

T.C.

158245

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
PLATİN(II) ve PLATİN(IV) KOMPLEKSLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

DOKTORA TEZİ

Uzm. Ecz. Semra UTKU

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Fatma GÜMÜŞ

ANKARA-2004



Sevgili eşim Deniz & biricik kızım Dilara' ya

TEŞEKKÜRLER

Bilimsel çalışmanın nasıl yapılacağını öğreten, sabır ve derin hoşgörüsü ile tezimi bitirmemi sağlayan, hayat tecrübesi ile beni yönlendiren, her konuda desteğini esirgemeyen, dürüstlük ve doğruluktan ayrılmadan hayata bakış açısını gösteren Sayın Hocam Prof. Dr. Fatma GÜMÜŞ' e içtenlikle teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarım süresince Tez İzleme Komitem' de bulunarak tezimin her aşamasında tecrübe, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Tuncel ÖZDEN' e ve Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Perihan GÜRKAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ningur NOYANALPAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Gerek özel yaşamım gerekse akademik yaşantım sırasında karşılaştığım her türlü problemin çözümünde ilgi ve desteğini gördüğüm, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. M. Fethi ŞAHİN' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Biyolojik aktivite çalışmaları sırasında gösterdikleri yardım ve sabırlarından dolayı Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Aykut ÖZKUL' a ve Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Sibel GÜR' e teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını gördüğüm, Prof. Dr. Okan ATAY, Prof. Dr. Ali Ulvi TOSUN, Prof. Dr. Erdoğan BERÇİN, Prof. Dr. Seyhan ERSAN, Prof. Dr. Bilge ÇAKIR, Prof. Dr. Serdar ÜNLÜ, Doç. Dr. Erden BANOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÖKÇE' ye teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman her konuda yanımda bulunarak bana güç veren Dr. Ecz. Tijen ÖNKOL' a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımda her türlü konuda bana yardımcı olan, Dr. Ecz. Deniz DOĞRUER, Dr. Ecz. Murat ŞÜKÜROĞLU, Uzm. Ecz. Berna ÖZÇELİK, Uzm. Ecz. Yasemin DÜNDAR, Uzm. Ecz. Gökçen EREN, Uzm. Ecz. Burcu ERGÜN' e teşekkür ederim.

Sevgili Babam ve Canım Annem, akademik kariyer yapmam için beni her zaman desteklediniz, sonsuz teşekkürler.

Deniz ve Dilara, özellikle tezimin son aşamasında gösterdiğiniz sabır, hoşgörü ve yardımlarınızla bana güç ve destek verdiğiniz için teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	6
II.1. BENZİMİDAZOL HALKASININ LİGAND ÖZELLİKLERİ.....	7
II.2. TAŞIYICI-LİGAND OLARAK KULLANILAN 2-HİDROKSİMETİL- BENZİMİDAZOL VE 5(6)-KLOORO-2-HİDROKSİMETİLBENZİMİDAZOL SENTEZİ	10
II.3. BENZİMİDAZOL TÜREVİ PLATİN(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZ ÇALIŞMALARI.....	12
II.4. BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN VE BAZI METAL KOMP- LEKSLERİNİN SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ.....	19
II.4.1. IR Spektroskopisi.....	19
II.4.2. ¹ H-NMR Spektroskopisi.....	29
II.5. BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN PLATİN(II) KOMPLEKSLERİNİN AKTİVİTELERİ ÜZERİNDE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR.....	33
II.6. SİSPLATİN TÜREVİ PLATİN(II) KOMPLEKSLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI.....	39
II.6.1. Sisplatinin Biyolojik Hedefleri.....	42
II.6.2. DNA Tamir Mekanizmaları.....	48
II.6.3. Sisplatinin Rezistans Mekanizması.....	52
II.7. YENİ PLATİN BİLEŞİKLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ.....	55
II.8. PLATİN(IV) KOMPLEKSLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI.....	60
III. DENEYSEL KISIM.....	64
III.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR.....	65
III.1.1. Materyal.....	65
III.1.2. Yöntem.....	66

III.1.2.1. Taşıyıcı-ligand Olarak Kullanılan 2-Hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol Sentezi.....	66
III.1.2.1.1. 2-Hidroksimetilbenzimidazol Sentezi (Bileşik No: 6).	66
III.1.2.1.2. 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol Sentezi (Bileşik No: 12).....	66
III.1.2.2. 2-Hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol Taşıyıcı-ligandlarının Platin(II) Komplekslerinin Sentezi.	67
III.1.2.2.1. <i>cis</i> -[Dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(II)] ve <i>cis</i> -[Dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(II)] Sentezi (Bileşik No: 1,7).....	67
III.1.2.2.2. <i>cis</i> -[Diiyodo-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(II)] ve <i>cis</i> -[Diiyodo-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(II)] Sentezi (Bileşik No: 2, 8).....	68
III.1.2.3. 2-Hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol Taşıyıcı-ligandlarının Platin(IV) Komplekslerinin Sentezi	68
III.1.2.3.1. <i>cis</i> -[Tetrakloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(IV)] ve <i>cis</i> -[Tetrakloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(IV)] Sentezi (Bileşik No: 3, 9)	68
III.1.2.3.2. <i>cis</i> , <i>trans</i> , <i>cis</i> -[Dikloro-dihidroksi-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(IV)] ve <i>cis</i> -[Dikloro-dihidroksi-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(IV)] Sentezi (Bileşik No: 4,10).	69
III.1.2.3.3. <i>trans</i> , <i>cis</i> , <i>cis</i> -[Diasetato-dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(IV)] ve <i>cis</i> -[Diasetato-dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(IV)] Sentezi (Bileşik No: 5, 11)...	70
III.2. ANALİTİK ÇALIŞMALAR.....	71
III.2.1. Erime Noktası Tayini.....	71
III.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller.....	71

III.2.2.1. Materyal.....	71
III.2.3. Elementel Analizleri.....	71
III.2.4. Spektroskopik Kontroller.....	72
III.2.4.1. IR Spektrumları.....	72
III.2.4.2. ¹ H-NMR Spektrumları.....	72
III.3. BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR.....	73
III.3.1. Materyal.....	73
III.3.1.1. Hücre Kültürü.....	73
III.3.1.2. Besi Ortamı.....	73
III.3.1.3. Hücre Kültürünün İdamesi.....	74
III.3.2. Yöntem.....	74
III.3.2.1. Platin(II) ve Platin(IV) Komplekslerinin ve Ligandların <i>In vitro</i> Sitotoksik Etkilerinin Test Edilmesi.....	74
III.3.2.2. Hücrelerin Fiksasyonu ve Boyanması.....	75
III.3.2.3. Testin Değerlendirilmesi.....	76
IV. BULGULAR.....	77
IV.1. KİMYASAL BULGULAR.....	78
IV.1.1. <i>cis</i> -[Dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)].3H ₂ O [PtL ¹ ₂ Cl ₂].3H ₂ O (Bileşik No:1).....	78
IV.1.2. <i>cis</i> -[Diiyodo-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)] [PtL ¹ ₂ I ₂] (Bileşik No:2).....	81
IV.1.3. <i>cis</i> -[Tetrakloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(IV)].0.2 CH ₃ COCH ₃ [PtL ¹ ₂ Cl ₄].0.2 CH ₃ COCH ₃ (Bileşik No:3).....	84
IV.1.4. <i>cis, trans, cis</i> -[Dikloro-dihidroksi-di(2-hidroksimetilbenzimidazol) Platin(IV)] [PtL ¹ ₂ Cl ₂ (OH) ₂] (Bileşik No:4).....	87
IV.1.5. <i>trans, cis, cis</i> -[Diasetato-dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol) Platin(IV)].H ₂ O [PtL ¹ ₂ Cl ₂ (OCOCH ₃) ₂].H ₂ O (Bileşik No:5).....	90

IV.1.6 2-Hidroksimetilbenzimidazol (L^1) (Bileşik No:6).....	92
IV.1.7. <i>cis</i> -[Dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)] [PtL ² ₂ Cl ₂] (Bileşik No:7).....	95
IV.1.8. <i>cis</i> -[Diyodo-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)] [PtL ² ₂ I ₂] (Bileşik No:8).....	98
IV.1.9. <i>cis</i> -[Tetrakloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(IV)] .CH ₃ COCH ₃ [PtL ² ₂ Cl ₄].CH ₃ COCH ₃ (Bileşik No:9).....	101
IV.1.10. <i>cis</i> , <i>trans</i> , <i>cis</i> -[Dikloro-dihidroksi-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetil- benzimidazol)Platin(IV)].0.16CH ₃ COCH ₃ [PtL ² ₂ Cl ₂ (OH) ₂].0.16CH ₃ COCH ₃ (Bileşik No:10).....	104
IV.1.11. <i>trans</i> , <i>cis</i> , <i>cis</i> -[Diasetato-dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenz- imidazol)Platin(IV)].1.5H ₂ O [PtL ² ₂ (OCOCH ₃) ₂ Cl ₂].1.5H ₂ O (Bileşik No:11)	107
IV.1.12. 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol (L^2) (Bileşik No:12)	110
IV.2. BİYOLOJİK BULGULAR.....	113
V. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	118
VI. ÖZET.....	132
VII. SUMMARY.....	134
KAYNAKLAR.....	136
ÖZGEÇMİŞ.....	170

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Sentezlenen 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol taşıyıcı-ligandını taşıyan Pt(II) ve Pt(IV) kompleksleri.....	5
Şekil 2 Sisplatin türevi Pt(II) komplekslerinin hücre içine girişi ve olası hedeflere bağlanması.....	43
Şekil 3 Sisplatin ve iki adet guanin bazının 1,2-d(GpG) ve 1,3-d(GpTpG) katım ürünü.....	44
Şekil 4 Sisplatinin-DNA katım ürünü oluşturan bağlantı tipleri.....	45
Şekil 5 Sisplatin bağlanımının DNA yapısında neden olduğu bükülme ve gevşemeler.....	47
Şekil 6 DNA tamir mekanizmaları.....	51
Şekil 7 MMR proteinleri tarafından sisplatin DNA katım ürününün tanınarak apoptosisin başlatılması.....	54
Şekil 8 Sisplatin-DNA katım ürününe HMG 1 proteininin bağlanması	55
Şekil 9 5'-Deoksiguanozinmonofosfat (dGMP) ile 1,2-diaminosikloheksantetrakloro platin(IV) [PtCl ₄ (1,2-dash)] kompleksinin Pt(II) türevine indirgenmesi	61
Şekil 10 Bileşik 1' in IR spektrumu.....	79
Şekil 11 Bileşik 1' in ¹ H-NMR spektrumu.....	80
Şekil 12 Bileşik 2' nin IR spektrumu.....	82
Şekil 13 Bileşik 2' nin ¹ H-NMR spektrumu ve D ₂ O değişim ¹ H-NMR spektrumu.....	83
Şekil 14 Bileşik 3' ün IR spektrumu.....	85
Şekil 15 Bileşik 3' ün ¹ H-NMR spektrumu.....	86
Şekil 16 Bileşik 4' ün IR spektrumu.....	88
Şekil 17 Bileşik 4' ün ¹ H-NMR spektrumu.....	89
Şekil 18 Bileşik 5' in IR spektrumu.....	91
Şekil 19 Bileşik 5' in ¹ H-NMR spektrumu.....	92
Şekil 20 Bileşik 6' nın IR spektrumu.....	93
Şekil 21 Bileşik 6' nın ¹ H-NMR spektrumu.....	94

Şekil 22 Bileşik 7' nin IR spektrumu.....	96
Şekil 23 Bileşik 7' nin ¹ H-NMR spektrumu ve D ₂ O değişim ¹ H-NMR spektrumu.....	97
Şekil 24 Bileşik 8' in IR spektrumu.....	99
Şekil 25 Bileşik 8' in ¹ H-NMR spektrumu.....	100
Şekil 26 Bileşik 9' un IR spektrumu.....	102
Şekil 27 Bileşik 9' un ¹ H-NMR spektrumu.....	103
Şekil 28 Bileşik 10' un IR spektrumu.....	105
Şekil 29 Bileşik 10' un ¹ H-NMR spektrumu.....	106
Şekil 30 Bileşik 11' in IR spektrumu.....	108
Şekil 31 Bileşik 11' in ¹ H-NMR spektrumu.....	109
Şekil 32 Bileşik 12' nin IR spektrumu.....	111
Şekil 33 Bileşik 12' nin ¹ H-NMR spektrumu.....	112
Şekil 34 Sentezlenen Pt(II), Pt(IV) komplekslerinin, ligandların ve standart olarak kullanılan sisplatinin ve karboplatinin insan <i>HeLa</i> kanser hücrelerine karşı elde edilen [%] <i>T/C</i> ± standart sapma değerlerinin grafikleri.....	116
Şekil 35 Sentezlenen Pt(II), Pt(IV) komplekslerinin, ligandların ve standart olarak kullanılan sisplatinin ve karboplatinin insan <i>MCF-7</i> kanser hücrelerine karşı elde edilen [%] <i>T/C</i> ± standart sapma değerlerinin grafikleri.....	117

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Benzimidazolün IR spektrumunda görülen başlıca bandlar.....	20
Tablo 2 Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	40
Tablo 3 Sentezlenen Pt(II) ve Pt(IV) Komplekslerinin, taşıyıcı-ligandların, cisplatin ve karboplatinin insan <i>HeLa</i> kanser hücrelerine karşı elde edilen <i>in vitro</i> antitümör aktivite sonuçları.....	114
Tablo 4 Sentezlenen Pt(II), Pt(IV) Komplekslerinin, taşıyıcı-ligandların, cisplatin ve karboplatinin insan <i>MCF-7</i> kanser hücrelerine karşı elde edilen <i>in vitro</i> antitümör aktivite sonuçları.....	115

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1 Pt(II) komplekslerinin sentezi.....	121
Şema 2 Pt(IV) komplekslerinin sentezi.....	122

I. GİRİŞ VE AMAÇ

1969 yılında Rosenberg tarafından sisplatinin (*cis*-diammindikloroplatin(II)) *Escherichia Coli*' nin hücre bölünmesini inhibe edici etkisinin bulunması ve 1978 yılında bu ilacın klinikte kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmasından sonra, platin kompleksleri üzerinde yapılan çalışmalara ilginin arttığı görülmektedir.¹ Bu konuda yapılan çalışmalara ilginin artmasının nedeni testis, ovaryum, mesane, baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde halen yaygın olarak kullanımı olan sisplatinin kemik iliği depresyonu, nefrotoksik, ototoksik ve nörolojik bozukluklar gibi yan etkilerinin olması,² rezistans gelişimi^{3,4} ve hastaya intravenöz yoldan verilme zorunluluğu⁵ gibi nedenlerle, yan etkilerinden kurtarılmış daha iyi terapötik özelliklere sahip, ağız yolu ile kullanılabilen yeni antitümör etkili platin kompleksleri geliştirmek düşüncesidir.

Sisplatinin taşıdığı amonyak gruplarının heterosiklik amin grupları ile yer değiştirilmesi ile ikinci kuşak Pt(II) kompleksleri elde edilmiştir.^{6,7} Elde edilen antitümör etkili Pt(II) komplekslerinin yan etkilerinin düşük olduğunun belirlenmesinden sonra, heterosiklik amin grubu taşıyan Pt(II) komplekslerine ilgi artmıştır.

Bu konuda yapılan çalışmalarda bazı amino asitleri, peptidleri veya glukozaminleri ligand olarak taşıyan Pt(II) kompleksi bileşiklerin sentezlendiği bildirilmiştir.⁸ Bu bileşiklerin bazılarının antitümör etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu komplekslerin etkileri, taşıdıkları ligandların, organizmada bulunan ve hücreler tarafından tanınan ve kullanılan doğal maddeler oluşlarına bağlanmıştır.

Benzimidazol çekirdeği de vitamin B₁₂ ve türevlerinin yapısında bulunmaktadır ve yapısal olarak pürin bazlarına benzemektedir. Ayrıca, bazı benzimidazol metal komplekslerinin, bazı enzimlerin aktif bölgeleri için model bileşik olabilecekleri literatürde kayıtlıdır.⁹ Benzimidazol türevlerinin birçok farmakolojik etkiye sahip olduğu ve halen piyasada kullanılan bazı ilaçların yapılarında benzimidazol çekirdeği taşıdıkları bilinmektedir.¹⁰

Bazı benzimidazol türevlerinin bazı metal komplekslerinin antibakteriyel, antifungal, antienflamatuvar, insektisit, antiviral, antitümör aktivitelerinin olduğu literatürde kayıtlıdır.¹¹ Ancak yapılan literatür

araştırmalarında organizmadaki bazı bileşiklerin yapılarında yer alan, pürin bazlarının kimyasal yapılarına benzer bir yapıya sahip olan ve DNA ile etkileşebilme özelliğinde olan benzimidazol türevlerinin platin tuzları ile oluşturulan metal komplekslerinin sayısının fazla olmadığı görölmüştür.

Bu konuda, bazı benzimidazol türevleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 2-aminoalkilbenzimidazollerin,¹² 1-vinilbenzimidazol türevlerinin¹³ ve 2. konumda alkil, sübstitüealkil, fenil, sübstitüefenil, benzil ve piridil gruplarını taşıyan benzimidazol türevlerinin¹⁴⁻¹⁶ Pt(II) komplekslerinin antitümör aktiviteye sahip oldukları görölmüştür.

Sisplatinin klinikte kullanımını kısıtlayan toksik yan etkiler ve rezistans gelişimi, araştırmacıları sisplatine karşı rezistans oluşan tümörlerde antikanser aktivite gösteren, özellikle tümör dokularında sisplatinden daha yüksek oranda birikebilen, suda çözünebilen, ağız yolu ile kullanılabilen bazı Pt(II) ve Pt(IV) kompleksi yeni bileşiklerin sentezlenmesi konusuna yönlendirmiş ve bu konuda ilerlemeler kaydedilmiştir.¹⁷⁻¹⁹

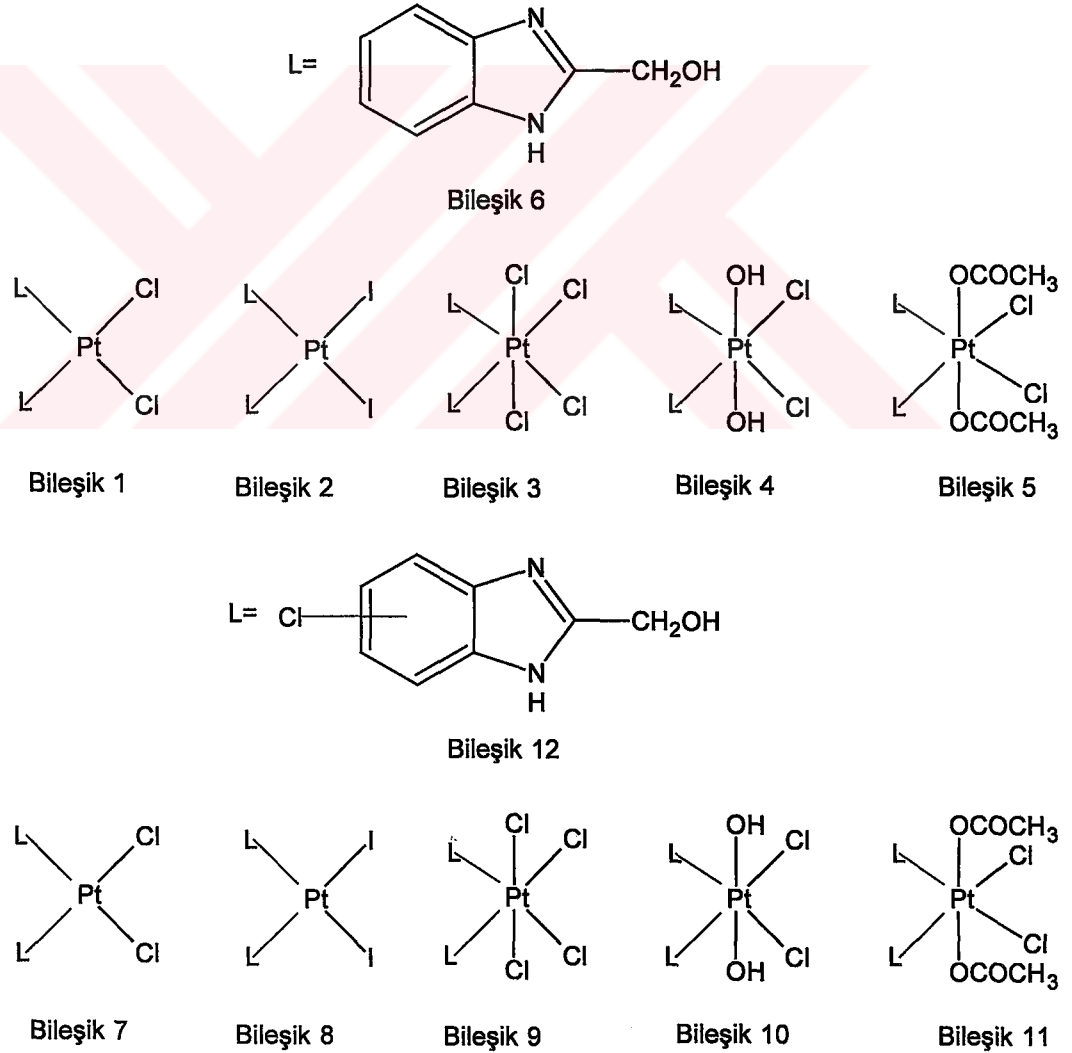
Pt(IV) komplekslerinin etki mekanizması üzerinde yapılan çalışmaların bazılarında, Pt(IV) komplekslerinin hücre dışı veya hücre içerisinde bulunan ajanlarla örneğın sistein, glutatyon ve askorbik asit ile Pt(II) türevlerine indirgendikten sonra DNA ile etkileşerek antikanser etki gösterdiği bildirilmektedir.^{20,21} Buna rağmen, yapılan birçok çalışmada Pt(IV)

komplekslerinin DNA' ya bağlanmadan önce Pt(II) türevlerine indirgendiği konusunun kanıtlanamadığı bildirilmektedir.^{22,23} Ayrıca bazı çalışmalarda bazı Pt(IV) komplekslerinin indirgenmeden DNA' ya bağlanarak antikanser aktivite gösterdiği de kayıtlıdır.²⁴ Pt(IV) komplekslerinin eksen konumundaki ligandlarının özelliği, Pt(II) kompleksine indirgenme potansiyelini ve hızını etkilemektedir.²⁵ Böylece kompleksin hidrofilik ve lipofilik özelliği değişmekte, aktif Pt(II) bileşiğine dönüşmeden önce tümör hücresine girme kabiliyetini artırmakta, daha inert özellik kazandırarak kan plazma proteinlerine bağlanmasına engel olabildiği için yan etkileri daha az ve daha etkili platin türevi bileşik kazandırabilmektedir.²⁶

Gümüş ve arkadaşları tarafından daha önce yapılan bir çalışmada taşıyıcı-ligand olarak 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol ligandlarından birisini taşıyan, kapalı formülü $[PtL_2Cl_2]$ olan komplekslerin, DNA ile etkileşim özellikleri cisplatin ile karşılaştırılmalı olarak yürütülen bir çalışmada incelenmiş ve oluşan DNA-katım ürünlerinin HMG 1 (High Mobility Group 1) tarafından tanındığı saptanmıştır.²⁷ Elde edilen sonuç, bu komplekslerin antitümör etkili olduklarını ve DNA ile etkileşimlerinin cisplatin benzeri olduğunu kanıtlamıştır.

Bu çalışmada, taşıyıcı-ligand olarak yukarıda belirtilen iki liganddan birisini taşıyan ve kapalı formülleri $[PtL_2Cl_2]$, $[PtL_2I_2]$ olan dört adet

Pt(II) kompleksi ve eksen konumundaki ligandların *in vitro* antitümör etki üzerindeki rollerini araştırmak amacı ile eksen ligand olarak –klor, –hidroksil ve –asetat gruplarını taşıyan, kapalı formülleri $[PtL_2Cl_4]$, $[PtL_2Cl_2(OH)_2]$, $[PtL_2Cl_2(OCOCH_3)_2]$ olan altı adet Pt(IV) kompleksi sentezlenmiş (Şekil 1) ve Hücre Kültürü Yöntemi kullanılarak, insan *HeLa* (*Serviks Adenokarsinom*) ve *MCF-7* (*Meme kanseri*) kanser hücrelerine karşı *in vitro* antitümör etkileri araştırılmıştır.



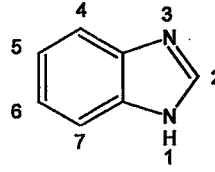
Şekil 1 Sentezlenen 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol taşıyıcı-ligandını taşıyan Pt(II) ve Pt(IV) kompleksleri



II. GENEL BİLGİLER

II.1. BENZİMİDAZOL HALKASININ LİGAND ÖZELLİKLERİ

Benzimidazol halkası, benzen ve imidazol halkalarının kaynaşmasından oluşmuş bir halka sistemidir.



Formül 1

Bu halka sisteminde numaralandırılmaya, üzerinde hidrojen atomu taşıyan, “imino azotu” veya “pirol azotu” olarak adlandırılan azot atomuna 1 numara verilerek başlanır.^{28,29} Bu azotun taşıdığı hidrojen atomu ise “imino hidrojeni” olarak isimlendirilir. Numaralandırmaya tersiyer yapıdaki azot atomuna 3 numara verilerek devam edilir (Formül 1).

İmino hidrojeni taşıyan benzimidazoller, zayıf bazik özelliğinin yanı sıra, zayıf asit özelliğe de sahip amfoter karakterde bileşiklerdir.

Bazik karakterleri asit karakterlerinden daha fazla olan benzimidazollerin, bazik özellikleri, üzerlerindeki ortaklanmamış elektron çiftini, reaksiyona girdikleri atom veya gruba verebilme özelliğinde olan tersiyer azot atomundan kaynaklanmaktadır.

Asit özelliklerini, taşıdıkları “imino hidrojeni” ni ortama proton halinde vererek gösteren benzimidazoller, elektron çekici gruplar ile süstitüe edilirse asit özellikleri artar.²⁸⁻³⁰

Benzimidazoller ile çeşitli metal tuzları, uygun çözeltiler içerisinde, nötrale yakın ortamda benzimidazol-metal komplekslerini oluştururlar.³⁰⁻³³ Bu özelliklerini, literatürde kayıtlı benzimidazol-metal komplekslerinin tamamına yakınında bazik karakterdeki 3 numaralı konumda bulunan azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti aracılığı ile ligand olarak etki ederek gösterirler. Sonuç olarak metal ile benzimidazol halkası arasında metal-ligand koordinasyon bağı oluşur. Benzimidazol halkasının 1 numaralı konumundaki azotun ortaklanmamış elektronları aromatik halkanın π sistemi ile delokalize olduğu için, bu konum üzerinde koordinasyon bağı oluşumu olanaksızdır.³⁰ Zayıf özellikte olan “imino hidrojeni” nin asit özelliği benzimidazol halkasının 3 numaralı konumundaki azot üzerinden bir metalle koordinasyon bağı oluşturmamasından sonra artar.³⁴

Koordinasyon bileşiklerinde merkezde bulunan metal atomuna bağlı olan ve merkez atomuna elektron çifti verebilen (Lewis bazı) yüklü veya yüksüz gruplara “ligand” denilir.^{35,36} Yüksüz ligandlar polar moleküllerdir. Bu moleküllerin en az bir atomunda, öteki atomlarına göre negatif yük yoğunluğu daha fazladır, yani bu moleküller dipol moleküllerdir. Negatif yük yoğunluğu, ortaklanmamış bir elektron çiftinden gelebildiği gibi, çifte bağdan da gelebilir.

Benzimidazol halkası da 3 numaralı konumda bulunan azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti nedeniyle ligand olarak çeşitli metal komplekslerinin yapısında yer alabilmektedir.

Benzimidazol türevleri ile çeşitli metallerin kompleks oluşumu reaksiyonları sırasında oluşacak ürünün yapısının belirlenmesinde, ligand ve metalin yapısal özelliklerinin yanı sıra, çözücü, pH, sıcaklık, derişim gibi ortam şartları ve kullanılan metal:ligand oranının önemli rolü vardır.³⁷⁻³⁹

Benzimidazol ve özellikle 2-sübstitübenzimidazollerin, çeşitli metaller ile oluşturdıkları kompleksler üzerinde yapılmış pek çok çalışma vardır.¹¹ Bu çalışmalar incelendiğinde, benzimidazol türevlerinin, sadece 3 numaralı konumdaki tersiyer azot atomu üzerinden metaller ile koordinasyon bağı yaparak tek dişli veya özellikle ikinci konumda koordinasyon bağı oluşturabilecek bir başka grubun bulunması halinde, iki dişli veya yine özellikle bisbenzimidazol türevlerinde yapıya bağı olarak üç dişli veya dört dişli ligand davranışı gösterdikleri görülmektedir.

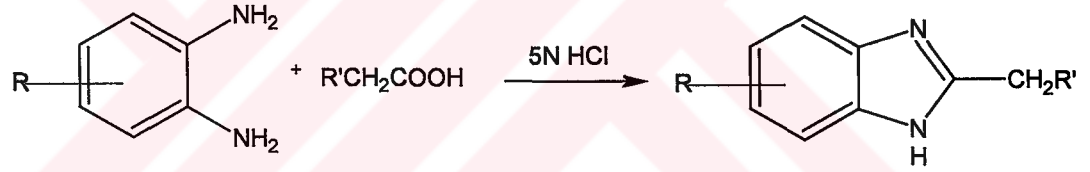
II.2. TAŞIYICI-LİGAND OLARAK KULLANILAN 2-HİDROKSİMETİL-BENZİMİDAZOL VE 5(6)-KLOORO-2-HİDROKSİMETİLBENZİMİDAZOL SENTEZİ

Benzimidazol halkasının yaşam için gerekli olan bazı biyolojik moleküllerin yapısında yer alması ve bu moleküllerin biyolojik fonksiyonların yürütülmesinde anahtar rolü oynadığının belirlenmesi^{30,31,40-48} ayrıca bazı benzimidazol türevlerinin platin komplekslerinin antitümör etkiye sahip olduklarının belirlenmesi¹²⁻¹⁶ nedenleri ile, bu çalışmada 2-hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol, Pt(II) ve Pt(IV) komplekslerinin yapısında taşıyıcı-ligand olarak kullanılmıştır.

Taşıyıcı-ligand olarak kullanılan, 2-hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazolün günümüze kadar yapılan sentez çalışmaları araştırılmıştır. Literatürde bu iki bileşiğin sentezi için araştırmacıların yüksek verim ve sentez kolaylığı nedeni ile Phillips yöntemini tercih ettikleri kayıtlıdır.⁴⁹⁻⁵⁷

1928 yılında yayınlanan çalışmada Phillips, bazı 2-süstitüe benzimidazollerin sentezlerini bildirmiştir.⁵⁸ Bu çalışmada 2 numaralı konumda metil, etil, hidroksimetil, 1-hidroksietil, α -hidroksibenzil ve fenil gruplarını taşıyan benzimidazol türevlerini, 1,2-fenilendiamin ile uygun karboksilik asitin (sırasıyla asetik asit, propiyonik asit, glikolik asit, laktik asit, mandelik asit ve

benzoik asit) 5 N hidroklorik asit çözeltisi içerisinde 30-40 dakika geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile elde edildiği bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda bu yöntem aynı şekilde ya da modifiye edilerek bir çok araştırmacı tarafından uygulanmış ve alifatik karboksilik asitler kullanılarak yürütülen reaksiyonlarda yüksek verimle 2-alkilsübstitüe benzimidazol türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir.^{29,50-57} Bu çalışmada da Pt(II) ve Pt(IV) komplekslerinin yapısında taşıyıcı-ligand olarak bulunan 2-hidroksimetil- ve 5(6)-kloro-2-hidroksi-metilbenzimidazol aşağıda genel reaksiyon denklemi verilen Phillips yöntemine göre sentezlenmiştir.



II.3. BENZİMİDAZOL TÜREVİ PLATİN(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZ ÇALIŞMALARI

Biyolojik moleküllerin aktif bölgelerinde yer alan benzimidazol ve imidazol parçalarının, bu sistemler içinde ligand görevi yaparak metallerin koordinasyonunda anahtar rolü oynadıkları çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır.^{30,31,40-48} 1970' li yıllarda benzimidazol metal komplekslerinin biyolojik sistemler için model bileşik olarak düşünölmeye başlanıldığı ve daha sonraki yıllarda bu tür çalışmalara ilginin arttığı dikkati çekmektedir.

Literatürde benzimidazollerin platin tuzları ile olan reaksiyonlarına ilk örnek 1919 yılında Pellizzari ve Gaiter tarafından verilmiştir.⁵⁹ Bu çalışmada 2-benzimidazolilüre ve 2-aminobenzimidazolün seyreltik hidroklorik asit içerisinde hazırlanmış çözeltileri ile potasyum tetrakloroplatinatın reaksiyonundan elde edilen ve kapalı formülleri $[PtCl_2L_2]$ ve $[PtCl_2L_2].0.5H_2O$ olan kristal yapıda kompleksler elde edilmiştir.

1969 yılında Rosenberg ve arkadaşları tarafından sisplatinin antitümör aktivitesinin bulunmasından sonra bu bileşikten daha düşük toksisiteli yeni Pt(II) komplekslerinin sentez ve aktiviteleri üzerinde çalışmaların başlatıldığı görölmektedir.^{60,61}

1974 yılında Ghosh ve arkadaşları, $[PtLX_2]$ ($L = 2-(2'\text{-piridil})\text{benzimidazol}$ ve $X = -Cl^-$, $-Br^-$, $-NCS^-$, $-NO_2^-$) kapalı formülüne sahip platin kompleksini sentezlemişlerdir.⁶² Bu çalışmada, komplekslerin kare düzlem yapıda olduğu ve ligandın etanol içindeki çözeltisi ile platin tuzunun asitli çözeltisinin reaksiyonu ile elde edildiği bildirilmiştir. 1977 yılında aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada, $[PtL_2X_2]$ ($L = \text{benzimidazol}$, imidazol, 2-metilbenzimidazol ve $X = -Cl^-$, $-Br^-$, $-I^-$, $-NCS^-$, $-NO_2^-$) ve $[PtLX_2]$ ($L = \text{guanidobenzimidazol}$ ve $X = -Cl^-$, $-Br^-$, $-I^-$, $-NCS^-$, $-NO_2^-$) kapalı formüllerine sahip platin komplekslerinin sentezlendiği bildirilmiştir.⁶³

1979 yılında Fazakerley ve Koch, sisplatin ve bazı nükleotidlerin reaksiyonu ile meydana gelen ve $cis-[Pt(NH_3)_2L_2]X_2$ kapalı formülüne sahip komplekslerin yapılarını $^1H\text{-NMR}$ ve $^{13}C\text{-NMR}$ yöntemlerini kullanarak aydınlatmışlardır.⁶⁴ Elde edilen kompleksler içinde ligand olarak benzimidazolün de kullanıldığı bildirilmiştir.

1981 yılında Kukushkin ve arkadaşları, yayınladıkları bir çalışmada $[Pt(NH_3)_2L_2]Cl_2$ ($L = \text{benzimidazol}$, 5,6-dimetilbenzimidazol) kapalı formülüne sahip platin kompleksleri sentezlediklerini bildirmişlerdir.⁶⁵ 1981 yılında aynı çalışmacıların yine yayınladıkları başka bir çalışmada, $[LH]_2[PtX_4]$ ($L = \text{benzimidazol}$, 5,6-dimetilbenzimidazol, 6-nitrobenzimidazol, 1,2-dimetilbenzimidazol ve $X = -Cl^-$, $-Br^-$) kapalı formülüne sahip tuzların sentezlendiği

bildirilmiştir.⁶⁶ Bu tuzlar, potasyum tetrakloroplatinat veya potasyum tetrabromoplatinat ile ligandların asitli çözeltilerinin muamelesiyle elde edilmiştir.

1982 yılında Mishra, $[PtCl_2L]$ ($L = 2-(o\text{-hidroksifenil})$ benzimidazol) kapalı formülüne sahip Pt(II) kompleksini sentezlediğini bildirmiştir.⁶⁷ Bu kompleksin IR spektrumu ve magnetik ölçümleri sonucunda kompleksin yapısının kare düzlem olduğunu belirtmiştir. Ligandın iki dışli ligand özelliğinde olduğu ve koordinasyonun protonunu kaybetmiş fenol grubunun oksijen atomu ve imidazol halkasının tersiyer azot atomu arasında gerçekleştiği bildirilmiştir.

1983 yılında Kukushin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kapalı formülleri $(LH)_2[Pt(NO_3)_4]$ ve $[PtL_2(NO_3)_2]$ ($L =$ benzimidazol, 1,2-dimetilbenzimidazol, 5,6-dimetilbenzimidazol) olan komplekslerin elde edildiği bildirilmiştir.⁶⁸

1983 yılında Callaghan ve arkadaşları, $[PtL_2Cl_2]$ ($L = 5\text{-nitro-2-metilbenzimidazol}$) kapalı formülüne sahip, *cis* yapısındaki kompleksi sentezlemişlerdir.⁶⁹ Bu kompleksin, potasyum tetrakloroplatinatın sulu çözeltisi ile ligandın su-etanol karışımındaki çözeltisinin 1 gün süreyle karıştırılmasıyla sentezlendiği bildirilmiştir.

1983 yılında Domnia ve arkadaşları, aralarında imidazol, benzimidazol, pirazol ve triazollerin bulunduğu bazı 1-vinilazollerin Pt(II) komplekslerini sentezlediklerini bildirmişlerdir.⁷⁰

1985 yılında Kukushin ve arkadaşları, 2-(2'-piridil)benzimidazolü ligand olarak kullanarak $[PtL(SCN)_2]$ kapalı formülüne sahip Pt(II) kompleksini sentezlediklerini bildirmişlerdir.⁷¹ Bu kompleks, $K_2[Pt(SCN)_4]$ ve ligandın aseton içersindeki çözeltisinin, yeşil-sarı renk alınca kadar geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ve oluşan çökeleğin süzülüp su, etanol ve eterle yıkanıp temizlenmesiyle elde edilmiştir.

1987 yılında Coni ve arkadaşları, yayınladıkları bir çalışmada ligand olarak 2-(4'-metil-2'-piridil)benzimidazolün de kullanıldığı $[PtLX_2]$ ($X = Cl^-$, Br^-) ve $[PtL_2Cl_2]$ kapalı formüllerine sahip bazı Pt(II) komplekslerini hazırladıklarını bildirmişlerdir.⁷² Kompleksler, platin tuzu:ligand oranının 1:1 olacak şekilde aseton içerisinde reaksiyonu ile elde edilmiştir.

1988 yılında Mylanos ve arkadaşları, yayınladıkları bir çalışmada 2-aminometil, 2-β-aminoetil ve 2-α-aminoetilbenzimidazollerin hidroklorik asit tuzlarını ligand olarak kullanarak bu ligandların Pt(II) komplekslerini sentezlemişlerdir.¹² Reaksiyon, platin tuzu:ligand oranı 1:1 olacak şekilde dimetilformamit içinde yürütülmüştür. Reaksiyon sonucunda oluşan potasyum

klorür süzülerek ayrılmış ve kompleks eter veya aseton ile çöktürülmüş, vakum altında kurutulmuştur.

1988 yılında Albinati ve Arz, bazı benzimidazol türevlerini ligand olarak kullanarak, bu ligandların Pt(II) komplekslerini hazırlamışlardır.⁷³ Çalışmada, elde edilen bu komplekslerin sulu çözeltiler içinde birkaç saat bozunmadan kalabildikleri de bildirilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları X-ışını kristallografisi, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektral analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

1988 yılında Krol ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada, (C₂H₅)₄N[Pt(CH₃CN)Cl₃] ile piridin sulu çözeltisinin reaksiyonu ile [Pt(CH₃CN)(piridin)Cl₂] elde edildiği ve yapılarında N atomu taşıyan bazı ligandlarla elde edilen kompleksin reaksiyonu ile *cis* ve *trans* yapılarında, [Pt(CH₃CN)LCl₂] (L= benzimidazol, anilin, p-anisidin, 2,5-dimetilpirazol) kapalı formülüne sahip komplekslerin oluşturulduğu bildirilmiştir.⁷⁴

1991 yılında Rong ve arkadaşları, kapalı formülü [PtLBr₂] olan [dibromo-2-(4-tiyazolil)benzimidazolplatin(II)] kompleksin sentezlendiği bildirilmiştir.⁷⁵ Bu çalışmada, [NEt₄]₂[Pt₂Br₆]'nın metanol içindeki çözeltisine, 2-(4-tiyazolil)benzimidazolün metanol içindeki çözeltisinin ilave edilip 1 saat süreyle ısıtılması sonucunda sarı kristal halindeki kompleksin elde edildiği

bildirilmiştir. Yapı aydınlatma çalışması için X-ışını kristallografisi kullanılmış ve kompleksin düzlemsel yapıda olduğu anlaşılmıştır.

1992 yılında yayınlanan bir çalışmada Muir ve arkadaşları, $[PtL_2Cl_2]$ kapalı formülüne sahip kompleksler üzerinde çalışmışlar, ligand olarak ise 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)-1-metilbenzimidazol ve 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)-1-etilbenzimidazolü kullanmışlardır.⁷⁶

1996 yılında Gümüş ve arkadaşları, 2-hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazolü ligand olarak kullanarak, $[PtL_2Cl_2].2H_2O$ kapalı formülüne ve 5(6)-metil-2-hidroksimetilbenzimidazolü ligand olarak kullanarak $[PtLC_2]$ (L= O-H protonu kopmuş ligand) kapalı formülüne sahip Pt(II) kompleksleri elde etmişlerdir.⁷⁷ Elde edilen kompleksler, potasyum tetrakloroplatinat ile ligandların alkali ortamda ısıtılması ile hazırlanmıştır.

1999 yılında yayınladıkları bir çalışmada Saha ve arkadaşları, imidazol, benzimidazol, pirazol ve triazol gibi azot taşıyan heterosiklik bileşiklerin $[Pt(dien)Br]^+$ (dien= dietilentriamin) ile reaksiyonu sonucunda $[Pt(dien)benzimidazol](PF_6)_2$ yapısındaki kompleksleri elde etmişlerdir.⁷⁸

2000 yılında yayınlanan çalışmalarında Tallen ve arkadaşları, platinin DNA' ya bağlanması sonucu meydana gelen hasarları onaran

mekanizmalara ait proteinlerin hidrofobik yüzeylere daha sıkı bağlandıkları bilindiğinden onarımının ve dolayısıyla platin komplekslerine karşı oluşan rezistansın önüne geçmek amacıyla, hidrofobik özellikleri fazla olan üç adet Pt(II) kompleksi sentezlediklerini bildirmişlerdi).⁷⁹ Çalışmacılar, ligand olarak 2-(2'-piridil)benzimidazol, 2-(2'-piridil)-5,6-dimetilbenzimidazol ve 2-(2'-pirazil)-5,6-dimetilbenzimidazolü kullanmışlardır.

2001 yılında yayınladıkları bir çalışmada Jolley ve arkadaşları, aralarında 2-merkaptobenzimidazolün de (L) bulunduğu ligandların seyreltik alkol içindeki çözeltisini, potasyum tetrakloroplatinat ile muamele ederek yeni, kristalize, kare düzlem Pt(II) kompleksini $[Pt(L)_4]Cl_2 \cdot EtOH$ sentezlemişlerdir.⁸⁰ Çalışmada, 2-merkaptobenzimidazol ligandının içerdiği kükürt atomunun, kompleksleşme ile beraber tiyon formuna dönüştüğü bildirilmiştir.

2003 yılında Gümüş ve arkadaşları tarafından yayınlanan üç ayrı çalışmada, 2 numaralı konumlarında alkil, sübstitüealkil, fenil, sübstitüefenil, benzil ve piridil gruplarını taşıyan bazı benzimidazol türevi ligandların Pt(II) komplekslerinin sentezlendiği bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁶

2003 yılında Eren Yüksek Lisans Tez çalışmasında taşıyıcı-ligand olarak 1-H/veya-metil / 2-klorometil/ veya asetoksimetil/veya 2-hidroksi- etilbenzimidazol ligandlarına sahip altı adet Pt(II) kompleksi sentezlemiştir.⁸¹

II.4. BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN VE BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ

Literatürde, benzimidazol türevlerinin metal komplekslerinin yapılarının belirlenmesinde, X-ışınları kristalografisi,^{73,82-87} Ultraviyole(UV),⁸⁸ Elektron Spin Rezonans (ESR),^{45,87,89-92} Magnetik Duyarlılık (Süsseptibilite)^{41,45,93-95} yöntemlerinin yanı sıra en fazla elementel analiz verileri, ^{45,91,96-98} Infrared (IR)^{12,34,45,69,73,94,95,98,99} ve Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)¹⁰⁰⁻¹⁰² yöntemlerinden yararlanıldığı görülmektedir. IR ve NMR spektrumları yardımı ile komplekslerin yapılarının belirlenmesinde, genellikle aşağıda verilmiş olan örnek çalışmalarda görüldüğü gibi, kompleksin ve yapısı kesin olarak saptanmış olan ligandın spektrumlarının, aynı şartlarda alınıp karşılaştırılması yolu izlenmektedir. Bu karşılaştırmada, koordinasyon bağı oluşumu nedeni ile karakteristik bazı piklerdeki kaymalar veya yine karakteristik bazı piklerin yok oluşu ya da oluşan yeni pikler incelenmektedir.

II.4.1. IR Spektroskopisi

Tablo 1' de benzimidazolün IR spektrumunda görülen başlıca bandlar verilmektedir.¹⁰³

Tablo 1 Benzimidazolün IR spektrumunda görülen başlıca bandlar¹⁰³

3600-2400 cm ⁻¹	=C-H ve N-H gerilimi
1935(z) cm ⁻¹ , 1897(z) cm ⁻¹ , 1770(o) cm ⁻¹	Katlı ton bandları
1617(o) cm ⁻¹	Halka gerilimi
1588(o) cm ⁻¹	N-H halka içi eğilimi
1492(o) cm ⁻¹	Katlı ton bandı
1477(k) cm ⁻¹ , 1460(k) cm ⁻¹ , 1408(çz) cm ⁻¹ , 1365(k), 1345(k) cm ⁻¹ , 1300(k) cm ⁻¹	Halka gerilimi
1272(k) cm ⁻¹	Benzen halkası düzlem içi eğilimi
1245(çz) cm ⁻¹	Halka gerilimi
1202(k) cm ⁻¹ , 1187(omuz) cm ⁻¹ , 1158(o) cm ⁻¹	Düzlem içi C-H eğilimi
1110(o) cm ⁻¹	Benzen halkası düzlem içi eğilimi
1133(k) cm ⁻¹	N-H düzlem içi gerilimi
1002(k) cm ⁻¹	Benzen halkası düzlem içi halka eğilimi
956(k) cm ⁻¹	İmidazol halkası C-H düzlem içi eğilimi
930(o) cm ⁻¹	Benzen halkası düzlem içi halka eğilimi
885(k) cm ⁻¹	İmidazol halkası düzlem içi halka eğilimi
870(omuz) cm ⁻¹	Halka gerilimi
844(o) cm ⁻¹	İmidazol halkası düzlem dışı eğilimi
770(k) cm ⁻¹	Düzlem içi halka eğilimi
750(çk) cm ⁻¹ , 743(çk) cm ⁻¹	Benzen halkası C-H düzlem dışı eğilimi

k= Kuvvetli, z= Zayıf, o= Orta, çk= Çok kuvvetli

Çeşitli metal tuzları ile hazırlanan benzimidazol türevlerinin metal komplekslerinde, ligandların ve metal tuzlarının özelliklerine ve reaksiyon şartlarına göre değişmekle beraber, koordinasyon bağı, komplekslerin çoğunda imidazol halkasının tersiyer azot atomu üzerinden olmaktadır.^{73,104-106} Benzimidazol halkasının 2 numaralı konumunda koordinasyon bağı yapabilme özelliğinde, üzerinde ortaklanmamış elektron çifti taşıyan ve dayanıklı kelat halkası yapabilecek güçte bir grubun bulunması halinde, metal tersiyer azotun yanı sıra bu grup üzerinden de koordinasyon bağı yapabilmektedir. Oluşan bu yeni bağların, ligandın IR spektrumu temel alınrsa, kompleksin spektrumunda benzimidazol halkasına ait N-H, C=N, C=C, =C-H absorpsiyon bandlarında bazı değişikliklere neden olduğu görülmektedir.

Benzimidazol' ün güçlü moleküller arası hidrojen bağı yapıyor olması nedeni ile katı halde alınan IR spektrumunda 3600-2400 cm⁻¹ bölgesinde yayvan absorpsiyon bandlarının varlığı iyi bilinmektedir.^{31,34,107} 1 Numaralı konumları serbest benzimidazol türevi bileşiklerin, çeşitli metaller ile oluşturdukları komplekslerin spektrumlarında, 3600-2400 cm⁻¹ bölgesinde yayvan pikin yerini daha keskin piklere bırakması durumunda, kompleksleşme nedeni ile tautomerinin engellenmiş olduğu düşünülür.¹⁰⁸ Ayrıca benzimidazol halkasına ait N-H gerilim ve N-H eğilim bandlarının spektrumda bulunması koordinasyon bağının tersiyer azot atomu üzerinden olduğunun bir kanıtıdır.^{12,31,104,108} Literatürde, elde edilen benzimidazol türevi metal komplekslerinin çoğunda bu durumun gözlemlendiği kayıtlıdır.¹¹

Ligandların IR spektrumları ile benzimidazol türevlerinin metal komplekslerinin spektrumları karşılaştırıldığında, 1700-1400 cm^{-1} bölgesindeki C=N, C=C gerilim, N-H eğilim bandlarında kompleksleşme nedeni ile kaymalar meydana geldiği literatürde kayıtlıdır.^{12,34,69,73,100,108}

1997 yılında Ghosh ve arkadaşları, $[\text{PtL}_2\text{X}_2]$ (L= benzimidazol, imidazol, 2-metilbenzimidazol, X= $-\text{Cl}^-$, $-\text{Br}^-$, $-\text{NO}_2^-$, $-\text{NCS}^-$) (L= guanidobenzimidazol, X= $-\text{Cl}^-$, $-\text{Br}^-$, $-\text{NO}_2^-$, $-\text{NCS}^-$) kapalı formüllerine sahip Pt(II) komplekslerini sentezlemiştir.⁶³ Bu çalışmada elde edilen komplekslerin alınan IR spektrumlarında imidazol halkası N-H ve C=N titreşim bandlarının ligandın hangi konumdan metal ile koordinasyon bağı oluşturduğunun saptanması konusunda yararlı olduğunu ve komplekslerin IR spektrumlarında 3300 cm^{-1} civarında görülen N-H gerilim bandlarının kaybolmamış olmasının, metal ile oluşan bağı, imidazol halkasının imino azotu üzerinden değil 3 numaralı konumdaki azot üzerinden olduğunu kanıtladığı bildirilmiştir. 1600 cm^{-1} de gözlenen benzimidazol' e ait C=N gerilim ve 1596 cm^{-1} de gözlenen 2-metilbenzimidazol' e ait C=N gerilim bandlarının bu ligandların Pt(II) komplekslerinde $20 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ daha yüksek frekansa kaydığına gözlemlendiğini ve bunun benzimidazol halkasının tersiyer azotunun metalin bağlanma yeri olduğunun kanıtı olduğu bildirilmiştir.

1981 yılında Kukushkin ve arkadaşları, ligand olarak benzimidazol veya 5,6-dimetilbenzimidazol taşıyan $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{L}_2]\text{Cl}_2$ kapalı formülüne sahip

Pt(II) komplekslerini sentezlediklerini ve komplekslerin yapılarını incelediklerinde metal ile ligand arasındaki koordinasyonun 3 numaralı azot üzerinden olduğu belirlenmiştir.⁶⁵ Aynı yıl Kukushkin ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, ligand (L) olarak benzimidazol taşıyan $[PtL_2Cl_2]$ kapalı formülüne sahip kompleksin IR spektrumunda Pt-Cl' a ait 324, 314 cm^{-1} de iki ayrı band görülmesinin bu kompleksin *cis* yapısında, kapalı formülleri $[PtL_2Cl_2]$ ve $[PtL_2Br_2]$ olan ve ligand olarak 1,2-dimetilbenzimidazol veya 6-nitrobenzimidazol taşıyan komplekslerin IR spektrumlarında Pt-X' e ait bu bölgede bir bandın görülmesinin bu komplekslerin *trans* yapısında olduklarının bir kanıtı olduğunu bildirmiştir.⁶⁶

Benzer bir çalışmada 1982 yılında Mishra tarafından gerçekleştirilmiştir.⁶⁷ Çalışmacı, 2-(o-hidroksifenil)benzimidazol' ün Pt(II) kompleksini sentezlemiş ve koordinasyonun protonunu kaybetmiş fenol grubu oksijen atomu ve imidazol halkasının tersiyer azot atomu arasında gerçekleştiği bildirilmiştir.

Diğer Pt(II) komplekslerinde olduğu gibi, ligand olarak benzimidazol türevlerini taşıyan platin komplekslerinin yapılarının aydınlatılmasında, karşılıkları olan ligandların farklı olarak komplekslere ait spektrumlarda yeni oluşan Pt-Cl gerilim bandlarının görülmesi önemli bir kanıttır.

1983 yılında Callaghan ve arkadaşları ligand olarak 5-nitro-2-metilbenzimidazol taşıyan $[PtL_2Cl_2]$ yapısındaki komplekslerin IR spektrumlarında Pt-Cl' a ait 338 ve 324 cm^{-1} , de iki bant görülmesinin oluşan kompleksin *cis* yapısında olduğunun bir kanıtı olduğu bildirilmiştir.⁶⁹

1981 yılında Mylanos ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 2-(aminoetil) ve 2-(β -aminoetil)benzimidazol yapısındaki iki ligandın Pt(II) komplekslerinin IR spektrumlarında, Pt-Cl bandlarının 2-(aminoetil)-benzimidazol ligandı taşıyan kompleks için 320 cm^{-1} de güçlü, 310 cm^{-1} de zayıf, 2-(β -aminoetil)benzimidazol türevi kompleks için 315 ve 302 cm^{-1} de iki bant halinde görülmesinin komplekslerin yapılarının *cis* konfigürasyonda olduğunun bir kanıtı olduğu bildirilmiştir.¹²

1992 yılında Muir ve arkadaşları, imidazol, tiyazol, benzoksazol gibi azot atomu taşıyan heterosiklik ligandların çeşitli metal kompleksleri üzerinde çalışmalar yapmış, ligand olarak 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)benzimidazol, 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)-1-metilbenzimidazol, 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)-1-etilbenzimidazol, taşıyan $[PtL_2Cl_2]$ yapısında bazı kompleksler hazırlamıştır.⁷⁶ Komplekslerin IR spektrumları incelendiğinde, 900-600 cm^{-1} bölgesindeki bandların yerlerinde kaymalar olduğu bildirilmiştir. Bu bölgede benzimidazol parçasının halka titreşimlerine ait bandlar görülmüştür. Bu platin komplekslerinin IR spektrumlarında Pt-N gerilim bandlarının aynı bölgede bulunan diğer zayıf absorpsiyon bandları bulunması nedeni ile ayırt edilemediği ancak spektrumların

çoğunda Pt-Cl gerilim bandlarının gözlendiği bildirilmiştir. 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)-1-etilbenzimidazol' ün Pt(II) komplekslerine ait IR spektrumlarında 338 ve 326 cm⁻¹ iki bant görülmesinin oluşan kompleksin *cis* izomeri olduğunun bir kanıtı olduğu belirtilmiştir.

1993 yılında Khokhar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, [Pt(NH₃)(RNH₂)Cl₂] yapısında Pt(II) kompleksleri ve [Pt(NH₃)(RNH₂)X₂A₂] ve [Pt(NH₃)(RNH₂)(1,1-siklobutandikarboksilat)A₂] (X= -Cl veya 1,1-siklobutandikarboksilat, A= -OH, -Cl, -OCOCH₃) olan Pt(IV) komplekslerini sentezlemiştir.¹⁰⁹ Pt(II) ve Pt(IV) komplekslerinin IR spektrumları karşılaştırıldığında merkez platin atomunun oksidasyonu nedeni ile Pt(IV) türevlerinde N-H gerilim bandının 3224-3159 cm⁻¹ de yayvan olduğunu ve Pt-Cl absorbsiyon bandının da 333-322 cm⁻¹ frekansta görüldüğü bildirilmiştir. Asetat ligandının bağlanmasıyla IR spektrumunda 1605, 1351 ve 1292 cm⁻¹ de üç güçlü absorbsiyon bandı gözlenmiştir. 1993 yılında aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir diğer çalışmada, [Pt(etilendiamin)XA₂] ve [Pt(etilendiamin)X'₂A₂], X= 1,1-siklobutandikarboksilat veya malonat, X'= -Cl, 1,1-siklobutandikarboksilat, sikloheptankarboksilat veya sikloheksankarboksilat ve A= -OCOCH₃ veya -OCOCF₃ yapısında kompleksler sentezlemiştir.¹¹⁰ Pt(IV) komplekslerinin IR spektrumlarında etilendiamin ligandının N-H gerilim bandının Pt(II) kompleksleri ile karşılaştırıldığında daha yayvan pik halinde gözlendiği bildirilmiştir. Pt(IV) komplekslerinin IR spektrumlarında karbonil gerilim bandı 1630-1601 cm⁻¹ de görüldüğünü karbonil grubuna elektron çekici grupların bağlı olması durumunda,

karbonil grubuna ait pikin 100 cm^{-1} kayma ile 1720 ve 1699 cm^{-1} de görüldüğü bildirilmiştir.

1994 yılında Dodoff ve arkadaşları tarafından, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{bah})\text{Cl}_2]$, $[\text{Pt}(\text{mbah})_2\text{X}_2]$ ve $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{mbah})\text{Cl}_2]$ (bah= benzoik asit hidrazit, mbah= 3-metoksibenzoik asit hidrazit, $\text{X} = -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}$) yapısında kompleksler sentezlemiştir.¹¹¹ $338\text{-}322\text{ cm}^{-1}$ de Pt-Cl, $244\text{-}226\text{ cm}^{-1}$ de Pt-Br ve $195\text{-}183\text{ cm}^{-1}$ de Pt-I gerilim bandlarının gözlemlendiği bildirilmiştir.

1996 yılında Gümüş ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada, 5-H/-CH₃/-Cl süstitüe-2-hidroksimetilbenzimidazol türevlerinin Pt(II) komplekslerinin hazırlandığı ve bu komplekslere ait IR spektrumlarında $340\text{-}330$ ve $318\text{-}315\text{ cm}^{-1}$ arasında Pt-Cl' a ait iki ayrı titreşim bandı görüldüğü ve bu sonucun elde edilen komplekslerin *cis* yapısında olduğunun kanıtlandığı bildirilmiştir.⁷⁷

1996 yılında Amo-Ochoa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, $[(\text{PtCl}_2)_2(\text{spermin})]$, $[(\text{Pt}(\text{CH}_2(\text{COO}))_2)_2(\text{spermin})]$, $[\text{Pt}(\text{siklobutan-dikarboksilikasit})_2(\text{spermin})]$, $[(\text{PtCl}_2(\text{OH}))_2(\text{spermin})]$ ve $[\text{PtCl}_4)_2(\text{spermin})]$ yapısında kompleksler sentezlemiştir.¹¹² IR spektrumunda Pt(IV) komplekslerinin Pt-Cl gerilim bandları Pt(II) komplekslerinin Pt-Cl gerilim bandları ile karşılaştırıldığında Pt(II) komplekslerinde $320\text{-}315\text{ cm}^{-1}$ civarında iki bant halinde görülen Pt-Cl gerilim bandlarının yerlerinin, daha yüksek alana kayarak $336\text{-}320$

cm^{-1} civarında iki bant halinde gözleendiği bildirilmiştir. Pt(IV) komplekslerinde karbonil grubuna ait asimetrik gerilim bandlarının 1642 cm^{-1} civarında karbonil simetrik gerilim bandlarının ise 1350 cm^{-1} civarında, Pt-N ve Pt-O gerilim bandlarının $570\text{-}463 \text{ cm}^{-1}$ arasında gözleendiği bildirilmiştir.

1997 yılında Miller ve arkadaşları tarafından, H_2O_2 in homolitik parçalanması ile oluşan $\cdot\text{OH}$ radikalinin, $[\text{Cl}_2\text{PtLLPtCl}_2]$ yapısına sahip olan komplekslere oksidatif katımı ile kapalı formülü $[(\text{OH})_2\text{Cl}_2\text{PtLLPtCl}_2(\text{OH})_2]$ olan kompleksleri (L= 1,2,9,10-tetraaminodekan veya 1,2,11,12-tetraaminododekan) sentezlenmiştir.¹¹³ Komplekslere göre değışmek üzere $571\text{-}542 \text{ cm}^{-1}$ arasında güçlü Pt-O gerilim bandları, $1045\text{-}1034 \text{ cm}^{-1}$ arasında Pt-OH absorbsiyon bandları ve $349\text{-}311 \text{ cm}^{-1}$ arasında bir adet Pt-Cl gerilim bandının görüldüğü belirtilmiştir.

1999 yılında Ali ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, $[\text{PtLX}]$ yapısında Pt(II) kompleksleri ve $[\text{PtL}(\text{Y})_2\text{Cl}_2]$ (L= homopiperazin, 1-metilhomopiperazin, 1,1-dimetilhomopiperazin ve X= 1,1-siklobutandikarboksilat veya metil malonat Y= -OH, -Cl, -OCOCH₃) yapısında Pt(IV) komplekslerini sentez ederek IR spektrumunda $327\text{-}324 \text{ cm}^{-1}$ de Pt-Cl gerilim, $493\text{-}443 \text{ cm}^{-1}$ de Pt-O gerilim $1664\text{-}1591 \text{ cm}^{-1}$ de asimetrik karbonil ve $1445\text{-}1369 \text{ cm}^{-1}$ de simetrik karbonil bandlarının görüldüğü bildirilmiştir.¹¹⁴

2002 yılında Alvarez-Valdes ve arkadaşları, ligand olarak 1,3-diaminopropan ve 1,4-diaminobutan taşıyan Pt(II) komplekslerinin hidrojen

peroksit ile reaksiyonu ile $[\text{Pt}(\text{diamin})_2(\text{OH})_2]$ 1,1-siklobutandikarboksilat komplekslerinin IR spektrumlarında oksidasyon sonrası en önemli karakteristik pikin $573\text{-}557\text{ cm}^{-1}$ arasında görülen Pt-O gerilim bandının olduğu belirtilmiştir.¹¹⁵

2003 yılında Gümüş ve arkadaşları tarafından yayınlanan üç ayrı çalışmada, 2 numaralı konumlarında alkil/ sübstitüealkil/ fenil/ sübstitüefenil/ benzil ve piridil gruplarını taşıyan bazı benzimidazol türevi ligandların Pt(II) komplekslerinin sentezlendiği bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Komplekslerin IR spektrumları serbest ligandın IR spektrumu ile karşılaştırıldığında $3200\text{-}2300\text{ cm}^{-1}$ de imidazol hidrojeninin moleküller arası hidrojen bağı yapmasından dolayı yayvan bir pik halinde gözlenirken, komplekslerin N-H gerilim bandı tautomerinin engellenmesi nedeni ile 3170 cm^{-1} de daha keskin gözleendiğini ve Pt-Cl gerilim bandının da 327 cm^{-1} gözleendiği bildirilmiştir.

II.4.2. ¹H-NMR Spektroskopisi

Simetrik o-disübstitüebenzen halkası taşıyan sistemlerin ¹H-NMR spektrumlarında aromatik protonlara ait AA'BB' tipi simetrik pikler gözlenir. o-fenilendiamin, naftalen gibi o-sübstitüebenzen halkası taşıyan sistemlerden birisi olan benzimidazolün ¹H-NMR spektrumunda da benzen halkasının protonlarına ait AA'BB' tipi simetrik piklerin olduğu görülür.^{106,116} Bu simetri, benzimidazol halkasının 2 numaralı konumundaki karbon atomundan geçen ve halkayı iki eşit parçaya bölen simetri düzleminin varlığı nedeniyledir. Benzimidazolün imidazol halkası üzerindeki proton, N¹-C-N³ boyunca eşit olarak delokalize olmaktadır. Bu protonun 3 numaralı azot ile 1 numaralı azot arasındaki değişimi çok hızlı olduğu için NMR spektrumunda N-H protonuna ait sinyal oda sıcaklığında yayvan singlet halinde görülmektedir. NMR spektrumlarının alınmasında kullanılan çözücü ile döteryum değişimine uğraması gibi ortam şartlarına bağlı olarak imidazol halkasının N-H protonuna ait sinyal kaybolmaktadır. Ancak benzimidazol halkasının 2 numaralı konumunda N-H protonu ile molekül içi hidrojen bağı yapabilecek bir sübstitüentin bulunması halinde bu protonun değişme hızı yavaşlamaktadır.¹¹⁷

Benzimidazol halkasının aromatik protonlarına ait AA'BB' tipi simetrik pikler imidazol hidrojeninin iki azot atomu arasında hızla değişimi nedeni ile multipletler halinde görülmektedir.¹¹⁸

Benzimidazol türevi bileşiklerin metal komplekslerinin yapılarının belirlenmesi çalışmalarında, NMR spektroskopisi yönteminin çok sık kullanıldığı görülmektedir. Kompleks ve kompleksin başlangıç bileşiği olan ligandın spektrumları aynı şartlarda alınmakta ve ligandın spektrumuna göre kompleksin spektrumunda görülen değişiklikler değerlendirilerek ve X-ışınları kristalografisi, IR, UV ve elementel analiz verileri gibi diğer bulgulardan da yararlanılarak kompleksin yapısı aydınlatılmaktadır.

Benzimidazol türevi metal komplekslerinin NMR spektrumlarında gözlenen en önemli değişiklik, ligandın spektrumunda gözlenen aromatik protonlara ait piklerdeki simetrinin kaybolmuş ve bu protonlardan bazılarının yerlerinin değişmiş olmasıdır.^{12,43,91,111,118-123} Bu, benzimidazol halkasının tersiyer azot atomunun metaller ile koordinasyonu sonucu tautomerinin engellenip, halka sistemindeki simetrinin yok oluşu nedeniyledir.¹⁰⁷

Benzimidazol türevi bazı ligandlar, su, metanol, etanol, kloroform gibi çözücüler içerisinde çözünemedikleri halde, bu ligandların çeşitli metaller ile oluşturdukları kompleksler sözü edilen çözücüler içerisinde genellikle çözünmemektedir. Ancak dimetilsülfoksit (DMSO), dimetilformamit (DMF), asetonitril gibi çözücüler içerisinde çözünebilir, hatta bu çözücülerde de çözünürlüğü olmayan bazı komplekslerin NMR spektrumlarının alınmasında bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır.⁹⁵

trans-Diklorodiamminplatin(II) $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ ve *cis* türevi sisplatinin yapılarında bulunan platin atomuna bağlı klor atomunun çözücü olarak kullanılan DMSO ile yer değiştirdiği ve yapının $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2((\text{CH}_3)_2\text{SO})\text{Cl}]$ yapısına dönüştüğü ^{195}Pt NMR spektrumları ile belirlenmiştir.¹²⁴ Bu değişimin *trans* türevinde beş dakika gibi kısa bir süre içerisinde olduğu özellikle bildirilmiştir. Farklı yapıda ligand içeren bazı Pt(II) ve Pd(II) kompleksleri üzerinde yapılan diğer bazı çalışmalarda DMSO' in bu etkisi belirlenmiştir.¹²⁵⁻¹²⁸

1994 yılında Dodoff ve arkadaşları tarafından, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{bah})\text{Cl}_2]$, $[\text{Pt}(\text{mbah})_2\text{X}_2]$ ve $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{mbah})\text{Cl}_2]$ (bah= benzoik asit hidrazit, mbah= 3-metoksibenzoik asit hidrazit X= -Cl, -Br, -I) yapısında kompleksler sentezlenmiştir. Taze hazırlanmış ^1H -NMR spektrumlarında klor taşıyan komplekslerin 10.5 ve 8 ppm de NH ve NH_2 sinyalleri tespit edilirken yapısında brom ve iyot taşıyan komplekslerde bu sinyal daha az belirgin hale gelmekte veya gözlenmemektedir. Çözelti 1 gün bekletildiğinde ise kompleksin DMSO içerisine solvolizi ile NH, NH_2 ve NH_3 protonlarının kaybolduğu bildirilmiştir.¹¹¹

Pt(IV) karboksilat bileşiklerinin en ilginç yapısal özelliği ekvator bağının eksen bağından biraz daha uzun olmasıdır. Bu nedenle azot ve oksijen atomu içeren grupların trans etkisi farklı olduğundan ^1H -NMR spektrumunda eksen ve ekvator asetat grupları eşit değildir. 1999 yılında Kim ve arkadaşları tarafından diklorometan içerisinde diamin-tetrahidroksiplatın kompleksinin uygun karboksilik anhidritleri kullanarak $[\text{A}_2\text{Pt}(\text{OOCR})_4]$ ($\text{A}_2 = \text{trans}-(\pm)\text{-1,2-}$

diaminosikloheksan, 2,2-dimetil-1,3-propandiamin, etilendiamin, 2 NH₃, 2 siklopropilamin; R= -CH₃, -C₂H₅) yapısına sahip kompleksleri sentezlemişlerdir.¹²⁹ Komplekslerin ¹H-NMR spektrumlarında ekvator ve eksen asetate grupların farklı rezonans gösterdiklerini ve eksen asetate grubunun proton rezonansının ekvator asetate grubunun proton rezonansından daha düşük alanda gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Bu farklılığı N-Pt-N arasındaki açısal farklılıktan kaynaklandığı belirtilmiştir.

1999 yılında Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, [A₂PtCl₂(X)₂] (X= -OH, -OCOCH₃, -OCOC₂H₅, A= -NH₂CH(CH₃)CH₂NH(c-C₆H₁₁), -NH₂CH(CH₃)CH₂NH(c-C₅H₉)) Pt(IV) komplekslerini sentezlemişlerdir.¹³⁰ Diasetate Pt(IV) komplekslerinde, iki eksen asetate ligandlarının metil protonları 2.01 ve 2.03 ppm'de singlet, *trans*-dipropionate Pt(IV) komplekslerinde iki *trans* propionate grubunun metilen ve metil gruplarını sırasıyla 2.42 ve 2.43 ppm'de kuartet, 1.04 ve 1.03 ppm'de triplet olarak gözlemlendiğini bildirmiştir.

2000 yılında Song ve arkadaşları tarafından sentez edilen [Pt(O₂CR)_x(OR')_{4-x}] (1,2-diaminosikloheksan] (R= -(CH₂)₃CH₃ veya -C(CH₃)₃, R' = -H veya -OCOCH₃ ve x=1-4) yapısına sahip Pt(IV) komplekslerinin ¹H-NMR spektrumunda eksen pivalat grubunun metil protonlarının ekvator metil protonları ile karşılaştırıldığında daha düşük alanda gözlemlendiğini bildirilmiştir.¹³¹

II.5. BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN PLATİN(II) KOMPLEKSLERİNİN AKTİVİTELERİ ÜZERİNDE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR

cis-Diammindikloroplatin(II) 1969 yılında Rosenberg ve arkadaşları tarafından güçlü antikanserojen etkili olduğunun belirlenip, 1978 yılında klinikte kullanılmaya başlanmasından sonra bir çok platin kompleksi sentezlenmiş ve antitümör aktiviteleri üzerinde çalışılmıştır.^{12,70,125}

Sisplatinin yaygın olarak kullanılmasına rağmen, klinik etkinliği daha fazla olan, daha geniş etki spektrumlu, yan etkileri azaltılmış, çözünürlüğü daha fazla olan, kolay rezistans gelişimi olmayan, diğer bileşiklerle birlikte kullanılabilen bileşikler geliştirmek amacıyla araştırmacılar tarafından bu konu üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

1983 yılında Domnia ve arkadaşları, aralarında imidazol, benzimidazol, pirol, triazollerin bulunduğu bazı 1-vinilazollerin Pt(II), Pd(II) ve Pd(IV) komplekslerini sentezlediklerini ve bu komplekslerin antikanserojen etkileriyle de ilgilendiklerini bildirmişlerdir.⁷⁰ Vitamin B₁₂ gibi biyoaktif maddelerin yapısında bulunan imidazol halkası nedeniyle, çalışmacılar vinilazollerin ligand olarak seçildiğini bildirmişlerdir. Çalışma sonunda, *Sarkoma-37* ve *Melanoma P-16* tümör hücrelerinin gelişimini sadece

1-vinylimidazol ve 1-vinilbenzimidazol' ün ligand olarak kullanıldığı Pt(II) komplekslerinin sırasıyla % 37 ve % 48 oranında azalttıklarını bildirmişlerdir.

1983 yılında Callaghan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, $[ML_2X_2]$ yapısına sahip kompleksler sentezlenirken ligand olarak 2-metil-5-nitrobenzimidazol ve metronidazol, metal olarak platin, demir, kobalt, çinko ve mangan kullanılmıştır.⁶⁹ Çalışmacılar, metal olarak platine önem verme nedenlerini, Pt-N bağının diğer metal komplekslerine göre daha güçlü ve dayanıklı olması, özellikle *cis*- $[PtL_2X_2]$ formülüne sahip bileşiklerin tümör hücrelerinde DNA ile etkileşimlerinin yüksek olması şeklinde açıklamışlardır. Çalışmacılar, platin kompleksleri dışında diğer komplekslerin su ile bozunduğunu ve bu nedenle klinikte yararlı, metal içeren heterosiklik bileşiklerin yapısında platin taşıyanların seçiminin uygun olacağını vurgulamışlardır.

1987 yılında Coni ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada, aralarında 2-(4'-metil-2'-piridil)benzimidazolün de olduğu bazı ligandları kullanarak bu bileşiklerin Pt(II) ve Pd(II) komplekslerinin sentezlendiği ve sentezlenen Pt(II) komplekslerin tümünün *L-1210 lösemi* hücrelerine karşı aktif olmadığı bildirilmiştir.⁷²

1988 yılında Mylanos ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada, 2-aminometilbenzimidazol, 2-(β -aminoetil)benzimidazol ve

2-(α -aminoetil) benzimidazolün Pt(II) ve Pd(II) kompleksleri hazırlanmıştır.¹² Elde edilen bu kompleksler üzerinde *in vitro* ve *in vivo* antitümör aktivite çalışması yapılmıştır. *In vitro* çalışmalarda, MEL-745, K-562 lösemi, Kolon-205, IMP-32, ve SK-N-SH, *in vivo* çalışmada da L-1210 lösemi hücreleri kullanılmıştır. Elde edilen komplekslerin hiçbirisinin, MEL-745 ve K-562 hücrelerine karşı hücre gelişimini inhibe edici etkisinin olmadığı, sadece IMP-32 ve Kolon-205 hücrelerine karşı orta derecede sitotoksik etkileri olduğu belirtilmiştir. *In vivo* çalışmada ise, % T/C (Test/Kontrol) değerinin 125 olması durumunda farelerin ömrünün % 25 oranında arttığı belirtilmiştir. Elde edilen kompleksler arasında [2- α -aminoetil)benzimidazolPtCl₂] kompleksi için bu değer 121 bulunmuştur. Aynı ligandın Pd(II) kompleksi için bu değer 97 olarak belirtilmiştir.

1996 yılında Gümüş ve arkadaşları, taşıyıcı-ligand olarak 2-hidroksimetilbenzimidazol (L¹) ve 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol (L²) taşıyan, [PtL₂Cl₂].2H₂O yapısında olan Kompleks 1 ve [PtL₂Cl₂].2H₂O yapısında Kompleks 2' nin antitümör aktivitelerini "Rec-Assay" testi ile denemişlerdir.⁷⁷ Kompleks 1 ve 2' nin, sisplatinden on kez daha az aktif olmakla beraber, antitümör etkili bir ilaç olan karboplatinin etkili dozunun pek çok kanser türünde sisplatinden on misli fazla olduğu dikkate alındığında ümit verici *in vitro* antitümör aktivitelerinin olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonucun elde edilmesinden sonra incelenen bu iki bileşiğin DNA ile etkileşim özellikleri, sisplatin ile karşılaştırılmalı olarak yürütülen bir çalışmada incelenmiş ve bu

bileşiklerin DNA' ya bağlandıkları ve oluşan DNA-katım ürünlerinin HMG 1 (High Mobility Group 1) proteini tarafından tanındığı saptanmıştır.²⁷ Elde edilen sonuç, bu bileşiklerin antitümör etkili olduklarını ve DNA ile etkileşimlerinin sisplatin benzeri olduğunu kanıtlamıştır.

2000 yılında Tallen ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada, $[PtLCl_2]$ (L= 2-(2'-piridil)/ 2-(2'-piridil)-5,6-dimetil/ 2-(2'-pirazil)-5,6-dimetil benzimidazol) kapalı formülüne sahip Pt(II) komplekslerinin sentezlendiği ve bu komplekslerin sitotoksik etkilerinin sekiz adet insan beyin tümör hücresine (*T98G*, *U251*, *A172*, *SNB-19*, *U87-MG*, *Hs683*, *CCF-STTG1*, *TE671*) ve bir adet *insan fibroblast* hücresine (*Hs68*) karşı denendiği bildirilmiştir.⁷⁹ Çalışmanın amacının, komplekslerin hidrofobik ve sterik özellikleri ile aktiviteleri arasındaki ilişkiyi irdelemek olduğu belirtilmiştir. Çalışmada tüm bileşikler sitotoksik bulunmuştur. İncelenen bileşikler arasında hidrofobik özelliği en fazla ve sterik olarak en hacimli ligandı taşıyan $[Pt(2-(2'-piridil)-5,6-dimetil\ benzimidazol)Cl_2]$ yapısındaki kompleksin, kullanılan tüm beyin tümör hücrelerinde en yüksek sitotoksik etki değeri gösterdiği bildirilmiştir.

2003 yılında Gümüş ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada, kapalı formülleri $[PtL_2Cl_2] \cdot (H_2O)_n$ (L= 2-fenilbenzimidazol n=1 ve L= 5(6)-metil-2-fenilbenzimidazol n=3) ve $[PtLCl_2] \cdot (H_2O)_n$ (L= 5(6)-H/ veya -metil-2-(2'-piridil)benzimidazol n=1 ve

L= 5(6)-H/ veya -metil-2-merkaptometilbenzimidazol n=0) olan kompleksler sentezlenip, elde edilen bileşiklerin mutajenik aktiviteleri Ames testi ile incelenmiştir.¹⁵ Bu bileşiklerden 2'-piridil ve 5(6)-metil-(2'-piridil)benzimidazol ligandlarını taşıyan komplekslerin oldukça yüksek mutajenik aktiviteye sahip olduğu diğer komplekslerin mutajenik aktivitelerinin olmadığı bulunmuştur. Aynı bileşiklerin bazı bakteri ve mantarlara karşı *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri, taşıdıkları ligandların aktiviteleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve ligandlar ile Pt(II) kompleksleri arasında önemli bir aktivite farkı olmadığı görülmüştür. Ayrıca bu bileşiklerin Hücre Kültürü yöntemi ile *insan Rhabdomyosarcoma* tümör hücreleri üzerindeki *in vitro* antitümör etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda denenen benzimidazol türevi ligandları taşıyan Pt(II) komplekslerinin tamamının 1 µM konsantrasyonda sisplatin kadar veya biraz daha aktif olduğu saptanmıştır.

Aynı çalışmacılar 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmada, 2 numaralı konumlarında p-metoksifenil, p-metoksi/ veya klorobenzil, fenoksimetil gruplarını taşıyan dört adet benzimidazol türevi ligandın kapalı formülü *cis*-[PtL₂Cl₂] olan Pt(II) komplekslerinin mutajenik aktivitelerini Ames testi ile incelemişler ve bu bileşiklerden 2-(p-metoksibenzil)benzimidazol ligandını taşıyan kompleksin TA 98, TA 100 ve TA 102 suşlarına karşı mutajenik aktivitesinin olmadığını, 2-(p-metoksifenil)benzimidazol ligandı taşıyan

kompleksin sadece *TA 98* suşuna karşı zayıf mutajenik aktivitesinin olduğunu ve diğer iki bileşiğin ise denenen tüm suşlara karşı mutajenik etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁴

Aynı çalışmacıların 2003 yılında yayınladıkları başka bir çalışmada ise, 2-H /veya -metil /veya -aminometil /veya 1,2-dimetilbenzimidazol türevi ligandları taşıyan dört adet Pt(II) kompleksinin mutajenik etkileri ve insan *MCF-7 (Meme Kanseri)* tümör hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksik etkileri araştırılmıştır.¹⁶ Bu çalışmada, 2-aminometilbenzimidazol ligandı taşıyan ve kapalı formülü *cis*-[PtLCI₂] olan kompleksin *TA 98* suşuna karşı oldukça yüksek, *TA 100* suşuna karşı ise düşük mutajenik aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. 1,2-dimetilbenzimidazol ligandı taşıyan Pt(II) kompleksinin sadece *TA 98* suşuna karşı mutajenik etkili olduğu, diğer iki bileşiğin ise *TA 98* ve *TA 100* suşlarının her ikisine karşı da mutajenik aktivitelerinin olmadığı belirlenmiştir. Bu bileşiklerin insan *MCF-7* tümör hücrelerine karşı sisplatinden daha az aktif olmakla birlikte oldukça aktif oldukları belirtilmiştir. Sisplatinin, 5 µM konsantrasyonda hücrelerin gelişimini % 93 oranında inhibe ettiği, denenen benzimidazol ve 2-metilbenzimidazol ligandı taşıyan komplekslerin 10 µM konsantrasyonda inhibisyon değerlerinin sırayla % 70, % 79 olduğu belirtilmiştir.

2003 yılında Eren tarafından yapılan Yüksek Lisans Tez çalışmasında benzimidazol halkasının serbest N-H grubunun antitümör aktivite üzerindeki rolünü araştırmak amacı ile taşıyıcı-ligand olarak N1-H/ veya –metil/ 2-klorometil/ veya asetoksimetil/ veya 2-hidroksietilbenzimidazol taşıyıcı-ligandlarına sahip Pt(II) kompleksleri sentezlemiştir.⁸¹ Sentez edilen altı adet Pt(II) kompleksi insan *Hela* (*serviks adenokarsinom*) hücrelerinde test edilmiş ve 2-asetoksimetil taşıyıcı-ligandı taşıyan Pt(II) kompleksinin referans olarak kullanılan cisplatinden biraz daha fazla aktif olduğu bulunmuştur.

II.6. SİSPLATİN TÜREVİ PLATİN(II) KOMPLEKSLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Rosenberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılan bir çalışmada, elektriksel alanın yaşayan hücreler üzerindeki etkisini incelemek amacıyla periyodik sistemin VIIIB grubu geçiş metallerinin, *Escherichia coli*' nin hücre gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır.¹³³ Platin elektrotun *E. coli*' nin hücre bölünmesini inhibe ettiği saptanmıştır. Daha sonra 1969 yılında Rosenberg ve arkadaşları tarafından elektroliz ortamında platin elektrotta oluşan maddenin yapısının *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] olduğu ve bu bileşiğin güçlü antitümör aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.¹ 1971 yılında sisplatinin klinik denemeleri yapılmış, 1978 yılında ovaryum ve testis kanserlerine karşı etkili bir kemoterapötik ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{134,135}

Günümüzde sisplatin, testis ve ovaryum kanserleri başta olmak üzere ağız boşluğu ve yutak, akciğer, serviks, lenf bezi, kemik, cilt, mesane, beyin ve böbrek kanserlerinde kullanılmakla beraber, özellikle testis kanserinin tedavisinde etoposid ve bleomisin ile birlikte kullanıldığı zaman % 80–99 oranında iyileşme sağlamakta iken, ovaryum kanserli hastaların tedavisinin başlangıcında % 70 oranında cevap alınırken, hastalarda beş yıl yaşama süresinin

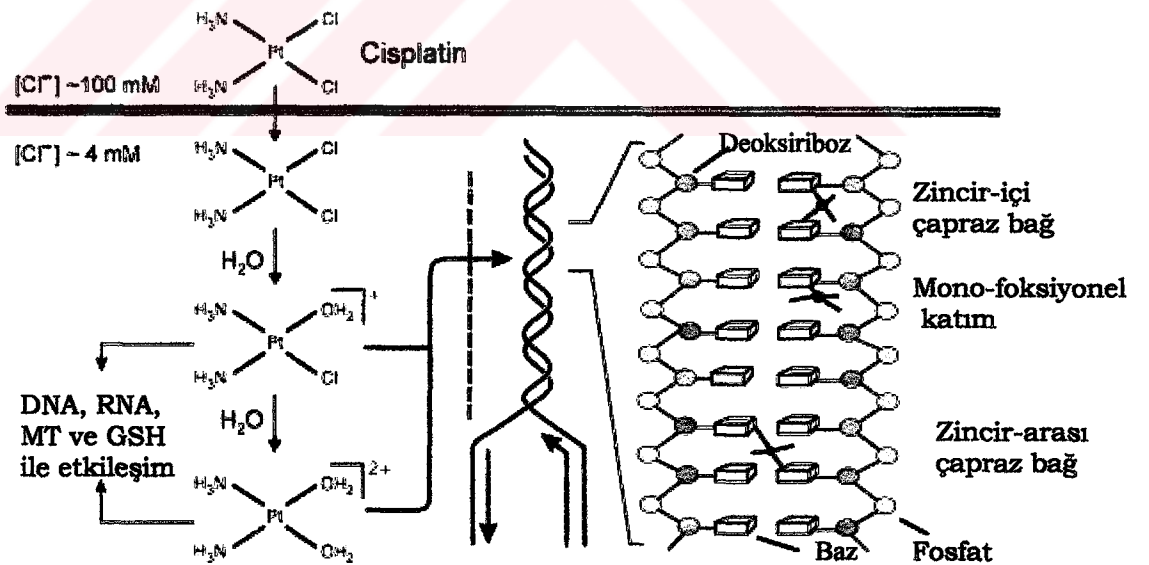
% 15-20 oranında olmaktadır.¹³⁵ Ancak ovaryum kanserli hastaların % 80-85' inde hastalık yeniden nüksetmekte ve sisplatin ile yapılan tekrar tedavide rezistans gelişmektedir.^{132,136} Sisplatinin ciddi toksik yan etkilerinin olması ve bazı hücrelerin sisplatine karşı doğal rezistansa sahip olması, bazı hücrelerde de ilk kullanımın ardından rezistans gelişmesi antitümör bileşik olarak etkinliğini sınırlamaktadır.¹³⁷

Bu nedenlerle, üzerinde araştırma yapılan yeni bileşiklerin, sisplatine karşı rezistans gelişen tümörlere etkili olması, sisplatinin gösterdiği nefrotoksisite, kemik iliği depresyonu, mide bulantısı, kusma, periferik nöropati, sağırılık, ani nöbetler ve körlük gibi toksik yan etkileri göstermemesi amaçlanmıştır.¹³⁸

II.6.1. Sisplatinin Biyolojik Hedefleri

Sisplatin ve diğer platin taşıyan ilaçlar DNA' ya bağlanan ilaçlar olarak sınıflandırılır ve bu ilaçların tümünün terapötik etkinliği DNA' ya bağlanma yeteneğine bağlıdır. Sisplatinin DNA' ya bağlanması ile transkripsiyon ve replikasyon mekanizmalarının engellenmesinin sonucu kanser hücresinin öldüğü görüşü hakimdir.¹³⁹

Platin bazlı antitümör ilaçlar, enjeksiyon, infüzyon veya ağız yolu ile organizmaya alındıktan sonra hücre duvarını aktif veya pasif difüzyonla geçer. Bu geçiş sırasında oldukça düşük hızla hidroliz başlar. Hidrolizi, nükleofil bölgeleri içeren DNA, RNA, proteinler, membran fosfolipidleri ve tiyol içeren moleküller ve diğer muhtemel hedeflere bağlanma izler (Şekil 2).¹⁴⁰ Ana hedef DNA olsa da hedef olmak için yarışan pek çok iyon ve molekül bulunmaktadır. Bu iyonlara örnek olarak, Cl^- , $(\text{HPO}_4)^{-2}$, OH^- , moleküllere örnek olarak ise H_2O , aminoasitler, peptidler, polifosfatlar (histamin, metionin, sistein, glutatyon (GSH), metallothionein (MT), Adenozintrifosfat (ATP)) verilebilir.¹⁴¹



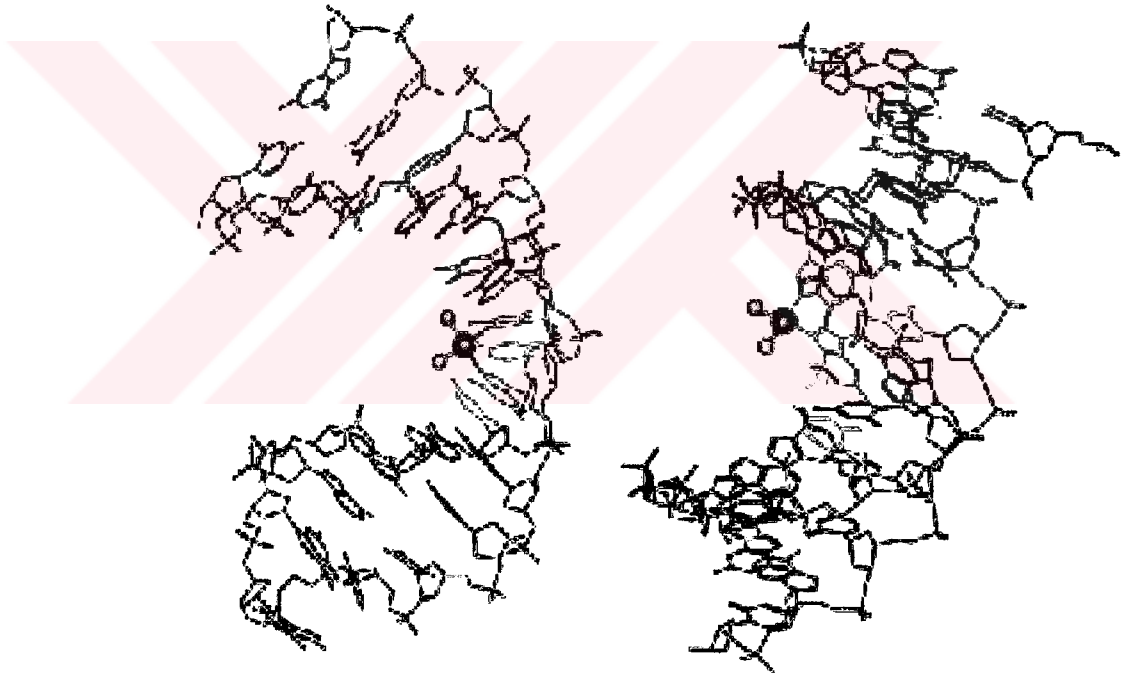
Şekil 2 Sisplatin türevi Pt(II) komplekslerinin hücre içine girişi ve olası hedeflere bağlanması

Sisplatin sadece intravenöz olarak kullanılmaktadır. Hücre dışı klorür konsantrasyonu $\cong 100$ mM olduğu için nötral molekül olarak hücre yüzeyine ulaşır. Hücre içerisine giriş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak hücre zarlarında bulunan fosfotidil serinin sisplatinin hücre içerisine alınmasında önemli görevinin olduğu bildirilmektedir. Sisplatinin hücre içerisine girişinde pasif difüzyonun temel mekanizma olduğu ancak aktif giriş mekanizması ile de giriş olduğu bildirilmektedir. Hücreye girişinden sonra, hücre içi klorür konsantrasyonu $\cong 4$ mM olduğu için hidrolize uğrar, bir veya iki klor atomunun yerini su molekülleri alarak $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$ katyonu ve $[\text{PtCl}(\text{OH})(\text{NH}_3)_2]$ deprotone formu oluşur.^{142,143} Oluşan bu katyondaki su molekülü klorür iyonundan daha iyi ayrılabilen bir grup olduğundan $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$ DNA ile kovalent bağ yaptığı ve bu bağlanma ile DNA' nın bölünmesine engel olduğu düşünülmektedir.^{144,145}

DNA, negatif yüklü fosfat zincirleri taşır. Bu nedenle pozitif yüklü platin atomları ve amin grubunun N-H parçaları arasında elektrostatik bir etkileşim olabilir. Bu etkileşim platin bazlı ilaçların hedef olarak neden DNA' yı proteine tercih ettiklerini açıklamaktadır.¹⁴¹

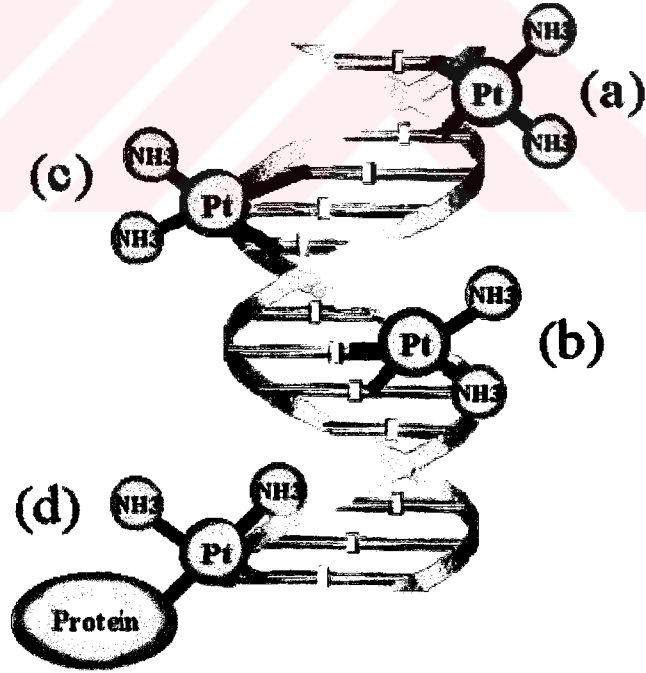
Sisplatin, dört nükleik asit kalıntısından tercihen guanin ile birleşmekte ve guaninin birçok olası potansiyel bölgesinden sadece birkaçına seçici olarak bağlanmaktadır. Önceleri guaninin 6 numaralı oksijen atomuna

bağlanmanın antitümör mekanizma ile ilgili olduğu düşünülmüştür.¹⁴⁶ Daha sonra bu düşüncenin yerini guaninin 7 numaralı azot atomunun asıl önemli bölge oluşu almıştır. Daha ileri çalışmalar cisplatinin pürin bazlarından adenin ve guanine, özellikle de guaninin 7 numaralı azot atomuna, pirimidin bazlarından timin ve sitozinin 3 numaralı azot atomuna bağlandığını göstermiştir (Şekil 3).¹⁴⁷⁻¹⁴⁹



Şekil 3 Cisplatin ve iki adet guanin bazının 1,2-d(GpG) ve 1,3-d(GpTpG) katım ürünü

X-ışını kristallografisi ve diğer spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalar, sisplatin-DNA katım ürünlerinin % 90'ının 1,2-zincir-içi çapraz bağlantı (b) şeklinde olduğunu göstermiştir.¹⁵⁰⁻¹⁵² Zincir-içi çapraz bağlantının % 65' i komşu iki guanin-N7 atomuyla; % 25' i komşu guanin-N7 ve adenin-N7 atomları aracılığı ile oluşur. Zincir-içi çapraz bağlantıların oluşma oranındaki fazlalık iki guanin-N7 atomu arasındaki mesafenin kısalığındandır. Diğer katım ürünleri, zincir-arası çapraz bağlantılar (a), monofonksiyonel katım ürünü (d) ve 1,3-zincir içi çapraz bağlantı (c) olarak sayılabilir (Şekil 4).



Şekil 4 Sisplatinin-DNA katım ürünü oluşturan bağlantı tipleri. a. 1,2-zincir arası çapraz bağlantı; b. 1,2-zincir içi çapraz bağlantı; c. 1,3-zincir içi çapraz bağlantı; d. Protein-DNA katım ürünü

Bağlantıların tipi, ilacın sitotoksitesiyle ilgilidir. Hangi tip bağlantının sisplatin sitotoksitesi üzerinde etkili olduğu tam olarak anlaşılamamasına rağmen, ana katkının 1,2-zincir-içi katım ürününe ait olduğu düşünülmektedir.¹⁴⁸ Çapraz bağlanmaların sonucunda hücrenin kendi ölümüne nasıl karar verdiği tam olarak bilinmemektedir. Buna rağmen sisplatin hasarlı DNA hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda, hücre siklusu engellenmekte, G2 fazında tamir proteinleri durdurulmakta ve bunun sonucunda yetersiz tamir olmakta ve hücre apoptosis mekanizmaları ile öldürücü mitozisi başlatmaktadır.

Sisplatin bağlanımı, sentetik çift sarmallı dodekamer model üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada, DNA üzerinde 8-12 baz çiftini içeren oligonükleotit yapısında sarmal yapısının bükülmesi, gevşemesi ve kısalması gibi biçim bozuklukları yaratarak, bağlantı bölgesinden 40-50 °' lik bir bükülmeye neden olur.^{153,154} Başlangıçta, çift sarmalın genel yapısı bozulmamış olmasına rağmen, meydana gelen biçim bozukluğu, platinin DNA' ya bağlandığı bölgede şeker-fosfat omurgasında ve daha sonra genel yapıda konformasyon değişikliklerine yol açmaktadır. DNA yapısında oluşan konformasyonel değişiklikler sterik zorlamaları arttıracığından sarmal stabilitesinde kayba neden olur (Şekil 5).



Şekil 5 Sisplatin bağlanımının DNA yapısında neden olduğu bükülme ve gevşemeler

Replikasyon, DNA çift sarmal yapısının kromatinden çözülmesini, çift sarmal yapılarının ayrılmasını ve orijinal zincirlerin kalıp olarak kullanılmasıyla yeni DNA yapısının sentezlenmesini içerir. Pt-DNA katım ürününün varlığı DNA yapısının düzenini değiştirir, böylece DNA sentezi için önemli bir enzim olan DNA polimeraz için bağlanma bölgesi de değişikliğe uğramış olur.¹⁵⁵ Meydana gelen değişiklik, bu özel bölgenin polimerizasyonu için gerekli olan proteinin konformasyonel dönüşümünü yavaşlatır ve sonuç olarak sıradaki doğru nükleotidin bağlanmasını etkiler. Sisplatin ve benzeri ilaçların antitümör etkileri büyük ölçüde bu nedene bağlanmaktadır.

Proteinlerin amin yan grupları, karboksilatlar, histidin yan zincirlerinin imidazol kalıntıları, kükürt-donör atomlar olarak kabul edilen ligand

bölgeleri, sispaltin için olası bağlanma bölgeleridir.^{141,156} Sispaltinin özel olmayan toksik yan etkilerinin nedeni DNA dışındaki hedeflere özellikle proteinlere bağlanarak enzimatik fonksiyonları bloke etmesidir. Sağlıklı hücrelerin de ölümüne yol açarak, geçici saç kaybı, kusma ve bulantı gibi toksik yan etkilerin görülmesine neden olur.

II.6.2. DNA Tamir Mekanizmaları

Sispaltin-DNA katım ürünlerinin onarımı için belli başlı 4 mekanizmadan söz edilmektedir (Şekil 6).¹⁵⁷

- * Doğrudan Onarım (Direct Repair)
- * Baz Kesme Onarımı (Base Excision Repair) (BER)
- * Nükleotid Kesme Onarımı (Nucleotide Excision Repair) (NER)
- * Uyumsuzluk Onarımı (Mismatch Repair) (MMR)

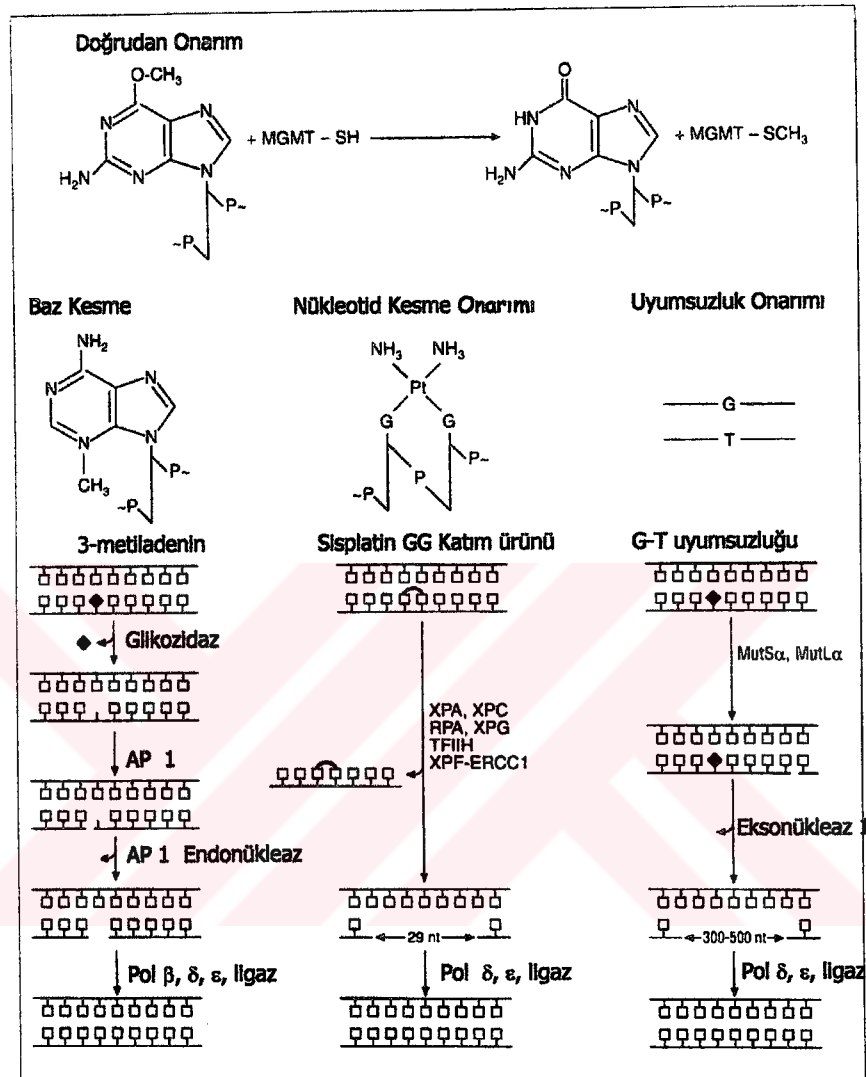
İnsan DNA onarım mekanizmalarının en basiti olan “Doğrudan Onarım” baz alkillenmesi gibi küçük hasarları onarmaktadır.¹⁵⁷ Bu mekanizmanın en önemli enzimi olan MGMT (O6-metilguanin DNA metiltransferaz) 22 Kd ağırlığında polipeptiddir ve kofaktörü yoktur. Enzim, guaninin O6 atomundaki alkile ek olarak timinin O4 atomundaki alkil gruplarını da transfer eder. Metillenen protein aktivasyonunu kaybetmektedir.

“Baz Kesimi Onarımı” (BER), oksidasyon, metilasyon, deaminasyon gibi DNA bazının kendiliğinden kaybolması sonucu meydana gelen, çok büyük olmayan hasarların düzeltilmesini sağlayan, çok basamaklı bir mekanizmadır.^{157,158} Yolağın ilk basamağında DNA glikozidaz, DNA’ nın hasarlı bazı ile şeker-fosfat omurgası arasındaki N-glikozidik bağı kırarak, bu kırılma da DNA içinde apuritik/ apirimidinik veya abazik bölge (AP) oluşturmaktadır. Daha sonra, AP Endonükleaz 1 (APE 1), abazik bölge üzerindeki fosfodiester bağı hidroliz etmekte, sonuçta meydana gelen boşluk DNA polimeraz- β ve ligazlar tarafından doldurmaktadır. BER yolağında tek nükleotidlik olabileceği gibi 2-10 nükleotid boyutunda yamalar da meydana gelmektedir.

“Nükleotid Kesme Onarımı” (NER) (Nucleotide Excision Repair) yolağı, ultra viyole ışınları da dahil olmak üzere çok çeşitli nedenlerle oluşan DNA daki 27-29 nükleotid uzunluğundaki büyük hasarlı bölgelerin onarımında kullanılan proteinleri içerir.¹⁵⁸ NER yolağında oluşan hatalar sonucu kalıtsal bir hastalık olan Xeroderma pigmentosum (XP) hastalığı ve Cockayne’s sendromu meydana gelmektedir.^{159,160} XP hastalıklı kişiler UV ışığına karşı aşırı duyarlıdırlar ve deri kanseri olma riskleri çok yüksektir. XP, XP-A’dan G’ye kadar altı adet protein grubuna sahiptir.¹⁶¹⁻¹⁶³ Bunlar; XPA(p31), RPA(p70, p34, p11), TFIIH(transkripsiyon faktör IIH), XPC (p125), XPF (p112), XPG(p135) dir. NER yolağının ilk basamağı, DNA’ daki hasarlı bölgenin tanınmasıdır. XP-A, XP-C, RP-A, XPG, TFIIH ve XPF hasarlı DNA bölgesine bağlanırlar. Hasarlı zincir, hasarın olduğu nükleotidin her iki tarafından nükleaz veya eksonükleazlar

tarafından çıkarılır. Oluşan boşluk DNA replikasyon proteinleri RPA, RPC, PCNA, DNA polimeraz δ ve ϵ tarafından doldurulur.

“Uyumsuzluk Onarımı” (MMR), baz-baz uyumsuzluğu gibi replikasyon hatalarının düzeltilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir.^{158,164} MMR yolağının mekanizması, diğer kesim mekanizmalarına benzemektedir. Bu yolda önem taşıyan proteinler MutS $\alpha\beta$ ve MutL $\alpha\beta$ ’ dir. Düzeltmesi gereken uyumsuzluk, DNA ile kompleks oluşturan bu proteinler tarafından tanınmaktadır. Bu proteinlerde meydana gelen mutasyon, katısal polipoz kolorektal kansere (HNPCC) neden olmaktadır. DNA helikaz tarafından DNA sarmalı açılmakta ve Eksonükleaz 1 enzimi uyumsuz bazıları kesip çıkarmaktadır.^{165,166} Oluşan boşluk DNA polimeraz, ligazlar ve diğer replikasyon faktörleriyle doldurulmaktadır.



Şekil 6 DNA tamir mekanizmaları

Doğrudan Onarım: Guaninin O6 pozisyonundaki metil grubunun MGMT enziminin sistein kalıntısı ile çıkarılması

Baz Kesme Onarımı: DNA hasarının tanınması, DNA glikozidaz ile N-glikozidik bağın kırılması, AP bölgesinin oluşması, APE 1 ile bu bölgenin üzerindeki fosfodiester bağının hidroliz edilip, oluşan boşluğun DNA polimerazlar ve ligazlarla kapatılması

Nükleotid Kesme Onarımı: DNA hasarının tanınması; NER yolağına ait proteinlerin DNA'ya bağlanması ve hasarlı bölgenin kesilip çıkartılması; tüm proteinler ayrıldıktan sonra boşluğun polimerazlar ve ligazlarla kapatılması

Uyumsuzluk Onarımı: DNA sarmalındaki baz uyumsuzluğunun tanınması; MMR yolağına ait proteinlerin DNA'ya bağlanması ve hasarlı bölgenin kesilip çıkartılması; tüm proteinler ayrıldıktan sonra boşluğun polimerazlar ve ligazlarla kapatılması

II.6.3. Sisplatinin Rezistans Mekanizması

Sisplatin ve karboplatin sitotoksik antikanser ilaçlar arasında en yaygın olarak tedavide kullanılan ve en etkin ilaçlardır.^{156,167} Buna rağmen bazı tip kanserlerde kazanılmış rezistans gelişimi ve bazı kanser türlerinde de kemoterapi süresince rezistans gelişimi veya hastalığın yeniden tekrarlaması bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır.

Sisplatine karşı rezistans gelişim mekanizması iki ana grup altında toplanabilir.

1. İlacın hedeflerine ulaşımının engellenmesi
2. İlacın oluşturduğu hasara karşı hücresel cevabın değişmesi

Platin komplekslerine karşı rezistansın gelişmesi, platinin hücre içine taşınmasındaki azalma, glutatyon (GSH) ve metallothionein (MT) seviyelerindeki artışa bağlı olarak sitoplazmik detoksifikasyonda yükselme sonucu hücre içindeki birikiminin azalması sonucuna bağlanmaktadır. Bunun sonucunda daha yüksek dozda sisplatin kullanımı gerekmektedir.^{168,169}

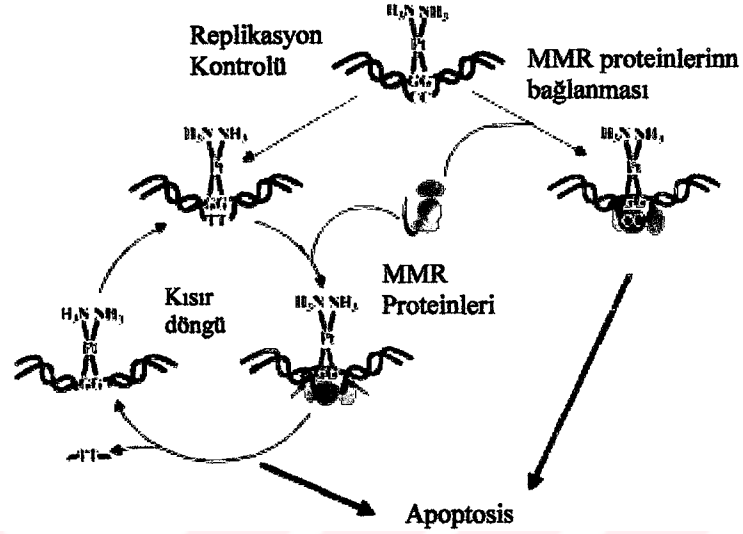
En önemli rezistans gelişim mekanizmalarından birisi de 1,2- zincir içi sisplatin-DNA katım ürününün oluşturduğu hasarın NER tarafından tanınarak, bu hasarın çıkarılması ve oluşan boşluğun DNA polimeraz tarafından doldurulmasıdır.^{170,171} Kanser kemoterapisinde sisplatin-DNA katım ürününün,

tamir mekanizmaları tarafından tanınarak tamir edilmesi, toleransın artması olarak tanımlanan rezistans mekanizması, apoptosis olayının başarısızlığıdır. DNA tamirindeki artış ve DNA-platin katım ürününe olan hücre toleransının yükselmesine bağlı olarak rezistansın geliştiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Son zamanlarda sisplatinin neden olduğu hücre ölümünün, sadece DNA sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilemeyeceği, birçok genetik faktörün rol aldığı apoptosis (programlanmış hücre ölümü) ile açıklanmaya başlanmıştır.¹⁶⁰ Apoptosis, morfolojik ve biyokimyasal özelliklerin değiştiği, hücre küçülmesi, hücre-hücre iletişiminin kaybolması, kromatin kondenzasyonu ve karakteristik DNA parçalanmasını içerir.¹⁵⁶ Bu değişikliklere mitokondriyal membran potansiyelinin kaybolması eşlik eder.

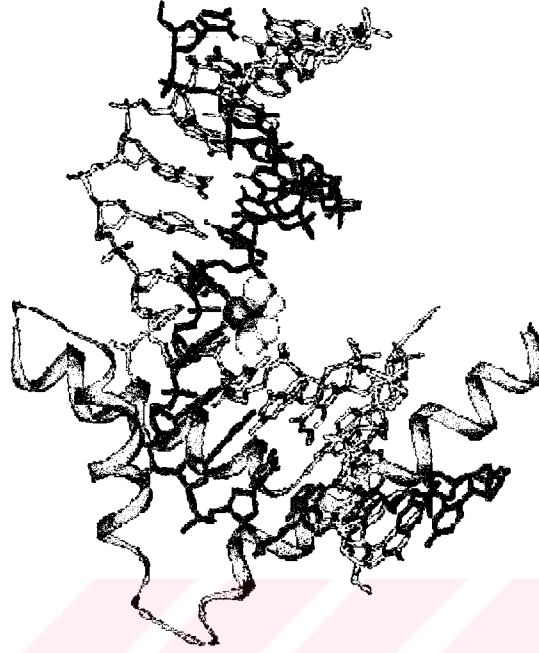
Sisplatin-DNA hasarını tanıyan en az iki tip protein tanımlanmıştır. Bunlar MMR ve HMG proteinleridir.¹⁵⁶

MMR replikasyon sonrası tamir sistemidir ve doğru çiftleşmemiş nükleotidleri tanır.^{172,173} İnsan MMR kompleks proteinleri hMutSα, hMSH2 ve hMSH6 protein heterodimerlerinden oluşur ve tamir siklusu kısır döngüye girer ve apoptosisi tetikler. MMR proteinleri kalıtsal olarak nonpolipozis kolon tümöründe bulunmadığından bu kanser türüne karşı kazanılmış rezistans gelişmektedir (Şekil 7).



Şekil 7 MMR proteinleri tarafından sisplatin DNA katım ürününün tanınarak apoptosisin başlatılması

DNA transkripsiyonunu önlediği kabul edilen mekanizmalardan birisi HMG 1 proteinlerinin katımıdır (Şekil 8).^{154,160} Hasar görmüş DNA' yı tanıyan özel bölgelere sahip HMG 1 ve HMG 2 proteinlerinin hasarlı DNA' ya bağlanma ilgileri, normal DNA' ya karşı olan ilgilerinden daha fazladır. HMG proteinleri, sisplatin-DNA zincir içi katım ürününe bağlanarak apoptosisi başlatır ve hücrel kesme onarım işlemlerini engelleyerek DNA hasarının tanınmasını engellerler.^{174,175}

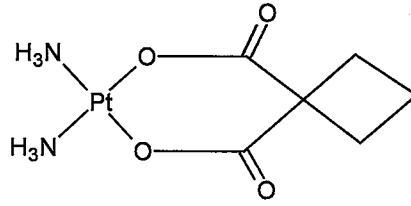


Şekil 8 Sisplatin-DNA katım ürününe HMG 1 proteininin bağlanması

II.7. YENİ PLATİN BİLEŞİKLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

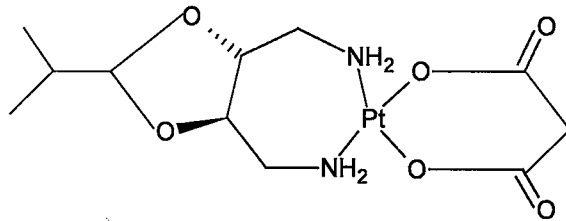
2. Kuşak platin bileşiklerinden sadece karboplatin, 1980 yılından sonra tüm dünyada klinikte kullanılmaya başlanmıştır.¹⁷⁶ Karboplatin (Formül 2), sisplatin yapısındaki klor atomlarının yerine 1,1-siklobutandikarboksilat yapısının geçmesi ile oluşmuş Pt(II) kompleksi bir bileşiktir. Karboplatinin taşıdığı ayrılabilen karboksilat gurubunun, hücre içindeki su molekülleri ile yer değiştirebilme hızının sisplatin yapısındaki klorların su molekülleri ile yer değiştirebilme hızı ile karşılaştırıldığında, iki kez daha düşük olması, karboplatinin kelat yapısından kaynaklandığına bağlanmıştır. Kelat halkası taşıyan yapıların, taşımayan halkalar ile karşılaştırıldığında daha dayanıklı oldukları görülmektedir. Ayrıca karboksilat ligandı karboplatinin sudaki çözünürlüğünü

artırmaktadır. Karboplatin, sisplatin kadar aktif olmamakla beraber, sisplatinden daha az toksiktir ve daha iyi tolere edilmektedir.^{177,178} Örneğin, sisplatine karşı çapraz-rezistans gelişmiş ovaryum kanserli hastalarda tedavi karboplatin ile yapılmaktadır. Sudaki çözünürlükleri ve dayanıklılıkları yüksek, klinik kullanıma aday platin komplekslerinin büyük çoğunluğu karboksilat ligandı içermektedir.



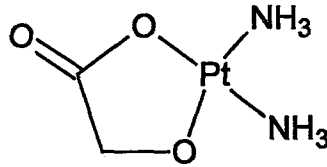
Formül 2

Klinikte test edilen diğer karboksilat ligandı içeren platin türevi antitümör etkiye sahip ilaçlara örnek olarak oksaliplatin, zeniplatin, enloplatin, CI-973, sikloplatam, SKI-2053R ve glikolat ligandı içeren nedaplatin, miboplatin ve lobaplatin verilebilir.^{179,180} Zeniplatin ve enloplatin Faz I çalışmaları sırasında nefrotoksisiteye neden olduğu için faz II çalışmaları başlatılamamıştır. SKI 2053R' nin (Formül 3) klinik öncesi çalışmalarda sisplatinden daha aktif olduğu ve daha az toksisite gösterdiği araştırmalarda gösterilmektedir.



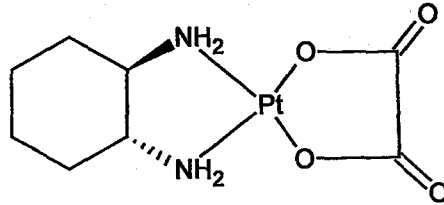
Formül 3

Nedaplatin (Formül 4), Japonya’ da geliştirilmiş klinikte kullanılmaya başlayan glikolat ligandı içeren yeni bir platin bileşiğidir.^{181,182} Akciğer, baş ve boyun, uterus ve özefagus kanserinin tedavisinde sisplatin kadar etkili ve nefrotoksitesi daha az görülmektedir.



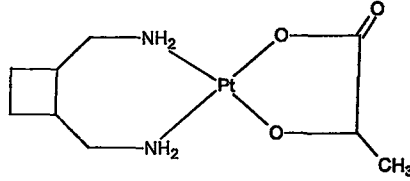
Formül 4

Diaminosikloheksan ligandı taşıyan oksaliplatin (Formül 5), kolorektal kanser tedavisi için klinikte kullanılan bir platin bileşiğidir.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Sisplatine karşı meydana gelen rezistans oksaliplatine karşı oluşmamaktadır. Yan etki olarak çok az nefrotoksiteye neden olmaktadır. Oxaliplatinin kesin sitotoksik mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Ancak moleküler modelleme çalışmaları DNA yapısına ayrılmayan diaminosikloheksan ligandı ile bağlandığını ve bu yapının sitotoksik etkiden sorumlu olduğunu göstermektedir.



Formül 5

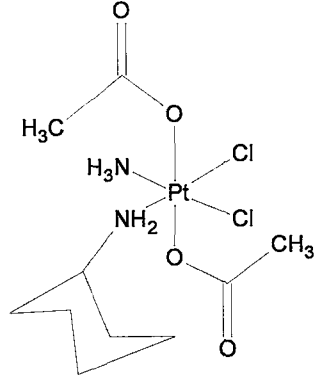
Lobaplatin (Formül 6), suda çözünür bir platin kompleksidir. Çin’ de kullanılmaktadır.¹⁸⁶ Bu ilacın avantajı, sisplatine karşı görülen rezistansın oluşmamasıdır.



Formül 6

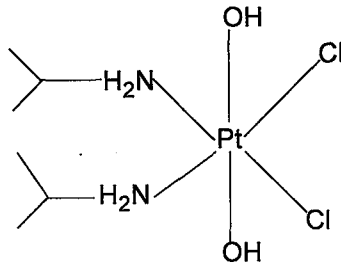
Sisplatinin oral formülasyonunun sudaki çözünürlüğünün az olması ve düşük biyoyararlanıma sahip olmasından dolayı klinikte kullanılamamıştır.¹³² Karboplatin, sisplatinden daha iyi suda çözünürlüğe sahip olmasına rağmen gastrointestinal kanaldan emiliminin az olması, biyoyararlanımının düşük olması ve % 60-80 oranında feçesle atılması oral kullanımını kısıtlamıştır.

Pt(IV) dikarboksilat kompleksleri ağız yoluyla kullanılan ilk komplekslerdir.^{187,188} Bunlar arasında JM216 (Formül 7) kodla adlandırılan Pt(IV) kompleksinin ağız yolu ile kullanılabilen iyi etkili bir ilaç olabileceği saptanmıştır. Bu bileşiğin Faz I ve II çalışmaları tamamlanmış Faz III çalışmaları devam etmektedir.^{189,190} JM216, hem sisplatinin hem de karboplatinin gösterdiği antitümör etkiye eşit etki göstermektedir.¹⁹¹ Toksik yan etkileri ise karboplatin ile benzerlik göstermektedir.

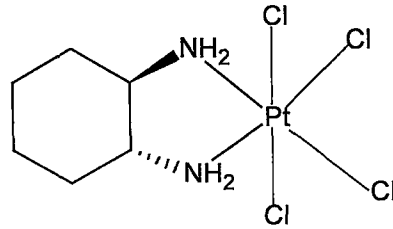


Formül 7

Diğer Pt(IV) komplekslerinden iproplatin (Formül 8) ve tetraplatin (Formül 9) klinik denemelere girmiş ancak tetraplatinin periferik nörotoksisite göstermesi, iproplatinin ise sisplatin kadar aktivite göstermemesi nedeniyle ileri çalışmalarına devam edilmemiştir.^{24,192}



Formül 8



Formül 9

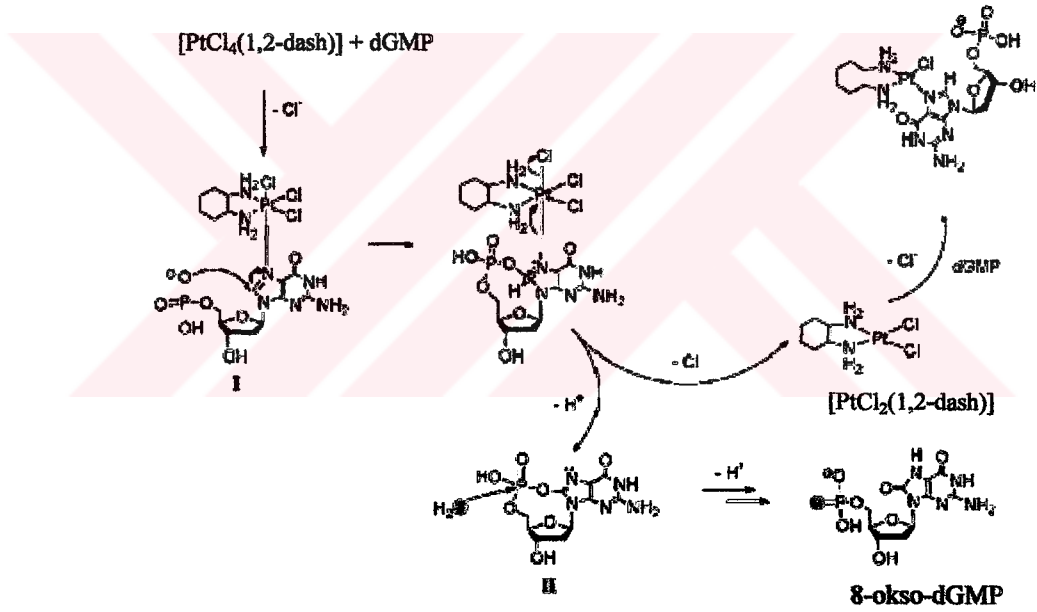
II.8. PLATİN(IV) KOMPLEKSLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI

Pt(IV) komplekslerinin antikanser etki göstermesi için Pt(II) türevine indirgenmesinin esas olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmektedir.¹⁹³ Pt(IV) kompleksleri antikanser aktivite göstermesi için hücre dışı ve hücre içerisinde bulunan ajanlarla örneğin sistein, glutatyon ve askorbik asit ile Pt(II) türevlerine indirgenmeden DNA ile etkileşemediğine inanılmaktadır.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Buna rağmen yapılan bazı çalışmalarda da Pt(IV) komplekslerinin doğrudan DNA' ya bağlandığı gösterilmiştir.²⁴

Pt(IV) komplekslerinden JM216, *in vitro* SKOV-3' e (*ovaryum kanser hücresi*) karşı yapılan antitümör aktivite çalışmalarında sisplatinden 840 kat daha fazla aktif bulunmuştur.^{26,197} Bu yüksek aktivite, kompleksin yağda çözünürlüğünün fazla olması nedeniyle hücre içerisine alınımının fazla oluşuna bağlanmıştır. *In vivo* çalışmalarda JM216' ın eksen ligandlarını kaybederek Pt(II) türevlerine indirgenmesinin hızlı olmasından dolayı lipofilik özelliği değişerek antitümör aktivitesinde azalma kaydedilmiştir. *In vivo* çalışmalarda Pt(IV) komplekslerinin antitümör etkisinde azalma *in vivo* ortamda eksen ligandlarını hidroliz ile kaybederek Pt(II) türevine dönüşmesi özelliğine bağlanmıştır.

2004 yılında Choi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 5'-deoksiguanozinmonofosfat (dGMP) ile [1,2-diaminosikloheksan-tetrakloro-platin(IV)] ([PtCl₄(1,2-dash)]) arasındaki nükleotidin oksidasyon mekanizması

HPLC, ^1H -NMR ve ^{31}P -NMR spektroskopisi ve kütle spektroskopisi ile takip edilmiştir.¹⁹⁸ 1. Basamakta Pt(IV) kompleksinin eksen klor atomu ayrılarak dGMP' ın N7 atomuna bağlanmaktadır. 2. Basamakta fosfat grubunun anyonik oksijeni, C8 atomuna nükleofilik atağı ile siklik fosfodiester bağı oluşmaktadır. 3. Basamakta dGMP' dan iki elektron Pt(IV)' e transfer olmakta ve siklik fosfodiester bağı yavaşça hidroliz olarak 8-okso-dGMP oluşmaktadır (Şekil 9).



Şekil 9 5'-Deoksiguanozinmonofosfat (dGMP) ile 1,2-diaminosikloheksan tetrakloroplatin(IV) [PtCl₄(1,2-dash)] kompleksinin Pt(II) türevine indirgenmesi

Diamin Pt(IV) komplekslerinin indirgenme potansiyelleri eksen ve ekvator ligandın yapısına bağlıdır ancak eksen ligand daha etkilidir²⁶. Eksen ligand klor atomu olduğu zaman indirgenmenin en hızlı, hidroksil grubu olduğu zaman en yavaş, karboksilat grubu olduğu zaman ise orta derecede olduğu

bildirilmektedir. Ekvator amin ligandının çeşitliliği Pt(IV) kompleksinin indirgenme potansiyeline çok az bir etkisi olduğu ancak sterik engelin indirgenmeyi etkilediği bildirilmektedir. Eksen karboksilat ligandının zincir uzunluğunun değişmesi de indirgenme potansiyelinde küçük farklılıklar sağlamaktadır. Bu nedenle Pt(IV) komplekslerinin optimum tasarımında ekvator ligand ve eksen ligandın özelliğinin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir.¹⁹⁹

Antitümör etkili platin komplekslerinin yapıları ile etkileri arasında bazı yapı-etki ilişkisi sonuçları çıkarılmıştır.^{142,200-203} Antitümör etkili komplekslerinin *cis*-[PtX₂(NHR₂)₂] veya *cis*-[PtX₂Y₂(NHR₂)₂] genel formülüne sahip, X ve Y kolay ayrılabilen grup, R' nin ise en az bir hidrojen taşıyan organik amin grubu olması gerektiği düşünülmüştür.

- Hidrojen bağları DNA ile etkileşimde önemlidir. Bu nedenle en az bir hidrojen atomu içeren amin grupları tercih edilir.
- Kare düzlem Pt(II) ve sekiz yüzlü Pt(IV) kompleksleri aktiftir. Pt(IV) kompleksleri metabolik olarak Pt(II) komplekslerine indirgenirler. Bu, özellikle ağız yoluyla kullanılan ilaçların geliştirilmesi için önemlidir.
- *Cis* izomerler aktif olan formdur. *Trans* izomerler tıbbi olarak inaktiftir. *Trans* izomerlerin inaktivasyonu, DNA' ya bağlanma şeklinin bir fonksiyonu olarak düşünülmektedir.

- Aktif bileşikler, *cis* konfigürasyona sahip, iki tane tek dişli veya bir tane çift dişli taşıyıcı ligand içermelidir.
- Ligandlar, komplekslerin gösterdikleri toksik etkilerden sorumludur. Ayrılan gruplar ne çok güçlü ne de çok zayıf bağlanmalıdırlar. Güçlü bağlandıklarında toksik etki artmaktadır. Zayıf bağlandıklarında ise antitümör etki azalmaktadır. Buna rağmen, malonat gibi dikarboksilat ligandları taşıyan kompleksler aktiftir. Sekonder veya tersiyer amin gruplarını taşıyan kompleksler, primer amin gruplarına göre daha aktiftir. Fakat bu farkın nedeni bilinmemektedir. Karboplatin ve sisplatin arasındaki toksisite farkı, metal-ligand bağ gücü farklılığına bir örnektir.
- Nötral türler daha aktiftir. Çünkü hücre membranından pasif difüzyonla geçebilmektedirler. Yüklü türler ise aktif iyon transfer mekanizmasını kullanmadan hücre duvarını geçemezler.

Ancak, son yıllarda yukarıda verilmiş olan genel formüle uymayan ve serbest N-H kalıntısı taşımayan antitümör etkili platin komplekslerinin sentezlendiği görülmektedir.²⁰³

Pt(II) kompleksleri için belirtilen yapı etki ilişkisi, Pt(IV) komplekslerinin etkisinin belirlenmesi için de önemlidir. Ayrıca eksen ligandın yapısı ve indirgenme hızı Pt(IV) kompleksinin antikanser etkisini belirlemektedir.



III. DENEYSEL KISIM

III.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

III.1.1. Materyal

Çalışmada kullanılan çözücüler teknik veya analitik niteliktedir (Merck veya Aldrich). Sentez başlangıç maddeleri olarak 1,2-fenilendiamin, 4-kloro-1,2-fenilendiamin, glikolik asit, potasyum tetrakloroplatinat, potasyum iyodür, hidrojen peroksit, hidroklorik asit, dimetilsülfoksit, asetik asit, asetik asit anhidriti, etanol, metanol, aseton ve eter kullanıldı.

Bileşiklerin infrared spektrumlarının alınmasında spektral saflıkta potasyum bromür, ¹H-NMR spektrumlarının alınmasında dimetilsülfoksit-d₆, ince tabaka kromatografisi (İTK) çalışmalarında Kieselgel 60 F₂₅₄ ile 0.2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plaklar kullanıldı. Lekelerin belirlenmesi amacıyla UV ışığı, metalik iyot ve Dragendorff belirteci kullanıldı.

III.1.2. Yöntem

III.1.2.1. Taşıyıcı-ligand Olarak Kullanılan 2-Hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol Sentezi

III.1.2.1.1. 2-Hidroksimetilbenzimidazol Sentezi (Phillips Yöntemi⁴⁹) (Bileşik No: 6)

10.80 g (0.1 mol) 1,2-fenilendiamin ile 11.40 g (0.15 mol) glikolik asitin 100 mL 5 N hidroklorik asit içinde, geri çeviren soğutucu altında 5 saat süreyle magnetik karıştırıcılı ısıtıcıda ısıtılıp karıştırılmasıyla elde edildi. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra reaksiyon karışımı bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Bu sürenin sonunda buz banyosu içine alınan reaksiyon karışımına sodyum bikarbonat ilave edilerek bileşik bazı halinde çöktürüldü. Oluşan çökelek süzülüp, turnusol kağıdında nötr reaksiyon verinceye kadar buzlu su ile yıkandı. Su-etanol çözücü sisteminden kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakum etüvünde kurutuldu.

III.1.2.1.2. 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol Sentezi (Phillips Yöntemi⁵²) (Bileşik No: 12)

14.25 g (0.1 mol) 4-kloro-1,2-fenilendiamin ile 11.40 g (0.15 mol) glikolik asitin 200 mL 5 N hidroklorik asit içinde, geri çeviren soğutucu altında 10 saat süreyle magnetik karıştırıcılı ısıtıcıda ısıtılıp karıştırılmasıyla elde edildi. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra reaksiyon karışımı bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Bu sürenin sonunda buz banyosu içine alınan

reaksiyon karışımına sodyum bikarbonat ilave edilerek bileşik bazı halinde çöktürüldü. Oluşan çökelek süzülüp, turnusol kağıdında nötr reaksiyon verinceye kadar buzlu su ile yıkandı. Su-etanol çözücü sisteminden kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakum etüvünde kurutuldu.

III.1.2.2. 2-Hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol Taşıyıcı-ligandlarının Platin(II) Kompleklerinin Sentezi

III.1.2.2.1. *cis*-[Dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)] ve

***cis*-[Dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)] Sentezi (Bileşik No: 1, 7)**

1.8 mmol taşıyıcı-ligand olarak 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol 15 mL etanol içinde çözüldü. Daha sonra etanolde çözünürlüğü olmayan potasyum tetrakloroplatinatın çökmesini önlemek için ligandın etanoldeki çözeltisine 5 mL su ilave edildi. 1 mmol potasyum tetrakloroplatinat berrak bir çözelti elde edilebilecek kadar az miktarda suda çözüldü ve ligand çözeltisi üzerine 30 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımları ilk 1-2 saat oda sıcaklığında, daha sonra 60 °C' lik su banyosu içinde değişik sürelerde magnetik karıştırıcı üzerinde ısıtılıp karıştırıldı. Bu süre içinde reaksiyon ortamının pH' sı kontrol edildi ve 0.1 M sodyum bikarbonat çözeltisi ile pH 8' e ayarlandı. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Bu çökelek sırayla su, etanol ve eter ile yıkanarak temizlenip vakum etüvünde kurutuldu.

III.1.2.2.2. *cis*-[Diiyodo-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)]

***cis*-[Diiyodo-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)] Sentezi (Bileşik No: 2, 8)**

4.08 mmol potasyum iyodür ve 1.02 mmol potasyum tetrakloroplatinatın 60 °C' lik su banyosunda yirmi dakika ısıtılması ile elde edilen potasyum tetraiyodoplatinat bileşiği üzerine 2.03 mmol taşıyıcı-ligand 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol 15 mL etanolde içerisinde çözülerek 30 dakikada ilave edildi. Reaksiyon karışımları ilk 1-2 saat oda sıcaklığında, daha sonra 60 °C' lik su banyosu içinde değişik sürelerde magnetik karıştırıcı üzerinde ısıtılıp karıştırıldı. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Bu çökelek sırayla su, etanol ve eter ile yıkanarak temizlenip vakum etüvünde kurutuldu.

III.1.2.3. 2-Hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol Taşıyıcı-ligandlarının Pt(IV) Kompleklerinin Sentezi

III.1.2.3.1. *cis*-[Tetrakloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(IV)] ve

***cis*-[Tetrakloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(IV)]**

Sentezi (Bileşik No: 3, 9)

Sentez edilmek istenen Pt(IV) kompleksine göre seçilen 0.1 mmol *cis*-[dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(II)] veya *cis*-[dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(II)] kompleksi 8.3 mmol asetik asit, 0.08 mmol asetik asit anhidriti ve 0.4 mmol hidrojen peroksit ilave edilerek oluşan

süspansiyon 60 °C' lik su banyosunda 1 gün ısıtılıp karıştırıldı. Elde edilen diasetilli komplekse % 15' lik hidroklorik asit çözeltisi ilave edilerek su banyosu içinde 60 °C' de ısıtılarak en az 3 gün magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Bu çökelek sırayla su, metanol, aseton ve eter ile yıkanarak temizlenip vakum etüvünde kurutuldu.

III.1.2.3.2. *cis, trans, cis*-[Dikloro-dihidroksi-di(2-hidroksimetilbenzimidazol) Platin(IV)] ve *cis, trans, cis*-[Dikloro-dihidroksi-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetil benzimidazol)Platin(IV)] Sentezi (Bileşik No: 4, 10)

Sentez edilmek istenen Pt(IV) kompleksine göre seçilen 0.25 mmol *cis*-[dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(II)] veya *cis*-[dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(II)] kompleksi üzerine 1.17 mmol hidrojen peroksit porsiyonlar halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımının 60 °C' lik su banyosunda istenilen bileşiğe göre değişen sürelerde ısıtılıp karıştırıldı. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Bu çökelek sırayla su, metanol, aseton ve eter ile yıkanarak temizlenip vakum etüvünde kurutuldu.

III.1.2.3.3. *trans, cis, cis*-[Diasetato-dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(IV)] ve *trans, cis, cis*-[Diasetato-dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetil benzimidazol)Platin(IV)] Sentezi (Bileşik No: 5, 11)

Sentezlemek istenilen Pt(IV) kompleksine göre seçilen 0.26 mmol *cis*-[dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(II)] veya *cis*-[dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Pt(II)] kompleksi üzerine 8.3 mmol asetik asit, 0.08 mmol asetik asit anhidriti ve 0.4 mmol hidrojen peroksit ilave edilerek 60 °C' lik su banyosunda istenilen bileşiğe göre değişen sürelerde ısıtılıp karıştırıldı. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Bu çökelek sırayla su, metanol, aseton ve eter ile yıkanarak temizlenip vakum etüvünde kurutuldu.

III.2. ANALİTİK ÇALIŞMALAR

III.2.1. Erime Noktası Tayini

Sentezi tamamlanan bileşiklerin erime noktaları, Electrothermal 9300 erime derecesi tayini cihazı ile belirlendi ve değerler düzeltilmeden verildi.

III.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

III.2.2.1. Materyal

Plaklar : İnce Tabaka Kromatografisinde Kieselgel 60 F₂₅₄ ile 0.2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plaklar kullanıldı.

Çözücü sistemleri : Sentezi yapılan bileşiklerin İTK kontrollerinde;

- φ Kloroform : metanol (80:20)
- φ Diklorometan : metanol (80:20)
- φ Etilasetat : asetik asit : su (60:20:20) kullanıldı.

Lekelerin belirlenmesi : Kromatografi plaklarında sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığı, metalik iyot ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı.

III.2.3. Elementel Analizleri

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri (C, H, N), TÜBİTAK (Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu) Enstrümental Analiz Laboratuvarı'nda Leco-932 Elementel Analiz Tayin Cihazı kullanılarak yapıldı.

Sentezlenen komplekslerin bazılarının kristal yapısındaki su, etanol ve aseton miktarı elementel analiz verilerinden yararlanılarak hesaplandı.

III.2.4. Spektroskopik Kontroller

III.2.4.1. IR Spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, potasyum bromür ile 10 t/cm³ basınçta hazırlanan, yaklaşık % 1 oranında madde içeren pelletler kullanılarak, Pelkin Elmer 1330 FT-IR Spektrometresi ve Bruker Vector 22 IR (Opus Spectroscopic Software Version 2.0) Spektrometresinde alındı ve dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirildi.

III.2.4.2. ¹H-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, TÜBİTAK (Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu) Enstrümental Analiz Laboratuvarı'nda dimetilsülfoksit-d₆ içindeki çözeltileri ile Bruker 400 MHz FT-NMR Spektrometresinde ve Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde dimetilsülfoksit-d₆ içindeki çözeltileri ile Bruker-Spectrospin AVANCE DPX 400 MHz NMR Spektrometresinde alınıp kayma değerleri δ skalasında değerlendirildi. Eşleşme sabitleri Hz olarak verildi. Sentezlenen komplekslerin yapısındaki -OH ve -NH gruplarına ait protonların D değişimi yapıldı.

III.3. BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

III.3.1 Materyal

III.3.1.1. Hücre Kültürü

HeLa (Serviks Adenokarsinom) Hücre Hattı

Tip: Epitelyal, Pasaj No: 37, HUKUK No: 90061901

MCF-7 (Meme Kanseri) Hücre Hattı

Tip: Epitelyal, Pasaj No: 28, HUKUK No: 00092502

HeLa (Serviks Adenokarsinom) Hücre Kültürü, Ankara Üniversitesi

Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı koleksiyonundan, *MCF-7 (Meme Kanseri) Hücre Kültürü* T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Ankara Şap Enstitüsü Müdürlüğü'nden temin edildi. Çalışmalar Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı.

III.3.1.2. Besi Ortamı

Hücrelerin üreme ve fonksiyonlarını yerine getirmesi için besiy ortamı olarak Dulbecco's Minimal Essential Medium (DMEM; Seromed, Almanya) kullanıldı.

III.3.1.3. Hücre Kültürünün İdamesi

Hücreler test ortamına aktarılncaya kadar DMEM içinde;

- % 10 Fötal Dana Serum (FDS; Biochrom, Almanya)
- 100 IU/mL Penisilin G
- 100 mg/mL Streptomisin

içeren ortamda idame edildi.

III.3.2. Yöntem

III.3.2.1. Platin(II) ve Platin(IV) Komplekslerinin ve Ligandlarının *İn Vitro* Sitotoksik Etkilerinin Test Edilmesi

Bu çalışmada sentezlenen komplekslerin ve ligandların testleri, 96 (12x8) gözlü hücre kültürü pleytlerinde (Greiner GmbH, Almanya) gerçekleştirildi. Bu amaçla kullanılan hücre kültürü, ürettiği kültür ortamından Tripsin (Bibco Life Technologies, UK) : Versen (% 0.05:% 0.02) yardımıyla kaldırıldıktan sonra % 10 FDS içeren DMEM içinde mikroskobik alanda 18-22 hücre olacak şekilde sulandırıldı. Bu hücre süspansiyonu, kültür pleytinin gözlerine 100 µL hacimde çok kanallı otomatik pipet (Titertek, Finlandiya) yardımı ile dağıtılarak pleyt % 5 CO₂ içeren etüvde (Sanyo, Japonya) 1 gün süreyle inkube edildi. Süre sonunda hücrelerin üzerini örten kültür ortamı aspire edilerek uzaklaştırıldı. Daha sonra, çözücü olarak dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılarak hazırlanan, platin komplekslerinin değişik konsantrasyonlarındaki (0.5, 1, 5, 10, 20, 40 ve 80 µM) çözeltileri, 0.2 nm por çaplı membran filtrelerden (Milipore, USA) süzülerek steril edildikten sonra 100 µL hacimde hücre yüzeyine

ilave edildi. Platin komplekslerinin çözeltileri hazırlanırken çözücü olarak kullanılan DMSO' in toplam miktarı, toplam kültür ortamının % 0.1' i (h/h) kadardır.

Bu test sistemi ile her bir platin kompleksi ve ligand için sekiz göz kullanıldı ve aynı pleytte baştaki ve sondaki sekizer göz hücre kültürü kontrolü ve sekiz gözlü bir sütun hücre gelişimi üzerindeki etkisini test etmek amacı ile DMSO için ayrıldı. Ayrıca, test sisteminin kontrolü için de bir kontrol pleyti kullanıldı. İnokulasyonu yapılan pleytler tekrar % 5 CO₂ etüvde 72 saat için ileri inkubasyona alındı. İnkuvasyon süresince hücrelerin günlük takibi doku kültürü mikroskobu (Olympus, Japonya) yardımıyla yapıldı.

III.3.2.2. Hücrelerin Fiksasyonu ve Boyanması

İnkubasyon sürelerini tamamlayan eş konsantrasyonlu pleytler, etüvden çıkartılarak üzerlerindeki platin içeren besi ortamı uzaklaştırıldı. Daha sonra hücreler 100 µL % 2-3 glutardialdehit ile pleyt zeminine en az 30 dakika süre ile fikse edildi. Fiksasyon süresi tamamlanan pleytlerin içindeki glutardialdehit hücre yüzeyinden aspire edildi ve yerine 150 µL soğuk fosfat tamponlu tuz solüsyonu (PBS) konulup, boyama işlemine kadar buzdolabı sıcaklığında saklandı.

Boyama işlemi kristal viyole/su (% 0.35, a/h) ile yapıldı. Bu amaçla PBS uzaklaştırıldıktan sonra pleytin her gözüne kristal viyole boyasından

50 µL hacimde konuldu. Oda sıcaklığında 30 dakika bekleme işleminden sonra hücreleri boyanan kristal viyolenin fazlası PBS ile uzaklaştırıldı.

III.3.2.3. Testin Değerlendirilmesi

Hücreye entegre olan kristal viyole, % 70 (h/h) etanol ilavesi ile tekrar çözülerek süratle 492 nm dalga boylu spektrofotometrede her gözdeki ışık geçirgenliği okundu. Bu amaçla Titertek Multiscan Plus MKII okuyucusundan yararlanıldı. Elde edilen sonuçlar farklı konsantrasyonlardaki platin kompleksleri ile 72 saat inkube edilen hücre yoğunluğunun karşılaştırmalı olarak incelenmesi ile değerlendirildi. Platin komplekslerinin etkileri aşağıda verilen denkleme göre *T/C* olarak değerlendirildi.

$$[\%] \ T/C = [(T-C_0) / (C-C_0)] \times 100$$

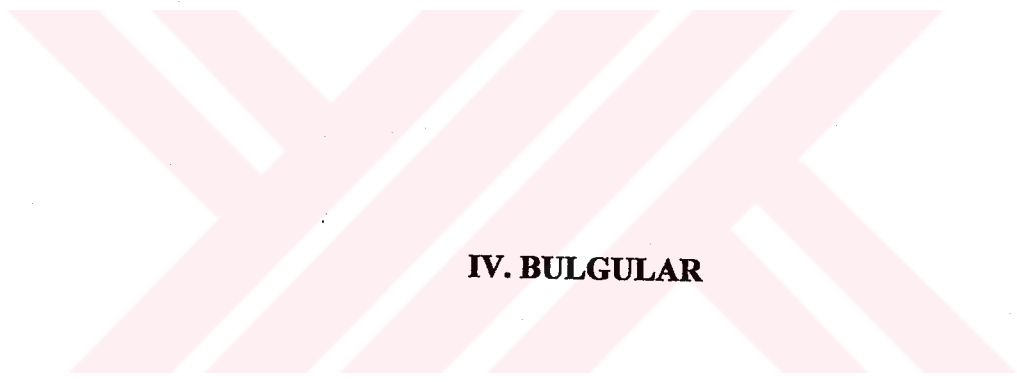
Bu eşitliğe göre

T: platin kompleksleri ve ligand ile muamele edilen hücrelerin ortalama absorbansı,

C: kontrol gözlerindeki hücrelerin ortalama absorbansları,

C₀: t=0 anında kontrol pleytindeki hücrelerin ortalama absorbansıdır.^{204,205}

In vitro antitümör aktivite çalışmaları en az iki defa tekrarlanmış ve test sonuçları bu çalışmaların ortalaması alınarak elde edilmiştir.

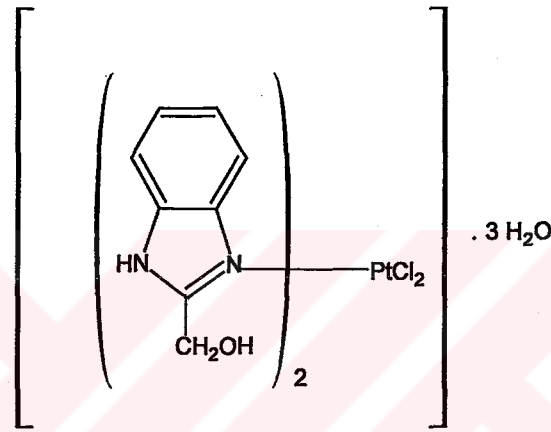


IV. BULGULAR

IV.1. KİMYASAL BULGULAR

IV.1.1. *cis*-[Dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)].3H₂O

[PtL¹₂Cl₂]. 3H₂O (Bileşik No:1)



0.62 g (4.2 mmol) 2-hidroksimetilbenzimidazol, 1 g (2.4 mmol) potasyum tetrakloroplatinat kullanılarak ve etanol-su karışımı içinde 11 gün 50 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.34 g saf ürün elde edildi.

Verim : % 25

Erime Noktası : > 400 °C

Elementel Analiz : C₁₆H₁₆Cl₂N₄O₂Pt . 3H₂O

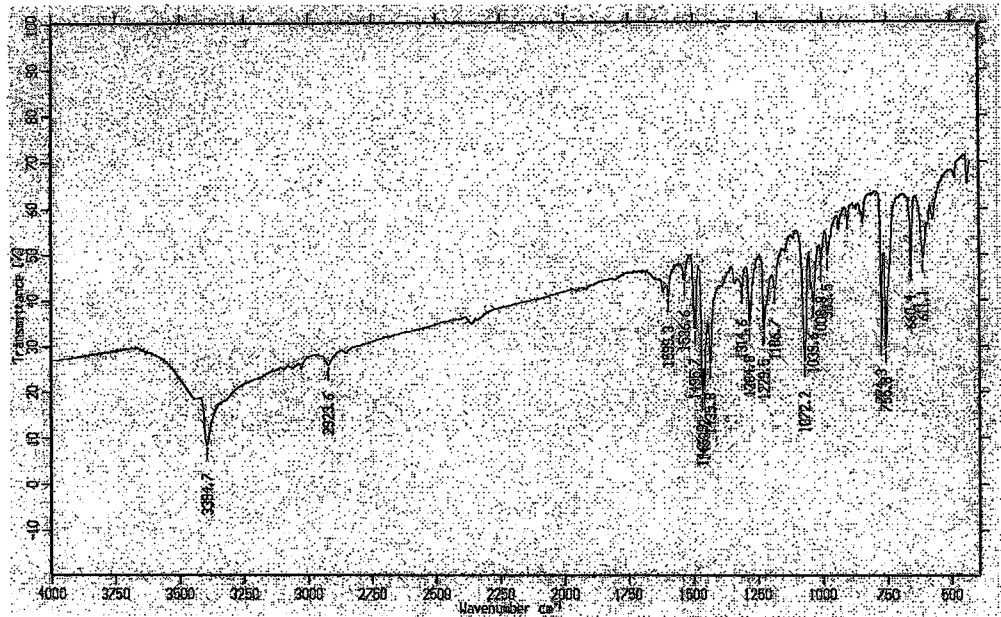
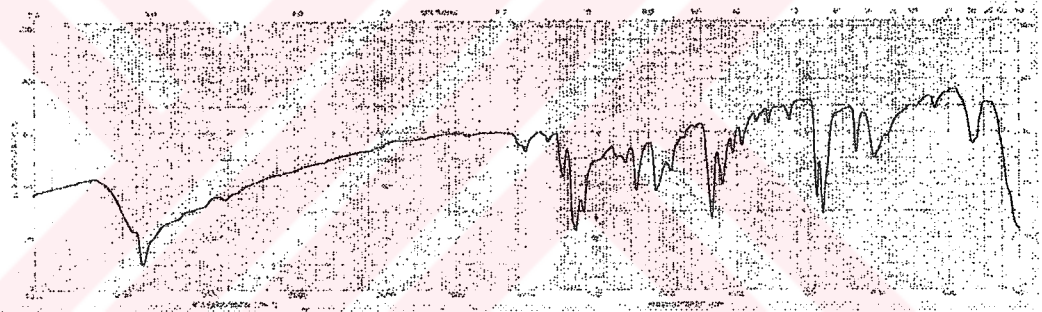
	% C	% H	% N
Hesaplanan	31.18	3.60	9.09
Bulunan	30.12	3.02	9.30

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

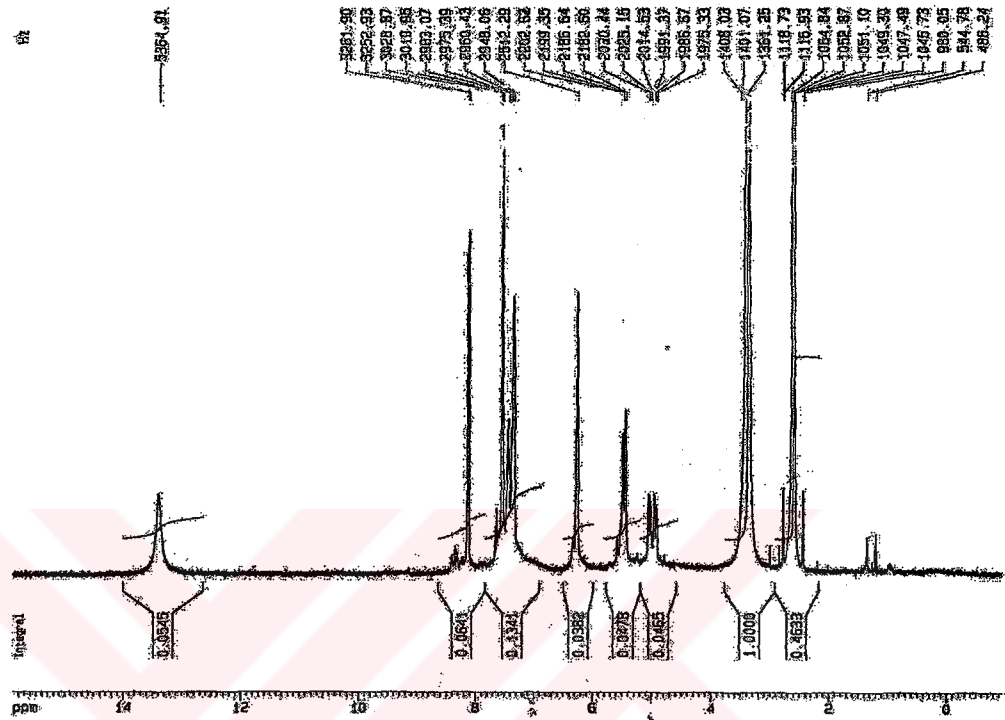
3443-2924 (N-H, O-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1621-1500 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 755 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim), 330 ve 318 (Pt-Cl gerilim, omuz).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

5.07-4.92 ve 5.50-5.45 (m, 4H, 2x -CH₂-), 6.28 (s, 2H, 2x O-H, D değişimi yapılmıştır), 7.57-7.37 (m, 6H, ArH), 8.14 (d, J= 8.97 Hz, 2H, ArH), 13.41 (s, 2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır).



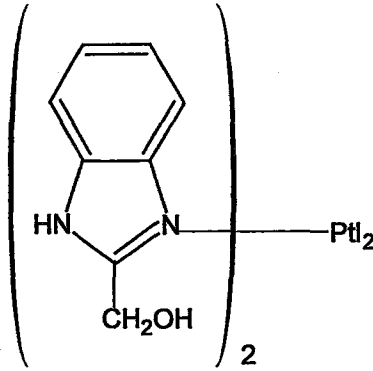
Şekil 10 Bileşik 1' in IR Spektrumu



Şekil 11 Bileşik 1' in ^1H -NMR spektrumu

IV.1.2. *cis*-[Diiyodo-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)] [PtL¹₂I₂]

(Bileşik No: 2)



0.678 g (4.08 mmol) potasyum iyodür ve 0.422 g (1.02 mmol) potasyum tetrakloroplatinatın 45 dakika 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılmasıyla elde edilen potasyum tetraiyodoplatinat üzerine 0.300 g (2.03 mmol) 2-hidroksimetilbenzimidazol ilave edilerek 3 gün süre ile 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.273 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 36

Erime Noktası : > 400 °C

Elementel Analiz : C₁₆H₁₆I₂N₄O₂Pt

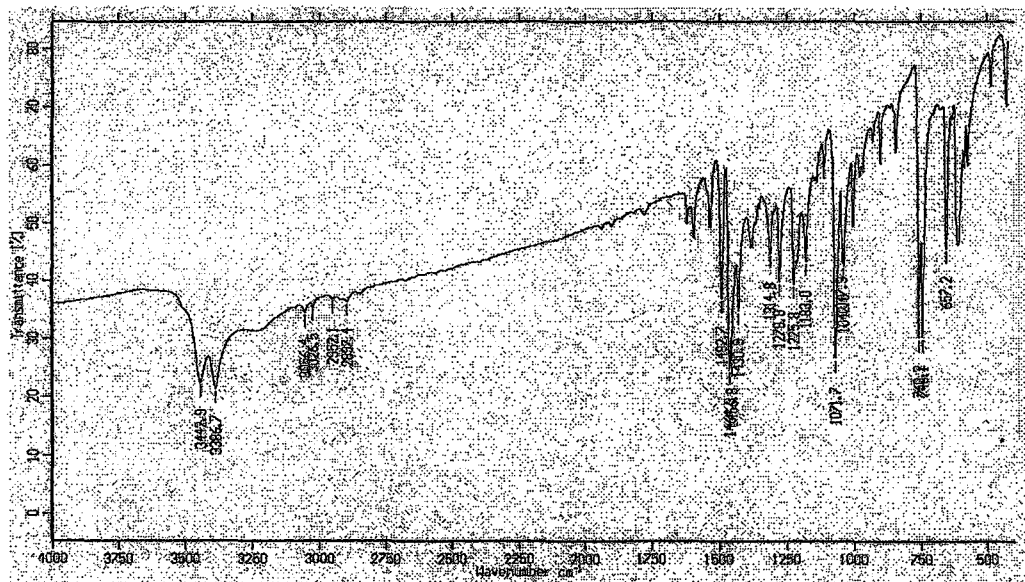
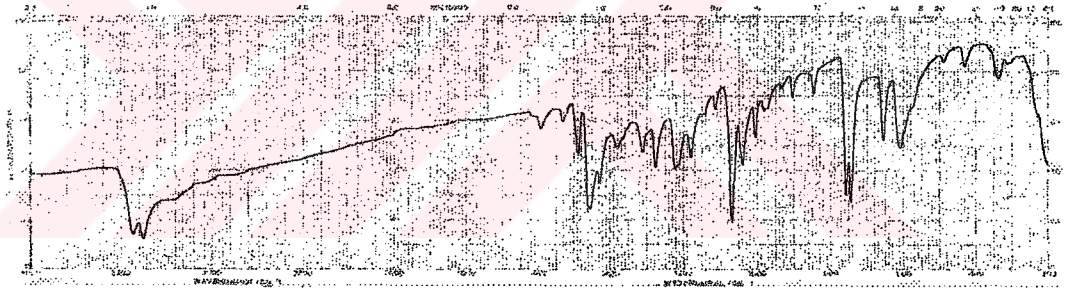
	% C	% H	% N
Hesaplanan	25.79	2.16	7.52
Bulunan	26.19	2.03	7.38

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

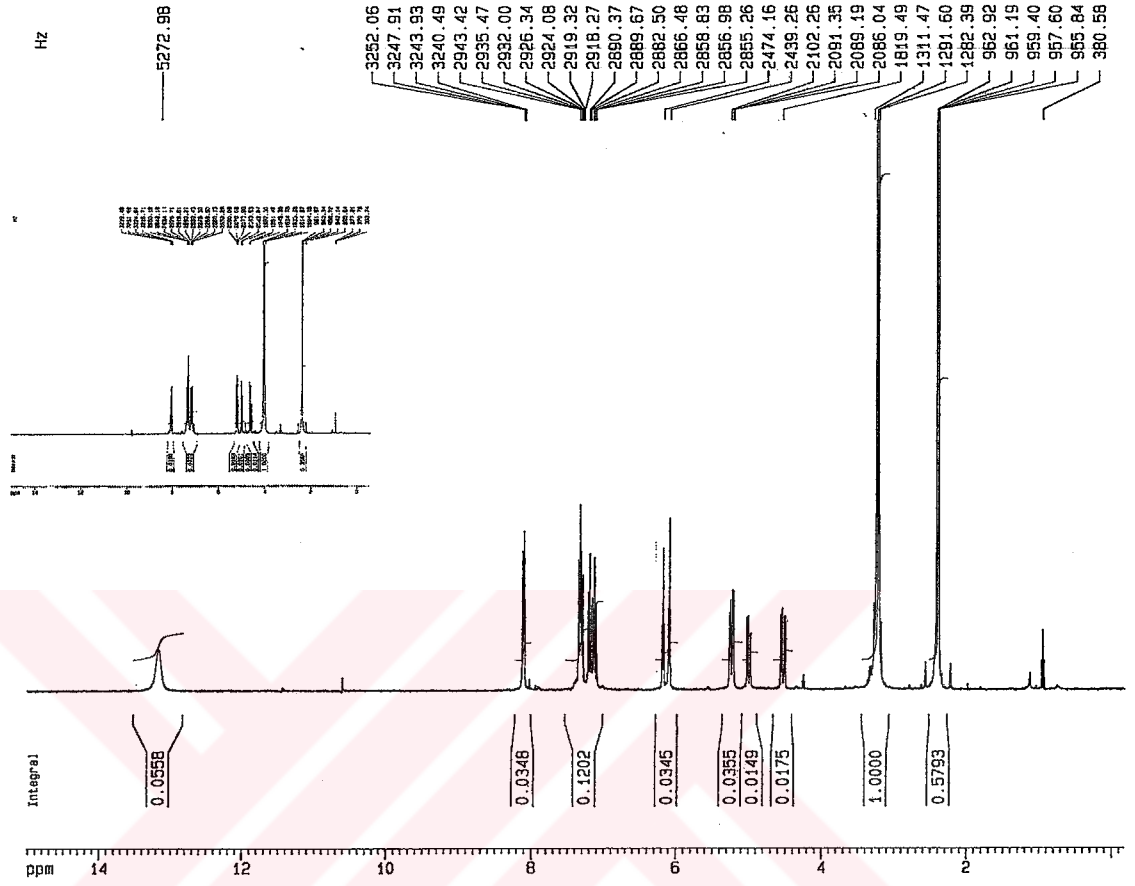
3442-2952 (N-H, O-H =C-H, C-H gerilimleri), 1620-1530 (Aromatik halka C=C, C=N gerilimleri), 746 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

4.56-4.51 (dd, $J=5.78$ Hz, ve 16.0 Hz, 1H, - CH_2 -), 5.02-4.97 (dd, $J=5.30$ Hz, ve 16.0 Hz, 1H, - CH_2 -), 5.27-5.21 (m, 2H, - CH_2 -), 6.10 (t, $J= 5.56$ Hz, 1H, O-H, D değişimi yapılmıştır), 6.18 (t, $J= 5.42$ Hz, 1H, O-H, D değişimi yapılmıştır), 7.36-7.12 (m, 6H, ArH), 8.13-8.00 (m, 2H, ArH), 13.18 (s, 2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır).



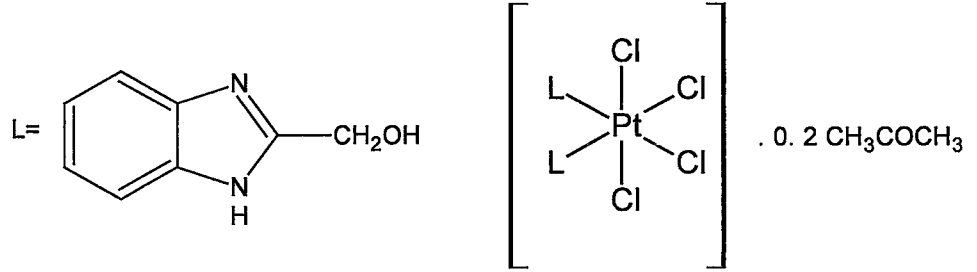
Şekil 12 Bileşik 2' nin IR spektrumu



Şekil 13 Bileşik 2' nin ^1H -NMR spektrumu ve D_2O değişim ^1H -NMR spektrumu

IV.1.3. *cis*-[Tetrakloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(IV)].0.2

CH₃COCH₃ [PtL₂Cl₄]. 0.2 CH₃COCH₃ (Bileşik No:3)



0.060 g (0.10 mmol) *cis*-[dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazolPt(II)] üzerine 8.3 mmol asetik asit, 0.08 mmol asetik asit anhidriti ve 0.4 mmol hidrojen peroksit ilave edilerek 24 saat 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak elde edilen diasetilli kompleksin üzerine 0.48 mL % 15' lik hidroklorik asit çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.015 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 23

Erime Noktası : > 400 °C

Elementel Analiz : C₁₆H₁₆Cl₄N₄O₂Pt . 0.2 CH₃COCH₃

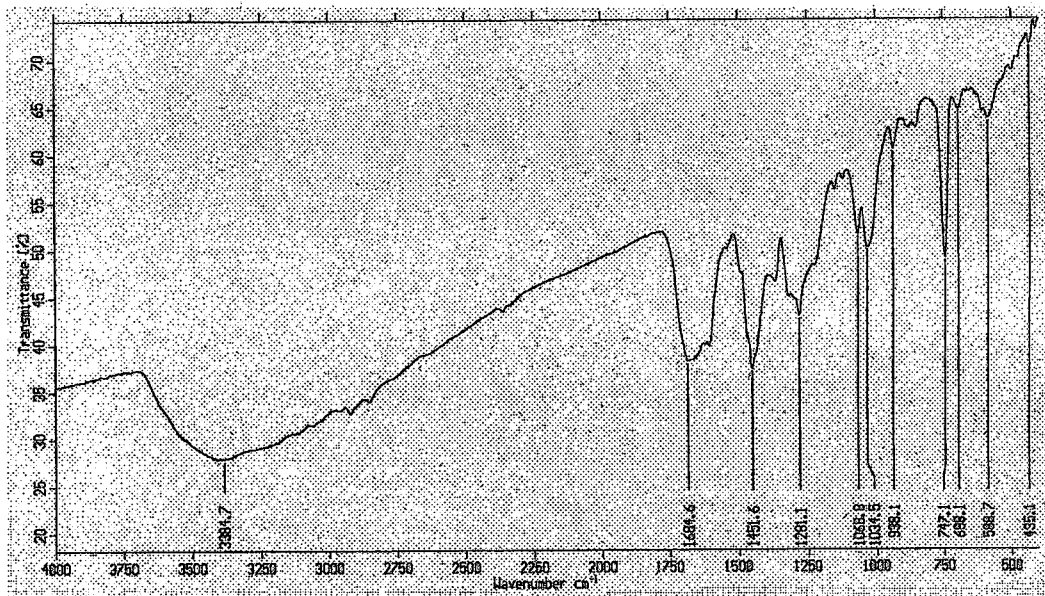
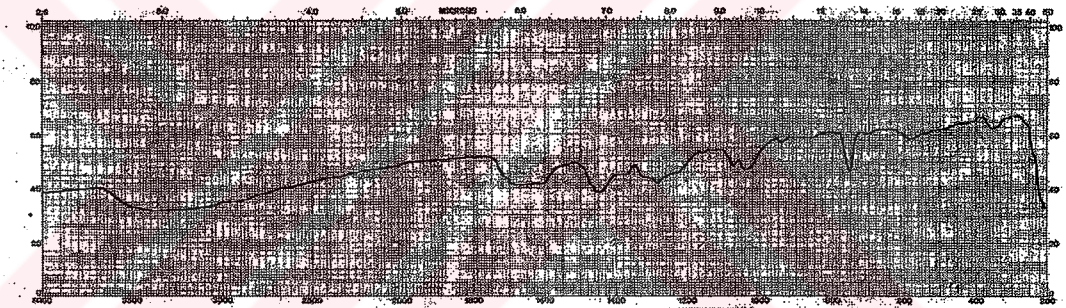
	% C	% H	% N
Hesaplanan	30.91	2.66	8.68
Bulunan	29.90	2.90	7.93

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

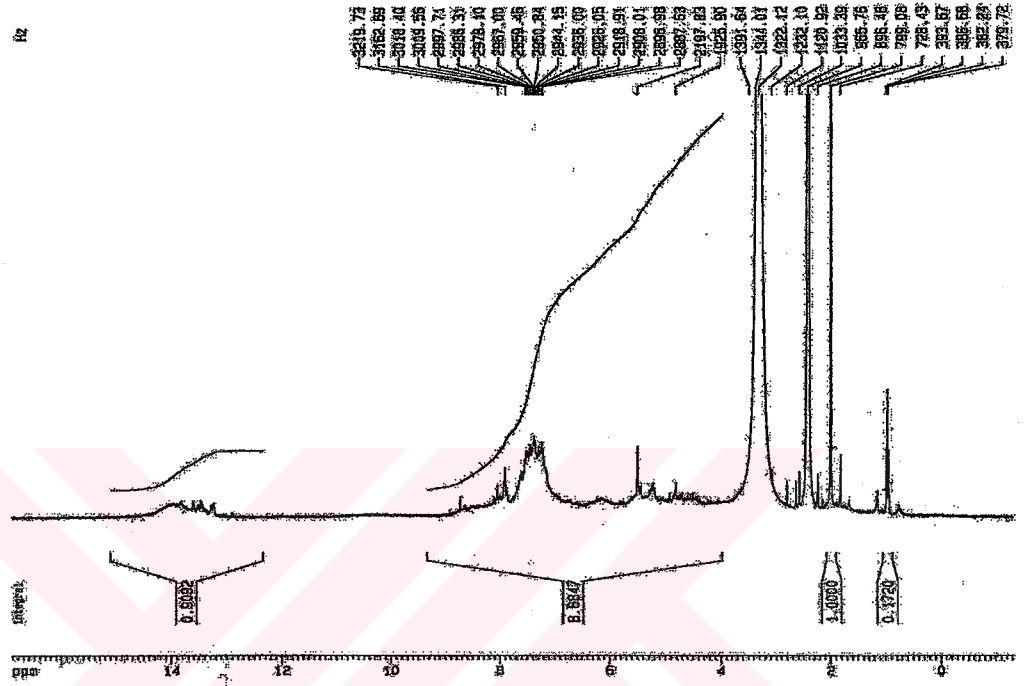
3650-2800 (O-H, N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1684 (C=O gerilim), 1600-1550 (Aromatik halka C=C, C=N gerilimleri), 747 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim), 340 (yayvan m, Pt-Cl gerilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

5.49-4.38 (m, 4H, 2x -CH₂-), 6.13 (yayvan s, 2H, 2x O-H, D değişimi yapılmıştır), 8.04-7.16 (m, 8H, ArH), 13.73 (yayvan m, 2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır). Bileşiğin kristal yapısında tuttuğu aseton 1.99 ppm de görülmektedir.



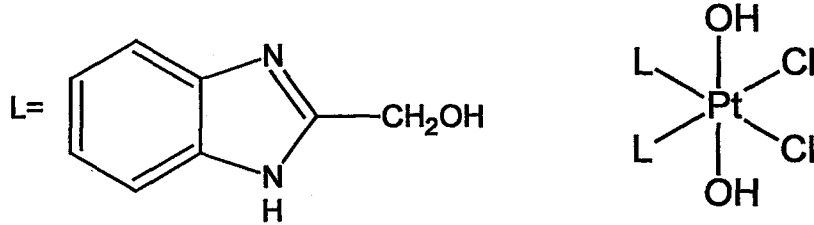
Şekil 14 Bileşik 3' ün IR spektrumu



Şekil 15 Bileşik 3' ün ^1H -NMR spektrumu

IV.1.4. *cis, trans, cis*-[Dikloro-dihidroksi-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)

Platin(IV)] [PtL¹₂Cl₂(OH)₂] (Bileşik No: 4)



0.140 g (0.35 mmol) *cis*-[dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazolPt(II)] üzerine 1.63 mmol hidrojen peroksit ilave edilerek 5 gün 60 °C'lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.096 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 46

Erime Noktası : > 400 °C

Elementel Analiz : C₁₆H₁₈Cl₂N₄O₄Pt

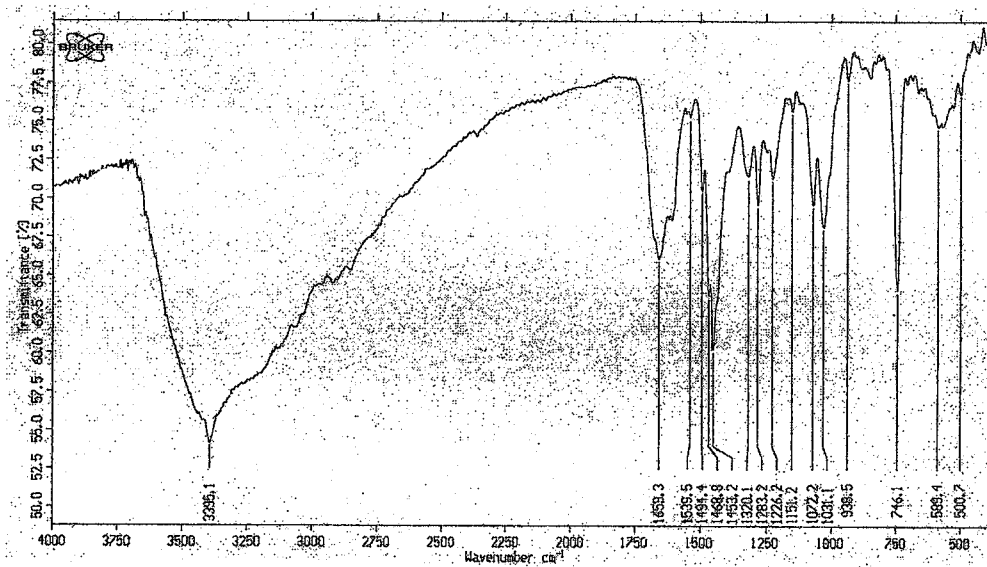
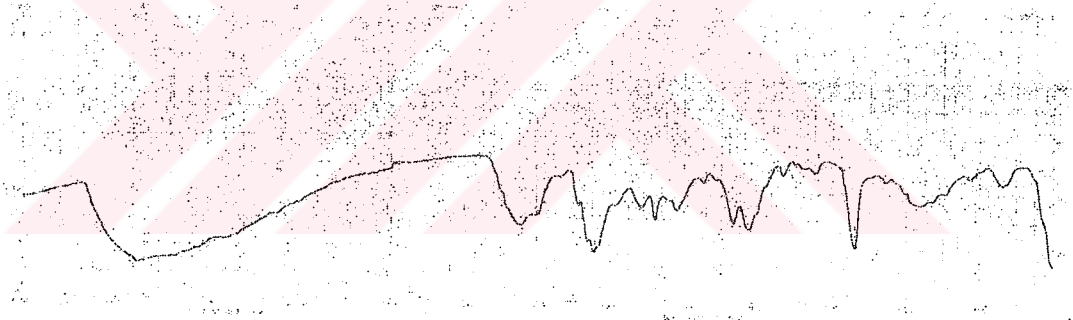
	% C	% H	% N
Hesaplanan	32.22	3.04	9.39
Bulunan	32.03	3.40	8.89

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

3660-2800 (O-H, N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1659 (Pt-OH eğilim) 1600-1539 (Aromatik halka C=C, C=N gerilimleri), 746 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim), 540 (Pt-O gerilim), 340 (yayvan m, Pt-Cl gerilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

2.74 (s, 1H, Pt-OH, D değişimi yapılmıştır), 2.89 (s, 1H, Pt-OH, D değişimi yapılmıştır), 5.37-4.20 (m, 4H, 2x -CH $_2$ -), 6.22 (yayvan s, 2H, 2x -OH, D değişimi yapılmıştır), 8.03-7.23 (m, 8H, ArH), 13.50 (s, 2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır).



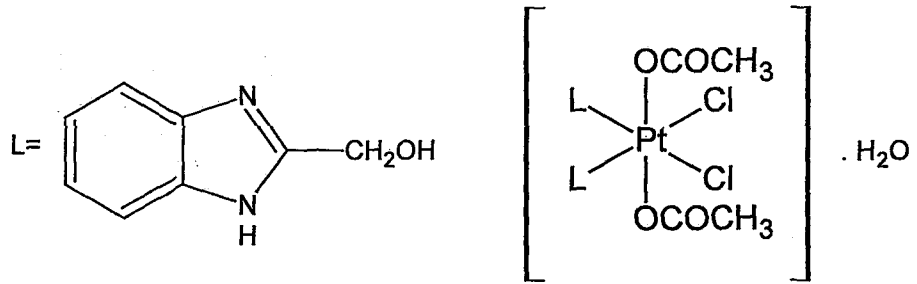
Şekil 16 Bileşik 4' ün IR spektrumu



Şekil 17 Bileşik 4' ün ^1H -NMR spektrumu

IV.1.5. *trans, cis, cis*-[Diasetato-dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazol)

Platin(IV)].H₂O [PtL¹₂Cl₂(OCOCH₃)₂].H₂O (Bileşik No: 5)



0.150 g (0.26 mmol) *cis*-[dikloro-di(2-hidroksimetilbenzimidazolPt(II)] üzerine 21.58 mmol asetik asit, 0.20 mmol asetik asit anhidriti ve 1.04 mmol hidrojen peroksit ilave edilerek 4 gün 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.03 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 17

Erime Noktası : > 400 °C

Elementel Analiz : C₂₀H₂₂Cl₂N₄O₆Pt . H₂O

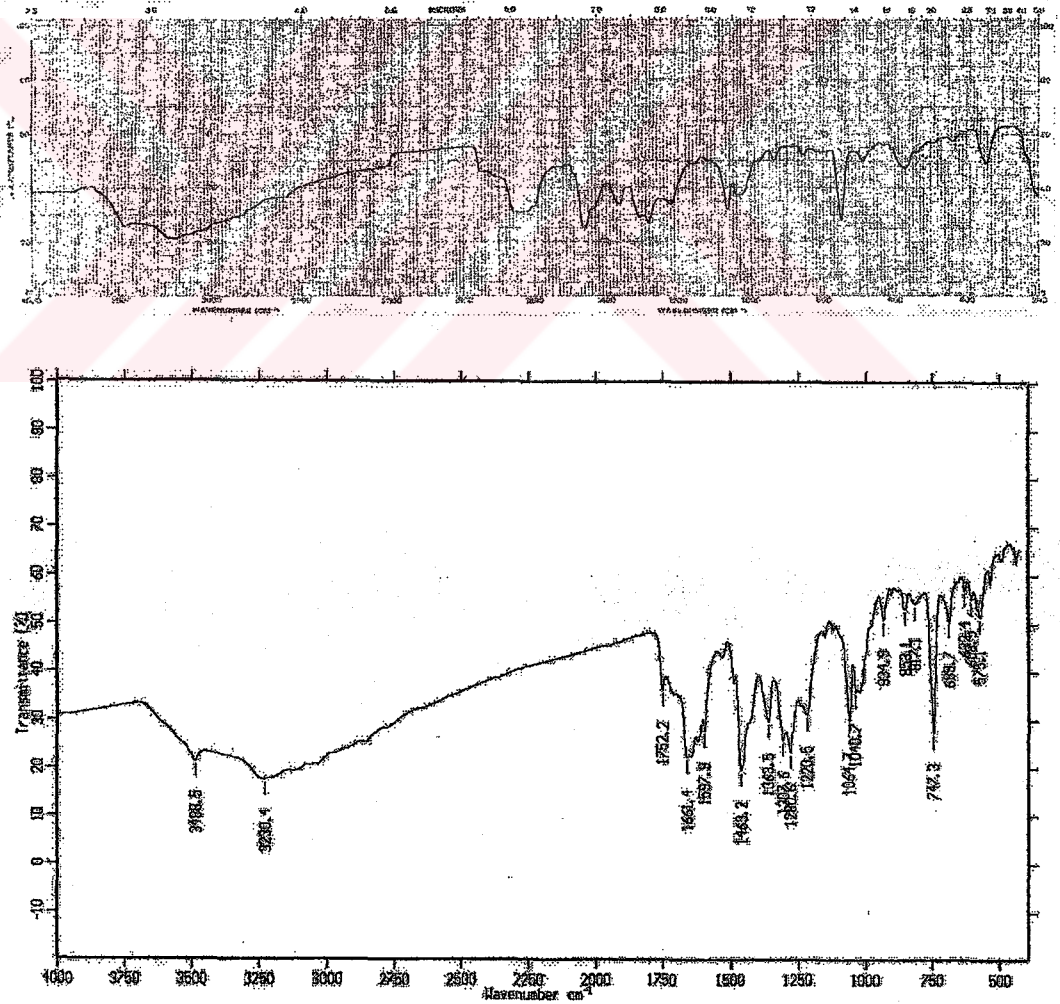
	% C	% H	% N
Hesaplanan	34.39	3.46	8.02
Bulunan	33.13	2.78	7.87

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

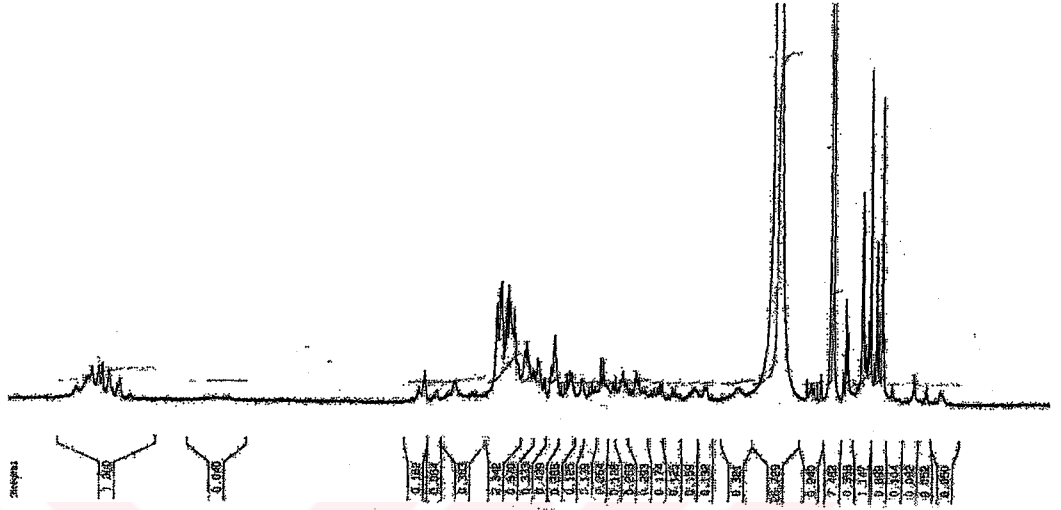
3489-2926 (O-H, N-H, =C-H, C-H gerilimleri), 1661 (C=O gerilim) 1600-1500 (Aromatik halka C=C, C=N gerilimleri), 747 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim), 530 (Pt-O gerilim), 339 (yayvan s, Pt-Cl gerilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

2.06-1.69 (m, 6H, 2x OCOCH₃), 8.80-4.20 (m, 14H, ArH, 2x -CH₂-, 2x O-H, O-H için D değişimi yapılmıştır), 13.62 (m, 2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır).

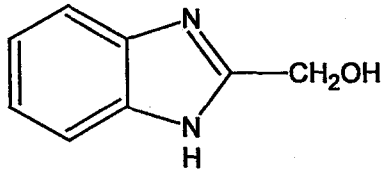


Şekil 18 Bileşik 5' in IR spektrumu



Şekil 19 Bileşik 5'in ^1H -NMR spektrumu

IV.1.6. 2-Hidroksimetilbenzimidazol (L^1) (Bileşik No: 6)



10.80 g (0.10 mol) 1,2-fenilendiamin ve 11.40 g (0.15 mol) glikolik asitin 100 mL 5 N hidroklorik asit çözeltisi içinde, geri çeviren soğutucu altında 5 saat süreyle ısıtılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, sudan kristallendirilerek 8.73 g saf bileşik elde edildi.

Verim : % 59

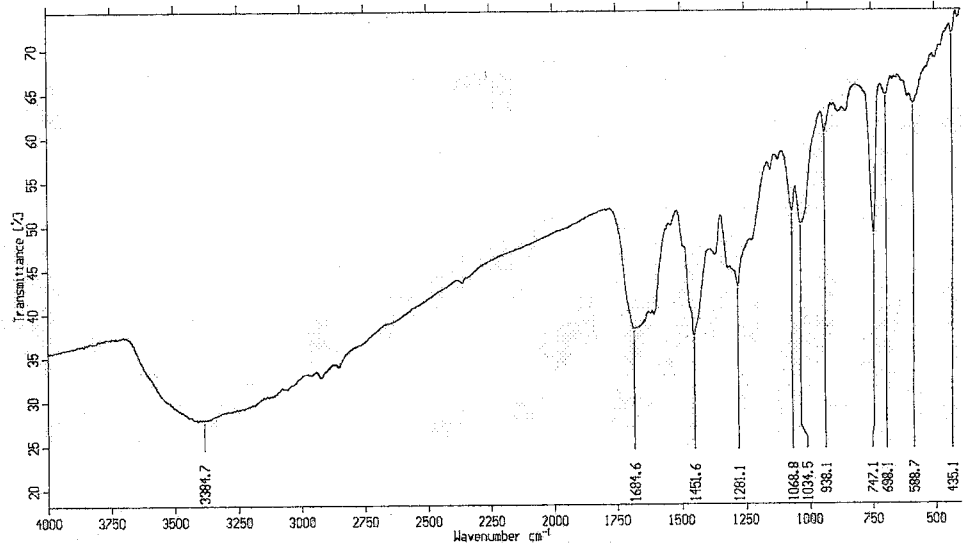
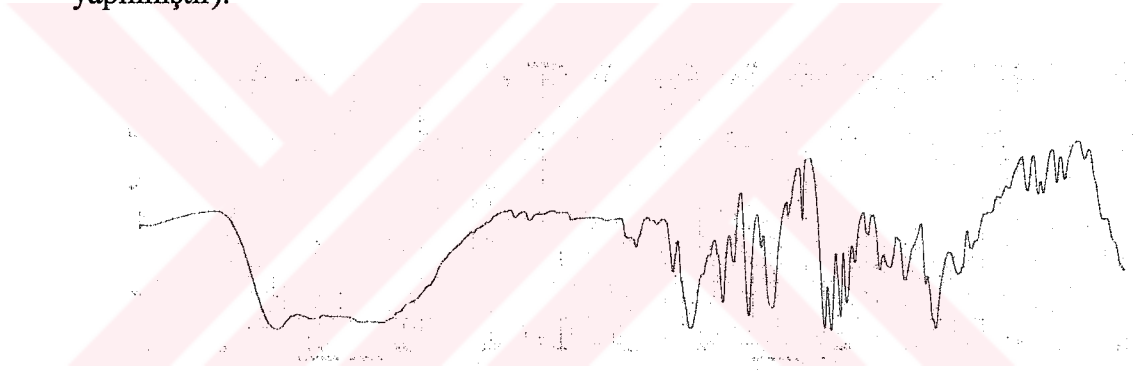
Erime noktası : 174 °C (Lit : 171-172 °C^{49,50}, 174-175 °C⁵⁶)

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

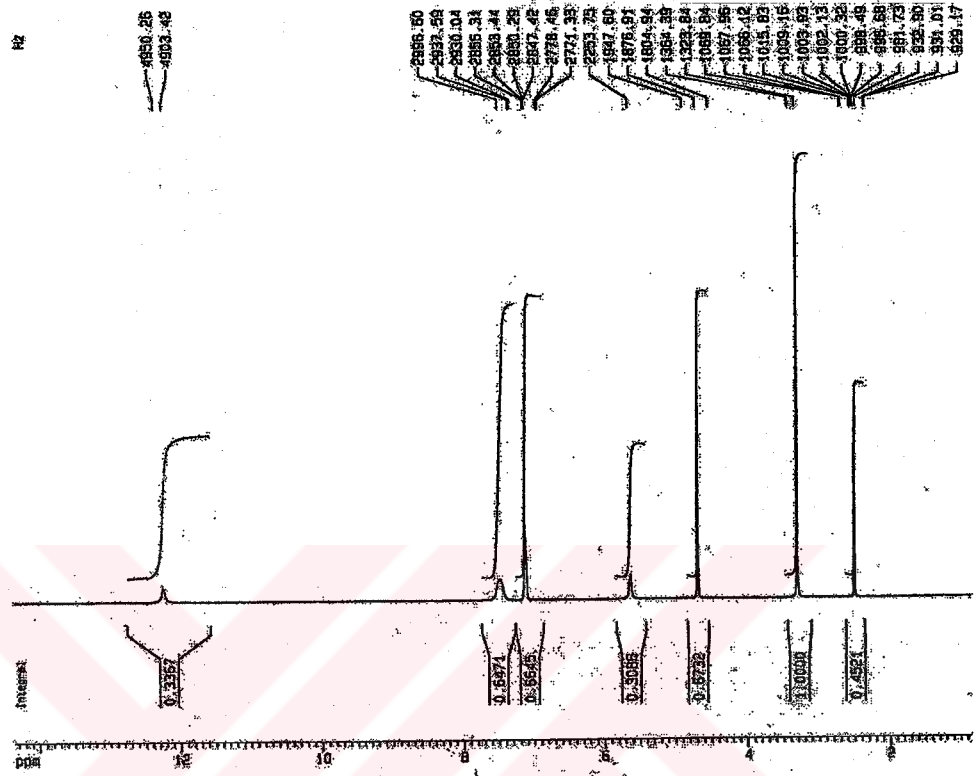
3400-2500 (N-H, O-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1615-1500 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 769-742 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

4.68 (s, 2H, -CH₂-), 5.53 (yayvan s, 1H, -OH, D değişimi yapılmıştır), 7.07-7.16 (m, 2H, ArH), 7.45-7.47 (m, 2H, ArH), 12.17 (s, 1H, N-H, D değişimi yapılmıştır).



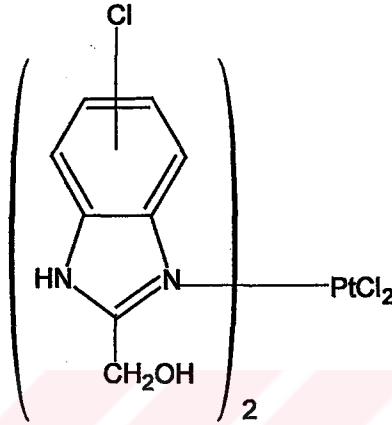
Şekil 20 Bileşik 6'nın IR spektrumu



Şekil 21 Bileşik 6' nın ^1H -NMR spektrumu

IV.1.7. *cis*-[Dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazolPlatin(II)]

[PtL²Cl₂] (Bileşik No: 7)



0.87 g (4.8 mmol) 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol, 1 g (2.4 mmol) potasyum tetrakloroplatinat kullanılarak ve etanol-su karışımı içinde 3 gün 70 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.62 g saf ürün elde edildi.

Verim : % 42

Erime Noktası : > 400 °C

Elementel Analiz : C₁₆H₁₄Cl₄N₄O₂Pt

	% C	% H	% N
Hesaplanan	30.44	2.23	8.87
Bulunan	32.09	2.97	8.80

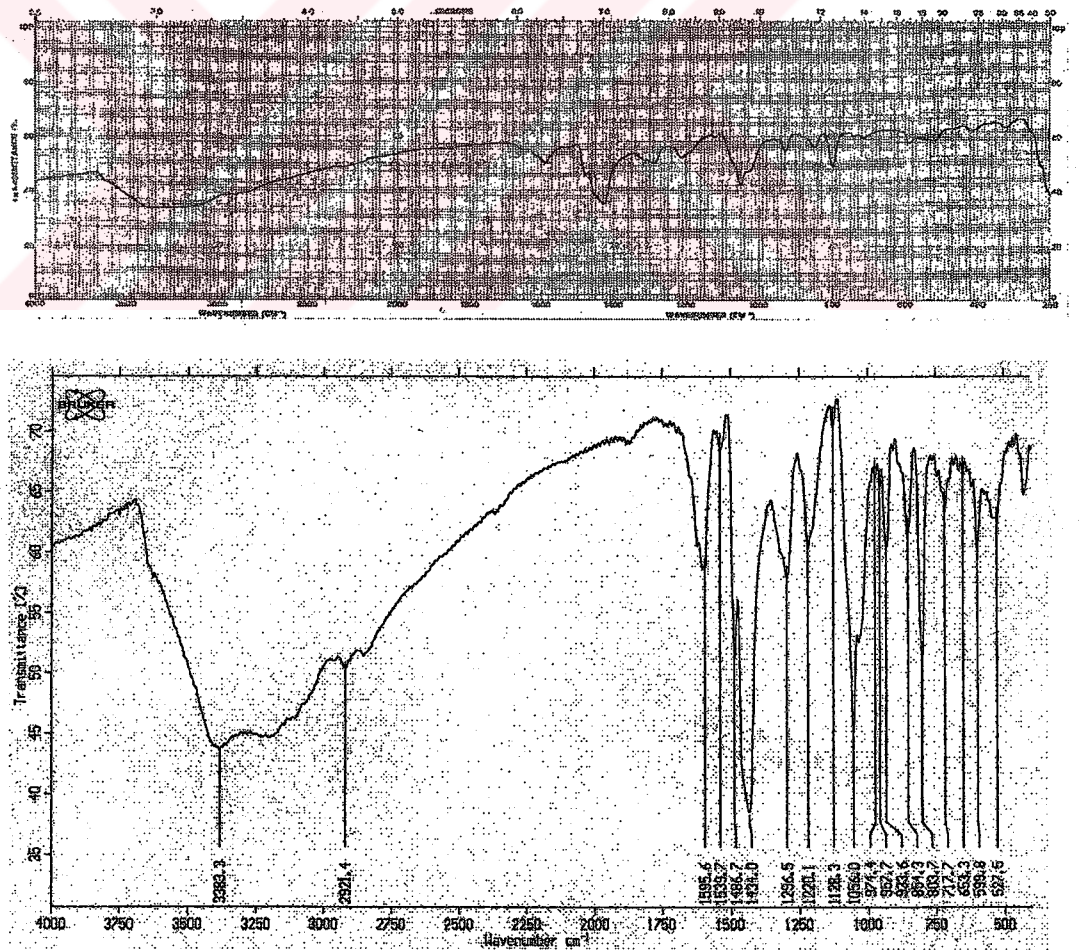
IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

3680-2921 (N-H, O-H, =C-H, C-H gerilimleri), 1610-1500 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 804 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim), 330 ve 310 (Pt-Cl gerilim, omuz).

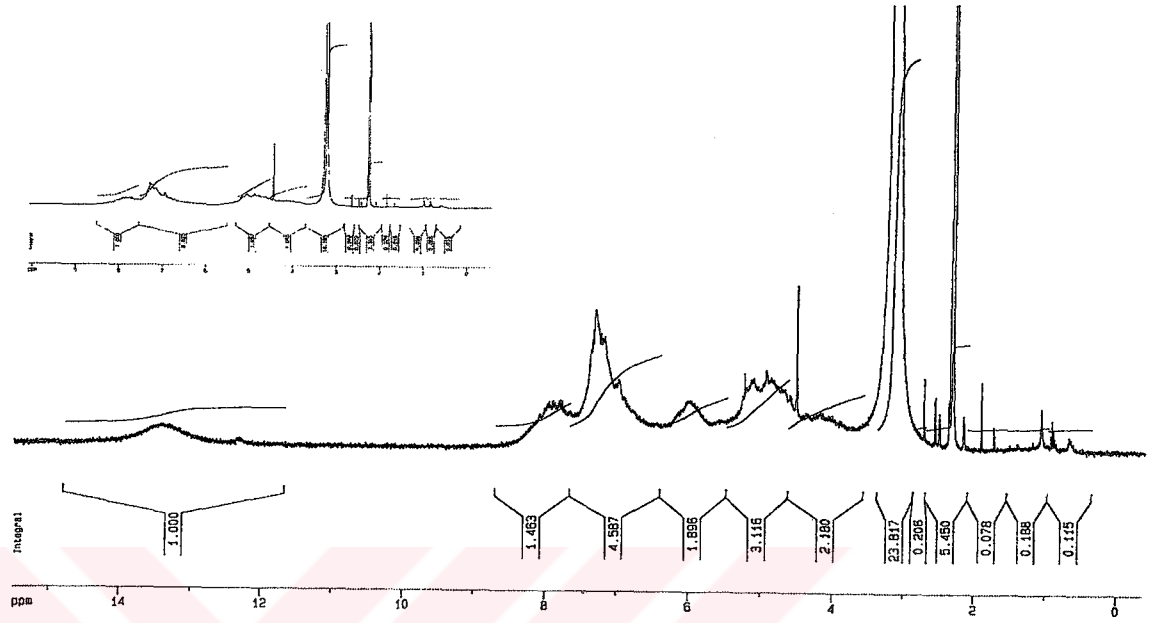
^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

5.25-4.00 (m, 4H, 2x -CH₂-), 6.02 (yayvan s, 2H, 2x O-H, D değişimi

yapılmıştır), 7.36-6.97 (m, 4H, ArH), 8.16-7.79 (m, 2H, ArH), 13.29 (yayvan s, 2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır).



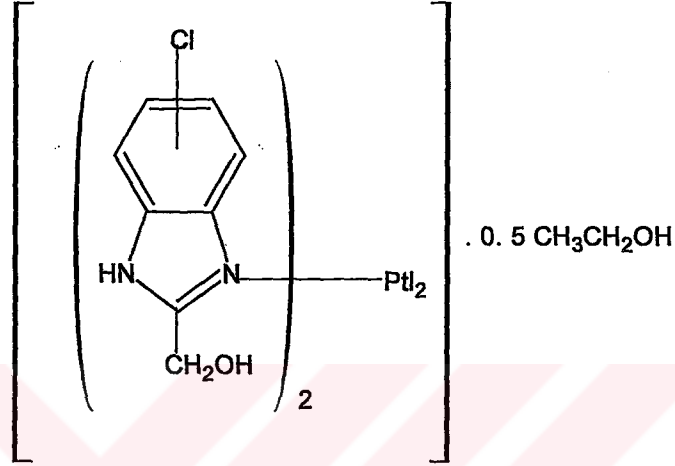
Şekil 22 Bileşik 7' nin IR spektrumu



Şekil 23 Bileşik 7' nin ^1H -NMR spektrumu ve D_2O değişim ^1H -NMR spektrumu

IV.1.8.cis-[Diiyodo-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)Platin(II)]

.0.5CH₃CH₂OH [PtL₂I₂].0.5CH₃CH₂OH (Bileşik No:8)



0.678 g (4.08 mmol) potasyum iyodür ve 0.422 g (1.02 mmol) potasyum tetrakloroplatinatın 45 dakika 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılmasıyla elde edilen potasyum tetraiyodoplatinat üzerine 0.370 g (2.03 mmol) 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol ilave edilerek 3 gün süre ile 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.498 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 60

Erime Noktası : > 400 °C

Elementel Analiz : C₁₆H₁₄Cl₂I₂N₄O₂Pt. 0.5 CH₃CH₂OH

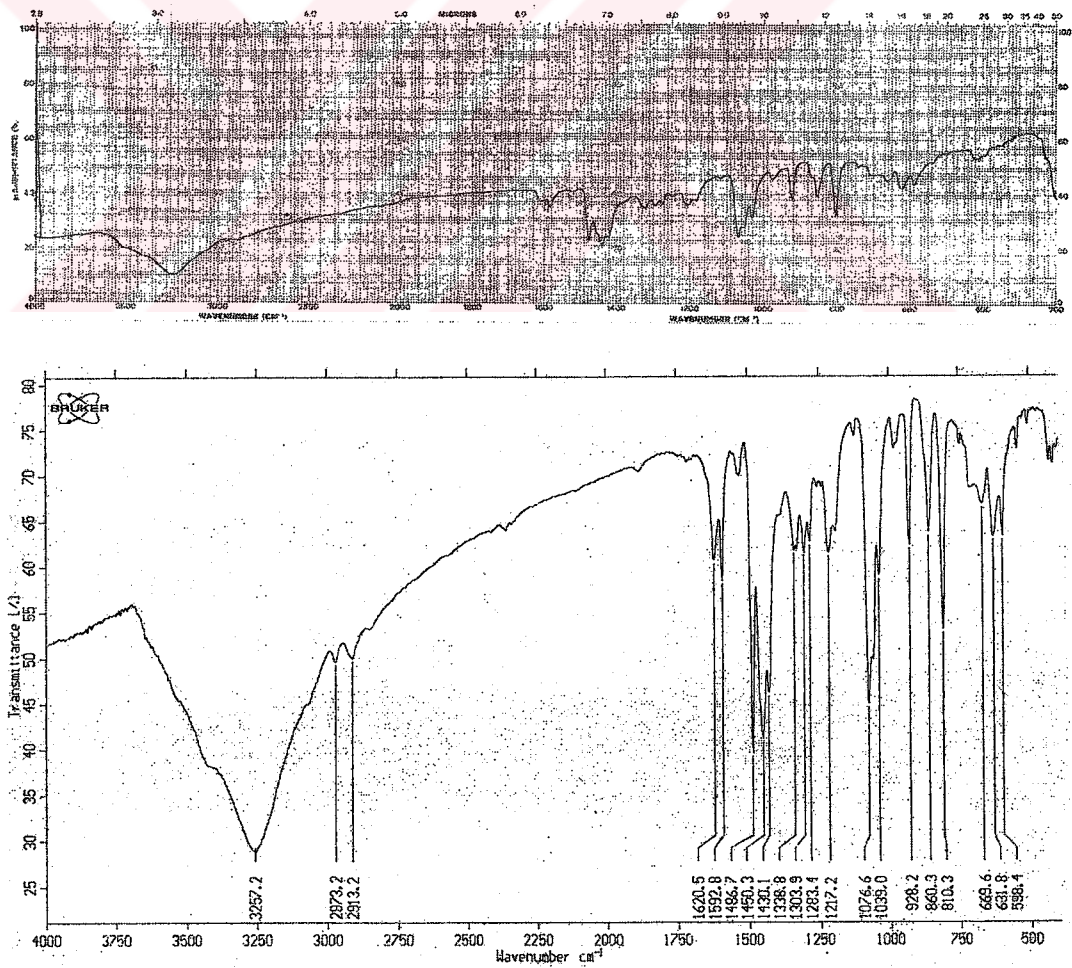
	% C	% H	% N
Hesaplanan	24.39	2.04	6.69
Bulunan	24.86	2.14	6.52

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

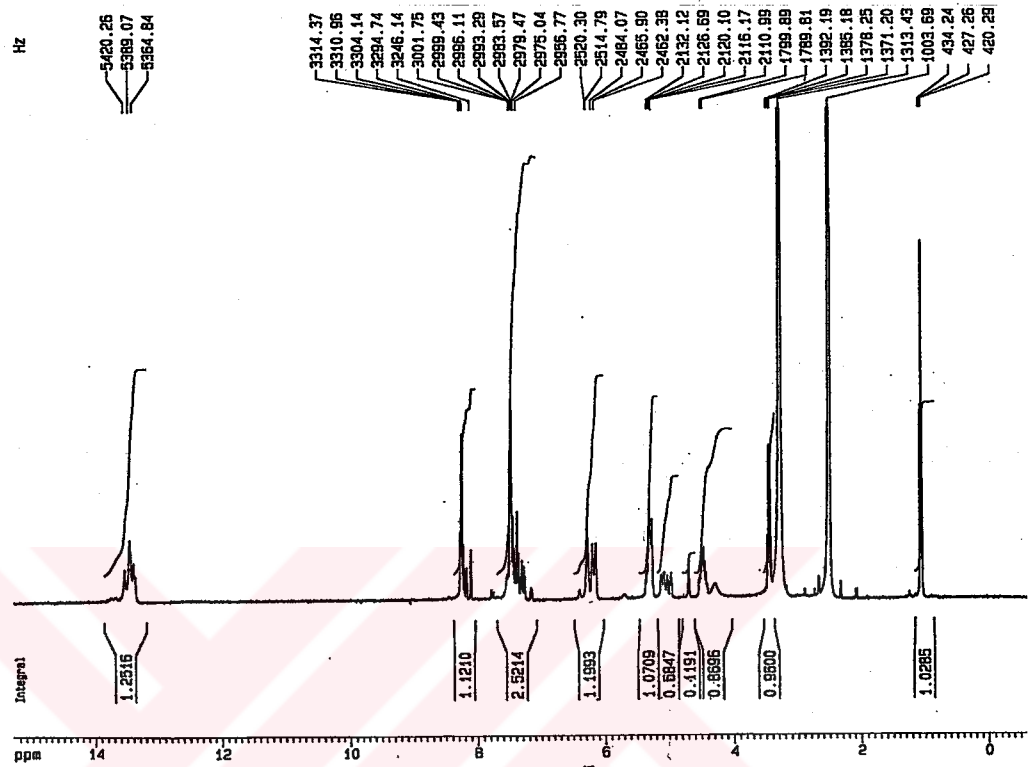
3500-2913 (N-H, O-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1620-1590 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 810 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

5.33-4.47 (m, 4H, 2x -CH₂-), 6.30-6.15 (m, 2H, 2x O-H, D değişimi yapılmıştır), 7.53-7.29 (m, 4H, ArH), 8.28-8.11 (m, 2H, ArH), 13.64-13.40 (m, 2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır). Bileşiğin kristal yapısında tuttuğu etanolün metil grubu 1.06 ppm de metilen grubu 3.45 ppm de gözlenmiştir.



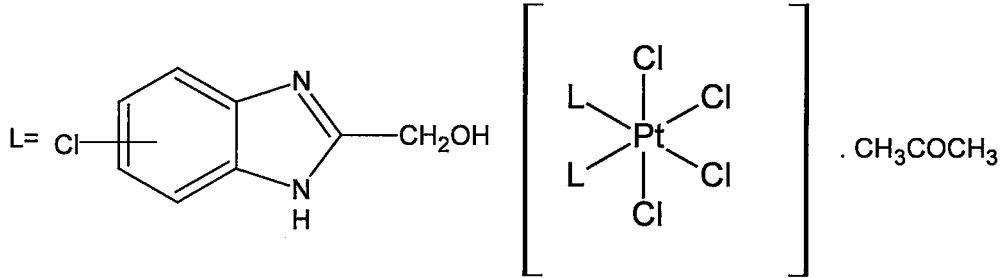
Şekil 24 Bileşik 8' in IR spektrumu



Şekil 25 Bileşik 8' in ^1H -NMR spektrumu

IV.1.9.cis-[Tetrakloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol)

Platin(IV)].CH₃COCH₃ [PtL₂Cl₄].CH₃COCH₃ (Bileşik No: 9)



0.150 g (0.23 mmol) *cis*-[dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazolPt(II)] üzerine 19.09 mmol asetik asit, 0.18 mmol asetik asit anhidriti ve 0.92 mmol hidrojen peroksit ilave edilerek 1 gün 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak elde edilen diasetilli kompleksin üzerine 0.80 mL % 15' lik hidroklorik asit çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.104 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 64

Erime Noktası : > 400 °C

Elementel Analiz : C₁₆H₁₄Cl₆N₄O₂Pt . CH₃COCH₃

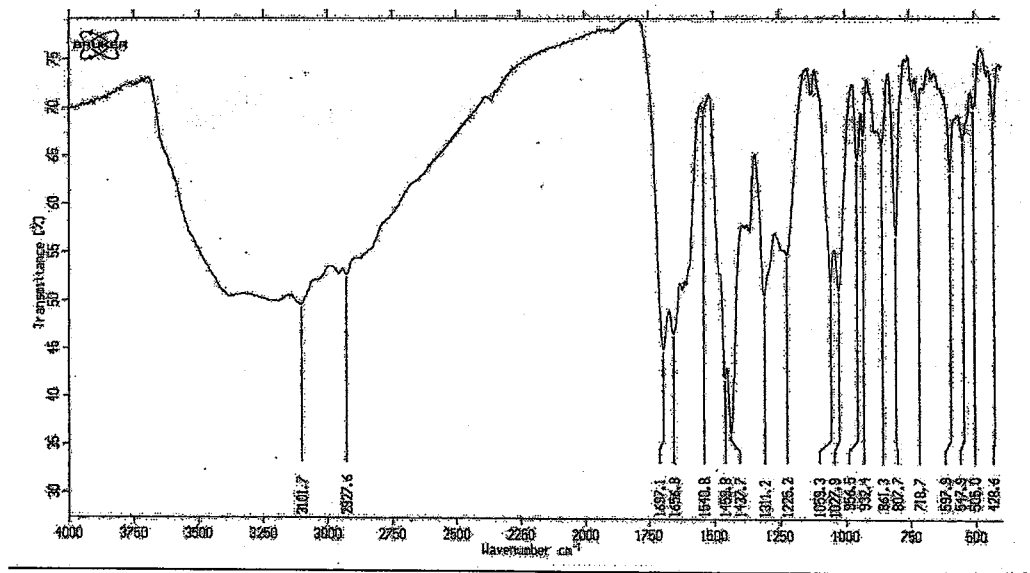
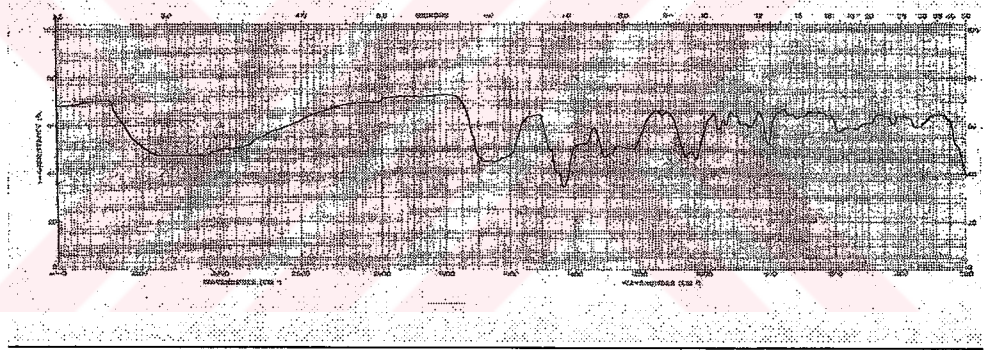
	% C	% H	% N
Hesaplanan	30.02	2.65	7.37
Bulunan	30.53	2.53	7.94

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

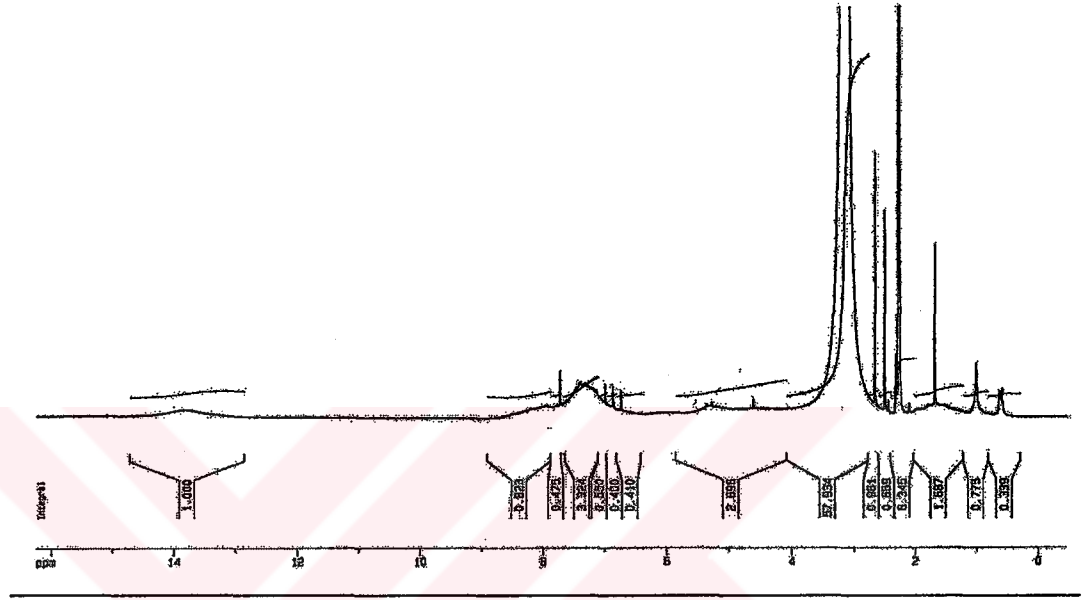
3500-2928 (O-H, N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1656 (C=O gerilim), 1600-1540 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 807 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim), 348 (yayvan m, Pt-Cl gerilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

5.40-4.38 (m, 4H, 2x -CH₂-), 8.10-6.56 (m, 8H, ArH, 2H, 2x O-H, D değişimi yapılmıştır), 13.70 (yayvan s, 2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır). Bileşiğin kristal yapısında tuttuğu aseton 1.50 ppm de görülmektedir.

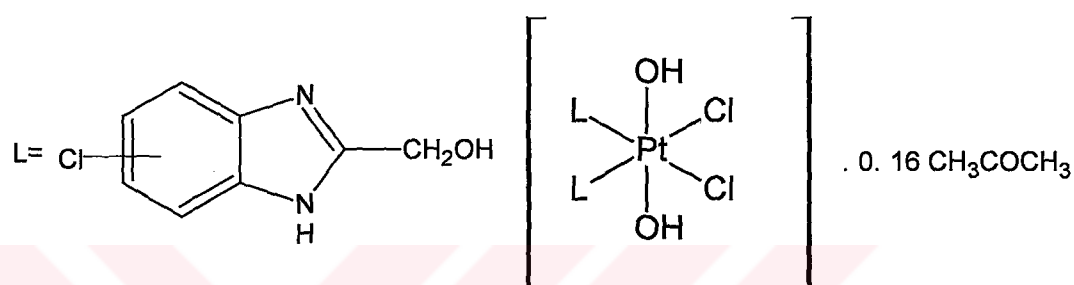


Şekil 26 Bileşik 9'un IR spektrumu



Şekil 27 Bileşik 9' un ^1H -NMR spektrumu

IV.1.10. *cis, trans, cis*-[Dikloro-dihidroksi-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetil-benzimidazol)Platin(IV)].0.16CH₃COCH₃ [PtL₂Cl₂(OH)₂].0.16 CH₃COCH₃ (Bileşik No:10)



0.150 g (0.23 mmol) *cis*-[dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetil-benzimidazolPt(II)] üzerine 1.50 mL hidrojen peroksit ilave edilerek 5 gün 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.094 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 61

Erime Noktası : > 400 °C

Elementel Analiz : C₁₆H₁₆Cl₄N₄O₄Pt . 0.16 CH₃COCH₃

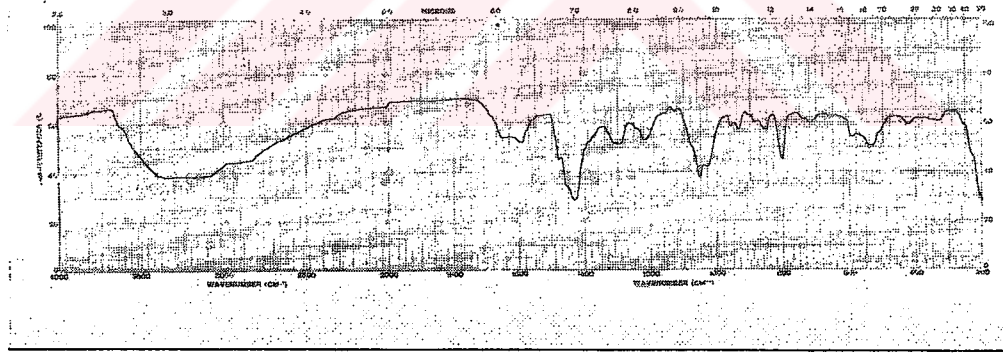
	% C	% H	% N
Hesaplanan	29.34	2.53	8.42
Bulunan	31.60	2.85	8.52

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

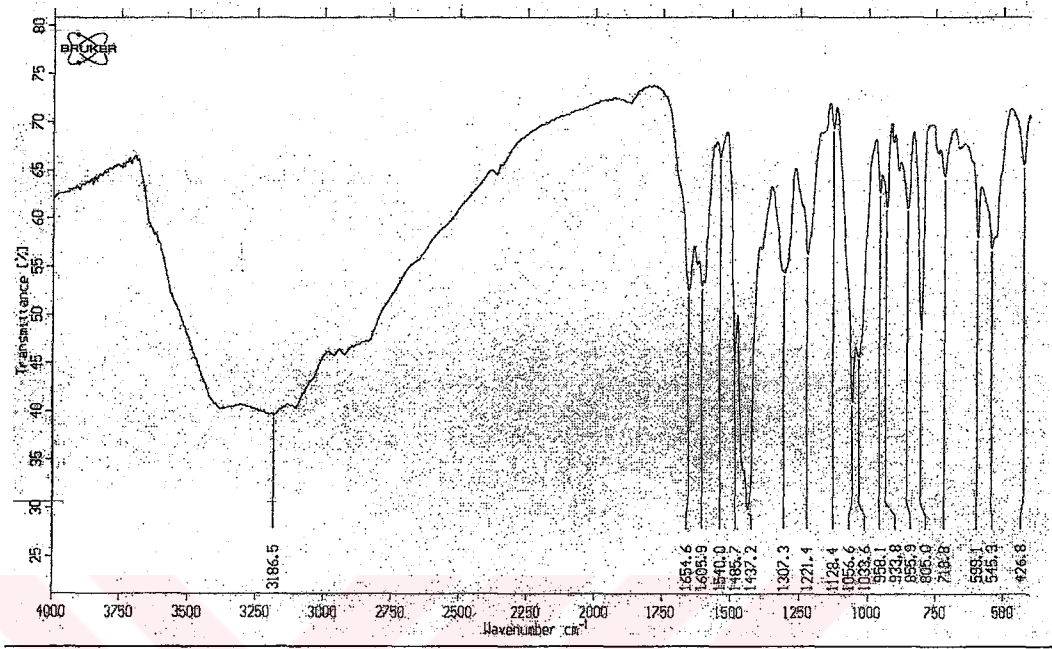
3500-2850 (O-H, N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1654 (C=O gerilim), 1600-1540 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 805 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim), 545 (Pt-O gerilim), 335 (yayvan m, Pt-Cl gerilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

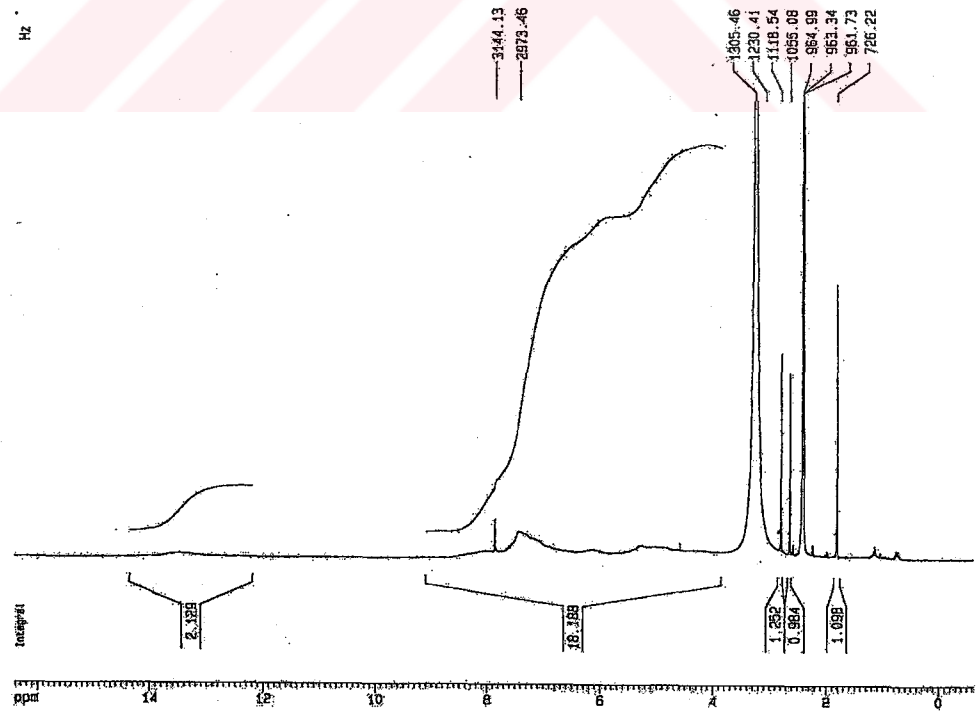
2.64 (s, 1H, Pt-OH, D değişimi yapılmıştır), 2.80 (s, 1H, Pt-OH, D değişimi yapılmıştır), 5.62-4.40 (m, 4H, 2x -CH₂-), 6.12 (yayvan s, 2H, 2x O-H, D değişimi yapılmıştır), 8.40-6.90 (m, 6H, ArH), 13.27 (yayvan s, 2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır). Bileşiğin kristal yapısında tuttuğu aseton 1.80 ppm de görülmektedir.



Şekil 28 Bileşik 10' nun IR spektrumu

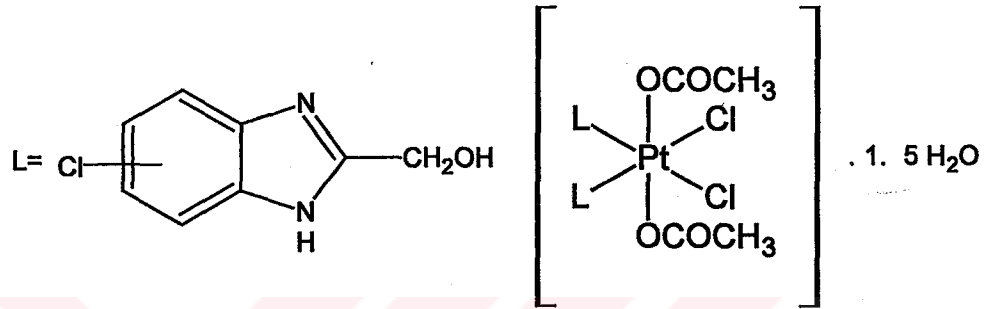


Şekil 28' in devamı



Şekil 29 Bileşik 10' nun ^1H -NMR spektrumu

IV.1.11. *trans, cis, cis*-[Diasetato-dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetil benzimidazol) Platin(IV)].1.5 H₂O [PtL²Cl₂(OCOCH₃)₂].1.5 H₂O
(Bileşik No:11)



0.151 g (0.24 mmol) *cis*-[dikloro-di(5(6)-kloro-2-hidroksimetil-benzimidazolPt(II)] üzerine 19.92 mmol asetik asit, 0.19 mmol asetik asit anhidriti ve 0.1 mmol hidrojen peroksit ilave edilerek 4 gün 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.100 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 56

Erime Noktası : > 400 °C

Elementel Analiz : C₂₀H₂₀Cl₄N₄O₆Pt . 1.5 H₂O

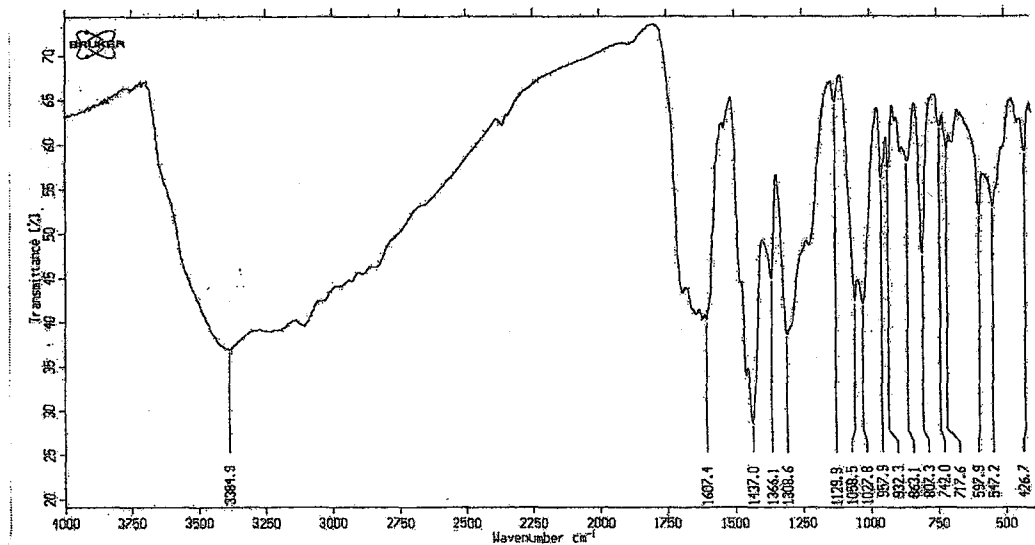
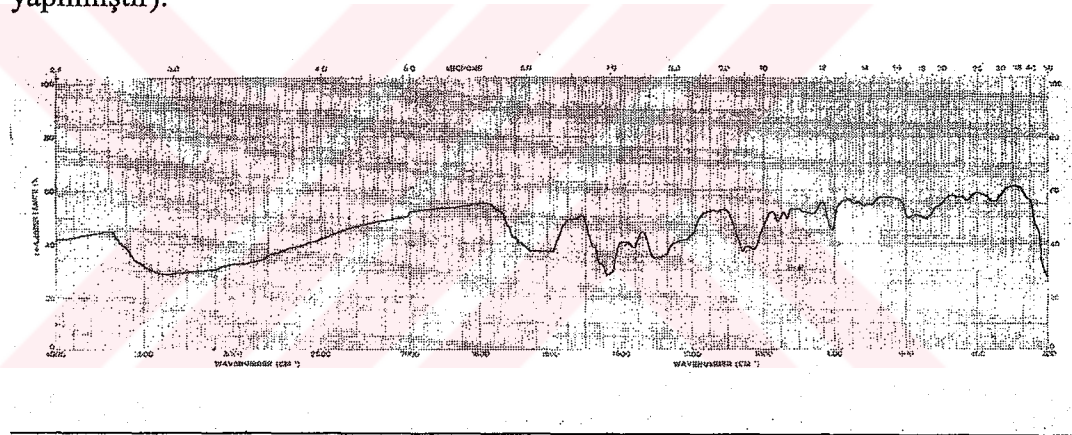
	% C	% H	% N
Hesaplanan	30.94	2.79	7.21
Bulunan	30.19	2.05	7.55

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

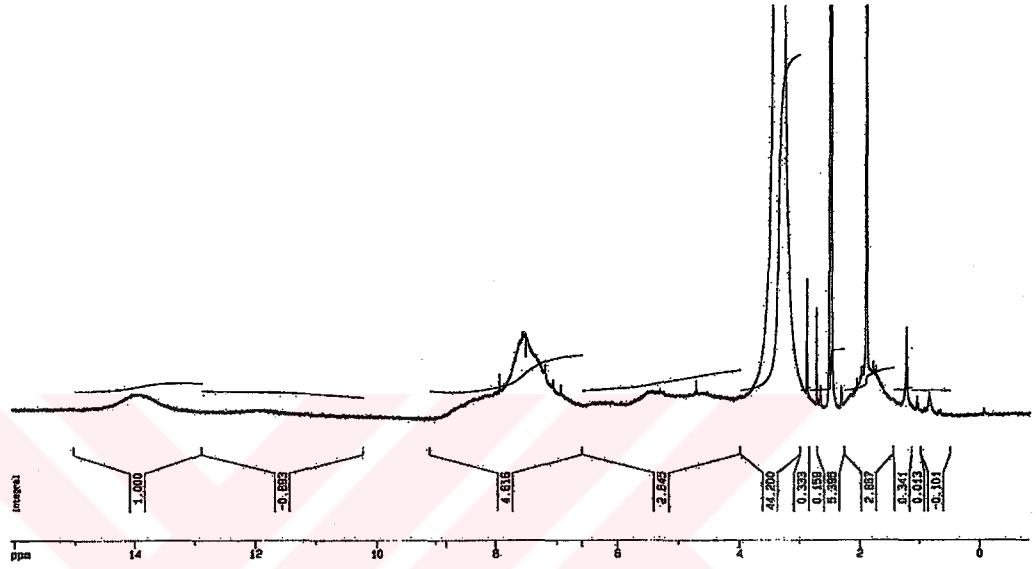
3500-2926 (O-H, N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1661 (C=O gerilim) 1607-1508 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 807 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim), 547 (Pt-O gerilim), 350 (yayvan m, Pt-Cl gerilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

1.91 (s, 6H, 2x OCOCH_3), 5.54-4.55 (m, 4H, 2x $-\text{CH}_2-$), 8.59-6.95 (m, 8H, Ar H, 2x O-H, D değişimi yapılmıştır), 13.88 (yayvan s, 2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır).

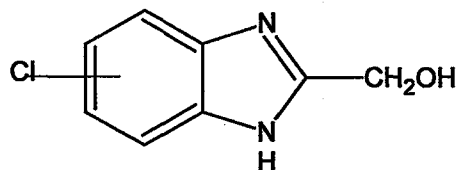


Şekil 30 Bileşik 11' in IR spektrumu



Şekil 31 Bileşik 11' in ^1H -NMR spektrumu

IV.1.12. 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol (L^2) (Bileşik No: 12)



14.25 g (0.1 mol) 4-kloro-1,2-fenilendiamin ile 11.40 g (0.15 mol) glikolik asitin 200 mL 5 N hidroklorik asit çözeltisi içinde, geri çeviren soğutucu altında 10 saat süreyle ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, sudan kristallendirilerek 6.20 g saf bileşik elde edildi.

Verim : % 34

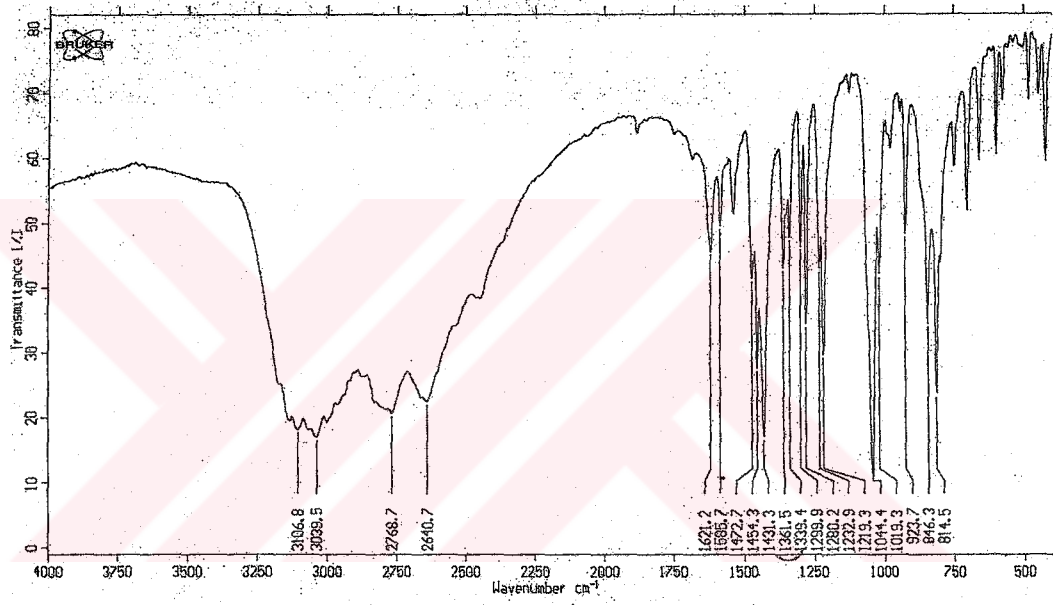
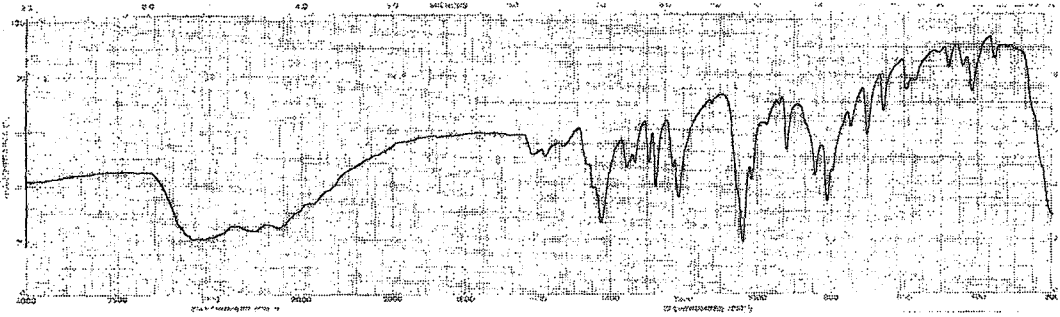
Erime noktası : 208 °C (Lit : 210 °C^{53,54})

IR spektrumu (KBr) cm^{-1} ,

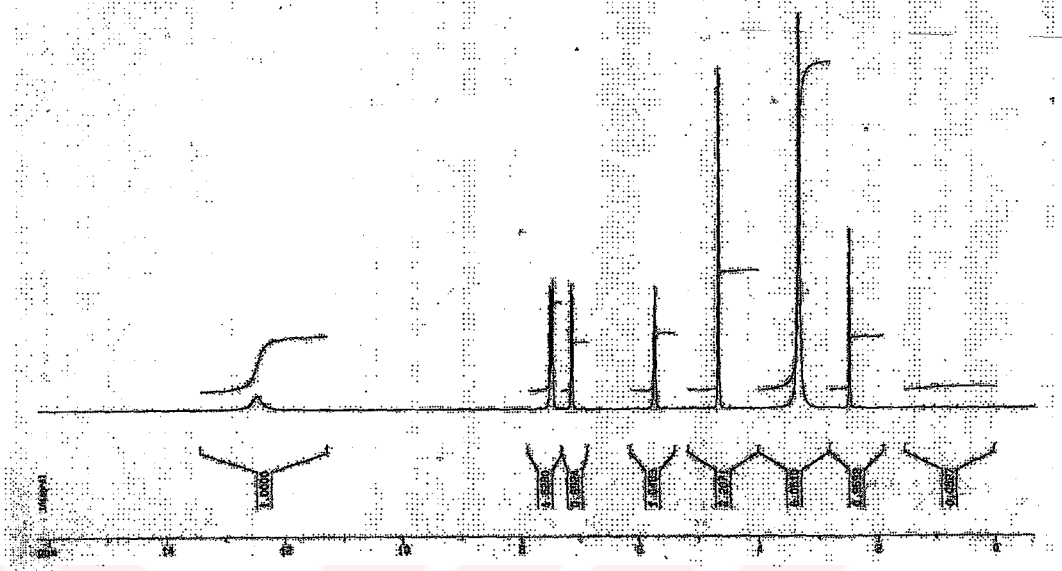
3200-2400 (N-H, O-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1621-1500 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri) 750-742 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm),

4.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, -CH₂-), 5.75 (yayvan t, $J = 5.2$ Hz, 1H, O-H, D değişimi yapılmıştır), 7.17-7.15 (m, 1H, ArH), 7.53-7.48 (m, 2H, ArH), 12.50 (yayvan s, 1H, N-H, D değişimi yapılmıştır).



Şekil 32 Bileşik 12' nin IR spektrumu



Şekil 33 Bileşik 12' nin ^1H -NMR spektrumu

IV.2. BİYOLOJİK BULGULAR

Bu çalışmada taşıyıcı-ligand (L) olarak 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol ligandından birisini taşıyan ve kapalı formülleri $[PtL_2Cl_2]$, $[PtL_2I_2]$ olan dört adet Pt(II) kompleksi ve bu çalışmada sentezlenen Pt(IV) komplekslerinde eksten ligandların *in vitro* antitümör etki üzerindeki rollerini araştırmak amacı ile eksten ligand olarak –klor atomu, -hidroksil ve –asetat gruplarını taşıyan ve kapalı formülleri $[PtL_2Cl_4]$, $[PtL_2Cl_2(OH)_2]$, $[PtL_2Cl_2(OCOCH_3)_2]$ olan altı adet Pt(IV) kompleksinin, taşıyıcı-ligandlarının ve standart olarak kullanılan sisplatin ve karboplatinin insan *HeLa* (*Serviks Adenokarsinom*) ve *MCF-7* (*Meme kanseri*) kanser hücreleri üzerindeki *in vitro* antitümör etki sonuçları Tablo 3, Tablo 4 ve Şekil 34, Şekil 35’de verilmektedir.

Tablo 3: Sentezlenen Pt(II) ve Pt(IV) Komplekslerinin, taşıyıcı-ligandların, sisplatin ve karboplatinin insan *HeLa* kanser hücrelerine karşı elde edilen *in vitro* antitümör aktivite sonuçları

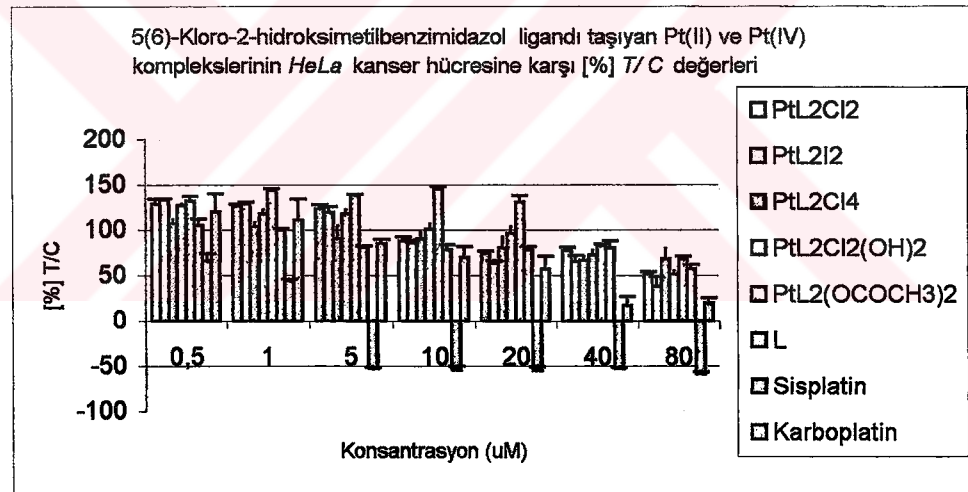
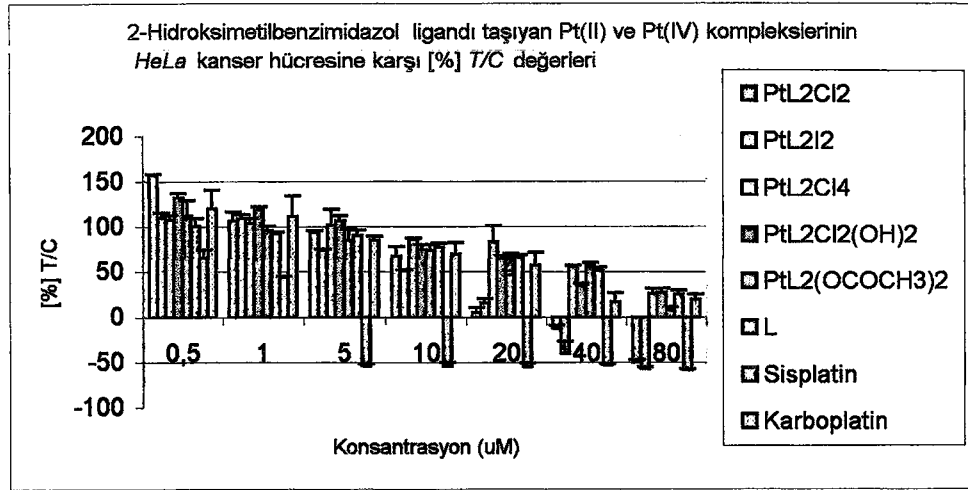
Bil No	Kapalı Formül	[%] T/C Değerleri ± Standart Sapma, 72. saat									
		80 µM	40 µM	20 µM	10 µM	5 µM	1 µM	0.5 µM			
1	PtL ¹ ₂ Cl ₂	-49.75 ± 2.90	-12.74 ± 3.55	5.25 ± 5.65	67.63 ± 10.61	93.85 ± 2.13	>100	>100			
2	PtL ¹ ₂ l ₂	-57.26 ± 2.11	-40.31 ± 13.47	15.65 ± 4.53	50.70 ± 1.19	74.24 ± 1.47	>100	>100			
3	PtL ¹ ₂ Cl ₄	26.11 ± 5.32	55.29 ± 1.67	82.93 ± 17.61	85.84 ± 1.78	>100	>100	>100			
4	PtL ¹ ₂ Cl ₂ (OH) ₂	27.14 ± 4.26	34.73 ± 2.73	64.74 ± 3.65	74.34 ± 5.68	>100	>100	>100			
5	PtL ¹ ₂ (OCOCH ₃) ₂ Cl ₂	8.46 ± 2.93	57 ± 2.97	67.26 ± 2.90	73.99 ± 6.58	85.5 ± 12.02	95.52 ± 5.45	>100			
6	L ^{1*}	25.39 ± 4.49	51.5 ± 3.64	66.37 ± 2.31	77.42 ± 4.07	90.18 ± 6.16	92.68 ± 2.05	>100			
7	PtL ² ₂ Cl ₂	50.75 ± 2.90	77.72 ± 3.39	74.25 ± 2.82	88.13 ± 4.24	>100	>100	>100			
8	PtL ² ₂ l ₂	37.73 ± 10.61	65.24 ± 7.09	62.77 ± 3.53	86.45 ± 2.54	>100	>100	>100			
9	PtL ² ₂ Cl ₄	68.32 ± 11.31	67.28 ± 3.23	80.90 ± 11.91	90.34 ± 7.14	90.54 ± 13.70	>100	>100			
10	PtL ² ₂ Cl ₂ (OH) ₂	50.76 ± 3.32	72.55 ± 5.78	96.56 ± 5.58	>100	>100	>100	>100			
11	PtL ² ₂ (OCOCH ₃) ₂ Cl ₂	67.88 ± 3.32	82.42 ± 2.70	>100	>100	>100	>100	>100			
12	L ^{2*}	57.41 ± 4.48	80.74 ± 7.76	78.31 ± 3.79	78.42 ± 5.49	81.18 ± 1.32	>100	>100			
Sisplatin	PtCl ₂ (NH ₃) ₂	-58.11 ± 1.41	-53.12 ± 1.59	-55.26 ± 4.46	-54.22 ± 4.25	-53.18 ± 1.48	43.50 ± 1.8	66.2 ± 8.34			
Karboplatin	Pt(NH ₃) ₂ (C ₆ H ₈ O ₄)	19.50 ± 5.80	16.67 ± 9.87	56.75 ± 14.78	69.91 ± 12.28	85.23 ± 4.14	>100	>100			

* 2-Hidroksimetilbenzimidazol ' 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol

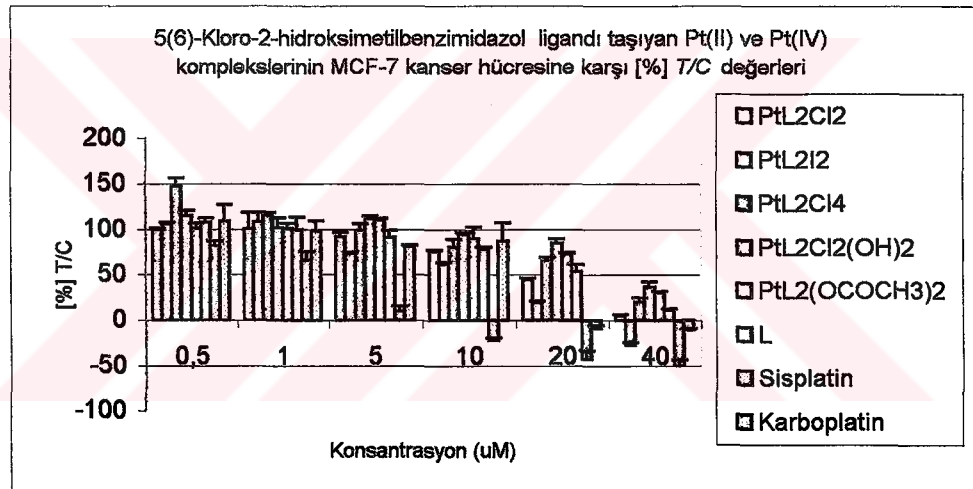
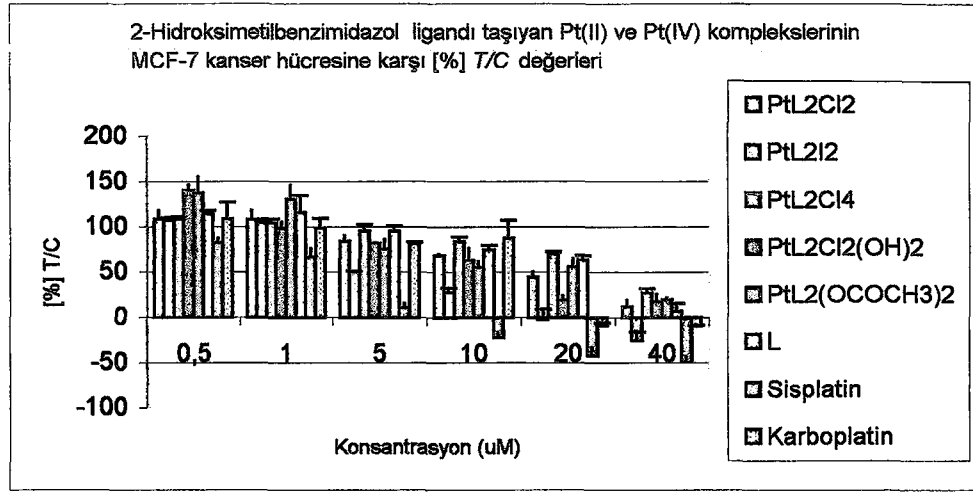
Tablo 4: Sentezlenen Pt(II), Pt(IV) Komplekslerinin, taşıyıcı-ligandların, sisplatin ve karboplatinin insan MCF-7 kanser hücrelerine karşı elde edilen *in vitro* antitümör aktivite sonuçları

Bil. No	Kapalı Formül	[%] T/C Değerleri ± Standart Sapma, 72.saat					
		40µM	20µM	10µM	5µM	1µM	0,5µM
1	PtL ¹ ₂ Cl ₂	12.11 ± 7.07	44.56 ± 5.66	68.15 ± 1.41	83.50 ± 6.36	>100	>100
2	PtL ¹ ₂ I ₂	-25 ± 9.01	-2.39 ± 11.87	27.39 ± 4.70	49.69 ± 1.84	>100	>100
3	PtL ¹ ₂ Cl ₄	27.34 ± 4.55	70.3 ± 2.08	84.13 ± 4.76	>100	>100	>100
4	PtL ¹ ₂ Cl ₂ (OH) ₂	17.78 ± 7.25	19.33 ± 4.72	62.89 ± 13.19	81.41 ± 1.22	>100	>100
5	PtL ¹ ₂ (OCOCH ₃) ₂ Cl ₂	19.9 ± 1.78	55.74 ± 9.32	55.24 ± 5.69	75.06 ± 9.78	>100	>100
6	L ^{1*}	7.37 ± 7.81	63.58 ± 4.82	75 ± 4.24	95 ± 5.66	>100	>100
7	PtL ² ₂ Cl ₂	5.31 ± 1.46	44.58 ± 0.93	76.11 ± 0.36	92.21 ± 4.70	>100	>100
8	PtL ² ₂ I ₂	-27.01 ± 1.71	19.52 ± 1.74	61.29 ± 2.93	73.64 ± 1.61	>100	>100
9	PtL ² ₂ Cl ₄	20.64 ± 4.04	66.27 ± 3.08	80.63 ± 8.85	>100	>100	>100
10	PtL ² ₂ Cl ₂ (OH) ₂	36.97 ± 5.93	85.26 ± 4.38	94.55 ± 2.46	>100	>100	>100
11	PtL ² ₂ (OCOCH ₃) ₂ Cl ₂	30.41 ± 0.236	73 ± 1.39	89.78 ± 12.68	>100	>100	>100
12	L ^{2*}	11.46 ± 1.50	53.36 ± 7.55	78.27 ± 2.26	91.19 ± 7.57	>100	>100
Sisplatin	PtCl ₂ (NH ₃) ₂	-49.23 ± 6.25	-42.60 ± 9.23	-22.30 ± 3.00	10.22 ± 5.12	66.70 ± 9.10	82.50 ± 4.9
Karboplatin	Pt(NH ₃) ₂ (C ₆ H ₆ O ₄)	-9.95 ± 1.25	-9.10 ± 3.51	87.22 ± 20.17	81.54 ± 1.32	>100	>100

* 2-Hidroksimetilbenzimidazol ' 5(6)-Kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol



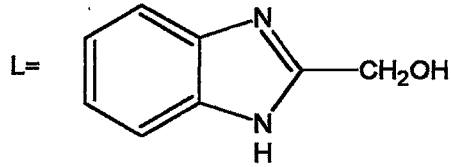
Şekil 34 Sentezlenen Pt(II), Pt(IV) komplekslerinin, ligandların ve standart olarak kullanılan sisplatinin ve karboplatinin insan *HeLa* kanser hücrelerine karşı elde edilen [%] T/C $\pm$ standart sapma değerlerinin grafikleri



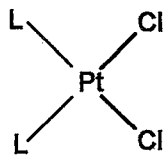
Şekil 35 Sentezlenen Pt(II), Pt(IV) komplekslerinin, ligandların ve standart olarak kullanılan sisplatinin ve karboplatinin insan MCF-7 kanser hücrelerine karşı elde edilen [%] T/C $\pm$ standart sapma değerlerinin grafikleri

V. SONUÇ VE TARTIŞMA

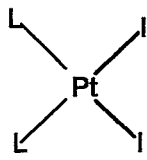
Bu çalışmada, 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol ligandlarından birisini taşıyıcı-ligand olarak taşıyan iki tanesi orijinal, toplam dört adet Pt(II) kompleksi bileşik ve Pt(II) komplekslerinden hareketle elde edilen altı adet orijinal Pt(IV) kompleksi bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin formülleri Şekil 1' de sunulmaktadır.



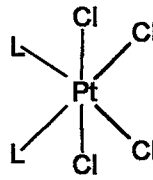
Bileşik 6



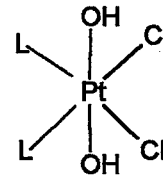
Bileşik 1



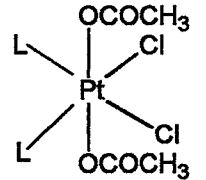
Bileşik 2



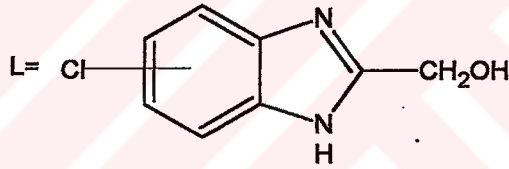
Bileşik 3



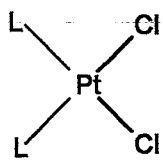
Bileşik 4



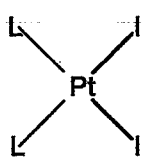
Bileşik 5



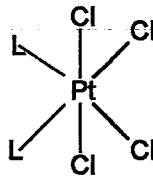
Bileşik 12



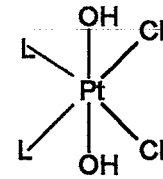
Bileşik 7



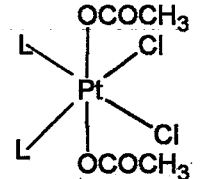
Bileşik 8



Bileşik 9



Bileşik 10



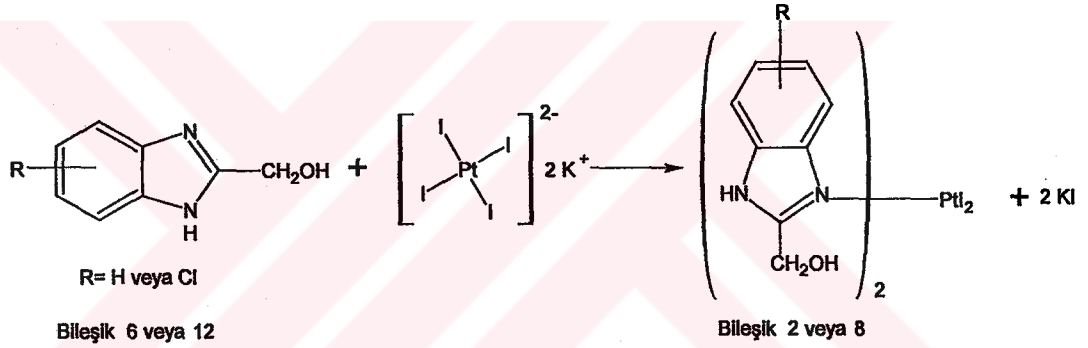
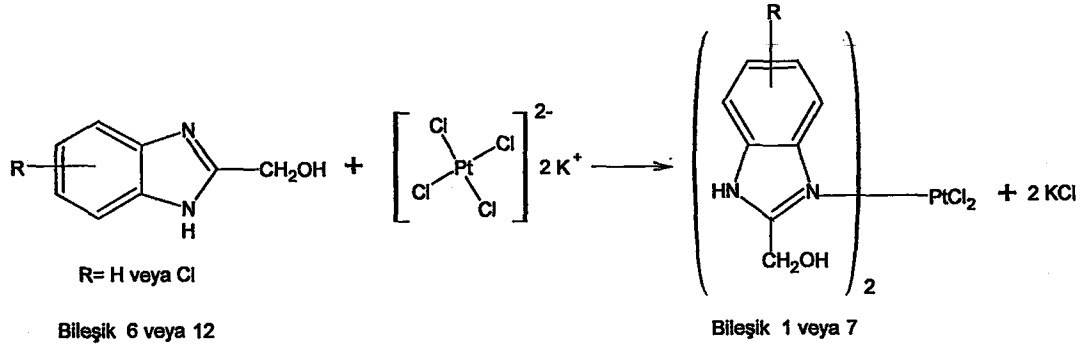
Bileşik 11

Şekil 1 Sentezlenen 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol taşıyıcı-ligandını taşıyan Pt(II) ve Pt(IV) kompleksleri

Sentezi yapılan ligand özellikteki 2-hidroksimetilbenzimidazol (Bileşik 6) ve 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol (Bileşik 12) daha önce bazı araştırmacılar tarafından sentezlenmiş, literatürde kayıtlı bileşiklerdir.^{49,52} Ligandlar, yüksek verim ve sentez kolaylığı nedeni ile çok kullanılan bir yöntem olan Phillips Yöntemi uygulanarak sentezlenmiştir. Sentezlenen ligandların erime dereceleri literatür verileri ile uygunluk göstermektedir.

[PtL₂Cl₂] kapalı formülüne sahip Bileşik 1 ve Bileşik 7 sırasıyla Bileşik 6 veya 12' nin etanol-su karışımı içerisindeki çözeltilerinin potasyum tetrakloroplatinatın sulu çözeltisi ile elde edilmek istenen bileşiğe göre değişen süre ve sıcaklıklarda yürütülen reaksiyonu ile elde edilen literatürde kayıtlı olan Pt(II) kompleksleridir.¹¹

[PtL₂I₂] kapalı formülüne sahip Bileşik 2 ve Bileşik 8 potasyum iyodür ve potasyum tetrakloroplatinatın reaksiyonu ile elde edilen potasyum tetraiyodoplatinat üzerine sırası ile Bileşik 6 veya Bileşik 12' nin etanol içerisindeki çözeltisinin ilavesi ile elde edilmek istenen bileşiğe göre değişen süre ve sıcaklıklarda yürütülen reaksiyonu ile sentez edilen, orjinal Pt(II) kompleksleridir. Sentezlenen Pt(II) komplekslerinin sentez şeması Şema 1' de verilmektedir.

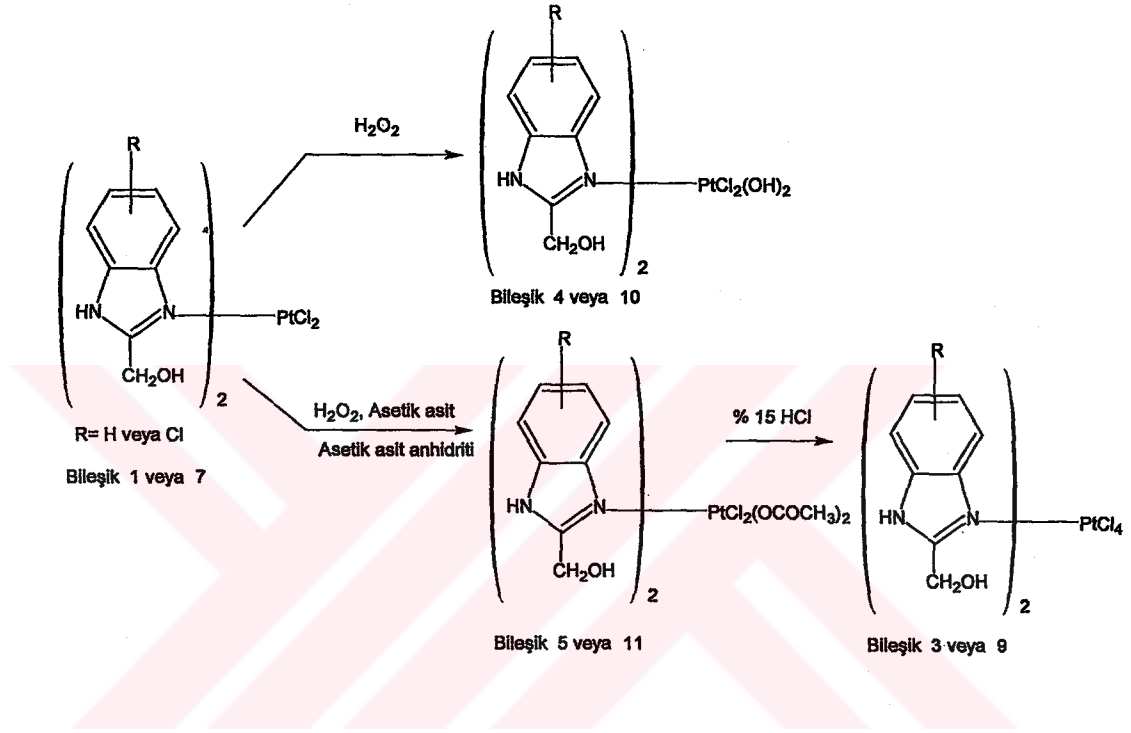


Şema 1 Pt(II) komplekslerinin sentezi

Pt(IV) komplekslerinden eksen ligand olarak -hidroksil gruplarını taşıyan Bileşik 4 ve Bileşik 10, Bileşik 1 veya Bileşik 7' nin hidrojenperoksit ile reaksiyonu ile, -asetat gruplarını taşıyan Bileşik 5 ve Bileşik 11, Bileşik 1 veya Bileşik 7' nin asetik asit, asetik asit anhidriti ve hidrojenperoksit ile reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Bileşik 3 ve Bileşik 9, Bileşik 1 veya Bileşik 7' nin asetik asit, asetik asit anhidriti ve hidrojenperoksit ile reaksiyonu ile sentez edilen diasetilli

kompleksin üzerine %15 hidroklorik asit çözeltisi ilave edilerek sentezlenmiştir.

Sentezlenen Pt(IV) komplekslerinin sentez şeması Şema 2' de verilmektedir.



Şema 2 Pt(IV) komplekslerinin sentezi

Elde edilen komplekslerin yapılarının belirlenmesi için elementel analiz verilerinden, IR ve ¹H-NMR spektrumlarından yararlanılmıştır. Bu amaçla ligand ve komplekslerin, aynı şartlarda alınan IR ve ¹H-NMR spektrumları karşılaştırılarak incelenmiştir. Pt(II) komplekslerinin yapıları, kompleksleşme ile ligandların yapılarında bulunan karakteristik gruplara ait piklerdeki kayma ve değişiklikler, karşılıkları olan ligandların spektrumları ile kıyaslanarak ve komplekslerin elementel analiz verileri ile desteklenerek belirlenmiştir. Elementel

analiz verileri Bileşik 6 ve 12' nin tek dişli ligand özelliği göstererek potasyum tetrakloroplatinat ve potasyum tetraiyodoplatinat ile 1:2 metal:ligand oranında reaksiyona girerek $[PtL_2Cl_2]$ ve $[PtL_2I_2]$ genel formülünde kompleks yapıdaki Bileşik 1, 7, 2 ve 8' i verdiğini göstermiştir. Tek dişli davranan ligandların metal atomu ile, taşıdıkları benzimidazol halkasının 1 veya 3 numaralı azot atomu üzerinden bağlanmaları beklenir. Bileşiklerin IR ve 1H -NMR spektrumlarının incelenmesi sırasında platinin benzimidazol halkasının hangi azot atomu üzerinden bağlandığını belirlemek amacı ile N-H grubuna ait sinyallerin varlığı ve yerleri üzerinde özellikle durulmuştur. IR ve 1H -NMR verileri ile kompleksleşmenin, benzimidazol halkasının 3 numaralı tersiyer azot atomu üzerinden olduğu kanıtlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları potasyum bromür ile pellet haline getirilerek alınmıştır. Pt(II) komplekslerinin yapılarının belirlenmesinde özellikle imidazol halkası N-H gerilim bandları ve ligandlardan farklı olarak yeni oluşan Pt-Cl gerilim bandlarından yararlanılmıştır. Ligandlara ait spektrumların $3500-2300\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde kuvvetli, yayvan multiplet absorpsiyon bandları görülmektedir. Bu bölgede ligand ve komplekslerin yapılarına bağlı olarak O-H gerilim, N-H gerilim, aromatik halka $=C-H$ gerilim ve alifatik C-H gerilim bandları yer almaktadır. Bu bandların yerlerini her zaman tam olarak tanımlamak zordur.¹⁰⁷ Ancak, komplekslere ait IR spektrumlarının $3500-2300\text{ cm}^{-1}$ bölgesi incelendiğinde karşılıkları olan ligandların spektrumlarında görülen yayvan pikin yerine $3500-2300\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde N-H gerilim

titreşimlerine ait daha keskin pikler görülmektedir. Bu veri, yapıda hala benzimidazol halkasının imidazol parçasına ait “imino hidrojeni” nin serbest olarak bulunduğunu ve “imino azotu” üzerinden bağlanma olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, bazı benzimidazol türevi ligandların çeşitli metaller ile yapmış oldukları kompleksler için verilmiş literatür verileri ile uygunluk göstermektedir.^{12,14-16,32,63,65,66,68,71,14-16} Komplekslerin N-H gerilim bandlarındaki bu belirginleşme, kompleks oluşumu ile imidazol protonunun tautomerinin engellenmiş olması nedeniyledir.^{107,206}

Elde edilen Pt(II) komplekslerinin IR spektrumlarında taşıyıcılıgand lardan farklı olarak 335-320 cm⁻¹ bölgesinde bir veya iki yeni bandın oluştuğu görülmektedir. Bilindiği gibi koordinasyon sayısı dört olan Pt(II) kompleksleri kare düzlem yapıdadır. Platin metali üzerinde yer alan aynı tür ligandların birbirine olan konumlarına göre *cis* veya *trans* izomerleri oluşur. *Cis*-dikloro Pt(II) komplekslerinin iki adet Pt-Cl titreşim bandı vermesi beklenir. Ancak, iki bandın enerjileri arasındaki farkın küçük olması durumunda ikinci bant omuz şeklinde görünür veya bu bölgede tek bir bant gözlenir.^{112,207} Bulgular bölümünde de verildiği gibi elde edilen Pt(II) komplekslerinin çoğunda bu bölgede keskin olmayan bir bant görülmektedir. Ayrıca, *trans* konfigürasyonu gösteren Pt(II) komplekslerine ait bir adet Pt-Cl titreşim bandının *cis* izomere göre daha yüksek frekansta ve daha keskin bir pik halinde gözleneceği literatürde kayıtlıdır.^{76,208}

Bu nedenler ile ve ayrıca bu çalışmada elde edilen Pt(II) komplekslerinin potasyum tetrakloroplatinattan hareketle elde edilmesi nedeniyle kinetik trans-etkisi teorisine göre sentezlenen Pt(II) komplekslerinin *cis* yapıda olması beklenir.^{35,208} 1994 yılında Dodoff ve arkadaşları tarafından, [Pt(mbah)₂I₂] (mbah= 3-metoksibenzoik asit hidrazit) yapısındaki Pt(II) komplekslerinin IR spektrumunda Pt-I gerilim bandını 195-183 cm⁻¹ de gözleendiği bildirilmiştir.¹¹¹ Bu çalışmada Bileşik 2 ve 8' e ait Pt-I gerilim bandları, spektrumlarının alındığı IR spektrofotometresi 4000-200 cm⁻¹ aralığında ölçüm yaptığı için net olarak gözlenememiştir.

Pt(II) türevi komplekslerin oksidasyonu ile sentez edilen Pt(IV) komplekslerinin yapıları karşılıkları olan Pt(II) komplekslerinin spektrumları ile kıyaslanarak ve komplekslerin elementel analiz verileri ile desteklenerek belirlenmiştir. Aynı taşıyıcı-ligandı taşıyan Pt(IV) kompleksleri ile Pt(II) komplekslerinin IR spektrumları karşılaştırıldığında Pt(IV) komplekslerinde, Pt(II) komplekslerinden farklı olarak Bileşik 4, 5, 10 ve 11' in spektrumlarında sırası ile 540, 530, 545 ve 547 cm⁻¹ de yeni oluşan Pt-O gerilim bandları ve asetat eksen ligandını taşıyan Bileşik 5 ve 11' e ait asetat grubunun karbonil asimetric gerilim bandı 1661 cm⁻¹ de gözlenmiştir. Pt(IV) komplekslerinin Pt-Cl gerilim bandları Pt(II) komplekslerinden farklı olarak 335-350 cm⁻¹ arasında yayvan çoklu bandlar halinde gözlenmektedir. Pt(IV) kompleksleri için elde edilen bu veriler literatür verileri ile uygundur.¹¹⁰⁻¹¹⁵

Elde edilen kompleksler diğer organik çözücülerde çözünmediği için sentezlenen ligand ve komplekslerin ^1H -NMR spektrumları dimetilsülfoksit- d_6 içinde alınmıştır. Dimetilsülfoksitin, platin türevi komplekslerin yapısında bulunan platin atomuna bağlı klor atomu ile yer değiştirecek güçte ligand özelliği olması nedeniyle, zamana bağlı olarak kompleksin yapısını bozduğu göz önünde bulundurularak, bileşiklerin dimetilsülfoksit- d_6 içerisindeki çözeltilerinin, spektrumların alınmasına başlanmadan hemen önce hazırlanması sağlanmıştır.^{209,210} Ancak Bileşik 3, 5 ve 11' e ait ^1H -NMR spektrumlarında, spektrumların alınması sırasında dimetilsülfoksit- d_6 ile ligand değişimi reaksiyonu verdikleri gözlenmektedir.

Pt(II) komplekslerinin kare düzlem yapıya sahip olmaları nedeniyle $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ ve $[\text{PtL}_2\text{I}_2]$ yapısındaki komplekslerde platin atomuna bağlı olan iki ligandın çevresi de aynı olacaktır.^{211,212} Bu nedenle, Pt-N bağı etrafında serbest dönüşün engellenmediği durumlarda IR ve ^1H -NMR spektrumlarında kompleksin taşıdığı her iki liganda ait piklerin farklı olması beklenmez.

Ligandların ve komplekslerin ^1H -NMR spektrumları karşılaştırıldığında imidazol halkası N-H protonları, aromatik halkaya ait protonlar ve 2 numaralı konuma bağlı $-\text{CH}_2$, $-\text{OH}$ gruplarına ait piklerde belirgin kaymaların olduğu görülmektedir. Pt(IV) komplekslerinin ^1H -NMR spektrumlarında, Pt(II) komplekslerinden farklı olarak Pt atomuna bağlı eksen ligandlardan -hidroksil ve -asetat gruplarına ait yeni oluşan pikler gözlenmektedir.

Komplekslerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında N-H protonlarına ait piklerin görülmesi, bu protonun kopmadığının ve sonuç olarak metal ile koordinasyon bağının benzimidazol halkasının 1 numaralı azot atomu üzerinden olmadığına bir kanıttır. İmidazol halkasına ait N-H protonu, ligandların spektrumlarında δ 12.17 -12.50 ppm arasında yayvan bir singlet halinde gözlenirken, karşılıkları olan Pt(II) komplekslerinde kompleksleşmeden sonra N-H hidrojeninin asit özelliğinin artması nedeniyle bu protonun daha düşük alana kaydığı görülmektedir. Bu sonuç bazı benzimidazol türevlerinin Pt(II) komplekslerine ait literatürde kayıtlı veriler ile uyumludur.^{12,213}

Benzimidazol türevi metal komplekslerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında gözlenen en önemli değişikliğin, karşılıkları olan ligandların spektrumlarında gözlenen aromatik protonlara ait piklerdeki simetrisinin kaybolmuş ve bu protonlardan bazılarının yerlerinin değişmiş olduğu literatürde kayıtlıdır.^{12,43,118,90,14-16} Bu, benzimidazol halkasının tersiyer azot atomunun metal ile koordinasyonu sonucu tautomerinin engellenerek, halka sistemindeki simetrisinin yok oluşu nedeniyle.¹⁰⁶ Bu durum, bu çalışmada sentezlenen Platin komplekslerinin spektrumlarında da gözlenmiştir.

Bileşik 1, 3, 5, 8, 9, 10 ve 11' in yapılarında sırasıyla 3 molekül su, 0.2 molekül aseton, 1 molekül su, 0.5 molekül etanol, 1 molekül aseton, 0.16 molekül aseton ve 1.5 molekül su taşıdığı elementel analiz veya $^1\text{H-NMR}$ spektrum yardımı ile belirlenmiştir.

Bileşiklerin 3 numaralı konumda yer alan tersiyer azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinin platin ile koordinasyon bağı yapması ve gölgeleme etkisinin azalması nedeniyle aromatik protonlara ait sinyallerin yerlerinin karşılıkları olan ligandların protonlarının yerleri ile kıyaslandığında, daha düşük alana kaydığı gözlenmektedir.

Genel olarak, kompleksleşmeye bağlı olarak aromatik ve alifatik protonlara ait piklerin ligandlara göre daha düşük alana kaymalarının gözlenmesinin yanında, ^{195}Pt izotopunun spin-kuant sayısının 1/2 ve izotop bolluğunun % 33 olması nedeniyle ^{195}Pt - ^1H spin-spin eşleşmesi sonucu piklerde yarılmaların olduğu görülmektedir. Bu da literatür verileri ile uyumludur.^{73,214,215}

Çözücü olarak kullanılan dimetilsülfoksit- d_6 içerisindeki suya ait δ 3.34 ppm civarında ve kullanılan dimetilsülfoksit- d_6 nın en iyi şartlarda % 99.9 oranında döteryum içermesi nedeniyle $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}$ a ait δ 2.50 ppm de gözlenen pikler tüm spektrumlarda vardır.

Sentez edilen bileşiklerin yapılarının belirlenmesinden sonra bileşiklerin *in vitro* antitümör etkileri, insan *HeLa* (serviks kanseri) ve *MCF-7* (meme kanseri) hücre hatlarına karşı Hücre Kültürü yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

Bu çalışmada, sentezlenen bileşiklerin ve referans olarak kullanılan sisplatin ve karboplatinin 0.5, 1, 5, 10, 20, 40, 80 μM dozları *HeLa* hücreleri ile 0.5, 1, 5, 10, 20, 40 μM dozları *MCF-7* hücreleri ile 72 saat süre ile inkube edilmiştir.

Pt(II) komplekslerinden Bileşik 1, 2, 7 ve 8 *HeLa* kanser hücrelerine karşı 0.5, 1 ve 5 μM konsantrasyonlarda kültüründe istatistiksel olarak anlamlı bir sitotoksik etkiye sahip olmadıkları görülmüştür. Pt(II) komplekslerinden 2-hidroksimetilbenzimidazol ligandı taşıyan Bileşik 1 ve Bileşik 2 *HeLa* kanser hücresine karşı, 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol ligandı taşıyan Bileşik 7 ve Bileşik 8' den daha aktif bulunmuştur. Bileşik 2, 80 ve 40 μM konsantrasyonlarda sisplatin kadar etki gösterirken, test edilen tüm konsantrasyonlarda karboplatinden daha etkili olduğu görülmüştür.

Pt(IV) komplekslerinin 0.5, 1, 5, 10 ve 20 μM konsantrasyonlarda *HeLa* kanser hücresine karşı istatistiksel olarak anlamlı bir sitotoksik etkiye sahip olmadıkları görülmüştür. Pt(IV) komplekslerinden 2-hidroksimetilbenzimidazol ligandı taşıyan Bileşik 3, 4 ve 5 *HeLa* kanser hücresine karşı, 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol ligandı taşıyan Bileşik 9, 10 ve 11' den biraz daha aktif olduğu görülmektedir. Pt(IV) komplekslerinde eksen ligand olarak -asetat ligandı taşıyan 5 numaralı kompleks standart bileşik olarak kullanılan sisplatinden daha az aktif ancak karboplatinden 80, 40 ve 20 μM konsantrasyonlarda daha aktif bulunmuştur.

Sentezlenen Pt(II) komplekslerinden 5 µM konsantrasyonda % 49.69 T/C değerine sahip Bileşik 2 dışında, Bileşik 1, 7 ve 8; 0.5, 1 ve 5 µM konsantrasyonlarda *MCF-7* kanser hücrelerine karşı aktif bulunmamıştır. Pt(II) komplekslerinden Bileşik 2, 40, 20, 10 ve 5 µM konsantrasyonlarda *MCF-7* kanser hücrelerine karşı en etkili komplekstir ve sisplatin kadar aktif olmamakla birlikte karboplatinden daha aktif olduğu görülmektedir.

Pt(IV) komplekslerinden 2-hidroksimetilbenzimidazol ligandı taşıyan Bileşik 3, 4 ve 5 *MCF-7* kanser hücrelerine karşı, 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol ligandı taşıyan Bileşik 9, 10 ve 11' den biraz daha aktif olduğu görülmüştür. Pt(IV) komplekslerinde eksen ligand olarak -hidroksil ligandı taşıyan Bileşik 4 en etkili komplekstir.

1998 yılında Choi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, eksen ligand olarak -klor, -hidroksil ve -asetat taşıyan ve ekvatoriyal taşıyıcı ligand olarak etilendiamin veya ammin, sikloheksilamin taşıyan bir seri kompleks sentezlemiştir. Pt(IV) komplekslerinin indirgenme oranı ile sitotoksiteleri arasında doğru orantı olduğunu ve bu sıranın -klor atomu olduğu zaman en hızlı -asetat grubu olduğu zaman orta derecede, -hidroksil grubu olduğu zaman ise en yavaş olduğu bildirilmektedir.²⁴ Bu indirgenme hızı ile sitotoksiteler arasındaki doğru orantı *MCF-7* kanser hücrelerine karşı *in vitro* antitümör etkisi test edilen Pt(IV) komplekslerinden Bileşik 9, 10 ve 11' de de görülmektedir.

Bu çalışmada insan *HeLa* ve *MCF-7* kanser hücrelerine karşı *in vitro* antitümör etkisi test edilen 2-hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol taşıyıcı-ligandından birisini taşıyan Pt(II) ve Pt(IV) komplekslerinin, *HeLa* ve *MCF-7* kanser hücrelerine karşı *in vivo*, diğer kanser hücrelerine karşı *in vitro* ve *in vivo* etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Ayrıca sentezlenen kompleksler içerisinde diğerlerinden daha aktif oldukları belirlenen Bileşik 1, 2, 7 ve 8' in etki mekanizmalarına yönelik ileri çalışmaların yapılması planlanmaktadır.

VI. ÖZET

Bu çalışmada, 2-hidroksimetilbenzimidazol ve 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol taşıyıcı-liganddan birisini taşıyan ve kapalı formülleri $[PtL_2Cl_2]$, $[PtL_2I_2]$ olan dört adet Pt(II) kompleksi ve eksen ligand olarak -klor veya -hidroksil veya -asetat gruplarını taşıyan ve kapalı formülleri $[PtL_2Cl_4]$, $[PtL_2Cl_2(OH)_2]$, $[PtL_2Cl_2(OCOCH_3)_2]$ olan altı adet Pt(IV) kompleksi sentezlendi. Sentezlenen komplekslerin *in vitro* antitümör etkileri Hücre Kültürü yöntemi kullanılarak insan *HeLa* (serviks adenokarsinom) ve *MCF-7* (meme kanseri) hücrelerine karşı test edildi.

Taşıyıcı-ligandlar, 1,2-fenilendiamin veya 4-kloro-1,2-fenilendiamin ile glikolik asitin 5 N hidroklorik asit içinde kondensasyonu ile elde edildi.

Pt(II) kompleksleri, taşıyıcı-ligand ile potasyum tetrakloroplatinat veya potasyum tetraiyodoplatinatın etanol-su içindeki reaksiyonları ile sentezlendi. Pt(IV) kompleksleri, Pt(II) komplekslerinin asetik asit veya asetik asit anhidriti veya hidrojen peroksit ile reaksiyonları ile sentezlendi.

Sentezlenen Pt(II) ve Pt(IV) komplekslerinin kimyasal yapıları, elementel analiz verileri ve IR ve ¹H-NMR spektrumları ile belirlendi.

Genel olarak, *HeLa* (serviks adenokarsinom) ve *MCF-7* (meme kanseri) hücrelerine karşı test edilen kompleksler arasında 2-hidroksimetil-benzimidazol taşıyıcı-ligandını taşıyan komplekslerin, 5(6)-kloro-2-hidroksimetil-benzimidazol taşıyıcı-ligandını taşıyan komplekslerden, ayrıca Pt(II) komplekslerinin Pt(IV) komplekslerinden daha aktif olduğu saptandı. Bileşik 1 ve 2' nin *HeLa* (serviks adenokarsinom) hücrelerine karşı 20 µM konsantrasyonda, Bileşik 1, 2, 4, 7 ve 8' in *MCF-7* (meme kanseri) hücrelerine karşı sırasıyla 20, 10, 20, 20, 20 µM konsantrasyonda aktif oldukları belirlendi. *HeLa* (serviks adenokarsinom) ve *MCF-7* (meme kanseri) kanser hücrelerine karşı cisplatinden daha az etkili olan bu kompleksler karboplatin ile karşılaştırılabilir sitotoksik etki gösterdi.

VII. SUMMARY

In this study, four Pt(II) complexes with the structures $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$, $[\text{PtL}_2\text{I}_2]$ bearing 2-hydroxymethylbenzimidazole or 5(6)-chloro-2- hydroxymethyl benzimidazole ligands as carrier ligand and six Pt(IV) complexes with the structures $[\text{PtL}_2\text{Cl}_4]$, $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2(\text{OH})_2]$, $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2(\text{OCOCH}_3)_2]$ bearing –chloro or –hydroxyl or –acetato groups as axial ligands were synthesized. *In vitro* cytotoxic activity of the complexes synthesized were tested against the human *HeLa* (cervixs adenocarcinom) and *MCF-7* (breast cancer) cell lines using Cell Culture method.

Carrier-ligands were obtained by condensation of glycolic acid with 1,2-phenyldiamine or 4-chloro-1,2-phenyldiamine in the presence of 5 N hydrochloric acid.

The Pt(II) complexes were synthesized by the reaction of the carrier-ligands with potassium tetrachloroplatinate or potassium tetraiodoplatinate in ethanol-water. The Pt(IV) complexes were synthesized by the reaction of the Pt(II) complexes with acetic acid or acetic acid anhydride or hydrogen peroxide.

The chemical structures of the Pt(II) and Pt(IV) complexes were characterized by their elemental analysis and IR and ^1H -NMR spectra.

In general, among the complexes tested against *HeLa* (cervix adenocarcinom) and *MCF-7* (breast cancer) cell lines the complexes bearing 2-hydroxymethylbenzimidazole carrying-ligands were found to be more active than the complexes bearing 5(6)-chloro-2-hydroxymethylbenzimidazole ligands and it was also found that the Pt(II) complexes were more active than the Pt(IV) complexes. Compound 1 and 2 were found to be active on the *HeLa* (cervix adenocarcinom) cell line at 20 μM concentration and compound 1, 2, 4, 7 and 8 were found to be active on the *MCF-7* (breast cancer) cell line at 20, 10, 20, 20, 20 μM concentration respectively. The complexes, which were found to be less active than cisplatin, exhibited moderate cytotoxicity comparable to carboplatin on the *HeLa* (cervix adenocarcinom) and *MCF-7* (breast cancer).

KAYNAKLAR

1. ROSENBERG, B., VAN CAMP, L., TROSKO, J. E., MANSOUR, V. H.: Platinum Compounds: A New Class of Potent Antitumor Agents, *Nature*, 222, 385-386, (1969).
2. PEREZ, M. J., MONTERO, I. E., GONZALES, M.A., SOLANS, X., FRONT-BARDIA, M., FUERTES, A. M., ALONSO, C., NAVARRO-RANNIGER, C.: X-ray Structure of Cytotoxic trans-[PtCl₂(dimethylamine)]: Interstrand Cross-Link Efficiency, DNA Sequence Specificity, and Inhibition of the B-Z Transition, *J. Med. Chem.*, 43, 2411-2418, (2000).
3. CALABRESI, P., CHABNER, B. N.: Chemotherapy of Neoplastic Diseases in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, GILMAN, G. A., ed., 1249-1250, Pergamon Press, New York, (1990).
4. OKADA, T., EL-MEHASSEB, I., KODAKA, M., TOMOHIRO, T., OKOMOTO, K., OKUNO, H.: Mononuclear Platinum(II) Complex with 2-Phenylpyridine Ligands Showing High Cytotoxicity against Mouse Sarcoma 180 Cells Acquiring High Cisplatin Resistance, *J. Med. Chem.*, 44, 4661-4667, (2001).
5. SHERMAN, S., LIPPARD, J. S.: Structural Aspects of Platinum anticancer Drug Interaction with DNA, *Chem. Rev.*, 87, 1153-1181, (1987).
6. HOESCHELE, J. D., SHOWALTER, H. D. H., KRAKER, A. J., ELLIOTT, W. L., ROBERTS, B. J., KAMPF, J. W.: Synthesis and Structural Characterization and Antitumor Properties of a Novel Class of

- Large-Ring Platinum(II) Chelate Complexes Incorporating the *cis*-1,4-diaminocyclohexane Ligand in a Unique Locked Boat Conformation, J. Med. Chem., 37(17), 2630-2636, (1994).
7. VIEIRA DE ALMEIDA, M., FONTES, A. P., BERGI, R. N., TEIXEIRA, C., FELICIO, E. C., FILHO, J. D.: Synthesis of Platinum Complexes from N-Benzyl-1,3-Propanediamine, Molecules, 7, 405-411, (2002).
 8. IAKIVIDIS, A., HADJILIADIS, N.: Complexes Compound of Platinum(II) and (IV) with Amino Acids, Peptides and Their Derivatives, Coord. Chem. Rev., 135/136, 17-63, (1994).
 9. GÜMÜŞ, F., ALGÜL, Ö.: Benzimidazol-Metal Kompleksleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları, FABAD J. Pharm. Sci., 20, 29-40, (1995).
 10. PRESTON, P. N.: Synthesis Reaction and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles, Chem. Rev., 74(3), 279-341, (1974).
 11. ALGÜL, Ö.: Bazı 5-Substitüe-2-Hidroksimetilbenzimidazol Türevlerinin Platin(II) Kompleksleri Üzerinde Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik kimya Anabilim Dalı, Ankara, (1994).
 12. MYLANOS, S., VALAVANIDIS, A., DIMITROPOULOS, K., POLISSIOV, M., TSIFTSOGLIOV, A. S., VIZIRIANAKIS, I. S.: Synthesis, Molecular Structure Determinations and Antitumor Activity of Platinum(II) and Palladium(II) Complexes of 2-Substituted Benzimidazoles, J. Inorg. Biochem., 34, 265-275, (1988).

13. DOMINA E. S., VAROPAYEV, V. N., SKVORSOV, G. G., MINAKOVA, S. M., ÇERNOV, B. A.: Sintez i Nrotivopuholevaya Aktivnost Kompleksnih Soyedneny Pt(II), Pt(IV), Pd(IV) S 1-Vinil-azıkamı, Khim. –Farm. Zh., 17(6), 700-703, (1983).
14. GÜMÜŞ, F., DEMİRCİ, A. B., ÖZDEN, T., EROĞLU, H., DİRİL, N.: Synthesis, Characterization and Mutagenicity of New *cis*-[Pt(2-substitutedbenzimidazole)₂Cl₂] Complexes, Die Pharmazie, 58(5), 303-307, (2003).
15. GÜMÜŞ, F., PAMUK, İ., ÖZDEN, T., YILDIZ, S., DİRİL, N., ÖKSÜZOĞLU, E., GÜR, S., ÖZKUL, A.: Syntesis, Characterization and *In Vitro* Cytotoxic, Mutagenic and Antimicrobial Activity of Platinum(II) Complexes with the Subsitedbenzimidazole Ligands, J. Inorg. Biochem., 94/3, 255-262, (2003).
16. GÜMÜŞ, F., ALGÜL, Ö., EREN, G., EROĞLU, H., DİRİL, N., GÜR, S., ÖZKUL, A.: Syntesis, Cytotoxic Activity on MCF-7 Cell Line and Mutagenic Activity of Platinum(II) Complexes with 2-Substituted benzimidazole Ligands, Eur. J. Med. Chem., 38(5), 473-480, (2003).
17. KIM, D. K., KIM, G., GAM, J., CHO, Y. B., KIM, H. T., TAI, J. H., KIM, K. H., HONG, W. S., PARK, J. G.: Synthesis and Antitumor Activity of a Series of [2-Substituted-4,5-bis(aminomethyl)-1,3-dioxolane]platinum(II) Complexes, J. Med. Chem., 37, 1471-1485, (1994).
18. JOLLEY, J. N., YANOVSKY, A. I., KELLAND, L. R., NOLAN, K. B.: Synthesis and Antitumour Activity of Platinum(II) and Platinum(IV)

Complexes Containing Ethylenediamine-derived Ligands having alcohol, Carboxylic Acid and Acetate Substituents . Crystal and Molecular Structure of $[\text{PtL}^4\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ where L^4 is Ethylenediamine-*N,N'*-diacetate, J. Inorg. Biochem., 83, 91-100, (2001).

19. KWON, Y., WHANG, K., PARK, Y., KIM, K. H.: Synthesis, Characterization and Antitumor Activity of Novel Octahedral Pt(IV) Complexes, Bioorg & Med. Chem., 11(8), 1669-1676, (2003).
20. LEE, Y., LEE, S. S., KIM, K. M., LEE, C. O., SOHN, Y.S.: Synthesis and Oral Antitumor Activity of Tetrakis(carboxylato)Platinum(IV) Complexes, J. Med. Chem., 43, 1409-1412, (2000).
21. JUNG, C. S., LEE, S. S., KIM, K. M., JUNG, O., SOHN, Y. S.: Synthesis and Properties of Diamineplatinum(II) and DiaminePlatinum(IV) Complexes Involving Cyclohexylidenemalonate Ligand, Bull. Korean. Chem. Soc., 16, 981-984, (1995).
22. HAMBLEY, T. W., BATTLE, A. R., DEACON, G. B., LAWRENZ, E. T., FALLON, G. D., GATEHOUSE, B. M., WEBSTER, L. K., RAINONE, S.: Modifying the Properties of Platinum (IV) Complexes in Order to Increase Biological Effectiveness, J. Inorg. Biochem., 77, 3-12, (1999).
23. WONG, E., GIANDOMENICO, C. M.: Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs, Chem. Rev., 99, 2451-2466, (1999).
24. CHOI, S., FILOTTO, C., BISANZO, M., DELANEY, S., LAGASEE, D., WHITWORTH, J. L., JUSKO, A., LI, C., WOOD, N. A., WILLINGHAM,

- J., SCHWENKER, A., SPAULDING, K.: Reduction and Anticancer Activity of Platinum(IV) Complexes, *Inorg. Chem.*, 37, 2500-2504, (1998).
25. ARENDSE, M. J., ANDERSON, G. K., MAJOLA, R. N., RATH, N. P.: Synthesis and Reaction of Platinum(IV) Complexes with Sodium Ascorbate, *Inorg. Chim. Acta*, 340, 65-69, (2002).
26. HALL, M. D., HAMBLEY, T. W.: Platinum(IV) Antitumour Compounds: Their Bioinorganic Chemistry, *Coord. Chem. Rev.*, 232(1-2), 49-67, (2002).
27. GÜMÜŞ, F., ALGÜL, Ö.: DNA Binding Studies with *cis*-Dichlorobis[5(6)-non/chloro-substituted-2-hydroxymethylbenzimidazole]platinum(II) Complexes, *J. Inorg. Biochem.*, 68, 71-74, (1997).
28. ELGUERO, J., LLOUQUET, G., MARZIN, G.: Annular Tautomerism of Benzimidazoles: Effects of a Hydrogen Bond on the Prototropic Rate, *Tetrahedron Letters*, 46, 4085-4086, (1975).
29. WRIGHT, J. B.: The Chemistry of the Benzimidazoles, *Chem. Rev.*, 48, 397-541, (1951).
30. CURINI, R., MATERAZZI, S., D'ASCENZO, G., DE ANGELIS, G.: Thermal Behavior of Biologically Interesting Coordination Compounds of Benzimidazole with Divalent Metal Ions, *Thermochim. Acta*, 161, 297-307, (1990).
31. XUE, G., ZHANG, J., SHI, G., WU, Y.: Spectroscopic Studies on the Polymerization of Benzimidazole with Metallic Copper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 33-36, (1989).

32. LANE, T. J., NAKAGAWA, I., WALTER, J. L., KANDATHIL, A. J.:
Infrared Investigation of Certain Imidazole Derivatives and Their Metal
Chelates, *Inorg. Chem.*, 1(2), 267-276, (1962).
33. LANE, T. J., C. S. C., QUINLAN, K. P.: Metal Binding of the
Benzimidazoles, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 2994-2997, (1960).
34. CHISWELL, B., LIONS, F., MORRIS, S.: Bidantate Chelate Compounds III.
Metal Complexes of Some Pyridyl-Imidazole Derivatives, *Inorg. Chem.*,
3(1), 110-114, (1964).
35. APAK, R.: Koordinasyon Kimyasına Giriş, Birinci Baskı, İstanbul
Üniversitesi Mühendislik Yayınları, İstanbul, (1994).
36. GÜNDÜZ, T.: Koordinasyon Kimyası, Bilge Yayıncılık, Ankara, (1994).
37. FAIVRE, V., BREMBILA, A., ROIZARD, D., LOCHON, P.: Zn^{++}
Complexes as Model of Metalloenzymes in Micellar Esterolysis: Ligand
Structure-Dependet Stoichiometry of the Complexes, *Tetrahedron Letters*,
32(2), 193-196, (1991).
38. GOODGAME, D. M. L., GOODGAME, M., WEEKS, M. J.: Tetrahedral
Complexes of Nickel(II) with Benzimidazole, *J. Chem. Soc., (A)*, 1676-1679,
(1967).
39. GOODGAME, D. M. L., GOODGAME, M., WEEKS, M. J.: Isomeric and
Unusual Magnetic Behavior of Some Benzimidazole Complexes of
Nickel(II), *J. Chem. Soc., (A)*, 1125-1131, (1967).

40. GOODGAME, M., COTTON, F. A.: Preparation and magnetic and Spectral Studies of Some Cobalt(II) Complexes of Benzimidazole, J. Am. Chem. Soc., 84, 1543-1548, (1962).
41. BOSE, K. S., PATEL, C. C.: Cu(II) Complexes of 1-Benzyl-2-Phenyl-Benzimidazole, J. Inorg. Nucl. Chem., 32, 1141-1146, (1970).
42. TAKAHASHI, K., OGAWA, E., OISHI, N., NISHIDA, Y., KIDA, S.: Bioinorganic Approach to the Type-I and Type-II Copper Proteins. Synthesis and Properties of Copper(II) Complexes with Tripod-like Ligands Containing Three or Four Donor Species, Inorg. Chim. Acta, 66, 97-103, (1982).
43. ADDISON, A. W., RAO, T. N.: Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen-Sulphur Donor Ligands; The Crystal and Molecular Structure of Aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2-yl)-2,6-dithiaheptane]Copper(II) Perchlorate, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1349-1356, (1984).
44. DAS, J. K., DASH, K. C.: PMR and IR Studies of *cis*-[Thio-cyanato-(imidazole)-bis(ethylenediamine)]Cobalt(III) Thio-cyanate, Indian J. Chem., 25A, 733-736, (1990).
45. ADDISON, A. W., HENDRIKS, H. M. J., REEDIJK, J., THOMPSON, L. K.: Copper Complexes of the "Tripod" Ligand Tris(2-benzimidazolylmethyl)amine: Five and Six-Coordinate Copper(II) Derivatives and Some Copper(I) Derivatives, Inorg. Chem., 20, 103-110, (1981).

46. NAKATO, Y., ONODA, M., SAKURAI, T., NAKAHARA, A., KINOSHITA, I., OOI, S.: Copper(II) Complexes with Tropidal Imidazole-containing ligands. Structure-Electrochemistry Relationship, *Inorg. Chim. Acta*, 151, 55-59, (1988).
47. RANDOLPH, A. L., RICHARD, E. N., LAWRENCE, Q. Jr.: Alkane Functionalization by Non-Porphyrin Iron Complexes: Mechanistic Insights, *Inorg. Chem.*, 29, 2553-2555, (1990).
48. PATEL, V. K., CHUDASAMA, U. M., BHATTACHARYA, P. K.: Study of Ternary Complexes of Copper(II) containing Tertiary Amines and Adenosine-5'-triphosphate in Dioxan-Water Media, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1091-1093, (1983).
49. SKOLNIK, H., MILLER, J. G., DAY, A. R.: The Allylic Character of 2-(α -Chloroalkyl)-benzimidazoles, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1854-1858, (1943).
50. MAMALIS, P., PETROW, V., STURGEON, B.: Some Benziminazollylanines, *J. Chem. Soc.*, 1600-1603, (1950).
51. JAMES, A. T., TURNER, E. E.: Structure and Antimalarial Activity, *J. Chem. Soc.*, 1515-1519, (1950).
52. FEITELSON, B. N., MAMALIS, P., MOUALIM, R. J., PETROW, V., STEPHENSON, O., STURGEON, B.: Some Benziminazole Derivatives, *J. Chem. Soc.*, 2389-2398, (1952).
53. BAHNER, C. T., RUTTER, H. A., RIVES, L. M.: Substituted Benzimidazoles, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3689-3690, (1952).

54. LANE, T. J., DALY, J. M.: A Potentiometric Study of 2-Substituted Benzimidazole Ligands, J. Am. Chem. Soc., 81, 2953-2955, (1959).
55. JONES, J. B., TAYLOR, K. E.: Hydroxymethylbenzimidazole Carboxylic Acid Models of the Asp-His-Ser Charge Relay System of Serine Proteases, 55(10), 1653-1657, (1977).
56. CAMPBELL, M. J. M., GRZESKOWIAK, R., JUNEJA, S.: Some Iron Complexes of 2-Substituted Benzimidazoles and Benzothiazoles, J. Inorg. Nucl. Chem., 40, 4507-1511, (1978).
57. IŞIKDAĞ, İ., UÇUCU, Ü., DEMİRAYAK, Ş., ÇAKIR.: Benzimidazol Derivatives: Synthesis, Antibacterial Activity and Qsar of Some 2-Alkyl-5-Chlorobenzimidazoles, 6(1), 31-36, (1989).
58. PHILLIPS, M. A.: The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles, J. Chem. Soc., 2393-2399, (1928).
59. PELLIZARRI, G., GAITER, A.: Action of Cyanogen Halides on Phenylhydrazine IV. Transformation into Derivatives of o-Phenylenediamine, Org. Chem., 13, 1584-1586, (1919).
60. CLEARE, M. J., DOUPLE, E. P., KRAKOFF, I. H.: Platinum coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, Martinus Nijhoff, Boston, MA, (1984).
61. KRITZENBERGER, J., BERNHARDT, G., GUST, R., PISTOR, P., SCHONENBERGER, H., YERSIN, H.: Dichlorobis(cycloalkylamine) Platinum(II) Complexes Structure Activity Relationship on the Human

- MDA-MB-231 Breast cancer Cell Line, *Monatshfte für Chemie*, 124, 587-604, (1993).
62. GHOSH, S. P., BHATTACHARJEE, P., MISHRA, L. K.: Complexes of Some Transition Elements with 2-(2'-Pyridyl)benzimidazole, *J. Indian Chem. Soc.*, 51(1), 308-314, (1974).
63. GHOSH, S. P., BHATTACHARJEE, P., DUBEY, L., MISHRA, L. K.: Complexes of Some Platinum Metals with Imidazole and Benzimidazole, *J. Indian Chem. Soc.*, 54(1-3), 230-238, (1977).
64. FAZAKERLER, G. V., KOCK, K. R.: A ^1H -NMR and ^{13}C -NMR Study of Some *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{X}_2]\text{Y}_2$ Complexes (X= Imidazoles, Pyrimidines, 3-Substituted Pyridines, Inosine and Guanosine; Y= Cl^- , ClO_4^-) in Aqueous Solutions, *Inorg. Chim. Acta*, 36(1), 13-25, (1979).
65. KUKUSHKIN, Y. N., KHAMNUEV, G. K., DEMIDOV, V. N., KISELEVA, N. P.: Redox Properties of Complexes of Platinum with Imidazole and Its Derivatives, *Zh. Neorg. Khim.*, 26(10), 2866-2868, (1981).
66. KUKUSHKIN, Y. N., SEDOVA, G. N., KHAMNUEV, G. K., GARNOVSKII, A. D.: Thermal Transformations of Platinum(II) Halide Complexes with Imidazoles in the Solid Phase, *Zh. Neorg. Khim.*, 26(3), 696-701, (1981).
67. MISHRA, L. K.: Complexes of Palladium(II) and Platinum(II) with Some Organic Ligands, *J. Indian Chem. Soc.*, 59(3), 408-409, (1982).

68. KUKUSHKIN, Y. N., KHAMNUEV, G. K., FEDYANIN, N. P., LOBADYUK, V. I.: Anderson Rearrangement *In Vitro* and *In Vivo* Chloro Complexes of Platinum(II), Zh. Neorg. Khim., 28(9), 2312-2315, (1983).
69. CALLAGHAN, V., GOODGAME, D. M. L., TOOZE, R. P.: Platinum and Other Metal Complexes of 2-Methyl-5-Nitrobenzimidazole and Metronidazole, Inorg. Chim. Acta, 78(1), 51-54, (1983).
70. DOMINA, E. S., VAROPAYEV, V. N., SKVORSOV, G. G., MINAKOVA, S. M., ÇERNOV, B. A.: Sintez Nrotivopuholevaya aktivnost kompleksnih soyedneny Pt(II), Pt(IV), Pd(IV) S 1-Vinil-azıkamı, Khim. –Farm. Zh., 17(6), 700-703, (1983).
71. KUKUSHKIN, Y. N., VRUBLEVSKAYA, L. V., VLASOVA, R. A., ISACHKINA, T. S., POSTNIKOVA, E. S., SHELESHKOVA, N. K.: Thermal Solid-Phase Transformations of Onium-Type Thiocyanete Complexes of Platinum(II) and Palladium(II), Zh. Neorg. Khim., 30(2), 401-406, (1985).
72. CONI, G., MASSACESI, M., PONTICELLI, G., PUGGIONI, G., PUTZOLU, C.: Palladium(II) and Platinum(II) Chloride and Bromide Complexes with Some 2-Methylpyridyl- or methylquinoil-benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole, Transition Met. Chem., 12, 379-381, (1987).
73. ALBINATI, A., ARZ, C., PREGOSIN, P. S.: Synthesis and X-Ray Structure of Reactive α -Amino Ethers Stabilized via Metal Complexation, Inorg. Chem., 27, 2015-2016, (1988).

74. KROL, I. A., KUKUSHKIN, Y. N., STARIKOVA, Z. A. TKACHUK, V. M., ZHADANOV, B. V.: Dynamic and Static Trans Effect of acetonitrile in Platinum(II) Complexes, *Zh. Obshch. Khim.*, 58(11), 2625-2626, (1988), Ref: CA., 110, 184755u, (1989).
75. RONG, M., MUIR, M. N., CADIZ, M. E., MUIR, J. A.: Structure of a Platinum(II) Complex with a Ligand Containing Thiazole and Benzimidazole, *Acta Cryst.*, C 47, 1539-1541, (1991).
76. MUIR, M. M., COX, O., RIVERA, L. A., CADIZ, M. E., MEDINA, E.: Synthesis and characterization of new Platinum(II) Complexes Containing Thiazole and Imidazole donors III. Dichlorobis(styrylbenzole)platinum(II) Complexes, *Inorg. Chim. Acta*, 191, 131-139, (1992).
77. GÜMÜŞ, F., İZGÜ, F., ALGÜL, Ö.: Synthesis and Structural Characterization Some 5(6)-Substituted-2-Hydroxymethylbenzimidazole Derivatives and Their Platinum(II) Complexes and Determination of Their *In Vitro* Antitumor Activities by "Rec-Assay" Test, *FABAD J. Pharm. Sci.*, 21, 7-15, (1996).
78. SAHA, B., RAY, M., BANERJEE, P.: Interaction of some azole bases with $[Pt(dien)Br]^+$: Conductometric and spectrophotometric studies, *Indian J. Chem.*, 38A, 656-659, (1999).
79. TALLEN, G., MOCK, C., GANGOPADHYAY, S. B., KANGARLOO, B., KREBS, B., WOLFF, J. E. A.: Overcoming Cisplatin Resistance: Design of Novel Hydrophobic Platinum Compounds, *Anticancer Res.*, 20, 445-450, (2000).

80. JOLLEY, J., CROSS, W. I., PRITCHARD, R. G., McAULIFFE, C. A., NOLAN, K. B.: Synthesis and characterization of mercaptoimidazole, mercaptopyrimidine and mercaptopyridine complexes of platinum(II) and platinum(III). The crystal and molecular structures of tetra(2-mercaptobenzimidazole)- and tetra(2-mercaptoimidazole)platinum(II) chloride, *Inorg. Chim. Acta*, 315, 36-43, (2001).
81. EREN, G.: Bazı Benzimidazol Türevlerinin Platin(II) Komplekslerinin Sentez ve *In Vitro* Antitümör Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, (2003).
82. MATSUMATO, N., AKUI, T., OHYISHI, A., OKOWA, H.: Crystal structure of [Chloro[tris[1-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl] methylamine] zinc(II)]tetra-phenylborate Aceton, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 2250-2252, (1988).
83. MATSUMATO, N., AKUI, T., MURALKAMI, H., KANESAKA, J., OHYOSHI, A.: Synthesis, Characterization, and X-Ray Structures of Mononuclear Copper(II) Complexes with Unsymmetrical Quadridentate Ligands Involving an Imidazole Moiety and Discrete Imidazole-bridged Binuclear Copper(II) Complexes with Non-identical Coordination Geometries in the Binuclear Unit, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1021-1035, (1988).

84. HASHAIN, S. S., PIGOTT, B.: An EXAFS Study of Jack Bean Urease, A Nickel Metalloenzyme, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 112(1), 279-283, (1983).
85. GOMEZ-ROMERO, P., WITTEN, E. H., REIFF, W. M., JAMESON, G. B.: Unusually Strong Antiferromagnetic Coupling unsymmetrical Diiron(III) μ -Oxo Complexes, *Inorg. Chem.*, 29, 5211-5217, (1990).
86. NISHIDA, Y., TAKAHASHI, K.: Unusual in Hyperfine Coupling Constants Observed for Copper(II) Complexes with N,N-bis(benzimidazol-2-ylmethyl) amine and its Homologues; X-ray Crystal Structure Determinations of $[\text{Cu}^{\text{Bu}}(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$, and $[\text{Cu}^{\text{Bu}}(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, 691-699, (1988).
87. CARR, P., PIGGOTT, B., WONG, S. F., SHEPPARD, R. N.: ^{95}Mo NMR Spectra of $\text{MoO}_2(\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{S})$ and X-ray Crystal Structure of $\text{Mo}_2\text{O}_4(\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{S})_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{NO})_2$, *Inorg. Chim. Acta*, 123, 5-8, (1986).
88. BONOMO, R. P., RIZZARELLI, E., BRESSAN, M., MORVILLO, A.: UV-Vis and EPR Spectroscopic Study of Copper (II) Complexes with bis(benzimidazol-2-yl)ligands, *Inorg. Chim. Acta*, 186, 21-26, (1991).
89. MILLER, V. L., GOULD, C. J., CSONKA, E., JENSEN, R. L.: Metal Coordination compounds of Thiabenzdazole, *J. Agr. Food Chem.*, 21(5), 931-932, (1973).
90. REITMEIJER, F. J., BIRKER, P. J. M. W. L., GORTER, S., REEDIJK, J.: Copper(I) and Copper(II) Chelates Containing Imidazole and Thioether Groups; Synthesis of the Ligand 1,2-Bis(benzimidazole-2'-ylmethylthio)-

- benzene(bbtb) and the X-ray Crystal structure at -52°C of $[\text{Cu}(\text{bbtb})(\text{H}_2\text{O})][\text{ClO}_4]\text{S}_2.5\text{EtOH}$, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1191-1198, (1982).
91. NISHIDA, Y., OISHI, N., KIDA, S.: ESR Spectra of Halogeno Copper(II) complexes with Tripod-Like Ligands, Inorg. Chim. Acta, 44, 257-258, (1980)
92. CAMPELL, M. J. M., GRZESKOWIAK, R., JUNESA, S. G.: Copper (II) Complexes with 2-Aminobenzimidazole and 2-Aminomethylbenzimidazole, J. Inorg. Nucl. Chem., 36, 2485-2488, (1974).
93. COTO, V., SOUZA, P., MASAGUER, J. R.: Copper(II) and Nickel(II) Complexes of Schiff Bases, Trans. Met. Chem., 11, 379-381, (1986).
94. GOODGAME, M., WEEKS, M. J.: Complexes of Nickel(II) with Sterically Hindered Heterocyclic Ligands, J. Chem. Soc. (A), 1156-1159, (1996).
95. MARZILLI, L. G., MARZILLI, P. A.: Magnetic Spin Equilibria in Some New Five-Coordinate Schiff Base Complexes of Cobalt(II), Inorg. Chem., 11(3), 457-461, (1972).
96. BIRADAR, N. S., AMINANABHAVI, T. M., PATIL, C. S., RUDZINSKI, W. E.: Selenium Tellurium Complexes with 2-substituted Benzimidazoles, Inorg. Chim. Acta, 78, 47-50, (1971).
97. BOUCHER, L. J., BATTIS, E. J., PAEZ, N. G.: Proton Magnetic Rezonans Spectra of Some Mono and Bis(β -diketone) Complexes, J. Inorg. Nucl. Chem., 33, 1373-13787, (1971).

98. DUTTA, R. L., SAPAPATHI, S. K.: Some Novel Mononuclear and Binuclear phenylmercury (II) Compounds with Benzimidazole and 2-substituted Benzimidazoles, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 43, 4533-4539, (1981).
99. CORDES, M. M., WALTER, J. L.: Infrared and raman studies of Heterocyclic Compounds-II. Infrared Spectra and Vibrations of Benzimidazole and Bis-(benzimidazolato) Metal Complexes, *Spectrochimica Acta*, 24A, 1421-1435, (1968).
100. FIGUET, C., BOCQUET, B., MULLER, E., WILLAMS, A. F.: Models for copper-Dioxygen complexes: The Chemistry of Copper (II) with some Planar Tridentate Nitrogen Ligands, *Helvetica Chim. Acta*, 72, 323-337, (1989).
101. CHARLAND, J., ATTIA, W. M., RANDACCIO, L., MARZILLI, L. G.: Unusual NMR Spectral properties of the 1,2-Dicyanomethyl Alkyl Ligand in Organocobaloximes. Structure of the organocobalt Complex trans-bis(dimethylglyoximato)-(1,2-dicyanoethyl) (1,5,6-trimethylbenzimidazole) cobalt (II), *Organometallics*, 9(5), 1367-1375, (1990).
102. SUMMERS, M. F., VAN RIJN, J., REEDIJK, J., MARZILLI, L. G.: Unusual slow-Exchange ^{113}Cd NMR Spectra Observed at Ambient Temperature for Halide, cyanide and Mercaptide Cadmium Coordination Compounds with Benzimidazole Ligands. Application to Cd-Substituted Metalloproteins, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 4254-4258, (1986).
103. VAN LANDSCHOOT, R. C., VAN HEST, J. A. M., REEDIJK, J.: Metal Coordination Compounds of Thiabendazole, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 38, 185-190, (1976).

104. DROLET, D. P., MANUTA, D. M., LESS, A. J., KATNANI, A. D., COYLE, G. J.: ft-ir AND xps Study of Copper (II) Complexes of Imidazole and Benzimidazole, *Inorg. Chim. Acta*, 146, 173-180, (1980).
105. MITTAL, S., VYAS, P. C., OZA, C. K.: Bonding and Energy Parameters for Pt and Ni Complexes of Benzimidazoles, *Asian J. Chem.*, 3(1), 21-24, (1991).
106. THOMPSON, L. K., RAMASWAMY, B. S., SEYMOUR, E. A.: Cobalt(II) and Zinc(II) Complexes of the Tripod Ligands Tris(2-benzimidazolylmethyl)amine. Some five-coordinate Derivatives and some with Mixed Stereochemistries, *Can. J. Chem.*, 55, 878-888, (1977).
107. RABIGER, D. J., JOULLIE, M. M.: The Ionization Constants, Ultraviolet and Infrared Spectra of Some Substituted Benzimidazoles, *J. Org. Chem.*, 29, 476-482, (1964).
108. HEIN, D. W., ALHEIM, R. J., LEAVITT, J. J.: The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-aryl and 2-alkyl Substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 427-429, (1957).
109. KHOKHAR, A. R., DENG, Y., AL-BAKER, S., YOSHIDA, M., SIDDIQ, Z. H.: Synthesis and antitumor activity of Ammine/ Amine Platinum (II) and (IV) Complexes, *J. Inorg. Biochem.*, 51, 677-687, (1993).
110. KHOKHAR, A. R., DENG, Y., KIDO, Y., SIDDIQ, Z. H.: Preparation, Characterization, and antitumor Activity of New Ethylenediamine Platinum (IV) Complexes Containing Mixed Carboxylate Ligands, *J. Inorg. Biochem.*, 50, 79-87, (1993).

111. DODOFF, N., GRANCHAROV, K., GUGOVA, R., SPASSOVSKA, N.: Platinum (II) Complexes of Benzoic- and 3-Metoxybenzoic Acid Hydrazides. Synthesis, characterization, and Cytotoxic Effect, *J. Inorg. Biochem.*, 54, 221-233, (1994).
112. AMO-OCHOA, P., GONZALEZ, V. M., PEREZ, J. M., MASAGUER, J. R., ALONSO, C., NAVARRO-RANNIGER, N.: Cytotoxicity, DNA Binding and Reactivity against Nucleosides of platinum (II) and (IV) Spermine Compounds, *J. Inorg. Biochem.*, 64, 287-299, (1996).
113. MILLER, B., ALTMAN, J., BECK, W.: Platinum(IV) complexes of Vicinal-1,2-diamines and Bis(vicinal-1,2-diamines) with an acyloamino Function. Evidence for a Platinum Hydroperoxide Intermediate Upon Oxidation, 264, *Inorg. Chim. Acta*, 101-108, (1997).
114. ALI, M. S., WHITMIRE, K. H., TOYOMASU, T., SIDDIK, Z. H., KHOKHAR, A. R.: preparation, Characterization, and Antitumor Activity of New Cisplatin Analogs with Homopiperazines: Crystal Structure of $[Pt^{II} (1\text{-methylhomopiperazine})(\text{methylmalonato})] \cdot 2H_2O$, *J. Inorg. Biochem.*, 77, 231-238, (1999).
115. ALVAREZ-VALDES, A., PEREZ, J. M., LOPEZ-SOLERA, I., LANNEGRAND, R., CONTINENTE, J. M., AMO-OCHOA, P., CAMAZON, M. J., SOLANS, X., FONT-BARDIA, M., NAVARRO-RANNIGER, C.: Preparation and Characterization of Platinum(II) and (IV) Complexes of 1,3-Diaminepropane and 1,4-Diaminebutane: Circumvention

- of Cisplatin Resistance and DNA Interstrand Cross-Link Formation in CH1cisR Ovarian Tumor Cells, *J. Med. Chem.*, 45, 1835-1844, (2002).
116. DU REREZ, J. G. H., GERBER, T. I. A., GIBSON, M. L.: Synthesis of Neutral and Cationic Technetium (V) Complexes of Heterocyclic-N,O Ligands, *J. Coord. Chem.*, 22, 159-163, (1990).
117. PATEL, K. V., BHATTACHARYA, P. K.: Study of Binuclear Copper (II) Complexes Derived from Tetradentate Mannich Base Complexes, *Indian J. Chem.*, 23A, 527-529, (1984).
118. GLEGG, W., LOCKHART, J. C., MUSA, F. H.: Preparation and Complexation of Polydentate and Macrocyclic Ligands Incorporating Benzimidazole. X-Ray Crystal Structure of 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16-Octahydro-23H, 25H-bis(benzimidazol-[1,2-j:2', 1'-o]) [1, 4, 7, 10, 13, 16]-tetraoxadiazacyclooctadecine, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 47-53, (1986).
119. SRIVASTAVA, N., SRIVASTAVA, R. C., SRIVASTAVA, M.: Complexes of Organotellurium Chlorides with N-, O-, and S-Donors, *Indian J. Chem.*, 21(A)/5, 539-541, (1982).
120. AMINABHAVI, T. M., BIRADAR, N. S., PATIL, S. B., HOFFMAN, D., E.: Structural and Biological Studies on Benzimidazolyl Amino Acid Complexes of Dimethyldichlorosilane, *Inorg. Chim. Acta*, 125, 125-128, (1986).
121. DANDIGIAN, J., MCKEE, V., REED, C. A.: Structural Comparison of a Redox Pair of Copper(I/II) Complexes Having Benzimidazole Thioether Ligands, *Inorg. Chem.*, 21, 1332-1342, (1982).

122. RUTTIMANN, S., PIGUET, C., BERNARDINELLI, G., BOCQUET, B., WILLIAMS, A. F.: Self-Assembly of Dinuclear Helical and Nonhelical Complexes with Copper(I), *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 4230-4237, (1992).
123. COSTES, J. P., COMMENGES, G., LAURENT, J. P.: New Route to Bimeyalllic Imidazole-bridged Complexes. II. NMR Study of Dinickel Complexes. Importance of the Non-bonded Interactions, *Inorg. Chim. Acta*, 134, 237-244, (1987).
124. SUNDQUIST, W. I., AHMED, K. J., HOLLIS, L. S., LIPPARD, S. J.: Solvolysis reactions of cis- and trans- Diamminedichloroplatinum(II) in Dimethyl Sulfoxide. Structural Characterization and DNA Binding of Trans- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Me}_3\text{SO})\text{Cl}]^+$, *Inorg. Chem.*, 26, 1524-1528, (1987).
125. MARCHESELLI, L., PRETI, C., TAGLIAZUCCHI, M., CHERCHI, V., SINDELLARI, L., FURLANI, A., PAPAIOANNOU, A., SCARCIA, V.: Synthesis Characterization and Evaluation of Biological Activity of Palladium(II) and Platinum(II) Complexes with Dithiocarbamic Acids and Their Derivatives as Ligands, *Eur. J. Med. Chem.*, 28, 347-352, (1993).
126. GUST, R., SCHÖNENBERGER, H.: Synthesis and Evaluation of the antimammary Tumor Activity and of the Estrogenic Side Effects of [1,2-bis(2,6-dihalo-3-hydroxyphenyl)ethylenediamine]Platinum (II) complexes, *Eur. J. Med. Chem.*, 28, 103-115, (1993).
127. GUST, R., SCHÖNENBERGER, H.: Breast Cancer Inhibiting properties of Leaving Group Derivatives of [1,2-bis(2,6-difluoro-3-hydroxyphenyl)-

- ethylenediamine]Platinum (II) Complexes, Eur. J. Med. Chem., 28, 115-128, (1993).
128. YOO, Y., KIM, J. H., SOHN, Y. S., DO, Y.: Platinum (II) Complexes of 3, 3'-disubstituted-2-2'-bipyridines. Synthesis, Structures, Cytotoxic effect and unusual solvolysis in DMSO, Inorg. Chim. Acta, 263, 53-60, (1997).
129. KIM, K. M., LEE, Y., LEE, S. S., SOHN, Y. S.: Facile Synthesis and Structural Properties of (Diamine)Tetracarboxylatoplatinum(IV) Complexes, Inorg. Chim. Acta, 292(1,2), 52-56, (1999).
130. LEE, E. J., JUN, M. J., SOHN, Y. S.: Synthesis and Properties of Novel Platinum(IV) Complexes Involving Asymmetric Chiral Diamines as Carrier Ligands, Bull. Korean Chem. Soc., 20(11), 1295-1298, (1999).
131. SONG, R., MOOK, K., SOHN, Y. S.: Lipophilicity vs. antitumor activity of Carboxylatoplatinum(IV) Complexes, Bull. Korean Chem. Soc., 21(10), 1000-1004, (2000).
132. HO, Y. P., AU-YEUNG, S. C. F., TO, K. K. W.: Platinum-Based anticancer agents: Innovative Design Strategies and Biological Perspectives, Med. Research Rev., 23(5), 633-655, (2003).
133. ROSENBERG, B., VAN CAMP, L., KRIGAS, T.: Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode, Nature, 205, 698-699, (1965).
134. SHAMSUDDIN, S., HAL, J. W., STARK, J. L., WHITMIRE, K. H., KHOKHAR, A. R.: Synthesis and Characterization of Novel Axial Dichloroplatinum(IV) Cisplatin Analogues: Crystal Structure of an Axial

- Dichloro Complex [Pt(*cis*-1,4-DACH)(*trans*-Cl₂)(CBDCA)].¹/₂MeOH, Inorg. Chem., 36, 5969-5971, (1997).
135. WANG, K., LU, J., LI, R.: The events that occur when cisplatin encounters cells, Coordination Chemistry Reviews, 151, 53-88, (1996).
136. KARTALOU, M., ESSIGMANN, J. M.: Recognition of Cisplatin Adducts by Cellular Proteins, Mutation Research/ Fundamental and Mol. Mech. Mutagenesis, 478(1-2), 1-21, (2001).
137. KHAN, S. R. A., HUANG, S., SHAMSUDDIN, S., INUTSUKA, S., WHITMIRE, K. H., SIDDIK, Z. H., KHOKHAR, A. R.: Synthesis, Characterization and Cytotoxicity of New Platinum (IV) Axial Carboxylate Complexes: Crystal Structure of Potential antitumor Agent [Pt^{IV}(*trans*-1R,2R-Diaminocyclohexane)*trans*(acetate)2Cl₂], Bioorganic & Med. Chem., 8, 515-521, (2000).
138. JOLLEY, J. N., YANOVSKY, A. I., KELLAND, L. R., NOLAN, K. B.: Synthesis and Antitumor Activity of Platinum (II) and Platinum (IV) Complexes Containing Ethylenediamine-Derived Ligands Having Alcohol, Carboxylic Acid and Acetate Substituents, J. Inorg. Biochem., 83(2-3), 91-100, (2001).
139. CRUL, M., WAARDENBURG, R. C. A. M., BEIJNEN, J. H., SCHELLENS, J. H. M.: DNA-Based Drug Interaction of Cisplatin, Cancer Treatment Rev., 28(6), 291-303, (2002).
140. REEDIJK, J.: Why Does Cisplatin Reach Guanine-N7 with Competing S-Donor Ligands Available in the Cell?, 99, 2499-2510, (1999).

141. REEDIJK, J.: The Relevance of Hydrogen Bonding in the Mechanism of Action of Platinum Antitumor Compounds, *J. Inorg. Chem. Acta*, 198-200, 873-881, (1992).
142. REEDIJK, J.: New Clues for Platinum Antitumor Chemistry: Kinetically Controlled Metal Binding to DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(7), 3611-3616, (2003).
143. SADOWITZ, P. D., HUBBARD, B. A., DABROWIAK, J. C., GOODISMAN, J., TACKA, K. A., AKTAS, M. K., CUNNINGHAM, M. J., DUBOWY, R. L., SOUID, A. K.: Kinetics of Cisplatin Binding to Cellular DNA and Modulations by Thiol-Blocking agents and Thiol Drugs, *British J. Pharm.*, 30(2), 183-190, (2002).
144. LIPPARD, S. J.: New Chemistry of an Old Molecule: *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], *Science*, 218(4577), 1075-1082, (1982).
145. LOEHRER, P. J., EINHORN, L., H.: Cisplatin, *Ann. Int. Med.*, 100, 704-713, (1984).
146. HARTLEY, F. R.: Palladium and Platinum, *Coordination Chem. Rev.*, 67, 1-108, (1985).
147. CHANOLER, P. A.: Palladium and Platinum, *Coordination Chem. Rev.*, 71, 235-382, (1986).
148. TAKAHARA, P. M., FREDERIK, C. A., LIPPARD, S. J.: Crystal Structure of the Anticancer Drug Cisplatin Bound to Duplex DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 12309-12321, (1996).

149. SHERMAN, S. E., GIBSON, D., WANG, A., H, -J., LIPPARD, S. J.: X-ray Structure of the Major Adduct of the Anticancer Drug Cisplatin with DNA: *cis*-[Pt(NH₃)₂{d(pGpG)}], *Science*, 230, 412-417, (1985).
150. MOCK, C., PUSCASU, I., RAUTERKUS, M. J., TALLEN, G., WOLFF, J. E. A., KREBS, B.: Novel Pt(II) Anticancer Agents and Their Pd(II) Analogues: Synthesis, Crystal Structures, Reactions with Nucleobases and Cytotoxicities, *Inorg. Chim. Acta*, 319, 109-116, (2001).
151. KRAKER, A. J., HOESCHELE, J. D., ELLIOTT, W. L., HOLLIS SHOWALTER, H. D., SERCEL, A. D., FARRELL, N. P.: Anticancer Activity in Murine and Human Tumor Cell Lines of Bis(platinum) Complexes Incorporating Straight-Chain Aliphatic Diamine linker Groups, *J. Med. Chem.*, 35, 4526-4532, (1992).
152. HUANG, H., WOO, J., ALLY, S. C., HOPKINS, P. B.: DNA-DNA Interstrand Cross-Linking by *cis*-Diamminedichloroplatinum(II): N7(dG)-to-N7(dG) Cross-Linking at 5'd(GC) in Synthetic Oligonucleotides, *Bioorg. & Med. Chem.*, 3, 659-669, (1995).
153. REEDIJK, J.: Improved Understanding in Platinum Antitumour Chemistry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 801-806, (1996).
154. JAMIESON, E. R., LIPPARD, S. J.: Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts, *Chem. Rev.*, 99, 2467-2498, (1999).
155. CHANEY, S. G., VAISMAN, A.: Specificity of Platinum-DNA adduct repair, *J. Inorg. Biochem.*, 77, 71-81, (1999).

156. PEREZ, R. P.: Cellular and Molecular Determinants of Cisplatin Resistance, Eur. J. Cancer, 34(10), 1535-1542, (1998).
157. CRUL, M., SCHELLENS, J. H. M., BEIJNEN, J. H., MALIEPAARD, M.: Cisplatin Resistance and DNA Repair, Cancer Treatment Review, 23, 341-366, (1997).
158. CHANEY, S. G., SANCAR, A.: DNA Repair: Enzymatic Mechanisms and Relevance to drug Response, J. National Cancer Inst., 88(19), 1346-1360, (1996).
159. URA, K., HAYES, J. J.: Nucleotide Excision Repair and Chromatin remodeling, Eur. J. Biochem., 269, 2288-2293, (2002).
160. CHU, G.: Cellular Responses to Cisplatin, J. Biol. Chem., 269, 787-790, (1994).
161. REARDON, J. T., VAISMAN, A., CHANEY, S. G., SANCAR, A.: Efficient Nucleotide Excision Repair of Cisplatin, Oxaliplatin, and Bis-acetato-amine-dichloro-cyclohexylamine-platinum(IV) (JM216) Platinum Intrastrand DNA Diadducts, Cancer Research, 59(16), 3968-3971, (1991).
162. BERNSTEIN, C., BERNSTEIN, H., PAYNE, C. M., GAREWAL, H.: DNA Repair/pro-apoptotic Dual-role Proteins in Five Major DNA Repair Pathways: Fail-safe Protection Against Carcinogenesis, Mutation Research, 511, 145-178, (2002).
163. ARNOULD, S., CANAL, H. P., BUGAT, R., GUICHARD, S.: Cellular Determinants of Oxaliplatin Sensitivity in Colon Cancer Cell Lines, Eur. J. Cancer, 39(1), 112-119, (2003).

164. ZDRAVESKI, Z. Z., MELLO, J. A., FARINELLI, C. K., ESSIGMANN, J. M., MARINUS, M. G.: MutS Preferentially Recognizes Cisplatin- Over Oxaliplatin-Modified DNA, *J. Biol. Chem.*, 277(2), 1255-1260, (2002).
165. FERRY, K. V., FINK, D., JOHANSON, S. W., NEBEL, S., HAMILTON, T. C., HOWELL, S. B.: Decreased Cisplatin Damage-dependent DNA Synthesis in Celular Extracts of Mismatch Repair Deficients Cells, *Biochemical Pharmacology*, 57(8), 861-867, (1999).
166. MASSEY, A., OFFMAN, J., MACPHERSON, P., KARRAN, P.: DNA Mismatch Repair and Acquired Cisplatin Resistance in *E. Coli* and Human Ovarian Carcinoma Cells, *DNA Repair*, 2, 73-89, (2003).
167. GIACCONE, G.: Clinical Perspectives on Platinum Resistance, *Drugs*, 59(4), 9-17, (2000).
168. PEREZ, J. M., LOPEZ-SOLERA, I., MONTERO, E. I., BRANA, M. F., ALONSO, C., ROBINSON, S. P., NAVARRO-RANNINGER, C.: Combined Effect of Platination and Interacalation upon DNA Binding of Novel Cytotoxic Pt-Bis(naphthalimide) Complexes, *J. Med. Chem.*, 42, 5482-5486, (1999).
169. NITISS, J. L.: A Copper Connection to the Uptake of Platinum Anticancer Drugs, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99(22), 13963-13965, (2002).
170. AKIYAMA, S., CHEN, Z., SUMIZAWA, T., FURUKAWA, T.: Resistance to Cisplatin, *Anti-Cancer Drug Design*, 14, 143-151, (1999).

171. KARTALOU, M., ESSIGMANN, J. M.: Mechanisms of Resistance to Cisplatin, Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of mutagenesis, 478(1-2), 23-43, (2001).
172. BRABEC, V., KASPARKOVA, J.: Molecular aspects of Resistance to Antitumor Platinum Drugs, Drug Resistance Updates, 5(3-4), 147-161, (2002).
173. GIJSSEL, H. E., MULLENDERS, L. H. F., OOSTERWIJK, M. F., MEERMAN, J. H. N.: Blockage of transcription as a Trigger for p53 Accumulation by 2-acetylaminofluorene DNA-Adducts, Life Sciences, 73, 1759-1771, (2003).
174. ZAMBLE, D. B., MIKATA, Y., ENG, C. H., SANDMAN, K. E., LIPPARD, S. J.: Testis-specific HMG-domain Protein Alters Responses of Cells to Cisplatin, J. Inorg. Biochem., 91, 451-462, (2002).
175. HUANG, J. C., ZAMBLE, D. B., REARDON, J. T., LIPPARD, S. J., SANCAR, A.: HMG-domain Proteins Specifically Inhibit the Repair of the Major DNA Adduct of the Anticancer Drug Cisplatin by Human Excision Nuclease, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 10394-10398, (1994).
176. LEBWOHL, D., CANETTA, R.: Clinical Development of Platinum Complexes in Therapy An Historical Perspective and Update, Eur. J. Cancer, 34, 1522, (1998).
177. KHOKHAR, R. A., AL-BAKER, S., SHAMSUDDIN, S., SIDDIK, H. Z.: Chemical and Biological Studies on a Series of Novel (*trans*-(1R, 2R)-,

- trans*-(1S, 2S), and *cis*-1,2-Diaminocyclohexane)platinum(IV) Carboxylate Complexes, *J. Med. Chem.*, 40, 112-116, (1997).
178. GUST, R., KRAUSER, R., SCHMID, B., SCHONENBERGER, H.: Breast Cancer Inhibiting Diastereomeric diacetato[1,2-bis(4-fluorophenyl) ethylenediamine]platinum(II) Derivatives: Synthesis and Studies on the Relationship Between Reactivity and Antitumor Activity, *Inorg. Chim. Acta*, 250, 203-218, (1996).
179. AAMDAL, S., BRUNTSCH, U., KERGER, J., VERWEIJ, J., WANDERS, W. B. H. J., RASTOGI, R., FRANKLIN, H., KAYE, S. B.: Zeniplatin in Advanced Malignant Melanoma and Renal Cancer: Phase II Studies with Unexpected Nephrotoxicity, *Cancer Chemother Pharmacol*, 40, 439-443, (1997).
180. CHUNG, M. K., KIM, J. C., ROH, J. K.: Embryotoxic Effects of SKI 2053R, A New Potential Anticancer Agent, in Rats, *Reproductive Toxicology*, 12(3), 375-381, (1998).
181. ITOH, K., YAMASHITA, T., WAKITA, H., WATANABE, Y., KODAMA, K., FUJII, H., MINAMI, H., OHTSU, T., IGARASHI, T., SASAKI, Y.: Successful Treatment with Nedaplatin in Patients with Ovarian Cancer that Recurred After Platinum-containing Chemotherapy: Report of Two Cases, *Japanese J. Clinical Oncology*, 28(5), 343-346, (1998).
182. ITA, M., OKAFUJI, M., FUKUDA, K., MITSUOKA, K., HANAKITA, T., HAYATSU, Y.: Concurrent Chemotherapy with New Platinum Compound Nedaplatin in Oral Cancer, *Oral Oncology*, 39(2), 144-149, (2003).

183. CVITKOVIC, E., BEKRADDA, M.: Oxaliplatin: A New Therapeutic Option in Colorectal Cancer, *Seminars in Oncology*, 26(6), 647-662, (1999).
184. RIVORY, L. P.: New Drugs for Colorectal Cancer-Mechanisms of Action, *Australian Prescriber*, 25(5), 108-110, (2002).
185. MISHIMA, M., SAMIMI, G., KONDO, A., LIN, X., HOWELL, S. B.: The Cellular Pharmacology of Oxaliplatin Resistance, *Eur. J. Cancer*, 38, 1405-1412, (2002).
186. BAREFOOT, R. R.: Speciation of Platinum Compounds: A Review of Recent Applications in Studies of Platinum Anticancer Drugs, *J. Chromatography B*, 751, 205-211, (2001).
187. TALMAN, G. E., KIDANI, Y., MOHRMANN, L., REEDIJK, J.: Can Pt(IV)-Amine Complexes Act as "Prodrugs", *Inorg. Chim. Acta*, 238, 251-255, (1998).
188. KIZU, R., NAKANISHI, T., HAYAKAWA, K., MATSUZAWA, A., ERIGUCHI, M., TAKEDA, Y., AKIYAMA, N., TASHIRO, T., KIDANI, Y.: A New Orally Active Antitumor 1R, 2R-cyclohexanediamine-platinum(IV) Complex: *Trans*-(n-valerato)chloro(1R,2R-cyclohexanediamine)(oxalato)platinum(IV), *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 43, 97-105, (1999).
189. TALMAN, G. E., BRUNING, W., REEDIJK, J., SPEK, A. L., VELDMAN, N.: Crystal and Molecular Structures Asymmetric *Cis*- and *Trans*-platinum(II/IV) Compounds and Their Reactions with DNA Fragments, *Inorg. Chem.*, 36, 854-861, (1997).

190. BATES, I. P., SHARMA, L. H., MURRER, A. B., McAULIFFE, A. C.: The Tissue Distribution in BALB/c Mice of C-14-labeled JM216, an Orally Active Platinum Antitumor Compound, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 39, 170-175, (1996).
191. TRUDEAU, M., STUART, G., HIRTE, H., DROUIN, P., PLANTE, P., BESSTTE, P., DULUDE, H., LEBWOHL, D., FISHER, B., SEYMOUR, L.: A Phase II Trial of JM216 in Cervical cancer: An NCIC CTG Study, 84, 327-331, (2002).
192. MURRAY, V., WHITTAKER, J., McFADYEN, W. D.: DNA Sequence Selectivity of Cisplatin Analogues in Intact Human Cells, *Chemico-Biological Interactions*, 110(1-2), 27-37, (1998).
193. CHOI, S., MAHALINGAIAH, S., DELANEY, S., NEALE, N. R., MASOOD, S.: Substitution and Reduction of Platinum(IV) Complexes by a Nucleotide, Guanosine 5'-Monophosphate, *Inorg. Chem.*, 38, 1800-1805, (1999).
194. KRATOCHWIL, N. A., BEDNARSKI, P. J.: Effect of Thiols Exported by cancer Cells on the Stability and Growth-inhibitory Activity of Pt(IV) Complexes, *J. Cancer Clin. Oncol*, 125, 690-696, (1996).
195. WEAVER, E. L., BOSE, R. N.: Platinum(II) Catalysis and Radical Intervention in Reduction of Platinum (IVB) Antitumor Drugs by Ascorbic Acid, *J. Inorg. Biochem.*, 95(4), 231-239, (2003).
196. KRATOCHWIL, N. A., BEDNARSKI, P. J.: Relationship Between Reduction Properties and Cancer Cell Growth Inhibitory activities of *cis*-Dichloro- and

- cis*-Diiyodo-Pt(IV)-ethylendiamines, Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 279-285, (1999).
197. ROSE, W. C.: Combination Chemotherapy Involving Orally Administered etoposide and JM-216 in Murine Tumor Models, Cancer Chemother Pharmacol, 40, 51-56, (1997).
198. CHOI, S., COOLEY, R. B., HAKEMIAN, A. S., LARRABEE, Y. C., BUNT, R. C., MAUPAS, S. D., MULLER, J. G., BURROWS, C. J.: Mechanism of Two-Electron Oxidation of Deoxyguanosine 5'-Monophosphate by a Platinum(IV) Complex, J. Am. Chem. Soc., 126, 591-598, (2004).
199. SIIDIK, Z. H., HAGOPIAN, G. S., THAI, G., TOMISAKI, S., TOYOMASU, T., KHOKHAR, A. R.: Role of p53 in the Ability of 1,2-diaminocyclohexane-diacetato-dichloro-Pt(IV) to Circumvent Cisplatin Resistance, J. Inorg. Biochem., 77, 65-70, (1999).
200. NUSSBAUM, F., MILLER, B., WILD, S., HILGER, C. S., SCHUMANN, S., ZORBAS, H., BECK, W., STEGLICH, W.: Synthesis of 1-(2-Aminophenyl)-isoquinolines and the biological Activity of their *cis*-Dichloro Platinum(II) Complexes, J. Med. Chem., 42, 3478-3485, (1999).
201. HAMBLEY, T. W.: The Influence of Structure on the Activity and Toxicity of Pt Anti-cancer Drugs, Coordination Chem. Rev., 166, 181-223, (1997).
202. SULLIVAN, S. T., CICCARESE, A., FANIZZI, F. P., MARZILLI, L. G.: Cisplatin-DNA Cross-link Models with an Type of Chirality-Neutral Chelate Amine Carrier Ligand, *N,N'*-Dimethylpiperazine (Me₂ppz):

- $\text{Me}_2\text{ppzPt}(\text{guanosinemonophosphate})_2$ Adducts that Exhibit Novel Properties, *Inorg. Chem.*, 39, 836-842, (2000).
203. MARZILLI, L. G., INTINI, F. P., KISER, D., WONG, H. C., ANO, S. O., MARZILLI, P. A., NATILE, G.: Chirality-Controlling Chelate (CCC) Ligands in Analogues of Platinum Anticancer Agents. Influence of N9 Substituents of Guanine Derivatives (G) on the Distribution of Chiral Conformers of $(\text{CCC})\text{PtG}_2$ with CCC = *N,N'*-dimethyl-2,3-diaminobutane, *Inorg. Chem.*, 37, 6898-6905, (1998).
204. BAUER, K.-H., SCHERTL, S., LU, Z.: Development of a Parenterally Administrable Hydrosol Preparation of the "Third Generation Platinum Complex" $[(\pm)\text{-}1,2\text{-Bis(4-fluorophenyl)ethylenediamine}]\text{dichloro platinum(II)}$. Part 1. Preparation and Studies on the Stability and Antitumor Activity, *Arch. Pharm.*, 328, 645-653, (1995).
205. LOTTNER, C., BART, K. -C., BERNHARDT, G., BRUNNER, H.: Hematoporphyrin-Derived Soluble Porphyrin-Platinum Conjugates with Combined Cytotoxic and Phototoxic Antitumor Activity, *J. Med. Chem.*, 45, 2064-2078, (2002).
206. MAURYA, R. C., MISHRA, D. D.: Studies on Some Novel Mixed-Ligand Cyanonitrosyl Hetero Complexes of Chromium(I) with Potentially Bi- and Tri-Dentate Benzimidazole Derivatives, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.*, 20(8), 1013-1024, (1990).
207. KAMMERMEIER, T., WIEGREBE, W.: ^1H -NMR and IR-Spectroscopic Data of 1,3-Diphenylpropane-1,3-diamines and Their Pt(II) Complexes:

- Stereochemical assignments and Binding Mode of the Non-amine Ligands, Arch. Pharm., 327, 697-707, (1994).
208. MISHRA, P. K., CHAKRAVORTTY, V., DASH, K. C.: Tetrameric Zirconium(IV) Complexes with Bidentate Ligands, Indian J. Chem., 28A(7), 581-584, (1989).
209. WINTERFIELD, K., LAMPKE, H., FRANZKE, H.: Synthese Von 3,4-Dioxo-2-aza-chinolizidin und Seinem 2-methyl-derivat, Ann. Chem., 685, 181-186, (1965).
210. KRITZENBERGER, J., BERNHARDT, G., GUST, R., PISTOR, P., SCHÖNENBERGER, H., YERSIN, H.: Dichlorobis(cycloalkylamine) platinum(II) Complexes Structure Activity Relationships on the Human MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Line, Monatshefte für Chemie, 124, 587-604, (1993).
211. SAMS, J. R., TSIN, T. B.: Studies of Spin Crossover in Some Tris[2-(2'-pyridyl)benzimidazole]Iron(II) Complexes, J. Chem. Soc. Dalton, 488-496, (1976).
212. REEDER, K. A., DOSE, E. V., WILSON, L. J.: Solution State Spin-Equilibrium Properties of the Tris[2-(2'-pyridyl)benzimidazole]Iron(II) and Tris[2-(2'-pyridyl)benzimidazole]Iron(II) Cations, Inorg. Chem., 17(4), 1071-1075, (1978).
213. IRVING, H., WEBER, O. A.: Metal Complexes of 2-Aminomethylbenzimidazoles, J. Chem. Soc., 2560-2565, (1959).

214. ROBINSON, S. D., SHAW, B. L.: Cyclopentadienyltrimethyl platinum(IV), *Zeith Naturforche*, 188, 507, (1963).
215. RANNINGER, C. N., ZAMORA, F., MARTINEZ-CRUZ, L. A., ISEA, R., MASAGUER, J. R.: Synthesis and NMR Structural Analysis of Several Ortho Palladated Complexes of Substituted Benzo-imidazole, -oxazole and -thiazole and Study of Two Polymorphic Crystals, *J. Organomet. Chem.*, 518, 29-36, (1996).



ÖZGEÇMİŞ

27.08.1974 yılında Gaziantep’ de doğdum. İlköğrenimimi 1985 yılında Akyol İlkokulu’ nda, orta öğrenimimi 1988 yılında Yüzüncü Yıl Ortaokulu’ nda, lise öğrenimimi 1991 yılında Gaziantep Lisesi’ nde tamamladım. 05.09.1991 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’ nde lisans eğitimime başladım. 23.06.1995 yılında mezun olarak Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’ nda Yüksek Lisans programına başladım ve 12. 02. 1998 Şubat’ da tamamlayarak Doktora programına başladım. 07. 11. 1995 Kasım’ dan itibaren Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.