

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**İMİDAZOL TÜREVİ PLATİN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ**

Kim. Çağla BOĞATARKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Semra UTKU

MERSİN-2014

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

İMİDAZOL TÜREVİ PLATİN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Kim. Çağla BOĞATARKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Semra UTKU

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-SBE FK(ÇB) 2011-5 YL nolu proje olarak desteklenmiştir.

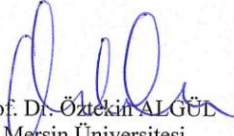
Tez No: 261

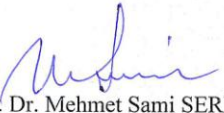
MERSİN-2014


Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan "İMİDAZOL TÜREVİ PLATİN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ" başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:17/06/2014


Prof. Dr. Öztekin ALGÜL
Mersin Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Mehmet Sami SERİN
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi


Doç. Dr. Semra UTKU
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun ~~26.06.2014~~ tarih ve ~~2014/164~~ sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. S. Necat YILMAZ
Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Tanıştığım ilk günden beri içtenlikle yanımda olan, tez çalışmalarım süresince tüm bilgisini benimle paylaşan, yardım ve desteğini esirgemeyen, sabır ve özveri ile tezimi bitirmeme yardımcı olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Semra UTKU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez konumun belirlenmesinde ve tezimin tamamlanmasında yardımcı olan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fatma GÜMÜŞ'e,

Farmasötik Kimya'ya, tezime ve hayata dair bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Öztekin ALGÜL'e yardımları için teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi aktivite çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Leyla AÇIK'a

Hayatımın her anında, hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan yanımda olan, sonsuz sevgi ile maddi ve manevi her türlü desteklerini hissettiğim ailemden varlığıyla bana güç veren kıymetli annem Filiz Dinçyürek'e, canım ablam Gözde Erkaslan'a, canım abim Ünal Erkaslan'a ve bütün dünyam Mira Elise'me,

Ayrıca tezimin araştırma projesi olarak desteklenmesini sağlayan Mersin Üniversitesi Araştırma Fonu'na (BAP-SBE FK(ÇB) 2011-5 YL),

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İmidazol Halkasının Ligand Özellikleri	4
2.2. İmidazol Türevi Platin(II) Komplekslerinin Sentez Çalışmaları	6
2.3. Platin Komplekslerinin Aktiviteleri Üzerine Yapılan Çalışmalar	11
2.4. Sisplatin Türevi Platin (II) Komplekslerinin Etki Mekanizması	17
2.5. Sisplatin Türevi Platin (II) Komplekslerin Rezistans Mekanizması	20
2.6. Sisplatin Türevi Platin(II) Komplekslerin Toksik Yan Etkileri	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Kimyasal Çalışmalar	25
3.1.1. Materyal	25
3.1.2. Yöntem	25
3.1.2.1.İmidazol ve 2-Fenilimidazol Taşıyıcı-ligandlarını Taşıyan	25
Pt(II) Komplekslerinin Genel Sentez Yöntemi	
3.1.2.1.1.cis[Diklorodi(imidazol)Platin(II)](Kompleks 1) ve	25
cis-[Dikloro-di(2-fenilimidazol)Platin(II)]	
(Kompleks 3) Komplekslerinin Sentezi	
3.1.2.1.2. cis-[Diyodo-di(imidazol)Platin(II)] (Kompleks 2)	26
ve cis-[Diyodo-di(2-fenilimidazol)Platin(II)]	
(Kompleks 4) Komplekslerinin Sentezi	
3.2. Analitik Çalışmalar	26
3.2.1. Erime Noktası Tayini	26

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisiyle Yapılan Kontroller	26
3.2.2.1. Materyal	26
3.2.3. Elementel Analizleri	27
3.2.4. Spektroskopik Kontroller	27
3.2.4.1. IR spektrumları	27
3.2.4.2. ¹ H -NMR Spektrumları	28
3.3. Biyolojik Çalışmalar	28
3.3.1. Agaroz Jel Elektroforez Çalışması	28
3.3.1.1. Materyal	28
3.3.1.2. Yöntem	28
4. BULGULAR	29
4.1. Kimyasal Bulgular	29
4.1.1. İmidazol	29
4.1.2. 2-Fenilimidazol	30
4.1.3. cis-[Dikloro-di(imidazol)Platin(II)](Kompleks 1)	32
4.1.4. cis-[Diyodo-di(imidazol)Platin(II)](Kompleks 2)	34
4.1.5. cis-[Dikloro-di(2-fenilimidazol)Platin(II)] (Kompleks 3)	37
4.1.6. cis-[Diyodo-di(2-fenilimidazol)Platin(II)] (Kompleks 4)	39
4.2. Biyolojik Bulgular	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sentezlenmesi planlanan imidazol veya 2-fenilimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan Pt(II)kompleksleri	3
Şekil 2.1. Sisplatin'in Etki Mekanizması	18
Şekil 2.2. Sisplatinin Hidroliz Mekanizması	19
Şekil 2.3. Sisplatinin DNA'ya bağlanması ve DNA'nın Bükülmesi	20
Şekil 2.4. Sisplatinin Genel Nefrotoksisite Mekanizması	22
Şekil 4.1. İmidazol'ün IR Spekturumu	29
Şekil 4.2. İmidazol'ün ¹ H-NMR Spekturumu	30
Şekil 4.3. Fenilimidazol'ün IR Spekturumu	31
Şekil 4.4. Fenilimidazol'ün ¹ H-NMR spekturumu	31
Şekil 4.5. Kompleks 1'in IR Spektrumu	33
Şekil 4.6. Kompleks 1'in ¹ H-NMR Spekturumu	33
Şekil 4.7. Kompleks 1'in D ₂ O Değişim ¹ H-NMR Spekturumu	34
Şekil 4.8. Kompleks 2'in IR Spektrumu	35
Şekil 4.9. Kompleks 2'in ¹ H-NMR Spekturumu	36
Şekil 4.10. Kompleks 2'in D ₂ O Değişim ¹ H-NMR Spekturumu	36
Şekil 4.11. Kompleks 3'in IR Spektrumu	38
Şekil 4.12. Kompleks 3'in ¹ H-NMR Spekturumu	38
Şekil 4.13. Kompleks 3'in D ₂ O Değişim ¹ H-NMR Spekturumu	39
Şekil 4.14. Kompleks 4'in IR Spektrumu	40
Şekil 4.15. Kompleks 4'ün ¹ H-NMR Spekturumu	41
Şekil 4.16. Kompleks 4'ün D ₂ O değişim ¹ H-NMR Spekturumu	41
Şekil 4.17. Kompleks 1-4 ve sisplatinin azalan konsantrastonda pBR322 plasmid DNA ile etkileşimi	42
Şekil 5.1. Kompleks 1 ve 3'ün sentez şeması	43
Şekil 5.2. Kompleks 2 ve 4'ün sentez şeması.	44

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	Adenozintrifosfat
bmi	1,1'-dimetil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-biimidazol
bmic	bis(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol
CD	Circular Dichroism
d	Dublet
dien	Dietilentriamin
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d₆	Dötero dimetilsülfoksit
EDTA	Etilendiamin-tetra asetik sodyum tuzu
ESİ	Elektrosprey İyonizasyon
GSH	Glutasyon
HMG	High Mobility Group
HMG1	High Mobility Group 1
IR	İnfrared Spektroskopisi
im	İmidazol
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
Kompleks 1	<i>cis</i> -[Dikloro-di(imidazol)Platin(II)]
Kompleks 2	<i>cis</i> -[Diiyodo-di(imidazol)Platin(II)]
Kompleks 3	<i>cis</i> -[Dikloro-di(2-fenilimidazol)Platin(II)]
Kompleks 4	<i>cis</i> -[Diiyodo-di(2-fenilimidazol)Platin(II)]
L	Taşıyıcı Ligand
m	Multiplet
MT	Metallotionein
Pim	2-Fenilimidazol
ROS	Reaktif Oksijen Parçası
s	Singlet
TAE	Tris asetat
UV	Ultra Viyole

ÖZET

İmidazol Türevi Platin Komplekslerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitesinin İncelenmesi

Biyolojik sistemin tanıdığı bir heteroaromatik halka sistemi olan ve değişik farmakolojik aktiviteleri taşıyan ilaçlarda bulunan imidazol halkası medisinai kimyacılar için büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, imidazol (İm) ve 2-fenilimidazol (Pim) taşıyıcı ligandı taşıyan ve kapalı formülü $[Ptİm_2Cl_2]$, $[Ptİm_2I_2]$, $[PtPim_2Cl_2]$ ve $[PtPim_2I_2]$ olan dört adet platin(II) kompleksi sentezlendi (Kompleks 1-4). $[Ptİm_2Cl_2]$, $[PtPim_2Cl_2]$ ile $[Ptİm_2I_2]$ ve $[PtPim_2I_2]$ kompleksleri taşıyıcı-ligandlarının sırasıyla potasyumtetrakloroplatinat ve potasyumtetraiyodoplatinat'ın etanol-su içerisindeki reaksiyonu ile sentezlendi. Sentezlenen kompleks 1-4'ün kimyasal yapıları elementel analiz verileri, İnfrared (IR) ve 1H Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) spektrumları ile aydınlatıldı. Kompleks 1-4'ün DNA'nın tersiyer yapısına olan etkileri, agaroz jel elektroforez tekniği kullanılarak pBR322 plasmit DNA'nın form I ve II bandlarının elektroforetik hareket değiştirme yetenekleri ile belirlendi. Genel olarak, Kompleks 1-4 ve sisplatinin azalan konsantrasyonlarının pBR322 plazmit DNA'sının hareketliliğinde, yoğunluğunda ve parçalanması üzerinde etkili olduğu tespit edildi.

Anahar Kelimeler: İmidazol, 2-Fenilimidazol, Platin Kompleksleri, pBR322, Agaroz jel elektroforez

ABSTRACT

Investigation of Synthesis and Biological Activities of Platinum(II) Complexes of Imidazole Derivatives

Imidazole ring which is a heteroaromatic compound and found in drugs with different pharmacological activities, is of great importance for medicinal chemists. In this study, four complexes with the structure of $[\text{PtIm}_2\text{Cl}_2]$, $[\text{PtIm}_2\text{I}_2]$, $[\text{PtPim}_2\text{Cl}_2]$ and $[\text{PtPim}_2\text{I}_2]$ bearing imidazole (Im) or 2-phenylimidazole (Pim) as carrier-ligands were synthesized (Complex 1-4). $[\text{PtIm}_2\text{Cl}_2]$, $[\text{PtPim}_2\text{Cl}_2]$ and $[\text{PtIm}_2\text{I}_2]$, $[\text{PtPim}_2\text{I}_2]$ complexes were synthesized by the reaction of carrierligand with potassiumtetrachloroplatinate and potassiumtetraiodoplatinate respectively in ethanol/water solution. The chemical structures of the synthesized Complex 1-4 were characterized by their elemental analysis, Infrared (IR), ^1H Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra. The influence of Complex 1–4 on the tertiary structure of DNA was determined by their ability to modify the electrophoretic mobility of the form I and II bands of pBR322 plasmid DNA by using agarose gel electrophoresis. After the complexes were characterized, the complexes were examined interaction with pBR322 plazmit DNA using by agarose gel electrophoresis. In general, it was shown that decreased concentration of Complex 1-4 and cisplatin were effected on mobility, density and decay of pBR322 plazmid DNA.

Key Words: Imidazole, 2-Phenylimidazole, Platinum Complexes, pBR322, Agarose gel electrophoresis

1. GİRİŞ

Michael Peyrone tarafından 1844 yılında sentezlenen (1) ve antikanser aktivitesi 1965 yılında Rosenberg (2)'in elektriksel alanların bakteri hücreleri üzerindeki etkisini anlamak için yaptığı bir çalışmada tesadüfen keşfedilmiş olan sisplatin (*cis*-diammindikloroplatin(II)), 1978 yılında klinikte kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (3).

Testis ve ovaryum kanseri başta olmak üzere ağız boşluğu ve yutak, akciğer, serviks, lenf bezi, kemik, cilt, mesane, beyin ve böbrek kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan sisplatin; etoposid, bleomisin, 5-florourasil, doksorubisin ile birlikte kombine edildiğinde özellikle testis kanserinde %90'nın üzerinde iyileşme sağlamaktadır (4,5).

Sisplatinin antineoplastik ilaç olarak kullanımını kısıtlayan toksik yan etkilerinin bulunması (6), bazı kanser hücrelerinin sisplatine karşı doğal rezistansa sahip olması (7), bazı kanser hücrelerinde de ilk kullanımdan sonra rezistans gelişmesi (8) ve damar içi yoldan verilme zorunluluğu (9) gibi nedenlerle araştırma yapılan yeni platin bileşiklerin; sisplatine karşı rezistans gelişen tümörlere etkili olması, sisplatinin gösterdiği nefrotoksisite, mide bulantısı, kusma, periferik nöropati, sağırılık, ani nöbetler ve körlük gibi toksik yan etkileri göstermemesi amaçlanmaktadır (10,11).

Terapötik etkinliği DNA'ya bağlanma yeteneğine bağlı olan sisplatinin yapısında yer alan taşıyıcı amonyak ligandlarının, heterosiklik amin grupları ile yer değiştirilmesi ile ikinci kuşak Pt(II) kompleksleri elde edilmiştir (12,13). Bu konuda yapılan çalışmalarda, bazı amino asitleri, peptidleri veya glukozaminleri ligand olarak taşıyan Pt(II) kompleksi bileşiklerin sentezlendiği ve bu bileşiklerden bazılarının antitümör etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu komplekslerin etkileri, taşıdıkları ligandların, organizmada bulunan, hücreler tarafından tanınan ve kullanılan doğal maddeler olmalarına bağlanmıştır (14).

İmidazol çekirdeği de, biyolojik olarak önemli olan histamin ve histidin amino asiti, demir-hem sistemi, çeşitli metalloproteinler ve vitamin B₁₂ türevlerinin yapısında

bulunmaktadır (15). Ayrıca biyolojik sistemlerin en önemli metal bağlanma bölgelerinde histidin amino asit parçası birçok enzimin aktif merkez bölgesini oluşturmaktadır (16,17).

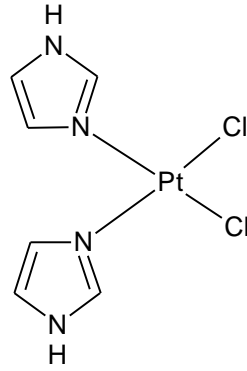
Biyolojik sistemin tanıdığı bir heteroaromatik halka sistemi olan imidazol, çeşitli geçiş metalleri için ligand özelliği taşımaktadır. Düşük toksisite, yüksek stabilite, metaller ile güçlü bağlanma, elektronik ve sterik özellikleri nedeni ile imidazol halkası medisinal kimyacılar için önem taşımaktadır (18).

Yapılan literatür araştırmalarında organizmadaki bazı biyolojik bileşiklerin yapılarında yer alan imidazol türevlerinin platin tuzları ile oluşturulan metal komplekslerinin sayısının fazla olmadığı görülmektedir. Ayrıca sisplatinin yapısında yer alan ayrılan klor ligandlarının değiştirilmesi ile toksisitenin azaldığı ancak çapraz rezistansın engellenemediği, taşıyıcı amonyak ligandlarının farklı kimyasal gruplar ile değiştirilmesiyle sitotoksik etkinin olumlu yönde değişebileceği araştırmalarda öngörülmektedir (19,20).

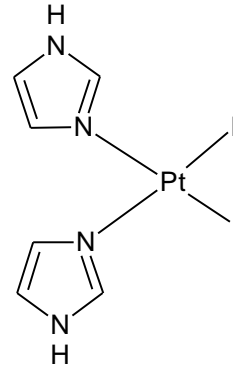
Daha önceki çalışmalarımızda, sisplatinin taşıyıcı ligandlarının farklı kimyasal gruplar ile değiştirilmesiyle sentezlenen platin komplekslerinin sitotoksik etkilerinin olumlu yönde gelişebileceği düşüncesiyle 2-sübstitübenzimidazol taşıyıcı ligandlarını taşıyan yeni Pt(II) ve Pt(IV) kompleksleri sentezlenmiştir (21-30). Bu komplekslerden bazılarının *RD* (23), *Hep-2* (29,31), *HRT-18* (32), *SK-Hep1* (33), *Caco-2* (33), *MCF-7* (24,25,27-29,34), *HeLa* (25,27-29,34) ve *MDA-MB231* (34) kanser hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksik etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, 2-hidroksimetilbenzimidazol taşıyıcı-ligandını taşıyan Pt(II) kompleksinin DNA'ya bağlandığı ve platin kompleksi-DNA katım ürününün High Mobility Group 1 (HMG1) proteini tarafından tanındığı belirlenmiştir (35). Sitotoksik aktivite değerleri belirlenen grubumuz tarafından sentezlenen ve 2 nolu konumunda farklı sübstitüentlerin bulunduğu benzimidazol taşıyıcı ligandlarını taşıyan Pt(II) ve Pt(IV) komplekslerin pBr322 plazmid DNA ile etkileşim çalışmalarında DNA'nın AA/AG bağlanma bölgelerine bağlandığı ve *BamH1* veya *HindIII* enzimi ile kesimin engellendiği belirlenmiştir (28,29,34).

Heterosiklik bileşiklerden imidazol halkası; biyolojik olarak aktif birçok kimyasal yapıda bulunması ve değişik farmakolojik aktiviteleri taşıyan ilaçların günümüzde tedavide kullanılması medisinal kimyacılar tarafından ilaç tasarlanmasında

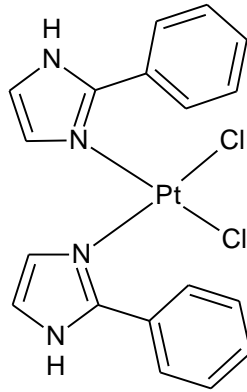
ana yapı olarak kullanılmasına neden olmuştur. Grubumuz tarafından yapılan çalışmaların değerlendirilmesi ve yukarıda sıraladığımız nedenlerden dolayı imidazol veya 2-fenilimidazol taşıyıcı ligandlarını taşıyan platin komplekslerinin ümit verici antitümör aktiviteye sahip olabilecekleri düşüncemizi kuvvetlendirmektedir. Elde edilen verilerin değerlendirilmesiyle tasarlanan imidazol veya 2-fenilimidazol ligandlarını taşıyan Pt(II) komplekslerinin sentezi, yapıların aydınlatılması ve DNA ile etkileşimlerinin agaroz gel elektroforez yöntemi kullanılarak pBR322 plazmid DNA iplikçığı ile etkileşmesinin incelenmesi amaçlanmaktadır.



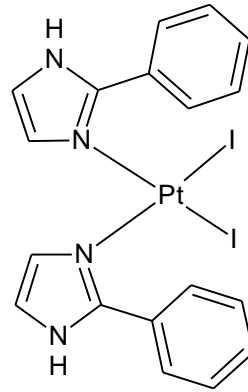
Kompleks 1



Kompleks 2



Kompleks 3



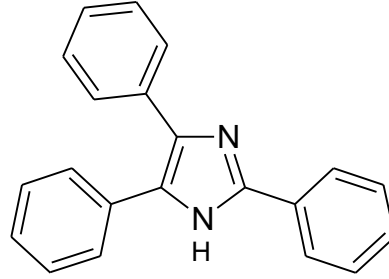
Kompleks 4

Şekil 1.1. Sentezlenmesi planlanan imidazol veya 2-fenilimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan Pt(II) kompleksleri

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmidazol Halkasının Ligand Özelliği

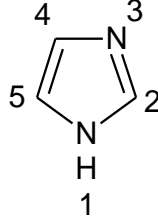
Glioksalin, 1,3-diazol, iminazol, miazol, 1,3-diaza-2,4-siklopentadien gibi isimler ile anılan imidazol, beş üyeli heterosiklik bir halkadır. İmidazol halka sistemi, ilk kez 1858 yılında Alman bilim adamı Heinrich Debus tarafından (36), glioksal ve amonyak kullanılarak sentezlenmiş ve glioksalin adı verilmiştir. Ancak literatüre kayıtlı ilk imidazol bileşiği 1845 yılında Fransız bilim adamı Auguste Laurent tarafından (37) sentezlenen ve 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol olarak da bilinen Lofin'dir.



Lofin

Beyaz kristaller şeklinde olan imidazolün erime noktası 89-91°C dir. İmidazol suda ve polar çözücülerde çözülebilen, yüksek polariteye sahip bir bileşiktir. İmidazol halka sistemi amfoterik yapıdadır ve hem asidik hem de bazik karakter gösterir. Pürol azotu halkanın asidik kısmını oluşturur. pKa değeri 14.5 olan pürol azotunun asitliği, karboksilik asitlere, fenollere ve imidlere göre daha az iken alkollerinkinden daha fazladır. Halkaya baziklik kazandıran kısım püridin azotu olup, oldukça güçlü alkali karakter gösteren bu azotun pKa değeri yaklaşık 7 civarındadır. Bazik karakterleri asidik karakterlerinden daha fazla olan imidazollerin, bazik özelliği ortaklaşmamış elektron çiftini, reaksiyona girdikleri atom veya guruba verebilme özelliğinde olan tersiyer yapıdaki püridin azotundan kaynaklanmaktadır. Asit özellikleri ise taşıdıkları imino hidrojenini ortama proton halinde vererek gösterirler. (15,38,39).

İmidazol halka sisteminde numaralandırmaya üzerinde hidrojen atomu taşıyan, imino azotu veya pirol azotu olarak adlandırılan azot atomuna 1 numara verilerek başlanır. Numaralandırmaya tersiyer yapıdaki piridin azotu da denilen azot atomuna 3 numara verilerek devam edilir.



İmidazol

Heteroaromatik bir halka sistemine sahip olan imidazol, biyolojik olarak önemli olan histamin, histidin amino asiti, demir-hem sistemi, çeşitli metalloproteinler ve vitamin B₁₂ türevlerinin yapısında bulunmaktadır (15,40). Koordinasyon bileşiklerinde merkezde bulunan metal atomuna bağlı olan ve merkez atomuna elektron çifti verebilen (lewis bazı) yüklü veya yüksüz gruplara ligand denir (41). 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. İmidazol halkasının 3 numaralı konumdaki azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti nedeni ile ligand olarak çeşitli metal komplekslerinin yapısında yer alabilmektedir.

Biyolojik sistemin tanıdığı bir heteroaromatik halka sistemi olan imidazol, çeşitli geçiş metalleri için ligand özelliği taşımaktadır (15-17). Bazik karakterdeki üç numaralı konumda bulunan azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti aracılığı ile ligand olarak etki gösteren imidazol halkası metal-ligand koordinasyon bağı oluşturur. İmidazol halkasının bir numaralı konumundaki azotun ortaklanmamış elektronları aromatik halkanın π sistemi ile delokalize olduğu için, bu konum üzerinde koordinasyon bağı oluşumu olanaksızdır. Ancak histidin yan zincirindeki heterosiklik imidazol halka sisteminin N3 ve N1 azot atomlarının çift dişli bağlanmaya uygun olduğu da literatürde kayıtlıdır (16, 17).

2.2. İmidazol Türevi Platin(II) Komplekslerinin Sentez Çalışmaları

Heterosiklik bileşiklerden imidazol halkası; düşük toksisite, yüksek stabilite, metaller ile güçlü bağlanma, elektronik ve sterik özellikleri nedeni medisinal kimyacılar için önem taşımaktadır (18-20). Ayrıca biyolojik olarak aktif birçok kimyasal yapıda bulunması ve yapısında imidazol halka sistemi taşıyan değişik farmakolojik aktivitesi bulunan ilaçların günümüzde tedavide kullanılması, ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında ana yapı olarak kullanılmasını sağlamıştır (14-18,40,42).

Biyolojik moleküllerin aktif bölgelerinde yer alan benzimidazol ve imidazol parçalarının, bu sistemler içinde ligand görevi yaparak metallerin koordinasyonunda anahtar rolü oynadıkları çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (43-51). İlk olarak 1973'li yılların ortalarında imidazol halkası taşıyan metal komplekslerinin biyolojik sistemler için model bileşik olarak düşünölmeye başlanıldığı ve daha sonraki yıllarda bu tür çalışmalara ilginin arttığı dikkati çekmektedir (15,42).

Sisplatinin antitümör aktivitesinin bulunmasından sonra bu bileşikten daha düşük toksisiteli yeni Pt(II) komplekslerinin sentez ve aktiviteleri üzerinde çalışmaların başladığı görölmektedir (8,52).

1976 yılında yayınlanan bir çalışmada Dehand ve ark. (53), 2-merkaptotiyazolin ve 2-merkaptobenzotiyazolin ligandı taşıyan Pt(II), Pd(II), Rh(I) ve Rh(III) komplekslerini ve 2-merkaptotiyazolin ligandını taşıyan Pt(II) ve Pd(II) kompleksleri sentezlemişlerdir. Sentezledikleri komplekslerin yapılarını, İnfared (IR) ve Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopileri ile aydınlatmış, ardından komplekslerin iletkenlik ve dipol moment ölçümlerini yapmışlardır. Asit ortamda yapılan sentezlerde ligandların sadece N heteroatomunun üzerinden bağlandığını, bazik ortamda ise 2-merkaptotiyazolin ligandı taşıyan kompleksin sadece S atomundan bağlanabildiğini ancak, 2-merkaptobenzotiyazolin ve 2-merkaptotiyazolin ligandları taşıyan komplekslerin hem S hemde N heteroatomundan bağlanabildiğini bildirmişlerdir.

1977 yılında Ghosh ve ark. (54) tarafından yapılan bir çalışmada, $[PtL_2X_2]$ (L= benzimidazol, imidazol, 2-metilbenzimidazol ve $X= -Cl^-$, $-Br^-$, $-I^-$, $-NCS^-$, $-NO_2^-$) ve $[PtLX_2]$ (L= guanidobenzimidazol ve $X= -Cl^-$, $-Br^-$, $-I^-$, $-NCS^-$, $-NO_2^-$) kapalı

formüllerine sahip platin komplekslerinin sentezlendiği bildirilmiştir.

1978 yılında Kralingen ve ark. (55) taşıyıcı ligand olarak N-metilimidazol taşıyan *cis*-Pt(N-metilimidazol)₂X₂, *trans*-Pt(N-metilimidazol)₂X₂, Pt(N-metilimidazol)₄X₂(H₂O)_n ve Pt(N-metilimidazol)₄PtX₄ yapısında kompleksleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin yapılarını IR, ¹H-NMR spektroskopisi ve X-Ray yöntemlerini kullanarak aydınlatmışlardır.

Kralingen ve ark. 1979 yılında yaptığı başka bir çalışmada (56), *cis*-Pt(imidazol)₂X₂, *trans*-Pt(imidazol)₂X₂, Pt(imidazol)₄X₂, *trans*-Pd(imidazol)₂X₂, Pd(imidazol)₄X₂ (X= -Cl⁻ ve -Br⁻) ve *cis*-Pd(imidazol)₂X₂ (X= -Cl⁻, -Br⁻ ve X₂= -C₂O₄) komplekslerini sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları IR ve ¹H-NMR spektroskopisi, X-Ray ile aydınlatılmıştır.

1978 yılında Graves ve ark. (57), taşıyıcı ligand olarak N-metilimidazol, ayrılan ligand olarak ise -Cl⁻, -Br⁻ ve -I⁻ kullanıldığı *cis*-dikloro-bis(N-metilimidazol)platinum(II), *cis*-dibromo-bis(N-metilimidazol)platinum(II) ve *cis*-diiodo-bis(N-metilimidazol)platinum(II) yapısında kompleksler sentezlemişlerdir. Sentezledikleri komplekslerin yapılarını X-Ray ile aydınlatmışlardır.

1979 yılında Fazakerley ve Koch (58) tarafından yapılan bir çalışmada, sisplatin ve bazı nükleotidlerin reaksiyonu ile meydana gelen ve *cis*-[Pt(NH₃)₂L₂]X₂ kapalı formülüne sahip komplekslerin yapılarını ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopisi kullanarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen kompleksler içerisinde ligand olarak imidazolün de kullanıldığı bildirilmiştir.

1985 yılında Domnia ve ark. (59), aralarında imidazol, benzimidazol, pirazol ve triazollerinde bulunduğu bazı 1-vinilazollerin Pt(II), Pd(II) ve Pd(IV) komplekslerini sentezlediklerini ve bu komplekslerin antikanserojen etkileriyle de ilgilendiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar vitamin B₁₂ gibi biyoaktif maddelerin yapısında bulunan imidazol halkası nedeniyle, araştırmalarında vinilazollerin ligand olarak seçtiklerini bildirmişlerdir. Çalışmada, *Sarkoma-37* ve *Melanoma P-16* tümör hücrelerinin gelişimini sadece 1-vinilimidazol ve 1-vinilbenzimidazol'un ligand olarak kullanıldığı Pt(II) komplekslerinin sırasıyla % 37 ve % 48 oranında azalttıklarını bildirmişlerdir.

1987 yılında Massacesi ve ark. (60), kapalı formülü [Pt(L)_nCl₄] olan, (L= N-

propilimidazol, N-etilimidazol, isoksazol, 3,4-dimetilisoksazol, benzoksazol, 2-metilbenzoksazol, 2,5-dimetilbenzoksazol ve etilendiamin) Pt(IV) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen komplekslerin, *L1210* lökemi farelerde antitümöral aktivitesinin test edildiğini bildirilmişlerdir.

1987 yılında Ponticelli ve ark. (61) tarafından yayınlanan bir çalışmada, N-etilimidazol ve N-propilimidazol taşıyıcı ligandlarını taşıyan $Pt(L)_2X_2$ ve $Pt(L)_4X_2$ yapısında ($X = -Cl, -Br, -I$) kompleksleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR spektroskopisi, elektronik spektum ve iletkenlik ölçümü ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden $[Pt(N-propilimidazol)_4]Cl_2$ bileşiğinin antitumor aktivitesinin sisplatin ile eşdeğer bulduklarını bildirmişlerdir.

1988 yılında Muir ve ark. (62) tarafından yapılan bir çalışmada, tiyazol, 2-bromotiyazol, benzotiyazol, 2,1,3-benzotiyadiazol, 1,2,3-benzotiyadiazol, imidazol ve 1-metilimidazol taşıyıcı ligandları içeren *cis*- $[Pt(NH_3)(L)Cl_2]$ yapısında Pt(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Bu komplekslerin yapıları ^1H-NMR , IR ve UV spektroskopisi ve elementel analiz yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır. 1990 yılında aynı araştırmacılar (63) tarafından yapılan başka bir çalışmada, imidazol, tiyazol, oksazol ve selenazol taşıyan stirilbenzoheteroazol ligandı bulduran $[NEt_4][Pt(L)-Br_3]$ yapısına sahip platin kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları erime noktası, elementel analiz, UV ve IR spektroskopisi ile aydınlatılmış ve sentezlenen komplekslerden iki tanesinin kristal ve moleküler yapıları X-Ray tekniği ile tanımlanarak bu yapıların kare düzlem geometride olduğu belirlenmiştir. Araştırma grubunun 1992 yılında yapılan başka bir çalışmasında da (64), imidazol, tiyazol, benzoksazol gibi azot atomu taşıyan heterosiklik ligandların çeşitli metal kompleksleri üzerinde çalışmalar yapmış, *cis*- $[PtL_2Cl_2]$ yapısında kompleksleri hazırlamışlardır.

1992 yılında Floris ve ark.'nın (65) yaptığı bir çalışmada, pürin, pirimidin, N-etilimidazol (L_1) ve N-propilimidazol (L_2) ligandı içeren Pt(II) komplekslerinden hareketle $[Pt(L_1)(L_2)Cl_4]$ yapısında Pt(IV) komplekslerinin sentezlendiği bildirilmişlerdir.

1996 yılında Bloemink ve ark. (66) tarafından yapılan çalışmada, $[Pt(bmi)Cl_2]$ ($bmi = bis-(N-metilimidazol-2-il)karbinol$) yapısındaki bileşiklerin yapı-aktivite ilişkileri incelenmiş, ^1H-NMR spektroskopisi kullanılarak DNA olan ilişkisi aydınlatılmıştır. Bu

komplekslerin kristal yapıları X-Ray ile belirlenmiş ve kare düzlem yapıda oldukları bulunmuştur.

1996 yılında Clement ve ark. (67) 1-metilimidazol ligandı taşıyan Pt(II) kompleksinin, 60°C de D₂O/NaOD içerisindeki çözeltisinin hidrojen-döteryum değişimi ¹H-NMR spektroskopisi ile izlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada imidazol halkasının 2, 4 ve 5 konumlarındaki hidrojenlerin izotopik değişim tepkimesi ile pik verdiklerini gözlemlemişlerdir.

1997 yılında Baranska ve ark. (68) tarafından yapılan çalışmada [Pt(L)₂X₂] ve [Pt(L)₂X₄] (L=1-propilimidazol veya 1-etilimidazol) yapısında Pt(II) ve Pt(IV) kompleksleri sentezleyerek Raman spektroskopisi ile yapılarını aydınlatmışlardır. Ayrıca bu komplekslerin sitotoksik aktiviteleri ve molekül yapısı arasındaki ilişki üzerine çalışmışlardır.

1999 yılında yayınladıkları bir çalışmada Saha ve ark. (69), imidazol, benzimidazol, pirazol ve triazol gibi azot taşıyan heterosiklik ligandların [Pt(dien)Br]⁺ (dien= dietilentriamin) ile reaksiyonu sonucunda [Pt(dien)benzimidazol](PF₆)₂ yapısındaki kompleksleri elde etmişlerdir.

2000 yılında Pal ve ark. (70), 1-alkil-2-(naftil-β-azo)imidazol yapısındaki ligandların K₂PtCl₄ ile reaksiyona sokarak yeni Pt(II) kompleksleri sentezlemişler ve yapılarını IR spektroskopisi ile aydınlatmışlardır. Aynı çalışmada komplekslerin X-Ray yapıları da incelenmiştir.

2001 yılında Jolley ve ark. (71) tarafından 2-merkaptobenzimidazol, 2-merkaptimidazol ligandları taşıyan kare düzlem Pt(II), 4-hidroksi-2-merkaptopirimidin, 2-merkaptopiridin ligandını taşıyan dimerik Pt(III), 4-amino-2-merkaptopirimidin ligandı taşıyan monomerik Pt(II) ve 4,6-dihidroksi-2-metil-merkaptopirimidin ligantı içeren dimerik Pt(II) komplekslerinin sentez ettiklerini bildirmişlerdir. Sentez edilen komplekslerin yapıları X-Ray ile aydınlatılmıştır. Ayrıca çalışmada, 2-merkaptimidazol ligandının içerdiği kükürt atomunun, kompleksleşme ile beraber tiyon formuna dönüştüğü bildirilmiştir.

2003 yılında Casas ve ark. (72) tarafından yapılan bir çalışmada, [PdCl₂(LL)] ve [PtX₂(LL)] (X=Cl, Br veya I; LL=2,2'-biimidazol veya N,N'-dimetil-2,2'-biimidazol) yapısında kompleksler sentezlenmiş ve komplekslerin yapısı spektroskopik yöntemlerle

aydınlatılmıştır. $[PtI_2(LL)]$ kompleksi, K_2PtCl_4 'ün KI ile muamelesi sonucu oluşan K_2PtI_4 üzerine ligand ilavesi ile elde edilmiştir. $[PtI_2(LL)]$ kompleksi üzerine KNO_3 ve $AgNO_3$ ilave edilerek oda ısısında karıştırılmış ve AgI süzülerek ayrılmıştır. Daha sonra bu çözeltinin üzerine sırasıyla KBr ve KCl ilave edilerek $[PtBr_2(LL)]$ ve $[PtCl_2(LL)]$ sentezlenmiş ve klor içeren komplekslerin, plasmit DNA üzerindeki etkilerini incelemişlerdir.

2004 yılında Huq ve ark. (19) *trans*- $PtL(NH_3)Cl_2$ (L=2-hidroksipiridin, 3-hidroksipiridin, imidazol ve imidazo(1,2- α)piridin) yapısında kompleksler sentezlemişlerdir. Sentezlenen komplekslerden imidazo(1,2- α)piridin ligandı taşıyan kompleksin A2780^{cisR} kanser hücrelerine karşı sisplatinden daha aktif olduğunu bildirmişlerdir.

2007 yılında Oziminski ve ark. (73) tarafından imidazol halkası taşıyan histamin içeren $Pt(II)(Hist)Cl_2$, $Pt(II)(iyodo-hist)Cl_2$ ve $Pt(IV)(Hist)_2Cl_2$ yapısında $Pt(II)$ ve $Pt(IV)$ kompleksleri sentezlenmiş ve sentezlenen bu komplekslerin antitumor aktivitesi incelenmiştir.

2007 yılında Taleb ve ark. (74)' nın yaptığı çalışmada heterosiklik bileşikler olan pirol ve imidazol halkası içeren hairpin poliamid $Pt(II)$ kompleksleri sentezlemişlerdir. Sentezledikleri metal komplekslerin yapılarını 1H ve ^{195}Pt NMR spektroskopisi ve ESI-MS spektroskopisi ile aydınlatmışlardır.

2008 yılında yapılan bir çalışmada Bakalova ve ark. (75), 5-metil-5-(4-piridil)-2,4-imidazolidendion taşıyıcı ligandı taşıyan $[PtL_2X_2]$ (X= $-Cl^-$, $-Br^-$, $-I^-$) ve $[PtL_2Cl_4]$ yapısında kompleksler sentezlemişlerdir. Sentezledikleri tüm komplekslerin yapılarını aydınlatmak için elementel analiz, IR, NMR ve kütle spektroskopisi yöntemlerini kullanmışlardır. Ayrılan ligand olarak $-Cl^-$ içeren komplekslerin, $-Br^-$ ve $-I^-$ içeren türevlerden daha aktif olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada $Pt(IV)$ komplekslerinin $Pt(II)$ komplekslerinden daha az aktif bulunduğu bildirilmiştir.

2010 yılında Szulmanowicz ve ark. (17), aralarında 2-fenilimidazol, 1-bütülimidazol ve 1-metilimidazol ligandlarının bulunduğu ayrılan grup olarak klor içeren $Pd(II)$ kompleksleri sentezlemişlerdir.

2010 yılında yayınlanan bir çalışmada Adams ve ark. (76), imidazol ve pirazol veya tuzlarını kullanarak, Pt/Pd ile metal kompleks tuzlarının veya koordinasyon bileşiklerinin oluştuğunu göstermişlerdir.

2011 yılında Kumbhare ve ark. (77) tarafından yayınlanan bir çalışmada, 2-merkaptol-1-metilimidazol ligandı taşıyan Pt(II) kompleksi bileşikler sentezlenmişler ve ligandın tiyol veya tiyon formunda metale bağlandığını elektronik absorpsiyon, IR, NMR (^1H , ^{13}C , ^{195}Pt) spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

2011 yılında Ravera ve ark. (78), *cis*-[Pt(bmic)Cl₂] (bmic=bis(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanol, *cis*-[Pt(bmi)Cl₂] (bmi= 1,1'-dimetil-1*H*,1'*H*-2,2'-biimidazol) ve *cis*-[Pt(Im)₂] içerisinde bulunduğu bir seri Pt(II) kompleksi bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden *cis*-[Pt(bmic)Cl₂] L1210 lökemili farelerde önemli sitotoksik aktivite gösterdiği, daha az sterik engelli *cis*-[Pt(bmi)Cl₂] bileşiğinin ise inaktif bulunduğu bildirilmiştir.

2.3. Platin Komplekslerinin Aktiviteleri Üzerine Yapılan Çalışmalar

1965 yılında Rosenberg (2) tarafından keşfedilen sisplatin (*cis*-diammindikloroplatin(II)) kompleksinin 1978 yılında klinikte kanser tedavisinde kullanılmasına başlanmasının ardından bir çok platin kompleksi sentezlenmiş ve antitümör aktiviteleri üzerine çalışmalar yapılmıştır (3,4).

1985 yılında Domnia ve ark. (59) aralarında imidazol, benzimidazol, pirol ve triazolün bulunduğu bazı 1-vinilazolün Pt(II), Pt(IV) ve Pd(IV) komplekslerini sentezlediklerini ve bu komplekslerin antikanserojen etkileriyle de ilgilendiklerini bildirmişlerdir. Vitamin B12 gibi biyoaktif maddelerin yapısında bulunan imidazol halkası nedeniyle, çalışmacılar vinilazolün ligand olarak seçildiğini bildirmişlerdir. Çalışma sonunda, *Sarkoma-37* ve *Melanoma P-16* tümör hücrelerinin gelişimi sadece 1-vinilimidazol ve 1-vinilbenzimidazol'un ligand olarak kullanıldığı Pt(II) komplekslerinin % 37 ve % 48 oranında azalttıklarını bildirmişlerdir.

1983 yılında Callaghan ve ark. (79) 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. Çalışmacılar, metal olarak platine önem verme nedenlerini, Pt-N bağının diğer metal komplekslerine göre daha güçlü ve dayanıklı, özellikle *cis*- $[PtL_2X_2]$ formülüne sahip bileşiklerin tümör hücrelerinde DNA ile etkileşimlerinin yüksek olması şeklinde açıklanmıştır. Araştırmacılar, platin kompleksleri dışında diğer komplekslerin su ile bozunduğunu ve bu nedenle klinikte yararlı, metal içeren heterosiklik bileşiklerin yapısında platin taşıyanların seçiminin uygun olacağını vurgulanmıştır.

1989 yılında Herman ve ark. (80) sisplatin, karboplatin ve transplatin kompleksinin DNA ile etkileşiminin ve sitotoksik aktivitesinin 42°C ve 37°C sıcaklıklardaki değişimini jel elektroforez yöntemi kullanarak incelemişlerdir. 42°C’ de pBR322 DNA etkileşiminin 37°C’ye göre daha iyi olduğunu, 37°C’de etkileşimin düşük oranda olduğunu belirtmişlerdir.

1990 yılında Defas ve ark. (81) Pt(II) ve Pt(IV) antitumor bileşiklerinin bakteriyel hücrenin DNA zincirleriyle etkileşimlerini gözlemlemişlerdir. Bu komplekslerin DNA zincirini ile etkileşimini agaroz jel elektroforez yöntemi kullanarak ölçmüşlerdir. *cis*-diamintetrakloroplatin(IV) (*cis*-DTP) ve *cis*-diklorodihidroksio-*cis*-bis-(izopropilamin) platin(IV) (iproplatin) komplekslerinin *in vivo* DNA hasarına neden olduğunu ama sisplatinin olmadığını göstermişlerdir.

1996 yılında Gümüş ve ark. (21), taşıyıcı-ligand olarak 2-hidroksimetilbenzimidazol (L^1) ve 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol (L^2) taşıyan, $[PtL^1_2Cl_2].2H_2O$ yapısında olan bileşik 1 ve $[PtL^2_2Cl_2].2H_2O$ yapısında bileşik 2’ nin antitümör aktivitelerini Rec-Assay testi ile denemişlerdir. Bileşik 1 ve 2’ nin, sisplatinden on kez daha az aktif olmakla beraber, antitümör etkili 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 bileşikler DNA’ya bağlandıkları ve oluşan DNA-katım ürünlerinin HMG1 proteini tarafından tanıdığı saptanmıştır Elde edilen sonuç, bu

bileşiklerin antitümör etkili olduklarını ve DNA ile etkileşimlerinin sisplatin benzeri olduğu saptanmıştır (35).

2002 yılında Ono ve ark. (82) tarafından yapılan bir çalışmada sisplatin, transplatin ve mepirazol türevi Pt(II) ve Pd(II) kompleksleri ile etkileşime giren pBR322 DNA'sının yapısı incelenmiştir. Bu bileşikler 24 saat 37°C de plasmit DNA ile inkübe edildikten sonra atomik kuvvet mikroskopi altında incelenmiştir. Atomik kuvvet mikroskopi sonuçlarına göre pBR322 DNA yapısında değişiklikler gözlenmiştir.

2003 yılında Gümüş ve ark. (22) tarafından yayınlanan bir çalışmada, 2 numaralı konumlarında *p*-metoksifenil, *p*-metoksi veya klorobenzil, fenoksimetil grupları taşıyan dört adet benzimidazol türevi ligandın, kapalı formülleri *cis*-[PtL₂Cl₂] olan Pt(II) komplekslerinin mutajenik aktivitelerini Ames testi ile incelenmiş ve bu bileşiklerden 2-(*p*-metoksifenil)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.

2003 yılında Gümüş ve ark. (23) tarafından yayınlanan bir başka çalışmada, kapalı formülleri [PtL₂Cl₂].(H₂O)_n (L= 2-fenilbenzimidazol n= 1 ve L= 5(6)-metil-2-fenilbenzimidazol n= 3) ve [PtLCl₂].(H₂O)_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. Bu bileşiklerden 2'-piridil ve 5(6)-metil-(2'-piridil)benzimidazol ligandlarını taşıyan komplekslerin mutajenik aktivitelerinin olmadığı bulunmuştur. Aynı bileşiklerin bazı bakteri ve mantara 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 bileşikler 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 araştırmacıların 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* tümör hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksik etkileri araştırmışlardır (24). Bu çalışmada, 2-aminometil benzimidazol ligandı taşıyan ve kapalı formülü *cis*-[PtLCl₂] 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 mutajenik aktivitelerinin olmadığı belirlenmiştir. Bu bileşiklerin *MCF-7* tümör hücrelerine karşı cisplatinin, 5 µM konstantrayonda hücrelerin gelişimini % 93 oranında inhibe ettiği, denenen benzimidazol ve 2-metilbenzimidazol ligandı taşıyan komplekslerin 10 µM konsantrasyonda inhibisyon değerlerinin sırayla % 70, % 79 olduğu belirlenmiştir.

2004 yılında Huq ve ark. (83), sentezledikleri taşıyıcı-ligand olarak 2-hidroksipiridin, imidazol, 3-hidroksipiridin ve imidazo(1,2- α)piridin içeren trans platin(II) komplekslerinin DNA'ya bağlanması, hücre içine alımı ve aktivitesinin üzerine çalışmışlardır. Komplekslerin pBR322 plasmid DNA ile etkileşimini jel elektroforez yöntemi kullanarak incelemişlerdir.

2005 yılında Gay ve ark. (84) tarafından yapılan bir çalışmaya göre organometalik platin(II) komplekslerinin sitotoksik aktivitesi ve DNA ile etkileşimi incelenmiştir. Sekonder ve tersiyer DNA yapılarındaki değişimler incelenirken ve oluşan morfolojik yapıyı göstermek için çeşitli teknikler uygulanmıştır. Platin komplekslerinin sekonder DNA yapısına modifikasyonunu Circular Dichroism (CD), tersiyer DNA'daki değişimleri elektroforez yöntemi ve Atomik kuvvet mikroskopisi yöntemiyle pBR322 plasmid DNA daki morfolojik değişimleri görüntülemişlerdir. Bütün komplekslerin benzer yapı-etki ilişkisi gösterdiğini. organometalik bağların, amin ligandlarına göre daha yüksek trans-etki gösterdiğinden DNA bağlanma eğilimleri daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

2005 yılında Gökçe ve ark. (25) sentezlediği kapalı formülü *cis*-[Pt(R(-) veya S(+)-(HBB)₂Cl₂ (R(-) veya S(+)-2- α -hidroksibenzilbenzimidazol) olan komplekslerin *in vitro* sitotoksik etkileri insan *MCF-7* ve *HeLa* hücre hattına karşı ve antiviral etkileri araştırılmıştır. İki enantiomer arasında sitotoksik etkide önemli bir farklılık

gözlenmemiştir. R ve S enantiomerin önemli bir antiviral etkisinin görülmediği belirtilmektedir.

2007 yılında Utku ve ark. (27) tarafından yayınlanan bir çalışmada $[PtL_2Cl_2]$, $[PtL_2I_2]$, $[PtL_2Cl_4]$ ve $[PtL_2Cl_2(OH)_2]$ kapalı formülüne sahip (L= 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol) bileşiklerinin *MCF-7* ve *HeLa* hücre hattına karşı Pt(II) komplekslerinin Pt(IV) komplekslerinden daha aktif, genel olarak ise sisplatinden daha az karboplatin ile karşılaştırılabilir sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir.

2007 yılında Utku ve ark. (31) tarafından yayınlanan bir çalışmada 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol ligandlarından birisini taşıyan iki adet Pt(II) ve dört adet Pt(IV) kompleksinin *in vitro* sitotoksik etkileri *HEp-2* hücre hattına karşı test edilmiştir. Genel olarak bileşikler karboplatinden daha aktif ve sisplatin ile karşılaştırılabilir sitotoksik etki gösterdikleri bildirilmiştir.

2008 yılında Utku ve ark. (32) yaptıkları bir başka çalışmada HRT-18 hücre hattı üzerinde Hücre Kültür Metodu kullanılarak yapıları $[PtL_2Cl_2]$, $[PtL_2I_2]$, $[PtL_2Cl_4]$, $[PtL_2Cl_2(OCOCH_3)_2]$ ve $[PtL_2Cl_2(OH)_2]$ (L= benzimidazol ligandları “taşıyıcı ligandlar”) olan iki platin(II) ve üç platin(IV) kompleksinin *in vitro* sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. Genel olarak komplekslerin *HRT-18* hücre hattı üzerinde sisplatin ve karboplatinden daha aktif olduğu özellikle Asetat ligandları taşıyan platin(IV) kompleksinin *HRT-18* hücre hattına karşı önemli ölçüde *in vitro* sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

2008 yılında yapılan bir çalışmada Montana ve ark. (85), agaroz jel elektroforez ve atomik kuvvet mikroskopisi kullanarak, sentezledikleri *cis*-[(1S, 2R, 3S)-1,7,7-trimetilbisiklo[heptan-2,3-diamin]dikloroplatin(II) komplekslerinin ve enantiyomerinin plasmit pBR322 DNA ile etkileşimlerini incelemiştir. Bunun sonucunda kompleksin enantiyomerinden daha aktif olduğunu tespit etmişlerdir.

2009 yılında Gümüş ve ark. (28) tarafından yapılan bir diğer çalışmada taşıyıcı-ligand olarak 1-H veya -metil, 2-klorometil, asetoksimetil veya 2-hidroksietilbenzimidazol ligandlarına sahip altı adet Pt(II) kompleksinin *MCF-7* ve *HeLa* hücre hattına karşı sitotoksik etkilerini, agaroz jel elektroforez yöntemi

kullanılarak pBR322 plasmid DNA ile etkileşimlerini ve DNA'ya bağlandıktan sonra *Bam*H1 ve *Hind*III enzimi ile kesimi ve flow sitometrik analiz yöntemi kullanılarak hücre döngüsünün engellenmesini çalışmışlardır. Bileşiklerin sisplatinden daha az karboplatin ile karşılaştırılabilir sitotoksik etki gösterdiğini belirtmişlerdir. 2-asetoksimetilbenzimidazol ligandını taşıyan kompleksin 20 µM konsantrasyonda SubG1 hücre popülasyonunu önemli derecede artırdığı bildirilmektedir.

2010 yılında Utku ve ark. (29) tarafından yapılan bir diğer çalışmada taşıyıcı-ligand olarak benzimidazol ve ayrılan ligand olarak -Cl, -I, -OH ve -OCOCH₃ gruplarını taşıyan iki tane Pt(II) ve üç tane Pt(IV) kompleksinin *MCF-7*, *HeLa* ve *Hep-2* hücre hattına karşı sitotoksik etki ve agaroz jel elektroforez yöntemi kullanılarak pBR322 plasmid DNA ile etkileşimlerini ve DNA'ya bağlandıktan sonra *Bam*H1 enzimi ile kesim çalışması yaptıklarını bildirmişlerdir. Sentez edilen komplekslerden -Cl ayrılan ligandı taşıyan kompleks hariç diğerlerinin *MCF-7* ve *HeLa* hücre hatlarına karşı sisplatin ve karboplatinden daha az aktif bulunduğu, -Cl ve -OH ayrılan ligandı taşıyan komplekslerin ise *Hep-2* hücre hattına karşı ise sisplatin ve karboplatinden daha aktif bulunduğu bildirilmiştir.

2010 yılında Liu ve ark. (86) tarafından bir çalışmada atomik kuvvet mikroskopu kullanarak değişik konsantrasyonlardaki sisplatinin pBR322 plasmid DNA ile etkileşimi incelenmiştir. Yaptıkları çalışma sonucunda *in vitro* sisplatin-DNA etkileşimin konsantrasyon, DNA zincirinin uzunluğuna ve reaksiyon süresine bağlı olduğunu bulmuşlardır.

2011 yılında Eren ve ark. (33) yaptığı bir çalışmada [PtL₂Cl₂] (L=2-asetoksimetil (1) ve 2-(2'hidroksietil) (2) benzimidazol olan komplekslerin *in vitro* sitotoksik etkilerini insane *MCF-7 ER (+)*, *MDA-MB-231 (ER-)*, *Caco-2* ve *SK-Hep-1* kanser hücre hatlarına karşı etmişler ve daha lipofilik grup taşıyan 1 numaralı bileşiğin daha sitotoksik etkili olduğu bulmuşlardır. Ayrıca her iki kompleksin *MDA-MB-231 (ER-)* üzerine olan etkisinin *MCF-7 ER (+)* hücre hattı üzerine olan etkisinden fazla olduğu bildirilmiştir.

2012 yılında Özçelik ve ark. (34) tarafından 2-etil (1), benzil (2), 2-p-klorobenzil (3) veya 2-fenoksimetil (4) benzimidazol taşıyıcı ligandlarına dahip dört adet Pt(II) kompleksinin *in vitro* sitotoksik etkileri *HeLa* serviks, *MCF-7 ER (+)* ve *MDA-MB-231 (ER-)* meme kanseri hücre hatlarına karşı test edilmiştir. Kompleks 3'ün tüm hücre

hatlarına karşı karboplatinden daha aktif HeLa hariç sisplatin ile karşılaştırabilir aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Plasmid DNA etkileşim çalışmasında komplekslerin guanine-guanin bölgesine bağlandığı ve artan konsantrasyonlarda *BamH1* enzimi ile kesimin engellendiği bildirilmiştir.

2012 yılında Sun ve ark. (87), hidrofilik *cis*-bis(siklopentilamin)platin(II) kompleksleri sentezlemiş, komplekslerin antitümör aktivitesine ve DNA ile etkileşim çalışmaları yapmışlardır. Komplekslerin plasmid DNA ile etkileşimini agaroz jel elektroforez yöntemi kullanarak incelemiş ve tüm komplekslerin farklı etki gösterdiklerini bulmuşlardır.

2013 yılında Escribano ve ark. (88), genel formülleri *cis*-[Pt(Am₂)X₂] olan inert amin ve karboksilat ligandı içeren platin kompleksleri sentezlemiş ve sentezledikleri tüm komplekslerin DNA ile etkileşimlerini incelemişlerdir. Atomik kuvvet mikroskopisi ve elektroforetik yöntemle platin komplekslerinin pBR322 plasmid DNA ile etkileşme potansiyellerini incelemişlerdir.

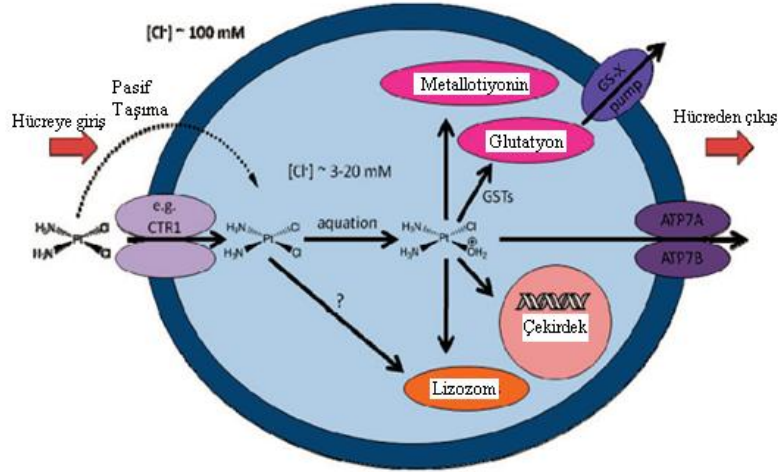
2.4. Sisplatin Türevi Platin (II) Komplekslerinin Etki Mekanizması

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 hücrelerinin yok edildiği görüşü hakimdir (89).

Platin bazlı antitümör ilaçlar, organizmaya alındıktan sonra hücre duvarını aktif veya pasif difüzyonla geçer ve 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 (90).

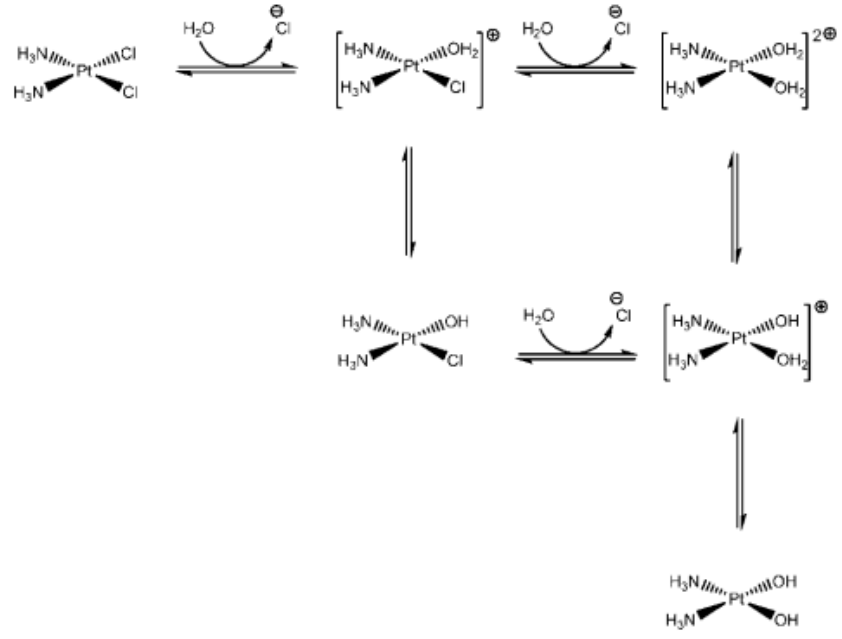
Ana hedef DNA olsa da hedef olmak için yarışan pek çok iyon ve molekül bulunmaktadır. Bu iyonlara örnek olarak, Cl⁻, (HPO₄)²⁻, OH⁻, moleküllere örnek olarak ise H₂O, aminoasitler, peptidler, polifosfatlar, histamin, metionin, sistein, glutatyon (GSH), metallothionein (MT), Adenozintrifosfat (ATP) verilebilir (91).

Hücre dışı klorür konsantrasyonu $\cong 100$ mM olduğu için sisplatin nötral moleköl olarak hücre yüzeyine ulaşır (92). Hücre içerisine giriş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hücre zarlarında bulunan fosfotidil serin fosfolipidinin 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 (9,93). Ayrıca yapılan son çalışmalarda, Ctr1 ve OCT2 taşıyıcı enzimlerinin sisplatinin hücre içerisine taşınmasında yardımcı olduğu bulunmuştur (94,95).



Şekil 2.1. Sisplatin'in Etki Mekanizması

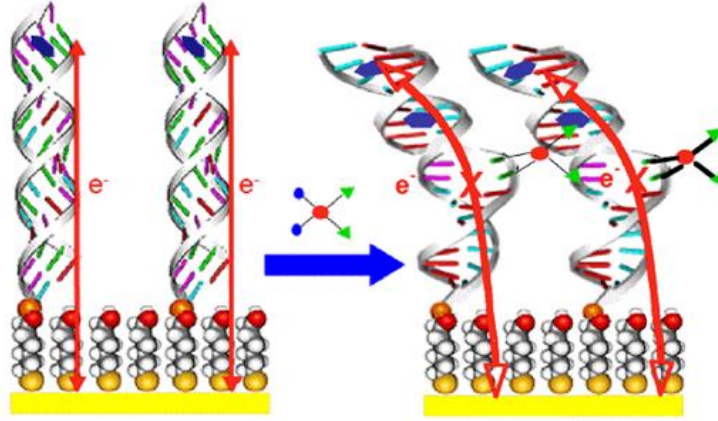
Hücreye girişinden sonra, hücre içi klorür konsantrasyonu $\cong 4$ mM olduğu için hidrolize uğrar, bir veya iki klor atomunun yerini su molekülleri olarak $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$ kasyonu ve $[\text{PtCl}(\text{OH})(\text{NH}_3)_2]$ deprotone formu oluşur (96). Oluşan bu katyondaki su molekölü 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 (93).



Şekil 2.2. Sisplatinin Hidroliz Mekanizması

DNA, negatif yüklü fosfat zincirleri taşır. Bu nedenle pozitif yüklü platin atomları ile amin grubunun N-H parçaları arasında elektrostatik bir etkileşim olabilir. Bu etkileşim platin bazlı ilaçların hedef olarak neden DNA'yı proteine tercih ettiklerini açıklamaktadır (90).

Sisplatin DNA'ya bağlandıktan sonra, DNA yapısında sarmal yapısının bükülmesi, gevşemesi ve kısalması gibi biçim bozuklukları yaratarak, bağlantı bölgesinden 40-50°'lik bir bükülmeye neden olur. Meydana gelen biçim bozukluğu, platinin DNA'ya bağlandığı bölgede şeker-fosfat omurgasında ve daha sonra genel yapıda konformasyon değişikliklerine yol açmaktadır. Bu biçim bozukluğu HMG 1 tarafından farkedilir ve apoptozis başlatılır. Böylece hasarlı DNA'nın onarılması engellenmiş olur (97).



Şekil 2.3. Sisplatinin DNA'ya Bağlanması ve DNA'nın Bükülmesi

Sisplatin, DNA-çift zincirinde zincirler-arası ve zincir-içi çapraz bağlanma yapar. Bağlanma oluşumunun ilaç sitotoksitesine neden olduğu yaygın olarak kabul edilir. Bu nedenle meydana gelen bağlantının tipi genellikle önem taşır. Ana katkının 1,2-zincir-içi katım ürününe ait olduğu düşünülmektedir (90,93).

2.5. Sisplatin Türevi Platin (II) Komplekslerin Rezistans Mekanizması

Sisplatin ve karboplatin sitotoksik antikanser ilaçlar arasında en yaygın olarak tedavide kullanılan ve en etkin ilaçlardır (97). Buna rağmen bazı tip kanserlerde kazanılmış rezistans gelişimi ve bazı kanser türlerinde de kemoterapi süresince rezistans gelişimi veya hastalığın yeniden tekrar etmesi bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır (9).

Sisplatin'e 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 rezistans 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 (98,99).

En önemli rezistans gelişim mekanizmalarından birisi de 1,2-zincir içi sisplatin-DNA katılım ürününün oluşturduğu hasarın NER tarafından tanınarak, bu hasarın çıkarılması ve oluşan boşluğun DNA polimeraz tarafından doldurulmasıdır. 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 katılım ürününe olan hücre toleransının yükselmesine bağlı olarak rezistansın geliştiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (100,101).

Son zamanlarda sisplatinin neden olduğu hücre ölümünün, sadece DNA sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilemeyeceği, bir çok genetik faktörün rol aldığı apoptosis ile açıklanmaktadır. Apoptosis morfolojik ve biyokimyasal özelliklerin değiştiği, hücre küçülmesi, hücre-hücre iletişiminin kaybolması, kromatin kondenzasyonu ve karakteristik DNA parçalanmasını içerir. Bu değişikliklere mitokondriyal membran potansiyelinin kaybolması eşlik eder (102).

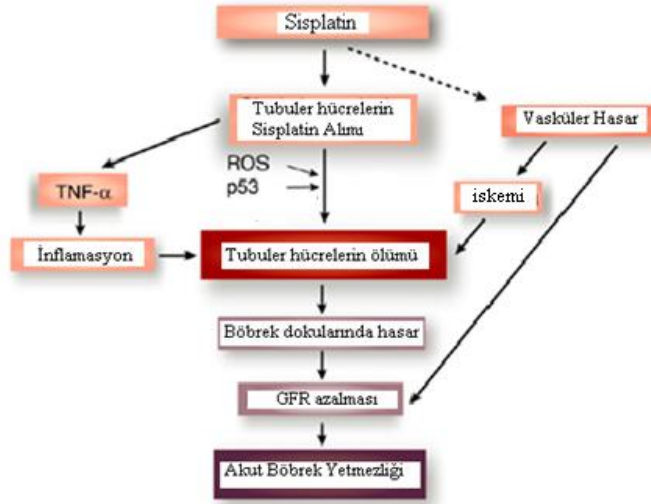
Sisplatin-DNA hasarını tanıyan en az iki tip protein tanımlanmıştır. Bunlar MMR ve HMG proteinleridir. MMR replikasyon sonrası tamir sistemidir ve doğru çiftleşmemiş nükleotidleri içerir (103,104). İnsan MMR kompleks proteinleri hMutSα, hMSH2 ve hMSH6 protein heterodimerlerinden oluşur ve tamir siklusu kısır döngüye girer ve apoptosisi tetikler. MMR proteinleri kalıtsal olarak nonpolipozis kolon tümöründe bulunmadığından bu kanser türüne karşı kazanılmış rezistans gelişmektedir. DNA transkripsiyonunu önlediği kabul edilen mekanizmalardan birisi HMG 1 proteinlerinin katılımdır (101). 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 engeller (104,105).

2.6. Sisplatin Türevi Platin(II) Komplekslerin Toksik Yan Etkileri

Antikanser ilaçların, kemoterapide kullanılması sonucu, hızlı bölünen hücrelere sahip gastrointestinal sistem, hematopoetik sistem hücreleri ve üreme sisteminde önemli toksik etkilerinin olduğu bilinmektedir.

Antikanser ilaç olarak kullanılan sisplatin ve türevlerinin terapötik etkisini kısıtlayan faktörler başlıca, nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisitesidir. Ayrıca mide bulantısı, kusma, kemik iliği depresyonu gibi yan etkiler de gözlenebilir. Bu nedenle birçok sisplatin türevi sentezlenmiş olmasına rağmen sadece birkaç tanesi klinikte kullanılmaktadır (106).

Sisplatinin klinik kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkisi nefrotoksisitesidir. Sisplatin nefrotoksisitesinin hücresel mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak toksisite mekanizmasını anlayabilmek için çeşitli hayvan modelleri üzerine çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda nefrotoksisite ile ilgili birçok mekanizma literatürde bildirilmiştir (94).



Şekil 2.4. Sisplatinin Genel Nefrotoksisite Mekanizması

Sisplatinin nefrotoksisitesinde rol alan nedenlerden bazıları; ilacın tübüler hücre DNA'sı ile etkileşimi, mitokondriyal bozukluklar, tübüler hücrelerdeki Na⁺K⁺-ATPaz aktivitesinin inhibisyonu, peroksidasyona karşı koruyucu enzim aktivitelerinde azalmalar, hemodinamik faktörlerde değişiklikler sayılabilir (107).

Sisplatinin metabolitlerinin %75'i üriner yolla atılır geri kalan kısmı ise feçes ile atılır. Tek doz sisplatin kullanımı sonrasında bile akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir. 12 aydan uzun süreli sisplatin tedavisinin kalıcı böbrek hasarına yol açtığını bildiren çalışmalar literatürde kayıtlıdır (108).

Sisplatinin nefrotoksik etkisinden hidroliz ürünleri olan monokloromonoaquadiamminplatin veya diaquadiamminplatin metabolitleri sorumludur. Bu metabolitler DNA'ya bağlanarak nefrotoksik etki oluşturdukları literatürde kanıtlanmıştır (109).

Sisplatinin nefrotoksisitesinde oksidatif stresin de önemli rol oynadığı görülmüştür. Böbrek dokusunda ortaya çıkan lipid peroksidasyon artışı nefrotoksisitenin oluşumunda etkilidir. Sisplatin, süperoksit iyonları, hidroksil radikalleri gibi aktif oksijen türleri üretebilir, normal dokudaki antioksidan sistemleri inhibe edebilir (94).

Sisplatin nefrotoksisitesinde en önemli nedenlerden birisi de uygulanan doz miktarı ve uygulanma sıklığıdır. Uygulama dozu ve sıklığı aynı m²'ye sahip kanserli hastalarda, cinsiyet, yaş ve sigara kullanımı gibi faktörlere de bağlı olarak toksik yan etki gösterme oranı değişiklik göstermektedir (94).

Bulantı ve kusma, sisplatin ile kemoterapi alan hastaların en korktukları yan etkilerdir. Erken ve geç emezisin nörofarmakolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sisplatin içeren ilaçların kemoreseptör trigger zonu ve gastrointestinal sistemdeki sinir uçlarını doğrudan veya dolaylı yoldan etkiledikleri literatürde bildirilmektedir (93,110).

Sisplatinin bir diğer belirgin yan etkisi ise ototoksisitesidir. Sisplatin ototoksisitesi kendini çınlama ve işitme kaybı ile belli eder. Çınlama tedavi bitiminden sonraki birkaç saat ile bir hafta arasında görülür ve sıklıkla geçicidir. Sisplatin ototoksisitesinin histolojisi çok iyi bilinmesine rağmen, işitme kaybının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Reaktif oksijen parçalarının (ROS) ototoksisite de rol aldığı düşünülmektedir. Sisplatin tedavisi sırasında kulaktaki GSH redüktaz ve peroksidaz konsantrasyonu azalır. Bu sebeple ROS'nın sisplatin ototoksisitesine neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca perilenflerdeki platin miktarı ototoksik etkiye sebep olduğu literatürde bildirilmektedir. Perilenfte yüksek konsantrasyonda sisplatin bulunması ve/veya sisplatin tarafından buradaki osmotik basıncın yükselmesi akut ototoksisiteye neden olmaktadır (111).

Sisplatin ile yapılan tedavide gözlenen bir diğer toksisite ise kardiyotoksisitedir. Sisplatin tedavisi sonrasında akut miyokard infarktüsü vakaları kaydedilmiştir (112).

Sisplatin ile tedavi edilen hastalarda elektrolit bozukluğu sık görülür. En sık görülen elektrolit bozuklukları hipomagnezemi, hipokalsemi ve hipokalemidir (112).

Sisplatin kadar güçlü etkinliğe sahip olan, fakat emetik etkisi, nefrotoksitesisi ve ototoksitesisi daha düşük olan karboplatinin en önemli yan etkisi kemik iliği depresyonudur. Karboplatin, kan hücrelerinden özellikle trombositlerin düzeyini düşürür (113).

Oksaliplatin'in doz kısıtlayıcı en önemli yan etkisi, nörotoksitesisi yani periferik duyuşsal nöropati oluşturması sonucunda; gövde, kol ve bacaklardaki sinirlerin zarar görmesi ile el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve duyuda azalma gibi yakınmaların görüldüğü literatürde bildirilmiştir (114).

Oral yoldan kullanım avantajı sağlayan platin(IV) komplekslerinin, platin(II) komplekslerine göre daha az toksik etki gösterecekleri yapılan çalışmalarla gösterilmektedir (115-117). Platin(IV) kompleksleri, kan döngüsü içerisinde +4 oksidasyon basamağında kalmaya eğilimli olması nedeniyle tümör hücrelerine karşı seçici selektif etki gösterme eğilimindedirler. Sadece hücre içerisine girince aktif formlarına dönüştüklerinden prodrug olarak kullanıma uygunluk sağlamaktadır. Ancak sisplatinden daha az aktivite göstermesi ve nörotoksik etkilerinin fazla olması nedeniyle günümüzde klinikte kullanılmaya başlanmamıştır (117).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmada kullanılan çözücüler teknik veya analitik niteliktedir (Merck veya Aldrich). Sentez başlangıç maddeleri olarak imidazol, 2-fenilimidazol, potasyum tetrakloroplatinat, potasyum iyodür ve solvan olarak etanol, metanol, aseton ve eter kullanıldı.

¹H-NMR spektrumlarının alınmasında dötero dimetilsülfoksit (DMSO-d₆), ince tabaka kromatografisi (İTK) çalışmalarında Kieselgel 60 F254 ile 0.2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plaklar kullanıldı. Lekelerin belirlenmesi amacıyla UV lambası, metalik iyot ve dragendorff belirteci kullanıldı.

3.1.2. Yöntem

3.1.2.1. İmidazol ve 2-Fenilimidazol Taşıyıcı-ligandlarını Taşıyan Pt(II) Komplekslerinin Genel Sentez Yöntemi

3.1.2.1.1. *cis*-[Dikloro-di(imidazol)Platin(II)](Kompleks 1) ve *cis*-[Dikloro-di(2-fenilimidazol)Platin(II)] (Kompleks 3) Komplekslerinin Sentezi

2.408 mmol taşıyıcı-ligand imidazol veya 2-fenilimidazol, 2 mL etanolde çözüldü. Daha sonra etanolde çözünürlüğü olmayan potasyumtetrakloroplatinatın çökmesini önlemek için taşıyıcı-ligandın etanoldeki çözeltisine 2 mL su ilave edildi. 1.204 mmol potasyumtetrakloroplatinat 5 mL suda çözüldü ve taşıyıcı-ligand çözeltisi üzerine 30 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı ilk gün oda ısısında, daha sonra su banyosu içinde 50-60°C'ye kadar ısıtılarak 2 gün magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Bu süre içerisinde reaksiyon ortamının pH'sı kontrol edildi ve 0.1 M sodyum bikarbonat çözeltisi ile pH 8'e ayarlandı. İTK kontrolleri ile reaksiyonun

tamamlandığı anlaşıldı ve oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Bu çökelek sırayla su, etanol ve eter ile yıkanarak temizlendi ve vakum etüvünde kurutuldu. İTK çalışmalarında kullanılan hazır plaklar, kloroform:metanol (80:20) ve etilasetat:toluen:metanol (40:40:20) sistemlerinde sürüklendi, lekelerin belirlenmesinde UV ışığı, metalik iyot ve dragendorff belirteci kullanıldı.

3.1.2.1.2 *cis*-[Diiyodo-di(imidazol)Platin(II)](Kompleks 2) ve *cis*-[Diiyodo-di(2-fenilimidazol)Platin(II)] (Kompleks 4) Komplekslerinin Sentezi

4.80 mmol potasyum iyodür ve 1.204 mmol potasyumtetra-kloro-platinatın 10 mL suda çözülerek hazırlanan çözeltinin 60°C'lik su banyosunda 45 dakika ısıtılması ile elde edilen potasyumtetraiyodat bileşiği üzerine 1 mL etanolde çözülmüş 2.408 mmol taşıyıcı-ligand olarak imidazol veya 2-fenilimidazol bileşiği, 30 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı ilk 1-2 saat oda ısısında, daha sonra su banyosu içinde 50-60°C'ye kadar ısıtılarak 2 gün magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı ve oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Bu çökelek sırayla su, etanol ve eter ile yıkanarak temizlendi ve vakum etüvünde kurutuldu. İTK çalışmalarında hazır plaklar, kloroform:metanol (80:20) solvan sisteminde sürüklendi. Lekelerin belirlenmesinde UV ışığı, metalik iyot ve dragendorff belirteci kullanıldı.

3.2. Analitik Çalışmalar

3.2.1. Erime Noktası Tayini

Sentezi tamamlanan bileşiklerin erime noktaları, Electrothermal 9200 erime derecesi tayini cihazı ile belirlendi.

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

3.2.2.1. Materyal

İTK'de Kieselgel 60 F254 ile 0.2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plaklar kullanıldı. Sentezi yapılan bileşiklerin İTK kontrollerinde mobil faz olarak;

Kloroform : metanol (80:20)

Etilasetat : toluen: metanol (40:40:20) kullanıldı.

Kromatografi plaklarında sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığı, metalik iyot ve dragendorff belirtecinden yararlanıldı.

3.2.3. Elementel Analizleri

Sentezlenen komplekslerin elementel analizleri (C, H, N), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Leco-932 Elementel Analiz Tayin Cihazı kullanılarak yapıldı.

3.2.4. Spektroskopik Kontroller

3.2.4.1. IR Spektrumları

İmidazol, 2-fenilimidazol taşıyıcı ligandlarının ve sentezlenen kompleks 1-4'ün IR spektrumları Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji ve Araştırma Enstitüsünde, Perkin Elmer Spectrum FT-IR/NIR Spektrometresinde 4000-600 cm^{-1} aralığında alındı ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirildi

3.2.4.2. ^1H -NMR Spektrumları

Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda DMSO- d_6 içindeki çözeltileri ile Varian Mercury 400 MHz FT-NMR Spektrometresinde alınıp kayma değerleri δ skalasında değerlendirildi. Eşleşme sabitleri Hz olarak verildi. Sentezlenen komplekslerin yapısındaki -NH gruplarına ait protonların döteryum değişimi yapıldı.

3.3. Biyolojik Çalışmalar

Kompleks 1-4'ün pBR322 plasmit DNA'nın yapısına olan etkileri, Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Leyla Açık tarafından agaroz jel elektroforez tekniği kullanılarak yapıldı.

3.3.1. Agaroz Jel Elektroforez Çalışması

3.3.1.1. Materyal

Referans bileşik olarak kullanılan sisplatin, plasmit DNA pBR322, agaroz ve etidyum bromür (Sigma) kullanıldı. Tris asetat (TAE) tamponu (0.05 M tris bazı, 0.05 M glacial asetik asit, 1 mM EDTA, pH:8), yükleme tamponu (% 40 sukroz, % 0.025 bromfenol mavisi, % 0.25 ksilen siyanol), etidyum bromür (0.5 µg/ml), tris çözeltisi (500 mM tris, pH: 8.0), EDTA tamponu (500 mM EDTA (etilendiamin-tetra asetik disodyum tuzu, 5M NaOH, pH: 8.0), TE tamponu (10 mM tris-HCl, 1 mM EDTA pH:7.4) agaroz jel elektroforez çalışmasında kullanılmıştır.

3.2.1.2. Yöntem

Sentezlenen kompleks **1-4** ve sisplatinin, pBR322 plasmit DNA ile etkileşim çalışmasında Agaroz Jel Elektroforez yöntemi kullanılmıştır (118). Toz haldeki agaroz %1 (w/v) konsantrasyonda olacak şekilde TAE tampon çözeltisi ile karıştırılıp kaynatıldıktan sonra tanka dökülmüştür. Sentez edilen kompleks **1-4** ve sisplatinin 160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2.5 µM konsantrasyonda olacak şekilde DMSO/TE içerisinde hazırlanan farklı derişimlerdeki çözeltisi pBR322 plazmid DNA (0.5µg/ml) ile 37°C'de 24 saat karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda kompleks-DNA çözeltisi ve yükleme tampon ile birlikte %1'lik agaroz jel üzerindeki kuyucuklara uygulanmıştır. Elektroforez işlemi TAE tampon çözeltisinde 70 V da 2 saat süre ile doğru akımda yürütülmüştür. Kontrol olarak ise kompleks ile muamele edilmemiş pBR322 plazmit DNA'sı jeldeki birinci kuyucuğa ilave edilmiştir. Süre sonunda jel etidium bromür içerisinde birkaç dakika boyanarak kısa dalga boylu UV ışığı altında BioDoc Analyze (Biometra) görüntüleme cihazında görüntülemiş ve bilgisayar ortamında fotoğrafları alınmıştır. Deneyler üç kere tekrar edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. İmidazol

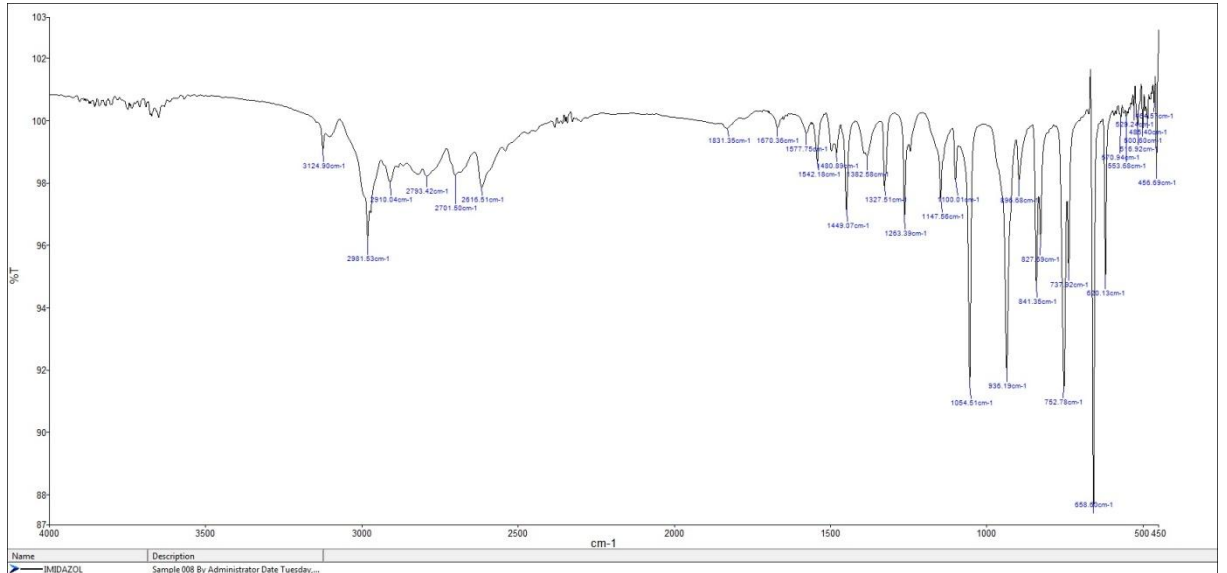
Bu çalışmada sentez edilen Kompleks **1** ve **2**'nin yapısında taşıyıcı-ligand olarak bulunan imidazol Aldrich firmasından temin edilmiştir. Komplekslerin yapısının belirlenmesi için sentezlenen kompleksler ile aynı şartlarda IR ve ¹H-NMR spektrumları alınmıştır.

IR spektrumu (ATR): ν (cm⁻¹)

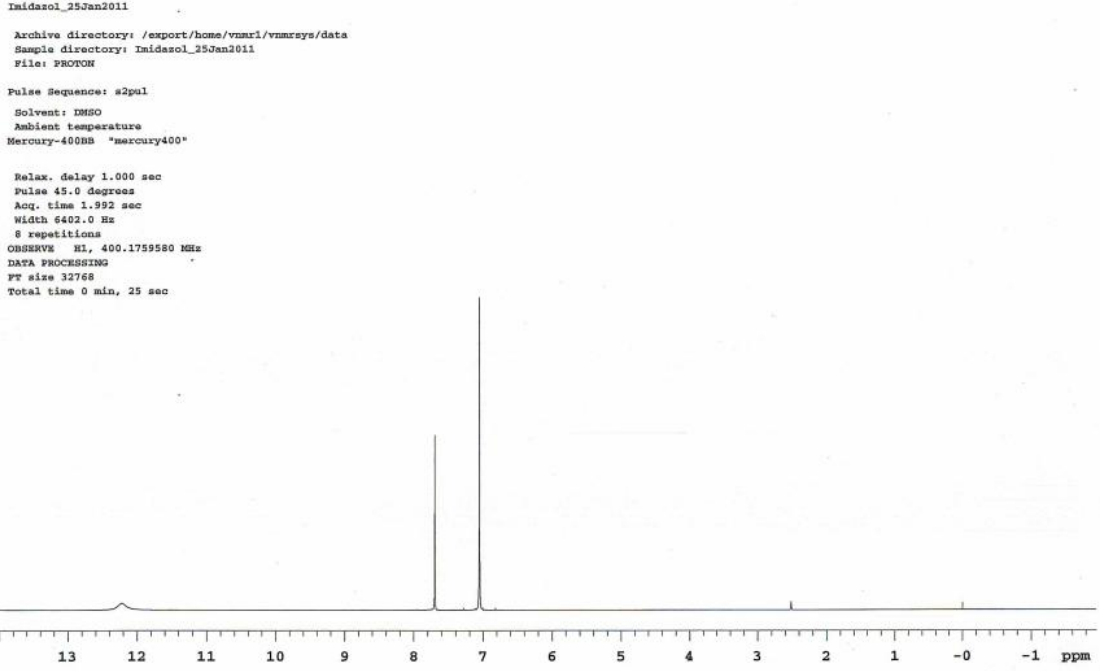
2981 (N-H gerilimi), 3124-2616 (=C-H gerilimleri), 1670-1542 (C=N, C=C gerilimleri)

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm,

12.22 (yayvan s, 1H, N-H), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.05 (s, 2H, ArH)



Şekil 4.1. İmidazol'ün IR spektrumu



Şekil 4.2. İmidazol'un ¹H-NMR spekturumu

4.1.2. 2-Fenilimidazol

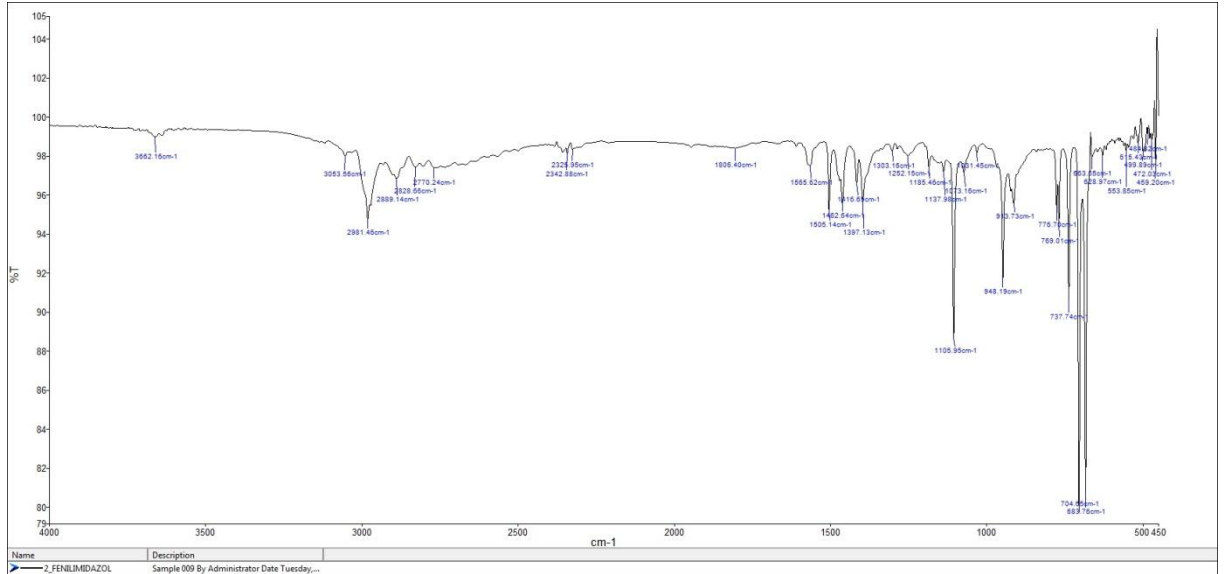
Bu çalışmada sentez edilen Kompleks **3** ve **4**'ün yapısında taşıyıcı-ligand olarak bulunan 2-fenilimidazol Aldrich firmasından temin edilmiştir. Komplekslerin yapısının belirlenmesi için sentezlenen kompleksler ile aynı şartlarda IR ve ¹H-NMR spektrumları alınmıştır.

IR spektrumu (ATR): ν (cm⁻¹)

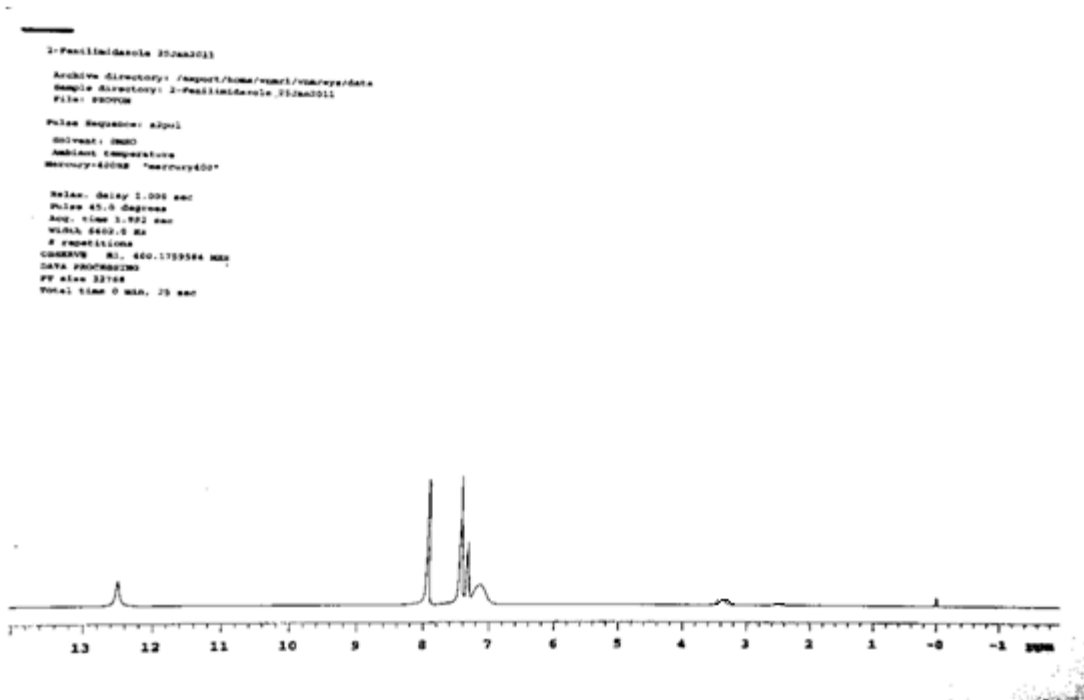
2981 (N-H gerilimi), 3053-2770 (=C-H gerilimleri), 1680-1565 (C=N,C=C gerilimleri)

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm,

12.52 (yayvan s, 1H, N-H), 7.95-7.93 (d, 2H, ArH), 7.45-7.42 (m, 2H, ArH), 7.34-7.14 (m, 3H, ArH).

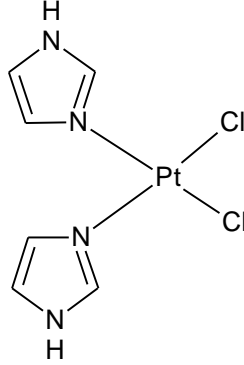


Şekil 4.3. Fenilimidazol'ün IR Spekturumu



Şekil 4.4. Fenilimidazol'ün ¹H-NMR Spekturumu

4.1.3. *cis*-[Dikloro-di(imidazol)Platin(II)](Kompleks 1)



500 mg (1.204 mmol) potasyumtetrakloroplatinat, 163.92 mg (2.408 mmol) imidazol kullanılarak ve etanol-su karışımı içinde 1 gün oda ısısında ve 2 gün 50°C'lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.263 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 54.4

Erime Noktası: > 400

Elementel analiz: C₆H₈Cl₂N₄Pt

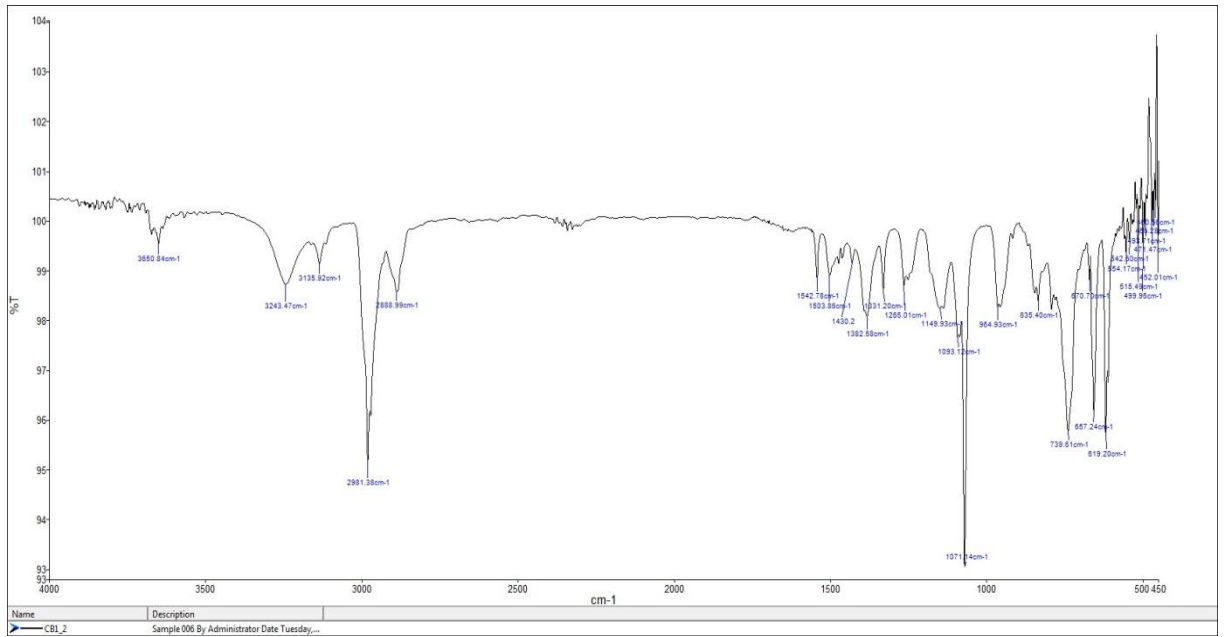
	%C	%H	%N
Hesaplanan	17.92	2.01	13.93
Bulunan	17.76	2.26	14.09

IR spektrumu (ATR): ν (cm⁻¹)

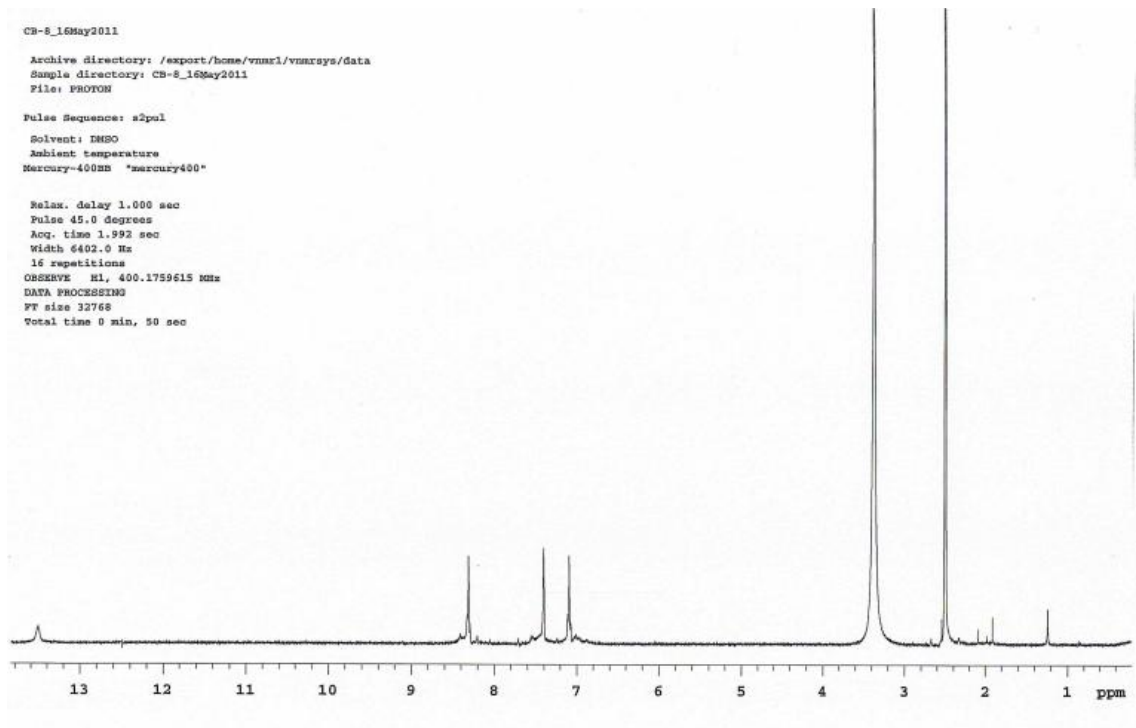
2981 (N-H gerilimi), 3243-2888 (=C-H gerilimleri), 1672-1542 (C=N, C=C gerilimleri)

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm,

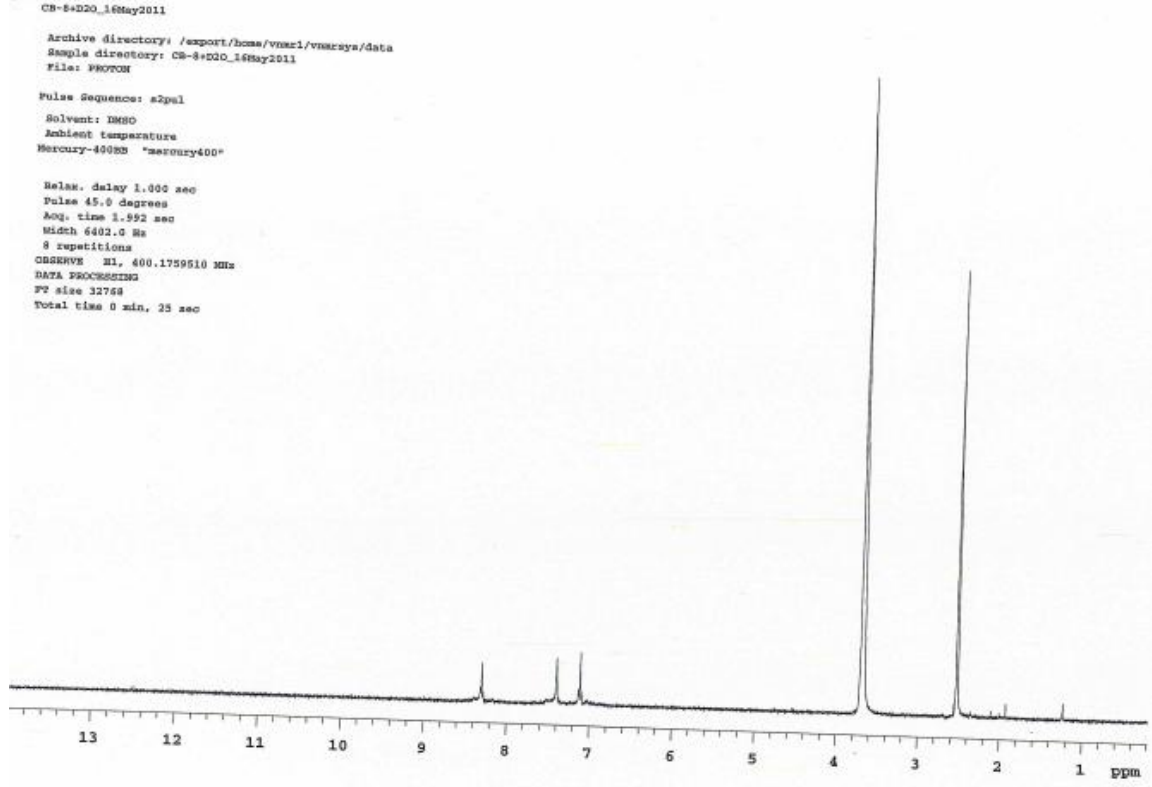
13.51 (s, 2H, 2x, D değişimi yapılmıştır), 8.30 (s, 2H, 2x ArH), 7.40 (s, 2H, 2x ArH), 7.09 (s, 2H, 2x ArH).



Şekil 4.5. Kompleks 1'in IR Spektrumu

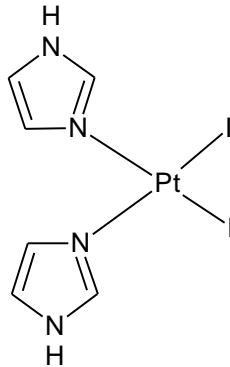


Şekil 4.6. Kompleks 1'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.7. Kompleks 1'in D₂O değişim ¹H-NMR Spektrumu

4.1.4. *cis*-[Diiyodo-di(imidazol)Platin(II)](Kompleks 2)



0.795 g (4.80 mmol) potasyum iyodür ve 500 mg (1.204 mmol) potasyum tetrakloro platinatın 45 dakika 60°C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılmasıyla elde edilen potastumtetraiyodoplatinat üzerine 0.49 g (2.408 mmol) imidazol ilave edilerek 2 gün süre ile 50°C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez

yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.0586 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 8.32

Erime Noktası: > 400

Elementel analiz: $C_6H_8I_2N_4Pt$

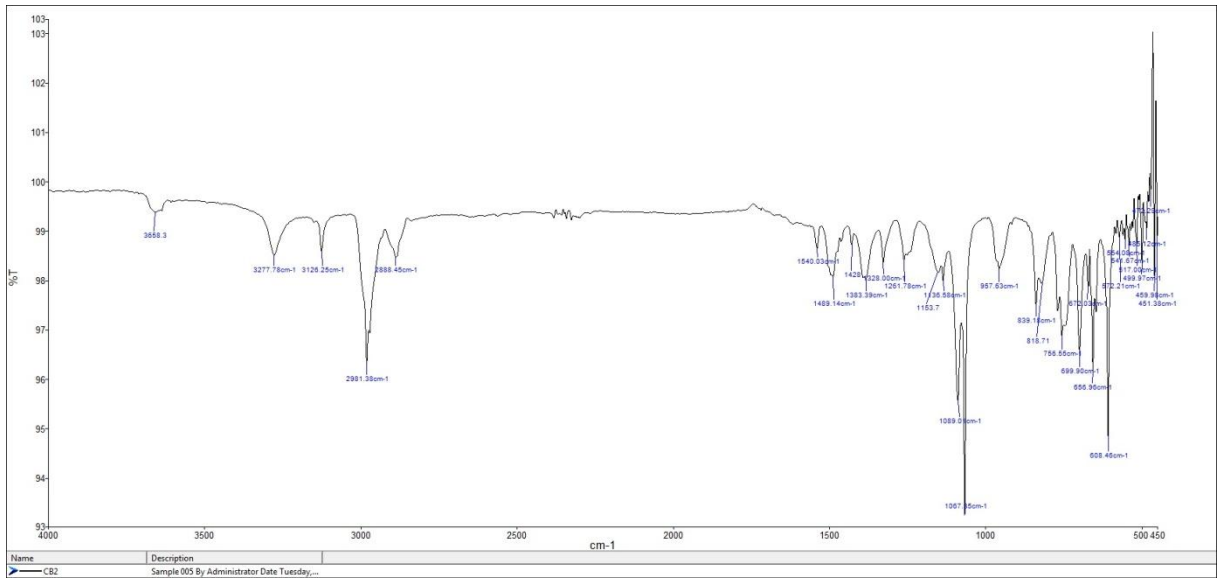
	%C	%H	%N
Hesaplanan	12.32	1.38	9.58
Bulunan	12.64	1.95	10.38

IR spektrumu (ATR): ν (cm^{-1})

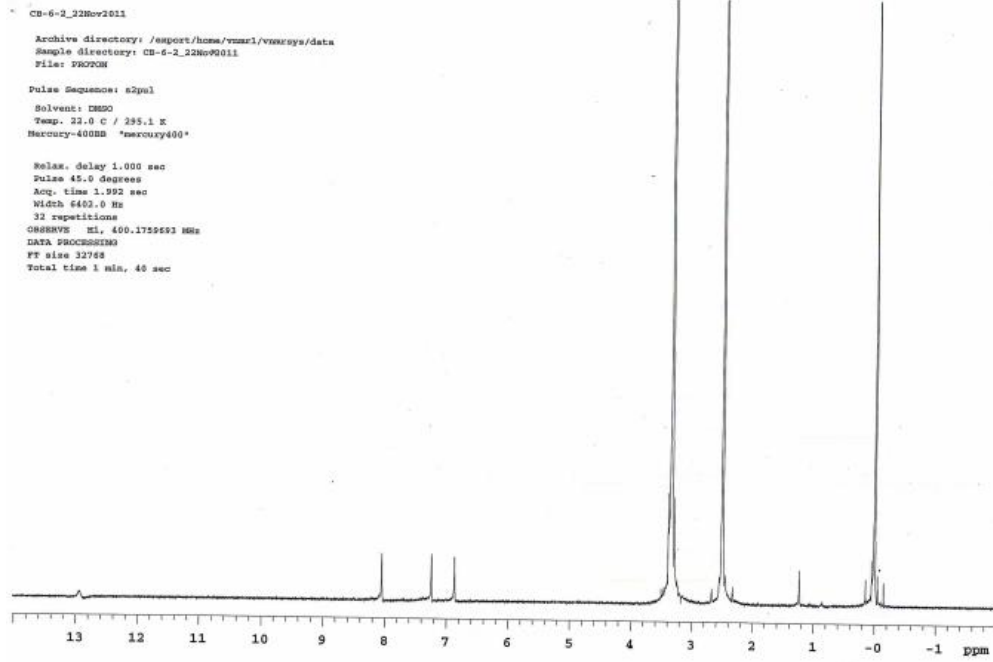
2981 (N-H gerilimi), 3277-2888 (=C-H gerilimleri), 1655-1540 (C=N,C=C gerilimleri).

1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

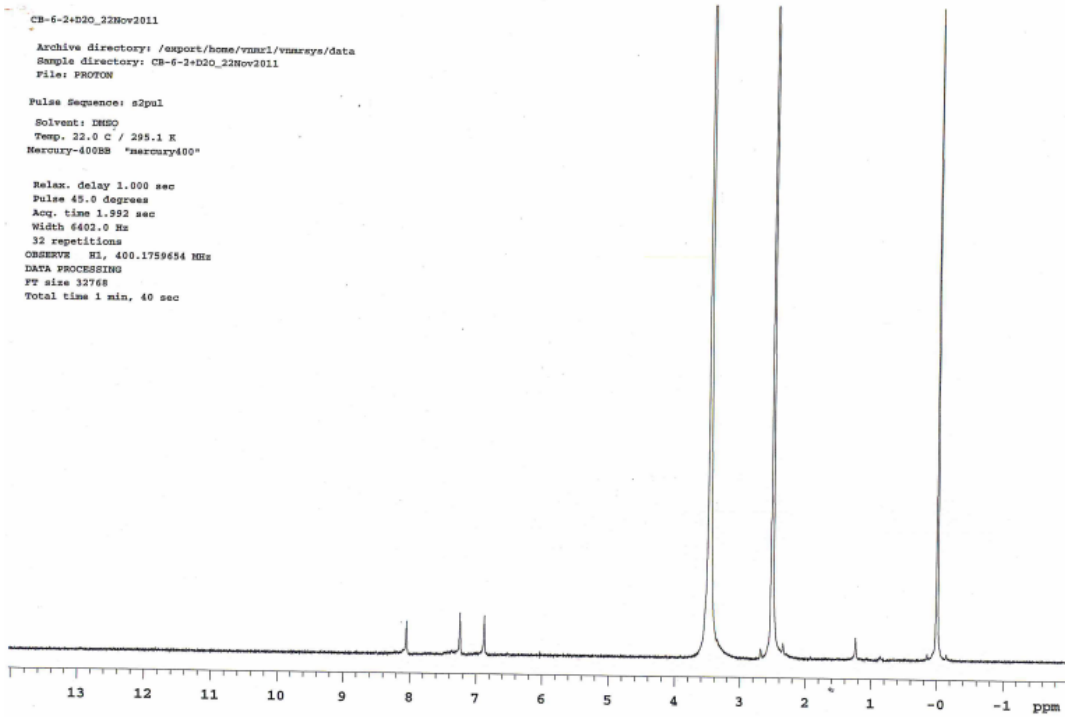
12.93 (s, 2H, 2x, D değişimi yapılmıştır), 8.04 (s, 2H, 2x ArH), 7.23 (s, 2H, 2x ArH), 6.86 (s, 2H, 2x ArH).



Şekil 4.8. Kompleks 2'in IR Spektrumu

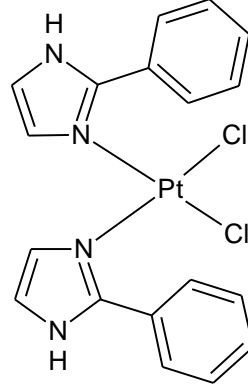


Şekil 4.9. Kompleks 2'in ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 4.10. Kompleks 2'in D_2O değişim ^1H -NMR Spektrumu

4.1.5. *cis*-[Dikloro-di(2-fenilimidazol)Platin(II)] (Kompleks 3)



500 mg (1.204 mmol) potasyumtetrakloroplantinat, 347 mg (2.408 mmol) 2-fenilimidazol kullanılarak ve etanol-su karışımı içinde 1 gün oda ısısında ve 2 gün 50°C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.667 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 57.5

Erime Noktası: > 400

Elementel analiz: C₁₈H₁₆Cl₂N₄Pt

	%C	%H	%N
Hesaplanan	39.00	2.91	10.11
Bulunan	38.57	3.25	9.94

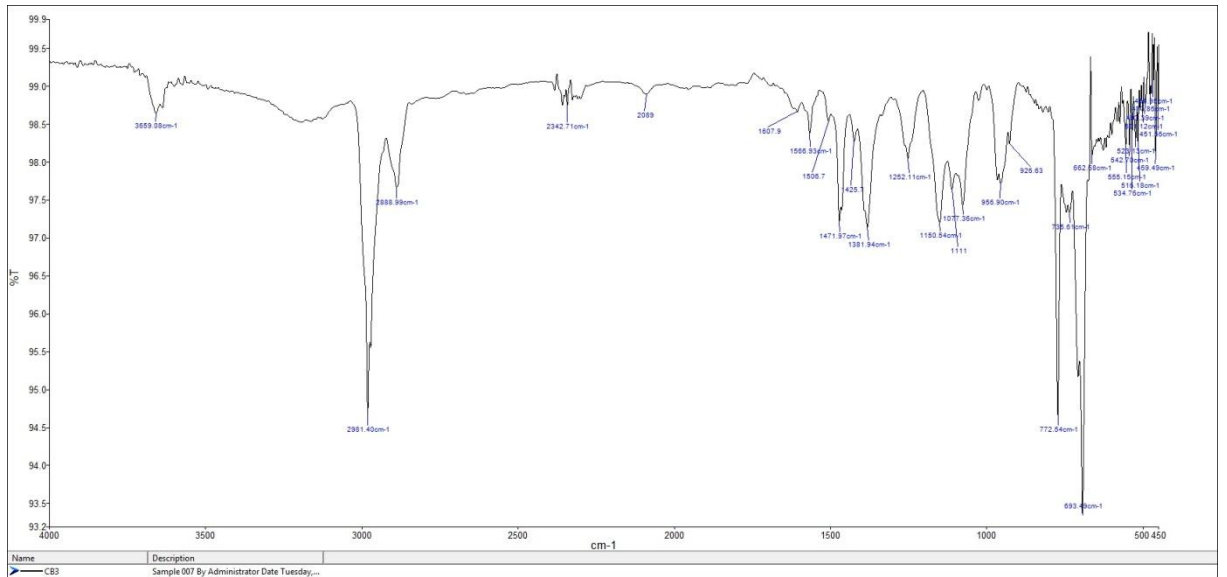
IR spektrumu (ATR): ν (cm⁻¹)

2981 (N-H gerilimi), 3222-2888 (=C-H gerilimleri), 1607-1566 (C=N,C=C gerilimleri)

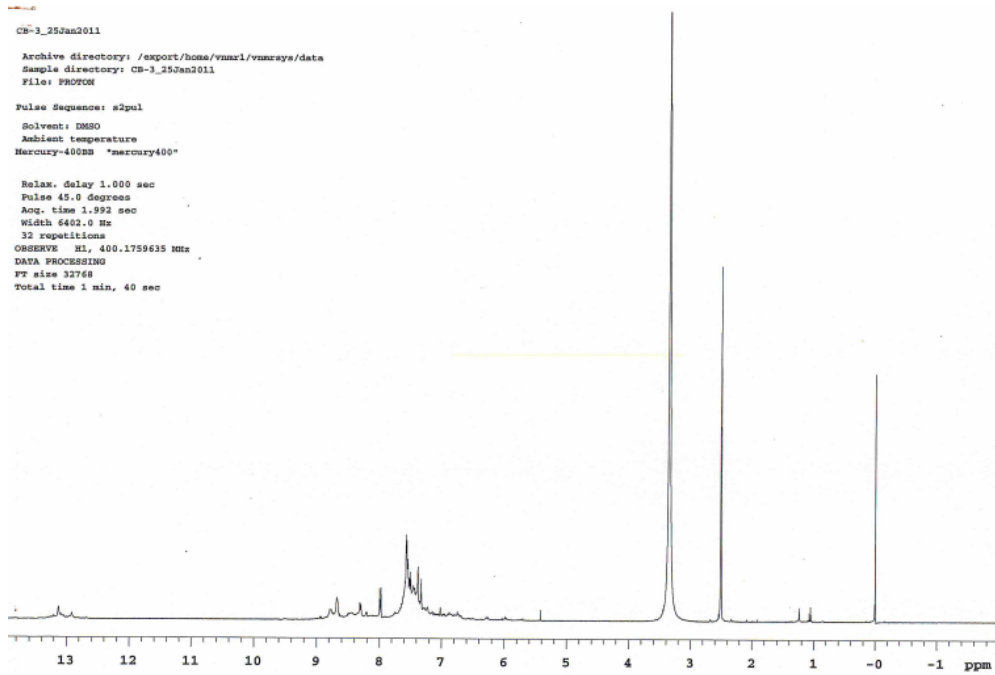
¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm,

13.13 (yayvan s, 2H, 2x, N-H, D değişimi yapılmıştır), 8.67-7.99 (m, 4H, 2x ArH),

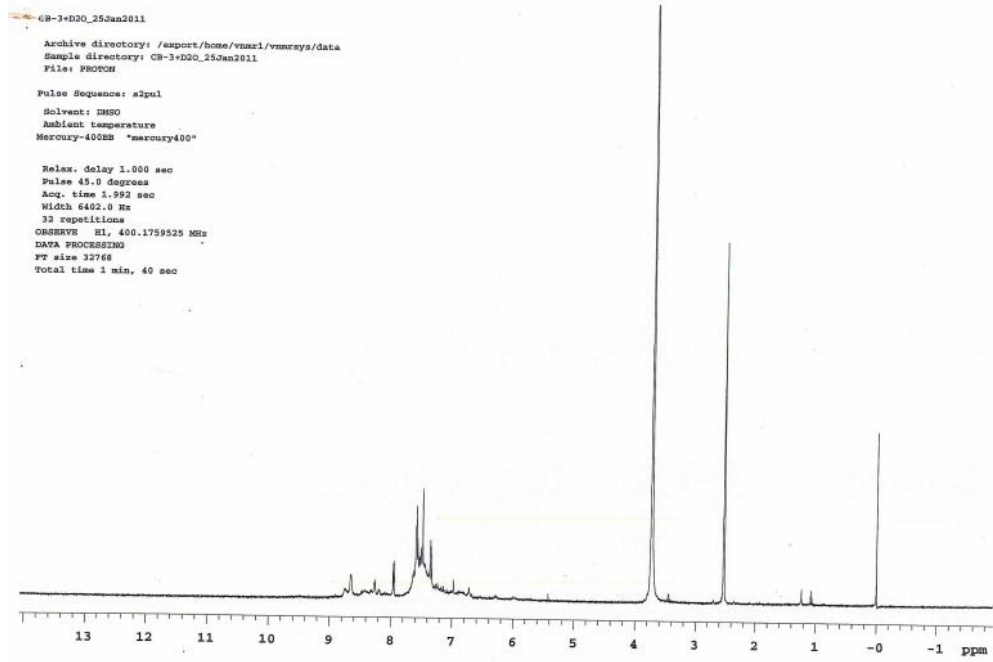
7.65-7.22 (m, 10 H, 2x ArH)



Şekil 4.11. Kompleks 3'in IR Spektrumu

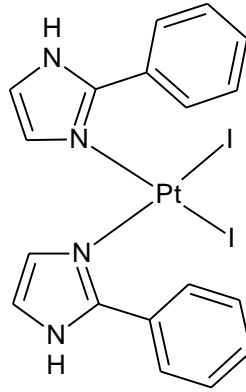


Şekil 4.12. Kompleks 3'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.13. Kompleks 3'in D₂O değişim ¹H-NMR Spektrumu

4.1.6. *cis*-[Diyodo-di(2-fenilimidazol)Platin(II)] (Kompleks 4)



0.795 g (4.80 mmol) potasyum iyodür ve 500 mg (1.204mmol) potasyum tetrakloro platinatın 45 dakika 60°C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılmasıyla elde edilen potasyumtetraiyodoplatinat üzerine 0.347 g (2.408 mmol) 2-fenilimidazol ilave edilerek 2 gün süre ile 50°C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.219 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 29.6

Erime Noktası: > 400

Elementel analiz: C₁₈H₁₆I₂N₄Pt

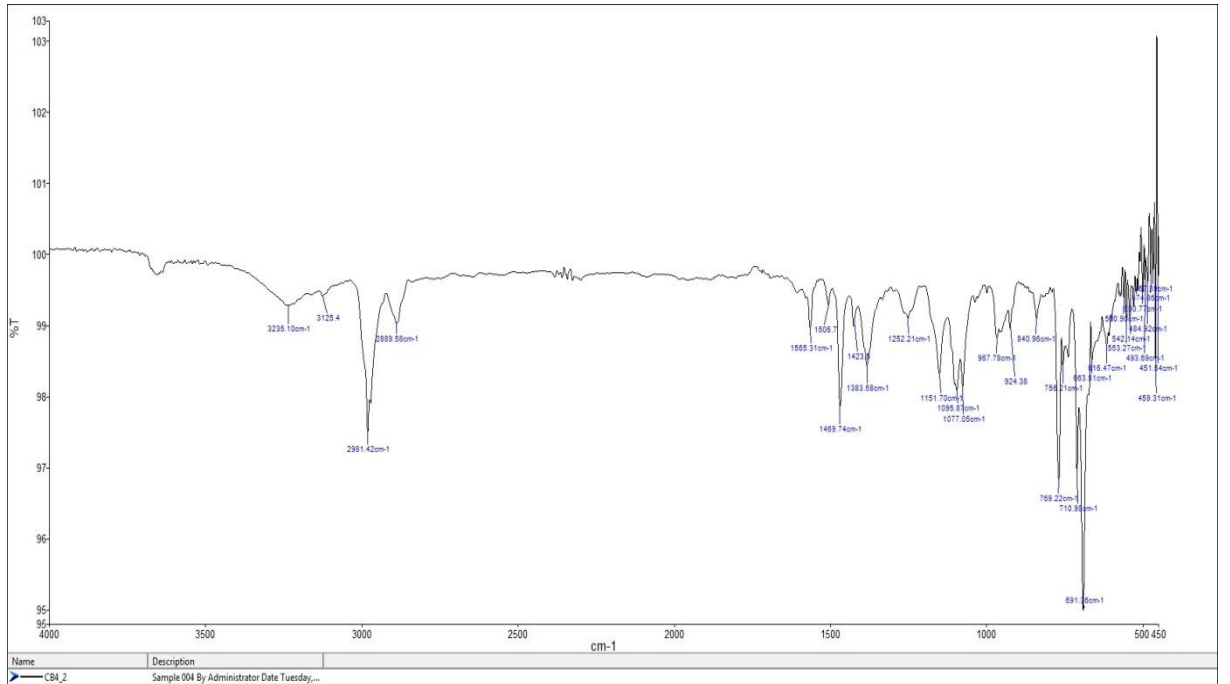
	%C	%H	%N
Hesaplanan	29.32	2.19	7.60
Bulunan	30.17	2.94	7.31

IR spektrumu (ATR): ν (cm⁻¹)

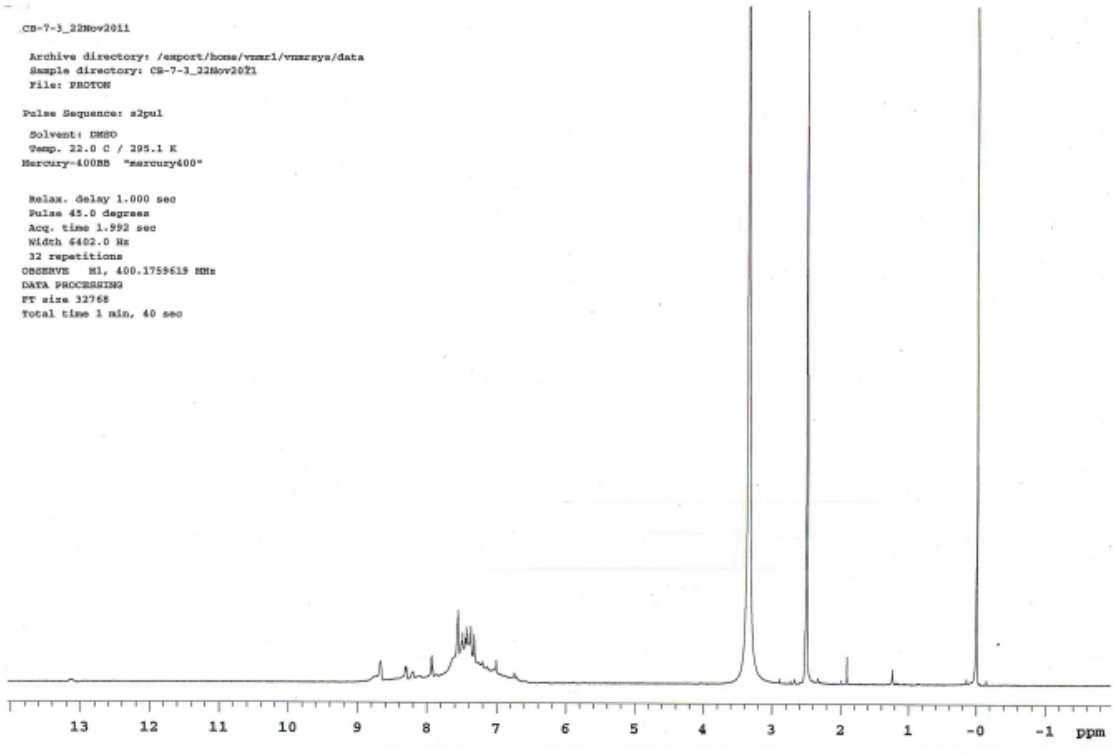
2981 (N-H gerilimi), 3235-2889 (=C-H gerilimleri), 1610-1565 (C=N,C=C gerilimleri)

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm,

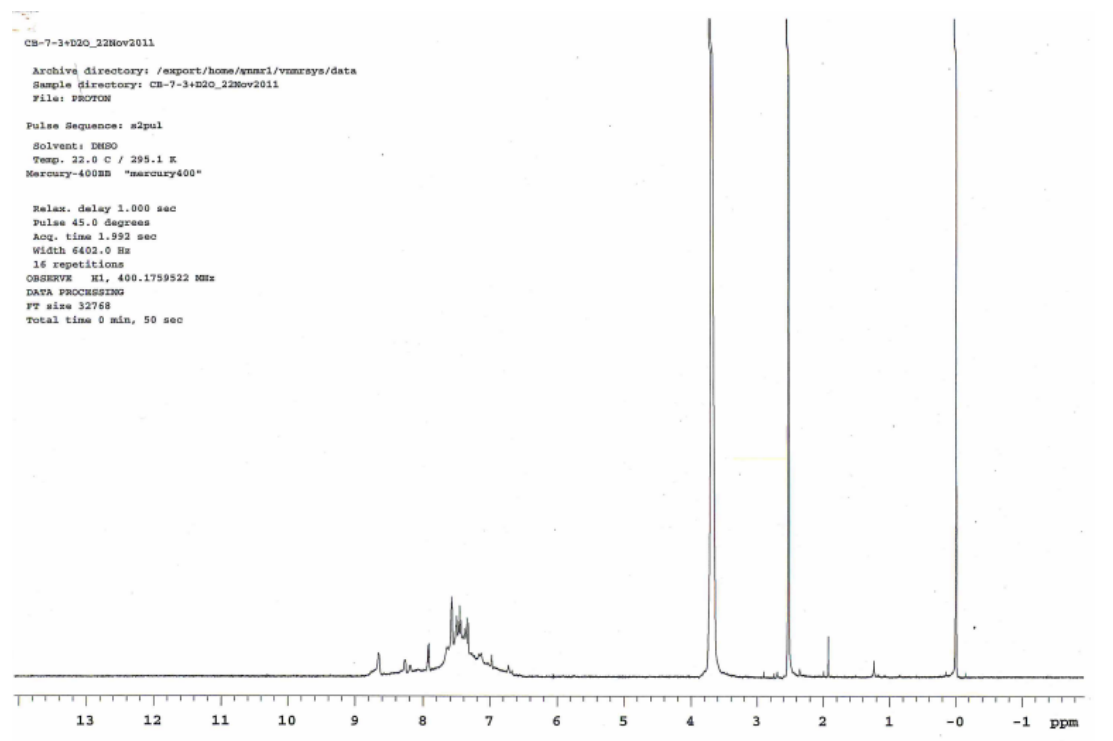
13.18 (yayvan s, 2H, 2x, N-H, D değişimi yapılmıştır), 8.67-7.93 (m, 4H, 2x ArH), 7.56-7.32 (m, 10 H, 2x ArH).



şekil 4.14. Kompleks 4'in IR Spektrumu



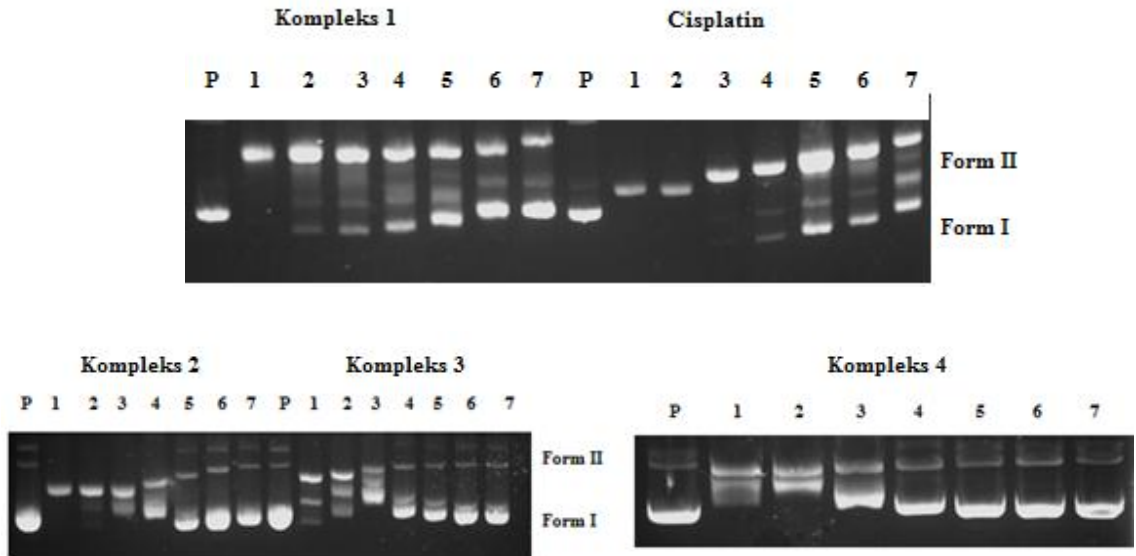
Şekil 4.15. Kompleks 4'ün ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.16. Kompleks 4'ün D₂O değişim ¹H-NMR Spektrumu

4.2. Biyolojik Bulgular

Bu tez çalışmasında sentezlenen Kompleks 1-4'ün ve standart olarak kullanılan cisplatinin, pBR322 plasmid DNA ile etkileşimi agaroz jel elektroforez yöntemiyle incelendi. Kompleks 1-4 ve cisplatinin 160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2.5 μM olacak şekilde farklı konsantrasyonları DMSO/TE içerisinde çözülerek hazırlandı. pBR322 plasmid DNA ile 24 saat 37°C'de inkübasyon süresi sonunda %1'lik agaroz jel elektroforezde 70 V da 2 saat yürütülerek UV görüntüleme sisteminde fotoğrafları çekildi (Şekil 4.17).

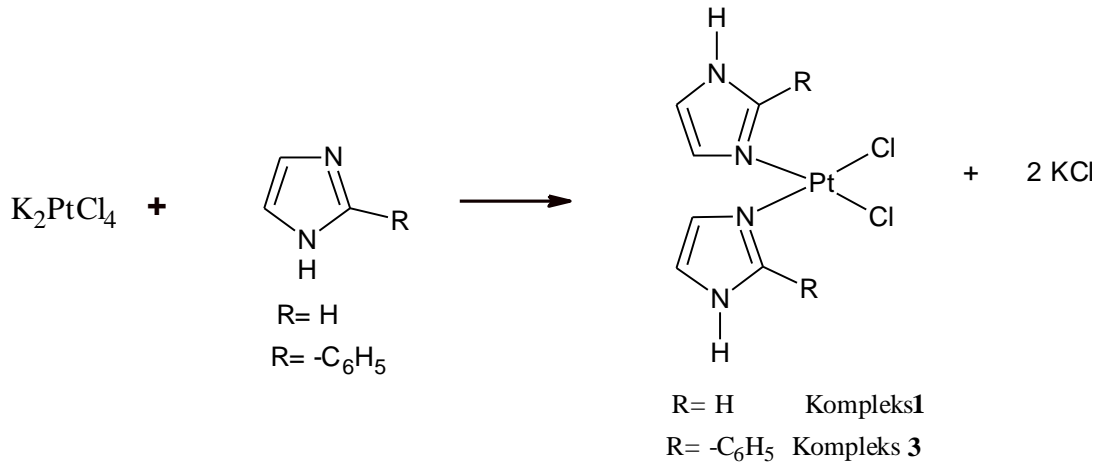


Şekil 4.17. Kompleks 1-4 ve cisplatinin azalan konsantrastonda pBR322 plasmid DNA ile etkileşimi. Cisplatin ve Kompleks 1-4 için hazırlanan konsantrasyonlar (μM) sırasıyla 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 7 için 160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2.5 μM 'dur. P ise Plasmid DNA'dır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, imidazol veya 2-fenilimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan Kompleks 1-4 sentezlenmiştir. Komplekslerden imidazol taşıyıcı-ligandını taşıyan Kompleks 1, 1977 yılında Ghosh ve ark. (54) tarafından, 1979 yılında ise Kralingen ve ark. (56) sentezlenmiş ve yapısı aydınlatılmıştır. İmidazol taşıyıcı-ligandı taşıyan Kompleks 2, 1979 yılında Kralingen ve ark. (56) tarafından sentezlenmiş, 2011 yılında Ravera ve ark. (78) tarafından tekrar sentezlenerek yapısı aydınlatılmıştır. Kompleks 1 ve 2 bu tez çalışmasında yeniden sentezlenerek ve 2-fenilimidazol taşıyıcı-ligandını taşıyan Kompleks 3 ve 4 ise bu tez çalışmasında ilk kez sentezlenerek yapıları aydınlatılmış orjinal Pt(II) kompleksleridir.

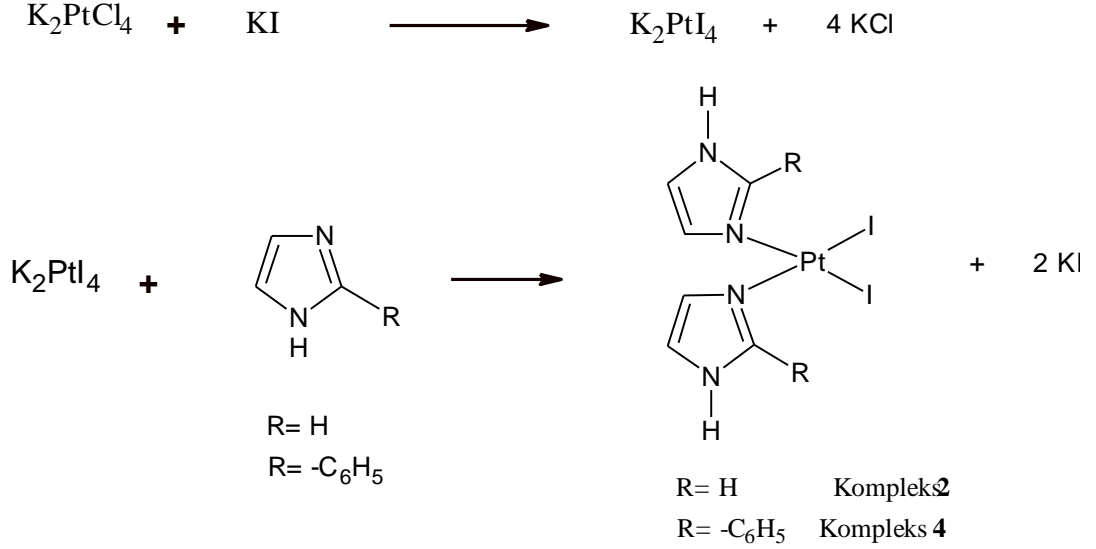
İmidazol veya 2-fenilimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan Kompleks 1 ve Kompleks 3 sırasıyla imidazol veya 2-fenilimidazolün etanol-su karışımı içerisindeki çözeltisine, potasyum tetrakloroplatinatın sulu çözeltisinin ilavesi ile sentez edilen Pt(II) kompleksleridir. Kompleks 1 ve 3'ün sentez şeması Şekil 5.1. de verilmektedir.



Şekil 5.1. Kompleks 1 ve 3'ün sentez şeması.

İmidazol veya 2-fenilimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan $[PtIm_2I_2]$ ve $[PtPim_2I_2]$ kapalı formüllerine sahip Kompleks 2 ve Kompleks 4, potasyum iyodür ve potasyum tetrakloroplatinatın reaksiyonu ile elde edilen potasyum tetraiyodoplatinat

üzerine sırasıyla imidazol veya 2-fenilimidazolün etanol içerisindeki çözeltisinin ilavesiyle sentezlenmiş Pt(II) komplekslerdir. Kompleks 2 ve 4' ün sentez şeması Şekil 5.2. de verilmektedir.



Şekil 5.2. Kompleks 2 ve 4'ün sentez şeması.

Elde edilen komplekslerin yapılarının belirlenmesi için elementel analiz verilerinden, IR ve ¹H-NMR spektrumlarından yararlanılmıştır. Bu amaçla taşıyıcı ligandlar ve sentezlenen Pt(II) komplekslerinin, aynı şartlarda alınan IR ve ¹H-NMR spektrumları karşılaştırılarak incelenmiştir. Tüm komplekslerin yapısı, kompleksleşme ile taşıyıcı-ligandın yapısında bulunan karakteristik gruplara ait piklerdeki kayma ve değişiklikler, taşıyıcı ligandın spektrumları ile kıyaslanarak ve komplekslerin elementel analiz verileri ile desteklenerek belirlenmiştir. Elementel analiz verileri imidazolün ve 2-fenilimidazolün tek dişli ligand özelliği göstererek potasyum tetrakloroplatinat veya potasyum tetraiyodoplatinat ile 1:2 metal:ligand oranında reaksiyona girdiğini ve Kompleks 1-4 yapılarını verdiğini göstermiştir.

Tek dişli davranan ligandların metal atomu ile taşıdıkları imidazol halkasının 1 veya 3 numaralı azot atomu üzerinden bağlanmaları beklenir. İmidazol halka sistemi amfoterik yapıdadır ve hem asidik hem de bazik karakter gösterir. Pirol azotu halkanın asidik kısmını oluşturur. pKa değeri 14.5 olan pirol azotunun asitliği, karboksilik asitlere, fenollere ve imidlere göre daha az iken alkollerinkinden daha fazladır. Halkaya baziklik kazandıran kısım piridin azotu olup, oldukça güçlü alkali karakter gösteren bu

azotun pKa değeri yaklaşık 7 civarındadır (38,39). İmidazol halkasının 3 numaralı konumdaki azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti nedeni ile ligand özelliği gösterdiği bilinmektedir (15-17). Bileşiklerin IR ve ¹H-NMR spektrumlarının incelenmesi sırasında platinin imidazol halkasının 3 numaralı konumundan bağlandığını belirlemek amacıyla N-H grubuna ait sinyallerin varlığı ve yerleri üzerinde durulmuştur. Elde edilen IR ve ¹H-NMR verileri, kompleksleşmenin imidazol halkasının 3 numaralı azot atomu üzerinden olduğunu desteklenmiştir.

Sentezlenen Pt(II) komplekslerinden Kompleks **1** ve **2**'in IR spektrumlarında, özellikle imidazol halkası N-H gerilim bandlarından yararlanılmıştır. Liganda ait spektrumda 3100-2530 cm⁻¹ bölgesinde kuvvetli, yayvan multipllet absorpsiyon bandları görülmektedir. Bu bölgede ligand ve komplekslerin yapılarında bulunan N-H gerilim ve aromatik halka =C-H gerilim bandları yer almaktadır. Bu bandların yerlerini her zaman tam olarak tanımlamak zordur (119). Ancak, komplekslere ait IR spektrumlarının 3100-2530 cm⁻¹ bölgesi incelendiğinde, taşıyıcı-ligandın spektrumunda görülen yayvan pikin yerine bu bölgede N-H gerilim titreşimlerine ait daha keskin pikler görülmektedir. Bu veri, imidazol ligandına ait “imino hidrojeni” nin serbest olarak bulunduğunu ve “imino azotu” üzerinden bağlanma olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, bazı imidazol türevi ligandların çeşitli metaller ile yapmış oldukları kompleksler için verilmiş literatür verileri ile uygunluk göstermektedir (54,56,78). Komplekslerin N-H gerilim bandlarındaki bu belirginleşme, kompleks oluşumu ile imidazol protonunun tautomerinin engellenmiş olması nedeniyledir (119).

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 (120-121)

Bu çalışmada sentez edilen komplekslerin potasyumtetrakloroplatinattan hareketle elde edilmesi nedeniyle kinetik *trans*-etkisi teorisine göre *cis* yapıda olması beklenir (41).

Dodoff ve ark. (122) yaptığı bir çalışmada, $[Pt(mbah)_2I_2]$ yapısındaki Pt(II) komplekslerinin IR spektrumunda Pt-I gerilim bandını $195-183\text{ cm}^{-1}$ de gözlemlendiği bildirilmiştir. Grubumuz tarafından sentez edilen Pt(II) komplekslerinin IR spektrumlarında $335-320\text{ cm}^{-1}$ aralığında tek veya omuz şeklinde Pt-Cl gerilim bandlarının gözlemlendiği çalışmalarımızda bildirilmiştir (21-30). Bu çalışmada komplekslere ait Pt-Cl ve Pt-I gerilim bandları, spektrumlarının alındığı IR spektrofotometresi $4000-600\text{ cm}^{-1}$ aralığında ölçüm yaptığı için gözlenememiştir.

Bu tez çalışmasında sentez edilen kompleks 1-4 diğer organik çözücülerde çözünmediği için $^1\text{H-NMR}$ spektrumları DMSO- d_6 içinde çözülerek alınmıştır. DMSO- d_6 , platin türevi komplekslerin yapısında bulunan platin atomuna bağlı klor veya iyot atomu ile yer değiştirecek güçte ligand özelliği olması nedeniyle, zamana bağlı olarak kompleksin yapısını bozduğu göz önünde bulundurularak, bileşiklerin DMSO- d_6 içerisindeki çözeltilerinin, spektrumların alınmasına başlanmadan hemen önce hazırlanması sağlanmıştır. (52,123)

Platin komplekslerinin kare düzlem yapıya sahip olmaları nedeniyle taşıyıcı ligandı aynı olan $[PtL_2Cl_2]$ ve $[PtL_2I_2]$ yapısındaki komplekslerde platin atomuna bağlı olan iki ligandın çevresi de aynı olacaktır. (124-125). Bu nedenle, Pt-N bağı etrafında serbest dönüşün engellenemediği durumlarda IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında aynı taşıyıcı-ligandı taşıyan komplekslerin taşıdığı her iki liganda ait piklerinin farklı olması beklenemez.

Ligand ve komplekslerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları karşılaştırıldığında imidazol taşıyıcı-ligand içeren komplekslerde imidazol halkası N-H protonlarında ve aromatik halkaya ait protonlarda; 2-fenilimidazol taşıyıcı-ligand içeren komplekslerde imidazol halkasının N-H protonlarında, aromatik halkaya ait protonlarda ve 2 konumundaki fenil halkasının protonlarına ait piklerde belirgin kaymalar gözlenmiştir. Komplekslerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında N-H protonlarına ait piklerin görülmesi, bu protonun kopmadığının ve sonuç olarak metal ile koordinasyon bağının sağlandığının kanıtıdır.

İmidazol halkası üzerindeki proton, N^1-C-N^3 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 sinyal oda sıcaklığında yayvan singlet halinde görülmektedir (78, 79). İmidazol ve 2-fenilimidazol taşıyıcı-ligandlarına

ait ^1H -NMR spektrumlarında N-H protonuna ait sinyal sırasıyla δ 12.22 ve 12.52 ppm de yayvan singlet olarak gözlenmektedir. Ligandların N-H protonları kompleksleşmeden sonra N-H hidrojeninin asit özelliğinin artması nedeniyle Kompleks **1-4**'e ait protonlar sırasıyla δ 13.51, 12.93, 13.13 ve 13.18 ppm de düşük alanda görülmektedir. Bu veriler literatür verileri ile uyumludur. (21-30,54,56,78).

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 $\frac{1}{2}$ ve izotop bolluğunun %33 olması nedeniyle ^{195}Pt - ^1H spin-spin eşleşmesi sonucu piklerde yarılmaların olduğu görülmektedir. Bu durumda literatür verileriyle uyumludur (126-128).

Çözücü olarak kullanılan DMSO- d_6 içerisindeki suya ait δ 3.33 ppm civarında ve kullanılan DMSO- d_6 nin 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 ortaktır.

Bu tez çalışmasında sentez edilen Kompleks **1-4** ve standart bileşik olarak kullanılan cisplatinin pBr322 plasmid DNA ile etkileşim çalışması agaroz jel elektroforez yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. DNA'nın elektroforetik analizinin temeli, madde-plazmit molekülün elektriksel bir alanda, jel üzerindeki göçüne dayanır. Bu göç hızı, molekülün büyüklüğüne, yapısına, konsantrasyona, iyonik kuvvete ve uygulanan akıma bağlı olarak değişmektedir (129).

Elektroforez, elektriksel bir alanda moleküllerin yüklerine, molekül ağırlıklarına ve büyüklüklerine göre ayırt edildikleri bir tekniktir. Elektroforetik analizin temeli, moleküllerin elektriksel bir alanda jel üzerindeki göçüne dayanır. Bu göç hızı molekülün büyüklüğüne, yapısına, jeldeki kullanılan maddenin konsantrasyonuna, iyonik kuvvete ve uygulanan akıma bağlı olarak değişmektedir (129). Elektroforez sonucu genellikle plazmit DNA'nın üç farklı biçimi gözlenir: form I (süper sarmal form), form II (açık dairesel form) ve form III (doğrusal form) (130). Süpersarmal form I en yaygın bulunan formdur, Form II ve Form III kimyasal ve fiziksel değişim sonucunda oluşur. Optimize olmuş koşullarda genellikle form I diğerlerine göre daha hızlı hareket eder (131). Plazmit DNA üzerindeki iplikçikte kesim olursa, süper sarmal form gevşeyerek daha yavaş hareket eden form II oluşur. Her iki iplikçik de kesilirse, form I ve form II arasında hareket eden form III meydana gelir (132).

Platin bileşikleri kovalan bağlanma sonucunda DNA'nın konformasyonunda değişikliklere sebep olur. Değişiklerden bir tanesi DNA sarmalının çözülmesidir. Süpersarmal form I pBR322 plazmit DNA negatif süpersarmal form I'den form II'ye sonrada pozitif form I'e dönüşür. Bu değişiklik jel üzerinde DNA'nın mobilitesinin değişimine yol açar (129).

Şekil 4.18 de verilen elektrofotogramlarda jele P ile gösterilen kısma kontrol olarak pBR322 plazmit DNA, 1'den 7'ye kadar olan çizgilerde ise azalan konsantrasyonlarda Kompleks 1-4 ve sisplatin ile 24 saat 37°C de etkileşen pBR322 plazmit DNA jele yüklenmiştir.

Genel olarak P çizgisi olan kontrol pBR322 plazmit DNA'da form I (süper sarmal) ve form II (açık halkasal form) bantları gözlenmektedir. Kompleks 1-4 ve sisplatinin 160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2.5 µM olacak şekildeki azalan konsantrasyonlarının pBR322 plazmit DNA'sının hareketliliğinde, yoğunluğunda ve parçalanması üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

Kompleks 1'in azalan konsantrasyonları ile plazmit DNA etkileşime girdikçe form I'in mobilitesi ve yoğunluğu değişmiştir, form I in yoğunluğu azalmış mobilitesi ise artmıştır. Form II ise 160 µM konsantrasyonda tek bant olarak gözlenmiştir. Sisplatinin 160 ve 80 µM konsantrasyonlarında sadece form III'ün gözlenirken, artan konsantrasyonunda bantların yoğunluğu azalmış ve mobilite artmıştır.

Kompleks 2'nin plazmit DNA ile etkileşmesinde 160 ve 80 µM konsantrasyonlarında form III (doğrusal form) ayrıca 40, 20 ve 10 µM konsantrasyonlarında form I ve II de yoğunluk ve mobilitesinde değişiklikler olmuştur.

Kompleks 3'ün azalan konsantrasyonlarında form I ve II nin yoğunluk ve mobilitesinde değişiklik olmuştur. Kompleksin 160, 80 ve 40 µM konsantrasyonlarında plazmit DNA ile etkileşim sonucu form III ve form I gözlenmiştir. En büyük DNA bantı form I'de gözlenmiştir.

Kompleks 4'de ise form I in mobilitesi çok az azalmış form II de ise değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca form I'in yoğunluğu azalmıştır. Form II ve III te 160 ve 80 mM da iki konsantrasyon gözlenirken form I gözlenmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünya nüfusunun artışı ve yaşlanmayla birlikte 2030 yılına gelindiğinde 27 milyon kanser vakası ve kanserden kaynaklı 17 milyon ölüm ve kanser tanısı konmuş 75 milyon kişi rakamlarına ulaşılması öngörülmektedir.

Küresel kanser yüküyle mücadele için önlenabilir kanserleri önlemek, tedavi edilebilir kanserleri tedavi etmek, iyileştirilebilir kanserleri iyileştirmek ve gerektiğinde palyasyon uygulamak gerekmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm oranı açısından ikinci sırada olan kanserin tedavi için medisinal kimyacılar yeni ilaç molekülleri sentezleyerek yapısını aydınlatmakta ve ilaç etken maddesi olarak faz çalışmalarını başlatmaktadırlar.

Bu tez çalışmasında, çalışma grubumuzun daha önce yaptığı çalışma verilerinin değerlendirilmesi ve yapılan literature çalışması sonucunda tasarlanan, imidazol ve 2-fenilimidazol taşıyıcı ligandı taşıyan, kapalı formülü $[PtIm_2Cl_2]$, $[PtIm_2I_2]$, $[PtPim_2Cl_2]$ ve $[PtPim_2I_2]$ olan platin(II) kompleksleri sentezlenerek yapıları elementel analiz, IR ve 1HNMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Komplekslerin yapıları aydınlatıldıktan sonra agaroz gel elektroforez yöntemi kullanılarak pBR322 plazmit DNA iplikçığı ile etkileşmesi incelenmiştir.

Daha önceki çalışmalarımızda, cisplatinin taşıyıcı ligandlarının farklı kimyasal gruplar ile değiştirilmesiyle sentezlenen platin komplekslerinin sitotoksik etkilerinin olumlu yönde gelişebileceği düşüncesiyle 2-sübstitübenzimidazol taşıyıcı ligandlarını taşıyan yeni Pt(II) ve Pt(IV) kompleksleri sentezlenmiştir (21-30). Bu komplekslerden bazılarının *RD* (23), *Hep-2* (29,31), *HRT-18* (32), *SK-Hep1* (33), *Caco-2* (33), *MCF-7* (24,25,27-29,34), *HeLa* (25,27-29,34) ve *MDA-MB231* (34) kanser hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksik etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, 2-hidroksimetilbenzimidazol taşıyıcı-ligandını taşıyan Pt(II) kompleksinin DNA'ya bağlandığı ve platin kompleksi-DNA katım ürününün High Mobility Group 1 (HMG1) proteini tarafından tanındığı belirlenmiştir (35). Sitotoksik aktivite değerleri belirlenen grubumuz tarafından sentezlenen ve 2 nolu konumunda farklı sübstitüentlerin bulunduğu benzimidazol taşıyıcı ligandlarını taşıyan Pt(II) ve Pt(IV) komplekslerin pBr322 plazmid DNA ile

etkileşim çalışmalarında DNA'nın AA/AG bağlanma bölgelerine bağlandığı ve *BamH1* veya *HindIII* enzimi ile kesimin engellendiği belirlenmiştir (28,29,34).

Bu tez çalışmasının devamında;

1. İmidazol ve 2-fenilimidazol taşıyıcı-ligandı taşıyan Pt(IV) komplekslerinin sentezlenmesi
2. Ayrılabilen ligand olarak dikarboksilat anyonları taşıyan platin komplekslerinin sentezlenmesi
3. Sentez edilen ve yapısı aydınlatılan komplekslerin *in vitro* sitotoksik etkilerinin Hücre Kültürü Yöntemi ile belirlenmesi
4. Sentez edilen ve DNA'nın özel bağlanma bölgelerine bağlandığı tespit edilen komplekslerin *BamH1* ve *HindIII* enzimleri ile kesim çalışmalarının yapılması planlanmaktadır.

Klinikte kullanılan platin komplekslerine alternatif sudaki çözünürlüğü arttırılmış imidazol ve 2-fenilimidazol taşıyıcı-ligandı taşıyan Pt(II) ve Pt(IV) komplekslerinin sentezi yapılarak, daha etkili ve özellikle cisplatinin aktivite göstermediği ve rezistans kazanmış kanser türlerine karşı etkili olan, toksisitesi azaltılmış ve oral yoldan kullanılabilen komplekslerin patentinin alınması ve ülke ekonomisine katkı sağlaması kaçınılmazdır.

7. KAYNAKLAR

1. **Peyrone M.** Über die einwirkung des ammoniaks auf platinchlorid. *Annalen der Chemie und Pharmacie und Pharmacie*, **1844**; L1: 1-29.
2. **Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T.** Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis product from a platinum electrode. *Nature*, **1965**; 205: 698-699.
3. **Jamieson EJ, Lippard SJ.** Structure, recognition and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem. Rev.*, **1999**; 99: 2467-2498.
4. **Calabro F, Albers P, Bokemeyer C, Martin C, Einhorn LH, Horwich A, Krege S, Schmoll HJ, Sternberg CN, Daugaard G.** The contemporary role of chemotherapy for advanced testis cancer: a systematic review of the literature. *Eur. Urology*, **2012**; 61: 1212-1221.
5. **Rabik C, Dolan ME.** Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat. Rev.*, **2007**; 33: 9-23.
6. **Wexselblatt E, Yavin E, Gibson D.** Cellular interactions of platinum drugs. *Inorg. Chim. Acta*, **2012**; 393: 75-83.
7. **Calabresi P, Chabner BN.** Chemotherapy of neoplastic diseases in Goodmen and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Gilman GA, ed, New York: Pergamon Press, **1990**: 1249-1250.
8. **Sancho-Martínez SM, Prieto-García L, Prieto M, López-Novoa JM, López-Novoa FJ.** Subcellular targets of cisplatin cytotoxicity: an integrated view. *Pharmacology & Therapeutics*, **2012**; 136: 35-55.
9. **Shen D, Pouliot LM, Hall MD, Gottesman MM.** Cisplatin resistance: a cellular self-defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes. *Pharmacological Rev.*, **2012**; 64: 706-721.
10. **Jolley JN, Yanovsky AI, Kelland LR, Nolan KB. Jolley J N, Yanovsky A I, Kelland LR, Nolan KB.** 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 $[PtL_4CL_2].H_2O$ where L_4 is ethylenediamine-N,N'-diacetate. *J. Inorg. Biochem.*, **2001**; 83: 91-100.
11. **Burger H, Loos WJ, Eechoute K, Verweij J, Mathijssen RHJ, Wiemer EAC.** Drug transporters of platinum-based anticancer agents and their clinical significance. *Drug Res. Updates*, **2011**; 14: 22-34.

12. **Tallen G, Mock C, Gangopadhyay SB, Kangarloo B, Krebs B, Wolff JEA.** Overcoming cisplatin resistance: design of novel hydrophobic platinum compounds. *Anticancer Res.*, **2000**; 20: 445-450.
13. **Zhang J, Liu D, Li Y, Sun J, Wang L, Zang A.** Status of non-classical mononuclear platinum anticancer drug development. *Mini Rev Med Chem*, **2009**; 9: 1357-1366.
14. **Iakividis A, Hadjiliadis N.** Complexes compound of platinum(II) and (IV) with amino acids, peptides and their derivatives. *Coord. Chem. Rev.*, **1994**; 135/136: 17-63.
15. **Sundberg R, Martin RB.** Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems. *Chem. Rev.*, **1974**; 74: 471.
16. **Zivkovic MD, Rajkovic S, Djuran MI.** Reaction of [Pt(Gly-Gly-*N,N,O*)I]⁻ with the N-acetylate dipeptide L-methionyl-L-histidine: selective platination of the histidine side chain by intramolecular migration of the platinum (II) complex. *Bioorg. Chem.*, **2008**; 36: 161-164.
17. **Szulmanowicz MS, Zawartka W, Gniewek A, Trzeciak AM.** Structure, Dynamics and catalytic activity of palladium (II) complexes with imidazole ligands. *Inorg. Chim. Acta*, **2010**; 363: 4346-4354.
18. **Narasimhan B, Sharma D, Kumar P.** Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Med. Chem. Res.*, **2011**; 20: 1119-1140.
19. **Huq F, Dagheriri H, Yu JQ, Beale P, Fisher K.** Studies on the synthesis and characterization of four trans-planaramineplatinum(II) complexes of the form trans-PtL(NH₃)Cl₂ where L=2-Hydroxypyridine, 3-Hydroxypyridine, imidazole and imidazo(1,2-*α*)pyridine. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**; 39: 691-697.
20. **Cossa G, Gatti L, Zunino F, Perego P.** Strategies to improve the efficacy of platinum compounds. *Curr. Med. Chem.* **2009**; 16: 2355-65.
21. **Gümüş F, İzgü F, Algül Ö.** Synthesis and structural characterization of 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.*, **1996**; 21: 7-15.
22. **Gümüş F, Demirci AB, Özden T, Eroğlu H, Diril N.** Synthesis, characterization and mutagenicity of new cis-[Pt(2-substitutedbenzimidazole)₂Cl₂] complexes. *Die Pharmazie*, **2003**; 58: 303-307.
23. **Gümüş F, Pamuk İ, Özden T, Yıldız S, Diril N, Öksüzöğlü E, Gür S, Özkul A.** Synthesis, characterization and in vitro cytotoxic, mutagenic and antimicrobial activity of platinum (II) complexes with the substitutedbenzimidazole ligands. *J. Inorg. Biochem.*, **2003**; 94/3: 255-262.

24. **Gümüş F, Algül Ö, Eren G, Eroğlu H, Diril N, Gür S, Özkul A.** Synthesis, cytotoxic activity on MCF-7 cell line and mutagenic activity of platinum(II) complexes with 2-substituted benzimidazole ligands. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**; 38: 473-480.
25. **Gökçe M, Utku S, Gür S, Özkul A, Gümüş F.** Synthesis, in vitro cytotoxic and antiviral activity of cis-[Pt(R(-) and S(+)-2- α -Hydroxybenzylbenzimidazole)₂Cl₂] complexes. *J. Eur. Med. Chem.*, **2005**; 40: 135-141.
26. **Algül Ö, Özçelik B, Abbasoğlu U, Gümüş F.** Synthesis, characterization and genotoxicity of platinum (II) complexes with substituted benzimidazole ligands. *Turk J. Chem.*, **2005**; 29: 607-615.
27. **Utku S, Gümüş F, Gür S, Özkul A.** Synthesis and cytotoxic activity of platinum(II) and platinum(IV) complexes with 2-hydroxymethylbenzimidazole or 5(6)-chloro-2-hydroxymethylbenzimidazole ligands against MCF-7 and HeLa cell lines. *Turkish J. Chem.*, **2007**; 31: 503-514.
28. **Gümüş F, Eren G, Açık L, Çelebi A, Öztürk F, Yılmaz Ş, Sağkan RI, Gür S, Özkul A, Elmalı A, Elerman Y.** Synthesis, cytotoxicity and DNA interaction of new cisplatin analogues containing substitutedbenzimidazole ligands. *J. Med. Chem.*, **2009**; 52: 1345-1357.
29. **Utku S, Gümüş F, Tezcan S, Serin MS, Ozkul A.** Synthesis, characterization, cytotoxicity and DNA binding of some new platinum(II) and platinum(IV) complexes with benzimidazole ligands. *J. Enzym Inhib. Med. Chem.*, **2010**; 25: 502-508.
30. **Utku S, Topal M, Döğen A, Serin MS.** Synthesis, characterization, antibacterial and antifungal evaluation of some new platinum (II) complexes of 2-phenylbenzimidazole ligands. *Turk. J. Chem.*, **2010**; 34: 427-436.
31. **Utku S, Gümüş F, Karaoğlu T, Özkul A.** Cytotoxic activity of platinum(II) and platinum (IV) complexes bearing 5(6)-non/chlorosubstituted-2-hydroxymethyl benzimidazole ligands against Hep-2 cell line. *J. Fac. Pharm, Ankara*, **2007**; 36: 21-30.
32. **Utku S, Karaoğlu T, Gümüş F.** In vitro cytotoxic activities of platinum(II) and platinum(IV) complexes bearing benzimidazole ligands. *Fabad J. Pharm. Sci.*, **2008**; 33: 16-21.
33. **Eren G, Gümüş F, Yılmaz Ş.** In vitro cytotoxic activities of platinum(II) complexes containing 2-acetoxymethyl and 2-(2'-hydroxyethyl)benzimidazole ligands. *Fabad J Pharm Sci* 2011;36:69-73.
34. **Özçelik AB, Utku S, Gümüş F, Çelebi Keskin A, Açık L, Yılmaz Ş, Özgüngör A.** Cytotoxicity and DNA interactions of some platinum(II) complexes with substituted benzimidazole ligands. *J. Enzym Inhib. Med. Chem.*, **2012**;27 :413-418.

35. **Gümüş F, Algül Ö.** DNA binding studies with cis-dichlorobis(5(6)-non/chloro-substituted-2-hydroxymethylbenzimidazole)platinum(II) complexes. *J. Inorg. Biochem.*, **1997**; 68: 71-74.
36. **Debus H.** Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal. *Ann. Chem. und Pharm.*, **1858**;107: 199-208.
37. **Brown EG.** Ring nitrogen and key biomolecules: the biochemistry of N-heterocycles. *Kluwer Academic Press, Dordrecht*,1998; 40-58.
38. **Hoffmann,K.** Imidazole and its derivatives, interscience publishers, *New York*, **1953**; 1-22.
39. **Grimmett MR.** Advances in imidazole chemistry, *Advan. Heterocyclic Chem.* **1970**; 12: 103-183.
40. **Fox SW.** Chemistry of the biologically important imidazoles. *Chem. Rev.*, **1943**, 32 : 47–71
41. **Apak R.** Koordinasyon Kimyasına Giriş, Birinci baskı, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Yayınları, İstanbul, 1994. Gündüz T. Koordinasyon Kimyası, Bilge Yayıncılık, Ankara, 1994.
42. **Blakeney JS, Reid RC, Le GT, Fairlie DP.** Nonpeptidic ligands for peptide-activated G protein-coupled receptors, *Chem. Rev.*, **2007**; 107: 2960-3041.
43. **Curini R, Materazzi S, Dascenzo G, De Angelis G.** Thermal behavior of biologically interesting coordination compounds of benzimidazole with divalent metal ions. *Thermochim. Acta*, **1990**; 161: 297-307.
44. **Xue G, Zhang J, Shi G, Wu Y.** Spectroscopic studies on the polymerization of benzimidazole with metallic copper. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1989**; 33-36.
45. **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*, **1982**; 66: 97-103.
46. **Addison AW, Rao TN.** 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.*, **1984**; 1349-1356.
47. **Das JK, Dash KC.** NMR and IR studies of *cis*-[Thio-cyanato-(imidazole)-bis(ethylenediamine)]cobalt(III) thio-cyanate. *Indian J. Chem.*, **1990**; 25A: 733-736.

48. Addison AW, Hendriks HMJ, Reedijk J, Thompson LK. Copper complexes of the "tripod" ligand tris(2-benzimidazolylmethyl)amine: five and six-coordinate copper(II) derivatives and some copper(I) derivatives. *Inorg. Chem.*, **1981**; 20: 103-110.
49. 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*, **1988**; 151: 55-59.
50. Randolph AL, Richard EN, Lawrence QJ. Alkane functionalization by non-porphyrin iron complexes: mechanistic insights. *Inorg. Chem.*, **1990**; 29: 2553-2555.
51. Patel VK, Chudasama UM, Bhattacharya PK. Study of ternary complexes of copper(II) containing tertiary amines and adenosine-5'-triphosphate in dioxan-water media, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1983**; 1091-1093.
52. 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. *Monatsh für Chemie*, **1993**; 124: 587-604.
53. Dehand J, Jordanov J. Complexes of Pt(II), Pd(II), Rh(I) and Rh(III) with nitrogen and sulfur-containing heterocyclic ligands of biological interest. synthesis, characterization and influence of pH. *Inorg. Chim. Acta*, **1976**; 17:37-44.
54. Ghosh SP, Bhattacharjee P, Dubey L, Mishra LK. Complexes of some platinum metals with imidazole and benzimidazole. *J. Indian Chem. Soc.*, **1977**; 54(1-3): 230-238.
55. Kralingen GV, Reedijk J. Coordination compounds of Pt(II) with the nitrogen-donor ligand N-methylimidazole as a ligand. *Inorg. Chim. Acta*, **1978**; 30: 171-177.
56. Kralingen CGV, Ridder JKD, Reedijk J. Coordination compounds of Pt(II) and Pd(II) with imidazole as a ligand. New synthetic procedures and characterization. *Inorg. Chim. Acta*, **1979**; 36: 69-77.
57. Graves BJ, Hodgson DJ, Kralingen CG, Reedijk J. Synthesis and structural characterization of cis-dichlorobis(N-methylimidazole)platinum(II) and cis-dibromobis(N-methylimidazole) platinum(II). *Inorg. Chem.* **1978**; 17: 3007-3011.
58. Fazakerler GV, Kock KR. A ¹H-NMR and ¹³C-NMR study of some *cis*-[Pt(NH₃)₂X₂]Y₂ complexes (X= Imidazoles, pyrimidines, 3-substituted pyridines, inosine and guanosine; Y= Cl⁻, ClO₄⁻) in aqueous solutions. *Inorg. Chim. Acta*, **1979**; 36: 13-25.
59. Dominia E, Varopayev VN, Skvorsov GG, Minakova SM, Černov BA. Sintez nrotivopuholevaya aktivnost kompleksnih soyedneny Pt(II), Pt(IV), Pd(IV) S 1-vinilazikami. *Khim. –Farm. Zh.*, **1985**; 17: 700-703.

60. **Massacesi M, Pinna R, Ponticelli G, Puggioni G.** Platinum(IV) chloride complexes with heterocyclic ligands. *J. Inorg. Biochem.*, **1987**; 29: 95-100.
61. **Ponticelli G, Biddau M, Zakharova A, Tatjanenko LV.** Spectroscopic, biological, and antitumor studies on N-ethyl- and N-propylimidazole platinum(II) complexes. *J. Inorg. Biochem.* **1987**; 29: 101-109.
62. **Muir MM, Cadiz ME, Baez A.** Synthesis and characterization of new platinum(II) complexes containing thiazole and imidazole donors. *Inorg. Chim. Acta*, **1988**; 151:165-232.
63. **Muir MM, Gomez GM, Cadiz ME, Muir JA.** Synthesis and characterization of new platinum(II) complexes containin tiyazol and imidazol donors. *Inorg. Chim. Acta*, 168; **1990**: 47-57.
64. **Muir MM, Cox O, Rivera LA, Cadiz ME, Medina E.** Synthesis and characterization of new platinum(II) complexes containing thiazole and imidazole donors III. Dichlorobis(styrylbenzole)platinum(II) complexes. *Inorg. Chim. Acta*, **1992**; 191: 131-139.
65. **Floris G, Padaglia A, Ponticelli G, Puggioni G.** Platinum(IV) complexes with purine or pyrimidine and imidazole derivatives. *Transition Met. Chem.* **1992**; 17: 145-146.
66. **Bloemink MJ, Engelking H, Karentzopoulos S, Krebs B, Reedijk J.** Synthesis crystal structure, antitumor activity, and DNA-binding properties of the new active platinum compound (bis-(N-methylimidazole-2-yl)carbinol)dichloroplatinum(II) lacking a NH moiety, and of the inactive analog dichloro(N¹,N¹-dimethyl-2,2'-biimidazole)platinum. *Inorg. Chem.* **1996**; 35: 619-637.
67. **Clement O, Roswak AW, Buncel E.** Hydrogen-deuterium exchange studies in platinum(II) complexes of 1-methylimidazole. *J.Am. Chem. Soc.*, **1996**; 118: 612-620.
68. **Baranska H, Kuduk-Jaworska J, Cacciari S.** Raman study of neutral platinum-imidazole complexes. *Journal of raman spectroscopy.* **1997**; 28: 1-8.
69. **Saha B, Ray M, Banerjee P.** Interaction of some azole bases with [Pt(dien)Br]⁺: conductometric and spectrophotometric studies. *Indian J. Chem.*, **1999**; 38A: 656-659.
70. **Pal S, Das D, Chattopadhyay P, Sinha C, Panneerselvam K, Lu TH.** Synthesis, spectral and electrochemical properties of 1-alkyl-2-(naphtyl-β-azo)imidazole complexes of platinum (II) and reaction with pyridine bases. Single-cyrstal X-ray structure of dichloro- [1-ethyl-2-(naphtyl-β-azo)imidazole]platinum(II). *Polyhedron.* **2000**; 19: 1263-1270.
71. **Jolley J, Cross WI, Pritchard RG, Mcauliffe CA, Nolan KB.** Synthesis and characterization pf 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*, **2001**; 315: 36-43.

72. Casas JS, Castineiras A, Parajo Y, Perez-Paralle ML, Sanchez A, Sanchez-Gonzales A, Sordo J. Pd(II) and Pt(II) complexes of 2,2'-biimidazole and its N,N'-dimethyl derivative. The crystal structure of $[(PtBr(DMSO))_2(Me_2bim)](Me_2bim=N,N'$ -dimethyl-2,2'-biimidazole). *Polyhedron*, **2003**;22; 1113-1121.
73. Oziminski WP, Garnuszek P, Bednarek E, Dobrowolski JC. The platinum complexes with histamine: Pt(II)(Hist)Cl₂, Pt(II)(Iodo-Hist)₂Cl₂. *Inorg. Chim. Acta*, **2007**; 360:1902-1914.
74. Taleb RI, Jaramillo D, Wheate NJ, Aldrich-Wright JR. Synthesis of DNA-Sequences-selective hairpin polyamide platinum complexes. *Chem. Eur. J.* **2007**;13; 3177-3186.
75. Bakalova A, Varbanov H, Buyukliev R, Momekov G, Ferdinandov D, Konstantinov S, Ivanov D. Synthesis, characterization and biological activity of Pt(II) and Pt(IV) complexes with 5-methyl-5(4)-pyridyl)-2,4-imidazolinedione. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**; 43: 958-965.
76. Adams CJ, Haddow MF, Hughes RJI, Kurawa MA, Orpen AG. Coordination chemistry of platinum and palladium in the solid-state: synthesis of imidazole and pyrazole complexes. *Dalton Trans.*, **2010**; 39; 3714-3724.
77. Kumbhare LB, Singh U, Singh BG, Wadawale A, Kedarnath G, Zade SS, Priyadarsini KI, Jain VK. Methimidazole complexes of platinum(II): synthesis, characterization and redox behavior. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**; 374(1): 69-78.
78. Ravera M, Gabano E, Sardi M, Ermondi G, Caron G, McGlinchey MJ, Müller-Bunz H, Monti E, Gariboldi M, Osella D. Synthesis, characterization, structure, molecular modeling studies and biological activity of sterically crowded Pt(II) complexes containing bis(imidazole) ligands. *J. Inorg. Biochem.*, **2011**; 105: 400-409.
79. Callaghan V, Goodgame DML, Tooze RP. Platinum and other metal complexes of 2-methyl-5-nitrobenzimidazole and metronidazole. *Inorg. Chim. Acta*, **1983**; 78(1): 51-54.
80. Herman TS, Teicher BA, Chan V, Collins LS, Abrams MJ. Effect of heat on the cytotoxicity and interaction with DNA of a series of platinum complexes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1989**;16: 443-449.
81. Defas M, Germanier M, Johnson NP. Detection of DNA strand breaks in Escherichia coli treated with platinum (II) antitumor compounds. *Chemico-Biological Interaction*. **1990**; 74: 343-353.
82. Onoa GB, Moreno V. Study of the modifications caused by cisplatin, transplatin, and Pd(II) and Pt(II) mepirazole derivatives on pBR322 DNA by atomic force microscopy. *Int. J. Pharm.* **2002**; 245: 55-65.

83. **Hug F, Yu JQ, Dagheriri H, Beale P.** Studies on activities, cell uptake and DNA binding of four *trans*-planaramineplatinum(II) complexes of the form: *trans*-PtL(NH₃)Cl₂, where L=2-hydroxypyridine, imidazole, 3-hydroxypyridine and imidazo(1,2- α)pyridine. *J. Inorg. Biochem.* **2004**; 98: 1261-1270.
84. **Gay M, Montana AM, Morena V, Prieto MJ, Llorens R, Ferrer L.** Studies of interaction of dichloro[η^2 -dimethyl-(2-methylidene-cyclohexylmethyl)-amino] platinum with DNA: effects on secondary and tertiary structures of DNA – Cytotoxic assays on human cancer cell lines Capan 1 and A431. *J. Inorg. Biochem.* **2005**; 99: 2387- 2394.
85. **Montana AM, Bernal FJ, Lorenzo J, Farnos C, Batalla C, Prieto MJ, Aviles FX, Mesas JM, Alegre MT.** Synthesis, characterization and antiproliferative studies of the enantiomers of *cis*-[(1,2-camphordiamine)dichloro] platinum (II) complexes. *Biorg. Med. Chem.* **2008**; 16: 1721-1737.
86. **Lui Z, Tan S, Zu Y, Fu Y, Meng R, Xing Z.** The interactions of cisplatin and DNA studied by atomic force microscopy. *Micron.* **2010**; 41: 833-839.
87. **Sun Y, Hu T, Gou Si, Cao Z.** Novel hydrophilic *cis*-bis(cyclopentylamine) platinum (II) complexes: Synthesis, characterization, antitumor activity and interaction with DNA. *Inorg. Chim. Acta.* **2012**; 391: 158-161.
88. **Escrinano E, Bardia MF, Calvet T, Lorenzo J, Gamez P, Moreno V.** DNA binding studies of a series of *cis*-[Pt(Am)₂X₂] (complexes (Am = inert amine, X = labile carboxylatoligand). *Inorg. Chim. Acta.* **2013**; 394: 65-74.
89. **Crul M, Waardenburg RCAM, Beijnen JH, Schellens JHM.** DNA-based drug interaction of cisplatin. *Cancer Treatment Rev.*, **2002**; 28: 291-303.
90. **Reedijk, J.** The relevance of hydrogen bonding in the mechanism of action of platinum antitumor compounds, *Inorg. Chim. Acta*, **1992**; 198-200: 873-881.
91. **Reedijk J.** Why does cisplatin reach guanine-N7 with competing S-donor ligands available in the cell?, *Chem. Rev.*, **1999**; 99: 2499-2510
92. **Sadowitz PD, Hubbard BA, Dabrowiak JC, Goodisman J, Tacka KA, Aktas MK, Cunningham MJ, Dubowy RL, Souid AK.** Kinetics of cisplatin binding to cellular DNA and modulations by thiol-blocking agents and thiol drugs, *British, J. Pharm.*, **2002**; 30(2): 183-190.
93. **Fuertes MA, Alonso C, Perez JM.** Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: Enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chem. Rev.*, **2003**; 103: 645-662
94. **Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB.** Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins.* **2010**; 2: 2490-2518.

95. **Kuo MT, Fu S, Savaraj N, Chen HHW.** Role of the human high-affinity copper transporter (hCtr1) in copper homeostasis regulation and cisplatin sensitivity in cancer chemotherapy. *Cancer Res.* **2012**; 72: 4616-4621.
96. **Reedijk J.** New clues for platinum antitumor chemistry: kinetically controlled metal binding to DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2003**;100(7): 3611-3616.
97. **Lovejoy KS, Lippard SJ.** Non-traditional platinum compounds for improved accumulation, oral bioavailability, and tumor targeting. *Dalton Trans* **2009**;48:10651-10659.
98. **Nitiss JL.** A copper connection to the uptake of platinum anticancer drugs, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**; 99: 13963-13965.
99. **Florea AM, Büsselberg D.** Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects, *Cancers*, **2011**; 3: 1351-1371.
100. **Zhu G, Myint M, Ang WH, Song L, Lippard SJ.** Monofunctional platinum-DNA adducts are strong inhibitors of transcription and substrates for nucleotide excision repair in live mammalian cells, *Cancer Res.*, **2012**;72(3) 790-800.
101. **Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ.** Platinum resistance: the role of DNA repair pathways, *Clin. Cancer Res.*, **2008**; 14: 1291-1295.
102. **Chu G.** Cellular responses to cisplatin, *J. Biol. Chem.*, **1994**; 269: 787-790.
103. **Jamieson ER, Lippard SJ.** Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts, *Chem. Rev.*, **1999**; 99: 2467-2498.
104. **Zamble DB, Mikata Y, Eng CH, Sandman KE, Lippard SJ.** Testis-specific HMG-domain protein alters responses of cells to cisplatin. *J. Inorg. Biochem.*, **2002**; 91: 451-462.
105. **Huang JC, Zamble DB, Reardon JT, Lippard SJ, 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*, **1994**; 91: 10394-10398.
106. **Noji M, Kizu R, Takeda Y, Akiyama N, Yoshizaki I, Eriguchi M, Kidani Y.** Preparation of antitumor oxaliplatin/cisplatin docking dinuclear platinum complex. *Biomed. Pharmacother.* **2005**; 59: 224-229.
107. **Kelland LR, Clarke SJ, McKeage MJ.** Advances in platinum cancer chemotherapy. *Platinum Metals Rev.* **1992**; 36: 178.
108. **McEvoy GK.** Drug information. american society of health-system. *Pharmacists*, **2004**: 929-952.

- 109. Weiss RB.** Miscellaneous toxicities. in: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA(EDS) *Cancer-Principles&Practice of oncology*, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins; **2001**.pp2964-76.
- 110. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V.** Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing Res.*,**2007**; 226: 157-167.
- 111. Vanderberg JH, Beijnen JH, Balm AJM, Schellens JHM.** Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treat Rev.*, **2006**; 32: 390-397.
- 112. Pai B, Nahata MC.** Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Safety*, **2000**; 22: 263.
- 113. Pavelka M, Lucas MF, Russo N.** On the hydrolysis mechanism of the second-generation anticancer drug carboplatin, *Chem.Eur.J.* **2007**; 13:108-116.
- 114. Vacchelli E, Galluzzi L, Fridman WH, Galon J, Sautes-Fridman C, Tartour E, Zitvogel L, Kroemer G.** Chemotherapy with immunogenic cell death inducers, *OncImmun.*, **2012**;1; 179-188.
- 115. Brandon RJ, Dabrowiak JC.** Synthesis, characterization and properties of a group pf platinum(IV) complexes. *J. Med. Chem.*, **1984**; 27: 861-865.
- 116. Reisner E, Arion VB, Keppler BK, Pombero AJL.** Electron-transfer activated metal-based anticancer drugs. *Inorg. Chim. Acta*, **2008**; 361:1569-1589.
- 117. Vetter C, Kaluderovic GN, Paschke R, Kluge R, Schmidt J, Steinborn D.** Synthesis, characterization and in vitro cytotoxicity studies of platinum (IV) complexes with thiouracil ligands. *Inorg.Chim. Acta*, **2010**; 363:2452-2460.
- 118. Maniatis T, Fristsh EF, Sambrook J.** Molecular Cloning: A laboratory manual. Cold Spring Harbor, New York, 1989.
- 119. Rabiger DJ, Joulhe MM.** The ionization constants, ultraviolet and infrared spectra of some substituted benzimidazoles. *J. Org. Chem.*, **1964**; 29: 476-482.
- 120. Amo-ochoa P, Gonzalez VM, Perez JM, Masaguer JR, Alonso C, Navarro-ranniger N.** Cytotoxicity, DNA binding and reactivity against nucleosides of platinum (II) and (IV) spermine compounds. *J. Inorg. Biochem.*, **1996**; 64: 287-299.
- 121. 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.*, **1994**; 327: 697-707.

122. **Dodoff N, Grancharov K, Gugova R, Spassovska N.** Platinum(II) complexes of benzoic- and 3-methoxybenzoic acid hydrazides. synthesis, characterization, and cytotoxic effect. *J. Inorg. Biochem.*, **1994**; 54: 221-233.
123. **Winterfield K, Lampke H, Franzke H.** Synthese von 3,4-dioxo-2-aza-chinolizidin und seinem 2-methyl-derivat. *Ann. Chem.*, **1965**; 685: 181-186.
124. **Sams JR, Tsin TB.** Studies of spin crossover in some tris[2-(2'-pyridyl)benzimidazole]iron(II) complexes. *J. Chem. Soc. Dalton T.*, **1976**; 488-496.
125. **Reeder KA, Dose EV, Wilson LJ.** 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.*, **1978**; 17(4): 1071-1075.
126. **Robinson SD, Shaw BL.** Cyclopentadienyltrimethyl platinum(IV). *Zeith Naturforche*, **1963**; 188: 507.
127. **Ranninger CN, Zamora F, Martinez-Cruz LA, Isea R, Masaguer JR.** Synthesis and NMR structural analysis of several ortho palladated complexes of substituted benzimidazole, -oxazole and -thiazole and study of two polymorphic crystals. *J. Organomet. Chem.*, **1996**; 518: 29-36.
128. **Albinati A, Arz C, Pregosin PS.** Synthesis and X-Ray structure of reactive α -amino ethers stabilized via metal complexation. *Inorg. Chem.*, **1988**; 27: 2015-2016.
129. **Helling RB, Goodman HM.** Analysis of endonuclease R-EcoRI fragments of DNA from lambdaoid bacteriophages and other viruses by agarose-gel electrophoresis. *Journal of Virology*, **1974**; 14,5: 1235-44.
130. **Cantor CR, Schimmel PR.** The behavior of biological macromolecules. *San Francisco, Freeman*, **1980**; 847-1371.
131. **Akerman B, Cole KD.** Electrophoretic capture of circular DNA in gels. *Electrophoresis*, **2002**; 23: 2549-2561.
132. **Navarro M, Cisneros-Fajardo EJ, Fernandez-Mestre M, Arrieche D, Marchan E.** Synthesis, characterization, DNA binding study and biological activity against *Leishmania mexicana* of [Cu(dppz)₂]BF₄. *J. Inorg. Biochem.*, **2003**; 97 (4): 364-369.

ÖZGEÇMİŞ

7 Kasım 1987 tarihinde Adana'da doğdu. İlköğretimi Adana Recep Birsen Özen İlköğretim okulunda, liseyi ise Adana Emine-Nabi Menemencioğlu Lisesinde tamamladı. 2005 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümüne başladı ve 2009 yılında mezun oldu. 2010 yılında Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisansa öğrenimine başladı. 2012 yılında İstanbul Teknik Plastik Sealed Air şirket bünyesinde Proses mühendisi olarak çalışmaya başladı. Halen aynı şirkette Kalite Güvence ve AR-GE şefi olarak çalışmaya devam etmektedir.