



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**2,5(6)-DİSÜBSTİTÜEBENZİMİDAZOL TÜREVİ LİGANDLARI
TAŞIYAN PLATİN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS

YASMİN ALJENDY

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

MERSİN
AĞUSTOS-2022

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**2,5(6)-DİSÜBSTİTÜEBENZİMİDAZOLTÜREVİ LİGANDLARI
TAŞIYAN PLATİN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS

YASMİN ALJENDY
ORCID ID:0000-0003-1701-1278

DANIŞMAN
PROF. DR. SEMRA UTKU

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

MERSİN
AĞUSTOS- 2022

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi

beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific Works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

.... / / 2022

Yasmin ALJENDY

ÖZET

2,5(6)-DİSÜBSTİTÜEBENZİMİDAZOL TÜREVİ LİGANDLARI TAŞIYAN PLATİN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Kanser,tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm oranı en fazla görülen hastalık nedenlerinden bir tanesidir.Erken teşhis ve etkili tedavi yöntemlerinin klinikte kullanılmaya başlanması ile birlikte mortalite ve morbidite oranının düşmesi kanseri tedavi edilebilir hastalıklar arasına koymaktadır.Bu nedenle tedavi edilmesi zor olan veya direnç gelişmiş kanser türlerine karşı etkili kemoterapötik ilaç geliştirme çalışmalarına bilim insanları hız kesmeden devam etmektedir.

Tedavide kullanılan ve en etkili kemoterapötik ilaçlardan birisi olan platin kompleksi ilaç sisplatin (*cis*-diammindikloroplatin(II)) 1844 yılında Micheal Peyrone tarafından sentezlenmiştir. Sisplatinin klinikte kanser tedavisinde kullanılması sağlayan tesadüfi keşif Rosenberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortaya konulmuştur. Daha sonraki yıllarda karboplatin ve oksaliplatin tüm dünyada kullanılmaya başlayan diğer platin(II) kompleksleri olmuştur. Sisplatin yapısındaki taşıyıcı amonyak ve ayrılan klor ligandlarının değiştirilmesi ile toksisitesi azalmış veya direnç gelişmiş kanser hücrelerine veya sisplatinin etki göstermediği kanser türlerine karşı etkili kompleksler tasarlanma çalışmaları devam etmiştir.

Benzimidazol, organizmanın tanıdığı heteroaromatik bisiklik halka sistemine sahiptir. DNA yapısında bulunan pürin bazlarının biyoizosteri olması yanında çeşitli farmakolojik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle medisinale kimyacılar için önemli bir bileşik sınıfını oluşturmaktadır.

Bu nedenle bu tez çalışmasında da benzimidazol halkasının 5 numaralı konumunda F/Cl/CH₃ ve 2 numaralı konumunda da H/CH₃ sübstitüenti bulunan 5(6)-klorobenzimidazol (**L1**), 5(6)-kloro-2-metilbenzimidazol (**L2**), 5(6)-metilbenzimidazol (**L3**), 5(6)-metil-2-metilbenzimidazol (**L4**), 5(6)-florobenzimidazol (**L5**) ve 5(6)-floro-2-metilbenzimidazol (**L6**) altı adet benzimidazol türevi taşıyıcı ligand Philips yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Saf olarak elde edilen **L1-L4** ligandının etanol/su içerisinde çözüldükten sonra potasyumtetrakloroplatinatın sulu çözeltisine ilave edilerek farklı ısı ve sıcaklıklarda karıştırılması ile **K1-K4** komplekslerisentezlenmiştir.

Literatüre kayıtlı kapalı formülü [Pt(L1)₂Cl₂].H₂O (**K1**), [Pt(L2)₂Cl₂].1.5 H₂O (**K2**), [Pt(L3)₂Cl₂] (**K3**) ve [Pt(L4)₂Cl₂].H₂O (**K4**) olan komplekslerinkimyasal yapıları elementel analiz, İnfrared ve ¹HNükleer Manyetik Rezonans ile aydınlatılmıştır. Sentez edilen **L1-L6** taşıyıcı ligandları ve **K1-K4** platin(II) komplekslerinin,3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür (MTT) yöntemi ile MCF-7 (meme kanseri, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Şap Enstitüsü, Hücre Kayıt No: 00092502) ve DU145 (prostat kanseri, ATCC, HTB-81) hücre hatlarına karşı in vitro sitotoksik etkileri test edilmiştir.

Anahtar Kelimeler:

Kanser; Benzimidazol; Sisplatin; Kemoterapi; Sitotoksik etki; Platin(II) kompleksi.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF THE ANTI-CANCER ACTIVITIES OF PLATIN COMPLEX BEARING 2,5(6)-DISUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE LIGANDS

Cancer in our country, as it is all over the world, is one of the causes of disease with the highest mortality rate after cardiovascular diseases. By early diagnosis and effective treatment methods, the decrease in mortality and morbidity rates puts cancer among the treatable diseases. For this reason, the studies of scientists to develop effective chemotherapeutic drugs against cancer that are difficult to treat and cancer types that have developed resistance continue without slowing down.

The platinum complex cisplatin (*cis*-diamminedichloroplatin(II)), which is one of the most effective chemotherapeutic drugs used in treatment, was synthesized by Micheal Peyrone in 1844. The accidental discovery of cisplatin in the treatment of cancer in the clinic was revealed in a study by Rosenberg et al. In the following years, carboplatin and oxaliplatin became another alternatif of platinum(II) complexes that started to be used all over the world. Studies have continued to design effective complexes whose toxicity has decreased or against resistance cancer cells structure or against cancer types where cisplatin has no effect by changing the carrier ammonia and separated chlorine ligands in the cisplatin.

Benzimidazole has a heteroaromatic bicyclic ring system recognized by the organism. In addition to being a bioisostere of purine bases in the DNA structure, it constitutes an important class of compounds for medicinal chemists due to its various pharmacological and pharmacodynamic properties.

Therefore, in this thesis, 5(6)-chlorobenzimidazole (**L1**), 5(6)-chloro-2-methylbenzimidazole (**L2**), 5(6)-methylbenzimidazole (**L3**), 5(6)-methyl-2-methylbenzimidazole (**L4**), 5(6)-fluorobenzimidazole (**L5**) and 5(6)-fluoro-2-methylbenzimidazole (**L6**) six benzimidazoles derivative carrier ligands which has F/Cl/CH₃ substituent at position 5 and H/CH₃ substituent at position 2 of the benzimidazole ring, were synthesized using the Philips method. **K1-K4** complexes were synthesized by adding the purely obtained **L1-L4** ligand to the aqueous solution of potassium tetrachloroplatinate after dissolving in ethanol/water and mixing at different temperature.

The closed formula [Pt(L1)₂Cl₂].H₂O (**K1**), [Pt(L2)₂Cl₂].1.5 H₂O (**K2**), [Pt(L3)₂Cl₂] (**K3**) and [Pt(L4)₂Cl₂].H₂O (**K4**) complexes were elucidated by elemental analysis, Infrared and ¹H Nuclear Magnetic Resonance. The synthesized carrier ligands' (**L1-L6**) and four platinum(II) complexes' (**K1-K4**) in vitro cytotoxic effects were tested by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) method against MCF-7 (breast cancer, T.R. Ministry of Agriculture and Forestry Alum Institute, Cell Registration Number: 00092502) and DU145 (prostate cancer, ATCC, HTB-81) cell lines.

Keywords:

Cancer; Benzimidazole; Cisplatin; Chemotherapy; Cytotoxic effect; Platin (II) complex.

TEŞEKKÜR

En sevdiğim fakülteye girmemi, Eczacı olmamı ve sevdiğim meslekte olmamı nasip etmiş **Allah'a** çok şükürler olsun

Beni her anlamda çok destekleyen, her konuda yardımcı olan, hem lisansta hem yüksek lisansta eczacı olarak bizi çok iyi yetiştiren, okul hayatım boyunca en çok sevdiğim sevgili Prof. Dr. Semra Utku hocama çok teşekkür ediyorum.

Sitotoksik aktivite testlerini yapılmasında emeği geçen ve tezime katkı sağlayan Dr. Arş. Gör. Hatice Oruç ve Dr. Öğretim Üyesi Gül Bayram'a teşekkür ederim.

Benim yolumda bana çok yardımcı olan ve beni hem maddi hem manevi olarak çok destekleyen, çok sevdiğim babam ve annemi çok teşekkür ediyorum.

En iyi arkadaşım, kardeşim, ruh ikizim, en güzel vakit geçirdiğim canım Nur kardeşime çok teşekkür ediyorum.

Uzakta olmanıza rağmen hep kalbimdesiniz, beni de hiç unutmadığınızı biliyorum, teşekkürümde de unutamam sizi, canım abim ve ablam.

Beni seven ve yürekten destekleyen herkese çok teşekkür ediyorum.

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2019-3-TP2-3714 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	5
2.1. Benzimidazol Halka Sistemi	5
2.2. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	9
2.3. Sübstitüe Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri	12
2.4. Florür Atomun ve Florokarbonların Onkolojik ve Farmasötik Kimya Açısından Önemi	16
2.5. Platin Kompleksleri	18
2.5.1. Sisplatin	18
2.5.2. Sisplatinin Etki Mekanizması ve Klinik Kullanımı	18
2.5.3. Platin Komplekslerinin Yapı-Aktivite İlişkisi	19
2.6. Karboplatin	20
2.6.1. Karboplatinin Etki Mekanizması	21
2.7. Oksaliplatin	22
2.7.1. Oksaliplatin Etki Mekanizması	22
2.8. Platin Komplekslerinin Yan Etkileri	24
3. MATERYAL ve YÖNTEM	25
3.1. Kimyasal Çalışmalar	25
3.1.1. Materyal	25
3.1.2. Yöntem	25
3.1.2.1. Sübstitüe Türevi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi (Philips Yöntemi) (L1-L6)	25
3.1.2.2. cis-[Dikloro-di(sübstitüebenzimidazol)platin(II)] Komplekslerinin Genel Sentez Yöntemi (K1-K4)	26
3.2. Analitik Çalışmalar	26
3.2.1. Erime Noktası Tayini	26
	vii

	Sayfa
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	26
3.2.3. Elemental Analiz	27
3.2.4. Spektroskopik Kontroller	27
3.2.4.1. FT-IR Spektrumlar	27
3.2.4.2. ¹ H-NMR Spektrumları	27
3.3. Biyolojik Çalışmalar	27
3.3.1. Sitotoksik Aktivite Çalışması	27
3.3.1.1. Materyal	27
3.3.2. Yöntem	27
3.3.2.1. Hücre Kültür Medyumu Hazırlanışı	27
3.3.2.2. Hücrelerin Çözülmesi ve Çoğaltılması	28
3.3.3. MTT Deney Protokolü	28
4. BULGULAR	30
4.1. Kimyasal Bulgular	30
4.1.1. 5(6)-Klorobenzimidazol (L1)	30
4.1.2. 5(6)-Kloro-2-metilbenzimidazol (L2)	30
4.1.3. 5(6)-Metilbenzimidazol (L3)	31
4.1.4. 5(6)-Metil-2-metilbenzimidazol (L4)	31
4.1.5. 5(6)-Florobenzimidazol (L5)	32
4.1.6. 5(6)-Floro-2-metilbenzimidazol (L6)	32
4.1.7. [dikloro-di(5(6)-klorobenzimidazol)platin(II).H ₂ O (K1)] [Pt(L1) ₂ Cl ₂].H ₂ O	33
4.1.8. [dikloro-di(5(6)-kloro-2-metilbenzimidazol)platin(II).1.5 H ₂ O (K2)] [Pt(L2) ₂ Cl ₂].1.5 H ₂ O	34
4.1.9. [dikloro-di(5(6)-metilbenzimidazol)platin(II) (K3)] [Pt(L3) ₂ Cl ₂]	35
4.1.10. [dikloro-di(5(6)-metil-2-metilbenzimidazol)platin(II).H ₂ O (K4)] [Pt(L4) ₂ Cl ₂].H ₂ O	36
4.2. Biyolojik Bulgular	36
4.2.1. Sitotoksik Aktivite Testi	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	40
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	58

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1.1. Tez Çalışmasında Sentez Edilen L1-L6 Ligandları ve K1-K4 Kompleksleri	4
Tablo 4.1. L1-L6, K1-K4 ve Sisplatin MCF-7 (meme kanseri) ve DU145 (prostat kanseri) hücre hattına karşı IC_{50} Değeri (μM)	37
Tablo 4.2. L1-L6, K1-K4 ve Sisplatin MCF-7 hücre hattına karşı % Canlılık Değerleri	38
Tablo 4.3. L1-L6, K1-K4 ve Sisplatin DU145 hücre hattına karşı % Canlılık Değerleri	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Klinikte kullanılan platin (II) kompleksleri	2
Şekil 2.1. Benzimidazol çekirdeği içeren ilaç molekülleri	5
Şekil 2.2. İmidazol halkası içeren bileşikler	6
Şekil 2.3. Benzimidazol halkasının numaralandırılması	7
Şekil 2.4. Benzimidazol'un tautomerik formları	7
Şekil 2.5. Benzimidazollerin bazik özelliği	8
Şekil 2.6. 5(6)-metilbenzimidazol'un tautomerik formu	8
Şekil 2.7. Hoebrecher yöntemi ile benzimidazol türevi sentezi	10
Şekil 2.8. 2,5(6)-dimetilbenzimidazol'un asetik asitten hareket ile sentezlenmesi	10
Şekil 2.9. Dinitrobenzen türevlerinin redüksiyon tepkimesi ile benzimidazol türevi sentezi	11
Şekil 2.10. Philips yöntemiyle 2-benzimidazol ve bis-benzimidazol türevleri sentezi	11
Şekil 2.11. Tonelli ve ark.'larının sentez ettiği bileşikler	12
Şekil 2.12. Zhang ve ark.'larının sentez ettiği bileşikler	13
Şekil 2.13. Reddy ve ark.'ları tarafından sentez edilen bileşik	13
Şekil 2.14. Kamal ve ark.'ları tarafından sentez edilen bileşik	14
Şekil 2.15. Zawawi ve ark.'ları tarafından sentezlenen bileşikler	14
Şekil 2.16. Sing ve ark.'ları tarafından sentezlenen bileşik	15
Şekil 2.17. El-Abdelah ve ark.'ları tarafından sentezlenen bileşikler	15
Şekil 2.18. Abu-Elteen ve ark.'ları tarafından sentezlenen bileşikler	16
Şekil 2.19. Florür ile sübstütüsyonun yapıya olan etkileri	17
Şekil 2.20. Sisplatin'in kimyasal yapısı	18
Şekil 2.21. Sisplatin'in DNA'yla oluşturduğu katım ürünleri	19
Şekil 2.22. Sisplatin'in kimyasal yapısı ile DNA'ya bağlanması	20
Şekil 2.23. Karboplatin'in kimyasal yapısı	21
Şekil 2.24. Karboplatin'in etki mekanizması	21
Şekil 2.25. Oksaliplatin'in kimyasal yapısı	22
Şekil 2.26. Renal hücredeki OCT2 ve MATE1	23
Şekil 2.27. CTR1, ATP7A ve ATP7B'nin hücredeki etkileri	24
Şekil 2.28. NADH'in ve GSH'in vücuttaki etkileri	25
Şekil 5.1. Ligand L1-L6 'nın sentez şeması	42
Şekil 5.2. K1-K4 'ün sentez şeması	43

KISALTMALAR ve SİMGELER

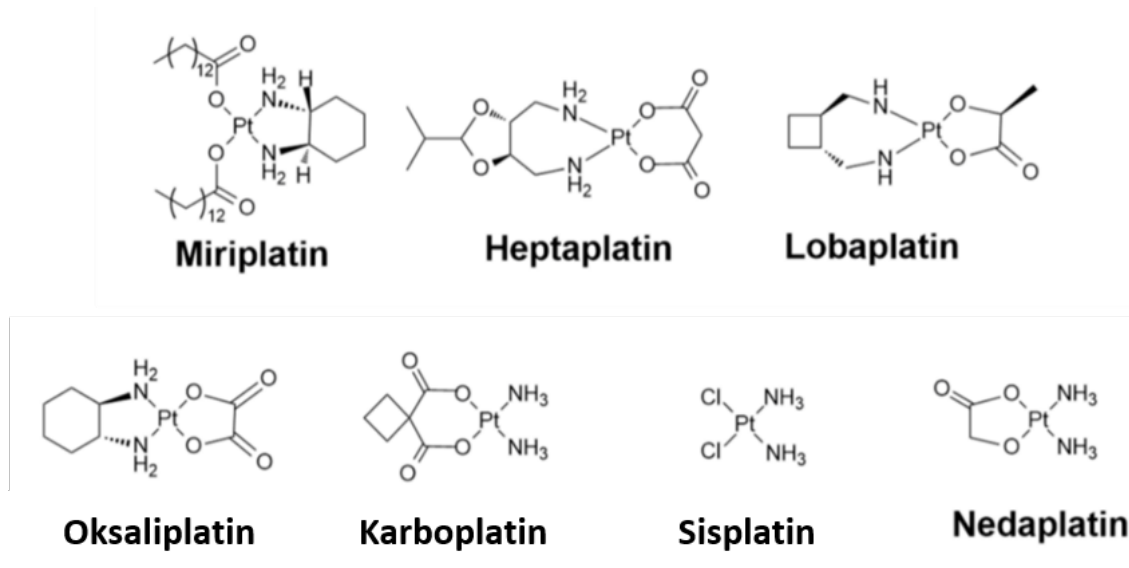
Kısaltma/Simg	Tanım
ATCC	American Type Culture Collection
ATR	Attenuated Total Reflection
ATP7A	ATPase Copper Transporting Alpha (ATPaz Bakır Taşıyıcısı Alfa)
ATP7B	ATPase Copper Transporting Beta (ATPaz Bakır Taşıyıcısı beta)
CTR1	Copper Transporter 1 (Bakır taşıyıcısı 1)
DMSO-d ₆	Döteryumlu Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FT-IR	Fouirer Transform Infrared Spektrofotometre
GSH	Glutasyon
Hz	Hertz
IC ₅₀	The half-maximal inhibitory concentration (maksimum inhibsyon konsantrasyonu)
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1 (Çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteini 1)
MCF7	Michigan Cancer Foundation-7
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazol bromür
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
OCT2	Organic Cation Transporter 2 (Organik katyon taşıyıcısı 2)
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PPM	Parts Per Million
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RPMI	Roswell Park Memorial Institute

1. GİRİŞ

Kanser dünya çapında en önemli ve en önde gelen mortalite sebeplerinden bir tanesidir. Yıllar boyunca kanser vaka sayıları artmakta olup 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü kansere bağlı 10 milyon ölüm vakası tespit etmiştir ve önümüzdeki 10 yılın içerisinde yeni kanser vaka sayısının 22 milyona çıkması beklenmektedir [1]. Türkiye’de ise Sağlık Bakanlığın raporuna göre 2030 yılında 22 milyon yeni kanser vakasının ortaya çıkması ön görülmektedir [2]. Bu korkunç sayılar kanseri, kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm nedenlerinin ikinci sırasına koymakta ve hem ülke ekonomilerine hem de bireylerin ekonomilerine ciddi yük getirmektedir. Bu nedenle kanserin ülkelerin sosyoekonomik koşulları ile hasta ve yakınlarının psikososyal durumları açısından mümkün olan en etkili bir şekilde çaresi bulunması gereken ciddi bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir. Erken teşhis ve etkili tedavi yöntemleri ile mortalite ve morbidite oranının düşmesi kanseri tedavi edilebilir hastalıklar arasına koymaktadır. Bu nedenle bilim insanlarının henüz tedavisi güç kanser ve direnç gelişmiş kanser türlerine karşı etkili kemoterapötik ilaç geliştirme çalışmaları hız kesmeden devam etmektedir [3,4].

Kanser tedavisinde kullanılan ve en etkili kemoterapötik gruplardan birisi platin kompleksleridir. Bu gruptan ilk kullanılan ilaç olan sisplatin (*cis*-diammindikloroplatin(II)) 1844 yılında Micheal Peyrone tarafından sentezlenmiştir [5]. Rosenberg ve ark. [6] yaptığı bir çalışmada antikanser etkisi tesadüfen bulunmuş ve 1978 yılında sisplatin kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [7]. Sisplatin, testis, ovaryum, akciğer, baş-boyun, mesane ve küçük hücreli olmayan akciğer tümörleri gibi çeşitli tümör türlerine karşı kullanılan ve en çok reçetelenen kemoterapötik ilaç haline gelmiştir [8,9].

Günümüzde klinik kemoterapi ilaçlarının reçetelerinde diğer platin ilaçları ile birlikte hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların %50’lik bir bölümünü oluşturmaktadır [10,11]. Sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin olmak üzere üç platin(II) kompleksi tüm dünyada onaylanmışken bölgesel olarak Japonya’da nedaplatin ve miriplatin, Kore’de heptaplatin ve Çin’de lobaplatin kompleksleri klinik kullanım için onaylanmıştır (Şekil 1.1.)[12].



Şekil 1.1. Klinikte kullanılan platin(II)kompleksleri.

Sisplatin, kanser hücrelerinin deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe ederek tümör büyümesini önleyen ve hücre döngüsünün herhangi bir dönemine özgü olmayan kemoterapötik bir ilaçtır. Hücreye bakır taşıyıcı (CTR1) ve oktamer bağlayıcı proteinler (OCT2) ile alındıktan sonra klor ayrılan ligandı iki molekül su molekülü ile yer değiştirerek pozitif yüklü $[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$ reaktif türevi oluşur. Bu pozitif yüklü hidrate sisplatin, negatif yüklü DNA'nın statik elektriği tarafından çekilir ve çekirdeğe doğru göç ederek nükleer membranı geçerek DNA'ya bağlanır. Tercihen guanin bazının N7 numaralı atomuna atak ederek zincir içi veya zincirler arası sisplatin-DNA katım ürünleri oluşur. Oluşan bu çapraz bağlar DNA'nın çift heliks yapısını bozarak DNA hasarına yol açar. Bu olayları takiben DNA replikasyonu inhibe olur, G2 fazında hücre döngüsünü durur, sonunda apoptoz veya programlanmış hücre ölümü ile sitotoksik etki görülür [13, 14].

Sisplatinin hedef olarak sadece DNA'ya bağlanmaması ve neden olduğu DNA hasarı ve apoptoz mekanizmalarının çeşitliliğine bağlı olarak, çeşitli yollardan direnç gelişir. Sisplatinin hücre hedeflerine bağlanmadan önce meydana gelen hücresel değişiklikler ile DNA'ya bağlanmasını etkileyen veya sisplatin-DNA eklentilerindeki değişiklikler sonucu apoptoza müdahale eden tüm faktörler dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel yolaklardaki değişiklikler sonucu ilaç direncinin gelişmesine yol açmaktadır [14-16].

Platin komplekslerinin kanser hücreleri veya dokuları için sınırlı seçicilikleri olması nedeniyle onları çevreleyen sağlıklı hücrelerde kaçınılmaz yan etkilere sahiptirler. Nefrotoksisite, ototoksisite, hepatotoksisite, bulantı ve kusma gibi yan etkiler platin

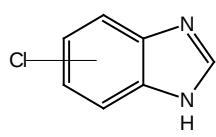
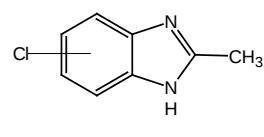
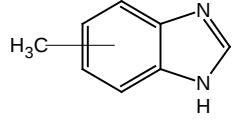
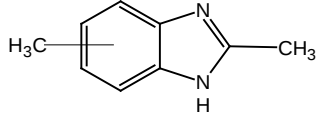
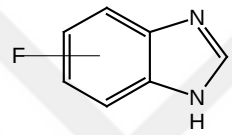
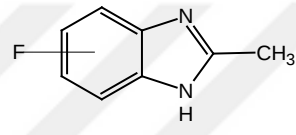
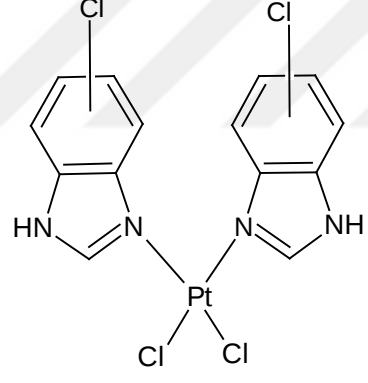
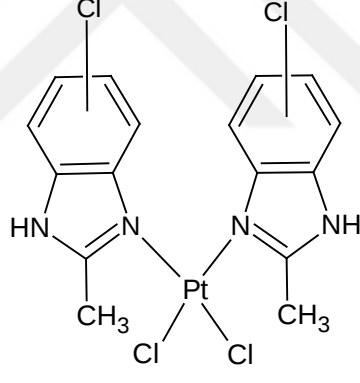
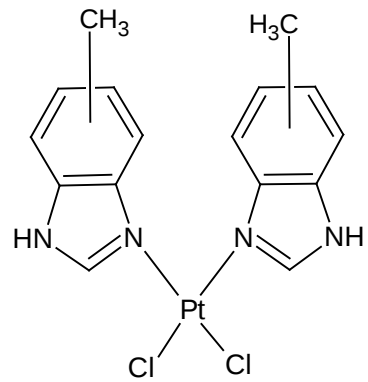
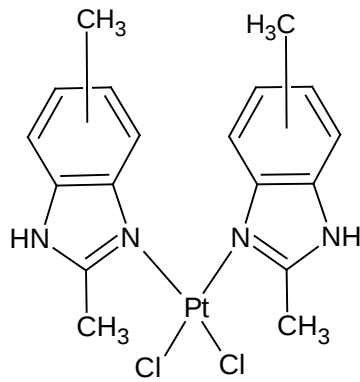
komplekslerinin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle, platin bazlı kemoterapötik alan hastalar, vücudun normal fizyolojik bakımını sağlamak için ek tıbbi müdahale ve izleme alması gerekmektedir [17,18].

Platin komplekslerinin kullanılması sırasında görülen rezistans gelişimi ve yan etkilerin önüne geçebilmek için sisplatin yapısında bulunan ayrılan ve/veya taşıyıcı ligandlarının değiştirilmesi ile yeni platin kompleksleri araştırılmaya devam edilmektedir [19]. Bu amaçla sisplatin yapısındaki ayrılan klor ligandının, dikarboksilat grubu ile yer değiştirilmesi ile reaktif türevlerin daha geç oluşması beklenen ve suda çözünürlüğü artmış kompleksler tasarlanmıştır. Ayrıca sisplatin yapısındaki taşıyıcı amonyak ligandının farklı heterosiklik amin grupları ile yer değişmesi sonucunda rezistans gelişen kanser türlerine karşı etkili olan veya hiç etki görülmeyen kanser türlerine karşı terapötik etkinliği artmış kompleks geliştirme çalışmaları hız kesmeden devam etmektedir [19-23]. Bu amaçla organizmanın tanıdığı çeşitli aminoasitler, glukozaminler ve peptidleri taşıyan veya endojen bileşiklerin biyoizosterleri taşıyıcı ligand olarak kullanılmaktadır [24-26].

Heteroaromatik bisiklik halka sistemine sahip olan benzimidazol, yapısında bulunan asidik ve bazik özelliğe sahip azot atomlarından dolayı amfoterik karakter göstermektedir. Çeşitli farmakolojik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle medisinal kimyacılar için önemli bir bileşik sınıfını teşkil etmektedir. DNA yapı taşı oluşturan pürin bazlarına, birçok kofaktör, aminoasitler ve vitamin B12 gibi biyoaktif moleküllerinin yapısında bulunmasından dolayı organizmanın tanıdığı aromatik bir halka sistemidir [26-29]. Bilim dünyası tarafından eşsiz bir molekül olarak tanımlanan benzimidazol halka sistemine sahip ilaçların antikanser, antihelmintik, antifungal, antiviral, antienflamatuvar, antihistaminik, antipsikotik gibi terapötik etkinlikleri bulunmaktadır [29-34].

Yapılan literatür taramalarında benzimidazol halkasının 1, 2 ve 5 numaralı konumları süstitüe edilerek farklı hastalıkların tedavisi için molekül tasarlama çalışmaları devam etmektedir [26-37]. Bu tez çalışmasında da benzimidazol halkasının 5 numaralı konumunda F/Cl/CH₃ ve 2 numaralı konumunda da H/CH₃ süstitüenti bulunan altı adet 5(6)-floro/kloro/metil-2-hidrojen/metilbenzimidazol bileşikler Philips yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Sentez edilen ligandların (**L1-L6**) kimyasal yapıları aydınlatıldıktan sonra potasyumtetrakloroplatinat ile 4 adet literatüre kayıtlı olan platin(II) kompleksi (**K1-K4**) bileşik sentezlenerek 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür (MTT) yöntemi ile MCF-7 (meme kanseri, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Şap Enstitüsü, Hücre Kayıt No: 00092502) ve DU145 (prostat kanseri, ATCC, HTB-81) hücre hatlarına karşı in vitro sitotoksik etkileri test edilmiştir. Sentezi yapılan **L1-L6** ve **K1-K4**'lerinin kimyasal formülleri Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. Tez çalışmasında sentez edilen **L1-L6** ve **K1-K4**.

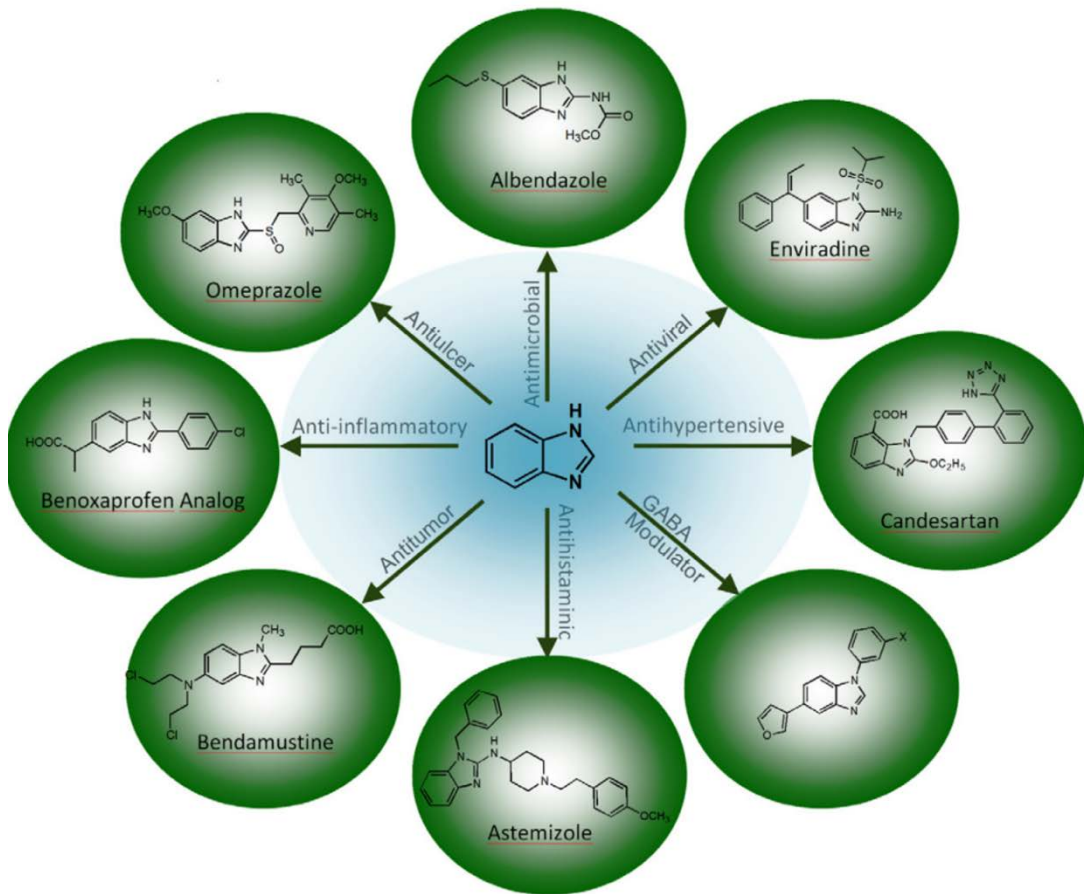
 L1	 L2
 L3	 L4
 L5	 L6
 K1	 K2
 K3	 K4



2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

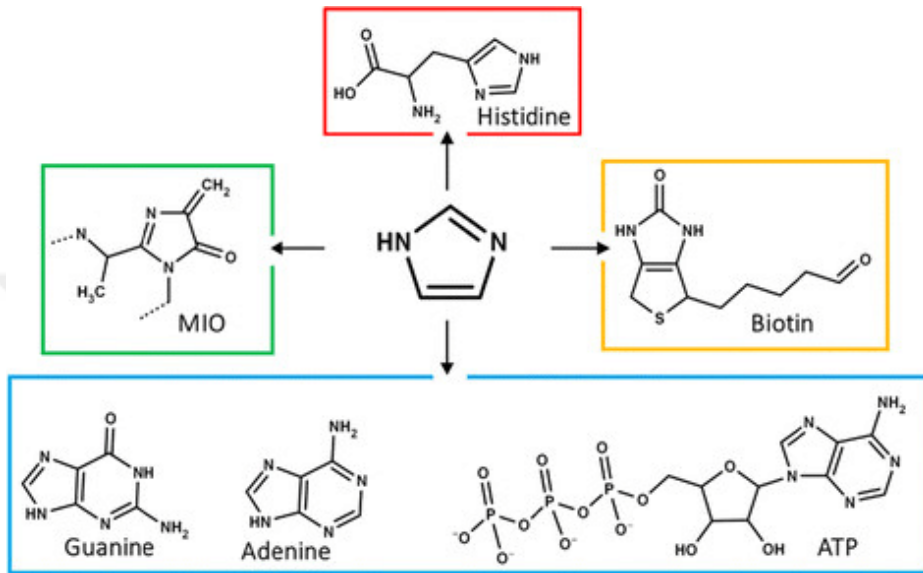
2.1. Benzimidazol Halka Sistemi

Benzimidazol yapısı doğal ve sentetik farmasötik ürünlerde çok çeşitli bir şekilde bulunan ve N-atomunu içeren en önemli organik bileşiklerden bir tanesidir. Benzimidazol türevleri çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir. Birçok ilaç molekülü benzimidazol çekirdeğine dayalı olarak sentezlenerek ilaç firmaları tarafından klinik kullanıma sunulmaktadır [35]. Antimikrobiyaller, antiviraller, antinflamatuarlar, antiparazitler, antikanser, antikoagulan, proton pompa inhibitörleri, antihipertansif, hormon modülatörü, antidepresanlar gibi birçok ilaç molekülün yapısında yer almaktadır [36-38]. Benzimidazol farmakofor grubunu taşıyan ve farklı konumlarından substitüe edilmiş albendazol, mebendazol, tiabendazol, lansoprazol, pantoprazol, astemizol, enviradin, kandesartan ve telmisartan gibi birçok ilaç etken maddesi klinikte farklı hastalıkların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır [36,39]. (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Benzimidazol çekirdeği içeren ilaç molekülleri [36].

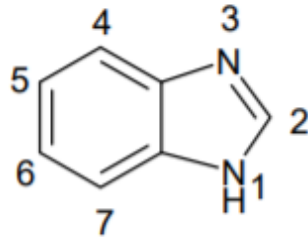
Kimyasal olarak benzimidazol halka sistemi teorikte imidazol halkasının 4-5 konumundan benzen halkasıyla kaynaşması sonucu oluşmuş önemli bir heterosiklik farmakofordur. Bu imidazol halkası, çoğu proteinin normal bir bileşeni olan histidin, histamin ile pürin bazları ve biyotin içeren doğal olarak oluşan birkaç üründe de bulunmaktadır [40]. (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2. İmidazol halkası içeren bileşikler [40].

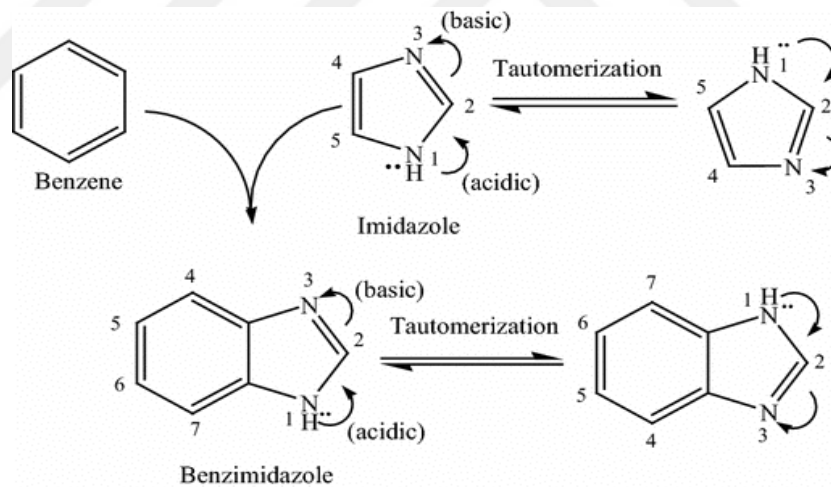
Benzimidazoller yapısal olarak indol halkasına benzeyen yapılar olup serotonin, histamin, bradikinin ve dopamin reseptörleri için ligand özelliği taşımaktadır. Ayrıca pürin nükleozidlerinin izosteridir bu yüzden geniş çapta araştırılan antikanser ajanlarının en önemli yapı taşıdır [41].

Bilinen en eski azot içeren heterosiklik bileşiklerden birisi olan benzimidazol ilk olarak 1872-1878 yılları arasında Hoebrecker ve daha sonra Ladenberg ve Wundt tarafından sentezlenmiştir [42-44]. Düzlemsel ve heterosiklik aromatik bir halka olan benzimidazol glioksalin, iminazol, 1,3-benzodiazol, 1*H*-benzimidazol veya 1*H*-benzo[d]imidazol olarak adlandırılmıştır. Benzimidazol halkasının numaralandırılması Şekil 2.3’de görüldüğü gibi numaralandırılmaya halka sisteminde üzerinde hidrojen atomu (imino hidrojeni) taşıyan “imino azotu” veya “pirol azotu” olarak adlandırılan azot atomuna bir numara verilerek başlanır. sp^3 hibritleşmesi yapan bu azot kendisine bağlı hidrojenle beraber proton verici merkezi oluşturur. Tersiyer yapıdaki “piridin azotu” veya “tersiyer azot” olarak adlandırılan azot atomuna üç numara verilerek numaralandırmaya devam edilir. sp^2 hibritleşmesi yapmış olan üç numaralı azot proton alıcısı olarak davranmaktadır [45,46].



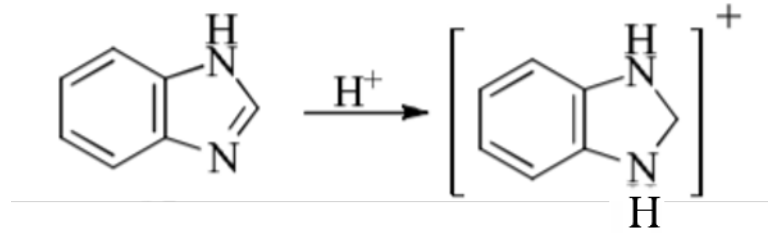
Şekil 2.3.Benzimidazol halkasının numaralandırılması

Benzimidazol halkasının 1 ve 3 numaralı konumlarında yer alan bu iki azot atomunun özellikleri birbirinden farklıdır. 1 numaralı konumdaki olan azot asidik özellikte bir hidrojen taşımaktadır ve üzerindeki hidrojenle beraber proton verici merkezi oluşturur. Asit özelliği, elektron çekici gruplar ile süstitüe edilirse artar. 3 numaralı konumundaki azot ise proton alıcısı olarak davranır. Bu azot sp^2 hibritleşmesi yapmıştır ve bazik karakter taşımaktadır. Pirol azotunun (imino azotu) üzerindeki hidrojen atomu benzimidazol çekirdeğinin tautomerik özellik göstermesine neden olur (Şekil 2.4.) [47-49].



Şekil 2.4.Benzimidazol'ün tautomerik formları.

Hem zayıf asidik hem de zayıf bazik özellik gösteren amfoterik özellikteki benzimidazollerin bazik özelliği asidik özelliğine göre biraz daha fazladır. Bu sebepten dolayı benzimidazoller asitlerle tuz oluşturabilirler. Bu durum, tersiyer azotun proton bağlayabilme özelliğinden ileri gelmektedir (Şekil 2.5.) [47,48].



Şekil 2.5.Benzimidazollerin bazik özelliği

Ayrıca imino hidrojeni sübstütasyonu kaynama ve erime noktasını etkilemektedir. Serbest imino hidrojeni apolar çözücülerin içerisinde başka bir moleküldeki tersiyer azotuyla hidrojen bağı yapıp asosiye (birleşmiş) halde bulunmaktadır. İmino azotu sübstitüe edilirse asosiyasyona izin vermeyip benzimidazollerin yüksek kaynama ve erime noktasını düşürmekte ve psödoasidik özelliğini ortadan kaldırmaktadır [50,51].

5(6)-metilbenzimidazol gibi simetrik olmayan türevlerin farklı iki izomer formu vardır. Bunun sebebi, imino azotunun olmasından dolayı tatutomerizasyon göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bu yüzden bu bileşiklerde kesin yapıyı tahmin etmek zordur (Şekil 2.6.) [47-49,52].



Şekil 2.6. 5(6)-metilbenzimidazol'ün tautomerik formu

Bununla beraber, simetrik olan benzimidazol türevlerinin tautomerik formları birbiriyle aynıdır ve kesin yapıyı tanımlamak mümkündür. Benzimidazolleri imino hidrojeni üzerinden sübstitüe ederek tautomerizasyonu ortadan kaldırdığı için kararlı bir yapıya ulaşmayı sağlamaktadır. 2-metil, 5,6-dimetil veya 4,7-dimetilbenzimidazol simetri düzlemine sahiptir. [46, 47,53]. Heteroaril gruplarla sübstütasyon halinde, örneğin 2-furil benzimidazol, elektronegatiflik artması sebebiyle imino hidrojeninin asiditesinin artacağı için dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde tautomerizm oluştuğu bildirilmiştir. 2-fenilbenzimidazol molekülünde ise bu durum gözlemlenmemiştir [54].

Benzimidazoller ayrıca, metal tuzları ile uygun çözeltilerin içerisinde nötrale yakın ortamda benzimidazol-metal komplekslerini oluşturlar [55-69]. Bu özellikleri yani koordine kovalen bağlanma, bazik karakterdeki tersiyer azot atomunun üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinden kaynaklanmaktadır. 1 numaralı konumdaki imino azotunun üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti aromatik halkanın π sistemi ile delokalize olduğu için koordinasyon bağın bu azotun üzerinden oluşamaz ve onun asidik özelliği bu bağlanmanın gerçekleşmesinden sonra artar [50,70,71].

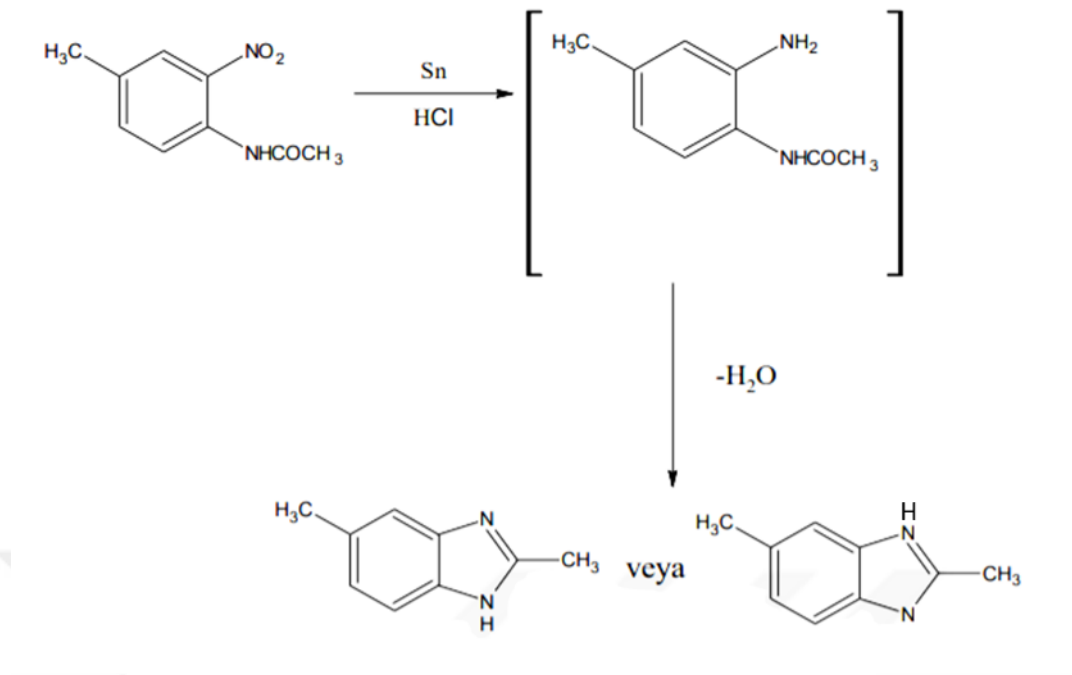
Koordine kovalan bağlı şelat bileşiklerinde merkezde metal atomu bulunmaktadır. Bu metal atomuna elektron çifti verebilen Lewis bazı veya nötr gruplara ligand adı verilir. Nötr yani yüksüz ligandlar polar molekül olarak bilinmektedir. Bu nötr ligandların en az bir atomunda, diğer atomlarına göre negatif yük yoğunluğu daha fazladır. Bu negatif yük yoğunluğu, ortaklanmamış bir elektron çiftinden veya çifte bağdan gelebilir. Benzimidazol halkasının üç numaralı konumdaki pridin azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti nedeniyle ligand özelliği taşımaktadır. Bu özelliğe sahip olan benzimidazol veya süstitübenzimidazoller çeşitli metal komplekslerinin yapısında taşıyıcı ligand olarak yer alabilmektedir [72,73].

Benzimidazol türevi taşıyıcı ligandlar ile metallerin kompleksleşme reaksiyonları sırasında ligand ve metalin özelliklerine dikkat edilmelidir. Ayrıca çözücü, asitlik/bazlık (pH durumu), nem, sıcaklık, derişim gibi ortam şartları ve kullanılan metal: ligand oranı oluşacak ürünün yapısının belirlenmesinde önemlidir [56-58].

Benzimidazol türevleri ile metal kompleksleri reaksiyonları sonucu oluşan kompleksin kimyasal yapısı, kullanılan çözücü, ortam pH'sı, ısı ve derişim gibi oluşum reaksiyonlarındaki koşullarına ve kullanılan metal:ligand oranına bağlıdır [47,48, 63-66, 74].

2.2. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

1872 yılında Hoebrecher tarafından ilk benzimidazol türevi sentezlenmiştir. Bu reaksiyonda 2-nitro-4-metilasetanilidin redüksiyonu yoluyla 2,5- veya 2,6-dimetilbenzimidazol molekülü elde edilmiştir (Şekil 2.7.)[42].



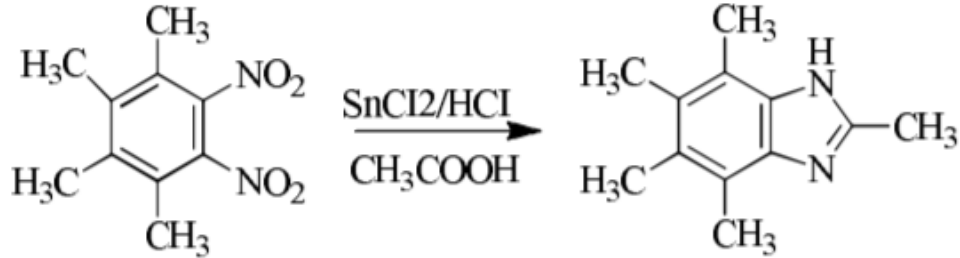
Şekil 2.7. Hoebecher yöntemi ile benzimidazol türevi sentezi

Daha sonra Ladenburg tarafından, asetik asit ve 3,4-diaminotoluenden hareketle sentezlenmiştir (Şekil 2.8) [43].

Şekil 2.8. 2,5(6)-Dimetilbenzimidazolün asetik asitten hareket ile sentezlenmesi

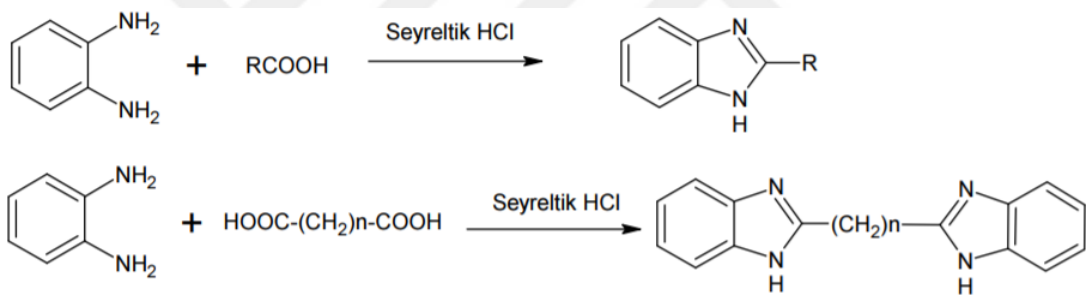
1928 yılında Phillips, 2-süstitübenzimidazolleri o-fenilendiamin ve uygun karboksilik asitin 4N HCl içerisinde 30-40 dakika ısıtılması ile sentezlemiştir. Kendi adını verdiği bu yöntemi kullanarak benzimidazol halkasının 2 numaralı konumunda -CH₃, -C₂H₅, -CH₂OH, -αCH₂OH, -C₆H₅ türevlerinin sentezini gerçekleştirmiştir [75]. Bu metod ile yapılan sentezlerde 2-alkil-süstitü benzimidazol türevi bileşiklerin elde edilmesinde oldukça iyi sonuç vermesine karşın, 2-arilsüstitü benzimidazollerin sentezinde reaksiyon verimi oldukça düşük olmakta ya da çoğunlukla başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

1935 yılında, Smith ve Haris tarafından dinitrobenzen türevleri asetik asit varlığında, kalay klorür ve hidroklorik asit ile redüksiyonu sonucu 2-metilbenzimidazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.9.) [76].



Şekil 2.9. Dinitrobenzen türevlerinin redüksiyon tepkimesi ile benzimidazol türevi sentezi.

Bu yöntemde mono karboksilik asit yerine dikarboksilik asit kullanılırsa bis-benzimidazol türevleri meydana gelebilmektedir (Şekil 2.10.) [47,48,53,77].



Şekil 2.10. Philips yöntemiyle 2-benzimidazol ve bis-benzimidazol türevleri sentezi

1957 yılında Hein ve ark. [78] yaptıkları bir çalışma ile o-fenilendiamin türevi bileşiklerin, polifosforik asit varlığında alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol türevlerinin elde edildiğini bildirmişlerdir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde Phillips yönteminin, 2-alkilsüstitübenzimidazol türevlerinin sentezinde sentez verim, kolaylık ve saflığı bakımından en uygun ve en çok uygulanan yöntem olduğu görülmektedir. Birçok araştırmacı daha sonraki yıllarda bu yöntemi modifiye ederek uygulamıştır [79-82].

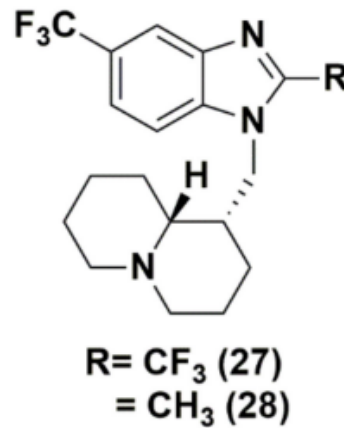
Karboksilik asit türevleri ile 1,2-fenilendiaminlerin reaksiyonu farklı solvan ve katalizör kullanımı ya da katalizörsüz olarak mikrodalga sentez yöntemi ile yapılabilmektedir. Böylece daha kısa sürede ve yüksek verimle ürün elde edilebilmektedir [81-83].

2007 yılında Dubey ve ark. [84], tarafından yapılan bir çalışmada 2-alkil ya da 2-aril sübstitübenzimidazol türevleripolifosforik asit kullanılarak mikrodalgasentez yöntemiyle elde edilmiştir. Konvansiyonel sentez yöntemine göre verimi %10'dan %50' ye çıktığı ve süreyi de düşürdüğü bildirilmiştir.

2.3. Sübstitübenzimidazol TürevlerininSentezi ve Biyolojik Aktiviteleri

Doğada yaygın olarak bulunan ve birçok biyomolekülün temelini oluşturan heterosiklik bileşikler, tıp, tarım ve endüstri gibi birçok disiplinlerde kullanım alanına sahiptir. Flor atomunun 1970'li yıllarda medisinal kimyada öneminin anlaşılmasından sonra birçok heterosiklik bileşiğe sübstitü edilemeye başlamasına neden olmuştur [85-87]. Medisinal Kimyada klinikte kullanılan ilaçların yaklaşık dörtte biriflor atomu taşımaktadır [88].

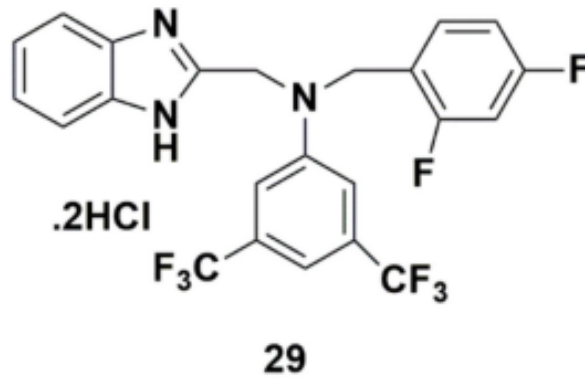
Tonelli ve ark.[89]2014 yılındabenzimidazolün 1 ve 2'inci konumuna bazık, bazık olmayan, aromatik ve aromatik olmayan substitüentler getirilerek bir dizi bileşik sentezlemişlerdir. Uygun sübstitüente sahip 1,2-fenilendiamin türevleri ile HCl içinde iminoesterlerle ısıtılarak benzimidazol halkası sentezlenmiştir. Florür varlığının öneminden dolayı, 27 numaralı bileşiğin 2'inci konumdaki triflorometil ile sübtitüsüyonu nedeniyle 2-metil süsbttitüsüyonu taşıyan 28 numaralı bileşiğe nazaren daha yüksek potens ve aktivite gösterdiğini test etmişlerdir.



Şekil 2.11. Tonelli ve ark.'larının sentez ettiği bileşikler [89].

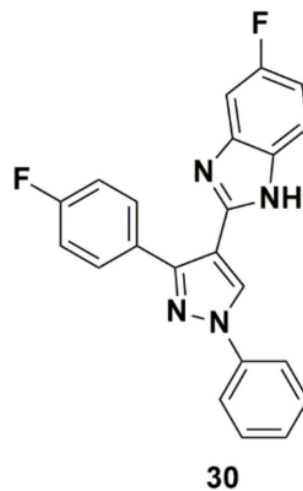
Zhang ve ark.[90] yüksek antifungal aktivite gösteren flukonazol analoglarına benzeyen tersiyer amin taşıyan benzimidazol halkası içeren yeni bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Benzimidazol kısmına bazı sübstitü moleküller getirilerek optimum aktiviteye ulaşılmıştır.

Fenil kısmı kloro, floro, triflorometil, metil ve nitro gibi fonksiyonel gruplarla süstitüe edilerek absorpsiyon düzeyini ve in vivo ilaç taşınmasını etkinleştirilmiştir. Halo-benzimidazol alkil-benzimidazole kıyasla daha iyi bir antiproliferatif özelliğe sahiptir. 2,4-florobenzil halkası içeren 29 numaralı bileşik MIC= 16-32 mg/ml değeriyle *Candida albicans*, *Saccharomyces Cerevisiae* ve *Aspergillus Flavus* mantar türlerine karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir. (Şekil. 2.12).



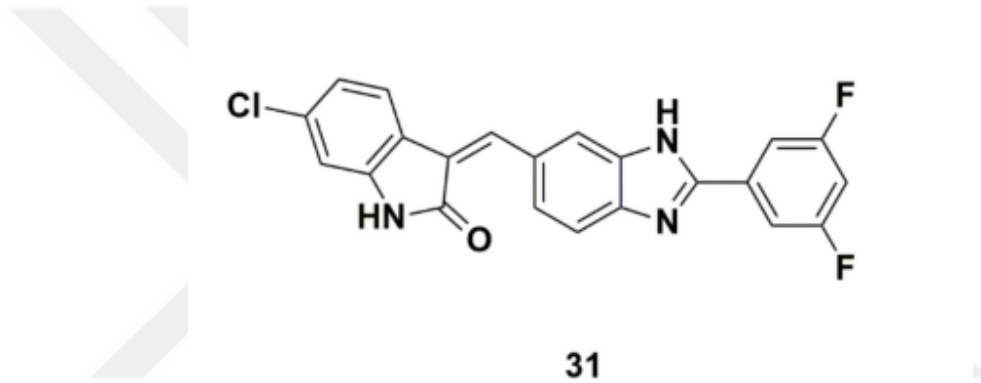
Şekil 2.12. Zhang ve ark.'larının sentez ettiği bileşik [90].

Reddy ve ark. [91]benzimidazolü pirazol gibi çeşitli heterosiklik bileşiklerle bağlayarak hibrid moleküller denilen yeni benzimidazol analogları tasarlamışlardır. Birkaç basamaktan oluşan sentezde aldehit ara ürünleri, farklı süstitüsyonlara sahip o-fenilendiamin türevleri ile etanolve sodyum metabisülfite varlığında reflüks edilerek istenilen benzimidazol türevleri sentezlenmiştir. Bu hibrit moleküllerin biyolojik aktivitesini arttırdığına inanılmaktadır. Bu hibrid bileşiklerin yapı aktivite ilişkileri çalışmalarında mono halojen süstitüe benzimidazol bileşikleri, özellikle floro-süstitüe olanlar (30 nolu bileşik) test edilen kanser hücre hatlarına karşı kuvvetli sitotoksik aktivite gösterdiği görülmüştür.(Şekil 2.13.).



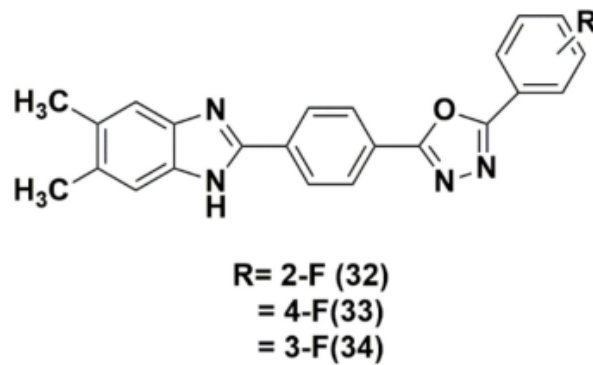
Şekil 2. 13. Reddy ve ark.'ları tarafından sentez edilen bileşik [91].

Kamal ve ark. [92]benzimidazol-oksiindol bileşiklerini sentezleyip insan meme kanseri hücre hatlarına karşı tubulin polimerizasyonu inhibisyonu etkisi test etmişlerdir. 3,4-Diaminobenzoik asit metil esterile süstitüe benzaldehit ve tiyofen-2-karbaldehit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ile birlikte oksidatif siklizasyon reaksiyonu sonucu metil benzimidazol karboksilat türevleri sentezlenmiştir. Ester türevlerinin LiAlH_4 ile redüksüyonu ile benzimidazol karbaldehit türevi elde edilmiştir. Ardından Knoevenagel kondenzasyonu ile sonuç ürün benzimidazol-oksiindol bileşikleri sentezlenmiştir. Monofloro, difloro veya triflorometil süstitüsü ile sentezlenen bileşiklerin daha kuvvetli antiproliferatif aktivite gösterdiği test edilmiştir. Bu çalışmada sentez edilen fenil halkasının 3'üncü ve 5'inci pozisyonundaki difloro süstitüe 31 nolu bleşik önemli ölçüde sitotoksik özellik göstermiştir. (Şekil 2.14.)



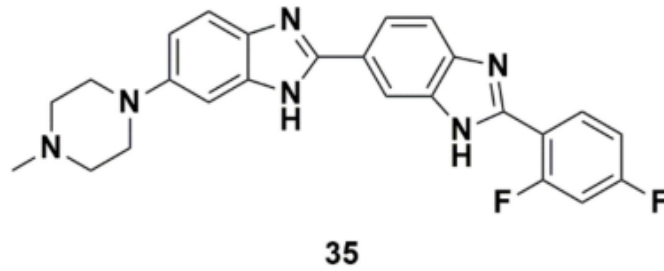
Şekil 2. 14. Kamal ve ark.'ları tarafından sentez edilen bileşik.

Zawawi ve ark. [93]2,5-disüstitüe-1,3,4-oksadiazol ana yapısı taşıyan benzimidazol analogları sentezleyerek β -glukronidaz inhibitörleri araştırılmıştır. Aromatik halkadaki o, m ve p-flurosüstitüe içeren bileşiklerin mükemmel bir inhibisyon değerine sahip olduğu görülmüştür. (Şekil 2.15.)



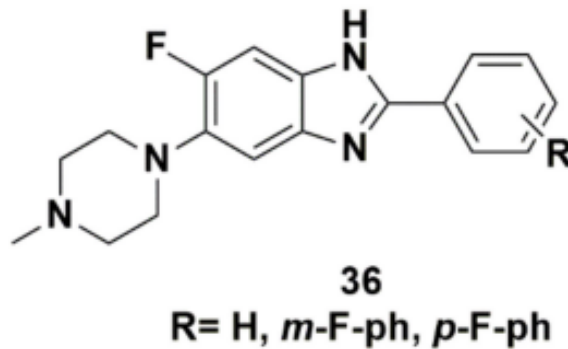
Şekil 2.15.Zawawi ve ark.'ları tarafından sentezlenen bileşikler.

Sing ve ark.[94] çeşitli di ve tri sübstitüe bis-benzimidazol moleküllerinin üzerine yoğunlaşmışlardır. Bu tür bileşikler fenil halkasının üzerindeki elektron çeken ve elektron salan grupları etkilemektedir ve bunların memeli topoizomeraz I enziminin varlığında DNA bölünmesi üzerinedeki etkisi araştırılmıştır. Bis-benzimidazol türevlerine örnek olarak Hoechst 33342 ve Hoechst 33258 bileşikler verilebilir. Bu iki bileşiğin DNA'ya yüksek affiniteye sahip olduğu ve DNA replikasyonunda ve sentezinde görev alan birden fazla enzimi katalitik olarak inhibe ettiği görülmüştür. Kimyasal olarak Hoechst'in ilk türevleri di-sübstitüe gruplar olup sübstitüent olarak halojenler kullanılmıştır. 35 No'lu bileşikte fenil halkasındaki florür atomunun bulunmasına bağlı olarak daha yüksek etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır. Florür atomunun küçük boyuta sahip olması nedeniyle DNAbaz çiftlerinin arasına girmesi ve onlarla şelat oluşturması daha kolay olmasından dolayı aktif olduğu belirtilmiştir. (Şekil 2.16.).



Şekil 2.16. Sing ve ark'ları tarafından sentezlenen bileşik.

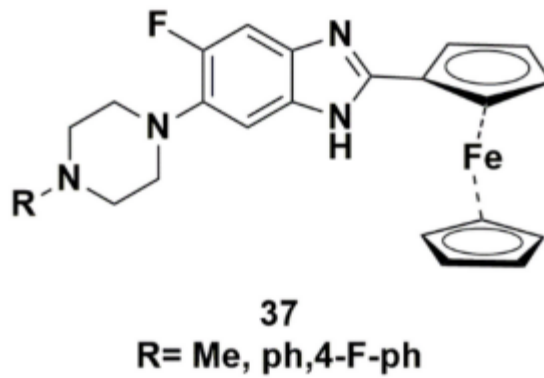
El-Abadelah ve ark.[95] 2-arilbenzimidazol türevi bileşiklerisentezlemişlerdir. Sentezledikleri 36 no'lu bileşikteki piperazin ve florür'ün bulunması ile siprofloksasin molekülünü taklit edip geniş spektrumlu antimikrobiyal özellik taklit edilmek istenmiştir. Yalnız in vitro olarak değerlendirildiğinde E. Coli, S. Aureus, A. parasiticus, ve C. Albicans'a karşı ≤ 100 μ M konsantrasyonda önemli bir antibakteriyel aktivite göstermediği görülmüştür. (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. El-Abadelah ve ark'ları tarafından sentezlenen bileşikler [95].

Abdel-Jalil ve ark.[96] 2005 yılında araştırma grupların çalışmasının devamı olarak 2. konumdaki aril yerine aromatik ferrosenil konularak daha sonra hidroklorür tuzu haline dönüştürülmüştür ve 4 çeşit patojenik Candida türlerine karşı test edilmiştir. En az iki türev azol türevi antifungal ajanlarla kıyasla önemli ölçüde antifungal etkinlik gösterdiği görülmüştür.

Abu-Elteen ve ark. [97]ise, başka bir çalışmayla bahsi geçen 2-ferrosenilbenzimidazollerinin yapısını antifungal aktivite ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda sentezledikleri 37 nolu molekülün 3 değişik türevinin C.albicans'a karşı en fazla aktivite gösterdiği görülmüştür(Şekil 2.18.).



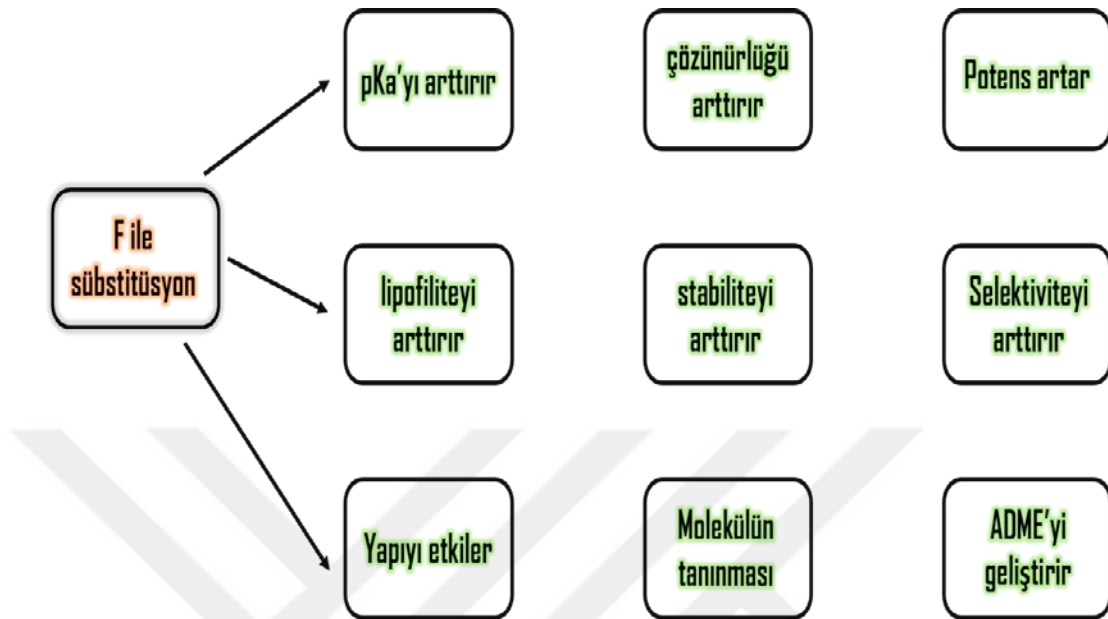
Şekil 2.18. Abu-Elteen ve ark.'ları tarafından sentezlenen bileşikler [97].

2.4. FlorürAtomun ve Florokarbonların Onkolojik ve Farmasötik Kimya Açısından Önemi

Flor atomu halojenlerin en çok reaktif olanı olup 1886 yılında Fransız bir kimyager olan Henry Moissan'starafından ilk defa izole edilmiştir[98].C-F bağı organik kimyada yüksek elektronegatifliğinden dolayı en polar ve elektrostatik doğasından dolayı en kuvvetli bağlardan bir tanesidir. Bu bağ nispeten büyük bir dipol momente sahiptir ve florürün üzerinde yoğun bir negatif yük, karbonun üzerinde ise yoğun bir pozitif yük oluşturur[99].

C-F bağı elektrostatik/dipol etkileşimlerle çevresindeki atomlarla etkileşir. Florür atomu, hidrojen atomuna kıyasla daha küçük olduğu için florür süstitüe olmayan bileşiklerde hidrojeni taklit edip çeşitli enzim reseptörlerine uyabilen ve bağlanabilen, aynı zamanda benzer veya daha yüksek etki gösteren florürlü bileşikler tasarlanabilir. Hidrojene göre C-F bağı daha kuvvetlidir bu yüzden daha yüksek termal stabiliteyi sağlar. Buna rağmen flor atomu hidrojene göre daha kolay ayrılabilen bir atomdur. Genel olarak bileşiğe flor süstitüe etmek ısıya dayanıklılığı artırır, lipofilite artırır, biyoyararlanımı yükseltir ve enzim substratlarına agonist olmasını sağlar. Sonuçta organik bileşikler florla süstitüe etmek hemen hemen bileşiğin

farmakokinetik özelliklerini yani adsorbsiyonunu, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını etkiler [99].



Şekil 2.19. Florür ile sübstütüsyonun yapıya olan etkileri.

Florür sübstütüsyonu, kendisine yakın bulunan polar fonksiyonel grupların pKa'sını azaltır, bu şekilde asidik olan gruplar daha çok asidik olur ve bazik olan gruplar daha az bazik olur. İlaç molekülünün iyonize olabilen merkezi bileşiğin lipofilitesini değiştirir. Bu şekilde pKa'nın değişmesi sonucu bileşiğin potensi, selektivitesi, toksisitesi ve farmakokinetik özellikleri değişebilir. Bunun yanı sıra, potansiyel toksisiteyi azaltmada da önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle, flor sübstütüsyonu öncü bileşik üzerindeki etkisini anlamak, terapötik bileşik geliştirme çalışmalarını kolaylaştırır. Alisiklik alifatik aminlerde, flor ikamesi arttıkça pKa azalır. Genel olarak, zincirin uzunluğu aminin pKa'sını değiştirmez [99].

Flor izotopu olan ^{18}F 'nin uygun yarılanma ömrü nedeniyle Pozitron Emisyon Tomografi (PET) tekniğinde tercih edilmekte ve birden fazla kanser çeşidinin tespitinde kullanılmaktadır [100]. Onkolojide C-F bağı genelde antikanser molekülün güvenliği için kullanılır, ayrıca yeni tasarlanan bileşiğin farmasötik geliştirmesi aşamasında yapıya eklenip florün olan etkileri izlenir [99,101].

İlaç tasarımı membraana bağlanmayı sağlayan en önemli özellik lipofilitedir. Böylece florür, bioaktif bileşiklerin lipofilik kısmı olarak iyi bir seçimdir. Lipofiliklik genellikle Log P ile ifade edilir. Yalnız flor sübstütüsyonu bileşiğin lipofilitesini arttırdığı kuralını genellemek doğru

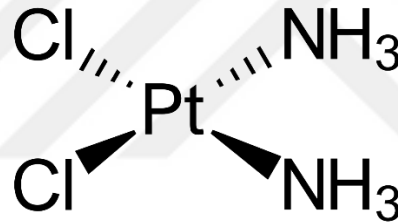
değildir. Örneğin, doymuş alkil gruplarını mono veya tri florürlenmesi di florlamanın aksine lipofiliteyi azaltmaktadır [99,101].

2.5. Platin Kompleksleri

2.5.1. Sisplatin

Kapalı formülü $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ olan ve *cis*-diammin-dikloroplatin(II) olarak adlandırılan sisplatinin antikanser özelliği Barnett Rosenberg'ın elektrik alanlarının bakteri büyümesi ve bölünmesi üzerindeki etkisini araştıran çalışması sırasında tesadüfen ortaya konulmuştur. Bu çalışmada klorür ve amonyum tuzları içeren solüsyon içinde platin elektrotları kullanılıyordu. E. Coli'nin hücre bölünmesi inhibe edildiği görüldükten sonra bu durumun sebebi araştırılırken bu olayın elektroliz ile oluşan platin(II) kompleksinden dolayı olduğu anlaşılmıştır [6,102].

Sisplatin kimyasal olarak kare düzlem yapısına sahip olup *cis* konumunda olan iki klorür ve iki amonyak molekülüne bağlı platin atomundan ibarettir (Şekil 2.20). Bu bileşik trans formunda olduğu zaman herhangi bir aktivite göstermediği görülmüştür [102].



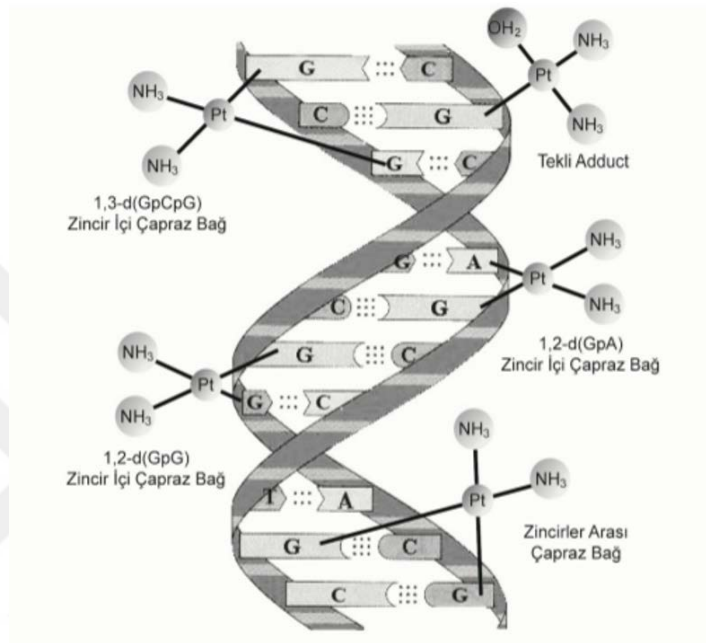
Şekil 2.20. Sisplatin'in kimyasal yapısı

Günümüzde sisplatin dünyanın en çok satılan antikanser ajanıdır ve testiküler kanser vakalarının %90'nın iyileştirilmesinden sorumludur. Sisplatin aynı zamanda ovaryum, baş-boyun, mesane, melanoma ve lenfoma kanseri gibi çeşitli kanser türlerinin tedavisinde önemli rol oynar [9, 11, 103].

2.5.2. Sisplatinin Etki Mekanizması ve Klinik Kullanımı

Sisplatin çözünme probleminden dolayı oral yolla değil de intravenöz yolla uygulanmaktadır. Sisplatin hücre içine pasif difüzyon ile alındığı düşünülmektedir. Hücre içine girdikten sonra intraselüler klorür konsantrasyonu daha az olması nedeniyle bir tane su molekülü platin metal merkezine atak edip klor atomunu ortadan kaldırarak $[Pt(NH_3)_2(OH_2)Cl]^+$ katyonunun oluşmasına sebep olmaktadır. İki Cl^- iyonunu kaybettikten sonra hidroliz olan sisplatin DNA ile etkileşmeye başlar. Hücrenin içerisindeki aktif olan yapı sisplatin değildir, hidrate olan katyonik yapısıdır. Sisplatin bu koordinasyonla DNA'nın büyük oluğunda

bulunan guanin ve adenin bazlarının en reaktif nükleofilik bölgesi olan pürin bazlarındaki imidazol halkalarının N7 atomları üzerinden katım ürünü oluşturur. Sisplatin tek bir molekül su kaybederek tekli katım ürünü veya iki molekül su kaybederek zincir içi ya da zincirler arası bağlanma ile katım ürünü oluşturabilir. Oluşturduğu bu katım ürünleriyle DNA'da hasara neden olup kanserli hücrenin ölümüne sebep olmaktadır (Şekil 2.21)[104-106].



Şekil 2.21. Sisplatinin DNA'yla oluşturduğu katım ürünleri.

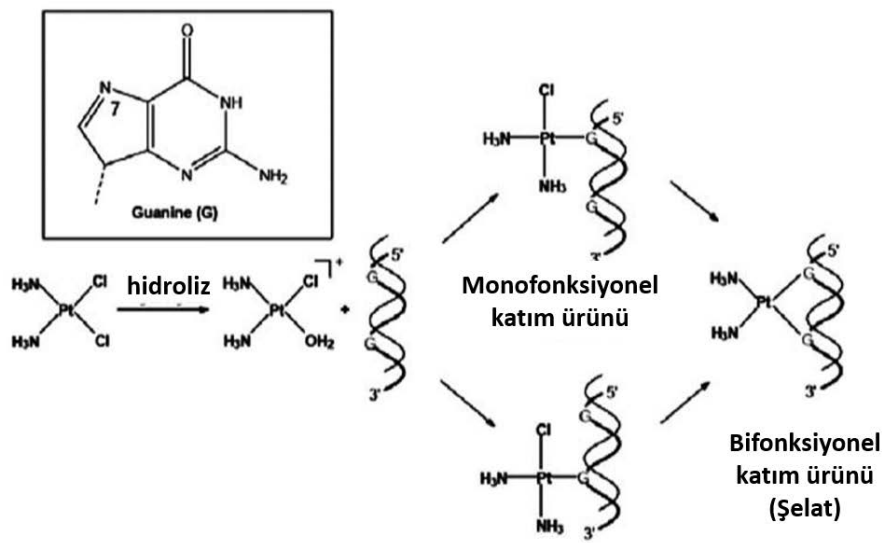
Sisplatin aynı zamanda reaktif oksijen türlerini (ROS) artırıp hücrenin ölümüne neden olmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin oluşması sisplatinin hücre içindeki konsantrasyonuna ve maruziyet zamanına bağlıdır. Aşırı reaktif oksijen türleri hücrenin apoptozisini hem intrinsik hem ekstrinsik yollarla indüklenmesine sebep olur [107,108].

2.5.3. Platin Komplekslerinin Yapı-Aktivite İlişkisi

Platin komplekslerinin yapı aktivite çalışmasında sadece cis geometrisine sahip bileşikler antikanser özellik gösterdiği görülmüştür. Trans formundaki bileşiklerin aktivite göstermediği görülmüştür. Bununla beraber, bu tür antikanser komplekslerde diğer metal gruplardan platine benzer koordinasyon kompleksler kullanıldığı zaman aynı aktivite gösteren bileşikler elde edilememiştir. Platin'in ligand değiştirme kinetikleri bu aktivitenin anahtarıdır. Platin koordinasyon bileşiklerinin en önemli özelliği tipik koordinasyon bağı yapan ve

termodinamik olarak daha kuvvetli olan platin-ligand bağının kovalent olan çift veya tek C-C, C-O veya C-N bağından daha zayıf olmasıdır. Yalnız platin komplekslerinin ligand değiştirme özelliği yavaş olması platin komplekslerine kinetik stabilite kazandırır ve ligand değiştirme sürecini dakikalar ile günler arasında tamamlanmasına neden olur [109].

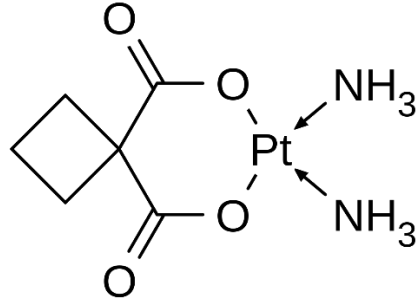
Platin komplekslerinde platine bağlı bulunan en az bir N-H grubu bulunmaktadır. Bu grubun önemli bir hidrojen bağı dönörü özelliği taşıması nedeniyle antikanser etkide önemli bir rol oynar. Genel olarak en çok bilinen platin komplekslericis-[PtX₂(NHR₂)₂] genel formülüne sahip olup R grubu organik kısım, X grubu ise ayrılabilen bir gruptur [107] (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. Sisplatinin kimyasal yapısı ile DNA'ya bağlanması

2.6. Karboplatin

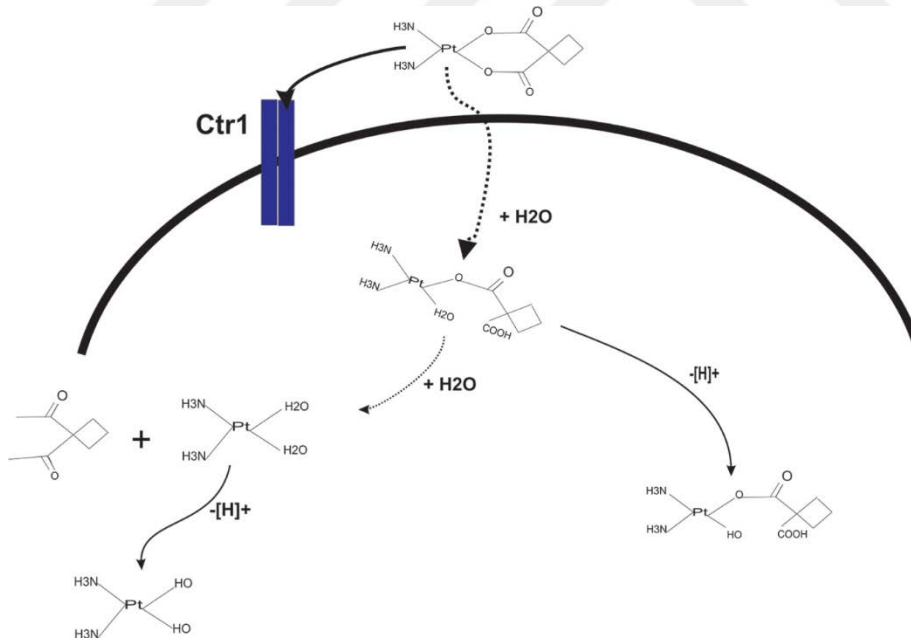
Karboplatin (1,1-siklobutandikarboksilatodiamminplatin(II)) sisplatin türevidir. 2. kuşak platin(II) kompleksidir ve ayrılan ligand olan klor atomu yerine 1,1-siklobutandikarboksilat geçmesi ile elde edilmiştir (Şekil 2.23.). Sisplatin ile benzer etki mekanizmasına sahiptir. Karboplatinin DNA'yı hedef alarak ona bağlanır ve DNA katım ürünlerini oluşturur. Oluşan bu DNA katım ürünleri çeşitli transdüksiyon yollarını etkiler ve hücrenin apoptozisini tetikler. Bu katım ürünleri sisplatindeki olduğu gibi mono veya dikatım şeklinde olabilirler [110].



Şekil 2.23. Karboplatinin Kimyasal yapısı.

2.6.1. Karboplatinin Etki Mekanizması

Karboplatinin aktif olabilmesi için hücre membranını geçmesi gerekmektedir. Hücre içerisinde ise 1,1-siklobütandikarboksilat grubunun hidrolizi gerçekleşir ve bu şekilde karboplatin nükleofilik moleküllerle etkileşebilir hale gelmektedir. DNA'nın pürin bazlarına bağlanıp çeşitli katım ürünlerini oluşturur (Şekil 2.24.) [110].

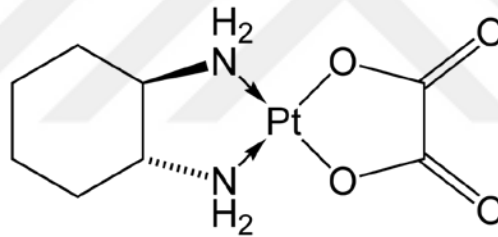


Şekil 2.24. Karboplatinin etki mekanizması

Karboplatin primer olarak böbrek yoluyla eliminasyona uğrar. Eliminasyona uğraması cisplatinden daha yavaş olup 2-6 saat arası yarılanma ömrüne sahiptir. IV yoluyla enjekte edildikten sonra yaklaşık olarak %60'ı 24 saat içinde vücuttan atılır [111].

2.7. Oksaliplatin

Oksaliplatin (diaminosikloheksanoksalatoplatin(II)) platin komplekslerinin üçüncü jenerasyon bileşiğidir (Şekil 2.25.). Oksaliplatin 1978 yılında sentezlenmiş ve daha sonra 1996 yılında Fransa'da, 1999 yılında Avrupa'da ve 2002 yılında ABD'de sadece metastatik kolorektal kanser endikasyonunda kullanıma sunulmuştur. Sisplatin ve karboplatine benzer şekilde ana etki hedefi DNA'dır. Fakat çeşitli çalışmalar oksaliplatinin farklı taşınma ve metabolizma özelliklere sahip olduğu göstermiştir. Ayrıca oksaliplatin diğer platin komplekslerinden farklı olarak, kolorektal kanserde çok iyi aktivite göstermesi, sisplatin ve karboplatin'in majör endikasyonu olan akciğer ve ovaryum kanseri vakalarında önemli aktiviteye sahip olmaması, 5-florourasil ile sinerjistik etki göstermesi ve kümülatif nöropati ile gösterilen farklı bir toksisite profiline sahip olması ile değişiklik gösterir [112].

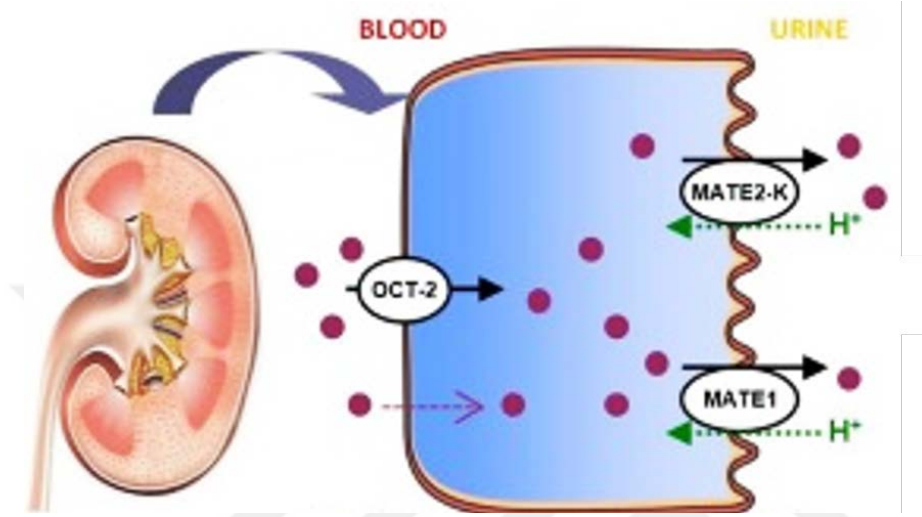


Şekil 2.25. Oksaliplatinin kimyasal yapısı

2.7.1. Oksaliplatinin Etki Mekanizması

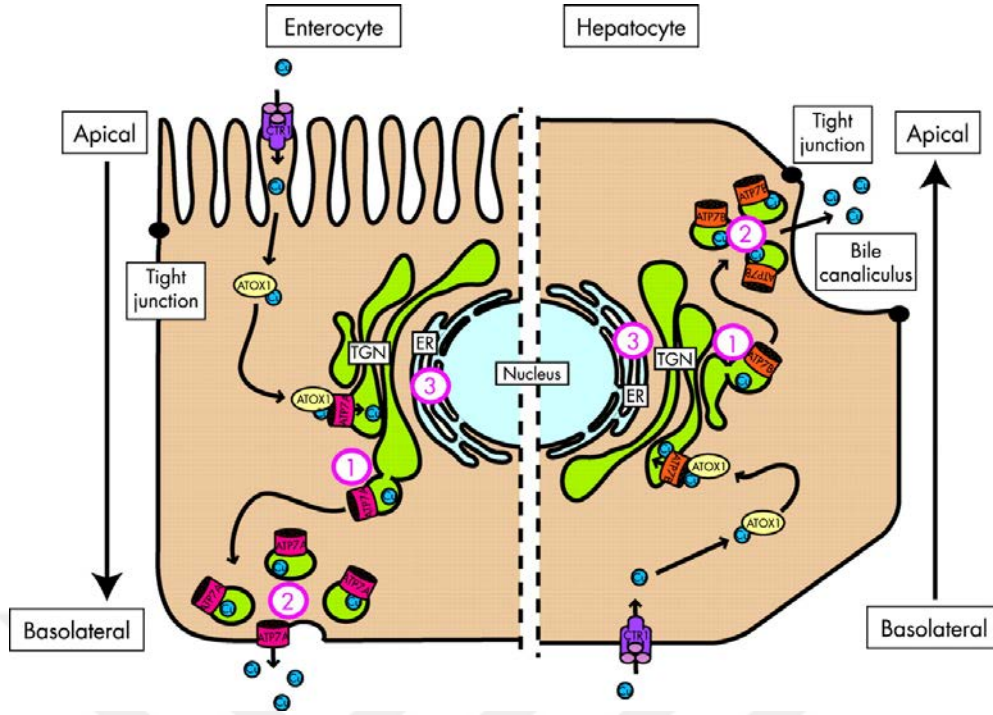
Oksaliplatin pasif difüzyon veya influx taşıyıcılarıyla hücreye girer. Çeşitli influx ve efflux taşıyıcıları oksaliplatinin akümüleyonunu etkiler ve bu yüzden hastalardaki oksaliplatinin etkisi ve hücre içindeki düzeyi bu taşıyıcıların polimorfizmi ile ilişkilidir. Bu taşıyıcıların en önemlisi organik katyon taşıyıcıları olan OCT (Organik Katyon Taşıyıcıları) olup platin kompleksleri dahil çeşitli ilaçların hücre içindeki akümüleyonundan sorumludur [112]. Platin kompleksleri gibi birçok katyonik bileşiğin renal eliminasyonunu sağlayan OCT2 ve MATE1 (multidrug ve toksin ekstrüzyon 1 taşıyıcısı) renal tübüler hücrenin sırayla lümenal ve apikal membranında yer alırlar. OCT2 (Organik Katyon Taşıyıcı 2), dolaşımdan katyonik bileşiği renal tübüler hücrenin içine alır. MATE1 ise bu bileşiğin renal tübüler sekresiyonundan sorumludur.

Ayrıca, oksaliplatin MATE2'nin izoformu olan ve insan renal proximal tübüler epitelyel hücrelerinde eksprese edilen MATE2-K'nın substratı olduğu gösteren bir çalışma mevcut olup oksaliplatinin nefrotoksisitesinin az olmasını açıklanmaktadır (Şekil 2.26.) [113]. Oksaliplatin, sisplatin ve karboplatinden farklı olarak intestinal epitelyal hücreleri olan enterositlerin apikal membranlarında bulunduğu kanıtlanan OCT3 taşıyıcının substratı olup bu durum oksaliplatinin kolorektal kanserdeki aktivitesini açıklamaktadır[114].



Şekil 2.26. Renal hücredeki OCT2 ve MATE1

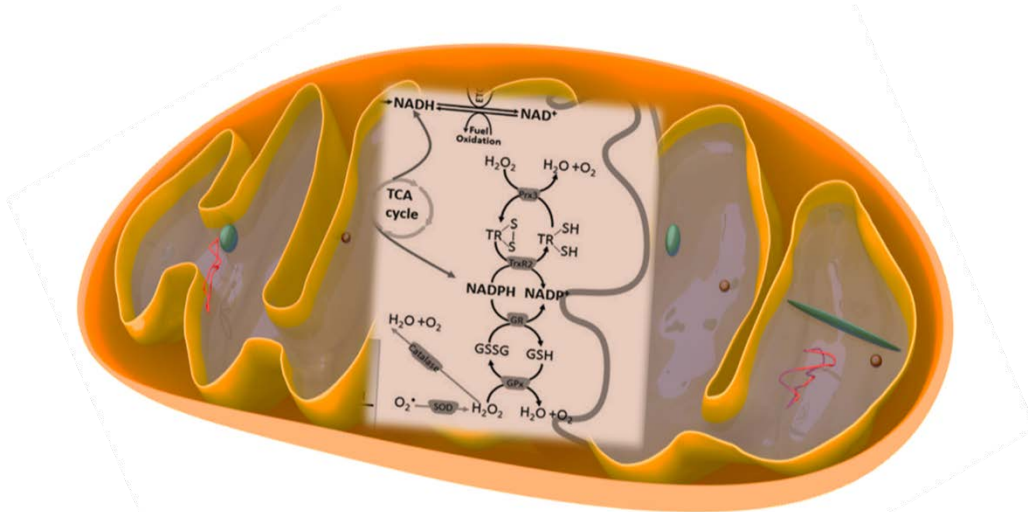
Ayrıca bakır taşıyıcıları oksaliplatin dahil platin komplekslerinin hücre içindeki akümülyasyonunu etkiler. Hücre membranında por oluşturarak Cu^{+2} 'ın hücre içine girişini sağlayan CTR1 (serin-treonin protein kinaz) oksaliplatinin, CTR2 ise sisplatinin ve karbopaltinin selüler akümülyasyonunu regüle ettiğini kanıtlayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bununla beraber Cu^{+2} 'ın hücre dışına efflux'ından sorumlu olan ATP7A ve ATP7B oxaliplatinin hücre içindeki düzeyini etkiler. Bazı çalışmalarda ATP7B'yın hücredeki artan düzeyleri kolorektal kanser tanısı konulmuş hastalardaki oksaliplatinin tedavi edici etkisinin azaldığı görülmüştür (Şekil 2.27.) [114].



Şekil 2.27. CTR1, ATP7A ve ATP7B'nin hücredeki etkileri[114].

2.8. Platin Komplekslerinin Yan Etkileri

Platin komplekslerinin sınırlı selektifiteye sahip olmalarından dolayı çok fazla yan etkilere neden olmaktadır. Bu yan etkilerin arasında nefrotoksisite, ototoksisite, gastrointestinal toksisite, hepatotoksisite, hematolojik toksisite, kardiyotoksisite, miyelosüpresiyon ve nörotoksisite yer alır. Ortaya çıkan semptomlar asteni, anoreksi, alopesi, stomatit, bulantı, kusma, diyare ve anafilaksi'dir [17,18]. Sisplatinin oluşturduğu toksisitenin en önemli mekanizması oksidatif strestir. Sisplatinin indüklediği oksidatif stresten en çok etkilenen organ mitokondri olup bunun sonucunda mitokondriyel bir protein olan sulfidril gruplarının azalması, kalsiyumun uptaki inhibisyonu ve mitokondriyel membranın potansiyeli azalmasına neden olur. Aynı zamanda bu toksisite 1,3-intra heliks veya nonfonksiyonel katım ürünlerinin oluşmasından dolayı oluşabilir veya intraselüler GSH konsantrasyonunu ve SH-gruplarının azalmasıyla özellikle nefrotoksisitenin olduğu görülmüştür. SH gruplarının sürdürülmesi için gerekli olan NADH (Nikotinamid adenin dinükleotid), sisplatin tedavisi ile vücutta azaldığı bulunmuştur. Sonuçta GSH ve NADH deplesyonu ile bazı dehidrogenaz enzimlerinin inhibisyonuna ve hidroksil radikallerinin oluşmasına sebep olur. Sonuçta vücutta çeşitli hasarlar meydana gelir (Şekil 2.28.) [17, 104].



Şekil 2.28.NADH'ın ve GSH'ın vücutteki etkileri.

Platin komplekslerinin ikinci ve üçüncü jenerasyonlarında ayrılan grubun karboksilat ile değiştirilmesi daha stabil bileşiğin oluşmasına neden olmuştur. Ayrıca NH₃ grubunun yerini siklik aminlerin alması ile platin komplekslerinin toksisitesini azaltmıştır [114,115].

3.MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Sentez çalışmalarında kullanılan 4-floro-1,2-fenilendiamin, 4-kloro-1,2-fenilendiamin, 4-metil-1,2-fenilendiamin, potasyum tetrakloroplatinat, sodyumbikarbonat ve solvanlar analitik niteliktedir (Merck veya Aldrich). Kieselgel 60 F254 ile 0.2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plaklar ince tabaka kromatografisi (İTK) çalışmalarında kullanıldı (Merck). UV lambası ve dragendorff belirteci kullanılarak plaklardaki lekeler belirlendi.

3.1.2. Yöntem

3.1.2.1. SübstitübenzimidazolTürevi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi (Phillips Yöntemi) (L1-L6) [75]

0.01 mol sentezlenmek istenen sübstitübenzimidazol türevine göre seçilen 4-floro/kloro/metil-1,2-fenilendiamin ile 0.02 mol formik asit veya asetik asitin 100 mL 5 N hidroklorik asit, geri çeviren soğutucu altında 8-24 saat süreyle magnetik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılmasıyla elde edildi. Reaksiyonun tamamlanması İTK ile izlendi. İTK çalışmalarında hazır plaklar, kloroform: metanol (80:20) ve kloroform: metanol (90:10)solvan sisteminde sürüklendi, lekelerin belirlenmesinde UV ışığı ve Dragendorff belirteci kullanıldı. Reaksiyon karışımı bir gece oda ısısında bekletildi. Bu sürenin sonunda buz banyosu içine alınan reaksiyon karışımına sodyum bikarbonat ilave edilerek bileşik bazı halinde çöktürüldü. Oluşan çökelek süzülüp, turnusol kağıdı ile nötr reaksiyon verinceye kadar buzlu su ile yıkandı. Kristalizasyon solvanı olarak su veya su-etanol kullanıldı. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek kurutuldu.

3.1.2.2 cis-[Dikloro-di(sübstitübenzimidazol)platin(II)] Komplekslerinin Genel Sentez Yöntemi (K1-K4)[116]

0.6 mmol potasyumtetrakloroplatinat 5 mL suda çözüldü. Sentez edilmek istenilen komplekse göre seçilen 1.10 mmol uygun sübstitübenzimidazol türevi taşıyıcı-ligand 4 mL etanolde çözüldü ve potasyumtetrakloroplatinat çözeltisi üzerine 30 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı ilk gün oda ısısında, daha sonra su banyosu içinde 40-60°C'ye kadar ısıtılarak 3-6 gün magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Bu süre içerisinde reaksiyon ortamının pH'sı kontrol edildi ve 0.1 M sodyum bikarbonat çözeltisi ile pH 8'e ayarlandı. İTK kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı ve oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Bu çökelek sırayla su, etanol ve eter ile yıkanarak temizlendi. İTK çalışmalarında kullanılan hazır plaklar, kloroform: metanol (80:20), kloroform: metanol (90:10) ve etilasetat: toluen: metanol

(40:40:20) sistemlerinde sürüklendi, lekelerin belirlenmesinde UV ışığı ve dragendorff belirteci kullanıldı.

3.2. Analitik Çalışmalar

3.2.1. Erime Noktası Tayini

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

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

İTK ile yapılan kontrollerde kieselgel 60 F254 ile kaplanmış satın alınan hazır alüminyum plaklar kullanıldı. **L1-L6** ve **K1-K4**'ün İTK kontrollerinde mobil faz olarak; kloroform: metanol (80:20), (90:10) veya etilasetat:toluen:metanol (40:40:20) kullanıldı. Sentez edilen bileşiklerin lekelerinin belirlenmesinde kromatografi plakları UV ışığı ve dragendorff belirtecinden yararlanıldı.

3.2.3. Elementel Analiz

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

3.2.4. Spektroskopik Kontroller

3.2.4.1. FT-IR Spektrumları

Sentez edilen sübstübenzimidazol türevi bileşiklerin (**L1-L6**) ve platin(II) komplekslerinin (**K1-K4**) FT-IR spektrumları Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ve Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Perkin Elmer Spectrum FT-IR Spektrometresinde 4000-600 cm^{-1} aralığında alındı ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirildi.

3.2.4.2. ^1H -NMR Spektrumları

Sübstübenzimidazol türevi bileşiklerin (**L1-L6**) ve platin(II) komplekslerinin (**K1-K4**) ^1H -NMR spektrumları, Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji ve Araştırma Enstitüsü'nde dötero dimetilsülfoksit (DMSO-d_6) içindeki çözeltileri ile Bruker 400 MHz NMR Spektrometresinde alınıp kayma değerleri δ skalasında değerlendirildi. Eşleşme sabitleri Hz olarak verildi.

3.3. Biyolojik Çalışmalar

3.3.1. Sitotoksik Aktivite Çalışması

3.3.1.1. Materyal

Çalışmada ticari olarak satın alınmış MCF-7 meme kanseri hücre hattı (T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Şap Enstitüsü, Hücre Kayıt No: 00092502) ve DU145 prostat kanseri hücre hattı (ATCC, HTB-81) kullanıldı. Hücrelerinin çoğaltılması, pasajlanması Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı hücre kültürü laboratuvarında MTT yöntemi yapıldı.

3.3.2. Yöntem

3.3.2.1. Hücre Kültür Medyumu Hazırlanışı

Her 100 mL medyum için hazırlık aşağıdaki şekilde yapıldı.

- 85,5 mL RPMI 1640 (Sartorius,01-106-1A) hücre kültürü medyumunu
- 10 ml sığır fetüs serumu (FBS, Gibco, 10082147)
- 2,5 mL L-glutamin (Thermo, 25030081)
- 1 ml Amfoterisin (Thermo, 15290018)
- 1 ml Penisilin+Streptomisin (Thermo,15140130)

3.3.2.2. Hücrelerin Çözülmesi ve Çoğaltılması

Dondurulmuş hücrelerinin çözülmesi aşağıdaki protokole göre yapıldı.

1. -80 °C'den dondurulmuş MCF-7 hücreleri 37 °C'deki su banyosunda 1-2 dk bekletilerek çözüldü.
2. Çözülen hücreler 15 ml'lik falkon tüpe konulup üzerine katkılı medyum eklendi.
3. Elde edilen süspansiyon 125 x g'de 5 dk santrifüj edildi.
4. Santrifüj sonrası oluşan süpernatant uzaklaştırıldı. Geriye kalan pellet üzerine katkılı medyum eklendi ve homojen bir hücre süspansiyon elde edildi.
5. Elde edilen hücre süspansiyonu T25 flasklara ekildi.
6. Hücreler 37 °C sıcaklık ve %5 CO₂ ortamına sahip inkübatörde 3 günde bir medyumunu değiştirilerek çoğaltıldı.
7. Çoğalan MCF-7 hücreleri %70-80 konfluent olunca pasajlandı.
8. Pasajlama işlemi için hücrelerin üzerindeki medyum uzaklaştırılarak PBS ile yıkandı.
9. PBS uzaklaştırıldıktan sonra hücrelerin üzerine tripsin-EDTA solüsyonu ilave edilerek hücreler kaldırıldı.
10. Oluşan hücre süspansiyonu üzerine tripsinin inhibisyonu için katkılı medyum eklendi.

11. Süspansiyon 125 x g'de 5 santrifüj edildi.
12. Santrifüj sonrası oluşan süpernatant uzaklaştırıldı. Geriye kalan pellet katkılı medyum ile resüspanse edildi ve 5 tane T25 flaska bölünerek pasajlandı.

3.3.3.MTT Deney Protokolü

MTT analizinde **L1-L6** ve **K1-K4**'ün 2.5, 5, 10, 20, 40, 80 ve 160 µM ve sisplatinin 1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 ve 100µM konsantrasyonları analiz edildi. MTT analizi aşağıdaki protokole göre yapıldı.

1. 96 kuyucuklu platelere her bir konsantrasyon için n=3 olacak şekilde kuyucuk başına 8.7×10^3 hücre ekim yapıldı.
2. Ekimden 24 saat sonra hücrelerin üzerindeki medyum uzaklaştırılarak belirlenen konsantrasyonlarda **L1-L6** ve **K1-K4**'ün ile pozitif kontrol sisplatin içeren medyum hücrelerin üzerine koyuldu.
3. Hücreler ilaçlı medyum ile 72 saat inkübe edildi.
4. Bu sürenin sonunda hücrelerin üzerindeki medyum uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 200 µL medyum ve 50 µL 5 mg/mL MTT içeren medyum eklendi. Hücreler 37 °C sıcaklıkta 4 saat inkübe edildi.
5. Daha sonra hücrelerin üzerindeki medyum çekildi ve her her bir kuyucuğa 200 µL dimetil sülfoksit (DMSO) ve pH değeri 10,5 olan glisin tamponundan 50 µL eklendi.
6. Platelere bekletilmeden ELISA cihazında 570 nanometre (nm) dalga boyunda ölçüldü.

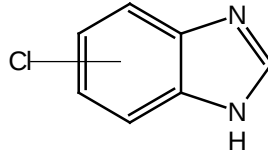
Yapılan MTT analizi sonucunda maksimumun canlı hücre sayısının yarısını inhibe eden, verilen parametrede %50 inhibisyona neden olan konsantrasyon (IC_{50}) değeri hesaplandı ve doz belirleme çalışmaları tamamlandı.

IC_{50} değerinin hesaplanması için, elde edilen doz-absorbans eğrisi Microsoft excel programı kullanılarak elde edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. 5(6)-Klorobenzimidazol (L1)



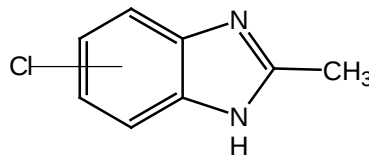
1.42 g (0.01 mol) 4-kloro-1,2-fenilendiamin ile 0.92 g (0.02 mol) formik asitin 100 mL 5 N hidroklorik asit çözeltisi içerisinde geri çeviren soğutucu altında 10 saat süreyle ısıtılıp karıştırıldı. Balon oda ısısına geldikten sonra 1 gece oda ısısında bekletildi. Daha sonra balon içeriği bir behere alınarak nötralize edildi. Genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün soğuk su ile yıkandı ve sudan kristallendirildi. %38 verimle 0.58 g saf bileşik elde edildi.

Erime noktası: 118-120 °C (Lit: 125-126 °C [117-119], 124-126°C [120], 122-123°C[121])

FT-IR spektrumu (ATR) ν (cm⁻¹): 3080-2564 (-N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1622-1283 (C=N ve C=C gerilim, N-H ve C-H eğilim), 795 (süstitübenzen =C-H plan dışı eğilim).

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm: 8.34 (s, 1H), 7.70 (d, J= 2 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, J= 2 Hz, 1H).

4.1.2. 5(6)-kloro-2-metilbenzimidazol (L2)



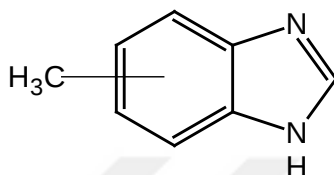
1.42 g (0.01 mol) 4-kloro-1,2-fenilendiamin ile 1.20 g (0.02 mol) asetik asitin 100 mL 5 N hidroklorik asit çözeltisi içerisinde geri çeviren soğutucu altında 18 saat süreyle ısıtılıp karıştırıldı. Balon oda ısısına geldikten sonra 1 gece oda ısısında bekletildi. Daha sonra balon içeriği bir behere alınarak nötralize edildi. Genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün soğuk su ile yıkandı ve sudan kristallendirildi. %38 verimle 0.58 g saf bileşik elde edildi.

Erime noktası: 201-202 °C (197-199 °C [120] 199-200 °C [121]).

FT-IR spektrumu (ATR) ν (cm⁻¹): 3100-2533 (-N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1618-1278 (C=N ve C=C gerilim, N-H ve C-H eğilim), 803 (süstitübenzen =C-H plan dışı eğilim).

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm: 7.51 (d, J= 2 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.8, J= 2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H, CH₃).

4.1.3. 5(6)-metilbenzimidazol (L3)



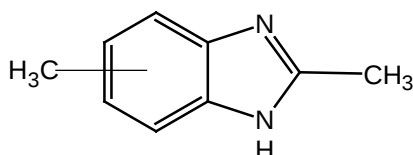
1.22 g (0.01 mol) 4-metil-1,2-fenilendiamin ile 0.92 g (0.02 mol) formik asitin 100 mL 5 N hidroklorik asit çözeltisi içerisinde geri çeviren soğutucu altında 12 saat süreyle ısıtılıp karıştırıldı. Balon oda ısısına geldikten sonra 1 gece oda ısısında bekletildi. Daha sonra balon içeriği bir behere alınarak nötrale edildi. Genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün soğuk su ile yıkandı ve sudan kristallendirildi. %30 verimle 0.40 g saf bileşik elde edildi.

Erime noktası: 112-113 °C (Lit: 115-116 °C [122])

FT-IR spektrumu (ATR) ν (cm⁻¹): 3230-2557 (-N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1618-1245 (C=N ve C=C gerilim, N-H ve C-H eğilim), 804 (süstitübenzen =C-H plan dışı eğilim).

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm: 9.53 (s, 1H), 7.75 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H, CH₃).

4.1.4. 5(6)-metil-2-metilbenzimidazol (L4)



1.22 g (0.01 mol) 4-metil-1,2-fenilendiamin ile 1.20 g (0.02 mol) asetik asitin 100 mL 5 N hidroklorik asit çözeltisi içerisinde geri çeviren soğutucu altında 24 saat süreyle ısıtılıp

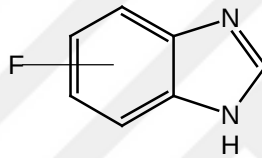
karıştırıldı. Balon oda ısısına geldikten sonra 1 gece oda ısısında bekletildi. Daha sonra balon içeriği bir behere alınarak nötrale edildi. Genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün soğuk su ile yıkandı ve sudan kristallendirildi. %37 verimle 0.55 g saf bileşik elde edildi.

Erime noktası: 198-200°C (Lit: 201-202°C [123], 203-204°C [124]).

FT-IR spektrumu (ATR) ν (cm⁻¹): 3146-2563 (-N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1630-1281 (C=N ve C=C gerilim, N-H ve C-H eğilim), 803 (sübstübenzen =C-H plan dışı eğilim).

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm: 7.33 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (d, J= 8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃).

4.1.5. 5(6)-Fluorobenzimidazol (L5)

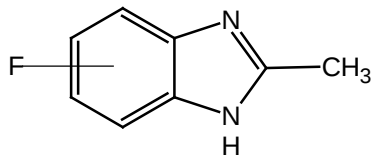


1.26 g (0.01 mol) 4-floro-1,2-fenilendiamin ile 1.20 g (0.02 mol) formik asidin 100 mL 5 N hidroklorik asit çözeltisi içerisinde geri çeviren soğutucu altında 8 saat süreyle ısıtılarak karıştırıldı. Balon oda ısısına geldikten sonra 1 gece oda ısısında bekletildi. Daha sonra balon içeriği bir behere alınarak nötrale edildi. Genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün soğuk su ile yıkanarak temizlendi. % 61 verimle 0.92 g saf bileşik elde edildi.

Erime noktası: 132-133°C (Lit: 128-132°C [125], 130-132 °C [126])

IR spektrumu (ATR) ν (cm⁻¹): 3085-2573 (-N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1631-1294 (C=N ve C=C gerilim, N-H ve C-H eğilim), 790 (sübstübenzen =C-H plan dışı eğilim).

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm: 8.52 (s, 1H), 7.66 (dd, J= 8.8 Hz, J=4.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=9.2Hz, J=2.4 Hz, 1H), 7.14 (td, J=9.8 Hz, J=2,4 Hz, 1H).

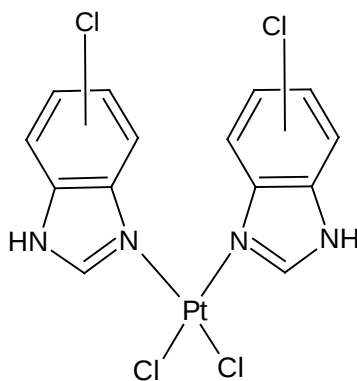
4.1.6. 5(6)-Fluoro-2-metilbenzimidazol (L6)

1.26 g (0.01 mol) 4-floro-1,2-fenilendiamin ile 1.20 g (0.02 mol) asetik asitin 100 mL 5 N hidroklorik asit çözeltisi içerisinde geri çeviren soğutucu altında 8 saat süreyle ısıtılarak karıştırıldı. Balon oda ısısına geldikten sonra 1 gece oda ısısında bekletildi. Daha sonra balon içeriği bir behere alınarak nötrale edildi. Genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün soğuk su ile yıkanarak temizlendi. % 61 verimle 0.92 g saf bileşik elde edildi.

Erime noktası: 177°C (Lit: 177-179°C [127], 176-178 °C [128])

FT-IR spektrumu (ATR) ν (cm⁻¹): 3115-2587 (-N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1632-1248 (C=N ve C=C gerilim, N-H ve C-H eğilim), 770 (süstitübenzen =C-H plan dışı eğilim).

¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm: 12.20 (s, 1H), 7.40 (dd, J= 8.8, J=4.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (td, J=9.2, J=2.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H, CH₃).

4.1.7. [dikloro-di(5(6)-klorobenzimidazol)platin(II).H₂O (K1) [Pt(L1)₂Cl₂].H₂O [116]

249.00 mg (0.60 mmol) potasyumtetra-kloro-platinat ve 167.75 mg (1.10 mmol) 5(6)-klorobenzimidazol etanol-su karışımı içinde 3 gün 50°C'lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 56 mg saf ürün elde edildi.

Verim: % 16.37

Erime Noktası: > 400

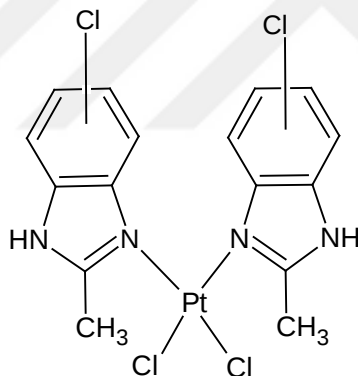
Elementel analiz: $C_{14}H_{10}Cl_4N_4Pt \cdot H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan	28.54	2.05	9.51
Bulunan	28.79	2.00	9.79

FT-IR spektrumu (ATR) ν (cm^{-1}): 3200-2981 (=C-H, -C-H, O-H gerilimleri) 3185 (N-H gerilim), 1622-1296 (C=N ve C=C gerilim, N-H ve C-H eğilim), 801 (süstitübenzen =C-H plan dışı eğilim).

1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 13.64 (s, 2H, 2x N-H, D_2O değişimi yapılmıştır), 8.91 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.89 (dd, $J=1.6$ Hz, $J=2$ Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.61 (dd, $J=1.6$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H).

4.1.8. [dikloro-di(5(6)-kloro-2-metilbenzimidazol)platin(II).1.5 H_2O (K2) $[Pt(L2)_2Cl_2] \cdot 1.5 H_2O$ [116]



249.06 mg (0.60 mmol) potasyumtetrakloroplatinat ve 183.26 mg (1.10 mmol) 5(6)-kloro-2-metilbenzimidazol etanol-su karışımı içinde 5 gün 40°C'lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 30 mg saf ürün elde edildi.

Verim: % 8.3

Erime Noktası: > 400

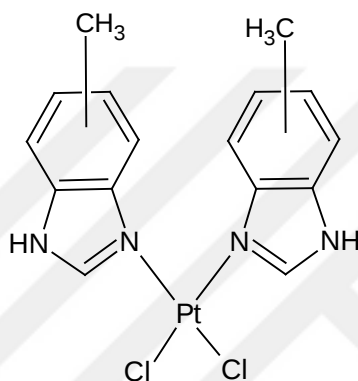
Elementel analiz: $C_{16}H_{14}Cl_4N_4Pt \cdot 1.5 H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan	30.69	2.73	8.94
Bulunan	29.82	2.41	8.63

FT-IR spektrumu (ATR) ν (cm^{-1}): 3186-2981 (-N-H, =C-H ve -C-H gerilimleri), 1623-1221 (C=N ve C=C gerilim, N-H ve C-H eğilim), 805 (süstitübenzen =C-H plan dışı eğilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO-d_6) δ ppm: 13.44 (bs, 2H, 2x N-H, D_2O değişimi yapılmıştır), 8.27-7.96 (m, 2H), 7.62-7.23 (m, 4H), 3.04-2.45 (m, 6H, 2x CH_3)

4.1.9. [dikloro-di(5(6)-metilbenzimidazol)platin(II) (K_3)[Pt(L3) $_2\text{Cl}_2$] [116]



249.06 mg (0.80 mmol) potasyumtetrakloroplatinat ve 145.37 mg (1.10 mmol) 5(6)-metilbenzimidazol etanol-su karışımı içinde 3 gün 50°C'lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 90 mg saf ürün elde edildi.

Verim: % 28.28

Erime Noktası: > 400

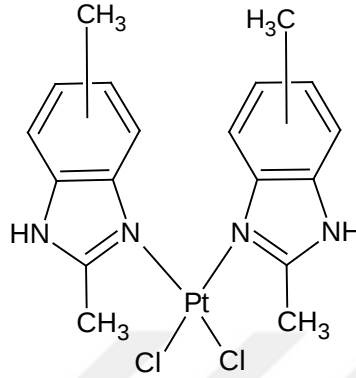
Elementel analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{Pt}$

	%C	%H	%N
Hesaplanan	36.24	3.04	10.56
Bulunan	35.98	3.03	10.54

FT-IR spektrumu (ATR) ν (cm^{-1}): 3277-2981 (=C-H ve -C-H gerilimleri) 3145 (-N-H gerilim), 1597-1248 (C=N ve C=C gerilim, N-H ve C-H eğilim), 801 (süstitübenzen =C-H plan dışı eğilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:13.26 (s, 2H, 2x N-H, D_2O değişimi yapılmıştır), 8.76-8.71 (m, 2H), 7.72-7.57 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 6H, 2x CH_3)

4.1.10. [dikloro-di(5(6)-metil-2-metilbenzimidazol)platin(II)]. H_2O (K4)[Pt(L4) $_2$ Cl $_2$]. H_2O [116]



249.06 mg (0.60 mmol) potasyumtetrakloroplatinat ve 160.80 mg (1.10 mmol) 5(6)-metil-2-metilbenzimidazol etanol-su karışımı içinde 6 gün 60°C'lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 155 mg saf ürün elde edildi.

Verim: % 46.26

Erime Noktası: > 400

Elementel analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{Pt} \cdot \text{H}_2\text{O}$

	%C	%H	%N
Hesaplanan	37.51	3.85	9.72
Bulunan	37.65	3.47	9.86

FT-IR spektrumu (ATR) ν (cm^{-1}): 3166-2981 (-N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1602-1226 (C=N ve C=C gerilim, N-H ve C-H eğilim), 802 (süstitübenzen =C-H plan dışı eğilim).

^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 13.04 (bs, 2H, 2x N-H, D_2O değişimi yapılmıştır), 7.97-7.85 (m, 2H), 7.28-7.00 (m, 4H), 2.81-2.74 (m, 6H, 2x CH_3), 2.48-2.43 (m, 6H, 2x CH_3).

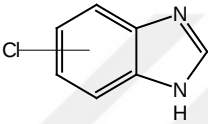
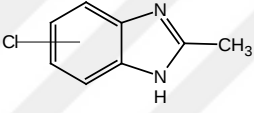
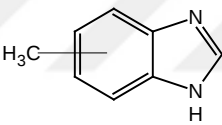
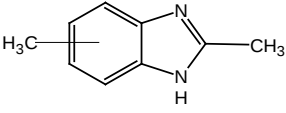
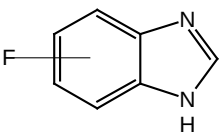
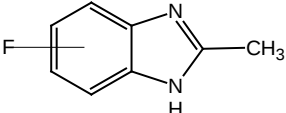
4.2. Biyolojik Bulgular

4.2.1. Sitotoksik Aktivite Testi

Bu tez çalışmasında sentez edilen **L1-L6** ve **K1-K4**'ün sitotoksik aktiviteleri MCF-7 (meme kanseri, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Şap Enstitüsü, Hücre Kayıt No: 00092502) ve

DU145 (prostat kanseri, ATCC, HTB-81) hücre hatlarına karşı MTT yöntemi ile test edildi [129]. Kontrol olarak besiyeri ve standart bileşik olarak sisplatin kullanıldı. **L1-L6** ve **K1-K4**'ün 2.5, 5, 10, 20, 40, 80 ve 160 μM ; sisplatin 1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 μM konsantrasyonlardaki IC_{50} değerleri Tablo 4.1. MCF-7 hücre hattına karşı sitotoksik etki değerleri Tablo 4.2. ve DU145 hücre hattına karşı sitotoksik etki değerleri Tablo 4.3.'de verilmektedir.

Tablo 4.1. L1-L6, K1-K4 ve sisplatin MCF-7 (meme kanseri) ve DU145 (prostat kanseri) hücre hattına karşı IC_{50} değeri (μM)

Ligand veya Kompleks No	Formül	MCF-7	DU145
L1		239.73	513.22
L2		187.85	228.38
L3		268.93	383.79
L4		161.35	207.57
L5		68.29	81.27
L6		59.45	61.12
K1	[Pt(L1) ₂ Cl ₂]	67.28	34.92
K2	[Pt(L2) ₂ Cl ₂]	75.62	89.07
K3	[Pt(L3) ₂ Cl ₂]	32.75	18.842

K4	[Pt(L4)₂Cl₂]	66.72	62.82
Sisplatin		62.43	49.96

Tablo 4.2.L1-L6,K1-K4 vesisplatin MCF-7 hücre hattına karşı % canlılık değerleri

% Canlılık ($\mu\text{M} \pm \text{SS}$)			
C(μM)	L1	L2	L3
160	61.25 $\pm$ 1.46	54.76 $\pm$ 1.63	59.70 $\pm$ 2.38
80	85.63 $\pm$ 3.20	67.93 $\pm$ 6.19	64.91 $\pm$ 2.54
40	89.60 $\pm$ 2.84	73.49 $\pm$ 5.63	65.57 $\pm$ 1.38
20	92.73 $\pm$ 1.41	74.14 $\pm$ 3.12	68.02 $\pm$ 3.61
10	89.06 $\pm$ 0.81	76.91 $\pm$ 1.98	70.71 $\pm$ 0.59
5	90.73 $\pm$ 0.99	83.15 $\pm$ 5.52	73.12 $\pm$ 3.33
2.5	93.53 $\pm$ 0.51	81.12 $\pm$ 1.68	73.47 $\pm$ 0.78
	L4	L5	L6
160	52.27 $\pm$ 2.73	14.02 $\pm$ 1.15	18.46 $\pm$ 1.01
80	63.40 $\pm$ 7.42	38.92 $\pm$ 5.06	38.74 $\pm$ 0.95
40	71.26 $\pm$ 2.03	63.77 $\pm$ 0.68	58.36 $\pm$ 1.99
20	80.14 $\pm$ 0.39	68.74 $\pm$ 1.82	64.77 $\pm$ 1.70
10	82.32 $\pm$ 4.78	69.65 $\pm$ 1.70	66.32 $\pm$ 2.20
5	83.13 $\pm$ 1.30	78.94 $\pm$ 0.19	67.11 $\pm$ 3.00
2.5	81.65 $\pm$ 1.68	84.16 $\pm$ 2.51	68.88 $\pm$ 1.14
	K1	K2	K3
160	10.15 $\pm$ 0.70	12.27 $\pm$ 1.45	08.75 $\pm$ 0.02
80	40.37 $\pm$ 1.29	45.97 $\pm$ 1.75	10.89 $\pm$ 0.34
40	55.70 $\pm$ 2.73	72.52 $\pm$ 4.64	28.85 $\pm$ 0.69
20	73.11 $\pm$ 1.23	75.82 $\pm$ 6.77	65.10 $\pm$ 3.97
10	80.00 $\pm$ 1.85	74.41 $\pm$ 1.43	68.06 $\pm$ 2.65
5	81.74 $\pm$ 4.74	80.24 $\pm$ 6.38	68.57 $\pm$ 2.12
2.5	80.12 $\pm$ 1.58	82.34 $\pm$ 3.28	82.16 $\pm$ 4.27
	K4	C(μM)	Sisplatin
160	07.23 $\pm$ 0.36	100	34.76 $\pm$ 1.82
80	18.76 $\pm$ 0.44	50	50.60 $\pm$ 0.51
40	63.72 $\pm$ 2.28	25	59.70 $\pm$ 2.49
20	71.93 $\pm$ 5.70	12.5	76.91 $\pm$ 1.21
10	87.06 $\pm$ 6.34	6.25	83.53 $\pm$ 1.85

5	94.00 ± 6.66	3.125	86.53± 3.49
2.5	95.68 ± 2.85	1.56	91.02± 2.34

Tablo 4.3.L1-L6,K1-K4 vesisplatin DU145 hücre hattına karşı % canlılık değerleri

% Canlılık (µM ±SS)			
C(µM)	L1	L2	L3
160	80.42 ± 1.22	65.22 ± 4.71	74.69 ± 10.96
80	83.56 ± 1.20	69.07 ± 5.01	81.62 ± 1.67
40	87.61 ± 1.77	83.95 ± 0.68	83.31 ± 0.92
20	89.26 ± 1.47	87.47 ± 3.51	86.16 ± 2.54
10	91.06 ± 2.23	88.65 ± 0.28	87.48 ± 2.78
5	92.24 ± 0.94	90.56 ± 1.99	90.84 ± 2.37
2.5	94.74 ± 1.88	90.72 ± 0.73	95.12 ± 3.80
	L4	L5	L6
160	59.69 ± 5.86	3.38 ± 1.15	18.29 ± 0.72
80	72.74 ± 5.54	48.27 ± 5.06	42.73 ± 3.52
40	87.46 ± 4.83	83.28 ± 0.68	55.63 ± 0.63
20	87.90 ± 3.75	86.53 ± 1.82	61.58 ± 0.48
10	89.36 ± 0.96	89.90 ± 1.70	64.02 ± 2.53
5	89.49 ± 5.23	91.13 ± 0.19	68.43 ± 1.57
2.5	89.00 ± 4.03	93.16 ± 2.51	76.05 ± 1.75
	K1	K2	K3
160	3.96 ± 0.01	4.44 ± 0.11	3.39 ± 0.04
80	8.50 ± 0.19	53.36 ± 2.74	3.90 ± 0.55
40	25.95 ± 1.36	92.58 ± 1.25	5.82 ± 0.19
20	63.77 ± 1.89	97.17 ± 0.66	33.94 ± 1.19
10	80.39 ± 1.56	98.12 ± 0.58	46.06 ± 4.54
5	86.68 ± 0.91	94.17 ± 3.90	79.34± 4.67
2.5	93.31 ± 1.65	96.05 ± 0.13	86.37 ± 2.49
	K4	C(µM)	Sisplatin
160	03.00 ± 0.22	100	15.09± 1.10
80	14.83 ± 3.04	50	38.50± 2.20
40	54.85 ± 3.01	25	54.90± 3.00
20	74.89 ± 2.25	12.5	83.77± 4.00

10	88.06 $\pm$ 0.80	6.25	93.72 $\pm$ 0.47
5	96.40 $\pm$ 1.50	3.125	98.46 $\pm$ 0.12
2.5	94.85 $\pm$ 1.57	1.56	99.23 $\pm$ 0.47



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Azot taşıyan heterosiklik bileşikler organizmada ve birçok biyolojik materyalin yapısında bulunduğu için Medisinal Kimya alanında bu bileşiklerin kullanımları gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca canlı hücrelerin metabolizmasında önemli bir rol oynayan, yaşam için gerekli ve yaygın olarak doğada bulunan heterosiklik bileşikler yaşam için gereklidir. Özellikle benzimidazol, azot atomuna sahip heterosiklik bileşiklerin tamamı arasında sadece biyolojik olarak değil aynı zamanda endüstriyel olarak da büyük bir öneme sahiptir [37, 130].

1872'de Hobrecker tarafından sentezlenen ilk benzimidazol türevi bileşikten sonra [42], 1943'te Goodman ve Nancy Hart tarafından benzimidazolün farmakolojik özellikleri üzerine ilk araştırma makalesi yayınlandı. Daha sonra Woolley 1944'te bazı benzimidazol türevlerinin antibakteriyel aktivitesini bildirdi [131].

1 ve 3 numaralı konumlarında iki adet azot atomu taşıyan benzimidazol ve türevleri farklı farmakolojik aktivitesi bulunan tıbbi açıdan faydalı bileşiklerdir. Birden fazla farmakolojik aktivitelere sahip biyolojik olarak aktif birçok heterosiklik bileşiğin hayati bir farmakoforu olan benzimidazol, antihipertansif, antikanser, antiviral, antidiyabetik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikonvülsanlar, antiülser vb. gibi birçok farmakolojik aktivite gösterir [132,133].

Kanser, en çok korkulan hastalıklardan birisi olup dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni arasındadır. Tedavide kullanılan kemoterapötikler sadece kanserli olan hücrelere seçici sitotoksik etkili olması istenirken normal sağlıklı hücrelere de etki göstermektedir. Bunun sonucunda antikanser ilaçların yan etkileri, toksisitesi ve direnç gelişimi nedeniyle kanser hastalarında kemoterapinin istenilmeyen dezavantajları görülmektedir hatta bazı zamanlarda tedaviyi sonlandırılmaktadır. Etkinliği yüksek, yan etki ve toksisitesi düşük ve aynı zamanda direnç gelişmiş kanser hücrelerine etkili yeni antikanser ilaçların keşfinin acil ihtiyaç ve aynı zamanda kritik bir zorluk olduğu belirtilmektedir [134].

Rosenberg ve ark.'larının 1978 yılında antikanser aktivitesini tesadüfi keşfinden bu yana klinikte en çok reçetelenen ilaç olan sisplatin kare düzlem yapıya sahip platin(II) kompleksidir. Yan etkilerini azaltmak ve direnç gelişen hücrelere karşı etki gösteren veya sisplatinin etkili olmadığı kanser hücrelerine karşı etkili olabilecek binlerce platin kompleksi sentezlenmiş ve sitotoksik etkileri test edilmiştir. Bu bileşiklerden 2. kuşak karboplatin ve 3. kuşak oksaliplatin tüm dünyada kullanılırken, lobaplatin, miriplatin ve heptaplatin bölgesel olarak onay almış platin(II) kompleksleridir [135]. Bu kadar yaygın olarak kullanılan ve etkili bir kemoterapötik sisplatinin yan etkilerinin yüksek olması ve direnç gelişimi klinikte hastaların tedavisinde

kullanımını kısıtlamaktadır. Bu yan etkilerin üstesinden gelmek için tedaviye yardımcı ilaçlar kullanılması gerekmektedir [136].

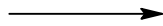
Bu tez çalışmasında birçok ilaç molekülünün farmakofor kısmını oluşturan 6 adet benzimidazol türevi bileşik Phillips yöntemi [75] ile sentezlenmiştir. Flor atomunun medisinal kimyada ilaç molekülü geliştirmede en önemli biyoizosterlerden birisidir. H atomuna benzeyen ancak C-H bağına göre C-F bağının daha kuvvetli olması, hidrojene göre lipofilitesi yüksek ve iyonize olabilen proton taşıyan fonksiyonel gruba sahip bileşiklerin pKa'sını düşürmektedir. Florür atomu, hidrojen atomuna ile karşılaştırıldığında daha küçük olduğu için florür süstitüe olmayan bileşiklerde hidrojeni taklit edip çeşitli enzim reseptörlerine uyabilen ve bağlanabilen, aynı zamanda benzer veya daha yüksek etki gösteren florürlü bileşikler tasarlanabilir [99]. Yaptığımız literatür taramaları sonucunda antikanser aktivitesi olabilecek benzimidazol halkasının 5 numaralı konumundaki H atomunun F, Cl veya CH₃ ile ve 2 numaralı konumuna da metil süstitüenti getirilerek 6 adet 5(6)-floro/kloro/metil-2-hidrojen/metilbenzimidazol ligandları sentez şeması Şekil 5.1'de verilmektedir. **L1-L6**'nın erime noktaları, IR ve ¹H NMR spektrumları literatürde kayıtlı olan veriler ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler literatür ile uyumludur [117-128].



Şekil 5.1. Ligand L1-L6'nın sentez şeması

Sentez edilen taşıyıcı ligandlardan 5(6)-flurobenzimidazol (**L5**) ve 5(6)-fluro-2-metilbenzimidazol (**L6**)'ın etanol/su, 0.5 N HCl ve DMF çözücülerinde K_2PtCl_4 ile kompleksleşme reaksiyonları yapılmıştır. Değişen süre ve sıcaklıklarda reaksiyon şartları denenmiş ancak saf olarak ürün izole edilememiştir. Tez süresi ve proje maddi desteği yetiştirmediği için bu komplekslerin sentezi daha sonraki çalışmalarımızda yapılmak üzere bu tez çalışmasına dahil edilmemiştir. Diğer taşıyıcı ligandlar **L1-L4** ve K_2PtCl_4 'den hareketle kapalı formülü $[Pt(L1)_2Cl_2] \cdot H_2O$, $[Pt(L2)_2Cl_2]$, $[Pt(L3)_2Cl_2] \cdot 1.5 H_2O$ ve $[Pt(L4)_2Cl_2] \cdot H_2O$ olan 4 adet **K1-K4** literatüre kayıtlı yöntem kullanılarak bu tez çalışmasında yeniden sentezlenmiştir [116].

Ayrılan ligand olarak klor ve taşıyıcı ligand olarak **L1-L4**'den birisine sahip olan **K1-K4**, K_2PtCl_4 sulu çözeltisinin üzerine etanol-su içerisinde çözünmüş ligandın oda ısısında ilave edilmesi ve yöntem kısmında belirtilen saat ve ısılarda karıştırılıp ısıtılmasıyla sentezlenmiştir. **K1-K4**'ün sentez şeması Şekil 5.2. de verilmektedir.



Şekil 5.2. K1-K4'ün sentez şeması.

Elde edilen komplekslerin yapılarının belirlenmesi için taşıyıcı ligandlar **L1-L4**'ün aynı şartlarda alınan FT-IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumları DMSO- d_6 içinde alınmıştır. Ek olarak sentez edilen komplekslerin elementel analiz verilerinden yararlanılmıştır. Komplekslerin kimyasal yapısı, kompleksleşme ile **L1-L4** kimyasal yapısında bulunan belirleyici gruplara ait piklerdeki değişiklikler ve kayma ile belirlenmiştir. Elementel analiz verileri göre **L1-L4** tek dişli ligand olarak potasyum tetrakloroplatinat ile 1:2 Platin:Ligand oranında reaksiyona girdiği belirlenmiştir.

Amfoterik özelliği bulunan benzimidazol halkasının 3 numaralı konumundaki piridin azotunun ortaklanmamış elektron çifti bileşiğe bazik özelliği kazandırır. Böylece tek dişli olarak davranan benzimidazol, platin ile koordine kovalen bağ yapar. [46,52,116]. Benzimidazol halkasının 3 numaralı konumdaki piridin azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti nedeni ile ligand özelliği gösterdiği bilinmektedir [49,70,137]. **K1-K4**'ün kimyasal yapılarının aydınlatılmasında 3 numaralı konumdan platine bağlandığının kanıtlanması için IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının incelenmesi sırasında N-H grubuna ait sinyallerin varlığı ve yerleri üzerinde durulmuştur. Elde edilen IR ve $^1\text{H-NMR}$ verileri bulgular kompleksleşmenin, süstitübenzimidazol halkasının 3 numaralı piridin azotu üzerinden olduğunu desteklenmiştir.

K1-K4'ün IR spektrumlarında, benzimidazol halkası ait N-H gerilim bantlarının verilerinden yararlanılmıştır. **L1-L6**'ya ait spektrumda 3100-2530 cm^{-1} bölgesinde kuvvetli, yayvan multiplet absorpsiyon bandları görülmektedir. Bu bölgede ligand ve komplekslerin yapılarında bulunan N-H gerilim ve aromatik halka =C-H gerilim bandları yer almaktadır. **K1-K4**'e ait IR spektrumlarının 3100-2530 cm^{-1} bölgesinde **L1-L4**'ün spektrumunda görülen yayvan pikin yerine bu bölgede N-H gerilim titreşimleri daha keskin pikler olarak görülmektedir. Bu veri, imidazol ligandına ait "imino hidrojeni" nin serbest olarak bulunduğunu ve "imino azotu" üzerinden bağlanma olmadığını kanıtlamaktadır. Bu bulgu, bazı imidazol türevi ligandların çeşitli metaller ile yapmış oldukları kompleksler için verilmiş literatür verileri ile uygunluk göstermektedir [138-140]. Komplekslerin N-H gerilim bandlarındaki bu belirginleşme, kompleks oluşumu ile pirol azotuna ait protonunun tautomerinin engellenmiş olmasından dolayıdır [141].

Koordinasyon sayısı dört olan Pt(II) kompleksleri kare düzlem yapıdadır. Sentez edilen **K1-K4**'ün potasyum tetrakloroplatinattan hareketle elde edilmesi nedeniyle kinetik trans-etkisi teorisine göre *cis* yapıda olması beklenir [72].

Bu tez çalışmasında sentez edilen **K1-K4**'ün yapısının aydınlatılması için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu kompleksler organik çözücülerde çözünmediği için DMSO- d_6 içinde çözülerek alınmıştır. DMSO- d_6 ile **K1-K4**'ün yapısında bulunan taşıyıcı klorligandı ile yer değiştirecek güçtedir. Bu nedenle zamana bağlı olarak kompleksin yapısını bozduğu düşünülerek sentez

edilen komplekslerin DMSO-d₆ içerisindeki çözeltileri ¹H-NMR spektrumları alınmadan hemen önce hazırlanmıştır [141].

Kare düzlem yapıya sahip olan **[Pt(L1)₂Cl₂].H₂O**, **[Pt(L2)₂Cl₂]**, **[Pt(L3)₂Cl₂].1.5 H₂O** ve **[Pt(L4)₂Cl₂].H₂O** yapısındaki komplekslerin platin atomuna bağlı olan iki taşıyıcı ligandın çevresi de aynı olacaktır [143,144]. Bu nedenle, Pt-N bağı etrafında serbest dönüşün engellenmediği durumlarda IR ve ¹H-NMR spektrumlarında aynı taşıyıcı-liganda sahip olan komplekslerin her iki ligandına ait piklerinin de farklı olması beklenemez.

Ligand ve komplekslerin ¹H-NMR spektrumları karşılaştırıldığında **L2** ligandına ait 2.49 ppm'de singlet gözlenen 2 numaralı konumdaki CH₃ piki **K2**'de 3.04-2.45 ppm'de multiplet olarak daha düşük alanda gözlemlenmiştir. Diğer taşıyıcı ligand ve komplekslerde de benzimidazol halkası N-H protonlarında ve aromatik halkaya ait protonlarda ayrıca 2 ve/veya 5(6) numaralı konumlardaki metil protonlarına ait piklerde kaymalar ve yarılmalar gözlenmiştir [116].

Benzimidazol halkasının pirol azot protonu, N¹-C-N³ boyunca eşit olarak delokalize olduğundan bu protonun üç numaralı azot atomu ile bir numaralı azot arasındaki değişimi çok hızlı olmaktadır. Bunun sonucunda ¹H NMR spektrumunda N-H protonuna sinyal oda sıcaklığında bazan görülmemektedir [145]. **K1-K4**'de taşıyıcı-ligandlarına ait N-H protonları sırasıyla δ 13.64, 13.44, 13.26 ve 13.04 ppm de görülmektedir.

¹⁹⁵Pt izotopunun spin-kuant sayısının ½ ve izotop bolluğunun %33 olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ¹⁹⁵Pt-¹H spin-spin eşleşmesi sonucu piklerde yarılmalar görülmektedir. Bu gözlenen durum literatür verileriyle uyum sağlamaktadır [146-148].

Çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆ içerisindeki suya ait δ ve kullanılan DMSO-d₆ nın en iyi şartlarda %99.9 oranında döteryum içermesi nedeniyle CD₃SOCD₂H a ait δ 2.50 ppm yakınında gözlenen pikler tüm spektrumlarda ortaktır.

Bu tez çalışmasında sentez edilen ligand **L1-L6** olarak; 5(6)-klorobenzimidazol (**L1**), 5(6)-kloro-2-metilbenzimidazol (**L2**), 5(6)-metilbenzimidazol (**L3**), 5(6)-metil-2-metilbenzimidazol (**L4**), 5(6)-florobenzimidazol (**L5**) ve 5(6)-floro-2-metilbenzimidazol (**L6**) ile ayrılan ligand olarak klora sahip kapalı formülü **[Pt(L1)₂Cl₂].H₂O**, **[Pt(L2)₂Cl₂]**, **[Pt(L3)₂Cl₂].1.5 H₂O** ve **[Pt(L4)₂Cl₂].H₂O** olan **K1-K4**'ün MCF-7 (meme kanseri, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Şap Enstitüsü, Hücre Kayıt No: 00092502) ve DU145 (prostat kanseri, ATCC, HTB-81) hücre hatlarına karşı in vitro sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile test edilmiştir. **K1-K4**'ün 160-2.5 µM ve sisplatinin 100-3.125 µM arasındaki azalan konsantrasyonlarının test

edilen hücre hatlarına karşı sitotoksik etki değerleri Tablo 4.1 ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.2’de verilmektedir.

IC₅₀ değerlerine göre 2 numaralı konumda metil taşıyan ligandlar, nonsüstitüe ligandlara göre daha etkili bulunmuştur. 5(6) numaralı konumda flor süstitüsyonuna sahip **L5** ve **L6** test edilen MCF-7 hücre hattında 68.29 ve 59.45 µM ve DU145 hücre hatlarına karşı ve 81.27 ve 61.12µM aktiviteye sahiptir. Diğer ligandlar **L1-L4** MCF-7 hücre hattına karşı sırasıyla 239.73, 187.85, 268.93 ve 161.35 µMIC₅₀ değerlerine sahipken DU145 hücre hatlarına karşı sırasıyla 513.22, 228.38, 383.79 ve 207.57 µMIC₅₀ değerine sahip olduğu test edilmiştir. 5(6)-Floro süstitüe benzimidazol ligandları **L5** ve **L6** test edilen MCF-7 ve DU145 hücre hatlarına karşı **L1-L4** taşıyıcı ligandlarından daha düşük IC₅₀ değerlerine sahip olduğu bulunmuştur.

L3 taşıyıcı ligandına sahip **K3** kompleksi MCF-7 hücre hattına karşı 32.75 µMIC₅₀ değeri ile DU145 hücre hattında ise 18.842 µMIC₅₀ değeri ile en etkili kompleks olarak test edilmiştir. MCF-7 hücre hattına karşı diğer en etkili kompleksler sırasıyla 67.28, 66.72 ve 75.62 µMIC₅₀ değerlerine sahip **K1**, **K4** ve **K2** kompleksleri olarak bulunmuştur. Test edilen DU145 hücre hattında ise 34.92, 62.82 ve 89.07 µMIC₅₀ değerlerine sahip **K1**, **K4** ve **K2** kompleksleri bulunmuştur. Taşıyıcı ligandların tam tersi olarak 2 numaralı konumda metil taşımayan kompleksler (**K1** ve **K3**), metil taşıyan komplekslerden (**K2** ve **K4**) daha etkili bulunmuşlardır.

MTT test sonuçlarına göre test edilen komplekslerden DU145 hücre hattı karşı **K3** siplatinden daha etkili kompleks olarak test edilirken diğer sentez edilen kompleksler her iki hücre hattına karşı siplatine ile karşılaştırılabilir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

Bu tez çalışmasının devamında:

- 1- Organizmanın tanıdığı 5(6)-süstitübenzimidazol veya 5(6)-ve 2-süstitübenzimidazol türevleri sentezlemek ve daha etkili türevler elde etmek.
- 2- Ligand özelliği gösteren süstitübenzimidazol türevi heteroaromatik halkaların, Siplatine yapısındaki taşıyıcı amonyak ligandı ile yer değiştirilmesi ile farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri iyileştirilmiş yeni Pt(II) kompleksleri sentezlemek.
- 3- Farmasötik kimya açısından önem taşıyan flor atomu süstitüent olarak kullanılarak daha etkili benzimidazol türevleri sentezlemek ve bu reaktif atomun bulunmasından dolayı sentez sırasındaki önemli noktaları belirlemek.

- 4- 5(6)-florobenzimidazol ve 5(6)-floro-2-metilbenzimidazol ligandını taşıyan platin kompleksleri sentezlemek ve yeni sentez yöntemleri geliştirmek.
- 5- Sitotoksosite testlerinde aktif bulunan komplekslerin in vivo çalışmalarına başlamak.
- 6- Bu test çalışmasında en etkili kompleks olarak bulunan **K3** kompleksinin farklı kanser hücre hatlarına karşı in vitro sitotoksosite testlerini yapmak.
- 7- **K3** kompleksinin dikorboksilat ayrılan ligandına sahip farklı türevlerini sentezlemek ve sitotoksik etkilerini test etmek.



KAYNAKLAR

- [1]. Cancer Report, World Health Organization. (2022). 15.06.2022 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> adresinden erişildi.
- [2]. Kanser önleme çalışmaları, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020). Kanser önleme çalışmaları. 15.06.2022 tarihinde <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanserden-korunma/kanserden-korunmalist/kanser-%C3%B6nleme-%C3%A7al%C4%B1%C5%9Fmalar%C4%B1.html> adresinden erişildi.
- [3]. Magalhaes, L., Ferreira, L., Andricopulo, A. (2018). Recent advances and prespectives in cancer drug design. *Anias da Academia Brasileira de Ciencias*, 90(2), 1233-1250.
- [4]. Dembic, Z. (2020). Antitumor drugs and their targets. *Molecules*, 25, 5776.
- [5]. Peyrone, M. (1844). Über die einwirkung des ammoniaks auf platinchlorid. *Annalen der Shemie und Pharmacie und Pharmacie*, L1, 1-29.
- [6]. Rosenberg, B., Van, L., Krigas, T. (1965). Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205, 698-699.
- [7]. Reed, E. (2006). Cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy* 4th edition; Principles and Practice, 332-343.
- [8]. Wang, D., Lippard, S.J. (2005). Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(4), 307-20.
- [9]. Paprocka, R., Szadkowska, M., Janciauskiene, S., Kosmalski, T., Kulik, M., Basa, A. (2022). Latest developements in metal complexes as anticancer agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 452, 214307.
- [10]. Justin, J., Lippard, S.J. (2014). Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes. *Chemical Reviews*, 114, 4470-4495.
- [11]. Xiong, X., Liu, L., Mao, Z., Zou, T. (2022). Approaches towards understanding the mechanism of action of metallodrugs. *Coordination Chemistry Reviews*, 453, 214311.
- [12]. Lung Ma, D., Wu, C., Cheng, S., Lee, F., Han, Q., Leung, C. (2019). Development of Natural Product-Conjugated Metal Complexes as Cancer Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 341.
- [13]. Devarajan, N., Manjuanathan, R., Ganeasan, S. (2021). Tumor hypoxia: the major culprit behind cisplatin resistance in cancer patients. *Critical reviews in Oncology/ Hematology*, 162, 103327.
- [14]. Song, M., Cui, M., Liu, K. (2022). Therapeutic Strategies to overcome cisplatin resistance in ovarian cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 232, 114205.
- [15]. Galluzzi, L., Seovilla, L., Vitale, I., Michels, J., Martins, I., Kepp, O., Castado, M., Kroemer, G. (2012). Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene*, 31, 1869-1883.
- [16]. Amble, L. (2016). Cisplatin resistance and opportunities for precision medicine. *Pharmaceutical Research*, 106, 27-36.
- [17]. Peng, K., Liang, B., Liu, W., Mao, Z. (2021). What blocks more anticancer platinum complexes from experiment to clinic: Major problems and potential strategies from drug design. *Coordination Chemistry Reviews*, 449, 214210.
- [18]. Oun, R., Moussa, Y.E., Wheate, N.J. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. *Dalton Trans*, 47, 6645-6653.

- [19]. Deo, K. M., Ang, D. L., McGhie, B., Rajamanickam, A., Dhiman, A., Khoury, A. ve diğerleri. (2018). Platinum coordination compounds with potent anticancer activity. *Coordination Chemistry Reviews*, 375, 148-163.
- [20]. Calvert, H. (2019). The clinical development of carboplatin—A personal perspective. *Inorganica Chimica Acta*, 498, 118987.
- [21]. Zhao, J., Gou, S., Xu, G., Cheng, L. (2014). Antitumor platinum(II) complexes of N-monoalkyl 1R,2R-diaminocyclohexanes with 3-(nitrooxy)cyclobutane-1,1-dicarboxylate as a leaving group. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 408-417.
- [22]. Wilson, J. J., Lippard, S. J. (2014). Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes. *Chemical Reviews*, 114, 8, 4470-4495.
- [23]. Johnstone, T. C., Suntharalingam, K., Lippard, S. J. (2016). The next generation of platinum drugs: Targeted Pt (II) agents, nanoparticle delivery, and Pt (IV) prodrugs. *Chemical Reviews*, 116, 5, 3436-3486.
- [24]. Ho, Y. P., Au-Yeung, S. C., To, K. K. (2003). Platinum-based anticancer agents: Innovative design strategies and biological perspectives. *Medicinal Research Reviews*, 235, 633-655.
- [25]. Zivkovic, M.D., Rajkovic, S., Glisic, B.D., Draskovic, N.S., Djuran, M.I. (2017). Hydrolysis of the amide bond in histidine- and methionine-containing dipeptides promoted by pyrazine and pyridazine palladium(II)-aqua dimers: Comparative study with platinum(II) analogues. *Bioorganic Chemistry*, 72, 190-198.
- [26]. Zivkovic, M.D., Rajkovic, S., Djuran, M.I. (2008). Reaction of [Pt(Gly-Gly-N,N',O)I]- with the N-acetylate dipeptide L-methionyl-L-histidine: selective platination of the histidine side chain by intramolecular migration of the platinum(II) complex. *Bioorganic Chemistry*, 36, 161-164.
- [27]. Narasimhan, B., Sharma, D., Kumar, P. (2011). Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Medicinal Chemistry Research*, 20, 1119-1140.
- [28]. Sundberg, Richard, J., Bruce Martin, R. (1974). Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems. *Chemical Reviews*, 74(4), 471-517.
- [29]. Swikriti Arora, S., Babbar, R. (2020). A comprehensive review on therapeutic potential of benzimidazol: A miracle scaffold. *Journal of Pharmaceutical Technology Research and Management*, 8(1), 23-29.
- [30]. Salahuddin Shaharyar, M., Mazumder A. (2017). Benzimidazoles: A biologically active compounds Author links open overlay panel. *Arabian Journal Chemistry*, 10, 157-173.
- [31]. Khokra, S. L., Choudhary, D. (2011). Benzimidazole an important Scaffold in drug discovery. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, 3(1), 2231-2560.
- [32]. Yongzhen, G., Xuben, H., Hao, F. (2021). Recent Applications of Benzimidazole as a Privileged Scaffold in Drug Discovery. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(11), 1367-1379.
- [33]. Saral, H., Özdamar, Ö., Uçar, İ. (2017). Synthesis, structural and spectroscopic studies of two new benzimidazole derivatives: A comparative study. *Journal of Molecular Structure*, 1130, 46-54.
- [34]. Alaqeel, S. (2017). Synthetic approaches to benzimidazoles from o-phenylenediamine: A literature review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, 229-237.
- [35]. Brishty, S., Hossain, J., Khandaker, M., Faruque, M., Osman, H., Rahman, A. (2021). A comprehensive account on recent progress in Pharmacological activities of benzimidazole derivatives. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 762807.

- [36]. Bansal, Y., Silakari, O. (2012). The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(21), 6208-6236.
- [37]. Vasava Mahesh S., Manoj, N., Bhoi Sanjay, K., Rathwa Divya, J., Jethava Prachi, T., Acharya Dhaval,B., Patel Hitesh D. (2020). Benzimidazole: A milestone in the field of medicinal chemistry. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 7, 532-565.
- [38]. Swikriti, Arora, S., Babbar, R. (2020). A comprehensive review on therapeutic potential of benzimidazol: A miracle Scaffold. *Journal of Pharmaceutical Technology Research and Managment*, 8(1), 23-29.
- [39]. Sharma, P., Reddy, T., Kumar, N., Senwar, K., Bhargava, S., Shankaraiah, N. (2017). Conventional and microwave-assisted synthesis of new 1*H*-benzimidazole-thiazolidinedione derivatives: A potential anticancer scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 138(2017), 234-245.
- [40]. Barot, P.,Nikolova, S., Ivanov, I., Ghate, M. (2013). Novel research strategies of benzimidazole derivatives: a review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 13(10), 1421-1447.
- [41]. Akhtar, A., Khan, A., Ali, Z., ve diğerleri. (2018). Synthesis of stable benzimidazole derivatives bearing pyrazole as anticancer and EGFR receptor inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 138, 234-245.
- [42]. Hobrecker, F. (1872). Reduction-products of nitracetamide compounds. *Deutschen Chemischen Gesellschaft Berichte*, 5, 920-924.
- [43]. Ladenberg, A. (1875) Derivatives of diamines. *Deutschen Chemischen Gesellschaft Berichte*, 8, 677-678.
- [44]. Wundt, E. (1878) Derivatives of phenylenediamines. *Deutschen Chemischen Gesellschaft Berichte*, 11, 826-830.
- [45]. Demirayak, S., Gueven, K. (1995). Synthesis of some pyrido-and pyrazino-benzimidazole derivatives and their antifungal activity. *Die Pharmazie*, 50(8), 527-529.
- [46]. Hoffman, K. (1953). Imidazole and its derivatives. interscience publishers, 1-22.
- [47]. Bak, H. (2014). Benzimidazol ile imidazoltriazepin bileşiklerinin genel özellikleri ve benzimidazoltriazepin türevlerinin sentez çalışmaları. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
- [48]. Kerimov, İ. (2011). Bazı yeni oksadiazol-benzimidazol türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesi.Yayımlanmamış doktora tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- [49]. Sundberg, RJ., Martin, RB.(1974). Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems. *Chemical Reviews*, 74(4), 471-517.
- [50]. Lane, T.J.C., Thompson, J.W. (1960). Influence of Structure on the Stability of Some Heterocyclic Amine Chelates. *Journal of the American Chemical Society*, 82(16), 4179-4181
- [51]. Wright, J.B.(1951). The chemistry of benzimidazoles. *Chemical Reviews*, 48(3), 397-541.

- [52]. Keri, RS., Hiremathad, A., Budagumpi, S., Nagaraja, BM. (2015). Comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry. *Chemical Biology and Drug Design*, 86:19-65.
- [53]. Gönülalan, G. (2011). Yeni benzimidazol schiff bazlarının sentezi ve yapılarının incelenmesi. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi. Ankara.
- [54]. Lee, In-S.H., Jeoung, E.H. (1996). Synthesis and Tautomerism of 2-Aryl- and 2- Heteroaryl Derivatives of Benzimidazole. *Heterocyclic Chem*, 33, 1711-1716.
- [55]. Xue, G., Zhang, J., Shi, G., Wu, Y., Shuen, B. (1989). Spectroscopic studies on the polymerization of benzimidazole with metallic copper. *Journal of Chemical Society*, 2, 33-36.
- [56]. Abdel Ghani, NT., Mansour, AM. (2011). Palladium (II) and platinum (II) complexes containing benzimidazole ligands: Molecular structures, vibrational frequencies and cytotoxicity. *Journal of Molecular Structure*, 991, 108-126.
- [57]. Gümüş, F., İzgü, F., Algül, Ö. (1996). Synthesis and structural characterization of some 5(6)-substituted-2-hydroxymethylbenzimidazole derivatives and their platinum(II) complexes and determination of their in vitro antitumor activities by "rec-assay test". *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, (21), 7-15.
- [58]. Gümüş, F., Demirci, A.B., Özden, T., Eroğlu, H., Diril, N. (2003). Synthesis, characterization and mutagenicity of new cis-[Pt(2-substitutedbenzimidazole)₂Cl₂] complexes. *Die Pharmazie*, (58), 303-307.
- [59]. Gümüş, F., Pamuk, I., Özden, T., Yıldız, S., Diril, N., Öksüzoğlu, E. ve diğerleri (2003). Synthesis, characterization and in vitro cytotoxic, mutagenic and antimicrobial activity of platinum(II) complexes with the substituted benzimidazole ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, (94), 3, 255-262.
- [60]. Gümüş, F., Algül, Ö., Eren, G., Eroğlu, H., Diril, N., Gür, S. ve diğerleri. (2003). Synthesis, cytotoxic activity on MCF-7 cell line and mutagenic activity of platinum(II) complexes with 2-substituted benzimidazole ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*, (38), 473-480.
- [61]. Gökçe, M., Utku, S., Gür, S., Özkul, A., Gümüş, F. (2005). Synthesis, in vitro cytotoxic and antiviral activity of cis-[Pt(R(-) and S(+)-2- α -Hydroxybenzylbenzimidazole)₂Cl₂] complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, (40), 135-141.
- [62]. Algül, Ö., Özçelik, B., Abbasoğlu, U., Gümüş, F. (2005). Synthesis, characterization and genotoxicity of platinum(II) complexes with substituted benzimidazole ligands. *Turkish Journal of Chemistry*, (29), 607-615.
- [63]. Utku, S., Gümüş, F., Gür, S., Özkul, A. (2007). Synthesis and cytotoxic activity of platinum(II) and platinum(IV) complexes with 2-hydroxymethylbenzimidazole or 5(6)-chloro-2-hydroxymethylbenzimidazole ligands against MCF-7 and HeLa cell lines. *Turkish Journal of Chemistry*, (31), 503-514.
- [64]. Gümüş, F., Eren, G., Açıık, L., Çelebi, A., Öztürk, F., Yılmaz, Ş. ve diğerleri. (2009). Synthesis, cytotoxicity and DNA interaction of new cisplatin analogues containing substitutedbenzimidazole ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 1345-1357.
- [65]. Utku, S., Topal, M., Döğen, A., Serin, M.S. (2010). Synthesis, characterization, antibacterial and antifungal evaluation of some new platinum(II) complexes of 2-phenylbenzimidazole ligands. *Turkish Journal of Chemistry*, (34), 427-436.
- [66]. Utku, S., Gümüş, F., Tezcan, S., Serin, M.S., Ozkul, A. (2010). Synthesis, characterization, cytotoxicity and DNA binding of some new platinum(II) and platinum(IV) complexes with benzimidazole ligands. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, (25), 4, 502-508.

- [67]. Özçelik, A.B., Utku, S., Gümüş, F., Çelebi K. A., Açık, L., Yılmaz, Ş.,Özgüngör, A. (2012). Cytotoxicity and DNA interactions of some platinum(II) complexes with substituted benzimidazole ligands. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27, (3), 413-418.
- [68]. Utku, S., Özçelik, A.B., Gümüş, F., Yılmaz, Ş., Arsoy, T., Açık, L., Keskin, A.C. (2014). Synthesis, in vitro cytotoxic activity and DNA interactions of new dicarboxylatoplatinum(II) complexes with 2-hydroxymethylbenzimidazole as carrier ligands. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, (66), 1593-1605.
- [69].Özçelik, A.B., Gümüş, F., Sagkan, R.I., Musabak, U. (2015). Synthesis of platinum(II) complexes of 2-cycloalkyl-substituted benzimidazoles and their cytotoxic effects. *Journal of Biosciences*, (70), 9-10, 243-250.
- [70]. Curini, R., Materazzi, S., D'Acunzio, G. (1990). Thermal behavior of biologically interesting coordination compounds of benzimidazole with divalent metal ions. *Thermochimica Acta*, 161(2), 201-374.
- [71]. Lippert, B. (2007). Platinum nucleobase chemistry. *Progress in Inorganic Chemistry*, 37, 1-97.
- [72]. Apak, R. Koordinasyon Kimyasına Giriş, Birinci baskı, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Yayınları, İstanbul, 1994.
- [73]. Gündüz T, Koordinasyon Kimyası, Bilge Yayıncılık, Ankara, 1994.
- [74]. Faivre, V., Bremilla, A., Roizard, D., Lochon, P. (1991). Zn⁺⁺-complexes as models of metalloenzymes in micellar esterolysis: ligand structure-dependent stoichiometry of the complexes. *Tetrahedron Letters*, 32(2), 193-196.
- [75]. Phillips MA. (1928). The Formation of 2-Substituted Benzimidazole. *Journal of Chemical Society*, 2393-2399.
- [76] Smith, L.I., Harris, S.A. (1935). Studies on the Polymethylbenzenes. The Nitration of Pentamethylbenzene and of Hexamethyl - and Hexaethylbenzene. *Journal of The American Chemical Society*, 57, 1289 -1292.
- [77]. Sırım, M. M. (2019). Bazı 2-süstitüe-1H-benzimidazol türevleri üzerinde çalışmalar. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi. Ankara.
- [78]. Hein, DW., Alheim, R.J., Leavitt, J.J. (1957). The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-alkyl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiozoles. *Journal of the American Chemical Society*, 79, 427-429.
- [79]. Preston, P.N. (1974). Synthesis, Reactions, and Spectroscopic properties of benzimidazoles. *Chemical Reviews*, 74(3), 279-313.
- [80]. He, X., Vogels, C.M., Docken, A., Westcott, S.A. (2004). Pyridyl Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole Platinum. Complexes. *Polyhedron*. 23, 155-160.
- [81]. Anagha, N., Neetha, M., Anilkumar, G. (2022). Iron-catalyzed synthesis of benzimidazoles: an Overview. *Journal of Organometallic Chemistry*, 958, 122174.
- [82]. Hashem, H., El Bakri, Y. (2021). An overview on novel synthetic approaches and medicinal applications of benzimidazole compounds. *Arabian Journal of Chemistry*, 14, 103418.

- [83]. Kim, S.J., Gatto, B., Yu, C., Liu, A., Liu, L.F., Lavoie, E.J. (1996). Substituted 2, 5 -*1H*-benzimidazoles; topoisomerase I inhibition and cytotoxicity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 992-998.
- [84]. Dubey, R., Moorthy, NSHN. (2007). Comparative studies on conventional and microwave assisted synthesis of benzimidazole and their 2-substituted derivative with the effect of salt form of reactant. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 55(1), 115-117.
- [85]. Pozharskii, A.F., Soldatenkov, A.T., Katritzky, A.R. (2011). *Heterocycles and Health*. In *Heterocycles in Life and Society*; John Wiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 139-183.
- [86]. Pozharskii, A.F., Soldatenkov, A.T., Katritzky, A.R. (2011). *Heterocycles in Agriculture*. In *Heterocycles in Life and Society*; John Wiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 185-207.
- [87]. Pozharskii, A.F., Soldatenkov, A.T., Katritzky, A.R. (2011). *Heterocycles in Industry and Technology*. In *Heterocycles in Life and Society*; John Wiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 209-246.
- [88]. Wang, J., Sánchez-Roselló, M., Aceña, J.L., del Pozo, C., Sorochinsky, A.E., Fustero, S., Soloshonok, V.A., Liu, H. (2014). Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001-2011). *Chemical Reviews*, 114, 2432-2506.
- [89]. Tonelli, M., Novelli, F., Tasso, B., Vazzana, I., Sparatore, A., Boido, V. ve diğerleri. (2014). Antiviral activity of benzimidazole derivatives. III. Novel anti-CVB-5, anti-RSV and anti-Sb-1 agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 22, 4893-4909.
- [90]. Zhang, H.-Z., Damu, G.L.V., Cai, G.-X., Zhou, C.-H. (2013). Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole type of Fluconazole analogues and their synergistic effects with Chloromycin, Norfloxacin and Fluconazole. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 329-344.
- [91]. Reddy, T.S., Kulhari, H., Reddy, G., Bansal, V., Kamal, A., Shukla, R. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenyl-1*H*-pyrazole derivatives containing benzimidazole skeleton as potential anticancer and apoptosis inducing agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 790-805.
- [92]. Kamal, A., Nagaseshadri, B., Nayak, V.L., Srinivasulu, V., Sathish, M., Kapure, J.S., Reddy, S., (2015). Synthesis and biological evaluation of benzimidazole-oxindole conjugates as microtubule-targeting agents. *Bioorganic Chemistry*, 63, 72-84.
- [93]. Zawawi, N.K.N.A., Taha, M., Ahmat, N., Wadood, A., Ismail, N.H., Rahim, F., Ali, M., Abdullah, N., Khan, K.M. (2015). Novel 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles with benzimidazole backbone: A new class of β -glucuronidase inhibitors and in silico studies. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 23, 3119-3125.
- [94]. Singh, M., Tandon, V. (2011). Synthesis and biological activity of novel inhibitors of topoisomerase I: 2-Aryl-substituted 2-bis-1*H*-benzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 659-669.
- [95]. El-Abadelah, M.M., Sabri, S.S., Zarga, M.H.A., Abdel-Jalil, R.J. (1995). Substituted benzimidazoles. Part I. Synthesis and properties of some 2-aryl-5-fluoro-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-1*H*-benzimidazoles. *Heterocycles*, 12, 2713-2728.

- [96]. Abdel-Jalil, R.J., Voelter, W. (2005). Synthesis of new 2-ferrocenyl-5-fluoro-6-(4-substituted-1-piperazinyl)-1*H*-benzimidazoles of potential biological interest. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 42, 67–71.
- [97]. Abu-Elteen, K.H., Abdel-Jalil, R.J., Hamad, M.A., Ghaleb, M., Khan, K.M., Voelter, W. (2008). fungicidal effects of some derivatives of 2-ferrocenyl-benzimidazoles: A possible template for antifungal drug design. *Journal of Medical Sciences*, 8, 673–681.
- [98]. H. Moissan, “Das Fluor und seine Verbindungen”, German Edition, Verlag von M. Krayn, Berlin, 1900.
- [99]. Al-Harthy, T., Zoghaib, W., Abdel-jalil, R. (2020). Importance of Fluorine in Benzazole compounds. *Molecules*, 25, 4677.
- [100]. Cocker, M.S., Spence, J.D., Hammond, R., deKemp, R.A., Lum, C., Wells, G. ve diğerleri. (2018). [18F]-Fluorodeoxyglucose PET/CT imaging as a marker of carotid plaque inflammation: Comparison to immunohistology and relationship to acuity of events. *International Journal of Cardiology*, 271, 378–386.
- [101]. Shah, P., Westwell, A. (2006). The role of fluorine in medicinal chemistry. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 22(5), 527-540.
- [102]. Kelland, L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 573-584.
- [103]. Pizzaro, A.M., Sadler, P.J. (2009). Unusual DNA Binding Modes for Metal Anticancer Complexes. *Biochimie*, 91, 1198-1211.
- [104]. Çetintaş, V. B., Eroğlu, Z. (2013). Cisplatin direncinde etkili moleküler mekanizmalar. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(2), 72-79.
- [105]. Brabec, V., Hrabina, O., Kasparkova, J. (2017). Cytotoxic platinum coordination compounds. DNA binding agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 351, 2-31.
- [106]. Lovejoy, K.S., Lippard, S.J. (2009). Non-traditional platinum compounds for improved accumulation, oral bioavailability, and tumor targeting. *Dalton Transactions*, 48, 10651-10659.
- [107]. Dasari, S., Tchounwou, P. B. (2015). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364-378.
- [108]. Fuertes, M.A., Alonso, C., Perez, J.M. (2003). Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: Enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chemical Reviews*, 103, 645-662.
- [109]. Kostova, I. (2006). Platinum Complexes as Anticancer Agents. *Recent patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 1, 1-22.
- [110]. Sousa, G., Włodarczyk, S., Monteiro, G. (2014). Carboplatin: molecular mechanism of action associated with chemoresistance. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 50(4), 694-696.
- [111]. Corno, C., Perego, P. (2018). Novel aspects on the preclinical pharmacology of Platinum compounds. *Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 1(4), 219-226.
- [112]. Perego, P., Robert, J. (2016). Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 77, 5-18.
- [113]. Schwabedissen, H., Verstuyft, C., Kroemer, H., Becquemont, L., Kim, R. (2010). Human multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) transporter: functional characterization,

interaction with OCT2 (SLC22A2), and single nucleotide polymorphisms. The American Physiological Society, 298, F997-F1005.

[114]. Han, T., Everett, R., Proctor, W. Ng. C., Costales, C., Brouwer, K., Thakker, D. (2013). Organic Cation Transporter 1 (OCT1/mOct1) Is Localized in the Apical Membrane of Caco-2 Cell Monolayers and Enterocytes. *Molecular Pharmacology*, 84, 182-189.

[115]. Gozelle, M., Süloğlu, A. K., Selmanoğlu, G., Ramazanoğlu, N., Açık, L., Gümüş, F. (2019). Studies on the synthesis, characterization, cytotoxic activities and plasmid DNA binding of platinum (II) complexes having 2-substituted benzimidazole ligands. *Polyhedron*, 161, 298-308.

[116]. Nzeyimana, A., Utku, S., Açık, L., Çelebi K. A. (2017). Synthesis, characterization and DNA interaction of novel platinum(II) complexes containing substituted benzimidazole ligands. *Revue Roumaine de Chimie*, 62, (3), 227-236.

[117]. Valdes, J., Cedillo, R., Hernandez-Campos, A., Yepez, L., Hernandez-Luis, F., Navarrete Vazquez, G. ve diğerleri. (2002). Synthesis and antiparasitic activity of 1H-benzimidazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2221-2224.

[118]. Wang, L., Sheng, J., Tian, H., Qian, C. (2004). An efficient procedure for the synthesis of benzimidazole derivatives using Yb (OTf)₃ as catalyst under solvent-free conditions. *Synthetic com*, 34(23), 4265-4272.

[119]. Zhan-Hui, Z., Jian-Jiong, L., Yuan-Zhe, G., Yu-Heng, L. (2008) Synthesis of 2-substituted benzimidazoles by Iodine-mediated condensation of orthoesters with 1,2-phenylenediamines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 44, 1509-1512.

[120]. Yuyan, L., Qian, L., Wei, X., Weilu, W. (2011). Expedient and efficient synthesis of benzoxazoles, benzimidazoles catalyzed by Ga(OTf)₃ under solvent-free conditions. *Chinese Journal of Chemistry*, 29, 1739-1744.

[121]. Aridos, G., Laali, KK. (2011). Building heterocyclic systems with RC(OR)₂ cabocations in recyclable bronsted acid ionic liquids: facile synthesis of 1-substituted 1H-1,2,3,4-tetrazoles, benzazoles and other ring systems with CH(OEt)₃ and Et(OEt)₃ in EtNH₃NO₃ and PMIM(SO₃H) Otf. *European Journal Organic Chemistry*, 2827-2835.

[122]. Zhan-Hui, Z., Jian-Jiong, L., Yuan-Zhe, G., Yu-Heng, L. (2007). Synthesis of 2-substituted benzimidazoles by Iodine-mediated condensation of orthoesters with 1,2- phenylenediamines. *Jornal Heterocyclic Chem*, 44, 1509-1512.

[123]. Khaksar, S., Heydari, A., Tajbakhsh, M., Vahdat, SM. (2010). Lewis acid catalyst free synthesis of benzimidazoles and formamidines in 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoro-2-propanol. *Journal Fluorine Chemistry*, 131, 1377-1381.

[124]. Jaeho, K., Jihye, K., Hyunseung, L., Byung, ML., Byeong, HK. (2011). Indium-mediated one-pot benzimidazole synthesis from 2-nitroanilines or 1,2-dinitroareness with orthoesters. *Tetrahedron*, 67, 8027-8033.

[125]. Li, X., Zhang, J., Yang, Y., Hong, H., Han, L., Zhu, N. (2021). Reductive cyclization of o-phenylenediamine with CO₂ and BH₃NH₃ to synthesize 1H-benzimidazole derivatives. *Journal of Organometallic Chemistry*, 122079, 954-955.

[126]. Alasmay, F., Snelling, A., Zain, M., Alafeefy, A., Awaad, A., Karodia, N. (2015). Synthesis and Evaluation of Selected Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Molecules*, 20, 15206-15223.

[127]. Kim, J., Kim, J., Lee, H., Lee, B., Kim, B. (2011). Indium-mediated one-pot Benzimidazole Synthesis from 2-nitroanilines or 1,2-dinitroarenes with ortho esters. *Tetrahedron*, 67, 8027-8033.

[128]. Shaikh, A., Ravi, O., Ragini, S., P. Sadhana, N., Bathula, S. (2020). Benzimidazoles and Benzothiazoles from styrenes and N-vinylimidazole via palladium catalysed oxidative C=C and C-N bond cleavage. *Tetrahedron Letters*, 61, 151356.

[129]International Standard. (2009). Biological evaluation of medical devices- Part 5 Test for in vitro cytotoxicity. 05Temmuz 2022 tarihinde <http://nhiso.com/wp-content/uploads/2018/05/ISO-10993-5-2009.pdf> adresinden erişildi.

[130]. Pathare, B., Bansode, T. (2021). Review-biological active benzimidazole derivatives. *Results in Chemistry*, 3, 100200.

[131]. Singh Negi, D., Kumar, G., Singh, M., Singh, N. (2017). Antibacterial activity of benzimidazole derivatives: a mini review. *Results Reviews Journal Chemistry*, 6(3), 18-28.

[132]. Anand, K., Wakode, S. (2017). Development of drugs based on Benzimidazole heterocycle: Recent advancement and insights. *International journal of Chemical Studies*, 5(2), 350-362.

[133]. Rashedy, AA., Aboul-Enein, HY. (2013). Benzimidazole derivatives as potential anticancer agents. *Mini Review Medicinal Chemistry*, 13(3), 339-407.

[134]. Staija, G., Sharma, B., Madan, A., Iqbal, A., Shaquiquzzaman, M., Akhter, M., Parvez, S., Ahmed Khan, M., Alam, M. (2021). Benzimidazole based derivatives as anticancer agents: Structure activity relationship analysis for various targets. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 59, 22-66.

[135]. Mastalarz, H., Mastalarz, A., Wietrzyk, J., Milczarek, M., Kochel, A., Regiec, A. (2020). Synthesis of platinum(II) complexes with some 1-methylnitropyrazoles and in vitro research on their cytotoxic activity. *Pharmaceuticals*, 13(12), 433.

[136]. Bai, L., Gao, C., Liu, Q., Yu, C., Zhang, Z., Cai, L., Yang, B., Qian, Y., Yang, J., Liao, X. (2017). Research progress in modern structure of platinum complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140, 349-382.

[137]. Lane, J., Nakagawa, I., Walter, J.L., Kandathil, A.J. (1962). Infrared investigation of certain imidazole derivatives and their metal chelates. *Inorganic Chemistry*, 1(2), 2957-2997.

[138]. Ghosh, S.P., Bhattacharjee, P., Dubey, L., Mishra, L K. (1977). Complexes of some platinum metals with imidazole and benzimidazole. *Journal of Indian Chemical Society*, 54, 230-238.

[139]. Mylonas, S., Valavanidis, A., Dimitropoulos, K., Polissiou, M., Tsiftoglou, A.S., Viziianakis, I. S. (1988). Synthesis, molecular structure determination, and antitumor activity of platinum (II) and palladium (II) complexes of 2-substituted benzimidazole. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 34, 265-275.

[140]. Wisniewski, M.Z., Glowiak, T., Opolski, A., Wietrzyk, J. (2001). Synthesis, characterization and antiproliferative activity of the Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), and Pt(II) complexes of 2-(4-thiazolyl) benzimidazole (thiabenzimidazole). *Metal Based Drugs*, 8, 189-194.

[141]. Rabiger, D.J., Joulie, J.A., M.M. (1964). Spectra of some substituted benzimidazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 29(2), 476-482.

[142]. Kritzenberger, J., Bernhardt, G., Gust, R., Pistor, P., Schonenberger, H., Yersin, H. (1993). Dichlorobis(cycloalkylamine) platinum(II) complexes structure activity relationship on the human MDA-MB-231 breast cancer cell line. *Monatsh für Chemie*, 124, 587- 604.

[143]. Sams, J.R., Tsin, T.B. (1976). Studies of spin crossover in some tris[2-(2'-pyridyl)benzimidazole]iron(II) complexes. *Journal of Chemical Society, Dalton Trans*, 488-496.

[144]. Reeder, K.A., Dose, E.V., Wilson, L.J. (1978). Solution state spin-equilibrium properties of the tris[2-(2'-pyridyl)benzimidazole]iron(II) and tris[2-(2'-pyridyl)benzimidazole] iron(II) cations. *Inorganic Chemistry*, 17(4), 1071-1075.

- [145]. Collaghan, V., Goodgame, DML., Tooze, RP. (1983). Platinum and other metal complexes of 2-methyl-5-nitrobenzimidazole and metronidazole. *Inorganica Chimica Acta*, 78, 51-54.
- [146]. Albinati, A., Arz, C., Pregosin, PS. (1988). Synthesis and X-ray structure of reactive α -amino ethers stabilized via metal complexation. *Inorganic Chemistry*, 27, 2015-2016.
- [147]. Robinson, SD., Shaw, BL. (1963). Cyclopentadienyltrimethyl platinum (IV). *Zeith Naturforche*, 188:507.
- [148]. Ranninger, CN., Zamora, F., Martinez-Cruz, LA., Isea, R., Masaguer, JR. (1996). Synthesis and NMR structural analysis of several ortho palladated complexes of substituted benzoimidazole, -oxazole and -thiazole and study of two polymorphic crystals. *Journal of Organometallic Chemistry*, 518, 29-36.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı :

Doğum Tarihi:

E-mail

Öğrenim Durumu

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık Fakültesi	Mersin Üniversitesi	2018
Yüksek Lisans	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Mersin Üniversitesi	2018-2022
Doktora			

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayınız)

Görevi	Kurum	Yıl
Mesül müdür ve Eczacı	Yasemin Eczanesi	2019-
Yardımcı Eczacı	Kübra Eczanesi	2018-2019

YAYINLAR (Makaleler/Bildiriler/Ödüller)

1. 26-27 Nisan 2018 tarihleri arasında International Eurasian Conferance On Biological And Chemical Sciences'de "Kansere Yol Açan Sebepler ve Korunma Yolları" konulu poster sunumu yapılmıştır.