

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

2-FENİL BENZİMİDAZOL TÜREVİ PLATİN KOMPLEKSLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Ecz. Mustafa TOPAL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Semra UTKU

MERSİN – 2009

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

2-FENİL BENZİMİDAZOL TÜREVİ PLATİN KOMPLEKSLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Ecz. Mustafa TOPAL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Semra UTKU

Tez No: 152

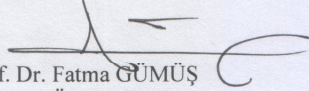
Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-SBE FK(MT) 2008-3 YL onlu proje olarak desteklenmiştir.

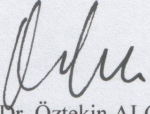
MERSİN – 2009

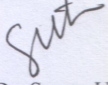
Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “2-Fenilbenzimidazol Türevi Platin Kompleksleri Üzerine Çalışmalar” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

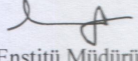
Tez Savunma Tarihi.16/ 11/2009


Prof. Dr. Fatma GÜMÜŞ
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Öztekin ALGÜL
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi


Yrd. Doç. Dr. Semra UTKU
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 19.11.2009 tarih ve 2009-324 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.


Enstitü Müdürü
Doç. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU

TEŞEKKÜR

İlk günden itibaren büyük bir özveri ve sabırla gerek ders dönemi gerekse tez çalışmalarımnda bütün bilgi ve birikimini benimle paylaşan, her türlü yardımı ve desteği gösteren değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Semra UTKU'ya teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Hayata ve Farmasötik Kimya'ya dair öğretmiş olduğu bilgiler ve sonsuz yardımları için Doç. Dr. Öztekin ALGÜL'e teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

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

Antibakteriyel ve antifungal aktivite çalışmalarını yapan Doç. Dr. Mehmet Sami SERİN ve Dr. Arş. Gör. Aylin Döğen'e,

Bileşiklerimizin elementel analizlerinin ve ¹H-NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hakan GÖKER'e

Yüksek Lisans tez dönemim boyunca desteğini esirgemeyen canım arkadaşlarım, Ecz. Alper KARABULUT, Ecz. Emrah KÜÇÜK, Ecz. Özden TARI' ya,

Eczacılık Fakültesini kazandığım günden itibaren büyük bir fedakârlık göstererek her türlü maddi ve manevi desteği üstümden esirgemeyen canım annem ve babama,

Ayrıca tezimin araştırma projesi olarak desteklenmesini sağlayan Mersin Üniversitesi Araştırma Fonu'na (BAP-SBE FK(MT) 2008-3 YL),

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Benzimidazol Halkasının Ligand Özellikleri	4
2.2. Benzimidazol Türevi Platin(II) Komplekslerinin Sentez Çalışmaları	6
2.3. Dikarboksilat Ligandı Taşıyan Platin(II) Komplekslerinin Sentez Çalışmaları	10
2.4. Benzimidazol Türevleri ve Dikarboksilat Ligandı Taşıyan Platin Komplekslerinin Spektroskopik Özellikleri	14
2.4.1. IR Spektroskopisi	14
2.4.2. ¹ H-NMR Spektroskopisi	21
2.5. Benzimidazol Türevi Platin(II) Komplekslerinin Aktiviteleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar	24
2.6. Sisplatin Türevi Platin(II) Komplekslerinin Etki Mekanizması	29
2.6.1. Sisplatinin Türevi Platin Komplekslerinin Biyolojik Hedefleri	30
2.7. Yeni Platin Bileşiklerinin Geliştirilmesi	35

3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Kimyasal Çalışmalar	38
3.1.1. Materyal	38
3.1.2. Yöntem	38
3.1.2.1. Dikarboksilli Asitlerin Gümüş Tuzlarının Sentezi	38
3.1.2.2. 2-Fenilbenzimidazol Taşıyıcı-ligandı Taşıyan Platin(II) Komplekslerinin Genel Sentez Yöntemi (Kompleks 1-4)	39
3.1.2.2.1. <i>cis</i> -[Dikloro-di(2-fenilbenzimidazol) Platin(II)]. 1.5 H ₂ O (Kompleks No: 1)	39
3.1.2.2.2. <i>cis</i> -[Diiyodo-di(2-fenilbenzimidazol) Platin(II)] (Kompleks No: 2)	39
3.1.2.2.3. Dikarboksilat Ligandı Taşıyan Pt(II) Komplekslerin Genel Sentez Yöntemi (Kompleks No: 3, 4)	40
3.2. Analitik Çalışmalar	40
3.2.1. Erime Noktası Tayini	40
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	41
3.2.2.1. Materyal	41
3.2.3. Elementel Analizleri	41
3.2.4. Spektroskopik Kontroller	41
3.2.4.1. IR Spektrumları	41
3.2.4.2. ¹ H-NMR Spektrumları	42
3.2.5. Mikrobiyolojik Çalışmalar	42
3.2.5.1 Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları	43
3.2.5.1.1. Materyal	43
3.2.5.1.2. Yöntem	44
4. BULGULAR	45
4.1. Kimyasal Bulgular	45
4.1.1. 2-Fenilbenzimidazol	45
4.1.2. <i>cis</i> -[Dikloro-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)]. 1.5 H ₂ O (Kompleks No: 1)	47
4.1.3. <i>cis</i> -[Diiyodo-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)] (Kompleks No: 2)	50

4.1.4. <i>cis</i> -[Oksalato-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)] (Kompleks No: 3)	53
4.1.5. <i>cis</i> -[Malonato-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)] (Kompleks No: 4)	56
4.2. Biyolojik Bulgular	58
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sentezlenmesi planlanan 2-fenilbenzimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan Pt(II) kompleksleri	3
Şekil 2.1. Sisplatin türevi Pt(II) komplekslerinin hücre içine girişi ve nükleofilik bölgelere bağlanması	30
Şekil 2.2. Sisplatin ve iki adet guanin bazının 1,2-d(GpG) ve 1,3-d(GpG) katım ürünü	32
Şekil 2.3. Sisplatin DNA katım ürünleri	33
Şekil 2.4. Sisplatin bağlanımının DNA yapısında neden olduğu bükülme ve gevşemeler	34
Şekil 4.1. 2-Fenilbenzimidazol'ün IR spektrumu	46
Şekil 4.2. 2-Fenilbenzimidazol'ün ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 4.3. Kompleks 1' in IR spektrumu	48
Şekil 4.4. Kompleks 1'in ¹ H-NMR spektrumu	49
Şekil 4.5. Kompleks 1'in D ₂ O değişim ¹ H-NMR spektrumu	49
Şekil 4.6. Kompleks 2' nin IR spektrumu	51
Şekil 4.7. Kompleks 2'nin ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 4.8. Kompleks 2'in D ₂ O değişim ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 4.9. Kompleks 3' ün IR spektrumu	54
Şekil 4.10. Kompleks 3'ün ¹ H-NMR spektrumu	55
Şekil 4.11. Kompleks 3'ün D ₂ O değişim ¹ H-NMR spektrumu	55
Şekil 4.12. Kompleks 4' ün IR spektrumu	57
Şekil 4.13. Kompleks 4'ün ¹ H-NMR spektrumu	58
Şekil 5.1. [PtL ₂ Cl ₂] ve [PtL ₂ I ₂] kapalı formülüne sahip Pt(II) komplekslerinin sentezi	61
Şekil 5.2. Digümüşoksalat veya digümüşmalonat tuzlarının sentezi	62
Şekil 5.3. [PtL ₂ oksalat] ve [PtL ₂ malonat] kapalı formülüne sahip Pt(II) komplekslerinin sentezi	62

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Benzimidazolün IR spektrumunda görülen başlıca bandlar	15
Çizelge 4.1. Kompleks 1-4 ve taşıyıcı-ligandın <i>in vitro</i> antibakteriyel aktivite sonuçları	59
Çizelge 4.2. Kompleks 1-4 ve taşıyıcı-ligandın <i>in vitro</i> antifungal aktivite sonuçları	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATCC	Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu (American Type Culture Collection)
bah	Benzoik asit hidrazit
d	Dublet
dash	Diaminosikloheksan
DAPO	<i>trans</i> -3,4-diamino-2,2,6,6-tetra-metilpiperidin-1-oksit
dien	Dietilentriamin
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d₆	Dötero dimetilsülfoksit
HBB	Hidroksibenzilbenzimidazol
HMG1	High Mobility Group 1
IR	İnfrared Spektroskopisi
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
Kompleks 1	<i>cis</i> -[Dikloro-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)]. 1.5 H ₂ O
Kompleks 2	<i>cis</i> -[Diyodo-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)]
Kompleks 3	<i>cis</i> -[Oksalato-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)]
Kompleks 4	<i>cis</i> -[Malonato-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)]
L	Taşıyıcı-ligand
m	Multiplet
mbah	3-Metoksibenzoik asit hidrazit
3-mepip	3-Metilpiperidin
MHB	Mueller-Hinton Besiyeri
MIK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
mmap	1-Metil-4-(metilamino)piperidin
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
s	Singlet
UV	Ultraviyole

ÖZET

2-Fenilbenzimidazol Türevi Platin Kompleksleri Üzerinde Çalışmalar

Bu çalışmada, 2-fenilbenzimidazol (L) taşıyıcı-ligandlarını taşıyan ve kapalı formülleri $[PtL_2Cl_2]$, $[PtL_2I_2]$, $[PtL_2oksalat]$ ve $[PtL_2malonat]$ olan dört adet Pt(II) kompleksi sentezlendi (Kompleks 1-4).

$[PtL_2Cl_2]$ ve $[PtL_2I_2]$ kompleksleri, taşıyıcı-ligand ile sırasıyla potasyumtetrakloroplatinat ve potasyumtetraiyodoplatinatın etanol-su içindeki reaksiyonları ile sentezlendi. $[PtL_2oksalat]$ ve $[PtL_2malonat]$ kompleksleri, $[PtL_2Cl_2]$ ile sırasıyla digümüşoksalat ve digümüşmalonatın su içindeki reaksiyonları ile sentezlendi.

Sentezlenen Kompleks 1-4'ün kimyasal yapıları, elementel analiz verileri İnfrared (IR) ve 1H Nükleer Magnetik Rezonans (1H -NMR) spektrumları ile belirlendi.

Kompleks 1-4'ün *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri, gram (+) *Staphylococcus aureus*, *Bacillus substilis*, *Enterococcus faecalis* ve gram(-) *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherchia coli* ve *Klebsiella pneumonia* bakterilerine ve maya benzeri funguslar *Candida glabrata* ve *Candida parapsilosis* karşı "Makrodilüsyon Broth Yöntemi" kullanılarak test edildi. Antibakteriyel ve antifungal aktivite çalışmalarında standart madde olarak sırası ile ampisilin trihidrat ve flukonazol nitrat kullanıldı.

Genel olarak, sentez edilen komplekslerden Kompleks 1-3 antifungal aktivite testinde flukonazol nitrat ile kıyaslanabilir düzeyde aktivite gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, platin kompleksi, antibakteriyel aktivite, antifungal aktivite

ABSTRACT

Studies on the platinum complexes with 2-phenylbenzimidazole derivatives

In this study, four Pt(II) complexes with the structures [PtL₂Cl₂], [PtL₂I₂], [PtL₂oxalato] and [PtL₂malonato] bearing 2-phenylbenzimidazoles as carrier-ligands were synthesized (Complex 1-4).

[PtL₂Cl₂] and [PtL₂I₂] complexes were synthesized by the reaction of the carrier-ligand with potassium tetrachloroplatinate and potassium tetraiodoplatinate respectively in ethanol-water. [PtL₂oxalato] and [PtL₂malonato] complexes were synthesized by the reaction of [PtL₂Cl₂] with disilveroxalato and disilvermalonato respectively in water.

The chemical structures of the synthesized Complex 1-4 were characterized by their elemental analysis, IR and ¹H-NMR spectra.

In vitro antibacterial and antifungal activities of Complex 1-4 were tested against gram(+) *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecalis*; gram(-) *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherchia coli* and *Klebsiella pneumonia* bacteria and yeast like fungus *Candida glabrata* and *Candida parapsilosis* using “Macrodilution Broth Method”. Ampicilline trihydrate and fluconazole nitrate were used as standarts for antibacterial and antifungal activity studies respectively.

In general, among the complexes synthesized Complexes 1-3 exhibited antifungal activity comparable with fluconazole nitrate

Keywords: Benzimidazole, platinum complexes, antibacterial activity, antifungal activity

1. GİRİŞ

Sisplatin (*cis*-diammindikloroplatin(II)), ilk kez 1844 yılında Peyrone (1) tarafından sentezlenmiştir. Kompleksin antikanser aktivitesi ise 1965 yılında Rosenberg' in (2) elektriksel alanların bakteri hücreleri üzerindeki etkisini anlamak için yaptığı bir çalışmada tesadüfen keşfedilmiş ve 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 kullanılmakta olan sisplatin, özellikle testis kanserinin tedavisinde etoposid ve bleomisin ile birlikte kullanıldığı zaman % 80-99 oranında iyileşme sağlamaktadır (4, 5). Sisplatinin kemik iliği, böbrek, kulak ve sinir sistemine toksik yan etkilerinin bulunması (6, 7) ve bazı kanser hücrelerinin sisplatine karşı doğal rezistansa sahip olması (8), bazı kanser hücrelerinde de ilk kullanımından sonra rezistans gelişmesi (9) ve damar içi yoldan verilme zorunluluğu (10) gibi nedenler ile bu bileşiğe alternatif yeni platin komplekslerinin geliştirilmesi çalışmaları önem kazanmıştır.

Sisplatinin yapısında yer alan taşıyıcı amonyak ligandlarının, heterosiklik amin grupları ile yer değiştirilmesi sonucu ikinci kuşak Pt(II) kompleksleri elde edilmiştir (11, 12). Bu konuda yapılan çalışmalarda, bazı amino asitleri, peptidleri veya glukozaminleri ligand olarak taşıyan Pt(II) kompleksi bileşiklerin sentezlendiği bildirilmiştir (13). Bu bileşiklerin bazılarının antitümör etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu komplekslerin etkileri, taşıdıkları ligandların organizmada bulunan, hücreler tarafından tanınan ve kullanılan doğal maddeler oluşlarına bağlanmıştır.

Benzimidazol çekirdeği de vitamin B₁₂ ve türevlerinin yapısında bulunmakta ve yapısal olarak pürin bazlarına benzemektedir. Ayrıca bazı benzimidazol metal komplekslerinin, bazı enzimlerin aktif yöreleri için model bileşik olabilecekleri literatürde kayıtlıdır (14). Benzimidazol türevlerinin birçok farmakolojik etkiye sahip olduğu ve halen piyasada kullanılan bazı ilaçların yapılarında benzimidazol çekirdeği taşıdığı bilinmektedir (15, 16).

Bazı benzimidazol türevlerinin ve bazı metal komplekslerinin antibakteriyel, antifungal, antienflamatuvar, insektisit, antiviral, antitümör aktivitelerinin olduğu

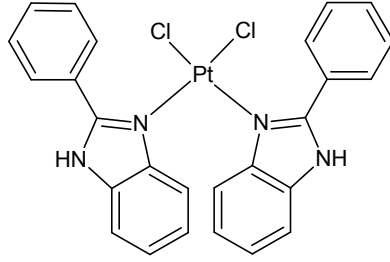
literatürde kayıtlıdır (17-20). Ancak yapılan literatür araştırmalarında organizmadaki bazı biyolojik bileşiklerin yapılarında yer alan purin bazlarının kimyasal yapılarına benzer bir yapıya sahip olan ve DNA ile etkileşebilme özelliğinde olan benzimidazol türevlerinin platin tuzları ile oluşturulan metal komplekslerinin sayısının fazla olmadığı görülmektedir.

Klinikte kullanılan diğer platin kompleksi bileşik olan karboplatin ve oksaliplatin, sisplatin yapısındaki ayrılan ligand olan klor atomlarının yerine sırasıyla siklobutanikarboksilat ve oksalat ligandının geçmesi ile sentezlenmiş platin kompleksleridir (21). Karboplatin ve oksaliplatinin taşıdığı ayrılabilen karboksilat grubu komplekslerin sudaki çözünürlüğünü artırmaktadır. Sudaki çözünürlükleri ve dayanıklılıkları yüksek, klinik kullanıma aday platin komplekslerinin büyük çoğunluğu karboksilat ligandı içermektedir (22, 23).

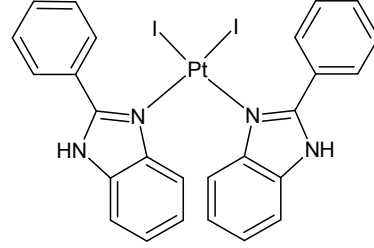
Çalışma grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda, sisplatinin taşıyıcı-ligandlarının farklı kimyasal gruplar ile değiştirilmesiyle sentezlenen platin komplekslerinin sitotoksik etkilerinin olumlu yönde gelişebileceği düşüncesiyle (L= 2-sübstitüebenzimidazol) yapısında yeni Pt(II) ve Pt(IV) kompleksleri sentezlenmiştir (24-32). Bu bileşiklerden bazılarının *RD* (25), *MCF-7* (26, 27, 29, 31, 32), *HeLa* (27, 29, 31, 32) ve *Hep-2* (30, 32) 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 (33).

Gurubumuz tarafından yürütölen çalışmaların sonuçları 2-sübstitüebenzimidazol halkası taşıyan platin komplekslerinin ümit verici antitümör aktiviteye sahip olabilecekleri düşüncemizi kuvvetlendirmektedir. Bu tez çalışmasında da elde edilen verilerin değerlendirilmesiyle tasarlanan, taşıyıcı-ligand olarak 2-fenilbenzimidazol ligandlarını taşıyan ve ayrılabilen ligand olarak sırasıyla -klor, -iyot, -oksalat ve -malonat ligandını taşıyan üç tanesi orijinal toplam dört adet platin kompleksi bileşik sentezlenmesi planlanmıştır (Şekil 1.1.). Sentez edilmesi planlanan komplekslerin yapı-aydınlatma çalışmalarından sonra *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

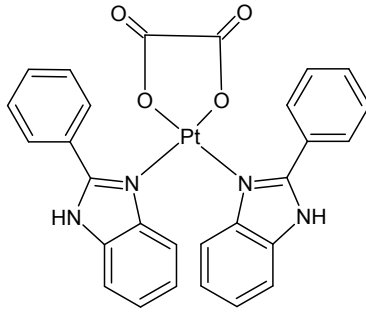
Daha sonra yapılacak olan çalışmalarda ise sentezlenmesi planlanan komplekslerin *in vitro* sitotoksik etkilerinin Hücre Kültürü Yöntemiyle ve DNA ile etkileşim araştırmalarının ise Agaroz Jel Elektroforez yöntemi kullanılarak yapılması planlanmaktadır.



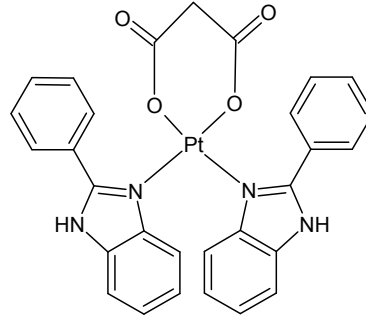
Kompleks 1 (25)



Kompleks 2



Kompleks 3



Kompleks 4

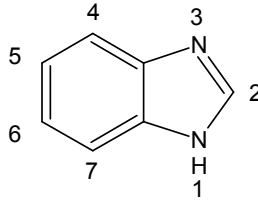
Şekil 1.1. Sentezlenmesi planlanan 2-fenilbenzimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan Pt(II) kompleksleri

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Benzimidazol Halkasının Ligand Özellikleri

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

Bu halka sisteminde numaralandırmaya üzerinde hidrojen atomu taşıyan, imino azotu veya pirol azotu olarak adlandırılan azot atomuna 1 numara verilerek başlanır (34, 35). Bu azotun taşıdığı hidrojen atomu ise imino hidrojeni olarak isimlendirilir. Numaralandırmaya tersiyer yapıdaki azot atomuna 3 numara verilerek devam edilir.



Benzimidazol

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

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

Asit özelliklerini, taşıdıkları imino hidrojenini ortama proton halinde vererek gösteren benzimidazoller, elektron çekici gruplar ile süstitüe edilirse asit özellikleri artar (34-36).

Benzimidazoller ile çeşitli metal tuzları, uygun çözeltiler içerisinde, nötrale yakın ortamda benzimidazol-metal komplekslerini oluştururlar (36-39). Bu özelliklerini, literatürde kayıtlı benzimidazol-metal komplekslerinin tamamına yakınında bazik

karakterdeki üç numaralı konumda bulunan azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti aracılığı ile ligand olarak etki ederek gösterirler. Sonuç olarak metal ile benzimidazol halkası arasında metal-ligand koordinasyon bağı oluşur. Benzimidazol halkasının bir numaralı konumundaki azotun ortaklanmamış elektronları aromatik halkanın π sistemi ile delokalize olduğu için, bu konum üzerinde koordinasyon bağı oluşumu olanaksızdır (36). Zayıf özellikte olan imino hidrojeni'nin asit özelliği benzimidazol halkasının üç numaralı konumundaki azot üzerinden bir metalle koordinasyon bağı oluşturmasından sonra artar (40).

Koordinasyon bileşiklerinde merkezde bulunan metal atomuna bağlı olan ve merkez atomuna elektron çifti verebilen (Lewis bazı) yüklü veya yüksüz gruplara ligand denilir (41, 42). 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 bağdanda gelebilir. Benzimidazol halkasının 3 numaralı konumdaki azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti nedeni ile ligand olarak çeşitli metal komplekslerinin yapısında yer alabilmektedir.

Benzimidazol türevleri ile çeşitli metallerin kompleks oluşumu reaksiyonları sırasında oluşacak ürünün yapısının belirlenmesinde, ligand ve metalin yapısal özelliklerinin yanı sıra çözücü, pH, sıcaklık, derişim gibi ortam şartları ve kullanılan metal: ligand oranının önemli rolü vardır (43-45).

Benzimidazol ve özellikle 2-süstitübenzimidazollerin, çeşitli metaller ile oluşturdukları kompleksler üzerinde yapılmış pek çok çalışma vardır (17- 20). Bu çalışmalar incelendiğinde, benzimidazol türevlerinin, sadece 3 numaralı konumdaki tersiyer azot atomu üzerinden metaller ile koordinasyon bağı yaparak tek dişli veya özellikle ikinci konumda koordinasyon bağı oluşturabilecek türevlerinde yapıya bağlı olarak üç dişli veya dört dişli ligand davranışı gösterdikleri görülmektedir.

2.2. Benzimidazol Türevi Platin(II) Komplekslerinin Sentez Çalışmaları

Biyolojik moleküllerin aktif bölgelerinde yer alan benzimidazol ve imidazol parçalarının, bu sistemler içinde ligand görevi yaparak metallerin koordinasyonunda anahtar rolü oynadıkları çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (36, 37, 46-54). 1970'li yıllarda benzimidazol metal komplekslerinin biyolojik sistemler için model bileşik olarak düşünölmeye başlanıldığı ve daha sonraki yıllarda bu tür çalışmalara ilginin arttığı dikkati çekmektedir (47).

Literatürde benzimidazolün platin tuzları ile olan reaksiyonlarına ilk örnek 1919 yılında Pellizzari ve Gaiter (55) tarafından verilmiştir. Bu çalışmalar 2-benzimidazolilüre ve 2-aminobenzimidazolün seyreltik hidroklorik asit içerisinde hazırlanmış çözeltileri ile potasyumtetrakloroplatinatın reaksiyonundan elde edilen ve kapalı formülleri $[PtCl_2L_2]$ ve $[PtCl_2L_2] \cdot 0.5 H_2O$ olan kristal yapıda kompleksler elde edilmiştir.

1965 yılında Rosenberg ve ark. (2) tarafından sisplatinin antitümör aktivitesinin bulunmasından sonra bu bileşikten daha düşük toksisiteli yeni Pt(II) komplekslerinin sentez ve aktiviteleri üzerinde çalışmaların başlatıldığı görölmektedir (56, 57).

1974 yılında Ghosh ve ark. (58) $[PtLX_2]$ (L=2-(2'-piridil)benzimidazol ve X= $-Cl^-$, $-Br^-$, $-NCS^-$, $-NO_2^-$) kapalı formülüne sahip platin komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu çalışmada, komplekslerin kare düzlem yapıda olduğu ve ligandın etanol içindeki çözeltisi ile platin tuzunun asitli çözeltisinin reaksiyonu ile elde edildiği bildirilmiştir.

1977 yılında aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada, $[PtL_2X_2]$ (L=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 (59).

1979 yılında Fazakerley ve Koch (60) sisplatin ve bazı nükleoitlerin reaksiyonu ile sentezlenen ve *cis*- $[Pt(NH_3)_2L_2]Cl_2$ kapalı formülüne sahip komplekslerin yapılarını 1H -NMR ve ^{13}C -NMR yöntemlerini kullanarak aydınlatmışlardır. Elde edilen kompleksler içinde ligand olarak benzimidazolün de kullanıldığı bildirilmiştir.

1981 yılında Kukushkin ve ark. (61) yayınladıkları bir çalışmada $[Pt(NH_3)L_2]Cl_2$ (L= benzimidazol, 5,6-dimetilbenzimidazol) kapalı formülüne sahip platin komplekslerini sentez ettiklerini bildirmişlerdir. 1981 yılında aynı çalışmacıların

yayınladıkları başka bir çalışmada, $[LH]_2[PtX_4]$ (L= benzimidazol, 5,6-dimetilbenzimidazol, 6-nitrobenzimidazol, 1,2-dimetilbenzimidazol ve X= $-Cl^-$, $-Br^-$) kapalı formülüne sahip tuzların sentezlendiği bildirilmiştir (62). Bu tuzlar, potasyumtetraکلoroplatinat veya potasyumtetrabromoplatinat ile ligandların asitli çözeltilerinin reaksiyonu ile elde edilmiştir.

1982 yılında Mishra (63) $[PtCl_2L]$ (L= 2-(o-hidroksifenil)benzimidazol) kapalı formülüne sahip Pt(II) kompleksini sentezlediğini bildirmiştir. Bu kompleksin IR spektrumu ve magnetik ölçümleri sonucunda kompleksin yapısının kare düzlem olduğu belirtilmiştir. Ligandın iki dişli ligand özelliğinde olduğu ve koordinasyonun protonunu kaybetmiş fenol grubunun oksijen atomu ve imidazol halkasının tersiyer azot atomu arasında gerçekleştiği bildirilmiştir.

1983 yılında Kukushin ve ark. (64) tarafından yapılan bir çalışmada, kapalı formülleri $(LH)_2[Pt(NO_3)_4]$ ve $[PtL_2(NO_3)_2]$ (L= benzimidazol, 1,2-dimetilbenzimidazol, 5,6-dimetilbenzimidazol) olan komplekslerin sentez edildiği bildirilmiştir.

1983 yılında Callaghan ve ark. (65) $[PtL_2Cl_2]$ (L= 5-nitro-2-metilbenzimidazol) kapalı formülüne sahip, *cis* yapıdaki kompleksi sentezlemişlerdir. Bu kompleksin, potasyumtetraکلoroplatinatın sulu çözeltisi ile ligandın su-etanol karışımındaki çözeltisinin 1 gün süreyle karıştırılmasıyla sentezlendiği bildirilmiştir.

1983 yılında Domnia ve ark. (66) aralarında imidazol, benzimidazol, pirazol ve triazollerin bulunduğu bazı 1-vinilazollerin Pt(II) komplekslerini sentezlediklerini bildirmişlerdir.

1985 yılında Kukushin ve ark. (67) 2-(2'-piridil)benzimidazolü ligand olarak kullanarak $[PtL(SCN)_2]$ kapalı formülüne sahip Pt(II) kompleksini sentezlediklerini bildirmişlerdir. Bu kompleks, $K_2[Pt(SCN)_4]$ ve ligandın aseton içerisindeki çözeltisinin, yeşil-sarı renk alıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ve oluşan çökeleğin süzülüp su, etanol ve eter ile yıkanıp temizlenmesiyle elde edilmiştir.

1987 yılında Coni ve ark. (68) yayınladıkları bir çalışmada ligand olarak 2-(4'-metil-2'-piridil)benzimidazolün de kullanıldığı $[PtLX_2]$ (X= $-Cl^-$, $-Br^-$) ve $[PtL_2Cl_2]$ kapalı formüllerine sahip bazı Pt(II) komplekslerini hazırladıklarını bildirmişlerdir. Kompleksler, platin tuzu:ligand oranının 1:1 olacak şekilde aseton içerisinde reaksiyonu ile sentezlenmiştir.

1988 yılında Mylanos ve ark. (69) yayınladıkları çalışmada 2-aminometil, 2- β -aminometil, 2- α -aminometilbenzimidazollerin hidroklorik asit tuzlarını ligand olarak kullanarak bu ligandların Pt(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Reaksiyon, platin tuzu:ligand oranı 1:1 olacak şekilde dimetilformamit (DMF) içinde yürütülmüştür. Reaksiyon sonucunda oluşan potasyum klorür süzülerek ayrılmış ve kompleksler eter yada aseton ile çöktürülmüş, vakum altında kurutulmuştur.

1988 yılında Albinati ve Arz (70) bazı benzimidazol türevlerini ligand olarak kullanarak, bu ligandların Pt(II) komplekslerini hazırlamışlardır. Çalışmada elde edilen bu komplekslerin sulu çözeltiler içinde birkaç saat bozunmadan kalabildikleri de bildirilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları X-ışını kristallografisi, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektral analiz yöntemlerini kullanılarak aydınlatılmıştır.

1988 yılında Krol ve ark. (71) tarafından yayınlanan bir çalışmada, $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}[\text{Pt}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_3]$ ile piridin sulu çözeltisinin reaksiyonu ile $[\text{Pt}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{piridin})\text{Cl}_2]$ elde edildiği ve yapılarında N atomu taşıyan bazı ligandlarla elde edilen kompleksin reaksiyonu ile *cis* veya *trans* yapılarında, $[\text{Pt}(\text{CH}_3\text{CN})\text{LCl}_2]$ (L= benzimidazol, anilin, p-anisidin, 2,5-dimetilpirazol) kapalı formülüne sahip komplekslerin sentezlendiği bildirilmiştir.

1991 yılında Rong ve ark. (72) kapalı formülü $[\text{PtLBr}_2]$ olan [dibromo-2-(4-tiyazolil)benzimidazolplatin(II)] kompleksinin sentezlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, $[\text{NEt}_4]_2[\text{Pt}_2\text{Br}_6]$ 'nın metanol içindeki çözeltisine, 2-(4'-tiyazolil)benzimidazolün metanol içindeki çözeltisinin ilave edilip 1 saat ısıtılması sonucunda sarı renkte kristal kompleksler elde edilmiştir. Yapı aydınlatma çalışması için X-ray kristallografisi kullanılmış ve kompleksin düzlemsel yapıda olduğu anlaşılmıştır.

1992 yılında yayınlanan bir çalışmada Muir ve ark. (73) $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ kapalı formülüne sahip kompleksler üzerinde çalışmışlar, ligand olarak ise 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)-1-metilbenzimidazol ve 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)-1-etilbenzimidazolü kullanmışlardır.

1996 yılında Gümüş ve ark. (14) $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (L= 2-hidroksimetil benzimidazol) ve $[\text{PtLCl}_2]$ (L= 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol O-H protonu kopmuş ligand) Pt(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Elde edilen kompleksler, potasyumtetra-kloro-platinat ile ligandların alkali ortamda ısıtılması ile hazırlanmıştır.

1999 yılında yayınladıkları bir çalışmada Saha ve ark. (74) imidazol, benzimidazol, pirazol ve triazol gibi azot taşıyan heterosiklik bileşiklerin $[Pt(dien)Br]^+$ (dien= Dietilentriamin) ile reaksiyonu sonucunda $[Pt(dien)benzimidazol](PF_6)_2$ yapısındaki kompleksleri elde etmişlerdir.

2000 yılında yayınlanan çalışmada Tallen ve ark. (75) platinin DNA'ya bağlanması sonucu meydana gelen hasarları onaran mekanizmalara ait proteinlerin hidrofobik yüzeylere daha sıkı bağlandıkları bilindiğinden onarımının ve dolayısıyla platin komplekslerine karşı oluşan rezistansın önüne geçmek amacıyla, hidrofobik özellikleri fazla olan üç adet Pt(II) kompleksi bileşik sentezlediklerini bildirmişlerdir. Çalışmacılar ligand olarak 2-(2'-piridil)benzimidazol, 2-(2'-piridil)-5,6-dimetilbenzimidazol ve 2-(2'-pirazol)-5,6-dimetilbenzimidazolü kullanmışlardır.

2001 yılında yayınladıkları bir çalışmada Jolley ve ark. (76) aralarında 2-merkaptobenzimidazolün de (L) bulunduğu ligandların seyreltik alkol içerisindeki çözeltisini, potasyumtetrakloroplatinat ile muamele ederek kapalı formülü $[Pt(L)_4]Cl_2 \cdot EtOH$ olan kare düzlem Pt(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Çalışmada, 2-merkaptobenzimidazol ligandının içerdiği kükürt atomunun, kompleksleşme ile beraber tiyon formuna dönüştüğü bildirilmiştir.

2001 yılında Wisniewski ve ark. (77) yaptıkları bir çalışmada kapalı formülü $[PtL_2Cl_2]$ olan [dikloro-di-2-(4-tiyazolil)benzimidazolplatin(II)] kompleksinin sentezlediği bildirilmiştir. Bu çalışmada, potasyum tetrakloroplatinatın su içindeki çözeltisine, 2-(4'-tiyazolil)benzimidazolün sıcak etanol içindeki çözeltisinin ilave edilip karıştırılması ile kompleksin elde edildiği bildirilmiştir.

2003 yılında Gümüş ve ark. (24-26) tarafından yayınlanan üç ayrı çalışmada, 2 numaralı konumlarında alkil, süstitüalkil, fenil, süstitüfenil, benzil ve piridil gruplarını taşıyan bazı benimidazol türevi ligandların Pt(II) komplekslerinin sentezlendiğini bildirilmiştir.

2004 yılında He ve ark. (78) tarafından yapılan bir çalışmada kapalı formülü $[PtL_2Cl_2]$ olan (L= 2-piridil-2-il-, 2-piridil-3-il- ve 2-piridil-4-il-benzimidazol) Pt(II) komplekslerini potasyumtetrakloroplatinatın su içerisindeki veya $[PtCl_2(siklookten)]_2$ bileşiğinin diklorometan içerisindeki çözeltisine ligandın ilave edilmesiyle sentezlediklerini bildirmişlerdir.

2005 yılında Gökçe ve ark. (27) 0.5 N HCl içerisinde çözölen K_2PtCl_4 çözeltisi üzerine R(-) veya S(+)-2- α -hidroksibenzilbenzimidazol'un ilave edilmesi ile *cis*-[Pt(R(-) veya S(+)-HBB) $_2Cl_2$] (HBB= Hidroksibenzilbenzimidazol) kapalı formölüne sahip kompleksleri sentezlendiklerini bildirmişlerdir.

2005 yılında Algöl ve ark. (28) tarafından 2-etil, benzil, fenoksimetil, 1-metil-2-hidroksimetil veya 1-metil-2-fenilbenzimidazol taşıyıcı-ligandını taşıyan beş adet Pt(II) kompleksini potasyum tetrakloroplatinattan hareketle sentezlemişlerdir.

2005 yılında Casas ve ark. (79) kapalı formölü [MX $_2$ L] (M= Pt, X= -Cl⁻ veya -I⁻ ve L= 2-(2'pridil)benzimidazol) olan bileşikleri sentezlediklerini bildirmişlerdir. Yapı aydınlatma çalışması için Raman spektroskopisi, X-ray kristallografisi kullanılmış ve kompleksin düzlemsel yapıda olduğu anlaşılmıştır.

2007 yılında Utku ve ark. (29) tarafından yayınlanan bir çalışmada [PtL $_2$ Cl $_2$] ve [PtL $_2$ I $_2$] kapalı formölüne sahip (L= 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol) dört adet Pt(II) kompleksi ve [PtL $_2$ Cl $_2$] kompleksinden hareketle aksiyal ligand olarak -OH ve -Cl ligandını taşıyan dört adet Pt(IV) komplekslerini sentezlendiklerini bildirmişlerdir.

2009 yılında Gümüş ve ark. (31) tarafından yapılan bir diğer çalışmada taşıyıcı-ligand olarak 1-H veya -metil, 2-klorometil veya asetoksimetil veya 2-hidroksietilbenzimidazol ligandlarına sahip altı adet Pt(II) kompleksi bileşik sentezlemiştir.

2009 yılında Utku ve ark. (32) tarafından yapılan bir diğer çalışmada taşıyıcı-ligand olarak benzimidazol ve ayrılan ligand olarak -Cl, -I, -OH ve -OCOCH $_3$ gruplarını taşıyan iki tane Pt(II) ve üç tane Pt(IV) komplekslerini sentezlediklerini bildirmişlerdir.

2.3. Dikarboksilat Ligandı Taşıyan Platin(II) Komplekslerinin Sentez Çalışmaları

Sisplatin dünyada kullanılan en başarılı antikanser ilaçlardan birisi olmasına rağmen toksik yan etkilerin bulunması, rezistans gelişimi, bazı kanser türlerine karşı etkili olmaması, sudaki çözünürlüğünün az olması ve damar içi verilme zorunluluğundan dolayı yeni binlerce platin kompleksi bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir (4, 6). Sisplatin yapısındaki ayrılan klor ligandı yerine

1,1-siklobutandikarboksilat ligandının geçirilmesi ile sentez edilen 2. kuşak platin kompleksi bileşik olan karboplatin ile bu sorunların üstesinden gelmeye çalışılmıştır. Karboplatinin sudaki çözünürlüğü sisplatinden daha fazladır ancak su taşıyan aktif metabolitlerinin oluşma hızı kelat halkası taşımasından dolayı sisplatinden daha yavaştır. Karboplatin, sisplatin ile aynı etki spektrumuna sahiptir ancak daha az toksiktir ve daha iyi tolere edilmektedir (80-82).

Klinikte kullanılan oksalat ligandı taşıyan oksaliplatin, sisplatinden daha iyi suda çözünürlüğe sahiptir ve sisplatine karşı rezistans gösteren kanser türlerinde etkilidir (21). Sudaki çözünürlüğü yüksek olan, klinik etkinliği artırılmış, sisplatine karşı rezistans gelişmiş kanser türlerine etkili olan ve etkili olduğu kanser türlerinin sayısı artırılmış karboksilat ligandı taşıyan 3. kuşak ammine/amine-karboksilat platin (II) ve platin (IV) komplekslerinin sentezine son yıllarda artan bir ilgi devam etmektedir (83).

1989 yılında Bitha ve ark. (84) yaptıkları bir çalışmada suda çözünürlüğü yüksek olan malonatoplatin kompleksini, 1. yöntemde dikloroplatin kompleksi ile 2. yöntemde ise suda çözünürlüğü olmayan platin kompleksleri için tercih edilen DMSO-platin kompleksi ile malonik asitin gümüş tuzundan hareketle sentezlediklerini bildirmişlerdir.

1994 yılında Kim ve ark. (85) yedi üyeli halka sistemi içeren amin ligandı taşıyan diiyodoplatin(II) kompleksi ve malonik asitin gümüş tuzunun su içerisindeki çözeltisinin 60 °C de bir gece karıştırıldığını ve süre sonunda çökeleğin selitten süzülerek ayrıldığını ve süzütünün yoğunlaştırılması ile malonatoplatin(II) kompleksini sentez ettiklerini bildirmişlerdir.

1994 yılında yayınlanan çalışmada Hoeschele ve ark. (86) [*cis*-1,4-dash]malonatoplatin (II) (dash= Diaminosikloheksan) kompleksini sentezlediklerini bildirmişlerdir. [Pt(*cis*-1,4-dash)Cl₂] bileşiği ve digümüşmalonatın su içerisinde 45 °C de 1 saat ısıtılmış ve süre sonunda soğutularak AgCl süzülerek ayrılmış ve süzüntü kuruluğa kadar uçurularak istenilen bileşik sentez edilmiştir.

1996 yılında yayınlanan bir çalışmada Sen ve ark. (87) Pt(II)(DAPO)Cl₂ (DAPO= *trans*-3,4-diamino-2,2,6,6-tetra-metilpiperidin-1-oksit) yapısına sahip bileşiğin sudaki çözeltisine AgNO₃ ilave edilerek 24 saat oda ısısında karıştırılması ile Pt(II)(DAPO)(NO₃)₂ bileşiği sentez edilmiştir. Sentez edilen bu bileşikten hareketle dipotasyumoksalat veya dipotasyummalonat bileşiğinin sudaki çözeltilerinin 2 saat oda ısısında karıştırılması ve ardından 1 gece oda ısısında bekletilmesi ile

[Pt(II)(DAPO)oksalat] veya [Pt(II)(DAPO)malonat] bileşiklerini sentez ettiklerini bildirmişlerdir.

1997 yılında Kalecinska ve ark. (88) *cis*-Pt(1-etilimidazol)₂ bileşiğinin aseton içerisindeki çözeltisine L(+)-digümüştartaratın ilave edilerek 2 gün karıştırılması sonucunda çöken AgI'ün süzülüp ayrıldıktan sonra süzütünün kuruluğa kadar uçurulması ile *bis*-(1-etilimidazol)tartratoplatinum(II) bileşiğini elde etmişlerdir.

1997 yılında Khokhar ve ark. (89) kapalı formülü [Pt(*trans*-(1R,2R)-diaminosikloheksan)malonat] bileşiğinin [Pt(*trans*-(1R,2R)-diaminosikloheksan)(OSO₃).H₂O]'un sudaki çözeltisine sodyummalonatın ilave edilmesi sentez edildiğini bildirmişlerdir.

2000 yılında Kuduk-Jaworska ve ark. (90) D(+), L(-) veya DL-malat dianyonları içeren ve etilendiamin, 1-etilimidazol veya 1-propilimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan suda çözünürlükleri yüksek dikarboksilatoplatin(II) komplekslerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. Birinci sentez yönteminde *cis*-[PtL₂Cl₂] veya *cis*-[PtL₂I₂] bileşiği ve digümüşmalatın su içerisinde 24-36 saat oda ısısında karıştırıldığını ve süre sonunda AgCl veya AgI'ün süzülerek ayrıldığını ve süzütünün selitten geçirilerek temizlendiğini bildirmişlerdir. İkinci sentez yönteminde L(-), D(+) ve DL malik asitin sudaki çözeltisine katı Ag₂CO₃ ilave edildiğini ve bu çözeltiye *cis*-[PtL₂Cl₂] veya *cis*-[PtL₂I₂]'nin metanoldeki çözeltisinin ilave edilerek 24-36 saat karıştırıldığını ve süre sonunda süzütünün yoğunlaştırılarak istenilen bileşiğin sentez edildiğini bildirmişlerdir.

2000 yılında Khan ve ark. (91) yayınladıkları bir çalışmada kapalı formülü [Pt(3-mepip)₂X] (3-mepip= 3-Metilpiperidin) (X= oksalat, malonat, dimetilmalonat, tartronat ve 1,1-siklopropandikarboksilat) olan bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. *cis*-[Pt(3-mepip)₂(OSO₃).H₂O] bileşiğinin sudaki çözeltisine dikarboksilat ligandlarının reaksiyon ortamında hazırlanan sodyum tuzları ilave edilerek 24 saat oda ısısında karıştırılmış ve elde edilen beyaz çökelekler metanol veya asetondan kristalize edilerek istenilen bileşik sentezlenmiştir.

2000 yılında yayınlanan bir çalışmada Rochon ve ark. (92) *cis*-PtA₂X (A₂= amin, etilamin, dimetilamin, N,N-dimetiletildiamin ve N,N,N',N'-tetrametiletildiamin ve X= oksalat, malonat, n-butilmalonat, benzilmalonat ve 1,1-siklobütandikarboksilat) yapısına sahip bileşiklerini iki yöntem kullanarak sentezlemiş ve

yapılarını aydınlatmışlardır. Birinci yöntem de *cis*-PtA₂I₂ bileşiğinin aseton içerisindeki çözeltisine AgNO₃ ilave edilerek 24 saat oda ısısında karıştırılarak *cis*-PtA₂(ONO₂)₂ bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen *cis*-PtA₂(ONO₂)₂ bileşiğinin sudaki çözeltisine dikarboksilat ligandlarının reaksiyon ortamında hazırlanan sodyum tuzları ilave edilerek elde edilen karışım 4-5 gün oda ısısında karıştırılmış ve süzütünün kuruluğa kadar uçurulmasıyla istenilen bileşik sentezlenmiştir. İkinci yöntem de ise *cis*-PtA₂I₂ bileşiğinin sudaki çözeltisine AgSO₄ ilave edilerek 4 saat oda ısısında karıştırılarak *cis*-PtA₂(OSO₃)(H₂O) bileşiği sentezlenmiştir. PtA₂(OSO₃)(H₂O) sudaki çözeltisine, Ba(OH)₂ ve dikarboksilik asitlerden hareketle reaksiyon ortamında hazırlanan, dibaryumkarboksilat bileşiği ilave edilerek 20 dakika oda ısısında karıştırmış ve süzütünün kuruluğa kadar uçurulmasıyla istenilen bileşik sentezlenmiştir.

2002 yılında Mukhopadhyay ve ark. (93) yayınladıkları bir çalışmada kapalı formülü *cis*-[Pt(L)₂X] (L= heptametenimin ve X= 1,1-siklobütandikarboksilikasit, oksalat, malonat, metilmalonat, etilmalonat, dimetilmalonat veya dietilmalonat) olan bileşikler sentez ettiklerini bildirmişlerdir. *cis*-[Pt(heptametenimin)₂malonat] bileşiğinin yapısı X-Ray kristalografi ile belirlenmiştir. *cis*-[Pt(L)₂I₂] bileşiği ile AgNO₃'dan hareketle elde edilen [Pt(L)₂(H₂O)₂](NO₃)₂ kompleksinin sudaki çözeltisine dikarboksilli asitlerin sodyum tuzu ilave edilerek istenilen bileşiklerin sentez edildiği bildirilmiştir.

2003 yılında Mukhopadhyay ve ark. (94) yayınladıkları bir başka çalışmada [Pt(mmap)Cl₂] (mmap= 1-Metil-4-(metilamino)piperidin) bileşiği ve Ag₂SO₄'dan hareketle [Pt(mmap)(OSO₃)(H₂O)] bileşiğini sentezlemişlerdir. [Pt(mmap)(OSO₃)(H₂O)] bileşiğinin uygun sodyum tuzundan hareketle [Pt(mmap)X] (X= 1,1-siklobütandikarboksilikasit, oksalat, malonat, metilmalonat, etilmalonat veya dietilmalonat) yapısında bileşikler sentezlendiklerini bildirmişlerdir.

2006 yılında Rochon ve ark. (95) daha önce 2000 yılında yayınladıkları çalışmadaki (92) sentez yöntemlerini kullanarak *cis*-Pt(L)₂X (L= NH₃, siklopentilamin, etilendiamin, 1,2-diaminopropan, N,N-dimetiletildiamin ve 1,2-diaminosikloheksan, X= malonat, butilmalonat ve benzilmalonat) bileşiklerini sentez ettiklerini bildirmişlerdir.

2008 yılında yayınlanan bir çalışmada Zhang ve ark. (96) [Pt(C₂H₅NH₂)(NH₃)I₂] başlangıç komplekslerinin su-metanol içerisindeki süspansiyonuna Ag₂CO₃ ve oksalik

asit, malonik asit veya süksinik asit ilave ederek 40° de karıştırılması ile dikarboksilat ayrılan ligandı taşıyan kompleksleri sentezlediklerini bildirmişlerdir.

2.4. Benzimidazol Türevi veya Dikarboksilat Ligandı Taşıyan Platin Komplekslerinin Spektroskopik Özellikleri

Literatürde, benzimidazol türevlerinin metal komplekslerinin yapılarının belirlenmesinde, X-ışını Kristallografisi (70, 97-102), Ultraviöle (UV) Spektroskopisi (103), Elektron Spin Rezonans (51, 102, 104-107), Magnetik Duyarlılık (süsseptibilite) (47, 61, 108-110) yöntemlerinin yanı sıra en fazla elementel analiz verileri (51, 106, 111-113), IR (40, 51, 65, 69, 70, 109, 110, 113, 114) ve NMR (115-117) yöntemlerinden yararlandığı görölmektedir. IR ve NMR spektrumları yardımı ile komplekslerin yapılarının belirlenmesinde, genellikle aşağıda verilmiş olan örnek çalışmalarda görüldüğü gibi, kompleksin ve yapısı kesin olarak saptanmış olan ligandın spektrumlarının, aynı şartlarda alınıp karşılaştırılması yolu izlenmektedir. Bu karşılaştırmada, koordinasyon bağı oluşumu nedeni ile karakteristik bazı piklerdeki kaymalar veya yine karakteristik bazı piklerin yok oluşu ya da oluşan yeni pikler incelenmektedir.

2.4.1. IR Spektroskopisi

Çizelge 2.1.' de benzimidazolün IR spektrumunda görülen başlıca bandlar verilmektedir (118).

Çizelge 2.1. Benzimidazolün IR spektrumunda görülen başlıca bandlar (118)

360-2400 cm^{-1}	=C-H ve N-H gerilimi
1935 (z) cm^{-1} , 1897 (z) cm^{-1} , 1770 (o) cm^{-1}	Katlı ton bandları
1617 (o) cm^{-1}	Halka gerilimi
1588 (o) cm^{-1}	N-H halka içi gerilimi
1492 (o) cm^{-1}	Katlı ton bandı
1477 (k) cm^{-1} , 1460 (k) cm^{-1}	
1408 (çz) cm^{-1} , 1365 (k) cm^{-1}	Halka gerilimi
1345 (k) cm^{-1} , 1300 (k) cm^{-1}	
1272 (k) cm^{-1}	Benzen halkası düzlem içi eğilimi
1245 (k) cm^{-1}	Halka gerilimi
1202 (k) cm^{-1} , 1187 (omuz) cm^{-1} ,	Düzlem içi C-H eğilimi
1158 (o) cm^{-1}	
1110 (o) cm^{-1}	Benzen halkası düzlem içi eğilimi
1133 (k) cm^{-1}	N-H düzlem içi eğilimi
1002 (k) cm^{-1}	Benzen halkası düzlem içi eğilimi
956 (k) cm^{-1}	İmidazol halkası C-H düzlem içi eğilimi
930 (o) cm^{-1}	Benzen halkası düzlem içi eğilimi
885 (k) cm^{-1}	İmidazol halkası düzlem içi eğilimi
870 (omuz) cm^{-1}	Halka eğilimi
844 (o) cm^{-1}	İmidazol halkası düzlem dışı eğilimi
770 (k) cm^{-1}	Düzlem içi halka eğilimi
750 (çk) cm^{-1} , 743 (çk) cm^{-1}	Benzen halkası C-H düzlem dışı eğilimi

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

Çeşitli metal tuzları ile hazırlanan benzimidazol türevlerinin metal komplekslerinde, ligandların ve metal tuzlarının özelliklerine ve reaksiyon şartlarına göre değişmekle beraber, koordinasyon bağı, komplekslerin çoğunda imidazol halkasının tersiyer azot atomu üzerinden olmaktadır (70, 119-121). Benzimidazol halkasının 2 numaralı konumunda koordinasyon bağı yapabilme özelliğinde, üzerinde

ortaklanmamış elektron çifti taşıyan ve dayanıklı kelat halkası yapabilecek güçte bir grubun bulunması halinde, metal tersiyer azotun yanı sıra bu grup üzerinden de koordinasyon bağı yapabilmektedir. Oluşan bu yeni bağların, ligandın IR spektrumu temel alınır, kompleksin spektrumunda benzimidazol halkasına ait N-H, C=N, C=C, =C-H absorpsiyon bandlarında bazı değişikliklere neden olduğu görülmektedir.

Benzimidazol'ün güçlü moleküller arası hidrojen bağı yapıyor olması nedeni ile katı halde alınan IR spektrumunda 3600-2400 cm^{-1} bölgesinde yayvan absorpsiyon bandlarının varlığı bilinmektedir (37, 40, 122). 1 numaralı konumları serbest benzimidazol türevi bileşiklerin, çeşitli metaller ile oluşturdukları komplekslerin spektrumlarında, 3600-2400 cm^{-1} yayvan pikin yerini daha keskin piklere bırakması durumunda, kompleksleşme nedeni ile tautomerinin engellenmiş olduğu düşünülür (123). Ayrıca benzimidazol halkasına ait N-H gerilimi ve N-H eğilim bandlarının spektrumda bulunması koordinasyon bağının tersiyer azot atomu üzerinden olduğunun bir kanıtıdır (69, 37, 119, 123). Literatürde, elde edilen benzimidazol türevi metal komplekslerinin çoğunda bu durumun gözlemlendiği kayıtlıdır (17).

Ligandların IR spektrumları ile benzimidazol türevlerinin metal komplekslerinin spektrumları karşılığında, 1700-1400 cm^{-1} bölgesindeki C=N, C=C gerilim, N-H eğilim bandlarında kompleksleşme nedeni ile kaymalar meydana geldiği literatürde kayıtlıdır (40, 59, 65, 115, 123).

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

1977 yılında Ghosh ve ark. (59) $[\text{PtL}_2\text{X}_2]$ (L= benzimidazol, imidazol, 2-metilbenzimidazol, X= $-\text{Cl}^-$, $-\text{Br}^-$, $-\text{NO}_2^-$, $-\text{NCS}^-$) (L= guanidobenzimidazol, X= $-\text{Cl}^-$, $-\text{Br}^-$, $-\text{NO}_2^-$, $-\text{NCS}^-$) kapalı formüllerine sahip Pt(II) komplekslerini sentezlemiştir. Bu çalışmada elde edilen komplekslerin alınan IR spektrumlarında imidazol halkası N-H ve C=N titreşim bandlarının ligandın hangi konumdan metal ile koordinasyon bağı oluşturduğunun saptanması konusunda yararlı olduğunu ve komplekslerin IR spektrumlarında 3300 cm^{-1} civarında görülen N-H gerilim bandlarının kaybolmamış olmasının, metal ile oluşan bağın, imidazol halkasının imino azotu üzerinden değil 3 numaralı konumundaki azot üzerinden olduğunu kanıtlandığını bildirilmişlerdir. 1600

cm^{-1} de gözlenen 2-metilbenzimidazol'e ait C=N gerilim bandlarının da ligandların Pt(II) komplekslerinde $20\pm 5 \text{ cm}^{-1}$ daha yüksek frekansa kaydığı gözlemlendiğini ve bunun benzimidazol halkasının tersiyer azotunun metalin bağlanma yeri olduğunun kanıtı olduğu bildirilmiştir.

1981 yılında Kukushkin ve ark. (61) ligand olarak benzimidazol veya 5,6-dimetilbenzimidazol taşıyan $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{L}_2]\text{Cl}_2$ kapalı formülüne sahip Pt(II) komplekslerini sentezlediklerini ve komplekslerin yapılarını incelediklerinde metal ile ligand arasındaki koordinasyonun 3 numaralı azot üzerinden olduğu bildirilmiştir. Aynı yıl Kukushkin ve ark. (62) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, ligand (L) olarak benzimidazol taşıyan $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ kapalı formülüne sahip kompleksi IR spektrumunda Pt-Cl'a ait 324 ve 314 cm^{-1} de iki ayrı band görülmesinin bu kompleksin *cis* yapısında, kapalı formülleri $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ ve $[\text{PtL}_2\text{Br}_2]$ olan ligand olarak 1,2-dimetilbenzimidazol veya 6-nitrobenzimidazol taşıyan komplekslerin IR spektrumunda Pt-X' e ait bu bölgede bir bandın görülmesinin *trans* yapısında olduklarının bir kanıtı olduğu bildirilmiştir.

Benzer bir çalışmada 1982 yılında Mishra (63) tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmacı, 2-(*o*-hidroksifenil)benzimidazol'ün Pt(II) kompleksini sentezlemiştir ve koordinasyonon protonunu kaybetmiş fenol grubu oksijen atomu ve imidazol halkasının tersiyer azot atomu arasında gerçekleştiği bildirilmiştir.

1983 yılında Callaghan ve ark. (65) ve 1988 yılında Mylanos ve ark. (69) ligand olarak sırasıyla L=5-nitro-2-metilbenzimidazol ve 2-(β -aminoetil)benzimidazol taşıyan $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ yapısındaki komplekslerin IR spektrumlarında Pt-Cl' a ait sırasıyla 338 , 324 cm^{-1} ve 315 , 302 cm^{-1} de iki bant görülmesinin komplekslerin *cis* yapısında olduğunun bir kanıtı olduğu bildirilmiştir.

1992 yılında Muir ve ark. (73) imidazol, tiyazol, benzoksazol gibi azot atomu taşıyan heterosiklik ligandların çeşitli metal kompleksleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Ligand olarak 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)benzimidazol, 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)-1-metilbenzimidazol, 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)-1-etilbenzimidazol, taşıyan $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ yapısında bazı kompleksler hazırlanmıştır. Komplekslerin IR spektrumları incelendiğinde, $900-600 \text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki bandların yerlerinde kaymalar olduğu bildirilmiştir. Bu bölgedeki benzimidazol parçasının halka titreşimlerine ait bandlar görülmüştür. Bu platin komplekslerinin IR spektrumunda Pt-N gerilim bandlarının aynı

bölgede bulunan diğer zayıf absorpsiyon bandları bulunması nedeni ile ayırt edilemediği ancak spektrumların çoğunda Pt-Cl gerilim bandlarının gözlemlendiği bildirilmiştir. 2-(2'-kloro-5'-nitrostiril)-1-etilbenzimidazol' ün Pt(II) komplekslerine ait IR spektrumlarında 338 ve 326 cm⁻¹ iki bant görülmesinin sentezlenen kompleksin *cis* izomeri olduğunun bir kanıtı olduğu bildirilmiştir.

1994 yılında Dodoff ve ark. (124) tarafından, [Pt(NH₃)(bah)Cl₂] (bah= Benzoik asit hidrazit), [Pt(mbah)₂X₂] (mbah= 3-Metoksibenzoik asit hidrazit) ve [Pt(NH₃)(mbah)Cl₂] (X= -Cl, -Br, -I) yapısında kompleksler sentezlemiştir. 338-322 cm⁻¹ de Pt-Cl, 244-226 cm⁻¹ de Pt-Br ve 195-183 cm⁻¹ de Pt-I gerilim bandlarının gözlemlendiği bildirilmiştir.

1996 yılında Gümüş ve ark. (14) tarafından yayınlanan bir çalışmada, 5(6) -H/ -CH₃/ -Cl süsstitüe-2-hidroksimetilbenzimidazol türevlerinin Pt(II) komplekslerinin hazırlandığı ve bu komplekslere ait IR spektrumlarında 340-330 ve 318-315 cm⁻¹ arasında Pt-Cl'a ait iki ayrı titreşim bandı görülmesinin elde edilen komplekslerin *cis* yapısında olduğunun kanıtlandığını bildirmişlerdir.

1996 yılında yayınlanan bir çalışmada Sen ve ark. (87) Pt(II)(DAPO)oksalat, Pt(II)(DAPO)oksalat.2H₂O, Pt(II)(DAPO)malonat ve Pt(II)(DAPO)malonat.H₂O sentezlemiştir. Bileşiklerin kristal yapısında taşıdıkları suyu IR ve elementel analiz verileri ile kanıtlamışlardır. Oksalat ligandı taşıyan kompleksin IR spektrumunda 3410, 3445 ve 3560 cm⁻¹ de malonat ligandı taşıyan kompleksin 3380 ve 3440 cm⁻¹ de su bantlarını tespit etmişlerdir. 1600-1700 cm⁻¹ bölgesinde N-H ve H₂O deformasyon bantları ve C=O gerilim bandının birbirine yakın olmasından dolayı, H₂O bantları ve C=O gerilim bandlarının tam olarak belirlenemediğini belirtmişlerdir.

2000 yılında Khan ve ark. (91) yayınladıkları bir çalışmada kapalı formülü [Pt(3-mepip)₂X] (X= oksalat, malonat, dimetilmalonat, tartronat ve 1,1-siklopropandikarboksilat) olan bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. Sentez edilen bileşiklerde karakteristik olarak asimetric COO⁻ gerilim bantlarının 1620-1695 cm⁻¹ de, simetric COO⁻ gerilim bantlarının 1350-1450 cm⁻¹ de, Pt-O gerilim bantlarının ise 420-470 cm⁻¹ gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

2000 yılında Kuduk-Jaworska ve ark. (90) D(+), L(-) veya DL-malat dianyonları içeren ve etilendiamin, 1-etilimidazol veya 1-propilimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan suda çözünürlükleri yüksek dikarboksilatoplatin(II) komplekslerini sentezlediklerini

bildirmişlerdir. Sentez edilen komplekslerin IR spektrumunda dikarboksilat ligandının metale bağlanmasıyla serbest karboksilik asitin 1730 cm^{-1} de gözlenen C=O gerilim bandının kaybolup, $1350\text{-}1390\text{ cm}^{-1}$ de simetrik COO^- gerilim bandının ve $1600\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ de COO^- asimetrik gerilim bandlarının gözlendiğini bildirmişlerdir.

2000 yılında yayınlanan bir çalışmada Rochon ve ark. (92) *cis*- PtA_2X (A_2 = amin, etilamin, dimetilamin, N,N-dimetiletildiamin ve N,N,N',N'-tetrametiletildiamin ve X= oksalat, malonat, n-butilmalonat, benzilmalonat ve 1,1-siklobütandikarboksilat) yapısına sahip bileşikler sentez ederek yapılarını IR, ^{195}Pt -NMR ^{13}C -NMR ve ^1H -NMR spektrumu ile aydınlatmışlardır. Sentez edilen bileşiklerin IR spektrumunda C=O gerilim bantlarının $1680\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$ de C-O gerilim bantlarının ise $1400\text{-}1360\text{ cm}^{-1}$ de gözlendiğini bildirmişlerdir. Pt-N ve Pt-O gerilim bantlarının zayıf bantlar olduğunu ve bu bantları belirlemenin zor olduğunu ve yaptıkları çalışmada bu bantları gözleyemediklerini belirtmişlerdir.

2001 yılında Wisniewski ve ark. (77) yaptıkları bir çalışmada kapalı formülü $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ olan [dikloro-di-2-(4-tiyazolil)benzimidazolplatin(II)] kompleksinin IR spektrumu ile ligandın spektrumu karşılaştırıldığında kompleksleşme ile C=N ve C=C bandlarının daha yüksek frekansa kaydığını ve piklerin yayvanlaştığını bildirmektedirler.

2002 yılında Mukhopadhyay ve ark. (93) tarafından yapılan bir çalışmada kapalı formülü *cis*- $[\text{Pt}(\text{L})_2\text{X}]$ (L= heptametenimin ve X= 1,1-siklobütan dikarboksilikasit, oksalat, malonat, metilmalonat, etilmalonat, dimetilmalonat veya dietilmalonat) olan bileşiklerinin IR spektrumunda $1600\text{-}1674\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=O gerilim ve $1347\text{-}1384\text{ cm}^{-1}$ aralığında simetrik C-O gerim bandlarının, sırasıyla $549\text{-}609$ ve $457\text{-}483\text{ cm}^{-1}$ aralığında ise Pt-N, ve Pt-O gerilim bandlarının gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

2003 yılında Gümüş ve ark. (24-26) tarafından yayınlanan üç ayrı çalışmada, 2 numaralı konumdaki alkil, süstitüe alkil, fenil, süstitüe fenil, benzil ve piridil gruplarını taşıyan bazı benzimidazol türevi ligandların Pt(II) komplekslerinin sentezlendiği bildirilmiştir. Komplekslerin IR spektrumları serbest ligandın IR spektrumu ile karşılaştırıldığında $3200\text{-}2300\text{ cm}^{-1}$ de imidazol hidrojeninin moleküler arası hidrojen bağı yapmasından dolayı yayvan bir pik halinde gözlenirken, komplekslerin N-H gerilim bandı tautomerinin engellenmesi nedeni ile 3170 cm^{-1} de

daha keskin bir band halinde ve Pt-Cl gerilim bandlarının da 337-312 cm^{-1} aralığında iki band halinde gözlemlendiğini bildirilmişlerdir.

2003 yılında Mukhopadhyay ve ark. (94) yayınladıkları bir başka çalışmada $[\text{Pt}(\text{mmap})\text{X}]$ ($\text{X}=1,1$ -siklobütandikarboksilikasit, oksalat, malonat, metilmalonat, etilmalonat veya dietilmalonat) yapısına sahip bileşiklerin sentezlendiklerini bildirmişlerdir. Sentez edilen komplekslerin IR spektrumunda 1601-1660 cm^{-1} aralığında karboksilat ligandlarının C=O gerilim bandları, 1389-1343 cm^{-1} aralığında C-O simetrik gerilim bandlarının ve sırasıyla 547-619 cm^{-1} ve 455-479 cm^{-1} aralığında ise Pt-N, ve Pt-O gerilim bandlarının gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

2004 yılında He ve ark. (78) tarafından yapılan bir çalışmada kapalı formülü $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$ olan ($\text{L}= 2$ -pridil-2-il-, 2-pridil-3-il- ve 2-pridil-4-il-benzimidazol) Pt(II) komplekslerinin IR spektrumunda N-H gerilim bandının 3165 cm^{-1} gözlenirken serbest ligandın N-H gerilim bandının 3056 cm^{-1} gözlemlendiğini bu farkın benzimidazol halkasının N-H grubu ile pridin halkasının azot atomunun hidrojen bağı yapmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir.

2005 yılında Gökçe ve ark. (27) sentezlediği kapalı formülü *cis*- $[\text{Pt}(\text{R}(-) \text{ veya } \text{S}(+)\text{-HBB})_2\text{Cl}_2]$ olan bileşiklerin IR spektumu serbest ligandın IR spektrumu ile karşılaştırıldığında kompleksleşme ile 3170 cm^{-1} de gözlenen N-H gerilim bandının taotomerinin engellenmesinden dolayı daha keskin ve daha düşük frekansta tespit etmişlerdir. 3422 cm^{-1} de gözlenen -OH'a ait gerilim bandında bir değişiklik olmadığından dolayı koordinasyonun oksijen üzerinden olmadığını belirtmektedirler.

2007 ve 2009 yıllarında Utku ve ark. (29, 32) tarafından yayınlanan çalışmalarda $\text{L}= 2$ -hidroksimetilbenzimidazol, 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol veya benimidazol taşıyıcı ligandını taşıyan Pt(II) ve Pt(IV) komplekslerini sentezlenmiştir. Taşıyıcı-ligand, Pt(II) kompleksi ve Pt(IV) komplekslerinin -NH protonuna ait gerilim bandlarının sırasıyla 3500-2300 cm^{-1} , 3230 cm^{-1} ve 3443-3650 cm^{-1} de gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Pt(II) ve Pt(IV) komplekslerinin Pt-Cl gerilim bandlarının sırasıyla 310-330 cm^{-1} ve 340-348 cm^{-1} aralığında gözlediklerini belirtmektedirler.

2008 yılında yayınlanan bir çalışmada Zhang ve ark. (96) $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)\text{X}]$ ($\text{X}=$ oksalat, malonat ve süksinat) kapalı formülüne sahip komplekslerin IR spektroskopisinde sırasıyla 1637-1699 cm^{-1} de asimetrik COO^- ve 1381-1403 cm^{-1} de

simetrik COO⁻ bandlarının ve sırasıyla 550-560 cm⁻¹ ve 440-480 cm⁻¹ aralığında Pt-O ve Pt-N bandlarının görüldüğünü bildirmişlerdir.

2009 yılında Gümüş ve ark. (31) tarafından yapılan bir diğer çalışmada taşıyıcı-ligand olarak 1-H veya -metil, 2-klorometil veya asetoksimetil veya 2-hidroksietilbenzimidazol ligandlarına sahip altı adet Pt(II) kompleksinin IR spektrumunda Pt-N ve Pt-Cl gerilim bandlarının diamine-dikloroplatin kompleksleri için karakteristik pikler olduğunu ancak Pt-N gerilim bandının halka iskeleti gerilim bandları bölgesinde kaldığı için tam olarak belirlenemediğini, Pt-Cl gerilim bandının ise ~325 cm⁻¹ civarında gözlemlendiğini belirtmektedirler.

2.4.2. ¹H-NMR Spektroskopisi

Simetrik *o*-disüstitüebenzen halkası taşıyan sistemlerin ¹H-NMR spektrumlarında aromatik protonlara ait AA'BB' tipi simetrik pikler gözlenir. *o*-Fenilendiamin ve naftalen gibi *o*-süstitüebenzen halkası taşıyan sistemlerden birisi olan benzimidazolün ¹H-NMR spektrumunda da benzen halkasının protonlarına ait AA'BB' tipi simetrik piklerin olduğu görülür (121, 125). Bu simetri, benzimidazol halkasının 2 numaralı konumundaki karbon atomundan geçen ve halkayı iki eşit parçaya bölen simetri düzleminin varlığı nedeniyle. Benzimidazolün imidazol halkası üzerindeki proton, N¹-C-N³ boyunca eşit olarak delokalize olmaktadır. Bu protonun 3 numaralı azot ile 1 numaralı azot arasındaki değişimi çok hızlı olduğu için NMR spektrumunda N-H protonuna ait sinyal oda sıcaklığında yayvan singlet halinde görülmektedir. NMR spektrumlarının alınmasında kullanılan çözücü ile döteryum değişimine uğraması gibi ortam şartlarına bağlı olarak imidazol halkasının N-H protonuna ait sinyal kaybolmaktadır. Ancak benzimidazol halkasının 2 numaralı konumunda N-H protonu ile molekül içi hidrojen bağı yapabilecek bir süstitüentin bulunması halinde bu protonun değişme hızı yavaşlamaktadır (126).

Benzimidazol halkasının aromatik protonlarına ait AA'BB' tipi simetrik pikler imidazol hidrojeninin iki azot atomu arasında hızla değişimi nedeni ile multipler halinde görülmektedir (127).

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

Benzimidazol türevi metal komplekslerinin NMR spektrumlarında gözlenen en önemli değişiklik, ligandın spektrumunda gözlenen aromatik protonlara ait piklerdeki simetrisinin kaybolmuş ve bu protonlardan bazılarının yerlerinin değişmiş olmasıdır (49, 69, 106, 124, 127-132). Bu, benzimidazol halkasının tersiyer azot atomunun metaller ile koordinasyonu sonucu tautomerinin engellenip, halka sistemindeki simetrisinin yok oluşu nedeniyledir (122).

Benzimidazol türevi bazı ligandlar su, metanol, etanol, kloroform gibi çözücüler içerisinde çözünebildikleri halde, bu ligandların çeşitli metaller ile oluşturdukları kompleksler sözü edilen çözücüler içerisinde genellikle çözünmemektedir. Ancak dimetilsülfoksit (DMSO), DMF, asetonitril gibi çözücüler içerisinde çözünebilen, hatta bu çözücülerde de çözünürlüğü olmayan bazı komplekslerin NMR spektrumlarının alınmasında bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır (110).

trans-Diklorodiamminplatin(II) $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ ve *cis* türevi sisplatinin yapılarında bulunan platin atomuna bağlı klor atomunun çözücü olarak kullanılan DMSO ile yer değiştirdiği ve yapının $[Pt(NH_3)_2((CH_3)_2SO)Cl]$ yapısına dönüştüğü ^{195}Pt NMR spektrumları ile belirlenmiştir (133). Özellikle bu değişimin *trans* türevinde beş dakika gibi kısa bir süre içerisinde olduğu bildirilmiştir. Farklı yapıda ligand içeren bazı Pt(II) ve Pd(II) kompleksleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda DMSO'nin bu etkisi belirlenmiştir (134-137).

1994 yılında Dodoff ve ark. (124) tarafından $[Pt(NH_3)(bah)Cl_2]$, $[Pt(mbah)_2X_2]$ ve $[Pt(NH_3)(mbah)Cl_2]$ (X= -Cl, -Br, -I) yapısında kompleksler sentezlenmiştir. Taze hazırlanmış 1H -NMR spektrumlarında klor taşıyan komplekslerin 10.5 ve 8.0 ppm de -NH ve -NH₂ sinyalleri tespit edilerek yapısında brom ve iyot taşıyan komplekslerde bu sinyal daha az belirgin hale gelmekte veya gözlenmemektedir. Çözelti 1 gün bekletildiğinde ise kompleksin DMSO içerisine solvolizi ile -NH, -NH₂ ve -NH₃ protonlarının kaybolduğu bildirilmiştir.

2000 yılında Kuduk-Jaworska ve ark. (90) D(+), L(-) veya DL-malat dianyonları içeren ve etilendiamin, 1-etilimidazol veya 1-propilimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan dikarboksilatoplatin(II) komplekslerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında malat ligandının -CH₂- ve -CH- protonları sırasıyla 2.51-2.85 ppm ve 2.26-4.57 ppm arasında kimyasal kaymaya uğradığını bildirmişlerdir. Bu görülen kimyasal kaymaların serbest malik asitin kimyasal kaymaları ile karşılaştırıldığında daha düşük alanda görüldüğü bildirilmektedir.

2000 yılında yayınlanan bir çalışmada Rochon ve ark. (92) *cis*-PtA₂X (A₂= amin, etilamin, dimetilamin, N,N-dimetiletilediamin ve N,N,N',N'-tetrametiletilediamin ve X= oksalat, malonat, n-butilmalonat, benzilmalonat ve 1,1-siklobütandikarboksilat) yapısına sahip bileşikleri sentezlemişlerdir. Komplekslerin D₂O içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda malonat ligandına ait -CH₂- grubunun hidrojen atomu solvan ile hızlıca yer değiştirdiği için (-CDH- veya -CD₂-) spektrumda gözlenemediği bildirilmektedir. Aynı özelliğin butilmalonat ve benzilmalonat ligandları ve bu ligandlara ait komplekslerde de görüldüğü bildirilmektedir.

2004 yılında He ve ark. (78) tarafından yapılan bir çalışmada kapalı formülü [PtL₂Cl₂] olan (L= 2-pridil-2-il-, 2-pridil-3-il- ve 2-pridil-4-il-benzimidazol) Pt(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Kompleksleşme ile serbest ligandın ¹H-NMR spektrumunda benzimidazol halkasının N-H protonu 8.73 ppm'den 9.47 ppm'e kaydığı belirtilmektedir.

2005 yılında Gökçe ve ark. (27) sentezlediği kapalı formülü *cis*-[Pt(R(-) veya S(+)-HBB)₂Cl₂] olan bileşiklerin ¹H-NMR spektrumu serbest ligandın spektrumu ile karşılaştırılmış ve piklerin daha düşük alan kaydığı ve keskinliğini kaybettiği bildirilmektedir.

2006 yılında Rochon ve ark. (95) sentezledikleri, kapalı formülü *cis*-Pt(L)₂X olan (L= NH₃, siklopentilamine, etilendiamin, 1,2-diaminpropan, N,N-dimetiletilediamin ve 1,2-diaminosikloheksan, X= malonat, butilmalonat ve benzilmalonat) bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumunda, malonat ligandlarının -CH₂- veya -CH-gruplarının protonları döteryum ile yer değiştirdiğinden sıklıkla çok zayıf bir pik olarak gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

2007 ve 2009 yıllarında Utku ve ark. (29, 32) tarafından yayınlanan bir çalışmada [PtL₂Cl₂], [PtL₂I₂], [PtL₂Cl₄], [PtL₂Cl₂(OH)₂] ve [PtL₂Cl₂(OCOCH₃)₂]

kapalı formülüne sahip (L= 2-hidroksimetilbenzimidazol, 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol veya benzimidazol) bileşiklerin sentezini yaptıklarını bildirmişlerdir. Kompleksleşme ile ligandın N-H protonunun asit karakterinin arttığı ve piklerin düşük alana kaydığı bildirilmektedir.

2009 yılında Gümüş ve ark. (31) tarafından yapılan bir diğer çalışmada taşıyıcı-ligand olarak 1-H veya -metil, 2-klorometil veya asetoksimetil veya 2-hidroksietilbenzimidazol ligandlarına sahip altı adet Pt(II) kompleksinin ¹H-NMR spektrumunda imidazol halkasının N¹-H sinyalinin ligand ile karşılaştırıldığında kompleksin N¹-H protonunun asit karakterinin arttığı için daha düşük alana kaydığı belirtilmektedir.

2.5. Benzimidazol Türevi Platin(II) Komplekslerinin Aktiviteleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

cis-Diammindikloroplatin(II) 1965 yılında Rosenberg ve ark. (2) tarafından güçlü antikanserojen etkili olduğunun belirlenip, 1978 yılında klinikte kullanılmaya başlanmasından sonra birçok platin kompleksi sentezlenmiştir ve antitümör aktiviteleri üzerinde çalışılmıştır (3, 5).

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

1983 yılında Domnia ve ark. (66) aralarında imidazol, benzimidazol, pirol ve triazolün bulunduğu bazı 1-vinilazollerin 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 vinilazollerin 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. (65) 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. Çalışmacılar, platin kompleksleri dışında diğer komplekslerin su ile bozunduğunu ve bu nedenle klinikte yararlı, metal içeren heterosiklik bileşiklerin yapısında platin taşıyanların seçiminin uygun olacağını vurgulanmıştır.

1987 yılında Coni ve ark. (68) tarafından yayınlanan bir çalışmada, aralarında 2-(4'-metil-2'-piridil)benzimidazolün de olduğu bazı ligandları kullanarak bu bileşiklerin Pt(II) ve Pd(II) komplekslerinin sentezlendiğini ve sentezlenen Pt(II) komplekslerin tümünün *L-1212 lösemi* hücrelerine karşı aktif olmadığı bildirilmiştir.

1988 yılında Mylanos ve ark. (69) tarafından yayınlanan bir çalışmada, 2-aminoetilbenzimidazol, 2-(β -aminoetil)benzimidazol ve 2-(α -aminoetil)benzimidazol Pt(II) ve Pd(II) kompleksleri hazırlanmıştır. Elde edilen bu kompleksler üzerinde *in vitro* ve *in vivo* antitümör aktivite çalışması yapılmıştır. *In vitro* çalışmalarda, *Mel-745*, *K-562 lösemi*, *Kolon-205*, *IMP-32* ve *SK-N-SH*, *in vivo* çalışmada *L-1210 lösemi* hücreleri kullanılmıştır. Elde edilen komplekslerin hiçbirisinin, *MEL-745* ve *K-562* hücrelerine karşı hücre gelişimini inhibe edici etkisinin olmadığı, sadece *IMP-32* ve *Kolon-205* hücrelerine karşı orta derecede sitotoksik etkileri olduğu belirtilmiştir. *In vivo* çalışmada ise, % T/C değerinin 125 olması durumunda farelerin ömrünün % 25 oranında arttığı belirtilmiştir. Elde edilen kompleksler arasında $[2-(\alpha\text{-aminoetil)benzimidazolPtCl}_2]$ kompleksi için bu değer 121 bulunmuştur. Aynı ligandın Pd(II) kompleksi için değer 97 olarak belirtilmiştir.

1996 yılında Gümüş ve ark. (24) taşıyıcı-ligand olarak 2-hidroksimetil benzimidazol (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 tanındığı saptanmıştır (33). Elde edilen sonuç, bu bileşiklerin antitümör etkili olduklarını ve DNA ile etkileşimlerinin sisplatin benzeri olduğu saptanmıştır.

2000 yılında Tallen ve ark. (75) yayınladıkları bir çalışmada, $[PtLCl_2]$ (L= 2-(2'-piridil), 2-(2'-piridil)-5,6-dimetil, 2-(2'-pirazil)-5,6-dimetilbenzimidazol) kapalı formülüne sahip Pt(II) komplekslerinin sentezlediği ve bu komplekslerin sitotoksik etkilerinin sekiz adet insan beyin tümör hücresine (*T98G*, *U521*, *A172*, *SNB-19*, *U87-MG*, *Hs683*, *CCF-SYYG1*, *TE671*) ve bir adet insan fibroblast hücresine (*Hs68*) karşı denendiği bildirilmiştir. Çalışmanın amacının, komplekslerin hidrofobik ve steril özellikleri ile aktiviteleri arasındaki ilişkiyi irdelemek olduğu belirtilmiştir. Çalışmada tüm bileşikler sitotoksik bulunmuştur. İncelenen bileşikler arasında hidrofobik özelliği en fazla ve sterik olarak en hacimli ligandı taşıyan $[Pt(2-(2'-piridil)-5,6-dimetilbenzimidazol)Cl_2]$ yapısındaki kompleksin, kullanılan tüm beyin tümör hücrelerinde en yüksek sitotoksik etki değeri gösterdiği bildirilmiştir.

2003 yılında Gümüş ve ark. (25) tarafından yayınlanan bir çalışmada, kapalı formülleri $[PtL_2Cl_2] \cdot (H_2O)_n$ (L= 2-fenilbenzimidazol n= 1 ve L= 5(6)-metil-2-fenilbenzimidazol n= 3) ve $[PtLCl_2] \cdot (H_2O)_n$ (L= 5(6)-H/ veya -metil-2-(2'-piridil)benzimidazol n= 1 ve L= 5(6)-H/ veya -metil-2-merkaptometilbenzimidazol n= 0) olan kompleksler sentezlenip, elde edilen bileşiklerin mutajenik aktiviteleri Ames testi ile incelenmiştir. 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 karşılaştırılmalı 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 μ M konsantrasyonda sisplatin kadar veya biraz daha aktif olduğu saptanmıştır.

Aynı çalışmacılar 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmada, 2 numaralı konumlarında *p*-metoksifenil, *p*-metoksi veya klorobenzil, fenoksimetil 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 (24).

Aynı çalışmacıların 2003 yılında yayınladıkları başka bir çalışmada ise, 2-H veya -metil veya -aminometil veya 1,2-dimetilbenzimidazol türevi ligandları taşıyan dört adet Pt(II) kompleksinin mutajenik etkileri ve insan MCF-7 tümör hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksik etkileri araştırmışlardır (26). 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 karşıda mutajenik aktivitelerinin olmadığı belirlenmiştir. Bu bileşiklerin MCF-7 tümör hücrelerine karşı sisplatinin, 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.

2005 yılında Gökçe ve ark. (27) 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. (29) tarafından yayımlanan bir çalışmada [PtL₂Cl₂], [PtL₂I₂], [PtL₂Cl₄] ve [PtL₂Cl₂(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.

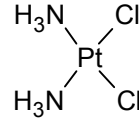
2007 yılında Utku ve ark. (30) tarafından yayınlanan bir çalışmada 2-hidroksimetilbenzimidazol veya 5(6)-kloro-2-hidroksimetilbenzimidazol ligandlarından birisini taşıyan iki adet Pt(II) ve dört adet Pt(IV) kompleksinin *in vitro* sitotoksik etkileri *Hep-2* hücre hattına karşı test edilmiştir. Genel olarak bileşikler karboplatininden daha aktif ve sisplatinden ile karşılaştırılabilir sitotoksik etki gösterdikleri bildirilmiştir.

2009 yılında Gümüş ve ark. (31) tarafından yapılan bir diğer çalışmada taşıyıcı-ligand olarak 1-H veya -metil, 2-kloromeril, 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 BamH1 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.

2009 yılında Utku ve ark. (32) 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 BamH1 enzimi ile kesim çalışması yaptıklarını bildirmişlerdir. Sentez edilen komplekslerden -Cl ayrılan ligandı taşıyan kompleks hariç diğerlerinin *MCF-7* ve *Hela* hücre hatlarına karşı sisplatinden ve karboplatininden daha az aktif bulunduğu, -Cl ve -OH ayrılan ligandı taşıyan komplekslerin ise *Hep-2* hücre hattına karşı ise sisplatinden ve karboplatininden daha aktif bulunduğu bildirilmiştir.

2.6. Sisplatin Türevi Platin(II) Komplekslerinin Etki Mekanizması

Rosenberg ve ark. (2) tarafından 1965 yılında yapılan bir çalışmada, elektriksel alanın yaşayan hücreler üzerindeki etkisini incelemek amacıyla periyodik sistemin VIIIIB grubu geçiş metallerinin, *Escherichia coli*' nin hücre gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmış ve platin elektrotta oluşan maddenin yapısının *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] olduğu ve *E. coli*' nin hücre bölünmesini inhibe ettiği saptanmıştır. 1971 yılında ise sisplatinin klinik denemeleri yapılmış, 1978 yılında ovaryum ve testis kanserlerine karşı etkili bir kemoterapötik ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır (3, 5).



Sisplatin

Günümüzde sisplatin, testis ve ovaryum kanserleri başta olmak üzere ağız boşluğu ve yutak, akciğer, serviks, lenf bezi, kemik, cilt, mesane, beyin ve böbrek kanserlerinde kullanılmakla beraber, özellikle testis kanserinin tedavisinde etoposid ve bleomisin ile birlikte kullanıldığı zaman % 80–99 oranında iyileşme sağlamaktayken, ovaryum kanserli hastaların tedavisinin başlangıcında % 70 oranında cevap alınmaktadır (5). Ancak ovaryum kanserli hastaların % 80-85' inde hastalık yeniden nüksetmekte ve sisplatin ile yapılan tekrar tedavide rezistans gelişmektedir (138, 139). Sisplatinin ciddi toksik yan etkilerinin olması ve bazı hücrelerin sisplatine karşı doğal rezistansa sahip olması, bazı hücrelerde de ilk kullanımın ardından rezistans gelişmesi antitümör bileşik olarak etkinliğini sınırlamaktadır (140, 141).

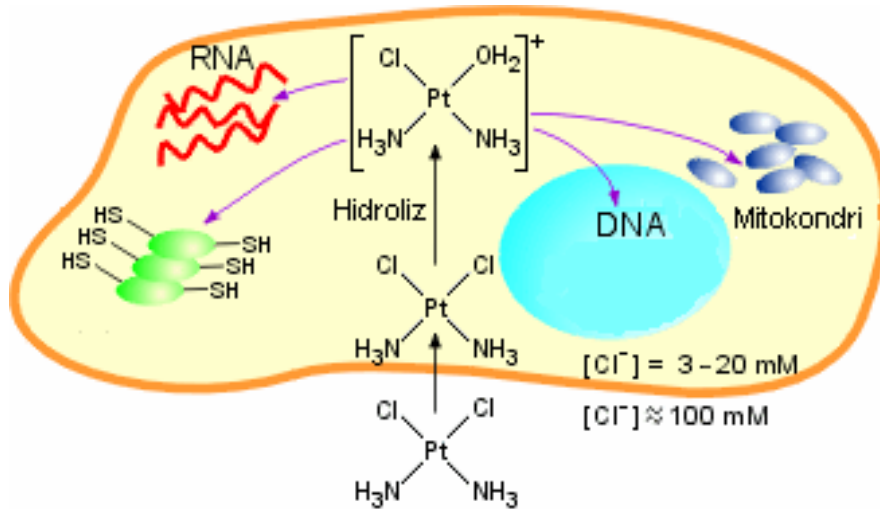
Bu nedenlerle, üzerinde araştırma yapılan yeni bileşiklerin, sisplatine karşı rezistans gelişen tümörlere etkili olması, sisplatinin gösterdiği nefrotoksisite, kemik iliği

depresyonu, mide bulantısı, kusma, periferik nöropati, sağırılık, ani nöbetler ve körlük gibi toksik yan etkileri göstermemesi amaçlanmıştır (141, 142).

2.6.1. Sisplatin Türevi Platin Komplekslerinin Biyolojik Hedefleri

Sisplatin ve diğer platin taşıyan ilaçlar DNA'ya bağlanan ilaçlar olarak sınıflandırılır ve bu ilaçların tümünün terapötik etkinliği DNA'ya bağlanma yeteneğine bağlıdır. Sisplatinin DNA'ya bağlanması ile transkripsiyon ve replikasyon mekanizmalarının engellenmesi sonucu kanser hücresinin öldüğü görüşü hakimdir (143, 144).

Platin bazlı antitümör ilaçlar, enjeksiyon, infüzyon veya ağız yolu ile organizmaya alındıktan sonra hücre duvarını aktif veya pasif difüzyonla geçer. Bu geçiş sırasında oldukça düşük hızla hidroliz başlar. Hidrolizi, nükleofil bölgeleri içeren DNA, RNA, proteinler, membran fosfolipidleri ve tiyol içeren moleküller ve diğer muhtemel hedeflere bağlanma izler (Şekil 2.1.) (145, 146). Ana hedef DNA olsa da hedef olmak için yarışan pek çok iyon ve molekül bulunmaktadır. Bu iyonlara örnek olarak, Cl^- , $(\text{HPO}_4)^{2-}$, OH^- , moleküllere örnek olarak ise H_2O , aminoasitler, peptidler, polifosfatlar histamin, metionin, sistein, glutatyon, metallothionein ve adenzintrifosfat verilebilir (147, 148).

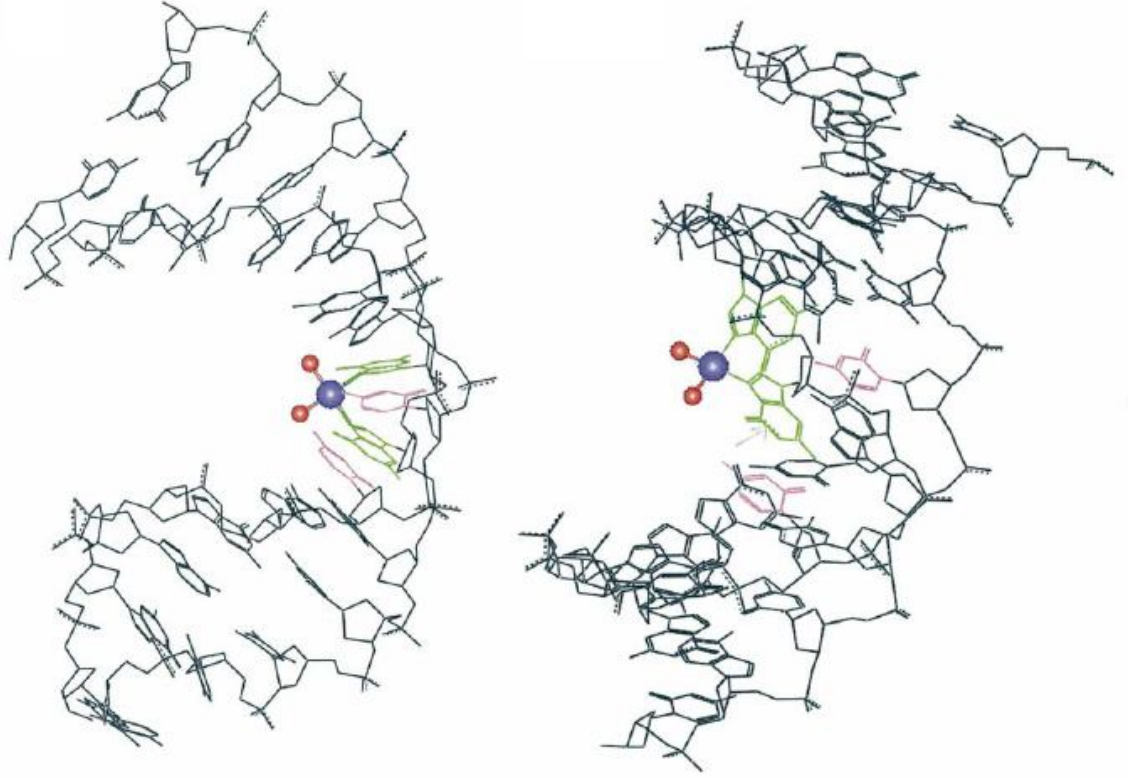


Şekil 2.1. Sisplatin türevi Pt(II) komplekslerinin hücre içine girişi ve nükleofilik bölgelere bağlanması

Sisplatin sadece intravenöz olarak kullanılmaktadır. Hücre dışı klorür konsantrasyonu $\cong 100$ mM olduğu için nötral molekül olarak hücre yüzeyine ulaşır. Hücre içerisine giriş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak hücre zarlarında bulunan fosfotidil 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. Hücreye girişinden sonra, hücre içi klorür konsantrasyonu $\cong 4$ mM olduğu için hidrolize uğrar, bir veya iki klor atomunun yerini su molekülleri alarak $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$ katyonu ve $[\text{PtCl}(\text{OH})(\text{NH}_3)_2]$ deprotone formu oluşur (149, 150). Oluşan bu katyondaki su molekülü klorür iyonundan daha iyi ayrılabilen bir grup olduğundan $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$ DNA ile kovalent bağ yaptığı ve bu bağlanma ile DNA'nın bölünmesine engel olduğu düşünülmektedir (151, 152).

DNA, negatif yüklü fosfat zincirleri taşır. Bu nedenle pozitif yüklü platin atomları ve amin grubunun N-H parçaları arasında elektrostatik bir etkileşim olabilir. Bu etkileşim platin bazlı ilaçların hedef olarak neden DNA'yı proteine tercih ettiklerini açıklamaktadır (147).

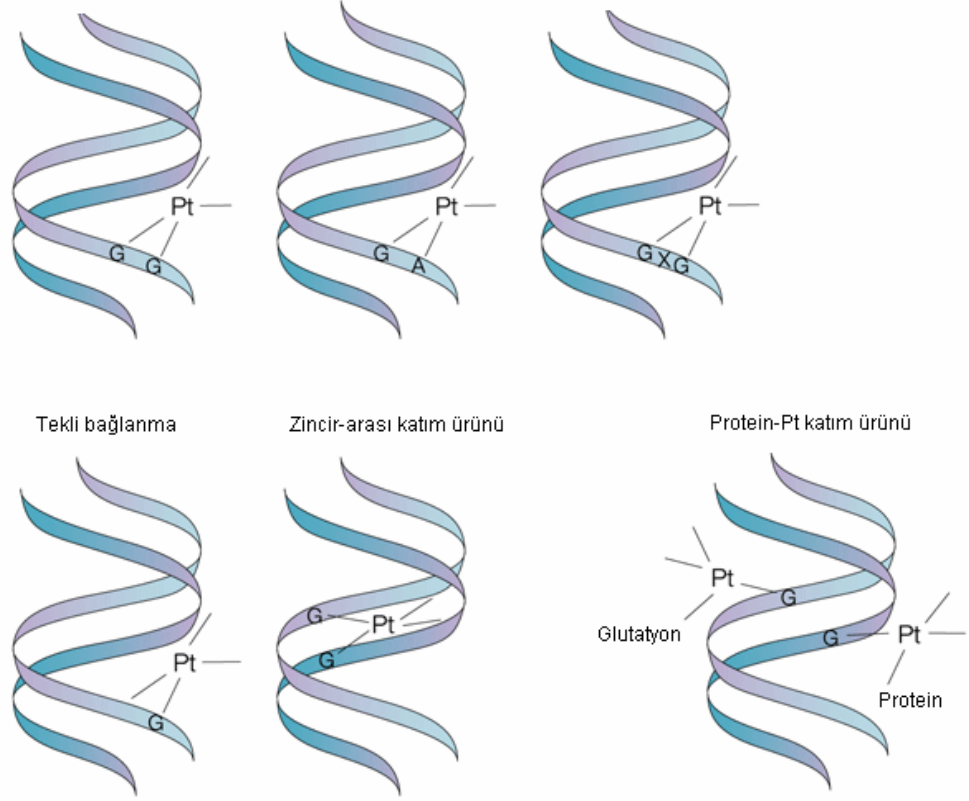
Sisplatin, dört nükleik asit kalıntısından tercihen guanin ile birleşmekte ve guaninin birçok olası potansiyel bölgesinden sadece birkaçına seçici olarak bağlanmaktadır. Önceleri guaninin 6 numaralı oksijen atomuna bağlanmanın antitümör mekanizma ile ilgili olduğu düşünülmüştür (144, 153). Daha sonra bu düşüncenin yerini guaninin 7 numaralı azot atomunun asıl önemli bölge oluşu almıştır. Daha ileri çalışmalar sisplatinin pürin bazlarından adenin ve guanine, özellikle de guaninin 7 numaralı azot atomuna, pirimidin bazlarından timin ve sitozinin 3 numaralı azot atomuna bağlandığını göstermiştir (Şekil 2.2.) (154-156).



Şekil 2.2. Sisplatin ve iki adet guanin bazının 1,2-d(GpG) ve 1,3-d(GpG) katım ürünü

X-ışını kristalografisi ve diğer spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalar, sisplatin-DNA katım ürünlerinin % 90'ının 1,2-zincir-içi çapraz bağlantı şeklinde olduğunu göstermiştir. Zincir-içi çapraz bağlantının % 65' i komşu iki guanin-N7 atomuyla; % 25' i komşu guanin-N7 ve adenin-N7 atomları aracılığı ile oluşur. Zincir-içi çapraz bağlantıların oluşma oranındaki fazlalık iki guanin-N7 atomu arasındaki mesafenin kısalığındandır. Diğer katım ürünleri, zincir-arası çapraz bağlantılar, monofonksiyonel katım ürünü ve 1,3-zincir içi çapraz bağlantı olarak sayılabilir (Şekil 2.3.) (156, 157).

1,2-GG-zincir-içi katım ürünü 1,2-GA-zincir-içi katım ürünü 1,3-GG-zincir-içi katım ürünü

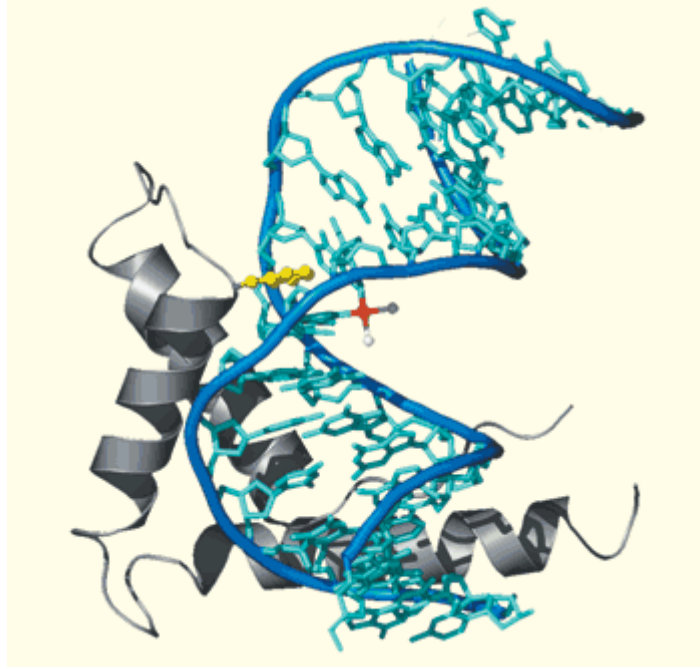


Şekil 2.3. Sisplatin DNA katım ürünleri

Bağlantıların tipi, ilacın sitotoksitesiyle ilgilidir. Hangi tip bağlantının sisplatin sitotoksitesi üzerinde etkili olduğu tam olarak anlaşılamamasına rağmen, ana katkının 1,2-zincir-içi katım ürününe ait olduğu düşünülmektedir (155). Çapraz bağlanmaların sonucunda hücrenin kendi ölümüne nasıl karar verdiği tam olarak bilinmemektedir. Buna rağmen sisplatin hasarlı DNA hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda, hücre siklusu engellenmekte, G2 fazında tamir proteinleri durdurulmakta ve bunun sonucunda yetersiz tamir olmakta ve hücre apoptozis mekanizmaları ile öldürücü mitozisi başlatmaktadır (158).

Sisplatin bağlanımı, sentetik çift sarmallı dodekamer model üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada, DNA üzerinde 8-12 baz çiftini içeren oligonükleotit yapısında sarmal yapısının bükülmesi, gevşemesi ve kısalması gibi biçim bozuklukları yaratarak, bağlantı bölgesinden 40-50° lik bir bükülmeye neden olur (3, 159). Başlangıçta, çift sarmalın genel yapısı bozulmamış olmasına rağmen, meydana gelen

biçim bozukluğu, platinin DNA'ya bağlandığı bölgede şeker-fosfat omurgasında ve daha sonra genel yapıda konformasyon değişikliklerine yol açmaktadır. DNA yapısında oluşan konformasyonel değişiklikler sterik zorlamaları arttıracığından sarmal stabilitesinde kayba neden olur (Şekil 2.4) (11).



Şekil 2.4. Sisplatin bağlanımının DNA yapısında neden olduğu bükülme ve gevşemeler

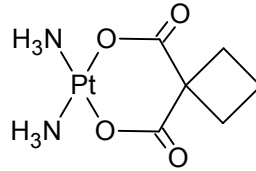
Replikasyon, DNA çift sarmal yapısının kromatinden çözülmesini, çift sarmal yapılarının ayrılmasını ve orijinal zincirlerin kalıp olarak kullanılmasıyla yeni DNA yapısının sentezlenmesini içerir. Pt-DNA katım ürününün varlığı DNA yapısının düzenini değiştirir, böylece DNA sentezi için önemli bir enzim olan DNA polimeraz için bağlanma bölgesi de değişikliğe uğramış olur (160). Meydana gelen değişiklik, bu özel bölgenin polimerizasyonu için gerekli olan proteinin konformasyonel dönüşümünü yavaşlatır ve sonuç olarak sıradaki doğru nükleotidin bağlanmasını etkiler. Sisplatin ve benzeri ilaçların antitümör etkileri büyük ölçüde bu nedene bağlanmaktadır (161).

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

bağlanma bölgeleridir (147, 162). Sisplatinin özel olmayan toksik yan etkilerinin nedeni DNA dışındaki hedeflere özellikle proteinlere bağlanarak enzimatik fonksiyonları bloke etmesidir. Sağlıklı hücrelerin de ölümüne yol açarak, geçici saç kaybı, kusma ve bulantı gibi toksik yan etkilerin görülmesine neden olur (163).

2.7. Yeni Platin Bileşiklerinin Geliştirilmesi

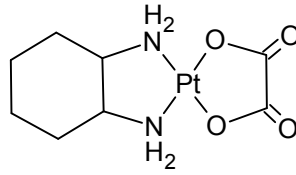
İkinci kuşak platin bileşiklerinden karboplatin, 1980 yılından sonra tüm dünyada klinikte kullanılmaya başlanmıştır (164). Karboplatin, sisplatin yapısındaki klor atomlarının yerine 1,1-siklobutandikarboksilat yapısının geçmesi ile oluşmuş Pt(II) kompleksi bir bileşiktir. Karboplatinin taşıdığı ayrılabilen karboksilat gurubunun, hücre içindeki su molekülleri ile yer değiştirebilme hızının sisplatin yapısındaki klorların su molekülleri ile yer değiştirebilme hızı ile karşılaştırıldığında, iki kez daha düşük olması, karboplatinin kelat yapısından kaynaklandığına bağlanmıştır. Kelat halkası taşıyan yapıların, taşımayan halkalar ile karşılaştırıldığında daha dayanıklı oldukları görülmektedir. Ayrıca karboksilat ligandı karboplatinin sudaki çözünürlüğünü artırmaktadır. Karboplatin, sisplatin kadar aktif olmamakla beraber, sisplatinden daha az toksiktir ve daha iyi tolere edilmektedir (165, 166). Örneğin, sisplatine karşı çapraz-rezistans gelişmiş ovaryum kanserli hastalarda tedavi karboplatin ile yapılmaktadır. Sudaki çözünürlükleri ve dayanıklılıkları yüksek, klinik kullanıma aday platin komplekslerinin büyük çoğunluğu karboksilat ligandı içermektedir.



Karboplatin

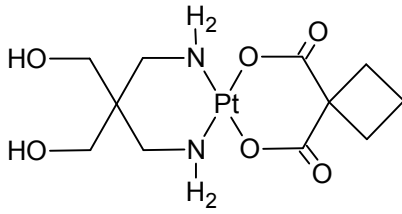
Klinikte test edilen diğer karboksilat ligandı içeren platin türevi antitümör etkiye sahip ilaçlara örnek olarak oksaliplatin, zeniplatin, enloplatin, sikloplatin, heptaplatin (SKI-2053R) ve glikolat ligandı içeren nedaplatin, ve lobaplatin verilebilir (164).

Diaminosikloheksan ligandı taşıyan oksaliplatin, kolorektal kanser tedavisi için klinikte kullanılan bir platin bileşimidir (167). Sisplatine karşı meydana gelen rezistans oksaliplatine karşı oluşmamaktadır. Yan etki olarak çok az nefrotoksisiteye neden olmaktadır. Oksaliplatinin kesin sitotoksik mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Ancak moleküler modelleme çalışmaları DNA yapısına ayrılmayan diaminosikloheksan ligandı ile bağlandığını ve bu yapının sitotoksik etkiden sorumlu olduğunu göstermektedir (168).

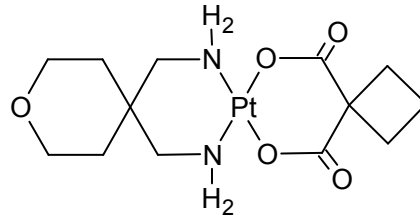


Oksaliplatin

Zeniplatin ve enloplatin Faz II çalışmaları sırasında nefrotoksisiteye neden oldukları ve sisplatinden daha düşük aktiviteye sahip oldukları için faz III çalışmaları başlatılamamıştır (164, 169).

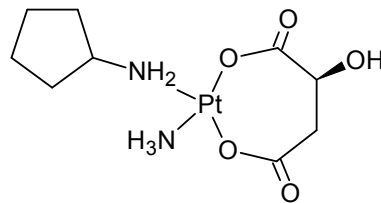


Zeniplatin



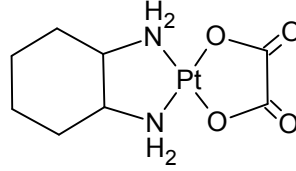
Enloplatin

Sikloplatam Faz II çalışmalarında kemik iliği depresyon yapıcı etkisi görülmüş ancak nefrotoksik ve nörotoksik etkiler gözlenmemiştir. Sikloplatam, sisplatinin etkili olduğu kanser hücrelerinde ve bazı diğer kanser modellerinde etkili bulunmuştur. Bileşimin faz çalışmaları devam etmektedir (164, 170).



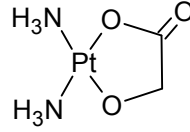
Sikloplatam

Heptaplatin (SKI 2053R) ilerlemiş gastrik kanser tedavisinde 5-florourasil ile kombine olarak Güney Kore’de kullanılmaktadır. Bileşiğin nefrotoksik etkisi sispaltinden daha az bulunmuştur ancak kemik iliği depresyonu en önemli toksik etkisidir (164, 170).



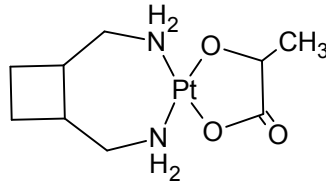
Heptaplatin (SKI 2053R)

Nedaplatin, Japonya’ da geliştirilmiş klinikte kullanılmaya başlayan glikolat ligandı içeren yeni bir platin bileşiğidir (171). Akciğer, baş ve boyun, uterus ve özefagus kanserinin tedavisinde sispaltin kadar etkili ve nefrotoksitesisi daha az görülmektedir.



Nedaplatin

Lobaplatin, suda çözünür bir platin kompleksidir. Çin’de kullanılmaktadır. Bu ilacın avantajı, sispaltine karşı görülen rezistansın oluşmamasıdır (164, 172).



Lobaplatin

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 ve çözücü olarak 2-fenilbenzimidazol, potasyum tetrakloroplatinat, potasyum iyodür, oksalik asit, malonik asit, gümüş nitrat, 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. Dikarboksilli Asitlerin Gümüş Tuzlarının Sentezi

5 mmol uygun dikarboksilli asitin üzerine 10 mmol gümüş nitrat ve 10 mL 1 N NaOH ilave edilerek 24 saat oda ısısında magnetik karıştırıcıla ısıtıcıda karıştırılması ile sentezlendi. Süre sonunda çökelek süzüldü ve su ile yıkandı. Vakum etüvünde kurutuldu.

3.1.2.2. 2-Fenilbenzimidazol Taşıyıcı-ligandı Taşıyan Platin(II) Komplekslerinin Genel Sentez Yöntemi (Kompleks 1-4)

3.1.2.2.1. *cis*-[Dikloro-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)].1.5 H₂O (Kompleks No: 1 (25))

4.80 mmol 2-fenilbenzimidazol 15 mL etanolde çözüldü. Daha sonra etanolde çözünürlüğü olmayan potasyumtetrakloroplatinatın çökmesini önlemek için taşıyıcı-ligandın etanoldeki çözeltisine 5 mL su ilave edildi. 2.40 mmol potasyumtetrakloroplatinat berrak bir çözelti elde edilebilecek kadar az miktarda suda çözüldü ve taşıyıcı-ligand çözeltisi üzerine 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 7 gün magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Bu süre içinde reaksiyon ortamının pH'sı kontrol edildi ve 0.1 M sodyum bikarbonat çözeltisi ile pH 8'e ayarlandı. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı ve oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Bu çökelek sırayla su, etanol ve eter ile yıkanarak temizlenip vakum etüvünde kurutuldu. İTK çalışmalarında hazır plaklar, kloroform:metanol (80:20) solvan sisteminde sürüklendi, lekelerin belirlenmesinde UV ışığı, metalik iyot ve dragendorff belirteci kullanıldı.

3.1.2.2.2. *cis*-[Diiyodo-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)] (Kompleks No: 2)

9.60 mmol potasyum iyodür ve 2.40 mmol potasyumtetrakloroplatinatın 60°C'lik su banyosunda yirmi dakika ısıtılması ile elde edilen potasyumtetraiyodür bileşiği üzerine 4.80 mmol 2-fenilbenzimidazol 30 dakikada ilave edildi. Reaksiyon karışımı ilk 1-2 saat oda ısısında, daha sonra su banyosu içinde 50-60 °C'ye kadar ısıtılarak 3 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 temizlenip vakum etüvünde kurutuldu. İTK çalışmalarında hazır plaklar,

kloroform:metanol (80:20) solvan sisteminde sürüklendi, lekelerin belirlenmesinde UV ışığı, metalik iyot ve dragendorff belirteci kullanıldı.

3.1.2.2.3. Dikarboksilat Ligandı Taşıyan Pt(II) Komplekslerin Genel Sentez Yöntemi (Kompleks No: 3, 4)

0.2 mmol *cis*-[dikloro-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)]'in sudaki süspansiyonu üzerine üzerine 0.2 mmol uygun dikarboksilli asitin gümüş tuzu ilave edilerek 45°C lik su banyosu içinde 10-12 gün magnetik karıştırıcılı ısıtıcı üzerinde ısıtılıp karıştırıldı. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra reaksiyon ortamında çöken AgCl süzülerek ayrıldı. Süzüntü yoğunlaştırıldıktan sonra elde edilen bakiye su ile yıkanarak 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 (90:10)

Diklorometan : 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 bileşiklerin elementel analizleri (C, H, N), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Leco-932 Elementel Analiz Tayin Cihazı kullanılarak yapıldı. Sentezlenen komplekslerden **Kompleks 1**'in kristal yapısındaki su miktarı elementel analiz verisinden yararlanılarak hesaplandı.

3.2.4. Spektroskopik Kontroller

3.2.4.1. IR Spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları Varian 1000 FT-IR 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-d₆ 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.

3.2.5. Mikrobiyolojik Çalışmalar

Bu çalışmada sentezlenen **Kompleks 1-4** ve taşıyıcı-ligand olarak kullanılan 2-fenilbenzimidazol'ün *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelendi.

Antibakteriyel ve antifungal aktivite tayinlerine yönelik çalışmalarda 3 yöntem kullanılmaktadır (173).

- Disk difüzyon yöntemi
- Agar dilüsyon yöntemi
- Broth dilüsyon yöntemi

Disk difüzyon yöntemi, antimikrobiyal etkisi saptanacak bileşiğin mikroorganizma ile inokule katı besiyerine difüzyonu sonucunda, difüzyon alanında üremenin önlenmesi şeklinde gözlenen inhibisyon zonlarının ölçülmesi esasına dayanır. Antimikrobiyal etkinin şiddeti inhibisyon zonunun büyüklüğü ile belirlenir.

Agar dilüsyon yönteminde antimikrobiyal aktivitesi tayin edilecek bileşikler agar içine konmaktadır. Her plakta bu bileşiğin farklı konsantrasyonları bulunur. Bakteri agar yüzeyine inoküle edilir. Bakterilerin ekildiği noktalar tamamen kuruyana kadar plaklar oda ısısında bekletilir. Daha sonra plaklar ters çevrilerek 35°C de 16-20 saat inkube edilir.

Bakterilere karşı antibakteriyel bir ajanın *in vitro* aktivitesi kantitatif olarak Broth ve Agar dilüsyon testleri ile ölçülebilir. Bu testlerde bileşiklerin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları (MİK) saptanmaktadır. MİK, hiçbir üremenin (bulanıklığın) görülmediği, mikroorganizmanın üremesini engelleyen en düşük madde konsantrasyonu olarak bilinmektedir.

3.2.5.1 Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları

3.2.5.1.1. Materyal

Bu çalışmada sentezlenen **Kompleks 1-4** ve taşıyıcı-ligand olarak kullanılan 2-fenilbenzimidazol'ün *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkileri “Makrodilüsyon Broth Yöntemi” kullanılarak MİK değerleri µM cinsinden hesaplandı.

Mikroorganizmalar: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25813)

Pseudomonas aeruginosa (ATCC 25853)

Escherichia coli (ATCC 25923)

Enterococcus faecalis (Klinik izolat)

Bacillus substilis (ATCC 6633)

Klebsiella pneumonia (Klinik izolat)

Candida glabrata (ATCC 4322)

Candida parapsilosis (Klinik izolat)

Standart Madde: Ampisilin.3H₂O

Flukonazol nitrat

Antibakteriyel ve antifungal aktivite tayininde kullanılan mikroorganizmalar üniversitemiz Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ından temin edilmiş ve antimikrobiyal aktivite testleri aynı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. M. Sami SERİN ve Arş Gör. Dr. Aylin DÖĞEN tarafından yapılmıştır.

Besiyeri olarak Mueller-Hinton Agar Besiyeri (MHB, Difco) kullanıldı. Besiyeri 40 g tartılıp 1000 mL soğuk distile su eklendi ve su banyosunda eritildi. pH= 6.8 olacak şekilde ayarlandıktan sonra otoklavda 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi. 45-50 °C'ye soğutulurken % 5 olacak şekilde defibrine kan ilave edildi ve petrilere dökülerek katılaştırıldı.

Bakteri ve mantar süspansiyonları 0.5 McFarland standardına uygun olarak hazırlandı (174).

3.2.5.1.2. Yöntem

Antibakteriyel ve antifungal aktivite tayini için “Makrodilüsyon Broth Yöntemi” kullanıldı (175). **Kompleks 1-4**, taşıyıcı-ligand 2-fenilbenzimidazol ve standart maddeler ampisilin.3H₂O ve flukonazol nitrat bileşiklerinin 500 µg/mL olacak şekilde stok çözeltisi hazırlandı. Stok çözelti konsantrasyonu 500 µg/ml olacak şekilde hazırlanırken bileşikler en fazla %5 DMF’de çözülüp MHB ile gerekli hacme tamamlandı.

Daha sonra bu stok çözülden dilüsyon yapılarak 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95, ve 0.97 µg/mL konsantrasyonlarda aktivitesi tayin edilecek bileşiklerin çözeltileri hazırlandı. Diğer taraftan mikroorganizmaların 5 mL steril serum fizyolojik içinde McFarland 0.5’e göre hazırlanan süspansiyonlarından hareketle MHB’de 1×10^6 CFU/mL olacak şekilde dilüsyonları yapıldı. Hazırlanan **Kompleks 1-4**, 2-fenilbenzimidazol ve standart maddeleri dilüsyon serisinin her tüpüne 1’er mL mikroorganizma süspansiyonu eklendi. 37 °C’de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda üremenin görülmediği son tüpteki madde miktarı MİK olarak belirlendi (174, 176, 177). Standart bileşiklerin, **Kompleks 1-4** ve taşıyıcı-ligandın MİK değerleri µM cinsinden hesaplanıp değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1 2-Fenilbenzimidazol

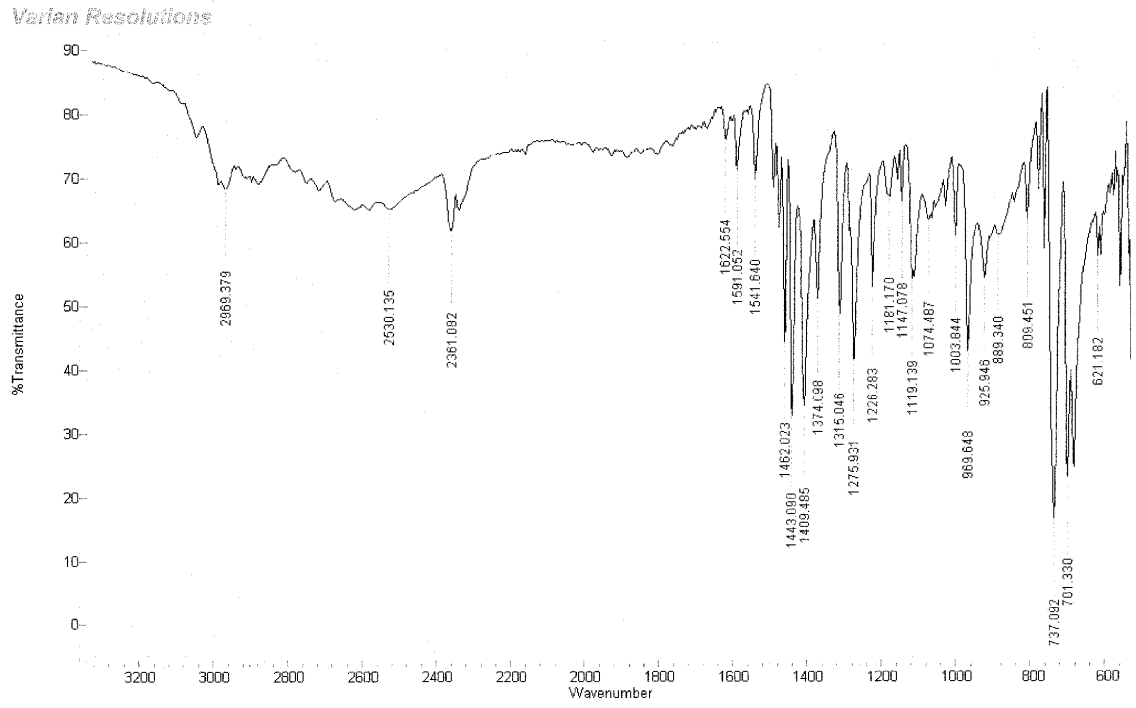
Bu çalışmada sentez edilen **Kompleks 1-4**'ün yapısında taşıyıcı-ligand olarak bulunan 2-fenilbenzimidazol Aldrich firmasından temin edilmiştir. Komplekslerin yapısının belirlenmesi için sentezlenen kompleksler ile aynı şartlarda IR ve ¹H-NMR spektrumları alınmıştır.

IR spektrumu (KBr) cm⁻¹,

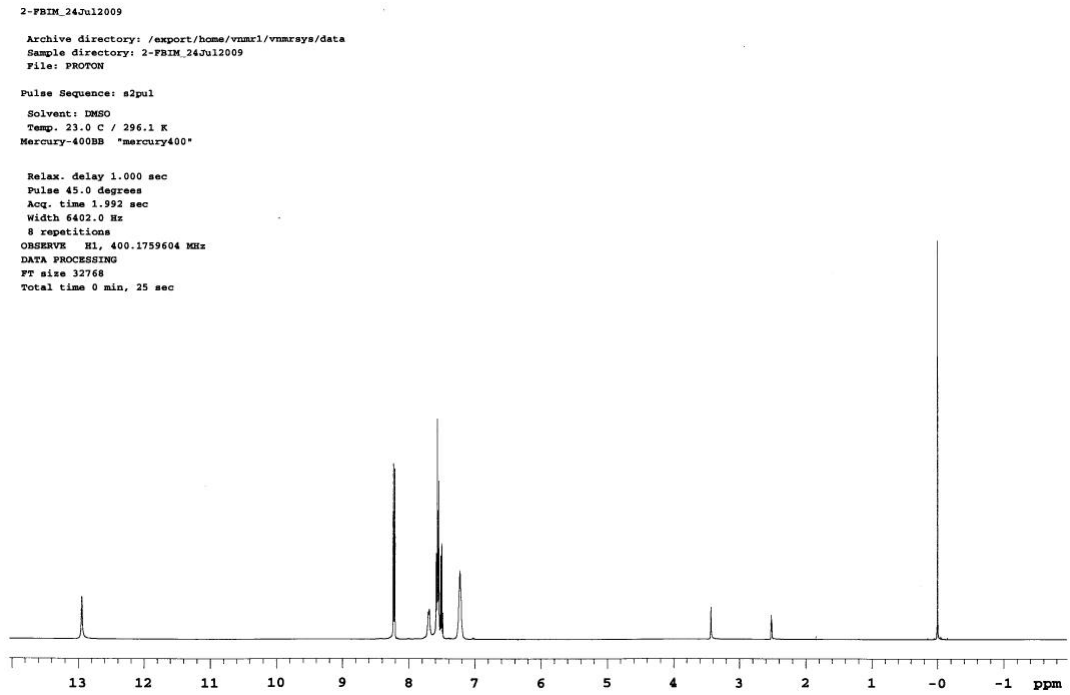
3100-2530 (N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1622-1541 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 737 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim).

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm,

7.23-7.22 (m (multiplet) , 2H, ArH), 7.48-7.58 (m, 5H, ArH, 2. konumdaki fenil halkası protonları), 8.23-8.21 (d (dublet), 2H, ArH), 12.94 (yayvan s (singlet), 1H, N-H).

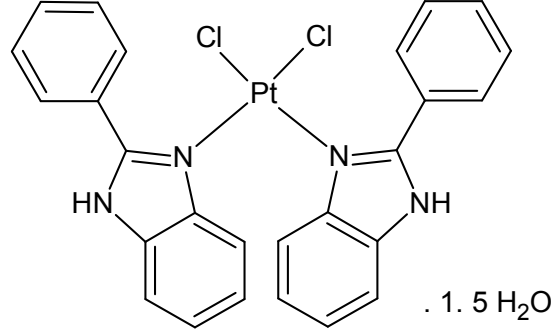


Şekil 4.1. 2-Fenilbenzimidazol'ün IR spektrumu



Şekil 4.2. 2-Fenilbenzimidazol'ün ¹H-NMR spektrumu

4.1.2. *cis*-[Dikloro-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)]. 1.5 H₂O (Kompleks No: 1)



1 g (2.41 mmol) potasyumtetrakloroplatinat, 0.815 g (4.20 mmol) 2-fenilbenzimidazol kullanılarak ve etanol-su karışımı içinde 7 gün 50°C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.906 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 55

Erime Noktası: > 400 °C

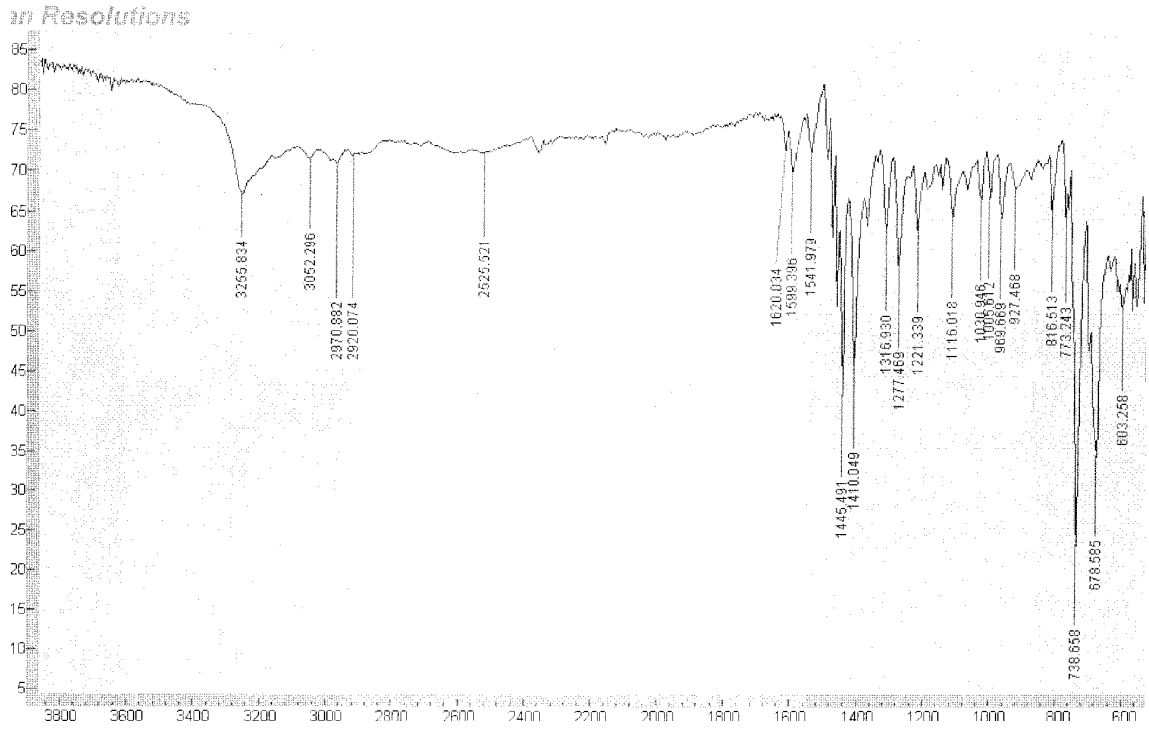
Elementel Analiz: C₂₆H₂₀Cl₂N₄Pt . 1.5 H₂O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	45.82	3.40	8.22
Bulunan	45.99	3.35	8.06

IR spektrumu (KBr) cm⁻¹,

3255-2920 (O-H, N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1620-1541 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 738 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim).

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6) δ ppm,
7.91-6.76 (m, 14H, ArH), 8.28-8.22 (m, 3H, ArH), 8.91-8.89 (m, 1H, ArH), 13.34 (s,
2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır).



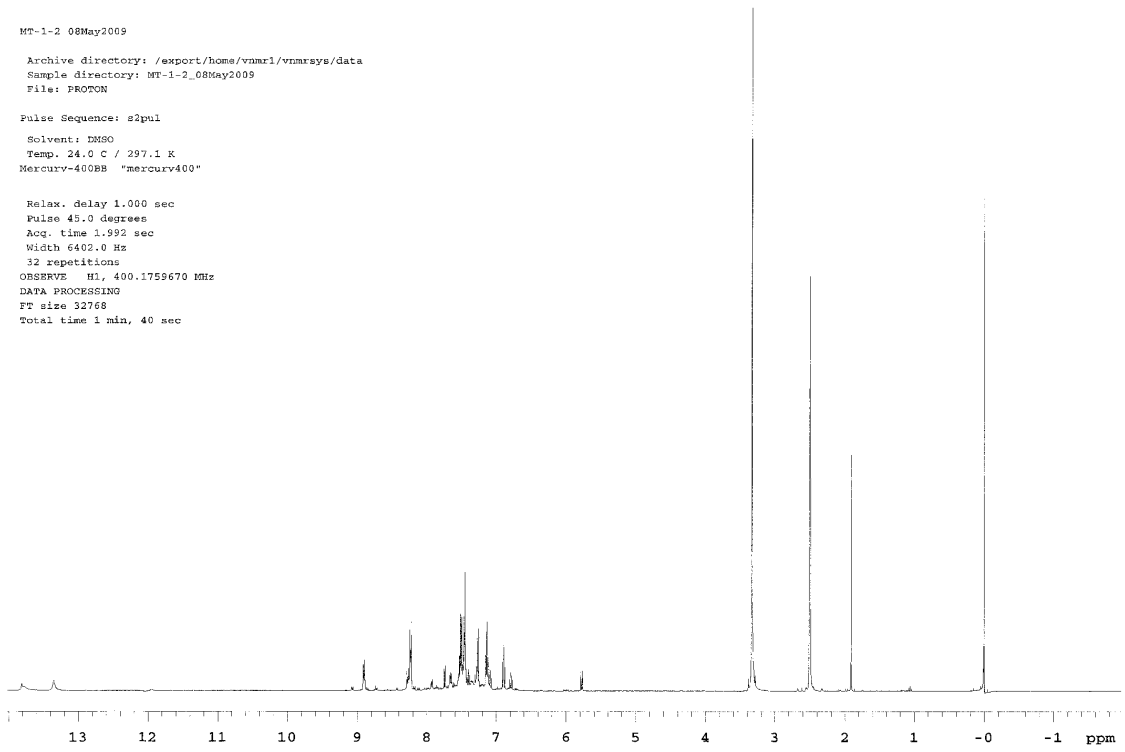
Şekil 4.3. Kompleks 1' in IR spektrumu

MT-1-2_08May2009

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: MT-1-2_08May2009
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Temp. 24.0 C / 297.1 K
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759670 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 32768
Total time 1 min, 40 sec



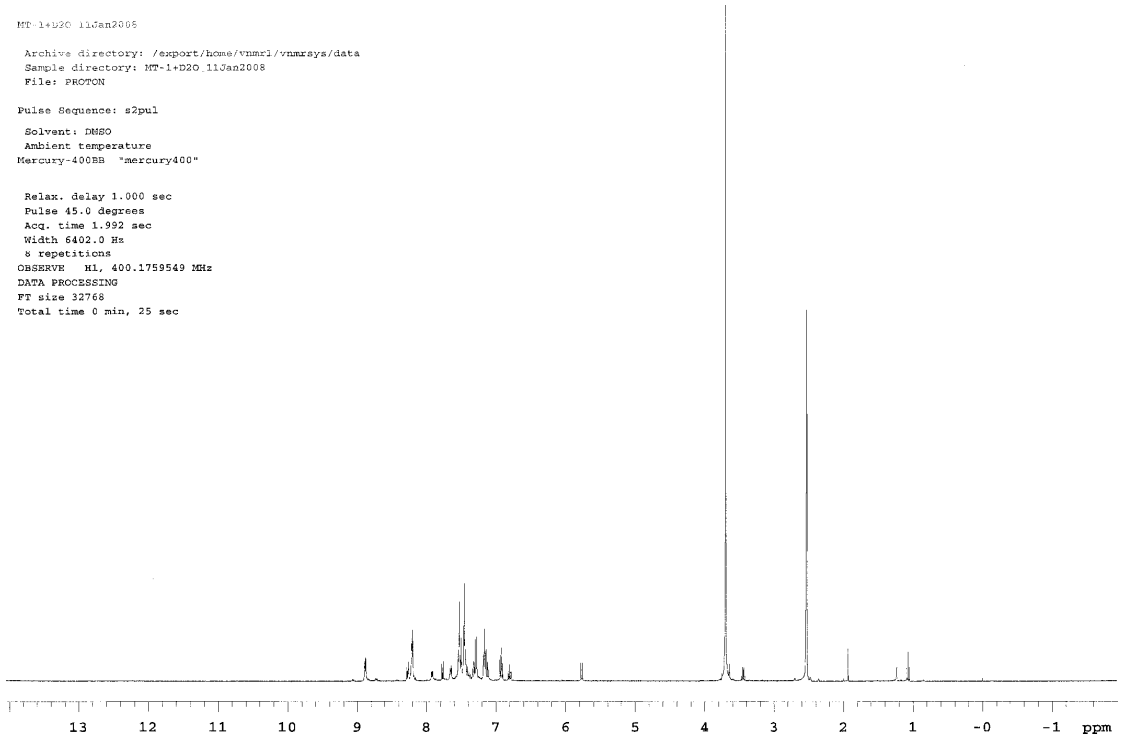
Şekil 4.4. Kompleks 1'in ^1H -NMR spektrumu

MT-1+D2O_11Jan2008

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: MT-1+D2O_11Jan2008
File: PROTON

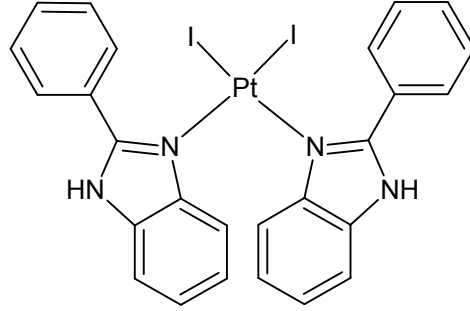
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759549 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 32768
Total time 0 min, 25 sec



Şekil 4.5. Kompleks 1'in D_2O değişim ^1H -NMR spektrumu

4.1.3. *cis*-[Diyodo-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)] (Kompleks No: 2)



1.59 g (9.60 mmol) potasyum iyodür ve 1.00 g (2.40 mmol) potasyum tetrakloro platinatın 45 dakika 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılmasıyla elde edilen potastumtetraiyodoplatinat üzerine 0.93 g (4.80 mmol) 2-fenilbenzimidazol ilave edilerek 3 gün süre ile 60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.749 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 37

Erime Noktası: > 400 °C

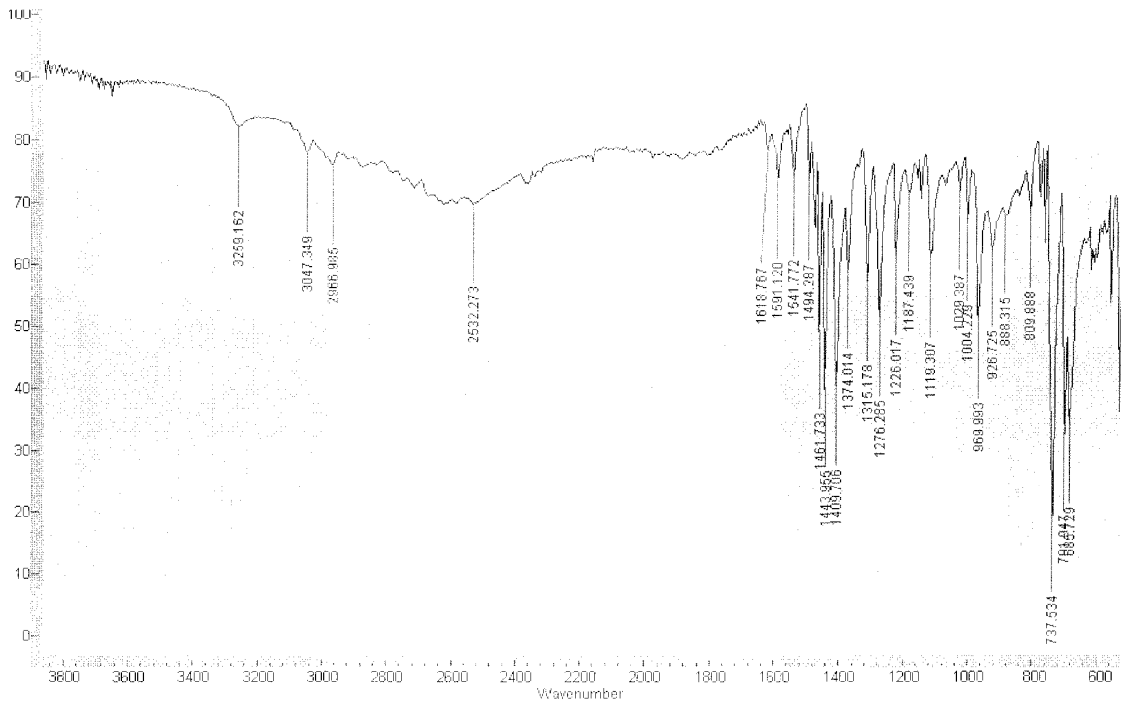
Elementel Analiz: C₂₆H₂₀I₂N₄Pt

	% C	% H	% N
Hesaplanan	37.29	2.41	6.69
Bulunan	37.58	2.55	6.56

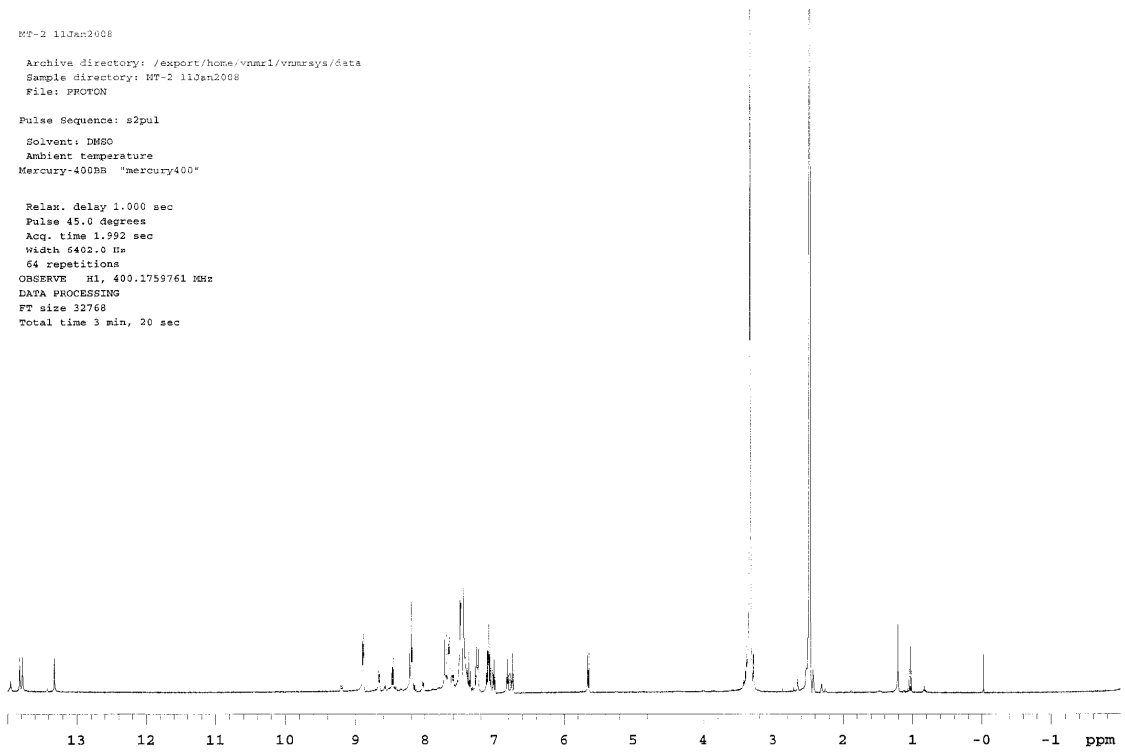
IR spektrumu (KBr) cm⁻¹,

3259-2966 (N-H, =C-H, C-H gerilimleri), 1618-1541 (Aromatik halka C=C, C=N gerilimleri), 737 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim).

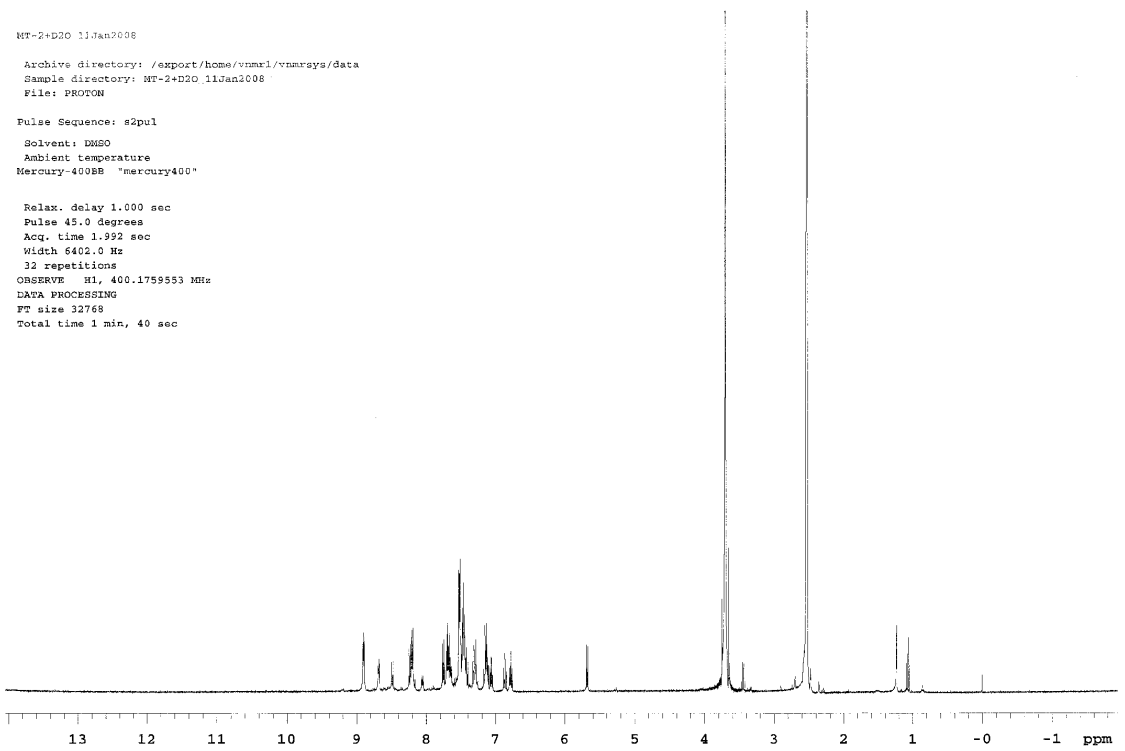
$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,
7.71-6.73 (m, 14H, ArH), 8.67-8.10 (m, 3H, ArH), 8.90-8.88 (m, 1H, ArH), 13.35 (s,
2H, 2x N-H, D değişimi yapılmıştır).



şekil 4.6. Kompleks 2' nin IR spektrumu

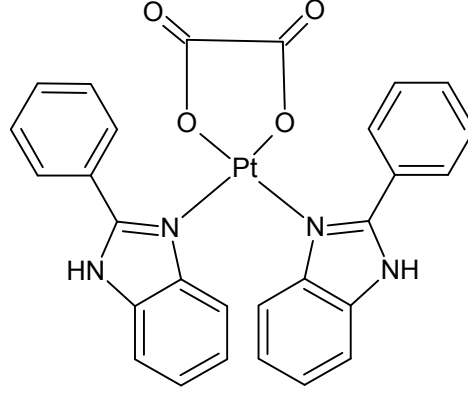


Şekil 4.7. Kompleks 2'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.8. Kompleks 2'in D_2O değişim ^1H -NMR spektrumu

4.1.4. *cis*-[Oksalato-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)] (Kompleks No: 3)



0.272 g (0.40 mmol) *cis*-[dikloro-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)]. 1.5 H₂O bileşığının 12 mL sudaki süspansiyonu üzerine 0.121 g (0.4 mmol) digümüşoksalat tuzu ilave edilerek 10 gün 50 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.037 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 13

Erime Noktası: > 400 °C

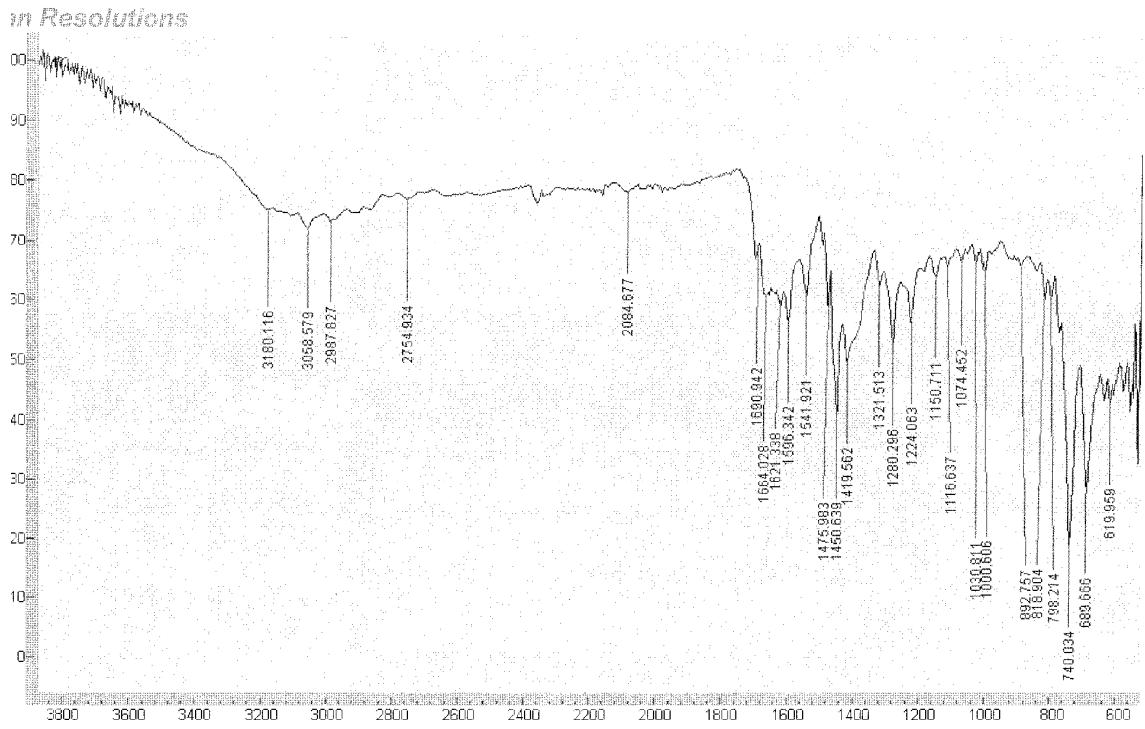
Elementel Analiz: C₂₈H₂₀N₄O₄Pt

	% C	% H	% N
Hesaplanan	50.08	3.00	8.34
Bulunan	50.52	3.65	8.74

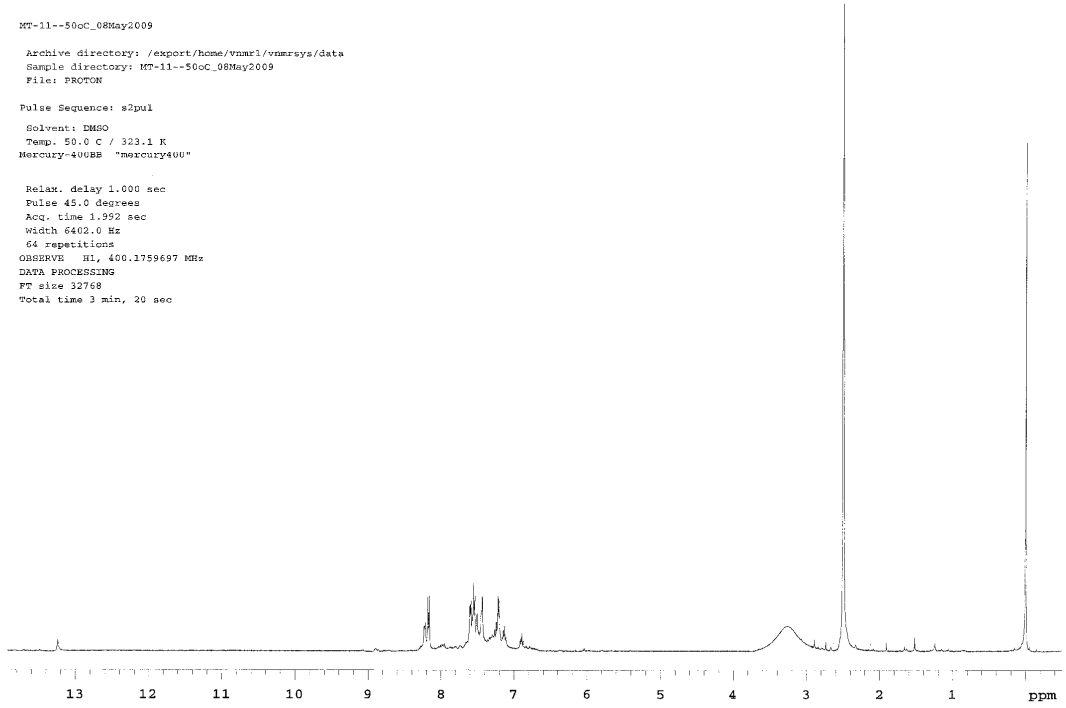
IR spektrumu (KBr) cm⁻¹,

3180-2754 (N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1690 (C=O asimetrik gerilim), 1621-1541 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 1419 (C=O simetrik gerilim) ve 740 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim).

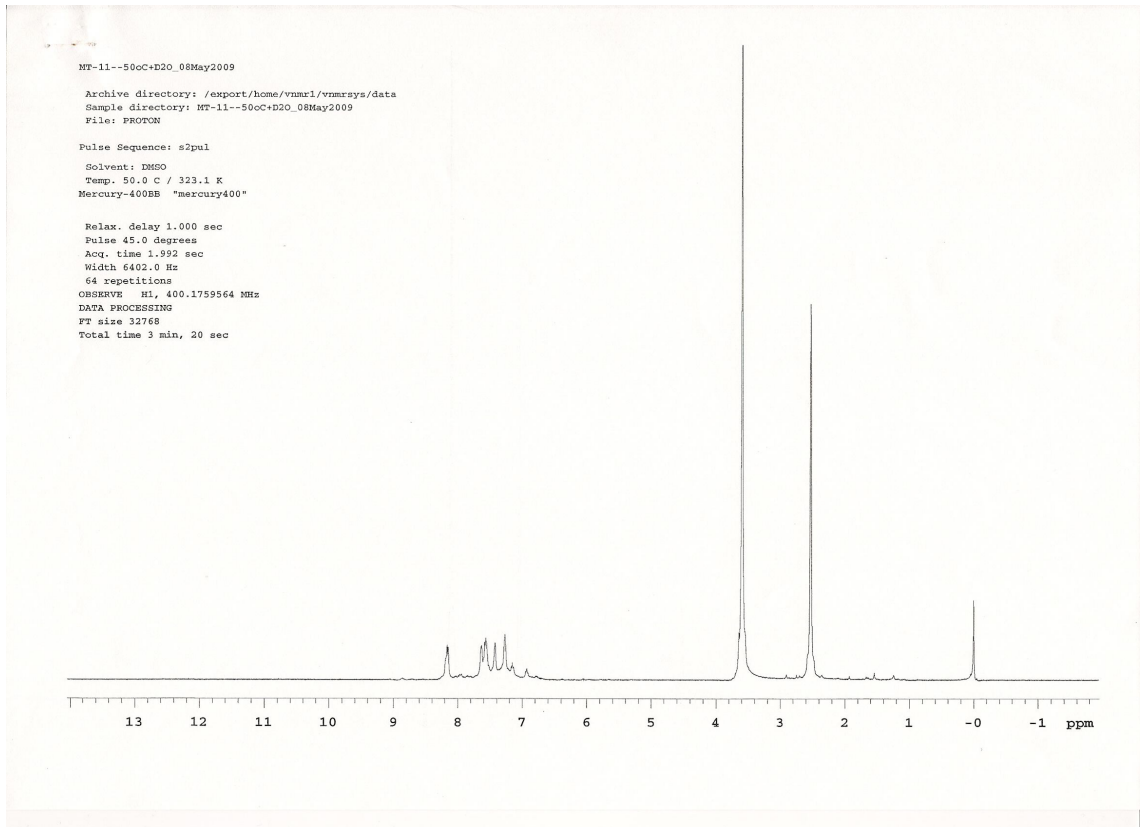
$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,
7.60-6.89 (m, 15H, ArH), 8.22-8.16 (m, 3H, ArH), 13.23 (s, 2H, 2x N-H, D değişimi
yapılmıştır).



şekil 4.9. Kompleks 3' ün IR spektrumu

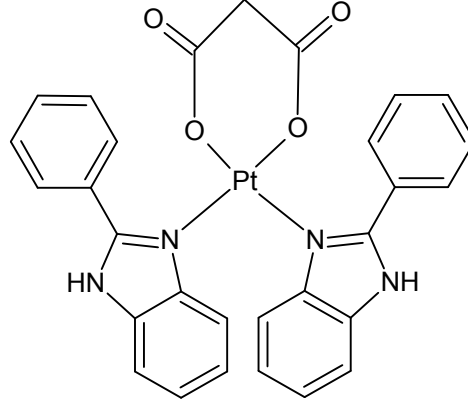


Şekil 4.10. Kompleks 3'ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.11. Kompleks 3'ün D_2O değişim ^1H -NMR spektrumu

4.1.5. *cis*-[Malonato-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)] (Kompleks No: 4)



0.136 g (0.20 mmol) *cis*-[dikloro-di(2-fenilbenzimidazol)Platin(II)]. 1.5 H₂O bileşığının 8 mL sudaki süspansiyonu üzerine 0.06 g (0.2 mmol) digümüşmalonat tuzu ilave edilerek 12 gün 50 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 0.031 g saf ürün elde edildi.

Verim: % 22

Erime Noktası: > 400 °C

Elementel Analiz: C₂₉H₂₂N₄O₄Pt

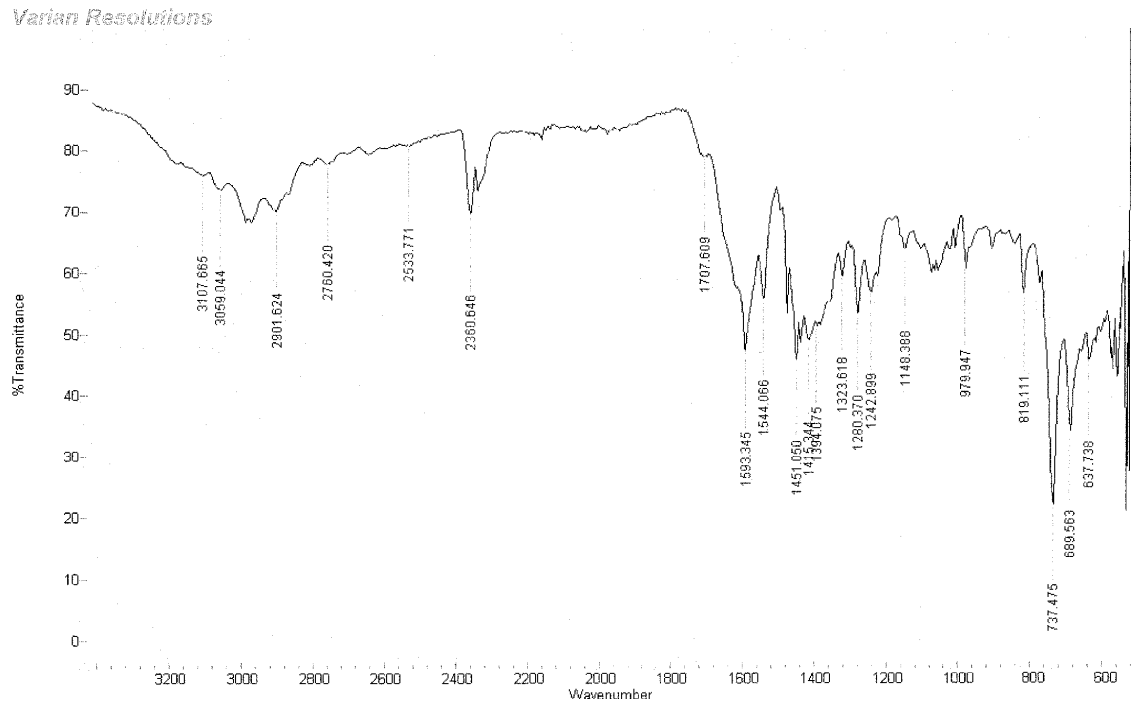
	% C	% H	% N
Hesaplanan	50.80	3.23	8.17
Bulunan	50.05	3.98	8.15

IR spektrumu (KBr) cm⁻¹,

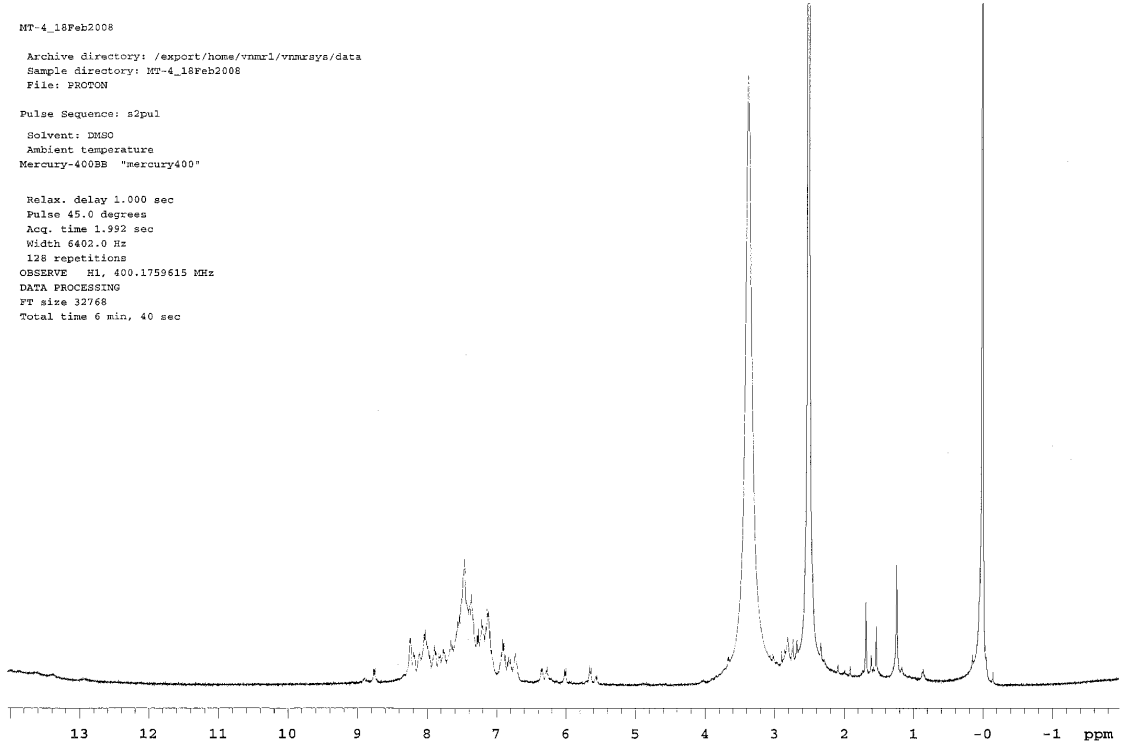
3107-2760 (N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1707 (C=O asimetrik gerilim), 1593-1544 (Aromatik halka C=N, C=C gerilimleri), 1415 (C=O simetrik gerilim) ve 737 (Benzen =C-H düzlem dışı eğilim).

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm,

6.3-5.5 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.60-6.89 (m, 15H, ArH), 8.22-8.16 (m, 3H, ArH), 13.23 (s, 2H, 2x N-H).



Şekil 4.12. Kompleks 4' ün IR spektrumu



Şekil 4.13. Kompleks 4'ün ¹H-NMR spektrumu

4.2. Biyolojik Bulgular

Bu tez çalışmasında sentezi yapılan **Kompleks 1-4**, taşıyıcı-ligand olarak kullanılan 2-fenilbenzimidazol ve standart olarak kullanılan ampisilin.3H₂O ve flukonazol nitratın gram (+) *S. aureus*, *E. faecalis*, *B. subtilis*, gram (-) *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoni* bakterilerine ve maya benzeri fungus *C. glabrata* ve *C. Parapsilosis*'e karşı *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin MİK değerleri µM cinsinden Çizelge 4.1. ve 4.2. de verilmektedir.

Çizelge 4.1. Kompleks 1-4 ve taşıyıcı-ligandın *in vitro* antibakteriyel aktivite sonuçları

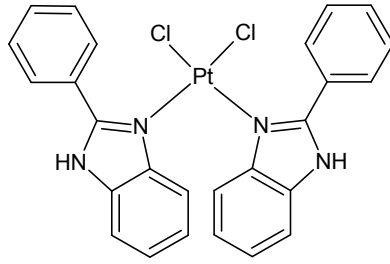
Minumun İnhibitör Konsantrasyon (μM)						
	Gram (+)			Gram (-)		
Bileşik	E. faecalis	S. aureus	B. subtilis	P. aeruginosa	K. pneumonia	E. coli
Taşıyıcı-ligand	1.28	1.28	1.28	1.28	1.28	1.28
Kompleks 1	0.18	0.18	0.18	0.18	0.37	0.02
Kompleks 2	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
Kompleks 3	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37
Kompleks 4	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72
Ampisilin.3H ₂ O	0.01	0.007	0.004	0.007	0.004	0.009

Çizelge 4.2. Kompleks 1-4 ve taşıyıcı-ligandın *in vitro* antifungal aktivite sonuçları

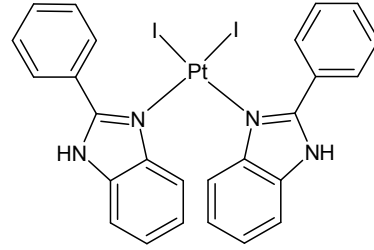
Minumun İnhibitör Konsantrasyon (μM)		
Bileşik	C. glabrata	C. parapsilosis
Taşıyıcı-ligand	1.52	1.52
Kompleks 1	0.18	0.18
Kompleks 2	0.14	0.14
Kompleks 3	0.37	0.37
Kompleks 4	0.72	0.72
Flukonazol nitrat	0.50	0.50

5. TARTIŞMA

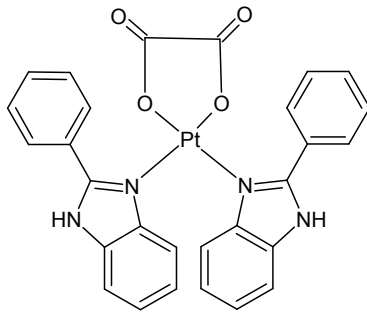
Bu çalışmada, 2-fenilbenzimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan komplekslerden **Kompleks 1** Uzman Eczacı İlkay Pamuk'un Yüksek Lisans Tez Çalışması'nda sentezlenmiş ve 2003 yılında yayınlanmıştır (18, 25). Bu tez çalışmasında da literatürde verilen metod ile yeniden sentezi yapılarak yapısı aydınlatılmıştır. 2-Fenilbenzimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan **Kompleks 2-4** bu tez çalışmasında sentezi yapılarak yapısı aydınlatılan orijinal Pt(II) kompleksleridir. Sentezlenen komplekslerin formülleri Şekil 1.1.' de sunulmaktadır.



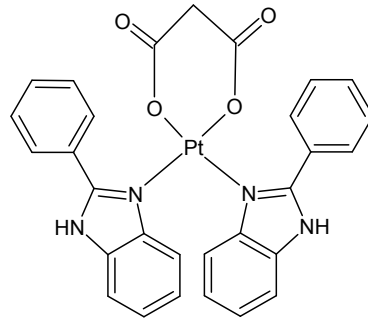
Kompleks 1 (25)



Kompleks 2



Kompleks 3

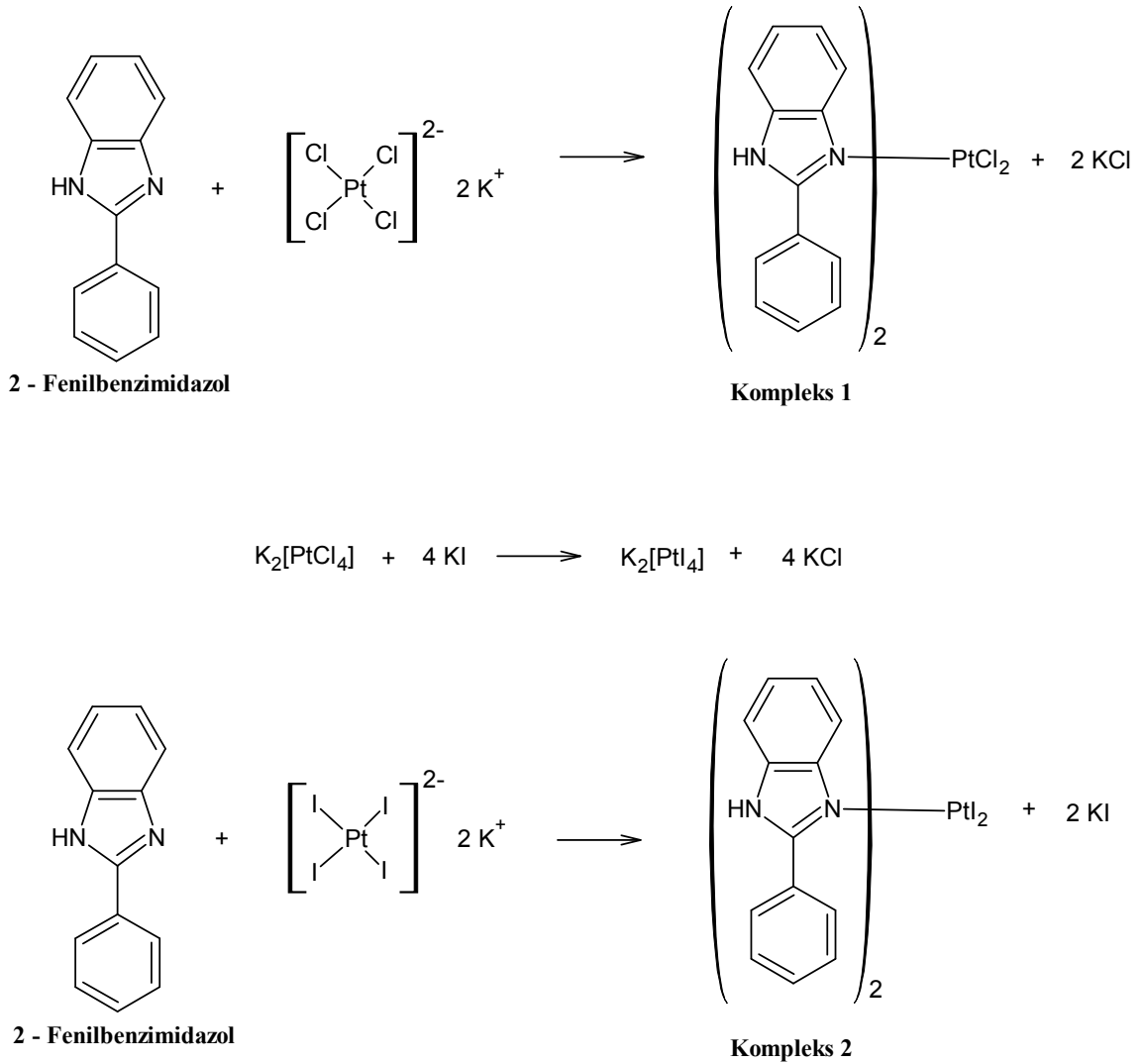


Kompleks 4

Şekil 1.1. 2-Fenilbenzimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan Pt(II) kompleksleri

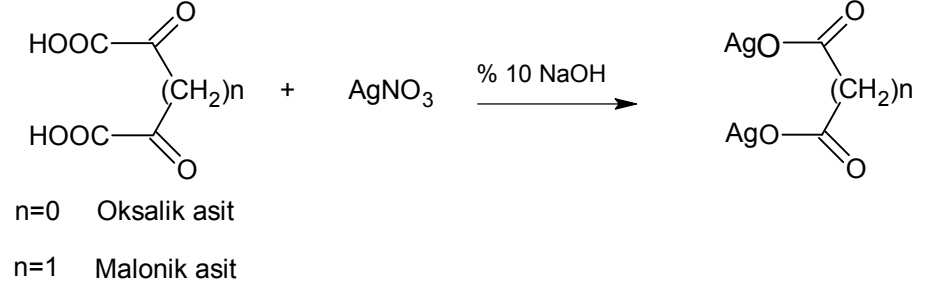
[PtL₂Cl₂] kapalı formülüne sahip **Kompleks 1** 2-fenilbenzimidazolün etanol-su karışımı içerisindeki çözeltisine, potasyum tetrakloroplataınatın sulu çözeltisinin ilavesi ile sentez edilen literatürde kayıtlı olan Pt(II) kompleksidir (25).

[PtL₂I₂] kapalı formülüne sahip **Kompleks 2** potasyum iyodür ve potasyum tetrakloroplataınatın reaksiyonu ile elde edilen potasyum tetraiyodoplataınat üzerine 2-fenilbenzimidazolün etanol içerisindeki çözeltisinin ilavesi ile sentez edilen, orjinal Pt(II) kompleksidir. Sentezlenen **Kompleks 1** ve **2**'nin sentez şeması Şekil 5.1.'de verilmektedir.



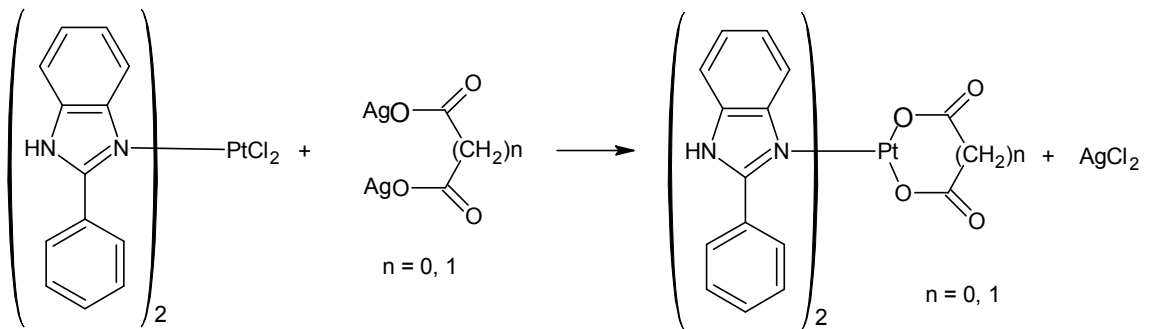
Şekil 5.1. [PtL₂Cl₂] ve [PtL₂I₂] kapalı formülüne sahip Pt(II) komplekslerinin sentezi

Şekil 5.2. de verilen sentez şemasına göre sentezi yapılan digümüşoksalat ve digümüşmalonat, sırasıyla oksalik asit ve malonik asitin % 10 NaOH içerisinde çözülüp üzerine AgNO₃ ilave edilerek sentez edilen literatüre kayıtlı bileşiklerdir (87, 92, 93).



Şekil 5.2. Digümüşoksalat veya digümüşmalonat tuzlarının sentezi

Pt[L₂oksalat] ve Pt[L₂malonat] kapalı formülüne sahip **Kompleks 3** ve **Kompleks 4**, **Kompleks 1**'in sulu çözeltisi üzerine sırasıyla digümüşoksalat ve digümüşmalonatın ilavesi ile sentez edilen, dikarboksilat anyonu taşıyan orijinal Pt(II) kompleksleridir. Sentezi yapılan, ayrılabilen dikarboksilat ligandı taşıyan Pt(II) komplekslerinin sentez şeması Şekil 5.3.' de verilmektedir.



Şekil 5.3. [PtL₂oksalat] ve [PtL₂malonat] kapalı formülüne sahip Pt(II) komplekslerinin sentezi

Elde edilen komplekslerin yapılarının belirlenmesi için elementel analiz verilerinden, IR ve ¹H-NMR spektrumlarından yararlanılmıştır. Bu amaçla taşıyıcı-ligand ve Pt(II) komplekslerin, aynı şartlarda alınan IR ve ¹H-NMR spektrumları karşılaştırılarak incelenmiştir. **Kompleks 1** ve **2**'in yapıları, 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 2-fenilbenzimidazolün tek dişli ligand özelliği göstererek potasyumtetrakloroplatinat veya potasyumtetraiyodoplatinat ile 1:2 metal:ligand oranında reaksiyona girerek sırasıyla [PtL₂Cl₂] ve [PtL₂I₂] genel formülünde kompleks yapıdaki **Kompleks 1** ve **2**'yi verdiğini göstermiştir.

Tek dişli davranan ligandların metal atomu ile taşıdıkları benzimidazol halkasının 1 veya 3 numaralı azot atomu üzerinden bağlanmaları beklenir. Bileşiklerin IR ve ¹H-NMR spektrumlarının incelenmesi sırasında platinin benzimidazol halkasının hangi azot atomu üzerinden bağlandığını belirlemek amacı ile N-H grubuna ait sinyallerin varlığı ve yerleri üzerinde özellikle durulmuştur. IR ve ¹H-NMR verileri ile kompleksleşmenin, benzimidazol halkasının 3 numaralı tersiyer azot atomu üzerinden olduğu kanıtlanmıştır.

Sentezlenen 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 ve aromatik halka =C-H gerilim bandları yer almaktadır. Bu bandların yerlerini her zaman tam olarak tanımlamak zordur (122). 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, yapıda hala benzimidazol halkasının imidazol parçasına ait “imino hidrojeni” nin serbest olarak bulunduğunu ve “imino azotu” üzerinden bağlanma olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, bazı benzimidazol türevi ligandların çeşitli metaller ile yapmış oldukları kompleksler için verilmiş literatür verileri ile uygunluk göstermektedir (24-26, 38, 59, 61, 62, 64, 67, 69).

Komplekslerin N-H gerilim bandlarındaki bu belirginleşme, kompleks oluşumu ile imidazol protonunun tautomerinin engellenmiş olması nedeniyledir (122, 178).

Bilindiği gibi koordinasyon sayısı dört olan Pt(II) kompleksleri kare düzlem yapıdadır. Platin metali üzerinde yer alan aynı tür ligandların birbirine olan konumlarına göre *cis* veya *trans* izomerleri oluşur. *cis*-dikloro Pt(II) komplekslerinin iki adet Pt-Cl titreşim bandı vermesi beklenir. Ancak, iki bandın enerjileri arasındaki farkın küçük olması durumunda ikinci bant omuz şeklinde görünür veya bu bölgede tek bir bant gözlenir (179, 180).

Bu çalışmada sentez edilen **Kompleks 1** potasyumtetrakloroplatinattan hareketle elde edilmesi nedeniyle kinetik *trans*-etkisi teorisine göre *cis* yapıda olması beklenir (25, 41, 181).

1994 yılında Dodoff ve ark. (124) tarafından, [Pt(mbah)₂I₂] yapısındaki Pt(II) komplekslerinin IR spektrumunda Pt-I gerilim bandını 195-183 cm⁻¹ de gözleendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada **Kompleks 1** ve **2**' ye ait sırasıyla Pt-Cl ve Pt-I gerilim bandları, spektrumlarının alındığı IR spektrofotometresi 4000-600 cm⁻¹ aralığında ölçüm yaptığı için gözlenememiştir.

Kompleks 1'in digümüşoksalat veya digümüşmalonatın reaksiyonu ile sentez edilen sırasıyla **Kompleks 3** ve **4**'ün yapıları **Kompleks 1**'in spektrumları ile kıyaslanarak ve komplekslerin elementel analiz verileri ile desteklenerek belirlenmiştir. Dikarboksilat ayrılabilen ligandı taşıyan **Kompleks 3** ve **4**'ün IR spektrumları **Kompleks 1** ile karşılaştırıldığında sırası ile 1690 ve 1707 cm⁻¹ de görülen asimetric karbonil gerilim ve 1419 ve 1415 cm⁻¹ de görülen simetric karbonil gerilim bandları görülmektedir.

Elde edilen kompleksler diğer organik çözücülerde çözünmediği için ligand ve komplekslerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆ içinde alınmıştır. DMSO-d₆, platin türevi komplekslerin yapısında bulunan platin atomuna bağlı klor atomu ile yer değiştirecek güçte ligand özelliği olması nedeniyle, zamana bağlı olarak kompleksin yapısını bozduğu göz önünde bulundurularak, bileşiklerin DMSO-d₆ içerisindeki çözeltilerinin, spektrumların alımına başlanmadan hemen önce hazırlanması sağlanmıştır (57, 182).

Pt(II) komplekslerinin kare düzlem yapıya sahip olmaları nedeniyle [PtL₂Cl₂] ve [PtL₂I₂] yapısındaki komplekslerde platin atomuna bağlı olan iki ligandın çevresi de

aynı olacaktır (183, 184). Bu nedenle, Pt-N bağı etrafında serbest dönüşün engellenmediği durumlarda IR ve ¹H-NMR spektrumlarında kompleksin taşıdığı her iki liganda ait piklerin farklı olması beklenemez.

Ligand ve komplekslerin ¹H-NMR spektrumları karşılaştırıldığında imidazol halkası N-H protonları, aromatik halkaya ait protonlar ve 2 numaralı konuma fenil halkasının protonlarına ait piklerde belirgin kaymaların olduğu görülmektedir.

Komplekslerin ¹H-NMR spektrumlarında N-H protonlarına ait piklerin görülmesi, bu protonun kopmadığının ve sonuç olarak metal ile koordinasyon bağının benzimidazol halkasının 1 numaralı azot atomu üzerinden olmadığını bir kanıttır. İmidazol halkasına ait N-H protonu, 2-fenilbenzimidazol taşıyıcı-ligandının spektrumunda δ 12.94 ppm de yayvan bir singlet halinde gözlenirken, karşılığı olan Pt(II) komplekslerinde kompleksleşmeden sonra N-H hidrojeninin asit özelliğinin artması nedeniyle bu protonun daha düşük alana kaydığı görülmektedir. Bu sonuç bazı benzimidazol türevlerinin Pt(II) komplekslerine ait literatürde kayıtlı veriler ile uyumludur (25, 69, 185).

Dikarboksilat ligandı taşıyan **Kompleks 4**'e ait malonat grubunun -CH₂- protonları DMSO-d₆ ile hızlıca yer değiştirdiği için (-CDH- veya -CD₂-) ¹H-NMR spektrum'da singlet olarak gözlenememiştir. 6.3-5.5 ppm arasında multipler halinde zayıf pikler olarak gözlenmiştir. DMSO-d₆ ile -CH₂- grubu protonlarının yer değiştirdiği ve ¹H-NMR spektrumunda zayıf pikler halinde gözlendiği Rochon ve ark. (92, 95) yaptıkları iki ayrı çalışmada bildirilmektedir.

Benzimidazol türevi metal komplekslerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen en önemli değişikliğin, karşılıkları olan ligandların spektrumlarında gözlenen aromatik protonlara ait piklerdeki simetrisinin kaybolmuş ve bu protonlardan bazılarının yerlerinin değişmiş olması literatürde kayıtlıdır (24-26, 49, 69, 105, 127). Bu değişiklikler, benzimidazol halkasının tersiyer azot atomunun metal ile koordinasyonu sonucu tautomerinin engellenerek, halka sistemindeki simetrisinin yok oluşu nedeniyle (121). Bu durum, bu çalışmada sentezlenen platin komplekslerinin spektrumlarında da gözlenmiştir.

Bileşiklerin 3 numaralı konumda yer alan tersiyer azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinin platin ile koordinasyon bağı yapması ve gölgeleme etkisinin azalması nedeniyle aromatik protonlara ait sinyallerin yerlerinin karşılıkları

olan ligandların protonlarının yerleri ile kıyaslandığında, daha düşük alana kaydığı gözlenmektedir.

Genel olarak, kompleksleşmeye bağlı olarak aromatik ve alifatik protonlara ait piklerin ligandlara göre daha düşük alana kaymalarının gözlenmesinin yanında, ^{195}Pt izotopunun spin-kuant sayısının 1/2 ve izotop bolluğunun % 33 olması nedeniyle ^{195}Pt - ^1H spin-spin eşleşmesi sonucu piklerde yarılmaların olduğu görülmektedir. Bu da literatür verileri ile uyumludur (70, 186, 187).

Çözücü olarak kullanılan DMSO- d_6 içerisindeki suya ait δ 3.34 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 vardır.

Sentez edilen bileşiklerin yapılarının belirlenmesinden sonra bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivite çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda, gram(+) *S. aureus*, *E. faecalis*, *B. subtilis* ve gram(-) *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumonia* bakterilerine ve maya benzeri fungus *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*'e karşı MİK değerleri "Makrodilüsyon Broth Yöntemi" ile saptanmıştır. Antibakteriyel aktivite çalışmasında standart madde olarak ampisilin.3H₂O ve antifungal aktivite çalışmalarında standart madde olarak flukonazol nitrat kullanılmıştır.

In vitro antibakteriyel etki çalışmalarının sonucunda elde edilen MİK değerleri Çizelge 4.1. de verilmektedir. Çizelge 4.1. verilen MİK değerleri genel olarak incelendiğinde ayrılabilen ligand olarak klor taşıyan **Kompleks 1** ve iyot taşıyan **Kompleks 2**'nin antibakteriyel etkilerinin, ayrılabilen ligand olarak dikarboksilat ligandı taşıyan **Kompleks 3** ve **4**'den daha fazla olduğu görülmektedir. **Kompleks 1**'nin gram (-) *E. coli*'ye saptanan MİK değeri 0.02 μM , ampisilin trihidratın MİK değeri olan 0.009 μM ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Çizelge 4.2. de verilen antifungal etki çalışmalarının sonuçları incelendiğinde sentezlenen en etkili kompleksler sıralandığında **Kompleks 2** > **1** > **3** > **4**'ün MİK değerleri sırasıyla 0.14, 0.18, 0.37 ve 0.72 μM olarak tespit edilmiştir ve MİK değeri 0.50 μM olan flukonazol nitrat ile kıyaslanabilir düzeydedir. **Kompleks 1-4**'ün antibakteriyel ve antifungal aktivite testinde elde edilen MİK değerleri taşıyıcı-ligand 2-fenilbenzimidazolün MİK değerleri ile karşılaştırıldığında Pt(II) kompleksleri daha etkili bulunmuştur.

Literatürde DMSO'in bazı dikloroPt(II) komplekslerinin yapısına bağlı klor atomlarının yerine bağlanarak komplekslerin yapısını bozduğu (112, 133) bulguları ve DMSO'in taşıdığı S atomu nedeni ile periyodik sistemin geçiş metallerine ilgisinin çok olması nedeni ile bazı Pt(II) kompleksleri üzerinde yapılan çalışmalarda, kompleksleri çözmek için DMF'in tercih edildiğini bildirir kayıtlara rastlanmıştır (112, 133, 188). Antibakteriyel ve antifungal etki çalışmalarında, bu çalışmada sentezlenen Pt(II) komplekslerinin sadece DMF ve DMSO içinde çözünürlüklerinin olması ve yukarıda bildirilen nedenler ile taşıyıcı-ligand ve Pt(II) kompleksleri en az çözünebildikleri DMF içerisindeki çözümlere stok çözeltileri hazırlanmıştır.

Ancak, yukarıda belirtilen nedenler ve antimikrobiyal aktivite çalışmaları sırasında inkübasyon süresinin uzun olması nedeni ile çözücü olarak kullanılan DMF'nin, komplekslerin yapılarının değişmesine ya da serbest ligandın açığa çıkmasına neden olabileceği mutlaka göz önünde bulundurulması gereken bir konudur. Bu nedenle elde edilen *in vitro* antimikrobiyal aktivite sonuçları ön fikir verici niteliktedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, çalışma grubumuzun daha önce yaptığı çalışma verilerinin değerlendirilmesiyle tasarlanan, 2-fenilbenzimidazol taşıyıcı-ligandlarını taşıyan, kapalı formülü $[PtL_2Cl_2]$, $[PtL_2I_2]$ olan ve sudaki çözünürlüğü artırılmış oksalat ve malonat ayrılabilen ligandı taşıyan $[PtL_2\text{oksalat}]$ ve $[PtL_2\text{malonat}]$ (**Kompleks 1-4**) kompleksleri sentezlenerek yapıları aydınlatılmıştır. Daha sonra sentez edilen komplekslerin gram (+) *S. aureus*, *E. faecalis*, *B. subtilis*, ve gram (-) *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumonia* bakterilere karşı *in vitro* antibakteriyel ve maya benzeri fungus *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*'e karşı *in vitro* antifungal aktiviteleri test edilmiştir.

Çalışma grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda, sisplatinin taşıyıcı-ligandlarının farklı kimyasal gruplar ile değiştirilmesiyle sentezlenen platin komplekslerinin sitotoksik etkilerinin olumlu yönde gelişebileceği düşüncesiyle (L= 2-süstitübenzimidazol) yapısında yeni Pt(II) ve Pt(IV) kompleksleri sentezlenmiştir (24-32). Bu bileşiklerden bazılarının *RD* (25), *MCF-7* (26, 27, 29, 31, 32), *HeLa* (27, 29, 31, 32) ve *Hep-2* (30, 32) kanser hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksik etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, 2-hidroksimetilbenzimidazol ligandını taşıyan Pt(II) kompleksinin DNA'ya bağlandığı ve platin kompleksi-DNA katım ürününün HMG1 proteini tarafından tanındığı bildirilmiştir.

Bu tez çalışmasının devamında;

- 1- 2-Fenilbenzimidazol taşıyıcı-ligandı taşıyan Pt(IV) komplekslerinin sentezlenmesi
- 2- Ayrılabilen ligand olarak farklı dikarboksilat anyonları taşıyan diğer platin komplekslerinin sentezlenmesi
- 3- Süstitü-2-fenilbenzimidazol taşıyıcı-ligandları taşıyan platin komplekslerinin sentezlenmesi.
- 4- Sentez edilen ve yapısı aydınlatılan komplekslerin *in vitro* sitotoksik etkilerinin Hücre Kültürü Yöntemi ile belirlenmesi

- 5- DNA ile etkileşim çalışmalarının Agaroz Jel Elektroforez Yöntemi kullanarak plazmit DNA iplikçığının açılması ve DNA kesim analizleri belirlenmesi planlanmaktadır.

Klinikte kullanılan platin komplekslerine alternatif sudaki çözünürlüğü artırılmış 2-süstitübenzimidazol taşıyıcı-ligandı taşıyan yeni 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 ile ülke ekonomisine katkı sağlanması şüphesizdir.

7. KAYNAKLAR

1. **Peyrone M.** Über die einwirkung des ammoniaks auf platinchlorid. *Annalen der Chemie und Pharmacie und Pharmacie*, **1844**; LI: 1-29.
2. **Rosenberg B, VAN Camp L, Krigas T.** Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis products 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. **Rabik C, Dolan ME.** Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat. Rev.*, **2007**; 33: 9-23.
5. **Güney S, Güney N, Sönmez NC, Ergenekon E.** Risk-adapted management for patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumour of the testis. *Med Oncol.*, **2009**; 26(2), 136-142.
6. **Van den Berg JH, Beijnen JH, Balm AJM, Schellens JHM.** Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treat. Rev.*, **2006**; 32: 390-397.
7. **Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K.** Cisplatin nephrotoxicity: A review. *Am. J. Med. Sci.*, **2007**; 334: 115-124.
8. **Calabresi P, Chabner BN.** Chemotherapy of Neoplastic Diseases in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Gilman GA, ed., New York: Pergamon Press, **1990**: 1249-1250.
9. **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.
10. **Sherman S, Lippard JS.** Structural aspects of platinum anticancer drug interaction with DNA. *Chem. Rev.*, **1987**; 87: 1153-1181.
11. **Boulikas T, Patnos A, Bellis E, Christofis P.** Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms. *Cancer Ther.*, **2007**; 5: 537-583.
12. **Vieira De Almeida M, Fontes AP, Bergi RN, Teixeira C, Felicio EC, Filho JD.** Synthesis of platinum complexes from N-benzyl-1,3-propanediamine. *Molecules*, **2002**; 7: 405-411.

13. **Iakividis A, Hadjiliadis N.** Complexes compound of platinum(II) and (IV) with amino acids, peptides and their derivatives. *Coordin. Chem. Rev.*, **1994**; 135/136: 17-63.
14. **Gümüş F, Algül Ö, Fatih İ.** Synthesis and structural characterization of some 5(6)-substituted 2-hydroxy-methylbenzimidazole 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.
15. **Boiani M, Gonzalez M.** İmidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents. *Mini. Rev. Med.*, **2005**; 5: 409-424.
16. **Ahmed K, Praveen KP, Sreekanth K, Seshadri NB, Ramulu P.** Synthesis of new benzimidazole linked pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine conjugates with efficient DNA-binding affinity and potent cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**; 18: 2594-2598.
17. **Algül Ö.** Bazı 5-süstitüe-2-hidroksimetilbenzimidazol türevlerinin platin(II) kompleksleri üzerinde çalışmalar. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **1994**.
18. **İlkay P.** Bazı 5(6),2-Disüstitüebenzimidazol türevlerinin platin(II) kompleksleri üzerinde Çalışmalar. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **1997**.
19. **Gökçen E.** Bazı benzimidazol türevlerinin platin(II) komplekslerinin sentez ve *in vitro* antitümör aktiviteleri üzerinde çalışmalar. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2003**.
20. **Semra U.** Bazı benzimidazol türevlerinin platin(II) ve platin(IV) kompleksleri üzerinde çalışmalar. Doktora tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2004**.
21. **Desoize B, Madoulet C.** Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hema.*, **2002**; 42: 317-325.
22. **Timerbaev AR, Hartinger CG, Aleksenko SS, Kepler BK.** Interactions of antitumor with serum proteins: Advances in characterization using modern analytical methodology. *Chem. Rev.*, **2006**; 106; 2224-2248.
23. **Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, Brienza S, Bayssas M, Gamelin E.** Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: A critical review. *Clin. Cancer Res.*, **2000**; 6: 1205-1218.
24. **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(5): 303-307.
25. **Gümüş F, Pamuk İ, Özden T, Yıldız S, Diril N, Öksüzoğlu 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.

26. **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(5): 473-480.
27. **Gökçe M, Utku S, Gür S, Özkul A, Gümüş F.** Synthesis, in vitro cytotoxic and antiviral activity of *cis*-[Pt(R(-) and S(+)-2-*a*-hydroxybenzylbenzimidazole)₂Cl₂] complexes. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**; 40: 135-141.
28. **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.
29. **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 line. *Turk. J. Chem.*, **2007**; 31: 503-514.
30. **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(1): 21-30.
31. **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 interactions of new cisplatin analogues containing substitutedbenzimidazole ligands. *J. Med. Chem.*, **2009**; 52: 1345-1357.
32. **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.* (Accepted Manuscript) **2009**.
33. **Gümüş F, Algül Ö.** DNA binding studies with *cis*-dichlorobis(5(6)-non/chlorosubstituted-2-hydroxymethylbenzimidazole)platinum(II) complexes. *J. Inorg. Biochem.*, **1997**; 68: 71-74.
34. **Elguero J, Llouquet G, Marzin G.** Annular tautomerism of benzimidazoles: Effects of a hydrogen bond on the prototropic rate, *Tetrahedron Letters*, **1975**; 46: 4085-4086.
35. **Wright JB.** The chemistry of the benzimidazoles, *Chem. Rev.*, **1951**; 48: 397-541.
36. **Curini R, Materazzi S, D'ascenzo G, De Angelis G.** Thermal behavior of biologically interesting coordination compounds of benzimidazole with divalent metal ions, *Thermochim. Acta*, **1990**; 161: 297-307.
37. **Xue G, Zhang J, Shi G, Wu Y.** Spectroscopic studies on the polymerization of benzimidazole with metallic copper, *J. Chem. Soc. Perkin T.*, **1989**; II: 33-36.
38. **Lane TJ, Nakagawa I, Walter JL, Kandathil AJ.** Infrared investigation of certain imidazole derivatives and their metal chelates, *Inorg. Chem.*, **1962**; 1(2): 267-276.

39. **Lane T J, CSC, Quinlan KP.** Metal binding of the benzimidazoles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**; 82: 2994-2997.
40. **Chiswell B, Lions F, Morris S.** Bidantate chelate compounds III. metal complexes of some pyridyl-imidazole derivatives, *Inorg. Chem.*, **1964**; 3(1): 110-114.
41. **Apak R.** Koordinasyon Kimyasına Giriş, Birinci baskı, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Yayınları, İstanbul, **1994**.
42. **Gündüz T.** Koordinasyon Kimyası, Bilge Yayıncılık, Ankara, **1994**.
43. **Faivre V, Brembula A, Roizard D, Lochon P.** Zn⁺⁺ complexes as model of metalloenzymes in micellar esterolysis: Ligand structure-dependent stoichiometry of the complexes, *Tetrahedron Letters*, **1991**; 32(2): 193-196.
44. **Goodgame DML, Goodgame M, Weeks MJ.** Tetrahedral complexes of nickel(II) with benzimidazole, *J. Chem. Soc.*, **1967** ; (A): 1676-1679.
45. **Goodgame DML, Goodgame M, Weeks MJ.** Isomeric and unusual magnetic behavior of some benzimidazole complexes of nickel(II), *J. Chem. Soc.*, **1967** ; (A): 1125-1131.
46. **Goodgame M, Cotton FA.** Preparation and magnetic and spectral studies of some cobalt(II) complexes of benzimidazole. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**; 84: 1543-1548.
47. **Bose KS, Patel CC.** Cu(II) complexes of 1-benzyl-2-phenyl-benzimidazole. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1970**; 32: 1141-1146.
48. **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.
49. **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 T.*, **1984**; 1349-1356.
50. **Das JK, Dash KC.** PMR and IR studies of *cis*-[thio-cyanato-(imidazole)-bis(ethylenediamine)]cobalt(III) thio-cyanate. *Indian J. Chem.*, **1990**; 25A: 733-736.
51. **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.

52. **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.
53. **Randolph AL, Richard EN, Lawrence QJr.** Alkane functionalization by non-porphyrin iron complexes: Mechanistic insights. *Inorg. Chem.*, **1990**; 29: 2553-2555.
54. **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 T.*, **1983**; 1091-1093.
55. **Pellizarri G, Gaiter A.** Action of cyanogen halides on phenylhydrazine IV. transformation into derivatives of o-phenylenediamine. *Org. Chem.*, **1919**; 13: 1584-1586.
56. **Cleare MJ, Douple EP, Krakoff IH.** Platinum Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, Martinus Nijhoff, Boston, MA, **1984**.
57. **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 Chem.*, **1993**; 124: 587-604.
58. **Ghosh SP, Bhattacharjee P, Mishra LK.** Complexes of some transition elements with 2-(2'-pyridyl)benzimidazole. *J. Indian Chem. Soc.*, **1974**; 51(1): 308-314.
59. **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.
60. **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(1): 13-25.
61. **Kukushkin YN, Khamnuev GK, Demidov VN, Kiseleva NP.** Redox properties of complexes of platinum with imidazole and its derivatives. *Zh. Neorg. Khim.*, **1981**; 26(10): 2866-2868.
62. **Kukushkin YN, Sedova GN, Khamnuev GK, Garnovskii AD.** Thermal transformations of platinum(II) halide complexes with imidazoles in the solid phase. *Zh. Neorg. Khim.*, **1981**; 26(3): 696-701.
63. **Mishra LK.** Complexes of palladium(II) and platinum(II) with some organic ligands. *J. Indian Chem. Soc.*, **1982**; 59(3): 408-409.
64. **Kukushkin YN, Khamnuev GK, Fedyanin NP, Lobadyuk VI.** Anderson rearrangement in vitro and in vivo chloro complexes of platinum(II). *Zh. Neorg. Khim.*, **1983**; 28(9): 2312-2315.

65. **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.
66. **Domnina ES, Varopayev VN, Skvorsov GG, Minakova SM, Çernov BA.** Sintez nrotivopuholevaya aktivnost kompleksnih soyedneny Pt(II), Pt(IV), Pd(IV) S 1-Vinil-azikamı. *Khim. –Farm. Zh.*, **1983**; 17(6): 700-703.
67. **Kukushkin YN, Vrublevskaya LV, Vlasova RA, Isachkina TS, Postnikova ES, Sheleshkova NK.** Thermal solid-phase transformations of onium-type thiocyanete complexes of platinum(II) and palladium(II). *Zh. Neorg. Khim.*, **1985**; 30(2): 401-406.
68. **Comi G, Massacesi M, Ponticelli G, Puggioni G, Putzolu C.** Palladium(II) and platinum(II) chloride and bromide complexes with some 2-methylpyridyl- or methylquinoil-benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole. *Transit. Metal Chem.*, **1987**; 12: 379-381.
69. **Mylanos S, Valavanidis A, Dimitropoulos K, Polissiov M, Tsiftoglov AS, Vizirianakis IS.** Synthesis, molecular structure determinations and antitumor activity of platinum(II) and palladium(II) complexes of 2-substituted benzimidazoles. *J. Inorg. Biochem.*, **1988**; 34: 265-275.
70. **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.
71. **Krol IA, Kukushkin YN, Starikova ZA, Tkachuk VM, Zhadanov BV.** Dynamic and static trans effect of acetonitrile in platinum(II) complexes, *Zh. Obsch. Khim.*, **1988**; 58(11): 2625-2626, Ref. CA., 110, 184755u, (1989).
72. **Rong M, Muir MN, Cadiz ME, Muir JA.** Structure of a platinum(II) complex with a ligand containing thiazole and benzimidazole. *Acta Crystallogr.*, **1991**; C 47: 1539-1541.
73. **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.
74. **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.
75. **Tallen G, Mock C, Gangopadhyay SB, Kangaroo B, Krebs B, Wolff JEA.** Overcoming cisplatin resistance: Design of novel hydrophobic platinum compounds. *Anticancer Res.*, **2000**; 20: 445-450.
76. **Jolley J, Cross WI, Pritchard RG, McAuliffe CA, Nolan KB.** Synthesis and characterization of mercaptoimidazole, mercaptopyrimidine and mercaptopyridine complexes of platinum(II) and platinum(IV). The crystal and molecular structures of tetra(2-mercaptobenzimidazole)- and tetra(2-mercaptoimidazole)platinum(II) chloride. *Inorg. Chim. Acta*, **2001**; 315: 36-43.

77. **Wisniewski MZ, Glowiak T, Opolski A, Wietrzyk J.** Synthesis, characterization and antiproliferative activity of the Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), and Pt(II) complexes of 2-(4-thiazolyl)benzimidazole (thiabendazole). *Metal Based Drugs*, **2001**; 8: 189-194.
78. **He X, Vogels CM, Decken A, Westcott SA.** Pyridyl benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole platinum complexes. *Polyhedron*, **2004**; 23: 155-160.
79. **Casas JS, Castiñeiras A, García-Martínez E, Parajó Y, Pérez-Parallé ML, Sánchez-González A, Sordo J.** Synthesis and cytotoxicity of 2-(2'-pyridyl)benzimidazole complexes of palladium(II) and platinum(II). *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2005**; 631: 2258-2264.
80. **Abu-Surrah AS, Kettuen M.** Platinum group antitumor chemistry: Design and development of new anticancer drugs complementary of cisplatin. *Curr. Med. Chem.*, **2006**; 13: 1337-1357.
81. **Bernhardt G, Brunner H, Gruber N, Lottner C, Pushpan SK, Tsuno T, Zabel M.** Carboplatin derivatives with superior antitumor activity compared to the parent compound. *Inorg. Chim. Acta*, **2004**; 357: 4452-4466.
82. **Pavelka M, Lucas MFA, Russo N.** On the hydrolysis mechanism of the second-generation anticancer drug carboplatin. *Chem-Eur. J.*, **2007**; 13: 10108-10116.
83. **Kostova I.** Platinum complexes as anticancer agents, *Recent Pat Anti-Canc*, **2006**; 1: 1-22.
84. **Bitha P, Carvajal SG, Citarella RV, Santos EFS, Durr FE, Hlavka JJ, Lang SA, Lindsay HL, Thomas JP, Wallece RE, Lin Y.** A new family of water-soluble, third generation antitumor platinum complexes. *J. Med. Chem.*, **1989**; 32: 2063-2067.
85. **Kim D, Kim G, Gam J, Cho Y, Kim H, Tai J, Kim KH, Hong W, Park J.** Synthesis and antitumor activity of a series of {2-substituted-4,5-bis(aminomethyl)-1,3-dioxolane}platinum(II) complexes. *J. Med. Chem.*, **1994**; 37: 1471-1485.
86. **Hoeschele JD, Showalter HDH, Kraker AJ, Elliott WL, Roberts BJ, Kampf JW.** Synthesis, structural characterization and antitumor properties of a novel class of large-ring platinum(II) chelate complexes incorporating the cis-1,4-diaminocyclohexane ligand in a unique locked boat conformation. *J. Med. Chem.*, **1994**; 37: 2630-2636.
87. **Sen VD, Golubev VA, Volkova LM, Konovalova NP,** Synthesis and antitumor activity of platinum(II) complexes with trans-3,4-diamino-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl. *J. Inorg. Biochem.*, **1996**; 64: 69-77.
88. **Kalecińska E, Kaleciński J, Kuduk-Jaworska J.** Radiation reduction of dicarboxylatoimidazole platinum(II) complexes in the water-methanol system. *Radiat. Phys. Chem.*, **1997**; 50: 381-384.
89. **Khokhar AR, Al-baker S, Shamsuddin S, Siddik ZH.** Chemical and biological studies on a series of novel (trans-(1R,2R)-, trans-(1S-2S)- and cis-1,2,-diaminocyclohexane)platinum(IV) carboxylate complexes. *J. Med. Chem.*, **1997**; 40: 112-116.

90. **Kuduk-Jaworska J, Waszkiewicz K.** Malatoplatinum(II) complexes-carboplatin analogs. *Transition Metal Chem.*, **2000**; 25: 443-449.
91. **Khan SRA, Guzman-Jimenez I, Whitmire KH, Khokhar AR.** Synthesis and characterization of platinum(II) complexes with 3-methylpiperidine)₂(malonato)·H₂O. *Polyhedron*, **2000**; 19: 983-989.
92. **Rochon FD, Gruia LM.** Synthesis and characterization of Pt(II) complexes with amine and carboxylate ligands. Crystal structure of (1,1-cyclobutanedicarboxylato)di(ethylamine) platinum(II)·H₂O. *Inorg. Chim. Acta*, **2000**; 306: 193-204.
93. **Mukhopadhyay U, Thurston JH, Whitmire KH, Khokhar AR.** Synthesis and characterization of *cis*-bis-heptamethyleneimine platinum(II) dicarboxylate complexes: crystal structure of *cis*-[Pt(heptamethyleneimine)₂(malonate)]·H₂O. *Polyhedron*, **2002**; 21: 2369-2374.
94. **Mukhopadhyay U, Thurston JH, Whitmire KH, Sidik ZH, Khokhar AR.** Preparation, characterization and antitumor activity of new cisplatin analogues with 1-methyl-4-(methylamino)piperidine: Crystal structure of [Pt^{II}(1-methyl-4-(methylamino)piperidine)(oxalate)]. *J. Inorg. Biochem.*, **2003**; 94: 179-185.
95. **Rochon FD, Massarweh G.** Synthesis, multinuclear magnetic resonance and crystal structure of Pt(II) complexes containing amines and bidentate carboxylate ligands. *Inorg. Chim. Acta*, **2006**; 359: 4095-4104.
96. **Zhang J, Gong Y, Zheng X, Yang M, Cui J.** Synthesis, cytotoxicity and DNA binding levels of tri-functional mononuclear platinum(II) complexes. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**; 43: 441-447.
97. **Matsumoto N, Akui T, Ohyoshi A, Okowa H.** Crystal structure of [chloro[tris[1-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl]methylamine]zinc(II)]tetra-phenylborate acetone, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**; 61: 2250-2252.
98. **Matsumoto N, Akui T, Murakami H, Kaneshaka J, Ohyoshi A.** Synthesis, characterization, and X-Ray structures of mononuclear copper(II) complexes with unsymmetrical quadridentate ligands involving an imidazole moiety and discrete imidazole-bridged binuclear copper(II) complexes with non-identical coordination geometries in the binuclear unit. *J. Chem. Soc. Dalton T.*, **1988**; 1021-1035.
99. **Hashain SS, Pigott B.** An exafts study of jack bean urease, a nickel metalloenzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1983**; 112(1): 279-283.
100. **Gomez-Romero P, Witten EH, Reiff WM, Jameson GB.** Unusually strong antiferromagnetic coupling unsymmetrical diiron(III) μ -Oxo complexes. *Inorg. Chem.*, **1990**; 29: 5211-5217.
101. **Nishida Y, Takahashi K.** Unusual in hyperfine coupling constants observed for copper(II) complexes with N,N-bis(benzimidazol-2-ylmethyl) amine and its homologues; X-ray crystal structure determinations of [CuL^{Bu}(NO₃)]NO₃, and [Cu^{Bu}(NO₃)]NO₃. *J. Chem. Soc. Dalton T.*, **1988**; 691-699.

102. Carr P, Piggott B, Wong SF, Sheppard RN. ^{95}Mo NMR spectra of $\text{MoO}_2(\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{S})$ and X-ray crystal structure of $\text{Mo}_2\text{O}_4(\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{S})_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{NO})_2$. *Inorg. Chim. Acta*, **1986**; 123: 5-8.
103. Bonomo RP, Rizzarelli E, Bressan M, Morvillo A. UV-Vis and EPR spectroscopic study of copper (II) complexes with bis(benzimidazol-2-yl)ligands. *Inorg. Chim. Acta*, **1991**; 186: 21-26.
104. Miller VL, Gould CJ, Csonka E, Jensen RL. Metal coordination compounds of thiabenzdazole. *J. Agr. Food Chem.*, **1973**; 21(5): 931-932.
105. Reitmejer FJ, Birker PJMWL, Gorter S, Reedijk J. Copper(I) and copper(II) chelates containing imidazole and thioether groups; synthesis of the ligand 1,2-bis(benzimidazole-2'-ylmethylthio)-benzene(bbtb) and the X-ray crystal structure at $-52\text{ }^\circ\text{C}$ of $[\text{Cu}(\text{bbtb})(\text{H}_2\text{O})][\text{ClO}_4]_2 \cdot 5\text{EtOH}$. *J. Chem. Soc. Dalton T.*, **1982**; 1191-1198.
106. Nishida Y, Oishi N, Kida S. ESR spectra of halogeno copper(II) complexes with tripod-like ligands. *Inorg. Chim. Acta*, **1980**; 44: 257-258.
107. Campell MJM, Grzeskowiak R, Junesa SG. Copper(II) complexes with 2-aminobenzimidazole and 2-aminomethylbenzimidazole. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1974**; 36: 2485-2488.
108. Coto V, Souza P, Masaguer JR. Copper(II) and nickel(II) complexes of schiff bases, *Transit. Metal Chem.*, **1986**; 11: 379-381.
109. Goodgame M, Weeks MJ. Complexes of nickel(II) with sterically hindered heterocyclic ligands. *J. Chem. Soc.* **1996**; (A): 1156-1159.
110. Marzilli LG, Marzilli PA. Magnetic spin equilibria in some new five-coordinate schiff base complexes of cobalt(II). *Inorg. Chem.*, **1972**; 11(3): 457-461.
111. Biradar NS, Aminanabhavi TM, Patil CS, Rudzinski WE. Selenium tellurium complexes with 2-substituted benzimidazoles. *Inorg. Chim. Acta*, **1971**; 78: 47-50.
112. Boucher LJ, Battis EJ, Paez NG. Proton magnetic rezonans spectra of some mono and bis(β -diketone) complexes. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1971**; 33: 1373-1387.
113. Dutta RL, Sapapathi SK. Some novel mononuclear and binuclear phenylmercury (II) compounds with benzimidazole and 2-substituted benzimidazoles. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1981**; 43: 4533-4539.
114. Cordes MM, Walter JL. Infrared and raman studies of heterocyclic compounds-II. infrared spectra and vibrations of benzimidazole and bis-(benzimidazolato) metal complexes. *Spectrochim. Acta.*, **1968**; 24A: 1421-1435.
115. Piguet C, Bocquet B, Muller E, Willams AF. Models for copper-dioxygen complexes: The chemistry of copper (II) with some planar tridentate nitrogen ligands. *Helv. Chim. Acta*, **1989**; 72: 323-337.

116. **Charland J, Attia WM, Randaccio L, Marzilli LG.** Unusual NMR spectral properties of the 1,2-dicyanomethyl alkyl ligand in organocobaloximes. structure of the organocobalt complex trans-bis(dimethylglyoximato)-(1,2-dicyanoethyl) (1,5,6-trimethylbenzimidazole) cobalt (II). *Organometallics*, **1990**; 9(5): 1367-1375.
117. **Summers MF, Van Rijn J, Reedijk J, Marzilli LG.** Unusual slow-exchange ^{113}Cd NMR spectra observed at ambient temperature for halide, cyanide and mercaptide cadmium coordination compounds with benzimidazole ligands. Application to Cd-substituted metalloproteins. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**; 108: 4254-4258.
118. **Van Landschoot RC, Van Hest JAM, Reedijk J.** Metal coordination compounds of thiabendazole. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1976**; 38: 185-190.
119. **Drolet DP, Manuta DM, Less AJ, Katnam AD, Coyle GJ.** Ft-IR and xps study of copper (II) complexes of imidazole and benzimidazole. *Inorg. Chim. Acta*, **1980**; 146: 173-180.
120. **Mittal S, Vyas PC, Oza CK.** Bonding and energy parameters for Pt and Ni complexes of benzimidazoles. *Asian J. Chem.*, **1991**; 3(1): 21-24.
121. **Thompson LK, Ramaswamy BS, Seymour EA.** Cobalt(II) and zinc(II) complexes of the tripod ligands tris(2-benzimidazolylmethyl)amine. Some five-coordinate derivatives and some with mixed stereochemistries. *Can. J. Chem.*, **1977**; 55: 878-888.
122. **Rabiger DJ, Joulhe MM.** The ionization constants, ultraviolet and infrared spectra of some substituted benzimidazoles. *J. Org. Chem.*, **1964**; 29: 476-482 .
123. **Hein DW, Alheim RJ, Leavitt JJ.** The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl and 2-alkyl substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**; 79: 427-429.
124. **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.
125. **Du Rerez JGH, Gerber TIA, Gibson ML.** Synthesis of neutral and cationic technetium(V) complexes of heterocyclic -N,O ligands. *J. Coordin. Chem.*, **1990**; 22: 159-163.
126. **Patel KV, Bhattacharya PK.** Study of binuclear copper(II) complexes derived from tetradentate mannich base complexes. *Indian J. Chem.*, **1984**; 23A: 527-529.
127. **Glegg W, Lockhart JC, Musa FH.** Preparation and complexation of polydentate and macrocyclic ligands incorporating benzimidazole. X-Ray crystal structure of 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16-octahydro-23H, 25H-bis(benzimidazol-[1,2-j:2', 1'-o]) [1, 4, 7, 10, 13, 16]-tetraoxadiazacyclooctadecine. *J. Chem. Soc. Dalton T.*, **1986**; 47-53.

128. **Srivastava N, Srivastava RC, Srivastava M.** Complexes of organotellurium chlorides with N-, O-, and S-donors. *Indian J. Chem.*, **1982**; 21(A)/5: 539-541.
129. **Aminabhavi TM, Biradar NS, Patil SB, Hoffman DE.** Structural and biological studies on benzimidazolyl amino acid complexes of dimethyldichlorosilane. *Inorg. Chim. Acta*, **1986**; 125: 125-128.
130. **Dandigian J, Mckee V, Reed CA.** Structural comparison of a redox pair of copper(I/II) complexes having benzimidazole thioether ligands. *Inorg. Chem.*, **1982**; 21: 1332-1342.
131. **Ruttimann S, Piguet C, Bernardinelli G, Bocquet B, Williams AF.** Self-assembly of dinuclear helical and nonhelical complexes with copper(I). *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**; 114: 4230-4237.
132. **Costes JP, Commenges G, Laurent JP.** New route to bimetallic imidazole-bridged complexes. II. NMR study of dinickel complexes. Importance of the non-bonded interactions. *Inorg. Chim. Acta*, **1987**; 134: 237-244.
133. **Sundquist WI, Ahmed KJ, Hollis LS, Lippard SJ.** Solvolysis reactions of cis- and trans-diamminedichloroplatinum(II) in dimethyl sulfoxide. Structural characterization and DNA binding of trans-[Pt(NH₃)₂(Me₃SO)Cl]⁺. *Inorg. Chem.*, **1987**; 26: 1524-1528.
134. **Marcheselli L, Preti C, Tagliazucchi M, Cherchi V, Sindellari L, Furlani A, Papaioannou A, Scarcia V.** Synthesis characterization and evaluation of biological activity of palladium(II) and platinum(II) complexes with dithiocarbamic acids and their derivatives as ligands. *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**; 28: 347-352.
135. **Gust R, Schönenberger H.** Synthesis and evaluation of the antimammary tumor activity and of the estrogenic side effects of [1,2-bis(2,6-dihalo-3-hydroxyphenyl)ethylenediamine]platinum (II) complexes. *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**; 28: 103-115.
136. **Gust R, Schönenberger H.** Breast cancer inhibiting properties of leaving group derivatives of [1,2-bis(2,6-difluoro-3-hydroxyphenyl)-ethylenediamine]platinum (II) complexes. *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**; 28: 115-128.
137. **Yoo Y, Kim JH, Sohn YS, Do Y.** Platinum (II) complexes of 3, 3'-disubstituted-2,2'-bipyridines. synthesis, structures, cytotoxic effect and unusual solvolysis in DMSO. *Inorg. Chim. Acta*, **1997**; 263: 53-60.
138. **Ho YP, Au-Yeung SCF, To KKW.** Platinum-based anticancer agents: Innovative design strategies and biological perspectives. *Med. Res. Rev.*, **2003**; 23(5): 633-655.
139. **Kartalou M, Essigmann JM.** Recognition of cisplatin adducts by cellular proteins. *Mutat Res-fund Mol M*, **2001**; 478(1-2): 1-21.

140. **Khan SRA, Huang S, Shamsuddin S, Inutsuka S, Whitmire KH, Siddik ZH, Khokhar AR.** Synthesis, characterization and cytotoxicity of new platinum (IV) axial carboxylate complexes: Crystal structure of potential antitumor agent [Pt^{IV}(*trans*-1R,2R-Diaminocyclohexane) *trans*(acetate)₂Cl₂]. *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**; 8: 515-521.
141. **Stewart DJ.** Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Crit Rev. Oncol. Hemat.*, **2007**; 63: 12-31.
142. **Jolley JN, Yanovsky AI, Kelland LR, Nolan KB.** Synthesis and antitumor activity of platinum (II) and platinum (IV) complexes containing ethylenediamine-derived ligands having alcohol, carboxylic acid and acetate substituents. *J. Inorg. Biochem.*, **2001**; 83(2-3): 91-100.
143. **Crul M, Waardenburg RCAM, Beijnen JH, Schellens JHM.** DNA-based drug interaction of cisplatin. *Cancer Treat. Rev.*, **2002**; 28(6): 291-303.
144. **Chválová K, Brabec V, Kašpárková J.** Mechanism of the formation of DNA-protein cross-links by antitumor cisplatin. *Nucleic Acids Res.*, **2007**; 35: 1812-1821.
145. **Reedijk J.** Why does cisplatin reach guanine-N7 with competing S-donor ligands available in the cell?. *Chem. Rev.*, **1999**; 99: 2499-2510.
146. **Petrović D, Stojimirovic B, Petrović B, Bugarić ZM, Bugarić ZD.** Studies of interactions between platinum(II) complexes and some biologically relevant molecules. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**; 15: 4203-4211.
147. **Reedijk J.** The relevance of hydrogen bonding in the mechanism of action of platinum antitumor compounds. *Inorg. Chim. Acta*, **1992**; 198-200: 873-881.
148. **Hall MD, Hambley TW.** Platinum(IV) antitumor compounds: their bioinorganic chemistry. *Coordin. Chem. Rev.*, **2002**; 232: 49-67.
149. **Reedijk J.** New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2003**; 100(7): 3611-3616.
150. **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. *Brit. J. Pharmacol.*, **2002**; 30(2): 183-190.
151. **Loehrer PJ, Einhorn LH.** Cisplatin. *Ann. Int. Med.*, **1984**; 100: 704-713.
152. **Cepeda V, Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, Quevedo, Pérez JM.** Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anti Canc. Agents Med. Chem.*, **2007**; 7: 3-18.
153. **Hartley FR.** Palladium and platinum. *Coordin. Chem. Rev.*, **1985**; 67: 1-108.

154. **Chanoler PA.** Palladium and platinum. *Coordin. Chem. Rev.*, **1986**; 71: 235-382.
155. **Takahara PM, Frederik CA, Lippard SJ.** Crystal structure of the anticancer drug cisplatin bound to duplex DNA. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**; 118: 12309-12321.
156. **Fichtinger-Schepman AMJ, Van der Veer JL, den Hartog JHJ, Lohman PHM, Reedijk J.** Adducts of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: Formation identification, and quantitation. *Biochemistry*, **1985**; 24: 707-713.
157. **Meczes EM, Azim-Araghi A, Ottley CJ, Pearson DG, Tilby MJ.** Specific adducts recognised by a monoclonal antibody against cisplatin-modified DNA. *Biochem. Pharmacol.*, **2005**; 70: 1717-1725.
158. **Siddik Z.** Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*, **2003**; 22: 7265-7279.
159. **Reedijk J.** Improved understanding in platinum antitumour chemistry. *Chem. Commun.*, **1996**; 801-806.
160. **Chaney SG, Vaisman A.** Specificity of platinum-DNA adduct repair. *J. Inorg. Biochem.*, **1999**; 77: 71-81.
161. **Jung Y, Stephen Y, Lippard J.** Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage. *Chem. Rev.*, **2006**; 107 (5): 1387-1406.
162. **Perez RP.** Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. *Eur. J. Cancer*, **1998**; 34(10): 1535-1542.
163. **Jordan P, Carmo-Fonseca M.** Molecular mechanism involved in cisplatin cytotoxicity. *Cell. Mol. Life Sci.*, **2000**; 57: 1229-1235.
164. **Lebwohl D, Canetta R.** Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *Eur. J. Cancer*, **1998**; 34: 1522-1534.
165. **Gust R, Krauser R, Schmid B, Schonenberger H.** Breast cancer inhibiting diastereomeric diacetato[1,2-bis(4-fluorophenyl)ethylenediamine]platinum(II) derivatives: Synthesis and studies on the relationship between reactivity and antitumor activity. *Inorg. Chim. Acta*, **1996**; 250: 203-218.
166. **Chang HM, Kim TW, Ryu B, Choi S, Park YH, Lee JS, Kim WK, Kang Y.** Phase II study of paclitaxel and carboplatin in advanced gastric cancer previously treated with 5-fluorouracil and platinum. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **2005**; 10: 1-5.
167. **Galanski M, Yasemi A, Jakupec MA, Kayserlingk NG, Kepler BK.** Synthesis, cytotoxicity and structure-activity relations of new oxaliplatin derivatives. *Monatsh. Chem.*, **2005**; 136: 693-700.

168. **Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, Mnfardini S.** Oxaliplatin-related neurotoxicity: How and why? *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* **2006**; 59: 159-168.
169. **Aamdal S, Brunsch U, Kerger J, Verweij J, Wanders WBHJ, Rastogi R, Franklin H, Kaye SB.** Zeniplitin in advanced malignant melanoma and renal cancer: Phase II studies with unexpected nephrotoxicity. *Cancer Chemoth. Pharm.*, **1997**; 40: 439-443.
170. **Galanski M, Jakupec MA, Kepler BK.** Update of the preclinical situation of anticancer platinum complexes: Novel design strategies and innovative analytical approaches. *Curr. Med. Chem.*, **2005**; 12: 2075-2094.
171. **Ita M, Okafuji M, Fukuda K, Mitsuoka K, Hanakita T, Hayatsu Y.** Concurrent chemotherapy with new platinum compound nedaplatin in oral cancer. *Oral Oncol.*, **2003**; 39(2): 144-149.
172. **Barefoot RR.** Speciation of platinum compounds: A review of recent applications in studies of platinum anticancer drugs. *J. Chromatogr. B*, **2001**; 751: 205-211.
173. **Akalm E.** Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri, (Ed. AkalmE.), Pfizer İlaçları Yayını, **1993**; 45-53.
174. National committee for clinical laboratory standarts. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. approved standart NCCLS document m-27-A. National Committee for clinical Laboratory Standarts, Wayne, Pa., **2002**.
175. NCCLS Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically., Third Edition; Approved Standart. NCCLS document M7-A3 (ISBN 1-56238-209-8) NCCLS, 771 East lancaster Aveneu, Villanova, Pennsylvania 19085, **1991**.
176. **Alexopoulos CJ, Mims CW.** Introductory mycology. 3rd ed. Wiley NY., **2002**.
177. **Ghannoum MA, Rice LB.** Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, **1999**; 12(4): 501-517.
178. **Maurya RC, Mishra DD.** Studies on some novel mixed-ligand cyanonitrosyl hetero complexes of chromium(I) with potentially bi- and tri-dentate benzimidazole derivatives. *Synth. React. Inorg. M.*, **1990**; 20(8): 1013-1024.
179. **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.
180. **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.

181. **Mishra PK, Chakravorty V, Dash KC.** Tetrameric zirconium(IV) complexes with bidentate ligands. *Indian J. Chem.*, **1989**; 28A(7): 581-584.
182. **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.
183. **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.
184. **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.
185. **Irving H, Weber OA.** Metal complexes of 2-aminomethylbenzimidazoles. *J. Chem. Soc.*, **1959**; 2560-2565.
186. **Robinson SD, Shaw BL.** Cyclopentadienyltrimethyl platinum(IV). *Zeith Naturforche*, **1963**; 188: 507.
187. **Ranninger CN, Zamora F, Martinez-Cruz LA, Isea R, Masaguer JR.** Synthesis and NMR structural analysis of several ortho palladated complexes of substituted benzo-imidazole, -oxazole and -thiazole and study of two polymorphic crystals. *J. Organomet. Chem.*, **1996**; 518: 29-36.
188. **Gean KF, Ben-Shoshan R, Ramu A, Ringel I, Katzhendler J, Gibson D.** Preparation, characterization and the anticancer activity of a novel series of triaminemonochloroplatinum(II) cations linked to anthraquinone intercalators, *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**; 26: 593-598.

ÖZGEÇMİŞ

01.01.1984 yılında Osmaniye’de doğdu. İlköğrenimini sırasıyla Değirmenocağıköyü ilköğretim okulu, Kırmıtlı Köyü ilköğretim okulu ve Cebelibereket ilköğretim okulunda yaptı. Liseyi Mehmet Akif Ersoy Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi’nde bitirdikten sonra 2002 yılında Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nde lisans öğrenimine başladı. Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nden 17.06.2006 tarihinde mezun oldu ve aynı yıl içerisinde Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans öğrenimine başladı. 2006 yılı içerisinde Osmaniye’de sahibi ve mesul müdürü olduğu Topal Eczanesi’ni açtı.