

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

4-FLOROBENZİL GRUBU TAŞIYAN N-HETEROSİKLIK KARBEN  
ÖNCÜLLERİ VE KOMPLEKSLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ramazan ZENGİN

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK

OCAK 2023

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

**4-FLOROBENZİL GRUBU TAŞIYAN N-HETEROSİKLİK KARBEN**  
**ÖNCÜLLERİ VE KOMPLEKSLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ramazan ZENGİN**  
**(Enstitü No: 36203613005)**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK**

**OCAK 2023**

## TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, planlanma, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgmeden beni her konuda yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. Yetkin GÖK'e

Çalışmalarım sırasında aynı laboratuvarında çalıştığımız ve desteklerini gördüğüm Doç.Dr. Aydın AKTAŞ, doktora öğrencileri Ali KAZANCI, Özlem DEMİRCİ ve Dr. Kemal YAVUZ'a

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin bir kısmının kristal yapı tayinlerini, tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle gerçekleştiren İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Muhitin AYGÜN'e

Bu çalışmada 4-florobenzil sübstitüentli bezimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon çalışmalarına katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN'e

Hayatımın her anında olduğu gibi bu 3 yıllık yüksek lisans sürecinde teşvik ve desteğini esirgemeyen kıymetli eşim Besime ZENGİN ve çocuklarım Yusuf Asaf, Nur Efşan ve Meryem İrem'e

Tezin uygulama aşamasında FYL-2022-2750 no'lu "4-Florobenzil Grubu Taşıyan N-Heterosiklik Karben Öncülleri ve Kompleksleri" başlıklı proje ile maddi destekten dolayı, İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.

## ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “4-Florobenzil Grubu Taşıyan *N*-Heterosiklik Karben Öncüleri ve Kompleksleri” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığıım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Ramazan ZENGİN



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ.....	ii
ONUR SÖZÜ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEMALAR DİZİNİ.....	viii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
<b>1.GİRİŞ</b> .....	1
1.1 <i>N</i> -Heterosiklik Karbenler.....	2
1.2 Flor Grubu İçeren NHC Öncülleri.....	5
1.3 <i>N</i> -Heterosiklik Karbenler ile Geçiş Metallerinin Koordinasyonu.....	12
1.3.1 Florlu NHC-geçiş metal kompleksler.....	14
1.3.2 Florlu NHC-paladyum kompleksleri.....	16
1.3.3 Florlu NHC-Ag kompleksleri.....	19
1.4 Çalışmanın Amacı.....	20
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	22
2.1 <i>N</i> -Alkilbenzimidazol Sentezi.....	23
2.2 1-(4-florobenzil)-3-alkilbenzimidazolyum Klorür Tuzlarının Sentezi, <b>2a-h</b> .....	23
2.2.1 1-(4-florobenzil)-3-metilbenzimidazolyum klorür sentezi, <b>2a</b> .....	24
2.2.2 1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazolyum klorür sentezi, <b>2b</b> .....	24
2.2.3 1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazolyum klorür sentezi, <b>2c</b> .....	24
2.2.4 1-(4-florobenzil)-3-bütilbenzimidazolyum klorür sentezi, <b>2d</b> .....	25
2.2.5 1-(4-florobenzil)-3-(3-siyanopropil)benzimidazolyum bromür sentezi, <b>2e</b> .....	25
2.2.6 1,3-Di(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, <b>2f</b> .....	25
2.2.7 1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazolyumklorür sentezi, <b>2g</b> .....	26
2.2.8 1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, <b>2h</b> .....	26
2.3 Florlu NHC-Ag(I) Komplekslerinin Sentezi, <b>3a-f</b> .....	26
2.3.1 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, <b>3a</b> .....	27
2.3.2 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, <b>3b</b> .....	27
2.3.3 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, <b>3c</b> .....	27
2.3.4 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-bütilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, <b>3d</b> .....	28
2.3.5 Bromo[1-(4-florobenzil)-3-(3-siyanopropil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, <b>3e</b> .....	28
2.3.6 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, <b>3f</b> .....	28
2.3.7 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, <b>3g</b> .....	29
2.4 Florlu NHC-Pd(II)-Piridin Komplekslerinin Sentezi, <b>4a-g</b> .....	29
2.4.1 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, <b>4a</b> .....	29
2.4.2 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, <b>4b</b> .....	30
2.4.3 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, <b>4c</b> .....	30
2.4.4 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-bütilbenzimidazol-2-iliden]piridin paladyum(II) sentezi, <b>4d</b> .....	31

2.4.5 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3-siyanopropil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, <b>4e</b> .....	31
2.4.6 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, <b>4f</b> .....	31
2.4.7 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, <b>4g</b> .....	32
2.5 Florlu NHC-Pd-2-Aminopiridin Komplekslerinin Sentezi, <b>5a-d</b> .....	32
2.5.1 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazol-2-iliden]-2-aminopiridinpaladyum(II) sentezi, <b>5a</b> .....	32
2.5.2 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazol-2-iliden]-2-aminopiridinpaladyum(II) sentezi, <b>5b</b> .....	33
2.5.3 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-2-aminopiridinpaladyum(II) sentezi, <b>5c</b> .....	33
2.5.4 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5metoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]-2-aminopiridinpaladyum(II) sentezi, <b>5d</b> .....	34
2.6 Kristal Yapı Tayini.....	34
2.7 AChE ve hCAs Aktivite Analizi.....	35
2.8 AChE ve hCAs Kinetik Analizi.....	36
<b>3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA</b> .....	37
3.1 Florlu Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Karakterizasyonu, <b>2a-h</b> .....	38
3.1.1 Florlu benzimidazolyum tuzlarının NMR spektrumları ve verileri.....	39
3.1.2 Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizi.....	43
3.1.3 <b>2f</b> ve <b>2h</b> bileşiklerinin kristal yapıları.....	44
3.1.4 Enzimin hibisyonu.....	49
3.1.5 Moleküler yerleştirme sonuçları.....	51
3.1.6 In siliko ADMET sonuçları.....	54
3.2 Florlu NHC-Ag (I) Kompleksleri, <b>3a-g</b> .....	57
3.3 Florlu NHC-Pd(II)-Piridin Kompleksleri, <b>4a-g</b> .....	61
3.4 Florlu NHC-Pd(II)-(2-amino)piridin Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, <b>5a-d</b> .....	65
<b>4. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	70
<b>KAYNAKLAR</b> .....	74
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	84

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: NHC'lerin yapısal çeşitliliği.....	3
Şekil 1.2: IAd'nin özellikleri.....	4
Şekil 1.3: NHC ve bir geçiş metalinin $\sigma$ ve $\pi$ etkileşimleri.....	13
Şekil 1.4: NHCve fosfin metal kompleksleri üzerindeki R sübstitüye gruplarının yönelimi.....	13
Şekil 1.5: Bir NHC'nin singlet temel durumunun sınır moleküler orbitali.....	15
Şekil 1.6: Florsuz NHC ve florlu NHC için metal-NHC $\pi$ bağı ve anti-bağının moleküler orbital enerji seviyesi diyagramları.....	15
Şekil 3.1: <b>2a</b> Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları.....	41
Şekil 3.2: <b>2a</b> Bileşiğine ait $^{19}\text{F}$ NMR spektrum.....	42
Şekil 3.3: <b>2b</b> , <b>2c</b> , <b>2d</b> ve <b>2f</b> tuzlarına ait diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizi.....	44
Şekil 3.4: Atom etiketleme şemasını gösteren <b>2f</b> 'nin moleküler yapısı.....	45
Şekil 3.5: Atom etiketleme şemasını gösteren <b>2h</b> 'nin moleküler yapısı.....	46
Şekil 3.6: <b>1f</b> için c ekseninden bakıldığında katyonların paketlenmesi.....	46
Şekil 3.7: Moleküller arası C–H...O hidrojen bağları tarafından oluşturulan siklik R halkası motiflerinin (turkuazla boyanmış halka) oluşumunu gösteren, <b>2h</b> 'nin kristal paketinin a eksenini boyunca kısmi bir görünümü.....	47
Şekil 3.8: Yeni florlu benzimidazolyum tuzlarının Lineweaver-Burk grafikleri ( <b>2h</b> için hCA I, hCA II ve AChE).....	51
Şekil 3.9: Üç hedefli (A- hCA I, B- hCA II ve C- AChE) aktif bölge kalıntıları, en iyi bağlayıcı bileşiklerle üç hedef enzimin kenetlenme bileşiğinde sunulmaktadır.....	53
Şekil 3.10: Aktif bileşikler ve kontrol bileşikleri için ADMET grafiği (AChE için Takrin, hCA I ve hCA II için asetazolamid).....	55
Şekil 3.11: <b>3b</b> Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları.....	59
Şekil 3.12: <b>4d</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları.....	62
Şekil 3.13: <b>4d</b> bileşiğine ait $^{19}\text{F}$ NMR spektrumu.....	63
Şekil 3.14: <b>5c</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumları.....	67
Şekil 3.15: <b>5c</b> kompleksine ait $^{13}\text{C}$ NMR ve $^{19}\text{F}$ NMR spektrumu.....	68

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1: <b>2f</b> ve <b>2h</b> tuzlarının X-ışını kırınımı ve yapı arıtımı verileri.....	35
Çizelge 3.1: <b>2f</b> ve <b>2h</b> için hidrojen bağları ve diğer etkileşimler (Å, °).....	48
Çizelge 3.2: Florlu benzimidazolyum tuzları ( <b>2a-h</b> ) ile AChE ve hCA I, II izoformlarının inhibisyon verileri.....	49
Çizelge 3.3: Güçlü bileşiklerin ( <b>2d</b> , <b>2e</b> , <b>2f</b> , <b>2g</b> ve <b>2h</b> ), AZA'nın (hCA I ve hCA II için kontrol olarak) ve TAC'nin (AChE için control olarak) üç hedef enzimle bağlanma enerjisi ve inhibisyon sabit değerleri.....	52
Çizelge 3.4: <b>2d</b> , <b>2e</b> , <b>2f</b> , <b>2g</b> ve <b>2h</b> , AZA (hCA I ve hCA II için control bileşiği olarak) ve TAC (AChE için control bileşiği olarak) için tahmin edilen ilaç benzerliği ve ADMET özellikleri.....	56
Çizelge 3.5: Aktif bileşiklerin ve kontrol bileşiklerinin (AChE için Takrin, hCA I ve hCA II için asetazolamid) toksisite riski değerlendirilmesi.....	57



## ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1:	Karbon-karbon omurgasının siklizasyonu yoluyla imidazolyum tuz sentezi.....	5
Şema 1.2:	İstenen diazabutadien ile bir karbon annülasyonu ile imidazolyum tuz sentezi.....	6
Şema 1.3:	Azol esaslı karben öncüllerinin sentezi.....	6
Şema 1.4:	Diarilimidazolyum ve diarilimidazolidinyum tuzlarının sentez yöntemi.....	7
Şema 1.5:	Üç bileşenli bir reaksiyonla imidazo[1,5a]piridinyum iyonlarının genel sentezi.....	7
Şema 1.6:	Pentaflorobenzil sübstitüentli imidazolinyum ve benzimidazolyum tuzların sentezi.....	8
Şema 1.7:	Florlu diazolyum tuzların sentezi.....	9
Şema 1.8:	Triflorometil ve hidroksi grubu içeren tuzun sentezi için yeni bir yaklaşım.....	9
Şema 1.9:	NHC-metal komplekslerinin sentezi için genel yöntemler...	14
Şema 2.1:	Benzimidazol ve 1-alkilbenzimidazol sentezi .....	23
Şema 3.1:	Florlu NHC öncülleri, NHC-gümüş, NHC-paladyum kompleksleri ve uygulamaları.....	37
Şema 3.2:	1-Alkilbenzimidazollerin sentezi.....	38
Şema 3.3:	Florlu benzimidazolyum tuzları.....	39
Şema 3.4:	Florlu NHC-Ag(I) komplekslerin ( <b>3a-g</b> ) sentezi.....	57
Şema 3.5:	Florlu NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin ( <b>4a-g</b> ) sentezi....	61
Şema 3.6:	NHC-Pd(II)-2-aminopiridin komplekslerinin ( <b>5a-d</b> ) sentezi.	66

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

<b>NHC</b>	: <i>N</i> -heterosiklikkarben
<b>DMF</b>	: Dimetilformamit
<b>e.n.</b>	: Erime noktası
<b>NMR</b>	: Nükleer Manyetik Rezonans
<b>FT-IR</b>	: Infrared Spektroskopisi
<b><i>p</i>-</b>	: Para
<b>Ar</b>	: Aril
<b>Me</b>	: Metil
<b>K</b>	: Kelvin
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>s</b>	: singlet
<b>d</b>	: dublet
<b>t</b>	: triplet
<b>k</b>	: kuartet
<b>m</b>	: multipler
<b>MTT</b>	: 3-[4,5-Dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromür
<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit

# ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

## 4-FLOROBENZİL GRUBU TAŞIYAN *N*-HETEROSİKLİK KARBEN ÖNCÜLLERİ VE KOMPLEKSLERİ

Ramazan ZENGİN

İnönü Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

84+XI sayfa

2023

Danışman: Prof. Dr. Yetkin GÖK

*N*-Heterosiklik karben (NHC) ligantları; güçlü  $\sigma$  verici ve zayıf  $\pi$  alıcı özellikleri, azot atomu üzerindeki süstitüentlerin sterik ve elektronik özelliklerinin ayarlanabilirliği, metallere kararlı bağlar oluşturabilme gibi eşsiz özelliklere sahiptir. Organik ve organometalik kimyanın önemli bir sınıfı olan NHC'ler ve onların metal kompleksleri tıbbi kimya, malzeme kimyası ve kimyasal katalizde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Florun bir moleküle dâhil edilmesi, bileşiğin konformasyon, pKa, içsel potansiyeli, membran geçirgenliği, metabolik yolları ve farmakokinetik özelliklerini verimli bir şekilde etkileyebilir. Ayrıca, flor gruplarının hedef moleküllere yerleştirilmesi için verimli yöntemlerin geliştirilmesinde önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir.

Bu tez çalışmasının temel amacı, elektronegatifliği en yüksek olan flor atomunun karben öncülü ve onların komplekslerine dâhil edilmesi ile sentezlenecek ilaç öncüllerinin lipofilik özelliğini etkileyerek hem vücutta hücre içi geçirgenliği hem de biyolojik aktivitesini etkileyecek olması ve yeni nesil ilaçların sentezine katkı sunmasıdır.

Bu tez kapsamında;

- 1) Florlu benzimidazolyum tuzları (**2a-h**), NHC-Ag(I) (**3a-g**), NHC-Pd(II)-piridin (**4a-g**), NHC-Pd(II)-(2-aminopiridin) (**5a-d**), kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.
- 2) Florlu benzimidazolyum tuzlarının (**2a-h**) enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir.
- 3) Moleküler yerleştirme çalışması yapılmıştır.
- 4) In siliko ADMET çalışması yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *N*-heterosiklik karben öncülleri; Benzimidazol; NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri; NHC-Pd(II)-(2-aminopiridin) kompleksleri; NHC-Ag(I) kompleksleri; Enzim inhibisyonu

## ABSTRACT

Phd. or Master Thesis

### *N*-HETEROCYCLIC CARBENE PRECURSORS AND COMPLEXES WITH 4- FLOROBENZYL GROUP

Ramazan ZENGİN

Inonu University  
Graduate School of Nature and Applied Sciences  
Department of Chemistry

84+XI sayfa

2023

Supervisor: Prof. Dr. Yetkin GÖK

*N*-heterocyclic carbene (NHC) ligands have unique properties such as strong  $\sigma$ -donor and weak  $\pi$ -acceptor properties, tunability of steric and electronic properties of substituents on the nitrogen atom, and the ability to form stable bonds with metals. As an important class of organic and organometallic chemistry, NHCs and their metal complexes are widely used in medicinal chemistry, materials chemistry, and chemical catalysis.

The judicious incorporation of fluorine into a molecule can efficiently influence its conformation, pKa, intrinsic potential, membrane permeability, metabolic pathways, and pharmacokinetic properties. Consequently, the development of efficient methods for the insertion of fluorine groups into target molecules has become an important area of research.

The main purpose of this thesis study is that the inclusion of the fluorine atom with the highest electronegativity in the carbene precursor and their complexes will affect the lipophilic properties of the drug precursors to be synthesized, which will affect both the intracellular permeability and biological activity in the body and contribute to the synthesis of new generation drugs.

Within the scope of this thesis;

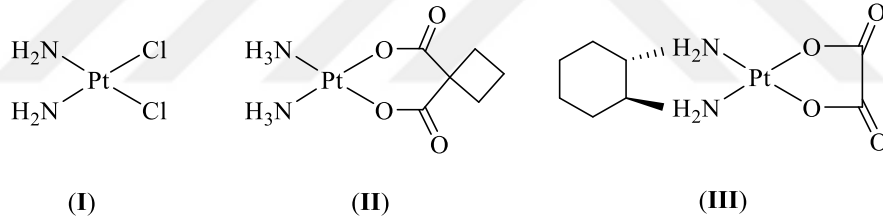
- 1) Fluorinated benzimidazolium salts (**2a-h**), NHC-Ag(I) (**3a-g**), NHC-Pd(II)-pyridine (**4a-g**), NHC-Pd(II)-(2-aminopyridine) (**5a-d**) complexes were synthesized and their structures were elucidated by appropriate spectroscopic methods.
- 2) The inhibition activities of the enzyme of fluorinated benzimidazolium salts (**2a-h**) were investigated.
- 3) Molecular docking study has been done.
- 4) In silico ADMET study was performed.

**Keywords:** *N*-heterocyclic carbene precursors; Benzimidazole; NHC-Pd(II)-pyridine complexes; NHC-Pd(II)-(2-aminopyridine) complexes; NHC-Ag(I) complexes; Enzyme inhibition

# 1. GİRİŞ

Kanser, dünya çapında en önemli ölüm nedenlerinden biri olup her geçen gün bu hastalığa bağlı ölümler artmaktadır [1]. Her iki cinsiyette de akciğer kanseri en sık karşılaşılan kanser hastalığıdır. Bunu meme, prostat, mide ve karaciğer kanseri izlemektedir. Erkeklerde en sık görülen ikinci kanser tipi prostat kanseridir. Kadınlarda en sık görülen kanser tipi ise meme kanseridir. Bu nedenle kanser tedavisi en çok araştırılan alanlardan biri olmuştur. Kanser tedavisi, gelişen kanserin türüne göre değişiklik göstermektedir. Çeşitli kanser hastalıklarının tedavisi için ilaç tedavisi, radyoterapi ve cerrahi tedavi gibi farklı stratejiler geliştirilmiştir. İlaç tedavisi hormon tedavisi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviyi içerir.

Kemoterapide, kanser hastalarını tedavi etmek için cerrahi ve/veya radyoterapi ile kombinasyon halinde farklı tipte ilaçlar kullanılır [2]. 1960'larda, etkili bir anti-kanser ilacı olarak sisplatinin keşfi, bağımsız bir disiplin olan metal bazlı kemoterapötik ajanların geliştirilmesine ön ayak olmuştur [3]. Günümüzde kanserli hastaların yaklaşık % 50-70'i sisplatin (I), karboplatin (II) ve oksaliplatin (III) gibi platin bazlı ilaçlar kullanılarak tedavi edilmektedir [4].

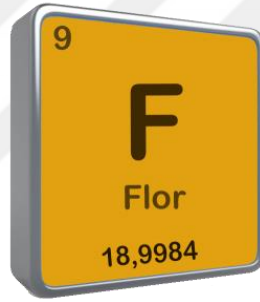


Sisplatin ve analogları daha çok kanser hastalarının medikal tedavisinde kullanılmaktadır [5,6]. Ancak sisplatinin kusma, nefrotoksisite, saç dökülmesi, nörotoksisite, ishal, ototoksisite ve bazı kanser hücrelerinde intrinsik ve kazanılmış direnç gelişimi gibi birçok yan etkisi vardır [7]. Bu yan etkiler ciddi sağlık sorunları olarak kabul edilir. Bu nedenle, günümüzde mevcut olan ilaçlardan kimyasal olarak farklı, geniş spektrumlu ve düşük sitotoksisiteye sahip, geçiş metali içeren yeni anti-kanser ajanlarının tasarlanması ve sentezlenmesi önemlidir. Böylece, kemoterapideki ilaç direnci ve platin bazlı ilaçlarla ilişkili ciddi yan etkiler, farklı mekanizmalar yoluyla kanser önleyici aktiviteye sahip rutenyum, renyum, iridyum, rodyum, paladyum, altın, gümüş ve demir gibi diğer geçiş metali komplekslerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur [8-14].

İlk olarak 1960'larda Wanzlick [15] ve Öfele [16] tarafından geçiş metalleri için ligandlar olarak gösterilen *N*-heterosiklik karbenler (NHC'ler), Arduengo'nun ufuk açıcı sentezi ve bir imidazolyum tuzundan türetilen "şişelenebilir" bir karbenin izolasyonu [17]

ile popülerlik kazandı. NHC ligandları, komplekslerin ayrışmasını önleyerek geçiş metalleriyle güçlü bağlar oluşturur. Genel olarak, metal-NHC kompleksleri oksidasyona olduğu kadar havaya ve neme karşı da dirençlidir. Ayrıca, NHC ligand öncülleri kolayca hazırlanır ve yeni organometalik topolojilere neredeyse sonsuz erişim sağlar. Tüm bu özellikler, kararlı ve oldukça aktif katalizörlerin geliştirilmesinde faydalı olmuştur. Literatürde, metal-NHC komplekslerinin geniş uygulama yelpazesini ele alan birçok çalışma vardır [17-28].

Flor atomu, moleküler yapıyı etkilemede önemli ve benzersiz bir rol oynayabilir. Sterik etkiler açısından, florun etkisinin marjinal olması beklenmektedir. Flor, hidrojen için 1,20 Å değerine yakın, 1,47 Å van der Waals yarıçapına sahip küçük bir atomdur [29-32]. Bununla birlikte, florun yüksek elektronegatifliği (H için 2,20, O için 3,44 ve C için 2,55 ile karşılaştırıldığında Pauling elektronegatiflik ölçeğinde 3,98) hem güçlü bir dipol momenti ( $\mu$  C–F = 1,41 D) hem de hiperkonjugatif bağış için uygun düşük bir C–F  $\sigma^*$  orbitali sunan oldukça polarize bir C–F bağıyla sonuçlanır.

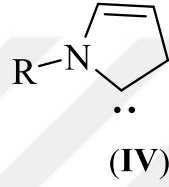


Florun ilaç tasarımı ve geliştirmedeki rolü, bu sıra dışı elementle ilişkili benzersiz özellikler ve onu daha karmaşık bir şekilde nasıl kullanacağımız hakkında daha fazla şey öğrendikçe hızla artmaktadır. Florun bir moleküle mantıklı bir şekilde dâhil edilmesi, konformasyon, pKa, içsel potansiyeli, membran geçirgenliği, metabolik yollar ve farmakokinetik özellikleri verimli bir şekilde etkileyebilir. Florun ilaç tasarımındaki geniş kapsamlı uygulamaları, çok çeşitli florlu bileşiklerin daha kolay sentezlenmesini sağlayan yeni sentetik metodolojilerin geliştirilmesi için güçlü bir teşvik sağlamaktadır.

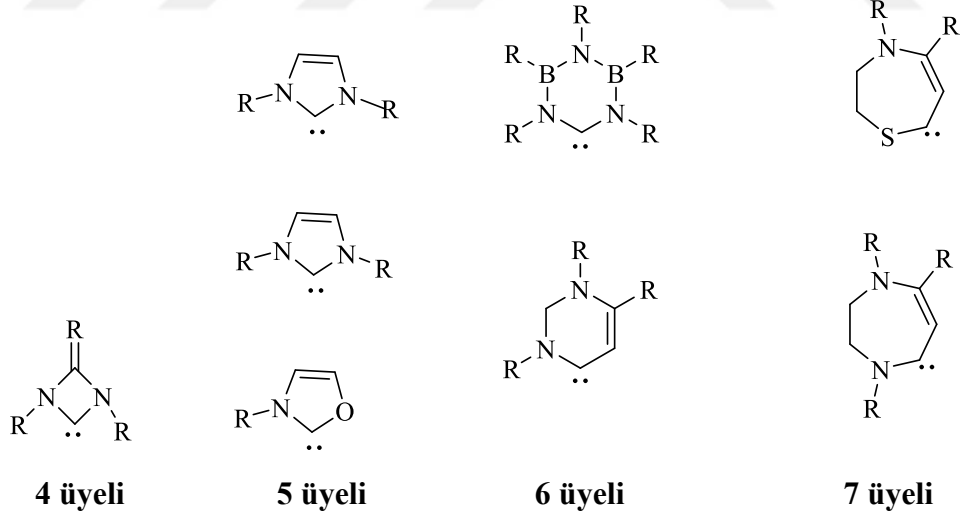
### 1.1 N-Heterosiklik Karbenler

NHC'ler, halka yapısında iki değerlikli bir karbon (iki değerlikli ve iki ortaklanmamış değerlik elektronu olan bir tür) ve en az bir azot atomu içeren nötr heterosiklik bileşiklerdir. NHC'nin genel yapısı **IV**'de gösterilmektedir [33,34]. NHC'ler ile ilgili öncü çalışmalar 1853 gibi erken bir tarihte başlamıştır. Ancak 1968'de Wanzlick ve

Öfele ilk metal-NHC kompleksleri, NHC-Hg(II) ve NHC-Cr(I), birbirlerinden bağımsız olarak sentezlediklerinde daha fazla dikkat çekmiştir [35-37]. Daha sonra, NHC'ler üzerine araştırma sınırlı kalmıştır. Çünkü karbenlerin eksik elektron oktetleri ve koordinatif doymamışlıkları nedeniyle çok reaktif ve kararsız oldukları düşünülüyordu. Bu nedenle izole edilemediler. Bu alanda bir rönesans, 1991'de Arduengo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, bir kararlı NHC'nin (1,3-bis(adamantil)imidazol-2-iliden) başarılı izolasyonu ve karakterizasyonunu bildirdiğinde meydana geldi. Bu çalışma, yeni bir dizi NHC'lerin sentezlenmesi ve analizlenmesi ile yeni deneysel ve teorik çalışmalara öncülük etmiştir [38]. Bu öncü çalışmadan bu yana, organik sentez, kataliz ve makromoleküler kimyadaki pratik uygulamaları nedeniyle NHC'ler üzerinedeki araştırmalar çok yoğunlaşmıştır.



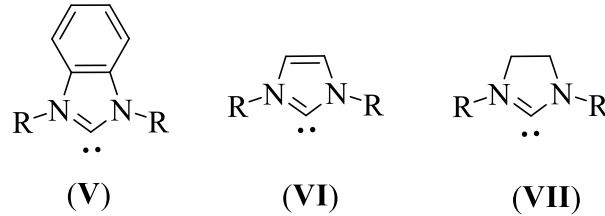
NHC'lerin 4 üyeli halkalardan 7 üyeli halkalara kadar değişen birçok farklı yapısı vardır. Ayrıca, NHC'lerin yapısal çeşitliliğini halkalardaki heteroatomların sayısı ve atomların tipi belirlemektedir (Şekil 1.1).



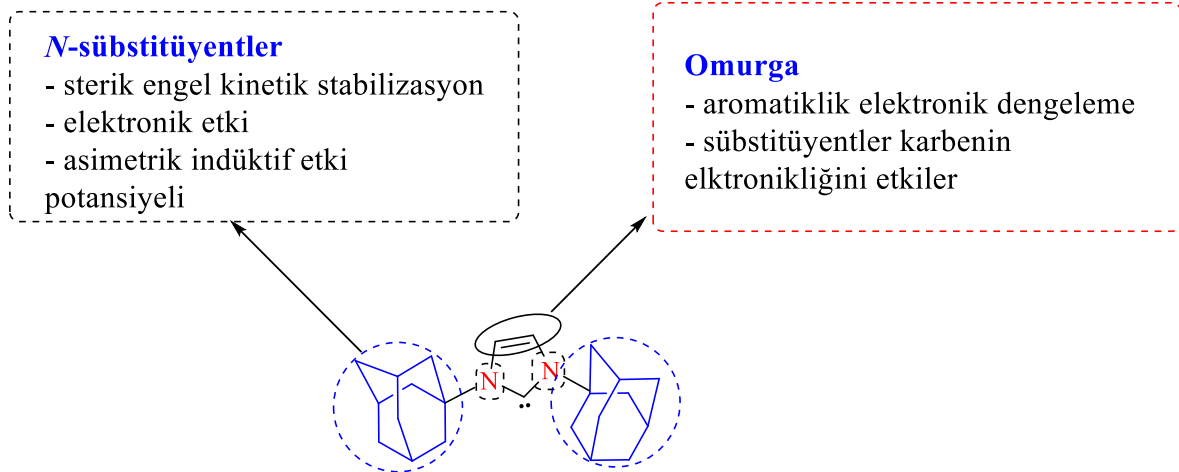
**Şekil 1.1** : NHC'lerin yapısal çeşitliliği.

Heterosiklik halka boyutu ve taşıdıkları süstitüentlar, karbenlerin sterik ve elektronik özelliklerini etkiler. Tüm olası NHC'ler arasında en yaygın olarak karşılaşılanlar, 5 üyeli benzimidazol, imidazol ve imidazolidin halkalarında iki azot atomuna sahip

olanlardır. Aralarındaki tek fark, heterosiklik halkadaki karbon-karbon bağının doğasıdır. Benzimidazol (V) ve imidazol (VI) halkası aromatik karaktere sahipken imidazolidin (VII) halkası aromatik değildir. Benzimidazol ve imidazol halkasında C-C bağı çift bağ karakteri taşıırken imidazolidin halkasında C-C arasında tekli bağ vardır.



NHC'lerin genel özellikleri, Şekil 1.2'de gösterildiği gibi, IAd olarak simgelenen ve ilk rapor edilen kararlı karben 1,3-bis(adamantil)imidazol-2-iliden referans alınarak örneklendirilebilir. Geleneksel karbenlerin aksine, NHC'ler, bileşiğe elektronik stabilizasyon sağlayarak önemli bir rol oynayan halkadaki azot atomlarının varlığı nedeniyle elektron açısından zengindir. Karben üzerindeki bağlanmaya katılmayan elektronlar, eşleşmiş (singlet) veya eşlenmemiş (triplet) hallerde bulunabilir. IAd gibi NHC'ler,  $sp^2$ -hibritleşmiş karben karbonunun en yüksek dolu moleküler orbitalinde (HOMO) bir çifti eşleşmiş elektron olduğu için singlet temel durum elektronik konfigürasyonu sergilerken, karbenin karbobunun en düşük boş moleküler orbital (LUMO) boş bir p-orbitali olarak tanımlanır.

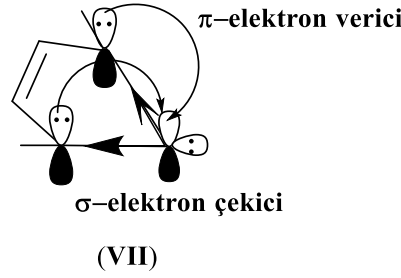


**Şekil 1.2 : IAd'nin özellikleri.**

NHC halkasındaki azot atomları, indüktif olarak karben karbonundan  $\sigma$ -elektron çekerek dolu  $\sigma$ -orbitalin enerjisini düşürür ve mezomerik olarak azot atomu üzerindeki



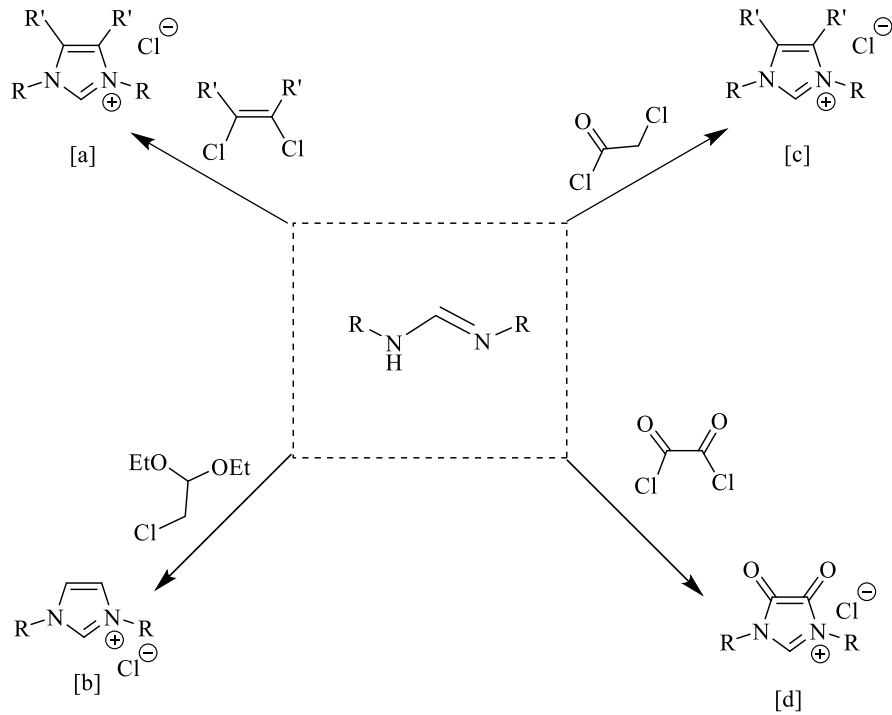
bağlanmaya katılmaya  $\pi$ -elektronu karben karbonunun boş p-orbitaline vererek karbene stabilizasyon sağlar.



$\pi$ -donörleri olan azot atomlarının varlığı, karben karbonunu VII'de gösterildiği gibi bükülmüş, daha çok  $sp^2$  benzeri bir düzenlenmeye zorlayarak singlet durumu destekleyen karbenin nükleofilliğini artırır. NHC'lerin bir başka özelliği de azot atomu üzerindeki süstitüentlerin değiştirebilme yeteneğidir. Özellikle hacimli süstitüentler, bileşiğe sterik olarak kinetik stabilizasyon sağlar ve bu süstitüentler, bir NHC'nin sterik özelliklerini modifiye edecek şekilde değiştirilebilir.

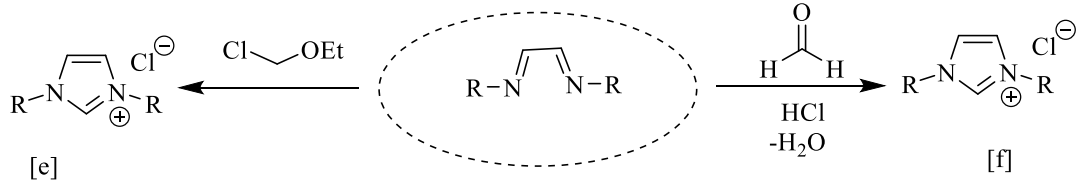
## 1.2 Flor Grubu İçeren NHC Öncülleri

Bugüne kadar, NHC'lerin sentezi için bilinen birçok yöntem vardır. Çoğu durumda, ilk aşamada, azolyum tuzları formundaki NHC öncüllerinin sentezini ve daha sonra serbest NHC'leri hazırlamak için katyonik azolyum tuzlarının deprotonasyonunu içerir.



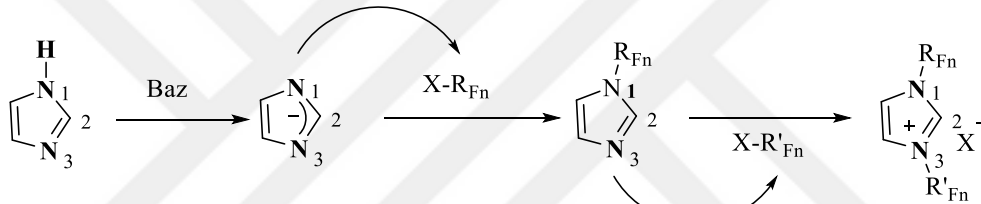
**Şema 1.1** : Karbon-karbon omurgasının siklasyonu yoluyla imidazolium tuz sentezi.

Genel olarak NHC öncülleri, imidazol halkasının karbon-karbon omurgasının siklizasyonu ile aminler (anilinler gibi) ve aldehitlerden (glioksal ve paraformaldehit gibi) (Şema 1.1) veya istenen diazabutadien ile bir karbon annülasyonu (Şema 1.2) yoluyla hazırlanabilir [39-43].



**Şema 1.2 :** İstenen diazabutadien ile bir karbon annülasyonu ile imidazolyum tuz sentezi.

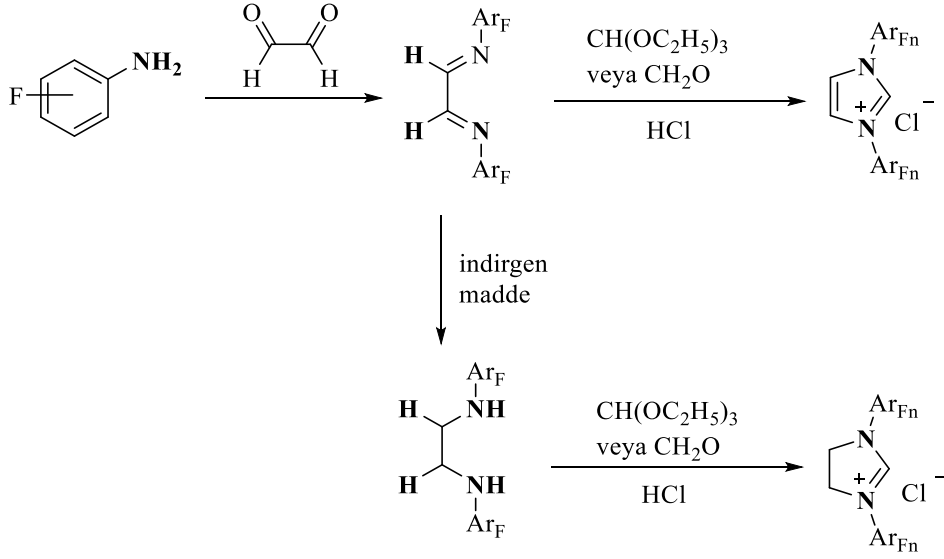
Flor grubu içeren NHC komplekslerinin sentezinde en fazla kullanılan ligandlar, flor sübstitüentli *N*-heterosiklik tuzlardır (karben öncülleri). Azol bileşiği, bir baz ve iki eşdeğer florlu alkil halojnürün tepkimesinden karben öncülleri elde edilmektedir (Şema 1.3).



**Şema 1.3 :** Azol esaslı karben öncüllerinin sentezi.

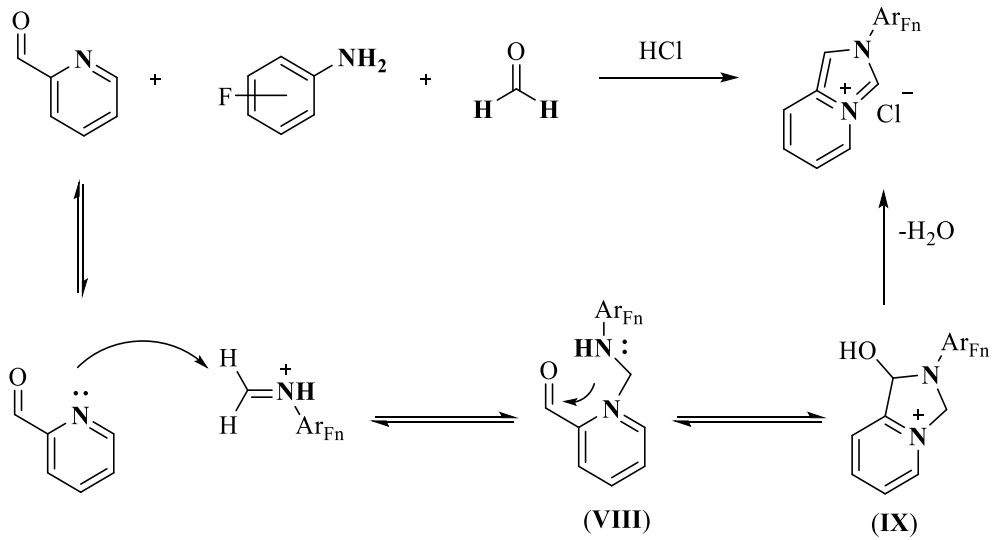
Bu tepkimenin birinci adımında, imidazolün bir bazla tepkimesi ile güçlü bir nükleofil oluşur. İmidazol halkasındaki N<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> ve N<sub>3</sub> atomları arasındaki negatif yük konjugasyonu nedeniyle iki azot eşdeğer hale gelir. İkinci adımda, flor içeren alkil halojenür nükleofilik sübstitüsyon ile imidazol halkasındaki azotlardan birine bağlanır ve 1-sübstitüyeimidazol oluşur. Genellikle bu tepkime oda sıcaklığında ve polar çözümler kullanılarak gerçekleşir. Tepkimede, ikinci nükleofilik sübstitüsyon ile N<sub>3</sub> üzerinde gerçekleşerek sonlanır. Bu yöntem, asimetrik azolyum tuzlarının sentezi için yaygın olarak kullanılmaktadır [44-49].

Diarilimidazolyum tuzları, anilin ve glioksalın tepkimesinden oluşan diimin bileşiğinin asidik ortamda (HCl) formaldehit ile tepkimesinden elde edilir. Anilin ve glioksalın tepkimesinden oluşan diimin bileşiklerinin indirgenmesi ile elde edilen *N,N*-diariletanın trietilortoformat ile halka kapama tepkimesi sonucunda diarilimidazolidinyum tuzları sentezlenir (Şema 1.4) [50-52]. Bu yöntemler ile simetrik azolyum tuzları hazırlanabilmektedir.



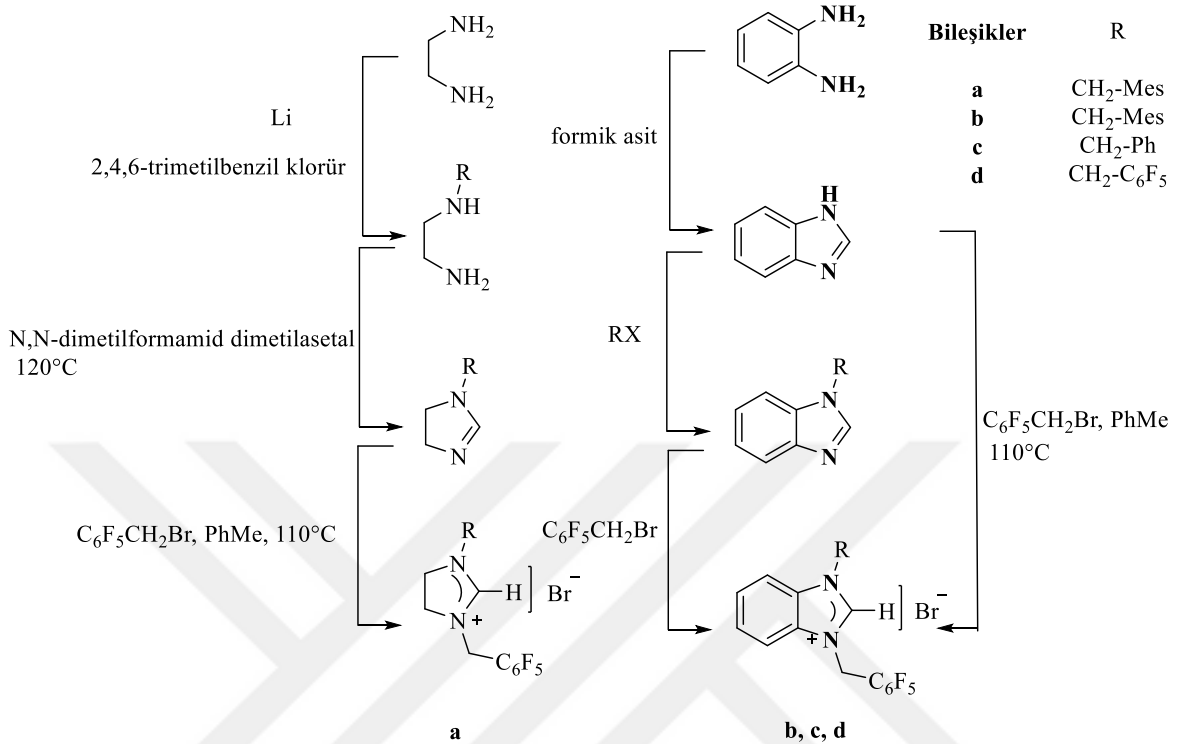
**Şema 1.4 :** Diarilimidazolyum ve diarilimidazolidinyum tuzlarının sentez yöntemi.

Azolyum tuzlarını elde etmek için başka bir ilginç strateji, Aron ve çalışma arkadaşları tarafından bildirilmiştir [62]. Bu yöntemle üç bileşenli bir reaksiyon yoluyla imidazo[1,5a]piridinyum iyonları hazırlanmıştır. Böylece pikolinaldehit, formaldehit ve karşılık gelen aminin reaksiyonu istenen azolyum tuzunu vermiştir (Şema 1.5). Reaksiyon mekanizması, aminin ve formaldehitin kondenzasyonu ile imin oluşmasıyla başlar. Daha sonra imin, pikolinaldehitin saldırısına uğrar ve bir siklizasyon reaksiyonuna giren ara madde **VIII**'i verir, ardından karşılık gelen azolyum tuzunu vermek üzere **IX**'zun tersinmez dehidrasyonu oluşur (Şema 1.5) [53].



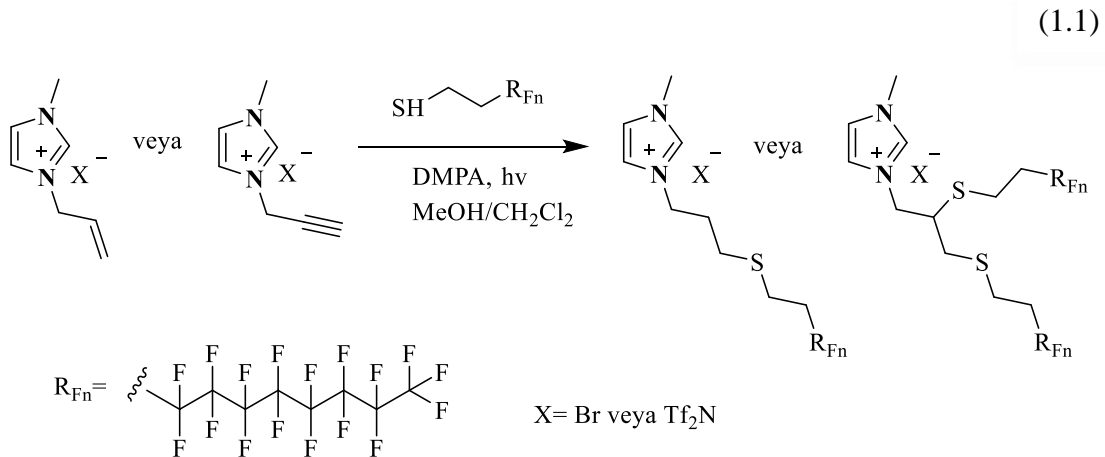
**Şema 1.5 :** Üç bileşenli bir reaksiyonla imidazo[1,5a]piridinyum iyonlarının genel sentezi.

Pentaflorobenzil süstitüentli imidazolinyum ve benzimidazolyum bromür tuzları kuarternizasyon yöntemi ile Doğan ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Şema 1.6) [54].

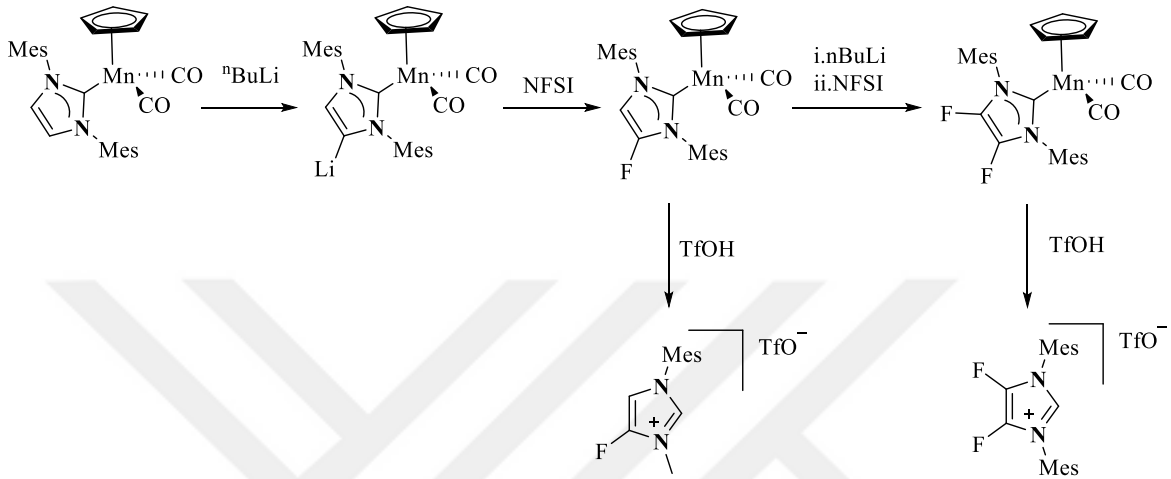


**Şema 1.6 :** Pentaflorobenzil süstitüentli imidazolinyum ve benzimidazolyum tuzların sentezi.

Son zamanlarda Moore ve Ghiassi tarafından yapılan çalışmada, tiol-en /in kilik kimyası yoluyla floroalkil süstitüentli imidazolyum tuzlarını sentezlenmeyi başarmışlardır (1.1) [55]. Bu çalışma ile kükürt ve flor grubu içeren diazolyum tuzlarının sentezi için yeni bir yaklaşım geliştirilmiştir.

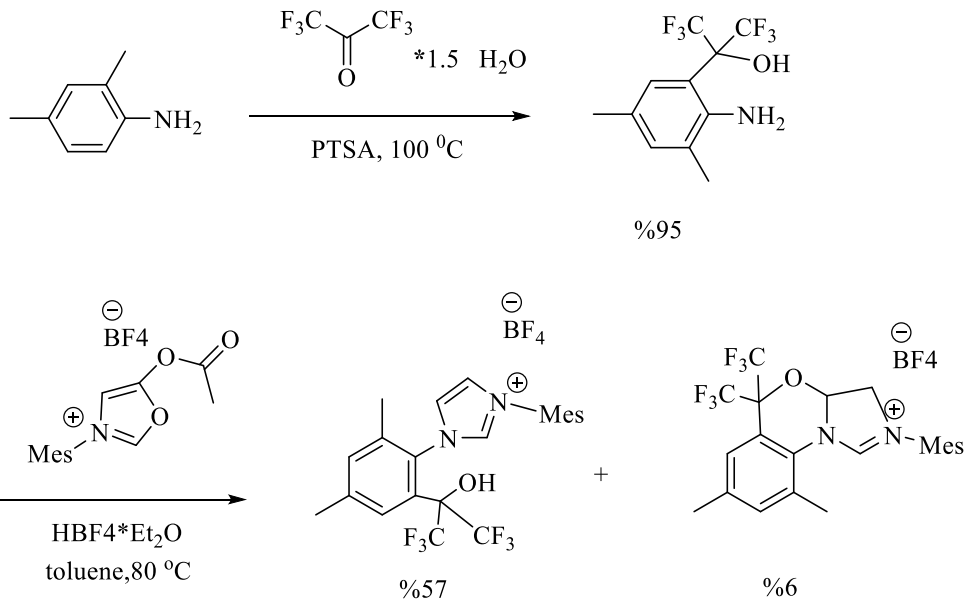


Diazol halkasına flor atomunun eklenmesi karmaşıktır. Son yıllarda bulunan birkaç adımda gerçekleştirilen yeni bir yöntem geliştirilmiştir.  $[\text{CpMn}(\text{CO})_2(\text{IMes})]$ 'nin  $n\text{-BuLi}$  ile tepkimesinden oluşan organolityum kompleksinin  $N$ -fluorobenzensulfonimid (NFSI) ile tepkimesinden diazol halkasına flor atomu bağlanmıştır. Oluşan florlu kompleksin TfOH ile reaksiyona girmesiyle arzu edilen florlu diazolyum tuzu elde edilmiştir (Şema 1.7) [56].



Şema 1.7 : Florlu diazolyum tuzların sentezi.

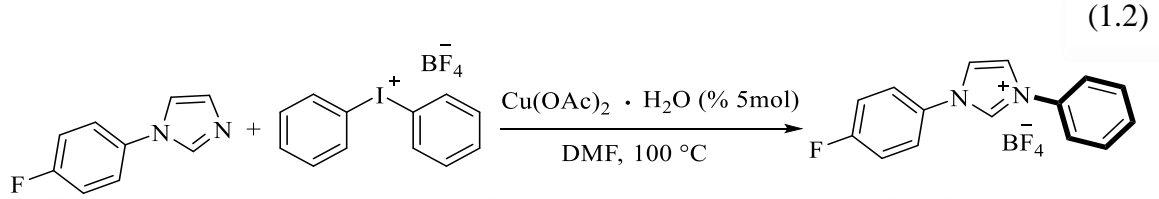
2006'da Fürstner ve arkadaşları, oksazolinyum tuzlarının karşılık gelen arilaminlerle reaksiyon ile heterosiklik iç içe dönüşümüne dayanan orijinal bir yaklaşım geliştirmişlerdir.



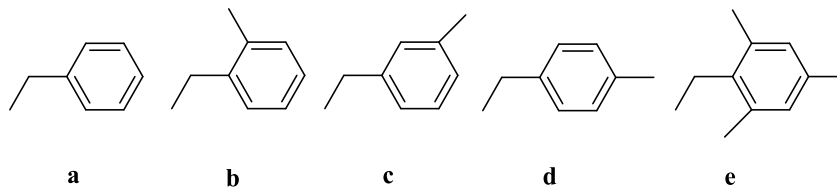
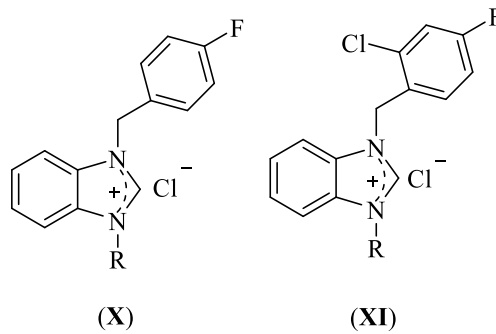
Şema 1.8 : Triflorometil ve hidroksi grubu içeren imidazolyum tuzun sentezi.

Bu çalışmada, ilk kez, binükleofilik florlu arilaminin mesitil sübtitüentli oksazolinyum tuzu ile reaksiyonu incelenmiş ve yeni tip işlevselleştirilmiş NHC öncülerini sentezlenmiştir (Şema 1.8) [57].

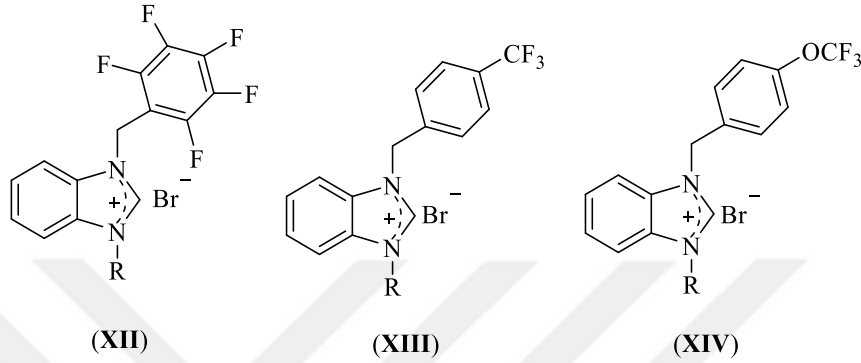
Florlu arilimidazolyum tuzları, 1-alkilimidazol ile diariliodonyum tuzlarının bakır katalizör varlığında etkileştirilmesiyle sentezlenmiştir (Kuarternizasyon Yöntemi) (1.2). Bu dönüşüm, geniş bir fonksiyonel grup yelpazesine toleranslıdır ve asimetrik türevlerinin sentezlenmesi için basit, verimli ve çok yönlü bir yöntemdir [58].



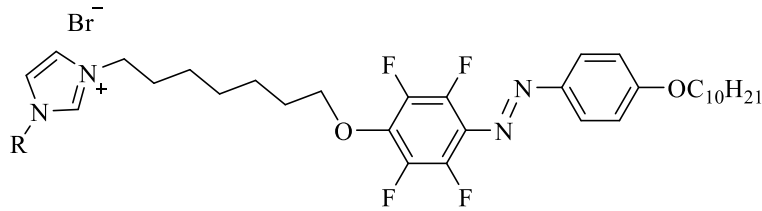
Bizim çalışma grubumuz tarafından flor atomu içeren ilk çalışmamızda, 4-florobenzil (**X**) ve 2-kloro-4-florobenzil (**XI**) grubu içeren benzimidazolyum tuzları sentezlenmiş ve bazı metabolik enzimlere (AChE ve  $\alpha$ -Gly) karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir [59]. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, yeni ve seçici AChE inhibitörlerinin keşfi, Alzheimer hastalığı (AD)'nin tedavisi için terapötik olarak kullanılabileceği görülmüştür. Kloro-/florobenzil sübtitüentli benzimidazolyum tuzları iyi inhibitörler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, bu kloro-/florobenzil-sübtitüentli benzimidazolyum tuzlarının antidiyabetik ve antikolinerjik özelliklere sahip olduğu gözlenmiştir. Bu özellikleri sayesinde, gelecekteki önemli ilaç çalışmaları için uygun farmakoforlar oldukları tespit edilmiştir.



Çalışma grubumuz tarafından yapılan diğer çalışmalarda, pentaflorobenzil (**XII**), 4-triflorometil (**XIII**) ve 4-triflorometoksi (**XIV**) sübstitüentli benzimidazolyum tuzları sentezlenmiştir. Sentezlenen bu yeni tuzlar karakterize edilmiş ve enzim inhibisyon etkileri asetilkolinesteraz enzimi (AChE) ve karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA'lar) için incelenmiştir [60-62]. Sentezlenen tuzların, AD gibi nörolojik bozuklukların tedavisi için umut verici inhibisyon aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir [58].



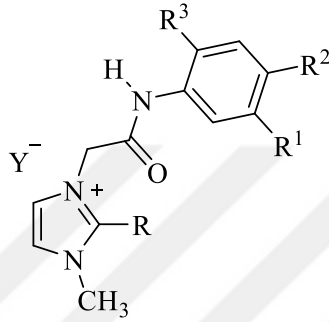
Değişen alkil zincir uzunluğuna ( $n= 10-18$ ) sahip yeni bir tetraflorlanmış azobenzen imidazolyum iyonik sıvı kristalleri (ILC'ler) sentezlenmiş ve yapıları FTIR, NMR spektroskopisi ve elemental mikro analiz kullanılarak karakterize edilmiştir. Bu tuzların termal ve faz özellikleri, diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) ve polarize optik mikroskop (POM) kullanılarak incelenmiştir. Faz özellikleri ve morfolojileri, florlama ve alkil zincir uzunluğundan etkilenmiştir. Bu tuzların (**XV**) insan rahim ağzı kanseri (HeLa) hücrelerine ve normal fibroblastlara karşı sitotoksik etkileri, MTT yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda bu termotropik (**XV**), güvenli ve seçici antikanser ilaçların formülasyonu için oda sıcaklığında mezomorföz polimerlerle katkılanabileceği gösterilmiştir [63].



**XV**, R:  $C_nH_{2n+1}$ ; n: 10, 12, 14, 16 veya 18

Çeşitli florlu fenilasetamid yan zincirlerini içeren yeni imidazolyum iyonik sıvılar (IL), 1-metil ve/veya 1,2-dimetilimidazolün uygun 2-kloro-*N*-(florlanmışfenil)asetamidler ile kuaternizasyonu yoluyla tasarlanmış ve sentezlenmiştir [64]. Yeni sentezlenen tüm IL'ler,  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{11}B$ ,  $^{19}F$ ,  $^{31}P$  NMR ve kütle analizi gibi çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak

tamamen karakterize edilmiştir. Sentezlenen iyonik sıvılar (**XVI**), DNA bağlama ve antikanser aktiviteleri açısından araştırılmıştır. Elde edilen DNA bağlanma sabitleri,  $1.444 \times 10^5$  ile  $3.518 \times 10^5$  arasında değişerek oldukça iyi bir bağlanma afinitesine işaret etmektedir. Antikanser aktivitelerin yüzdesi, oldukça iyi antikanser potansiyeli gösteren H-1229 hücre hattı ile 48 ile 59 arasında değişmiştir. Modelleme çalışmaları, bildirilen moleküllerin hidrojen bağları yoluyla DNA ile etkileşimlerini göstermiştir. Bunlar, DNA bağlanması ve antikanser sonuçlarıyla uyumluydu. Kısaca, tasarlanan iyonik sıvılar, insan kanserini tedavi etmek için iyi antikanser adayları olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir.

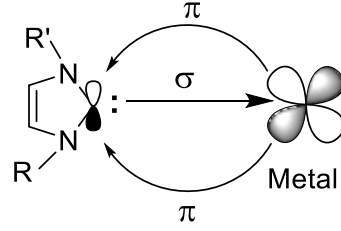


**XVI**, R:H, CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>:H, F  
Y: BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>

### 1.3 N-Heterosiklik Karbenler ile Geçiş Metallerinin Koordinasyonu

NHC'ler çok iyi  $\sigma$ -vericilerdir ve geçiş metallerine kolayca bağlanırlar. Bu özellik, NHC'lerin olefin metatezi [65,66], çapraz eşleşme [67-70] ve asimetric kataliz [71] gibi homojen geçiş metali katalizinde izleyici ligandlar olarak en önemli uygulamalarına yol açmıştır. Bunun yanı sıra, NHC'ler organometalik bileşikler olarak da geniş uygulamalara sahiptir. Buna koordinasyon polimerleri [72], metal-organik çerçeveler [73], fotoaktif malzemeler [74] ve sıvı kristaller [75] dahildir. NHC'ler,  $sp^2$ -hibritleşmiş karben karbonunun p-orbitalinde bulunan bir çift elektronu geçiş metalinin boş d-orbitaline  $\sigma$ -verici olarak sunar. İlaveten, dolu bir metal orbitalinden karben üzerindeki  $\pi$  simetrisinin boş orbitaline  $\pi$  geri bağıışı meydana gelebilir. Şekil 1.3'de, bir NHC ile bir geçiş metali arasındaki bu iki etkileşim gösterilmektedir.

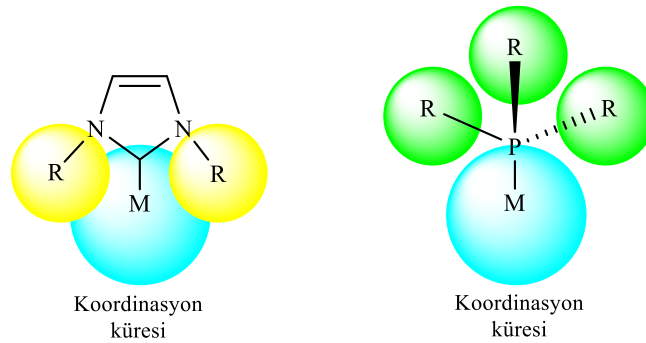




**Şekil 1.3 :** NHC ve bir geçiş metalinin  $\sigma$  ve  $\pi$  etkileşimleri.

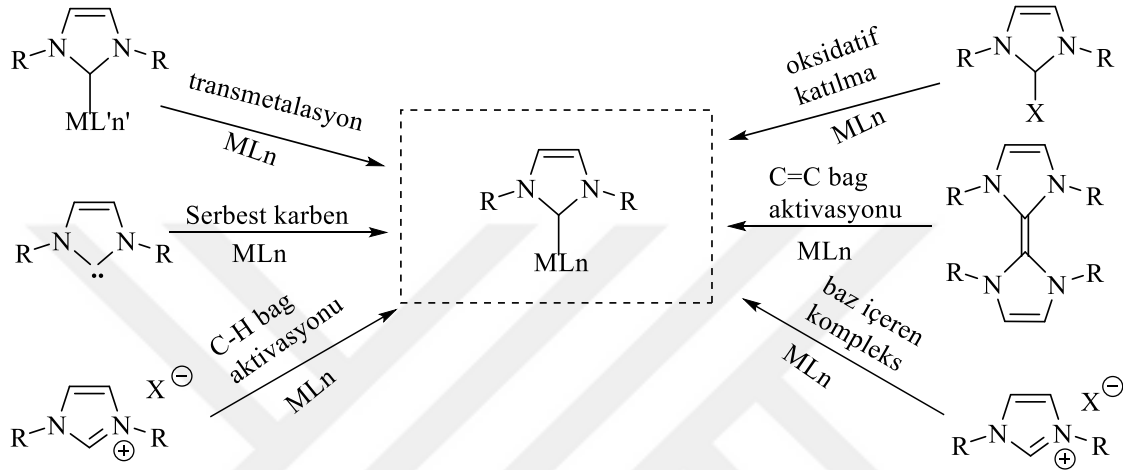
Fosfinlere benzer şekilde, NHC'ler bir metal merkezin elektronik ve sterik karakterlerini değiştirmek için en yaygın olarak kullanılan izleyici ligandlardır. Bununla birlikte, NHC'leri fosfinlerden daha iyi seyirci ligand yapan birçok çekici özellikleri vardır. Genel olarak, NHC'ler metale fosfinlerden daha fazla elektron vererek termodinamik olarak daha güçlü metal-ligand bağları oluştururlar. Bu, NHC-metal komplekslerinin ve bunların fosfin analoglarının bağ ayrışma enerjileri ve metal-ligand bağ uzunluklarının karşılaştırılmasıyla kanıtlanmıştır. Tipik olarak, NHC-metal kompleksleri, karşılık gelen fosfin içeren komplekslerden daha yüksek bağ ayrışma enerjilerine ve daha kısa metal-ligand bağlarına sahiptir. Bu durum onları termal ve oksidatif olarak daha kararlı hale getirir [76].

NHC'lerin diğer bir avantajı, azot atomları üzerindeki sübstitüentlerin değiştirilerek ligandın sterik ve elektronik özelliklerinin değişme kolaylığı metal merkezlerinde sterik çevre üzerinde büyük bir etki oluşturur. Karbene bitişik azot atomları üzerindeki hacimli sübstitüentler, Şekil 1.4'de gösterildiği gibi, daha çok metal merkeze doğru yönelir ve böylece şemsiye biçimli yapılar oluşturur. Bu diğer hacimli ligandlarla çarpışmayı minimuma indirmek için metal-karbon bağı etrafında dönmeye izin verir. Fosfinlerde ise, fosfor üzerindeki sübstitüentler fosfin metal komplekslerinin sterik özellikleri üzerinde daha az etkiye sahiptir. Bunun sebebi ise fosfor üzerindeki sübstitüentler, şekil 1.4'de gösterildiği gibi metal koordinasyon küresinden uzağa yönelir.



**Şekil 1.4:** NHC ve fosfin metal kompleksleri üzerindeki R sübstitüye gruplarının yönelimi.

NHC-metal kompleksleri sentezlemek için bildirilen birçok sentetik yol vardır. Metal kompleksleri ile reaksiyona girmeden önce serbest NHC'ler üretmek her zaman gerekli değildir. Birçok yaygın yöntem, uygun bir metal bazlı öncül varlığında azolyum tuzlarının *in situ* deprotonasyonuna veya önceden oluşturulmuş NHC gümüş(I) veya bakır(I) komplekslerinin transmetalasyonuna ve oksidatif katılmaya dayanır. Metal-NHC komplekslerini sentezlemek için bazı yaygın kullanılan yöntemler Şema 1.9'da verilmiştir.



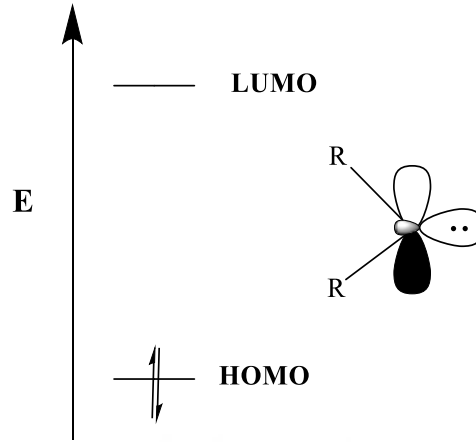
Şema 1.9 : NHC-metal komplekslerinin sentezi için genel yöntemler.

### 1.3.1 Florlu NHC-geçiş metal kompleksler

*N*-heterosiklik karbenlerin keşfi şüphesiz birçok kimya alanında, özellikle koordinasyon ve organometalik kimyada büyük ilgi görmüştür. Dünyanın dört bir yanındaki kimyagerler, geliştirilmiş özelliklere ve katalitik uygulamalara sahip yeni NHC'leri geliştirmek için yoğun bir şekilde çalışıyor. NHC özelliklerini değiştirmeye yönelik yaklaşımlardan biri, NHC'lere flor katmaktır. Fosfin ligandlarına benzer şekilde, NHC'lere flor ve florlu grupların dâhil edilmesi bunların sterik ve elektronik özelliklerini etkileyebilir [77].

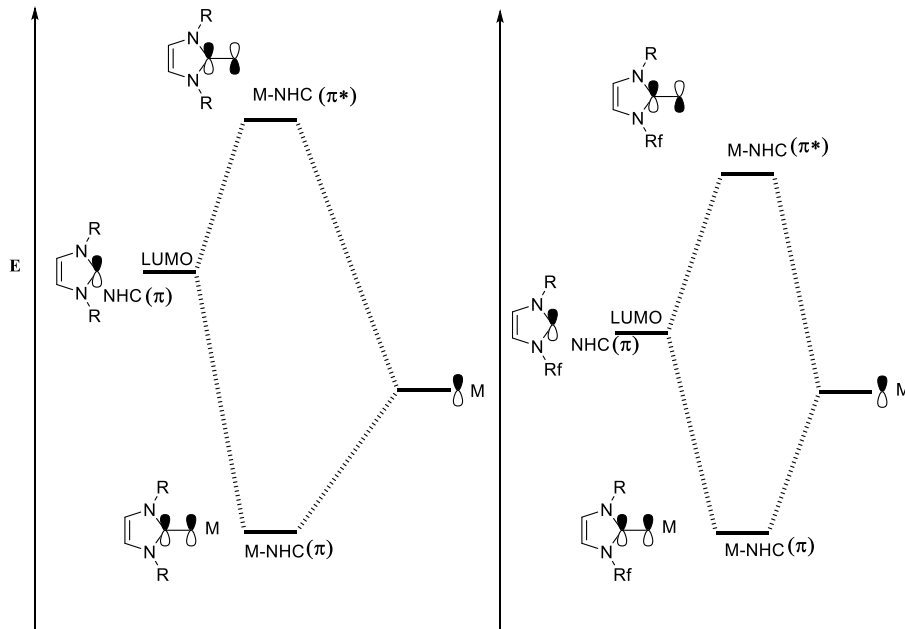
Geçiş metallerine koordine edilen NHC'ler, güçlü  $\sigma$  elektron verme özelliklerinden dolayı kataliz için mükemmeldir. Florun bir NHC'ye dâhil edilmesi, elektron verme kabiliyetini bir dereceye kadar azaltabilir. Deneysel ve hesaplamalı (yoğunluk fonksiyonel teorisi-DFT kullanılarak) çalışmalar,  $\pi$  etkileşiminin bir karben ve geçiş metali arasındaki bağda önemli bir etkiye katkıda bulunduğunu kanıtlamıştır [78,79]. En elektronegatif element olarak, *N*-süstitüye florlu bir grubun varlığı, LUMO'nun enerjisini düşürebilir, dolayısıyla metallerin  $\pi$ -geri bağlanmasından  $\pi$ -kabul etme yeteneklerini geliştirebilir (Şekil

1.5). Bu, daha güçlü bir NHC-metal bağı ile sonuçlanır ve NHC-metal komplekslerinin metali üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltır [80].



**Şekil 1.5 :** Bir NHC'nin singlet temel durumunun sınır moleküler orbitali.

NHC-metal komplekslerindeki  $\pi$ -geri bağlanma etkileşimi, metal merkezden NHC'nin  $\pi$ -kabul eden LUMO'suna  $\pi$ -bağışlamayı içerir. Genel olarak, serbest NHC'lerin LUMO'ları, diğer karben türlerine göre oldukça yüksek enerjiye sahiptir. Bu nedenle NHC'ler güçlü  $\sigma$ -verici, ancak nispeten zayıf  $\pi$ -alıcılarıdır.



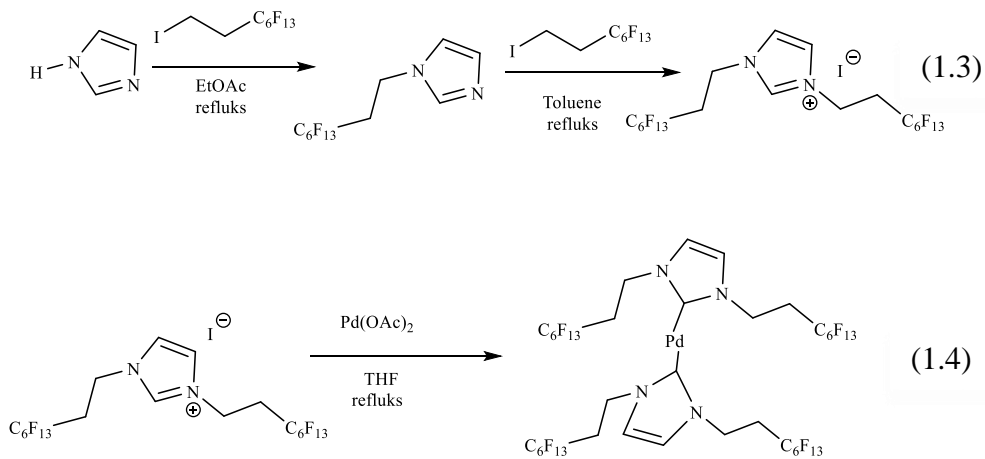
**Şekil 1.6 :** Florsuz NHC ve florlu NHC için metal-NHC  $\pi$  bağı ve anti-bağının moleküler orbital enerji seviyesi diyagramları.

Bununla birlikte, azot atomu üzerindeki sübstitüentler, özellikle NHC'lerin  $\pi$ -kabul eden LUMO'sunda, NHC'lerin elektronik özelliklerine etki yapar. *N*-sübstitüyenti üzerine florlanmış grup eklenmesi ile, metal  $\pi$ -geri bağ orbitalinden daha iyi  $\pi$ -kabul etme yeteneği ile sonuçlanması NHC'lerin LUMO'sunun enerjisini düşürebilir (Şekil 1.6).

Florlu NHC ligandları içeren geçiş metali komplekslerinin sayısının, florlu olmayan NHC ligandları taşıyanlara kıyasla sınırlı olması çok şaşırtıcıdır. Bugüne kadar, ilk rapor 2000'de olmak üzere, florlu NHC ligandları içeren çeşitli geçiş metali kompleksleri rapor edilmiştir [81]. Bu kompleksler, farklı geçiş metallere ve NHC ligandlarının imidazol ve imidazolidin tiplerinin flor veya florlu gruplarından oluşur. Flor grubu içeren NHC-geçiş metal komplekslerin sentezi de diğer metal-NHC komplekslerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan yöntemler uygulanmaktadır.

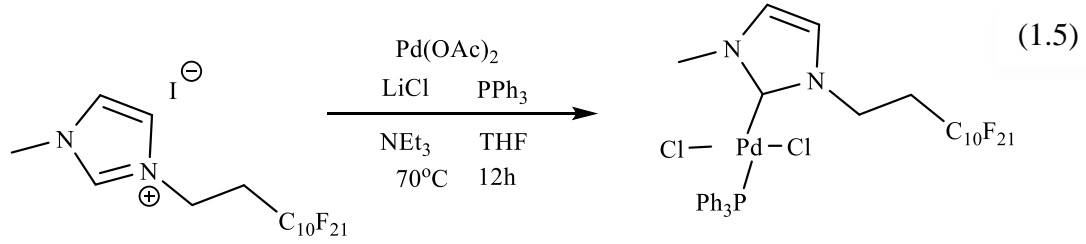
### 1.3.2 Florlu NHC-paladyum kompleksleri ve biyolojik aktiviteleri

İlk florlu NHC metal kompleksi, Xu ve çalışma arkadaşları tarafından 2000 yılında rapor edilmiştir [82]. Bu çalışmada, florlu bir NHC ligandını kullanarak paladyum(II) kompleksinin sentezini ve yapısını tanımlanmıştır. Florlanmış NHC öncülü, imidazolün florooktil iyodür ( $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_{13}$ ) ile alkillenmesi ve ardından elde edilen 1-floroalkilimidazolün ikinci bir florooktil iyodür ile tepkimesinden sentezlenmiştir (1.3). Sentezlenen florlu NHC öncülün iki eşdeğeri bir paladyum kaynağı olan  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ile THF içerisinde 2 saat reaksiyona sokularak mükemmel verimle NHC-Pd kompleksi elde edilmiştir (1.4).

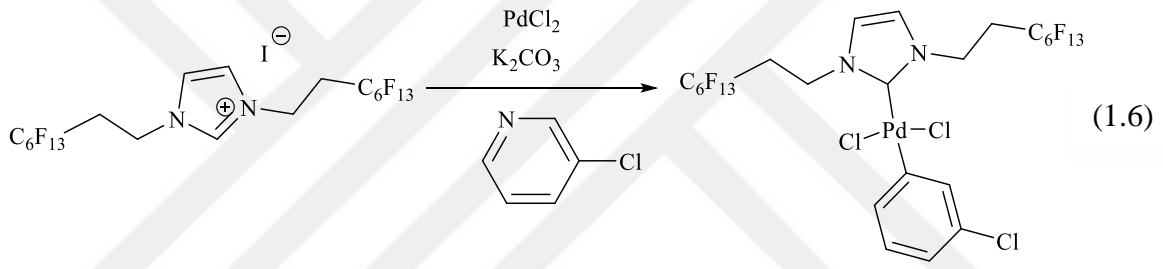


Fukuyama ve arkadaşları,  $\alpha,\beta$ -doymamış karboksilik asitler ve esterlerin Mizoroki-Heck arilasyonunda kullanılmak üzere, florlanmış NHC-Pd(II)- $\text{PPh}_3$  kompleksini, lityum

klorür varlığında Pd(OAc)<sub>2</sub>, florlanmış NHC tuzu ve trifenilfosfinden sentezlemişlerdir (1.5) [83].



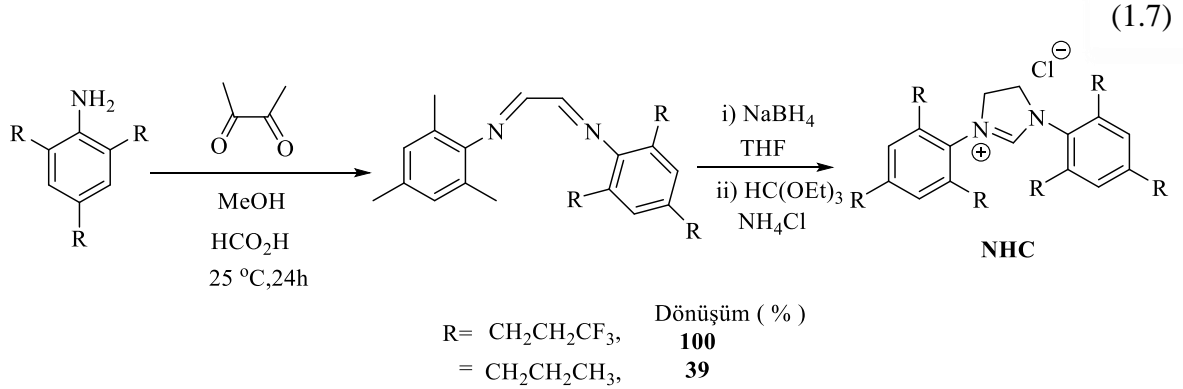
Skalicky ve arkadaşları, iyi bilinen paladyum(II)-piridin ile güçlendirilmiş ön katalizör hazırlama stabilizasyon (PEPPSI) kompleksinin analogu olan paladyum(II) kompleksini, diflorooktilimidazolyum iyodür, paladyum klorür ve potasyum karbonat ile 3-kloropiridin içinde reaksiyonu ile sentezlemişlerdir (1.6) [84,85].



Tepkime (1.6)'da hazırlanan florlanmış NHC-PdI<sub>2</sub>-(3-klorpiridin), fenilboronik asidin 4-iyodotoluen ile Suzuki-Miyaura eşleşmesinde ve 4-iyodotoluenin 1-oktenle olan Heck reaksiyonunda test edilmiştir. Sonuçlar orijinal PEPPSI katalizörü ile karşılaştırılmış ve bis-NHC-Pd(II) kompleksinin katalitik aktivitesinin orijinal PEPPSI katalizöründen daha düşük olduğu bulunmuştur (aynı reaksiyon süresinde orijinal PEPPSI katalizörü ile %95-99 verimle karşılaştırıldığında, NHC-PdI<sub>2</sub>-3-klorpiridin ile 24 saatlik reaksiyon süresinden sonra %50-60 verim elde edilmiştir). Teorik olarak, NHC ligandlarında flor atomunun varlığı, elektronik ve sterik özelliklerini etkileyebilir. Azot atomu üzerinde en elektronegatif flor atomu içeren sübstitüentlerinin, R<sub>F</sub>, aromatik heterosiklikden elektronu güçlü bir şekilde çekebilir ve bunun sonucunda NHC'nin genel donör gücünü azaltabilir. Bu, NHC'nin elektronik özelliklerini ve ortaya çıkan kompleksin katalitik aktivitesini etkileyebilir.

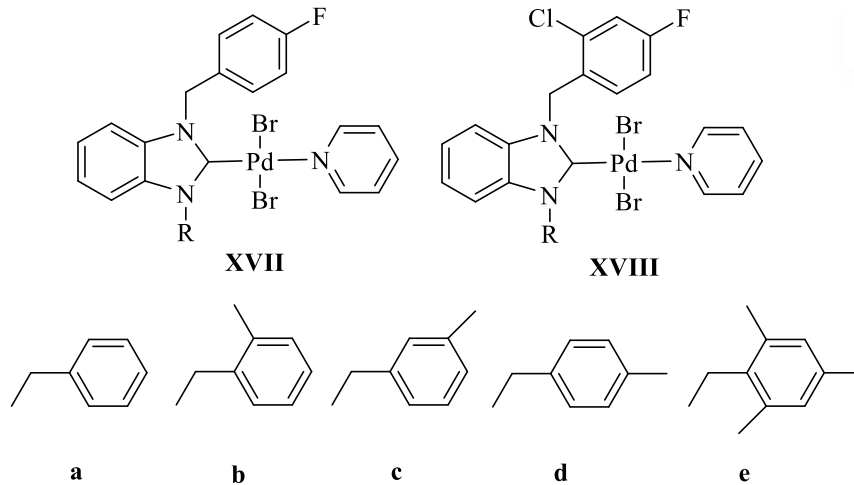
2012'de Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Suzuki-Miyaura reaksiyonu için oldukça verimli florlu NHC temelli katalizörler sentezlemişlerdir [86]. Makalede, Suzuki-Miyaura reaksiyonu için florlu NHC-paladyum katalizörlerinin florlu olmayan muadili katalizörlere göre çok daha reaktif olduğunu ileri sürülmüştür. Reaksiyonların kapsamı, oda

sıcaklığında aktif olmayan aril klorürler ile aril boronik asitler arasındaki eşleşmeyi içermektedir. Florlu NHC'lerin reaktivitesini florlu olmayanlarla karşılaştırmak için, her iki katalizör hazırlanmış ve katalitik aktiviteleri açısından test edilmiştir (1.7).



Metal temelli bileşikler, bir anti-kanser ajanı olarak etki tarzlarına bağlı olarak beş sınıfa ayrılabilir: a) *in vivo* katalizör görevi gören metal kompleksleri, b) ışığa duyarlı hale getiren fotoaktif metal kompleksleri, c) metalin *in vivo* olarak iletilen aktif ligandlar için bir taşıyıcı olduğu metal kompleksleri, d) metalin yapısal bir role sahip olduğu metal kompleksleri (Ru, Ir ve Rh gibi inert metal merkezli metal kompleksleri) ve proteinler ve enzimler gibi biyolojik hedeflerle kovalent olmayan bir şekilde etkileşime girer, ve e) metalin işlevsel bir role sahip olduğu (örneğin sissplatın) ve biyolojik hedeflere kovalent olarak bağlandığı metal kompleksleri [87].

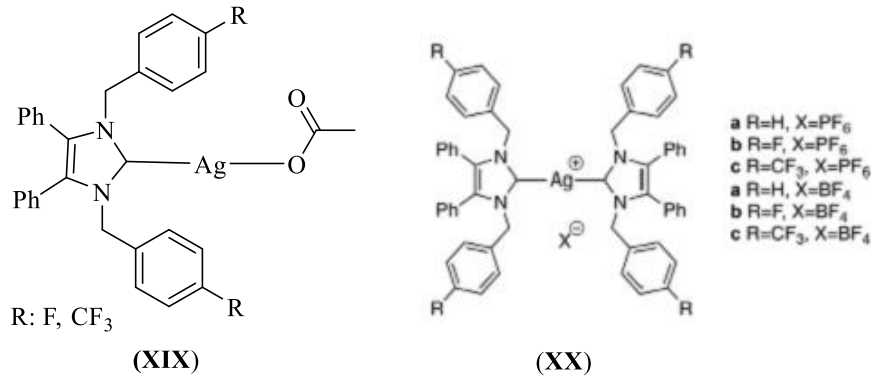
Bal ve arkadaşları 2021 yılında, 4-florobenzil (**XVIIa-e**) ve 2-kloro-4-florobenzil (**XVIIIa-e**) grubunu taşıyan yeni NHC-Pd(II)-piridin komplekslerini sentezlemişlerdir [88]. Sentezlenen flor gruplu bu komplekslerin enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir.



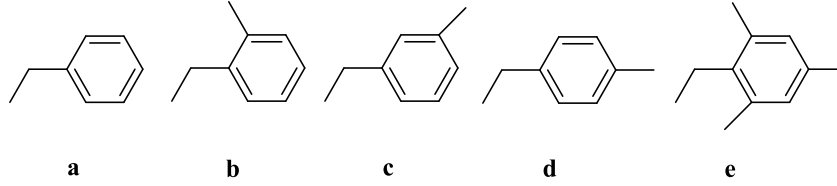
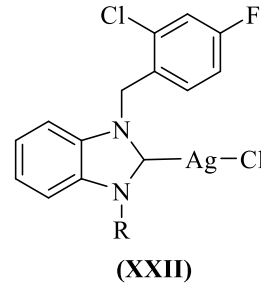
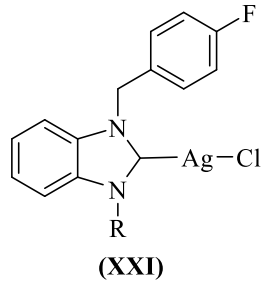
### 1.3.3 Florlu NHC-Ag kompleksleri

NHC'ler, iyi bilinen bir organometalik ligand sınıfı haline gelmiştir. Son zamanlarda, birçok metal-NHC kompleksi, dikkate değer biyolojik özelliklerinden dolayı tıbbi kimyada geniş çapta araştırılmıştır. Biyolojik sistemlerde metal seçimi de önemli bir konudur. Gümüş tuzları tarihsel olarak içme suyunun arıtılmasında, antimikrobiyal maddeler olarak, yenidoğanlarda, göz enfeksiyonlarının önlenmesinde ve yara iyileşmesinde kullanılmıştır. Gümüş tuzlarının insanlar için düşük toksisitesi, araştırmacıları bunların antimikrobiyal ve antikanser özellikleri de dâhil olmak üzere *in vitro* ve *in vivo* biyolojik özelliklerini daha fazla araştırmaya çekmiştir. Gümüş şu anda tıbbi alanda yara pansumanlarında, kateterler gibi tıbbi cihazlarda ve topikal yanık kremi gümüş sülfadiazin içinde aktif bir bileşen olarak kullanılmaktadır [89-91]. Biyolojik olarak aktif  $Ag^+$  kasyonu, hücre duvarı ve membran hasarı, solunum zincirinin bozulması ve proton hareket kuvvetinin çökmesi, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açan redoks enzimlerinde hasar ve DNA hasarı dâhil olmak üzere bakteri hücrelerine karşı çok sayıda etki mekanizması sergiler [92–96].

Zoe Beato ve arkadaşları, flor ve triflorometil grubu içeren benzimidazolium tuzlarının gümüş asetatla etkileştirilmesi ile yeni NHC-Ag-OAc (**XIX**) ve dikarben (**XX**) komplekslerini sentezlemişlerdir [97]. Bu komplekslerin antimikrobiyal özelliklerini araştırmışlardır. Dikarben komplekslerinin kullanımının yanı sıra flor sübstitüsyonu, gümüş bazlı antimikrobiyaller alanını daha da geliştirme potansiyeline sahiptir.



Organik kimyada, benzimidazolün bir dizi organik türevi, anti-kanser aktivitesi de dâhil olmak üzere önemli terapötik aktiviteler göstermiştir. Benzimidazol türevlerinin doğal olarak oluşan nükleotitlerle yapısal benzerliği, onları biyolojik olarak önemli yapılar yapmaktadır. Bu nedenle bizim çalışma grubumuz tarafından 4-florobenzil (**XXI**) ve 2-kloro-4-florobenzil (**XXII**) grubu içeren NHC-Ag kompleksleri sentezlenmiş ve inhibitör profilleri bazı metabolik enzimler üzerinde araştırılmıştır [98].



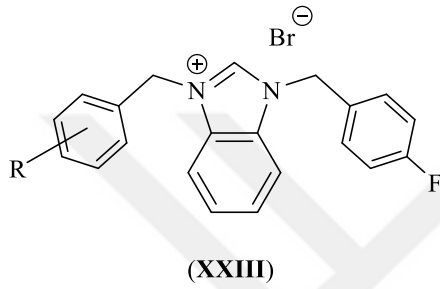
#### 1.4 Çalışmanın Amacı

Günümüzde, geniş yapısal çeşitliliğe sahip bileşikler, kanser tedavisi için terapötik ajanlar olarak kullanılmaktadır. Sisplatinin antitümör özelliklerinin Rosenberg tarafından keşfi, sadece periyodik tablonun temel elementlerinden (karbon, oksijen, nitrojen...) oluşan ilaçların değil, ağır elementleri içeren ilaçların da tümör hücreleri için toksik olabileceği kanıtlanmıştır. Sisplatin, ikinci kuşak analogları ile birlikte en yaygın kullanılan kemoterapötik ajanları temsil etmektedir. Bununla birlikte, sisplatin yalnızca dar bir tümör hücresi spektrumu için etkilidir ve nörotoksisite ve nefrotoksisite gibi çeşitli toksisite sorunları ile ilişkilidir. Bu nedenle, kanserli hücrelerin yaşam döngüsü üzerinde anti-proliferatif ve/veya pro-apoptotik bir şekilde seçici olarak aktif olan yeni komplekslerin keşfedilmesi bir zorluk olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, çok çeşitli metal komplekslerinin değerlendirilmiş olması ve şu anda değerlendirme aşamasında olması şartıdır.

NHC'ler, endüstride olduğu kadar laboratuvarında da çeşitli uygulamalar için geçiş metal kompleksleri için umut vaat eden ligand olarak ortaya çıkmıştır [99]. Genel olarak, NHC'ler, fosfinlere kıyasla genellikle güçlü metal bağları ve daha iyi bir oksidasyon ve termal stabilite ile sonuçlanan güçlü  $\sigma$ -vericiler olarak kabul edilir [100]. Ayrıca, NHC'lerin sterik ve elektronik özellikleri kolayca değiştirilebilir [101-105]. Günümüzde Cu, Ag, Au, Pd veya Pt gibi geçiş metallerinin NHC kompleksleri de antibakteriyel ve antikanser maddeler olarak biyoorganik, biyoorganik ve tıbbi kimya alanında dikkat çekmiştir [106-109]. NHC'ler, fizyolojik koşullar altında da toksik olmadıkları ve son derece kararlı oldukları için fosfinlere kıyasla belirgin avantajlar sergiler [108-111].



Geçtiğimiz son yıllarda, benzersiz fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri nedeniyle flor (F) büyük ilgi görmüştür [112]. Özellikle, florlu gruplar, farmasötiklerin metabolik stabilitesini, bağlanma seçiciliğini ve lipofilikliğini artırabilen önemli bir yapısal motif olarak kabul edilmiştir [113,114]. Sonuç olarak, flor gruplarının hedef moleküllere yerleştirilmesi için verimli yöntemlerin geliştirilmesi, sıcak bir araştırma alanı haline gelmiştir. Ayrıca, farmasötik kimyada ilaç hedef noktaları arasında yapılan çalışmaların başında enzimler gelmektedir. Hastalıkların tedavisinde enzim inhibitörleri tercih edilir olmuştur. Bu sebeplerden dolayı yeni enzim inhibitörlerinin tasarlanması giderek değerini arttırmaktadır.



#### Flor atomu:

- $\sigma$ -Elektron çekici
- $\pi$ -Elektron verici
- bitişik bir C-H bağı tarafından düşük uzana C-F  $\sigma^*$  orbitallerine hiperkonjugatif elektron bağı
- C-F $\cdots$ H-X etkileşimi
- dipol ve elektrositativ etkileşimler

Yukarıda belirtilen sebeplerden dolayı; flor atomu içeren benzimidazolium tuzları (XXIII) ve komplekslerinin sentezlenmesi aynı zamanda sentezlenen bileşiklerin yapılarının uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatılması bu tez çalışmasının öncelikli amacıdır. Sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi ise tezin diğer amacını oluşturmaktadır. Bu amaçlara ulaşabilmek için flor atomu içeren benzimidazolium tuzları (2a-h), NHC-Ag(I) kompleksleri (3a-g), NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri, (4a-e) ve NHC-Pd(II)-(2-aminopiridin) (5a-d) kompleksleri sentezlenmiş ve benzimidazolium tuzlarının enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir.

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tez kapsamında benzimidazolyum tuzlarının sentezlenmesi aşamasında maddelerin nemden etkilenme olasılığına karşı kapalı sistem ve kuru çözgen kullanılmıştır. Deneyleerde kullanılan cam malzemelerdeki nem ve oksijen, cam malzeme kullanılmadan önce vakum altında ısıtılıp, argon atmosferinde soğutulularak uzaklaştırılmıştır. Kullanılan çözücülerden DCM (diklormetan) ve DMF (dimetilformamit) kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemlere göre inert atmosfer altında uygun şartlarda kurutulmuştur [115].

Bu tez kapsamında kullanılan kimyasalların bir kısmı laboratuvarında sentezlenmiştir. Diğer bir kısmı da IsoLab, Sigma-Aldrich, Fluka, Abcr, Acros Organics ve Merck şirketlerden satın alınmıştır. Ayrıca, Electrophorus electricus'tan (Sigma C2888, Tip V-S) AChE, Sigma-Aldrich Chemie GmbH'den satın alınmıştır. Satın alınan kimyasallar: 1,2 fenilendiamin, KOH, DCM, pentan, etil alkol, dietil eter, kloroform, paladyum klorür, gümüşoksit, asetonitril, piridin, 4-florobenzil klorür, 3-siyanopropil bromür, iyodometan, etil bromür, allil bromür, bütil klorür, 4-vinilbenzil klorür, 3,4,5-trimetoksibenzil klorür, CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-d<sub>6</sub>.

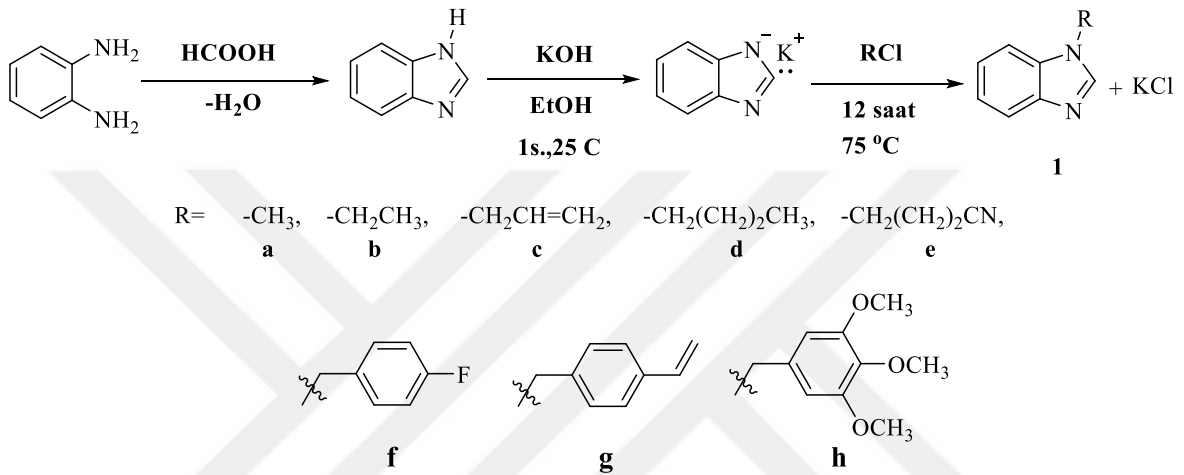
Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>19</sup>F NMR ve FT-IR spektroskopisi ve element analizi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. NMR analizleri için İnönü Üniversitesi Kataliz Müdürlüğüne bağlı laboratuvarında Bruker Avance III 400 MHz cihazı kullanılmıştır. FTIR analizleri İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Perkin Elmer Spectrum 100 spektrometresi kullanılarak alınmıştır. Element analizleri CHNS-932 LECO cihazında İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde (İBTAM) yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, elektrotermal erime noktası tayin cihazı Electrothermal-9200 ile belirlenmiştir.

Çalışmada elde edilen bileşiklerin erime sıcaklıkları ve saflıkları, diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizi ile kontrol edildi. DSC analizi için Shimadzu DSC-60 model cihaz kullanıldı. DSC analizleri, oda sıcaklığından 300 °C'ye kadar hava atmosferinde gerçekleştirildi. 10 °C/dk ısıtma hızı ve statik hava atmosferi kullanıldı. Her seferinde 5 mg bileşik alındı ve bir alümina referansına göre analiz edildi.

Bu çalışmada **2a-h** bileşiklerinin asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz (CA) izoformları olan hCA I ve hCA II enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri UV-VIS spektrofotometre (Shimadzu, UV-1208) kullanılarak incelendi.

Sentezlenen **2f** ve **2g**, bileşiklerinin moleküler yapıları tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile belirlenmiştir. X-ışını kırınım analizleri Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümünde Agilent Xcalibur Eos Difraktometre kullanılarak yapılmıştır. Tek kristal X-ışını kırınım verileri oda sıcaklığında CrysAlisPro yazılımı ile grafit-monokromasyonlu Mo-K $\alpha$  radyasyonu ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) kullanan bir Eos-CCD dedektörü ile bir Rigaku-Oxford Xcalibur kırınım ölçerinde toplanmıştır.

## 2.1 N-Alkilbenzimidazol Sentezi, 1



**Şema 2.1** : Benzimidazol ve 1-alkilbenzimidazol sentezi.

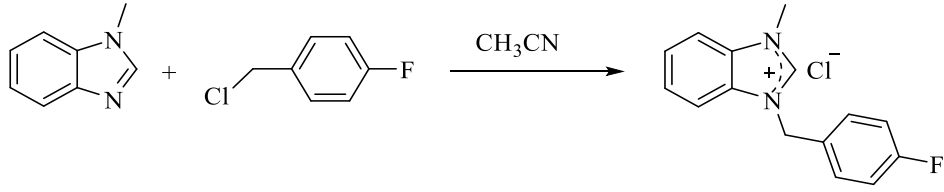
*o*-Fenilendiamin (20 g, 226 mmol), metanoik asit (15 mL) ve su (1.5 mL) karışımı 95 °C'de 2 saat karıştırıldı. Bu süreç sonunda reaksiyon karışımına damla damla 0.5 M NaOH çözeltisi ilave edilerek nötralleştirildi. Reaksiyon çökeltisi süzüldü ve soğuk su ile yıkandı. Ham ürünün 500 mL su içindeki karışımına aktif kömür eklenerek yarım saat kaynatıldı. Sıcak karışım süzülerek aktif kömürlü kısım uzaklaştırıldı. Elde edilen benzimidazol suda kristallendirildi (e.n.: 175-176 °C) (Şema 2.1).

Benzimidazol (1 g; 8.5mmol) ve KOH (0,47 g, 8,5mmol) üzerine etil alkol (20 m L) ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra çözelti üzerine alkil halojenür (8,5 mmol) ilave edildi ve 12 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda soğutulan reaksiyon karışımından oluşan KX süzüldü. Etil alkol vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün diklormetan/eter karışımında kristallendirildi (Şema 2.1).

## 2.2 Flor atomu içeren Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 2a-h

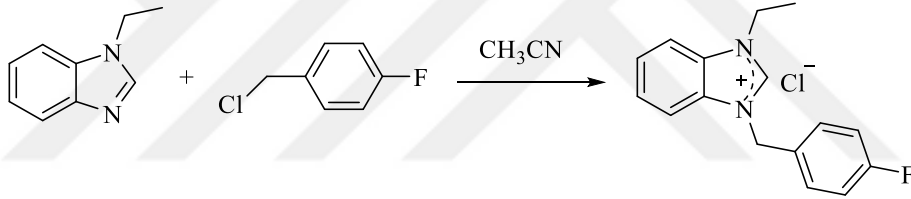
1-alkilbenzimidazolün 4-florobenzil klorür ile tepkimesinden sekiz tane 4-florobenzil sübtitüyenli benzimidazolyum klorür (karben öncülü) sentezlendi.

### 2.2.1 1-(4-florobenzil)-3-metilbenzimidazolyum klorür sentezi, 2a



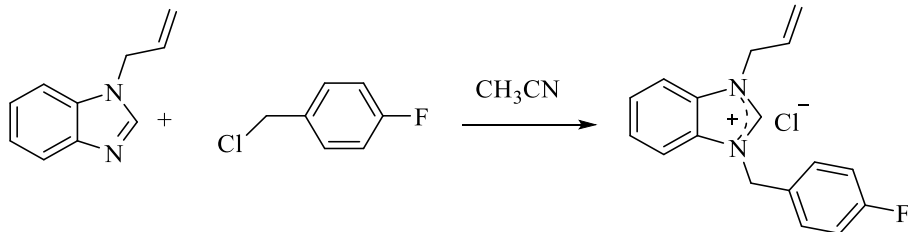
1-Metilbenzimidazolün (0.30 g, 2,27 mmol) asetonitrildeki (5 m L) çözeltisine 4-florobenzil klorür (0.33 g, 2,27 mmol) argon atmosferinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat 75-80 °C 'de karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Çözgenin yaklaşık yarısı vakumda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına dietil eter eklenerek 30 dakika manyetik karıştırıcıda tuzun çökmesi sağlandı. Oluşan ham ürün süzüldü ve dietil eter (3x15 mL) ile yıkandı. Elde edilen ham ürün etil alkol/dietileterde (1:2) kristallendirildi. Verim: % 82 (0.52 g); e.n.: 206-209 °C;  $\nu_{(CN)}$ : 1512  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{(CF)}$ : 1219 ve 1207  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi Hesaplanan:  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2$ : C: 65.10; H: 5.10; N,10.12. Bulunan: C: 65.08; H: 5.11; N: 10.10.

### 2.2.2 1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazolyum klorür sentezi, 2b



**2b** tuzu **2a** tuzuna benzer metotla, 1-etilbenzimidazol (1.19 g, 8,1 mmol) ve 4-florobenzil klorürden (1.17 g, 8,1 mmol) elde edildi. Verim: % 75 (1.77 g); e.n.: 189-190 °C;  $\nu_{(CN)}$ : 1512  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{(CF)}$ : 1223 ve 1206  $\text{cm}^{-1}$ . % Elem. Ana. Hesap.:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2$ : C: 67.81; H: 6.32; N: 8.79. Bul.: C: 67.82; H: 6.30; N: 8.80.

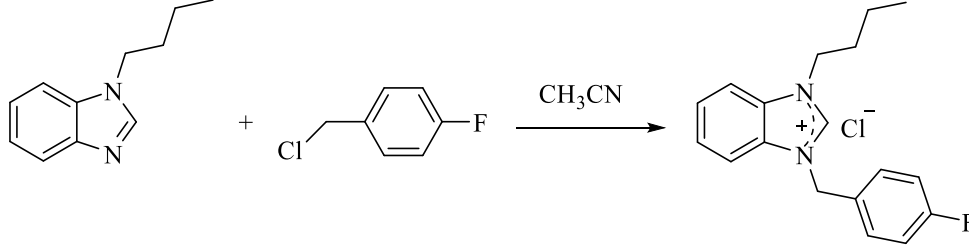
### 2.2.3 1-(4-florobenzil)-3-allylbenzimidazolyum klorür sentezi, 2c



**2c** tuzu **2a** tuzuna benzer metotla, 1-allylbenzimidazol (0.75 g, 4,7 mmol) ve 4-florobenzil klorürden (0.69 g, 4,70 mmol) elde edildi. Verim: % 80 (1.13 g); e.n.: 157-159

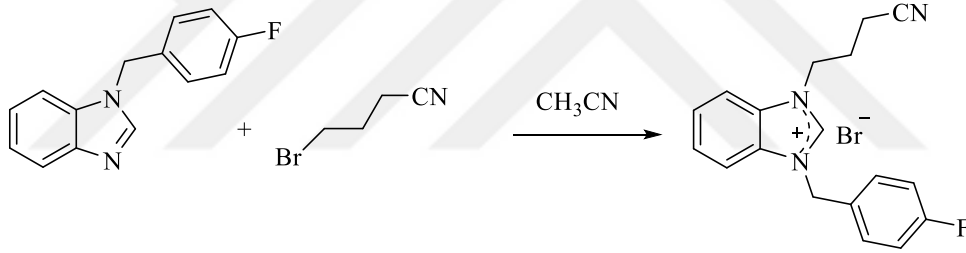
$^{\circ}\text{C}$ ;  $\nu_{\text{CN}}$ :  $1512\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CF}}$ :  $1220$  ve  $1172\text{ cm}^{-1}$ . % Elem. Ana. Hesap.:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2$ : C: 67.44; H: 5.33; N: 9.27. Bul.: C: 67.45; H: 5.32; N: 9.26

#### 2.2.4 1-(4-florobenzil)-3-bütülbenzimidazolyum klorür sentezi, 2d



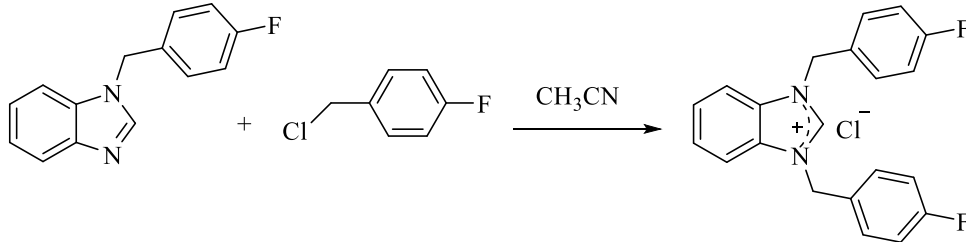
**2d** tuzu **2a** tuzuna benzer metotla, 1-bütülbenzimidazol (0.26 g, 1,49 mmol) ve 4-florobenzil klorürden (0.22 g, 1,49 mmol) sentezlendi. Verim: % 80.5 (0.38 g); e.n.: 179-181  $^{\circ}\text{C}$ ;  $\nu_{\text{CN}}$ :  $1511\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CF}}$ :  $1224$  ve  $1200\text{ cm}^{-1}$ . % Elem. Anal. Hesap.:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2$ : C: 66.09; H: 5.55; N: 9.63. Bul.: C: 66.11; H: 5.57; N: 9.64.

#### 2.2.5 1-(4-florobenzil)-3-(3-siyanopropil)benzimidazolyum bromür sentezi, 2e



**2e** tuzu **2a** tuzuna benzer metotla, 1-(4-florobenzil)benzimidazol (0.40 g, 6 mmol) ve 3-siyanopropil bromürden (0.43 g, 3, 02 mmol) sentezlendi. Verim: % 80 (1.92 g); e.n.: 176-179  $^{\circ}\text{C}$ ;  $\nu_{\text{CN}}$ :  $1511\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CF}}$ :  $1223$  ve  $1184\text{ cm}^{-1}$ . Elem. Anal. Hesap.:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrFN}_3$ : C: 57.77; H: 4.58; N: 11.23. Bulunan: C: 57.80; H: 4.60; N: 11.21.

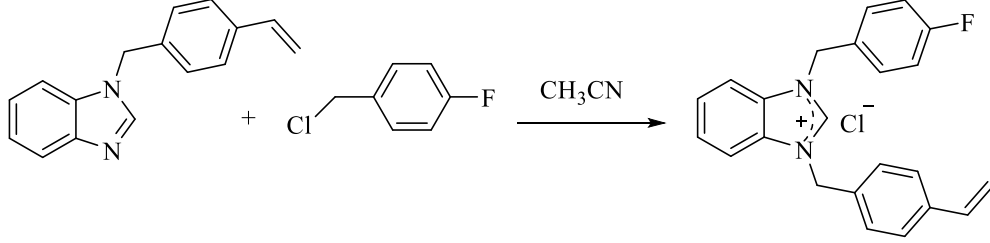
#### 2.2.6 1,3-Di(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2f



**2f** tuzu **2a** tuzuna benzer metotla, 1-(4-florobenzil)benzimidazol (0.40 g, 2.16 mmol) ve 4-florobenzil klorürden (0.43 g, 3,02 mmol) sentezlendi. Bilinen bu bileşik sentezlendi ve NMR, IR, e.n. ve element analizi ile karakterize edildi [116]. Verim: % 80 (0.64 g); e.n.:

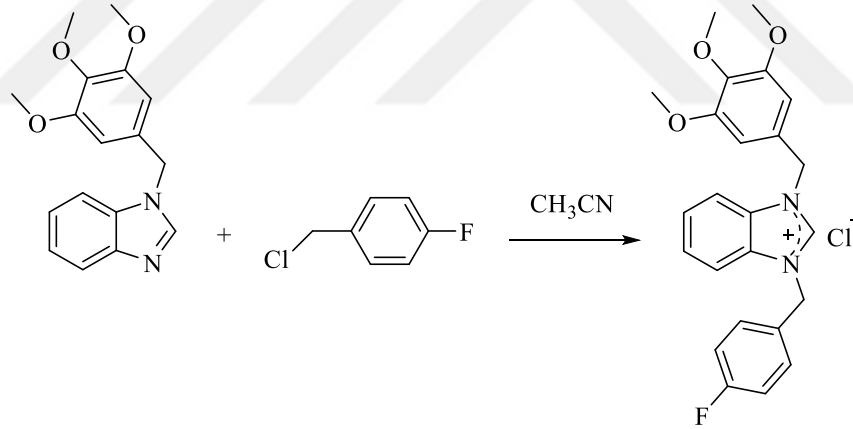
211-213 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1511  $\text{cm}^{-1}$ . Elem. Anal. Hesap.:  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2$ : C: 68.02; H: 4.62; N: 7.55. Bul.: C: 68.04; H: 4.63; N: 7.54.

### 2.2.7 1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2g



**2g** tuzu **2a** tuzuna benzer metotla, 1-(4-vinilbenzil)benzimidazol (0.82 g, 3,50mmol) ve 4-florobenzil klorürden (0.50 g, 3,45 mmol) sentezlendi. Verim: % 75 (1.03 g); e.n.: 185-188 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1511  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CF}}$ : 1226 ve 1186  $\text{cm}^{-1}$ .% Elem. Anal. Hesap.:  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2$ : C: 72.91; H: 5.32; N: 7.39. Bul.: C: 72.93; H: 5.33; N: 7.40.

### 2.2.8 1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2h

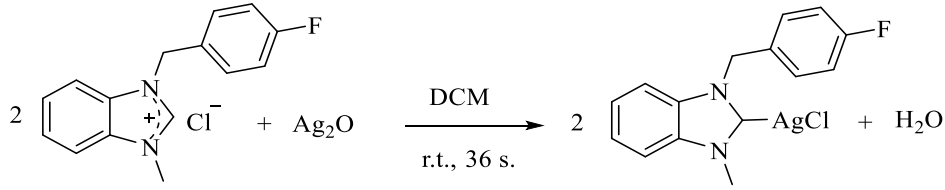


**2h** tuzu **2a** tuzuna benzer metotla, 1-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol (0.90 g, 3,02 mmol) ve 4-florobenzil klorürden (0.43 g, 3,02mmol) sentezlendi. Verim: % 81 (1.08 g); e.n.: 192-195 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1510  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CF}}$ : 1222 ve 1188  $\text{cm}^{-1}$ . % Elem. Anal. Hesap.:  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFN}_2$ : C: 65.08; H: 5.46; N: 6.32. Bul.: C: 65.07; H: 5.45; N: 6.33.

### 2.3 Florlu NHC-Ag(I) Komplekslerinin Sentezi, 3a-f

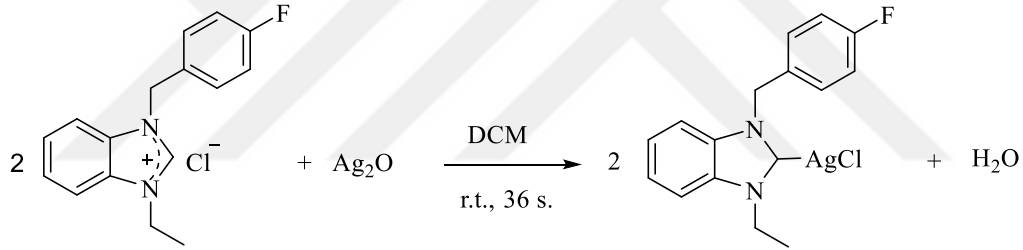
Altı tane yeni florlu NHC-Ag(I) kompleksleri (**3a-f**), benzimidazolyum tuzlarının (**2a-f**)  $\text{Ag}_2\text{O}$  ile etkileştirilmesinden sentezlendi.

### 2.3.1 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3a



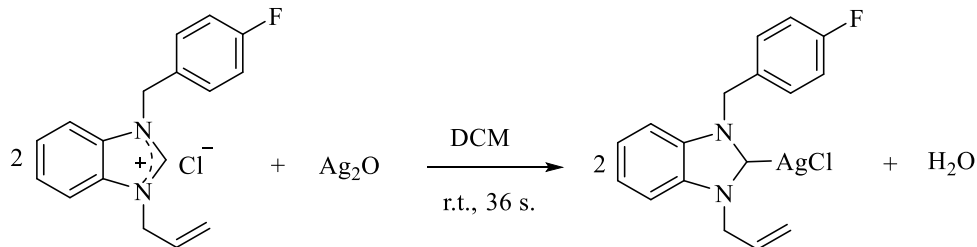
1-(4-florobenzil)-3-metilbenzimidazolyum klorür (0.30 g, 1.08 mmol), Ag<sub>2</sub>O (0.125 g, 1.08 mmol) ve moleküler elek (2-4 tane) üzerine DCM (25 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 36 saat 25 °C’de karanlık ortamda karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım selit üzerinden süzüldü ve kalıntı DMC ile iki defa yıkandı. DCM vakumda çekildi. Ham ürün DCM/dietil eter karışımında kristallendirildi. Verim: % 65 (0.27 g); e.n.: 195-198 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1507 cm<sup>-1</sup>.

### 2.3.2 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3b



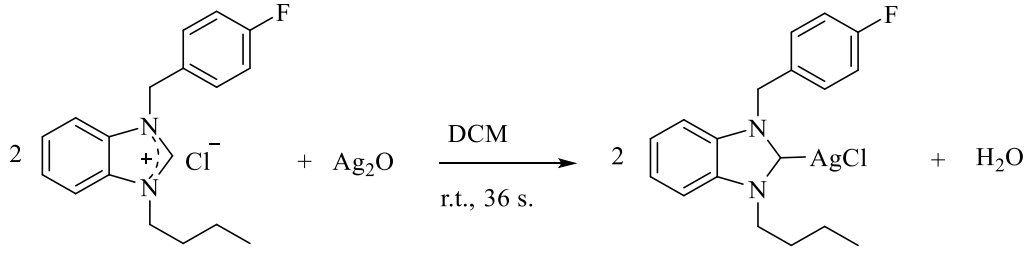
**3b** kompleksi **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazolyum klorürden (0.40 g, 1.37 mmol) sentezlendi. Verim: % 61 (0.340 g); e.n.: 155-160 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1509 cm<sup>-1</sup>.

### 2.3.3 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3c



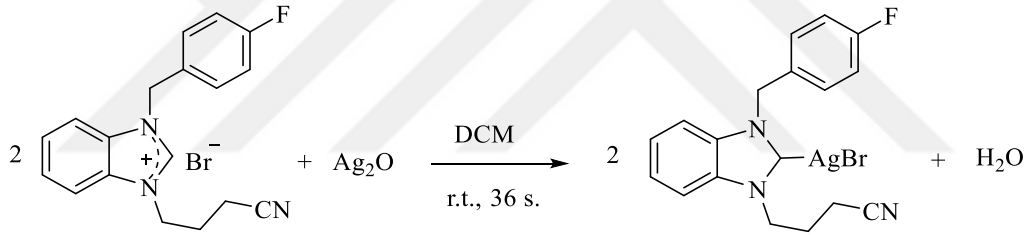
**3c** kompleksi **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazolyum klorürden (0.20 g, 0.66 mmol) elde edildi. Verim: % 66 (0.178 g); e.n.: 140-145 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1507 cm<sup>-1</sup>.

### 2.3.4 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-bütülbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3d



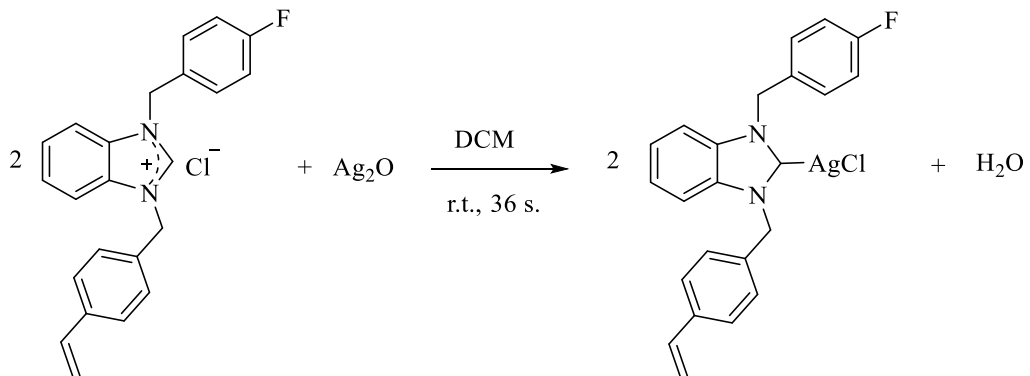
**3d** kompleksi **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-bütülbenzimidazolyum klorürden (0.20 g, 0.62 mmol) elde edildi. Verim: % 65 (0.17 g); e.n.: 180-185 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1507 cm<sup>-1</sup>.

### 2.3.5 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(3-siyanopropil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3e



**3e** kompleksi **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-(3-siyanopropil)-benzimidazolyum klorürden (0.40 g, 1.2 mmol) elde edildi. Verim: % 70 (0.38 g); e.n.: 130-135 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1508 cm<sup>-1</sup>.

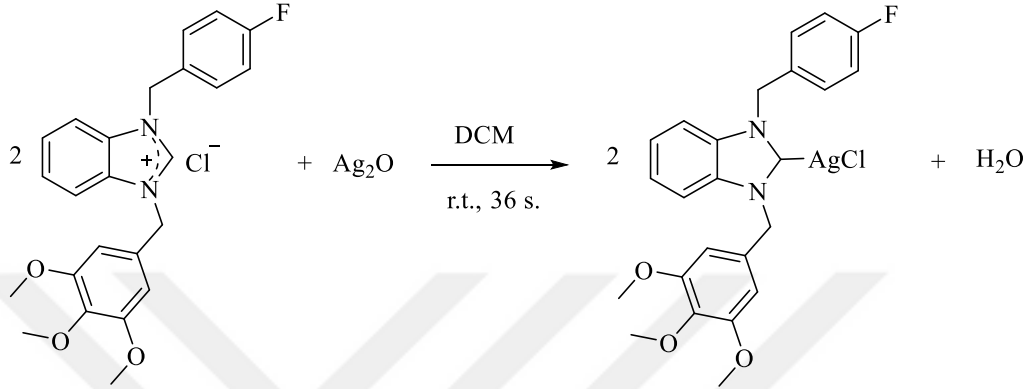
### 2.3.6 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3f





**3f** kompleksi **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazolyum klorürden (0.40 g, 1.05 mmol) elde edildi. Verim: % 63 (0.323 g); e.n.: 190-195 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1509  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2.3.7 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, **3g**

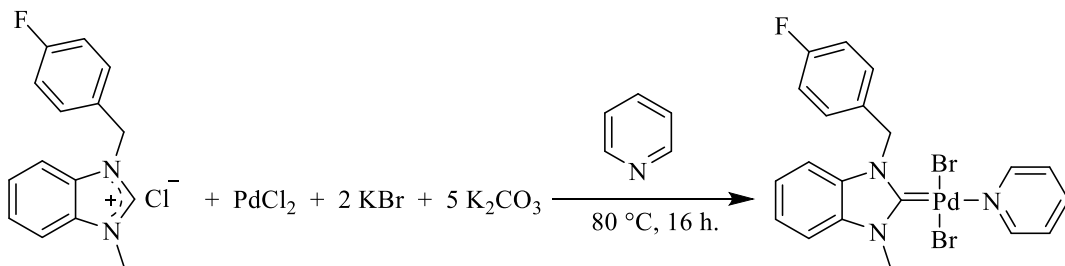


**3g** kompleksi **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolyum klorürden (0.40 g, 0.95 mmol) elde edildi. Verim: % 67 (0.357 g); e.n.: 150-155 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1508  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2.4 Florlu NHC-Pd(II)-Piridin Komplekslerinin Sentezi, **4a-g**

Yedi tane florlu NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri; benzimidazolyum tuzu (**2**),  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{KBr}$  ve  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 'ün piridin içerisindeki tepkimesinden sentez edildi.

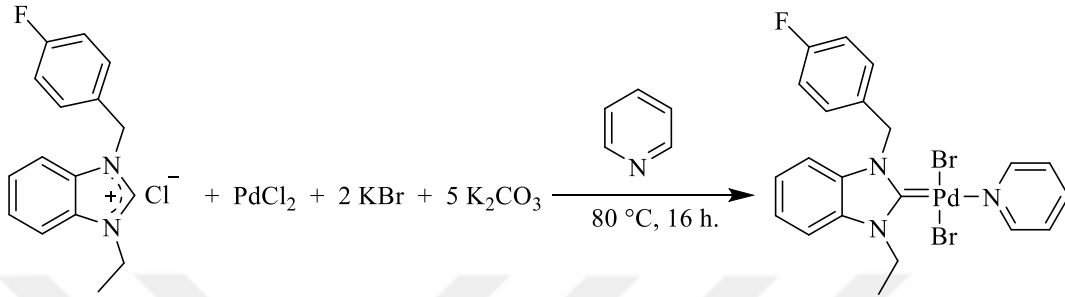
### 2.4.1 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, **4a**



1-metil-3-(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür (0.17 g, 0.61 mmol),  $\text{PdCl}_2$  (0.124 g, 0.61 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.483 g, 3.07 mmol) ve  $\text{KBr}$  (0.167 g, 1.22 mmol) piridin (4 mL) içerisinde 16 saat 80 °C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda piridin altında fazlası vakum uzaklaştırıldı. Geride kalan karışıma DCM ilave edildi ve silika jel üzerinden süzüldü. DCM

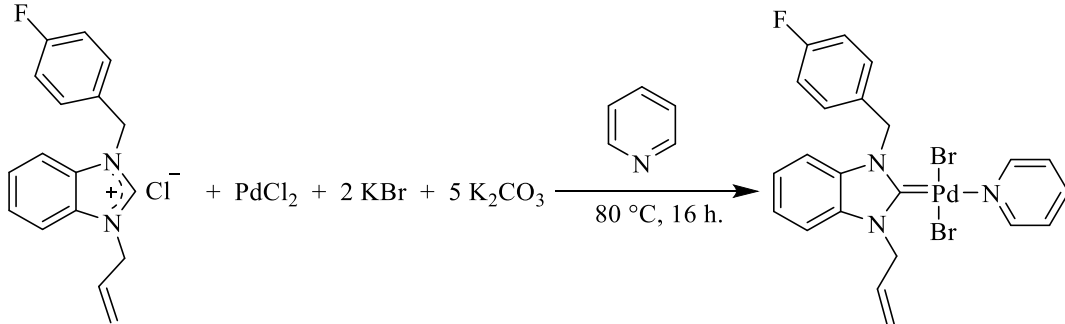
vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün pentan ile iki defa yıkandı. **4a** bileşiği diklormetan/*n*-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 60 (0.21 g); e.n.: 165-166 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1408  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2.4.2 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, **4b**



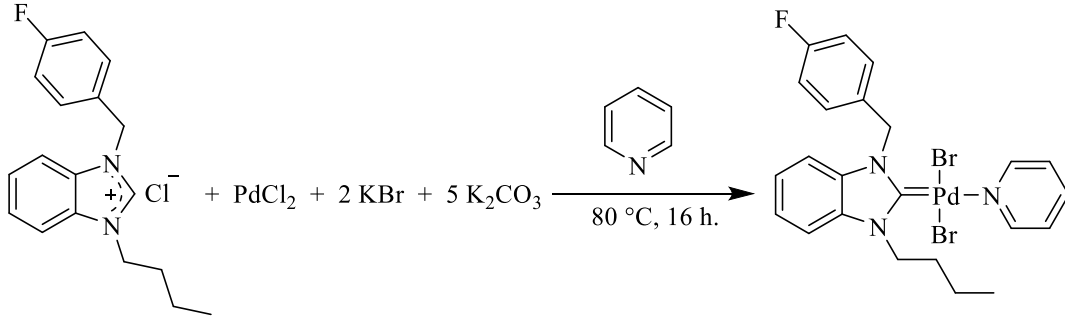
**4b** kompleksi **4a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazolyum klorür (0.20 g, 0.68 mmol), PdCl<sub>2</sub> (0.11 g, 0.68 mmol) ve piridinden sentelendi. Verim: % 62 (0.253 g); e.n.: 115-116 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1409  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2.4.3 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, **4c**



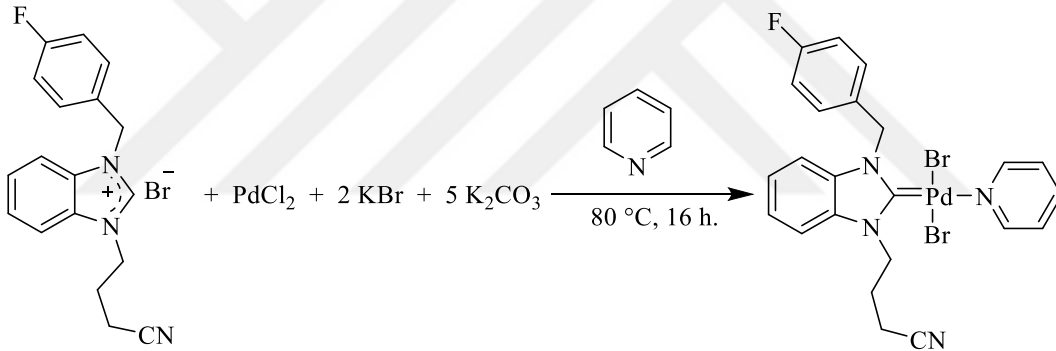
**4c** kompleksi **4a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazolyum klorür (0.25 g, 0.82 mmol), PdCl<sub>2</sub> (0.124 g, 0.82 mmol) ve piridinden sentezlendi. Verim: % 65 (0.32 g); e.n.: 195-197 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1406  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2.4.4 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-bütilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, 4d



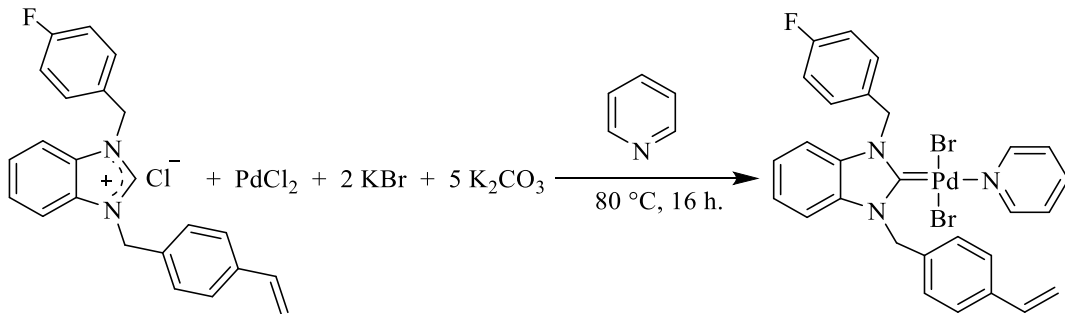
**4d** kompleksi **4a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-bütilbenzimidazolyum klorür (0.19 g, 0.59 mmol), PdCl<sub>2</sub> (0.11 g, 0.59 mmol) ve piridinden sentezlendi. Verim: % 65 (0.23 g); e.n.: 186-187 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1413 cm<sup>-1</sup>.

#### 2.4.5 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3-siyanopropil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, 4e



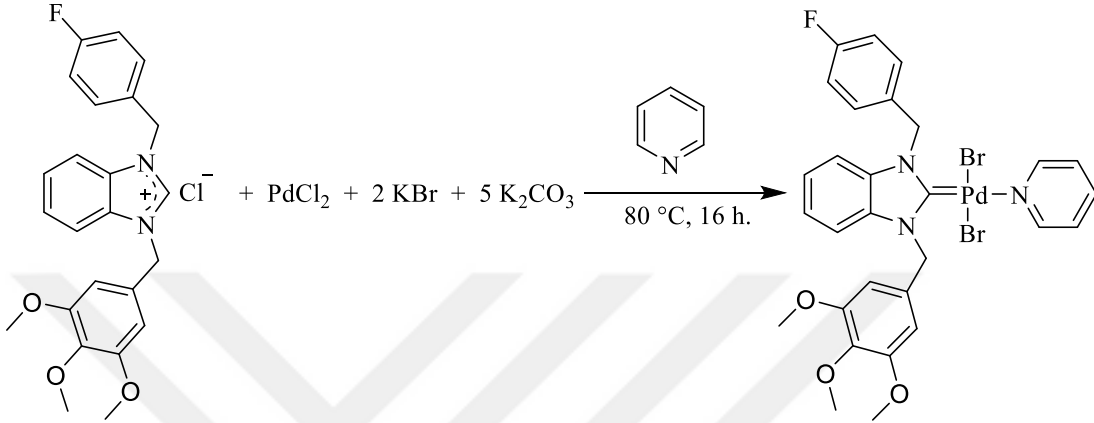
**4e** kompleksi **4a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-(3-siyanopropil)benzimidazolyum bromür (0.20 g, 0.53 mmol), PdCl<sub>2</sub> (0.094 g, 0.53 mmol) ve piridinden sentezlendi. Verim: % 60 (0.204 g); e.n.: 125-127 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1410 cm<sup>-1</sup>.

#### 2.4.6 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) sentezi, 4f



**4f** kompleksi **4a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.20 g, 0.52 mmol), PdCl<sub>2</sub> (0.094 g, 0.52 mmol) ve piridinden sentezlendi. Verim: % 65 (0.23 g); e.n.: 230-232 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1408 cm<sup>-1</sup>.

#### 2.4.7 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpaladyum(II) sentezi, **4g**

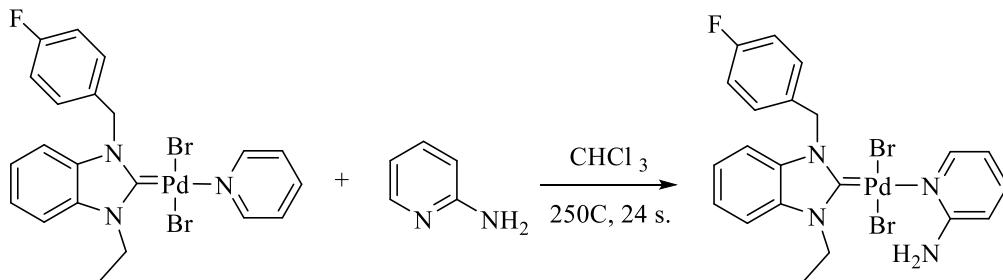


**4g** kompleksi **4a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolyum klorür (0.20 g, 0.45 mmol), PdCl<sub>2</sub> (0.080 g, 0.45 mmol) ve piridinden sentezlendi. Verim: % 65 (0.22 g); e.n.: 205-206 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1410 cm<sup>-1</sup>.

#### 2.5 Florlu NHC-Pd(II)-2-Aminopiridin Komplekslerinin Sentezi, **5a-d**

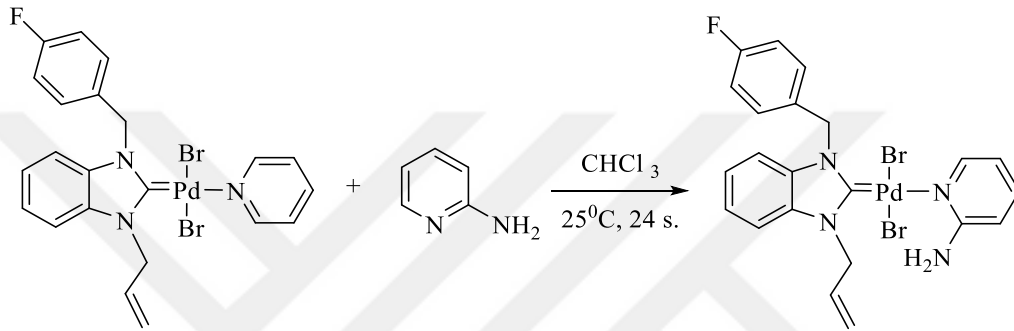
Florlu NHC-Pd(II)-2-aminopiridin kompleksleri trans ligand değişim yöntemi ile NHC-Pd(II)-piridin ve 2-aminopiridin'in tepkimesinden sentezlendi. Bu yöntemle dört tane yeni kompleks sentezlendi.

##### 2.5.1 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)paladyum(II) sentezi, **5a**



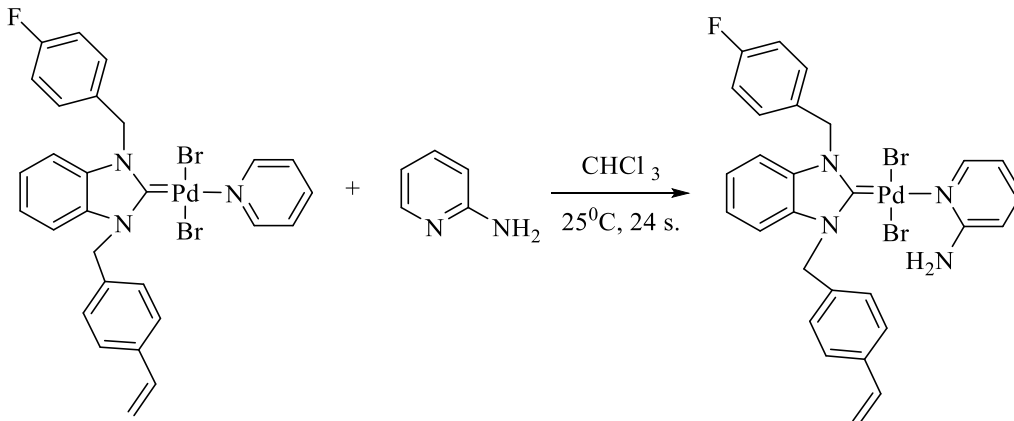
Dibromo[1-etil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) (0.102 mmol) ve 2-aminopiridin (0.102 mmol)  $\text{CDCl}_3$ 'de (20 mL) çözüldü. Reaksiyon karışımı 24 saat  $25\text{ }^\circ\text{C}$ 'de karıştırıldı. Daha sonra kloroform vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklormetan/n-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 67 (41.2 mg); e.n.:  $208\text{-}209\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $\nu_{\text{CN}}$ :  $1410\text{ cm}^{-1}$ .

### 2.5.2 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)paladyum(II) sentezi, 5b



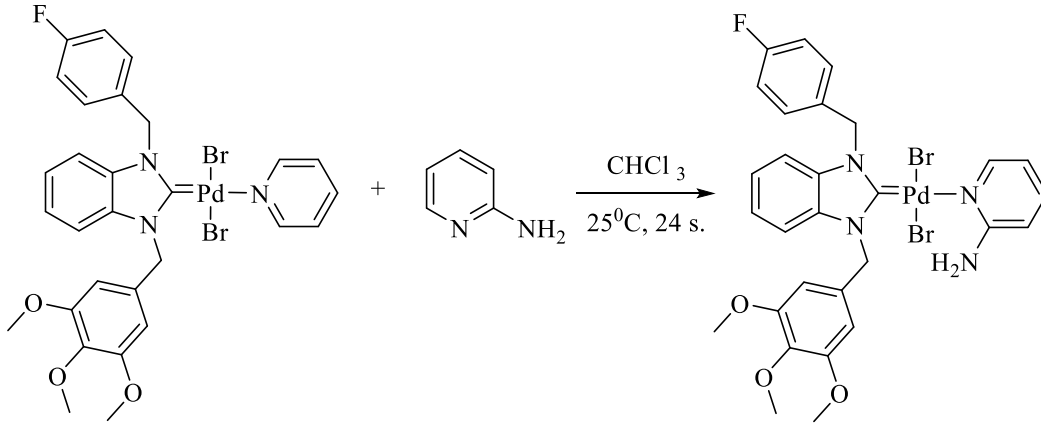
**5b** kompleksi **5a** kompleksine benzer metotla, [1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) (0.114 mmol) ve 2-aminopiridinden sentezlendi. Verim: % 67 (44.6 mg); e.n.:  $220\text{-}221\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $\nu_{\text{CN}}$ :  $1406\text{ cm}^{-1}$ .

### 2.5.3 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)paladyum(II) sentezi, 5c



**5c** kompleksi **5a** kompleksine benzer metotla, [1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) (0.089 mmol) ve 2-aminopiridinden sentezlendi. Verim: % 66 (40.4 mg); e.n.:  $252\text{-}254\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $\nu_{\text{CN}}$ :  $1405\text{ cm}^{-1}$ .

#### 2.5.4 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5metoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)paladyum(II) sentezi, 5d



**5d** kompleksi **5a** kompleksine benzer metotla, [1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5metoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II) (0.081 mmol) ve 2-aminopiridinden sentezlendi. Verim: % 65 (39.7 mg); e.n.: 154-156 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1407 cm<sup>-1</sup>.

#### 2.6 Kristal Yapı Tayini

**2f** ve **2g** bileşiklerin moleküler yapıları, tek kristal X-ışını kırınımı ile belirlendi. **2f** ve **2g** bileşiklerinin X-ışını kırınım verileri, 293(2) K'de bir Eos CCD alan detektörü ile Rigaku-Oxford Xcalibur difraktometresi ve Agilent Super Nova kırınım ölçeri (noktada tek kaynak) ile toplandı (MoK $\alpha$  radyasyonu,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Veri toplama, hücre iyileştirme ve veri azaltma için CrysAlisPro [117] yazılımı kullanıldı. Yapılar, SHELXT [118] kullanılarak doğrudan yöntemlerle çözüldü ve OLEX2 sisteminde uygulanan SHELXL kullanılarak tam matris en küçük kareler yöntemiyle rafine edildi [119]. Hidrojen olmayan atomlar, anizotropik yer değiştirme parametreleriyle rafine edildi. Tüm H atomları geometrik olarak konumlandırıldı ve bir sürme modeli kullanılarak işlendi. Geometrik sonuçları hesaplamak ve analiz etmek için PLATON yazılımı [120] kullanıldı. Resimler OLEX2 araçları [121] tarafından oluşturulmuştur. **2f** ve **2h** bileşiklerine ait X-ışını kırınımı ve yapı artıtımı verileri Çizelge 2.1'de verilmiştir.

**Çizelge 2.1: 2f ve 2h tuzlarının X-ışını kırınımı ve yapı arıtımı verileri.**

	<b>2f</b>	<b>2h</b>
Kimyasal formül	C <sub>121</sub> H <sub>19</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
Formül ağırlığı	388.83	460.92
Sıcaklık (K)	293(2)	293(2)
Uzay grubu	P-1	P2 <sub>1</sub> /c
Kristal sistemi	triklinik	monoklinik
a (Å)	8.707(4)	9.5143(7)
B (Å)	9.510(3)	8.5006(8)
c (Å)	12.547(3)	28.1514(19)
$\alpha$ (°)	85.37(2)	90
$\beta$ (°)	75.64(3)	91.998(7)
$\gamma$ (°)	75.76(3)	90
Hücre hacmi (Å <sup>3</sup> )	975.3(6)	2275.4(3)
Formül birim hücresi Z	2	4
$\rho_{\text{calc}}$ (g/cm <sup>3</sup> )	1.324	1.345
F(000)	404.0	968.0
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.227	0.209
Kristal boyutu (mm <sup>3</sup> )	0.29 × 0.2 × 0.19	0.27 × 0.21 × 0.08
Difraktometre	Xcalibur, Eos	SuperNova, Eos
Radyasyon/Dalga Boyu (Å)	MoK $\alpha$ / 0.71070	MoK $\alpha$ / 0.71070
Ölçülen yansımalar	4589	7534
	-9 ≤ h ≤ 10	-10 ≤ h ≤ 11
Mesafe of h, k, l	-10 ≤ k ≤ 11	-5 ≤ k ≤ 10
	-14 ≤ l ≤ 14	-33 ≤ l ≤ 21
Veriler/sınırlamalar/parametreler	3302/6/247	3936/0/295
Bağımsız yansımalar	3302 [R <sub>int</sub> = 0.0484, R <sub>sigma</sub> = 0.1990]	3936 [R <sub>int</sub> = 0.0489, R <sub>sigma</sub> = 0.1020]
Nihai R indeksleri [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> =0.0558, wR <sub>2</sub> =0.1148	R <sub>1</sub> = 0.0644, wR <sub>2</sub> = 0.0951
Nihai R indeksleri [all data]	R <sub>1</sub> =0.1891, wR <sub>2</sub> =0.1420	R <sub>1</sub> = 0.1344 wR <sub>2</sub> = 0.1268
F <sup>2</sup> üzerinde uyum iyiliği	0.719	1.025
En büyük fark tepe/delik (e Å <sup>-3</sup> )	0.23/-0.29	0.21/-0.19

## 2.7 AChE ve hCAs Aktivite Analizi

Bu tez çalışmasında, yeni flor atomu içeren benzimidazolyum tuzlarının (**2a-h**) *in vitro* koşullar altında asetilkolinesteraz (AChE) ve karbonikanhidraz (CA) enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Flor atomu içeren benzimidazolyum tuzlarının AChE inhibitör etkileri Ellman prosedürüne göre belirlendi [122-124]. Daha önce yapılan

çalışmalara göre enzimatik reaksiyon için substrat olarak asetiltiyokolin iyodür kullanılarak 412 nm'de spektrofotometrik olarak kaydedildi. Bu florlu benzimidazolyum tuzlarının (**2a-h**) ve referans bileşik AZA'nın (Asetazolamide) hCA'ların esteraz aktivitesine karşı inhibisyon etkileri, Verpoorte ve arkadaşları [125] tarafından tarif edildiği gibi tanımlanan yönteme göre 348 nm'de absorbanstaki değişiklik izlenerek belirlendi [126,127]. hCA'nın aktiviteleri Hisar ve arkadaşları tarafından verilen 4-nitrofenil asetat kullanılarak ölçüldü [128]. Tüm ölçümler üç kez tekrarlandı.

## 2.8 AChE ve hCAs Kinetik Analizi

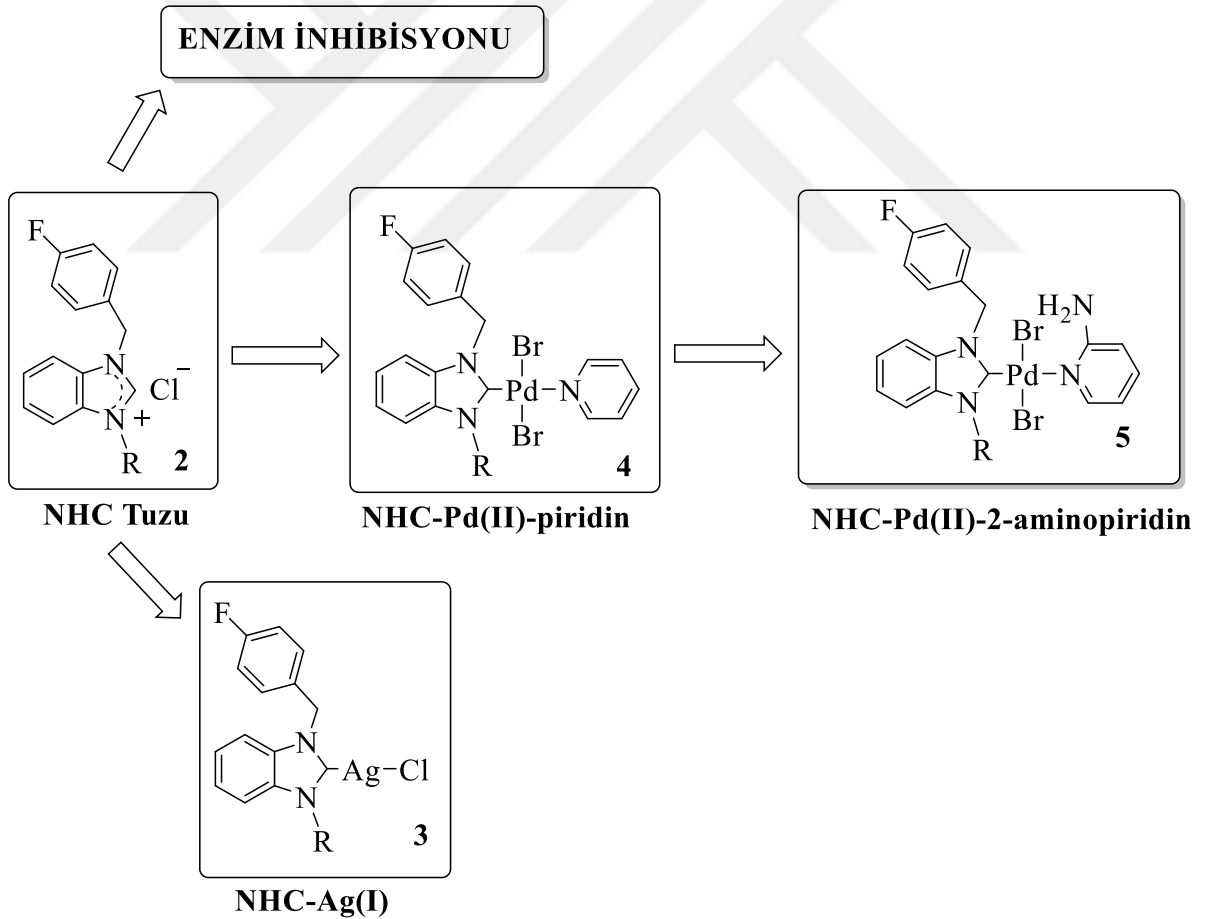
Bu çalışmada *in vitro* koşullarda analiz edilen ligandlar olarak güçlü bileşikler (**2d-h**), Gaussian09 (G09) ve Gauss view programında DFT/B3LYP/SDD temel seti ile optimize edilmiş geometriye sahiptir [129]. hCA I, hCA II ve AChE modellerinin 3B koordinatları, protein veri bankasından [130] (sırasıyla PDB: 1AZM, 3HS4 ve 4EY6) alındı ve eksik yan zincirleri tamamlamak, H-bağı atamalarını optimize etmek, son olarak ekstra suyu ve istenmeyen moleküller çıkarmak için DiscoveryStudio'daki (DS) 3.5 alt protokoller yardımıyla hazırlandı [131]. AutoDock 4.2 [132], mevcut ligand(lar)ın enzimlere doğru baskın bağlanma yönünün tahmin edilmesi için protein-ligand kenetlenmesini gerçekleştirme de kullanılır. En iyi yerleştirme sonuçları, Discovery Studio (DS) 3.5 kullanılarak görselleştirme için seçildi. Ayrıca bu araştırmada referans bileşikler olarak hCA I ve hCA II için Asetazolamide (AZA), AChE enzimi için Tacrine (TAC) ile docking bulguları eşleştirilmiş ve yorumlanmıştır.

Mevcut aktif bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerinin yanı sıra ilaç potansiyel özelliklerini değerlendirmek için *in silico* ADMET değerlendirmesi tartışıldı. Bu nedenle, aktif bileşikler **2d**, **2e**, **2f**, **2g**, **2h**, AZA ve TAC ilaç benzeri özellikler ve ADMET parametreleri olan sulu çözünürlük, bağırsak absorpsiyonu (HIA), kan beyin bariyeri penetrasyonu (BBB), sitokrom P450 2D6 bağlanması (CYP2D6), hepatotoksisite ve plazma protein bağlanması (PPB), DS 3.5 yardımıyla *in vitro* deneylere dayanarak tahmin edildi. Mutajenite, tümörjenite, tahriş edici, üreme etkileri, ilaca benzerliği ve ilaç skoru dahil olmak üzere toksisite riskleri de OSIRIS Datawarrior yazılımı tarafından araştırıldı [133].



### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

DNA ile etkileşime giren veya proteinler ve enzimler gibi alternatif hücrel makineleri hedefleyen organik küçük molekül bazlı ilaçların piyasaya sürülmesinden sonra, metal kompleksleri artan bir ilgi görmüştür [134-137]. Metal kompleksler organik moleküllere kıyasla çok yönlü özelliklere sahiptir: (i) Geçiş metal komplekslerinin değişken oksidasyon durumları ve belirgin geometriye sahip olmaları bu komplekslere yüksek yapısal çeşitlilik ve farklı biyolojik redoks tepkimelerine katılım sağlar. (ii) Kayda değer elektronik ve sterik özellikleri bu bileşiklere belirli bir hastalık hedefi için seçicilik ve reaktivitenin hassas kontrolünü sağlar. (iii) Kararsız ligandlar içeren metal kompleksleri, ligand değişim süreçleri yoluyla potansiyel olarak hastalık hedeflerine bağlanabilir. (iv) Bu kompleksler önemli termodinamik ve kinetik özelliklere sahiptir. (v) Genellikle birkaç reaksiyon adımıyla sentezlenirler. (vi) Önemli katalitik ve redoks özellikleri sergilerler.



**Şema 3.1 :** Florlu benzimidazolyum tuzları, NHC-gümüş, NHC-paladyum kompleksleri.

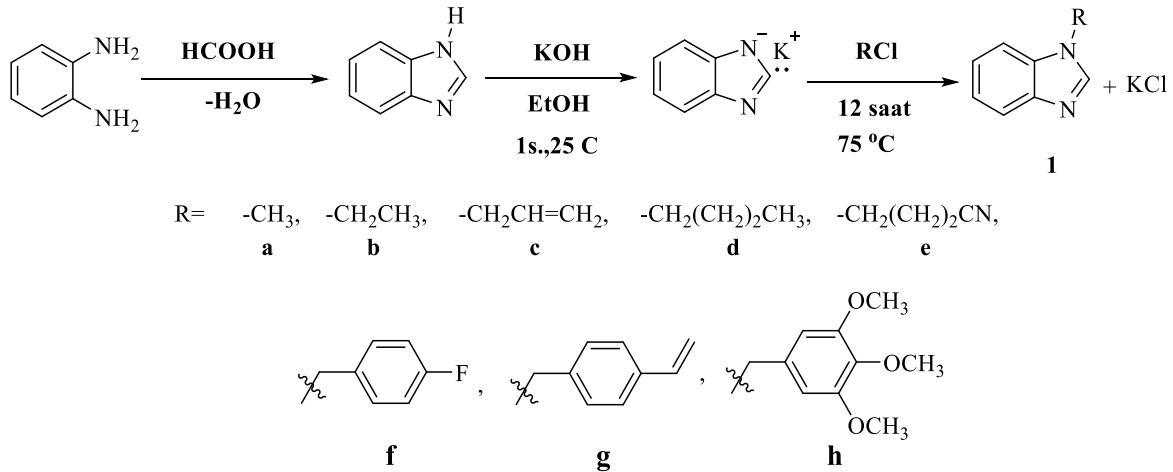
Bu tez kapsamında en elektronegatik atom olan floru içeren benzimidazolyum tuzları ve bu tuzlardan M-NHC (M: Pd ve Ag) kompleksleri sentezlenerek enzim inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır (Şema 3.1).

Bu tez içeriğinde yapılan çalışmalar sekiz başlık altında özetlenebilir:

- 1) *N*-Alkilbenzimidazol bileşiklerinin sentezi (**1a-h**)
- 2) Florlu benzimidazolyum tuzların (**2a-h**) sentezi ve karakterizasyonu.
- 3) Sentezlenen benzimidazolium tuzlarının (**2a-h**) enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi
- 4) Moleküler yerleştirme çalışması
- 5) *In silico* ADMET çalışması
- 6) Florlu NHC-Ag(I) komplekslerin (**3a-g**) sentezi ve karakterizasyonu
- 7) Florlu NHC-Pd(II)-piridin (**4a-g**) komplekslerin sentezi ve karakterizasyonu.
- 8) Florlu NHC-Pd(II)-2-aminopiridin (**5a-d**) komplekslerin sentezi ve karakterizasyonu.

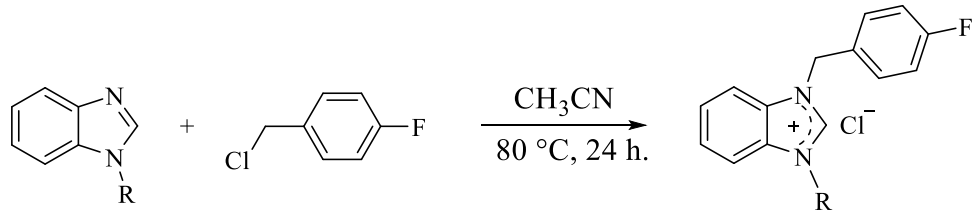
### 3.1 Florlu Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Karakterizasyonu, 2a-h

Bu tez çalışmasının birinci aşamasında; *N*-alkilbenzimidazol bileşikleri, benzimidazol ve çeşitli alkil halojenürlerden hazırlandı (Şema 3.2). Bu bilinen sekiz tane tuz öncüllerin (**1a-h**) yapıları <sup>1</sup>H NMR ile doğrulandı.

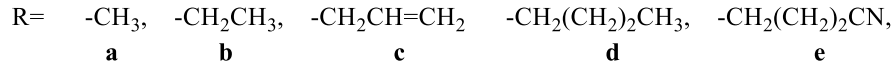


**Şema 3.2** : *N*-Alkilbenzimidazollerin sentezi.

Florlu benzimidazolyum tuzları **2a-h**, *N*-alkilbenzimidazol (alkil: metil, etil, allil, bütül, 3-siyano propil, 4-florobenzil, 4-vinilbenzil ve 3,4,5-trimetoksibenzil) ve 4-florobenzil klorürün reaksiyonundan elde edildi (Kuarternizasyon yöntemi, Şema 3.3).



**2**



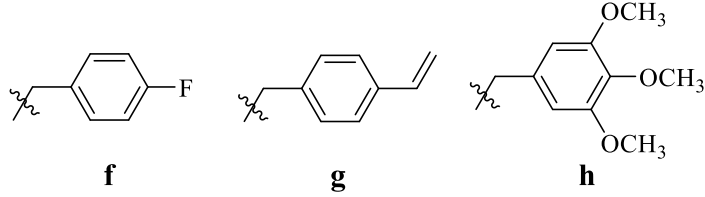
**a**

**b**

**c**

**d**

**e**



**f**

**g**

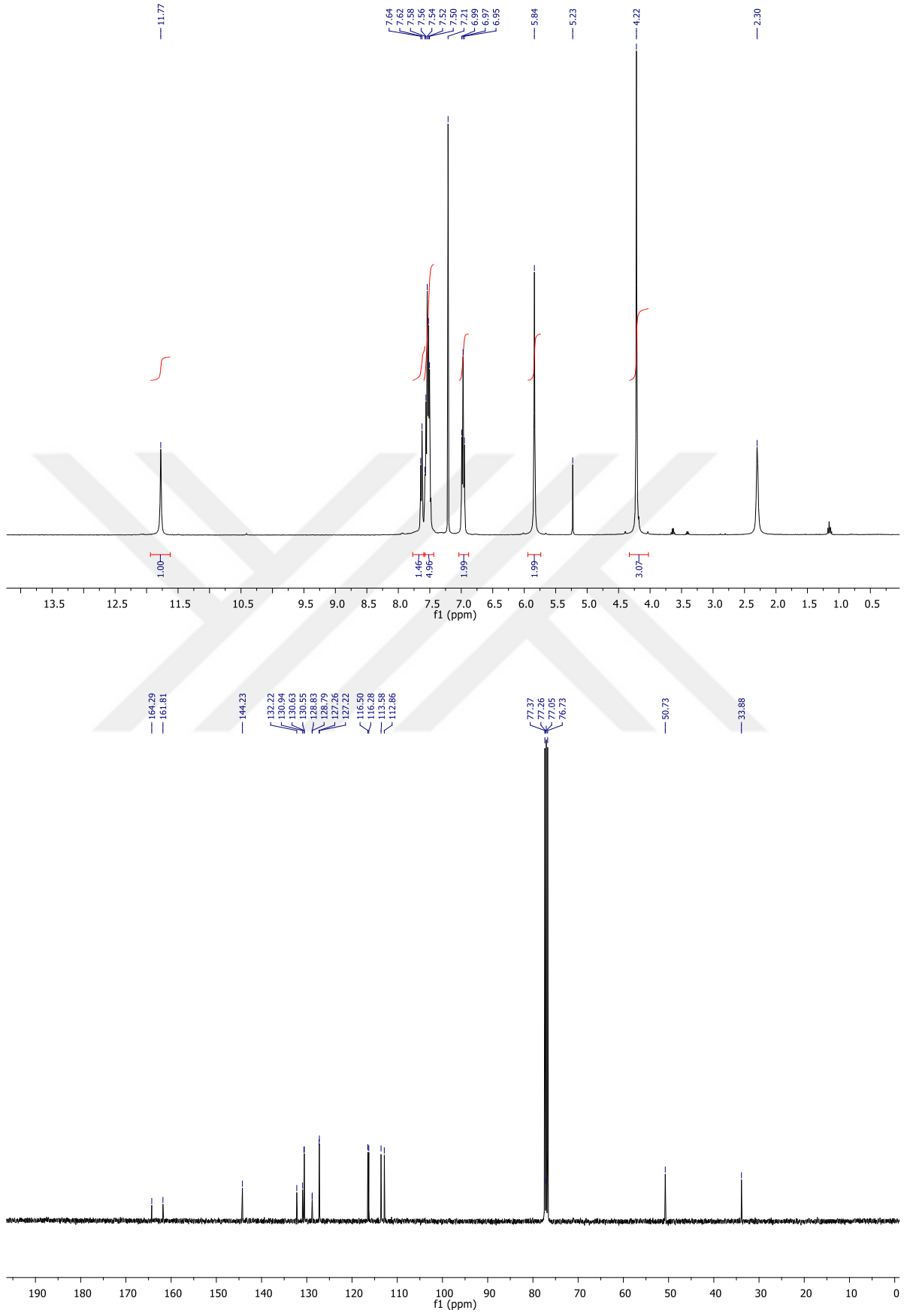
**h**

**Şema 3.3** : Florlu benzimidazolyum tuzları.

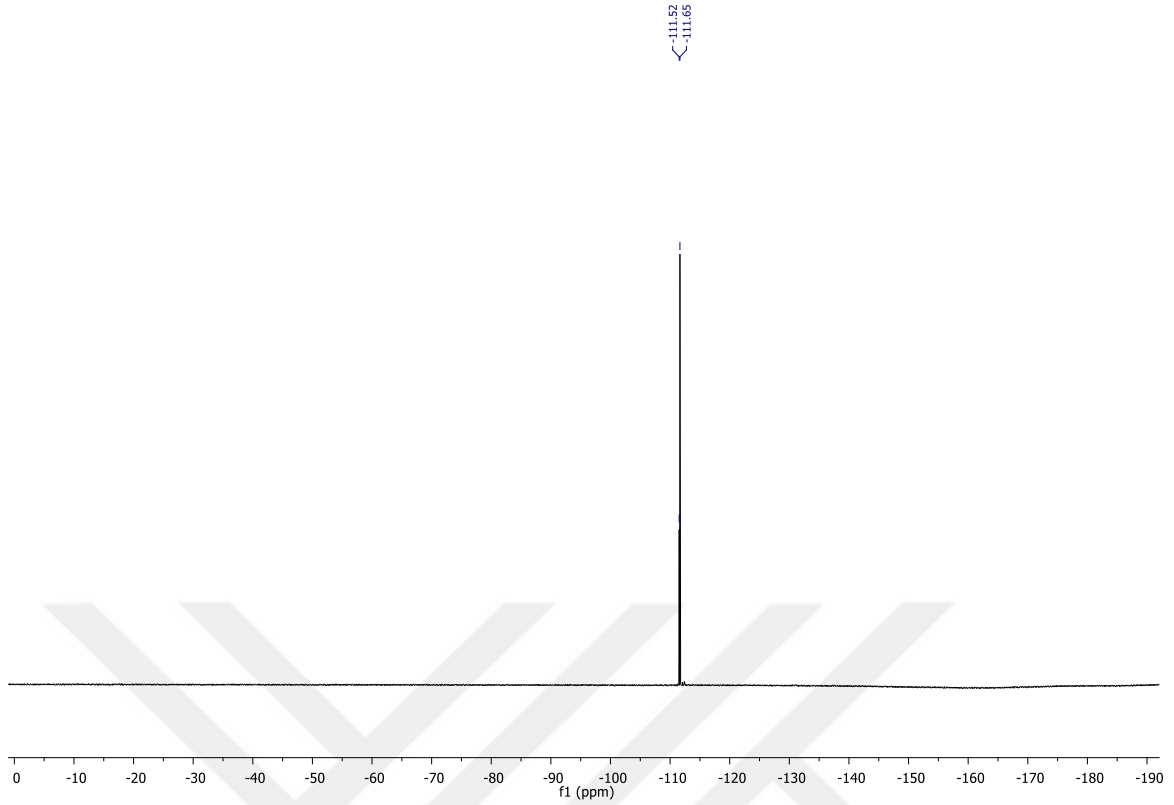
Bütün flor atomu içeren benzimidazolyum tuzları (**2a–h**) %75 ile %82 arasında yüksek verimle sentezlendi. Tuzlar (**2a–h**), etanol, dimetil sülfoksit ve benzeri polar çözümler içinde iyi çözünürken suda daha az çözüldüğü görülmüştür. Ayrıca bu tuzlar, diklorometan ve kloroform gibi halojenli çözümlerde de çözünmektedir. Ancak dietil eter ve toluen gibi apolar çözümlerde çözünmemektedir. Florlu benzimidazolyum tuzlarının (**2a–h**) yapıları, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>19</sup>F NMR gibi spektroskopik yöntemler ve elemental analiz teknikleri kullanılarak doğrulanmıştır. İlâveten, sentezlenen **2g** ve **2h** bileşiklerinin moleküler yapıları tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile de aydınlatılmıştır.

### 3.1.1 Florlu benzimidazolyum tuzlarının NMR spektrumları ve verileri

Elde edilen benzimidazolyum tuzlarından **2a** bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları Şekil 3.1 ve <sup>19</sup>F NMR spektrumu Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.1 : 2a tuzuna ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları.



Şekil 3.2 : 2a tuzuna ait  $^{19}\text{F}$  NMR spektrum.

Florlu benzimidazolyum tuzlarına (**2a-h**) ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

*1-(4-florobenzil)-3-metilbenzimidazolyum klorür, 2a*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.22 (s, 3H,  $-\text{NCH}_3$ ); 5.84 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4); 6.97 (s, 2H,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ); 7,41 ve 7,71 (m, 6 H,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4); 11.77 (s, 1H,  $-\text{NCHN}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 33.9 ( $\text{NCH}_3$ ); 50.7 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4); 112.9, 113.6, 116.5, 127.2, 128.8, 130.5, 130.6, 130.9, 132.2, (Ar-C); 144.2 ( $\text{NCHN}$ ); 161.8 ve 164.3 (Ar-C-F).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K),  $\delta$  (ppm): -111.52 ve -111.65.

*1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazolyum klorür, 2b*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.66 (s, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.59 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.89 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4); 6.92 (s, 2H,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ); 7,40 ve 7,78 (m, 6 H,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4); 11.66 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.7 ve 43.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 50.4 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4); 113.1, 113.9, 116.0, 116.3, 127.1, 127.2, 129.0, 130.6, 130.7, 131.1 ve 131.2 (Ar-C); 144.9 ( $\text{NCHN}$ ); 161.6 ve 164.1 (Ar-C-F).

*1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazolyum klorür, 2c*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 5.30 (d, 2H,  $J$ : 5.4 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.43 ve 5.50 (d, 2H,  $J$ : 10.2 ve 17.1 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.93 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 6.07-6.31 (m, 2H,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ); 7.27 (t, 2H,  $J$ : 8.5 Hz,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ); 7.61-8.02 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 10.48 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 19.0, 49.5 ve 49.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 56.4 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 114.5, 114.6, 116.1, 116.4, 212.1, 127.1, 130.8, 131.3, 131.4, 131.5, 131.6 ve 131.7 (Ar-C); 143.3 ( $\text{NCHN}$ ); 161.4 ve 163.9 (Ar-C-F).

*1-(4-florobenzil)-3-bütüldenizimidazolyum klorür, 2d*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.92 (t, 3H,  $J$ : 6.7 Hz,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ); 1.39 ve 2.02 (s, 4H,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ); 4.51 (t, 2H,  $J$ : 7.2 Hz,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ); 5.88 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 6.97 (d, 2H,  $J$ : 7.4 Hz,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ); 7.39-7.68 (m, 6H,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 11.92 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 13.5, 19.9, 31.3 ve 47.6 ( $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ); 50.6 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 113.0, 113.8, 116.2, 116.5, 127.1, 127.2, 129.0, 130.6, 130.7, 131.1 ve 131.5 (Ar-C); 143.3 ( $\text{NCHN}$ ); 161.9 ve 164.3 (Ar-C-F).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K),  $\delta$  (ppm): -111.27 ve -111.52.

*1-(4-florobenzil)-3-(3-siyano-propil)benzimidazolyum bromür, 2e*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.35 (pent., 2H,  $J$ : 6.4 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ); 2.79 ve 4.68 (t, 4H,  $J$ : 6.7 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ); 5.85 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 7.33 (t, 2H,  $J$ : 8.7 Hz,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ); 7.39-7.68 (m, 4H,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 8.04 ve 8.21 (d, 2H,  $J$ : 7.9 ve 7.8 Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 10.09 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.3, 24.9 ve 46.2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ); 49.7 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 114.3, 116.4, 120.3, 127.2, 130.6, 131.3, 131.4 ve 131.9 (Ar-C ve CN); 143.3 ( $\text{NCHN}$ ); 161.5 ve 163.9 (Ar-C-F).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K),  $\delta$  (ppm): -113.18 (Ar-C-F).

*1,3-Di-(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür, 2f*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 5.84 (s, 4H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 7.28 (t, 4H,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ); 7.55-7.77 (m, 6H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 8.03 (d, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 10.46 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 49.7 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ ); 114.5, 116.2, 116.4, 127.2, 130.7, 131.4 ve 131.5 (Ar-C); 143.4 ( $\text{NCHN}$ ); 161.5 ve 163.9 (Ar-C-F).

*1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazolium klorür, 2g*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 5.20 ve 5.66 (d, 2H,  $J$ : 10.9 ve 17.6 Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{-4}$ ); 5.79 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{-4}$ ); 5.84 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$ );

4); 6.58 (dd, 1H, *J*: 10.9 ve 17.6 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH=CH<sub>2</sub>)-4); 6.98 (t, 2H, *J*: 8.3 Hz, NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N); 7.32 (d, 2H, *J*: 7.9 Hz, NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N); 7.35-7.59 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4 ve NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH=CH<sub>2</sub>)-4); 12.16 (s, 1H, NCHN). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ : 59.5 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH=CH<sub>2</sub>); 51.5 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4); 113.6, 113.8, 115.3, 116.4, 116.6, 127.2, 128.6, 128.7, 130.5, 131.3, 131.5, 131.9, 135.8 ve 138.6 (Ar-C ve NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH=CH<sub>2</sub>); 144.2 (NCHN); 161.9 ve 164.3 (Ar-C-F).

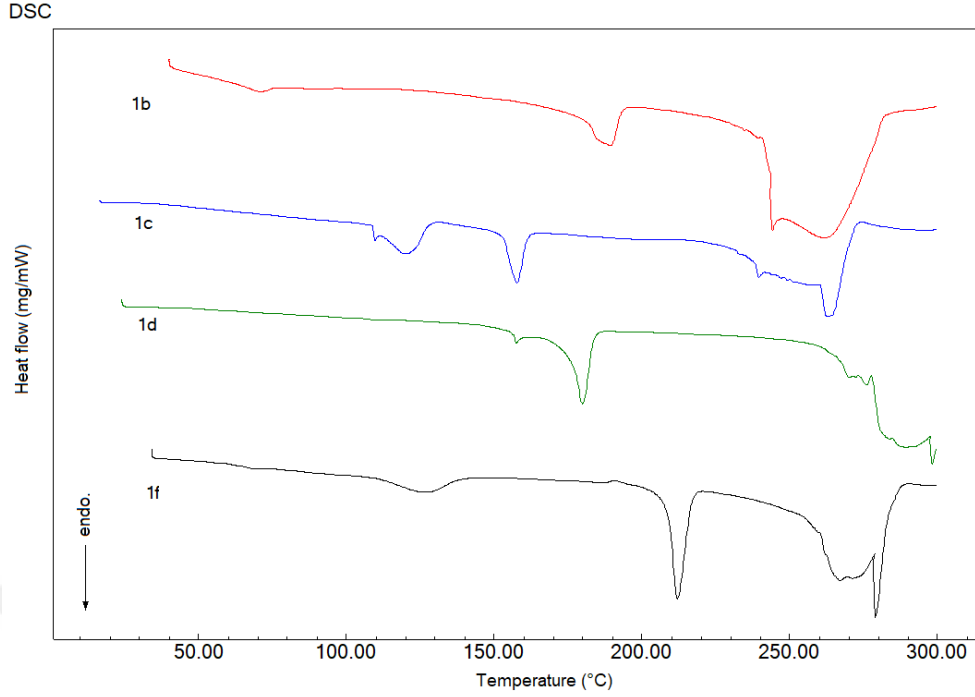
#### *1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolium klorür, 2h*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.74 ve 3.80 (s, 9H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,4,5); 5.63 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,4,5); 5.81 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4); 6.78 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,4,5); 6.98 (t, 2H, *J*: 8.4 Hz, NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N); 7.37-7.55 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4 ve NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N); 7.58 (d, 2H, *J*: 6.5 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4); 12.17 (s, 1H, NCHN). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 50.9 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,4,5); 51.9 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4); 56.7 ve 60.9 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,4,5); 106.1, 113.6, 113.7, 116.4, 116.6, 127.2, 130.5 ve 140.0 (Ar-C); 144.2 (NCHN); 161.6 ve 166.8 (Ar-C-F).

Florlu benzimidazolium tuzlarının <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>19</sup>F NMR, FT-IR spektrum verileri ve elementel analiz sonuçları değerlendirildiğinde, elde edilen veriler bu tuzların yapısını doğrulamıştır. Bu analiz sonuçları literatür ile uyumludur [138-141].

### 3.1.2 Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizi

Sentezi gerçekleştirilen 4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolium tuzların saflık kontrolleri için DSC analizleri gerçekleştirildi. **2b**, **2c**, **2d** ve **2f** numunelerinin DSC termogramları Şekil 3.3’de verilmiştir. Bu termogram incelendiğinde genel tuz yapılarının yaklaşık olarak 220 °C’ye kadar stabil ve kararlı olduğu, belirgin ve net bir erime piki verdiği görüldü. Özellikle **2b** yapısı için 189.40, **2c** yapısı için 157.59, **2d** yapısı için 179.74 ve **2f** yapısı için 211.97 °C’de çok keskin olarak erime noktaları gözlemlendi. Bu piklerin keskin ve net olması yapıların saflığını bize ispatlamaktadır. Ayrıca düşük sıcaklıklarda herhangi bir pikin bulunmaması moleküler yapının oldukça temiz olduğunu göstermektedir.



Şekil 3.3 : **2b**, **2c**, **2d** ve **2f** tuzlarına ait diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizi.

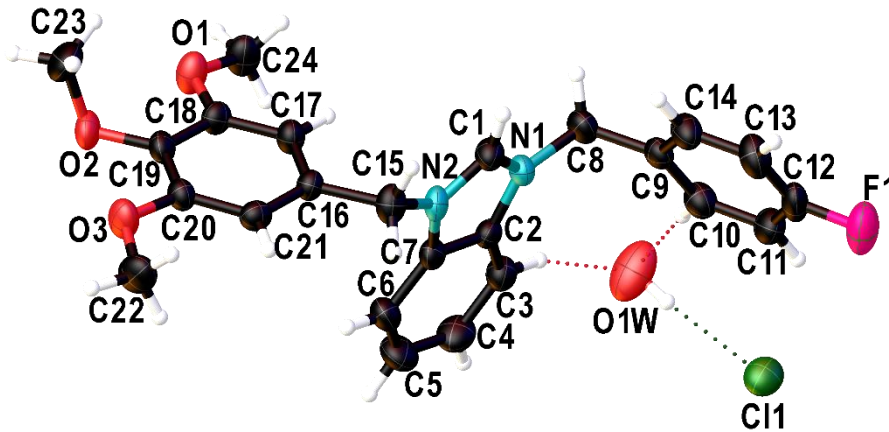
### 3.1.3 **2f** ve **2h** bileşiklerinin kristal yapıları

**2f** (1,3-di-(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür) ve **2h** (1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolium klorür) bileşiklerinin kristalleri etil alkol/dietil eter çözgenleri kullanılarak difüzyon yöntemiyle elde edilmiştir. **2f** ve **2h** bileşikleri için elde edilen X-ışını kristalografisi verileri ve molekül yapıları incelendiğinde, beklenen yapılarda oldukları görülmektedir. **2f** ve **2h**'nin moleküler ve kristal yapıları şekil 3.4 ve şekil 3.5'de sunulmakta olup, seçilen bağ uzunlukları ve bağ açıları da şekil 3.4 ve 3.5'de verilmektedir. **2f**'deki kation molekülü, metilen köprüleri aracılığıyla azot atomlarına bağlı iki florobenzil halkası içeren bir benzimidazol halkasından oluşur. **2h**'da **2f**'den farklı olarak florobenzil halkalarından biri yerine trimetoksibenzil halkası bağlıdır. **2f**'nin kasyonu, benzimidazol halkasının aynı tarafında bulunan bu iki süstitüentten neden olduğu U-şekilli bir yapıya sahipken, süstitüentler zıt yönlerde hizalandığından **2h** kationunda Z-şekilli yapının ortaya çıktığı görülmektedir. Her iki bileşiğin asimetric birimleri de bir su molekülü ve bir klorür anyonundan oluşur. Benzimidazol halkası, florobenzil halkalarından geçen ortalama düzlemlerle **2f**'de  $97.24(12)^\circ$  ve  $74.32(12)^\circ$  ve **2h**'de  $66.81(9)^\circ$ 'lik dihedral açılar oluşturur. **2h**'de aromatik halka (C16–C21) düzlemi ile benzimidazol halkası arasındaki dihedral açı  $85,37(10)^\circ$ 'dir.



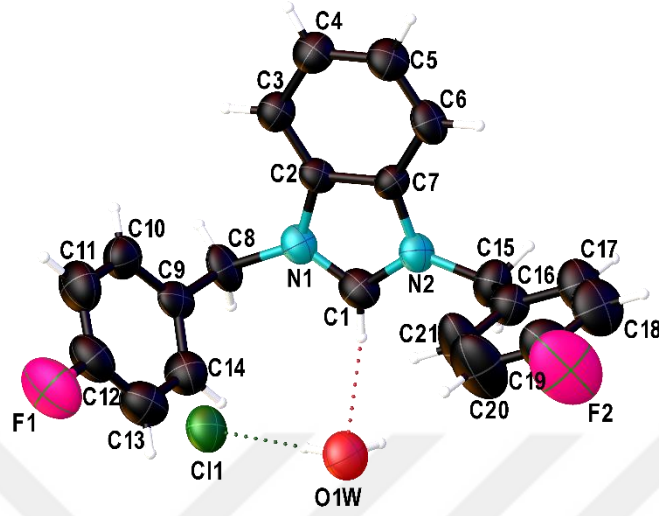
Endosiklik C–N bağ uzunlukları sırasıyla **2f** ve **2h** için 1,329(5) Å'dan 1,397(5) Å'ye ve 1,329(4) Å'dan 1,387(4) Å'ye değişir. Bu bağ uzunluklarının tümü, C2–N1–C1–N2–C7 [142-144] içinde kısmi bir elektron delokalizasyonuna işaret eden çift bağ karakterlerini doğrulayan ortalama tek C–N bağ uzunluğu değeri olan 1.48 Å'dan daha kısadır. Her iki bileşik için ekzosiklik C–N bağ uzunlukları, önceki argümanı destekleyen tek bağ karakterine karşılık gelen 1.458(5) Å ve 1.485(5) Å değerleri arasında yer almaktadır.

**2f**'nin kristal paketlenmesinde, su molekülleri ve klorür anyonları, dikdörtgen benzeri bir geometriye sahip bir klorür-su tetramerik küme oluşturmak için molekül içi O1W–H1WA···Cl1 ve moleküller arası O1W–H1WB···Cl1ii hidrojen bağları yoluyla birbirine bağlanarak siklik bir R<sub>4</sub><sup>2</sup> (8) halka oluşturur [144]. Katyon molekülleri bu tetramerik kümelerle alt ve üst taraflardan molekül içi C1–H1···O1W ve moleküller arası C15–H15A···Cl1iii hidrojen bağları aracılığıyla bağlanır. Şekil 3.6'de görüldüğü gibi, bu hidrojen bağlarının kombinasyonu, birim hücrenin b eksenini boyunca iki boyutlu bir ağ sergiler. İki bağımsız molekül benzimidazol halkaları arasındaki moleküller arası π–π etkileşimleri yoluyla (001) düzlemine paralel istiflenir. Merkez-merkez ayrımı Cg1···Cg2iii için 3,623(3) Å ve Cg2···Cg21iii için 3,678(3) Å'dır (simetri kodu 1iii: 1-x,2-y,-z), burada Cg1 ve Cg2 sırasıyla aromatik halkanın (C2–C7) ve (N1–C1–N2–C2–C7) ağırlık merkezleridir. Ek olarak, F2 atomları, imidazol, aromatik (C2–C7) ve (C9–C14) halkaları ile üç farklı türde moleküller arası C–F–π etkileşiminde yer alır ve bu da nihai üç boyutlu supramoleküler ağı oluşturur (Çizelge 3.1).

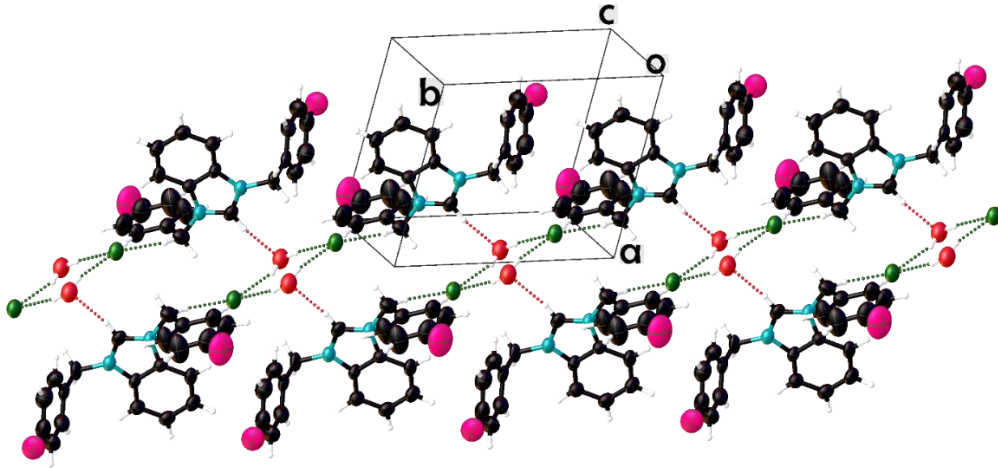


**Şekil 3.4 :** Atom etiketleme şemasını gösteren **2f**'nin moleküler yapısı. H içermeyen atomlar için % 50 olasılık seviyesinde çizilen anizotropik yer değiştirme elipsoidi. Molekül içi hidrojen bağları noktalı çizgilerle gösterilmiştir. Hidrojen atomları keyfi yarıçaplı küreler olarak çizilir. Seçilen bağ parametreleri (Å,°): F1–C12 1.373(6); N1–C1 1.329(5); N1–C2

1.397(5); N1–C8 1.485(5); N2–C1 1.345(5); N2–C7 1.383(5); N2–C15 1.458(5); N1–C1–N2 109.5(4); C1–N1–C2 109.2(4); C1–N2–C7 108.0 (4).



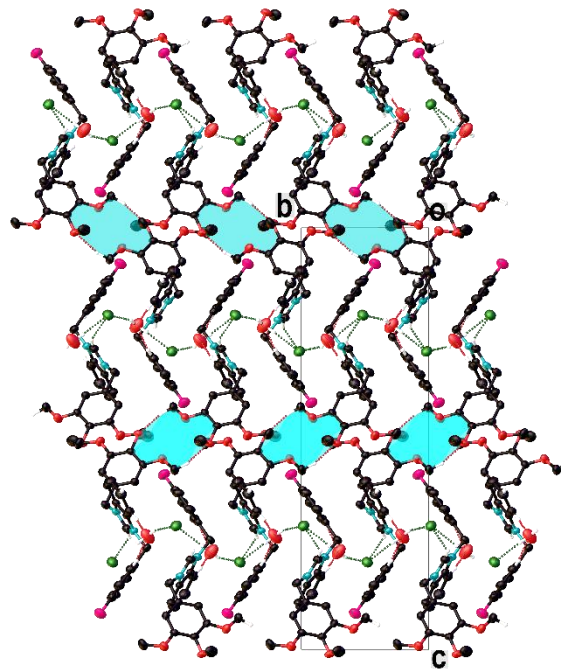
**Şekil 3.5 :** Atom etiketleme şemasını gösteren **2h**'nin moleküler yapısı. H içermeyen atomlar için % 40 olasılık seviyesinde çizilen anizotropik yer değiştirme elipsoidi. Molekül içi hidrojen bağları noktalı çizgilerle gösterilmiştir. Hidrojen atomları keyfi yarıçaplı küreler olarak çizilir. Seçilen bağ parametreleri (Å,°): F1–C12 1.364(4); N1–C1 1.331(4); N1–C2 1.380(4); N1–C8 1.474(4); N2–C1 1.329(4); N2–C7 1.387(4); N2–C15 1.470(4); N1–C1–N2 109.9(3); C1–N1–C2 108.3(3); C1–N2–C7 108.7 (3).



**Şekil 3.6 :** **1f** için c ekseninden bakıldığında katyonların paketlenmesi. İki Cl iyonu ve iki O atomu, molekül içi O1W–H1WA···Cl1 ve moleküller arası O1W–H1WB···Cl1'i hidrojen bağları çiftleriyle bağlanır ve b eksenı boyunca uzanan anyonik hidrojen bağlı kümeler oluşturur. Bu kümeler ve komşu katyon bileşenleri, molekül içi C1–H1···O1W ve moleküller

arası C15–H15A···Cl11ii hidrojen bağları ile bağlanır. Anlaşılır olması için, bağda rol oynamayan hidrojen atomları çıkarılmıştır.

**2h**'nin kristal yapısında, katyon moleküllerinde C3 ve C10'a bağlı H atomları, çatalı alıcılar olarak hareket eden su molekülünün oksijen atomu ile molekül içi H-bağlı etkileşimlerde yer alır. Su molekülü ayrıca molekül içi O1W–H1WB···Cl1 ve moleküller arası O1W–H1WA···Cl12i hidrojen bağları yoluyla klorür anyonlarına bağlanır. Katyon-anyon-su molekülü katmanlarının karışık formu, a eksenine boyunca uzanan tek boyutlu bir zincir oluşturmak için moleküller arası C1–H1···Cl12ii hidrojen bağları yoluyla komşu olana bağlanır. Ayrıca, iki katyon molekülü bir çift klasik olmayan C24–H24B···O22iii hidrojen bağıyla birbirine bağlanır ve kristal yapıların kararlılığına katkıda bulunan merkez simetrik bir  $R_2^2(12)$  dimerik halka [145] oluşturur. Ek olarak, moleküller, c eksenine boyunca zayıf moleküller arası C12–F1··· $\pi$  etkileşimleri ve a eksenine boyunca güçlü moleküller arası C4–H4··· $\pi$  etkileşimleri yoluyla istiflenir, böylece genel bir üç boyutlu yapı ağı oluşturulur. **2h**'nin kristal yapısında önemli bir  $\pi$ ··· $\pi$  teması yoktur. Tüm intra/moleküller arası ve diğer etkileşimlerin ayrıntıları Çizelge 3.1 ve Şekil 3.7'de verilmiştir.



**Şekil 3.7 :** Moleküller arası C–H···O hidrojen bağları tarafından oluşturulan siklik R halkası motiflerinin (turkuazla boyanmış halka) oluşumunu gösteren, **2h**'nin kristal paketinin a eksenine boyunca kısmi bir görünümü. Molekül içi O–H···Cl ve C–H···O ve moleküller arası

C–H...Cl ve O–H...Cl etkileşimleri de gösterilmiştir. Anlaşılır olması için, bağda rol oynamayan hidrojen atomları çıkarılmıştır.

**Çizelge 3.1 : 2f ve 2h için hidrojen bağları ve diğer etkileşimler (Å, °).**

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
<b>2f</b>				
O1W–H1WA...Cl1	0.85	2.30	3.141(4)	171
C1–H1...O1W	0.93	2.25	3.171(6)	170
O1W–H1WB...Cl1 <sup>1i</sup>	0.85	2.41	3.224(4)	161
C15–H15A...Cl1 <sup>1ii</sup>	0.97	2.73	3.689(5)	173
$Y-X \cdots C_g$	$Y-X$	$X \cdots C_g$	$y \cdots C_g$	$Y-X \cdots C_g$
C19–F2...Cg1 <sup>1iv</sup>	1.359(6)	3.360(5)	4.349(8)	129.2(4)
C19–F2...Cg2 <sup>2iv</sup>	1.359(6)	3.508(5)	4.325(9)	118.5(4)
C19–F2...Cg3 <sup>1v</sup>	1.359(6)	3.848(6)	4.013(9)	87.0(4)
<b>2h</b>				
C3–H3...O1W	0.93	2.40	3.292(5)	160
C10–H10...O1W	0.93	2.57	3.492(5)	173
O1W–H1WB...Cl1	0.85	2.32	3.164(4)	175
O1W–H1WA...Cl1 <sup>2i</sup>	0.85	2.40	3.213(4)	161
C1–H1...Cl1 <sup>2ii</sup>	0.93	2.61	3.405(4)	144
C24–H24B...O2 <sup>2iii</sup>	0.96	2.52	3.363(5)	146
$Y-X \cdots C_g$	$Y-X$	$X \cdots C_g$	$y \cdots C_g$	$Y-X \cdots C_g$
C12–F1...Cg4 <sup>2iv</sup>	1.364(4)	3.428(3)	3.881(5)	98.9(2)
C4–H4...Cg5 <sup>2v</sup>	0.93	2.830	3.720(4)	162

Eşdeğer atomları oluşturmak için kullanılan simetri dönüşümleri 1i: 2-x, 1-y, -z, 1ii: x, 1+y, z, 1iv: 1-x, 2-y, 1-z, 1v: 2-x, 2-y, 1-z; 2i: -x, 1/2+y, 1/2-z, 2ii: 1+x, y, z, 2iii: 2-x, 2-y, 1-z, 2iv: 1-x, -1/2+y, 1/2-z, 2v: -1+x, y, z. Cg1, Cg2, Cg3, Cg4 ve Cg5 sırasıyla aromatik halkaların (C2-C7), (C9-C14), (C16-C21), (C2-C7) ve (C16-C21) merkezleridir.

### 3.1.4 Enzim inhibisyonu

Yeni sentezlenen bileşiklerin *in vitro* inhibitör mekanizmalarını incelemek için, değişken substrat ve kompleks konsantrasyonları ile kinetik çalışmalar yapıldı ve önceki çalışmalarımızda olduğu gibi yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC<sub>50</sub>) grafikleri ve Lineweaver-Burk grafikleri oluşturuldu [146]. IC<sub>50</sub>, yeni sentezlenmiş bileşiklerin veya maddelerin belirli bir biyolojik veya biyokimyasal işlevi engelleme gücünün bir ölçüsüdür [147]. Öte yandan Ki, yarı maksimum inhibisyon oluşturmak için gerekli olan güçlü bir inhibitör konsantrasyonunun bir göstergesidir. Ki, bir inhibitörün ne kadar güçlü olduğunu gösterir. Lineweaver-Burk çizimlerinden türetilmiştir. Düşük IC<sub>50</sub> ve Ki değerleri, enzime karşı yüksek afiniteli inhibitörü gösterir [148]. hCA I, hCA II ve AChE enzimleri için elde edilen inhibisyon sonuçları Çizelge 3.2'de verilmiştir.

**Çizelge 3.2 :** Florlu benzimidazolyum tuzları (**2a-h**) ile AChE ve hCA I, II izoformlarının inhibisyon verileri.

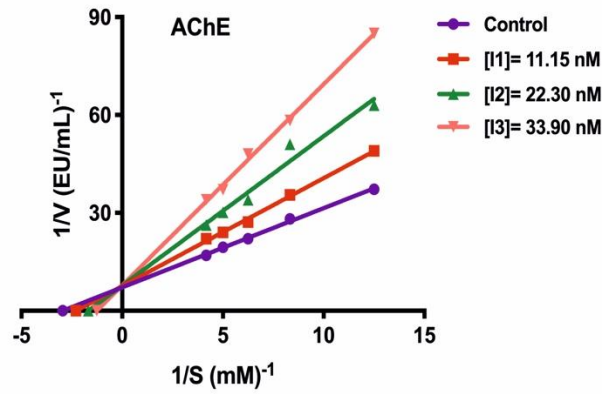
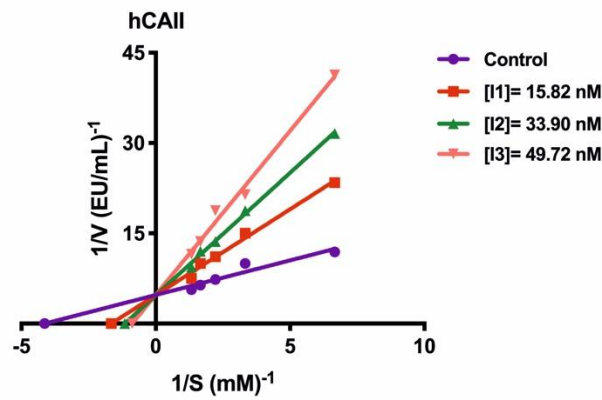
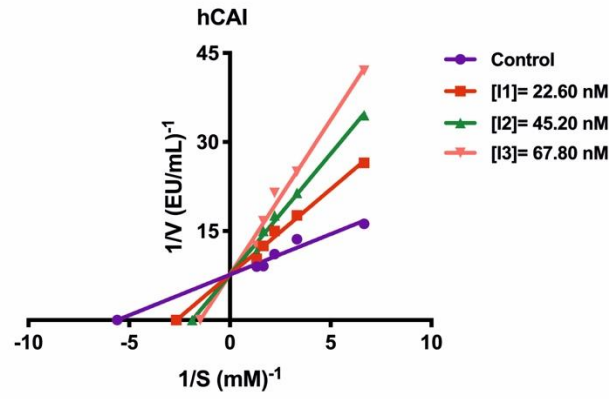
Bileşik No	IC <sub>50</sub> (nM)						K <sub>i</sub> (nM)		
	hCA I	r <sup>2</sup>	hCA II	r <sup>2</sup>	AChE	r <sup>2</sup>	hCA I	hCA II	AChE
<b>2a</b>	145.67	0.9813	109.50	0.9812	95.42	0.9856	66.69±4.93	80.26±10.26	106.12±9.88
<b>2b</b>	207.54	0.9912	173.12	0.9765	120.48	0.9701	188.67±27.05	136.55±17.61	174.80±23.60
<b>2c</b>	236.48	0.9721	189.39	0.9744	142.29	0.9678	131.29±29.78	114.51±16.92	171.78±31.28
<b>2d</b>	152.44	0.9734	65.13	0.9821	135.13	0.9777	123.36±21.22	49.64±5.59	158.00±38.08
<b>2e</b>	167.28	0.9765	135.87	0.9854	102.17	0.9634	33.99±4.36	133.80±17.48	132.07±10.25
<b>2f</b>	82.97	0.9732	55.99	0.9831	42.50	0.9713	41.10±6.59	40.43±2.16	29.11±6.34
<b>2g</b>	106.68	0.9805	80.26	0.9713	55.99	0.9766	114.74±30.55	88.69±2.68	48.54±2.21
<b>2h</b>	46.20	0.9788	34.90	0.9746	24.67	0.9854	22.41±1.93	35.29±7.21	14.84±1.91
<b>AZA</b>	101.21	0.9808	85.21	0.9844	-	-	117.54±14.56	105.44±16.78	-
<b>TAC</b>	-	-	-	-	133.45	0.9819	-	-	119.32±20.13

i. Florlu benzimidazolyum tuzlarının hCA I izoenzimini etkili bir şekilde inhibe ettiği görülmüştür. **2a**, **2e**, **2f**, **2g** ve **2h** bileşikleri, hCA I (K<sub>i</sub>: 117.54±14.56 nM) için referans ilaç asetazolamidden (AZA) daha yüksek aktivite sergiledi (Çizelge 3.2). Aralarında en iyi inhibitör, K<sub>i</sub> 22.41±1.93 nM ile bileşik **2h** için elde edildi (Şekil 3.8), ardından K<sub>i</sub> 33.99±4.36 nM ile bileşik **2e** izledi. En düşük inhibitör, K<sub>i</sub> 188.67±27.05 nM ile bileşik **2b** tarafından gösterildi. Bu bileşiklerin hCA I'e karşı inhibisyon etkilerinin sırası, K<sub>i</sub> değerleri

şu şekilde verilebilir: **2h** (22,41±1,93 nM) >**2e** (33,99±4,36 nM) >**2f** (41,10±6,59 nM) >**2a** (66,69±4,93 nM) >**2g** (114,74±30,55 nM) >**2d** (123,36±21,22 nM) >**2c** (131,29±29,78 nM) >**2b** (188,67±27,05 nM). Sonuçlara göre, benzimidazolyum klorürün (**2h**) 3. pozisyonunda 3,4,5-trimetoksibenzil grubunun varlığı, hCA I inhibitör etkisi için en faydalı olandır. Benzimidazolyum klorürün 3. pozisyonundaki metil, etil, bütil ve siyanopropilin aktivite sırası şu şekilde verilebilir: **2a** (66,69±4,93 nM) >**2d** (123,36±21,22 nM) >**2c** (131,29±29,78 nM) >**2b** (188,67± 27.05 nM). Bu nedenle, bileşik **2a**'daki metilin etil ile yer değiştirilmesi, çok düşük inhibisyon etkisi gösterdi. **2c** bileşiğindeki allil grubunun 4-vinilbenzil grubu (**2g**) ile yer değiştirmesi aktiviteyi daha da azalttı. 1,3-di(4-fluorobenzil)benzimidazolyum klorür (**2f**), 1-(4-fluorobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolyum klorür (**2h**) ile karşılaştırıldığında **2f**'nin daha az aktifiteye sahip olduğu görüldü.

ii. Sitozolik hCA II izoformuna karşı Ki değerleri 35,29±7,21 ila 136,55±17,61 nM aralığında ve aktivite sırası: **2h** (35,29±7,21 nM) >**2f** (40,43±2,16 nM) >**2d** (49,64±5,59 nM) >**2a** (80,26±10,26 nM) >**2g** (88,69±2,68 nM) > **2c** (114,51±16,92 nM) >**2e** (133,80±17,48 nM) >**2b** (136,55±17,61 nM). Bileşik **2h**, 35.29±7.21 nM Ki ile hCA II'ye karşı diğerleri arasında en yüksek inhibisyon etkisini göstermiştir (Şekil 3.8). Benzimidazolyum klorürün 3. pozisyonundaki metil, etil, bütil ve siyanopropilin aktivite sırası **2d** (136.55±17.61 nM) >**2a** (80.26±10.26 nM) >**2c** (114.51±16.92 nM) >**2b** (136.55±17.61 nM) şeklindedir. Bileşik **2h**'daki 3,4,5-trimetoksibenzil grubunun florobenzil grubu **2f** ile değiştirilmesi inhibisyon değerini azalttığı görülmüştür.

iii. Demansın en yaygın şekli, insanları daha sonraki yaşamlarında etkileyen AD (Alzheimer demans)'dir. AChE başlıca kolinesterazdır ve birincil olarak nöromusküler bağlantılarda ve kimyasal sinapslarda bulunur [149,150]. Sentezlenen tüm florlu benzimidazolyum tuzları, AChE üzerinde inhibisyon özellikleri gösterdi. AChE'nin inhibisyonu mikromolar aralıklarda göstermiştir. **2b-e** dışında diğer bileşikler, referans bileşik TAC'den (Ki: 119.32±20.13 nM) daha yüksek aktivite sergiledi. AChE'ye karşı Ki değerleri 14,84±1,91 ila 174,80±23,60 nM aralığında ve aktivite sırası: **2h** (14,84±1,91 nM) >**2f** (29,11±6,34 nM) >**2g** (48,54±2,21 nM) >**2a** (106,12±9,88 nM) >**2e** (132,07±10,25 nM) >**2d** (158,00±38,08 nM) >**2c** (171,78±31,28 nM) >**2b** (174,80±23,60 nM). hCA I ve hCA II'ye benzer şekilde, benzimidazolyum klorürün (**2h**) 3. pozisyonunda 3,4,5-trimetoksibenzil grubunun varlığı, AChE inhibitör etkisi için faydalıdır (Şekil 3.8). Benzimidazolyum klorür bileşiğinde allil yerine 4-vinilbenzil bağlanması inhibisyon değerinde azalmaya neden olmuştur.



**Şekil 3.8** : Yeni florlu benzimidazolyum tuzlarının Lineweaver-Burk grafikleri (**2h** için hCA I, hCA II ve AChE).

### 3.1.5 Moleküler yerleştirme sonuçları

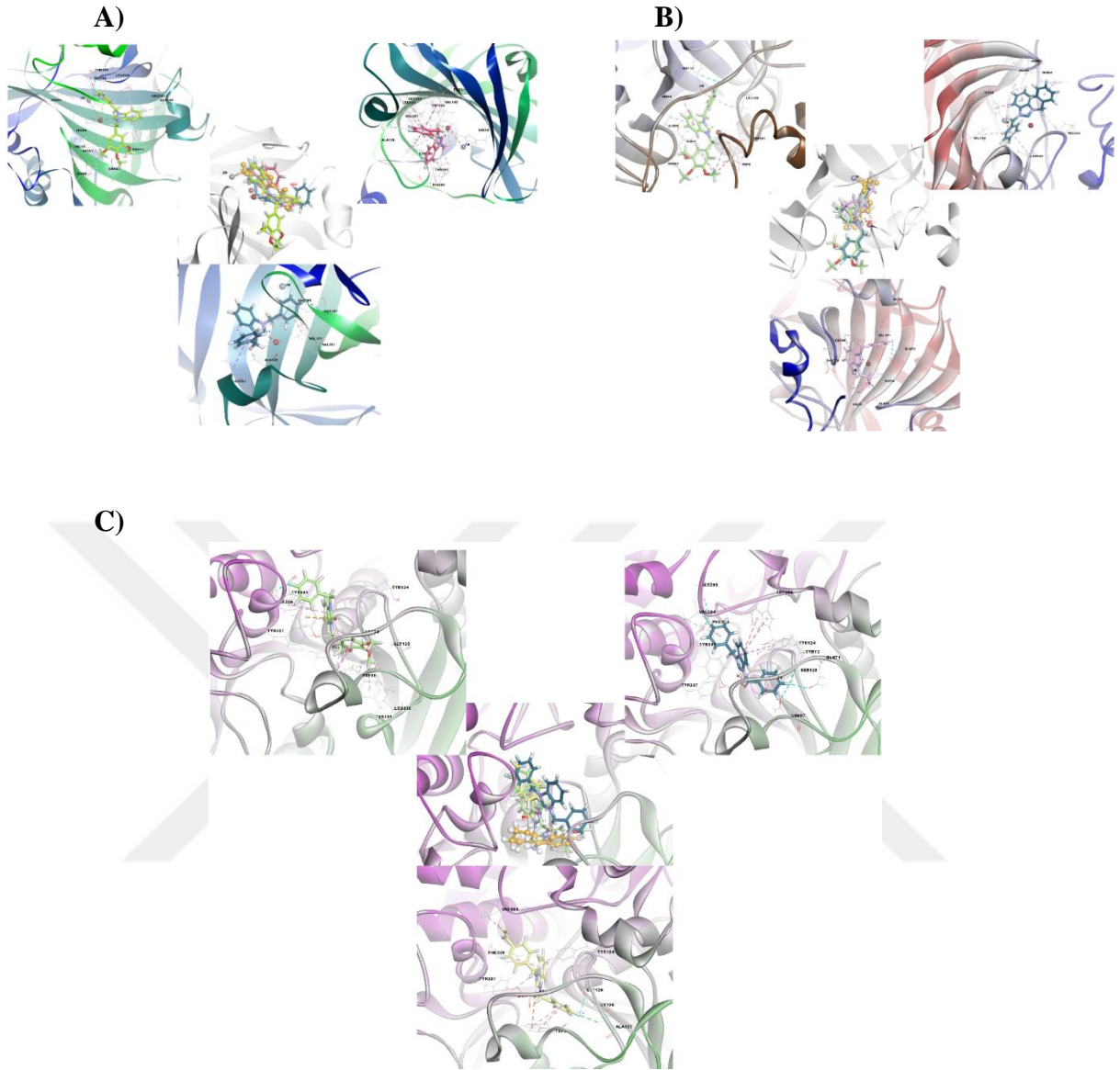
İnsan karbonikanhidraz izoenzimleri I ve II (hCA I ve II) ve asetilkolinesterazı (AChE) inhibe etme kapasitesine sahip yeni sentezlenmiş bileşiklerden potansiyel bileşiklerin (**2d**, **2e**, **2f**, **2g** ve **2h**) yapı-aktivite ilişkilerini taramak için moleküler yerleştirme

çalışması yapıldı. Florobenzil sübstitüentli benzimidazolium tuzlarından beş aktif bileşik, üç mevcut hedefle kenetlendi (Şekil 3.9). Tüm bileşikler ve hedefler, -6,14 ile -10,04 kcal/mol arasında değişen bağlanma skorları sergilemiştir. Docking çalışmalarına göre, kilit hedef proteinlere sahip her bir enzimin beş etkili bileşiğin, referans bileşiklerden (hCA I ve hCA II için Asetazolamide ve AChE için Tacrine) daha yüksek bağlanma enerjisine sahip olduğu fark edilmiştir. Bunlar arasında, daha spesifik olarak, bileşik **2h** ve **2f**, tüm hedefler için belirgindir (Çizelge 3.3).

**Çizelge 3.3** : Güçlü bileşiklerin (**2d**, **2e**, **2f**, **2g** ve **2h**), AZA'nın (hCA I ve hCA II için control olarak) ve TAC'nin (AChE için control olarak) üç hedef enzimle bağlanma enerjisi ve inhibisyon sabit değerleri.

hCA I	Bağlanma enerjisi (kcal/mol)	İnhibisyon Sabiti, Ki (nM)
<b>2h</b>	-7.41	3670
<b>2e</b>	-7.22	5100
<b>2f</b>	-6.74	11410
Acetazolamide (AZA)	-6.14	31640
hCA II	Bağlanma enerjisi (kcal/mol)	İnhibisyon Sabiti, Ki (nM)
<b>2h</b>	-7.41	3720
<b>2f</b>	-7.34	4200
<b>2d</b>	-7.30	4470
Acetazolamide (AZA)	-6.56	15590
AChE	Bağlanma enerjisi (kcal/mol)	İnhibisyon Sabiti, Ki (nM)
<b>2h</b>	-10.04	43.8
<b>2f</b>	-9.90	55.1
<b>2g</b>	-9.41	127.47
Tacrine(TAC)	-7.37	3940





**Şekil 3.9 :** Üç hedefli (**A-** hCA I, **B-** hCA II ve **C-** AChE) aktif bölge kalıntıları, en iyi bağlayıcı bileşiklerle üç hedef enzimin kenetlenme bileşiminde sunulmaktadır. hCA I için **2h** yeşil, çubuk şeklinde, **2e** pembe, çubuk şeklinde ve **2f** lacivert, çubuk şeklinde; hCA II için **2h**, **2f** ve **2d** açık pembe, çubuk şeklinde ve, AChE için **2h**, **2f** ve **2g** sarı, çubuk şeklindedir. Sırasıyla üç hedefin bağlanma bölgesinde kontrol bileşikleri (turuncu, top ve çubuk formu) olarak **AZA** ve **TAC** ile ilgili bileşiklerin üst üste bindirilmiş görüntüleri.

Moleküler yerleştirme bağlanma modu, bağlanma enerjisi, bağlanma bölgelerinin sayısı, vb. gibi enzim-ligand etkileşimlerinin birçok özelliğini anlamaya yardımcı olur. Ayrıca ligandların bağlanmasında yer alan amino asit kalıntılarını da tanımlar. İlk olarak, bileşik **2h**, hCA I'in bağlanma yerindeki amino asit kalıntıları tarafından çevrenmiştir: Zn iyonu, His96, His200, Asn69, Thr199, His94, Thr199, Phe91, Ile60, Val62, His67, Leu131, Ala135 ve Leu198 (Şekil 3.9/A, resmin sol üst tarafında). Diğer taraftan, bileşik **2e** His94,

Thr199, His200, Phe91, Val143, Leu198, Val207, Trp209, Leu131, Ala135 ve Leu141 kalıntılarının yanı sıra aynı hedefin Zn iyonu ile elektrostatik, H-bağı ve hidrofobik etkileşimler gerçekleştirir. Son olarak bileşik **2f**, hedef hCA I in Val143, Leu198, Val207, Leu131, Ala135 ve Leu198 kalıntıları ile baskın olarak hidrofobik etkileşimler gerçekleştirir. Moleküler yerleştirme çalışmaları, bileşik **2h** ve bileşik **2e**'nin hCA I'in Zn iyonu ile bağlandığını ve katalitik aktivitenin başladığını, oysa bileşik **2f** de bu durumun oluşmadığını, dolayısıyla biyolojik aktivitenin diğer iki bileşenden daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır (Şekil 3.9/A). Ayrıca, referans bileşik **AZA** ve üç etkili bileşiğin üst üste örtüşmesi sonucu, mevcut hedefin aynı aktif bölgesindeki her bir bileşiğin farklı yönelimleri ve hatta ilgili bileşiklerin kimyasal yapısı ve yüzey alanı farklılıkları nedeniyle farklı bağlanmayan etkileşimler sergilerler. Bu durumun bir sonucu olarak, her bir bileşik (**2h**, **2e**, **2f** ve **AZA**) ilgili hedef olan hCA I ile farklı seviyelerde biyolojik aktivite sergiler.

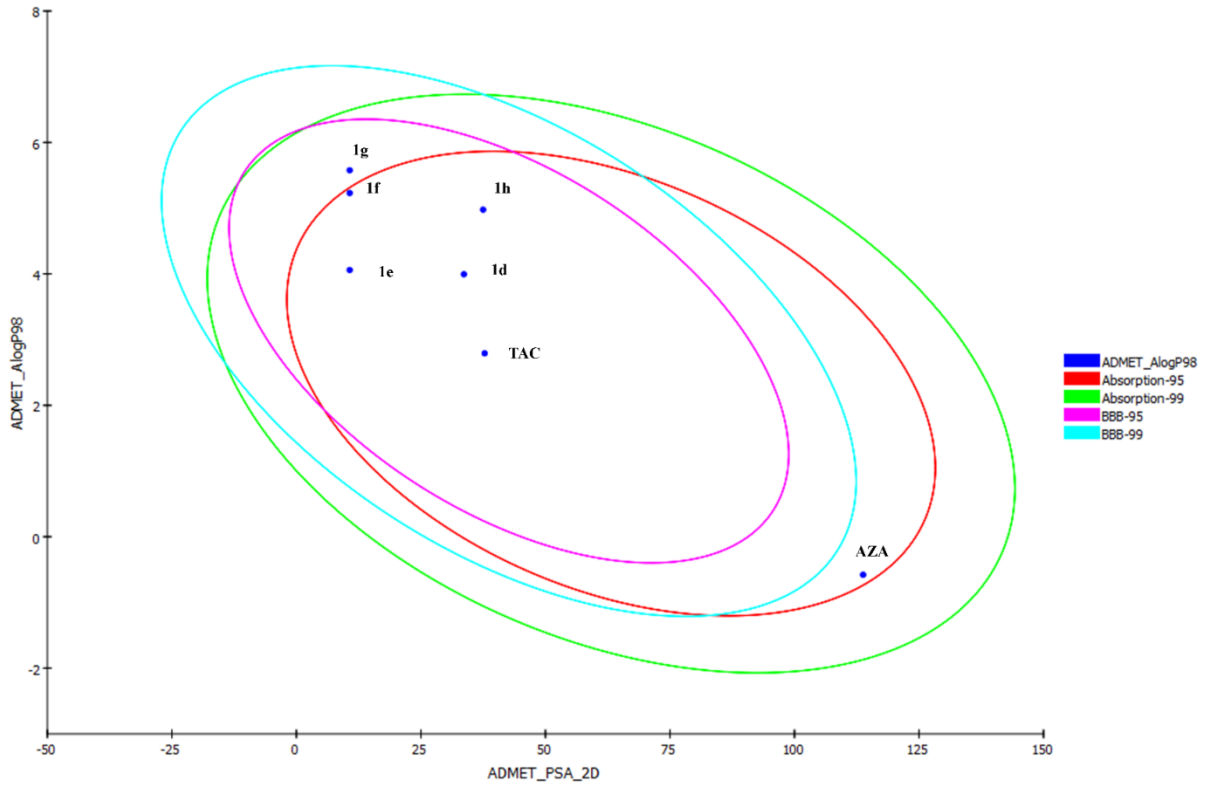
İkinci olarak, hCA II hedefi ile yapılan *in vitro* deneyler sonucunda etkili özellikler sergileyen üç aktif bileşik **2h**, **2f** ve **2d**'nin durumlarında, bileşiklerin bu ikinci izoenzim yapısına karşı bağlanma afinitelerinin daha büyük bir etkiye sahip olması dikkat çekicidir (hCA I enziminde gözlenen durumlar gibi, Şekil 3.9/B).

Son olarak tüm hedef enzimler arasında en iyi bağlanma enerji değeri -10.04 kcal/mol dir ve AChE enzimi ile en iyi gösteren bileşik **2h**'dir. Bileşik **2h**, Gly126, Tyr337, Trp86, Tyr133, Glu202 ve Tyr124 kalıntıları ile hidrojen bağları, bileşik **2h**'nin yapısındaki F atomu ve Phe338 arasında halojen bağları ve hedefin Tyr341, Trp86, Phe338, Leu130 ve Tyr133 kalıntıları ile hidrofobik etkileşimler oluşturur (Şekil 3.9/C). Daha sonra bileşik **2f**, hedef enzime karşı ilgili bileşiğin yapısındaki hidrojen ve hidrofobik etkileşimlerin yanı sıra iki flor atomu ile elektrostatik etkileşimler ve çoklu halojen bağları yapar. Ayrıca, bileşik **2g** de ise, **2h** ve **2f** bileşiklerinin fenil halkasındaki metoksi ve flor atomlarının yerine vinil grubunun geçmesiyle **2g** nin yapısı hedef enzime bağlanma afinitesini ve buna bağlı olarak etkileşim sayısını azaltır.

### 3.1.6 *In silico* ADMET sonuçları

İlaç benzerlik özellikleri MW, moleküler ağırlık; ALogP, oktanol/su dağılım katsayısı, lipofiliklik için bir ölçü; MPSA, moleküler polar yüzey alanı; nRB, Dönebilen bağlantı sayısı; ve Lipinski'nin beş kuralı ve Veber tarafından kullanılan basit moleküler tanımlayıcılar elde edildi ve Çizelge 3.4'te özetlendi. Değerlendirilen kontrol bileşikleri de dahil olmak üzere dikkate alınan beş aktif bileşik ve hedef enzim için istenen aralık içindedir. Daha sonra ilgili bileşenlerin canlı sistemdeki farmakokinetik durumlarını belirlemek için

ADME analizi yapılmıştır. Elde edilen suda çözünürlük, bağırsak absorpsiyonu (HIA), kan beyin bariyeri penetrasyonu (BBB), sitokrom P450 2D6 bağlama (CYP2D6), hepatotoksisite ve plazma protein bağlama (PPB) parametrelerine göre, Şekil 3.10'da vurgulandığı gibi, bileşik **2g** ve kontrol bileşiği hariç, diğer bileşikler ideal özellikler sergiler. Bu arada, bu bileşiklerin toksisite riskleri açısından yaptığımız araştırma sonucunda Çizelge 3.5'te gösterildiği gibi **2h** ve **2f** bileşiklerinin diğerlerinden ve hatta kontrol bileşiklerinden daha güçlü ilaç özellikleri taşıyabilen yapılar olduğu görülmektedir.



**Şekil 3.10** : Aktif bileşikler ve kontrol bileşikleri için ADMET grafiği (AChE için Takrin, hCA I ve hCA II için asetazolamid).

**Çizelge 3.4 : 2d-h, AZA (hCA I ve hCA II için kontrol bileşiği olarak) ve TAC (AChE için kontrol bileşiği olarak) için tahmin edilen ilaç benzerliği ve ADMET özellikleri.**

No	MW (≤500 g/mol)	AlogP(≤5)	MPSA(≤140 Å <sup>2</sup> )	NRB(≤10)	HA_Lipinski (≤10)	HD_Lipinski (≤5)	HA_Veber (≤12)	HD_Veber (≤12)
2h	487.361	3.662	86.760	7	5	0	3	0
2e	347.225	2.745	59.070	4	2	0	0	0
2f	415.274	3.917	59.070	4	2	0	0	0
2d	373.242	1.910	98.430	5	3	0	1	0
2g	423.321	4.263	59.070	5	2	0	0	0
TAC	198.264	2.790	38.900	0	2	2	2	1
AZA	222.245	-1.329	151.660	2	7	3	5	2

Bil.	PSA_2D(< 140 Å <sup>2</sup> )	AlogP98(< 5)	HIA	Çözünürlük	BBB	CYP2D6	Hepatotoksik	PPB
2h	37.486	4.977	0(iyi)	1(çok düşük ama mümkün)	0(çok yüksek)	I	T	doğru
2e	10.696	4.059	0(iyi)	2(düşük)	0(çok yüksek)	I	T	doğru
2f	10.696	5.231	0 (iyi)	1(çok düşük ama mümkün)	0(çok yüksek)	I	T	doğru
2d	33.631	3.994	0(iyi)	2(düşük)	1(yüksek)	NI	T	doğru
2g	10.696	5.577	1(orta)	1(çok düşük ama mümkün)	0(çok yüksek)	I	T	doğru
TAC	37.8	2.79	0(iyi)	2(düşük)	1(yüksek)	NI	T	yanlış
AZA	113.774	-0.579	0(iyi)	4 (en uygun)	4(tanımsız)	NI	T	yanlış

[PSA\_2D, 2D polar yüzey alanı; AlogP98, n-oktanol ve su arasındaki dağılım katsayısının logaritması; SED: İnsan bağırsak emilimi; BBB kan beyin bariyeri; CYP2D6 sitokrom P450 2D6 bağlanması, NI: inhibitör olmayan; CYP2D6 için: inhibitör olmayan; NT: Hepatotoksik için toksik değildir; PPB plazma proteinlerine bağlanma, PPB değeri için %90'dan fazla doğrudur: Kimyasallar güçlü bir şekilde bağlanır. PPB değeri için % 90'dan az yanlış: Kimyasallar zayıf bağlı.]

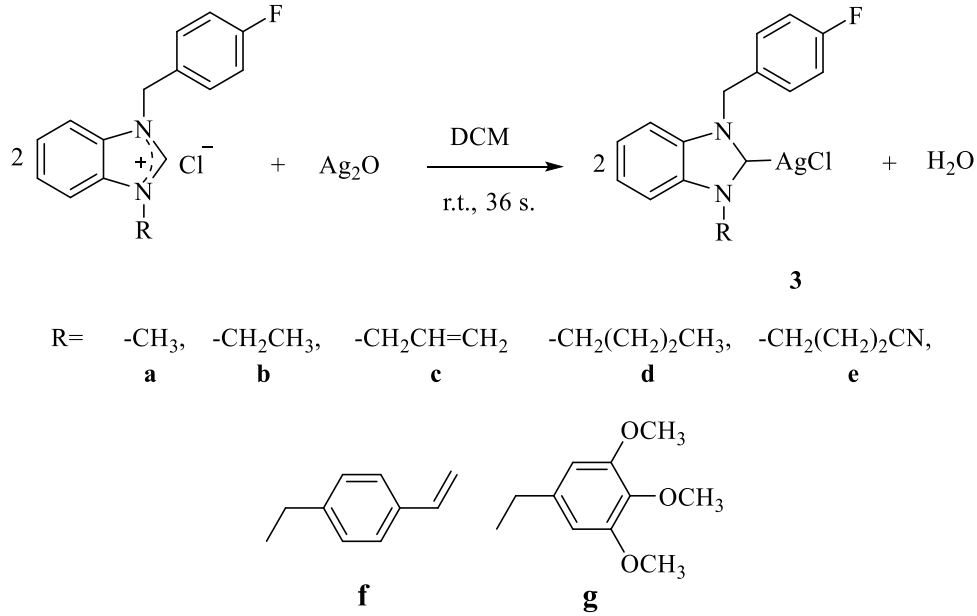
**Çizelge 3.5 :** Aktif bileşiklerin ve kontrol bileşiklerinin (AChE için Takrin, hCA I ve hCA II için asetazolamid) toksisite riski değerlendirilmesi.

Toksosite Riski	Muta jenik	Tümö rijenik	Tahri ş edici	Üreme etkisi	cL og P	Çözün ürlük	M W	TP SA	Uyuşturucu benzerliği	Uyuşturu cu puanı
<b>1h</b>	NM	NT	NI	R	0.0 74	-3.1	40 7	36. 5	5.046	<b>0.813</b>
<b>1e</b>	NM	NT	NI	R	- 0.5 48	-2.47	26 7	8.8 1	-0.94	0.597
<b>1f</b>	NM	NT	NI	R	0.3 84	-3.36	33 5	8.8 1	1.749	<b>0.795</b>
<b>1d</b>	NM	NT	NI	R	- 0.6 62	-2.949	29 4	32. 6	-9.121	0.452
<b>1g</b>	NM	NT	I	R	0.9 87	-3.851	34 3	8.8 1	-1.094	0.407
<b>Takrin (TAC)</b>	M	T	NI	R	2.5 09	-3.513	19 8	38. 91	-7.18	0.155
<b>Asetazola mid (AZA)</b>	NM	T	NI	LR	- 0.5 34	-1.635	22 2	15 1.6	3.503	0.342

[NM: mutajen olmayan; NT: tümörijenik olmayan; NI: tahriş edici değil; LR: üreme etkinliği için düşük risk; Uyuşturucu benzerlik, pozitif bir uyuşturucu benzerliği değerini belirtir; İlaç puanı: Bileşiğin belirli bir ilaca hak kazanma genel potansiyelini değerlendirmek için kullanılan ilaç puanı 1'e yakın sayısal değerler arzu edilen değerlerdir.]

### 3.2 Florlu NHC-Ag(I) Kompleksleri, 3a-g

Florlu NHC-Ag(I) kompleksleri (**3a-g**), *in situ* deprotonasyon yöntemi ile benzimidazolyum tuzu ve gümüş oksitten sentezlendi (Şema 3.4).



**Şema 3.4 :** Florlu NHC-Ag(I) komplekslerin (**3a-g**) sentezi.

Tüm komplekslerin yapıları NMR ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve  $^{19}\text{F}$  NMR) spektroskopisi ile karakterize edildi. Florlu gümüş kompleksleri, % 61-70 arasında verimle ve beyazımsı bir katı olarak elde edildi. Bu kompleksler, dimetilsülfoksit ve dimetilformamid gibi polar organik çözücüler içinde çözünürken su, etanol gibi çözücüler içinde daha az çözünmektedir. Ancak, tüm NHC-Ag(I) kompleksleri dietil eter, pentan ve toluen gibi apolar organik çözücüler içinde çözünmemektedir. Sentezlenen NHC-Ag(I) komplekslerinden **3b** bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Şekil 3.11’de verilmiştir.

Florlu NHC-Ag(I) komplekslerine (**3a-g**) ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

*1-(4-florobenzil)-3-metilbenzimidazolyum-2-iliden]gümüş(I), 3a*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO),  $\delta$ : 4.12 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>); 5.78 (s, 2H NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 7.23 (d, 2H, NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 7.5 (d, 2H, NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 7.77-7.88 (m, Ar-**H**).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO),  $\delta$ : 36.17 (-NCH<sub>3</sub>); 50.57-51.2 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 112.63 (NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 116.1 (NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 134.6, 133.5, 133.1, 130.1, 130.0, 130.0, 124.5, 124.3, 116.2, 116.0, 112.7, 112.3 (Ar-**C**); 163.4 ve 160.9 (Ar-**C-F**); 181.1 (Ag-**C**<sub>karben</sub>).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz, DMSO),  $\delta$ ; -114.2 ve -114.1 (Ar-**C-F**).

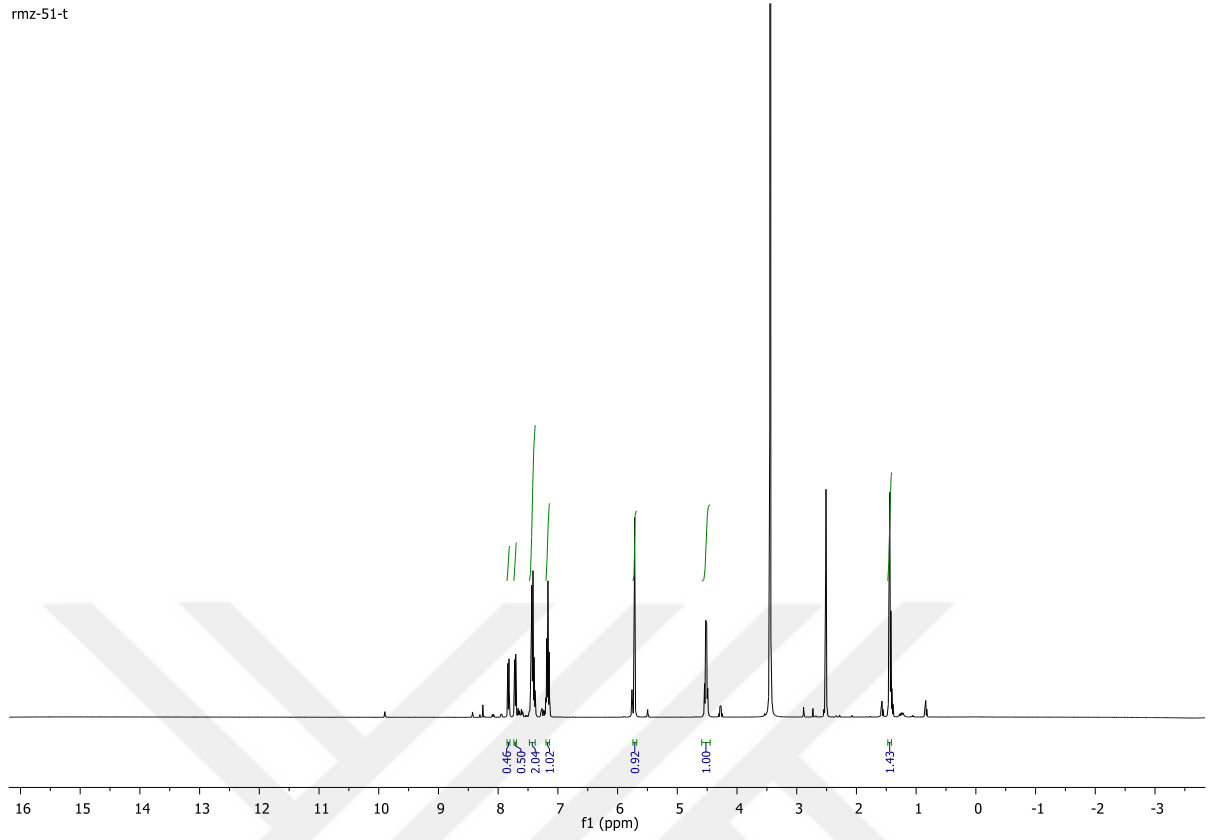
*Kloro[1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3b*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO),  $\delta$ : 1.44 (t, 3H, *J*: 7.2 Hz- NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.52(t, 2H, *J*: 7.2 Hz NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 5.72 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 7,17 (t, 2H, *J*: 8.8 Hz, Ar-**H**); 7,35-7,48 (m, 4H, Ar-**H**); 7.68-7.75 (m, 1H, Ar-**H**); 7.8-7.87(m, 1H, Ar-**H**).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO),  $\delta$ : 16,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 44.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 51.5 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 133.8; 133.7; 134.3; 133.1; 133.0; 130.1, 130.0, 124.6, 116.2, 116.0; 112.8, 112.6 (Ar-**C**); 163.4 ve 161.0 (Ar-**C-F**); 188.4 (Ag-**C**<sub>karben</sub>).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz, DMSO),  $\delta$ ; -113.88 ve -113.69 (Ar-**C-F**).

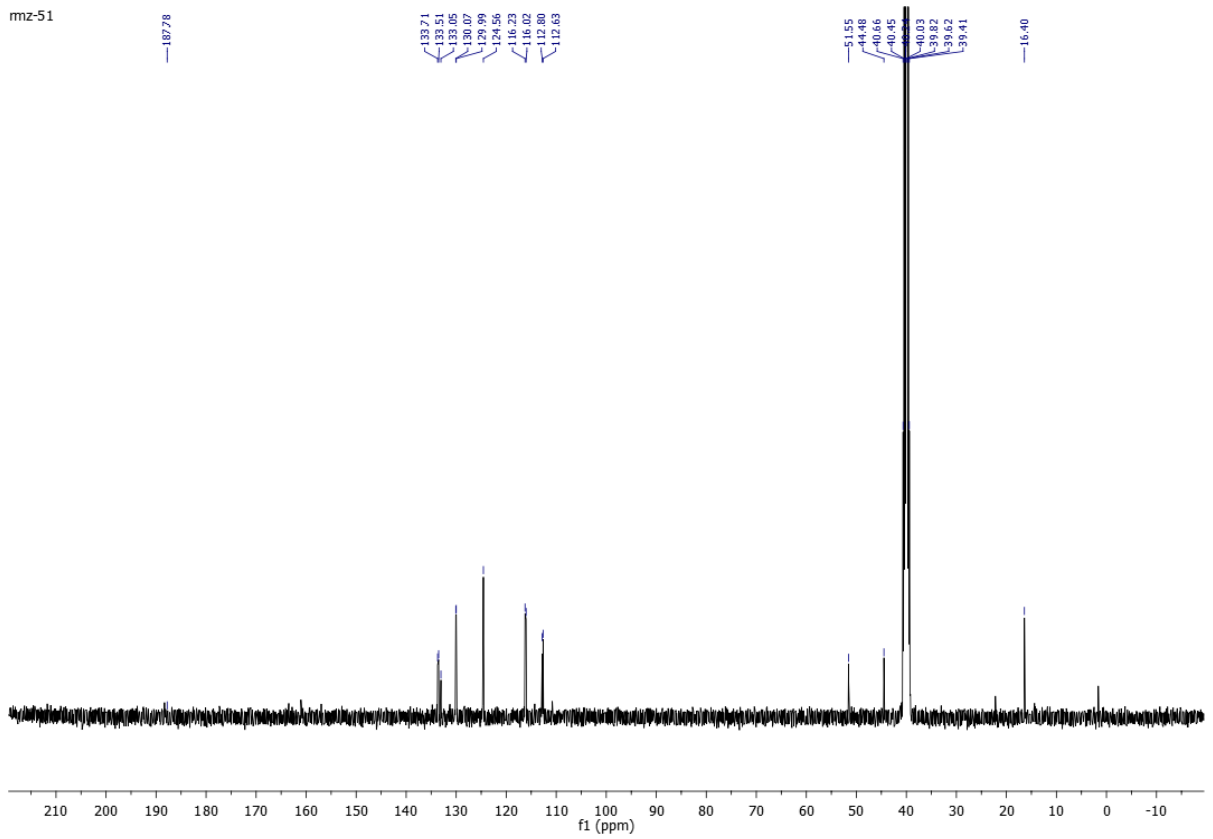
*Kloro[1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3c*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ ; 5.02 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.22 (dd, 2H, *J*: 39.5 ve 13.7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.54 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 5.95 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.92-7.42 (m, 8H, Ar-**H**).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ ; 52.1(NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 52.8 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 116.0, 1163, 129.9 ve 199.1 (NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 112.0, 112.1, 119.5, 124.4, 124.5, 130.7, 130.8, 131.7, 133.6 ve 134.0 (Ar-**C**); 161.4 ve 163.9 (Ar-**C-F**); 189.1 (2-**C-Ag**).

rmz-51-t



rmz-51



Şekil 3.11 : 3b kompleksine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları.

*Kloro[1-(4-florobenzil)-3-bütülbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3d*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 0.95 (t, 3H, J: 7.3 Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.28-1.45 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.82-1.97 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.54 (t, 2H, J: 6.8 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.78 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 7.23 (t, 2H, J: 8.6 Hz, Ar-H); 7.39-7.55 (m, 4H, Ar-H); 7.77 (d, 1H, J: 7.6 Hz, Ar-H); 7.89 (d, 1H, J: 7.6 Hz, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO), δ: 14.1; 19.3; 32.4 ve 49.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 51.5 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 133.9; 133.7; 133.1; 133.0; 129.9; 116.2; 116.0; 112.8; 112.7 (Ar-C); 163.5 ve 161.0 (Ar-C-F); 188.4 (Ag-C<sub>karben</sub>). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO), δ: -113.88 ve -113.69 (Ar-C-F).

*Bromo[1-(4-florobenzil)-3-(3-siyanopropil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3e*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 2.27 ve 2.25 (d, 2H, J: 7.1 Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 2.67 (d, 2H, J: 5.7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 5.80 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 7.22 (t, 2H, J: 8.6 Hz, Ar-H); 7.55-7.46 (m, 4H, Ar-H); 7.78 (d, 1H, J: 7.7 Hz, Ar-H); 7.94 (s, 1H, J: 7.8 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO), δ: 26.55 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 48.02 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 56.60 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 51.6 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 133.8, 132.90, 130.0, 129.19, 125.0, 120.5, 116.1, 115.9, 112.8 ve 112.5 (Ar-C); 132.98 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 161.0 (Ar-C-F). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO), δ: -114.22 (Ar-C-F).

*Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3g*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 3.60 ve 3.73 (s, 9H, Ar-OCH<sub>3</sub>); 5.67 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 5.79 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 6.75 (m, 2H, -NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 7.08-7.84 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 8.43 (s, 1H, 2-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO), δ: 52.1 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 56.3 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 60.4 ve 65.4 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 106.4 ve 106.8 (Ar-C-(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 111.1, 112.8, 115.9, 116.1, 120.0, 122.1, 122.9, 124.6, 129.9, 130.0, 130.1, 132.2, 133.2, 133.8, 134.0 ve 137.6 (Ar-C); 144.6 (2-CH); 153.5 ve 161.0 (Ar-C-F). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO), δ: -114.7 ve -114.1 (Ar-C-F).

*Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3h*

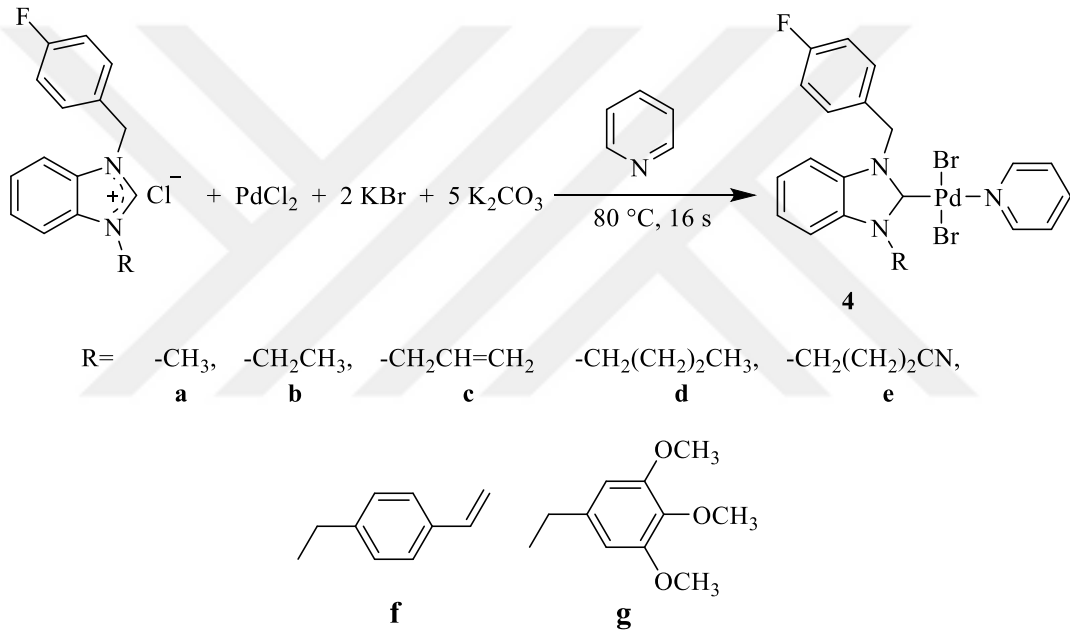
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 5.25 (d, 1H, J: 11.0 Hz, -NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.79 (d, 1H, J: 17.9 Hz, -NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.68 (dd, 1H, J: 17.6 Hz, -NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.75 (s, 4H, -NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F ve -NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 7.16 (t, 2H, J: 8.8 Hz, Ar-H); 7.31-7.44 (m, 8H, Ar-H); 7.68-7.76 (m, 2H, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO), δ: 51.6 ve 52.2 (-NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F ve -NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 112.9; 113.0; 115.3; 116.0; 116.3; 124.7; 127.0; 128.1; 129.9; 130.0; 133.8; 133.9; 136.3 ve 136.4 (Ar-C); 161.0 ve 163.4 (Ar-C-F); 189.6 (Ag-C<sub>karben</sub>). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO), δ: -113.10 (Ar-C-F).



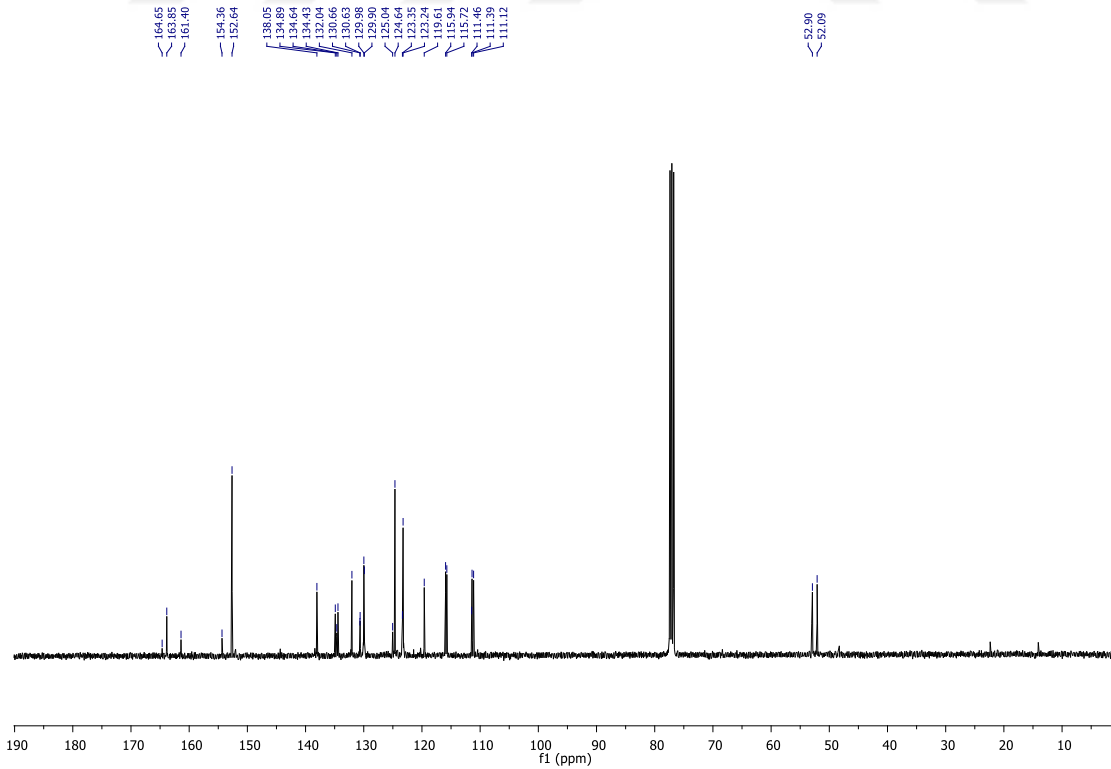
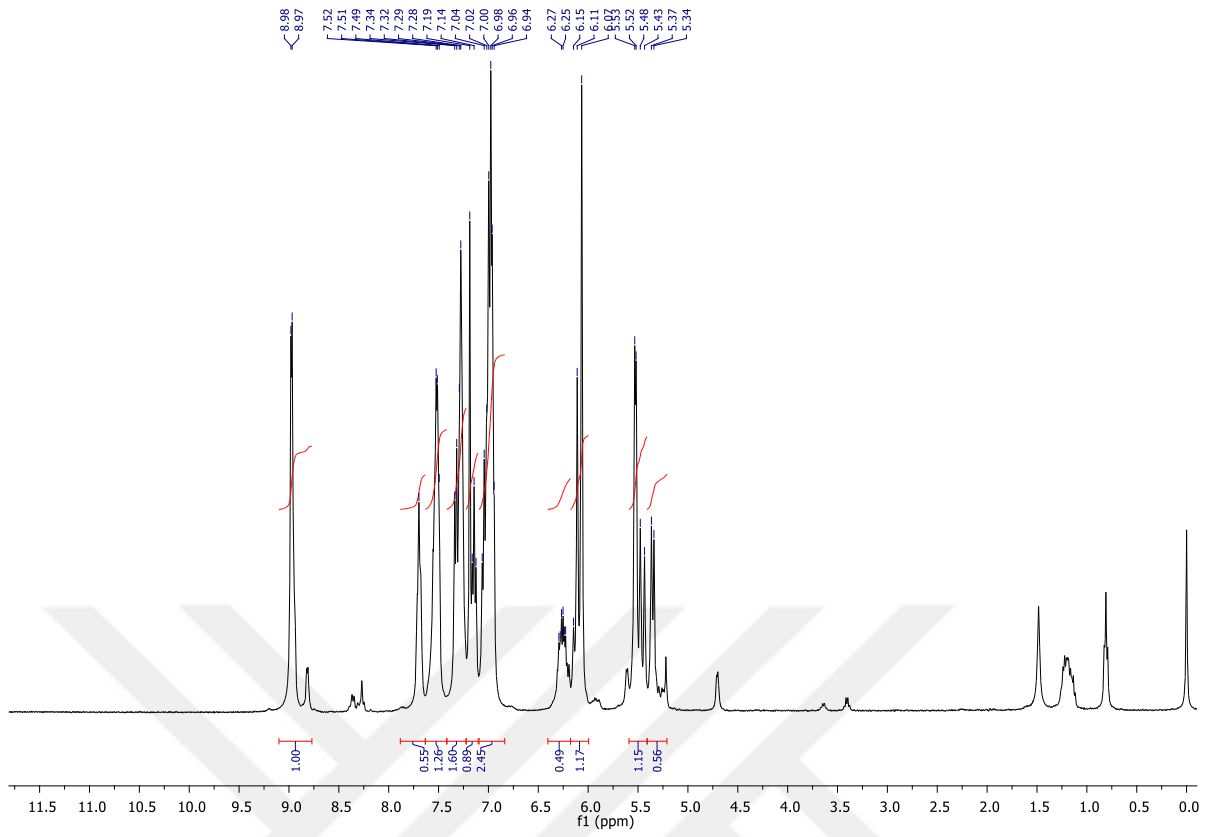
Florlu NHC-Ag(I) komplekslerinin  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR ve FT-IR spektrum verileri değerlendirildiğinde, komplekslerin yapısının doğruluğu kanıtlanmıştır. Bu analiz sonuçları literatür ile uyumludur [138-141].

### 3.3 Florlu NHC-Pd(II)-Piridin Kompleksleri, 4a-g

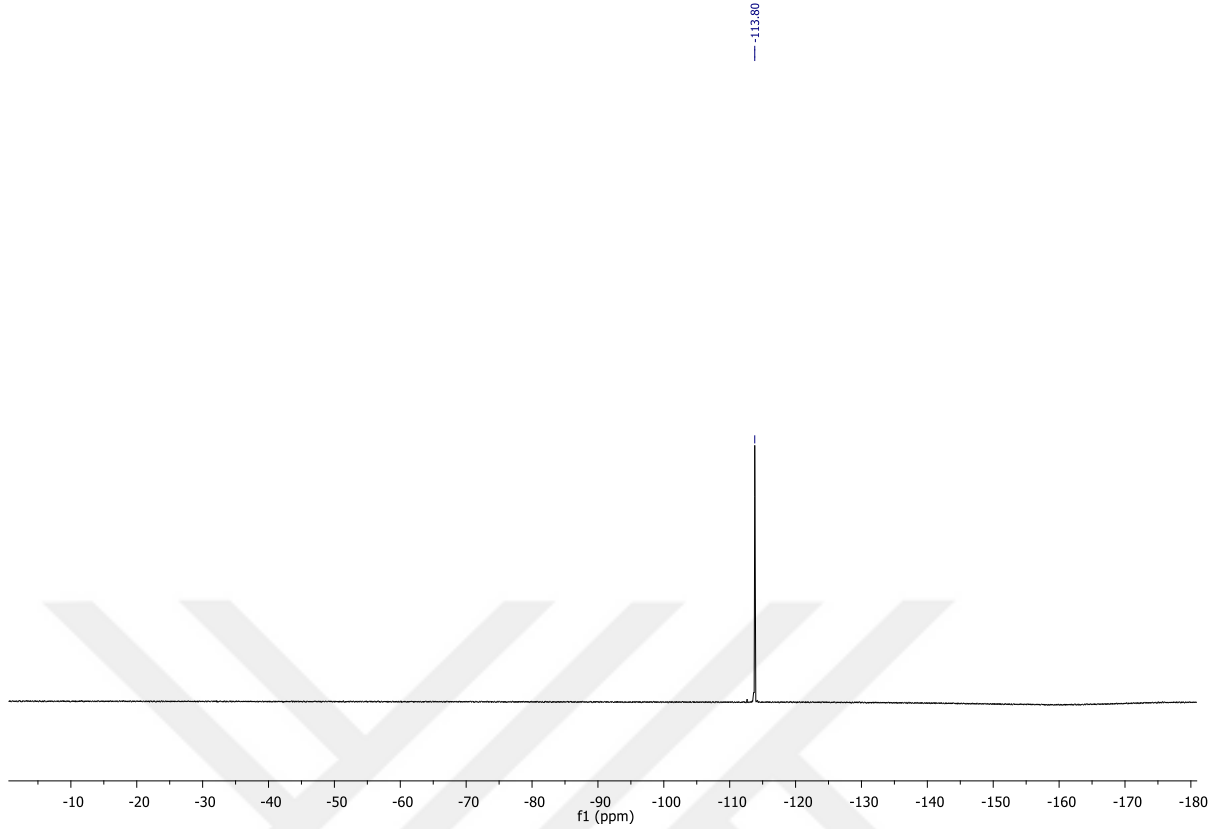
PEPPSI tipi florlu NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (**4a-g**), benzimidazolyum klorür,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{KBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ve piridinden sentezlendi (Şema 3.5). Tüm komplekslerin yapıları NMR ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve  $^{19}\text{F}$  NMR) ve FT-IR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu komplekslerden **4b** bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Şekil 3.12 ve  $^{19}\text{F}$  NMR spektrumu 3.13’de verilmiştir.



Şema 3.5 : Florlu NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin (**4a-g**) sentezi.



Şekil 3.12 : 4d kompleksine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları.



**Şekil 3.13 :** **4d** bileşiğine ait  $^{19}\text{F}$  NMR spektrumu.

Florlu NHC-Pd(II)-piridin bileşiklerine (**4a-g**) ait  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR ve  $^{19}\text{F}$  NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II), **4a***

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 4.34 (t, 3H,  $J= 12.3$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ); 6.10 (t, 3H,  $J= 12.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 7.00 (m, 4H, Ar-**H**); 7.00 (m, 4H, Ar-**H**); 7.30 ve 7.51 (d ve d, 4H,  $J= 6.3$  ve 6.9 Hz, Ar-**H**); 7.71 ve 8.77 (s, 2H, Ar-**H**<sub>piridin</sub>); 8.97 (d, 2H,  $J= 5.9$  Hz, Ar-**H**<sub>piridin</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 34.9, 35.2 ve 35.4 ( $\text{NCH}_3$ ); 52.3, 52.6 ve 52.8 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 110.1, 110.2, 111.3, 111.4, 115.7, 115.8, 115.9, 116.0, 124.6, 125.0, 129.8, 129.9, 130.0, 134.0, 135.5, 138.2, 138.3 ve 138.6 (Ar-**C**); 151.2, 152.0, 152.6, 153.4 ve 154.0 (Ar-**C**<sub>piridin</sub>); 161.0 (Ar-**C-F**); 163.9 (Ar-**C-F**).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; -113.8 (Ar-**C-F**).

*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II), **4b***

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 1.69 (t, 3H,  $J: 7.3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.92 (q, 2H,  $J: 7.3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.06 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$ ); 6.92-7.08 (m, 4H, Ar-**H**); 7.13 – 7.42 (m, 4H, Ar-**H**); 7.50 (dd, 2H,  $J= 8.5$  ve 5.4 Hz, Ar-**H**); 7.66 (m, 1H, Ar-**H**); 9.00 (d, 2H,  $J= 5.4$  Hz, Ar-**H**);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 14.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 44.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 52.86 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$ );

110.3, 111.5, 115.7, 115.9, 123.2, 123.1, 123.2, 124.6, 129.9, 130.0, 130.7, 131.0, 134.4, ve 134.5, 138.0 (Ar-C); 161.4, 163.9 ve 163.8 (Ar-C-F); 152.7 (2-C-Pd). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; -113.88 (Ar-C-F).

*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-allilbenzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II), 4c*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 5.40 (dd, 2H, *J*: 13.6 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.53 (d, 2H, *J*: 5.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.07 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 6.26 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.94-7.70 (m, 6H, Ar-H); 8.97 (d, 2H, *J*= 4.0 Hz, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 52.1 (NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 52.9 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 115.7, 115.9, 129.9 ve 130.0 (NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 111.1, 111.4, 119.6, 123.2, 123.4, 124.6, 125.0, 130.6, 130.7, 132.0, 134.4, 134.9, ve 138.1 (Ar-C); 152.6 ve 154.4 (Ar-C<sub>piridin</sub>); 161.4 ve 163.9 (Ar-C-F); 164.7 (2-C-Pd). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; -113.8 (Ar-C-F).

*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-bütülbenezimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II), 4d*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 1.04 (t, 3H, *J*: 7.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.92 (q, 2H, *J*: 11.4-5.7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.19 (s, 2H, *J*: 15.5-7.8 Hz - NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.85-4.81 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.06 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 6.97 (m, 4H, *J*= 11.9 ve 5.4 Hz, Ar-H); 7.28 (m, 2H, *J*= 10.9-6.4, Ar-H); 7.52-7.48 (m, 1H, Ar-H); 7.72-7.68 (m, 2H, Ar-H<sub>piridin</sub>); 8.81 (m, 1H, Ar-H<sub>piridin</sub>); 8.9 – 8.95 (m, 2H, Ar-H<sub>piridin</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 14.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 20.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 31.5 (-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 46.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 110.5, 111.4, 115.7, 115.8, 123.1, 123.3, 124.5, 125.0, 129.8, 130.7, 134.2, 135.0, 136.0, 136.1, 136.4 ve 136.5 (Ar-C); 161.4, ve 163.7 (Ar-C-F); 152.0; 152.7; 153.4; 154.0; 154.3 (Ar-C<sub>piridin</sub>); 164.0 (2-C-Pd). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; -114.0 (Ar-C-F).

*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3-siyanopropil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II), 4e*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 2.58 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 2.68 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 4.96 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 6.07 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 6.99-7.70 (m, 6H, Ar-H); 8.98 (d, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 25.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 46.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 65.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 53.1 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 115.6, 116.0, 119.1, 123.6, 129.9, 129.8, 134.0, 134.9, 134.2, 136.2, 152.3, 161.3, 163.9, 164.1 (Ar-C); 164.4 (Ar-C-F); 177.1 (2-C-Pd). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; -113.63 (Ar-C-F).

*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II), 4f*  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 5.23-5.16 (d, 1H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.67 (d, 1H, J: 17.6 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.63 (dd, 1H, J: 17.6-10.9 Hz - NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.13 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.12(s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 6.99 (m, 4H, J= 4.7 ve 3.6 Hz, Ar-H); 7.22-7.23 (m, 10H, Ar-H); 8.98-8.78 (m, 3H Ar-H<sub>piridin</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 53.0 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 53.5 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F); 123.27, (d, J: 2.7 Hz NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 128.27 (d, J: 5.0 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 111.2, 111.6, 114.3, 115.7, 116.0, 123.0, 124.5, 125.0, 124.5, 128.0, 129.0, 129.9, 130.0, 134.0, 134.5, 134.7, 136.3, 137.5, 138.0, 138.4, 152.0, 152.6, 153.9, 154.3 ve 161.4 (Ar-C); 163.5 ve 163.8 (Ar-C-F); 164.5 (2-C-Pd). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; -113.77 (Ar-C-F).

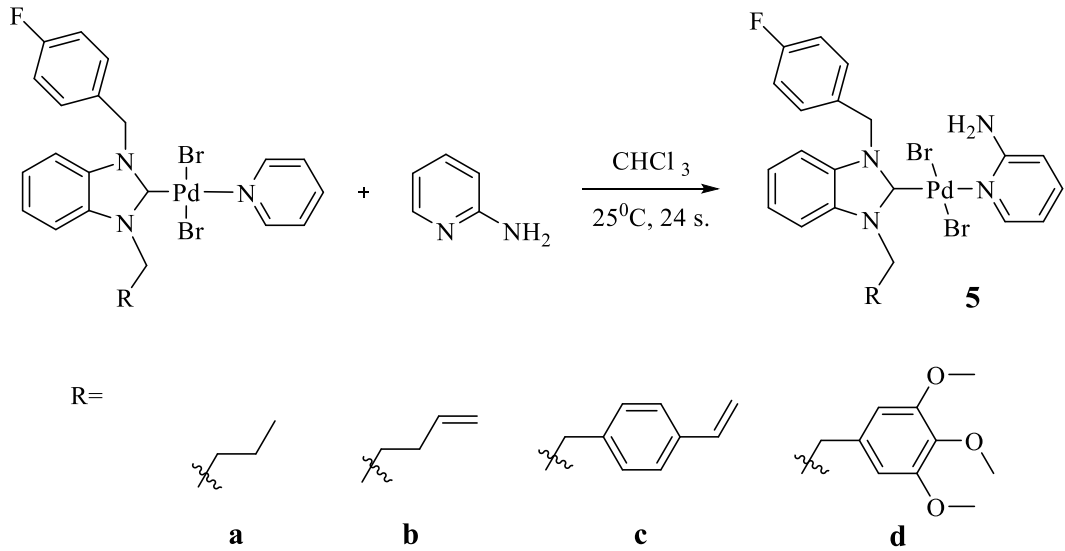
*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpaladyum(II), 4g*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.76 ve 3.78 (s, 9H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 5.95-6.24 (m, 2H NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4 ve NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(O(CH<sub>3</sub>))); 6.83 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(O(CH<sub>3</sub>))); 6.93-7.90 (m, 8H, Ar-H); 8.24 (s, 1H, NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.76 (s, 2H, NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.95 (s, 2H, NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 52.0, 52.7 ve 53.0 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(O(CH<sub>3</sub>))); 55.6 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 59.8 N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 104.0; 104.2; 110.3, 110.6; 114.7, 115.0; 122.0; 122.3, 123.6; 124.0; 124.5; 128.8, 129.0; 129.6, 136.7; 137.0; 142.0, 142.7, 150.9, 151.5; 152.6; 160.4, 162.8 ve 163.2 (Ar-C); 163.4 (Ar-C-F); 164.0 (Pd-C<sub>karben</sub>). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; -113.7 (Ar-C-F).

İki farklı ligand içeren florlu NHC-Pd(I)-piridin (**4a-g**) komplekslerinin <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>19</sup>F NMR ve FT-IR spektrum verileri değerlendirildiğinde, komplekslerin yapısının doğruluğu kanıtlanmıştır. Bu analiz sonuçları literatür ile uyumludur [138-141].

### 3.4 Florlu NHC-Pd(II)-(2-aminopiridin) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, 5a-d

İki farklı ligand içeren florlu NHC-Pd-(2-aminopiridin) kompleksleri trans ligand değişim yöntemi ile NHC-Pd(II)-piridin ve 2-aminopiridin'in reaksiyonundan elde edildi (Şema 3.6). Bu komplekslerin yapıları, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Sentezlenen komplekslerden **5c** kompleksine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları şekil 3.14 ve Şekil 3.15'de <sup>19</sup>F NMR spektrumu verilmiştir.

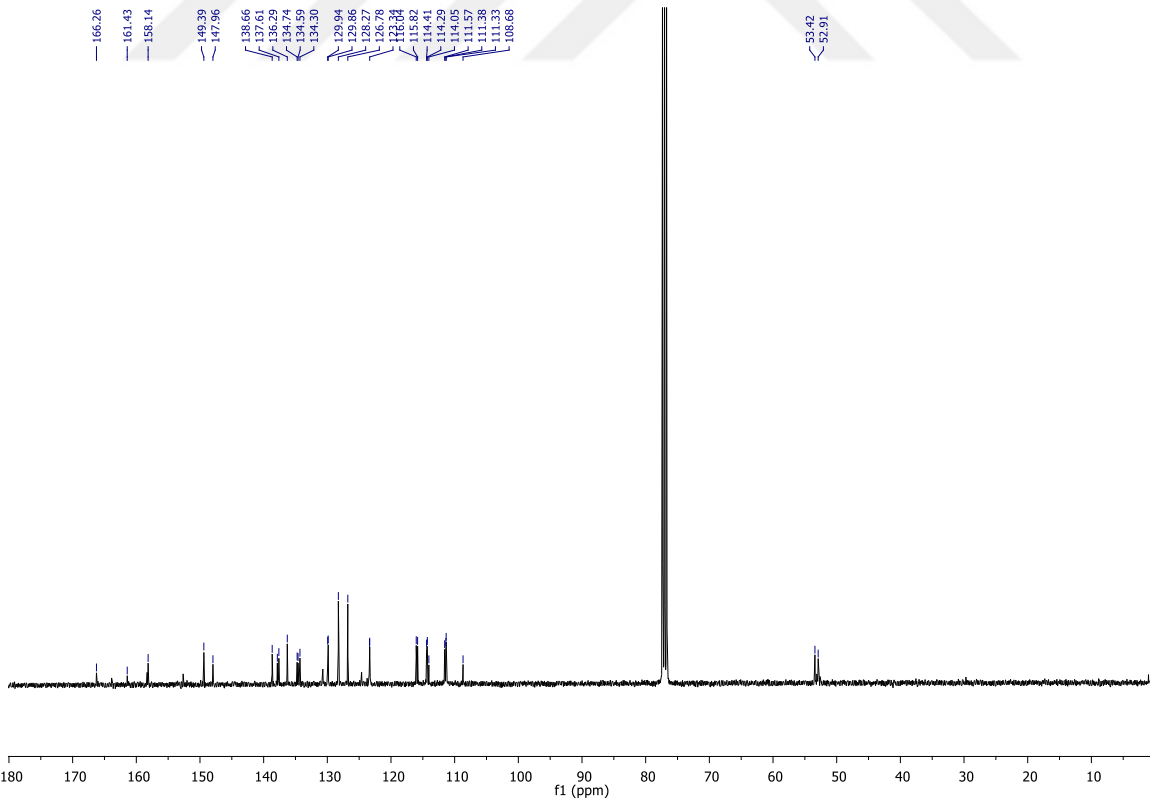
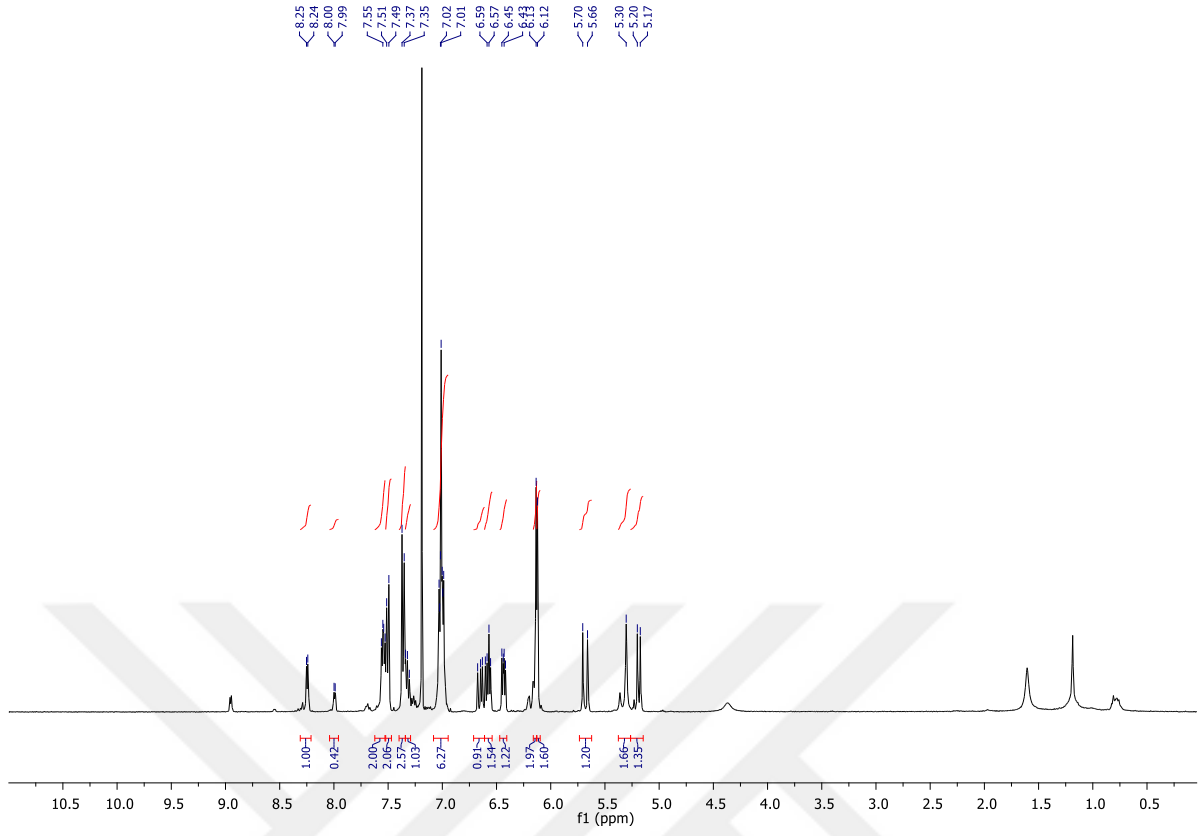


**Şema 3.6 :** NHC-Pd(II)-2-aminopiridin komplekslerinin (**5a-d**) sentezi.

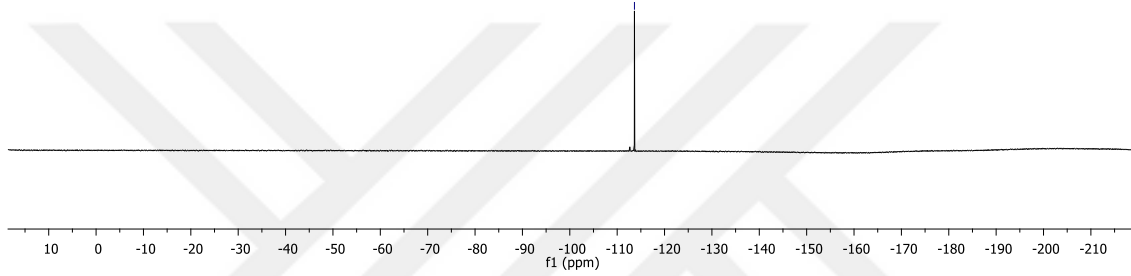
Florlu NHC-Pd(II)-(2-aminopiridin) bileşiklerine (**5a-d**) ait  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR ve  $^{19}\text{F}$  NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-etilbenzimidazol-2-iliden](2-aminopiridin)paladyum(II), 5a*  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 1.72 (t, 3H,  $J= 7.3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.54 (q, 2H,  $J= 7.3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.40 (s, 2H,  $J= 11.7$  Hz,  $\text{NH}_2$ ); 6.06 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 6.48 (d, 1H,  $J= 8.5$  Hz, Ar-**H**); 6.61 (t, 1H,  $J= 6.5$  Hz, Ar-**H**); 6.92-7.12 (m, 5H, Ar-**H**); 7.25 (d, 2H,  $J= 8.0$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 7.44-7.62 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 8.31 (d, 1H,  $J= 5.7$  Hz, Ar-**H**<sub>piridin</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 14.5 ve 44.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 52.8 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 111.4, 111.4, 114.4, 115.8, 116.0, 123.2, 123.3, 129.8, 129.9, 130.1, 134.5, 138.7, 149.5 ve 158.2 (Ar-**C**); 161.3 ve 163.7 (Ar-**C-F**); 164.6 (2-**C-Pd**).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; -113.75 (Ar-**C-F**).

*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-allylbenzimidazol-2-iliden](2-aminopiridin)paladyum(II), 5b*  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 3.83 ve 4.06 (dd ve dd, 2H,  $J= 11.7, 8.8$  ve  $11.6, 8.1$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.37 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.44 (d, 2H,  $J= 14.5$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.81 (s, 2H,  $J= 11.7$  Hz,  $\text{NH}_2$ ); 6.07 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 6.43-7.96 (m, 10H, Ar-**H**); 7.99 ve 8.25 (d ve s, 2H,  $J= 5.2$  Hz, Ar-**H**<sub>piridin</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 45.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 51.9 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 111.0, 111.7, 112.7, 113.3, 114.3, 115.3, 115.6, 123.1, 123.7, 129.4, 129.9, 132.2, 133.6, 137.7 ve 140.9 (Ar-**C**); 155.7 ve 156.3 (Ar-**C-F**); 179.3 (2-**C-Pd**).



Şekil 3.14 : 5c kompleksine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumları.



Şekil 3.15 : 5c kompleksine ait  $^{13}\text{C}$  NMR ve  $^{19}\text{F}$  NMR spektrumu.

*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden](2-aminopiridin)paladyum(II) 5c*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 5.19 ve 5.68 (d, 2H,  $J= 10.9$  ve  $17.6$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.30 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6.12 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_3$ ); 6.13 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 6.43 (dd, 1H,  $J= 8.3, 5.1$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.57 (t, 1H,  $J= 6.4$  Hz, Ar-**H**); 6.59 (m, 2H, Ar-**H**); 6.99-7.96 (m, 11H, Ar-**H**); 7.99 ve 8.25 (d ve d, 2H,  $J= 4.2$  ve  $4.7$  Hz, Ar-**H**<sub>piridin</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 52.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 53.4 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 108.7, 111.3, 111.4, 111.6, 114.1, 114.3, 114.4, 115.8, 116.0, 123.3, 123.4, 126.8, 128.3, 129.9, 134.3, 134.6, 134.7, 136.3, 137.6, 137.9 ve 138.7 (Ar-**C**); 148.0 ve 149.4 (Ar-**C**<sub>piridin</sub>); 158.1 ve 161.4 (Ar-**C-F**); 166.3 (2-**C-Pd**).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; -113.7(Ar-**C-F**).

*Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden](2-aminopiridin)paladyum(II) 5d*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 3.78 ve 3.79 (s, 9H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ ); 5.37 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6.06 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 6.11 (d, 2H,  $J= 13.4$  Hz  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ ); 6.84 (d, 2H,  $J= 6.4$



Hz  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ ); 6.48 (d, 1H,  $J= 8.2$ , Hz, Ar-**H**); 6.58- 6.65 (t, 2H,  $J= 6.1-6.4$  Hz, Ar-**H**); 6.71 (d, 1H, Ar-**H**); 7.05 (d, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 7.34 (t, 2H,  $J= 7.7$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 7.53 (t, 3H, Ar-**H**); 7.82 (d, 1H, Ar-**H**); 8.26 (d, 1H, Ar-**H**<sub>piridin</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 55.7 ve 55.9 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ ); 51.9 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ ); 53.0 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); 104.3, 110.3, 110.4, 110.5, 112.3, 113.3, 114.8, 115.0, 122.3, 123.3, 128.5, 129.5, 133.5, 136.7, 137.6, 139.6, 140.2, 148.3, 152.7, ve 155.7 (Ar-**C**); 156.1 ve 157.2 (Ar-**C**<sub>piridin</sub>); 160.1 ve 162.9 (Ar-**C-F**); 165.0 (2-**C-Pd**).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; -114.02 (Ar-**C-F**).

İki farklı ligand içeren florlu NHC-Pd(II)-(2-aminopiridin) komplekslerinin (**5a-d**)  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR ve FT-IR spektrum verileri değerlendirildiğinde, komplekslerin yapısının doğruluğu kanıtlanmıştır. Bu analiz sonuçları literatür ile uyumludur [138-141].

## 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında, enzim inhibisyon özelliklerini araştırmak üzere bilinen en elektronegatif flor atomunu içeren benzimidazolyum tuzları (**2a-h**) ve bu tuzlardan NHC-Ag(I) (**3a-g**) ve NHC-Pd(II)-piridin (**4a-g**) kompleksleri ve **4a-g** komplekslerinden NHC-Pd(II)-(2aminopiridin) (**5a-d**) kompleksleri sentezlenmiş ve enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Bu amaçla, tez çalışmasının ilk aşamasında benzimidazol iskeleti üzerindeki birinci azot atomu üzerinde 4-florobenzil sübstitüenti ve üçüncü azot atomu üzerinde çeşitli elektronik ve sterik özelliklere sahip sübstitüentli NHC ligandları sentezlenmiştir. Benzimidazolyum tuzlarının tasarımında hem lipofilikliği (metil, etil ve bütil) hem de fonksiyonelliği (3-siyanopropil, 4-vinilbenzil, 3,4,5-trimetoksibenzil) artıracak gruplar seçildi. 4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları sentezi için ilk olarak *N*-alkilbenzimidazol ile çeşitli alkil halojenürlerin KOH varlığında tepkimesinden hazırlandı. *N*-alkilbenzimidazol'ün 4-florobenzil klorür ile tepkimesinden, kuarternizasyon yöntemi ile yedi tane yeni (**2a-e**, **2g**, **2h**) ve bir tanede bilinen 1,3-di(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür (**2f**) sentezlendi.

Bu tez kapsamında sentezlenen ligand ve komplekslerin yapı karakterizasyon çalışmalarında kullanılan FT-IR verilerinden (C=N) ve (C-F) grublarına ait piklerin varlığı tespit edilmiştir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopik analiz ile bu bileşiklerin yapılarındaki hidrojen ve karbon atom sayıları ve bunların yapıdaki konumları hakkında bilgiler edinilmiştir. Benzimidazolyum tuzlarının yapısında bulunan flor atomunun varlığı ise <sup>19</sup>F NMR ile belirlenmiştir. Çalışmada elde edilen tuzların erime sıcaklıkları ve saflıkları, diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizi ile kontrol edilmiştir. Elde edilen **2f** ve **2h** tuzlarının tek kristalleri elde edilmiş ve X-ışını kırınımı ile kristal yapıları aydınlatılmıştır. Her iki bileşiğin yapısal analizi, molekül içi O-H...Cl ve C-H...O ve moleküller arası O-H...Cl ve C-H...Cl hidrojen bağlarının stabilizasyonda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. **2f**'nin katyonu, benzimidazol halkasının aynı tarafında bulunan bu iki sübstitüentin neden olduğu U-şekilli bir yapıya sahipken, sübstitüentler zıt yönlerde hizalandığından **2h** katyonunda Z-şekilli yapının ortaya çıktığı görülmektedir.

Benzimidazolyum tuzlarının <sup>1</sup>H NMR spektrum verileri incelendiğinde, benzimidazol halkasının 2-pozisyonundaki (NCHN) protona ait karakteristik pikler 10.09 ile 12.17 ppm arasında gözlenmiştir. <sup>13</sup>C NMR spektrum verileri incelendiğinde, 143.3-144.9 ppm aralığında NCHN karbonuna ait karakteristik pikler görülmüştür. FT-IR verileri incelendiğinde, **2a-h** tuzlarının  $\nu_{(CN)}$  gerilme frekansları sırasıyla 1512, 1512, 1511, 1511, 1512, 1511, 1511 ve 1510 cm<sup>-1</sup>.  $\nu_{(CF)}$  gerilme

frekansları sırasıyla 1219 ve 1207, 1223 ve 1206, 1224 ve 1200, 1223 ve 1184, 1226 ve 1186, 1222 ve 1188  $\text{cm}^{-1}$ . Elde edilen spektroskopik ve element analiz sonuçların, sentezlenen tuzların yapılarını desteklediği tespit edilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında, flor atomu içeren benzimidazolyum tuzlarının (**2a-h**) *in vitro* koşullar altında asetilkolinesteraz (AChE) ve karbonikanhidraz (CA) enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Florlu benzimidazolyum tuzlarının hCA I izoenzimini etkili bir şekilde inhibe ettiği görülmüştür. **2a**, **2e**, **2f**, **2g** ve **2h** bileşikleri, hCA I için ( $K_i$ :  $117.54 \pm 14.56$  nM) referans ilaç asetazolamidden (AZA) daha yüksek aktivite sergilediği yukardaki çizelgede anlaşılmaktadır. Tuzlar aralarında en iyi inhibitör,  $K_i$   $22.41 \pm 1.93$  nM değeri ile bileşik **2h** olduğu görülmüştür. Sonuçlara göre, hCA I inhibitor etkisi en faydalı olan **2h**'daki 3,4,5-trimetoksibenzil grubunun yerine 4-florobenzil grubu olduğunda inhibisyon değerinin azaltığı görülmüştür. Sitozolik hCA II izoformuna karşı bileşik **2h**,  $35.29 \pm 7.21$  nM  $K_i$  ile hCA II'ye karşı diğer tuzlar arasında en yüksek inhibisyon etkisini göstermiştir. Sentezlenen tüm florlubenzimidazolyum tuzları, AChE üzerinde inhibisyon özellikleri gösterdi. **2h** bileşiği AChE'ye karşı  $K_i$  değerleri  $14,84 \pm 1,91$  nM aralığında inhibitör etkisi en fazla olduğu görülmektedir. Enzim inhibitör etkileşimlerinin bilgisi, yeni inhibitörlerin tanımlanması, özellikle epilepsi, diyabet ve AD tedavisi için tavsiye edilir. Sonuçlar karşılaştırıldığında florlu benzimidazolyum tuzlarının (**2a-h**) kontrol gruplarına göre daha etkili inhibisyon gösterdiği görülmektedir.

Çalışmanın üçüncü aşamasında, insan karbonikanhidraz izoenzimleri I ve II (hCA I ve II) ve asetilkolinesterazı (AChE) inhibe etme kapasitesine sahip yeni sentezlenmiş bileşiklerden potansiyel yüksek olan **2d**, **2e**, **2f**, **2g** ve **2h** bileşiklerinin yapı-aktivite ilişkilerini taramak için moleküler yerleştirme çalışması yapıldı. **2f**, hedef enzime karşı ilgili bileşiğin yapısındaki hidrojen ve hidrofobik etkileşimlerin yanı sıra iki flor atomu ile elektrostatik etkileşimler ve çoklu halojen bağları yapmaktadır. Ayrıca **2h** ve **2f** bileşiklerinin fenil halkasındaki metoksi ve flor atomlarının yerine vinil grubunun geçmesiyle **2g** nin yapısı hedef enzime bağlanma afinitesini ve buna bağlı olarak etkileşim sayısının azaldığı görülmektedir.

Seçilen bu beş bileşiklerin canlı sistemdeki farmakokinetik durumlarını belirlemek için ADME analizi yapılmıştır. Elde edilen suda çözünürlük, bağırsak absorpsiyonu, kan beyin bariyeri penetrasyonu, sitokrom P450 2D6 bağlama, hepatotoksisite ve plazma protein bağlama parametrelerine göre, **2g** bileşiği ve kontrol bileşiği hariç, diğer bileşikler ideal özellikler sergilemiştir. Bu bileşiklerin toksisite riskleri açısından yaptığımız araştırma

sonucunda Çizelge 2’de gösterildiği gibi **2h** ve **2f** bileşiklerinin diğerlerinden ve hatta kontrol bileşiklerinden daha güçlü ilaç özellikleri taşıyabilen yapılar olduğu görülmektedir.

Çalışmanın dördüncü aşamasında, flor atomu içeren benzimidazolyum tuzlarının gümüş oksit ile deprotonasyon yöntemi sonucu NHC-Ag(I) kompleksleri (**3a-g**) sentezlenmiştir. Hazırlanan 7 tane yeni gümüş kompleksinin yapısı uygun spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. Bu komplekslerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında başlangıç benzimidazolyum tuzunun karakteristik (NCHN) pikin kaybolduğu, <sup>13</sup>C-NMR spektroskopisinde NCHN karbon atomuna ait pikin kaybolduğu ve karben karbonuna ait pik gözlenmiştir. Komplekslerin FT-IR spektrum verileri incelendiğinde,  $\nu_{(CN)}$  gerilme frekansları sırasıyla 1507, 1509, 1507, 1507, 1508, 1509 ve 1508  $\text{cm}^{-1}$ ’de gelmiştir. Bileşiklerin karakterizasyon verilerinin, NHC-Ag(I) kompleksleri için önerilen formüllerle uyum içinde olduğu görülmektedir.

Çalışmanın beşinci aşamasında, iki farklı ligand içeren florlu NHC-Pd(II)-piridin (**4a-g**) kompleksleri, benzimidazolyum tuzlarının deprotonasyonu ile sentezlendi. Yedi tane 4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin yapısı <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>19</sup>F NMR ve FT-IR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Komplekslerin <sup>1</sup>H NMR spektrumunda başlangıç tuzundaki NCHN protonuna ait 10-12 ppm civarındaki piklerin görülmemesi ve kompleksteki piridin ligandına ait proton piklerinin 7.71-9.0 ppm aralığında geldiği görülmüştür. <sup>13</sup>C NMR spektrumu incelendiğinde (Pd-C) karbonuna ait piklerin 152-158 ppm civarında geldiği tespit edilmiştir. FT-IR spektrum verileri incelendiğinde,  $\nu_{(CN)}$  gerilme frekansları sırasıyla 1408, 1409, 1406, 1413, 1410, 1408 ve 1409  $\text{cm}^{-1}$  de gelmiştir. Bileşiklerin karakterizasyon verilerinin, NHC-Pd-Piridin kompleksleri için önerilen formüllerle uyum içinde olduğu görülmektedir.

Çalışmanın altıncı aşamasında, iki farklı ligand içeren florlu NHC-PdBr<sub>2</sub>-(2-aminopiridin) kompleksleri (**5a-d**), ligand değişim yöntemiyle sentezlenmiştir. Bütün komplekslerin yapıları, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopisi teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir. <sup>1</sup>H NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç kompleksteki piridin ligandına ait karakteristik piklerin kaybolduğu ve yeni komplekslerin yapısındaki amino (-NH<sub>2</sub>) grubu için karakteristik proton tipi  $\delta$  5.40, 5.81, 5.30, ve 5.37 ppm’de geldiği gözlenmiştir. <sup>13</sup>C NMR spektrumları incelendiğinde, yeni komplekslerin Pd-C(karben) rezonansları sırasıyla  $\delta$  164.6, 179.3, 166.3 ve 165.0 ppm’de gözlenmiştir. FT-IR spektrum verileri incelendiğinde,  $\nu_{(CN)}$  gerilme frekansları sırasıyla 1410, 1406, 1405 ve 1407  $\text{cm}^{-1}$  de

gelmiştir. Bileşiklerin spektroskopik verilerinin, NHC-PdBr<sub>2</sub>-(2-aminopiridin) kompleksleri için önerilen formüllerle uyum içinde olduğu görülmektedir.

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda;

- 1) Sentezlenen benzimidazolyum tuzların antimikrobiyal ve antikanser aktiviteleri incelenebilir.
- 2) Bu çalışmada sentezlenen NHC-Ag komplekslerinden yeni flor atomu içeren NHC-Ru, NHC-Au ve NHC-Pt kompleksleri sentezlenerek çeşitli biyolojik özellikleri araştırılabilir.
- 3) Sentezlenen NHC-Pd-piridin ve NHC-Pd-(2-aminopiridin) komplekslerinin çeşitli biyolojik özellikleri ve C-C bağ oluşum tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri araştırılabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] **Bray, F. Ferlay, J. Soerjomataram, I. Siegel, R. L. Torre, L. A. & Jemal, A.** (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- [2] **Şahin-Bölükbaşı, S. & Şahin, N.** (2019). Novel Silver-NHC complexes: Synthesis and anticancer properties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 891, 78-84.
- [3] **Gianferrara, T. Bratsos, I. & Alessio, E.** (2009). A categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action. *Dalton Transactions*, (37), 7588-7598.
- [4] **Bruno, P. M. Liu, Y. Park, G. Y. Murai, J. Koch, C. E. Eisen, T. J. ... & Hemann, M. T.** (2017). A subset of platinum-containing chemotherapeutic agents kills cells by inducing ribosome biogenesis stress. *Nature medicine*, 23(4), 461-471.
- [5] **Dasari, S. & Tchounwou, P. B.** (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology*, 740, 364-378.
- [6] **Ho, G. Y. Woodward, N., & Coward, J. I.** (2016). Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Critical reviews in oncology/hematology*, 102, 37-46.
- [7] **McWhinney, S. R. Goldberg, R. M. & McLeod, H. L.** (2009). Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Molecular cancer therapeutics*, 8(1), 10-16.
- [8] **Medici, S. Peana, M. Nurchi, V. M. Lachowicz, J. I. Crisponi, G. & Zoroddu, M. A.** (2015). Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews*, 284, 329-350.
- [9] **Bauer, E. B. Haase, A. A. Reich, R. M. Crans, D. C. & Kühn, F. E.** (2019). Organometallic and coordination rhenium compounds and their potential in cancer therapy. *Coordination Chemistry Reviews*, 393, 79-117.
- [10] **Sharma, A. Sudhindra, P. Roy, N. & Paira, P.** (2020). Advances in novel iridium (III) based complexes for anticancer applications: A review. *Inorganica Chimica Acta*, 513, 119925.
- [11] **Ma, D. L. Wang, M. Mao, Z. Yang, C. Ng, C. T. & Leung, C. H.** (2016). Rhodium complexes as therapeutic agents. *Dalton Transactions*, 45(7), 2762-2771.
- [12] **Nabiyeva, T. Marschner, C. & Blom, B.** (2020). Synthesis, structure and anti-cancer activity of osmium complexes bearing  $\pi$ -bound arene substituents and phosphane Co-Ligands: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 201, 112483.
- [13] **Mirzadeh, N. Reddy, T. S. & Bhargava, S. K.** (2019). Advances in diphosphine ligand-containing gold complexes as anticancer agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 388, 343-359.
- [14] **Wani, W. A. Baig, U. Shreaz, S. Shiekh, R. A. Iqbal, P. F. Jameel, E. ... & Hun, L. T.** (2016). Recent advances in iron complexes as potential anticancer agents. *New Journal of Chemistry*, 40(2), 1063-1090.
- [15] **Öfele, K.** (1968). 1, 3-Dimethyl-4-imidazolinylliden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex. *Journal of Organometallic Chemistry*, 12(3), P42-P43.
- [16] **Wanzlick, H. W. & Schönherr, H. J.** (1968). Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 7(2), 141-142.

- [17] **Merces, L. & Albrecht, M.** (2010). Beyond catalysis: N-heterocyclic carbene complexes as components for medicinal, luminescent, and functional materials applications. *Chemical Society Reviews*, 39(6), 1903-1912. [18] **G. Sipos, R. Dorta, Coord. Chem. Rev.** 375 (2018) 13e68.
- [19] **Konnert, L. Lamaty, F. Martinez, J. & Colacino, E.** (2017). Recent advances in the synthesis of hydantoins: the state of the art of a valuable scaffold. *Chemical Reviews*, 117(23), 13757-13809. [20] **Zhao, Q. Meng, G. Li, G. Flach, C. Mendelsohn, R. Lalancette, R. ... & Szostak, M.** (2021). IPr#—highly hindered, broadly applicable N-heterocyclic carbenes. *Chemical science*, 12(31), 10583-10589.
- [21] **Smith, C. A. Narouz, M. R. Lummis, P. A. Singh, I. Nazemi, A. Li, C. H., & Crudden, C. M.** (2019). N-heterocyclic carbenes in materials chemistry. *Chemical reviews*, 119(8), 4986-5056.
- [22] **Peters, M. Doddi, A. Bannenberg, T. Freytag, M. Jones, P. G. & Tamm, M.** (2017). N-Heterocyclic carbene-phosphinidene and carbene-phosphinidenide transition metal complexes. *Inorganic Chemistry*, 56(17), 10785-10793.
- [23] **Danopoulos, A. A. Simler, T. & Braunstein, P.** (2019). N-heterocyclic carbene complexes of copper, nickel, and cobalt. *Chemical reviews*, 119(6), 3730-3961. [24] **S. Kumar, J. Heterocycl. Chem.** 56 (2019) 1168e1230.
- [25] **Vivancos, A. Segarra, C. & Albrecht, M.** (2018). Mesoionic and related less heteroatom-stabilized N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, catalysis, and other applications. *Chemical reviews*, 118(19), 9493-9586.
- [26] **Wang, W. Cui, L. Sun, P. Shi, L. Yue, C. & Li, F.** (2018). Reusable N-heterocyclic carbene complex catalysts and beyond: A perspective on recycling strategies. *Chemical reviews*, 118(19), 9843-9929.
- [27] **Peris, E.** (2017). Smart N-heterocyclic carbene ligands in catalysis. *Chemical reviews*, 118(19), 9988-10031.
- [28] **Valdés, H. Canseco-González, D. Germán-Acacio, J. M. & Morales-Morales, D.** (2018). Xanthine based N-heterocyclic carbene (NHC) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 867, 51-54.
- [29] **Böhm, H. J. Banner, D. Bendels, S. Kansy, M. Kuhn, B. Müller, K. ... & Stahl, M.** (2004). Fluorine in medicinal chemistry. *ChemBioChem*, 5(5), 637-643.
- [30] **Muller, K. Faeh, C. & Diederich, F.** (2007). Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition. *science*, 317(5846), 1881-1886.
- [31] **O'Hagan, D.** (2008). Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond. *Chemical Society Reviews*, 37(2), 308-319.
- [32] **Hunter, L.** (2010). The C–F bond as a conformational tool in organic and biological chemistry. *Beilstein journal of organic chemistry*, 6(1), 38.
- [33] **Jamil, M. S. S.** (2019). *Synthesis, characterisation and catalytic activity of gold, rhodium and palladium complexes featuring fluorinated N-heterocyclic carbene ligands*. The University of Manchester (United Kingdom).
- [34] **Marion, N. de Frémont, P. & Carbenes, S. N.** (2009). Synthesis, properties, and organometallic chemistry *Coord. Chem. Rev.* 253, 862-892.
- [35] **Wisniak, J.** (2009). Eugène melchior peligot. *Educación química*, 20(1), 61-69.
- [36] **Wanzlick, H. W. & Schönherr, H. J.** (1968). Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 7(2), 141-142.
- [37] **Öfele, K.** (1968). 1, 3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex. *Journal of Organometallic Chemistry*, 12(3), P42-P43.

- [38] **Arduengo III, A. J. Harlow, R. L. & Kline, M.** (1991). A stable crystalline carbene. *Journal of the American Chemical Society*, 113(1), 361-363.
- [39] **Jamil, M. S. S.** (2019). *Synthesis, characterisation and catalytic activity of gold, rhodium and palladium complexes featuring fluorinated N-heterocyclic carbene ligands*. The University of Manchester (United Kingdom).
- [40] **Camponovo, F. P.** (2009). *Chiral ferrocenyl amidines as modular ligands for applications in asymmetric catalysis* (Doctoral dissertation, ETH Zurich)..., 2005, 2, 347-356.
- [41] **Benhamou, L. César, V. Gornitzka, H. Lugan, N. & Lavigne, G.** (2009). Imidazol-2-ylidene-4-olate: an anionic N-heterocyclic carbene pre-programmed for further derivatization. *Chemical communications*, (31), 4720-4722.
- [42] **César, V. Lugan, N. & Lavigne, G.** (2008). A Stable Anionic N-heterocyclic carbene and its zwitterionic complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 130(34), 11286-11287.
- [43] **Arduengo III, A. J.** (1999). US Patent 5077414, 1991.(b) Arduengo, AJ, III; Krafczyk, R. Schmutzler, R. *Tetrahedron*, 55, 14523-14534.
- [44] **Alpers, T. Schmidtman, M. Muesmann, T. W. Temme, O. & Christoffers, J.** (2017). Perfluorinated pyridinium and imidazolium ionic liquids. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(29), 4283-4290.
- [45] **Alpers, T. Muesmann, T. W. Temme, O. & Christoffers, J.** (2018). Perfluorinated Ammonium and Phosphonium Ionic Liquids. *Synthesis*, 50(17), 3531-3539.
- [46] **Lampl, M., Schlapp-Hackl, I., Wurst, K., Gelbrich, T., Kopacka, H., Müller, T., ... & Schottenberger, H.** (2019). Synthetic and structural studies on pentafluorobenzylated imidazole systems. *Journal of Fluorine Chemistry*, 218, 51-62.
- [47] **Serrano-Becerra, J. M. Hernández-Ortega, S. Morales-Morales, D. & Valdés-Martínez, J.** (2009). Bottom-up design and construction of a non-centrosymmetric network through  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions. *CrystEngComm*, 11(2), 226-228.
- [48] **Vlahakis, J. Z., Lazar, C., Crandall, I. E., & Szarek, W. A.** (2010). Anti-Plasmodium activity of imidazolium and triazolium salts. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(16), 6184-6196.
- [49] **Sánchez-Mora, A. Valdés, H. Ramírez-Apan, M. T. Nieto-Camacho, A. Hernández-Ortega, S. Canseco-González, D. & Morales-Morales, D.** (2019). NHC-Ir (I) complexes derived from 5, 6-dinitrobenzimidazole. Synthesis, characterization and preliminary evaluation of their in vitro anticancer activity. *Inorganica Chimica Acta*, 496, 119061.
- [50] **Vougioukalakis, G. C. & Grubbs, R. H.** (2010). Ruthenium-based heterocyclic carbene-coordinated olefin metathesis catalysts. *Chemical reviews*, 110(3), 1746-1787.
- [51] **Liu, Z. Xu, C. Del Pozo, J. Torker, S. & Hoveyda, A. H.** (2019). Ru-based catechothiolate complexes bearing an unsaturated NHC ligand: effective cross-metathesis catalysts for synthesis of (Z)- $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated esters, carboxylic acids, and primary, secondary, and Weinreb amides. *Journal of the American Chemical Society*, 141(17), 7137-7146.
- [52] **Fawcett, J. Harding, D. A. Hope, E. G. Singh, K. & Solan, G. A.** (2010). Stabilisation of iridium (III) fluoride complexes with NHCs. *Dalton Transactions*, 39(44), 10781-10789.



- [53] **Fawcett, J. Harding, D. A. Hope, E. G. Singh, K. & Solan, G. A.** (2010). Stabilisation of iridium (III) fluoride complexes with NHCs. *Dalton Transactions*, 39(44), 10781-10789.
- [54] **Doğan, F. Gülcemal, S. Yürekli, M. & Cetinkaya, B.** (2008). Thermal analysis study of imidazolium and some benzimidazolium salts by TG. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 91(2), 395-400.
- [55] **Moore, L. M. Greeson, K. T. Redeker, N. D. Zavala, J. J. Le, T. C. Gilmore, L. V. ... & Ghiassi, K. B.** (2019). Fluoroalkyl-functional imidazoles and imidazolium-based ionic liquids prepared via thiol-ene/yne click chemistry. *Journal of Molecular Liquids*, 295, 111677.
- [56] **Grineva, A. A. Filippov, O. A. Canac, Y. Sortais, J. B. Nefedov, S. E. Lugan, N. ... & Valyaev, D. A.** (2021). Experimental and theoretical insights into the electronic properties of anionic N-heterocyclic dicarbenes through the rational synthesis of their transition metal complexes. *Inorganic Chemistry*, 60(6), 4015-4025.
- [57] **Beato, Z. Ryan, B. Mueller-Bunz, H. Baumann, M. & Tacke, M.** (2022). Synthesis and biological evaluation of fluoro-substituted cationic and neutral antibiotic NHC\* silver derivatives of SBC3. *Journal of Organometallic Chemistry*, 976, 122436.
- [58] **Lv, T. Wang, Z. You, J. Lan, J. & Gao, G.** (2013). Copper-catalyzed direct aryl quaternization of N-substituted imidazoles to form imidazolium salts. *The Journal of Organic Chemistry*, 78(11), 5723-5730.
- [59] **Bal, S. Demirci, Ö. Şen, B. Taslimi, P. Aktaş, A. Gök, Y. Aygün, M. Gülçin, İ.** Synthesis, characterization, crystal structure,  $\alpha$ -glycosidase, and acetylcholinesterase inhibitory properties of 1,3-disubstituted benzimidazolium salts *Arch Pharm.* 354 (2021), e2000422.
- [60] **Hamide, M. Gök, Y. Demir, Y. Yakalı, G. Tok, T. T. Aktaş, A. ... & Gülçin, İ.** (2022). Pentafluorobenzyl-substituted Benzimidazolium Salts: Synthesis, Characterization, Crystal Structures, Computational Studies and Inhibitory Properties of Some Metabolic Enzymes. *Journal of Molecular Structure*, 133266.
- [61] **Tezcan, B. Gök, Y. Sevinçek, R. Taslimi, P. Taskin-Tok, T. Aktaş, A. ... & Gülçin, İ.** (2022). Benzimidazolium salts bearing the trifluoromethyl group as organofluorine compounds: Synthesis, characterization, crystal structure, in silico study, and inhibitory profiles against acetylcholinesterase and  $\alpha$ -glycosidase. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(4), e23001.
- [62] **Hamide, M. Gök, Y. Demir, Y. Sevinçek, R., Taskin-Tok, T., Tezcan, B., ... & Güzel, B.** (2022). Benzimidazolium Salts Containing Trifluoromethoxybenzyl: Synthesis, Characterization, Crystal Structure, Molecular Docking Studies and Enzymes Inhibitory Properties. *Chemistry & Biodiversity*, e202200257.
- [63] **Babamale, H. F. Khor, B. K. Chear, N. J. Y. Haque, R. A. & Yam, W.** (2022). The First tetrafluorinated azobenzene-imidazolium ionic conjugates as potential thermotropic liquid crystalline drugs: Self-assembly properties and cytotoxic effects. *Journal of Molecular Structure*, 1255, 132470.
- [64] **Rezki, N. Al-Blewi, F. F. Al-Sodies, S. A. Alnuzha, A. K. Messali, M. Ali, I. & Aouad, M. R.** (2020). Synthesis, characterization, DNA binding, anticancer, and molecular docking studies of novel imidazolium-based ionic liquids with fluorinated phenylacetamide tethers. *ACS omega*, 5(10), 4807-4815.

- [65] Vougioukalakis, G. C. & Grubbs, R. H. (2010). Ruthenium-based heterocyclic carbene-coordinated olefin metathesis catalysts. *Chemical reviews*, 110(3), 1746-1787.
- [66] Samojlowicz, C. Bieniek, M. & Grela, K. (2009). Ruthenium-based olefin metathesis catalysts bearing N-heterocyclic carbene ligands. *Chemical reviews*, 109(8), 3708-3742.
- [67] Achonduh, G. T. Hadei, N. Valente, C. Avola, S. O'brien, C. J., & Organ, M. G. (2010). On the role of additives in alkyl–alkyl Negishi cross-couplings. *Chemical communications*, 46(23), 4109-4111.
- [68] Fortman, G. C., & Nolan, S. P. (2011). N-Heterocyclic carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: a perfect union. *Chemical Society Reviews*, 40(10), 5151-5169.
- [69] Berthon-Gelloz, G. Siegler, M. A. Spek, A. L. Tinant, B. Reek, J. N., & Markó, I. E. (2010). IPr\* an easily accessible highly hindered N-heterocyclic carbene. *Dalton Transactions*, 39(6), 1444-1446.
- [70] Valente, C. Calimsiz, S. Hoi, K. H. Mallik, D. Sayah, M. & Organ, M. G. (2012). The development of bulky palladium NHC complexes for the most-challenging cross-coupling reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(14), 3314-3332.
- [71] Wang, F. Li, S. Qu, M. Zhao, M. X. Liu, L. J. & Shi, M. (2012). Synthesis of axially chiral oxazoline–carbene ligands with an N-naphthyl framework and a study of their coordination with AuCl· SMe<sub>2</sub>. *Beilstein journal of organic chemistry*, 8(1), 726-731.
- [72] Zhang, Q. Yang, B. Zhang, S., Liu, S., & Deng, Y. (2011). Ionic liquidized-naphthalenesulfonamide: successful fabrication of liquid fluorescent materials. *Journal of Materials Chemistry*, 21(41), 16335-16338.
- [73] Oisaki, K. Li, Q. Furukawa, H. Czaja, A. U. & Yaghi, O. M. (2010). A Metal–organic framework with covalently bound organometallic complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 132(27), 9262-9264.
- [74] Visbal, R. & Gimeno, M. C. (2014). N-heterocyclic carbene metal complexes: photoluminescence and applications. *Chemical Society Reviews*, 43(10), 3551-3574.
- [75] Lee, K. M., Lee, C. K., & Lin, I. J. (1997). A Facile Synthesis of Unusual Liquid-Crystalline Gold (I) Dicarbene Compounds. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 36(17), 1850-1852.
- [76] Day, G. S. Pan, B. Kellenberger, D. L. Foxman, B. M. & Thomas, C. M. (2011). Guilty as charged: non-innocent behavior by a pincer ligand featuring a central cationic phosphonium donor. *Chemical Communications*, 47(12), 3634-3636.
- [77] Harding, D. A., Hope, E. G., Singh, K., & Solan, G. A. (2012). Bis-cyclometalation of fluorinated N-aryl NHCs. *Organometallics*, 31(4), 1518-1523.
- [78] Diez-Gonzalez, S. & Nolan, S. P. (2007). N-heterocyclic carbene-copper (I) complexes in homogeneous catalysis. *Synlett*, 2007(14), 2158-2167.
- [79] Jacobsen, H. Correa, A. Poater, A. Costabile, C. & Cavallo, L. (2009). Understanding the M (NHC)(NHC= N-heterocyclic carbene) bond. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(5-6), 687-703.
- [80] Hobbs, M. G. Knapp, C. J. Welsh, P. T. Borau-Garcia, J. Ziegler, T. & Roesler, R. (2010). Anionic N-Heterocyclic Carbenes with N, N'-Bis (fluoroaryl) and N, N'-Bis (perfluoroaryl) Substituents. *Chemistry–A European Journal*, 16(48), 14520-14533.

- [81] **Xu, L. Chen, W. Bickley, J. F. Steiner, A. & Xiao, J.** (2000). Fluoroalkylated N-heterocyclic carbene complexes of palladium. *Journal of Organometallic Chemistry*, 598(2), 409-416.
- [82] **Sağlam, S.** (2015). *Florlu piridin türevli paladyum kompleksinin sentezi ve oksidasyon tepkimelerine katalitik etkisinin araştırılması* (Doctoral dissertation, Anadolu University (Turkey)).
- [83] **Chu, Q. O'Neal, K. Osipov, M. Ngwendson, J. N. Geib, S. J. Weber, S. G. & Curran, D. P.** (2010). Synthesis, characterization, and applications of fluororous resorcin [4] arenes. *New Journal of Chemistry*, 34(12), 2732-2734.
- [84] **Jamil, M. S. S.** (2019). *Synthesis, characterisation and catalytic activity of gold, rhodium and palladium complexes featuring fluorinated N-heterocyclic carbene ligands*. The University of Manchester (United Kingdom).
- [85] **O'Brien, C. J. & Kantchev, E. A. B.** (2006). C. 35 Valente, N. Hadei, GA Chass, A. Lough, AC Hopkinson and M. G. Organ. *Chem. Eur. J*, 12, 4743.
- [86] **Jamil, M. S. S.** (2019). *Synthesis, characterisation and catalytic activity of gold, rhodium and palladium complexes featuring fluorinated N-heterocyclic carbene ligands*. The University of Manchester (United Kingdom).
- [87] **Kelland, L. R. Sharp, S. Y. O'Neill, C. F. Raynaud, F. I. Beale, P. J. & Judson, I. R.** (1999). Mini-review: discovery and development of platinum complexes designed to circumvent cisplatin resistance. *Journal of inorganic biochemistry*, 77(1-2) (1999), 111-115.
- [88] **Bal, S. Demirci, Ö. Şen, B. Taslimi, P. Aktaş, A. Gök, Y. ... & Gülçin, İ.** (2021). PEPPSI type Pd (II) NHC complexes bearing chloro-/fluorobenzyl group: Synthesis, characterization, crystal structures,  $\alpha$ -glycosidase and acetylcholinesterase inhibitory properties. *Polyhedron*, 198, 115060.
- [89] **Fox Jr, C. L. & Modak, S. M.** (1974). Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 5(6), 582-588.
- [90] **Furno, F. Morley, K. S. Wong, B. Sharp, B. L. Arnold, P. L., Howdle, S. M., ... & Reid, H. J.** (2004). Silver nanoparticles and polymeric medical devices: a new approach to prevention of infection?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54(6), 1019-1024.
- [91] **Gordon, O. Vig Slenters, T. Brunetto, P. S. Villaruz, A. E. Sturdevant, D. E. Otto, M. ... & Fromm, K. M.** (2010). Silver coordination polymers for prevention of implant infection: thiol interaction, impact on respiratory chain enzymes, and hydroxyl radical induction. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(10), 4208-4218.
- [92] **Lansdown, A. B.** (2002). Silver I: its antibacterial properties and mechanism of action. *Journal of wound care*, 11(4), 125-130.
- [93] **Jacobsen, A. C. Elvang, P. A. Bauer-Brandl, A. & Brandl, M.** (2019). A dynamic in vitro permeation study on solid mono- and diacyl-phospholipid dispersions of celecoxib. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 127, 199-207.
- [94] **Mijnendonckx, K. Leys, N. Mahillon, J. Silver, S. & Van Houdt, R.** (2013). Antimicrobial silver: uses, toxicity and potential for resistance. *Biometals*, 26(4), 609-621.
- [95] **Medici, S. Peana, M. Nurchi, V. M. & Zoroddu, M. A.** (2019). Medical uses of silver: history, myths, and scientific evidence. *Journal of medicinal chemistry*, 62(13), 5923-5943.
- [96] **Lemire, J. A. Harrison, J. J. & Turner, R. J.** (2013). Box 3: the Fenton reaction, free radical chemistry and metal poisoning. *Nat Rev Microbiol*, 11, 371-384.

- [97] **Beato, Z. Ryan, B. Mueller-Bunz, H. Baumann, M. & Tacke, M.** (2022). Synthesis and biological evaluation of fluoro-substituted cationic and neutral antibiotic NHC\* silver derivatives of SBC3. *Journal of Organometallic Chemistry*, 976, 122436.
- [98] **Bal, S. Demirci, Ö. Şen, B. Taşkın Tok, T. Taslimi, P. Aktaş, A., ... & Gülçin, İ.** (2021). Silver N-heterocyclic carbene complexes bearing fluorinated benzyl group: Synthesis, characterization, crystal structure, computational studies, and inhibitory properties against some metabolic enzymes. *Applied Organometallic Chemistry*, 35(9), e6312.
- [99] **Hopkinson, M. N. Richter, C. Schedler, M. & Glorius, F.** (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature*, 510(7506), 485-496.
- [100] **Herrmann, W. A. & Köcher, C.** (1997). N-Heterocyclic carbenes. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 36(20), 2162-2187.
- [101] **Scattolin, T. & Nolan, S. P.** (2020). Synthetic routes to late transition metal–NHC complexes. *Trends in Chemistry*, 2(8), 721-736.
- [102] **Dyckhoff, F. Schlagintweit, J. F. Reich, R. M. & Kühn, F. E.** (2020). Pushing the limits of activity and stability: the effects of Lewis acids on non-heme iron–NHC epoxidation catalysts. *Catalysis Science & Technology*, 10(11), 3532-3536.
- [103] **Schlagintweit, J. F. Dyckhoff, F. Nguyen, L. Jakob, C. H. Reich, R. M. & Kühn, F. E.** (2020). Mixed tetradentate NHC/1, 2, 3-triazole iron complexes bearing cis labile coordination sites as highly active catalysts in Lewis and Brønsted acid mediated olefin epoxidation. *Journal of Catalysis*, 383, 144-152.
- [104] **Pardatscher, L. Hofmann, B. J., Fischer, P. J., Hölzl, S. M., Reich, R. M., Kühn, F. E., & Baratta, W.** (2019). Highly efficient abnormal NHC ruthenium catalyst for Oppenauer-type oxidation and transfer hydrogenation reactions. *ACS Catalysis*, 9(12), 11302-11306.
- [105] **Jakob, C. H. Dominelli, B. Hahn, E. M. Berghausen, T. O. Pinheiro, T. Marques, F. ... & Kühn, F. E.** (2020). Antiproliferative Activity of Functionalized Histidine-derived Au (I) bis-NHC Complexes for Bioconjugation. *Chemistry–An Asian Journal*, 15(17), 2754-2762.
- [106] **Hindi, K. M. Panzner, M. J. Tessier, C. A. Cannon, C. L. & Youngs, W. J.** (2009). The Medicinal applications of imidazolium carbene– metal complexes. *Chemical reviews*, 109(8), 3859-3884.
- [107] **Liu, W. & Gust, R.** (2016). Update on metal N-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs. *Coordination Chemistry Reviews*, 329, 191-213.
- [108] **Mora, M. Gimeno, M. C., & Visbal, R.** (2019). Recent advances in gold–NHC complexes with biological properties. *Chemical Society Reviews*, 48(2), 447-462.
- [109] **Bellemin-Lapponaz, S.** (2020). N-Heterocyclic Carbene Platinum Complexes: A Big Step Forward for Effective Antitumor Compounds. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2020(1), 10-20.
- [110] **Dominelli, B., Correia, J. D., & Kühn, F. E.** (2018). Medicinal applications of gold (I/III)-based complexes bearing N-heterocyclic carbene and phosphine ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*, 866, 153-164.
- [111] **Jakob, C. H. Muñoz, A. W. Schlagintweit, J. F., Weiß, V., Reich, R. M., Sieber, S. A., ... & Kühn, F. E.** (2021). Anticancer and antibacterial properties of trinuclear Cu (I), Ag (I) and Au (I) macrocyclic NHC/urea complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 932, 121643.

- [112] **Huang, C. Liang, T. Harada, S. Lee, E. & Ritter, T.** (2011). Silver-mediated trifluoromethoxylation of aryl stannanes and arylboronic acids. *Journal of the American Chemical Society*, 133(34), 13308-13310.
- [113] **Leo, A. Hansch, C. & Elkins, D.** (1971). Partition coefficients and their uses. *Chemical reviews*, 71(6), 525-616.
- [114] **Tomashenko, O. A., & Grushin, V. V.** (2011). Aromatic trifluoromethylation with metal complexes. *Chemical reviews*, 111(8), 4475-4521.
- [115] **Perrin, D. D. Armarego, W. L. & Perrin, D. R.** (1966). Purification of laboratory chemicals.
- [116] **Hirano, K. Takano, S. Tsukuda, T.** (2021) Ligand Effects on the Structures of  $[\text{Au}_{23}\text{L}_6(\text{C}\equiv\text{CPh})_9]^{2+}$  (L = *N*-Heterocyclic Carbene vs Phosphine) with  $\text{Au}_{17}$  Superatomic Cores, *J. Phys. Chem. C* 125, 18, 9930–9936.
- [117] CrysAlisPro Software System, Rigaku Corporation, Version 1.171.38.43. Oxford, UK (2015).
- [118] **Sheldrick, G.M.** SHELXT-integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr. A Found. Crystallogr.* A71 (2015) 3–8.
- [119] **Sheldrick, G.M.** Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.* C71 (2015) 3–8.
- [120] **Spek, A.L.** Single-crystal structure validation with the program PLATON, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 7-13.
- [121] **Dolomanov, O.V. Bourhis, L.J. Gildea, R.J. Howard, J.A.K. Puschmann, H.** OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program, *J. Appl. Cryst.* 42 (2009) 339–341.
- [122] **Ellman, G. L. Courtney, K. D. Andres Jr, V. & Featherstone, R. M.** (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 7(2), 88-95.
- [123] **Taslimi, P. Caglayan, C. & Gulcin, İ.** (2017). The impact of some natural phenolic compounds on carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and  $\alpha$ -glycosidase enzymes: An antidiabetic, anticholinergic, and antiepileptic study. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 31(12), e21995.
- [124] **Biçer, A. Taslimi, P. Yakalı, G. Gülçin, I. Gültekin, M. S. & Cin, G. T.** (2019). Synthesis, characterization, crystal structure of novel bis-thiomethylcyclohexanone derivatives and their inhibitory properties against some metabolic enzymes. *Bioorganic chemistry*, 82, 393-404.
- [125] **Verpoorte, J. A. Mehta, S. & Edsall, J. T.** (1967). Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C. *Journal of biological chemistry*, 242(18), 4221-4229.
- [126] **Kucuk, M. & Gulcin, İ.** (2016). Purification and characterization of the carbonic anhydrase enzyme from Black Sea trout (*Salmo trutta* Labrax Coruhensis) kidney and inhibition effects of some metal ions on enzyme activity. *Environmental toxicology and pharmacology*, 44, 134-139.
- [127] **Kucuk, M. & Gulcin, İ.** (2016). Purification and characterization of the carbonic anhydrase enzyme from Black Sea trout (*Salmo trutta* Labrax Coruhensis) kidney and inhibition effects of some metal ions on enzyme activity. *Environmental toxicology and pharmacology*, 44, 134-139.
- [128] **Hisar, O. Beydemir, Ş. Gülçin, İ. Küfrevioğlu, Ö. İ., & Supuran, C. T.** (2005). Effects of low molecular weight plasma inhibitors of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) on human erythrocyte carbonic anhydrase-II isozyme

- activity in vitro and rat erythrocytes in vivo. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 20(1), 35-39.
- [129] **Frisch, M. J. E. A. Trucks, G. W. Schlegel, H. B. Scuseria, G. E. Robb, M. A. Cheeseman, J. R. ... & Fox, A. D.** (2009). Gaussian 09, revision D. 01.
- [130] **Bank, R. P. D.** (2021). RCSB PDB: Homepage nd <https://www.rcsb.org>. Accessed May, 5.
- [131] **Spassov, V. Z. & Yan, L.** (2013). Accelrys Software Inc., Discovery Studio Modeling Environment, Release 4.0. *Proteins Struct Funct Bioinforma*, 81, 704-714.
- [132] **Morris, G. M. Huey, R. Lindstrom, W. Sanner, M. F. Belew, R. K. Goodsell, D. S. & Olson, A. J.** (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of computational chemistry*, 30(16), 2785-2791.
- [133] **Morris, G. M. Huey, R. Lindstrom, W. Sanner, M. F. Belew, R. K. Goodsell, D. S. & Olson, A. J.** (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of computational chemistry*, 30(16), 2785-2791.
- [134] **Louie, A. Y. Meade, T. J. & Lippard, S. J.** (1999). Metal complexes as enzyme inhibitors. *Chemical reviews*, 99(9), 2711-2734.
- [135] **Che, C. M. & Siu, F. M.** (2010). Metal complexes in medicine with a focus on enzyme inhibition. *Current opinion in chemical biology*, 14(2), 255-261.
- [136] **Dörr, M. & Meggers, E.** (2014). Metal complexes as structural templates for targeting proteins. *Current opinion in chemical biology*, 19, 76-81.
- [137] **Meggers, E.** (2009). Targeting proteins with metal complexes. *Chemical Communications*, (9), 1001-1010.
- [138] **Bal, S., Demirci, Ö. Şen, B. Taslimi, P. Aktaş, A. Gök, Y. ... & Gülçin, İ.** (2021). Synthesis, characterization, crystal structure,  $\alpha$ -glycosidase, and acetylcholinesterase inhibitory properties of 1, 3-disubstituted benzimidazolium salts. *Archiv der Pharmazie*, 354(5), 2000422.
- [139] **Kazancı, A. Gök, Y. Kaya, R. Aktaş, A. Taslimi, P. & Gülçin, İ.** (2021). Synthesis, characterization and bioactivities of dative donor ligand N-heterocyclic carbene (NHC) precursors and their Ag (I) NHC coordination compounds. *Polyhedron*, 193, 114866.
- [140] **Tezcan, B. Gök, Y. Sevinçek, R. Taslimi, P. Taskin-Tok, T. Aktaş, A., ... & Gülçin, İ.** (2022). Benzimidazolium salts bearing the trifluoromethyl group as organofluorine compounds: Synthesis, characterization, crystal structure, in silico study, and inhibitory profiles against acetylcholinesterase and  $\alpha$ -glycosidase. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(4), e23001.
- [141] **Aktaş, A. Barut Celepci, D. & Gök, Y.** (2019). Synthesis, crystal structures, spectral FT-IR, NMR and UV-Vis investigations and Hirshfeld surface analysis of two new 2-hydroxyethyl-substituted N-heterocyclic carbene precursors. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 66(10), 1389-1396.
- [142] **Gallagher, N. M. Ye, H. Z. Feng, S. Lopez, J. Zhu, Y. G. Van Voorhis, T., ... & Johnson, J. A.** (2020). An N-Heterocyclic-Carbene-Derived Distonic Radical Cation. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(10), 3952-3955.
- [143] **Lamb, J. R. Brown, C. M. & Johnson, J. A.** (2021). N-Heterocyclic carbene-carbodiimide (NHC-CDI) betaine adducts: synthesis, characterization, properties, and applications. *Chemical Science*, 12(8), 2699-2715.

- [144] **Zhukhovitskiy, A. V. Geng, J. & Johnson, J. A.** (2015). Cycloelimination of Imidazolidin-2-ylidene *N*-Heterocyclic Carbenes: Mechanism and Insights into the Synthesis of Stable “NHC-CDI” Amidinates. *Chemistry–A European Journal*, 21(15), 5685-5688.
- [145] **Bernstein, J. Davis, R. E. Shimoni, L. & Chang, N. L.** (1995). Patterns in hydrogen bonding: functionality and graph set analysis in crystals. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(15), 1555-1573.
- [146] **Gulcin, İ. & Alwasel, S. H.** (2022). Metal ions, metal chelators and metal chelating assay as antioxidant method. *Processes*, 10(1), 132.
- [147] **Frisch, M. J. E. A., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, A. D.** (2009). *Gaussian 09, revision D. 01*.
- [148] **Bank, R. P. D.** (2021). RCSB PDB: Homepage nd <https://www.rcsb.org>. Accessed May, 5.
- [149] **Aslan, H. E. Demir, Y. Özaslan, M. S. Türkan, F. Beydemir, Ş. & Küfrevioğlu, Ö. I.** (2019). The behavior of some chalcones on acetylcholinesterase and carbonic anhydrase activity. *Drug and chemical toxicology*, 42(6), 634-640.
- [150] **Huseynova, M. Taslimi, P. Medjidov, A. Farzaliyev, V. Aliyeva, M. Gondolova, G. Şahin, O. Yalçın, B. Sujayev, A. Orman, E.B Özkaya, A.R. Gülçin, İ.** Synthesis, characterization, crystal structure, electrochemical studies and biological evaluation of metal complexes with thiosemicarbazone of glyoxylic acid, *Polyhedron* 155 (2018) 25-33.

## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Ramazan ZENGİN

### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : Selçuk Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 2002.
- **Yüksek Lisans** : İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü (Organik Kimya Bilim Dalı), Devam ediyor.
- **MESLEKİ DENEYİM** : Milli Eğitim Bakanlığı bünyesinde 2015-2016 yıllar arasında Adıyaman Sincik Anadolu İmam Lisesinde görev yaptı. 2016 yılından itibaren Malatya’da görevine devam etmektedir.

### YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN MAKALE:

Ramazan Zengin, Yetkin Gök, Yeliz Demir, Betül Şen, Tugba Taskin-Tok, Aydın Aktaş, Özlem Demirci , İlhami Gülçin, Muhittin Aygün, Fluorinated Benzimidazolium Salts: Synthesis, Characterization, Molecular Docking Studies and Inhibitory Properties Against Some Metabolic Enzymes, Journal of Fluorine Chemistry, 2023.

### BİLDİRİLER:

- 1) Ramazan Zengin, Gülşen Kaya, Yetkin Gök, Aydın Aktaş, Synthesis and characterization of 2-Methylimidazolium salts containing carboxyl group, 5th International Organic Chemistry Congress, 14-17 October 2021, İnönü University, Malatya,
- 2) Ramazan Zengin, Yetkin Gök, Aydın Aktaş, Benzimidazolium salts bearing 4-florobenzyl group: Synthesis and characterization, 5th International Organic Chemistry Congress, 14-17 October 2021, İnönü University, Malatya,