

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

**GÜMÜŞ-BENZİMİDAZOL-2-İLİDEN KOMPLEKSLERİ VE  
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Hüseyin KARCİ**

**Kimya Anabilim Dalı**

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

**TEMMUZ 2022**

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

**GÜMÜŞ-BENZİMİDAZOL-2-İLİDEN KOMPLEKSLERİ VE**  
**BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Hüseyin KARCI**  
**(36173613003)**

**Kimya Anabilim Dalı**

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

**TEMMUZ 2022**

## TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca geniş vizyonu ile daima ufkumu genişleten, engin bilgisiyle eğitimime katkıda bulunarak beni motive eden, alçakgönüllülüğü ve hoşgörüsüyle her zaman bana örnek olan danışmanım olan **Prof. Dr. İlknur ÖZDEMİR** hocama eğitimime sağladığı tüm katkılar için,

Eğitimim boyunca bana her zaman destek olan, bana güvenerek kendimi geliştirmem için fırsat veren, hiçbir bilgisini benden esirgemeyen, sabrı, mütevazı kişiliği, çalışkanlığı ve azmiyle her daim örnek aldığım **Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR** hocama eğitimime sağladığı tüm değerli katkıları için,

Eğitimim boyunca hiçbir zaman yardımını benden esirgemeyen, her daim beni motive ederek önümü açan ve bilgisini paylaşan **Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ** hocama,

Hayatımın her aşamasında büyük emeği bulunan, ilgisini, desteğini, teşviğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bütün varlıklarıyla zaman ve mekân dinlemeden hayatımın her aşamasında olduğu gibi doktora çalışmalarım süresince de yanımda olan eşime;

Çalışmalarım sırasında aynı laboratuvarında çalıştığımız ve desteklerini gördüğüm Doktora Öğrencileri **Zahid NAWAZ, Muhammed DÜNDAR** ve **Enes EVREN**'e;

İnönü Üniversitesi Kataliz Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarı çalışma ekibine;

Ayrıca çalışmanın gerçekleştirilmesinde finansal destek sunan **TÜBİTAK'a (120R030 no'lu "Yeni Metal-NHC Komplekslerinin Sentezi, Katalitik ve Biyolojik Uygulamaları" başlıklı proje)**

teşekkürlerimi sunarım

## ONUR SÖZÜ

Doktora veya yüksek lisans tezi olarak sunduğum “ Gümüş-benzimidazol-2-iliden Kompleksleri ve Biyolojik Özellikleri” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Hüseyin KARCİ



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ .....	i
ONUR SÖZÜ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT .....	x
<b>1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER .....</b>	<b>1</b>
1.1 Karbenler .....	4
1.1.1 <i>N</i> -Heterosiklik karben kompleksleri .....	5
1.1.2 Metal-NHC kompleksleri .....	7
1.1.3 NHC Öncülleri, NHC'ler ve komplekslerin sentezi .....	8
1.2 Gümüş Metali .....	12
1.2.1 Gümüş'ün kimyasal özellikleri ve biyolojik aktivitesi .....	13
1.2.2 Gümüş iyonlarının antimikrobiyal aktivitesi .....	13
1.2.3 Gümüşün etki mekanizması ve toksisite .....	16
1.3 Ag(I)-NHC Kompleksleri .....	17
1.3.1 Ag-NHC komplekslerinin sentezi .....	19
1.3.2 Ag(I)-NHC 'de (SAR) yapı-aktivite ilişkisi.....	22
1.3.3 Ag-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri .....	23
1.3.4 Ag komplekslerinin etki mekanizması.....	26
1.4 Bakteriler .....	28
1.4.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	30
1.4.2 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	31
1.4.3 <i>Escherichia coli</i> .....	32
1.5 Mantarlar .....	32
1.5.1 Mayalar .....	34
1.5.1.1. <i>C. albicans</i> ve <i>C. Glabrata</i> .....	34
1.6 Çalışmanın Amacı .....	36
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM .....</b>	<b>38</b>
2.1 Benzimidazol Tuzları Sentezi.....	39
2.1.1 1-(2,2-Dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol ( <b>1a</b> ) sentezi .....	39
2.1.2 1-(2,2-Dietoksietil)-3-benzil-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür ( <b>2a</b> ) sentezi.....	39
2.1.3 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(3-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür ( <b>2b</b> ) sentezi.....	40
2.1.4 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(4-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür ( <b>2c</b> ) sentezi .....	40
2.1.5 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(4-(tert-bütil)benzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum bromür ( <b>2d</b> ) sentezi .....	41
2.1.6 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür ( <b>2e</b> ) sentezi .....	41
2.1.7 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür ( <b>2f</b> ) sentezi.....	42

2.1.8	1-(2,2-Dietoksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür ( <b>2g</b> ) sentezi .....	42
2.1.9	1-(2,2-Dietoksietil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür ( <b>2h</b> ) sentezi .....	43
2.1.10	1-(2,2-Dietoksietil)-3-(metoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür ( <b>2i</b> ) sentezi .....	43
2.1.11	1-3-bis(2,2-Dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür ( <b>2j</b> ) sentezi.....	44
2.2	Gümüş-Benzimidazoliden Komplekslerinin Sentezi.....	44
2.2.1	Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) ( <b>3a</b> ) sentezi .....	44
2.2.2	Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(3-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) ( <b>3b</b> ) sentezi.....	45
2.2.3	Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(4-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden] gümüş(I) ( <b>3c</b> ) sentezi .....	45
2.2.4	Kloro[1-(2,2-dietoksietil) -3-(4-( <i>ter</i> -bütil)benzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) ( <b>3d</b> ) sentezi .....	46
2.2.5	Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) ( <b>3e</b> ) sentezi.....	46
2.2.6	Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) ( <b>3f</b> ) sentezi .....	47
2.2.7	Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden] gümüş(I) ( <b>3g</b> ) sentezi .....	47
2.2.8	Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) ( <b>3h</b> ) sentezi .....	48
2.2.9	Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(metoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) ( <b>3i</b> ) sentezi .....	48
2.3	Broth Microdilution (BMD) Test Yöntemi ve MIC Analizi .....	49
2.3.1	Antifungal ve antimikrobiyal test besiyerleri.....	49
2.3.2	Antifungal ve antimikrobiyal ilaçların stoklarının hazırlanması .....	50
2.3.3	İnokulum'un hazırlanması .....	50
2.3.4	Mikroplak ekimi.....	51
2.3.5	Mikrodilasyon plakalarının inkübasyonu ve sonuçların analizi.....	51
<b>3.</b>	<b>ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....</b>	<b>52</b>
3.1	Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi .....	53
3.2	Gümüş-Benzimidazolin-2-iliden Komplekslerin Sentezi.....	76
3.3	Antimikrobiyel Aktivite Sonuçları .....	95
<b>4.</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>99</b>
	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>102</b>
	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>117</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1: Metal NHC Kompleksleri.....	2
Şekil 1. 2: Karben genel yapısı.....	4
Şekil 1. 3: Singlet ve triplet karbenlerin elektronik yapıları.....	4
Şekil 1. 4: Fischer ve Schrock karbenler.....	5
Şekil 1. 5: NHC'lerin metal merkezlere bağlanması.....	6
Şekil 1. 6: NHC'nin diamino kısmı ve aromatiklik üzerinde rezonans yapıları.....	6
Şekil 1. 7: NHC-metal kompleksleri kullanım alanlarını gösteren şema.....	8
Şekil 1. 8: NHC kompleksleri sentez yöntemleri şeması.....	8
Şekil 1. 9: İmidazoliliden ve imidazolidiniliden öncüllerin sentezi şeması.....	9
Şekil 1. 10: İmidazolyum tuzlarından türetilen serbest karbenlere genel yaklaşım şeması.....	11
Şekil 1. 11: Tiyon türleri aracılığıyla NHC'lerin sentezi şeması.....	11
Şekil 1. 12: NHC'nin <i>in situ</i> olarak sentezi şeması.....	12
Şekil 1. 13: Gümüş sülfadiazin.....	13
Şekil 1. 14: Antimikrobiyal ajan olarak gümüş: etki mekanizması şeması.....	14
Şekil 1. 15: Youngs'ın grubu tarafından hazırlanan gümüş kompleksler.....	18
Şekil 1. 16: Ag(I)-NHC kompleksleri sentez yöntemleri şeması.....	20
Şekil 1. 17: İlk Ag(I)-NHC komplekslerinde Ag <sub>2</sub> O deprotonasyon şeması.....	21
Şekil 1. 18: Mononükleer (a) ve binükleer (b) Ag-NHC komplekslerinin sentez şeması.....	21
Şekil 1. 19: Günal ve arkadaşları tarafından sentezlenen Gümüş-NHC kompleksleri (XVIIa–XVIIe).....	23
Şekil 1. 20: Haque ve arkadaşları tarafından sentezlenen Ag-NHC kompleksleri.....	24
Şekil 1. 21: Özdemir grubu tarafından sentezlenen Ag (I)-benzimidazol NHC'ler.....	25
Şekil 1. 22: Patil ve arkadaşları tarafından sentezlenen Ag-NHC kompleksleri.....	25
Şekil 1. 23: Tack ve arkadaşları tarafından sentezlenen Ag-NHC kompleksleri.....	26
Şekil 1. 24: Bakteri hücresi.....	28
Şekil 1. 25: <i>S. aureus</i> .....	30
Şekil 1. 26: <i>P. aeruginosa</i> .....	31
Şekil 1. 27: <i>E. coli</i> .....	32
Şekil 1. 28: Maya hücresi.....	34
Şekil 1. 29: (a) <i>C. albicans</i> , (b) <i>C. glabrata</i> .....	35
Şekil 3. 1: Benzimidazolyum tuzları ve Ag(I)-NHC komplekslerinin sentezi ve biyolojik aktivitesi.....	52
Şekil 3. 2: Sentezlenen benzimidazolyum tuzları.....	53
Şekil 3. 3: 1a Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	54
Şekil 3. 4: 2a Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	56
Şekil 3. 5: 2b Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	58
Şekil 3. 6: 2c Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	60
Şekil 3. 7: 2d Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	62
Şekil 3. 8: 2e Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	64
Şekil 3. 9: 2f Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	66
Şekil 3. 10: 2g Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	68
Şekil 3. 11: 2h Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	70
Şekil 3. 12: 2i Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	72
Şekil 3. 13: 2j Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	74
Şekil 3. 14: Sentezlenen Ag-NHC kompleksleri.....	76
Şekil 3. 15: 3a Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	77
Şekil 3. 16: 3b Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	79

Şekil 3. 17: 3c Bileşiğine ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları. ....	81
Şekil 3. 18: 3d Bileşiğine ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları. ....	83
Şekil 3. 19: 3e Bileşiğine ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları. ....	85
Şekil 3. 20: 3f Bileşiğine ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları. ....	87
Şekil 3. 21: 3g Bileşiğine ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları. ....	89
Şekil 3. 22: 3h Bileşiğine ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları. ....	91
Şekil 3. 23: 3i Bileşiğine ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları. ....	93



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2. 1: SDB Besiyeri.....	49
Çizelge 2. 2: LB Broth Besiyeri.....	49
Çizelge 2. 3: Antifungal ve antimikrobiyal ilaç aşılması.....	50
Çizelge 3. 1: 1a Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	54
Çizelge 3. 2: 2a Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	56
Çizelge 3. 3: 2b Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	58
Çizelge 3. 4: 2c Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	60
Çizelge 3. 5: 2d Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	62
Çizelge 3. 6: 2e Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	64
Çizelge 3. 7: 2f Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	66
Çizelge 3. 8: 2g Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	68
Çizelge 3. 9: 2h Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	70
Çizelge 3. 10: 2i Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	72
Çizelge 3. 11: 2j Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	74
Çizelge 3. 12: 3a Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	77
Çizelge 3. 13: 3b Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	79
Çizelge 3. 14: 3c Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	81
Çizelge 3. 15: 3d Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	83
Çizelge 3. 16: 3e Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	85
Çizelge 3. 17: 3f Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	87
Çizelge 3. 18: 3g Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	89
Çizelge 3. 19: 3h Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	91
Çizelge 3. 20: 3i Bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	93
Çizelge 3. 21: Benzimidazolyum tuzlarının MIC (µg/mL) değerleri.....	95
Çizelge 3. 22: Ag-NHC komplekslerinin MIC (µg/mL) değerleri.....	97

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

<b>NHC</b>	: <i>N</i> -Heterosiklik Karben
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asid
<b>THF</b>	: Tetrahidrofuran
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SAR</b>	: Yapı-aktivite
<b>DMSO</b>	: Dimetil Sülfoksit
<b>DCM</b>	: Diklorometan
<b>DMF</b>	: Dimetilformamid
<b>FT-IR</b>	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
<b>NMR</b>	: Nükleer Manyetik Rezonans
<b>s</b>	: Singlet
<b>d</b>	: Dublet
<b>m</b>	: Multiplet
<b>t</b>	: Triplet
<b><i>J</i></b>	: Eşleşme sabiti
<b><i>p</i></b>	: para
<b><math>\delta</math></b>	: Kimyasal kayma
<b>BMD</b>	: Broth Microdilution
<b>SDB</b>	: Sabouraud Dextrose Broth
<b>LB</b>	: Luria-Bertani
<b>MIC</b>	: Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
<b>E.N.</b>	: Erime noktası
<b>NMR</b>	: Nükleer manyetik rezonans
<b>CFU</b>	: Koloni oluşturma ünitesi
<b>Me</b>	: Metil
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b><math>\mu</math>g</b>	: Mikro gram
<b>mL</b>	: Mili litre
<b>EUCAST</b>	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi
<b>CLSI</b>	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

# ÖZET

Doktora Tezi

## GÜMÜŞ-BENZİMİDAZOL-2-İLİDEN KOMPLEKSLERİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Hüseyin KARCİ

İnönü Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

119 + x sayfa

2022

Danışman: Prof. Dr. İlknur ÖZDEMİR

Bu çalışmada azota bağlı farklı hacimli ve fonksiyonel grup içeren alkil grupları 5,6-dimetilbenzimidazole bağlanarak yeni karben öncülleri **2a-j** sentezlendi. Bu bileşikler Ag<sub>2</sub>O ile etkileştirilerek Ag-NHC kompleksleri **3a-i** sentezlendi. Bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve mikroanaliz teknikler ile aydınlatıldı. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri Mantar alt grubu olan mayalardan *C. albicans* (SC5314/ ATCC MYA-2876) ve *C. glabrata* (ATCC 2001), Bakterilerden *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 29213) ve *P. aeruginosa* (ATCC 27853) karşı incelendi ve MIC (µg/ml) değerleri hesaplandı.

Benzimidazolyum tuzlarının (**2a-j**) antimikrobiyal aktivite sonuçlarını değerlendirdiğimizde; **2d** ve **2e** bileşiklerinin *S. aureus* bakterisine karşı en etkili bileşikler olduğu ve göstermiş oldukları antibakteriyel aktiviteler ile 12,5 µg/mL MIC değerlerine ulaştıklarını belirledik. **2a**, **2c**, **2f**, **2g** bileşiklerinde de antimikrobiyal aktiviteler gözlemlendi ve MIC değerleri hesaplandı.

Yeni Ag-NHC komplekslerinin (**3a-i**) antimikrobiyal aktivite sonuçlarını değerlendirdiğimizde; **3b** bileşiğinin tüm bakteri ve maya türlerine karşı en etkili bileşik olduğunu saptadık. **3b** bileşiğinin özellikle *C. glabrata* mayasına karşı gösterdiği antifungal aktivite ile 6,25 µg/mL MIC değerine ulaştığını belirledik. **3c**, **3d**, **3f** ve **3g** bileşiklerinde de antimikrobiyal aktiviteler gözlemlendi ve MIC değerleri hesaplandı.

**Anahtar Kelimeler:** N-Heterosiklik Karben, Benzimidazolyum Tuzları, Gümüş-benzimidazol-2-iliden kompleksleri, Antimikrobiyal aktivite.

# ABSTRACT

PhD Thesis

## SILVER-BENZIMIDAZOLINE-2-ILLINE COMPLEXES AND BIOLOGICAL PROPERTIES

Hüseyin KARCI

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

119 + x pages

2022

Supervisor: Prof. Dr. İlknur ÖZDEMİR

In this study, new carbene precursors **2a-j** were synthesized by attaching alkyl groups with different volumes and functional groups attached to nitrogen to 5,6-dimethylbenzimidazole. Ag-NHC complexes **3a-i** were synthesized by interacting these synthesized compounds with Ag<sub>2</sub>O. The synthesized structures were elucidated by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and microanalysis techniques. Then, the antimicrobial activities of these compounds were found in the Fungal subgroup Yeasts *C. albicans* (SC5314/ ATCC MYA-2876) and *C. glabrata* (ATCC 2001), Bacteria *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 29213) and *P. aeruginosa*. (ATCC 27853) MIC (µg/ml) values were analyzed and calculated.

When the MIC values for the antimicrobial activities of benzimidazolium salts (**2a-j**) were examined, compounds **2d** and **2e** have showed the most activity against *S. Aureus* bacteria by 12,5 µg/mL MIC value. Also **2a**, **2c**, **2f**, **2g** compounds have showed antimicrobial activities and MIC values were calculated for them.

When the antimicrobial activities of new Ag-NHC compounds (**3a-i**) were examined, it has been observed that **3b** compound is the most effective compound against all types of bacteria and yeast. Especially to *C. glabrata* yeast by 6,25 µg/mL MIC value. Also antimicrobial activities have been observed on **3c**, **3d**, **3f**, **3g** compounds and MIC values are calculated for each of them.

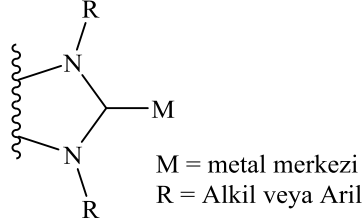
**Keywords:** *N*-Heterocyclic Carbene, Benzimidazolium Salts, Silver-benzimidazole-2-ylidene complexes, Antimicrobial activity

## 1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

*N*-Heterosiklik Karben (NHC) kompleksleri, 1968 yılında ilk defa Öfele ve Wanzlinck tarafından sentezlenmesiyle kimya camiasından büyük ilgi gördü [1, 2]. NHC-metal kompleksleri ısı, hava ve neme karşı oldukça kararlıdır ve katalizör olarak birçok organik tepkimede kullanılmıştır [3-5]. Serbest NHC yapısını izole etmek için daha önce çeşitli girişimlerde bulunulmuş, ancak başarılı sonuçlar alınamamıştır. 1991 yılında ilk kararlı NHC sentezlenmiştir [6]. O zamandan beri NHC'ler bilim adamları tarafından ilgi odağı olmaya başlamış, koordinasyon ve organometalik kimya alanlarında çok geniş araştırma ve inceleme konusu haline gelmiştir [7]. NHC'ler çoğunlukla elektronik kararlılık, sterik etki ve yapısal çeşitlilik nedeniyle geçiş metalleri için mükemmel bir ligand sınıfı olarak kullanılmıştır [8]. NHC'ler hem yumuşak hem de sert metaller için ligand olarak güçlü  $\sigma$ -verici ve zayıf  $\pi$ -alıcı özellikleri ile de dikkat çekmektedir [9]. Metal-NHC komplekslerindeki koordinasyon bağının ( $\sigma$  bağı) yapısı, Diez-Gonzalez, Nalon [10], Jacobsen ve arkadaşları gibi farklı araştırma grupları tarafından kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır [11]. Çalışmalarda, metal-NHC kompleksindeki metal-ligand  $\sigma$ -bağının, hem  $\sigma$ - $\sigma$  bağı hem de  $\pi$ -verici özelliğinin katkısı ile ilginç bir bağlanma olduğu ortaya konulmuştur [12].

Metal-NHC komplekslerinin ilgi çekici özellikleriyle çok çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır. Metal-NHC kompleksleri, Suzuki-Miyaura [13], Mizoroki-Heck [14] gibi C-C eşleşme tepkimeleri, transfer-hidrojenasyon [15], hidrosililasyon [15] ve alkilasyon tepkimeleri gibi organik tepkimelerde katalizör olarak yaygın olarak kullanılmıştır. [16]. NHC ligandlarının kompleks oluşturmadaki başarısı, güçlü metal-NHC bağı nedeniyle katalizörün ayrışma oranlarının düşmesi ve böylelikle metal-NHC komplekslerinin katalitik aktivitesini artırmasındandır. NHC'nin metal merkezi üzerindeki belirgin sterik ve elektronik etkisi, daha iyi aktivite için katalitik stabiliteyi artıran bir etkidir. İmidazol ve benzimidazol bazlı NHC kompleksleri, antifungal, antimikrobiyal ve diüretik özelliğe sahip çeşitli ilaç sınıflarında bulunan yaygın yapılar olduğu için araştırmacıların oldukça ilgisini çekmiştir [17].

Metal-NHC (Şekil 1. 1), komplekslerinin yapısı incelendiğinde NHC'ler güçlü  $\sigma$ -verici ve zayıf  $\pi$ -alıcı ligandları olarak sınıflandırılırlar [18]. NHC yüksek enerjili  $\sigma$  orbitalinde  $\sigma$ -verici (bazlık) olarak bir çift elektron sunar. Bu temel özelliğe, NHC'nin, metal atomundan klasik bir  $d \rightarrow \pi^*$  örtüşmesi ile metalin dolu  $d$  orbitallerinden NHC'nin boş ve düşük enerjili  $\pi^*$  orbitaline elektron geçişi (asitlik) eşlik eder [19].



**Şekil 1. 1:** Metal NHC Kompleksleri.

Metal-NHC komplekslerinin katalitik aktivite çalışmaları ile birlikte, biyolojik aktiviteleri ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Bunlar arasında antimikrobiyal ve antikanser özelliklere sahip yeni bileşiklerin keşfi, bu komplekslerin antiproliferatif ajanlar olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir [20]. Tıbbi kimya alanında birçok metal-NHC kompleksi, çok az yan etkiye sahip olduğundan metalo-ilaç olarak da kullanılmıştır [21]. Bu yeni kompleksler arasında Ag (I)-, Au (I)- ve Pd (II)-NHC kompleksleri, son zamanlarda etkili ilaç tasarımı ve hızlı optimizasyonun ön koşuluna mükemmel şekilde uyan özellikleri nedeniyle dikkate değer bir ilgi görmüştür [22]. Gümüş(I)-NHC komplekslerinin etki mekanizması hala tartışılmaktadır. Bakteri ve maya hücrelerine karşı aktivitenin, gümüş iyonlarının hücre zarı boyunca kontrollü dağıtımına bağlı olduğu ve bu iyonların muhtemelen hücrenin elektron taşıma sistemine müdahale ettiği ve buna uygun olarak bakterilerde bulunan önemli enzim yapılarında yer alan tiyoller ile bağ oluşturduğu varsayılmaktadır [23].

Eloy ve arkadaşları metal-NHC komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin sadece metal iyonlarının hücre zarına salınmasından kaynaklanmadığını, komplekslerin mitokondrideki apoptoz indükleyici faktör yoluyla da apoptozu uyardığını ifade etmişlerdir [24].

Metal-NHC kompleksleri biyolojik aktivitelerinin incelenmesinden alınan başarılı sonuçlar, kimyacıları Ag (I)-, Au (I)- ve Pd (II) -NHC komplekslerinin lineer, kare piramidal, trigonal bipiramidal, tetrahedral ve oktahedral geometrilerdeki büyük bir yapısal çeşitliliğin araştırılmasına yöneltmiştir [25]. NHC ligandlarının önemli özelliklerinden biri, kullanılan ligandların hidroliz hızı gibi temel kinetik özellikleri üzerinde kontrolü sağlayabilmesidir. Ayrıca, NHC ligandlarının kinetik stabilitesi, nispeten lipofilik ve

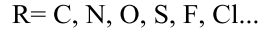
düşük oksidasyon durumlarından dolayı Ag(I), Au(I), Pd(II) iyonları ile koordinasyonda genellikle değişmez [26]. Bu temel farklılıklar nedeniyle diğer klasik koordinasyonlarına kıyasla Ag(I), Au(I), Pd(II)-NHC kompleksleri, yeni tıbbi sınıfların tasarımında geniş fırsatlar sunabilen bileşikler olmuştur. Bu metallerin toksisitesi gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler, mantarlar ve kanser hücrelerine karşı geniş bir uygulama alanı sunmuştur [27]. Saf metallerin çoğu neredeyse aktif değildir, ancak bu metal iyonları bir kez iyonize olduklarında biyolojik aktivite açısından önemli bir potansiyele sahip olabilirler [28]. Biyolojik açıdan yararları olan metal-NHC komplekslerinin çözünürlüğü metal iyonlarının iyonlaşma ve dağılımına bağlıdır [29]. Metal iyonları için etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak bir hipoteze göre, metal iyonlarının hücre yüzeyine bağlandığı ve daha sonra hücre membranı ile etkileştiğini göstermektedir. Metal iyonları ayrıca DNA, RNA ve hücre organellerinin yapısının yanısıra hücre solunumunu, taşınmasını ve metabolizmasını da etkileyebilir [30].

2009 yılında Hindi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada imidazolyum esaslı karben komplekslerinin hem antimikrobiyal hem de antikanser aktiviteleri incelenmiştir [31]. Liu ve Gust yaptıkları çalışmalarda metal iyonlarının sayısı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkiyi anlamak için mononükleer ve binükleer Ag(I)-NHC komplekslerinin biyolojik aktivitelerini incelemişler [32].

NHC'lerin gümüş (I) komplekslerinin, biyoorganometalik kimyadaki başarılı uygulamaları ve karben transfer ajanları olarak etkinliği kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır [33]. Gümüş(I)-NHC kompleksleri, çok sayıda patojene karşı dikkat çekici antikanser ve antibakteriyel aktiviteleri göstermeleri nedeni ile bu alanda birçok çalışma yapılmıştır. Gümüş özellikle; kronik ülserlere karşı koruma potansiyeli, yeni doğan bebeklerin gözlerini enfeksiyondan koruma etkisi ve yara - yanık bölgelerinde antimikrobisyonun yolaçtığı hastalıkları tedavi etmedeki başarısından dolayı uzun süredir araştırılmaktadır [31]. Gümüş veya gümüş(I)-NHC komplekslerinin bakteri, mantar ve mayalara karşı göstermiş oldukları aktiviteler; önemli ölçüde hücrenin elektron taşıma sistemine müdahale eden ve aynı zamanda tiyol ile etkileşime giren gümüş katyonlarının hücre zarı boyunca görev alan temel enzimleri inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır [34]. Ayrıca gümüş (I) -NHC koordinasyon komplekslerinin, antimikrobiyal ajan olarak özellikle kistik fibroz ve kronik akciğer enfeksiyonunun potansiyel tedavisinde de etkili olduğu sergilenmiştir [35].

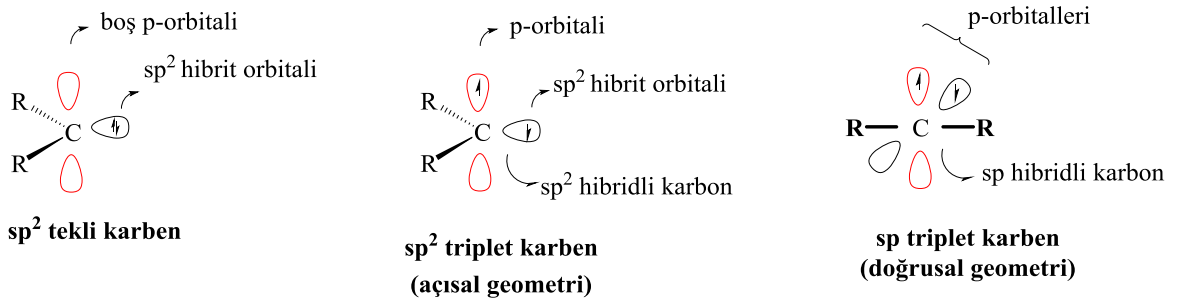
## 1.1 Karbenler

Karbenler nötrdür, iki değerlidir (merkez karbon atomuna bağlı iki atom) ve yüksek oranda reaktif karbon araürünleridir. Dış yörüngelerinde altı elektron bulunan karbenler, bağ yapmayan bir çift elektrona sahiptirler ve formal yükleri sıfırdır. Kısa ömürlüdürler ve elektron eksikliği nedeniyle aşırı reaktivite sergilerler (Şekil 1. 2) [36].



Şekil 1. 2: Karben genel yapısı.

Karbenlerin iki bağlayıcı elektronu (her ikisi de  $sp^2$ -orbitallerinde) ve iki bağlayıcı olmayan elektronu vardır. Şekil 1. 3'de gösterildiği gibi, bağlanmayan elektronların sırasıyla aynı veya farklı orbitallerde olmasına bağlı olarak singlet veya triplet karben olarak adlandırılan iki sınıf karben mevcuttur. Karbenler, değerlik bağ teorisine göre genellikle  $sp^2$  hibrit karbon atomları içerir. Üç  $sp^2$ -hibrit orbitalden ikisi, karben sübstientleri ile kovalent bağlarla bağlanır ve  $sp^2$ -hibrit orbital ve p orbitalinden oluşan iki boş orbital kalır. Bu boş yörüngeçlere iki bağ yapmayan karben elektronu yerleştirilmelidir. Aynı yörüngeçe iki elektron yerleştirilirse, elektron dönüşleri zıt yönlerde olacağından bu karben singlet karben olarak adlandırılır. Elektronlar farklı yörüngeçlere yerleştirildiğinde ise Hund yasasına göre paralel dönüş tercih edileceğinden oluşan karbende triplet karben olarak adlandırılır [36-42].

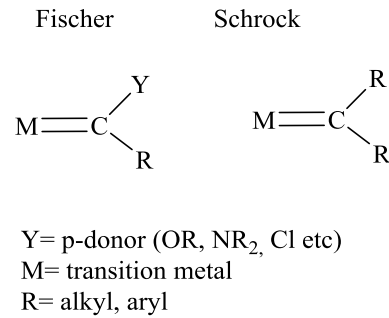


Şekil 1. 3: Singlet ve triplet karbenlerin elektronik yapıları.

Triplet karbenler hem doğrusal hem de açısal bir yapıya da sahiptirler. Doğrusal bir yapıya sahip olan karbende, sübstitüentlerin bağlı olduğu karbon atomu  $sp$  hibridizasyonu yapar ve molekülde iki adet boş p orbitali bulunur. Bu orbitallerin enerjileri eşit

olacağından Hund yasasına göre karben elektronları bu orbitallere tek tek yerleşir ve karben triplet özelliği kazanır. Genellikle organik bileşiklerin çoğunda singlet hal, triplet halden daha karardır. Sonuç olarak, bu moleküllerin temel halleri singlettir. Bu moleküllerde triplet hal sadece uyarılmış veya yüksek enerji seviyesinde gerçekleşir. Aksine, araştırmalar karbenlerin genellikle açıl bir yapıya sahip olduğunu ve triplet karbenlerin daha düşük enerjiye sahip oldukları için temel durumda elektronik yapılarının triplet karbenlerin olduğunu dolayısıyla da singlet karbenlere göre daha kararlı olduklarını göstermektedir. Singlet ve triplet karben arasındaki enerji farkı 8 kcal/mol'dür. Süstitüentlerin doğası karbenlerin elektronik özelliklerini etkiler. Karben karbonuna bağlı süstitüentler elektron çeken gruplar ise, karben singlet yapıyı tercih eder. Elektron çeken gruplar,  $\sigma$ - ve  $\pi$ -orbitalleri arasındaki enerji farkını artırarak, karben karbonuna bağlı  $\sigma$ - orbitalini indüktif olarak stabilize eder. Böylece elektronlar  $\sigma$ -yörüngesine yerleşerek  $\pi$ -yörüngesini boş bırakır. Tersine, karben karbonuna bağlı süstitüentler  $\sigma$ - bağ yoluyla elektron veren gruplar ise, karben triplet yapıyı tercih eder [36-42].

M=C çift bağına sahip organometalik bileşikler olan geçiş metali karben kompleksleri; Fischer karben kompleksleri ve Schrock karben kompleksleri olarak tanımlanır (Şekil 1. 4). Fischer karben kompleksleri organik sentezde; Schrock karben kompleksleri ise olefin metatezinde yaygın olarak kullanılmaktadır [43].

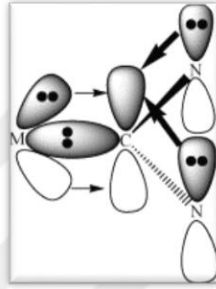


**Şekil 1. 4:** Fischer ve Schrock karbenler.

### 1.1.1 N-Heterosiklik karben kompleksleri

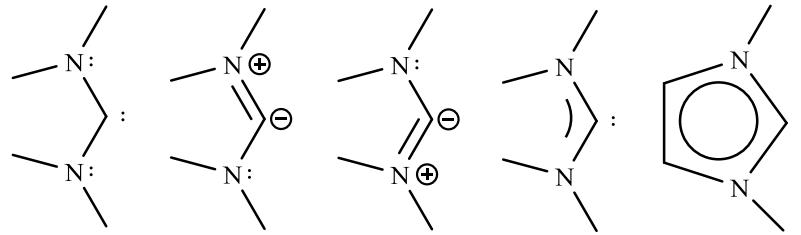
N-Heterosiklik karbenler, genellikle azolyum tuzlarının protosuzlaştırılmasından türetilen siklik karbenlerdir [44]. NHC'ler ilk olarak Wanzlick ve arkadaşları [45] tarafından 1960'lı yılların başlarında sentezlenmiştir. 1968 yılında ise Öfele [46], Wanzlick ve Schönherr tarafından ilk NHC geçiş metal kompleksleri sentezlenmiştir [1]. 1991 yılında

Arduengo ve arkadaşları ilk kararlı NHC, 1,3-diamantimidazol-2-iliden bileşiğini sentezlediler. Bu çalışma büyük ilgi gördü. [47]. NHC-metal komplekslerinin koordinasyon kimyası, özellikle katalitik uygulamalar için aktif olarak araştırmalar devam etmektedir. NHC'ler güçlü nükleofillerdir. Hem ana gruba hem de geçiş metallerine genellikle fosfinlerden daha fazla kararlılıkla bağlanırlar [48]. NHC'lerin karben karbon atomu iki komşu azot atomunun  $p\pi-p\pi$  elektron sağlanması ile yaklaşık 70 kcal / mol'luk bir kararlılık enerjisi ile kararlı hale gelmektedir. Doymamış sistemler için aromatiklik ilavesi, 25 kcal / mol ile kararlılığına katkıda bulunabilir (Şekil 1. 5) [49].



**Şekil 1. 5:** NHC'lerin metal merkezlere bağlanması.

Azot atomları ayrıca karbenin yalnız elektron çiftlerini indüktif olarak stabilize eder. NHC'ler esas olarak sigma donörleri olarak görülse de, son teorik ve yapısal çalışmalar belirli metal merkezler için bir miktar  $\pi$  yoluyla geri bağlanmayı önermektedir (Şekil 1. 6) [50, 51].



**Şekil 1. 6:** NHC'nin diamino kısmı ve aromatiklik üzerinde rezonans yapıları.

NHC'ler, metal-ligand bağları oluşturan yeni bir elektron verici ligand grubudur [52]. NHC ligandlarının güçlü metal koordinasyon özellikleri, onlara organik ve organometalik kimya için geniş bir kullanım alanı sağlar. 1968'de, krom ve cıvanın ilk NHC geçiş metali kompleksleri Öfele [2] ve Wanzlick [1] tarafından sentezlendi. İlk platinyum NHC kompleksi 1971'de sentezlenmiştir. Sonraki çalışmalarda ise bakır, gümüş, altın, platin, paladyum ve rutenyum gibi farklı metaller içeren birçok NHC kompleksi sentezlenmiştir [53]. Böylece farklı alanlarda; özellikle tıpta, malzeme biliminde, katalizde

ve diğ er birçok önemli alanda kullanılmak üzere çeş itli NHC komplekslerinin senteziyle ilgili çalışmalar başlam ıştır [44]. Komplekslerin fizyolojik koş ullar altında stabilitesi, bunların kanser hücrelerine doğru taş ınma ve etkinliğini etkiler. Bu nedenle, güçlü ligand-metal bağ ları gereklidir. NHC'ler sitotoksik metal kompleksleri için taşı yıcı ligandlar olarak önem kazanmıştır [54]. NHC'lerin iş levselleştirilmesinin kolaylığı, fosfinlerden daha az toksik olması ve kanserde biyomolekülleri hedeflemesi gibi bazı özellikleri onları tıbbi biyokimyada dikkat çekici kılmaktadır [55].

### 1.1.2 Metal-NHC kompleksleri

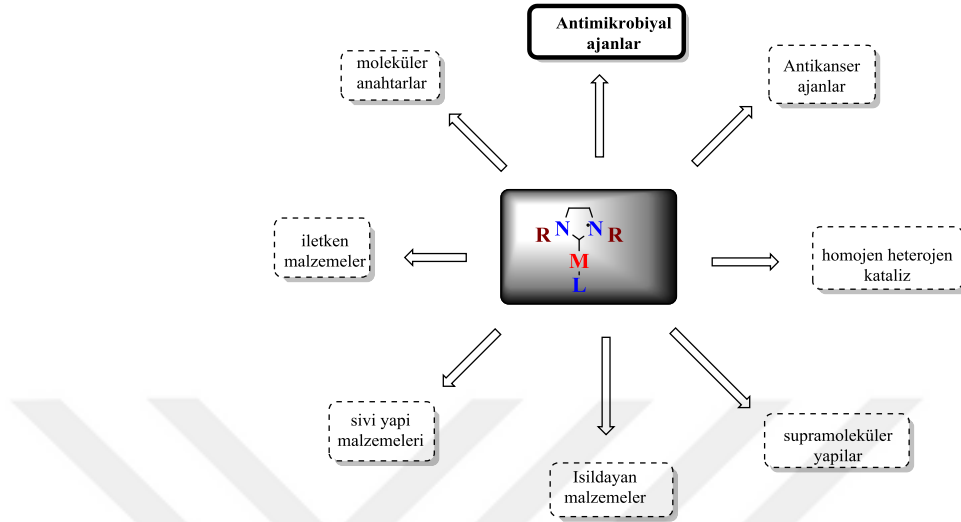
NHC'ler fosfinler ile karşılaştırıldıklarında, karbenlerin daha kararlı ve daha az toksit özellik göstermeleri yüksek ayrış ma enerjilerine sahip olmaları, benzer  $\sigma$ -verici ve  $\pi$ -alıcı yeteneklere sahip olmaları, çok sayıda metal ile daha güçlü bağ lar kurabilmelerinden dolayı karbenler daha çok tercih edilmektedirler [56, 57].

NHC-metal kompleksleri yüksek termal kararlılık gösterir ve NHC'lerin sterik ve elektronik özellikleri kolayca değı ş tirilebilir. Bu da yeni organometalik bileş iklerin geliştirilmesi için oldukça önemlidir [44].

*N*-Heterosiklik karben-metal kompleksleri, organometalik, kataliz, biyoorganik ve biyoorganik kimya gibi alanlarda önem arz etmektedir. Bunların arasında metal-NHC'ler çeş itli biyolojik özellikleri ve diğ er uygulamaları nedeniyle birincil öneme sahiptir [58].

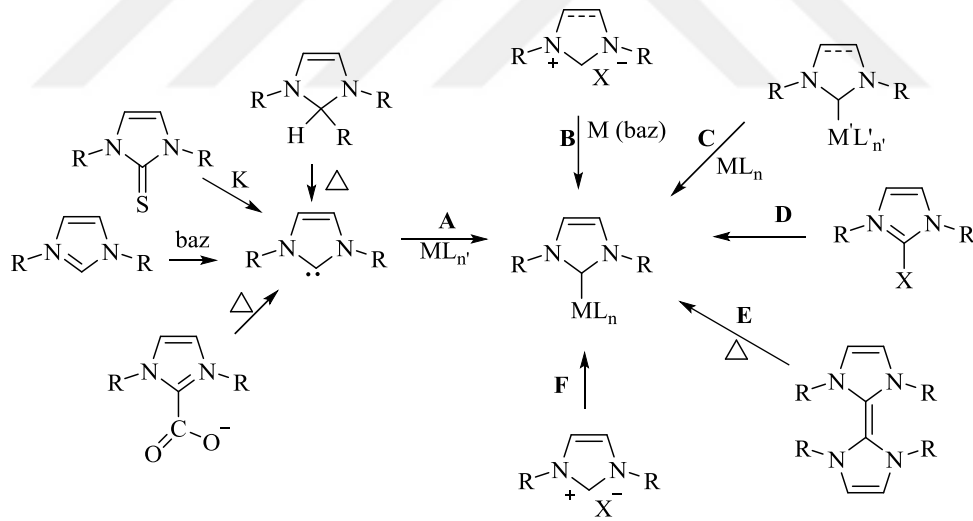
NHC ligandları, örneğ in bakır, gümüş , altın, platin, paladyum, rutenyum gibi birçok farklı geç iş metaliyle konjuge edilerek metal-NHC komplekslerini oluşturur. NHC-metal komplekslerinin sayısı sürekli olarak artmaktadır [7]. 1990 yılından bu yana, kataliz kimyası ve inorganik kimya gibi farklı kimya alanlarında metal-NHC komplekslerinin sentezine yönelik artan bir eğ ilim vardır [59, 60]. Metal-NHC kompleksleri esas olarak katalitik kimyada kullanılmasına rağmen [60], bu komplekslerin etkili antifungal, antibakteriyel ve antikanser özellikler iç erdiğ inin fark edilmesiyle tıbbi uygulamalarda kullanılabilirlikleri de yaygınlaş mıştır [61].

NHC-metal kompleksleri, çeşitli organik dönüşümler, tıbbi uygulamalar ve malzeme kimyası için homojen ve heterojen katalizörler olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 1. 7) [62].



Şekil 1. 7: NHC-metal kompleksleri kullanım alanlarını gösteren şema.

### 1.1.3 NHC Öncülleri, NHC'ler ve komplekslerin sentezi

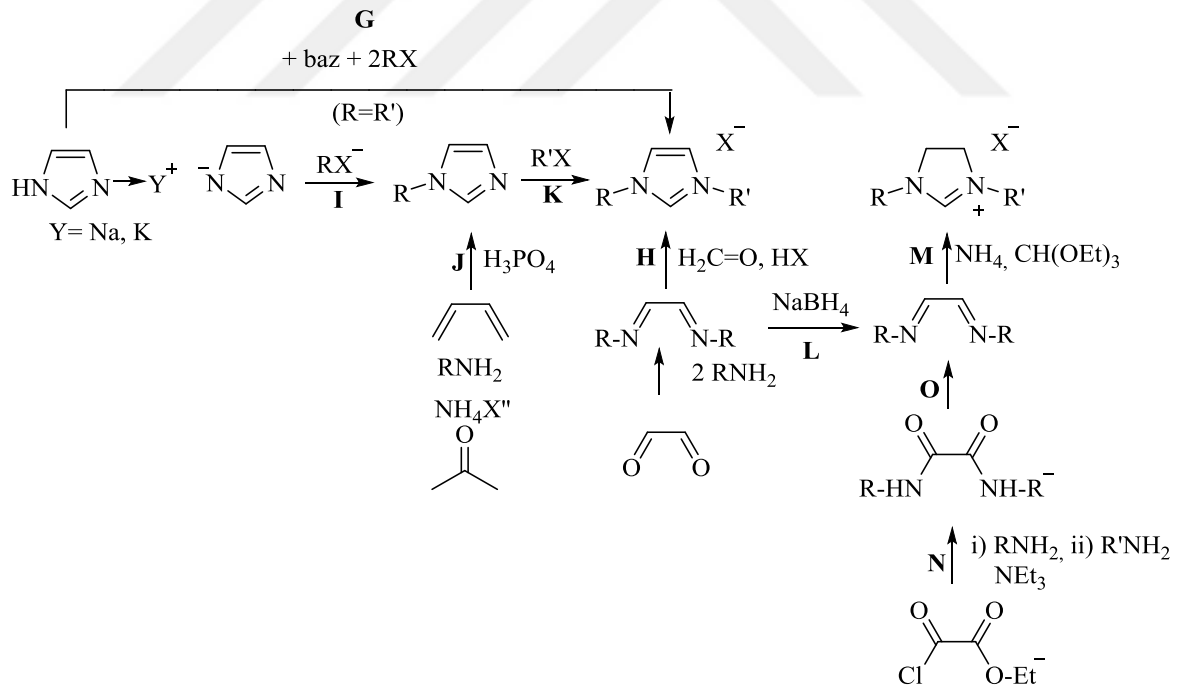


- A serbest karben
- B bazık ligant içeren kompleks
- C transmetalasyon
- D oksidatif katılma
- E Elektronca zengin olefin yöntemi
- F C-H bond aktivasyonu

Şekil 1. 8: NHC kompleksleri sentez yöntemleri şeması

NHC komplekslerinin oluşumuna için genel sentez yöntemleri Şekil 1. 8'de gösterilmektedir. Verilen yöntemler imidazolidiniliden ve imidazoliliden ligandları ile gösterilmiştir, ancak bunlar diğer NHC'lere de uygulanabilir [63, 64]. En sık karşılaşılan yöntemler **A**, **B** ve **C**'dir. Yöntem **A** serbest karben (ilgili tuzun protosuzlaştırılması, indirgen kükürt giderme veya uygun NHC öncülerinden termal  $\alpha$ -eliminasyon yoluyla) üretilmesinden) ve ardından bir metalin merkeze koordinasyonundan oluşur. Yöntem **B**, bazik ligant taşıyan bir metal öncününün kullanılmasını içerir. Baz, imidazol(idin)yum tuzunu protonunu uzaklaştırır. Yöntem **C** de, transmetalasyon yoluyla NHC'yi ikinci metale ileten bir karben transfer reaktifi (genellikle bir Ag-kompleksi) kullanır. **D** ve **F** yöntemlerine daha az rastlanır, bunlar oksidatif katılma yoluyla bir C–X veya bir C–H bağ aktivasyonundan oluşur. Yöntem **E**, elektronca zengin olefinlerin kullanıldığı bir sentez yöntemidir. Şemada gösterilmeyen diğer yöntemler daha az uygulama alanına sahiptir, Fischer karbenlerine siklo katılmayı ve koordineli izosiyanürlerin bir C $\equiv$ N bağına intramoleküler katılmayı içerir. Diğer bir yöntem, Tschugajeff sentezinin molekül içi versiyonudur [65-67].

NHC komplekslerinin sentezinde en yaygın kullanılan öncüller imidazol(idin)yum tuzlarıdır. Sentezleri için en yaygın yöntemler Şekil 1. 9'da verilmiştir [63, 64].



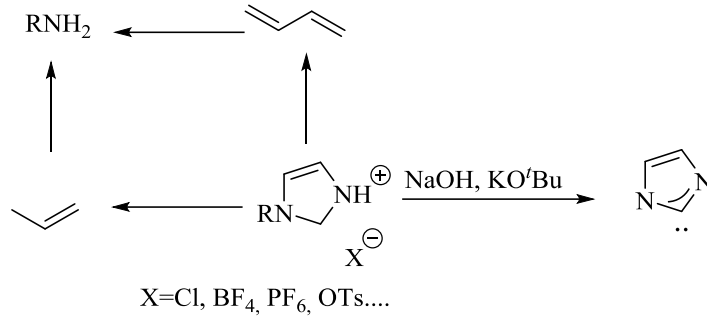
**Şekil 1. 9:** İmidazoliliden ve imidazolidiniliden öncüllerin sentezi seması.

*N,N*-Sübstientine bağlı olarak iki tip imidazolyum tuzu vardır: simetrik ( $R = R'$ ) ve simetrik olmayan ( $R \neq R'$ ) türleri. Birinci tip için iki ana strateji uygulanabilir: Yöntem **G** de bir baz varlığında imidazolün RX ile tepkimesini içerir. Bir  $\alpha$ -diimin veya diazobutadienin

bir Brønsted asidi varlığında halkalaşması **H** yöntemini oluşturur. Öte yandan, simetrik olmayan *N,N'*-sübstiyent türlerin sentezi; işlevselleştirilmiş bir imidazolün, alkilasyon veya arilasyondan önce izole edilmesi gerektiğinden daha zor bir yöntemdir. İmidazol işlevselleştirmesi için iki ana yöntem mevcuttur: yöntem **I** da, bir imidazoliden metalik Na veya K ile etkileştirilerek proton giderilir, ardından RX ile tepkimesi ile N-alkil türevi elde edilir. Yöntem **J**'de glioksalin bir birincil amin, amonyum tuzu ve formaldehit ile etkileştirilmesiyde aynı bileşik elde edilmektedir. *N*-Fonksiyonelleştirilmiş imidazol daha sonra yöntem **K** kullanılarak imidazolyum tuzuna alkilenebilir veya arillenebilir. Simetrik olarak *N,N'*-sübstiyentli imidazolidinyum tuzları, **L** yöntemine göre bir  $\alpha$ -diiminin indirgenmesi ve ardından **M** yöntemine göre amonyum tuzu varlığında trietil ortoformat kullanılarak halka kapanması yoluyla kolayca elde edilebilir. Aynı strateji simetrik olmayan *N,N'*-sübstiyentli imidazolidinyum tuzlarının sentezi için de geçerlidir. Bu gibi durumlarda, diammin iki aşamada sentezlenir: Etil-2-kloro-2-oksoasetatın iki farklı birincil amin ile tepkimesiyle karşılık gelen oksalamid **N** yöntemi ile elde edilir. Ardından diamminin halka kapanması ile simetrik olmayan *N,N'*-sübstiyentli imidazolidinyum tuzu elde edilir.

NHC'ler farklı öncü bileşiklerin hazırlanmasını gerektiren iki yöntem ile sentezlenir [68]. İlk yöntem, güçlü bir baz, genellikle NaH veya KH kullanılarak karşılık gelen tuzun katalitik miktarda KO<sup>t</sup>Bu varlığında protonun uzaklaştırılmasıdır [69]. İmidazolyum klorür tuzları genel olarak organik ortamda zayıf çözünür. Bu nedenle genellikle karşılık gelen tetrafloroborat, heksaflorofosfat veya tosilat tuzu kullanılır. THF; tepkime karışımının selit içinden süzülmesi, ardından solventin vakumla uzaklaştırılması ve/veya kristalizasyon, serbest karbeni verir. Bu yöntem, serbest karbenin multigram preparasyonları için uygundur, ancak bu şekilde oluşturulan karbenin korunması için bir glove-box kabin kullanılmasını gerektirir.

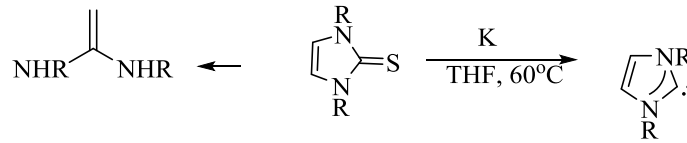
Bu yöntem kullanılarak üretilen serbest karbenler, aynı zamanda, bir metal öncülünün ilave edilmesiyle, Schlenk tekniği kullanılarak üretilir. Bununla birlikte, bu yaklaşım her seferinde güçlü bir baz kullanımını ve deprotonasyon tepkimesi için ek deneysel işlem gerektirir. Glove-box kabin mevcut olduğu yerlerde, izole edilmiş saf serbest karbenlerin kullanımı daha uygundur [70].



**Şekil 1. 10:** İmidazolyum tuzlarından türetilen serbest karbenlere genel yaklaşım şeması.

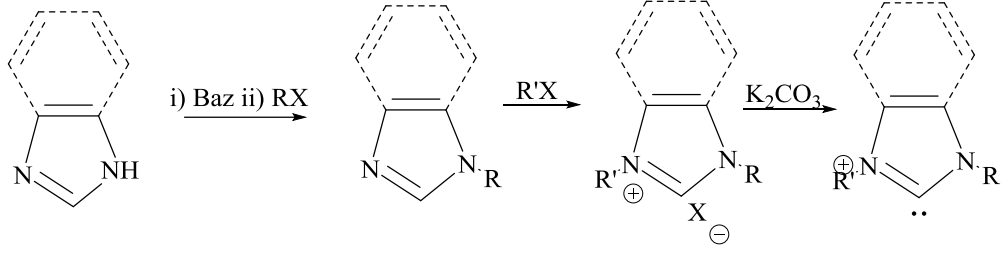
Tiyonların indirgenmesi, serbest karbenler üretmek için de kullanılabilir (Şekil 1. 11) [71]. Bir tiyon çözeltisi potasyum varlığında ısıtılır ve daha sonra elde edilen çözelti filtrelenir ve serbest karbenler sentezlenir. Tiyon bileşikleri, çeşitli sentetik yolların bilindiği ilgili tiyoürelerden hazırlanabilir. Yine bu yolda Glove-box kabinde çalışma ihtiyacı ile sınırlıdır. Buna karşılık, bu yöntemlerden üretilen serbest karbenler oksijen ve neme karşı oldukça kararsızdırlar. Ancak argon atmosferi altında bir dondurucuda uzun süreler saklanabilirler [70].

NHC'lere giden sentetik yollar çok esnektir ve çok sayıda yapı mümkündür. 1,2,3- ve 1,2,4-triazol ve oksazol, tiyazol ve benzimidazol çekirdekleri kullanılmış olsa da imidazol ve imidazolidin çekirdeklerine dayalı NHC'ler en yaygın olanlarıdır. Birçok araştırmacı, özellikle Cavell ve çalışma arkadaşları, NHC'nin çekirdeğini altı, yedi veya sekiz üyeli bir halkanın oluşturduğu "halka genişletilmiş" NHC'lerin kimyasını araştırmışlardır [72]. Sentetik yolun uygun modifikasyonu ile halkaya veya *N*-sübstientlerine çeşitli sübstient eklemek mümkündür [70].



**Şekil 1. 11:** Tiyon türleri aracılığıyla NHC'lerin sentezi şeması.

NHC'ler, güçlü veya hafif baz varlığında *N*-heterosiklerin *N*-alkilasyonunu içeren genel bir prosedürle sentezlenir. Elde edilen ürün önce azolyum halohjenüre dönüştürülür ardından K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bazı ile tepkimesinden NHC *in situ* olarak sentezlenirler (Şekil 1. 12) [33].



**Şekil 1. 12:** NHC'nin *in situ* olarak sentezi şeması.

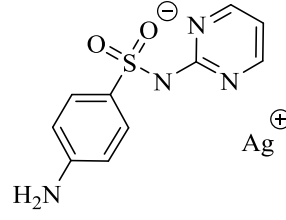
## 1.2 Gümüş Metali

Gümüş MÖ 4000 yıllarından bu yana altın ve bakırdan sonra en çok kullanılan metallere dendir [73]. Antik Yunan'dan beri insanlar tıbbi amaçlar için gümüşün antimikrobiyal özelliklerinden yararlanmışlardır. Tarihsel olarak gümüş, öncelikle bir su arıtıcı, yanık ve yaralar için topikal bir ajan ve çeşitli rahatsızlıklara karşı genel bir anti-enfektif ajan olarak kullanılmıştır. Gümüşün yüzyıllardır genel bir anti-enfektif ajan olarak kullanımına ilişkin olarak farklı çalışmalar mevcuttur. Çeşitli gümüş tuzlarının, gümüş proteinatların, gümüş arsfenamin ve gümüş asetat gibi bileşiklerin konjonktivitede diğer oftalmik durumlarda, alerjilerde, soğuk algınlığı, gastroenterit, bel soğukluğu, frengi, akıl hastalığı gibi çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanıldığı görülmektedir [74].

17. ve 18. yüzyıllarda gümüş nitrat, antimikrobiyal bir bileşik olarak kullanılmıştır. Ancak penisilin ve diğer yeni antibiyotiklerin icadıyla etkinliğini kaybetmiştir [75].

Gümüş iyonları 19. yüzyılda antimikrobiyal olarak tanımlanmış. Kolloidal gümüş, 1920'lerde ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından yara tedavisinde kullanımı için onaylanmıştır [76]. 1968 de ise gümüş nitrat, yanık tedavisinde reçete edilen topikal bir antibakteriyel ajan olan gümüş sülfadiazin üretmek için bir sülfonamid antibiyotik ile birleştirilmiştir [77]. Gümüş içeren yara örtüleri de sıklıkla organik antibiyotiğe dirençli bakterilerin ortaya çıkması nedeniyle reçeteli antibiyotiklerin yerine kullanılmıştır. [78].

20. yüzyılda, yanık tedavisi için yaygın olarak gümüş nitrat çözeltileri reçete edilmeye başlanmıştır. Kükürt bazlı bir yanık tedavisi olan gümüş nitrat ve mafenid asetatın (Sulfamylon®) klinik başarısı, topikal yanık merhemi olan gümüş sülfadiazin (Silvadene®) geliştirilmesine yol açmıştır [79]. Topikal yanık tedavisinde gümüş sülfadiazin (Şekil 1. 13) antimikrobiyal etkili bir ajan olarak hala kullanılmaktadır [77].



**Şekil 1. 13:** Gümüş sülfadiazin.

### 1.2.1 Gümüş'ün kimyasal özellikleri ve biyolojik aktivitesi

Gümüş, her biri koordinasyon kompleksleri oluşturabilen üç biyoaktif oksidasyon durumu ( $Ag^+$ ,  $Ag^{2+}$  ve  $Ag^{3+}$ ) oluşturabilen parlak soluk gri renkli bir metaldir [80, 81]. Birçok metal, biyolojik süreçte ve biyokimyasal yolda hayati bir rol oynarken, gümüş metali yaşam için pek gerekli kabul edilmez. Bununla birlikte oksidasyona ve korozyona karşı dirençli oluşu nedeniyle, biyomedikal uygulamalar da dahil olmak üzere çok çeşitli uygulamalarda önemli yer almıştır [82, 83].

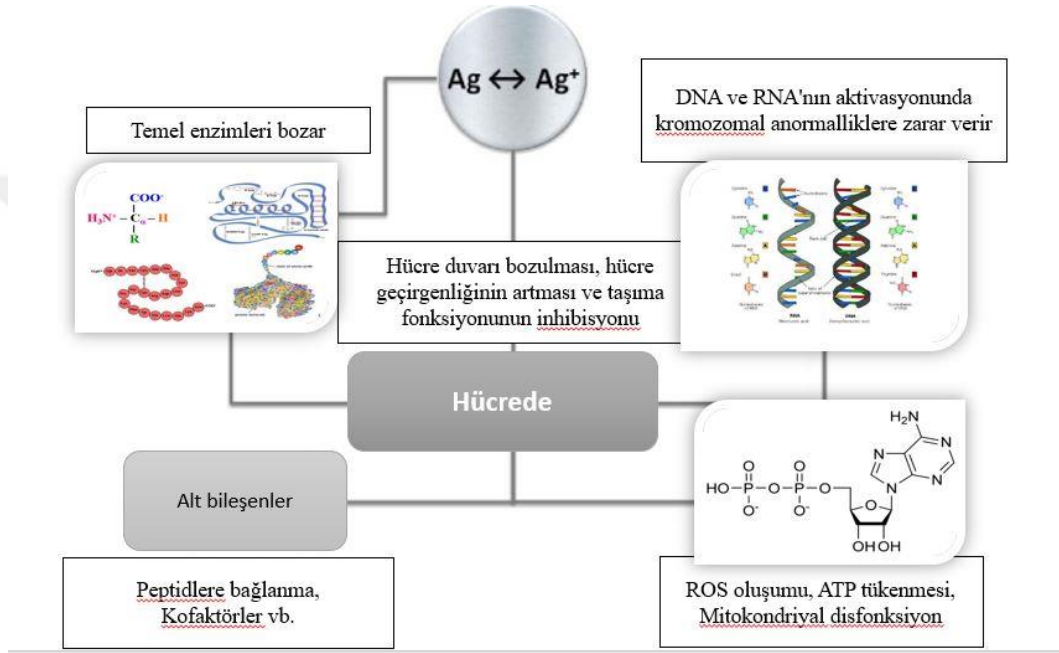
Gümüş vücuda emilim, yutma, soluma ve ardından hücre sel alım yoluyla girebilir. [74]. Gümüş, oligodinamik etki olarak adlandırılan, bakterileri ve diğer mikroorganizmalara karşı çok düşük dozlarda toksiktir [84]. Gümüşün sitotoksik özelliklere sahip olduğunu bilinmektedir [74]. Hücre tahribatına, doku ve organ hasarına neden olabilir. Ancak, bunun avantajlı olduğu zamanlar da vardır. Gümüşün sitotoksitesisi potansiyel klinik uygulamalara kapı açmaktadır. Bu özelliği sağlıklı hücreleri koruyarak kanserli hücreleri öldürmek için modüle edilebilir. Genel olarak, gümüş esasen insanlar için toksik değildir. İnsanlar düşük dozlarda gümüşü tolere edebilirken, zamanla tekrar tekrar maruz kalma sonucu dokularda, özellikle retikuloendotelyal organlarda gümüş birikmesi gibi olumsuz etkilere neden olabilir [85].

### 1.2.2 Gümüş iyonlarının antimikrobiyal aktivitesi

Gümüş bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitesi uzun süredir incelenmektedir. Etki mekanizması hakkındaki bilgiler kesin değildir [86].

Gümüş kompleksleri antimikrobiyal ve antikanser özelliklerini kendilerine özgü etki mekanizmalarına borçludurlar. Antimikrobiyal madde olarak gümüş farklı etki mekanizmalarını temsil eden bir şema

Şekil 1. 14 rapor edilmektedir. Gümüş, hücre duvarı yüzeyinde  $Ag^+$  iyonunu bağlayabilen temel enzimlerin bozulması veya bu hücresel bileşenlerden bir elektronun çıkarılmasıyla hücre duvarı bütünlüğünün ve geçirgenliğinin bozulması yoluyla hücreye girerek bakterileri öldürebilir. Hücre içinde gümüş iyonları, hücre enzimleri ile etkileşim, protein denatürasyonu, bakteri solunumunun inhibisyonu ve adenosin trifosfat (ATP) moleküllerinin oksidasyonu, hücre altı bileşenlere bağlanma ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu, ayrıca DNA ve RNA'nın inaktivasyonu ve hasarı yoluyla hücre metabolizmasını bozabilir [29, 87-90].



Şekil 1. 14: Antimikrobiyal ajan olarak gümüş: etki mekanizması şeması.

Hücre zarının bozulması,  $Ag^+$ 'nin sitoplazmaya girişiyle sonuçlanır ve burada birçok aşamada ek hasar verebilir.  $Ag^+$  iyonları, nükleik asitlerle kompleksler oluşturabilir ve nükleik asitlerin fosfat grupları yerine tercihen nükleositlerle etkileşime girebilir. Metilasyondan etkilenen guanin bazına (N7 atomu) bağlanma, pirimidin dimerizasyonunu artırır ve DNA replikasyonuna müdahale eder [91].

Bununla birlikte, gümüş iyonlarının en önemli etkisinin tiyol gruplarıyla etkileşimleri olduğu varsayılmaktadır [91-93]. Sistein kalıntılarının tiyol grubu birçok enzimin aktivitesi için gerekli olduğundan, etkileşim konformasyonel değişikliklere ve enzimatik fonksiyonların inaktivasyonuna yol açar. Gümüş nitratın *P. aeruginosa* 'ya karşı aktivitesinin, disülfid bağları içeren amino asitler, kükürt içermeyen amino asitler ve diğer

kükürt içeren sistatyonin, sisteik asit, metil sistein, metionin, taurin, sodyum bisülfid ve sodyum tiyosülfat bileşiklerin aksine, sistein ve diğer tiyol bileşikleri (örn. sodyum tiyoglikolat) tarafından nötrale edildiği gösterilmiştir [94].

Tüm aerobik organizmalar, aerobik solunumun bir yan ürünü olarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. ROS' lar proteinlere, DNA' ya, RNA' ya ve lipidlere zarar verdikleri için oldukça toksik olan kısa ömürlü reaktif oksidanlardır [95]. Son çalışmalar, Ag<sup>+</sup> iyonlarının ROS üretimini destekleyerek antibakteriyel etkiyi artırabileceğini göstermiştir [93, 96]. Süperoksit anyonları, solunum zinciri enzimlerinin demir-kükürt bileşenlerinden demirin serbest kalmasına neden olabilir ve bu da Fenton tepkimesi yoluyla hidroksil radikallerinin üretimini indükleyebilir [93]. Anti-oksidatif enzimlerin aktivitesi, Ag<sup>+</sup> tarafından bloke edilen tiyol gruplarına bağlıdır. Bu nedenle, bu enzimler muhtemelen üretilen ROS' u detoksifiye edemezler. Ayrıca, anaerobik olarak yetiştirilen bakteriler genellikle Ag<sup>+</sup> iyonlarına karşı daha az hassastır [96, 97]. Bununla birlikte, aerobik ve anaerobik koşullar altında gümüş toksisitesinde her zaman önemli bir fark gözlenmez. Bu da diğer faktörlerinde etkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, gümüş zeolit ile aerobik koşullarda *E. coli*'nin canlı hücrelerinde hızlı bir azalma gözlenirken anaerobik koşullarda görülmez. AgNO<sub>3</sub> ile muamele her iki koşulda da canlı hücrelerin hızlı bir şekilde azalmasına neden olmuştur [97]. Benzer şekilde, Xiu ve arkadaşları da çalışmalarında oksijen varlığında veya yokluğunda AgNO<sub>3</sub>'ün *E. coli* K-12'ye toksisitesinde belirgin farklılıklar saptamamışlardır [98].

Kim ve arkadaşları, gümüş iyonlarının *E. coli* ve MS2 fajları üzerindeki toksik etkisinin UV-A ve görünür ışık ışınlaması varlığında önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Muhtemelen, bu gözlemin temelinde gümüş-sistein kompleksinin fotokimyasal yıkımı ve ardından monosülfid radikallerinin oluşumu etkili olmuştur [99]. ROS'a benzer şekilde, bu radikaller zarlardaki çoklu doymamış yağ asitleri ile doğrudan etkileşime girebilir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Sonuç olarak, zar akışkanlığında zar özelliklerini değiştiren ve zara bağlı proteinleri bozabilen bir azalma meydana gelmektedir. [95].

Gümüş bileşiklerinin toksisitesi, Ag<sup>+</sup> iyonlarının biyoyararlanımına ve büyüme ortamındaki halojenürlerin miktarına bağlıdır [100]. Ag<sup>+</sup>'ın büyük bir kısmı hızla proteinlere bağlanır. Serbest klorür, fosfat ve sülfat iyonlarıyla kompleksler oluşturur. Bu nedenle, antimikrobiyal aktiviteyi sürdürmek için Ag<sup>+</sup> yavaş ve sürekli olarak salınmalıdır [101]. Birkaç çalışma, gümüş direnci ve duyarlılığındaki farkın, Cl<sup>-</sup> varlığında daha belirgin

olduğunu göstermiştir [100, 102]. Orta düzeyde  $Cl^-$  iyonu  $Ag^+$  ile etkileşir ve  $AgCl$  olarak çökerek mevcut  $Ag^+$ 'ı azaltır. Bununla birlikte, daha yüksek  $Cl^-$  seviyeleri, çözeltideki  $Ag^+$ 'ı  $AgCl_2$  olarak geri getirir onu tekrar kullanılabilir kılar.  $Br^-$  da benzer bir etkiye sahiptir ancak  $AgBr$ ,  $AgCl$ 'den daha az çözünür olduğundan, daha düşük konsantrasyonlarda işlev görür.  $I^-$  iyonu ise  $Ag^+$  'yı biyolojik olarak temin edilemeyen 1:1  $AgI$  haline dönüştürür [29, 100].

### 1.2.3 Gümüşün etki mekanizması ve toksisite

Gümüş, çeşitli gram-negatif ve gram-pozitif bakteri, mantar ve mayalara karşı etkilidir. Gümüş saf metal olarak hücre üzerine aktif değildir; bununla birlikte, nem varlığında gümüş, antimikrobiyal aktivite gösteren gümüş katyonları vermek üzere kolayca iyonize olur. Gümüş katyonlarının aktivitesi, biyoyararlanımlarına bağlıdır. Gümüş kaynaklarının çözünürlüğü ve iyonizasyonu; proteinler, klorür ve sülfürler gibi biyolojik ligandların mevcudiyeti, biyoyararlanımı etkiler [29]. Yüksek konsantrasyonlarda klorür anyonlarının varlığında, gümüş,  $AgCl$  olarak çökeltmek yerine, çözünebilir anyonik  $AgCl_2$  bileşikleri oluşturarak biyoyararlı hale gelir. Bakteriler, muhtemelen  $Ag^+$  iyonunun hücre zarına artan konsantrasyonundan dolayı klorür anyonlarının mevcudiyetinde gümüşe karşı artan bir duyarlılık gösterirler [100].

Gümüş katyonlarının etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Gümüş katyonları bakteri hücre yüzeylerine bağlanır ve hücre duvarı sentezi için önemli olan enzimler ve proteinlerle etkileşime girer. Gümüş ayrıca hücre solunumu, taşınması ve metabolizmasının yanı sıra DNA, RNA ve hücrealtı organellerini etkileyebilir [103].

*C. albicans* maya hücre duvarı üzerindeki gümüş katyonların etkisine ilişkin kanıtlar bildirilmiştir [104]. Gümüş katyonların, maya hücre duvarının sentezinde kullanılan esansiyel enzim fosfomanoz izomerazın sistein kalıntılarına bağlandığı ve hücre duvarı bütünlüğünün kaybına neden olduğu kanıtlanmıştır. Antimikrobiyal aktivitesine ek olarak gümüş, kronik yaraların iyileşmesini geciktiren matris metalloproteinazları bloke ederek iyileşme sürecine yardımcı olur [105].

Gümüşün sitotoksik aktivitesinin arkasındaki mekanizma, katyonik gümüşün biyomoleküler ve diğer hücresel bileşenlerle etkileşimlerine bağlı olarak çok yönlüdür. Pozitif yüklü gümüş iyonları hem elektronca zengin nitrojen, kükürt ve oksijen içeren fonksiyonel gruplarla hem de  $PO_4^{3-}$ ,  $Cl^-$ , gibi anyonlarla hücrenin işlevini bozar [106-108].

Bazen Ag-biyomolekül komplekslerini bir arada tutan bağlar kırılabilir ve oksidatif stres tepkilerinin baskılanmasıyla birleşen hücre içi hasara neden olan gümüş içermeyen radikaller üretebilir [109]. *E. coli* üzerinde yapılan çalışmalar, Ag katyonlarının, glikoliz ve sitrik asit döngüsünde yer alan enzimlere zarar vererek hücre solunumun enerji üreten tepkimeleri engellediğini göstermiştir [110]. Ayrıca, hücre solunumun son aşamasında elektron transferinde kilit rol oynayan demir-kükürt bileşenlerini bozdukları belirtilmiştir [74].

Gümüş katyonları hücre zarı bütünlüğüne zarar verebilir ve sırasıyla gömülü proteinlere ve nükleotit bazlarına şelat yaparak hücre replikasyonunu inhibe edebilir. Spesifik olarak bakterilerde, gümüş katyonlar ve hücre zarının anyonik kısımları arasındaki elektrostatik etkileşimlerin, bakteri hareketini engellediği veya zarı parçaladığı, bunun sonucunda da önemli metabolitlerin ve amino asitlerin salındığı gösterilmiştir [80].

Gümüşün bakterilerde bir stres tepkisini tetiklediği, büyümeyi, bölünmeyi ve metabolizmayı inhibe ederek, onları canlı, ancak kültüre edilemez hale getirdiği gösterilmiştir [111]. Bir bakteri gümüşe yenik düştüğünde, salındığında daha fazla bakteriyi öldüren Ag iyonları için bir rezervuar görevi görebilir ve bu da "zombi" etkisine neden olur [112]. Üstesinden gelinmesi gereken sayısız mekanik etki göz önüne alındığında, gümüş direnci doğada nadirdir. Bazı gümüş direnci genleri mevcut olsa da, araştırmalar sonucu, bakteriyel gümüş direncinin yeterince yüksek gümüş konsantrasyonlarıyla üstesinden gelinebileceğini bulunmuştur [110].

Gümüş antimikrobialerin, Argyria olarak bilinen, nadiren görülen kozmetik bir yan etkiye neden olduğu bilinmektedir. Argyria, vücudun uzun süre gümüşe mesleki veya terapötik olarak maruz kalmasıyla dermiste veya gözlerde gümüş sülfürün geri dönüşümsüz olarak birikmesi sonucu ciltte gözlenen griden maviye renk değişikliğidir [113].

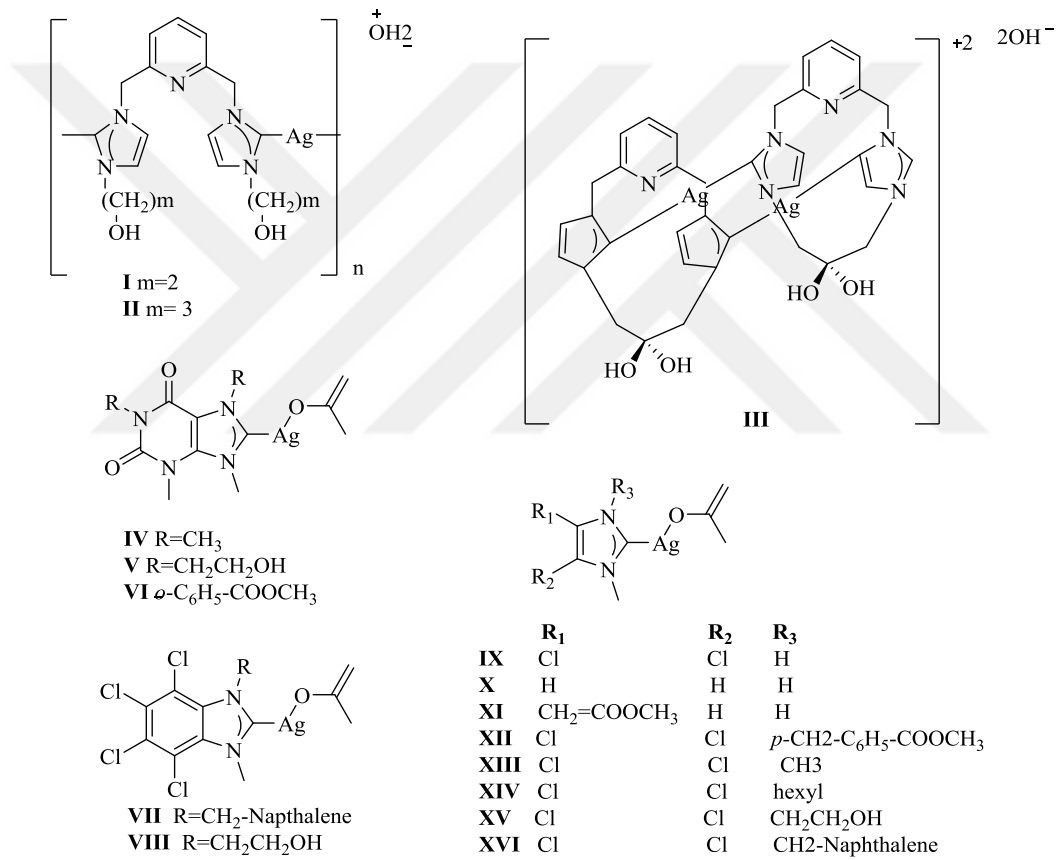
Sistemik dolaşıma alınan gümüş idrarla atılır. Topikal gümüş antimikrobiallerle tedavi edilen yanık hastalarının idrarındaki gümüş düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [114].

### 1.3 Ag(I)-NHC Kompleksleri

Metal-NHC kompleksleri öncelikle katalitik kimyada kullanılmışlardır [115]. Ancak NHC ligandları daha yakın zamanlarda biyolojik uygulamalarda metaller için taşıyıcı moleküller olarak kullanılmaktadır. Nispeten güçlü gümüş-karbon bağı nedeniyle daha

kararlı Ag(I) bileşikleri oluşturmak için NHC ligandları tercih edilmektedir. Son zamanlarda, Ag(I)-NHC komplekslerin farmasötik kimya alanda kullanımı ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır [116].

Gümüşün tıbbi alanda uzun yıllardır kullanımı, antimikrobiyal özelliklere sahip Ag(I)-NHC komplekslerin sentezini de teşvik etmiştir. 2004 yılında, Youngs ve arkadaşları birinci nesil Ag(I)-karben komplekslerini (Şekil 1. 15) sentezlemişlerdir. *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karşı minimum inhibitör konsantrasyonlarını (MIC) belirlemişler ve çok daha düşük konsantrasyonlarda dahi AgNO<sub>3</sub>'ten daha etkin olduğunu belirlemişlerdir. Bu başarı da, Ag(I)-NHC komplekslerine olan ilgiyi artırmıştır [117].



**Şekil 1. 15:** Youngs'ın grubu tarafından hazırlanan gümüş kompleksler.

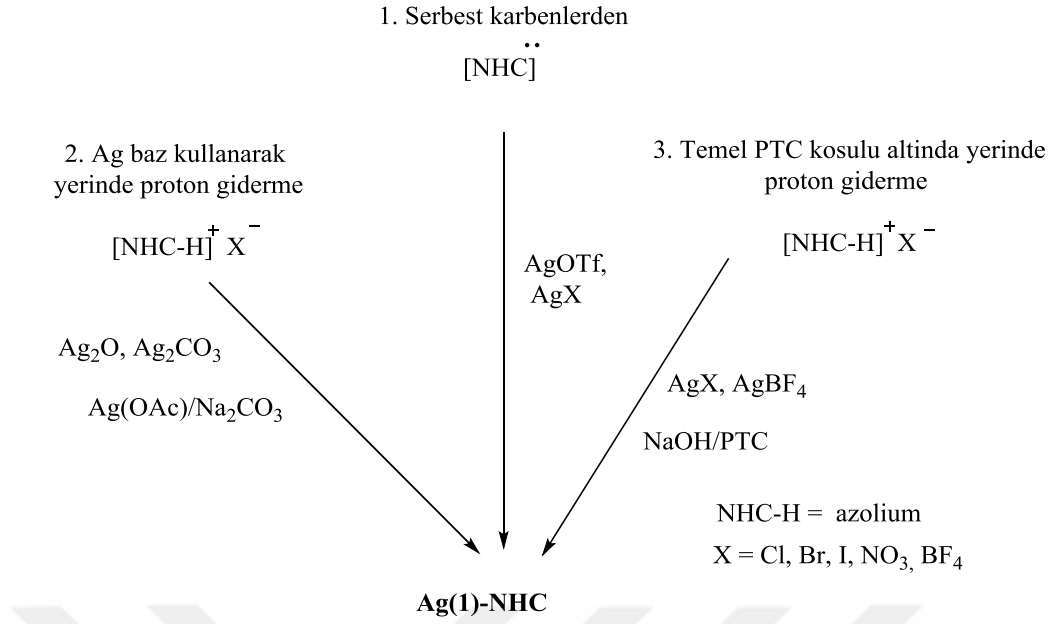
2004'ten sonra Youngs' grubu bu alanda büyük ilerleme kaydetmiştir [118]. 2005 yılında, dinükleer tür **III** sentezlenmiş ve AgNO<sub>3</sub>'e kıyasla antibiyotik olarak iki kat daha az etkili olduğu belirlenmiş [119] olmakla birlikte, Silvadene® ve AgNO<sub>3</sub>'dan daha hızlı bir öldürme oranı sergileyen Tecofilik polimer içine kapsülendiğinde **III**'ün antimikrobiyal aktivitesi artırılabilirdiği, ayrıca aktif gümüş türlerinin uzun süreli salınımına sahip olduğu

belirtilmiştir [120]. Sonraki yıl *E. Coli J53* suşu dışında test edilen tüm patojenlere karşı iyi bir aktivite gösteren metillenmiş kafeinden yeni bir NHC-gümüş asetat kompleksi **IV** sentezlenmiş, 1-8 µg/mL arasında değişen MIC değerlerinde aktivite gösterdiği belirlenmiştir [121]. Suda daha yüksek çözünürlük sağlamak için çeşitli gümüş ksantin kompleksleri de sentezlenmiştir [122]. Kompleks **IV** ve **V** in her ikisinde *in vivo* olarak *B. cepacian* ve *P. aeruginosa*'ya karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. *P. aeruginosa* ile enfekte edilen farelerle tedavi edildiklerinde, kompleks **IV**' ün (% 88), kompleks **V**' ten (% 62) daha iyi hayatta kalma oranı gösterdiği belirlenmiştir.

Gümüş ksantin komplekslerinin bu başarısından sonra, bir dizi benzimidazol ve imidazolyum gümüş kompleksi sentezlenmiş ve biyoaktiviteleri değerlendirilmiştir [88]. Sonuç olarak, benzimidazol-gümüş komplekslerinin **VII** ve **VIII**'in, *S. aureus* gibi dirençli bakteri suşlarına ve kistik fibroz hastalarının akciğerlerinde bulunan patojenlere karşı 0,25 µg/mL ile 6 µg/mL arasında değişen MIC değerleri ile etkili olduğunu gösterilmiştir [123]. Ayrıca, imidazolyum-gümüş komplekslerinin birkaçı (**IX – XVI**) *S. aureus* 'a karşı antibakteriyel aktivite ve *B. pseudomallei*, *B. mallei*, *B. anthracis* ve *Y. pestis*'e karşı potansiyel ajan olarak aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle kompleks **IX** ve **X**, 1-4 µg/mL arasında değişen MIC değerleriyle test edilen bakterilerin neredeyse tamamı için şaşırtıcı derecede etkili olduğu gözlenmiştir [118]. **XIII – XVI** bileşikleri *B. pseudomallei* ve *B. mallei*'ye karşı test edildiğinde <6 µg/mL MIC değerleri saptanmıştır. Bileşikler **IV** ve **XIII** ayrıca zayıflatılmış *Y. pestis* suşları, *YP1 – 1* ve *YP8 – 1*'e karşı test edildiğinde ve 1 µg/mL'lik MIC değerleri gözlemlendiği belirtilmiştir [124].

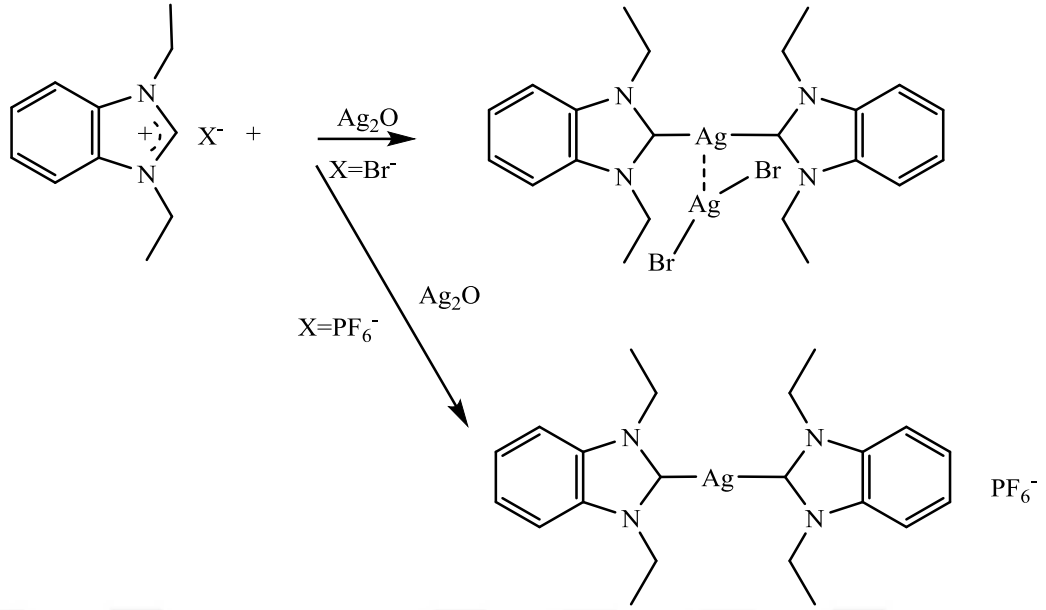
### 1.3.1 Ag-NHC komplekslerinin sentezi

Ag-NHC kompleksleri, üç farklı yol kullanılarak sentezlenir (Şekil 1. 16). İlk yöntem, serbest karben ve gümüş öncülünden Ag–NHC komplekslerinin hazırlanmasını içerir [125]. İkinci yöntemde, Bertrand ve arkadaşları tarafından baz olarak gümüş kullanarak imidazolyum tuzlarının *in-situ* deprotonasyonu ile gümüş-NHC kompleksleri sentezlenir [126]. Üçüncü yöntem ise Lin ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen imidazolyum tuzundan Ag(I)-NHC komplekslerinin hazırlanması için daha basit bir yöntemdir. Tepkimede oluşan AgCl yan ürünü, bazik faz transfer şartları (PTC) kullanılarak Ag(I)-NHC kompleksleri elde etmek için geri dönüştürülebilir [127].



**Şekil 1. 16:** Ag(I)-NHC kompleksleri sentez yöntemleri şeması.

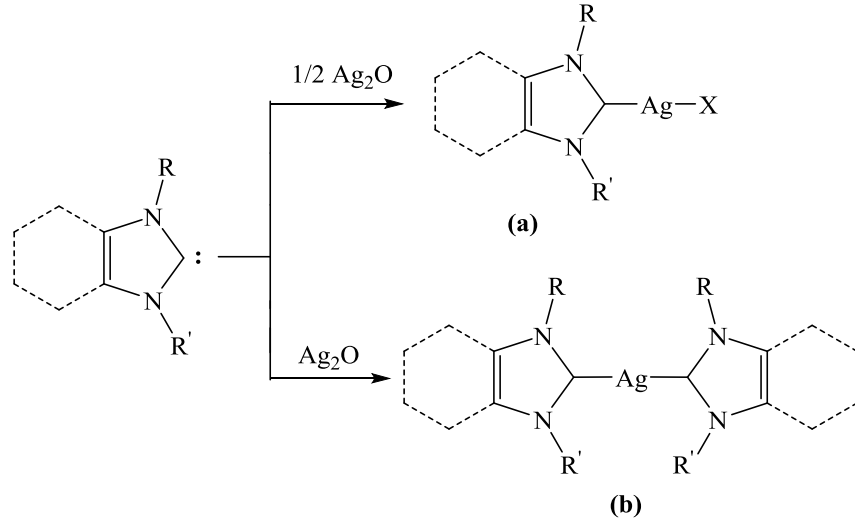
*In situ* sentez yöntemi, imidazolyum tuzlarının deprotonasyonu içeren gümüş -NHC komplekslerinin hazırlanmasında en yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Tepkimede gümüş (I) oksit, gümüş (I) asetat ve gümüş (I) karbonat gibi bazlar kullanılır. Bu yöntemin ilk örneği (Şekil 1. 17) Bertrand ve arkadaşları tarafından bir triazolyum tuzu ve gümüş asetatın tepkimesidir [128]. 1,3-Dietilbenzimidazol-2-ilidenin gümüş komplekslerini vermek için gümüş oksit kullanımına Lin ve arkadaşı öncülük etmiştir [127]. Danopoulos ve arkadaşları gümüş-NHC kompleksleri sentezlemek için imidazolyum tuzlarını protondan arındırmak amacıyla gümüş karbonat kullandıklarını bildirmişlerdir [129].



**Şekil 1. 17:** İlk Ag(I)-NHC komplekslerinde  $\text{Ag}_2\text{O}$  deprotonasyon şeması.

Gümüş oksit kullanımı gümüş-NHC komplekslerinin sentezini çok daha kolay hale getirmiştir [130]. Tepkimeler ortam koşullarında su da dahil olmak üzere çeşitli çözücüler içinde gerçekleştirilebilir [131].

Ag-NHC kompleksleri  $\text{Ag}_2\text{O}$  ve NHC tepkimesi ile sentezlenir. Tepkimede 0.5 mol  $\text{Ag}_2\text{O}$  kullanılırsa mononükleer (a) Ag-NHC kompleksleri; 1 mol  $\text{Ag}_2\text{O}$  kullanılırsa binükleer (b) Ag-NHC kompleksleri sentezlenir (Şekil 1. 18) [33].



**Şekil 1. 18:** Mononükleer (a) ve binükleer (b) Ag-NHC komplekslerinin sentez şeması.

### 1.3.2 Ag(I)-NHC ‘de (SAR) yapı-aktivite ilişkisi

Gümüş bileşiklerinin antibakteriyel özellikleri iyi biliniyor olmasına rağmen, NHC'ler, Ag(I) iyonu elde etmede etkili bir yoldur. Ag(I)-NHC'lerin hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif türlere karşı *in vitro* olarak aktif olduğu bulunmuştur [7]. Ayrıca, *in vivo* olarak bazı Ag(I)-NHC'lerin enfekte *G. mellonella* larvalarının ve enfekte farelerin hayatta kalma oranını arttırdığı bulunmuştur [ 35 ].

Ag(I)-NHC'lerin *in vitro* testlerde, çeşitli kanser hücre tiplerinde *cis*-platin ve 5-florourasil gibi mevcut kemoterapötiklerle karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. *Cis*-platin ile 5-florourasil'e kıyasla daha iyi toksisite gösteren yapılar da tespit edilmiştir. NHC'deki fonksiyonel grupların lipofilitesinin ve iyonun, toksisiteyi büyük ölçüde etkilediği belirtilmiştir. Bununla birlikte, Ag(I)-NHC komplekslerinin etki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır [7].

NHC-gümüş komplekslerinin antibakteriyel ve antikanser aktiviteleri NHC-öncüllerine kıyasla daha fazladır. Bu sonuç, komplekslerin artan lipofilitesi ile ilişkilendirilmektedir. Bakteri veya tümör hücre duvarı, lipitte çözünen materyallerin geçişini kolaylaştıran bir lipit membran ile çevrelediğinden; artan lipofiliklik kompleksin membranın içinden geçmesine izin verir ve mikroorganizma veya kanser hücresinde enzimin aktif bölgesini deaktive eder [132].

Gümüş iyonu hücrenin hedef noktasına hızlı bir şekilde salınmasından dolayı bazı dezavantajlara sahiptir. Bu kısa vadeli bir etkililiğe neden olur. Oysaki gümüş iyonlarının yavaş ve sürekli salınımı önemlidir [133]. Ayrıca, farklı sübstitüentlere sahip Ag(I)-NHC komplekslerinin keşfinin, gümüş ilaçların antimikrobiyal ve antikanser faaliyetlerindeki etkinliğini arttırdığı bulunmuştur. Ag(I)-NHC kompleksleri için etki mekanizması, gümüş iyonlarının yavaş fakat sürekli olarak salınımı sonucu hücre zarında yer alan proteinlerle etkileşime girerek hücre fonksiyonlarını bozması şeklinde açıklanmaktadır [134]. Diğer gümüş bileşiklerine kıyasla Ag(I)-NHC komplekslerinin üstün biyolojik aktiviteye sahip oluşlarının nedeni gümüş iyonlarının yavaş ayrışması ve dolayısıyla salınımındaki süreklilik nedeniyledir [135].

Ag(I)-NHC komplekslerinin biyoaktivitelerindeki araştırmalarda nötr, iyonik, mononükleer ve binükleer gibi farklı kompleks türleri incelenmiştir [136]. Aher ve arkadaşları yeni bir dizi nötr ve iyonik mononükleer Ag(I)-NHC kompleksleri rapor etmişlerdir. Kompleksler, karanlıkta ve oda sıcaklığında Ag<sub>2</sub>O kullanılarak yerinde proton

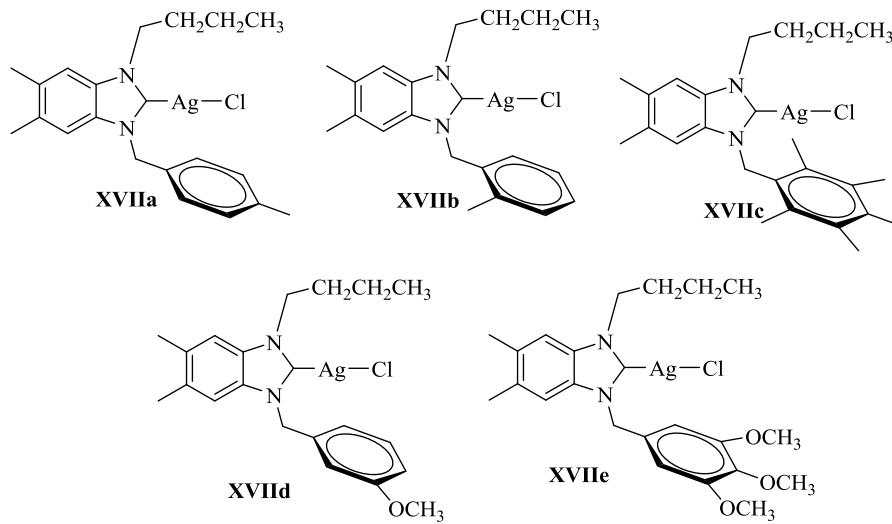
giderme yöntemiyle imidazolyum bazlı yeni iyonik sıvılardan hazırlanmıştır. Ag(I)-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri kontrol olarak DMSO ve standart olarak da kanamisin çözeltisi kullanılarak *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli* ve *S. enteric*'e karşı incelenmiştir. Komplekslerde yüksek MIC değerleri bulunmuşlardır [21].

Yakın bir zamanda Hussaini ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Ag(I)-NHC komplekslerin bir dizi çalışmaları bildirmiş ve *S. aureus*, *E. coli* bakteri suşları ile aktiviteleri incelenmiştir. Komplekslerin 12,5 µg/mL - 100 µg/mL aralığında MIC değerleri bulunmuştur [21].

### 1.3.3 Ag-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri

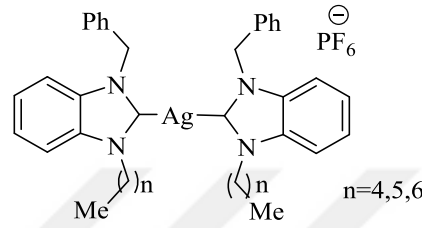
Youngs [117], Nolan [137], Lee [138] ve arkadaşları yakın zamanlarda benzimidazolyum gümüş kompleksleri sentezlemişlerdir ve antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır [5].

Günel ve arkadaşları Ag(I)-NHC komplekslerini (Şekil 1. 19) sentezlenmişler ve bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini agar seyreltme prosedürünü kullanarak Gram (+), Gram (-) bakteriler ve mantar suşlarına karşı test etmişlerdir. Sentezlemiş oldukları Ag(I)-NHC komplekslerinin **XVIIa–XVIIe** antimikrobiyal aktivitelerini 25 µg/mL - 100 µg/mL konsantrasyon aralığında gözlemişlerdir. Kompleksler, lipofilitelelerine bağlı olarak artan antibakteriyel aktivite sergilemişlerdir. Çünkü mikroorganizma hücresi lipid bir zarla çevrilidir. Gümüşün hücre toksisitesi mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar, gümüş iyonlarının organizmaları çeşitli yollarla öldürdüğünü göstermektedir [5].



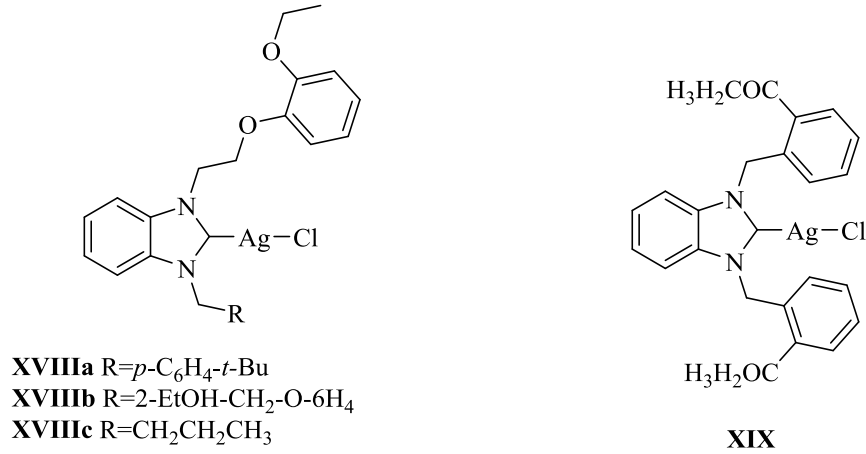
Şekil 1. 19: Günel ve arkadaşları tarafından sentezlenen gümüş-NHC kompleksleri.

Haque ve arkadaşları  $Ag_2O$  ile simetrik olmayan alkil sübtütient *N*-benzil benzimidazolyum tuzlarından NHC-gümüş kompleksi sentezlemişlerdir (Şekil 1. 20). NHC–Ag(I) kompleksi, mononükleer tipten  $[NHC–Ag–NHC]_nPF_6$ 'dir. *N*-Alkil sübtütüyentlerin antibakteriyel aktiviteleri iki bakteri suşuna, Gram-pozitif *S. aureus* ve Gram-negatif *E. coli*'ye karşı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada daha büyük alkil zincirine sahip NHC-gümüş kompleksinin daha biyoaktif olduğu belirlenmiştir. Standart ilaç olan siprofloksasinden daha iyi bir aktivite göstermese de  $AgNO_3$ 'ten daha aktif olduğunu saptamışlardır [139].



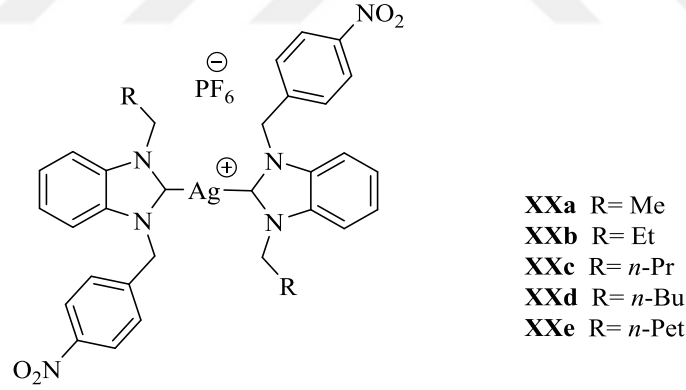
**Şekil 1. 20:** Haque ve arkadaşları tarafından sentezlenen Ag-NHC kompleksleri.

Özdemir ve arkadaşları Ag(I)-benzimidazol komplekslerini (Şekil 1. 21), **XVIIIa-c** sentezlemişler ve antibakteriyel aktivitelerini *E. faecalis*, *S.aureus*, *E. coli*, ve *P. aeruginosa* karşı; antifungal aktivitelerini de *C. albicans* ve *C. tropicalis*'a karşı değerlendirmişlerdir. Test edilen tüm Ag(I)-benzimidazol klorürler içerisinde en lipofilik kompleksin (**XVIIIc**) en aktif olduğunu, farklı mikroorganizmalara karşı MIC değerlerinin 6,25  $\mu g/mL$  – 12,5  $\mu g/mL$  aralığında değiştiğini belirlemişlerdir. Diğer lipofilik komplekslerin de (**XVIIIa** ve **c**) MIC değerinin 6,25  $\mu g/mL$  – 25,0  $\mu g/mL$  aralığında olduğunu göstermişlerdir. Yine Özdemir gurubu tarafından kompleks **XIX** gibi altı yeni kompleks daha rapor edilmiştir. Bu komplekslerin antifungal aktiviteleri 12.5  $\mu g/mL$  ile 100  $\mu g/mL$  arasında değişen MIC değerleri ile antibakteriyel aktiviteleri ise 50  $\mu g/mL$  - 200  $\mu g/mL$  arasında değişen MIC değerleri ile belirlenmiştir [140].



**Şekil 1. 21:** Özdemir grubu tarafından sentezlenen Ag (I)-benzimidazol NHC'ler.

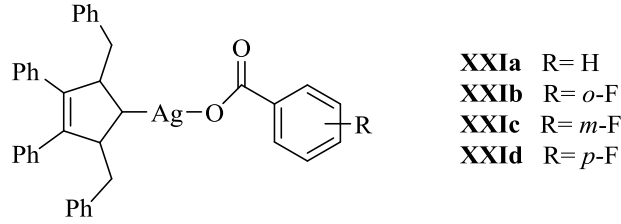
2017 yılında Patil ve arkadaşları NHC-Ag-asetat komplekslerini sentezlemişlerdir (Şekil 1. 22). Tüm bu yeni kompleksler iki Gram pozitif bakteriye (*S. aureus* ve *Bacillus subtilis*) ve dört Gram negatif bakteriye (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. sonnei* ve *S. typhi*) karşı değerlendirilmiştir. NHC-gümüş komplekslerinin 16 µg/mL - 128 µg/mL arasında değişen minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) ile orta düzeyde antibakteriyel aktivite sergilediği belirtilmiştir. Kompleks **XXd**' nin, *P. aeruginosa*'ya karşı en yüksek biyoaktiviteyi gösterdiği belirlenmiştir [91].



**Şekil 1. 22:** Patil ve arkadaşları tarafından sentezlenen Ag-NHC kompleksleri.

Tack ve arkadaşları NHC-Ag-benzoat komplekslerini sentezleyerek (Şekil 1. 23) komplekslerin benzoat kısmında modifikasyonlar yapmışlardır. Bu değişiklikler ile diğer ligandların antimikrobiyal aktiviteleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bileşikler iki patojenik bakteri suşuna ve metisiline dirençli *S. aureus* ve *E. coli*'ye ve iki mantar suşuna, *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'e karşı *in vitro* aktivite açısından incelenmiştir. Bir flor

atomuna sahip olan *C. parapsilosis*'e karşı en iyi inhibisyonu gösteren bileşik **XXId** ile modifikasyon üzerindeki net etki gösterilmiştir [141].



**Şekil 1. 23:** Tack ve arkadaşları tarafından sentezlenen Ag-NHC kompleksleri.

### 1.3.4 Ag komplekslerinin etki mekanizması

Gümüş ve çözünmeyen gümüş klorür antibakteriyel aktivite göstermez [142]. Gümüş bileşiklerinin antibakteriyel potansiyeli, çözünür monoatomik ( $\text{Ag}^+$ ) iyonik durumundan anlaşılır [143].

Gümüş esaslı ilaçların, Ag(I) moleküllerinin hücre zarına penetrasyonu yoluyla hücreleri etkilediği ve hücrel aktivitelerini bozduğu düşünülmektedir [144]. Ancak, bu etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Burada aktif Ag(I) iyonlarına güçlü bir şekilde koordine olabilen ligandların kullanımı öne çıkmaktadır. Gümüş komplekslerinin potansiyel farmasötik kullanımı ile ilgili son yıllarda çok daha fazla çalışma yapılmaktadır [145].

Son yıllarda bakterilerde antibiyotik ve çoklu ilaç direncinin artması, potansiyel bir alternatif olarak gümüşe olan ilginin yeniden artmasına neden olmuştur [74, 108]. Özellikle gümüş, geniş spektrumlu antimikrobiyal özelliklerinden dolayı potansiyel bir tedavi edici ajan olarak umut vaat etmiştir [74].

Gümüş çok çeşitli gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere, mantarlara karşı etkilidir. Saf metaller aktif değildir. Bununla birlikte nemli ortamda gümüş, antimikrobiyal aktivite gösteren gümüş katyonları vermek üzere kolayca iyonize olur [146, 147]. 1800'lü yılların başlarında Von Nägeli metalik gümüşten türetilen  $10^{-5}$ - $10^{-8}$  M gümüş katyonlarının *A. niger* sporlarının büyümesini durdurmada etkili olduğunu bildirmiştir [148].

Gümüş komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesi suda çözünürlüğü, stabilitesi, lipofilikliği, redoks kabiliyeti, gümüş iyonlarının salım hızı ile bağlantılıdır. Bu özellikler uygun ligandların seçimiyle düzenlenmektedir [87]. Gümüş katyonlarının aktiviteleri biyoyararlanımlarına bağlıdır [29]. Uygulama yöntemleri, gümüş kaynaklarının çözünürlüğü ve iyonizasyonu, proteinler, klorür ve sülfidler gibi biyolojik ligandların varlığı

biyoyararlanımı etkiler [29, 103]. Hem duyarlı hem de dirençli bakteriler  $Ag^+$  iyonunun hücre zarına erişiminin artması nedeniyle klorür anyonları varlığında gümüşe karşı artan duyarlılık gösterirler [149].

Gümüş katyonların etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Gümüş katyonları bakteri hücre yüzeylerine bağlanır ve hücre duvarı sentezi için önemli olan enzimler ve proteinlerle etkileşime girer. Gümüş ayrıca DNA, RNA ve hücre organellerin yapısı yanı sıra hücre solunumunu, taşınmasını ve metabolizmasını da etkileyebilir [50, 103]. Gümüş katyonların *C. albicans* 'ın hücre duvarı üzerindeki etkisine dair kanıtlar bildirilmiştir [104]. Gümüş katyonlarının maya hücre duvarının sentezinde kullanılan esansiyel enzim fosfomanoz izomerazın sistein kalıntılarına bağlandığı, hücre duvarı bütünlüğünün kaybıyla sonuçlandığı bulunmuştur. Antimikrobiyal aktivitesine ek olarak gümüş kronik yaraların iyileşmesini geciktiren matris metaloproteinazları bloke ederek iyileşme sürecine yardımcı olur [105, 150].

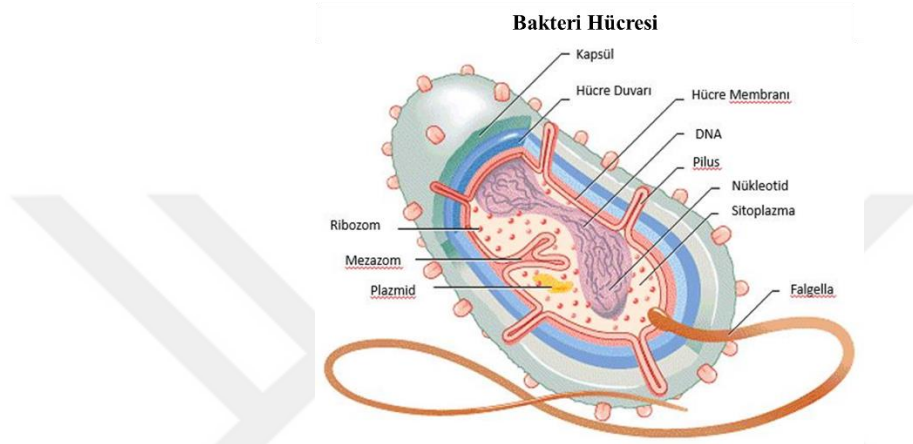
Sitotoksisite çalışmaları gümüş tuzlarının keratin üreten epidermal hücrelerin [151] kemik iliğinin [152] ve bağ dokusu hücrelerinin [152] büyümesini etkilediğini göstermiştir. ATP kaybı ile hepatositler [153] ve lenfositlerde [154] hücre solunumunu inhibe olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmalarda gümüşün gözlenen herhangi bir sitotoksisitesi bildirilmemiştir [155].

Gümüşte bakteriyel direnç nadiren bildirilmiştir. Yanık birimlerinde gümüş sülfadiazin dirençli *P. aeruginosa* suşları ortaya çıkmıştır. Direnç mekanizması şu anda bilinmemektedir [156].

Gümüş sülfadiazin ve gümüş nitrat gibi yaygın olarak kullanılan topikal antimikrobiyallerin, bakterileri hızlı bir şekilde öldürdüğü ancak yara bölgesinin yeniden enfekte olmasına neden olan etkilerini kısa sürede kaybettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca cildin renginin bozulması ve bazı organizmaların sülfonamidlere karşı direncinin geliştirilmesi geleneksel gümüş antibiyotiklerin kullanımını sınırlandırmaktadır [156]. Yara bölgelerinde gümüşün yavaş salınması daha hızlı iyileşme ve enfeksiyonların önlenmesi için gereklidir [157]. NHC'lerin gümüşe güçlü bağlanma kabiliyeti, gümüş iyonlarını yavaşça serbest bırakabilen daha karalı komplekslerle sonuçlanabilir, böylece antimikrobiyal etki daha uzun bir süre korunur [117].

## 1.4 Bakteriler

Tüm bakteri hücreleri (Şekil 1. 24) bir sitoplazmik zara, sitoplazmaya, ribozomlara, bir hücre iskeletine ve kromozomlara sahiptir. Çoğunda bir hücre duvarı ve glikokaliks adı verilen bir yüzey kaplaması bulunur. Tüm bakterilerde olmasa da bazılarında bulunan spesifik yapılar; flagella, bir dış zar, pili, fimbria, plazmitler, kapanımlar (inklüzyon), endosporlar ve mikro bölmelerdir [158].



Şekil 1. 24: Bakteri hücresi

Bakteriler bağımsız tek hücreli veya tek hücreli organizmalar olarak işlev görürler. Her bir bakteri hücresi, çok hücreli bir organizmanın daha uzmanlaşmış hücrelerinin aksine üreme, metabolizma ve besin işleme gibi tüm gerekli yaşam aktivitelerini tam olarak gerçekleştirme yeteneğine sahiptir. Bakteriler kolonilerde veya biyofilmlerde birbirine yakın olduklarında birbirleriyle kimyasallar aracılığıyla iletişim kurarlar ve bu da onların tek başlarına yaşamalarından farklı davranmalarına neden olur. Bakteriler şekil ve büyüklüklerine göre çeşitlilik gösterirler. Bakteriyel hücrelerin ortalama boyutu yaklaşık 1  $\mu\text{m}$ 'dir [158].

Bakteriyel hücreler düzenlemeye göre kategorize edilebilir. Düzenlemeyi etkileyen ana faktörler; belirli bir hücre tipi, bölünme modeli ve hücrelerin daha sonra nasıl bağlı kaldığıdır. Düzenlemedeki en büyük çeşitlilik, tek, çift (diplokok), tetrad (dörtlü gruplar), düzensiz kümeler (stafilokok ve mikrokoklarda olduğu gibi) veya birkaç ila yüzlerce hücreden oluşan zincirler halinde olabilen koklardan (streptokoklar) meydana gelir [158].

Bakterilerin yüzeyinden birkaç farklı tipte yapı filizlenir. Uzun uzantılar yaygındır ancak tüm türlerde bulunmaz. Eklentiler ise iki ana gruba ayrılabilir: motilite (hareketi)

sağlayanlar (flajella ve aksenel filamanlar) ve bağlanma noktaları veya kanalları sağlayanlar (fimbria ve pili). Bakteriyel kamçı, gerçekten şaşırtıcı bir yapının uzantısıdır. Flagella'nın birincil işlevi; hareketlilik yani bir hücrenin sulu bir habitatta serbestçe yüzebilme kapasitesini sağlamaktır. Ana işlevleri hareketlilik olsa da, bazı türlerde bakteriyel flagella yüzeylere tutunmak için kullanılabilir. Pilus ve fimbria olarak adlandırılan yapıların her ikisi de bir tür yapışma sağlayan ancak hareket etmeyen bakteriyel yüzey uzantılarıdır [158].

Bakteri hücre yüzeyi sıklıkla çevresel koşullara maruz kalır. Bakteriyel hücreler kendilerini ya bir S tabakası ile ya da bir glikokaliks ile veya her ikisi ile korurlar. Glikokaliks, tekrarlayan polisakkarit veya glikoprotein birimlerinin bir kaplaması olarak gelişir. Bu, hücreyi korur ve bazı durumlarda çevreye yapışmasına yardımcı olur. Glikokaliksler kalınlık, organizasyon ve kimyasal bileşim bakımından bakteriler arasında farklılık gösterir. Bakterilerin çoğu, sitoplazmanın dışında uzanan hücre zarfı olarak adlandırılan kimyasal olarak karmaşık bir dış kaplamaya sahiptir. İki veya üç temel katmandan oluşur: hücre duvarı, sitoplazmik zar ve bazı bakterilerde dış zar. Her zarf katmanı ayrı bir işlev görse de, birlikte tek bir koruyucu birim olarak hareket ederler [158].

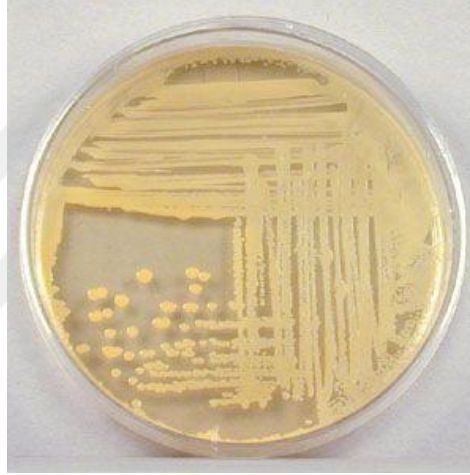
Hücre duvarı, genel olarak, bir bakterinin şeklini belirlemeye yardımcı olur ve ayrıca bir bakterinin ozmotik basınçtaki değişiklikler nedeniyle patlamasını veya çökmesini önlemek için gerekli olan güçlü yapısal desteği sağlar. Çoğu bakterinin hücre duvarları, nispeten katı niteliklerini peptidoglikan (PG) adı verilen benzersiz bir makromolekülden kazanır. Bu bileşik, güçlü fakat esnek bir destek çerçevesi sağlamak için kısa peptit (protein) fragmanları ile çapraz bağlanan uzun glikan (şeker) zincirlerinin tekrar eden bir çerçevesinden oluşur. Peptidoglikanın miktarı ve tam bileşimi, başlıca bakteri grupları arasında değişiklik gösterir. Bakteriler Gram boyamasına göre gram pozitif bakteriler ve gram negatif bakteriler olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Bu farklılıklar büyük ölçüde hücre zarfının peptidoglikan tabakası içinde yatmaktadır. Gram pozitif hücre duvarının büyük kısmı, kalınlığı 20 - 80 nm arasında değişen kalın, homojen bir peptidoglikan kılıfıdır. Ayrıca teikoik asit ve lipoteikoik asit de dahil olmak üzere sıkıca bağlı asidik polisakkaritler içerir. Gram-negatif hücre duvarı, tek ve ince (1-3 nm) bir peptidoglikan tabakasıdır. İnceliği gram negatif bakterilere nispeten daha fazla esneklik ve parçalanmaya karşı hassasiyet verir. Bazı bakterilerde hiç hücre duvarı yoktur [158].

Çoğu bakterinin kalıtsal materyali, bakteri kromozomu olarak adlandırılan tek bir dairesel DNA dizisi şeklinde bulunur. Bazı bakterilerde birden fazla kromozom bulunur. Bakterilerin çekirdeği yoktur; yani DNA'ları bir nükleer zar tarafından çevrelenmez. Bunun

yerine hücrenin nükleoid adı verilen yoğun bir alanında toplanır. Kromozom aslında, hücre bölmesine sığacak şekilde özel temel protein moleküllerinin etrafına sıkıca sarılmış, çift sarmallı DNA'nın son derece uzun bir molekülüdür. Bakterilerin anatomileri olumsuz habitatlara oldukça iyi uyum sağlamalarına yardımcı olur. Bakterilerde zor koşullara hayatta kalmak için endospor oluştururlar [158].

#### 1.4.1 *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus Aureus*, (Şekil 1. 25) altın staph olarak da adlandırılır ve ilk kez 1880'de Alexander Ogston tarafından diz eklemesindeki cerrahi bir apse ile irin içinde tanımlanmıştır [159].



**Şekil 1. 25:** *S. aureus*

Morfolojik olarak stafilokoklar ışık mikroskobu altında çiftler kısa zincirler veya üzüm benzeri kümeler halinde 0.7-1.2 µm boyutunda ortaya çıkan sportif olmayan hareketsiz koklardır. Kan agar plakalarında *S. aureus*, genellikle hemolizle birlikte büyük, yuvarlak, altın sarısı koloniler oluşturur. *S. aureus* ikili fisyon ile eşeysiz olarak çoğalır ve iki hücre tamamen ayrılmaz ve birbirine bağlı kalır ve kümelenme görünümünü verir. Fakültatif anaeroblar olan *Staphylococcus* pH 6.5-4,6 aralığında büyüyebilir. pH 4.2 - 9.3 ve tuz % 6.5-10 koşulları altında tutulur ve 30 dakika boyunca 60 °C'de ısıya dayanabilirler [160].

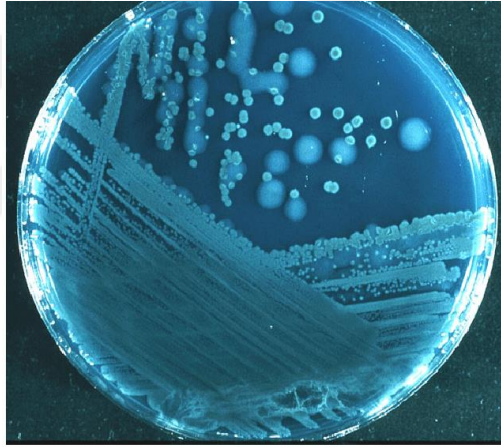
*S. aureus* insanlarda deri lezyonları yüzeysel apseler folikülit (saç folikülü enfeksiyonu) kaynama veya furunkle (deri altı dokulara genişleme), impetigo (cilt enfeksiyonu), haşlanmış cilt sendromu yara enfeksiyonları bakteriyemi metastatik enfeksiyon (derin apseler) çeşitli iç organların enfeksiyonları (endokardit, menenjit, zatürree, sistit, septisemi, osteomyelit) ve protez cihazlarının enfeksiyonları gibi çok çeşitli

hastalıklara neden olur. *S. aureus* genomları iyi korunmuş bir çekirdek bölgesi ile birlikte yaklaşık 2.8 Mb büyüklüğündedir [161].

*S. aureus* kapsüler polisakkaritler teikoik asitler (peptidoglikan bağlı), lipoteikoik gibi yüzey antijenleri üretir. *S. aureus* tarafından koagülaz protrombine bağlanan ve fibrinojeni fibrine dönüştüren bir plazma pıhtılaşma proteini dahil olmak üzere çeşitli enzimler üretilir [162].

#### 1.4.2 *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa*, (Şekil 1. 26) *Pseudomonadaceae* familyasından Gram-negatif aerobik bir çubuk bakteridir. *P. aeruginosa* toprakta ve suda bitkilerde ve insanlarda yaygın olarak bulunur. *Pseudomonas* bakterilerinin bitkiler için sadece birkaç gerçek patojenden biri olduğuna inanılmaktadır [163].



Şekil 1. 26: *P. aeruginosa*.

*P. aeruginosa*, bir enfeksiyon oluşturmak için konakçı savunmasındaki zayıflıkları kullanır. *P. aeruginosa* özellikle ciddi yanık, tüberküloz, kanser ve AIDS olan hastalarda, idrar yolu, solunum sistemi, dermis, yumuşak doku, bakteriyemi, kemik ve eklem, gastrointestinal ve kanda enfeksiyona neden olur [164].

Doğada tipik *Pseudomonas* bazı yüzeye veya substrata bağlı biyofilm formatlarında veya bir tek hücreli organizma olarak flagellumunu kullanarak aktif olarak biyofilm formatlarında bulunabilir [165].

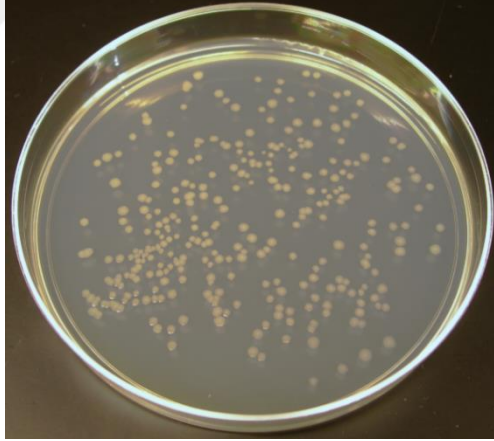
*P. aeruginosa* basit bir beslenme kaynağına ihtiyaç duyar ve hatta damıtılmış suda büyüyebilir. *P. aeruginosa* ayrıca asetat (karbon kaynağı) ve amonyum sülfat (azot kaynağı) içeren bir ortamda da iyi büyüyebilir. Büyüme için optimum sıcaklık 37 °C'dir ancak *P.*

*aeruginosa* da 42 °C'ye kadar olan sıcaklıklarda büyür [166]. *P. aeruginosa* yüksek konsantrasyonlarda tuz ve boyaya zayıf antiseptiklere ve yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe dirençlidir.

*P. aeruginosa* hastane ortamlarında her yerde bulunur, paspaslar, duşlar, lavabolar, yiyecek, tuvaletler, otomatlar, zeminler, kapılar, dezenfektanlar ve solunum ekipmanlarında gelişir. *P. Aeruginosa* gram negatif dış zarının sağladığı geçirgenlik bariyeri nedeniyle birçok antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençlidir [167].

### 1.4.3 Escherichia coli

*E. coli*, (Şekil 1. 27) insan ve diğer sıcak kanlı hayvanların bağırsaklarında yaygın olarak bulunan bir gram negatif bakteridir. Çoğu *E. coli* suşu zararsız kommensallerdir, ancak aralarında bazı patojenik varyantlar ciddi bağırsak veya bağırsak dışı enfeksiyonlara ve hastalıklara neden olabilir. Bu bakteriler, yeni doğanlarda menenjit, sistit veya akut piyelonefrit ve sepsis gibi ciddi hastalıkların başlamasının en sık nedenleridir. Mortalite (% 10) ve morbidite (% 30) oranları, sağlıklıların % 30-58 'inde meydana gelen ciddi nörolojik komplikasyonlar gibi çeşitli özellikler ve ayrıca artan antibiyotik direnç bu patojeni son derece tehdit edici kılmaktadır [168].



Şekil 1. 27: *E. coli*

## 1.5 Mantarlar

Mantarlar çok çeşitli ve karmaşık formlarda bulunurlar. Bugüne kadar tanımlanmış yaklaşık 50.000 mantar türü iki gruba ayrılır: makroskopik mantarlar ve mikroskopik mantarlar (küfler, mayalar). Mantarların çoğu ya tek hücreli ya da kolonyal olsa da, birkaç karmaşık form çok hücreli olarak kabul edilir. Mikroskopik mantarların hücreleri iki temel

biçimde bulunur; mayalar ve hifler. Yüzeyinde tomurcuk adı verilen ve daha sonra ayrı hücreler haline gelen yapılar bulunur [158].

Bazı mantar hücreleri yalnızca maya biçiminde, diğerleri hif olarak bulunurken, bazıları da dimorfik olarak bulunur. Sıcaklık gibi değişen büyüme koşullarına bağlı olarak her iki formu da alabilirler. Büyüme biçimindeki bu değişkenlik, insanda hastalığına neden olan bazı mantarların özelliğidir. İnsanlar genellikle mantar enfeksiyonlarına karşı oldukça dirençlidir, ancak yaklaşık 300 mantar türü insanlarda hastalığa sebep olabilir. Mantar enfeksiyonları, patojenin vücuda girme şekline ve gösterdikleri doku tutulumunun derecesine göre değişir [158].

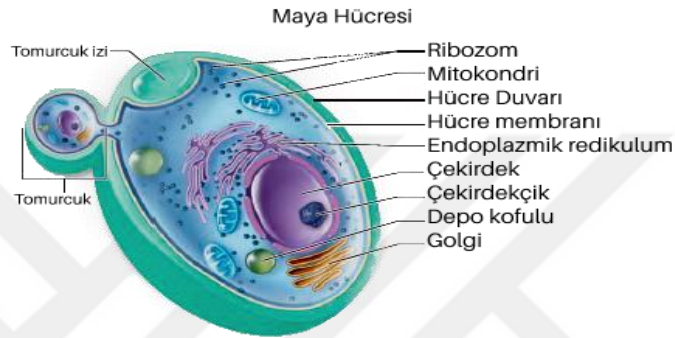
Mantar hücre duvarları, alerjileri tetikleyebilecek kimyasal maddeler yayarlar. Zehirli mantarların ürettiği toksinler nörolojik rahatsızlıklara ve hatta ölüme neden olabilir. Bunun yanı sıra mantarlar, organik maddelerin ayrışmasında ve temel minerallerin toprağa geri verilmesinde önemli rol oynarlar. Sanayide büyük miktarlarda antibiyotik, alkol, organik asit ve vitamin üretiminde mantarların bu biyokimyasal potansiyellerinden yararlanılmaktadır [158].

Bazı mantarlar gıda endüstrisinde tat verici olarak kullanılırlar. *Saccharomyces* mayası, bira ve şaraptaki alkolü ve ekmeğin kabarmasına neden olan gazı üretir. Tüm mantarlar heterotroftir. Substrat adı verilen çok çeşitli organik malzemelerden besin alırlar. Mantarlar ayrıca canlı hayvanların veya bitkilerin vücutlarında parazit olabilirler, ancak çok az mantar kesinlikle canlı bir konakçıya ihtiyaç duyar. Genel olarak, mantar substrata nüfuz eder ve onu hücreler tarafından emilebilen küçük moleküllere indirgeyen enzimler salgılar [158].

Çoğu mikroskopik mantarın hücreleri koloniler halinde büyür. Maya kolonileri, yumuşak, tek biçimli bir doku ve görünümüne sahip olmaları bakımından bakteri kolonilerine çok benzer. Mantar kolonisinin gelişimi sırasında, bitkisel hifler, vejetatif bir miselyumdan ayrılan üreme veya verimli hif adı verilen yapılara yol açar. Bu hifler, spor adı verilen mantar üreme organlarının üretiminden sorumludur. Mantarların karmaşık bir üreme stratejisi vardır. Çoğu, mevcut hiflerin basit dışa doğru büyümesiyle veya ayrı bir miselyum parçasının tamamen yeni bir koloni oluşturabileceği parçalanma yoluyla çoğalabilirler. Mantarlar çeşitli spor türlerini içerir. Sporlar çevrede hava, su ve canlılar tarafından yayılır. Eşeysiz sporlar, tek bir ebeveyn hücrenin mitotik bölünmesinin ürünleridir. Eşeyli sporlar ise mayoz bölünmeyi içeren bir süreçle oluşur. Mayoz bölünmenin ve eşeyli üremenin önemli bir sonucu olarak sporlar arasındaki genetik varyasyon artar [158].

### 1.5.1 Mayalar

Mayalar (Şekil 1. 28), prokaryotik mikroorganizmalar olan bakterilerden tamamen farklı özelliklere sahip tek hücreli ökaryotik mantarlardır. Maya olgun bir ökaryotik hücrenin hemen hemen aynı organellerini içerir. Çekirdek, golgi aygıtı, mitokondri, endoplazmik retikulum, vakuol ve hücre iskeleti en önemlileridir. Maya hücresi parçacık boyutu tipik olarak 5-10 µm'dir. Üreme yöntemi tomurcuklanma ve bazen de fisyonudur. Mayaların doğal yaşam alanları toprak, su, bitkiler, hayvanlar ve bitki dokularının özel yaşam alanlarına sahip böcekler olabilir [169].



Şekil 1. 28: Maya hücresi.

#### 1.5.1.1. *C. albicans* ve *C. Glabrata*

Son 30 yılda insanlarda mantar enfeksiyonunda önemli bir artış olmuştur [170]. Bu tür enfeksiyonlar yüzeysel cilt, saç, tırnak ve mukoza zarlarını etkiler. *Candida* türleri, özellikle bağışıklık yetersizliği olan hastaları etkiler ve fırsatçı maya patojenleridir [171]. İnsan enfeksiyonlarında etiyolojik ajan olarak bildirilen *Candida* türlerinin listesi 30 farklı türden oluşur ve yeni nadir türlerin dahil edilmesiyle neredeyse her yıl liste uzamaktadır [172]. *C. albicans* ve *C. Glabrata* (Şekil 1. 29) görece insidanslarına göre ilk iki sıralama türüdür [172]. *C. albicans* enfeksiyonların % 40'ından fazlasını oluşturan, en çok çalışılan türdür [173].

*Candida* cinsi 150'den fazla heterojen tür içerir [174]. İnsanlardan izole edilen *Candida* türlerinden *C. albicans* hem sağlıklı hem de hastalık altında en yaygın olanıdır [175].

*Candida*, hepsi maya morfolojisi olarak büyüeyebilen son derece heterojen bir mantar organizmaları grubunu içerir. Makroskopik olarak rutin olarak kullanılan Sabouraud Dekstroz Agar [176] üzerinde *Candida* kolonileri soluk sarı veya parlak olmayan beyaza

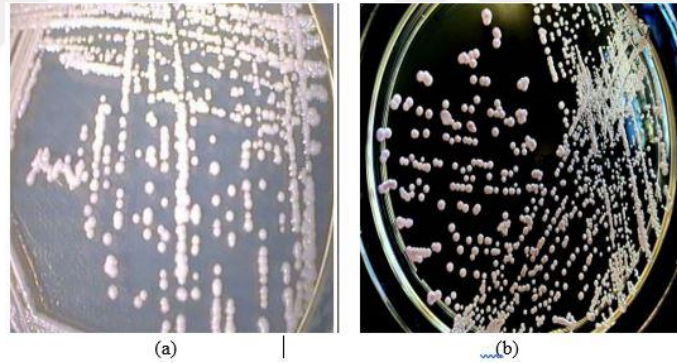
görünümlü renk ile sarı renktedir. Türlerle bağılı olarak, koloni dokusu pürüzsüz, parlak veya kuru veya buruşuk ve donuk olabilir [177].

İlk olarak yaklaşık 150 yıl önce tarif edilen *C. albicans*, şimdi insanların en belirgin mantar komensal ve patojeni olarak kabul edilmektedir. Komensal olarak, *C. albicans* gastrointestinal sistemde [178], ağız [179], cilt [180] ve dişi üreme [181] yolunda bulunur [182].

*C. glabrata* ilk olarak yaklaşık yüzyıl önce Anderson tarafından *Cryptococcus Clabratus* olarak adlandırılan insan dışkılarında tespit edildi [183].

Son yıllarda belki de azoller gibi yaygın olarak kullanılan antifungal ilaçlara karşı doğal olarak daha yüksek direnci nedeniyle *C. glabrata* insidansı artmaktadır ve patojen olarak adlandırılmaktadır [184].

*C. glabrata* hücrelerinin (1-4  $\mu\text{m}$ ) *C. albicans* (4-6  $\mu\text{m}$ ), belirgin şekilde daha küçük olduğu vurgulanmıştır [185]. *C. glabrata*, nispeten küçük olabilen göreceli büyüklükleri dışında diğer *Candida* türlerinden büyük ölçüde ayırt edilemeyen parlak, pürüzsüz ve krem renkli koloniler oluşturur [182].



**Şekil 1. 29:** (a) *C. albicans*, (b) *C. glabrata*.

*C. glabrata*'nın ayırt edici bir genetik özelliği *C. albicans* aksine haploid bir genomu olmasıdır [182]. *Candida* türleri tıbbi cihazların yüzeylerine de yapışabilir ve biyofilm oluşturabilir [186].

## 1.6 Çalışmanın Amacı

Çoğu ilaca karşı antimikrobiyal direncin artması, araştırmacıları yeni, daha güçlü ve çok modlu alternatifler geliştirmeye yöneltmektedir. Bu açıdan metal temelli bileşikler çok güçlü alternatiftir. Gümüş ve kompleksleri antik çağlardan beri tıpta antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmaktadır [91]. Bu metalin üstünlüğü, düşük konsantrasyonlardaki etkinliğinden ve düşük toksisitesinden kaynaklanmaktadır. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, birçok çalışma Ag(I)'in biyoaktif tür olduğunu göstermektedir [187].

Gümüş direncinin olmaması; hücre zarı ile etkileşim, hücresel solunumda yer alan enzimlere ait sistein kalıntılarının tiyol gruplarına veya DNA bazlarına koordinasyon, elektron transfer mekanizması ile girişim gibi farklı etkilerle ilişkilendirilebilir. Gümüş komplekslerinin antimikrobiyal özelliği için belirleyici olan önemli faktörlerden biri de biyolojik ligandlarla etkileşime giren gümüş (I) iyonu üretme kabiliyetidir [188].

*N*-Heterosiklik ligandlar organometalik kimyada ve katalitik uygulamalarda [189] çok yönlü ligandlar haline gelmiştir. Geçiş metali-NHC kompleksleri, olağanüstü biyolojik özellikleri nedeniyle tıbbi kimyada kullanılmıştır [190]. Gümüş-NHC kompleksleri hem katalizör olarak hem de diğer metal-NHC komplekslerini [191] sentezlemek amacıyla transmetalasyon ajanları olarak kullanılmaktadır. Gümüş-NHC komplekslerinin toksisiteleri düşüktür. Anti-inflamatuar [192], antimikrobiyal [193], anti-kanser [194], enzim inhibisyonu [195] ve antitümör aktiviteleri [196] vardır. Diğer geçiş metalleriyle karşılaştırıldığında, gümüşün daha üstün biyolojik aktivitelere sahip olması, onun organometalik komplekslerden daha yavaş ayrışmasından ve zaman içinde Ag<sup>+</sup>'nın sürekli salınımının gerçekleşmesinden kaynaklanabilir [197]. Youngs, 2004 yılında *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip ilk Ag(I)-NHC komplekslerini rapor etmiştir. 2009 yılında da gümüş-NHC komplekslerinin tıbbi uygulamalarını içeren çalışmalar yapmışlardır [31].

Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda Ag(I)-NHC'ler güçlü antimikrobiyal ajanlar ve kemoterapötikler olarak çok iyi aktiviteler sergilemişlerdir. Yeni Ag(I) - NHC bileşiklerinin sentezine ve bunların antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar ilgi odağı haline gelmiştir [7].

Bu amaçla çalışmamızda;

- Benzimidazolyum tuzlarının sentezlenmesi;
- Elde ettiğimiz benzimidazol tuzlarını uygun alkil halojenürle etkileştirerek yeni 1,3-dialkilbenzimidazolyum tuzlarının sentezlenmesi ve NHC tuzlarından Ag(I)-NHC komplekslerinin sentezlenmesi
- Benzimidazolyum tuzları ve Ag(I)-NHC komplekslerini *C. albicans* ve *C. glabrata* mayalarına karşı antifungal aktivitelerinin, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

Sentezlenen maddelerin neme ve havaya karşı hassas olmaları nedeniyle deneylerimiz inert ortamda gerçekleştirildi. Tepkimede kullanılan cam malzemeler tepkime gerçekleşmeden önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırılıp kuru argon gazı ile dolduruldu. Çözücü ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemlere göre inert ortamda kurutuldu ve saflaştırıldı [198].

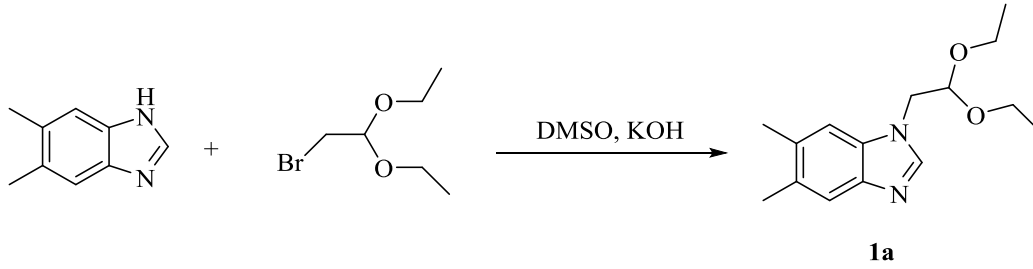
Kullanılan reaktiflerin bir kısmı ticari olarak Aldrich ve Merk firmalarından satın alındı. Ticari olarak satın alınan kimyasallar; 5,6-dimetilbenzimidazol, (klorometil)benzen, bromoasetaldehid dietilasetal, 1-(klorometil)-3-metilbenzen, 1-(klorometil)-2,3,4,5,6-pentametilbenzen, 3-(klorometil)-1,2,4,5-tetrametilbenzen, 1-(klorometil)-4-metilbenzen, 2-(klorometil)-1,3,5-trimetilbenzen, 5-(klorometil)-1,2,3-trimetoksibenzen, 1-(bromometil)-4-(*ter*-bütil)benzen, 1-kloro-2-metoksietan, kloroasetaldehit dietil asetal, *o*-fenilendiamin, potasyum hidroksit, etil alkol, pentan, hekzan, dietileter, diklorometan (DCM), kloroform, pepton (PanReac AppliChem), glikoz (Difko), saf su, tripton (PanReac AppliChem), NaCl (PanReac AppliChem), dimetil sülfoksit (DMSO) (Fisher Scientific), maya özütü (PanReac AppliChem), agar (PanReac AppliChem).

Sentezlenen bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik cihazlar ile aydınlatıldı. Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrumları İnönü Üniversitesi Kataliz Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-d<sub>6</sub> çözücüleri kullanılarak Bruker Ultra Shield 400 MHz spektroskopisinde alındı. FT-IR spektrumları 400-4000 cm<sup>-1</sup> aralığında Perkin Elmer Spectrum 100 spektrometresi kullanılarak alındı. Element analizleri CHNS-932 LECO cihazında İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde (İBTAM) yapıldı. Erime noktaları, elektrotermal erime noktası tayin cihazı Electrothermal-9200 ile belirlendi. Antimikrobiyal çalışmalarda DS-11 FX + (UV, Mavi, Kırmızı, Yeşil) Spektrofotometre / Florometre, Allsheng AMR-100 Microplate Reader AC120~240V, 50/60 Hz plate okuyucu, Daihan WIS 20 ve 20 R Soğutmalı Çalkalamalı İnkübatör, NF 800 Nüve marka Santirfüj aletleri kulanıldı.

Deneyleerde kullanılan tüm bakteri ve mayalar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Genetik Araştırma Laboratuvarından temin edildi.

## 2.1 Benzimidazol Tuzları Sentezi

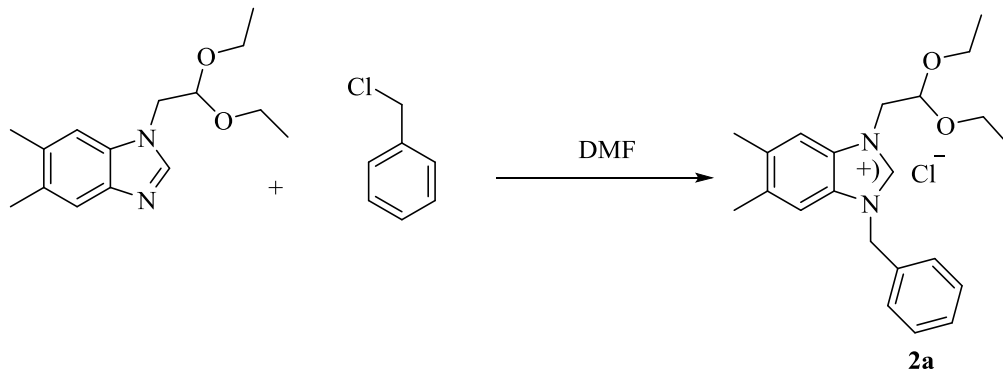
### 2.1.1 1-(2,2-Dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (1a) sentezi



Havası ve nemi uzaklaştırılan bir schlenke (5 gram 34 mmol) 5,6-dimetilbenzimidazol yağı hekzan ile yıkanıp kurutulmuş potasyum hidrosit (5 g / 125 mmol) eklendi. Üzerine DMSO (15 mL) ilave edildi ve çözelti 50 ° C sıcaklığında bir gün karıştırıldı. Ertesi gün eşdeğer mol de bromoasetaldehytdietilasetal (6.72 g / 34 mmol) ilave edildi. 60 ° C de bir gün, 80 ° C de 3 gün, 90 ° C de 1 gün karıştırılan çözelti daha sonra yağ banyosunda 1 gün karıştırıldı. Daha sonra çözelti DCM ile ekstraksiyona tabi tutuldu. Üç kez ekstraksiyon yapıldı. MgSO<sub>4</sub> eklendi ve iyice karıştırıldı. Daha sonra süzöldü. Vakum altında çözümler uzaklaştırıldı.

Verim: % 86 e.n.: 84<sup>0</sup> C, FT-IR spesifik  $\nu_{(CN)} = 1498 \text{ cm}^{-1}$ . Elemental Analiz C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; hesaplanan C, 68.67; H, 8.45; N, 10.68; bulunan: C,67.60; H,8.37; N,11.03

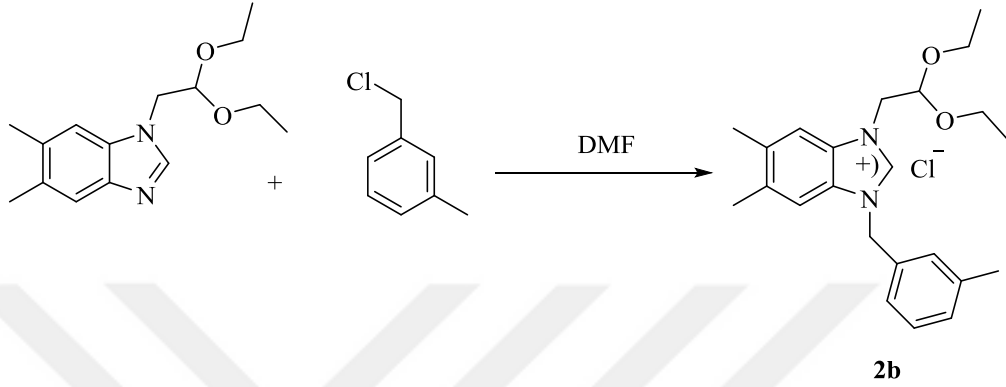
### 2.1.2 1-(2,2-Dietoksietil)-3-benzil-5,6-dimetilbenzimidazolium klorür (2a) sentezi



Schlenk vakum altında ısıtılarak içerisinde bulunan hava, nem ve su buharı uzaklaştırıldıktan sonra 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (4,00 g; 15,2 mmol) kurutulmuş dimetilformamid (DMF) de (8 mL) çözüldükten sonra üzerine (klorometil) benzen (1,92.14 g; 15,24 mmol) ilave edildi. Çözelti 3 gün yağ banyosunda 80 °C karıştırıldı. Çözelti üzerine dietil eter (20 mL) eklenerek beyaz renkte çöktüröldü. Elde edilen beyaz katı süzöldükten sonra diklorometan / dietil eter (1:3) karışımdan kristallendirildi.

Verim: % 77 (4,58 g); e.n.: 192 °C, FT-IR spesifik ( $\nu_{\text{CN}}$ ): 1561  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; Hesaplanan:  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C: 67.94; H: 7.52; N: 7.20 bulunan; C: 67,41; H: 7,21; N: 6,90.

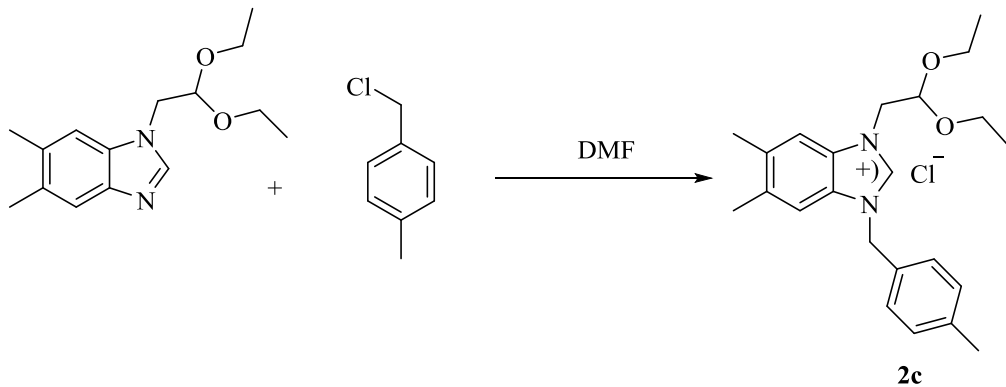
### 2.1.3 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(3-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (2b) sentezi



**2b** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (2,00 g; 7,6 mmol) ile 1-(klorometil)-3-metilbenzenden (1,07 g; 7,6 mmol) sentezlendi.

Verim: % 74,6 (2,30 g); e.n.: 163 °C.  $\nu_{\text{CN}}$ : 1562  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; Hesaplanan:  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C: 68.56; H: 7.75; N: 6.95 bulunan; C: 67.03; H: 7.53; N: 7.27.

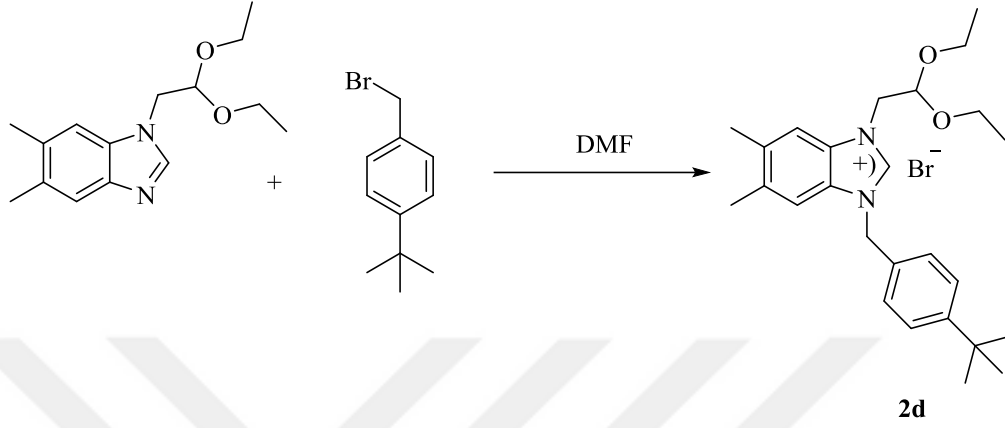
### 2.1.4 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(4-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (2c) sentezi



**2c** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (4,00 g; 15,4 mmol) ile 1-(klorometil)-4-metilbenzenden (2,10 g; 15,2 mmol) sentezlendi.

Verim: % 82 (5,04 g); e.n.: 253 °C,  $\nu(\text{CN})$ : 1553  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; hesaplanan:  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C: 68.56; H: 7.75; N: 6.95 bulunan; C: 68,23; H: 6,76; N:7,80.

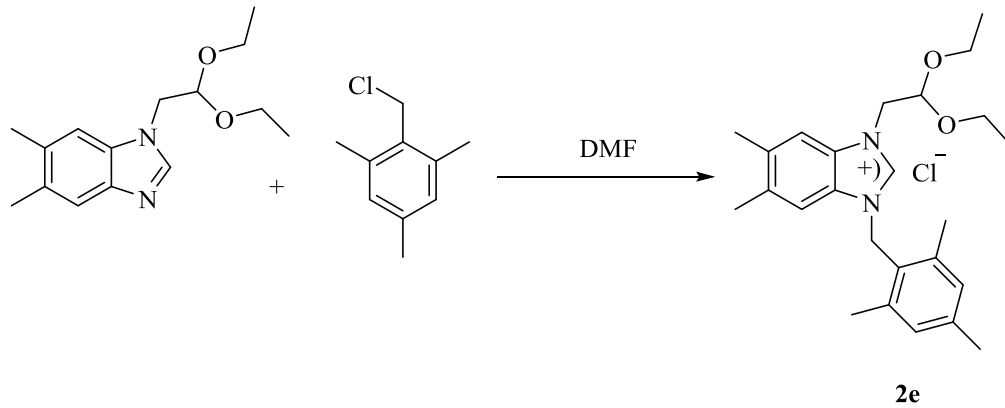
### 2.1.5 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(4-(tert-bütil)benzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum bromür (2d) sentezi



**2d** Bileşiğı, **2a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (1,50 g; 5,7 mmol) ile 1-(bromometil)-4-(tert-butil) benzenden (1,04 g; 5,7 mmol) sentezlendi.

Verim: % 51 (1.32 g); e.n.: 193 °C,  $\nu(\text{CN})$ : 1560  $\text{cm}^{-1}$  % Element Analizi; hesaplanan:  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrN}_2\text{O}_2$ : C: 63.80; H: 7.62; N: 5.72 bulunan; C: 63,08; H: 7,91; N: 6,02.

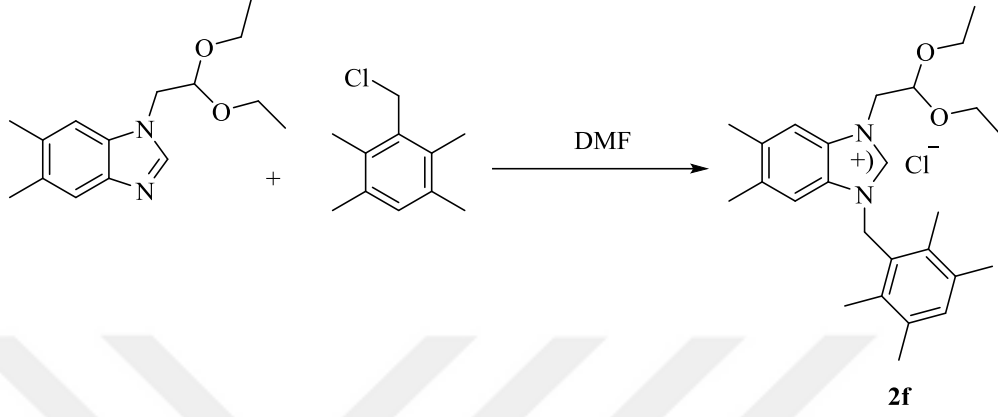
### 2.1.6 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (2e) sentezi



**2e** Bileşiğı, **2a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (2,00 g; 7,6 mmol) ile 2-(korometil)-1,3,5-trimetilbenzenden (1,28 g; 7,6 mmol) sentezlendi.

Verim: % 41 (1,36 g); e.n.: 194 °C,  $\nu(\text{CN})$ : 1562  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; hesaplanan:  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C: 69.67; H: 8.19; N: 6.50 bulunan; C: 69,02; H: 7,79; N: 6,79.

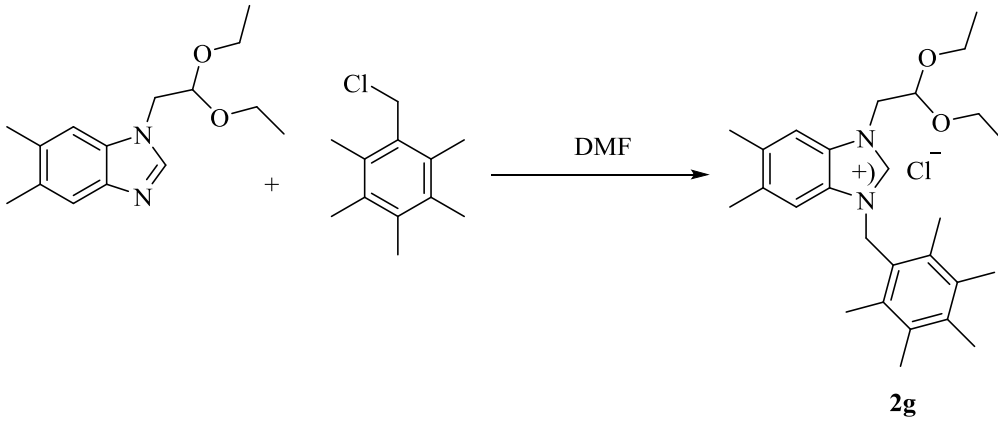
### 2.1.7 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (2f) sentezi



**2f** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (3,00 g; 11,4 mmol) ile 3-(klorometil)-1,2,4,5-tetrametilbenzenden (2,08 g; 11,4 mmol) sentezlendi.

Verim: % 81 (4,17 g); e.n.: 138 °C,  $\nu(\text{CN})$ : 1553  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; Hesaplanan:  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C: 70.17; H: 8.38; N: 6.29 bulunan; C: 69,09; H: 8,17; N: 6,45.

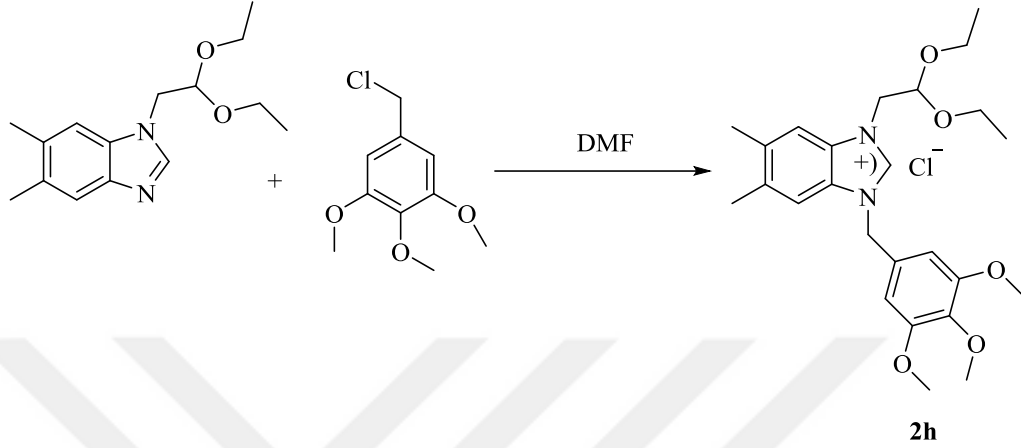
### 2.1.8 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (2g) sentezi



**2g** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (3,0 g; 11,4 mmol) ile 1-(klorometil)-2,3,4,5,6-pentametilbenzenden (2,25 g; 11,4 mmol) sentezlendi.

Verim: % 65 (3,42 g); e.n.: 168 °C,  $\nu(\text{CN})$ : 1551  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; Hesaplanan:  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C: 70.64; H: 8.56; N: 6.10 bulunan; C: 69,34; H: 8,77; N: 5,87

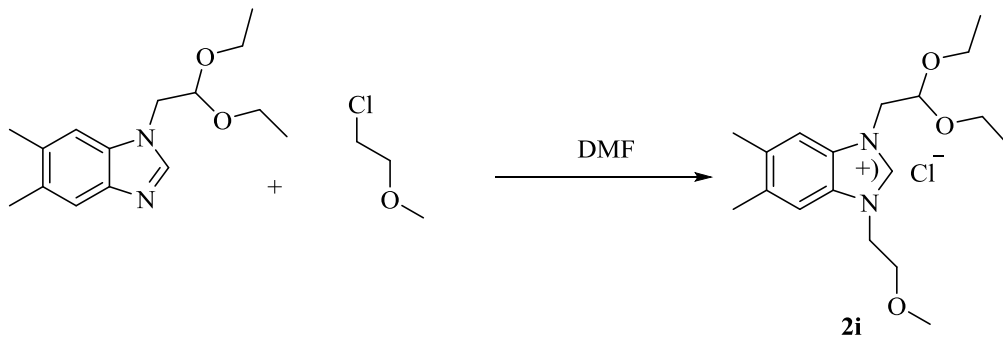
### 2.1.9 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (2h) sentezi



**2h** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (2,0 g; 7,6 mmol) ile 5-(klorometil)-1,2,3-trimetoksibenzenden (1,65 g; 7,6 mmol) sentezlendi.

Verim: % 55 (2.03 g); e.n.: 25 °C de jel,  $\nu(\text{CN})$ : 1594  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; hesaplanan:  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_5$ : C: 62.69; H: 7.37; N: 5.85 bulunan; C: 61,03; H: 7,52; N: 5,84.

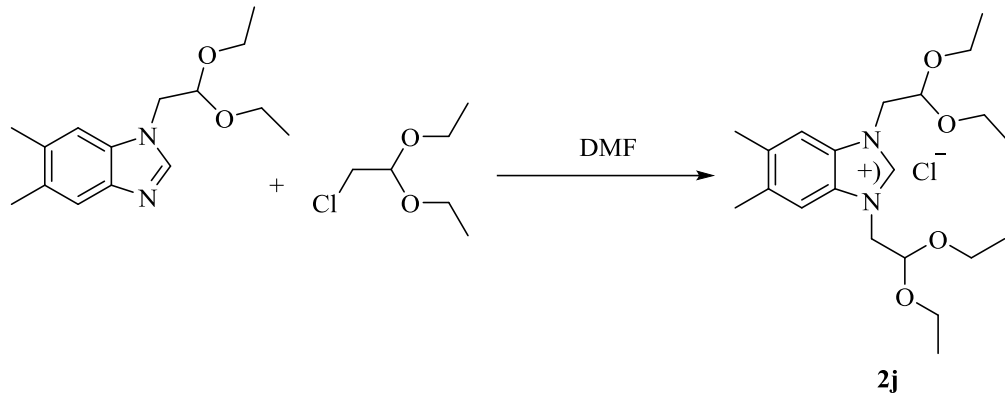
### 2.1.10 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(metoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (2i) sentezi



**2i** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (1,50 g; 5,7 mmol) ile 2-klorometiletilerden (0,54 g; 5,7 mmol) sentezlendi.

Verim: % 63 (1,30 g); e.n.: 173 °C,  $\nu(\text{CN})$ : 1567  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; hesaplanan:  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$ : C: 60.58; H: 8.19; N: 7.85 bulunan; C: 59,82; H: 7,75; N: 8,03.

### 2.1.11 1-3-bis(2,2-Dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (2j) sentezi

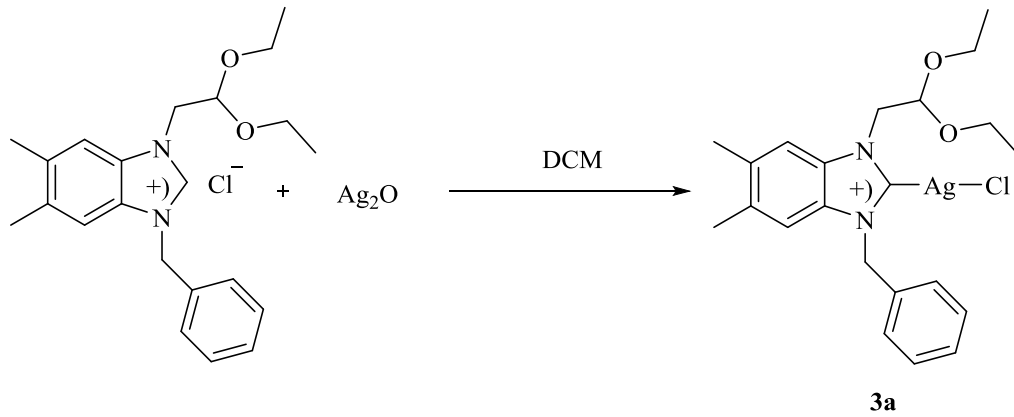


**2j** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol (2,00 g; 7,6 mmol) ile kloroasetaldehit dietil asetil (1.16 g; 7,6 mmol) sentezlendi.

Verim: % 65 (2.07 g); e.n.: 252 °C,  $\nu(\text{CN})$ : 1564  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; hesaplanan:  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ : C: 60,78; H: 8,50; N: 6,75 bulunan; C: 59,80; H: 8,28; N: 7,56.

## 2.2 Gümüş-Benzimidazoliden Komplekslerinin Sentezi

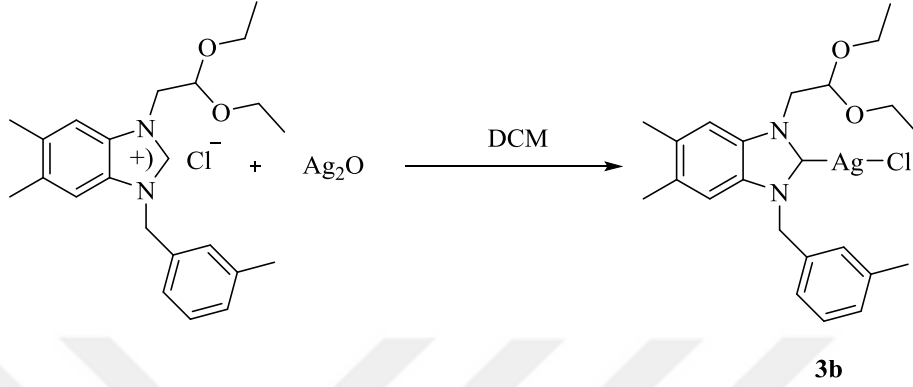
### 2.2.1 Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (3a) sentezi



Havası ve nemi uzaklaştırılan bir schlenke 1-(2,2-dietoksietil)-3-benzil-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (1,5 g, 3 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0,99 g, 4 mmol) ve DCM (30 mL) eklenerek 7 gün oda sıcaklığında alüminyum folyoya sarılı halde karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım selit ile süzöldü ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM / dietil eter 1/3 karışımında kristallendirildi.

Verim: % 68 (1,13 g). e.n.: 184 °C,  $\nu_{\text{CN}}$ : 1400  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; hesaplanan:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{AgClN}_2\text{O}_2$ : C: 53.30; H: 5.69; N: 5.65 bulunan; C: 52,98; H: 5,52; N: 5,76.

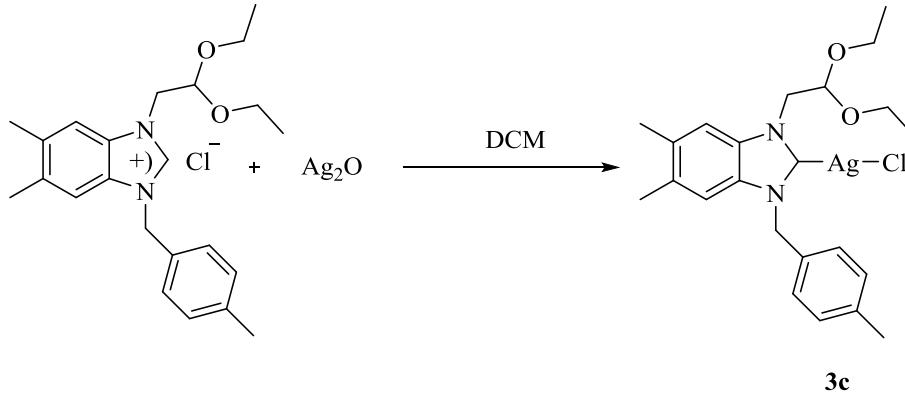
### 2.2.2 Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(3-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (3b) sentezi



**3b** Bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-3-(3-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (1,00 g, 2 mmol) ve  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0,63 g, 2 mmol) etkileştirilerek sentezlendi.

Verim: % 34 (0,56 g). e.n.:194 °C,  $\nu_{\text{CN}}$ : 1563  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; Hesaplanan:  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{AgClN}_2\text{O}_2$ : C: 54.19; H: 5.93; N: 5.49 bulunan; C: 53,55; H: 5,85; N: 5,67.

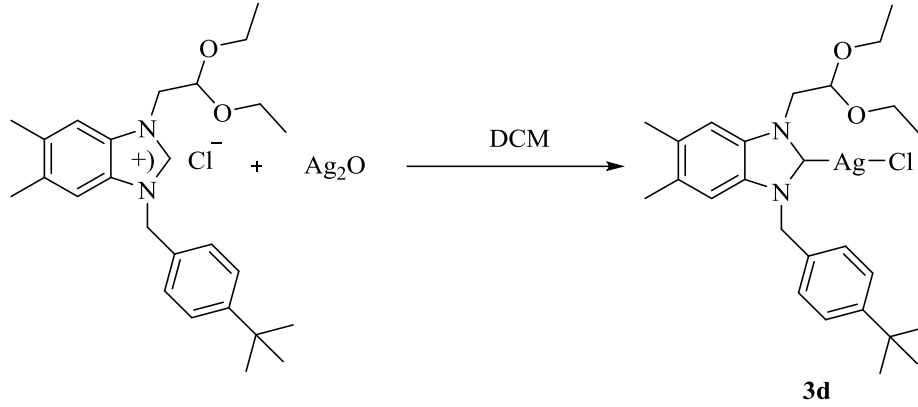
### 2.2.3 Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(4-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (3c) sentezi



**3c** Bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-3-(4-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (1,5 g, 3 mmol) ve  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0,95 g, 4 mmol) etkileştirilerek sentezlendi.

Verim: % 56 (1,37 g). e.n.: 148 °C,  $\nu_{\text{CN}}$ : 1559  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; Hesaplanan:  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{AgClN}_2\text{O}_2$ : C: 54.19; H: 5.93; N: 5.49 bulunan; C: 54,05; H: 6,10; N: 6,25.

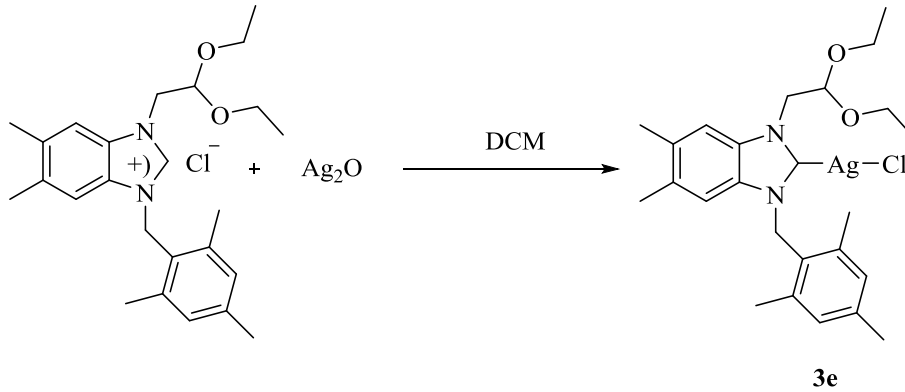
#### 2.2.4 Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(4-(*ter*-bütil)benzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (3d) sentezi



**3d** Bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-dietoksietil)-3-(4-(*ter*-bütil)benzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (1,00 g, 2 mmol) ve  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0,57 g, 2 mmol) etkileştirilerek sentezlendi.

Verim: % 31 (0,5 g). e.n.: 162 °C,  $\nu_{\text{CN}}$ : 1403  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; hesaplanan:  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{AgBrN}_2\text{O}_2$ : C: 52.37; H: 6.08; N: 4.70 bulunan; C: 52,56; H: 6,37; N: 5,16.

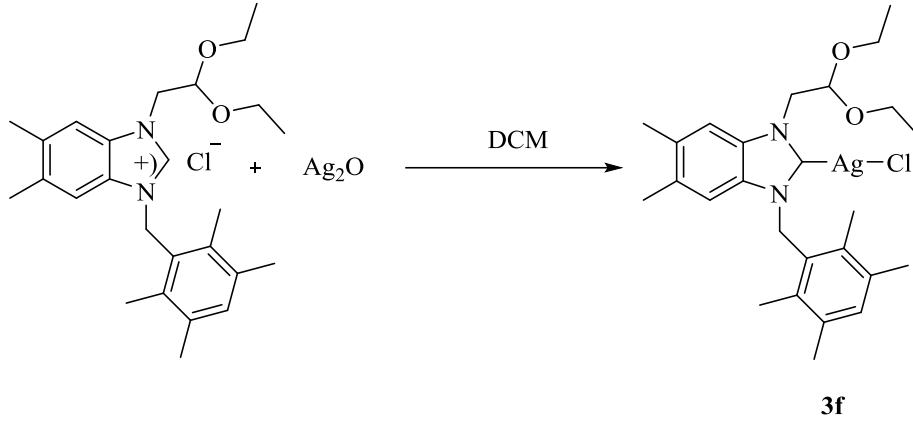
#### 2.2.5 Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (3e) sentezi



**3e** Bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (1,00 g, 2 mmol) ve  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0,59 g, 2 mmol) etkileştirilerek sentezlendi.

Verim: % 38 (0,62 g). e.n: 202 °C,  $\nu_{\text{CN}}$ : 1390  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; hesaplanan:  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{AgClN}_2\text{O}_2$ : C: 55.83; H: 6.37; N: 5.21 bulunan; C: 55,17; H: 6,25; N: 5,30.

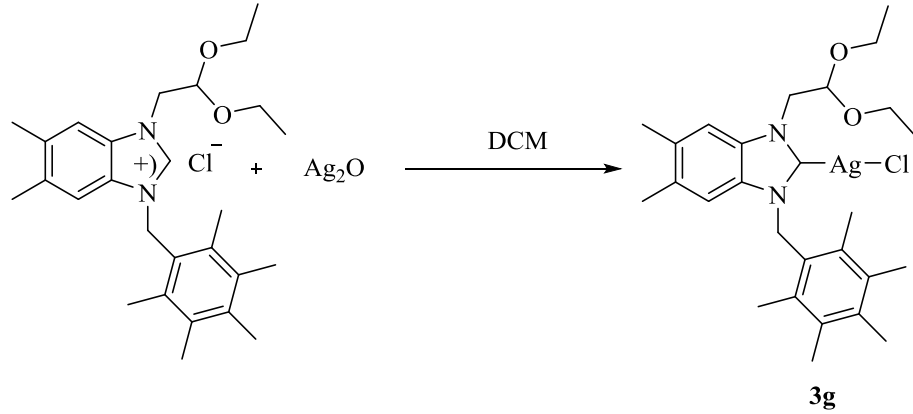
### 2.2.6 Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (3f) sentezi



**3f** Bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (1 gr 2 mmol) ve Ag<sub>2</sub>O (5,74 gr 2 mmol) etkileştirilerek sentezlendi.

Verim: % 48 (0,76 g). e.n.: 189 °C,  $\nu_{\text{CN}}$ : 1372 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi; hesaplanan: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>AgClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C: 56,58; H: 6,58; N: 5,08 bulunan; C,55,47; H: 6,48; N: 5,16.

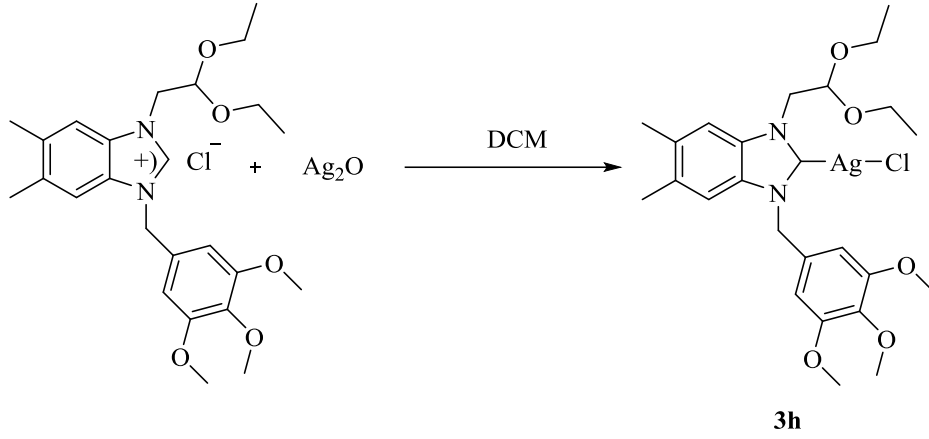
### 2.2.7 Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden] gümüş(I) (3g) sentezi



**3g** Bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (0,8 g, 1,7 mmol) ve Ag<sub>2</sub>O (0,45g, 1,9 mmol) etkileştirilerek sentezlendi.

Verim: % 74 (0,92 g). e.n.: 173 °C,  $\nu_{\text{CN}}$ : 1373 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi; Hesaplanan: C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>AgClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C: 57,30; H: 6,77; N: 4,95 bulunan; C: 57,05; H: 6,70; N: 5,08.

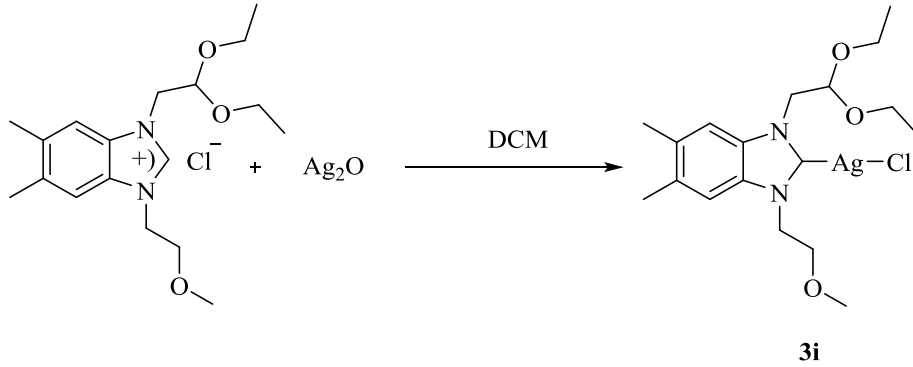
### 2.2.8 Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (3h) sentezi



**3h** Bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (1,00 g, 2 mmol) ve  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0,53g, 2 mmol) etkileştirilerek sentezlendi.

Verim: % 56 (0,87 g). e.n.: 194 °C,  $\nu_{\text{CN}}$ : 1594  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; Hesaplanan:  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{AgClN}_2\text{O}_5$ : C: 51,25; H: 5,85; N: 4,78 bulunan; C: 50,85; H: 6,07; N: 4,68.

### 2.2.9 Kloro[1-(2,2-dietoksietil)-3-(metoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (3i) sentezi



**3i** Bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntem ile 1-(2,2-Dietoksietil)-3-(metoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazolyum klorür (1,00 g, 3 mmol) ve  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0,72g, 3 mmol) etkileştirilerek sentezlendi.

Verim: % 40 (0,70 g). e.n.: 165 °C,  $\nu_{\text{CN}}$ : 1442  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi; hesaplanan:  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{AgClN}_2\text{O}_3$ : C: 46,62; H: 6,09; N: 6,04 bulunan; C: 45,68; H: 5,78; N: 6,00.

### 2.3 Broth Microdilution (BMD) Test Yöntemi ve MIC Analizi

Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC), bakteri veya mantarların önceden tanımlanmış bir dereceye kadar büyümesini engelleyen bir ajanın mg/L cinsinden kaydedilen en düşük konsantrasyonu olarak tanımlanır. MIC, organizmanın antifungal veya antibakteriyel ajana karşı duyarlılığı veya direnci hakkında bilgi verir. MIC'ler, belirtilen test koşulları altında belirli bir antifungal veya antibakteriyel ilaçların *in vitro* aktivitesini gösterir. Bu bilgi de tedavi kararlarında yardımcı olur. Çalışmamızda, antifungal ve antimikrobiyal MIC analizleri, mayalar için Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) EDef 7.3.2 [199] ve bakteriler için Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) M07-A10 [200] Broth Microdilution (BMD) test yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

#### 2.3.1 Antifungal ve antimikrobiyal test besiyerleri

Antifungal testlerde, Sabouraud Dextrose Broth (SDB) (Çizelge 2. 1) besiyeri hazırlandı [201].

Çizelge 2. 1: SDB Besiyeri.

Sabouraud Dekstroz Broth	
Sıra	İçerik
1	% 1 pepton
2	% 2 dextrose
3	Ro (reverse osmosis) destile su
4	pH: 5.6

Bakteriler için Luria-Bertani (LB) (Çizelge 2. 2) besiyeri hazırlandı [202].

Çizelge 2. 2: LB Broth Besiyeri.

Luria-Bertani	
Sıra	İçerik
1	% 1 tripton
2	% 1 NaCl
3	% 0.5 maya özütü
4	Ro (reverse osmosis) destile su
5	pH: 7.0

### 2.3.2 Antifungal ve antimikrobiyal ilaçların stoklarının hazırlanması

Antimikrobiyal testler için sentezlemiş olduğumuz bileşiklerin stok çözeltisi %100 DMSO'da 160 mg/mL olacak şekilde hazırlandı. Testler için gerekli ilaç konsantrasyonları aşağıdaki tabloda (Çizelge 2. 3) verildiği gibi seyreltmeler yapılarak hazırlandı.

**Çizelge 2. 3:** Antifungal ve antimikrobiyal ilaç aşılması.

Adım	(mg/mL) Konsantrasyon	Kaynak	İlaç Hacmi	Çözücü Hacmi	Ara Konsantrasyon (2-5.106)	Seyreltme	Test
1	160000,00	Stok	15 µL	0 µL	16000,00	1600,000	800,000
2	160000,00	Stok	15 µL	15 µL	8000,00	800,000	400,000
3	80000,00	Adım 2	15 µL	15 µL	4000,00	400,000	200,000
4	40000,00	Adım 3	15 µL	15 µL	2000,00	200,000	100,000
5	20000,00	Adım 4	15 µL	15 µL	1000,00	100,000	50,000
6	10000,00	Adım 5	15 µL	15 µL	500,00	50,000	25,000
7	5000,00	Adım 6	15 µL	15 µL	250,00	25,000	12,500
8	2500,00	Adım 7	15 µL	15 µL	125,00	12,500	6,250
9	1250,00	Adım 8	15 µL	15 µL	625,00	6,250	3,125
10	625,00	Adım 9	15 µL	15 µL	312,50	3,125	1,563
11	312,50	Adım 10	15 µL	15 µL	156,25	1,563	0,781

### 2.3.3 İnokulum'un hazırlanması

Aşılamanın standardizasyonu, doğru ve tekrarlanabilir antimikrobiyal duyarlılık testleri için gereklidir. Aşı, besleyici agar ortamında 18-24 saatlik bir kültürden elde edilen beş temsili koloninin destile su içinde süspansiyon edilmesi suretiyle hazırlandı.

Mayalar ve bakteriler test edilmeden önce sırasıyla seçici olmayan SDB besiyerine ve LB Broth besiyerine son durumda % 2 olacak şekilde agar ilave edilmesiyle elde edilmiş besi ortamında 37 °C' de ortam ısısında kültürlendi. En az 3 mL destile su içinde 24 saatlik kültürlerden  $\geq 1$  mm çapında beş farklı koloni olarak inokulum hazırlandı. Süspansiyon, yaklaşık 2.000 rpm'de vorteks ile 15 saniye homojenleştirildi. Hücre yoğunluğu ölçülerek 0.5 McFarland standardının yoğunluğuna ayarlandı.

McFarland 0.5 standardı spektrofotometre 530 nm dalga boyunda 0.10-0.15 absorbanı  $1 \times 10^6 - 5 \times 10^6$  CFU/mL'lik bir maya süspansiyonu verecektir. Bu süspansiyonu elde etmek için destile su ile standart süspansiyonun  $\frac{1}{10}$  oranında seyreltilmesiyle çalışma süspansiyonu hazırlandı [199]. Bakteriler için ise bu değer  $1 \times 10^8$  CFU/mL'dir.  $1 \times 10^6$  CFU/mL elde etmek için destile su içinde standart süspansiyonun  $\frac{1}{100}$  seyreltilmesiyle çalışma süspansiyonu hazırlandı.

### **2.3.4 Mikroplak ekimi**

Mikrodilüsyon plakaları, canlı hücre konsantrasyonunu korumak için, inokulum süspansiyonu hazırlandıktan sonraki 30 dakika içinde aşılandı. Aşı süspansiyonunu vorteksledi ve içerisinde 100 µL ilgili konsantrasyonlarda ilaç bulunduran mikrodilüsyon plakasının her kuyucuğu 100 µL,  $1 \times 10^5$  -  $5 \times 10^5$  CFU/mL maya, 100 µL,  $1 \times 10^6$  CFU/mL bakteri süspansiyonu ile inoküle edildi. Bu işlem, gerekli nihai ilaç konsantrasyon ve aşı yoğunluğunu verecektir. Son aşı mayalarda  $0,5 \times 10^5$ - $2,5 \times 10^5$  CFU/mL arasında, bakterilerde ise  $5 \times 10^5$  CFU/ml olmalıdır. Ayrıca, 100 µL steril ilaçsız ortam içeren büyüme kontrol kuyucukları (kolon 11), 100 µL aynı aşı süspansiyonu inoküle edildi. Mikrodilüsyon plakasının 12. sütunu, sterilit kontrolü olarak aşığı hazırlamak için kullanılan 100 µL destile su ile dolduruldu (sadece ilaç içermeyen ortam). Test kuyularının mayalarda  $0,5 \times 10^5$ - $2,5 \times 10^5$  CFU/mL arasında, bakterilerde ise  $5 \times 10^5$  CFU/mL olması sağlandı.

Aşı süspansiyonları 2000 rpm'de homojenleştirildi. Daha sonra bu süspansiyonlardan 10 µL uygun bir agar plakası yüzeyine (mayalarda SDB, bakterilerde ise LB) agar ekildi. 24-48 saat süreyle veya koloniler saflık açısından kontrol edilinceye kadar inkübe edildi. 3 defa 100'er kat seyreltme uygulandı ve koloni sayımları yapılarak canlılık tayinleri gerçekleştirildi [199].

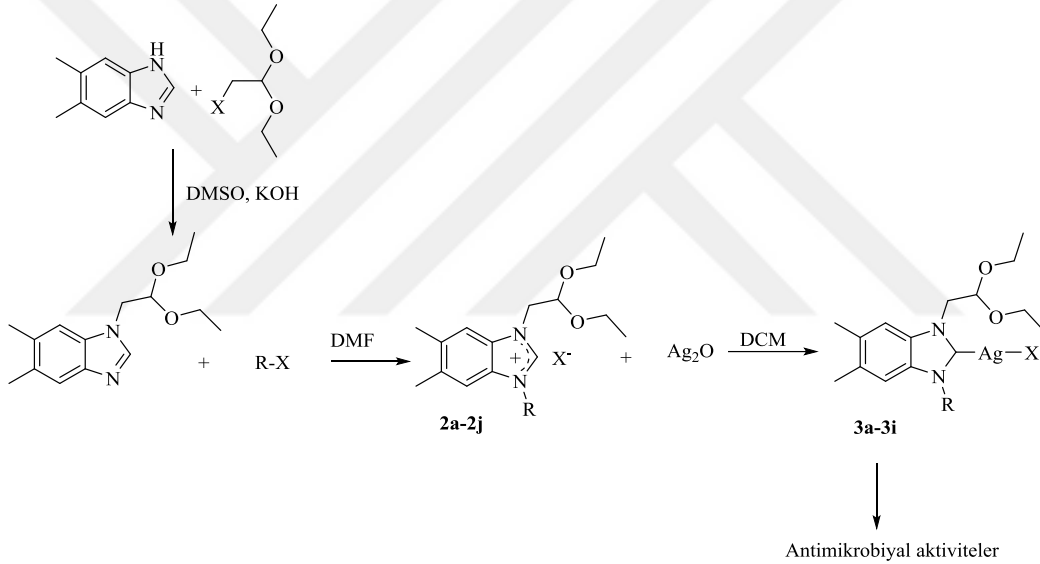
### **2.3.5 Mikrodilasyon plakalarının inkübasyonu ve sonuçların analizi**

Mikrodilasyon plakaları  $24 \pm 2$  saat boyunca ortam havasında  $35 \pm 2$  °C'de çalkalama olmadan inkübe edildi. Mayalar için mikrodilüsyon plakaların 530 nm'de absorbans ölçümü yapıldı [199]. Bakteriler için ise plakalar göz ile kontrol edildi. MIC değeri mayalarda kontrol (ilaçsız) hücre grubuna kıyasla büyümede %50 ve daha fazla azalmaya sebep olan en düşük ilaç konsantrasyonu olarak, bakterilerde ise gözle görünür büyümenin olmadığı en düşük ilaç konsantrasyonu olarak belirlendi.

### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında ilk bölümünde *N*-heterosiklik karbenler, Ag-NHC komplekslerinin sentezi ve bu komplekslerin uygulama alanı hakkında bilgi verilmiştir. Ayrıca biyolojik aktivitelerin incelenmesi için kullanılan bakteri ve mantarlar hakkında literatür bilgileri sunulmuştur.

Çalışmamızın bu bölümünde yeni sentezlenen benzimidazolyum tuzları ve Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlendi. Uygun spektroskopik yöntemler ile yapılar aydınlatıldı ve biyolojik aktiviteleri incelendi (Şekil 3. 1).



**Şekil 3. 1:** Benzimidiazolyum tuzları ve Ag(I)-NHC komplekslerinin sentezi ve biyolojik aktivitesi.

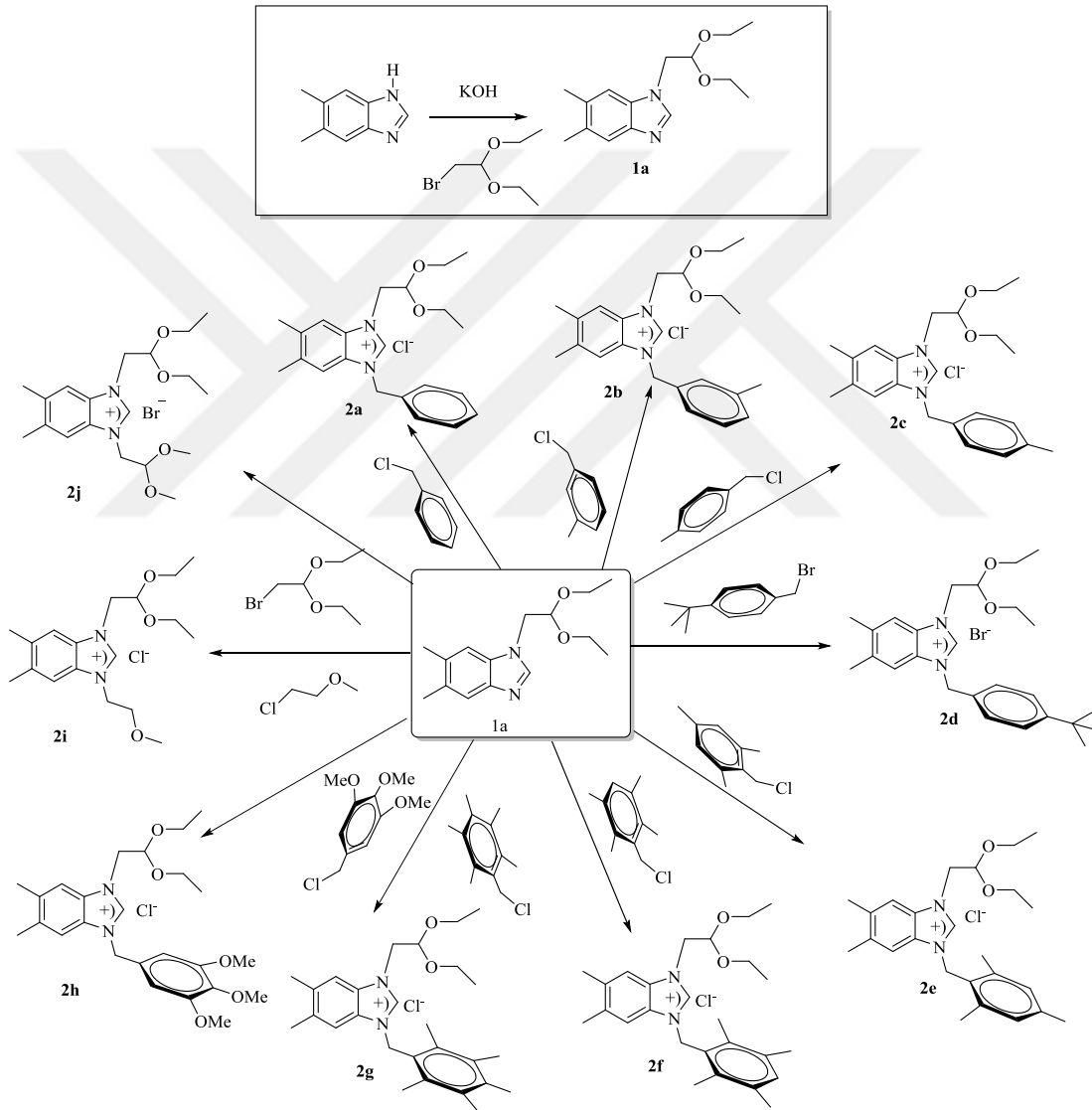
Bu tezde yapılan çalışmalar üç başlıkta özetlenebilir:

1. Azot üzerinden 2,2-dietoksietil grubu içeren benzimidazolyum tuzlarının sentezi gerçekleştirildi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı.
2. Sentezlenen NHC tuzları DCM içerisinde Ag<sub>2</sub>O ile etkileştirilerek Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı.
3. Sentezlenen benzimidazolyum tuzları ve Ag(I)-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri incelendi *C. albicans* ve *C. glabrata* mayalarına karşı

antifungal aktiviteleri, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyal aktiviteleri incelendi.

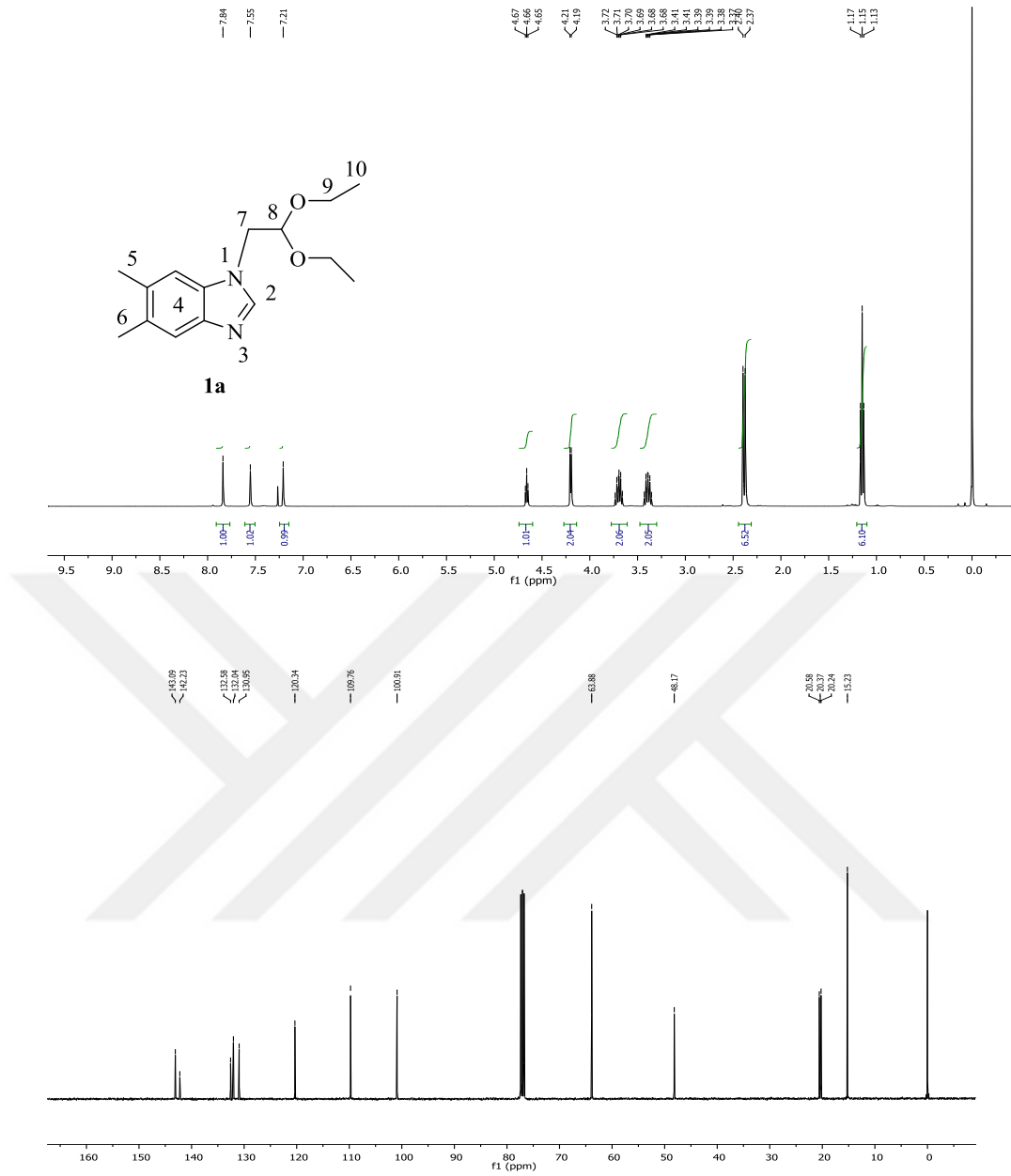
### 3.1 Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi

*N*-Alkil benzimidazol sentezi için 5,6-Dimetilbenzimidazol, NaH' ün tetrahidrofuran içerisindeki süspansiyonuyla etkileştirildikten sonra Bromoasetaldehytdietilasetal eklenerek *N*-alkil benzimidazol elde edildi. Elde edilen ürüne uygun alkil halojenür eklenerek benzimidazol tuzları (**2a-j**) sentezlendi (Şekil 3. 2).



Şekil 3. 2: Sentezlenen benzimidazolyum tuzları.

Sentezlenen benzimidazol tuzlarına ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Şekil 3.3-3.13'de, bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre yorumlanan NMR verileri Çizelge 3.1- 3.11'de sunulmuştur.



Şekil 3. 3: 1a Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları.

Çizelge 3. 1: 1a Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR verileri.

Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	7.84 (s, 1H)	143.1	-
4	7.21 ve 7.55 (s, 2H)	109.8, 120.3, 131.0, 132.0, 132.6 ve 142.2	-
5,6	2,37 ve 2,40 (s, 6H)	20.2 ve 20.6	-
7	4.20 (d, 2H)	48.16	6,8
8	4.667 (t, 1H)	100.91	6,8
9	3.39 ve 3.69 (qq, 4H)	63.9	6,8
10	1.15 (t, 6H)	15.2	6,8

**1a** Bileşimine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 3) ve (Çizelge 3. 1) asidik karaktere sahip  $^2\text{CH}$  hidrojeninin  $\delta = 7.84$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 1.15$  ppm'de triplet ( $J = 6.8$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 3.39$  ve  $3.69$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 6.8$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojeni  $\delta = 4.67$  ppm'de triplet ( $J = 6.8$  Hz) ve  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri ise  $\delta = 4.20$  ppm'de dublet ( $J = 6.8$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 2.37$  ve  $2.40$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir ve benzilik gruba ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}$  grubuna ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.21$  ve  $7.55$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**1a** Bileşiminin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu ve incelendiğinde, asidik hidrojenin bağlı olduğu  $^2\text{CH}$  karbonunun  $\delta = 143.1$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 15.2$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 63.9$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 100.9$  ppm'de ve  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu ise  $\delta = 49.2$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  karbonları  $\delta = 20.2$  ve  $20.6$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}$  karbonları  $\delta = 109.8, 120.3, 131.0, 132.0, 132.6$  ve  $142.2$  ppm'de sinyal vermektedir.

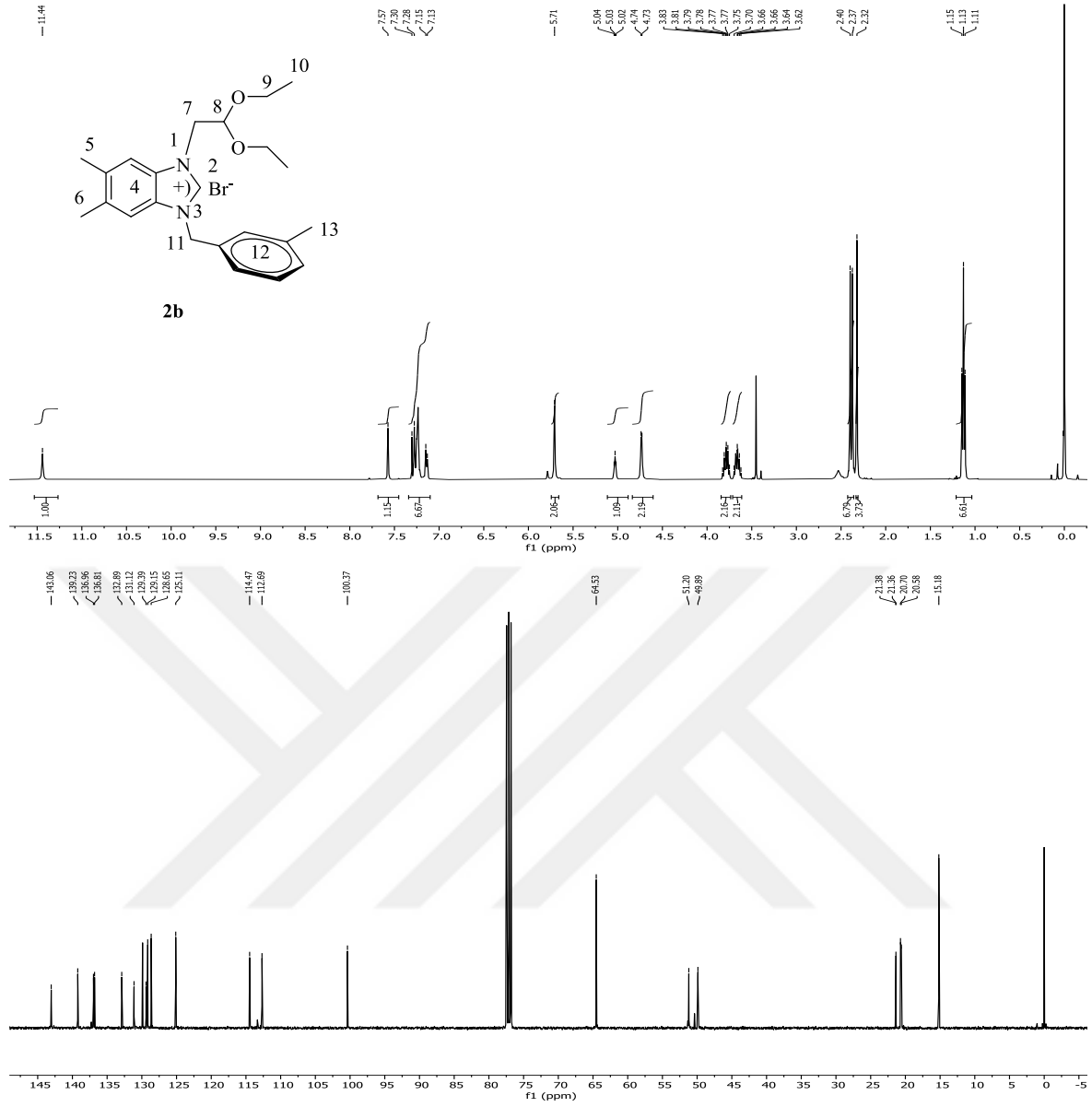
Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



**2a** Tuzunun  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 4) ve (Çizelge 3. 2) asidik karaktere sahip  $^2\text{CH}$  hidrojeninin  $\delta = 11.58$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 1.13$  ppm'de triplet ( $J = 6.8$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 3.65$  ve  $3.78$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 6.8$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojeni  $\delta = 5.02$  ppm'de triplet ( $J = 4.4$  Hz) ve  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri ise  $\delta = 4.72$  ppm'de dublet ( $J = 4.4$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki benzendeki hidrojenler  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 7.28$  ve  $7.57$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 2.37$  ve  $2.40$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  hidrojenleri  $5.77$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  hidrojeni  $\delta = 7.30-7.48$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**2a** Tuzunun  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde, asidik hidrojenin bağlı olduğu  $^2\text{CH}$  karbonunun  $\delta = 144.5$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 15.2$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 64.5$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 100.4$  ppm'de ve  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu ise  $\delta = 52.1$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  karbonları  $\delta = 20.6$  ve  $20.7$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  karbonu  $49.8$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}$  ve  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  karbonları  $\delta = 112.7, 114.5, 133.0, 136.4, 136.8$  ve  $137.1$  ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 5: 2b Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

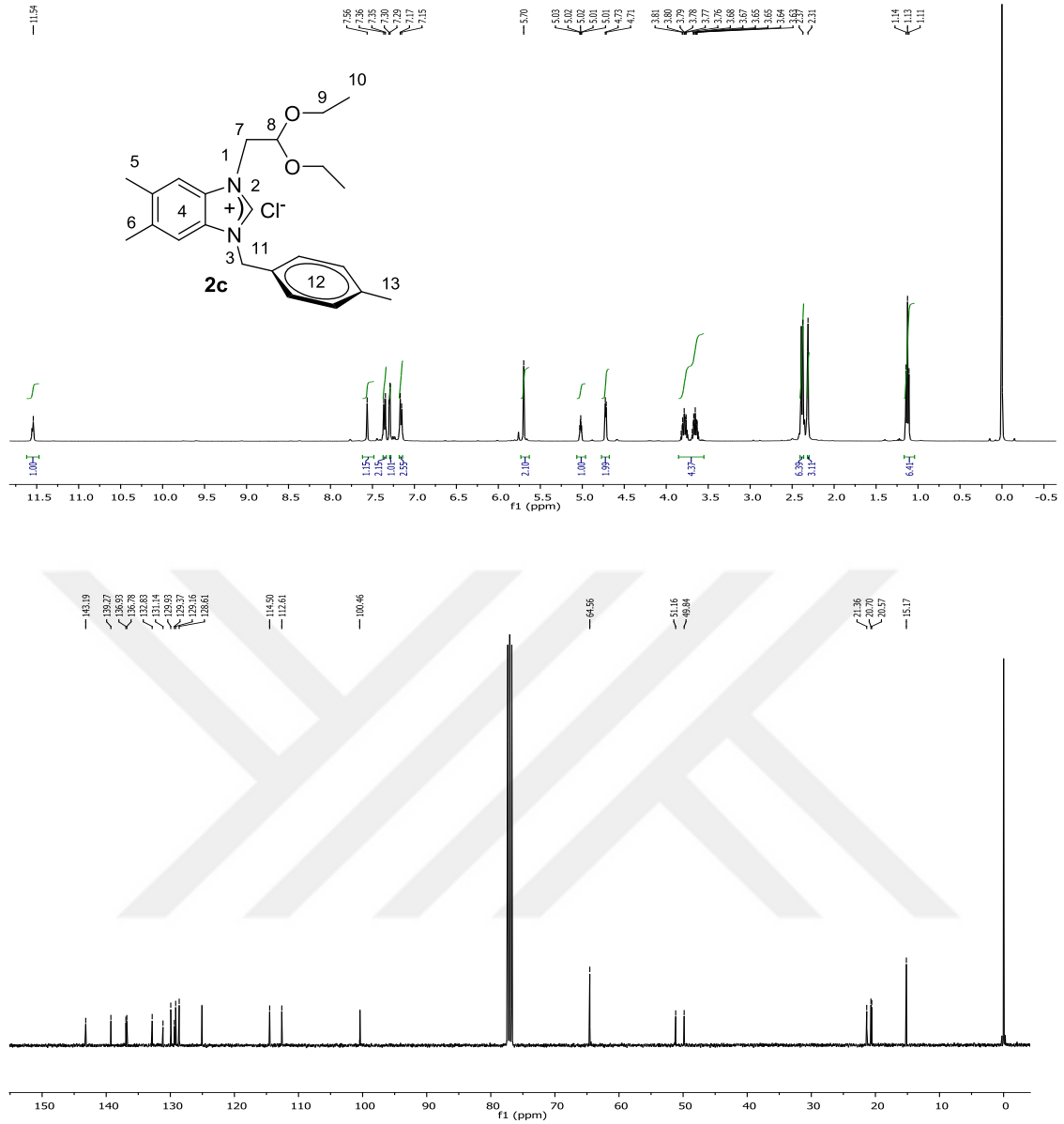
Çizelge 3. 3: 2b Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	
2	11.44 (s, 1H)	143.1	-
4	7.28 ve 7.57 (s, 2H)	112.7, 114.5, 131.1, 132.9, 137.0, 139.2,	-
5,6	2.32 ve 2.40 (s, 6H)	20.6 ve 21.4	-
7	4.73 (d,2H)	51.2	4.4
8	5.03 (t, 1H)	100.4	4.4
9	3.62 ve 3.83 (qq, 4H)	64.5	6.8
10	1.13 (t, 6H)	15.2	6.8
11	5.71 (s, 2H)	49.9	-
12	7.13, 7.15, 7.30 (s, 4H)	125.1, 128.7, 129.2, 129.4, 136.8	-
13	2,37 (s, 3H)	31.4	-

**2b** Tuzunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 5) ve (Çizelge 3. 3), asidik karaktere sahip <sup>2</sup>CH hidrojeninin  $\delta = 11.44$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 1.13$  ppm'de triplet ( $J = 6.8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 3.62$  ve  $3.83$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 6.8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni  $\delta = 5.03$  ppm'de triplet ( $J = 4.4$  Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise  $\delta = 4.73$  ppm'de dublet ( $J = 4.4$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 2.32$  ve  $2.40$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 7.28$  ve  $7.57$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> hidrojenleri  $5.71$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> hidrojeni  $\delta = 7.13$ ,  $7.15$  ve  $7.30$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) hidrojeni  $\delta = 2,37$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**2b** Tuzunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde, asidik hidrojenin bağlı olduğu <sup>2</sup>CH karbonunun  $\delta = 143.1$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 15.2$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 64.5$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 100.4$  ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise  $\delta = 51.2$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları  $\delta = 20.6$  ve  $21.4$  ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu  $49.9$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları  $\delta = 112.7$ ,  $114.5$ ,  $131.1$ ,  $132.9$ ,  $137.0$  ve  $139.2$  ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu  $\delta = 31.4$  ppm'de sinyal gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> karbonları  $\delta = 125.1$ ,  $128.7$ ,  $129.2$  ve  $136.8$  ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 6: 2c Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları.

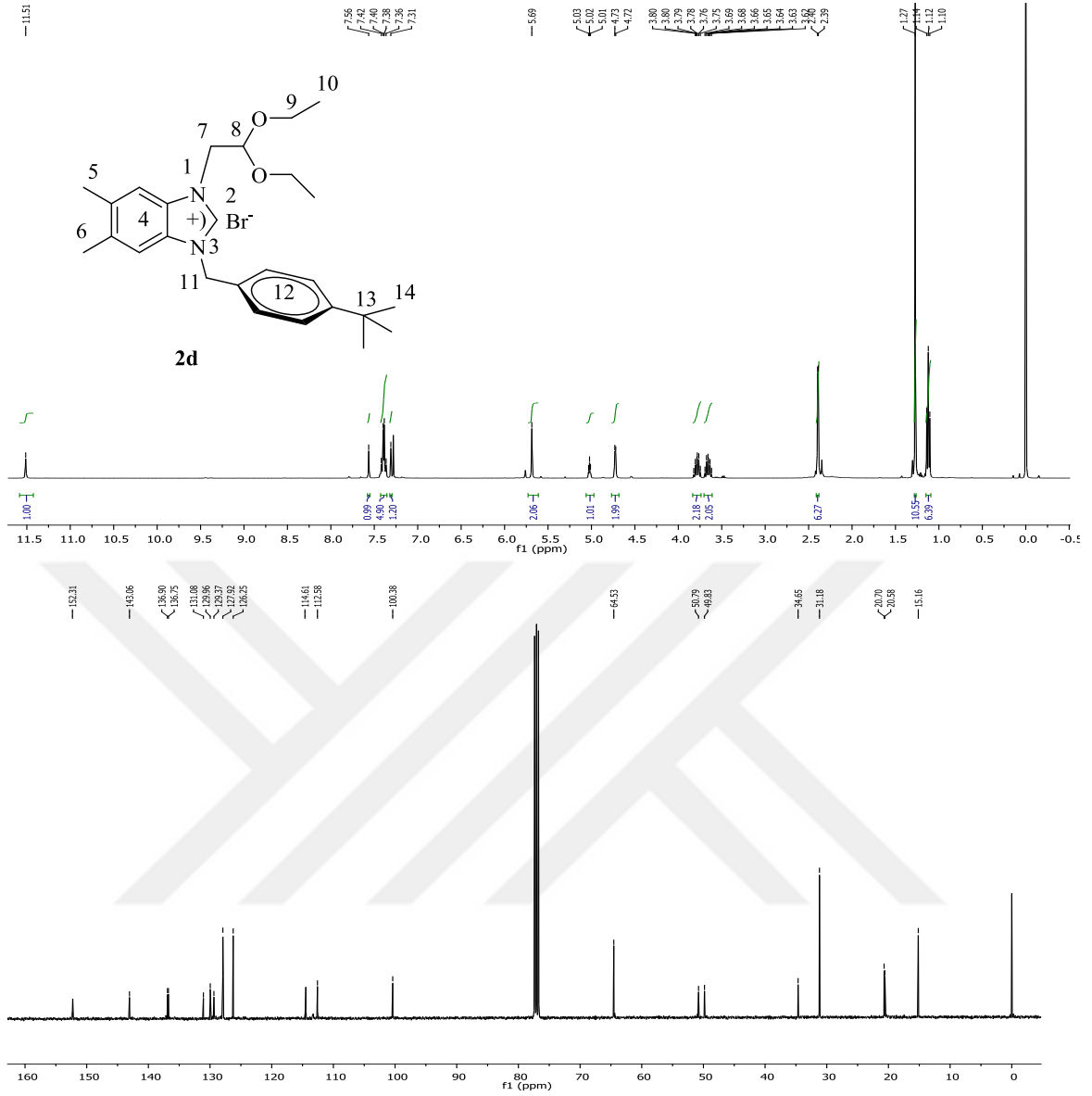
Çizelge 3. 4: 2c Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR verileri.

Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	11.54 (s, 1H)	143.2	-
4	7.29 ve 7.56 (s, 2H)	112.6, 114.5, 131.1, 132.8, 136,9 139.3	-
5,6	2.37 ve 2.40 (s, 6H)	20.6 ve 20.7	-
7	4.73 (d,2H)	51.2	4.4
8	5.03 (t, 1H)	100.5	4.4
9	3.67 ve 3.79 ( qq, 4H)	64.6	6.8
10	1.13 (t, 6H)	15.2	6.8
11	5.70 (s, 2H)	49.8	-
12	7.16 ve 7.35 (d, 4H)	125.0, 128.6, 129.1, 129.4, 129.9, 136.8	8
13	2.33 (s, 3H)	21.4	-

**2c** Tuzunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 6) ve (Çizelge 3. 4) asidik karaktere sahip <sup>2</sup>CH hidrojeninin  $\delta = 11.54$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 1.13$  ppm'de triplet ( $J = 6.8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 3.67$  ve  $3.79$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 6.8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni  $\delta = 5.03$  ppm'de triplet ( $J = 4.4$  Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise  $\delta = 4.73$  ppm'de dublet ( $J = 4.4$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 2.37$  ve  $2.40$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 7.29$  ve  $7.56$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> hidrojenleri  $5.70$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> hidrojeni  $\delta = 7.16$  ve  $7.35$  ppm'de singlet ( $J = 8$  Hz) olarak sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) hidrojeni  $\delta = 2.33$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**2c** Tuzunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde asidik hidrojenin bağlı olduğu <sup>2</sup>CH karbonunun  $\delta = 143.2$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 15.2$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 64.8$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 100.5$  ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise  $\delta = 51.2$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları  $\delta = 20.6$  ve  $20.7$  ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu  $49.8$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları  $\delta = 112.6, 114.5, 131.1, 132.8, 136.9, 139.3$  ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu  $\delta = 21.4$  ppm'de sinyal gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonları  $\delta = 125.0, 128.6, 129.1, 129.4, 129.9$  ve  $136.8$  ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



**Şekil 3. 7:** 2d Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları.

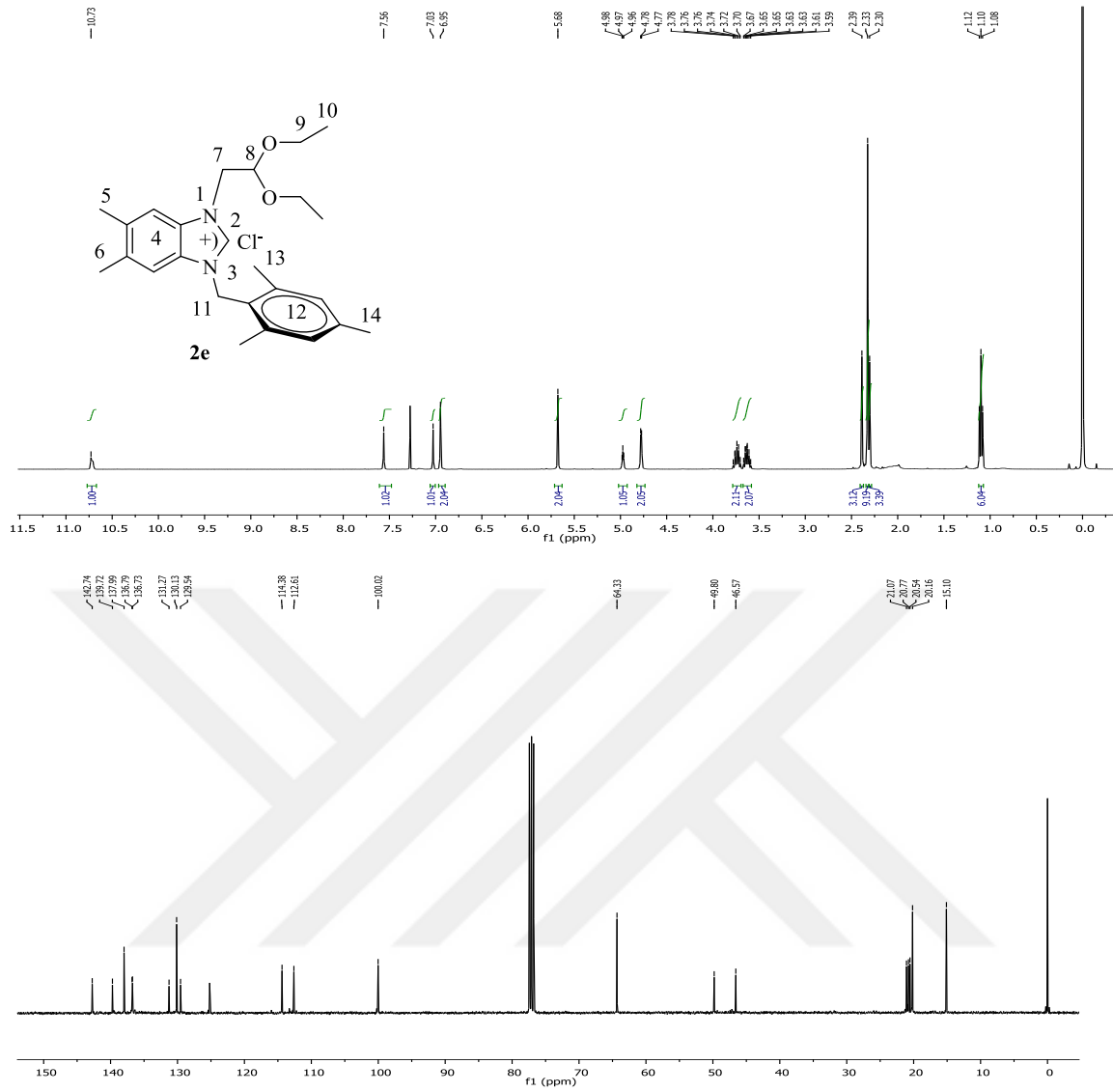
**Çizelge 3. 5:** 2d Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR verileri.

Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	11.51 (s, 1H)	143.1	-
4	7.31 ve 7.56 (s, 2H)	112.6, 114.5, 130.0, 131.1, 136.6 ve 136.7	-
5,6	2.39 ve 2.40 (s, 6H)	20.6 ve 20.7	-
7	4.71 (d,2H)	50.8	4.4
8	5.02 (t, 1H)	100.4	4.4
9	3.66 ve 3.78 (qq, 4H)	64.5	6.8
10	1.12 (t, 6H)	15.2	6.8
11	5.69 (s, 2H)	49.8	-
12	7.37 ve 7.41 (s, 4H)	126.2, 127.9, 129.4, 152.2	8.4
13	-	34.7	-
14	1.27 (s, 9H)	31.2	-

**2d** Tuzunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 7) ve (Çizelge 3. 5), asidik karaktere sahip <sup>2</sup>CH hidrojeninin  $\delta = 11.51$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 1.12$  ppm'de triplet ( $J = 6.8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 3.66$  ve  $3.78$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 6.8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni  $\delta = 5.02$  ppm'de triplet ( $J = 4.4$  Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise  $\delta = 4.71$  ppm'de dublet ( $J = 4.4$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 2.39$  ve  $2.40$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 7.31$  ve  $7.56$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> hidrojenleri  $5.69$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> hidrojeni  $\delta = 7.37$  ve  $7.41$ , ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4C(CH<sub>3</sub>) hidrojeni  $\delta = 1.27$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**2d** Tuzunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde asidik hidrojenin bağlı olduğu <sup>2</sup>CH karbonunun  $\delta = 143.1$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 15.2$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 64.5$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 100.4$  ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise  $\delta = 50.8$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları  $\delta = 20.6$  ve  $20.7$  ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu  $49.8$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları  $\delta = 112.6, 114.5, 130.0, 131.1, 136.7$  ve  $136.6$  ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu  $\delta = 31.2$  ppm'de sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu  $\delta = 34.7$  ppm'de sinyal gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonları  $\delta = 126.2, 127.9, 129.4, 152.2$  ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 8: 2e Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

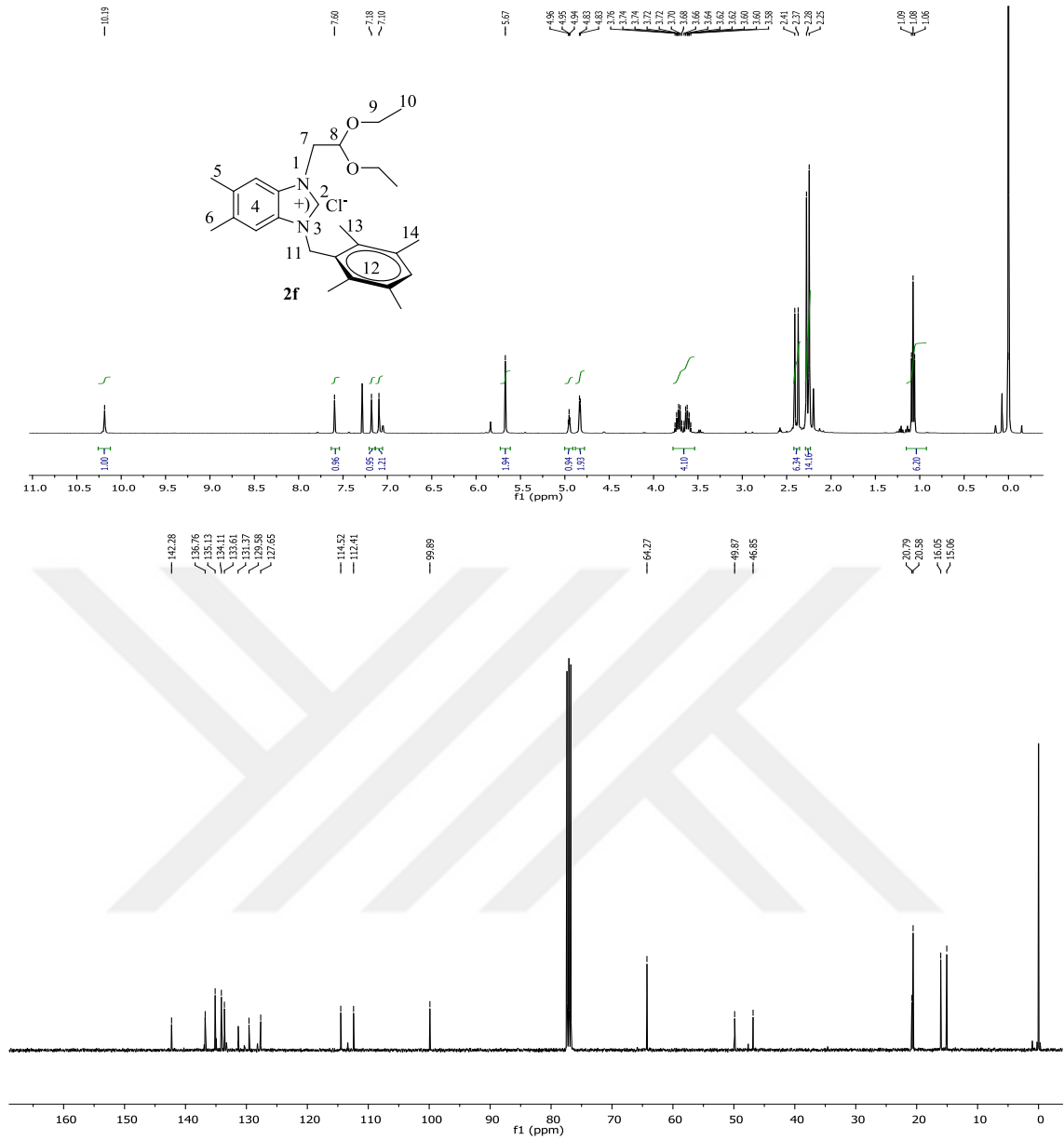
Çizelge 3. 6: 2e Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	10.73 (s, 1H)	142.2	-
4	7.03 ve 7.57 (s, 2H)	126.6, 130.9, 131.3, 136.7 ve 136.8	-
5,6	2,33 ve 2,39 (s, 6H)	20.6 ve 20.7	-
7	4.78 (d,2H)	49.8	4.4
8	4.97 (t, 1H)	100.0	4.4
9	3.63 ve 3.74 (qq, 4H)	64.3	7.2
10	1.10 (t, 6H)	15.1	7.2
11	5,68 (s, 2H)	46.6	-
12	6,95 (s, 2H)	129.5, 130.1, 137.9 ve 139.7	-
13	2,30 (s,6H)	20.2	-
14	2,33 (s, 3H)	21.1	-

**2e** Tuzunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 8) ve (Çizelge 3. 6), asidik karaktere sahip <sup>2</sup>CH hidrojeninin  $\delta = 10.73$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 1.10$  ppm'de triplet ( $J = 7.2$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 3.63$  ve  $3.74$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 7.2$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni  $\delta = 4.97$  ppm'de triplet ( $J = 4.4$  Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise  $\delta = 4.78$  ppm'de dublet ( $J = 4.4$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 2.33$  ve  $2.39$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. 2,4,6-Trimetilbenzil grubuna ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3-2,6</sub> metil hidrojenleri  $\delta = 2.30$  ppm'de singlet, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3-4</sub> metil hidrojenleri  $\delta = 2.33$  ppm'de singlet ve benzilik gruba ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3-2,4,6</sub> metil hidrojenleri  $\delta = 5.68$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik hidrojenler CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3-2,4,6</sub> grubuna ait aromatik hidrojenler  $\delta = 6.95$  ppm'de singlet ve NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N grubuna ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.03$  ve  $7.57$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**2e** Tuzunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde asidik hidrojenin bağlı olduğu <sup>2</sup>CH karbonunun  $\delta = 142.7$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 15.1$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 64.3$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 100.0$  ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise  $\delta = 49.8$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları  $\delta = 20.3$  ppm'de sinyal vermektedir. 2,4,6-Trimetilbenzil grubuna ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>1-4</sub> metil karbonu  $\delta = 21.1$  ppm'de, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2-2,6</sub> metil karbonları  $\delta = 20.2$  ppm'de ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3-2,4,6</sub> benzilik karbon  $\delta = 46.6$  ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları  $\delta = 126.6, 130.9, 131.3, 136.7$  ve  $136.8$  ppm'de sinyal vermektedir ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3-2,4,6</sub> trimetil karbonları  $\delta = 129.5, 130.1, 137.9$  ve  $139.7$  ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 9: 2f Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

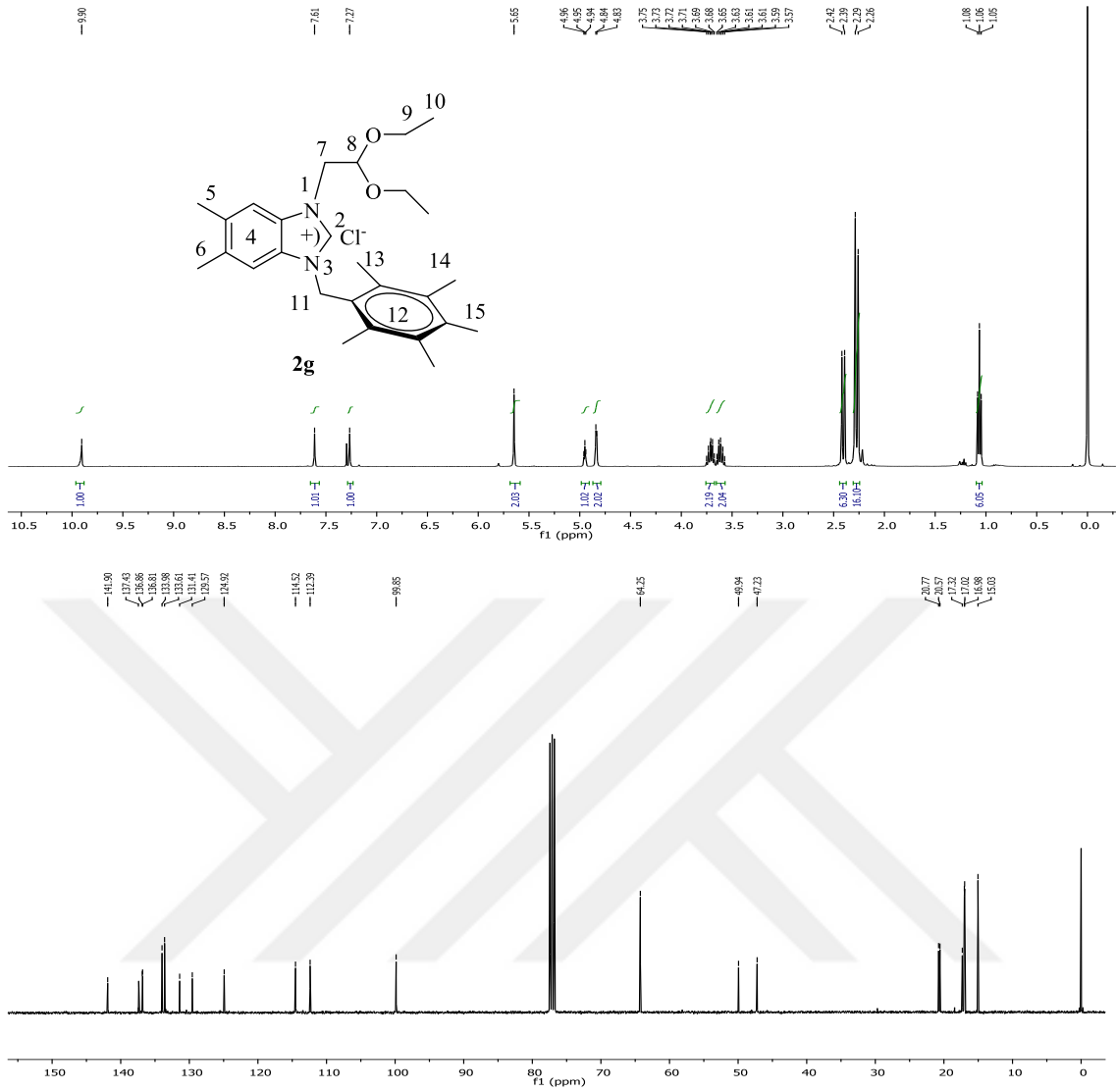
Çizelge 3. 7: 2f Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	10.19 (s, 1H)	142.3	-
4	7.18 ve 7.60 (s, 2H)	112.4, 114.5, 127.7, 131.4 ve 135.1	-
5,6	2.37 ve 2.41 (s, 6H)	20.8	-
7	4.83 (d,2H)	49.9	3.6
8	4.95 (t, 1H)	99.9	3.6
9	3.62 ve 3.77 (qq, 4H)	64.3	6.8
10	1.08 (t, 6H)	15.1	6.8
11	5.67 (s, 2H)	46.9	-
12	7.10 (s, 1H)	129.6, 133.6, 134.1 ve 136.8	-
13	2.25 (s,6H)	16.1	-
14	2.38 (s,6H)	20.6	-

**2f** Tuzunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 9) ve (Çizelge 3. 7) asidik karaktere sahip <sup>2</sup>CH hidrojeninin  $\delta = 10.19$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 1.08$  ppm'de triplet ( $J = 6.8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 3.62-3.77$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 6.8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni  $\delta = 4.95$  ppm'de triplet ( $J = 3.6$  Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise  $\delta = 4.83$  ppm'de dublet ( $J = 3.6$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki benzendeki hidrojenler NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 7.18$  ve  $7.60$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 2.37$  ve  $2.41$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> hidrojenleri  $5.67$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-2,3,5,6 hidrojeni  $\delta = 7.10$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-2,6 hidrojenleri  $\delta = 2.25$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-3,5 hidrojenleri  $\delta = 2.38$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**2f** Tuzunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde, asidik hidrojenin bağlı olduğu <sup>2</sup>CH karbonunun  $\delta = 142.3$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 15.1$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 64.3$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 99.9$  ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise  $\delta = 49.9$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları  $\delta = 20.8$  ppm'de sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-2,6 metil karbonları  $\delta = 16.1$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-3,5 metil karbonları  $\delta = 20.6$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları  $\delta = 112.4, 114.5, 127.7, 131.4$  ve  $135.1$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-2,3,5,6 metil karbonları  $\delta = 129.6, 133.6, 134.1$  ve  $136.8$  ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 10: 2g Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

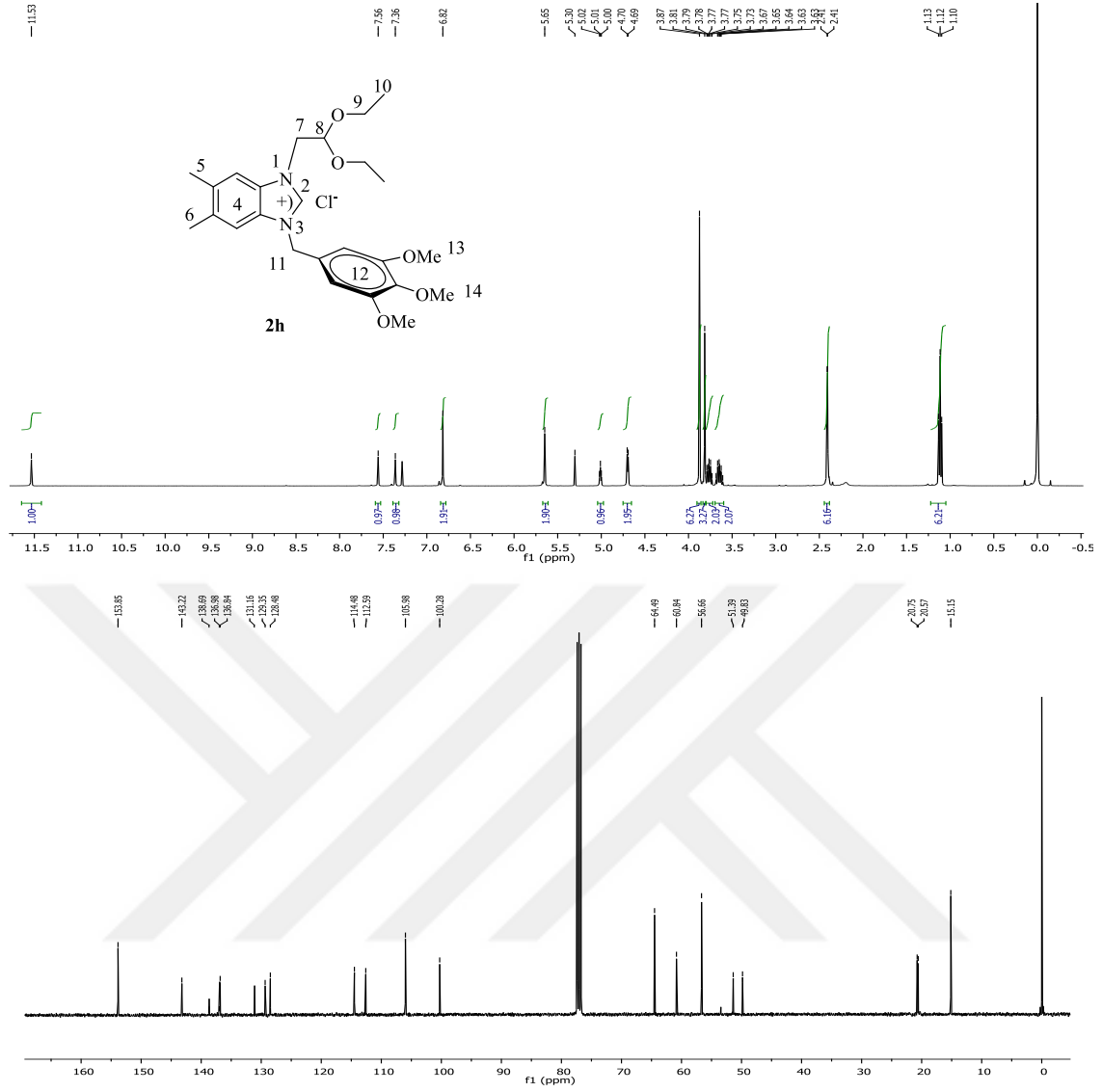
Çizelge 3. 8: 2g Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	9.90 (s, 1H)	141.9	-
4	7.27 ve 7.61 (s, 2H)	131.4, 133.6, 133.9 ve 137.7	-
5,6	2.39 ve 2.42 (s, 6H)	20.6 ve 20.8	-
7	4.83 (d, 2H)	49.9	4.0
8	4.95 (t, 1H)	99.9	3.6
9	3.61 ve 3.72 (qq, 4H)	64.3	7.2
10	1.06 (t, 6H)	15.0	6.8
11	5.65 (s, 2H)	47.2	-
12	-	112.4, 114.5, 124.9, 136.8 ve 136.9	-
13	2.26-2.29 (s, 15H)	17.0	-
14		17.1	-
15		17.3	-

**2g** Tuzunun  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 10) ve (Çizelge 3. 8) asidik karaktere sahip  $^2\text{CH}$  hidrojeninin  $\delta = 9.90$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 1.06$  ppm'de triplet ( $J = 6.8$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 3.61$  ve  $3.72$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 7.2$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojeni  $\delta = 4.95$  ppm'de triplet ( $J = 3.6$  Hz) ve  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri ise  $\delta = 4.83$  ppm'de dublet ( $J = 4.0$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki benzendeki  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 7.27$  ve  $7.61$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 2.39$  ve  $2.42$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.  $\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,3,4,5,6 hidrojenleri  $5.65$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,3,4,5,6 hidrojenleri  $\delta = 2.26$  ve  $2.29$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**2g** Tuzunun  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde, asidik hidrojenin bağlı olduğu  $^2\text{CH}$  karbonunun  $\delta = 141.9$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 15.0$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 64.3$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 99.9$  ppm'de ve  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu ise  $\delta = 49.9$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  karbonları  $\delta = 20.6$  ve  $20.8$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,6 karbonları  $\delta = 17.0$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -3,5 karbonları  $\delta = 17.1$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -4 karbonları  $\delta = 17.3$  ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.  $\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,3,4,5,6, karbonu  $47.2$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}$  karbonları  $\delta = 131.4, 133.6, 133.9$  ve  $137.4$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait  $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,3,4,5,6 metil karbonları  $\delta = 112.4, 114.5, 124.9, 136.8$  ve  $136.9$  ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 11: 2h Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

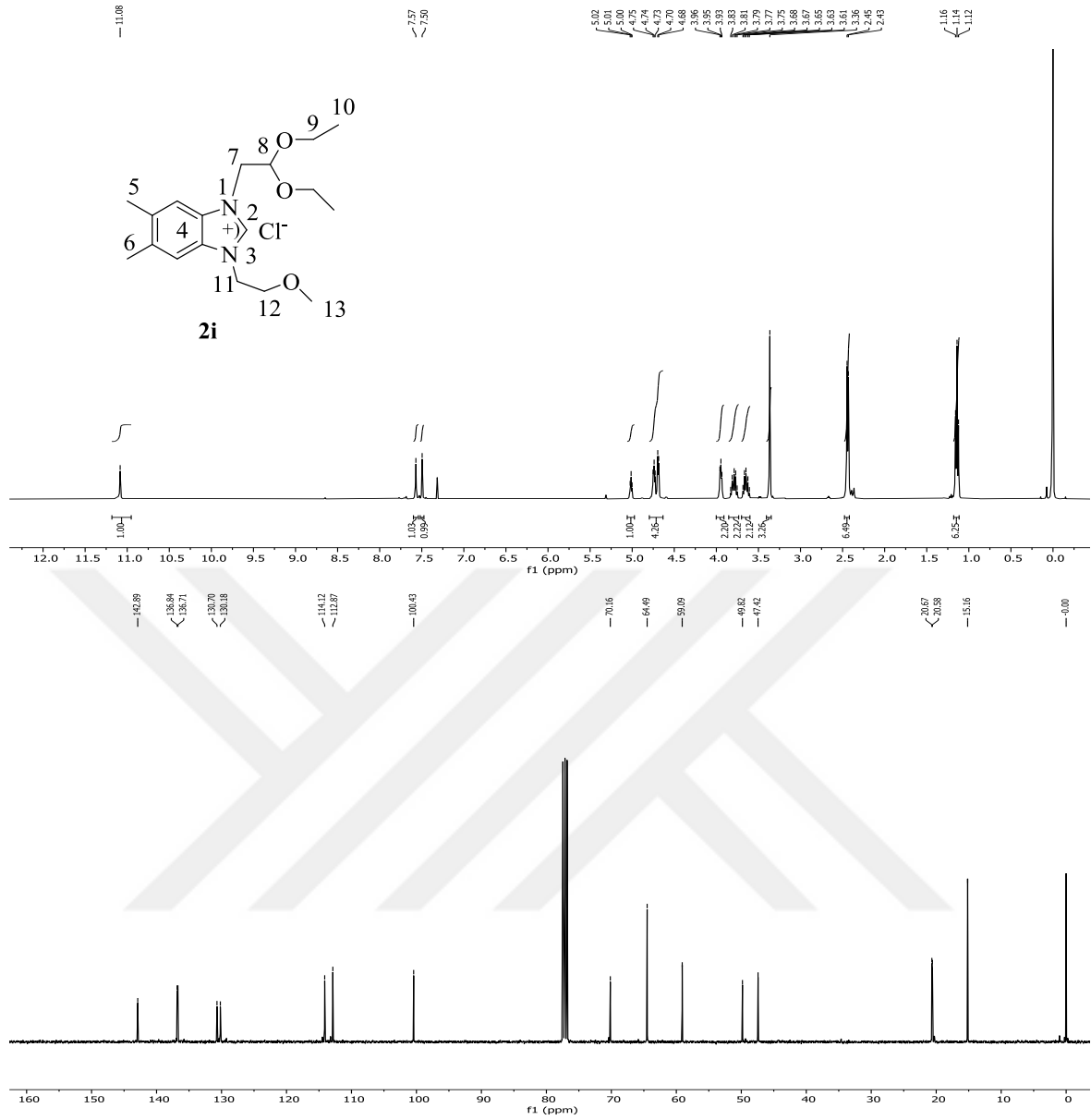
Çizelge 3. 9: 2h Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	11.53 (s, 1H)	143.2	-
4	7.36 ve 7.56 (s, 1H)	106.0, 131.2, 138.7 ve 135.9	-
5,6	2.40 ve 2.41 (s, 6H)	20.6 ve 20.8	-
7	4.69 (d, 2H)	51.4	4.4
8	5.01 (t, 1H)	100.2	6.4
9	3.65 ve 3.77 (qq, 4H)	64.5	6.8
10	1.12 (t, 6H)	15.2	6.4
11	5.65 (s, 2H)	49.8	-
12	6.82 (s, 2H)	112.6, 114.5, 128.5, 130.8 ve 136.8	-
13	3.87 (s, 6H)	60.4	-
14	3.81 (2, 3H)	56.7	-

**2h** Tuzunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 11) ve (Çizelge 3. 9), asidik karaktere sahip <sup>2</sup>CH hidrojeninin  $\delta = 11.53$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 1.12$  ppm'de triplet ( $J = 6.4$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 3.65$  ve  $3.77$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 6.4$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni  $\delta = 5.01$  ppm'de triplet ( $J = 4.4$  Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise  $\delta = 4.69$  ppm'de dublet ( $J = 4.4$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 2.40$  ve  $2.41$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. 3,4,5-Trimetoksibenzil grubuna ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3-4</sub> metil hidrojenleri  $\delta = 3.81$  ppm'de singlet, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3-3,5</sub> metil hidrojenleri  $\delta = 3.87$  ppm'de singlet ve benzilik CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3-3,4,5</sub> hidrojenleri  $\delta = 5.65$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.36$  ve  $7.56$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik halkaya CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3-3,4,5</sub> aromatik hidrojenler ise  $\delta = 6.82$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**2h** Tuzunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde, asidik hidrojenin bağlı olduğu <sup>2</sup>CH karbonunun  $\delta = 143.2$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 15.2$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 60.8$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 100.2$  ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise  $\delta = 51.4$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları  $\delta = 20.6$  ve  $20.8$  ppm'de sinyal vermektedir. 3,4,5-Trimetoksibenzil grubuna ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3-4</sub> metoksi karbonu  $\delta = 56.7$  ppm'de, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3-3,5</sub> metoksi karbonları  $\delta = 60.4$  ppm'de ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3-3,4,5</sub> benzilik karbon  $\delta = 49.8$  ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N  $\delta = 106.0$ ,  $131.2$ ,  $138.7$  ve  $153.9$  ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3-3,4,5</sub> metil karbonları  $\delta = 112.6$ ,  $114.5$ ,  $128.5$ ,  $130.8$  ve  $136.8$  ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



**Şekil 3. 12:** 2i Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

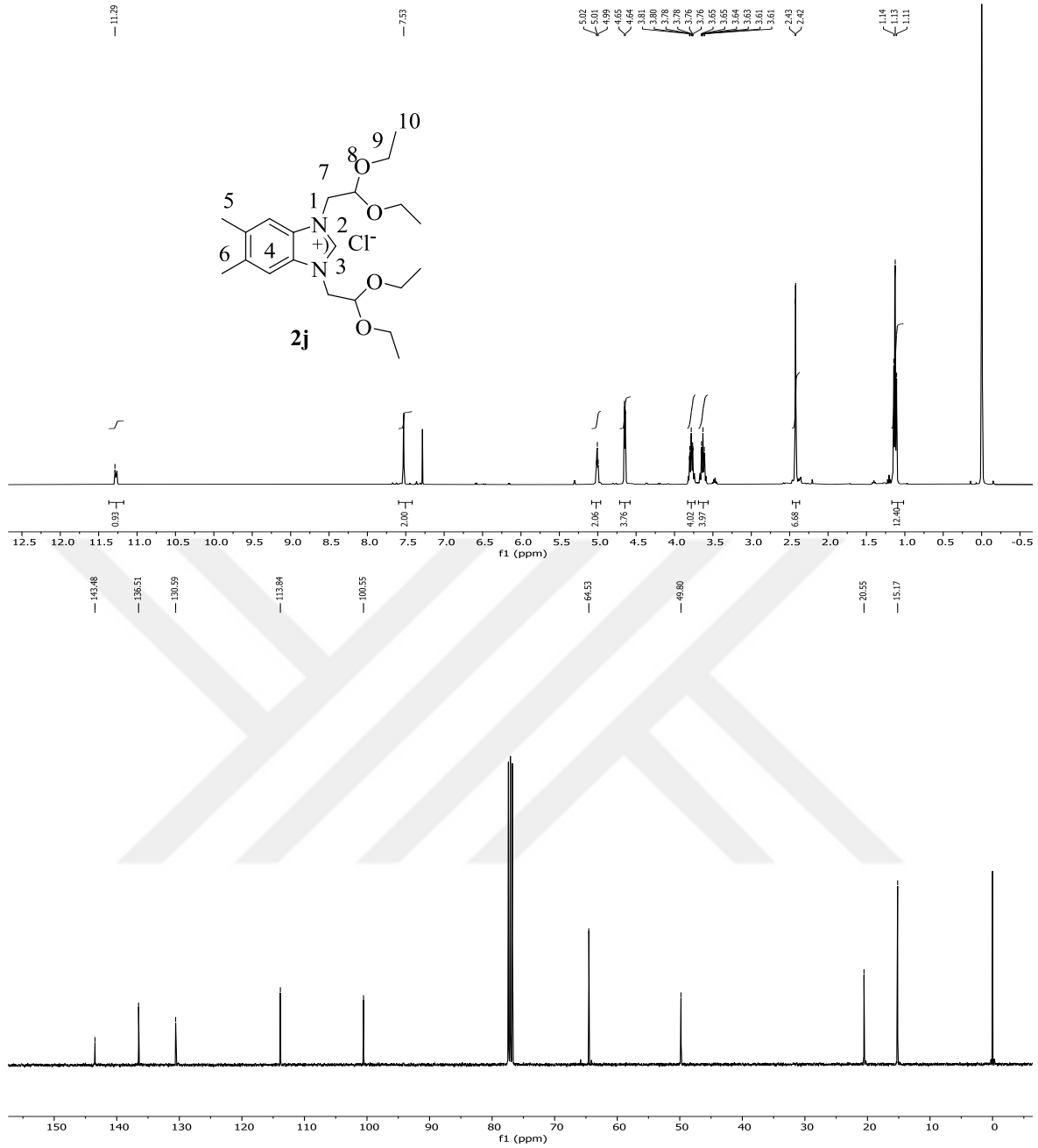
**Çizelge 3. 10:** 2i Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	-	-
4	7.28 ve 7.38 (s, 2H)	111.8, 112.9, 132.6, 133.1, 133.4, 133.5	-
5,6	2,39 ve 2,40 (s, 3H)	20.3 ve 20.4	-
7	4.41 (d,2H)	52.2	5,2
8	4.79 (t, 1H)	102.2	5,2
9	3.45 ve 3.73 (qq, 4H)	64.2	6,8
10	1.10 (t, 3H)	15.2	6,8
11	3.79 (t, 2H)	49.2	5,6
12	4.50 (t, 2H)	59.1	5,6
13	3.30 (s, 3H)	71.7	-

**2i** Tuzunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 12) ve (Çizelge 3. 10), 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 1.10 ppm'de triplet (*J* = 6,8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 3.45 ve 3.73 ppm'de kuartetin kuarteti (*J* = 6,8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni δ = 4.79 ppm'de triplet (*J* = 5.2 Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise δ = 4.41 ppm'de dublet (*J* = 5.2 Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 2.39 ve 2.40 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 7.28 ve 7.38 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> hidrojenleri 3.79 ppm'de triplet ppm'de dublet (*J* = 5.6 Hz) olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> hidrojeni δ = 4.50 ppm'de triplet (*J* = 5.6 Hz) olarak sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> hidrojeni δ = 3.30 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**2i** Tuzunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde, 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 15.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 64.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 100.2 ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise δ = 47.4 ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 20.3 ve 20.4 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> karbonu 49.2 ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 111.8, 112.9, 132.6, 133.1, 133.4 ve 133.5 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> karbonu δ = 59.1 ppm'de sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> karbonu δ = 49.2 ppm'de sinyal gözlenmektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 13: 2j Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

Çizelge 3. 11: 2j Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	11.29 (s, 1H)	143.5	-
4	7.53 (s, 2H)	113.8, 130.6 ve 136.5	-
5,6	2.42 ve 2.43 (s, 6H)	20.6	-
7	4.64 (d, 4H)	49.8	4.8
8	5.01 (t, 2H)	100.6	4.8
9	3.64 ve 3.78 (qq, 8H)	64.5	6.8
10	1.13 (t, 12H)	15.2	6.8

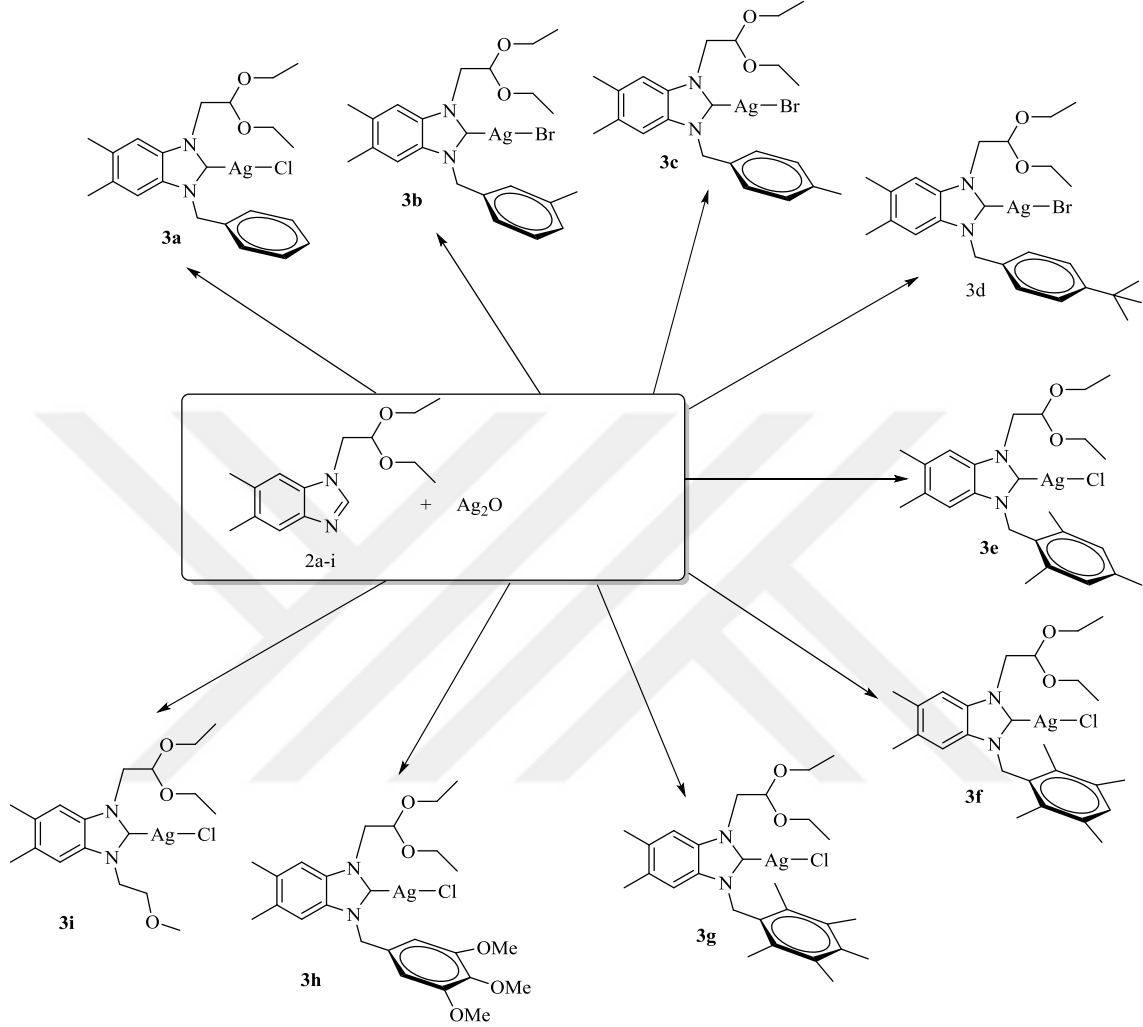
**2j** Tuzunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 13) ve (Çizelge 3. 11), asidik karaktere sahip <sup>2</sup>CH hidrojeninin  $\delta = 11.29$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 1.13$  ppm'de triplet ( $J = 6.8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 3.64$  ve  $3.78$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 6.8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni  $\delta = 5.01$  ppm'de triplet ( $J = 4.8$  Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise  $\delta = 4.64$  ppm'de dublet ( $J = 4.8$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 2.42$  ve  $2.43$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 7.53$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.

**2j** Tuzunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde asidik hidrojenin bağlı olduğu <sup>2</sup>CH karbonunun  $\delta = 143.5$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 15.2$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 64.5$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 100.6$  ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise  $\delta = 49.8$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları  $\delta = 20.6$  ppm 'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları  $\delta = 113.8, 130.6$  ve  $136.5$  ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].

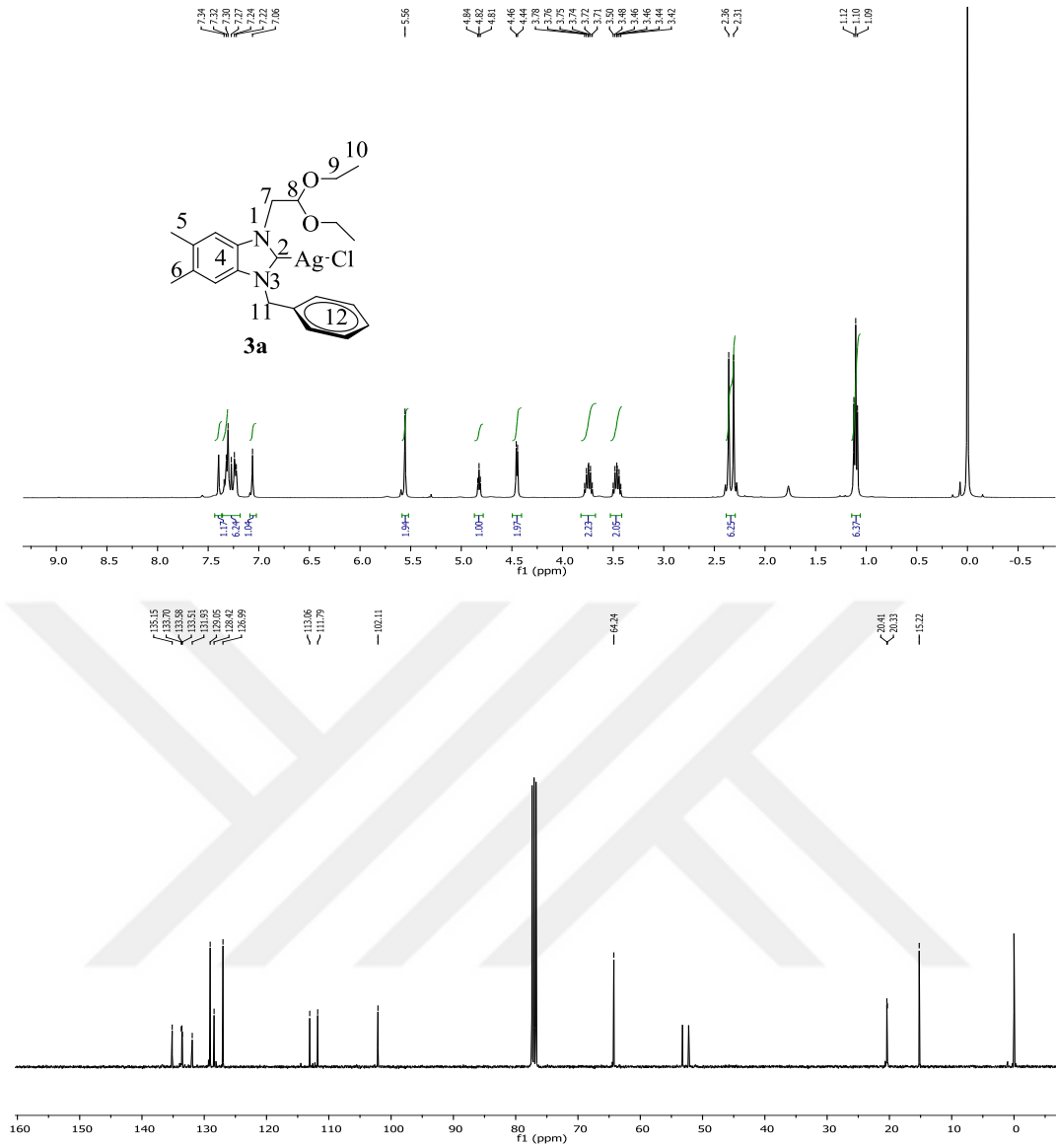
### 3.2 Gümüş-Benzimidazolin-2-iliden Komplekslerin Sentezi

Benzimidazol tuzları (**2a-i**) Ag<sub>2</sub>O ile DCM içerisinde etkileştirilerek Ag-NHC kompleksleri (**3a-i**) sentezlendi (Şekil 3. 14).



Şekil 3. 14: Sentezlenen Ag-NHC kompleksleri.

Sentezlenen benzimidazol tuzlarına ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları Şekil 3.15-3.23’de, bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre yorumlanan NMR verileri Çizelge 3.12- 3.21’de sunulmuştur.



Şekil 3. 15: 3a Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

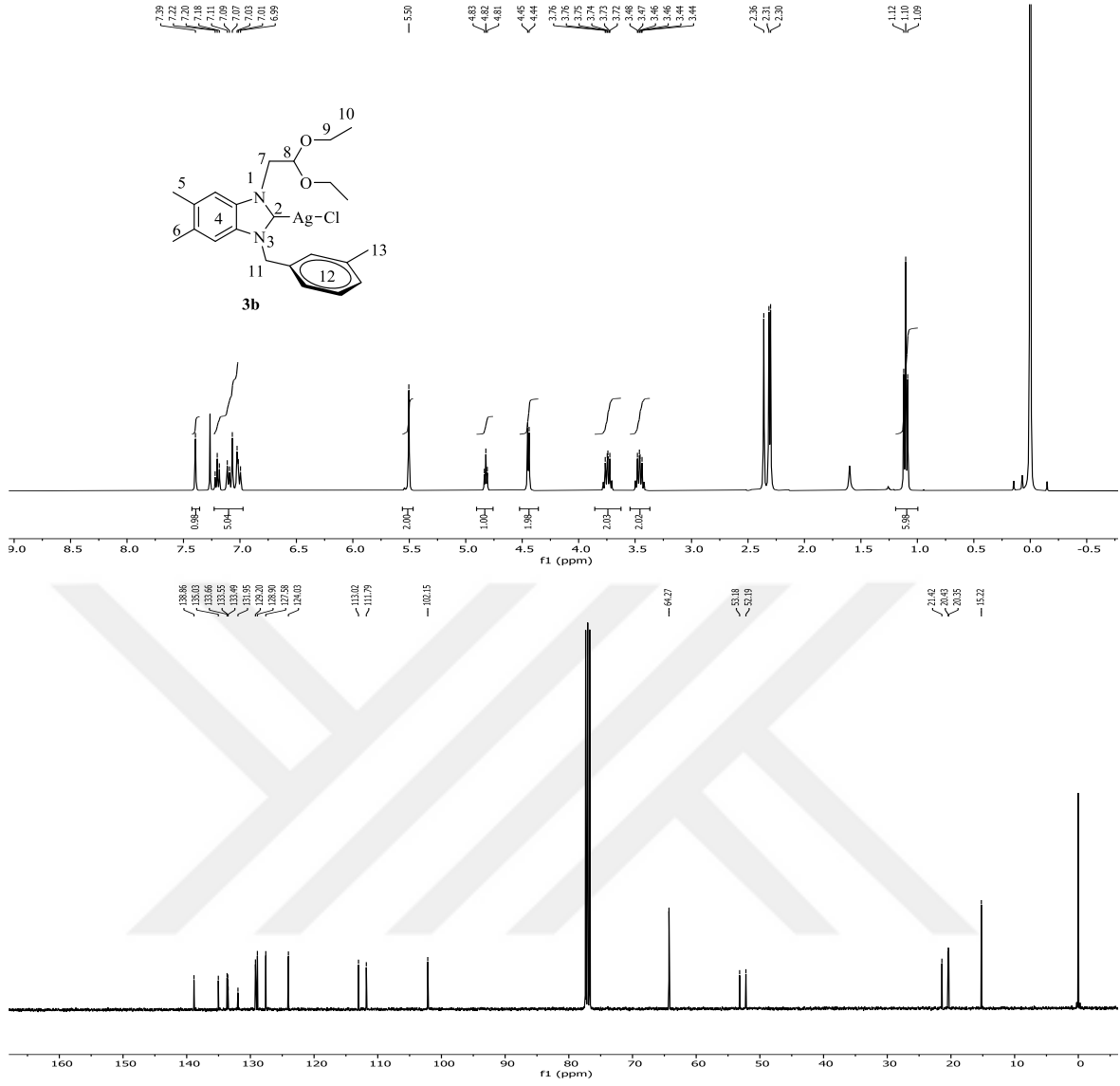
Çizelge 3. 12: 3a Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	-	-
4	7.06 ve 7.40 (s, 2H)	111.8, 113.1, 133.5 ve 135.2	-
5,6	2.31 ve 2.36 (s, 6H)	20.3 ve 20.4	-
7	4.65 (d,2H)	53.2	4.8
8	4.82 (t, 1H)	101.1	4.8
9	3.46 - 3.74 (qq, 4H)	64.2	6.8
10	1.10 (t, 6H)	15.2	6.8
11	5.56 (s, 2H)	52.2	-
12	7.22-7.37 (s, 5H)	126.7, 128.4, 129.1, 131.9 ve 133.6	-

**3a** Gümüş kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 15) ve (Çizelge 3. 12), 2,2-Dietoksietil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 1.10$  ppm'de triplet ( $J = 6.8$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 3.46 - 3.74$  ppm'de kuartetin kuarteti ( $J = 6.8$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojeni  $\delta = 4.82$  ppm'de triplet ( $J = 4.8$  Hz) ve  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  hidrojenleri ise  $\delta = 4.65$  ppm'de dublet ( $J = 4.8$  Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki benzendeki hidrojenler  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 7.06$  ve  $7.40$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  hidrojenleri  $\delta = 2.31$  ve  $2.36$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_6$  hidrojenleri  $5.56$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  hidrojeni  $\delta = 7.22-7.34$  ppm'de multipler olarak sinyal gözlenmektedir.

**3a** Gümüş kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde 2,2-Dietoksietil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 15.2$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 64.2$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu  $\delta = 102.1$  ppm'de ve  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$  karbonu ise  $\delta = 53.2$  ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N-5,6-(CH}_3)_2$  karbonları  $\delta = 20.3$  ve  $20.4$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_6$  karbonu  $52.2$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}$  karbonları  $\delta = 111.8, 113.1, 133.7$  ve  $135.2$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  karbonları  $\delta = 126.7, 128.4, 129.1, 131.9$  ve  $133.6$  ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 16: 3b Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları.

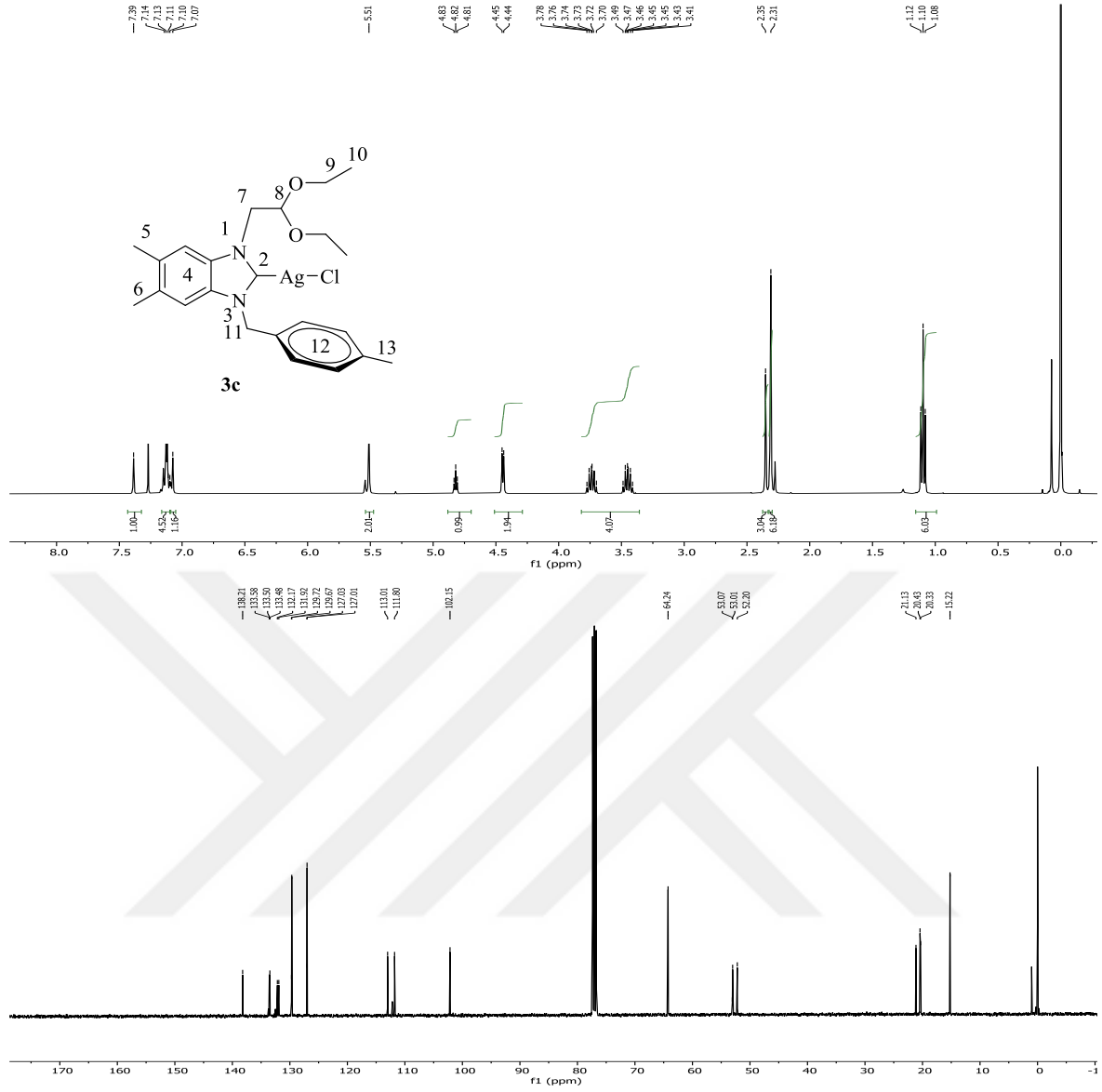
Çizelge 3. 13: 3b Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR verileri.

Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	7.07 ve 7.39 (s, 2H)	111.8, 113.0, 124.0, 131.9, 133.7, 138.9	-
5,6	2.30 ve 2.31 (s, 6H)	20.3 ve 20.4	-
7	4.44 (d,2H)	53.2	5.2
8	4.82 (t, 1H)	102.2	5.2
9	3.46 ve 3.74 (qq, 4H)	64.3	6.8
10	1.10 (t, 6H)	15.2	6.8
11	5.50 (s, 2H)	52.2	-
12	6-99-7.22 (m, 4H)	127.6, 128.9, 129.2, 133.6, 135.1	-
13	2.36 (s, 3H)	20.4	-

**3b** Gümüş kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 16) ve (Çizelge 3. 13) 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 1.10 ppm'de triplet (*J* = 6.8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 3.46 ve 3.74 ppm'de kuartetin kuarteti (*J* = 6.8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni δ = 4.82 ppm'de triplet (*J* = 5.2 Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise δ = 4.44 ppm'de dublet (*J* = 5.2 Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 2.30 ve 2.31 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 7.07 ve 7.39 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> hidrojenleri 5.50 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> hidrojeni δ = 6.99-7.22 ppm'de multipler olarak sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) hidrojeni δ = 2.36 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**3b** Gümüş kompleksinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 15.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 64.3 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 102.2 ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise δ = 53.2 ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 20.3 ve 20.4 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu 52.2 ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları δ = 111.8, 113.0, 124.0, 131.9, 133.7 ve 138.9 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3(CH<sub>3</sub>) karbonu δ = 20.4 ppm'de sinyal gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> karbonları δ = 127.6, 128.9, 129.2, 133.6 ve 135.1 ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 17: 3c Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

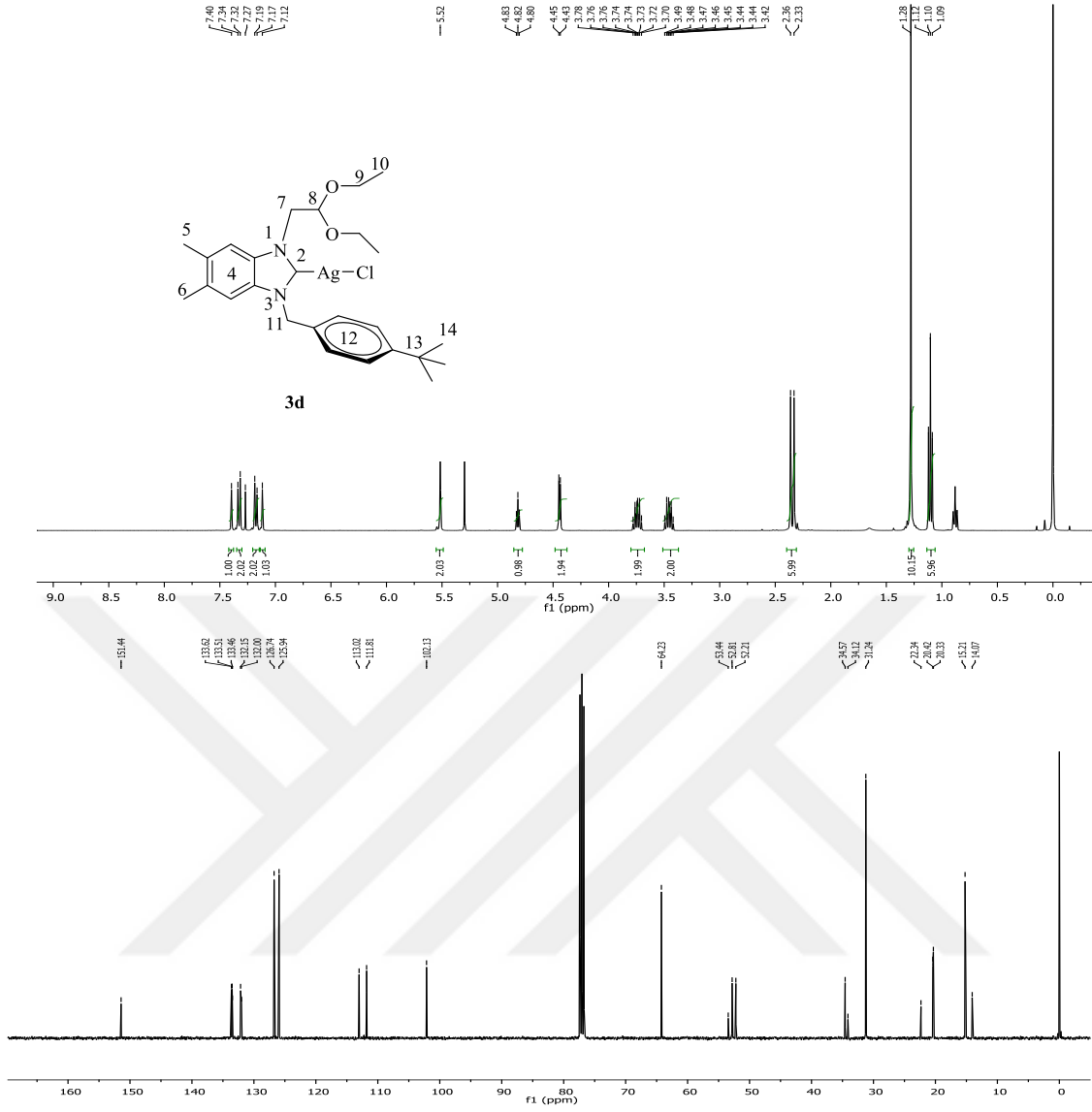
Çizelge 3. 14: 3c Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	-	-
4	7.07 ve 7.39 (s, 2H)	111.8, 113.0, 131.9, 138.1, 133.6	-
5,6	2.31 ve 2.35 (s, 3H)	20.3 ve 21.1	-
7	4.45 (d, 2H)	53.0	5.2
8	4.82 (t, 1H)	102.2	5.2
9	3.45 ve 3.73 (qq, 4H)	64.2	6.8
10	1.10 (t, 3H)	15.2	6.8
11	5.51 (s, 2H)	52.2	-
12	7.1 - 7.14 (s, 4H)	127.0, 129.8, 132.2 ve 133.5	-
13	2.31 (s, 3H)	20.4	-

**3c** Gümüş kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 17) ve (Çizelge 3. 14) 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 1.10 ppm'de triplet (*J* = 6.8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 3.45 ve 3.73 ppm'de kuartetin kuarteti (*J* = 6.8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni δ = 4.82 ppm'de triplet (*J* = 5.2 Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise δ = 4.45 ppm'de dublet (*J* = 5.2 Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 2.31 ve 2.35 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 7.07 ve 7.39 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> hidrojenleri 5.51 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> hidrojeni δ = 7.10 - 7.14 ppm'de multipler olarak sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) hidrojeni δ = 2.31 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**3c** Gümüş kompleksinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 15.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 64.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 102.2 ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise δ = 53.0 ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 20.3 ve 21.1 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu 52.2 ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları δ = 127.0, 129.8, 132.2 ve 133.5 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu δ = 20.4 ppm'de sinyal gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> karbonları δ = 111.8, 113.0, 131.9, 133.6 ve 138.1 ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 18: 3d Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

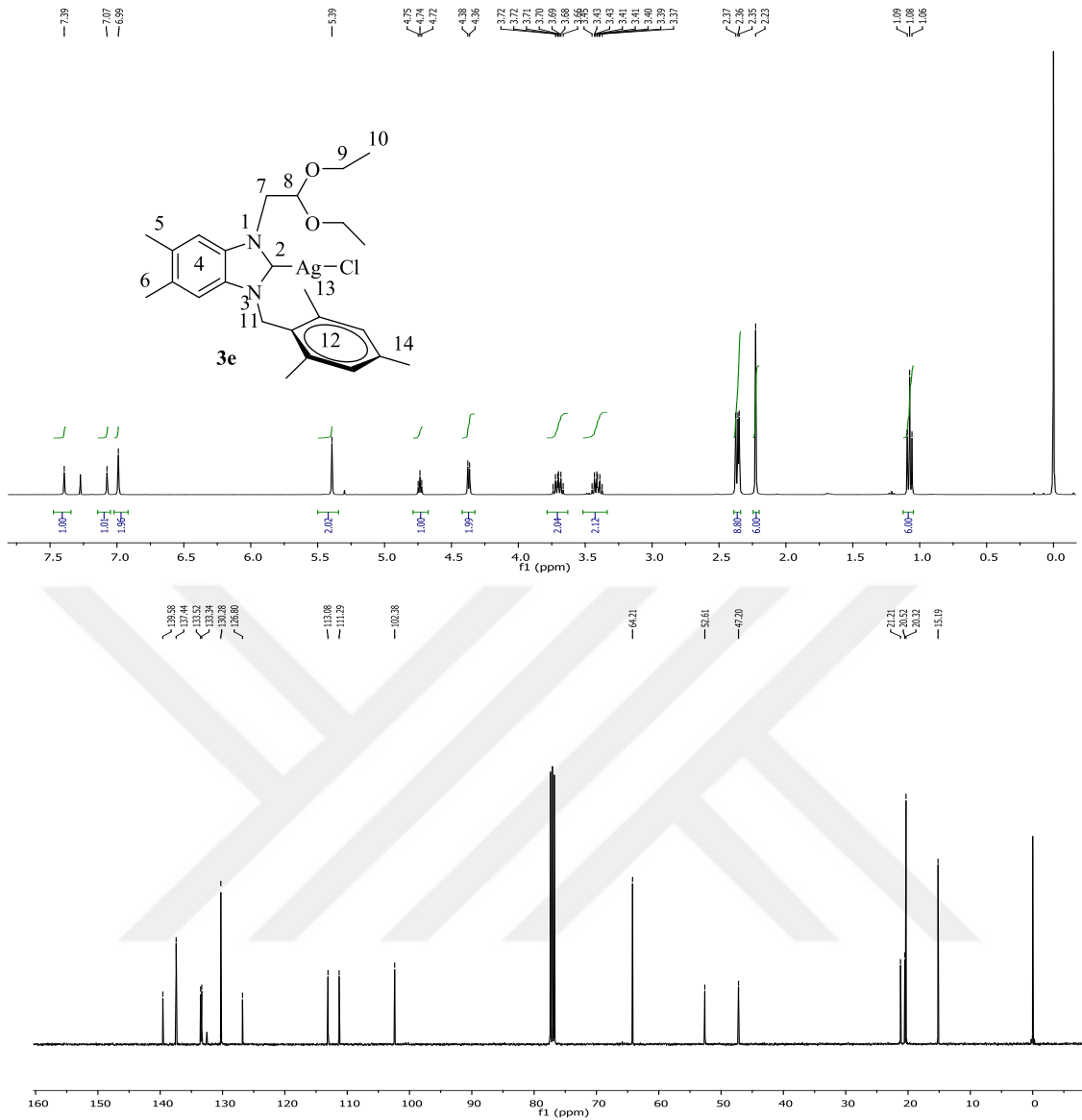
Çizelge 3. 15: 3d Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	-	-
4	7.12 ve 7.40 (s, 2H)	125.9, 126.7, 132.0 ve 151.4	-
5,6	2.33 ve 2.36 (s, 6H)	20.3 ve 20.4	-
7	4.44 (d,2H)	52.8	5.2
8	4.82 (t, 1H)	102.1	5.2
9	3.46 ve 3.75 (qq, 4H)	64.2	6.8
10	1.10 (t, 6H)	15.2	6.8
11	5.52 (s, 2H)	52.2	-
12	7.18 ve 7.33 (d, 4H)	111.8, 113.0, 132.2 ve 133.6	8.4
13	-	34.6	-
14	1.28 (s, 9H)	31.2	-

**3d** Gümüş kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 18) ve (Şekil 3. 18) 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 1.10 ppm'de triplet (*J* = 6.8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 3.46 ve 3.75 ppm'de kuartetin kuarteti (*J* = 6.8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni δ = 4.82 ppm'de triplet (*J* = 5.2 Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise δ = 4.44 ppm'de dublet (*J* = 5.2 Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 2.33 ve 2.36 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 7.12 ve 7.40 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> hidrojenleri 5.52 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> hidrojeni δ = 7.18 ve 7.33 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> hidrojeni δ = 1.28 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**3d** Gümüş kompleksinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 15.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 64.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 102.1 ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise δ = 52.8 ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 20.3 ve 20.4 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu 52.2 ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları δ = 125.9, 126.7, 132.0 ve 151.4 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonu δ = 34.6 ppm'de sinyal gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>) karbonları δ = 11.8, 113.0, 132.2 ve 133.6 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> karbonu δ = 31.2 ppm'de sinyal gözlenmektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 19: 3e Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

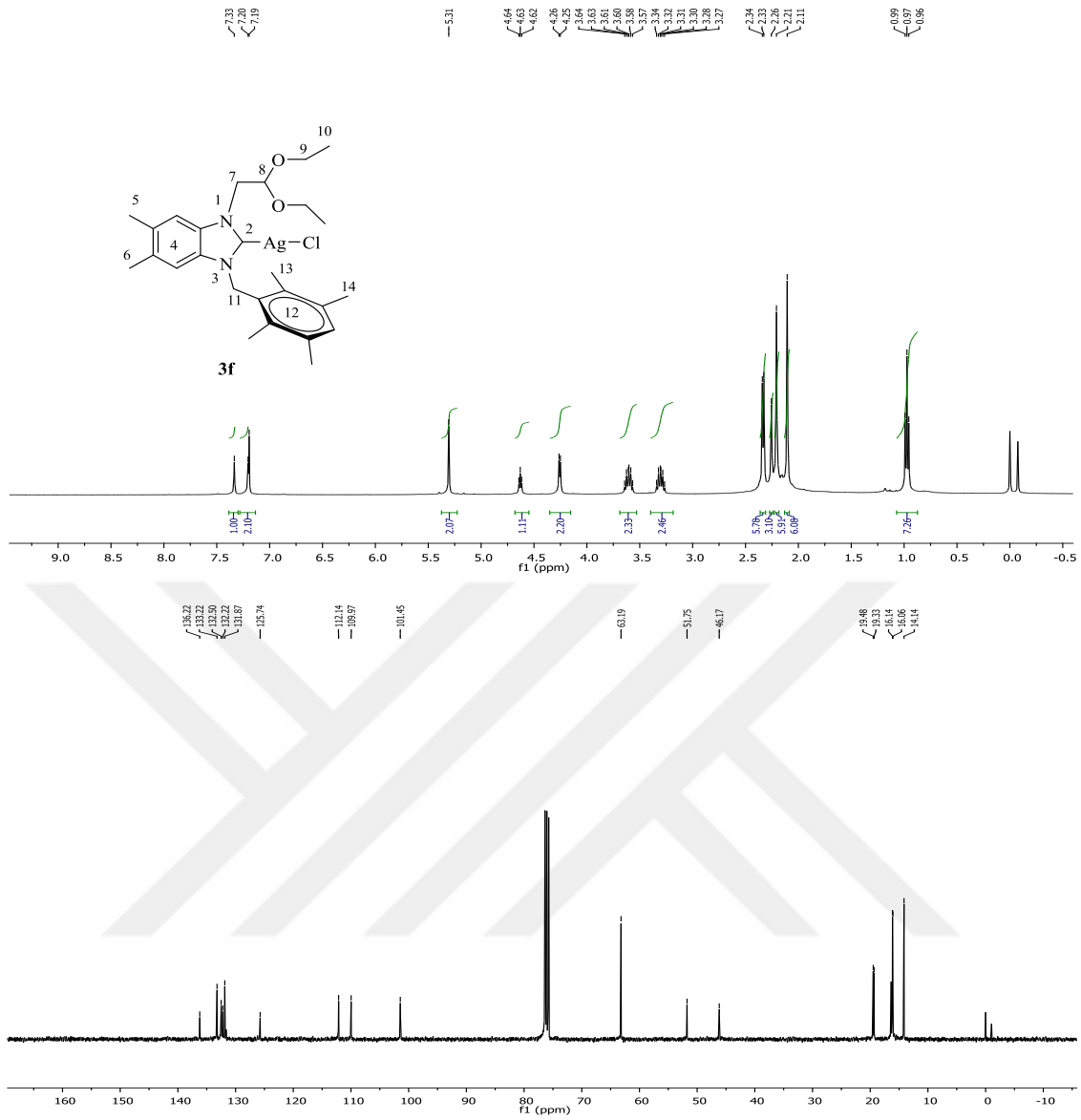
Çizelge 3. 16: 3e Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	-	-
4	7.07 ve 7.39 (s, 2H)	111.3, 113.1, 130.9, 133.3 ve 133.5	-
5,6	2.35 ve 2.36 (s, 6H)	20.5	-
7	4.37 (d,2H)	52.6	5.2
8	4.74 (t, 1H)	102.4	5.2
9	3.41 ve 3.70 ( qq, 4H)	64.2	6.8
10	1.08 (t, 6H)	15.2	6.8
11	5.39 (s, 2H)	47.2	-
12	6.90 (s, 2H)	128.6, 130.3, 137.4 ve 139.6	-
13	2.33 (s,6H)	20.3	-
14	2.37 (s, 3H)	21.2	-

**3e** Gümüş kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 19) ve (Çizelge 3. 16) 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 1.08 ppm'de triplet (*J* = 6.8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 3.41 ve 3.70 ppm'de kuartetin kuarteti (*J*= 6.8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni δ = 4.74 ppm'de triplet (*J* = 5.2 Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise δ= 4.73 ppm'de dublet (*J* = 5.2 Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 2.35 ve 2.36 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. 2,4,6-Trimetilbenzil grubuna ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-2,6 metil hidrojenleri δ = 2.33 ppm'de singlet, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-4 metil hidrojenleri δ = 2.37 ppm'de singlet ve benzilik gruba ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-2,4,6 metil hidrojenleri δ = 5.39 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik hidrojenler CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-2,4,6 grubuna ait aromatik hidrojenler δ = 6.99 ppm'de singlet ve ve NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N grubuna ait aromatik hidrojenler ise δ = 7.07 ve 7.39 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**3e** Gümüş kompleksinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 15.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ= 64.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ= 102.4 ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise δ = 52.6 ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 20.5 ppm'de sinyal vermektedir. 2,4,6 Trimetilbenzil grubuna ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-4 metil karbonu δ= 21.2 ppm'de, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2,6 metil karbonları δ = 20.3 ppm'de ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-2,4,6 benzilik karbon δ = 47.2 ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları δ = 111.3, 113.1, 130.9, 133.3 ve 133.5 ppm'de sinyal vermektedir ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-2,4,6 trimetil karbonları δ =126.8, 130.3, 137.4 ve 139.6 ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



**Şekil 3. 20:** **3f** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

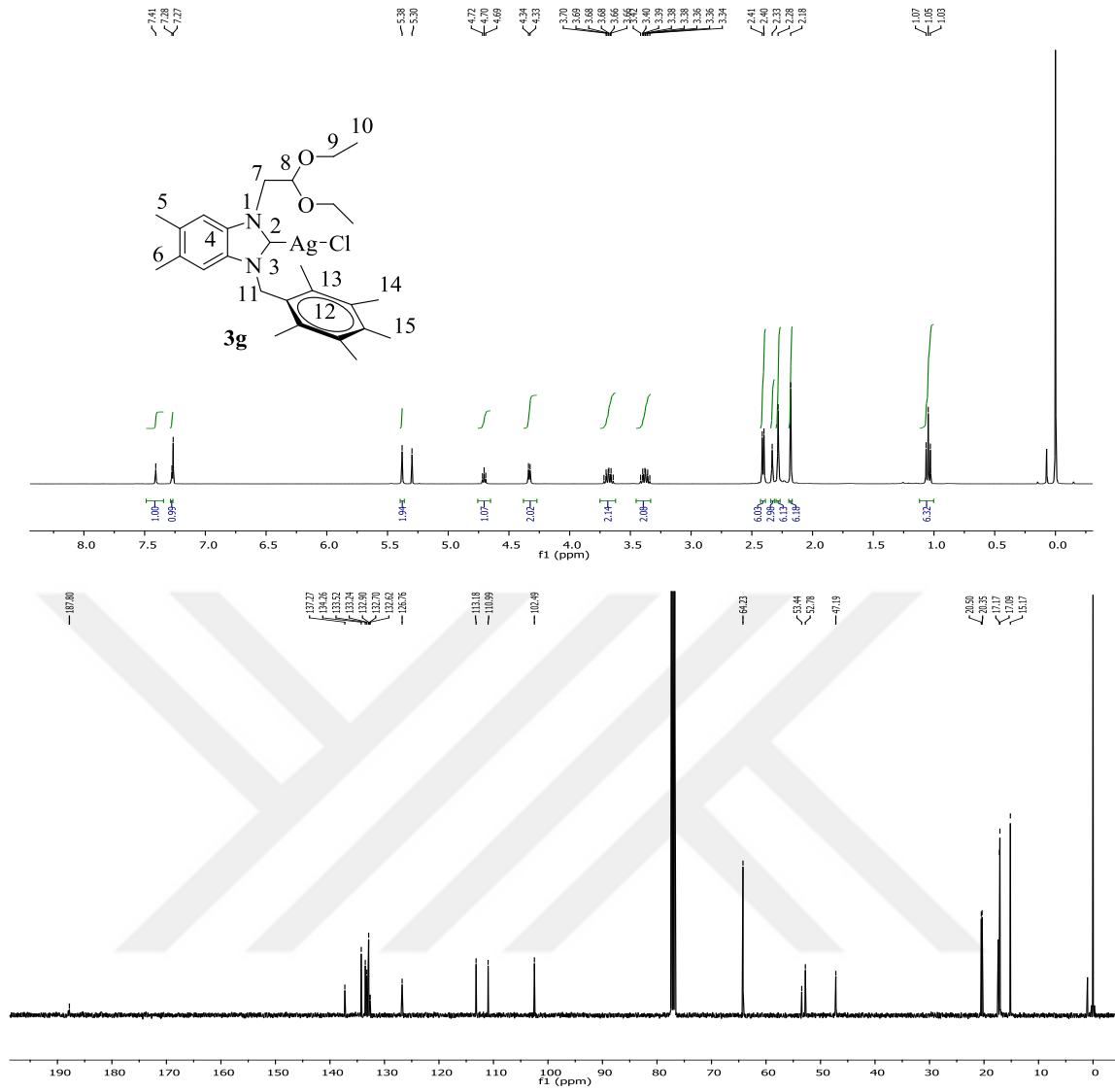
**Çizelge 3. 17:** **3f** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	-	-
4	7.20 ve 7.33 (s, 2H)	132.6, 133.2, 134.3 ve 137.3	-
5,6	2.33 ve 2.34 (s, 6H)	20.4 ve 20.5	-
7	4.25 (d,2H)	52.9	5.2
8	4.63 (t, 1H)	102.5	5.2
9	3.31-3.61 (qq, 4H)	64.2	7.2
10	0.97 (t, 6H)	15.2	7.2
11	5.31 (s, 2H)	47.2	-
12	7.19 (s, 1H)	110.1, 113.2, 126.7, 132.9 ve 133.5	-
13	2.11 (s,6H)	17.1	-
14	2.21 (s,6H)	17.2	-

**3f** Gümüş kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 20) ve (Çizelge 3. 17) 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 0.97 ppm'de triplet (*J* = 7.2 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 3.31 ve 3.61 ppm'de kuartetin kuarteti (*J* = 7.2 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni δ = 4.63 ppm'de triplet (*J* = 5.2 Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise δ = 4.25 ppm'de dublet (*J* = 5.2 Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 2.33 ve 2.34 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub> hidrojenleri 5.31 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-2,3,5,6 hidrojeni δ = 7.19 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-2,6 hidrojenleri δ = 17.1 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-3,5 hidrojenleri δ = 17.2 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**3f** Gümüş kompleksinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 15.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 64.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 102.5 ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise δ = 52.9 ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 20.4 ve 20.5 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub> karbonu 51.8 ppm'de sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-2,6 metil karbonları δ = 17.1 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-3,5 metil karbonları δ = 17.2 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları δ = 132.6, 133.2, 134.3 ve 137.3 ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-2,3,5,6 metil karbonları δ = 110.1, 113.2, 126.7, 132.9 ve 133.5 ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 21: 3g Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları.

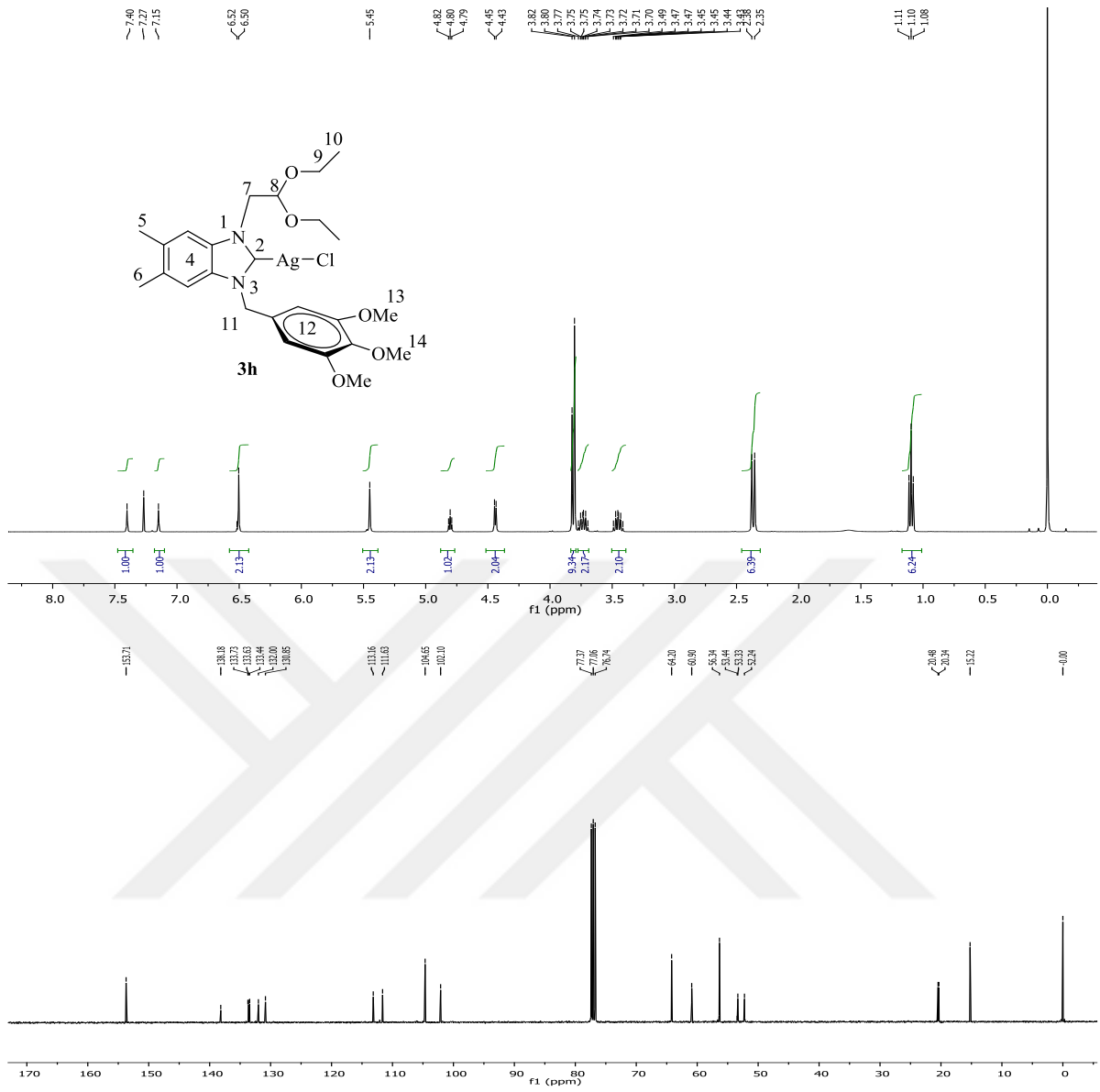
Çizelge 3. 18: 3g Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR verileri.

Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	7.28 ve 7.38 (s, 2H)	132.6, 132.7, 133.2 ve 137.3	-
5,6	2.40 ve 2.41 (s, 6H)	20.4 ve 20.5	-
7	4.33 (d,2H)	52.8	5.2
8	4.70 (t, 1H)	102.5	5.2
9	3.38 ve 3.67 (qq, 4H)	64.2	7.2
10	1.05 (t, 6H)	15.2	7.2
11	5.38 (s, 2H)	47.2	-
12	-	111.0, 113.2, 126.8, 133.2 ve 143.3	-
13	-	17.1	-
14	2.18, 2.28 ve 2.33 (s, 15H)	17.2	-
15	-	17.4	-

**3g** Gümüş kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 21) ve (Çizelge 3. 18) 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 0.15 ppm'de triplet (*J* = 7.2 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 3.38 ve 3.67 ppm'de kuartetin kuarteti (*J* = 7.2 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni δ = 4.70 ppm'de triplet (*J* = 5.2 Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise δ = 4.33 ppm'de dublet (*J* = 5.2 Hz) olarak gözlenmektedir. NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 7.28 ve 7.38 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil gruplarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 2.40 ve 2.41 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub> hidrojenleri 5.38 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub> -2,3,4,5,6 hidrojenleri δ = 2.18, 2.28 ve 2.33 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**3g** Gümüş kompleksinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 15.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 64.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 102.5 ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise δ = 52.8 ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil gruplarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 20.4 ve 20.5 ppm'de sinyal vermektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub> -2,6 karbonlar δ = 17.1 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub> -3,5 karbonlar δ = 17.2 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub> -4 karbonlar δ = 17.4 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları δ = 132.6, 132.7, 133.2 137.3 ppm'de sinyal vermektedir Aromatik halkaya ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>-2,3,4,5,6 metil karbonları δ = 111.0, 113.2, 126.8, 133.2 ve 134.3 ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



Şekil 3. 22: 3h Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

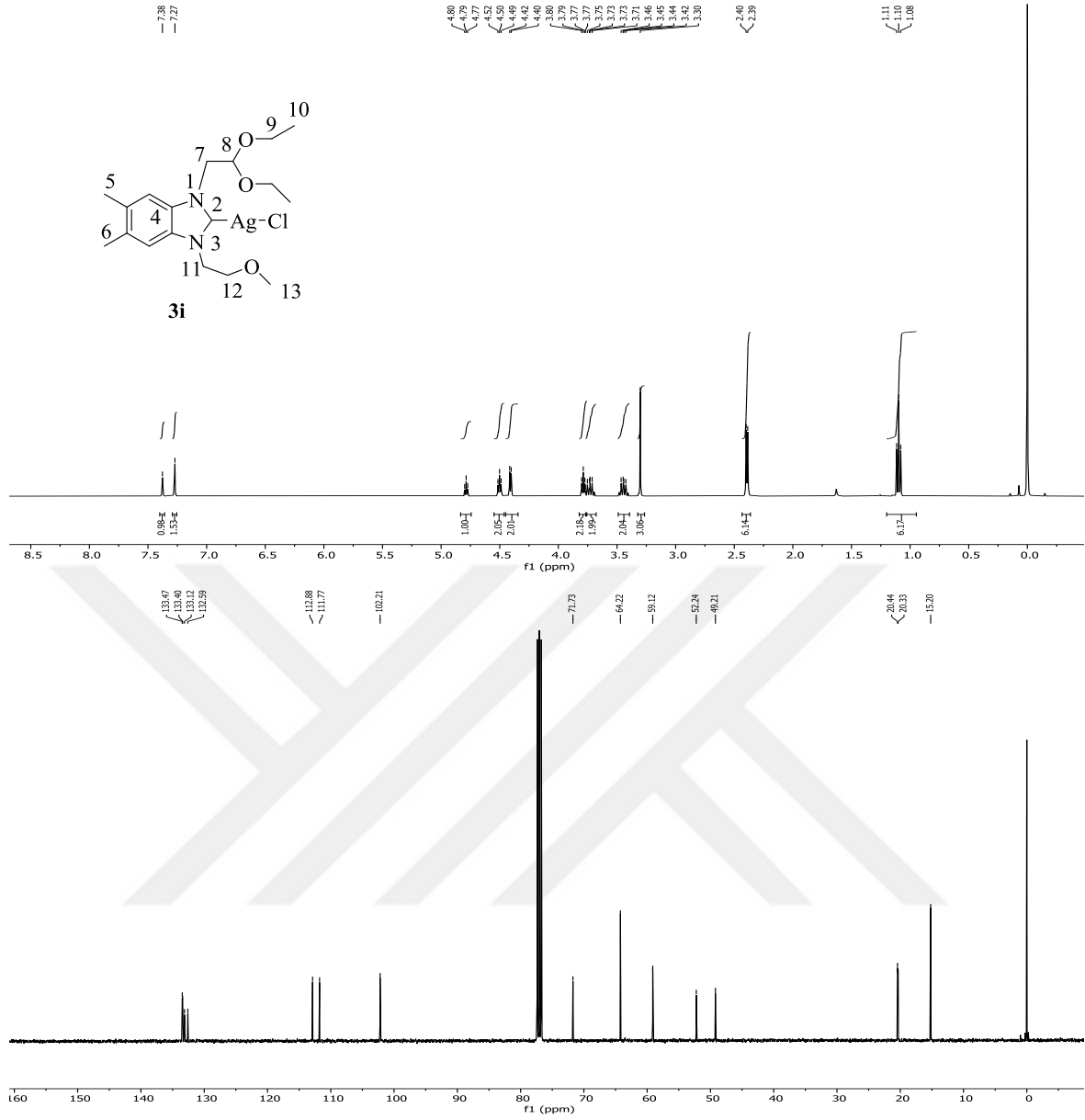
Çizelge 3. 19: 3h Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	-	-
4	7.15 ve 7.40 (s, 1H)	104.7, 132.0, 138.2 ve 135.7	-
5,6	2.35 ve 2.38 (s, 6H)	20.3 ve 20.5	-
7	4.44 (d,2H)	53.4	5.2
8	4.80 (t, 1H)	102.1	5.2
9	3.45 ve 3.73 ( qq, 4H)	64.2	7.2
10	1.10 (t, 6H)	15.2	7.2
11	5.45 (s, 2H)	52.2	-
12	6.51 (s, 2H)	111.2, 130.9, 133.4, 133.6 ve 133.7	-
13	3.80 (s,6H)	60.9	-
14	3.82 (2, 3H)	56.3	-

**3h** gümüş kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 22) ve (Çizelge 3. 19) 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 1.10 ppm'de triplet (*J* = 7.2 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 3.45 ve 3.73 ppm'de kuartetin kuarteti (*J* = 7.2 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni δ = 4.80 ppm'de triplet (*J* = 5.2 Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>hidrojenleri ise δ = 4.44 ppm'de dublet (*J* = 5.2 Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 2.35 ve 2.38 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. 3,4,5-Trimetoksibenzil grubuna ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-4 metil hidrojenleri δ= 3.82 ppm'de singlet, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,5 metil hidrojenleri δ = 3.80 ppm'de singlet ve benzilik CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,4,5 hidrojenleri δ = 5.45 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları δ = 7.15 ve 7.40 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.; CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,4,5 aromatik hidrojenler ise δ = 6.50 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**3h** gümüş kompleksinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 15.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ= 64.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 102.1 ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise δ = 53.4 ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 20.3 ve 20.5 ppm'de sinyal vermektedir.3,4,5-Trimetoksibenzil grubuna ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-4 metoksi karbonu δ= 56.3 ppm'de, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,5 metoksi karbonları δ = 60.9 ppm'de ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,4,5 benzilik karbon δ = 52.2 ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N karbonları δ = 104.7, 132.0, 138.2 ve 135.7 ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,4,5 metil karbonları δ = 11.2, 130.9, 133.6 ve 133.7 ppm'de sinyal vermektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].



**Şekil 3. 23:** **3i** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları.

**Çizelge 3. 20:** **3i** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	-	-
4	7.27 ve 7.38 (s, 2H)	111.8, 112.9, 132.6, 133.1, 133.4, 133.5	-
5,6	2.39 ve 2.40 (s, 6H)	20.3 ve 20.4	-
7	4.41 (d, 2H)	52.2	5.2
8	4.79 (t, 1H)	102.2	5.2
9	3.45 ve 3.73 (qq, 4H)	64.2	6.8
10	1.10 (t, 6H)	15.2	6.8
11	3.79 (t, 2H)	49.2	5.6
12	4.50 (t, 2H)	59.1	5.6
13	3.30 (s, 3H)	71.7	-

**3i** gümüş kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3. 23) ve (Çizelge 3. 20) 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 1.10 ppm'de triplet (*J* = 6.8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 3.45 ve 3.73 ppm'de kuartetin kuarteti (*J* = 6.8 Hz), NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojeni δ = 4.79 ppm'de triplet (*J* = 5.2 Hz) ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri ise δ = 4.41 ppm'de dublet (*J* = 5.2 Hz) olarak gözlenmektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 2.39 ve 2.40 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hidrojenleri δ = 7.27 ve 7.38 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> hidrojenleri 3.79 ppm'de triplet ppm'de dublet (*J* = 5.6 Hz) olarak sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> hidrojeni δ = 4.50 ppm'de triplet (*J* = 5.6 Hz) olarak sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> hidrojeni δ = 3.30 ppm'de singlet olarak sinyal gözlenmektedir.

**3i** gümüş kompleksinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu incelendiğinde 2,2-Dietoksietil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 15.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 64.2 ppm'de, NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu δ = 102.2 ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonu ise δ = 52.2 ppm'de sinyal vermektedir. 5,6-Dimetilbenzimidazoldeki metil grublarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 20.3 ve 20.4 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> karbonu 49.2 ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N-5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbonları δ = 111.8, 112.9, 132.6, 133.1, 133.4 ve 133.5 ppm'de sinyal vermektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> karbonu δ = 59.1 ppm'de sinyal gözlenmektedir. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> karbonu δ = 71.7 ppm'de sinyal gözlenmektedir.

Bulunan sonuçlar literatürle uyum sağlamaktadır [203, 204].

### 3.3 Antimikrobiyel Aktivite Sonuçları

Benzimidazolyum tuzları ve gümüş-benzimidazolin-2-iliden kompleksleri, bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal aktivite açısından test edildi. Kontrol grubu olarak mayalarda Amphotericin B ve Voriconazole ilaçları, bakterilerde ise Ampicillin ve Tetracycline ilaçları kullanıldı. Tüm bileşiklerin ve referans antimikrobiyal ajanların minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri Çizelge 3. 21 ve Çizelge 3. 22' da gösterilmektedir.

Kontrol grubu olarak mayalarda Amphotericin B ve Voriconazole ilaçları için *C. albicans* ve *C. glabrata* da gözlemlenen MIC değerleri sırası ile 0,05 µg/mL ve 0,1 µg/mL dir. Bakterilerde ise Ampicillin ilacı *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* organizmalarına karşı test edildi ve MIC değerleri sırası ile 12,5 µg/mL, 400 µg/mL ve 3,125 µg/mL olarak belirlendi. Yine bakterilerde Tetracycline ilacı *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* organizmalarına karşı test edildi ve sırası ile 0,8 µg/mL, 12,5 µg/mL ve 0,2 µg/mL olarak MIC değerleri hesaplandı.

**Çizelge 3. 21:** Benzimidazolyum tuzlarının MIC (µg/mL) değerleri.

<b>Antifungal ve Antibakteriyel MIC (µg/mL ) Değerleri</b>					
<b>Kod</b>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
<b>1a</b>	800	etkisiz	etkisiz	etkisiz	Etkisiz
<b>2a</b>	etkisiz	etkisiz	etkisiz	etkisiz	400
<b>2b</b>	800	etkisiz	800	etkisiz	200
<b>2c</b>	100	100	200	800	50
<b>2d</b>	50	200	400	800	12,5
<b>2e</b>	50	200	100	400	12,5
<b>2f</b>	100	400	400	etkisiz	100
<b>2g</b>	100	200	800	800	50
<b>2h</b>	etkisiz	etkisiz	etkisiz	etkisiz	Etkisiz
<b>2i</b>	etkisiz	etkisiz	etkisiz	etkisiz	Etkisiz
<b>2j</b>	etkisiz	etkisiz	etkisiz	etkisiz	Etkisiz
<b>Ampicillin</b>			12,5	400	3,125
<b>Tetracycline</b>			0.8	12,5	0.2
<b>Amphotericin B</b>	0,05	0,1			
<b>Voriconazole</b>	0,4	0,4			

Sentezlediğimiz benzimidazolyum tuzlarının (**2a-j**) *C. albicans* maya türüne karşı antifungal aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri **2d** ve **2e** için 50 µg/mL, **2c**, **2f** ve **2g** için 100 µg/mL, **2b** için 800 µg/mL olarak hesaplandı. **2a**, **2h**, **2i** ve **2j** ile gösterilen benzimidazolyum tuzlarının ise *C. albicans* maya türüne karşı antifungal aktivite göstermediği belirlendi.

*C. glabrata* maya türüne karşı sentezlediğimiz benzimidazolyum tuzlarının antifungal aktiviteleri incelendiğinde, MIC değerleri **2c** için 100 µg/mL, **2d**, **2e** ve **2g** için 200 µg/mL ve **2f** içinde 400 µg/mL olarak hesaplandı. **2a**, **2b**, **2h**, **2i** ve **2j** ise *C. glabrata* maya türüne karşı antifungal aktivite göstermedi.

*E. coli* bakteri türüne karşı antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri, **2e** için 100 µg/mL, **2c** için 200 µg/mL, **2d** ve **2f** bileşikleri için 400 µg/mL ve **2b** ile **2g** bileşikleri için 800 µg/mL olarak hesaplandı. **2a**, **2h**, **2i** ve **2j** bileşikleri *E. coli* bakteri türüne karşı antibakteriyel aktivite göstermedi.

*P. aeruginosa* bakteri türüne karşı sentezlediğimiz benzimidazolyum tuzlarının antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde; MIC değerleri **2e** bileşiği için 400 µg/mL olarak, **2c**, **2d** ve **2g** bileşikleri için 800 µg/mL olarak hesaplandı. **2a**, **2b**, **2f**, **2h**, **2i** ve **2j** bileşikleri *P. aeruginosa* bakteri türüne karşı aktivite göstermedi.

*S. aureus* bakteri türüne karşı sentezlediğimiz benzimidazolyum tuzlarının antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri **2d** ve **2e** bileşikleri için 12,5 µg/mL, **2c** ve **2g** bileşikleri için 50 µg/mL, **2f** bileşiği için 100 µg/mL, **2b** bileşiği için 200 µg/mL ve **2a** bileşiği için 400 µg/mL olarak hesaplandı. **2h**, **2i** ve **2j** bileşikleri *S. aureus* bakteri türüne karşı antibakteriyel aktivite göstermedi.

Sentezlediğimiz benzimidazolyum tuzlarından (**2a-j**) *C. albicans* maya türüne karşı en iyi antifungal aktivite **2d** ve **2e** bileşiklerinde gözlemlendi. MIC değerleri her iki bileşik için de 50 µg/mL olarak hesaplandı. *C. glabrata* maya türüne karşı en iyi antifungal aktivite ise **2c** bileşiğinde gözlemlendi. MIC değeri 100 µg/mL olarak hesaplandı.

En iyi antibakteriyel aktivite *E. Coli* için **2e** bileşiğinde belirlendi. MIC değeri 100 µg/mL olarak hesaplandı. *P. Aeruginosa* için en iyi antibakteriyel aktivite **2e** bileşiğinde belirlendi. MIC değeri 400 µg/mL olarak hesaplandı. *S. Aureus* için en iyi antibakteriyel aktivite **2d** ve **2e** bileşiklerinde gözlemlendi. MIC değeri 12,5 µg/mL olarak hesaplandı.

**Çizelge 3. 22:** Ag-NHC komplekslerinin MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) değerleri

Antifungal ve Antibakteriyel MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) Değerleri					
Kod	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
<b>3a</b>	etkisiz	25	25	50	50
<b>3b</b>	12,5	6,25	25	25	25
<b>3c</b>	100	25	50	100	50
<b>3d</b>	50	25	50	100	50
<b>3e</b>	200	12,5	50	100	50
<b>3f</b>	200	25	50	100	50
<b>3g</b>	100	25	50	100	25
<b>3h</b>	etkisiz	etkisiz	etkisiz	etkisiz	Etkisiz
<b>3i</b>	etkisiz	25	50	100	100
<b>Ampicillin</b>			12,5	400	3,125
<b>Tetracycline</b>			0.8	12,5	0.2
<b>Amphotericin B</b>	0,05	0,1			
<b>Voriconazole</b>	0,4	0,4			

Sentezlediğimiz yeni Ag-NHC komplekslerinin (**3a-i**) *C. albicans* ve *C. glabrata* antifungal mayalarına ve *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenerek MIC değerleri hesaplandı. MIC değerleri bileşik bazında maya ve bakterilere karşı ayrı ayrı değerlendirildi.

Ag-NHC komplekslerinin (**3a-i**) *C. albicans* maya türüne karşı antifungal aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri; **3b** bileşiği için 12,5  $\mu\text{g/mL}$ , **3d** bileşiği için 50  $\mu\text{g/mL}$ , **3c** ve **3g** bileşikleri için 100  $\mu\text{g/mL}$ , **3e** ve **3f** bileşikleri için 200  $\mu\text{g/mL}$  olarak belirlendi. **3a**, **3h** ve **3i** bileşiklerinde *C. albicans* maya türüne karşı antifungal aktivite gözlenmedi.

Ag-NHC komplekslerinin (**3a-i**) *C. glabrata* maya türüne karşı antifungal aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri, **3b** bileşiği için 6,25  $\mu\text{g/mL}$ , **3e** bileşiği için 12,5  $\mu\text{g/mL}$  ve **3a**, **3c**, **3d**, **3f**, **3g** ve **3i** bileşikleri için 25  $\mu\text{g/mL}$  olarak hesaplandı. **3h** bileşiği *C. glabrata* maya türüne karşı antifungal aktivite göstermedi.

Ag-NHC komplekslerinin (**3a-i**) *E. coli* bakteri türüne karşı antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri **3a** ve **3b** bileşikleri için 25  $\mu\text{g/mL}$ , **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g** ve **3i** bileşikleri için 50  $\mu\text{g/mL}$  olarak belirlendi. **3h** bileşiği ise *E. coli* bakteri türüne karşı hiçbir aktivite göstermedi.

Ag-NHC komplekslerinin (**3a-i**) *P. aeruginosa* bakteri türüne karşı antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri, **3b** bileşiği için 25 µg/mL, **3a** bileşiği için 50 µg/mL ve **3c, 3d, 3e, 3f, 3g** ve **3i** bileşikleri için 100 µg/mL olarak saptandı. **3h** bileşiği ise *P. aeruginosa* bakteri türüne karşı antibakteriyel aktivite göstermedi.

Ag-NHC komplekslerinin (**3a-i**) *S. Aureus* bakteri türüne karşı antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri, **3b** ve **3g** bileşikleri için 25 µg/mL, **3a, 3c, 3d, 3e** ve **3f** bileşikleri için 50 µg/mL ve **3i** bileşiği için 100 µg/mL olarak belirlendi. **3h** bileşiği *S. Aureus* bakteri türüne karşı hiçbir aktivite göstermedi.

Sentezlediğimiz yeni Ag-NHC komplekslerinin (**3a-i**) *C. albicans* ve *C. glabrata* maya türlerine karşı antifungal aktiviteleri değerlendirildiğinde en iyi antifungal aktivite *C. Glabrata*'ya karşı **3b** bileşiğinde saptandı. Belirlenen MIC değeri 6,25 µg/mL dir. *C. albicans*'a karşı en iyi antifungal aktivite yine **3b** bileşiğinde gözlemlendi. Belirlenen MIC değeri ise 12,5 µg/mL dir.

Yeni Ag-NHC komplekslerinin (**3a-i**) *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakteri türlerine karşı antibakteriyel aktiviteleri değerlendirildiğinde en iyi antibakteriyel aktivite *E. coli*'ye karşı **3a** ve **3b** bileşiklerinde saptandı. Her iki bileşik için MIC değeri 25 µg/mL dir. *P. Aeruginosa*'ya karşı en iyi antibakteriyel aktivite **3b** bileşiğinde saptandı ve MIC değeri 25 µg/mL olarak hesaplandı. *S. aureus*'a karşı en iyi antibakteriyel aktivite ise **3b** ve **3g** bileşiklerinde gözlemlendi. Her iki bileşik için belirlenen MIC değeri 25 µg/mL dir.

Sentezlediğimiz yeni benzimidazolyum tuzlarının (**2a-j**) antimikrobiyal aktivite sonuçlarını değerlendirdiğimizde; **2d** ve **2e** bileşiklerinin *S. aureus* bakterisine karşı en etkili bileşikler olduğu ve göstermiş oldukları antibakteriyel aktiviteler ile 12,5 µg/mL MIC değerlerine ulaştıklarını belirledik. **2a, 2c, 2f, 2g** bileşiklerinde de antimikrobiyal aktiviteler gözlemlendi ve MIC değerleri hesaplandı.

Yeni Ag-NHC komplekslerinin (**3a-i**) antimikrobiyal aktivite sonuçlarını değerlendirdiğimizde; **3b** bileşiğinin tüm bakteri ve maya türlerine karşı en etkili bileşik olduğunu saptadık. **3b** bileşiğinin özellikle *C. glabrata* mayasına karşı gösterdiği antifungal aktivite ile 6,25 µg/mL MIC değerine ulaştığını belirledik. **3c, 3d, 3f** ve **3g** bileşiklerinde de antimikrobiyal aktiviteler gözlemlendi ve MIC değerleri hesaplandı.

#### 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Metal-NHC komplekslerinin sentezlenmesi ve katalitik uygulamalarını içeren birçok araştırma mevcuttur [205]. Ancak, Ag-NHC'lerin biyolojik uygulamalarına ilişkin çalışmalar daha sınırlıdır. Ag-NHC komplekslerinin antimikrobiyal veya antikanser aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar, bu komplekslerin yeni terapötik ajanlar olarak umut verici potansiyele sahip olduğunu öne sürmüştür [206].

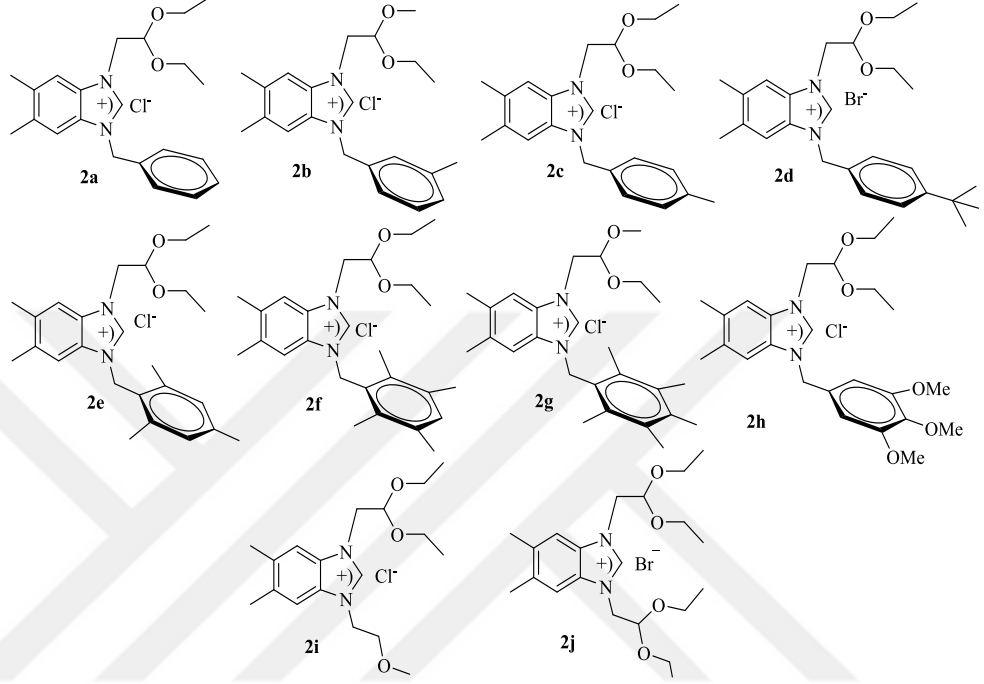
Son yıllarda çeşitli NHC türlerinin Ag(I) ile etkileştirilerek yeni metalo-ilaçların tasarımı üzerine yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Gümüş (I) -NHC kompleksleri, hücrel transkripsiyonun inhibe edilmesi yoluyla hızlı ve kontrolsüz hücre çoğalmasını inhibe ederler. Bu kompleksler DNA hedefli kemoterapötikler olarak kullanılabilir [207]. Antikanser ve antimikrobiyal aktivitelere sahip gümüş(I)-NHC kompleksleri farklı birçok biyolojik aktivite de sergilemektedirler. Bu bilgiler ışığında sübstitentlerin doğası değiştirilerek yeni Ag-NHC kompleksleri sentezlenebilmektedir.

Gümüşün biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmesine rağmen, benzimidazolyum tuzlarının biyolojik aktivitelerini içeren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Azolyum halkasının farklı bir pozisyonuna yerleştirilen her bir fonksiyonel grup, karben aktivitesini ve Ag (I) iyonlarının salımını değiştirebilir. İmidazolyum tuzları üzerinde yapılabilecek çok çeşitli modifikasyonlarla, tedavide kullanılacak çok farklı bileşikler geliştirilebilir [7].

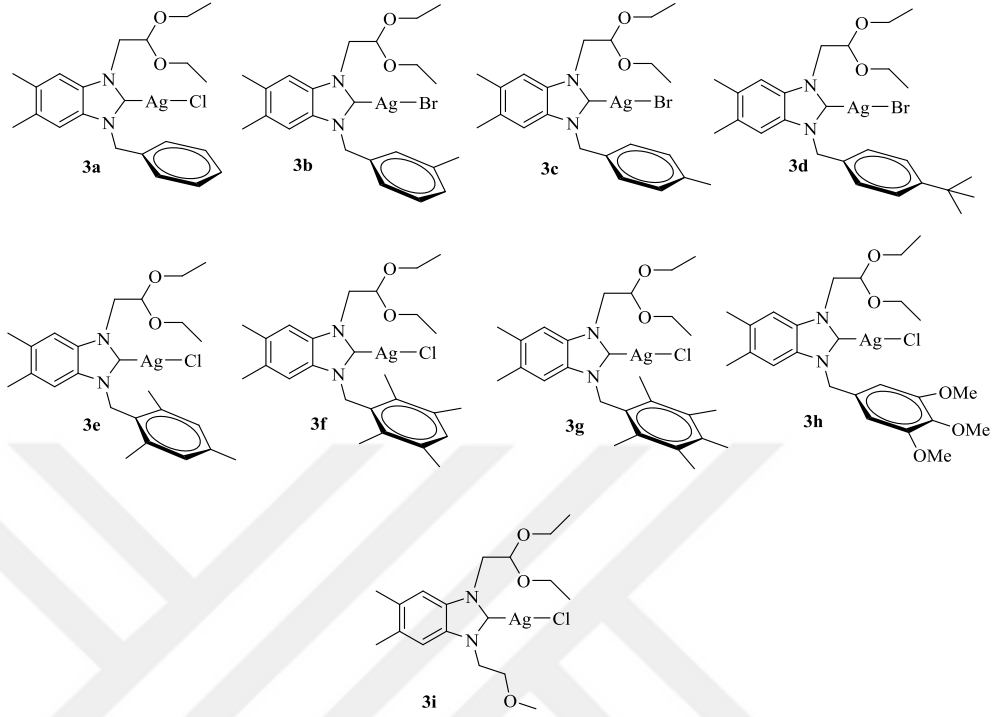
NHC'lerin farklı metal türleri ile etkileşimleri ve modifikasyonları onların yeni antibakteriyel ve kemoterapötik bileşikler olarak kullanılmasına olanak sunmaktadır [208]. Spesifik olarak, Ag (I) -NHC'lerde bu açıdan umut vericidir [7].

Bu tezde yapılan çalışmalar üç başlıkta özetlenebilir.

1. Öncelikle 2,2-dietoksietil grubu içeren *N*-alkilbenzimidazol bileşiği sentezlendi. Daha sonra 1-(2,2-dietoksietil)-5,6-dimetilbenzimidazol uygun alkil halojenürle etkileştirilerek karşılık gelen yeni 1,3-dialkilbenzimidazolyum tuzları (**2a-j**), % 41-86 verimle sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı.



2. Sentezlenen NHC tuzları DCM içerisinde  $\text{Ag}_2\text{O}$  ile etkileştirilerek Ag(I)-NHC kompleksleri (**3a-i**), % 31-68 verim ile sentezlendi. Komplekslerin yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı.



3. Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının ve Ag(I)-NHC komplekslerinin *C. albicans* ve *C. glabrata* mayalarına karşı antifungal aktiviteleri belirlendi. Benzimidazolyum tuzlarının ve Ag(I)-NHC komplekslerinin antibakteriyel aktiviteleri ise *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* bakterilerine karşı incelendi.

Ayrıca;

- Bu tez kapsamında sentezlenen 1,3-dialkilbenzimidazolyum tuzları ve Ag(I)-NHC komplekslerinin çeşitli hücre hatlarına karşı antitümör etkileri incelenecektir.
- Sentezlenen öncüller; Ru, Pd ve Pt ile etkileştirilerek yeni Metal-NHC kompleksleri hazırlanacaktır.
- Hazırlanacak olan bu yeni bileşiklerin de biyolojik aktiviteleri incelenecektir.

Bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklere böylece yeni uygulama alanları kazandırılmış olacaktır.

## KAYNAKLAR

- [1] **Wanzlick, H.W. ve Schönherr, H.J.** (1968). Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 7(2), 141-142.
- [2] **Öfele, K.** (1968). 1, 3-Dimethyl-4-imidazolinylyden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex. *Journal of Organometallic Chemistry*, 12(3), P42-P43.
- [3] **Giudici, R.E. ve Hoveyda, A.H.** (2007). Directed catalytic asymmetric olefin metathesis. Selectivity control by enoate and ynoate groups in Ru-catalyzed asymmetric ring-opening/cross-metathesis. *Journal of the American Chemical Society*, 129(13), 3824-3825.
- [4] **Trnka, T.M. ve Grubbs, R.H.** (2001). The development of L2X2Ru CHR olefin metathesis catalysts: an organometallic success story. *Accounts of Chemical Research*, 34(1), 18-29.
- [5] **Günel, S., Kaloğlu, N., Özdemir, İ., Demir, S. ve Özdemir, İ.** (2012). Novel benzimidazolium salts and their silver complexes: Synthesis and antibacterial properties. *Inorganic Chemistry Communications*, 21, 142-146.
- [6] **Koochi, M. ve Bastami, H.** (2020). Substituted Hammick carbenes: The effects of fused rings and hetero atoms through DFT calculations. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 33(2), e4023. doi:10.1002/poc.4023
- [7] **Johnson, N.A., Southerland, M.R. ve Youngs, W.J.** (2017). Recent developments in the medicinal applications of silver-NHC complexes and imidazolium salts. *Molecules*, 22(8), 1263. doi:10.3390/molecules22081263
- [8] **Wang, F., Liu, L.-j., Wang, W., Li, S. ve Shi, M.** (2012). Chiral NHC–metal-based asymmetric catalysis. *Coordination Chemistry Reviews*, 256(9-10), 804-853.
- [9] **Richter, C., Schedler, M. ve Glorius, F.** (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature*, 510, 485.
- [10] **Diez-Gonzalez, S. ve Nolan, S.P.** (2007). Stereoelectronic parameters associated with N-heterocyclic carbene (NHC) ligands: A quest for understanding. *Coordination Chemistry Reviews*, 251(5-6), 874-883. doi:10.1016/j.ccr.2006.10.004
- [11] **Jacobsen, H., Correa, A., Poater, A., Costabile, C. ve Cavallo, L.** (2009). Erratum to “Understanding the M-(NHC)(NHC= N-heterocyclic carbene) bond”[Coordin. Chem. Rev. 253 (2009) 687–703]. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(21-22), 2784-2784.
- [12] **Arnold, P.L. ve Liddle, S.T.** (2006). F-block N-heterocyclic carbene complexes. *Chemical Communications*(38), 3959-3971. doi:10.1039/B606829D
- [13] **Martinez, A., Krinsky, J. ve Pena, I.** (2015). el, S. Castellón, K. LoPONOV, A. Lapkin, C. Godard and C. Claver, *Catal. Sci. Technol*, 5, 310-319.
- [14] **Huynh, H.V., Han, Y., Ho, J.H.H. ve Tan, G.K.** (2006). Palladium(II) Complexes of a Sterically Bulky, Benzannulated N-Heterocyclic Carbene with Unusual Intramolecular C–H···Pd and Ccarbene···Br Interactions and Their Catalytic Activities. *Organometallics*, 25(13), 3267-3274. doi:10.1021/om060151w
- [15] **Wang, C., Ikhlef, D., Kahlal, S., Saillard, J.-Y. ve Astruc, D.** (2016). Metal-catalyzed azide-alkyne “click” reactions: Mechanistic overview and recent trends. *Coordination Chemistry Reviews*, 316, 1-20.

- [16] **Donnelly, K.F., Petronilho, A. ve Albrecht, M.** (2013). Application of 1,2,3-triazolyliidenes as versatile NHC-type ligands: synthesis, properties, and application in catalysis and beyond. *Chemical Communications*, 49(12), 1145-1159. doi:10.1039/C2CC37881G
- [17] **Fortman, G.C. ve 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. doi:10.1039/C1CS15088J
- [18] **Fillman, K.L., Przyojski, J.A., Al-Afyouni, M.H., Tonzetich, Z.J. ve Neidig, M.L.** (2015). A combined magnetic circular dichroism and density functional theory approach for the elucidation of electronic structure and bonding in three- and four-coordinate iron (II)-N-heterocyclic carbene complexes. *Chemical science*, 6(2), 1178-1188.
- [19] **Herrmann, W.A.** (2002). N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(8), 1290-1309. doi:10.1002/1521-3773(20020415)41:8<1290::Aid-anie1290>3.0.Co;2-y
- [20] **Özdemir, İ., Denizci, A., Öztürk, H.T. ve Çetinkaya, B.** (2004). Synthetic and antimicrobial studies on new gold(I) complexes of imidazolidin-2-ylidenes. *Applied Organometallic Chemistry*, 18(7), 318-322. doi:10.1002/aoc.668
- [21] **Hussaini, S., Haque, R. ve Rizal, M.** (2019). Recent progress in silver(I)-, gold(I)/(III) and palladium(II)-N-heterocyclic carbene complexes: A review towards biological perspectives. *Journal of Organometallic Chemistry*, 882, 96-111. doi:10.1016/j.jorganchem.2019.01.003
- [22] **Liu, W. ve Gust, R.** (2013). Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chemical Society Reviews*, 42(2), 755-773.
- [23] **Achar, G., VC, R. ve Budagumpi, S.** (2017). Coumarin- tethered (benz) imidazolium salts and their silver (I) N- heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization, crystal structure and antibacterial studies. *Applied Organometallic Chemistry*, 31(11), e3770.
- [24] **Tacke, M.** (2015). Benzyl-substituted carbene–metal complexes: Potential for novel antibiotics and anticancer drugs? *Journal of Organometallic Chemistry*, 782, 17-21.
- [25] **Pugh, D., Wright, J.A., Freeman, S. ve Danopoulos, A.A.** (2006). ‘Pincer’ dicarbene complexes of some early transition metals and uranium. *Dalton Transactions*(6), 775-782. doi:10.1039/B512133G
- [26] **Gasser, G., Ott, I. ve Metzler-Nolte, N.** (2011). Organometallic Anticancer Compounds. *Journal of medicinal chemistry*, 54(1), 3-25. doi:10.1021/jm100020w
- [27] **Ott, I.** (2017). Chapter Five - Medicinal Chemistry of Metal N-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes. In K.K.-W. Lo (Ed.), *Inorganic and Organometallic Transition Metal Complexes with Biological Molecules and Living Cells* (pp. 147-179): Academic Press.
- [28] **Grover, L.M. ve Smith, A.M.** (2012). 15 Hydrocolloids and Medicinal Chemistry Applications. *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics: Properties, Processing and Applications*, 365.
- [29] **Silver, S.** (2003). Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS microbiology reviews*, 27(2-3), 341-353. doi:10.1016/S0168-6445(03)00047-0

- [30] **Reginato, G., Calamante, M., Dessi, A., Mordini, A., Peruzzini, M. ve Zani, L.** (2014). Cross-coupling reactions: Some applications to the synthesis of thiazolothiazole- and benzobisthiazole-based dyes for new generation solar cells (DSSC). *Journal of Organometallic Chemistry*, 771, 117-123. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.01.024>
- [31] **Hindi, K.M., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Cannon, C.L. ve Youngs, W.J.** (2009). The Medicinal applications of imidazolium carbene– metal complexes. *Chemical reviews*, 109(8), 3859-3884.
- [32] **Myers, T.W., Brown, K.E., Chavez, D.E., Scharff, R.J. ve Veauthier, J.M.** (2017). Laser Initiation of Fe(II) Complexes of 4-Nitro-pyrazolyl Substituted Tetrazine Ligands. *Inorganic chemistry*, 56(4), 2297-2303. doi:10.1021/acs.inorgchem.6b02998
- [33] **Aher, S.B., Muskawar, P.N., Thenmozhi, K. ve Bhagat, P.R.** (2014). Recent developments of metal N-heterocyclic carbenes as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 81, 408-419.
- [34] **Teyssot, M.-L., Jarrousse, A.-S., Manin, M., Chevy, A., Roche, S., Norre, F., Beaudoin, C., Morel, L., Boyer, D. ve Mahiou, R.** (2009). Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Transactions*(35), 6894-6902. doi:10.1039/b906308k
- [35] **Wang, D., Wurst, K. ve Buchmeiser, M.R.** (2004). N-heterocyclic carbene complexes of Zn (II): synthesis, X-ray structures and reactivity. *Journal of Organometallic Chemistry*, 689(12), 2123-2130.
- [36] **Subasi, N.T.** (2021). Basic Information about Carbenes. In *Carbene*: IntechOpen.
- [37] **Subaşı, N.T.** <<https://www.intechopen.com/chapters/79135>> date retrieved 26.05.2022.
- [38] **Balci, M.** (2012). *Organik kimya: reaksiyon mekanizmaları*: Türkiye Bilimler Akademisi.
- [39] **Kirmse, W.** (2013). *Carbene chemistry* (Vol. 1): Elsevier.
- [40] **Oishi, S.** (2004). *Reactive Intermediate Chemistry* Edited by RA Moss (Rutgers University), MS Platz (Ohio State University), and M. Jones, Jr.(Princeton University). Wiley-Interscience, Hoboken, NJ. 2004. viii+ 1072 pp. 16× 24 cm. \$95.95. ISBN 0-471-23324-2. In: ACS Publications.
- [41] **Schore, N.E. ve Najdi, S.D.** (1990). Pauson-Khand cycloadditions of polymer-linked substrates. *Journal of the American Chemical Society*, 112(1), 441-442.
- [42] **Guha, A.K., Boruah, A., Hazarika, M. ve Kaman, S.** (2015). Switching of carbene spin states: effect of hydrogen bond donors. *Reports in Theoretical Chemistry*, 3, 1.
- [43] **Montgomery, C.D.** (2015). Fischer and Schrock Carbene Complexes: A Molecular Modeling Exercise. *Journal of Chemical Education*, 92(10), 1653-1660.
- [44] **Hopkinson, M.N., Richter, C., Schedler, M. ve Glorius, F.** (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature*, 510(7506), 485-496.
- [45] **Böhm, V.P. ve Herrmann, W.A.** (2000). The “Wanzlick Equilibrium”. *Angewandte Chemie International Edition*, 39(22), 4036-4038.
- [46] **Rosen, E.L., Sanderson, M.D., Saravanakumar, S. ve Bielawski, C.W.** (2007). Synthesis and study of the first N-aryl acyclic diaminocarbene and its transition-metal complexes. *Organometallics*, 26(24), 5774-5777.
- [47] **Arduengo, I.** (1991). AJ; Harlow, RL; Kline, KJ Am. In *Chem. Soc* (Vol. 113, pp. 361-362).

- [48] **Frey, G.D., Dewhurst, R.D., Kousar, S., Donnadiu, B. ve Bertrand, G.** (2008). Cyclic (alkyl)(amino) carbene gold (I) complexes: A synthetic and structural investigation. *Journal of Organometallic Chemistry*, 693(8-9), 1674-1682. doi:10.1016/j.jorganchem.2008.01.026
- [49] **Evans, P.** (2019). *Stabilisation of heavier carbene analogues with bulky phosphides and related systems*. Newcastle University,
- [50] **Kascatan-Nebioglu, A., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Cannon, C.L. ve Youngs, W.J.** (2007). N-Heterocyclic carbene–silver complexes: A new class of antibiotics. *Coordination Chemistry Reviews*, 251(5-6), 884-895.
- [51] **Kascatan-Nebioglu, A., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Cannon, C.L. ve Youngs, W.J.** (2007). N-Heterocyclic carbene–silver complexes: A new class of antibiotics. *Coordination Chemistry Reviews*, 251(5), 884-895. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.019>
- [52] **Bourissou, D., Guerret, O., Gabbai, F.P. ve Bertrand, G.** (2000). Stable carbenes. *Chemical Reviews*, 100(1), 39-92.
- [53] **Cardin, D., Cetinkaya, B. ve Lappert, M.** (1972). Transition metal-carbene complexes. *Chemical Reviews*, 72(5), 545-574.
- [54] **Napoli, M., Saturnino, C., Cianciulli, E.I., Varcamonti, M., Zanfardino, A., Tommonaro, G. ve Longo, P.** (2013). Silver (I) N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization and antibacterial activity. *Journal of Organometallic Chemistry*, 725, 46-53.
- [55] **Wenzel, M. ve Casini, A.** (2017). Mass spectrometry as a powerful tool to study therapeutic metallodrugs speciation mechanisms: Current frontiers and perspectives. *Coordination Chemistry Reviews*, 352, 432-460.
- [56] **A Patil, S., P Hoagland, A., A Patil, S. ve Bugarin, A.** (2020). N-heterocyclic carbene-metal complexes as bio-organometallic antimicrobial and anticancer drugs, an update (2015–2020). *Future Medicinal Chemistry*, 12(24), 2239-2275.
- [57] **Patil, S.A., Patil, S.A., Patil, R., Keri, R.S., Budagumpi, S., Balakrishna, G.R. ve Tacke, M.** (2015). N-heterocyclic carbene metal complexes as bio-organometallic antimicrobial and anticancer drugs. *Future Medicinal Chemistry*, 7(10), 1305-1333.
- [58] **Nayak, S. ve Gaonkar, S.L.** (2021). Coinage Metal N- Heterocyclic Carbene Complexes: Recent Synthetic Strategies and Medicinal Applications. *ChemMedChem*, 16(9), 1360-1390.
- [59] **Mora, M., Gimeno, M.C. ve Visbal, R.** (2019). Recent advances in gold–NHC complexes with biological properties. *Chemical Society Reviews*, 48(2), 447-462.
- [60] **Nolan, S.P.** (2011). The development and catalytic uses of N-heterocyclic carbene gold complexes. *Accounts of Chemical Research*, 44(2), 91-100.
- [61] **Sandtorv, A.H., Leitch, C., Bedringaas, S.L., Gjertsen, B.T. ve Bjørsvik, H.-R.** (2015). 4-Alkylated Silver–N-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes with Cytotoxic Effects in Leukemia Cells. *ChemMedChem*, 10(9), 1522.
- [62] **Hsu, S., Hsu, K., Leong, M.K. ve Lin, I.J.** (2008). Au (I)-benzimidazole/imidazole complexes. Liquid crystals and nanomaterials. *Dalton Transactions*(14), 1924-1931. doi:10.1039/b717787a
- [63] **Hahn, F.E. ve Jahnke, M.C.** (2008). Heterocyclic carbenes: synthesis and coordination chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(17), 3122-3172.

- [64] **de Fremont, P., Marion, N. ve Nolan, S.P.** (2009). Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(7-8), 862-892.
- [65] **Fehlhammer, W.P. ve Fritz, M.** (1993). Emergence of a CNH and cyano complex based organometallic chemistry. *Chemical Reviews*, 93(3), 1243-1280.
- [66] **Tamm, M. ve Hahn, F.E.** (1999). Reactions of  $\beta$ -functional phenyl isocyanides. *Coordination Chemistry Reviews*, 182(1), 175-209.
- [67] **Basato, M., Michelin, R.A., Mozzon, M., Sgarbossa, P. ve Tassan, A.** (2005). N-heterocyclic carbenes from transition metal coordinated functional isocyanides of the type  $o$ -(CH<sub>2</sub>Y) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NC (Y= OSiMe<sub>3</sub>, OH; N<sub>3</sub>; AsR<sub>3</sub><sup>+</sup>). *Journal of Organometallic Chemistry*, 690(24-25), 5414-5420.
- [68] **Benhamou, L., Chardon, E., Lavigne, G., Bellemin-Laponnaz, S. ve Cesar, V.** (2011). Synthetic routes to N-heterocyclic carbene precursors. *Chemical reviews*, 111(4), 2705-2733.
- [69] **Bantreil, X. ve Nolan, S.P.** (2011). Synthesis of N-heterocyclic carbene ligands and derived ruthenium olefin metathesis catalysts. *nature protocols*, 6(1), 69-77.
- [70] **Nolan, S.P.** (2014). *N-heterocyclic carbenes: effective tools for organometallic synthesis*: John Wiley & Sons.
- [71] **Kuhn, N. ve Kratz, T.** (1993). Synthesis of imidazol-2-ylidenes by reduction of imidazole-2-(3H)-thiones. *Synthesis (Stuttgart)*(6), 561-562.
- [72] **Binobaid, A., Iglesias, M., Beetstra, D.J., Kariuki, B., Dervisi, A., Fallis, I.A. ve Cavell, K.J.** (2009). Expanded ring and functionalised expanded ring N-heterocyclic carbenes as ligands in catalysis. *Dalton transactions*(35), 7099-7112.
- [73] **Loyson, P.** (2011). Chemistry in the Time of the Pharaohs. *Journal of Chemical education*, 88(2), 146-150.
- [74] **Medici, S., Peana, M., Nurchi, V.M. ve Zoroddu, M.A.** (2019). Medical uses of silver: history, myths, and scientific evidence. *Journal of medicinal chemistry*, 62(13), 5923-5943. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b01439
- [75] **Lansdown, A.B.** (2004). A review of the use of silver in wound care: facts and fallacies. *British journal of nursing*, 13(Sup1), S6-S19.
- [76] **Leaper, D.J.** (2006). Silver dressings: their role in wound management. *International Wound Journal*, 3(4), 282-294. doi:10.1111/j.1742-481X.2006.00265.x
- [77] **Fox, C.L.** (1968). Silver sulfadiazine—a new topical therapy for pseudomonas in burns: therapy of pseudomonas infection in burns. *Archives of surgery*, 96(2), 184-188.
- [78] **Bratzler, D.W., Dellinger, E.P., Olsen, K.M., Perl, T.M., Auwaerter, P.G., Bolon, M.K., Fish, D.N., Napolitano, L.M., Sawyer, R.G. ve Slain, D.** (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surgical infections*, 14(1), 73-156.
- [79] **Barillo, D.J. ve Marx, D.E.** (2014). Silver in medicine: A brief history BC 335 to present. *Burns*, 40, S3-S8. doi:10.1016/j.burns.2014.09.009
- [80] **Marx, D.E. ve Barillo, D.J.** (2014). Silver in medicine: the basic science. *Burns*, 40, S9-S18. doi:10.1016/j.burns.2014.09.010
- [81] **Trotter, K.D., Owojaiye, O., Meredith, S.P., Keating, P.E., Spicer, M.D., Reglinski, J. ve Spickett, C.M.** (2019). The interaction of silver (II) complexes with biological macromolecules and antioxidants. *Biometals*, 32(4), 627-640. doi:10.1007/s10534-019-00198-0

- [82] **Chellan, P. ve Sadler, P.J.** (2015). The elements of life and medicines. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 373(2037), 20140182. doi:10.1098/rsta.2014.0182
- [83] **Medici, S., Peana, M., Nurchi, V.M., Lachowicz, J.I., Crisponi, G. ve Zoroddu, M.A.** (2015). Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews*, 284, 329-350.
- [84] **Organization, W.H.** (2018). Silver as a drinking-water disinfectant. *World Health Organization, Geneva.* [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/silver-02032018.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/silver-02032018.pdf).
- [85] **Falzone, L., Salomone, S. ve Libra, M.** (2018). Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1300.
- [86] **Lemire, J.A., Harrison, J.J. ve Turner, R.J.** (2013). Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology*, 11(6), 371-384.
- [87] **Medici, S., Peana, M., Crisponi, G., Nurchi, V.M., Lachowicz, J.I., Remelli, M. ve Zoroddu, M.A.** (2016). Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*, 327, 349-359.
- [88] **Youngs, W.J., Knapp, A.R., Wagers, P.O. ve Tessier, C.A.** (2012). Nanoparticle encapsulated silver carbene complexes and their antimicrobial and anticancer properties: a perspective. *Dalton Transactions*, 41(2), 327-336.
- [89] **Thurman, R.B., Gerba, C.P. ve Bitton, G.** (1989). The molecular mechanisms of copper and silver ion disinfection of bacteria and viruses. *Critical reviews in environmental science and technology*, 18(4), 295-315.
- [90] **McDonnell, G. ve Russell, A.D.** (1999). Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical microbiology reviews*, 12(1), 147-179. doi:10.1128/CMR.12.1.147
- [91] **Russell, A. ve Hugo, W.** (1994). 7 antimicrobial activity and action of silver. *Progress in medicinal chemistry*, 31, 351-370. doi:10.1016/s0079-6468(08)70024-9
- [92] **Schreurs, W. ve Rosenberg, H.** (1982). Effect of silver ions on transport and retention of phosphate by *Escherichia coli*. *Journal of bacteriology*, 152(1), 7-13. doi:10.1128/jb.152.1.7-13.1982
- [93] **Gordon, O., Vig Slenters, T.n., Brunetto, P.S., Villaruz, A.E., Sturdevant, D.E., Otto, M., Landmann, R. ve 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. doi:10.1128/AAC.01830-09
- [94] **Liau, S., Read, D., Pugh, W., Furr, J. ve Russell, A.** (1997). Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. *Letters in applied microbiology*, 25(4), 279-283.
- [95] **Cabiscol Català, E., Tamarit Sumalla, J. ve Ros Salvador, J.** (2000). Oxidative stress in bacteria and protein damage by reactive oxygen species. *International Microbiology*, 2000, vol. 3, núm. 1, p. 3-8.
- [96] **Park, H.-J., Kim, J.Y., Kim, J., Lee, J.-H., Hahn, J.-S., Gu, M.B. ve Yoon, J.** (2009). Silver-ion-mediated reactive oxygen species generation affecting bactericidal activity. *Water research*, 43(4), 1027-1032. doi:10.1016/j.watres.2008.12.002

- [97] **Matsumura, Y., Yoshikata, K., Kunisaki, S.-i. ve Tsuchido, T.** (2003). Mode of bactericidal action of silver zeolite and its comparison with that of silver nitrate. *Applied and environmental microbiology*, 69(7), 4278-4281.
- [98] **Xiu, Z.-M., Ma, J. ve Alvarez, P.J.** (2011). Differential effect of common ligands and molecular oxygen on antimicrobial activity of silver nanoparticles versus silver ions. *Environmental science & technology*, 45(20), 9003-9008. doi:10.1021/es201918f
- [99] **Kim, J.Y., Lee, C., Cho, M. ve Yoon, J.** (2008). Enhanced inactivation of E. coli and MS-2 phage by silver ions combined with UV-A and visible light irradiation. *Water research*, 42(1-2), 356-362. doi:10.1016/j.watres.2007.07.024
- [100] **Gupta, A., Maynes, M. ve Silver, S.** (1998). Effects of halides on plasmid-mediated silver resistance in Escherichia coli. *Applied and environmental microbiology*, 64(12), 5042-5045. doi:10.1128/AEM.64.12.5042-5045.1998
- [101] **Edwards- Jones, V.** (2009). The benefits of silver in hygiene, personal care and healthcare. *Letters in applied microbiology*, 49(2), 147-152. doi:10.1111/j.1472-765X.2009.02648.x
- [102] **Li, X.-Z., Nikaido, H. ve Williams, K.E.** (1997). Silver-resistant mutants of Escherichia coli display active efflux of Ag<sup>+</sup> and are deficient in porins. *Journal of bacteriology*, 179(19), 6127-6132. doi:10.1128/jb.179.19.6127-6132.1997
- [103] **Melaiye, A.M.** (2005). *Synthesis and Antimicrobial Properties of Silver (I) N-Heterocyclic Carbene Complexes*. University of Akron,
- [104] **Wells, T.N., Scully, P., Paravicini, G., Proudfoot, A.E. ve Payton, M.A.** (1995). Mechanism of irreversible inactivation of phosphomannose isomerases by silver ions and flomoxone. *Biochemistry*, 34(24), 7896-7903. doi:10.1021/bi00024a014
- [105] **Demling, R.H. ve DeSanti, L.** (1998). Increased protein intake during the recovery phase after severe burns increases body weight gain and muscle function. *The Journal of burn care & rehabilitation*, 19(2), 161-168. doi:10.1097/00004630-199803000-00015
- [106] **Orvig, C. ve Abrams, M.J.** (1999). Medicinal inorganic chemistry: introduction. *Chemical reviews*, 99(9), 2201-2204. doi:10.1021/cr980419w
- [107] **Mjos, K.D. ve Orvig, C.** (2014). Metallo drugs in medicinal inorganic chemistry. *Chemical reviews*, 114(8), 4540-4563. doi:10.1021/cr400460s
- [108] **Kirkcaldy, R.D., Harvey, A., Papp, J.R., Del Rio, C., Soge, O.O., Holmes, K.K., Hook III, E.W., Kubin, G., Riedel, S. ve Zenilman, J.** (2016). Neisseria gonorrhoeae antimicrobial susceptibility surveillance—the gonococcal isolate surveillance project, 27 sites, United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*, 65(7), 1-19. doi:10.15585/mmwr.ss6507a1
- [109] **Wang, H., Yan, A., Liu, Z., Yang, X., Xu, Z., Wang, Y., Wang, R., Koohi-Moghadam, M., Hu, L. ve Xia, W.** (2019). Deciphering molecular mechanism of silver by integrated omic approaches enables enhancing its antimicrobial efficacy in E. coli. *PLoS biology*, 17(6), e3000292. doi:10.1371/journal.pbio.3000292
- [110] **Chen, Y., Huang, Z., Xu, J.-F., Sun, Z. ve Zhang, X.** (2016). Cytotoxicity regulated by host–guest interactions: a supramolecular strategy to realize controlled disguise and exposure. *ACS applied materials & interfaces*, 8(35), 22780-22784. doi:10.1021/acsami.6b08295

- [111] **Königs, A.M., Flemming, H.-C. ve Wingender, J.** (2015). Nanosilver induces a non-culturable but metabolically active state in *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in microbiology*, 6, 395. doi:10.3389/fmicb.2015.00395
- [112] **Wakshlak, R.B.-K., Pedahzur, R. ve Avnir, D.** (2015). Antibacterial activity of silver-killed bacteria: the "zombies" effect. *Scientific reports*, 5(1), 1-5.
- [113] **Morgan, D.** (2002). Wounds: what dressings should a formulary include. *Hosp Pharm*, 9, 261-266.
- [114] **Maitre, S., Michel, J., Varlet, F. ve Cambazard, F.** (2002). Priapism in the course of generalized atopic dermatitis. In *Annales de Dermatologie et de Venereologie* (Vol. 129, pp. 1038-1041).
- [115] **Onar, G.** (2018). *Benzotriazol Grubu İçeren Yeni N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Özellikleri*. (Doktora Tezi). İnönü Üniversitesi, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya
- [116] **Asekunowo, P.O., Haque, R.A. ve Razali, M.R.** (2017). A comparative insight into the bioactivity of mono-and binuclear silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, lipophilicity and substituent effect. *Reviews in Inorganic Chemistry*, 37(1), 29-50.
- [117] **Melaiye, A., Simons, R.S., Milsted, A., Pingitore, F., Wesdemiotis, C., Tessier, C.A. ve Youngs, W.J.** (2004). Formation of water-soluble pincer silver (I)-carbene complexes: a novel antimicrobial agent. *Journal of medicinal chemistry*, 47(4), 973-977. doi:10.1021/jm030262m
- [118] **Hindi, K.M., Siciliano, T.J., Durmus, S., Panzner, M.J., Medvetz, D.A., Reddy, D.V., Hogue, L.A., Hovis, C.E., Hilliard, J.K. ve Mallet, R.J.** (2008). Synthesis, stability, and antimicrobial studies of electronically tuned silver acetate N-heterocyclic carbenes. *Journal of medicinal chemistry*, 51(6), 1577-1583.
- [119] **Melaiye, A., Sun, Z., Hindi, K., Milsted, A., Ely, D., Reneker, D.H., Tessier, C.A. ve Youngs, W.J.** (2005). Silver (I)-imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun hydrophilic nanofibers: Formation of nanosilver particles and antimicrobial activity. *Journal of the American Chemical Society*, 127(7), 2285-2291. doi:10.1021/ja040226s
- [120] **Kascatan-Nebioglu, A., Melaiye, A., Hindi, K., Durmus, S., Panzner, M.J., Hogue, L.A., Mallett, R.J., Hovis, C.E., Coughenour, M. ve Crosby, S.D.** (2006). Synthesis from caffeine of a mixed N-heterocyclic carbene-silver acetate complex active against resistant respiratory pathogens. *Journal of medicinal chemistry*, 49(23), 6811-6818.
- [121] **Cannon, C.L., Hogue, L.A., Vajravelu, R.K., Capps, G.H., Ibricevic, A., Hindi, K.M., Kascatan-Nebioglu, A., Walter, M.J., Brody, S.L. ve Youngs, W.J.** (2009). In vitro and murine efficacy and toxicity studies of nebulized SCC1, a methylated caffeine-silver (I) complex, for treatment of pulmonary infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(8), 3285-3293.
- [122] **Panzner, M.J., Hindi, K.M., Wright, B.D., Taylor, J.B., Han, D.S., Youngs, W.J. ve Cannon, C.L.** (2009). A theobromine derived silver N-heterocyclic carbene: synthesis, characterization, and antimicrobial efficacy studies on cystic fibrosis relevant pathogens. *Dalton transactions*(35), 7308-7313.
- [123] **Wright, B.D., Shah, P.N., McDonald, L.J., Shaeffer, M.L., Wagers, P.O., Panzner, M.J., Smolen, J., Tagaev, J., Tessier, C.A. ve Cannon, C.L.** (2012). Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of silver carbene complexes derived

from 4, 5, 6, 7-tetrachlorobenzimidazole against antibiotic resistant bacteria. *Dalton transactions*, 41(21), 6500-6506.

- [124] **Panzner, M.J., Deeraksa, A., Smith, A., Wright, B.D., Hindi, K.M., Kascatan-Nebioglu, A., Torres, A.G., Judy, B.M., Hovis, C.E. ve Hilliard, J.K.** (2009). Synthesis and in vitro efficacy studies of silver carbene complexes on biosafety level 3 bacteria. *European journal of inorganic chemistry*, 2009(13), 1739.
- [125] **Arduengo, A.J., Dias, H.V.R., Calabrese, J.C. ve Davidson, F.** (1993). Homoleptic carbene-silver(I) and carbene-copper(I) complexes. *Organometallics*, 12(9), 3405-3409. doi:10.1021/om00033a009
- [126] **Guerret, O., Solé, S., Gornitzka, H., Trinquier, G. ve Bertrand, G.** (2000). 1, 2, 4-Triazolium-5-ylidene and 1, 2, 4-triazol-3, 5-diylidene as new ligands for transition metals. *Journal of Organometallic Chemistry*, 600(1-2), 112-117.
- [127] **Wang, H.M. ve Lin, I.J.** (1998). Facile Synthesis of silver (I)- carbene complexes. Useful carbene transfer agents. *Organometallics*, 17(5), 972-975.
- [128] **Guerret, O., Solé, S., Gornitzka, H., Teichert, M., Trinquier, G. ve Bertrand, G.** (1997). 1, 2, 4-Triazole-3, 5-diylidene: A building block for organometallic polymer synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 119(28), 6668-6669.
- [129] **Tulloch, A.** (2000). Danopoulos AA. Winston S. Kleinhenz S. Eastham GJ Chem. Soc. *Dalton Trans*, 4499.
- [130] **Hu, X., Castro-Rodriguez, I., Olsen, K. ve Meyer, K.** (2004). Group 11 metal complexes of N-heterocyclic carbene ligands: nature of the metal carbene bond. *Organometallics*, 23(4), 755-764.
- [131] **Quezada, C.A., Garrison, J.C., Panzner, M.J., Tessier, C.A. ve Youngs, W.J.** (2004). The Potential Use of Rhodium N-Heterocyclic Carbene Complexes as Radiopharmaceuticals: The Transfer of a Carbene from Ag (I) to RhCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O. *Organometallics*, 23(21), 4846-4848.
- [132] **Browne, N., Hackenberg, F., Streciwilk, W., Tacke, M. ve Kavanagh, K.** (2014). Assessment of in vivo antimicrobial activity of the carbene silver (I) acetate derivative SBC3 using *Galleria mellonella* larvae. *Biomaterials*, 27(4), 745-752.
- [133] **Wang, F., Li, S., Qu, M., Zhao, M.X., Liu, L.J. ve 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 J Org Chem*, 8, 726-731. doi:10.3762/bjoc.8.81
- [134] **Baell, J.B.** (2010). Observations on screening-based research and some concerning trends in the literature. *Future Medicinal Chemistry*, 2(10), 1529-1546. doi:10.4155/fmc.10.237
- [135] **Ozaydin, F., Bugu, S., Yesilyurt, C., Altintas, A.A., Tame, M. ve Ozdemir, S.K.** (2014). Fusing multiple W states simultaneously with a Fredkin gate. *Physical Review A*, 89(4). doi:10.1103/PhysRevA.89.042311
- [136] **Bandyopadhyay, D., Layek, M., Fleck, M., Saha, R. ve Rizzoli, C.** (2017). Synthesis, crystal structure and antibacterial activity of azido complexes of cobalt (III) containing heteroaromatic Schiff bases. *Inorganica Chimica Acta*, 461, 174-182.
- [137] **De Fremont, P., Scott, N.M., Stevens, E.D., Ramnial, T., Lightbody, O.C., Macdonald, C.L., Clyburne, J.A., Abernethy, C.D. ve Nolan, S.P.** (2005). Synthesis of well-defined N-heterocyclic carbene silver (I) complexes. *Organometallics*, 24(26), 6301-6309.

- [138] **Chiu, P.L., Chen, C.Y., Lee, C.-C., Hsieh, M.-H., Chuang, C.-H. ve Lee, H.M.** (2006). Structural variations in novel silver (I) complexes with bitopic pyrazole/N-heterocyclic carbene ligands. *Inorganic chemistry*, 45(6), 2520-2530.
- [139] **Asekunowo, P.O., Haque, R.A. ve Razali, M.R.** (2015). Sterically modulated silver (I) complexes of N-benzyl-substituted N-heterocyclic carbenes: synthesis, crystal structures and bioactivity. *Transition Metal Chemistry*, 40(1), 79-88.
- [140] **Kaloğlu, N., Kaloğlu, M., Özdemir, İ., Günal, S. ve Özdemir, İ.** (2017). Silver–N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Properties. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 64(4), 420-426.
- [141] **O'Beirne, C., Alhamad, N.F., Ma, Q., Müller-Bunz, H., Kavanagh, K., Butler, G., Zhu, X. ve Tacke, M.** (2019). Synthesis, structures and antimicrobial activity of novel NHC\*-and Ph<sub>3</sub>P-Ag (I)-Benzoate derivatives. *Inorganica Chimica Acta*, 486, 294-303.
- [142] **Kang, Y.O., Lee, T.S. ve Park, W.H.** (2014). Green synthesis and antimicrobial activity of silver chloride nanoparticles stabilized with chitosan oligomer. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 25(12), 2629-2638.
- [143] **Hoffman, R.K., Surkiewicz, B.F., Chambers, L. ve Phillips, C.R.** (1953). Bactericidal action of movidyn. *Industrial & Engineering Chemistry*, 45(11), 2571-2573.
- [144] **Durán, N., Durán, M., De Jesus, M.B., Seabra, A.B., Fávoro, W.J. ve Nakazato, G.** (2016). Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*, 12(3), 789-799.
- [145] **Liang, X., Luan, S., Yin, Z., He, M., He, C., Yin, L., Zou, Y., Yuan, Z., Li, L., Song, X., Lv, C. ve Zhang, W.** (2018). Recent advances in the medical use of silver complex. *Eur J Med Chem*, 157, 62-80. doi:10.1016/j.ejmech.2018.07.057
- [146] **Lansdown, A.B.** (2006). Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. In *Biofunctional textiles and the skin* (Vol. 33, pp. 17-34): Karger Publishers.
- [147] **Lansdown, A.B.** (2002). Silver I: its antibacterial properties and mechanism of action. *Journal of wound care*, 11(4), 125-130. doi:10.12968/jowc.2002.11.4.26389
- [148] **Höber, R.** (1927). Der Stoffaustausch zwischen Protoplast und Umgebung. In *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* (pp. 407-485): Springer.
- [149] **Gupta, A., Maynes, M. ve Silver, S.** (1998). Effects of halides on plasmid-mediated silver resistance in Escherichia coli. *Appl. Environ. Microbiol.*, 64(12), 5042-5045.
- [150] **Lansdown, A., Sampson, B., Laupattarakasem, P. ve Vuttivirojana, A.** (1997). Silver aids healing in the sterile skin wound: experimental studies in the laboratory rat. *British Journal of Dermatology*, 137(5), 728-735.
- [151] **Fraser, J.F., Cuttle, L., Kempf, M. ve Kimble, R.M.** (2004). Cytotoxicity of topical antimicrobial agents used in burn wounds in Australasia. *ANZ journal of surgery*, 74(3), 139-142.
- [152] **Hidalgo, E. ve Dominguez, C.** (1998). Study of cytotoxicity mechanisms of silver nitrate in human dermal fibroblasts. *Toxicology letters*, 98(3), 169-179. doi:10.1016/s0378-4274(98)00114-3

- [153] **Liu, J., Kershaw, W. ve Klaassen, C.** (1991). The protective effect of metallothionein on the toxicity of various metals in rat primary hepatocyte culture. *Toxicology and applied pharmacology*, 107(1), 27-34.
- [154] **Hussain, S., Anner, R.M. ve Anner, B.M.** (1992). Cysteine protects Na, K-ATPase and isolated human lymphocytes from silver toxicity. *Biochemical and biophysical research communications*, 189(3), 1444-1449. doi:10.1016/0006-291x(92)90236-e
- [155] **Alt, V., Bechert, T., Steinrücke, P., Wagener, M., Seidel, P., Dingeldein, E., Domann, E. ve Schnettler, R.** (2004). An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. *Biomaterials*, 25(18), 4383-4391. doi:10.1016/j.biomaterials.2003.10.078
- [156] **Pirnay, J.-P., De Vos, D., Cochez, C., Bilocq, F., Pirson, J., Struelens, M., Duinslaeger, L., Cornelis, P., Zizi, M. ve Vanderkelen, A.** (2003). Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in a burn unit: persistence of a multidrug-resistant clone and a silver sulfadiazine-resistant clone. *Journal of clinical microbiology*, 41(3), 1192-1202. doi:10.1128/JCM.41.3.1192-1202.2003
- [157] **Drosou, A., Falabella, A. ve Kirsner, R.** (2003). Antiseptics on wounds: an area of controversy. *Wounds*, 15(5), 149-166.
- [158] **Cowan, M.K. ve Bunn, J.** (2015). *Microbiology fundamentals: a clinical approach*: McGraw-Hill Education.
- [159] **Argudín, M.Á., Mendoza, M.C. ve Rodicio, M.R.** (2010). Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Toxins*, 2(7), 1751-1773. doi:10.3390/toxins2071751
- [160] **Lindsay, J.A.** (2010). Genomic variation and evolution of *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(2-3), 98-103. doi:10.1016/j.ijmm.2009.08.013
- [161] **Holden, M.T., Feil, E.J., Lindsay, J.A., Peacock, S.J., Day, N.P., Enright, M.C., Foster, T.J., Moore, C.E., Hurst, L. ve Atkin, R.** (2004). Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(26), 9786-9791. doi:10.1073/pnas.0402521101
- [162] **Rosenstein, R. ve Götz, F.** (2012). What distinguishes highly pathogenic staphylococci from medium- and non-pathogenic? In *Between pathogenicity and commensalism* (pp. 33-89): Springer.
- [163] **Smith, R.S. ve Iglewski, B.H.** (2003). *P. aeruginosa* quorum-sensing systems and virulence. *Current opinion in microbiology*, 6(1), 56-60. doi:10.1016/s1369-5274(03)00008-0
- [164] **Gómez, M.I. ve Prince, A.** (2007). Opportunistic infections in lung disease: *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *Current opinion in pharmacology*, 7(3), 244-251. doi:10.1016/j.coph.2006.12.005
- [165] **Caldara, M., Friedlander, R.S., Kavanaugh, N.L., Aizenberg, J., Foster, K.R. ve Ribbeck, K.** (2012). Mucin biopolymers prevent bacterial aggregation by retaining cells in the free-swimming state. *Current Biology*, 22(24), 2325-2330. doi:10.1016/j.cub.2012.10.028
- [166] **Nazina, T.N., Sokolova, D., Shestakova, N.M., Grigor'ian, A.A., Mikhailova, E.M., Babich, T.L., Lysenko, A.M., Turova, T.P., Poltarau, A.B., Feng, T., Ni, F. ve Beliaev, S.S.** (2005). [The phylogenetic diversity of aerobic

- organotrophic bacteria from the Dagan high-temperature oil field]. *Mikrobiologiya*, 74(3), 401-409.
- [167] **Wu, M., Huang, H., Zhang, W., Kannan, S., Weaver, A., Mckibben, M., Herington, D., Zeng, H. ve Gao, H.** (2011). Host DNA repair proteins in response to *Pseudomonas aeruginosa* in lung epithelial cells and in mice. *Infection and immunity*, 79(1), 75-87. doi:10.1128/IAI.00815-10
- [168] **Antonelli, G., Cappelli, L., Cinelli, P., Cuffaro, R., Manca, B., Nicchi, S., Tondi, S., Vezzani, G., Viviani, V. ve Delany, I.** (2021). Strategies to Tackle Antimicrobial Resistance: The Example of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4943.
- [169] **Mishra, B.K., Hati, S., Brahma, J., Patel, M. ve Das, S.** (2018). Identification and characterization of yeast strains associated with the fermented rice beverages of Garo Hills, Meghalaya, India. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 7(2), 3079-3090.
- [170] **Lass- Flörl, C.** (2009). The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*, 52(3), 197-205.
- [171] **Angoulvant, A., Guitard, J. ve Hennequin, C.** (2016). Old and new pathogenic *Nakaseomyces* species: epidemiology, biology, identification, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Yeast Research*, 16(2), fov114.
- [172] **Gabaldón, T. ve Fairhead, C.** (2019). Genomes shed light on the secret life of *Candida glabrata*: not so asexual, not so commensal. *Current genetics*, 65(1), 93-98.
- [173] **Vickers, N.J.** (2017). Animal Communication: When I'm Calling You, Will You Answer Too? *Current Biology*, 27(14), R713-R715.
- [174] **Kojic, E.M. ve Darouiche, R.O.** (2004). *Candida* infections of medical devices. *Clinical microbiology reviews*, 17(2), 255-267. doi:10.1128/CMR.17.2.255-267.2004
- [175] **Suzuki, S. ve Calderone, R.** (2002). Serological differences among the pathogenic *Candida* spp. *Candida and Candidiasis (ed. Calderone, RA). ASM Press, Washington, DC*, 29-36.
- [176] **Green, J.C., Herbert, B.J. ve Lonsdale, R.** (2005). Oxidative addition of aryl chlorides to palladium N-heterocyclic carbene complexes and their role in catalytic arylamination. *Journal of Organometallic Chemistry*, 690(24-25), 6054-6067.
- [177] **Liguori, G., Di Onofrio, V., Lucariello, A., Gallé, F., Signoriello, G., Colella, G., D'amora, M. ve Rossano, F.** (2009). Oral candidiasis: a comparison between conventional methods and multiplex polymerase chain reaction for species identification. *Oral microbiology and immunology*, 24(1), 76-78.
- [178] **Hoffmann, C., Dollive, S., Grunberg, S., Chen, J., Li, H., Wu, G.D., Lewis, J.D. ve Bushman, F.D.** (2013). Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. *PloS one*, 8(6), e66019. doi:10.1371/journal.pone.0066019
- [179] **Ghannoum, M.A., Jurevic, R.J., Mukherjee, P.K., Cui, F., Sikaroodi, M., Naqvi, A. ve Gillevet, P.M.** (2010). Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS pathogens*, 6(1), e1000713. doi:10.1371/journal.ppat.1000713
- [180] **Findley, K., Oh, J., Yang, J., Conlan, S., Deming, C., Meyer, J.A., Schoenfeld, D., Nomicos, E., Park, M. ve Sequencing, N.I.S.C.C.** (2013). Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*, 498(7454), 367-370. doi:10.1038/nature12171

- [181] **Merenstein, D., Hu, H., Wang, C., Hamilton, P., Blackmon, M., Chen, H., Calderone, R. ve Li, D.** (2013). Colonization by *Candida* species of the oral and vaginal mucosa in HIV-infected and noninfected women. *AIDS research and human retroviruses*, 29(1), 30-34. doi:10.1089/AID.2012.0269
- [182] **Mackenzie, D.** (1988). *Candida* and Candidosis. *Journal of Clinical Pathology*, 41(11), 1247.
- [183] **Adl, S.M., Simpson, A.G., Farmer, M.A., Andersen, R.A., Anderson, O.R., Barta, J.R., Bowser, S.S., Brugerolle, G., Fensome, R.A. ve Fredericq, S.** (2005). The new higher level classification of eukaryotes with emphasis on the taxonomy of protists. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 52(5), 399-451.
- [184] **Carreté, L., Ksiezopolska, E., Gómez-Molero, E., Angoulvant, A., Bader, O., Fairhead, C. ve Gabaldón, T.** (2019). Genome comparisons of *Candida glabrata* serial clinical isolates reveal patterns of genetic variation in infecting clonal populations. *Frontiers in microbiology*, 10, 112. doi:10.3389/fmicb.2019.00112
- [185] **Larone, D.H. ve Larone, D.H.** (1987). *Medically important fungi: a guide to identification* (Vol. 189): Elsevier New York.
- [186] **Chaffin, W.L.** (2008). *Candida albicans* cell wall proteins. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 72(3), 495-544. doi:10.1128/MMBR.00032-07
- [187] **Yun'an Qing, L.C., Li, R., Liu, G., Zhang, Y., Tang, X., Wang, J., Liu, H. ve Qin, Y.** (2018). Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies. *International journal of nanomedicine*, 13, 3311.
- [188] **Kasuga, N.C., Sugie, A. ve Nomiya, K.** (2004). Syntheses, structures and antimicrobial activities of water-soluble silver (I)-oxygen bonding complexes with chiral and racemic camphanic acid (Hca) ligands. *Dalton Transactions*(21), 3732-3740.
- [189] **Wang, N., Xu, J. ve Lee, J.K.** (2018). The importance of N-heterocyclic carbene basicity in organocatalysis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(37), 8230-8244.
- [190] **van Vuuren, E., Malan, F.P., Cordier, W., Nell, M. ve Landman, M.** (2022). Self-Isomerized-Cyclometalated Rhodium NHC Complexes as Active Catalysts in the Hydrosilylation of Internal Alkynes. *Organometallics*, 41(3), 187-200. doi:10.1021/acs.organomet.1c00409
- [191] **Cervantes- Reyes, A., Saxl, T., Stein, P.M., Rudolph, M., Rominger, F., Asiri, A.M. ve Hashmi, A.S.K.** (2021). Expanded Ring NHC Silver Carboxylate Complexes as Efficient and Reusable Catalysts for the Carboxylative Cyclization of Unsubstituted Propargylic Derivatives. *ChemSusChem*, 14(11), 2367-2374.
- [192] **Iqbal, M.A., Umar, M.I., Haque, R.A., Ahamed, M.B.K., Asmawi, M.Z.B. ve Majid, A.M.S.A.** (2015). Macrophage and colon tumor cells as targets for a binuclear silver (I) N-heterocyclic carbene complex, an anti-inflammatory and apoptosis mediator. *Journal of inorganic biochemistry*, 146, 1-13.
- [193] **Slimani, I., Chakchouk-Mtibaa, A., Mellouli, L., Mansour, L., Ozdemir, I., Gürbüz, N. ve Hamdi, N.** (2020). Novel N-Heterocyclic Carbene Silver (I) Complexes: Synthesis, Structural Characterization, Antimicrobial and Cytotoxicity Potential Studies. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 31, 2058-2070.

- [194] Kesari, C., Rama, K.R., Sedighi, K., Stenvang, J., Björkling, F., Kankala, S. ve Thota, N. (2021). Synthesis of thiazole linked chalcones and their pyrimidine analogues as anticancer agents. *Synthetic Communications*, 51(9), 1406-1416.
- [195] Muniyappan, N., Advaya, G.R., Sujitha, E. ve Sabiah, S. (2021). Picolyl and benzyl functionalized biphenyl NHC carbenes and their silver complexes: Sigma donating and antimicrobial properties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 954, 122075.
- [196] Rahman, F.U., Bibi, M., Khan, E., Shah, A.B., Muhammad, M., Tahir, M.N., Shahzad, A., Ullah, F., Zahoor, M. ve Alamery, S. (2021). Thiourea Derivatives, Simple in Structure but Efficient Enzyme Inhibitors and Mercury Sensors. *Molecules*, 26(15), 4506.
- [197] Ghosh, M. ve Khan, S. (2021). N-Heterocyclic silylenes in coinage metal chemistry: an account of recent advances. *Dalton Transactions*, 50(31), 10674-10688.
- [198] Voutchkova, A.M., Feliz, M., Clot, E., Eisenstein, O. ve Crabtree, R.H. (2007). Imidazolium carboxylates as versatile and selective N-heterocyclic carbene transfer agents: synthesis, mechanism, and applications. *Journal of the American Chemical Society*, 129(42), 12834-12846.
- [199] M. C. Arendrup , J.M., J. W. Mouton , K. Lagrou , Petr Hamal , J Guinea and the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)\*2020;1-21.  
<[https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/AFST/File\\_s/EUCAST E Def 7.3.2 Yeast testing definitive revised 2020.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/File_s/EUCAST_E_Def_7.3.2_Yeast_testing_definitive_revised_2020.pdf) > date retrieved 27.05.2022.
- [200] CLSI. (2012). Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; approved standard. In: Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, PA.
- [201] Sabouraud, R. (1892). Contribution a l'etude de la trichophytie humaine. Etude clinique, microscopique et bacteriologique sur la pluralité des trichophyton de l'homme. *Ann. Dermatol. Syphil*, 3, 1061-1087.
- [202] Sezonov, G., Joseleau-Petit, D. ve d'Ari, R. (2007). Escherichia coli physiology in Luria-Bertani broth. *Journal of bacteriology*, 189(23), 8746-8749. doi:10.1128/JB.01368-07
- [203] Kaloğlu, N. ve Özdemir, İ. (2022). SYNTHESIS OF SILVER-AND GOLD-N-HETEROCYCLIC CARBENE COMPLEXES INCLUDING STRONG METAL-CARBON BINDING. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 50(1), 31-36.
- [204] Nawaz, Z., Ullah, H., Gürbüz, N., Zafar, M.N., Verpoort, F., Tahir, M.N., Özdemir, I. ve Trovitch, R.J. (2022). Benzimidazole-based N-heterocyclic carbene silver complexes as catalysts for the formation of carbonates from carbon dioxide and epoxides. *Molecular Catalysis*, 526, 112369.
- [205] Herrmann, W.A. (2002). N-heterocyclic carbenes: a new concept in organometallic catalysis. *Angew Chem Int Ed Engl*, 41(8), 1290-1309. doi:10.1002/1521-3773(20020415)41:8<1290::aid-anie1290>3.0.co;2-y
- [206] Barnard, P.J. ve Berners-Price, S.J. (2007). Targeting the mitochondrial cell death pathway with gold compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 251(13-14), 1889-1902.
- [207] Varna, D., Zainuddin, D.I., Hatzidimitriou, A.G., Psomas, G., Pantazaki, A.A., Papi, R., Angaridis, P. ve Aslanidis, P. (2019). Homoleptic and heteroleptic silver (I) complexes bearing diphosphane and thioamide ligands: Synthesis,

structures, DNA interactions and antibacterial activity studies. *Materials Science and Engineering: C*, 99, 450-459. doi:10.1016/j.msec.2019.01.107

- [208] **Tan, S.J., Yan, Y.K., Lee, P.P.F. ve Lim, K.H.** (2010). Copper, gold and silver compounds as potential new anti-tumor metallodrugs. *Future Medicinal Chemistry*, 2(10), 1591-1608.



## ÖZGEÇMİŞ

Ad ve Soyad : Hüseyin KARCI  
Lisans : Fırat Üniversitesi Fen Ed. Fak. Kimya Bölümü  
Yüksek Lisans : Bingöl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya  
Bölümü : Biyokimya  
Y.L. Tez konusu : Yeni Bis-1,2,4-triazol Türevlerinin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

### MESLEKİ DENEYİM:

2002-2014 yılları arasında Bingöl Merkez’de Milli Eğitim Bakanlığı bünyesinde farklı okullarda idarecilik ve öğretmenlik görevi yaptı. 2014 tarihinde Malatya ili Fatma Aliye Bursa İstanbul MTA Lisesine Kimya Öğretmeni olarak atandı. Bu okulda idareci ve öğretmen olarak görev yaptı. Halen aynı okulda Kimya Öğretmeni olarak görevine devam etmekte.

## DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN ÇALIŞMALAR

- [1] **Karci, H., DüNDAR, M., ÖZDEMİR, İ., GÜRBÜZ, N., ve KOC, A.** (2020). BENZİMİDAZOLIUM SALT AND BIOLOGICAL PROPERTIES. In *Turk J Biochem* (Vol. 45, pp. 30): Turkish Journal of Biochemistry.
- [2] **Karci, H., DüNDAR, M., ÖZDEMİR, İ., GÜRBÜZ, N., KOC, A.** (2020). Silver N-Heterocyclic Carbene Complexes and their Antibacterial Properties. In (pp. 42): 3rd. International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials ....
- [3] **Karci, H., DüNDAR, M., ÖZDEMİR, İ., GÜRBÜZ, N., KOC, A.** (2020). Benzimidazolium Salt and their Biological Properties. In (pp. 41): 3rd. International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials ....
- [4] **Karci, H., DüNDAR, M., ÖZDEMİR, İ., GÜRBÜZ, N., KOC, A., ve ÖZDEMİR, İ.** (2021). FONKSİYONEL BENZİMİDAZOLYUM TUZLARI VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ. In *Anorganik Kimya* (pp. 104).
- [5] **Karci, H., DüNDAR, M., ÖZDEMİR, İ., GÜRBÜZ, N., KOC, A., ve ÖZDEMİR, İ.** (2021). ETİLASETAT FONKSİYONLU GÜMÜŞ KARBEN KOMPLEKSLERİN ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİ. In *Anorganik Kimya* (pp. 101).

## DOKTORA TEZİ DIŞINDA YAPILAN ÇALIŞMALAR ÇALIŞMALAR

- [1] **Bulut, N., Kocyigit, U.M., Gecibesler, I.H., Dastan, T., Karci, H., Taslimi, P., Durna Dastan, S., Gulcin, I. ve Cetin, A.** (2018). Synthesis of some novel pyridine compounds containing bis- 1, 2, 4- triazole/thiosemicarbazide moiety and investigation of their antioxidant properties, carbonic anhydrase, and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 32(1), e22006.
- [2] **Lasmari, S., Ikhlef, S., Boulcina, R., Mokrani, E.H., Bensouici, C., Gurbüz, N., Dündar, M., Karci, H., Özdemir, İ. ve Koç, A.** (2021). New silver Nheterocyclic carbenes complexes: Synthesis, molecular docking study and biological activities evaluation as cholinesterase inhibitors and antimicrobials. *Journal of Molecular Structure*, 1238, 130399.
- [3] **Sandeli, A.E.-K., Khiri-Meribout, N., Benzerka, S., Gurbüz, N., Dündar, M., Karci, H., Bensouici, C., Mokrani, E.H., Özdemir, İ. ve Koç, A.** (2021). Silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis and characterization, biological evaluation of Anti-Cholinesterase, anti-alpha-amylase, anti-lipase, and antibacterial activities, and molecular docking study. *Inorganica Chimica Acta*, 525, 120486.
- [4] **Nawaz, Z., Gurbüz, N., Zafar, M.N., Tahir, M.N., Ashfaq, M., Karci, H. ve Özdemir, İ.** (2021). Direct arylation (hetero-coupling) of heteroarenes via unsymmetrical palladium-PEPPSI-NHC type complexes. *Polyhedron*, 208, 115412.