

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ FONSIYONEL SÜBSTİTÜYE DİAZOL
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZGÜL KARLIK

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

HAZİRAN

2018

Onay Sayfası

Tezin Başlığı: Yeni Fonksiyonel Sübstitüye Diazol Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Tezi Hazırlayan: Özgül Karlık

Sınav Tarihi: 26.06.2018

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Kimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir

Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent ALICI
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ
İnönü Üniversitesi

Doç. Dr. Murat YİĞİT
Adıyaman Üniversitesi

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL
Enstitü Müdürü

Canon Annemie

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Yeni Fonksiyonel Sübstitüye Diazol Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Özgül KARLIK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ FONKSİYONEL SÜBSTİTÜYE DİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU

Özgül KARLIK

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

xiii+62

2018

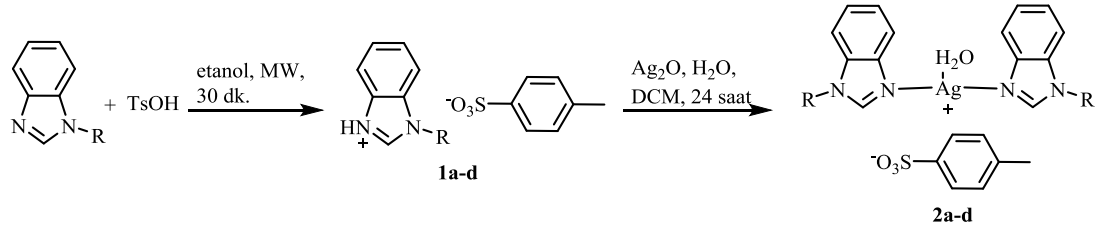
Danışman: Prof. Dr. Bülent ALICI

Azot içeren heterosiklik bileşikler çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle ilgi ile araştırılmaktadır. Azot içeren heterosiklik bileşikler ailesinin bir üyesi de benzimidazol ve türevleridir. Benzimidazol, imidazol ve benzen halkalarının imidazolün 4 ve 5 konumlarında bulunan karbon atomlarının benzen ile kaynaşması sonucu oluşur. En çok bilinen benzimidazol türevi B12 vitamininin yapısında kobalt atomuna ligand olarak bağlanan *N*-ribosil-dimetilbenzimidazol'dür. Birçok benzimidazol türevi anti-kanser, anti-mikrobiyal, anti-oksidant gibi geniş yelpazede biyolojik ve farmasotik aktivite göstermektedir. Bu nedenle benzimidazoller sentetik organik kimyacılar ve biyologlar için gözde bileşikler olarak incelenmektedir.

Gümüş metali organometalik kimya alanının ilk doğduğu yıllar olan XX. yüzyılın başlarında birçok kompleksin sentezinde kullanılmış ve bu komplekslerin genel olarak reaktivite ve katalitik özellikleri incelenmiştir. Ancak, gümüş metalinin anti-mikrobiyal etkileri ve bu amaçla kullanımı antik çağlara dayanmaktadır. Günümüzde sentezlenen birçok gümüş bileşiğinin sentez amacı çeşitli biyolojik aktivitelerinin incelenmesidir. Benzimidazol türevleri de organometalik kimya alanında gerek *N*-heterosiklik karben iskeletinin oluşturulmasında gerekse de *N*-koordine ligand olarak sıkça kullanılmıştır.

Yukarıda verilen bilgilere dayanarak bu tez kapsamında;

1) Mikrodalga destekli bir seri 1-sübstitüye-3*H*-benzimidazolyum tuzları ve bu tuzların gümüş kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, LC-MS, IR, elementel analiz ve X-ray tek kristal yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan bileşikler aşağıda özet olarak verilmiştir.



No	R	No	R
1a	-CH ₂ C ₆ H ₅	2a	-CH ₂ C ₆ H ₅
1b	-CH ₂ C ₆ H ₄ -2-CH ₃	2b	-CH ₂ C ₆ H ₄ -2-CH ₃
1c	-CH ₂ C ₆ H ₄ -4-CH ₃	2c	-CH ₂ C ₆ H ₄ -4-CH ₃
1d	-CH ₂ C ₆ H ₄ -2-Cl	2d	-CH ₂ C ₆ H ₄ -2-Cl

2) Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının ve gümüş komplekslerinin insan göğüs (MCF-7) ve bağırsak (Caco-2) kanser hücreleri ve fare fibroblast (L-929) hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri incelenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Benzimidazol, Benzimidazolyum *p*-toluensülfonat, Mikrodalga, Gümüş, Anti-kanser, Sitotoksiste

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL FUNCTIONALIZED DIAZOLE COMPOUNDS

Özgül KARLIK

İnönü University

Science Institute

Department of Chemistry

xiii+62

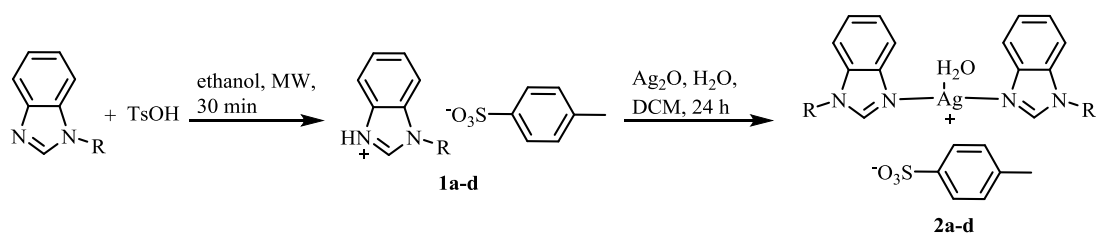
2018

Supervisor: Prof. Dr. Bülent ALICI

N-Heterocyclic compounds have been investigated due to their various biological activities. Benzimidazole derivatives are a member of *N*-heterocyclic compounds family. Benzimidazole consists of the fusion of benzene and imidazole ring via carbon atoms of imidazole ring at 4- and 5-position. The most known benzimidazole derivative is *N*-ribosil-dimethylbenzimidazole which serves as ligand to cobalt atom in the structure of vitamin B12. Benzimidazole derivatives have a wide spectrum of biological and pharmaceutical activities such as anticancer, antimicrobial and antioxidant. Silver was used for synthesis of numerous complexes in the early years of the age of organometallic chemistry and usually reactivity and catalytic activities of these complexes were investigated. However, antimicrobial properties of silver have been known since ancient times. In recent years, the main purpose of the synthesis of silver complexes is investigation of their biological effects.

In view of the information given above, within the scope of this thesis;

1) Microwave assisted a novel series of 1-alkyl-3*H*-benzimidazolium salts and their silver(I) complexes were synthesized. All the compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, LC-MS, X-ray single crystal diffraction, elemental analyses. Synthesis and structures of all the compounds are given in the following scheme.



<u>No</u>	<u>R</u>	<u>No</u>	<u>R</u>
1a	-CH ₂ C ₆ H ₅	2a	-CH ₂ C ₆ H ₅
1b	-CH ₂ C ₆ H ₄ -2-CH ₃	2b	-CH ₂ C ₆ H ₄ -2-CH ₃
1c	-CH ₂ C ₆ H ₄ -4-CH ₃	2c	-CH ₂ C ₆ H ₄ -4-CH ₃
1d	-CH ₂ C ₆ H ₄ -2-Cl	2d	-CH ₂ C ₆ H ₄ -2-Cl

2) Cytotoxicities of all compounds were investigated against human breast (MCF-7) and colorectal (Caco-2) cancer cell lines and mouse fibroblast (L-929) cell lines.

KEYWORDS: Benzimidazole, Benzimidazolium *p*-toluenesulfonates, Microwave, Silver, Anti-cancer, Cytotoxicity

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın tez konusu olarak seçilmesinde, planlanmasında ve yürütülmesinde bana yol gösterip destek veren, bilgisi ve hoşgörüsünden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Bülent ALICI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince desteklerini esirgemeyen hocalarım sayın Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR ve Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasının her aşamasında özveri ile desteğini esirgemeyen hocam Arş. Grv. Dr. Mert Olgun KARATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında desteklerini gördüğüm Arş. Grv. Dr. Murat KALOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin anti-kanser çalışmalarında desteklerinden dolayı Prof. Dr. Burhan ATEŞ ve doktora öğrencisi Sevgi BALCIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

X-Işını tek kristal analizlerini yapan Ondokuz Mayıs Üniversitesi öğretim üyesi Doç. Dr. Namik Özdemir'e teşekkürlerimi sunarım.

İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Organometalik Kimya ve Kataliz laboratuvarı ekibine teşekkür ederim.

Bu güne kadar hayatımın her aşamasında emeği bulunan, ilgisini, desteğini hiçbir zaman esirgemeyip yanımda olan değerli aileme teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Bu tez çalışmasını gerçekleştirmemde 2016/101 no'lu proje ile finansal destek sunan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	ONUR SÖZÜ.....	i
	ÖZET.....	ii
	ABSTRACT.....	iv
	TEŞEKKÜR.....	vi
	İÇİNDEKİLER.....	vii
	ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
	ŞEMALAR DİZİNİ.....	x
	ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
	SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1	GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1	Benzimidazol ve Türevleri.....	1
1.1.1	Benzimidazol ve Türevlerinin Sentezi.....	2
1.1.2	Benzimidazol ve Türevlerinin Biyolojik Özellikleri.....	6
1.1.3	Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Özellikleri.....	9
1.2	Gümüş Kompleksleri ve Özellikleri.....	13
1.2.1	Gümüş- <i>N</i> -heterosiklik karben kompleksleri.....	15
1.2.2	Gümüş-fosfin kompleksleri.....	19
1.2.3	<i>N</i> -Heterosiklik Bileşikler ile Gümüş Kompleksleri.....	20
1.2.4	Bazı İlaçların Gümüş Kompleksleri.....	21
1.3	Mikrodalga Destekli Organik Sentez.....	22
1.4	Çalışmanın Amacı.....	25
2	MATERYAL VE YÖNTEM.....	26
2.1	Benzimidazolyum <i>p</i> -toluensülfonat tuzlarının (1a-d) sentezi.....	26
2.1.1	1-Benzil-3 <i>H</i> -benzimidazolyum <i>p</i> -toluensülfonat, 1a sentezi.....	27
2.1.2	1-(2-Benzil)-3 <i>H</i> -benzimidazolyum <i>p</i> -toluensülfonat, 1b sentezi.....	27
2.1.3	1-(4-Benzil)-3 <i>H</i> -benzimidazolyum <i>p</i> -toluensülfonat, 1c sentezi.....	28
2.1.4	1-(2-Klor)-3 <i>H</i> -benzimidazolyum <i>p</i> -toluensülfonat, 1d sentezi.....	28
2.2	Gümüş komplekslerinin (2a-d) sentezi.....	29
2.2.1	Aqua-bis(1-benzil-2 <i>H</i> -benzimidazol)gümüş(I) <i>p</i> -toluensülfonat, 2a sentezi.....	29
2.2.2	Aqua-bis(1-(2-metilbenzil)-2 <i>H</i> -benzimidazol)gümüş(I) <i>p</i> -toluensülfonat, 2b sentezi.....	29
2.2.3	Aqua-bis(1-(4-metilbenzil)-2 <i>H</i> -benzimidazol)gümüş(I) <i>p</i> -toluensülfonat, 2c sentezi.....	30
2.2.4	Aqua-bis(1-(2-klorbenzil)-2 <i>H</i> -benzimidazol)gümüş(I) <i>p</i> -toluensülfonat, 2b sentezi.....	30
2.3	Sitotoksisite Çalışmaları.....	31
3	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	32
3.1	1-Sübstitüye-3 <i>H</i> -benzimidazolyum tuzlarının (1a-d) karakterizasyonu.....	33
3.2	Gümüş komplekslerinin (2a-d) karakterizasyonu.....	42
3.3	Stabilite ve Sitotoksisite Çalışmaları.....	52
4	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
5	KAYNAKLAR.....	57
	ÖZGEÇMİŞ.....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Benzimidazolün yapısı ve tautomerizasyonu	1
Şekil 1.2	N-ribosil-5,6-dimetilbenzimidazol bileşiğinin yapısı.....	2
Şekil 1.3	Anti-helmintik benzimidazol türevleri.....	6
Şekil 1.4	Benzimidazol temelli anti-kanser ilaçları.....	6
Şekil 1.5	Farklı yollarla anti-kanser etki gösteren benzimidazol türevleri.....	7
Şekil 1.6	Ülser tedavisinde kullanılan benzimidazol türevleri.....	7
Şekil 1.7	Anti-bakteriyal etki gösteren bazı benzimidazolyum tuzları.....	11
Şekil 1.8	Karbazol süstitüye anti-kanser etkili benzimidazolyum tuzu.....	12
Şekil 1.9	Kumarin grubu içeren anti-mikrobiyal benzimidazolyum tuzu ve gümüş-NHC kompleksi.....	12
Şekil 1.10	Bazı metal temelli anti-kanser ve anti-bakteriyal ilaçların yapıları..	15
Şekil 1.11	Hindi et al. tarafından sentezlenen anti-bakteriyal gümüş-NHC kompleksleri.....	18
Şekil 1.12	Anti-kanser gümüş-NHC kompleksleri.....	18
Şekil 1.13	Aminofosfin-gümüş kompleksleri.....	19
Şekil 1.14	Piridin temelli gümüş kompleksleri.....	20
Şekil 1.15	Kinolin temelli gümüş kompleksleri.....	20
Şekil 1.16	Fosfat grubu içeren benzimidazol ve piridin temelli gümüş kompleksleri.....	21
Şekil 1.17	Sulfamoxole temelli gümüş kompleksi.....	21
Şekil 1.18	Metronidazole temelli gümüş kompleksi.....	22
Şekil 3.1	1a Bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	34
Şekil 3.2	1a Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.....	34
Şekil 3.3	1b Bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	36
Şekil 3.4	1b Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.....	36
Şekil 3.5	1c Bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	38
Şekil 3.6	1c Bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde HSQC spektrumu.....	38
Şekil 3.7	1c Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.....	39
Şekil 3.8	1d Bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	40
Şekil 3.9	1d Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.....	41
Şekil 3.10	2a Bileşiğinin DMSO-d ₆ içerisinde ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	42
Şekil 3.11	2a Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.....	43
Şekil 3.12	2b Bileşiğinin DMSO-d ₆ içerisinde ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	44
Şekil 3.13	2b Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.....	44
Şekil 3.14	2c Bileşiğinin DMSO-d ₆ içerisinde ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	46
Şekil 3.15	2c Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.....	46
Şekil 3.16	2d Bileşiğinin DMSO-d ₆ içerisinde ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	48
Şekil 3.17	2d Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.....	48
Şekil 3.18	1a Bileşiğinin X-ışını tek kristal yapısı.....	50

Şekil 3.19	2b Bileşiminin X-ışını tek kristal yapısı.....	50
Şekil 3.20	2d Kompleksinin DMSO-d ₆ /D ₂ O içerisinde farklı günlerde ¹ H NMR spektrumları.....	53
Şekil 3.21	2d Kompleksinin NaCl çözeltisi içerisinde farklı sürelerdeki UV-Vis absorpsiyon spektrumları.....	54

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1	Benzimidazolyum ve bis(benzimidazolyum) tuzları için genel sentez yöntemi ve bazı tuzların yapıları.....	9
Şema 1.2	Benzimidazolyum tuzları ile NHC komplekslerinin genel sentezi...	10
Şema 1.3	İlk serbest NHC ve ilk gümüş-NHC kompleksinin sentezi.....	16
Şema 1.4	Ag-NHC komplekslerinin transmetalasyonu ile Pd- ve Au-NHC komplekslerinin sentezi.....	17
Şema 3.1	Sentezlenen benzimidazolyum ve gümüş komplekslerinin genel gösterimi.....	33

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1	<i>o</i> -Fenilendiamin ve aldehit türevleri ile farklı şartlar ve katalizörler kullanarak benzimidazol türevlerinin sentezi.....	3
Çizelge 1.2	Farklı biyolojik etkilere sahip benzimidazol türevleri.....	8
Çizelge 1.3	Enzim inhibisyonu özelliği gösteren benzimidazolium tuzları...	13
Çizelge 1.4	Mikrodalga ve klasik ısıtma teknikleri ile azid ve asetilen türevlerinin siklokatılma tepkimeleri.....	23
Çizelge 1.5	Mikrodalga ve klasik ısıtma teknikleri ile benzimidazol türevlerinin sentezi.....	24
Çizelge 1.6	Mikrodalga ışıması ile regioselektif 1,2,4-triazol'ül açılması..	24
Çizelge 3.1	1a Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR verileri.....	35
Çizelge 3.2	1b Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR verileri.....	37
Çizelge 3.3	1c Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR verileri.....	39
Çizelge 3.4	1d Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR verileri.....	41
Çizelge 3.5	2a Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR verileri.....	43
Çizelge 3.6	2b Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR verileri.....	45
Çizelge 3.7	2c Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR verileri.....	47
Çizelge 3.8	2d Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR verileri.....	49
Çizelge 3.9	1a ve 2b Bileşiklerinin seçilmiş bağ uzunlukları ve açıları.....	51
Çizelge 3.10	Gümüş komplekslerinin IC ₅₀ değerleri.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

Å	Angström ($1\text{Å} = 10^{-10}\text{ m}$)
Atm	Atmosfer
ATP	Adenozin trifosfat
br	Broad (yayvan)
°C	Santigrat derece
^{13}C NMR	Karbon NMR
CA	Karbonik anhidraz
Caco-2	İnsan bağırsak kanser hücresi
COSY	Correlated Spectroscopy
DCM	Diklorometan
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimetiletildiamin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	Dötoro dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleit Asit
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfin)ferrosen
Dppp	1,3-bis(difenilfosfin)propan
e.n.	Erime noktası
Et	Etil
Et ₂ O	Dietil eter
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrumu
^1H NMR	Proton NMR
HSQC	Heteronükleer Tekli Bağ Korelasyonu
Hz	Hertz
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
L-929	Fare fibroblast hücresi
LC-MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
m	Multiplet
MCF-7	İnsan meme kanser hücresi
Me	Metil
MTT	Metiltiyazolildifenil tetrazolyum bromür
MW	Mikrodalga Fırın

NHC	<i>N</i> -Heterosiklik karben
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
<i>o</i>	Orto
OAc	Asetat
OBu ^t	<i>tert</i> -Bütoksit
<i>p</i>	Para
Ph	Fenil
pK _a	Asitlik sabitinin p-fonksiyonu
ppm	Milyonda Bir Kısım
RNA	Ribo Nükleik Asit
<i>s</i>	Singlet
SEM	Scanning electron microscopy
T	Sıcaklık
THF	Tetrahidrofuran
TMS	Tetrametilsilan
UV-Vis	Ultra Violet-Visible
2D NMR	İki boyutlu NMR
ν	Dalga sayısı
δ	Kimyasal kayma (ppm)
σ	Sigma
μ	Mikro

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

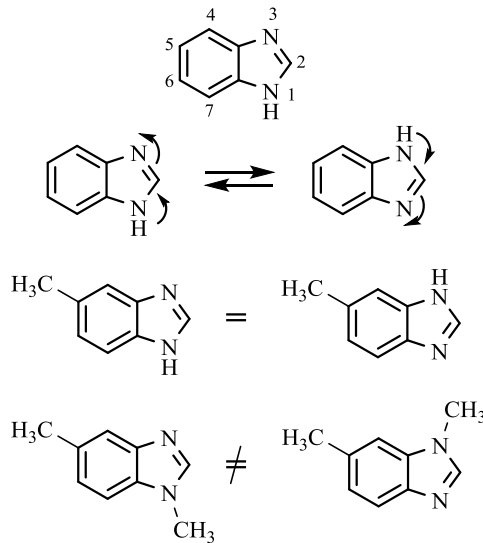
N-heterosiklik bileşikler sentetik organik kimya ve ilaç kimya alanlarında oldukça önemli rol oynamaktadır. Özellikle yapısal benzerliklerinden dolayı birçok doğal biyo-molekül ile kolayca etkileşim içerisine girebilirler ve bu sayede çeşitli biyolojik etkiler gösterebilirler. Diazol türevi bileşikler *N*-heterosiklik bileşikler ailesinin önemli bir grubudur. Benzimidazol ise diazol grubunun önemli üyelerindendir.

1.1. Benzimidazol ve Türevleri

Benzimidazol, benzen ve imidazol halkalarının, imidazolün 4- ve 5-konumlarında bulunan karbon atomlarından kaynaşması ile meydana gelen bir bileşiktir ve 1- ve 3-konumlarında azot atomu içerir. IUPAC isimlendirmesi *1,3-benzodiazol* olup, *benziminazol* ve *benzoglioksalin* olarak da isimlendirilirler [1,2].

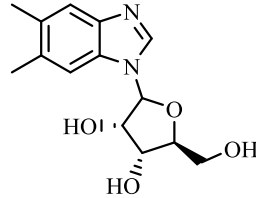
Benzimidazolün pK_a değeri 12.75 olup amfoterik karakterde bir bileşiktir. Hidrojen içeren azot atomu asidik karakterde iken imino azotu bazik karakterdedir. Erime noktası 172 °C, kaynama noktası ise 360 °C'dir. Benzimidazolün erime ve kaynama noktası 1-süstitüye türevlerine göre daha yüksektir. Benzimidazol ve türevleri polar çözücülerde genel olarak iyi çözünürken apolar çözücülerde çözünürlükleri zayıftır [2].

Benzimidazolün "1" numaralı azot atomunda bulunan hidrojen tautomerize olarak benzimidazol türevlerinde izomerizasyona neden olur (Şekil 1.1.) [3].



Şekil 1.1. Benzimidazolün yapısı ve tautomerizasyonu.

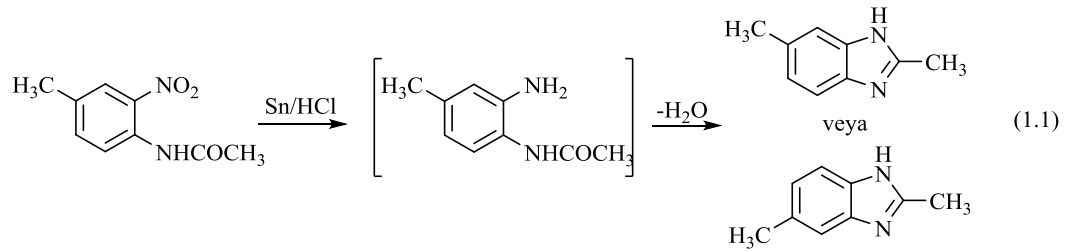
Benzimidazol türevlerinin önemi gösterdikleri çeşitli biyolojik aktivitelerinden kaynaklanmaktadır ve bu alandaki çalışmalar B12 vitaminin yapısında aksiyal ligand olarak bulunan *N*-ribosil-5,6-dimetilbenzimidazol bileşiğinin (Şekil 1.2.) keşfi ile başlamıştır [4].



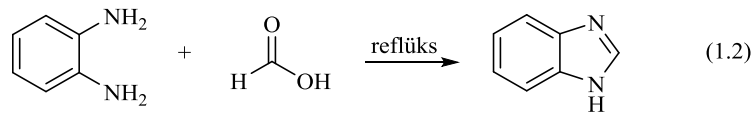
Şekil 1.2. *N*-ribosil-5,6-dimetilbenzimidazol bileşiğinin yapısı.

1.1.1 Benzimidazol ve Türevlerinin Sentezi

Tarihte ilk benzimidazol türevi 1872 yılında Hoebrecker tarafından 4-metil-2-nitroasetanilid'in Sn/HCl ile indirgenmesi sonucu elde edilmiştir (1.1) [5].



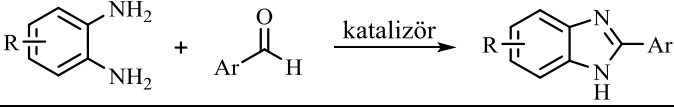
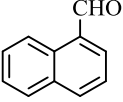
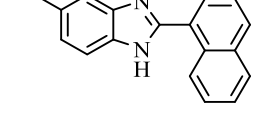
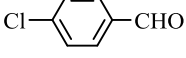
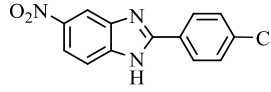
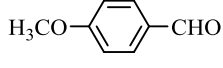
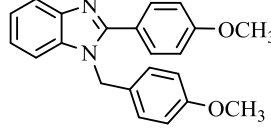
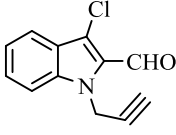
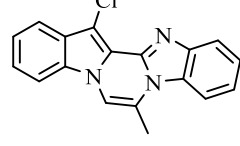
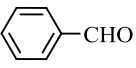
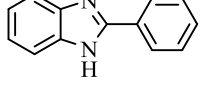
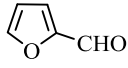
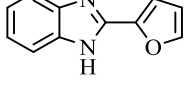
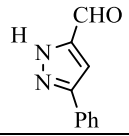
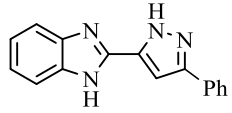
Günümüzde benzimidazolün sentezi için en çok kullanılan yöntem *o*-fenilendiamin bileşiğinin formik asit ile reflüks edilmesidir (1.2).



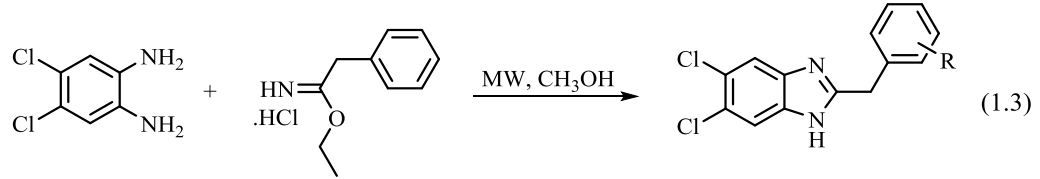
Literatürde benzimidazol türevlerinin sentezi için çok fazla sayıda yöntem geliştirilmiştir. Burada bu yöntemlerin özeti verilecektir.

o-Fenilendiamin türevlerinin formik asit dışında aldehitler ile de etkileştirilmesi sonucu çok sayıda benzimidazol türevleri farklı araştırmacılar tarafından sentezlenmiş ve Ajani ve arkadaşları tarafından özetlenmiştir (Çizelge 1.1) [6].

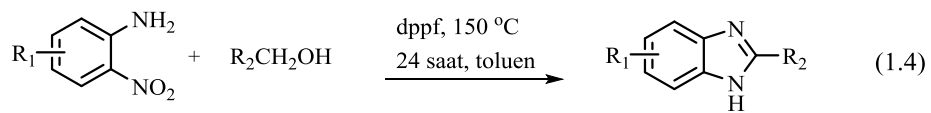
Çizelge 1.1. *o*-Fenilendiamin ve aldehit türevleri ile farklı şartlar ve katalizörler kullanarak benzimidazol türevlerinin sentezi.

					
Katalizör	R	Aldehit	Ürün	Reaksiyon şartları	Verim (%)
Cu(II) @SiO ₂	4-CH ₃			50 °C, hava, 50 dk	93
ZrO(NO ₃) ₂	4-NO ₂			Etanol, 186 dk	97
Nano CeO ₂	H			H ₂ O, 35 dk	92
CuI	H			H ₂ O/HCl 90 °C 720 dk	53
NaHSO ₃ , H ₂ O ₂	H			Etanol, 240 dk	54
SO ₄ ²⁻ -ZrO ₂	H			Etanol 50 °C 60 dk	69
Na ₂ S ₂ O ₅	H			Etanol 180 dk	77

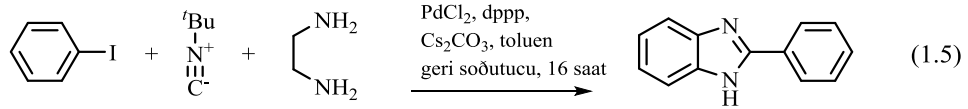
2013 yılında Kahveci ve arkadaşları *o*-fenilendiamin türevleri ve iminoester hidroklorür türevlerini kullanarak mikrodalga (MW) destekli yeni benzimidazol türevleri sentezlemişlerdir. Bu çalışmada 5-7 dk gibi kısa sürelerde %66-72 aralığında verimler ile altı farklı benzimidazol türevi sentezlenmiştir (1.3.) [7].



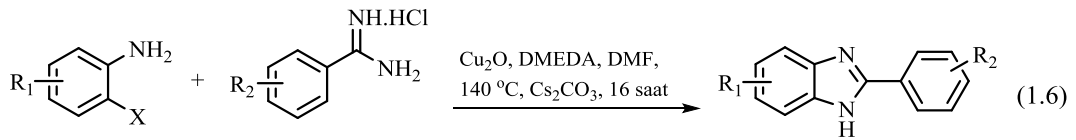
Geleneksel organik sentezin dışında son yıllarda metal katalizörler kullanılarak da farklı benzimidazol türevleri sentezlenmiştir. 2013 yılında Li ve arkadaşları 1,1'-bis(difenilfosfin)-ferrosen (dppf) katalizörlüğünde nitroanilin ve alkol türevlerinin tepkimesi sonucu 2-sübstitüye benzimidazol türevleri sentezlemiştir. Katalizör %5 mol oranında kullanılmış olup, tepkime 150 °C'de 24 saatte gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada yirmi benzimidazol türevi %40-88 verim aralığında elde edilmiştir (1.4) [8].



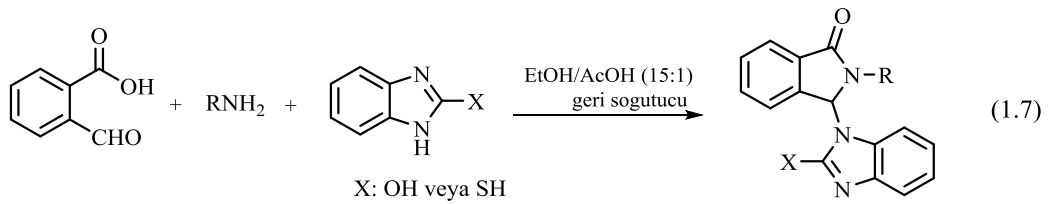
Metal katalizli benzimidazol sentezinde kullanılmış diğer bir metal palladyumdur. 2013 yılında Geden ve arkadaşları PdCl₂ katalizörlüğünde iyodobenzen, tert-bütül izosiyanür ve etilendiamin kullanarak 2-fenilbenzimidazol sentezini gerçekleştirmiştir. Tepkime toluen içerisinde 1,3-bis(difenilfosfin)propan (dppp) ligandı ve Cs₂CO₃ bazı varlığında 16 saat reflüks edilerek gerçekleştirilmiştir. Ürün %58 verim ile elde edilmiştir (1.5) [9].



Benzimidazol sentezinde katalizör olarak kullanılmış diğer bir metal ise bakır'dır. 2013 Yılında Qu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada *o*-haloanilin ve benzamidin türevleri %10 mol Cu₂O katalizörlüğünde tepkimeye sokularak yirmi benzimidazol türevi sentezlenmiştir. Tepkime *N,N*-dimetilformamit (DMF) içerisinde 140 °C'de ve 16 saatte gerçekleştirilmiştir. Baz olarak Cs₂CO₃, ligand olarak ise *N,N'*-dimetiletilediamin (DMEDA) kullanılmış ve ürünler %35-90 verim aralığında elde edilmiştir (1.6) [10].

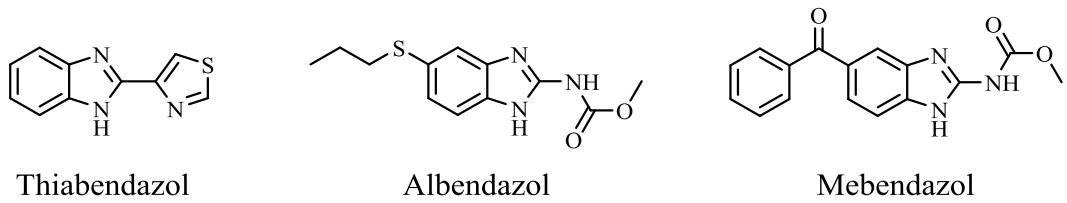


Bu yöntemlerin yanı sıra literatürde “multi-compenent” olarak adlandırılan ikiden fazla tepkenin kullanıldığı tepkimeler ile de benzimidazol türevleri sentezlenmiştir. Bu tepkimelere bir örnek 2013 yılında You ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmadır. Bu çalışmada, 2-sübstitüye benzimidazol türevleri, primer aminler ve ftalaldehidik asit türevleri etanol-asetik asit (15:1) karşımında geri soğutucu altında kaynatılarak tepkimeye sokulmuş ve sekiz isoindolin-1-on-benzimidazol türevi 3-5 saat içerisinde %58-80 verim aralığında elde edilmiştir (1.7) [11].



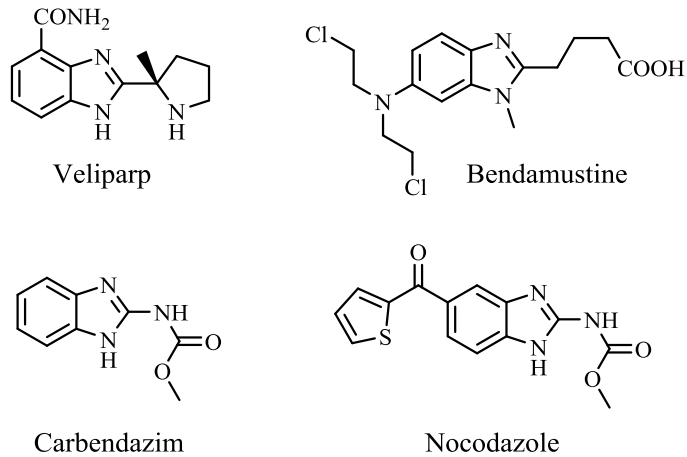
1.1.2 Benzimidazol Türevlerinin Biyolojik Özellikleri

Benzimidazol türevleri biyoloji alanında ilk olarak anti-helminetik (parazit öldürücü) olarak kullanılmıştır. İlk olarak thiabendazol 1962 yılında geliştirilmiş ve lisanslı olarak kullanılmıştır. Daha sonra ki süreçte ise albendazol ve mebendazol gibi farklı anti-helminetik benzimidazol türevleri geliştirilmiş ve klinik olarak onaylanmıştır (Şekil 1.3) [12].



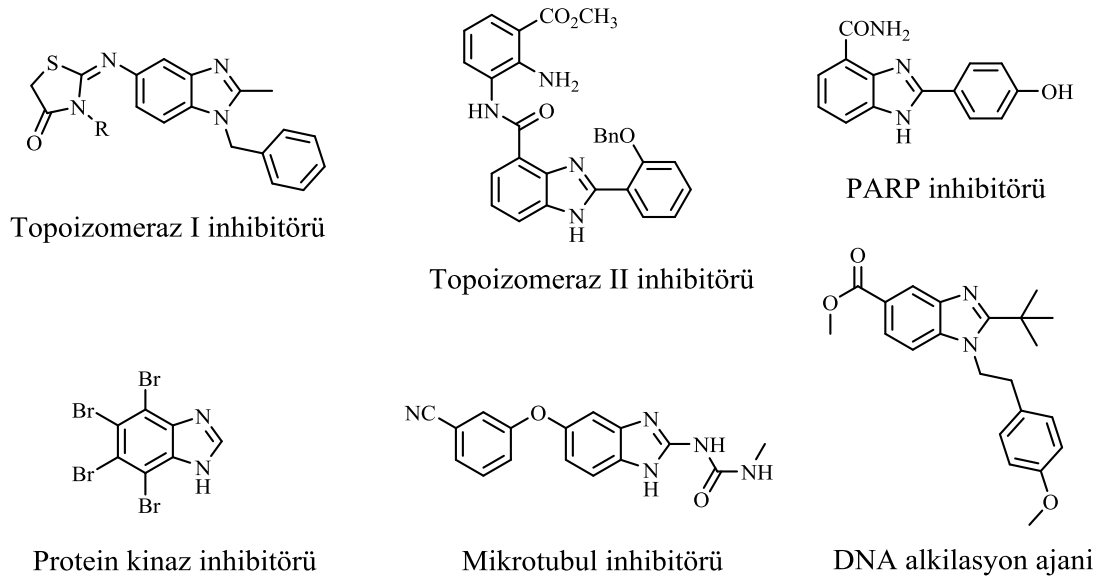
Şekil 1.3. Anti-helminetik benzimidazol türevleri.

Literatürde benzimidazol türevlerinin çeşitli biyolojik özellikleri bildirilmiştir. Son yıllarda özellikle çağımızın en önemli hastalığı haline gelen kanser tedavisinde kullanılması amacıyla çok sayıda benzimidazol türevi sentezlenmiş ve incelenmiştir. Bazı benzimidazol içeren anti-kanser ilaçları ticari olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.4) [13].



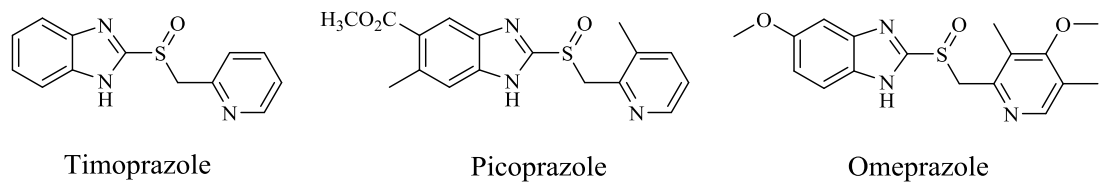
Şekil 1.4. Benzimidazol temelli anti-kanser ilaçları.

Yapılan çalışmalarda benzimidazollerin anti-kanser etkilerini topoisomerase I, topoisomerase II, protein kinaz ve poly(ADP-ribose) polimeraz (PARP) gibi enzimlerin, veya mikrotubul gibi makromoleküllerin inhibisyonu veya DNA alkilasyon ile gösterdikleri tespit edilmiştir [13]. Şekil 1.5'te bu benzimidazol türevlerinin bazılarının yapıları verilmiştir.



Şekil 1.5. Farklı yollarla anti-kanser etki gösteren benzimidazol türevleri.

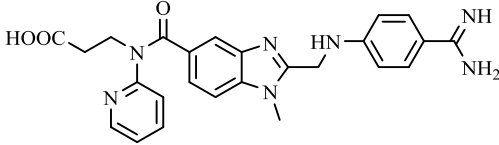
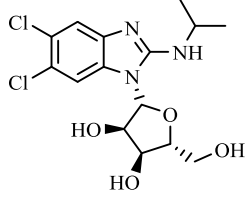
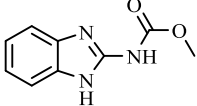
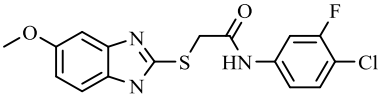
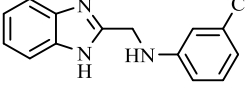
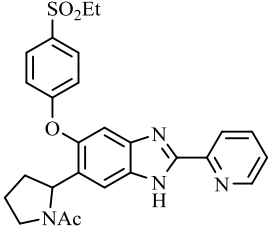
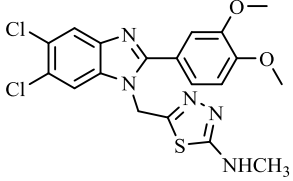
Benzimidazol türevlerinin yoğun bir şekilde kullanıldığı diğer bir alan ise ülser hastalığının tedavisidir. Birçok benzimidazol temelli anti-ülser ilaç geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Bu bileşiklerin yapıları Şekil 1.6.'da verilmiştir [12].



Şekil 1.6. Ülser tedavisinde kullanılan benzimidazol türevleri.

Anti-kanser, anti-helmintik ve anti-ülser özelliklerine ek olarak benzimidazol türevlerinin anti-koagülant [14], anti-viral [15], anti-fungal [16], anti-bakteriyal [17], anti-inflamatuar [18], anti-diabetik [19], anti-oksidan [20] özellikleri de bilinmektedir. Bu özelliklere sahip bazı benzimidazol türevleri Çizelge 1.2’de verilmiştir.

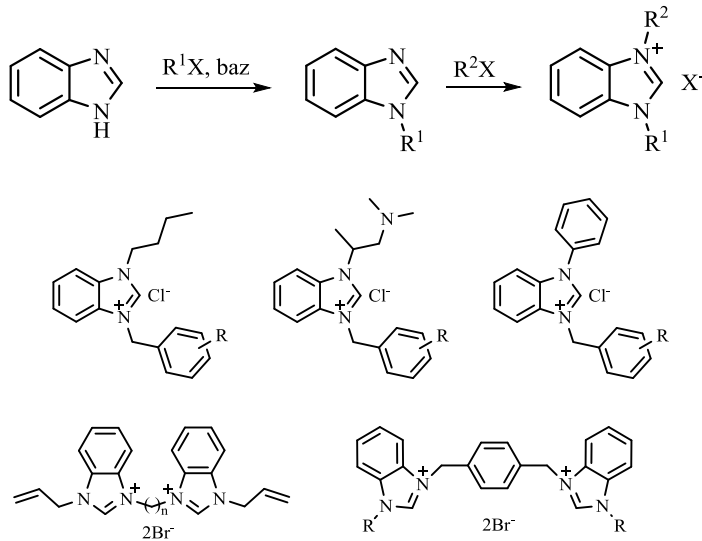
Çizelge 1.2. Farklı biyolojik etkilere sahip benzimidazol türevleri.

Benzimidazol türevi	Özellik
	Anti-koagülant
	Anti-viral
	Anti-fungal
	Anti-bakteriyal
	Anti-inflamatuar
	Anti-diabetik
	Anti-oksidan

1.1.3 Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Özellikleri

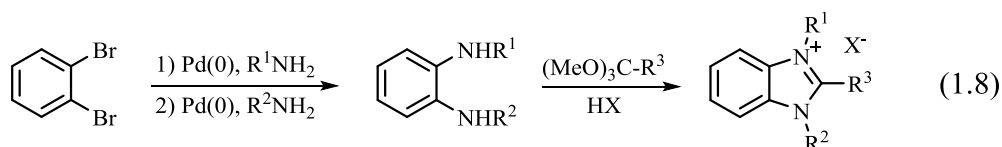
1,3-Disübstitüye benzimidazolyum tuzları, 1,3-disübstitüye imidazolyum tuzları gibi ilk ve ağırlıklı olarak *N*-heterosiklik karben (NHC) komplekslerinin sentezinde karben öncüsü olarak kullanılmıştır. Oluşan tuz yapısından sonra asidik karakteri iyice artan C²-H hidrojenin bazik metal tuzları ile *in situ* veya external bir baz kullanımı sonucu koparılması ile birçok NHC kompleksi sentezlenmiştir. Ancak son yıllarda benzimidazolyum tuzlarının başta anti-kanser ve anti-mikrobiyal olmak üzere çeşitli özellikleri araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle biyolojik etkileri olan ve bazı grupları benzimidazolyum tuzlarına sübstitüye ederek yapılan çalışmalarda oldukça yüksek aktivitelere sahip bileşikler elde edilmiştir.

Benzimidazolyum tuzlarının sentezi için genel olarak iki yol kullanılmaktadır. Bunlardan ilki ve en çok kullanılanı, ilk olarak güçlü bir baz yardımı ile 1-konumunda bulunan hidrojenin koparılması ile *N*-alkilbenzimidazol sentezi ve daha sonra bu bileşiğin alkil veya aril halojenürler ile kuaternizasyonudur. Bu yöntem ile çok sayıda 1,3-disübstitüye benzimidazolyum ve bis(benzimidazolyum) tuzları sentezlenmiştir (Şema 1.1) [21-25].

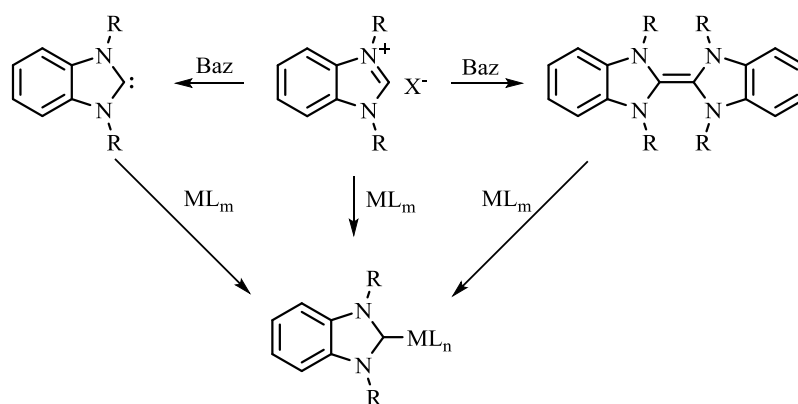


Şema 1.1. Benzimidazolyum ve bis(benzimidazolyum) tuzları için genel sentez yöntemi ve bazı tuzların yapıları.

Bunlardan ikincisi *N,N*-disübstitüye *o*-fenilendiamin türevlerinin asidik ortamda trietilortoformat veya triemetilortoformat gibi bileşiklerle halka kapanması tepkimesidir. Bu sentez yöntemi için detaylı bir çalışma Rivas ve arkadaşları tarafından 2001 yılında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada *o*-dibrombenzen türevlerinden yola çıkılarak *N*-sübstitüye ve *N,N*-disübstitüye kiral *o*-fenilendiamin bileşikleri Buchwald-Hartwig tepkimesi kullanılarak Pd(0) katalizörlüğünde sentezlenmiştir. Daha sonra elde edilen bu bileşikler sübstitüye trimetilortoformat veya açıl halojenürler ile etkileştirilerek kiral benzimidazolyum tuzları sentezlenmiştir (1.8) [26].



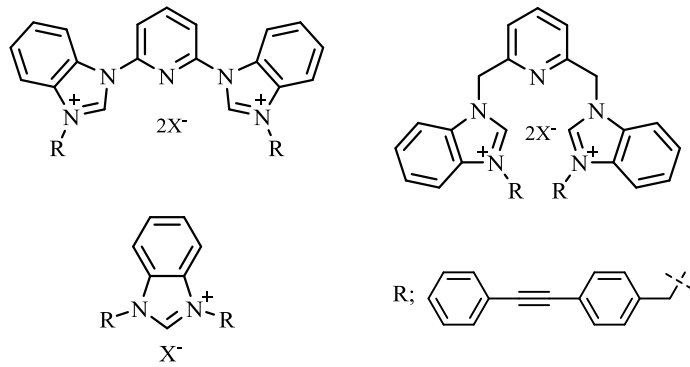
Benzimidazolyum tuzları da tıpkı imidazolyum, imidazolinyum tuzları gibi karben öncüsü olarak yoğun şekilde kullanılmıştır ve bu şekilde farklı metal atomları kullanılarak yüzlerce metal-NHC kompleksi sentezlenmiştir. Benzimidazol tuzlarının kullanımı ile metal-NHC sentezine ait genel gösterim Şema 1.2.'de gösterilmiştir [27].



Şema 1.2. Benzimidazolyum tuzları ile NHC komplekslerinin genel sentezi.

Her ne kadar benzimidazolyum tuzları NHC öncüsü olarak sıklıkla kullanılıyor olsa da son yıllar bu bileşiklerin biyolojik özelliklerine dair araştırmalar hız kazanmıştır. Gravel ve Schmitzer tarafından 2017 yılında yayınlanan bir makalede bu alandaki çalışmalar özetlenmiştir [28]. Bu bileşiklerin sıklıkla anti-kanser ve anti-mikrobiyal özellikleri araştırılırken son yıllarda enzimler ile yaptıkları etkileşimlerde çalışılmaya başlanmıştır.

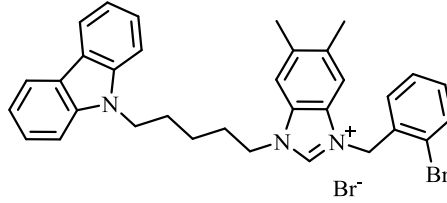
Elie ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları bir çalışmada oldukça hacimli bir grup olan difenilasetilen süstitüye benzimidazolyum ve bis(benzimidazolyum) tuzlarını sentezlemiş ve anti-bakteriyal özelliklerini incelemiştir. Bu çalışmada sentezlenen tuzların bakterilerin membran yapılarını bozarak iyonik dengesizliğe neden olduğunu ve bunun sonucu olarak anti-bakteriyal özellik gösterdiklerini SEM (scanning electron microscopy) ile ispatlanmıştır Şekil 1.7 [29]. Ayrıca bu çalışmada çift tabaka fosfolipid membran içeren Gram-negatif bakterilerin, Gram-pozitif bakterilere göre bu tuzlara karşı daha fazla direnç gösterdikleri de tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin insan kırmızı kan hücrelerine karşı sitotoksik etkileri de incelenmiş ancak güçlü bir sitotoksisite gözlenmemiştir.



Şekil 1.7. Anti-bakteriyal etki gösteren bazı benzimidazolyum tuzları.

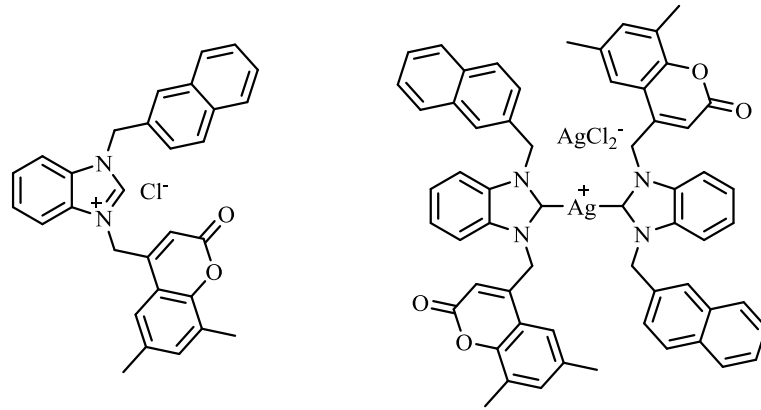
2015 Yılında yapılan diğer bir çalışmada Liu ve arkadaşları karbazol grubu içeren imidazolyum ve benzimidazolyum tuzlarını sentezlemiş ve insan lösemi, karaciğer, akciğer, meme ve kolon kanseri hücrelerine karşı sitotoksisitelelerini incelemiştir. Sentezlenen tuzların yüksek sitotoksisite gösterdikleri tespit edilirken,

benzimidazol ve karbazol grupları arasındaki alkil grubunun uzaması ile aktivitenin arttığı gözlenmiştir (Şekil 1.8) [30]. Ayrıca 5,6-dimetilbenzimidazol temelli tuzların imidazol ve benzimidazol temelli tuzlara göre daha aktif olduğu bildirilmiştir.



Şekil 1.8. Karbazol süsbtitüye anti-kanser etkili benzimidazolyum tuzu.

2016 Yılında Karataş ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise kumarin grubu içeren imidazolyum ve benzimidazolyum tuzları ve bu tuzların gümüş-NHC kompleksleri sentezlenmiş ve anti-mikrobiyal etkileri dört farklı bakteri ve 2 farklı mantar türü üzerinde incelenmiştir. Lipofilik karakterde naftalen grubu içeren benzimidazolyum tuzunun ve gümüş kompleksinin en yüksek aktiviteyi gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 1.9) [31].

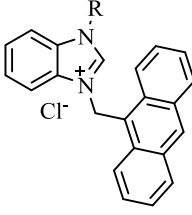
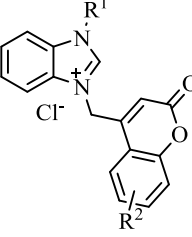
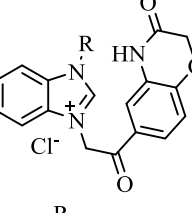
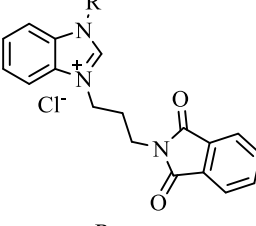
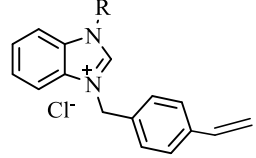
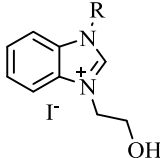


Şekil 1.9. Kumarin grubu içeren anti-mikrobiyal benzimidazolyum tuzu ve gümüş-NHC kompleksi.

Benzimidazolyum tuzlarının bu özelliklerine ek olarak son yıllarda enzimler üzerindeki etkileri araştırılmış ve farklı enzimler üzerinde önemli ölçüde inhibitör

etkileri olduğu tespit edilmiştir [32-37]. Bu tuzların genel yapıları ve inhibe ettikleri enzimler Çizelge 1.3'te verilmiştir.

Çizelge 1.3. Enzim inhibisyonu özelliği gösteren benzimidazolyum tuzları.

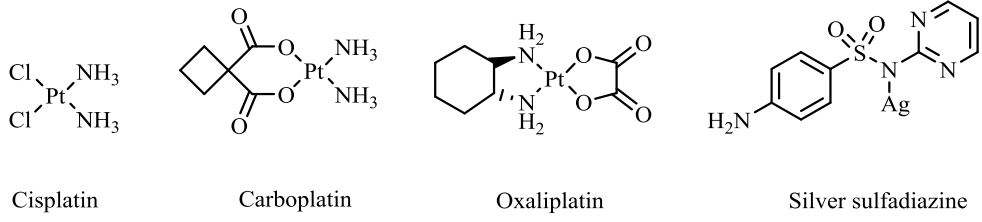
Benzimidazolyum tuzu	İnhibe ettiği enzimler
	Tirosinaz [32]
	Karbonik anhidraz, paraoksonaz [33, 34]
	Paraoksonaz, karbonik anhidraz, [34, 35]
	Asetilkolinesteraz ve karbonik anhidraz [36]
	Asetilkolinesteraz ve karbonik anhidraz [36]
	Karbonik anhidraz, asetilkolinesteraz, bütirikolinesteraz ve α -glükosidaz [37]

1.2. Gümüş Kompleksleri ve Özellikleri

Gümüş metalinin anti-mikrobiyal özellikleri antik çağlara dayanmaktadır. Roma imparatorluğu'nda suların depolanmasında gümüş metali kullanılmıştır. 1940'lı

yıllarda yeni antibiyotiklerin keşfine kadar gümüş temelli malzemeler yanık ve yaraların tedavisinde kullanılmıştır. Ancak 2. Dünya Savaşı sırasında keşfedilen yeni antibiyotikler gümüş metalinin kullanımını oldukça azaltmıştır [38]. Kullanılan yeni antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin ortaya çıkması ile gümüş temelli ilaçlar yeniden kullanılmaya başlanmıştır. 1968 Yılında Moyer ve arkadaşları %0.5'lik $AgNO_3$ çözeltisini yanıkların ve yaraların tedavisinde başarı ile kullanmıştır [39]. Kısa bir süre sonra Fox silver sulfadiazin bileşiğini (Şekil 1.10) keşfetmiştir ve krem şeklinde ticari olarak yanıkların tedavisinde uzun süre kullanılmıştır [40]. $AgNO_3$ ve silver sulfadiazin bileşiklerinin en önemli dezavantajları gümüş metalini çok hızlı salmaları ve geri enfeksiyonların oluşmasına ortam hazırlamaları ve deride kararma yapmalarıdır. Ayrıca sülfonamid türevlerine karşı dirençli bakterilerin ortaya çıkması da silver sulfadiazin bileşiğinin kullanımını sınırlandırmıştır [41]. Her ne kadar 20. yüzyılın başlarında, koordinasyon kimyasının ilk yıllarında sentezlenen gümüş komplekslerinin sadece katalitik ve malzeme özellikleri incelenmiş olsa da özellikle $AgNO_3$ ve gümüş sulfadiazin bileşiklerinin tıp alanında başarılı uygulamaları sonucu 1990'lı yıllardan sonra gümüş komplekslerinin temel sentez amacı biyolojik etkilerinin incelenmesi olmuştur. Gümüş komplekslerinin antibiyotik olarak kullanılması açısından diğer bir önemli avantajı ise diğer antibiyotiklerden farklı olarak çok az sayıda dirençli bakterinin ortaya çıkmasıdır.

Antibakteriyel etkilerine ek olarak gümüş komplekslerinin anti-kanser etkileri olduğu da ortaya çıkmıştır. Günümüze kadar kanser tedavisinde en çok kullanılan metal platin'dir. Cisplatin, carboplatin ve oxaliplatin (Şekil 1.10) uzun yıllardır çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır ancak bazı dezavantajları bu ilaçların kullanımını sınırlandırmıştır. Bu dezavantajlar; bazı yan etkiler, doza bağlı toksisite ve dirençli kanser hücrelerinin oluşmasıdır. Diğer taraftan gümüş metalinin herhangi bir metabolik rolü bilinmese de insan organlarında kg başına birkaç μg bulunduğu tespit edilmiştir. Kullanılan ilaçların dozu da göz önüne alındığında gümüş metalinin insan vücuduna karşı toksik bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir [42]. Ayrıca son yapılan çalışmalarda gümüş komplekslerinin karşılık gelen altın komplekslerine göre daha az toksik etkileri olduğu ortaya çıkmıştır [43]. Gümüş metalinin bu avantajları, gümüş komplekslerini platin ve altın komplekslerinin yanında önemli bir alternatif haline getirmiştir ve özellikle anti-kanser ve anti-mikrobiyal ilaç araştırmasında önemli bir yer almaya başlamıştır



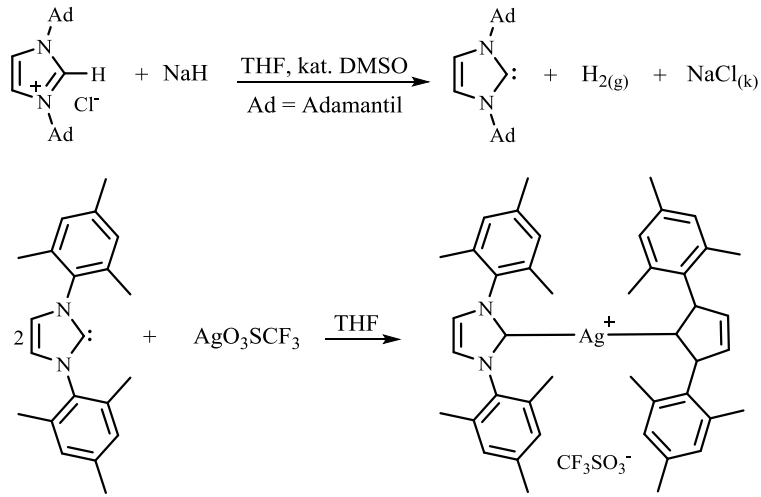
Şekil 1.10. Bazı metal temelli anti-kanser ve anti-bakteriyal ilaçların yapıları.

Gümüş komplekslerinin anti-bakteriyal ve anti-kanser etki mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Gümüş metalinin hücre duvarlarındaki protein ve enzimler ile etkileşerek hücre duvarı veya zarının yapısını ve geçirgenliğini bozduğu bilinmektedir. Bunun yanında bazı enzim ve proteinler ile etkileşerek hücre içerisine giren gümüş metali hayati bazı enzimler ile etkileşerek fonksiyonlarını kaybetmelerine neden olmaktadır. Protein denaturasyonu, ATP molekülüne bağlanması ve DNA ve RNA yapılarına zarar vermesi de etki mekanizmalarının arasındadır ancak hala bu alanlarda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır [42].

Gümüş metalinin birçok farklı ligand sınıfı ile kompleksleri sentezlenmiş ve biyolojik etkileri incelenmiştir. Bu ligandları *N*-heterosiklik karbenler (NHC), fosfinler, *N*-koordine ligandlar ve bazı biyo-aktif bileşikler olmak üzere dört ana başlık altında incelemek mümkündür.

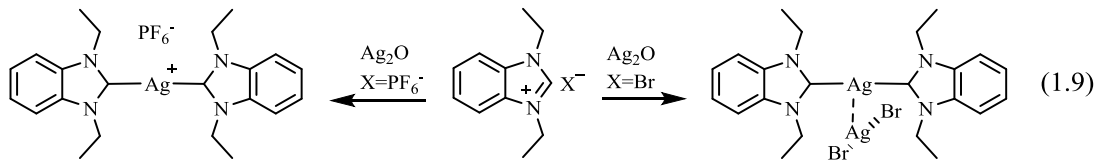
1.2.1. Gümüş-*N*-heterosiklik karben kompleksleri

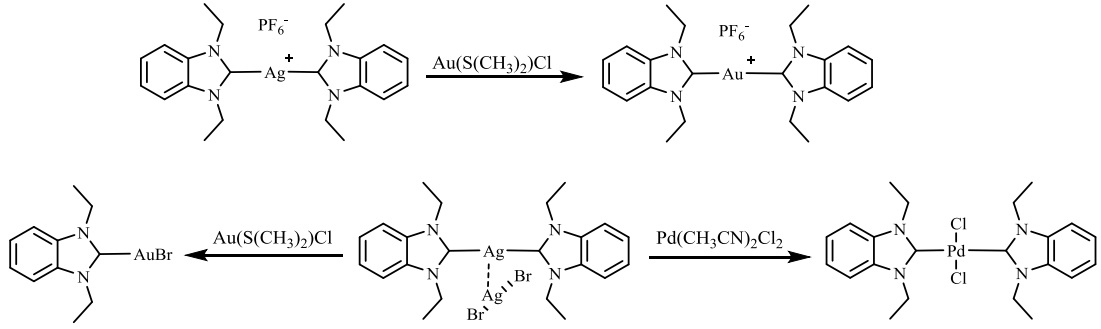
N-Heterosiklik karben (NHC) komplekslerinin ilk örnekleri 1968 yılında Wanzlick ve Schönherr [44], ve Öfele [45] tarafından birbirinden bağımsız olarak yayınlanmıştır. Bu alandaki çalışmalar Arduengo ve arkadaşları tarafından ilk serbest ve kararlı karbenin sentezlenmesinden sonra büyük bir ivme yakalamıştır (Şema 1.3) [46]. İlk gümüş-NHC kompleksi yine Arduengo ve arkadaşları tarafından serbest karben kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şema 1.3) [47]. Ancak, serbest karbenleri kullanarak gümüş-NHC kompleksleri sentezlemek oldukça inert şartlar gerektirdiğinden bu yöntem ile sentezlenen gümüş-NHC komplekslerinin sayısı sınırlı kalmıştır. Ayrıca NHC komplekslerinin güçlü σ -donör özellikleri kararlı kompleksler oluşturmalarına neden olur ve bu da ilaç geliştirilmesinde NHC komplekslerini önemli kılar.



Şema 1.3. İlk serbest NHC ve ilk gümüş-NHC kompleksinin sentezi.

1998 Yılında Wang ve Lin gümüş-NHC komplekslerinin sentezi için pratik ve etkin şartlar gerektirmeyen bir yöntem geliştirdiler. Bu yöntemde bazik Ag₂O kullanılarak serbest NHC izolasyonuna gerek kalmadan imino karbon atomunun hidrojeninin *in situ* deprotonasyonu ile gümüş-NHC kompleksleri sentezlenebilmektedir (1.9) [48]. Aynı çalışmada, gümüş-karben bağının değişken olduğu tespit edilmiştir. Gümüş-NHC komplekslerinin çözelti ortamında mono-NHC ve bis-NHC izomerleri arasında bir denge olduğu gösterilmiştir. Gümüş-NHC kompleksleri bu özelliklerinden dolayı karben transfer ajanı olarak kullanılmıştır. Wang ve Lin sentezledikleri gümüş-NHC komplekslerinin Pd(MeCN)₂Cl₂ ve Au(SMe)₂Cl ile transmetalasyon tepkimeleri sonucu palladyum-NHC ve altın-NHC kompleksleri elde etmişlerdir (Şema 1.4).

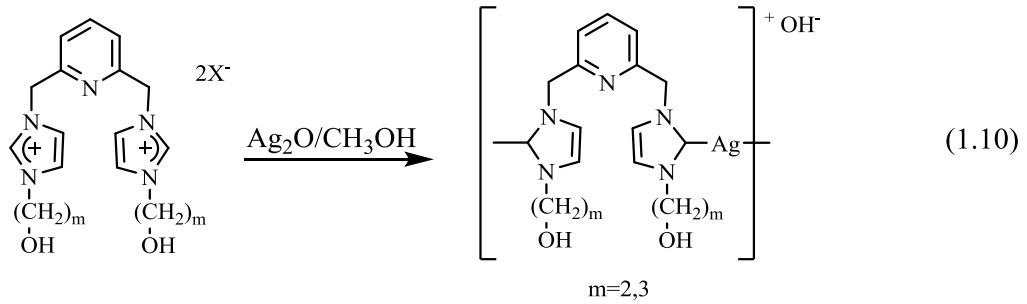




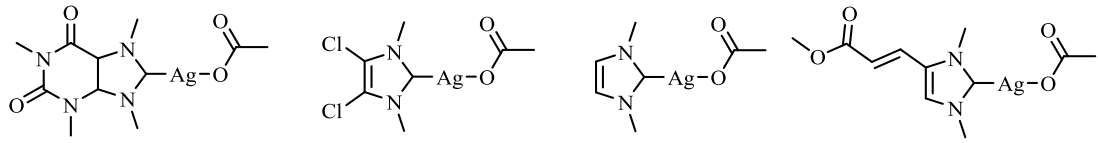
Şema 1.4. Ag-NHC komplekslerinin transmetalasyonu ile Pd- ve Au-NHC komplekslerinin sentezi.

Gümüş-NHC komplekslerinin bu özelliklerinden faydalanarak farklı metal atomları ile de NHC kompleksleri sentezlenmiştir. Gümüş-NHC komplekslerinin bu özellikleri NHC kimyasının gelişmesinde çok önemli bir rol oynamıştır çünkü diğer yöntemler ile sentezi mümkün olmayan bazı kompleksler bu yöntem ile elde edilmiştir.

Gümüş-NHC kompleksleri 2004 yılında Melaiye ve arkadaşları tarafından *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı test edilmiş ve yüksek antibakteriyel etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen kompleks suda çözünebilmektedir (1.10) [49]. Daha sonra aynı araştırma grubunun yaptığı çalışmalar sonucu gümüş-NHC komplekslerinin yüksek anti-bakteriyel özelliklerinin güçlü gümüş-karben bağından kaynaklandığı önerilmiştir. Birçok gümüş bileşiği gümüş katyonunu çok hızlı salarak aktivitelerini kısa sürede kaybetmektedir. Gümüş-NHC'lerin en büyük avantajı gümüş katyonunu yavaş salarak etkilerini uzun süre devam ettirebilmeleridir [50].

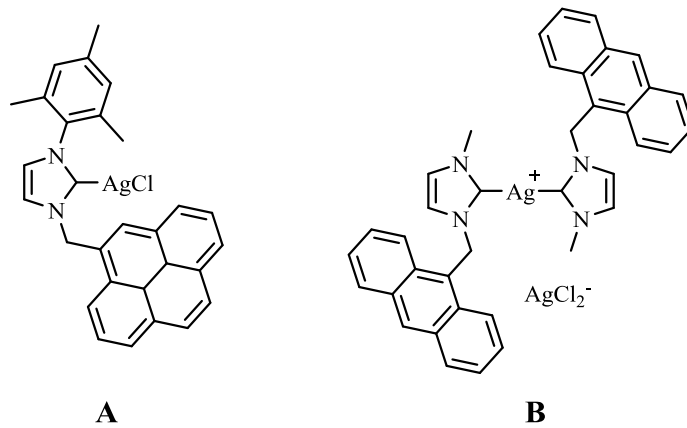


Gümüş komplekslerinin en önemli dezavantajlarından biri test ortamında veya metabolizmada bulunan klorür anyonları ile AgCl şeklinde çökelek oluşturmaları ve ortamdaki ayrılarak etkilerini yitirmeleridir. Bu nedenle Hindi ve arkadaşları bir seri gümüş-NHC kompleksi sentezlemiş, anti-bakteriyal ve stabilite değerlerini incelemiştir (Şekil 1.11). 4- ve-5-Konumlarında klor barındıran kompleksin diğer komplekslere göre daha etkin olduğu gözlenmiştir. Ayrıca diğer kompleksler D₂O içerisinde 2 saat içerisinde bozunurken bu kompleksin D₂O içerisinde 17 haftadan uzun süre kararlı olduğu tespit edilmiştir [51].



Şekil 1.10. Hindi ve arkadaşları tarafından sentezlenen anti-bakteriyal gümüş-NHC kompleksleri

2012 Yılında yapılan bir çalışmada gümüş-NHC komplekslerinin hücre çekirdeğine ulaştığı, mitokondri membran zarının yapısını bozarak mitokondri proteinlerin salınması ve kanserli hücrelerin ölmesini sağladığı tespit edilmiştir (Şekil 1.12 (A)) [52]. 2013 Yılında yapılan diğer bir çalışmada ise gümüş-NHC komplekslerinin seçici olarak kanserli hücrelerde bulunan thioredoxin redüktaz enzimini inhibe ederek sitotoksosite gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 1.11 (B)) [53].



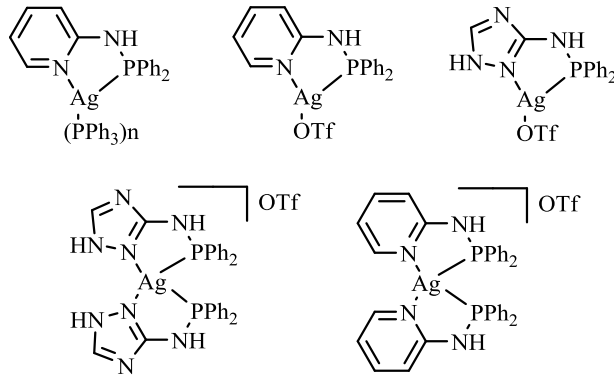
Şekil 1.12. Anti-kanser gümüş-NHC kompleksleri.

1.2.2. Gümüş-fosfin kompleksleri

Fosfin ligandları koordinasyon kimyasında en sık kullanılan ligandlardan biridir. σ -Donör ve π -akseptör özellikleri gösteren bu ligandlarda fosfor atomu üzerindeki sübstitütentler değiştirilerek elektronik özellikleri düzenlenebilmektedir. Fosfin kompleksleri daha çok katalitik araştırmalar için kullanılmıştır ancak bazı araştırma grupları anti-kanser, anti-bakteriyal ve DNA etkileşimi özelliklerini incelemişlerdir [42].

2014 Yılında Yılmaz ve arkadaşları di- ve poli-nükleer, sakkarin türevleri içeren fosfin-gümüş komplekslerini sentezlemiş, anti-kanser, anti-mikrobiyal ve DNA etkileşimi özelliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen kompleksler yüksek anti-bakteriyal ve anti-kanser özellik göstermiştir. Ayrıca yumurta spermi DNA'sı ile güçlü etkileşimler olduğu tespit edilmiş ve komplekslerin biyolojik etkilerini DNA yapısını bozarak gerçekleştirdiği önerilmiştir [54].

Sentezlenen gümüş-fosfin ligandları genel olarak lipofilik karakterdedir ve bu da çözünürlük sorunları yaratmaktadır. Komplekslerin çözünürlük sorunlarını azaltmak amacıyla 2015 yılında Ortego ve arkadaşları aminofosfin ligandları kullanarak gümüş kompleksleri sentezlemiş ve antibakteriyal özelliklerini incelemiştir. Sentezlenen komplekslerin referans bileşikler seviyesinde anti-bakteriyal özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 1.13) [55].

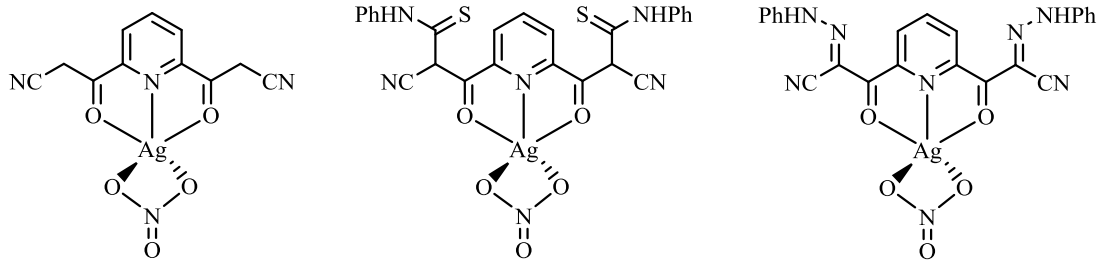


Şekil 1.13. Aminofosfin-gümüş kompleksleri.

1.2.3. N-Heterosiklik Bileşikler ile Gümüş Kompleksleri

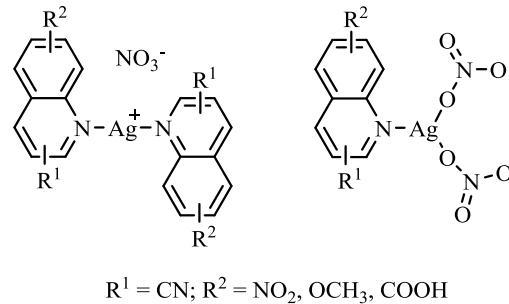
Yukarıda bahsedildiği gibi N-heterosiklik bileşikler birçok biyolojik etkiye sahiptir ve özellikle anti-kanser etkilerini DNA etkileşimi ile gerçekleştirirler. Ancak bu bileşiklerin gümüş kompleksleri sınırlı sayıdadır. Bazı araştırmacılar piridin, kinolin ve benzimidazol bileşiklerinin N-koordine ligand olarak davrandıkları gümüş komplekslerini sentezlemiş ve etkilerini incelemişlerdir.

2013 Yılında Ali ve arkadaşları piridin temelli bazı gümüş komplekslerini sentezlemiş ve insan akciğer, kolon ve meme kanseri hücreleri üzerinde etkilerini incelemiştir. Tüm bileşikler referans ilaç olan Doxorubicin'e göre daha yüksek sitotoksite göstermiştir (Şekil 1.14) [56].



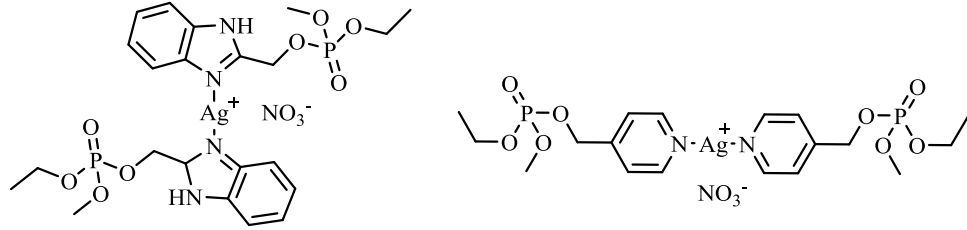
Şekil 1.14. Piridin temelli gümüş kompleksleri.

2013 Yılında Massoud ve arkadaşlar kinolin temelli bazı ligandlar geliştirmiş ve bu ligandların gümüş komplekslerini sentezlemiştir. Tüm kompleksler ilaç dirençli on beş farklı bakteri türüne karşı test edilmiş ve AgNO_3 ve gümüş sulfadiazine bileşiklerine göre daha iyi aktiviteler elde edilmiştir (Şekil 1.15) [57].



Şekil 1.15. Kinolin temelli gümüş kompleksleri.

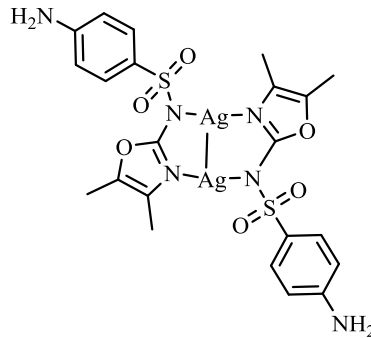
2014 Yılında Kalinowska-Lis ve arkadaşları fosfat grubu içeren benzimidazol ve piridin ligandlarını kullanarak *N*-koordine gümüş komplekslerini sentezlemiş ve bazı ilaç dirençli bakteriler üzerinde test etmiştir. Ligandlar ativite göstermezken gümüş komplekslerinin yüksek aktiviteler gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 1.16) [58].



Şekil 1.16. Fosfat grubu içeren benzimidazol ve piridin temelli gümüş kompleksleri.

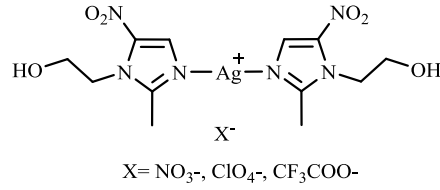
1.2.4. Bazı İlaçların Gümüş Kompleksleri

Organometalik kimya veya metal-organik kimya temelli ilaç tasarımında önemli bir strateji de hali hazırda ilaç olarak kullanılan bazı bileşiklerin veya türevlerinin komplekslerini sentezlemek ve etkileri incelemektedir. Burada amaç biyo-aktif bileşik ile metali aynı yapıda birleştirerek sinerjik etki ile daha aktif kompleksler elde etmektir. Bu stratejinin başarılı uygulamaları olduğu gibi her zaman istenilen sonuç elde edilemez. Bu amaçla Velutti ve arkadaşları 2014 yılında bir anti-mikrobiyal sülfonamid türevi olan *Sulfamoxole* bileşiğinin benzoksazol türevi ile gümüş komplekslerini sentezlemiş ve anti-bakteriyel özelliklerini incelemiştir. Elde edilen kompleks bakterilere karşı oldukça yüksek aktivite göstermiştir (Şekil 1.17) [59].



Şekil 1.17. Sulfamoxole temelli gümüş kompleksi.

Bu strateji ile geliştirilen diğer bir gümüş kompleksi türü ise Metronidazole içermektedir. 2015 Yılında Kalinowska-Lis ve arkadaşları farklı anyonlar içeren iyonik bis(metronidazol)-gümüş komplekslerini sentezlemiş ve çeşitli bakteriler üzerinde test etmiştir. Elde edilen kompleksler Gram-pozitif bakterilere karşı standart bileşik olarak kullanılan gümüş sulfadiazin'den daha yüksek aktivite göstermişlerdir (Şekil 1.18) [60].



Şekil 1.18. Metronidazol temelli gümüş kompleksleri.

1.3. Mikrodalga Destekli Organik Sentez

Bu tez kapsamında sentezlenen benzimidazolyum tuzların mikrodalga ışıma altında sentezlenmiştir. Bu nedenle burada mikrodalga (microwave, MW) destekli organik sentez hakkında kısaca bilgi verilecektir.

Kimya laboratuvarlarında tepkimeler genel olarak yağ banyosu, kum banyosu veya ceketli ısıtıcılarda gerçekleştirilir. Bu tür ısıtıcılarda tepkimeler uzun sürelerde gerçekleşirken, ısıtma ilk olarak tepkime kabında başlar ve daha sonra çözgen ve tepkenler ısınır. Homojen olmayan bu ısıtma şekli ekonomik olmadığı gibi bozunmalara da neden olabilir ve beklenmedik maliyet artışları yaşanabilir. Günümüzde bu sorunların çözümü için geliştirilen alternatif bir yol ise mikrodalga ışımastan yararlanarak tepkimelerin gerçekleştirilmesidir. Her ne kadar mikrodalga fırınlar altmış yıldan fazladır gıda endüstrisinde kullanılıyor olsa da kimya alanında ilk kullanımı Gedye ve Giguere tarafından 1986 yılında gerçekleştirilmiştir. Mikrodalga yöntemi ilk yıllarda ev tipi cihazlar kullanıldığı için ve bu cihazların ısı kontrolünün zor olduğu için yavaş gelişmiş olsa da 1990'lardan sonra kimya alanı için tasarlanan mikrodalga cihazları sayesinde hızlı bir şekilde gelişmiştir. Ayrıca son yıllarda çevreye daha az zararlı kimyasal yolların tercihi reaksiyon sürelerini ve çözgen kullanımını azaltan mikrodalga tekniğinin gelişmesinde rol oynamıştır [61, 62].

Mikrodalga ışınları elektromanyetik spektrumda IR (Infra Red) ve radyo frekansları arasında yer alan, 1 cm - 1m dalga boyu ve 30 GHz – 300 MHz frekans aralığında bulunan ışınlardır. Mikrodalga ışınları da diğer ışınlar gibi bir elektrik ve bir manyetik alandan oluşur ancak ısı transferi sadece elektrik alan tarafından sağlanabilir. Kimya alanında kullanılan mikrodalga cihazları 2450 MHz'lik frekans ile çalışır ve bu frekans moleküllerin yapıları etkilemez. Bu frekansın sağladığı enerji sadece moleküllerin kinetik enerjileri arttırarak dönme hareketlerini hızlandırır. Maddeleri mikrodalga ışınmaları ile etkileşimi açısından üçe ayırmak mümkündür; a) yansıtıcı maddeler, b) geçirgen maddeler, c) absorpalayıcı maddeler. Her ne kadar %100 bu üç karakterden birine sahip bir madde olmasa da bir maddenin mikrodalga ışınması ile ısınabilmesi için absorpalayıcı olması gerekir. Mikrodalga yöntemi ile kimyasal tepkimlerin; verimleri arttırılabilir, tepkime süreleri kısaltılabilir veya seçicilik arttırılabilir [61, 62].

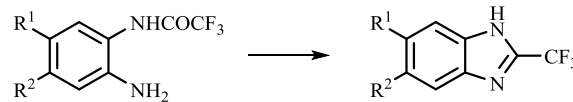
Azidometildietilfosfat ile asetilen türevlerinin alkiltriazol türevlerine dönüştüğü tepkime mikrodalga ve klasik ısıtma yöntemleri ile incelenmiş ve aynı tepkime sıcaklığı ve süresinde mikrodalga destekli ısıtma ile çok daha yüksek verimler elde edilmiştir (Çizelge 1.4) [63].

Çizelge 1.4. Mikrodalga ve klasik ısıtma teknikleri ile azid ve asetilen türevlerinin siklokatalıma tepkimeleri.

R ¹	R ²	Isıtma tekniği	Süre (dk)	Sıcaklık (°C)	Verim (%)
CH ₃	P(O)(OEt) ₂	Klasik	20	90	5
		Mikrodalga	20	90	78
H	CO ₂ Et	Klasik	5	100	70
		Mikrodalga	5	100	92
C ₆ H ₅	CO ₂ Et	Klasik	10	160	>98
		Mikrodalga	10	160	>98
H	C ₆ H ₅	Klasik	30	120	40
		Mikrodalga	30	120	>98
H	CH ₂ OH	Klasik	30	100	40
		Mikrodalga	30	100	>98

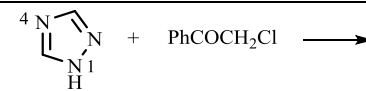
Mikrodalga ışıma destekli tepkime sürelerinin kısalmasına güzel bir örnek *N*-(trifloroasetat)-*o*-phenilendiamin türevlerinin benzimidazole dönüştürüldüğü tepkimedir. Bu tepkimede mikrodalga destekli ısıtma ile iki dakikada elde edilen verimler klasik ısıtma ile yirmi saatte dahi elde edilememiştir (Çizelge 1.5) [63].

Çizelge 1.5. Mikrodalga ve klasik ısıtma teknikleri ile benzimidazol türevlerinin sentezi.

				
R ¹	R ²	Sıcaklık (°C)	Verim	
			Mikrodalga (2dk)	Klasik (20 saat)
H	H	125	87	23
H	CH ₃	127	84	19
NO ₂	H	134	95	28

Mikrodalga destekli sentezde regioselektiviteye güzel bir örnek ise 1,2,4-triazol'ün fenil açilizasyonunda klasik ısıtma ile ürün karışımı elde edilirken mikrodalga ile ısıtma sonucu açilizasyon sadece 1 numaralı azot üzerinde olmaktadır (Çizelge 1.6) [64].

Çizelge 1.6. Mikrodalga ışıması ile regioselektif 1,2,4-triazol'ün açilasyonu.

				
Çözgen	Isıtma	%N ₁	%N ₄	%N _{1,4}
<i>o</i> -Ksilen	Klasik	32	28	40
	Mikrodalga	100	0	0
Yok	Klasik	36	27	37
	Mikrodalga	100	0	0

1.4. Çalışmanın Amacı

Buraya kadar verilen bilgilere göre, 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzlarının sentezi, kompleksleştirme özellikleri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bunun yanında, benzimidazol türevlerinin ve 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzlarının anti-kanser ve anti-mikrobiyal başta olmak üzere çeşitli biyolojik etkileri tespit edilmiş olup bu alanlardaki çalışmalar devam etmektedir. Ancak, 1-sübstitüye-3*H*-benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve özelliklerinin incelenmesine dair yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında, ilk olarak 1-sübstitüye-3*H*-benzimidazolyum tuzlarının sentezi amaçlanmıştır.

Gümüş metali asırlardır anti-mikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda ise gümüş metalinin organometalik veya metal-organik komplekslerinin sentezi ve anti-kanser başta olmak üzere biyolojik özelliklerinin incelenmesine araştırmacılar yoğun ilgi göstermektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın ilk aşamasında elde edilen benzimidazolyum tuzlarının gümüş metali ile oluşturdukları komplekslerin izolasyonu ve karakterizasyonu amaçlanmıştır. Son olarak ise elde edilen benzimidazolyum tuzları ve komplekslerin anti-kanser özelliklerinin incelenmesi planlanmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

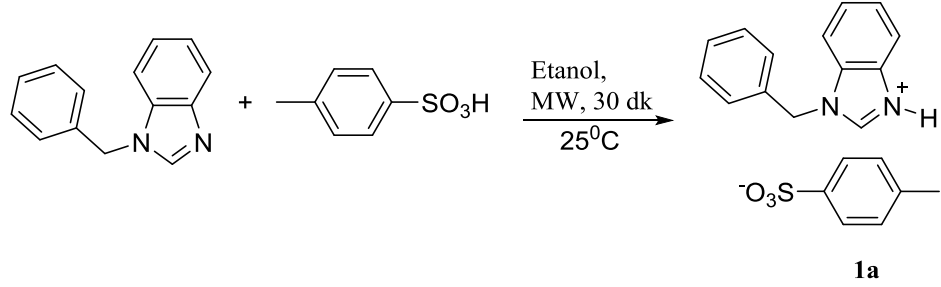
Tepkimelerde kullanılan reaktiflerin bir kısmı laboratuvarımızda sentezlenirken bir kısmı da ticari olarak satın alınmıştır. Ticari olarak satın alınan reaktifler ve çözücüler: Benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2-klorobenzil klorür, sodyum hidrür, sodyum hidroksit, potasyum hidroksit, etanol, *o*-fenilendiamin, formik asit, diklorometan, hekzan, dietil eter ve Ag₂O Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

Gümüş kompleksleri kuru argon atmosferinde Schlenk tekniği kullanılarak sentezlenmiştir. Benzimidazolyum tuzlarının sentezi Cem marka Discover System model tek modlu mikrodalga reaktörü yardımı ile gerçekleştirildi. Erime noktaları Elektrotermal 9200 model erime noktası tayin cihazıyla belirlendi. NMR spektrumları Bruker Ultra Shield 300 ve Bruker AscendTM 400 Avance III HD cihazlarında İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı ve Kimya Bölümü'nde alındı. Çözücü ve iç standart olarak CDCl₃, DMSO-d₆ ve TMS kullanıldı. Sinyal yarılmaları için kullanılan semboller şu şekildedir: br = broad, s = singlet, m = multiplet. FT-IR spektrumları Perkin Elmer Spektrum 100 spektrometresinde 400-4000 cm⁻¹ aralığında alındı. LC-MS spektrumları Agilent 1100 LC/MSD SL kütle spektrometresi ile İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda alındı.

2.1. Benzimidazolyum *p*-toluensülfonat tuzlarının (1a-d) sentezi

N-alkilbenzimidazol bileşiklerinin sentezi literatüre uygun olarak gerçekleştirilmiştir. 1-Alkil-3*H*-benzimidazolyum *p*-toluensülfonat tuzları, *N*-alkilbenzimidazol bileşiklerinin *p*-toluensülfonik asit ile etanol içerisinde oda sıcaklığında mikrodalga ışıması ve 4 atm basınç altında 30 dk etkileştirilmesi sonucu elde edilmiştir.

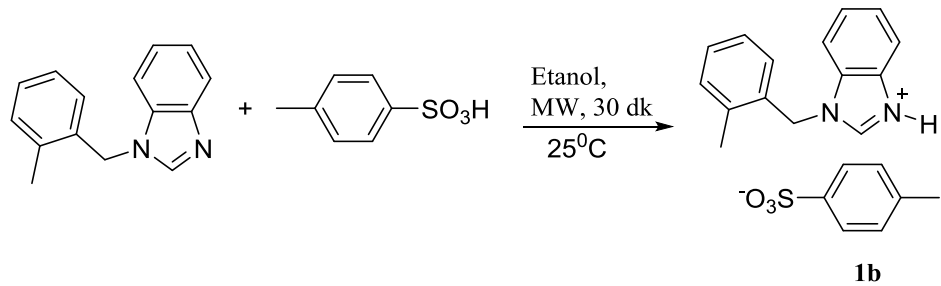
2.1.1. 1-Benzil-3*H*-benzimidazolyum *p*-toluensülfonat, 1a sentezi



N-benzilbenzimidazol (1.10 g, 5.2 mmol) alınıp 5 mL etanol içerisinde çözüldü ve üzerine *p*-toluensülfonik asit (0.90 g, 5.2 mmol) ilave edildi. Çözelti mikrodalga ışıması altında 4 atm basınçta 30 dk karıştırıldı. Çözeltiye dietil eter (3-4 mL) eklenerek sarı renkli ham ürün elde edildi. Katı süzülüp dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Ürün etil alkol/Et₂O karışımında (1/2) kristallendirildi.

Verim: % 95 (1.80 g), e.n: 159-160 °C, $\nu = 2542$ (N⁺-H) cm⁻¹. Element analiz C₂₁H₂₀N₂O₃S: Hesaplanan C, 66.30; H, 5.30; N, 7.36; S, 8.42; Bulunan C, 66.47; H, 5.19; N, 7.67; S, 8.19.

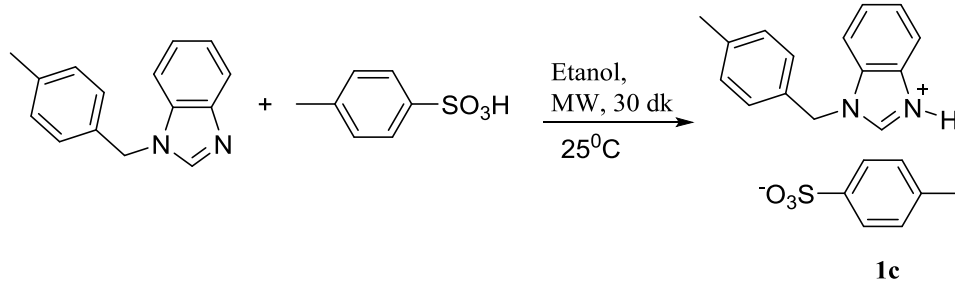
2.1.2. 1-(2-Metilbenzil)-3*H*-benzimidazolyum *p*-toluensülfonat, 1b sentezi



1.15 g 2-(Metilbenzil)benzimidazol ve 0.9 g *p*-toluensülfonik asit bileşikleri kullanılarak 1a bileşiği ile aynı yöntemle sentezlendi. Verim: % 86 (1.70 g), e.n:

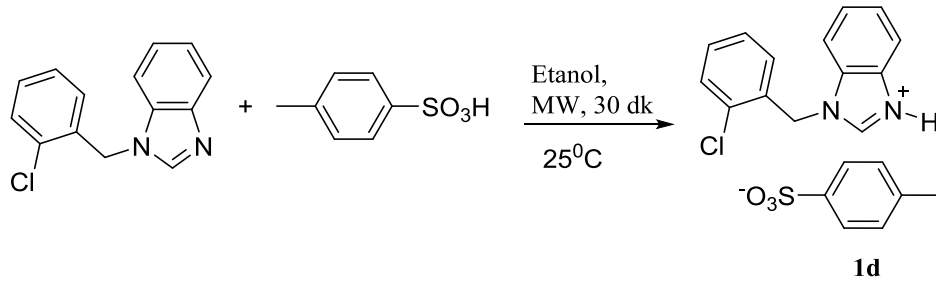
172-173 °C, $\nu = 2412$ (N⁺-H) cm⁻¹. Element analiz C₂₂H₂₂N₂O₃S: Hesaplanan C, 66.98; H, 5.62; N, 7.10; S, 8.13; Bulunan C, 67.21; H, 5.44; N, 7.26; S, 8.01.

2.1.3. 1-(4-Metilbenzil)-3H-benzimidazolyum *p*-toluensülfonat, 1c sentezi



1.15 g 4-(Metilbenzil)benzimidazol ve 0.9 g *p*-toluensülfonik asit bileşikleri kullanılarak **1a** bileşiği ile aynı yöntemle sentezlendi. Verim: % 91 (1.80 g), e.n: 170-172 °C, $\nu = 2569$ (N⁺-H) cm⁻¹. Element analiz C₂₂H₂₂N₂O₃S: Hesaplanan C, 66.98; H, 5.62; N, 7.10; S, 8.13; Bulunan C, 67.29; H, 5.31; N, 7.19; S, 8.04.

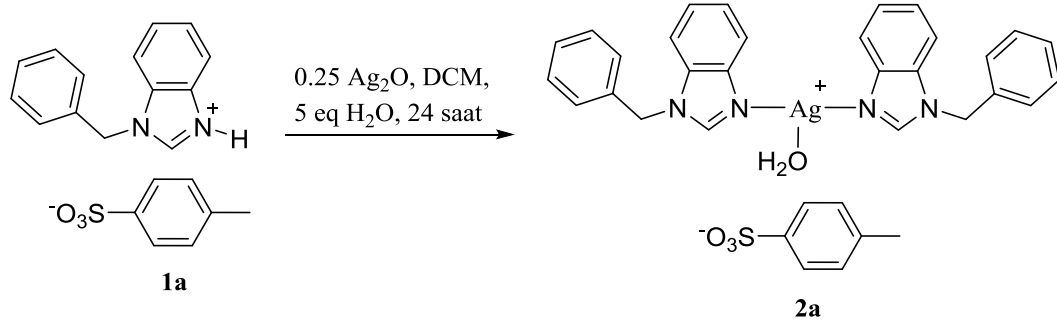
2.1.4. 1-(2-Klorbenzil)-3H-benzimidazolyum *p*-toluensülfonat, 1d sentezi



1.27 g 2-(Klorbenzil)benzimidazol ve 0.9 g *p*-toluensülfonik asit bileşikleri kullanılarak **1a** bileşiği ile aynı yöntemle sentezlendi. Verim: % 77 (1.60 g), e.n: 158-160 °C, $\nu = 2395$ (N⁺-H) cm⁻¹. Element analiz C₂₁H₁₉ClN₂O₃S: Hesaplanan C, 60.79; H, 4.62; N, 6.75; S, 7.73; Bulunan C, 60.44; H, 4.53; N, 6.93; S, 7.59.

2.2. Gümüş komplekslerinin (2a-d) sentezi

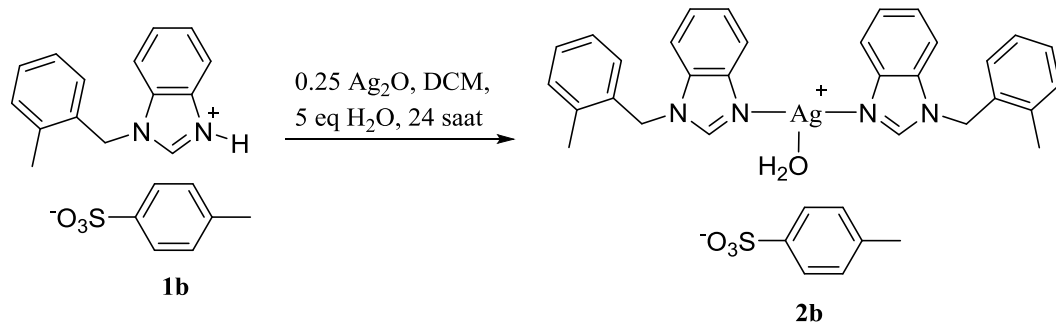
2.2.1. Aqua-bis(1-benzil-2*H*-benzimidazol)gümüş(I) *p*-toluensülfonat, 2a sentezi



1-Benzil-3*H*-benzimidazolylum *p*-toluensülfonat (0.86 mmol) ile Ag₂O (5 mg, 0.25 mmol) 30 mL kuru diklorometan ve 7 ml su ile 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım selit üzerinden süzüldü ve DCM/*n*-hekzan ile kristallendirildi.

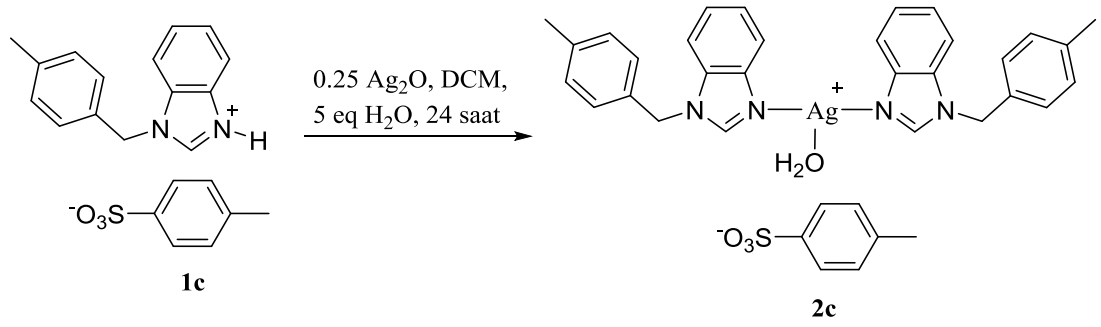
Verim: % 69 (210 mg), e.n: 95-96 °C, $\nu_{(\text{CN})} = 1504 \text{ (C=N)} \text{ cm}^{-1}$. Element analiz C₃₅H₃₃AgN₄O₄S: Hesaplanan C, 58.91; H, 4.66; N, 7.85; S, 4.49; Bulunan C, 58.62; H, 4.81; N, 7.62; S, 4.35.

2.2.2. Aqua-bis(1-(2-metilbenzil)-2*H*-benzimidazol)gümüş(I) *p*-toluensülfonat, 2b sentezi



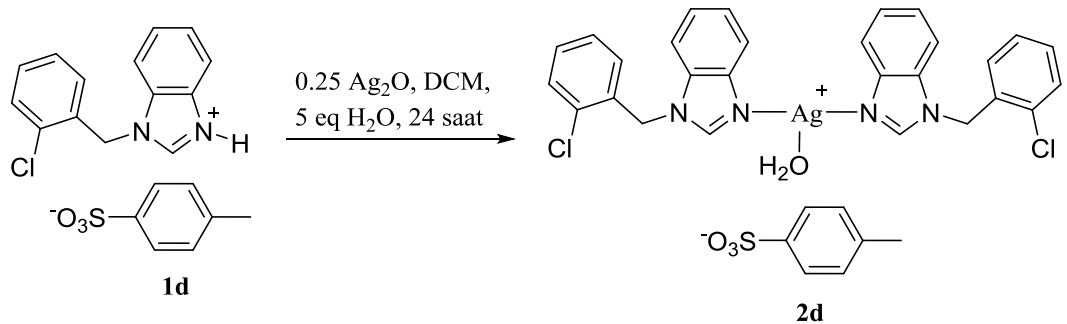
1b Bileşiği (0.86 mmol) ve Ag_2O (50 mg, 0.25 mmol) kullanılarak **2a** bileşiği ile aynı sentez yöntemine göre sentezlendi. Verim: % 51 (160 mg), e.n: 165-166 °C, $\nu_{(\text{CN})} = 1495 (\text{C}=\text{N}) \text{ cm}^{-1}$. Element analiz $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{AgN}_4\text{O}_4\text{S}$: Hesaplanan C, 59.92; H, 5.03; N, 7.55; S, 4.32; Bulunan C, 59.58; H, 5.19; N, 7.33; S, 4.21.

2.2.3. Aqua-bis(1-(4-metilbenzil)-2H-benzimidazol)gümüş(I) p-toluensülfonat, **2c** sentezi



1c Bileşiği (0.86 mmol) ve Ag_2O (50 mg, 0.25 mmol) kullanılarak **2a** bileşiği ile aynı sentez yöntemine göre sentezlendi. Verim: % 45 (140 mg), e.n: 154-155 °C, $\nu_{(\text{CN})} = 1507 (\text{C}=\text{N}) \text{ cm}^{-1}$. Element analiz $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{AgN}_4\text{O}_4\text{S}$: Hesaplanan C, 59.92; H, 5.03; N, 7.55; S, 4.32; Bulunan C, 59.57; H, 5.19; N, 7.30; S, 4.16.

2.2.4. Aqua-bis(1-(2-klorbenzil)-2H-benzimidazol)gümüş(I) p-toluensülfonat, **2d** sentezi



1d Bileşiği (0.86 mmol) ve Ag₂O (50 mg, 0.25 mmol) kullanılarak **2a** bileşiği ile aynı sentez yöntemine göre sentezlendi. Verim: % 71 (235 mg), e.n: 172-173 °C, $\nu_{(\text{CN})} = 1509 \text{ (C=N) cm}^{-1}$. Element analiz C₃₅H₃₁AgCl₂N₄O₄S: Hesaplanan C, 53.72; H, 3.99; N, 7.16; S, 4.10; Bulunan C, 53.51; H, 4.10; N, 7.02; S, 4.22.

2.3. Sitoktoksisite Çalışmaları

Deney için kullanılan MCF-7, Caco-2 ve L-929 hücre hatları DMEM besiyerinde %80 konfluent olana kadar 37 °C'de %5'lik CO₂ atmosferi altında inkübe edilmiştir. Daha sonra hücreler tripsin yardımıyla kaldırılarak thoma lamında sayılmıştır. MCF-7 için 7000 hücre/kuyu, Caco-2 için 8000 hücre/kuyu ve L-929 için 7000 hücre/kuyu olacak şekilde ekim yapılmıştır. 24 saat aynı koşullarda inkübe edilen hücrelere belirtilen konsantrasyonlarda bileşik çözeltileri eklenmiş ve 24 saat daha inkübe edilmiştir. Bileşik çözeltileri hücrelerden kaldırılarak yerine besiyeri/MTT (5 mg/ml PBS'de) karışımı (9:1) eklenmiştir. 4 saat karanlıkta aynı koşullarda inkübe edildikten sonra karışım hücrelerden kaldırılarak 100 mL DMSO eklenmiştir. Daha sonra EON C marka mikropate okuyucuda 550 nm'de absorbanslar alınmış ve % canlılık ve IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Kontrol kuyuları %100 canlı olarak kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Birinci bölümde benzimidazol ve benzimidazolyum tuzlarının ve gümüş komplekslerinin biyolojik özellikleri hakkında bilgi verilmiştir. Literatürde 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzlarının özellikleri hakkında birçok çalışma bulunmaktadır ancak 1-sübstitüye-3*H*-benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve özellikleri hakkındaki çalışmalar oldukça sınırlıdır. Ayrıca bu tuzlarının kompleks oluşturma özellikleri de bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmada 1-sübstitüye-3*H*-benzimidazolyum tuzlarının sentezi, karakterizasyonu ve bu tuzların gümüş metali ile oluşturdukları komplekslerin izolasyonu ve anti-kanser özelliklerinin incelenmesi planlanmıştır.

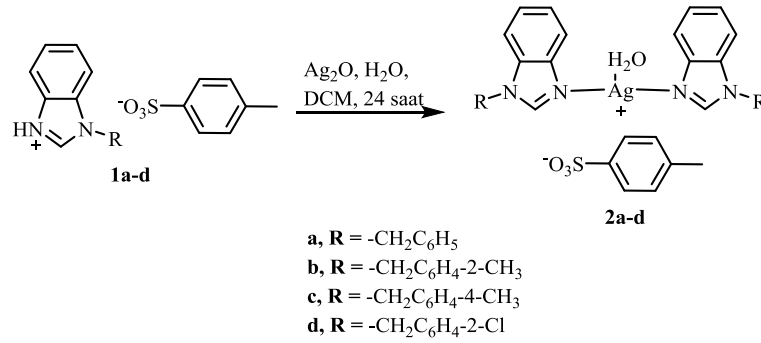
Bu tez çalışmasında bulunan sonuçlar üç ana başlık altında özetlenebilir:

- (i) 1-Sübstitüye-3*H*-benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve karakterizasyonu,
- (ii) Elde edilen tuzların gümüş komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu,
- (iii) Sentezlenen tüm bileşiklerin anti-kanser özelliklerinin incelenmesi.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları **Şema 3.1.**'de verilmiştir. İlk aşamada benzimidazolyum tuzları geleneksel ısıtma ve mikrodalga destekli sentezlenmiştir ve mikrodalga yöntemi ile daha kısa sürede çok daha yüksek verimler elde edilmiştir. Bu nedenle ikinci bölümde genel sentez yöntemi olarak mikrodalga sentez yöntemi verilmiştir. Ayrıca bu tuzların *p*-toluensülfonik asidin yanı sıra *p*-toluensülfonil klorür ile de sentezlenebildiği tespit edilmiştir. Ancak *p*-toluensülfonil klorür kullanılan sentez yönteminde ortama yaklaşık olarak çözücünün % 5 oranında su katılması gerektiği gözlenmiştir. Bu sonuca göre *p*-toluensülfonil klorürün reaksiyon ortamında *p*-toluensülfonik aside hidroliz olduğu düşünülmektedir ancak daha detaylı bir mekanizma çalışmasına ihtiyaç vardır. Kullanılan iki yöntem karşılaştırıldığında ise *p*-toluensülfonik asit kullanılan yöntem ile aynı koşullarda daha yüksek verimler elde edilmiştir. Bu neden ikinci bölümde verilen genel sentez yönteminde *p*-toluensülfonik asit yöntemi verilmiştir.

Gümüş kompleksleri, benzimidazolyum tuzlarının $\frac{1}{4}$ oranında Ag_2O ile DCM içerisinde etkileştirilmesi sonucu elde edilmiştir. Komplekslerin ^1H NMR, ^{13}C NMR, LC-MS spektrumları ve elementel analiz sonuçları ile yapı kesin bir şekilde ortaya çıkarılmadığı için X-ışını kırınımı yöntemi kullanılmıştır. **2b** Kompleksinin kristal yapısının analiz sonucunda gümüş merkezine azot atomu üzerinden bağlı iki benzimidazole ek olarak bir H_2O molekülü olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgunun ardından kompleksler, reaksiyon ortamına gümüşe göre yaklaşık 5 ekivalent oranında H_2O katılarak sentezlenmiş ve iyi verimler ile elde edilmiştir. Ayrıca kompleksler iyonik yapıda olup anyon olarak *p*-toluensülfonat içermektedir.

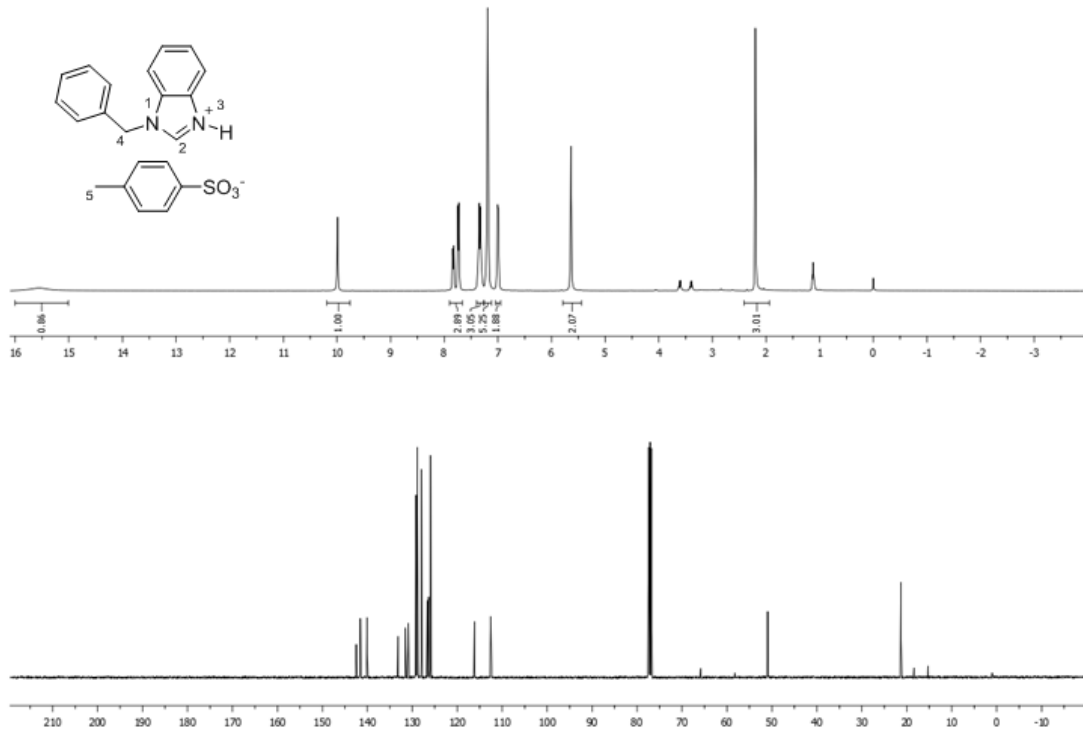
Elde edilen tüm bileşikler ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, LC-MS ve elementel analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Ayrıca **1a** ve **2b** bileşiklerinin X-ışını kırınımı yöntemi kristal yapıları da belirlenmiştir.



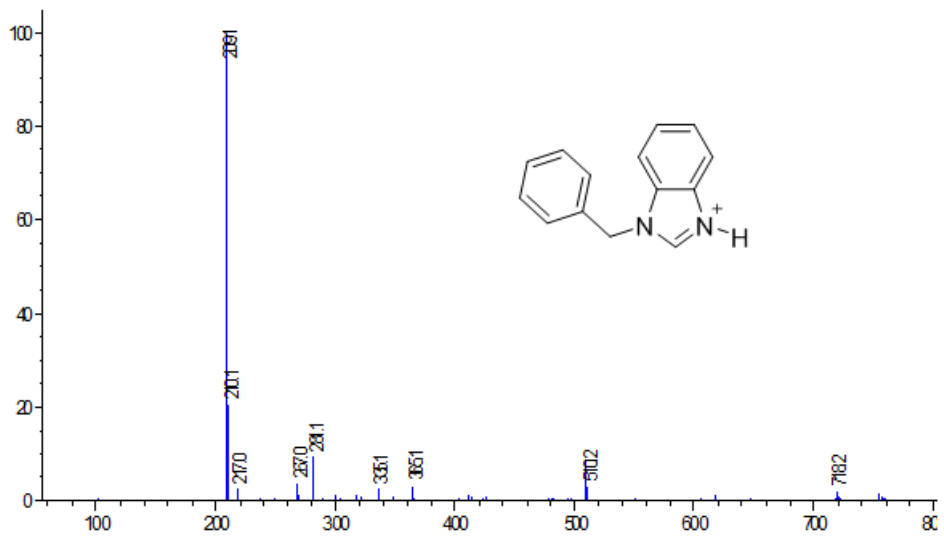
Şema 3.1. Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının ve gümüş komplekslerinin genel gösterimi.

3.1. 1-Süstitüye-3*H*-benzimidazolyum tuzlarının (**1a-d**) karakterizasyonu

Sentezlenen tüm tuzlara ait ^1H NMR, ^{13}C NMR ve LC-MS spektrumları ve **1c** bileşiğine ait 2D NMR HSQC spektrumu **Şekil 3.1-3.9'**da verilmiştir. Ayrıca spektrumların analizi sonucu elde edilmiş veriler **Çizelge 3.1-3.4'**te verilmiştir.



Şekil 3.1. **1a** Bileşiğinin CDCl_3 içerisinde ^1H NMR (400 MHz) ve ^{13}C NMR (100 MHz) spektrumları.

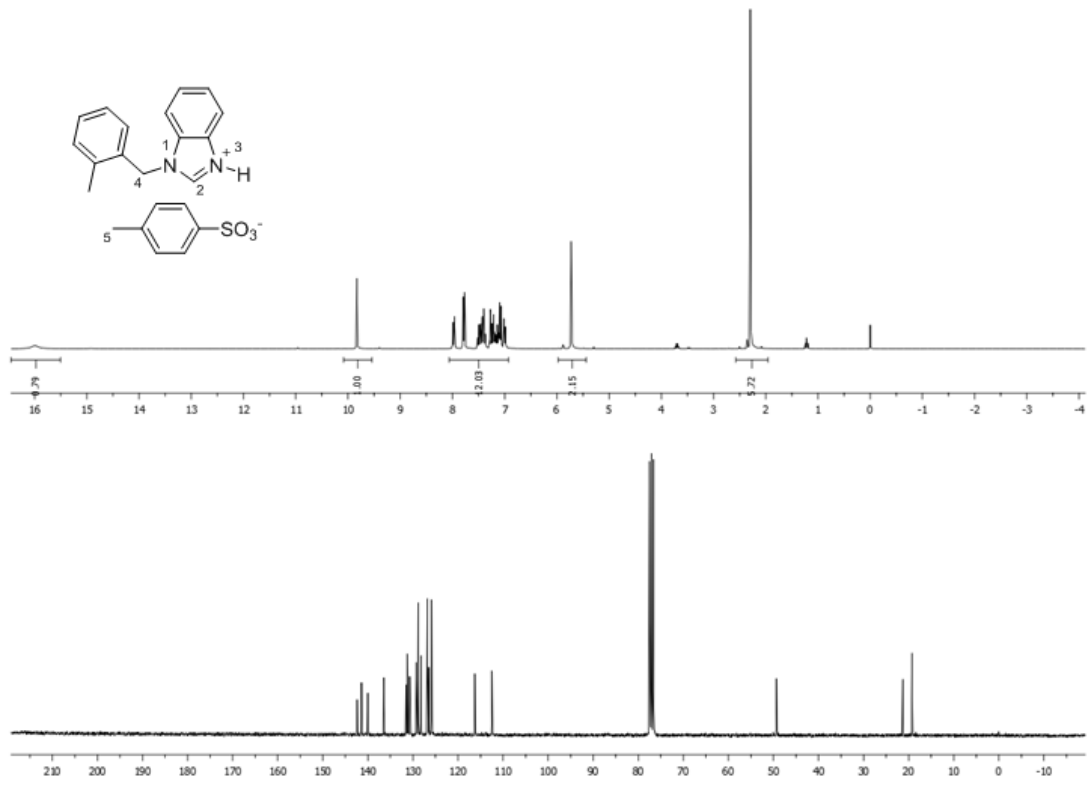


Şekil 3.2. **1a** Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.

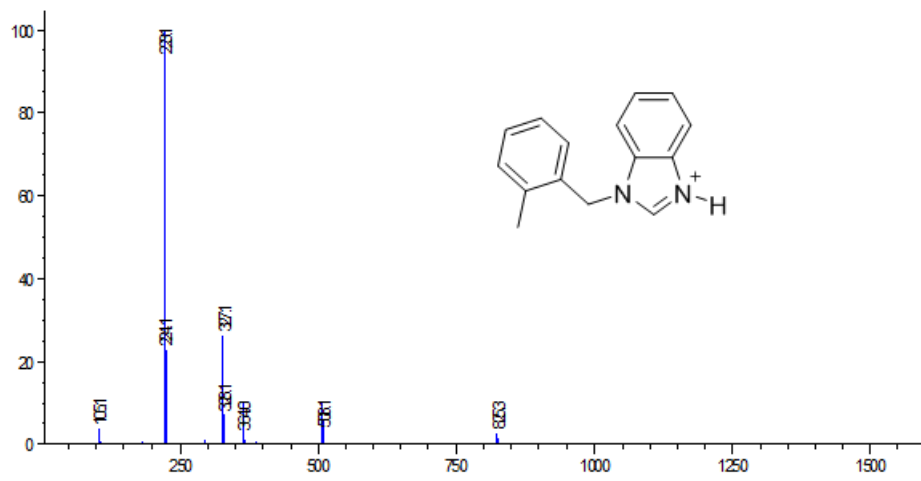
Çizelge 3.1 1a Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ , ppm)	^{13}C NMR (δ , ppm)
2	9.99 (s, 1H)	141.6
3	15.55 (br, 1H)	-
4	5.64 (s, 2H)	50.9
5	2.20 (s, 3H)	21.3
Ar	7.83-7.00 (m, 13H)	142.4, 140.1, 133.2, 131.5, 130.9, 129.2, 128.91, 128.88, 128.0, 126.7, 126.4, 125.9, 116.2, 112.5

1a Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (**Şekil 3.1**) incelendiğinde, katyonik azot atomuna bağlı hidrojene ait sinyal 15.55 ppm'de yayvan bir şekilde gözlenmektedir. NCHN hidrojeni ise 9.99 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. Benzilik metilen hidrojenleri ise 5.64 ppm'de iki hidrojen değerinde singlet olarak sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat anyonuna ait metil hidrojenleri ise 2.20 ppm'de üç hidrojen değerinde rezonans olmaktadır. Aromatik hidrojenler ise 7.83-7.00 ppm aralığında beklendiği gibi on üç hidrojen olarak multipler sinyal vermektedirler. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (**Şekil 3.1**) incelendiğinde ise NCHN karbonu 141.6 ppm'de rezonans olmaktadır. Benzilik metilen karbonu ise 50.9 ppm'de sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat grubuna ait metil karbonu ise 21.3 ppm'de gözlenmektedir. Bileşiğe ait aromatik karbonlar ise beklenildiği gibi on dört farklı karbon olarak sinyal vermektedir. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumunun yanı sıra, LC-MS spektrumunda (**Şekil 3.2**) da gözlenen $m/z = 209.1$ sinyali bileşiğin katyonik kısmına aittir. Ayrıca IR spektrumunda 2542 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal katyonik azot ve hidrojen bağının oluştuğunu doğrulamaktadır.



Şekil 3.3. **1b** Bileşiğinin CDCl_3 içerisinde ^1H NMR (300 MHz) ve ^{13}C NMR (75 MHz) spektrumları.

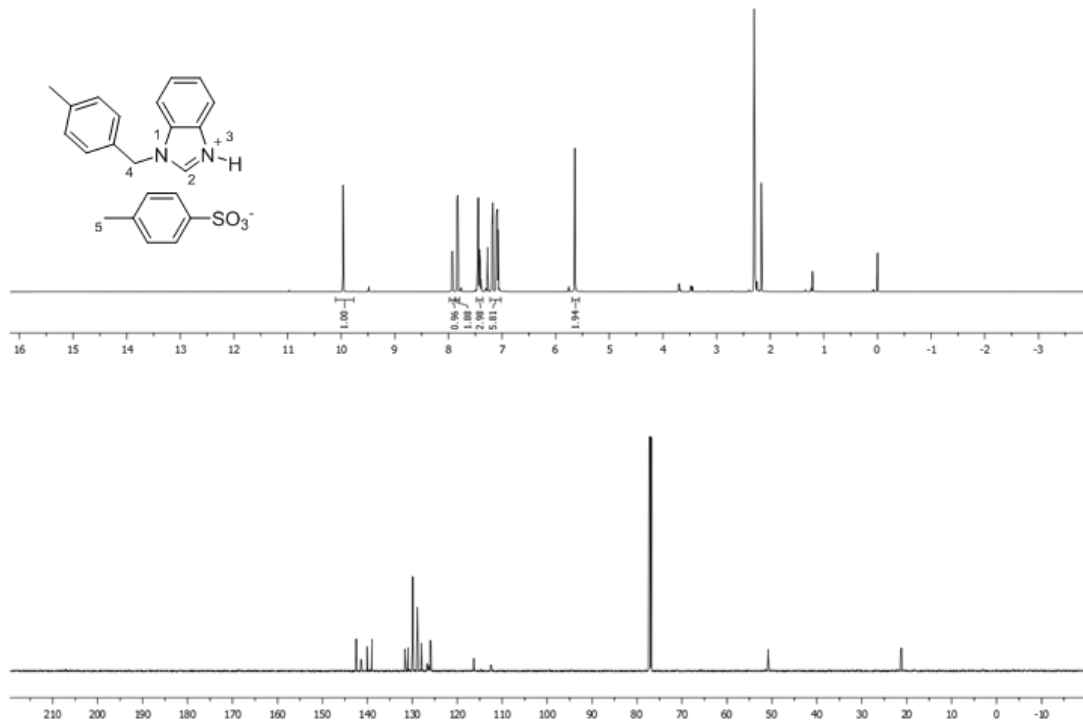


Şekil 3.4. **1b** Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.

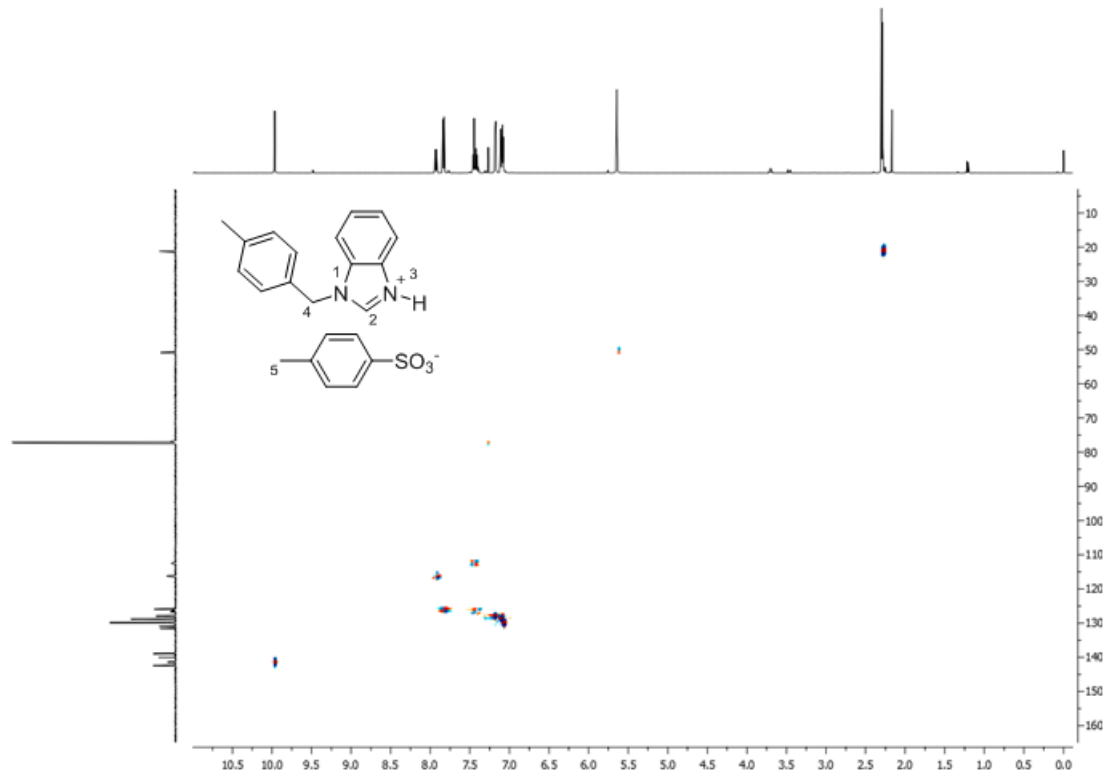
Çizelge 3.2. 1b Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ , ppm)	^{13}C NMR (δ , ppm)
2	9.83 (s, 1H)	141.4
3	15.99 (br, 1H)	-
4	5.73 (s, 2H)	49.3
5	2.29 (s, 3H)	21.3
Ar	8.00-6.97 (m, 12H)	142.4, 140.0, 136.5, 131.5, 131.2, 131.1, 130.7, 129.2, 128.8, 128.2, 126.8, 126.5, 125.9, 116.3, 112.5
Ar-2-CH ₃	2.29 (s, 3H)	19.3

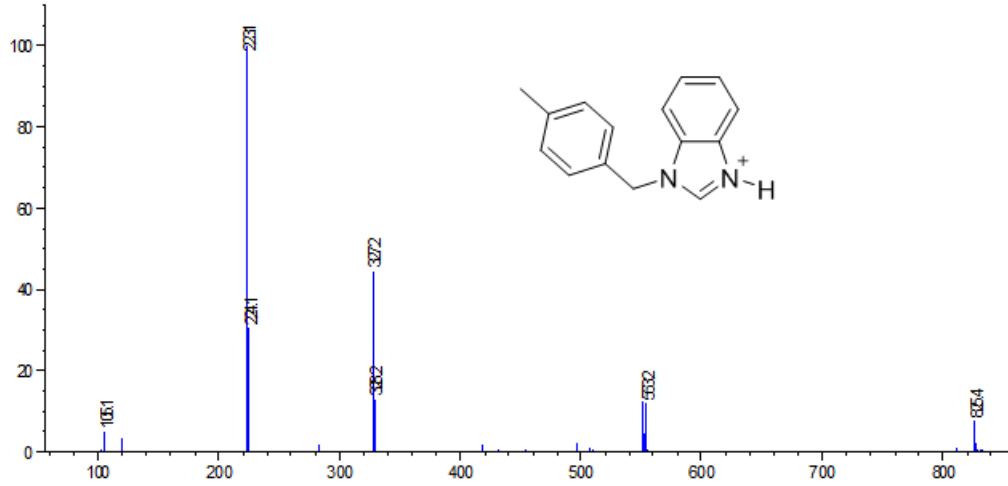
1b Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (**Şekil 3.3**) incelendiğinde, katyonik azot atomuna bağlı hidrojene ait sinyal 15.99 ppm'de yayvan bir şekilde gözlenmektedir. NCHN hidrojeni ise 9.83 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. Benzilik metilen hidrojenleri ise 5.73 ppm'de iki hidrojen değerinde singlet olarak sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat anyonuna ait metil hidrojenleri ise 2.29 ppm'de üç hidrojen değerinde rezonans olmaktadır. Aromatik hidrojenler ise 8.00-6.97 ppm aralığında beklendiği gibi on iki hidrojen olarak multipler sinyal vermektedirler. Benzil grubu üzerinde bulunan metil hidrojenleri ise 2.29 ppm'de üç hidrojen değerinde singlet olarak sinyal vermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (**Şekil 3.3**) incelendiğinde ise NCHN karbonu 141.4 ppm'de rezonans olmaktadır. Benzilik metilen karbonu ise 49.3 ppm'de sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat grubuna ait metil karbonu ise 21.3 ppm'de gözlenmektedir. Benzil grubu üzerinde bulunan metil karbonu ise 19.3 ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşiğe ait aromatik karbonlar ise beklenilenden bir karbon eksik olarak on beş farklı karbon olarak gözlenmektedir. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumunun yanı sıra, LC-MS spektrumunda (**Şekil 3.4**) da gözlenen $m/z = 223.1$ sinyali bileşiğin katyonik kısmına aittir. Ayrıca IR spektrumunda 2412 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal katyonik azot ve hidrojen bağının oluştuğunu doğrulamaktadır.



Şekil 3.5. 1c Bileşiğinin CDCl_3 içerisinde ^1H NMR (400 MHz) ve ^{13}C NMR (100 MHz) spektrumları.



Şekil 3.6. 1c Bileşiğinin CDCl_3 içerisinde HSQC spektrumu.



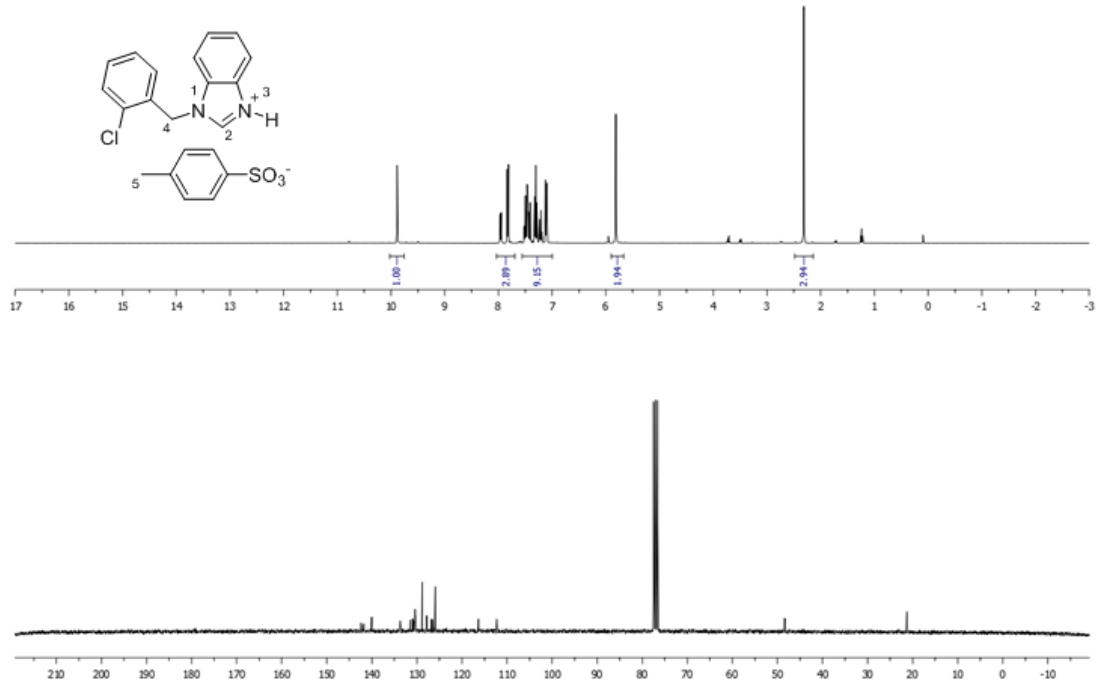
Şekil 3.7. 1c Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.

Çizelge 3.3. 1c Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri.

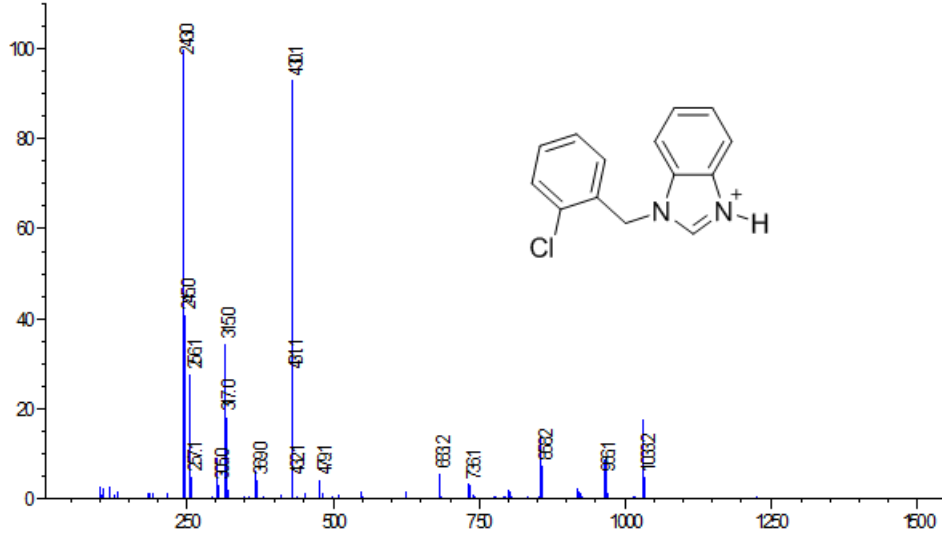
Konum	^1H NMR (δ , ppm)	^{13}C NMR (δ , ppm)
2	9.96 (s, 1H)	141.3
3	15.56 (br, 1H)	-
4	5.66 (s, 2H)	50.8
5	2.31 (s, 3H)	21.3
Ar	8.00-6.97 (m, 12H)	142.5, 140.0, 139.0, 131.6, 130.9, 130.0, 129.8, 128.9, 128.0, 126.7, 126.3, 125.9, 116.2, 112.5
Ar-4-CH ₃	2.32 (s, 3H)	21.1

1c Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Şekil 3.5) incelendiğinde, kationik azot atomuna bağlı hidrojene ait sinyal 15.56 ppm'de yayvan bir şekilde gözlenmektedir. NCHN hidrojeni ise 9.96 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. Benzilik metilen hidrojenleri ise 5.66 ppm'de iki hidrojen değerinde singlet olarak sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat anyonuna ait metil hidrojenleri ise 2.31 ppm'de üç hidrojen değerinde rezonans olmaktadır. Aromatik hidrojenler ise 7.94-7.08 ppm aralığında beklendiği gibi on iki hidrojen olarak multipler sinyal vermektedirler. Benzil grubu üzerinde bulunan metil hidrojenleri ise 2.32 ppm'de üç hidrojen değerinde singlet olarak sinyal vermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 3.5) incelendiğinde ise NCHN karbonu 141.3 ppm'de rezonans olmaktadır. Benzilik

metilen karbonu ise 50.8 ppm'de sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat grubuna ait metil karbonu ise 21.3 ppm'de gözlenmektedir. Benzil grubu üzerinde bulunan metil karbonu ise 21.1 ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşiğe ait aromatik karbonlar ise beklenildiği gibi on dört farklı karbon olarak gözlenmektedir. ¹H ve ¹³C NMR spektrumunun yanı sıra, LC-MS spektrumunda (Şekil 3.7) da gözlenen *m/z* = 223.1 sinyali bileşiğin katyonik kısmına aittir. Ayrıca IR spektrumunda 2569 cm⁻¹'de gözlenen sinyal katyonik azot ve hidrojen bağının oluştuğunu doğrulamaktadır.



Şekil 3.8. 1d Bileşiğinin CDCl₃ içerisinde ¹H NMR (300 MHz) ve ¹³C NMR (75 MHz) spektrumları.



Şekil 3.9. 1d Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.

Çizelge 3.4. 1d Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri.

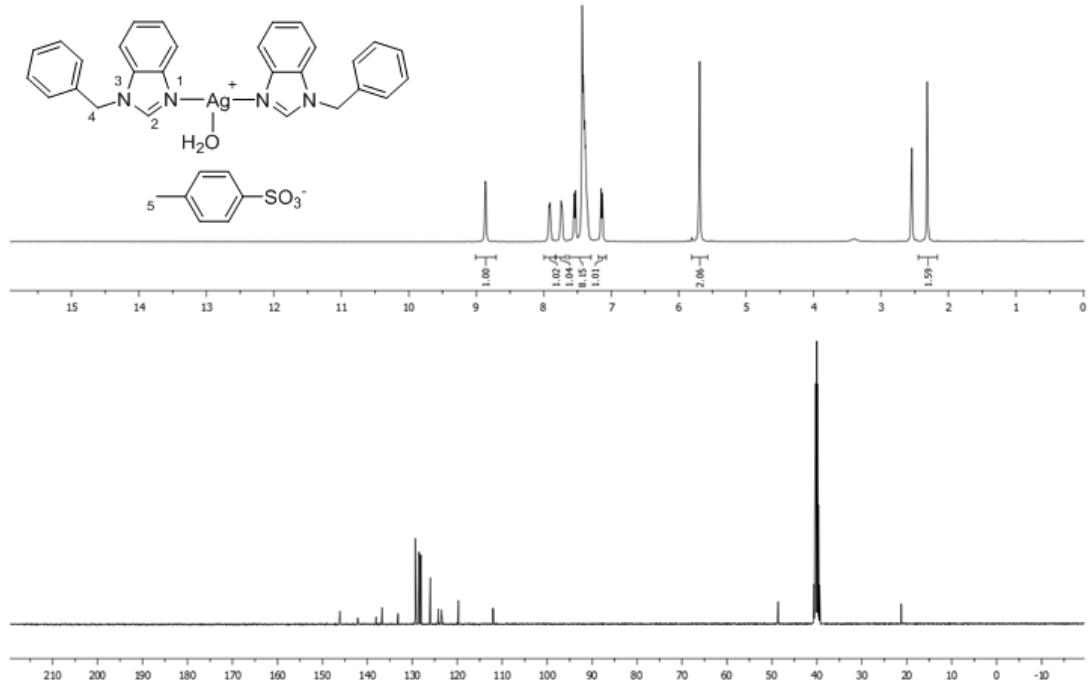
Konum	^1H NMR (δ , ppm)	^{13}C NMR (δ , ppm)
2	9.88 (s, 1H)	141.8
3	Gözlenmedi	-
4	5.81 (s, 2H)	48.4
5	2.31 (s, 3H)	21.3
Ar	7.97-7.11 (m, 12H)	142.4, 140.0, 133.7, 131.5, 130.9, 130.8, 130.7, 130.4, 130.2, 128.8, 127.8, 126.8, 126.5, 125.9, 116.4, 112.3

1d Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Şekil 3.8) incelendiğinde, katyonik azot atomuna bağlı hidrojene ait sinyal gözlenmemektedir. NCHN hidrojeni ise 9.88 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. Benzilik metilen hidrojenleri ise 5.81 ppm'de iki hidrojen değerinde singlet olarak sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat anyonuna ait metil hidrojenleri ise 2.31 ppm'de üç hidrojen değerinde rezonans olmaktadır. Aromatik hidrojenler ise 7.94-7.08 ppm aralığında beklendiği gibi on iki hidrojen olarak multipllet sinyal vermektedirler. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 3.8) incelendiğinde ise NCHN karbonu 141.8 ppm'de rezonans olmaktadır. Benzilik metilen karbonu ise 48.4 ppm'de sinyal vermektedir. *p*-toluensülfonat grubuna ait metil karbonu ise 21.3 ppm'de gözlenmektedir. Bileşiğe ait aromatik karbonlar ise beklenilenildiği gibi on altı farklı karbon olarak gözlenmektedir. ^1H ve ^{13}C NMR

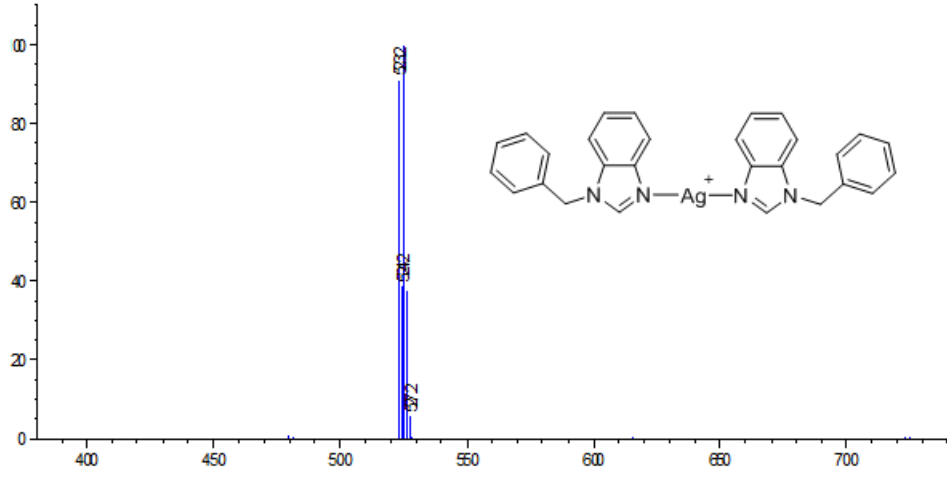
spektrumunun yanı sıra, LC-MS spektrumunda (Şekil 3.9) da gözlenen $m/z = 243.0$ sinyali bileşiğin katyonik kısmına aittir. Ayrıca IR spektrumunda 2395 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal katyonik azot ve hidrojen bağının oluştuğunu doğrulamaktadır. Her ne kadar ^1H NMR spektrumunda katyonik azot atomuna bağlı hidrojene ait sinyal gözlenmemişse de IR spektrumunda gözlenen bu sinyal azot atomunun hidrojenasyonunu ispatlamaktadır.

3.2. Gümüş komplekslerinin (2a-d) karakterizasyonu

Sentezlenen gümüş komplekslerine ait ^1H NMR, ^{13}C NMR ve LC-MS spektrumları Şekil 3.10-3.17'de verilmiştir. Spektrumların analizinden elde edilen NMR verileri ise Çizelge 3.5-3.8'de verilmiştir.



Şekil 3.10. 2a Bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde ^1H NMR (400 MHz) ve ^{13}C NMR (100 MHz) spektrumları.



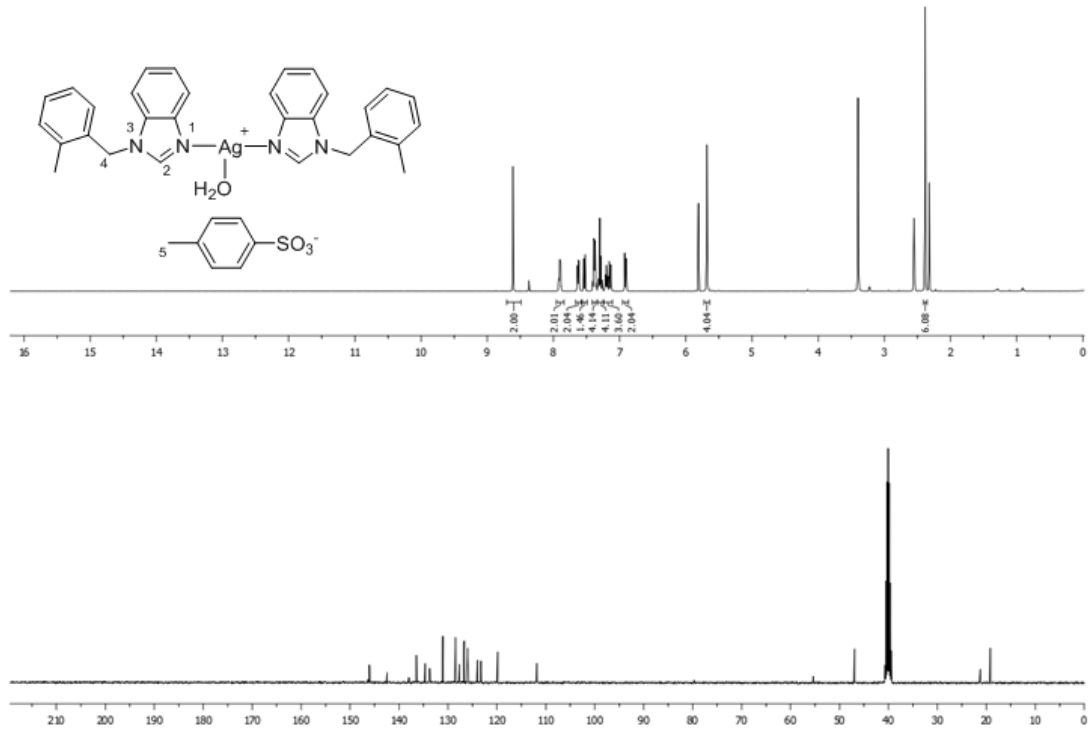
Şekil 3.11. 2a Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.

Çizelge 3.5. 2a Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri.

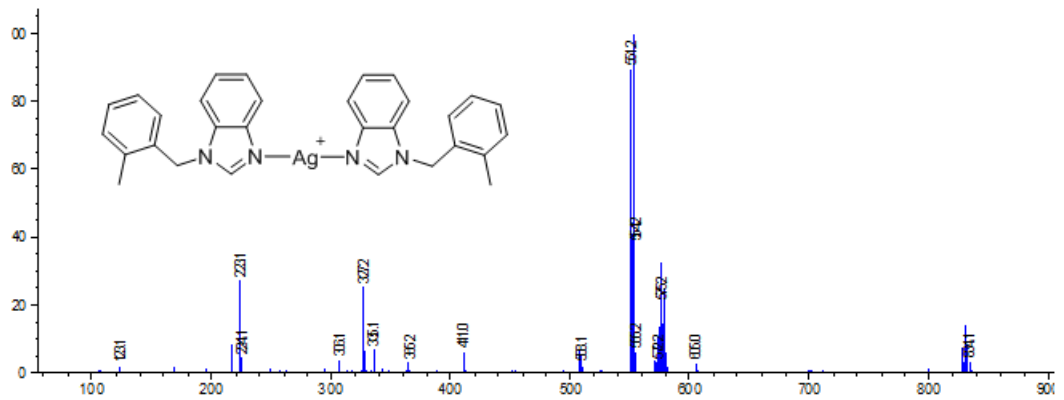
Konum	^1H NMR (δ , ppm)	^{13}C NMR (δ , ppm)
2	8.86 (s, 2H)	146.3
4	5.69 (s, 4H)	48.6
5	2.32 (s, 3H)	21.2
Ar	7.97-7.11 (m, 22H)	146.1, 142.2, 142.1, 138.1, 136.7, 133.2, 129.3, 128.5, 128.1, 126.0, 124.2, 123.5, 119.8, 112.0

2a Kompleksine ait ^1H NMR spektrumu (Şekil 3.10) incelendiğinde, kompleks öncüsü olan benzimidazolyum tuzunda bulunan katyonik azota bağlı hidrojenine ait 15.55 ppm'deki sinyal kaybolmuştur. Ayrıca, NCHN hidrojenine ait sinyal yaklaşık olarak bir ppm daha yüksek alana kayarak 8.86 ppm'de gözlenmektedir. Benzilik metilen hidrojenleri 5.69 ppm'de dört hidrojen değerinde singlet olarak sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat anyonuna ait metil hidrojenleri ise 2.32 ppm'de üç hidrojen değerinde rezonans olmuştur. Aromatik hidrojenler ise önerilen yapıya uygun olarak yirmi iki hidrojen değerinde 7.94-7.14 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmektedir. Kompleksin ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 3.10) incelendiğinde, NCHN karbonu 146.3 ppm'de rezonans olmaktadır. Benzilik metilen karbonu 48.6 ppm'de sinyal verirken *p*-toluensülfonat grubuna ait metil karbonu 21.2 ppm'de gözlenmiştir. Komplekse ait aromatik karbon atomları beklendiği gibi on

dört farklı karbon atomu olarak sinyal vermektedir. Bileşiğin LC-MS spektrumunda (Şekil 3.11) gözlenen $m/z = 524.2$ sinyali ise gümüş atomuna bağlı iki benzimidazol yapısını doğrulamaktadır $[\text{Ag}(\text{benz})_2]^+$. Ayrıca, benzimidazolyum tuzunun IR spektrumunda 2542 cm^{-1} 'de gözlenen kationik azot ile hidrojene ait sinyalin kaybolması da benzimidazolün deprotonasyonu ve gümüş merkezine koordine olmasını doğrulamaktadır.



Şekil 3.12. 2b Bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde ^1H NMR (400 MHz) ve ^{13}C NMR (100 MHz) spektrumları.

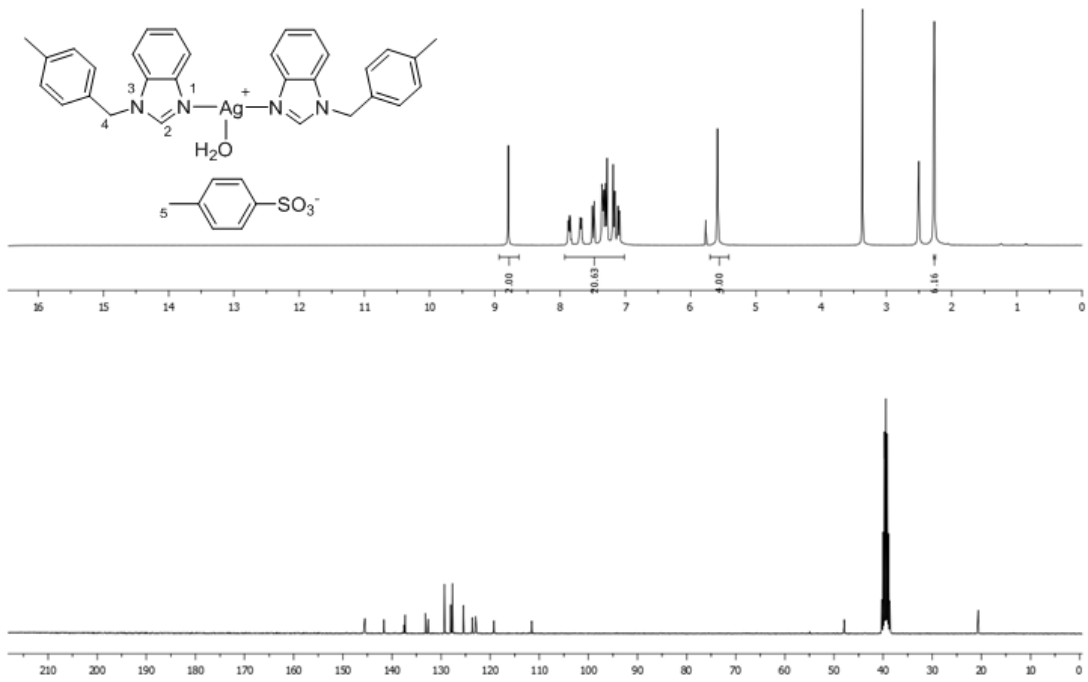


Şekil 3.13. 2b Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.

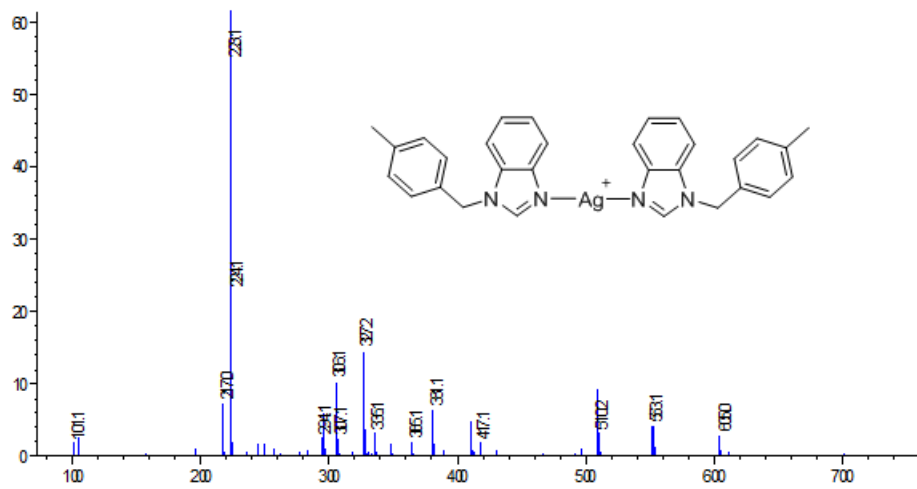
Çizelge 3.6. 2b Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ , ppm)	^{13}C NMR (δ , ppm)
2	8.61 (s, 2H)	146.1
4	5.69 (s, 4H)	48.9
5	2.32 (s, 3H)	21.3
Ar	7.92-6.89 (m, 20H)	142.4, 138.0, 136.4, 134.7, 133.7, 131.0, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 126.7, 126.0, 123.3, 119.9, 111.9
Ar-2-CH ₃	2.38 (s, 6H)	19.2

2b Kompleksine ait ^1H NMR spektrumu (**Şekil 3.12**) incelendiğinde, kompleks öncüsü olan benzimidazolyum tuzunda bulunan katyonik azota bağlı hidrojenine ait 15.99 ppm'deki sinyal kaybolmuştur. Ayrıca, NCHN hidrojenine ait sinyal yaklaşık olarak bir ppm daha yüksek alana kayarak 8.61 ppm'de gözlenmektedir. Benzilik metilen hidrojenleri 5.69 ppm'de dört hidrojen değerinde singlet olarak sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat anyonuna ait metil hidrojenleri ise 2.32 ppm'de üç hidrojen değerinde rezonans olmuştur. Benzil grubunda bulunan metil hidrojenleri ise 2.38 ppm'de altı hidrojen değerinde singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik hidrojenler ise önerilen yapıya uygun olarak yirmi hidrojen değerinde 7.92-6.89 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Kompleksin ^{13}C NMR spektrumu (**Şekil 3.12**) incelendiğinde, NCHN karbonu 146.1 ppm'de rezonans olmaktadır. Benzilik metilen karbonu 48.9 ppm'de sinyal verirken *p*-toluensülfonat grubuna ait metil karbonu 21.3 ppm'de gözlenmiştir. Benzil grubunda bulunan metil karbonu ise 19.2 ppm'de gözlenmektedir. Komplekse ait aromatik karbon atomları beklenilenden bir karbon eksik olarak on beş farklı karbon atomu olarak sinyal vermektedir. Bileşiğin LC-MS spektrumunda (**Şekil 3.13**) gözlenen $m/z = 552.4$ sinyali ise gümüş atomuna bağlı iki benzimidazol yapısını doğrulamaktadır $[\text{Ag}(\text{benz})_2]^+$. Ayrıca, benzimidazolyum tuzunun IR spektrumunda 2412 cm^{-1} 'de gözlenen katyonik azot ile hidrojenine ait sinyalin kaybolması da benzimidazolün deprotonasyonu ve gümüş merkezine koordine olmasını doğrulamaktadır.



Şekil 3.14. 2c Bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde ^1H NMR (300 MHz) ve ^{13}C NMR (75 MHz) spektrumları.

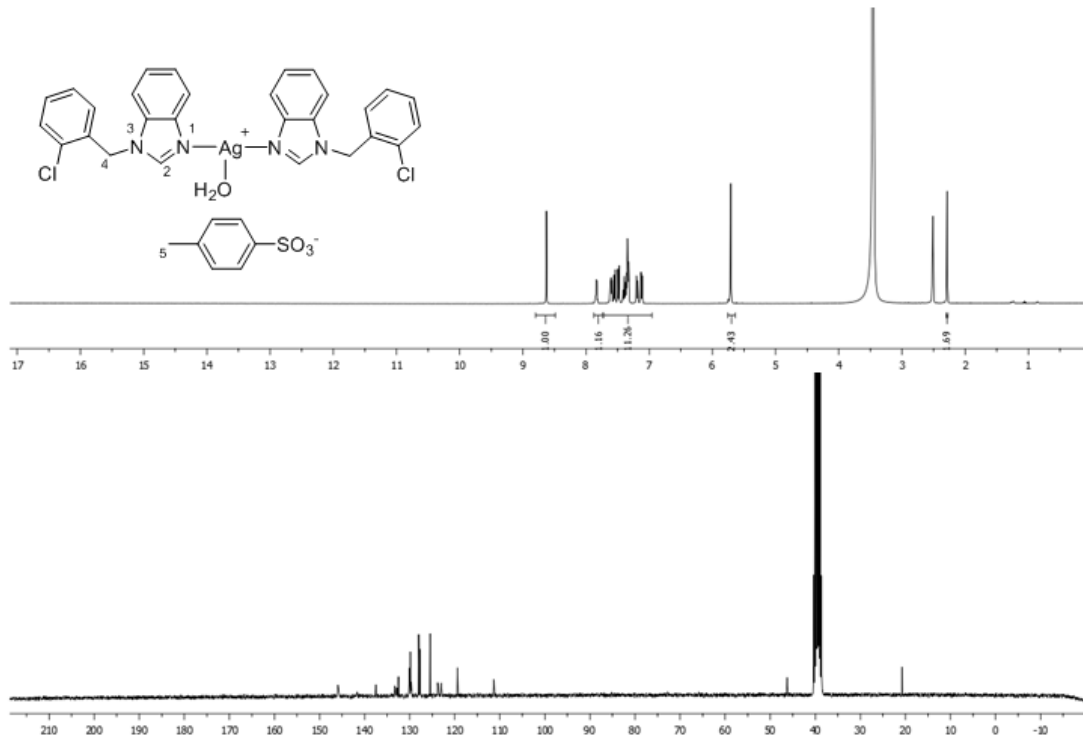


Şekil 3.15. 2c Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.

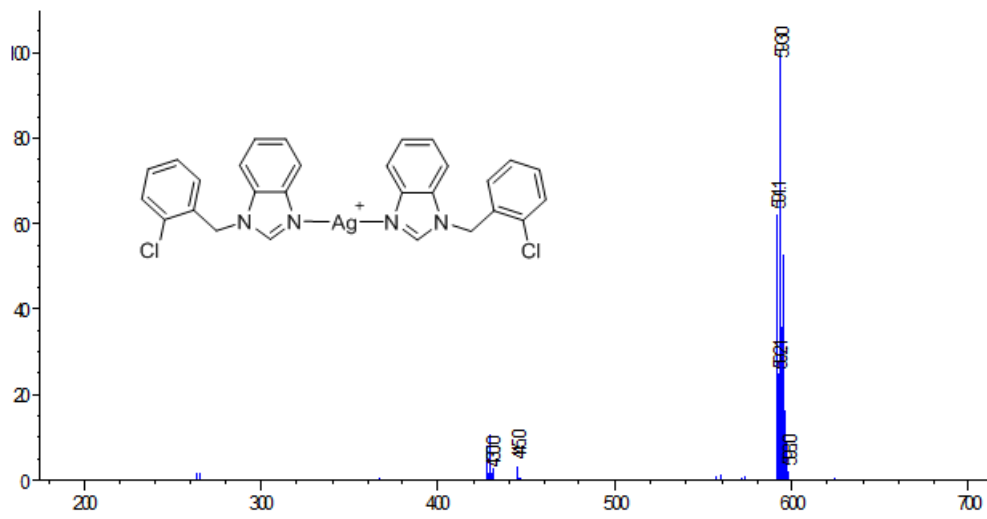
Çizelge 3.7. **2c** Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ , ppm)	^{13}C NMR (δ , ppm)
2	8.79 (s, 2H)	145.7
4	5.59 (s, 4H)	47.9
5	2.28 (s, 3H)	20.7
Ar	7.89-7.10 (m, 20H)	145.5, 141.6, 137.6, 137.3, 133.2, 132.6, 129.3, 128.0, 127.7, 125.5, 123.6, 123.0, 119.2, 111.6
Ar-4-CH ₃	2.26 (s, 6H)	20.4

2c Kompleksine ait ^1H NMR spektrumu (**Şekil 3.14**) incelendiğinde, kompleks öncüsü olan benzimidazolyum tuzunda bulunan katyonik azota bağlı hidrojene ait 15.56 ppm'deki sinyal kaybolmuştur. Ayrıca, NCHN hidrojenine ait sinyal yaklaşık olarak bir ppm daha yüksek alana kayarak 8.79 ppm'de gözlenmektedir. Benzilik metilen hidrojenleri 5.59 ppm'de dört hidrojen değerinde singlet olarak sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat anyonuna ait metil hidrojenleri ise 2.28 ppm'de üç hidrojen değerinde rezonans olmuştur. Benzil grubunda bulunan metil hidrojenleri ise 2.26 ppm'de altı hidrojen değerinde singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik hidrojenler ise önerilen yapıya uygun olarak yirmi hidrojen değerinde 7.89-7.10 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Kompleksin ^{13}C NMR spektrumu (**Şekil 3.14**) incelendiğinde, NCHN karbonu 145.7 ppm'de rezonans olmaktadır. Benzilik metilen karbonu 47.9 ppm'de sinyal verirken *p*-toluensülfonat grubuna ait metil karbonu 20.7 ppm'de gözlenmiştir. Benzil grubunda bulunan metil karbonu ise 20.4 ppm'de gözlenmektedir. Komplekse ait aromatik karbon atomları beklenilenildiği gibi on dört farklı karbon atomu olarak sinyal vermektedir. Bileşiğin LC-MS spektrumunda (**Şekil 3.15**) gözlenen $m/z = 553.1$ sinyali ise gümüş atomuna bağlı iki benzimidazol yapısını doğrulamaktadır $[\text{Ag}(\text{benz})_2]^+$. Ayrıca, benzimidazolyum tuzunun IR spektrumunda 2569 cm^{-1} 'de gözlenen katyonik azot ile hidrojene ait sinyalin kaybolması da benzimidazolün deprotonasyonu ve gümüş merkezine koordine olmasını doğrulamaktadır.



Şekil 3.16. 2d Bileşiğinin DMSO-d₆ içerisinde ¹H NMR (300 MHz) ve ¹³C NMR (75 MHz) spektrumları.



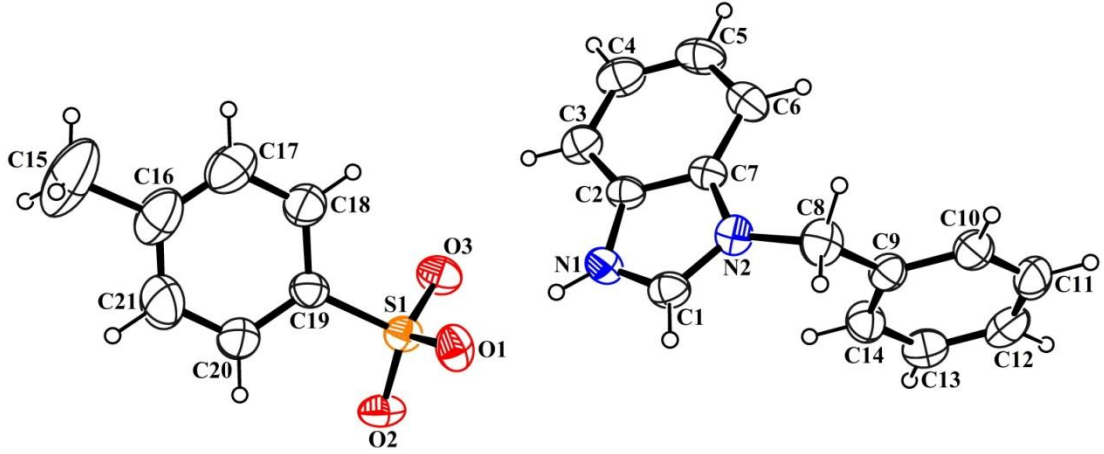
Şekil 3.17. 2d Bileşiğine ait LC-MS spektrumu.

Çizelge 3.8. **2d** Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri.

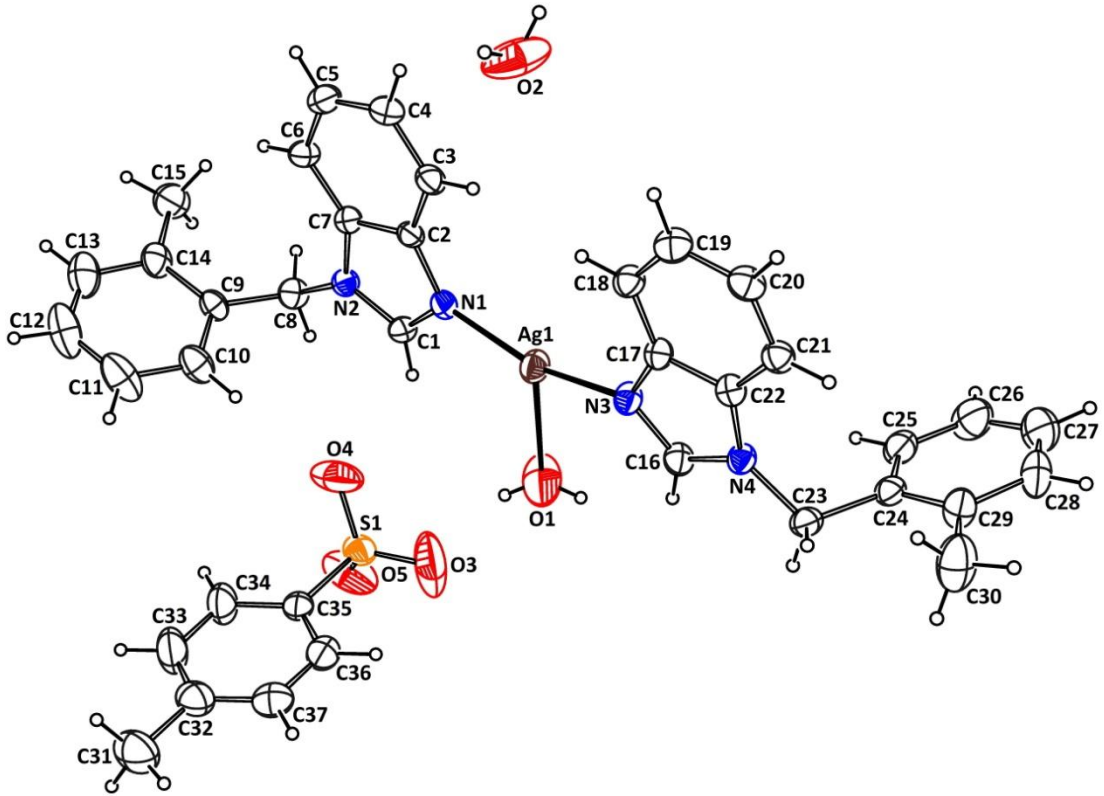
Konum	^1H NMR (δ , ppm)	^{13}C NMR (δ , ppm)
2	8.78 (s, 2H)	145.9
4	5.72 (s, 4H)	46.3
5	2.31-2.33 (m, 3H)	20.7
Ar	7.89-7.06 (m, 20H)	145.7, 141.6, 137.5, 133.3, 132.8, 132.5, 130.1, 129.8, 129.7, 128.0, 127.7, 125.5, 123.8, 123.0, 119.4, 111.3

2d Kompleksine ait ^1H NMR spektrumu (**Şekil 3.16**) incelendiğinde, NCHN hidrojenine ait sinyal yaklaşık olarak bir ppm daha yüksek alana kayarak 8.78 ppm'de gözlenmektedir. Benzilik metilen hidrojenleri 5.72 ppm'de dört hidrojen değerinde singlet olarak sinyal vermektedir. *p*-Toluensülfonat anyonuna ait metil hidrojenleri ise 2.31-2.33 ppm aralığında üç hidrojen değerinde multipler olarak sinyal vermiştir. Aromatik hidrojenler ise önerilen yapıya uygun olarak yirmi hidrojen değerinde 7.89-7.06 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Kompleksin ^{13}C NMR spektrumu (**Şekil 3.16**) incelendiğinde, NCHN karbonu 145.9 ppm'de rezonans olmaktadır. Benzilik metilen karbonu 46.3 ppm'de sinyal verirken *p*-toluensülfonat grubuna ait metil karbonu 20.7 ppm'de gözlenmiştir. Komplekse ait aromatik karbon atomları beklenilenildiği gibi on altı farklı karbon atomu olarak sinyal vermektedir. Bileşiğin LC-MS spektrumunda (**Şekil 3.17**) gözlenen $m/z = 593.0$ sinyali ise gümüş atomuna bağlı iki benzimidazol yapısını doğrulamaktadır $[\text{Ag}(\text{benz})_2]^+$. Ayrıca, benzimidazolyum tuzunun IR spektrumunda 2395 cm^{-1} 'de gözlenen katyonik azot ile hidrojene ait sinyalin kaybolması da benzimidazolün deprotonasyonu ve gümüş merkezine koordine olmasını doğrulamaktadır.

Sentezlenen bileşiklerinin yapıları NMR, IR, MS spektroskopik teknikleri ve elementel analiz sonuçlarının yanı sıra X ışını kırınımı yöntemiyle kristal yapıları da kullanılarak karakterize edilmiştir. **1a** ve **2b** Bileşiklerine ait X-ışını kırınımı kristal yapıları **Şekil 3.18** ve **3.19**'da, seçilmiş bağ uzunlukları ve açıları ise **Çizelge 3.9**'da verilmiştir.



Şekil 3.18. 1a Bileşiğinin X-ışını kırınımı yöntemi kristal yapısı.



Şekil 3.19. 2b Bileşiğinin X-ışını kırınımı yöntemi kristal yapısı.

Çizelge 3.9. 1a ve 2b Bileşiklerinin seçilmiş bağ uzunlukları ve açıları.

Parametre	1a		Parametre	2b
	Molekül A	Molekül B		
Bağ uzunluğu (Å)				
S1—O1	1.4555(19)	1.457(2)	Ag1—N3	2.126(5)
S1—O2	1.443(2)	1.442(2)	Ag1—N1	2.126(6)
S1—O3	1.442(2)	1.435(2)	Ag1—O1	2.488(7)
S1—C19	1.749(4)	1.772(4)	S1—O3	1.367(8)
N1—C1	1.313(4)	1.303(4)	S1—O4	1.388(7)
N1—C2	1.375(3)	1.370(4)	S1—O5	1.391(7)
N2—C1	1.321(3)	1.317(4)	S1—C35	1.751(8)
N2—C7	1.386(3)	1.387(3)	N1—C1	1.314(8)
N2—C8	1.468(4)	1.485(4)	N1—C2	1.375(8)
			N2—C1	1.355(8)
			N2—C7	1.396(8)
			N2—C8	1.456(8)
			N3—C16	1.320(8)
			N3—C17	1.374(8)
			N4—C16	1.344(8)
			N4—C22	1.384(8)
			N4—C23	1.470(8)
Bağ açısı (°)				
O3—S1—O2	113.96(14)	114.69(14)	N3—Ag1—N1	161.8(2)
O3—S1—O1	112.34(13)	112.76(15)	N3—Ag1—O1	98.7(3)
O2—S1—O1	111.14(13)	110.76(14)	N1—Ag1—O1	99.5(3)
O3—S1—C19	106.71(15)	107.44(16)	O3—S1—O4	114.2(8)
O2—S1—C19	106.75(15)	104.91(15)	O3—S1—O5	111.5(8)
O1—S1—C19	105.30(15)	105.50(15)	O4—S1—O5	111.8(6)
C1—N1—C2	108.8(3)	108.5(3)	O3—S1—C35	106.7(5)
C1—N2—C7	108.0(2)	107.7(2)	O4—S1—C35	106.2(4)
C1—N2—C8	125.9(3)	125.0(3)	O5—S1—C35	105.8(4)
C7—N2—C8	126.0(3)	127.2(3)	C1—N1—C2	104.2(6)
N1—C1—N2	110.3(3)	111.2(3)	C1—N2—C7	105.7(5)
			C1—N2—C8	127.5(6)
			C7—N2—C8	126.8(5)
			C16—N3—C17	104.1(6)
			C16—N4—C22	106.5(5)
			C16—N4—C23	126.6(6)
			C22—N4—C23	126.8(6)
			N1—C1—N2	114.2(6)
			N3—C16—N4	113.9(6)

3.3. Stabilite ve Sitotoksiste Çalışmaları

Sentezlenen tüm bileşiklerin insan göğüs (MCF-7) ve bağırsak kanseri (Caco-2) ve fare fibroblast (L-929) hücrelerine karşı sitotoksik etkileri incelenmiştir. 24 Saat inkübasyon süreleri sonunda elde edilen IC₅₀ değerleri **Çizelge 3.10**'da verilmiştir. Benzimidazolyum tuzlarının üç hücre türüne karşı da sitotoksik olmadığı gözlenmiş ve IC₅₀ değerleri hesaplanamamıştır. Gümüş kompleksleri ise MCF-7 hücrelerine karşı sitotoksik değilken Caco-2 hücrelerine karşı yüksek sitotoksiste göstermiştir. Karşılaştırma amaçlı olarak anti-kanser ilacı olarak kullanılmakta olan cisplatin bileşiğinin sitotoksisteleri de incelenmiştir.

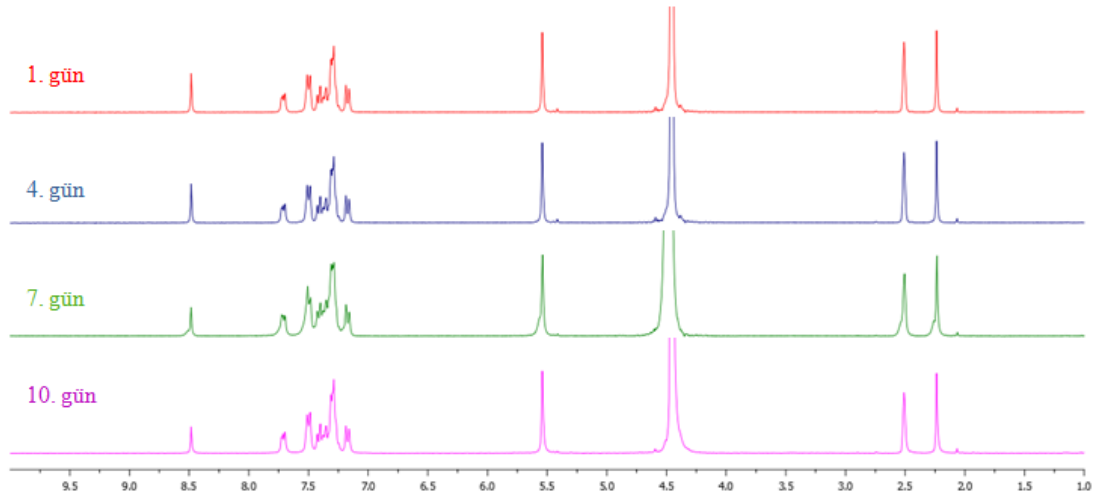
Tüm gümüş kompleksleri Caco-2 hücresine karşı cisplatin'den daha yüksek sitotoksiste göstermiştir. Ancak fare sağlıklı L-929 hücrelerine karşı da yüksek sitotoksiste gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin arasında sadece **2b** kompleksi Caco-2 hücrelerine karşı cisplatin'den daha yüksek sitotoksiste gösterirken, sağlıklı L-929 hücrelerine karşı cisplatin ile yaklaşık olarak aynı sitotoksiste gözlenmiştir. Bu sonuç özellikle **2b** kompleksinin bağırsak kanseri tedavisinde kullanılması açısından umut vericidir ancak daha ileri ve detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çizelge 3.10. Gümüş komplekslerinin IC₅₀ değerleri (µM).

Kompleks	Caco-2	L-929
2a	57 ± 1	26 ± 1
2b	40 ± 0.2	47 ± 3
2c	52 ± 6	39 ± 5
2d	9 ± 3	10 ± 1
Cisplatin	102 ± 15	46 ± 7

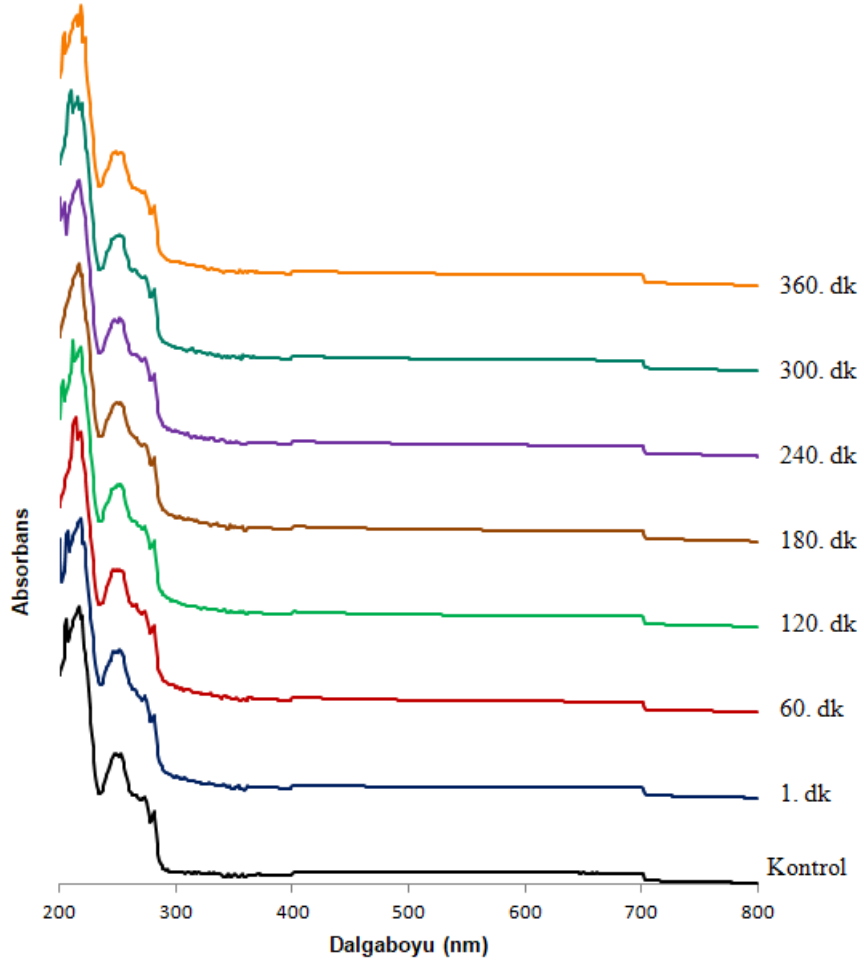
Komplekslerin arasında 9 µM lık IC₅₀ değeri ile **2d** en aktif olanıdır. Bu kompleks diğerlerinden farklı olarak benzil grubunda klor bulundurmaktadır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda klor atomu içeren komplekslerin daha kararlı yapıda oldukları ve anti-kanser ve anti-bakteriyal etkilerinin daha uzun süre devam ettiği bildirilmiştir [42]. Diğer taraftan gümüş bileşiklerinin en büyük dezavantajı test ortamında veya metabolizmada bulunan klor ile AgCl şeklinde çökelek oluşturması

ve etkisini kaybetmesidir [42]. Bu nedenle, gümüş komplekslerinin biyolojik etkilerinin uzun sürmesi açısından sulu ortamda ve klorür çözeltilerindeki kararlılıkları önemlidir. Bu bilgiler doğrultusunda, **2d** kompleksinin sulu ortamda ^1H NMR tekniği ile ve klorür çözeltisi içerisinde UV-Vis tekniği ile kararlılıkları incelenmiştir. Şekil 3.20’de **2d** kompleksinin DMSO- d_6 /D $_2$ O (2/1) içerisinde farklı sürelerde ölçülmüş ^1H NMR spektrumları verilmiştir. Sonuçlar kompleksin kararlılığını onuncu günün sonunda dahi koruduğunu göstermektedir.



Şekil 3.20. **2d** Kompleksinin DMSO- d_6 /D $_2$ O (2/1) içerisinde farklı sürelerdeki ^1H NMR spektrumları.

2d Kompleksinin (9×10^{-5} M), 7.5×10^{-3} M NaCl içerisinde UV-Vis spektrumları 6 saat boyunca ölçülmüş ve spektrumlar **Şekil 3.21**’de verilmiştir. Elde edilen spektrumlar **2d** kompleksinin yaklaşık olarak seksen beş kat daha düşük klorür çözeltisi içerisinde kararlılığını koruduğunu göstermektedir.



Şekil 3.21. 2d Kompleksinin NaCl çözeltisi içerisinde farklı sürelerdeki UV-Vis absorpsiyon spektrumları.

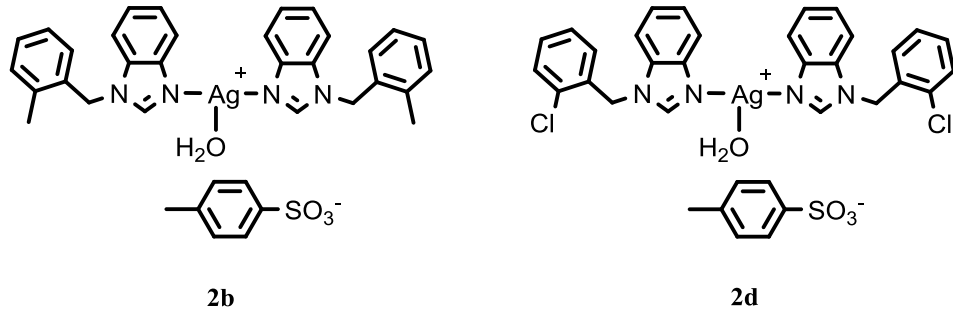
4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde kanser tedavisi amaçlı birçok organik bileşik, organometalik ve metal-organik kompleksler sentezlenmekte ve etkileri incelenmektedir. Benzimidazol bileşikleri ve gümüş kompleksleri de bu bileşikler arasındadır. Literatür araştırmalarımız 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve özellikleri hakkında birçok çalışmanın yapıldığını ancak 1-sübstitüye-3*H*-benzimidazolyum tuzlarının sentezine ait çok sınırlı çalışmalar olduğunu ve kompleks oluşturma ve biyolojik etkilerine yönelik çalışmaların ise neredeyse hiç yapılmadığını göstermektedir. Bu amaçla bu tez kapsamında 1-sübstitüye-3*H*-benzimidazolyum *p*-toluensülfonat tuzlarının sentezi, karakterizasyonu, bu tuzların gümüş metali ile oluşturdukları komplekslerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi üzerinde durulmuştur.

Bu bilgiler ışığında bu tez kapsamında;

- Dört yeni 1-benzil-3*H*-benzimidazolyum tuzları sentezlenmiş ve uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir. Ayrıca **1a** bileşiğinin X-ışını tek kristal yapısı da analiz edilmiştir. Bileşiklerin sentezi ilk aşamda mikrodalga ve geleneksel yöntemler ile gerçekleştirilmiş ancak mikrodalga yöntemi ile kısa sürede daha yüksek verimler elde edilmiştir.
- Sentezlenen tuzların Ag₂O ile etkileştirilmesi sonucu gümüş merkezine *N*-koordine iki benzimidazol ve bir H₂O molekülünün bağlı olduğu T-şeklinde ve iyonik yapıda gümüş metal-organik kompleksler sentezlenmiş ve uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir. Kompleksin anyonunun *p*-toluensülfonat olduğu belirlenmiştir. Komplekslerin sentezi aşamasında ortama yaklaşık olarak 5 ekivalent H₂O katılması ile daha yüksek verimler elde edilmiştir. Ayrıca **2b** kompleksinin X-ışını kırınımı yöntemi ile kristal yapısı analiz edilmiştir.
- ¹H NMR ve UV-Vis spektroskopik yöntemler ile yapılan stabilite çalışmaları **2d** kompleksinin sulu ortamda on günün üzerinde ve derişik klorür çözelti içerisinde altı saatin üzerinde kararlı olduğunu göstermiştir.
- İnsan göğüs ve bağırsak kanser hücreleri ve fare sağlıklı fibroblast hücrelerine karşı yapılan sitotoksik testlerde benzimidazolyum tuzlarının

sitotoksitesi olmadığı, gümüş komplekslerinin ise göğüs kanser hücrelerine karşı sitotoksik değilken insan bağırsak kanser hücreleri ve fare fibroblast hücrelerine karşı yüksek sitotoksik etki gösterdikleri tespit edilmiştir. **2d** Kompleksi Caco-2 hücrelerine karşı 9 μM , L-929 hücrelerine karşı ise 10 μM IC_{50} değerleri ile en aktif komplekstir. Ancak bu kompleksin sağlıklı L-929 hücrelerine karşı da sitotoksit olması bir dezavantajdır. Diğer taraftan, benzil grubunun 2-konumunda metil içeren **2b** kompleksi Caco-2 hücrelerine karşı (40 μM) cisplatin'e (102 μM) göre daha sitotoksik iken sağlıklı L-929 hücrelerine karşı aynı sitotoksiteyi göstermiştir (IC_{50} değerleri **2b** için 47 μM , cisplatin için 46 μM). Bu durum özellikle bağırsak kanseri tedavisinde **2b** kompleksinin umut verici olduğunu göstermektedir ancak daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Ayrıca daha sonraki çalışmalarda;

- Özellikle **2b** kompleksinin bağırsak kanseri tedavisinde kullanımı için daha detaylı çalışmaların yapılması,
- Farklı sübstitüentler ile daha geniş yelpazede benzimidazolyum *p*-toluensülfonat tuzlarının sentezi ve bu tuzların farklı metal atomları ile oluşturdukları komplekslerin sentezi,
- Elde edilecek komplekslerin katalitik ve anti-kanser özelliklerinin incelenmesi planlanmıştır.

5. KAYNAKLAR

- [1] K. Shah, C. Chhabra, S. K. Shrivastava, P. Mishra, *Benzimidazole: a promising pharmacophore*, **Med. Chem. Res.** 22 (2013) 5077-5104.
- [2] Begüm Olgundeniz, "Synthesis and Properties of Benzimidazoles Bearing Coumarin", MSc Thesis, Ege University Turkey, 2011.
- [3] R. S. Keri, A. Hiremathad, S. Budagumpi, M. Nagaraja, *Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole-Based Medicinal Chemistry*, **Chem. Biol. Drug Des.**, 86 (2015) 19-65.
- [4] H. A. Barker, R. D. Smyth, H. Weissbach, J. I. Toohey, J. N. Ladd, B. E. Volcani, *Isolation and properties of cobamide coenzymes containing benzimidazole or 5,6-dimethylbenzimidazole*, **J. Biol. Chem.**, 235 (1960) 480-488.
- [5] Y. Gadav, S. Ganguly, *Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review*, **Eur. J. Med. Chem.**, 97 (2015) 419-443.
- [6] O. O. Ajani, D. V. Aderohunmu, C. O. Ikpo, A. E. Adedapo, I. O. Olanrehawu, *Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Previlged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine*, **Arch. Pharm. Chem. Life Sci.**, 349 (2016) 475-506.
- [7] B. Kahveci, E. Mentese, M. Özil, S. Ülker, M. Ertürk, *An efficient synthesis of benzimidazoles via a microwave technique and evaluation of their biological activities*, **Monatsh. Chem.**, 144 (2013) 993-1001.
- [8] G. Li, J. Wang, B. Yuan, D. Zhang, Z. Lin, P. Li, H. Huang, *Iron-catalyzed one-pot synthesis of benzimidazoles from 2-nitroanilines and benzylic alcohols*, **Tetrahedron Lett.**, 54 (2013) 6934-6936.
- [9] J. V. Geden, A. K. Pancholi, M. Shipman, *Palladium-Catalyzed Multicomponent Synthesis of 2-Aryl-2-imidazolines from Aryl Halides and Diamines*, **J. Org. Chem.**, 78 (2013), 4158-4164.
- [10] Y. Qu, L. Pan, Z. Wu, X. Zhou, *Synthesis of benzimidazoles by Cu₂O-catalyzed cascade reactions between o-haloaniline and midine hydrochlorides*, **Tetrahedron**, 69 (2013) 1717-1719.
- [11] H. You, F. Chen, M. Lei, L. Hu, *Synthesis of 3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)isoindolin-1-one derivatives promoted by EtOH-AcOH solvent system*, **Tetrahedron Lett.**, 54 (2013) 2972-2975.
- [12] M. Gaba, C. Mohan, *Development of drugs based imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions*, **Med. Chem. Res.**, 25 (2016) 173-210.
- [13] N. Shirivastava, M. J. Naim, M. J. Alam, F. Nawaz, S. Ahmed, O. Alam, *Benzimidazole scaffold as anticancer agent: Synthetic approaches and structure-activity relationship*, **Arch. Pharm. Chem. Life Sci.**, 350 (2017) e1700040.
- [14] N. H. Havel, H. Nar, H. Priepeke, U. Ries, J. M. Stassen, W. Wienen, *Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors*, **J. Med. Chem.**, 45 (2002) 1757-1766.
- [15] K. K. Biron, R. J. Harvey, S. C. Chamberlain, S. S. Good, A. A. Smith, M. G. Davis, C. L. Talarico, W. H. Miller, R. Ferris, R. E. Dornsife, S. C. Stanat, J. C. Drach, L. B. Townsted, G. W. Koszalka, *Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94: a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action*, **Antimicrob. Agent Chemother.**, 46 (2002) 2365-2372.

- [16] A. Stringer, M. A. Wright, *The toxicity of benomyl and some related 2-substituted benzimidazole to the earthworm *Lumbricus terrestris**, **Pest. Sci.**, 7 (1976) 459-464.
- [17] D. Joshi, K. Parikh, *Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as antimicrobial agents*, **Med. Chem. Res.**, 23 (2014) 1290-1299.
- [18] K. Achar, K. M. Hosamani, H. R. Seetharamareddy, *In vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives*, **Eur. J. Med. Chem.**, 45 (2016) 2048-2054.
- [19] M. Ishikawa, K. Nonoshita, Y. Ogino, Y. Nagal, D. Tsukahara, H. Hosak, H. Maruki, S. Ohyama, R. Yoshimoto, K. Sasaki, Y. Nagata, J. Eiki, T. Nishimura, *Discovery of novel 2-(pyridine-2-yl)-1H-benzimidazole derivatives as potent glucokinase activators*, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 19 (2009) 4450-4454.
- [20] C. Kuş, G. Ayhan-Kılıçgil, S. Özbey, F. B. Kaynak, M. Kaya, T. Çoban, B. Can-Eke, *Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class*, **Bioorg. Med. Chem.**, 16 (2008) 4294-4303.
- [21] S. Günal, N. Kaloğlu, İ. Özdemir, S. Demir, İ. Özdemir, *Novel benzimidazolium salts and their silver complexes: Synthesis and antibacterial properties*, **Inorg. Chem. Commun.**, 21 (2012) 142-146.
- [22] B. Yiğit, Y. Gök, İ. Özdemir, S. Günal, *Synthesis and antimicrobial studies of 1-methyl-2-dimethylaminoethyl-substituted benzimidazolium salts and N-heterocyclic carbene-silver complexes*, **J. Coord. Chem.**, 65 (2012) 371-379.
- [23] Y. Gök, S. Akkoç, S. Albayrak, M. Akkurt, M. N. Tahir, *N-Phenyl-substituted carbene precursors and their silver complexes: synthesis, characterization and antimicrobial activities*, **Appl. Organomet. Chem.**, 28 (2014) 244-251.
- [24] P. O. Asekunowo, R. A. Haque, M. R. Razali, S. Budagumpi, *Benzimidazole-based silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes as anti-bacterials: synthesis, crystal structures and nucleic acids interaction studies*, **Appl. Organomet. Chem.**, 29 (2015) 126-137.
- [25] M. A. Iqbal, M. I. Umar, R. A. Haque, M. B. K. Ahamed, M. Z. B. Asmawi, A. M. S. A. Abdul Majid, *Macrophage and colon tumor cells as targets for a binuclear silver(I) N-heterocyclic carbene complex, an anti-inflammatory and apoptosis mediator*, **J. Inorg. Biochem.**, 146 (2015) 1-13.
- [26] F. M. Rivas, U. Riaz, A. Giessert, J. A. Smulik, S. T. Diver, *A versatile synthesis of substituted benzimidazolium salts by an amination/ring closure sequence*, **Org. Lett.**, 3 (2001) 2673-2676.
- [27] Serpil Demir, "Kelat Yapılı N-Heterosiklik Karben Öncüllerinin Sentezi ve Katalitik Özellikleri", Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Türkiye, 2007.
- [28] J. Gravel, A. R. Schmitzer, *Imidazolium and benzimidazolium-containing compounds: from simple toxic salts to highly bioactive drugs*, **Org. Biomol. Chem.**, 15 (2017) 1051-1071.
- [29] C. R. Elie, G. David, A. R. Schmitzer, *Strong antibacterial properties of anion transporters: A result of depolarization and weakening of the bacterial membrane*, **J. Med. Chem.**, 58 (2015) 2358-2366.
- [30] L. X. Liu, X. Q. Wang, B. Zhou, L. J. Yang, Y. Li, H. B. Zhang, X. D. Yang, *Synthesis and antitumor activity of novel N-substituted carbazole imidazolium salt derivatives*, **Sci. Rep.**, 5 (2015) 13101-10120
- [31] M. O. Karataş, B. Olgundeniz, S. Günal, İ. Özdemir, B. Alıcı, E. Çetinkaya, *Synthesis, characterization and antimicrobial activities of novel silver(I) complexes*

with coumarin substituted *N*-heterocyclic carbene ligands, **Bioorg. Med. Chem.**, 24 (2016) 643-650.

[32] M. O. Karataş, B. Alici, E. Çetinkaya, Ç. Bilen, N. Gençer, O. Arslan, *Synthesis, characterization and tyrosinase inhibitory properties of benzimidazole derivatives*, **Russ. J. Bioorg. Chem.**, 40 (2014) 461-466.

[33] M. O. Karataş, B. Alici, Ü. Çakır, E. Çetinkaya, D. Demir, A. Ergün, N. Gençer, O. Arslan, *Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel coumarin derivatives*, **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.**, 28 (2013) 299-304.

[34] M. O. Karataş, H. Uslu, B. Alici, B. Gökçe, N. Gençer, O. Arslan, N. B. Arslan, N. Özdemir, *Functionalized imidazolium and benzimidazolium salts as paraoxonase 1 inhibitors: Synthesis, characterization and molecular docking studies*, **Bioorg. Med. Chem.**, 24 (2016) 1392-1401.

[35] M. O. Karataş, H. Uslu, S. Sarı, M. A. Alagöz, A. Karakurt, B. Alici, Ç. Bilen, E. Yavuz, N. Gençer, O. Arslan, *Coumarin or benzoxazinone based novel carbonic anhydrase inhibitors: synthesis, molecular docking and anticonvulsant studies*, **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.**, 31 (2016) 760-772.

[36] Y. Sarı, A. Aktaş, P. Taslimi, Y. Gök, İ. Gülçin, *Novel *N*-propylphthlamide- and 4-vinylbenzyl-substituted benzimidazole salts: Synthesis, characterization, and determination of their metal chelating effects and inhibition profile against acetylcholinesterase and carbonic anhydrase*, **J. Biochem. Mol. Toxicol.**, 32 (2018) e22009.

[37] F. Erdemir, D. B. Celepçi, A. Aktaş, P. Taslimi, Y. Gök, H. Karabıyık, İ. Gülçin, *2-Hydroxyethyl substituted NHC precursors: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase, α -glycosidase, butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties*, **J. Mol. Struct.**, 1155 (2018) 797-806.

[38] H. J. Klasen, *Historical review of the use of silver in the treatment of burns*, **Burns**, 26 (2000) 117-130.

[39] C. A. Moyer, L. Brentano, D. L. Gravens, H. W. Margraf, W. W. Monafó, *Treatment of large human burns with 0.5% silver nitrate solution*, **Arch. Surg.**, 90 (1965) 812-867.

[40] C. L. Fox, *Silver sulfadiazine- a new topical therapy for Pseudomonas in burns*, **Arch. Surg.**, 96 (1968) 184-188.

[41] A. Kascatan-Nebioglu, M. J. Panzner, C. A. Tessier, C. L. Cannon, W. J. Youngs, **N*-Heterocyclic carbene-silver complexes: A new class of antibiotics*, **Coord. Chem. Rev.**, 251 (2007) 884-895.

[42] S. Medici, M. Peana, G. Crisponi, V. M. Nurchi, J. I. Lachowicz, M. Remelli, M. A. Zoroddu, *Silver coordination compounds: A new horizon in medicine*, **Coord. Chem. Rev.**, 327-328 (2016) 349-359.

[43] S. J. Allison, M. Sadiq, E. Baronou, P. A. Cooper, C. Dunnill, N. T. Georgopoulos, A. Latif, S. Shepherd, S. D. Shnyder, I. J. Stratford, R. T. Wheelhouse, C. E. Willans, R. M. Phillips, *Preclinical anti-cancer activity and multiple mechanisms of action of a cationic silver complex bearing *N*-heterocyclic carbene ligands*, **Cancer Lett.**, 403 (2017) 98-107.

[44] H. W. Wanzlick, H. J. Schönher, *Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 7 (1968) 141-142.

[45] K. Öfele, *1,3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonyl chrom ien neuer übergangsmetall-carben-komplex*, **J. Organomet. Chem.**, 12 (1968) 42-43.

[46] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *A stable crystalline carbene*, **J. Am. Chem. Soc.**, 113 (1991) 361-363.

- [47] A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, J. C. Calabrese, F. Davidson, *Homoleptic Carbene-Silver(I) and Carbene-Copper(I) Complexes*, **Organometallics**, 12 (1993) 3405-3409.
- [48] H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Facile Synthesis of Silver(I)-Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents*, **Organometallics**, 17 (1998) 972-975.
- [49] A. Melaiye, R. S. Simons, A. Milsted, F. Pignitore, C. Wesdemiotis, C. A. Tessier, W. J. Youngs, *Formation of Water-Soluble Pincer Silver(I)-Carbene Complexes: A Novel Antimicrobial Agent*, **J. Med. Chem.**, 47 (2004) 973-977.
- [50] K. M. Hindi, M. J. Panzner, C. A. Tessier, C. L. Cannon, W. J. Youngs, *The medicinal applications of imidazolium carben-metal complexes*, **Chem. Rev.**, 109 (2009) 3859-3884.
- [51] K. M. Hindi, T. J. Siciliano, S. Durmus, M. J. Panzner, D. A. Medvetz, D. V. Reddy, L. A. Hogue, C. E. Hovis, J. K. Hilliard, R. J. Mallet, C. A. Tessier, C. L. Cannon, W. J. Youngs, *Synthesis, Stability, and Antimicrobial Studies of Electronically Tuned Silver Acetate N-Heterocyclic Carbenes*, **J. Med. Chem.**, 51 (2008) 1577-1583.
- [52] L. Eloy, A. S. Jarrouse, M. L. Teyssot, A. Gautier, L. Morel, C. Jolival, T. Cresteil, S. Roland, *Anticancer activity of silver-N-heterocyclic carbene complexes: Caspase-independent induction of apoptosis via mitochondrial apoptosis-inducing factor (AIF)*, **ChemMedChem**, 7 (2012) 805-814.
- [53] A. Citta, E. Schuh, F. Mohr, A. Folda, M. L. Massimino, A. Bindoli, A. Casini, M. P. Rigobello, *Fluorescent silver(I) and gold(I)-N-heterocyclic carbene complexes with cytotoxic properties: mechanistic insights*, **Metallomics**, 5 (2013) 1006-1015.
- [54] V. T. Yilmaz, E. Gocmen, C. Iysel, M. Cengiz, S. Y. Susluer, O. Buyukgungor, *Di- and polynuclear silver(I) saccharinate complexes of tertiary diphosphan ligands: synthesis, structure, in vitro DNA bindings, and antibacterial and anticancer properties*, **J. Biol. Inorg. Chem.**, 19 (2014) 29-44.
- [55] L. Ortega, J. Gonzalo-Asensio, A. Laguna, M. D. Villacampa, M. C. Gimeno, *(Aminophosphane)gold(I) and silver(I) complexes as antibacterial agents*, **J. Inorg. Biochem.**, 146 (2015) 19-27.
- [56] K. A. Ali, M. M. Abd-Elzاهر, K. Mahmoud, *Synthesis and anticancer properties of silver(I) complexes containing 2,6-bis(substituted)pyridine derivatives*, **Int. J. Med. Chem.**, 2013 (2013) 7.
- [57] A. A. Massoud, V. Langer, Y. M. Gohar, M. A. M. Abu-Youssef, J. Janis, G. Lindberg, K. Hansson, L. Öhrström, *Effects of different substituents on the crystal structures and antimicrobial activities of six Ag(I) Quinoline compounds*, **Inorg. Chem.**, 52 (2013) 4046-4060.
- [58] U. Kalinowska-Lis, E. M. Szewczyk, L. Checinska, J. M. Wojciechowski, W. M. Wolf, J. Ochocki, *Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of silver(I) and copper(II) complexes of phosphate derivatives of pyridine and benzimidazole*, **ChemMedChem**, 146 (2015) 19-27.
- [59] F. Velutti, N. Mosconi, A. Acevedo, G. Borthagaray, J. Castiglioni, R. Faccio, D. F. Back, G. Moyna, M. Rizotto, M. H. Torre, *Synthesis, characterization, microbiological evaluation, genotoxicity and synergism test of new nano silver complexes with sulfamoxole: X-ray diffraction of [Ag₂(SMX)₂].DMSO*, **J. Inorg. Biochem.**, 141 (2014) 58-69.
- [60] U. Kalinowska-Lis, A. Felczak, L. Checinska, K. Zawadzka, E. patyna, K. Lisowska, J. Ochocki, *Synthesis, characterization and antimicrobial activity of water-soluble silver(I) complexes of metronidazole drug and selected counter-ions*, **Dalton Trans.**, 44 (2015) 8178-8189.

- [61] Aliye Gediz Ertürk, “*Bazı Sülfamidlerin Sentezinde Mikrodalga Kullanımı*”, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Türkiye, 2007.
- [62] Murat Genç, “*Mikrodalga Destekli 2-Aminoimidazolinler’in Sentezi*”, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Türkiye, 2008.
- [63] L. Perreux, A. Loupy, *A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations*, **Tetrahedron**, 57 (2001) 9199-9223.
- [64] A. Loupy, *Solvent-free microwave organic synthesis as an efficient procedure for green chemistry*, **C. R. Chimie**, 7 (2004) 103-112.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Özgül KARLIK

Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya, 26.08.1989

Adres: Karabağlar Mh. Atatürk Cd. No:40, Battalgazi/Malatya

E-posta: ozgulkarlik@hotmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 2015

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR

1. Ö. Karlık, S. Balcıoğlu, M. O. Karataş, B. Ateş, B. Alıcı, N. Özdemir, *Synthesis, structural characterization and cytotoxicity studies of T-shaped silver(I) complexes derived from 1-benzyl-3H-benzimidazolium p-toluenesulfonates*, **Polyhedron**, 142 (2018) 63-70.