

**İMİDAZOL TÜREVİ TAŞIYICI LİGANDA SAHİP PLATİN  
KOMPLEKSLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ECZ. EMİNE MERVE ERTUĞRUL**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK KİMYA  
ANABİLİM DALI**

**MERSİN  
AĞUSTOS - 2019**

**İMİDAZOL TÜREVİ TAŞIYICI LİGANDA SAHİP PLATİN  
KOMPLEKSLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ECZ. EMİNE MERVE ERTUĞRUL**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**




**FARMASÖTİK KİMYA  
ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Prof. Dr. Semra UTKU**

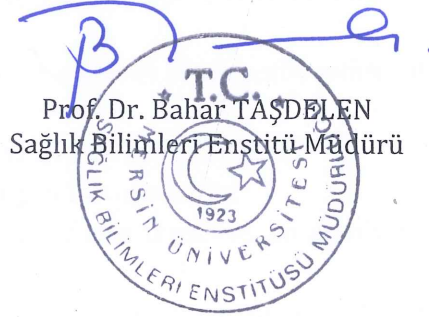
**MERSİN  
AĞUSTOS - 2019**

## ONAY

ecz. Emine Merve Ertuğrul tarafından Prof. Dr. Semra UTKU danışmanlığında hazırlanan "İmidazol Türevi Taşıyıcı Liganda Sahip Platin Kompleksleri Üzerinde Çalışmalar" başlıklı çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından 20 Ağustos 2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Semra UTKU	
Üye	Doç. Dr. Azime Berna ÖZÇELİK	
Üye	Doç. Dr. Yahya NURAL	

Yukarıdaki jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 22.08.2019 tarih ve 2019 / 398 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



*Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.*

## 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 an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

20 Ağustos 2019 / 20 August 2019

İmza / Signature

Ecz. Emine Merve ERTUĞRUL

## ÖZET

### İMİDAZOL TÜREVİ TAŞIYICI LİGANDA SAHİP PLATİN KOMPLEKSLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Sisplatin, kanser kemoterapisinde solid tümörlere karşı oldukça etkin ve geniş kullanıma sahip bir kemoterapötik ajan olmasına rağmen, ciddi yan etkileri, direnç gelişimi ve kötü hasta uyuncu gibi sebeplerden dolayı yeni platin kompleksi geliştirme çalışmaları önem kazanmıştır.

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

Bu çalışmada önce potasyum tetrakloroplatinatın sulu çözeltisine potasyum oksalat monohidrat ilave edilerek kapalı formülü  $K_2[Pt(oksalat)_2].2H_2O$  olan **(Kompleks 1)** sentezi yapılmıştır. Daha sonra taşıyıcı ligandlar olarak imidazol (L1), 2-fenilimidazol (L2), 2-metilbenzimidazol (L3) ve 2-etilbenzimidazol (L4)'ün etanol/isopropanol içindeki çözeltilerine **Kompleks 1**'in ilavesiyle sırasıyla  $[Pt(imidazol)_2(oksalat)].0.5H_2O$  (**Kompleks 2**),  $[Pt(2-fenilimidazol)_2(oksalat)].H_2O$  (**Kompleks 3**),  $[Pt(metilbenzimidazol)_2(oksalat)]$  (**Kompleks 4**),  $[Pt(etilbenzimidazol)_2(oksalat)]$  (**Kompleks 5**) sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları,  $^1H$  NMR ve FT-IR spektroskopik yöntemleri ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır.

**Kompleks 2-5**, oksaliplatin ve siplatinin sitotoksik etkileri fare fibroblast hücreleri (L929), küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücreleri (H1299) ve insan kolon adenokarsinom (CaCo-2) hücrelerine karşı test etmek için 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür (MTT) yöntemi kullanıldı.  $IC_{50}$  değerlerine göre 2-etilbenzimidazol ligandına sahip **Kompleks 5** H1299 ve CaCo-2 hücre hattına karşı ve 2-fenilimidazol ligandına sahip **Kompleks 3** ise L-929 hücre hattına karşı en aktif kompleksler olarak bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** İmidazol, 2-fenilimidazol, 2-metilbenzimidazol, 2-etilbenzimidazol platin(II) kompleksleri, sitotoksik aktivite

**Danışman:** Prof. Dr. Semra UTKU, Mersin Üniversitesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Mersin.

## ABSTRACT

### STUDIES ON PLATINUM COMPLEXES WITH IMIDAZOLE DERIVATIVE CARRIER LIGAND

Although cisplatin is a highly effective and widely used chemotherapeutic agent in cancer chemotherapy against solid tumors, studies on the development of new platinum complexes have gained importance due to serious side effects, resistance development and poor patient compliance.

Benzimidazole and imidazole which are heteroaromatic ring system recognized by biological system, are legends for various transition metals. Imidazole and benzimidazol rings are important for medicinal chemists due to its low toxicity, high stability, strong binding with metals and its electronic and steric properties.

In this study, first potassium oxalate monohydrate was added to the aqueous solution of potassium tetrachloroplatinate and synthesized (**Complex 1**) with the closed formula  $K_2[Pt(oxalate)_2] \cdot 2H_2O$ . Subsequent addition of **Complex 1** to the solutions of imidazole (L1), 2-phenylimidazole (L2), 2-methylbenzimidazole (L3) and 2-ethylbenzimidazole (L4) in ethanol / isopropanol as carrier ligands, to respectively synthesis  $[Pt(imidazole)_2(oxalate)] \cdot 0.5H_2O$  (**Complex 2**),  $[Pt(2-phenylimidazole)_2(oxalate)] \cdot H_2O$  (**Complex 3**),  $[Pt(2-methylbenzimidazole)_2(oxalate)]$  (**Complex 4**) and  $[Pt(2-ethylbenzimidazole)_2(oxalate)]$  (**Complex 5**). The structures of the synthesized complexes were elucidated by  $^1H$  NMR and FT-IR spectroscopic methods and elemental analysis.

3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) method was used to test the cytotoxic effects of **Complex 2-5**, oxaliplatin and cisplatin against mouse fibroblast cells (L929), non-small cell lung cancer cells (H1299) and human colon adenocarcinoma (CaCo-2) cells. According to  $IC_{50}$  values, **Complex 5** with 2-ethylbenzimidazole ligand was found to be the most active complex against H1299 and CaCo-2 cell line and **Complex 3** with 2-phenylimidazole ligand was the most active complex against L-929 cell line.

Keywords: Imidazole, 2-phenylimidazole, 2-methylbenzimidazole, 2-ethylbenzimidazole platinum(II) complexes, cytotoxic activity

Advisor: Prof. Dr. Semra UTKU, Department of Pharmaceutical Chemistry, Mersin University, Mersin.

## TEŞEKKÜR

Mezuniyetimden sonraki engebeli süreçte bana gösterdiği desteğini, sonsuz sabrını ve şefkatini unutmayacağım, kariyer planlamamda bilgilerini benle paylaşan bu yolda ışığını üzerimden eksik etmeyen çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Semra UTKU'ya emeklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Farmasötik Kimya'ya ve hayata dair bilgilerini benle paylaşan yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Öztekin ALGÜL'e teşekkürlerimi sunarım.

Sitotoksik aktivite testlerinde yaptığı çalışmalar ile tezin gelişimine katkıda bulunan Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezinde Öğretim Görevlisi Sayın Aytuna ÇERÇİ'ye teşekkür ederim.

Hayatımın her anında bana güvenip beni destekleyen, varlığıyla güçlendiğim, maddi manevi fedakarlıklarıyla, karşılıksız ve sonsuz sevgisiyle değerlim, dünyalar tatlısı annem Gönül TANIŞIK'a ömrüm boyunca teşekkürü borç bilirim. Her an ve her duygu için teşekkür ederim annem.

Hayatımı varlığıyla güzelleştiren, tez çalışmamda bana çok yardımcı olan ve bu konuda çok destekleyen biricik kız kardeşim İrem Nur ERTUĞRUL'a ve destekleriyle yanımda olan canım abim Hüseyin Emre ERTUĞRUL'a ve eşi Seda ERTUĞRUL'a ve bizleri destekleyen babam Ali ERTUĞRUL'a

İlgilerini ve şefkatlerini üzerimden eksik etmeyen aile büyüklerim anneannem Ümmü TANIŞIK'a, dayım Necdet TANIŞIK'a ve ailesine, dualarını üzerimde hissettiğim ay yüzlü rahmetli dedem Mustafa TANIŞIK'a

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Eczacı Özge ERYİĞİT'e, Eczacı Emre CANBOLAT' a ve Gönülce Eczanesi çalışanlarına,

Yükek lisans süresinde kahrımı çeken, her zaman yanımda olan ve beni bu konuda destekleyen canım arkadaşlarım Esen Aslan' a, Bensu Küçükaydın'a ve Özge Bitgen'e

Teşekkür ederim.

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2018-1-TP2-2783 numaralı proje ile desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
İÇ KAPAK	ii
ONAY	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI</b>	<b>5</b>
2.1. İmidazol	5
2.1.1 İmidazol Halkasının Yapısı ve Keşfi	5
2.1.2 İmidazol Halkasının Ligand Özellikleri	6
2.2 Benzimidazol	7
2.2.1 Benzimidazol Halkasının Yapısı ve Keşfi	7
2.2.2 Benzimidazol Halkasının Ligand Özellikleri	9
2.3. Dikarboksilat Ligandı Taşıyan Platin(II) Komplekslerinin Sentez Çalışmaları	10
2.4. Sisplatin Etki Mekanizması	14
2.5. Sisplatin'e karşı Direnç Gelişimi ve Yan Etkileri	17
2.6. Dikarboksilat Ligandı taşıyan Platin Kompleksleri ve Etki Mekanizması	18
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>21</b>
3.1. Kimyasal Çalışmalar	21
3.1.1. Materyal	21
3.1.2. Yöntem	21
3.1.2.1. Taşıyıcı Ligand 2-sübstitübenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Phillips Yöntemi)	21
3.1.2.2. Potasyum di(oksalato)platinat(II)dihidrat $[K_2[Pt(oksalat)_2] \cdot 2H_2O]$ Sentezi (Kompleks 1)	21
3.1.2.3. Oksalato-di-(nonsübstitüe/2-sübstitüe-imidazol/2-sübstitüe benzimidazol)platin(II) Komplekslerinin Genel Sentez Yöntemi (Kompleks 2, 3, 4 ve 5)	22
3.2. Analitik Çalışmalar	22
3.2.1. Erime Noktası Tayini	22
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	22
3.2.2.1. Materyal	22
3.2.3. Elementel Analizleri	23
3.2.4. Spektroskopik Kontroller	23
3.2.4.1. IR Spektrumları	23
3.2.4.2. $^1H$ NMR Spektrumları	23
3.3. Biyolojik Çalışmalar	23
3.3.1. Sitotoksik Aktivite Çalışması	23
3.3.1.1. Materyal	23
3.3.1.2. Yöntem	24
<b>4. BULGULAR VE TARTIŞMA</b>	<b>25</b>
4.1. Kimyasal Bulgular	25
4.1.1. İmidazol (L1)	25
4.1.2. 2-Fenilimidazol (L2)	26
4.1.3. 2-Metilbenzimidazol (L3)	28

4.1.4. 2-Etilbenzimidazol (L4)	29
4.1.5. Potasyum di(oksalato)platinat(II) dihidrat [Kompleks 1]	31
4.1.6. Oksalato-di(imidazol) platin(II) [Kompleks 2]	32
4.1.7. Oksalato-di(2-fenilimidazol) platin(II) [Kompleks 3]	34
4.1.8. Oksalato-di(2-metilbenzimidazol)platin(II) [Kompleks 4]	36
4.1.9. Oksalato-di(2-etilbenzimidazol)platin(II) [Kompleks 5]	38
4.2. Biyolojik Bulgular	40
4.2.1 Sitotoksisite Testi	40
<b>5.TARTIŞMA</b>	46
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER</b>	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	58

---



## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 4.1. Kompleks 2-5, sispilin ve oksaliplatinin L929 (fare fibroblast) ve H1299 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) ve CaCo-2 (insan adenokarsinom) hücre hatları karşı sitotoksik aktiviteleri	41
Tablo 4.2. Kompleks 2-5, sispilin ve oksaliplatinin L929 (fare fibroblast) ve H1299 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) ve CaCo-2 (insan adenokarsinom) hücre hatlarında IC <sub>50</sub> değeri (µM)	45



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Sisplatin	1
Şekil 1.2. Klinikte kullanılan 2. ve 3. kuşak Platin(II) kompleksleri	2
Şekil 1.3. Kanser tedavisinde bölgesel olarak kullanılan Platin(II) kompleksleri	2
Şekil 1.4. Tez çalışmasında sentez edilen Pt(II) kompleksleri	4
Şekil 2.1. Lofin	5
Şekil 2.2. İmidazol	5
Şekil 2.3. Wallach sentezi	6
Şekil 2.4. İmidazole ait çeşitli rezonans yapıları	6
Şekil 2.5. Benzimidazol halka sistemine sahip farklı ilaç örnekleri	8
Şekil 2.6. Benzimidazol halkası	9
Şekil 2.7. Benzimidazol halkasının tautomerizmi	10
Şekil 2.8. Sispaltin etki mekanizması	15
Şekil 2.9. Sisplatinin hücre içi hidrolizi ve bağlanması	16
Şekil 2.10. Sisplatin DNA katım ürününün HMG1 tarafından tanınması	17
Şekil 4.1. İmidazol'ün FT-IR spektrumu	25
Şekil 4.2. İmidazol'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu	26
Şekil 4.3. 2-Fenilimidazol'ün FT-IR spektrumu	27
Şekil 4.4. 2-Fenilimidazol'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu	27
Şekil 4.5. 2-metilbenzimidazol'ün <sup>1</sup> H FT-IR spektrumu	28
Şekil 4.6. 2-metilbenzimidazol'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu	29
Şekil 4.7. 2-etilbenzimidazol'ün FT-IR	30
Şekil 4.8. 2-etilbenzimidazol <sup>1</sup> H NMR spektrumu	30
Şekil 4.9. Potasyum di(oksalato)platinat(II) .2H <sub>2</sub> O'un IR spektrumu	31
Şekil 4.10. Oksalato-di(imidazol) platin(II)' in FT-IR spektrumu	33
Şekil 4.11. Oksalato-di(imidazol) platin(II)' in <sup>1</sup> H NMR spektrumu	
Şekil 4.12. Oksalato-di(2-fenilimidazol) platin(II)' in FT-IR spektrumu	35
Şekil 4.13. Oksalato-di(2-fenilimidazol) platin(II)' in <sup>1</sup> H NMR spektrumu	35
Şekil 4.14. Oksalato-di(2-metilbenzimidazol)platin(II)' in FT-IR Spektrumu	37
Şekil 4.15. Oksalato-di(2-metilbenzimidazol)platin(II)' in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu	37
Şekil 4.16. Oksalato-di(2-etilbenzimidazol)platin(II)' in FT-IR Spektrumu	39
Şekil 4.17. Oksalato-di(2-etilbenzimidazol)platin(II)' in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu	39
Şekil 4.18. Oksaliplatin ve Sisplatinin 100, 50, 25, 12.5, 6.25 3.13 ve 1.5µM konsantrasyonunda CaCo-2 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri	42
Şekil 4.19. Kompleks 2-5'in 160, 80, 40, 20,10, 5 ve 2.5 µM konsantrasyonunda CaCo-2 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri	42
Şekil 4.20. Oksaliplatin ve sisplatinin 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13 ve 1.5 µM konsantrasyonunda L929 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri	43
Şekil 4.21. Kompleks 2-5'in 160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2.5 µM konsantrasyonunda L-929 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri	43
Şekil 4.22. Oksaliplatin ve sisplatinin 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13 ve 1.5 µM konsantrasyonunda H1299 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri	44
Şekil 4.23. Kompleks 2-5'in 160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2.5 µM konsantrasyonunda H1299 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri	44
Şekil 5.1. Potasyum di(oksalato)platinum(II)dihidrat'ın sentez şeması	46
Şekil 5.2. Kompleks 2-5'in sentez şeması	47

## KISALTMALAR DİZİNİ

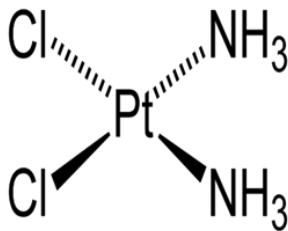
Kısaltma/Simgesi	Tanım
ATP	Adenozintrifosfat
<i>BamHI</i>	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>
CTR1	Bakır Taşıyıcı Protein 1
CTR2	Bakır Taşıyıcı Protein 2
CP-r	Sisplatine Dirençli Hücre
D <sub>2</sub> O	Dötero su molekülü
d	Dublet
DACH	Diaminosikloheksan
dash	Diaminosikloheksan
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
FDA	Food and Drug Administration; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HMG	High mobility group
<i>HindIII</i>	Restriksiyon enzimi
Hist	Histamin
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
NER	Nükleotid Eksizyon Onarımı
Kompleks 1	Potasyum di(oksalato)platinat(II)dihidrat
Kompleks 2	<i>cis</i> -[oksalato di(imidazol)platin(II)]
Kompleks 3	<i>cis</i> -[oksalato di(2-fenilimidazol)platin(II)]
Kompleks 4	<i>cis</i> -[oksalato di(2-metilbenzimidazol)platin(II)]
Kompleks 5	<i>cis</i> -[oksalato di(2-etilbenzimidazol)platin(II)]
MT	Metallotionein
m	Multiplet
L	Taşıyıcı ligand
OCT <sub>2</sub>	Octamer-binding Proteins
s	Singlet

## 1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, metastaz yaparak vücudun farklı hücrelerine yayılması ile karakterize olan ayrıca kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci ölüm nedeni olan bir hastalık grubudur [1]. Kanserli hastaların tedavisinde uygulanan kemoterapik ilaçlar, radyoterapi ve cerrahi terapi ile birlikte veya tek başına uygulanmaktadır. Kemoterapötik tedavide amaç tümörün büyümesini ve metastaz yapmasını engellemek hatta tümüyle ortadan kaldırılmak için sitotoksik etki sağlamaktır [2,3]. Görülme sıklığı, çeşitliliği ve ölüm oranı giderek artan bir hastalık olan kanserin tedavi edilmesi için araştırmacılar yeni kemoterapötik ilaçlar geliştirmek için yoğun çalışmalar sürdürmektedir [4].

Kanser tedavisinde kullanılan ilk platin kompleksi bileşik olan sisplatin (cis-diammindikloroplatin(II)), (Şekil 1.1) 1844 yılında Peyrone tarafından sentezlenmiştir [5]. Rosenberg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada antikanser etkisi tesadüfen keşfedilmiştir [6]. Bu keşiften yaklaşık 15 yıl sonra Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından kanser tedavisinde klinikte kullanılmak üzere onay almıştır [7].

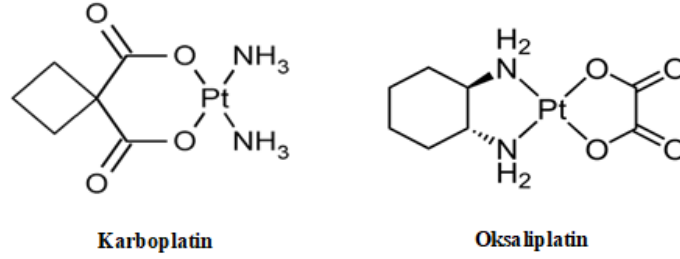
Sisplatin, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu, testis, over, mesane, prostat, serviks ve küçük hücreli olmayan akciğer tümörleri gibi pek çok malign kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir Pt(II) kompleksidir [8]. Böbrek hasarı, sağırılık, bulantı, kusma ve periferik nöropati gibi toksik yan etkiler ve direnç gelişimi sisplatinin klinikte kullanımını kısıtlayan iki önemli problemdir [9]. Ayrıca bazı kanser türleri sisplatine doğrudan veya ilk kullanımdan sonra kazanılmış direnç göstermektedir [10]. Bu nedenle, yan etkileri en aza indirilmiş, sisplatine karşı direnç gelişmiş hücrelerde etki gösteren ve terapötik etkinliği yüksek platin kompleksleri sentezlenmiş ve klinikte kullanılmaya başlanmıştır [11,12].



Şekil 1.1 Sisplatin

Terapötik etkinliği DNA'ya bağlanma yeteneğine bağlı olan sisplatinin yapısında yer alan taşıyıcı amonyak ligandlarının, heterosiklik amin grupları ile yer değiştirilmesi ile ikinci kuşak Pt(II) kompleksi karboplatin (cis-diammin-(1,1-siklobutan-1,1-dikarboksilatoplatin(II)) sentezlenmiştir (Şekil 1.2.). Karboplatin, sisplatinin etki gösterdiği kanser türlerine karşı etkilidir ancak daha az yan etkilere sahiptir. Bu durum sisplatinin yapısında yer alan ayrılan

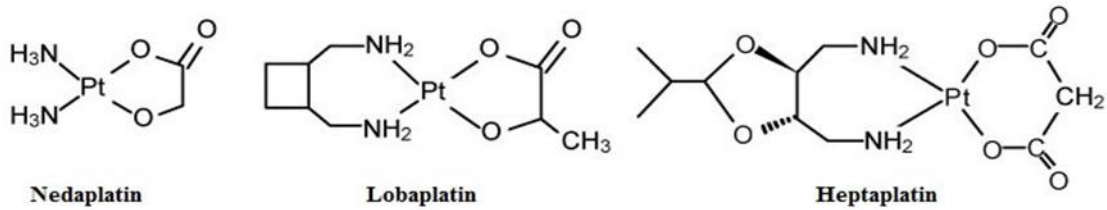
klor ligandlarının 1,1-siklobütandikarboksilat ligandı ile değiştirilmesi sonucunda reaktif türevlerin daha geç oluşmasına bağlamıştır [13,14].



**Şekil 1.2.** Klinikte kullanılan 2. ve 3. kuşak Platin(II) kompleksleri

Ayrıca, sisplatin yapısındaki taşıyıcı amanyok ligandlarının 1,2-diaminosikloheksan ve ayrılan klor ligandlarının oksalat grubu ile yer değiştirmesiyle sentez edilen oksaliplatin (cis-[[1,2-sikloheksandiamin-N,N'-oksalatoplatinum(II)]) kolorektal kanser tedavisi için 2002 yılında klinikte kullanılmaya girmiştir. Oksaliplatinin, sisplatin ve karboplatinin (Şekil 1.2.) etki göstermediği kolorektal kanser türüne karşı etki göstermesi taşıyıcı ligandının farklılığına ve hücre içine alımda farklı mekanizmaların etkili olduğu görüşü ile açıklanmıştır. Aynı zamanda oksaliplatinin yan etkilerinin sisplatinine göre daha az olması, karboplatin kompleksinde olduğu gibi taşıdığı ayrılabilen dikarboksilat ligandından dolayı reaktif metabolitlerinin daha geç oluşması ile açıklanmıştır [15,16].

Sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin tüm dünyada kanser hastalığının tedavisinde kullanılırken, nedaplatin küçük hücreli akciğer kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, baş, boyun ve özofagus kanseri tedavisi için Japonya'da, lobaplatin ise Çin'de onay almıştır. Ayrıca heptaplatin, metastatik meme kanseri, kronik miyeloid lösemi ve küçük hücreli akciğer kanseri tedavisi ve mide kanseri tedavisi için Kore'de klinikte kullanılmaktadır (Şekil 1.3.) [17].



**Şekil 1.3.** Kanser tedavisinde bölgesel olarak kullanılan Platin(II) kompleksleri

İmidazol ve benzimidazol, değişik farmakolojik aktivite gösteren biyoaktif heteroaromatik bileşiklerdir. Biyolojik olarak önemli olan histamin ve histidin amino asidi,

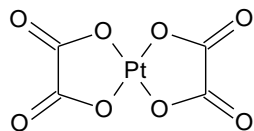
demir-hem sistemi, çeşitli metalloproteinler ve vitamin B<sub>12</sub> türevlerinin yapısında bulunmaktadır [18,19]. Ayrıca canlılarda metal bağlanma bölgelerinde histidin amino asit parçası metal bağlayıcı birçok enzimin aktif merkez bölgesini oluşturmaktadır [20,21].

İmidazol halka sistemi, antimikrobiyal, antidepresan, antitumor, antihistaminik [22,23] ve benzimidazol halka sistemi ise antiparazitik, antikonvülsan, analjezik, antihistaminik, anti-fungal, antihipertensif, antiviral, antikanser ve antienflamatuvar etkiye sahip oldukları çok uzun zamandan beri bilinmektedir [24-26]. Ayrıca biyolojik sistemin tanıdığı bir heteroaromatik halka sistemi olan imidazol ve benzimidazol, çeşitli geçiş metalleri için ligand özelliği taşımaktadırlar. Düşük toksisite, yüksek stabilite, metaller ile güçlü bağlanma, elektronik ve sterik özellikleri nedeni ile her iki heteroaromatik halka medisinale kimyacılar için önem taşımaktadır [24, 27].

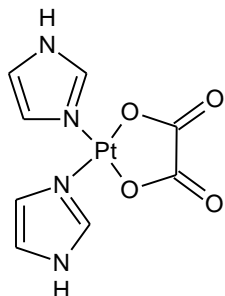
Daha önceki çalışmalarımızda, 1,2-sübstitüe/2-sübstitüe/2,5-disübstitüebenzimidazol, 2-sübstitüe/1-sübstitüeimidazol taşıyıcı ligandlarına ve klor, iyot, oksalat ve malonat gibi ayrılan ligandlarına sahip yeni Pt(II) ve Pt(IV) kompleksleri sentezlenmiştir [28-50]. Bu çalışmalarda sentez edilen kompleksler, RD, Hep-2, HRT-18, SK-Hep1, Caco-2, MCF-7, HeLa, MDA-MB231, L929 ve A549 gibi farklı hücre hatlarında sitotoksik aktivite testleri yapılmıştır. Ayrıca sentez edilen bazı serilerin pBr322 plasmid DNA ile etkileşim çalışmaları sonrasında BamHI ve HindIII enzimi ile DNA'nın AA/GG bağlanma bölgelerinden hangisine bağlandığı belirlemek için testler yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda sentez edilen platin komplekslerinin sisplatin gibi DNA'nın pürin bazlarına bağlandığı tespit edilmiştir.

Yapılan literatür taramaları ve grubumuz tarafından yürütülen çalışmaların sonuçlarına göre ayrılan klor ligandının, oksalat grubu ile yer değiştirilmesi ile yan etkilerin ve imidazol veya benzimidazol heteroaromatik halkaların amonyak ile değiştirilmesi ile direnç gelişiminin azalacağı düşüncesiyle dört adet yeni Pt(II) kompleksi (**Kompleks 2-5**), **Kompleks 1**'den hareketle bu tez çalışmasında tasarlanarak sentezlenmiştir (Şekil 1.4).

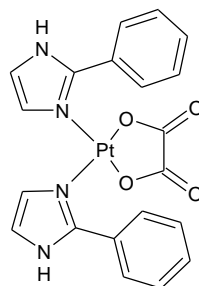
2-sübstitüeimidazol veya 2-sübstitüebenzimidazol ligantı taşıyan **Kompleks 2-5**'in sentez ve yapılarının aydınlatılmasının ardından fare fibroblast hücreleri (L929), küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücreleri (H1299) ve insan kolon adenokarsinom (CaCo-2) hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile test edilmiştir.



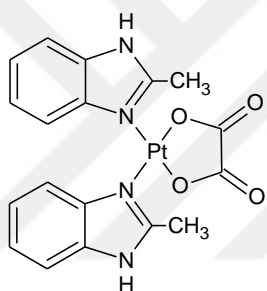
**Kompleks 1**



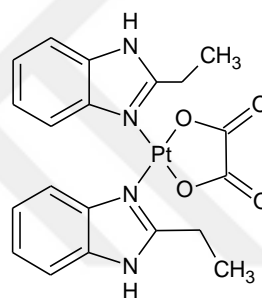
**Kompleks 2**



**Kompleks 3**



**Kompleks 4**



**Kompleks 5**

**Şekil 1.4.** Tez çalışmasında sentez edilen Pt(II) kompleksleri

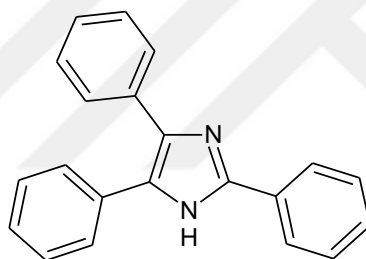
## 2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

### 2.1. İmidazol

#### 2.1.1 İmidazol Halkasının Yapısı ve Keşfi

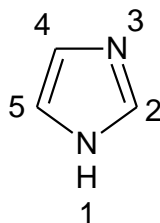
İmidazol halkası, birçok biyolojik öneme sahip molekülde bulunan ortak bir heterosiklik yapıdır. Antifungal, antiprotozoal antimikrobiyal, antidepresan, antitumor, antihistaminik farmakolojik etkisi bulunan imidazol halka sistemi ilaç tasarımı medisinal kimyacılar için önem taşımaktadır [51,52].

İlk kez 1858 yılında Heinrich Debus tarafından imidazol halkası sentez edilmiştir fakat bu halkanın farklı türevleri 1840'lı yıllarda başka araştırmacılar tarafından keşfedilmiştir. Glioksal ve amonyaktan sentezlediği bileşiğe glioksalin adını vermiştir. Bu isim modern literatürde hala kullanılmaktadır ancak bu monografide kullanılan imidazol ismi Hantzsch'dan kaynaklanmaktadır. En az bir üçüncül N içeren beş üyeli poliheteroatom halka sistemi azoller olarak sınıflandırılır. Literatürde kayıtlı ilk imidazol bileşiği ise lofindir (Şekil 2.1.) [53].



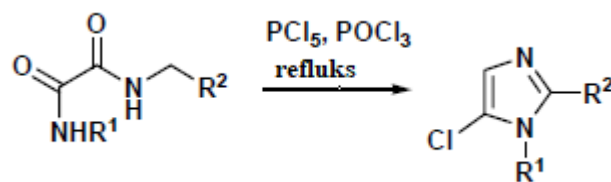
Şekil 2.1. Lofin

İmidazol (Şekil 2.2) üzerinde hidrojen atomu taşıyan imino azotu halka sisteminde numaralandırmaya göre 1 numaralı konumu alır ve numaralandırma tersiyer N atomu için mümkün olan en küçük sayının atanması ile halka etrafında ilerler [54, 55].



Şekil 2.2. İmidazol

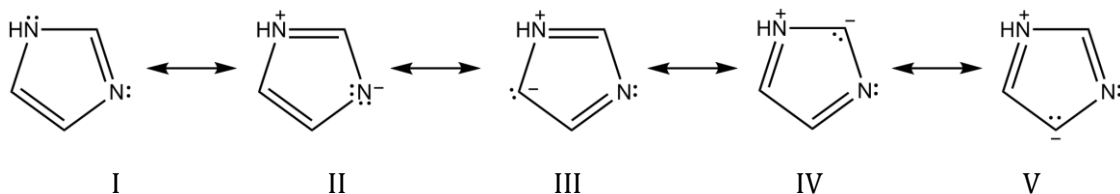
İmidazol sentezi en eski metodlardan olan N,N'-süstitüe edilmiş oksamin ile fosfor pentakloritin siklizasyonu yoluyla imidazol halkasının oluşumunu sağlayan wallach sentezidir (Şekil 2.3.). Oluşan ürün 1-süstitüe 5-kloroimidazoldür [56].



**Şekil 2.3.** Wallach sentezi

Pirol halkasındaki azot atomuna göre  $\beta$  konumda sp<sup>2</sup> karbon atomu yerine azotunun (-N=) girmesiyle imidazolün oluştuğu düşünülebilir. İmidazol halkasındaki N1 azotunun durumu tamamen piroldeki azotun elektronik özellikleri gibidir. İmidazoldeki N-3'ün ise piridin halkasındaki azota benzerdir. Pirol azotunun p orbitallerindeki elektron çiftleri halka düzleminin üstünden ve altından çıkışmasıyla, halkanın aromatikliğinden sorumlu olan ve 6 elektronuna karşı olan elektron bulutunu oluştururlar. Piridin azotunda olduğu gibi, bağ oluşumunda kullanılmayan ve iki elektron taşıyan sp<sup>2</sup>-hibrit orbitalde bulunan ortaklanmamış elektron çifti aromatik rezonansa katılmaz. Bu elektron çifti imidazolün bazikliğinden sorumludur [57].

İmidazol I, II, III, IV ve V ile gösterilen rezonans hibritlerinden oluşmaktadır. Düzlemsel ve hükel kuralını ( $4n+2=6$ ;  $n=1$ ) sağlayan imidazolün rezonans formları Şekil 2.4.'de gösterilmiştir [57].



**Şekil 2.4.** İmidazole ait çeşitli rezonans yapıları

### 2.1.2. İmidazol Halkasının Ligand Özelliği

İmidazol renksiz ve kokusuz katı bileşiktir. Erime noktası 89-90°C ve kaynama noktası 256°C olan kararlı bileşiktir. Suda ve organik çözücülerde çözünen imidazol, tautomerik yapı gösterir [58].

İmidazol'ün çözünürlüğü polar çözücülerde yüksek, apolar çözücülerde düşüktür. İmidazol halka sistemi amfoterik yapıdadır hem asidik hem de bazik özellik gösterir. Pirol azotu halkanın asidik kısmını oluşturur. pK<sub>a</sub> değeri 14.5 olan pirol azotunun asitliği, karboksilik

asitlere, fenollere ve imidlere göre daha az iken alkollerinkinden daha fazladır. Halkaya baziklik kazandıran kısım piridin azotu olup, oldukça güçlü alkali karakter gösteren bu azotun  $pK_a$  değeri yaklaşık 7 civarındadır. Bazik karakterleri asidik, karakterlerinden daha fazla olan imidazollerin bazik özelliği ortaklaşmamış elektron çiftini, reaksiyona girdikleri atom veya guruba verebilme özelliğinde olan tersiyer yapıdaki piridin azotundan kaynaklanmaktadır. Asit özellikleri ise taşıdıkları imino hidrojenini ortama proton halinde vererek gösterirler [59,60].

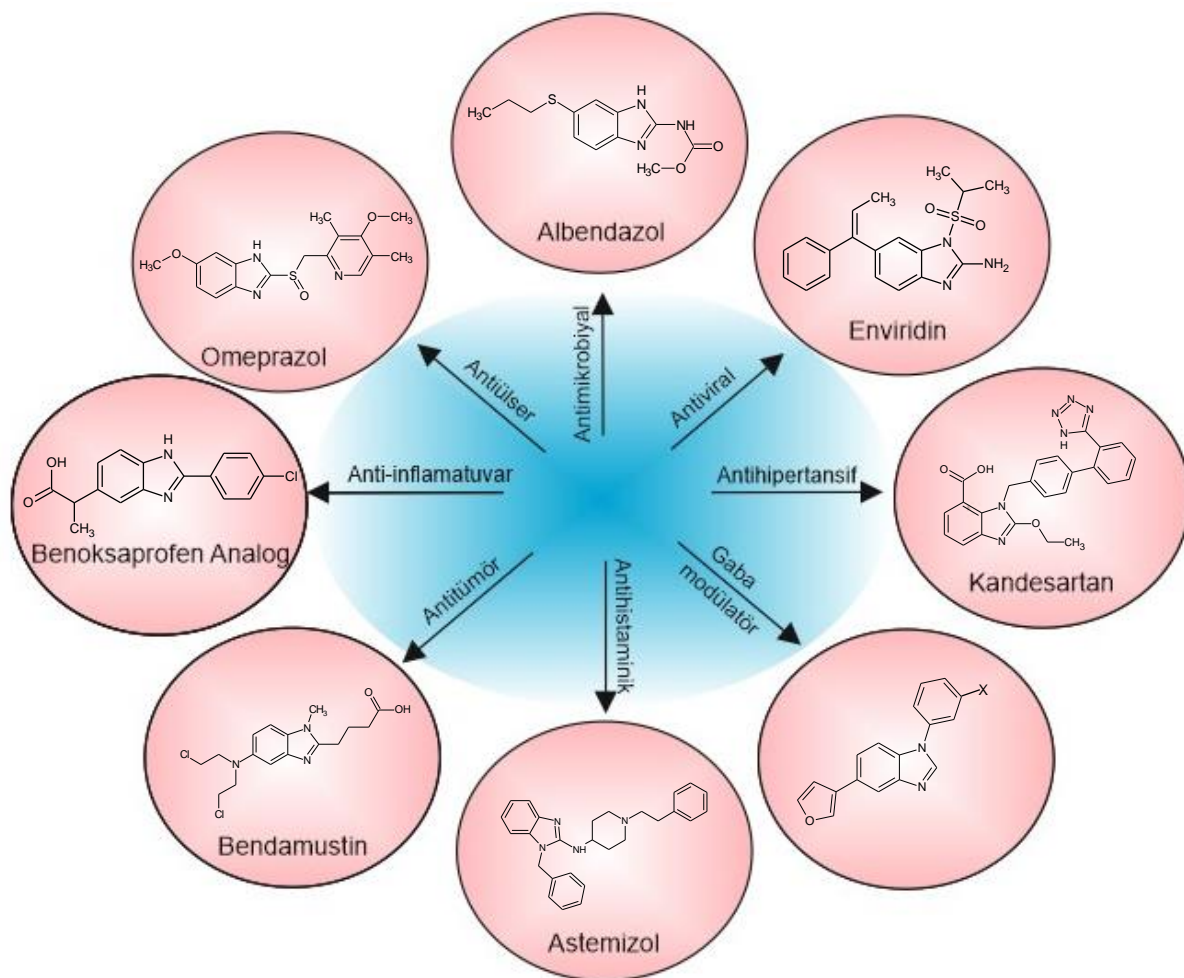
Koordinasyon bileşiklerinde merkezi metal atomuna bağlı olan ve merkez atomuna elektron çifti verebilen (Lewis bazı) nötr moleküllere veya anyonlara ligand denilir. Azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti aracılığı ile ligand olarak etki gösteren imidazol halkası metal-ligand koordinasyon bağı oluşturur. İmidazol aromatik olan heterosiklik organik bir bileşik ve iyi bir nükleofildir [53, 61].

İmidazol halkası, histidin aminoasitin yapısının bulunur. Histidin dekarboksile olması ile önemli bir mediyatör olan histamin oluşur. Histidin kalıntısı içeren birçok enzim bulunmakla birlikte vitamin B12 ve türevlerinin yapısında da imidazol bulunmaktadır. Biyolojik olarak aktif birçok kimyasal yapıda bulunması ve antifungal, antiprotozoal ve antihipertansif gibi değişik farmakolojik aktivite gösteren ilaçların günümüzde tedavide kullanılması medisinal kimyacılar tarafından ilaç tasarlanmasında imidazolün önemini artırmasına neden olmuştur [22, 62].

## **2.2 Benzimidazol**

### **2.2.1 Benzimidazol Halkasının Yapısı ve Keşfi**

Değişik farmakolojik aktivitelere sahip olan benzimidazol halkası, birçok hedefe etki eden birçok bileşikte önemli bir ana halka sistemidir. Uzun yıllardır üzerinde araştırma yapılan benzimidazol halkası, antiparazitikler, antikonvülsanlar, analjezikler, antihistaminikler, antimantarlar, antihipertensifler, antiviral, antikansörler, antifungaller ve antienflamatuar (Şekil 2.5.) ajanlar gibi birçok aktif bileşiğin yapısında bulunmaktadır [24, 63].

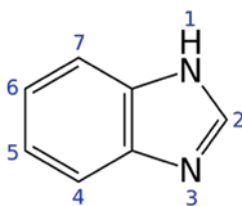


**Şekil 2.5.** Benzimidazol halka sistemine sahip farklı ilaç örnekleri [25]

Heteroaromatik bir halka sistemi olan benzimidazol, imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzene bağlanması ile meydana gelmiştir. 1,3-Benzodiazol ve benzogliksalin olarak bilinir [19, 64].

İlk benzimidazol bileşiği, 1872 yılında Hoebrecker tarafından 2-nitro-4-metilasetanilidin  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$  varlığında indirgenme reaksiyonu ile 2,5(2,6)-dimetilbenzimidazol sentezlenmiştir. İlk benzimidazol sentezinden sonra 1875 yılında aynı bileşik Ladenburg tarafından 3,4-diaminotoluen bileşiğinin glasiyel asetik asit içerisinde ısıtılmasıyla elde edilmiştir [65].

Numaralandırılmaya halka sistemindeki üzerinde hidrojen atomu (imino hidrojeni) taşıyan "imino azotu" veya "pirol azotu" olarak adlandırılan azot atomuna bir numara verilerek başlanır. Bu azot kendisine bağlı hidrojenle beraber proton verici merkezi oluşturur ve  $\text{sp}^3$  hibritleşmesi yapar. Tersiyer yapıdaki "piridin azotu" veya "tersiyer azot" olarak adlandırılan azot atomuna üç numara verilerek numaralandırmaya devam edilmektedir.  $\text{Sp}^2$  hibritleşmesi yapmış olan üç numaralı azot proton alıcısı olarak davranmaktadır [66, 67].



**Şekil 2.6.** Benzimidazol halkası

Pirol azotunun taşıdığı hidrojen benzimidazollerin tautomerik karakter göstermesine neden olmaktadır. Pirol azotunun süstitüsüyonu tautomerizm ihtimalini ortadan kaldırarak kesin yapıya ulaşmasını sağlar. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlanarak yapılır [67,68].

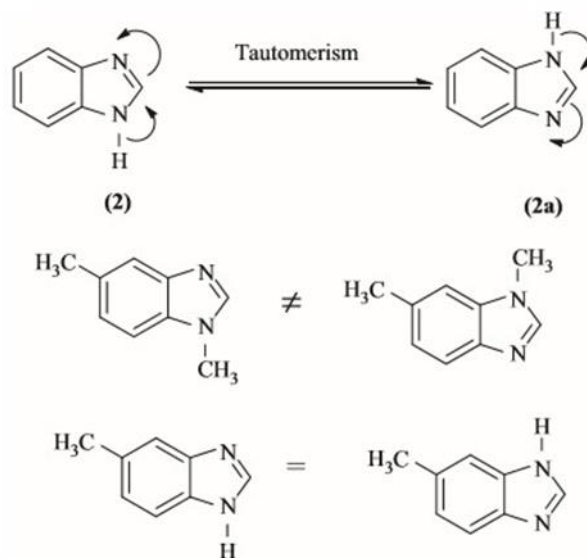
### 2.2.2 Benzimidazol Halkasının Ligand Özelliği

Benzimidazoller oldukça yüksek kaynama ve erime noktasına sahip katı bileşiklerdir. Bu bileşikler polar çözücülerde çok çözümler ve polar olan çözücülerde serbest imino hidrojeni assosiyel halde bulunur. Apolar çözücülerde ise az çözümler. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür [67].

Benzimidazoller amfoterik yapıda olup zayıf bazik özelliğinin yanı sıra, zayıf asit özelliğe de sahip bileşiklerdir. Bazik karakterlerin asit karakterlerinden daha fazla olan benzimidazollerin, üç numaralı azot atomu üzerinde taşıdığı ortaklanmamış elektron çiftini, reaksiyona girdikleri atom veya gruba verebilme özelliğinden kaynaklanmaktadır. Asit özelliklerini, taşıdıkları imino hidrojenini ortama proton halinde vererek gösteren benzimidazoller, elektron çekici gruplar ile süstitüe edilirse asit özellikleri artar [19, 69-71].

Benzimidazol ( $pK_a$  5.5), imidazolden ( $pK_a$  7.0) daha zayıf bir bazdır. Bunun nedeni imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondur. Bu konjugasyon sebebiyle oluşan rezonans, halka dayanıklılığını artırmakta ve böylece piridin azotunun bazik karakteri azalmaktadır [19,71].

Benzimidazollerin sahip olduğu serbest imino hidrojeni tautomerik karakter gösterir (Şekil 2.7). Bu serbest imino hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizm olasılığını ortadan kaldırır ve kararlı yapıya ulaşmak mümkün olur [64, 67].



**Şekil 2.7.** Benzimidazol halkasının tautomerizmi

Benzimidazoller ile çeşitli metal tuzları, uygun çözeltiler içerisinde, nötrale yakın ortamda benzimidazol-metal komplekslerini oluştururlar. Bu özelliklerini, literatürde kayıtlı benzimidazol-metal komplekslerinin tamamına yakınında bazik karakterdeki üç numaralı konumda bulunan azotun taşıdığı ortaklanmamış elektron çifti aracılığı ile sağladığı belirtilmektedir. Benzimidazol halkasının bir numaralı konumundaki azotun ortaklanmamış elektron çiftleri aromatik halkanın  $\pi$  sistemi ile delokalize olduğu için, bu konumda koordinasyon bağı oluşumu olanaksızdır. Zayıf özellikte olan imino hidrojeninin asit özelliği benzimidazol halkasının üç numaralı konumundaki azot üzerinden bir metalle koordinasyon bağı oluşturmasından sonra artar [72, 73].

Benzimidazol ve özellikle 2-sübstitübenzimidazollerin, çeşitli metaller ile oluşturdukları kompleksler üzerinde yapılmış birçok çalışma vardır [39,46,71]. Bu çalışmalar incelendiğinde, benzimidazol türevlerinin, sadece 3 numaralı konumdaki tersiyer azot atomu üzerinden metaller ile koordinasyon bağı yaparak tek dişli veya özellikle ikinci konumda koordinasyon bağı oluşturabilecek türevlerinde yapıya bağlı olarak üç dişli veya dört dişli ligand davranışı gösterdikleri görülmektedir [26, 39, 70].

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

Sisplatin dünyada kullanılan en başarılı antikanser ilaçlardan birisi olmasına rağmen toksik yan etkilerinin bulunması, direnç gelişimi, bazı kanser türlerine karşı etkili olmaması, sudaki çözünürlüğünün az olması ve damar içi verilme zorunluluğundan dolayı farklı taşıyıcı ve ayrılan liganda sahip platin kompleksleri sentez edilmektedir [74, 75].

Karboksilat grubunun metal merkezinden ayrılma özelliği, platin komplekslerinin yan etkileri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ayrılan dikarboksilat grubu, antitümör platin komplekslerinin reaktif türevlerinin oluşumunda önemli bir role sahiptir. Dikarboksilat kompleksleri ile klor taşıyan komplekslerin su ile hidroliz olmaya karşı dayanıklılığı karşılaştırıldığında dikarboksilatların daha dayanıklı olduğu ve reaktif türevlerin daha geç oluştuğu bilinmektedir. Ayrıca komplekslerin suda çözünürlüğü daha fazladır. Sonuç olarak dikarboksilat ve Pt atomlarının O,O donörleri tarafından oluşturulan şelat halkaları, komplekslerin stabilitesini artırmakta ve karşılık gelen platin-klor komplekslerine göre yan etkilerini azaltmakta olduğu söylenebilir [11, 76].

Platin(II) komplekslerinde ayrılan ligandlar, kompleksin farmakokinetik ve farmokodinamik özelliklerini etkilemektedir. Böylece platin kompleksinin çözünürlüğü, emilim, absorpsiyon, hücre içerisine alımı ve biyoyararlanımı etkilenmektedir. Hem sisplatin hem de karboplatin aynı taşıyıcı amonyak ligandına sahip olmasına rağmen, klor ayrılan ligandına sahip sisplatinin yan etkileri, 1,1-siklobütandikarboksilat ayrılan ligandına sahip karboplatinden daha fazladır. 1,1-Siklobütandikarboksilat, oksalat ve malonat gibi bidentat dikarboksilatlar platin(II) komplekslerinde Pt atomunun, oksijen atomları ile şelat bağları yapmasından dolayı dayanıklılıkları yüksektir. Şelat bağlarının hidroliz olması daha uzun sürdüğünden dolayı reaktif türevler daha geç oluşmakta ve yan etkilerden sorumlu nükleofilik bölgeler ile etkileşim daha az olmaktadır. Karboplatin, sisplatinden daha yüksek dozda kullanımına rağmen daha az yan etki görülmektedir [77, 78].

1989 yılında Bitha ve ark. [79] yaptıkları bir çalışmada suda çözünürlüğü yüksek olan malonatoplatin kompleksini, dikloroplatin kompleksi ile malonik asitin gümüş tuzundan hareketle sentezlediklerini bildirmişlerdir.

1994 yılında Kim ve ark. [80] yedi üyeli halka sistemi içeren amin ligandı taşıyan diiodoplatin(II) kompleksi ve malonik asitin gümüş tuzunun su içerisindeki çözeltisinin 60°C de bir gece karıştırıldığını ve süre sonunda çökeleğin selitten süzülerek ayrıldığını ve süzüntünün yoğunlaştırılması ile malonatoplatin(II) kompleksini sentez ettiklerini bildirmişlerdir.

1994 yılında yayınlanan çalışmada Hoeschele ve ark. [81] [cis-1,4-dash]malonatoplatin (II) (dash= Diaminosikloheksan) kompleksini sentezlediklerini bildirmişlerdir. [Pt(cis-1,4-dash)Cl<sub>2</sub>] bileşiği ve digümüşmalonatın su içerisinde 45°C'de 1 saat ısıtılmış ve süre sonunda soğutulularak AgCl süzülerek ayrılmış ve süzüntü kuruluğa kadar uçurularak istenilen bileşik sentez edilmiştir.

1996 yılında yayınlanan bir çalışmada Sen ve ark. [82] Pt(II)(DAPO)Cl<sub>2</sub> (DAPO= trans-3,4-diamino-2,2,6,6-tetra-metilpiperidin-1-oksit) yapısına sahip bileşiğin sudaki çözeltisine AgNO<sub>3</sub> ilave edilerek 24 saat oda ısısında karıştırılması ile Pt(II)(DAPO)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bileşiği sentez

edilmiştir. Sentez edilen bu bileşikten hareketle dipotasyumoksalat veya dipotasyummalonat bileşiğinin sudaki çözeltilerinin 2 saat oda ısısında karıştırılması ve ardından 1 gece oda ısısında bekletilmesi ile [Pt(II)(DAPO)oksalat] veya [Pt(II)(DAPO)malonat] bileşiklerini sentez ettiklerini bildirmişlerdir.

1997 yılında Kalecinska ve ark. [83] cis-Pt(1-etilimidazol)<sub>2</sub> bileşiğinin aseton içerisindeki çözeltisine L(+)-digümüştartaratın ilave edilerek 2 gün karıştırılması sonucunda çöken AgI'ün süzülüp ayrıldıktan sonra süzütünün kuruluğa kadar uçurulması ile bis-(1-etilimidazol)tartratoplatinum(II) bileşiğini elde etmişlerdir.

1997 yılında Khokhar ve ark. [84] kapalı formülü [Pt(trans-(1R,2R)-diaminosikloheksan)malonat] bileşiğinin [Pt(trans-(1R,2R)-diaminosikloheksan)(OSO<sub>3</sub>).H<sub>2</sub>O]'un sudaki çözeltisine sodyummalonatın ilave edilmesi sentez edildiğini bildirmişlerdir.

2000 yılında Kuduk-Jaworska ve ark. [85] D(+), L(-) veya DL-malat dianyonları içeren ve etilendiamin, 1-etilimidazol veya 1-propilimidazol taşıyıcı ligandlarını taşıyan suda çözünürlükleri yüksek dikarboksilatoplatin(II) komplekslerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. Birinci sentez yönteminde cis-[PtL<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] veya cis-[PtL<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] bileşiği ve digümüşmalatın su içerisinde 24-36 saat oda ısısında karıştırıldığını ve süre sonunda AgCl veya AgI'ün süzülerek ayrıldığını ve süzütünün selitten geçirilerek temizlendiğini bildirmişlerdir. İkinci sentez yönteminde L(-), D(+) ve DL malik asitin sudaki çözeltisine katı Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ilave edildiğini ve bu çözeltiliye cis-[PtL<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] veya cis[PtL<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]'nin metanoldeki çözeltisinin ilave edilerek 24-36 saat karıştırıldığını ve süre sonunda süzütünün yoğunlaştırılarak istenilen bileşiğin sentez edildiğini bildirmişlerdir.

2000 yılında Khan ve ark. [86] yayınladıkları bir çalışmada kapalı formülü [Pt(3-mepip)<sub>2</sub>X] (3-mepip= 3-Metilpiperidin) (X= oksalat, malonat, dimetilmalonat, tartronat ve 1,1-siklopropandikarboksilat) olan bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. cis-[Pt(3-mepip)<sub>2</sub>(OSO<sub>3</sub>).H<sub>2</sub>O] bileşiğinin sudaki çözeltisine dikarboksilat ligandlarının reaksiyon ortamında hazırlanan sodyum tuzları ilave edilerek 24 saat oda ısısında karıştırılmış ve elde edilen beyaz çökelekler metanol veya asetonla kristalize edilerek istenilen bileşik sentezlenmiştir.

2000 yılında yayınlanan bir çalışmada Rochon ve ark. [87] cis-PtA<sub>2</sub>X (A<sub>2</sub>= amin, etilamin, dimetilamin, N,N-dimetiletildiamin ve N,N,N',N'tetrametiletillendiamin ve X= oksalat, malonat, n-butilmalonat, benzilmalonat ve 1,1-siklobütandikarboksilat) yapısına sahip bileşiklerini iki yöntem kullanarak sentezlemiş ve yapılarını aydınlatmışlardır. Birinci yöntem de cis-PtA<sub>2</sub>I<sub>2</sub> bileşiğinin aseton içerisindeki çözeltisine AgNO<sub>3</sub> ilave edilerek 24 saat oda ısısında karıştırılarak cis-PtA<sub>2</sub>(ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen cis-PtA<sub>2</sub>(ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> bileşiğinin sudaki çözeltisine dikarboksilat ligandlarının reaksiyon ortamında hazırlanan sodyum tuzları ilave edilerek elde edilen karışım 4-5 gün oda ısısında karıştırılmış ve süzütünün kuruluğa kadar

uçurulmasıyla istenilen bileşik sentezlenmiştir. İkinci yöntem de ise *cis*-PtA<sub>2</sub>I<sub>2</sub> bileşiğinin sudaki çözeltisine AgSO<sub>4</sub> ilave edilerek 4 saat oda ısısında karıştırılarak *cis*-PtA<sub>2</sub>(OSO<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O) bileşiği sentezlenmiştir. PtA<sub>2</sub>(OSO<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O) sudaki çözeltisine, Ba(OH)<sub>2</sub> ve dikarboksilik asitlerden hareketle reaksiyon ortamında hazırlanan, dibaryumkarboksilat bileşiği ilave edilerek 20 dakika oda ısısında karıştırmış ve süzütünün kuruluğa kadar uçurulmasıyla istenilen bileşik sentezlenmiştir.

2003 yılında Mukhopadhyay ve ark. [88] yayınladıkları bir başka çalışmada [Pt(mmap)Cl<sub>2</sub>] (mmap= 1-Metil-4-(metilamino)piperidin) bileşiği ve Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>'dan hareketle [Pt(mmap)(OSO<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)] bileşiğini sentezlemişlerdir. [Pt(mmap)(OSO<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)] bileşiğinin uygun sodyum tuzundan hareketle [Pt(mmap)X] (X= 1,1-siklobütandikarboksilikasit, oksalat, malonat, metilmalonat, etilmalonat veya dietilmalonat) yapısında bileşikleri sentezlendiklerini bildirmişlerdir.

2010 yılında Utku ve ark. [39] 2-fenilbenzimidazol taşıyıcı ligandına sahip ve ayrılan ligand olarak sırasıyla klor, iyot, oksalat ve malonat taşıyan dört adet Pt(II) kompleksini sentezleyerek yapılarını elementel analiz, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve mass spektrumu ile aydınlatmışlardır.

2010 yılında Starha ve ark. [89] [Pt(L)<sub>2</sub>(oksalat)], [Pt(2-OMeL)<sub>2</sub>(oksalat)], [Pt(3-OMeL)<sub>2</sub>(oksalat)], [Pt(2,3-diOMeL)<sub>2</sub>(oksalat)], [Pt(2,4-diOMeL)<sub>2</sub>(oksalat)], [Pt(3,4-diOMeL)<sub>2</sub>(oksalat)] ve [Pt(3,5-diOMeL)<sub>2</sub>(oksalat)] kapalı formülüne sahip kompleksleri (potasyum bis(oksalato)platin(II)dihidrat ve 2-kloro-N<sup>6</sup>-benzil)-9-izopropiladenin ve sübstitüe türevlerinden hareketle sentezlemişlerdir. Komplekslerin yapılarını spektral analiz yöntemleri ile aydınlattıktan sonra MCF-7 ve HOS hücre hatlarında sitotoksik etkilerini MTT yöntemi ile test etmişlerdir.

2014 yılında Utku ve ark. [43] 2-hidroksimetilbenzimidazol ligandı taşıyan ve ayrılan ligand olarak sırasıyla oksalat, malonat, metilmalonat, etilmolanat DL-malat ve D-malat taşıyan altı adet kompleks sentezlemişlerdir. Sentez edilen komplekslerin yapılarını elemental analiz, IR ve <sup>1</sup>H NMR spektrumları ile aydınlatmışlardır. *In vitro* sitotoksik etkileri HeLa, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarına karşı test edilmiş ve cisplatin ve karboplatinin etkilerine karşı değerlendirilmiştir. MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında oksalat ayrılan ligandı taşıyan bileşik cisplatin kadar etkili bulunmuştur. Bu kompleksin etkinliği estrogen, progesteron ve estrogen+progesteron ile birlikte kombine edildiğinde MCF-7 hücre hattında ise tek başına olan etkinliğinden biraz daha fazla, MDA-MB-231 hücre hattında karboplatinden daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Jel elektroforez yöntemi kullanılarak pBR322 plazmid DNA'ya cisplatin gibi bağlandığı ve BamH1 ve HindIII enzimi ile GG bölgesinden kesim olduğu bildirilmiştir.

2014 yılında Zhao ve ark. [90] N-monoalkil-1R,2R-diaminoksikloheksan ligandı ile 3-(nitrooksi)siklobütan-1,1-dikarboksilat ayrılan ligandına sahip bir dizi platin (II) kompleksi

sentezleyerek elementel analiz, IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ve  $^{195}\text{Pt}$  NMR spektroskopisi ve ESI-MS spektrometresi ile yapı analiz tayini yapmışlardır. A549 ve HCT-116 kanser hücre hatlarında tüm komplekslerin kaydedeğer sitotoksik etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Aynı araştırma grubu diğer bir çalışmada ise cis-[Pt(L')(NH<sub>3</sub>)X] (L'= siklopentilamin veya sikloheksilamin); X=3-(nitrooksi)siklobütan-1,1-dikarboksilat) kapalı formülüne sahip iki adet yeni kompleks sentezlemişlerdir. Agaroz jel elektroforez yöntemi ile DNA'ya bağlanma ve DNA iplikçığının açılmasını Sisplatin ile karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır [91].

2015 Krikavova ve ark. [92] bir bitki hormonu kinetinin (N6-furfuriladenin; L<sup>n</sup>) di-ve trisüstitüe edilmiş türevlerini içeren ve diklorido ve oxalato ayrılan ligandları taşıyan platin (II) komplekslerinin etkilerini karşılaştırmak amacıyla cis-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O, trans-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>], cis-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>].0.75 H<sub>2</sub>O ve [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>(ox)], [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>(ox)] ile 2-kloro-N6-furfuril-9-izopropiladenin (L<sup>1</sup>) ve 2-kloro-N-6-(5-metilfurfuril)-9-izopropiladenin (L<sup>2</sup>) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen Pt(II) kompleksinin yapılarını elementel analiz, FT-IR,  $^1\text{H}$  NMR ve ESI-MS spektrumu ile aydınlatmışlardır.

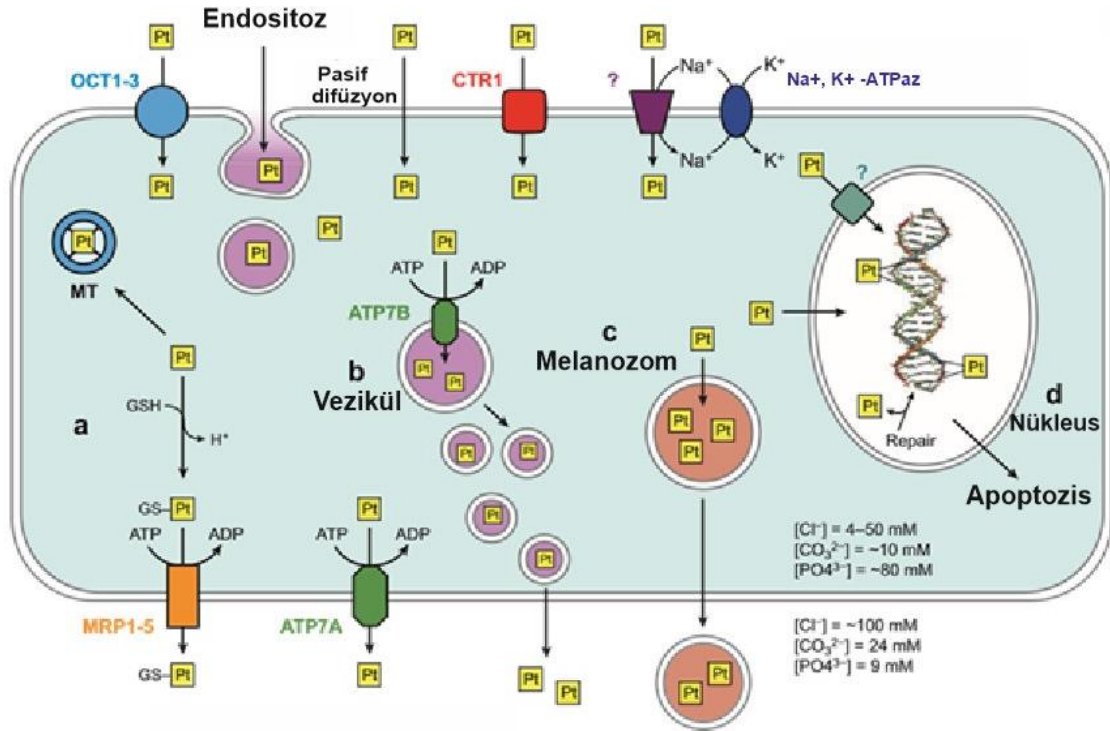
2015 Xu ve ark. [93] N-siklobütül-1R,2R-diaminosikloheksan taşıyıcı ligandına sahip ayrılan ligand olarak sırasıyla oksalat, malonat, 1,1-siklobütandikarboksilat ve 3-hidroksi-1,1-siklobütendikarboksilat taşıyan Pt(II) kompleksini sentezleyerek yapılarını elementel analiz, FT-IR,  $^1\text{H}$ -NMR ve ESI-MS spektrumu ile aydınlatmışlardır. 3-hidroksi-1,1-siklobütendikarboksilat taşıyan kompleksin, A549 (IC<sub>50</sub>=3.5 µM) ve HTC-116 (IC<sub>50</sub>=0.9 µM) hücre hatlarında en etkili kompleks olarak bulunmuştur.

2017 yılında Zhao ve ark. [77] 3,3-dimetoksisiklobütan-1,1-dikarboksilat ayrılan ligandı ve amonyak ve 1,2-diaminosikloheksan ligandı taşıyan 2 adet Pt(II) kompleksi sentezleyerek sitotoksik ve kinetik etkilerini araştırmışlardır.

#### 2.4. Sisplatin Etki Mekanizması

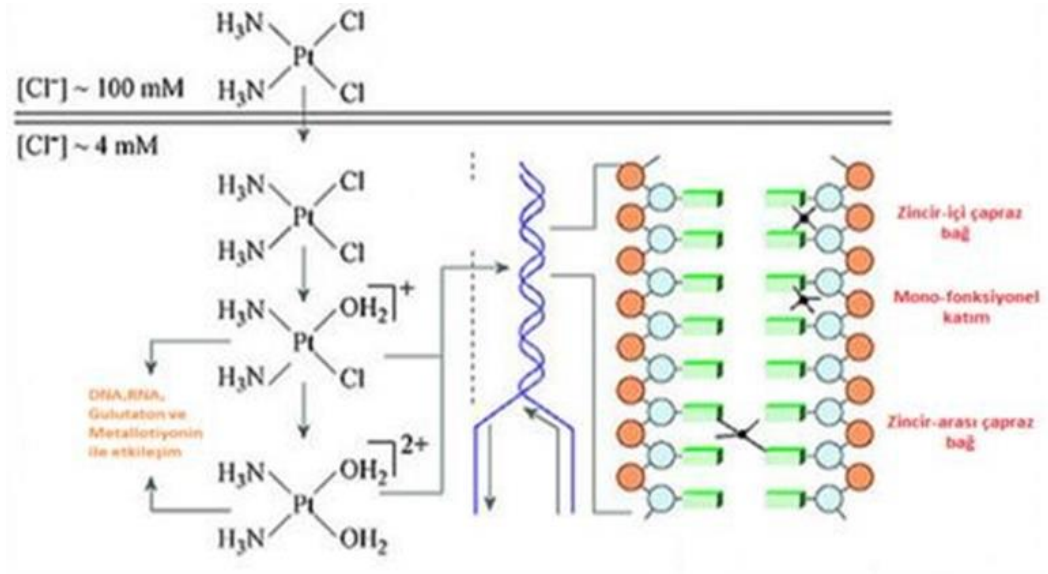
Sisplatinin antikanser aktivitesi, DNA çift-zincirinde çapraz bağlanma yapmasından ileri gelmektedir. Sisplatin, DNA çifte sarmalında zincir içi veya zincirler arası çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezini engelleyen bir katım ürünü oluşturur. Böylece sisplatin, tümör hücresinde DNA replikasyon ve transkripsiyonu inhibe ederek hücre ölümüne neden olur [94].

İntravenöz olarak hastaya uygulanan sisplatin hücre dışı klorür konsantrasyonu yaklaşık olarak 100 mM olduğu için nötral molekül olarak hücre yüzeyine ulaşır (Şekil 2.8). Hücresel alım ve akış mekanizması hala tam olarak anlaşılmış değildir. İlk çalışmalar sisplatinin hücreye pasif difüzyon ile alındığını açıklarken daha sonraki çalışmalar çoğunlukla sisplatinin taşıyıcı proteinler ile hücre içerisine alındığını göstermiştir. Sisplatinin hücre içerisine alımında bakır taşıyıcı CTR1 ve CTR2 enzimlerinin yardımcı olduğu ileri sürülmüştür [95,96]



Şekil 2.8. Sisplatinin etki mekanizması [96]

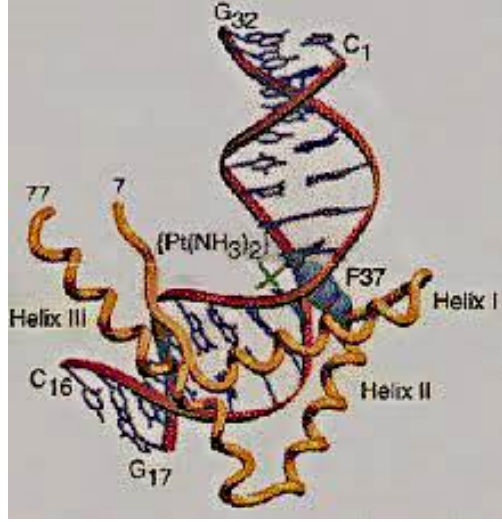
Hücreye girişinden sonra, hücre içi klorür konsantrasyonu yaklaşık 4 mM olduğu için sisplatin hidrolize uğrayarak aktif formuna dönüşür. Bir veya iki klor atomunun yerini su molekülleri olarak  $[PtCl(H_2O)(NH_3)_2]^+$  kationu ve  $[PtCl(OH)(NH_3)_2]$  deproton formu oluşur (Şekil 2.9). Bu reaktif ürün, nükleik asit bazları üzerindeki azot donör atomları dahil olmak üzere herhangi bir nükleofil ile reaksiyona girebilen güçlü bir elektrofildir [97-99]. Oluşan bu formlardaki su molekülü klorür iyonundan daha iyi ayrılabilen bir grup olduğundan  $[PtCl(H_2O)(NH_3)_2]^+$  DNA ile kovalent bağ yapar. Oluşan bu kovalent bağlanma ile DNA'nın bölünmesine engel olduğu düşünülmektedir [100].



**Şekil 2.9.** Sisplatinin hücre içi hidrolizi ve bağlanması

Sisplatinin DNA ile yaptığı en yaygın bağlanma tipi, iki ardışık guaninin bazının N7 pozisyonlarına veya daha az miktarda bir adenin ve bir guanine koordine kovalan bağ ile bağlandığı zincir içi çapraz bağıdır. Ayrıca pirimidin bazlarından timin ve sitozinin 3 numaralı azot atomuna bağlandığında göstermiştir [95, 101].

Sisplatin DNA'ya bağlandıktan sonra, DNA'nın sarmal yapısında gevşeme ve kısılma gibi biçim bozuklukları yaratarak, bağlantı bölgesinde 40-50°'lik bir bükülmeye neden olur. Meydana gelen biçim bozukluğu, platinin DNA'ya bağlandığı bölgede şeker-fosfat omurgasında ve daha sonra genel yapıda konformasyon değişikliklerine yol açmaktadır. Bu biçim bozukluğu HMG1 tarafından tanınır (Şekil 2.10) ve apoptozis başlatılır. Böylece sisplatin, tümör hücresinde DNA biyosentezini inhibe eder [102].



**Şekil 2.10.** Sisplatin DNA katım ürününün HMG1 tarafından tanınması [102]

## 2.5. Sisplatine Karşı Direnç Gelişimi ve Yan Etkileri

Genel olarak kemoterapötik ilaçlardan istenilen etki normal hücelere zarar vermeden sadece tümör hücelerine sitotoksik etki göstermelidir. Bununla birlikte, platin komplekslerinin seçiciliği son derece düşüktür. Sadece kanserli hüceler değil, normal hücelere de etki göstermektedirler. Şiddetli yan etkiler, sistemik toksisite, kazanılmış veya doğal direnç gelişimi platin bazlı ilaçların klinik etkinliklerini azaltan ana dezavantajlarıdır. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için ayrılan ligand ve/veya taşıyıcı ligandlar değiştirilerek yeni nesil antikanser ajanların geliştirilmesi çalışmaları devam etmektedir [103].

Sisplatin tedavisinde istenilmeyen yan etkilerden sonra karşılaşılan en önemli sorun tedaviye direnç gelişmesidir. Başlangıçta tümör hücresi sisplatine cevap verir ancak daha sonraki tedavi sürecinde tümör hücresi farklı mekanizmalar ile direnç geliştirir. Klinikte doğal ve kazanılmış olmak üzere iki tür direnç vardır. Doğal direnç, önceden ilaca maruz kalmadan oluşmuş dirençtir. Kazanılmış direnç ise tedavi süresinde ilk kullanımdan sonra oluşan veya kanserin yeniden nüks etmesinden sonra ilk kullanımda görülen dirençtir. Doğal veya kazanılmış direnç arasındaki farklar açık değildir ancak genellikle her birinin farklı sinyal yollarından geçtiği düşünülmektedir [104].

Kanser çeşitlerinin sisplatine direnç gösterme mekanizmalarından en önemlisi azalan hücrel platin birikimi, artan platin-DNA hasar toleransı, artan platin detoksikasyonu, bozulmuş apoptoz başlangıcı ve gelişmiş DNA hasar onarımı ile karakterize edilebilir [105,106].

Klinikte kullanılan platin komplekslerinin diğer dezavantajı ise özellikle sisplatinin nefrotoksisite, kardiyotoksisite, nörotoksisite ve ototoksik etkilerinin yanında bulantı ve kusma görülmesi hastaların ilaç kullanmasında tedaviye uyum sağlamasını zorlaştırmaktadır.

Sisplatin ve metabolitlerinin %75'i böbreklerden geri kalan kısmı ise feçes ile atılmaktadır. Nefrotoksik etkilerin görülmesinde ilacın böbrek hücresinin DNA'sı ile etkileşime girmesi, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz aktivitesinin inhibe edilmesi, reaktif oksijen türlerine karşı koruyucu enzim aktivitelerinde düşme olması ve hemodinamik faktörlerin değişmesi ile açıklanmaktadır. [107].

Sisplatin ve türevleri nötral molekül olarak hücre yüzeyine ulaşır ve çeşitli mekanizmalar ile hücre içerisine alınır. Hücre içerisinde oluşan reaktif metabolitler için hücresel DNA hedef olsa da, diğer birçok biyomolekül de özellikle tiyol ve tiyoeter gibi nükleofiller ile de etkileşime girebilir. Bu tür biyomoleküller ile etkileşim yan etkilerin oluşmasına neden olmaktadır. Reaktif metabolitler sülfidril grubu içeren makromoleküller ile etkileşimi aynı zamanda direnç gelişiminde neden olmaktadır [108,109].

Glutasyon ve sisplatin arasındaki hücre içi etkileşimlerin DNA onarılmasını devre dışı bıraktığı ve reaktif oksijen türlerini yakalama görevi olan redükte glutasyonun seviyesini de azalttığını göstermiştir. Sisplatin dirençli tümör hücrelerinin genellikle yüksek seviyelerde glutasyon içerdiği görülmüştür. Glutasyon pompalarının platin komplekslerinin, hücreden aktif taşınmasını kolaylaştırabileceğine dair güçlü kanıtlar vardır. Bununla birlikte, platin komplekslerinin nükleofilik kükürt atomuna afinitesi bir kemoprotektan olarak glutation ile birlikte uygulanmasına yol açmıştır [77,110,111].

## **2.6 Dikarboksilat Ligandı taşıyan Platin Kompleksleri ve Etki Mekanizması**

Son zamanlarda düşük toksisiteli platin antikanser ilaçların tasarımında, ayrılan ligandlar olarak dikarboksilat türevleri kullanılmaya odaklanılmıştır. Kinetik olarak inert olan dikarboksilat platin kompleksleri, genellikle halojen türleri kadar sitotoksik olmamasına rağmen daha az nefrotoksik olmaları beklendiği için çalışmaya değer görülmüştür. Bu ayrılan ligandları içeren platin(II) komplekslerinin; suda çözünürlüğü, hidrolize karşı düşük duyarlılığı ve glutationa karşı düşük reaktivite göstermesi klinik kullanımdaki avantajlarıdır [85]. Hızlı bir şekilde reaktif türevlerin oluşumu hedef dışı biyolojik nükleofillere ayırt edici olmadığından DNA'dan farklı bağlanma çeşitliliği nedeniyle genellikle daha toksiktirler.

Karboplatin, (cis-diammin-(1,1-siklobutanodikarboksilat)platin(II)), yumurtalık, serviks ve akciğer karsinomunun tedavisi için ikinci nesil bir platin kompleksidir. Hem sisplatin hem de karboplatin aynı taşıyıcı amanyok ligandına sahip olmasına rağmen, karboplatinin yan etkileri, ayrılan ligandın farkından dolayı sisplatinin yan etkilerinden daha az olduğu rapor edilmektedir

[112,113]. Siklobutan dikarboksilat ligandı, sisplatine bulunan kloridlerden daha zayıf bir ayrılan gruptur. Karboplatinin DNA'nın nükleofilik bölgelerine bağlanmadan önce tümör hücrelerinde aktivasyon sonucu katyonik türevlerinin oluşumu daha asidik pH ile açıklanmaktadır. Karboplatin-DNA tekli katım ürünlerinin oluşum hızı, sisplatin için bildirilenden yaklaşık 100 kat daha yavaştır. Bu nedenle karboplatin konsantrasyonunun, sisplatine eşdeğer olacak şekilde DNA'ya bağlanma seviyesi için yaklaşık iki kat daha fazla doz kullanılması gerektiği araştırmalarda gösterilmiştir [114-117]. Daha az toksik olmasına rağmen, sisplatine benzer bir aktivite spektrumuna sahiptir ve aynı ayrılmayan grup ammin ligandlarının bir sonucu olan sisplatine çapraz direnç gösterir [118, 119].

Sisplatin yapısındaki iki amonyak grubunun trans-1,2-DACH (DACH = diaminosikloheksan) ve klor gruplarının oksalat ile değiştirilmesi ile elde edilen oksaliplatin [(1R,2R-diamminosikloheksan)oksalatoplatin(II)], metastatik kolorektal kanser tedavisi için 5-florourasil ve lökovorin ile kombinasyon halinde uygulanır [120].

Oksaliplatinin sitotoksitesinin, bazı kanser hücre hatlarında genellikle sisplatin ile karşılaştırılabilir hatta daha üstün olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle oksaliplatinin, sisplatin ile benzer ölçüde DNA'ya sitotoksik etki göstermesi beklenir. Reaktif türler oluşturmak için oksaliplatinin hücre içerisinde hidrolizi sonucu 1,2-DACH-diaquaplatin(II) ([Pt(R,R-DACH)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>) oluşma hızı sisplatinin hidrolizi ile karşılaştırıldığında daha yavaştır. Oksaliplatin DNA'daki bağlanma bölgeleri ve katım ürünleri hemen hemen sisplatin ile aynıdır. Ancak taşıyıcı ligandının farklı olmasından dolayı DNA ile etkileşimi sisplatinden farklı olması hücre içi birikiminin farklı olması ile açıklanmaktadır. [121-124]. Oksaliplatin-DNA katım ürünleri, NER sistemi veya diğer tamir mekanizmaları tarafından onarımı sisplatin ile benzerlik gösterir. Buna karşılık, oksaliplatin ve sisplatinin DNA katım ürünü onarım sistemi ve translasyon DNA polimerazları [94] ile farklı şekilde tamir edilmektedir. Düşük DNA reaktivitesine rağmen, oksaliplatin, birkaç insan tümör hücre hattında (yukarıda belirtilen örn; metastatik kolorektal kanser) benzer veya daha yüksek sitotoksik etki sergilemektedir. Bu nedenle, oksaliplatin hücre büyümesini inhibe etmek için sisplatinden daha az DNA lezyonu oluşturmaktadır. Oksaliplatinde hacimli DACH halkasına sahip taşıyıcı grup, DNA majör oluşunun çoğunu doldurur ve çapraz bağ bölgesinde daha dar ve daha az polar hale getirir. 1,2-GG zincirlerarası ve zincir içi çapraz bağ oluşumu Sisplatin-DNA katım ürününden farklı olduğunu gösterilmiştir [125,126]. Bu bulgular, oksaliplatin-DNA hasarının, sisplatininkinden farklı açılardan farklı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bazı sisplatin ve karboplatin dirençli tümörlerde oksaliplatinin etki göstermektedir [124,127]. Sisplatine göre oksaliplatinin avantajı lipofilikliği, DNA katım ürünlerinin onarımının inhibisyonu ve sisplatine dirençli hücrelerde etki göstermesi veya sisplatinin etki göstermediği hücrelerde etkili olması taşıyıcı ligand 1R,2R-diaminosikloheksan (DACH) ile açıklanmaktadır.

2002 yılında FDA tarafından onaylanan oksaliplatin, klinik denemelerde katı tümör tiplerinde oldukça aktif ve özellikle 5-floroürasil ile uygulandığında ileri kolorektal kansere karşı etkilidir. Oksaliplatin nefrotoksisite veya miyeloid toksisitesi sınırlıdır. Ayrıca, polar olmayan ligand DACH'i içeren oksaliplatin gibi hacimli sisplatin analoglarının, hatalı eşleşme onarımı eksik hücrelerde direnç ortaya koymadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Böylece, oksaliplatin uyumsuzluk onarımının kaybından kaynaklanan tümör direncinin üstesinden gelinebilmektedir [103,128].

Sisplatin yapısındaki ayrılan klor ligandı yerine 1,1-siklobutanikarboksilat ligandının geçirilmesi ile sentez edilen 2. kuşak platin kompleksi bileşik olan karboplatin daha az yan etki gösterir. [129-131]. Klinikte kullanılan oksalat ligandı taşıyan oksaliplatin, sisplatinden daha iyi suda çözünürlüğe sahiptir ve sisplatine karşı rezistans gösteren kanser türlerinde etkilidir [132].

Nedaplatin, heptaplatin ve lobaplatinin antitümör etkisinin moleküler etki mekanizması hakkındaki veriler, bu ilaçların, DNA'daki guanin kalıntılarıyla etkileşime girdiğini ve katım ürünü oluşturmak için sisplatinden daha uzun bir etkileşim süresi gerektirmektedir. Bu platin ilaçların DNA etkileşimleri üzerine sadece çok sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. Örneğin, insan yumurtalık kanseri kültürlü hücrelerinin hayatta kalması, nedaplatinin zincirler arası çapraz bağlama etkinliği ile açıklanmıştır. Nedaplatin ayrıca, topoizomerez I inhibitör irinotekanın topoizomerez I-inhibitör etkisini belirgin şekilde artırır. Heptaplatin'in, hücre içermeyen bir medyuma çift sarmal DNA'ya bağlandığı gösterilmiştir ve DNA bağlama modunun ilginç bir özelliği, bu nükleik asidi etkili bir şekilde yoğunlaştırmasıdır. Lobaplatin, buzağı timus DNA'sında 1,2-GG veya AG katım ürünü oluşturur ve onkogeneze, apoptoz ve hücre proliferasyonunda rol alan c-myc geninin ekspresyonunu etkileyen çapraz bağlar oluşturur [133].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Çalışmada kullanılan çözücüler teknik veya analitik niteliktedir (Merck veya Aldrich). Sentez başlangıç maddeleri olarak imidazol, 2-fenilimidazol, potasyum tetrakloroplatinat, potasyum oksalat monohidrat, 1,2-fenilendiamin, asetik asit, propiyonik asit, sodyum bikarbonat ve solvan olarak etanol, metanol, kloroform eter ve distile su kullanıldı.

İnce tabaka kromatografisi (İTK) çalışmalarında Kieselgel 60 F<sub>254</sub> ile 0.2 mm kalınlığında kaplanmış hazır aluminyum plaklar kullanıldı. Lekelerin belirlenmesi amacıyla UV lambası ve dragendorff belirteci kullanıldı.

##### 3.1.2. Yöntem

###### 3.1.2.1. Taşıyıcı Ligand 2-sübstitüebenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Phillips Yöntemi [134])

0.1 mol 1,2-fenilendiamin ile sentezlenmek istenen benzimidazol türevine göre seçilen 0.15 mol asetik asit veya propiyonik asit 100 mL 5 N hidroklorik asit, geri çeviren soğutucu altında 10 saat süreyle magnetik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılmasıyla Phillips yöntemiyle sentez edildi. Reaksiyonun tamamlanması İTK ile izlendi. Reaksiyon karışımı bir gece oda ısısında bekletildi. İTK çalışmalarında hazır plaklar, kloroform: metanol (80:20) ve kloroform: metanol (90:10) çözücü sisteminde kullanıldı, lekelerin belirlenmesinde UV ışığı ve Dragendorff belirteci kullanıldı. Nötralizasyon sırasında buz banyosu içine alınan reaksiyon karışımına sodyum bikarbonat ilave edilerek ligandlar bazı halinde çöktürüldü. Oluşan çökelek süzülüp, turnusol kağıdı ile nötr reaksiyon verinceye kadar buzlu su ile yıkandı. Su-etanol kullanılarak kristalizasyon yapıldı. Kristal halindeki ligandlar süzülerek alındı.

###### 3.1.2.2. Potasyum di(oksalato)platinat(II)dihidrat [K<sub>2</sub>[Pt(oksalat)<sub>2</sub>].2H<sub>2</sub>O Sentezi (Kompleks 1)

5 mmol potasyumtetrakloroplatinat'ın 70°C'deki 20 ml su içerisindeki çözeltisine, 25 mmol potasyumoksalat monohidrat ilave edilerek 70°C'de 3 gün süreyle ısıtılarak karıştırıldı [89]. Reaksiyon ısı kapatıldıktan sonra 1 gün buzdolabında bekletildi. Çöken bileşik süzülüp, sırasıyla sıcak su (70°C), oda sıcaklığındaki su ve soğuk su (4-5°C) ile yıkandı. Oluşan çökelek suda kristallendirildi. Oluşan kristaller süzülerek kurutuldu.

### 3.1.2.3. Oksalato-di-(nonsüstitüe/2-süstitüe-imidazol/2-süstitüebenzimidazol) platin(II) Komplekslerinin Genel Sentez Yöntemi (Kompleks 2, 3, 4 ve 5)

Sentezlenmek istenilen komplekse göre seçilen 1.8 mmol ligandın (L1-L4) 50-60°C'de 10 ml etanol/isopropanol içerisindeki çözeltisine, 1 mmol  $K_2[Pt(oksalat)_2].2H_2O$ 'in (**Kompleks 1**)'in 10 ml sulu çözeltisi yaklaşık 30 dakika süre ile damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 gün oda ısında daha sonra 50-60°C'de 2-3 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımının uygun aralıklarda alınan İTK ile kompleksleşme reaksiyonu takip edildi. Reaksiyonun tamamlandığının tespit edilmesinden sonra karışım 1 gün buzdolabında bekletildi ve oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Çökelek sırasıyla sıcak su (70°C), soğuk su (4-5°C) , sıcak etanol (50-70°C), soğuk etanol (4-5°C) ve eter ile birkaç defa yıkanarak temizlendi.

## 3.2. Analitik Çalışmalar

### 3.2.1. Erime Noktası Tayini

Sentezi tamamlanan 2-metilbenzimidazol (L3), 2-etilbenzimidazol (L4), **Kompleks 2**, **Kompleks 3**, **Kompleks 4** ve **Kompleks 5**'in erime noktaları, Electrothermal 9200 erime derecesi cihazı ile belirlendi.

### 3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

#### 3.2.2.1. Materyal

İTK'de Kieselgel 60 F<sub>254</sub> ile 0.2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plaklar kullanıldı. Sentezi yapılan bileşiklerin İTK kontrollerinde mobil faz olarak; kloroform:metanol (80:20), kloroform:metanol (90:10) ve etilasetat:toluen:metanol (40:40:20) kullanıldı. Kromatografi plaklarında sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığı ve dragendorff belirtecinden yararlandı.

### 3.2.3. Elementel Analizleri

**Kompleks 2, Kompleks 3, Kompleks 4 ve Kompleks 5**'in elementel analizleri (C, H, N), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Leco-932 Elementel Analiz Tayin Cihazı kullanılarak yapıldı.

### 3.2.4. Spektroskopik Kontroller

#### 3.2.4.1. IR Spektrumları

İmidazol (L1), 2-fenilimidazol (L2), 2-metilbenzimidazol (L3) ve 2-etilbenzimidazol (L4)'ün ve sentezlenen **Kompleks 1, Kompleks 2, Kompleks 3, Kompleks 4 ve Kompleks 5**'in IR spektrumları Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji ve Araştırma Enstitüsünde, Perkin Elmer Spectrum FT-IR/NIR Spektrometresinde 4000-600  $\text{cm}^{-1}$  aralığında alındı ve dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden değerlendirildi.

#### 3.2.4.2. $^1\text{H}$ NMR Spektrumları

Taşıyıcı ligandların ve Kompleks 2-5'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda dötero dimetilsülfoksit ( $\text{DMSO-d}_6$ ) içindeki çözeltileri ile Varian Mercury 400 MHz FT NMR Spektrometresinde alınıp kayma değerleri  $\delta$  skalasında değerlendirildi. Eşleşme sabitleri Hz olarak verildi.

### 3.3. Biyolojik Çalışmalar

#### 3.3.1. Sitotoksik Aktivite Çalışması

**Kompleks 2-5**'in, sitotoksik aktivite testleri Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezinde Öğretim Görevlisi Aytuna ÇERÇİ tarafından yapılmıştır.

##### 3.3.1.1. Materyal

L929 (Fare fibroblast, An2 Mouse C3; Şap Enstitüsü), H1299 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri; Şap Enstitüsü) ve CaCo-2 (An1/İnsan adeno karsinomu; Şap Enstitüsü) hücre hatları kullanılmıştır.

Sitotoksosite deneyinde kimyasal madde ve malzeme olarak DMSO (Amresco/200-664-3), PBS (Bioshop/PBS415.1), İzopropanol (Sigma Aldrich 67-63-0), L-glutamin (Wisent Bioproducts/ 609-065-EL), fetal sığır serumu (Biological Industres, USA/04-007-13), Tripsin/EDTA (Biological Industres, USA/03-053-1B), Dulbecco's modified Eagle medium hücre besiyeri (DMEM, Biological Industres, USA/01-050-1A), EMEM hücre besiyeri (Lonza, BE12-611F), %1 Penisilin/streptomisin (Penisilin 10000 units/mL Streptomisin 10mg/mL/Biological Industres, USA /03-031-1C), 96 kuyucuklu hücre kültür pleyti (SPL Lfe Science), karbondioksitli inkübatör (Binder), mikroyuvar okuyucu (Biotek- PowerWave XS2) kullanılmıştır.

### 3.3.1.2. Yöntem

**Kompleks 2-5** ve pozitif kontrol olarak siplatin ve oksaliplatinin sitotoksik etkisini test etmek için 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür (MTT) yöntemi kullanıldı. MTT testi ISO 10993-5 standartlarına uygun şekilde yapıldı [135].

L929, CaCo-2 ve H1299 hücreleri içerisinde %10 fetal sığır serumu, 4 µM glutaminli 100 IU/mL penisilin/streptomisin içeren DMEM sıvı besiyerinde ve CaCo hücreleri ise %10 fetal sığır serumu, 4 µM glutaminli 100 IU/mL penisilin/streptomisin içeren EMEM besiyerinde inkübe edildi. 96 kuyucuklu hücre kültür pleytlarına her bir kuyucuğa 1.0 x 10<sup>4</sup> hücre olacak şekilde ekildi. Hücreler 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. Test edilecek kompleksler %10'luk DMSO'da çözülerek 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 olmak üzere 7 farklı konsantrasyonu (160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2.5 µM) hücreler üzerine uygulandı. 24 saat 37 °C %5 CO<sub>2</sub>'de inkübatörde inkübe edildi. Numunelere ait tüm konsantrasyonlar 3'er tekrarlı olarak uygulandı. %10'luk DMSO çözücü kontrolü olarak; 100 µM konsantrasyondan başlamak üzere 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13 ve 1.5 µM siplatin ve oksaliplatin pozitif kontrol olarak ve kontrol (kör) olarak sadece besiyeri kullanıldı. 48 saat sonunda kuyucuklardaki vasatlar atılarak her kuyucuğa 50 µl MTT (1 mg/mL) çözeltisi ilave edildi. 37°C'de 2 saat inkübasyondan sonra kuyucuklara 100 µl izopropanol eklenerek, hücre canlılığının tespiti için 96 kuyucuklu plate'in absorbans değerleri mikroyuvar okuyucuda 570 nm'de okutuldu. Kontrol (Kör) grupları baz alınarak % canlılık aşağıdaki eşitliğe göre hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = \frac{100 \times OD_{570e}}{OD_{570b}}$$

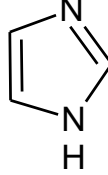
OD<sub>570e</sub>: Numunenin optik yoğunluğunun değeri

OD<sub>570b</sub>: Kontrol (kör) grubunun optik yoğunluğu

## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Kimyasal Bulgular

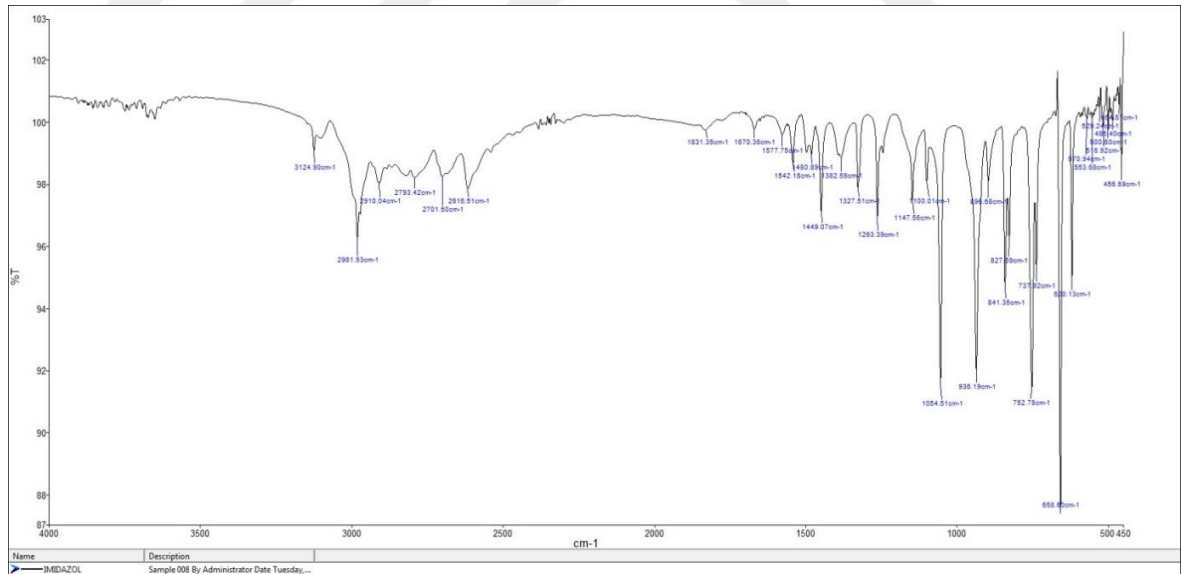
#### 4.1.1. İmidazol (L1)



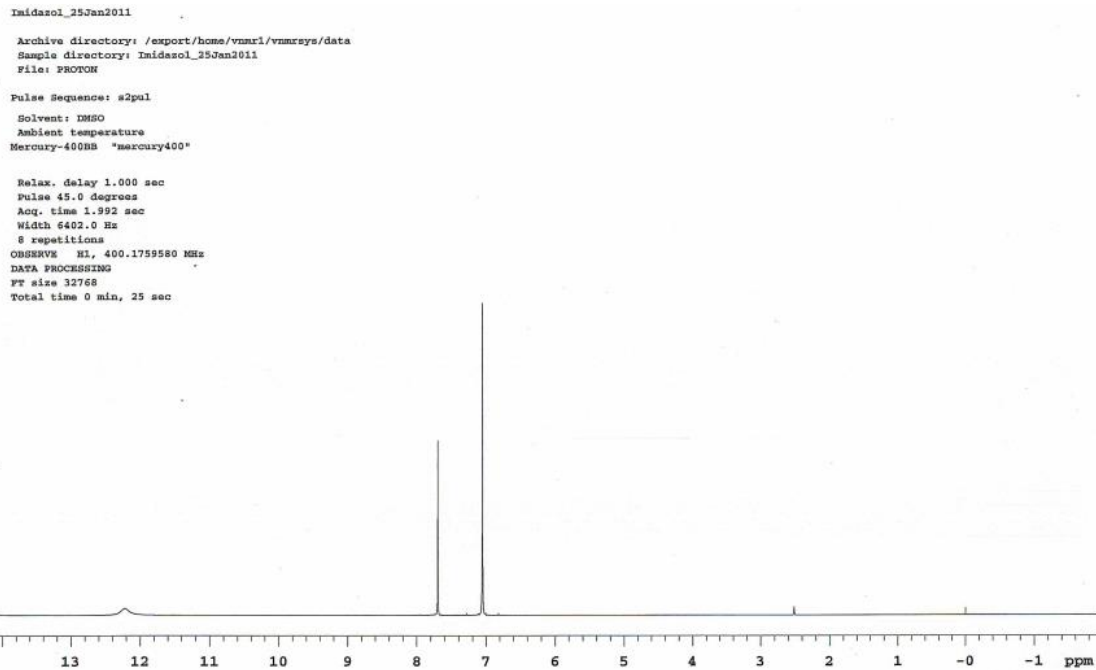
Bu çalışmada sentez edilen **Kompleks 2**'nin yapısında taşıyıcı-ligand olarak bulunan imidazol, Aldrich firmasından temin edilmiştir. Komplekslerin yapısının belirlenmesi için **Kompleks 2** ile aynı şartlarda FT-IR ve <sup>1</sup>H NMR spektrumları alınmıştır.

IR spektrumu (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), 3124-2616 (N-H, =C-H gerilimleri), 1670-1542 (C=N, C=C gerilimleri)

<sup>1</sup>H NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm, 12.22 (yayvan s, 1H, N-H), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.05 (s, 2H, ArH)

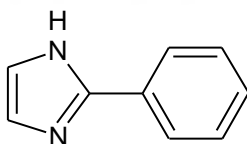


Şekil 4.1. İmidazol' ün FT-IR spektrumu



Şekil 4.2. İmidazol' ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu

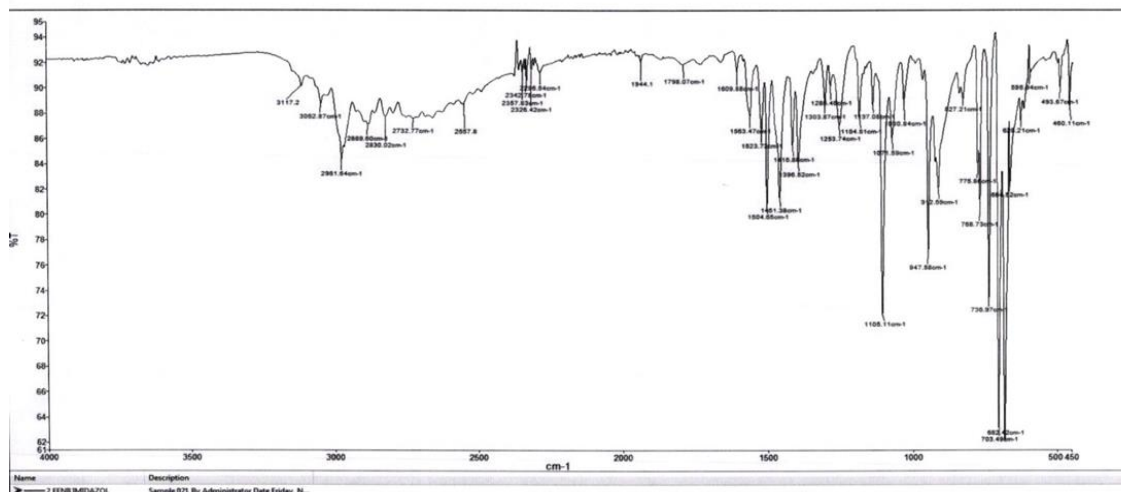
#### 4.1.2. 2-Fenilimidazol (L2)



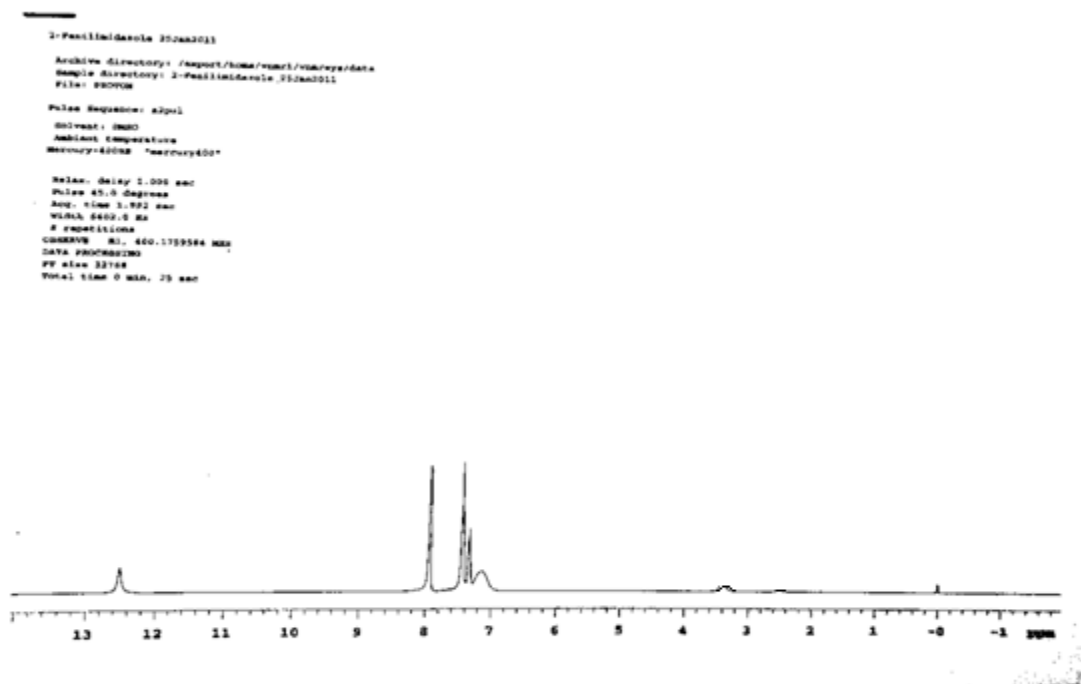
Bu çalışmada sentez edilen **Kompleks 3**'ün yapısında taşıyıcı-ligand olarak bulunan 2-fenilimidazol Aldrich firmasından temin edilmiştir. **Kompleks 3**'ün yapısının belirlenmesi için aynı şartlarda IR ve <sup>1</sup>H NMR spektrumları alınmıştır.

IR spektrumu (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), 3117-2557 (N-H, =C-H gerilimleri), 1563-1504 (C=N, C=C gerilimleri)

<sup>1</sup>H NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm, 12.52 (s, 1H, imidazol N-H), 7.95-7.93 (d, 2H, ArH), 7.45-7.42 (t, 2H, ArH), 7.34-7.14 (m, 1H ArH ve 2H imidazol H).

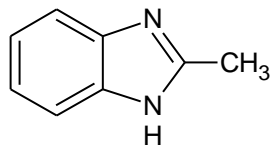


Şekil 4.3. 2-Fenilimidazol'ün FT-IR spektrumu



Şekil 4.4. 2-Fenilimidazol'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu

#### 4.1.3. 2-Metilbenzimidazol (L3)



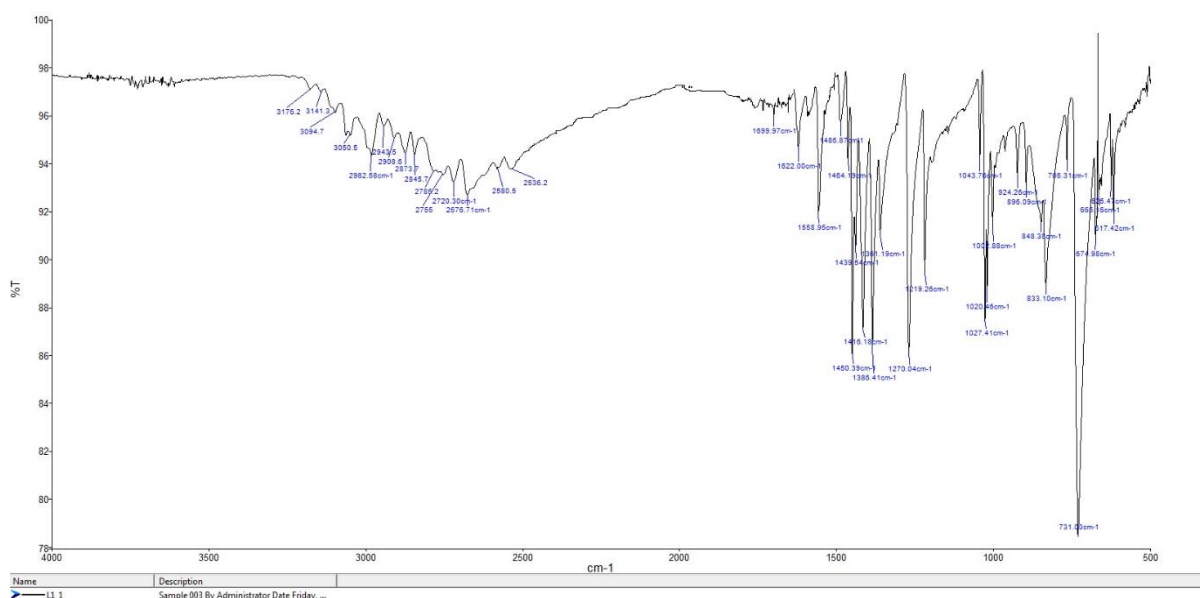
10.81 g (0.10 mol) 1,2-fenilendiamin ile 9.00 g (0.15 mol) asetik asitin 100 mL 5 N hidroklorik asit çözeltisi içinde, geri çeviren soğutucu altında 10 saat süreyle ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile sentezlendi. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirilerek 5.90 g saf bileşik elde edildi.

Verim: % 44.66

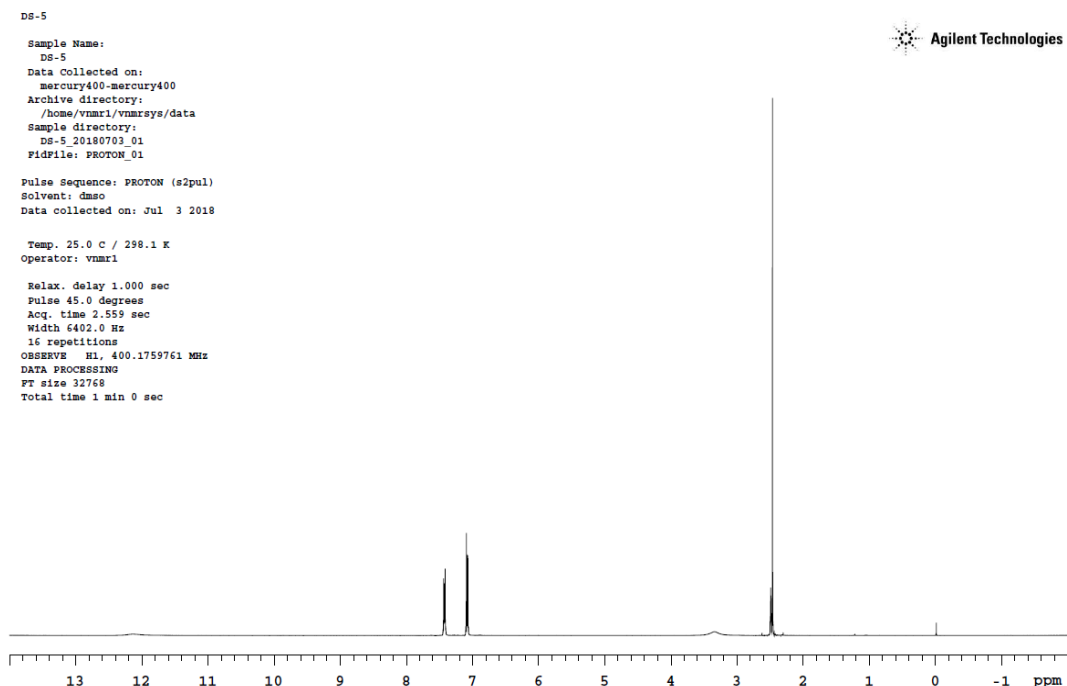
Erime noktası: 174°C ( Lit: 173°C [136,137])

IR spektrumu (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ), 3176-2536 (N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1622-1270 (C=N ve C=C gerilimleri ve C-H eğilim), 731 (süstitübenzen =C-H plan dışı eğilim).

$^1\text{H}$  NMR spektrumu (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 12.12 (s, 1H, N-H), 7.44-7.40 (m, 2H, ArH), 7.10-7.06 (m, 2H, ArH), 2.46 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ).

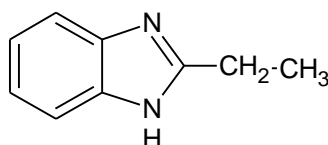


Şekil 4.5. 2-Metilbenzimidazol'ün FT-IR spektrumu



Şekil 4.6. 2-Metilbenzimidazol' ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu

#### 4.1.4. 2-Etilbenzimidazol (L4)



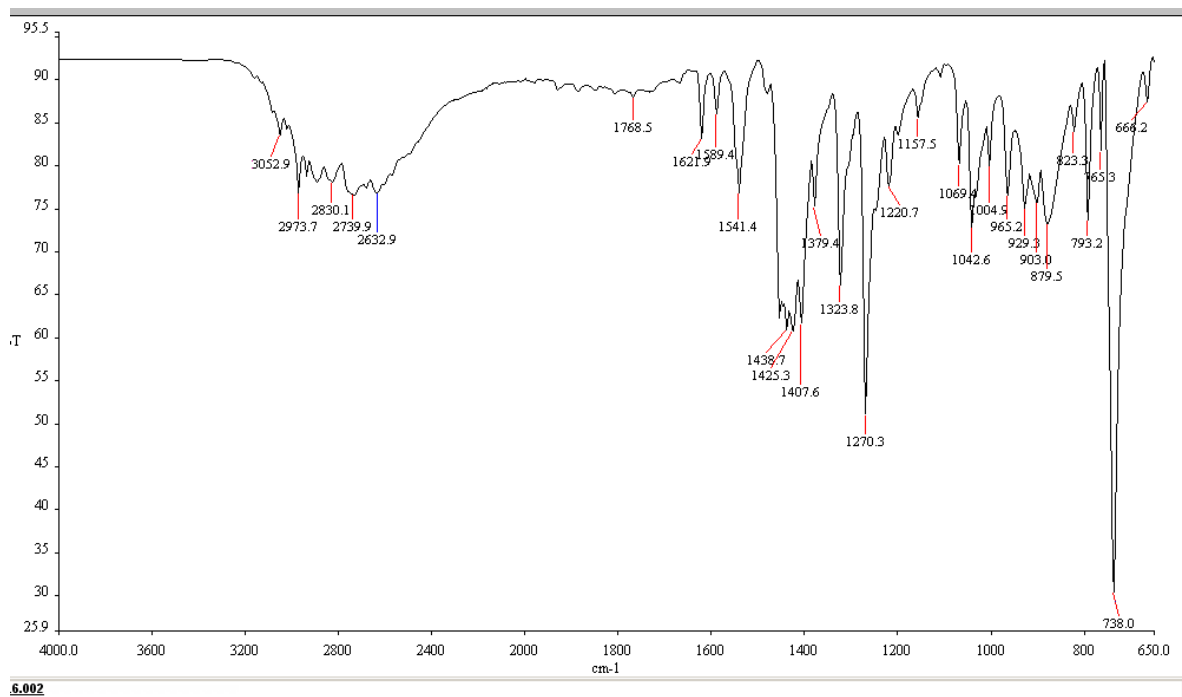
10.81 g (0.10 mol) 1,2-fenilendiamin ile 11.11 g (0.15 mol) propiyonik asitin 100 mL 5 N hidroklorik asit çözeltisi içinde, geri çeviren soğutucu altında 10 saat süreyle ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile sentezlendi. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirilerek 6.82 g saf bileşik elde edildi.

Verim: % 46.71

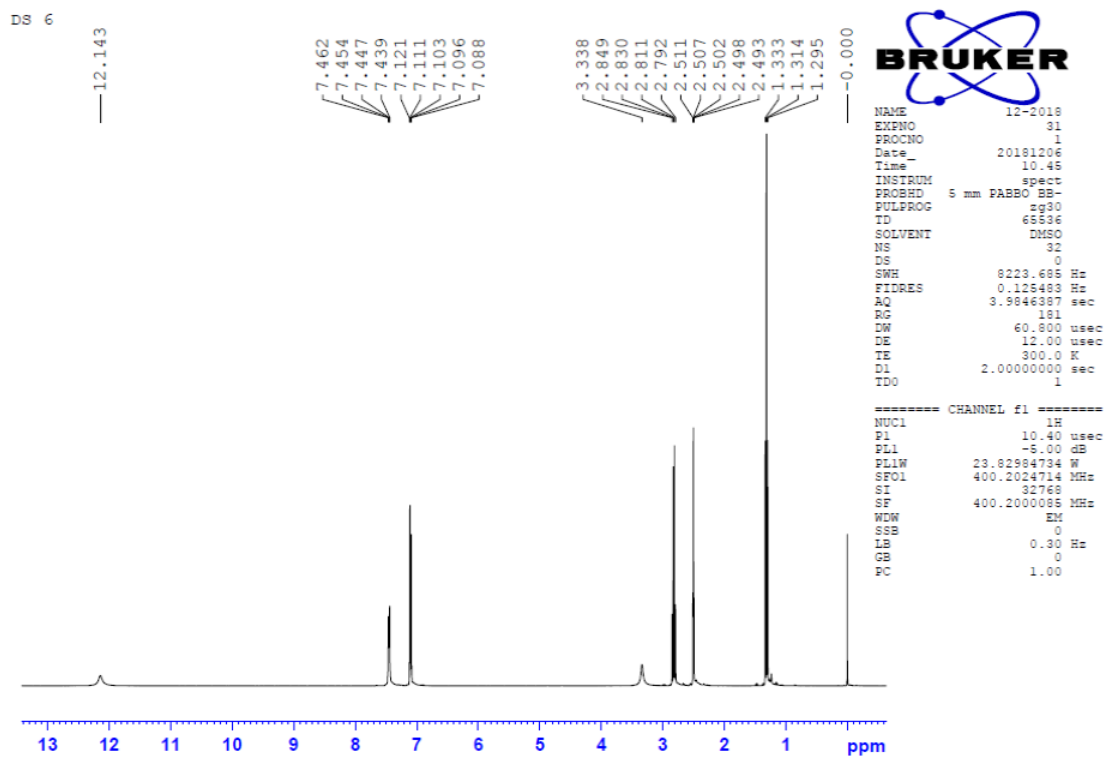
Erime noktası: 174 °C ( Lit: 172-173 °C [138])

IR spektrumu (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), 3052-2632 (N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1621-1270 (C=N ve C=C gerilimleri ve C-H eğilim), 738 (süstitübenzen =C-H plan dışı eğilim).

<sup>1</sup>H NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm, 12.14 (s, 1H, N-H), 7.46-7.43 (m, 2H, ArH), 7.12-7.08 (m, 2H, ArH), 2.84-2.79 (q, 2H,-CH<sub>2</sub>-), 1.33-1.29 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>).

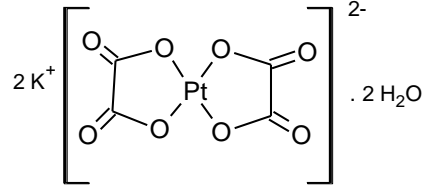


Şekil 4.7. 2-Etilbenzimidazol' ün FT-IR spektrumu



Şekil 4.8. 2-Etilbenzimidazol'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu

#### 4.1.5. Potasyum di(oksalo)platınat(II) dihidrat, $K_2[Pt(oksalat)_2] \cdot 2H_2O$ (Kompleks 1) [89]

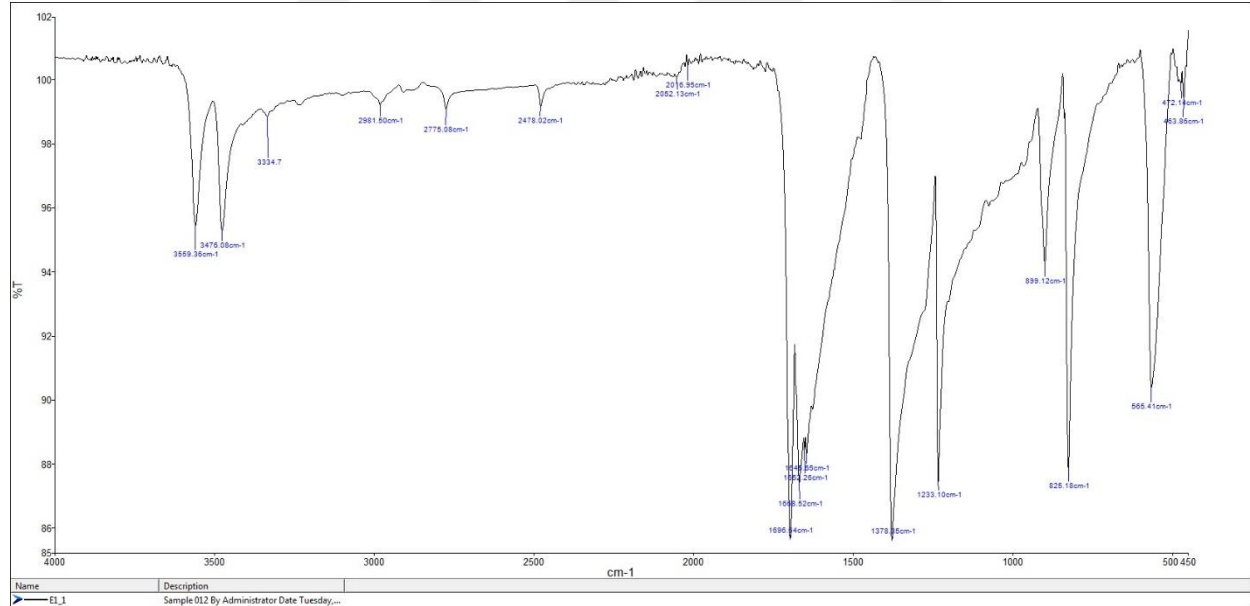


1 g (2.41 mmol) potasyumtetrakloroplatinat, 2.21 g (12 mmol) potasyum oksalat monohidrat kullanılarak genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon ile sentezlendi. Elde edilen ürün sıcak sudan kristallendirilerek 0.87 g saf kompleks elde edildi.

Verim: % 74.35

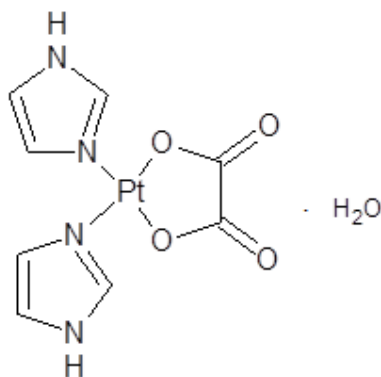
Renk: Sarı

IR spektrumu (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ), 3559 ve 3476 (O-H gerilim, ( $H_2O$ )), 1696 ve 1668 (C=O gerilimleri), 565 (Pt-O gerilimleri)



Şekil 4.9. Potasyum di(oksalo)platınat(II)  $\cdot 2H_2O$ 'un IR spektrumu

#### 4.1.6. Oksalato-di(imidazol) platin(II). $0.5 H_2O$ (Kompleks 2)



55 mg (0.81 mmol) imidazol ve 218 mg (0.45 mmol) **Kompleks 1**'in etanol-su karışımı 2 gün oda ısısında ve 2 gün 50-60°C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile sentezlendi. Reaksiyon sonucunda 103 mg saf ürün elde edildi.

Verim: % 53.64

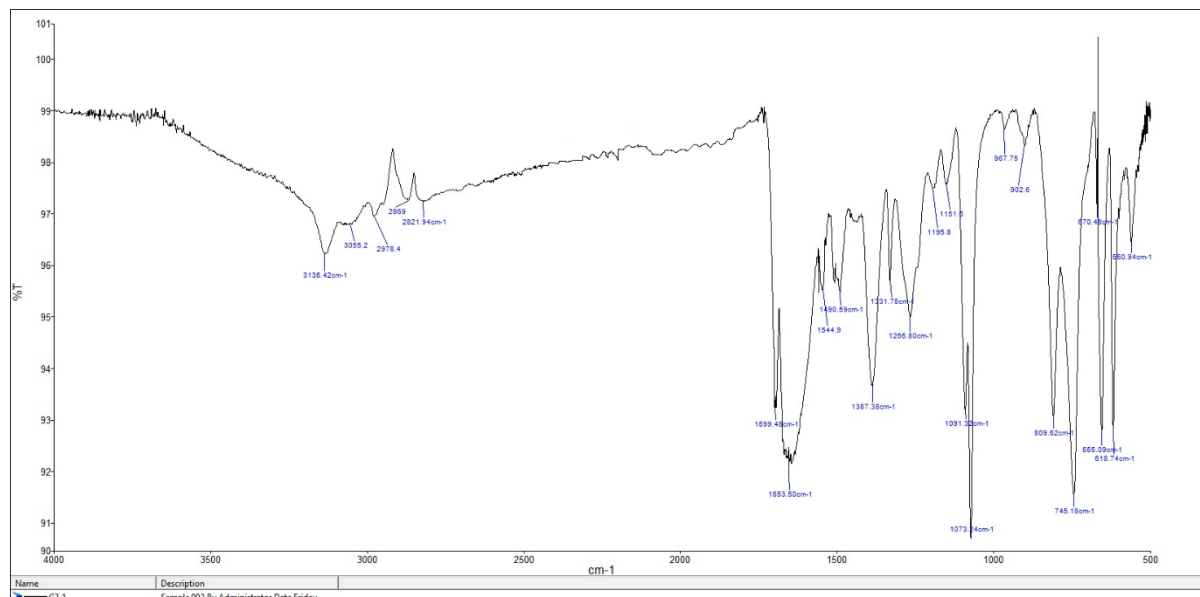
Erime Noktası: > 400

Elementel analiz: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Pt.1H<sub>2</sub>O

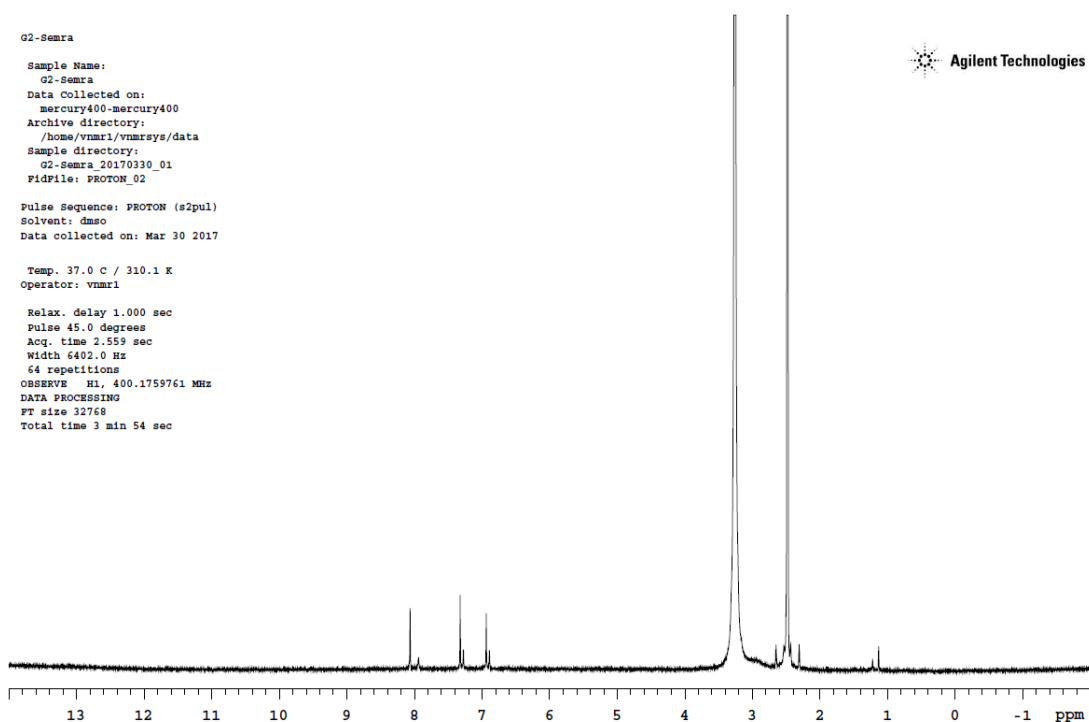
	%C	%H	%N
Hesaplanan	21.97	2.31	12.81
Bulunan	21.08	2.44	13.75

IR spektrumu (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), 3135-2821 (N-H, =C-H ve O-H gerilimleri), 1699 (C=O asimetrik gerilim) 1653-1490 (C=N, C=C gerilimleri), 560 (Pt-O gerilim).

<sup>1</sup>H NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  ppm, 8.06 (s, 2H, 2x imidazol H), 7.32 (s, 2H, 2x imidazol H), 6.93 (s, 2H, 2x imidazol H).

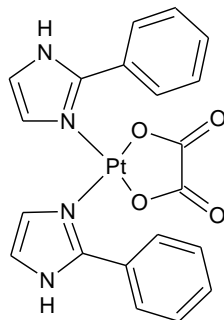


Şekil 4.10. Oksalato-di(imidazol)platin(II)'in FT-IR spektrumu



Şekil 4.11. Oksalato-di(imidazol)platin(II)'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

#### 4.1.7. Oksalato-di(2-fenilimidazol) platin(II) (Kompleks 3)



129.50 mg (0.90 mmol) 2-fenilimidazol ve 242.56 mg (0.5 mmol) **Kompleks 1**'in isopropanol-su karışımı 2 gün oda ısısında ve 2 gün 50-60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon ile sentezlendi. Reaksiyon sonucunda 232 mg saf ürün elde edildi.

Verim: % 81.40

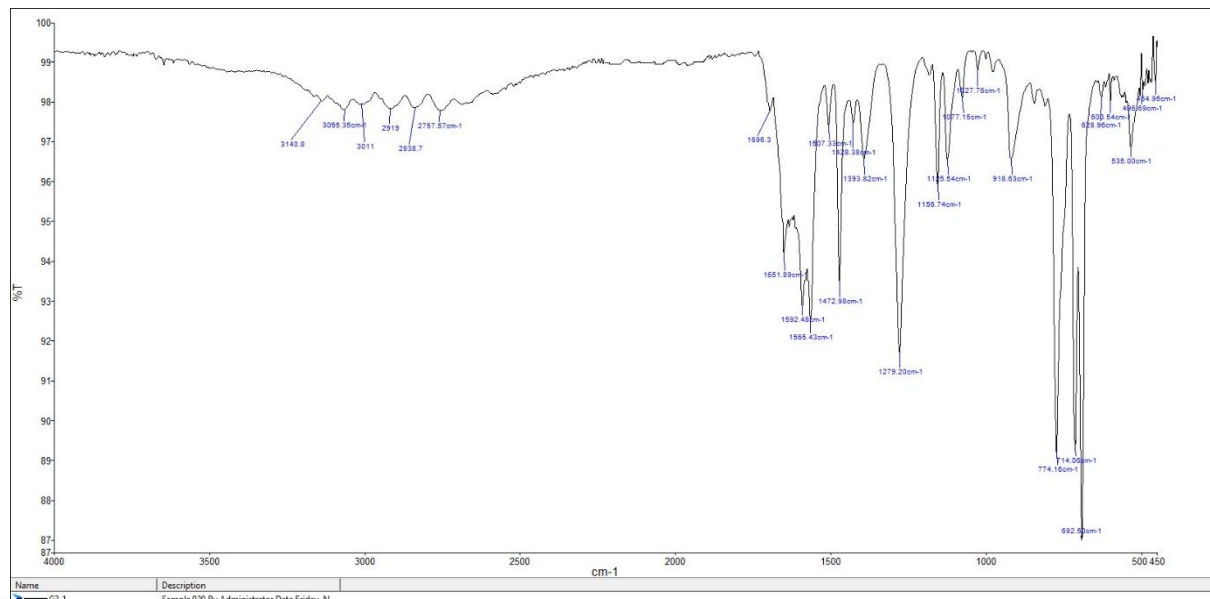
Erime Noktası: > 400

Elementel analiz: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Pt

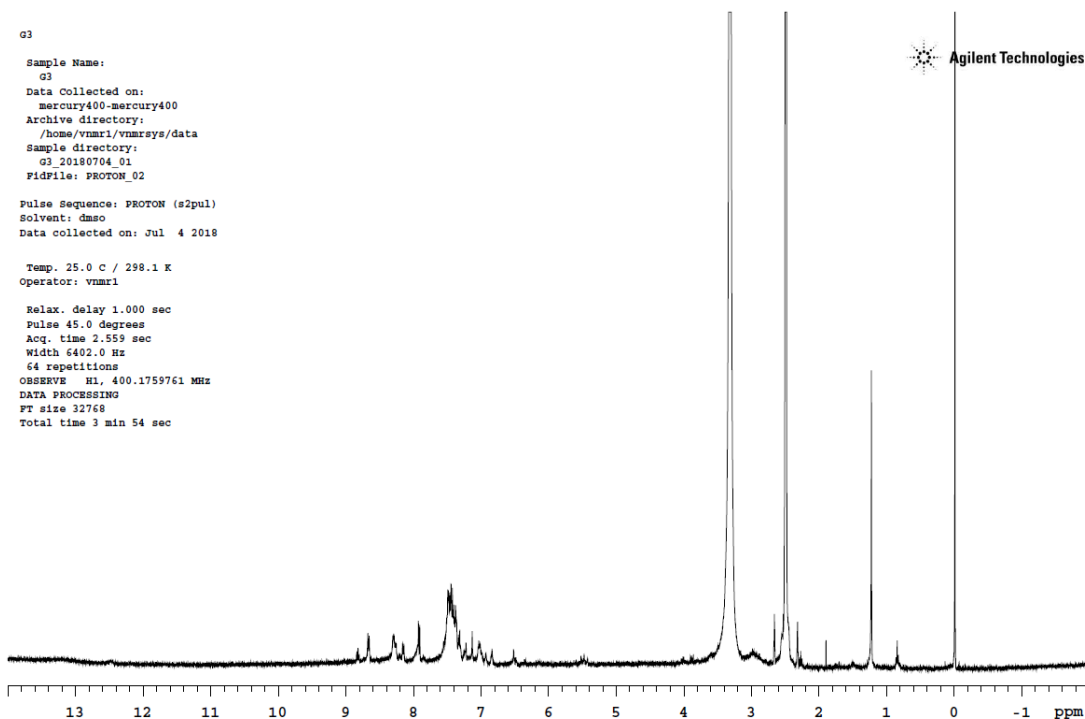
	%C	%H	%N
Hesaplanan	42.04	2.82	9.80
Bulunan	42.16	3.19	10.25

IR spektrumu (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), 3140-2757 (N-H, =C-H gerilimleri), 1696 (C=O asimetrik gerilim), 1651-1472 (C=N, C=C gerilimleri), 535 (Pt-O gerilim).

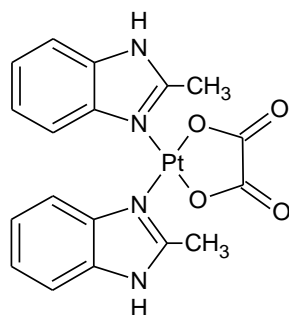
<sup>1</sup>H NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm, 8.67-8.56 (m, 2H, ArH), 8.29-8.16 (m, 2H, ArH), 7.55-7.46 (m, 4H, 2x ArH), 7.40-7.33 (m, 2H, 2x ArH ve 4H 2x imidazol H).



Şekil 4.12. Oksalato-di(2-fenilimidazol)platin(II)'nin FT-IR spektrumu



Şekil 4.13. Oksalato-di(2-fenilimidazol)platin(II)'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**4.1.8. Oksalato-di(2-metilbenzimidazol)platin(II) (Kompleks 4)**

96.47 mg (0.73 mmol) 2-metilbenzimidazol ve 198.89 mg (0.41 mmol) **Kompleks 1**'in isopronanol-su karışımı 2 gün oda ısısında ve 3 gün 50-60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Reaksiyon sonucunda 59.5 mg saf ürün sentezlendi.

Verim: % 26.56

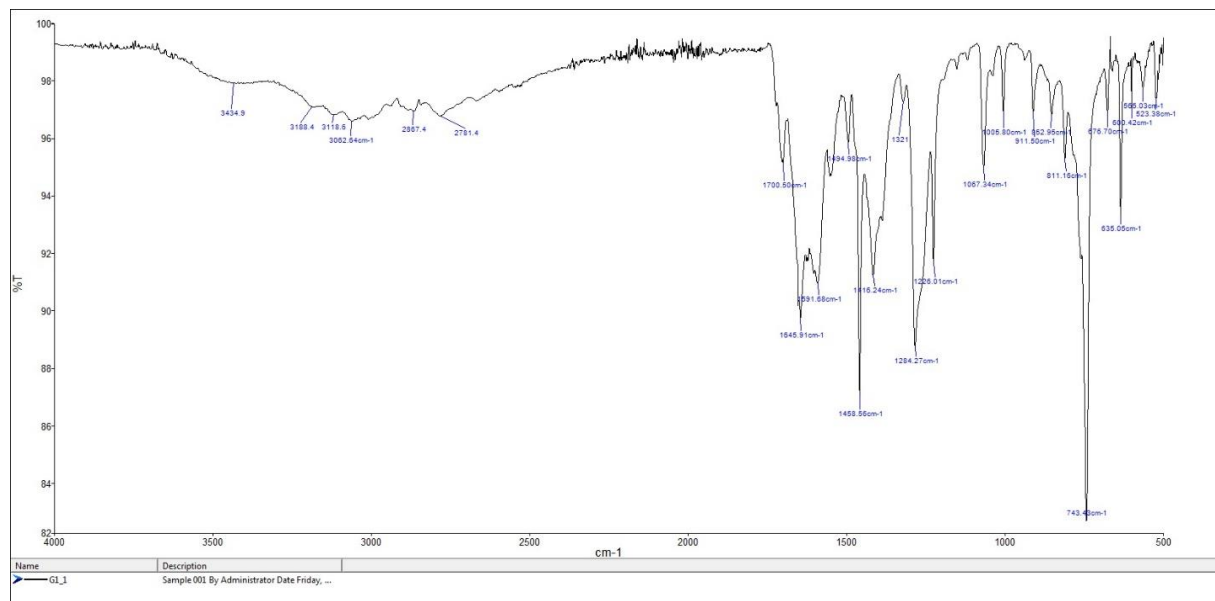
Erime Noktası: > 400

Elementel analiz: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Pt

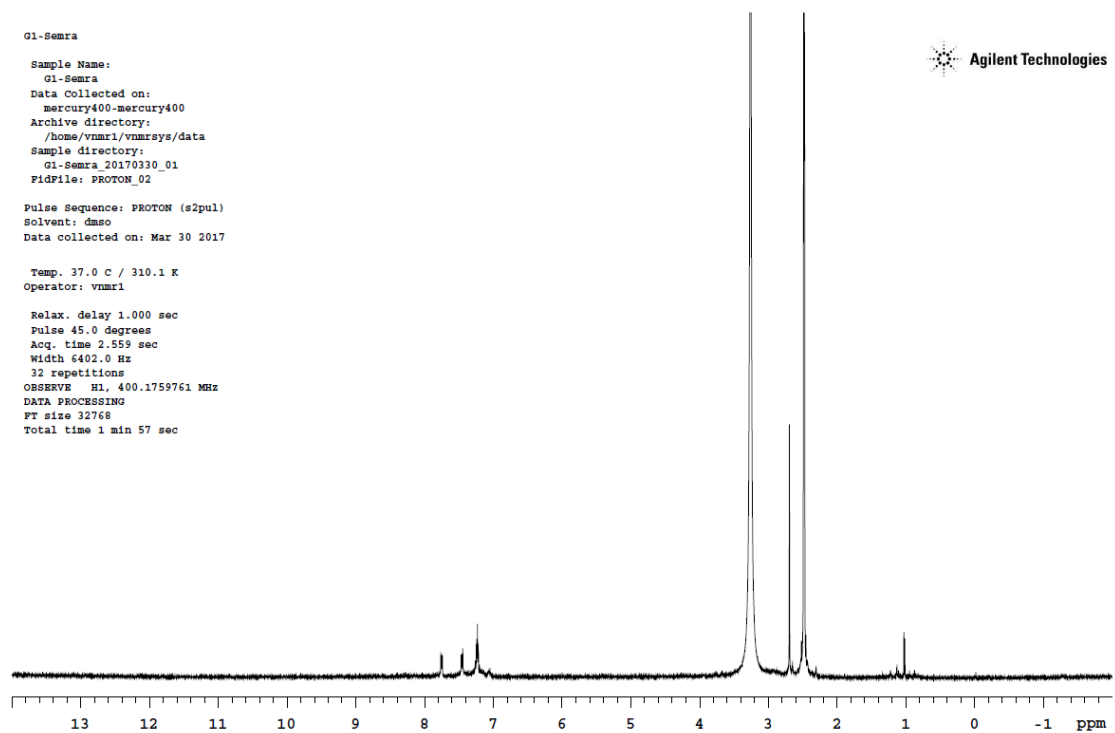
	%C	%H	%N
Hesaplanan	39.49	2.95	10.23
Bulunan	39.69	2.52	10.47

IR spektrumu (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), 3188-2781 (N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1700 (C=O asimetrik gerilim), 1645-1284 (C=N ve C=C gerilimleri ve C-H eğilim), 743 (süstitüebenzen =C-H plan dışı eğilim), 565 (Pt-O gerilim).

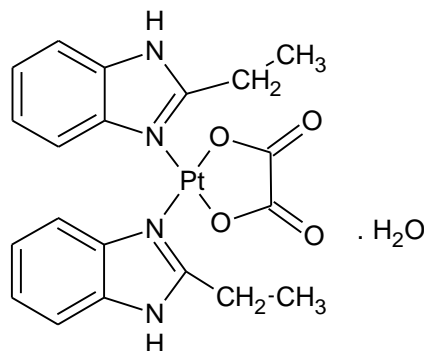
<sup>1</sup>H NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm, 7.76-7.74 (m, 2H, 2x ArH), 7.46-7.44 (m, 2H, 2x ArH), 7.24-7.21 (m, 4H, 2x ArH), 2.69 (s, 6H, 2x -CH<sub>3</sub>).



Şekil 4.14. Oksalato-di(2-metilbenzimidazol)platin(II)' in FT-IR Spektrumu



Şekil 4.15. Oksalato-di(2-metilbenzimidazol)platin(II)' in <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

**4.1.9. Oksalato-di(2-etilbenzimidazol)platin(II).H<sub>2</sub>O (Kompleks 5)**

118.41 mg (0.81 mmol) 2-etilbenzimidazol ve 218.30 mg (0.45 mmol) **Kompleks 1**'in etanol-su karışımı 2 gün oda ısısında ve 3 gün 50-60 °C' lik su banyosunda ısıtılıp karıştırılarak, genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyon ile sentezlendi. Reaksiyon sonucunda 67 mg saf ürün elde edildi.

Verim: % 25.13

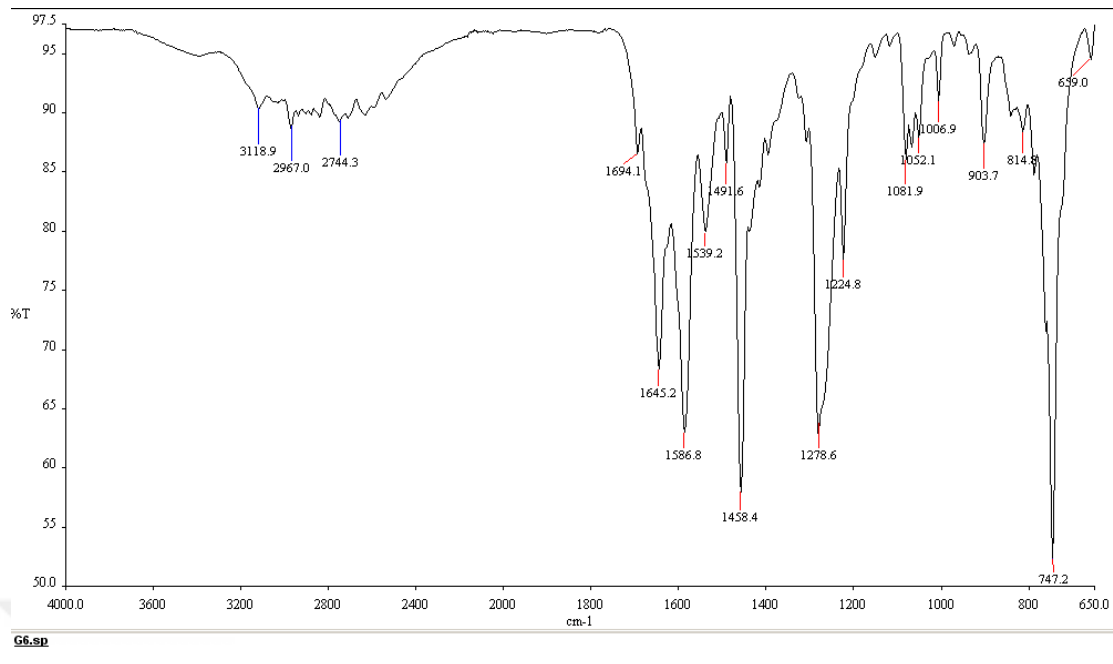
Erime Noktası: > 400

Elementel analiz: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Pt.H<sub>2</sub>O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	40.47	3.74	9.44
Bulunan	40.59	3.43	9.56

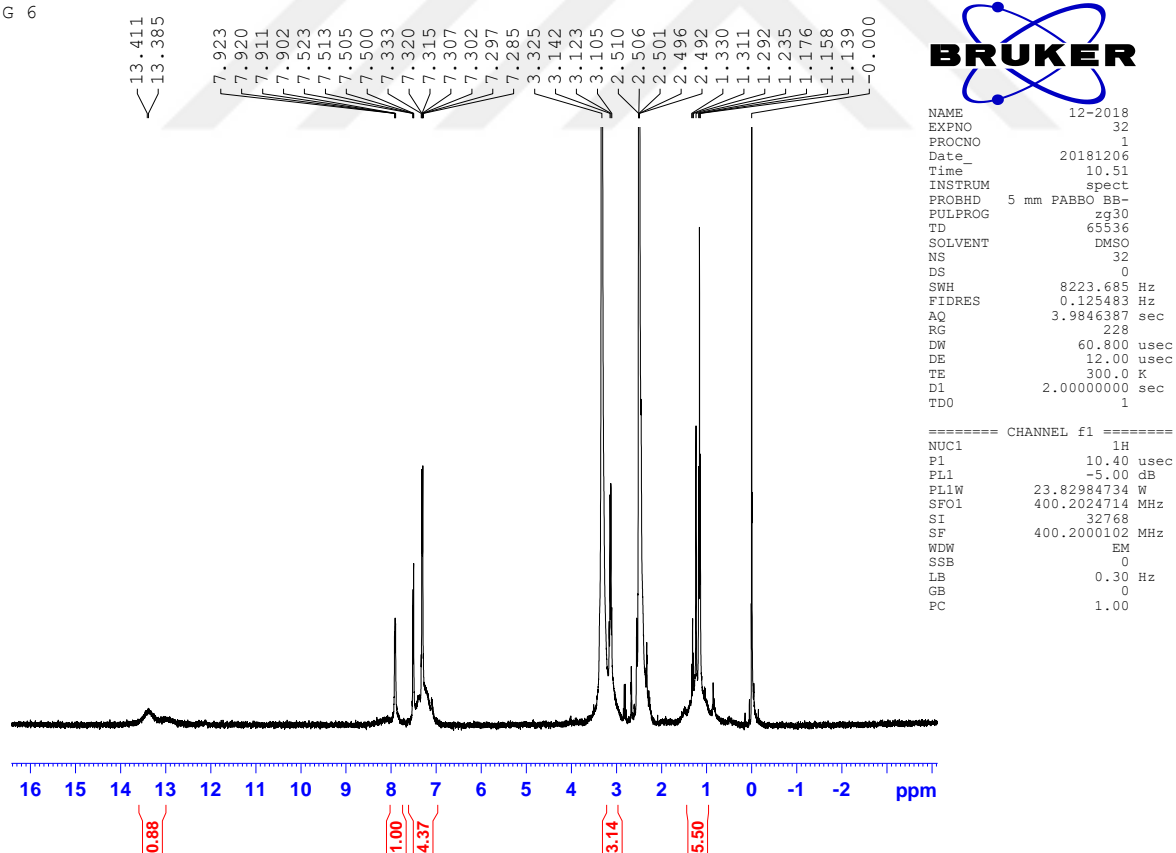
IR spektrumu (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), 3118-2744 (N-H, =C-H, -C-H gerilimleri), 1694 (C=O asimetrik gerilim), 1645-1278 (C=N ve C=C gerilimleri ve C-H eğilim), 747 (süstitüebenzen =C-H plan dışı eğilim).

<sup>1</sup>H NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm, 13.41 (s, 2H, 2x N-H), 7.92-7.90 (m, 2H, 2x ArH), 7.52-7.50 (m, 2H, 2x ArH), 7.33-7.29 (m, 4H, 2x ArH), 3.14-3.10 (q, 4H, 2x -CH<sub>2</sub>-), 1.33-1.31 (t, 6H, 2x -CH<sub>3</sub>).



Şekil 4.16. Oksalato-di(2-etilbenzimidazol)platin(II)'nin FT-IR Spektrumu

G 6



Şekil 4.17. Oksalato-di(2-etilbenzimidazol)platin(II)'nin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

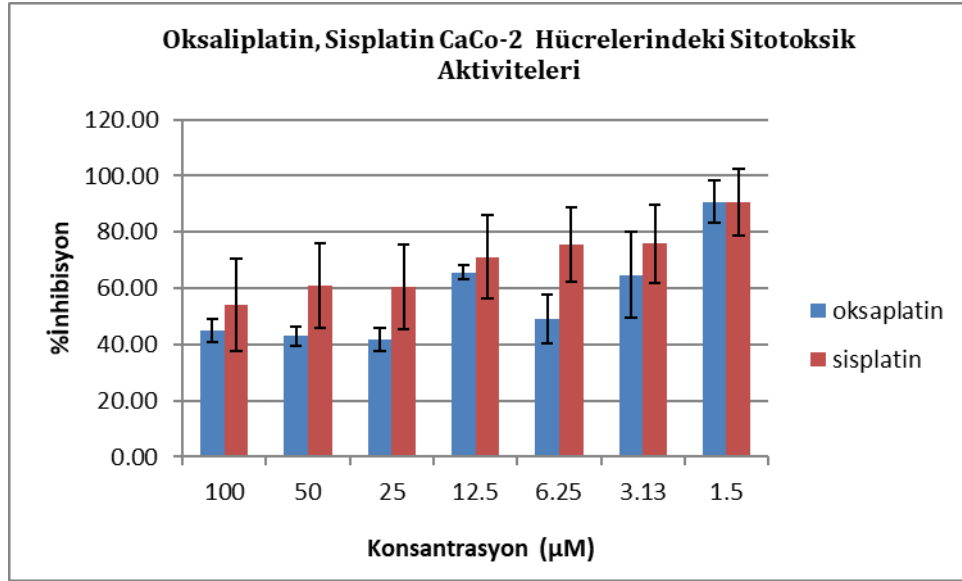
## 4.2. Biyolojik Bulgular

### 4.2.1 Sitotoksikite Testi

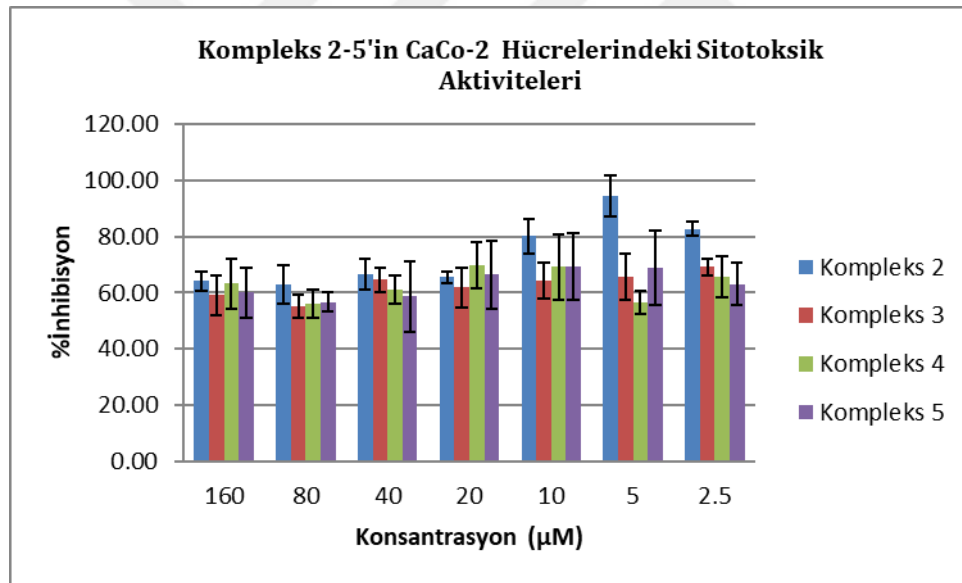
Bu tez çalışmasında sentez edilen (**Kompleks 2-5**) taşıyıcı ligand olarak; imidazol (L1), 2-fenilimidazol (L2), 2-metilbenzimidazol (L3), 2-etilbenzimidazol (L4) ve ayrılan ligand olarak oksalata sahip dört adet orijinal platin(II) kompleksinin sitotoksik aktiviteleri L929 (fare fibroblast) ve H1299 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) ve CaCo-2 (insan adenokarsinom) hücre hatları MTT yöntemi ile test edilmiştir. Standart bileşik olarak sisplatin ve oksaliplatin kontrol olarak besiyeri kullanılmıştır. **Kompleks 2-5**'in 160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2.5  $\mu\text{M}$ ; sisplatin ve oksaliplatin 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13 ve 1.5  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlardaki sitotoksik etki değerleri Tablo 4.1. ve Şekil 4.18-4.23'te,  $\text{IC}_{50}$  değerleri Tablo 4.2.'de verilmektedir.

**Tablo 4.1.** Kompleks 2-5 ve sisplatinin L929 (fare fibroblast) ve H1299 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) ve CaCo-2 (insan adenokarsinom) hücre hatları karşı sitotoksik aktiviteleri

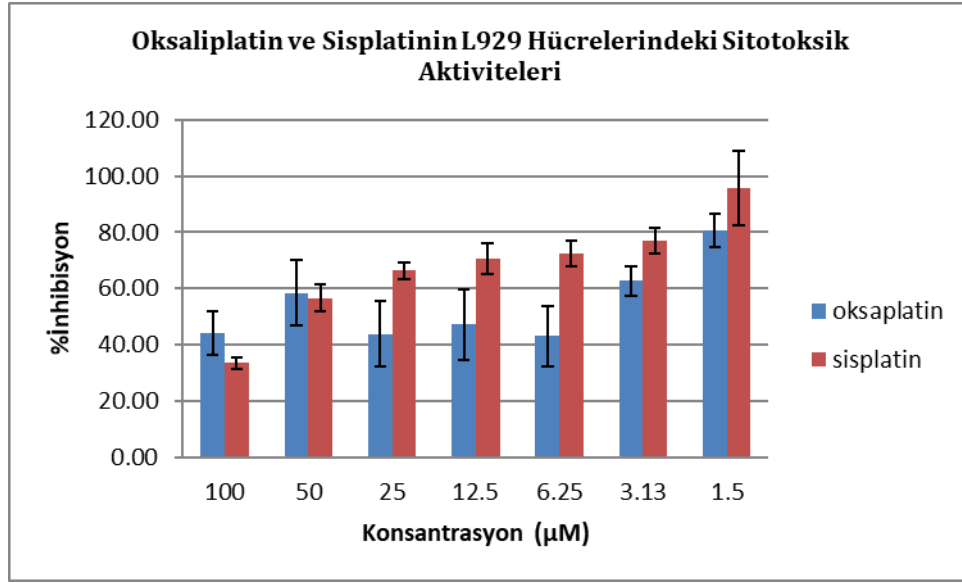
Inh.% ( $\mu\text{M} \pm \text{SS}$ )					Inh.% ( $\mu\text{M} \pm \text{SS}$ )				
Komp.	C( $\mu\text{M}$ )	L-929	H1299	CaCo-2	Komp.	C ( $\mu\text{M}$ )	L-929	H1299	CaCo-2
No					No				
<b>2</b>	160	55.70 $\pm$ 4.87	56.85 $\pm$ 10.17	64.08 $\pm$ 3.3	<b>5</b>	160	49.19 $\pm$ 4.80	35.73 $\pm$ 3.54	59.94 $\pm$ 9.01
	80	78.84 $\pm$ 2.60	56.36 $\pm$ 11.18	62.92 $\pm$ 6.84		80	63.85 $\pm$ 6.87	54.79 $\pm$ 14.79	56.66 $\pm$ 3.48
	40	72.26 $\pm$ 3.22	71.66 $\pm$ 12.53	66.45 $\pm$ 5.39		40	67.21 $\pm$ 10.53	57.09 $\pm$ 0.37	58.60 $\pm$ 12.41
	20	88.86 $\pm$ 9.11	82.95 $\pm$ 11.14	65.48 $\pm$ 2.04		20	72.84 $\pm$ 7.44	84.37 $\pm$ 0.85	66.39 $\pm$ 12.23
	10	80.68 $\pm$ 2.24	82.22 $\pm$ 10.28	80.02 $\pm$ 6.08		10	69.81 $\pm$ 4.03	68.82 $\pm$ 9.62	69.25 $\pm$ 11.99
	5	82.93 $\pm$ 0.29	77.33 $\pm$ 6.74	94.45 $\pm$ 7.22		5	73.33 $\pm$ 8.34	76.69 $\pm$ 7.52	68.77 $\pm$ 13.08
	2.5	100.22 $\pm$ 12.92	86.71 $\pm$ 7.07	82.70 $\pm$ 2.58		2.5	78.31 $\pm$ 10.35	76.06 $\pm$ 8.65	63.11 $\pm$ 7.42
<b>3</b>	160	41.28 $\pm$ 2.08	48.39 $\pm$ 14.60	59.03 $\pm$ 7.11	<b>Oksaliplatin</b>	100	44.22 $\pm$ 7.76	41.79 $\pm$ 7.20	45.03 $\pm$ 4.08
	80	75.67 $\pm$ 8.96	54.75 $\pm$ 11.26	55.01 $\pm$ 4.17		50	58.45 $\pm$ 11.54	37.34 $\pm$ 11.37	42.90 $\pm$ 3.29
	40	72.07 $\pm$ 1.89	62.62 $\pm$ 9.50	64.51 $\pm$ 4.12		25	43.84 $\pm$ 11.59	45.36 $\pm$ 14.58	41.56 $\pm$ 4.07
	20	82.44 $\pm$ 13.99	84.37 $\pm$ 12.64	61.77 $\pm$ 7.12		12.5	47.17 $\pm$ 12.66	51.76 $\pm$ 16.70	65.66 $\pm$ 2.35
	10	80.60 $\pm$ 6.03	72.93 $\pm$ 5.32	64.26 $\pm$ 6.58		6.25	43.04 $\pm$ 10.85	53.04 $\pm$ 14.48	49.11 $\pm$ 8.71
	5	88.17 $\pm$ 2.21	81.78 $\pm$ 2.67	65.60 $\pm$ 8.31		3.13	62.66 $\pm$ 5.16	56.26 $\pm$ 15.70	64.75 $\pm$ 15.29
	2.5	91.54 $\pm$ 7.87	84.42 $\pm$ 6.28	69.13 $\pm$ 3.12		1.5	80.56 $\pm$ 6.05	62.91 $\pm$ 9.49	90.80 $\pm$ 7.56
<b>4</b>	160	47.47 $\pm$ 3.44	44.87 $\pm$ 9.19	63.29 $\pm$ 8.84	<b>Sisplatin</b>	100	33.55 $\pm$ 2.06	34.12 $\pm$ 2.95	54.22 $\pm$ 16.38
	80	64.04 $\pm$ 2.10	41.99 $\pm$ 4.48	56.23 $\pm$ 4.97		50	56.65 $\pm$ 4.64	39.59 $\pm$ 4.13	60.86 $\pm$ 14.93
	40	66.41 $\pm$ 4.22	72.44 $\pm$ 6.49	61.10 $\pm$ 5.12		25	66.33 $\pm$ 3.10	49.61 $\pm$ 6.68	60.31 $\pm$ 15.06
	20	75.86 $\pm$ 3.58	68.97 $\pm$ 7.05	69.68 $\pm$ 8.19		12.5	70.54 $\pm$ 5.43	68.14 $\pm$ 8.34	71.08 $\pm$ 14.91
	10	76.01 $\pm$ 7.93	70.34 $\pm$ 3.68	69.13 $\pm$ 11.51		6.25	72.45 $\pm$ 4.60	76.74 $\pm$ 10.91	75.34 $\pm$ 13.19
	5	80.03 $\pm$ 2.27	67.65 $\pm$ 4.16	56.66 $\pm$ 4.14		3.13	76.89 $\pm$ 4.48	77.96 $\pm$ 10.06	75.89 $\pm$ 13.91
	2.5	78.19 $\pm$ 2.17	77.48 $\pm$ 2.94	65.60 $\pm$ 7.22		1.5	95.63 $\pm$ 13.22	81.73 $\pm$ 9.80	90.43 $\pm$ 11.88



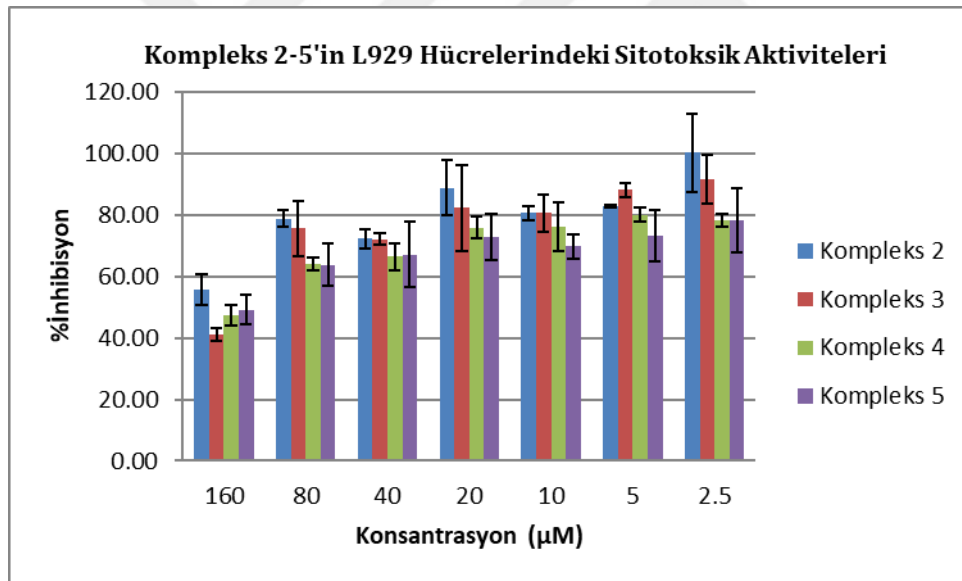
**Şekil 4.18.** Oksaliplatin ve sisplatinin 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13 ve 1.5 µM konsantrasyonunda CaCo-2 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri



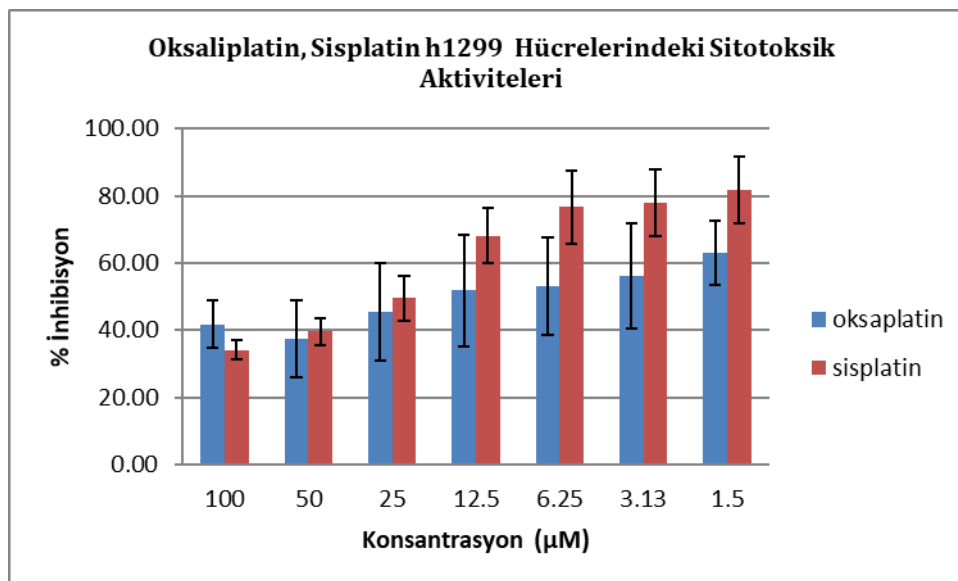
**Şekil 4.19.** Kompleks 2-5'in 160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2.5 µM konsantrasyonunda CaCo-2 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri



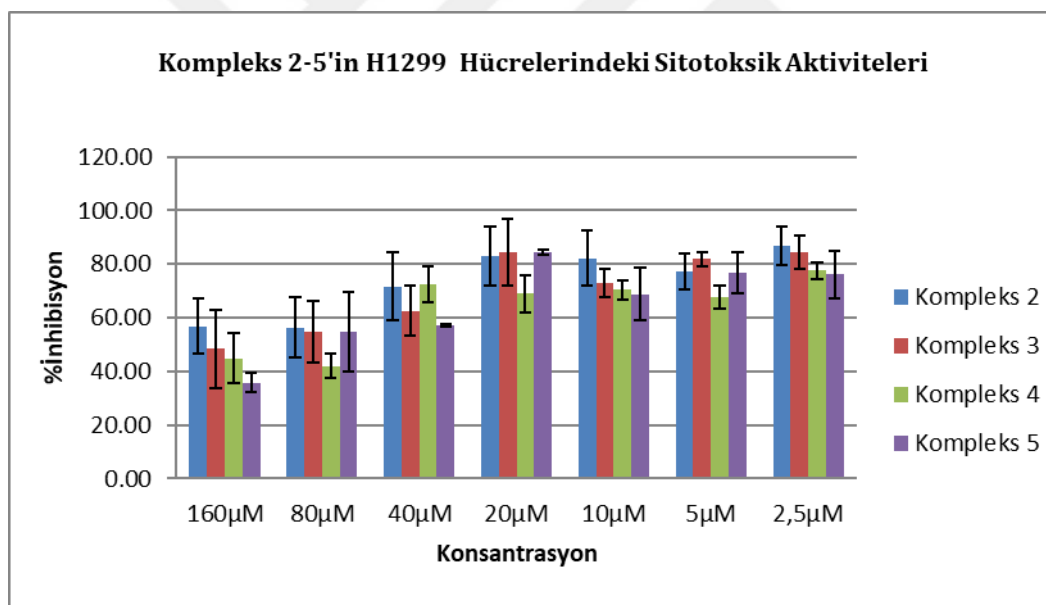
**Şekil 4.20.** Oksaliplatin ve Sisplatinin 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13 ve 1.5 µM konsantrasyonunda L929 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri



**Şekil 4.21.** Kompleks 2-5'in 160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2.5 µM konsantrasyonunda L-929 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri



Şekil 4.22. Oksaliplatin ve Sisplatinin 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13 ve 1,5 µM konsantrasyonunda H1299 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri



Şekil 4.23. Kompleks 2-5'in 160, 80, 40, 20, 10, 5 ve 2,5 µM konsantrasyonunda H1299 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri

**Tablo 4.2.** Kompleks 2-5, sisplatin ve oksaliplatinin L929 (fare fibroblast) ve H1299 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) ve CaCo-2 (insan adenokarsinom) hücre hatlarında IC<sub>50</sub> değeri (μM)

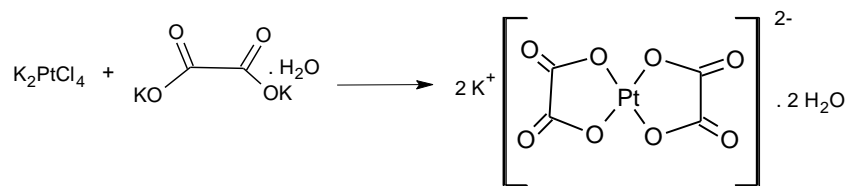
Kompleks No	IC <sub>50</sub> (μM)		
	H1299	CaCo-2	L-929
<b>2</b> [Pt(L1) <sub>2</sub> oksalat]	168.84 ± 9.87	281.25 ± 4.37	192.90 ± 5.03
<b>3</b> [Pt(L2) <sub>2</sub> oksalat]	132.31 ± 8.89	273.75 ± 5.79	139.49 ± 6.14
<b>4</b> [Pt(L3) <sub>2</sub> oksalat]	110.48 ± 5.42	286.95 ± 7.14	157.78 ± 3.67
<b>5</b> [Pt(L4) <sub>2</sub> oksalat]	101.24 ± 6.47	270.36 ± 9.94	145.43 ± 7.48
Sisplatin	50.97 ± 7.55	64.51 ± 14.32	63.66 ± 9.37
Oksaliplatin	27.21 ± 12.78	53.58 ± 6.47	57.04 ± 5.36

## 5. TARTIŞMA

Sisplatin ve karboplatin, testis ve yumurtalık kanserlerinde oksaliplatin ise kolorektal kanser tedavisinde başarı ile tüm dünyada kullanılan platin(II) kompleksleridir. Klinik kullanımda ilk tercih edilen antikanser ilaçlar olmasına rağmen nefrotoksisite ve ototoksisite gibi kümülatif toksisitelerinin bulunması ve doğal veya tedaviye bağlı direnç gelişimi klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Bu dezavantajlar, araştırmacıları daha etkili ve daha az yan etki ve direnç gelişmiş kanser hücrelerinde etki göstermesi beklenen alternatif platin kompleksi geliştirme çabalarına yönlendirmiştir [139].

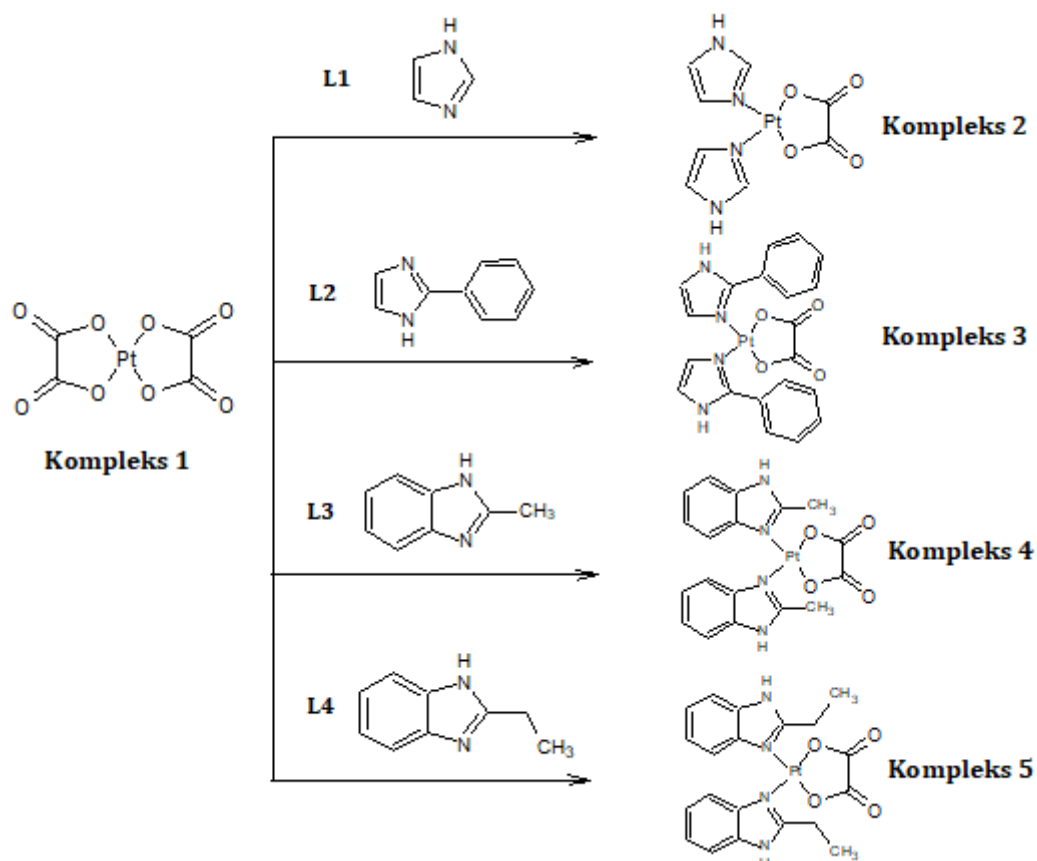
Yapılan literatür taramaları ve çalışma grubumuzun daha önceki araştırma sonuçları [28-50] göz önüne alınarak bu tez çalışmasında dikarboksilat ayrılan ligandına sahip orijinal dört adet platin(II) kompleksi bileşik tasarlanarak sentezlenmiştir. Taşıyıcı ligand olarak, organizmanın tanıdığı ve DNA yapısında bulunan bazlara biyoizoster olarak benzeyen, imidazol (L1), 2-fenilimidazol (L2), 2-metilbenzimidazol (L3) ve 2-etilbenzimidazol (L4) kullanılmıştır. Sentez edilen orijinal **Kompleks 2-5**'in kimyasal yapısı elementel analiz, FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır.

K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>'in (10 mmol) 70°C'deki 40 ml sulu çözeltisine, potasyumoksalat monohidrat ilave edilerek literatüre kayıtlı olan **Kompleks 1** sentezlenmiştir. **Kompleks 1**'in sentez şeması Şekil 5.1'de verilmiş olup yapısı IR verileri ve fiziksel özellikleri literatür verileri karşılaştırılarak aydınlatılmıştır [89]. Sarı renkli ve iğnecik kristal şeklinde olan **Kompleks 1**, 3559-3476 cm<sup>-1</sup> de yapısında bulunan H<sub>2</sub>O meleküne ait OH gerilimleri ve 565 cm<sup>-1</sup> de Pt-O gerilimi IR spektrumunda gözlenmiştir. Elde edilen spektral veriler ve fiziksel özellikler literatür verileri ile uyumludur.



**Şekil 5.1.** Potasyum di(oksalato)platinum(II) dihidrat'ın sentez şeması

**L1-L4**'ün etanol/isopropanol içindeki çözeltisine **Kompleks 1**'in sulu çözeltisinin ilavesi ile **Kompleks 2**, **Kompleks 3**, **Kompleks 4** ve **Kompleks 5** sentezlenmiştir (Şekil 5.2.).



Şekil 5.2. Kompleks 2-5'in sentez şeması

**Kompleks 2-5'in** kimyasal yapılarını aydınlatmak için elementel analiz verilerinden, FT-IR ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarından yararlanılmıştır. Yapı aydınlatma çalışmalarında L1 ve L2 ayrıca Phillips yöntemi ile sentezlenen L3 ve L4'ün FT-IR ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumları, **Kompleks 2-5'in** aynı şartlarda alınan FT-IR ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumları karşılaştırılarak incelenmiştir. **Kompleks 2-5'in** kimyasal yapısı; kompleksleşme ile taşıyıcı ligandın yapısında bulunan karakteristik gruplara ait piklerdeki kayma ve değişiklikler belirlenerek ve komplekslerin elementel analiz verileri ile desteklenmiştir.

**Kompleks 2-5'e** ait elementel analiz verileri L1-L4'ün tek dişli ligand özelliği göstererek **Kompleks 1** ile 1:2 metal:ligand oranında reaksiyona girdiğini kanıtlamıştır. Tek dişli ligand özelliği gösteren L1-L4'ün, platin atomuna piridin azotu üzerinden koordine kovalan bağ ile bağlanmıştır. İmidazol ve benzimidazol halka sisteminde N1 azotu olarak adlandırılan pirol azot atomunun ortaklanmamış elektron çiftleri aromatikliği sağlamak için halka ile delokalize olur. N3 azotu olarak adlandırılan piridin azotunun ortaklanmamış elektron çiftleri ise halkalara bazik özellik kazandırır ve platin atomu ile kelat bağını oluşturur [59, 60, 70].

**Kompleks 2-5**'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumları DMSO- $d_6$  içinde çözülerek alınmıştır. DMSO- $d_6$  ait su piki  $\delta$  3.33 ppm civarında ve kullanılan DMSO- $d_6$  nın en iyi şartlarda %99.9 oranında döteryum içermesi nedeniyle  $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}'\text{a}$  ait  $\delta$  2.50 ppm de pikler görülmektedir.

Genel olarak, kompleksleşmeye bağlı olarak **Kompleks 2-5**'in aromatik ve alifatik protonlarına ait pikler, L1-L4'e göre daha düşük alana kaymıştır. L1 ligandına ait 7.69 (s, 1H) ve 7.05 (s, 2H) protonları, **Kompleks 2**'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 8.06 (s, 2H), 7.32 (s, 2H) ve 6.93 (s, 2H) olarak tespit edilmiştir.

Ayrıca,  $^{195}\text{Pt}$  izotopunun spin-kuant sayısının  $\frac{1}{2}$  ve izotop bolluğunun %33 olması nedeniyle  $^{195}\text{Pt}$ -  $^1\text{H}$  spin-spin eşleşmesi sonucu piklerde yarılmaların olduğu görülmektedir. Kompleksleşmeye bağlı olarak ligandlara ait protonlara ait piklerin düşük alana kayması literatür verileriyle uyumludur [23, 50, 140, 141].

Bu tez çalışmasında sentez edilen oksalat ayrılan ligandına sahip **Kompleks 2-5**'in sitotoksik aktiviteleri H1299 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri), CaCo-2 (İnsan adenokarsinom) ve L929 (fare fibroblast) hücre hatlarına karşı MTT yöntemi ile test edilmiştir. **Kompleks 2-5**'in 160-2.5  $\mu\text{M}$ , sisplatin ve oksaliplatinin 100-1.5  $\mu\text{M}$  arasındaki azalan konsantrasyonlarının test edilen hücre hatlarına karşı sitotoksik etki değerleri Tablo 4.1 ve  $\text{IC}_{50}$  değerleri Tablo 4.2'de verilmektedir.

$\text{IC}_{50}$  değerlerine göre 2-etilbenzimidazol ligandına sahip **Kompleks 5** H1299 ve CaCo-2 hücre hattına karşı ve 2-fenilimidazol ligandına sahip **Kompleks 3** ise L-929 hücre hattına karşı sırasıyla 101.24, 270.36 ve 139.49  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlarda en aktif kompleksler olarak bulunmuştur.

L1 ve L2 taşıyıcı ligandına sahip **Kompleks 2** ve **Kompleks 3** ile L3 ve L4 taşıyıcı ligandına sahip **Kompleks 4** ve **Kompleks 5** kendi aralarında  $\text{IC}_{50}$  değerleri karşılaştırıldığında 2 numaralı konumda süstitüsyon olması veya süstitüsyon büyüklüğünün artması sitotoksik etkiyi artırmıştır. H1299 ve CaCo-2 hücre hatlarına karşı 2-etilbenzimidazole sahip **Kompleks 5** diğer kompleksler ile karşılaştırıldığında en etkili kompleks olarak bulunmuştur. Genel olarak 2-süstitübenzimidazol ligandına sahip kompleksler daha etkili bulunmuşlardır.

MTT test sonuçlarına göre test edilen komplekslerin  $\text{IC}_{50}$  değerleri sisplatin ve oksaliplatin ile karşılaştırıldığında daha az etkili olduğu görülmektedir.

Dikarboksilat ayrılan ligandı taşıyan Pt(II) kompleksleri sentezlenerek farklı hücre hatlarına karşı sitotoksik etkileri araştırmacılar tarafından test edilmiştir. Bu çalışmalarda taşıyıcı ligandların taşıdığı süstitüentlere göre hücre içerisine alımda farklılıklar gözlemlendiği bildirilmektedir. Hacimli süstitüentlerin getirilmesi ile sitotoksik etkinin arttığı bildirilmektedir. Bu tez çalışmasında sentezlediğimiz komplekslerin 2 numaralı konumlarında etil ve fenil süstitüenti taşıyan **Kompleks 3** ve **Kompleks 5** etkili bileşikler olarak test edilmiştir. Elde edilen veriler literatür ile uyumludur [125-127].

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Tez çalışmamızda, literatür verileri ve daha önce yaptığımız çalışmaların sonuçları değerlendirilerek imidazol (L1), 2-fenilimidazol (L2), 2-metilbenzimidazol (L3) ve 2-etilbenzimidazol (L4) oksaliplatin ve sisplatin komplekslerindeki 1,2-diaminosikloheksan ve amanyok ligandları yerine vücudun tanıdığı iki ayrı heteroaromatik halka sistemi olarak seçilmiştir. Sisplatine görülen yan etkilerin, karboplatin ve oksaliplatinde daha az görülmesi nedeni ile ayrılan ligand olarak oksalat seçilerek dört adet yeni Pt(II) kompleksi (**Kompleks 2-5**) tasarlanarak sentezlenmiştir.

[Pt(L1)<sub>2</sub>(oksalat)].0.5H<sub>2</sub>O, [Pt(L2)<sub>2</sub>(oksalat)], [Pt(L3)<sub>2</sub>(oksalat)], [Pt(L4)<sub>2</sub>(oksalat)] .H<sub>2</sub>O kapalı formüllerine sahip **Kompleks 2-5** uygun ligand ve [Pt(oksalat)<sub>2</sub>].2H<sub>2</sub>O kapalı formülüne sahip **Kompleks 1**'den hareketle sentez edilerek kimyasal yapıları aydınlatılmıştır.

Sentez edilen komplekslerin sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile H1299 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri), CaCo-2 (İnsan adenokarsinom) ve L929 (fare fibroblast) hücre hatlarına karşı test edilmiştir. Sisplatin ve oksaliplatin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Test edilen kompleksler içinde 2-etilbenzimidazol ve 2-fenilimidazol taşıyıcı ligandına sahip **Kompleks 5** ve **3** sırasıyla H1299 (101.24, 132.31 µM), CaCo-2 (270.36 ve 273.75 µM) ve L929 (145.43 ve 139.49 µM) karşı en aktif kompleks olarak bulunmuştur.

Bu tez çalışmasının devamında;

- 1- Organizmanın tanıdığı ve ligand özelliği gösteren 1-/2-sübstitüimidazol ve 1-/2-sübstitübenzimidazol türevi heteroaromatik halkaların, sisplatin yapısındaki taşıyıcı amonyak ligandı ile yer değiştirilmesi ile farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri iyileştirilmiş yeni Pt(II) kompleksleri sentezlemek
- 2- Bu tez çalışmasında kullanılan oksalat ayrılan ligandı yerine farklı malonat, 2-metilmalonat ve malat gibi dikarboksilat türevleri değiştirilerek hücre içerisinde reaktif türev oluşma hızını ve yan etki görülme olasılığını en aza indirecek türevler sentezlemek
- 3- Sentez edilen ve yapısı aydınlatılan komplekslerin *in vitro* sitotoksik etkilerinin farklı hücre hatlarına karşı MTT yöntemi ile test edilemesi
- 4- DNA'ya bağlanma yeteneklerinin Agaroz Jel Elektroforez tekniği ile araştırılması
- 5- **Kompleks 3** ve **5**'in kristallerinin elde edilmesi
- 6- Hücre kültürü testlerinde aktif bulunan komplekslerin *in vivo* çalışmalarının yapılması
- 7- 2-Fenilimidazol ve 2-etilbenzimidazol ligandların klor, hidroksil ve asetat taşıyan Pt(IV) komplekslerinin sentezlenmesi planlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

- [1]. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, *Lancet* 2016; 388, 1459–1544.
- [2]. Kayaalp, S.O. "Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar", *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. cilt 1, 8.basım.; Feryal Matbaacılık: Ankara, 1998; p 1007- 1072.
- [3]. Gilman, A., Goodman, L.S., "Chemotherapy of Neoplastic Diseases", *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th edition; Pergamon Press: U.S.A., 1991; p 1240-1306.
- [4]. Diamond E.; Molina, A.M.; Carbonaro M.; Akhtar N.H.; Giannakakou P.; Tagawa, S.T.; Nanus, D.M., Cytotoxic chemotherapy in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015, 96, 518–526.
- [5]. Peyrone, M., Über die einwirkung des ammoniaks auf platinchlorid. *Annalen der Chemie und Pharmacie und Pharmacie* 1844, L1, 1-29.
- [6]. Rosenberg, B. VAN.; Camp, L.; Krigas, T., Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 1965, (205), 698-699.
- [7]. Reed, E., Cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin, in: *B.A. Chabner, D.L. Longo (Eds.), Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. 4th edition; Principles and Practice, , Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, 2006, pp. 332–343.
- [8]. Wang D.; Lippard S. J., Cellular Processing of Platinum Anticancer Drugs *Nature Reviews Drug Discovery* 2005 Apr, 4(4), 307-20.
- [9]. Dugbartey, G.J.; Peppone, L.J.; Graaf I.A.M., An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures. *Toxicology* 2016, 371, 58-66.
- [10]. Amble, L., Cisplatin resistance and opportunities for precision medicine. *Pharmaceutical Research* 2016, 106, 27-36.
- [11]. Fanelli, M.; Formica, M., Fusi, V.; Giorgi, L.; Micheloni, M., New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. *Coordination Chemistry Reviews* 2016, 310, 41-79.
- [12]. Zhang, J.; Liu, D.; Li, Y.; Sun, J.; Wang, L.; Zang, A., Status of non-classical mononuclear platinum anticancer drug development. *Mini Reviews Medicinal Chemistry* 2009, 9, 1357-1366.
- [13]. Ho, G.Y.; Woodward, N.; Coward, J.I.G., Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016, 102, 37-46.
- [14]. Burger, H.; Loos, WJ.; Eechoute, K.; Verweij, J.; Mathijssen, RHJ.; Wiemer, EAC., Drug transporters of platinum-based anticancer agents and their clinical significance. *Drug Resistance Updates* 2011, 14, 22-34.
- [15]. Perego, P.; Robert, J., Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2016, 77, (1), 5-18.
- [16]. Saeed, A., Kinetic aspects of platinum anticancer agents. *Polyhedron* 2017, 138, 109-127.
- [17]. Ghosh S., Cisplatin: The first metal based anticancer drug Author links open overlay panel. *Bioorganic Chemistry* 2019, 88, 102925.
- [18]. Iakividis, A.; Hadjiliadis, N., Complexes compound of platinum(II) and (IV) with amino acids, peptides and their derivatives. *Coordination Chemistry Reviews* 1994, 135/136: 17-63.
- [19]. Sundberg, R.; Martin, RB., Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems. *Chemistry Reviews* 1974, 74: 471.
- [20]. Zivkovic, MD.; Rajkovic, S.; Djuran, MI., Reaction of [Pt(Gly-Gly-N,N',O)]I<sup>-</sup> 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* 2008, 36: 161-164.
- [21]. Szulmanowicz, MS.; Zawartka, W.; Gniewek, A.; Trzeciak, AM., Structure, Dynamics and catalytic activity of palladium (II) complexes with imidazole ligands. *Inorganica Chimica Acta* 2010, 363, 4346-4354.
- [22]. Narasimhan, B.; Sharma, D.; Kumar, P., Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Medicinal Chemistry Research* 2011, 20, 1119-1140.

- [23]. Boğatarkan, Ç., İmidazol Türevi Platin Komplekslerinin Sentezlenmesi ve Biyolojik Aktivitesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2014.
- [24]. Salahuddin, Shaharyar, M.; Mazumder A., Benzimidazoles: A biologically active compounds Author links open overlay panel. *Arabian Journal Chemistry* **2017**, 10, 157-173.
- [25]. Yogita, B.; Om, S., The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, 20, 6208–6236
- [26]. Nzeyimana, A.; Benzimidazol Türevi Platin Komplekslerinin Sentezlenmesi ve Biyolojik Aktivitesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2016.
- [27]. Imran A.; Mohammad N. L.; Haasan Y. A., Imidazoles as potential anticancer agents. *Med Chem Commun* **2017**, 8, 1742-1773.
- [28]. Gümüş, F.; İzgü, F.; Algül, Ö., Synthesis and structural characterization of some 5(6)-substituted-2-hydroxymethylbenzimidazole derivatives and their platinum (II) complexes and determination of their *in vitro* antitumor activities by “rec-assay test”. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences* **1996**, (21), 7-15.
- [29]. Gümüş, F.; Algül, Ö., DNA Binding studies with *cis*-dichlorobis (5(6)-non/chlorosubstituted -2-hydroxymethyl-benzimidazole) platinum (II) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **1997**, (68), 71-74.
- [30]. Gümüş, F.; Demirci, A.B.; Özden, T.; Eroğlu, H.; Diril, N., Synthesis, characterization and mutagenicity of new *cis*-[Pt(2-substitutedbenzimidazole)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] complexes. *Die Pharmazie* **2003**, (58), 303-307.
- [31]. Gümüş, F.; Pamuk, I.; Özden, T.; Yıldız, S.; Diril, N.; Öksüzoğlu, E.; Gür, S.; Özkul, A., Syntesis, characterization and *in vitro* cytotoxic, mutagenic and antimicrobial activity of platinum (II) complexes with the substituted benzimidazole ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2003**, (94), 3, 255-262.
- [32]. Gümüş, F.; Algül, Ö., Eren, G.; Eroğlu, H.; Diril, N.; Gür, S.; Özkul, A., Syntesis, cytotoxic activity on MCF-7 cell line and mutagenic activity of platinum(II) complexes with 2-substituted benzimidazole ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, (38), 473-480.
- [33]. Gökçe, M.; Utku, S.; Gür, S.; Özkul, A.; Gümüş, F., Synthesis, *in vitro* cytotoxic and antiviral activity of *cis*-[Pt(R(-) and S(+)-2- $\alpha$ -Hydroxybenzylbenzimidazole)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, (40), 135-141.
- [34]. Algül, Ö.; Özçelik, B.; Abbasoğlu, U.; Gümüş, F., Synthesis, characterization and genotoxicity of platinum (II) complexes with substituted benzimidazole ligands. *Turkish Journal of Chemistry* **2005**, (29), 607-615.
- [35]. Utku, S.; Gümüş, F.; Gür, S.; Özkul, A., Synthesis and cytotoxic activity of platinum(II) and platinum(IV) complexes with 2-hydroxymethylbenzimidazole or 5(6)-chloro-2-hydroxymethylbenzimidazole ligands against MCF-7 and HeLa cell lines. *Turkish Journal of Chemistry* **2007**, (31), 503-514.
- [36]. Utku, S.; Gümüş, F.; Karaoğlu, T.; Özkul, A.; Cytotoxic activity of platinum(II) and platinum (IV) complexes bearing 5(6)-non/chlorosubstituted-2-hydroxymethyl benzimidazole ligands against Hep-2 cell line. *Journal Faculty of Pharmacy Ankara*. **2007**, (36), 21-30.
- [37]. Utku, S.; Karaoğlu, T.; Gümüş, F., *In vitro* cytotoxic activities of platinum (II) and platinum (IV) complexes bearing benzimidazole ligands. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, (33), 16-21.
- [38]. Gümüş, F.; Eren, G.; Açık, L.; Çelebi, A.; Öztürk, F.; Yılmaz, Ş.; Sağkan, R.I.; Gür, S.; Özkul, A.; Elmalı, A.; Elerman, Y., Synthesis, cytotoxicity and DNA interaction of new cisplatin analogues containing substitutedbenzimidazole ligands. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 52, 1345-1357.
- [39]. Utku, S.; Topal, M.; Döğen, A.; Serin, M.S., Synthesis, characterization, antibacterial and antifungal evaluation of some new platinum (II) complexes of 2-phenylbenzimidazole ligands. *Turkish Journal of Chemistry* **2010**, (34), 427-436.

- [40]. Utku, S.; Gümüş, F.; Tezcan, S.; Serin, M.S.; Ozkul, A., 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* **2010**, (25), 4, 502-508.
- [41]. Eren, G.; Gümüş, F.; Yılmaz, Ş., *In vitro* cytotoxic activities of platinum (II) complexes containing 2-acetoxymethyl and 2-(2'-hydroxyethyl) benzimidazole ligands. *Fabard Journal of Pharmaceutical Sciences* **2011**, (36), 69-73.
- [42]. Özçelik, A.B.; Utku, S.; Gümüş, F.; Çelebi Keskin, A.; Açık, L.; Yılmaz, Ş.; Özgüngör A., Cytotoxicity and DNA interactions of some platinum(II) complexes with substituted benzimidazole ligands. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2012**, 27, (3), 413-418.
- [43]. Utku, S., Özçelik, A.B.; Gümüş, F.; Yılmaz, Ş.; Arsoy, T.; Açık, L.; Çelebi, K. A., Synthesis, *in vitro* cytotoxic activity and DNA interactions of new dicarboxylatoplatinum(II) complexes with 2-hydroxymethylbenzimidazole as carrier ligands. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2014**, (66), 1593-1605.
- [44]. Boğatarkan, Ç.; Utku, S.; Açık, L., Synthesis, characterization and Pbr322 plasmid DNA interaction of platinum(II) complexes with imidazole and 2-phenylimidazole as carrier ligands. *Revue Roumaine de Chimie* **2015**, (60), 1, 59-64.
- [45]. Özçelik, A.B.; Gümüş, F.; Sagkan, R.I.; Musabak, U., Synthesis of platinum (II) complexes of 2-cycloalkyl-substituted benzimidazoles and their cytotoxic effects. *Journal of Biosciences* **2015**, (70), 9-10, 243-250.
- [46]. Nzeyimana, A.; Utku, S.; Açık, L.; Çelebi Keskin, A., Synthesis, Characterization and DNA Interaction of Novel Platinum(II) Complexes Containing Substituted Benzimidazole Ligands. *Revue Roumaine de Chimie* **2017**, 62, (3), 227-236.
- [47]. Eren, G.; Yılmaz, S.; Gumus, F., *In Vitro* Cytotoxic Activities of Platinum (II) Complex with 1-Methyl-2-(3'-hydroxypropyl)benzimidazole, 2-(3'-Hydroxypropyl)benzimidazolium Hexa- and Tetrachloroplatinate Salts. *Letters in Drug Design&Discovery* **2018**, 15, (1), 65-69.
- [48]. Gozelle, M.; Suloglu, A.K.; Selmanoglu, G.; Ramazanoglu, L.; Acik, L.; Gumus, F. Studies on the synthesis, characterization, cytotoxic activities and plasmid DNA binding of platinum (II) complexes having 2- substituted benzimidazole ligands. *Polyhedron* **2019**, (161), 298-308.
- [49]. Eren, G.; Emerce, E.; Acik, L.; Aydin, B.; Gumus, F., A novel Trans- Pt(II) complex bearing 2-acetoxymethylbenzimidazole as a non-leaving ligand (trans- [Pt(AMBI)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]): Synthesis, antiproliferative activity, DNA interaction and molecular docking studies compared with its cis isomer (cis-[Pt(AMBI)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]). *Journal of Molecular Structure* **2019**, (1184), 512-518.
- [50]. Utku S.; Eryiğit Ö., Platin (II) Kompleksi Sentez ve Biyolojik Aktivitesi Üzerinde Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Merin, 2019.
- [51]. Algül, Ö., *Foye Medisinal Kimya Temel İlkeleri*; Nobel Tıp Kitabevi: Ankara, 2019; p. 513-556
- [52]. Ferri, N.; Facchetti, G.; Pellegrino, S.; Ricci, C.; Curigliano, G.; Pini, E.; Rimoldi I., Promising antiproliferative platinum(II) complexes based on imidazole moiety: synthesis, evaluation in HCT-116 cancer cell line and interaction with Ctr-1 Met-rich domain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, 23, 2538-2547.
- [53]. Debus, H., Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal. *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1858**, 107: 199-208.
- [54]. Preston, P.N., Synthesis, Reactions, and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles. *Chemical Reviews* **1974**, 74, (3), 279-314.
- [55]. Suvarna, A.S., Imidazole and its derivatives and Importance in the Synthesis of Pharmaceuticals: A Review. *Research Journal of Chemical Sciences* **2015**, 5, (10), 67-72.
- [56]. Grimmet, M.R., *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Academic Press: California 1997; p 2-4
- [57]. Özel, S., "Halkalı Tiyoürelere ve N-Substitüe Türevlerinin Sentezi" Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 2006.
- [58]. Breusch, F. L., Genel Kimya Organik Kısım, (Çev. E. Ulusoy), İstanbul Üniveritesi Yayınları, Fatih Matbacılık, İstanbul 1960.

- [59]. Grimmett, M.R., Advances in imidazole chemistry. *Heterocyclic Chemistry* **1970**, (12), 103-183.
- [60]. Manocha, P.; Wakode, S.R.; Kaur, A.; Anand, K.; Kumar, H., A review: Imidazole synthesis and its biological activities. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **2016**, 1, (7), 12-16.
- [61]. Apak, R., Koordinasyon Kimyasına Giriş, Birinci baskı, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Yayın-ları, İstanbul, 1994.
- [62]. Chao, H.; Ye, B.H.; Zhang, Q.L. and Ji, L.N., A Luminescent pH Sensor Based on a Diruthenium(II) Complex: 'off-on-off' Switching Via The Protonation/Deprotonation of an Imidazole-Containing Ligand. *Inorganic Chemistry Communication* **1999**, 2, 338-340.
- [63]. Naik, P.; Murumkar, P.; Giridhar, R.; Yadav, M.R. Angiotensin II receptor type 1 (AT1) selective nonpeptidic antagonists--a perspective. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. **2010**, 18, 8418.
- [64]. Devivar, R.V.; Kawashima, E.; Revankar, G.R.; Breitenbach, J.M.; Kreske, E.D.; Drach, J.C.; Townsend, L.B., Benzimidazole ribonucleosides: design, synthesis, and antiviral activity of certain 2-(alkylthio)- and 2-(benzylthio)-5,6-dichloro-1-(beta-D-ribofuranosyl)benzimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 2, 37(18):2942-9.
- [65]. Hobrecker, F., Ueber Reductionsprodukte der Nitracetamidverbindungen. *Mitteilungen* **1872**, 5, 920-924.
- [66]. Demirayak, S.; Güven, K., Synthesis of some pyrido- and pyrazino-benzimidazole derivatives and their antifungal activity. *Pharmazie* **1995** 50,(8), 527-9.
- [67]. Hoffman, K., Imidazole and its derivatives, interscience publishers, New York, 1953; p 1-22.
- [68]. Rogers, K.S.; Clayton, C.C., Effects of pH on fluorescence original research article. *Analitical Biochemistry* **1972**, 48(1),1-316.
- [69]. Göker, H.; Karaaslan, C.; Püsküllü, M,O.; Yildiz, S.; Yalcin, D.; Üstündag, A.; Yalcin, C.Ö., Synthesis and *in vitro* activity of polyhalogenated 2-phenylbenzimidazoles as a new class of anti-MRSA and anti-VRE agents. *Chemical Biology Drug & Desing* **2016**, 87, 57-68.
- [70]. Wright, J.B., The chemistry of benzimidazoles. *Chemical Reviews* **1951**;48(3):397-541.
- [71]. Curini, R.; Materazzi, S.; D'Ascenzo, G.; De Angelis, G., Thermal behavior of biological interesting coordination compounds of benzimidazole with divalent metal ions. *Thermochimica Acta* **1990**, 161(2), 201-374.
- [72]. Lane, T.J.; C., C.S.; Thompson, J.W., Influence of Structure on the Stability of Some Heterocyclic Amine Chelates. *Journal of the American Chemical Society* **1960**, 82, 16, 4179-4181
- [73]. Lippert, S.J., Platinum Nucleobase Chemistry. *Progress in Inorganic Chemistry* **1989**, 37, 1-97.
- [74]. Bai, L.; Gao, C.; Liu, Q.; Yu, C.; Zhang, Z.; Cai, L.; Yang, B.; Qian, Y.; Yang, J.; Liao, X.; Research progress in modern structure of platinum complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 140, 349-382.
- [75]. Van den Berg, J.H.; Beijnen, J.H.; Balm, A.J.M., Schellens JHM. Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treatment Reviews* **2006**, 32, 390-397.
- [76]. Summa, N.; Schiessl, W.; Puchta, R.; Hommes, N.E.; Eldik, R., Thermodynamic and Kinetic Studie on Reactions of Pt(II) Complexes with Biologically Relevant Nukleophiles. *Inorganic Chemistry* **2006**, 45, 2948-2959.
- [77]. Zhao, J.; Wang, D.; Xu, G.; Gou, S., Improve the anticancer potency of the platinum(II) complexes through functionalized leaving group. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2017**, 175, 20-28.
- [78]. Justin, J.; Lippard, S.J., Synthetic Methods for the Preparation of Platinum Anticancer Complexes. *Chemical Reviews* **2014**, 114, 4470-4495.
- [79]. Bitha, P.; Carvajal, S.G.; Citarella, R.V.; Santos, E.F.S.; Durr, F.E.; Hlavka, J.J.; Lang, S.A.; Lindsay, H.L.; Thomas, J.P.; Wallece, R.E.; Lin, Y., A new family of water-soluble, third generation antitumor platinum complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, 32, 2063-2067.

- [80]. Kim, D.; Kim, G.; Gam, J.; Cho, Y.; Kim, H.; Tai, J.; Kim, K.H.; Hong, W.; Park, J., Synthesis and antitumor activity of a series of {2-substituted-4,5-bis(aminomethyl)-1,3-dioxolane}platinum(II) complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37, 1471-1485.
- [81]. Hoeschele, J.D.; Showalter, H.D.H.; Kraker, A.J.; Elliott, W.L.; Roberts, B.J.; Kampf, J.W., Synthesis, structural characterization and antitumor properties of a novel class of large-ring platinum(II) chelate complexes incorporating the cis-1,4-diaminocyclohexane ligand in a unique locked boat conformation. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37, 2630-2636.
- [82]. Sen, V.D.; Golubev, V.A.; Volkova, L.M.; Konovalova, N.P., Synthesis and antitumor activity of platinum(II) complexes with trans-3,4-diamino-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1996**, 64, 69-77.
- [83]. Kalecińska, E.; Kaleciński, J.; Kuduk-Jaworska, J., Radiation reduction of dicarboxylatoimidazole platinum(II) complexes in the water-methanol system. *Radiation Physics & Chemistry* **1997**, 50, 381-384.
- [84]. Khokhar, Ari.; Al-baker, S.; Shamsuddin, S.; Siddik, Z.H., Chemical and biological studies on a series of novel (trans-(1R,2R)-, trans-(1S-2S)- and cis-1,2,-diaminocyclohexane)platinum(IV) carboxylate complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, 40, 112-116.
- [85]. Kuduk-Jaworska, J.; Waszkiewicz, K., Malatoplatinum(II) complexes-carboplatin analogs. *Transition Metal Chemistry* **2000**, 25, 443-449.
- [86]. Khan, S.R.A.; Guzman-Jimenez, I.; Whitmire, K.H.; Khokhar, A.R., Synthesis and characterization of platinum(II) complexes with 3-methylpiperidine)2 (malonato)·H<sub>2</sub>O. *Polyhedron*, **2000**, 19, 983-989.
- [87]. Rochon, F.D.; Gruia, L.M., Synthesis and characterization of Pt(II) complexes with amine and carboxylate ligands. Crystal structure of (1,1-cyclobutanedicarboxylato)di(ethylamine) platinum(II)·H<sub>2</sub>O. *Inorganic Chimica Acta* **2000**, 306, 193-204.
- [88]. Mukhopadhyay, U.; Thurston, J.H.; Whitmire, K.H.; Sidik, Z.H.; Khokhar, A.R., Preparation, characterization and antitumor activity of new cisplatin analogues with 1-methyl-4-(methylamino)piperidine: Crystal structure of [PtII(1-methyl-4-(methylamino)piperidine)(oxalate)]. *Journal Inorganic Biochemistry* **2003**; 94: 179-185.
- [89]. Starha P.; Zdenek, T.; Igor, P., Platinum(II) oxalato complexes with adenine-based carrier ligands showing significant *in vitro* antitumor activity. *Inorganic Biochemistry* **2010**, 104, 639-647.
- [90]. Zhao, J.; Gou, S.; Xu, G.; Cheng, L., Antitumor platinum(II) complexes of N-monoalkyl 1R,2R-diamino-cyclohexanes with 3-(nitrooxy)cyclobutane-1,1-dicarboxylate as a leaving group. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 85, 408-417.
- [91]. Zhao, J.; Gou S.; Xu, G., Synthesis and biological evaluation of mixed ammine/amine platinum(II) complexes with dicarboxylate containing organic nitrate as ligand. *Inorganic Chimica Acta* **2014**, 409, 310-314.
- [92]. Krikavova, R.; Hanouskova, L.; Dvorak, Z.; Travnicek, Z., Dichlorido-platinum(II) complexes with kinetin derivatives as promising cytotoxic agents avoiding resistance of cancer cells: Contrasting results between cisplatin and oxaliplatin analogues. *Polyhedron* **2015**, 7-17.
- [93]. Xu, G.; Zhao, J.; Gou, S.; Pang, J., Antitumor platinum(II) complexes of N-cyclobutyl-1R,2R-diaminocyclohexane with dicarboxylates as leaving groups. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, 25, 221-224.
- [94]. Brabec, V.; Hrabina, O.; Kasparkova, J., Cytotoxic platinum coordination compounds. DNA binding agents. *Coordination Chemistry Reviews* **2017**, 351, p. 2-31.
- [95]. Lovejoy, K.S.; Lippard, S.J., Non-traditional platinum compounds for improved accumulation, oral bioavailability, and tumor targeting. *Dalton Transactions* **2009**, 48, 10651-10659.
- [96]. Hall, M.D.; Okabe, M.; Shen, D.W.; Liang, X.J.; Gottesman, M.M., The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **2008**, (48), 495-535.
- [97]. Reedijk, J., New clues for platinum antitumor chemistry: kinetically controlled metal binding to DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, (7), 3611-3616.

- [98]. Sueishi, K.; Mishima, K.; Makino, K.; Itoh, Y.; Tsuruya, K.; Hirakata, H., Protection by a radical scavenger edaravone against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *European Journal of Pharmacology* **2002**, 451, 203–8.
- [99]. Sadowitz, P.D.; Hubbard, B.A.; Dabrowiak, J.C.; Goodisman, J.; Tacka, K.A.; Aktas, M.K.; Cunningham, M.J.; Dubowy, R.L.; Souid, A.K., Kinetics of cisplatin binding to cellular DNA and modulations by thiol-blocking agents and thiol drugs. *British Journal Pharmacology* **2002**, 30, (2), 183-190.
- [100]. Maligne, J.M.; Giraud-Panis M.J.; Leng M., İnterstrand cross-links of cisplatin induce string distortions in DNA. *Journal Inorganic Biochemistry* **1999**, 77, 23-29.
- [101]. Fuertes, M.A.; Alonso, C.; Perez, J.M.; Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action, Enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chemistry Reviews* **2003**, 103: 645-662
- [102]. Wozniak, K.; Blasiak, J., Recognition and repair of DNA-cisplatin adducts. *Acta Biochimica Polonica* **2002**, 49, (3), 583-596.
- [103]. Kelland, L., The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Natural Reviews Cancer* **2007**, 7, 573-584.
- [104]. Markman, M., Rothman, R., Hakes, T., Reichman, B., Hoskins, W., Rubin, S., Jones, W., Almadrones, L., Lewis, J.L., Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *Journal of Clinical Oncology* **1991**, 9, (3), 389–393.
- [105]. Shen, DW.; Pouliot, L.M.; Hall, M.D.; Gottesman, M.M., Cisplatin Resistance: A Cellular Self-Defense Mechanism Resulting from Multiple Epigenetic and Genetic Changes. *Pharmacological Reviews* **2012**, (64), 706 –721.
- [106]. Kuo, M.T.; Fu, S.; Savaraj, N.; Chen, H.H.W., Role of the human high-affinity copper transporter (hCtr1) in copper homeostasis regulation and cisplatin sensitivity in cancer chemotherapy. *Cancer Research* **2012**, 72: 4616-4621.
- [107]. Karasawa, T.; Steyger, P.S., An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicology Letters* **2015**, (237), 219-227.
- [108]. Di Pasqua, A.J.; Goodisman, J.; Dabrowiak, J., Understanding how the platinum anticancer drug carboplatin Works: from bottle to the cell. *Inorganic Chimica Acta* **2012**, (389), 29-35.
- [109]. Miller, R.P.; Tadagavadi, R.K.; Ramesh, G.; Reeves, W.B., Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins* **2010**, (2), 2490-2518.
- [110]. Cassidy, J.; Misset, J.L., Oxaliplatin-related side effects, characteristics and management. *Seminars in Oncology*, 01 October 2002, pp. 11-20.
- [111]. Mistry, P.; Merazga, Y.; Spargo, D.J.; Riley, P.A.; McBrien, D.C., The effects of cisplatin on the concentration of protein thiols and glutathione in the rat kidney. *Cancer Chemother Pharmacol* **1991**, 28:277-82.
- [112]. Kelland, L., The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer* **2007**, 7, 573.
- [113]. Galanski, M.; Keppler, B. K., Searching for the Magic Bullet: Anticancer Platinum Drugs Which Can Be Accumulated or Activated in the Tumor Tissue. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2007**, 7, 55.
- [114]. Barnham, K.J.; Djuran, M.I.; Murdoch, P.D.S.; Ranford, J.D.; Sadler, P.J., Ring-Opened Adducts of the Anticancer Drug Carboplatin with Sulfur Amino Acids. *Inorganic Chemistry* **1996**, 35, 1065–1072.
- [115]. Blommaert, F.A.; Dijk-Knijnenburg, H.C.M.; Dijt, F.J.; Denengelse, L.; Baan, R.A.; Berends, F.; Fichtinger-Schepman, A.M.J., Formation of DNA Adducts by the Anticancer Drug Carboplatin: Different Nucleotide Sequence Preferences *in Vitro* and in Cells. *Biochemistry* **1995**, 34, 8474–8480.
- [116]. Yan, Y.K.; Melchart, M.; Habtemariam, A.; Sadler, P.J., Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes. *Chemical Communications* **2005**, 38 4764–4776.

- [117]. Fernandez, R.; Melchart, M.; Habtemariam, A.; Parsons, .; Sadler, P.J., Use of chelating ligands to tune the reactive site of half-sandwich ruthenium(II)-arene anticancer complexes. *Chemistry- A European Journal* **2004**, 10, 5173–5179.
- [118]. Gust, R.; Krauser, R.; Schmid, B.; Schonenberger, H., Breast cancer inhibiting diastereomeric diacetato[1,2-bis(4-fluorophenyl)ethylenediamine]platinum(II) derivatives: Synthesis and studies on the relationship between reactivity and antitumor activity. *Inorganic Chimica Acta* **1996**, 250, 203-218.
- [119]. Chang, H.M.; Kim, T.W.; Ryu, B.; Choi, S.; Park, Y.H.; Lee, J.S.; Kim, W.K.; Kang, Y., Phase II study of paclitaxel and carboplatin in advanced gastric cancer previously treated with 5-fluorouracil and platinum. *Japanese Journal of Clinical Oncology* **2005**, 10: 1-5.
- [120]. Misirlic-Dencic S.T.; Poljarevic, J.; Isakovic, A.M.; Sabo, T.; Markovic, I.; Trajkovic, V., Current Development of Metal Complexes with Diamine Ligands as Potential Anticancer Agents. *Current Medicinal Chemistry* **2018** Oct 31.
- [121]. Woynarowski, J.M.1.; Chapman, W.G.; Napier, C.; Herzig, M.C.; Juniewicz, P., Sequence- and region-specificity of oxaliplatin adducts in naked and cellular DNA. *Molecular Pharmacology* **1998**, 54(5), 770-7.
- [122]. Saris, C.P.; Vaart, P.J.M.; Rietbroek, R.C.; Blommaert, F.A., *In vitro* formation of DNA adducts by cisplatin, lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells. *Carcinogenesis* **1996**, 17, 2763–2769.
- [123]. Woynarowski, J.M.; Faivre, S.; Herzig, M.C.S.; Arnett, B.; Chapman, W.G.; Trevino, A.V.; Raymond, E.; Chaney, S.G.; Vaisman, A.; Varchenko, M.; Juniewicz, P.E., Oxaliplatin-Induced Damage of Cellular DNA. *Molecular Pharmacology* **2000**, 58, 920–927.
- [124]. Woynarowski, J.M.1.; Chapman, W.G.; Napier, C.; Herzig, M.C.; Juniewicz, P., Sequence- and region-specificity of oxaliplatin adducts in naked and cellular DNA. *Molecular Pharmacology* **1998**, 54(5), 770-7.
- [125]. Spingler, B.; Whittington, D.A.; Lippard, S.J., Å Crystal Structure of an Oxaliplatin 1,2-d(GpG) Intrastrand Cross-Link in a DNA Dodecamer Duplex. *Inorganic Chemistry* **2001**, 40, 5596-5602
- [126]. Wu, Y.; Pradhan, P.; Havener, J.; Boysen, G.; Swenberg, J.A.; Campbell, S.L.; Chaney, S.G., *Journal of Molecular Biology*, **2004**, 341, 1251–1269.
- [127]. Todd, R.C.; Lippard, S.J., Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metallomics* **2009**, 1(4):280-91.
- [128]. Starha, P.; Vanco, J.; Travnicek, Z., Platinum iodido complexes, A comprehensive overview of anticancer activity and mechanisms of action. *Coordination Chemistry Reviews* **2019**, 380, 103-135.
- [129]. Abu-Surrah, AS.; Kettuen, M., Platinum group antitumor chemistry: Design and development of new anticancer drugs complementary of cisplatin. *Current Medicinal Chemistry* **2006**; 13: 1337-1357.
- [130]. Bernhardt, G.; Brunner, H.; Gruber, N.; Lottner, C.; Pushpan, S.K.; Tsuno, T.; Zabel, M., Carboplatin derivatives with superior antitumor activity compared to the parent compound. *Inorganica Chimica Acta* **2004**, 357, 4452-4466.
- [131]. Pavelka, M.; Lucas, M.F.A.; Russo, N.; On the hydrolysis mechanism of the second-generation anticancer drug carboplatin. *Chem-Eur. J.*, 2007; 13: 10108-10116.
- [132]. Desoize, B.; Madoulet, C., Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2002**, 42, 317-325.
- [133]. Kawanishi, K.; Miyagi, Y.; Yamamoto, J.; Miyagi, Y.; Nakamura, K.; Kodama, J.; Hongo, A.; Yoshinouchi, M.; Kudo, T., Cytocidal effect and DNA damage of nedaplatin *in vitro* by simulating pharmacokinetic parameters. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **2001**, 47, 303–308.
- [134]. Phillips, MA., The Formation of 2-Substituted Benzimidazole. *Journal Chemical Society*, **1928**, 23932399.
- [135]. International Standard, Biological evaluation of medical devices- Part 5 Test for *in vitro* cytotoxicity, <http://nhiso.com/wp-content/uploads/2018/05/ISO-10993-5-2009.pdf> (15.04.2019).

- [136]. Noyalpan, N.; Işıkdag, İ., 2-Süstitüe-Benzimidazol Türevleri Sentezlerinde Değişik Reaksiyon Ajanlarının Denenmesi ve Bulguların Karşılaştırılması. *Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi* **1984**, 1(2), 61-68.
- [137]. Noyalpan, N.; Işıkdag, İ., 2-Süstitüe-Benzimidazol Türevlerinin Sentezleri, Yapı Aydınlatmaları ve Yapı Etki İlişkileri Üzerinde Çalışmalar, *Doğa Bilim Dergisi C* **1985**, 9(2), 183-193.
- [138]. Kanaoka, Y.; Yonemitsu, O.; Tanizawa, K.; Ban, Y., Polyphosphate Ester as Synthetic Reagent I. Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1964**, 12, 773-778.
- [139]. Mansouri-Torshizi, H.; Zareian-Jahromi, S.; Ghahghaei, A.; Shahraki, S.; Khosravi F.; Majd M.H.; Palladium(II) complexes of biorelevant ligands. Synthesis, structures, cytotoxicity and rich DNA/ HSA interaction studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2018**, 36, 2787–2806.
- [140]. Ranninger, C.N.; Zamora, F.; Martinez-Cruz, L.A.; Isea, R.; Masaguer, J.R., Synthesis and NMR structural analysis of several ortho palladated complexes of substituted benzoimidazole, -oxazole and -thiazole and study of two polymorphic crystals. *Journal of Organometallic Chemistry* **1996**, (518), 29-36.
- [141]. Albinati, A.; Arz, C.; Pregosin, P.S., Synthesis and X- -amino ethers stabilized via metal complexation. *Inorganic Chemistry* **1988**, (27), 2015-2016.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı ve Soyadı** : Ecz. Emine Merve ERTUĞRUL

**Doğum Tarihi** : 24.03.1992

**E-mail** : merveertl92@gmail.com

### Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık Fakültesi	Mersin Üniversitesi	2011-2016
Yüksek Lisans	Farmasötik Kimya	Mersin Üniversitesi	2016-2019

### Görevler :

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Eczacı	Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Kısmi Zamanlı Öğrenci	2016-2017
	Gönülce Eczanesi Eczacısı	2018-

### Uluslararası ve ulusal posterler:

1. Nzeyama, A., Kara, G., **Ertuğrul, E.M.**, Utku, S. "Clinical Uses of Platinum Complexes in Cancer Therapy: Molecular Mechanisms of Action" 2<sup>nd</sup> International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, P-089 (99) İstanbul, 2015.
2. **Ertuğrul, E.M.**, Utku S., "Platin Kompleksi Sentez ve Yapı Aydınlatma Çalışması" I. Ulusal Marmara Eczacılık Kongresi, P-97, İstanbul, 2016.

### Tamamlanan projeler:

Utku S., **Ertuğrul, E.M.**, Platin Kompleksi Sentez ve Yapı Aydınlatma Çalışması, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, 2015-TP1-1300 (Projede Araştırmacı).