. Rev.* **2011**, 31 (4), 548-575.
- [37] Canario, C., Silvestre, S., Falcao, A., Alves, G., "Steroidal Oximes: Useful Compounds with Antitumor Activities", *Curr. Med. Chem.* **2018**, 25 (6), 660-686.

- [38] Franjesevic, A. J., Sillart, S. B., Beck, J. M., Vyas, S., Callam, C. S., Hadad, C. M., “Resurrection and Reactivation of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase”, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 5337-5371.
- [39] Li, Q., Zhang, J., Chen, L. Z., Wang, J. Q., Zhou, H. P., Tang, W. J., Xue, W., Liu, X. H., “New pentadienone oxime ester derivatives: synthesis and anti-inflammatory activity”, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2017**, 33 (1), 130-138.
- [40] Liu, C., Tang, X., Zhang, W., Li, G., Chen, Y., Guo, A., Hu, C., “6-bromoindirubin-3'-oxime suppresses LPS-induced inflammation via inhibition of the TLR4/NF- κ B and TLR4/MAPK signaling pathways”, *Inflammation* **2019**, 42 (6), 2192-2204.
- [41] Komai, T., Yagi, R., Suzuki-Sunagawa, H., Ishikawa, Y., Kasuya, A., Miyamoto, S., Handa, H., Nishigaki, T., “Inhibition of HIV-1 protease by oxim derivatives”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, 230, 557–561.
- [42] Heredia, A., Davis, C., Bamba, D., Le, N., Gwarzo, M. Y., Sadowska, M., Gallo, R. C., Redfield, R. R., “Indirubin-3'-monoxime, a derivative of a Chinese antileukemia medicine, inhibits P-TEFb function and HIV-1 replication”, *AIDS* **2005**, 19, 2087–2095.
- [43] Shen, S., Xu, N., Klammer, G., Ko, K. H., Khoo, M., Ma, D., Moore, J., O'Brien, T. A., Dolnikov, A., “Small-molecule inhibitor of glycogen synthase kinase 3 β 6-bromoindirubin-3-oxime inhibits hematopoietic regeneration in stem cell recipient mice”, *Stem Cells Dev.* **2015**, 24, 724-736.
- [44] Zhang, X., Castanotto, D., Nam, S., Horne, D., Stein, C., “6BIO Enhances Oligonucleotide Activity in Cells: A Potential Combinatorial Anti-androgen Receptor Therapy in Prostate Cancer Cells”, *Mol. Ther.* **2017**, 25 (1), 79-91.
- [45] Qu, H. E., Huang, R. Z., Yao, G. Y., Li, J. L., Ye, M. Y., Wang, H. S., Liu, L., “Synthesis and pharmacological evaluation of novel bisindole derivatives bearing oximes moiety: Identification of novel proapoptotic agents”, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 95, 400-415.
- [46] Blazevic, T., Heiss, E. H., Atanasov, A. G., Breuss, J. M., Dirsch, V. M., Uhrin, P., “Indirubin and Indirubin Derivatives for Counteracting Proliferative Diseases”, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2015**, 2015, 654098.
- [47] Xiong, B., Chen, S., Zhu, P., Huang, M., Gao, W., Zhu, R., Qian, J., Peng, Y., Zhang, Y., Dai, H., Ling, Y., “Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolyl substituted bis-pyrazole oxime derivatives with potent antitumor activities by selectively inducing apoptosis and ROS in cancer cells”, *Med. Chem.* **2019**, 15, 743-754.
- [48] Avrahami, L., Farfara, D., Shaham-Kol, M., Vassar, R., Frenkel, D., Eldar-Finkelman, H., “Inhibition Of Glycogen Synthase Kinase-3 Ameliorates β -Amyloid Pathology And Restores Lysosomal Acidification And Mammalian Target Of

Rapamycin Activity In The Alzheimer Disease Mouse Model: *In Vivo* And *In Vitro* Studies”, *J. Biol. Chem.* **2013**, 288 (2), 1295-1306.

[49] Sathya Priya, C., Vidhya, R., Kalpana, K., Anuradha, C. V., “Indirubin-3'-monoxime prevents aberrant activation of GSK-3 β /NF- κ B and alleviates high fat-high fructose induced A β -aggregation, gliosis and apoptosis in mice brain”, *Int. Immunopharmacol.* **2019**, 70, 396-407.

[50] Dilworth, J. R., Parrott, S. J., “The biomedical chemistry of technetium and rhenium”, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 43-55.

[51] Jurisson, S. S., Lydon, J. D., “Potential Technetium Small Molecule Radiopharmaceuticals”, *Chem. Rev.* **1999**, 99 (9), 2205-2218.

[52] Malmstroem, B. G., “Vectorial chemistry in bioenergetics: cytochrome c oxidase as a redox-linked proton pump”, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 332-338.

[53] Laranjeira, M. C. M., Marusak, R. A., Graham Lappin, A., “Driving force effects in proton coupled electron transfer”, *Inorg. Chim. Acta.* **2000**, 300-302, 186-190.

[54] Bakir, M., “Electrochemical properties of the first Re(I)-carbonyl compound of di-2-pyridyl ketone.oxime (dpk.oxime), *fac*-Re(CO)₃(dpk.oxime)Cl, in non-aqueous media”, *J. Electroanal. Chem.* **1999**, 466, 60-66.

[55] Kandaz, M., Yilmaz, I., Keskin, S., Koca, A., “Synthesis, spectroscopy and redox properties of a novel (*E-E*) vic-dioxime and its mono-, di- and trinuclear complexes bearing an 18-membered N₂O₂S₂ macrocyle”, *Polyhedron* **2002**, 21, 825-834.

[56] Ahsen, V., Bekaroglu, Ö., “Synthesis of 1,3-Diphenyl-4,5-bis(hydroxyimino)imidazolidine and Its Complexes with Nickel(II), Cobalt(II), Copper(II), Palladium(II), and Uranyl(VI)”, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1985**, 15, 61-73.

[57] Wang, J., Li, C., Zhou, Q., Wang, W., Hou, Y., Zhang, B., Wang, X., “Enhanced Photocatalytic Hydrogen Production by Introducing Carboxylic Acid Group into Cobaloxime Catalysts”, *Dalton Trans.* **2015**, 44 (40), 17704-17711.

[58] Ahsen, V., Gürek, A., Gül, A., Bekâröğlü, Ö., “Synthesis of a 13-Membered Macrocyclic Tetrathiadioxime and its Mono- And Tri-nuclear Complexes with Tetrahedrally Co-ordinated Palladium(II)”, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1990**, 1, 5-8.

[59] Ahsen, V., Musluoğlu, E., Gürek, A., Gül, A., Bekâröğlü, Ö., Zehnder, M., “Synthesis and Complexation of 1,2-Bis[(monoaza[15]crown-5)-N-yl]glyoxime. Crystal Structure of (1,2-Bis[(monoaza[15]crown-5)-N-yl]glyoximate)palladium(II)”, *HCA* **1990**, 73, 174-179.

- [60] Yuksel, F., Gürek, A. G., Durmuş, M., Gürol, İ., Ahsen, V., Jeanneau, E., Luneau, D., “New insight in coordination of *vic*-dioximes: Bis- and tris(*E,E*-dioximato)Ni(II) complexes”, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, 361 (8), 2225-2235.
- [61] Abusamleh, A. S., Chmielewski, P. J., Richard Warburton, P., Morales, L., Stephenson, N. A., Busch, D. H., “Synthesis and Characterization of the Cobalt Complexes of New BF_2^+ Bridged, Anthracene Substituted Bis(α -Dioxime) Macrocycles”, *J. Coord. Chem.* **1991**, 23, 91-111.
- [62] Babahan, I., Ozmen, A., Aslan, K., “Synthesis and use of dioxime ligands for treatment of leukemia and colon cancer cells”, *Appl. Organometal. Chem.* **2017**, 31, e3752.
- [63] Choi, O. M., Cho, Y. H., Choi, S., Lee, S. H., Seo, S. H., Kim, H. Y., Han, G., Min, D. S., Park, T., Choi, K. Y., “The small molecule indirubin-3'-oxime activates Wnt/ β -catenin signaling and inhibits adipocyte differentiation and obesity”, *Int. J. Obes.* **2014**, 38, 1044-1052.
- [64] Soldi, R., Horrigan, S. K., Cholody, M. W., Padia, J., Sorna, V., Bearss, J., Gilcrease, G., Bhalla, K., Verma, A., Vankayalapati, H., Sharma, S., “Design, synthesis and biological evaluation of a series of anthracene-9, 10-dione dioxime β -catenin pathway inhibitors”, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 5854-5862.
- [65] Vankayalapati H., Liu X, Sharma S., Kasibhatla, S. R., Reddy, S. V., (2017), “Anthracene-9, 10-dione dioxime compound prodrugs and their uses”, U.S. Patent 20170029450A1
- [66] Scaffidi-Domianello, Y. Y., Meelich, K., Jakupec, M. A., Arion, V. B., Kukushkin, V. Y., Galanski, M. S., Keppler, B. K., “Novel *cis*- and *trans*-configured bis(oxime)platinum(II) complexes: synthesis, characterization, and cytotoxic activity”, *Inorg. Chem.* **2010**, 49 (12), 5669-5678.
- [67] Scaffidi-Domianello, Y. Y., Legin, A. A., Jakupec, M. A., Arion, V. B., Kukushkin, V.Y., Galanski, M. S, Keppler, B. K., “Synthesis, Characterization, and Cytotoxic Activity of Novel Potentially pH-Sensitive Nonclassical Platinum(II) Complexes Featuring 1,3-Dihydroxyacetone Oxime Ligands”, *Inorg. Chem.* **2011**, 50 (21), 10673-10681.
- [68] Zorbas-Seifried, S., Jakupec, M. A., Kukushkin, N. V., Groessl, M., Hartinger, C. G., Semenova, O., Zorbas, H., Kukushkin, V. Y., Keppler, B. K., “Reversion of Structure-Activity Relationships of Antitumor Platinum Complexes by Acetoxime but Not Hydroxylamine Ligands”, *Mol. Pharmacol.* **2007**, 71 (1), 357-365.
- [69] Hambley, T. W., Ling, E. C. H., O'Mara, S., McKeage, M. J., Russell, P. J., “Increased targeting of adenine-rich sequences by (2-amino-2-methyl-3-butanone oxime)dichloroplatinum(II) and investigations into its low cytotoxicity”, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, 5, 675-681.

- [70] Reddy, Y. T., Reddy, P. N., Koduru, S., Damodaran C., Crooks, P. A., "Aplysinopsin analogs: Synthesis and anti-proliferative activity of substituted (Z)-5-(N-benzylindol-3-ylmethylene)imidazolidine-2,4-diones", *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3570-3574.
- [71] Mostafa, A. A., Al-Rahmah, A. N., Surendra Kumar, R., Manilal, A., Idhayadhulla, A., "Biological Evaluation of Some Imidazolidine-2,4-dione and 2-thioxoimidazolidin-4-one Derivatives as Anticoagulant Agents and Inhibition of MCF-7 Breast Cancer Cell Line", *Int. J. Pharmacol.* **2016**, 12, 290-303.
- [72] Alanazi, A. M., El-Azab, A. S., Al-Swaidan, I. A., Maarouf, A. R., El-Bendary, E. R., Abu El-Enin, M. A., Abdel-Aziz, A. A. M., "Synthesis, single-crystal, *in vitro* antitumor evaluation and molecular docking of 3-substitued 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione derivatives", *Med. Chem. Res*, **2013**, 22, 6129-6142.
- [73] Caterina, M. C., Perillo, I. A., Boiani, L., Pezaroglo, H., Cerecetto, H., González, M., Salerno, A., "Imidazolidines as new anti-*Trypanosoma cruzi* agents: Biological evaluation and structure–activity relationships", *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 2226-2234.
- [74] Gürses, C., Aktaş A., Balcıoğlu, S., Fadhilah, A., Gök, Y., Ateş, B., "Synthesis, characterization, DNA binding and anticancer activities of the imidazolidine-functionalized (NHC)Ru(II) complexes", *J. Mol. Struct.* **2022**, 1247, 131350.
- [75] Eroğlu Gülümsek, Ö., Erciyas Baykal, E., Küçükpolat, C., Önal, E., Balcık-Ercin, P., Yagci, T., Ahsen, V., Gürek, A. G., "Bis[*N,N'*-bis(anilino)glioximato]platinum(II) complex: synthesis, characterization and biological activity", *J. Coord. Chem.* **2022**, 75, 197-210.
- [76] Eberhardt, C., Welter, A., "Ueber einige Condensationsproducte aromatischer Amine mit Formaldehyd in alkalischer Lösung", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27 (2), 1804-1815.
- [77] Giumanini, A. G., Verardo, G., Randaccio, L., Brescianipahor, N., Traldi, P., "Revisitation of pormaldehyde aniline condensation. I high yield synthesis of 1,3,5-triphenylhexahydro symtriazine and its X- ray crystal structure determination", *Journal f. Prakt. Chemie* **1985**, 327, 739-748.
- [78] Giumanini, A. G., Verardo, G., Zangrando, E., Lassiani, L., "Revisitation of Formaldehyde Aniline Condensation. VII. 1,3,5-Triarylhexahydro-sym-triazines and 1,3,5,7-Tetraaryl-1,3,5,7-tetrazocines from Aromatic Amines and Paraformaldehyde", *Journal f. Prakt. Chemie* **1987**, 329, 1087-1103.
- [79] Verardo, G., Giumanini, A. G., Gorassini, F., Tolazzi, M., Strazzolini, P., "Heterocycles from heterocycles. 1,3-Diaryl-4,5-imidazolidinediones from 1,3,5-triarylhexahydro-1,3,5-triazines and oxalyl chloride", *Tetrahedron* **1993**, 49(46), 10609-10628.

- [80] Wingard, L. A., Guzmán, P. E., Sabatini, J. J., “A Chlorine Gas-Free Synthesis of Dichloroglyoxime”, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 1686-1688.
- [81] Kashkoulinejad-Kouhi, T., Safarian, S., Arnaiz, B., Saa, L., “Enhancement of cisplatin sensitivity in human breast cancer MCF-7 cell line through BiP and 14-3-3 ζ co-knockdown”, *Oncol. Rep.* **2021**, 45 (2), 665-679.
- [82] Zhang, Y., Wu, J., Ye, M., Wang, B., Sheng, J., Shi, B., Chen, H., “ETS1 is associated with cisplatin resistance through IKK α /NF- κ B pathway in cell line MDA-MB-231”, *Cancer Cell Int.* **2018**, 18, 86-97.
- [83] Schmidt, A., Meissner, R. S., Gentile, M. A., Chisamore, M. J., Opas, E. E., Scafonas, A., Cusick, T. E., Gambone, C., Pennypacker, B., Hodor, P., Perkins, J. J., Bai, C., Ferraro, D., Bettoun, D. J., Wilkinson, H. A., Alves, S. E., Flores, O., Ray, W. J., “Identification of an anabolic selective androgen receptor modulator that actively induces death of androgen-independent prostate cancer cells”, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, 143, 29-39.
- [84] Bakalova, A. G., Buyukliev, R. T., Nikolova, R. P., Shivachev, B. L., Mihaylova, R. A., Konstantinov, S. M., “Synthesis, Spectroscopic Properties, Crystal Structure And Biological Evaluation of New Platinum Complexes with 5-methyl-5-(2-thiomethyl)ethyl Hydantoin”, *Anticancer Agents Med. Chem.* **2019**, 19 (10), 1243-1252.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul'da tamamlayan Emrah KARAHAN, 2009 yılında Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden üç yıl da mezun olmuştur. Yine aynı bölümde 2011 yılında yüksek lisansını tamamladıktan sonra, 2012-2014 yılları arasında İsviçre'de bulunan EPFL'de kimyasal biyoloji alanında araştırmalar yapmıştır. Bu süreç zarfında hem ODTÜ'de hem de EPFL'de araştırma görevlisi olarak çalışmıştır. 2015 yılı itibariyle akademik hayattan özel sektöre geçerek Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler'de ilaç etken maddesi sentezi ve radyofarmasötikler üzerine çalışmıştır. 2018 yılında ise kariyerinde yön değiştirerek Brisa Bridgestone Sabancı Lastik A.Ş.'de Karışım Geliştirme Mühendisi olarak çalışmaya başlamış ve hala burada polimer kimyası üzerine çalışmaktadır. Özel sektörde çalışırken akademik hayattan kopmayarak Gebze Teknik Üniversitesi Kimya Bölümünde doktoraasını tamamlamıştır. Şimdiye kadar beş farklı Tübitak projesinde görev alarak bu projelerden uluslararası dergilerde üç adet makale yayınlamıştır. Evli ve bir çocuk babasıdır.

TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR

- [1] **Karahan, E.**, Gencoglu Katmerlikaya, T., Önal, E., Dag, A., Gül Gürek, A., Ahsen, V., “New imidazolidindionedioximes and their Pt(II) complexes: Synthesis and investigation of their antitumoral activities on breast cancer cells”, *Turk. J. Chem.* **2024**, kabul edildi.

