T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yeni Ferrosenil-kumarin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Aysha Hasan Mahmood Mahmood

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalını

13-Ağustus-2020
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

Yeni Ferrosenil-kumarin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Aysha Hasan Mahmood Mahmood

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç.Dr.Bilge Taner

2020, 56 Sayfa

Jüri
Doç. Dr. Bilge TANER
Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN
Doç. Dr. Mustafa TOPKAFA

Bu tez çalışmasında, iki yeni ferrosen bulunduran kumarin türevi bileşikler (FcL_1 ve FcL_2) sentezlendi ve yapıları IR, UV, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektroskopileri teknikleri ile karakterize edildi. FcL_1 ve FcL_2 bileşiklerinin DLD-1 ve sağlıklı kolon epitel hücre hattına CCD-18Co karşı sitotoksik ve antiproliferatif etkileri Alamar Blue tekniği kullanılarak araştırıldı. Bileşiğin hücrede lokalizasyonu, floresan mikroskobu ile tespit edildi. FcL_1 ve FcL_2, DLD-1 hücrelerinin çoğalmasını doza bağlı bir şekilde inhibe edildi, IC_{50} değerleri sırasıyla 64.3 ve 67.1 μM olarak hesaplandı. *In vitro* hücre lokalizasyon çalışmaları sonucunda, her iki bileşiğin de hem sitoplazmada hem de hücrenin çekirdeğinde bulunduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyoorganometalik kimya, Ferrosen, İnsan kolorektal karsinomu, Kumarin, Sitotoksisite

ABSTRACT

MS THESIS

Synthesis and Investigation of New Ferrocenyl-coumarin Derivatives and Their Biological Activities

Aysha Hasan Mahmood Mahmood

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE / DOCTOR OF PHILOSOPHY IN MECHANICAL ENGINEERING

Advisor: Doç.Dr.Bilge Taner

Year, 56 Pages

Jury
Doç. Dr. Bilge TANER
Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN
Doç. Dr. Mustafa TOPKAFA

Two novel ferrocenes-appended coumarin derivatives (FcL_1 and FcL_2) were synthesized and characterized by IR, UV, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and mass spectroscopies. Cytotoxic and antiproliferative effects of FcL_1 and FcL_2 were investigated against metastatic human colorectal carcinoma cell line; DLD-1 and healthy colon epithelium cell line CCD-18Co by using Alamar Blue. Localization of the compound in the cell was detected fluorescence microscope. FcL_1 and FcL_2 inhibited proliferation of DLD-1 cells in a dose-dependent manner, IC_{50} values were calculated as 64.3 and 67.1 μM, respectively. As a result of in vitro cell localization studies, both compounds were found to be located in both the cytoplasm and the nucleus of the cell.

Keywords: Bioorganometallic chemistry, Coumarin, Cytotoxicity, Ferrocene, Human colorectal carcinoma

ÖNSÖZ

Öncelikle çalışmalarımda her zaman bana her türlü yardım ve desteği sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Doç. Dr. Bilge Taner'e sonsuz saygımı ve şükranımı sunarım.

Çalışma esnasında katkı ve önerileri ile destek olan hocam Doç. Dr. Serdar Karakurt'a desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Pervin Soylu'ya teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca bana her anlamda destek olan laboratuvar arkadaşım Nemir Diyab'a ayrıca emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi büyük katkıları olan annem ve babama üniversite eğitimim boyunca desteğini gördüğüm abim Neşete' e saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

.

Öğrencinin Adı SOYADI
Aysha Hasan Mahmood Mahmood
KONYA-2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Ferrosen Yapısı ve Sentezi 2
1.1.1. Ferrosen Bileşiğinin Genel Özellikleri 4
1.1.2. Ferrosen Türevlerinin Sentezlenme Metotları 4
1.1.2.1. Ferrosenil Heterosiklik Bileşiklerin Metal-Katalizli Sentezi 5
1.1.2.2. Palladyum Katalizörü Birleştirme Reaksiyonları ile Ferrosen Türevlerinin Sentezi 5
1.1.2.3. Ferrosenil Alkilasyon Reaksiyon 6
1.1.2.4. Yoğuşma-Dönme Reaksiyonları 6
1.1.3. Ferrosenin Medikal Uygulamaları 7
1.1.4. Ferrosen Bileşiğinin Diğer Uygulama Alanları 8
1.2. Kumarin 9
1.2.1. Kumarin Türevleri 10
1.2.1.1. Hidroksi İçeren Kumarinler 10
1.2.1.2. Furanokumarinler 11
1.2.1.3. Kumestanlar 11
1.2.1.4. Karışık Yapılı Kumarin Bileşikleri 12
1.2.2. Kumarinin Sentez Yöntemleri 13
1.2.2.1 Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi 13
1.2.2.2. Perkin Kumarin Sentezi Yöntemi 13
1.2.2.3. Fenol ile Kumarin Sentezi 14
1.2.2.4. Pechmann-Duisberg Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi 14
1.2.4. Kumarinlerin Biyolojik ve Fizyolojik Aktiviteleri 15

1.3. Kanser **17**

1.3.1. Kanser Oluşumu ve Gelişimi 18
1.3.2. Kansere Sebep Olan Bazı Çevresel Etkenler 19
1.3.3. Tümör hücrelerinin çoğalması 19

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **21**

3. MATERYAL VE YÖNTEM **27**

3.1. Enstrümental Teknikler 27
3.2. Kimyasal Sentezler ve Karakterizasyon 28

3.2.1. Ferrosenkarboksialdehidin Sentezi 28
3.2.2. (7-amino-4-metil)kumarin-ferrosenkarboksialdehit Sentez Yöntemi (FcL_1) 28
3.2.3. (7-amino-4-(triflorometil)kumarin)-ferrosenkarboksaldehit Sentez Yöntemi (FcL_2) 29
3.3. Sitotoksisite ve Biyogörüntüleme Çalışmaları 30
3.3.1. Hücre Hatlarının Temini 30
3.3.2. Hücrelerin Büyüme Ortamlarının Hazırlanması 30
3.3.3. Hücre Açma 30
3.3.4. Hücre Kapatma 30
3.3.5. Hücre Canlılığı Çalışmaları 31
3.3.6. Biyo-görüntüleme 31
3.3.7. İstatistiksel analizi 31

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 33

4.1. Spektral Analiz Yorumları 33
4.2. Sitotoksisite ve Biyogörüntüleme Araştırmaları 40

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 42

KAYNAKLAR 43

ÖZGEÇMİŞ 47

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

M	Molarite
MA	Molekül Ağırlığı
mL	Mililitre
Mmol	Milimol
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar
°C	Santigrat Derece

Kısaltmalar

DMSO	Dimetil Sülfoksit
IC_{50}	Toplam Hücre Sayısının Yarısını İnhibe Eden İlaç/Madde Konsantrasyonu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

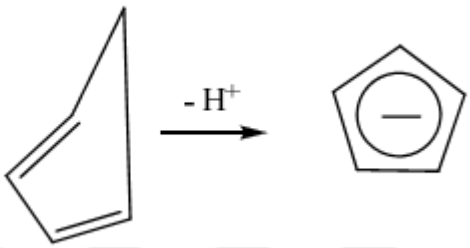
Günümüzde, birçok organometalik bileşik doğal olarak sentezlenir ve önemli biyolojik öneme sahiptir. Organometalik bileşikler içerisinde ferrosenin; biyokimya, ilaç kimyası alanlarında da kullanılması bu bileşiklerin önemini gün geçtikçe daha da arttırmaktadır. Ferrosen, sandviç kompleks yapı ile karakterize edilen organometalik bir bileşiğin ilk örneğidir. Ferrosen, siklopentadienil halkası nedeniyle aromatik bir benzen halkasından daha fazla elektrona sahiptir, böylece aromatik katılma reaksiyonuna kolayca girebilir. Ferrosenin potansiyel antitumor özelliğinin keşfedilmesi ile birlikte yeni ferrosen türevlerinin sentezi önem kazanmaktadır. Günümüzün en yaygın hastalıkları arasına giren kanser hastalığının artmasıyla bu bileşiklerin antitumor özelliğinin araştırılması ile ilgili çalışmaların da artması, bu çalışmanın önemini kendiliğinden ortaya çıkarmaktadır. Antitümör etkilerinin yanında antimikrobiyal etkileri de oldukça fazla çalışılmış ve bazı ferrosen türevli bileşiklerin mikroorganizmalar üzerine oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar ferrosen molekülü esas alınarak tasarlanan yeni türevleri araştırmak konusunda araştırmacılara ilham vermektedir.

Tez kapsamında sentezlenmesi planlanan ferrosen bileşiklerinin yapısında bulunan kumarin türevleri; kimya, biyoloji, tıp ve fizik alanında farklı uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Kumarin tonka fasülyesi ağacı, meyan kökü, lavanta gibi hoş kokulu bitkilerde bulunan doğal bir üründür. K vitamininin metabolizmayı etkilemesi nedeniyle pıhtılaşma önleyici özelliği ön plana çıkmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu tip bileşiklerin iltihap önleyici, antikanser ve anti-alzheimer etkilerinin olduğunu da göstermiştir.

1.1. Ferrosen Yapısı ve Sentezi

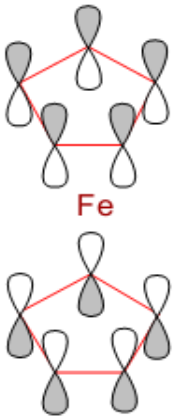
Metal atomunun iki siklopentadienil (Cp) halkasından bağlandığı formül M (n_5-$C_5H_5)_2$'ye ait bileşik, organometalik kimyanın geliştirilmesinde çok önemli olan metalosen olarak adlandırılır. Metalosenlere sandviç tipi kompleksler de denir, çünkü metal atomları birbirine paralel iki Cp halkasına eşit ve paraleldir.

IUPAC adı ile "bis(n_5-siklopentadienil)demir(II)" yada disiklopentadienildemir $Fe(C_5H_5)_2$ olarak bilinen ferrosen, katı formda turuncu renkli ve organik çözücülerde rahatlık ile çözülebilen bir bileşiktir. Ferrosen molekülündeki siklopentadienil halkası, siklopentadien molekülündeki metilen protonlarından birinin çıkarılması ve bir siklopentadienil anyonunun elde edilmesiyle oluşturulur (Abd-Elzaher ve ark., 2014).



Şekil 1.1. Ferrosen molekülü oluşumu

Bir çift elektron, iki halka ile bir bağ oluşturur ve demir ile halka arasında delokalize bir bağ olarak bulunur. Bu bağ, her halkada 6π elektronu sahip olduğunu ve yapıya aromatiklik eklediğini gösterir. Metal ile kovalent bir bağ yoluyla her halkada 6π elektron paylaşır ve 18 elektron kuralına uyan kararlı bir yapı oluşturmak için Fe^{+2}'de 6π d elektron ile birleşir. Ferrosen bileşiğinde eşleşmemiş elektronlar bulunmadığı için diyamanyetik özellik gösterirler. Bu metalin d orbitalleri ile siklopentadien halkalarının π orbitalleri dikkate alınarak MO enerji diyagramlarında kolaylıkla gösterilebilir (Wilkinson ve ark., 1952).

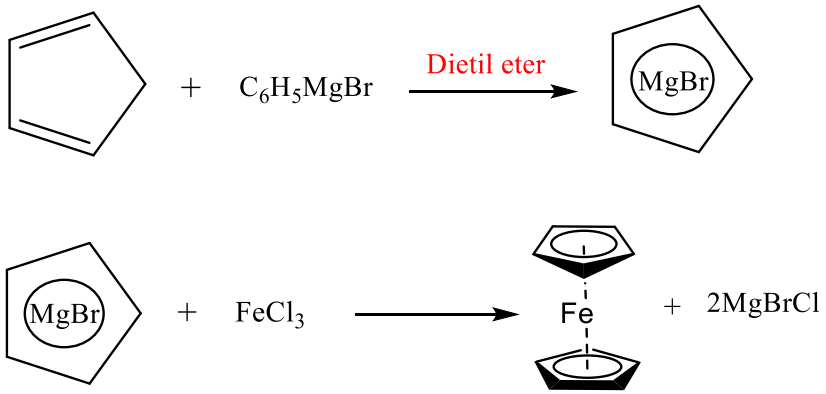


Şekil 1.2. Ferrosen molekülünün π orbital şeklili

Kealy ve Pauson isimli bilim insanları 1951 yılında siklopentadienilbromürden yola çıkarak fulvaren sentezlemek için, susuz dietileter ortamında $FeCl_3$ tuzu ile sikopentadienilmagnezyumbromür (siklo-C_5H_5MgBr)'ü tepkimeye sokmuşlardır (Kealy ve Pauson, 1951). Ferrosen bileşiğinin keşfinden sonra dönemin bilim adamları, bileşiğin yapısı hakkında kesin bir görüşe varamamış ve divalent demir atomunun siklopentadienil halkaları ile iki tane Fe-C bağı yaptığını düşünmüşlerdir (Kealy ve Pauson, 1951).

1951 yılında ferrosenin yapısının aydınlatılması, organometalik kimya alanında inanılmaz bir gelişmenin başlangıcı olmuştur. Wilkinson ve Fischer, metalosenlerin sentez yöntemi ve yapısı üzerine yaptıkları çalışmalarla 1973 yılında Nobel ödülünü paylaşmışlardır (Wilkinson, 1952)

Siklopentadienil içerecek kompleksler elde edilmeden önce siklopentadienil elde edilmelidir. Bu yöntemi disiklopentadienden, 2 mol siklopentadien kraking ile yapılır. Sonrasında siklopentadienilden bir hidrojen koparılır. Reaksiyon sonunda elde edilmek istenen metallosen bileşiği, onun susuz tuzu ile reaksiyon gerçekleştirilerek elde edilir (Rochow ve ark., 1957).



Şekil 1.3. Ferrosen sentezi

1.1.1. Ferrosen Bileşiğinin Genel Özellikleri

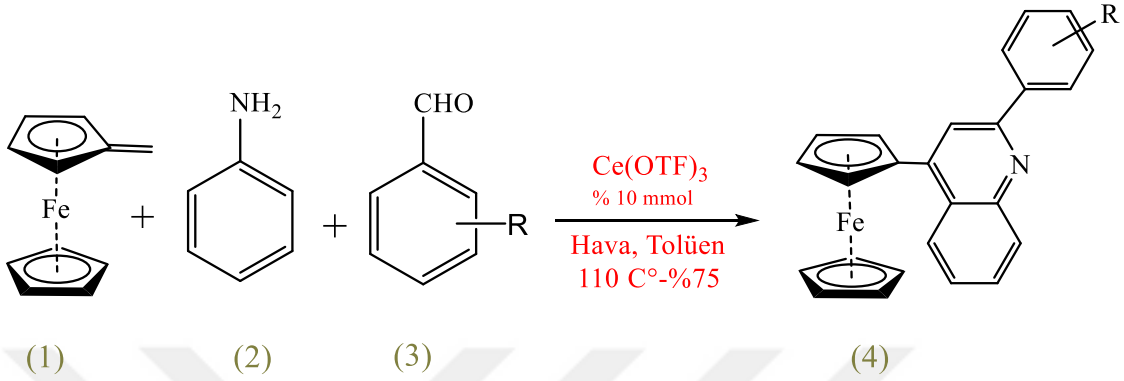
Ferrosen türevleri genelde kırmızı ve turuncumsu bir renktedir bu da Fe(II)`nin yarı dolu d orbitallerinin olmasından kaynaklıdır. Ferrosen veya ferrosen iyonları, turuncu iğne kristallerini vermek için hava süblimasyonu yaratır. Erime noktası 173-174 ^{o}C, kaynama noktası 249 ^{o}C'dir. Organik çözücülerde kolayca çözünür ancak suda çözünmez bu nedenle tuz özelliği göstermezler. Moleküler yapılıdır. Aromatik bir bileşiktir. Ferrosen oda sıcaklığında monoklinik, 164 K nin altında sıcaklıklarda triklinik ve 110 K nin daha altındaki sıcaklıklarda ise baklava dilimi biçiminde kristallenir (Ristic-Petrovic ve ark., 2003).

1.1.2. Ferrosen Türevlerinin Sentezlenme Metotları

Bis (siklopentadienil) demir (II), iki η5-siklopentadienil (Cp) ligandına bağlı Fe^{2+} atomlarından oluşan ilk geçiş metali organometalik bileşiktir. Ferrosen birçok reaksiyon yöntemiyle sentezlenebilir.

1.1.2.1. Ferrosenil Heterosiklik Bileşiklerin Metal-Katalizli Sentezi

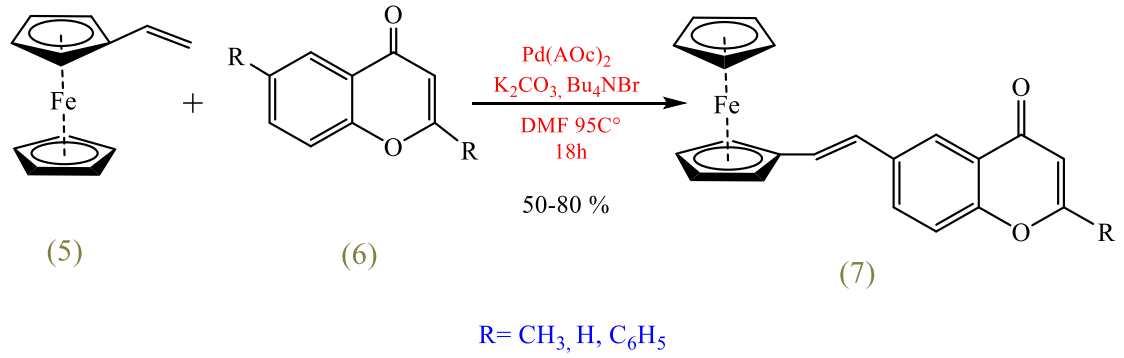
Bu sentez metodunda, $Ce(OTf)_3$ katalizörlüğünde tek bir kap içinde 1-ferrosenasetilen, benzaldehit ve anilinin reaksiyonundan yüksek verimle ferrosenil heterosiklik bileşik elde edilir (Chen ve ark., 2013).



Şekil 1.4. (4 -Ferrosenil-2-fenilkinolin) türevlerinin sentezi

1.1.2.2. Palladyum Katalizörü Birleştirme Reaksiyonları ile Ferrosen Türevlerinin Sentezi

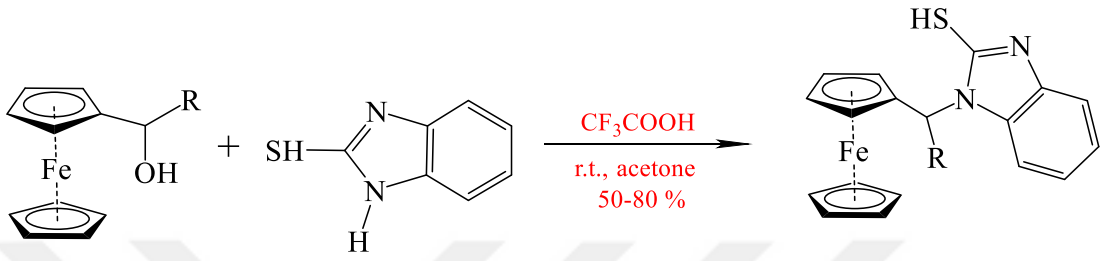
Vinilferrosen ile kromon türevlerinin Pd katalizlenmesi ile Ferrosenilvinil flavon türevi bileşikler sentezlenmiştir (Kowalski ve ark., 2013)



Şekil 1.5. Ferrosenil-flavon sentezi

1.1.2.3. Ferrosenil Alkilasyon Reaksiyon

Son zamanlarda, ferrosenilallkilmerkaptoazollerin sentezi için etkili bir yöntem geliştirilmiştir. Ferrosenilalkil gruplarının çeşitli nükleofilik substratlarla reaksiyonundan yüksek verimde ferrosen türevi bileşikler sentezlenmiştir (Rodionov ve ark., 2015).



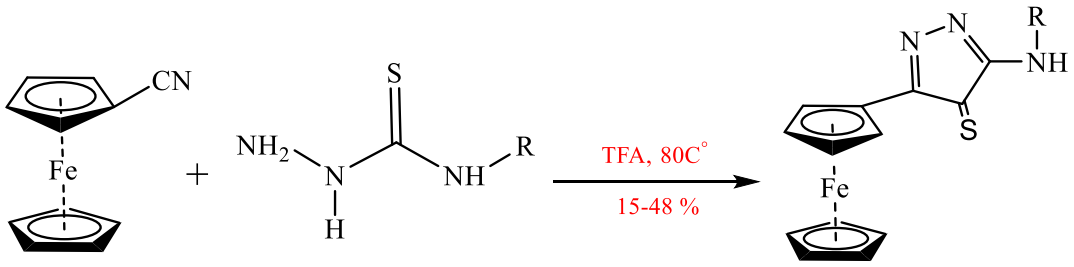
(8) (9) (10)

R= H ,CH_3 ,C_2H_5, C_6H_5

Şekil 1.6. Ferrosenilalkililmerkaptoazollerin sentezi

1.1.2.4. Yoğuşma-Dönme Reaksiyonları

Eşit molar ferrosenilsiyanür ile tiosemikarbazid arasındaki yoğunlaşma-dönme reaksiyonu ile orta verimde antitüberküloz etkili ferrosenil-1,3,4-tiadiazol (TDZ) bileşiği elde edilmiştir (Quintana ve ark., 2015).



(11) **(12)** **(13)**

R= CH_3 , C_2H_5 , C_6H_5

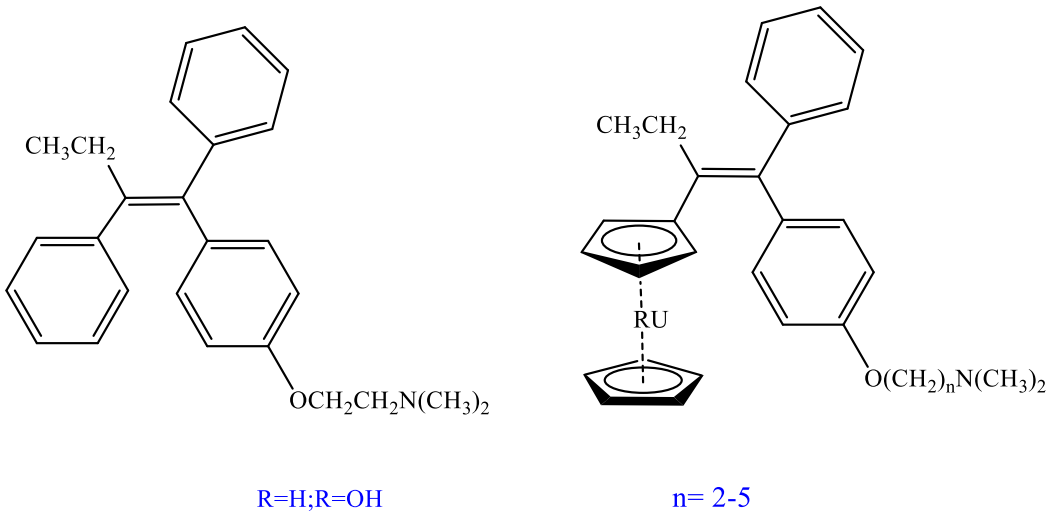
Şekil 1.7. Ferrosenil-1,3,4-tiadiazol sentezi

1.1.3. Ferrosenin Medikal Uygulamaları

Son yirmi yılda, organometalik kimya ve biyokimya, biyoorganik metal kimyası adı altında disiplinlerarası bir disiplinlerarası olarak ortaya çıkmıştır. Bu yeni araştırma alanı**;** yeni organometalik bileşikleri sentez etmek, kanser ve sıtma gibi hastalıklara karşı biyolojik ve medikal etkileri araştırmak üzere ayrılmıştır (Sharma ve Piwnica-Worms, 1999).

Metolosenlerin çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. Bunlar ferroseni içerir; bu nötr, kararlı ve toksik olmadığı için inanılmaz bir moleküldür. Birçok ferrosen bileşiği sitotoksik, antitümör, antimalarial, antifungal ve DNA bölünme aktiviteleri ve sitotoksik aktivite gösterir. (Meunier ve ark., 1991).

Kanser, hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve diğer dokulara saldırması olarak karakterize bir hastalık türüdür. Kanser tedavisinin ana silahı kemoterapidir. kanser hücrelerini yok etmek için anti-kanser ilaçları kullanır. Son onbeş yılda kanser tedavisinde devrim organometalik kimya tarafından aktive edildi. Birçok ferrosen türevleri ilaç olarak iyi etkiler göstermiştir ve hala klinik kullanımdadır. (Top ve ark., 2001). Meme kanseri, kadınlar arasındaki en sık görülen kanserdir. hastalığı tedavi etmek için kullanılan ana ilaçlar tamoksifen ve hidroksitamoksifendir. Tamoksifen kullanımı, uzun süreli kanser tedavisinde olumsuz yan etkiler, akciğerlerde kan pıhtılaşma riskinin artması ve hormondan bağımsız tümörler için etkisizlik nedeniyle sınırlıdır. (Cuzick ve ark., 2003). Jaouen ve çalışma ekibi, tamoksifen ve hidroksitamoksifen bazlı birçok ferrosenil türevleri hazırlamışlardır (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Tamoksifen (R=H), Hidroksitamoksifen (R=OH); Ruthenosifen türevi

Bu ferrosen bazlı türevlerin, *in vitro* ve *in vivo* biyolojik aktiviteleri incelenmiş ve umut edici sonuçlar rapor edilmiştir (Top ve ark., 1997). Birçok hidroksil içeren ferrosenil türevinin meme kanseri hücrelerinin iki kanser hücre dizisi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ferrosifenler iki hücre hattına da antiproliferatif etki göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçları, ferrosifenlerin, hem hormon bağımlı hemde hormon bağımsız meme kanseri hücrelerine karşı savaşan ilk moleküller olduğunu göstermektedir. Tamoksifen iskeletine ferrosenil birimilerinin eklenmesi tamoksifen ve hidroksi tamoksifenin sitotoksik etkisini azaltmak gibi birçok avantaja sahiptir (Top ve ark., 2003). Ek olarak ferrosenin antitümör etkisinin ferrosen iyonlarının metabolik regülasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

1.1.4. Ferrosen Bileşiğinin Diğer Uygulama Alanları

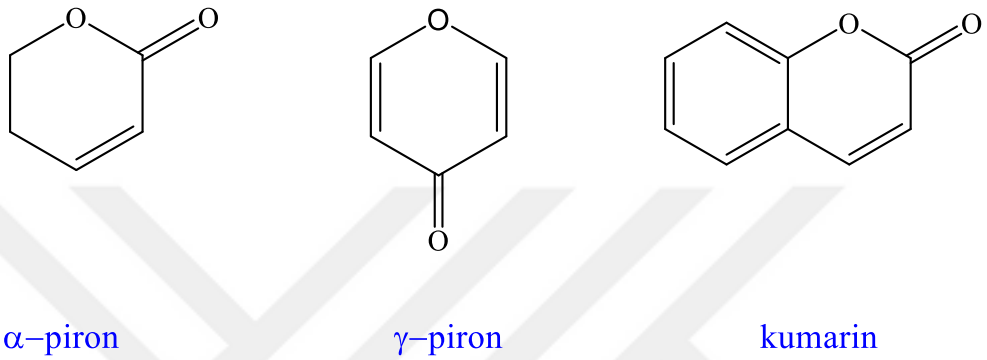
Ferrosen farklı özelliklere sahip yeni bir malzemeler sentezlemek için kullanılır. Bunlardan bazıları aşağıda listelenmiştir (Torres ve ark., 2002).

- Moleküler mıknatıslarda
- İlaçların üretiminde
- Elektrokimyada
- Sıvı kristallerde
- Moleküler sensörlerde
- Asimetrik sentez
- Polimerik malzemelerin mukavemetini artırmak
- Roket yakıtının yanma hızı katalizörü olarak kullanıldığı belirlenmiştir (Açıkalın, 2003).

1.2. Kumarin

Kumarinler bir oksijen atomu ve beş sp^2 hibrit karbon atomu içeren bir benzen halkasına sahip altı üyeli heterosiklik bir halkadan oluşur. Oksijen atomunun konumuna bağlı olarak, α- ve γ pironlar vardır. α-piron halkasının birleştirilmesiyle oluşturulan bileşiğe kumarin (2H-1-benzopiran-2-on) denir (Lake, 1999).

.



Şekil 1.9. α-Piron, γ-Piron ve Kumarin Bileşikleri

1822'de kumarin, Vogel'den Tonka fasulyesi (Semen Tonca) adı verilen bir ilaçla izole edildi. Drog, Güney Amerika'da yetişen bir baklagil bitkisi olan Dipteryx odorata (coumarouna odorata) adlı ağacın kurutulmuş kokulu tohumudur (Çamur, 2005). Kumarin, bitki krallığı boyunca bir bileşik sınıfı oluşturur. (Refat ve ark., 2009). Kumarin renksiz olmasına rağmen bazı türevleri renkli ve güçlü floresan özellikleri gösterir. Kumarinin güneş enerji sistemlerinde ve lazerde de kullanılabileceği bilinmektedir (Alghool, 2010).

Kumarin türevlerini yüzlerce bitki ve mikroorganizmalardan izole etmek, bileşiğin adlandırmak sorunlara neden olabilir. Birçok kumarin, Aynı zamanda bu bileşiğin birden fazla isme sahip olmasını sağlar. Örneğin, 7-hidroksikumarin; *umbelliferone, skimmetin* ve *hydrangin* olarak da bilinmektedir (Çamur, 2005).

Kumarin ve türevleri doğada yaygın olarak bulunur. kumarin türevleri kimya, biyoloji, tıp ve fizik gıda, parfüm, kozmetik ve ilaç, böcek ilaçlarının ve optik parlatıcıların hazırlanması, fluoresans emisyonu, lazer kaplamalar ve optoelektronik malzemeler alanında kullanılmaktadır (Angelescu ve ark., 2006). kumarin ve diğer ligandlar çok çeşitli fizyolojik ve biyolojik fonksiyonlara sahip olduklarından, tıbbi

inorganik kimyada önemli yere sahiptiler. Ayrıca bu ligandların metal kompleksleri daha aktif bir biyolojik role sahiptirler.

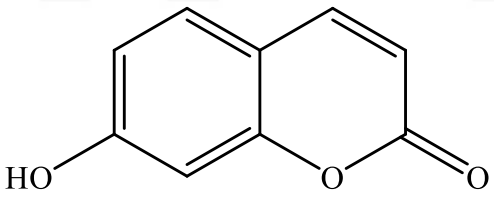


Şekil 1.10. Tonka fasulyesi (Dipteryx odorata), kumarin içeren

1.2.1. Kumarin Türevleri

1.2.1.1. Hidroksi İçeren Kumarinler

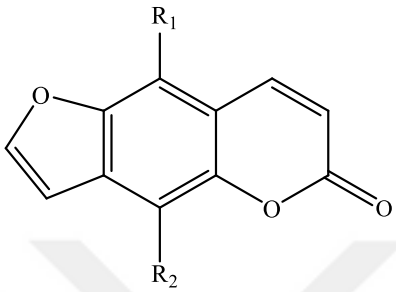
Umbeliferon 7-hidroksikumarin doğal bir kumarin türevidir. Pechmann indirgeme yöntemi kullanılarak sentezlenir, sıcak suda orta derecede çözünürlüğe ve oksidasyon direncine sahiptir (Terry ve Schoeppel, 1976).



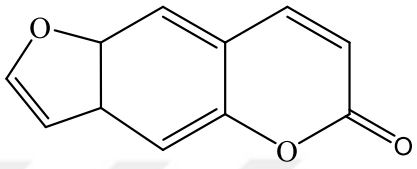
Şekil 1.11. Umbeliferon

1.2.1.2. Furanokumarinler

Organik bileşik bitkiler tarafından üretilir. Furan izomerleri farklı şekillerde birleştirilebilir, ancak en yaygın kullanılan iki izomer çekirdek yapısını oluşturan bileşikler psoralen ve angelicindir. Bu iki çekirdek yapının türevleri sırasıla doğrusal ve köşeli furanokumarinler olarak adlandırılır(Arslanbaş, 2008).



Psoralen: R1= H, R2= H;
Xanthotoxin:R1= H, R2= OCH3;
Bergapten: R1=OCH3, R2= H;
Isopimpinellli: R1= OCH3, R2= OCH3.

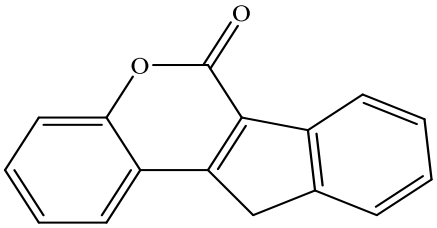


Anjelisin

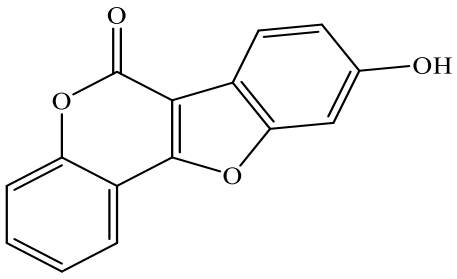
Şekil 1.12. Psoralen ve Angelicin kimyasal yapısı

1.2.1.3. Kumestanlar

Organik kimyasal bileşiklerin bir sınıfıdır. Fitoöstrojenin bir çeşidi olan kumestan, vücuda östrojen hormonu etkisi sağlamaktadır. Yaygın olarak yüksek gıda kaynakları bölünmüş bezelye, barbunya fasulye, lima fasulyesi ve özellikle yonca ve yonca filizinde bulunur (Berlin ve ark., 1972).



Kumestan



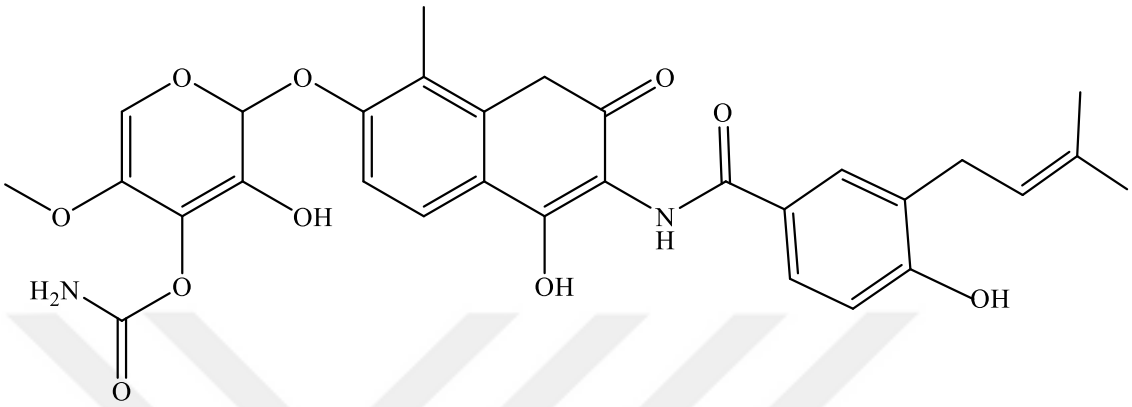
Kumestrol

Şekil 1.13. Kumestanlar

1.2.1.4. Karışık Yapılı Kumarin Bileşikleri

Novobiocin bir aminokumarindir, benzoik asit türevi ve şeker novobiyozne ayrılabilir (Maxwell, 1993). Farmakolojide albamycin veya cathomycin, antibiyotik olarak kullanılır .

.



Şekil 1.14. Novobiocin bileşiğinin yapısı

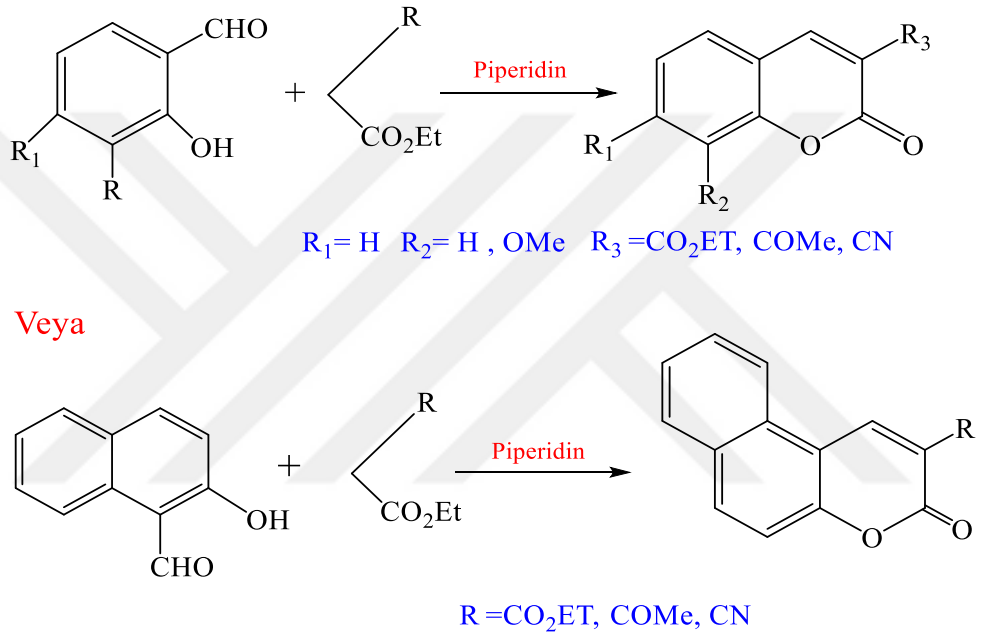
Tablo 1.1. Kumarin sınıflandırması ve yapısal özellikleri

Kumarin Alt Tipleri	Yapısal özellikler	Örnekler
Basit Kumarinler	Hidroksillenmiş, alkillenmiş veya alkillenmiş benzen halkası	Kumarin 4-hidroksikoumarin
Furano kumarinler	Benzen halkasına bağlı furan halkası	psoralen Angelicin
Pyrano kumarinleri	Benzen halkasına bağlı piran halkası	Seselin Ksantin
Piro-İkameli Kumarinler	Subettusson pirone halka üzerinde	Warfarin

1.2.2. Kumarinin Sentez Yöntemleri

1.2.2.1 Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi

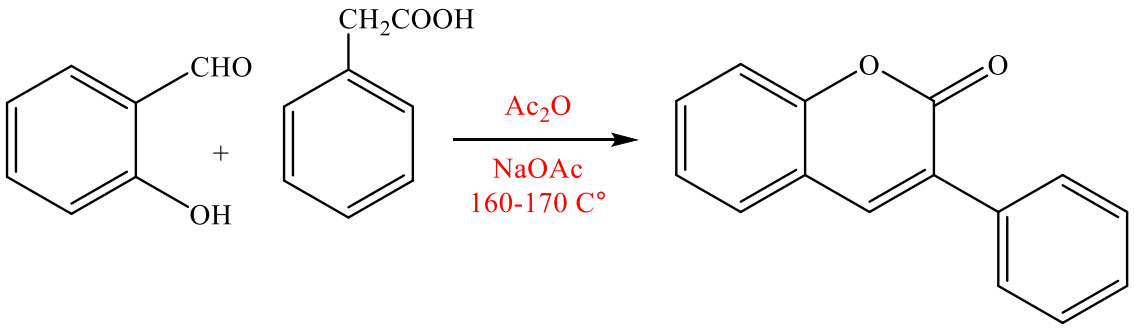
2-Hidroksibenzaldehit ve türevlerinin etilasetoasetat gibi, reaktif metilen grubu bulunduran bileşiklerle piridin veya piperidin gibi organik bazların varlığında alkol çözeltisinde ısıtılması ile kumarin bileşikleri sentezlenmektedir (El-Kemary ve Rettig, 2003).



Şekil 1.15. Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi yöntemi

1.2.2.2. Perkin Kumarin Sentezi Yöntemi

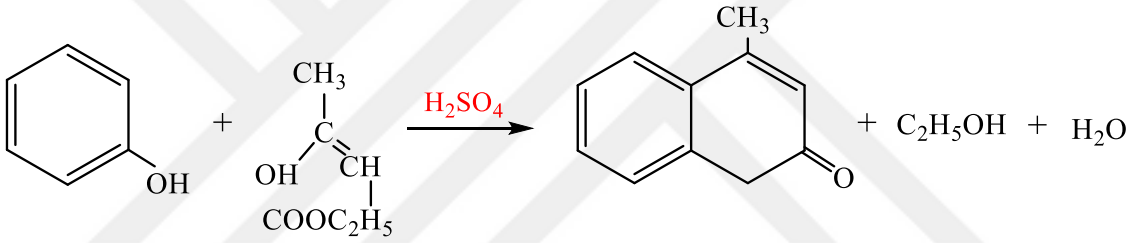
Fenilasetikasit, farklı sübstitüe fenilasetikasit, fenoksiasetikasit, salisilaldehit ile ayrı ayrı NaOAc, Ac_2O karışımıyla 160-170 ^oC aralığında 4-6 saat ısıtılarak karıştırılırsa, 3-arilkumarin türevleri sentezlenir (Sethna ve Shah, 1945).



Şekil 1.16. Perkin Kumarin Sentezi Yöntemi

1.2.2.3. Fenol ile Kumarin Sentezi

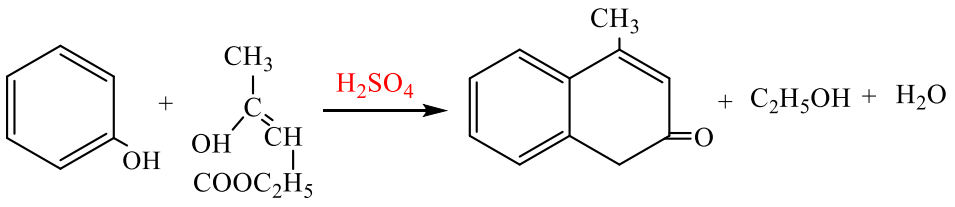
1883 yılında Von Pechmann tarafından kumarin içinde bulunan konsantre form sülfürik asit varlığında fenol, maleik asit veya fumarik asit ile reaksiyona girerek oluşur (Späth, 1937).



Şekil 1.17. Fenol ile Kumarin Sentez Yöntemi

1.2.2.4. Pechmann-Duisberg Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Çok miktarda kumarin türevlerinin sentezlenmesinde geniş uygulama alanı bulmuştur (Behrman ve Edwards, 1967). Piron halkasındaki kumarin türevleri, fenolün beta-ketoesterlerle yoğunlaştırılmasıyla elde edilebilir.



Şekil 1.18. Pechmann-Duisberg Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

1.2.4. Kumarinlerin Biyolojik ve Fizyolojik Aktiviteleri

Hem doğal olarak oluşan hem de sentetik kumarin türevleri antikoagülanlar, antispazmodikler ve bakteriyostatik ajanlar olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bileşikler ayrıca antibiyotikler, fungisitler, antienflamatuar ajanlar, antikoagülanlar ve antitümör ajanlar olarak kullanılan organik bileşiklerin büyük bir bölümünü temsil eder. (Alghool, 2010).

Kumarinler hoş kokulu olduğu için parfüm endüstrisinde bir koku olarak kullanılır. Hoş kokular nedeniyle hoş olmayan kokuları bastırmak için dışarıdan da kullanılabilir. (Erdoğan, 2014). Hoş kokusu nedeniyle bir süredir gıda endüstrisinde kullanılmasına rağmen, hayvan çalışmalarındaki toksisitesi nedeniyle bu alanda kullanımdan kaldırılmıştır.

Kumarin türevleri sahip oldukları aneljezik (ağrı kesici ilaç), anti-bakteriyel, antifungal (mantar önleyici ilaç), anti-helminitik (solucan düşürücü ilaç), anti-HIV, antiinflamatör (iltihap ilacı), anti-kanserojen, anti-koagulan (kan sulandırıcı ilaç), diüretik, anti-oksidan, ateş düşürücü, lipit düşürücü, östrojenik, damar genişletici gibi biyolojik aktivite özelliklerinden dolayı farmakoloji alanında sıklıkla kullanılmıştır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada; 7-aminokumarin türevleri sentezlenmiş Alzheimer hastalığının tedavisinde monoamin oxidaz-B ve 8 kolinesteraz inhibitör aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (Joubert ve ark., 2017).

4-hidroksikumarin türevi olan ve *Streptomyces* türlerinden elde edilen *Novobiosin* ve *Kumermisin* antibiyotik etkili bileşiklerdir. Ayrıca 4-hidroksikumarin türevlerinin antikoagülan ve HIV proteaz inhibitörleri olarak biyolojik aktiviteler göstermektedir (Jung ve ark., 2004). 7-Hidroksikumarin ise antibiyotik ve antifungal aktiviteleriyle bilinmektedir (Kostova ve ark., 2001). 3-Fenilkumarinler östrojenik aktiviteye sahiptir. Ayrıca monomer ve özellikle dimer kumarinlerde antikoagülan etki de tespit edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu bitkilerden *Mammein, Geipavarin, Mikromelin* gibi antikanserojen etkili kumarin türevleri de izole edilmiştir.

Tablo 1.2. Kumarin ve Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Türevin adı	Gösterdikleri Biyolojik aktivite
Hemiarin	Antienflamature etkili
Dafnetin	Romatizmada etkili
Umbelliferon	Antibakteriyel etkili
Skopoletin	Spazmalitik etkili
Eskuletin	Pvitsmini aktivitesi
Fraksetin	Diüretik etkili
Furanokumarinler	Vitiligoda C deridek pigment yetersizliği
Bergapten	Derinin bronzlaşmasında etkili ve sedef hastalığında
Visnadin	Antispazmatik etkili
3-Fenilkumarin	Östrojenik etkili
Mammein.Gerpavein ve mikromelin	Antikanserojenik etkili
4-OH veya sübstitüe monomer ve dimer kumarinler	Antikoagülant etkili

Kumarinler önemli biyolojik fonksiyonlara sahip bileşikler olup ilaç etken maddesi olarak kullanılmaktadır. Vücuttaki hızla emilildikleri ve metabolize nedeniyle önemli farmakokinetik aktivite gösterirler (Pelkonen ve ark., 1997). Kumarin fizyoloji, bakteriyostatik ve anti-tümör aktivitesinde önemli bir role sahiptir.

Tablo 1.3. Kumarinler ve terapötik rolü

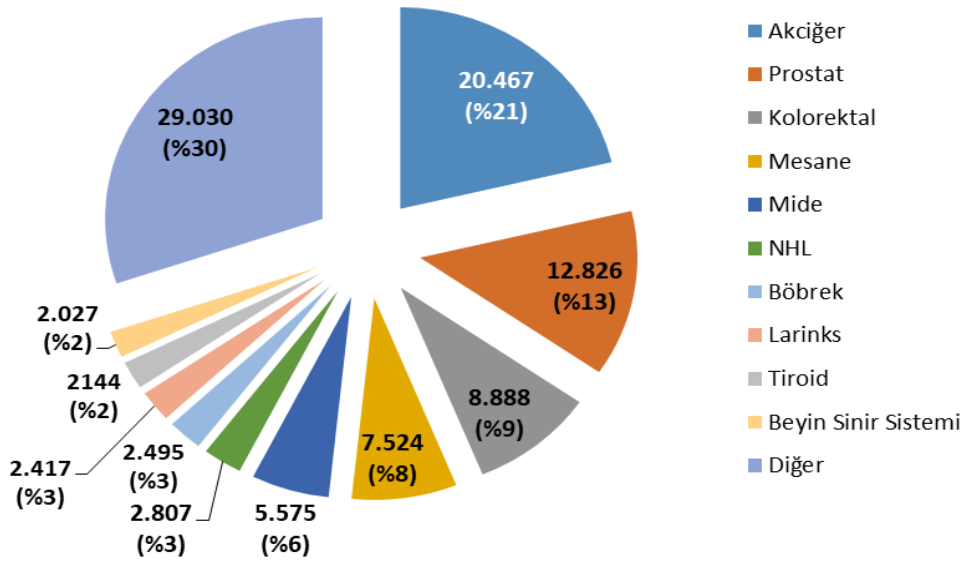
Kumarin	Terapötik Rol
Warfarin 4-hidroksikoumarin	Kötü huylu melanom
Pyranokumarinleri	Böbrek hücreli karsinom
Pyranokumarinleri	Prostat kanseri
Kumarin 7-hidroksikoumarin	Lösemi
benzopironlar	Meme kanseri
psoralenler	Servikal Karsinom
psoralenler	Mikozis fungoides, Sedef hastalığı, vitiligo
Warfarin	Antikoagülan

1.3. Kanser

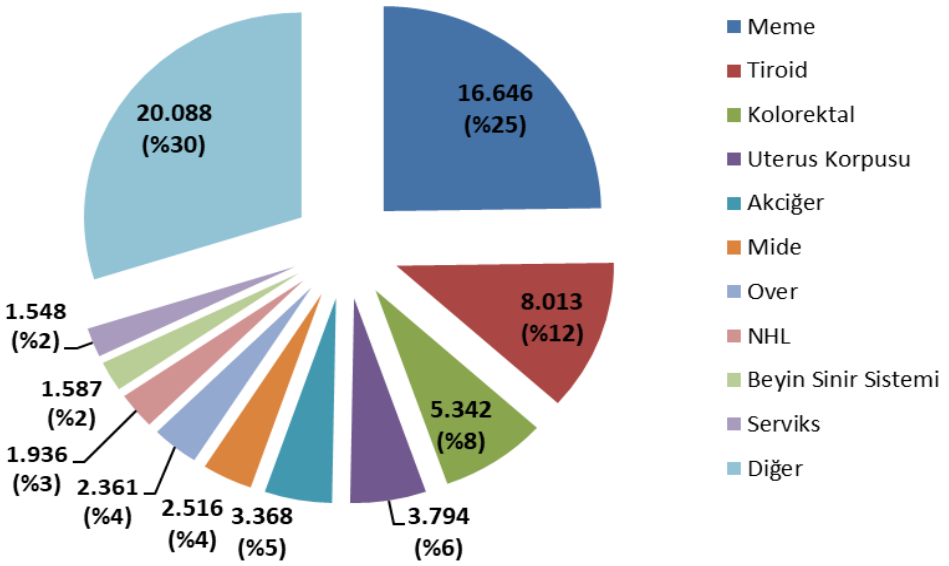
Bir organizmadaki hücrelerin kontrolsüz bölünmesi, çoğalması ve birikmesidir. Tek bir organı etkileyebilir veya diğer organlara da yayılabilir ve etkisini gösterebilir. Kanser kelimesi Latince yengeç anlamına gelen "canker'' veya ''carcinos'' kelimelerinden türemiştir. Tümör terimi ilk defa MÖ 3.yüzyılda tümörün etrafındaki şişmiş damarları bir yengecin bacaklarına benzettiği için Hippokrat tarafından kullanılmıştır. Yunan doktor Galen ise şişme anlamına gelen "oncos" terimini kullanmıştır. (Baykara, 2016).

Kanser temel olarak gene bağlı bir hastalıktır, çünkü hücre bölünmesi ve kontrolü genlerin kontrolü altındadır. Kanserde en büyük rolü oynayan 3 grup gen vardır. Bunlar onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım genleridir (Blackadar, 2016). Kontrollü çoğalan hücrelerde bu mekanizma onkogenler yani tümör oluşmasına neden olan genler ve tümör oluşumuna neden olan genler ve tümör baskılayıcı genler arasındaki dengeye bağlıdır. Denge dengesiz olduğunda ve onkogenlere neden olduğunda, kanserin oluşmasına neden olabilir. (Testa ve ark., 2003).

Kanser, erkeklerde ve kadınlarda en yaygın ölüm nedenidir, tip akciğer kanseridir. Bunu erkeklerin prostat kanseri, ilk olarak kadınların meme kanseri takip edimetedir (Siegel ve ark., 2015).



Şekil 1.19. Erkeklerde en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımı

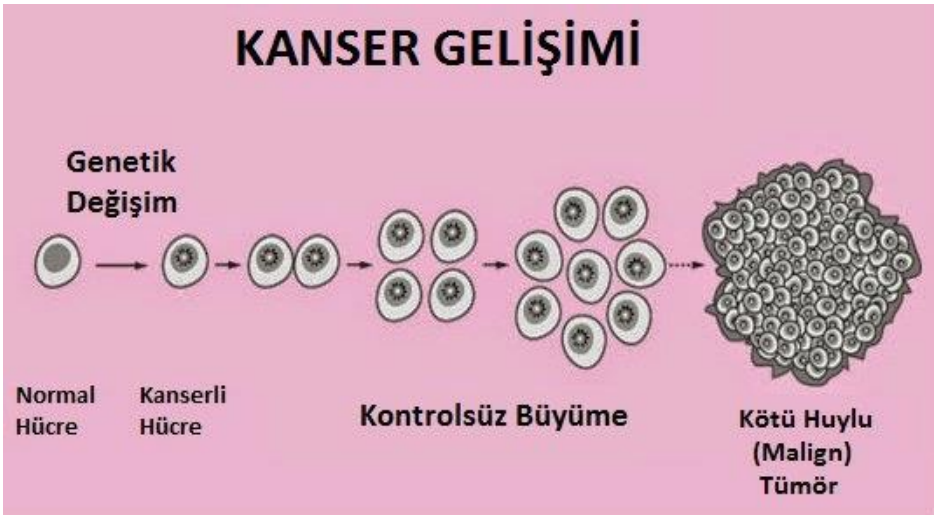


Şekil 1.20. Kadınlarda en sık görülen kanserlerin toplamı ve yüzde dağılımı

1.3.1. Kanser Oluşumu ve Gelişimi

Kontrolsüz çoğalma kansere neden olmak için yeterli değildir. Hücre ayrıca istila (diğer sağlıklı dokuların istilası) ve metastaz (dolaşım ve diğer sağlıklı dokulara yayılma) gibi diğer malign özelliklere sahip olmalıdır (Ringer ve Schnipper, 2001).

Bu mutajenik etkilerin çoğu, hücre mutasyonlara duyarlı olduğunda hücre döngüsü sırasında ortaya çıkar. Hücre döngüsü dört ana aşamada, yani DNA sentezinin gerçekleştiği S fazında, mitozun izlendiği M fazında ve bu iki temel işlem arasındaki, G1 ve G2 fazları arasındaki boşluğun ara fazlarında gerçekleşir. İnsan vücudundaki hücrelerin büyük çoğunluğu hareketsizdir ve G0 olarak adlandırılır. Stimülasyon meydana geldiğinde, bu hücreler genellikle bölünmez, ancak hücre döngüsüne girer. Bu tür hücrelerin örnekleri, kemik iliğindeki kök hücreler ve çoğu karaciğer hücresidir. İleri katı tümör kütlesindeki hücrelerin çoğu da bu gruptan gelir. (Prensipler, 2000).



Şekil 1.21. Kanser gelişimi

Hücre döngüsü kontrol noktalarındaki değişiklikler kanser gelişimine yol açabilir. Tümör supresyonu, DNA onarımı ve apoptoz, kanser gelişiminin temel aşamalarıdır. Hücre döngüsünde siklin ve sikline bağlı kinazlar ve bunların tümör baskılayıcı genler üzerindeki etkileri hücre büyümesine ve çoğalmasına ve bazen de hücre ölümüne yol açabilir. (DeVita ve ark., 2008).

1.3.2. Kansere Sebep Olan Bazı Çevresel Etkenler

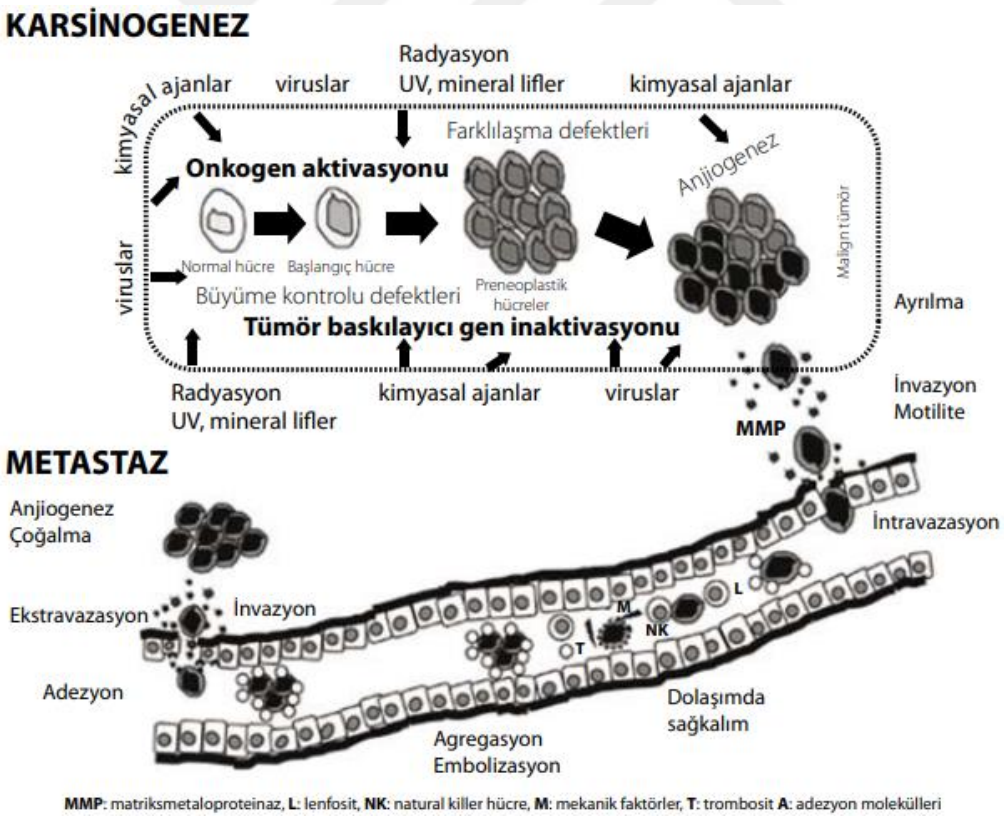
1. Obezite
2. UV Işınlar
3. Viral Etkenler
4. Hepatit B ve C virüsler
5. Adenovirüsler
6. Herpesvirüsler
7. Retrovirüsler
8. Papilloma virüsler

1.3.3. Tümör hücrelerinin çoğalması

Tümör büyüme hızı, tümör hücresi sayısının iki katına çıkma süresi olarak ifade edilir. Özellikle katı tümörlerin hücreleri başlangıçta geometrik ilerlemede büyür ve çoğaldığında, büyüme hızı zaman geçtikçe yavaşlar, bazı durumlarda ölmekte olan ve

çoğalan hücreleri eşitlemek için bir platform çizer. Bu büyüme yöntemine Gombertz eğrisi denir. (Dy ve Adjei, 2006).

Hücre çoğalması için gerekli sinyal iletim sistemi temel olarak büyüme faktörleri dediğimiz bir dizi peptitten oluşur. Ana olanlar PDGF (trombosit türevli büyüme faktörü) EGF (epidermal büyüme faktörü) CSF (koloni uyarıcı faktör) TGFa, β (dönüştürücü büyüme faktörü α ve β) IL-2 (interlökin 2) IGF-1 ve 2 (insülin benzeri) Büyüme faktörü). Hem proto-onkogen hem de nonprotoonkogen kaynaklı büyüme faktörleri, hedef hücrelerdeki spesifik büyüme faktörü reseptörlere (GFR) bağlanırlar. Böylece, bu reseptörler üzerindeki tirozin kinaz enzimler aktifleşir. GFR ve bazı hormon reseptörleri, bazıları zarda ve bazıları zarın dışında / içinde olan proto-onkogen proteinleridir. Proteinin hücre yüzeydesi spesifik hücre dışı büyüme faktörleri için spesifik bağlanma bölgelerine sahiptir .GFR'ler spesifik büyüme faktörleri tarafından aktive edildiğinde, bu reseptörlerin sitoplazmik bölgeleri aktif tirozin kinaz haline gelir (Kumar ve ark., 1992).



Şekil 1.22. Karsinojenezin oluşumu

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Son yirmi yılda, organometalik kimya ve biyokimya alanlarının birleşmesi ile biyoorganometalik kimya anabilimdalı oluşmuştur. Birkaç yıl boyunca, biyoorganometalik kimya alanında, ferrosen türevleri, biyolojik aktiviteye sahip moleküllerin yeni bir kaynağı olarak dikkatleri çekmektedir. Ferrosenin stabil, toksik olmayan bir bileşik olması ve iyi redoks özelliklerine sahip olması umut verici uygulama alanlarının geliştirilmesine sebep olmuştur (Abd-Elzaher ve ark., 2014).

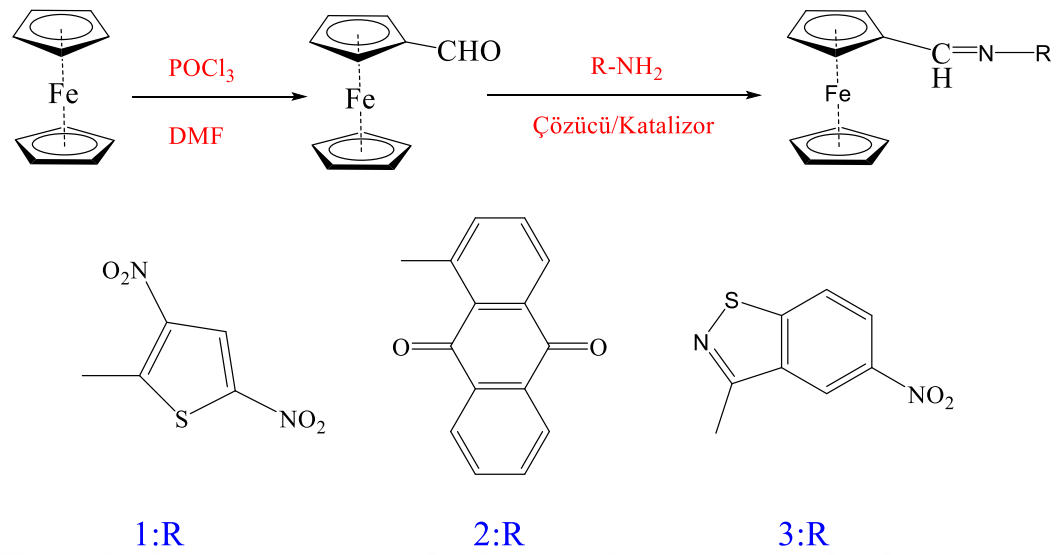
Ferrosenyum bileşikleri, tümörlü hücre büyümesinin inhibisyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Ferrosen ikameli tamoksifen analogları (ferrosen) meme kanseri hücreleriyle mücadelede özellikle etkilidir ve antimalaryal ajanlar olarak bilinen ferrosen-klorooksipirimidin türevleri bu alanda önemlidir. Ferrosen türevleri, sadece çok çeşitli biyolojik aktivitelere değil, aynı zamanda çeşitli endüstriyel ve malzeme bilimi uygulamalarına sahip önemli bir organometalik bileşik sınıfı oluşturur (Larik ve ark., 2017).

Bu tip kompleksler; homojen katalizör, moleküler sensör, moleküler magnetik, sıvı kristal polimeri ve optik olmayan maddeler olarak yeni materyel maddeler hazırlanmasında kullanılmaktadır.

Ferrosen türevlerinin bu alanlarda kullanıması nedeniyle, bu tez projesinde yeni anti kanser özelliği gösteren ajanların sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bu nedenden dolayı kumarin içeren ferrosen türevleri sentezlenecektir. Kumarinler, benzopyrone ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılır. Kumarinler renksiz ve kristalli fitokimyasal maddelerdir. Kumarinler farmakolojik özelliklerinden dolayı büyük ilgi çekmektedir. Özellikle, fizyolojik, bakteriyostatik ve anti-tümör aktiviteleri, bu bileşiklerin fonksiyonel grup olarak kullanılmasını ve yeni terapötik ajanlar olarak taranmasını cazip kılmaktadır (Jain ve Joshi, 2012).

Sıtma hastalığı dünya çapında önde gelen en ölümcül hastalıklardan biri olmaya devam etmekte ve yılda yaklaşık 1 milyon ölüme neden olmaktadır. Kumarin türevleri, tıbbi kimyada çok önemli bir rol oynar ve aynı zamanda sıtma tedavisi için umut verici ilaç olarak kullanılmıştır (Hu ve ark., 2018).

Ferrosenkarboksialdehit (FcCHO) ve farklı amin türevlerinden kondenzasyon reaksiyonu ile elde edilen çok sayıda ferrosen grubu içeren Schiff bazı sentezi yapılmıştır (Şekil 2.1). Sentezlenen bu bileşiklerin optik özellikleri incelenmiştir



Şekil 2.1. Farklı aminlerle sentezlenen ferrosen içeren Schiff bazları

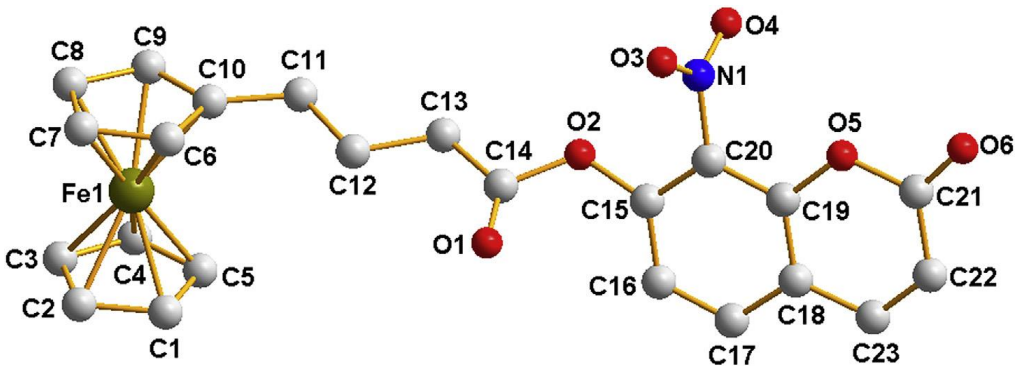
Ferrocene ve türevleri birçok alanda performansı değiştirmek ve iyileştirmek için kullanılmaktadır. Özellikle, düşük toksisiteleri tıbbi ve pestisit alanlarında da çok dikkat çekmektedir. Daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip fungisitleri elde etmek için ferrosenil grupları fenil grupları yerine dimetomorfolin iskeletine sokuldu ve bir dizi 3-ferrosenil-N-akriloilmorfolin bileşiği sentezlenmiştir. Mantar öldürücü biyo-tahlil sonuçları, bileşiklerin çoğunun 14 çeşit tarımsal patojenik mantarlara karşı orta derecede mantar öldürücü aktiviteler gösterdiğini ve bazı bileşiklerin dimetomorfolin'den daha yüksek mantar öldürücü aktiviteler sergilediğini gösterdi. (Chen ve ark., 2018).

Kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir ve yeni kemoterapötik ajanlar geliştirmek bilimsel çalışmalarda ön plandadır. Kumarinler doğal polifenoliktir ve farmakolojik aktiviteleri olan bileşik grubudur. Bu çalışmada doğal ve sentetik kumarinleri araştırılmıştır ve üç insan kanser hücre dizisine karşı önemli antikanser kapasitesine sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Bu çalışmada kumarin türevi (çoğunlukla 4-metil içeren) sentezlenmiştir ve K562 (kronik miyelojenöz lösemi), LS180 (kolon adenokarsinomu) ve MCF-7 (meme adenokarsinomu) kanser deneyleri yapılmıştır. Taranan bileşikler arasında 7-hidroksi-4-metilkumarinler (7-HMC'ler), 7-asetoksi-4-metilkumarinler (7-AMC'ler) ve farklı dihidroksi-4-metilkumarin (DHMC) ve diasetoksi-4-metilkumarin (DAMC) türevleride vardır. Bu çalışma sonucunda, 4-metilkumarinlerin antikanser ajanlar olarak araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (Miri ve ark., 2016).

Kumarinler, benzopyrone ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılır. hepsi bir pyrone halkaya bağlı olan bir benzen halkasıdır. Benzopronlar, kumarinlerin ait olduğu benzoalfa-pironlara ve ana flavonoidlerin üyesi olduğu benzo-gama-pironlara bölünebilir. Umbelliferone, esculetin ve scopoletin, doğadaki en yaygın kumarinlerdir. Bu bileşiklerin sentezi sırasında, sırasıyla p-kumarin, kafeik ve ferulik asit üzerinde orto-hidroksilasyon gerçekleştirilmelidir. Kumarinler farmakolojik özelliklerinden dolayı büyük ilgi çekmektedir. Özellikle, fizyolojik, bakteriyostatik ve anti-tümör aktiviteleri, bu bileşiklerin omurga kökenli olmasını ve yeni terapötik ajanlar olarak taranmasını cazip kılmaktadır (Jain ve Joshi, 2012).

Ftalosiyanin halkasının β-pozisyonlarından 3-ferrosenil-7-oksikumarin bağlanarak ligand sentezlenmiş ve bu ligandın çinko (II) ve kobalt (II) kompleksleri izole edilmiştir (Çamur ve ark., 2011).

Yedi yeni ferrosen-kumarin konjugatı, FcL_1~FcL_7 sentezlenmiş ve yapıları ^1H NMR, FT-IR, elementel analiz ile aydınlatılmıştır.. FcL_3 bileşiğinin X-ışını kırınımı ile belirlenen kristal yapısı, kumarin ve siklopentadienil halkası arasındaki dihedral açının 80.67^o olduğunu göstermiştir. , FcL_1~FcL_7 bileşiklerinin elektrokimyasal çalışmaları detaylı bir şekilde yapılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin kanser araştırma deneyleri yapılmıştır (Wei ve ark., 2019).



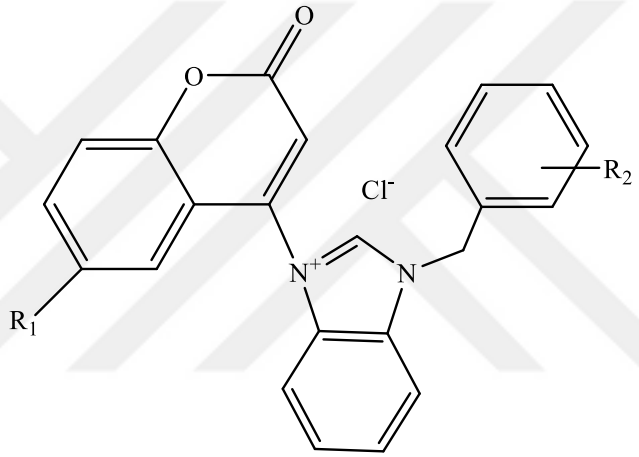
Şekil 2.2. Bileşik FcL3'ün ve tüm hidrojen atomlarının X-ışını kristal yapısı, netlik için çıkarıldı.

Yedi yeni ferrosen-kumarin konjugatı, FcL_1~FcL_7 sentezlenmiş ve yapıları ^1H NMR, FT-IR, elementel analiz ile aydınlatılmıştır. FcL_3 bileşiğinin X-ışını kırınımı ile belirlenen kristal yapısı, kumarin ve siklopentadienil halkası arasındaki dihedral açının 80.67^o olduğunu göstermiştir. FcL_1~FcL_7 bileşiklerinin elektrokimyasal çalışmaları

detaylı bir şekilde yapılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin kanser araştırma deneyleri yapılmıştır (King ve ark., 2019).

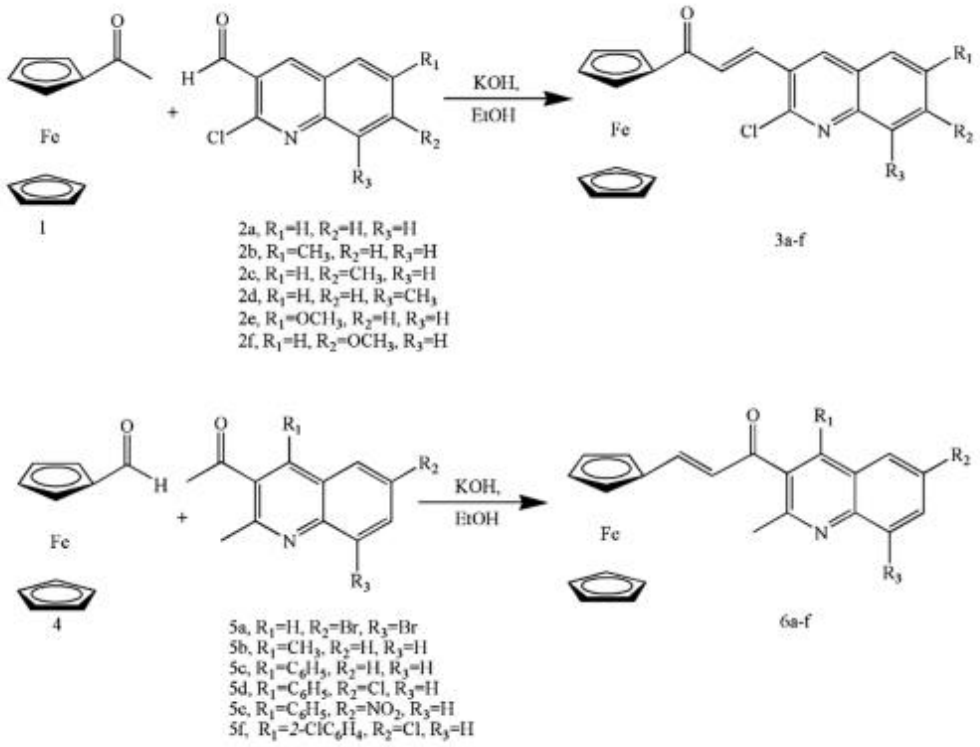
1,2,3-triazol halkaları ile köprülenmiş kumarin ve ferrosen türevlerinin sentezi yapılmıştır..Sentezlenen bileşiklerin yapısal ve spektroskopik karakterizasyonu,1H NMR, UV-Vis ve florimetrik spektroskopi ile gerçekleştirildi (Majić, 2017).

Bu çalışmada, antikanser özelliklerini araştırmak için kumarin-benzimidazol melezlerini sentezlemeyi amaçladık. Bu amaçla altı 6-ikameli-4-klorometilen kumarin türevi sentezlendi. On altı kumarin ikameli benzimidazolium klorür, 4-klorometilen kumarin ve N- benzilbenzimidazol türevlerinin reaksiyonuyla sentezlendi . Sentezlenen bileşiklerin tümü ^{1}H ve ^{13}C NMR, IR spektroskopik teknikler ve elementel analizlerle karakterize edildi (Baykan, 2019).



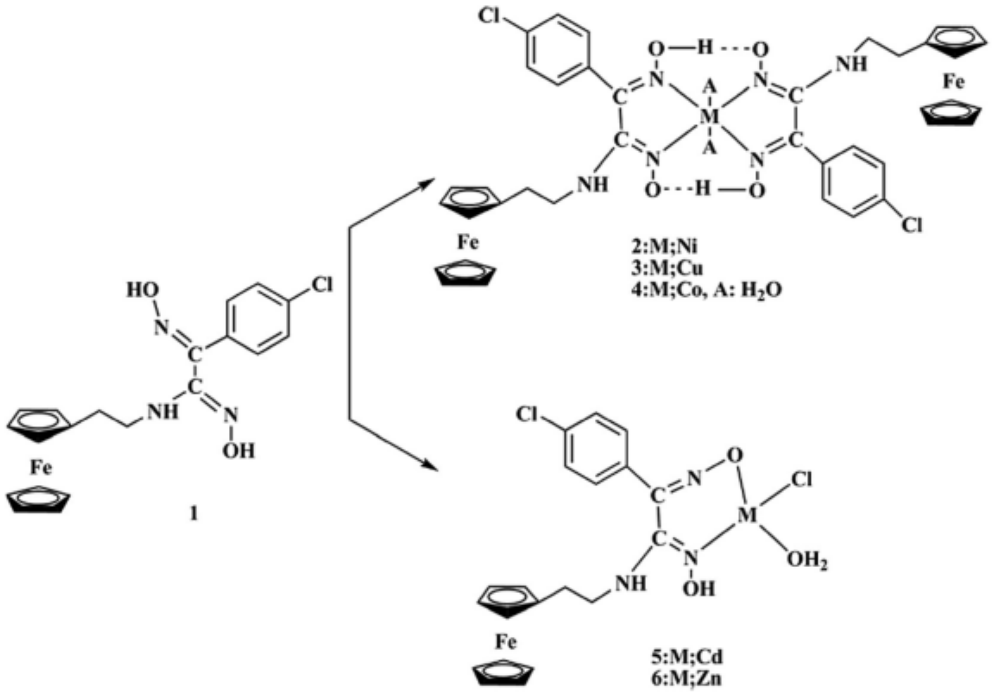
Şekil 2.3. Altı 4-klorometilenkumarin türevi ve on altı kumarin ikameli benzimidazolium klorür sentezi

Prasath ve ark. Tarafından yeni ferrosen türevleri sentezlenilmiştir. Bu bileşiklerin elektrokimyasal ve biyolojik çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca Cu^{2+} iyonu için sensör özelliği gösteren ferrosen bileşiği sentezlenmiştir. Dönüşümlü voltametri ve kare dalga voltametrisi tekniği kullanılarak elektrokimyasal çalışmalar yapılmıştır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Ferrosen türevi bileşik sentezi

Grubumuz tarafından ferrosen grubu ihtiva eden *vic*-dioksim bileşikleri ve kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 5). Bu çalışmanın ilk aşamasında; öncelikle literatürden faydalanılarak β-Ferroseniletilamin bileşiği sentezlenmiştir. β-Ferroseniletilamin bileşiğinin *vic*-dioksim türevi; 4-klorofenilglioksim ile reaksiyonundan yeni *vic*-dioksim ligandı; (1) (Şekil 2.5) elde edilmiştir. Sentetik bileşiklerin yapısını aydınlatmak için çeşitli. teknikler kullanılır. Sentezlenen ligandın metal klorürleri ile reaksiyonundan Ni(II), Cu(II), Co(II), Cd(II), Zn(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ve yapısı aydınlatılan bu bileşiklerin elektrokimyasal davranışları dönüşümü voltametri tekniği ile incelenmiştir. Bu bileşiklerin elektrokimyasal özeliğini incelemek için ilk olarak bu bileşiklerin 1.10^{-3} M'lık çözeltisi 0,1 M TBATFB destek elektroliti içeren dimetilsülfoksit ortamında hazırlanmıştır. Çalışma elektrodu olarak camsı karbon, referans elektrod olarak Ag/AgCl, karşıt elektrod olarak ta Pt tel kullanılmıştır. Potansiyel aralığı olarak 1 ile -2.5 V arasında çalışılmıştır (Deveci ve Taner, 2013).



Şekil 2.5. Ferrosen grubu ihtiva eden vic-dioksim bileşikleri ve komplekslerinin sentezi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Enstrümental Teknikler

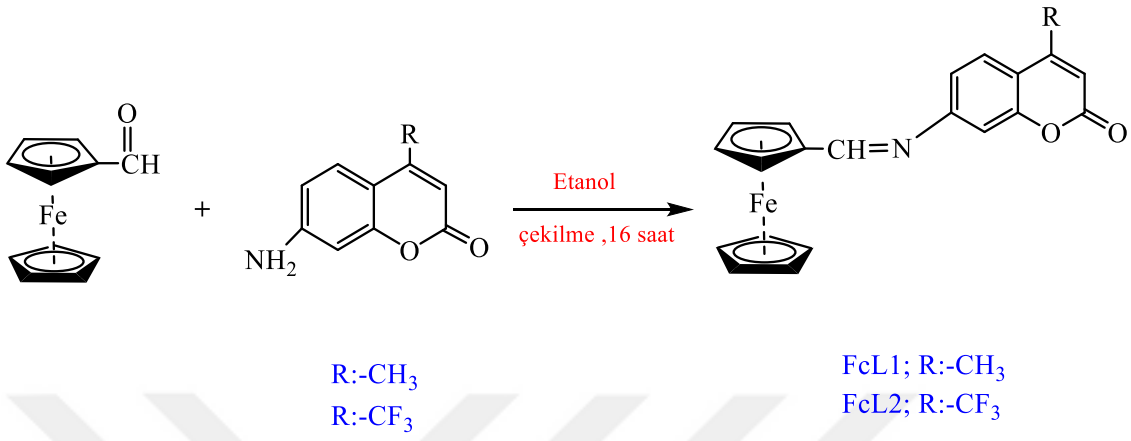
Tablo 3.1'de bu tez çalışmasında kullanılan çihazlar görülmektedir.

Tablo 3.1. Cihazlar ve kullanım alanı

Çihazlar	Kullanım Alanı
Büchi erime noktası tayini	Erime noktası tayininde
Varian 400 MHz NMR	^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarının kaydedilmesinde
ATR problu Perkin Elmer 1605 FT-IR spektrometre	FT-IR spektrumlarının kaydedilmesinde
Shimadzu160 UV-visible	UV-visible ölçümlerinde
Millipore Milli-Q Plus	Su saflaştırmasında
Laminer akış kabini santrifüjü (Antech)	Hücre kültürü çalışmalarında
Spektrofotometre (Thermo multiscan-90)	Hücre canlılık testi için
Karbondioksit inkübatörü (yapışkan)	Hücre ve doku kültürünün önemli faaliyetlerini sürdürmesini sağlamakta
Otoklav (çekirdek)	Malzemelerin sterilizasyonda
Ters mikroskop (VWR)	Canlı hücre gözleminde

3.2. Kimyasal Sentezler ve Karakterizasyon

Bu tez çalışmasında ferrosen aldehitten çıkarak yapısında kumarin bulunan iki adet ferrosen türevi bileşik sentezlenmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Ferrosen-kumarin türevlerinin sentez şeması

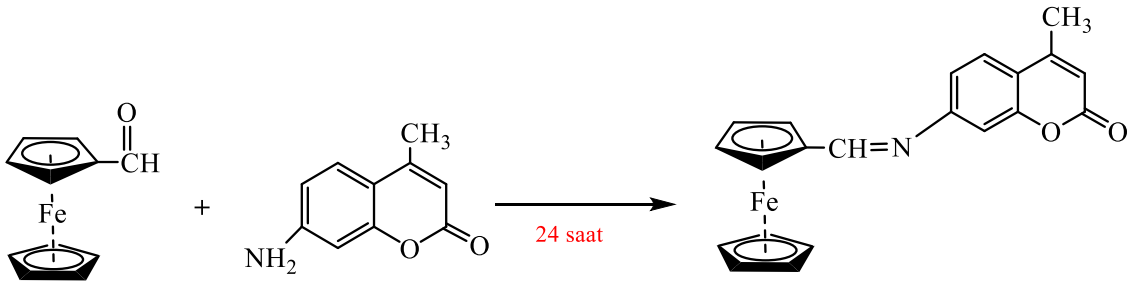
3.2.1. Ferrosenkarboksialdehidin Sentezi

10 mL kuru DMF' de, $POCl_3$ (6.44 g, 42.0 mmol) çözeltisi, kloroform daki (60 mL) ferrosen (5.3 g, 28.0 mmol) karışımına ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve ince tabaka kromatografisiyle izlendi, daha sonra 100 mL buzlu suda döküldü ve süzüldü. Süzüntü, NaOH (% 10, a / h) kullanılarak pH 8-9'a kadar nötralize edildikten sonra eter fazına alındı. Organik faz toplandı, Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü üzaklaştırılıdı, ham ürün n-heksan ile yeniden kristallendirildi. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.96 (s,1H, HC=O), 4.80 (d,2H, FcH), 4.61 (d,2H, FcH), 4.28 (s,5H, FcH). IR v (cm^{-1}) 1660 (C=O).

3.2.2. (7-amino-4-metil)kumarin-ferrosenkarboksialdehit Sentez Yöntemi (FcL_1)

0.6 g (10 mmol), ferrosenkarboksialdehit 25 mL etanol ilave edilerek çözüldü. Çözeltiye 1.75 g (10 mmol) 7-amino-4-metillkumarinin etanoldeki çözeltisi damlatma hunisi ile ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 24 saat boyunca yüksek sıcaklıkda karıştırıldı. Elde edilen kahverengi-kırmızı kristal süzülerek ayrıldı ve vakumlu etüvde kurutuldu. Verim: 68%; m.p. 84-85 °C. IR *v* (cm^{-1}): 3028-3087 (Ar-H), 1738 (C=O lactone), 1678 (-CH=N) ,1452-1604 (C=C), 1216 (C-O-C) . ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.95 (s,1H, CH=N), 7.46-7.19 (m,2H, Ar-H), 6.59 (s,1H, Ar-H), 6.05 (s,1H,

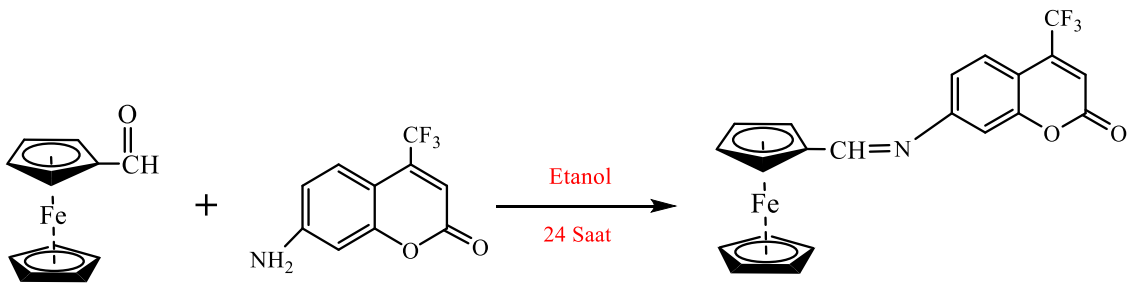
Ar-H), 4.80 (s,2H, FcH), 4.61 (s,2H, FcH), 4.37 (s, 5H, FcH), 2.35 (s, 3H,CH_3). ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_C 162.95, 155.35, 153.34, 150.97, 148.26, 125, 36, 112.24, 111.73, 111.05, 101.33, 73.39, 69.68, 18.54. MS (ESI) hesaplanan: $C_{21}H_{17}FeNO_2$ $[M^+]$ m/z: 371.06 bulunan: 371.07.



Şekil 3.2. (7-amino-4-metil)kumarin-ferrosenkarboksildehit sentez yöntemi

3.2.3. (7-amino-4-(triflorometil)kumarin)-ferrosenkarboksaldehit Sentez Yöntemi (FcL_2)

0.6 g (10 mmol), ferrosenkarboksialdehit 25 mL etanol ilave edilerek çözüldü. Çözeltiye, 2.29 g (10 mmol) 7-amino-4-(triflorometil)-kumarin etanoldeki çözeltisi damlatma hunisi ile ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 24 saat boyunca 150 C^o karıştırıldı. Elde edilen kahverengi-kırmızı kristal süzülerek ayrıldı ve vakumlu etüvde kurutuldu. Verim: 51%; m.p. 87°C. IR ν (cm^{-1}): 3016-3090 (Ar-H), 1739 (C=O lactone), 1679 (-CH=N), 1452-1598 (C=C), 1219 (C-O-C) . ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.91 (s 1H, CH=N), 7.62-6.44 (m, 4H, Ar-H), 4.81 (s,2H, FcH), 4.60 (s,2H, FcH), 4.31 (s,5H, FcH). ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_C 160.43, 156.37, 151.30, 127.62, 126.62, 112.73, 110.03, 107.65, 105.63, 101, 33, 73.14, 69.68, 69.41. MS (ESI) hesaplanan $C_{21}H_{14}F_3FeNO_2$ $[M+1]^+$ m/z: 426.03 bulunan: 426.06.



Şekil 3.3. (7-amino-4- (triflorometil)kumarin)-ferrosenkarboksaldehit sentez yönetemi

3.3. Sitotoksisite ve Biyogörüntüleme Çalışmaları

3.3.1. Hücre Hatlarının Temini

İnsan kolon kanseri hücre hattı (DLD-1) ve sağlıklı insan kolon epitial hücre hattı olan (CCD-18Co) ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD) firmasından satın alındı. Kumarin türevi ferrosen bileşiklerinin insan kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri bu hücre dizileri üzerinde çalışıldı.

3.3.2. Hücrelerin Büyüme Ortamlarının Hazırlanması

Kolon kanseri hücre dizileri, %10 ısı ile inaktive edilmiş fetal sığır serumu (FBS) ve 2 mM L-glutamin ve %1 penisilin-streptomisin içeren çeşitli büyüme ortamlarında 37 °C'de ve %5 CO_2 ortamında çoğaltılmıştır. Bu büyüme ortamları ayrıca ferrosen türevlerini seyreltmek için kullanıldı. T-75 büyüme kaplarında çoğalan hücreler 10 mM PBS ile yıkandı ve sonrasında hücreler 0.25 (w/v) tripsin-EDTA çözeltisi kullanılarak büyüme kaplarından kaldırıldı. Sonrasında 6 ve 96 kuyucuklu büyüme plakalarına yerleştirildi.

3.3.3. Hücre Açma

Buzdolabından -80 °C'de alınan hücreler, 37 °C su banyosunda sıvı haline getirildi. Sonrasında hücreler, hücre kabinine koyundu. 37 °C ve %5CO_2 inkübatöründe 24 saat boyunca bir T-75 büyüme kabına yerleştirildi. Daha sonra ilk büyüme ortamından hücreleri çıkarın ve yeni büyüme ortamı ile değişildi. DLD-1 ve CCD-18 Co için, tüm bu işlemler aynı şekilde gerçekleştirildi.

3.3.4. Hücre Kapatma

Hücreler %75-80'lik bir büyüme oranına ulaştıktan sonra, T-75 büyüme kabındaki ortam çıkarıldı ve 10 mM PPS ile yıkandı. Yıkamadan sonra tripsin-EDTA çözeltisi bir T-75 şişesine konuldu ve hücreler çıkarılana kadar 37 °C'de ve % 5CO_2'de bir inkübatörde tutuldu. Büyüme ortamı, T-75 büyüme ortamının tabanından hücreler üzerine yerleştirildi. Pipetlemeden sonra, 15 inçlik steril bir falkona aktarın ve 5 dakika

boyunca 400 x g'de santrifüjleylendi. Santrifüjden sonra, 15 ml'lik bir Falcon hücre kültür kabini alın ve dikkatle dibe çöken hücreler üzerinde büyüme ortamını aspire edildi . Pipetlemeden sonra, 1 mL yeni ortam eklendi ve dikkatlice bir kriyotüp içine aktarıldı. 100 µL DMSO çözeltisi ilave edildi ve -80 °C'de saklandı.

3.3.5. Hücre Canlılığı Çalışmaları

Çalışma için kullandığımız kolon kanseri hücre çizgileri uygun bir büyüme ortamında büyütüldükten sonra, hücre çoğalmasını izlemek için tripsin-EDTA çözeltisi ile T-75 büyüme damarından ekstrakte edildi. Her kuyucuklu 1 x 10^4 hücreye 6 ve 96 kuyucuklu büyüme plakaları aktarıldı. Hücreler 0-200 µM aralığında, 24 saatlik bir inkübasyon işleminden sonra kumarin türevli ferrosen maddelerinin canlılığı, kolorimetrik bir yöntem olan "Alamar Blue" (Invitrogen, Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, USA) ile ölçüldü. IC_{50} değerleri, FcL_1 ve FcL_2 logaritma konsantrasyona karşı hücre inhibisyonunun sigmoidal grafiğinden hesaplandı. Deneyler üç kez tekrarlandı ve sonuçlar ortalama ± SD (n=3) olarak kaydedildi. Sonuçların istatistiksel önemi Student's t-testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3.6. Biyo-görüntüleme

DLD-1 hücreleri %80 doluluk oranına ulaştıktan sonra hücreler Tripsin-EDTA solüsyonu ile kaldırılarak cam tabanlı hücre görüntüleme insertlerine yerleştirildi ve 24 saat 37 ^oC, % 5 CO_2 oramında inkübe edildi. 24 h sonra hücreler %4 paraformaldehid ile 10 dakika inkübe edilerek cam yüzeye fikse edildi. Fiksasyondan sonra 10 µM FcL_1 ve FcL_2 içeren FBS' siz büyüme oratmı ile 30 dk inkübe edildi. Hücre içine girmeyen bileşikler 10 mM PBS ile yıkanarak uzaklaştırıldı. FcL_1 ve FcL_2'nin hücre içi görüntülenmesi Bio-Red-ZOE floresans mikroskobu ile gerçekleştirildi.

3.3.7. İstatistiksel analizi

Verilerin istatistiksel analizi GraphPad Prism 8.0 yazılımı ile değerlendiğinde ortalama ± SD, n = 3 olarak temsil edildi. Elde edilen sonuçlar iki yönlü tekrarlanan

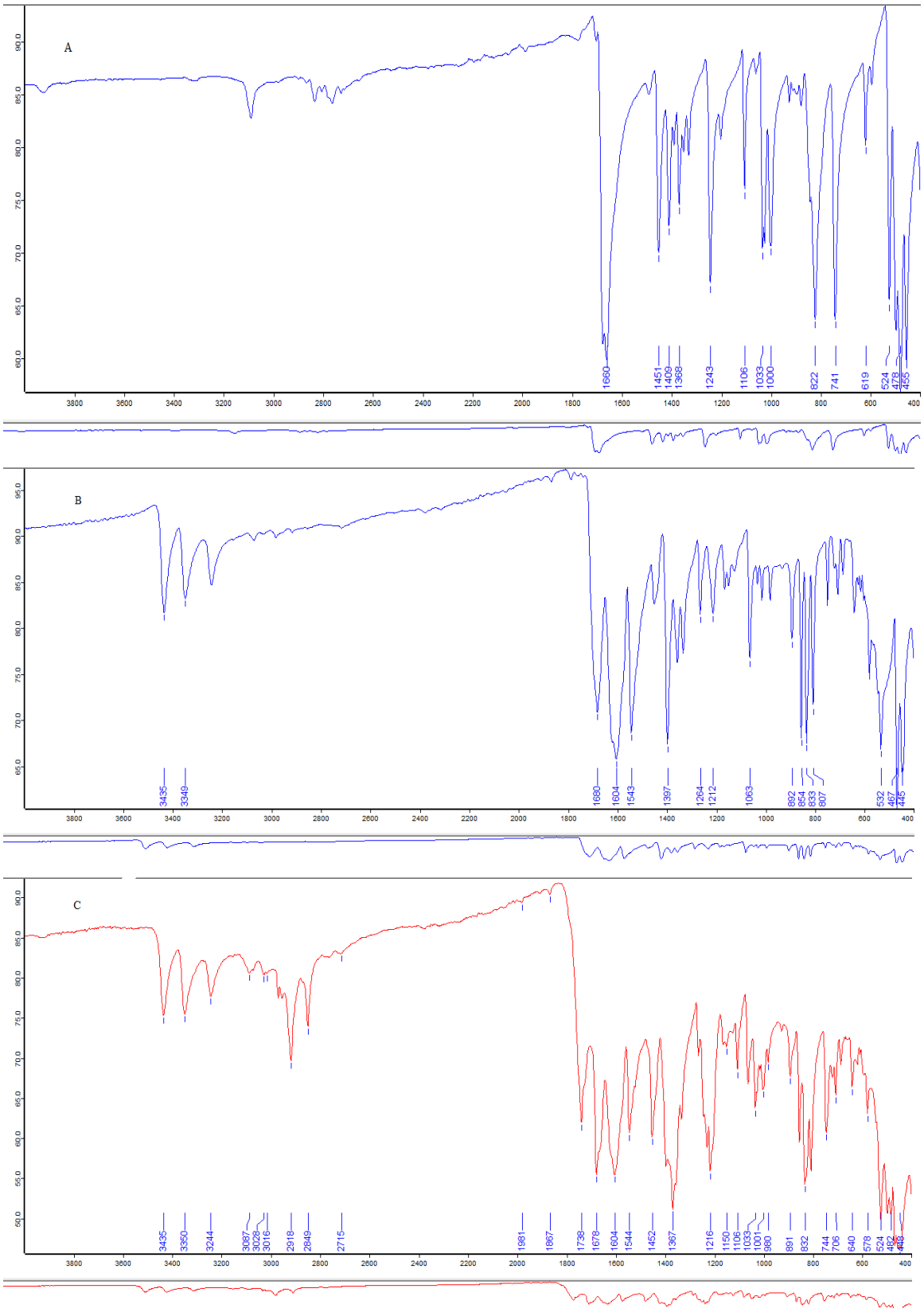
ölçüm varyans analizi (ANOVA) ve Student t-testi kullanılarak analiz edilirken anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ dir.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Spektral Analiz Yorumları

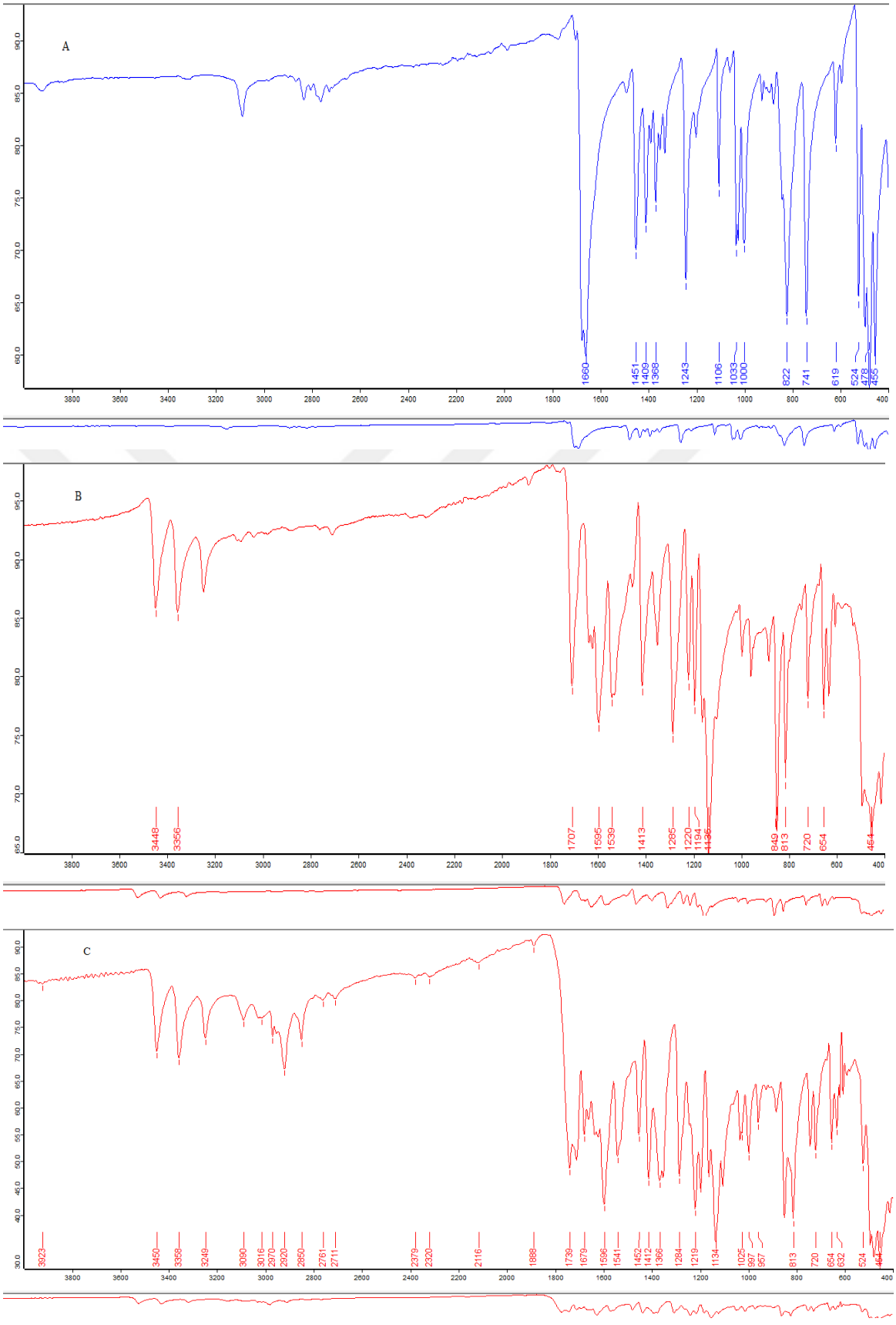
Bu tez çalışmasında ferrosen-kumarin türevi (FcL_1 ve FcL_2) bileşikler sentezlenmiştir ve bu bileşiklerin yapısı IR, UV-VIS, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektroskopileri teknikleri ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen FcL_1 ve FcL_2 bileşiklerinin IR spektrumu incelendiğinde; ferrosenaldehit bileşiğinde 1660 cm^{-1} de görülen C=O fonfsiyonel grubuna ait titreşim bandının kaybolduğu gözlenmiştir. FcL_1 ve FcL_2 bileşiklerinde sırasıyla 1678 ve 1679 cm^{-1}'de -CH=N azometin titreşim bandları gözlenmiştir. Bu değerler benzer schiff bazı ligandları için literatürde verilen değerlerle uyum içindedir (Sundararajan ve ark., 2014). Siklopentadienil halkası ile ilişkili otomatik C-H ve C = C gerilme titreşim bantları 3065 ve 1440 cm^{-1}'de gözlenmiştir. 3028-3087 cm^{-1}'de gözlenen pik aromatik C-H gerilme titreşimine, 2874-2962 cm^{-1} 'deki pik alifatik C-H gerilme titreşimine ve 1455-1494 cm^{-1} 'de aromatik C=C gerilmelerine aittir (Wei ve ark., 2019).



Şekil 4.1. a) Ferrosenkarboksialdehit b) 7amino-4-metillkumarin

c) FcL_1 bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.1. b) Ferrosenkarboksialdehit b) 7-amino-4-(triflorometil)kumarin

c) FcL_2 bileşiğinin IR spektrumu

Ferrosenil türevi bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumlarının kaydedilmesinde çözücü olarak $CDCl_3$ kullanılmıştır. Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.1.), CH=N protonlarına ait 9.91 ve 9.95 ppm'de (sırasıyla FcL_1 ve FcL_2 bileşikleri için) singletin gözlenmesi, kumarin amin bileşiklerinin ferrosen aldehit bileşiğine bağlandığının göstergesidir. Ferrosen biriminin ^{1}H NMR spektrumu yüksek çözünürlük sağlayan NMR cihazlarında incelenecek olursa; sübstitüe olmayan siklopentadienil halkası δ 4,07 ppm'de (s., 5H), substitüe halka 4,40 ppm'de (t.,2H, j=1,8 Hz) ve 4,68 ppm'de (t.,H, j=1,8 Hz) (Mochida ve ark., 2006), geleneksel NMR cihazlarında incelenecek olursa substitüe olmayan siklopentadienil halkası δ 4,25'de (s., 5H), 4,48'de (s, 2H) ve 4,80 (s, 2H) sinyallerini vermektedir (Kostova ve ark., 2001). Sentezlenen bileşiklerdeki siklopentadienil halkasına ait proton sinyalleri literatür ile uyum içindedir ve bileşiklere ait NMR sonuçları Tablo 4.1' de verilmiştir.

Tablo 4.1. FcL_1 ve FcL_2 ^{1}H NMR spektrum ölçümleri

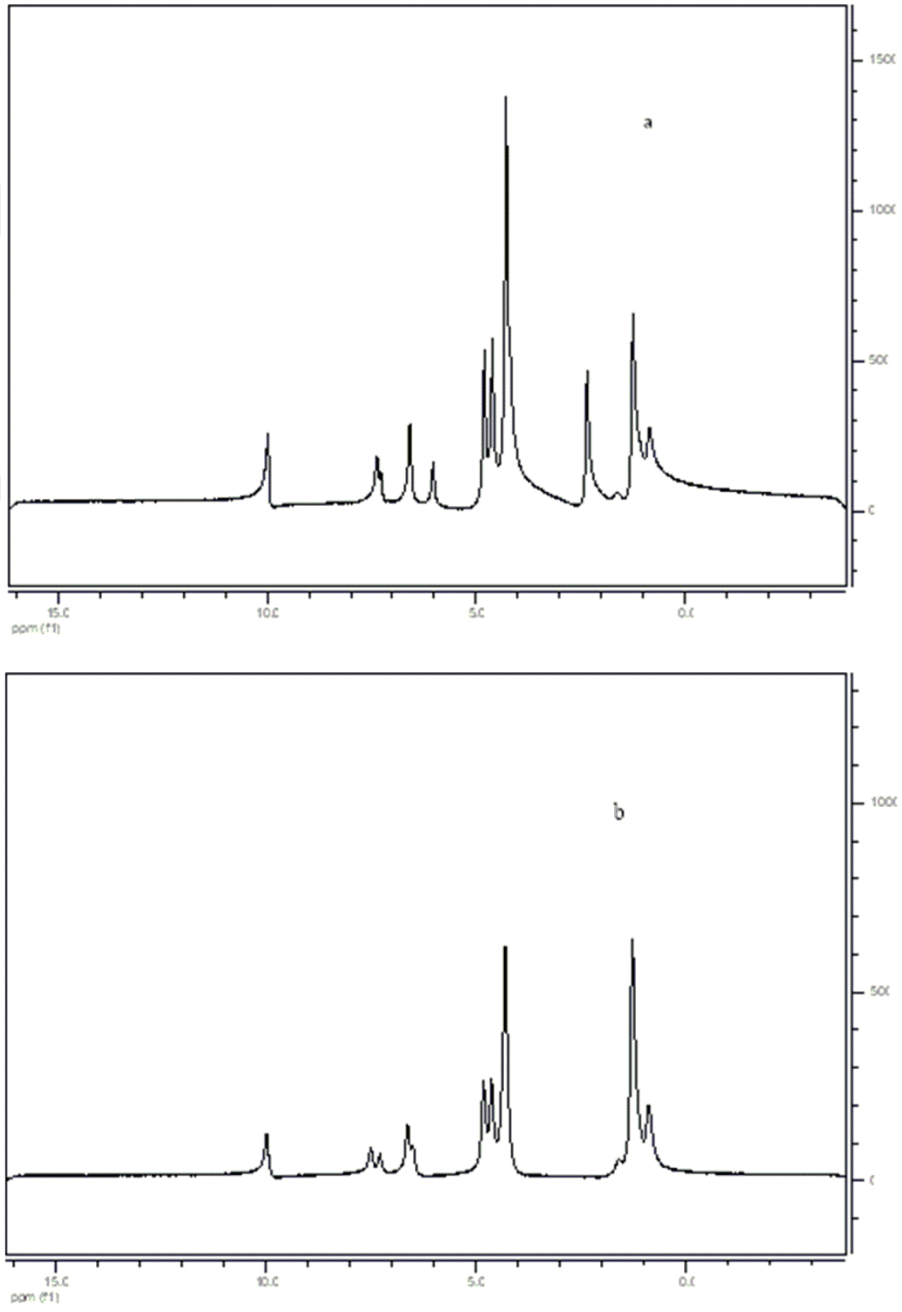
FcL_1	
Grup	**Kimyasal Kayma (ppm)**
CH = N	9.95 (s, 1H)
Ar-H	7.46-7.19 (m, 2H)
Ar-H	6.59 (s, 1H)
Ar-H	6.05 (s, 1H)
FcH	4.80 (s, 2H)
FcH	4.61 (s, 2H)
FcH	4.37 (s, 5 H)
CH_3	2.35 (s, 3H)

FcL_2	
Grup	**Kimyasal Kayma**
CH = N	9.91 (s, 1H)
Ar-H	7.62-6.44 (m, 4H)
FcH	4.81 (s, 2H)
FcH	4.60 (s, 2H)
FcH	4.31 (s, 5H)

FcL_1 ve FcL_2' nin ^{13}C NMR spektrumları incelenndiğinde, sırasıyla 162.95 ve 160.43 ppm'de azometin karbonununa ait pik gözlenmiştir. Sübsitiye siklopentadienil halkasının karbon atomları 69.12-66.02 ppm aralığında gözlenirken sübsitiye olmayan siklopentadienil halkasının karbon atomları 69.68-73.39 aralığında gözlenmiştir (Tablo 4.2).

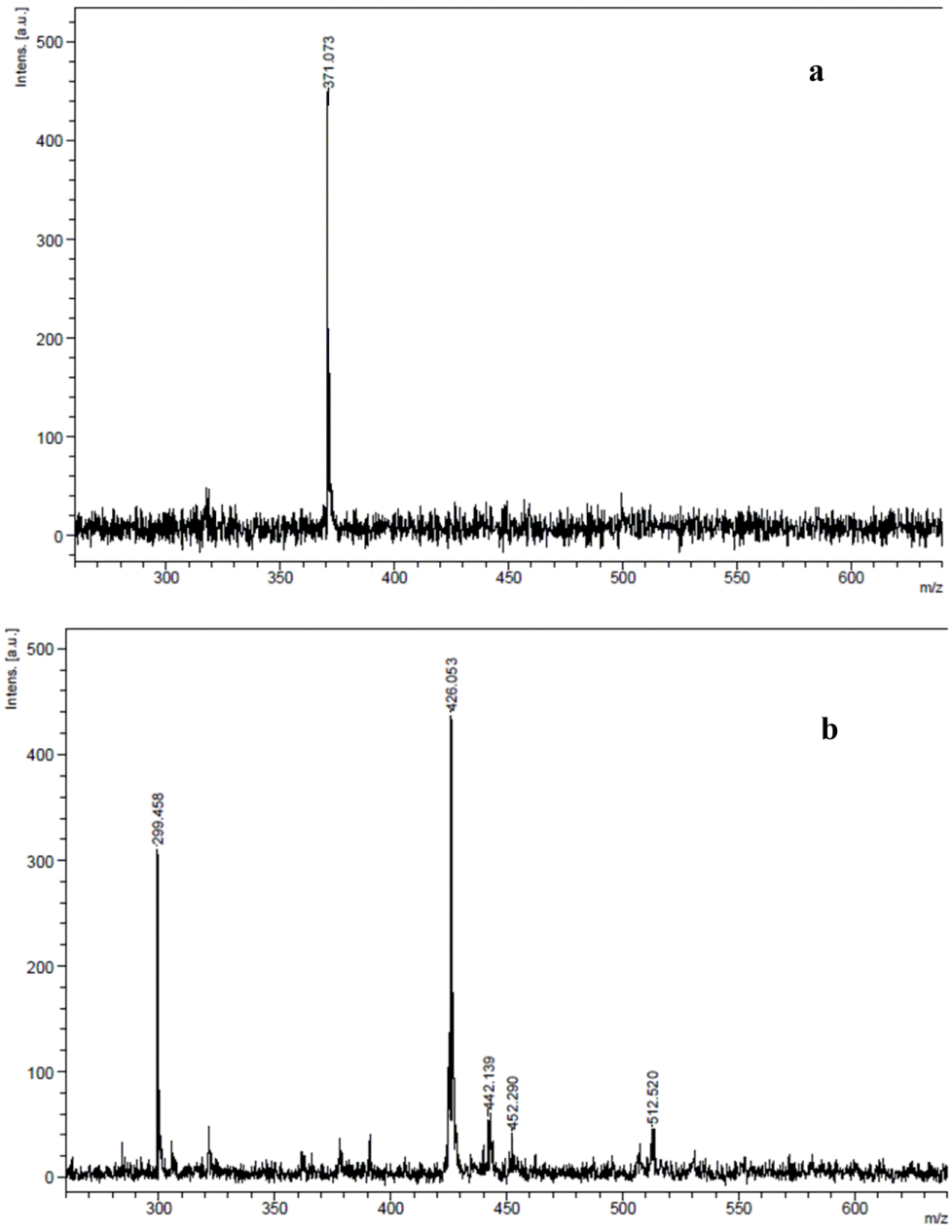
Tablo 4.2. FcL_1 ve FcL_2 ^{13}C NMR spektrum ölçümleri

	FcL_1	**FcL_2**
C Kimyasal Kayma	162.95, 155.35, 153.34, 150.97, 148.26, 125,36, 112.24, 111.73, 111.05, 101.33, 73.39, 69.68, 18.54	160.43, 156.37, 151.30, 127.62, 126.62, 112.73, 110.03, 107.65, 105.63, 101.33, 73.14, 69.68, 69.41



Şekil 4.2. (a) FcL_1 ve (b) FcL_2 ^{1}H NMR spektrumları

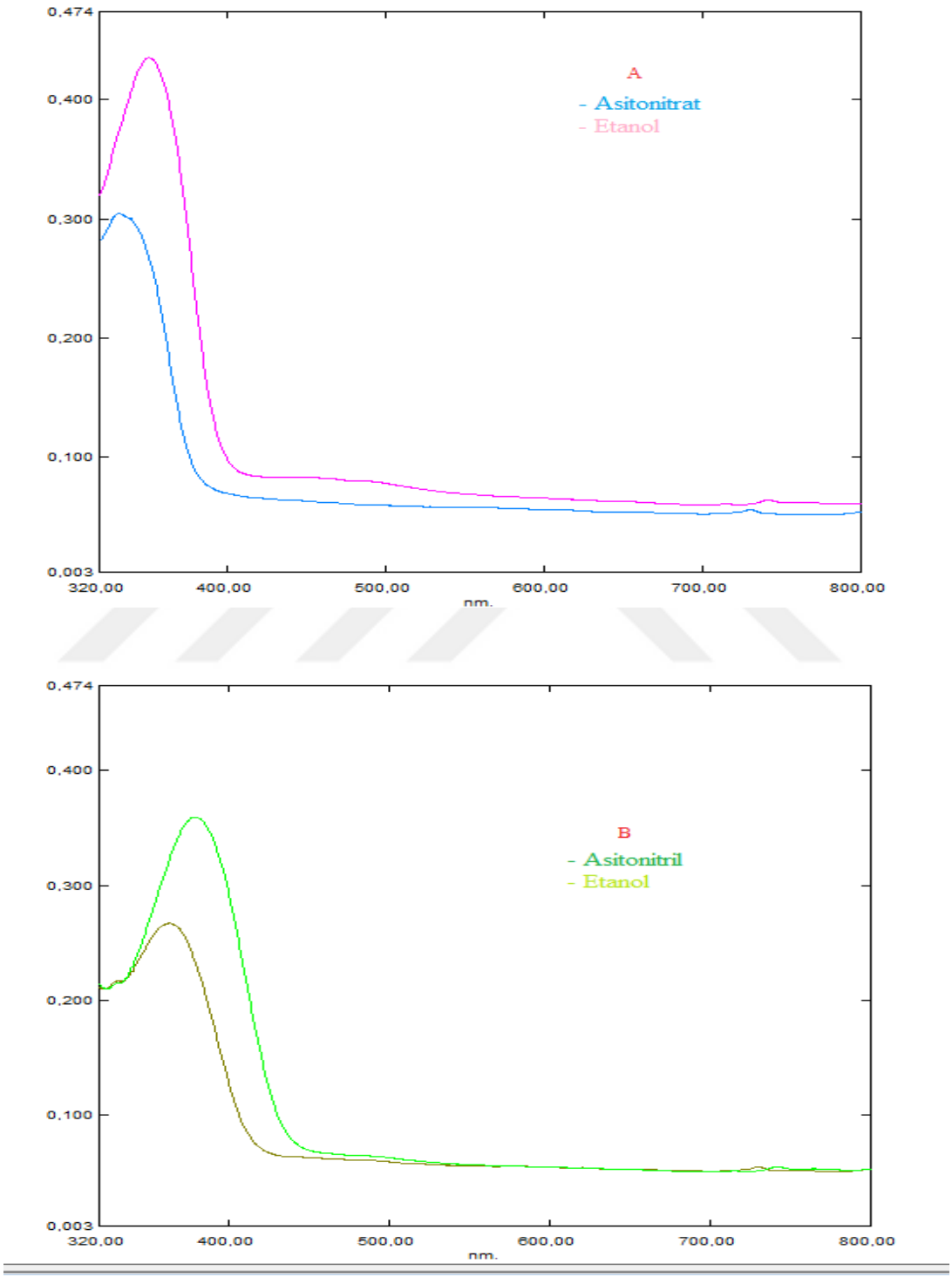
Sentezlenen bileşiklerin kütle spekturumları ile yapıları doğrulanmıştır. FcL_1 bileşiğine ait teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 371.06 $gmol^{-1}$ dür. Bu bileşiğe ait moleküler iyon piki $[M]^+$= 371.07' de gözlenmiştir (Şekil 4.2a). FcL_2 bileşiğine ait teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 426.03 $gmol^{-1}$ dir.. Bu bileşiğe ait moleküler iyon piki $[M]^+$= 426.05' de belirlenmiştir (Şekil 4.2b).



Şekil 4.3. FcL_1 (a) ve FcL_2 (b) kütle spektrumları

Sentezlenen bileşiklerinin, $1x10^{-5}$ M asetonitril ve $1x\ 10^{-5}$ M etanol çözeltisinde ultraviyole visible spektrumları 200-600 nm aralığında kaydedilmiştr. Bazı bileşiklere

ait ultraviyole visible spektrumları Şekil 4.4'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde bu bileşikler için karakteristik olan –C=N (imin) grubunun π →π* elektronik geçişine ait absorbsiyon bandının 331 (FcL_1) ve 364 (FcL_2) nm'de gözlendiği görülmüştür.



Şekil 4.4. FcL_1 (**a**) ve FcL_2 (**b**) UV-Vis spektrumu

4.2. Sitotoksisite ve Biyogörüntüleme Araştırmaları

Bu çalışmada sentezlenen ferrosen-kumarin türevi bileşiklerin insan kolon kanseri hücrelerinde sitotoksisite çalışmaları gerçekleştirildi. Alamar Blue deneyi ile sentezlenen bileşiklerin sitotoksik gücü belirlendi. Çalışmada, DLD-1 kolon kanseri hücre çizgisi ve sağlıklı insan kolon epitel hattı CCD-18Co, 96 oyuklu plakalara, hücre sayısının ve IC_{50} değerlerinin optimal inkübasyon süresini hesaplamak için üç kez ekildi. $1x10^4$ hücre, 96 kuyucuklu plakalara optimum hücre sayısını belirlemek amacıyla ekildi. 24 saat 37° C'de, % 5 CO_2'de inkübe edildi. Hücrelerin doluluk süresini belirlemek için optimum hücre sayısı ekilmiş ve hücre doluluk oranına% 75-80 ulaşana kadar beklenmiştir.

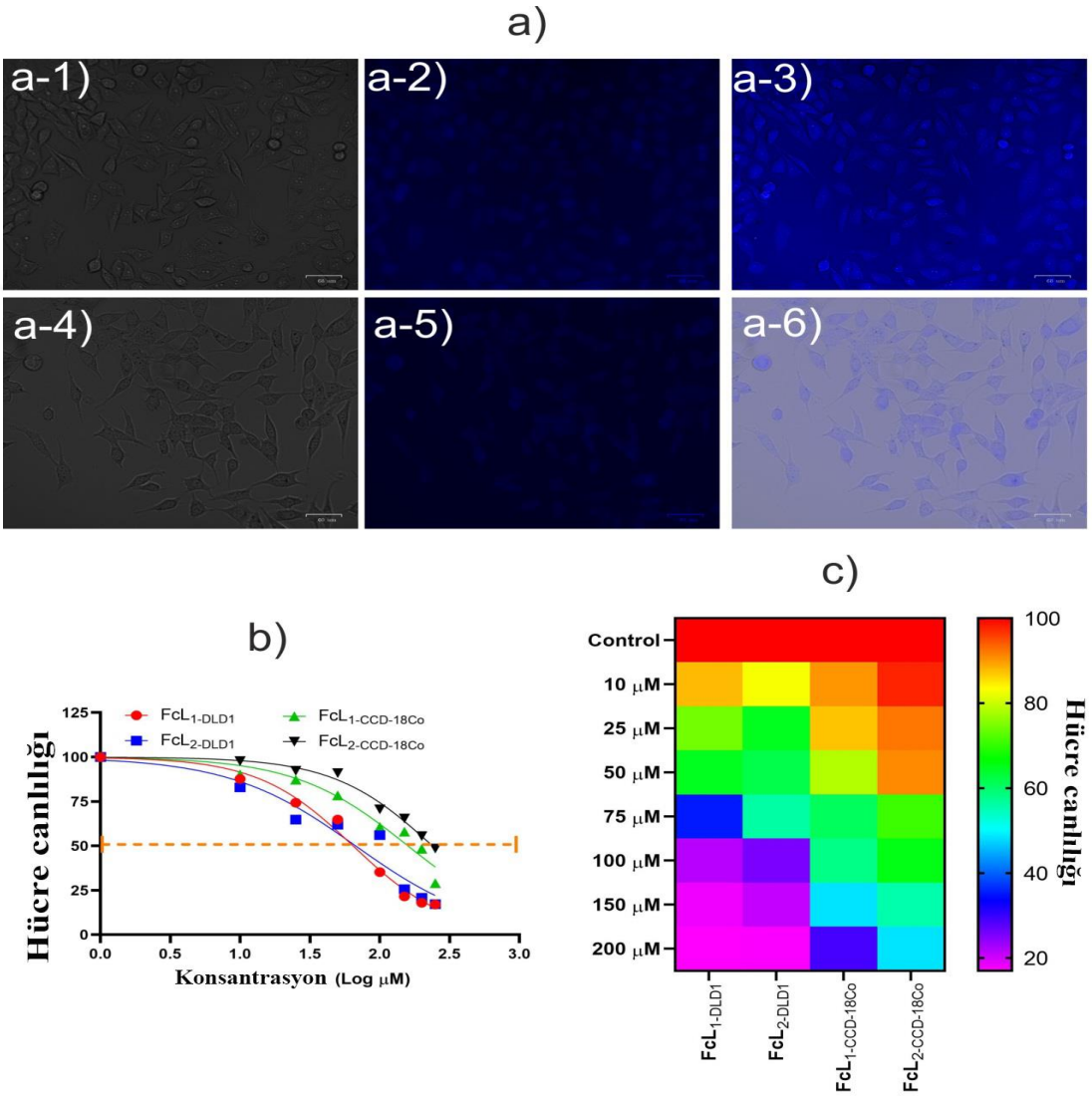
Ferrosen-kumarin türevi bileşiklerin, DLD-1 ve CCD-18Co hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkileri belirledi. Bu hücreler daha sonra IC_{50} değerlerini hesaplamak için 0-200 μM'nin farklı konsantrasyonlarında sentezlenen bileşiklerle etkileşime girdi (Şekil 4.5). Bu bileşikler, doza bağlı bir şekilde DLD-1 ve CCD-18Co hücrelerinin proliferasyonunu etkiler ve IC_{50} değeri, elde edilen Sigmodial diyagrama göre hesaplanır (Tablo 4.3). Deney sonuçlarına göre sentezlenen bileşiklerin, insan kolon kanseri hücrelerinde yüksek bir sitotoksik etki oranına sahip olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda normal epitel hücresi üzerinde de DLD-1 hücrelerine oranla oldukça düşük sitotoksik etkiye sahip olduğu bulundu. Bu maddeler sadece kanser hücrelerine etki eder ve seçilen konsantrasyonda sağlıklı hücrelere zarar vermez.

Tablo 4.3. Kolon kanser hücrelerisinde anti kanser ajanların IC_{50} (μM) değerleri

Hücre Tipi	**FcL_1**	**FcL_2**
CCD-18Co	159.3	238.6
DLD-1	64.3	67.1

Ferrosen bazlı bileşikler, göğüs, akciğer ve böbrek kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli insan kanserli hücrelerin çoğalmasına karşı kullanılmıştır (Wais, 2008; Guk ve ark., 2018). Kansere karşı cisplatin kompleksleri en eski ve en etkili kemoterapötik ilaçlardan biridir (Jamieson, 1999; Siddik, 2002). DLD-1 hücrelerinin IC_{50} değeri cisplatin kompleksi için 30.5 μM olduğu bulunmuştur (Hu ve ark., 2015). Cisplatin komplekslerinin kanser tedavisinde sıklıkla kullanılmasına rağmen nefrotoksisite, bağırsak ve hormonal hasar gibi insan sağlığı üzerinde çok ciddi yan etkileri vardır

(Pabla ve Dong, 2012) (Ferlay ve ark., 2019). Bu nedenle, ciddi yan etkileri olan yüksek derecede toksik bir kimyasal bileşik yerine, sağlıklı dokular üzerinde en az toksik etkiye sahip orta etkili bir madde tercih edilmelidir. Bu tez kapsamında sentezlediğimiz bileşiklerin, hücrelerin dış zarından nüfuz edebileceği ve hem sitoplazmada hem de çekirdeğin içinde lokalize olabileceği sonucuna varılmıştır. (Şekil 4.5a).



Şekil 4.5. DLD-1 ve CCD-18Co hücreleri üzerinde FcL_1 ve FcL_2'nin sitotoksisitesi ve biyo görüntülemesi. **a)** Floresan görüntüler ve karşılık gelen parlak alan iletim görüntüleri: Parlak alan (sol paneller, (a-1 ve a-4)), (orta, (a-2 ve a-5)) ve parlak alanın çakışması ve floresan görüntüler (sağ paneller, (a-3 ve a-6)). Hücreler, 5 uM bileşik işleme tabi tutuldu. Büyütme 20 x ve ölçek 60 nm'dir. **b)** FcL_1 ve FcL_2' nin DLD-1 ve CCD-18Co hücreleri, DLD-1 ve CCD-18Co hücrelerinin canlılığı ve proliferasyonu üzerindeki etkileri. Hücre canlılığını belirlemek için Alamar Blue analizi kullanıldı ve hücre canlılığına karşı FcL_1 ve FcL_2 konsantrasyonunun sigmoidal grafiğinden IC_{50} değerleri belirlendi**. c)** FcL_1 ve FcL_2' nin ısı haritası analizi. DLD-1 ve CCD-18Co hücreleri, çeşitli konsantrasyonlarda bileşiklerleyapıldı. Deneyler üç kez yapıldı ve sonuçlar ortalama ± SD (n = 3) olarak bildirildi. Pembe (En Düşük) ila Kırmızı (En Yüksek) olarak temsil edilen hücre yoğunluğu.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Bu tez çalışmasında, ferrosenkarboksialdehit bileşiğinden yola çıkılarak kumarin içeren ferrosen türevi bileşikler sentezlenmiştir.
- Sentetik bileşiklerin, IR, UV, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrometrisinin yapısı ile karakterize edilir.
- Tez kapsamında sentezlediğimiz bileşiklerin kolon kanseri hücrelerinde sitotoksik ve antiproliferatif etkileri incelenmiştir. Çalışmada kolon kanseri hücre hattı DLD-1 ve insan sağlıklı kolon epitel hücre hattı olan CCD-18Co hücreleri kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin biyoaktif özelliklerinden dolayı sağlıklı kolon epitel hücreleri üzerinde çok az sitotoksik etki gösterirken, metastatik kolon kanseri hücreleri üzerinde önemli bir sitotoksik etki göstermiştir.
- Bileşiklerin hücrede lokalizasyonu, floresan mikroskobu ile tespit edildi. *In vitro* hücre lokalizasyon çalışmaları sonucunda, her iki bileşiğin de hem sitoplazmada hem de hücrenin çekirdeğinde bulunduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, yeni sentezlenen bileşiklerin insan kolerektal kanser hücrelerine sitotoksik etkisi, yeni bir ilaç adayı olması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

Abd-Elzaher, M. M., Shakdofa, M. M., Mousa, H. A. ve Moustafa, S. A., 2014, Synthesis, characterization and biological activity of some ferrocenyl complexes containing antipyrine moiety, *SOP Trans Appl Chem*, 1, 42-52.

Açıkalın, S., 2003, Synthesis of ferrocenyl quinones and ferrocenyl based burning rate catalysts.

Alghool, S., 2010, Metal complexes of azo coumarin derivative: synthesis, spectroscopic, thermal, and antimicrobial studies, *Journal of Coordination Chemistry*, 63 (18), 3322-3333.

Angelescu, E., Pavel, O. D., Birjega, R., Zăvoianu, R., Costentin, G. ve Che, M., 2006, Solid base catalysts obtained from hydrotalcite precursors, for Knoevenagel synthesis of cinamic acid and coumarin derivatives, *Applied Catalysis A: General*, 308, 13-18.

Arslanbaş, D., 2008, Kocaeli'nde konut, işyeri ve okullarda uçucu organik bileşiklerin belirlenmesi.

Baykan, A. R., 2019, Dikarboksisulfonamid türevlerinin sentezi ve karbonik anhidraz (hCA I ve hCA II) enzimleri üzerine etkisinin incelenmesi, *Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Baykara, O., 2016, Kanser tedavisinde güncel yaklaşimlar, *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5 (3), 154-165.

Behrman, E. ve Edwards, J. O., 1967, Nucleophilic displacement on peroxide oxygen and related reactions, *Progress in Physical Organic Chemistry, Interscience, New York*, 4, 93-123.

Berlin, J., Dewick, P., Barz, W. ve Grisebach, H., 1972, Biosynthesis of coumestrol in Phaseolus aureus, *Phytochemistry*, 11 (5), 1689-1693.

Blackadar, C. B., 2016, Historical review of the causes of cancer, *World journal of clinical oncology*, 7 (1), 54.

Çamur, M., 2005, Bazı 4-Hidroksifenilasetikasit türevi ftalosiyanin metal komplekslerinin sentesi ve yapılarının spektroskopik yöntemlerle aydınlatılması.

Çamur, M., Esenpınar, A. A., Özkaya, A. R. ve Bulut, M., 2011, Synthesis, characterization, spectroscopic and electrochemical properties of phthalocyanines substituted with four 3-ferrocenyl-7-oxycoumarin moieties, *Journal of organometallic chemistry*, 696 (9), 1868-1873.

Chen, J., Liu, W., Zhou, B., Niu, G., Zhang, H., Wu, J., Wang, Y., Ju, W. ve Wang, P., 2013, Coumarin-and rhodamine-fused deep red fluorescent dyes: synthesis, photophysical properties, and bioimaging in vitro, *The Journal of organic chemistry*, 78 (12), 6121-6130.

Chen, P., Liu, C., Hu, J., Zhang, H. ve Sun, R., 2018, Design, synthesis and fungicidal activity studies of 3-ferrocenyl-N-acryloylmorpholine, *Journal of organometallic chemistry*, 854, 113-121.

Cuzick, J., Powles, T., Veronesi, U., Forbes, J., Edwards, R., Ashley, S. ve Boyle, P., 2003, Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials, *The Lancet*, 361 (9354), 296-300.

Deveci, P. ve Taner, B. J. I. C. A., 2013, Synthesis, spectroscopic, and cyclic voltammetric studies of ferrocene containing vic-dioxime ligand and its complexes with Ni (II), Cu (II), Co (II), Cd (II) and Zn (II), 405, 326-330.

DeVita, V., Theodore, S. ve Rosenberg, S., 2008, Devita, Hellman and Rosenbergs Cancer: Principles, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.

Dy, G. K. ve Adjei, A. A., 2006, Principles of chemotherapy, In: Oncology, Eds: Springer, p. 14-40.

El-Kemary, M. ve Rettig, W., 2003, Multiple emission in coumarins with heterocyclic substituents, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 5 (23), 5221-5228.

Erdoğan, G., 2014, Benzimidazol halkası içeren polimerlerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D., Piñeros, M., Znaor, A. ve Bray, F. J. I. j. o. c., 2019, Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods, 144 (8), 1941-1953.

Guk, D., Krasnovskaya, O., Dashkova, N., Skvortsov, D., Rubtsova, M., Dyadchenko, V., Yudina, E., Kosarev, M., Soldatov, A. ve Shapovalov, V. J. D. T., 2018, New ferrocene-based 2-thio-imidazol-4-ones and their copper complexes. Synthesis and cytotoxicity, 47 (48), 17357-17366.

Hu, F., Wei, F., Wang, Y., Wu, B., Fang, Y. ve Xiong, B. J. J. o. p. s., 2015, EGCG synergizes the therapeutic effect of cisplatin and oxaliplatin through autophagic pathway in human colorectal cancer cells, 128 (1), 27-34.

Hu, X.-L., Gao, C., Xu, Z., Liu, M.-L., Feng, L.-S. ve Zhang, G.-D., 2018, Recent development of coumarin derivatives as potential antiplasmodial and antimalarial agents, *Current topics in medicinal chemistry*, 18 (2), 114-123.

Jain, P. ve Joshi, H., 2012, Coumarin: chemical and pharmacological profile, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2 (6), 236-240.

Jamieson, E. J. R., 1999, Lippard, SJ Chem, 99, 2467.

Joubert, J., Foka, G. B., Repsold, B. P., Oliver, D. W., Kapp, E. ve Malan, S. F., 2017, Synthesis and evaluation of 7-substituted coumarin derivatives as multimodal monoamine oxidase-B and cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease, *European journal of medicinal chemistry*, 125, 853-864.

Jung, J.-C., Lee, J.-H., Oh, S., Lee, J.-G. ve Park, O.-S., 2004, Synthesis and antitumor activity of 4-hydroxycoumarin derivatives, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14 (22), 5527-5531.

Kealy, T. ve Pauson, P., 1951, A new type of organo-iron compound, *Nature*, 168 (4285), 1039-1040.

King, A. J., Zatsikha, Y. V., Blessener, T., Dalbec, F., Goff, P. C., Kayser, M., Blank, D. A., Kovtun, Y. P. ve Nemykin, V. N., 2019, Ultrafast electron-transfer in a fully conjugated coumarin-ferrocene donor-acceptor dyads, *Journal of organometallic chemistry*, 887, 86-97.

Kostova, I. P., Manolov, I. I., Nicolova, I. N. ve Danchev, N. D., 2001, New metal complexes of 4-methyl-7-hydroxycoumarin sodium salt and their pharmacological activity, *Il Farmaco*, 56 (9), 707-713.

Kowalski, K., Koceva-Chyła, A., Szczupak, Ł., Hikisz, P., Bernasińska, J., Rajnisz, A., Solecka, J. ve Therrien, B. J. J. o. O. C., 2013, Ferrocenylvinyl-flavones: Synthesis, structure, anticancer and antibacterial activity studies, 741, 153-161.

Kumar, V., Cotran, R. ve Robins, S., 1992, Basic Pathology. ED. 5th, WB Saunders Company.

Lake, B., 1999, Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment, *Food and Chemical Toxicology*, 37 (4), 423-453.

Larik, F. A., Saeed, A., Fattah, T. A., Muqadar, U. ve Channar, P. A., 2017, Recent advances in the synthesis, biological activities and various applications of ferrocene derivatives, *Applied Organometallic Chemistry*, 31 (8), e3664.

Majić, M., 2017, 1, 2, 3-triazole-bridged coumarin-ferrocene conjugates: synthesis and spectroscopic characterization, *Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu*.

Maxwell, A., 1993, The interaction between coumarin drugs and DNA gyrase, *Molecular Microbiology*, 9 (4), 681-686.

Meunier, P., Ouattara, I., Gautheron, B., Tirouflet, J., Camboli, D. ve Besancon, J., 1991, Synthesis, Characterization and Cytotoxic Properties of the First "Metallocenonucleosides", *ChemInform*, 22 (32), no-no.

Miri, R., Nejati, M., Saso, L., Khakdan, F., Parshad, B., Mathur, D., Parmar, V. S., Bracke, M. E., Prasad, A. K. ve Sharma, S. K., 2016, Structure–activity relationship studies of 4-methylcoumarin derivatives as anticancer agents, *Pharmaceutical biology*, 54 (1), 105-110.

Mochida, T., Okazawa, K. ve Horikoshi, R., 2006, Metal complexes from 1, 1′-di (pyrazinyl) ferrocene: coordination polymers and bridged diferrocenes, *Dalton Transactions* (5), 693-704.

Pabla, N. ve Dong, Z. J. O., 2012, Curtailing side effects in chemotherapy: a tale of PKCδ in cisplatin treatment, 3 (1), 107.

Pelkonen, O., Raunio, H., Rautio, A., Pasanen, M. ve Lang, M., 1997, The metabolism of coumarins: In; Coumarins: Biology, Applications and mode of action, Wiley, p.

Prensipler, D. K. K. T., 2000, İn: Topuz E, Aydıner A, Karadeniz AN; eds, *Klinik Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitisü Yayınları*, 34-47.

Quintana, C., Klahn, A. H., Artigas, V., Fuentealba, M., Biot, C., Halloum, I., Kremer, L. ve Arancibia, R. J. I. C. C., 2015, Cyrhetrenyl and ferrocenyl 1, 3, 4-thiadiazole derivatives: Synthesis, characterization, crystal structures and in vitro antitubercular activity, 55, 48-50.

Refat, M. S., El-Deen, I. M., Anwer, Z. M. ve El-Ghol, S., 2009, Bivalent transition metal complexes of coumarin-3-yl thiosemicarbazone derivatives: Spectroscopic, antibacterial activity and thermogravimetric studies, *Journal of Molecular Structure*, 920 (1-3), 149-162.

Ringer, D. ve Schnipper, L., 2001, Principles of Cancer Biology. İn: Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T; eds, *Clinical Oncology Atlanta: American Cancer Society*, 21-35.

Ristic-Petrovic, D., Anderson, D. J., Torkelson, J. R., McDonald, R. ve Cowie, M., 2003, Olefin binding in a binuclear iridium complex as a function of fluorine substitution: Ethylene to tetrafluoroethylene, *Organometallics*, 22 (23), 4647-4657.

Rochow, E. G., Hurd, D. T., Lewis, R. N. ve Blatt, A., 1957, The chemistry of organometallic compounds, *Journal of The Electrochemical Society*, 104 (11), 236C.

Rodionov, A. N., Zherebker, K. Y., Korlyukov, A. A., Arhipov, D. E., Peregudov, A. S., Ilyin, M. M., Ilyin Jr, M. M., Nikitin, O. M., Morozova, N. B. ve Simenel, A. A. J. J. o. O. C., 2015, Synthesis, structure and enantiomeric resolution of ferrocenylalkyl mercaptoazoles. Antitumor activity in vivo, 783, 83-91.

Sethna, S. M. ve Shah, N. M., 1945, The Chemistry of Coumarins, *Chemical Reviews*, 36 (1), 1-62.

Sharma, V. ve Piwnica-Worms, D., 1999, Metal complexes for therapy and diagnosis of drug resistance, *Chemical reviews*, 99 (9), 2545-2560.

Siddik, Z. H., 2002, Biochemical and molecular mechanisms of cisplatin resistance, In: Clinically Relevant Resistance in Cancer Chemotherapy, Eds: Springer, p. 263-284.

Siegel, R. L., Miller, K. D. ve Jemal, A., 2015, Cancer statistics, 2015, *CA: a cancer journal for clinicians*, 65 (1), 5-29.

Späth, E., 1937, Die natürlichen Cumarine, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 70 (6), A83-A117.

Sundararajan, M., Jeyakumar, T., Anandakumaran, J. ve Selvan, B. K., 2014, Synthesis of metal complexes involving Schiff base ligand with methylenedioxy moiety: Spectral, thermal, XRD and antimicrobial studies, *Spectrochimica acta part A: molecular and biomolecular spectroscopy*, 131, 82-93.

Terry, L. E. ve Schoeppel, R. J., 1976, Hydride-dehydride power system and methods, Google Patents.

Testa, R., Testa, E., Giannini, E., Botta, F., Malfatti, F., Chiarbonello, B., Fumagalli, A., Polegato, S., Podesta, E. ve Romagnoli, P., 2003, Trans-catheter arterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma in patients with viral cirrhosis: role of combined staging systems, Cancer Liver Italian Program (CLIP) and Model for End-stage Liver Disease (MELD), in predicting outcome after treatment, *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 17 (12), 1563-1569.

Top, S., Dauer, B., Vaissermann, J. ve Jaouen, G., 1997, Facile route to ferrocifen, 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)]-1-(phenyl-2-ferrocenyl-but-1-ene), first organometallic analogue of tamoxifen, by the McMurry reaction, *Journal of organometallic chemistry*, 541 (1-2), 355-361.

Top, S., Vessieres, A., Cabestaing, C., Laios, I., Leclercq, G., Provot, C. ve Jaouen, G., 2001, Studies on organometallic selective estrogen receptor modulators.(SERMs) Dual activity in the hydroxy-ferrocifen series, *Journal of organometallic chemistry*, 637, 500-506.

Top, S., Vessières, A., Leclercq, G., Quivy, J., Tang, J., Vaissermann, J., Huché, M. ve Jaouen, G., 2003, Synthesis, biochemical properties and molecular modelling studies of organometallic specific estrogen receptor modulators (SERMs), the ferrocifens and hydroxyferrocifens: evidence for an antiproliferative effect of hydroxyferrocifens on both hormone-dependent and hormone-independent breast cancer cell lines, *Chemistry–A European Journal*, 9 (21), 5223-5236.

Torres, J. C., Pilli, R. A., Vargas, M. D., Violante, F. A., Garden, S. J. ve Pinto, A. C., 2002, Synthesis of 1-ferrocenyl-2-aryl (heteroaryl) acetylenes and 2-ferrocenylindole derivatives via the Sonogashira–Heck–Cassar reaction, *Tetrahedron*, 58 (22), 4487-4492.

Wais, P. E. J. N., 2008, fMRI signals associated with memory strength in the medial temporal lobes: A meta-analysis, 46 (14), 3185-3196.

Wei, J.-N., Jia, Z.-D., Zhou, Y.-Q., Chen, P.-H., Li, B., Zhang, N., Hao, X.-Q., Xu, Y. ve Zhang, B., 2019, Synthesis, characterization and antitumor activity of novel ferrocene-coumarin conjugates, *Journal of organometallic chemistry*, 902, 120968.

Wilkinson, G., Rosenblum, M., Whiting, M. ve Woodward, R., 1952, The structure of iron bis-cyclopentadienyl, *Journal of the American Chemical Society*, 74 (8), 2125-2126.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Aysha Hasan Mahmood Mahmood

Uyruğu :Irak

Doğum Yeri ve Tarihi :16.10.1990 –Irak/Kerkük

Telefon : 05525575593

Faks :

e-mail : ayshe6162@gmail.com

EĞİTİM

DereceAdı, İlçe, İl Bitirme Yılı

Lise : Kerkük Kız lisesi

Üniversite : Tikrit Üniversite

Yüksek Lisans :

İŞ DENEYİMLERİ

UZMANLIK ALANI

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR