





Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Araştırma Makalesi

Biyoaktif Yeni Benzimidazol Aren Rutenyum Organometalik Bileşiğinin Sentezi ve Karakterizasyonu

 Enes Hakkı ULUÇAY^a,  Ersin ORHAN^{a,*}

^a Kimya Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, TÜRKİYE

* Sorumlu yazarın e-posta adresi: ersinorhan@duzce.edu.tr

DOI: 10.29130/dubited.656633

ÖZET

Bu çalışmada $[(\eta^6-p\text{-simen})\text{Ru}(\text{L}^2)\text{Cl}]\text{Cl}$ genel formülüne sahip olan biyoaktif benzimidazol aren rutenyum organometalik bileşiği, salisilaldehitin 2-(aminometil)benzimidazol dihidroklorür ($\text{ambm}_2 \cdot 2\text{HCl}$) bileşiği ile reaksiyona sokulmasının ardından, $[\text{Ru}(p\text{-simen})\text{klorür}]_2$ eklenmesi ile hazırlandı. Biyoaktif benzimidazol aren rutenyum organometalik bileşiği UV-VIS, IR, ESI-MS, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektroskopisi teknikleriyle karakterize edildi. Bileşiğin, Diferansiyel termal analiz (DTA) ve Termogravimetrik analiz (TGA) teknikleri ile ölçümleri yapıldı, ölçüm verileri incelendi.

Anahtar Kelimeler: Aren rutenyum, Benzimidazol, Organometalik kimya, Termal bozunma, Biyoaktif, Sentez

Synthesis and Characterization of Bioactive New Benzimidazole Arene Ruthenium Organometallic Compound

ABSTRACT

In this study, $[(\eta^6-p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{L}^2)\text{Cl}]\text{Cl}$ bioactive benzimidazole arene ruthenium organometallic compound, reacting Salicylaldehyde with 2-(Aminomethyl)benzimidazole dihydrochloride, followed by the addition of the corresponding $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{chloride}]_2$. The bioactive benzimidazole arene ruthenium organometallic compound was characterized by standard techniques including UV-VIS, IR, ESI-MS, ^1H NMR, ^{13}C NMR spectroscopy. Thermal decomposition measurement data of arene ruthenium compound were examined. These measurements were made by Differential thermal analysis (DTA) and Thermogravimetric analysis (TGA) techniques.

Keywords: Arene ruthenium, Benzimidazole, Organometallic chemistry, Thermal decomposition, Bioactive, Synthesis

I. GİRİŞ

Birçok ilaç molekülü doğada “organik” olmasına rağmen, metal olan elementler terapötik uygulamalarda alternatif çözümler sunar. Modern tıpta organik birimler içermeyen ve şu anda kullanılan önde gelen ilaçlardan en iyi ilk metal bazlı kemoterapi ilacı sisplatin dir. İtalyan Kimyager Michele Peyrone tarafından sisplatin, 1845 yılında keşfedilmiştir. Keşfinden sonra "Peyrone'nin klorürü" olarak bilinmekte idi. 1893 yılında Alfred Werner sisplatinin yapısını açıkladı. 1965 yılında biyofizikçi olan Dr. Barnett Rosenberg tarafından hücre bölünmesini inhibe ettiği keşfedildi. Rosenberg, Escherichia coli bakterilerinin gelişiminin elektrik alanındaki tepkilerini test etmekte idi. Ortama sisplatin yerleştirildiğinde bakterilerin bölünmesinin yavaşladığı ve bunun elektrik alan yerine platin elektrot nedeniyle gerçekleştiği tespit edildi. 1960'larda, sisplatin Barnett Rosenberg'in ilacı olarak bilinmekte idi. Sisplatinin, cis-diaminodikloroplatinum(II)'un antikanser özelliklerinin 1965 yılında keşfedilmesi, biyometalik kimyada hayat değiştiren en önemli buluş olmuştur. 1968 yılında sisplatin farelerde etkin olmuştur. 1971 yılında, Ulusal kanser kurumu tarafından ilk klinik deneme başarılı oldu. Bu keşif nedeniyle, platin içeren bileşikler antikanser tedavilerindeki etkileri bakımından araştırılmıştır. Sisplatin hızla ortaya çıkmış ve günümüzde de en yaygın kullanılan antikanser ilaçlarından biri haline gelmiştir. Dünyada, platin bazlı antikanser ilaçlarından, 2 milyar dolarlık ilacın satıldığı ve tüm kanser hastalarının yarısının sisplatin ile tedavi gördüğü bildirildi. Testis ve yumurtalık gibi çok çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmalar, sisplatinin antikanser aktivitesini birden fazla yere saldırarak başarı gösterdiğini doğrulamıştır. Sisplatin, insanlarda ilaç olarak kullanılması FDA tarafından 1978 yılında onaylanan ilk platin-antineoplastik bileşiği idi. 1979 yılında, İngiltere ve diğer birçok Avrupa ülkesi sisplatin kullanımını onayladı. İsviçreli kimyager Alfred Werner, 1913 yılındaki bileşimin karakterizasyonu hakkında çalışmalarından dolayı Nobel Ödülünü kazanmıştır [1-9].

Günümüzde platin içeren antikanser ilaçları (sisplatin, lobaplatin, karboplatin, heptaplatin, oksaliplatin, nedaplatin), çeşitli kanserlerin (yumurtalık, baş, boyun vb.) tedavisinde kullanılmaktadır. Platin bazlı ilaçlar yaygın kullanılmasına rağmen, yüksek toksisite, platin direnci, sınırlı aktivite gibi istenmeyen dezavantajlara sahiptir. Bu dezavantajlar, farklı geçiş metali içeren ilaçların arayışına neden olmaktadır. Ayrıca, tümörlerde gözlenen spesifik direnç mekanizmaları ile sisplatin kullanımını sınırlıdır. Bu sınırlar, daha iyi anti tümör aktivitesi ve daha az yan etkisi olan diğer metal bazlı ilaçları keşfetmek için bu alanda daha fazla araştırma yapılmasına yönlendirmektedir. Sisplatinin anti-kanser özelliklerinin keşfinden sonra, [cis-PtCl₂(NH₃)₂] ve ilişkili kompleksler, yeni metal içeren antikanser ilaçların geliştirilmesine yönelik araştırmaların artışı sağlamıştır. Rutenyum kompleksleri düşük toksisite ve yüksek antitümör aktivitesi gösterdiklerinden dolayı ümit verici olmaktadır [10-18].

Rutenyum komplekslerinin, erişilebilir oksidasyon durum aralığı, ligand değişim hızı, biyolojik ortamdaki sulu çözünürlüğü ve stabilitesi, Ru'nun serum proteinleri de dahil olmak üzere birçok biyolojik moleküle bağlanırken demiri taklit etme kabiliyeti tıbbi uygulamalarda kullanılmasına olanak sağlamaktadır [19-29].

Bu çalışmada aren rutenyum yapısı içeren imin benzimidazol türevli bileşikler üzerine odaklandık. Bunun sebepleri; Rutenyum için Ru (II) (d₆, diyamanyetik) ve Ru (III) (d₅, paramanyetik) oksidasyon durumu mevcuttur. Pt (II) 'nin kare-düzlemsel geometrisinin aksine, her iki oksidasyon durumunda, Ru iyonu oktahedral geometrisi sonucu altı koordinatlıdır, azot ve kükürt ligandları için iyi geometriye sahiptir. Bu nedenle, özellikle birçok rutenyum bileşiği çok az toksik olduğundan ve bazı rutenyum bileşiklerinin kanser hücreleri için oldukça seçici olduğu gösterildiğinden, platine benzer bir alternatif olarak kabul edilmektedir [14, 17, 19, 30-39].

Bu çalışmada [(η⁶-p-simen)Ru(L²)Cl]Cl genel formülüne sahip olan biyoaktif benzimidazol aren rutenyum organometalik bileşiği sentezlendi. Biyoaktif benzimidazol aren rutenyum organometalik bileşiği ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopisi, UV-VIS, IR, ESI-MS spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edildi. Ayrıca sentezlenen bileşiğin termal bozunma ölçümleri, Diferansiyel

termal analiz (DTA) ve Termogravimetrik analiz (TGA) teknikleri ile yapılarak ölçüm verileri incelendi.

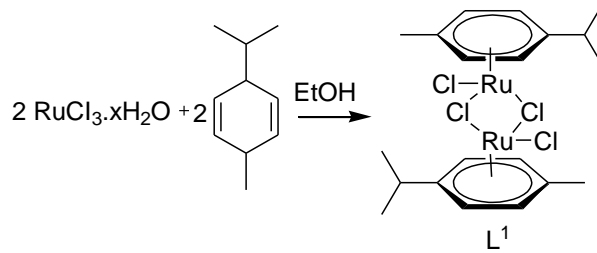
II. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, literatürde belirtilen yöntemlere göre başlangıç maddelerinin bir kısmı laboratuvarımızda sentezlendi. Kullanılan kimyasallar Merck, Sigma Aldrich, Alfa Aeser ve Acros Organics firmalarından temin edildi. Kullanılan kimyasallar; Alfa-Fenaldren, Rutenyum (III) klorür hidrat (%99.9), 2-(aminometil) benzimidazol dihidroklorür hidrat(ambm₂.2HCl) (%98), Salisilaldehit (2-hidroksi benzaldehit), asetoniril, potasyum karbonat (K₂CO₃) (%≥99), Metanol, Etanol, Hekzan(%95), petrol eteri, diklorometan(%99), pentan(%95).

Sentezlenen organik bileşiğin, Bruker 500 MHz NMR spektrometresi kullanılarak ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları ölçülmüş ve ppm cinsinden kimyasal kaymalar kaydedildi. DMSO çözücüler ve iç standart olarak tetrametilsilan kullanılarak NMR spektrumları alındı. Agilent technologies cary 630 FTIR spektrometre ile bileşiğin spektrumları ölçüldü. ATR kristali yöntemi ile IR spektrumu alındı. SHIMADZU LCMS-8030 cihazı ile bileşiğin Kütle spektrumu kaydedildi. SHIMADZU DTG 60H cihazında TGA-DTA analizi yapıldı. Kimya Bölümü araştırma laboratuvarındaki T80+ UV/VİS spektrofotometre cihazı ile UV- VIS spektrum değerleri kaydedildi.

A. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZLENMESİ

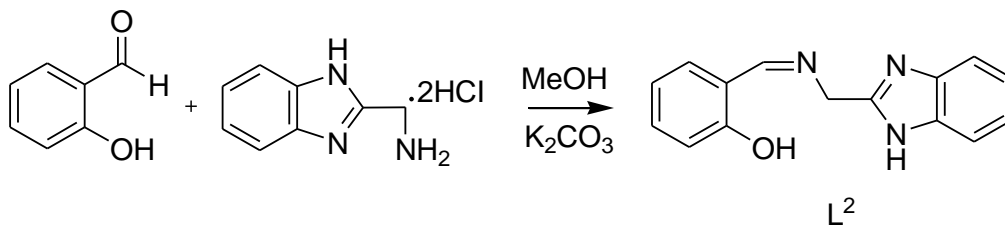
A.1. [Ru(*p*-simen)klorür]₂ (L¹) Sentezi



Şekil 1. L¹ Bileşiğin sentez şeması.

250 mL tek boyunlu balona alfa-Fenaldren (9,9 mL), H₂O (10,1 mL), EtOH (100 mL), rutenyum (III) klorür hidrat (2,01g, 9,6 mmol) eklenerek, 85 °C'de 12 saat reflux düzeneğinde kaynatıldı ve çözelti rengi siyahtan kırmızıya döndü. Karışımındaki çözücülerin bir kısmı vakum ile uçurularak konsantre hale getirildi. Konsantre hale gelen çözelti buzdolabında 2 gece bekletilerek kristallendi. Elde edilen kristal süzöldükten sonra pentan (10 mL) ve petrol eteri (10 mL) ile 2 kez yıkanarak saflaştırıldı. Oluşan kırmızı kristal yapı [Ru(*p*-simen)klorür]₂ 'dür. Kırmızı katı 2,08 g, %70 [16, 25, 29].

A. 2. (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(2-Hidroksibenziliden)metanamin) (L²) Sentezi

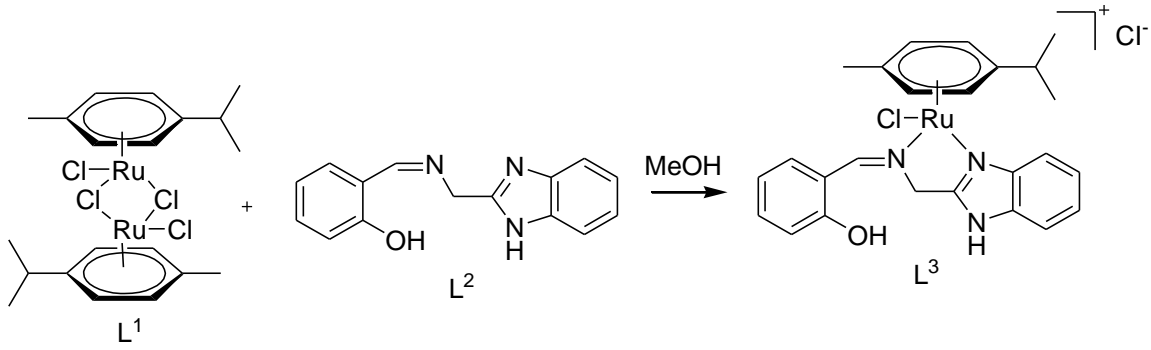


Şekil 2. L² Bileşiğinin sentez şeması.

50 mL tek boyunlu balonda $\text{ambm}_2\cdot 2\text{HCl}$ (1,11g, 5,0 mmol) 15 mL saf suda çözüldü. 100 mL behere K_2CO_3 (0,83g 6 mmol) ve 5 mL saf su konularak karıştırıldı. Ardından hazırlanan sulu K_2CO_3 çözeltisi damla damla, balondaki $\text{ambm}_2\cdot 2\text{HCl}$ sulu çözeltisine eklenerek nötrale edildi. 8 mL metanol de karıştırılmış salisilaldehit (0,61g, 5,0 mmol), 1 saat süresince karıştırılan balondaki çözeltiliye damla damla eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırılarak reaksiyon tamamlandı. Bu süre zarfında oluşan sarı katı süzüldü, 10 mL saf su ve 10 mL petrol eteri ile iki kez yıkandı. Oda sıcaklığında kurutuldu. CH_3CN 'de yeniden kristallendi. Sarı katı 1,1 gram, %91 [31].

B. BİYOAKTİF YENİ BENZİMİDAZOL AREN RUTENYUM ORGANOMETALİK BİLEŞİĞİNİN SENTEZİ

B.1. $[(\eta^6\text{-}p\text{-simen})\text{Ru}(1\text{-}(1\text{H}\text{-benzo[d]imidazol-2-il)-\text{N}\text{-}(2\text{-Hidroksibenziliden)metanamin})\text{Cl}](\text{L}^3)$ Sentezi



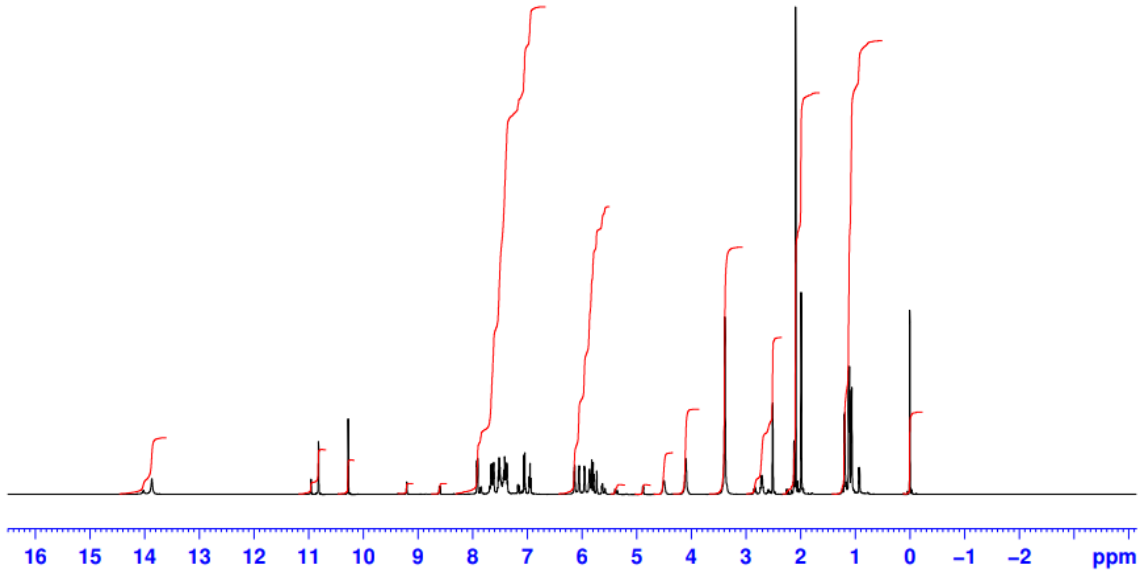
Şekil 3. L^3 Bileşiğinin sentez şeması.

50 mL tek boyunlu balona schiff bazı(L^1) (55 mg, 0,219 mmol), $[\text{Ru}(p\text{-simen})\text{klorür}]_2$ (L^2) (67 mg, 0,109 mmol) ve metanol (25 mL) eklenerek, $65\text{ }^\circ\text{C}$ 'de reflüks düzeneginde 12 saat kaynatıldı. Çözeltinin vakum altında tüm çözücüleri uçuruldu, 5 mL diklorometan ile çözüldü ve 40 mL heksan eklenerek karıştırıldı. 5 dakika dinlenmeye bırakıldıktan sonra süzülüp, yeşil kristal kurumaya bırakıldı. Yeşil katı 98 mg, % 83.

$[(\eta^6\text{-}p\text{-simen})\text{Ru}(\text{L}^2)\text{Cl}]\text{Cl}$: ^1H NMR (DMSO, 500 MHz): δ (ppm); 13.8 (s, 1H, NH), 10.7 (s, 1H, OH), 10.2 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$), 6.9-7.9 (m, 8H, $\text{CH}_{\text{Ar-H}}$), 6.1 (d, 2H, $\text{CH}_{p\text{-cym}}$), 5.8 (d, 2H, $\text{CH}_{p\text{-cym}}$), 4.1 (s, 2H, NCH_2), 2.7 (sep, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.1 (s, 3H, CH_3), 1.1-1.3 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO), δ (ppm); 156 (N=CH), 141, 134, 124, 123, 118, 113, 107, 104, 101, 98 (Ar-C), 86, 84, 81, 82 ($\text{C}_{p\text{-cym}}$), 43 (N- CH_2), 31 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19 (CH_3). IR: ν (cm^{-1}): 3404 (O-H), 3201 (N-H), 3059 (C-H Ar-H), 1597,06 (C=N), 1456 (CH=CH). UV -Visible: (1.0×10^{-5} M ve 1.0×10^{-4} M CH_3CN , 298 K): λ_{max} 380 nm, 279 nm, 278 nm. ESI-MS m/z (+): 522.0 M^+ .

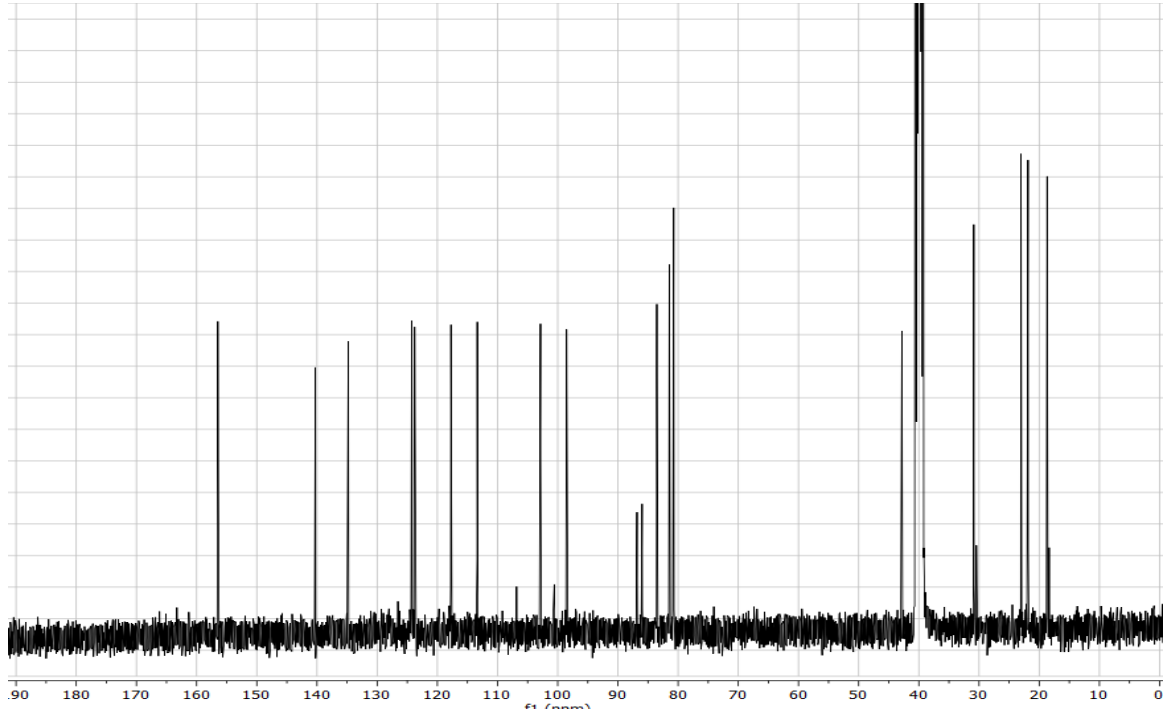
III. SONUÇ VE TARTIŞMA

$[(\eta^6\text{-}p\text{-simen})\text{Ru}(\text{L}^2)\text{Cl}]\text{Cl}$ (L^3) bileşiğinin ^1H NMR (500 MHz, DMSO) spektroskopi değerleri incelendiğinde; NH atomuna ait proton 13.9 ppm'de, OH'a ait protonu 10.7 ppm'de singlet olarak, aromatik metin protonları 6.9 ile 7.9 ppm arasında multipllet olarak gözlemlendi. p -simenin CH protonları 5,9 ppm (metil bağlı taraf) ve 6,1 ppm'de dublet olarak gözlemlendi. 10,2 ppm'de $\text{CH}=\text{N}$ protonu gözlemlendi. N atomuna bağlı metilen protonları 4,1 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. p -simen CH protonu 2,7 ppm'de septet olarak, metil protonları 2,1 ppm'de singlet olarak ve $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ protonları 1.1-1.3 ppm'de dublet olarak gözlemlendi (Şekil 4).



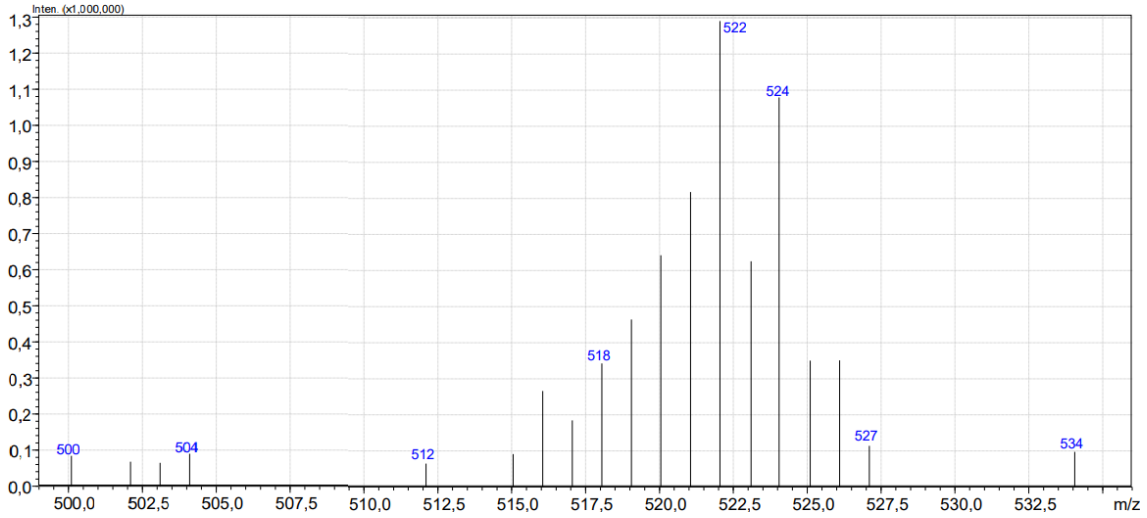
Şekil 4. L^3 Bileşiğine ait 1H NMR spektrumu.

$[(\eta^6-p\text{-simen})Ru(L^2)Cl]Cl$ (L^3) bileşiğinin ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) spektroskopi değerleri incelendiğinde, $CH=N^+$ 'e ait karbon piki 156 ppm'de, aromatik karbon pikleri 141, 134, 124, 123, 118, 113, 107, 104, 101 ve 98 ppm'lerde, p -simen yapısındaki halka karbon pik değerleri 86, 84, 81 ve 82 ppm'lerde, $N-CH_2$ 'ye ait karbon piki 43 ppm'de, p -simenin $CH^*(CH_3)_2$ 31 ppm'de, $CH(CH_3)_2$ karbonu 23 ppm'de ve metil karbonu 19 ppm'de gözlemlendi (Şekil 5).



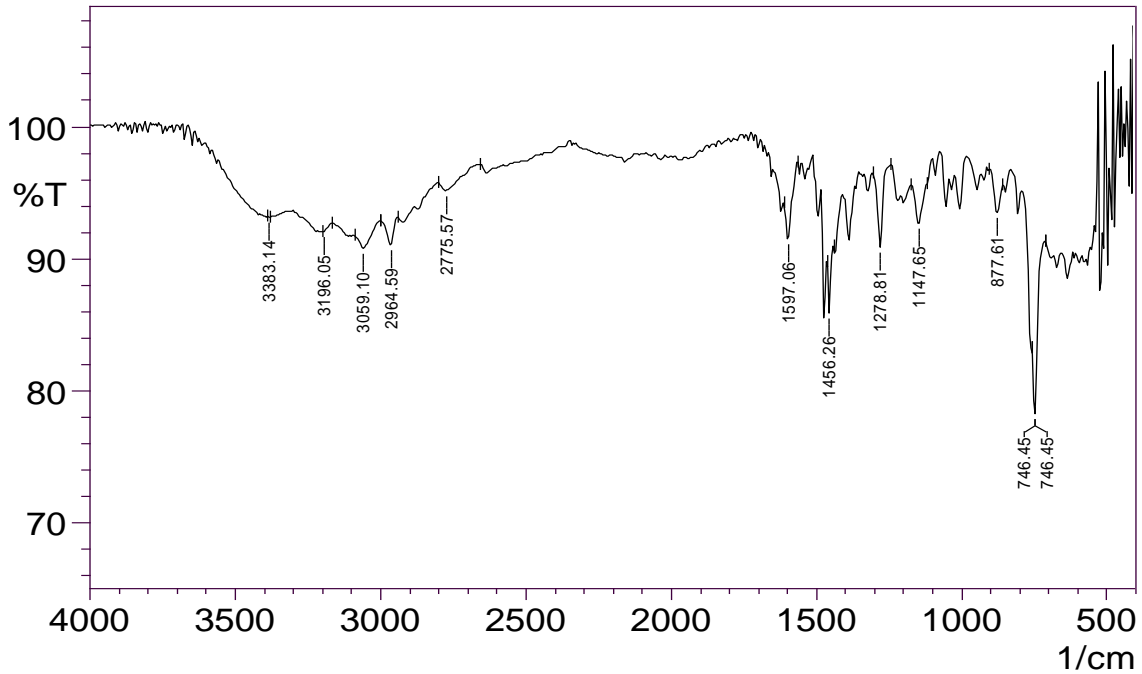
Şekil 5. L^3 Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

$[(\eta^6-p\text{-simen})Ru(1-(1H\text{-benzo}[d]imidazol\text{-}2\text{-il})\text{-}N\text{-}(2\text{-Hidroksibenziliden})\text{metanamin})Cl]$ (L^3) bileşiğine ait Elektrosprey İyonizasyon Kütle Spektrometresinde (ESI-MS), M^+ 522 m/z değeri ESI-MS ölçümleri sonucunda bulundu (Şekil 6).

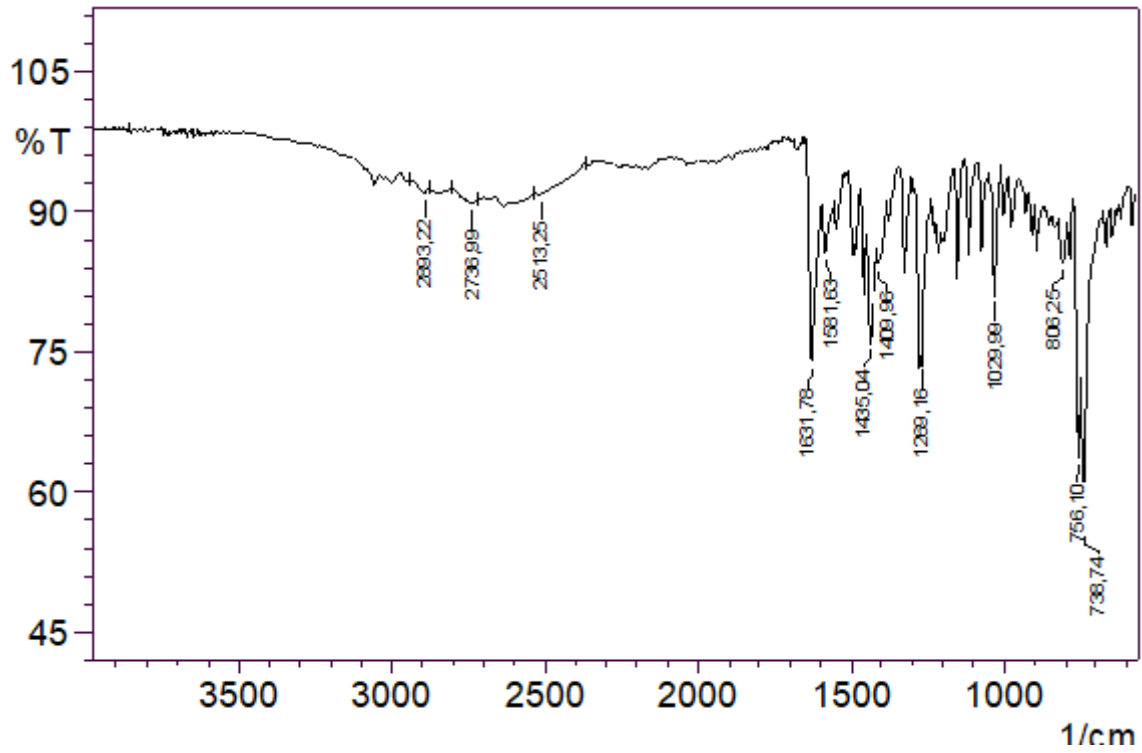


Şekil 6. L^3 Bileşiğine ait ESI-MS kütle spektrumu.

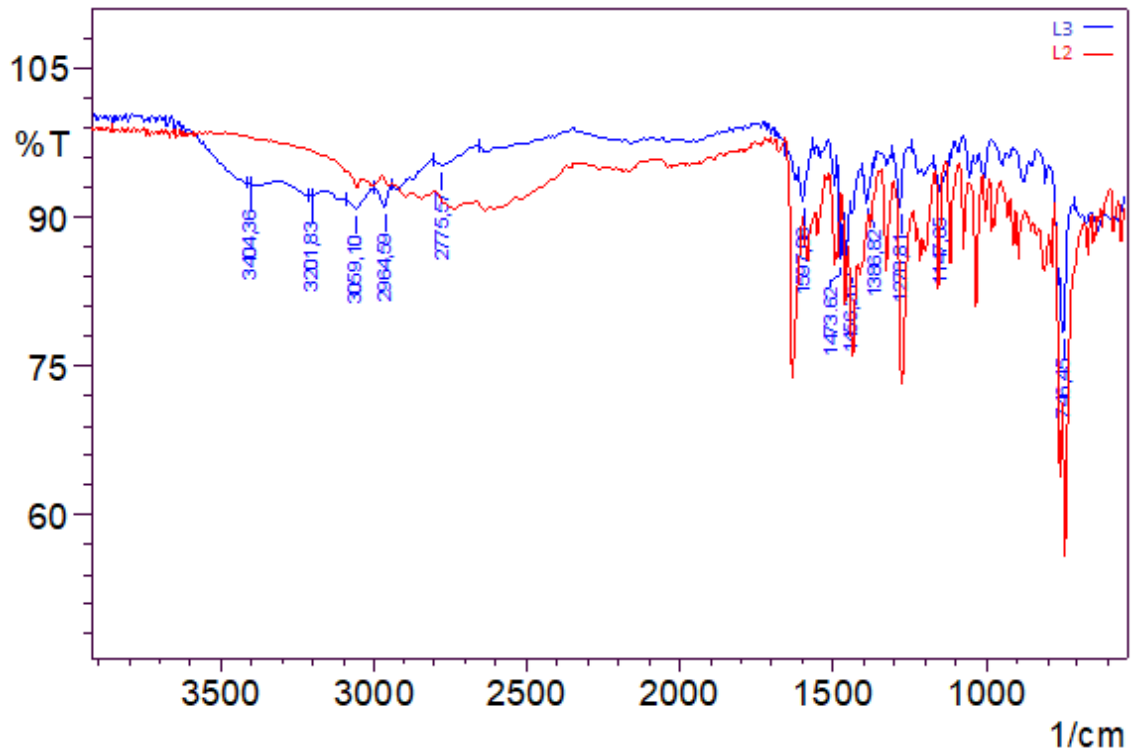
L^3 bileşiğine ait FTIR spektrumları Şekil 7'de gösterilmiştir. Şekil 8'de L^2 bileşiğine ait FTIR spektrumları mevcuttur. Şekil 9'da ise L^2 ve L^3 spektrumları karşılaştırılmıştır. L^3 bileşiğinin FTIR sonuçları şöyledir; yüksek frekans bölgesinde en önemli iki titreşim 3404 cm^{-1} OH ve 3201 cm^{-1} NH gerilmeleri, 2964 cm^{-1} alifatik C-H gerilmeleri, 3059 cm^{-1} aromatik C-H gerilmeleri, 1597 cm^{-1} -C=N- gerilmeleri, 1456 cm^{-1} C=C gerilmeleri, 746 cm^{-1} tri subsütie alken gerilmeleri, Ru-N bağları için $474\text{--}671\text{ cm}^{-1}$ titreşim bandıdır. Şekil 9'a bakıldığında 1631 cm^{-1} şiddetli pik, 1597 cm^{-1} 'lere düşmüş ve şiddeti azalmıştır. Bu durum -CH=N- bağlarının gerilme titreşim frekansının değişimini göstermektedir. Ru bağlanması sonucu, liganda bulunan imin azotu üzerindeki Rutenyum koordinasyonu sonucunda elektron yoğunluğunun azalmasından kaynaklandığını göstermektedir. Bu pikin yayvanlaşması reaksiyonun gerçekleştiğinin en belirgin karakterizasyon ölçütüdür.



Şekil 7. L^3 Bileşiğine ait FTIR spektrumu.



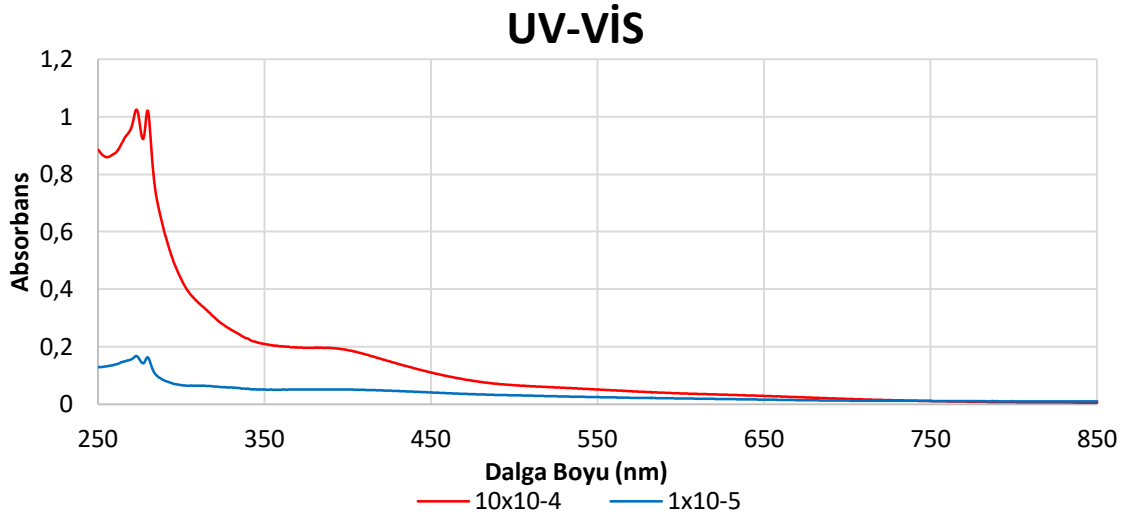
Şekil 8. L^2 Bileşiğine ait FTIR spektrumu.



Şekil 9. L^3 - L^2 Bileşikleri karşılaştırmasına ait FTIR spektrumu.

Biyoaktif yeni benzimidazol aren rutenyum organometalik bileşiğinin UV-VIS absorpsiyon spektrumları, asetonitril içerisinde 10^{-5} M ve 10^{-4} M'lık bir konsantrasyonda elde edildi (Şekil 10). UV spektrumunda 250 – 300 nm arasında ki bölgede benzendeki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerini, 295 – 380 nm arası ise imin grubundaki $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerini temsil eder. 280 nm ile 350 nm arasında daha düşük yoğunluktur. 300 nm civarında ligand içi geçişlere karşılık gelen yoğun bir band, metal-ligand yük

transfer geçişleri, aromatik halkalar içeren bir köprü ligandından oluştuğunu gösterir. Ayrıca, ligandları kısa köprülü olanlar sadece ligand içi geçiş ve ligand içi yük transferini ifade eden bantları gösterir (Şekil 10).



Şekil 10. L^3 Bileşiğine ait UV-VIS spektrumu (1.10^{-4} M VE 1.10^{-5} M CH_3CN çözeltisi).

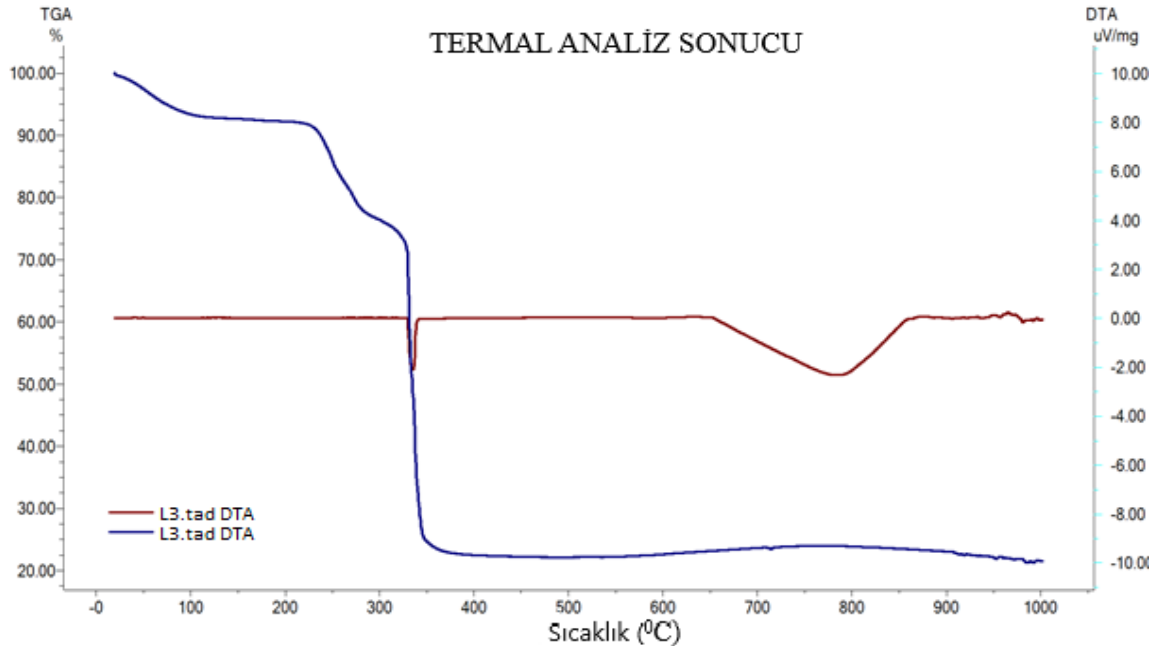
Tablo 1. L^3 Bileşiğine ait UV-VIS spektrum değerleri.

	No	P/V	Dalga Boyu (nm)	Absorbans
L^3 1.10^{-5} Molar	1	↑	279,50	0,162
	2	↑	273,00	0,166
	3	↓	277,00	0,141
	No	P/V	Dalga Boyu (nm)	Absorbans
L^3 1.10^{-4} Molar	1	↑	279,50	1,022
	2	↑	273,00	1,025
	3	↓	277,00	0,923
	4	↓	255,00	0,859

TGA deneyleri iki farklı amaç doğrultusunda yapıldı. İlk olarak çalışılan aren rutenyum kompleks bileşiğinde kütledeki azalma miktarına bakılarak hangi sıcaklıkta yapıdan hangi grubun uzaklaştığı ve ligandın parçalanmasına ait sıcaklık aralığı görülmektedir (Şekil 11).

L^3 kompleksinin termogravimetrik ve ısı akış profilleri, 25–1000 °C sıcaklık aralığında kaydedildi. Bu çalışmada 8,72 mg örnek alındı, Pt panlarda 10 °C/dk ısıtma hızında, oda sıcaklığından 800 °C'ye kadar N_2 , 800°C'den 1000°C'ye kadar O_2 atmosferinde termogravimetrik analiz yapıldı. Sonuç kullanılan cihazın yazılım programı vasıtasıyla değerlendirildi.

110 dereceye kadar görülen hafif kütle kaybı tamamen çözücü (metanol, Dikloro metan, hekzan) ve nemin ortamdaki uzaklaştırılmasına aittir. Molekülün parçalanması 220°C başlayıp 370°C bitmektedir. Yaklaşık olarak % 70 kütle kaybı meydana gelmiştir. Parçalanmadan geriye yaklaşık %20 kalıntı kalmıştır. Son kalan ayrışma ürünü ağırlıklı olarak metal oksitlerden oluşur, çünkü rutenyum oksitler bu sıcaklıklarda kolayca oluşur. Rutenyum 800 derecede ısıtıldığında yükseltgenerek oksijenle bileşikler oluşturur. Oksijenli bileşikler rutenik asit ve perrutenik asit olarak adlandırılır. Burada 2 basamaklı bir parçalanma gözükmemektedir. Ancak DTA burada tek bir pik çizdiği için bunu tek bir basamakta parçalanma olarak söyleyebiliriz. DTA eğrisi incelendiğinde, DTA pik sıcaklığı 335°C'de endotermik bozunma olduğunu göstermektedir.



Şekil 11. L³ Bileşiğine ait TGA-DTA spektrumu.

IV. SONUÇ

Yeni biyoaktif benzimidazol aren rutenyum organometalik bileşiği, benzimidazol grubu içeren imin bileşiği ile [Ru(p-simen)klorür]₂'ün etkileşmesiyle elde edildi. Bileşik yüksek verimle (%83) sentezlenmiştir. Bu sentezde, azot atomları üzerinden rutenyum bağlanmıştır. Rutenyumun bir metal olarak üzerindeki elektron seviyesini değiştirme özelliği, kompleks oluştururken yüksek verimde elde edilmesini sağlamıştır. Bu bileşiğin IR, UV-VIS, ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopisi ve ESI-MS teknikler ile yapı tayini yapıldı. Bileşiğin teorik olarak kütlesi (M+) 522,02 olarak hesaplandı ve ESI-MS sonucunda M+ 522 m/z olarak bulundu. IR spektrometresi incelendiğinde, imin bileşiğine rutenyum bağlanması, C=N bağında elektron yoğunluğunun azalmasına neden olmaktadır. UV-VIS spektrumunda 350 nm de, rutenyum ile ligand arasında yük transfer geçişleri görülmesi rutenyum bağlanmasının göstergesidir. Sentezlenen biyoaktif benzimidazol aren rutenyum organometalik bileşiğin karakterizasyon ve termal bozunma ölçümleri değerlendirildi. Bileşik 220 °C'de parçalanmaya başladığından dolayı 200°C'nin altında kararlı olduğu düşünülmektedir. TGA verilerine bakıldığında 400 °C civarında bozunmanın durması rutenyum bağlı olduğunun göstergesidir. İmin halinde L² bileşiğinin bozunması 600°C'yi bulmaktadır.

Biyoaktif yeni benzimidazol aren rutenyum organometalik bileşikleri öncelikli olarak yumurtalık kanserine büyük ölçüde etki ettiği bilinmektedir. Bu sebeple her geçen gün yeni sentezlenmiş aren rutenyum kompleksleri, antikanser aktiviteleri konusunda umut vericidir. Sentezlenen yeni organometalik bileşiğin antikanser ve antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması hedeflenmiştir.

TEŞEKKÜR: Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2017.05.03.620).

V. KAYNAKLAR

- [1] M. J. Hannon, "Metal-based anticancer drugs: From a past anchored in platinum chemistry to a post-genomic future of diverse chemistry and biology," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 79, no. 12, pp. 2243–2261, 2007.
- [2] S. Ghosh, "Cisplatin: The first metal based anticancer drug," *Bioorganic Chemistry*, vol. 88, no. 1295, pp.1-20, 2019.
- [3] A. A. Nazarov, C. G. Hartinger and P. J. Dyson, "Opening the lid on piano-stool complexes: An account of ruthenium(II)-arene complexes with medicinal applications," *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 751, pp. 251-260, 2014.
- [4] L. A. Malley, "Cisplatin," in *Encyclopedia of Toxicology*, 3rd ed., vol. 1, National Library of Medicine, Bethesda, USA, 2005, pp. 614-616.
- [5] E. Orhan, A. Garci and B. Therrien, "Coordination-driven self-assembly of arene ruthenium metalla-rectangles," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 461, pp. 78–83, 2017.
- [6] E. Orhan, A. Garci, T. Riedel, P. J. Dyson and B. Therrien, "Cytotoxicity of arene ruthenium metalla-rectangles incorporating bis-pyridyl diimide linkers," *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 815-816, pp. 53-58, 2016.
- [7] A. Grozav, V. Miclaus, O. Vostinaru, S. Ghibu, C. Berce, I. Rotar, C. Mogosan, B. Therrien, F. Loghin and D. Popa, "Acute toxicity evaluation of a thiazolo arene ruthenium (II) complex 2 in rats," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 80, pp. 233-240, 2016.
- [8] O. Renier, C. Deacon-Price, J. E. B. Peters, K. Nurekeyeva, C. Russon, S. Dyson, S. Ngubane, J. Baumgartner, P. J. Dyson, T. Riedel, H. Chiririwa and B. Blom, "Synthesis and in vitro (anticancer) evaluation of η^6 -arene ruthenium complexes bearing stannyl ligands," *Inorganics*, vol. 5, no. 4, pp. 1-13, 2017.
- [9] W. Kandioller, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, J. Kasser, R. John, M. A. Jakupec, V. B. Arion, P. J. Dyson and B. K. Keppler, "Tuning the anticancer activity of maltol-derived ruthenium complexes by derivatization of the 3-hydroxy-4-pyrone moiety," *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 694, no. 6, pp. 922-929, 2009.
- [10] N. Mohan, M. K. M. Subarkhan and R. Ramesh, "Synthesis, antiproliferative activity and apoptosis-promoting effects of arene ruthenium(II) complexes with N, O chelating ligands," *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 859, pp. 124-131, 2018.
- [11] E. Orhan, A. Garci, T. Riedel, M. Saudani, P. J. Dyson and B. Therrien, "Cytotoxic double arene ruthenium metalla-cycles that overcome cisplatin resistance," *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 803, pp. 39-44, 2016.
- [12] C. S. Allardyce and P. J. Dyson, "Ruthenium in medicine: Current clinical uses and future prospects," *Platin. Met. Rev.*, vol. 45, no. 2, pp. 62–69, 2001.

- [13] I. Kostova, "Ruthenium complexes as anticancer agents," *Curr. Med. Chem.*, vol. 13, pp. 1085–1107, 2006.
- [14] C. S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, and P. J. Dyson, "Development of organometallic (organo-transition metal) pharmaceuticals," *Applied Organometallic Chemistry*, vol. 19, pp. 1–10, 2005.
- [15] E. Orhan, A. Garci, B. Therrien, "Flexible arene ruthenium metalla-prisms," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 438, pp. 5–9, 2015.
- [16] A. Garci, J. P. Mbakidi, V. Chaleix, V. Sol, E. Orhan and B. Therrien, "Tunable arene ruthenium metallaprisms to transport, shield, and release porphyrin in cancer cells," *Organometallics*, vol. 34, pp. 4138–4146, 2015.
- [17] A. Garci, A. A. Dobrov, T. Riedel, E. Orhan, P. J. Dyson, V. B. Arion and B. Therrien, "Strategy to optimize the biological activity of arene ruthenium metalla-assemblies," *Organometallics*, vol. 33, pp. 3813–3822, 2014.
- [18] U. K. Mazumder, M. Gupta, S. S. Karki, S. Bhattacharya, S. Rathinasamy and T. Sivakumar, "Synthesis and pharmacological activities of some mononuclear Ru(II) complexes," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol.13, pp. 5766–5773, 2005.
- [19] G. R. Jadhav, S. Sinha, M. Chhabra and P. Paira, "Synthesis of novel anticancer ruthenium-arene pyridinylmethylene scaffolds via three-component reaction," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 26, no. 11, pp. 2695-2700, 2016.
- [20] G. Süss-Fink, "Water-soluble arene ruthenium complexes: From serendipity to catalysis and drug design," *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 751, pp. 2–19, 2014.
- [21] H. Küçükbay, R. Durmaz, E. Orhan and S. Günel, "Synthesis, antibacterial and antifungal activities of electron-rich olefins derived benzimidazole compounds," *Farmaco*, vol. 58, pp. 431–437, 2003.
- [22] H. Küçükbay, S. Günel, E. Orhan and R. Durmaz, "Synthesis and antimicrobial activities of some transition metal benzimidazole complexes," *Asian Journal of Chemistry*, vol. 22, pp. 7376–7382, 2010.
- [23] T. Lazarevic, A. Rilak, Z. D. Bugarcic, "Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 142, pp. 8-31, 2017.
- [24] Ü. Ergun, "ONO ve ONNO tipindeki schiff bazlarının geçiş metalleri komplekslerinin termal bozunma tepkimelerinde kinetik parametrelerinin belirlenmesi ve bazı koordinasyon bağ enerjilerinin hesaplanması," Doktora tezi, Kimya Bölümü, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye, 2009.
- [25] M. A. Bennett and A. K. Smith, "Arene Ruthenium (II) Complexes formed by dehydrogenation of cyclo-hexadienes with ruthenium(III) trichloride," *Journal of the Chemical Society*, pp. 233–241, 1974.

- [26] P. Jogi, KVTS P. Kumar, "Studies on DNA cleavage and antimicrobial screening of transition metal complexes of a schiff base derived from 2-(Aminomethyl)- benzimidazole and p-chloro benzaldehyde," *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 4, no. 2, pp. 1389-1397, 2012.
- [27] G. Kumaravel, N. Raman, "A treatise on benzimidazole based Schiff base metal(II) complexes accentuating their biological efficacy: Spectroscopic evaluation of DNA interactions, DNA cleavage and antimicrobial screening," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 70, no. 1, pp. 184-194, 2017.
- [28] A. Grozav, L. I. Găină, V. Pileczki, O. Crisan, L. Silaghi-Dumitrescu, B. Therrien, V. Zaharia and I. Berindan-Neagoe, "The synthesis and antiproliferative activities of new arylidene-hydrazinyl-thiazole derivatives," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 15, pp. 22059-22072, 2014.
- [29] A. Grozav, O. Balacescu, L. Balacescu, T. Cheminel, I. Berindan-Neagoe and B. Therrien, "Synthesis, anticancer activity, and genome profiling of thiazolo arene ruthenium complexes," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 58, pp. 8475–8490, 2015.
- [30] N.K. Kar, M.K. Singh, R.A. Lal, "Synthesis and spectral studies on monometallic ruthenium (III) complexes of N-(2-hydroxysalicyliden-1-yl)methylenebenzoylhydrazide," *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 10, pp. 76–80, 2017.
- [31] M. U. Rehman, M. Imran, M. Arif, M. Farooq, "Metal-based antimicrobial agents: synthesis, characterization and biological studies of mannich base derivatives of benzimidazole and their metal complexes," *Science Journal of Chemistry*, vol. 1, no. 5, pp. 56-66, 2013.
- [32] M. Akkurt, S. Öztürk, H. Küçükbay, E. Orhan, O. Büyükgüngör, "1-ethyl-3-(2-phenylethyl) benzimidazole-2-selone," *Acta Cryst.*, vol. 60, pp. 1263-1265, 2004.
- [33] M. Akkurt, S. Öztürk, H. Küçükbay, E. Orhan, O. Büyükgüngör, "1, 3-bis (2-phenylethyl) benzimidazolium-2-dithiocarboxylate," *Acta Cryst.*, vol. 60, pp. 219-221, 2004.
- [34] S. Türktekin, M. Akkurt, E. Orhan, F. Z. Küçükbay, H. Küçükbay, O. Büyükgüngör, "Dichlorobis [1-(2-ethoxyethyl)-1H-benzimidazole-κN3] cobalt (II)," *Acta Cryst.*, vol. 60, pp. 1220-1222, 2004.
- [35] M. Akkurt, S. Karaca, H. Küçükbay, E. Orhan, O. Büyükgüngör, "Dichlorobis [1-(2-ethoxyethyl)-1H-benzimidazole-κN3] nickel (II)," *Acta Cryst.*, vol. 61, pp. 41-43, 2005.
- [36] S. Ö. Yıldırım, M Akkurt, H Küçükbay, E Orhan, O. Büyükgüngör, "6-Nitro-1-(2-phenylethyl)-1H-benzimidazole," *Acta Cryst.*, vol. 61, pp. 2038-2039, 2005.
- [37] Ş. Pınar, M. Akkurt, H. Küçükbay, E. Orhan, O. Büyükgüngör, "Bis [1-(but-2-enyl)-5-nitro-1H-benzimidazole-κN3] dichlorocobalt (II)," *Acta Cryst.*, vol. 62, pp. 1663-1665, 2006.
- [38] M. Akkurt, S. Ö. Yıldırım, E. Orhan, H. Küçükbay, O. Büyükgüngör, "1-methoxyethyl-5-nitrobenzimidazole," *Acta Cryst.*, vol. 61, pp. 2804-2805, 2005.

[39] M. Akkurt, S. Karaca, H. Küçükbay, E. Orhan, O. Büyükgüngör, “1-benzyl-3-(2-phenethyl) benzimidazolium bromide monohydrate,” *Acta Cryst.*, vol. 61, pp. 2452-2454, 2005.