





Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Araştırma Makalesi

Bisbenzimidazol Bağlayıcı İçeren Biyolojik Aktif Aren Rutenyum Bileşiğinin Sentezi ve Termal Bozunmasının Belirlenmesi

 Nilüfer ÖKSÜZ^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.568949

ÖZET

Bu çalışmada $[Ru_4(p\text{-cymene})_4(\mu_2\text{-N}\Omega\text{N})_2(\mu_4\text{-OO}\Omega\text{OO})_2][CF_3SO_3]_4$ (NΩN = Bütilen-1,4-bisbenzimidazol (bbim)) genel formülüne sahip biyolojik aktif tetranükleer aren rutenyum kompleks bileşiği, $Ru_2(p\text{-cymene})_2(\mu_4\text{-OO}\Omega\text{OO})Cl_2$ (OOΩOO = 5,8-dioxido-1,4-naphtoquinonato (donq))'nun gümüş triflorometansülfonat ile reaksiyona sokulması, ardından karşılık gelen NΩN bağlayıcılarının eklenmesi ile hazırlanmıştır. Biyolojik aktif aren rutenyum bileşiği IR, UV-VIS, ¹H, ¹³C NMR spektroskopisi ve ESI-MS spektrometresi dahil standart tekniklerle karakterize edildi. Aren rutenyum bileşiğinin termal bozunma ölçüm verileri incelendi. Bu ölçümler Termogravimetrik analiz (TGA) ve Diferansiyel termal analiz (DTA) teknikleri ile yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Aren rutenyum, Bisbenzimidazol, Supramoleküler kimya, Termal Bozunma

Synthesis and Determination of Thermal Decomposition of Biological Active Arene Ruthenium Compound Containing Bisbenzimidazole Linker

ABSTRACT

In this study, $[Ru_4(p\text{-cymene})_4(\mu\text{-N}\Omega\text{N})_2(\mu_4\text{-OO}\Omega\text{OO})_2][CF_3SO_3]_4$ (NΩN = Butylene-1,4-bisbenzimidazole (bbim)) biologically active tetranuclear arene complex compound, reacting $Ru_2(p\text{-cymene})_2(\mu_4\text{-OO}\Omega\text{OO})Cl_2$ (OOΩOO = 5,8-dioxido-1,4-naphtoquinonato (donq)) with silver trifluoromethanesulfonate, followed by the addition of the corresponding NΩN linkers. The biologically active arene ruthenium compound was characterized by standard techniques including IR, UV-VIS, ¹H NMR, ¹³C NMR spectroscopy and ESI-MS spectrometry. Thermal decomposition measurement data of arene ruthenium compound were examined. These measurements were made by Thermogravimetric analysis (TGA) and Differential thermal analysis (DTA) techniques.

Keywords: Arene ruthenium, Bisbenzimidazole, Supramolecular chemistry, Thermal decomposition

I. GİRİŞ

Metal bazlı kanser kemoterapisi için kullanılan ilk madde platin olmuştur. Sisplatinin anti kanser etkisi ise 1965 yılında Rosenberg'in keşfettiği cis-diamminedichloroplatinum(II) (cisplatin) molekülünden kaynaklanmaktadır. Rosenberg elektriksel alanların bakteri hücrelerine etkisini anlamak için yaptığı çalışmada cisplatin'i tesadüfen bulmuştur. Biyofizikçiler elektrik alanlarının bakterileri nasıl etkilediğini araştırmakta idi. Bir platin elektrodu bakteriyel bir solüsyonda bir akım üretmeye çalışırken mikropların beklenmedik bir şekilde üremelerini durdurmuştu. Birçok araştırmadan sonra elektrottan çıkan platinin bakteriyi zehirlediği düşünüldü. Bu gözlem sonucunda kanserin göstergesi olan hızlı hücre büyümesinin potansiyel inhibitörü olarak platin içeren ilaçlar üzerinde çalışılmaya başlandı. 1978 yılında klinikte kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Kanser hastalığının sorunlarından kurtulabilmek için platin ilaçlarına daha fazla önem verildiği görülmektedir [1-3].

Platin bazlı ilaçlar sorunsuz değildir; yüksek toksisitesi, ilaç direnci insidansı, klinik uygulamalarda ana zorluklar olmaya devam etmektedir. Platin dışındaki metaller içeren anti kanser maddeleri aranırken rutenyumlu bileşikler en umut verici olanlardandır. Özellikle de birçok rutenyum bileşiğinin çok zehirli olmadığı, bazı rutenyum bileşiklerinin kanser hücreleri için oldukça seçici olduğu gösterildiğinden, tümör hücreleri tarafından daha kolay absorbe edilmesi, normal hücrelere karşı düşük toksisite göstermesi ve vücuttan kolay atılması nedeniyle tercih edilmektedir. Rutenyum, platin için cazip bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Biyomoleküler bağlamada rutenyumun demiri taklit etme kabiliyeti olduğu düşünülmekteydi. Kanser hücreleri demir için artan talebi karşılamak için transferin reseptörleri aşırı miktarda rutenyum bazlı ilaçlar (demir homoloğu rutenyum içerir) kanser hücrelerine daha verimli şekilde verilebilir [4-11].

Metal iyonları arasında rutenyumun özellikle de aren rutenyum komplekslerinin üzerinde odaklandık. Bunun sebepleri; oktahedral geometrisine sahip olmakla birlikte, aren ligandı altı koordinasyon sisteminden üçünde bir yüz düzenlenmesi işgal ediyor olmasıdır. Sonuç olarak, birbirinden 90° uzakta kalan yapısal şekil metalle birleşimlerinin tasarımını ve kontrollü sentezini kolaylaştırmaktadır. Dahası, +4 ve +6 oksidasyon durumunda bulunan rutenyum kompleksleri ile uğraşmak bir avantajdır. Birçok çalışma, +4 ve +6'nın biyolojik olarak aktif aren rutenyum türlerinin in vivo olarak tercih edilen oksidasyon hali olduğunu göstermiştir [12-13].

Buna ek olarak aren rutenyum komplekslerinin kimyası su ile uyumludur. Ayrıca aren ligandı ek fonksiyonel gruplar eklemek için uygun bir yapıdadır. Bu nedenle aren rutenyum kompleksleri, biyolojik anlamda metalle birleşmeleri için tüm ön koşullara sahiptir [14-16].

Bu çalışmada $[Ru_4(p\text{-cymene})_4(\mu\text{-N}\Omega\text{N})_2(\mu_4\text{-OO}\Omega\text{OO})_2][CF_3SO_3]_4$ (NΩN = Bütülen-1,4-bisbenzimidazol (bbim)) genel formülüne sahip biyolojik aktif tetranükleer aren rutenyum kompleks bileşiği sentezlendi. Sentezlenen tetranükleer aren rutenyum kompleks bileşiğinin yapısı IR, UV-VIS, 1H , ^{13}C NMR spektroskopisi ve ESI-MS spektrometresi yöntemleri kullanılarak belirlendi. Ayrıca Aren rutenyum bileşiğinin termal bozunma ölçüm verileri incelendi. Bu ölçümler Termogravimetrik analiz (TGA) ve Diferansiyel termal analiz (DTA) teknikleri ile yapıldı [17].

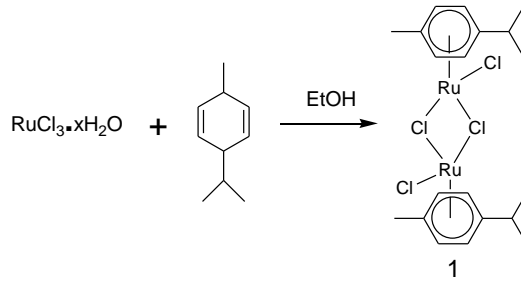
II. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada kullanılan başlangıç maddelerin bir bölümü literatürde belirtilen yöntemlere göre laboratuvarımızda sentezlendi. Kullanılan kimyasallar Alfa Aesar, Merck, Sigma Aldrich ve Acros Organics firmalarından satın alındı. Kullanılan kimyasallar: Ruthenium (III) chloride hydrate (%99.9), 2-metil-5-(1-metiletil)-1-3-sikloheksadien (p-cymene), 1,4-dibromo-2-buten, sodyum asetat, AgCF_3SO_3 (%99), amonyun oksalat (%99), aseton (%99), diklorometan (%99), kloroform, etilasetat, pentan(%95), heksan(%95), (THF) (%99), 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon(%98), 5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon (%97).

Organik bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları Bruker 500 MHz NMR spektroskopisinde alındı. İç standart olarak TMS (tetrametilasilan), çözücü olarak ise CDCl_3 , DMSO kullanıldı. Kimyasal kaymalar ppm olarak verildi. Numunelerin İnfrared spektrumları için Agilend technologies Cary 630 FTIR spektrometre cihazı kullanıldı. IR spektrumları ATR kristali kullanılarak alındı. Kütle spektrumu SHIMADZU LCMS-8030 cihazında alındı. TGA analizi SHIMADZU DTG 60H cihazında yapıldı. UV –Visible spektrumları Kimya Bölümü araştırma laboratuvarında UV- VIS spektrometre T80+ UV/ VIS spektrometre cihazı ile kaydedildi.

A. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZLENMESİ

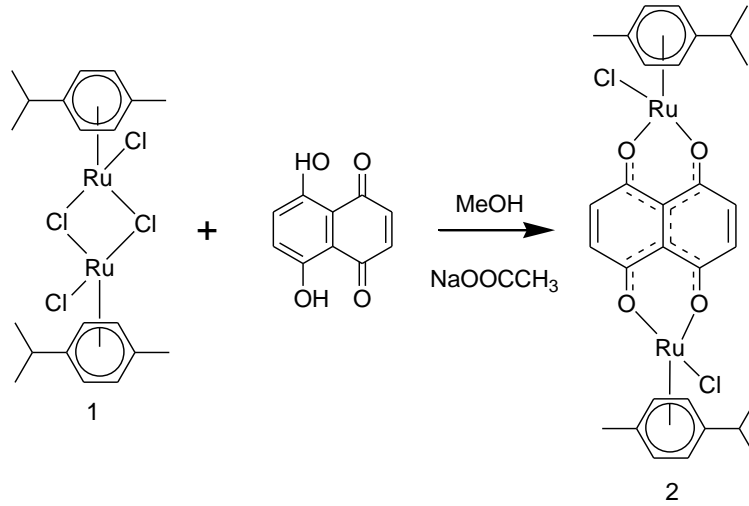
A.I. $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{klorür}]_2$ (1) sentezi



Şekil 1. (1) Bileşiğinin sentez şeması.

250 mL tek boyunlu balona rutenyum (III) klorür hidrat (2 g, 7.7 mmol), alpha phellandrene (p-cymene) (10 mL), H_2O (10 mL), EtOH (100 mL) 90 °C'de 12 saat reflux düzeneğinde karıştı ve sonra karışımın alkolü vakum altında konsantre edildi. Daha sonra karışım 1 gece buzdolabında bekletilerek kristallendirildi. Elde edilen kristal katı süzülerek eter ve pentan ile yıkandı (bu işlem 3 kez tekrarlandı). Oluşan kırmızı kristaller bir sonraki reaksiyonlar için doğrudan kullanıldı. Kırmızı katı 2.04 g, %34 [18].

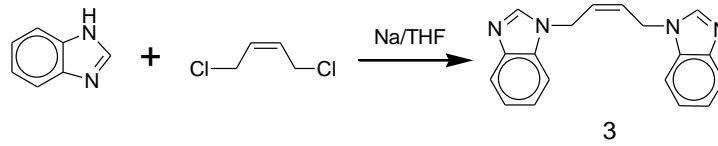
A.II. Rutenyum₂(p-cymene)₂(μ₄-1,4-naftokinon-5,8-dioksido)diklorür (2) sentezi



Şekil 2. (2) Bileşiğinin sentez şeması.

50 mL tek boyunlu balona 5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon (50 mg, 0.263 mmol), sodyum asetat (43.15 mg, 0.526 mmol), MeOH (20 mL) oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı, [Ru(p-simen)Cl₂]₂ **1** (161 mg, 0.263 mmol) eklendi. Oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Madde süzüldü, kalan katı madde su, hekzan, ve eter ile yıkandı(3 kez tekrarlandı). Madde kurutuldu. Kırmızı katı 138 mg, %72 [19].

A.III. 1,1'-butil-2-en-di(benzimidazol) (3) sentezi

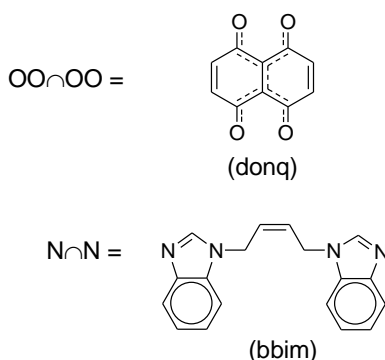
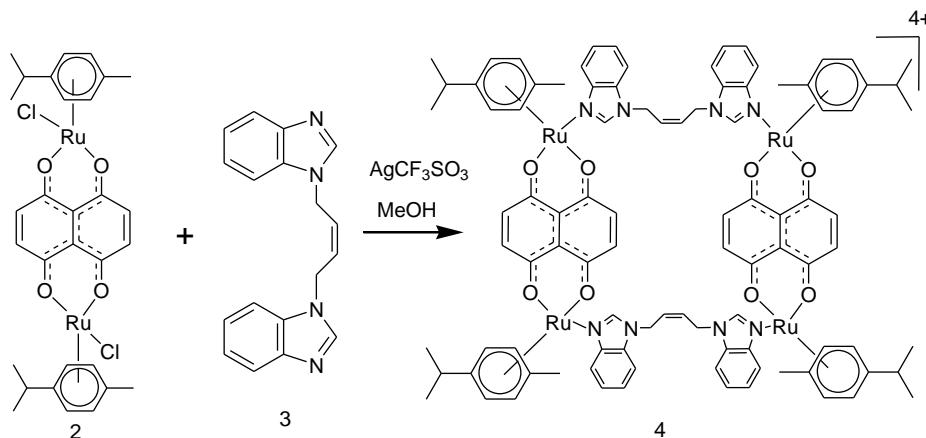


Şekil 3. (3) Bileşiğinin sentez şeması.

Tek boyunlu balona benzimidazol (5 g, 42.32 mmol), metalik sodyum (1.94 g, 84.64 mmol), tetrahidrofuran (THF, 50 mL) çözeltisi içinde oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyona girmemiş sodyumlar uzaklaştırıldı ve çözeltiliye trans-1,4-dikloro-2-buten (2.22 mL, 21.16 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Tüm çözücüler vakum altında uzaklaştırıldı. Daha sonra toluen/n-hekzan karışımı ile kristallendirilmeye bırakıldı. Krem katı 10.6 mg, % 87 [20].

B. YENİ BİYOLOJİK AKTİF AREN RUTENYUM BİLEŞİĞİNİN SENTEZİ

B.I. $[Rutenyum_4(p\text{-simen})_4(\mu_4\text{-}1,4\text{-naftokinon-}5,8\text{-dioksido})_2 (\mu_2\text{-}1,1'\text{-butil-}2\text{-endi(benzimidazol)}_2)]^{4+} [CF_3SO_3]_4$ (4) sentezi



Şekil 4. (4) Bileşiğinin sentez şeması.

50 mL tek boyunlu balona $Ru_2(p\text{-simen})_2(\mu_4\text{-donq})Cl_2$ (2) (50 mg, 0.0684 mmol), $AgCF_3SO_3$ (35.16 mg, 0.1368 mmol), MeOH (20 mL) oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı, çöken $AgCl$ katısı süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Bileşik (3) (19.71 mg, 0.0684 mmol) eklendi, 65 °C de 5 saat reflux düzeneğinde kaynatıldı. Karışımın vakum altında çözücüsü uçuruldu. Kalan katı madde dikorometan/hekzan ile çöktürüldü. Koyu yeşil katı: 100.07 mg, % 58, e.n: >250 °C.

$[4][CF_3SO_3]_4$: 1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm); 8.2 (s, 4H, NCHN), 7.5, 7.2 (m, 16H, CH_{Ar-H}), 6.9 (s, 8H, CH_{dnq}), 5.8, 5.6 (d, 16H, CH_{p-cym}), 5.1 (q, 4H, $CH=CH$), 5 (d, 8H, NCH_2), 2.9 (sep. 4H, $CH(CH_3)_2$), 2.1 (s, 12H, CH_3), 1.3 (d, 24H, $CH(CH_3)_2$).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm); 170 (C=O), 145 (NCHN), 140 (C_{dnq}), 137, 132, 128, 124, 118, 112 (C_{Ar-c}), 110.5 ($CH=CH$), 105, 100 (C_{dnq}) 84, 81 (C_{p-cym}), 45.5 (C-N), 31 ($CH(CH_3)_2$), 22 ($CH(CH_3)_2$), 18 (CH_3).

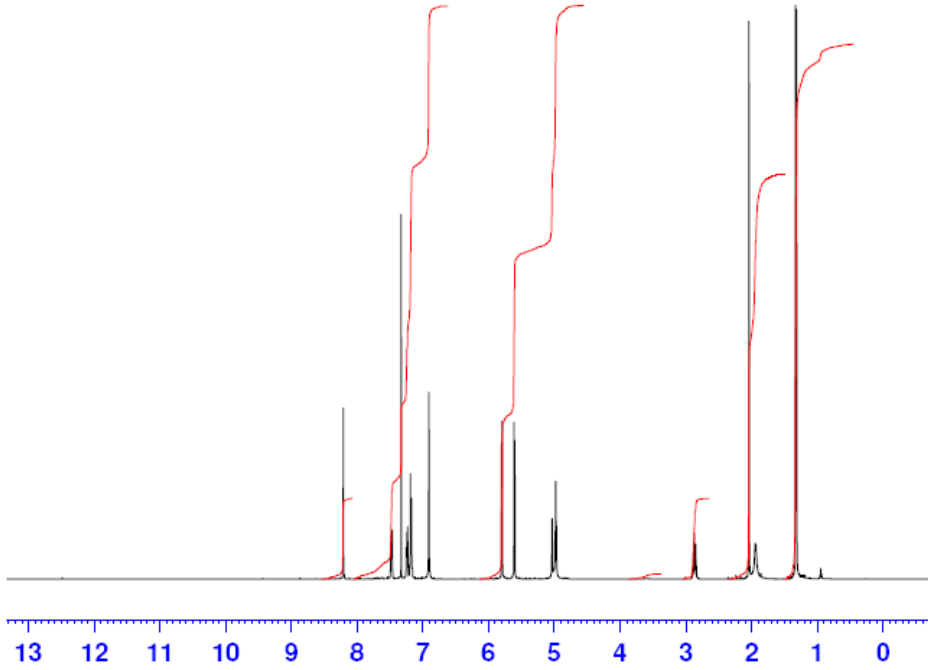
IR: ν (cm^{-1}): 3095.4 (CH_{p-cym}), 1613.9 ($CH=CH$), 1528.2 (C=O), 1457.9 (C=N), 1248.4 (CF_3).

UV -Visible: (1.0×10^{-5} M, CH_3CN , 298 K): λ_{max} 442 nm ($\epsilon = 18000 M^{-1}.cm^{-1}$), 298 nm ($\epsilon = 24300 M^{-1}.cm^{-1}$).

ESI-MS: m/z = 1097 $[M-2CF_3SO_3]^{+2}$.

III. SONUÇ VE TARTIŞMA

Rutenyum₄(p-cymene)₄(μ₄-1,4-naftokinon-5,8-dioksido)₂(μ₂-1,1'-butil-2-en-di(benzimidazol)₂) (4) bileşiğinin ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spektroskopi değerleri incelendiğinde benzimidazol'ün 2 nolu dört özdeş metin protonları 8.2 ppm'de dublet olarak, aromatik metin protonları 7.5 ve 7.2 ppm'de multipllet olarak gözlenmektedir. Naftokinon yapısının metin protonları 6.9 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. p-cymene'nin dört özdeş sikloheksan metin protonları 5.8 ve 5.6 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Benzimidazoller arasındaki köprü yapısındaki metin protonları 5.1 ppm'de kuartet, N atomuna bağlı metilen protonları 5 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. p-cymene yapısının dört özdeş CH(CH₃)₂ protonları 2.9 ppm'de septet olarak, metil protonları 2.1 ppm'de singlet olarak ve CH(CH₃)₂ protonları 1.3 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir (Şekil 5).

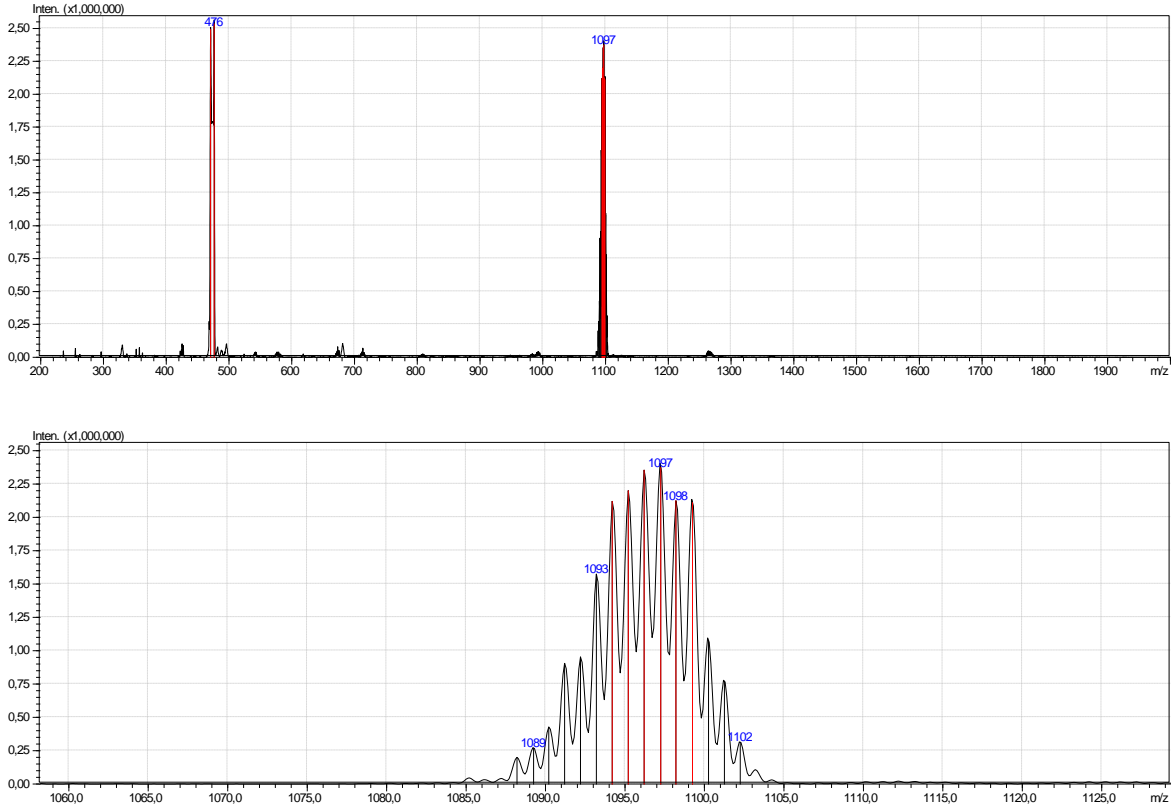


Şekil 5. (4) Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.

Rutenyum₄(p-cymene)₄(μ₄-1,4-naftokinon-5,8-dioksido)₂(μ₂-1,1'-butil-2-en-di(benzimidazol)₂) (4) bileşiğinin ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spektroskopi değerleri incelendiğinde naftokinon yapısındaki karbonil grubu karbon piki 170 ppm'de gözlemlendi. Benzimidazolün 2 nolu karbonu 145 ppm'de, benzimidazolün aromatik karbon pikleri 137, 132, 128, 124, 118, 112 ppm'lerde, benzimidazoller arası köprü yapısındaki çift bağlı karbonlar 110.5 ppm'de gözlenmiştir. Naftokinon karbon pikleri 105 ve 100 ppm'lerde, p-cymene yapısındaki sikloheksan karbon değerleri 84 ppm ve 81 ppm'de, benzimidazolün azot atomuna bağlı metilen karbon 45.5 ppm'de, p-cymene'nin (CH(CH₃)) 31 ppm'de, (CH(CH₃)₂) karbonu 22 ppm'de ve metil karbonu 18 ppm'de görülmektedir.

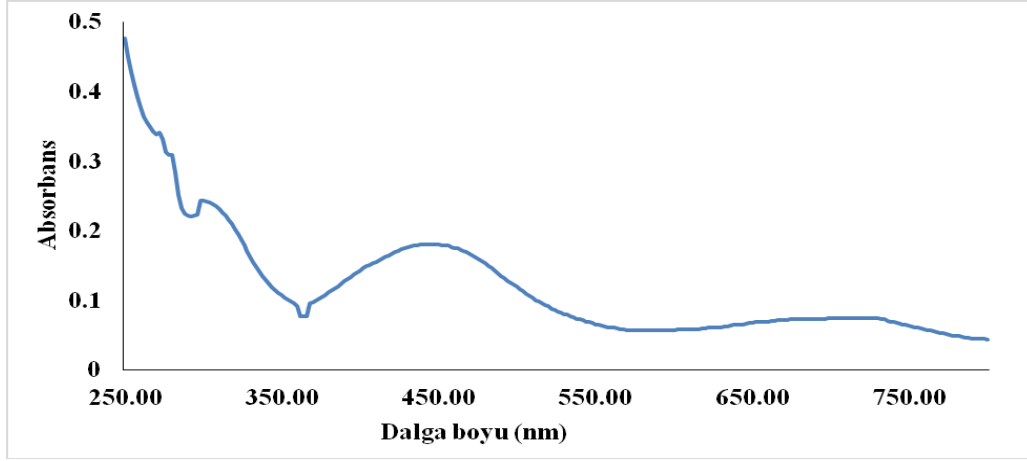
Rutenyum₄(p-cymene)₄(μ₄-1,4-naftokinon-5,8-dioksido)₂(μ₂-1,1'-butil-2-en-di(benzimidazol)₂) (4) bileşiğine ait IR spektrumunda p-cymene 3095.4 cm⁻¹, benzimidazoller arasında köprü yapısındaki çift bağlı metin 1613.9 cm⁻¹, (C=O) grubu 1528.2 cm⁻¹, karbon-azot 1457.9 cm⁻¹ ve CF₃SO₃ anyonunun CF₃ 1248.4 cm⁻¹ gözlemlendi.

Rutenyum₄(p-cymene)₄(μ_4 -1,4-naftokinon-5,8-dioksido)₂(μ_2 -1,1'-butil-2-en-di(benzimidazol)₂) (4) bileşiğinin Elektrosprey İyonizasyon Kütle Spektrometresinde (ESI-MS) teorik olarak 1096.12 m/z hesaplanmıştır, ESI-MS ölçümleri sonucunda 1097.0 m/z değeri bulunmuştur(Şekil 6).



Şekil 6. (4) Bileşiğine ait ESI-MS kütle spektrumu.

Biyolojik aktif tetranükleer kompleksinin UV-VIS absorpsiyon spektrumu, asetonitril içerisinde 10^{-5} M'lik bir konsantrasyonda elde edildi (Şekil 7). Köprü ligandına (OO \cap OO) göre, tetranükleer kompleksin absorpsiyon spektrumları iki ayrı gruba ayrılabilir. Metal dikdörtgen bileşiğinde (4) tipik ligandlar arası Ultraviyole bölgesinde $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri ve görünür bölgede bir dizi metal-ligand yük transferi (MLCT) geçişleri ile birlikte gözlenmektedir. Diğer taraftan, metal-dikdörtgen bileşiğinin (4) UV-VIS absorpsiyon spektrumunda, 450 nm'de merkezlenmiş MLCT bantları mevcuttur. 280 nm ile 350 nm arasında daha düşük yoğunluklu geniş bir banta sahip olan ligand içi geçişlere karşılık gelen 300 nm civarında merkezli yoğun bir band ve 450 nm civarında merkezlenmiş geniş bant ligand içi yük transferine bağlı olarak ve metal-ligand yük transfer geçişleri aromatik halkalar içeren bir köprü ligandından oluşmaktadır. Öte yandan, kısa köprü ligandlarına sahip olanlar sadece ligand içi geçiş ve ligand içi yük transferine karşılık gelen bantları göstermektedir.

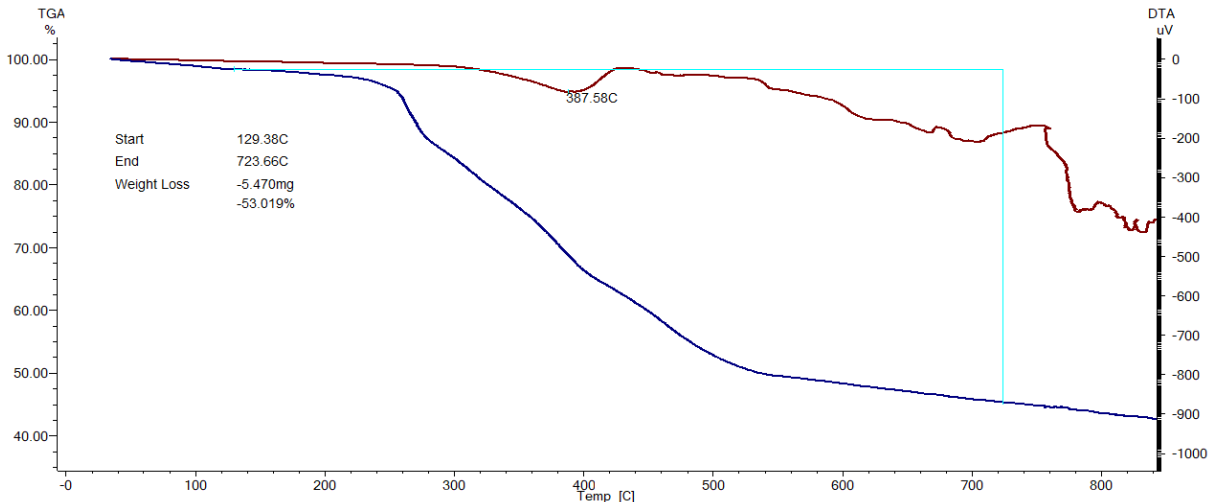


Şekil 7. (4) Bileşiğine ait UV-VIS spektrumu (1.10^{-5} M CH_3CN çözeltisi).

TGA deneyleri iki farklı amaç doğrultusunda yapılarak, birinci olarak çalışılan Aren rutenyum kompleks bileşiğinde kütledeki azalma miktarına bakarak hangi sıcaklıkta yapıdan hangi ligandin uzaklaştığı ve ligandin parçalanmasına ait sıcaklık aralığı görülmektedir(Şekil 8).

Bu amaçla yapılan çalışmada 10-20 mg arasında örnek alınmış, Pt panlarda $10\text{ }^{\circ}C/dk$ ısıtma hızlarında N_2 atmosferinde oda sıcaklığında $800\text{ }^{\circ}C$ 'ye çıkararak termogravimetrik analiz yapılmıştır. Sonuç kullanılan cihazın yazılım programı vasıtasıyla değerlendirilmiştir.

Buna göre bozunma sıcaklığının $129\text{ }^{\circ}C$ 'de başladığı ve $723\text{ }^{\circ}C$ 'de de bozunma sıcaklığının sonlandığı görülmektedir. $700\text{ }^{\circ}C$ civarlarına kadar yaklaşık %55 kütle kaybı gerçekleşmiştir. TGA eğrisinden kalan kalıntının metal oksit olduğu anlaşılmaktadır. Kütle kaybı eğrisinden (4) bileşiğinin genel olarak $130\text{ }^{\circ}C$ 'nin altında termal olarak kararlı olduğu belirtilebilir. DTA eğrisi incelendiğinde DTA pik sıcaklığı $387\text{ }^{\circ}C$ 'de ve endotermik bozunma sıcaklığını göstermektedir.



Şekil 8. (4) Bileşiğine ait TGA eğrisi.

IV. SONUÇ

Yeni bisbenzimidazol köprülü tetranükleer biyolojik aktif aren rutenyum organometalik kompleks bileşiği sentezlendi. Bu bileşiğin IR, UV-VIS, ¹H, ¹³C NMR spektroskopisi ve ESI-MS teknikler ile yapı tayini yapıldı. Sentezlenen yeni bisbenzimidazol köprülü bileşiğin karakterizasyon ve termal bozunma ölçüm analiz eğrileri değerlendirildi.

TEŞEKKÜR: Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2017.05.03.600 ve 2017.05.03.620).

V. KAYNAKLAR

- [1] B. Rosenbeng, L. Vancamp, J. E. Trosko, and V. H. Mansour, "Nature," *Nature*, vol. 222, pp. 285–286, 1969.
- [2] E. Orhan, A. Garci, B. Therrien, "Coordination-driven self-assembly of arene ruthenium metalla-rectangles," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 461, pp. 78–83, 2017.
- [3] E. Orhan, A. Garci, T. Riedel, P. J. Dyson, B. Therrien, "Cytotoxicity of arene ruthenium metalla-rectangles incorporating bis-pyridyl diimide linkers," *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 815-816, pp. 53-58, 2016.
- [4] M. Galanski, M. A. Jakupec, and B. K. Keppler, "Update of the Preclinical Situation of Anticancer Platinum Complexes : Novel Design Strategies and Innovative Analytical Approaches," *Curr. Med. Chem.*, vol. 12, pp. 2075–2094, 2005.
- [5] E. Orhan, A. Garci, T. Riedel, M. Saudani, P. J. Dyson, B. Therrien, "Cytotoxic double arene ruthenium metalla-cycles that overcome cisplatin resistance," *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 803, pp. 39-44, 2016.
- [6] 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.
- [7] I. Kostova, "Ruthenium Complexes as Anticancer Agents," *Curr. Med. Chem.*, vol. 13, pp. 1085–1107, 2006.
- [8] C. S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, and P. J. Dyson, "Development of organometallic (organo-transition metal) pharmaceuticals," *Bioorganometallic Chem.*, vol. 19, pp. 1–10, 2005.
- [9] E. Orhan, A. Garci, B. Therrien, "Flexible arene ruthenium metalla-prisms," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 438, pp. 5–9, 2015.
- [10] A. Garci, J. P. Mbakidi, V. Chaleix, V. Sol, E. Orhan, B. Therrien, "Tunable Arene Ruthenium Metallaprisms to Transport, Shield, and Release Porphin in Cancer Cells," *Organometallics*, vol. 34, pp. 4138–4146, 2015.

- [11] A. Garci, A. A. Dobrov, T. Riedel, E. Orhan, P. J. Dyson, V. B. Arion, B. Therrien, "Strategy to optimize the biological activity of arene ruthenium metalla-assemblies," *Organometallics*, vol. 33, pp. 3813–3822, 2014.
- [12] A. A. Hummer *et al.*, "X-ray absorption near edge structure spectroscopy to resolve the in vivo chemistry of the redox-active Indazolium trans - [tetrachlorobis (1H- indazole) ruthenate (III)] (KP1019)," *J. Med. Chem.*, vol. 56, pp. 1182, 2013.
- [13] G. Tamasi *et al.*, "Synthesis , spectroscopic and DFT structural characterization of two novel ruthenium (III) oxicam complexes . In vivo evaluation of anti-in fl ammatory and gastric damaging activities," *J. Inorg. Biochem.*, vol. 134, pp. 25–35, 2014.
- [14] G. Süss-Fink, "Water-soluble arene ruthenium complexes : From serendipity to catalysis and drug design," *J. Organomet. Chem.*, vol. 751, pp. 2–19, 2014.
- [15] H. Küçükbay, S. Günal, E. Orhan, R. Durmaz, "Synthesis and antimicrobial activities of some transition metal benzimidazole complexes," *Asian Journal of Chemistry*, vol. 22, pp. 7376–7382, 2010.
- [16] H. Küçükbay, R. Durmaz, E. Orhan, S. Günal, "Synthesis, antibacterial and antifungal activities of electron-rich olefins derived benzimidazole compounds," *Farmaco*, vol. 58, pp. 431–437, 2003.
- [17] 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 ABD, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye, 2009.
- [18] M. A. Bennett and A. K. Smith, "Arene Ruthenium (II) Complexes formed by Dehydrogenation of cyclo-hexadienes with ruthenium(III) trichloride," pp. 233–241, 1974.
- [19] N. P. E. Barry and B. Therrien, "Host-guest Chemistry in the Hexanuclear (arene)Ruthenium metalla-prismatic cage $[Ru_6(p\text{-cymene})_6(tpt)_2(dhnq)_3]^{6+}$," *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 6, pp. 4695–4700, 2009.
- [20] H. Küçükbay, R. Durmaz, N. Okuyucu, S. Günal, and C. Kazaz, "ArzneimForschDrugRes Synthesis and Antibacterial Activities of New Bis-benzimidazoles," *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, vol. 54, no. 1, pp. 64–68, 2004.