

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALTIN N-HETEROSİKLİK KARBEN
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ
Orhan EKİNCİ

KİMYA Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmet YILMAZ

OCAK-2023

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**ALTIN N-HETEROSİKLİK KARBEN
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

**Orhan EKİNCİ
36111302012**

KİMYA Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmet YILMAZ

OCAK-2023

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu çalışmanın tez konusu olarak seçilmesinde, planlanmasında ve yürütülmesinde bana yön veren, her konuda destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve hoşgörüsünden yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. İsmet YILMAZ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalıőmamda kullandığım Au-N-heterosiklik karben (NHC) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonlarını sağlayan Bölümümüz Anorganik Kimya Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Sedat YAŞAR ve Dr. Öğr. Üyesi Mitat AKKOÇ'a ve çalıőmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Burhan ATEŞ, Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE , Dr. Öğr. Üyesi Sevgi Balcıoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Samir Abbas Ali NOMA, ArŐ. Grv. Dr. Canbolat Gürses, Öğr.Grv. Dr. İdil KARACA AARI ve tüm Biyokimya Araştırma Laboratuvarı ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Çalıőmalarıma mali destek sağlayan İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine (Proje No: FDK-2018-966) teşekkürlerimi sunarım.

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduđum “Altın N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalıřmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı dűşecek bir yardıma bařvurmaksızın tarafımdan yazıldıđını ve yararlandıđım bűtűn kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yűntemine uygun biçimde gűsterilenlerden oluřtuđunu belirtir, bunu onurumla dođrularım.

Orhan EKİNCİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ.....	i
ONUR SÖZÜ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ.....	1
1.1 Fischer Karben Kompleksleri.....	4
1.2.Schrock Karben Kompleksleri.....	4
1.3 N-Heterosiklik Karben Ligantları.....	5
1.4 Benzimidazol Karben Öncüllerinin Sentezi.....	7
1.5 N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi.....	9
1.5.1 Serbest karbenlerden NHC komplekslerinin sentezi.....	10
1.5.2 Diazolyum tuzlarının deprotonasyonu ile NHC komplekslerinin sentezi.....	10
1.5.3 Elektronca zengin alkenlerden NHC komplekslerinin sentezi.....	11
1.5.4 Transmetalasyon ile NHC komplekslerinin sentezi.....	11
1.6 Bazı Metal-NHC'lerin Biyolojik Aktiviteleri ve Klinik Uygulamaları.....	12
1.6.1 Biyoaktif maddeler olarak Cu-NHC kompleksleri.....	15
1.6.1.1 Antimikrobiyal maddeler olarak Cu-NHC kompleksleri.....	15
1.6.1.2 Antikanser ajanlar olarak Cu-NHC kompleksleri.....	18
1.6.1.3 Cu-NHC komplekslerinin genel etki mekanizmaları.....	20
1.6.2 Ag-NHC kompleksleri.....	21
1.6.2.1 Antimikrobiyal maddeler olarak Ag-NHC kompleksleri.....	21
1.6.2.2 Antikanser maddeler olarak Ag-NHC kompleksleri.....	28
1.6.2.3 Ag-NHC komplekslerinin genel etki mekanizmaları.....	29
1.6.3 Biyoaktif ajanlar olarak Au-NHC kompleksleri.....	30
1.6.3.1 Altın komplekslerinin medikal uygulama alanları.....	34
1.6.3.2 Altın-NHC komplekslerin antibakteriyel aktivitesi.....	39
1.6.3.3 Altın-NHC komplekslerin antioksidant aktivitesi.....	40
1.6.3.4 Altın-NHC komplekslerin antiparasitik aktivitesi.....	41
1.6.3.5 Altın-NHC komplekslerin antileishmanial aktivitesi.....	42

1.6.3.6 Altın-NHC komplekslerin antimalaryal aktivitesi.....	43
1.6.3.7 Antimikrobiyal maddeler olarak Au-NHC kompleksleri.....	45
1.6.3.8. Altın-NHC komplekslerin antitümör aktivitesi ve antikanser maddeler olarak altın-NHC kompleksleri.....	46
1.6.3.9 Altın-NHC komplekslerinin genel etki mekanizmaları.....	50
1.6.4 Alternatif antikanser ajanlar olarak asiklik altın bileşikleri.....	51
1.7 Tez Kapsamında Yapılan Çalışmanın Amacı.....	52
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	53
2.1 Deneysel Çalışmada Kullanılan Au-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	53
2.1.1 Seriler için sentez prosedürü.....	53
2.1.1.1 1-metilpiridin-3-(4-metil)benzilbenzimidazolyum klorür, la.....	53
2.1.1.2 1-metilpiridin-3-(2-metoksietil)benzimidazolyum klorür, lb.....	53
2.1.1.3 1-metilpiridin-3-(3,5-dimetil)benzil-5,6dimetilbenzimidazolyum klorür, 1c.....	54
2.1.1.4 1-metilpiridin-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzilbenzimidazolyum klorür, 1d.....	54
2.1.1.5 1,3-Bis (etilmorfolin)benzimidazolyum klorür, 1e.....	54
2.1.1.6 1,3-bis(4-tert-bütil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür, 1f.....	54
2.1.1.7 1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzil-3-(etilftalimid) benzimidazolyum bromür, 1g.....	55
2.1.1.8 Kloro[1-metilpiridin-3-(4-metil)benzilbenzimidazol-2- iliden]gümüş(I), 2a.....	55
2.1.1.9 Kloro[1-metilpiridin-3-(2-metoksietil)benzimidazol-2-iliden] gümüş (I), 2b.....	55
2.1.1.10 Kloro[1-metilpiridin-3-(3,5-dimetil)benzil-5,6- dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2c.....	55
2.1.1.11 Kloro[1-metilpiridin-3-(2,3,4,5,6-pentametil) benzilbenzimidazol- 2iliden]gümüş (I), 2d.....	55
2.1.1.12 Kloro[1,3-Bis (etilmorfolin)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2e.....	55
2.1.1.13 Kloro[1,3-bis(4-tert-bütil)benzil-5,6dimetilbenzimidazol-2- iliden]gümüş(I), 2f.....	55
2.1.1.14 Bromo[1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzil-3-(etilftalimid) benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2g.....	55

2.1.1.15 Kloro[1-metilpiridin-3-(4-metil)benzilbenzimidazol-2-iliden]altın(I), 3a.....	55
2.1.1.16 Kloro[1-metilpiridin-3-(2-metoksietil) benzimidazol-2-iliden] altın(I), 3b.....	56
2.1.1.17 Kloro[1-metilpiridin-3-(3,5-dimetil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]altın(I), 3c.....	56
2.1.1.18 Kloro[1-metilpiridin-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzilbenzimidazol-2iliden]altın(I),3d.....	56
2.1.1.19 Kloro[1,3-Bis (etilmorfolin)benzimidazol-2-iliden]altın(I), 3e.....	56
2.1.1.20 Kloro[1,3-bis(4-tert-bütül)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden] altın(I), 3f.....	56
2.1.1.21 Bromo[1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzil-3-(etilftalimid)benzimidazol-2-iliden] altın(I), 3g.....	56
2.2 Biyokimyasal Analizler.....	57
2.2.1 Sentezlenen Au-NHCKomplekslerinin <i>in vitro</i> sitotoksik özelliklerinin belirlenmesi.....	57
2.2.2 Sentezlenen Au-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi.....	58
2.2.3 Ksantinoksidaz (XO) inhibitör aktivitesinin <i>invitro</i> analizi.....	59
2.2.4 DNA bağlanma.....	59
3.ARAŞTIRMA BULGULARI.....	61
3.1 Sentezlenen Komplekslere ait Karakterizasyon Sonuçları.....	61
3.1.1 Kloro[1-metilpiridin-3-(4-metil)benzilbenzimidazol-2-iliden]altın(I), 3a, ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	61
3.1.2 Kloro[1-metilpiridin-3-(2-metoksietil) benzimidazol-2-iliden] altın(I), 3b, ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	62
3.1.3 Kloro[1-metilpiridin-3-(3,5-dimetil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]altın(I), 3c ¹ Hve ¹³ CNMR spektrumları,	63
3.1.4 Kloro[1-metilpiridin-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzilbenzimidazol-2iliden]altın(I), 3d, ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	64
3.1.5 Kloro[1,3-Bis (etilmorfolin)benzimidazol-2-iliden]altın(I), 3e, ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	65
3.1.6 Kloro[1,3-bis(4-tert-bütül)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden] altın(I), 3f, ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	66

3.1.7 Bromo[1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzil-3-(etilftalimid)benzimidazol-2-iliden] altın(I), 3g, ¹ H ve ¹³ CNMR spektrumları.....	67
3.1.8 Kloro[1-metilpiridin-3-(4-metil)benzilbenzimidazol-2-iliden]altın(I), 3a, LC-MS spektrumları	68
3.1.9 Kloro[1-metilpiridin-3-(2-metoksietil) benzimidazol-2-iliden] altın(I), 3b, LC-MS spektrumları	69
3.1.10 Kloro[1-metilpiridin-3-(3,5-dimetil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]altın(I), 3c, LC-MS spektrumları,	70
3.1.11 Kloro[1-metilpiridin-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzilbenzimidazol-2iliden]altın(I), 3d,LC-MS spektrumları	71
3.1.12 Kloro[1,3-Bis (etilmorfolin)benzimidazol-2-iliden]altın(I), 3e, LC-MS spektrumları	72
3.1.13 Kloro[1,3-bis(4-tert-bütil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden] altın(I), 3f, LC-MS spektrumları	73
3.1.14 Bromo[1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzil-3-(etilftalimid)benzimidazol-2-iliden] altın(I), 3g, LC-MS spektrumları	74
3.2 Biyolojik ve Biyokimyasal Sonuçlar	75
3.2.1 Antimikrobiyal aktivite deneyleri.....	75
3.2.2 DNA bağlanma deneyleri.....	76
3.2.2.1 Jel elektroforezi.....	76
3.2.3 Sentezlenen Au-NHC komplekslerinin <i>in vitro</i> sitotoksik özelliklerinin belirlenmesi.....	78
3.2.4 Ksantin oksidaz (XO) inhibitör aktivite çalışmalarının <i>in vitro</i> analizi.....	79
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	80
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ.....	102

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1: Bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyon (MIC) değerleri.....	75
Çizelge 2: MCF-7 ve Caco-2 hücre hatlarında komplekslerin IC ₅₀ değerleri	78
Çizelge 3: Altın komplekslerinin XO aktivitesi IC ₅₀ değerleri	79



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Singlet ve triplet karbenler.....	2
Şekil 1.2: Karbenlerin delokalizasyonu.....	2
Şekil 1.3: Günümüzde kullanılan singlet ve triplet karbenler.....	2
Şekil 1.4: Metal-karben kompleksleri.....	3
Şekil 1.5: Fischer ve schrock karben kompleksleri.....	3
Şekil 1.6: Klasik (A-D) ve klasik olmayan (E-H) NHC'ler	6
Şekil 1.7: I–IV ligandın en dış orbitallerinin kalitatif karşılaştırılması.....	6
Şekil 1.8: Benzimidazol karben öncülü	7
Şekil 1.9: N-Heterosiklik karben kompleksleri.....	8
Şekil 1.10: Metal-NHC komplekslerinin sentez yöntemleri.....	9
Şekil 1.11: En çok kullanılan NHC türleri	9
Şekil 1.12: Benzimidazol ve imidazol grubu içeren azolyum tuzları Pd(OAc) ile etkileşen Pd-NHC kompleksleri.....	10
Şekil 1.13: Palladyum ve rutenyum karben komplekslerinin sentezi.....	11
Şekil 1.14: Palladyum (II)-NHC ve altın(I)-NHC kompleksleri.....	12
Şekil.1.15: Kanser tedavisinde kullanılan moleküller.....	13
Şekil 1.16: NHC-metal kompleksleri (Nayak ve Gaonkar, 2021).....	13
Şekil 1.17: NHC-metal komplekslerinin uygulama alanları (Nayak ve Gaonkar, 2021)...	14
Şekil 1.18: Sepet şeklindeki madeni para metali-NHC komplekslerinin sentezi.....	16
Şekil 1.19: Ag ^I - ve Cu ^I -NHC kompleksleri.....	17
Şekil 1.20: Antikanser aktiviteye sahip Cu-NHC	17
Şekil 1.21: NHC-Cu ^I -bromür komplekslerinin sentezi.....	18
Şekil 1.22: 37 no'lu Cu ^I bromür kompleksinin sentezi.....	19
Şekil 1.23: Antikanser ajanlar olarak katyonik ve nötr Cu ^I -NHC kompleksleri.....	20
Şekil 1.24: Biyoaktif Ag ^I -NHC komplekslerinin yapıları.....	22
Şekil 1.25: Ag ^I -NHC komplekslerinin yapıları.....	23
Şekil 1.26: Antibakteriyel aktiviteye sahip Ag-NHC kompleksleri.....	24
Şekil 1.27: Antimikrobiyal maddeler olarak Ag-NHC kompleksleri.....	25
Şekil 1.28: Antimikrobiyal aktiviteye sahip Ag-NHC kompleksleri	26
Şekil 1.29: Ag-NHC komplekslerinin yapıları.....	27
Şekil 1.30: 127-129 no'lu komplekslerin sentezi.....	28
Şekil 1.31: Antikanser gümüş-NHC kompleksleri.....	29

Şekil 1.32: Altın komplekslerinin farklı koordinasyon geometrileri.....	30
Şekil 1.33: Altın-NHC kompleksler.....	32
Şekil.1.34: 2-iliden-Au kompleksleri.....	34
Şekil 1.35: Sülfonat içeren Au-NHC kompleksi.....	34
Şekil 1.36: Auranofin (Ott, 2009).....	35
Şekil 1.37: Au-NHC komplekslerinin genel sentezi.....	38
Şekil 1.38: Antibakteriyel altın-NHC kompleksleri.....	39
Şekil 1.39: Bis(NHC) altın türevleri.....	40
Şekil 1.40: Altın-NHC kompleksleri.....	41
Şekil 1.41: Katyonik bis-karben altın (I) türevleri.....	41
Şekil 1.42: Quinolin içeren mononükleer katyonik ve nötral altın(I)-NHC kompleksleri..	42
Şekil 1.43: Üç tane daha quinolin taşıyan NHC-gold(I) kompleksleri.....	43
Şekil 1.44: Hetero bimetalik Ru(II)-Au (I) kompleksler.....	43
Şekil 1.45: Altın(I)-NHC kompleksi	44
Şekil 1.46: İki mono-nükleer altın(I)-bis (NHC) türevleri.....	44
Şekil 1.47: Antimikrobiyal maddeler olarak Au-NHC kompleksleri.....	45
Şekil 1.48: Katyonik hetero bimetalik Ru-Au antikanser ajanları.....	46
Şekil.1.49: Titanocene-altın kompleksleri.....	47
Şekil 1.50: Altın-NHC kompleksleri.....	47
Şekil 1.51: Altın(I)bis-karbenler (o, p) ve altın(III)-NHC kompleksler.....	48
Şekil 1.52: Piridin NHC ligandlı altın(I) ve (III) kompleksleri.....	48
Şekil 1.53: İki aptamer-[NHC-Au(I)-Cl] biyokonjugat.....	49
Şekil 1.54: Antikanser aktiviteye sahip altın-NHC kompleksleri	50
Şekil 1.55: Au(I) (18-20) ve Au(III) (21) nötr veya katyonik asiklik diamino karbenler...	51
Şekil 2.1: 1a-g, 2a-g ve 3a-g için genel reaksiyon şeması.....	54
Şekil 3.1: 3a bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	61
Şekil 3.2: 3b bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	62
Şekil 3.3: 3c bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	63
Şekil 3.4: 3d bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	64
Şekil 3.5: 3e bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	65
Şekil 3.6: 3f bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	66
Şekil 3.7: 3g bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	67
Şekil 3.8: 3a bileşiğinin LC-MS spektrumları.....	68
Şekil 3.9: 3b bileşiğinin LC-MS spektrumları.....	69

Şekil 3.10: 3c bileşiğinin LC-MS spektrumları.....	70
Şekil 3.11: 3d bileşiğinin LC-MS spektrumları.....	71
Şekil 3.12: 3e bileşiğinin LC-MS spektrumları.....	72
Şekil 3.13: 3f bileşiğinin LC-MS spektrumları.....	73
Şekil 3.14: 3g bileşiğinin LC-MS spektrumları.....	74
Şekil 3.15: 3a,3b,3c,3d komplekslerine ait jel elektroforezi	76
Şekil 3.16: 3e,3f, 3g komplekslerine ait jel elektroforezi	77



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Au-NHC	Altın- <i>N</i> -heterosiklik karbenler
Ag-NHC	Gümüş- <i>N</i> -heterosiklik karbenler
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NHC	<i>N</i> -heterosiklik karbenler
MCF-7	İnsan meme kanseri hücre serisi
Caco-2	İnsan kolon kanser hücre hattı
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
FBS	Fosfat Tamponu
DMSO	Dimetilsülfoksit
IC ₅₀	%50 İnhibe edici konsantrasyon
MIC	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
XO	Ksantin oksidaz
UV	Ultraviyole
DNA	Deoksiribonükleik asit

ÖZET

Doktora Tezi

ALTIN N-HETEROSİKLİK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

ORHAN EKİNCİ

İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı

102+xiii Sayfa

2023

Danışman: Prof. Dr. İsmet YILMAZ

Tez kapsamında 7 farklı Au-N-heterosiklikkarben (NHC) kompleksi, Ag-NHC komplekslerinden transmetalasyon yoluyla sentezlenmiştir. Sentezleri tamamlanan NHC tuzları, Ag-NHC ve Au-NHC kompleksleri, yaygın olarak kullanılan spektroskopik tekniklerle karakterize edildi. Aktif bölgedeki bağlanma mekanizmasını araştırmak için tüm Au-NHC komplekslerinin antikanser aktivitesi, DNA bağlanması, Ksantin Oksidaz (XO) inhibitör aktivite çalışmaları değerlendirildi. Au-NHC komplekslerinin insan kolorektal kanserine (Caco-2) ve meme kanseri (MCF-7) hücre hatlarına karşı IC₅₀ değeri MTT yöntemi ile tanımlandı. MCF-7 için 5.2 ± 2 ila 152.4 ± 1 aralığındaki IC₅₀ değerleri, Caco-2 için 5.2 ± 1 ila 152.7 ± 2 M aralığında, 3a, 3b, 3c, 3d ve 3g'nin cisplatinden daha iyi antikanser aktivitesine sahip olduğu belirlendi. Tüm Au-NHC kompleksleri, farklı bakteri ve mantarlara karşı mükemmel antimikrobiyal aktivite göstermiştir. 3a grubuna ait olan kompleks en iyi antimikrobiyal aktivite gösterdi. XO inhibe edici aktivite deney sonuçlarına bakıldığında tüm altın kompleksleri genel olarak kullanılan standart allopurinol ile karşılaştırıldığında XO'a karşı dikkate değer bir inhibisyon aktivitesi göstermiştir. Kompleks örneklerindeki XO aktivitesi için IC₅₀ değeri 0.409 ± 0.033 ile 2.681 ± 0.091 µM arasında belirlendi. 3d kompleksi en düşük IC₅₀ değerini 0.409 ± 0.033 µM olarak gösterdi. Antibakteriyel aktivitede en etkili kompleksin 3d, antifungal aktivitede ise 3e olduğu belirlendi. Agaroz jel görüntülerinden elde edilen sonuçlara göre, 3a kompleksi diğer komplekslere göre DNA'ya daha güçlü bağlanarak süper sarmal formdaki (I) plazmitin yavaş hareketine sebep olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Au-NHC, Antikanser aktivitesi, DNA bağlanma, Ksantin Oksidaz

ABSTRACT

PhD Thesis

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF GOLD N-HETEROCYCLIC CARBENE COMPLEX

Orhan EKİNCİ

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Sciences Department of Chemistry

102+xiii Pages

2023

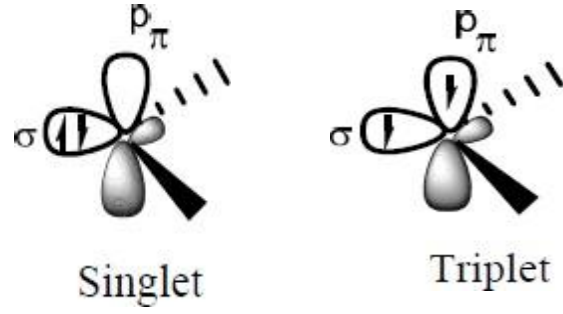
Supervisor: Prof. Dr. İsmet YILMAZ

In this thesis, 7 different Au-N-heterocyclic carbene (NHC) complexes were synthesized from Ag-NHC complexes via transmetallation. The synthesized NHC salts, Ag-NHC and Au-NHC complexes were characterized by widely used spectroscopic techniques. Anticancer activity, DNA binding, Xanthine Oxidase (XO) inhibitory activity studies of all Au-NHC complexes were evaluated to investigate the binding mechanism at the active site. The IC_{50} value of Au-NHC complexes against human colorectal cancer (Caco-2) and breast cancer (MCF-7) celllines were determined by MTT method. IC_{50} values in the range of 5.2 ± 2 to 152.4 ± 1 for MCF-7 and 5.2 ± 1 to 152.7 ± 2 M for Caco-2, 3a, 3b, 3c, 3d and 3g were found to have better anticancer activity than cisplatin. All Au-NHC complexes showed excellent antimicrobial activity against different bacteria and fungi. The complex belonging to group 3a showed the best antimicrobial activity. From the XO inhibitory activity assay results, all gold complexes showed remarkable inhibition activity against XO compared to the commonly used Standard allopurinol. The IC_{50} value for XO activity in the complex samples was determined between 0.409 ± 0.033 and 2.681 ± 0.091 μ M. The 3d complex showed the lowest IC_{50} value of 0.409 ± 0.033 μ M. It was determined that 3d was the most effective complex in antibacterial activity and 3e in antifungal activity. According to the results obtained from agarose gel images, the 3a complex bound to DNA more strongly than the other complexes and caused slow movement of the plasmid in super spiral form (I).

Keywords: Au-NHC, Anticancer activity, DNA binding, Xanthine Oxidase

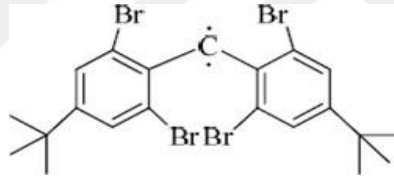
1. GİRİŞ

Karbenler, iki komşu atoma kovalent olarak bağlanan ve değerlik tabakasında altı elektron bulunan nötral bir atomdur; oldukça aktiftirler ve kısa ömürlü ara ürünler olmalarıyla organik sentezde yaygın bir şekilde kullanılırlar (Grubbs, 2003). Son 150 yılda kimyagerler karbenlere ilgi duymuşlar ve izolasyonu için girişimlerde bulunmuşlar ancak başarısız olmuşlardır. Genellikle, karbenler kısa ömürlüdürler ve çok reaktif ara maddeler olarak rol oynarlar. Bununla birlikte, karben merkezinin bir N-heterosiklik halka üzerinde yerleştiği N-Heterosiklikkarben, farklı özelliklere sahiptir. İlk olarak 1960'ların başında Wanzlick (Wanzlick ve Schönherr, 1962) tarafından incelenmiştir. Karbenler, uzun zamandır kimya alanında merak uyandıran bileşiklerdir (Hermann, 1995; Geuther, 1992) ve karbon atomunun valens kabuğunda dört elektron bulunan ve bir çift eşleşmemiş elektron taşıyan yapılardır. Bu özellikler, karbenlerin elektronik konfigürasyonlarından ve geometrik yapılarından kaynaklanmaktadır. Karbenlerin metal merkezleri ile olan farklı etkileşimleri onları özel kılmaktadır. Karbenler bu özellikleri sayesinde, organometalik kimyada vazgeçilmez bir ligant konumuna gelmiştir (Lappert ve Rowe, 1990). N-heterosiklik karbenlerin geçiş metalleri ile oluşturdukları kompleksler, organometalik kimyada fazlasıyla uygulama alanı bulmuştur. Bu kompleksler güçlü F-donör zayıf G-akseptörlerdir. Bundan dolayı benzerleri olan fosfin ligantlı komplekslere göre daha iyi bir aktivite göstermektedirler ve metallerle oluşturdukları bağlar fosfinlerle olan bağlardan daha sağlamdır. Metal-NHC bağı yüksek sıcaklıklar da kopmadığı için katalizör gerektiren tepkimelerde rahatlıkla kullanılabilir. C-C bağlanma reaksiyonları, hidroformilasyon, alken metatezi, C-H bağı oluşumunda ve polimerizasyon tepkimelerini katalizlemek için kullanılmaktadır. Bundan başka Metal-N-heterosiklik karben kompleksleri, tıp alanında da geniş uygulama alanı bulmaktadır. Bunların antimikrobiyal etkileri yanında, eklem iltihaplanması ve kanser tedavisinde etkili olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Karbenler iki bağ yapmış ve karbon üzerinde ortaklanmamış elektron çifti bulunan bileşiklerdir. Üzerinde ortaklanmamış elektron bulunduğu ve oktet eksikliği olduğu için son derece kararsız, dolayısıyla aktiftirler. Karbenler; s-p hibritleşmesine bağlı olarak açısız (sp^2) veya doğrusal (sp) geometrik yapı gösterebilirler. Karbenlerin iki farklı elektronik yapısı vardır: singlet ve triplet. Elektronlar aynı sp^2 hibrit orbitalinde ve zıt spinli ise singlet karben (bu karbenler nükleofilik tepkime sergilerler); eğer elektronlar sp hibrit orbitalinde ve aynı spinli (bu karbenler radikalik tepkime sergilerler) ise triplet karben olarak adlandırılırlar. Şekil 1.1 de singlet ve triplet karben atomları gösterilmiştir.

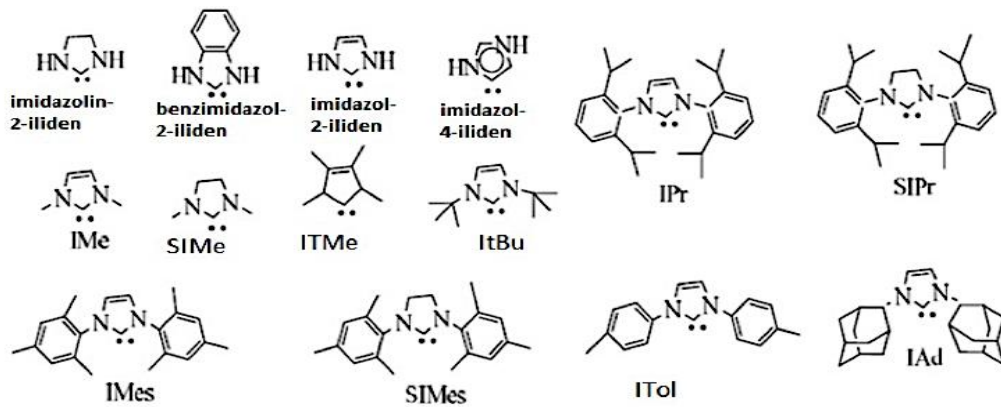


Şekil 1.1: Singlet ve triplet karbenler.

Triplet karbenler düşük termodinamik kararlılığa sahiptir; bu yüzden elde edilmeleri zordur. Ama Tomioka ve ekibi bunu büyük ölçüde başarmış; kararlı triplet karbeni 130 K'de çözelti içinde katı halde elde etmişlerdir. (Tomioka ve diğ., 2001) Karbenin kinetik olarak kararlılığı sterik engel yardımıyla yapılmıştır ve ortaklanmamış elektronlar komşu aromatik halkada delokalizasyona girmiştir. Bu durum Şekil 1.2'de gösterilmiştir.

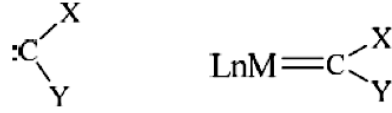


Şekil 1.2: Karbenlerin delokalizasyonu.



Şekil 1.3: Günümüzde kullanılan singlet ve triplet karbenler.

Karbenlerin çift bağla geçiş metallere bağlanmasıyla metal karben kompleksleri elde edilir. Bu durum, Şekil 1.4'de gösterilmiştir.



L_n = Karben dışındaki ligantlar

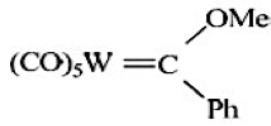
M = Geçiş metali

$X = Y$ = Karben karbonundaki $C\alpha$ süstitüentler

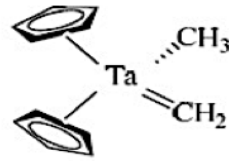
Şekil 1.4: Metal-karben kompleksleri.

Karben kompleksleri Fischer ve Schrock karben kompleksleri (Şekil 1.5.) olarak iki grupta incelenirler.

- 1- Karben karbonunda bir veya iki heteroatom içeren kompleksler (X = alkil, aril; Y = O, N, S veya $X=Y=O, N, S$) Fischer karben kompleksleri adını alır.
- 2- Karben karbonunda yalnız C ve H bulunan kompleksler ($X=Y=H$, alkil, aril) Schrock karben kompleksleri adını alır.



Fischer türü



Schrock türü

Şekil 1.5: Fischer ve Schrock karben kompleksleri.

NHC'lerdeki karben merkezinin kararlılığı, kinetik ve termodinamik faktörlere bağlanabilir. Bir karben, bir ara ürün olarak oluşturulmuş tamamlanmamış bir oktete sahip karbondur, ancak bir alken oluşturmak için dimerizasyona uğramaz. Benzer şekilde, azot atomu üzerinde hacimli aril veya alkil süstitüenti taşıyan NHC, sterik çarpışma nedeniyle dimerleşmez ve bu durum Wanzlick dengesi olarak adlandırılır. NHC'nin elektronik özellikleri, üçlü temel durum taşıyan klasik karbene rağmen tekli temel durum taşıdıkları için kararlılığa daha fazla katkıda bulunur. NHC'lerin ortaklanmamış elektron çifti (singlet), en yüksek işgal edilmiş moleküler orbitalde halkanın düzleminde bulunan sp^2 -melezleştirilmiş orbitalde hapsedilmiştir ve boş bir p-orbital, en düşük boş moleküler orbitalde buna dik olarak uzanır. Tekli karbenler kolayca dimerizasyona uğramaz ve

NHC'lerdeki bitişik azot, HOMO'nun enerjisini daha da azaltır, bu da oldukça büyük tekli-üçlü enerji boşluklarına neden olur. Boş LUMO (mesomerik donasyon) ile p-orbitalinde bulunan yalnız nitrojen elektron çifti arasındaki karşılıklı ilişki de tekli temel durumun yapısının stabilize edilmesine katkıda bulunur.

1.1 Fischer karben kompleksleri

Karben karbonu atomuna bağlı X ve Y gruplarından birinin veya ikisinin oksijen, azot veya kükürt gibi heteroatom olması durumunda bu karbenin metaller ile yapmış olduğu komplekse Fischer karben kompleksi denir. Hetero atomların elektronegatiflik özelliklerinden dolayı Fischer karben kompleksleri elektrofilik özellik gösterirler (Hanks ve diğ.,1987). Fischer karbenler π -alıcı özellik gösterirler. Periyodik tabloda orta ve son sıra geçiş metalleriyle [Co(0) Fe(0) Mo(0)] kompleks oluştururlar. Bu komplekslerde karben singlet yapıda ve elektrofilik özelliğindedir; bunlardaki metaller düşük oksidasyon basamağına sahiptirler (İmik, 2019).

1.2 Schrock karben kompleksleri

Karben karbonuna bağlı X ve Y gruplarından birinin H veya alkil grubu olmasıyla oluşan komplekslerdir. H ve alkil gruplarından dolayı Schrock karben kompleksleri nükleofilik özellik gösterirler (Kühl, 2010). Schrock karbenleri iyi π -verici veya σ -alıcı özellik sergilerler. Periyodik tabloda ilk sırageçiş metalleri ile [Ti (IV) ve Ta (V)] kompleks oluştururlar. Burada karben triplet yapıda ve nükleofilik özellik gösterir. Bu komplekslerdeki metaller yüksek oksidasyon basamağına sahiptirler. Kararlı amino karbenlerin en önemli gruplarından birisi N-heterosiklik karbenler (NHC) dir. NHC'lerde karben karbonu, NHC halkası içinde en az bir azot atomuna bağlıdır. Bağ açısı 100° ile 110° arasındadır. Heterohalka yapısı N-C-N şeklindedir. NHC ligandları güçlü σ - donör ligandlardır ve bu ligantlar metale iki elektron sunarlar. NHC'de bulunan azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronları π -bağı vasıtası ile karben karbonunun boş p orbitaline sunar ve karben karbonunun elektron yoğunluğunu artırır. Bu durum NHC'in kararlılığının artmasına neden olur. N-Heterosiklik karbenler güçlü σ -donör ve zayıf π -akseptör özelliğine sahip elektronca zengin nötral bileşikler olduğundan, N-heterosiklik karbenler metalle güçlü bağlanarak kararlı kompleksler oluştururlar ve metal merkezinden kolaylıkla koparılamazlar. N-heterosiklik karbenler azot atomları üzerinde bulunan ortaklanmamış

elektronları π -bağı vasıtası ile karben karbonuna vererek karben karbonu metal atomuyla π -geri bağlanması yapar ve metal-NHC bağının kuvvetlenmesinde etkili olur. *N*-heterosiklik karbenler Pd, Au, Rh, Ru, Ag gibi geçiş metalleriyle farklı oksidasyon basamağında metal kompleksleri oluştururlar. NHC ligandları genellikle fosfin ligandları ile karşılaştırılır. NHC'lerin kararlı olmaları, seçicilikleri, kolay tepkime vermeleri, yüksek sıcaklık ve basınçta ısıtılabilmeleri, toksik olmamaları, reaksiyonlarda az miktarda kullanılması, kimyasal ve fiziksel özelliklerden dolayı fosfin ligandlarına göre daha çok tercih edilen ligandlardır. Günümüzde katalitik tepkimelerde NHC ligandların çoğu organik tepkimelerde anahtar ligant şeklinde kullanılırlar.

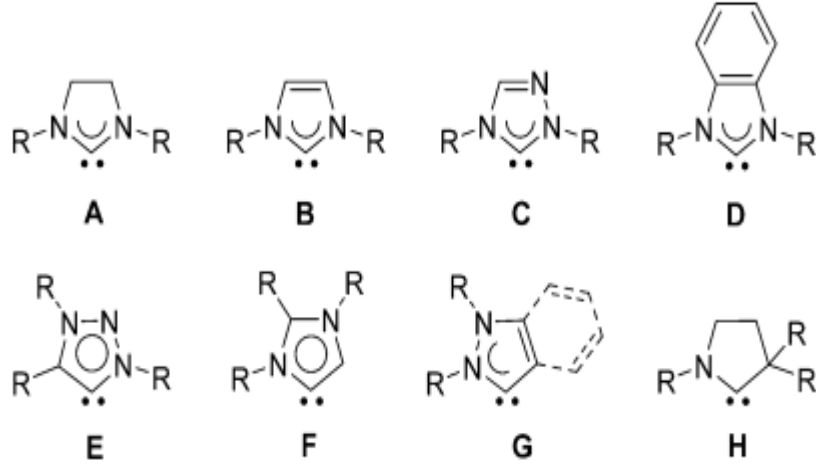
1.3 *N*-Heterosiklik karben ligantları

N-Heterosiklik karbenler (NHC'ler), stereo elektronik özellikler bakımından hazırlama kolaylığı ve modüler olmaları nedeniyle kimya bilminde heyecan verici ve popüler türlerden biri olmuştur. Çeşitli türlerde NHC'ler hazırlanmış olup, gözlenen reaktiviteleri rasyonalize etmek ve farklı elektronik özelliklerinin incelenmesi için deneysel metodolojiler önerilmiştir. Özellikle, nikel (0) bazlı TEP, rodyum(I) ve iridyum(I) varyantları, LEP ve ilgili elektrokimyasal yöntemler, paladyum(II) tabanlı HEP, fosfiniden- ve selenoüre tabanlı yöntemler ve ayrıca azolyum tuzlarında prekarben karbonun $^1J(C-H)$ birleştirme sabitlerinin kullanımı. *N*-Heterosiklik karbenler (NHC'ler) laboratuvarlardan elde edilen bilgilerden son teknoloji bileşiklere kadar bir evrimleşme sürecindedir ve günümüzde kimya bilimine önemli bir etki yaptıklarına şüphe yoktur. Özellikle, güçlü donör ligandlar olarak davranabilmeleri, organometalik kimyada ve kataliz olaylarında kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Onların muazzam popüleriteleri birkaç faktöre bağlanabilir.

(i) NHC ligandları, büyük yapısal ve stereoelektronik çeşitlilik gösteren modüler bileşiklerdir.

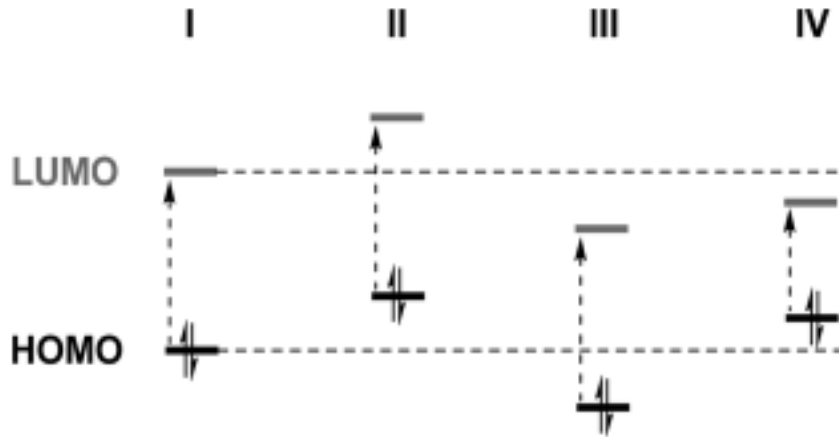
(ii) Geçiş metali-NHC kompleksleri kolayca hazırlanır ve genellikle güçlü metal-NHC bağları içerirler.

NHC'lerin varyasyonları temelde sınırsız olup; yapılarında değişiklik, halkada en az iki sübtitüenti veya halkayı değiştirmekle yapılabilir. En yaygın NHC türleri, imidazol, benzimidazol, imidazolin ve 1,2,4-triazol'den türetilir. Ancak, gittikçe popüler olan klasik olmayan türler de vardır (Şekil 1.6).



Şekil 1.6: Klasik (A-D) ve klasik olmayan (E-H) NHC'ler.

Genel olarak, tüm ligandlar, her bir kompleksin reaktiviteleri ve özellikleri üzerinde etkileri olan iki önemli parametre ile karakterize edilir: Birincisi, π -akseptör'e ilaveten σ - veya π -donör özelliklerden gelen katkıları içeren elektronik parametreler. Bunlar, beklenildiği gibi ligandın en dış orbitallerine bağlanırlar. Örneğin, donör yeteneği en çok işgal edilen orbitalin (HOMO) enerjisiyle ilişkilidir. Bir ligandın HOMO enerjisi ne kadar yüksekse, donör yeteneği (elektron verme yeteneği) o kadar güçlüdür. Bir ligandın elektron akseptör yeteneği (elektron alma yeteneği), en düşük işgal edilmeyen moleküler orbitalin (LUMO) enerji seviyesiyle karakterize edilir. LUMO enerjisi ne kadar düşükse, ligandın akseptör özelliği artar (Şekil 1.7).



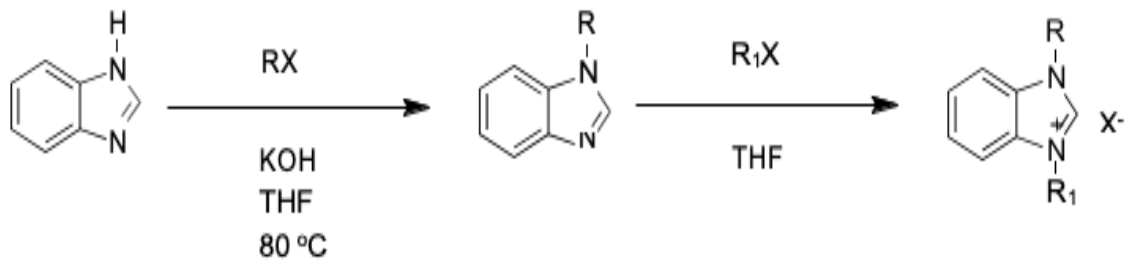
Şekil 1.7: I-IV ligandın en dış orbitallerinin kalitatif karşılaştırılması.

Burada, dört ligandın (I–IV) akseptör ve donör özelliklerinin niteliksel bir karşılaştırılması yapılmıştır. Temel ligand I olmak üzere, Ligand II en iyi vericidir ve aynı zamanda en zayıf alıcıdır, ligand III en zayıf donör ama, aynı zamanda en güçlü alıcıdır. I ‘den II veya III’e doğru, elektronik değişiklikler, tipik fosfin ve fosfitlerin elektronik özelliklerini yansıtır ve donör-akseptör yetenekler ters orantılı bir şekilde korele olmuştur. Diğer yandan ligand IV, ligand I ile karşılaştırıldığında farklı davranışlar göstermiştir: daha iyi donör; fakat aynı zamanda daha iyi akseptör. Gerçekten de, I’den IV’e olan bir değişim bazı NHCler için karakteristiktir (Huynh, 2018).

N-heterosiklik karbenler (NHC), Arduengo karbeni olarak da bilinir. Geçiş metalleriyle diamino karbenler Fischer tipi karben kompleksi oluştururlar. 1960’da Wanzlick de aynı tür çalışma yapmış ancak, ilk kararlı N-heterosiklik karben olan 1,3-bis (adamantilimidazol-2-iliden)’i 1991 yılında Arduengo ve arkadaşları sentezlemişlerdir (Arduengo ve diğ., 1991). Bu yıldan itibaren birçok NHC türevleri sentez edilmiş ve yenileri de sentez edilmektedir. NHC’ler, geçiş metalleri ile etkileştirilerek bunların kompleksleri elde edilmektedir. Bu karben kompleksleri fosfin türevli ligantların alternatifi olacak şekilde organometalik kimya, ilaç kimyası ve kataliz gerektiren reaksiyonlarda geniş bir uygulama alanı bulmuşlardır. N-heterosiklik karbenler, içerisinde azot atomu bulunduran ve singlet temel halde bulunan heterosiklik yapılardır.

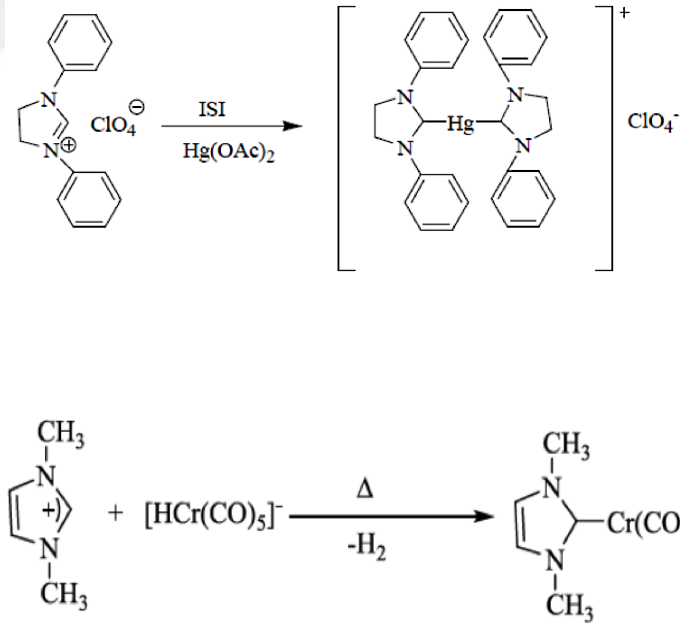
1.4 Benzimidazol karben öncüllerinin sentezi

Benzimidazolyum karben öncülleri hazırlanırken genellikle Şekil 1.8’deki yöntem kullanılır.



Şekil 1.8: Benzimidazol karben öncülü.

NHC ligantları güçlü sigma donör etkiye sahiptirler ve güçlü metal-karben bağlı M-NHC komplekslerini oluştururlar. Alkenlerin Ru'un katalizlediği metatez olayında (Weskamp ve diğ., 1998), Ir'un katalizlediği hidrojenasyonda (Vázquez-Serrano ve diğ. 2002), Pd katalizli C-C eşleşme reaksiyonlarında (Grasa ve diğ.2001) ve Au katalizli reaksiyonlarda (Marion ve diğ., 2006) daha etkili oldukları gözlenmiştir. Bu yüzden M-NHC'ler birçok kimyasal geçiş reaksiyonu için seçici katalizör olarak kullanılmış ve yüksek reaktivite gösterdiğinden çok geniş kullanım alanına sahip olmuştur. Bu katalizörler, çoğu durumda fosfin tabanlı katalizörlerle karşılaştırıldığında daha iyi aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Temelli, 2010). Doymuş imidazol-2-iliden halkada 4 ve 5. konumundaki H atomları kiral NHC'lerin asimetrik sentezinde önemli bir rol oynamaktadır (Van Veldhuizen ve diğ., 2002). NHC çalışmaları ilk olarak 1960'lı yıllarda Wanzlick ve Öfele ile başlamıştır. 1968'de Wanzlick ve Schönherr (1968), imidazolyum tuzunu $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ile ısıtarak; Öfele (1968) ise dimetil imidazolyum tuzunu $[\text{HCr}(\text{CO})_5]$ ile muamele ederek Şekil 1.9' da gösterilen NHC komplekslerini sentezlemişlerdir.



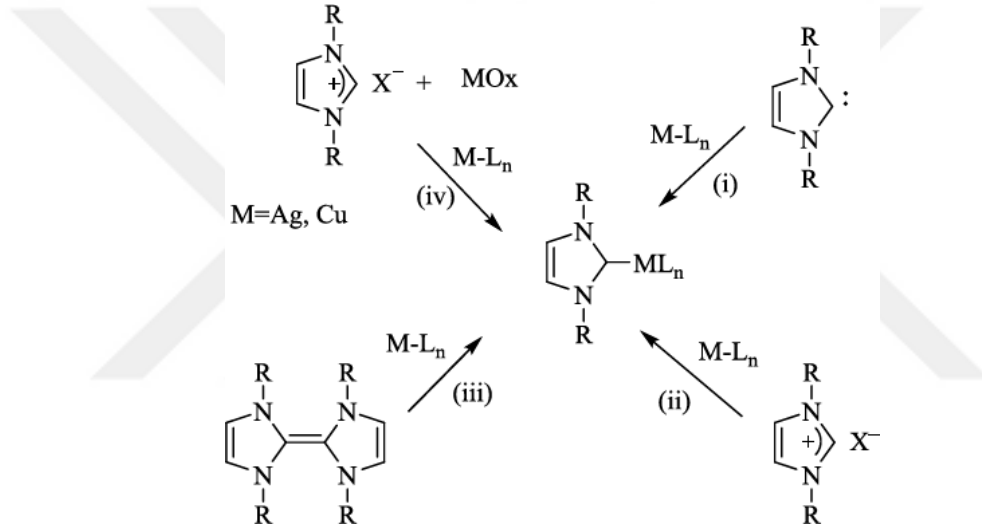
Şekil 1.9: N-Heterosiklik karben kompleksleri.

1.5 N-Heterosiklik karben komplekslerinin sentezi

Metal-NHC kompleksleri NHC öncülü olan değişik türdeki LHX'ler (azolyum tuzları) kullanılarak yapılmıştır. NHC kompleksleri yaygın olarak aşağıdaki yöntemlerle sentez edilmiştir.

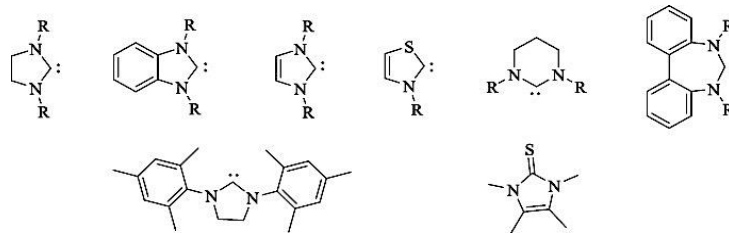
- Serbest karbenlerin geçiş metal öncülleriyle tepkimesi,
- Diazolyum tuzlarının deprotonasyonu,
- Elektronca zengin alkenlerin bölünme tepkimesi,
- Transmetalasyon

Metal-NHC komplekslerinin sentez yöntemlerinin şematik gösterimi Şekil 1.10'da gösterilmiştir (İmik, 2019).



Şekil 1.10: Metal-NHC komplekslerinin sentez yöntemleri.

N-heterosiklik karbenlerin heterohal kadaki atom sayısına göre beş, altı, yedi ve sekiz üyeli türlerinin olduğu bilinmektedir. En fazla kullanılan NHC beş üyeli olup Şekil 1.11' de görülmektedir (Harvey ve diğ., 1998).



Şekil 1.11: En çok kullanılan NHC türleri.

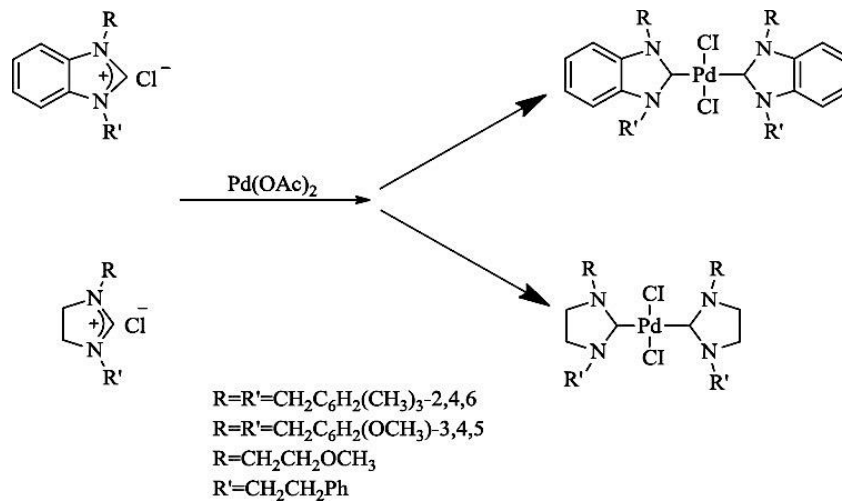
Ayrıca NHC ligantlarında NHC üzerindeki azot atomuna bağlı grupların farklı olması ile sterik ve elektronik olarak en uygun NHC ligantları hazırlanabilir (Bazinet ve diğ., 2007).

1.5.1 Serbest karbenlerden NHC komplekslerinin sentezi

Azolyum tuzları güçlü bir baz ile etkileşerek serbest karben oluşturulur ve karbenin geçiş metalleriyle tepkimesinden NHC kompleksleri elde edilir. Kelat yapıdaki iridyum ve rodyum NHC kompleksleri aynı yöntem ile elde edilebilmektedir. 2011 yılında Yaşar ve arkadaşları kelat yapıdaki iridyum ve rodyum NHC kompleksleri sentezleyip karakterizasyonlarını yapmışlardır (Yaşar ve diğ., 2011).

1.5.2 Diazolyum tuzlarının deprotonasyonu ile NHC komplekslerinin sentezi

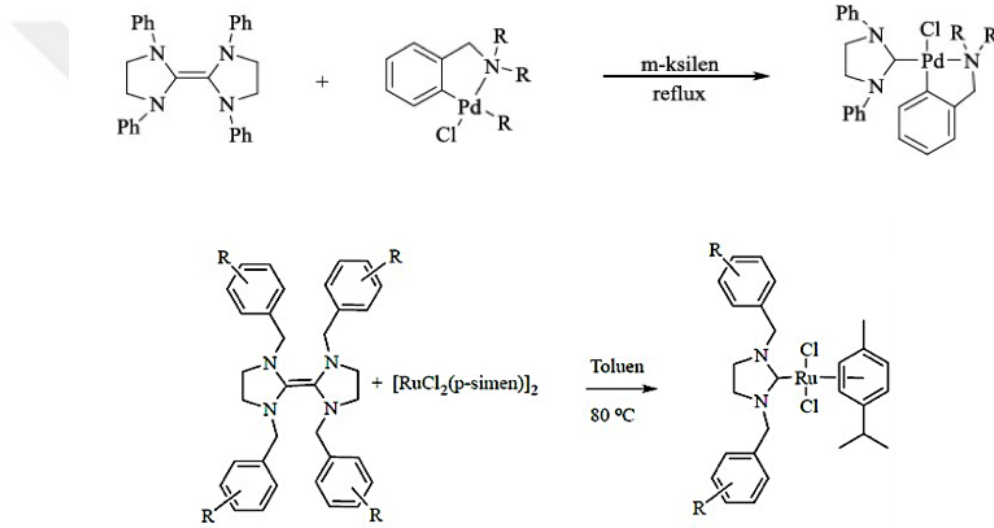
Azolyum tuzları *in situ* koşullarda bir baz ile deprotonasyona uğratarak serbest karben elde edilir ve bu karbeni bir geçiş metali bileşiğiyle etkileştirerek NHC kompleksleri sentezlenmektedir (Schneider ve diğ., 2006). Özdemir ve grubu deprotonasyon ile aşağıda gösterildiği gibi, benzimidazol ve imidazol grubu içeren azolyum tuzlarını Pd(OAc) ile muamele ederek Pd-NHC kompleksleri sentezlemiştir (Özdemir ve diğ., 2004). Sentez, Şekil 1.12'de verilmiştir.



Şekil 1.12: Benzimidazol ve imidazol grubu içeren azolyum tuzları Pd(OAc) ile etkileşen Pd-NHC kompleksleri.

1.5.3 Elektronca zengin alkenlerden NHC komplekslerinin sentezi

Elektron verici grup olarak bilinen NR₂, SR gibi grupları taşıyan alkenlerde çift bağ nükleofilik karakter gösterir. Çift bağında nükleofilik karakter gösteren alkenlere elektronca zengin olefin denir (Çetinkaya, 1988). Çetinkaya ve arkadaşları elektronca zengin alken yöntemiyle platin NHC kompleksini elde etmişlerdir (Cardin ve diğ.1971). Sentezler Şekil 1.13'de verilmiştir. Palladyum ve rutenyum karben kompleksleri elektronca zengin alkenlerin bölünmesiyle de elde edilirler.

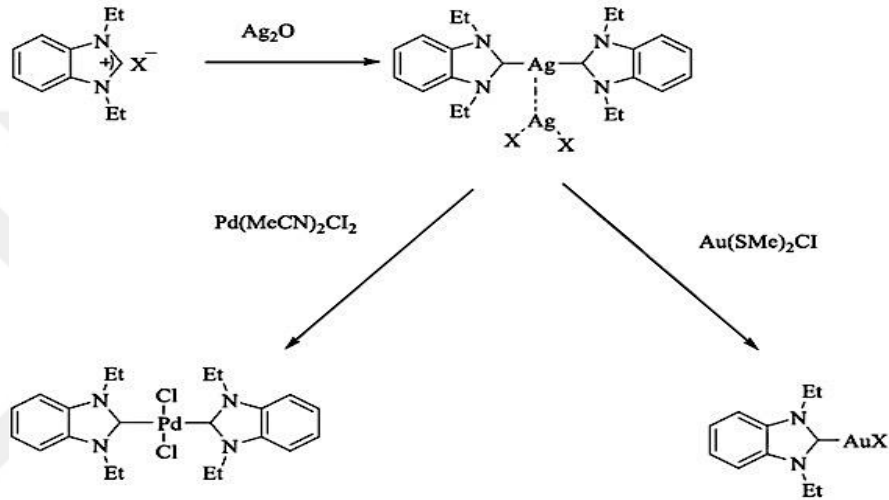


Şekil 1.13: Palladyum ve rutenyum karben komplekslerinin sentezi.

1.5.4 Transmetalasyon ile NHC komplekslerinin sentezi

Başka şekilde elde edilemeyen NHC kompleksleri transmetalasyon ile sentezlenebilmektedir. Transmetalasyon ile rutenyum, palladyum, iridyum, platin, rodyum gibi metaller Ag-NHC veya Cu-NHC komplekslerinde yer alan gümüş veya bakır metaliyle yer değiştirme tepkimesi verirler. Transmetalasyon yönteminde başlangıçta gümüş-karben kompleksleri kullanılır. Son zamanlarda bakır-NHC kompleksleri de transmetalasyon yönteminde kullanılmaya başlanmıştır. Transmetalasyonda, gümüş-karben bağı daha elektronegatif bir metal ile kopması sağlanır ve gümüş metali gümüş halojenür tuzuş ekinde yapıdan ayrılır. Sonraki aşamada ise NHC kinetik olarak daha kararlı olmak için başka bir

metale transfer edilir. Au, Ir, Rh, Pt, Pd, Ru metalllerinin NHC komplekslerini elde etmek için kullanılan transmetalasyon yöntemi yararlı bir sentez yöntemidir. İlk kez 1998 yılında, Wang ve Lin, Ag(I)-NHC kompleksini transmetalasyon ile palladyum (II)-NHC ve altın(I)-NHC komplekslerine dönüştürmüşlerdir. (Wang ve Lin,1998). Sentez Şekil 1.14'de gözlenmektedir.



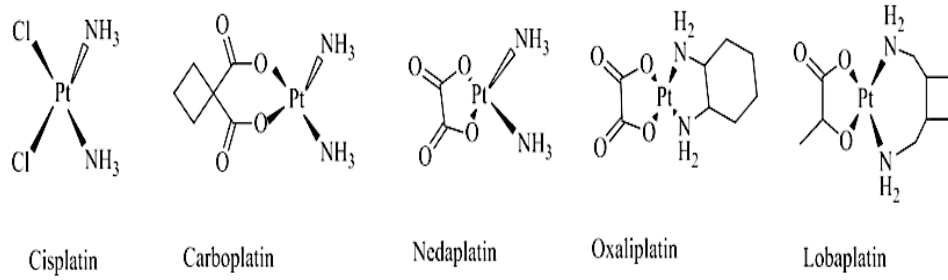
Şekil 1.14: Palladyum (II)-NHC ve altın(I)-NHC kompleksleri.

1.6 Bazı Metal-NHC'lerin biyolojik aktiviteleri ve klinik uygulamaları

Cisplatinin klinik başarısının ardından, antikanser uygulamalarında kullanılan geçiş metal bileşiklerinin geliştirilmesinde belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, bu tür bileşiklerin bildirilen örnekleri genellikle fizyolojik koşullar altında düşük stabiliteye sahiptirler, bu durum, tümör dokularına iletimi engeller ve genellikle toksik yan etkilere neden olur. Bu tür komplekslerin stabilitesini iyileştirmek için etkili bir strateji, fizyolojik indirgeyicilere ve nükleofillere (örneğin tek bağ SH, tek bağ NH₂) dirençli stabil metal-ligand bağları oluşturan güçlü donör ligandları dahil etmektir. Bu bağlamda, N-heterosiklik karbenler, metal ilaçları da dahil olmak üzere çeşitli uygulamalar için yeni koordinasyon bileşikleri üretmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. C2 karbonunun bitişik azot

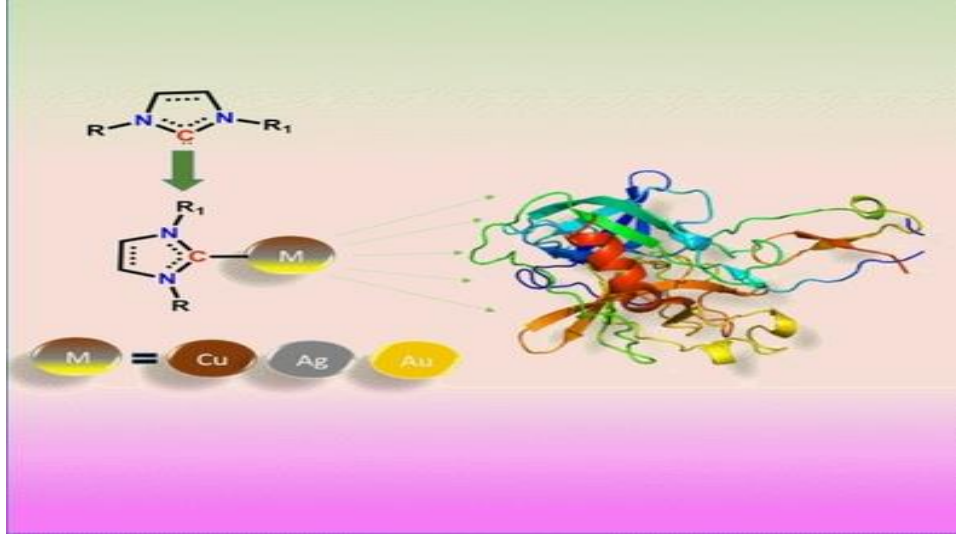
atomlarının hem σ -indükleyici hem de π -donör etkileri gösterdiği, karbon C atomunun sp^2 -hibridize bir konfigürasyon benimsemesine ve dolayısıyla güçlü bir σ -donör olmasına neden olan imidazol-2-iliden, en çok çalışılan NHC' ler den biridir. Bu nedenle, NHC ligandları fizyolojik koşullar altında metal komplekslerini demetalasyona karşı potansiyel olarak stabilize edebilir (Zou ve diğ., 2018).

Piyasada satılan ilaçların neredeyse hepsi doğal ve organik bileşiklerdir. Son yıllarda bilim insanları, içinde metal olan tedavi amaçlı kullanılan ilaçları sentezleyerek yeni bir ilgi alanı oluşturmuşlardır (Alessio, 2011). Metal komplekslerinin bağ yapma sayıları, geometrik yapıları ve termodinamik özellikleri, farklı ilaç mekanizmaları alanında (tanı ve tedavi) oldukça fazla ilgi uyandırmaktadır (Hartinger ve Dyson, 2009). Rosenberg ve arkadaşlarının cisplatin'in antikanser aktivitesini tesadüfen keşfetmesi kemoterapide bir dönüm noktası olmuştur. Cisplatin'den başka Şekil 1.15'de verilen karboplatin, oxaplatin, nedaplatin, lobaplatin kompleksleri de antikanser ajanlar olarak kullanılmaktadır (Ott, 2009).



Şekil 1.15: Kanser tedavisinde kullanılan moleküller.

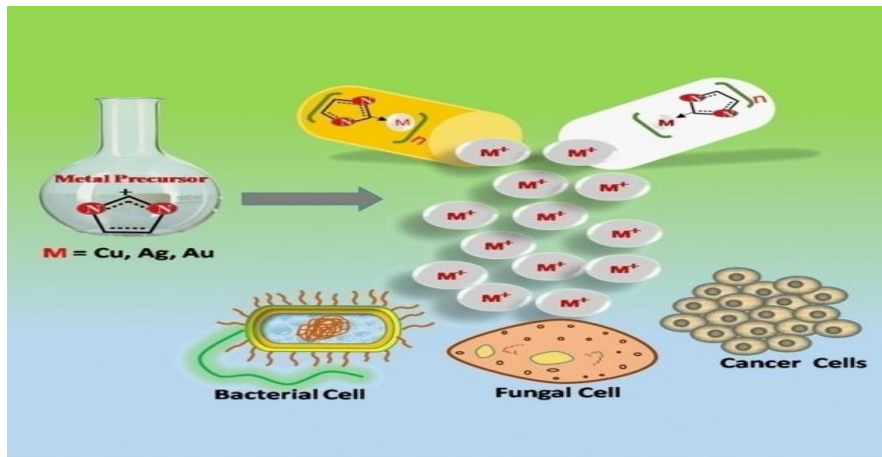
Fakat cisplatin içeren antikanser ilaçları önemli yan etkilere (gastrointestinal ve hematolojik toksisite) sebep olmaları yüzünden az sayıda tümörlerin tedavisinde kullanılabilmiştir (Ott, 2009). İstenmeyen yan etkilerden kurtulmak için organik ligantlı geçiş metal kompleksleri sentezlenmeye başlanmıştır (Wong ve Giandomenico, 1999). Metal-NHC komplekslerinin literatürde genellikle katalitik özelliklerinden bahsedilir. Günümüzde metal komplekslerde NHC'lerin ligant olarak kullanılması, etkili ilaç ve canlı hücrelere uygunlukları ilgi uyandırmıştır (Şekil 1.16).



Şekil 1.16: NHC-Metal kompleksleri (Nayak ve Gaonkar, 2021).

NHC'lerin kolay hazırlanabilmeleri, sübstituentlerin çeşitliliği, fiziko kimyasal özellikleri üzerinde kolaylıkla ince ayarların yapılabilmesi ve metal kompleksinin canlı ortamda aktivite göstermesinden dolayı bilimsel çalışmalarda oldukça fazla bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca kimyasallara karşı bozunmadan kalabilmeleri ve türevlerinin kolayca hazırlanabilmesi, ilaç tasarlamada bu ligantlara bariz üstünlük sağlamaktadır (Hindi ve diğ., 2009). Metal-NHC komplekslerinin yaygın farmakolojik uygulamaları, son yıllarda kemoterapötik ajanların ve diğer biyoaktif ajanların sentezi için bilim adamlarının dikkatini çekmiştir. Farklı metaller arasında madeni para metalleri, geliştirilmiş etkinliği ve insanlara karşı düşük toksisitesi nedeniyle tıbbi kimyada geniş uygulama alanı bulmaktadır.

Gümüş-NHC kompleksleri ve altın-NHC kompleksleri, sırasıyla düşük toksisiteleri nedeniyle bir antimikrobiyal ajan ve antikanser ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Şekil 1.17).



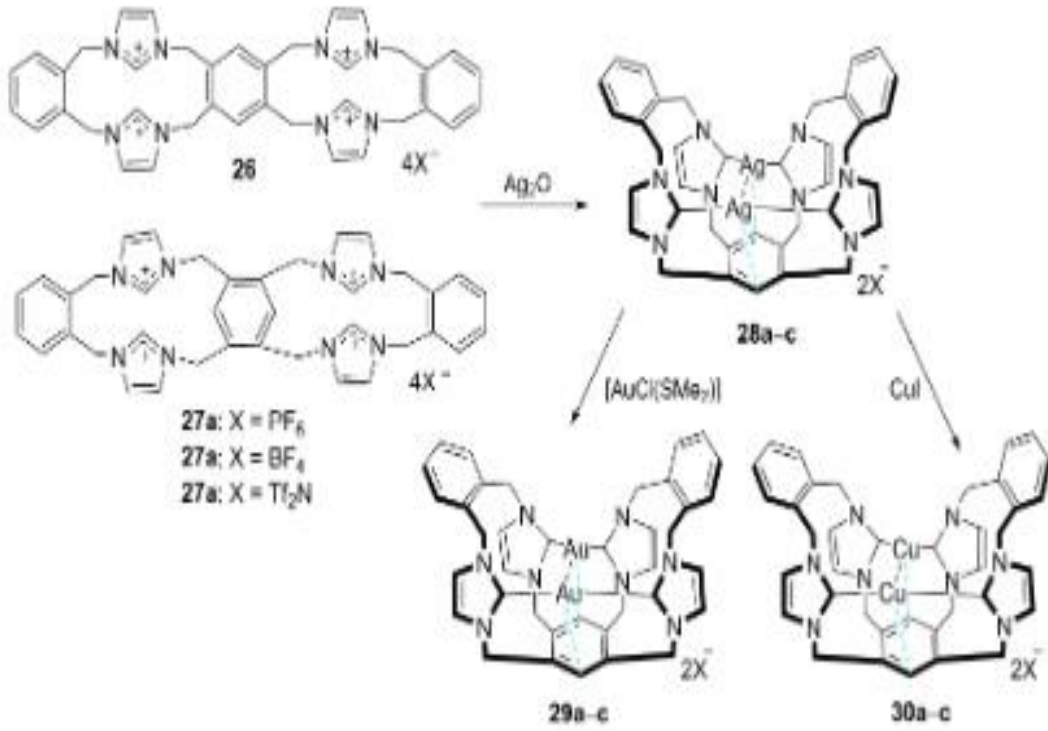
Şekil 1.17: NHC-Metal komplekslerinin uygulama alanları (Nayak ve Gaonkar, 2021).

1.6.1 Biyoaktif maddeler olarak Cu-NHC kompleksleri

Platin bazlı ilaç cisplatin, son otuz yıldır yaygın olarak kullanılan bir kanser ilacı olmuştur. Son zamanlarda, çeşitli bakır bazlı kompleksler, çoğu hücre hattına karşı olağanüstü antitümör aktivite sergilemiştir. Genel olarak bakır (I)-NHC kompleksleri, çeşitli koşullar altında kararlı olmaları nedeniyle katalizör olarak kullanılır. Bu özellik, bakır-NHC komplekslerinin nispeten daha yüksek stabiliteye sahip olmalarına ve aktivitelerini göstermeleri gereken belirli bir bölgeye ulaşmalarına imkan sağlamaktadır. Bakır bazlı metal kompleksleri doğrudan DNA'ya bağlanmaz. Hücre içi oksijen ile reaksiyona girebilir ve DNA'ya oksidatif saldırıda bulunabilecek reaktif oksijen türleri (ROS) üretebilirler. Biyoaktif madde olarak bakır metalinin kullanıldığı alanlara bakacak olursak :

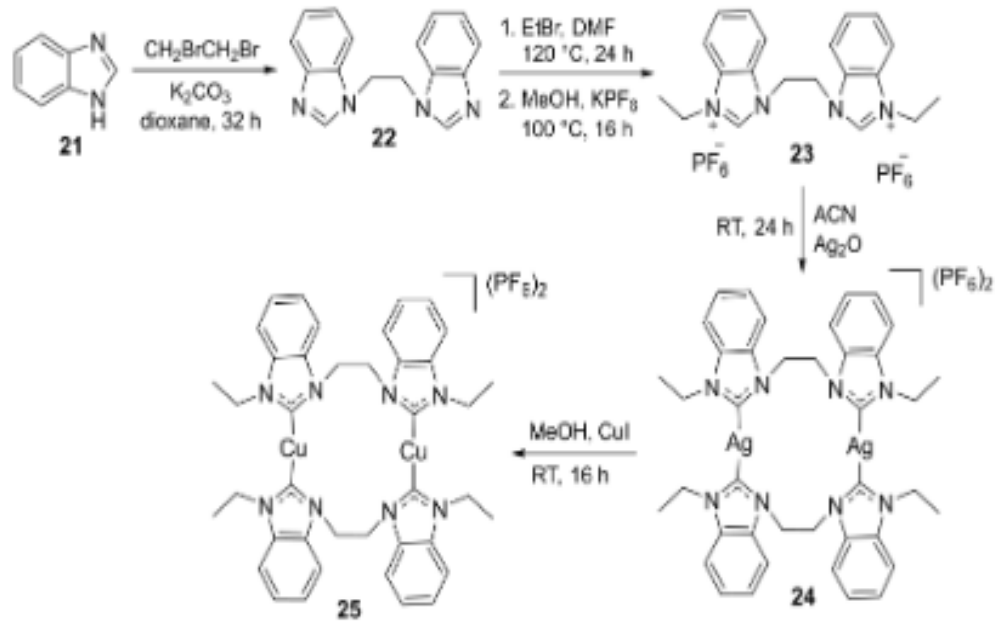
1.6.1.1 Antimikrobiyal maddeler olarak Cu-NHC kompleksleri

Son yıllarda Nomiya ve arkadaşları bakır, altın ve gümüş NHC komplekslerinin sentezi ve bunların antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Şekil 1.18'e göre hazırlanan 28-30 a-c komplekslerinden Cu-NHC kompleksi 30 a, sırasıyla IC₅₀ değeri 250 ve 62.5 µg mL⁻¹ olan *Bacillus subtilis* ve *B. aureus*'a karşı aktivite gösterirken, gümüş-NHC kompleksi 28 a ise bakteri ve mayaya karşı geniş bir aktivite aralığı sergilemiştir. Gram-pozitif bakteriler (*B. subtilis* ve *B. aureus*), gümüş-NHC kompleksi 28 a (MIC=31,3 µg mL) ile karşılaştırıldığında altın-NHC kompleksi 29 a'ya (MIC=2,0 µg mL⁻¹) karşı daha duyarlıdır. Kompleks 29 a ve 30 a, enzimlerle boşluk-etkileşimi yoluyla antimikrobiyal aktivite sergilerken, gümüş-NHC kompleksi 28 a'nın geniş aktivite aralığı, biyomoleküllerle ligand değişim etkileşiminin yanı sıra boşluk-etkileşimi'nden kaynaklanmaktadır. Çalışma, gümüş metal kompleksinin patojenler üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğunu buna karşılık altın ve bakır komplekslerinin daha düşük bir aktivitede olduklarını göstermiştir (Nomiya ve diğ.,2018).



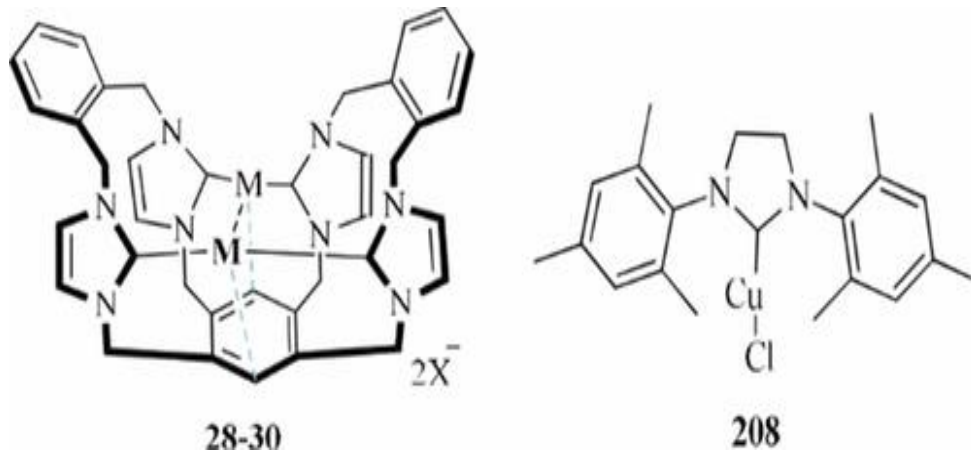
Şekil 1.18: Sepet şeklindeki madeni para metali-NHC komplekslerinin sentezi.

Komplekslerdeki kararlı metal-karben (M-C) bağı, mikropların hücre duvarlarının bileşiminde yer alan biyomoleküllerle etkileşime girerler. Böylece kararlı M-C bağının varlığı antimikrobiyal aktiviteyi arttırmaktadır Dileepan ve arkadaşları difüzyon yöntemiyle Ag^I- ve Cu^I-NHC kompleksleri 24 ve 25'in (Şekil 1.19) antimikrobiyal aktivitesi üzerine çalışmışlardır. Sentezlenen bileşikler arasında, gümüş(I)-NHC kompleksi 24, sırasıyla 17 ve 18 mm inhibisyon bölgesi ile *Candida parapsilosis* ve *Candida albicans*'a karşı kayda değer aktivite gösterirken, bakır kompleksi 25 sadece *Salmonella typhi* (10 mm) ve *Candida* türlerine karşı orta düzeyde aktivite göstermiştir (12 mm).



Şekil 1.19: Ag^I- ve Cu^I-NHC kompleksleri.

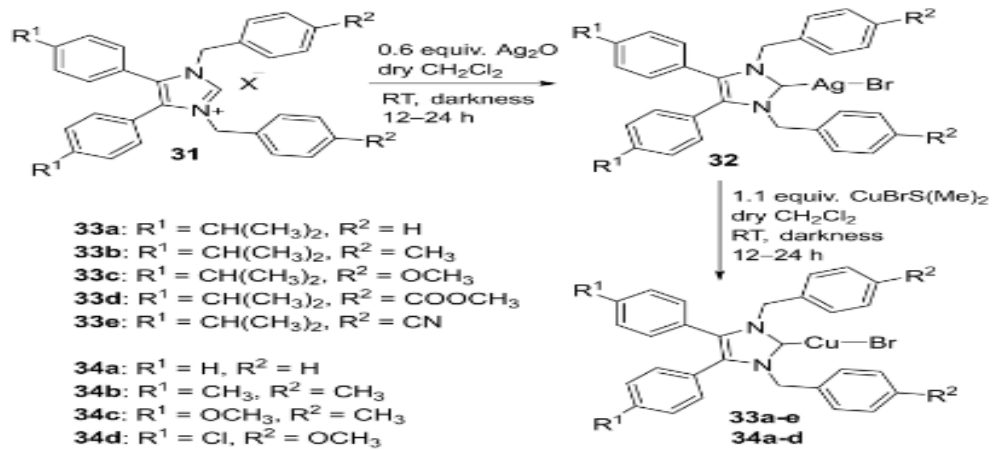
Araştırmacılar, Propidium iyodür (PI) kullanarak boyama tekniği ile bu komplekslerin hücre zarı üzerindeki etkisini incelemişler ve sonuç olarak, Amfoterin B'nin gümüş kompleksi 24'e kıyasla iki kat daha yüksek floresans seviyesi gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bunun aksine, ligandlar ve bakır-NHC kompleksi 25, PI penetrasyon oranının %10 'undan daha azını sergilemişlerdir. Sonuçlar, Amphoterin B ve gümüş-NHC kompleksi 24'ün *Candida* türlerine karşı bakır-NHC komplekslerinden daha etkili olduğunu göstermiştir (Dilepan ve diğ., 2018).



Şekil 1.20: Antikanser aktiviteye sahip Cu-NHC kompleksi.

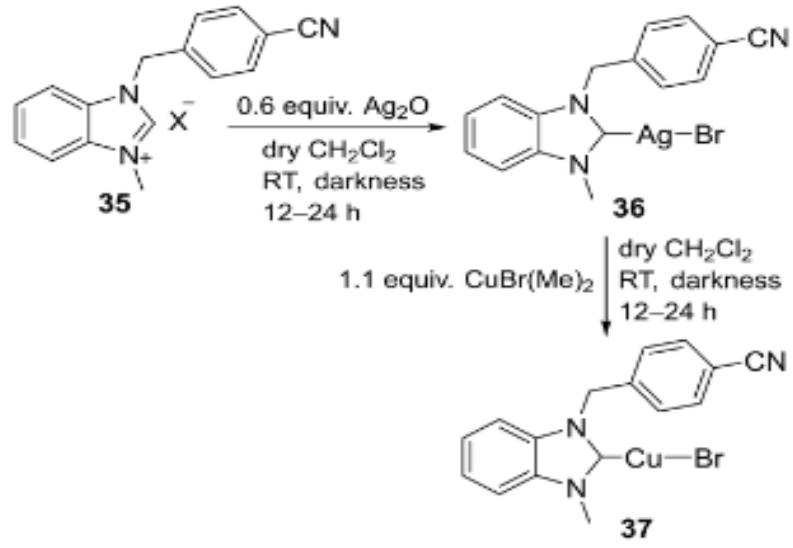
1.6.1.2 Antikanser ajanlar olarak Cu-NHC kompleksleri

Gautier ve arkadaşları tarafından Cu^I-NHC kompleksi 208'in antikanser aktivitesi üzerine çalışmalar yapılmış (Şekil 1.20) ve sonuçlar standart ilaç cisplatin ile karşılaştırılmıştır. Kompleks, KB, MCF-7R, HL60 ve LNCaP hücre hatlarına karşı test edildiğinde bileşiğin, cisplatine kıyasla daha iyi sitotoksikite gösterdiği anlaşılmıştır. Test edilen hücre hatları arasında HL60, cisplatinden (IC₅₀ değeri 6,78±0,08 µM) daha düşük direnç (IC₅₀ değeri 0,04±0,01 µM) göstermiştir. Yapılan diğer çalışmalar sonucunda, kompleks 208'in hücre döngüsü ilerlemesini G1 fazında başarıyla durdurduğunu ve daha düşük konsantrasyonda apoptozu indüklediğini ortaya çıkarmıştır (Gautier ve diğ., 2008). Streciwilk ve arkadaşları, Caki-1 ve MCF-7 hücre hatlarına karşı p-benzil içeren NHC bakır(I) bromür türevleri 33, 34 ve 37'nin (Şekil 1.21 ve Şekil 1.22) antikanser aktivitelerini incelemiştir.



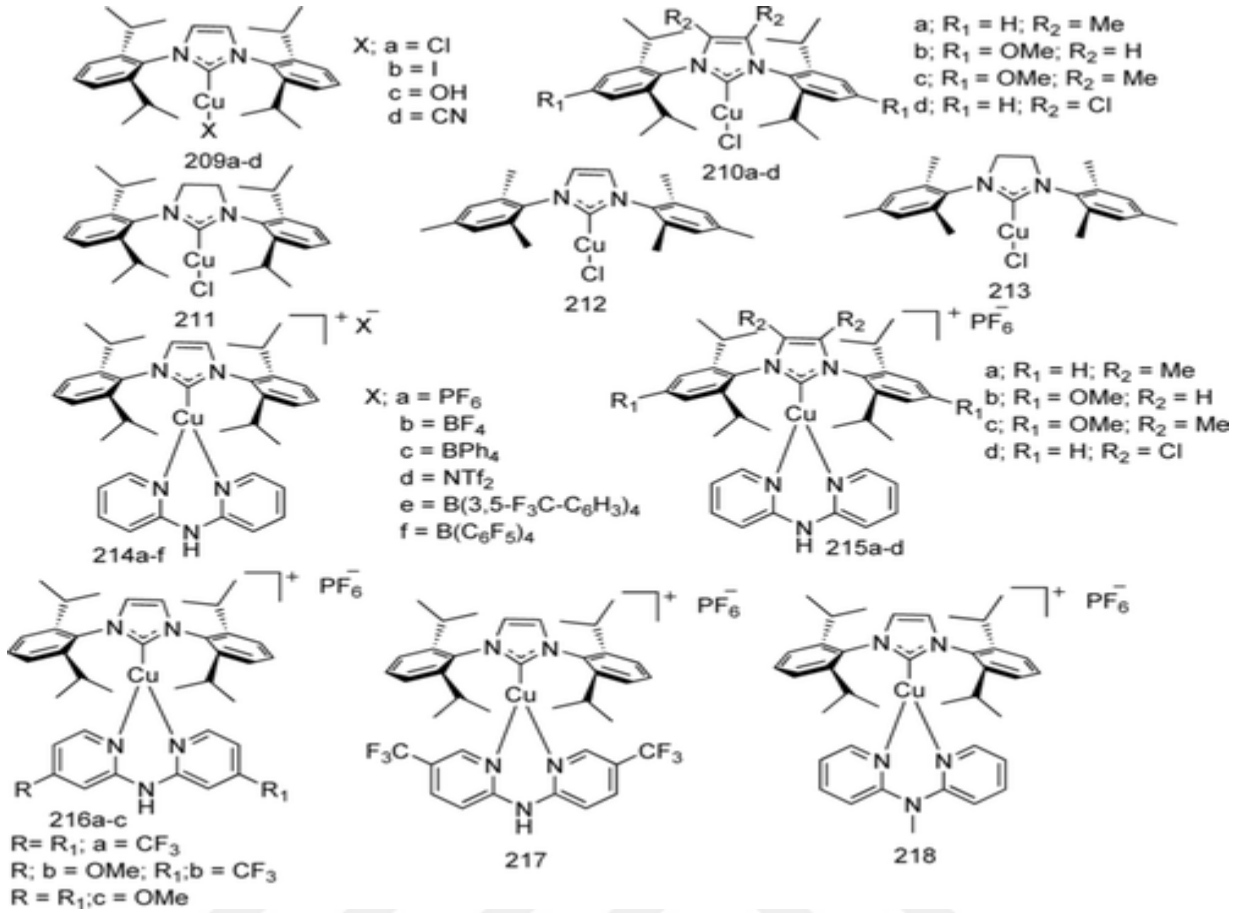
Şekil 1.21: NHC-Cu^I-bromür komplekslerinin sentezi.

Sentezlenen bileşiklerden 33 c, sırasıyla 0,60 (±0,09) µM ve 0,65 (±0,08) µM IC₅₀ değeri ile MCF-7 ve Caki-1 hücre hatlarına karşı dikkate değer aktivite göstermiştir. Kompleks 33 c'nin metoksi grubunun yer değiştirmesi veya yokluğu, komplekslerin sitotoksik aktivitesini azaltmış (IC₅₀ değeri: 3,3–126 µM aralığında). 34 a-d bileşikleri, 33 a-e ile karşılaştırıldığında düşük aktivite gösterirken, simetrik olmayacak şekilde süstitüye edilmiş bakır kompleksi 37'nin, sırasıyla 61 (±10) µM ve 134 (±16) µM IC₅₀ değeri ile MCF-7 ve Caki-1 hücre hatlarına karşı daha az aktivite gösterdiği anlaşılmıştır (Streciwilk ve diğ., 2014).



Şekil 1.22: 37 no'lu Cu^I bromür kompleksinin sentezi.

Bir dizi katyonik bakır-NHC kompleksi (Şekil 1.23), Elie ve arkadaşları tarafından dört farklı hücre hattına (MCF-7, A-549, SK-Mel-28, HS-683) karşı antikanser aktivite açısından test edilmiş ve elde edilen tüm bileşikler 209–218, MCF-7 hücre hatlarına karşı standart ilaçlardan (Cisplatin, Etoposide ve 5F-Uracil) daha fazla aktivite sergilemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında, nötr bakır kompleksleri (209 d, 210 b, 210 d ve 211), 0,015±0,020 ila 0,03±0,04 µM arasında değişen IC₅₀ değerleri ile olağanüstü aktivite göstermişlerdir. Katyonik kompleksler ayrıca 0,03±0,01 ve 0,08±0,02 µM arasında IC₅₀ değerleri ile spesifik, 214 b-c kompleksi ve 215 c kompleksinde MCF-7 hücre hatlarına karşı kayda değer aktivite göstermiştir. Tüm bileşikler, akciğer karsinoma A-549 hücre hattına karşı antikanser aktivite açısından taranmış olup, nötr kompleksler 209 a–c, 210 a–b, 210 d ve 211, standarda göre düşük IC₅₀ değerleri (0,04±0,01'den 0,10±0,02 µM'ye) gösterirken, 214 b–214 d kompleksleri A-549 hücre hattına karşı katyonik kompleksler arasında en yüksek aktiviteyi göstermişlerdir (IC₅₀ değeri 0,05±0,02 ila 0,06±0,02 µM) (Elie ve diğ., 2019).



Şekil 1.23: Antikanser ajanlar olarak katyonik ve nötr Cu^I -NHC kompleksleri.

1.6.1.3 Cu -NHC komplekslerinin genel etki mekanizmaları

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, metal-NHC komplekslerinin etki mekanizmasının henüz bilinmediği ancak bakır-NHC komplekslerinin aşağıda verilen bazı özelliklerinin biyolojik aktiviteyi etkilediği anlaşılmaktadır.

1. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi: Bu kompleksler, hücrelerin DNA'sını bozan hücre içi oksijen atomu ile reaksiyona girerek reaktif oksijen türleri üretir.
2. Lipofilik özellik: Komplekslerin lipofilik ve lipofobik yapıları sitotoksistide önemli rol oynar. Bu durum, NHC ligandlarının N-sübstitüe olmasıyla değişiklik gösterebilir. Alkil zincirleri gibi lipofilik grupların NHC ligandına eklenmesi, komplekslerin lipofilikliğini artırır ve lipofilik hücre duvarına penetrasyon kolaylaştırır.
3. M-C bağının kararlılığı: Kararlı Cu -NHC kompleksleri, bakır iyonunun hedef bölgeye yavaş salınımını teşvik eder. Böylece metal, ayrışmaya uğramadan aktivitesini sergileyebilir.

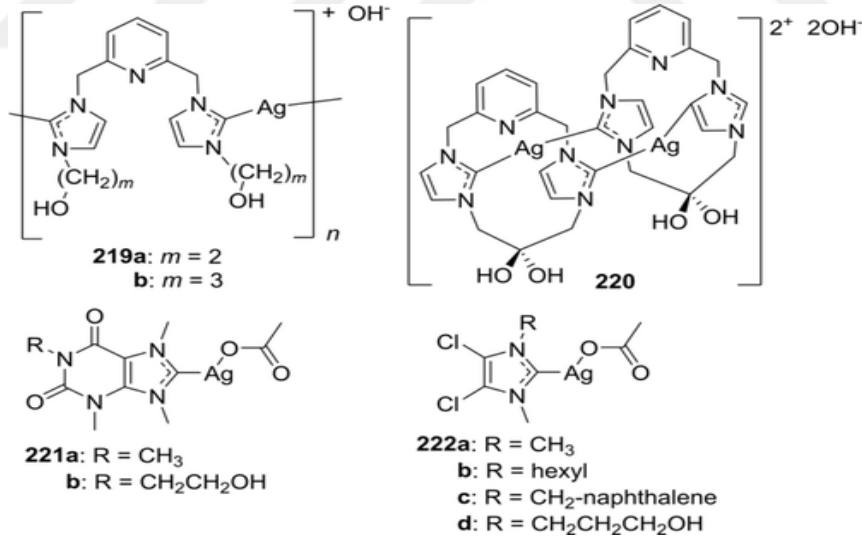
1.6.2 Ag-NHC kompleksleri

Günümüzde gümüş-NHC kompleksleri, düşük toksik yapıları nedeniyle tıbbi kimyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazen uzun süreli maruz kalma, gözlerde ve ciltte nadiren pigmentasyona neden olabilir. Gümüş iyonunun hücre zarından yavaş geçmesi hücrenin elektron taşıma sistemini bozar ve aynı zamanda mikroorganizmalardaki enzimlerin tiol gruplarını da bağlar. Bu nedenle, güçlü bir şekilde koordine edici ligandlara sahip gümüş komplekslerinin sentezi, gümüş iyonlarının hızlı salınımını önlemek için çok önemlidir. Youngs ve arkadaşları, standarda kıyasla daha iyi antimikrobiyal aktivite sergileyen farklı gümüş-NHC komplekslerini sentezlemişlerdir. Güçlü bir metal-ligand bağının varlığı, tıbbi kimyagerlerin dikkatini Ag-NHC komplekslerinin antikanser aktivitesine çekmiştir. Tacke ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma benzil sübtitüye NHC metal (Ag, Cu, Au, Ru) komplekslerinin antikanser ve antibiyotik aktivitelerini kapsamaktadır. Son zamanlarda, Hecel ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, gümüş ve gümüş komplekslerinin antimikrobiyal ve antikanser uygulamaların kapsamakla birlikte gümüş nano partiküllerin farmakolojik uygulamalarını da içermektedir.

1.6.2.1 Antimikrobiyal maddeler olarak Ag-NHC kompleksleri

2004 yılında Youngs ve arkadaşları ilk olarak Ag^1 -NHC komplekslerinin 219 a-b antibakteriyel aktivitesini araştırmışlardır (Şekil 1.24). Bu kompleksler, düşük konsantrasyonda standart gümüş nitratla karşılaştırıldığında *Escherichia coli*, *S. aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı daha iyi bakterisidal aktivite göstermiştir. Araştırmacılar, ayrıca komplekslerin bakterisidal ve bakteriyostatik özelliklerini de incelediklerinde komplekslerin suda 24 saat stabil kaldığını ve 18 gün ışıktaki gümüş ayna oluşturduklarını gözlemlemişlerdir (Youngs ve diğ., 2004). Sonuç olarak, gümüş-karben ligandının yavaş ayrışmasının komplekslerin daha iyi aktivitesine katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır. Bu başarı, bilim adamlarını hedef bölgeye yavaş yavaş gümüş iyonu salan kararlı yeni gümüş NHC komplekslerinin sentezi için motive etmiştir. 2005 yılında Youngs ve arkadaşları, %0,5'lik $AgNO_3$ 'e kıyasla iki kat daha az aktivite sergileyen dinükleer Ag^1 -imidazol kompleksi 220'yi (Şekil 1.24) hazırlamışlardır (Youngs ve diğ., 2005). Ag^1 -NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesi üzerine yapılan araştırmalar, kompleks 221 a'dan başlayarak farklı ksantin türevlerinin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (Şekil 1.24). Kascatan-Nebioğlu ve arkadaşları metillenmiş kafein kullanarak Ag^1 -NHC komplekslerinden 221 a'yı

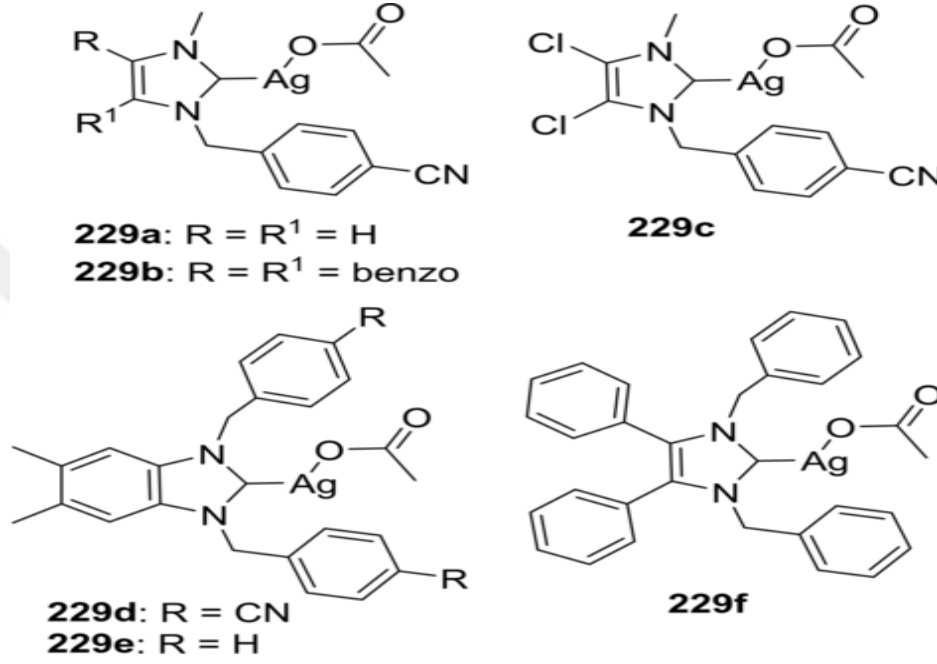
sentezlemişlerdir (Kascatan-Nebioğlu ve diğ., 2006). Metillenmiş kafeinin gümüş asetat ile reaksiyonu, kompleks 221 a ile sonuçlanmıştır. Bu kompleks, gümüş dirençli (>5000 µg) *E. coli* J53 suşu dışında, 1 ila 8 µg/mL arasında değişen MIC değeriyle patojenlere (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Burkholderia* türleri) karşı çok iyi antimikrobiyal aktivite sergilemiştir. Araştırmacılar, ayrıca kompleksin aktivitesinin Ag¹ kationunun salınmasından kaynaklandığını da bildirmişlerdir. Ksantin türevleri üzerine bir diğer çalışma, Ag¹-NHC kompleksi 221 b'nin (Şekil 1.24) Panzner ve arkadaşları tarafından sentezi üzerinedir. Bileşik 221 a ve 221 b'nin antimikrobiyal aktiviteleri kıyaslandığında, kompleks 221 b'de hidroksietil grubunun varlığı, kafein türevlerine kıyasla suda çözünürlüğü on kat artırdığını ve her iki kompleksin de farelerin akciğerlerine nebulizasyon yoluyla *P. aeruginosa* ve *B. cepacia*'ya karşı iyi *in-vivo* aktivite sergilediğini ortaya çıkarmıştır (Panzner ve diğ., 2009). Youngs ve arkadaşları, N-süstitüye imidazolyum tuzu kullanan bir dizi Ag¹-NHC kompleksi 222 a-d'yi (Şekil 1.24) sentezlemişlerdir. 222 a-d bileşikleri, *Burkholdaria pseudomallei*'ye karşı sırasıyla 6–10 ve 4–6 µg/mL aralığında iyi MBC ve MIC değerleri göstermiştir. Ayrıca bu bileşikler, sırasıyla 6 ve 1–4 µg/mL aralığında MBC ve MIC değerlerine sahip *Burkholdaria mallei*'ye karşı iyi aktivite göstermiştir.



Şekil 1.24: Biyoaktif Ag¹-NHC komplekslerinin yapıları.

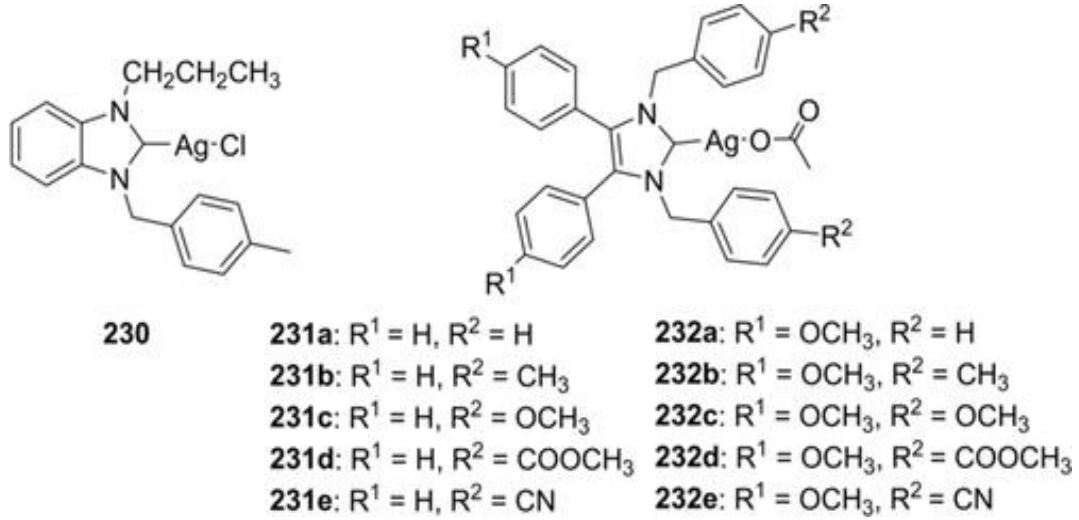
Patil ve arkadaşları ise benzil süstitüye NHC-gümüş komplekslerinin antibakteriyel aktivitesini incelemişlerdir. Tüm kompleksler, *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı test edilmiş ve 229 a-d bileşikleri (Şekil 1.25), test edilen suşlara karşı orta düzeyde antibakteriyel aktivite gösterirken, 229 e-f bileşikleri (Şekil 1.25), *S. aureus*'a karşı güçlü aktivite (12–15 mm

inhibisyon alanı ile) ve 0,44 μM 'lik en yüksek konsantrasyonda *E. Coli*'ye karşı orta derecede aktivite (6–7 mm aralığında inhibisyon alanı ile) göstermiştir. Ligandlarla karşılaştırıldığında metal kompleksleri, kelat oluşumu nedeniyle yüksek aktivite göstermiştir. Kelat oluşumu, kompleksin polaritesini artırırken lipofilikliğini artırmaktadır. Bu nedenle kompleks, lipofilik hücre duvarına kolayca nüfuz edebilir ve mikroorganizmaların büyümesini inhibe edebilir (Patil, 2011).



Şekil 1.25: AgI–NHC komplekslerinin yapıları.

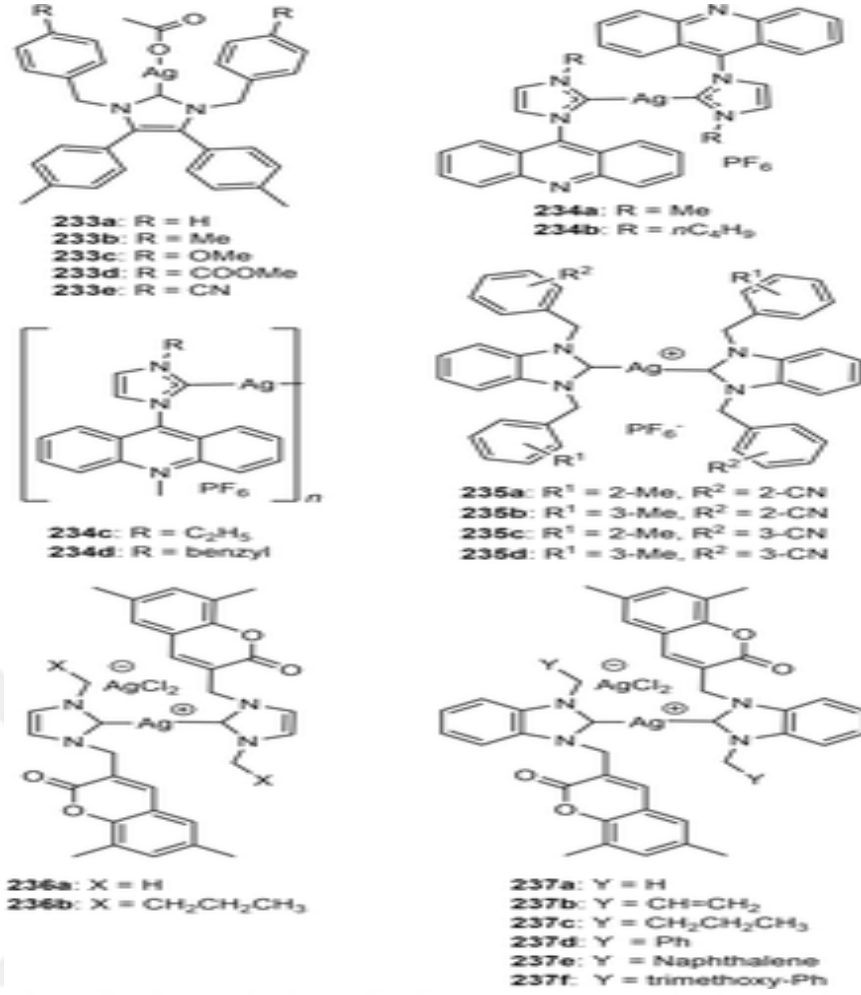
Günel ve çalışma arkadaşları, alkan sübstitüye benzimidazol kullanarak benzimidazol-gümüş kompleksi 230'u sentezlemiştir (Günel ve diğ., 2012). Bileşik 230 (Şekil 1.26), 25 ve 50 $\mu\text{g/mL}$ arasında MIC değerleri ile *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis* *P. aeruginosa*, *C. albicans* *C. tropicalis*'e karşı etkili anti-mikrobiyal etkinliklerde bulundu. Bir dizi benzimidazol-gümüş kompleksi (231 ve 232; Şekil 1.26), Hackenberg ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Hackenberg ve diğ., 2012). Bu bileşiklerden; 231 d ve 231 e'nin sırasıyla 6 mm ve 7 mm boşluk alanları ile *E. coli*'ye karşı orta düzeyde etkinlik gösterdiği anlaşılmıştır. Ayrıca 231 c ve 232 a kompleksleri, *S. aureus*'a karşı iyi aktivite gösterirken, sentezlenen kompleksler arasında, 231 a, hem *E. coli* hem de *S. aureus*'a karşı en yüksek antibiyotik aktiviteye neden olmuştur.



Şekil 1.26: Antibakteriyel aktiviteye sahip Ag–NHC kompleksleri.

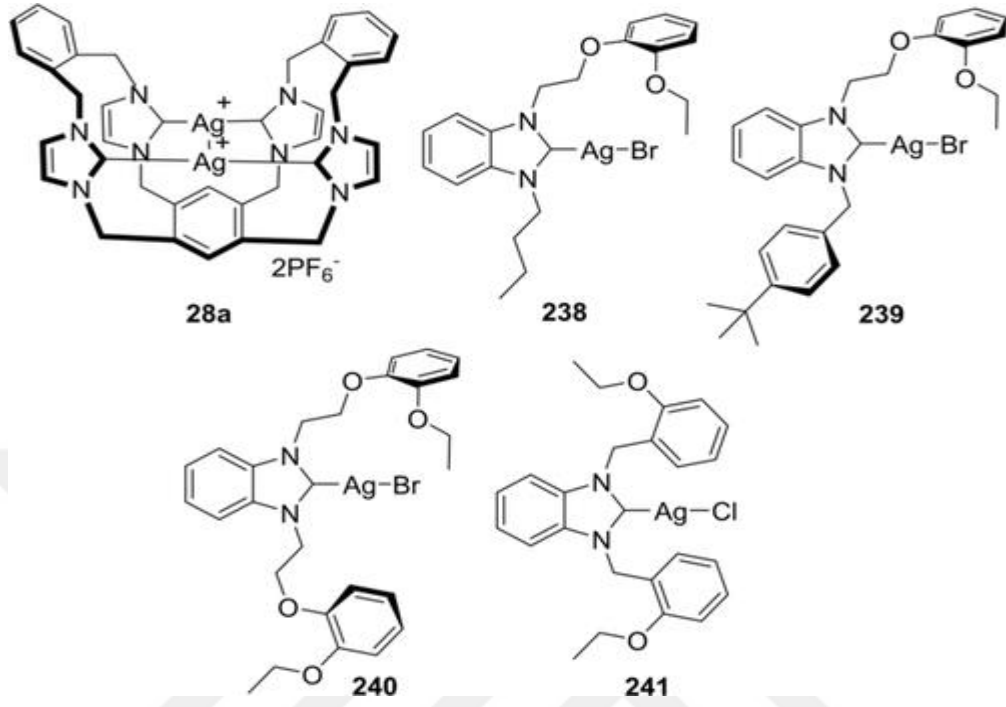
Hackenberg ve arkadaşlarının farklı Ag-NHC kompleksi olarak NHC-gümüş(I) asetat kompleksi sentezlemişler (Şekil 1.27) ve bunların antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Kompleks 233a, 7 mm'lik bir boşluk alanı ile *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı iyi antikanser aktivite gösterirken, kompleks 233 c, *S. aureus*'a karşı orta düzeyde aktivite göstermiştir (boşluk alanı=5 mm). 233 b, d ve e kompleksleri için ise hiçbir aktivite gözlenmemiştir (Hackenberg ve diğ., 2013). Karataş ve arkadaşları, benzimidazolyum veya imidazolyum klorürleri gümüş oksitle işleyerek kumarin bağlı gümüş(I)–NHC kompleksleri 236 ve 237'yi (Şekil 1.27) sentezlemişlerdir. Bileşik 237e, Gram-pozitif bakterilere (*S. aureus*, *E. faecalis*) ve mantar suşlarına (*C. albicans* ve *C. tropicalis*) karşı iyi antimikrobiyal aktivite (25 µg/mL) sergilerken, sentezlenen tüm bileşikler arasında 237 d, 50µg/mL MIC değeri ile *E. coli*'ye karşı güçlü antibakteriyel aktivite göstermiştir (Karataş ve diğ., 2015). Araştırmacılar, 237 d ve 237e bileşiklerinin lipofilik doğasının, bakteri ve mantar suşlarına karşı en yüksek aktivitelerinden sorumlu olduğu sonucuna varmışlardır.

Sakamoto ve arkadaşları tarafından dinükleer NHC-gümüş kompleksi 28a (Şekil 1.28) bildirmiş ve antimikrobiyal aktivitesi açısından test edilmiştir. Bileşik 28a'nın, MIC değeri 15,7–125µg mL⁻¹ aralığında olan su süspansiyon sistemlerinde seçilen mayalara, bakterilere ve küflere karşı güçlü aktivite gösterdiği anlaşılmıştır (Sakamoto ve diğ., 2016).



Şekil 1.27: Antimikrobiyal maddeler olarak Ag–NHC kompleksleri.

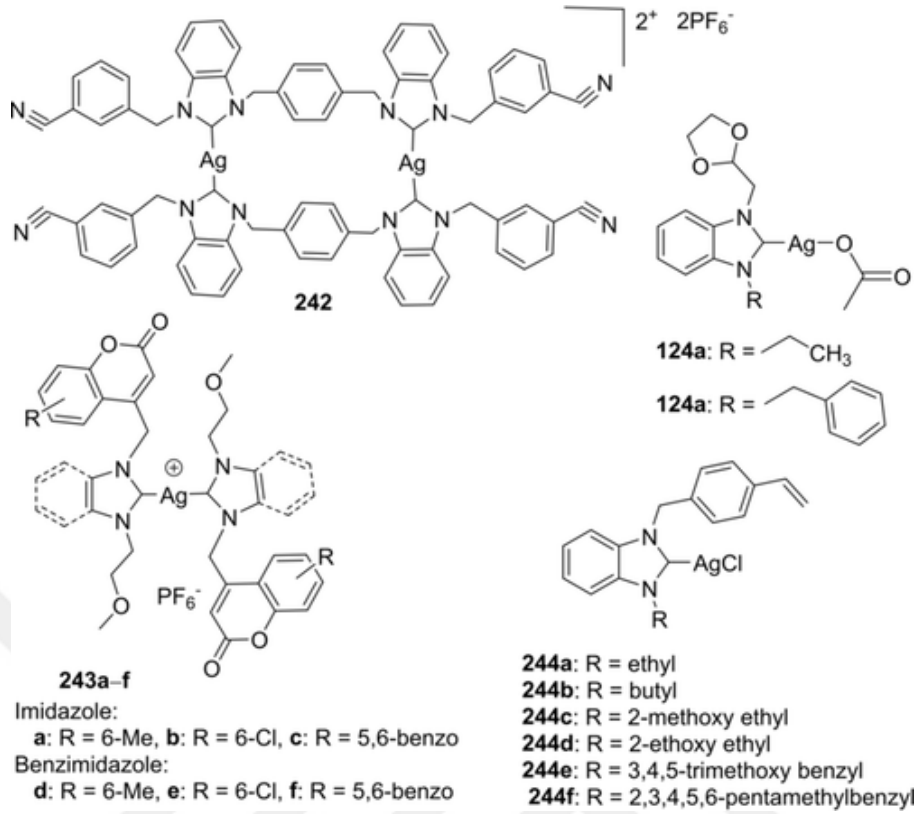
Bir dizi benzimidazol-NHC öncüsü Kaloğlu ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir ve sentezlenen bileşikler, dört bakteri suşuna (*E. coli*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*) ve iki mantar suşuna (*C. tropicalis* ve *C. albicans*) karşı antimikrobiyal aktivite testlerine tabi tutulmuş olup bileşik 238, 6,25–12,5 $\mu\text{g/mL}$ aralığında MIC değeri ile güçlü antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Ayrıca 239 ve 240 kompleksleri, bakteri ve mantar lekelerine karşı orta düzeyde aktivite sergilemiştir (MIC değeri 6,25–25 $\mu\text{g/mL}$). Sonuçlar, hacimli ve elektron verici gruplara sahip benzimidazol nitrojen atomunun antimikrobiyal aktivite üzerinde olumlu bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Kaloğlu ve diğ., 2016). Özdemir ve çalışma arkadaşları, bileşik 241 gibi altı benzimidazol-gümüş kompleksi sentezlemiş (Şekil 1.28), ancak bileşiklerin hiçbiri standarda kıyasla kayda değer bir antimikrobiyal aktivite göstermemiştir (Özdemir ve diğ., 2017). Sentezlenen bileşikler arasında, kompleks 241, diğer komplekslere kıyasla 12,5–100 $\mu\text{g/mL}$ aralığında MIC değeriyle daha iyi aktivite göstermiştir (MIC değerleri 50–200 $\mu\text{g/mL}$ aralığındadır).



Şekil 1.28: Antimikrobiyal aktiviteye sahip Ag-NHC kompleksleri.

Bir dizi gümüş-NHC kompleksi 243-a-f (Şekil1.29), Achar ve diğerleri tarafından sentezlenmiştir. Bu kompleksler, 16 µg/mL MIC değeri ile *S. aureus*'a karşı iyi aktivite sergilemiştir. Ayrıca bileşik 243 f, 128 µg/mL MIC değeri sergileyen diğer komplekslere kıyasla *S. typhi*'ye karşı daha iyi aktivite (MIC değeri 64 µg/mL) gösterdi. Tüm bu bis-NHC gümüş kompleksleri, 8–16 µg/mL aralığında MIC değeri ile *E. coli*'ye karşı önemli aktivite göstermiştir (Achar ve diğ., 2018).

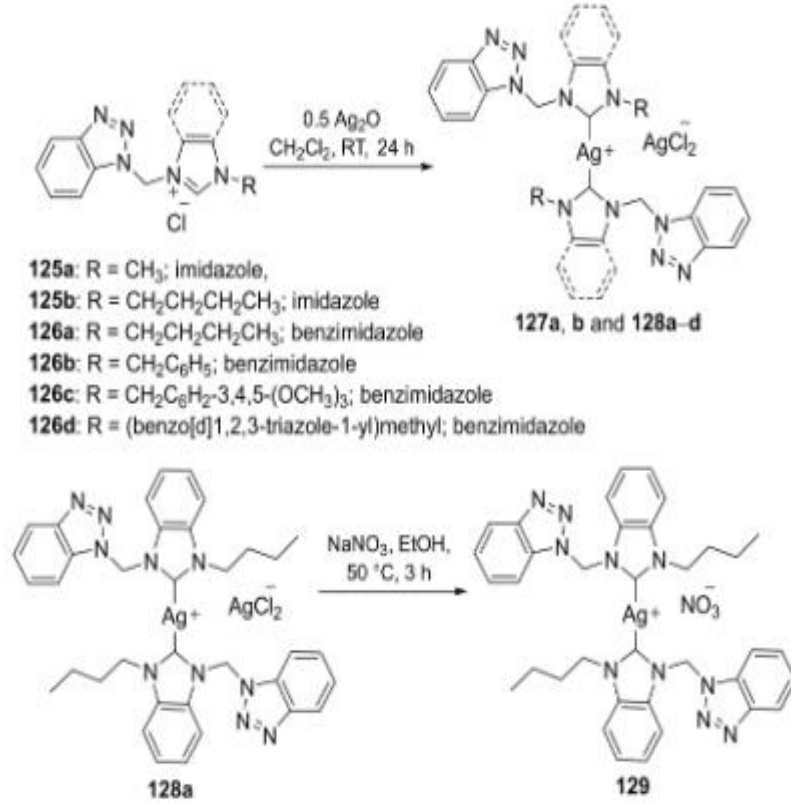
Gök ve arkadaşları, bir dizi gümüş-NHC kompleksinin antimikrobiyal aktivitesini bildirmişlerdir, 244 (Şekil 1.29). En yüksek aktivite, 18 mm inhibisyon bölgesi ile *P. aeruginosa*'ya karşı kompleks 244 a ve 244 d tarafından sergilendi. Tüm kompleksler, standart ilaçlar Tetrasiklin ve Natamisin ile karşılaştırıldığında daha iyi aktivite gösterdi (Gök ve diğ.,2016). Benzer şekilde, Sarı ve çalışma arkadaşları beş gümüş-NHC kompleksini sentezlediler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelediler. Bileşiklerin hiçbiri standart ilaçlarla (Ampisilin, Siprofloksasin ve Flukonazol) karşılaştırıldığında daha iyi aktivite göstermedi. Tüm kompleksler 25–200 µg/mL aralığında MIC değerleri sergilerken, standart ilaçlar 0,39–3,12 µg/mL aralığında MIC değerleri göstermiştir (Sarı ve diğ., 2016).



Şekil 1.29: Ag-NHC komplekslerinin yapıları.

Onar ve arkadaşları, benzotriazol bazlı gümüş (I) -NHC komplekslerinin antikanser ve antimikrobiyal aktivitesini test etmişlerdir. Bu bileşikler Gram-negatif (*E. coli*), Gram-pozitif (*B. subtilis*) bakterilere ve mantar olarak *C. albicans'a* karşı test edilmiştir (Onar ve diğ., 2018). Kompleks 128 a, diğer komplekslere ve Sefotaksim'e göre test edilen tüm suşlara karşı daha güçlü aktivite (MIC=37,5 $\mu\text{g/mL}$) sergilerken AgNO_3 'e göre daha az aktivite göstermiştir. Sentezlenen bileşikler arasında lipofilik bileşik 127 a, diğer komplekslere kıyasla daha az aktivite (MIC=100 $\mu\text{g/mL}$) sergilemiştir. Sonuçlar ayrıca AgCl_2^- iyonuna sahip 128 a kompleksinin, NO_3^- iyonuna sahip 129 a kompleksine kıyasla daha iyi aktivite gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Bu durum, AgCl_2^- anyonunun antimikrobiyal aktiviteye katkıda bulunduğunu önermektedir. Tüm kompleksler, ayrıca standart ilaç olarak cisplatin kullanılarak insan göğüs kanseri ve insan kolorektal kanser hücre hatlarına karşı test edilmiştir. 127 b, 128 b ve 128 d kompleksleri, MCF-7 hücre hattına karşı kayda değer sitotoksikite göstermişlerdir. Öte yandan, imidazol bazlı kompleks 127 b, Caco-2 hücre hatlarına karşı $11,65 \pm 0,21 \mu\text{g/mL}$ IC_{50} değeri ile en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Seçilen 127 b ve 128 b kompleksleri, kanser olmayan fibroblast L-929 hücre

hatlarına karşı test edilmiş ve bu hücre hattının $38.08 \pm 2.33 \mu\text{g/mL}$ IC_{50} değeri ile kompleks 128 b'ye daha duyarlı olduğu anlaşılmıştır. Öte yandan, kompleks 127 b, cisplatin ile karşılaştırıldığında benzer sitotoksosite göstermiştir ($\text{IC}_{50} = 112,93 \pm 1,89 \mu\text{g/mL}$). Sonuçlar, kompleks 127 b'nin sırasıyla kanser ve kanser dışı hücre hatlarına karşı yüksek ve düşük toksisitesi nedeniyle aktif bir bileşik olduğunu ifade etmektedir (Şekil 1.30)

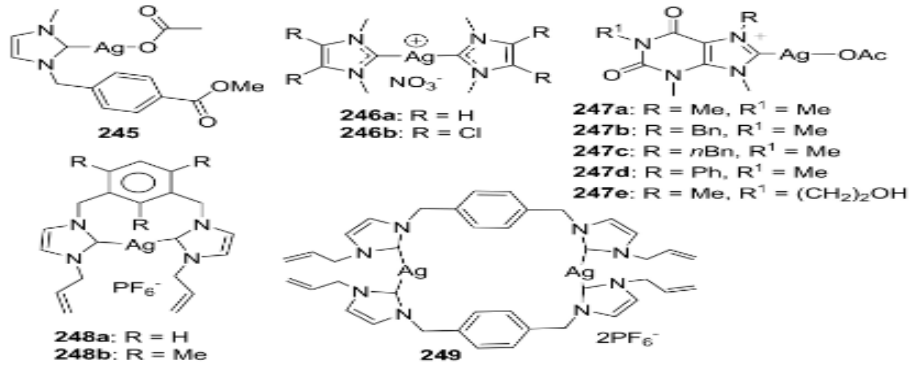


Şekil 1.30: 127-129 no'lu komplekslerin sentezi.

1.6.2.2 Antikanser maddeler olarak Ag–NHC kompleksleri

Patil ve arkadaşları, imidazol bazlı gümüş asetat komplekslerinden bileşik 245'in (Şekil 1.31), Caki-1 hücre hattına karşı $3,3 \pm 0,4 \mu\text{M}$ 'lik bir IC_{50} değeri ile güçlü bir aktivite sergilediğini açıklamışlardır (Patil ve diğ., 2010). Bu kompleks, cisplatin (IC_{50} $3.3 \mu\text{M}$) ile karşılaştırıldığında yaklaşık olarak eşit aktivite göstermiştir. Siciliano ve arkadaşları ise bis-NHC gümüş(I) komplekslerinde 246 a–b'yi (Şekil 1.31) sentezlemişler ve kompleksleri H460 hücre hattına karşı test etmişlerdir (Siciliano ve diğ., 2011). 246 a ve 246 b kompleksleri, sırasıyla 19 ve $18 \mu\text{M}$ IC_{50} değeriyle aktivite sergilemiştir. Willans ve arkadaşlarının Ag^{I} -NHC kompleksleri 247 a-e'nin antikanser aktivitesine yönelik yaptıkları çalışmada (Şekil 1.31) sentezlenen komplekslerden fenil süstitüye kompleks 247 d, diğer

komplekslere kıyasla mikromolar aralıkta IC₅₀ değeri ile daha iyi aktivite göstermiştir (Willans ve diğ., 2015). Fenil grubunun (247 d) sterik engelleme etkisi, Ag-NHC bağını stabilize eder ve böylece metal iyonunun hedef bölgeye yavaş salınmasına yol açar. Kompleks 247 e, 247 a'dan iki kat daha fazla aktivite göstermiş olup bu durum, molekülün çözünürlüğünü artıran moleküldeki -OH grubunun varlığından kaynaklanmaktadır (Willans ve diğ., 2015). Haque ve çalışma arkadaşları, bis-NHC gümüş kompleksleri 248-249'u (Şekil 1.31) sentezlemişler ve HCT 116 hücre hattına karşı antikanser aktivite açısından test etmişlerdir. 248 a, 248 b ve 249 kompleksleri, sırasıyla 1.3, 1.1 ve 0.9 µM IC₅₀ değeri ile güçlü aktivite etkisi söz konusu olup bu değerler, 5-florourasile (IC₅₀ 5 µM) kıyasla dört kat daha fazladır. Kompleks 248 b, NHC ligandına (IC₅₀ 15.9 µM) kıyasla daha yüksek aktiviteye (15 kat) sahiptir. NHC ligandındaki artan gümüş iyonu miktarı ve metil sübstitüsyonunun sitotoksisiteyi etkilediği bulunmuştur. Benzer şekilde, merkezde boşluk yapıcı kısmın varlığı nedeniyle, makrosiklik Ag-NHC kompleksi 249, güçlü sitotoksisite etkisi göstermiştir (Haque ve diğ., 2012).



Şekil 1.31: Antikanser gümüş-NHC kompleksleri.

1.6.2.3 Ag-NHC komplekslerinin genel etki mekanizmaları

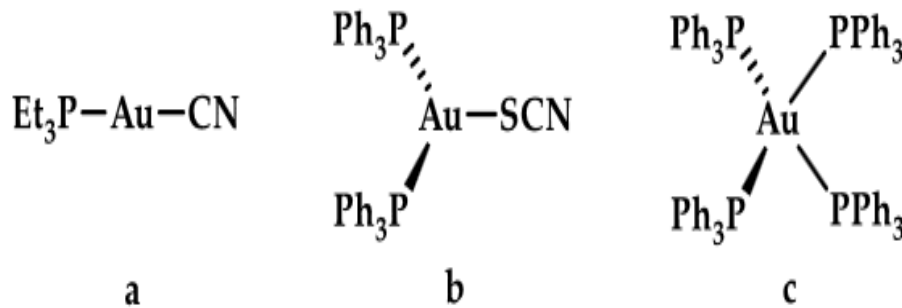
1. NHC ligandları üzerindeki sübstitüent: NHC ligandında alkil zincirleri gibi lipofilik grupların varlığı, kompleksin lipofilik doğasını artırır ve bu da kompleksin hücre duvarına kolayca nüfuz etmesine yardımcı olur.

2. Kararlı Ag-NHC bağının varlığı: Hızlı gümüş iyonu salınımı, bileşiklerin antikanser aktivitesini azaltır. Bu durum, gümüş-NHC kompleksleri kullanılarak çözülebilir. Kararlı gümüş-karben bağının varlığı, gümüş iyonunun hedef bölgeye yavaş salınımını teşvik eder. Bu gümüş iyonları hücre duvarına nüfuz eder, hücre organelleri ile etkileşime girerek hücreleri yok eder.

3. Gümüş merkezlerinin sayısı: Literatürden, gümüş merkezlerinin sayısının biyoaktivitede çok önemli bir rol oynadığı açıktır. Bir kompleksteki gümüş merkezi sayısı arttıkça, hedef bölgedeki gümüş iyonlarının konsantrasyonu da artar. Bu da, kompleksin sitotoksitesini artırır (Nayak ve diğ., 2021).

1.6.3 Biyoaktif ajanlar olarak Au–NHC kompleksleri

N-heterosiklik karbenler, doğası gereği güçlü σ -donör ve π -akseptör ligandlar olarak, Au(I) ve Au(III) komplekslerin biyolojik ortamlarda kararlı kalmalarını sağlamaktadırlar. Spesifik olarak DNA'yı hedef alan NHC Au(I/III) komplekslerin sentezi altını biyoorganik kimyada çok önemli bir konuma getirmiştir (Nayak ve diğ., 2021). Altının medikal anlamda ilk kullanımı AuCl₃ olarak 13.yy'da R. Bacon tarafından leprosi'nin tedavisinde olmuştur. Altının oksidasyon basamağı -1 ila +5 arasında çeşitlilik gösterir. Fakat fizyolojik ortamlarda en çok karşılaşılan +3, +1 ve sıfır basamaklarıdır. Ayrıca Au(I) tuzlarının Au(III) ve Au(0)'a dönme eğilimi yüzünden, Au(I) tuzları biyolojik ortamlarda kararlı değildir. Bu yüzden, Au(I) tuzlarını kararlı kılmada, güçlü σ -donör veya π -akseptör olarak *N*-heterosiklik karben ligandları önem kazanmıştır. Altının son tabaka elektron konfigürasyonu d¹⁰ dur ve ligandlar kararlı kristal yapıya bir katkıda bulunmazlar. Bu yüzden Au(I), üç farklı koordinasyon geometrisi gösterme eğilimindedir: iki koordinasyonlu lineer (a), üç koordinasyonlu düzlemsel trigonal (b) ve dört koordinasyonlu tetrahedral geometri (c) (Şekil.1.32). d⁸ durumunda Au(III) kompleksleri, N-donör ve kelat yapıcı ligandlarla daha kararlıyken, sert-yumuşak asit-baz (HSAB) teorisine göre; Au(I), O- veya N-donörlerden ziyade S-veya P-donörler gibi yumuşak ligandlarla koordine olan yumuşak bir metaldir.



Şekil 1.32: Altın komplekslerinin farklı koordinasyon geometrileri.

Krizoterapiyle başlayan romatoid artirite karşı tedavide Au(I) bileşikleri kullanılmaktadır. Bu nedenle araştırmalar başlangıçta +1 oksidasyon durumundaki Au(I) bileşiklerine odaklanmıştır. 1985'te RA için FDA tarafından onaylanan Auranofin, kanseri hedeflemek için yeniden kullanılmasının ardından "ilaç keşfne" yepyeni bir bakış açısı getirmiştir. NHC ligandlarının eklenmesiyle elde edilen Au(I) kompleksinin stabilitesindeki artış, yüksek biyolojik aktiviteye sahip yeni Au(I) komplekslerinin gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. Rasyonel olarak tasarlanmış bir Au(I) kompleksinin son on yılda önde gelen bir örneği olan Au(I)kompleksi, dsDNA yerine quadruplex-DNA'yı tercih eder, doğadan ilham alan düzlemsel bir Au(I)-NHC kompleksidir ve iki kafein ligandı [Au(cafein-2-ylidene)2][BF4] (AuTMX2) taşımaktadır ki; bu bileşik, dört farklı DNA formuna (druplex, quadruplex DNA, üç ve dört yollu DNA) karşı değerlendirilmiştir (Tialiou ve diğ., 2022).

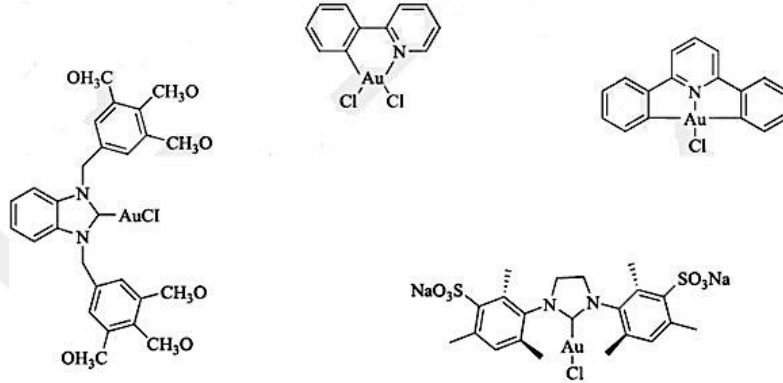
Çok sayıda sitotoksik Au(III) kompleksleri olmasına rağmen, bunların etki mekanizması ve spesifik hücre hedefleri hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Bununla birlikte cisplatinin geometrisinden ilham alan Au(III) kompleksleri, cisplatinin DNA'yı hedef alan antitümör aktivitesini taklit etmesi beklenmiştir (Tialiou ve diğ., 2022). Bertrand ve ark., G4 DNA ile etkileşime giren pincer tip ligand taşıyan ilk Altın (III) bileşiğini ([C^{Npz}^C)AuL]⁺ L=1,3-dimetilbenzimidazol-2-iliden) sentez etmişlerdir (Bertrand ve diğ., 2017).

Ligandlar, metal komplekslerin koordinasyonunda ve onların biyolojik aktivitelerini etkilemede önemli rol oynarlar. N-heterosiklik karbenlerin ortaya çıkmasıyla Au(I)/Au(III) komplekslerin kanser tedavisinde kullanılmasına beklenmedik bir ilgi olmuştur (Tialiou, 2022). NHC metal kompleksleri, üzerlerindeki çeşitli R-grupları sayesinde çok yönlüdürler. Bu da devam eden NHC bazlı ilaç araştırmalarına önemli ölçüde katkıda bulunur. Özellikle biyolojik aktiviteye sahip altın bazlı NHC kompleksleri bugüne kadar yoğun bir şekilde araştırılmıştır. NHC Au(I)/(III) bileşiğlerinin hücrenel ve moleküler hedefleri, DNA ve mitokondri hasarından ve/veya hücre döngüsünün, proteazomların ve spesifik kinazların inhibisyonuna, apoptozise kadar çeşitlilik gösterir (Nobili ve diğ., 2010).

Altın, insan hayatında çok önemli bir rol oynar. Antik çağlardan beri altın bazlı kompleksler tıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Higby ve diğ., 1982). Altının farklı oksidasyon durumları arasında, altın(I) ve Altın(III) kompleksleri tıbbi uygulamalar için en uygun olanlardır (Berners-Price ve diğ., 2011). 1985 yılında, Auranofinin (üçüncül bir fosfin ligandı içerir) piyasaya sürülmesi tıp alanında yeni gelişmelere neden olmuştur (Mirabelli ve diğ., 1985). N-Heterosiklik karben ligandların, fosfine benzer özellikler göstermelerinden dolayı NHC bazlı altın kompleksleri, antikanser aktiviteleri açısından geniş çapta çalışılmaktadır (Mora ve diğ., 2019). Yapılan bir çalışmada, Altın-NHC kompleksleri,

Gümüş-NHC komplekslerinden transmetalasyon reaksiyonu ile hazırlanmış olup, günümüzde altın bazlı moleküller kanser, sıtma ve HIV tedavisinde kullanılmaktadır (Frank Shaw ve diğ., 1999).

Altın, ısı ve elektriği iyi iletir. Ayrıca nemden etkilenmez. Ancak değerli bir metal olduğundan katalitik işlemlerde pek kullanılmaz. Literatürde varolan bazı Altın-NHC Kompleksleri aşağıda Şekil 1.33'de verilmiştir (İmik, 2019).

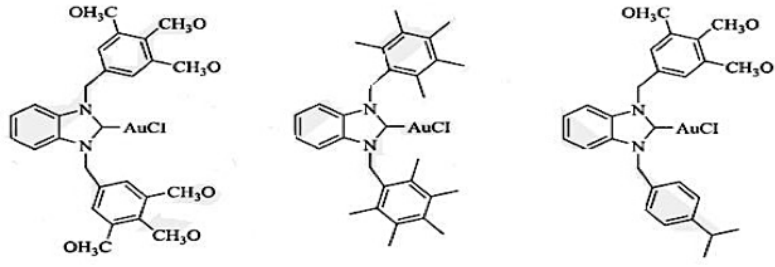


Şekil 1.33: Altın-NHC kompleksleri.

Cisplatin ve karboplatin gibi platinyum kompleksleri metal bazlı ilaçlardır, kanser kemoterapisinde yaygın olarak kullanılır. Fakat bu ilaçların şiddetli yan etkileri ve direnç kazanılmasından dolayı kullanımları kısıtlanmıştır. Bu yüzden organik ligandlar içeren geçiş metalleri ile oluşan komplekslerin kullanımına ilgi artmaktadır (Liu ve diğ., 2012).

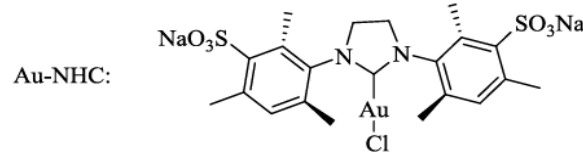
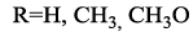
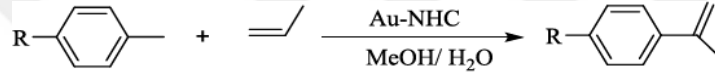
Platin, rutenyum ve altını da içine alan inorganik elementler biyolojik ve biyomedikal proseslerde önemli rol oynar çünkü onlar yeni bir teropatik ve diagnostik reaktif olarak kullanılırlar. Metal bazlı ilaçların klinik kullanımı antikanser, antiülser ve antiartritlik alanlar da dahil birçok yerde etkili değişiklikleri beraberinde getirebilir. Şimdiye kadar cisplatin gibi anti kanser ilaçları olarak kullanılanların önemli yan etkileri düşünüldüğünde, etkili ve emniyetli yeni bir metal kompleksine odaklanmak gereği ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda, organometalik ve koordinasyon kimyasında kullanılan ligandların en önemli sınıflarından biri olan N-heterosiklik karbenleri (NHC'ler) bağlayan rutenyum ve altın kompleksleri antikanserojen özelliklere sahiptir (Çiftci ve diğ., 2012). Metal kompleksler antitümör ilaçları olarak klinik öncesi ve sonrası sonuçları bakımından dikkat çekmektedir (Ott, 2009). Au-NHC kompleksleri daha sonraları tıp alanında ve ilk olarak eklem iltihaplarını tedavi etmede kullanılmaya başlanmıştır. Vanessa ve arkadaşları, bir seri Au-NHC kompleksleri hazırlamışlar ve bunların propargilamin eldesinde katalitik faydalarını incelemişlerdir (Lo

ve diğ., 2009). Altın tuzlarının tıpta kullanılması ilk kez milattan önce 2500 yıllarında olmuştur. Bu tuzlara farmakolojik ilgi 1890 yılında $Au(CN)_2$ 'nin bakteriostatik keşfiyle ortaya çıkmıştır. Altının verdiği tepkimeleri anlamada yetersizlik ve uygun modellerin azlığı onun *in vivo* biyokimyasını şaşırtıcı kılmaktadır. Bundan başka altın, metabolizmada doğal olarak kullanılan bir metal olmadığından, onun *in vivo* kimyası bakır ve demir gibi diğer geçiş metallere farklılık gösterir. Altının D-penisilamin, glutatyon, tiyomalik asit, 2,3-dimerkapto propanol ve albuminle verdiği biyokimyasal tepkimeler altın(I)tiyolatların oluşumuna öncülük eder. Bu kompleksler romatoid artirit ve hatta HIV'e bile etkilidir. Tıpta kullanılan diğer altın kompleksleri altın(I)mono- veya bis-fosfinlerdir. Bunlar DNA'ya guanin ve sitozin bazlarıyla bağlanır ve antitümör ajan olarak davranırlar (Fremont de Pierre ve diğ., 2006). 1989'dan beri altın(I) NHC'ler bilinmektedirler. Bunlar nötral ve katyonik olabilirler. Alkinlere nükleofilik ilavelerde katalist olarak organik transformasyonlarda kullanılırlar. Ayrıca farmakolojideki potansiyel uygulamaları olarak katyonik altın(I)bis-karben'in antitümör aktivitesi Baker ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Baker ve diğ., 2006). Altın komplekslerinin tıpta kullanılması birkaç yüzyıl öncesine dayanmaktadır. Özellikle ilaç olarak antikanser aktivitesine ve eklem iltihabı tedavisine sahiptir (Bindoli ve diğ., 2009). Altın komplekslerinin +1 ve +3 yükseltgenme sayısı olmaları sebebiyle farklı ligantları yapısına bağlayabilmekte ve hücre içine alındığında hücre büyümesini engellediği bilinmektedir (Ott, 2009). Böylece farklı ligantlarla sağlanan çeşitlilik ve aktivite önemli faydalar sağlamaktadır. Özellikle DNA hasarı, hücre safhalarındaki modifikasyonlar, TrxR enziminin inhibisyonu ile mitokondriyal hasar ve diğer hücrelerin işleyiş mekanizmalarında kullanılan birkaç altın kompleksleri sentezlenmesiyle önemli bir role sahip olmuşlardır (Gabbiani ve diğ., 2010). Bir çalışmada Barrios ve arkadaşları sentezledikleri bir seri Au(I)-NHC kompleksin karakterizasyonunu yaptıktan sonra sisteine bağlı bir protein olan trozin fosfataz (PTPs) inhibisyonunu incelemişlerdir. PTP birçok biyolojik olayda etkin rol alan bir enzim olup birçok kanser hastalıklarında aktif rol almaktadır. Sentezlenen Au(I)-NHC kompleksinin PTP enzim inhibisyonunda oldukça etkili olduğu literatürden bilinmektedir (Barrios ve diğ., 2008). Bir diğer çalışmada Özdemir ve arkadaşları, 2-iliden-Au komplekslerinin antibakteriyel ve mikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir. Bu komplekslerin gram pozitif bakterilerin büyümesini inhibe ettiğini ve antimikrobiyal aktivitesinin iyi olduğunu rapor etmişlerdir (Özdemir ve diğ., 2010a,b). Sentezlenen bu kompleksler Şekil 1.34' de gösterilmiştir.



Şekil 1.34: 2-iliden-Au kompleksleri.

Joo ve arkadaşları sülfonat içeren Au-NHC kompleksini hazırlamış (Şekil 1.35) ve bunların alkin hidratasyon tepkimelerindeki aktivitelerini incelemiştir (Joo ve diğ., 2011).



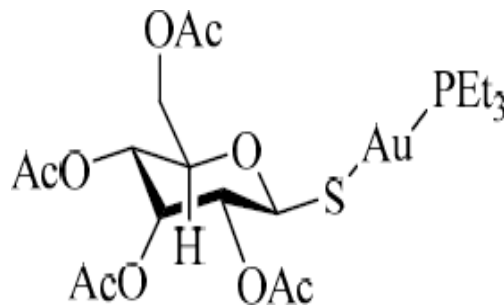
Şekil 1.35: Sülfonat içeren Au-NHC kompleksi.

1.6.3.1 Altın komplekslerinin medikal uygulama alanları

Son yıllarda, çeşitli geçiş metalleri ile N-heterosiklik karben (NHC) kompleksleri kemoterapötik ajanlar olarak ilginç sonuçlar göstermişlerdir. NHC kompleksleri genellikle M-Karben bağının inertliğinin bir sonucu olarak yüksek stabilite ile karakterize edilir ve dahası, özellikleri karben ligandının sübstitüentlerinin modifikasyonu ile ayarlanabilir. Özellikle, NHC ligandlarının moleküler yapısını ve dolayısıyla özelliklerini hassas bir şekilde modüle etme imkanı, ilaç ve biyomoleküler hedef arasındaki etkileşimin özgüllüğünün çok önemli olduğu tıbbi uygulamalar alanında önemli bir katma değerdir. Güçlü antiproliferatif güçleri nedeniyle, antikanser ilaçlar olarak altın kompleksleri son zamanlarda büyük ilgi görmüştür ve metalodruglar alanında platin bazlı ilaçlara en umut verici alternatifi temsil etmektedirler. Temel yenilik, bu komplekslerin hücreler içindeki

farklı etki biçiminde yatmaktadır; altın kompleksleri aslında tiyoredoksin redüktazı inhibe ederek ve/veya mitokondri membranını hedef alarak etki gösterir ve sonuçta mitokondri kaynaklı apoptoza yol açarken, Pt ilaçlar spesifik DNA dizilerini hedef alarak etki gösterir. Bir kompleksin mitokondriyal membranı kolayca geçebilme yeteneği, prensipte NHC ligandlarının uygun bir şekilde işlevselleştirilmesi yoluyla ayarlanabilen hidrofilik ve lipofilik özelliklerine bağlıdır. Yakın zamanda Huynh ve çalışma arkadaşları tarafından bildirildiği üzere, NHC karben ligandlarına sahip hem altın(I) hem de altın(III) kompleksleri, belirli hücre hatlarına karşı cisplatin ile karşılaştırılabilir veya hatta daha iyi *in vitro* sitotoksik aktivite göstermektedir (Baron ve diğ., 2014).

Altın tuzlarının tıpta kullanılması ilk kez milattan önce 2500 yıllarında olmuştur. Bu tuzlara farmakolojik ilgi 1890 yılında $Au(CN)_2$ 'nin bakteriostatik keşfiyle ortaya çıkmıştır. Altının verdiği tepkimeleri anlamada yetersizlik ve uygun modellerin azlığı onun *in vivo* biyokimyasını şaşırtıcı kılmaktadır. Bundan başka altın, metabolizmada doğal olarak kullanılan bir metal olmadığından onun *in vivo* kimyası bakır ve demir gibi diğer geçiş metallere farklılık gösterir. Altının D-penisilamin, glutatyon, tiyomalik asit, 2,3-dimerkaptopropanol ve albuminle verdiği biyokimyasal tepkimeler altın(I) tiyolatların oluşumuna öncülük eder. Bu kompleksler romatoid artirit ve hatta HIV'e bile etkilidir. Tıpta kullanılan diğer altın kompleksleri altın(I)mono- veya bis-fosfinlerdir. Bunlar DNA'ya guanin ve sitozin bazlarıyla bağlanır ve antitümör ajan olarak davranırlar. 1989'dan beri altın (I) NHC'ler bilinmektedirler. Bunlar nötral ve katyonik olabilirler. Alkinlere nükleofilik ilavelerde katalist olarak organik transformasyonlarda kullanılırlar. Ayrıca farmakolojideki potansiyel uygulamaları olarak katyonik altın(I) bis-karben'in antitümör aktivitesi Baker ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir.



Şekil 1.36: Auranofin (Ott, 2009).

N-heterosiklik karbenler (NHC) fosfinlere alternatif olarak düşünülmüş ve çok iyi σ -donör ligandlar olarak davranarak çok sayıda metalle güçlü bağlar kurmuş ve böylece neredeyse

tüm geçiş metalleri için kararlı NHC komplekslerine yol açmıştır. Bu kompleksler kataliz, malzeme ve tıp gibi birçok araştırma alanında uygulama alanı bulmuştur. NHC metal kompleksleri, yüksek kimyasal ve termal kararlılıkları nedeniyle yeni metal ilaçlar olarak ortaya çıkmaktadır ve son on yılda potansiyel antitümör ilaçlar olarak birçok örnek rapor edilmiştir. Özellikle altın için, birçok NHC altın kompleksi, fizyolojik koşullar altında ve kan tiyollerine karşı yüksek stabiliteleri nedeniyle bulaşıcı hastalıkların veya kanserin tedavisi için umut verici bir metal bazlı ilaç sınıfını temsil etmektedir. NHC kompleksleri de dahil olmak üzere organometalik türevlerin antibakteriyel ajanlar olarak kullanımı, esas olarak bakteriyel direnç mekanizmalarının gelişimini engelleyebilecek spesifik etki biçimleri nedeniyle artan bir ilgi görmüştür.

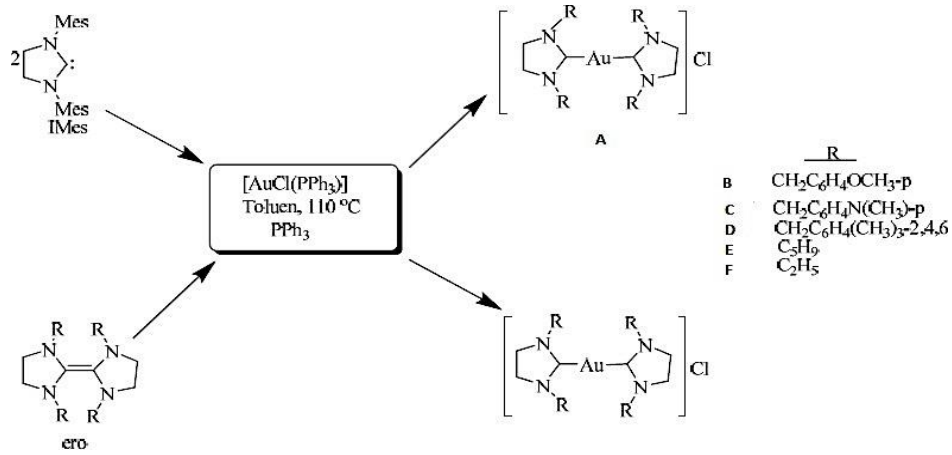
Antimikrobiyal ajanlar olarak altın türevlerine olan ilgi, Koch'un *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı $K[Au(CN)_2]$ aktivitesini gösterdiği 19. yüzyılın sonlarına kadar uzanmaktadır. O zamandan beri, antibakteriyel altın türevleri araştırmaları artmış ve esas olarak altın(I) fosfin türevleri ve altın(I) N-heterosiklik karbonlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunların arasında auranofin (2,3,4,6-tetraasetil-1-tiyo-β-D-glukopiranosato-S-trietilfosfan altın(I), Şekil 1.36) ne çıkmaktadır. Romatoid artrid tedavisinde onaylanmış bir ilaç olan auranofin, bazı kanserler, parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlar, HIV ve nörodejeneratif bozukluklarda (Alzheimer ve Parkinson) yeni uygulamalar için bir potansiyel göstermiştir. Auranofinin antibakteriyel özellikleri geniş çapta incelenmiş ve çoklu ilaca dirençli suşlar da dahil olmak üzere özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı yüksek etkinlik göstermiştir. Bu etki, bu ilacın tiyoredoksin sisteminde yer alan redoks enzimi tiyoredoksin redüktaz (TrxR) için afinitesine bağlı olabilir. Tiyoredoksin sistemi, *Helicobacter pylori* veya *Mycobacter tuberculosis* gibi bazı Gram-pozitif bakterilerin tek antioksidan savunma sistemidir, bu nedenle auranofine özellikle duyarlıdır. Bununla birlikte, Gram-negatif bakteriler alternatif antioksidan savunma sistemlerinin (rneğin glutatyon sistemi, katalaz enzimi) varlığı nedeniyle altın içeren ilaçlara daha az duyarlıdır. Öte yandan, Gram-negatif suşlara karşı antibakteriyel etki eksikliği de geçici olarak dış membran bariyerinin sağladığı geçirgenlik eksikliği nedeniyle ilaç alımının azalmasına bağlanmaktadır. Yakın tarihli bir çalışma, auranofin ligandlarındaki bir modifikasyonun antimikrobiyal aktiviteyi modüle ettiğini ve ortaya çıkan komplekslerin Gram-negatif suşlara karşı bile aktif olduğunu ortaya koymaktadır (Marmol ve diğ., 2022).

İlaça dirençli bakterilerin sayısının artmasıyla birlikte, yeni ve geliştirilmiş antibiyotiklere olan ihtiyaç hızla artmaktadır. Yeni moleküler hedeflerin tanımlanmasının yanı sıra, yeni kimyasal yapılar tıbbi kimya ve ilaç geliştirme için son derece ilgi çekicidir. Bununla

birlikte, kayıtlı antibiyotiklerin çoğunluğu penisilinler veya tetrasiklinler gibi sadece birkaç kimyasal sınıfa aittir. Bu bağlamda, metal bazlı bileşikler antibakteriyel ilaç tasarımı projeleri için nispeten keşfedilmemiş bir kimyasal iskele havuzu sunmaktadır. Son 10-15 yılda, altın kompleksleri inorganik tıbbi kimyada büyük ilgi görmüş ve özellikle antikanser endikasyonları için çok umut verici deneysel ilaçlara yol açmıştır. Robert Koch tarafından *M. tuberculosis*'e karşı altın siyanür tuzları tarafından sergilenen antimikrobiyal aktivite hakkındaki ilk rapordan bu yana, altın bileşiklerinin yeni bir antibakteriyel türü olarak uygulanabileceğine dair kanıtlar vardır ve bu son çalışmalarla doğrulanmıştır. NHC ligandları komplekslerin özelliklerinde geniş bir değişkenlik ve uyarlanabilirlik avantajı sunmaktadır. Bu da modüler bir sentetik yaklaşımı mümkün kılarak geniş bir modifikasyon yelpazesinin değerlendirilmesine ve analiz edilmesine olanak tanır.

Altın bileşiklerinin antibakteriyel ajanlar olarak uygulanmasıyla ilgili olarak, tiyoredoksin redüktaz (TrxR) inhibitörleri olarak genellikle yüksek aktiviteleri, alışılmadık bir moleküler ilaç etki mekanizması sunmaktadır. Özellikle, *S. aureus* dahil olmak üzere birçok Gram-pozitif patojenik bakteri yeterli glutatyon seviyelerinden yoksundur, bu nedenle metabolizmaları oksitlenmiş tiyoredoksini (Trx) azaltan TrxR aktivitesine oldukça bağımlıdır. Sonuç olarak, işlevsel bir Trx/TrxR sistemi, düşük glutatyon seviyelerine sahip bakterilerin büyümesi ve hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bakteriyel TrxR'nin (NHC)Au(I)Cl tipi altın kompleksleri tarafından etkili bir şekilde inhibe edildiğini ve çeşitli Gram-pozitif patojenik bakterilere karşı yüksek aktiviteye sahip olduğu göstermiştir. İlk yapı-aktivite ilişkileri monokarben (NHC)Au(I)Cl komplekslerinin Au(I)(NHC)²⁺ tipi katyonik bis-karben komplekslerine kıyasla bakteriyel TrxR'nin çok daha güçlü inhibisyonunu tetiklediğini, bunların da antibakteriyel ajanlar olarak daha az aktif olduğunu, ancak diğer yandan kanser hücre hatlarına karşı önemli ölçüde daha yüksek antiproliferatif aktiviteyi tetiklediğini göstermiştir. Altın NHC bis-karben komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi, organometalikler makrosiklik yapılara dahil edildiğinde de azalmış veya kaybolmuştur (Büssing ve diğ., 2021).

Çetinkaya ve arkadaşları ilk olarak altı Au-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesini incelemiştir. 1,3-dimezitolimidazolidin-2-iliden ya da uygun bis(1,3-dialkilimidazolidin-2-iliden) ve [AuCl(PPh₃)] toluende 2 saat refluks altında ısıtılmıştır. Daha sonra çözelti oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutulup hekzan eklenerek beyaz katı bir madde elde edilmiştir (Çetinkaya ve diğ., 2004). Bu madde diklormetanda çözülüp eterde kristallendirilmiştir. Oluşan kristaller ayrılıp tekrar eterde yıkanmıştır ve vakum altında kurutulmuştur. Au-NHC komplekslerinin genel sentezi aşağıda Şekil 1.37'de görülmektedir.



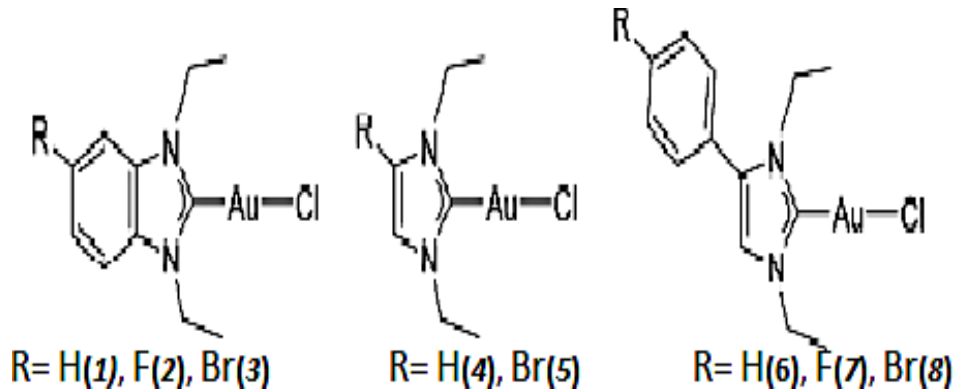
Şekil 1.37: Au-NHC komplekslerinin genel sentezi.

Sentezlenen bu bileşiklerin seri dilüsyon metodu kullanılarak *Candida Albicans*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Enterococcus Faecalis*, *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis* ve *E.Coli* bakterisine karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Ampicillin ve flucytosine karşılaştırmak için standart ilaç olarak kullanılmıştır. Özellikle B ve D bileşiğinin Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Test edilmiş altı bileşik arasından sadece B bileşiği *C.Albicans* ve mantarlara karşı düşük aktivite göstermiştir. D bileşiği bu çalışmada test edilmiş ve bakterilerin büyümesine karşı en az etki göstermiştir. Son yıllarda Au-NHC komplekslerindeki çalışmalar, birçok biyolojik özelliklere sahip olduklarını ortaya çıkarmıştır. Elektronik özelliklerindeki kolaylık, güçlü sigma verici ve kararlı olmaları biyolojik ortamda ve hücre içinde potansiyel kemoterapötikler olarak rol almaktadırlar. Cisplatin ve Aurofin ile karşılaştırıldığında, Au-NHC kompleksleri güçlü antikanser aktivite gösterirler (Visbal ve diğ., 2018). Ayrıca N-heterosiklik altın kompleksleri; romatoid artirid, malarya ve AIDS gibi antibakteriyel, antioksidant ve antiparazitik ajanlar olarak diğer insan hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (Berners-Price ve Filipovska, 2011). Cisplatin ve altın bileşiklerinin antitümör aktivitesindeki farklılıkların temelinde DNA'yla direkt etkileşim vardır. Cisplatin normalde DNA'yla direkt etkileşimde bulunur (Liu ve Gust, 2013). Oysa N-Heterosiklik Altın komplekslerinin özellikle tiol içeren formlarının, antiproliferatif etkisi enzim inhibisyonundan dolayıdır. Altının sülfürle güçlü bağlanma ilgisi, tioredoksin redüktaz (TrxR), glutatyon redüktaz ve sistein proteaz gibi kanser hücrelerinde bulunan enzimleri, antikanser etkiye sahip, altın kompleksleri için potansiyel bir hedef haline getirmiştir (Bindoli ve diğ., 2009, Ott ve diğ., 2009, Nobili ve diğ., 2010). Antikanser metal

kompleksleri biyolojik şartlar altında kararlıdır ki bu tümör hücrelerine ulaşmaya ve görev yapmaya imkan sağlar. Bu sebepten dolayı güçlü ligand-metal bağına ihtiyaç duyulur. Burada N-Heterosiklik karbenler (NHC) gibi organometalik ligandlar önemli rol oynar. Mitokondriyal selenoproteinlere karşı seçicilik gösteren bu komplekslerin antitümör özellikleri vardır. Katyonik kompleksler, yüksek derecede tümörjenik meme kanseri hücrelerinde apoptozisi indüklemiştir. Ghosh ve arkadaşları altın(I)-NHC kompleksin *Bacillus subtilis* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı önemli bir antibakteriyel aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Ghosh ve diğ., 2007). Birçok çalışma altın komplekslerin hem antikanser, hem de antibakteriyel, antimikrobiyal, antioksidant, antileishmanial ve antiparasitik özelliklerinden bahsetmektedir.

1.6.3.2 Altın-NHC komplekslerin antibakteriyel aktivitesi

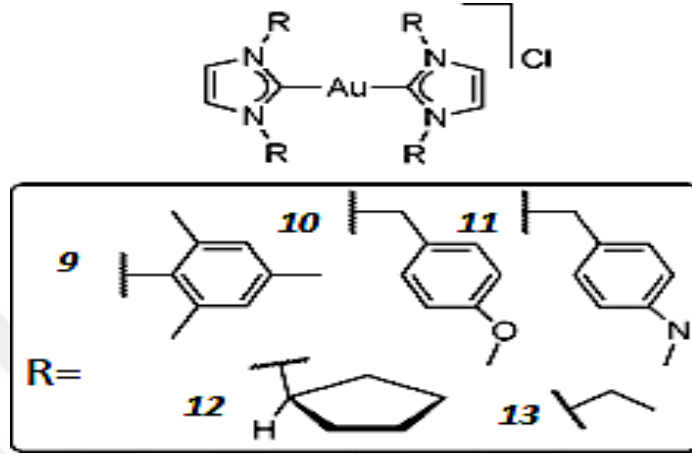
Antibakteriyel etkinliğiyle bilinen bir metal olan Ag⁺ iyonlarına karşı bakteri hücre membranının oldukça duyarlı olmasına karşın, kanda sisteinle gümüş katyonu arasındaki toksik etkileşim gümüşün medikal uygulamalarını sınırlı kılmaktadır. Bu yüzden altın kompleksleri iyi aktivite gösteren antibakteriyel ajan olarak ortaya çıkmıştır. Önceki çalışmalar altın-NHC komplekslerin sitokinezisi engelleyerek bakteri çoğalmasını inhibe ettiklerini göstermiştir (Ray ve diğ., 2007).



Şekil 1.38: Antibakteriyel altın-NHC kompleksleri.

Şekil 1.38’de verilen altın-NHC kompleksleri (1-8) Gram- (*A. baumannii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K.pneumoniae*, *P.Aeruginosa*) ve Gram+ (*E.faecium* ve *S.aureus*) bakterilerde antibakteriyel etkileri değerlendirilmek için kullanılmıştır. Genelde Gram

negatif bakteriler altın(I) kompleksleriyle (**1-8**) yapılan tedaviye güçlü direnç göstermişlerdir. Bununla birlikte kompleksler minimum inhibisyon konsantrasyonunda (MIC) Gram pozitif bakterilere (*E. Faecium* and *S. aureus*) karşı çok etkili olmuşlardır (Schmidt ve diğ., 2017). Bir başka çalışmada Şekil 1.39'da verilen bis(NHC)-altın türevlerinin(**9-13**) antibakteriyel etkileri araştırılmıştır.

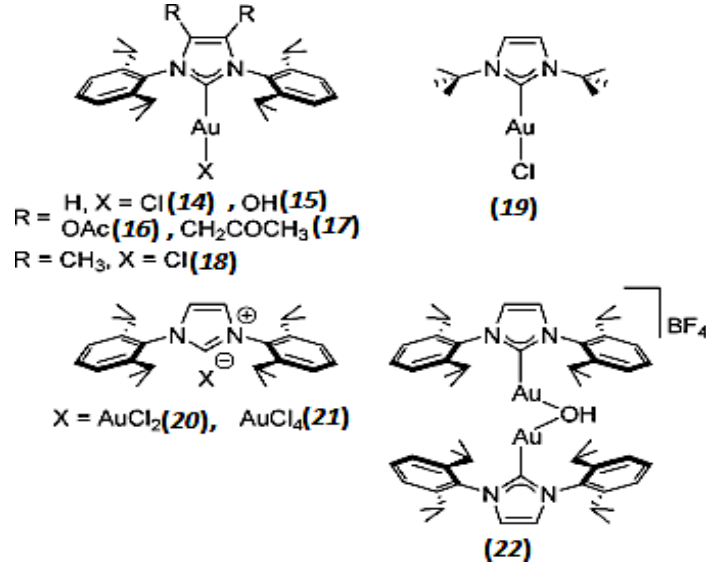


Şekil 1.39: Bis(NHC) altın türevleri.

Bileşikler Gram-ve Gram+ bakterilere karşı yüksek derecede aktif özellik göstermişler ve NHC azotu atomları üzerinde mesityl veya para-sübstütiye benzil türevleri olması durumunda çok dahaiyi aktivite gösterdikleri analşılmıştır. Özellikle p-metoksibenzil türleri(**10**) *Pseudomonasa eruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis* bakterilerde iyi MIC değerleri göstermektedir .p-dimetilamino benzil türevinin, *Escherichia coli* bakteride daha aktif olmasının tam mekanizması bilinmemesine rağmen imidazol halkadaki azot atomları üzerindeki sübstitüentlerin bakterilere karşı aktivite göstermekten sorumlu oldukları öngörülmektedir (Çetinkaya ve diğ., 2004).

1.6.3.3 Altın-NHC komplekslerin antioksidant aktivitesi

Nolan ve arkadaşları Şekil 1.40'da verilen altın-NHC komplekslerin (**14-22**) *in vitro* antioksidant aktivitesi ile *in vitro* α -glukozidaz, timidin fosforilaz, beta-glikoronidaz ve ksantin oksidaz enzimleri için olası inhibisyon etkilerini araştırmışlardır (Nolan ve diğ., 2016).

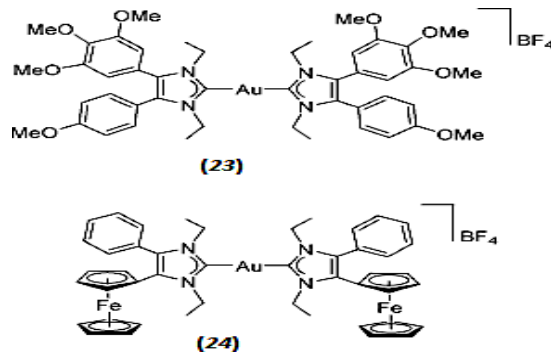


Şekil 1.40: Altın-NHC kompleksleri.

Alfa-glukozidaz, timidin fosforilaz ve beta-glikoronidaz enzimlerinde inhibisyon aktivitesi standart ilaçlara göre daha yüksek bulunmakla birlikte antioksidant etki gözlenmemiştir. Bu kompleksler, ksantin oksidaz enzimi için zayıf veya inaktif inhibitör etkisi gösterirken bunlar içinde en yüksek derecede inhibitör etkiyi kloro kompleksler (20,21) göstermiştir.

1.6.3.4 Altın-NHC komplekslerin antiparasitik aktivitesi

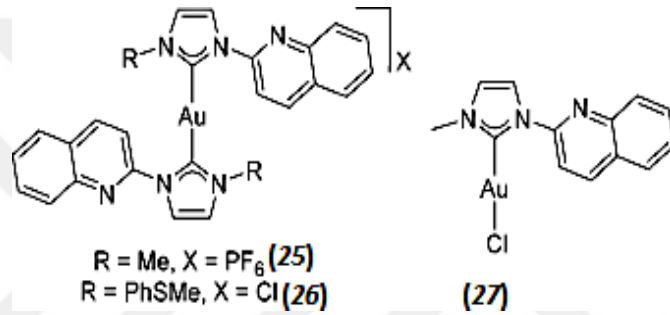
Şekil 1.41’de verilen katyonik bis-karben altın(I) türevlerinin (23,24) *Trypanosomabrucei* parazitlerine karşı yüksek derecede trypanosidal aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Diğer yandan ferrosen bileşiği (24) trypanozomlara karşı önemli bir seçicilik göstermiştir (Winter ve diğ., 2017).



Şekil 1.41: Katyonik bis-karben altın (I) türevleri.

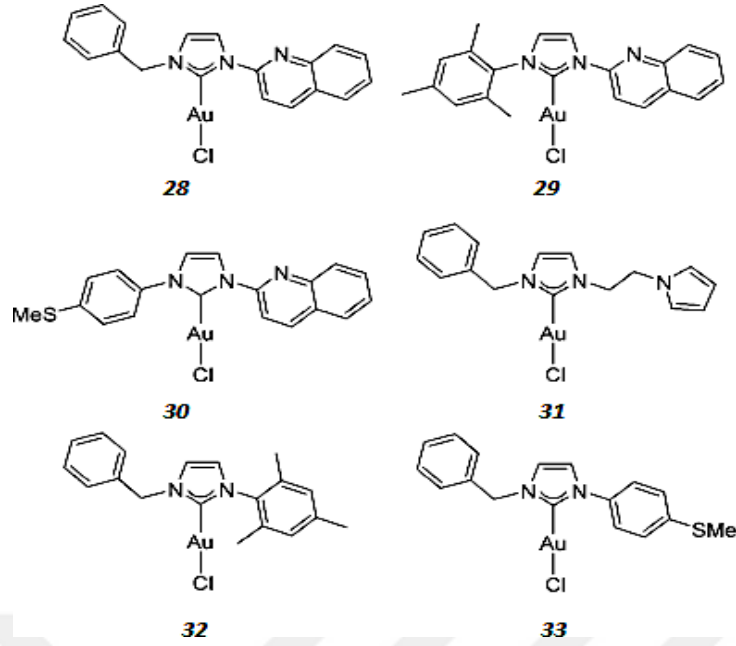
1.6.3.5 Altın-NHC komplekslerin antileishmanial aktivitesi

Leishmaniazis (şark çıbanı), Leishmania cinsi bir parazitin sebep olduğu tropikal bir hastalıktır ve enfekte olmuş dişi kum sineğinin (phlebotomine sand fly) ısırmasıyla bulaşır. Bu hastalığın tedavisi için çok az sayıda ilaç vardır. Ayrıca bu ilaçlar pahalı oluşları ve insan sağlığı üzerinde şiddetli yan etkileri gibi sınırlamalar içermektedirler (Visbal ve diğ., 2018). Hemmert ve arkadaşları antileishmanial özelliği olan ilk altın(I)-NHC kompleksini tanımlamışlar ve Şekil 1.42’de verilen quinolin içeren mononükleer katyonik ve nötral altın(I)-NHC komplekslerini (25- 27) sentez etmişlerdir (Hemmert ve diğ., 2015).



Şekil 1.42: Quinolin içeren mononükleer katyonik ve nötral altın(I)-NHC kompleksleri.

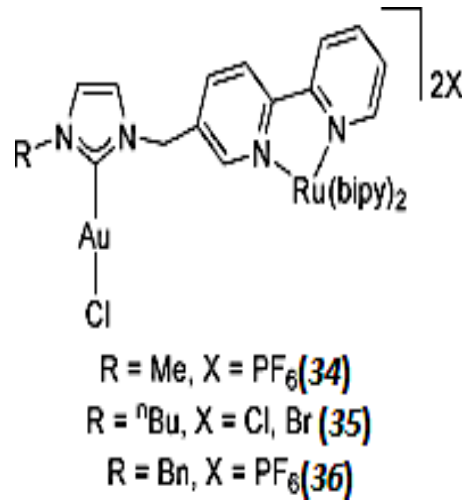
Bütün bileşikler *Infantum*'un promastigote safhasında test edilmiştir. Ayrıca *L. Infantum*'un intracellular amastigote safhasında en seçici olanlar saptanmıştır . Şekil 1.42’de verilen iki katyonik Au(I) bis(NHC- quinolin) bileşik (25,26) ve nötral kompleks (27) promastigote safhasında en iyi seçicilik indeksine sahiptirler. İlave olarak bu üç kompleksin antileishmanial potansiyelleri saptandığında, amastigote safhasında antiproliferatif aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir. Son zamanlarda aynı araştırma grubu antileishmanial aktivitelerini değerlendirmek için nötral bileşikteki (27) metil grubunu çeşitli aril ve alkil gruplarıyla yer değiştirerek Şekil 1.43’de verilen üç tane quinolin taşıyan NHC–gold(I) kompleksleri (28-30) ve benzil grupları içeren altın(I)-NHC kompleksleri (31-33) sentezlenmiştir. *L. infantum*'un promastigote ve axenicamastigote formlarına karşı yapılan çalışmada bütün nötral altın komplekslerinin sitotoksik olduğu bulunmuştur (Zhang ve diğ., 2018).



Şekil 1.43: Quinolin taşıyan NHC–gold(I) kompleksleri.

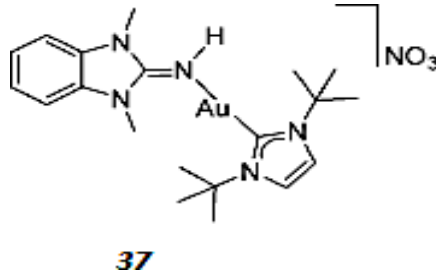
1.6.3.6 Altın-NHC komplekslerin antimalaryal aktivitesi

Tüm bu özelliklere ilaveten, Şekil 1.44’de verilen hetero bimetalik Ru(II)–Au(I) kompleksler (34-36) *Leishmania infantum* ve *Plasmodium falciparum*’a karşı test edildiğinde; bileşikler antileishmanial özellik göstermezken ortalama antiplasmodial aktiviteye sahip oldukları anlaşılmıştır (Boselli ve diğ., 2015).



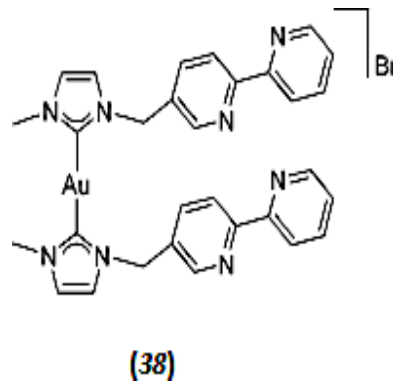
Şekil 1.44: Hetero bimetalik Ru(II)–Au (I) kompleksleri.

Şekil 1.45’de verilen Altın(I)–NHC kompleksinin (37), *Plasmodium falciparum*’un 3D7 soyunda *in vitro* antimalaryal aktivitesine bakılmıştır.



Şekil 1.45: Altın(I)–NHC kompleksi.

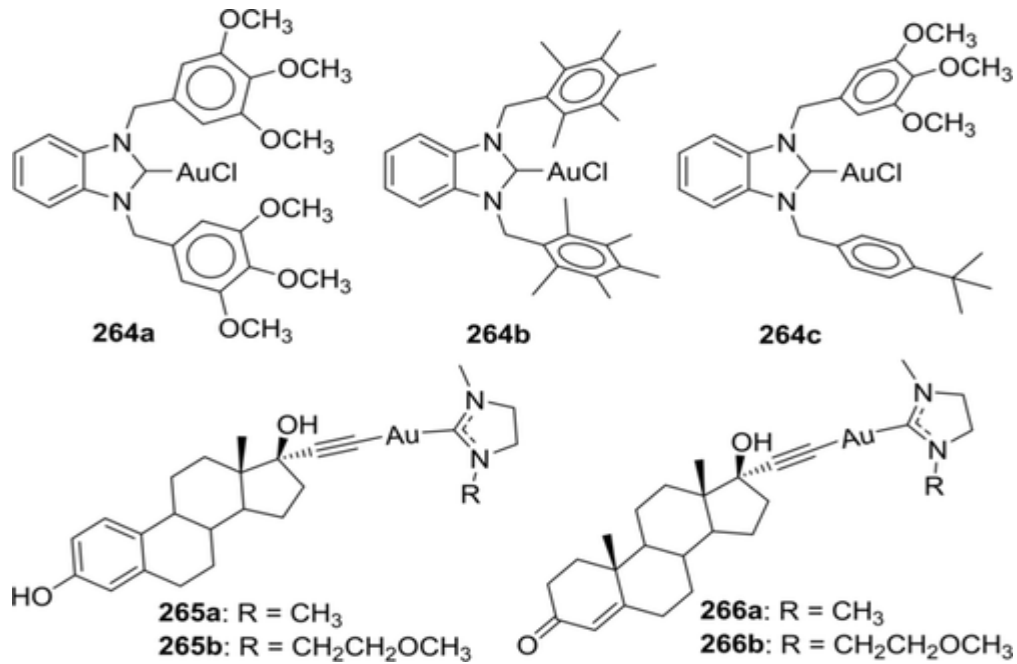
Sonuçlar, söz konusu bileşiğin kontrol amaçlı kullanılan chloroquine ilacına göre çok daha az aktivite gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Diğer yandan altın bileşiği için konsantrasyon 5-20 kez daha yüksek olduğunda hemoliz meydana gelmektedir. Bu sonuç, altın bileşiğinin antimalaryal aktivitesinin konakçı hücre membranı pertürbasyonu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Coetzee ve diğ., 2011). Buna ilaveten NHC ligandlı iki farklı kompleks ailesi, chloroquine dirençli *P. Falciparum* soyu FcM 29-Cameroon’a karşı *in vitro* antimalaryal aktivite için çalışılmıştır. Bunlardan birinci grup bir seri mono- ve dinükleer gümüş(I) ve altın(I)/(III) bileşikler içerir; dinükleer gümüş(I) bileşikler en iyi antiplasmodial aktivite fakat aynı zamanda güçlü hemeolitik özellikler göstermişlerdir. Bu durum patojenlere karşı spesifik aktiviteden yoksun olduklarını ifade etmektedir. İkinci grup olan gümüş(I) ve altın(I) kompleksler antiplasmodial aktiviteyi artırıcı ve sitotoksik etkiyi azaltıcı fikriyle sentez edilmişlerdir. İki mono-nükleer altın(I)–bis (NHC) türevleri (25) ve Şekil 1.46’da verilen (38) en iyi antiplasmodial özellik göstermişlerdir (Hemmert ve diğ., 2013).



Şekil 1.46: İki mono-nükleer altın(I)–bis (NHC) türevleri.

1.6.3.7 Antimikrobiyal maddeler olarak Au–NHC kompleksleri

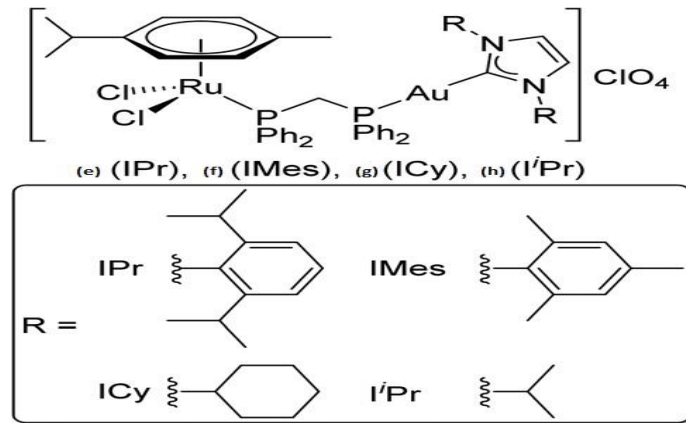
Au¹-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesine yönelik çalışmalardan biri Özdemir ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadır (264a-c; Şekil 1.47). Sentezlenen bileşikler arasında 264b, 12,5 µg/mL MIC değeri ile mantar suşlarına (*C. albicans* ve *C. tropicalis*) karşı güçlü aktivite göstermiştir. Benzer şekilde, 264a ve 264 c bileşikleri, 12,5 µg/mL MIC değeriyle *E. faecalis* ve *S. aureus*'a karşı iyi antimikrobiyal aktivite göstermiş, ancak bu bileşiklerin, mantar türlerine (200–400 µg/mL) karşı düşük aktiviteye sahip oldukları anlaşılmıştır. Bu bileşikler, Gram-negatif bakterilere ve mantar suşlarına karşı etkisizdir. Bu sonuçlar, ligandın N atomu üzerindeki süstitüsyonun komplekslerin aktivitesini değiştirdiğini göstermektedir (Özdemir ve diğ., 2010b). 2017'de Velle ve arkadaşları, steroid parçası 265a–b ve 266 a–b taşıyan Au¹–NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1.47). Kompleksler, *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı test edilmiş Östradiol parçası 265 a-b'ye sahip kompleksler, testosteron parçası 266 a-b taşıyan komplekslerden daha iyi aktivite sergilemişlerdir. 265a ve 265b kompleksleri, ortalama 8,2 ve 39,4 µM MIC₅₀ değeri gösterirken, testosteron bazlı kompleksler 266 a ve 266 b, ortalama 95,0 ve 69,2 µM MIC₅₀ değeri gösterirken tüm kompleksler, *S. aureus*'a (ortalama MIC₅₀=57,8 µM) kıyasla *E. coli*'ye (ortalama MIC₅₀=16,2 µM) karşı kayda değer aktivite göstermişlerdir (Velle ve diğ., 2017).



Şekil 1.47: Antimikrobiyal maddeler olarak Au–NHC kompleksleri.

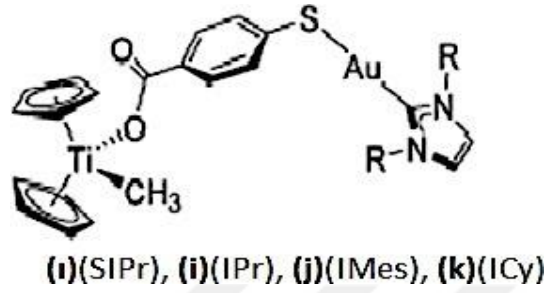
1.6.3.8. Altın-NHC komplekslerin antitümör aktivitesi ve antikanser maddeler olarak altın-NHC kompleksleri

Kanser, hücrelerin düzensiz ve kontrolsüz bölünmesini ve onların komşu veya uzak organ ve dokulara büyümelerini ve/veya yayılımını ifade eder (Carlberg ve diğ., 2021). Kansere ait kaydedilen ilk kanıt, Edwin Smith'e göre, MÖ 3000'de Mısır'daki verilere dayanmaktadır. Hipokrat, bir yengecin hareketine benzeyen kontrolsüz büyümesi nedeniyle ona Yunanca yengeç(καρκίνοç) kelimesinden türemiş olan kanser adını verdi (Hajdu ve diğ., 2011). Dünya çapında kanserle ilgili olayların büyüklüğü, en sık görülen tipler erkekler için prostat ve akciğer, kadınlar için meme ve rahim ağzı kanserleri olmak üzere; kanseri ya ilk ya da ikinci en büyük ölüm nedeni yapmıştır. İstatistiksel olarak 2020 sonuçları (19,3 milyon vaka), akut bir artış (% 47 artış) ile, tahminen 2040 yılına kadar yaklaşık 28,4 milyon kanser vakası olacaktır (Sung ve diğ., 2021). Ancak, yukarıda belirtilen tahmin COVID-19 salgınının etkisini dikkate almamaktadır. Son zamanlarda, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs tip 2 (SARS-CoV-2)'nin çocuklarda akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile ilişkili olması, kanser araştırmalarına yeni bir aciliyet kazandırmıştır (Schüz ve diğ., 2022). Aurofayn'ın keşfinden sonra tıbbi anlamda altın kimyasının önemine ağırlık verilmiş olup, yeni uygulama alanlarıyla altın türevi bileşikler birçok araştırma gruplarına öncülük etmiştir. Özellikle kanser tedavisinde kullanımı onların antitümör etkilerinin olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda Contel ve arkadaşları katyonik heterobimetalik Ru–Au antikanser ajanların sentezini gerçekleştirmişlerdir (Contel, 2016). Antikanser ajanları Şekil 1.48'de verilmiştir. Bunlar cisplatin ile karşılaştırıldığında, renal (Caki-1) ve kolon (HCT 116) kanseri hücrelerine karşı yüksek derecede sitotoksik aktivite sergilemişlerdir.



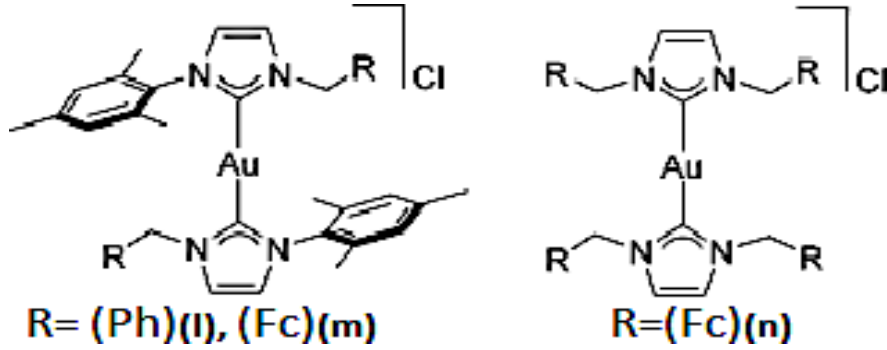
Şekil 1.48: Katyonik heterobimetalik Ru–Au antikanser ajanları.

Aynı araştırma grubu N-heterosiklik karben ligandları içeren bazı titanocene–altın kompleksleri (Şekil 1.49) sentezlemişler ve prostat (PC3 ve DU145), renal (Caki-1), kolon (DLL1), üçlü negatif meme kanseri (MDA-MB-231) ve HEK-293T gibi farklı kanser hücrelerindeki sitotoksik etkilerini araştırmışlardır.



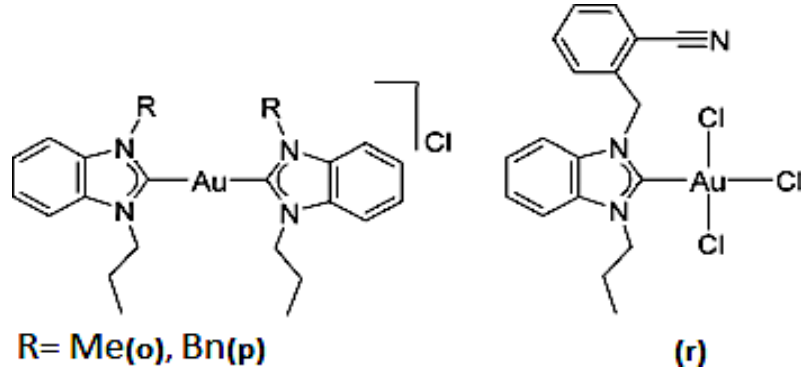
Şekil 1.49: Titanocene–altın kompleksleri.

Bir başka çalışmada Arambula ve çalışma arkadaşları antioksidant mekanizmayla ilişkili olarak altın-NHC komplekslerini çalışmışlardır. Kompleksler (**i**, **m**, **n**) Şekil 1.50’de verilmiştir. Bu çalışmada Altın-NHC kalıntılarına uygun bir şekilde ferrosenil grup ilave edilmiş ve akciğer kanseri hücrelerine(A549) karşı antiproliferatif etkileri olduğu gözlenmiştir (Arambula ve diğ., 2016).



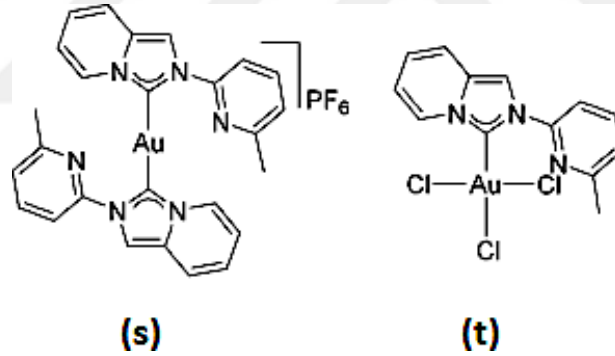
Şekil 1.50: Altın-NHC kompleksleri.

Haque ve arkadaşları transmetalasyon yöntemiyle altın(I)bis-karbenler (**o**, **p**) ve altın(III) NHC kompleksi (**r**)’i sentezleyip (Şekil 1.51) meme (HCT116,MCF7) ve leukemia (PC3,U937) kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir (Haque ve diğ., 2016). HCT116 hücrelerine karşı en fazla aktiviteyi altın (III)kompleksi (**r**)göstermiştir.



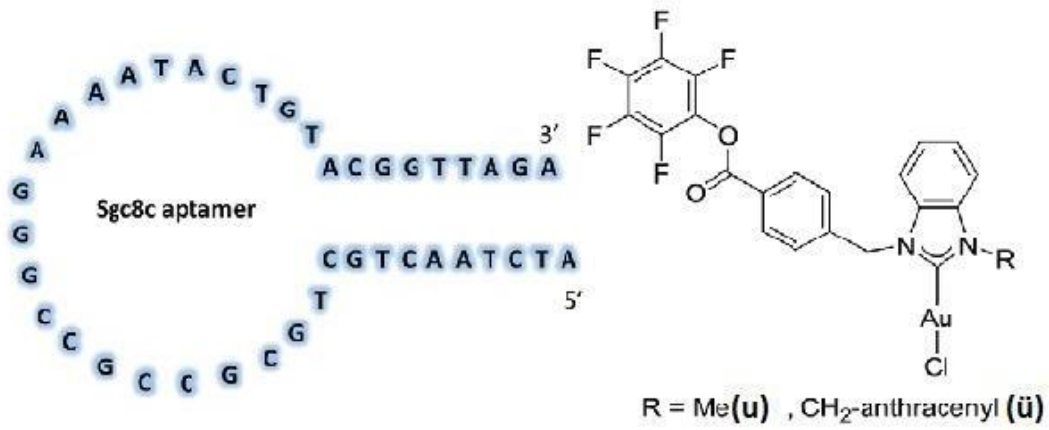
Şekil 1.51: Altın(I)bis-karbenler (o, p) ve altın(III)–NHC kompleksleri (r).

Bir diğer çalışmada, Saha ve arkadaşları tarafından Şekil 1.52’de verilen piridin NHC ligandlı altın(I) ve (III) komplekslerin (s,t), HepG2 (karaciğer), HCT 116, A549 ve MCF-7 gibi kanser türlerine karşı sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır (Saha ve diğ., 2016). Nötral altın(III) kompleksi (t)’nin ,kationik bis-karben türlerinden (s) daha düşük aktivite gösterdiği anlaşılmıştır . Bu davranış hücre içi tiyollerle etkileşimden sonra altın (III)’ün altın (I)’e indirgenmesiyle ilişkilidir.



Şekil 1.52: Piridin NHC ligandlı altın(I) ve (III) kompleksleri.

Veige ve arkadaşları seçici olarak CCRF-CEM leukemia hücreleri hedefleyen bir strateji tanımlamışlardır. Şekil 1.53’de verilen bu çalışmada altın(I)–NHC kompleksler (u,ü) ve leukemia hücrelere bağlanabilen Sgc8c aptamerden (spesifik hedef moleküllerine bağlanabilen peptid molekülleri veya oligonükleik asitler) faydalanılarak iki aptamer-[NHC–Au(I)–Cl] biyokonjugat dizayn edilmiştir (Veige ve diğ., 2016).

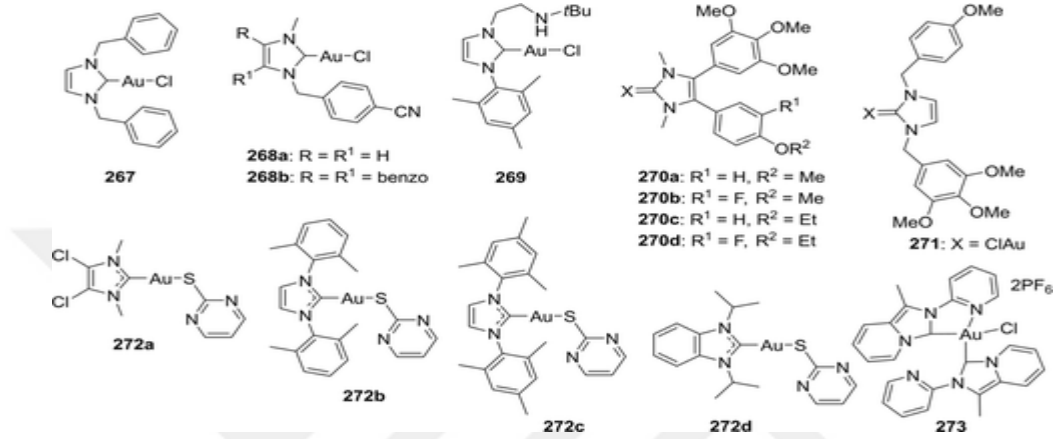


Şekil 1.53: İki aptamer-[NHC–Au(I)–Cl] biyokonjugat.

Sgc8c-**u** ve sgc8c-**ü** konjugatlarda, komplekslerin(**u,ü**) tek başına gösterdikleriyle karşılaştırıldığında yüksek bir sitotoksosite gözlenmiş ve bu etki altın bileşiklerin hidrofilik yapısına ilave olarak, aptamer'e konjugasyondan sonra hücre içine kolay girişi ve aptamer konjugatların leukemia hücrelere karşı yüksek ilgisine bağlanmıştır.

2004 yılında, Berners-Price ve arkadaşları ilk olarak altın(I)–NHC komplekslerinin antikanser aktivitesini (Berners-Price ve diğ.; 2004, 2006), Lemke ve arkadaşları ise ilk kez amino asitler ve peptitlere sahip altın-NHC komplekslerinin antikanser aktivitesini tayin etmişlerdir (Lemke ve diğ., 2009). Patil ve arkadaşları, benzil veya 4-siyanobenzil sübstitüye NHC-Au^I komplekslerinin sentezi ve bunların antikanser aktiviteleri üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Üç kompleksin tümü 267 ve 268 a, b (Şekil 1.54), Caki-1 hücre hattına karşı test edilmiş, benzilsübstitüye NHC kompleksi 267'ye sahip bileşik, 10±1 uM IC₅₀ değeri gösterirken, asimetrik olarak sübstitüye NHC kompleksleri 268a ve 268b, sırasıyla 12±5 ve 12±3 µM IC₅₀ değeri göstermişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden 267, diğer iki kompleks olan 268a, b ile karşılaştırıldığında daha iyi aktivite göstermiştir (Patil ve diğ., 2011). Wang ve arkadaşları tarafından amino bağlı NHC-altın, gümüş ve palladyum kompleksleri sentezlenip, bileşikler antikanser aktivitesi açısından taranmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında altın-NHC kompleksi 269 (Şekil 1.54), gümüş ve palladyum komplekslerine kıyasla daha iyi aktivite göstermiştir. Bileşik 269, MCF-7, MDA-MB-231 ve U-87 MG hücre hatlarına karşı sırasıyla 16.28, 14.22 ve 1.26 µM IC₅₀ değeri göstermiştir (Wang ve diğ., 2011). Araştırmacılar, kompleks 269'un glioblastoma'da DNA replikasyonunu bloke ederek aktivitesini gösterdiği sonucuna varmışlardır. Kaps ve arkadaşları altın-NHC kompleksleri 270 ve 271'in antikanser aktivitesi üzerine çalışmalar yapmışlardır (Şekil 1.54).

Tüm kompleksler, HL-60, 518 A2, HT-29, KB-V1/Vb1, HF hücre hatlarına karşı test edilmiş ve sonuçlar, altın NHC komplekslerinin, gümüş öncüllerine kıyasla etkili olduklarını göstermiştir. Bileşik 271, sırasıyla 10 ± 1 ve 14 ± 2 μM IC_{50} değeri ile HL-60 ve 518 A2 hücre hatlarına karşı iyi aktivite sergilerken 4-Metoksi sübstütiye komplekslerin 270 a, b, 4-etoksi sübstütiye kompleksler 270 c, d ile karşılaştırıldığında daha iyi sitotoksiste gösterdikleri anlaşılmıştır (Kaps ve diğ., 2012).



Şekil 1.54: Antikanser aktiviteye sahip altın-NHC kompleksleri.

1.6.3.9 Altın-NHC komplekslerinin genel etki mekanizmaları

Altının tiyollere bağlanma afinitesi: Antikanser ilaç cisplatin, aktivitesini DNA ile doğrudan etkileşime girerek gösterirken, Au-NHC kompleksleri, aktivitesini tiyol grubuna sahip enzimleri inhibe ederek gösterir. Altın, kanser hücrelerinde aşırı eksprese edilen ve hücrelerin çeşitli fonksiyonlarını kesintiye uğratan tiyol grubu (tioredoksin redüktaz, sistein proteaz) içeren enzimlere bağlanır.

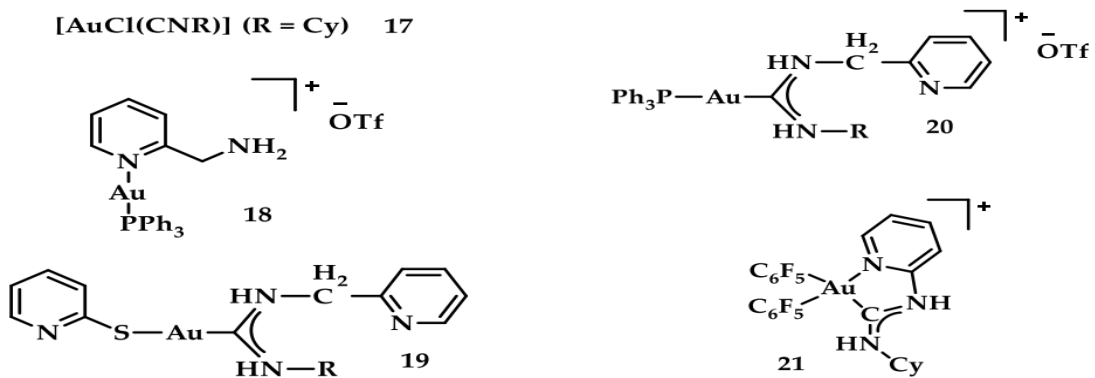
Kararlı Au-NHC bağının varlığı: Bu kompleksler, yaralı bölgeye yavaşça altın iyonları salar. Böylece bu kompleksler, ayrışmaya uğramadan aktivitelerini sergilerler.

NHC ligandları üzerindeki sübstitüentler: Literatürden, NHC ligandında lipofilik grupların varlığının aktiviteyi arttırdığı sonucuna varabiliriz. Bu sübstitüentler, komplekslerin lipofilikliğini artırır ve kompleksin hücrelere kolayca nüfuz etmesine yardımcı olur. Madeni para metal-NHC kompleksleri, organometalik ve tıbbi kimya alanındaki geniş uygulama yelpazesi nedeniyle çok önemli bir konum kazanmıştır. Üç madeni para metali (Cu, Ag ve Au) arasında, gümüş ve altın kompleksleri, farmakolojik aktiviteleri nedeniyle geniş çapta çalışılmaktadır. 2020'ye kadar gümüş ve altın-NHC

kompleksleri hakkında birçok makale yayınlanmıştır. Güçlü bir metal-karben karbon bağının varlığı, metal iyonunun hedef bölgeye yavaş salınımını teşvik eder. Ayrıca, NHC ligandı üzerindeki farklı süstitüentler, bileşiklerin mikro organizmalara ve kanser hücre hatlarına karşı aktivitelerini değiştirir. Tüm bu veriler, anti-kanser ve antimikrobiyal ilaçlar olarak metal-NHC komplekslerinin büyük potansiyelini açıkça kanıtlamaktadır. Bakır, gümüş ve altın NHC komplekslerinin son sentetik ve tıbbi uygulamalarını özetlemek gerekirse; farklı biyolojik hedefler için yeni madeni para metal-NHC kompleksleri tasarlamaya yardımcı olacaktır (Nayak ve Gaonkar, 2021).

1.6.4. Alternatif antikanser ajanlar olarak asiklik altın bileşikleri

NHC altın karben kompleksleri, tıp alanında çok sayıda uygulamalarıyla son on yılda dikkate değer bulunmuştur (Boyarskiy ve diğ., 2012). Öte yandan, asiklik karben (ACC) ligandları, sentetik çok yönlülükleri nedeniyle umut verici bir alternatif kaynak olup, bu alternatif kaynaklar olarak; çözünürlük, hücre içine alınım ve spesifik sitotoksisiteyi sayabiliriz (Bertrand ve diğ., 2017). Bu kategorinin ilk örneklerinden bazıları asiklik altın karben eklentileridir; ancak, biyolojik etkileri henüz pek araştırılmamıştır (Bertrand ve diğ., 2018). Bir dizi Au(I) ve Au(III) nötr veya katyonik asiklik diamino karbenler, Montanel-Pérez ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Şekil 1.55). Bu kompleksler, cisplatin referans bileşiği ile karşılaştırılarak lösemi T-hücresi (Jurkat), pankreas (MiaPaca2), akciğer (A549) ve meme (MDA-MB-231) kanser hücresiyle test edilmiştir. IC₅₀ değerlerine göre; daha yoğun sitotoksik aktiviteyi, bileşik 17 tarafından Jurkat'a karşı ($0.61 \pm 0.2 \mu\text{M}$); bileşik 18, MiaPaca2' ye karşı ($5,30 \pm 0,6 \mu\text{M}$), bileşik 19, A549'a karşı ($9,85 \pm 0,8 \mu\text{M}$) ve bileşik 20 ve 21, MDA-MB-231'e karşı (sırasıyla $8,8 \pm 1,6 \mu\text{M}$ ve $16,0 \pm 5,4 \mu\text{M}$) göstermiştir (Montanel-Pérez ve diğ., 2019).



Şekil 1.55 : Au(I) (18-20) ve Au(III) (21) nötr veya katyonik asiklik diamino karbenler.

1.7 Tez Kapsamında Yapılan Çalışmanın Amacı

Geçiş metali bazlı bileşiklerdeki son gelişmeler oldukça geniş tıbbi uygulama alanları bulmuştur. Yumurtalık kanserini tedavi etmek için cisplatin kullanımı ve romatoid artiridi tedavi etmek için altın bazlı ilaç auranofinin keşfi, geçiş metal komplekslerinin insan hastalıklarıyla mücadele ettiği sayısız örnekler arasındadır. Günümüzde platin, palladyum, rutenyum ve altın içeren moleküllerden oluşan çok değişik metal karben kompleksleri tedavi amaçlı olarak sentezlenmektedir.

Au(I) ve Au(III) komplekslerinin *in vitro* sitotoksositeye sahip olduğu bilinmektedir. Ancak, bu kompleksler yüksek kardiyotoksisite nedeniyle klinik çalışmalara ulaşamamıştır. Au(III) kompleksleri içeren ditiyakarbitmat da güçlü anti-tümör özellikler (*in vitro* ve *in vivo*) göstermiştir. Au(I) komplekslerine bağlanan fosfin ligandlarının HeLa hücre hatlarına karşı antitümör etkinliklerini etkilediği bilinmektedir. Ne yazık ki, auranofinden sonra hiçbir altın kompleksi henüz klinik uygulama aşamasına ulaşmamıştır. Modern tıpta, altın bazlı bileşiklerin kullanımı romatoid artirid tedavisinde kullanılan iki altın tuzu (Au(I)-tiolat ve auranofin (Au(I)-tiolat-trietilfosfin) ile sınırlı kalmıştır.

Platin, rutenyum ve altının da dahil olduğu inorganik elementler biyolojik ve biyomedikal proseslerde önemli rol oynamaktadırlar çünkü bu metaller, yeni bir terapötik ve diagnostik reaktif olarak kullanılırlar. Metal bazlı ilaçların klinik kullanımı antikanser, antiülser ve antiartrit alanlar da dahil birçok yerde etkili değişiklikleri beraberinde getirmektedir (Al-Majid ve diğ., 2017). Şimdiye kadar cisplatin gibi anti kanser ilaçları olarak kullanılanların önemli yan etkileri düşünüldüğünde, etkili ve emniyetli yeni bir metal kompleksine odaklanmak gereği ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda; son yıllarda büyük önem kazanan NHC'lerin Au türevi bileşiklerinin biyolojik ve biyokimyasal aktivite tayinlerine yönelik önemli parameterelere bakılmıştır. Au komplekslerinin medikal uygulamalarda antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi yenidir. Ayrıca, Au-N-heterosiklik karben komplekslerinin tıbbi uygulamalar için büyük bir ticari değeri olduğu gösterilmiş olsa da, çoğu zaman güvenlik ve toksikoloji verileri sınırlıdır. Bundan dolayı literatürde bu konuyla ilgili büyük bir bilgi boşluğu vardır. Tüm bu gerekçelerden dolayı söz konusu çalışmada, karben öncülleri ve bunların Au metal kompleksleri sentezlenerek *in vitro* sitotoksik, antimikrobiyal aktivitelerinin ve ksantin oksidaz enzimi inhibisyon özellikleri ve DNA bağlanma çalışmalarını içeren kapsamlı bir biyolojik ve biyokimyasal analizin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında sentezlenen bileşikler nemi ve oksijene karşı duyarlı olmalarından dolayı sentez aşamaları boyunca tüm işlemler inert atmosferde gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar süresince kullanılan cam malzemeler kullanılmadan önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki hava ve nem uzaklaştırılıp argon gazıyla doldurulmuş, çözücü ve reaktifler, kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemler esas alınarak kurutulup inert ortamda saflaştırılmışlardır (Perrin ve diğ., 1980).

DeneySEL süreçlerde kullanılan reaktiflerin bir kısmı, Anorganik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında sentezlenirken geri kalan kısmı Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonları için Üniversitemiz Merkezi Araştırma Laboratuvarında mevcut olan Bruker Ultra Shield 300 MHz ve 600 MHz NMR cihazları kullanılmıştır.

2.1 DeneySEL Çalışmada Kullanılan Au-NHC Komplekslerinin Sentezi

DeneySEL çalışma sürecinde hazırlanan Au-NHC kompleksler farklı gruplamalar ile sentezlendi. Gruplamalar **1a-g**, **2a-g** ve **3a-g** şeklinde yapıldı.

2.1.1 Seriler için sentez prosedürü

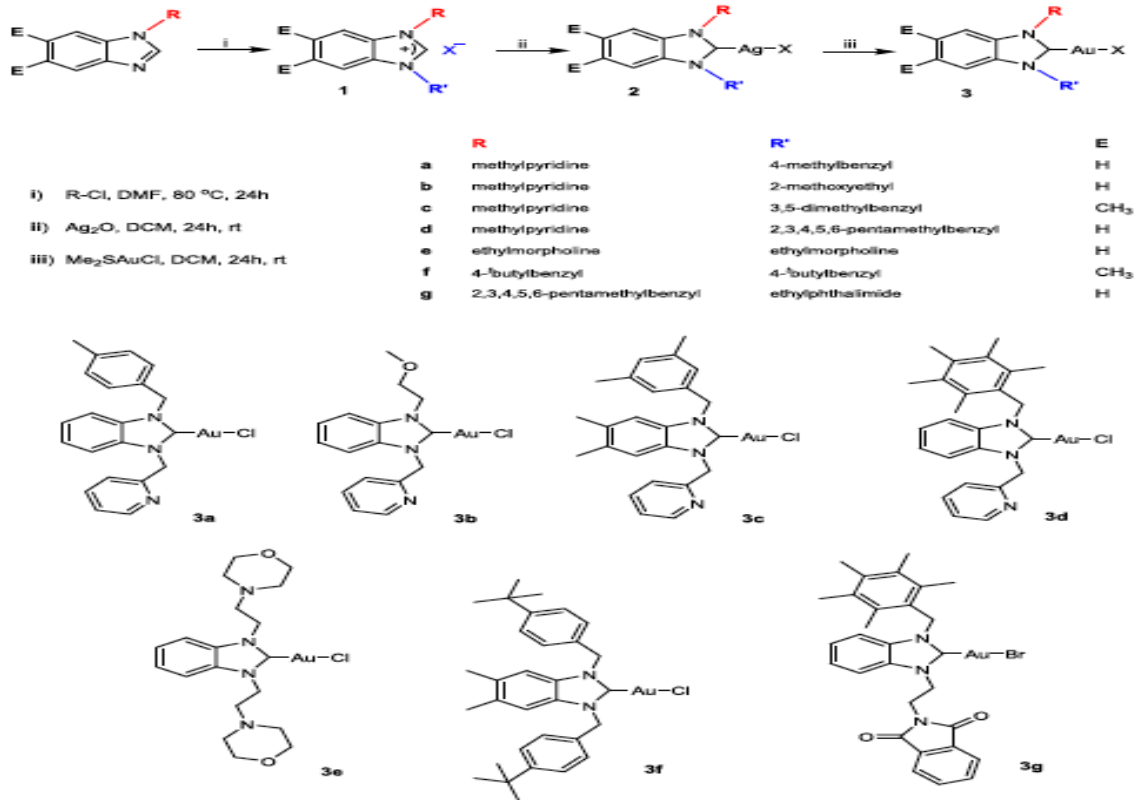
Tüm serilere ait sentez prosedürü şekil 2.1'de verildi. Sentezler literatür referans alınarak gerçekleştirildi (Yaşar ve diğ., 2018).

2.1.1.1 1-metilpiridin-3-(4-metil)benzilbenzimidazolyum klorür, **1a**

1-(metil)piridinbenzimidazol (2 mmol) ve 4-metilbenzil klorürün (2.1 mmol) DMF içinde reaksiyonu, kahverengi kristaller (0.58 g, %85) halinde arzu edilen **1a**'yı verdi.

2.1.1.2 1-metilpiridin-3-(2-metoksietil)benzimidazolyum klorür, **1b**

DMF içinde 1-(metil)piridinbenzimidazol (2 mmol) ve 2-metoksietil klorürün (2.1 mmol) reaksiyonu, kahverengi kristaller (0.48 g, %80) halinde arzu edilen **1b**'ye yol açtı.



Şekil 2.1: 1a-g, 2a-g ve 3a-g için genel reaksiyon şeması.

2.1.1.3 1-metilpiridin-3-(3,5-dimetil)benzil-5,6dimetilbenzimidazolyum klorür, 1c

1-(metil)piridin-5,-6-dimetilbenzimidazol

1-(metil)piridin-5,-6-dimetilbenzimidazol (2 mmol) ve DMF içinde 3,5-dimetilbenzil klorür (2.1 mmol) kahverengi kristaller halinde arzu edilen **1c** (0.58 g, %82) sentezlendi.

2.1.1.4 1-metilpiridin-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzilbenzimidazolyum klorür, 1d

1-(metil)piridinbenzimidazolün reaksiyonu (2 mmol) ve 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür (2,1 mmol) DMF içinde kahverengi kristaller olarak istenen **1d**'ye yol açtı (0.64 gr, %80).

2.1.1.5 1,3-Bis (etilmorfolin)benzimidazolyum klorür, 1e

1-(etilmorfolin)benzimidazolün reaksiyonu (2 mmol) ve etilmorfolin klorür (2.1 mmol) içinde DMF, beyaz bir toz olarak istenen **1e**'ye yol açtı (0,66 g, %86).

2.1.1.6 1,3-bis(4-*t*-bütil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür, 1f

1-(4-*t*-bütil)benzil-5,-6-dimetilbenzimidazol (2 mmol) ve 4-*t*-bütilbenzil klorürün (2.1 mmol) DMF içindeki reaksiyonu beyaz kristaller halinde istenen **1f** 'ye yol açtı (0.74 g, %77).

**2.1.1.7 1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzil-3-(etilftalimid)benzimidazolyumbromür,
1g**

1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzilbenzimidazolün reaksiyonu (2 mmol) ve etilftalimid bromür (2,1 mmol) DMF'de beyaz olarak istenen **1g**'ye yol açtı toz (0.90 g, %85).

**2.1.1.8 Kloro[1-metilpiridin-3-(4-metil)benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I),
2a**

1a (0.70 g, 2 mmol) ve Ag₂O'nun (0.46 g, 2 mmol) reaksiyonu, kahverengi bir toz (0.64 g, %70) halinde arzu edilen **2a** kompleksine yol açtı.

**2.1.1.9 Kloro[1-metilpiridin-3-(2-metoksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I),
2b**

1b (0.68 g, 2 mmol) ve Ag₂O'nun (0.46 g, 2 mmol) reaksiyonu, kahverengi bir toz (0.66 g, %80) halinde arzu edilen **2b** kompleksine yol açtı.

**2.1.1.10 Kloro[1-metilpiridin-3-(3,5-dimetil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-
iliden]gümüş(I), 2c**

1c (0.72 g, 2 mmol) ve Ag₂O'nun (0.46 g, 2 mmol), kahverengi bir toz olarak istenen **2c** kompleksine yol açtı (0.74 gr, %75).

**2.1.1.11 Kloro[1-metilpiridin-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzilbenzimidazol-
2-iliden]gümüş(I), 2d**

1d (0.82 g, 2 mmol) ve Ag₂O'nun (0.46 g, 2 mmol) kahverengi bir toz olarak istenen **2d** kompleksine yol açtı. (0.88 gr, %85).

2.1.1.12 Kloro[1,3-Bis (etilmorfolin)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2e

1e (0.76 g, 2 mmol) ve Ag₂O'nun (0.46 g, 2 mmol), beyaz bir toz olarak istenen **2e** kompleksine yol açtı(0.72 gr, %75).

**2.1.1.13 Kloro[1,3-bis(4-tert-bütül)benzil-5,6dimetilbenzimidazol-2-
iliden]gümüş(I), 2f**

1f (0.96 g, 2 mmol) ve Ag₂O'nun (0.46 g, 2 mmol), beyaz bir toz olarak istenen **2f** kompleksine yol açtı(0.98 gr, %85).

**2.1.1.14 Bromo[1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzil-3-(etilftalimid)benzimidazol-2-
iliden]gümüş(I), 2g**

1g (0,106 g, 1 mmol) ve Ag₂O'nun (0,46 g, 1 mmol) reaksiyonu 2 mmol), beyaz toz olarak istenen kompleks **2g**'ye yol açtı (0.1 g, %80).

2.1.1.15 Kloro[1-metilpiridin-3-(4-metil)benzilbenzimidazol-2-iliden]altın(I), 3a

2a'nın (0,64 g, 1 mmol) ve (CH₃)₂SAuCl (0.29 g, 1 mmol) transmetalasyon reaksiyonu sonucunda beyaz bir toz halinde **3a** kompleksi oluştu (0,38 g, %70).

**2.1.1.16 Kloro[1-metilpiridin-3-(2-metoksietil) benzimidazol-2-iliden] altın(I),
3b**

(0,41 g, 1 mmol) 2b ve (0,29 g, 1 mmol) $(\text{CH}_3)_2\text{SAuCl}$ transmetalasyon reaksiyonu sonucu **3b** kompleksi, kahverengi bir toz olarak sentezlendi (0.46 g, %92).

2.1.1.17 Kloro[1-metilpiridin-3-(3,5-dimetil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]altın(I), 3c

3c kompleksi, transmetalasyon reaksiyonu sonucunda kahverengi bir toz (0.52 g, %88) halinde sentezlendi. **3c** (0,50 g, 1 mmol) ve $(\text{CH}_3)_2\text{SAuCl}$ (0,29 g, 1 mmol).

2.1.1.18 Kloro[1-metilpiridin-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzilbenzimidazol-2iliden]altın(I), 3d

(0,54 g, %90) 2d (0.51 g, 1 mmol) ve $(\text{CH}_3)_2\text{SAuCl}$ reaksiyonu (0.29 gr, 1 mmol) **3d** kompleksitranmetalasyonun bir sonucu olarak toz kahverengi olarak sentezlendi.

2.1.1.19 Kloro[1,3-Bis (etilmorfolin)benzimidazol-2-iliden]altın(I), 3e

3e kompleksi beyaz bir toz olarak sentezlendi. (0,49 g, %85) transmetalasyon reaksiyonu sonucu 2e (0,49 g, 1 mmol) ve $(\text{CH}_3)_2\text{SAuCl}$ (0,29 g, 1 mmol).

**2.1.1.20 Kloro[1,3-bis(4-tert-bütil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]
altın(I), 3f**

(0.60 g, %90) 2f (0.58 g, 1 mmol) ve $(\text{CH}_3)_2\text{SAuCl}$ reaksiyonu (0.29 gr, 1 mmol) transmetalasyonun bir sonucu olarak **3f** kompleksi beyaz toz olarak sentezlendi.

**2.1.1.21 Bromo[1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzil-(etilftalimid)benzimidazol-2-iliden]
altın(I), 3g**

2g (0.64g, 1 mmol) ve $(\text{CH}_3)_2\text{SAuCl}$ (0.29g, 1 mmol) transmetalasyon reaksiyonu sonucu **3g** kompleksi beyaz bir toz olarak sentezlendi (0,58 g, %80).

2.2. Biyokimyasal Analizler

2.2.1. Sentezlenen Au-NHC komplekslerinin *in vitro* sitotoksik özelliklerinin belirlenmesi

Çalışmada, insan meme kanseri hücre serisi MCF-7 ve kolon kanser hücre hattı olan Caco-2 kullanılmıştır. Hücreler 25 cm² kültür flasklarında, içerisine %10PBS, %1 penisilin streptomisin ilave edilerek hazırlanan RPMI-1640 medyumunu ile büyütülmüştür. %5 CO₂'li inkübatörde 37 °C'de ve nemli ortamda tutulan hücrelerin besiyerleri haftada iki defa değiştirilip hücreler konfluent olması sağlanmıştır. Hücrelerin hemositometrede sayımı yapılmış olup, deneylerde 96 kuyucuklu platelere her bir kuyuda 5000 hücre olacak şekilde ekim gerçekleştirilmiştir. Ekimi yapılan hücreler 24 saat süreyle 37 °C'de %5 CO₂ içeren ortamda inkübe edilmiş ve İnkübe edilen hücrelerin ortam sıvıları çekildikten sonra, test edilen 7 adet kompleksin daha önceden 25, 50, 75 ve 100 µM konsantrasyonlardaki RPMI-1640 kullanılarak seyreltilmiş olan çözeltileri (çözücü kontrol olarak DMSO kullanıldı ve DMSO'nun oranı hiçbir kuyuda %0,5'i geçmemiştir) her kuyucuğa 100 µl ilave edilerek 24 saat süreyle 37 °C'de %5 CO₂ içeren ortamda (Esco, Singapur) tekrar inkübasyona bırakılmıştır. Sitotoksik etkiler, sitotoksitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan enzimatik test yöntemlerinden biri olan MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür] yöntemi ile belirlendi. Bu yöntem, MTT boyasının tetrazolyum halkasını parçalayabilmesi ilkesine dayanmaktadır. Bu yöntemde, MTT canlı hücrelere aktif olarak absorbe olur ve reaksiyon mitokondriyal süksinat dehidrogenaz tarafından katalize edilerek mavi-mor renkli, suda çözünmeyen formazana indirgenir. Formazan oluşumu, yalnızca aktif mitokondrinin bulunduğu canlı hücrelerde görülmektedir. Bu da hücre canlılığının bir belirteci olarak kabul edilmekte ve spektrofotometrik olarak belirlenen değer yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilmektedir. 24 saat sonra steril PBS içerisinde hazırlanan stok MTT solüsyonundan 96 kuyucuklu platelerin her bir kuyucuğuna 10 µL ilave edildi. İnkübatörde 4 saat bekletildikten sonra platelerdeki hücrelerin optik dansiteleri ELISA cihazında (EonBiotek, ABD) 540 nm dalga boyunda okundu. Kontrol kuyucukları okutularak elde edilen absorbans değerlerinin ortalaması alınmış ve bu değer %100 canlı hücre olarak kabul edilmiştir. Test maddelerinin insan meme kanseri hücreleri üzerine sitotoksik etkilerinin olup olmadığı IC₅₀ değerleri hesaplanarak tespit edildi.

2.2.2. Sentezlenen Au-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi

Benzimidazol tuzlarının Gram(+) ve Gram(-) bakterilere ve funguslara karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bu bağlamda disk difüzyon metodu kullanılarak antimikrobiyal özellik belirlenmiştir. Bu kapsamda sentezlenmiş benzimidazol tuzlarımız daha önceden hazırlanmış besi yerlerine yerleştirildi. Mikroorganizmanın ekimi sonrası 24saat 37°C’de inkübe edilip oluşan zon çapları belirlendi. Ayrıca standart antimikrobiyal ajanlar ile karşılaştırma gerçekleştirildi. Tüm komplekslerin antimikrobiyal aktiviteleri, mikro dilüsyon metodunun deneye uygun olarak modifiye edilip 96 kuyucuklu plakaların kullanılmasıyla belirlendi. Her bir kompleks için minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) değerinin saptanmasında iki bakteriyel tür olarak *E. Coli* (ATCC 25922) [Gram (-)], *B. Subtilis* ATCC (21332) [Gram (+)] ve bir fungal tür olarak *C. Albicans* (ATCC 60193) kullanıldı. Bakteriyel ve fungal mikroorganizmalar Sigma– AldrichChemie GmbH Taufkirchen/Almanya’dan tedarik edilen Luria-Bertani (LB) besiyerinde 37°C’de 0.5 McFarland standart bulanıklığa ulaşıncaya kadar kültür edildi. Bunlara ek olarak, incelenecek bileşikler ise 1 mg/ml olacak şekilde DMSO’da çözüldükten sonra maddelerin farklı konsantrasyonlarının hazırlanabilmesi için DMSO’nun son konsantrasyonu %10 olacak şekilde distile su ile kompleksler seyreltildi. Bakteriyel ve fungal kültürlerin ilavesiyle, test edilen komplekslerin son konsantrasyonları 1.5625, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 ve 200 µg/ml olacak şekilde ayarlandı. Antibakteriyel ve antifungal standart olarak son konsantrasyonları 0.0625, 0.125, 0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.125 ve 1.250 mg/ml olacak şekilde Sefotaksim ilacı kullanıldı. Kültürlerin inkübasyonundan sonra, 96 kuyucuklu plakaların her bir kuyucuğuna 100’er µl sıvı mikroorganizma içeren kültür ve farklı konsantrasyonlardaki altın komplekslerinin her birinden 100’er µl eklendi. 24 saat inkübasyon süresi sonunda, 96 kuyucuklu plakaların 625 nm’deki absorbans değerleri okunarak kültür edilen mikroorganizmalara karşı sentezlenen altın komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenebilmesi için üremenin durduğu minimum inhibisyon konsantrasyonları (Çizelge 1’de gösterilen MIC değerleri) saptandı.

2.2.3. Ksantin oksidaz (XO) inhibitör aktivitesinin *in vitro* analizi

Enzim aktivitesi, ürik asit oluşumunu 294 nm ve 37 ° C'de ölçerek spektrofotometrik olarak test edildi. Farklı 3a-g konsantrasyonları için IC₅₀ değerleri açısından XO inhibisyon tayini, reaksiyon karışımına eklenerek ve absorbans ölçülerek gerçekleştirildi. Kısaca, enzim testi için kullanılan prosedür fosfat tamponu (50 mM, pH=7.4), XO (0.2U) ve ksantin (1mM) içerir. Enzim, test edilen bileşiklerle 10 dakika boyunca önceden inkübe edildi ve daha sonra reaksiyon karışımına ksantin eklenmesiyle reaksiyon başlatıldı. Test edilen bileşikler DMSO'da çözüldü ve daha sonra fosfat tamponu ile seyreltildi. Reaksiyon karışımındaki son DMSO konsantrasyonu %0.01'den (v / v) daha azdır ve bu oranın enzim aktivitesine herhangi bir olumsuz etkisi yoktur (Nile ve diğ., 2013). Tüm deneyler üçlü olarak gerçekleştirildi ve değerler üç deneyin aracı olarak ifade edildi. Allopurinol pozitif kontrol olarak kullanıldı. IC₅₀ değerleri tüm bileşikler için belirlenmiş ve inhibitör yokluğunda ürün oluşumuna kıyasla ürik asit oluşumunu azaltmak açısından XO'nun yüzde inhibisyonu olarak ölçülmüştür. XO aktivitesinin yüzde inhibisyonu (IC₅₀) aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

$$\text{İnhibisyon (\%)} = (A-B) / A \times 100$$

A= test edilen bileşik olmadan 294 nm'deki absorbans,

B= test edilen bileşik ile 294 nm'deki absorbans.

2.2.4. DNA bağlanma

Sentezlenen Au-NHC komplekslerinin DNA bağlanma çalışmaları, agaroz jel elektroforezi metoduyla pUC19 plazmiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen 7 farklı (3a-g) kompleksleri suda çözünmediklerinden çözücü olarak DMSO kullanıldı. Test edilecek örneklere pUC19 plazmit DNA'sı eklenmesiyle son konsantrasyonları 75 ve 150 µg/mL olarak hazırlandı. Her bir tüpe 4 µl pUC19 plazmit DNA (0.05 µg/mL) eklendi ve ayrıca pozitif kontroller olarak 4 µl cisplatin (son konsantrasyonları 75 ve 150 µg/mL olacak şekilde) kullanıldı. Bunlara ilave olarak, sentezlediğimiz komplekslerin son konsantrasyonları 75 ve 150 µg/mL olarak ayarlandıktan sonra tüm örnekler 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her bir tüpe 2µl bromfenolmavisi eklenerek önceden hazırlanmış %1'lik agaroz jelin kuyucuklarına sırasıyla kontrol DNA (0.05 µg/µL

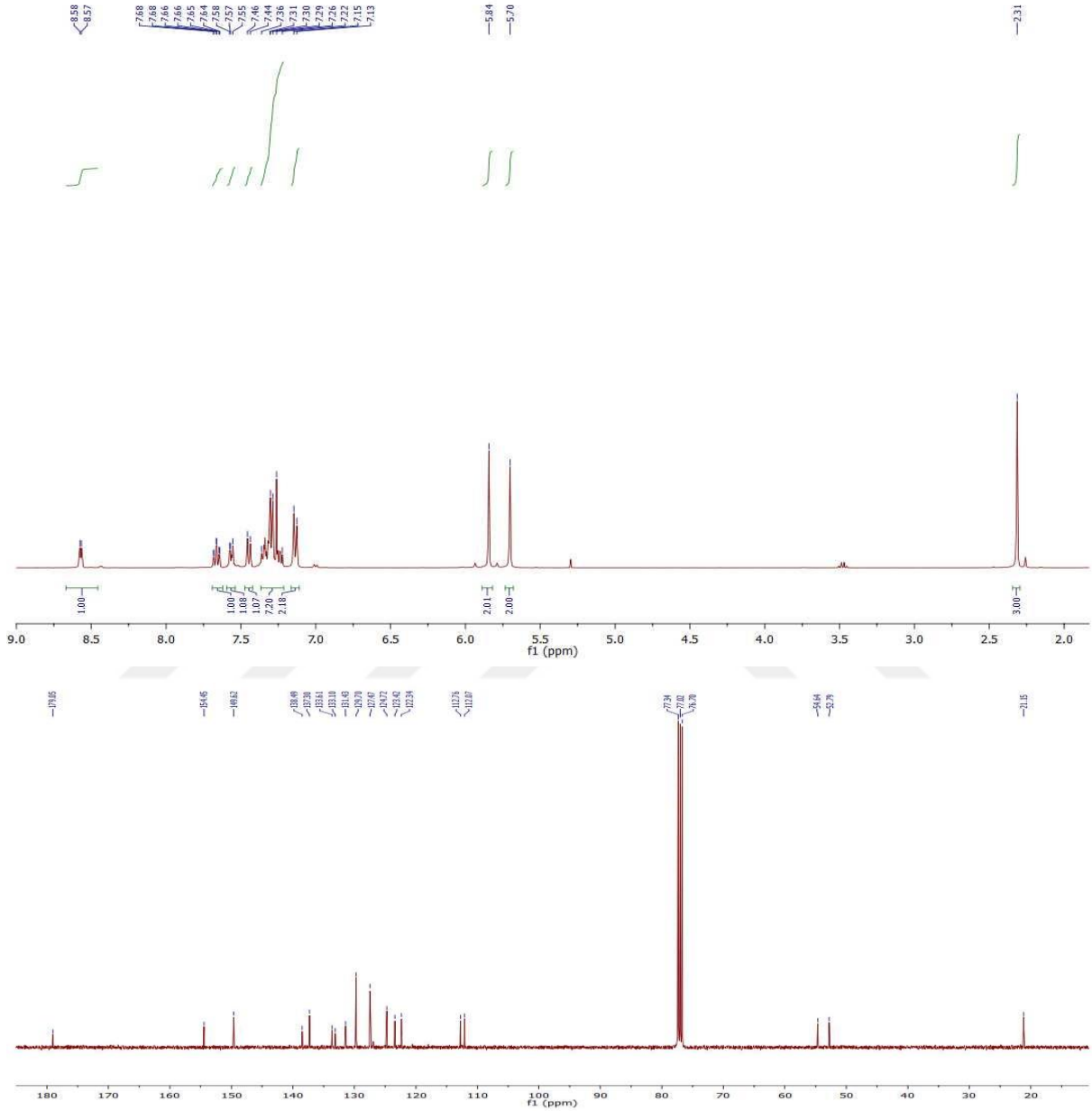
pUC19) ile birlikte yüklendi. Örnekleri içeren agaroz jel önce 45 dakika 80 voltta yürütülerek etidyum bromür çözeltisinde bekletildi ve Syngene G: BOX jel dokümantasyon sisteminde DNA bantları görüntülendi. Komplekslerin DNA'ya bağlanma yetenekleri pUC19 DNA kullanılarak incelendi. Süper sarmal plazmit DNA formuna (I) bağlanan bir kompleks jel elektroforezinde süpersarmal DNA'nın daha yavaş hareket etmesini sağlayarak kompleks içermeyip sadece pUC19 plazmiti içeren kuyucuklara nazaran elektroforetik mobilitede UV altında gözlemlenebilir değişiklikler meydana getirmektedir.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1 Sentezlenen Komplekslere Ait Karakterizasyon Sonuçları

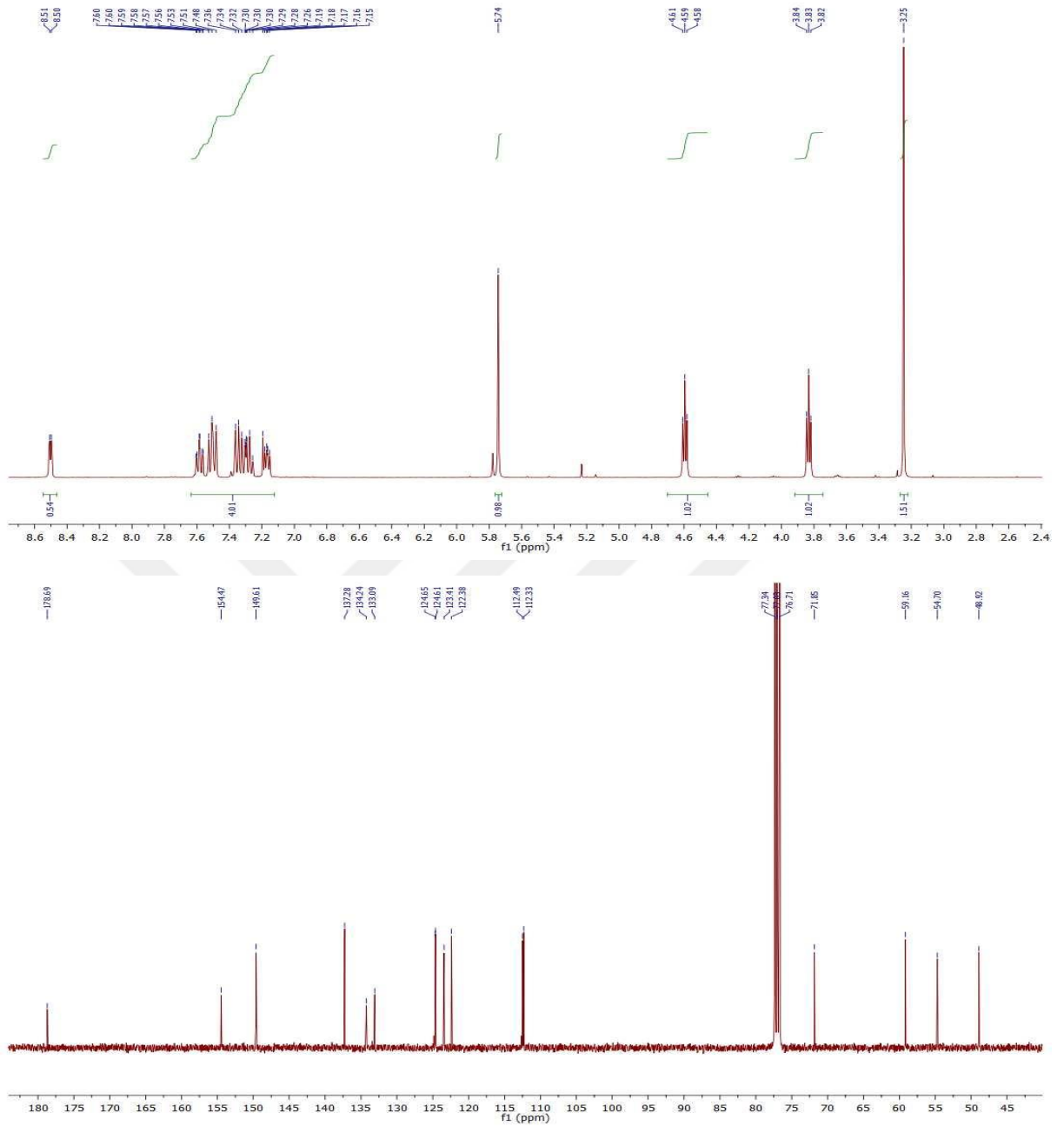
3.1.1 [1-metilpiridin-3-(4-metil)benzilbenzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3a.



Şekil 3.1:3a Bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 8.58 (d, *J* = 2 Hz, 1H, C₅H₄N), 7.68-7.13 (m, 11H, C₆H₄, CH₂C₅H₄N), 5.84 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)-4), 5.70 (s, 2H, CH₂C₆H₄N), 2.31 (s, 3H, CH₂C₆H₂(CH₃)-4). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 179.1, 154.5, 149.6, 138.5, 137.3, 133.6, 133.1, 129.7, 127.5, 124.7, 123.4, 122.3, 112.8, 112.1, 54.6, 52.8, 21.2 ppm.

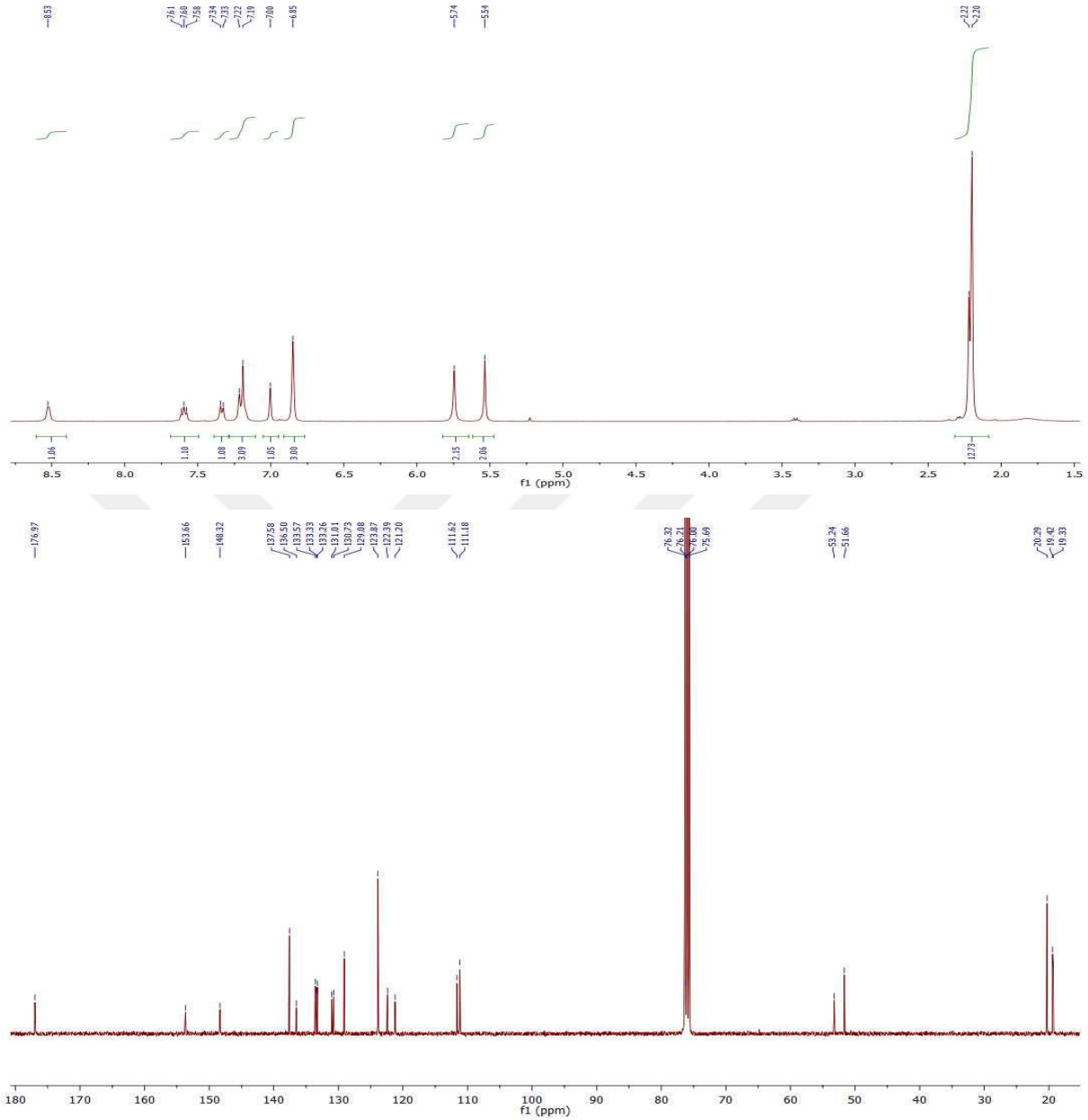
3.1.2 [1-metilpiridin-3-(2-metoksietil)benzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3b.



Şekil 3.2: 3b Bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.51 (d, J = 2 Hz, 1H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.60-7.15 (m, 8H, C_6H_4 ve $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 5.74 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 4.59 (t, J = 6 Hz 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.83 (t, J = 4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.25 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 178.7, 154.5, 149.6, 137.3, 134.2, 133.1, 124.7, 123.4, 122.3, 71.9, 59.2, 54.7, 48.9 ppm.

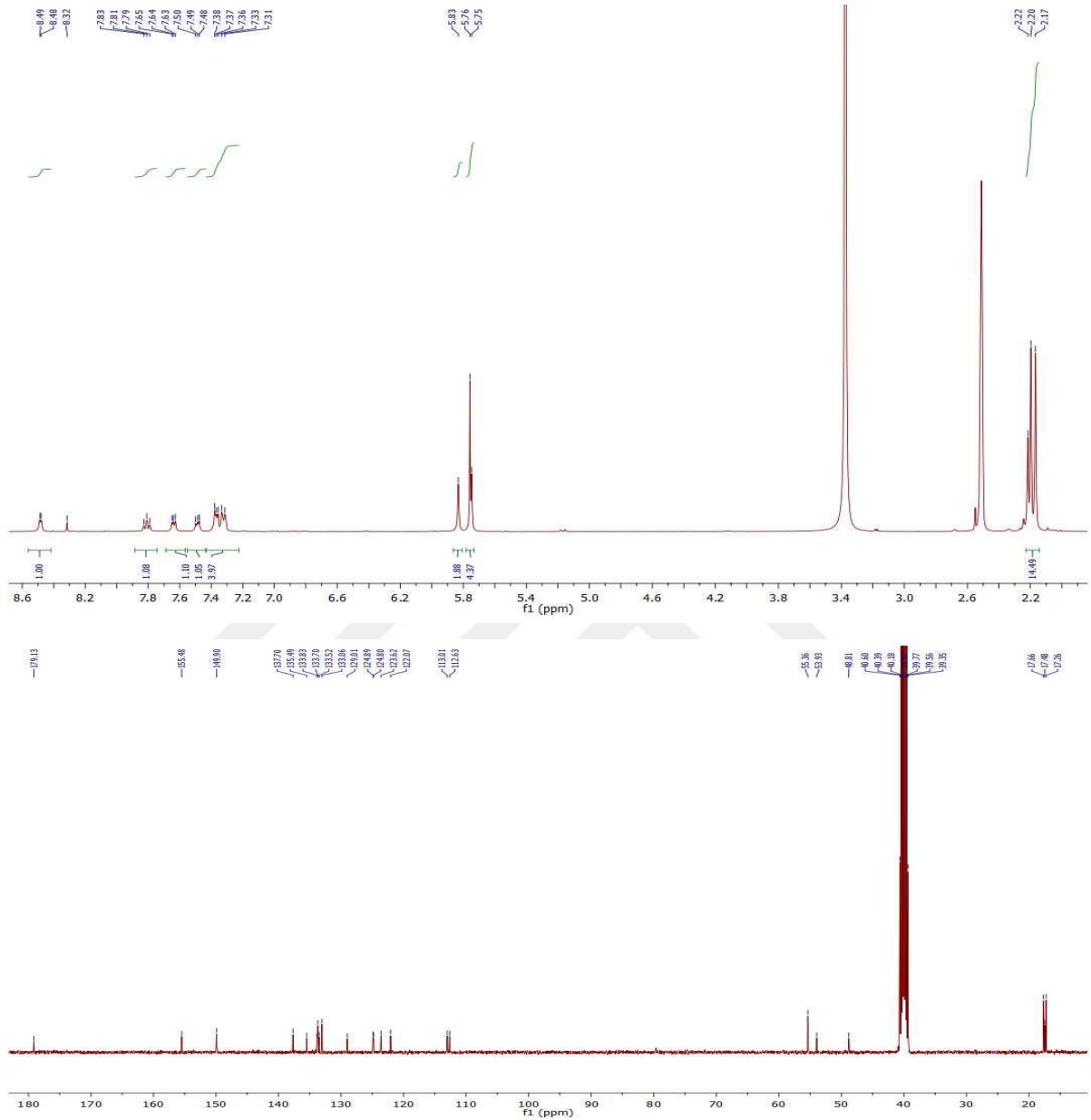
3.1.3 [1-metilpiridin-3-(3,5-dimetil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3c.



Şekil 3.3: 3c Bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.53-6.85 (m, 9H, $\text{C}_6\text{H}_2, \text{C}_6\text{H}_3$ ve $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 5.74 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,5}$), 5.54 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 2.22 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_{2-5,6}$), 2.20 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,5}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 177, 153.7, 148.3, 137.6, 136.5, 133.3, 133.2, 131, 130.7, 129.1, 123.9, 122.4, 121.2, 111.6, 111.2, 53.2, 51.7, 20.3, 19.4, 19.3 ppm.

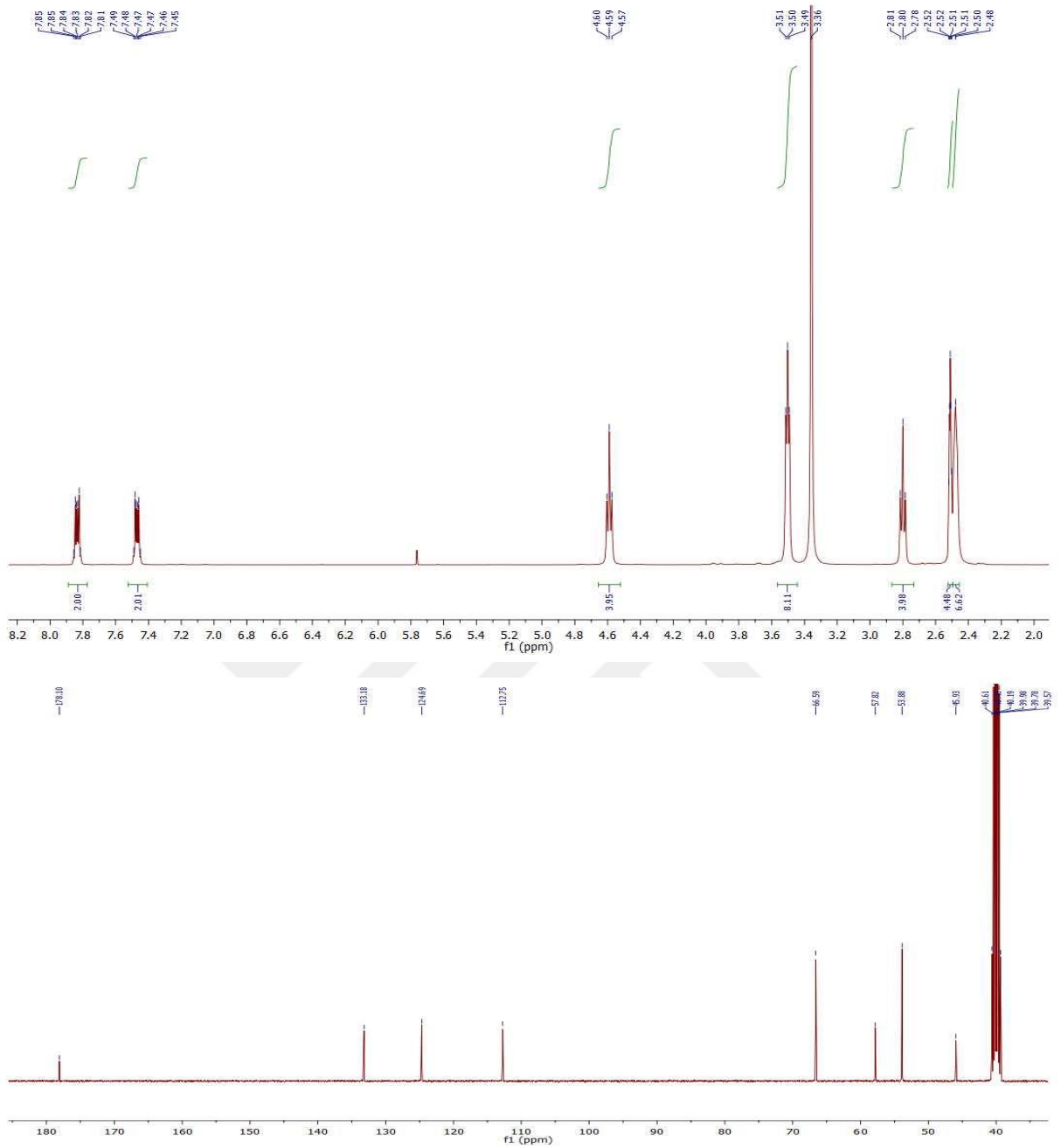
3.1.4 [1-metilpiridin-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzilbenzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3d.



Şekil 3.4: 3d Bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.49 (d, J = 2 Hz, 1H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.83-7.31 (m, 7H, C_6H_4 ve $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 5.83, 5.75 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,3,4,5,6), 5.76 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 2.22, 2.20, 2.17 (s, 15H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,3,4,5,6). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 179.1, 155.5, 149.9, 137.7, 135.5, 133.8, 133.5, 133.1, 129.0, 124.9, 124.8, 123.6, 122.1, 113.0, 112.6, 55.4, 53.9, 48.8, 17.7, 17.5, 17.3 ppm.

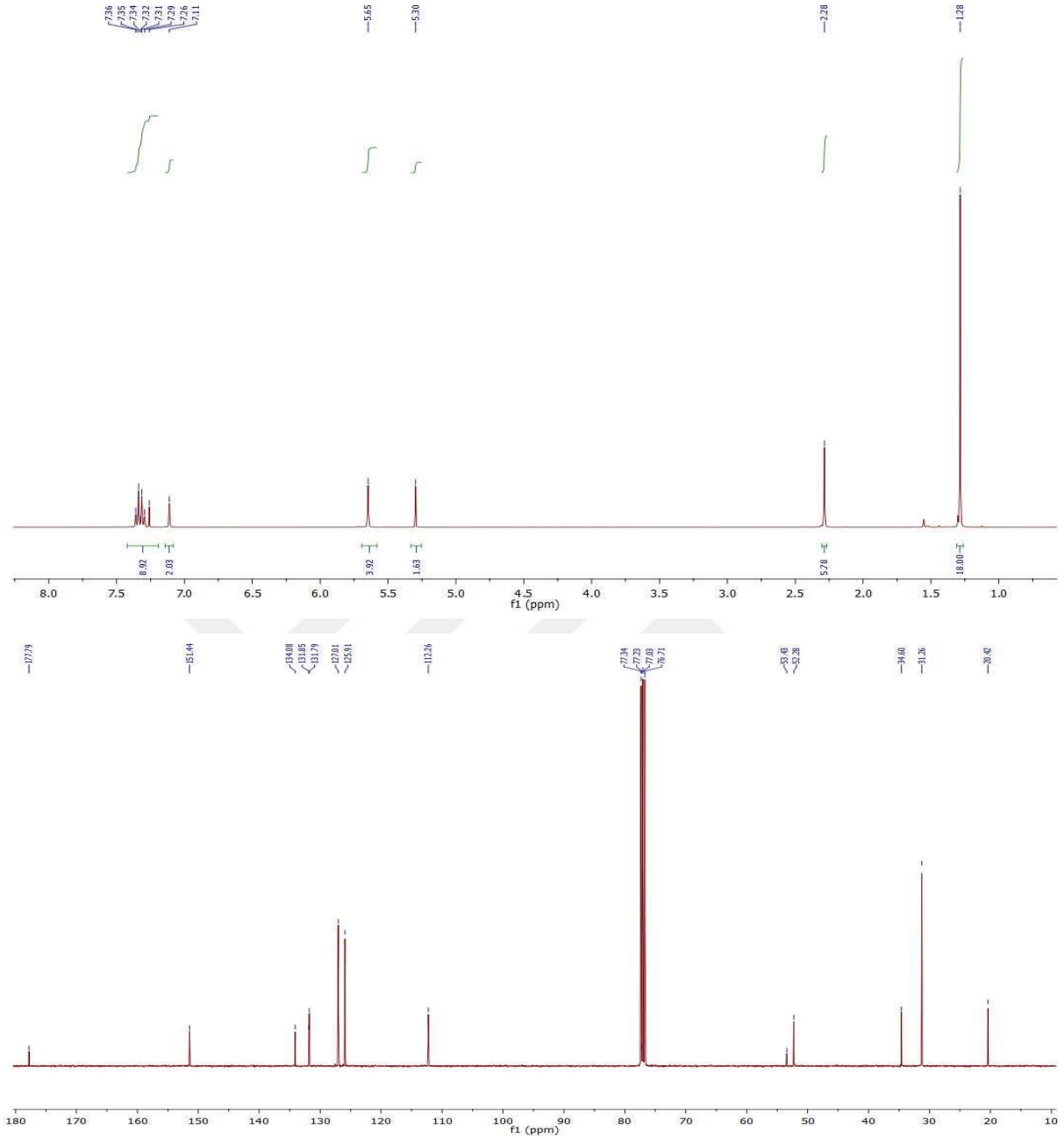
3.1.5 [1,3-Bis(etilmorfolin)benzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3e.



Şekil 3.5: 3e Bileşiminin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.85-7.45 (m, 4H, C₆H₄), 4.59 (t, *J*= 6 Hz, 4H, NCH₂CH₂N(CH₂)₂-(CH₂)₂O), 3.50 (t, *J*= 4 Hz, 8H, NCH₂CH₂N(CH₂)₂-(CH₂)₂O), 2.80 (t, *J*= 6 Hz, 4H, NCH₂CH₂N(CH₂)₂-(CH₂)₂O), 2.52 (t, *J*= 4 Hz, 8H, NCH₂CH₂N(CH₂)₂-(CH₂)₂O).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 178.1, 133.2, 124.7, 112.8, 66.6, 57.8, 53.9, 45.9 ppm.

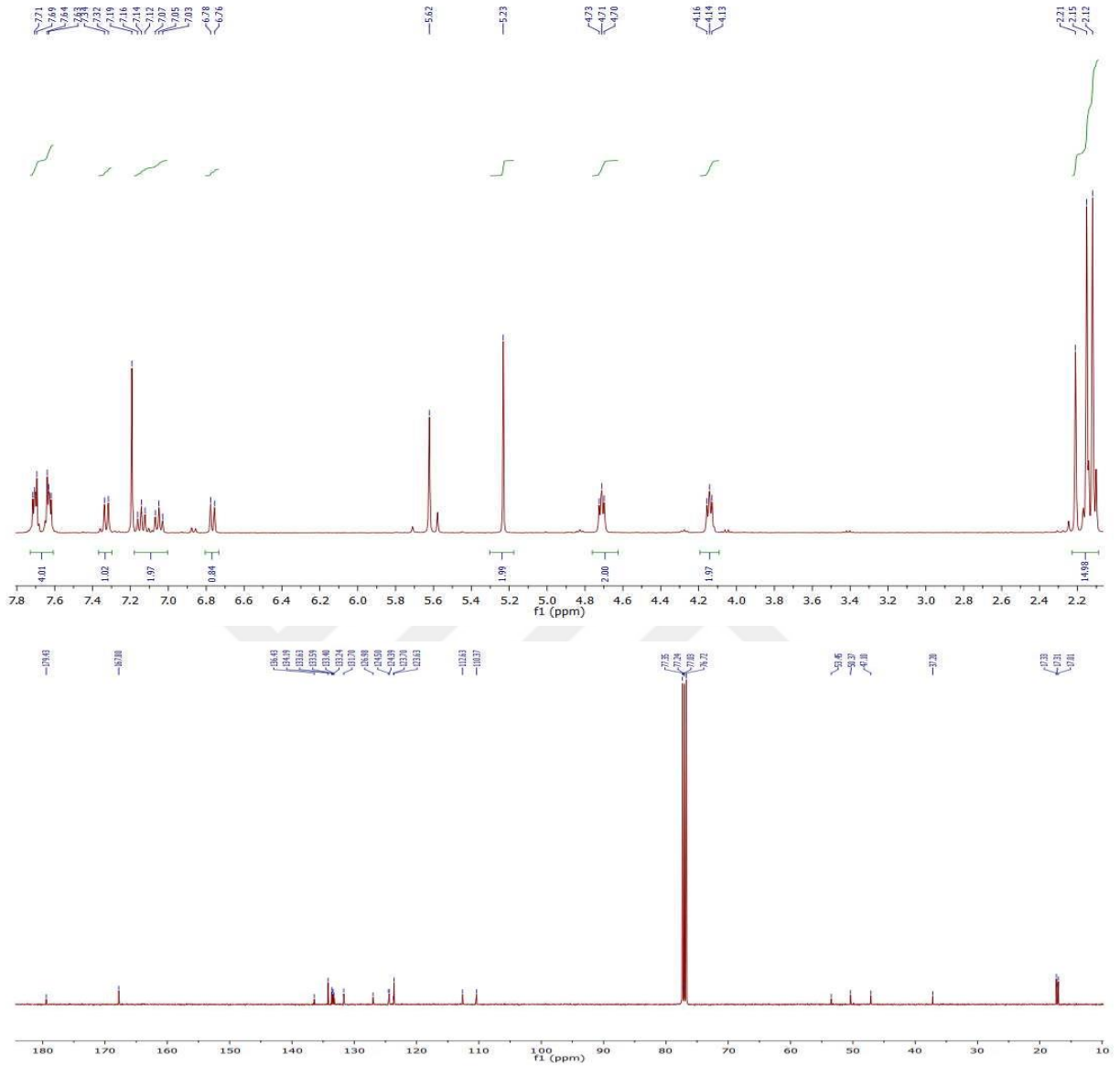
3.1.6 [1,3-bis(4-tert-bütil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3f.



Şekil 3.6: 3f Bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.36-7.26 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -(C_4H_9)-4), 7.11 (s, 2H, 5,6-(CH_3) C_6H_2), 5.65 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -(C_4H_9)-4), 2.28 (s, 6H, 5,6-(CH_3) C_6H_2), 1.28 (s, 18H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -(C_4H_9)-4). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 177.8, 151.4, 134.1, 131.9, 131.8, 127, 125.9, 112.3, 53.4, 52.3, 34.6, 31.3, 20.4 ppm.

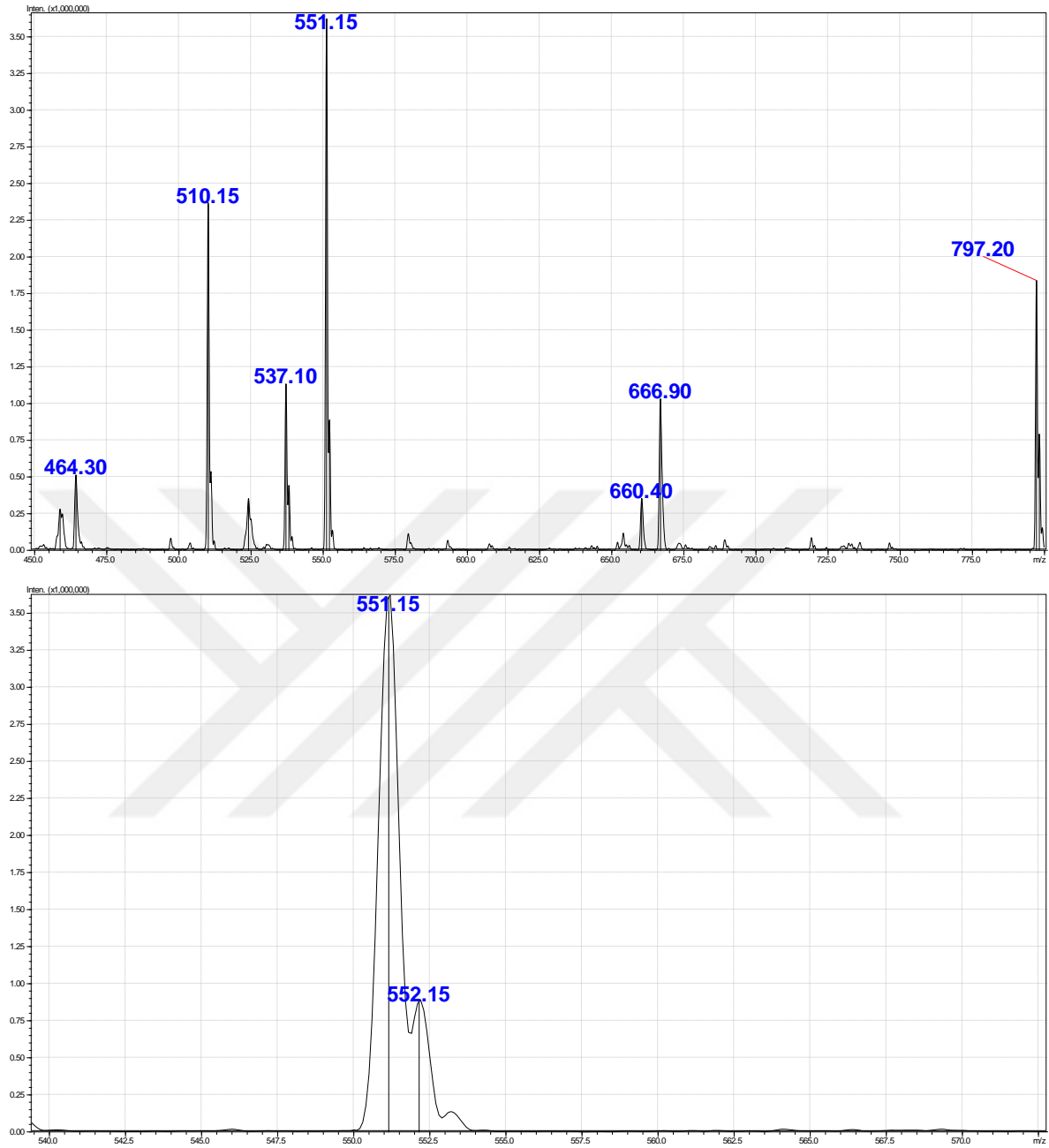
3.1.7 [1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzil-3-(etilftalimid)benzimidazol-2-iliden] altın(I) bromür, 3g.



Şekil 3.7: 3g Bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.71-6.76 (m, 8H, C₆H₄, CH₂CH₂N(CO)₂C₆H₄), 5.62 (s, 2H, CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6), 4.71 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂CH₂N(CO)₂C₆H₄), 3.96 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂CH₂N(CO)₂C₆H₄), 2.21, 2.15, 2.12 (s, 15H, CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 179.4, 167.8, 136.4, 134.2, 133.6, 133.4, 133.2, 131.7, 127.0, 124.5, 124.4, 123.6, 112.6, 110.4, 53.5, 50.4, 47.1, 37.2, 17.4, 17.3, 17.0 ppm.

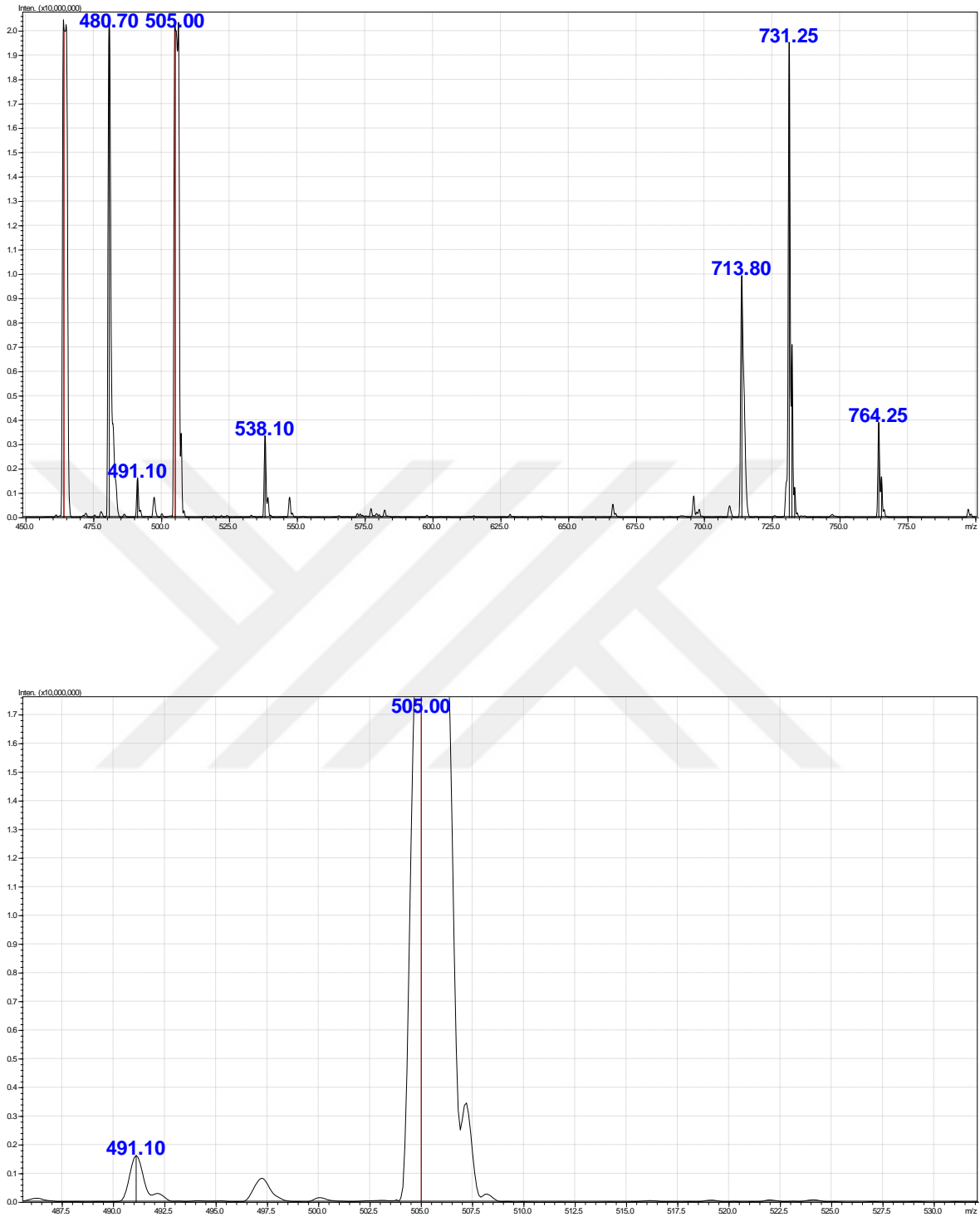
3.1.8 [1-metilpiridin-3-(4-metil)benzilbenzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3a.



Şekil 3.8: 3a Bileşiğinin LC-MS spektrumları.

LC-MS (ESI) $m/z = [M-Cl+3K+2Na]^+$ was calculated for $[C_{21}H_{21}N_3K_3Na_2Au]$: 675.01 and found 675.25; $m/z = [M+2K+3Na]^+$ was calculated for $[C_{21}H_{16}N_3K_2Na_3ClAu]$: 688.97 and found 689.00.

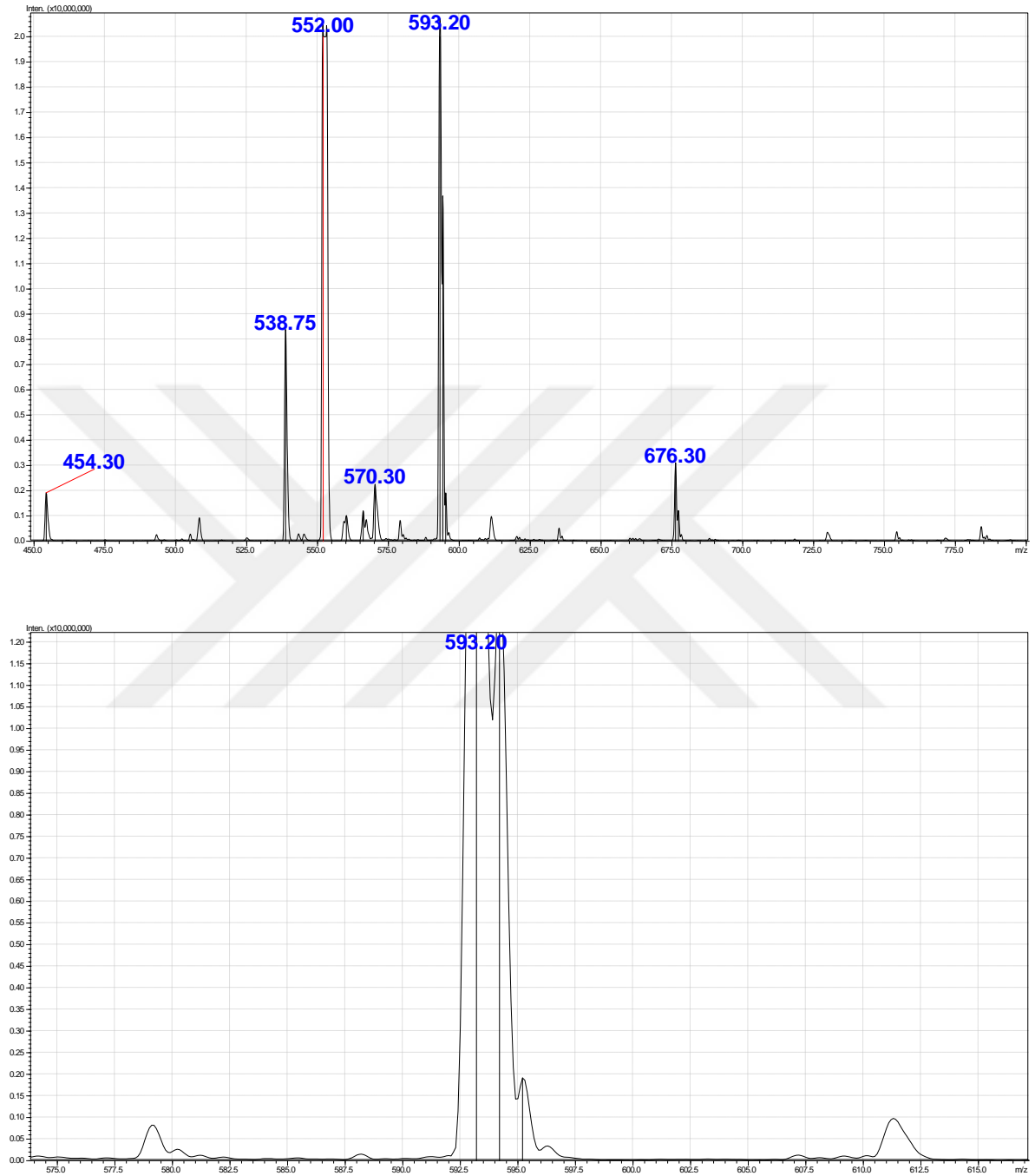
3.1.9 [1-metilpiridin-3-(2-metoksietil)benzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3b.



Şekil 3.9: 3b Bileşiğinin LC-MS spektrumları.

LC-MS (ESI) $m/z = [M+Cl+K]^+$ was calculated for $[C_{16}H_{19}N_3OKAu]$: 505.08 and found 505.00; $m/z = [M-Cl+3Na]^+$ was calculated for $[C_{16}H_{22}N_3ONa_3Au]$: 538.11 and found 538.10.

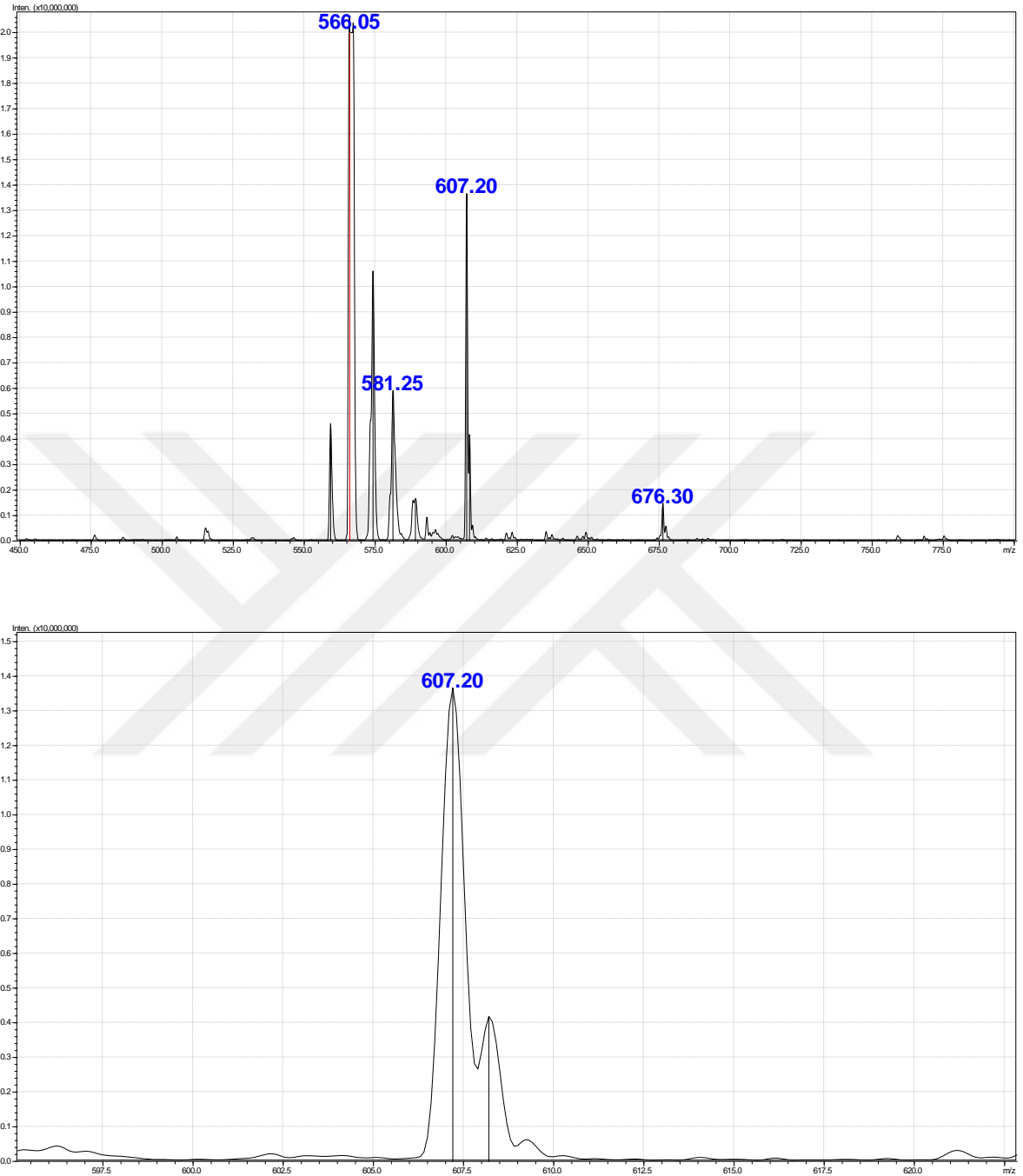
3.1.10 [1-metilpiridin-3-(3,5-dimetil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3c.



Şekil 3.10: 3c Bileşiminin LC-MS spektrumları.

LC-MS (ESI) $m/z = [M+Cl+K]^+$ was calculated for $[C_{24}H_{27}N_3KAu]$: 593.15 and found 593.20; $m/z = [M-Cl+2K+2Na]^+$ was calculated for $[C_{24}H_{25}N_3K_2Na_2Au]$: 676.08 and found 676.30; $m/z = [M-Cl]^+$ was calculated for $[C_{24}H_{25}N_3Au]$: 552.17 and found 552.00.

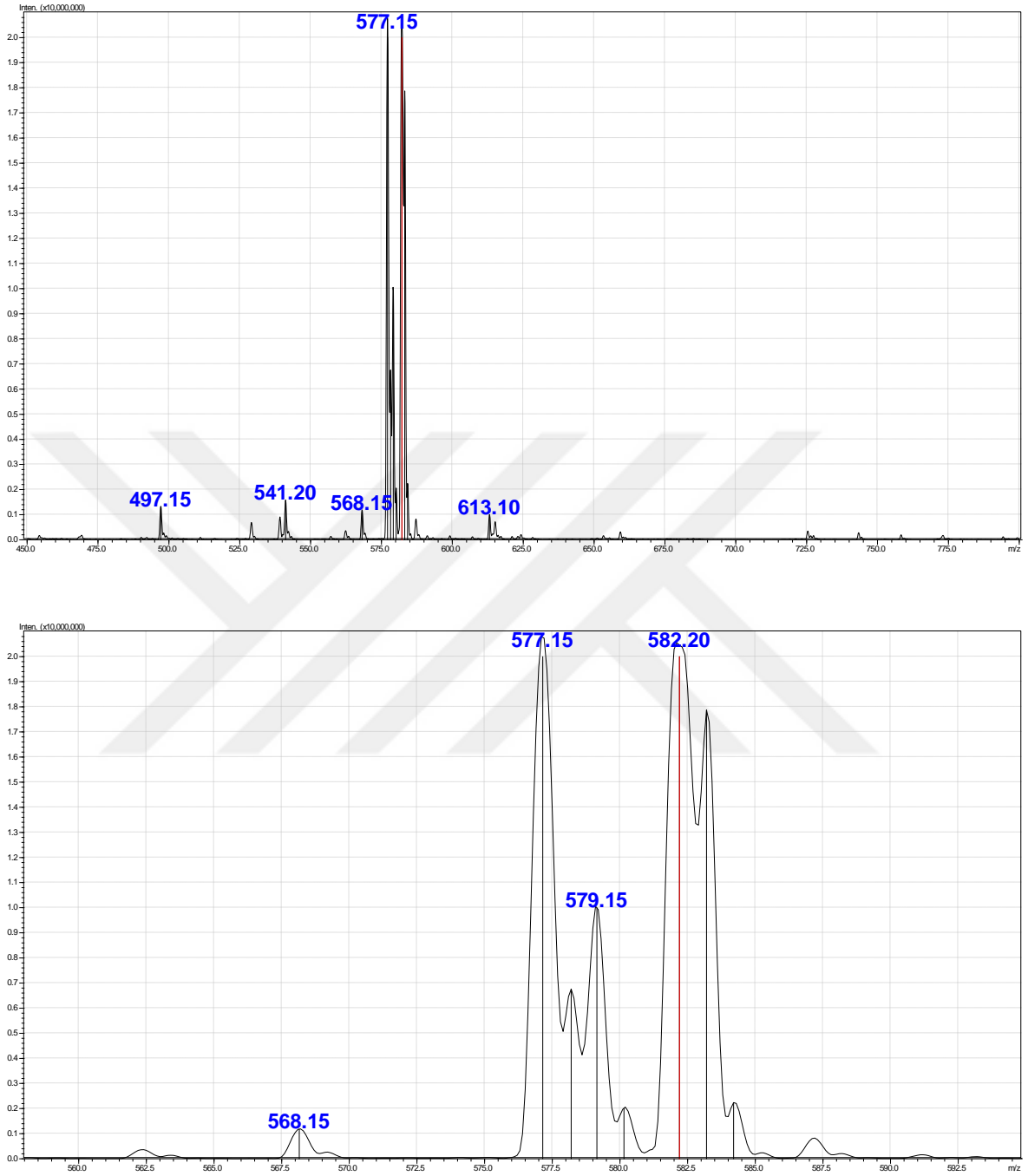
3.1.11 [1-metilpiridin-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzilbenzimidazol-2-iliden]altın(I) klorür, 3d.



Şekil 3.11: 3d Bileşiğinin LC-MS spektrumları.

LC-MS (ESI) $m/z = [M+Cl+K]^+$ was calculated for $[C_{25}H_{29}N_3KAu]$: 607.17 and found 607.20; $m/z = [M-Cl]^+$ was calculated for $[C_{25}H_{27}N_3Au]$: 566.19 and found 566.05.

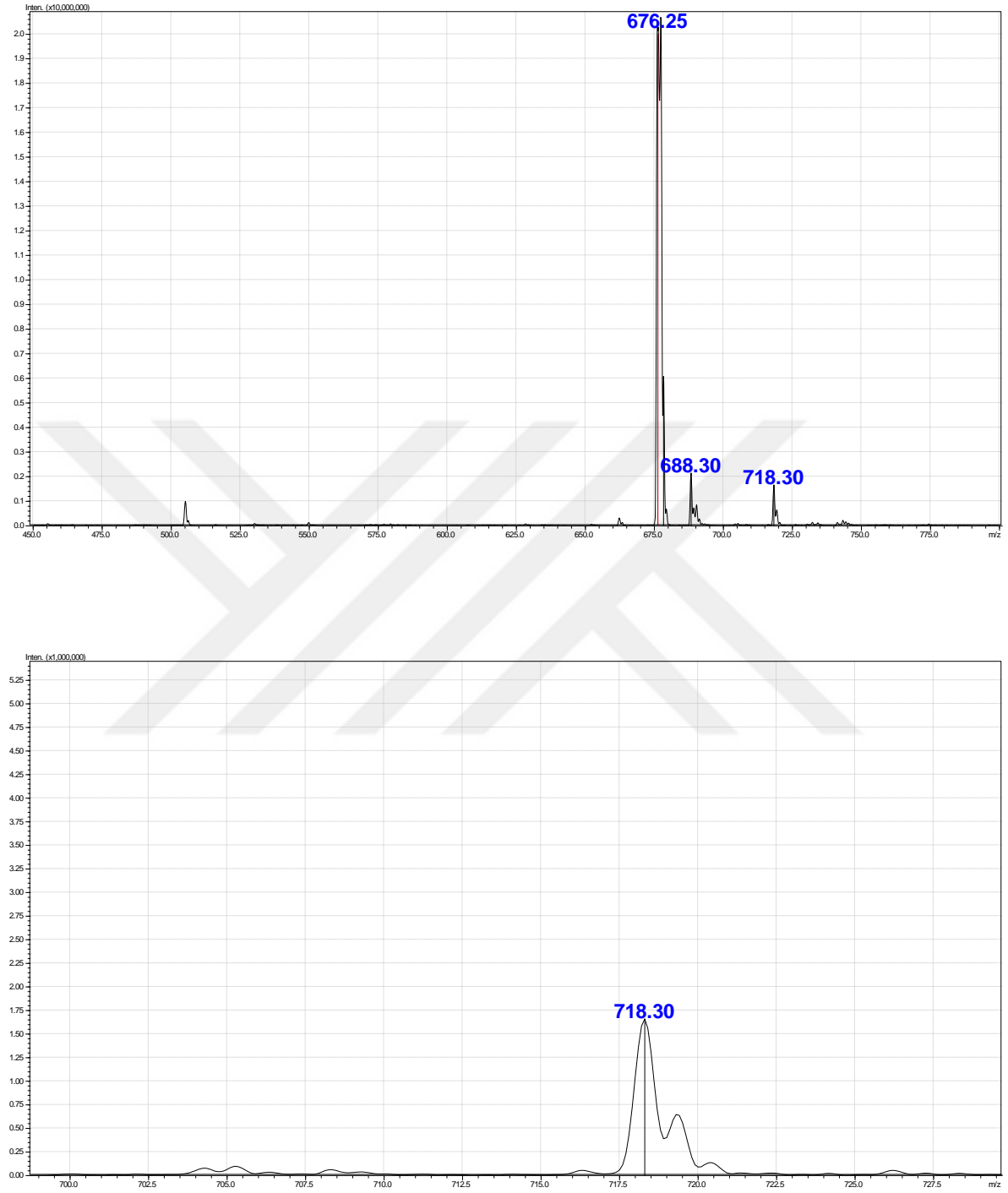
3.1.12 [1,3-Bis(etilmorfolin)benzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3e.



Şekil 3.12: 3e Bileşiminin LC-MS spektrumları.

LC-MS (ESI) $m/z = [M]^+$ was calculated for $[C_{19}H_{29}N_4O_2KAu]$: 582.17 and found 577.15;
 $m/z = [M-Cl+K]^+$ was calculated for $[C_{19}H_{30}N_4O_2KAu]$: 582.17 and found 582.20.

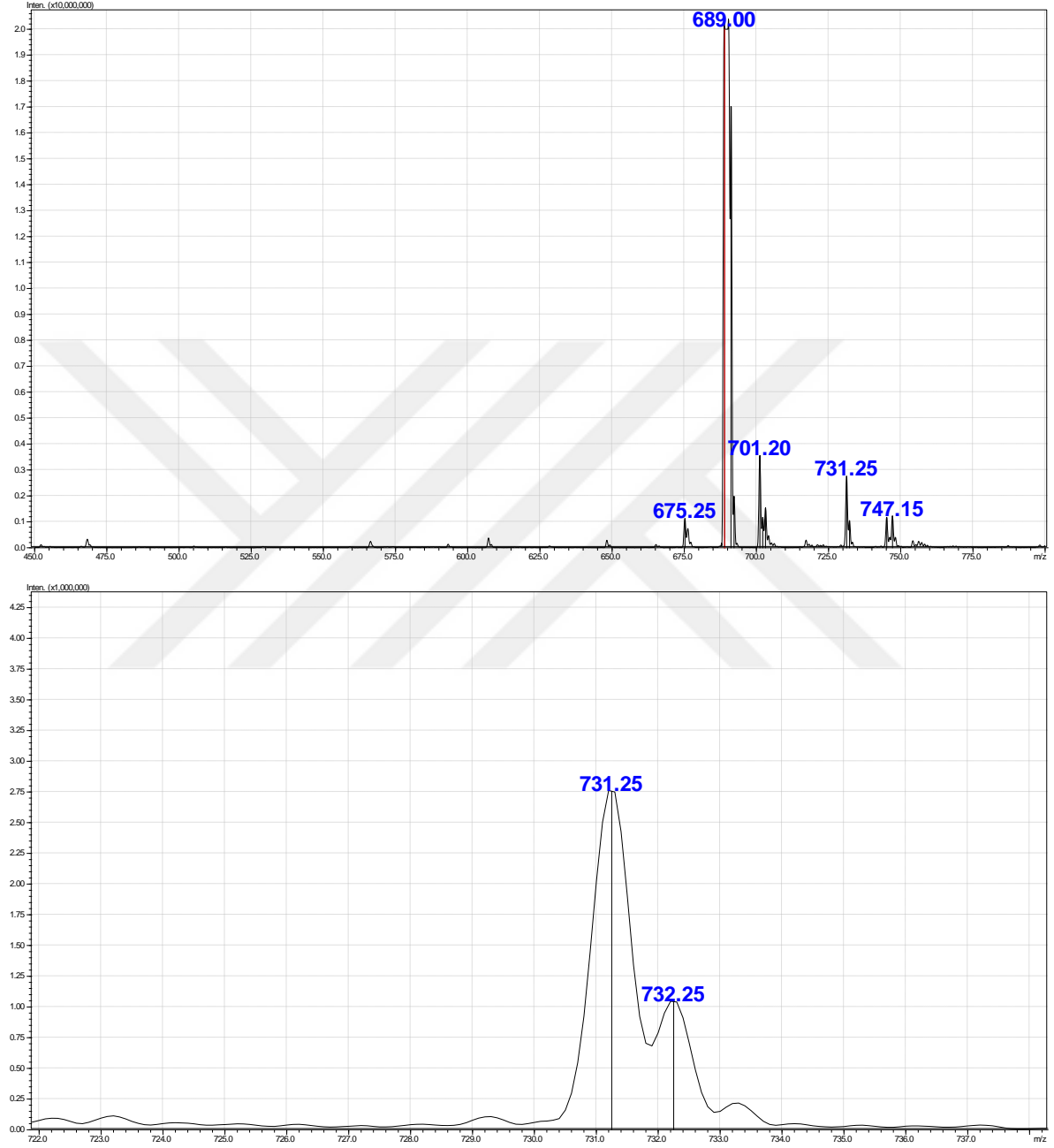
3.1.13 [1,3-bis(4-tert-bütil)benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden] altın(I) klorür, 3f.



Şekil 3.13: 3f Bileşiğinin LC-MS spektrumları.

LC-MS (ESI) $m/z = [M+Cl+K]^+$ was calculated for $[C_{31}H_{40}N_2KAu]$: 676.25 and found 676.25; $m/z = [M-Cl+K+2Na]^+$ was calculated for $[C_{31}H_{36}N_2KNaAu]$: 718.20 and found 718.30.

3.1.14 [1-(2,3,4,5,6-pentametil)benzil-3-(etilftalimid)benzimidazol-2-iliden] altın(I) bromür, 3g.



Şekil 3.14: 3g Bileşiminin LC-MS spektrumları.

LC-MS (ESI) $m/z = [M+Cl+K]^+$ was calculated for $[C_{29}H_{31}N_3O_2KAu]$: 689.17 and found 689.00; $m/z = [M+2Na]^+$ was calculated for $[C_{29}H_{31}N_3O_2Na_2AuCl]$: 731.16 and found 731.25; $m/z = [M+Na+K]^+$ was calculated for $[C_{29}H_{31}N_3O_2NaKAu]$: 747.13 and found 747.15.

3.2 Biyolojik ve Biyokimyasal Sonuçlar

3.2.1 Antimikrobiyal aktivite deneyleri

Çizelge 1'den anlaşılacağı üzere, sentezlenen kompleksler hem bakteriyel türler *E. Coli*(ATCC 25922) [Gram (-)] ve *B. subtilis*ATCC (21332) [Gram (+)], hem de fungal tür *C. albicans*'a (ATCC 60193) karşı yüksek antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir. Kullanılan standart Sefotaksim antibiyotiğine kıyasla tüm sentezlenen altın kompleksleri çok daha yüksek antimikrobiyal etki göstermişlerdir. Ayrıca, genel olarak sentezlenen komplekslerin az miktardaki dozlarının bakterilere karşı antibakteriyel aktivite sergilemelerine rağmen antifungal aktivite için aynı komplekslerin daha yüksek dozlarına ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır. Sentezlenen komplekslerden 3d'nin antibakteriyel aktivite açısından, 3e'nin ise antifungal aktivite açısından en yüksek etkiye sahip oldukları saptanmıştır.

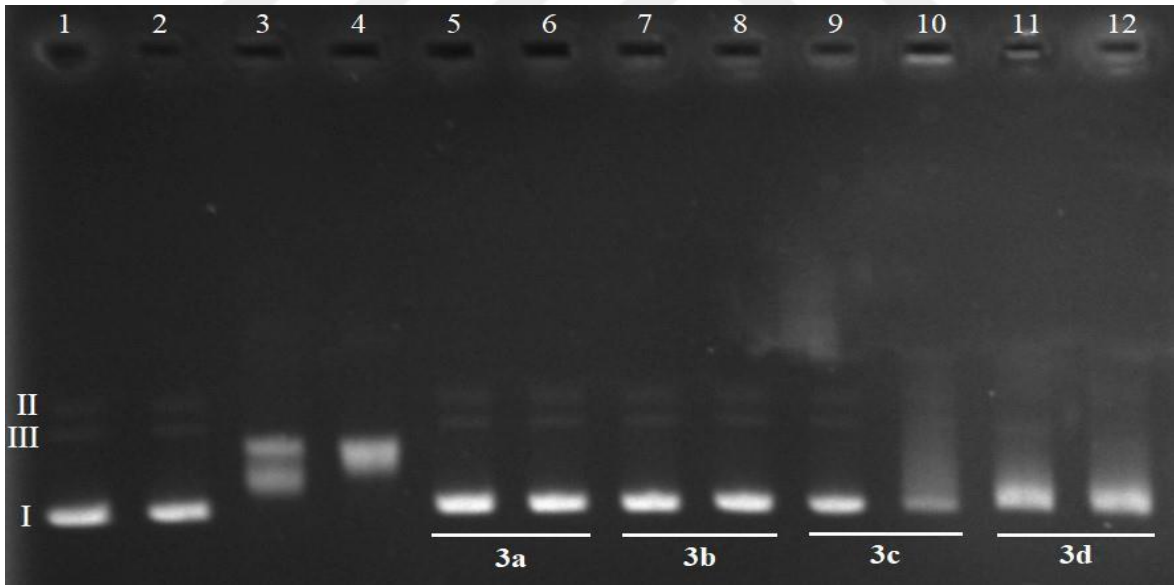
izelge 1: Bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) değerleri.

Kompleksler	Minimum inhibisyon konsantrasyonu ($\mu\text{g/mL}$)		
	Bakteriler		Mantar
	<i>Escherichia coli</i> (ATCC25922)	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC21332)	<i>Candida albicans</i> (ATCC60193)
3a	3.25 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$
3b	6.25 $\mu\text{g/mL}$	250 $\mu\text{g/mL}$	200 $\mu\text{g/mL}$
3c	25 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$
3d	3.125 $\mu\text{g/mL}$	6.25 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$
3e	18.75 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$
3f	200 $\mu\text{g/mL}$	200 $\mu\text{g/mL}$	200 $\mu\text{g/mL}$
3g	12.5 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$
Sefotaksim	250 $\mu\text{g/mL}$	250 $\mu\text{g/mL}$	125 $\mu\text{g/mL}$

3.2.2 DNA bağlanma deneyleri

3.2.2.1 Jel elektroforezi

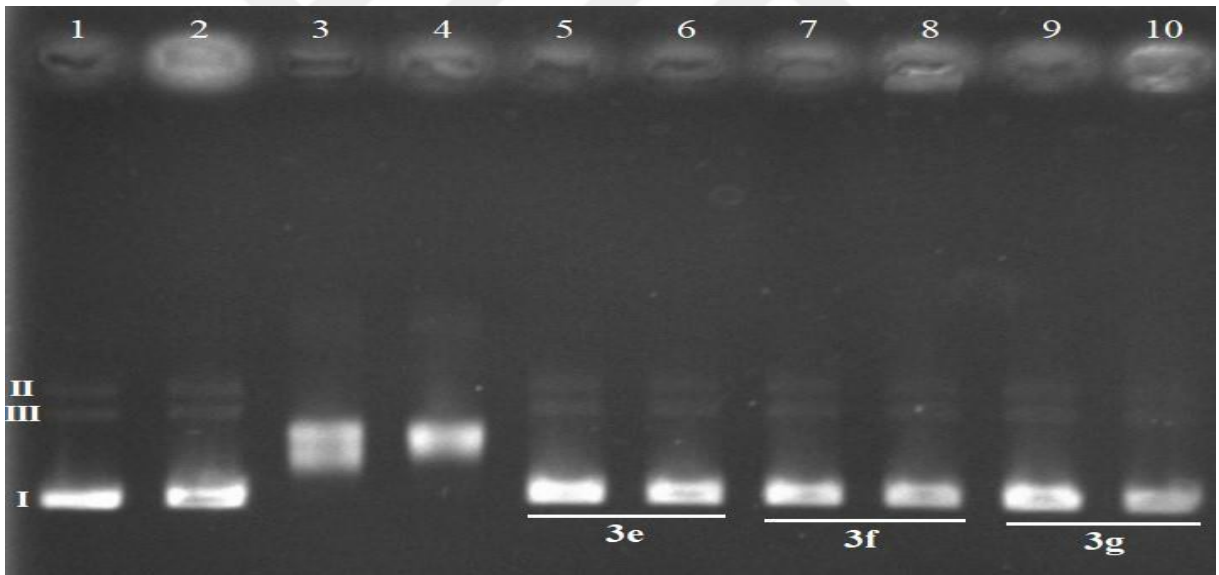
DNA bağlanma deneyleri, sentezlenen Au-NHC komplekslerinin süper sarmal pUC19 plazmit DNA'sıyla etkileşim yeteneğinin incelendiği agaroz jel elektroforezi tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Komplekslerin DNA yapısı üzerindeki etkileri, onların DNA'ya bağlanma yetenekleri olarak değerlendirilebilir. Saf plazmit DNA'sı, kontrol olarak kullanılan cisplatinli plazmit DNA'sı ve son konsantrasyonları 75 ve 150 µg/mL olacak şekilde sentezlenen komplekslerin (3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f ve 3g) pUC19 plazmit DNA'sıyla (çözeltideki son konsantrasyon 0.025 µg/µL olacak şekilde) muamelesi sonucu oluşan mobilite davranışlarındaki değişiklikler, Şekil 3.15 ve Şekil 3.16'da gösterilmiştir. Süper sarmal plazmit DNA mobilitesinde gözlenen konsantrasyona bağlı gecikme, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f ve 3g altın komplekslerinin farklı konsantrasyonlarının DNA'ya hafifçe bağlanmasından kaynaklanmıştır.



Şekil 3.15: 3a, 3b, 3c, 3d komplekslerine ait jel elektroforezi.

Şekil 3.15'den 3b, 3c, 3d ve Şekil 3.16'den 3e, 3f, 3g'nin yüksek konsantrasyonları düşük konsantrasyonlarına nazaran süper sarmal formdaki (I) plazmidi oldukça hızlı hareket ettirmiştir. Öte yandan, 3a'nın bant paterni diğer altın komplekslerinkinden farklıdır. Şekil 3.15'de görüldüğü gibi, 3c'nin 150 µg/mL ve 3d'nin hem 75 hem de 150 µg/mL'lik son

konsantrasyonlu örnekleri için plazmidin halkasal formu (II) ve doğrusal formu (III) gözlenmemektedir. Bu durum, 3c ve 3d komplekslerinin oksidizasyon etkisine sahip olabilmelerinden kaynaklıdır. Bundan başka şekil 3.15 ve şekil 3.16'danda anlaşılacağı üzere, saf pUC19 plazmitlere (1. ve 2. kuyucuklar) nazaran cisplatin kontroller pUC19 plazmidinin tüm formları üzerinde mobilite değişikliği anlamında bir etkiye sahiptir (3. ve 4. kuyucuklar).Yukarıdaki şekil 3.15 de verilen agaroz jel elektroforezi super sarmal formundaki (I), açık halkasal formdaki (II) ve doğrusal formdaki (III) pUC19 plazmidinin (çözeltideki son konsantrasyon 0.025 µg/µL) (1. ve 2. kuyucuklar) son konsantrasyonları 75 ve 150µg/mL olan cisplatin kontroller (3.ve 4.kuyucuklar), 75 ve 150µg/mL olan 3a kompleksi (5.ve 6.kuyucuklar),75 ve 150µg/mL olan 3b kompleksi (7.ve 8.kuyucuklar), 75 ve 150 µg/mL olan 3c kompleksi (9. ve 10. kuyucuklar) ve 75 ve 150 µg/mL olan 3d kompleksiyle (11. ve 12. kuyucuklar) 24 saat 37°C'de inkübasyondan sonra elektroforetik mobilitedeki değişiklikleri sırasıyla göstermektedir.



Şekil 3.16: 3e, 3f, 3g komplekslerine ait jel elektroforezi.

Şekil 3.16 da agaroz jel elektroforezi supersarmal formundaki(I), açık halkasal formdaki (II) ve doğrusal formdaki (III) pUC19 plazmidinin (çözeltideki son konsantrasyon 0.025 µg/µL) (1.ve 2.kuyucuklar) son konsantrasyonları 75 ve 150µg/mL olan cisplatin kontroller (3.ve 4.kuyucuklar), 75 ve 150 µg/mL olan 3e kompleksi (5.ve 6.kuyucuklar), 75 ve 150 µg/mL olan 3f kompleksi (7.ve 8.kuyucuklar) ve 75 ve 150 µg/mL olan 3g kompleksi (9. ve 10. kuyucuklar) 24 saat 37°C'de inkübasyondan sonra elektroforetik mobilitedeki değişiklikleri sırasıyla göstermektedir.

3.2.3 Sentezlenen Au-NHC komplekslerinin *in vitro* sitotoksik özelliklerinin belirlenmesi

Bölümümüz Hücre Kültürü Laboratuvarı'nda antikanser aktivite çalışmaları ile Antimikrobiyal çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Hücre kültürü çalışmalarında; MCF-7 ve Caco-2 hücre hatları ile standart antikanser aktivite deneyleri gerçekleştirilerek Çizelge 2 de verilen sonuçlara bakıldığında bazı bileşiklerde önemli bulgular elde edilmiştir. Özellikle 3a numaralı bileşik her iki hücre hattında da çok yüksek antikanser etki göstermiştir. 3e ve 3f numaralı bileşikler ise düşük etki göstermişlerdir. 3a-g komplekslerinin *in vitro* antikanser aktivitesi, farklı konsantrasyonlarda 3a-g kullanılarak MCF-7 ve Caco-2 kanser hücre hatlarına karşı test edilmiştir. Sonuçlara göre, Çizelge 2'de gösterildiği gibi, 3a, 3b, 3c, 3d ve 3g bileşikleri her iki hücre tipinde de cisplatinden daha yüksek aktivite göstermiştir. Özellikle, 3a her iki hücre tipinde de en yüksek antikanser özelliğini sergilemiş ve cisplatinden 15-16 kat daha yüksek antikanser aktivitesi ($IC_{50}=5.2 \mu M$) göstermiştir. Bileşiklerin aktivitesi genellikle her iki hücre hattında da benzerdi. Bununla birlikte, 3e ve 3f, cisplatinden daha az aktivite göstermiştir.

Çizelge 2: MCF-7 ve Caco-2 hücre hatlarında komplekslerin IC_{50} değerleri.

Kompleksler	IC_{50} (μM)	
	MCF-7 Serisi	Caco-2
3a	5.2±2.0	5.2±0.9
3b	14.6±3.0	28.3±0.8
3c	14.3±0.2	16.7±0.3
3d	16.6±0.4	25.0±0.2
3e	152,4±1,5	152.7±2.2
3f	107,8±6,4	142.3±6.5
3g	16.8±0.2	20.9±0.5
Cisplatin	81.1±1.0	76.6±6.0

3.2.4 Ksantin oksidaz (XO) inhibitör aktivite çalışmalarının *in vitro* analizi

Ksantin oksidaz, hipoksantininksantine ve ksantinin ürik aside katalize edilmesinden sorumludur. Ürik asit birikimi hidrojen peroksit oluşumuna yol açar ve daha sonra süperoksite dönüştürülür. Süperoksit iyonu serbest radikal olarak bir saldırgandır ve DNA'ya zarar veren ve değişen protein yapılarından ve fonksiyonlarından sorumludur. Ksantin oksidazın inhibisyonu, anti-kanser etkisini gösterebilecek şekillerde tanımlanabilir. 3 a-g altın kompleksleri ksantin oksidaz inhibitör etkisine karşı test edilmiş ve IC₅₀ değerleri Çizelge 3'de verilmiştir. Deneysel sonuçlar, tüm altın komplekslerinin genel olarak kullanılan standart allopurinol'e kıyasla XO'ya karşı dikkate değer inhibisyon aktivitesi göstermiştir. IC₅₀ değerinin aralığı 0.409 ila 2.681 µM arasında belirlendi. 3d kompleks en düşük IC₅₀ değerini 0.409 µM olarak gösterdi; Öte yandan, 3e kompleksi en yüksek IC₅₀ değerini 2.681 µM olarak gösterdi. Pozitif kontrol olarak allopurinol için IC₅₀ değeri 3.429 µM olarak belirlenmiştir.

Çizelge 3: Altın komplekslerinin XO aktivitesi IC₅₀ değerleri.

Bileşik	IC ₅₀	r ²
3a	1.170 ± 0.052	0.998
3b	1.131 ± 0.071	0.995
3c	0.728 ± 0.028	0.999
3d	0.409 ± 0.033	0.944
3e	2.681 ± 0.091	0.982
3f	0.987 ± 0.040	0.988
3g	0.747 ± 0.031	0.997
Allopurinol	3.429 ± 0.029	0.986

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tez kapsamında öncelikle öncül Ag-NHC bileşiklerinden transmetalasyon yoluyla Au-NHC kompleksleri sentezlenmiş tüm bileşiklerin karakterizasyonlarını takiben *in vitro* ortamda ksantin oksidaz (XO) inhibitör aktivitesi, antimikrobiyal aktivite, antikanser aktivitesi ve DNA bağlanma deneyleri gerçekleştirilmiştir. Çizelge 1'den anlaşılacağı üzere, sentezlenen kompleksler hem bakteriyel türler *E. Coli*(ATCC 25922) [Gram (-)] ve *B. Subtilis* ATCC (21332) [Gram (+)], hem de fungal tür *C. albicans*'a (ATCC 60193) karşı yüksek antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir. Kullanılan standart sefotaksim antibiyotiğine kıyasla tüm sentezlenen altın kompleksleri çok daha yüksek antimikrobiyal etki göstermişlerdir. Ayrıca, genel olarak sentezlenen komplekslerin az miktardaki dozlarının bakterilere karşı antibakteriyel aktivite sergilemelerine rağmen antifungal aktivite için aynı komplekslerin daha yüksek dozlarına ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır. 3d'nin antibakteriyel aktivite açısından en etkili kompleks olduğu ve antifungal aktivite için 3e olduğu belirlenmiştir. Farklı Au-kompleksleriyle yapılan benzer konudaki çalışmalara örnek olarak Özdemir ve arkadaşlarının, 2-iliden-Au komplekslerinin antibakteriyel ve mikrobiyal özelliklerinin belirlenmesine yönelik çalışma verilebilir. Bu komplekslerin gram pozitif bakterilerin büyümesini inhibe ettiğini ve antimikrobiyal aktivitesinin iyi olduğu rapor edilmiştir (Özdemir ve diğ., 2010 a-b).

DNA bağlanma deneyleri, sentezlenen altın komplekslerinin süper sarmal pUC19 plazmit DNA'sıyla etkileşim yeteneğinin incelendiği agaroz jel elektroforezi tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Komplekslerin DNA yapısı üzerindeki etkileri, onların DNA'ya bağlanma yetenekleri olarak değerlendirilebilir. Süper sarmal plazmit DNA mobilitesinde gözlenen konsantrasyona bağlı gecikme, 3a, 3b,3c, 3d, 3e, 3f ve 3g altın komplekslerinin farklı konsantrasyonlarının DNA'ya hafifçe bağlanmasından kaynaklanmıştır. Şekil 3.15'den 3b, 3c, 3d ve Şekil 3.16'den 3e, 3f, 3g'nin yüksek konsantrasyonları düşük konsantrasyonlarına nazaran süper sarmal formdaki (I) plazmidi oldukça hızlı hareket ettirmiştir. Öte yandan, 3a'nın bant paterni diğer altın komplekslerinkinden farklıdır. Şekil 3.15'de görüldüğü gibi, 3c'nin 150 µg/mL ve 3d'nin hem 75 hem de 150 µg/mL'lik son konsantrasyonlu örnekleri için plazmitin halkasal formu (II) ve doğrusal formu (III) gözlenmemektedir. Bu durum, 3c ve 3d komplekslerinin oksidizasyon etkisine sahip olabilmelerinden kaynaklıdır. Bundan başka Şekil 3.15 ve şekil 3.16'dan da anlaşılacağı üzere, saf pUC19 plazmitlere (1. ve 2. kuyucuklar) nazaran cis-platin kontroller pUC19 plazmidinin tüm formları üzerinde mobilite değişikliği anlamında bir etkiye sahiptir (3. ve 4. kuyucuklar).

Hücre kültürü çalışmalarında; MCF-7 ve Caco-2 hücre hatları ile standart antikanser aktivite deneyleri gerçekleştirilerek Çizelge 2' de verilen sonuçlara bakıldığında bazı bileşiklerde önemli bulgular elde edilmiştir. Özellikle, 3a her iki hücre tipinde de en yüksek antikanser özelliğini sergilemiş olup cisplatinden 15-16 kat daha yüksek antikanser aktivitesi ($IC_{50} = 5.2 \mu M$) göstermiştir. 3e ve 3f numaralı bileşikler ise düşük etki göstermişlerdir. 3a kompleksinin Jel elektroforez deneyleri sonucunda DNA ile güçlü bir şekilde etkileşime girdiğinin anlaşılması, yüksek kanser hücresi seçiciliğine sahip yeni Au(I)-NHC komplekslerinin antikanser aktivite potansiyelini göstermektedir. Bileşiklerin aktivitesi genellikle her iki hücre hattında da benzerdir. Komplekslerin bu aktiviteleri arasındaki fark, metal merkezi tarafından taşınan NHC ligandlarının farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Komplekslerin lipofilik ve hidrofilik özelliklerindeki çeşitlilik, komplekslerin antikanser aktivitesini doğrudan etkileyebilir. Komplekslerin yapıları incelendiğinde, N-sübtitüye bileşenleri olarak piridin ve ftalimid grupları içeren NHC'li altın komplekslerinin, her iki kanser hücre hattında düşük konsantrasyonlarda yüksek antikanser aktivitesi sergilediği gözlenmiştir. 3a-d kompleksleri tarafından gösterilen inhibisyon değerini sadece yüksek konsantrasyonlarda gösterebilen 3e ve 3f kompleksleri, NHC'lerde N-sübtitüye bileşenleri olarak düz aromatik ve morfolin grupları içerir. Komplekslerdeki bu yapısal farklılığın, komplekslerin antikanser aktivitesindeki farklılıkların ana nedeni olabileceğine inanılmaktadır.

İnsan kolon kanseri dünyada üçüncü en yaygın ve dördüncü ölümcül kanser türüdür. Bu amaçla kullanılan kemoterapik ilaçlar Carboplatin, Levamisole, Miltefosine, Semustine ve Floxuridine'dir. Bu ilaçların çoğu organik bileşiklerdir. Bunlar arasında, yalnız karboplatin kolon kanseri tedavisinde kullanılan metal bazlı ilaçtır. Au-NHC komplekslerinin insan kolorektal kanser (HCT 116) hücrelerine karşı test edildiği bir çalışmada *in vitro* olarak önemli sonuçlar elde edilmiştir. NHC ligandları ilaç molekülünde lipofilik uç olarak iki elektron verici davranarak fayda sağlar. Altın(I) psedohalojenler önemli kompleks bileşiklerdir. Çünkü metal merkezine güçlü bağlanmaları sebebiyle CN^- , SCN^- , N_3^- ve NCO^- gibi anyonlar halojenlerle kolaylıkla yer değiştirebilirler. Altın (I) tiyosiyanat kompleksleri antikanser ilaçları olarak bilinmektedir. (1,3-Dibenzil-4,5-difenilimidazol-2-iliden) altın(I) tiyofenolat(1) (1,3-Dibenzil-4,5-difenilimidazol-2-iliden)altın(1)p-metoksitiyofenolat(2) (1,3-Dibenzil-4,5-difenilimidazol-2-iliden) altın(1) sikloheksantiyolat (3) (1,3-Dibenzil-4,5-difenilimidazol-2-iliden) altın(1) tiyosiyanat (4) (1,3-Dibenzil-4,5-difenilimidazol-2-iliden) altın(1) izosiyanat (5) (1,3-Dibenzil-4,5-

difenilimidazol-2-iliden) altın (1) azid (6) olmak üzere farklı metodlarla üçer tane yeni NHC-Au-tiyolat ve NHC-Au-pseudohalojen kompleksleri sentez edilmiş ve bileşiklerden 1, 2 ve 5 altmış insan kanser hücresi hattında ortalamadan düşük aktivite göstermiştir. 3, 4 ve 6 no'lu bileşikler ise altmış insan kanser hücresi hattında ümit verici sonuçlar göstermiştir. Tüm komplekslerin GI_{50} değerleri, MCF-7, SN12C, K-562, NCI/ADR-RES ve COLO 205 insan kanser hücre hattına karşı, 3, 4 ve 6 düşük olmakla birlikte iyi sayılacak derecede ılımlı aktivite gösterirken NHC-Au-SCN 40.47 μM GI_{50} ortalama değer ile önemli bir aktivite göstermiştir (Dada ve diğ., 2017).

Ksantin oksidaz, hipoksantin ve ksantine ve ksantinin ürik aside katalize edilmesinden sorumludur. Ürik asit birikimi hidrojen peroksit oluşumuna yol açar ve daha sonra süperoksite dönüştürülür. Süperoksit iyonu serbest radikal olarak bir saldırgan ve DNA'ya zarar veren ve değişen protein yapılarından ve fonksiyonlarından sorumludur. Ksantin oksidazın inhibisyonu, antikanser etkisini gösterebilecek şekillerde tanımlanabilir. 3a-g altın kompleksleri ksantin oksidaz inhibitör etkisine karşı test edilmiş ve IC_{50} değerleri Çizelge 3'de verilmiştir. Deneysel sonuçlar, tüm altın komplekslerinin, genel olarak kullanılan standart allopurinol'e kıyasla XO'ya karşı dikkate değer inhibisyon aktivitesi göstermiştir. IC_{50} değerinin aralığı 0.407 ila 2.681 μM arasında belirlenmiştir. 3d kompleks en düşük IC_{50} değerini 0.407 μM olarak gösterdi; Öte yandan, 3e kompleksi en yüksek IC_{50} değerini 2.681 μM olarak gösterdi. Pozitif kontrol olarak allopurinol için IC_{50} değeri 3.429 μM olarak belirlenmiştir. Buna paralel, Al-Majid ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (Al-Majid, A.M. ve diğ.) altın-NHC komplekslerinin ksantin oksidaz enzimine karşı inhibitör etkileri araştırılmış ve IC_{50} değer aralığının 4.4-48.1 μM arasında olduğunu bildirilmiştir. Yakın tarihli başka bir çalışmada, 5-benzil-3-piridil-1H-1,2,4-triazol, XO için 0.16 ila 12.70 μM aralığında IC_{50} gözlenirken (Linden ve diğ., 2012.); diğer bir çalışmada, 2-hidroksietil sübstitüye N-heterosiklik karben (NHC) kompleksleri XO üzerinde iyi inhibisyon etkisi göstermiştir (XO IC_{50} değeri, 1.253 ila 5.342 μM aralığında inhibisyon) (Wang ve diğ.). Sonuçlarımız, 3a-g komplekslerinin allopurinolden daha mükemmel inhibisyon aktivitesi sergilediğini göstermiştir. Au-NHC komplekslerinin etki mekanizması, amino asitler gibi enzim yapısındaki biyolojik moleküllerle verimli bir şekilde reaksiyona girmesiyle açıklanabilir. Enzim inhibisyonuna yönelik ve NHC komplekslerinin kullanıldığı benzer çalışmalara örnek olarak; N-heterosiklik karben ligandları içeren altın (I) komplekslerinin antiartritik ilaç, auranofin ile birlikte sistein bağımlı protein tirozin fosfataz inhibitörü olarak test edildikleri bir çalışmayı verebiliriz. Bu çalışmada elde edilen bileşiklerin *in vitro*

ortamda enzimlere karşı düşük aralıkta etki gösterdikleri belirlenmiştir. Uygun konsantrasyonlarda bütün bileşikler Jurkat T lökemia hücrelerde PTP inhibisyon etkisi göstermişlerdir. İlave olarak altın-karben bileşikleri erken Mouse timositlerde T-hücre sinyalleme, hücre büyümesi, farklılaşma, immün cevap ve canlılık gibi çeşitli fizyolojik prosesleri regüle eden enzim ailesi üyesi PTP enzimihibisyonunda etkin olmuşlardır. Bu enzimler proteinlerin fosfotirozin kalıntılarının defosforilasyonunda görev almaktadırlar. PTP aktivitesindeki yanlış bir regülasyon veya dengesizlik obezite, kanser ve çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Bundan dolayı son zamanlarda bu hastalıkları tedavi etmede PTP'leri inhibe eden ilaçlar dizayn edilmektedir. Özellikle otoimmün hastalık olan romatoid artirid (RA) tedavisinde altın(I) bileşiklerinin biyolojik aktivitesi ilgi çekmektedir. Bu bileşiklerle ilgili tam mekanizma bilinmemekle birlikte T lenfosit çoğalmasını ve immünoglobulin sentezini interfere ederek immün cevabın baskılandığı ifade edilmektedir (Krishnamurthy ve diğ., 2008). Sonuç olarak; NHC'ler çalışmamızda test ettiğimiz XO inhibisyonu ile birlikte PTP lerin potansiyel inhibitörü olarakda ümit verici bir özellik göstermektedirler. Bu özellikle önemlidir çünkü PTPlerin aktif bölgesi fonksiyonel sistein kalıntıları içerir, bunlar da fosfat hidrolizi ve altın içeren ilaçlardan myochrisin'in CD45 ve PTP1B'yi inhibe etmek için gerekli bir nükleofil olarak davrandığının göstergesidir.

Metal-NHC kaynaklı antitümör ilaçlar arasında altın kompleksleri güçlü antiproliferatif potansiyeli sebebiyle ilgi odağı olmaktadır. Ayrıca benzer ajanlardan farklı kılan yanlarından biri de altın bileşiklerinin hücre büyüme inhibisyon etkisidir. Bunu antimitokondriyal etkiyle yapmaktadır. Tiyoredoksin reduktaz (TrxR) tümör dokuların çoğalmasıyla ilgili bir enzimdir, bu enzimin inhibisyonu anti-mitokondriyal etkilerin tetiklenmesiyle ilişkilidir. Şimdiye kadar altın(II) de dahil altın(I) ve altın(III) komplekslerin *in vitro* ve *in vivo* antitümör etkileri incelenmiştir. En önemli biyokimyasal parametrelerden biri TrxR enziminin inhibisyonudur. Bu inhibisyon, komplekslerin birçoğunda altının enzimin aktif bölgesindeki selenosistein kalıntısına kovalent bağlanması üzerine kurulmuştur. Altın ilaçları için yaygın diğer özellikler antimitokondriyal etkilerin tetiklenmesi ve apoptotik olayların indüklenmesidir. Biyoaktif altın(I) türleri için çok geniş çeşitlilikte ligand türleri incelenmiş ve bunların arasında, fosfin ligandları önemli rol oynamaktadır (Ott., 2009). NHC-Au-L (L= Cl, NHC, PPh₃) tipinde 1,3-dietilbenzimidazol-2-iliden N-heterosiklik karben (NHC) ligandlı altın(I) kompleksleri tiyoredoksin reduktaz (TrxR) inhibitörü ve antimitokondriyal antikanser ajanı olarak *in vitro* karşılaştırmalı değerlendirilmiştir. TrxR inhibisyonu, hücrel ve mitokondriyal alınımlar ve mitokondriyal membran potansiyeli gibi

çeşitli biyokimyasal deneylerde farklı etkileri not edilmiştir. Bu etkiler komplekslerin bağ dissosiasyon enerjisi ve toplam yüküyle ilişkili bulunmuştur. Altın kompleksleri farklı ligandlar bağlandığında farklı hastalıklar için etkin olabilirler. Seleno enzim tiyoredoksin redüktaz (TrxR) hücre homeostazisi regüle eden NADPH bağımlı flavoproteindir, kanser ve romatoid artirit gibi hastalıklarla yakın ilişkilidir. Moleküler seviyede TrxR'nin C-terminal aktif bölgesindeki selenosistein kalıntıları altın iyonlarıyla kovalent bağlanarak bir mekanizma oluştuğu düşünülmektedir. Oysa auranofin gibi mevcut altın kompleksleri tiyol içeren biyomoleküller yardımıyla hızlıca metabolize edilirler ve koordine olmuş ligandlar hedef enzime ulaşmadan hızlıca yok olurlar. Bu yüzden organometalik ligandlı kompleksler bu amaç için belli avantajlar sağlar. Kanserle savaşacak yeni ilaçlara her zaman ihtiyaç duyulmaktadır. Kemoterapötikler arasında cisplatinin keşfinden sonra metal bazlı anti kanser ilaçları önem kazanmaktadır. Yapılan bir diğer çalışmada N- heterosiklik karbenler Ag(I), Au(I), Pd(II) ve Cu(I) potansiyel antikanser ilaçları olarak dikkat çekmektedir. Metal-NHC'lerin çoğu cisplatininkinden çok daha yüksek sitotoksosite gösterirler. Hatta bazıları belli hücreler için seçicidir. Onların etki mekanizması metalin doğasına bağlıdır. Bugünlerde yapısal çeşitlilik gösteren bileşikler kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Cisplatinin antitümör özelliklerinin keşfi, sadece periyodik cetvelde karbon, oksijen, azot elementlerinden oluşan ilaçlarla birlikte, ağır metalleri içerenlerin de tümör hücreleri için toksik olabileceğini göstermektedir. Cisplatinin ikinci jenerasyon analogları kemoterapötikler olarak çok geniş kullanım alanı sunar. Gerçekten karboplatin gibi onun platinyum ve okzalipatin analogları yerel ve dünya çapında kullanımları onaylanmıştır. Metal-NHC komplekslerin antikanser özellikleri yapılan çalışmalar sonucunda Palladyum(II)- NHC komplekslerin cisplatin benzeri mekanizmaya sahip olduğu, altın(I)-NHC komplekslerinin spesifik olarak mitokondriyi hedef aldığı ve bakır(I)-NHC'lerin ise kimyasal nükleazlar gibi davranıp ve hücreSEL döngünün erken safhasında apoptozisi indüklediği anlaşılmıştır (Teyssot ve diğ., 2009).

Kanser hızla dünyada en çok öldüren hastalık haline gelmektedir. FDA onaylı antikanser ilaçların çoğu organik moleküllerden oluşurken, metal ilaçların sayısı çok azdır. İlk metal bazlı terapötik ajan cisplatinin ortaya çıkışı, terapötik tasarım için geçiş metal komplekslerinin uygulanmasında yeni bir dönem başlatmıştır. Cisplatinin antikanser özelliklerinin keşfedilmesi ve 1979 yılında kemoterapötik ajanlar olarak klinikte başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanması, inorganik kimya araştırmalarında devrim yaratmıştır. Cisplatin ve analogları, yumurtalık, rahim ağzı, akciğer, testis kanserinin yanı sıra miyelomlar, melanomlar ve lenfomalar dahil olmak üzere birçok kanserin tedavisinde

sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kullanımları nörotoksisite, nefrotoksisite ve bulantı gibi doz sınırlayıcı yan etkilerle ilişkilendirilmiştir. Bu sorunların üstesinden gelmek için, metal çeşitliliği ve yeni taşıyıcı ligandların geliştirilmesi ile yeni sitotoksik komplekslerin oluşturulması gerekmektedir. Bu ligandlar birkaç reaksiyon adımında kolayca erişilebilir olmalı ve biyolojik ortamda reaktivitelerinin geniş bir varyasyonuna izin vermelidir. N-heterosiklik karben (NHC) ligandları tüm bu gereklilikleri yerine getirir ve sitotoksik ve antibakteriyel geçiş metal komplekslerinin tasarım ve sentezine izin verir. NHC'ler ligand olarak uygulandıklarında kabaca fosfinlerle karşılaştırılabilir bağlanma özellikleri gösterirler. Ayrıca, NHC ligandları çok az π akseptör yeteneğine sahip iki elektronlu σ -donörleridir (Termaten ve diğ., 2003, Herrmann ve diğ., 1996). Çeşitli yönlerden tersiyer fosfinlere benzer şekilde davrandıkları düşünülmektedir, ancak metal merkezine daha güçlü bağlanırlar ve ayrıca mükemmel elektron donörleridirler.

Platin olmayan ilaçlar arasında en çok ilgiyi gümüş(I) ve altın(I) NHC kompleksleri çekmiştir (Van Rijt ve diğ., 2009, Hartinger ve diğ., 2009). Son çalışmalar Ag(I) tek bağ NHC komplekslerinin yumurtalık ve meme kanseri hücrelerine karşı *in vitro* antikanser aktivite gösterdiğini (Meggers, 2009), Au(I) tek bağ NHC komplekslerinin ise tümör dokusunun proliferasyonunu destekleyen tiyoredoksin redüktaz enzimini inhibe ettiğini (Noffke ve diğ., 2012) ve bu inhibisyonun antimitokondriyal etkilerin tetiklenmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar Ag(I) ve Au(I) NHC komplekslerinin daha fazla tıbbi uygulamasını teşvik etmiştir (Gasser ve diğ., 2012).

Günümüzde farmasötik kimya alanındaki gelişmelerin de etkisiyle ekonomik değere sahip ve aynı zamanda insanlığa faydalı olabilecek yeni fonksiyonel bileşiklerin üretimine yönelinmiştir. NHC-Metal komplekslerine antikanser aktivite özelliği kazandıran önemli parametrelerden biri, metal komplekslerinin sahip oldukları lipofilik ve hidrofilik karakterlerdir (Baker ve diğ., 2005). Bu iki özelliği dengeli şekilde bir arada sunan metal kompleksleri biyolojik aktivite gösterme bakımından oldukça yüksek potansiyele sahiptirler. Komplekslerin biyomoleküllere bağlanabilmeleri ve hücre içerisine geçişini belirleyen en önemli kriter, hidrofilik/lipofilik dengesidir (Baker ve diğ., 2005, Gandin ve diğ., 2010). NHC-Metal komplekslerinin antikanser aktivite göstermelerindeki en önemli ikinci parametre olarak metal ile zayıf bağ yapmış ligantların su molekülü ile sulu çözeltideki yer değişim hızları verilebilir.

Metal karben kompleksleri, hastalıkların teşhis ve tedavisinde dünya genelinde son yıllarda etkin olarak kullanılan kemoterapi ilaçlarıdır (Mascini ve diğ., 2006). Bu anlamda ilk ve en önemli ilaçlardan platin temelli antikanser ilaçlarının (cisplatin,

karboplatin ve oxaliplatin) klinik uygulamalarında birçok zorluk ile karşılaşmaktadır (Rosenberg ve diğ.,1965; Galanski ve diğ., 2005). Tüm bu sebeplerden dolayı çok daha etkin özelliklere sahip alternatif metal komplekslerinin sentezlenmesi konusunda çalışmalar büyük bir ivme kazanmıştır. Metal komplekslerinin farklı kinetik etkileri, geometrileri ve reaktiviteleri klasik organik ilaçlar ile karşılaştırıldığında metal NHC komplekslerin, yeni ilaçların dizayn edilmesinde ve gelişiminde oldukça önemli bir konuma getirmektedir. N-heterosiklik karbenler (NHC); nötral, metale iki elektron sunabilen, sert ve yumuşak metaller ile güçlü bağ yapabilen, sentezi, fonksiyonelleştirilmesi ve metale bağlanması kolay, güçlü ve kararlı bağ yapabilen ligantlardır (Hermann ve diğ.,1998; Mc Guinness ve diğ., 1999). Güçlü σ -donör özellikleri ile NHC ler metal merkezine çok güçlü bağlanıp metal üzerindeki diğer ligantların (Cl veya fosfin temelli ligantlar) metal merkezinden kolay ayrılmasını sağlayarak ayrılan ligandın yerine su moleküllerinin bağlanmasıyla aktif katyonik yapıların oluşturulmasında önemli görev üstlenmekte ve bu aktif katyonik komplekslerin biyomoleküllere bağlanması kolaylaşmaktadır. NHC lerin bu balans özelliği metal komplekslerinin rastgele bütün hücrelere bağlanması yerine kanserli hücrelere bağlanmayı veya daha seçici olmalarını sağlamaktadır. Bu seçicilik hücrenin biyolojik gelişimini sürdürmesinde son derece önemlidir (Baker ve diğ., 2005). N-heterosiklik karben ligantları çok güçlü σ -donör ligantları olmalarından dolayı güçlü ve kararlı Metal-C karben bağı yaparlar. Bu kararlılık biyolojik olarak önemli tiyol gruplarından kolaylıkla etkilenmemesine neden olur (Özdemir ve diğ., 2004). Ayrıca bu özellik, kompleksin lipofilik ve hidrofilik özelliklerini dengeleyerek bu bileşiklerin antikanser aktivitelerini arttırmaktadır. Ayrıca NHC ligantların sterik etkili ligantlar olması metale zayıf bağlı ligantların kolay uzaklaşmasına ve yerine su moleküllerinin bağlanarak biyomoleküllere karşı aktif katyonik türlerin oluşmasını kolaylaştırmaktadır. Metal temelli antikanser ilaçların metabolizma içerisinde aktif hale gelme mekanizması ve kanserli hücrelere etki etmesi düşünüldüğünde, NHC ligantlarının aktif katyonik türlerin oluşumunda çok etkili olabileceği ve bu aktif türlerin lipofilik ve hidrofilik özelliklerini dengeleyerek yüksek seçicilik ve aktivite, düşük toksisite göstereceği öngörülmektedir. Altının biyomedikal kullanımını son yıllarda çok yol katetmiştir. NHC-Au(I/III) komplekslerinin rasyonel tasarımı, DNA'yla etkileşen ve yüksek derecede seçici antikanser ilaçlara odaklanmıştır. Mevcut ilerlemeler çok umut verici olsa da, NHC-Au(I/III) kompleksleri, bilinen platin bazlı sistemlerle karşılaştırıldığında henüz emekleme aşamasındadır. Bununla birlikte, son zamanlarda G4-DNA hedefli Au(I/III) komplekslerine odaklanma, kanser tedavisinde G4 stabilizasyonunun neden olduğu DNA hasarının katkısını anlamaya hazırlık yapmaktadır. İşleyiş mekanizması bilinmese

de, DNA'ya zarar veren ajanlardan elde edilen (G4 bilinen ligandlar) klinik öncesi ve klinik veriler yardımıyla elde edilebilir (Zell, J.ve diğ., 2021). Bununla birlikte, ligandlar ayarlanarak sağlanan kompleks kararlılığı ve lipofilisite gibi önemli farmakolojik özellikler anlamında, NHC'ler, ilaç dizayn etmede önemli fırsatlar sunmaktadır. Birçok durumda derin bir yapı-aktivite ilişkisi vardır; ancak her bir spesifik bileşik serisi kendi içinde farklı bir yapı-aktivite ilişkisine sahip olduğu için, sterik kütlenin NHC üzerindeki etkisi konusunda genelleme yapılamamaktadır. Au(I/III)'ün gelecekteki gelişimi, mevcut ilaçların geliştirilmesinden faydalanmalı ve NHC-Au(I/III) komplekslerine biyokonjugasyon, hedeflenen bileşiklere konjugasyon, nano formülasyon gibi konseptleri uygulamalıdır.

Yeni ilaçların dizayn ve tasarımında yapılacak mekanistik çalışmalar ile hücre içerisindeki biyomoleküllerin bu moleküller ile olan etkileşimleri daha iyi anlaşıldıkça dizayn edilecek ilaçların bire bir kanserli hücreler ile etkileşime girerek, kanserli hücreleri kontrol altına alması veya yok etmesi ileriki dönemlerde ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Achar, G.**, Agarwal, P., Brinda, K. N., Grzegorz M.J., Keri, R. S., Budagumpi, S. (2018). Ether and coumarin–functionalized (benz) imidazolium salts and their silver (I)–N–heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization, crystal structures and antimicrobial studies. *J. Organomet. Chem.* 854, 64–75.
- Achar, G.**, Shahini, C. R., Patil, S. A., Budagumpi, S., (2017). Synthesis, structural characterization, crystal structures and antibacterial potentials of coumarin–tethered N–heterocyclic carbene silver(I) complexes *J. Organomet. Chem.* 833, 28–42
- Aktas, A.**, Noma, S.A.A., Celepci, D.B., Erdemir, F., Gök, Y., Ates, B. (2019). New 2-hydroxyethyl substituted N-Heterocyclic carbene precursors: Synthesis, characterization, crystal structure and inhibitory properties against carbonic anhydrase and xanthine oxidase *J. Mol.Struct.* 1184, 487-494.
- Al-Majid, A. M.**, Choudhary, M. I., Yousuf, S., Jabeen, A., Imad, R., Javeed, K., Shaikh, N.N., Collado, A., Sioriki, E., Nahra, F., Nolan, S.P. (2017). In vitro Biological Activities of Gold(I) and Gold(III) Bis(N-Heterocyclic Carbene) Complexes. *Chemistry Select*, 2, 5316–5320.
- Al-Majid, A. M.**, Yousuf, S., Choudhary, M. I., Nahra, F. and Nolan, S.P. Gold-NHC complexes as potent bioactive compounds. (2016). *Chemistry Select*, 1, 76–80.
- Alessio, E.** (2011). Bioinorganic Medicinal Chemistry. Weinheim, Wiley-VCh, 46,10765-10767.
- Arambula, J.F.**, Mc Call, R., Sidoran, K. J., Magda, D., Mitchell, N. A., Bielawski, C.W., Lynch, V.M., Sessler, J. L. and Arumugam, K. (2016). Targeting antioxidant pathways with ferrocenylated N-heterocyclic carbene supported gold(I) complexes in A549 lung cancer cells. *Chem.Sci.*,7, 1245–1256.
- Arduengo, A. J.**, Harlow, R. L., Kline M. (1991). A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* 113, 361–363.
- Baker, M.V.**, Bernard, J.P., Berner-Price, S.J., Brayshaw, S.K., Hickey, J.L., Skelton, B.W., White, A.H. (2005). Synthesis and structural characterisation of linear Au(I) N-heterocyclic carbene complexes: New analogues of the Au(I) phosphine drug Auranofin. *Journal of Organometallic Chemistry.* 690, 5625-5635.

- Baron, M.**, Laponnaz, S.B., Tubaro, C., Basato, M., Bogialli, S., Dolmella, A. (2014). Synthesis and biological assays on cancer cells of dinuclear gold complexes with novel functionalised di(N-heterocyclic carbene) ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 141, 94–102.
- Barrios A. M. And Krishnamurthy, D.**, Karver, M. R. Fiorillo, E., Stephanie, V.O., Stanford, M., Bottini, N. (2008). Gold(I)-Mediated Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatases. *J. Med. Chem.*, 51 (15), 4790-4795.
- Bazinet, P.**, Ong, T. G., O'Brien, J. S., Lavoie, N., Bell, E., Yap, G. P. A., I. Korobkov, D. S. Richerson. (2007). Design of sterically demanding, electron-rich Carbene Ligands with the perimidine, *Scaffold Organometallics*, 26, 2885-2895.
- Berners-Price, S. J.** (2011). Gold-based therapeutic agents: a new perspective, *Bioinorg. Med. Chem.* 2011, 197–222.
- Berners-Price, S.J.** and Filipovska, A. (2011). Gold compounds as therapeutic agent for Human diseases *Metallomics*. 3, 863–873.
- Berners-Price, S. J.**, Baker, M. V., Barnard, P. J., Brayshaw, S. K., Hickey, J. L., Skelton, B. W., White, A. H. (2006). Cationic, linear Au(i) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, structure and anti-mitochondrial activity. *Dalton Trans.* 6, 3708–3715.
- Berners-Price, S. J.**, Barnard, P. J., Baker, M. V., Day, D. A. (2004). Mitochondrial Permeability transition induced by dinuclear gold(I)-carbene complexes: potential new antimitochondrial antitumour agents. *J. Inorg. Biochem.* 98, 1642–1647.
- Bertrand, B.**, O'Connell, M.A.; Waller, Z.A.E.; Bochmann, M. A. (2018). Gold (III) Pincer Ligand Scaffold for the Synthesis of Binuclear and Bioconjugated Complexes: Synthesis and Anticancer Potential. *Chem. Eur. J.* 24, 3613–3622.
- Bertrand, B.**, Fernandez-Cestau, J.; Angulo, J., Cominetti, M.M.D., Waller, Z.A.E., Searcey, M., O'Connell, M.A., Bochmann, M. (2017). Cytotoxicity of Pyrazine-Based Cyclometalated (C^{Npz}C)Au (III) Carbene Complexes: Impact of the Nature of the Ancillary Ligand on the Biological Properties. *Inorg. Chem.* 56, 5728–5740.
- Bindoli, A.**, Rigobello M. P., Scutari, G., Gabbiani, C., Casini, A., Messori, L. (2009). Thioredoxin reductase: a target for gold compound acting as potential anticancer drugs", *Coord. Chem. Rev.*, 253, 1692–1707.

- Boselli, L.**, Carraz, M., Mazeret, S., Paloque, L., González, G., Benoit-Vical, F., Valentin, A., Hemmert, C., Gornitzka, H. (2015). Synthesis, Structures, and Biological Studies of Heterobimetallic Au(I)–Ru (II) Complexes Involving N-Heterocyclic Carbene-Based Multidentate Ligands (2015). *Organometallics*. 34, 1046–1055.
- Boyarskiy, V.P.**, Luzyanin, K.V., Kukushkin, V.Y. (2012). Acyclic diamino carbenes (ADCs) as a promising alternative to N-heterocyclic carbenes (NHCs) in transition metal catalyzed organic transformations. *Coord. Chem. Rev.* 256, 2029–2056.
- Büssing, R.;** Bianka Karge, Lippmann, P.; Jones, P.G., Brönstrup, M., Ingo Ott, I. (2021). Gold (I) and Gold(III) N-Heterocyclic Carbene Complexes as Antibacterial Agents and Inhibitors of Bacterial Thioredoxin Reductase *Chem. Med. Chem.* 16, 3402–340.
- Cardin, D.J.**, Çetinkaya, B., Lappert, M.F., Muir, L.J.M., Muir, K.W. (1971). An electron-rich olefin as a source of coordinated carbene; synthesis of trans PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]Pet₃, *Chem. Commun.*, 8, 400-401.
- Carlberg, C.;** Velleuer, E. (2021). *Cancer Biology: How Science Works*, 1st ed.; Springer: Cham, Switzerland.
- Cetinkaya, E.** (1988). Elektronca zengin olefinler, *Doğa Türk Kimya Derneği*, 1231-43.
- Cetinkaya, B.**, Özdemir, İ., Denizci, A., Öztürk, H.T. (2004). Synthetic and antimicrobial studies on new gold (I) complexes of imidazolidin-2-ylidenes, *Appl. Organometal. Chem.*, 18 318- 322.
- Ciftci, O.**, Beytur, A., Vardi, N., Ozdemir, I. (2012). Evaluation of reproductive toxicity in malarat treated with novel synthesized ruthenium (II) and gold(I)-NHC complexes. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 38 (1), 40-46.
- Coetzee, J.**, Cronje, S., Dobrzańska, L., Raubenheimer, H. G., Joone, G., Nell, M. J. and Hoppe, H. C. (2011). *Dalton Trans.*, 40, 1471–1483.
- Contel, M.**, Fernandez-Gallardo, J., Elie, B. T., Sanau, M. (2016). Versatile synthesis of cationic N-heterocyclic carbene–gold(I) complexes containing a second ancillary ligand. Design of heterobimetallic ruthenium–gold anticancer agents. (2016). *Chem. Commun.* 52, 3155– 3158.
- Dada, O.;** Curran, D.; O’Beirne, C.; Bunz, H.M.; Zhu, X.; Tacke, M. (2017). Synthesis and cytotoxicity studies of novel NHC-Gold(I) pseudohalides and thiolates. *J. Organomet. Chem.* 840, 30-37

- Dileepan, A. G. B.**, Ganesh Kumar, A., Mathumidha, R., Rajara, R., Rajam, S. (2018). Dinuclear rectangular-shaped assemblies of bis-benzimidazolylidene salt coordinated to Ag(I) and Cu(I) N-heterocyclic carbene complexes and their biological applications *Chem. Pap.* 72, 3017–3031.
- Elie, M.**, Mahoro, G. U., Duverger, E., Renaud, J. L., R., Daniellou, Gaillard, S. (2019). Cytotoxicity of cationic NHC copper(I) complexes coordinated to 2,2'-bis-pyridyl ligands. *J. Organomet. Chem.* 893, 21–31.
- Elsome, A.M.**, Hamilton-Miller, J. M. T, Brumfitt, W.; Nobl. (1996). Antimicrobial activities in vitro and in vivo of transition element complexes containing gold(I) and osmium (VI), W. C. J. *Antimicrob. Chemother.* 37, 911–918.
- Frank Shaw, C.** (1999). Gold-Based Therapeutic Agents. *Chem. Rev.* 99, 2589–2600
- Fremont de Pierre.**, Stevens E.D., Ealman M.D., Fogg, D.E., Nolan, P.S. (2006). Synthesis and Characterization of Gold (I) N- Heterocyclic Carbene Complexes Bearing Biologically Compatible Moieties, *Organometallics*, 25, 5824-5828.
- Gabbiani, C.**, Magherini, F., Messori, L., Modesti, A. (2010). Proteomic and metallomic strategies for understanding the mode of action of anticancer metallodrugs, Anti-Cancer Agents. *Med. Chem.* 10, 324–337.
- Galanski, M.**, Jakupec, M. A., Keppler, B. K. (2005). Update of the Preclinical Situation of Anticancer Platinum Complexes: Novel Design Strategies and Innovative Analytical Approaches. *Current Medicinal Chemistry.* 12, 2075.
- Gandin, V.**, Potamitou, A.F., Rigobello, M. P., Dani, B., Sorrentino, F., Tisato, F., Björnstedt, M., Bindoli, A., Sturaro, A., Rella, R., Marzano, C. (2010). Cancer Cell Death Induced by Phosphine Gold(I) Compounds Targeting Thioredoxin Reductase. *Biochemical Pharmacology* 79, 90-101.
- Gasser, G.;** Metzler-Nolte, N. (2012). The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 16 (2012), pp. 84-91.
- Gautier, A.**, Morel, L., Jarrouse, A.-S., Nolan, S. P., Chevry, A., Teyssot, M.L., Díez-González, S., Beaudoin, De Haze, C., A., Manin, M. (2008). Toxicity of Copper (I)–NHC Complexes Against Human Tumor Cells: Induction of Cell Cycle Arrest, Apoptosis, and DNA Cleavage. *Chem. Eur. J.* 15, 314–318.
- Geuther, A.** (1992). Identification of acetyl choline and related esters of biological origin. *Justus Liebigs. Ann. Chem.*, 123, 121–122.

- Ghosh, P. J.**, Ray, S., Mohan, R., Singh, J.K., Samantaray, M.K., Shaikh, M.M., Panda, D. (2007). Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. *Am. Chem. Soc.* 129, 15042–15053.
- Gielen, M.**, Tiekink, E.R.T. (2005). *Metallo therapeutic Drugs& Metal-based Diagnostic Agents.* Chichester: John Wiley&Sons, Ltd.
- González, C.**, Beaudoin, A. De Haze, Manin, M., (2008). *Chem.Eur. J.* 15, 314–318.
- Gök ,Y.**, Akkoç ,S., Erdoğan ,H., Albayrak ,S.,(2016). In vitro antimicrobial studies of new benzimidazolium salts and silver N-heterocyclic carbene complexes *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*, 31, 1322–1327.
- Grasa, G. A.**, Viciu, M.S., Huang, J., Nolan, S.P. (2001). Amination Reactions of Aryl Halides with Nitrogen-Containing Reagents Mediated by Palladium/Imidazolium Salt Systems, *J. Org. Chem.*, 66 ,7729-7737.
- Grubbs, R.H.** (2003). *Handbook of metathesis*, Wiley, Weinheim.
- Günel, S.**, Kaloğlu, N., Özdemir, I., Demir, S., Özdemir, I. (2012). Novel benzimidazolium salts and their silver complexes: Synthesis and antibacterial properties. *Inorg. Chem. Commun.* 2012, 21, 142–146.
- Hackenberg, F.**, Lally, G., Müller-Bunz, H., Paradisi, F., Quaglia, D., Streciwilk, W., Tacke ,M. (2013).Synthesis and biological evaluation of N-heterocyclic carbene–silver(I) acetate complexes derived from 4,5-ditolyl-imidazole. *Inorg.Chim. Acta.*395,135–144.
- Hackenberg, F.**, Lally, G., Müller-Bunz, H., Paradisi, F., Quaglia, D., Streciwilk, W., Tacke, M. (2012). Recent Developments in the Medicinal Applications of Silver-NHC Complexes and Imidazolium Salts. *J. Organomet. Chem.* 717, 123–134.
- Hajdu, S.I.** (2011). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer* 117, 1097–1102.
- Hanks T.W.**, Ekeland, R.A., Emerson, K., Larsen, R.D., Jennings, P.W. (1987). Reactions of diazomethane derivatives with platinum(II): a facile method for platinum ylide preparation, *Organometallics*, 6,1,28-32.
- Haque, A, R.;** Ghdhayeb, M.Z. Budagumpi, S., Ahamed, M.B.K., Abdul Majid, A.M.S. (2016). Synthesis, crystalstructures, and *in vitro* anticancer properties of new N-heterocyclic carbene (NHC) silver(i)- and gold(i)/(iii)-complexes: a rareexample of silver(i)–NHC complex involved in redox transmetallation. *RSC.Adv.* 6,60407–60421.

- Haque, A.R.;** Ghdayeb, M.Z.; Salman, A.W.; Budagumpi, S.; Ahamed, M.B.K.; Abdul Majid, A.M.S. (2012). Ag(I)-N-heterocyclic carbene complexes of N-allyl substituted imidazol-2-ylidenes with *ortho*-, *meta*- and *para*-xylyl spacers: Synthesis, crystal structures and *in vitro* anticancer studies, *Inorganic Chemistry Communications*, 22, 113–119.
- Hartinger, C.G.** and Dyson, P.J. (2009). Bioorganometallic chemistry From teaching paradigms to medicinal applications, *Chem. Soc. Rev.* 38 391–401.
- Harvey J.N.**, Aschi, M., Schwarz, H., Koch, W. (1998). The singlet and triplet states of phenylation A hybrid approach for locating minimum energy crossing points between non-interacting potential energy surfaces, *Theor. Chem. Acc*, 99 95-99.
- Hecel, A.**, Kolkowska, P., Krzywoszynska, K., Szebesczyk, A., Rowinska-Zyrek, M., Kozlowski, H. (2019). Ag⁺ complexes as potential therapeutic agents in medicine and pharmacy (2019). *Curr. Med. C* 26, 624–647.
- Hemmert, C.**, Paloque, L., Valentin, A. and Gornitzka, H. (2015). Synthesis, characterization, and antileishmanial activities of gold(I) complexes involving quinoline functionalized N-heterocyclic carbenes. *Eur. J. Med. Chem.* 94, 22–29.
- Hemmert, C.**, Fabie', A., Fabre, A., Françoise Benoit-Vical, Gornitzka, H. (2013). Synthesis, structures, and antimalarial activities of some silver(I), gold(I) and gold (III) complexes involving N-heterocyclic carbene ligands. *Eur. J. Med. Chem.* 60, 64–75.
- Herrmann, W.A.**, Goossen, L.J., Spiegler, M. (1998). Chiral oxazoline/imidazoline-2-ylidene complexes. *Organometallics* 17, 2162–2168.
- Herrmann, W.A.**, Goossen, L.J., Köcher, C. G.R.J. (1996). Chiral heterocyclic carbenes in asymmetric homogeneous catalysis *Angew. Chem. Int. Ed.*, 35 pp. 2805-2807.
- Herrmann, M.** (1995). “The simple β -carboline alkaloids”, *JustusLiebig's Ann. Chem.*, 95, 211–255.
- Higby, G. J.**, (1982). Gold in medicine: a review of its use in the West before 1900. *Gold Bull.* 15, 130–140.
- Hindi K.M.**, Panzner, M. J., Tessier, C. A., Cannon, C. L., Youngs, W. J. (2009). The medicinal applications of imidazolium carbene-metal complexes, *Chem. Rev.*, 109 3859–3884.
- Huynh, H.V.** (2018). Electronic Properties of N-Heterocyclic Carbenes and Their Experimental Determination. *Chem. Rev.* 118, 9457–9492.

- Iqbal, M.A.;** Haque, R.A.; Ahamed, M.B.K.; AMS, A.M. (2014). Synthesis and Cytotoxicity of Dinuclear Silver(I)-N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Biochem. Anal. Biochem.* 3,1,3-6.
- İmik, F. (2019).** Palladyum N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi ve C-C Bağ Oluşum Reaksiyonlarındaki Aktivitelerinin İncelenmesi, *İnönü Üniversitesi.*
- Joo, F.,** Agnes, K., Gabor, P., Csilla, E. C. (2011). Water-soluble gold(I)-NHC complexes of sulfonated IMes and SIMes and their catalytic activity in hydration of alkynes. *J. Mol. Catal. A. Chem.* 340 1-8.
- Kaloğlu, M.,** Kaloğlu, N., Özdemir, İ., Günal, S., Özdemir, İ. (2016). Novel benzimidazol-2-ylidene carbene precursors and their silver (I) complexes: Potential antimicrobial agents *Bioorg. Med. Chem.* 24, 3649–3656.
- Kaps, L.;** Biersack, B.; Müller-Bunz, H.; Mahal, K.; Münzner, J.; Tacke, M.; Mueller, T.; Schobert, R. (2012). Gold(I)-NHC complexes of antitumoral diarylimidazoles: Structures, cellular uptake routes and anticancer activities. *J. Inorg. Biochem.* 106, 52–58.
- Karatas, M. O.,** Olgun deniz, B., Gunal, S., Özdemir, I., Alıcı, B., Cetinkaya, E. (2015). Synthesis, characterization and antimicrobial activities of novel silver(I) complexes with coumarin substituted N-heterocyclic carbene ligands. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 24, 643–650.
- Kascatan-Nebioglu, A.,** Melaiye, Hindi, K., Durmus, S., Panzner, M. J., Hogue, L. A., Mallet, R. J., C. Hovis, E., Coughenour, M., Crosby, S. D., et al. (2006). Synthesis from caffeine of a mixed N-heterocyclic carbene-silver acetate complex active against resistant respiratory pathogens. *J. Med. Chem.* 49, 6811–6818.
- Kostova, I.,** (2006). Platinum complexes as anticancer agents. *Anti-Cancer Drug Discovery* 1, 1-22.
- Krishnamurthy, D.;** Karver, M.R.; Fiorillo, E.; Orru, V.; Stanford, S: M.; Bottini, N.; and Barrios, A.M. (2008). Gold (I)-Mediated Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatases: A Detailed in Vitro and Cellular Study, *J. Med. Chem.* 51, 4790-4795.
- Kühl, O.** (2010). Functionalised N-Heterocyclic carbene complexes, *John Wiley & Sons, Ltd* 7-8.
- Lammer, A. D.,** Cook, M. E., and Sessler, J. L. (2015). Synthesis and anti-cancer activities of a water soluble gold (III) porphyrin. *J. Porphyr. Phthalocyanines* 19, 398–403.
- Lappert, M.F.,** Rowe, R.S. (1990). The role of group 14 element carbene analogues in transition metal chemistry. *Coord. Chem. Rev.* 100, 267.

- Lemke, J.**, Pinto, A., Niehoff, P., Vasylyeva, V., Metzler-Nolte, N. (2009). Synthesis, structural characterisation and anti-proliferative activity of NHC gold amino acid and peptide conjugates. *Dalton Trans.* 7063–7070.
- Li, S.-Y.** Zhang, T.-J., Wu, Q.-X., Olounfeh, K., M. Zhang, Y. Meng, F.-H. (2020). Synthesis and Biological Evaluation of 5-benzyl-3-pyridyl-1H-1,2,4-triazole Derivatives as Xanthine Oxidase Inhibitors. *Med. Chem.* 1, 119-127.
- Liu, W.** and Gust, R. (2013). Metal *N*-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chem. Soc. Rev.* 42,755–773.
- Liu, W.**, Bendorf, K.; Proetto, M.; Hagenbach, A.; Abram, U.; Gust, R. (2012). Synthesis Characterization and in Vitro Studies of Bis[1,3-diethyl-4,5-diarylimidazol-2-ylidene] gold(I/II) Complexes. *J. Med.Chem.* 55, 3713-3724.
- Linden, A.**, Haro, T. D. and Nevado, C. (2012).[1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]chloridogold(I).*Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 68, m1–m3.
- Lo V.K.Y.**, Kung, K. K-Y., Wongb, M.-K., Che, C.-M. (2009). Gold (III) (C^N) complex-catalyzed synthesis of propargylamines via a three-component coupling reaction of aldehydes, amines and alkynes, *J. Organomet. Chem.* 694 583–59.
- Marion, N.**, deFrémont, P., Lemièrre, G., Stevens, E.D., Fensterbank, L. Malacria, M., Nolan, P. (2006). Au (I)- catalyzed cyclo isomerization of 1,5-enynes bearing a propargylic acetate: formation of unexpected bicyclo[3.1.0]hexene, *Chem. Commun.* 19, 2048-2050.
- Mármol, I.**, Quero, J., Azcárate, P., Blasco, E.A., Ramos, C., Santos, J., Gimeno, M.C Rodríguez, Yoldi, M.J.R., and Elena Cerrada. (2022). Biological Activity of NHC-Gold-Alkynyl Complexes Derived from 3-Hydroxyflavones. *Pharmaceutics.* 14, 2064.
- Mc Guinness, D.S.**, Cavell, K.J., Skelton, B.W., White, A.H., (1999). Zerovalent Palladium and Nickel Complexes of Heterocyclic Carbenes: Oxidative Addition of Organic Halides, Carbon–Carbon Coupling Processes, and the Heck Reaction. *Organometallics* 18, 1596–1605.
- Meggers, E.** (2009). Targeting proteins with metal complexes. *Chem. Commun.* p. 1001.
- Mirabelli, C. K.**, Johnson, R. K., Sung, C. M., Faucette, L., Muirhead, K., Croke, S. T. (1985). Evaluation of the in vivo antitumor activity and in vitro cytotoxic properties of auranofin, a coordinated gold compound, in murine tumor models *Cancer Res.* 45, 32–39.

- Mohamed, H.A.;** Lake, B.R.M.; Laing, T.; Phillips, R.M.; Willians, C.E. (2015). Synthesis and anticancer activity of silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes derived from the natural xanthine products caffeine, theopylline and theobromine. *Dalton Trans.* 44, 7563-7569.
- Monteiro, D.C.F.;** Phillips, R.M.; Crossley, B.D.; Fielden, J.; Wiliams, C.E. (2012). Enhanced cytotoxicity of silver complexes bearing bidentate N-heterocyclic carbene ligands. *Dalton Trans.* 41, 3720-3725.
- Mora, M.,** Gimeno, M. C., Visbal, R. (2019). Recent advances in gold–NHC complexes with biological properties. *Chem. Soc. Rev.* 2019, 48, 447–462.
- Nayak, S.** and Gaonkar, S. L., Coinage Metal N-Heterocyclic Carbene Complexes: Recent Synthetic Strategies and Medicinal Applications. (2021). *Chem Med Chem.* 16, 1360–1390.
- Nile S.H.,** Kumar B., Park S.W. (2013). In vitro evaluation of selected benzimidazole derivatives as an antioxidant and xanthine oxidase inhibitors. *Chemical biology & drug design.*, 82: 290-295.
- Nobili, S.,** Mini, E., Landini, I., Gabbiani, C., Casini, A., Messori, L. (2010). Gold compounds as anticancer agents: chemistry, cellular pharmacology, and preclinical studies. *Med. Chem.Rev.* 30, 550–580.
- Noffke, A.L.,** Habtemariam, A., Pizarro, A.M., Sadler P.J., (2012). Designing organometallic compounds for catalysis and therapy *Chem. Commun.*, 48 (2012), pp. 5219-5246.
- Nolan, S.P.,** A. M. Al-Majid, S. Yousuf, M. I. Choudhary, F. Nahra. Gold-NHC complexes as potent bioactive compounds. (2016). *Chemistry Select.* 016, 1, 76–80.
- Nomiya, K.,** Morozum, S., Yanagawa, Y., Hasegawa, M., Kurose, K., Taguchi, K. (2018). Syntheses, Structures, and Antimicrobial Activities of Gold(I)– and Copper(I)–N-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes Derived from Basket-Shaped Dinuclear Ag(I)–NHC Complex. *Inorg. Chem.* 57, 11322–11332.
- Oehninger, L.;** Alborzina, H.; Ludewig, S.; Baumann, K.; Wöfl, S.; Ott, I. (2011). From Catalysts to Bioactive Organometallics: Do Grubbs catalysts trigger biological effects ? *Chem. Med. Chem.* 6, 2142-2145.
- Onar, G.,** Karataş ,M. O., Balcıoğlu ,S., Tok ,T. T., Gürses ,C., Kılıç-Cıkla, I., Özdemir ,N., Ateş ,B., Alici, B. (2018). Benzotriazole functionalized N-heterocyclic carbene–silver (I) complexes: Synthesis, cytotoxicity, antimicrobial, DNA binding, and molecular docking studies. *Polyhedron.* 153, 31–40.

- Ott, I.** (2009). On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs. *Coord.Chem. Rev.*, 253, 1670–1681.
- Öfele, K.** (1968). 1,3-Dimethyl-4-imidazolidinyliden-(2)-penta carbonyl chrome in neuerübergangs metall-carben-complex, *J. Organomet. Chem.*, 12 42-44.
- Özdemir, İ.,** Demir, S., Gök, Y., Çetinkaya, E., Çetinkaya, B. (2004). Synthesis of no Palladium carbene complexes as efficient catalysts for amination of arylchlorides in ionic liquid , *J.Mol.Catal.A.Chem.* 222, 97-102.
- Özdemir, İ.,** Demir, S., Günal, S., Arıcı, C., Ülkü, D. (2010a). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new silver complexes with N-heterocyclic carbene ligands. *Inorg.Chimicia.Acta.* 363,3803-3808.
- Özdemir, İ.,** Temelli, N., Günal, S., Demir, S. (2010b). Palladium-Catalyzed Heck Coupling Reaction of Aryl Bromides in Aqueous Media Using Tetrahydropyrimidinium Salts as Carbene Ligands. *Molecules*,15,2203-2210.
- Özdemir, İ.,** Kaloğlu, N., Kaloğlu, M., Günal, S. (2017). Silver–N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Properties. *J. Chin. Chem. Soc.* 64, 420–426.
- Panzner , M. J.,** Hindi ,K. M., Wright ,B. D., Taylor ,J. B., Han ,D. S., W. J. Y., Cannon ,C. L. C., (2009). A theobromine derived silver N-heterocyclic carbene: synthesis, characterization, and antimicrobial efficacy studies on cystic fibrosis relevant pathogens *Dalton Trans.* 35, 7308–7313.
- Patil, S.,** Deally, A., Hackenberg, F., Kaps, L., Müller-Bunz, H., Schobert, R., Tacke, M. (2011). Novel benzyl- or 4-cyanobenzyl-substituted N-Heterocyclic (bromo)(carbene) silver(I) and (carbene)(chloro)gold(I) complexes: synthesis and preliminary cytotoxicity studies, *Helv. Chim. Acta.* 94, 1551–1562.
- Patil, S.;** Deally,A., Gleeson, B., Müller-Bunz,H., Paradisi ,F., Tacke,M. (2011). Novel benzyl-substituted N-heterocyclic carbene–silver acetate complexes: synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies. *Metallomics.* 3, 74–88.
- Patil, S.,** Dietrich, K., Deally, A., Gleeson, B., ller-Bunz, H. M., Paradisi, F., Tacke, M. (2010). Synthesis, CytotoxicityandAntibacterialStudies of Novel Symmetrically and Non-Symmetrically 4-(Methoxycarbonyl)benzyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene-Silver Acetate Complexes. *Helv. Chim. Acta.* 93, 2347–2364.
- Perrin, D.D.,** Armerago, W.F.F., Perrin, D.R. (1980). Purification of laboratory chemicals, Pergamon Pres Ltd, Sec. Ed.

- Ray, S.,** Mohan, R., Singh, J. K., Samantaray, M. K., Shaikh, M. M., Panda, D. And Ghosh, P. (2007). Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 129,15042–15053.
- Rosenberg, B.,** Krigas, T. V. (1965). Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis product from a platinum electrode. *Nature* 205 (1965) 698.
- Rubbiani, R.;** Can, S.; Kitanovic, I.; Alborzina, H.; Stefanopoulou, M.; Kokoschka, M.; Mönchgesang, S.; Sheldrick, S.; Wölfl, S.; Ott, I. (2011). Comparative in Vitro Evaluation of N-Heterocyclic Carbene Gold (I) Complexes of the Benzimidazolylidene Type. *J. Med.Chem.* 54, 8646-8657.
- Saha, K.D.,** Dinda, J., Nandy, A., Samanta, T., Mallick, S., Mitra, P., Seth, S.K., Al-Deyabe, S.S. (2016). The role of gold(i)-NHC in the induction of apoptosis in HepG2 cells. *New J. Chem.* 40, 6289–6298.
- Sakamoto, R.,** Morozumi, S., Yanagawa, Y., Toyama, M., Takayama, A., Kasuga, N., Nomiya, K. (2016). Synthesis, characterization, and structure-activity relationship of the antimicrobial activities of dinuclear N-heterocyclic carbene (NHC)-silver(I) complexes. *J. Inorg. Biochem.* 163, 110–117.
- Sarı, Y.,** Akkoç, S., Gök, Y., Sifniotis, V., Özdemir, İ., Günal, S., Kayser, V. (2016). Benzimidazolium-based novel silver N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, characterisation and *in vitro* antimicrobial activity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 31, 1527–1530.
- Schmidt, C.,** Karge, B., Misgeld, R., Prokop, A., Franke, R., Brönnstrup, M. And Ott, I. (2017). Gold(I) NHC complexes: antiproliferative activity, cellular uptake, inhibition of mammalian and bacterial thioredoxin reductases, and Gram-positive directed antibacterial effects. *Chem. Eur. J.*, 23, 1869–1880.
- Schneider, S. K.,** Julius, G.R., Loschen, C., Raubenheimer, H.G., Frenking, G.F., Herrmann, W.A. (2006). A first structural and theoretical comparison of pyridinylidene-type rNHC (remote N- heterocyclic carbene and NHC complexes of Ni (II) obtained by oxidative substitution. *Dalton Trans.* 1226-1233.
- Schüz, J.;** Borkhardt, A.; Bouaoun, L.; Erdmann, F. (2022). The impact of the COVID-19 pandemic on the future incidence of acute lymphoblastic leukaemia in children: Projections for Germany under a COVID-19 related scenario. *Int. J. Cancer.* 151, 153–155.

- Siciliano, T. J.**, Deblock, M. C., Hindi, K. M., Durmus, S., Panzner, M. J., Tessier, C. A., Youngs, W. J. (2011). Synthesis and anticancer properties of gold (I) and silver (I) N-heterocyclic carbene complexes. *J. Organomet. Chem.* 696, 1066–1071.
- Streciwilk, W.**, Hackenberg, F., Müller-Bunz, H., Tacke, M. (2014). Synthesis and cytotoxicity studies of p-benzyl substituted NHC–copper(I) bromide derivatives. *Polyhedron*. 80, 3–9.
- Sung, H.**; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 71, 209–249.
- Tacke, M.** (2015). Benzyl-substituted carbene–metal complexes: Potential for novel antibiotics and anticancer drugs? *J. Organomet. Chem.* 782, 17–21.
- Temelli, N.** (2010). Gümüş ve Altın N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi ve Özellikleri, İnönü Üniversitesi,
- Termaten, A.T.**, Schakel, M., Ehelers, A.W. , Lutz, M., Spek, A.L. Lammertsma, K. (2003). N-Heterocyclic carbene functionalized Iridium phosphinidene complex [Cp*(NHC)Ir=PMes*]: comparison of phosphinidene, imido, and carbene complexes. *Chem. Eur J.*, 9 , pp. 3577-3582.
- Teysso, M.L.**; Jarrouse, A.S.; Manin, M.; Chevry, A.; Roche, S.; Norre, F.; Beaudoin, C.; Morel, L.; Boyer, D.; Mahiou, R.; Gatier, A. (2009). Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.* 6894-6902.
- Tialiou, A.**; Chin, J.; Keppler, B.K.; and Reithofer, M.R. (2022). Current Developments of N-Heterocyclic Carbene Au(I)/Au(III) Complexes toward Cancer Treatment. *Biomedicines*, 10, 1417.
- Tomioka, H.**, Iwamoto, E., Itakura, H., Hirai, K. (2001). Generation and Characterization of a Fairly Stable Triplet Carbene. *Nature*. 412, 626–628.
- Van Rij, S.H.**, Sadler, P.J. (2009). Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. *Drug Discov. Today*, 14 , pp. 1089-1097.
- Van Veldhuizen, J. J.**, Garber, S.B., Kingsbury, J.S., Hoveyda, A.H. (2002). A Recyclable Chiral Ru-Catalyst for Enantio selective Olefin Metathesis. Efficient Catalytic Asymmetric Ring-Opening/Cross Metathesis in Air, *J. Am. Chem. Soc.*, 124) 4954-4955.

- Vázquez-Serrano L.D.**, Owens, B.T., Buriak, J.M. (2002). Catalytic olefin hydrogenation using N- Heterocyclic carbene–phosphine complexes of iridium. *Chem. Commun.* 21, 2518-2519.
- Veige, A. S.**, Niu, W., Chen, X.C., Tan, W. (2016). N-Heterocyclic Carbene-Gold(I) Complexes Conjugated to a Leukemia-Specific DNA Aptamer for Targeted Drug Delivery. *Angew. Chem., Int.Ed.* 55, 8889–8893.
- Vellé, A.**, Maguire, R., Kavanagh, K., Sanz Miguel, P. J., Montagner, D. (2017). Steroid-Au(I)-NHC Complexes: synthesis and antibacterial activity. *Chem Med Chem.* 12, 841–844.
- Visbal, R.**, Malka M., Concepcion Gimeno, M. (2018). Recent advances in gold–NHC complexes with biological properties. 12th July.
- Wang, C. H.**, Shih, W.C., Chang, H. C., Kuo, Y. Y., Hung, W. C., Ong, T. G., Li, W. S. (2011). Preparation and characterization of amino-linked heterocyclic carbene palladium, gold, and silver complexes and their use as anticancer agents that act by triggering apoptotic ... *J. Med. Chem.* 54, 5245–5249.
- Wang, H.M.**, Chen, C.Y., Lin, I. J. (1999) Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Gold(I)-Carbene Complexes. *Organometallics.* 18, 1216–1223.
- Wang, H.M.J.**, Lin, I.J.B. (1998). Facile synthesis of silver (I)- carbene complexes, useful carbene transfer agent, *Organometallics.* 17 972-975.
- Wanzlick, H.W.**, Schönherr, H.-J., (1968). Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 7, 141-142.
- Weskamp, T.**, Schattenmann, W.C., Spiegler, M., Herrmann, W.A. (1998). A Novel Class of Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37 2490-2493.
- Willans, C. E.**, Mohamed, H. A., Lake, B. R. M., Laing, T., Phillips, R. M. (2015). Synthesis and anticancer activity of silver(I)–N-heterocyclic carbene complexes derived from the natural xanthine products caffeine, theophylline and theobromine *Dalton Trans.* 44, 7563–7569.
- Winter, I.**, Lockhauserbauer, J., Lallinger-Kube, G., Schobert, R., Ersfeld, K. and, B. Biersack. (2017). Anti-trypanosomal activity of cationic N-heterocyclic carbene gold(I) complexes. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 214, 112–120.
- Wong, E.**, Giandomenico, C.M. (1999). Current status of platinum-based Antitumor drugs, *Chem. Rev.*, 99 2451–2466.
- Yasar, S.**, Köprülü, T. K., Tekin, S. (2018). Synthesis, characterisation and cytotoxic Properties of N-heterocyclic carbene silver(I) complexes. *Inorg. Chim. Acta.* 479, 17.

- Yasar, S.**, Cavell, K.J., Ward, B.D., Karuiki, B. (2011). Novel quasiscorpionate ligand Structures based on a bisN-heterocyclic carbene chelate core: synthesis, complexation and catalysis, *Appl. Organomet. Chem.* 25, 374-382.
- Youngs, W. J.**, Melaiye, A., Simons, R. S., Milsted, A., Pingitore, F., Wesdemiotis, C., Tessier, C. A. (2004). Formation of water-soluble pincer silver(I)-carbene complexes: a novel antimicrobial agent. *J. Med. Chem.* 47, 973–977.
- Youngs, W. J.**; Melaiye, A., Sun, Z., Hindi, K., Milsted, A., Ely, D., Reneker, D. H., Tessier, C. A. (2005). Silver (I)-imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun photocurable nanofibers: formation of nano silver particles and antimicrobial activity. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 2285–2291.
- Youngs, W. J.**, Hindi, K. M., Panzner, M. J., Tessier, C. A., Cannon, C. L. (2009). The medicinal applications of imidazolium carbene-metal complexes. *Chem.Rev.* 109, 3859–3884.
- Youngs, W. J.**, Knapp, A. R., Panzner, M. J., Medvetz, D. A., Wright, B. D., Tessier, C. A., (2010). Synthesis and antimicrobial studies of silver N-heterocyclic carbene complexes bearing a methylbenzoate substituent. *Inorg. Chim. Acta.* 364, 125–131.
- Zell, J.**; Rota Sperti, F.; Britton, S.; Monchaud, D. (2021). DNA folds threaten genetic stability and can be leveraged for chemotherapy. *RSC Chem. Biol.* 2, 47–76.
- Zhang, C.**, Bourgade Delmas, S., Fernandez Alvarez, A., Valentin, A. Hemmert, C. and Gornitzka, H.(2018). Synthesis, characterization, and antileishmanial activity of neutral N-heterocyclic carbenes gold(I) complexes. *Eur. J. Med. Chem.* 143, 1635–1643.
- Zou, T.**, Lok, C.N., Wan, P.K., Zhang, Z.F., Fung, S.K., and Chi, M.C. (2018). Anticancer metal-N-heterocyclic carbene complexes of gold, platinum and Palladium. *Current Opinion in Chemical Biology.* 43:30–36.

