

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ag-N-HETEROSİKLİK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN
ANTİTÜMÖR AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

ÜMRAN KIZRAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

TEMMUZ, 2017

Onay Sayfası

Tezin Başlığı: Ag-*N*-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Antitümör Aktivitesinin İncelenmesi

Tezi hazırlayan: Ümran KIZRAK

Sınav Tarihi: 25.07.2017

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı: **Doç. Dr. İlknur ÖZDEMİR**

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ

İnönü Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Serap ŞAHİN BÖLÜKBAŞI

Cumhuriyet Üniversitesi

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL
Enstitü Müdürü

ARİYA ELİF'e...

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “*Ag-N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Antitümör Aktivitesinin İncelenmesi*” 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.

ÜMRAN KIZRAK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Ag- *N*-HETEROSİKLİK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN ANTİTÜMÖR AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Ümran KIZRAK

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

xii + 79 sayfa

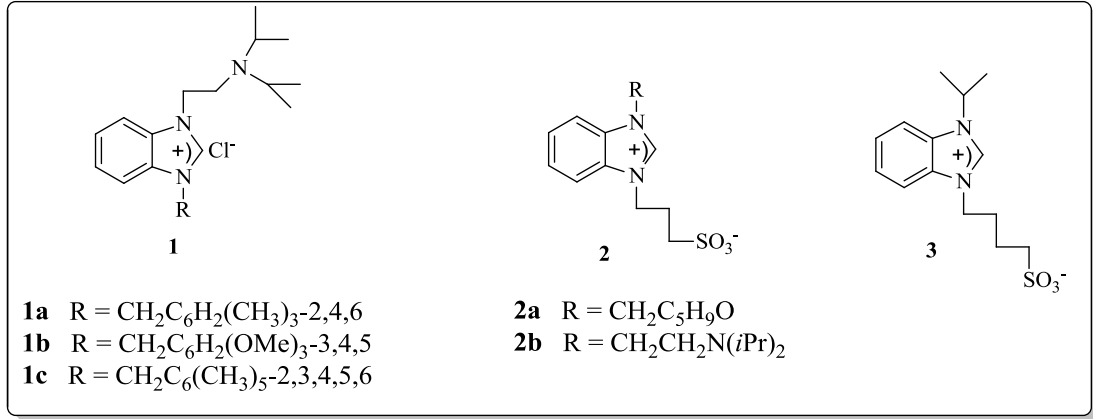
2017

Danışman: Doç. Dr. İlknur ÖZDEMİR

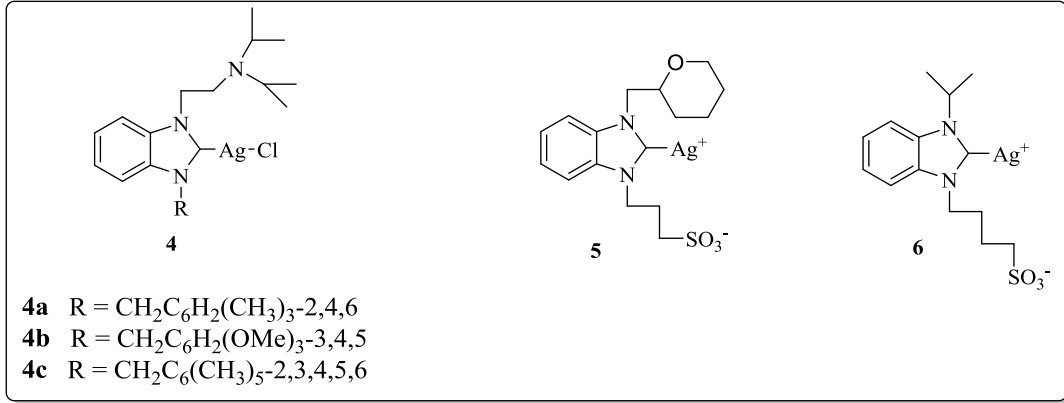
N-Heterosiklik karbenler (NHC) son yıllarda büyük ilgi gören, kuvvetli nükleofil özelliğine sahip ve geçiş metallerine kararlı bağlanabilen ligant sınıfıdır. Genellikle katalitik uygulamalarda kullanılan bu ligantlar son yıllarda biyolojik aktiviteler göstermelerinden dolayı klinik uygulamalarda da kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde metal NHC komplekslerinin en aktif olduğu alanlardan biri biyoorganometalik kimyadır. Kanser ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan metal bazlı ilaçların gelişimi önemli bir alan oluşturmaktadır ki çoğu metal NHC kompleksleriyle bu alanda çalışılmaktadır. *N*-Heterosiklik karbenlerin metallerle yapmış oldukları bağların yüksek stabilite göstermesi ve türevlendirilmesinin kolay olması karbenleri ilaç geliştirme için uygun bir aday yapmaktadır. Son zamanlarda antimikrobiyal ve daha yakın zamanda antitümör ajanları olarak tedavi edici araştırmalarda NHC metal komplekslerinin kullanımı artmıştır Bu nedenle tez kapsamında yeni Ag-*N*-heterosiklik karben kompleksleri sentezlenmiş ve antitümör aktiviteleri incelenmiştir.

Bulunan sonuçlar üç başlıkta özetlenebilir

- 1) Tezde 1,3-dialkilbenzimidazolyum (**1a-c**), propil-3-sülfonatbenzimidazolyum (**2a-b**) ve bütül-4-sülfonatbenzimidazolyum (**3**) tuzları sentezlenmiş, yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



2) Benzimidazolium tuzları Ag_2O ile etkileştirilerek Ag(I)-benzimidazol-2-iliden (**4a-c**), propil-3-sülfonatbenzimidazol-2-iliden (**5**) ve bütül-4-sülfonatbenzimidazol-2-iliden gümüş(I) (**6**) kompleksleri hazırlanmıştır ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



3) Elde edilen Ag-NHC komplekslerinin antitümör aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bu komplekslerin doz (15-100 μM) ve güne (1-3 gün) bağlı olarak sağlıklı fibroblast hücre hattı (L-929), karaciğer kanseri hücre hattı (Hep3B) ve beyin kanseri hücre hattındaki (SH-SY5Y) antitümör aktiviteleri MTS sitotoksisite testi ile belirlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: *N*-Heterosiklik karben, gümüş karben kompleksi, karaciğer kanseri, beyin kanseri, antitümör aktivite

ABSTRACT

M.Sc.Thesis

INVESTIGATION OF ANTITUMOR ACTIVITY OF Ag-*N*- HETEROCYCLIC CARBENE COMPLEXES

Ümran KIZRAK

İnönü University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Department

xii + 79 pages

2017

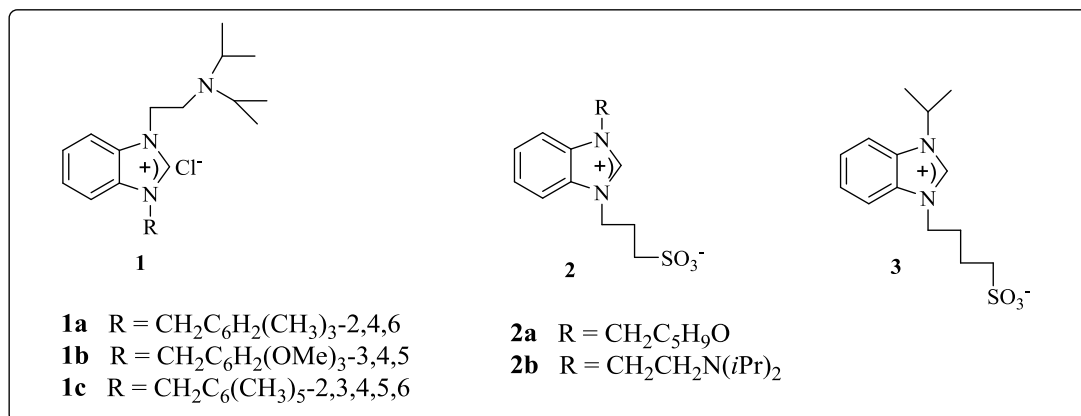
Supervisor: Doç. Dr. İlknur ÖZDEMİR

N-Heterocyclic carbenes (NHC) are of great interest in recent years, and have a strong nucleophilic character and are capable of stable binding to transition metals. These ligands, which are generally used in catalytic applications, have begun to be used in clinical applications due to their biological activity in recent years. One of the areas where metal NHC complexes are most active today is bioorganometallic chemistry. The development of metal-based drugs used in the treatment of cancer and infectious diseases constitutes an important area in which many metal NHC complexes work in this area. *N*-Heterocyclic carbenes have high stability in the ligands they have made with metals, and their easy derivatization makes carbides a suitable candidate for drug development. Recently, the use of NHC metal complexes has been increased in antimicrobial and more recently as therapeutic antitumor agents. Therefore, new Ag-*N*-heterocyclic carbene complexes have been synthesized and antitumor activities have been investigated.

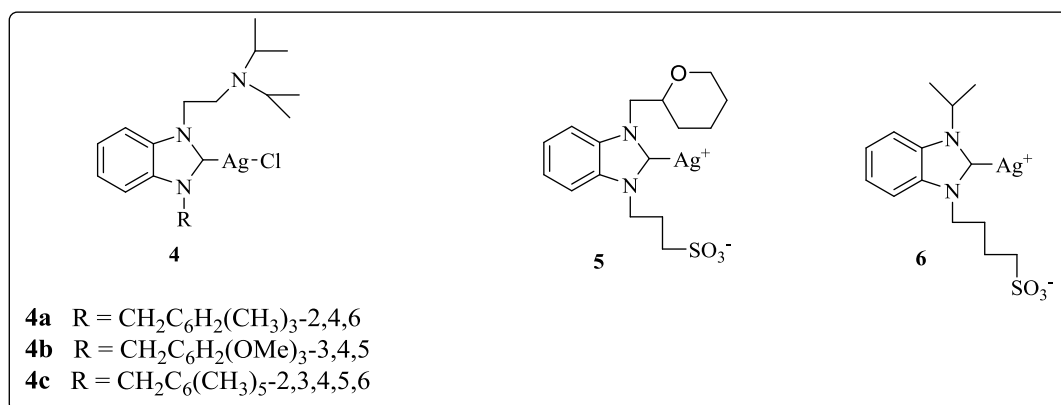
The results of this study could be summarized in three main sections:

- 1) In the first part, 1,3-dialkylbenzimidazolium(**1a-c**), propyl-3-sulphonate benzimidazolium (**2a-b**) and buthyl-4-sulphonatebenzimidazolium(**3**)

salts were synthesized and their structure were elucidated spectroscopic techniques.



2) In the second part, benzimidazol-2-ylidene (**4a-c**), propyl-3-sulphonatebenzimidazol-2-ylidene (**5**) and butyl-4sulphonate benzimidazol-2-ylidene silver(I) (**6**) complexes were synthesized from reaction of Ag₂O with benzimidazolium salts, and all complexes were structurally elucidated by means of spectroscopy.



3) The antitumor activities of the obtained Ag-NHC complexes were investigated. Antitumor activities of these complexes were determined by MTS cytotoxicity test in healthy fibroblast cell line (L-929), liver cancer cell line (Hep3B) and brain cancer cell line (SH-SY5Y) depending on dose (15-100 μM) and sun (1-3 days).

KEYWORDS: *N*-Heterocyclic carbene, silver carbene complex, liver cancer, brain cancer, antitumor activity

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde, düzenlenmesi ve yürütülmesinde bana yön veren, her konuda öneri, desteğini ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve hoşgörüsünden yararlandığım sayın hocam Doç. Dr. İlknur ÖZDEMİR'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilimsel bilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hocalarım sayın Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR ve Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Antitümör aktivite tayin çalışmalarının yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Osman ÇİFTÇİ'ye ve Arş. Gör. Neşe BAŞAK TÜRKMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde, hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, fedakârlıkları ve bana duydukları güven ile yaşamımın her döneminde yanımda olan, ne yapsam da hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım her aşamasında her türlü konuda yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Emine Özge KARACA, Arş. Gör. Murat KALOĞLU, Dr. Nazan KALOĞLU'na ve İnönü Üniversitesi Kataliz Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarı çalışma ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın istatistik aşamasında bana yardımcı olan Arş. Gör. Şeyma YAŞAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım dönemim boyunca, yardımını ve manevi desteğini esirgemeyen Gönenç DURAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmanın gerçekleştirmemde finansal destek sunan TÜBİTAK'a (114Z624 no'lu "**Suda Çözünebilen Antitümör Potansiyele Sahip Yeni N-Heterosiklik Karben Kompleksleri**") başlıklı proje) ve kısmi desteğinden dolayı İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (2016/114 no'lu "**Ag-N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Antitümör Aktivitelerinin İncelenmesi**") başlıklı proje) teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ŞEMALAR DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	2
2.1. Kanserin Tanımı Ve Önemi.....	2
2.2. Kansere Sebep Olan Etmenler.....	3
2.3. Karaciğer Kanseri.....	7
2.4. Beyin Kanseri.....	10
2.5. Kansere Tanı Ve Tedavi Yöntemleri.....	12
2.6. Karbenler.....	16
2.7. <i>N</i> -Heterosiklik Karbenler (NHC).....	17
2.7.1. NHC İçeren Geçiş Metal Komplekslerinin Oluşumu.....	20
2.8. Gümüş Kompleksleri Ve Özellikleri.....	21
2.8.1. Gümüş Komplekslerinin Tıbbi Kullanımları.....	21
2.8.2. Gümüş-NHC Kompleksleri Ve Antitümör Uygulamaları.....	21
2.9. Çalışmanın Amacı.....	23
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	25
3.1. Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi.....	26
3.1.1. 1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür, 1a , sentezi.....	26
3.1.2. 1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolyum klorür, 1b , sentezi.....	27
3.1.3. 1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür, 1c , sentezi.....	27
3.1.4. 1-[(Tetrahidro-2H-piran-2-il)metil]-3-(propil-3-sülfonat)benzimidazolyum, 2a , sentezi.....	28
3.1.5. 1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(propil-3-sülfonat)benzimidazolyum, 2b , sentezi.....	28
3.1.6. 1-(1-izopropil)-3-(propil-3-sülfonat)benzimidazolyum, 3 , sentezi.....	29
3.2. Ag- <i>N</i> -Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi.....	29
3.2.1. Kloro-{ 1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden} gümüş(I), 4a , sentezi.....	29
3.2.2. Kloro-{ 1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden} gümüş(I), 4b , sentezi.....	30
3.2.3. Kloro-{ 1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden} gümüş(I), 4c , sentezi.....	30
3.2.4. { 1-[(Tetrahidro-2H-piran-2-il)metil]-3-(propil-3-sülfonat)benzimidazol-2-iliden} gümüş(I), 5 , sentezi.....	31

3.2.5.	[1-(<i>izopropil</i>)-3-(<i>bütil</i> -4- <i>sülfonat</i>)benzimidazol-2- <i>iliden</i>] <i>gümüş</i> (I), 6 , sentezi.....	31
3.3.	Hücre Kültürü Çalışmaları.....	32
3.3.1	Hücrelerin Çoğaltılması.....	32
3.3.2.	Hücrelerin Sayımı Ve Ekimi.....	32
3.3.3.	Maddelerin Konsantrasyonlarının Ayarlanması.....	32
3.4.	Sitotoksosite Deneyi (MTS).....	32
3.5.	İstatistik.....	33
4.	ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	34
4.1	Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi.....	35
4.2.	Ag(I)-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	46
4.3.	Hücre Kültürü Çalışmaları.....	56
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	68
6.	KAYNAKLAR.....	72
	ÖZGEÇMİŞ.....	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Kanser oluşumu.....	2
Şekil 2.2.	Erkeklerde en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları.....	3
Şekil 2.3.	Kadınlarda en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları.....	4
Şekil 2.4.	Kanserli hücrelerin temel özellikleri.....	5
Şekil 2.5.	Oksidatif stres ve sebep olduğu bazı hastalıklar.....	7
Şekil 2.6.	Oksidatif stres ile ilişkili HCC'nin mekanizmaları.....	8
Şekil 2.7.	Birincil ve metastatik beyin tümörleri.....	10
Şekil 2.8.	<i>Cis</i> platinin yapısı.....	14
Şekil 2.9.	Karben çeşitleri.....	16
Şekil 2.10.	Bazı karben türleri.....	19
Şekil 2.11.	<i>N</i> -heterosiklik karbenlerin metale bağlanması.....	19
Şekil 2.12.	Gümüş sülfadizin.....	21
Şekil 4.1.	1b Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	36
Şekil 4.2.	1c Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	38
Şekil 4.3.	2a Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	41
Şekil 4.4.	2b Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	42
Şekil 4.5.	2b Bileşiğinin X-ışın yapısı.....	43
Şekil 4.6.	3 Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	45
Şekil 4.7.	4a Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	47
Şekil 4.8.	4b Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	49
Şekil 4.9.	4c Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	51
Şekil 4.10.	5 Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	54
Şekil 4.11.	6 Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	55
Şekil 4.12.	<i>Cis</i> platin kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sonuç grafikleri.....	59
Şekil 4.13.	4a kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sonuç grafikleri.....	60
Şekil 4.14.	4b kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sonuç grafikleri.....	62
Şekil 4.15.	4b kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sonuç grafikleri.....	63
Şekil 4.16.	5 kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sonuç grafikleri.....	65
Şekil 4.17.	6 kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sonuç grafikleri.....	66

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 2.1.	NHC-metal komplekslerinin sentez yöntemleri.....	20
Şema 4.1.	Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının ve Ag-NHC komplekslerinin genel gösterimi.....	34
Şema 4.2.	Sentezlenen diizopropilaminoetil süstitüye benzimidazolyum tuzları.....	35
Şema 4.3.	Propil-3-sülfonat ve bütil-4-sülfonat grubu içeren benzimidazolyum tuzlarının sentezi.....	40
Şema 4.4.	Ag-NHC komplekslerinin sentezi.....	46
Şema 4.5.	Sülfonat fonksiyonlu Ag-NHC komplekslerinin sentezi.....	53

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1.	1b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.....	36
Çizelge 4.2.	1c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.....	38
Çizelge 4.3.	2a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.....	41
Çizelge 4.4.	2b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.....	42
Çizelge 4.5.	3 Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.....	45
Çizelge 4.6.	4a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.....	47
Çizelge 4.7.	4b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.....	49
Çizelge 4.8.	4c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.....	51
Çizelge 4.9.	5 Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.....	54
Çizelge 4.10.	6 Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.....	55
Çizelge 4.11.	Ag-NHC komplekslerine ait karaciğer, beyin ve sağlıklı fibroblast hücrelerde hücre canlılıkları.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

NHC	<i>N</i> -heterosiklik karbon
THF	Tetrahidrofur
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
CH ₃ Cl	Kloroform
CH ₃ CN	Asetonitril
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
NASH	Nonalkolik Steatohepatit
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTS	Tetrazolyum Tuzu
DMEM	Dulbecco'nun Modifiye Edilmiş Hücre Besiyeri
PSA	Penisilin Streptomisin Amfoterisin
PMS	Fenazin Metasülfat
SH-SY5Y	Beyin Kanseri Hücre Hattı
HEP3B	Karaciğer Kanseri Hücre Hattı
L-929	Sağlıklı Fibroblast Hücre Hattı
OVCAR-3	Yumurtalık Kanseri Hücre Hattı
MB175	Göğüs Kanseri Hücre Hattı
Caki-1	Böbrek Kanseri Hücre Hattı
A-549	Akciğer Kanseri Hücre Hattı
HCT-15	Kolon Kanseri Hücre Hattı
nk	Negatif Kontrol
e.n.	Erime Noktası
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
mL	Mililitre
mmol	Milimol
μM	Mikromol
IR	Infrared Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Kansere bağlı ölümler gün geçtikçe giderek artmaktadır. Her yıl daha çok sayıda kanserli hastaya tanı konulması gerçeği kanserle savaşmak için yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi farklı terapötik seçenekler kanserle mücadelede kullanılan başlıca tedavi yöntemleridir. Kemoterapide kullanılan ve antitümör metal temelli ilaçların ilk örneği olan cisplatinin keşfedilmesi bu alanda metalo ilaçların geliştirilmesine öncü olmuştur [1].

Geçtiğimiz son 10 yılda, kataliz ve biyoorganometalik kimyada çeşitli uygulamalar için *N*-heterosiklik karben (NHC) temelli geçiş metal komplekslerinin tasarımı ve sentezi konusunda büyük ilerleme kaydedilmiştir [2]. Karben üzerindeki süstitüentler, metal-NHC komplekslerinin hem fizikokimyasal özelliklerini hem de biyolojik ortamdaki reaktivitesini kolaylıkla değistirebilmektedir. NHC'ler etkin ilaç tasarımı ve hızlı optimizasyonu için uyumlu olduklarından sitotoksik metal kompleksleri için taşıyıcı ligand olarak da odak noktası haline gelmiştir [3,4]. Bununla birlikte günümüzde metal-NHC komplekslerinin yüksek kararlılığı ve türevlendirilmesinin kolay olması yeni metalo-ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmaların artmasına öncü olmuştur [5].

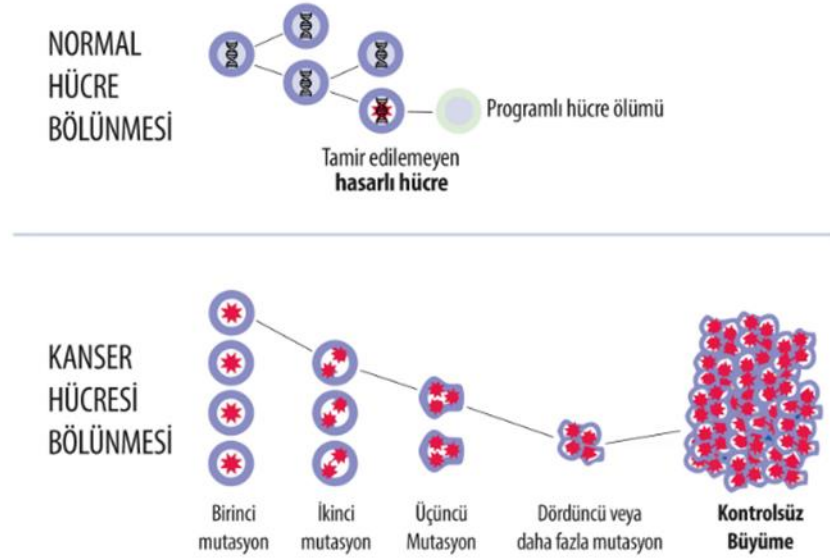
Gümüş kompleksleri, uzun yıllar boyunca antimikrobiyal ajan olarak kullanılmış ve günümüzde antiseptikler olarak uygulama alanı bulmaktadır [6,7]. Bu komplekslerin bazıları *in vitro* ve *in vivo* antitümör aktivite sergilemişlerdir. Ag-karben komplekslerinin antitümör aktivitesi ile ilgili ilk çalışmalar Young ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur. Sentezlemiş oldukları monomerik ve dimerik imidazol-2-iliden ve 4,5-dikloroimidazol-2-iliden(I) gümüş asetat komplekslerinin OVCAR-3 (yumurtalık), MB157 (meme) kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [8]. Benzer şekilde Panda ve arkadaşları tarafından sentezlenen Ag-NHC kompleksinin HeLa hücre hattına karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir [9]. Son yıllarda ise sentezlenen çeşitli gümüş bileşiklerinin akciğer (A-549), göğüs (MCF7) ve kolon (HCT-15) kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksik etki gösterdiğini *in vitro* olarak belirlenmiştir [10].

Bu sonuçlar Ag-karben komplekslerinin kanser türüne bağlı olarak kemoterapide *cisplatin*e alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Kanserin Tanımı ve Önemi

Yaşamımızı sürdürebilmemiz için hücrelerimizin sürekli yenilenmesi gerekir. Hücreler görevlerini yerine getirdikten sonra kontrollü şekilde ölür ve yeni hücreler meydana gelmeye başlar. Bazı genler bu kontrolü dengede tutmaktadır [11]. Ancak çevresel veya genetik faktörler hücre DNA'sında ve kromozomların fonksiyonel birimleri olan bu genlerde bazı değişikliklere yol açar. Bunun sonucunda hücrelerin kontrolsüz olarak bölünmesi, çevre ve uzak dokulara yayılmaya başlamasıyla kanser adı verilen hastalık meydana gelir (şekil 2.1.) [12].



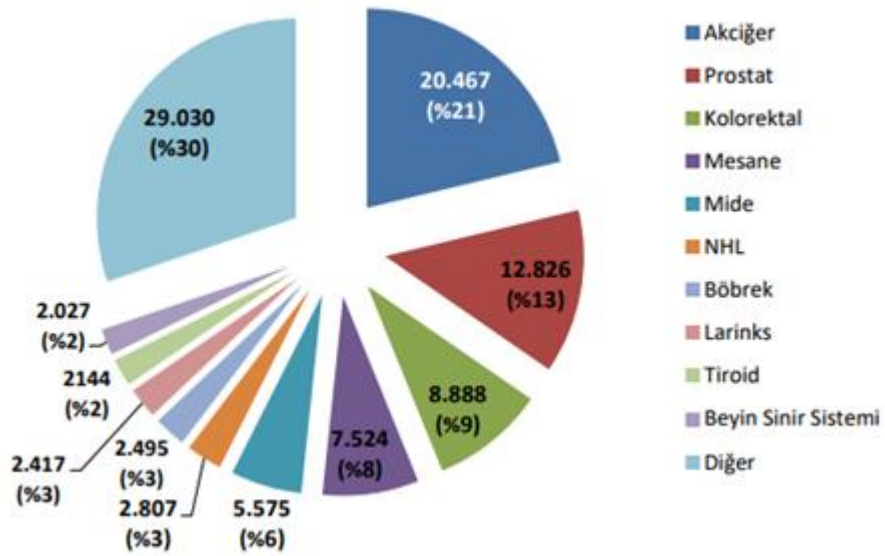
Şekil 2.1. Kanserin oluşumu

Kontrolsüz bir şekilde sürekli bölünen ve çoğalan hücreler kümelenerek dokularda tümör oluşumuna neden olurlar [13]. Meydana gelen tümörler benign (iyi huylu) ve malign (kötü huylu) kanser olmak üzere iki gruba ayrılır. Benign tümörler çevredeki dokulara veya vücudun uzak bölgelerine yayılmaz ve oluştuğu yerde yerlerde kalırlar. Malign tümörler ise çevre dokulara ve vücuttaki diğer bölgelere yayılma (metastaz) özelliği gösterirler [12].

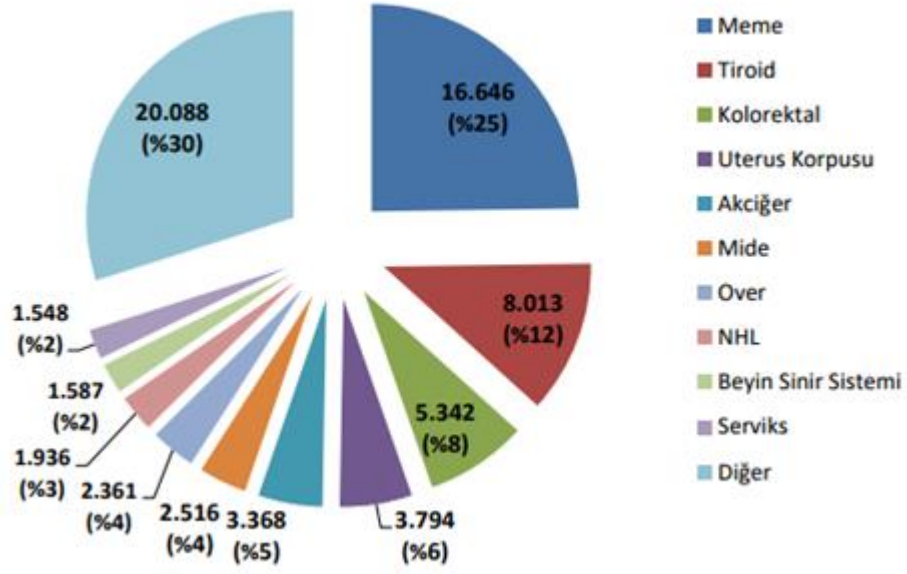
Kanser, sık görülmesi ve yüksek oranda ölüme sonuçlanması bakımından tüm dünyada en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. 2017 ABD Kanseri İstatistikleri raporuna göre yaklaşık 1.688.780 yeni kanser vakası teşhis edilmiştir.

Bu rapor verilerine göre kadınlarda yaşam kaybı ile sonuçlanma olasılığı en yüksek olan kanserler meme ve kalın bağırsak (kolon ve rektum) kanseri iken erkekler de ise akciğer kanseri, kalın bağırsak ve prostat kanseri en fazla ölümlle sonuçlanan kanser türleri olarak belirlenmiştir [14].

Kanser ülkemizde de sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ciddi bir sağlık problemidir. Resmi olarak en son yayınlanan 2014 yılı istatistik verilerine göre 163.500 civarında yeni kanser vakası teşhis edilmiştir. Erkeklerde akciğer ve prostat kanseri, kadınlar da ise hala her 4 kadından birinde görülmeye devam eden meme kanseri en sık görülen kanser türüdür (Şekil 2.2-3) [15].



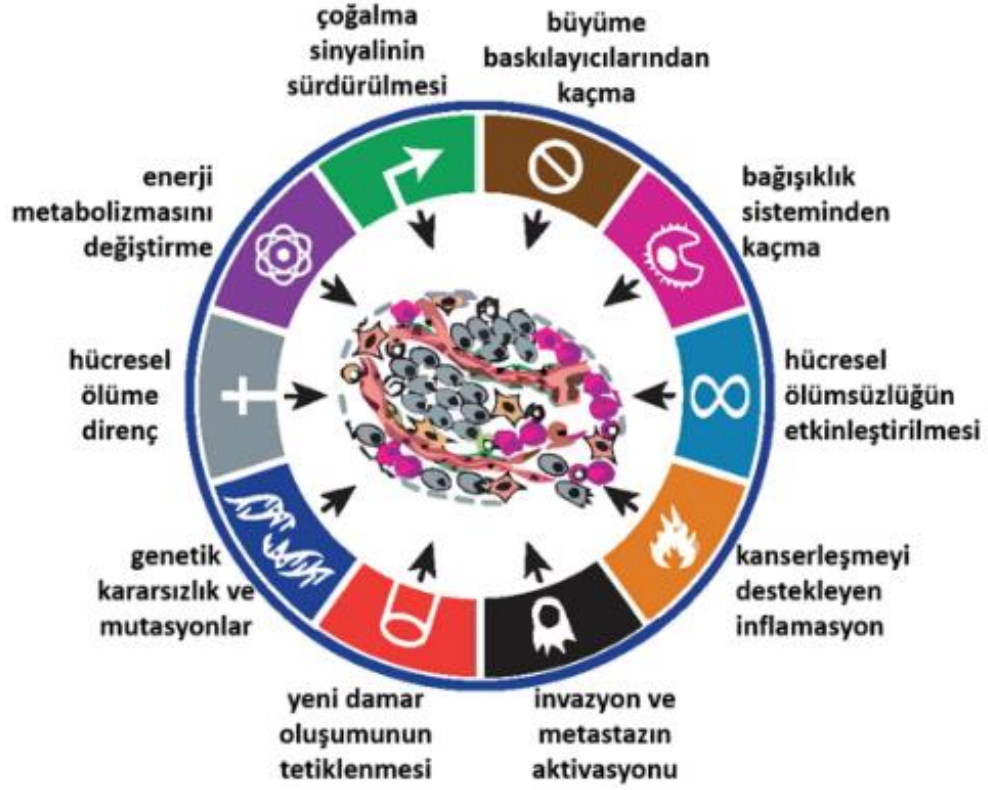
Şekil 2.2. Erkeklerde en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları



Şekil 2.3. Kadınlarda en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları

2.2. Kansere Sebep Olan Etmenler

Kanser, bugün Dünya’da ve ülkemizde kalp damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan en sık ölüm nedenidir. Kanser kalıtım ve çevresel olmak üzere pek çok değişkene bağlı olarak gelişir. Sağlıklı hücrelerin bu etkiler sonucunda kanser hücresine dönüşmesi aşamalarının tümüne karsinogenezis adı verilir. Karsinogenezis sürecinde hücresel değişiklikler meydana gelir ve hücreler birtakım özellikler kazanır. Bu özellikler, bağımsız çoğalabilme, büyüme engelleyici faktörlerden kurtulma, bağışıklık sisteminden kaçma, sürekli bölünme yeteneği, enflamasyon, invazyon ve metastaz, anjiyogenez, gen yapısında mutasyonlar, ölümsüzlük, enerji metabolizmasını değiştirme yeteneğidir (şekil 2.4) [13].



Şekil 2.4. Kanserli hücrelerin temel özellikleri

Kanserlerin, % 10-15'inin, kalıtsal olduğu, genler yoluyla ebeveynlerden yeni nesillere aktarıldığı, geriye kalan % 85-90'lık kısmının ise mutajenlere maruz kalınması sonucunda, hücre DNA'sında meydana gelen hatalardan kaynaklandığı belirtilmiştir [16,17].

Kanserde yer alan genler, onkogenler ve tümör baskılayıcı genler olmak üzere iki temel alt gruba ayrılmaktadır. Onkogenler, programlanmış hücre ölümünü bloke ederken, tümör baskılayıcı genler ise hücre bölünmesini durdurarak kontrolsüz hücre büyümesini önlerler. Onkogenlerde, tümör baskılayıcı genlerde ve DNA onarımında görevli genlerde meydana gelen mutasyonlar kanser oluşumuna sebep olur. Kanserlerde genellikle tümör baskılayıcı genlerde inaktivasyon, onkogenlerde aktivasyon veya DNA onarımı ile ilişki genlerin çalışmasında moleküler ve genetiksel bozulmalar mevcuttur [18]. Bu etkilerin önemli bir kısmı hücrenin mutasyonlara karşı hassas olduğu hücre döngüsü esnasında gerçekleşir [19].

Hücre döngüsü, DNA sentezinin gerçekleştiği S evresi, mitoz bölünmenin izlendiği M evresi ve bu iki temel süreç arasında kalan geçici duraklama evreleri olan G1 ve G2 evreleri olmak üzere, başlıca 4 evrede gerçekleşir [20]. Her bir evre çok sayıda gen tarafından kontrol altındadır. Bu genler hücre çoğalmasının

düzenlenmesini, hücre döngüsü aşamalarını, hücre ölümlerinin programlanmasını ve aşırı büyüme sinyallerine karşı hücrelerin yanıtlarını kontrol eder. Kanserli hücrelerde, bu fonksiyonları kontrol eden çok sayıda gende mutasyon söz konusudur. Bunun sonucunda kontrol edilemeyen ve kanserin temel sorunu olan hücre çoğalmaları meydana gelmektedir [21].

Kanser gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkili olduğunu görmekteyiz. Bu etmenler aynı zamanda serbest radikal oluşum mekanizmasını tetikleyerek kanser oluşum sürecini hızlandırmaktadır. Serbest radikaller besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında meydana gelen reaktif moleküller olup oluşumu birçok etkene bağlıdır. Bunlardan bazıları;

- ✓ Normal metabolik aktivitede meydana gelen oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları sırasında,
- ✓ Organizmada yabancı maddelerin (ksenobiyotiklerin) metabolize edilmesinde,
- ✓ Organizmanın UV, radyasyon, ilaçlar, radyasyon, alkol, çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasallar, virüs, bakteriler, sigara dumanı, anestezipler) gibi dış etkilere maruz kalması [22-24].

Serbest radikaller iç ve dış etkenlere bağlı olarak hücrelerde proteinlere, lipitlere, karbonhidratlara, enzimlere, nükleik asitlere ve DNA'ya ciddi hasar vermektedir [26]. Serbest radikallerin etkilerini nötralize eden antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması durumunda oksidatif stres meydana gelmektedir [25,28].

Oksidatif stresin pek çok hastalık ve patolojik durumun nedeni ya da sonucu olduğu Şekil 2.5.'de görülmektedir [29].



Şekil 2.5. Oksidatif stres ve sebep olduğu bazı hastalıklar

2.3. Karaciğer Kanseri

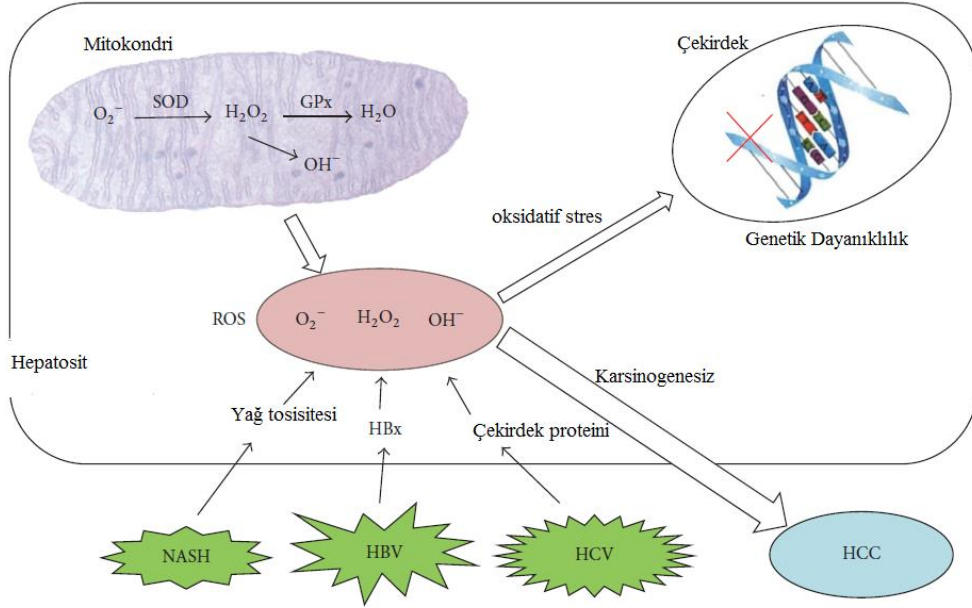
Birçok Avrupa ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de kronik hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığı ve sirozun en sık görülen nedenlerindedir. Dünyada yaklaşık 360 milyon insan kronik HBV taşıyıcısıdır ve her yıl yaklaşık 650,000 kişi HBV'ye bağlı karaciğer hasarının ilerlemesi sonucunda siroz veya hepatoselüler kanserden dolayı hayatını kaybetmektedir [30].

Karaciğer kanseri dünyada yaygın ve hızla ölümcül hale gelen bir hastalıktır. Karaciğer kanserinin birincil türü olan hepatoselüler karsinom (HCC) en sık görülen karsinomlardan olup dünya çapında kansere bağlı mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir [31,32]. Amerika Kanser Derneğinin 2017 yılı istatistik verilerine göre yaklaşık toplamda 40.710 vaka tespit edilmiştir. Genellikle 60 yaş üstü kişilerde görülmekle birlikte erkeklerde bulunma sıklığı daha yüksektir [33].

HCC ile ilişkili çeşitli risk faktörleri vardır ve tümör oluşumuyla ilgili majör ve minör risk faktörleri bulunmaktadır [34]. Karaciğer kanseri oluşumunda HBV ve

HCV enfeksiyonları, fazla alkol tüketimi, aflatoksin B1, kötü beslenme alışkanlıkları ve demir birikimi önemli rol oynamaktadır [35].

HCC gelişiminde oksidatif stresin rolü hakkında da birçok çalışma mevcuttur. Oksidatif stresin normal hücre fonksiyonunu veya genetik materyali bozarak sinyal yollarına müdahale etmesi sonucunda karaciğer hücresi karsinogenezinin gelişimine sebep olduğu bildirilmiştir. Oksidatif stresin HCC oluşumundaki mekanizması Şekil 2.6.'da gösterilmiştir [36].



Şekil 2.6. Oksidatif Stres ile ilişkili HCC'nin mekanizmaları

HBV ve HCV ile ilgili inflamasyon ve karaciğer fibrozu genellikle oksidatif stres tarafından indüklenir ve hepatokarsinogenez patogenesisine katkıda bulunur. HBV genomu, DNA polimeraz (Pol), kapsid proteini (çekirdek) ve çok fonksiyonlu HBx proteinini içeren çeşitli gen ürünlerini kodlayabilir. Transaktif HBx proteini, virüs replikasyonunu ve ekspresyonunu uyarır ve virüse duyarlı hücreleri hasardan korur [37]. HBx proteini sitoplazmada yoğunlaşır ve c-terminal bölgesi ROS'un üretilen bölgesidir [38].

Karaciğer kanseri gelişiminde HBV genlerinin konakçı genomuna entegre edilmesi önemli bir süreçtir. HBx, insan genomuna entegre edilen bu genlerden en yaygın olanıdır. Birçok çalışma, HBx proteininin kanserojen potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir [39].

Kronik HCV enfeksiyonunda, karaciğer hücrelerinde demir birikiminin (özellikle lizozomlarda) genellikle artmış olduğu görülmüştür. İki değerlikli demir

fazlalığı, fenton reaksiyonu, ROS ve hidroksil serbest radikallerinin indüklenmesi nedeniyle kuvvetli toksiktir. Demir toksisitesi, karaciğer kanserinin etkileyen faktörlerinden biri olarak düşünülür [40]. Ayrıca diyetteki düşük demir miktarının kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda hepatokarsinogenez riskini azaltabileceği belirtilmiştir [41].

Alkol dışı karaciğer yağlanmasına nonalkolik steatohepatit (NASH) denilir. NASH'in patofizyolojik dayanağı olarak iki hipotez mevcuttur. Birincisi, karaciğer hücrelerinde trigliserid birikimi ile karakterize olan karaciğer hücrelerinin yağlanmaya bağlı dejenerasyonu; ikincisi ise oksidatif stres, apoptoz ve bağırsak sorunları gibi hücresel strese sebep olmasıdır [42]. Hücresel stresin karsinogenez sürecinde önemli bir role sahip olduğu bilindiğinden NASH'ın hepatosellüler karsinomadaki etkisi bu şekilde açıklanmaktadır.

İlk etapta karaciğer kanseri olan pek çok kişide semptomlar açıkça görülmemektedir. Fakat tümörlü hücre büyüdükçe bazı belirtilerde daha belirgin olarak gözlemlenmektedir. Bu belirtiler;

- ✓ Karnın sağ üst kısmında sırt ve omuza kadar uzanan ağrı
- ✓ Midede şişkinlik
- ✓ Açıklanamayan kilo kaybı
- ✓ İştahsızlık
- ✓ His kaybı ve aşırı yorgunluk
- ✓ Mide bulantısı ve kusma
- ✓ Açıklanamayan ateş
- ✓ Sarılık

Karaciğer kanseri şüphesi bulunan hastalar bu belirtilerin nedenini belirlemek için kan testleri ve fizik muayene, karın ultrasonu, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve biyopsi gibi testlere tabii tutulurlar [43].

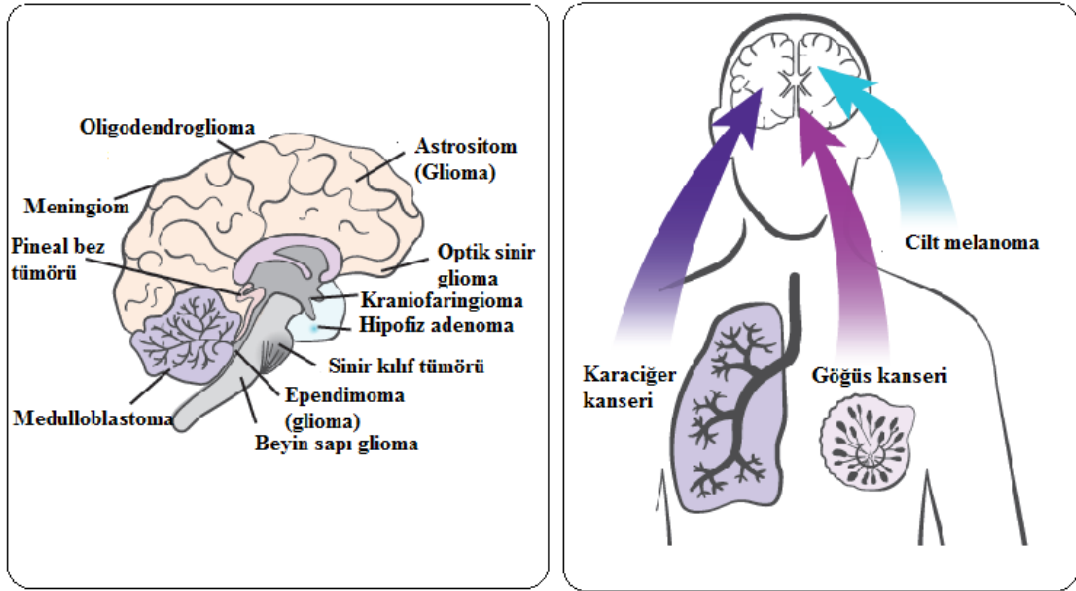
Karaciğer kanserlerinde çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. Bunlardan cerrahi yöntem standart bir yöntem olarak kullanılmaktadır [44]. Eğer karaciğerin tümör içeriği yüksek ve birden çok lezyon varsa cerrahi yöntem yöntem kullanılamaz. Cerrahi yöntemin uygulanamadığı hastalarda kemoterapi ve spesifik ilaç tedavileri diğer seçenekler arasındadır. Özellikle primer karaciğer kanseri tedaviye son derece dirençlidir. Şu anda tümörü küçültmek için kullanılan en etkili ilaçlar; doksorubisin, 5-florourasil ve cisplatindir. Ancak bu ilaçların da tümörün

küçük bir bölümünü küçülttüğü ve verdiği yanıtın uzun süreli olmadığı gözlemlenmektedir [45]. Bu yüzden araştırmacılar, standart kemoterapiden sonuç alınamayan karaciğer kanseri tedavisi için hedefe yönelik ilaçlar geliştirmek için çalışmalarını sürdürmektedirler.

2.4. Beyin Kanseri

Beyin tumörü, beyinde anormal veya kontrolsüz şekilde ki hücrelerin büyümesidir. İki çeşit beyin tumörü vardır:

- ✓ Başlamakta ve beyin içinde kalma eğiliminde olan birincil beyin tumörleri
- ✓ Vücudun herhangi bir yerinde kanser başlaması ve beyne yayılmasıyla oluşan metastatik beyin tumörleri (Şekil 2.7.) [46].



Birincil Beyin Tumörleri

Metastatik Beyin Tumörleri

Şekil 2.7. Birincil ve metastatik beyin tumörleri

Birincil beyin tumörleri, beyin ve merkezi sinir sistemini oluşturan çeşitli hücrelerden ortaya çıkar. Glioma, yetişkin popülasyonda görülen primer beyin tumörü olup merkezi sinir sistemi sınıfında % 45 oranında görülür [47].

Beyin tumörleri genel kanser nedeniyle ölümler arasında 10. sırada yer alırken erişkinlere kıyasla 20 yaş altı gençlerde görülme sıklığının yüksek olduğu ve lösemnin ardından ikinci sırada yer aldığı belirtilmektedir [48].

Primer beyin tümörleri ile ilgili birçok risk faktörü mevcuttur. Genetik yatkınlık, iyonize radyasyon, elektromanyetik alanlar, cep telefonları, mesleki açıdan maruz kalınan durumlar, beslenme, sigara ve alkol kullanımı bu faktörlerden sayılabilir [49].

Beyin reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerine karşı da oldukça hassastır [50]. Yüksek ROS seviyelerinin çeşitli nörolojik bozukluklarda yakından ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Bunlar arasında; kronik hastalıklar (Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı), beyindeki akut yaralanma (beyin travması, serebral iskemi), psikiyatrik bozukluklar (otistik bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, depresyon ve şizofreni) sayılabilir [51-54].

Beyin tümörünün semptomları; tümörün büyüklüğü, tipi ve konumuna bağlıdır. Beyin tümörlerinin en yaygın semptomları:

- ✓ Baş ağrısı
- ✓ Mide bulantısı ve kusma
- ✓ Dengesizlik
- ✓ Görme güçlüğü
- ✓ Duygudurum, kişilik veya yetenekteki değişiklikler
- ✓ Nöbetler veya kasılmalar [55].

Bu belirtilere sahip hastalarda kesin teşhis için bir takım yöntemler kullanılır. Nörolojik muayene, MR, omurilikten sıvı alınması ve biopsi kullanılan başlıca tanı yöntemleridir [56].

Beyin tümörüne sahip hastalar için çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi bu yöntemlerden başlıcalarıdır. Fakat tedavi seçimi esas olarak aşağıdaki hususlara bağlıdır:

- ✓ Beyin tümörü tipi ve derecesi
- ✓ Beyindeki yeri
- ✓ Büyüklüğü
- ✓ Yaş ve genel sağlık durumu

Uygun tanı ve tedavi yöntemi kullanılarak beyin kanserinin hastaların yaşam kaliteleri üzerindeki etkileri azaltılabileceği görülmüştür. Günümüzde gliadel, temozolomide gibi ilaçlar kanser ve baş ve boyunda karsinomu tedavisinde kullanılmaktadır [57]. Ancak kandaki maddelerin beyne geçişinin kısıtlayan bir sistem olan kan-beyin bariyerinin varlığı tedavi amacıyla beyne hedeflenen ilaçların

geçişini de engelleyebilmektedir. Dolayısıyla bu koruma kalkanı beyin kanseri gibi hastalıklarda tümöre yönelik tedavilerin kısıtlanmasına neden olmaktadır. Bu sebeple kan-beyin bariyerini aşabilme potansiyeline sahip yeni ilaçların geliştirilme çalışmaları son yıllarda giderek önem kazanmıştır [58].

2.5. Kanserin Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Günümüzde görülme sıklığı giderek artan, ciddi ve yaygın bir sağlık sorunu haline gelen kanser, tıptaki gelişmelere rağmen hala ölümlü sonuçlanabilmektedir. Kanser, tedavi edilebilen bir hastalıktır ancak bu hastalığın mümkün olduğunca en erken zamanda tanımlanması ve gecikmeden teşhis ve tedaviye başlanmasıdır. Bu işlemler vakit kaybedilmeden yapıldığında kanser potansiyel olarak iyileştirilebilir bir aşamada tespit edilerek hayatta kalma ve yaşam kalitesinin iyileşmesi sağlanabilir. Erken teşhis için üç adım vardır:

- ✓ Kanser semptomlarının farkına varma,
- ✓ Klinik değerlendirme, tanı ve hastalığın evrelendirilmesi,
- ✓ Tedaviye erişim [59,60].

Kanser türüne bağlı olarak tanı yöntemleri de değişmektedir. Genel olarak kullanılan tanı yöntemleri;

- ✓ Hemogram
- ✓ Biyokimyasal analizleri
- ✓ Radyolojik tetkikler
- ✓ Endoskopi
- ✓ Biyopsi
- ✓ Ultrasonografi
- ✓ Magnetik rezonans görüntüleme

Uygulanacak tedavi hastalığın görüldüğü organa, kanserin hücre tipi ve karakteristiğine, evresine, hastanın yaş, cinsiyet ve sağlık durumu gibi özelliklerine bağlı olarak değişmektedir.

Kanserin tedavisinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Son yıllarda immünoterapi, lazer ve hormon tedavisindeki çalışmaların giderek arttığı görülse de;

- ✓ Cerrahi tedavi (ameliyat)
- ✓ Radyoterapi (ışın tedavisi)

- ✓ Kemoterapi (ilaç tedavisi) kanser tedavisinde en çok kullanılan üç yöntemdir.

2.5.1. İmmünoterapi

İmmünoterapi kanserle mücadelede etmek üzere vücudun doğal savunmasını arttırmak için tasarlanmış bir kanser tedavi türüdür [61].

2.5.2. Lazer Tedavisi

Lazer tedavisinde kanser ve diğer hastalıkları tedavi etmek için yüksek yoğunluklu ışık kullanır. Lazerler, tümörleri azaltmak veya yok etmek için tek başına kullanılabilmesi gibi cerrahi, kemoterapi veya radyasyon terapisi gibi diğer tedaviler ile birlikte kullanılır. Buna ek olarak, lazerler ameliyat sonrası ağrıyı azaltmak için sinir uçlarını kapatabilir ve lenf damarlarını sızdırmazlık sağlayarak şişmeyi azaltabilir ve tümör hücrelerinin yayılımını sınırlayabilir.

2.5.3. Hormon Tedavisi

Hormon tedavisi, kanserin büyümesini yavaşlatan veya durduran bir tedavi yöntemidir. Daha çok prostat ve meme kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanıldığında, ameliyat veya radyoterapi öncesi tümörün daha küçük olmasını ve ana tedaviden sonra kanserin geri oluşma riskini azaltmaktadır [62].

2.5.4. Cerrahi Tedavi

Kanser tedavisinde cerrahi yöntem ana tedavi yöntemlerden birisidir. Kanser cerrahisi tek başına yeterli olabildiği gibi radyoterapi, kemoterapi ve hormon tedavisi ile de desteklenebilir.

Kanser cerrahisi bir veya daha fazla hedefe ulaşmak için de kullanılabilir. Bunlar;

- ✓ *Kanseri Önlemede:* Bazı dokularda veya organlarda kanser gelişme riskinin yüksek olduğuna dair bulgular varsa, kanser gelişmeden önce bu dokuların veya organların çıkarılması
- ✓ *Tanı konulmasında:* Tümörün tamamının veya bir kısmının çıkarılması
- ✓ *Birincil tedavide:* Kanser yayılmadığına dair kanıtlar varsa, birincil tedavi olarak kanserli tümörün çıkarılması

- ✓ *Semptomların veya yan etkilerin hafifletilmesinde:* Cerrahi yöntem kanserin kendisini tedavi etmek yerine hayat kalitesini iyileştirmek için de kullanılabilir [63].

2.5.5. Radyoterapi

Radyoterapi, kanser hücrelerini öldürmek ve tümörleri küçültmek için yüksek dozlarda radyasyon kullanan bir tedavi yöntemidir. Tümör hücreleri heterojendir ve aynı tümör hücrelerinin radyasyona olan cevabı ve duyarlılığı farklılık gösterebilir. Kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücrelerin de zarar görmesi, radyasyon dağılımının tüm kanser hücrelerine eşit yoğunlukta olmaması ve radyasyona maruz kalan dokuda fonksiyon kaybı oluşması bu yöntemin dezavantajlarını oluşturur [64].

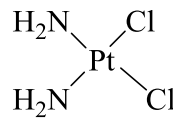
2.5.6. Kemoterapi

Kemoterapi, hızla büyüyen ve bölünen kanser hücrelerinin büyümesini durdurarak veya yavaşlatarak çalışır. Kemoterapide kanserli hücrelerin toksik etkisi bulunan ilaçlar ile öldürülmesi söz konusudur. Bu tedavi yönteminde kanserli hücrelerin bölünmesini sağlayan mekanizmaların ortadan kaldırılması hedeflenir.

Kemoterapi uygulamalarındaki amaç:

- ✓ Hastalığı tedavi etmek,
- ✓ Kanser hücrelerinin çoğalmasını önlemek,
- ✓ Kanserli hücrelerin yayılmasını yavaşlatarak hastalığı kontrol altına almak,
- ✓ Hastalığın neden olduğu şikâyet ve belirtileri hafifletmek,
- ✓ Cerrahi veya radyoterapi öncesi uygulanarak yapılacak lokal tedavileri kolaylaştırmaktır [65].

Kanser tedavisi için mevcut klinik kullanımdaki metal bileşiklerinin sayısı son derece sınırlıdır. Bu anlamda ilk kez Rosenberg ve arkadaşları metal bazlı bir ilaç olan *cisplatinin* [*cis-diamindikloroplatin(II)(DDP)*] (Şekil 2.8.) kemoterapide başarılı olduğunu göstermişlerdir [66,6].



Şekil 2.8. Cisplatinin yapısı

Cisplatin, çok sayıda farklı kanser tedavisinde kullanılan geniş etkili antitümör ilacıdır. *Cisplatin*, karboplatin ve oksaliplatin olmak üzere sadece üç platin koordinasyon kompleksi kanser hastalarını tedavi etmek için kullanılan terapötik programların yaklaşık % 50-70'inde yer alırlar [67]. *Cisplatinin* bu başarısı metal bazlı ilaçların birçok kanser türüne karşı etkili olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte klinikte kullanılmak üzere metal bazlı antitümör ilaçları geliştirilmeye başlanılmıştır.

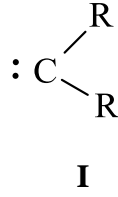
Cisplatin kemoterapi tedavisinde uzun yıllardır başarıyla kullanılmış olmasına rağmen hastalar üzerinde nefrotoksisite, norötoksisite ve ototoksisiteyi içeren yan etkileri mevcuttur. Bu etkiler genel anlamda;

- ✓ Duyusal fonksiyon kaybı
- ✓ Nöropatik ağrı ve güçsüzlük
- ✓ İlaç dozuna ve uygulama sıklığına bağlı olarak gelişen böbrek rahatsızlıkları
- ✓ İşitme kaybı ve kulak çınlaması
- ✓ Bulantı ve kusma gibi yan etkilerdir [68-71].

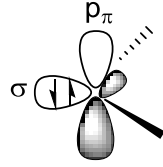
Bu etkiler göz önüne alındığında son birkaç yıldır yeni alternatif kemoterapötik bileşiklerinin sentezinin giderek arttığını görmekteyiz. Spesifik tümör türlerinin tedavisine dayalı ilaç tasarımında inorganik/organometalik kimya giderek artan çalışma alanı oluşturmaktadır. Daha az toksik özelliğe sahip metaller kullanılarak tümürlü hücreyi hedef alan, sağlıklı hücrelere zarar vermeyen metal bazlı ilaçlar geliştirilmeye başlanılmıştır. Organometalik bileşikler klasik koordinasyon metal komplekslerine göre yapısal çeşitlilikleri, kinetik kararlılıkları ve lipofilik özellikleri nedeniyle bazı avantajlara sahiptirler. Bu üstünlükleri potansiyel terapötikler olarak kullanımlarını arttırmıştır. Tıbbi organometalik kimyada metalosenler, metal-arenler, metal-karbenler ve CO- ya da π -ligandlarının kullanımı giderek artmaktadır [72,73]. Birinci sıra geçiş metalleri daha az toksik etki ve kuvvetli katalitik aktivite göstermektedir. Dolayısıyla geçiş metalleri (Au, Ag, Pd, Ru, Cu, Pt) kullanılarak transmetalasyon yöntemiyle metal-NHC kompleksleri sentezlenmekte ve bu kompleksler gelecekte potansiyel anti kanser ilaçları olarak hızla büyüyen çalışma alanı oluşturmaktadır. Gümüş bileşiklerinin antimikrobiyal ve antitümör özelliklerinden dolayı Ag(I)-NHC kompleksleri de bu alanda büyük bir potansiyele sahiptir.

2.6. Karbenler

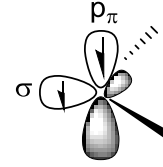
Karbenler (**I**) değerlik kabuğunda altı elektron bulunduran, oktedini tamamlamamış iki koordinasyonlu nötral bileşiklerdir. Genellikle kısa ömürlü reaktif türler olarak bilinirler. Bu bileşiklerde karben karbonu üzerinde ortalananmamış bir çift elektron bulunur. Ayrıca s, p hibritleşmesinin derecesine bağlı olarak karbenler doğrusal ya da açısallı olabilirler [74].



Karbenler elektronik konfigürasyon ve geometrilerinden kaynaklanan farklılıktan dolayı singlet ve triplet karbenler olmak üzere ikiye sınıfa ayrılır.



Singlet karben

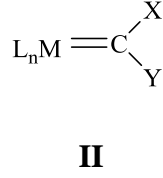


Triplet Karben

Şekil 2.9. Karben çeşitleri

Elektronik yapılarındaki bu farklılık iki türün fiziksel ve kimyasal özelliklerinin farklı olmasını sağlar. Singlet karbende bir boş orbital ve eşleşmiş iki elektron olduğundan hem nükleofil hem de elektrofil olarak davranabilirler. Triplet karbenler ise iki ayrı orbitalde birer elektron bulundurduğundan radikallerle beklenildiği gibi tepkimeye girerler [75].

Karbenlerin geçiş metallere bir çift bağla bağlanmasıyla metal karben kompleksleri (alkiliden kompleksleri) (II) oluşur.

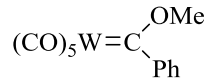


L_n = Karben dışındaki ligantları

M =Geiş metalini

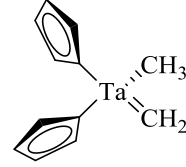
X ve Y = alkil, aril, H veya heteroatomları (O, N, S) gösterir

İlk karben kompleksi Fischer (III) tarafından sentezlendikten on yıl sonra Schrock (IV) yeni bir karben türünü sentezlemiştir [76,77].



Fischer türü

III



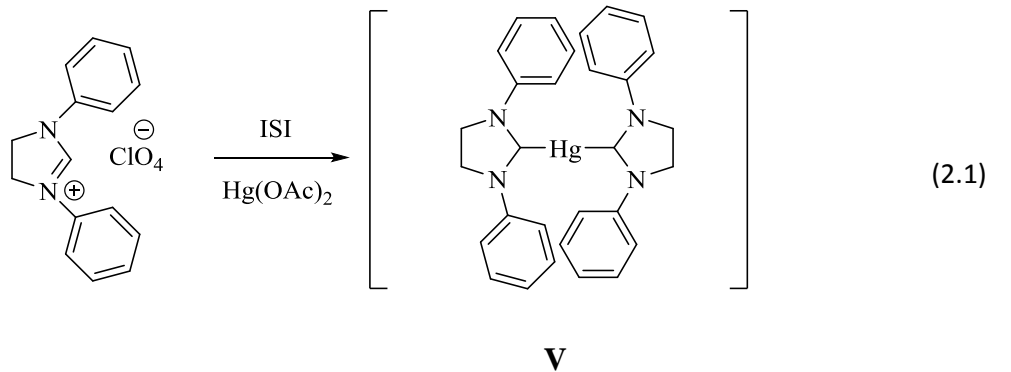
Schrock türü

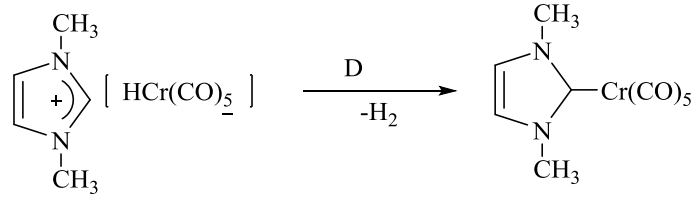
IV

2.7. *N*-Heterosiklik Karbenler

N-heterosiklik karbenler kararlı amino karbenlerin en yaygın ve en önemli grubunu oluşturur [78]. En yaygın NHC'ler beş üyeli olanlardır ve en az bir azot atomuna komşudur.

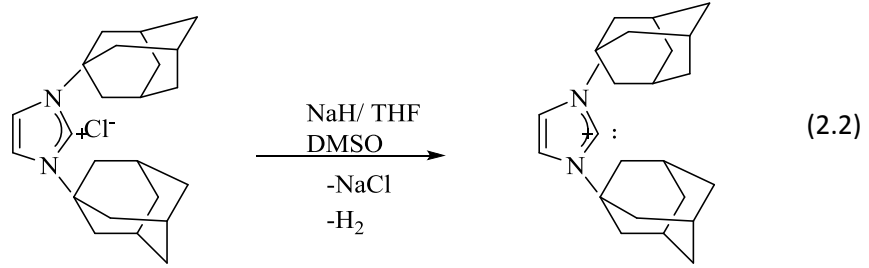
N-heterosiklik karbenlerin keşfi 1960'lı yıllarda Wanzlick ve Öfele ile başlamıştır. 1968 yılında *N*-heterosiklik karben komplekslerini ilk olarak Wanzlick (V) ve fele (VI) birbirinden bağımsız olarak sentezlemişlerdir (2.1) [79].





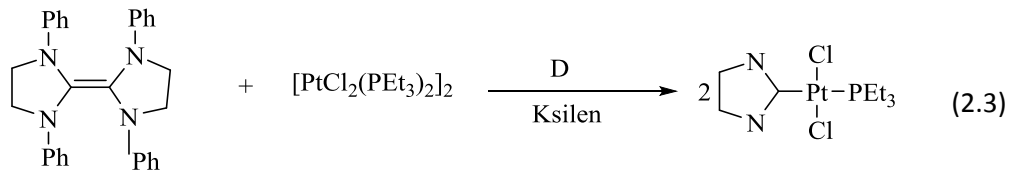
VI

İlk kararlı *N*-heterosiklik karbenin izolasyonu 1991’de Arduengo ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu karben kompleksi nem ve oksijen varlığında kinetik kararlılığa sahip olduğu kadar termodinamik kararlılığa da sahiptir. Adamantil gruplarının sterik engeli dimerizasyonda serbest NHC’lerin korunmasında bir anahtar rolü oynamıştır. Sonuçta 1,3-dimetilimidazol-2-iliden ve 1,2,4,5-tetrametilimidazol-2-iliden NHC kompleksleri (2.2) sentezlemiştir [80].



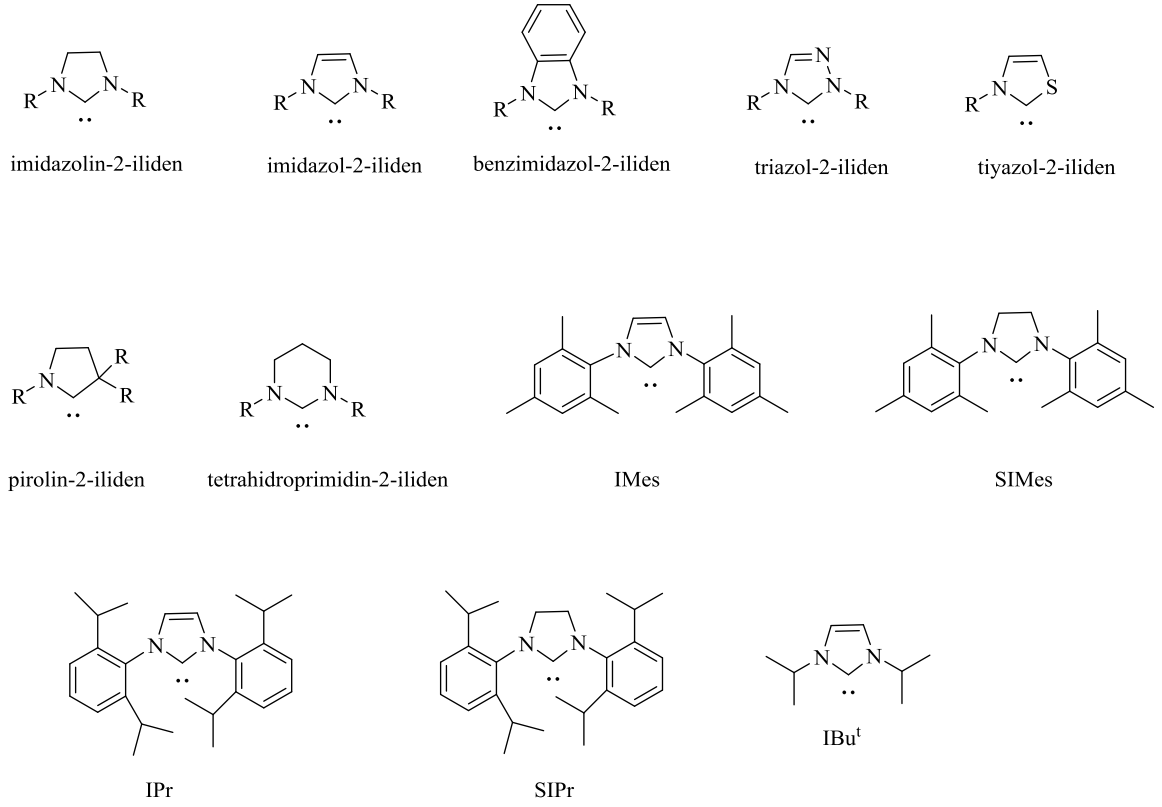
VII

1971 yılında Lappert, elektronca zengin olefinler ile geçiş metal komplekslerini ısıtarak *N*-heterosiklik karben kompleksini (VIII) sentezlemiştir (2.3) [81].



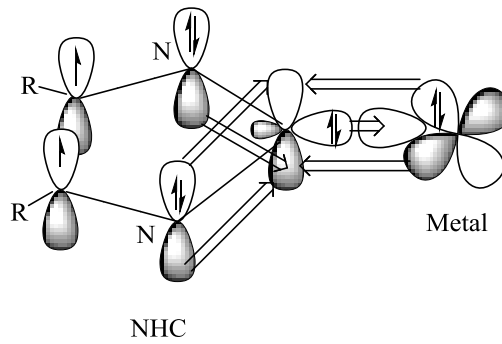
VIII

Günümüze kadar çok farklı yapıda ve özellikle *N*-heterosiklik karben ve bunların geçiş metal kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen *N*-heterosiklik karbenlerden bazıları Şekil 2.10’da gösterilmiştir [82].



Şekil 2.10. Bazı karben türleri

NHC'ler güçlü σ -donör ve zayıf π -akseptör özelliğine sahiptir. Böylece koordine olduğu metal ile güçlü bir etkileşime girerek metal merkezinden kolaylıkla dissosiyasyon olmazlar. Azot atomları üzerinde bulunan ortaklanmamış elektronlar π bağı yolu ile karben karbonuna iletilirken, metal atomu π geri bağlanması ile metal-NHC bağının güçlenmesine katkıda bulunur (Şekil 2.11). Ayrıca NHC'ler azot atomuna bağlı sübstitüentlerin değiştirilmesi ile sterik ve elektronik açıdan en uygun karbenin hazırlanmasına olanak sağlar [83,84].



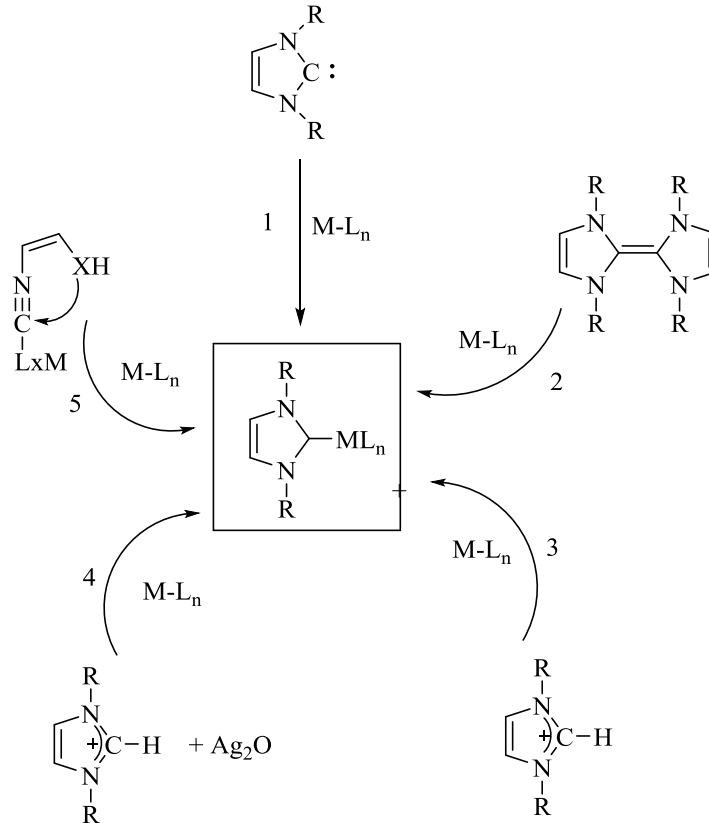
Şekil 2.11. N-heterosiklik karbenlerin metale bağlanması

Metal-NHC bağı çok yüksek sıcaklıklarda bile kararludur. Bu ve buna benzer birçok özelliği düşünüldüğünde NHC ligandı içeren metal kompleksleri birçok kimyasal reaksiyonda etkin katalizörler olarak kullanılmaktadır ve benzerleri olan fosfin komplekslerine kıyasla daha iyi aktivite göstermektedirler.

2.7.1. NHC İçeren Geçiş Metal Komplekslerinin Oluşumu

Metal-NHC kompleksleri için bir çok sentez yöntemi mevcuttur (Şema 2.1.).

- 1) Metal öncülleri ile serbest *N*-heterosiklik karbenlerin reaksiyonu
- 2) Elektronca zengin olefin dimerlerinin organometalik bileşikler ile reaksiyonu
- 3) İmidazolyum tuzlarının uygun geçiş metal tuzları ile reaksiyonu
- 4) Transmetalasyon
- 5) NHC komplekslerinin template sentezi [85-89].



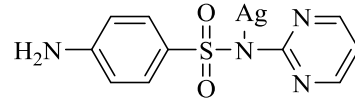
Şema 2.1. Metal-NHC komplekslerinin sentez yöntemleri

Temel olarak kataliz (örneğin çapraz bağlanma reaksiyonları) laktik polimerizasyonu, olefin metatez ve karben transfer reaksiyonlarında kullanılmalarının yanısıra son yıllarda NHC'ler biyoorganometalik ve tıbbi kimyada yaygın olarak kullanılmaktadır [90-92].

2.8. Gümüş Kompleksleri ve Özellikleri

2.8.1. Gümüş Komplekslerinin Tıbbi Kullanımı

İlk uygarlıklarda içme sularının arıtılmasında gümüş metali kullanılmıştır. 18.yy'ın sonuna kadar gümüş nitrat yaraların iyileştirilmesi için antiseptik olarak kullanılmıştır [93]. 19. yy'da gümüş bileşiklerinin belirli mikroorganizmaları öldürdüğü keşfedilmiştir [94]. Crede 1881 yılında yeni doğanlarda göz enfeksiyonunu önlemek için %1' lik gümüş nitrat çözeltisini kullanmaya başlamıştır ve bu yöntem hala kullanılmaktadır [95]. Moyer tarafından yanık yaraların tedavisi için %5'lik gümüş nitrat çözeltisinin kullanımı tekrardan gümüş bileşiklerinin kullanımı tekrar arttırmıştır [96]. 1968 yılında Fox tarafından gümüş sülfadiazin (Şekil 2.12) geliştirilmiş ve yanık tedavisinde kullanılmıştır [97].



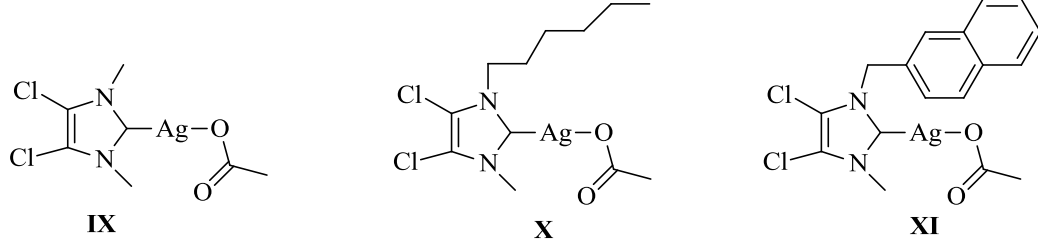
Şekil 2.12 Gümüş sülfadiazin

Günümüzde gümüş kompleksleri antimikrobiyal, antibakteriyal ve antifungal bileşikler olarak birçok alanda kullanılmaktadır [98,99].

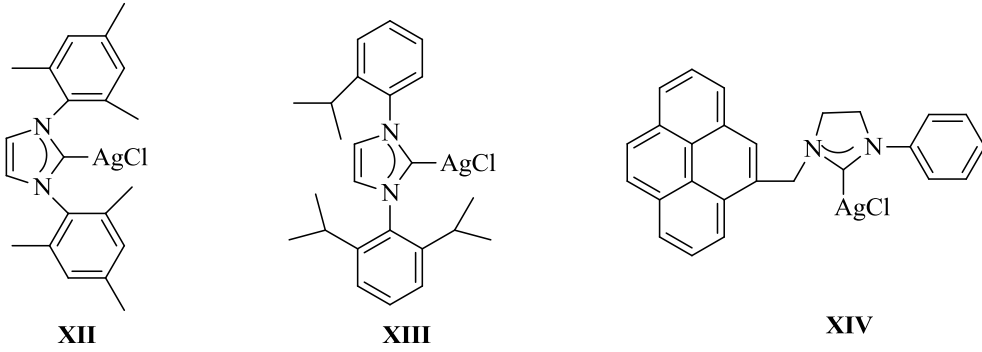
2.8.2. Gümüş-NHC Kompleksleri ve Antitümör Uygulamaları

Farklı gümüş komplekslerinin çeşitli kanser türlerine karşı aktivitelerine dair pek çok çalışma mevcuttur. Zayıf Ag-O ve Ag-N bağlarına sahip gümüş komplekslerinde Ag⁺ hızlı salınımı sebebi ile antitümör etkisinin de zayıf olduğu belirlenmiştir. Bu dezavantaj; N-heterosiklik karbenlerin (NHC) güçlü σ-bağışlayıcı ve zayıf π-kabul eden ligandlar olması ve gümüş iyonlarını nispeten daha yavaş bir hızla serbest bırakması özelliğiyle Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlenerek telafi edilmiştir.

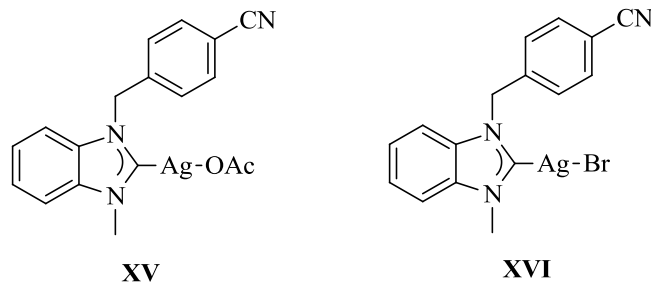
Young ve arkadaşları monomerik ve dimerik imidazol-2-iliden ve 4,5-dikloroimidazol-2-iliden(I) gümüş asetat komplekslerini (**IX-XI**) sentezlemiş ve bu komplekslerin OVCAR-3 (yumurtalık), MB157 (meme) kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [8].



Daha sonra Gautier ve Morel doymuş ve doymamış bir seri gümüş klorür NHC kompleksleri (**XII-XIV**) sentezlemişlerdir. Bu kompleksler meme kanser hücre hattı (MCF-7) ve akciğer fibroblast (MCR5) hücre hattında test edilmiştir. Sonuçlar doğrultusunda komplekslerin bu hücre hatlarına karşı *cis*platinden daha yüksek sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir [100].

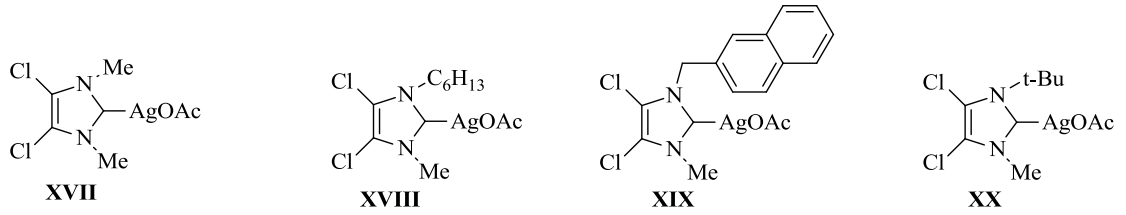


Başka bir çalışma grubu ise Caki-1 (böbrek kanseri hücre hattı) hücrelerine karşı antitümör aktivite gösteren benzil-NHC gümüş kompleksi (**XV-XVI**) sentezlenmiştir.



Bu komplekslerden [1-metil-3-(4-siyanobenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş (I) asetat (**XV**) kompleksinin sentezlenen diğer Ag-NHC komplekslerine kıyasla böbrek kanseri hücre hattına karşı en yüksek sitotoksisite gösterdiği bildirilmiştir. Bu kompleks, *cis*platinden yaklaşık 3 kat fazla sitotoksik etki göstermiştir [101].

Son zamanlarda yapılan bir diğer çalışmada ise 4,5-dikloroimidazolidin'den elde edilen Ag(I)-NHC kompleksleri (**XVII-XX**) sentezlenmiştir. Bileşikler yumurtalık (OVCAR-3), göğüs (MB175) ve HeLa kanser hücre hatlarına karşı test edilmiştir.



Sentezlenmiş tüm komplekslerin *cis*platine kıyasla göğüs kanseri hücre hattına karşı yüksek antiproliferatif etki gösterdiği belirtilmiştir. **XVII** kompleksin ayrıca kolon (HT1371), böbrek (ACHN) ve cilt (A375) kanseri hücre hatlarında *cis*platin ya da karboplatine göre daha iyi antiproliferatif etki gösterdiği belirtilmiştir [102].

Bu çalışmalar Ag-NHC komplekslerinin çeşitli kanser türlerine karşı etkili olduğunu ve günümüzde antitümör tedavisi için kullanılan metal bazlı *cis*platine alternatif olabileceğini göstermektedir.

2.9. Çalışmanın Amacı

Biyoinorganik kimyadaki kullanımları nedeniyle geçiş metallerinin bileşikleri önemli bir yere sahiptir. Araştırmalar karsinoma, lenfoma, enfeksiyon kontrolü, anti-inflamatuar, diyabet ve nörolojik bozukluklar gibi birçok hastalığın tedavisi için ilaç olarak geçiş metal komplekslerinin kullanımında önemli bir ilerleme sağlandığını göstermiştir. Geçiş metalleri değişik oksidasyon sayılarında bulunur ve negatif yüklü molekülleri ile etkileşime girebilir. Geçiş metallerinin bu etkinliği, farmakolojik uygulamaları olan metal temelli ilaçların gelişimini başlatmıştır.

Son yıllarda kanser tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, hala kanser ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Metaller, koordinasyon sayılarının çeşitliliği, değişebilen yükseltgenme basamakları, organik bileşiklerle ligand süstitüsüyonu üzerinde antitümör ajanların tasarımı için farklı kimyasal özellikler sunmaktadır. Bu özellikleri onkoloji tedavi için geniş bir yapısal çeşitlilik kazandırmaktadır. Mevcut araştırmalar metalo-ilaçlar üzerine odaklanmıştır. Potansiyel antitümör ilaçlar olarak, metal karbenler yeni ve çok hızla büyüyen bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

Öfele ve Wanzlick 1968 de ilk kararlı metal-*N*-heterosiklik karbeni sentezlemişlerdir. O yıllardan bu yana, metal-karbenlerin güçlü ve dengeli metal-ligand bağı sayesinde katalizdeki uygulamaları organometalik kimyacılar tarafından iyi bilinen sistemler olmuştur. Aynı özellikleri, son zamanlarda antimikrobiyal ve daha yakın zamanda anti-kanser ajanları olarak tedavi edici araştırmalarda NHC metal komplekslerinin kullanımını sağlamıştır. Farklı metaller ve farklı NHC ligandları kullanılarak hazırlanan metal NHC komplekslerini içeren medikal araştırmalar hızla artmaktadır. Çalışmalar, biyolojik aktivitenin metalin doğasına ve NHC ligandına bağlı olarak değiştiğini göstermiştir. Bu amaçla tez kapsamında yeni gümüş-karben kompleksleri sentezlenerek antitümör aktiviteleri incelenmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Sentezlenen bazı bileşikler havanın nemine ve oksijene karşı hassas olduklarından dolayı tüm deneyler inert atmosfer ortamında gerçekleştirildi ve tepkimelerde Schlenk tekniği kullanıldı. Tepkimelerde kullanılan cam malzemeler kullanılmadan önce vakum uygulanıp ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırıldı ve daha sonra argon gazıyla dolduruldu. Çözücüler ve reaktifler, kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemler esas alınarak kurutulup inert ortamda saflaştırıldı [103].

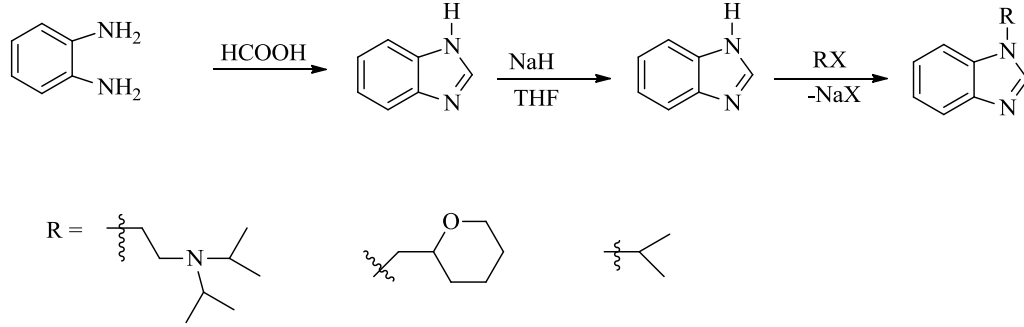
Tepkimeler sırasında gerekli olan reaktiflerin bir kısmı laboratuvarımızda sentezlenirken, bir kısmı da ticari olarak satın alındı. Ticari olarak satın alınan reaktifler ve çözücüler: 2-(Bromometil)tetrahydro-2H-piran, 2-(diethylamino)etil klorür, 2-(diisopropilamino)etil klorür hidroklorür, 2,4,6-trimetilbenzil klorür, 3,4,5-trimetoksibenzil klorür, 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür, dimetilformamit, sodyum hidrür, 1,3-propansülton, 1,4-bütansülton, asetonitril, diklorometan, dietileter, dimetilsülfoksit, tetrahydrofuran, *o*-fenilendiamin, formik asit, MTS (Tetrazolyum tuzu-Cell Titer 96 Aqueous One Solution Assay), DMEM (Dulbecco'nun modifiye edilmiş hücre besiyeri), Tripsin, PBS (Fosfat tamponu), Penisilin Streptomisin Amfoterisin, FBS (Fetal Sığır serumu) Aldrich, Merk, Gibco-invitrogen ve Promega firmaları tarafından temin edilmiştir.

NMR spektrumları Bruker Ultra Shield MHz NMR'sinde İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı ve Kataliz Araştırma Laboratuvarı'nda alındı. Çözücü olarak CDCl₃, MeOD, DMSO-d₆ ve D₂O, iç standart olarak TMS kullanıldı. Erime noktaları Stuart SMP 40 otomatik erime noktası tayin cihazıyla belirlendi. IR ölçümlerinde örnekler KBr ile hazırlanıp Pye Unicam spektrometresinde 400-4000 cm⁻¹ aralığında alındı.

MTS ölçümü *in vitro* koşullarda metabolizmanın canlılığına dayanarak sitotoksiteyi ölçmek için uygulanan kantitatif kolorimetrik bir yöntemdir. Bir tetrazolyum tuzu olan MTS (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfifenil)-2H sarı renkli olup, MTS bileşiği hücreler tarafından doku kültürü ortamında çözünebilir renkli formazan ürününe indirgenir. Bu formazan ürün miktarı doğrudan canlı hücre sayısı ile orantılıdır. Bu nedenle hücre çoğalması veya ölüm miktarı 490 nm'de plaka okuma ile belirlenebilir. Çalışmada hücre proliferasyonu değerleri, Elisa plaka okuyucusunda elde edilen absorbans

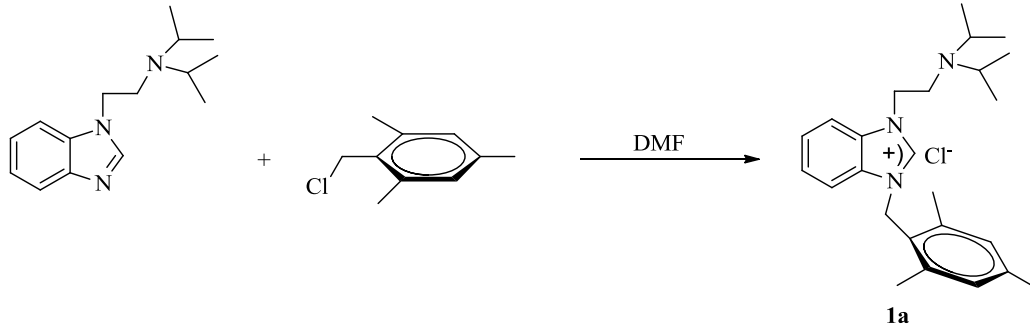
değerlerinin, deney gruplarına ait absorbans değerlerine % olarak oranlanmasıyla elde edilerek ve kontrollerden (kimyasalla muamele edilmemiş hücreler) alınan absorbans değerine oranlanarak % 100 hücre canlılığı hesaplanmıştır [104].

3.1. Benzimidazol Tuzlarının Sentezi



1,2-Fenilendiaminin formik asitle etkileştirilmesinden elde edilen benzimidazol (1 mol), NaH (1 mol) ile tetrahidrofuran içerisinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Ardından çözeltiliye alkil halojenür (1.1 mol) eklenerek karıştırıldı. Karışım 2 saat refluks edildikten sonra oluşan tuz süzüldü, *N*-alkilbenzimidazol damıtılarak veya kristallendirilerek elde edildi.

3.1.1. 1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür, 1a, sentezi [105]

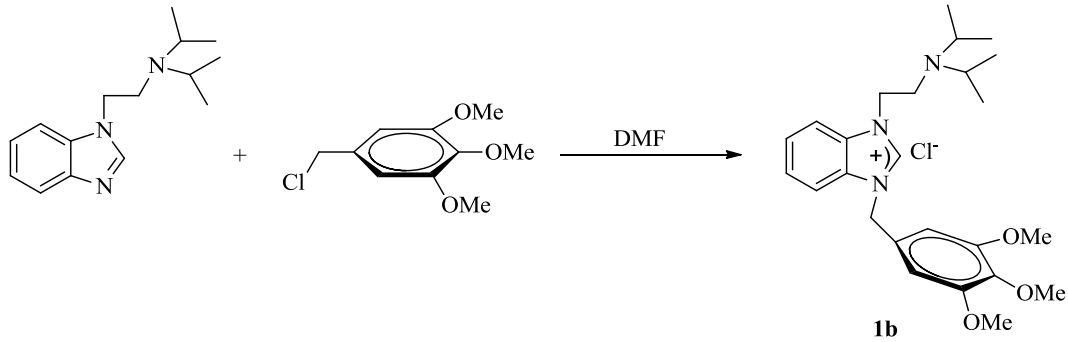


N-[2-(Diizopropilamino)etil]benzimidazol (1.5 g; 6.11 mmol) DMF’ de çözüldü ve üzerine 2,4,6-trimetilbenzil klorür (1g; 5.92 mmol) ilave edildi. Çözelti 60 °C’de iki gün, 80 °C’de bir gün ve 90 °C’ de 3 saat karıştırıldı. Çözeltiliye dietil eter (15 mL) eklenerek beyaz katı elde edildi. Beyaz katı filtreden süzülüp dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Ürün etil alkol/Et₂O karışımında kristallendirildi.

Verim: % 83 (2.0 g), e.n.: 247.3 °C, $\nu_{(CN)} = 1550 \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi C₂₅H₃₆N₃Cl: C, 72.52; H, 8.74; N, 10.17. Bulunan: C, 72.75; H, 8.82; N, 10.27.

3.1.2. 1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolium klorür, **1b**, sentezi

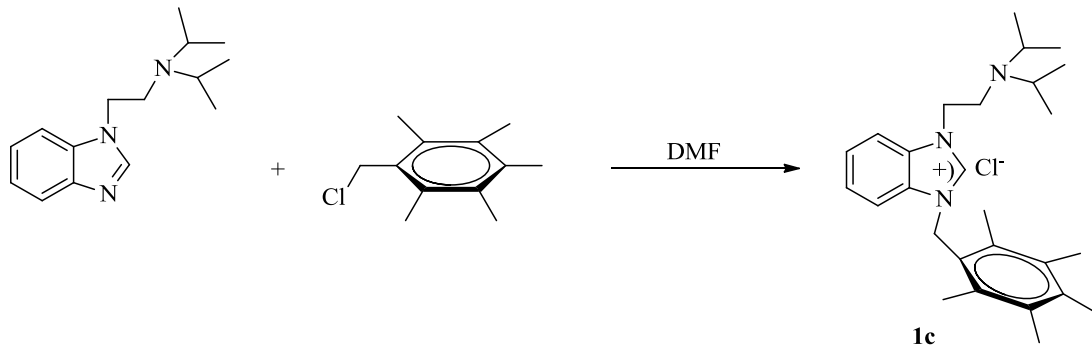


1b Tuzu *N*-[2-(diizopropilaminoetil)benzimidazol (1.5 g; 6.11 mmol) ve 3,4,5-trimetoksibenzil klorür'ün (1.2 g; 5.53 mmol) etkileşiminden **1a** tuzuna benzer yöntemle sentezlendi.

Verim: % 75 (2.02 g), e.n.:167.6 °C, $\nu_{(\text{CN})}= 1595 \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$: Hesaplanan: C, 64.99; H, 7.25; N, 9.09. Bulunan: C, 65.09; H, 7.32; N, 9.19.

3.1.3. 1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolium klorür, **1c**, sentezi

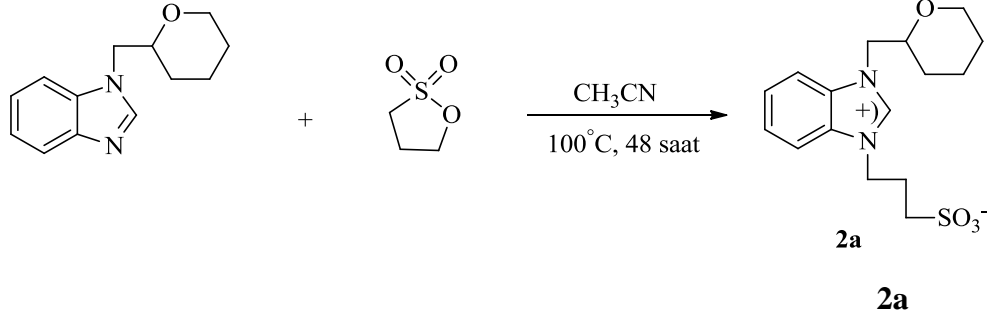


1c Tuzu *N*-[2-(diizopropilaminoetil)benzimidazol (1.5 g; 6.11 mmol) ve 3,4,5-trimetoksibenzil klorür'ün (1.2 g; 5.53 mmol) etkileşiminden **1a** tuzuna benzer yöntemle sentezlendi.

Verim: % 75 (2.02 g), e.n.:216.8 °C, $\nu_{(\text{CN})}= 1557 \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{OCl}$: Hesaplanan C, 70.64; H, 9.00; N, 9.15. Bulunan: C, 70.65; H, 8.95; N, 9.29.

3.1.4. 1-[(Tetrahydro-2H-piran-2-il)metil]-3-(propil-3-sülfonat)benzimidazol- yum, 2a, sentezi

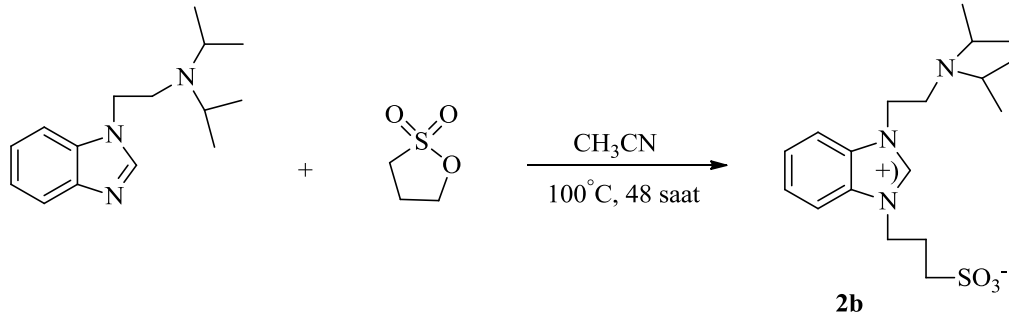


N-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)metilbenzimidazol (1.0 g; 2.95 mmol) CH₃CN'de çözüldü. Üzerine 1,3-propansülton (0.6 g; 4.92 mmol) ilave edildi. Çözelti 100°C'de 2 gün reflux edildi. Asetonitril vakumda uzaklaştırıldı. Çözeltiye dietil eter (30 mL) eklenerek beyaz katı elde edildi. Beyaz katı filtreden süzülüp dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Ürün Etanol/Et₂O'da kristallendirildi.

Verim: % 83 (1.328 g), e.n.:195.5 °C, $\nu_{\text{CN}}= 1562 \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi C₁₆H₂₂N₂O₄S: Hesaplanan C, 56.78; H, 6.55; N,8.28. Bulunan: C, 56.75; H, 6.52; N, 8.39.

3.1.5. 1-[2-(Dizopropilamino)etil]-3-(propil-3-sülfonat)benzimidazol- yum, 2b, sentezi

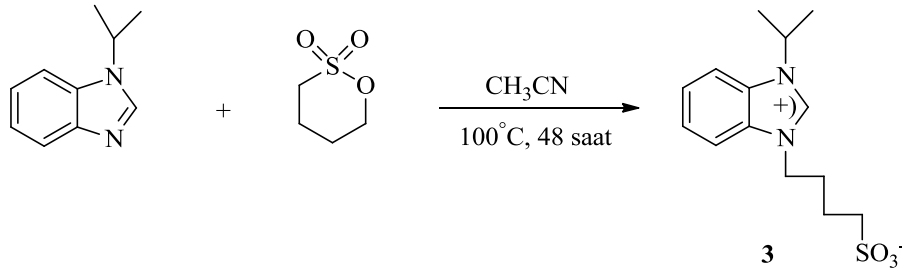


2b Tuzu *N*-[2-(dizopropilaminoetil)]benzimidazol (1.0 g; 4.06 mmol) ve 1,3-propansülton (0.5 g: 4.09 mmol) etkileşiminden **2a** tuzuna benzer yöntemle sentezlendi.

Verim: % 87 (1.31 g), e.n.: 270.9°C, $\nu_{\text{CN}}= 1568 \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi C₁₈H₃₁N₃O₃S: Hesaplanan C, 58.51; H, 8.46; N,11.37. Bulunan: C, 58.55; H, 8.92; N, 11.29.

3.1.6. 1-(1-izopropil)-3-(bütil-4-sülfonat)benzimidazolyum, 3, sentezi



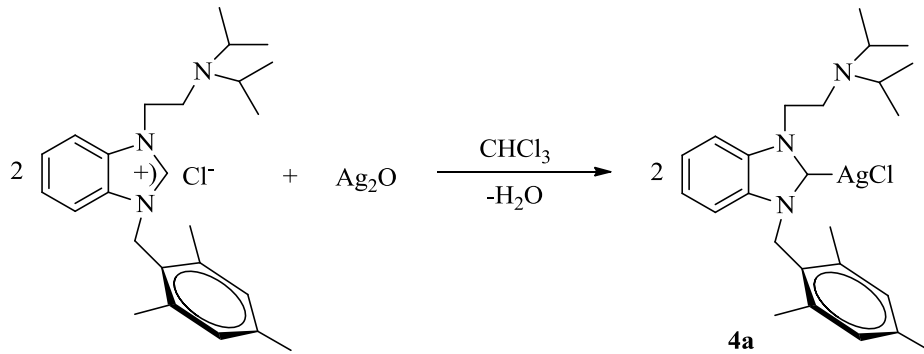
N-(1-izopropil)benzimidazol (1.15 g; 7.18 mmol) CH₃CN'de çözüldü. Üzerine 1,4-butansülton (1 g; 7.35 mmol) ilave edildi. Çözelti 100°C'de 2 gün reflux edildi. Asetonitril vakumda uzaklaştırıldı. Çözeltiye dietil eter (30 mL) eklenerek beyaz katı elde edildi. Beyaz katı filtreden süzülüp dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu.

Verim: % 80 (1.72 g), e.n.: 145.5 °C , $\nu_{(\text{CN})} = 1592 \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi C₁₄H₂₀N₂O₃S: Hesaplanan: C,56.73; H, 6.80; N,9.45. Bulunan: C, 56.75; H, 6.82; N, 9.47.

3.2. Ag-*N*-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi

3.2.1. Kloro-{1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 4a, sentezi

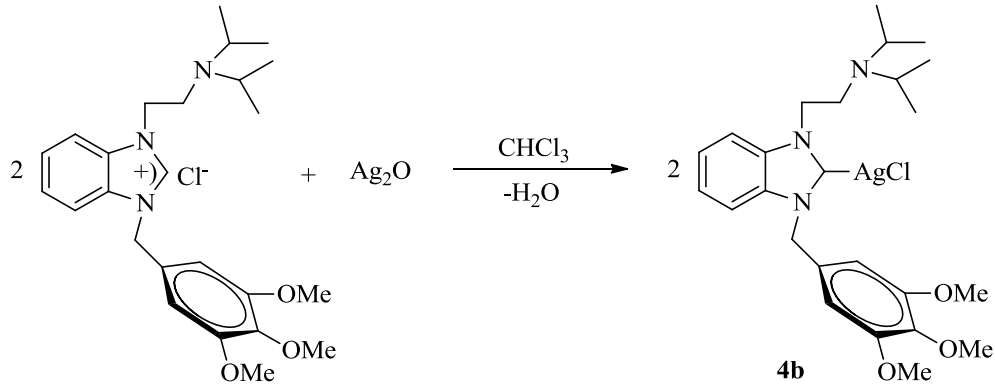


1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür (0,4 g; 0.96 mmol) ile Ag₂O (0.493 g; 2.12 mmol) üzerine kloroform (15 mL) eklenerek 50°C'de 3 gün karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH₂Cl₂ / Et₂O'de kristallendirildi.

Verim: % 75 (0.37 g), e.n.: 167.1 °C, $\nu_{(\text{CN})} = 1454 \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi C₂₅H₃₅N₃AgCl: Hesaplanan: C,57.65; H, 6.77; N, 8.07. Bulunan: C, 57.73; H, 6.72; N, 8.01.

3.2.2. Kloro-{1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 4b, sentezi

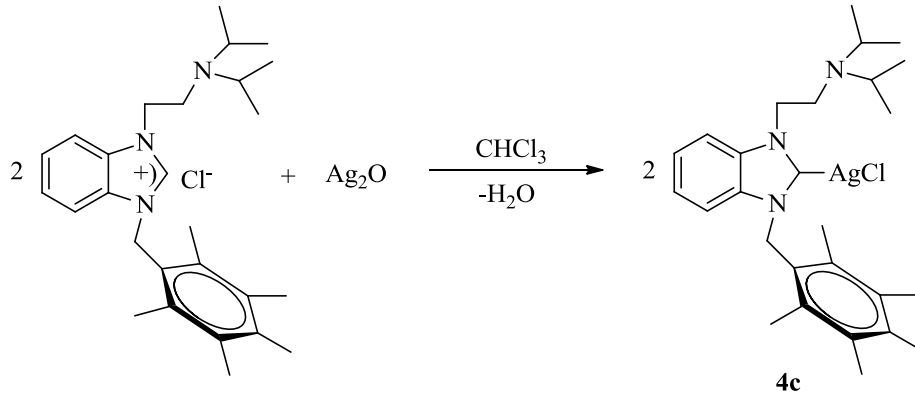


4b Kompleksi 1-[2-(diizopropilamino)etil]-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolyum klorür (0,4 g; 0.86 mmol) ile Ag₂O (0.442 g; 1.90 mmol) etkileşiminden **4a** kompleksine benzer yöntemle sentezlendi.

Verim: % 70 (0.34 g), e.n.: 172.0 °C, $\nu_{(\text{CN})} = 1461 \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi C₂₅H₃₅N₃O₃AgCl: Hesaplanan: C, 52.78; H, 6.20; N, 7.39.
Bulunan: C, 52.75; H, 6.32; N, 7.47.

3.2.3. Kloro-{1-[2-(Diizopropilamino)etil]-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 4c, sentezi

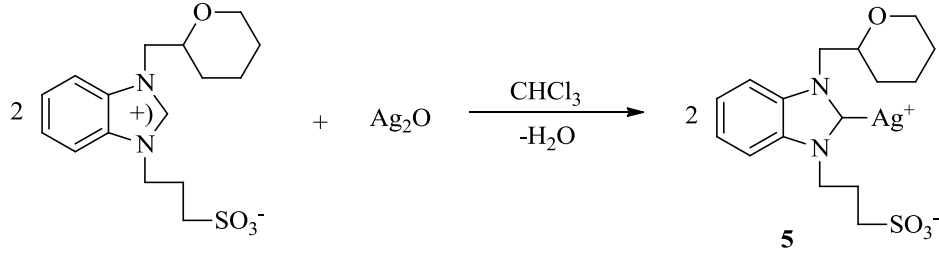


4c Kompleksi 1-[2-(diizopropilamino)etil]-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür (0,4 g; 0.86 mmol) ile Ag₂O (0.442 g; 1.90 mmol) etkileşiminden **4a** kompleksine benzer yöntemle sentezlendi.

Verim: % 73 (0.36 g), e.n.: 180.5 °C, $\nu_{(\text{CN})} = 1457 \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi C₂₇H₄₀N₃OAgCl: Hesaplanan: C, 57.30; H, 7.12; N, 7.42.
Bulunan: C, 57.29; H, 7.32; N, 7.47.

3.2.4. {1-[(Tetrahidro-2H-piran-2-il)metil]-3-(propil-3-sülfonat)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), **5**, sentezi

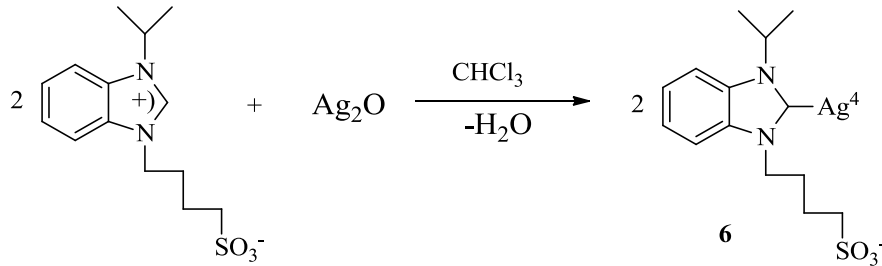


1-[(Tetrahidro-2H-piran-2-il)metil]-3-(propil-3-sülfonat)benzimidazolyum (0.230 g; 0.68 mmol) ile Ag₂O (0.35 g; 1.5 mmol) üzerine kloroform (30 mL) eklenerek karanlık ortamda oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eterle yıkanarak vakumda kurutuldu.

Verim: % 82 (0.476 g), e.n.: 169.5 °C $\nu_{(\text{CN})} = 1479. \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi C₁₆H₂₁N₂O₄SAg: Hesaplanan: C, 43.16; H, 4.75; N, 6.29. Bulunan: C, 43.10; H, 4.69; N, 6.31.

3.2.5. [1-(izopropil)-3-(bütil-4-sülfonat)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **6**, sentezi



6 Kompleksi (1-izopropil)-3-(propil-4-sülfonat)benzimidazolyum (0.2 g; 0.67 mmol) ile Ag₂O (0.188 g; 0.81 mmol) etkileşiminden **5** kompleksine benzer yöntemle sentezlendi.

Verim: % 63 (0.24 g), e.n.: 166-167 °C $\nu_{(\text{CN})} = 1559. \text{ cm}^{-1}$

% Element analizi C₁₄H₁₉AgN₂O₃ Hesaplanan: C, 41.70; H, 4.75; N, 6.95 Bulunan: C, 41.76; H, 4.79; N, 6.98.

3.3. Hücre Kültürü Çalışmaları

3.3.1. Hücrelerin Çoğaltılması

Beyin kanseri hücre hattı (SH-SY5Y) ve karaciğer kanseri hücre hattı (Hep3B) sıvı azottan çıkarıldı. 75 cm² lik kültür kaplarına steril şartlarda aktarılarak üzerlerine 14 mL besiyeri eklendi. Hücreler 37 °C de ve % 5 CO₂ li inkübatörde çoğaltıldı. Pasajlama sırasında 14 mL besiyeri(%10 FBS , %1 PSA ve % 1 L- Glutamin içeren) ilave edilerek ortalama 3 milyon hücre olacak şekilde uygun kültür kaplarına alındı. Hücreler günlük olarak mikroskopla takip edilerek canlılık, çoğalma ve kontaminasyon açısından değerlendirildi.

3.3.2. Hücrelerin Sayımı ve Ekimi

Hücreler T-75 lik flakslarda yeterince çoğaldıktan sonra tripsin/EDTA yardımıyla kaldırıldı. Toplam hücre sayısını belirlemek için 4 adet 16 küçük kare içeren bölgeden oluşan 1 mm'lik ve 0,1 mm derinliğine sahip hemositometre kullanıldı. Daha sonra toplam hücre sayısı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

Toplam hücre sayısı/mL = Hemositometre sayım sonucu* 10⁴* Medyum miktarı (ml)

Hücreler hemositometre yöntemiyle sayılarak 96 kuyucuklu petri kaplarına, her bir kuyucukta 5000 hücre olacak şekilde 150 µl besiyeri içerisinde ekildi. Hücrelerin yüzeye tutunmasının sağlanması için % 5 CO₂ ve 37°C ortamda 24 saat inkübasyon işlemi gerçekleştirildi.

3.3.3. Maddelerin konantrasyonlarının ayarlanması

Sentezlenen gümüş karben kompleksleri hesaplanan miktarda tartılıp 1 mL DMSO (Dimetil Sülfoksit) içinde çözüldü ve böylece 10 µM lık stok çözelti hazırlanmış oldu. Bu stok çözülden yola çıkarak 15 µM, 25 µM, 50 µM ve 100 µM olmak üzere dört farklı konantrasyon hazırlandı. Negatif kontrol olarak taze besiyeri, pozitif kontrol olarak ise DMSO içeren besiyeri kullanıldı.

3.4. Sitotoksisite Deneyi (MTS)

Sentezlenen Ag-NHC kompleksleri ve *cis*platinin beyin kanseri hücre hattı (SH-SY5Y) ve karaciğer kanseri hücre hattı (Hep3B) üzerindeki sitotoksik etkisi MTS canlılık testiyle belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak sağlıklı fibroblast hücreleri

(L-929) kullanılmıştır. 37°C de ve %5 CO₂ ortamında 24 saat hücrelerin yüzeye tutunmasının gerçekleşmesi için inkübasyon işlemi gerçekleştirildi. Hücreler yüzeye tutunduktan sonra 4 farklı konsantrasyonda (15-100 µM) hazırlanmış olan Ag-karben kompleksleri ile 24, 48 ve 72 saat muamele edildi. inkübasyon süresi sonunda besiyerleri uzaklaştırıldı ve mitokondriyal aktiviteye dayalı MTS ölçümü ile sitotoksite deneyi yapıldı.

PMS (Fenazin metosülfat) ajanını içeren MTS bileşeni canlı hücreler tarafından indirgenerek besiyerinde çözünebilen mor renkli formazan ürünlerine dönüşür ve bu formazan ürün miktarı doğrudan canlı hücre sayısı ile orantılıdır. Bu nedenle hücre çoğalması veya ölüm miktarı 490 nm de plaka okuma ile belirlenebilir. Biz çalışmamızda hücre proliferasyonu değerlerimizi, Elisa plaka okuyucusunda negatif kontrollerden elde edilen absorbans değerlerinin, deney gruplarına ait absorbans değerlerine % olarak oranlanmasıyla elde ettik. Kontrollerden (kimyasalla muamele edilmemiş hücreler) alınan absorpsiyon değeri % 100 hücre canlılığı olarak kabul edildi.

3.5. İstatistik

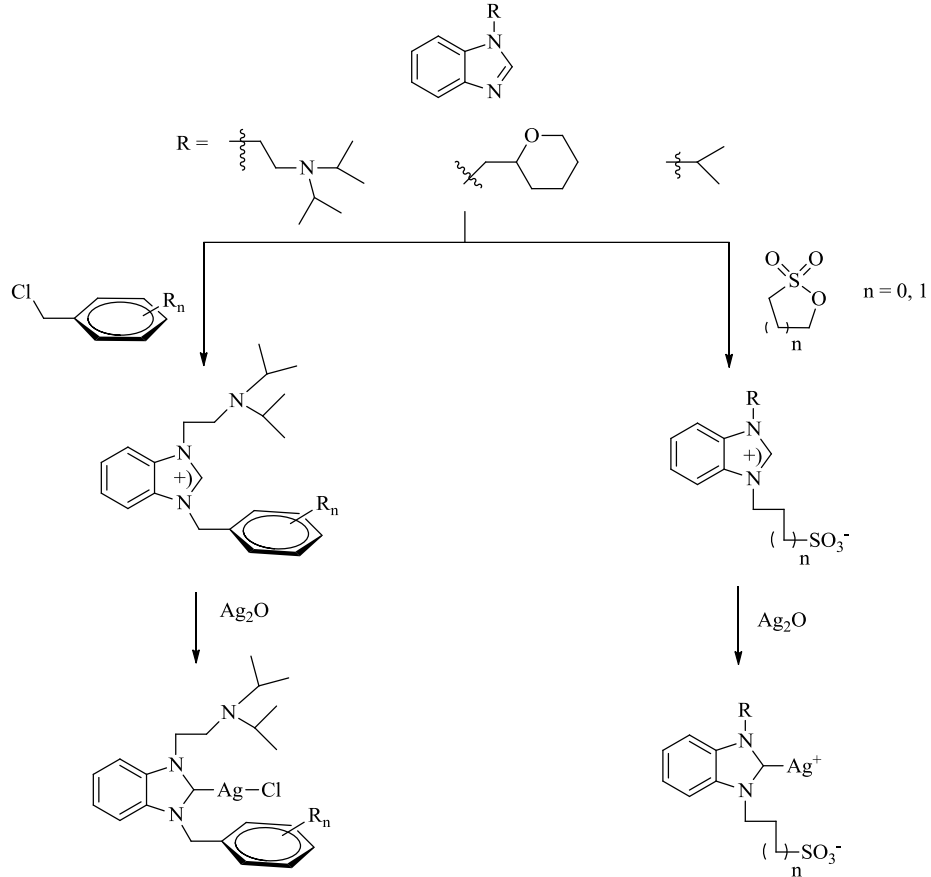
Veriler medyan (min-maks) ve ortalama ± standart sapma ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal- Wallis testi ve Tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Grupların ikişerli karşılaştırılmalarında ise Conover testi kullanıldı.

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Birinci bölümde kanser ve tedavisi, *N*-heterosiklik karbenler, metal-NHC komplekslerinin sentezi ve bu komplekslerin uygulama alanı hakkında bilgi verilmiştir. Tez çalışmasında Ag-*N*-heterosiklik karben komplekslerinin tıbbi uygulama alanlarından biri olan antitümör aktiviteleri incelendi. Bu amaçla yeni benzimidazolyum tuzları sentezlendi. Sentezlenen benzimidazolyum tuzları Ag₂O ile etkileştirilerek Ag-NHC kompleksleri hazırlandı (Şema 4.1).



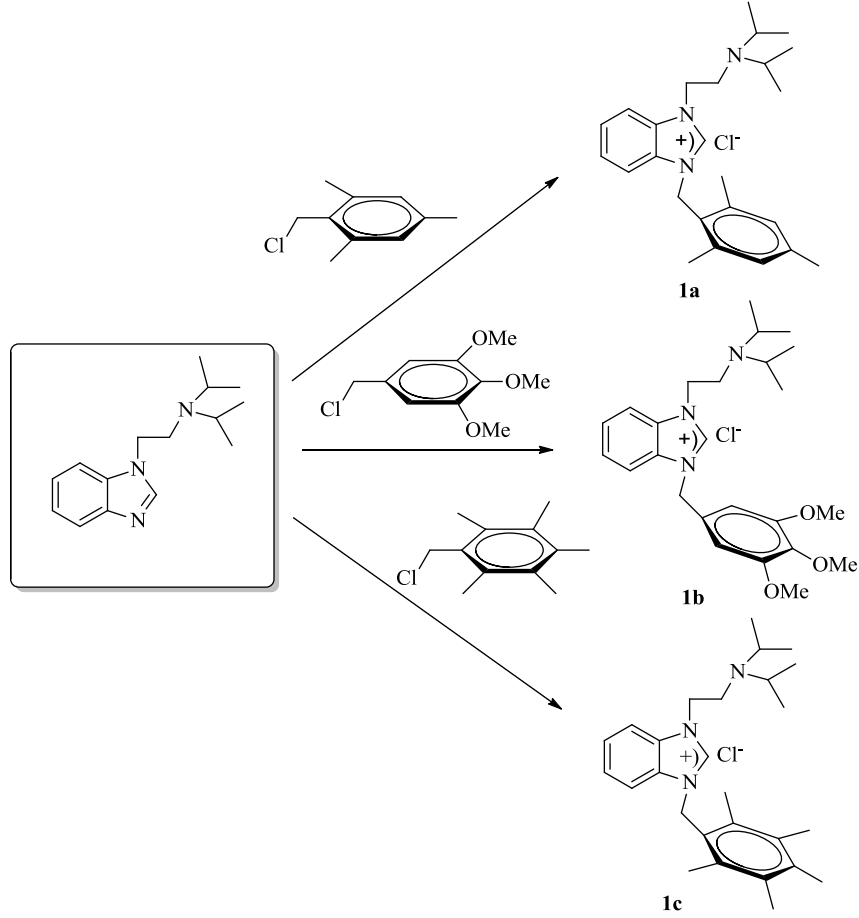
Şema 4.1. Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının ve Ag-NHC komplekslerinin genel gösterimi.

Bulunan sonuçlar üç başlıkta özetlenebilir:

- Azot üzerinde hacimli ve işlevsel grup içeren benzimidazolyum tuzlarının sentezi.
- Benzimidazolyum tuzlarından Ag-NHC komplekslerinin sentezi.
- Ag-*N*-heterosiklik karben komplekslerinin antitümör aktivitelerinin incelenmesi.

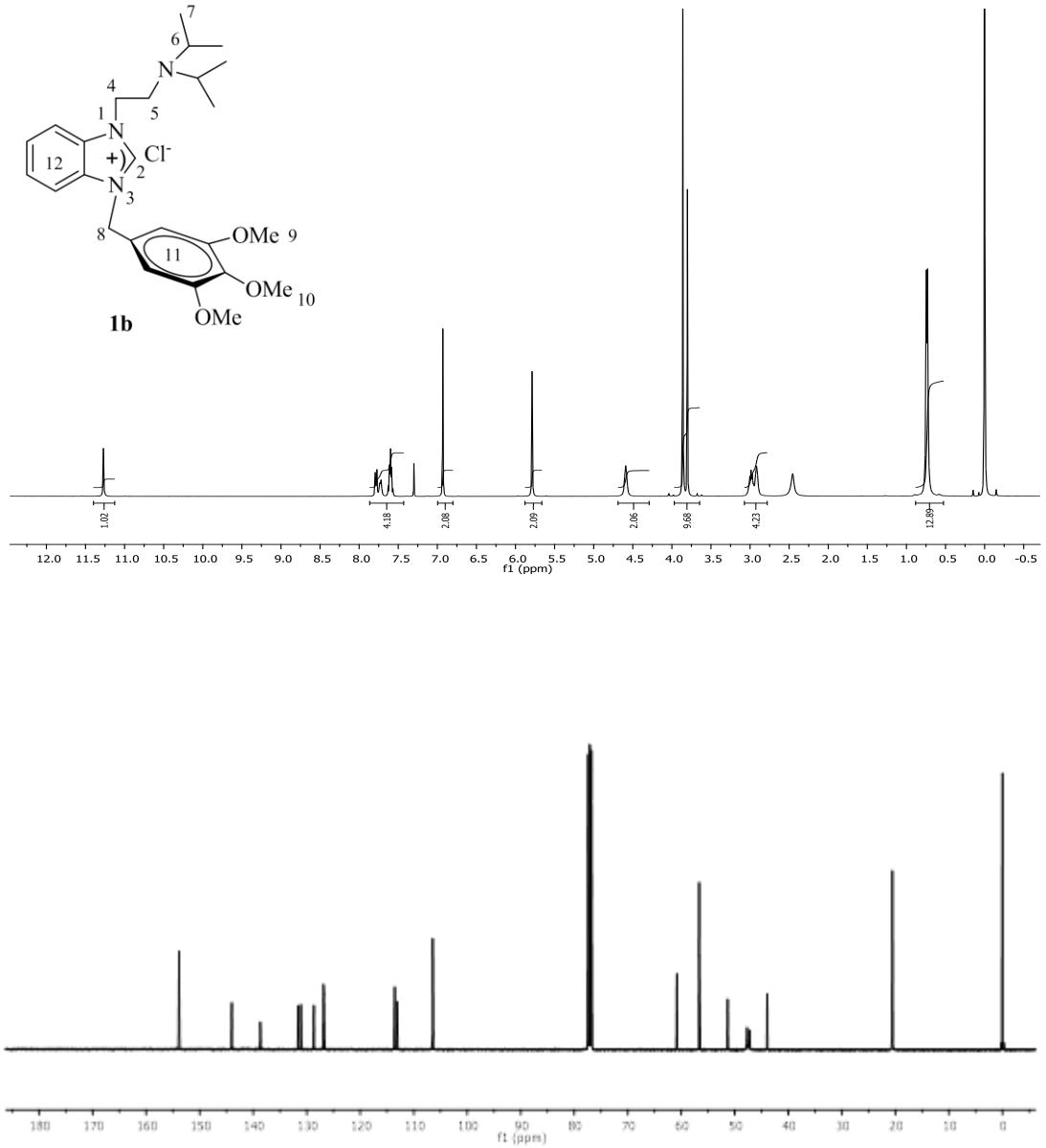
4.1. Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi

N-Alkil benzimidazol sentezi için benzimidazol, sodyum hidrürün tetrahidrofuran içerisindeki süspansiyonuyla etkileştirildikten sonra alkil halojenür eklenerek *N*-alkil benzimidazole dönüştürüldü. Oluşan ürüne farklı alkil halojenür ilave edilerek diizopropilaminoetil sübtitüye benzimidazolyum tuzları sentezlendi (**1a-c**) (Şema 4.2). **1a** tuzu daha önceden sentezlenmiş olup literatürde verilmiştir [105].



Şema 4.2. Sentezlenen diizopropilaminoetil sübtitüye benzimidazolyum tuzları.

Sentezlenen 1b ve 1c tuzlarına ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 4.1-4.2'de, bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre yorumlanan NMR verileri çizelge 4.1-4.2'de sunulmuştur.



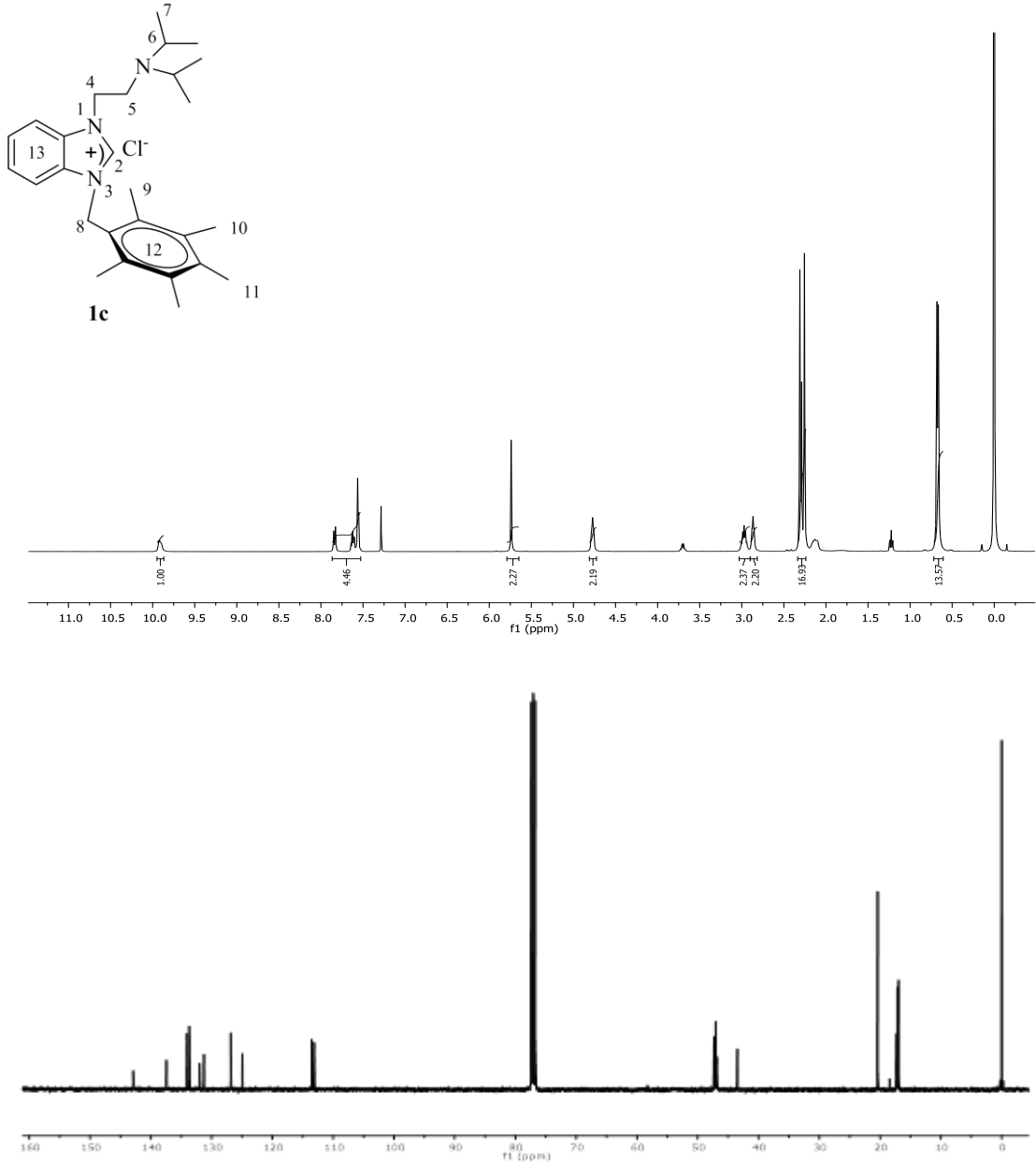
Şekil 4.1. **1b** Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 4.1. **1b** Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	11.27 (s, 1H)	144.0	-
4	4.59 (t, 2H)	51.3	4
5	2.92 (t, 2H)	44.0	4
6	2.99 (h, 2H)	47.7	8
7	0.74 (d, 12H)	20.6	8
8	5.79 (s, 2H)	47.3	-
9	3.86 (s, 6H)	60.8	-
10	3.80 (s, 3H)	56.6	-
11	6.93 (s, 2H)	106.5, 131.2, 138.7, 153.8	-
12	7.57-7.79 (m, 4H)	113.2, 113.6, 126.9, 128.7	-

1b Tuzunun $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.1), asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin $\delta = 11.27$ ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Dizipropilaminoetil grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri $\delta = 0.74$ ppm'de dublet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri $\delta = 2.99$ ppm'de heptet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojeni $\delta = 2.92$ ppm'de triplet ($J = 4$ Hz) ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri ise $\delta = 4.59$ ppm'de triplet ($J = 4$ Hz) olarak gözlenmektedir. 3,4,5-Trimetoksibenzil grubuna ait $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-4}$ metil hidrojenleri $\delta = 3.80$ ppm'de singlet, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,5}$ metil hidrojenleri $\delta = 3.86$ ppm'de singlet ve benzilik $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,4,5}$ hidrojenleri $\delta = 5.79$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,4,5}$ aromatik hidrojenler ise $\delta = 7.57-7.79$ ppm'de multipl ve $\delta = 6.93$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

1b Tuzunun $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.1), asidik hidrojenin bağlı olduğu ^2CH karbonunun $\delta = 144.0$ ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Dizipropilaminoetil grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 20.6$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 47.7$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 44.0$ ppm'de ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu ise $\delta = 51.3$ ppm'de sinyal vermektedir. 3,4,5-Trimetoksibenzil grubuna ait $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-4}$ metoksi karbonu $\delta = 56.6$ ppm'de, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,5}$ metoksi karbonları $\delta = 60.8$ ppm'de ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,4,5}$ benzilik karbon $\delta = 47.3$ ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,4,5}$ metil karbonları $\delta = 106.5, 113.2, 113.6, 126.9, 128.7, 131.2, 138.7$ ve 153.8 ppm'de sinyal vermektedir [106, 107].



Şekil 4.2. 1c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

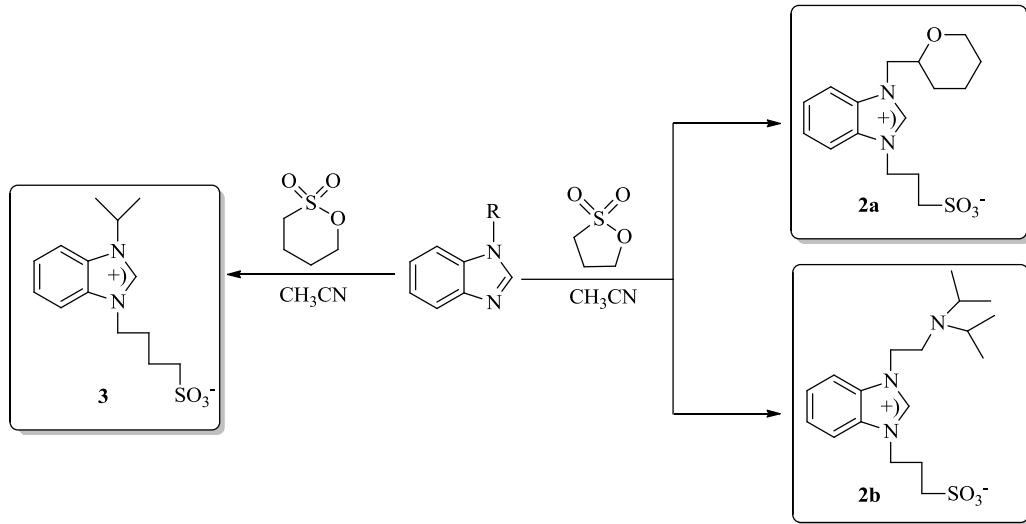
Çizelge 4.2. 1c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	9.92 (s, 1H)	142.9	-
4	4.77 (t, 2H)	47.3	4
5	2.87 (t, 2H)	43.4	4
6	2.97 (h, 2H)	47.1	8
7	0.67 (d, 12H)	20.4	8
8	5.74 (s, 2H)	46.7	-
9	2.25 (s, 6H)	16.9	-
10	2.29 (s, 6H)	17.2	-
11	2.31 (s, 3H)	17.3	-
12	-	113.1, 113.5, 124.9, 126.9,	-
13	7.55-7.85 (m, 4H)	131.3, 133.7, 134.4, 137.4	-

1c Tuzunun ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.2), asidik karaktere sahip ²CH hidrojeninin $\delta = 9.92$ ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Dizipropilaminoetil grubuna ait NCH₂CH₂N[CH(CH₃)₂] hidrojenleri $\delta = 0.67$ ppm'de dublet ($J = 8$ Hz), NCH₂CH₂N[CH(CH₃)₂] hidrojenleri $\delta = 2.97$ ppm'de heptet ($J = 8$ Hz), NCH₂CH₂N[CH(CH₃)₂] hidrojeni $\delta = 2.87$ ppm'de triplet ($J = 4$ Hz) ve NCH₂CH₂N[CH(CH₃)₂] hidrojenleri ise $\delta = 4.77$ ppm'de triplet ($J = 4$ Hz) olarak gözlenmektedir. 2,3,4,5,6-Pentametilbenzil grubuna ait CH₂C₆(CH₃)₅₋₄ metil hidrojenleri $\delta = 2.25$ ppm'de singlet, CH₂C₆(CH₃)_{5-3,5} metil hidrojenleri $\delta = 2.29$ ppm'de singlet, CH₂C₆(CH₃)_{5-2,6} metil hidrojenleri $\delta = 2.31$ ppm'de singlet ve benzilik CH₂C₆(CH₃)_{5-2,3,4,5,6} hidrojenleri $\delta = 5.74$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC₆H₄N aromatik hidrojenler ise $\delta = 7.55-7.85$ ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

1c Tuzunun ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.2), asidik hidrojenin bağlı olduğu ²CH karbonunun $\delta = 142.9$ ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Dizipropilaminoetil grubuna ait NCH₂CH₂N[CH(CH₃)₂] karbonu $\delta = 20.4$ ppm'de, NCH₂CH₂N[CH(CH₃)₂] karbonu $\delta = 47.1$ ppm'de, NCH₂CH₂N[CH(CH₃)₂] karbonu $\delta = 43.4$ ppm'de ve NCH₂CH₂N[CH(CH₃)₂] karbonu ise $\delta = 47.3$ ppm'de sinyal vermektedir. 2,3,4,5,6-Pentametilbenzil grubuna ait CH₂C₆(CH₃)₅₋₄ metil karbonu $\delta = 17.2$ ppm'de, CH₂C₆(CH₃)_{5-2,3,5,6} karbonları $\delta = 16.9$ ve 17.3 ppm'de ve CH₂C₆(CH₃)_{5-2,3,4,5,6} benzilik karbon $\delta = 46.7$ ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait CH₂C₆(CH₃)_{5-2,3,4,5,6} ve NC₆H₄N metil karbonları $\delta = 113.1, 113.5, 124.9, 126.9, 131.3, 133.7, 134.4$ ve 137.4 ppm'de sinyal vermektedir.

N-Alkil benzimidazol 3-propansülton veya 4-bütansülton ilave edilerek benzimidazolyum tuzları sentezlendi (**2a-b** ve **3**). Sentezlenen benzimidazolyum tuzları Şema 4.3.'de verilmiştir.

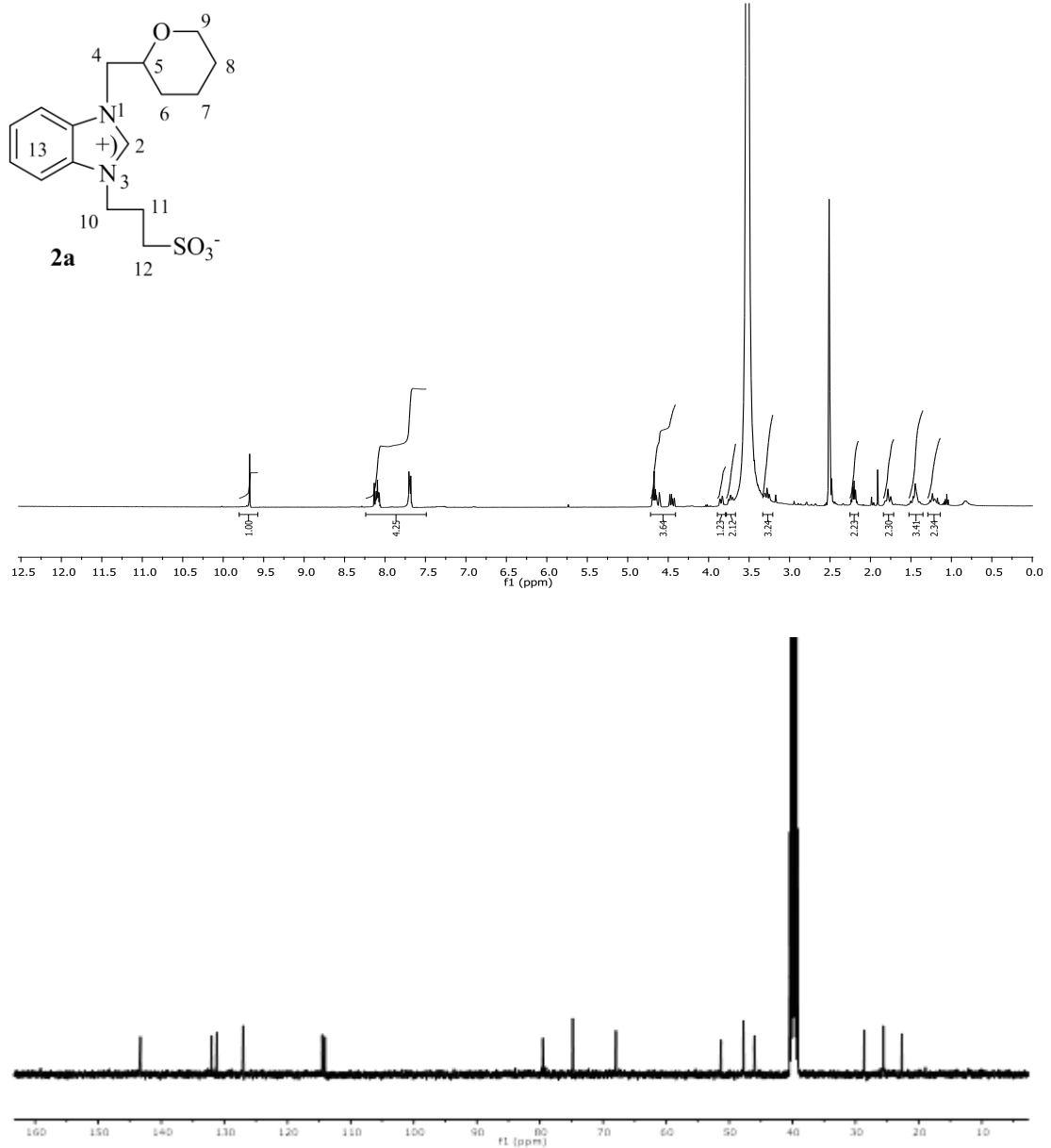


Şema 4.3. Propil-3-sülfonat ve bütül-4-sülfonat grubu içeren benzimidazolyum tuzlarının sentezi.

Sentezlenen sülfonat grubu içeren benzimidazolyum tuzlarına ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları şekil 4.3-4.5’de, bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre yorumlanan NMR verileri çizelge 4.3-4.5’de sunulmuştur. Ayrıca **2b** tuzunun yapısı X-ışını tekniği kullanılarak da aydınlatılmıştır (Şekil 4.6).

2a Tuzunun ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.2), asidik karaktere sahip ²CH hidrojeninin $\delta = 9.67$ ppm’de singlet verdiği gözlenmektedir. Tetrahidropiran grubuna ait NCH₂C₅H₉O hidrojenleri $\delta = 4.39-4.64$ ppm’de multipler; NCH₂C₅H₉O hidrojenleri $\delta = 1.15-1.82$ ve $3.71-3.86$ ppm’de multipler olarak gözlenmektedir. Propil-3-sülfonat grubuna ait NCH₂CH₂CH₂SO₃ hidrojenleri $\delta = 4.67$ ppm’de triplet ($J = 8$ Hz), NCH₂CH₂CH₂SO₃ hidrojenleri $\delta = 2.20$ ppm’de pentet ($J = 8$ Hz), NCH₂CH₂CH₂SO₃ hidrojenleri $\delta = 2.48$ ppm’de multipler olarak gözlenmektedir. NC₆H₄N grubuna ait aromatik hidrojenleri ise $\delta = 7.68-8.13$ ppm’de multipler olarak gözlenmektedir.

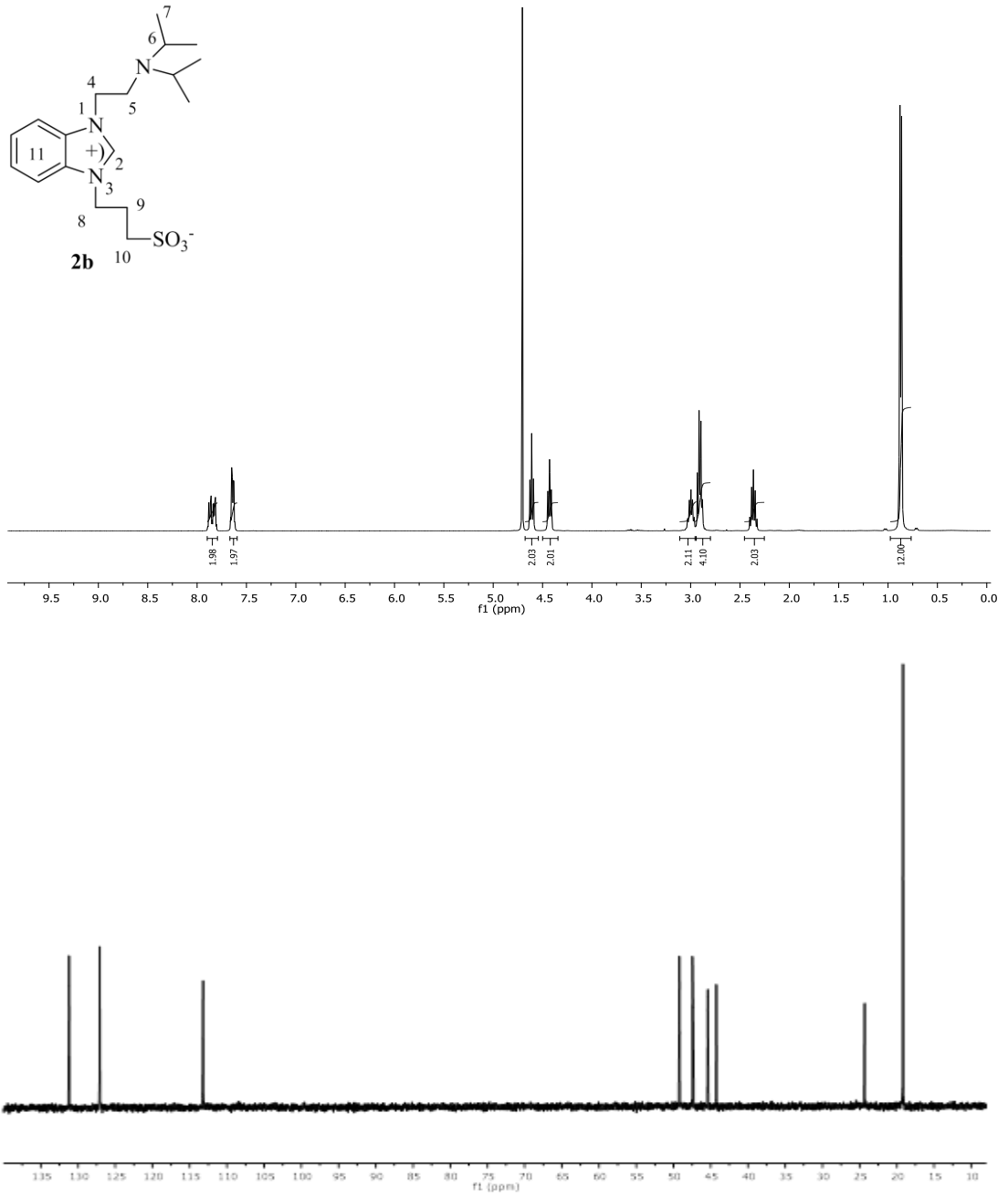
2a Tuzunun ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.2), asidik hidrojenin bağlı olduğu ²CH karbonunun $\delta = 143.3$ ppm’de sinyal verdiği gözlenmektedir. Tetrahidropiran grubuna ait NCH₂C₅H₉O karbonu $\delta = 51.3$ ppm’de; NCH₂C₅H₉O karbonları $\delta = 22.3, 25.7, 28.6, 68.0$ ve 79.7 ppm’de gözlenmektedir. Propil-3-sülfonat grubuna ait NCH₂CH₂CH₂SO₃ karbonu $\delta = 47.8$ ppm’de, NCH₂CH₂CH₂SO₃ karbonu $\delta = 25.6$ ppm’de, NCH₂CH₂CH₂SO₃ karbonu $\delta = 46.0$ ppm’de sinyal vermektedir. NC₆H₄N karbonları ise $\delta = 114.1, 114.6, 127.0, 131.2, 132.1$ ppm’de sinyal vermektedir.



Şekil 4.3. 2a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 4.3. 2a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.

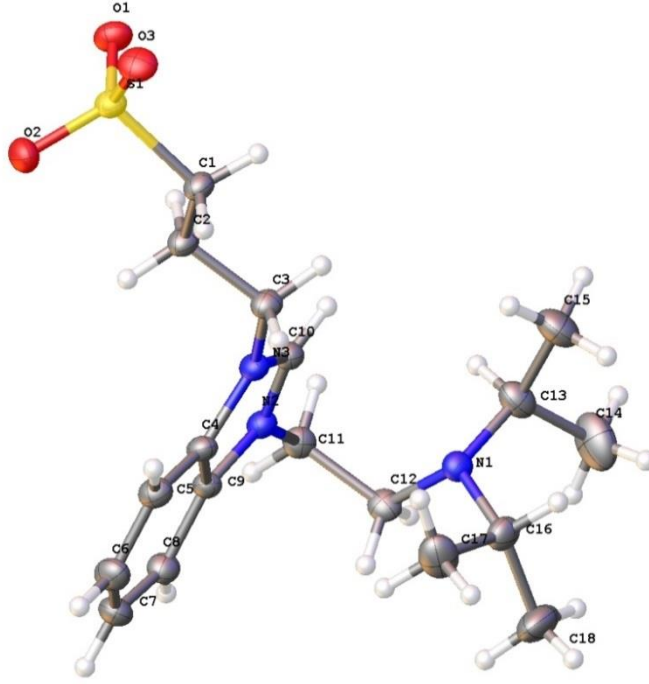
Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	9.67 (s, 1H)	143.3	-
4	4.39-4.64 (m, 2H)	51.3	-
5, 9	3.71-3.86 (m, 4H)	79.7, 68.0	-
6, 7, 8	1.15-1.82 (m, 6H)	22.3, 25.7, 28.6	-
10	4.67 (t, 2H)	47.8	8
11	2.20 (p, 2H)	25.6	8
12	2.48 (m, 2H)	46.0	-
13	7.68-8.13 (m, 4H)	114.1, 114.6, 127.0, 131.2, 132.1	-



Şekil 4.4. **2b** Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 4.4. **2b** Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	7.88 (s, 1H)	131.2	-
4	4.61 (t, 2H)	49.2	8
5, 10	2.88-2.93 (m, 4H)	44.3, 45.4	-
6	3.00 (h, 2H)	47.4	8
7	0.87 (d, 12H)	19.2	8
8	4.43 (t, 2H)	47.5	8
9	2.36 (p, 2H)	24.3	8
11	7.63-7.86 (m, 4H)	113.2, 113.2, 127.0, 127.1	-



Şekil 4.5. **2b** Bileşiğinin X-ışını yapısı.

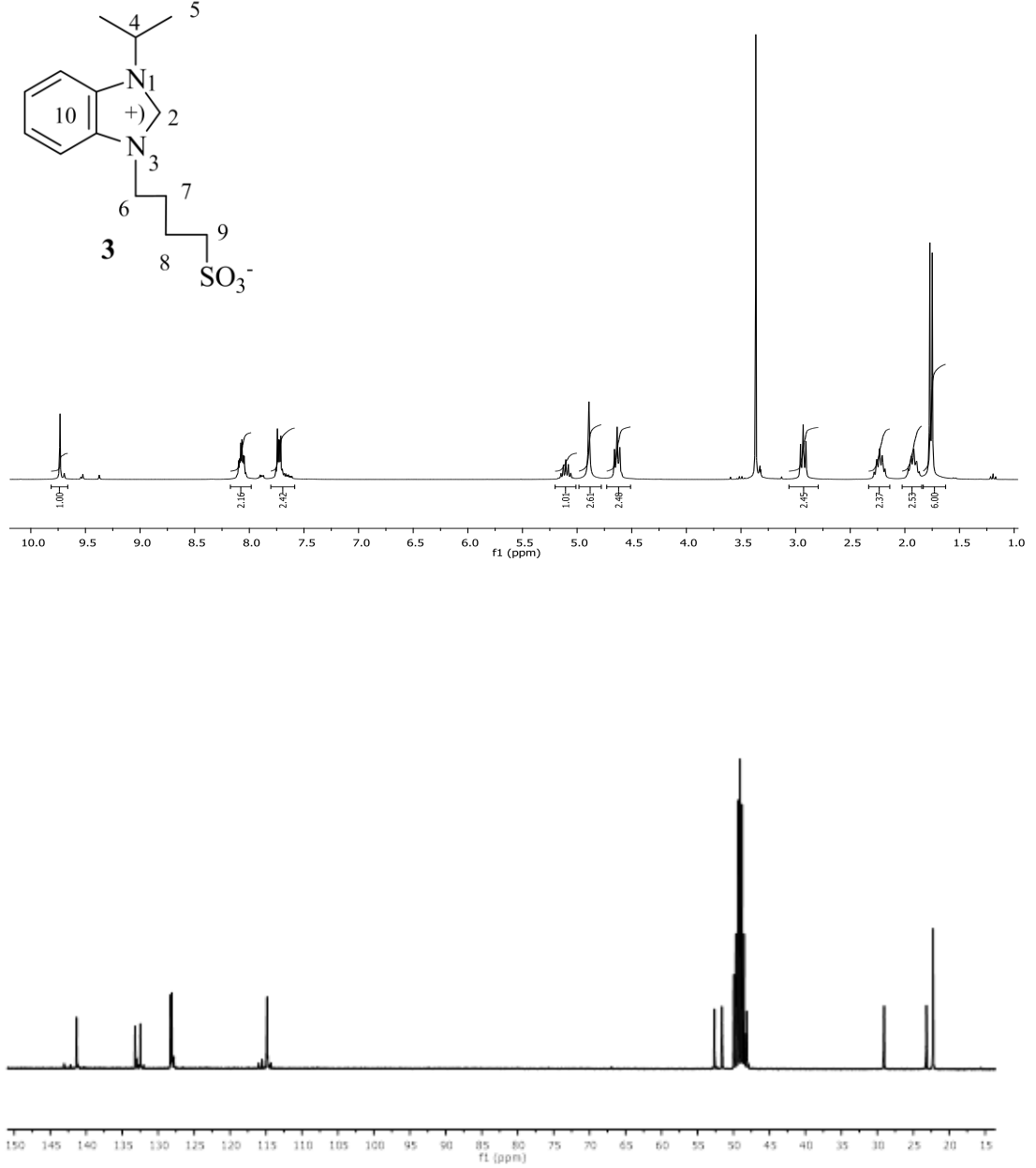
2b Tuzunun $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.4), asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin $\delta = 7.88$ ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Dizipropilaminoetil grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri $\delta = 0.87$ ppm'de dublet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri $\delta = 3.00$ ppm'de heptet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojeni $\delta = 2.88-2.93$ ppm'de multipler ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri ise $\delta = 4.61$ ppm'de triplet ($J = 8$ Hz) olarak gözlenmektedir. Propil-3-sülfonat grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 4.43$ ppm'de triplet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 2.36$ ppm'de pentet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 2.88-2.93$ ppm'de multipler olarak gözlenmektedir. $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ grubuna ait aromatik hidrojenleri ise $\delta = 7.63-7.86$ ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

2b Tuzunun $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.2), asidik hidrojenin bağlı olduğu ^2CH karbonunun $\delta = 131.2$ ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Dizipropilaminoetil grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 19.2$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 47.4$ ppm'de,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 44.3$ ppm'de ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu ise $\delta = 49.2$ ppm'de sinyal vermektedir. Propil-3-sülfonat grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 47.5$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 24.3$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 45.4$ ppm'de sinyal vermektedir. $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ karbonları ise $\delta = 113.2, 113.2, 127.0, 127.1$ ppm'de sinyal vermektedir.

3 Tuzunun ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.34), asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin $\delta = 9.73$ ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. *izopropil* grubuna ait $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ hidrojenleri 1.76 ppm'de dublet, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ hidrojenleri $\delta = 5.06-5.15$ ppm'de multipler olarak gözlenmektedir. Bütil-4-sülfonat grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 4.63$ ppm'de triplet ($J = 7.0$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 2.23$ ppm'de pentet ($J = 7.0$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 1.92$ ppm'de pentet ($J = 7.0$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 2.93$ ppm'de triplet ($J = 7.0$ Hz), olarak gözlenmektedir. $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ grubuna ait aromatik hidrojenleri ise $\delta = 7.68-8.11$ ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

3 Tuzunun ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.34), asidik hidrojenin bağlı olduğu ^2CH karbonunun $\delta = 141.3$ ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. *izopropil* grubuna ait $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ karbonları $\delta = 22.2$ ppm'de, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ karbonu $\delta = 48.2$ ppm'de sinyal vermektedir. Bütil-4-sülfonat grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 52.6$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 29.0$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 23.1$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 48.1$ ppm'de sinyal vermektedir. $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ karbonları $\delta = 114.8, 114.9, 128.1, 128.2, 133.2, 132.4$ ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatürle uyum göstermektedir [108].



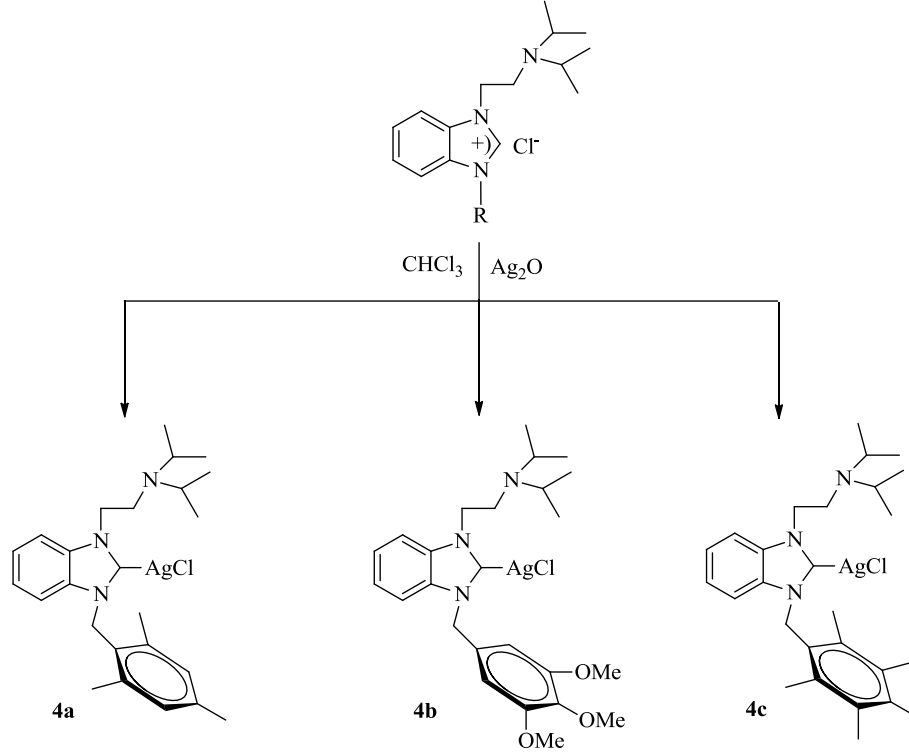
Şekil 4.6. 3 Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 4.5. 3 Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	9.73 (s, 1H)	141.3	-
4	5.06-5.15 (m, 1H)	48.2	-
5	1.76 (d, 6H)	22.2	7.0
6	4.63 (t, 2H)	52.6	7.0
7	2.23 (p, 2H)	29.0	7.0
8	1.92 (p, 2H)	23.1	7.0
9	2.93 (t, 2H)	48.1	7.0
10	7.68-8.11 (m, 4H)	114.8, 114.9, 128.1, 128.2 133.2, 132.4	-

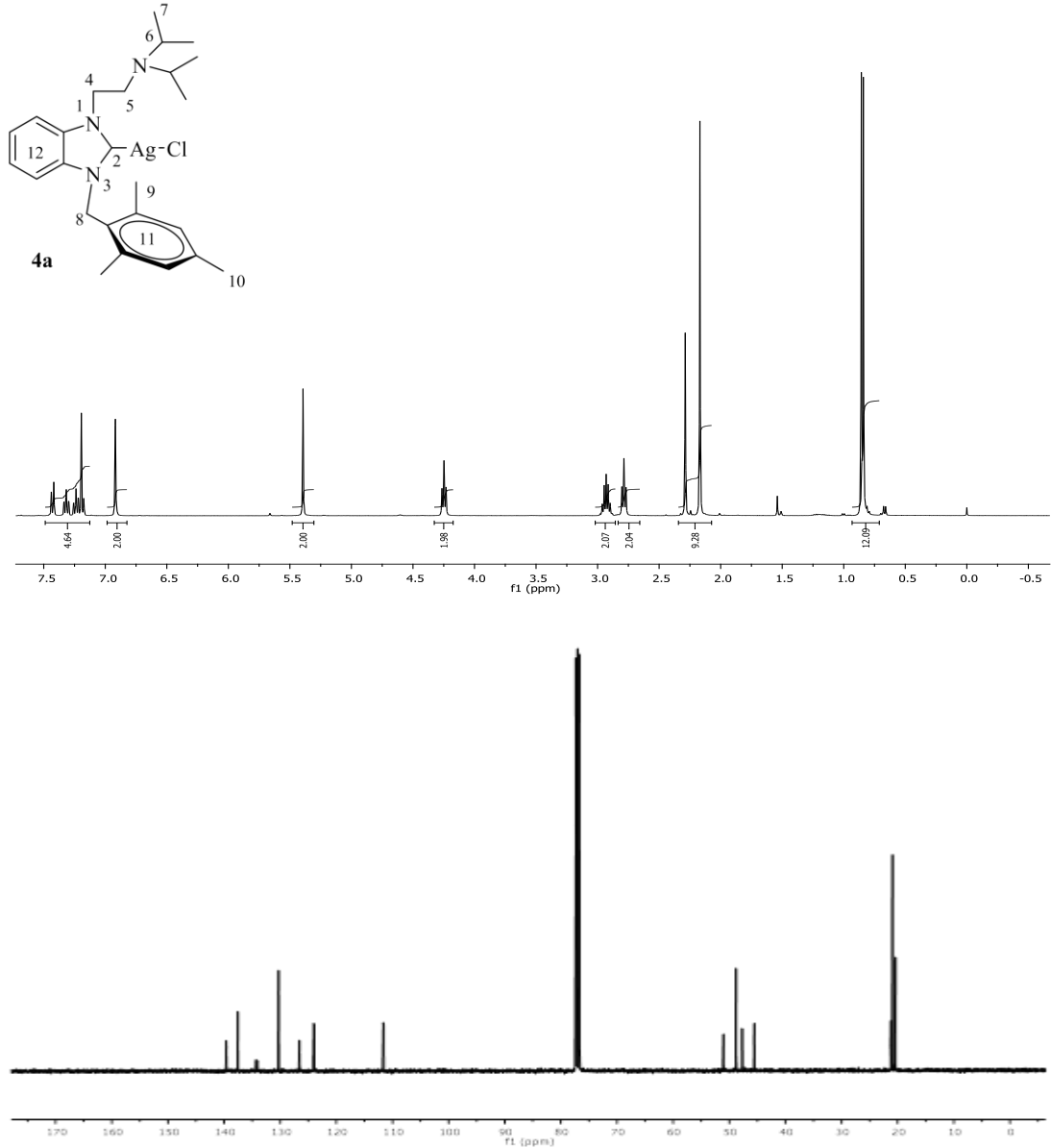
4.2. Ag-N-Heterosikilik Karben Komplekslerinin Sentezi

Benzimidazol tuzları (**1a-c**) ile Ag₂O kloroform içerisinde etkileştirilerek Ag-NHC kompleksleri (**4a-c**) sentezlendi (Şema 4.4).



Şema 4.4. Ag-NHC komplekslerinin sentezi.

Sentezlenen **4a-c** komplekslerine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları şekil 4.7-4.9'da, bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre yorumlanan NMR verileri çizelge 4.6-4.8'de sunulmuştur.



Şekil 4.7. 4a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

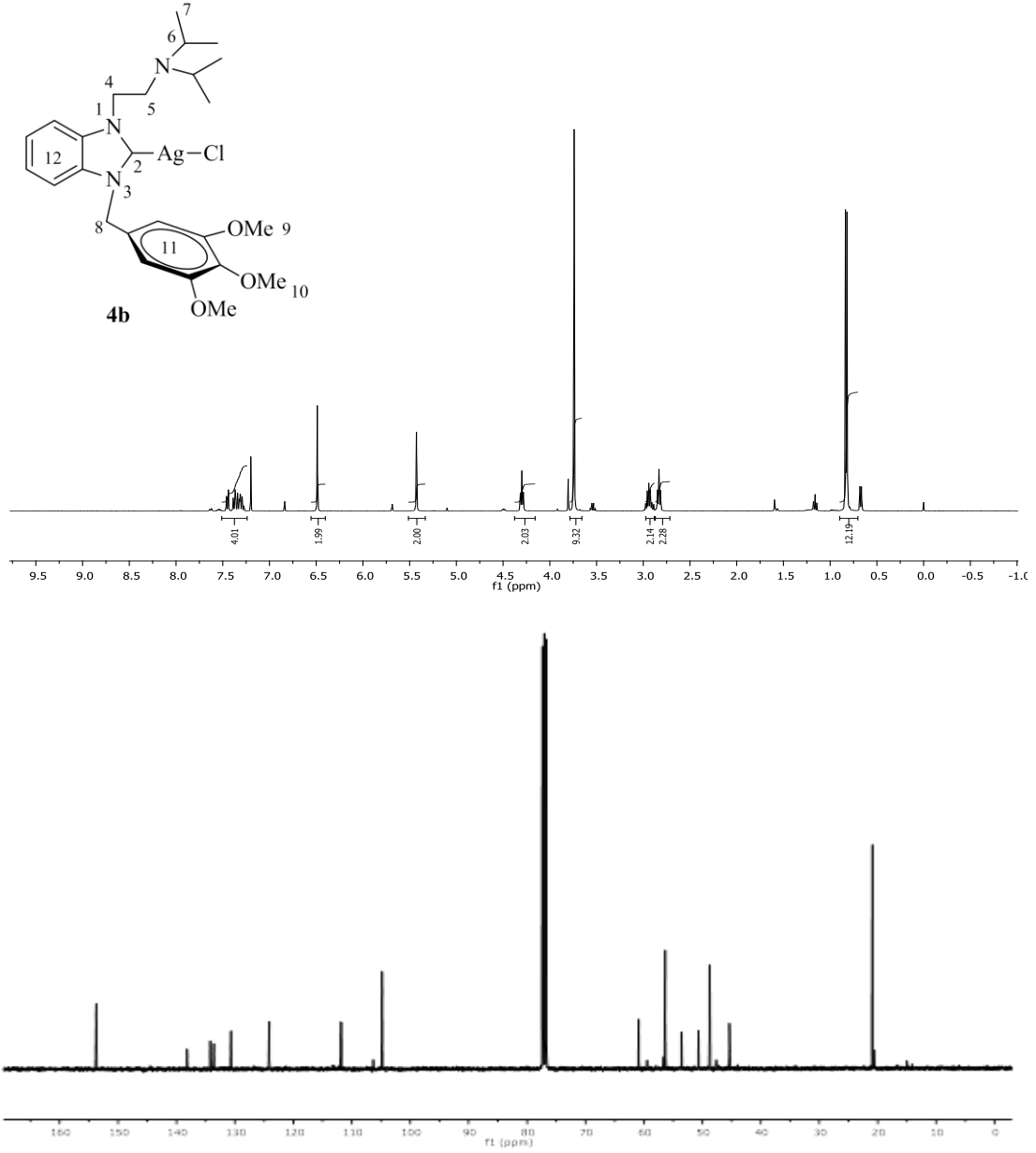
Çizelge 4.6. 4a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	4.25 (t, 2H)	51.1	8
5	2.79 (t, 2H)	45.5	8
6	2.93 (h, 2H)	47.7	8
7	0.85 (d, 12H)	20.4	8
8	5.39 (s, 2H)	48.8	-
9	2.29 (s, 3H)	21.2	-
10	2.17 (s, 6H)	20.9	-
11	6.92 (s, 2H)	111.6, 123.9, 124.1, 126.6,	-
12	7.17-7.44 (m, 4H)	130.3, 134.1, 134.3, 137.6,	-
		139.6	

4a Kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.7), dizipropilaminoetil grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri $\delta = 0.85$ ppm'de dublet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri $\delta = 2.93$ ppm'de heptet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojeni $\delta = 2.79$ ppm'de triplet ($J = 8$ Hz) ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri ise $\delta = 4.25$ ppm'de triplet ($J = 8$ Hz) olarak gözlenmektedir. 2,4,6-Trimetilbenzil grubuna ait $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_{3-4}$ metil hidrojenleri $\delta = 2.29$ ppm'de singlet, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_{3-2,6}$ metil hidrojenleri $\delta = 2.17$ ppm'de singlet ve benzilik $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_{3-2,4,6}$ hidrojenleri $\delta = 5.39$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_{3-2,4,6}$ aromatik hidrojenler ise $\delta = 7.17-7.44$ ppm'de multipler ve $\delta = 6.92$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

4a Kompleksinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.7), dizipropilaminoetil grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 20.4$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 47.7$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 45.5$ ppm'de ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu ise $\delta = 51.0$ ppm'de sinyal vermektedir. 2,4,6-Trimetilbenzil grubuna ait $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_{3-4}$ metil karbonu $\delta = 21.2$ ppm'de, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_{3-2,6}$ metil karbonları $\delta = 20.9$ ppm'de ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_{3-2,4,6}$ benzilik karbon $\delta = 48.8$ ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_{3-2,4,6}$ metil karbonları $\delta = 111.6, 123.9, 124.1, 126.6, 130.3, 134.1, 134.3, 137.6, 139.6$ ppm'de sinyal vermektedir.

$\text{Ag-C}_{\text{karben}}$ karbonuna ait pik gözlenmemiştir. Literatür incelendiğinde bu pikin gözlenmediği durumlar olduğu belirtilmiştir [109]. **4a** Kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolduğu, böylece Ag-karben kompleksinin oluştuğu görülmüştür.



Şekil 4.8. **4b** Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

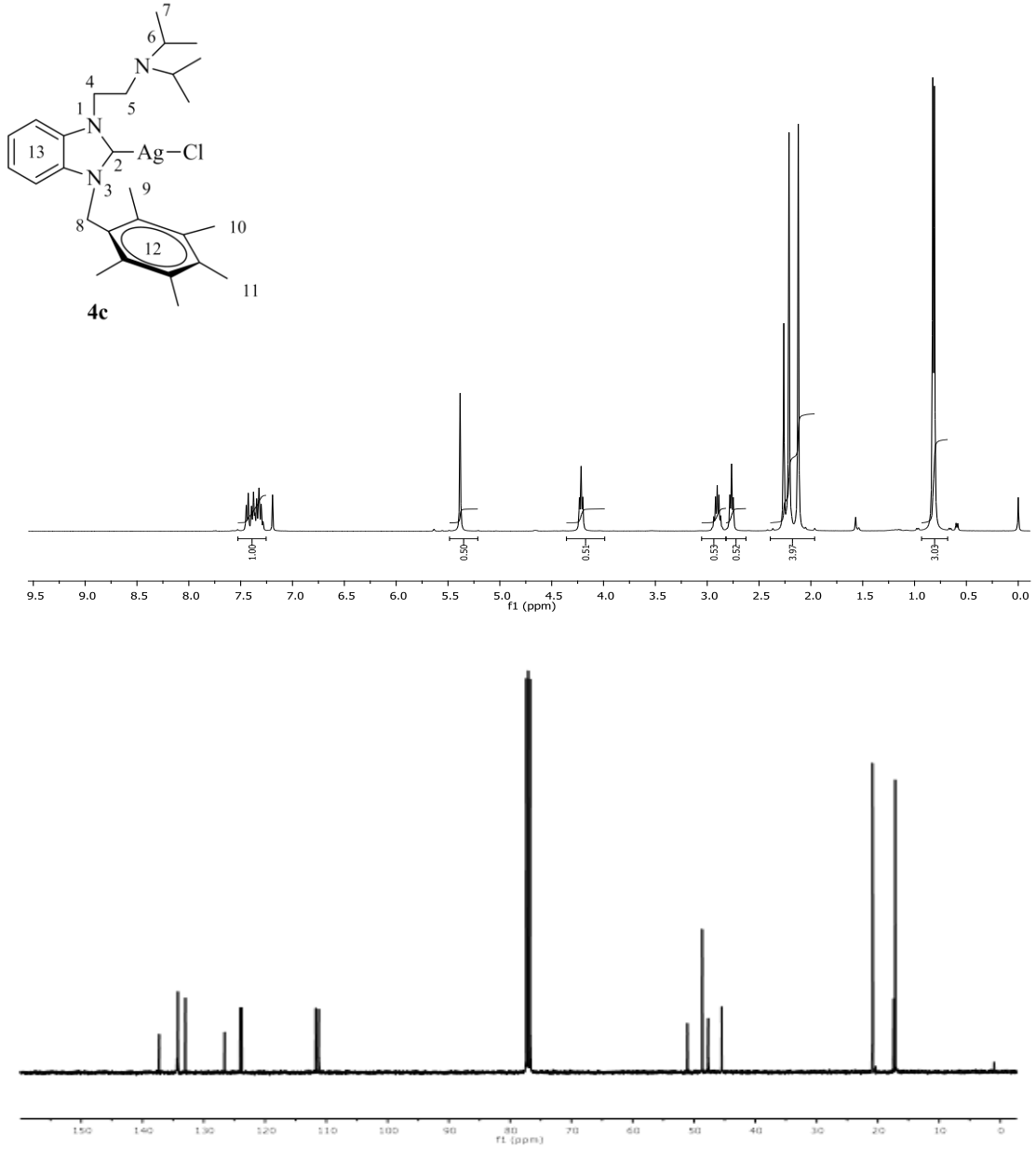
Çizelge 4.7. **4b** Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	4.30 (t, 2H)	53.4	8
5	2.83 (t, 2H)	45.4	8
6	2.94 (h, 2H)	50.7	8
7	0.83 (d, 12H)	20.9	8
8	5.43 (s, 2H)	48.9	-
9	3.74 (s, 6H)	60.9	-
10	3.75 (s, 3H)	56.4	-
11	6.49 (s, 2H)	104.8, 111.8, 111.9, 124.1,	-
12	7.27-7.46 (m, 4H)	124.2, 130.7, 133.7, 134.2, 138.2, 153.7	-

4b Kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.8), dizipropilaminoetil grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri $\delta = 0.83$ ppm'de dublet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri $\delta = 2.97$ ppm'de heptet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojeni $\delta = 2.83$ ppm'de triplet ($J = 8$ Hz) ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri ise $\delta = 4.30$ ppm'de triplet ($J = 8$ Hz) olarak gözlenmektedir. 3,4,5-Trimetoksibenzil grubuna ait $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-4}$ metil hidrojenleri $\delta = 3.75$ ppm'de singlet, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,5}$ metil hidrojenleri $\delta = 3.74$ ppm'de singlet ve benzilik $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,4,5}$ hidrojenleri $\delta = 5.43$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,4,5}$ aromatik hidrojenler ise $\delta = 7.27-7.46$ ppm'de multipl ve $\delta = 6.49$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

4b Kompleksinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.8), dizipropilaminoetil grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 20.9$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 50.7$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 45.4$ ppm'de ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu ise $\delta = 53.4$ ppm'de sinyal vermektedir. 3,4,5-Trimetoksibenzil grubuna ait $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-4}$ metoksi karbonu $\delta = 56.4$ ppm'de, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,5}$ metoksi karbonları $\delta = 60.9$ ppm'de ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,4,5}$ benzilik karbon $\delta = 48.9$ ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,4,5}$ metil karbonları $\delta = 104.8, 111.8, 111.9, 124.1, 124.2, 130.7, 133.7, 134.2, 138.2, 153.7$ ppm'de sinyal vermektedir.

$\text{Ag-C}_{\text{karben}}$ karbonuna ait pik gözlenmemiştir. Literatür incelendiğinde bu pikin gözlenmediği durumlar olduğu belirtilmiştir [109]. **4b** Kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, tuza ait olan $\delta = 11.27$ ppm'de gözlenen asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolduğu ve $\delta = 144.0$ ppm'de gözlenen ^2CH karbonuna ait pikler gözlenmemiş ve böylece Ag-karben kompleksinin oluştuğuna karar verilmiştir.



Şekil 4.9. 4c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 4.8. 4c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.

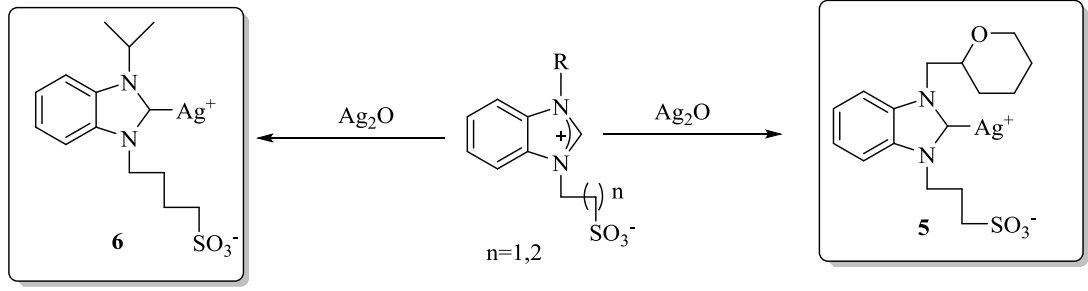
Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	4.22 (t, 2H)	51.1	8
5	2.76 (t, 2H)	45.5	8
6	2.90 (h, 2H)	47.7	8
7	0.81 (d, 12H)	20.9	8
8	5.38 (s, 2H)	48.7	-
9	2.12 (s, 6H)	17.2	-
10	2.21 (s, 6H)	-	-
11	2.26 (s, 3H)	17.4	-
12	-	111.2, 111.7, 123.8, 124.1,	-
13	7.28-7.43 (m, 4H)	126.6, 133.0, 134.2, 137.3	-

4c Kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.9), dizipropilaminoetil grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri $\delta = 0.81$ ppm'de dublet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri $\delta = 2.90$ ppm'de heptet ($J = 8$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojeni $\delta = 2.76$ ppm'de triplet ($J = 8$ Hz) ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ hidrojenleri ise $\delta = 4.22$ ppm'de triplet ($J = 8$ Hz) olarak gözlenmektedir. 2,3,4,5,6-Pentametilbenzil grubuna ait $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5-4$ metil hidrojenleri $\delta = 2.26$ ppm'de singlet, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5-3,5$ metil hidrojenleri $\delta = 2.12$ ppm'de singlet, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5-2,6$ metil hidrojenleri $\delta = 2.31$ ppm'de singlet ve benzilik $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5-2,3,4,5,6$ hidrojenleri $\delta = 5.38$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ aromatik hidrojenler ise $\delta = 7.28-7.43$ ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

4c Kompleksinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.9), dizipropilaminoetil grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 20.9$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 47.7$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu $\delta = 45.5$ ppm'de ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ karbonu ise $\delta = 51.1$ ppm'de sinyal vermektedir. 2,3,4,5,6-Pentametilbenzil grubuna ait $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5-4$ metil karbonu $\delta = 17.4$ ppm'de, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5-2,3,5,6$ karbonları $\delta = 17.2$ ppm'de ve $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5-2,3,4,5,6$ benzilik karbon $\delta = 48.7$ ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5-2,3,4,5,6$ ve $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ metil karbonları $\delta = 111.2, 111.7, 123.8, 124.1, 126.6, 133.0, 134.2, 137.3$ ppm'de sinyal vermektedir.

$\text{Ag-C}_{\text{karben}}$ karbonuna ait pik gözlenmemiştir. Literatür incelendiğinde bu pikin gözlenmediği durumlar olduğu belirtilmiştir [109]. **4c** Kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, tuza ait olan $\delta = 9.92$ ppm'de gözlenen asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolduğu ve $\delta = 142.9$ ppm'de gözlenen ^2CH karbonuna ait pikler gözlenmemiş ve böylece Ag-karben kompleksinin oluştuğuna karar verilmiştir.

Sülfonat fonksiyonlu Ag-NHC kompleksleri (**5** ve **6**) de benzer yöntemle sentezlenmiştir (Şema 4.5.).

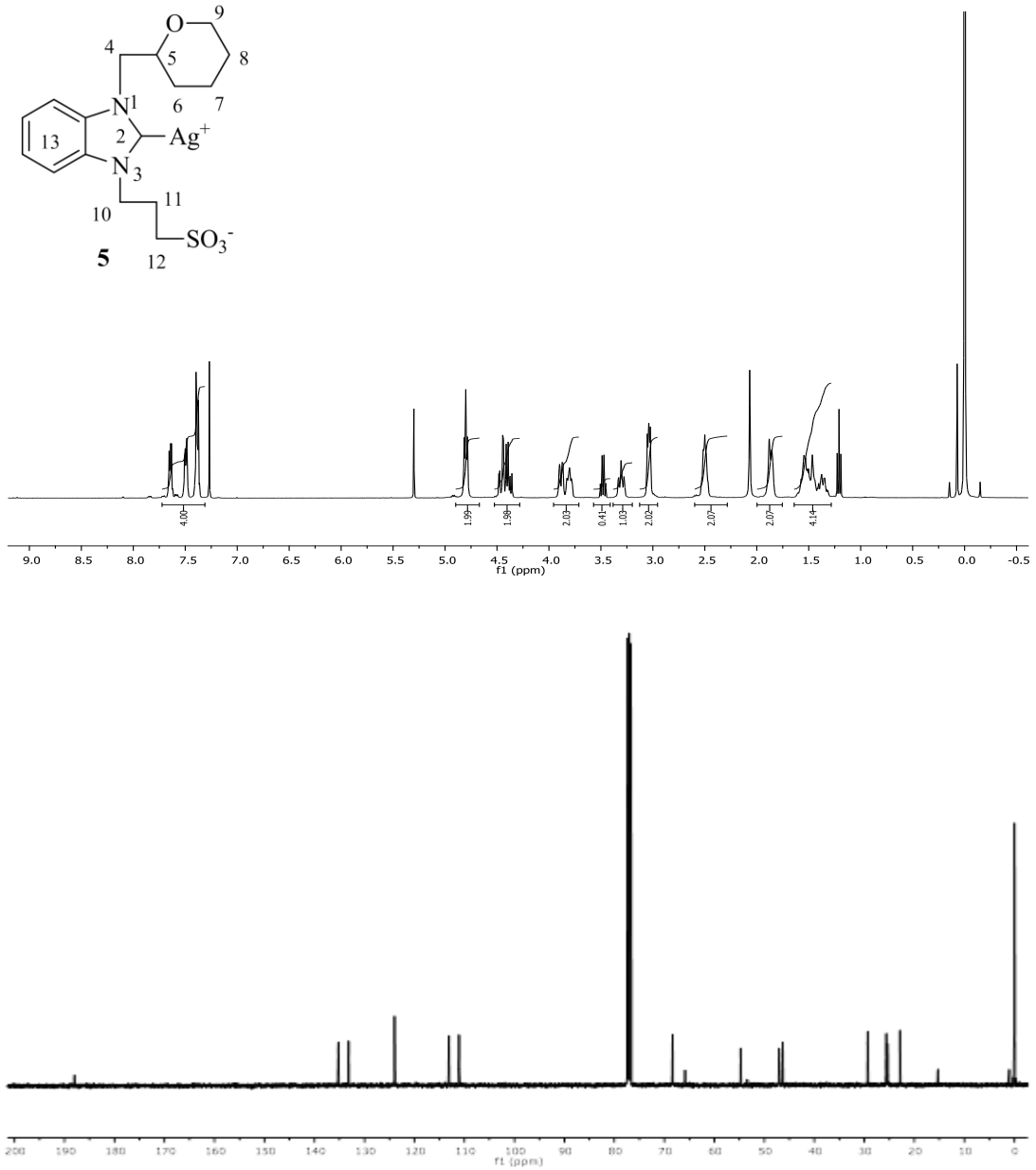


Şema 4.5. Sülfonat fonksiyonlu Ag-NHC komplekslerinin sentezi.

Sentezlenen **5-6** komplekslerine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları şekil 4.10-4.11’de, bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre yorumlanan NMR verileri çizelge 4.9-4.10’de sunulmuştur.

5 Kompleksinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.10), tetrahidropiran grubuna ait NCH₂C₅H₉O hidrojenleri δ = 4.36-4.47 ppm’de multipler; NCH₂C₅H₉O-6,7,8 konumdaki hidrojenleri δ = 1.32-1.88 ppm’de multipler olarak gözlenirken; NCH₂C₅H₉O-5 konumdaki hidrojenleri δ = 3.87-3.90 ppm’de mutipler; NCH₂C₅H₉O-9 konumdaki hidrojenleri δ = 3.31 ve 3.81 ppm’de tirplet (*J* = 8 Hz) olarak sinyal vermektedir. Propil-3-sülfonat grubuna ait NCH₂CH₂CH₂SO₃ hidrojenleri δ = 4.80 ppm’de triplet (*J* = 8 Hz), NCH₂CH₂CH₂SO₃ hidrojenleri δ = 2.80 ppm’de pentet (*J* = 8 Hz), NCH₂CH₂CH₂SO₃ hidrojenleri δ = 3.04 ppm’de triplet (*J* = 8 Hz) olarak gözlenmektedir. NC₆H₄N grubuna ait aromatik hidrojenleri ise δ = 7.37-7.66 ppm’de multipler olarak gözlenmektedir.

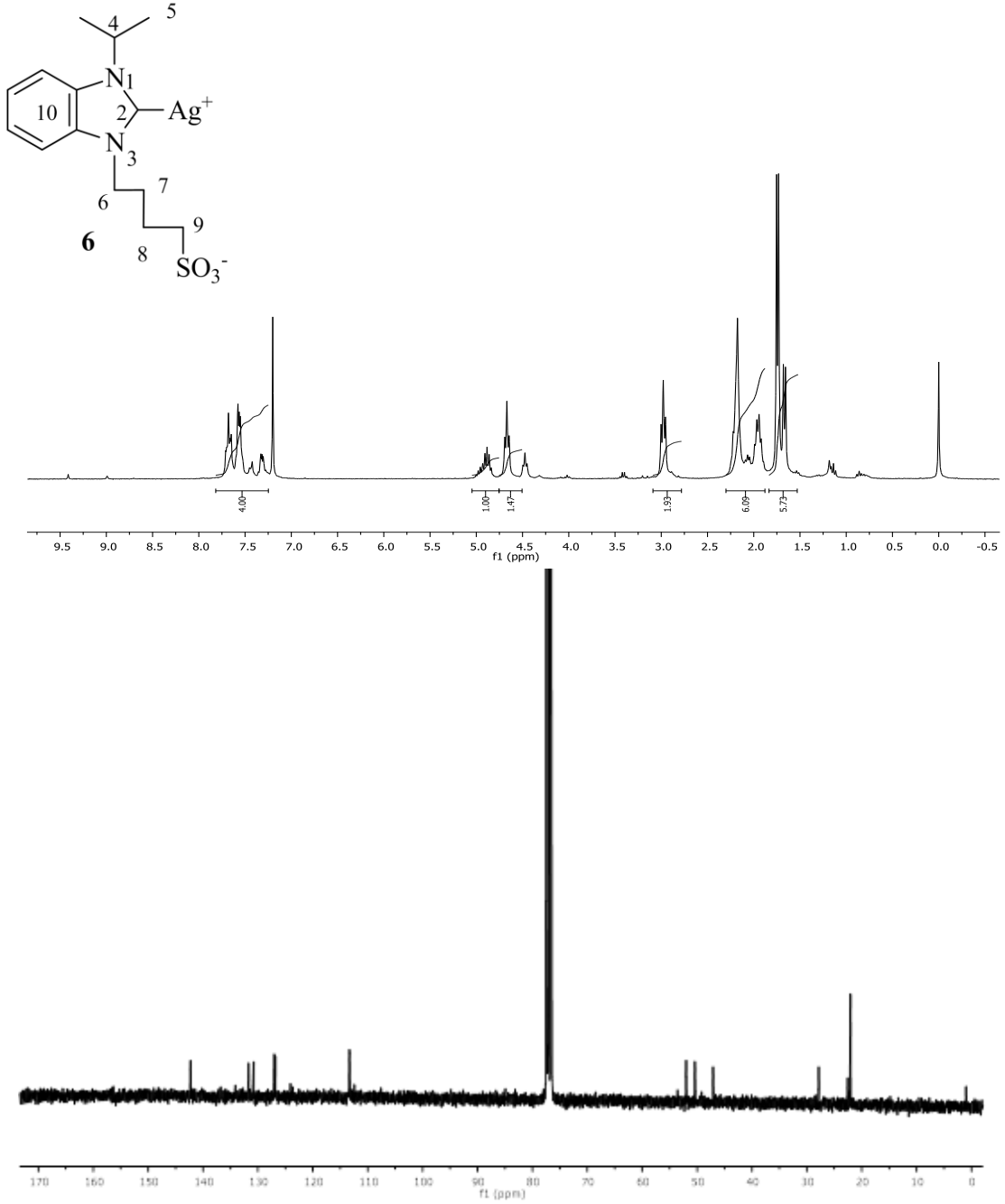
5 Kompleksinin ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.23), gümüş ²C_{karben} karbonunun δ = 188.0 ppm’de sinyal verdiği gözlenmektedir. Tetrahidropiran grubuna ait NCH₂C₅H₉O karbonu δ = 54.8 ppm’de; NCH₂C₅H₉O karbonları δ = 22.9, 25.4, 29.3, 65.9 ve 68.4 ppm’de gözlenmektedir. Propil-3-sülfonat grubuna ait NCH₂CH₂CH₂SO₃ karbonu δ= 47.1 ppm’de, NCH₂CH₂CH₂SO₃ karbonu δ = 25.6 ppm’de, NCH₂CH₂CH₂SO₃ karbonu δ = 46.3 ppm’de sinyal vermektedir. NC₆H₄N karbonları ise δ = 111.1, 113.1, 124.0, 133.2, 135.2 ppm’de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatürle uyumludur [110].



Şekil 4.10. 5 Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 4.9. 5 Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	188.0	-
4	4.36-4.47 (m, 2H)	54.8	-
5	3.87-3.90 (m, 1H)	68.4	-
6, 7, 8	1.32-1.88 (m, 6H)	22.9, 25.4, 29.3	-
9	3.31 ve 3.81 (t, 2H)	65.9	8
10	4.80 (t, 2H)	47.1	8
11	2.50 (p, 2H)	25.6	8
12	3.04 (m, 2H)	46.3	-
13	7.37-7.66 (m, 4H)	111.1, 113.1, 124.0, 133.2, 135.2	-



Şekil 4.11. 6 Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 4.10. 6 Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	4.84-5.00 (m, 1H)	50.4	-
5	1.74 (d, 6H)	22.0	7.0
6	4.67 (t, 2H)	51.9	6.0
7	2.07-2.22 (m, 2H)	27.8	-
8	1.94 (p, 2H)	22.5	6.0
9	2.98 (t, 2H)	47.0	6.0
10	7.55-7.71 (m, 4H)	113.3 127.0 126.3, 131.7, 130.7	-

6 Kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.11.), *izopropil* grubuna ait $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ hidrojenleri 1.74 ppm'de dublet, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ hidrojenleri $\delta = 4.84\text{-}5.00$ ppm'de multipler olarak gözlenmektedir. Bütil-4-sülfonat grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 4.67$ ppm'de triplet ($J = 7.0$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 2.07\text{-}2.22$ ppm'de multipler, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 1.94$ ppm'de pentet ($J = 6.0$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ hidrojenleri $\delta = 2.98$ ppm'de triplet ($J = 6.0$ Hz), olarak gözlenmektedir. $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ grubuna ait aromatik hidrojenleri ise $\delta = 7.55\text{-}7.71$ ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

6 Kompleksinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.11), *izopropil* grubuna ait $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ karbonları $\delta = 22.0$ ppm'de, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ karbonu $\delta = 50.4$ ppm'de sinyal vermektedir. Bütil-4-sülfonat grubuna ait $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 51.9$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 27.8$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 22.5$ ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ karbonu $\delta = 47.0$ ppm'de sinyal vermektedir. $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ karbonları $\delta = 113.3$ 127.0 126.3, 131.7, 130.7 ppm'de sinyal vermektedir.

$\text{Ag-C}_{\text{karben}}$ karbonuna ait pik gözlenmemiştir. Literatür incelendiğinde bu pikin gözlenmediği zamanlar olduğu belirtilmiştir [113]. **6** Kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, tuza ait olan $\delta = 9.73$ ppm'de gözlenen asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolduğu ve $\delta = 141.3$ ppm'de gözlenen ^2CH karbonuna ait pikler gözlenmemiş ve böylece Ag-karben kompleksinin oluştuğuna karar verilmiştir.

4.3. Hücre Kültürü Çalışmaları

Tez kapsamında sentezlenen ve yapıları karakterize edilen 5 adet Ag-NHC kompleksleri ve *cisplatinin* beyin kanseri hücre hattı (SH-SY5Y) ve karaciğer kanseri hücre hattı (Hep3B) üzerindeki sitotoksik etkisi MTS canlılık testiyle belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak sağlıklı fibroblast hücreleri (L-929) kullanılmıştır. Toksikite testlerinin sonucu 3 gün süreyle ve 24 saat aralıklarla ELISA cihazında okunmuş ve hücrelerin canlılık oranı spektrofotometrik olarak (490 nm) belirlenmiştir. MTS testi için hücrelerin ekimi, 37°C ve % 5 CO_2 ortamında 24 saat hücrelerin yüzeye tutunması için inkübe edilerek gerçekleştirilmiştir. Hücreler 96 lık mikrolaklara 5000 hücre/150 mikrolitre 1 kuyucukta olacak şekilde ekilmiştir.

Hücreler yüzeye tutunduktan sonra, farklı konsantrasyonlarda (15, 25, 50 ve 100 μ M), DMSO içerisinde çözülerek hazırlanmış Ag-NHC kompleksleri ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda besiyerleri uzaklaştırılmış ve mitokondriyal aktiviteye dayalı MTS ölçümü ile sitotoksite deneyi yapılmıştır. Seçilen konsantrasyonlar daha önce karben kompleksleri ile yapılmış çalışmalar dikkate alınarak geniş konsantrasyon aralığı ile çalışma yapıldıktan sonra seçilmiştir. Metotda herhangi bir maddeyle muamele yapılmamış gruba -negatif kontrol, hücreleri öldüren gruba ise -pozitif kontrol- denmiştir. Negatif kontrole sadece besiyeri verilirken, pozitif kontrollere DMSO ile uygulama yapılmıştır.

MTS ölçümü *in vitro* koşullarda metabolizmanın canlılığına dayanarak sitotoksiteyi ölçmek için uygulanan kantitatif kolorimetrik bir yöntemdir.¹⁰⁹ Yöntem hızlı, kolay ve yüksek oranda doğruluğa sahiptir. Bir tetrazolyum tuzu olan MTS (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2H sarı renkli olup, MTS bileşiği hücreler tarafından doku kültürü ortamında çözünebilen renkli formazan ürününe indirgenir. Bu formazan ürün miktarı doğrudan canlı hücre sayısı ile orantılıdır. Bu nedenle hücre çoğalması veya ölüm miktarı 490 nm'de plaka okuma ile belirlenebilir. Çalışmada hücre proliferasyonu değerleri, Elisa plaka okuyucusunda elde edilen absorbans değerlerinin, deney gruplarına ait absorbans değerlerine % olarak oranlanmasıyla elde edilerek ve kontrollerden (kimyasalla muamele edilmemiş hücreler) alınan absorbans değerine oranlanarak % 100 hücre canlılığı hesaplanmıştır (Şekil 4.12-4.18). Sonuçlar *cis*platin ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

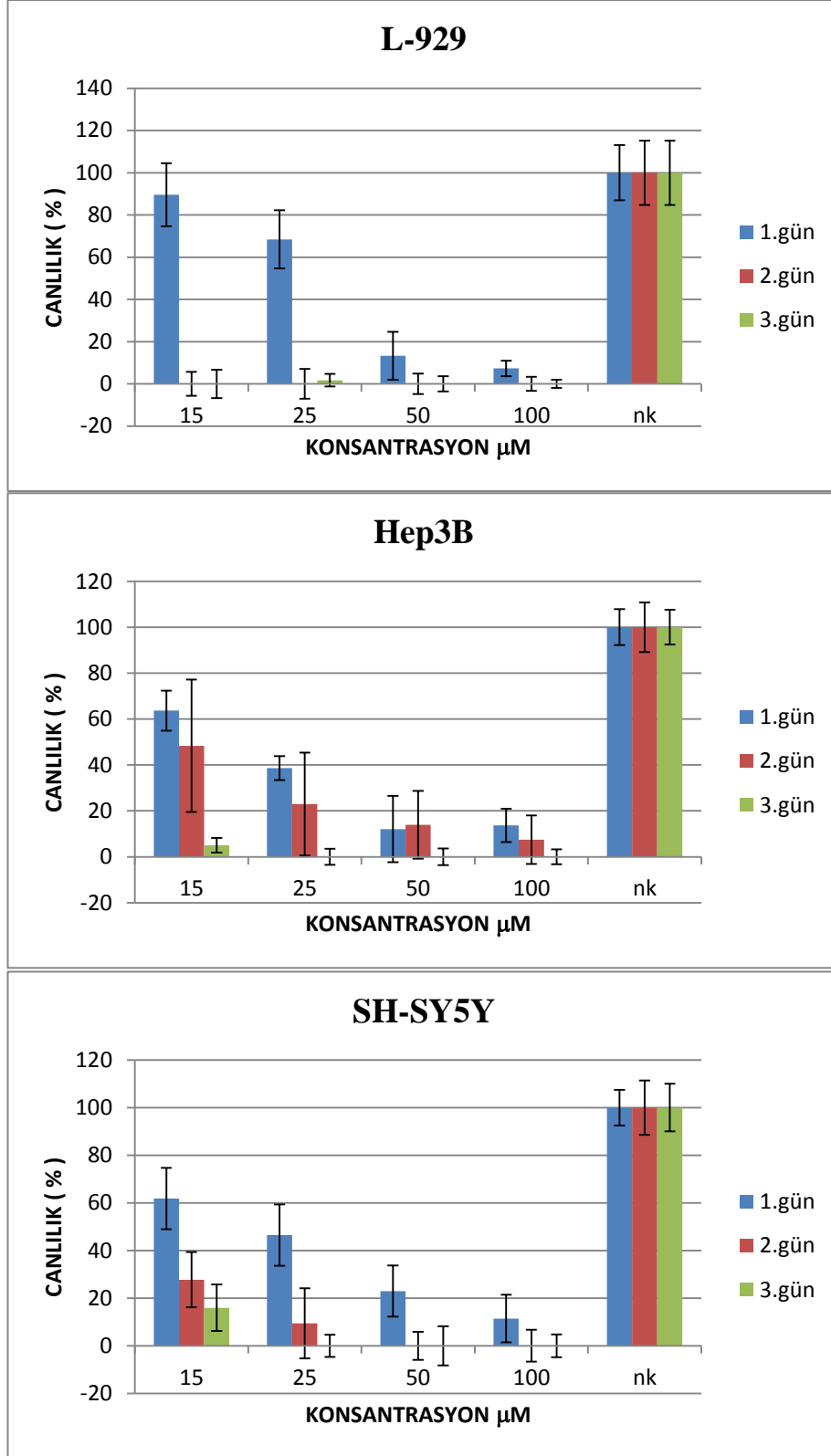
Çizelge 4.11. Ag-NHC komplekslerine ait karaciğer, beyin ve sağlıklı fibroblast hücrelerde hücre canlılıkları.

Değişkenler	Gruplar			p
	Hep3B	SH	L-929	
4a-15	0,33 (0,19 – 0,46)	0,35 (0, –0,45)	0,366 (0,2 – 0,43)	0,372
4a-25	0,36 ± 0,11	0,32 ± 0,4	0,33 ± 0,09	0,448
4a-50	0,30 (0,18 – 0,32) ^{b,c}	0,33 (0,15 – 0,33) ^a	0,32 (0,21 – 0,41) ^a	0,048
4a-100	0,29 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,28 ± 0,03	0,743
4b-15	0,45 ± 0,07	0,42 ± 0,09	0,46 ± 0,07	0,565
4b-25	0,42 ± 0,06	0,41 ± 0,09	0,46 ± 0,06	0,209
4b-50	0,40 ± 0,07	0,40 ± 0,08	0,43 ± 0,08	0,551
4b-100	0,32 (0,18 – 0,45) ^c	0,32 (0,17 – 0,37) ^c	0,45 (0,29 – 0,50) ^{a,b}	0,011
4c-15	0,31 ± 0,06 ^c	0,31 ± 0,06 ^c	0,38 ± 0,08 ^{a,b}	0,021
4c-25	0,29 ± 0,05	0,28 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,538
4c-50	0,30 ± 0,03	0,28 ± 0,06	0,32 ± 0,03	0,088
4c-100	0,29 (0,25 – 0,33) ^{b,c}	0,28 (0,15 – 0,32) ^{b,c}	0,28 (0,17 – 0,32) ^{b,c}	0,263
5-15	0,37 ± 0,10	0,35 ± 0,05	0,40 ± 0,08	0,337
5-25	0,38 ± 0,07	0,36 ± 0,06	0,40 ± 0,06	0,340
5-50	0,40 ± 0,09	0,35 ± 0,09	0,42 ± 0,07	0,153
5-100	0,36 ± 0,05	0,35 ± 0,07	0,39 ± 0,06	0,302
6-15	0,53 ± 0,18	0,51 ± 0,05	0,61 ± 0,07	0,114
6-25	0,41 ± 0,12 ^c	0,44 ± 0,05 ^c	0,59 ± 0,07 ^{a,b}	p<0,001
6-50	0,46 (0,14 – 0,54) ^c	0,36 (0,28 – 0,43) ^c	0,57 (0,47 – 0,65) ^a	p<0,001
6-100	0,40 ± 0,11 ^b	0,26 ± 0,02 ^{a,c}	0,50 ± 0,07 ^b	p<0,001

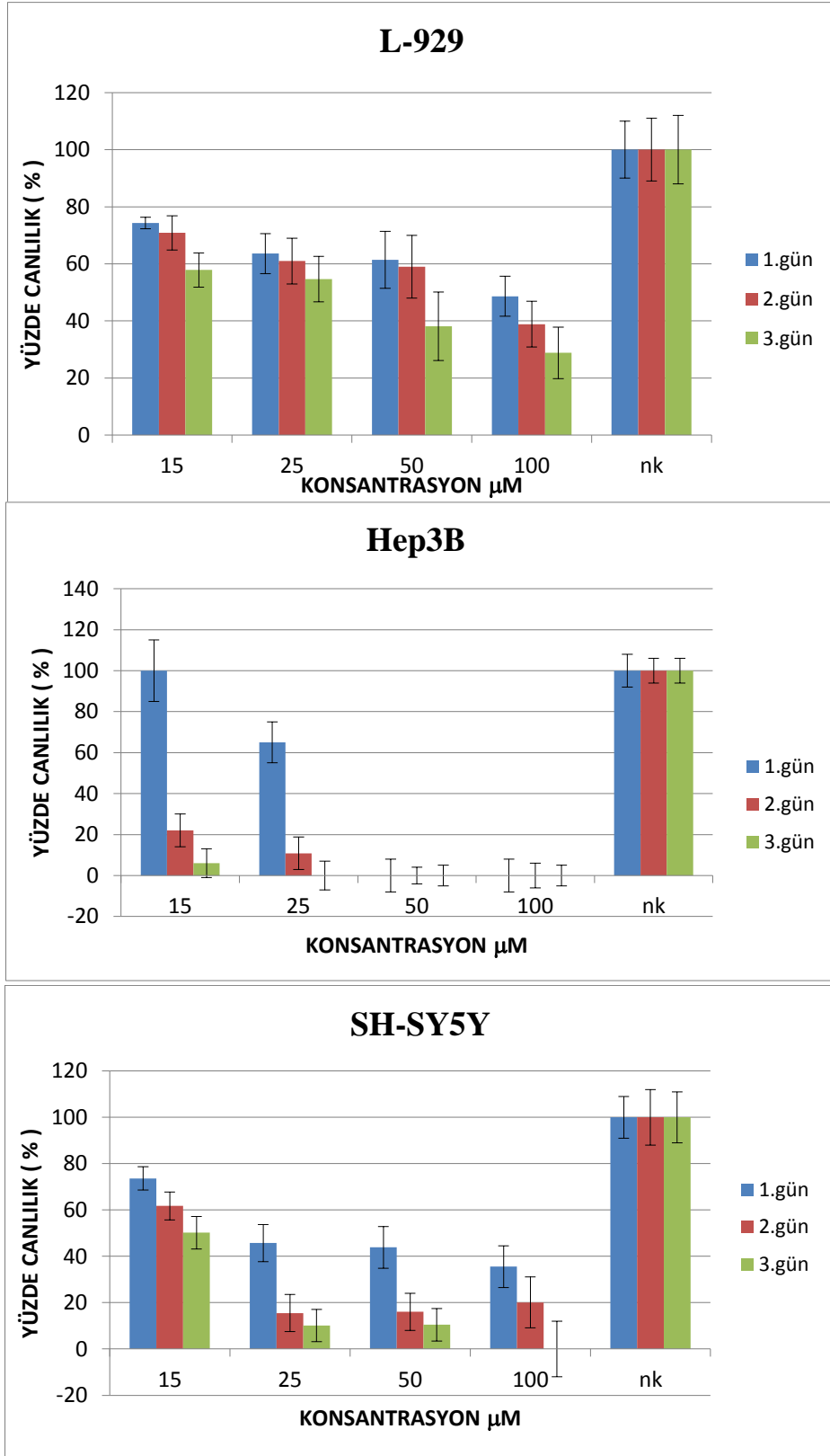
a : Grup 1 ile farklılık

b : Grup 2 ile farklılık

c : Grup 3 ile farklılık



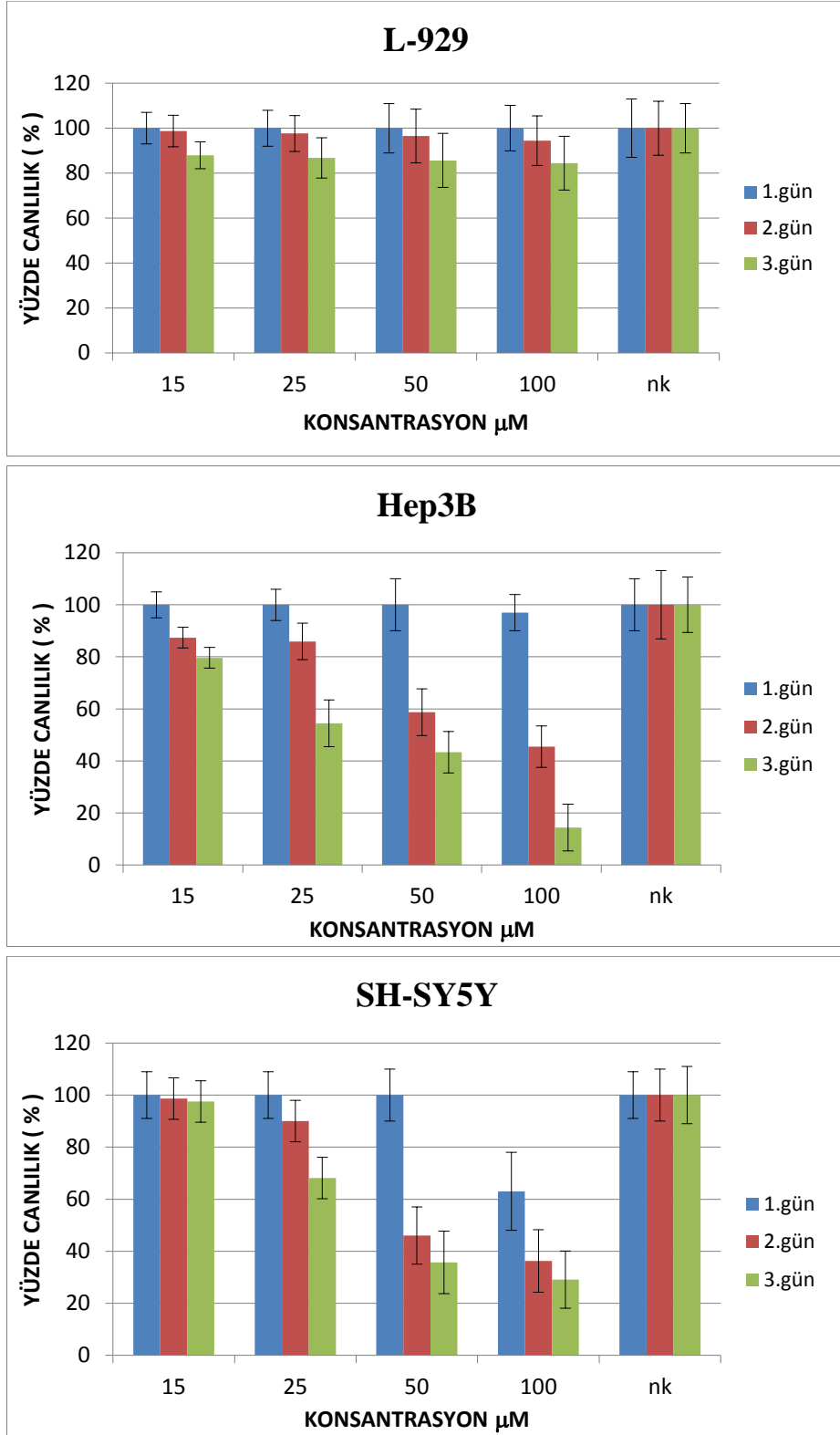
Şekil 4.12. Cisplatin kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sitotoksosite sonuç grafikleri.



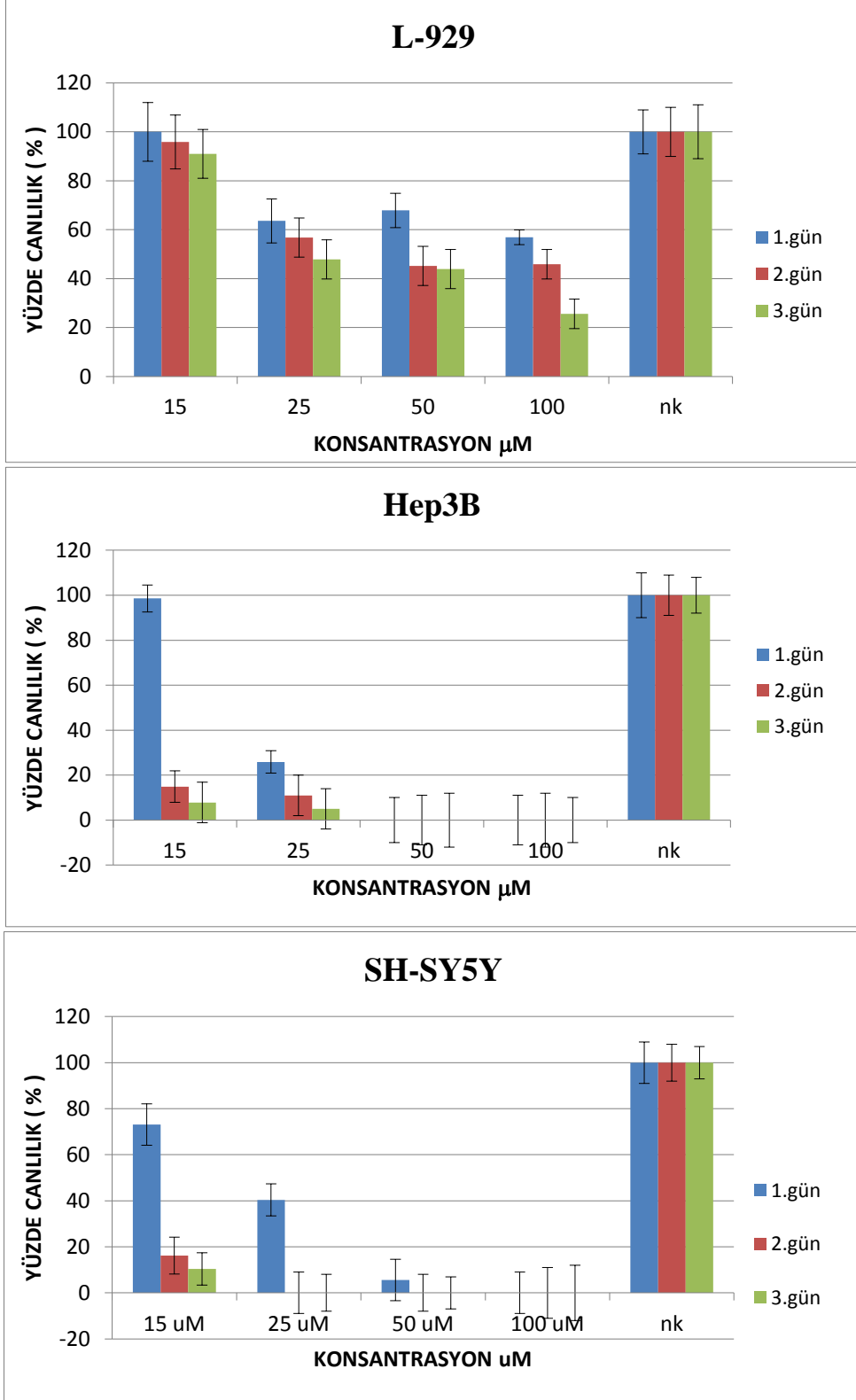
Şekil 4.13. 4a kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sitotoksosite sonuç grafikleri.

Cisplatin kompleksi 15 μM 'dan itibaren sağlıklı fibroblast hücre hattı üzerinde toksik etki göstermeye başlamış olup, 2. günden itibaren sağlıklı fibroblast hücre kalmadığı gözlenmiştir. Karaciğer hücre hattında 100 μM konsantrasyonda toksik etki gözlenmesine rağmen, bu değerde sağlıklı fibroblast hücre üzerinde de toksik etki gözlenmiştir. Bu konsantrasyonda 2. günün sonunda % 7 oranında canlılık gözlenirken, aynı şartlarda sağlıklı fibroblast hücre hattında canlılık gözlenmemiştir. Beyin hücre hattında ise 15 μM 'dan itibaren toksik etki gözlenmeye başlanmış, 25 μM 'da 3. günün sonunda canlı hücre kalmamıştır (Şekil 4.12.).

4a Kompleksi 15 μM 'dan itibaren sağlıklı fibroblast hücre hattı üzerinde toksik etki göstermeye başlamış olup, bu konsantrasyonda hücre canlılığı ancak % 58 oranında korunmuştur. *Cisplatin* kompleksinin sağlıklı fibroblast hücreler üzerinde daha fazla toksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Karaciğer hücre hattında en fazla toksik etki 25 μM olmasına rağmen (3. günde canlı hücre kalmamıştır), bu değerde sağlıklı fibroblast hücre üzerinde de toksik etki gözlenmiştir. En fazla toksik etki 15 μM ve 3. gün de belirlenmiştir. Bu şartlarda % 5 oranında canlılık gözlenmiştir. *Cisplatin*de ise 15 μM ve 3. günün sonunda % 15 canlılık gözlenebilmiştir. Beyin hücre hattında 25-100 μM konsantrasyon aralığında giderek artan toksik etki gözlenmesine rağmen (100 μM ve 3. günde canlı hücre kalmamıştır) bu değerlerde canlı hücre üzerinde de toksik etki gözlenmiştir. En fazla toksik etkiye 15 μM konsantrasyonda 3. günde ulaşılmıştır. Bu şartlarda % 50 oranında canlılık gözlenmiştir (Şekil 4.13.). *Cisplatin* beyin hücre hattında 15 μM 'dan itibaren toksik etki göstermeye başlamış ve 25 μM 'da 3. günün sonunda canlı hücre kalmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.12.).



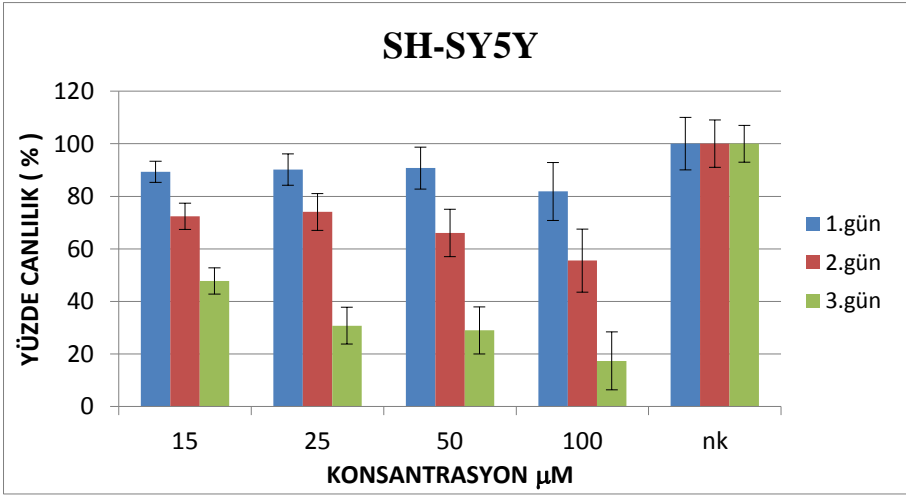
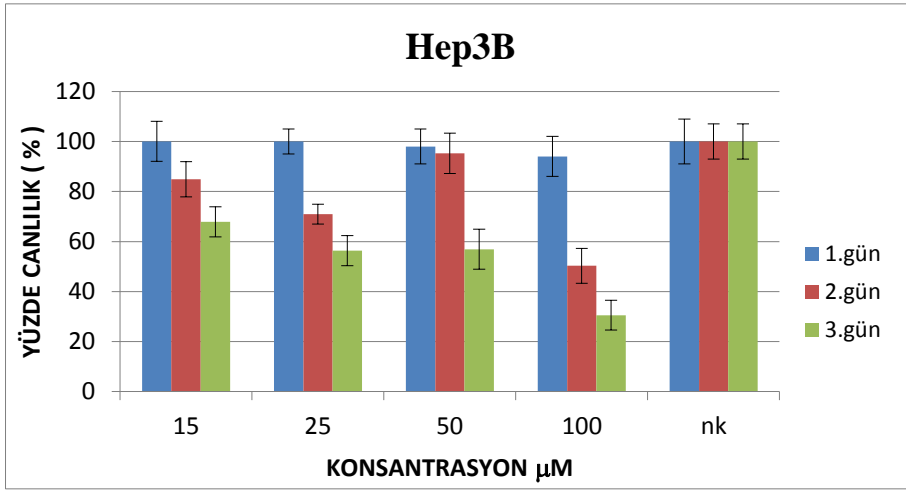
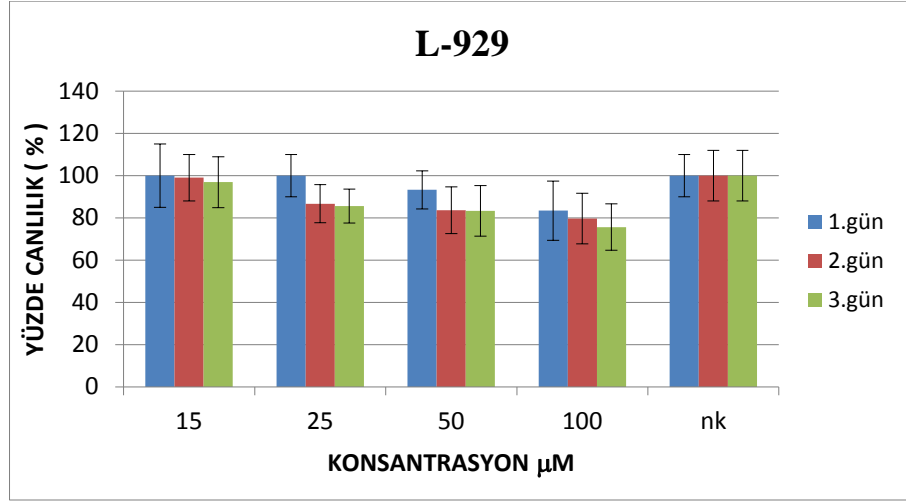
Şekil 4.14. 4b kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sitotoksosite sonuç grafikleri.



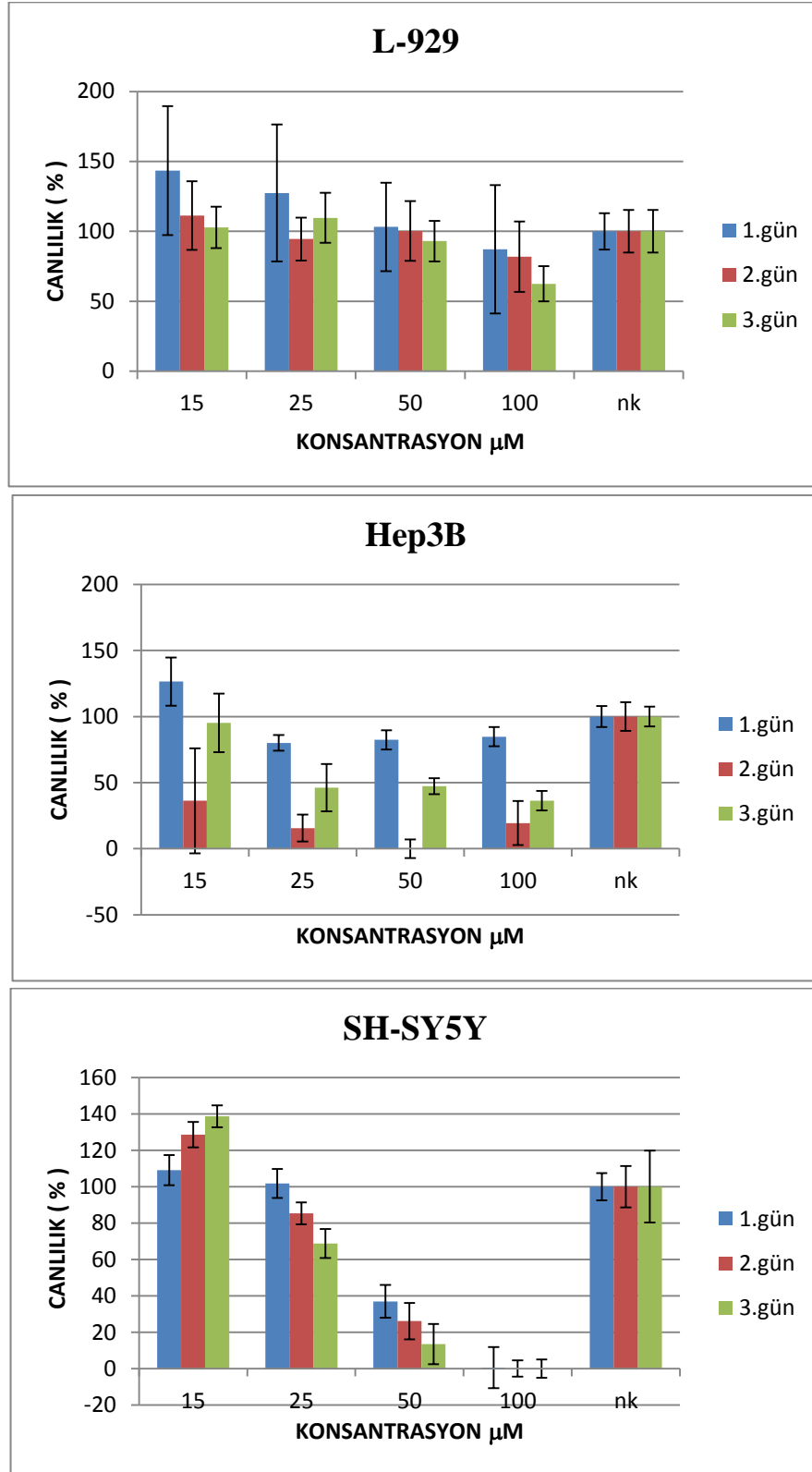
Şekil 4.15. 4c kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sitotoksosite sonuç grafikleri.

4b Kompleksi 15-100 μM arasındaki konsantrasyonlarda sağlıklı fibroblast hücre hattı üzerinde toksik etki göstermemiştir. Bu konsantrasyon aralığında hücre canlılığı % 82 oranında korunmuştur. *Cisplatin* kompleksinin canlı hücreler üzerinde daha fazla toksik etki gösterdiği belirlenmiştir. 15 μM 'da 2. günün sonunda canlı hücre kalmamıştır. Karaciğer hücre hattında ise 15 μM ve 3. günden itibaren toksik etki göstermeye başlamış ve giderek azalan canlılık oranlarıyla en fazla toksik etkiye 100 μM ve 3. günde ulaşılmıştır. Bu şartlarda % 15 oranında canlılık gözlenmiştir. *Cisplatin* için 2. günün sonunda bu değer % 7 olmuştur. Beyin hücre hattında ise 100 μM konsantrasyonda 3. günün sonunda % 30 oranında canlılık gözlenmiştir (Şekil 4.14). *Cisplatin* de ise 25 μM ve 3. gün sonunda canlı hücre kalmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.12)

4c Kompleksi 15 μM konsantrasyonda sağlıklı fibroblast hücre hattı üzerinde toksik etki göstermemiştir. 25-100 μM konsantrasyon aralığında hücre canlılığı % 25 oranında korunmuştur. *Cisplatin* kompleksinin sağlıklı fibroblast hücreler üzerinde daha fazla toksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Karaciğer hücre hattında toksik etki aralığı 25- 50 μM olmasına rağmen, bu değerlerde sağlıklı fibroblast hücre üzerinde de toksik etki belirlenmiştir. En fazla toksik etkiye 15 μM konsantrasyonda ve 3. günde ulaşılmıştır. Bu şartlarda % 8 oranında canlılık gözlenmiştir. *Cisplatin*de ise ancak 100 μM ve 2. günün sonunda % 7 canlılık gözlenebilmiştir. Beyin hücre hattında da toksik etki aralığı 25-50 μM olmasına rağmen, bu değerlerde sağlıklı fibroblast hücre üzerinde toksik etki gözlemediği için 15 μM ve 3. günde toksisite değeri dikkate alınmıştır. Bu konsantrasyonda 3. günün sonunda % 10 oranında canlılık gözlenmiştir (Şekil 4.15.). *Cisplatin* de ise 25 μM ve 3. gün sonunda canlı hücre kalmadığı belirlenmiştir (Şekil 4.12.).



Şekil 4.16. 5 kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sitotoksosite sonuç grafikleri.



Şekil 4.17. 6 kompleksi için sağlıklı fibroblast (L-929), karaciğer (Hep3B) ve beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında MTS sitotoksosite sonuç grafikleri.

5 Kompleksi 15-100 μM arasındaki konsantrasyonlarda sağlıklı fibroblast hücre hattı üzerinde toksik etki göstermemiştir. Bu konsantrasyon aralığında hücre canlılığı % 76 oranında korunmuştur. *Cisplatin* kompleksinin canlı hücreler üzerinde daha fazla toksik etki gösterdiği belirlenmiştir. 15 μM 'da 2. günün sonunda canlı hücre kalmamıştır. Karaciğer hücre hattında en fazla toksik etki 100 μM konsantrasyonda belirlenmiştir. Bu konsantrasyonda 3. günün sonunda % 30 oranında canlılık gözlenmiştir. Aynı konsantrasyonda *cisplatin* için 2. günün sonunda bu değer % 7 olmuştur. Beyin hücre hattında 15 μM konsantrasyondan itibaren toksik etki gözlenmeye başlamıştır (3. günde % 48 canlılık oranı). 100 μM 3. günde ise % 18 oranında canlılık gözlenmiştir (Şekil 4.16.). 25 μM konsantrasyonda *cisplatin* de 3. gün sonunda canlı hücre kalmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.12.).

6 Kompleksi 15-100 μM arasındaki konsantrasyonlarda sağlıklı fibroblast hücre hattı üzerinde toksik etki göstermemiştir. Bu konsantrasyon aralığında hücre canlılığı % 62 oranında korunmuştur. *Cisplatin* kompleksinin canlı hücreler üzerinde daha fazla toksik etki gösterdiği belirlenmiştir. 15 μM 'da 2. günün sonunda canlı hücre kalmamıştır. Karaciğer hücre hattında 100 μM konsantrasyonda 3. günün sonunda % 36 oranında canlılık gözlenmiştir. Aynı durumda *cisplatin* için 2. günün sonunda bu değer % 7 olmuştur. Beyin hücre hattında ise 50 μM 'dan itibaren toksik etki gözlenmesine rağmen (3. günde %13 canlılık oranı) 100 μM konsantrasyonda hiç canlı hücre kalmadığı görülmüştür (Şekil 4.17.). 25 μM konsantrasyonda *cisplatin* de 3. gün sonunda canlı hücre kalmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.12.).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda kanser tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, hala kanser ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Cisplatinin antiproliferatif aktivitesinin tesadüfi keşfinden sonra, onkoloji tedavisindeki çalışmalar metal temelli ilaçların tasarımı üzerine odaklanmıştır. Bu komplekslerin çoğu, *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiş ve bazı klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak, daha etkin metaloilaçlar geliştirilirken, bileşiklerin suda az çözünürlükleri ve farmakolojik eksiklikler içermeleri sorun teşkil etmektedir. Bugün, bu sorunların üstesinden gelmek için çözüm, yeni antitümör ilaçları sentezlemektir. Geçtiğimiz on yıl boyunca, çeşitli taşıyıcı sistemler, ligand tasarım ve yeni metaloilaçlar ilaç performansını arttırmaya yönelik olarak geliştirilmiştir.

Piyasaya sunulan çoğu ilaçlar organik bileşikler ve doğal ürünler olmasına rağmen, son yıllarda bilim insanları metaloterapötik ilaçlar ve metal temelli tanılama ajanların geliştirilmesine artan bir ilgi göstermişlerdir. Kinetik özellikleri kadar, farklı koordinasyon sayısı ve geometrileri temel alındığında metal kompleksleri, organik maddeler ile karşılaştırıldığında farklı ilaç etki mekanizmalarına sahiptir ve teşhis maddeleri ya da kemoterapik bir ilaç olarak kullanımı için farmasötik maddeler olarak artan bir ilgi kazanmıştır.

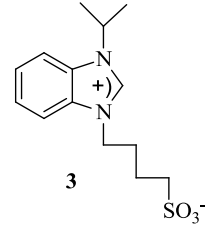
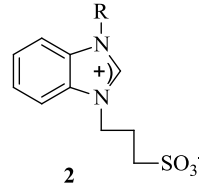
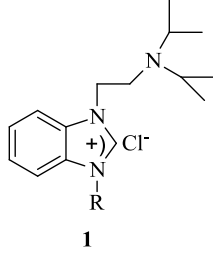
Ancak, bazı tümörlerin yalnızca sınırlı sayıda platin bazlı antitümör ilaçlar ile tedavi edilebilir olduğunu belirtmek gerekir ve hastalar ciddi yan etkilere (örneğin gastrointestinal ve hematolojik toksisite gibi) maruz kalmaktadır. Buna ek olarak, ilaç-dirençlilik olayı, bu ilaçların etkisini düşürmüştür. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için, yeni metaloilaçların geliştirilmesinde organik ligantlar içeren geçiş metali kompleksleri kullanımı üzerine odaklanılmıştır.

Öfele ve Wanzlick 1968 de ilk kararlı metal-*N*-heterosiklik karbeni sentezlemişlerdir. O yıllardan bu yana, metal-karbenlerin güçlü ve dengeli metal-ligand bağı sayesinde (fosfinler ile karşılaştırıldığında) katalizdeki uygulamaları organometalik kimyacılar tarafından iyi bilinen sistemler olmuştur. Aynı özellikleri, son zamanlarda antimikrobiyal ve daha yakın zamanda antitümör ajanları olarak tedavi edici araştırmalarda NHC metal komplekslerinin kullanımını sağlamıştır. Farklı metaller ve farklı NHC ligandları kullanılarak yapılan metal NHC komplekslerini içeren medikal araştırmalar hızla artmaktadır.

Bu amaçla suda çözünebilir gruplar taşıyan *N*-heterosiklik karben öncülleri sentezlenerek Ag(I) karben kompleksleri hazırlanmış ve antitümör özellikleri incelenmiştir.

Bu çalışmada,

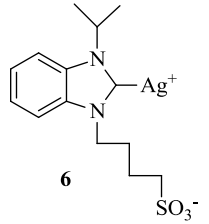
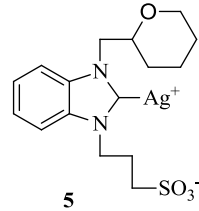
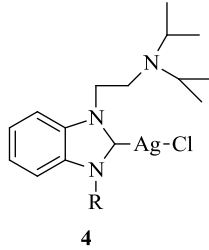
1. *N*-süstitüye benzimidazolyum (**1a-c**), propil-3 sülfonatbenzimidazolyum (**2a-b**) ve bütül-4-sülfonatbenzimidazolyum (**3**) tuzları sentezlenerek yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



1a R = CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6
1b R = CH₂C₆H₂(OMe)₃-3,4,5
1c R = CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6

2a R = CH₂C₅H₉O
2b R = CH₂CH₂N(*i*Pr)₂

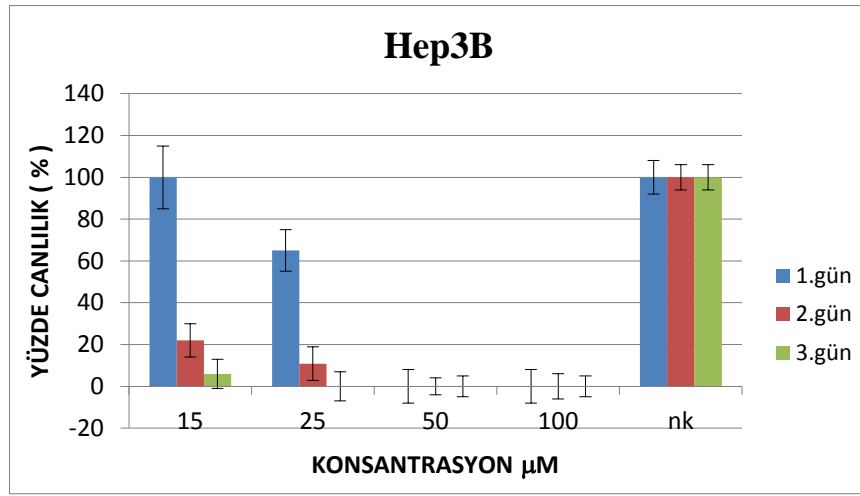
2. Sentezlenen benzimidazolyum tuzları Ag₂O ile etkileştirilerek Ag-NHC kompleksleri hazırlanarak yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



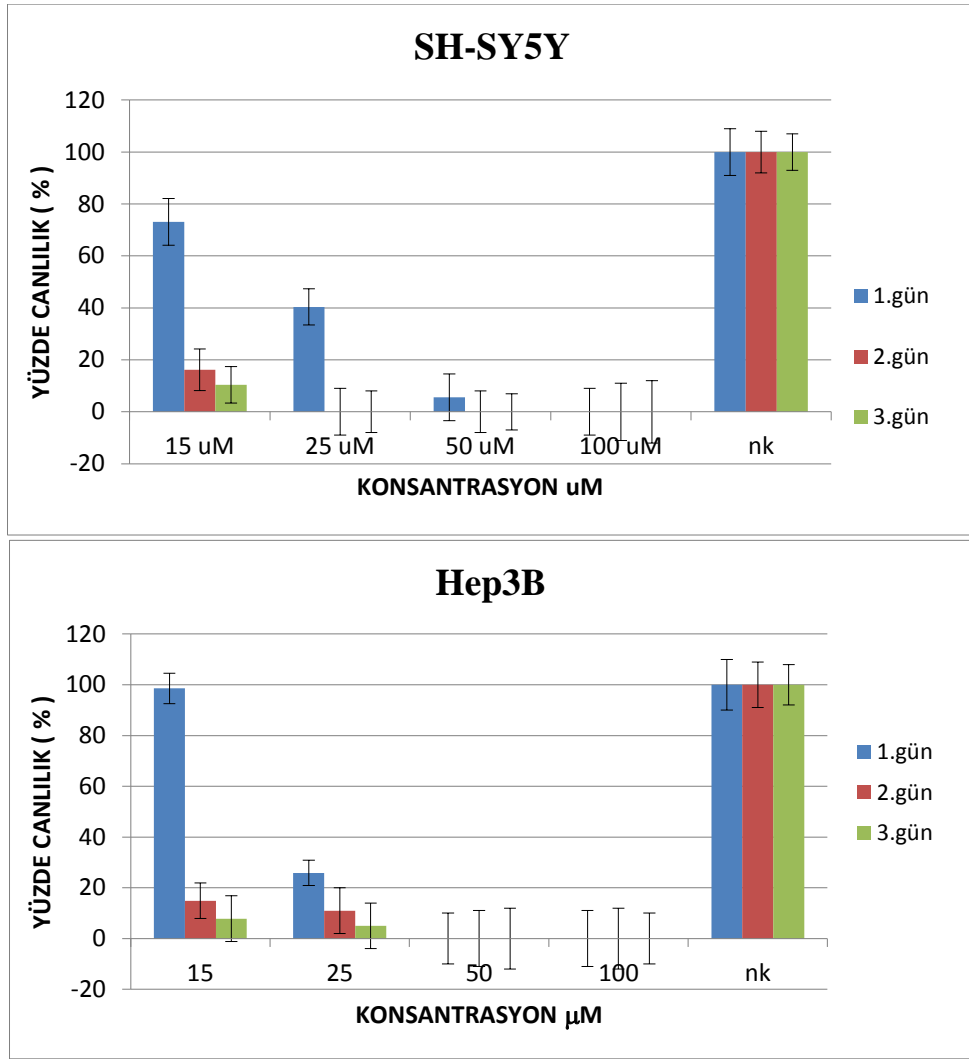
4a R = CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6
4b R = CH₂C₆H₂(OMe)₃-3,4,5
4c R = CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6

3. Sentezlenen Ag-NHC komplekslerinin sağlıklı fibroblast hücre hattı (L-929), karaciğer kanseri hücre hattı (Hep3B) ve beyin kanseri hücre hattındaki (SH-SY5Y) antitümör aktiviteleri MTS sitotoksitesite testi ile belirlendi. Ag-NHC komplekslerinin antitümör aktiviteleri *cis*platin ile karşılaştırmalı olarak yorumlandı. Sentezlenen kompleksler içerisinde **4a** karaciğer (Hep3B) ve **4c** karaciğer (Hep3B), beyin (SH-SY5Y) hücre hatlarında daha fazla antitümör etki göstermiştir.

4a kompleksi 15 μM 'dan itibaren sağlıklı fibroblast hücre hattı üzerinde toksik etki göstermeye başlamış olup, bu konsantrasyonda hücre canlılığı ancak % 58 oranında korunmuştur. Cisplatin kompleksinin sağlıklı fibroblast hücreler üzerinde daha fazla toksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Karaciğer hücre hattında en fazla toksik etki 25 μM olmasına rağmen (3. günde canlı hücre kalmamıştır), bu değerinde sağlıklı fibroblast hücre üzerinde de toksik etki gözlenmiştir. En fazla toksik etki 15 μM ve 3. gün de belirlenmiştir. Bu şartlarda % 5 oranında canlılık gözlenmiştir. Cisplatinde ise 15 μM ve 3. günün sonunda % 15 canlılık gözlenmiştir.



4c kompleksi 15 μM konsantrasyonda sağlıklı fibroblast hücre hattı üzerinde toksik etki göstermemiştir. 25-100 μM konsantrasyon aralığında hücre canlılığı % 25 oranında korunmuştur. Cisplatin kompleksinin sağlıklı fibroblast hücreler üzerinde daha fazla toksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Karaciğer hücre hattında toksik etki aralığı 25- 50 μM olmasına rağmen, bu değerlerde sağlıklı fibroblast hücre üzerinde de toksik etki belirlenmiştir. En fazla toksik etkiye 15 μM konsantrasyonda ve 3. günde ulaşılmıştır. Bu şartlarda % 8 oranında canlılık gözlenmiştir. Cisplatinde ise ancak 100 μM ve 2. günün sonunda % 7 canlılık gözlenebilmiştir. Beyin hücre hattında da toksik etki aralığı 25- 50 μM olmasına rağmen, bu değerlerde sağlıklı fibroblast hücre üzerinde toksik etki gözlemediği için 15 μM ve 3. gündeki toksisite değeri dikkate alınmıştır. Bu konsantrasyonda 3. günün sonunda % 10 oranında canlılık gözlenmiştir. Cisplatin de ise 25 μM ve 3. gün sonunda canlı hücre kalmadığı belirlenmiştir.



Ayrıca;

- i. Sentezlenen karben öncülleri kullanılarak Au ve Pt-NHC kompleksleri hazırlanacaktır.
- ii. Hazırlanan Ag-NHC komplekslerinin farklı hücre hatlarına karşı antitümör etkileri ve antimikrobiyal özellikleri incelenecektir.
- iii. Sentezlenen Ag-NHC komplekslerinin katalitik özellikleri araştırılacaktır.

6. KAYNAKLAR

- [1] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko and V. H. Mansour, *Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents*, **Nature**, 222:5191 (1969) 385-386.
- [2] S. Budagumpi, R. A. Haque, S. Endud;, G. Ur-Rehman and A.W. Salman, *Biologically Relevant Silver(I)–N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, Intramolecular Interactions, and Applications*, **Eur. J. Inorg. Chem.** (2013) 4367-4388.
- [3] M.L Teyssot., A.S. Jarrouse., M. Manin, A.Chevry, S. Roche., F. Norre, C. Beaudon, L. Morel, , D. Boyer, R. Mahiou And A. Gautier. *Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties*, **Dalton Trans**, 21:35 (2009) 6894-6902.
- [4] L. Mercks and, M. Albrecht, *Beyond catalysis: N-heterocyclic carbene complexes as components for medicinal, luminescent, and functional materials applications*, **Chem. Soc. Rev.**, 39 (2010) 1903-1912.
- [5] K.M. Hindi, M. J. Panzner, C.A. Tessier, C.L. Cannon and W.J. Youngs, *The medicinal applications of imidazolium carbene-metal complexes*. **Chem. Rev.**,109:8 (2009) 3859–3884
- [6] C.G. Hartinger and P.J. Oyson, *Bioorganometallic chemistry--from teaching paradigms to medicinal applications*, **Chem. Soc. Rev.**, 38:2 (2009) 391-401.
- [7] M. Patra, G. Gasser and N. Metzler-Nolte, *Small organometallic compounds as antibacterial agents*, **Dalton Trans.**, 41 (2012) 6350-6358.
- [8] D.A. Medvetz, K. M. Hindi, M. J. Panzner, A. J. Ditto, Y. H. Yun and W. J. Youngs, *Anticancer Activity of Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from 4,5-Dichloro-1H-Imidazole*, **Met. Based Drugs.**, 2008 (2008), 1-7.
- [9] T. J. Siciliano, M. C. Deblock, K. M. Hindi, S. Durmus, M. J. Panzner, C. A. Tessier and W. J. Youngs; *Synthesis and anticancer properties of gold(I) and silver(I) N-heterocyclic carbene complexes*, **J. Organomet. Chem**, 696:5 (2011) 1066–1071.
- [10] C. Santini, M. Pelli, G. Papini, B. Morresi and R. Galassi, *In vitro antitumour activity of water soluble Cu (I), Ag (I) and Au (I) complexes supported by hydrophilic alkyl phosphine ligands*. **J. Inorg. Biochem.** 105:2 (2011), 232-240.
- [11] V. Kumar, R. S. Cotran and S.L. Robbins, eds (1992) Basic Pathology. 5th W.B. Saunders Company.
- [12] D.P. Ringer and L.E. Schnipper Principles of Cancer Biology. in:Lenhard RE, Osteen RT,Gansler T;eds. Clinical Oncology Atlanta: American Cancer Society; 2001, 21-35.
- [13] P.A. Futreal, A. Kasprzy, E. Birney, J.C. Mullikin, R. Wooster and M. Stratton, *Cancer and genomics*. **Nature**. 15: 409 (2001) 850-852.
- [14] R. L. Siegel, K. D. Miller and A. Jemal, *Cancer Statistics*, **CA Cancer J Clin.** 67 (2017) 7-30.
- [15] Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri, <http://kanser.gov.tr/> (Erişim, Mayıs 2017).
- [16] D. Hanahan and R.A. Weinberg *Hallmarks of cancer: The Next Generation.*,144 (2011) 646-674.
- [17] B. Yokuş, ÜD. Çakır, *Kanser Biyokimyası.*, Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg.1 (2012) 7-18.

- [18] L. Zhang, SE. Plon, JG. Nuchtern, S. Burlingame, S. Blaney, R. Rousseau and S. Berg, *Cyclin D and cisplatin cytotoxicity in primary neuroblastoma cell lines*. **Anticancer Drugs**, 15:9 (2004) 883-888.
- [19] P. A. Futreal, L. Coin, M. Marshall, T. Down, T. Hubbard, R. Wooster, N. Rahman and M. R. Stratton, *A census of human cancer genes*, **Nature Reviews Cancer**, 4:3 (2004) 177-183.
- [20] K. Dinçol "Kemoterapide Temel Prensipler", in: E. Topuz, A. Aydın, AN. Karadeniz, Klinik Onkoloji, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2000:34-47.
- [21] S. I. Reed, *Cell Cycle* in: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA; eds. Cancer. 8 th Ed. Philadelphia:Lippicott-Williams&Wilkins; (2008) p: 79-92.
- [22] W. S. Klug and MR. Cummings, Genetik. Palme Yayıncılık, Ankara, 2002; 28, 635-651.
- [23] G. M. Williams, *Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment*, **Toxicology**, 14:166 (2001) 3-10.
- [24] G. M. Williams, *DNA reactive an epigenetic carcinogens*, In: JC. Barrett, (ed), *Mechanisms of Environmental Carcinogenesis*, Vol 1. Role of Genetic and Epigenetic Changes. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 1987,113–27.
- [25] C. E. Vaca, J. Wilhelm, and M. Harms-Ringdahl, *Interaction of lipid peroxidation products with DNA*, **Mutat. Res.** 195:2 (1988) 137-149.
- [26] U. Mercan, *Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi*, Yüzüncü yıl Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 15 (1-2) (2004) 91-96.
- [27] M. Hermes-Lima, J. M. Storey, and K. B. Storey, K.B., *Antioxidant Defenses and Animal Adaptation to Oxygen Availability During Environmental Stress*. In: Storey K.B., Storey J.M. (Eds), **Cell and Molecular Responses to Stress**, Elsevier Press, Amsterdam, 2001, pp. 263-287.
- [28] A.R S. Malik and A. K. Gosh, *Free Radicals and Their Role in different Clinical Condition:An Overview.*, **Inter. J. Pharma Sci. Res.**, 1:13 (2010) 185- 192.
- [29] R. C. Reczek and S. N. Chandel. *The Two Faces of Reactive Oxygen Species in Cancer*, **Annu. Rev. Cancer Biol.**, 1 (2017) 79-98.
- [30] C. W. Shepard, E. P. Simard, L. Finelli, A. E. Fiore and B.P. Bell, *Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination*, **Epidemiol. Rev.**, 28:1 (2006) 112-125.
- [31] D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani, *Global Cancer Statistics, 2002*. **CA-Cancer J. Clin.** 5:2 (2005) 74–108.
- [32] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://www.globocan.iarc.fr>, (accessed on 13 March, 2017).
- [33] American Cancer Society, <https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer.html>, (accessed on May, 2017).
- [34] M. C. Kew, Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Risk Factors, **J. Hepotocell Carcinoma**, 1 (2014) 115-125.
- [35] E. Mormone, J. George, and N. Nieto, *Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches*, **Chem.-Biol. Inter.**, 193:3 (2011) 225-231.
- [36] L. W. Zhanpeng, Y. Zhuonan, X. Yanshuo, L. Lijuan and W. Li, *Oxidative Stress and Liver cancer: Etiology and Therapeutic Targets*, **Oxid. Med. Cell. Longev.**, 2016 (2016) 1-10.
- [37] M. Hösel, M. Quasdorff, K. Wiegmann, D. Webb, U. Zedler, M. R. Tedjokusumo, K. Esser, S. Arzberger, C.J. Kirschning, A. Langenkamp,

- C. Falk, H. Büning and U. Protzer, *Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection*, **Hepatology**, 50:6 (2009) 1773-1782.
- [38] S.-Y. Jung and Y.-J. Kim, *C-terminal region of HBx is crucial for mitochondrial DNA damage*, **Cancer Letters**, 331:1 (2013) 76-83.
- [39] W. Sung, H. Zheng, S. Li, R. Chen, X. Liu, Y. Li, N. P. Lee, W. H. Lee, P. N. Ariyaratne, C. Tennakoon, F. H. Mulawadi, K. F. Wong, A. M. Liu, R. T. Poon, S. T. Fan, K. L. Chan, Z. Gong, Y. Hu, Z. Lin, G. Wang, Q. Zhang, T. D. Barber, W.C. Chou, A. Aggarwal, K. Hao, W. Zhou, C. Zhang, J. Hardwick, C. Buser, J. Xu, Z. Kan, H. Dai, M. Mao, C. Reinhard, J. Wang and J. M. Luk, *Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma*, **Nature Genetics**, 44:7 (2012) 765-769.
- [40] T. Yamasaki, S. Terai, and I. Sakaida, *Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma*, **NEJM**, 365:6 (2011) 576–578.
- [41] S. J. Dixon, K. M. Lemberg and M. R. Lamprecht, *Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death*, **Cell**, 149:5 (2012) 1060–1072.
- [42] A. Carazo, J. Le'on and J. Casado, *Hepatic Expression Of Adiponectin Receptors Increases With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Progression in Morbid Obesity in Correlation With Glutathione Peroxidase 1*, **Obes. Surg.**, 21:4 (2011) 492–500.
- [43] D.K. Turgeon, *A Patient's Guide to Liver Cancer*, University of Michigan Comprehensive Cancer Center, USA, (2012) p 52.
- [44] E. K. Bergsland, *Molecular mechanisms underlying the development of hepatocellular carcinoma*, **Semin Oncol**, 28:5 (2001) 521-31.
- [45] M. Dogan, *Karaciğer Kanserinde Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedavi*, <https://www.drozdogan.com/karaciger-kanserinde-kemoterapi-ve-hedefe-yonelik-tedavi> (2016) (Erişim, Mayıs 2017)
- [46] American Brain Tumor Association, *Brain Tumor A Handbook for the newly diagnosed*, page:14.
- [47] G. Caruso and M. Caffo, *Antisense oligonucleotides in the treatment of cerebral gliomas. Review of concerning patents*. **Recent Pat. CNS Drug Discov.**, 9:1 (2014) 2–12.
- [48] A. Jemal, T. Murray, E. Ward, A. Samuels, R.C. Tiwari, A. Ghafoor, E.J. Feuer and M.J. Thun, *Cancer statistics, 2005*. **CA Cancer J .Clin.**, 55:1 (2005) 10–30.
- [49] R. Sawaya and W.K. Alfred Yung, *Tumors Of The Brain And Spine*, **Springer**, (2007) 2-21.
- [50] G. Waris and H. Ahsan, *Reactive oxygen species: Role in the development of cancer and various chronic conditions*, **J. Carcinog.**, 5:14 (2006) 1-8.
- [51] M. Guglielmotto, E. Tamagno and O. Danni, *Oxidative stress and hypoxia contribute to Alzheimer's disease pathogenesis: two sides of the same coin*, **TSWJI**, 11:9 (2009) 781-791.
- [52] S.D. Chen, D.I. Yang, T.K. Lin, F.Z. Shaw, C.W. Liou, and Y.C. Chuang, *Roles of oxidative stress, apoptosis, PGC-1 and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia*, **International Journal of Molecular Sciences**, 12:10 (2011) 7199-7215.
- [53] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M.T.D. Cronin, M. Mazur and J. Telser, *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*, **Inter. J. Biochem. Cell Biol.** 39:1 (2007) 44–84.

- [54] T.M. Michel, D. Pulschen and J. Thome, *The role of oxidative stress in depressive disorders*, **Current Pharm. Design**, 18 (2012) 5890–5899.
- [55] S.H. Wilne, R.C. Ferris, A. Nathwani and C.R. Kennedy, *The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases*, **Arch. Dis. Child.**, 91:6 (2006) 502–506.
- [56] D.S.K. Bandyopadhyay, *Detection of brain tumor-a proposed method*, **JGRCS**, 2:1 (2011) 56-64.
- [57] National Cancer Institute, *Drugs Approved for Brain Tumors*, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/brain>. (Accessed July 7, 2014).
- [58] V. Laquintana, A. Trapani, N. Denora, F. Wang, J.M. Gallo and G. Trapani, *New strategies to deliver anticancer drugs to brain tumors*, **Expert. Opin. Drug Deliv.**, 6 (2009) 1017–1032.
- [59] D. Weller, P. Vedsted, G. Rubin, F.M. Walter, J. Emery, S. Scott, C. Campbell, R.S. Andersen, W. Hamilton, F. Olesen, P. Rose, S. Nafees, E. Van Rijswijk, s. Hiom, C. Muth, M. Beyer and R. D. Neal, *The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis*. **Br. J. Cancer.**, 106 (2012) 1262–1267.
- [60] G. Rubin, A. Berendsen, S.M. Crawford, R. Dommett, C. Earle, J. Emery, T. Fahey, L. Grasi, E. Grunfeld, S. Gupta, W. Hamilton, S. Hiom, D. Hunter, G. Lyratzopoulos, U. Macleod, R. Mason, G. Mitchell, R.D. Neal, M. Peake, M. Roland, B. Seifert, J. Sisler, J. Sussman, S. Taplin, P. Vedsted, T. Voruganti, F. Walter, J. Wardle, E. Watson, D. Weller, R. Wender, J. Whelan, J. Whitlock, C. Wilkinson, N. De Wit and C. Zimmermann, *The expanding role of primary care in cancer control*. **Lancet Oncol.** 16 (2015) 1231–72
- [61] H. Borghaei, M.R. Smith and K.S. Campbell, *Immunotherapy of cancer*, **Eur. J. Pharm.**, 625 (2009) 4154.
- [62] National Cancer Institute, *Hormone Therapy*, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hormone-therapy> Accessed April 29, 2015.
- [63] Side effects of surgery. Cancer.Net. <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/surgery/side-effects-surgery>. Accessed June 29, 2014
- [64] G.N. Güleser, S. Taşçı and B. Kaplan, *The experience of symptoms and information needs of cancer patients undergoing radiotherapy*, **J Cancer Educ.**, 27 (2012) 46-53.
- [65] T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2013, <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-tedavisi/37-kemoterapi.html>. (Erişim Haziran, 2017).
- [66] B. Lippert (ed.), *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 1999.
- [67] G. Wang, E. Reed and Li. QQ, *Molecular basis of cellular response to cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer*, **Oncol. Rep.**, 12:5 (2004) 955–965.
- [68] T. Umapathi and V. Chaudhry, *Toxic neuropathy*, **Curr. Opin. Neurol.** 18:5 (2005) 574-580.
- [69] N.E. Madias and J.T. Harrington, *Platinum nephrotoxicity*. **Am. J. Med.**, 65:2 (1978) 307–314.
- [70] W. Stohr, T. Langer, A. Kremers, S. Bielack, A. Lamprecht- Dinnesen, E. Ferey and J.D. Beck, *Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: a report from the late effects surveillance system*. **Cancer Invest**, 23 (2005) 201-207.

- [71] V.R. Kamakshi and F. Aimee, *Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Optimizing Prevention and Management*, **AHDB**, 5:4 (2012) 232-240.
- [72] G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *Organometallic anticancer compounds*, **J. Med. Chem.**, 54:1 (2011) 3-25.
- [73] P. Martins, M. Marques and L. Coito, *Organometallic Compounds in Cancer Therapy: Past lessons and future directions*, **Anti-Cancer in medical chemistry**, 14:9 (2014) 1199-1212.
- [74] C.C. Scarborough, M.J.W. Grady, I.A. Guzei, B.A. Gandhi, E.E. Bunel, S.S. Stahl, *Pd(II) Complexes Possessing a Seven-Membered N-Heterocyclic Carbene Ligand*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 44:33 (2005) 5269-527.
- [75] P. Fremont, N. Marion, S.P. Nolan, *Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry*, **Coordination Chemistry Reviews**, 253 (2009) 862-892.
- [76] E.O. Fischer, A. Maasböl, *On the existence of a tungsten carbonly carbene complexes*, **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 3 (1964) 580-581.
- [77] R.R. Schrock, *Alkylcarbene complexes of tantalum by intramolecular alpha-hydrogen abstraction*, **J. Am. Chem. Soc.**, 96 (1974) 6796-6797.
- [78] P. De Fremont, N. Marion and S.P. Nolan, *Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry*, **Coor. Chem. Rev.**, 253 (2009) 862-892.
- [79] H. Wanzlick and H. Schönherr, *Passivation of Raney Nickel by Nitriles – Hydrogenation in Acid Solution*, **Angew. Chem.**, 80 (1968) 141-142.
- [80] A. J. Arduengo, H.V.R. Dias, R.L.H. Arlow and M. Kline, *Electronic stabilization of nucleophilic carbenes*, **J. Am. Chem. Soc.**, 114 (1992) 5530-5534.
- [81] D.J. Cardin, B. Çetinkaya, M.F. Lappert, L.J.M. Muir and K.W. Muir, *An electron-rich olefin as a source of coordinated carbene; synthesis of trans PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]PEt₃*, **Chem. Commun.**, 8 (1971) 400-401.
- [82] M. Melaimi, M. Soleilhavoup and G. Bertrand, *Stable Cyclic Carbenes and Related Species beyond Diaminocarbenes*, **Angew. Chem. Int. Ed.** 49 (2010) 8810-8849.
- [83] P. Bazinet, T.G. Ong, J.S. O'Brien, N. Lavoie, E. Bell, G.P.A. Yap, I. Korobkov and D.S. Richerson, *Design of Sterically Demanding, Electron-Rich Carbene Ligands With The Perimidine Scaffold*, **Organometallics**, 26(2007) 2885-2895.
- [84] O. Köhl, *Functionalised N- heterocyclic Carbene complexes*, Wiley, New York, 2010, 364.
- [85] W.A. Hermann C. Köcher, L.J. Gooßen and G.R.J. Artus, *Heterocyclic Carbenes: A high Yielding Synthesis of Novel, Functionalized N-Heterocyclic in Liquid Ammonia*, **Chem. Eur. J.**, 2:12 (1996) 1627-1636.
- [86] M. F. Lappert, *The coordination chemistry of electron-rich alkenes(enetetraamines)*, **J. Org. Chem.**, 53 (1988) 141-148.
- [87] H.-W. Wanzlick and H.-J. Schönherr, *Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex*, **Angew. Chem. Int. Ed.** 7 (1968) 141-142.
- [88] H. M. J. Wang and I. J.B. Lin, *Facile synthesis of silver(I)-carbene complex. Useful carbene transfer agents*, **Organometallics**, 17 (1998) 972-975.
- [89] F. Ekkehardt Hahn and M. C. Jahneke, *Heterocyclic carbenes: Synthesis and Coordination Chemistry*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 47:17 (2008) 3122-3172.
- [90] K.F. Donnelly, A. Petronilho and M. Albrecht, *Application of 1,2,3-triazolylidenes as versatile NHC-type ligands: synthesis, properties, and application in catalysis and beyond*, **Chem. Commun.**, 49 (2013) 1145-1159.

- [91] S. Budagumpi and S. Endud; *Group XII Metal–N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structural Diversity, Intramolecular Interactions, and Applications*, **Organometallics**, 32:6 (2013) 1537–1562.
- [92] E. A. Baquero, G. F. Silbestri, P. Gómez-Sal, J. C. Flores and E. de Jesús; *Sulfonated Water-Soluble N-Heterocyclic Carbene Silver(I) Complexes: Behavior in Aqueous Medium and as NHC-Transfer Agents to Platinum(II)*, **Organometallics**, 32:9 (2013) 2814–2826.
- [93] A.D. Russell and W.B. Hugo, *Antimicrobial Activity and Action of Silver*, **Prog. Med. Chem.**, 31 (1994) 351-370.
- [94] A. Melaiye, and W. Youngs, *Silver and its application as an antimicrobial agent*, **Expert Opin. Ther.Pat.**, 15:2 (2005) 125-130.
- [95] A.B.G. Lansdown, *A review of the use of silver in wound care; facts and fallacies*, **Br. J. Nurs.**, 13 (2004) S6-19.
- [96] C.A. Moyer, *Treatment of large human burns with 0.5 per cent silver nitrate solution.*, **Arch.Surg.**, 90 (1965) 812-867.
- [97] Jr. C.L. Fox, *Silver sulfadiazine--a new topical therapy for Pseudomonas in burns. Therapy of Pseudomonas infection in burns.*, **Arch. Surg.**, 96:2 (1968) 184-188.
- [98] İ.Özdemir, N. Gürbüz, Ö. Doğan, S. Günal and İ. Özdemir, *Synthesis and antimicrobial activity of Ag(I)-N-heterocyclic carbene complexes derived from benzimidazol-2-ylidene*, **Appl. Organometal. Chem.**, 24 (2010) 758-762.
- [99] B. Yiğit, Y. Gök, İ. Özdemir and 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.
- [100] M. L. Teyssot, A. S. Jarrousse, M. Manin, A. Chevry, S. Roche, F. Norre, C. Beaudoin, L. Morel, D. Boyer, R. Mahiou and A. Gautier, *Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties*, **Dalton Trans.**, 35 (2009) 6894-6902.
- [101] S. Patil, J. Claffey, A. Deally, M. Hogan, B. Gleeson, L. M. M. Mendez, H. Müller-Bunz, F. Paradisi and M. Tacke, *Synthesis, Cytotoxicity and Antibacterial Studies of p-Methoxybenzyl-Substituted and Benzyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene–Silver Complexes*, **Eur. J. Inorg. Chem.**, 7 (2010) 1020–1031.
- [102] C.N. Banti, S. K. Hadjidakou, *Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver(I) compounds*, **Metallomics**, 5 (2013) 569-596.
- [103] D.D. Perrin, W.F.F. Armarego and D.R. Perrin, *Purification of laboratory Chemicals*, Pergamon Press Ltd, Sec. Ed. (1980).
- [104] T. Mosmann, *Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays.*, **J. Immunol. Methods**, 65 (1983) 55-63.
- [105] B. Yiğit, M. Yiğit, İ.Özdemir, and Engin Çetinkaya, *The Synthesis of Some Benzimidazolium Salts And Use As Carbene Precursors In The Heck and Suzuki Reactions*, **Heterocycles**, 81 (2010) 943-953.
- [106] Y. Gök, N. Gürbüz, İ. Özdemir, B. Çetinkaya and E. Çetinkaya, *Benzimidazol-2-ylidene–palladium-catalysed coupling reactions of aryl halides*, **Appl. Organomet. Chem.**, 19 (2005) 870–874.
- [107] Z. Şahin, N. Gürbüz, İ. Özdemir, O. Şahin, O. Büyükgüngör, M. Achard and C. Bruneau, *N-, C-Alkylation Of Amines With Alcohols in The Presence of*

- Ruthenium Catalysts With Chelating N-Heterocyclic Carbene Ligand*, **Organometallics**, 34:11 (2015) 2296-2304.
- [108] N. Kaloglu, İ. Özdemir, N. Gürbüz, M. Achard and C. Bruneau, *Benzimidazolium sulfonate ligand precursors and application in ruthenium-catalyzed aromatic amine alkylation with alcohols*, **Catal. Commun.**, 74 (2016) 33-38.
- [109] H.M. Lee, P. L. Chiu, C. H. Hu, C.L. Lai, and Y.C. Chou, *Synthesis and structural characterization of metal complexes based on pyrazole/imidazolium chlorides*. **J. Organomet. Chem.**, 690:2 (2005) 403-414.
- [110] M. Kaloglu, N. Kaloglu, İ. Ozdemir, S. Günal and İ. Ozdemir, *Novel benzimidazol-2-ylidene carbene precursors and their silver(I) complexes: Potential antimicrobial agents*, **Bioorg. Med. Chem.**, 15:24 (2016) 3649-3656.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Ümran KIZRAK

Doğum Yeri ve Tarihi: MALATYA, 03.03.1990

Adres: Nuriye Mah. Mimarsinan Cad. Dalbastı Sok. Güneş Sitesi A blok. Kat:2/4
Battalgazi/MALATYA

E-Posta: umrankizrak@gmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi

Yayın Listesi:

- 1) Kaloğlu, N., **Kızrak, Ü.**, Özdemir, I., Günal , S. ve Özdemir, I., “Ag-NHC komplekslerinin sentezi ve antimikrobiyal aktivitesi,” IV. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 147, Tokat, 2013.
- 2) Özdemir, I., Gürbüz, N., Kaloğlu, N., **Kızrak, Ü.**, Çiftçi, O., Özdemir I.,”Antitumor properties of water-soluble Ag-N-heterocyclic carbene complexes,” 4th International BAU Drug Design Congress, İstanbul-Turkey, 2016.
- 3) **Kızrak,Ü.**, Özdemir.İ., Gürbüz,N., Kaloğlu, N., Başak Türkmen, N., Çiftçi, O., Özdemir, İ., “Antitumor properties of water-soluble Au - N-heterocyclic carbene complexes” IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies,1042, İstanbul-Turkey, 2017.