



**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ AZOMETİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Ayşegül ŞANLI

**Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM
İkinci Danışman : Prof. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ**

**FARMASÖTİK BİLİMLER
ANA BİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Şubat 2026
Her Hakkı Saklıdır.**

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ AZOMETİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Ayşegül ŞANLI

**Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM
İkinci Danışman : Prof. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ**

**FARMASÖTİK BİLİMLER
ANA BİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Şubat 2026
Her Hakkı Saklıdır**

Bilimsel Etiğe Uygunluk

“Yeni Azometin Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 04/02/2026

Ayşegöl ŞANLI

ÖZET

Yüksek Lisans

YENİ AZOMETİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Ayşegül ŞANLI

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Bilimler Ana bilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM
İkinci Danışman : Prof. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ

Amaç: Bu tez çalışmasında, bir Schiff bazı ligandının ve bu ligandın farklı geçiş metallerine ait komplekslerinin sentezlenmesi, yapısal özelliklerinin aydınlatılması ve özellikle meme kanseri hücre hattı (MCF-7) üzerindeki biyolojik etkilerinin *in vitro* koşullarda değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Sentezlenen ligand ve metal komplekslerinin yapısal karakterizasyonu elementel analiz, FT-IR, NMR, UV-Vis., XRD, SEM gibi teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Biyolojik aktivite değerlendirmeleri ise hücre kültürü koşullarında yürütülmüş ve bileşiklerin hücre canlılığı üzerindeki etkileri MTT yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca moleküler kenetlenme çalışmaları, CuL₂ bileşiğinin asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleri ile olası bağlanma modları ve etkileşim özellikleri incelenmiştir.

Bulgular: Bir salisilaldehit türevi olan 4-metoksi-2-hidroksibenzaldehit ile 2-amino-4-klorofenolün kondenzasyon reaksiyonu sonucunda bir Schiff bazı ligandı sentezlenmiş; elde edilen ligandın uygun koşullar altında metal asetat tuzları ile reaksiyona sokulmasıyla metal kompleksleri hazırlanmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları enstrümantal analiz yöntemleri ile aydınlatılmış ve önerilen moleküler yapılarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca bileşiklerin *in vitro* biyolojik aktiviteleri belirlenerek sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir.

Sonuç: Sentez ve karakterizasyon çalışmalarının ardından, MCF-7 hücre hattında yapılan hücre kültürü çalışmaları Schiff bazı metal komplekslerinin, serbest liganda kıyasla hücreler üzerinde belirgin derecede daha güçlü sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, metal içeren Schiff bazı komplekslerinin potansiyel antikanser ajanlar olarak değerlendirilebileceğini desteklemekte olup, bu bileşiklerin terapötik etkinliklerinin daha ileri *in vivo* çalışmalarla ayrıntılı biçimde incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

2026, 85 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Aminofenol, Antiproliferatif Aktivite, Ligand, Metal Kompleks, Schiff Bazı

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF NEW AZOMETHIN COMPOUNDS

Ayşegül ŞANLI

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Sciences

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Sümeyra TUNA YILDIRIM
Second Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ

Aim: This thesis aims to synthesize a Schiff base ligand and its complexes with different transition metals, elucidate their structural properties, and evaluate their biological effects, particularly on the breast cancer cell line (MCF-7), under in vitro conditions.

Material and Method: Structural characterization of the synthesized ligand and metal complexes was performed using techniques such as elemental analysis, FT-IR, NMR, UV-Vis., XRD, and SEM. Biological activity evaluations were carried out under cell culture conditions, and the effects of the compounds on cell viability were determined using the MTT method. In addition, molecular docking studies were conducted to investigate the possible binding modes and interaction properties of the CuL2 compound with acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes.

Results: Schiff base ligand was synthesized by the condensation reaction of 4-methoxy-2-hydroxybenzaldehyde, a salicylaldehyde derivative, with 2-amino-4-chlorophenol; metal complexes were prepared by reacting the resulting ligand with metal acetate salts under appropriate conditions. The structures of all synthesized compounds were elucidated using instrumental analysis methods, and results consistent with proposed molecular structures were obtained. In addition, the in vitro biological activities of the compounds were determined, and their cytotoxic effects were evaluated.

Conclusion: After synthesis and characterization studies, cell culture studies in the MCF-7 cell line revealed that Schiff base metal complexes exhibited significantly stronger cytotoxic effects on cells compared to the free ligand. These findings support the evaluation of metal-containing Schiff base complexes as potential anticancer agents, and indicate that their therapeutic efficacy should be investigated in detail through further in vivo studies.

2026, 85 Pages

Keywords: Aminophenol, Antiproliferative Activity, Ligand, Metal Complex, Schiff Base

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde bilgi birikimi, rehberliği ve her daim yanımda hissettirdiği desteğiyle en büyük paya sahip olan kıymetli danışmanlarım Dr. Öğr. Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM ve Prof. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ'e en içten teşekkürlerimi sunmak isterim.

Bu süreçte katkı ve destekleriyle çalışmamı zenginleştiren Prof. Dr. Ahmet ALTAY, Dr. Esmâ Kübra KAĞAN YENİÇERİ ve değerli ekibine teşekkür ederim. Onların yapıcı görüşleri ve yönlendirmeleri, çalışmanın bilimsel derinliğine önemli katkılar sunmuştur.

Ayrıca birlikte üretmenin heyecanını ve sorumluluğunu paylaştığım tez ekibi arkadaşlarıma, sürecin zorluklarını kolaylaştıran ve desteklerini daima yanımda hissettiğim dostlarıma ve sevdiklerime teşekkür ederim. Varlıkları, bu yolculuğu daha anlamlı ve sürdürülebilir kılmıştır.

Hayatım boyunca olduğu gibi bu süreçte de sabırları, inançları ve karşılıksız destekleriyle her zaman yanımda olarak bu çalışmanın arkasındaki en büyük güç olan sevgili eşime ve aileme de teşekkürlerimi sunuyorum.

Sürecin her aşamasında katkı sunan tüm kişi ve kurumlara gönülden teşekkür ederim.

Ayşegül ŞANLI

Şubat, 2026

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Tez Kabul ve Onay.....	i
Bilimsel Etiğe Uygunluk	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Schiff Bazları (İminler).....	3
2.1.1.Schiff Bazlarının Tarihçesi.....	4
2.1.2.Schiff Bazlarının Sınıflandırılması.....	4
2.1.3. Schiff Bazlarının Genel Özellikleri.....	5
2.1.4. Schiff Bazlarının Biyolojik Özellikleri.....	6
2.1.5. Schiff Bazlarının Sentez Yöntemleri.....	7
2.1.6. Schiff Bazlarının Tepkimeleri.....	11
2.2. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri.....	13
2.3. Kanser	13
2.3.1. Meme Kanseri.....	24
2.3.2. Schiff Bazlarının Kanser Tedavisindeki Önemi	27
2.4. Literatür Araştırması.....	31
3. MATERYAL ve METOT.....	46
3.1. Kullanılan Materyaller	46
3.2. Sentez Çalışmaları.....	47
3.2.1.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Sentezi.....	47
3.2.2.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Kobalt(II) Kompleksinin Sentezi.....	47
3.2.3.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Nikel(II) Kompleksinin Sentezi....	48
3.2.4.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Bakır(II) Kompleksinin Sentezi ...	49
3.2.5.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Çinko(II) Kompleksinin Sentezi ...	50

3.3. Moleküler Kenetlenme Çalışmaları.....	51
3.4. <i>In Vitro</i> Antikanser Çalışmaları.....	52
4. BULGULAR.....	55
4.1.4-Metoksisilisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligand ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu.....	55
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR.....	68
ÖZGEÇMİŞ.....	71



ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Schiff Bazının Genel Yapısı	3
Şekil 2.2. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması.....	8
Şekil 2.3. Normal Hücre ile Kanserli Hücre Görünümü	17
Şekil 2.4. Normal Hücre ile Kanserli Hücre Bölünmesi	17
Şekil 2.5. Kanserlin On Temel Özelliği	19
Şekil 2.6. Schiff Bazı Ligandlarının Sentezi	32
Şekil 2.7. Bileşik 3b (yeşil çubuk) MAO-B'nin Bağlanma Bölgesindeki Kalıntılarla Etkileşime Girmesi (PDB kodu: 2V60).....	33
Şekil 2.8. Sentezlenen Ligandının Optimize Edilmiş Geometrisi ve Bağlanma Etkileşimleri.....	34
Şekil 2.9. p-Vanilin Schiff Bazı 4g'nin IC ₅₀ Değeri ile 48 Saat Sonra MCF-7 Hücrelerindeki Apoptotik Hücrelerin Oranı, Kontrol MCF-7 Hücreleri İle Karşılaştırması	35
Şekil 2.10. HNP Ligandı ile Komplekslerin Sentezi ve (A) VO(II) Kompleksinin Moleküler Yerleştirme Etkileşimlerinin 2B ve (B) 3B Diyagramları.....	37
Şekil 2.11. Sentezlenen Schiff Bazı Bileşiklerin Moleküler Kenetlenme Çalışmaları.....	38
Şekil 2.12. (a) 3a, (b) 3b, (c) 3c ve (d) 3d Bileşiklerinin <i>S. Aureus</i> Kaynaklı DHFR Enzimi İle Bağlanma Modu ve Etkileşimlerin Odaklanmış Görünümü ...	40
Şekil 2.13. Schiff bazı ve metal komplekslerinin sığır serum albumini ile üç boyutlu (3D) bağlanma etkileşimi.....	43
Şekil 2.14. H ₂ L ve Metal Komplekslerinin Moleküler Docking Çalışmaları	44
Şekil 2.15. Sentezlenen Bileşiklerin Moleküler Docking Çalışmaları.....	45
Şekil 3.1. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol (LH)	47
Şekil 3.2. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Co(II) Kompleksi ...	48
Şekil 3.3. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Ni(II) Kompleksi	49
Şekil 3.4. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Cu(II) Kompleksi....	50
Şekil 3.5. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Zn(II) Kompleksi....	51
Şekil 3.6. Hücre Sayımının Yapıldığı Thoma Lamı	53
Şekil 4.1. Ligandının IR Spektrumu	56
Şekil 4.2. Ligandın ¹ H-NMR Spektrumu	56
Şekil 4.3. Ligandın ¹³ C-NMR Spektrumu	57
Şekil 4.4. Ligandın UV-Vis. Spektrumu	57
Şekil 4.5. Ligandın SEM Görüntüleri	58

Şekil 4.6. Ligandın XRD Kırınım Desenleri	58
Şekil4.7. Moleküler Kenetlenme Sonucunda Elde Edilen CuL ₂ – AChE (PDBID:7XN1) Etkileşim Diyagramı	58
Şekil 4.8. Moleküler Kenetlenme Sonucunda Elde Edilen CuL ₂ –BChE (PDB ID: 4BDS) Etkileşim Diyagramı	58



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Ligand ve Metal Komplekslerinin Analitik ve Fiziksel Verileri	55
Tablo 4.2. Sentezlenen Bileşiklerin İnsan Meme Kanseri Hücre Hattına (MCF-7) Karşı İnhibisyon Konsantrasyonları (IC_{50} : μM)	60



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

A	Absorbans
α	Alfa
R	Alkil
β	Beta
σ	Delta
d	Dublet
°C	Derece Santigrad
dⁿ	Elektron Konfigurasyonu
ϵ	Epsilon
g	Gram
°K	Kelvin
δ	Kimyasal Kayma
λ_{max}	Maksimum Dalga Boyu
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
ppm	Milyonda Bir
m	Multiplet
nm	Nanometre
n	Ortaklanmamış elektron çifti
<i>o</i>	Orto
<i>p</i>	Para
cm	Santimetre
δ	Sigma
s	Singlet
%	Yüzde

Kısaltmalar

Ar	Aril
Arom.	Aromatik
B.M.	Bohr Magneton
DMF	Dimetil Formamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DMSO-d₆	Dötero Dimetil Sülfoksit
CDCl₃	Dötero Kloroform
E.n.	Erime Noktası
EtOH	Etil Alkol
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
IC₅₀	İnhibisyon Konsantrasyonu
¹³C-NMR	Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
L	Ligand
M	Metal
Me	Metil
M.A.	Molekül Ağırlığı
Salen	N,N'-etilenbis-salisiledendiimin
¹H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	Termogravimetrik Analiz
XRD	X-Işınları Difraksiyonu
UV-Vis.	Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Kanser hastalıkları, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde halk sağlığını tehdit eden en önemli küresel sorunlardan biri olmayı sürdürmektedir. Yaşam süresindeki değişim, çevresel faktörler, genetik yatkınlıklar ve yaşam tarzına bağlı etmenler, kanser insidansının her geçen yıl yükselmesine neden olmaktadır. Günümüzde kanser tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi temel yaklaşımlar uygulanmakla birlikte, bu yöntemlerin sınırlı seçiciliği ve ciddi yan etkileri, tedavi başarısını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Özellikle kemoterapötik ajanların sağlıklı hücreleri de etkilemesi, çoklu ilaç direnci gelişimi ve uzun dönem toksik etkiler, yeni ve daha güvenli antikanser moleküllerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu amaçla sentetik veya yarı sentetik küçük moleküller, modern ilaç tasarımı çalışmalarının merkezinde yer almaktadır. Yapısal olarak çeşitlendirilebilen, biyolojik hedeflerle özgün etkileşimler kurabilen ve farmakolojik özellikleri optimize edilebilen molekül sınıfları, antikanser ilaç geliştirme süreçlerinde özellikle tercih edilmektedir. Schiff bazları, bu özellikleri bünyesinde barındıran ve son yıllarda antikanser araştırmalarında giderek artan öneme sahip bileşik gruplarından biridir.

Schiff bazları, aldehit veya ketonların birincil aminlerle kondenzasyonu sonucu oluşan ve imin ($-C=N-$) grubunu içeren bileşiklerdir. Bu fonksiyonel grup, Schiff bazlarına yalnızca kimyasal reaktivite kazandırmakla kalmamakta, aynı zamanda biyolojik sistemlerle etkileşimlerini de belirleyici rol oynamaktadır. İmin azotunun elektron yoğunluğu, hidrojen bağı kurabilme yeteneği ve konjuge sistemlere dahil olabilmesi, bu bileşiklerin biyomakromoleküllerle etkileşimini kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle Schiff bazları, farmasötik kimya açısından “biyolojik olarak aktif iskelet yapıları” arasında değerlendirilmektedir.

Literatürde Schiff bazlarının geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olduğu bildirilmektedir. Antimikrobiyal, antibakteriyel ve antifungal etkilerinin yanı sıra antioksidan, antipiretik, antiinflamatuvar ve antidiabetik aktivitelerine dair çalışmalar da

mevcuttur. Bununla birlikte, özellikle son yıllarda Schiff bazlarının antikanser potansiyeline yönelik çalışmalar belirgin biçimde artmıştır. Farklı yapısal özelliklere sahip Schiff bazı türevlerinin meme, akciğer, kolon, prostat ve lösemi gibi çeşitli kanser hücre hatları üzerinde dikkate değer sitotoksik etkiler sergilediği rapor edilmiştir.

Schiff bazlarının antikanser etkilerinin mekanizmaları çok yönlüdür ve moleküler yapı ile doğrudan ilişkilidir. Bazı Schiff bazı türevlerinin kanser hücrelerinde hücre döngüsünü G_0/G_1 veya G_2/M fazlarında durdurduğu, böylece hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, mitokondriyal yolak üzerinden apoptozu indükleyen Schiff bazlarının, kaspaz aktivasyonunu artırarak programlı hücre ölümünü tetiklediği bildirilmiştir. Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin seviyesini yükselten bazı Schiff bazlarının, oksidatif stres aracılığıyla kanser hücrelerinde DNA hasarına yol açtığı da literatürde yer almaktadır.

Schiff bazlarının antikanser aktivitesini belirleyen en önemli faktörlerden biri, yapılarının kolaylıkla modifiye edilebilmesidir. Aromatik veya heteroaromatik halkalar, elektron verici ya da elektron çekici sübstitüentler ve farklı yan zincirler aracılığıyla moleküler yapı üzerinde yapılan değişiklikler, bileşiklerin lipofilitesini, hücre içine giriş yeteneğini ve biyolojik hedeflere olan afinitesini doğrudan etkilemektedir. Bu durum, Schiff bazlarının yapı-aktivite ilişkilerinin sistematik olarak incelenmesine olanak tanımakta ve daha etkili antikanser adaylarının rasyonel biçimde tasarlanmasını mümkün kılmaktadır. Schiff bazlarının antikanser araştırmalarındaki önemini artıran bir diğer kritik unsur ise, metal iyonlarıyla kararlı metal kompleksler oluşturabilmeleridir. Schiff bazı ligandların geçiş metalleriyle oluşturduğu metal komplekslerin, serbest ligandlara kıyasla genellikle daha güçlü sitotoksik aktivite sergilediği bildirilmektedir. Metal merkezinin redoks özellikleri, koordinasyon geometrisi ve biyolojik ortamda oluşturduğu etkileşimler, bu komplekslerin antikanser etkinliğinde belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle bakır (II), nikel (II), kobalt (II) ve çinko (II) içeren Schiff bazı komplekslerinin, kanser hücrelerinde oksidatif stres düzeyini artırarak hücre ölümünü tetiklediği yönünde güçlü bulgular mevcuttur. Güncel çalışmalar, Schiff bazlarının yalnızca yüksek antikanser potansiyel sergilemekle kalmadığını, aynı zamanda bazı türevlerinin normal hücrelere karşı daha düşük toksisite gösterdiğini de ortaya koymaktadır. Bu seçicilik özelliği, Schiff bazlarını klasik kemoterapötik ajanlara kıyasla

daha güvenli ve umut vadeden moleküller haline getirmektedir. Ayrıca, sentezlerinin basit ve maliyet açısından avantajlı olması, bu bileşiklerin ilaç geliştirme süreçlerinde uygulanabilirliğini artırmaktadır. Bu bileşiklerin antikanser etkinlikleri, tek bir yoldan ziyade, birbiriyle ilişkili birden fazla hücresel sürecin eş zamanlı olarak etkilenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Kanser hücrelerine göreceli seçicilik göstermeleri, çoğunlukla hücre zarından geçişi kolaylaştıran lipofilik yapıları ve metal iyonlarıyla kompleksleşme yetenekleri ile ilişkilendirilmektedir.

Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri, hücre içine girdikten sonra nükleik asitlerle doğrudan veya dolaylı etkileşime girebilmektedir. DNA ile gerçekleşen bu etkileşim, replikasyon ve transkripsiyon süreçlerinin aksamasına yol açarak hücre döngüsünün belirli fazlarda durmasına neden olabilmektedir. Bu durum, hızlı bölünen kanser hücreleri için ciddi bir büyüme dezavantajı oluşturmaktadır. Schiff bazı metal komplekslerinde metal merkezinin koordinasyon geometrisi ve redoks özellikleri, DNA bağlanma biçimini ve etki şiddetini belirleyen önemli faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca bazı Schiff bazı metal komplekslerinin hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyesini artırdığı bilinmektedir. Artan oksidatif stres, hücresel antioksidan savunma mekanizmalarının kapasitesini aşarak protein, lipid ve DNA hasarına yol açabilmektedir. Kanser hücrelerinin zaten yüksek metabolik stres altında bulunması, bu tür oksidatif hasarlara karşı daha duyarlı hale gelmelerine neden olmaktadır. Oksidatif stresin artması ve DNA hasarının birikmesi, mitokondriyal fonksiyonların bozulmasını tetikleyebilmektedir. Mitokondriyal membran potansiyelindeki düşüş, sitokrom-c gibi pro-apoptotik faktörlerin sitozole salınmasına yol açarak kaspaz aracılı apoptotik yolların aktive olmasına neden olmaktadır. Bu süreç sonucunda, kanser hücreleri programlı hücre ölümü mekanizması üzerinden elimine edilmektedir.

Sonuç olarak, Schiff bazlarının ve bunların metal komplekslerinin antikanser etkileri; DNA ile etkileşim, oksidatif stres indüksiyonu, mitokondriyal fonksiyonların bozulması ve apoptozun tetiklenmesi gibi birden fazla biyokimyasal sürecin birlikte işlemesiyle açıklanabilmektedir. Bu çok yönlü etki profili, Schiff bazlarını yeni antikanser ajanların tasarımı açısından dikkat çekici adaylar haline getirmektedir.

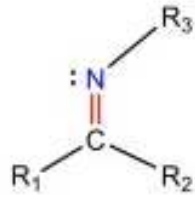
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Schiff Bazları (İminler)

Aldehit ve ketonların primer aminlerle kondenzasyonu sonucunda oluşan ve yapısında karbon azot çift bağı içeren bileşiklere “Azometin Bileşikleri”, karbon azot çift bağından oluşan fonksiyonel guruba ise “Azometin Gurubu” denir (Schiff, 1864; Bingöl, 2019). Azometin bileşikleri ilk kez 1864 yılında Schiff tarafından elde edilmiştir ve o tarihten itibaren de Schiff Bazları olarak bilinmektedir (Schiff, 1864).

Schiff bazları, iyi bir azot donör ligandıdır ve koordinasyon bileşiklerinin mekanizmasında metal iyonlarına bir veya birden fazla elektron çifti sağlamaktadır (Aytemiz, 2019). Bu bileşikler alkil, aril ve heteroaril grupları içeren, $-C=O$ ve $-C=N-$ gibi çeşitli aktif donör bölgelere ev sahipliği yapmaktadır. Geçiş ve iç geçiş metalleri ile karmaşık yapılar oluşturabilme özellikleri, Schiff bazlarını mükemmel kompleks oluşturucu ajanlar haline getirmekte ve bu özellikleriyle de pek çok araştırmacının ilgisini çekmektedir (Lakshmi vd., 2018).

Schiff bazları $R_1R_2C=NR_3$ kapalı formülüne sahip bileşikler olup, genel yapısı Şekil 2.1’de verilmiştir.



Şekil 2.1. Schiff Bazının Genel Yapısı

2.1.1. Schiff Bazlarının Tarihçesi

Azometin bileşikleri, ilk kez 1864 yılında Hugo Schiff tarafından keşfedilmiş ve bu nedenle Schiff bazları olarak da adlandırılmışlardır (Schiff, 1864). Bu bileşikler, aldehit veya ketonlarla birincil aminlerin kondenzasyon reaksiyonları sonucu oluşmaktadır. Schiff, bu yeni bileşik sınıfını tanımlarken, özellikle imin ($-C=N-$) grubunun kimyasal reaktivitesini ve sentezlenme kolaylığını vurgulamıştır. Yirminci yüzyılın başlarından itibaren, azometin bileşiklerinin koordinasyon bileşiği oluşturma yetenekleri nedeniyle metal kompleksleri alanında büyük ilgi görmeye başlamış, 1930'lu yıllarda ise bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri araştırılmaya başlanmıştır. İlk olarak antimikrobiyal, antifungal ve antikanser etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (Bhide vd., 1936). Modern dönemde ise azometin bileşikleri, organik sentezde ara ürün olarak kullanılmalarının yanı sıra farmasötik kimyada yeni ilaç adaylarının tasarımında önemli bir rol üstlenmişlerdir (Kovala-Demertzi vd., 2001). Ayrıca, teorik kimya yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte bu bileşiklerin elektronik yapısı ve reaktivitesi daha ayrıntılı bir şekilde incelenebilmektedir. Schiff bazlarının keşfi ve ilgili çalışmalarından sonra $-NH_2$, H_2N-NH_2 , CN ve C_2O_4 gibi küçük moleküllerin ligand olarak kullanılması yerini yeni ve daha işlevsel bileşiklere bırakmıştır (Bingöl, 2019).

2.1.2. Schiff Bazlarının Sınıflandırılması

Azometin bileşikleri, kimyasal yapıları ve fonksiyonel grupları dikkate alınarak sınıflandırılabilir (Forman, 1964). Bu sınıflandırma, bileşiklerin reaktivitesi, kompleks oluşturma potansiyeli ve biyolojik aktiviteleri hakkında bilgi edinmek açısından önemlidir. Bunlar;

a) Fonksiyonel gruplara göre:

- Alifatik azometinler: Alifatik zincir içeren aldehit ve aminlerden sentezlenirler. Genellikle daha az konjuge yapıya sahip oldukları için aromatik türevlerine göre biyolojik aktivite açısından daha düşük etkilidirler ancak lipofilik özellikleri nedeniyle ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilir.

- Aromatik azometinler: Yapılarında aromatik halkalar içeren aldehit veya aminlerin reaksiyonu sonucu elde edilen bileşiklerdir. Bu tür azometinler, $\pi-\pi$ etkileşimleri ve

konjugasyon özellikleri sayesinde biyolojik aktivitelerde önemli rol oynar. Salisilaldehit ile anilin kondenzasyonundan elde edilen Schiff bazı buna örnek olarak verilebilir, bu bileşikler antimikrobiyal, antibakteriyel, antioksidan, antikanser gibi biyolojik ve farmakolojik aktivite göstermektedir (Singh vd., 2008).

b) Yapısal özelliğe göre:

- Mono-azometin bileşikleri: Molekül başına yalnızca bir $-C=N-$ grubu içerir. Genellikle düşük moleküler ağırlıklı ve daha az karmaşık yapılardır. Bu özellikleri onları kristal yapılarının belirlenmesinde model bileşik olarak ideal hale getirir.

- Di- ve poli- azometin bileşikleri: İki veya daha fazla imin grubuna sahip olan bu bileşikler, çok dişli ligand olarak davranabilirler. Bu sayede birden fazla metal iyonu ile koordinasyon kompleksi oluşturabilirler. Bu özellikleri, antikanser ve enzim inhibitörü olarak kullanım potansiyellerini artırmaktadır (Abdel-Rahman vd., 2004).

c) Ligand özelliklerine göre:

- Bidentat azometinler: İki farklı bağlanma grubuna (genellikle bir imin azotu ve fenolik oksijen) sahip olan bu ligandlar, kararlı şelat yapılar oluştururlar. Bu durum, biyoinorganik kimyada metal iyonlarının taşınması ve depolanmasında önemli bir yer tutar.

- Polidentat azometinler: Üç veya daha fazla koordinasyon noktası içeren ligandlardır. Bu yapıdaki bileşikler, özellikle geçiş metallerine karşı yüksek afinite gösterir ve geniş çaplı uygulamalarda kullanılabilir (Tarafer vd., 2002). Örneğin, polidentat Schiff bazları, DNA bağlanması ve fotodinamik terapi gibi biyolojik sistemlerde kullanılmaktadır.

2.1.3. Schiff Bazlarının Genel Özellikleri

Azometin bileşikleri yani Schiff bazları genellikle renkli ve saydam katılardır ve kesin erime noktasına sahip bileşiklerdir. Bu özellikleri sayesinde karbonil bileşiklerinin tanınmasında ve metal miktarlarının tayininde çok fazla kullanılmaktadır (İskender, 2010). Aromatik olmayan aminlerden oluşan Schiff bazları yağimsı olabildiği için bazen bozunmadan distillenebilirler (Dede, 2007). Hidrolize yatkın olmaları nedeniyle Schiff bazlarının elde edilmesinde daha çok susuz ortamda çalışılır. Reaksiyon sonucu

meydana gelen su, azeotrop oluşturan bir çözücü ile uzaklaştırılır. Diaril ve alkil-aril ketonlardan Schiff bazı elde edilirken, reaksiyon suyunun uzaklaştırılması gerekli olduğu halde, aldehit ve dialkil ketonlardan Schiff bazı sentezinde suyun uzaklaştırılmasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Buradan diaril ve alkilaril ketiminlerin, hidrolize karşı aldiminlerden ve dialkil ketiminlerden daha az dayanıklı olduğu sonucu çıkarılabilir (Pratt ve Kamlet, 1961).

Schiff bazları, $RR'C=N-R''$ genel gösterimine sahiptirler (burada R, R' ve R'' alkil, sikloheksil, hidroksialkil, hidroksiaril gibi gruplar). Bu bileşikler karbonil grubunun ($-C=O$), bir imin ya da azometin grubu ($-C=N-$) ile reaksiyonu sonucu aldehitlerin veya ketonların bir türevi olup azometin grubu içermektedir. $-SH$ ya da $-OH$ gibi fonksiyonel bir grup azometin kısmına yeterince yakın olduğunda elektron çifti verici özellikleri artmakta buda kararlı bir metal kompleksinin oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca Schiff bazı molekülüne azot, oksijen ve kükürt gibi elektronca zengin türlerin eklenmesi kullanım alanlarını büyük ölçüde artırmaktadır. Bir azol halka sistemine ve fenol türevlerine sahip heterosiklik yapılar, çok çeşitli biyolojik etkilerle ilişkilendirilmektedir ve nükleofil yapıların varlığı da metal iyonlarının şelatlanmasını kolaylaştırmaktadır.

2.1.4. Schiff Bazlarının Biyolojik Özellikleri

Pfeiffer tarafından 1930'lu yıllarda ligand olarak ilk defa kullanılan Schiff bazları, günümüzde ligand çeşitliliği yönünden önemli bir yer tutmaktadır. Modern teknolojik gelişmeler sayesinde biyokimyasal süreçlerin detayları aydınlatılmakta ve Schiff bazlarının canlı organizmalarda yürüttükleri kritik reaksiyonlardaki rolleri anlaşılmaktadır. Schiff bazlarının, geniş bir yelpazedeki metallerle stabil kompleksler oluşturabilme yetenekleri; oksijen, kükürt ve fosfor gibi çeşitli+ donör atomlar içerebilme özellikleri, biyolojik sistemlerde uyumlu olmaları ve metal şelatlarının DNA yapısı ile etkileşim gösterebilme kapasitesi, bunların tanı ve tedavi alanlarında yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanımış ve bu sebeple Schiff bazları üzerine yapılan araştırmaları yoğunlaştırmıştır (Ekmekçioğlu, 2015).

2.1.5. Schiff Bazlarının Sentez Yöntemleri

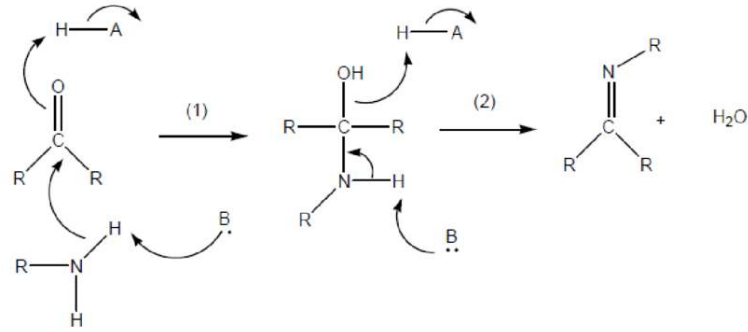
Schiff bazları, genellikle bir karbonil bileşiği ile primer amin arasında gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonu sonucunda oluşan ve yapılarında karakteristik azometin ($-\text{HC}=\text{N}-$) fonksiyonel grubunu içeren organik bileşiklerdir. Bu reaksiyon, nükleofilik katılma ve ardından su eliminasyonunu içeren çok basamaklı bir mekanizma ile ilerlemektedir (Şekil 2.2). Mekanizmanın ilk aşamasında, karbonil bileşiğinin karbonil karbonu elektrofilik karakter taşır. Hafif asidik koşullarda karbonil oksijeninin protonlanması, karbon atomunun elektrofilikliğini artırarak primer aminin nükleofilik saldırısına daha elverişli hale gelmesini sağlar. Bu basamak, özellikle reaksiyon hızının artması açısından önemlidir. İkinci aşamada, primer amin molekülü karbonil karbonuna nükleofilik bir saldırı gerçekleştirir ve bunun sonucunda tetrahedral yapıda karbinolamin ara ürünü oluşur. Ara ürün olan bu yapı kararsızdır ve sistem içerisinde proton transferleriyle dengelenir. Karbinolamin oluşumu genellikle geri dönüşümlü olup, reaksiyon ortamındaki su miktarı bu denge üzerinde belirleyici bir rol oynar. Takip eden basamakta, karbinolamin ara ürünündeki hidroksil grubunun protonlanmasıyla birlikte su molekülünün ayrılması gerçekleşir. Bu dehidrasyon adımı, kondenzasyon reaksiyonunun temelini oluşturur ve Schiff bazı oluşumunu ileri yönde sürükleyen en kritik aşamalardan biridir. Su molekülünün ortamdaki uzaklaştırılması, reaksiyon dengesinin ürünler lehine kaymasını sağlar. Son aşamada, suyun ayrılmasıyla birlikte karbon ve azot atomları arasında $\text{C}=\text{N}$ çift bağı oluşur ve böylece Schiff bazı son yapısına kavuşur. Oluşan azometin grubu, konjuge sistemlerde rezonans yoluyla stabilize olur ve Schiff bazlarının kimyasal kararlılığına önemli katkı sağlar (Öztürk, 1998; Solomons, 2002; Akıncı, 2022).

Karbonil grubu içeren bileşik, bir amonyak türeviyle tepkimeye girerek α -karbonunda sübstitüe amino grubu taşıyan bir alkol oluşturur ve tepkime sonucunda bir su molekülü ve Schiff bazı oluşur. Tepkimede en önemli basamak protonlanmış alkol molekülünün su kaybederek iminyum iyonunu meydana getirdiği basamaktır. Asit katalizörlüğünde gerçekleşen tepkimede asit, alkol grubunu protonlar ve alkolün yapısındaki $-\text{OH}$ molekülünü OH_2^+ molekülüne çevirir.

Özellikle aromatik aldehytlerden türetilen Schiff bazlarında, π -elektron delokalizasyonu ve intramoleküler etkileşimler imin bağının stabilitesini artırmaktadır. Bu durum, Schiff

bazılarının yalnızca organik sentezde değil, aynı zamanda koordinasyon kimyasında ligand olarak yaygın şekilde kullanılmasının temel nedenlerinden biridir.

Bileşiklerin sentezlenmesi için en uygun pH 3-4 civarı olmasıdır. Genellikle ketonlar, aldehitlere göre daha yavaş tepkimeye girdiklerinden bunlarla sentezlerde katalizör kullanılması gerekmektedir (Fessenden ve Fessenden, 1980).



Şekil 2.2. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması

Azometin bileşiklerinin sentezinde aldehitlerin kullanımı daha avantajlıdır. Aldehit gruplarıyla primer aminlerin kondenzasyon tepkimeleri ketonlara göre daha kolay gerçekleşmektedir. Ayrıca düşük sıcaklıklarda, uygun çözücü ile aromatik aldehitlerden verimi yüksek reaksiyonlar elde etmek mümkündür. Schiff bazlarını oluştururken gerçekleştirilen bu reaksiyonlar asit katalizli olmaktadır (Öztürk, 1998; Solomons, 2002). Genellikle ketonlardan Schiff bazı eldesi oldukça zordur çünkü ketonlar aldehitlere göre daha yavaş tepkimeye girerler. Ketonlar ile tepkimelerin gerçekleşmesi için uygun pH belirlemeli, katalizör seçimi ve uygun reaksiyon sıcaklığına dikkat edilmelidir. Bunun yanında düşük sıcaklıklarda ve uygun çözücü kullanılarak aromatik aldehitlerden verimi yüksek reaksiyonlarla ürün elde etmek mümkündür. Schiff bazlarını oluştururken gerçekleştirilen bu reaksiyonlar asit katalizli olmaktadır (Akıncı Betül, 2022).

Kondenzasyon, sıcaklık ve nem gibi çevresel faktörlerden etkilenen karmaşık bir süreçtir. Örneğin, bir çalışmada yüzey pürüzlülüğü ve heterojenliğinin su buharı yoğunlaşmasını etkilediği gösterilmiştir (Sang vd., 2020). Başka bir çalışmada, güçlü elektrik alanlarının nanometre ölçeğinde su yoğunlaşma dinamiklerini etkilediği bulunmuştur (Wang vd., 2023).

Schiff bazlarının sentezi, kullanılan başlangıç maddelerine, reaksiyon koşullarına ve hedeflenen yapısal özelliklere bağlı olarak farklı yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Schiff bazlarının sentez yöntemleri, klasik kondenzasyon reaksiyonlarından modern yeşil kimya yaklaşımlarına kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır.

Schiff bazlarının sentezinde kullanılan yöntemlerin her biri, belirli avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Klasik kondenzasyon yöntemi basit ve güvenilir bir yaklaşım sunarken, modern teknikler daha kısa sürede ve daha çevre dostu koşullarda sentez imkânı sağlamaktadır. Hedeflenen Schiff bazının yapısı, uygulama alanı ve ölçek gereksinimleri göz önünde bulundurularak uygun sentez yönteminin seçilmesi büyük önem taşımaktadır.

1. Klasik Kondenzasyon Yöntemi

Schiff bazlarının sentezinde en yaygın kullanılan yöntem, bir aldehit veya keton ile bir primer amin arasında gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonudur. Bu yöntemde karbonil bileşiği ile amin genellikle eş molar oranlarda bir araya getirilir ve reaksiyon sonucunda azometin bağı içeren Schiff bazı ile birlikte bir molekül su açığa çıkar. Reaksiyon çoğunlukla etanol, metanol veya izopropanol gibi protik çözücülerde yürütülür. Bu yöntemin etkinliği, reaksiyon ortamının hafif asidik koşullarda tutulmasıyla artırılabilir. Asidik ortam, karbonil grubunun aktivasyonunu kolaylaştırarak amin grubunun nükleofilik saldırısını destekler. Reaksiyon genellikle reflüks altında gerçekleştirilir ve suyun ortamdaki uzaklaştırılması, ürün verimini artıran önemli bir faktördür. Bu amaçla Dean–Stark aparatı veya moleküler elekler sıklıkla kullanılmaktadır.

Klasik kondenzasyon yöntemi, sentez kolaylığı ve yüksek verim sağlaması nedeniyle özellikle laboratuvar ölçeğinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Ancak uzun reaksiyon süreleri ve nispeten yüksek sıcaklık gereksinimi, bu yöntemin sınırlamaları arasında yer almaktadır.

2. Çözücü Destekli Sentez Yaklaşımları

Schiff bazlarının sentezinde kullanılan çözücü türü, reaksiyon hızını ve ürün saflığını doğrudan etkileyen önemli bir parametredir. Polar protik çözücüler, amin ve karbonil bileşiklerinin çözünürlüğünü artırarak reaksiyonun daha homojen bir ortamda gerçekleşmesini sağlar. Bununla birlikte, dimetilformamid (DMF) veya dimetilsülfoksit (DMSO) gibi polar aprotik çözücüler de özellikle sterik olarak zorlanmış sistemlerde

tercih edilmektedir. Bazı durumlarda çözücü karışımları kullanılarak hem reaktiflerin çözünürlüğü hem de reaksiyon kinetiği optimize edilebilmektedir. Çözücü seçimi, aynı zamanda kristallenme davranışını etkileyerek saf ürün elde edilmesini kolaylaştırabilir.

3. Katalizör Destekli Sentez Yöntemleri

Schiff bazlarının sentezinde reaksiyon süresini kısaltmak ve verimi artırmak amacıyla çeşitli katalizörler kullanılabilmektedir. Asidik katalizörler, özellikle karbonil grubunun aktivasyonunu sağlayarak imine oluşumunu hızlandırır. Bu bağlamda organik asitler, Lewis asitleri ve bazı metal tuzları katalizör olarak kullanılmaktadır.

Katalizör kullanımı, düşük sıcaklıklarda daha kısa sürede reaksiyonun tamamlanmasına olanak tanımaktadır. Ayrıca bazı katalizörler, yan ürün oluşumunu baskılayarak daha seçici bir sentez süreci sağlamaktadır. Bununla birlikte, katalizörlerin ürün saflığı üzerindeki etkisi dikkatle değerlendirilmelidir, çünkü bazı durumlarda katalizör kalıntılarının uzaklaştırılması ek saflaştırma adımları gerektirebilir.

4. Mikrodalga Destekli Sentez

Mikrodalga destekli sentez, Schiff bazlarının hazırlanmasında son yıllarda öne çıkan modern yöntemlerden biridir. Bu yöntemde, reaksiyon karışımı mikrodalga ışınlamaya maruz bırakılarak moleküler düzeyde hızlı ve homojen ısınma sağlanır. Bu durum, reaksiyon sürelerinin dakikalar mertebesine düşmesini mümkün kılar.

Mikrodalga yöntemi, enerji verimliliği açısından avantajlı olup, klasik ısıtma yöntemlerine kıyasla daha kısa sürede yüksek verim elde edilmesini sağlar. Ayrıca bazı durumlarda çözücü kullanılmadan veya minimum çözücü ile gerçekleştirilebilmesi, bu yöntemi çevre dostu bir alternatif haline getirmektedir.

5. Ultrasonik Destekli Sentez

Ultrasonik dalgalar kullanılarak gerçekleştirilen Schiff bazı sentezleri, kavitasyon etkisi sayesinde reaksiyon hızını artırmaktadır. Ultrasonik ortamda oluşan lokal yüksek sıcaklık ve basınç bölgeleri, amin ve karbonil bileşiklerinin etkileşimini kolaylaştırır. Bu yöntem, özellikle düşük reaktiviteye sahip başlangıç maddeleri için etkili bir alternatif sunmaktadır.

Ultrasonik sentez, nispeten düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilebilmesi ve kısa reaksiyon süreleri sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir. Bununla birlikte, ölçek büyütme aşamasında ekipman gereksinimleri yöntemin sınırlayıcı yönlerinden biridir.

6. Çevre Dostu (Yeşil Kimya) Yaklaşımları

Günümüzde Schiff bazlarının sentezinde yeşil kimya prensipleri doğrultusunda geliştirilen yöntemler giderek önem kazanmaktadır. Çözücüsüz koşullarda gerçekleştirilen sentezler, biyolojik olarak parçalanabilir çözücülerin kullanımı ve enerji tüketimini azaltan yöntemler bu kapsamda değerlendirilmektedir. Bu yaklaşımlar, çevresel etkiyi minimize ederken aynı zamanda ekonomik ve sürdürülebilir sentez süreçleri sunmaktadır. Yeşil kimya temelli sentez yöntemleri, özellikle farmasötik ve biyolojik uygulamalar için hedeflenen Schiff bazlarının üretiminde tercih edilmektedir.

2.1.6. Schiff Bazlarının Tepkimeleri

Schiff bazları, yapılarında bulunan azometin fonksiyonel grubu nedeniyle geniş bir kimyasal reaktiviteye sahip bileşiklerdir. Bu reaktivite, hem organik sentezlerde ara ürün olarak kullanılmalarına hem de koordinasyon kimyası, biyolojik sistemler ve malzeme bilimi gibi farklı alanlarda önemli roller üstlenmelerine olanak tanımaktadır. Schiff bazlarının tepkimeleri, büyük ölçüde imin bağının elektronik yapısı ve azot atomunun nükleofilik karakteri tarafından belirlenmektedir (Taşdoğan, 2019).

Schiff bazlarının tepkimeleri, azometin grubunun kimyasal doğasıyla doğrudan ilişkilidir. Hidroliz ve redüksiyon gibi temel reaksiyonlar, bu bileşiklerin kararlılığını ve dönüşüm potansiyelini belirlerken; nükleofilik katılma ve kompleksleşme tepkimeleri, Schiff bazlarını fonksiyonel ve uygulamaya yönelik bileşikler haline getirmektedir. Bu çok yönlü reaktivite, Schiff bazlarının hem temel araştırmalarda hem de uygulamalı kimya alanlarında yaygın olarak tercih edilmesinin başlıca nedenidir.

1. Hidroliz Tepkimeleri

Schiff bazlarının en temel ve karakteristik tepkimelerinden biri hidroliz reaksiyonlarıdır. Azometin bağı, özellikle asidik veya bazik ortamlarda suya karşı duyarlıdır. Bu koşullar altında Schiff bazları, başlangıç maddeleri olan aldehit (veya keton) ve primer amine geri dönüşebilir. Hidroliz tepkimesi, Schiff bazlarının oluşum mekanizmasının ters yönde ilerlemesi şeklinde değerlendirilebilir.

Asidik ortamda gerçekleşen hidrolizde, imin azotu protonlanarak $-C=N-$ bağının elektrofilik karakteri artar ve su molekülünün nükleofilik saldırısı kolaylaşır. Bazik ortamda ise hidroksit iyonlarının etkisiyle azometin bağı zayıflar. Bu özellik, Schiff bazlarının sulu ortamlardaki kararlılığını sınırlandırmakla birlikte, biyolojik ve farmasötik uygulamalarda kontrollü parçalanma açısından avantaj sağlayabilmektedir.

2. Redüksiyon Tepkimeleri

Schiff bazları, redüksiyon tepkimelerini kolaylıkla verebilen bileşiklerdir. Bu tür tepkimelerde azometin bağı indirgenerek sekonder amin yapıları elde edilir. Redüksiyon işlemi, Schiff bazlarının fonksiyonel dönüşümlerinde önemli bir sentetik araç olarak kullanılmaktadır. Azometin grubunun indirgenmesiyle elde edilen amin türevleri, daha yüksek kimyasal kararlılığa sahip olup, farklı organik sentezlerde yapı taşı olarak değerlendirilmektedir. Bu tür dönüşümler, özellikle çok basamaklı sentez stratejilerinde Schiff bazlarının geçici ara ürün olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır.

3. Nükleofilik Katılma Tepkimeleri

Schiff bazlarının azometin karbonu, elektrofilik karakter taşıdığı için çeşitli nükleofilik katılma tepkimelerine açıktır. Karbon merkezli veya heteroatom içeren nükleofiller, $-C=N-$ bağına saldırarak yeni C-C veya C-heteroatom bağlarının oluşmasına neden olabilir. Bu tür tepkimeler, Schiff bazlarının heterosiklik bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak kullanılmasını sağlar. Azometin grubunun yönlendirici etkisi sayesinde seçici bağ oluşumları gerçekleştirilebilir. Bu özellik, Schiff bazlarını sentetik organik kimyada stratejik bir konuma taşımaktadır.

4. Metal İyonları ile Kompleksleşme Tepkimeleri

Schiff bazlarının en dikkat çekici tepkimelerinden biri metal iyonları ile kompleksleşme reaksiyonlarıdır. Azometin azotu, yalnız elektron çifti sayesinde metal iyonlarına bağlanabilen güçlü bir donör atomdur. Eğer Schiff bazı yapısında fenolik oksijen, tiyo grubu veya heteroatomlar bulunuyorsa, çok dişli (bidentat veya polidentat) ligand davranışı sergileyebilir. Schiff bazlarının ligand olarak kullanılarak metal komplekslerinin oluşumu, ligandın yapısına ve metal iyonunun elektronik özelliklerine bağlı olarak farklı geometrilere gerçekleşebilir. Bu tür kompleksleşme tepkimeleri, Schiff bazlarının kataliz, manyetik materyaller ve biyolojik aktivite çalışmalarında yaygın olarak kullanılmasının temelini oluşturmaktadır.

5. Kondenzasyon ve Siklizasyon Tepkimeleri

Bazı Schiff bazları, uygun koşullar altında ileri kondenzasyon veya siklizasyon tepkimelerine katılabilir. Bu süreçlerde azometin grubu, molekül içi veya moleküller arası etkileşimlere girerek halkalı yapıların oluşmasına yol açar. Özellikle çok fonksiyonlu Schiff bazları, heterosiklik sistemlerin sentezinde önemli ara ürünler olarak görev yapmaktadır. Siklizasyon tepkimeleri sonucunda elde edilen yapılar, artan rijitlik ve konjugasyon nedeniyle farklı fiziksel ve kimyasal özellikler sergileyebilir. Bu durum, Schiff bazlarının malzeme kimyası ve optoelektronik uygulamalardaki potansiyelini artırmaktadır.

6. Substitüsyon Tepkimeleri ve Yapısal Modifikasyonlar

Schiff bazları, aromatik halka veya yan zincirlerinde çeşitli substitüsyon tepkimelerine de açıktır. Elektron veren veya çeken grupların moleküle dahil edilmesi, azometin bağının reaktivitesini ve kararlılığını doğrudan etkileyebilir. Bu tür yapısal modifikasyonlar, Schiff bazlarının kimyasal davranışını kontrol etmek açısından önemli bir stratejidir. Substitüsyon yoluyla elde edilen türevler, farklı çözünürlük, termal kararlılık ve biyolojik aktivite özellikleri gösterebilir. Bu nedenle Schiff bazlarının tepkimeleri yalnızca temel kimyasal dönüşümlerle sınırlı olmayıp, yapı-aktivite ilişkilerinin incelenmesine de olanak tanımaktadır.

2.2. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri

Schiff bazları, yapılarında bulunan azometin fonksiyonel grubu ve çoğu zaman heteroatom içeren bağlanma bölgeleri sayesinde metal iyonlarıyla kolaylıkla kompleks oluşturabilen ligandlardır. Bu özellikleri, Schiff bazlarını koordinasyon kimyasında önemli bir konuma taşırken, oluşan metal komplekslerinin biyolojik ve farmakolojik açıdan dikkat çekici aktiviteler sergilemesine neden olmaktadır. Schiff bazı metal komplekslerinin yapısal çeşitliliği ve fonksiyonel özellikleri, bu bileşiklerin biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak araştırılmasının başlıca nedenleri arasında yer almaktadır.

Schiff bazlarının metal iyonlarıyla kompleks oluşturma kapasitesi, büyük ölçüde azometin azotunun yalnız elektron çifti ve molekül yapısında yer alabilecek oksijen, kükürt veya ilave azot atomlarıyla ilişkilidir. Azometin azotu, güçlü bir elektron

donörü olarak metal merkezine koordine olabilir. Eğer Schiff bazı fenolik –OH, karboksilat veya tiyo grubu gibi ek bağlanma noktaları içeriyorsa, ligand bidentat veya polidentat karakter kazanarak daha kararlı kompleksler oluşturabilir (Öztürk, 1998).

Schiff bazı metal komplekslerinin oluşumu genellikle çözeltide, metal tuzu ile ligandın uygun molar oranlarda tepkimeye sokulmasıyla gerçekleştirilir. Kompleksleşme sürecinde ligandın deprotonasyonu ve metal merkezine bağlanması, kompleksin geometrisini ve elektronik yapısını belirleyen temel faktörlerdir. Oluşan kompleksler, metal iyonunun türüne ve koordinasyon sayısına bağlı olarak kare düzlemsel, tetrahedral veya oktahedral gibi farklı geometriler sergileyebilir.

Schiff bazı ligandının metal iyonlarıyla kompleksleşmesi, ligandın elektronik yapısında önemli değişimlere yol açar. Azometin bağının elektron yoğunluğu metali merkeze doğru yönelirken, ligandın konjuge sistemi yeniden düzenlenir. Bu durum, komplekslerin spektroskopik özelliklerinde belirgin değişimlerle kendini gösterir ve kompleks oluşumunun deneysel olarak doğrulanmasına olanak tanır. Kompleksleşme sonucunda Schiff bazlarının genellikle daha rijit ve termodinamik olarak daha kararlı yapılar kazandığı görülmektedir. Bu artan kararlılık, biyolojik sistemlerde ligandın tek başına gösterebileceği hızlı hidroliz veya parçalanma eğilimini sınırlandırarak biyolojik etkinliğin devamlılığını sağlayabilir.

Schiff bazlarının metal kompleksleri, serbest ligandlara kıyasla genellikle daha yüksek biyolojik aktivite sergilemektedir. Bu durum, kompleksleşme ile birlikte molekülün lipofilikliğin artması ve metal merkezinin biyolojik hedeflerle etkileşimler kurabilmesiyle açıklanmaktadır. Artan lipofiliklik, komplekslerin hücre zarından geçişini kolaylaştırarak biyoyararlanımı artırabilir.

Metal merkezinin varlığı, komplekslerin hücresel ortamda redoks süreçlerine katılabilmesini mümkün kılar. Bu özellik, özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu yoluyla biyolojik etki mekanizmalarının tetiklenmesine neden olabilir. Kontrollü ROS üretimi, mikroorganizmalara veya kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki oluşturabilen önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

Schiff bazı metal komplekslerinin biyolojik etkinliği, hem metal iyonunun türüne hem de ligandın yapısal özelliklerine bağlıdır. Ligand üzerindeki substitüentlerin

elektronik etkisi, kompleksin kararlılığı ve hücrel etkileşimleri üzerinde belirleyici rol oynar. Aynı Schiff bazı ligandının farklı metal iyonlarıyla oluşturduğu kompleksler, birbirinden oldukça farklı biyolojik aktiviteler sergileyebilir. Bu durum, Schiff bazlarının metal komplekslerinin biyolojik uygulamalarda “ayarlanabilir” sistemler olarak değerlendirilmesini mümkün kılar. Yapısal modifikasyonlar ve uygun metal seçimiyle hedeflenen biyolojik etkinliğin optimize edilmesi, bu alandaki çalışmaların temel hedeflerinden biridir.

Schiff bazlarının metal kompleks oluşturma yeteneği, bu bileşikler koordinasyon kimyası ile biyolojik ve farmakolojik uygulamalar arasında önemli bir köprü haline getirmektedir. Kompleksleşme sonucunda elde edilen yapılar, artan kararlılık, modifiye edilmiş elektronik yapı ve güçlendirilmiş biyolojik etki özellikleri sergileyebilmektedir. Antimikrobiyal ve antikanser potansiyelleri başta olmak üzere çok yönlü biyolojik aktiviteler, komplekslerin modern biyomedikal araştırmaların odak noktalarından biri haline getirmektedir.

Schiff bazlarının metal komplekslerinin sentezlenmesinde genellikle üç yöntem kullanılır. Bu yöntemler; metal tuzunun Schiff bazıyla doğrudan etkileşimi (March, 1972); aldehit, amin ve metal tuzunun şablon etkisiyle yoğunlaşması (Fernández vd., 2001) ve aldehit komplekslerinin aminlerle yoğunlaşmasıdır (Krygowski vd., 1997).

Schiff bazı metal kompleksleri üzerine ilk çalışmalarda spektrofotometrik yöntemler kullanılmış ve sonrasında potansiyometrik çalışmalar Leussing ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. (Metzler vd., 1980) Bu çalışmalar incelendiğinde Schiff bazlarının metal iyonlarıyla 1:1 ve 1:2 oranlarında kompleksler oluşturduğu görülmüştür (Helmut, 1979).

Schiff bazlarının metal komplekslerinin gruplandırılması, bileşikte yer alan donör gruplarının metale koordine olan atomlarına göre yapılmaktadır. Buna göre en çok karşılaşılan metal kompleksleri: N-O, O-N-O, O-N-S, N-N-O, O-N-N-O, N-N-N-N donör atom sistemine sahip olan bileşiklerdir. En sık rastlanılan ve üzerinde en çok çalışılan türlerden biri Sübstitüe salisilaldehitten türeyen O-N-N-O donör atom sistemidir.

2.3. Kanser

Canlı organizmalarda doku bütünlüğünün ve fizyolojik dengenin korunabilmesi, hücrelerin yaşam döngüsünün hassas biçimde düzenlenmesine bağlıdır. Sağlıklı bireylerde hücreler, belirli bir süre boyunca görevlerini yerine getirdikten sonra kontrollü mekanizmalar aracılığıyla işlevlerini kaybetmekte ve programlı hücre ölümü sürecine girerek ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Bu süreç, yeni hücrelerin oluşumunu mümkün kılmakta ve dokuların yenilenmesini sağlamaktadır. Hücre proliferasyonu, farklılaşma ve ölüm arasındaki bu dinamik denge, organizmanın yaşamını sürdürebilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

Hücre döngüsü olarak adlandırılan bu süreç; G_1 , S, G_2 ve M fazlarından oluşmakta ve her aşama belirli kontrol noktaları tarafından denetlenmektedir. Hücre döngüsünün düzenlenmesinde siklinler, siklin bağımlı kinazlar (CDK'ler) ve bunların inhibitörleri gibi çok sayıda düzenleyici protein görev almaktadır. Bu moleküler denetim mekanizmaları, DNA hasarı veya hücresel stres gibi olumsuz durumlarda hücre bölünmesini durdurarak genom bütünlüğünün korunmasını amaçlamaktadır. Hasarın onarılamadığı durumlarda ise hücreler apoptoz adı verilen programlı hücre ölümü yoluyla sistemden elimine edilmektedir.

Kanser, bu karmaşık ve hassas düzenin bozulması sonucu ortaya çıkan çok aşamalı bir hastalık grubudur. Hücre döngüsünün kontrolünden sorumlu genlerde meydana gelen kalıcı değişiklikler, hücrelerin normal bölünme sınırlarını aşmasına ve kontrolsüz biçimde çoğalmasına neden olmaktadır. Bu genetik değişiklikler doğrudan kalıtsal olabileceği gibi; çevresel etkenler, kimyasal maddeler, radyasyon, enfeksiyonlar ve yaşam tarzına bağlı faktörlerin etkisiyle de zaman içerisinde birikebilmektedir.

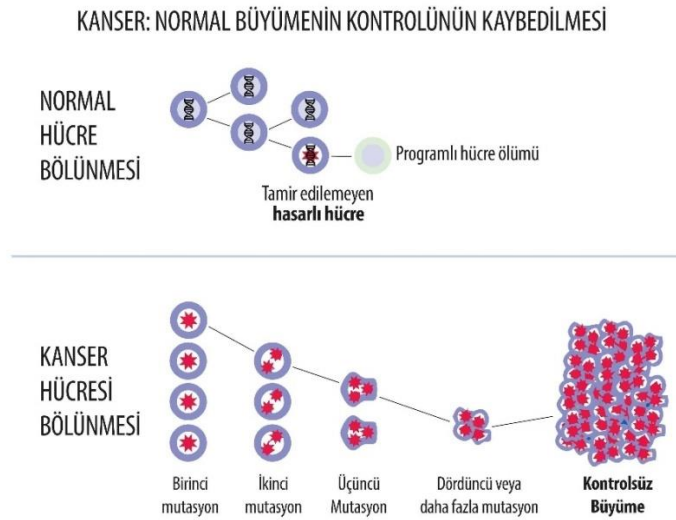
Kanser gelişiminde rol oynayan genler, genel olarak üç ana grupta incelenmektedir: proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım genleridir. Proto-onkogenler, normal koşullarda hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen genlerdir; ancak mutasyona uğradıklarında onkogenlere dönüşerek hücre proliferasyonunu sürekli hale getirebilmektedirler. Tümör baskılayıcı genler ise hücre döngüsünü durdurma, DNA hasarını algılama ve apoptozu başlatma gibi kritik görevler

üstlenmektedir. Bu genlerin fonksiyonlarını kaybetmesi, hücrelerin denetimsiz şekilde çoğalmasına zemin hazırlamaktadır. DNA onarım genlerindeki bozukluklar ise genomik instabiliteye yol açarak mutasyon birikimini hızlandırmaktadır. Şekil 2.3’de normal bir hücre ile kanser hücresi arasındaki fark görülebilmektedir.



Şekil 2.3. Normal Hücre ile Kanserli Hücre Görünümü

Kanser hücreleri, yalnızca kontrolsüz bölünme yeteneği kazanmakla kalmayıp, aynı zamanda normal hücrelerden ayırıcı birçok biyolojik özellik sergilemektedir (Şekil 2.4). Bu hücreler, büyüme sinyallerine bağımlılıklarını kaybetmekte, büyüme baskılayıcı sinyallere karşı duyarsız hale gelmekte ve apoptozdan kaçabilmektedir. Ayrıca sınırsız bölünme kapasitesi kazanarak telomer uzunluğunu koruyabilmekte ve anjiyogenezi adı verilen süreçle kendileri için yeni damar oluşumunu teşvik edebilmektedir. Bu özellikler, kanser hücrelerinin doku içinde hızla çoğalmasını ve tümör kütesinin büyümesini mümkün kılmaktadır.

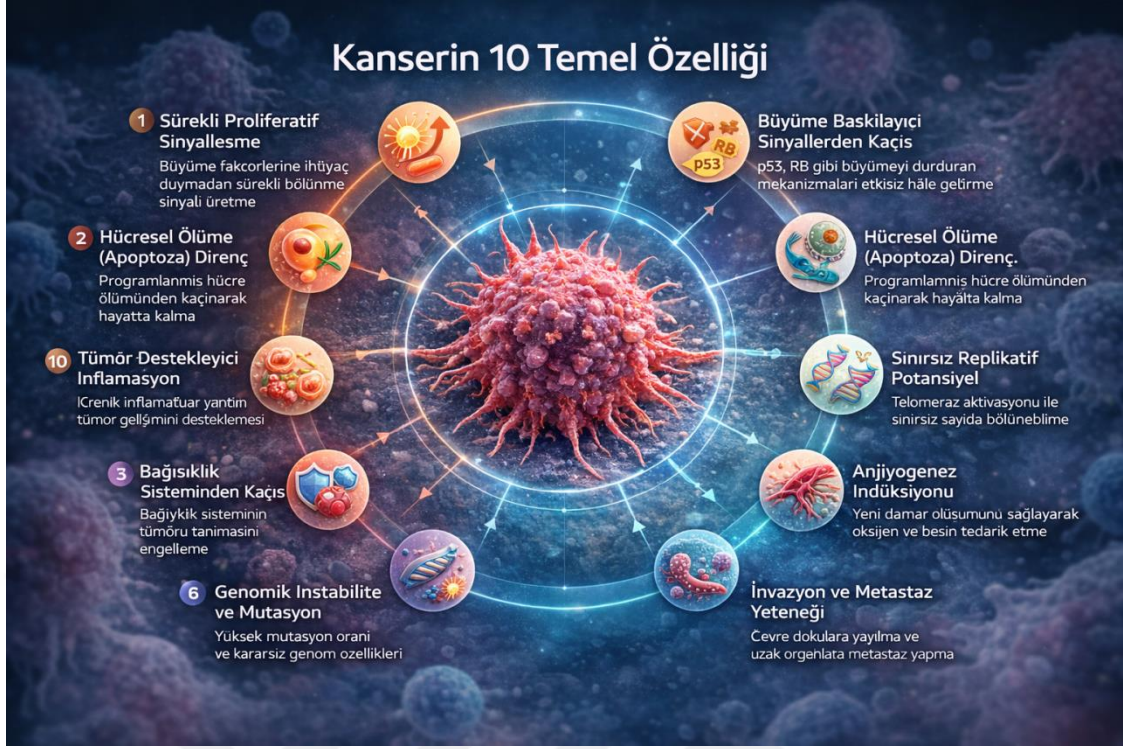


Şekil 2.4. Normal Hücre ile Kanserli Hücre Bölünmesi

Kanserin ilerleyen evrelerinde, tümör hücreleri bulundukları dokunun sınırlarını aşarak çevre dokulara invaze olabilmekte ve kan veya lenf yoluyla uzak organlara taşınabilmektedir. Metastaz olarak adlandırılan bu süreç, kanserin en ölümcül özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Metastatik hücreler, yeni dokulara tutunarak burada çoğalmakta ve ikincil tümör odakları oluşturmaktadır. Bu durum, tedaviyi zorlaştırmakta ve hastalığın prognozunu önemli ölçüde kötüleştirmektedir.

Kanserin 10 temel özelliği aşağıda sıralanmıştır (Şekil 2.5)

- 1. Sürekli proliferatif sinyalleşme;** Kanser hücreleri, büyüme faktörlerine ihtiyaç duymadan sürekli bölünme sinyali üretir.
- 2. Büyüme baskılayıcı sinyallerden kaçış;** Normal hücre döngüsünü durduran mekanizmalar etkisiz hâle getirilir.
- 3. Hücrel ölüm (apoptoza) direnç;** Kanser hücreleri programlanmış hücre ölümünü baskılayarak hayatta kalır.
- 4. Sınırsız replikatif potansiyel;** Telomراز aktivasyonu sayesinde hücreler sınırsız sayıda bölünebilir.
- 5. Anjiyogenez indüksiyonu;** Tümör, oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için yeni damar oluşumunu uyarır.
- 6. İnvazyon ve metastaz yeteneği;** Kanser hücreleri çevre dokulara yayılır ve uzak organlara metastaz yapar.
- 7. Enerji metabolizmasının yeniden programlanması;** Warburg etkisi ile oksijen varlığında bile glikoliz tercih edilir.
- 8. Bağışıklık sisteminden kaçış;** Kanser hücreleri immün tanımayı baskılar veya bağışıklık yanıtını devre dışı bırakır.
- 9. Genomik instabilite ve mutasyon;** DNA onarım mekanizmalarının bozulması sonucu yüksek mutasyon oranı oluşur.
- 10. Tümör destekleyici inflamasyon;** Kronik inflamasyon, tümör gelişimini ve ilerlemesini teşvik eder.



Şekil 2.5. Kanserın On Temel Özelliği

Kanser oluşumu, genellikle uzun bir zaman dilimi içerisinde gerçekleşen çok basamaklı bir süreçtir. Başlangıç aşamasında genetik veya epigenetik değişiklikler meydana gelirken, ilerleyen aşamalarda hücreler seçim avantajı kazanarak tümörleşme eğilimi göstermektedir. Bu süreçte çevresel faktörlerin rolü büyüktür. Sigara kullanımı, alkol tüketimi, obezite, sağlıksız beslenme, fiziksel aktivite eksikliği ve çevresel toksinlere maruziyet gibi faktörler, kanser riskini artıran önemli etkenler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, kanser yalnızca genetik bir hastalık olarak değerlendirilmemekte; aynı zamanda hücrel sinyal yollarının, metabolik düzenin ve tümör mikroçevresinin etkileşimi sonucunda şekillenen karmaşık bir biyolojik süreç olarak ele alınmaktadır. Tümör mikroçevresi; bağ dokusu hücreleri, bağışıklık hücreleri, damar yapıları ve hücre dışı matriks bileşenlerinden oluşmakta ve kanser hücrelerinin davranışlarını doğrudan etkilemektedir. Bu mikroçevre, kanser hücrelerinin büyümesini destekleyebileceği gibi, bağışıklık sisteminden kaçmalarına da yardımcı olabilmektedir (Momenimovahed ve Salehiniya, 2019).

Kanser, hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev alan genetik ve moleküler mekanizmaların bozulmasıyla ortaya çıkan, ilerleyici ve çok yönlü bir hastalık

grubudur. Kontrollü hücre ölümü ve yenilenme dengesinin kaybolması, hücrelerin sınırsız çoğalma, invazyon ve metastaz yetenekleri kazanmasına yol açmaktadır. Bu karmaşık biyolojik süreçlerin ayrıntılı biçimde anlaşılması, kanserin önlenmesi, erken tanısı ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüzde yürütülen temel ve klinik araştırmalar, kanser biyolojisinin moleküler temellerini aydınlatmayı ve daha hedefe yönelik, daha az toksik tedavi yaklaşımlarını ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Sağlıklı dokularda bulunan hücreler, morfolojik açıdan büyük ölçüde homojen bir yapı sergilemekle birlikte, belirgin hücre sınırları ve düzenli bir doku mimarisi ile karakterizedir. Bu hücreler genellikle benzer boyut ve şekle sahiptir ve aralarındaki yapısal bütünlük korunmuştur. Mikroskopik incelemelerde hücre membranları net bir şekilde seçilebilmekte, hücrelerin başlangıç ve bitiş noktaları kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Bu düzenli morfoloji, hücresel fonksiyonların fizyolojik sınırlar içerisinde sürdürülmesini sağlamaktadır. Buna karşılık, kanser hücreleri belirgin morfolojik atipi ve hücresel heterojenite ile dikkat çekmektedir. Tümör dokularında hücreler arasında şekil, boyut ve yapısal organizasyon açısından ciddi farklılıklar gözlenmektedir, bu durum pleomorfizm olarak tanımlanmaktadır. Hücrelerin düzensiz, asimetrik ve atipik görünümü, kontrolsüz hücre proliferasyonu ve farklılaşma kaybının morfolojik bir yansıması olarak değerlendirilmektedir.

Kanser hücrelerinde hücre sınırlarının belirginliğinin azalması, sık rastlanan histopatolojik bulgulardan biridir. Hücre membranlarının net olarak seçilememesi, hücreler arası bağlantıların bozulduğunu ve doku organizasyonunun kaybolduğunu göstermektedir. Bu durum, tümör dokularında hücrelerin birbirine düzensiz şekilde yığılmasına ve artmış hücresel yoğunluk oluşmasına yol açmaktadır. Ayrıca kanser hücrelerinde belirgin anisositözis (hücre boyutlarında değişkenlik) ve anizokaryozis (çekirdek boyutlarında değişkenlik) gözlenmektedir.

Kanser hücreleri ile sağlıklı hücreler arasındaki en ayırt edici farklılıklardan biri, çekirdekte meydana gelen yapısal değişikliklerdir. Normal hücrelerde çekirdek genellikle tek, düzgün sınırlı ve hücre boyutuyla orantılı bir yapı sergilerken; kanser hücrelerinde çekirdek belirgin biçimde büyümüş, düzensiz şekilli ve yoğun boyanan bir görünüm kazanmıştır. Bu durum hiperkromazi olarak adlandırılmakta ve artmış DNA

içeriği ile ilişkilendirilmektedir. Çekirdek/sitoplazma oranının artması, malign transformasyonun temel göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Bunun yanı sıra, kanser hücrelerinde çok çekirdeklilik (multinükleasyon) ve belirgin nükleolus hipertrofisi sık karşılaşılan bulgular arasındadır. Nükleolusların büyümesi ve sayısının artması, ribozomal RNA sentezinin ve protein üretiminin hızlandığını göstermekte; bu durum, hızlı hücre bölünmesinin morfolojik bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Kromatin yapısında düzensizlik, kaba granüler dağılım ve çekirdek zarında invajinasyonlar da malign hücrelerin karakteristik özellikleri arasında yer almaktadır.

Kanser dokularında, ayrıca artmış ve atipik mitotik figürler dikkat çekmektedir. Normal dokularda nadiren gözlenen mitozlar, tümör dokularında sıklıkla ve düzensiz biçimde izlenmekte; multipolar mitozlar gibi anormal bölünme şekilleri görülebilmektedir. Bu durum, genetik instabilitenin ve kontrolsüz hücre çoğalmasının histopatolojik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Sağlıklı hücreler düzenli morfoloji, net hücre sınırları ve homojen çekirdek yapısı ile tanımlanırken; kanser hücreleri pleomorfizm, hiperkromazi, anizokaryozis, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, multinükleasyon ve atipik mitozlar gibi belirgin histopatolojik özelliklerle ayırt edilmektedir. Bu morfolojik kriterler, malignitenin tanınmasında, tümör derecelendirmesinde ve prognozun belirlenmesinde temel histopatolojik göstergeler olarak kullanılmaktadır.

Kanserin erken tanısı ve doğru sınıflandırılması, hastalığın seyrini ve tedavi başarısını doğrudan etkileyen en kritik faktörler arasında yer almaktadır. Günümüzde kanser tanısında tek bir yöntem yeterli olmamakta; klinik, laboratuvar ve görüntüleme tekniklerinin birlikte değerlendirilmesini gerektiren çok disiplinli bir yaklaşım benimsenmektedir. Tanı sürecinde hastanın ayrıntılı tıbbi öyküsü, ailede kanser varlığı, fiziksel muayene bulguları ve biyokimyasal parametreler ilk değerlendirme basamağını oluşturmaktadır (Courtney vd., 2015).

Laboratuvar temelli tanı yöntemleri arasında kan testleri ve tümör belirteçlerinin ölçümü yer almakta; bu testler, hastalığın takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde destekleyici rol üstlenmektedir. Görüntüleme teknikleri ise tümörün lokalizasyonu, boyutu ve yayılım derecesinin belirlenmesinde temel araçlar

olarak kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi, röntgen ve radyoizotop temelli taramalar, farklı doku ve organlara ait ayrıntılı yapısal bilgilerin elde edilmesini sağlamaktadır. Endoskopik yöntemler ise özellikle gastrointestinal sistem kanserlerinde doğrudan görsel değerlendirme ve örnekleme imkânı sunmaktadır (Kutluk ve Kars, 1992).

Kanser tanısında, en önemli standart olarak kabul edilen yöntem ise histopatolojik incelemedir. Biyopsi yoluyla elde edilen doku örnekleri, mikroskopik düzeyde değerlendirilerek tümörün tipi, derecesi ve malignite özellikleri belirlenmektedir. Sitolojik ve histopatolojik analizler, hücresel morfoloji, mitotik aktivite ve doku mimarisi gibi kritik parametrelerin ortaya konmasını mümkün kılmaktadır. Bu yöntemler, tanının kesinleştirilmesinde ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır.

Kanser tedavisi, hastalığın türü, evresi, moleküler özellikleri ve hastanın genel sağlık durumu dikkate alınarak planlanmaktadır. Tedavi yaklaşımları arasında cerrahi girişimler, kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavileri, hedefe yönelik tedaviler ve gen temelli tedavi stratejileri yer almaktadır. Cerrahi tedavi, özellikle erken evre kanserlerde tümör dokusunun tamamen çıkarılmasını hedeflerken; kemoterapi ve radyoterapi, hızla bölünen kanser hücrelerini yok etmeyi amaçlamaktadır. Bununla birlikte, bu yöntemlerin sağlıklı dokular üzerinde de toksik etkiler oluşturabilmesi, tedavi sürecinde önemli sınırlamalar ortaya çıkarmaktadır.

Küresel ölçekte değerlendirildiğinde, kanser hâlen en önemli mortalite nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılı verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 20 milyon yeni kanser vakası tanımlanmış ve kansere bağlı ölümler yaklaşık 9,7 milyon olarak rapor edilmiştir.

En sık görülen kanser türleri arasında akciğer, meme ve kolorektal kanserler ilk sıralarda yer almakta; mortalite oranları açısından ise akciğer kanseri başı çekmektedir. Bu veriler, kanser yükünün küresel ölçekte giderek arttığını ve mevcut tedavi yaklaşımlarının yetersiz kaldığı alanlar bulunduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Veriler, önümüzdeki yıllarda kanser insidansı ve mortalitesinin daha da artacağını göstermektedir. 2050 yılına yönelik öngörülerde, dünya genelinde yıllık yeni kanser vaka sayısının yaklaşık 36 milyona, kansere bağlı ölüm sayısının ise 18 milyona

ulaşacağı tahmin edilmektedir. Cinsiyet bazlı değerlendirmelerde, erkeklerde kanser görülme sıklığı ve ölüm oranlarının kadınlara kıyasla daha yüksek olacağı öngörülmektedir. Bu artış, erken tanı, önleme stratejileri ve yenilikçi tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinin önemini daha da artırmaktadır. Bu noktada, kişiselleştirilmiş kanser tedavisi kavramı modern onkolojinin en önemli yaklaşımlarından biri olarak ön plana çıkmaktadır.

Kişiselleştirilmiş tedavi, her hastanın genetik, moleküler ve biyolojik özelliklerinin dikkate alındığı, standart tedavi protokollerinin ötesine geçen bireyselleştirilmiş stratejileri ifade etmektedir. Bu yaklaşım, aynı tanıya sahip hastaların tedaviye farklı yanıtlar verebilmesini açıklamayı ve en etkili tedaviyi hastaya özgü biçimde belirlemeyi amaçlamaktadır. Kişiselleştirilmiş tedavinin en yenilikçi bileşenlerinden biri, hasta kaynaklı tümör organoidlerinin geliştirilmesidir. Organoidler, hastadan elde edilen tümör dokularından türetilen ve üç boyutlu olarak kültüre edilen hücresel yapılardır. Bu modeller, tümörün histolojik organizasyonunu, genetik profilini ve hücresel heterojenitesini büyük ölçüde koruyarak in vivo tümör yapısına yüksek benzerlik göstermektedir. Bu özellikleri sayesinde organoidler, geleneksel iki boyutlu hücre kültürlerine kıyasla daha gerçekçi deneysel sistemler sunmaktadır.

Hasta kaynaklı tümör organoidleri, klinik öncesi ilaç taramalarında önemli avantajlar sağlamaktadır. Bu modeller kullanılarak, farklı kemoterapötik ajanların ve hedefe yönelik ilaçların hastaya özgü etkinliği test edilebilmekte; tedaviye verilecek yanıt önceden öngörülebilmektedir. Ayrıca, tedaviye direnç gelişimi ve ilaç kombinasyonlarının etkinliği de bu sistemler aracılığıyla değerlendirilebilmektedir. Organoidlerin biyobankalarda saklanabilmesi, uzun dönemli ve tekrarlanabilir analizler yapılmasına da olanak tanımaktadır. Bu süreç, genellikle hastadan alınan tümör biyopsilerinin yeni nesil dizileme (NGS) teknolojileri ile moleküler düzeyde analiz edilmesiyle başlamaktadır. Elde edilen genetik veriler, oluşturulan organoid modellerle birleştirilerek gen ilaç etkileşimleri ayrıntılı biçimde incelenmektedir. Yüksek verimli ilaç tarama platformları kullanılarak, hastaya en uygun tedavi seçenekleri sistematik olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım, standart tedavilerin ötesinde, daha etkili ve daha az toksik terapötik stratejilerin belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

2.3.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, meme epitel hücrelerinde meydana gelen genetik ve epigenetik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan, heterojen yapıya sahip kompleks bir malignite grubudur. Hastalığın gelişimi ve ilerlemesi, hücre döngüsü kontrolünün bozulması, apoptotik mekanizmaların baskılanması, sinyal iletim yollarının anormal aktivasyonu ve tümör mikroçevresinin yeniden şekillenmesi gibi çok sayıda biyolojik sürecin etkileşimi ile gerçekleşmektedir. Bu çok yönlü yapı, meme kanserini yalnızca tek bir hastalık olarak değil, farklı moleküler alt tiplerden oluşan bir hastalık spektrumu olarak değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır. Meme kanserinin moleküler temelinde, hücre proliferasyonunu ve hayatta kalmayı düzenleyen genlerde meydana gelen değişiklikler yer almaktadır. Proto-onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybı, meme epitel hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına zemin hazırlamaktadır. Özellikle p53, BRCA1/BRCA2, PTEN ve RB gibi tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen mutasyonlar, genomik instabiliteyi artırarak kanserleşme sürecini hızlandırmaktadır. Bu genetik bozukluklar, DNA hasarının birikmesine ve hücrelerin onarım mekanizmalarından kaçmasına neden olmaktadır. Hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev alan siklinler ve siklin bağımlı kinazlar (CDK'ler), meme kanseri gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Normal koşullarda hücre döngüsü kontrol noktaları tarafından sıkı biçimde denetlenen hücre bölünmesi, meme kanseri hücrelerinde bu denetimin kaybolmasıyla sürekli aktif hâle gelmektedir. Özellikle siklin D1-CDK4/6 ekseninin aşırı aktivasyonu, hücrelerin G₁/S geçişini kontrolsüz biçimde tamamlamasına ve proliferasyonun artmasına yol açmaktadır.

Meme kanserinin önemli mekanizmalarından biri de apoptozdan kaçış yeteneğidir. Normal hücrelerde DNA hasarı veya hücrel stres durumunda aktive edilen programlı hücre ölümü, meme kanseri hücrelerinde sıklıkla baskılanmaktadır. Bu durum, antiapoptotik Bcl-2 proteinlerinin aşırı ekspresyonu ve proapoptotik Bax gibi proteinlerin baskılanması ile ilişkilidir. Apoptozdan kaçabilen hücreler, hayatta kalma avantajı kazanarak tümör kütlelerinin büyümesine katkı sağlamaktadır.

Hormon bağımlı mekanizmalar, özellikle östrojen reseptörü pozitif (ER⁺) meme kanserlerinde hastalığın gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır. Östrojenin reseptörüne bağlanması, hücre proliferasyonunu destekleyen genlerin transkripsiyonunu

artırmakta ve hücre döngüsünü hızlandırmaktadır. Bu nedenle ER⁺ meme kanserleri, hormon sinyalizasyonuna bağımlı olarak büyümekte ve bu yolak terapötik hedef olarak kullanılabilir. Buna karşılık, üçlü negatif meme kanserlerinde hormon reseptörlerinin yokluğu, daha agresif ve tedaviye dirençli bir biyolojik davranışa yol açmaktadır.

Meme kanseri hücrelerinde PI3K/Akt/mTOR ve MAPK gibi hücresel sinyal yollarının aşırı aktivasyonu, proliferasyon, hücre büyümesi ve hayatta kalma süreçlerini desteklemektedir. Bu yollar, hücre içi sinyal iletimini sürekli aktif hâlde tutarak kanser hücrelerinin çevresel baskılara karşı direnç geliştirmesine katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda bu sinyal ağları, kemoterapi ve radyoterapiye karşı gelişen direnç mekanizmalarında da rol oynamaktadır. Tümör progresyonunun ileri aşamalarında, meme kanseri hücreleri anjiyogenez yeteneği kazanarak yeni damar oluşumunu teşvik etmektedir. Bu süreç, tümör dokusunun artan oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için gereklidir. Anjiyogenez ile birlikte hücreler, epitelial–mezenkimal geçiş (EMT) sürecine girerek hareket kabiliyeti kazanmakta ve çevre dokulara invazyon yeteneği geliştirmektedir. EMT, meme kanserinin metastatik potansiyelinin temel biyolojik mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir.

Metastaz sürecinde meme kanseri hücreleri, primer tümörden ayrılarak kan veya lenf yoluyla uzak organlara taşınmaktadır. Bu hücreler, kemik, akciğer, karaciğer ve beyin gibi hedef dokularda tutunarak ikincil tümör odakları oluşturmaktadır. Metastatik hücrelerin hayatta kalabilmesi, bağışıklık sisteminden kaçma, oksidatif strese direnç ve yeni mikroçevreye uyum sağlama gibi adaptif mekanizmalar sayesinde mümkün olmaktadır.

Meme kanseri, hücre döngüsü kontrolünün kaybı, apoptozdan kaçış, sinyal yollarının aşırı aktivasyonu, hormon bağımlı ve bağımsız mekanizmalar ile invazyon ve metastaz süreçlerinin birlikte işlediği çok aşamalı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu mekanizmaların ayrıntılı biçimde anlaşılması, hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Güncel araştırmalar, meme kanserinin moleküler heterojenliğini dikkate alan yeni terapötik yaklaşımların hastalık yönetiminde daha etkili sonuçlar sağlayacağını ortaya koymaktadır.

Meme kanserinin gelişim ve progresyon süreçlerinde rol oynayan hücrel ve moleküler mekanizmaların ayrıntılı biçimde anlaşılması, etkili antikanser ilaçların tasarlanması açısından önemlidir. Hücre döngüsünün kontrolsüz biçimde ilerlemesi, apoptozdan kaçış, sinyal iletim yollarının aşırı aktivasyonu, oksidatif stres dengesinin bozulması ve invazyon–metastaz süreçlerinin aktive olması, antikanser tedaviler için başlıca terapötik hedefleri oluşturmaktadır. Bu bağlamda, çoklu biyolojik yolları eş zamanlı olarak hedefleyebilen bileşikler, meme kanseri tedavisinde özel bir öneme sahiptir. Schiff bazları, yapılarında bulunan azometin grubunun sağladığı elektronik ve yapısal özellikler sayesinde, meme kanseri hücrelerinde birden fazla moleküler mekanizma üzerinde etki gösterebilen bileşikler arasında yer almaktadır. Bu bileşiklerin, hücre döngüsünü düzenleyen siklin–CDK komplekslerini baskılayarak proliferasyonu sınırladığı; aynı zamanda mitokondriyal yollar üzerinden apoptozu aktive ederek kanser hücrelerinin hayatta kalma avantajını ortadan kaldırdığı bildirilmektedir. Özellikle östrojen reseptörü pozitif meme kanseri hücrelerinde, Schiff bazlarının hormon aracılı proliferatif sinyalleri zayıflattığı ve hücre döngüsü kontrol noktalarını yeniden etkin hâle getirdiği gösterilmiştir. Schiff bazlarının antikanser etkinliğini belirgin biçimde artıran önemli bir unsur, geçiş metalleriyle oluşturdukları komplekslerdir. Schiff bazı metal kompleksleri, serbest ligandlara kıyasla hücre membranından geçiş yeteneği daha yüksek, biyolojik hedeflerle etkileşimi daha güçlü ve hücrel ortamda daha kararlı yapılar sergilemektedir. Bu özellikler, meme kanseri hücrelerinde oksidatif stres seviyesinin artırılmasına, DNA hasarının indüklenmesine ve hücre döngüsünün geri dönüşü olmayan biçimde durdurulmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle bakır (II), nikel (II) ve kobalt (II) içeren Schiff bazı komplekslerinin, meme kanseri hücrelerinde reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak mitokondriyal disfonksiyon oluşturduğu ve intrinsik apoptotik yolları aktive ettiği rapor edilmiştir. Kanser hücrelerinin bazal oksidatif stres düzeylerinin yüksek olması, metal kompleksleri aracılığıyla oluşturulan ek stresin hücreleri selektif olarak ölüm eşiğine taşımaya olanak tanımaktadır. Bu durum, Schiff bazı metal komplekslerini sağlıklı hücrelere kıyasla kanser hücrelerine daha seçici etki gösterebilen adaylar hâline getirmektedir. Ayrıca, Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri, meme kanserinde sıklıkla aktive olan PI3K/Akt/mTOR ve MAPK gibi sinyal yollarını modüle edebilme potansiyeline sahiptir. Bu yolların baskılanması, yalnızca hücre proliferasyonunu

sınırlandırmakla kalmayıp, aynı zamanda kemoterapiye karşı gelişen direnç mekanizmalarının kırılmasına da katkı sağlamaktadır. Özellikle üçlü negatif meme kanseri gibi tedavi seçenekleri sınırlı alt tiplerde, bu çok hedefli etki profili önemli bir avantaj sunmaktadır.

2.3.2. Schiff Bazlarının Kanser Tedavisindeki Önemi

Schiff bazları, farklı mekanizmalar aracılığıyla antikanser aktivite sergileyebilmektedir. Schiff bazlarının en önemli antikanser mekanizmalarından biri, hücre döngüsünün düzenlenmesini bozarak proliferasyonun baskılanmasıdır. Normal hücrelerde hücre döngüsü, siklinler ve siklin bağımlı kinazlar (CDK'ler) tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilirken, kanser hücrelerinde bu kontrol mekanizmaları genellikle işlevini yitirmiştir. Schiff bazlarının, CDK aktivitesini baskılayarak hücre döngüsünü G₀/G₁ veya G₂/M fazında durdurabildiği gösterilmiştir. Bu hücre döngüsü arresti, kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını engelleyerek tümör büyümesini sınırlandırmaktadır. Bir diğer temel mekanizma, programlı hücre ölümü (apoptoz) indüksiyonudur. Schiff bazları, kanser hücrelerinde mitokondriyal membran potansiyelini bozarak intrinsik apoptotik yolları aktive edebilmektedir. Bu süreçte proapoptotik Bax proteinlerinin ekspresyonu artarken, antiapoptotik Bcl-2 proteinlerinin seviyelerinde azalma gözlenmektedir. Sonuç olarak sitokrom c salınımı gerçekleşmekte ve kaspaz kaskadı aktive edilerek hücre ölümü tetiklenmektedir. Bu mekanizma, özellikle apoptozdan kaçma yeteneği kazanmış kanser hücrelerinde Schiff bazlarını önemli kılmaktadır.

Schiff bazlarının antikanser etkilerinde, DNA ile etkileşim de önemli bir rol oynamaktadır. Bazı Schiff bazı türevleri, DNA çift sarmalına interkalasyon yoluyla bağlanarak replikasyon ve transkripsiyon süreçlerini engelleyebilmektedir. Ayrıca topoizomerez I ve II gibi DNA metabolizmasında görev alan enzimlerin inhibisyonu da rapor edilen mekanizmalar arasındadır. DNA sentezinin baskılanması, hızlı proliferasyon gösteren kanser hücrelerinde hücresel stres oluşturarak büyümenin durmasına ve hücre ölümüne yol açmaktadır.

Ayrıca Schiff bazlarının oksidatif stres aracılı antikanser etkileri de literatürde geniş yer bulmaktadır. Kanser hücreleri, yüksek metabolik aktiviteleri nedeniyle normal hücrelere kıyasla daha yüksek bazal reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerine sahiptir. Schiff

bazılarının hücre içi ROS üretimini artırması, bu hücrelerde oksidatif stres eşiğinin aşılmasına neden olmakta; DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu gibi geri dönüşü olmayan hücresel hasarlar ortaya çıkmaktadır. Bu durum, kanser hücrelerinin seçici olarak elimine edilmesini mümkün kılmaktadır.

Schiff bazılarının antikanser etkinliğini güçlendiren bir diğer önemli unsur, metal iyonlarıyla kompleks oluşturabilme yetenekleridir. Schiff bazı metal kompleksleri, serbest ligandlara kıyasla genellikle daha yüksek sitotoksik aktivite sergilemektedir. Bu artmış etkinlik, metal merkezinin redoks özellikleri, koordinasyon geometrisi ve biyolojik hedeflerle etkileşim kapasitesi ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle bakır (II), nikel (II), kobalt (II) ve çinko (II) içeren Schiff bazı komplekslerinin, kanser hücrelerinde ROS üretimini artırarak oksidatif stres aracılı hücre ölümünü tetiklediği bildirilmektedir. Ayrıca Schiff bazıları, kanser hücre sinyal yollarını modüle edebilme yeteneğine de sahiptir. PI3K/Akt, MAPK ve p53 gibi hücre hayatta kalma ve proliferasyonla ilişkili yolların baskılanması, Schiff bazılarının antikanser etkilerinde önemli rol oynamaktadır. Bu yolların inhibisyonu, hücrelerin büyüme sinyallerine olan bağımlılığını ortadan kaldırarak kanser hücrelerini savunmasız hâle getirmektedir. Yani Schiff bazıları, hücre döngüsü arresti, apoptoz indüksiyonu, DNA hasarı, oksidatif stres oluşturulması ve sinyal yollarının baskılanması gibi çoklu mekanizmalar üzerinden antikanser etki gösterebilen çok yönlü bileşiklerdir. Bu çok hedefli etki profili, Schiff bazılarını ve özellikle metal komplekslerini, gelecekte geliştirilecek yeni nesil antikanser ajanlar için güçlü adaylar hâline getirmektedir. Bu mekanizmaların ayrıntılı biçimde anlaşılması, hedefe yönelik ve daha az toksik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine bilimsel temel sağlamaktadır.

Schiff bazılarının antikanser etkileri, kanser hücrelerinin moleküler profiline bağlı olarak farklı biyolojik yollar üzerinden ortaya çıkmaktadır. Bu durum, meme ve kolon kanserinde yaygın olarak kullanılan MCF-7 / MDA-MB-231 ve HCT116 / HT-29 hücre hatlarının, Schiff bazıları ve metal komplekslerinin etki mekanizmalarını karşılaştırmalı biçimde değerlendirmek için güçlü deneysel modeller sunmasını sağlamaktadır.

1. MCF-7 (ER⁺) Hücre Hattında Etki Mekanizmaları

MCF-7 hücreleri, fonksiyonel östrojen reseptörü (ER⁺) ekspresyonu ve görece düşük invaziv özellikleri ile karakterizedir. Bu hücre hattında Schiff bazlarının antikanser etkisi ağırlıklı olarak hücre döngüsü regülasyonu ve intrinsik apoptoz üzerinden gerçekleşmektedir. Schiff bazları ve özellikle metal kompleksleri, MCF-7 hücrelerinde CDK4/6–siklin D1 eksenini baskılayarak hücre döngüsünü çoğunlukla G₀/G₁ fazında durdurmaktadır. Bu etki, ER aracılı proliferatif sinyallerin zayıflatılması ile ilişkilendirilmektedir. Hücre döngüsündeki bu arrest, kanser hücrelerinin çoğalma kapasitesini önemli ölçüde sınırlamaktadır.

Apoptoz indüksiyonu açısından değerlendirildiğinde, MCF-7 hücrelerinde Schiff bazlarının mitokondriyal membran potansiyelini bozarak Bax/Bcl-2 oranını artırdığı gösterilmiştir. Kaspaz-3 ekspresyonunun sınırlı olmasına rağmen, kaspaz-9 aracılı intrinsik yolların aktive edilmesiyle programlı hücre ölümü gerçekleşmektedir. Schiff bazı metal komplekslerinin bu hücre hattında daha düşük IC₅₀ değerleri sergilemesi, artmış hücre içi ROS üretimi ve mitokondriyal stres ile açıklanmaktadır.

2. MDA-MB-231 (Üçlü Negatif) Hücre Hattında Etki Mekanizmaları

MDA-MB-231 hücreleri, ER, PR ve HER2 ekspresyonundan yoksun olmaları ve yüksek invaziv/metastatik kapasiteleri nedeniyle agresif bir meme kanseri modelini temsil etmektedir. Bu hücre hattında Schiff bazlarının etkisi büyük ölçüde hormon bağımsız ve p53-bağımsız mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir. Schiff bazları, MDA-MB-231 hücrelerinde hücre döngüsünü sıklıkla G₂/M fazında durdurmakta ve mitotik arrest oluşturmaktadır. Bu durum, DNA hasar yanıtının aktive edilmesi ve mikrotübül dinamiğinin bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir. Metal komplekslerinin bu hücre hattında özellikle etkili olmasının temel nedeni, bazal ROS seviyesinin yüksek olması ve ek ROS üretiminin hücreyi geri dönüşü olmayan oksidatif stres eşiğine taşımasıdır.

Ayrıca Schiff bazlarının MDA-MB-231 hücrelerinde epitelyal–mezenkimal geçiş (EMT) ile ilişkili sinyal yollarını baskılayabildiği; bu sayede hücre migrasyonu ve invazyonunun sınırlandırıldığı rapor edilmiştir. Bu özellik, Schiff bazlarını üçlü negatif meme kanserinde potansiyel terapötik adaylar hâline getirmektedir.

3. HCT116 (p53⁺) Hücre Hattında Etki Mekanizmaları

HCT116 hücreleri, fonksiyonel p53 tümör baskılayıcı gen ekspresyonu ile karakterizedir ve Schiff bazlarının p53-bağımlı mekanizmalarını incelemek için ideal bir model oluşturmaktadır. Bu hücre hattında Schiff bazlarının antikanser etkisi, büyük ölçüde DNA hasarı-p53 aktivasyonu-apoptoz eksenini üzerinden şekillenmektedir.

Schiff bazları ve metal kompleksleri, HCT116 hücrelerinde ROS üretimini artırarak p53'ün fosforilasyonunu tetiklemekte ve p21 ekspresyonu yoluyla hücre döngüsünü G₁/S veya G₂/M kontrol noktalarında durdurmaktadır. Bu hücre döngüsü arresti, DNA onarımına fırsat tanımakta; onarımın başarısız olduğu durumlarda ise mitokondriyal apoptotik yollar devreye girmektedir.

Schiff bazı metal komplekslerinin HCT116 hücrelerinde sergilediği güçlü sitotoksik etkinin temelinde, p53 aracılı apoptotik yanıtın kuvvetli biçimde aktive edilmesi yatmaktadır. Bu durum, düşük IC₅₀ değerleri ve belirgin hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır.

4. HT-29 (p53 mut.) Hücre Hattında Etki Mekanizmaları

HT-29 hücreleri, mutasyona uğramış ve fonksiyonel olmayan p53 ekspresyonu nedeniyle klasik apoptotik yanıtlara daha dirençli bir kolon kanseri modelini temsil etmektedir. Buna rağmen Schiff bazları ve metal kompleksleri, bu hücre hattında p53-bağımsız sitotoksik mekanizmalar üzerinden etkinlik gösterebilmektedir.

HT-29 hücrelerinde Schiff bazlarının etkisi, çoğunlukla G₂/M fazında hücre döngüsü arresti, topoizomeras inhibisyonu ve mitotik katastrofi ile ilişkilendirilmektedir. Schiff bazı metal kompleksleri, DNA'ya doğrudan bağlanarak replikasyon stresine neden olmakta ve mitozun tamamlanmasını engellemektedir. Bu durum, p53 fonksiyonundan bağımsız olarak hücre ölümünü tetiklemektedir. Ayrıca artmış ROS üretimi, HT-29 hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyon ve enerji metabolizmasının bozulmasına yol açmakta; bu da hücre proliferasyonunun kalıcı biçimde baskılanmasına neden olmaktadır. Bu özellik, Schiff bazlarını p53 mutasyonu taşıyan ve kemoterapiye dirençli kolon kanserlerinde önemli adaylar hâline getirmektedir.

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, Schiff bazlarının MCF-7 ve HCT116 hücrelerinde p53 ve hormon reseptörü aracılı mekanizmalarla, buna karşılık

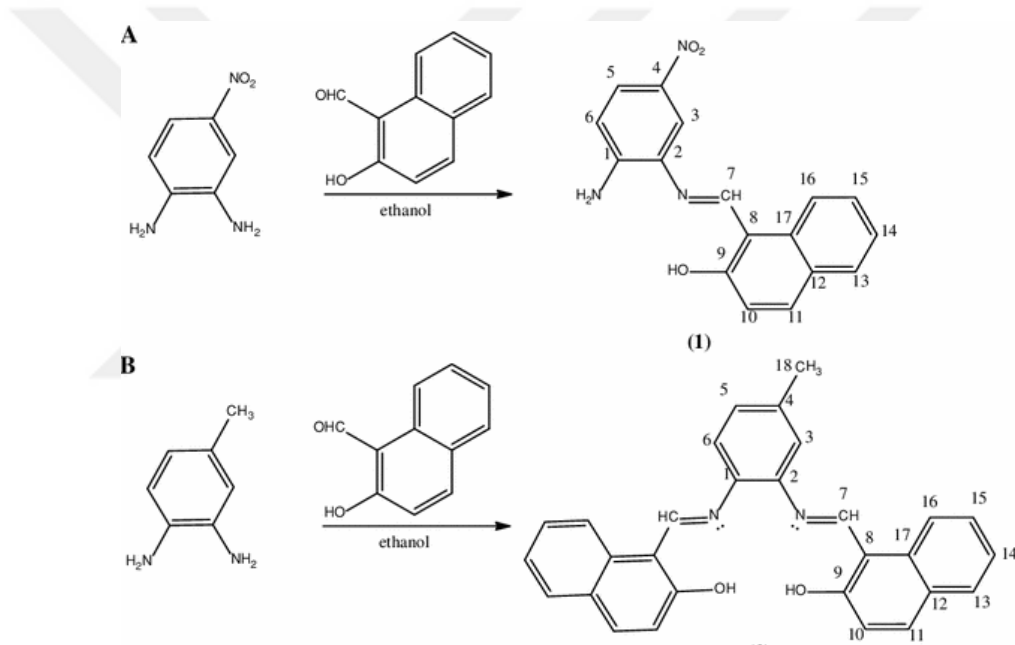
MDA-MB-231 ve HT-29 hücrelerinde p53-bağımsız, oksidatif stres ve mitotik arrest temelli mekanizmalarla antikanser etki gösterdiği görülmektedir. Metal kompleksleşme, tüm hücre hatlarında bu etkileri güçlendiren ortak bir faktör olarak öne çıkmakta ve Schiff bazlarının çok hedefli antikanser ajanlar olarak potansiyelini ortaya koymaktadır.

2.4. Literatür Araştırması

Schiff bazları ve bu bileşiklerin metal iyonlarıyla oluşturdıkları kompleksler, özellikle antikanser potansiyelleri nedeniyle sağlık alanındaki araştırmalarda önemli bir yer tutmaktadır. Bu yapıların kanser hücrelerinde proliferasyonu baskılayabilmesi, programlı hücre ölümünü indükleyebilmesi ve hücre sel sinyal yollarını modüle edebilmesi, onları yeni nesil antikanser ajan adayları arasında öne çıkarmaktadır. Literatürde, Schiff bazları ve metal komplekslerinin farklı kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerini, etki mekanizmalarını ve yapı-aktivite ilişkilerini ele alan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, söz konusu bileşiklerin moleküler yapıları ile biyolojik etkinlikleri arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkı sağlamakta ve daha etkili, seçici ve hedefe yönelik antikanser bileşiklerin geliştirilmesine bilimsel temel oluşturmaktadır.

2013 yılında yapılan bir çalışmada bir Schiff bazı ligandı 2-hidroksi-1-naftaldehitin, 4-nitrobenzen-1,2-diamin veya 4-metilbenzen-1,2-diamin ile kondenzasyonu yoluyla sentezlenmiş, bu ligandın Mn(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri hazırlanarak (Şekil 2.6) FT-IR, UV-Vis., NMR, MS spektroskopi ve mikroanaliz yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Ligandlar ve metal kompleksleri, insan hepatokarsinomu (HepG2) hücrelerinde antikanser ve proapoptotik etkileri açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, metal komplekslerinin ana ligandlara kıyasla daha güçlü proapoptotik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Test edilen tüm bileşikler, referans ilaç 5-florourasile benzer doz bağımlı antiproliferatif aktivite sergilemiş ($IC_{50} = 4,6 \mu\text{g/mL}$), bazı bileşiklerin IC_{50} değerleri ise 1,24–3,56 $\mu\text{g/mL}$ aralığında bulunmuştur. Özellikle bileşikler, kaspaz kaskadını aktive ederek HepG2 hücrelerinde apoptozu indüklemiş ve hücre proliferasyonunu inhibe etmiştir. Bu sonuçlar, yeni sentezlenen Schiff bazı ligandlarının Zn(II), Mn(II) ve Cu(II) kompleksleriyle etkileşiminin, gelecekte karaciğer kanseri tedavisine yönelik daha aktif kemoterapötik ajanların geliştirilmesi için umut vadettiğini göstermektedir. Genel olarak, metal kompleksleri ligandlara kıyasla daha

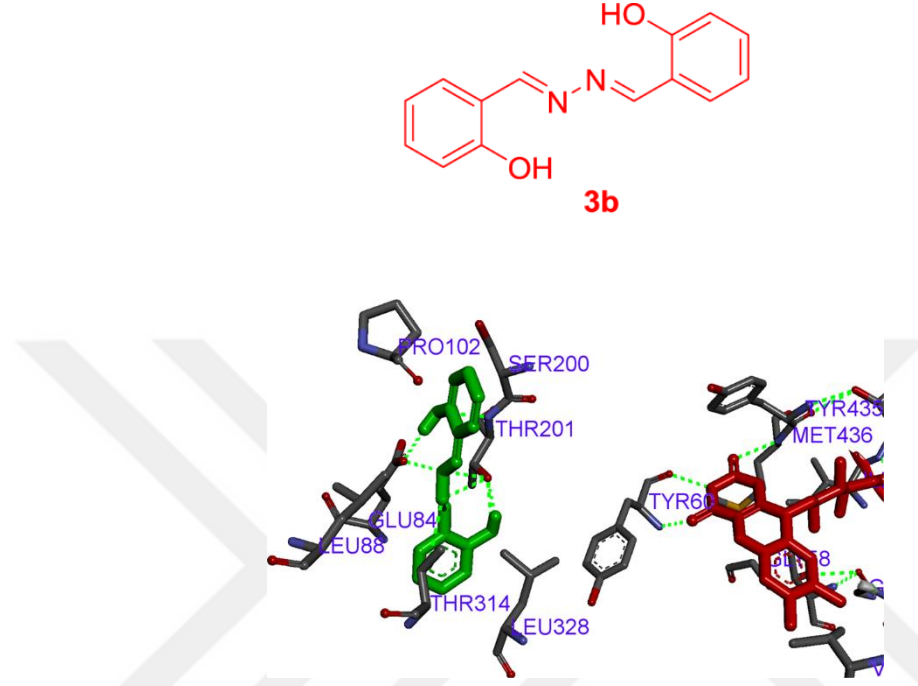
güçlü antiproliferatif etki sergilemiş ve bu etkinlik, standart kemoterapötik ajan olan 5-florourasil ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Özellikle Mn(II) içeren kompleksler, Zn(II) ve Cu(II) komplekslerine göre daha yüksek aktivite göstermiştir ve bu durum, ileri araştırmalar için önemli bir temel teşkil etmektedir. 5-florourasilin neden olduğu miyelosupresyon, mukozit, dermatit, diyare ve kardiyak toksisite gibi yan etkiler göz önüne alındığında, bu Schiff bazı komplekslerinin *in vivo* tümör modellerinde etkinlik ve güvenlik profillerinin daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi önemlidir (Farag vd., 2013). Şekil 2.6'da bileşik 1, (E)-1-[(2-Amino-5-nitrofenil)iminiometil] naftalen-2-olat (A); bileşik 2, 2,2'-(1'E)-(4-metil-1,2-fenilen)bis(azan-1-il-1-iliden)bis(metan-1-il-1-iliden) dinaftalen-1-ol (B)'dir.



Şekil 2.6. Schiff Bazı Ligandlarının Sentezi

Shi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise bir dizi Schiff bazı türevi sentezlenmiş, bu türevlerin biyolojik aktivitesi MAO-A/MAO-B inhibisyonu, antioksidan aktivite, A β _(1-42) agregasyon etkileri, metal şelasyon özelliği ve nöroprotektif etki ile değerlendirilmiştir. Bileşik 3b'nin ((2,2'-((1E,1'E)-hidrazin-1,2-diylidenebis(metaniliden))difenol)), 8,4 nm IC₅₀ değeri ile en iyi MAO-B inhibitör aktivitesini gösterdiği ve bu da docking çalışması ile doğrulandığını ortaya koyulmuştur (Şekil 2.7). Bileşik 3b ayrıca önemli antioksidan aktivite (ORAC = 2,3 eşd.) göstermiş ve %31,8 inhibisyon oranı ile kendiliğinden oluşan A β 1-42 agregasyonunu dikkate

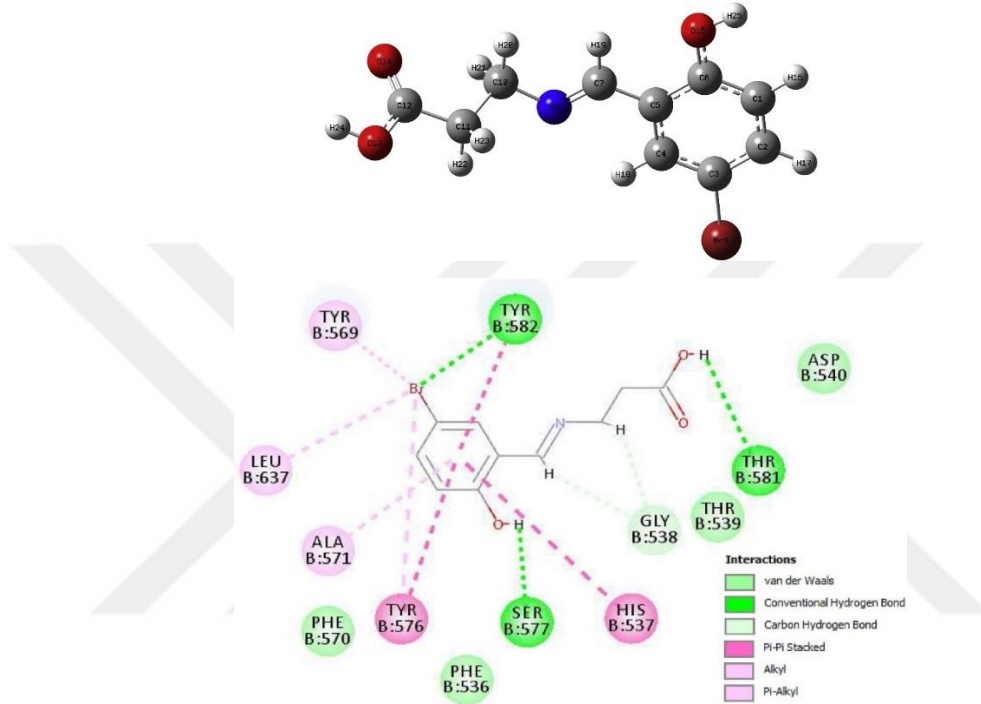
değer şekilde inhibe etmiştir. Ek olarak, bileşik 3b'nin bir metal şelatörü olduğu ve Cu^{2+} indüklenen A β 1-42 agregasyonunu inhibe edebileceği görülmüştür (% 62,3). Bu nedenle, bileşik 3b'nin Alzheimer tedavisi için umut vadeden çok işlevli bir ajan olabileceği anlaşılmıştır (Shi vd., 2021).



Şekil 2.7. Bileşik 3b (yeşil çubuk) MAO-B'nin Bağlanma Bölgesindeki Kalıntılarla Etkileşime Girmesi (PDB kodu: 2V60)

Meenukutty ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 5-bromosalisilaldehit ve β -alanin kullanılarak bir Schiff bazı (E)-3-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)propanoik asid sentezlenmiştir (Şekil 2.8). Sentezlenen bileşiği karakterize etmek için FT-IR, UV-Görünür, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve kütle spektrumu çalışmaları kullanılmıştır. FT-IR spektrumu 1609 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{N})$ bağımlı gösteren güçlü bir bant göstermiştir. UV-Vis. spektrumunda maksimum emilim 307 nm 'de bulunmuştur. Kütle spektrumunda $m/z = 274$ 'de moleküler iyon gözlenmiş ve bu, $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NBr}$ moleküler formülüne sahip sentezlenmiştir. Deneysel değerlerin, DFT analizinden elde edilen teorik değerlerle iyi bir uyum içinde olduğu bulunmuştur. DFT analizleri B3LYP/6-31+G(d, p) ile yapılmış ve sistemin optimize edilmiş geometrisi raporlanmıştır. Mulliken atom yükleri ve HOMO-LUMO bant aralıkları da belirlenmiştir. Bu çalışmada, PARP-1 proteininin varyantı olan 3GEY'in doğal ligand ile SBL arasında yüksek güçlü bağlanma afinitesine sahip olduğunu araştırmayı ve Auto Dock araçlarını kullanarak proteindeki amino asit kalıntıları ile ligand fonksiyonel grubu arasındaki etkileşimin karşılaştırılmasını

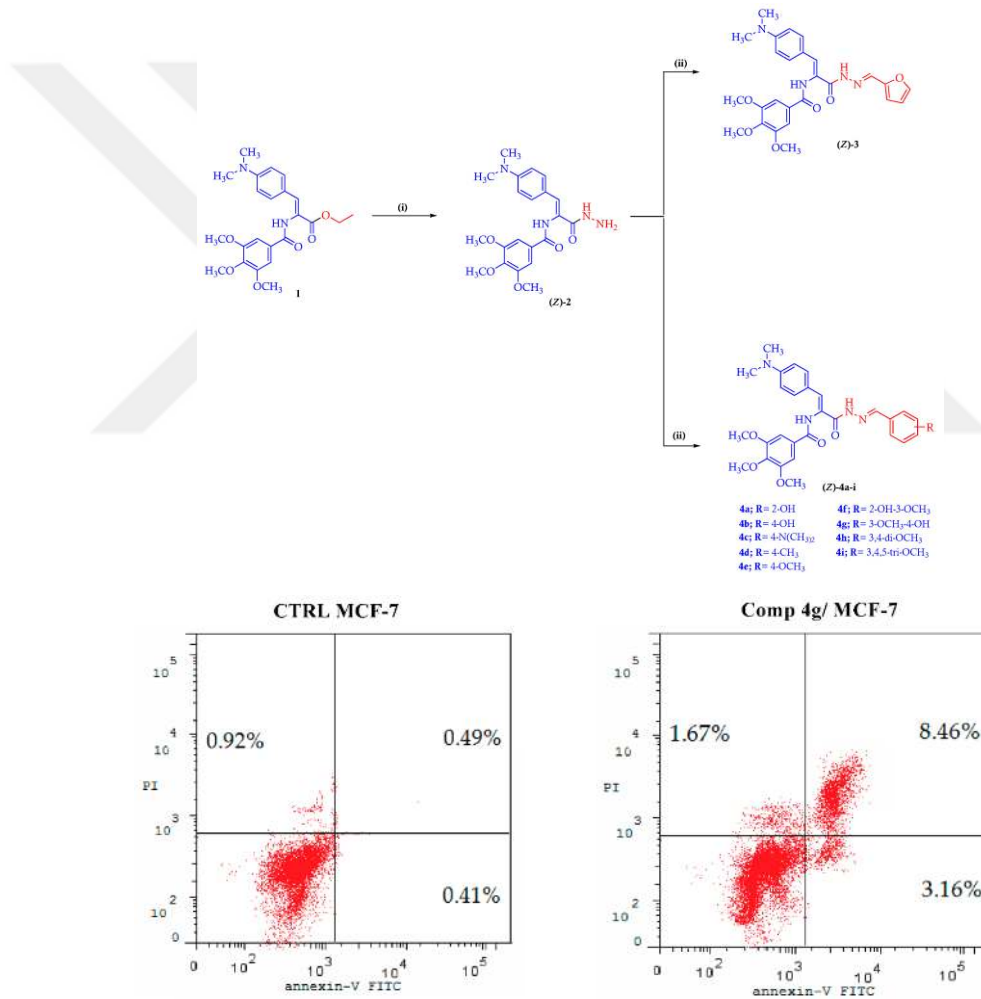
amaçlanmıştır (Şekil 2.8). Yeni Schiff bazı ligandının yerleştirilmiş pozunun görselleştirilmesi, hedef proteinin aktif bölge kalıntıları ile ümit verici etkileşimler göstermiştir. İsviçre ADME aracı kullanılarak bildirilen ilaç benzerliği özellikleri de umut vadeden bir inhibitör adayına işaret etmiştir. Sentezlenen Schiff bazı (SBL), gelişmiş biyolojik aktivite için farklı geçiş metali iyonlarıyla kompleks oluşumu için daha da genişletilebilir olduğu görülmüştür (Meenukutty vd., 2022).



Şekil2.8. Sentezlenen Ligandının Optimize Edilmiş Geometrisi ve Bağlanma Etkileşimleri

Alyamani tarafından yapılan bir çalışmada, başlangıç materyali olarak kullanılan etil akrilat ester türevi (Z)-1'den, Schiff bazı ve 3,4,5-trimetoksibenzamid grupları içeren yeni bir hibrit molekül serisi sentezlenmiştir (Şekil 2.9) ve yapıları elementel mikroanaliz, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik yöntemleriyle doğrulanmıştır. Elde edilen hibrit moleküllerin *in vitro* sitotoksik aktiviteleri, referans bileşik olarak kolşisin kullanılarak MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerinde test edilmiştir. Sonuçlar, sentezlenen hibritlerin çoğunun MCF-7 hücrelerine karşı iyi büyüme inhibisyon aktivitesi gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle p-vanilin Schiff bazı 4g, 2,28 μM 'lik IC_{50} değeriyle dikkat çekmiş ve kolşisine kıyasla güçlü bir β -tubulin polimerizasyon inhibitörü olduğu belirlenmiştir. Hücre döngüsü analizleri, bu bileşiğin MCF-7 hücrelerinde G2/M fazında hücresel siklus blokajı oluşturduğunu göstermiştir. Ayrıca,

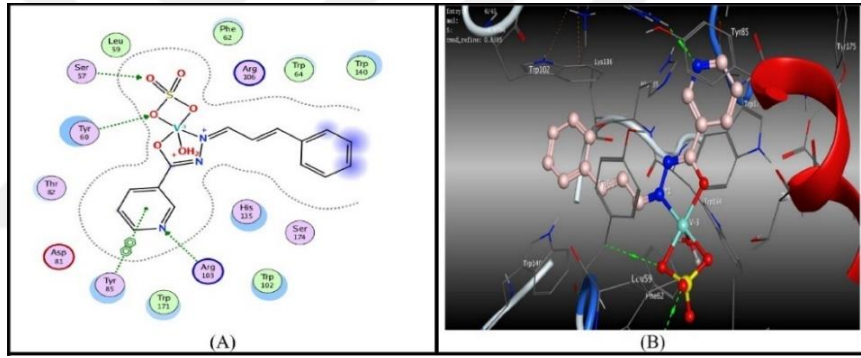
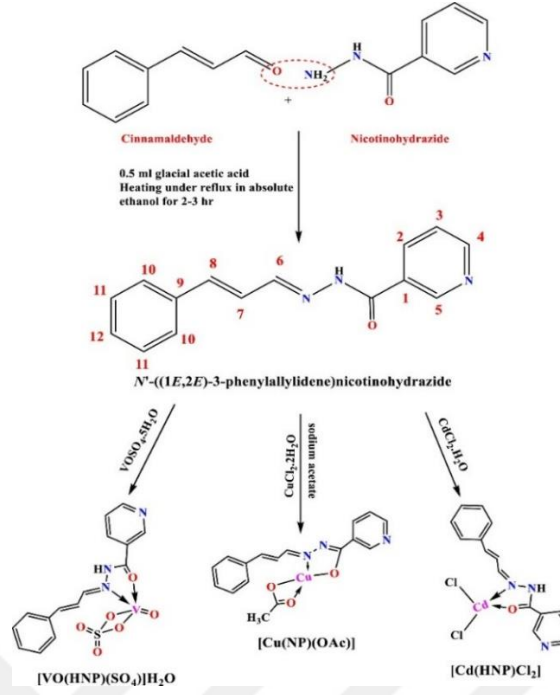
Annexin V bağlanma analizi p-vanilin Schiff bazı 4g'nin apoptoz indüksiyonunu desteklemiş ve tedavi edilmeyen hücrelere kıyasla apoptoz oranında anlamlı bir artış (%1,82'den %13,29'a) gözlemlenmiştir (Şekil 2.9). qRT-PCR çalışmaları ise, p53 ve Bax mRNA ekspresyon seviyelerinde artışa, Bcl-2 ekspresyonunda ise azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur. Moleküler yerleştirme analizleri, p-vanilin Schiff bazı 4g'nin tubulin aktif bölgesine güçlü bağlanma yeteneğine sahip olduğunu ve ekstra hidrojen bağları ile bu etkileşimi güçlendirdiğini göstermiştir. Tüm bu sonuçlar, p-vanilin Schiff bazı 4g'nin MCF-7 hücrelerinde antiproliferatif ve apoptotik etkiler oluşturan, potansiyel bir antikanser ajan olduğunu desteklemektedir (Alyamani, 2023).



Şekil 2.9. p-Vanilin Schiff Bazı 4g'nin IC₅₀ Değeri ile 48 Saat Sonra MCF-7 Hücrelerindeki Apoptotik Hücrelerin Oranı, Kontrol MCF-7 Hücreleri İle Karşılaştırması

2024 yılında yapılan bir çalışmada, bir Schiff bazı bileşiği olan HNP sentezlenmiş ve VO(II), Cu(II) ve Cd(II) ile katı şelatları izole etmek için kullanılmıştır (Şekil 2.10).

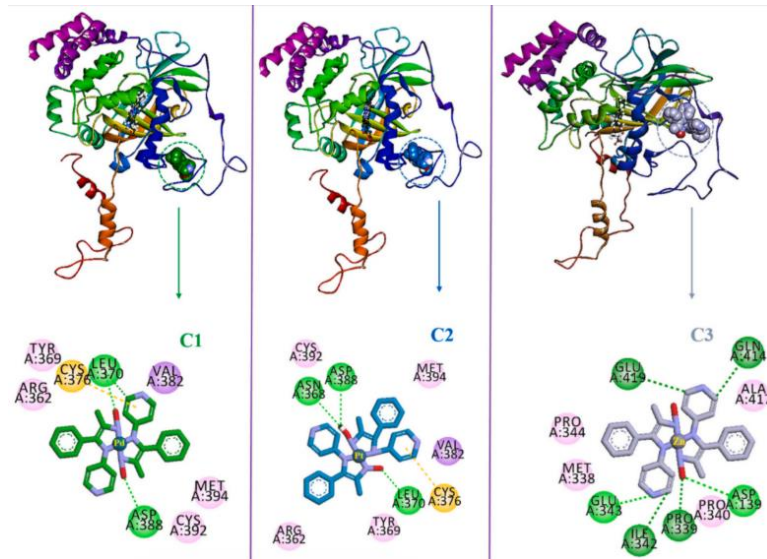
Ligand ve izole edilen şelatları, bir dizi spektroskopik yöntem kullanılarak yapısal olarak açıklanmıştır. FT-IR spektrumlarından, HNP'nin hem VO(II) hem de Cd(II) iyonlarına karşı nötr bidentat şelat oluşturan ligand gibi davranırken, Cu(II) iyonuna karşı mononegatif bidentat şelat oluşturan ligand gibi davrandığı sonucuna varılmıştır. ^1H - ve ^{13}C -NMR ile doğrulanan element analizi, Cd(II) kompleksi için tetrahedral bir düzenleme önerilmiştir. Döngüsel voltametri tekniği, Cu(II) iyonu ve HNP arasındaki çözeltideki kompleksleşme sürecini doğrulamıştır; bu, hesaplanan oluşum sabitinin yanı sıra Gipps serbest enerjisinin negatif değerinden çıkarılabilir. Gauss çalışmaları, hazırlanan bileşiklerin çeşitli kuantum ve moleküler özelliklerini değerlendirilmiş ve VO(II) kompleksinin en yumuşak, en reaktif ve en elektrofilik özellikleri sergilediğini ortaya koyarak, dikkate değer biyolojik aktivite tahmin edilmiştir. Deneysel ve teorik IR spektrumları arasındaki korelasyon analizleri, izole edilmiş şelatların deneysel analiz tarafından tahmin edildiği gibi geometrik düzenlemeler sergilediğini ortaya koymuştur. Dahası, hazırlanan bileşiklerin moleküler yerleştirme değerlendirmeleri, VO(II) kompleksinin etkili bir antikanser ajanı olduğunu neredeyse ortaya koyulmuştur (Şekil 2.10). Hazırlanan bileşikler antimikrobiyal, DNA bağlama, ABTS ve sitotoksik analizler dahil olmak üzere biyolojik taramalardan geçmiş, biyolojik değerlendirmeler VO(II) kompleksinin DNA bağlama kapasitesinin yüksek olmasının yanı sıra en yüksek antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser ajan olarak biyolojik etkinliğini göstermiştir (Nageeb vd., 2024).



Şekil 2.10. HNP Ligandı ile Komplekslerin Sentezi ve (A) VO(II) Kompleksinin Moleküler Yerleştirme Etkileşimlerinin 2B ve (B) 3B Diyagramları

2025 yılında Shahraki ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, Schiff bazlarının biyolojik ve farmasötik özelliklerine yönelik mevcut literatür bilgileri ışığında, diamanyetik metal iyonları içeren metal bazlı ilaç adaylarının geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, yeni bir ligand ve üç farklı Schiff bazı metal kompleksi sentezlenmiş ve yapısal karakterizasyonları yapılmıştır. Elde edilen bileşiklerin özelliklerini değerlendirmek amacıyla çeşitli deneysel yöntemler uygulanmıştır. İlk aşamada, sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasiteleri DPPH analizi ile incelenmiştir. Sonuçlar, PPYO ligandının Pd (II) iyonu ile komplekslenmesi durumunda, antioksidan etkinliğin Pt (II) ve Zn (II) komplekslerine kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, her üç kompleks için de ligandın metal iyonu ile şelatlaşmasının antioksidan aktiviteyi artırdığı belirlenmiştir. İkinci aşamada, HCT116

kolon kanseri hücreleri üzerinde gerçekleştirilen sitotoksikite çalışmalarında, Pt(II) kompleksinin en yüksek antikanser etkinliği gösterdiği, ardından Pd(II) ve Zn(II) komplekslerinin geldiği saptanmıştır. Elde edilen bu sonuçlar teorik hesaplamalarla da büyük ölçüde uyumlu bulunmuştur. Üçüncü aşamada, komplekslerin katalaz enzimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. C1–C3 komplekslerinin katalaz aktivitesini azalttığı gözlemlenmiş ve bu etkileşimlerin daha ayrıntılı olarak floresans sönümleme çalışmalarıyla incelendiği belirtilmiştir. Elde edilen veriler, komplekslerin katalazın floresans yoğunluğunu statik mekanizma ile söndürdüğünü ve bu bağlanma sürecinin ekzotermik ve kendiliğinden gerçekleşen bir etkileşim olduğunu göstermiştir. Hidrojen bağları, van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimlerin, bu bağlanmada temel rolleri üstlendiği anlaşılmıştır. Ayrıca, bağlanma bölgesinin katalazın heme prostetik grubundan uzakta olduğu belirlenmiştir. Genel olarak, diamanyetik geçiş metal iyonlarının komplekslerin iç koordinasyon küresinde bulunmasının, bu bileşiklerin farmakolojik özelliklerini önemli ölçüde etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Pd (II) ve Pt (II) komplekslerinin daha yüksek ilaç potansiyeli sunduğu belirtilmiş olsa da, daha ekonomik ve kolay erişilebilir olması nedeniyle Zn(II) iyonunun kabul edilebilir bir alternatif oluşturabileceği ifade edilmiştir. Çalışmanın genel bulguları, protein-küçük molekül etkileşimleri hakkında teorik destek sağlamakta ve metallodrug-enzim komplekslerinin farmakolojik uygulamalarda yeni ajanlar olarak kullanılabilmesine olanak sunmaktadır (Shahraki vd., 2025).

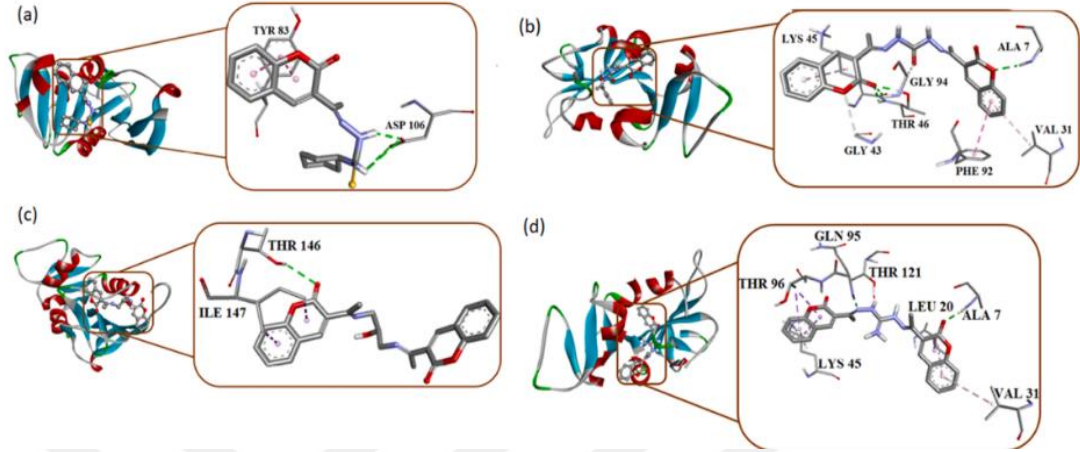


Şekil 2.11. Sentezlen Schiff Bazı Bileşiklerin Moleküler Kenetlenme Çalışmaları

Sharma ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı başka bir çalışmada, benzildihidrazon-N,N'-bis(2-hidroksi-4-dietilamino-1-formilbenzen) (BDH-DEHB) ile stabilize edilen ZnS nanoparçacıkları, ortak çöktürme yöntemi kullanılarak başarıyla sentezlenmiştir. BDH-DEHB @ ZnS-NP adlı nanoproben sentezi için uygulanan yöntem, karmaşık ya da yüksek maliyetli ekipman gerektirmeyen, basit ve etkili bir prosedüre dayanmaktadır. Elde edilen BDH-DEHB@ZnS-NP, çevresel örneklerdeki Hg⁺² iyonlarının hassas ve seçici optik tespiti amacıyla kullanılmıştır. Literatürdeki önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, geliştirilen renk değişimine dayalı analiz yönteminin duyarlılığı ($9,7 \times 10^{-7}$ M) ve floresans temelli analiz yönteminin algılama limiti (1,49 nM) oldukça düşük bulunmuştur. Çalışmanın dikkat çeken bir diğer yönü ise, belirli doz ve inkübasyon sürelerinde BDH-DEHB @ ZnS-NP'nin, Hg²⁺ iyonlarının biyogörüntülemesinde seçici bir sensör ve aynı zamanda sitotoksik etki göstermeden kullanılabilecek bir antikanser ajan potansiyeli sergilemesidir. Bu özellikleri, söz konusu nanoparçacıkları hem çevresel izleme hem de biyomedikal uygulamalar için umut verici hale getirmiştir (Sharma vd., 2025).

Santu ve Manoj tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise, dört farklı 3-asetil kumarin türevi Schiff bazı ligandı (3a–3d) sentezlenerek antioksidan, antibakteriyel ve antikanser aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Yapılan in vitro DPPH testleri, bu bileşiklerin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, sentezlenen ligandların *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı antibakteriyel etkinlikleri ile MDA T32 kanser hücre hattı üzerindeki antikanser potansiyelleri de incelenmiştir. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) analizleri, bileşiklerin kimyasal reaktiviteleri ve bağlanma kapasiteleri hakkında ayrıntılı bilgiler sunmuştur. Moleküler elektrostatik potansiyel haritaları ise olası etkileşim bölgelerini göstermiştir. İlâveten, ADME çalışmaları, bileşiklerin farmakokinetik açıdan uygun profillere sahip olduğunu doğrulamıştır. Yapılan moleküler docking çalışmaları, bileşiklerin *E. coli* ve *S. aureus*'ta dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimlerine etkili şekilde bağlandığını göstermiş ve bu bulgular in vitro biyolojik aktivitelerle uyumlu bulunmuştur. Özellikle, diaminoguanidin dihidrazon türevi olan 3d bileşiğinin en yüksek bağlanma enerjilerine sahip olduğu ve hem antioksidan hem de antikanser etkinlik bakımından üstün performans sergilediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar, 3d bileşiğinin ileri düzey araştırmalar için potansiyel bir aday olabileceğini

düşündürmektedir (Santu ve Manoj, 2025). Şekil 2.12’de 3a-3d bileşiklerinin *S. aureus* kaynaklı DHFR enzimi ile bağlanma modu ve etkileşimlerin odaklanmış görünümü verilmiştir.



Şekil 2.12. (a) 3a, (b) 3b, (c) 3c ve (d) 3d Bileşiklerinin *S. Aureus* Kaynaklı DHFR Enzimi İle Bağlanma Modu ve Etkileşimlerin Odaklanmış Görünümü

Liu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise, glukozamin iskeletine dayalı üç yeni metal kompleksi tasarlanarak sentezlenmiş ve yapısal özellikleri belirlenmiştir. Yapılan in vitro antitümör aktivite testlerinde, sentezlenen komplekslerin, ligantlara kıyasla çeşitli kanser hücre hatları üzerinde geniş spektrumlu bir antikanser etki gösterdiği ortaya konmuştur. Özellikle, iki kompleks önemli düzeyde antitümör etkinlik sergilemiş ve bunlardan Cu-1 kompleksinin HepG-2 hücrelerine karşı en güçlü sitotoksosite ve seçiciliği gösterdiği belirlenmiştir. Bu etkinliğin, L₁ ve L₂ ligandlarının piridin ve fenol koordinasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, Cu-1 ve Cu-2 komplekslerinde asetil gruplarının kısmen kaybı, çözünürlüklerini artırarak biyoyararlanımlarının yükselmesine katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir. Sentezlenen komplekslerin kanser hücrelerinde bakır iyonlarının birikimini sağladığı ve kanser hücre klonlarının oluşumunu engelleyerek hücrelerin yayılımı ve büyümesini baskıladığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, komplekslerin hücre içi reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak hücre morfolojisinde değişimlere ve mitokondriyal yolaklarda hasara yol açtığı; bu mekanizma ile hücre ölümünü tetiklediği, hücre göçü ve invazyon kapasitesini inhibe ettiği ve anjiyogenezi baskıladığı ortaya konmuştur. Bu çalışma, glukozamin türevlerinin sentezi ve biyolojik aktiviteleri açısından önemli bir katkı sağlamıştır.

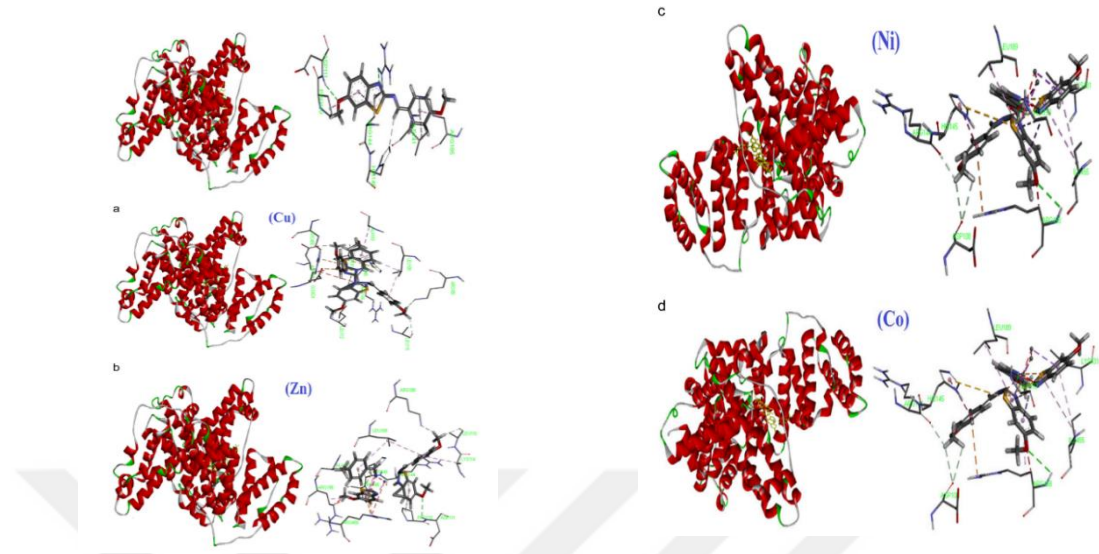
Ayrıca, glukozamin kaynaklı bakır komplekslerinin kendine özgü yapıları ve üstün antikanser etkinlikleri sayesinde yeni nesil antikanser öncü bileşikler olarak değerlendirilebileceğini doğrulamış ve apoptoz ile hücre ölüm mekanizmalarının aydınlatılmasında bu komplekslerin taşıdığı değeri göstermiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, ligand yapısının değiştirilerek hedefleme etkisinin artırılması ve böylece ilacın etki mekanizmasının optimize edilmesi hedeflenmekte olup, bu da metal bazlı antikanser ilaçların inovatif geliştirilmesi için teorik bir temel oluşturacaktır (Liu vd., 2025).

AlAli ve arkadaşları tarafından hazırlanan bir çalışmada, Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II), Pd(II), Cd(II), Hg(II), Zn(II) ve Pt(II) gibi iki değerlikli metal komplekslerinin, yeni terapötik ilaçların geliştirilmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğu vurgulanmıştır. Özellikle inflamasyon, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde bu komplekslerin kayda değer sonuçlar sunduğu belirtilmiştir. Her bir metal kompleksinin, terapötik etkinliği artırmaya ve tıbbi sorunlara yenilikçi çözümler sunmaya yönelik kendine özgü katkılar sağladığı ifade edilmiştir. Metal (II) komplekslerinin, mevcut non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAID'ler) kıyasla güçlü antiinflamatuvar etkileri sayesinde bu alanda önemli bir gelişim sunduğu rapor edilmiştir. Özellikle Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin, inflamasyonu azaltmanın yanı sıra oksidatif stres belirteçlerini de düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, Cd(II) ve Hg(II) gibi metallerin toksisitesi ciddi bir endişe kaynağı olmaya devam etmekte olup, daha güvenli alternatiflerin geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Antibiyotik direncine sahip mikroorganizmalarla mücadelede de metal(II) komplekslerinin umut vaat ettiği belirtilmiştir. Cu(II), Co(II) ve Zn(II) komplekslerinin, bakteriyel hücresel işleyişi bozarak dirençli suşlara karşı etkili olduğu ortaya konmuştur. Ancak, bazı metallerin toksik doğası (örneğin Hg(II) ve Cd(II)) nedeniyle daha güvenli formülasyonların geliştirilmesinin büyük önem taşıdığı ifade edilmiştir. Antifungal etkinlik açısından bakıldığında, Cu(II), Mn(II), Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin *Candida albicans* ve *Aspergillus* türlerine karşı başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bu etkinliklerin reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, fungal enzimlerin inhibisyonu ve hücre membranlarının bozulması mekanizmaları üzerinden gerçekleştiği belirtilmiştir. Geleneksel antifungal tedavilere dirençli enfeksiyonların tedavisinde bu komplekslerin geliştirilmesinin yeni tedavi stratejileri sunabileceği ifade edilmiştir. Kanser tedavisinde ise, özellikle Pt(II)

bazlı komplekslerin devrim niteliğinde olduğu vurgulanmıştır. Cisplatin ve diğer Pt-tabanlı ilaçlar uzun zamandır kanser hücrelerinde DNA'yı hedef almakta iken, yeni araştırmalar Cu(II), Co(II), Pt(II) ve Ni(II) komplekslerinin de tümör büyümesini yavaşlatmada ve kanser hücresi ölümünü tetiklemede etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, yüksek maliyet ve olası yan etkiler nedeniyle bu komplekslerin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Genel olarak, metal(II) komplekslerinin tıbbi tedavi alanında geniş bir potansiyel taşıdığı; kanserden kronik inflamasyona, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardan farklı hastalıklara kadar birçok alanda yenilikçi tedavi seçenekleri sunduğu belirtilmiştir. Ancak, bu komplekslerin mekanizmaları, etkinlikleri ve güvenlik profilleri hakkında daha derin bir anlayışın geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Gelecekteki çalışmaların, bu komplekslerin özelliklerini optimize etmeye, kapsamlı *in vivo* ve klinik araştırmalar yapmaya ve daha güvenli, etkili formülasyonlar geliştirmeye odaklanması gerektiği belirtilmiştir (AlAli vd., 2025).

2025 yılında Michael ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, $[CuL_2]$, $[ZnL_2]$, $[NiL_2]$ ve $[CoL_2]$ formüllü dört adet oktahedral geçiş metali kompleksi sentezlenmiş ve analitik ile spektral yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. SWISS ADME ve yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) temelli *in silico* analizler, sentezlenen bileşiklerin potansiyel lider bileşik özelliklerine ve reaktivitelerine işaret etmiştir. Çalışmada, tüm geçiş metali komplekslerinin, absorpsiyon titrasyonu ve viskozite ölçümleriyle doğrulanan, CT-DNA ile interkalasyon bağlanma mekanizması sergilediği gösterilmiştir. Komplekslerin DNA'ya bağlanma afinitesi sırası ise $[CuL_2] > [ZnL_2] > [NiL_2] > [CoL_2]$ şeklinde belirlenmiştir. Ayrıca, geçiş metali komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerinin serbest liganta kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Schiff bazı ve metal komplekslerinin antikanser etkinlikleri de dört farklı insan kanser hücre hattı üzerinde *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, bakır kompleksinin (CuL_2) HeLa ve MCF-7 hücre hatlarında en düşük IC_{50} değerlerine sahip olduğunu göstermiştir (Şekil 2.13). Ancak, tüm komplekslerin, referans ilaç olarak kullanılan sispaltine kıyasla daha yüksek IC_{50} değerleri sergilediği belirtilmiştir. Ayrıca, yapılan moleküler docking deneyleri ile *in vitro* bulgular arasında uyum sağlanmış, teorik hesaplamalar ve deneysel sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, bakır

kompleksinin diğer bileşiklere göre daha yüksek biyolojik aktivite gösterdiği ortaya konmuştur (Michael vd., 2025).



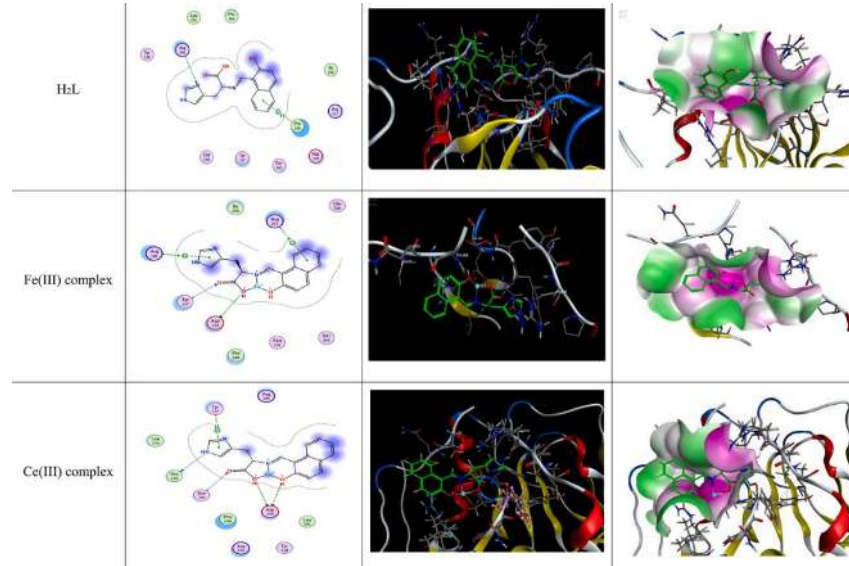
Şekil 2.13. Schiff bazı ve metal komplekslerinin sıgır serum albumini (PDB ID: 3v03) ile üç boyutlu (3D) bağlanma etkileşimi

Taha ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, H₂L Schiff bazı ligandı ile Fe(III) ve Ce(III) iyonlarının oluşturduğu komplekslerin yapısal, elektronik ve biyolojik özellikleri detaylı biçimde incelenmiştir. Elementel analiz, molar iletkenlik ölçümleri, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV-görünür spektroskopisi, manyetik moment ölçümleri ve XRD analizleri, sentezlenen komplekslerin oktahedral geometriye ve nanoskalada yapıya sahip olduklarını ortaya koymuştur. Termogravimetrik analiz (TGA) ve yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) çalışmaları, komplekslerin yüksek termal stabiliteye sahip olduğunu ve optimize edilmiş elektronik konfigürasyonlar sergilediğini göstermiştir. HOMO-LUMO bant aralığındaki daralma, bu komplekslerin gelişmiş elektronik iletkenlik özelliklerine sahip olduğunu ve ileri düzey malzeme uygulamaları için uygun adaylar olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, XRD, SEM ve partikül boyutu analizleri, Fe(III) ve Ce(III) iyonları ile koordinasyon sonrası H₂L ligandının kristalinitesinin azaldığını, agregasyonun arttığını ve partikül boyut dağılımında değişim meydana geldiğini doğrulamıştır. Bu yapısal ve morfolojik değişimler, komplekslerin başarılı şekilde sentezlendiğini desteklemiştir. Biyolojik değerlendirmelerde, sentezlenen komplekslerin HSV-1, CV-B4 ve Adeno-7 virüslerine karşı güçlü antiviral aktiviteler sergilediği ve düşük IC₅₀ değerleri ile yüksek etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Sitotoksisite analizleri sonucunda, H₂L ve Fe(III) komplekslerinin

10 µg/mL'ye kadar, Ce(III) komplekslerinin ise 18 µg/mL'ye kadar güvenli doz aralığında tolere edilebildiği saptanmıştır. H₂L ve Fe(III) kompleksleri benzer sitotoksik profil gösterirken, Ce(III) kompleksi daha düşük sitotoksositeye sahip olmakla birlikte tam antiviral etkinlik için daha yüksek konsantrasyon gerektirmiştir.

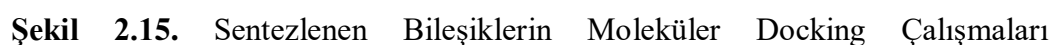
Antioksidan aktiviteler bakımından, H₂L bileşiği en yüksek etkinliği göstermiş, ardından Fe(III) kompleksi gelmiştir. Antifungal etkinlik testlerinde ise *A. alternata*, *A. niger* ve *F. solani* gibi patojenik mantarlara karşı kayda değer biyolojik aktiviteler gözlemlenmiştir. Yapılan moleküler docking çalışmaları, bu biyolojik aktiviteleri destekler nitelikte olup, komplekslerin biyolojik hedeflerle güçlü bağlanma etkileşimleri kurduğunu ve olası etki mekanizmalarına dair önemli bilgiler sunduğunu göstermiştir. Genel olarak bu çalışma, sentezlenen Fe(III) ve Ce(III) komplekslerinin antiviral, antioksidan ve antifungal ajanlar olarak yüksek biyoyoumluluk, yapısal stabilite ve geniş spektrumlu biyolojik aktiviteler sergilediğini ve biyomedikal uygulamalar için potansiyel adaylar olabileceğini ortaya koymuştur (Taha vd., 2025).

Proteinlerin aktif merkezleri ile bileşikler arasındaki etkileşimlerin 2D, 3D ve yüzey modellemeleri aracılığıyla detaylı bir şekilde görselleştirilmesi sağlanmıştır (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. H₂L ve Metal Komplekslerinin Moleküler Docking Çalışmaları

Antibakteriyel aktivite değerlendirmelerinde tüm komplekslerin etkili olduğu, C2, C3 ve C4 komplekslerinin ise en yüksek aktiviteyi sergilediği tespit edilmiştir. Sitotoksite analizlerinde hem ligandların hem de Re(I) komplekslerinin kanser hücrelerine karşı anlamlı düzeyde sitotoksik etkiler gösterdiği belirlenmiş; C4 kompleksinin IC₅₀ değerinin cisplatine oldukça yakın olduğu saptanmıştır, sentezelenen bileşiklerin moleküler docking çalışmaları Şekil 2.15’de verilmiştir (Padariya vd., 2025).



3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Materyaller

Deneysel çalışmalar, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Ana bilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ile EBYÜ Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarlarında yürütüldü. Deneysel çalışmalarda analitik hassas terazi, paralel sentez cihazı, manyetik karıştırıcı, etüv, vortex, çalkalayıcı, erime noktası tayin cihazı, buzdolabı, -80 °C dondurucu, CO₂ inkübatör, mikroskop, ELISA plaka okuyucusu ve çeşitli kimyasal/sarf malzemeler kullanılırken hücre kültürü uygulamalarında inkübatör, Class II biyogüvenlik kabini kullanıldı. Bunların yanında değişik ebatlarda reaksiyon balonları, beher, erlen, huni, damlatma hunisi, otomatik pipet, mezür, pipet, baget, damlalık, termometre, piset, süzgeç kâğıdı, saat camı, petri kutusu, buharlaştırma kabı, cryo tüp, falkon tüp, pipet ucu, serolojik pipetler, T-25 Flask (filtreli, steril), T-75 Flask (filtreli, steril), 6 kuyucuklu plaka gibi sarf malzemeler de kullanıldı.

EBYÜ Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR Spektrometresi, Shimadzu 1240 model UV-Vis spektrofotometresi, FEI Quanta FEG 450 model Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Panalytical Empyrean X-Işını Difraksiyon Cihazı (XRD) ligand ve komplekslerin karakterizasyonunda kullanıldı. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, Bruker Avance'ın NMR spektrometresinde DMSO-*d*₆ kullanılarak Ortadoğu Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Laboratuvarında alındı.

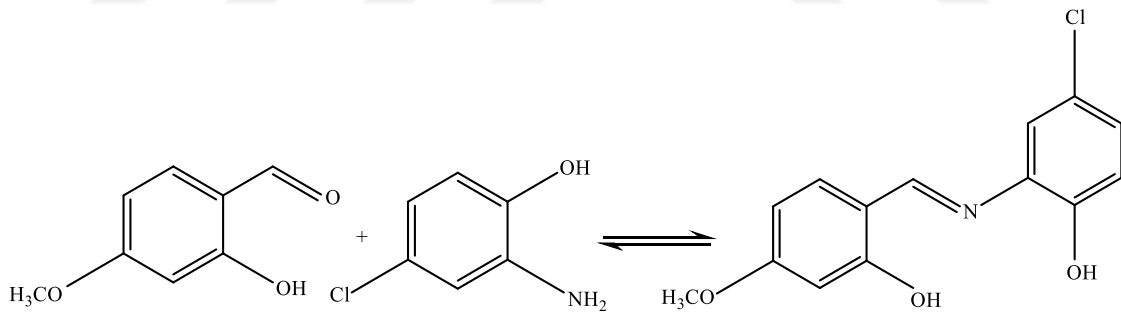
Sentez çalışmalarında 4-metoksi-2-hidroksibenzaldehit (Sigma-Aldrich, %98), 2-amino-4-klorofenol (Sigma-Aldrich, %97), kobalt (II) asetat tetrahidrat (Merck, %99), nikel (II) asetat tetrahidrat (Sigma-Aldrich, %99,9), bakır (II) asetat monohidrat (Merck, %99), çinko (II) asetat dihidrat (Merck, %99,5), *p*-toluensülfonik asit (Merck, %98), etil alkol (Merck, %99,8) ve diğer çözücüler (Merck, %90,0-99,9) kullanıldı.

3.2. Sentez Çalışmaları

3.2.1. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Sentezi

4-Metoksi-2-hidroksibenzaldehit (1,52 g, 10 mmol), mutlak etil alkol (10 mL) içerisinde çözülerek paralel sentez sisteminin 50 mL hacimli balonuna bırakıldı. Bir beherde, 2-amino-4-klorofenol (1,43 g, 10 mmol) *p*-toluen sülfonik asit varlığında 10 mL mutlak etil alkol içerisinde çözüldü. Hazırlanan aminofenol çözeltisi, aldehit çözeltisinin üzerine kontrollü bir şekilde damlatıldı ve paralel sentez cihazında 60 °C sıcaklıkta 3 saat süreyle sürekli karıştırılarak reaksiyon bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi, aldehit grubuna ait karbonil bandının kaybolması esas alınarak FT-IR spektroskopisi ile izlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığında bir gece bekletilerek oluşan çökelti süzülerek ayrıldı (Şekil 3.1). Elde edilen kırmızı renkli katı ürün, safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla sırasıyla sıcak saf su, etil alkol ve dietil eter ile birkaç kez yıkandı ve vakum altında kurutularak desikatörde muhafaza edildi (Canpolat vd., 2005; Abdel-Latif vd., 2007; Shi vd., 2007; Tuna, 2010; Yıldırım, 2024).

$C_{14}H_{12}NO_3Cl$ (M.A: 277,707 g/mol); Verim: % 82,00; Kırmızı



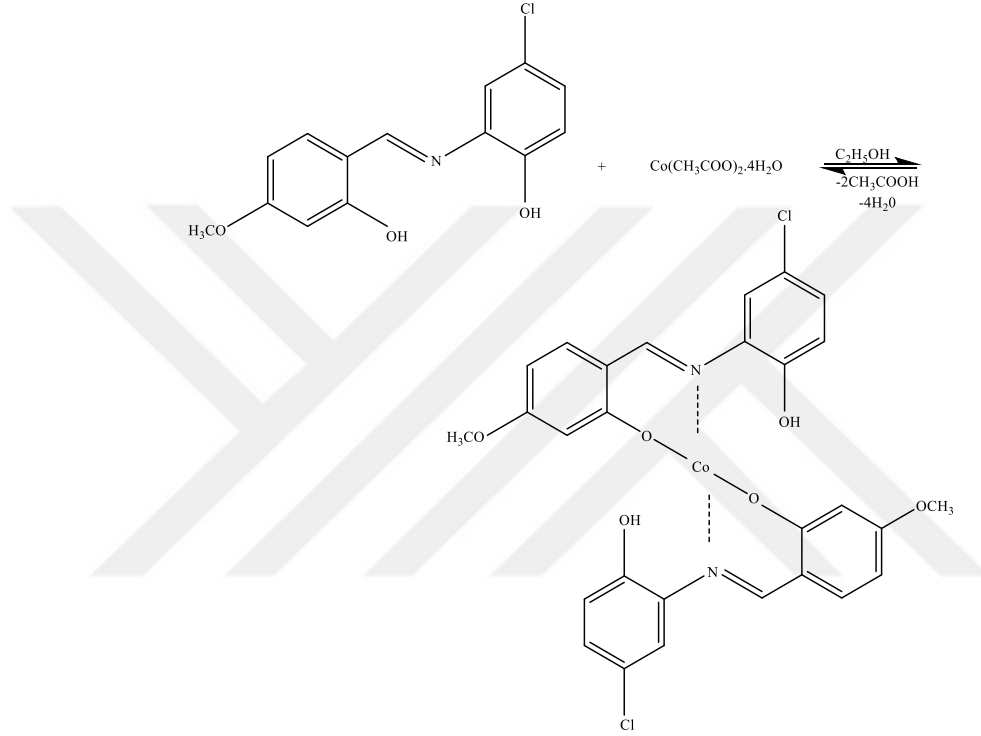
Şekil 3.1. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol (LH)

3.2.2. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Kobalt (II) Kompleksinin Sentezi

Sentezlenen ligandın (0,55 g; 1,00 mmol) miktarı, 10 mL etil alkol içerisinde çözülerek paralel sentez sisteminin 50 mL hacimli balonuna bırakıldı. Ayrı bir beherde hazırlanan kobalt (II) asetat tetrahidrat çözeltisi (0,125 g, 0,50 mmol; 10 mL etil alkol), ligand çözeltisinin üzerine damlatma hunisiyle damla damla ilave edildi. Elde edilen reaksiyon karışımı, paralel sentez cihazında 60 °C sıcaklıkta 2 saat süreyle sürekli karıştırılarak kompleksleşme reaksiyonunun tamamlanması sağlandı (Şekil 3.2). Reaksiyon süresi

sonunda oluşan kahverengi renkli Co(II) kompleksinin çökeltmesi için karışım dinlendirildi ve ürün süzüldü. Elde edilen katı madde, safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla sıcak saf su ve dietil eter ile yıkanmış ve son olarak kurutularak analizlere hazır hâle getirildi (Canpolat vd., 2005; Abdel-Latif vd., 2007; Shi vd., 2007; Tuna, 2010, Yıldırım 2024).

$\text{CoC}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$ (M.A: 612,331 g/mol); Verim: % 62,00; Kahverengi



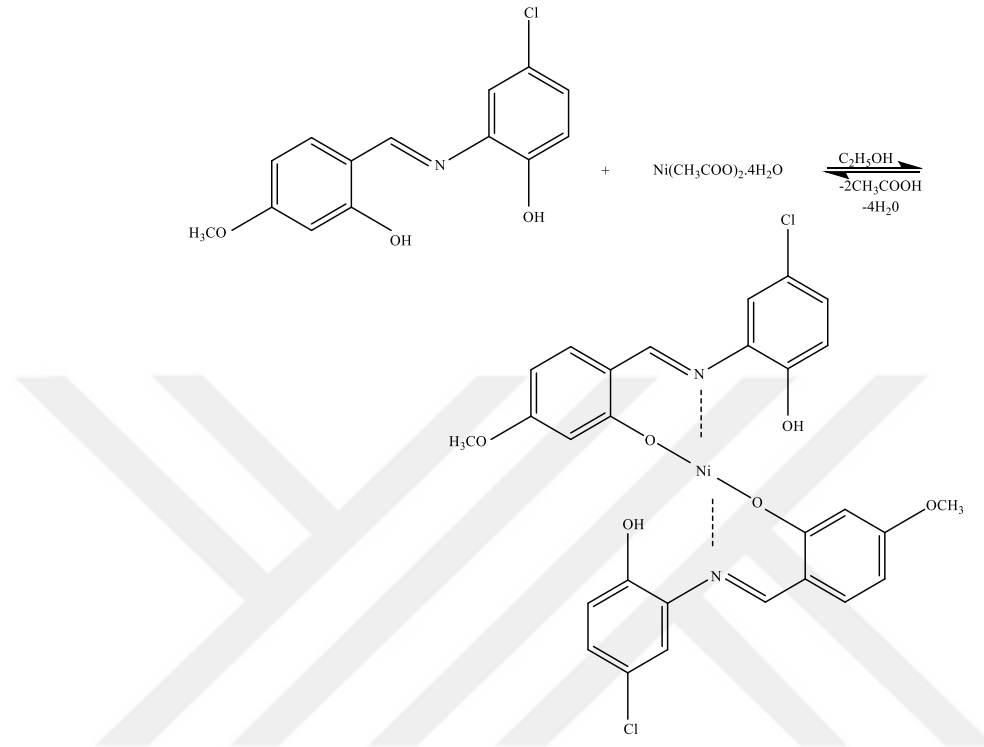
Şekil 3.2. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Co(II) Kompleksi

3.2.3. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Nikel(II) Kompleksinin Sentezi

Sentezlenen ligandın (0,55 g; 1,00 mmol) miktarı, 10 mL etil alkol içerisinde çözülerek paralel sentez sisteminin 50 mL hacimli balonuna aktarıldı. Ayrı bir beherde hazırlanan nikel (II) asetat tetrahidrat çözeltisi (0,124 g, 0,50 mmol; 10 mL etil alkol), ligand çözeltisinin üzerine damlatma hunisiyle damla damla ilave edildi. Elde edilen reaksiyon karışımı, paralel sentez cihazında 60 °C sıcaklıkta 3 saat süreyle sürekli karıştırılarak kompleksleşme reaksiyonunun tamamlanması sağlandı (Şekil 3.3). Reaksiyon süresi sonunda oluşan açık kahverengi renkli Ni(II) kompleksinin çökeltmesi için karışım dinlendirildi ve ürün süzüldü. Elde edilen katı madde, safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla sıcak saf su ve dietil eter ile yıkanmış ve son olarak kurutularak analizlere

hazır hâle getirildi (Canpolat vd., 2005; Abdel-Latif vd., 2007; Shi vd., 2007; Tuna, 2010, Yıldırım 2024).

$\text{NiC}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$ (M.A: 612,091 g/mol); verim : % 50,00; Açık kahverengi

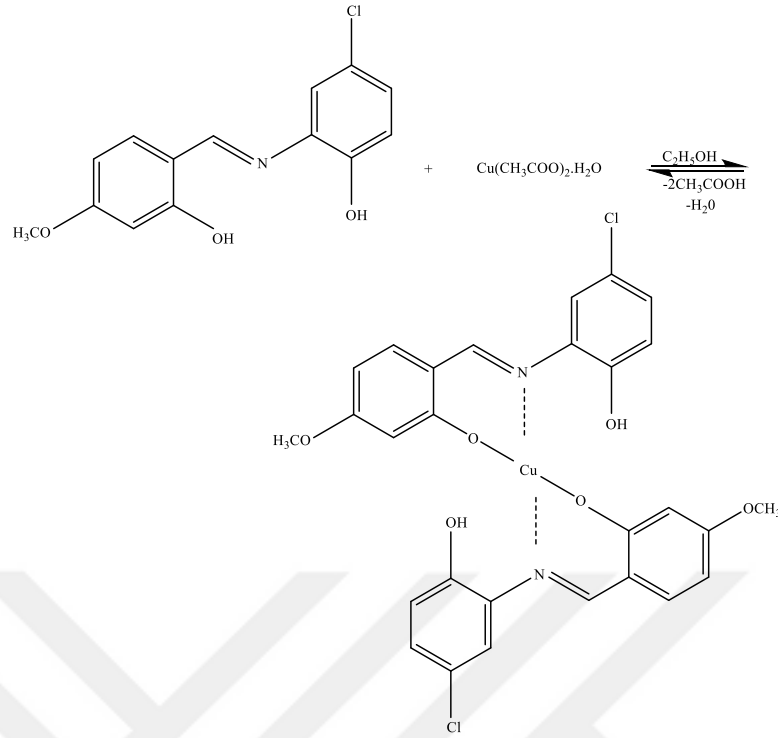


Şekil 3.3. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Ni(II) Kompleksi

3.2.4. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Bakır(II) Kompleksinin Sentezi

Sentezlenen ligandın (0,55 g; 1,00 mmol) miktarı, 10 mL etil alkol içerisinde çözülerek paralel sentez sisteminin 50 mL hacimli balonuna aktarıldı. Ayrı bir beherde hazırlanan bakır (II) asetatmonohidrat çözeltisi (0,1 g, 0,50 mmol; 10 mL etil alkol), ligand çözeltisinin üzerine damlatma hunisiyle damla damla ilave edildi. Elde edilen reaksiyon karışımı, paralel sentez cihazında 60 °C sıcaklıkta 2 saat süreyle sürekli karıştırılarak kompleksleşme reaksiyonunun tamamlanması sağlandı (Şekil 3.4). Reaksiyon süresi sonunda oluşan koyu yeşil renkli Cu(II) kompleksinin çökmesi için karışım dinlendirildi ve ürün süzüldü. Elde edilen katı madde, safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla sıcak saf su ve dietil eter ile yıkanmış ve son olarak kurutularak analizlere hazır hâle getirildi (Canpolat vd., 2005; Abdel-Latif vd., 2007; Shi vd., 2007; Tuna, 2010, Yıldırım 2024).

$\text{CuC}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$ (M.A: 616,944 g/mol); Verim : % 48,00; Koyu yeşil

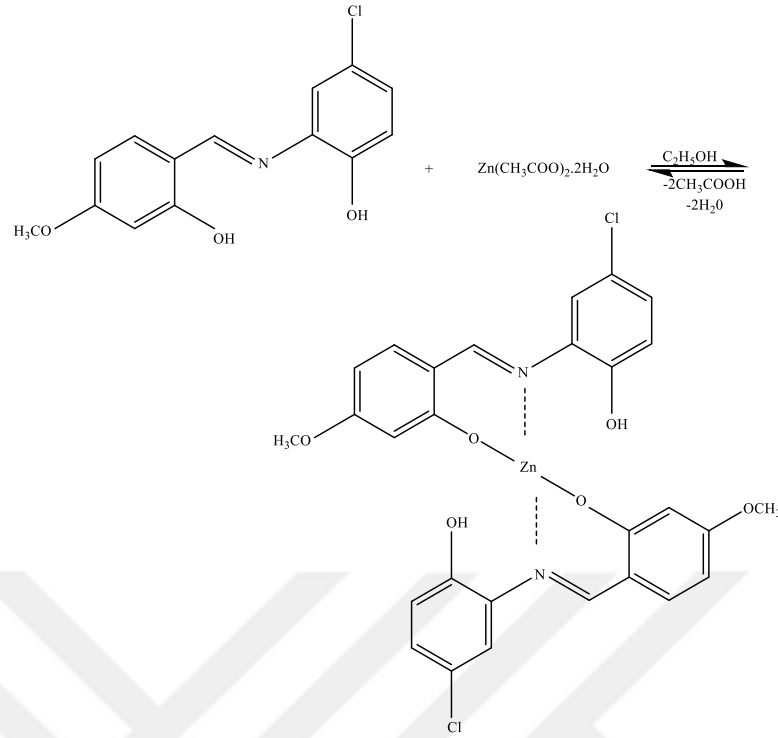


Şekil 3.4. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Cu(II) Kompleksi

3.2.5. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Çinko(II) Kompleksinin Sentezi

Sentezlenen ligandın (0,55 g; 1,00 mmol) miktarı, 10 mL etil alkol içerisinde çözülerek paralel sentez sisteminin 50 mL hacimli balonuna aktarıldı. Ayrı bir beherde hazırlanan çinko (II) asetatdihidrat çözeltisi (0,110 g, 0,50 mmol; 10 mL etil alkol), ligand çözeltisinin üzerine damlatma hunisiyle damla damla ilave edildi. Elde edilen reaksiyon karışımı, paralel sentez cihazında 60 °C sıcaklıkta 2 saat süreyle sürekli karıştırılarak kompleksleşme reaksiyonunun tamamlanması sağlandı (Şekil 3.5). Reaksiyon süresi sonunda oluşan sarı renkli Zn(II) kompleksinin çökmesi için karışım dinlendirildi ve ürün süzüldü. Elde edilen katı madde, safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla sıcak saf su ve dietil eter ile yıkanmış ve son olarak kurutularak analizlere hazır hâle getirildi (Canpolat vd., 2005; Abdel-Latif vd., 2007; Shi vd., 2007; Tuna, 2010, Yıldırım 2024).

$\text{ZnC}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$ (M.A: 618,788 g/mol); verim : % 62,00; Sarı



Şekil 3.5. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Zn(II) Kompleksi

3.3. Moleküler Kenetlenme Çalışmaları

Moleküler kenetlenme çalışmaları, CuL₂ bileşiğinin asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) enzimleri ile olası bağlanma modlarını ve etkileşim özelliklerini incelemek amacıyla gerçekleştirildi. AChE ve BChE enzimlerine ait üç boyutlu kristal yapılar Protein Data Bank'tan sırasıyla 7XN1 ve 4BDS kodlarıyla temin edildi. Protein yapıları, Small-Molecule Drug Discovery Suite 2025-1 (Schrödinger, LLC, NY, USA) yazılımında yer alan Protein Preparation Wizard modülü kullanılarak hazırlandı.

Protein hazırlama sürecinde, aktif bölge ile ilişkili su molekülleri korunarak, aktif bölgeden 5 Å'dan daha uzakta bulunan su molekülleri uzaklaştırıldı. Eksik hidrojen atomları Prime modülü ile tamamlanmış, amino asit kalıntılarının olası iyonizasyon ve tautomerik durumları Epik modülü kullanılarak pH 7,0 ± 2,0 koşullarında optimize edildi. Enerji minimizasyonu ve hesaplamalarda OPLS4 kuvvet alanı uygulandı. AChE yapısında birlikte kristalize olan takrin molekülü, bağlanma bölgesinin tanımlanmasında referans olarak kullanıldı. CuL₂ bileşiğinin iki boyutlu kimyasal yapısı ChemDraw 16 yazılımı ile çizilerek üç boyutlu yapı oluşturma, olası iyonizasyon durumlarının

belirlenmesi ve enerji minimizasyonu LigPrep modülü aracılığıyla gerçekleştirildi. Kenetlenme öncesinde bağlanma bölgesi Receptor Grid Generation modülü ile tanımlanarak moleküler yerleştirme işlemleri Glide XP algoritması kullanılarak yürütüldü. Elde edilen en uygun bağlanma pozları ve ligand–enzim etkileşimleri iki boyutlu etkileşim diyagramları hâlinde elde edildi.

3.4. In Vitro Antikanser Çalışmaları

Tez çalışması kapsamında, meme kanseri hücre hattı MCF-7 kullanılarak biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirildi. Hücre kültürü çalışmaları, uygun besiyer (medium) kullanılarak steril koşullar altında yürütüldü. Hücre büyüme ortamı, deney öncesinde 37 °C’de su banyosunda dengelenmiş ve hücre kültürü kabini içerisinde her bir T-75 flask için 10 mL olacak şekilde flasklara aktarıldı. Sıvı azot tankında kriyoprezervasyon koşullarında muhafaza edilen hücreler, -196 °C’den çıkarıldıktan sonra 37 °C su banyosunda hızlı bir şekilde çözdürülerek vakit kaybetmeden flask içindeki büyüme ortamına transfer edildi. Hücreler, 37 °C sıcaklıkta, %5 CO₂ atmosferi ve uygun nem koşulları sağlanan inkübatörde inkübasyona bırakıldı. Hücrelerin ortama adaptasyonunu takiben 24 saat sonra, flask içerisindeki eski medium uzaklaştırılarak taze besiyeri ile değiştirildi (Çağlar vd., 2021; Kalın vd., 2022).

T-75 flask içerisinde büyütülen hücreler yaklaşık %85–90 konfluens seviyesine ulaştığında pasajlama işlemine geçildi. Bu aşamada flask içindeki besiyeri uzaklaştırılarak hücre yüzeyi 4 mL fosfat tampon çözeltisi (PBS) ile yıkandı. Ardından hücrelerin flask tabanından ayrılmasını sağlamak amacıyla 4 mL tripsin/EDTA çözeltisi ilave edildi. Hücreler 5–10 dakika süreyle inkübe edilerek adezyonlarının çözülmesi sağlanmış, tripsinin etkisini durdurmak için flask içerisine 10 mL büyüme ortamı eklendi. Hücre süspansiyonu pipet yardımıyla birkaç kez homojenize edildikten sonra 15 mL’lik santrifüj tüplerine aktararak 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında süpernatant uzaklaştırılıp, hücre pelletine taze medium eklenerek hücreler yeni T-75 flasklara eşit hacimlerde dağıtıldı. Pasajlanan hücreler, 37 °C, %5 CO₂ ve %95 nem koşullarında inkübasyona alındı.

Kriyoprezervasyon işlemi için, pasajlanan hücreler yaklaşık %80 konfluens düzeyine ulaştığında flask içindeki medium uzaklaştırılarak hücreler PBS ile yıkandı. Ardından tripsin/EDTA çözeltisi eklenerek hücrelerin tabandan ayrılması sağlandı. İnkübasyon

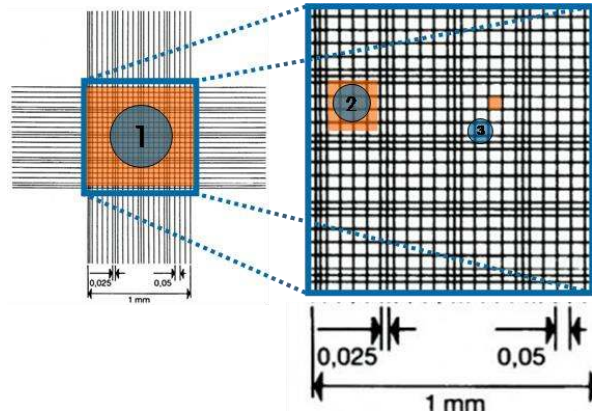
sonrası tripsin etkisi büyüme ortamı ile durduruldu ve hücre süspansiyonu santrifüj tüplerine alınarak 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldıktan sonra hücre pelletine %10 DMSO içeren kriyoprotektif besiyeri eklenerek hücreler homojen olarak süspanse edildi. Hazırlanan hücre süspansiyonları cryotüplere aktararak öncelikle -80°C 'de donduruldu ve bir hafta sonra uzun süreli saklama amacıyla yaklaşık -196°C sıcaklıktaki sıvı azot tankına transfer edildi.

Hücre sayımı amacıyla elde edilen hücre süspansiyonundan $100\ \mu\text{L}$ alınarak ependorf tüpe aktırılarak üzerine eşit hacimde tripan mavisi çözeltisi eklenip karıştırıldı. Karışımdan $10\ \mu\text{L}$ alınarak hemositometrenin her iki sayım kamarasına yüklenerek inverted mikroskop altında değerlendirme yapıldı. Tripan mavisi yöntemi kullanılarak canlı ve cansız hücreler ayırt edildi, canlı hücreler boyayı absorbe etmezken, ölü hücreler mavi renkte gözlemlendi (Şekil 3.6). Sayım işlemi her iki kamarada gerçekleştirildi ve elde edilen değerlerin ortalaması alınarak mililitre başına düşen hücre sayısı hesaplandı.

$$\text{Hücre sayısı / mL} = \text{İki odacık ortalama hücre sayısı} \times \text{SF} \times 10^4$$

SF = Trypan Blue ile yapılan seyreltme faktörü

$10^4 = \text{mm}^3$ deki sayım sonrası 1 mL'ye karşılık gelen hücre sayısını dönüştürmek için kullanılan sabit değer.



Şekil 3.6. Hücre Sayımının Yapıldığı Thoma Lamı

Thomalama işleminde saydığımız hücre miktarı kadar 96 well plate için her bir well, 200 mikrolitre olacak şekilde hücre ekimi yapılarak mikroskop yardımıyla hücre yoğunlukları hesaplandı. Ekilen hücreler 37°C 'de ve %5 CO_2 ihtiva eden inkübatör içerisinde bir gece bekletildi.

Sentezlenen Schiff bazı ligand ve metal kompleksleri 50 mikrolitre DMSO kullanılarak çözüldükten sonra üzerine 950 mikrolitre besi yeri olan RPMI eklendi, çözülmesi için eppendorflar vortekslendikten sonra ligand ve metal kompleksi için $M_1 \cdot V_1 = M_2 \cdot V_2$ 'ye göre ayarlanan stok çözeltiden alınıp 1000 mL'ye tamamlanacak şekilde besi yeri ilave edilerek alt-stok hazırlandı. Hücreler hazırlanan alt-stok çözeltiden seyreltilerek (100-50-25-10-1) eppendorflara konuldu. Bir gece besi yerinde bekletilen hücrelerden besi erleri atıldıktan sonra dozlanan ilaçlar hücrelere uygulandı. İlaçlanan hücreler 37 °C'de ve %5 CO₂ ihtiva eden inkübatör içerisinde 24 saat bekletildi.

Hücrelerdeki antiproliferatif etkinin tespiti için MTT metodu kullanıldı. Bunun için 5 mg/mL olacak şekilde MTT tartıldı ve ilaçlanan hücrelerden ilaçlar atıldıktan sonra hücrelerin bulunduğu kuyulara eklendi. 4 saat 37 °C'de ve %5 CO₂ ihtiva eden inkübatörde inkübe edildi. İnkübasyon işlemi sonrasında 570 nm'de Elizada absorbans değerleri alındı. Elizada ölçülen absorbans değerlerine göre yüzde canlılık ve IC₅₀ değerleri hesaplandı ve yorumlandı (Türkmenoglu vd., 2024).

MTT analizi, test edilen bileşiklerin hücre canlılığı ve proliferasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla kolorimetrik prensibe dayalı olarak gerçekleştirildi. Deneysel çalışmalarda hücrelerin tohumlanması, bileşik uygulaması, inkübasyon ve absorbans ölçümü aşamaları standart koşullar altında yürütüldü. MTT reaktifi uygulaması ve absorbans ölçüm aşamasında, inkübasyon süresi sonunda her bir kuyucuğa belirlenen konsantrasyonda MTT çözeltisi ilave edildi. MTT ilavesinin ardından mikropalakalar yeniden inkübatöre alınarak canlı hücrelerde bulunan mitokondriyal dehidrogenaz enzimlerinin MTT'yi suda çözünmeyen mor formazan kristallerine indirgemesi için uygun süre boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki ortam dikkatlice uzaklaştırıldı ve oluşan formazan kristallerinin çözünmesi amacıyla uygun çözücü eklendi. Plakalar, kristaller tamamen çözünene kadar karanlık ortamda hafifçe çalkalandı. Formazan çözeltisinin absorbansı, mikropalaka okuyucu cihaz kullanılarak belirlenen dalga boyunda ölçüldü. Elde edilen absorbans değerleri, hücre canlılığının bir göstergesi olarak değerlendirilerek kontrol grubuna göre yüzde canlılık değerleri hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. 4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligand ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu

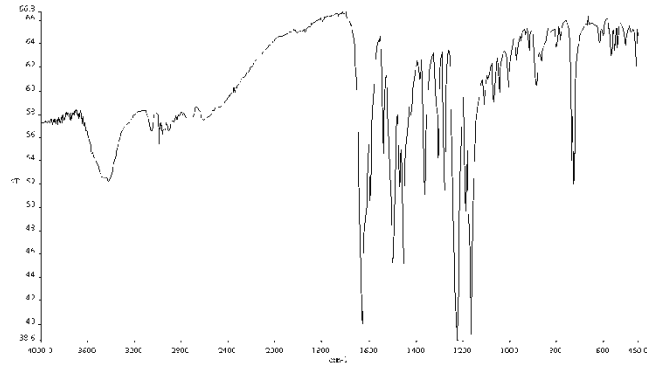
Sentezlenen 4-metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol ligandı ile bunun metal komplekslerinin yapılarının aydınlatılmasında çeşitli elemental, spektroskopik ve termal analiz teknikleri kullanıldı (Dos Santos, 2005; Maity, 2010).

Ligand ve Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin formül, molekül ağırlığı, renk, erime noktası, verim gibi bilgileri ile elemental analiz sonuçları Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Ligand ve Metal Komplekslerinin Analitik ve Fiziksel Verileri

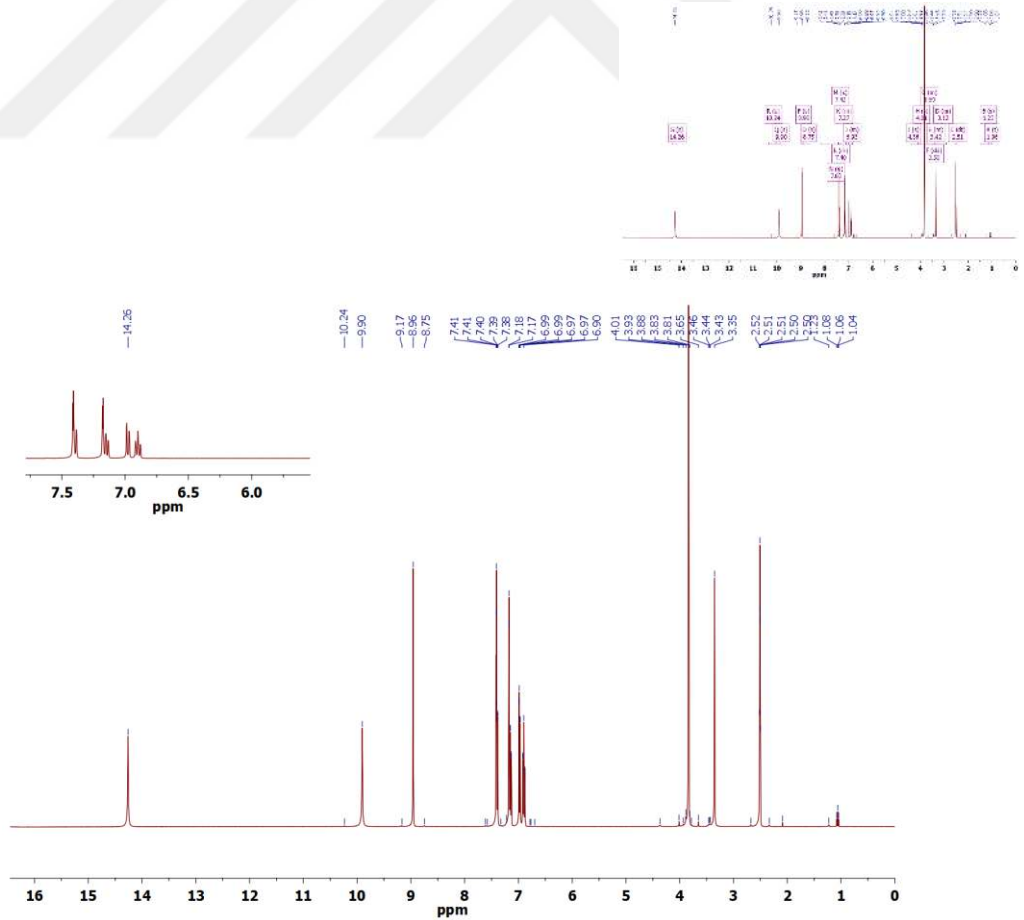
Bileşik	Formül	MA (g/mol)	Renk	m.p (°C)	μ_{eff}	Verim (%)	Elementel Analiz, % Hesaplanan (Bulunan)		
							C	H	N
Ligand	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{Cl}$	277,707	Kırmızı	210-212	-	82,00	60,55 (60,46)	4,35 (4,21)	5,04 (4,99)
[Co(L)₂]	$\text{CoC}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$	612,331	Kahverengi	>300	4,11	62,00	54,92 (54,81)	3,62 (3,56)	4,57 (4,47)
[Ni(L)₂]	$\text{NiC}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$	612,091	Açık Kahverengi	>300	2,74	50,00	54,94 (54,82)	3,62 (3,51)	4,58 (4,36)
[Cu(L)₂]	$\text{CuC}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$	616,944	Koyu Yeşil	>300	1,67	48,00	54,51 (54,27)	3,59 (3,37)	4,54 (4,39)
[Zn(L)₂]	$\text{ZnC}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$	618,788	Sarı	>300	Dia.	62,00	54,35 (54,09)	3,58 (3,49)	4,53 (4,47)

4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol ligandı ile metal komplekslerin yapısındaki fonksiyonel grupların belirlenmesi amacıyla FT-IR spektrometresinde 4000-400 cm^{-1} aralığında IR spektrumları alınmış ve ligandın IR spektrumu Şekil 4.1.’de verilmiştir.

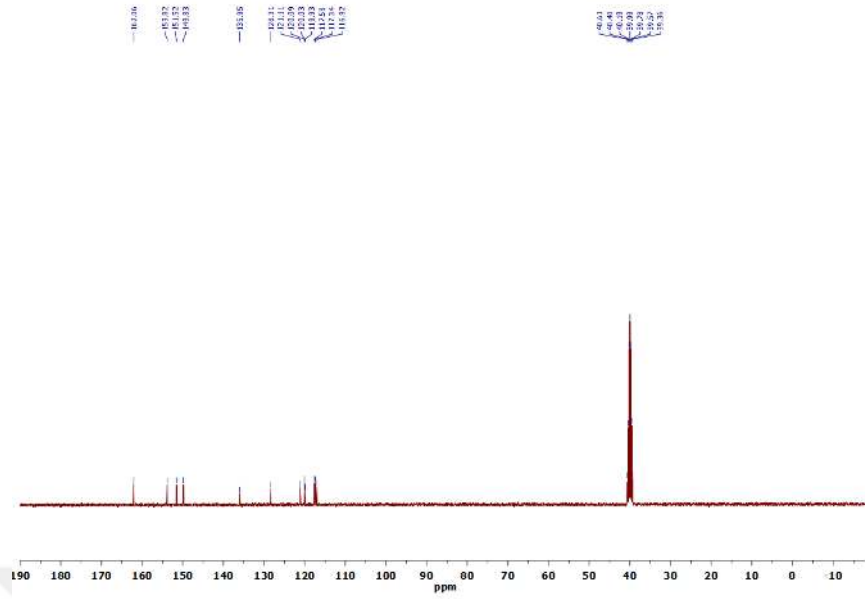


Şekil 4.1. Ligandının IR Spektrumu

4-Metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol'ün yapısı hakkında daha fazla bilgi edinilmek amacıyla DMSO-d₆ ile ¹H-NMR ¹³C-NMR spektrumları alınarak Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'de verilmiştir (Tuna, 2010). Bunun yanında ligandın Zn(II) kompleksinin CDCl₃ ve DMSO-d₆'de iyi çözünmemesinden dolayı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınamamıştır.

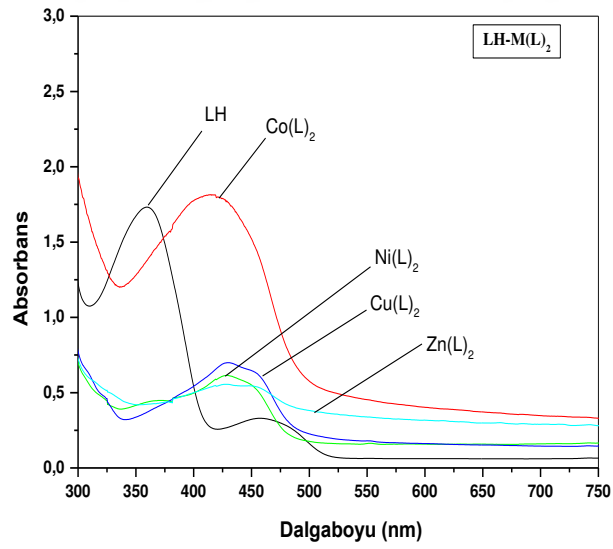


Şekil 4.2. Ligandın ¹H-NMR Spektrumu



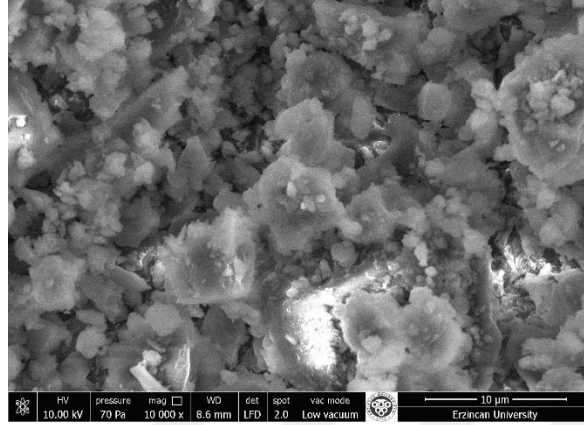
Şekil 4.3. Ligandın ^{13}C -NMR Spektrumu

UV-Vis. spektrumlarının alınmasında ligand ile Co(II) , Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri için 1×10^{-4} M DMSO çözeltisi kullanılmıştır. Ligandın Zn(II) kompleksinin DMSO'da çözünmemesinden dolayı spektrum alınırken alkol kullanılmıştır (Şekil 4.4).

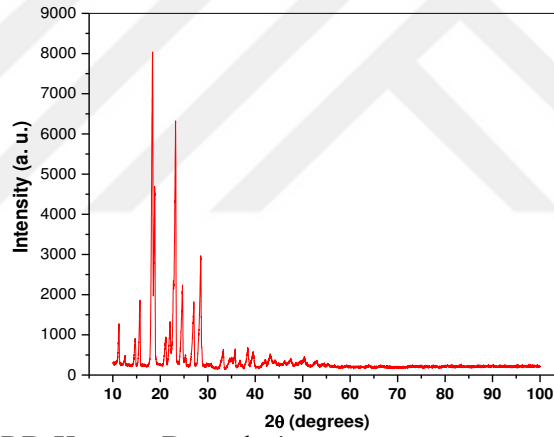


Şekil 4.4. Ligandın UV-Vis. Spektrumu

Sentezlenen ligandın yüzey morfoloji çalışmaları amacıyla Taramalı Elektron Mikroskobu ile SEM görüntüleri alınmış (Şekil 4.5) ve yapısının ayrıntılı olarak belirlenebilmesi için X-ışını toz kırınımı analizi yapılmıştır (Şekil 4.6).

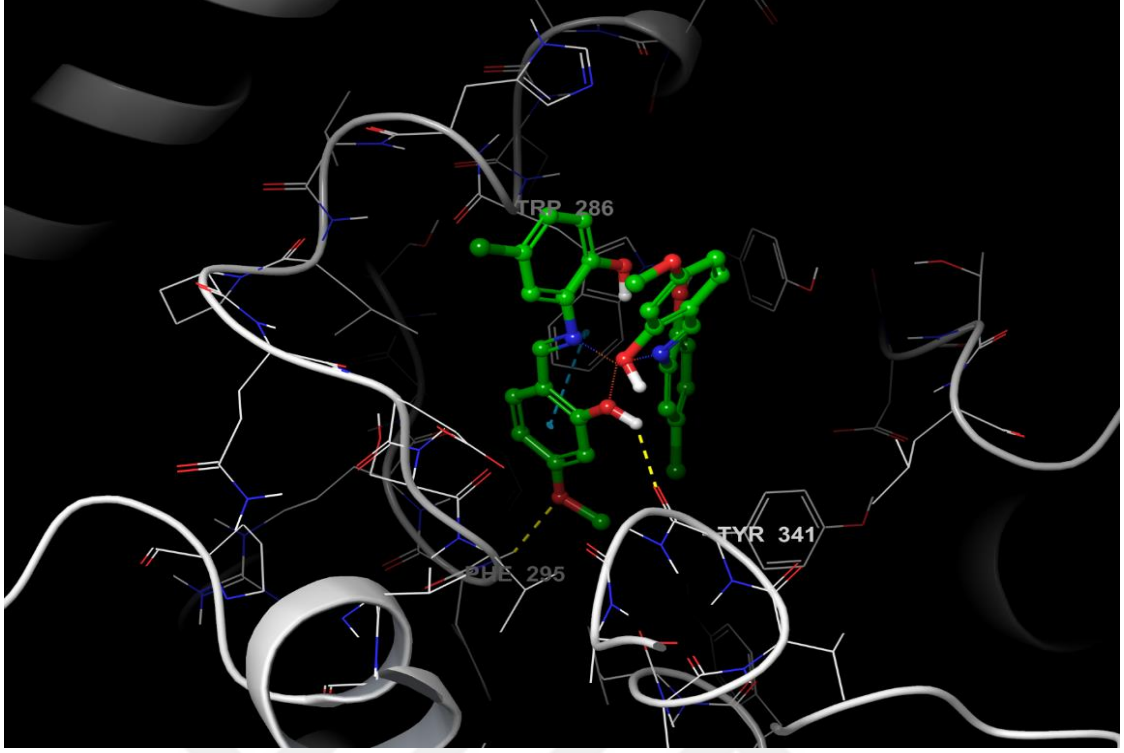


Şekil 4.5. Ligandın SEM Görüntüleri

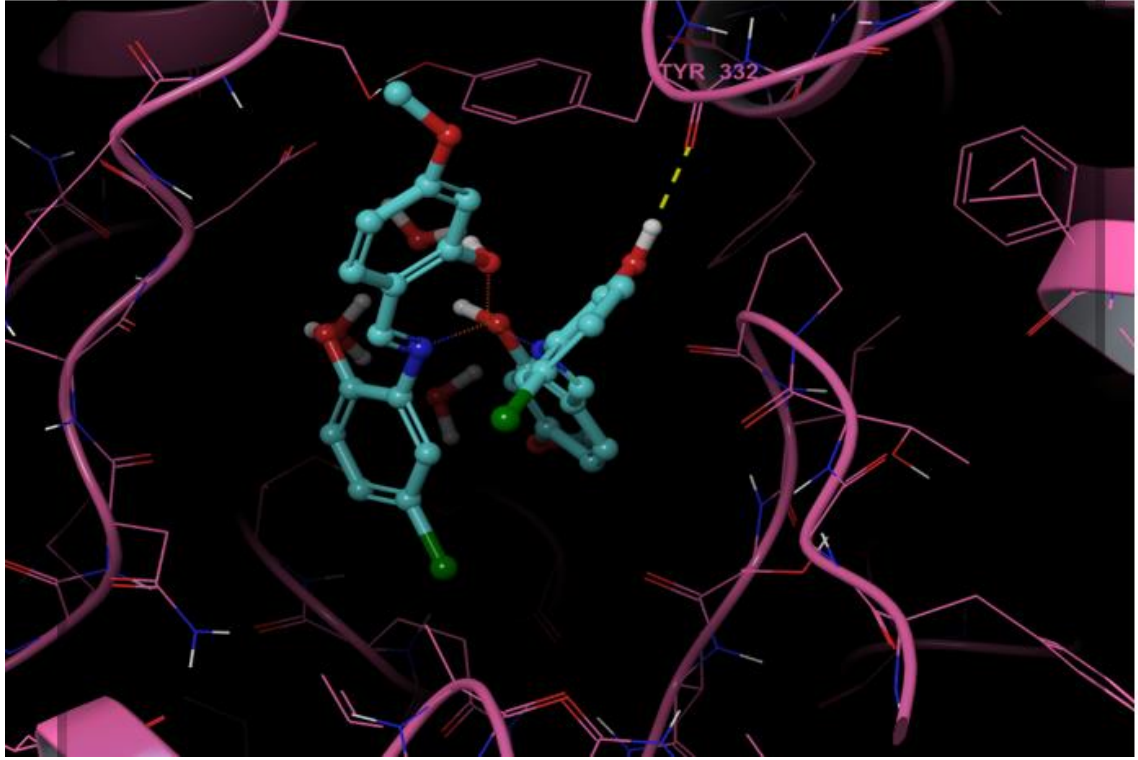


Şekil 4.6. Ligandın XRD Kırınım Desenleri

Moleküler kenetlenme çalışmalarına başlanmadan önce, hedef proteinin bağlanma bölgesi Receptor Grid Generation modülü kullanılarak belirlenmiş ve aktif bölge koordinatları tanımlanmıştır. Ardından, moleküler yerleştirme hesaplamaları Glide XP (Extra Precision) algoritması aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen en düşük enerjiye sahip bağlanma konformasyonları ve ligand–enzim etkileşim profilleri, iki boyutlu etkileşim haritaları şeklinde analiz edilerek Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de sunulmuştur.



Şekil 4.7. Moleküler Kenetlenme Sonucunda Elde Edilen CuL_2 – AChE (PDB ID: 7XN1) Etkileşim Diyagramı



Şekil 4.8. Moleküler Kenetlenme Sonucunda Elde Edilen CuL_2 – BChE (PDB ID: 4BDS) Etkileşim Diyagramı

Kanser tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen birçok kemoterapötik ilaç için, *in vivo* testlerden önce sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi önemlidir. Bu amaçla, sentezlenen Schiff bazı ligandı ve farklı metallerle komplekslerinin [Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II)] sitotoksik aktiviteleri, meme kanseri hücre hattı (MCF-7) hücre hattında hatlarında 24 saat boyunca test edilmiş ve sonuçlar kanser tedavisinde kullanılan karboplatin ile karşılaştırılmıştır. Test bileşiklerinin ve kemoterapötik bir ilaç olan karboplatinin yarı-maksimum inhibitör konsantrasyonları (IC₅₀) Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Meme Kanseri Hücre Hattı (MCF-7) Hücre Hatlarına Karşı İnhibisyon Konsantrasyonları (IC₅₀: µM)

Bileşikler	MCF-7(µM)
Ligand	57,369
[Co(L) ₂]	58,831
[Cu(L) ₂]	49,841
[Ni(L) ₂]	53,997
[Zn(L) ₂]	51,826
Carboplatin	23,50

5. TARTIŞMA

Sentezlenen Schiff bazı ligandı ile bu ligandın Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal iyonlarıyla oluşturduğu komplekslerin yapısal aydınlatılması amacıyla elementel analiz, spektroskopik yöntemler ve termal analiz tekniklerinden yararlanılmıştır. Elde edilen bileşiklere ait moleküler formüller, molekül ağırlıkları, sentez verimleri, renkleri ve elementel analiz sonuçları Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Tüm bileşiklerin oda sıcaklığında kimyasal ve fiziksel olarak kararlı oldukları gözlemlenmiştir.

Çözünürlük testleri sonucunda, ligand ve metal komplekslerinin genel olarak benzer çözünürlük davranışı sergilediği, ancak Zn(II) kompleksinin bu eğilimden kısmen ayrıldığı belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin dimetilsülfoksit, tetrahidrofuran ve dimetilformamid gibi aprotik çözücülerde iyi çözündüğü; metanol, etanol ve aseton gibi çözücülerde ise yalnızca yüksek sıcaklıklarda çözünürlük gösterdiği tespit edilmiştir. Buna karşılık, dietil eter ve suda çözünürlük göstermedikleri belirlenmiştir.

Ligand ve metal komplekslerinin 25–260 °C sıcaklık aralığında herhangi bir kütle kaybı sergilememesi, yapı içerisinde kristal ya da koordinasyon suyunun bulunmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgu, elementel analiz verileriyle de uyum göstermekte olup bileşiklerin susuz yapıda olduğunu desteklemektedir (Avşar, 2010; Bouzerafa, 2017).

Sentezlenen ligandın FT-IR spektrumu incelendiğinde, yapıda bulunması beklenen fonksiyonel gruplara ait karakteristik titreşim bantları literatürdeki bölgelerde gözlenmiştir (Şekil 4.1). 1630 cm⁻¹’de gözlenen keskin bant, azometin (–HC=N–) grubuna ait gerilme titreşimi olarak atanmıştır. Aromatik C–H gerilme titreşimleri 3050 cm⁻¹, alifatik C–H titreşimleri ise 2940–2835 cm⁻¹ aralığında tespit edilmiştir. Aromatik halka sistemine ait C=C gerilme titreşimleri 1508–1450 cm⁻¹ aralığında yer alırken, 1282 cm⁻¹’deki bant fenolik C–O gerilme titreşimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu spektral veriler, ligandın hedeflenen yapıda başarıyla sentezlendiğini doğrulamaktadır. Ligandın Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerine ait IR spektrumları değerlendirildiğinde, serbest ligand ile karşılaştırıldığında azometin grubuna ve fenolik oksijen atomuna ait titreşim bantlarında anlamlı kaymalar meydana geldiği

gözlenmiştir. Serbest ligandda 1635 cm^{-1} 'de yer alan azometin gerilme titreşimi, komplekslerde $1610\text{--}1629\text{ cm}^{-1}$ aralığına kaymıştır. Bu kayma, imin azot atomunun metal iyonu ile koordinasyona katılması sonucu bağ kuvvetinin değişmesiyle açıklanmaktadır. Benzer şekilde, fenolik O–H grubuna ve C–O titreşimlerine ait bantlardaki kaymalar, fenolik protonun ayrılmasıyla koordinasyonun oksijen atomu üzerinden gerçekleştiğini desteklemektedir (Abdel-Latif vd., 2007; Meenukutty vd., 2022).

Ligandın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu DMSO- d_6 ortamında kaydedilmiş olup, gözlenen sinyallerin integral değerlerinin moleküldeki proton sayılarıyla uyumlu olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.2). $14,26\text{ ppm}$ 'de gözlenen singlet sinyal fenolik hidroksil protonuna, $8,75\text{ ppm}$ 'deki singlet sinyal azometin protonuna ($-\text{HC}=\text{N}-$) karşılık gelmektedir. Aromatik protonlar $7,41\text{--}6,90\text{ ppm}$ aralığında multipler şeklinde gözlenmiş, yapıda bulunan diğer bir hidroksil grubuna ait proton sinyali ise $10,24\text{ ppm}$ 'de tespit edilmiştir (Shi, 2007; İftikhar, 2018).

Ligandın $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu, yapısal doğrulamayı destekleyici bilgiler sunmaktadır (Şekil 4.3). Azometin grubuna ait karbon sinyali $162,06\text{ ppm}$, fenolik karbon sinyali ise $151,52\text{ ppm}$ 'de gözlenmiştir. C–N karbonuna ait sinyal $135,95\text{ ppm}$ 'de yer alırken, aromatik halka karbonları $128,31\text{--}116,92\text{ ppm}$ aralığında dağılım göstermiştir. Bu veriler, ligandın önerilen moleküler yapıyla uyumlu olduğunu ortaya koymaktadır (Rajasekar vd., 2010).

Ligand ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin UV-Vis spektrumları $1\times 10^{-4}\text{ M}$ DMSO çözeltilerinde, Zn(II) kompleksinin spektrumu ise DMSO'da çözünmemesi nedeniyle etanol ortamında kaydedilmiştir. Serbest ligandın spektrumunda yaklaşık 302 nm 'de gözlenen bant $\pi\rightarrow\pi^*$ geçişine, 392 nm civarındaki yayvan bant ise azometin azotuna ait $n\rightarrow\pi^*$ geçişine karşılık gelmektedir. Metal komplekslerinde $\pi\rightarrow\pi^*$ geçişi benzer dalga boylarında korunurken, $n\rightarrow\pi^*$ bandının $390\text{--}425\text{ nm}$ aralığına kaydığı belirlenmiştir (Şekil 4.4). Bu kayma, metal iyonları ile azometin grubu arasındaki etkileşimin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca komplekslerde $405\text{--}490\text{ nm}$ aralığında gözlenen bantlar, yük transfer geçişlerine işaret etmektedir (Liu vd., 2006; Taha vd., 2011).

Metal komplekslerinin manyetik özellikleri, yapısal değerlendirmeyi desteklemek amacıyla etkin manyetik moment (μ_{eff}) ölçümleri ile incelenmiştir. Co(II) kompleksinde ölçülen 4,11 B.M. değeri, yüksek spin konfigürasyonuna sahip tetrahedral bir yapı ile uyumludur. Ni(II) kompleksinin 2,74 B.M.'lik manyetik moment, iki eşleşmemiş elektron içeren tetrahedral geometriyi desteklemektedir. Cu(II) kompleksinde belirlenen 1,67 B.M. değeri, tek eşleşmemiş elektron varlığına karşılık gelen paramanyetik davranış ile tutarlıdır. Zn(II) kompleksi ise d^{10} konfigürasyonuna sahip olması nedeniyle diyamanyetik karakter göstermekte ve ölçülebilir manyetik moment sergilememektedir. Bu sonuçlar, komplekslerin tetrahedral geometriye sahip olduğunu desteklemektedir (Chandrave vd., 2005; Maxim vd., 2008).

Sentezlenen ligandın yüzey morfolojisi, FEI Quanta FEG 450 model taramalı elektron mikroskobu kullanılarak incelenmiştir (Şekil 4.5). SEM görüntülerinde ligandın nanorod benzeri morfoloji sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca ligandın kristal yapısını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen X-ışını toz kırınımı (XRD) analizinde (Şekil 4.6), Schiff bazı yapısına özgü karakteristik pikler $2\theta = 18,16^\circ$ ve $21,89^\circ$ açılarında gözlenmiştir. Bu sonuçlar, ligandın kristalin yapısını ve azometin fonksiyonel grubunun varlığını doğrulamaktadır (Neelakantan vd., 2008; Deswal vd., 2022).

CuL₂ bileşiğinin AChE ve BChE enzimleri ile gerçekleştirilen moleküler kenetlenme analizleri, bileşiğin her iki enzim için de katalitik açıdan anlamlı bölgelerde konumlandığını göstermektedir. Özellikle periferik anyonik bölge çevresinde gözlenen etkileşimler, CuL₂'nin kolinesteraz enzimleriyle olan bağlanma davranışının temelini oluşturmaktadır.

AChE ile oluşturulan kompleks incelendiğinde, CuL₂'nin aromatik halkasının periferik anyonik bölgenin karakteristik kalıntılarından Trp286 ile π - π istiflenme etkileşimi kurduğu belirlenmiştir. Ayrıca, CuL₂'nin hidroksil grubunun Tyr341 kalıntısı ile yönlü bir hidrojen bağı oluşturduğu ve asil bağlanma boşluğunda yer alan Phe295 ile hidrojen bağı etkileşimi sergilediği tespit edilmiştir. Bu etkileşimler, CuL₂'nin AChE aktif bölgesine stabil bir konformasyonla yerleştiğini ve bağlanmanın hem hidrofobik hem de polar temaslarla desteklendiğini göstermektedir (Şekil 4.7).

BChE ile yapılan moleküler kenetlenme analizlerinde ise CuL₂'nin bağlanma profilinin daha sınırlı ancak özgül olduğu gözlenmiştir. Periferik anyonik bölgenin önemli

kalıntılarından Tyr332 ile CuL₂ arasında tespit edilen hidrojen bağı, ligandın BChE aktif bölgesine yöneliminde bu bölgenin belirleyici rol oynadığını ortaya koymaktadır (Şekil 4.8). Bu durum, BChE aktif bölgesinin yapısal özellikleriyle uyumlu bir bağlanma davranışına işaret etmektedir.

Genel bir değerlendirme yapıldığında, CuL₂ kompleksinin her iki kolinesteraz enzimi için de özellikle periferik anyonik bölgeye (PAS) yönelim gösteren bir bağlanma profili sergilediği görülmektedir. AChE aktif bölgesinde tespit edilen belirgin π - π istiflenme etkileşimleri ile birlikte oluşan çoklu hidrojen bağları, CuL₂'nin bu enzime karşı daha kuvvetli ve çok noktadan stabilize edilen bir bağlanma moduna sahip olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, BChE üzerinde gözlenen etkileşim ağının daha sınırlı düzeyde kalması, iki enzim arasındaki bağlanma davranışının farklı yapısal özelliklerden kaynaklandığına işaret etmektedir. Bu moleküler kenetlenme sonuçları, CuL₂'nin kolinesteraz inhibisyon potansiyelinin yapısal temellerini ortaya koymakta ve elde edilen deneysel biyolojik aktivite verilerinin mekanistik olarak yorumlanmasına önemli katkılar sunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Malign neoplazmlar, kanser olarak adlandırılan ve hücresel proliferasyonun fizyolojik kontrol mekanizmalarından çıkması sonucu ortaya çıkan ciddi bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalıklar, yalnızca hücrelerin kontrolsüz biçimde çoğalmasıyla sınırlı kalmayıp, çevre dokulara invazyon ve uzak organlara metastaz yapabilme yeteneği kazanmalarıyla yaşamı tehdit eden bir boyut kazanmaktadır. Günümüzde kanser, küresel ölçekte mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan temel yaklaşımlar arasında cerrahi girişimler, radyoterapi ve kemoterapi yer almaktadır. Cerrahi yöntemler özellikle erken evre tümörlerde etkili olmakla birlikte, ileri evre hastalıklarda çoğu zaman tek başına yeterli olmamaktadır. Kemoterapi ise sistemik etki göstererek yayılmış kanser hücrelerini hedef alabilmesi açısından önemli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Ancak kemoterapötik ajanların büyük bir kısmı, yalnızca kanser hücrelerini değil, hızlı bölünen sağlıklı hücreleri de etkilemektedir, bu da ciddi yan etkilere, yaşam kalitesinde belirgin düşüşe ve bazı durumlarda tedavinin sürdürülemez hâle gelmesine neden olmaktadır. Ayrıca uzun süreli kemoterapi uygulamaları, kanser hücrelerinde çoklu ilaç direnci gelişimine yol açarak tedavi etkinliğini önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Bu sınırlamalar daha seçici, daha etkili ve daha düşük toksisite profiline sahip yeni antikanser ajanların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Özellikle kemoterapide karşılaşılan ilaç direnci problemi, organik küçük moleküllerin ötesinde farklı etki mekanizmalarına sahip bileşik sınıflarına olan ilgiyi artırmıştır. Bu bağlamda, metal içeren antikanser ilaçlar (metallodrug'lar), kanser tedavisinde umut vadeden alternatifler arasında yer almaktadır.

Metallodrug'ların antikanser potansiyeline yönelik çalışmalar, platin temelli bir bileşik olan sisplatinin antitümör etkisinin tesadüfen keşfedilmesiyle hız kazanmıştır. Bu keşif, metal iyonlarının biyolojik sistemlerde yalnızca toksik değil, aynı zamanda terapötik etkiler de gösterebileceğini ortaya koymuştur. Günümüzde karboplatin, oksaliplatin,

nedaplatin ve benzeri platin türevleri klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmakta; paladyum ve rutenyum bazlı metallodrug'lar ise klinik öncesi ve klinik araştırma aşamalarında değerlendirilmektedir. Bu gelişmeler, metal komplekslerinin uygun ligand sistemleri ile birleştirildiğinde güçlü ve seçici antikanser ajanlara dönüştürülebileceğini göstermektedir. Geçiş metallerine dayalı kompleksler, özellikle azot ve oksijen gibi heteroatomlar içeren ligandlarla koordine olduklarında biyolojik sistemlerle güçlü etkileşimler kurabilmektedir. Bu noktada Schiff bazları, sundukları yapısal esneklik, çok dişli koordinasyon kabiliyeti ve elektronik özellikleri sayesinde metal kompleks tasarımıda önemli bir ligand sınıfı olarak öne çıkmaktadır. Fenolik Schiff bazı ligandları, hem metal iyonlarını güçlü biçimde bağlayabilmeleri hem de biyolojik sistemlerde yüksek aktivite gösterebilmeleri nedeniyle tıbbi kimya alanında yoğun ilgi görmektedir.

Schiff bazlı metal komplekslerinin antikanser etkinliği, yalnızca metal iyonunun doğasına değil, aynı zamanda ligandın yapısal özelliklerine de doğrudan bağlıdır. Özellikle heterosiklik veya çok dişli Schiff bazları, metal merkez çevresinde kararlı geometriler oluşturarak hücresel hedeflerle daha etkin etkileşim sağlayabilmektedir. Bu durum, DNA ile bağlanma, hücre döngüsünün durdurulması, oksidatif stresin artırılması ve apoptozun indüklenmesi gibi çoklu antikanser mekanizmaların devreye girmesine olanak tanımaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında, bir salisilaldehit türevi ile 2-amino-4-klorofenol'ün kondenzasyon reaksiyonu sonucu 4-metoksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol yapısında tetradentat bir Schiff bazı ligand sentezlenmiştir. Elde edilen ligandın Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) asetatları ile metal kompleksleri hazırlanmış ve bu komplekslerin yapısal özellikleri incelenmiştir. Ligand ve metal komplekslerinin karakterizasyonu elementel analiz, FT-IR, NMR, UV-Vis., SEM, XRD, manyetik duyarlılık ölçümleri ve termal analiz yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler, Schiff bazı ligandın metal iyonlarına imin azotu ve fenolik oksijen atomları üzerinden bağlanarak iki dişli şelat davranışı sergilediğini ortaya koymuştur.

Genel olarak değerlendirildiğinde, CuL₂ bileşiğinin her iki kolinesteraz enzimi için de periferik anyonik bölgeyi hedefleyen bir bağlanma eğilimi sergilediği anlaşılmaktadır. AChE'de gözlenen π - π etkileşimleri ve çoklu hidrojen bağları, CuL₂'nin bu enzim için

daha güçlü ve çok noktadan ankrajlanan bir bağlanma mekanizmasına sahip olabileceğini düşündürürken; BChE’de daha sınırlı etkileşimlerin varlığı, enzimler arasındaki bağlanma farklılıklarının yapısal temeline işaret etmektedir. Elde edilen moleküler kenetlenme bulguları, CuL₂’nin kolinesteraz inhibisyon potansiyelinin yapısal açıdan açıklanmasına katkı sağlamakta ve deneysel biyolojik aktivite verilerinin yorumlanması için bir çerçeve sunmaktadır.

Yapısal karakterizasyonun ardından, sentezlenen ligand ve metal komplekslerinin biyolojik aktiviteleri MCF-7 (meme kanseri) hücre hattında *in vitro* koşullarda değerlendirilmiştir. Hücre kültürü çalışmaları ve MTT hücre canlılık analizleri sonucunda, metal komplekslerinin serbest liganda kıyasla belirgin şekilde daha güçlü sitotoksik etki sergilediği gözlemlenmiştir. Bu durum, metal merkezinin redoks özellikleri ve ligand–metal sinerjisinin antikanser etkinliği artırdığını göstermektedir.

Elde edilen sonuçlar, Schiff bazı ligandının uygun metal iyonları ile kompleksleştirildiğinde biyolojik etkinliklerinin önemli ölçüde artırılabilirliğini ve bu yapıların potansiyel antikanser ajanlar olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Schiff bazı metal komplekslerinin, özellikle çoklu ilaç direnci gösteren kanser hücrelerine karşı alternatif bir yaklaşım sunabileceği düşünülmektedir.

Gelecekte yapılacak daha kapsamlı *in vitro* mekanizma çalışmaları ve *in vivo* deneysel modeller ile bu bileşiklerin terapötik potansiyelinin daha ayrıntılı biçimde ortaya konması hedeflenmektedir. Bu tez kapsamında sentezlenen Schiff bazı ligand ve metal komplekslerinin, yeni bir antikanser ilacın geliştirilmesine yönelik uzun ve çok aşamalı araştırma sürecinde önemli ve anlamlı bir başlangıç noktası oluşturacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Latif, S. A., Hassib, H. B., and Issa, Y. M. (2007). Studies on some salicylaldehyde Schiff base derivatives and their complexes with Cr(III), Mn(II), Fe(III), Ni(II) and Cu(II). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 67(4), 950–957.
- Akıncı Betül, A. (2022). *Aromatik Schiff bazları ve Co(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin sentezi: Antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi* (Yüksek lisans tezi). Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş.
- Alyamani, N. M. (2023). New Schiff base hybrids: Design, synthesis and antiproliferative investigation as potential anticancer agents. *Symmetry*, 15(3), 609.
- Boulechfar, C., Ferkous, H., Delimi, A., Djedouani, A., Kahlouche, A., Boubli, A., and Benguerba, Y. (2023). Schiff bases and their metal complexes: A review on the history, synthesis, and applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 150, 11045.
- Bouzerafa, B., Aggoun, D., Ouennoughi, Y., Ourari, A., Ruiz-Rosas, R., Morallon, E., and Mubarak, M. S. (2017). Synthesis, spectral characterization and study of thermal behavior kinetics by thermogravimetric analysis of metal complexes derived from salicylaldehyde and alkylamine. *Journal of Molecular Structure*, 1142, 48–57.
- Canpolat, E., ve Kaya, M. (2005). Studies on mononuclear chelates derived from substituted Schiff base ligands (Part 3): Synthesis and characterization of a new 5-nitrosalicyliden-p-aminoacetophenoneoxime and its complexes with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II). *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 31(6), 415–420.
- Deswal, Y., Asija, S., Dubey, A., Deswal, L., Kumar, D., Jindal, D. K., and Devi, J. (2022). Cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes of thiadiazole based Schiff base ligands: Synthesis, structural characterization, DFT, antidiabetic and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1253, 132266.
- Dos Santos, J. E., Dockal, E. R., and Cavaleiro, É. T. (2005). Synthesis and characterization of Schiff bases from chitosan and salicylaldehyde derivatives. *Carbohydrate Polymers*, 60(3), 277–282.
- Ekmekçioğlu, P. (2015). *Altı dişli yeni Schiff bazları ile Cu(II), Ni(II) ve Co(II) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu* (Doktora tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon.

- Eroğlu, O. (2024). *Yeni Schiff bazı ligand ve bazı metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi* (Yüksek lisans tezi). Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Erzincan.
- Farag, A. M., Guan, T. S., Osman, H., Majid, A. A., Iqbal, M. A., and Ahamed, M. B. K. (2013). Synthesis of metal(II) Schiff base complexes and their pro-apoptotic activity in liver tumor cells via caspase activation. *Medicinal Chemistry Research*, 22, 4727–4736.
- Fernández-G., J. M., Del Rio-Portillo, F., Quiroz-García, B., Toscano, R. A., and Salcedo, R. (2001). The structures of some ortho-hydroxy Schiff base ligands. *Journal of Molecular Structure*, 561, 197–207.
- Forman, S. E. (1964). Synthesis of oximes. *The Journal of Organic Chemistry*, 29(11), 3323–3327.
- Jiménez-Pérez, V. M., García-López, M. C., Muñoz-Flores, B. M., Chan-Navarro, R., Berrones-Reyes, J. C., Dias, H. R., and Chávez-Reyes, A. (2015). New application of fluorescent organotin compounds derived from Schiff bases. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(28), 5731–5745.
- Krygowski, T. M., Woźniak, K., Anulewicz, R., Pawlak, D., Kołodziejski, W., and Grech, E. (1997). Through-resonance ionic hydrogen bonding in 5-nitro-salicylideneethylamine. *The Journal of Physical Chemistry A*, 101, 9399–9404.
- Lakshmi, B., Avaji, P. G., Shivananda, K. N., Nagella, P., Manohar, S. H., and Mahendra, K. N. (2011). Synthesis, spectral characterization and in vitro microbiological evaluation of novel macrocyclic Schiff bases. *Polyhedron*, 30(9), 1507–1515.
- Liu, J., Wu, B. W., Zhang, B., and Liu, Y. (2006). Synthesis and characterization of metal complexes with tetradentate Schiff bases. *Turkish Journal of Chemistry*, 30(1), 41–48.
- Maxim, C., Pasatoiu, T. D., Kravtsov, V. C., Shova, S., Muryn, C. A., Winpenny, R. E., and Andruh, M. (2008). Copper(II) and zinc(II) complexes with Schiff-base ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 361(14–15), 3903–3911.
- Metzler, C. M., Cahill, A., and Metzler, D. E. (1980). Equilibriums and absorption spectra of Schiff bases. *Journal of the American Chemical Society*, 102(19), 6075–6082.
- Öztürk, N. S. (1998). *Değişik piridin aldehitler ile anilinlerden türeyen Schiff bazlarının sentezi ve bazı geçiş metal komplekslerinin hazırlanması* (Doktora tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Schiff, H. (1864). Announcements from the university laboratory in Pisa: A new series of organic bases. *European Journal of Organic Chemistry*, 131, 118–119.

- Yıldırım, S. T. (2019). Salisilaldehit türevinden Schiff bazı ligandının sentezi, karakterizasyonu ve bazı geçiş metal komplekslerinin incelenmesi. *Erzincan University Journal of Science and Technology*, 12(3), 1329–1340.
- Yıldırım, S. T. (2024). Synthesis and characterization of N₂O₂ type Schiff base ligand with salicylaldehyde derivate and its metal complexes. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 11(3), 1091–1098.
- Yüksel, M., ve Bekaroğlu, Ö. (1982). Some transition metal complexes of N-(glycyl)- α -picolylamine and its Schiff base. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 12(7), 911–922.



ÖZGEÇMİŞ

İlkokul, ortaokulu ve lise eğitimini ise Sivas ilinde tamamladı. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Bilimler Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. Bir yıl süre ile İstanbul'da Acıbadem Hastanesi'nde yardımcı eczacı olarak çalıştı.

