

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ELEKTRON ÇEKİCİ GRUP İÇEREN KARBEN ÖNCÜLLERİ VE KARBEN
KOMPLEKSLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Özlem DEMİRCİ

Kimya Ana Bilimdalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK

TEMMUZ 2021

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ELEKTRON ÇEKİCİ GRUP İÇEREN KARBEN ÖNCÜLLERİ VE KARBEN
KOMPLEKSLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Özlem DEMİRCİ
(38491838352)

Kimya Ana Bilimdalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK
Tez Eş Danışmanı: Doç. Dr. Aydın AKTAŞ

TEMMUZ 2021

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemedi beni her konuda yönlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yetkin GÖK'e ve eş danışmanım Doç. Dr. Aydın AKTAŞ'a,

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

Bu çalışmada 4-florobenzil sübstitüentli bezimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon çalışmalarına katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN, Dr. Rüya KAYA ve Bartın Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümünden Dr. Öğrt. Üyesi Parham TASLİMİ'ye;

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

Çalışmalarım sırasında aynı laboratuvarında çalıştığımız ve desteklerini gördüğüm doktora öğrencisi Ali KAZANCI, yüksek lisans öğrencisi Ramazan ZENGİN;

Tezin uygulama aşamasında FYL-2020-2279 no'lu "Elektron Çekici Grup İçeren Karben Öncülleri ve Karben Komplekleri" başlıklı proje ile maddi destekten dolayı, İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.



Ailem'e

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum ‘‘Elektron Çekici Grup İçeren Karben Öncülleri ve Karben Komplekleri’’ başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Özlem DEMİRCİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ.....	i
ONUR SÖZÜ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ŞEMALAR DİZİNİ.....	ix
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1 NHC'lerin Yapısı ve Genel Özellikleri.....	2
1.1.1 NHC'lerin sterik ve elektronik özelliklerinin nicel ölçümleri.....	6
1.1.2 NHC'lerin geçiş metallere koordinasyonu	7
1.2 Flor/Formil Grubu İçeren NHC Öncüllerinin Sentezi	10
1.2.1 Flor/formil grubu içeren NHC komplekslerinin sentezi.....	14
1.3 Florlu NHC komplekslerinin biyolojik özellikleri.....	19
1.4 Enzimler.....	26
1.4.1 Asetilkolinesteraz enzimi (AChE).....	26
1.4.2 Karbonik Anhidraz (CA).....	27
1.4.3 Glukozidaz enzimi (Gly).....	27
1.4.4 Bütirikolinesteraz enzimi (BChE).....	28
1.5 Çalışmanın Amacı.....	29
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	31
2.1 1-süstitüye Benzimidazol Sentezi, 1.....	32
2.2 1-(4-florobenzil)-3-alkilbenzimidazolyum Klorür Tuzlarının Sentezi, 2a-f	32
2.2.1 1-Benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2a.....	33
2.2.2 1-(4-florobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2b	33
2.2.3 1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2c	34
2.2.4 1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2d	34
2.2.5 1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2e	35
2.2.6 1,3-Di-(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2f	35
2.3 4-florobenzil Süstitüyentli NHC-Gümüş Komplekslerinin Sentezi, 3a-e .	35
2.3.1 Kloro[1-(benzil)-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3a	36
2.3.2 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3b.....	36
2.3.3 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3c.....	37
2.3.4 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3d.....	37
2.3.5 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3e.....	38
2.4 4-florobenzil Süstitüyentli NHC-Pd(II)-Piridin Komplekslerinin Sentezi, 4a-e.....	38

2.4.1	Dibromo[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) sentezi, 4a	38
2.4.2	Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) sentezi, 4b	39
2.4.3	Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) sentezi, 4c	39
2.4.4	Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) sentezi, 4d	40
2.4.5	Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) sentezi, 4e	40
2.5	4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ Komplekslerinin Sentezi, 5a-c	41
2.5.1	Dibromo[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) sentezi, 5a	41
2.5.2	Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) sentezi, 5b	42
2.5.3	Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-ilidene]trifenilfosfinpalladyum(II) sentezi, 5c	42
2.6	4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-morfin Komplekslerinin Sentezi, 6a-c	43
2.6.1	Dibromo[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinpalladyum(II) sentezi, 6a	43
2.6.2	Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinpalladyum(II) sentezi, 6b	43
2.6.3	Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinpalladyum(II) sentezi, 6c	44
2.7	1-(4-formilfenil)-3-metilimidazolyum klorür/iyodür Tuzlarının Sentezi, 7a-e	44
2.7.1	1-(4-formilfenil)-3-metilimidazolyum iyodür sentezi, 7a	45
2.7.2	1-benzil-3-(4-formilfenil)imidazolyum klorür sentezi, 7b	45
2.7.3	1-(4-formilfenil)-3-(4-metilbenzil)imidazolyum klorür sentezi, 7c	46
2.7.4	1-(4-formilfenil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)imidazolyum klorür sentezi, 7d	46
2.7.5	1-(4-formilfenil)-3-(4-vinilbenzil)imidazolyum klorür sentezi, 7e	47
2.8	4-formilfenil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Komplekslerinin Sentezi, 8a-e	47
2.8.1	Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-metilimidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II) sentezi, 8a	47
2.8.2	Dibromo[1-benzil-3-(4-formilfenil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II) sentezi, 8b	48
2.8.3	Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-(4-metilbenzil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II) sentezi, 8c	48
2.8.4	Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II) sentezi, 8d	49
2.8.5	Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-(4-vinilbenzil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II) sentezi, 8e	49
2.9	Enzim İnhibisyon Aktivite Tayini.....	50
2.10	Kristal Yapının Belirlenmesi ve Arıtımı.....	50
3.	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	52

3.1	4-florobenzil Sübstitüentli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Karakterizasyonu, 2a-f	54
3.1.1	4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (2a-d) kristal yapı çalışmaları	58
3.1.2	4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon aktiviteleri.....	67
3.2	4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Ag(I) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, 3a-e	69
3.2.1	4-florobenzil sübstitüentli NHC-Ag(I) komplekslerinin enzim inhibisyon aktiviteleri.....	73
3.3	4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-Piridin Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, 4a-e	77
3.3.1	4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-Piridin komplekslerinin kristal yapı çalışmaları	81
3.3.2	4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin enzim inhibisyon aktiviteleri	85
3.4	4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu (5a-c).....	88
3.5	4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-morfin Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu (6a-c).....	92
3.6	4-formilfenil Sübstitüentli İmidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Karakterizasyonu (7a-e).....	96
3.7	4-formilfenil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu (8a-e).....	99
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER	105
5.	KAYNAKLAR	112
6.	ÖZ GEÇMİŞ	134

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1	2a-d Tuzlarının X-ışını Kırınımı ve Yapı Arıtımı Verileri..	60
Çizelge 3.2	2a, 2b, 2c ve 2d Tuzları için Hidrojen Bağ Geometrisi.....	61
Çizelge 3.3	AChE ve α -Gly enzimlerine karşı 4-florobenzil sübstitü- yentli (2a-e) benzimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon sonuçları.....	68
Çizelge 3.4	AChE, BChE, hCA I, hCA II ve α -Gly Enzimlerine Karşı Yeni Komplekslerin (3a-e) Enzim İnhibisyon IC ₅₀ (μ M) Sonuçları.....	75
Çizelge 3.5	AChE, BChE, hCA I, hCA II ve α -Gly Enzimlerine Karşı Yeni Komplekslerin (3a-e) Enzim İnhibisyon Ki (μ M) Sonuçları.....	76
Çizelge 3.6	4b ve 4d Kompleksleri için X-ışını Kırınımı ve Yapı Arıtımı Verileri	82
Çizelge 3.7	NHC-Pd(II)-piridin Komplekslerinin (4a-e) AChE ve α - Gly Enzimlerine Karşı Enzim İnhibisyon Sonuçları.....	87
Çizelge 3.8	NHC-Pd(II)-piridin Komplekslerinin (4a-e) Asetilkolines- teraza (AChE) Karşı İnhibisyon Sonuçları.....	87
Çizelge 3.9	Pd (II) (NHC) Komplekslerinin (4a-e) α -glikosidaz Karşı İnhibisyon Sonuçları.....	88
Çizelge 4.1	Benzimidazolyum Tuzları ve NHC-Ag Komplekslerinin Seçilmiş NMR Verileri.....	106
Çizelge 4.2	NHC-Pd-Piridin Komplekslerinin Seçilmiş Spektrum Ve- rileri.....	108
Çizelge 4.3	İmidazolyum Tuzları ve NHC-Pd-3-klorpiridin Kompleks- lerinin Seçilmiş NMR Verileri.....	110

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	En yaygın NHC sınıflarından bazılarının yapıları.....	5
Şekil 1.2	NHC ve PR ₃ ligandlarının metal üzerine yöneliş şekilleri...	8
Şekil 1.3	Geçiş metallere koordine NHC'lerin başlıca uygulamaları.	9
Şekil 3.1	2b bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	56
Şekil 3.2	2a bileşiğinin kristal yapısının atom isimleri ile gösterimi....	62
Şekil 3.3	2b bileşiğinin kristal yapısının atom isimleri ile gösterimi....	63
Şekil 3.4	2c bileşiğinin kristal yapısının atom isimleri ile gösterimi....	63
Şekil 3.5	2d bileşiğinin kristal yapısının atom isimleri ile gösterimi....	64
Şekil 3.6	2a bileşiğinin kristal yapısının yakından görünümü.....	64
Şekil 3.7	2b bileşiğinin kristal yapısının yakından görünümü.....	65
Şekil 3.8	2c molekülü için a ekseninden görüntülenen katyonların paketlenmesi.....	66
Şekil 3.9	Bir birim hücredeki 2d kristal paketinin bir görünümü.....	67
Şekil 3.10	3b kompleksine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	71
Şekil 3.11	4d bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	78
Şekil 3.12	4b bileşiği için H atomları için keyfi boyuttaki küreleri gösteren çizim.....	83
Şekil 3.13	4d bileşiğinin moleküler yapısı. H atomları, rastgele yarıçaplı küreler olarak gösterilir.....	84
Şekil 3.14	4b kompleksinin kristal paketinin a eksenini boyunca, moleküller arası C – H ... Br hidrojen bağlarını ve C – H ... π etkileşimlerini (sırasıyla kesikli kırmızı ve kesikli gri çizgiler) gösteren kısmi bir görünüm, birim hücrenin b eksenini boyunca sonsuz C (6) zincirlerinin oluşumuyla sonuçlanır.....	84
Şekil 3.15	Karmaşık 4d bileşiği için paketleme diyagramının temsili gösterimi.....	85
Şekil 3.16	5a bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	89
Şekil 3.17	5a bileşiğine ait ³¹ P NMR Spektrumu.....	90
Şekil 3.18	5a-c Bileşiklerine ait IR Spektrumları.....	90
Şekil 3.19	6a bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	93
Şekil 3.20	6a bileşiğine ait D ₂ O NMR Spektrumu.....	94
Şekil 3.21	6a-c Bileşiklerine ait IR Spektrumları.....	94
Şekil 3.22	7b bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	97
Şekil 3.23	7a-e Bileşiklerine ait IR Spektrumları.....	98
Şekil 3.24	8e bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	101
Şekil 3.25	8a-e Bileşiklerine ait IR spektrumları.....	102

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1	NHC'lerin yapısal özellikleri.....	3
Şema 1.2	Diazolyum tuzlarının sentezi.....	10
Şema 1.3	Diarilazolyum tuzlarının sentez yöntemi.....	11
Şema 1.4	Diarilazolyum tuzlarının sentezi.....	11
Şema 1.5	İmidazolinyum ve benzimidazolyum tuzları için uygun sentetik yollar.....	12
Şema 1.6	Tiol-en /in kilik kimyası yoluyla imidazolyumun işlevselleştirilmesi.....	12
Şema 1.7	NHC omurgasına flor atomunun bağlanması.....	13
Şema 1.8.	Simetrik olmayan diarylimidazolium tuzlarının sentezi.....	13
Şema 1.9	NHC-florlu komplekslerin hazırlanması için stratejiler.....	14
Şema 1.10	Karbonil ve NHC ligandlı bis-metalli karben komplekslerinin sentezi.....	14
Şema 1.11	Cp*IrNHC komplekslerinin sentezi.....	15
Şema 1.12	Cp*IrNHC-CHO 'nın benzilamin ile kondenzasyon reaksiyonu.....	15
Şema 1.13.	Palladyumun imidazol-2-iliden komplekslerinin hazırlanması.....	16
Şema 1.14	Florlu ve florsuz NHC-Rh kompleksleri.....	17
Şema 1.15	Normal ve Abnormal karben Pd kompleksleri.....	17
Şema 1.16	NHC-AuX-COF (X = Cl ⁻ , SbF ₆ ⁻ sentezi ve katalitik reaksiyonları.....	18
Şema 1.17	Antikanser ajanlar olarak kullanılan rutenyum kompleksleri.....	19
Şema 1.18	Antikanser ajan olarak kullanılan rodyum (I) kompleksleri..	20
Şema 1.19	Antikanser ajanlar olarak kullanılan Ir(III) NHC kompleksleri.....	21
Şema 1.20	Pd(II) NNC(NHC) kısaç kompleksleri.....	22
Şema 1.21	Bis(NHC) ligandlı Pt(II) kompleksleri.....	23
Şema 1.22	4,5-diarilimidazolden türetilen Ag(I) ve Au(I) kompleksleri.	24
Şema 1.23	PEB (Feniletinilbenzil) ve C ₈ H ₁₇ grubu içeren benzimidazolyum tuzları.....	25
Şema 2.1	Sentezlenen N-sübstitüye Benzimidazoller.....	32
Şema 3.1	4-florobenzil Sübstitüentli NHC Öncülleri, NHC-gümüş, NHC-palladyum Kompleksleri ve Uygulamaları.....	52
Şema 3.2	4-formilfenil Sübstitüentli NHC Öncülleri ve NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Kompleksleri.....	53
Şema 3.3	N-Sübstitüye Benzimidazollerin Sentezi.....	54
Şema 3.4	4-florobenzil Sübstitüentli Benzimidazolyum Tuzları.....	54
Şema 3.5	4-florobenzil sübstitüentli NHC-Ag(I) komplekleri.....	69
Şema 3.6	NHC-Pd(II)-piridin Komplekslerinin (4a-e) Sentezi.....	77
Şema 3.7	4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ Kompleksleri (5a-c).....	88
Şema 3.8	4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-morfolin Kompleksleri (6a-c).....	92
Şema 3.9	4-formilfenil Sübstitüentli İmidazolyum Tuzları (7a-e)....	96
Şema 3.10	4-formilfenil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Kompleksleri (8a-e).....	100

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

NHC	: <i>N</i> -heterosiklik karbon
DMF	: Dimetilformamid
Kat	: Katalizör
Bü^t	: <i>ter</i> -Bütil
e.n.	: Erime noktası
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	: Infrared Spektroskopisi
<i>p</i>-	: Para
Ar	: Aril
Me	: Metil
K	: Kelvin
°C	: Santigrat derece
s	: singlet
d	: dublet
t	: triplet
k	: kuartet
m	: multiplet
µL	: mikro litre

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ELEKTRON ÇEKİCİ GRUP İÇEREN KARBEN ÖNCÜLLERİ VE KARBEN KOMPLEKSLERİ

Özlem DEMİRCİ

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı
134 + xii sayfa
2021

Danışman: Prof. Dr. Yetkin GÖK

Farmakolojik açıdan önemli metal-bazlı ilaçların tasarımı ve sentezi, modern ilaçları keşfetme ve geliştirmede organometalik kimyagerlerin en önemli hedeflerindedir. Yeni metal-ilaçların tasarımı genellikle metal ve ligandın uygun kombinasyonundan oluşur. Bu nedenle, Ir, Rh, Os, Ru, Pd, Ag, Au gibi diğer geçiş metalleri, yeni potansiyel metalofarmasötiklerinin geliştirilmesi için kullanılmıştır. Bu komplekslerin sentezi için fonksiyonelleştirilmesi kolay (ayarlanabilir) ve metallerle güçlü bağlar oluşturan ligandlar tercih edilir. Bu özellikler, metal-ilaçların işlevi (taşıma, çözünürlük, kararlılık) için esastır, ilacın varlığını işlem boyunca etkilenmeden korur ve böylece vücuttan atılımını kolaylaştırır. Bu konuda, biyolojik aktiviteye sahip *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandları ve onların kompleksleri ideal adaylardır. NHC'lerin hava ve neme karşı kararlılık, dayanıklı C-M bağları oluşturma gibi eşsiz özellikleri, bu ligantlara neredeyse bütün geçiş metallerine koordine olabilme yeteneği kazandırır. Diğer yandan, asitlik, lipofiliklik, konformasyon ve metabolizma gibi özellikler, bir ilacın özelliklerini modüle etmek için ortak bir stratejidir.

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı, elektron çekme özelliğinin yanı sıra en elektronegatif atom olan flor ve modifiye edilebilme özelliğine sahip formil (-CHO) grubunun NHC ligandına ve kompleksine dahil edilmesi, farmasötik açıdan faydalı olabilmesi ve yeni nesil metalloilaçların üretimine yol açabilmesi tez çalışmasının temel amacıdır.

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar:

- 1) 4-florobenzil sübtitüentli benzimidazolyum tuzları (**2a-f**), NHC-Ag(I) (**3a-e**), NHC-Pd(II)-piridin (**4a-e**), NHC-Pd(II)-trifenilfosfin (**5a-c**), NHC-Pd(II)-morfolin (**6a-c**) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir.
- 2) 4-florobenzil sübtitüentli benzimidazolyum tuzları (**2a-f**), NHC-Ag(I) (**3a-e**) ve NHC-Pd(II)-piridin (**4a-e**) komplekslerinin enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir.
- 3) 4-formilfenil sübtitüentli imidazolyum tuzları (**7a-e**), NHC-Pd(II)-3-klorpiridin (**8a-e**) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: *N*-heterosiklik karben öncülleri; Benzimidazol; İmidazol; Pd-PEPSI kompleksleri; NHC-Ag(I) kompleksleri; Enzim inhibisyonu, X-kristalografi

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

CARBENE PRECURSORS AND CARBENE COMPLEXES CONTAINING ELECTRON ATTRACTIVE GROUP

Özlem DEMİRÇİ

Inonu University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
134 + xii pages
2021

Supervisor: Prof. Dr. Yetkin GÖK

The design and synthesis of pharmacologically important metal-based drugs is one of the most important goals of organometallic chemists in discovering and developing modern drugs. The design of new metallodrugs often consists of the appropriate combination of metal and ligand. Therefore, other transition metals such as Ir, Rh, Os, Ru, Pd, Ag, Au have been used for the development of new potential metallopharmaceuticals. Ligands that are easy to functionalize (tunable) and form strong bonds with metals are preferred for the synthesis of these complexes. These properties are essential for the function (transport, solubility, stability) of metal-drugs, keeping the presence of the drug unaffected throughout the process and thus facilitating its excretion from the body. In this regard, *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligands with biological activity and their complexes are ideal candidates. The unique properties of NHCs, such as weather and moisture stability, forming durable C-M bonds, give these ligands the ability to coordinate with almost all transition metals. On the other hand, properties such as acidity, lipophilicity, conformation, and metabolism are a common strategy for modulating the properties of a drug.

For the reasons mentioned above, the main purpose of the thesis study is to include fluorine, which is the most electronegative atom, and the formyl (-CHO) group, which has the most electronegative atom, and the formyl (-CHO) group, which has the ability to be modified, into the NHC ligand and its complex, to be useful in pharmaceutical terms and to lead to the production of new generation metallodrugs.

Studies carried out within the scope of this thesis:

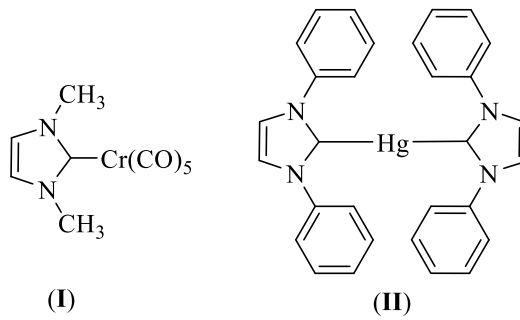
- 1) 4-fluorobenzyl substituted benzimidazolium salts (**2a-f**), NHC-Ag(I) (**3a-e**), NHC-Pd(II)-pyridine (**4a-e**), NHC-Pd(II)-triphenylphosphine (**5a-c**), NHC-Pd(II)-morpholine (**6a-c**) complexes were synthesized and their structures were characterized by appropriate spectroscopic methods.
- 2) Enzyme inhibition activities of 4-fluorobenzyl substituted benzimidazolium salts (**2a-f**), NHC-Ag(I) (**3a-e**) and NHC-Pd(II)-pyridine (**4a-e**) complexes were examined.
- 3) 4-formylphenyl substituted imidazolium salts (**7a-e**), NHC-Pd(II)-3-chlorpyridine (**8a-e**) complexes were synthesized and their structures were characterized by appropriate spectroscopic methods.

KEYWORDS: *N*-heterocyclic carbene precursors; Benzimidazole; Imidazole; Pd-PEPPSI complexes; NHC-Ag(I) complexes; Enzyme inhibition, X-crystallography.

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

İlk metal bazlı kemoterapötik ajan olan cisplatin, Rosenberg tarafından keşfedilmiştir [1]. Antikanser özelliğe sahip metalik farmasötik ajanların klinik başarısı üzerinde önemli bir etkiye sahip olan cisplatinin keşfedilmesi ile kanser kemoterapisinin önemli ölçüde iyileşmesine yardımcı olmuştur [2-6]. Cisplatin, sadece birkaç kanser hücre tipi üzerinde etkili olup nörotoksisite ve nefrotoksisite gibi ciddi yan etkiler gösterir. Bu nedenle, kanser hücrelerine karşı seçici olarak aktif olan yeni komplekslerin sentezi hala çok önemlidir. Karboplatin, oksaliplatin, nedaplatin ve lobaplatin gibi platin bazlı diğer birçok metalloilaçlar kanser hücrelerine karşı çok etkili olsada; cisplatine benzer şekilde, bu ilaçlar da istenmeyen yan etkiler göstermektedir ve ilaca karşı direnç nedeniyle etkinlikleri azalmaktadır [7-18]. Bu nedenle, yeni antitümör ilaç çalışmaları, organik ligandların yanı sıra diğer metallerin tasarımına odaklanmıştır. Platin olmayan metaller (örneğin, palladyum, gümüş, rutenyum, titanyum, galyum, demir, kobalt ve altın) içeren metal kompleksleri klinik fazda veya klinik öncesi çalışmalarda incelenmiştir [19-29].

N-heterosiklik karbenler (NHC'ler), datif ligand-metal bağları oluşturan yeni elektron verici ligand grubudur [30]. NHC ligandlarının güçlü metal koordinasyon özellikleri, onlara organik ve organometalik kimyada geniş bir kullanım alanı sağlamıştır [31-35]. Wanzlick, NHC kimyası üzerinde çalışan ilk araştırmacıdır 1968'de, ilk NHC-geçiş metal kompleksleri [NHC-Cr (**I**) ve (NHC)₂-Hg (**II**)] Öfele [36] ve Wanzlick [37] tarafından sentezlenmiştir.



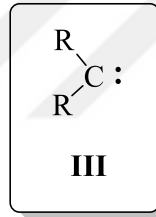
İlk NHC-Pt kompleksi 1971'de enetetraminden hazırlanmış ve bundan sonra çok farklı metallere (bakır, gümüş, altın, platin, palladyum, rutenyum gibi) sahip birçok kompleks sentezlenmiştir [38-43]. 1991 yılında, Arduengo tarafından kararlı NHC'nin ilk başarılı izolasyonu sağlanmış [44] ve böylece farklı alanlarda NHC kompleks çalışmalarını başlatmıştır. Bundan sonra, organometalik bileşik tıpta, malzeme biliminde, katalizde ve

diğer birçok önemli alanda kullanılmak üzere sentezlenmiştir [45-46]. Komplekslerin fizyolojik koşullar altında stabilitesi, onların kanser hücrelerine etkili bir şekilde taşınması kadar etkinliğini de etkiler. Bu nedenle güçlü ligand-metal bağları gereklidir ve NHC'ler sitotoksik metal kompleksleri için taşıyıcı ligandlar olarak önem kazanmıştır [47-50]. NHC'lerin işlevselleştirilmesinin kolay, fosfinlerden daha az toksik olması ve kanser ilerlemesinde biyomolekülleri hedeflemesi gibi bazı özellikleri onları tıbbi biyokimyada dikkat çekici kılmaktadır [51].

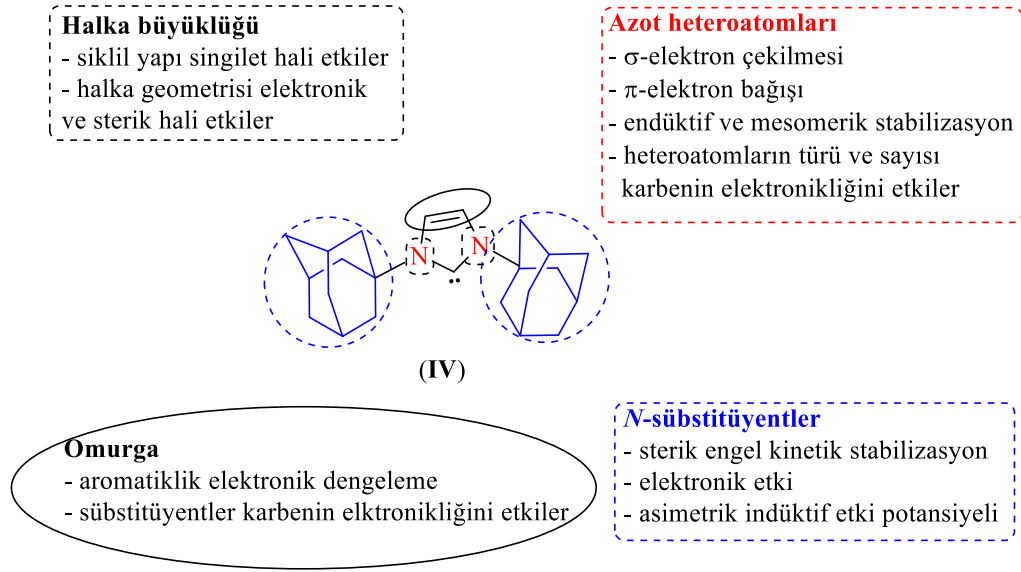
Metal-NHC kompleksleri esas olarak katalitik kimyada kullanılmış olmasına rağmen [52], bu komplekslerin tıbbi uygulamalarda kullanılabilecek etkili antifungal, antibakteriyel ve antikanser özellikleri gösterdiği fark edilmiş ve bu komplekslerin biyolojik aktiviteleri kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır [53-58].

1.1 NHC'lerin Yapısı ve Genel Özellikleri

Altı değerlik elektronu ile divalent bir karbon atomu içeren nötr bileşikler olarak tanımlanan karbenler (**III**), karbon içeren bileşiklerin ilgi çekici bir sınıfını oluşturur.



Bununla birlikte, eksik elektron oktetleri ve koordineli doymamışlıkları, serbest karbenleri doğal olarak kararsız hale getirir ve geleneksel olarak, siklopropanasyon gibi organik dönüşümlerde yalnızca yüksek oranda reaktif geçici ara maddeler olarak kabul edilirler. 1835 gibi erken bir tarihte yapılan sentezlere rağmen [59], serbest, koordine edilmemiş bir karbenin izolasyonu ve net karakterizasyonu, 1980'lerin sonlarında ve 1990'ların başlarında öncü çalışmalara kadar sığ kalmıştır [60]. 1988'de Bertrand ve çalışma ark. tarafından ufuk açıcı bir yayında, fosfor ve silikon süstitüentler ile uygun etkileşimlerle stabilize edilmiş ilk izole karbenin hazırlanışını bildirmişlerdir [61]. Üç yıl sonra Arduengo ve ark. tarafından ilk kararlı, serbest *N*-heterosiklik karben (**IV**) sentezlenmiş ve bundan sonra NHC ligantlarına olan ilgi artmıştır [44].



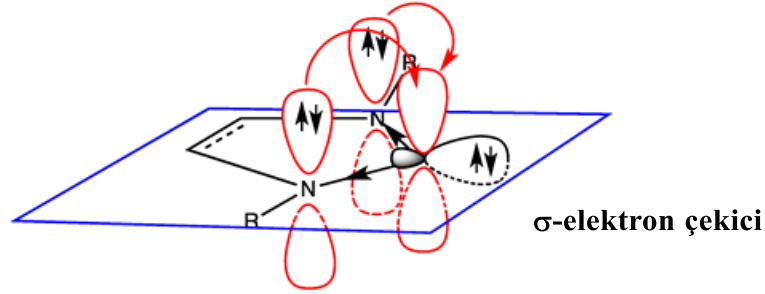
Şema 1.1 : NHC'lerin yapısal özellikleri.

Wanzlick [37] ve Öfele'nin [36] metal-karben kompleksleri üzerine daha önceki kapsamlı çalışmalarından esinlenen yapısal özellikler ile, ilk *N*-heterosiklik karben 1,3-di(adamantil)imidazol-2-iliden'in olağanüstü kararlılığı ve nispeten basit sentezi (IAd, **IV**), sentezlenen ve analiz edilen yeni NHC'den elde edilen bilgiler ile deneysel ve teorik çalışmaların patlamasına yol açmıştır. Bu araştırmaların bir sonucu olarak, NHC'lerin, zengin kimyasının giderek daha fazla ortaya çıkarılması ve kullanılması nedeniyle, bu karbenler yalnızca laboratuvar çalışmalarıyla sınırlı kalmayıp muazzam pratik öneme sahip bileşiklere yükseltilmiştir. Geçiş metalleri için mükemmel ligandlar olarak NHC'ler kimya endüstrisindeki en önemli katalitik dönüşümlerin bazılarında çok sayıda uygulama bulmuştur.

NHC'ler, halka yapısı içinde bir karben karbonu ve en az bir azot atomu içeren heterosiklik türler (**V**) olarak tanımlanmaktadır [30,62]. *N*-heterosiklik halka büyüklüğü, azot atomunun kararlılık üzerine etkileri, azot ve omurga üzerindeki süstitüentlerin ve omurganın NHC'lerin yapısal özelliklerine etkileri Şema 1.1'de özetlenmiştir [63]. Bu yapısal özellikleri içeren, farklı süstitüent, halka büyüklüğü ve heteroatom stabilizasyon derecesine sahip çok çeşitli karben bileşiği sınıfları bulunmaktadır. Bu yapısal özelliklerden elektronik ve sterik etki, C^2 karben merkezinin olağanüstü kararlılığını açıklamanın dikkate değer bir yoldur. Azot atomlarına bağlı iki adamantil grubu taşıyan IAd'de görüldüğü gibi, genellikle NHC'lerin karben karbonuna bitişik azot atomları üzerinde bulunan hacimli süstitüentler olefin dimerizasyonunu (Wanzlick dengesi) sterik olarak uygunsuz hale

getirerek türleri kinetik olarak stabilize etmeye yardımcı olur. Ancak azot atomları tarafından sağlanan elektronik stabilizasyon çok daha önemli bir faktördür.

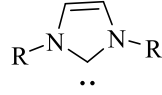
π -elektron verici



(V)

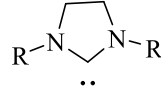
NHC'ler, C² karbonunda sp²-hibritleşmiş bir çift elektron bulunan en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO, p-orbital) ile singlet temel durum içeren elektronik konfigürasyona sahiptir. Azot atomları indiktif olarak σ -elektron çekerek işgal edilen yörüngenin enerjisini azaltır ve karben karbonunun boş p-orbitaline mezomerik olarak π -elektron vererek, karbeni stabilize eder. NHC'lerin siklik yapısı, sp² hibritleşmiş karben karbonunu bükülmeye zorlayarak singlet durumunu desteklemeye de yardımcı olur. Bu singlet yapısı, IAd'de gözlemlenen C²-N bağ uzunluklarına da (1.37 Å) yansıtılır ki, bağ uzunluğu karşılık gelen imidazolyum tuzu (IAdH1, 1.33 Å) [44] ve C²-doymuş analogu (IAdH2, 1.49 Å) [64] arasında kalır. Bu da C²-azot bağlarının kısmi çift bağ karakterine sahip olduğunu gösterir.

Karben stabilizasyonunun bu genel ilkeleri, her bir etkinin göreceli önemi bileşikten bileşiğe değişsede, tüm NHC sınıfları için geçerlidir (Şekil 1.1, VIc). Heteroaromatik bileşiklerden türetilen NHC'ler, kısmi aromatiklikleri sayesinde daha yüksek derecede stabilizasyona sahiptir [65]. Bununla birlikte, aromatikliğin etkisi olmayan birçok kararlı karben vardır; bunların ilk örneği, 1,3-di(mesitil)imidazolin-2-iliden (SIMes, VII-a), Arduengo ve arkadaşları tarafından 1995 yılında bildirilmiştir [66,67]. Karben merkezini stabilize etmek için iki bitişik azot atomuna da gerek yoktur. Sülfür (VIII) ve oksijen (IX) gibi alternatif heteroatomlar taşıyan ve siklik (alkil)(amino)karbenler (CAAC'ler, XII) gibi sadece bir azot içeren kararlı karbenler de sentezlenmiştir [68,69].



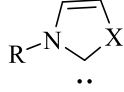
imidazol-2-iliden (VI)

R= Ad IAd (VI-a)
R= Me IMe (VI-b)
R= Mes IMes (VI-c)
R= 2,6-(iPr)₂C₆H₃ IPr (VI-d)
R= tBu ItBu (VI-e)

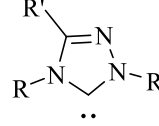


İmidazoliliden (VII)

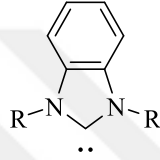
R= Mes SIMes (VII-a)
R= 2,6-(iPr)₂C₆H₃ SIPr (VII-b)



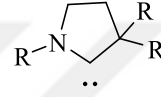
Tiazoliliden (X = S, VIII)
Oksazoliliden (X = O, IX)



Triazoliliden (X)
R = R' = Ph TPT (X-a)



Benzimidazoliliden (XI)



pirolidiniliden
(CAAC, XII)

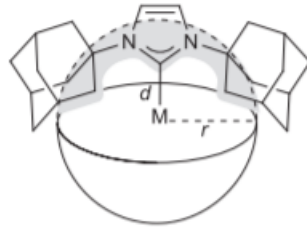
Şekil 1.1 : En yaygın NHC sınıflarından bazılarının yapıları.

NHC'lerin temel halinin elektronik yapısı, onların reaktivitelerini anlamak için bir çerçeve sağlar. Çoğu kararsız karbenlerin tipik elektrofilik özelliğine karşı, NHC'lerin heterosiklik halkası düzleminde yer alan bir çift elektron, bu bileşiklere nükleofilik özellik kazandırır. Bu özelliğin başlıca sonucu, NHC'lerin σ -verici olarak ve çok çeşitli metalik ve metalik olmayan türlere bağlanmasını sağlar.

NHC'lerin bir başka çekici özelliği, yapısal olarak çeşitli analoglarının hazırlanabilme ve kararlılıklarından dolayı çalışılabilme kolaylığıdır [70]. Çoğu durumda, karben, karşılık gelen katyonik heterosiklik azolyum tuzunun deprotonasyonu ile sentezlenebilir. *N*-heterosikliklerin çoğu sınıfı için, modüler bir sentetik seride başlangıç maddelerinin basit varyasyonu, elde edilen karbenin sterik ve elektronik özelliklerinin kolay modifikasyonuna izin verir. Azot içeren veya C²'ye bitişik diğer gruplar, doğal olarak farklı sterik gereksinimlere sahip farklı heterosiklik sınıfları ile karben merkezindeki sterik çevre üzerinde en büyük etkiye sahiptir. NHC elektronikliği, esas olarak, halka omurgasının süstitüye modelinin de önemli bir rol oynadığı heterosiklik sınıfı tarafından yönetilir. Bu özelliklerin niceliklendirilmesi, hem farklı NHC'ler arasında hem de NHC'ler ve fosfinler gibi diğer ilgili bileşikler arasında kolay karşılaştırmayı kolaylaştırır ve herhangi bir uygulama için uygun karben'in seçimine izin verir [71,72].

1.1.1 NHC'lerin sterik ve elektronik özelliklerinin nicel ölçümleri

En sık ölçülen parametrelerden ikisi; sterikler için [73] gömülü hacim (%Vbur) ve elektronikler için [74] Tolman elektronik parametresi (TEP)'dir. NHC'lerin sterik özellikleri, Nolan, Cavallo ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen 'gömülü hacim' parametresi (%Vbur) kullanılarak rahatlıkla ölçülebilir. **XIII**' de gösterildiği gibi (M: metali ve N: azot), bir NHC'nin %Vbur değeri, kürenin merkezindeki bir metalle koordinasyon üzerine ligand tarafından 'gömülü' veya işgal edilen bir kürenin yüzdesini ifade eder.



(XIII)

Metal-karben bağ mesafesi d için 2 \AA ve küre yarıçapı r için 3 \AA veya 3.5 \AA sabit parametreleri tipik olarak ligandın metal merkezi üzerinde daha büyük bir sterik etkisini gösteren daha büyük bir %Vbur değeri ile kullanılır. Gömülü hacim, kristalografik verilerden veya teorik hesaplamalardan belirlenebilir. Uygun veri kaynakları olarak serbest NHC, çeşitli NHC-metal kompleksleri veya azolyum tuzu öncülü kullanılır. Bununla birlikte, türetilen %Vbur değerleri kullanılan sisteme bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir ve yalnızca aynı yaklaşım kullanılarak belirlenen değerlerin karşılaştırılması için özen gösterilmelidir. NHC'lerin elektronik özellikleri en yaygın olarak Tolman elektronik parametresi (TEP) kullanılarak tanımlanır. Orijinal olarak fosfinler için geliştirilmiş olan TEP, kızılötesi gerilme frekanslarını ölçerek bir ligandın (L) elektron verme yeteneğini özel olarak değerlendirir. İlgilenilen ligand ne kadar elektron bağışında bulunursa, metal merkezi o kadar elektron bakımından zengin hale gelir, örneğin karbonil ligandlarının π -geribağlanma derecesini artırır ve böylece onların bağ sırasını ve kızılötesi gerilme frekansını azaltır. $[\text{LNi}(\text{CO})_3]$ kompleksleri TEP hesaplaması için başlangıçta model türler olsa da, daha az toksik kompleksler olan $\text{cis-}[\text{LIrCl}(\text{CO})_2]$ ve $\text{cis-}[\text{LRhCl}(\text{CO})_2]$ günümüzde daha yaygındır. Farklı komplekslerden elde edilen TEP değerlerini ilişkilendirmek için matematiksel formüller türetilmiştir. Bununla birlikte, kızılötesi spektrometrenin çözünürlüğüne (NHC'ler için TEP değerleri sadece yaklaşık 10 cm^{-1} 'dir)

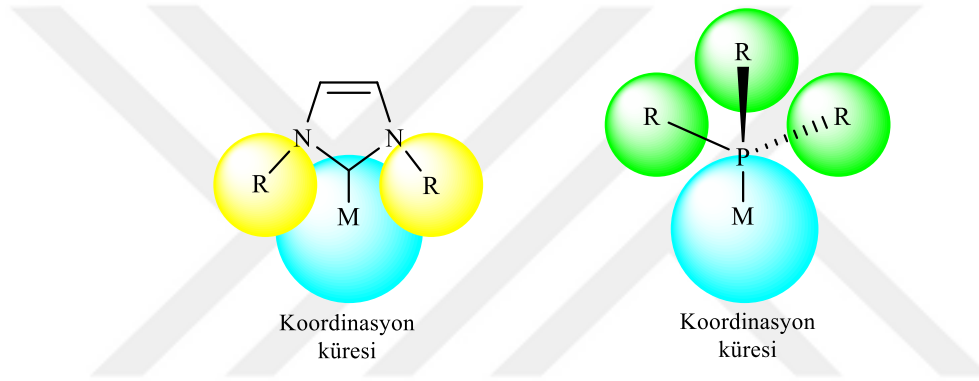
ve kullanılan solvante (tipik olarak CH_2Cl_2) bağı olarak TEP değerlerinde önemli farklılıklar ortaya çıkabilmektedir.

1.1.2 NHC'lerin geçiş metallerine koordinasyonu

N-heterosiklik karbenlerin uygulamalarının çoğu, onların geçiş metalleri ile koordinasyonunu içermektedir. NHC-metal komplekslerinin ilk örnekleri, serbest NHC'nin izolasyonundan 20 yılı aşkın bir süre öncesine dayanmaktadır; Wanzlick ve Öfele, sırasıyla 1968'de imidazol-2-iliden taşıyan cıva(II) ve krom(0) komplekslerini birbirlerinden bağımsız olarak sentezlemişlerdir [31,32]. IAd izolasyonundan önce de 1970'lerin başında Lappert ve iş arkadaşları tarafından yoğun bir şekilde çalışılmıştır [75]. Daha öncede bahsedildiği gibi, geçiş metalleri için ligandlar olarak NHC'ler karben karbonunun sp^2 -orbitalindeki bir çift elektronu metalin boş σ -orbitaline verir, yani NHC'ler σ -verici geçiş metalleri ise σ -alıcıdır. Bu komplekslerdeki bağı tam doğası D'ez-Gonza'lez ve Nolan ile Cavallo ve çalışma arkadaşları tarafından incelenmiştir [76,77]. Metal-ligand bağlanmasının en önemli bileşeni σ -vericilik olsada, hem karbenin *p*-orbitaline π -geri-bağının hem de karbenin *p*-orbitaline π -alıcılığın katkısı göz ardı edilemez. Örneğin, Frenking ve arkadaşları, grup-11 metal-imidazol-2-iliden ve imidazolin-2-iliden komplekslerinde toplam bağı enerjisinin yaklaşık % 20'sinin π -katkılı olduğunu hesaplamışlardır [78]. Bununla birlikte, pratikte, metal- C^2 koordinasyonu genellikle NHC halkası içinde delokalizasyonla sınırlı π -katkıları olan bir çift bağı yerine tek bir bağı olarak çizilir (kısmi çift bağı genellikle halka heteroatomları arasında eğri bir çizgi ile gösterilir). Bu temsil, metal- C^2 bağı çevresinde deneysel olarak gözlemlenen dönme potansiyelini en iyi şekilde yansıtır ve NHC'ler ile geleneksel Fischer veya Schrock karben ligandları arasındaki farkları vurgular.

NHC'lerin güçlü σ -verici ve nispeten zayıf π -alıcı özellikleri, fosfinlerin koordinasyon özelliklerine benzerlikler taşımasından dolayı bu ligandlar başlangıçta geçiş metali koordinasyon kimyasında yaygın yardımcı ligand sınıfı için taklitçiler olarak düşünülmüşlerdi. Bununla birlikte, iki ligand sınıfı arasında birtakım farklılıklar vardır [79]. Düşük TEP değerleriyle gösterildiği gibi NHC'ler genel olarak fosfinlerden daha fazla elektron vericidir. Bu, termodinamik olarak daha güçlü metal-ligand bağlarına yol açar ve NHC kompleksleri için fosfin analoglarına göre gözlenen tipik olarak daha büyük bağı ayrışma enerjilerine ve daha kısa metal-ligand bağı uzunluklarına yansır. Bununla birlikte, bu eğilimin dikkate değer istisnaları, sterik kısıtlamalar metal-ligand bağlanmasına etki ettiğinde ortaya çıkar. Kural olarak, daha güçlü metal-ligand etkileşimi, NHC-metal

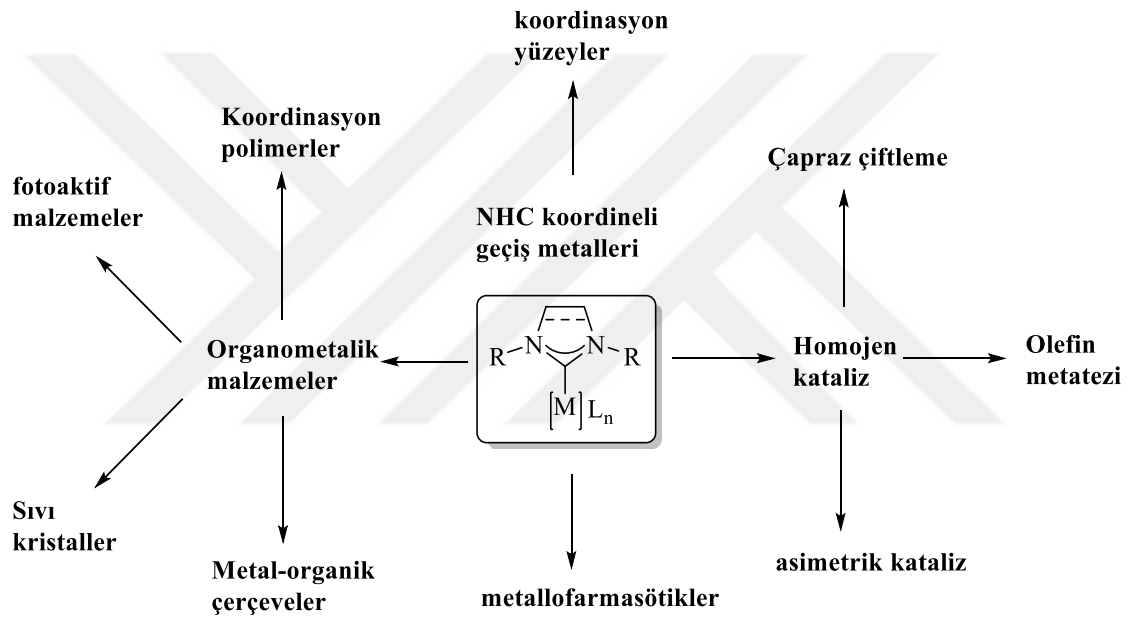
koordinasyonunu metal-fosfin bağlanmasından daha az değişken hale getirir ve kompleksler termal ve oksidatif olarak daha kararlıdır [80]. NHC'ler ve fosfinlerin sterik özellikleri karşılaştırıldığında da önemli farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Fosfinlerin sp^3 -hibridizasyonu sonucu, sterik kütlelerin koni şeklinde bir uzaysal düzenlemesi ile sonuçlanırken, en yaygın kullanılan imidazol türevli çoğu NHC sınıfında, karbonuna bitişik azot atomlarındaki sübstitüentler daha çok metale yönelerek en iyi şekilde yelpaze veya şemsiye şeklinde tanımlanabilir (Şekil 1.2). Kısaca, NHC'lerdeki azot atomu üzerindeki sübstitüentler genellikle metal merkezi üzerine sterik etki oluşturmada büyük bir etkiye sahiptirler. Fosfinlerin aksine, NHC'lerin sterik özellikleri de oldukça anizotropiktir ve diğer hacimli ligandlarla çarpışmayı en aza indirmek için metal-karbon bağı etrafında dönme meydana gelebilir.



Şekil 1.2 : NHC ve PR_3 ligandlarının metal üzerine yöneliş şekilleri.

NHC'ler ve fosfinler arasındaki bir başka eşitsizlik, bunların sterik ve elektronik özelliklerini değiştirme kolaylığı ile ilgilidir. Fosfinlerde, fosfor atomu üzerindeki sübstitüentlerin değiştirilmesi ligandın sterik ve elektronik özelliklerini pek etkilemezken, fosfinlerin aksine, NHC'lerde azot atomları üzerindeki sübstitüentleri, omurga işlevselliğini ve heterosiklik sınıfını ayrı ayrı değiştirme potansiyeli, her parametrenin daha bağımsız varyasyonuna izin verir. Bu çekici özelliklerle, NHC'ler günümüzde organometalik kimyada ligandlar olarak fosfinler ve siklopentadienillerle rekabet etmektedir ve geniş kapsamlı elde edilebilir kompleksler yelpazesi şaşırtıcı bir hızla büyümeye devam etmektedir. NHC kompleksleri farklı oksidasyon basamağına sahip tüm geçiş metalleri için tanımlanmıştır. Benzer şekilde, NHC'ler alkali, toprak alkali ve f-blok metalleri ile de kompleks oluşturmaktadır [81-83]. Komplekslerin sentezlenmesi için farklı yöntemler kullanılabilir ve genellikle serbest karbon önceden oluşturulmasına da gerek yoktur. Komplekslerin sentezinde en yaygın olarak kullanılan yöntemler, bir azolyum tuzunun *in situ* deprotonasyonu, uygun bir geçiş metali öncüsünün mevcudiyetinde gerçekleştirilse de

karben karbonunda σ -eliminasyon veya oksidatif katılmayı içeren stratejiler, önceden oluşturulmuş NHC-gümüş(I)'den veya bakır(I) komplekslerinden karben transferi ve NHC'nin metal şablonlu yapısı da kullanılabilir. Azolyum tuzları oldukça stabil katılardır ve IPr (VI-d) ve SIMes (VII-a) gibi en yaygın kullanılan NHC'ler için öncüler ticari olarak da satılabilmektedir. NHC'lerin ilginç bir sınıfı, yapılarına ek bağlı koordinasyon grupları içerir ve çoklu NHC parçalarına sahip bi-, tri- ve tetradentat ligandların birçok örneği rapor edilmiştir. Bu türler, yapılarına bağlı olarak, birkaç farklı metali köprüleyebilir veya tek bir metale şelatlayıcı ligandlar olarak hareket edebilir ve farklı geometrilere sahip kompleksler oluşturabilirler [84].

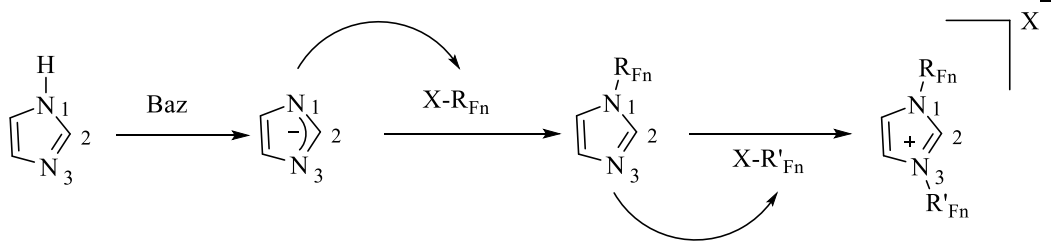


Şekil 1.3 : Geçiş metallerine koordine NHC'lerin başlıca uygulamaları.

NHC'ler mükemmel σ -vericileridir ve geçiş metallerini kolayca bağlarlar. Bu özellik, homojen geçiş metali katalizinde yardımcı ligandlar olarak NHC'lerin en önemli uygulamasına yol açmıştır [85-88]. Ayrıca NHC-Metal kompleksleri organometalik malzemeler ve metallofarmasötikler olarak birçok farklı uygulama alanı bulur (Şekil 1.3).

1.2 Flor/Formil Grubu İçeren NHC Öncüllerinin Sentezi

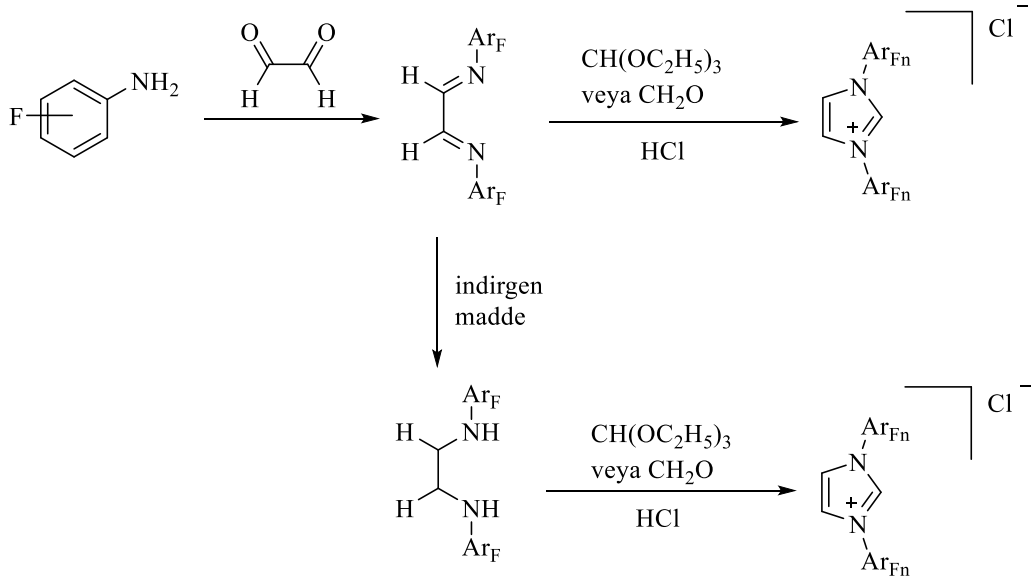
Florlanmış NHC komplekslerinin sentezi için en çok kullanılan ligandlar florlu azolyum tuzlarıdır (karben öncüleri). Azolyum tuzları, bir baz varlığında iki eşdeğer florlu alkil halojenürlerin reaksiyonundan sentezlenmektedir (Şema 1.2).



Şema 1.2 : Diazolyum tuzlarının sentezi.

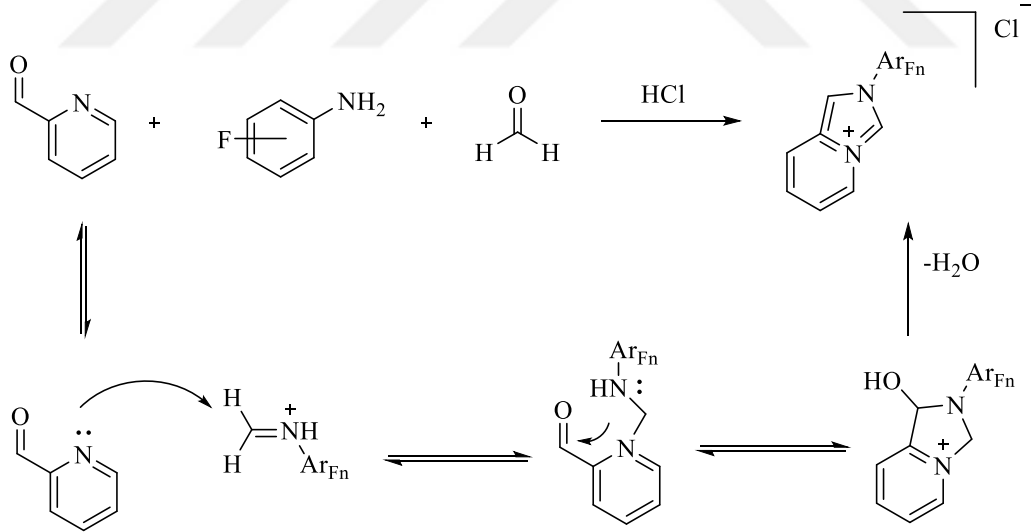
Bu reaksiyonun ilk adımı, imidazolden, daha güçlü bir nükleofil üretir. Negatif yük konjugasyonu nedeniyle N₁, C₂ ve N₃ atomları arasında iki azot eşdeğer hale gelir. Sonra floroalkil halojenürün nükleofilik süstitüsyonu gerçekleşir ve bir nötr 1-süstitüye azol oluşur. Bu reaksiyon adımı genellikle oda sıcaklığında gerçekleştirilir ve asetonitril, THF, etanol, aseton, vb. gibi polar çözücüler kullanılır. Son olarak, ikinci nükleofilik süstitüsyon, N₃ üzerinde gerçekleştirilir. Bu adım, daha yüksek sıcaklıklar gerektirir. Bu strateji, simetrik azolyum tuzlarının sentezi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemle, 1-süstitüyeazol ile farklı alkil halojenürün reaksiyonundan asimetrik azolyum tuzları da hazırlanabilmektedir [89-94].

Azolyum tuzlarının sentezinde kullanılan diğer bir yaygın yöntem, anilin ve glioksaldan hazırlanan Schiff bazının asidik ortamda (HCl) formaldehit veya trietil ortoformat ile halka kapama tepkimesi ile florlu diazolyum tuzları sentezlenmektedir (Şema 1.3). Özellikle bu yöntem *N*-aril diazolyum tuzlarının sentezi için faydalıdır [95-97].



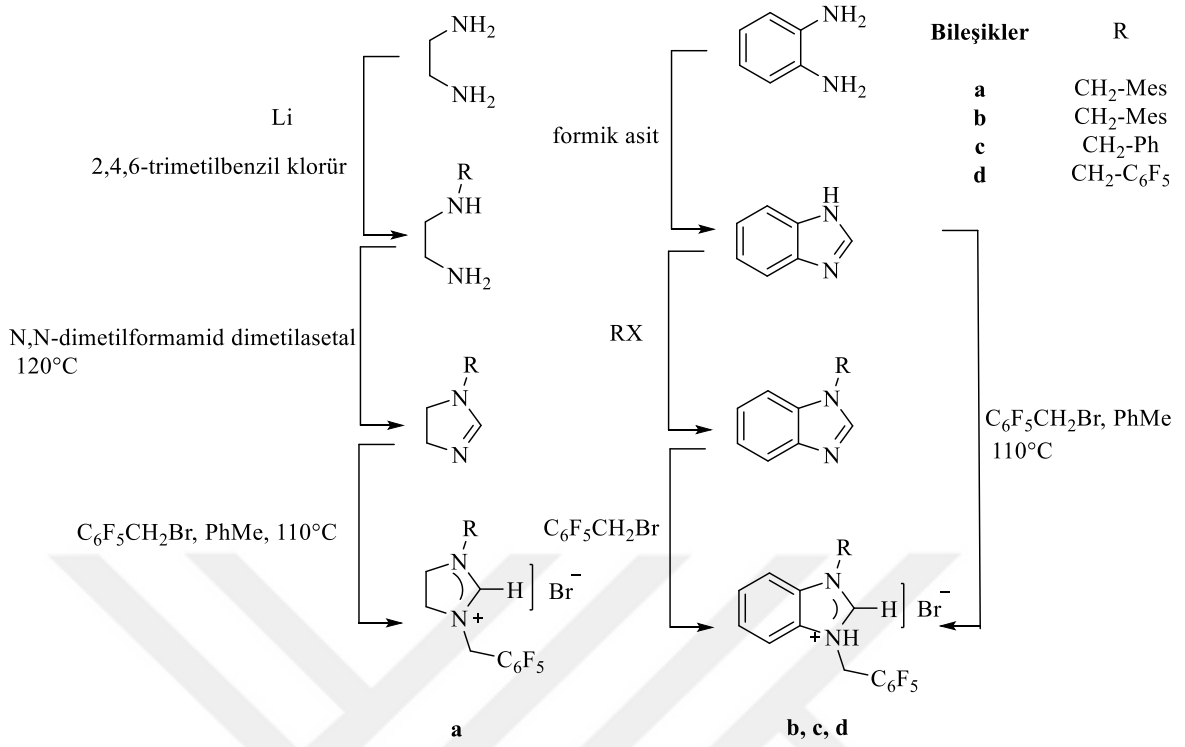
Şema 1.3 : Diarilazolyum tuzlarının sentez yöntemi.

Azolyum tuzlarını sentezlemek için bir başka ilginç yöntem Aron ve çalışma arkadaşları tarafından çalışılmıştır [98]. Üç bileşenli bir reaksiyonla imidazo[1,5a]piridinyum iyonlarını hazırlamışlardır (Şema 1.4).



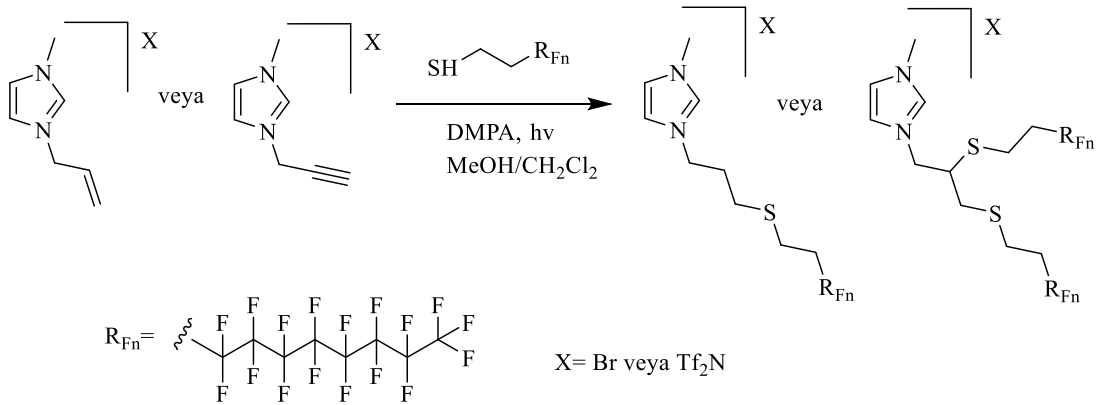
Şema 1.4: Diarilazolyum tuzlarının sentezi.

Doğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, azot atomu üzerinde pentaflorobenzil sübstitüentleri olan imidazolyum ve benzimidazolyum bromür tuzları sentezlenmiştir. Bu tuzların termal davranışı, kinetik ve termodinamik parametreleri incelenmiştir (Şema 1.5).



Şema 1.5 : İmidazolinyum ve benzimidazolinyum tuzları için uygun sentetik yollar.

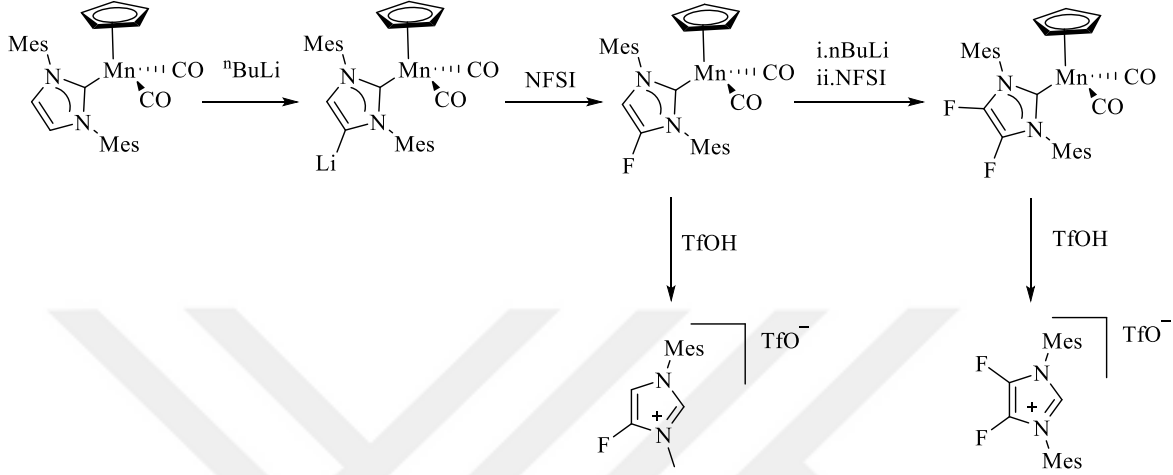
Son yıllarda Moore ve Ghiassi tarafından yapılan çalışmada, tiol-en /in kilik kimyası yoluyla floroalkil sübtitüentli imidazolinyum tuzları sentezlenmiştir (Şema 1.6) [98].



Şema 1.6 : Tiol-en /in kilik kimyası yoluyla imidazolinyumun işlevselleştirilmesi.

Bu prosedür ile kükürt atomlu florlu azolyum tuzları elde etme stratejilerini geliştirmiştir. Flor atomlarının NHC omurgasına fonksiyonellenmesi biraz karmaşıktır ve daha fazla sentetik adımlar gerektirir. Örneğin, yakın zamanda bildirilen birkaç basamakta

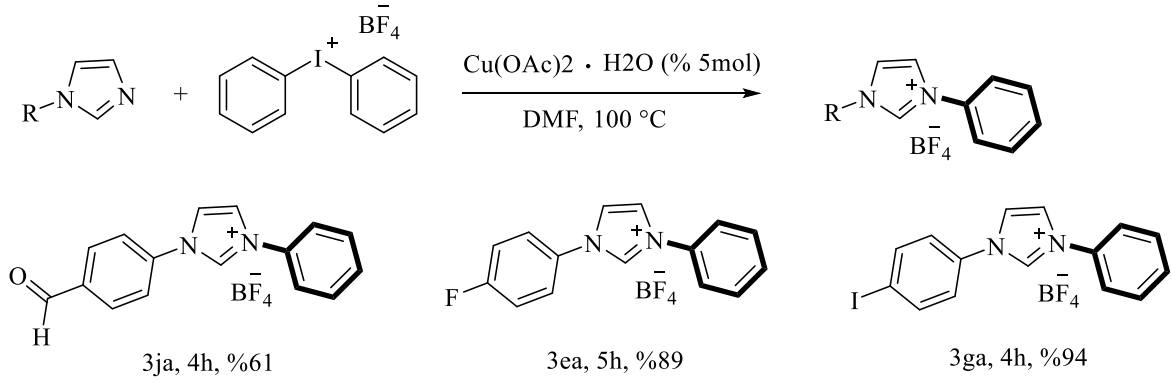
gerçekleştirilen yeni bir strateji geliştirilmiştir. $[\text{CpMn}(\text{CO})_2(\text{IMes})]$ 'nin $n\text{BuLi}$ ile reaksiyonundan organolityum kompleksi oluşur. Bu kompleksin N -fluorobenzensulfonimid (NFSI) ile reaksiyonu sonucu NHC omurgası florlanır. Bu yeni florlu kompleksin TfOH ile reaksiyona girmesi üzerine istenen florlanmış azolyum tuzu sentezlenmektedir (Şema 1.7) [99].



Şema 1.7 : NHC omurgasına flor atomunun bağlanması.

Bu prosedür aynı zamanda ardışık olarak diflorlu azolyum tuzunun iyi verimle elde edilmesine imkan vermektedir.

Diarylimidazolyum tuzları, orta ila mükemmel verimlerde aril imidazolyum tuzlarını oluşturmak için bir bakır katalizör kullanılarak N -süstitüentli imidazollerini doğrudan kuaternize etmek için kullanılmıştır (Şema 1.8). Bu dönüşüm, geniş bir fonksiyonel grup (formil, flor, iyot gibi) yelpazesine toleranslıdır ve aril imidazolyumun yanı sıra triazolium tuzlarının, özellikle de simetrik olmayan analoglarının sentezlenmesi için basit, verimli ve çok yönlü bir yoldur.

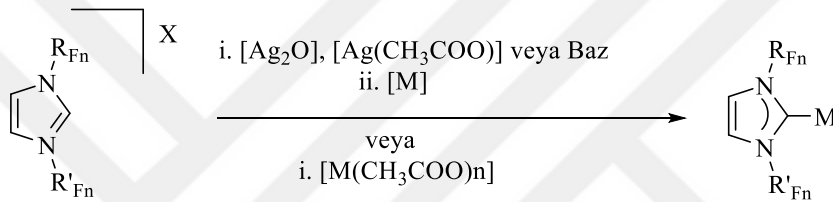


Şema 1.8 : Simetrik olmayan diarylimidazolyum tuzlarının sentezi.

1.2.1 Flor/formil grubu içeren NHC komplekslerinin sentezi

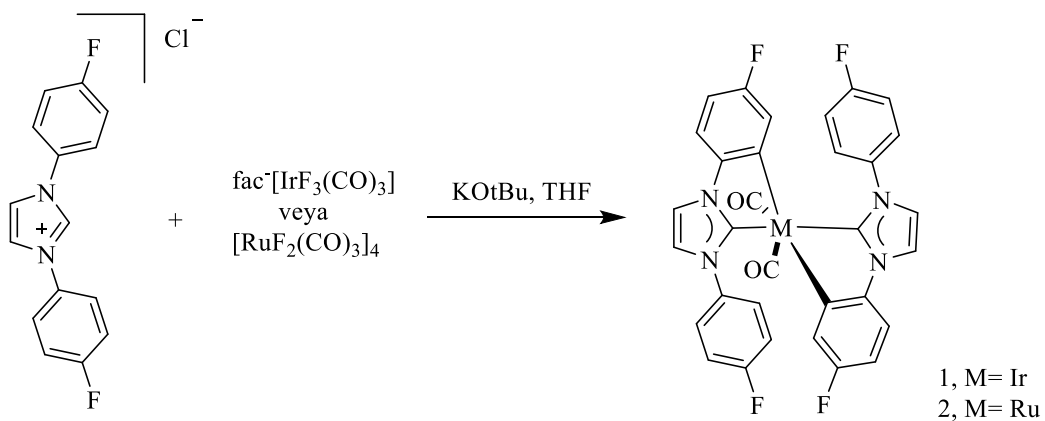
Flor veya formil grubu içeren NHC-geçiş metal komplekslerin sentezi de diğer NHC-metal komplekslerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan yöntemlerle aynıdır [100-102]. Örneğin, florlanmış bir azolyum tuzunun baz varlığında (NaOAc, KOtBu, K_2CO_3), metal öncülü ile reaksiyonu karşılık gelen kompleksi oluşturmaktadır. Genellikle bu prosedür susuz çözücü için de gerçekleştirilmektedir. Ayrıca, bazı durumlarda, bir bazik özelliğe sahip metal öncülün ($[Pd(CH_3COO)_2]$, $[Ag(CH_3COO)]$, $[AgO_2]$ gibi) kullanılması ile de NHC kompleksi sentezlenmektedir [100-102].

Geleneksel bir prosedür olan transmetalasyon yöntemi ile de flor veya formil grubu içeren NHC-M (Ru, Ir, Rh) kompleksleri sentezlenmiştir (Şema 1.9).



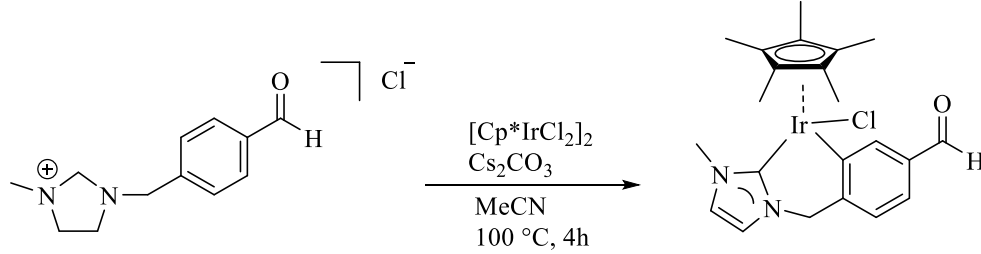
Şema 1.9 : NHC-florlu komplekslerin hazırlanması için stratejiler.

Hope ve meslektaşları, karbonil ve NHC ligandlı bis-siklometalatlı karben kompleksleri, KOtBu bazı varlığında $fac-[IrF_3(CO)_3]$ veya $[RuF_2(CO)_3]$ ile 4-fluorfenil sübtitüentli NHC öncülünün reaksiyonundan sentezlemişlerdir [103].



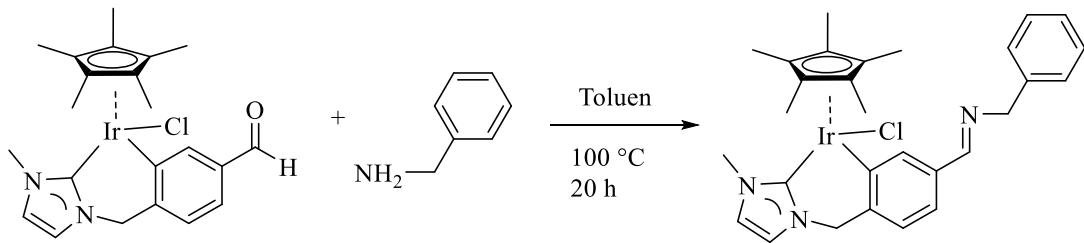
Komplekslerin ^{13}C $\{^1H\}$ NMR spektrumu, C-H analogları ile karşılaştırıldığında C-F fragmanlarının aşağı alana kaydığı görülmüştür (güçlü eşleşme sabiti gösterir, 250 Hz).

Formil grubu içeren NHC-İridyum kompleksleri ile manyetik nanoparçacıklara dayalı katalitik malzemeler elde edilmesine izin veren sentetik bir modüler metodoloji Diego Iglesias ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [104]. Pandantif fonksiyonel grup olarak bir keton/aldehit içeren imidazolyum tuzları ve bu tuzların metalasyonu ile Cp*iridyum kompleksi sentezlenmiştir (Şema 1.11 ve Şema 1.12).



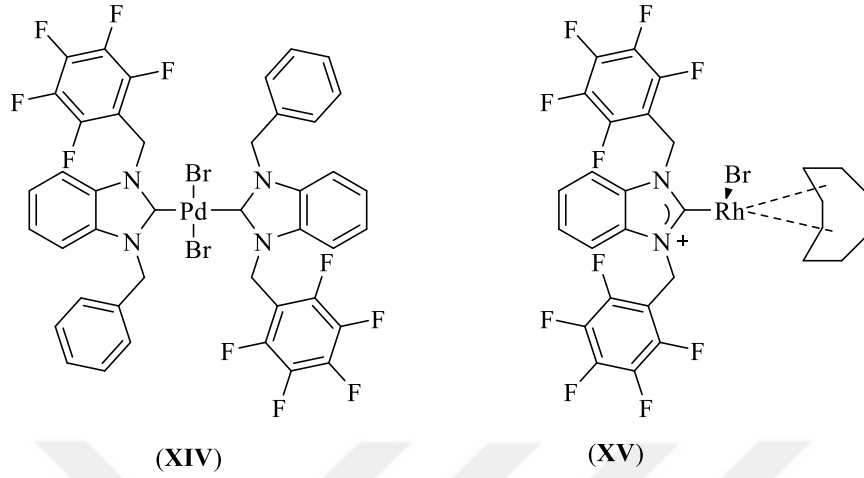
Şema 1.11: Cp*IrNHC komplekslerinin sentezi.

Yüzeyde amin grupları içeren manyetik nanopartiküller ile Cp*IrNHC-CHO'nun reaksiyonu, iridyum kompleksinin manyetin yüzeyine kovalent bağlanmasını sağlamıştır. İridyum kompleksleri ve malzeme, transfer hidrojenasyon koşulları altında ketonların indirgenmesinde aktif oldukları tespit edilmiştir. Katalitik sonuçlar, malzemenin ve moleküler kompleksin katalitik aktivitesinin eşdeğer olduğunu ortaya koymuştur. Destek nedeniyle aktivitede herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Manyetik malzemenin geri dönüştürülebilirlik özellikleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, katalizör aktivitesinin iki çalışma için korunduğunu göstermektedir. Bu çalışma, bir imin oluşumu ile manyetik nanopartiküllerin yüzeyinde moleküler komplekslerin sabitlenmesi için basit bir metodolojiyi açıklamaktadır.

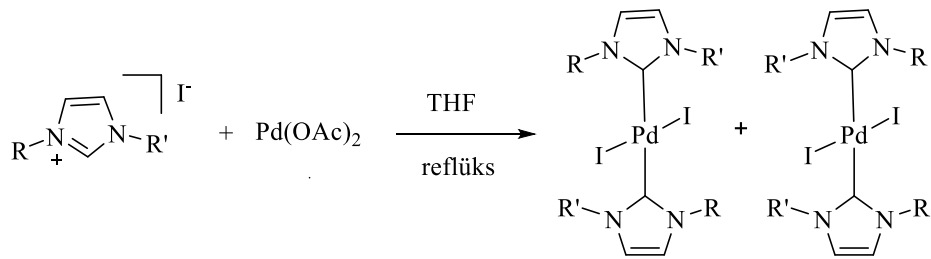


Şema 1.12 : Cp*IrNHC-CHO 'nın benzilamin ile kondenzasyon reaksiyonu.

Pentaflorobenzil süstitüentli NHC-Pd (XIV) ve NHC-Rh (XV) kompleksleri sentezlenmiş ve yapısal özellikleri araştırılmıştır [105,106]

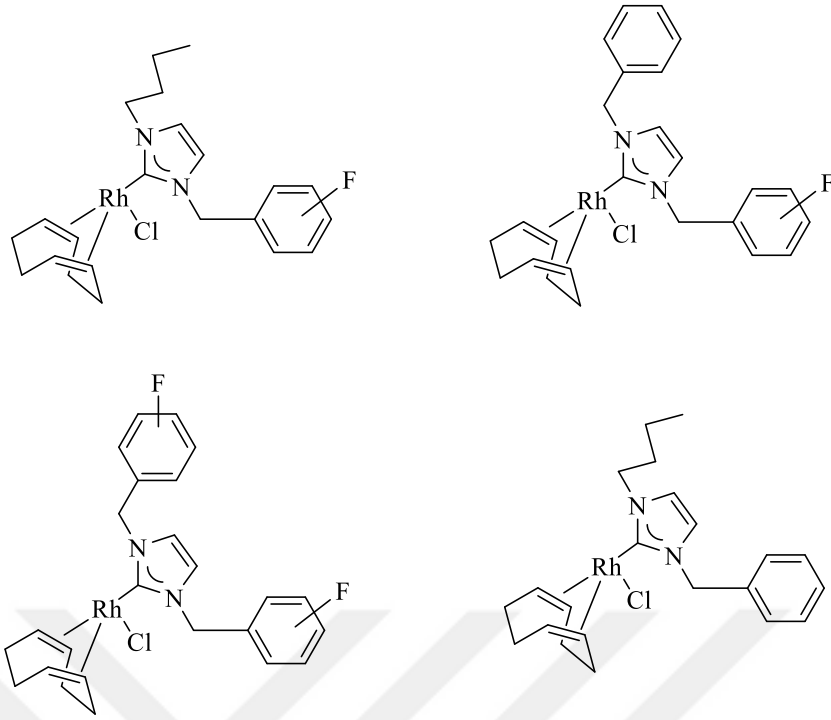


Florofosfinlerin aksine, florlu *N*-heterosiklik karbenler ve bunların metal komplekslerinin hazırlanması kolaydır ve özel kullanım önlemleri gerektirmez ve bu nedenle $scCO_2$ 'deki reaksiyonlar için çözünür katalizörlere kolay bir giriş sağlayabilirler. Bu nedenlerle, Lijin Xu ve arkadaşları tarafından floroalkillenmiş ve alkillenmiş imidazolyum tuzları ve karşılık gelen karben kompleksleri hazırlanmıştır. Bu komplekslerin $scCO_2$ 'de Heck eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri incelenmiş ve düşük reaksiyon verimleri gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, komplekslerin bu ortamdaki diğer reaksiyonlarda veya florlu faz katalizinde uygulamalar bulabileceği sonucuna varılmıştır (Şema 1.13) [107].



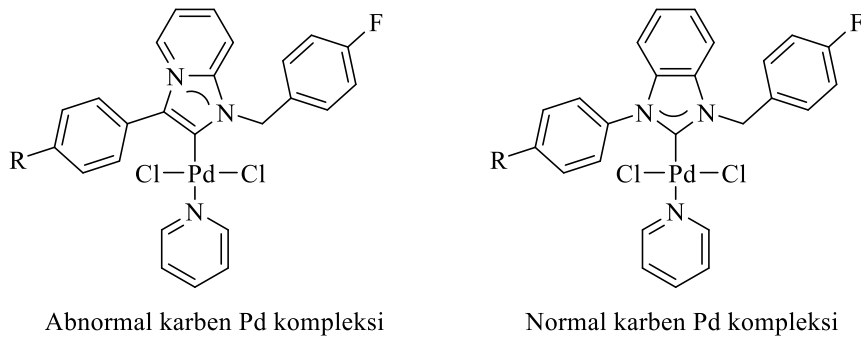
a: R = R' = CH₂CH₂C₆F₁₃ ; **b:** R = R' = C₈H₁₇
c: R = CH₂CH₂C₆F₁₃ , R' = Me ; **d:** R = C₈H₁₇, R' = Me

Şema 1.13 : Palladyumun imidazol-2-iliden komplekslerinin hazırlanması.



Şema 1.14 : Florlu ve florsuz NHC-Rh kompleksleri.

Hidrojen bağ oluşturma özelliği olan flor grubu içeren üç tane moleküler tanıma grubu rolüne sahip NHC-Rh kompleksi ve karşılaştırma yapabilmek için flor içermeyen bir kompleks Guillermina Rivera ve arkadaşları tarafından sentezlenerek farklı zincir boyutlarına sahip iki propanjilik alkolün hidrosililasyonundaki katalitik aktivitelerini incelemişlerdir (Şema 1.14) [108].



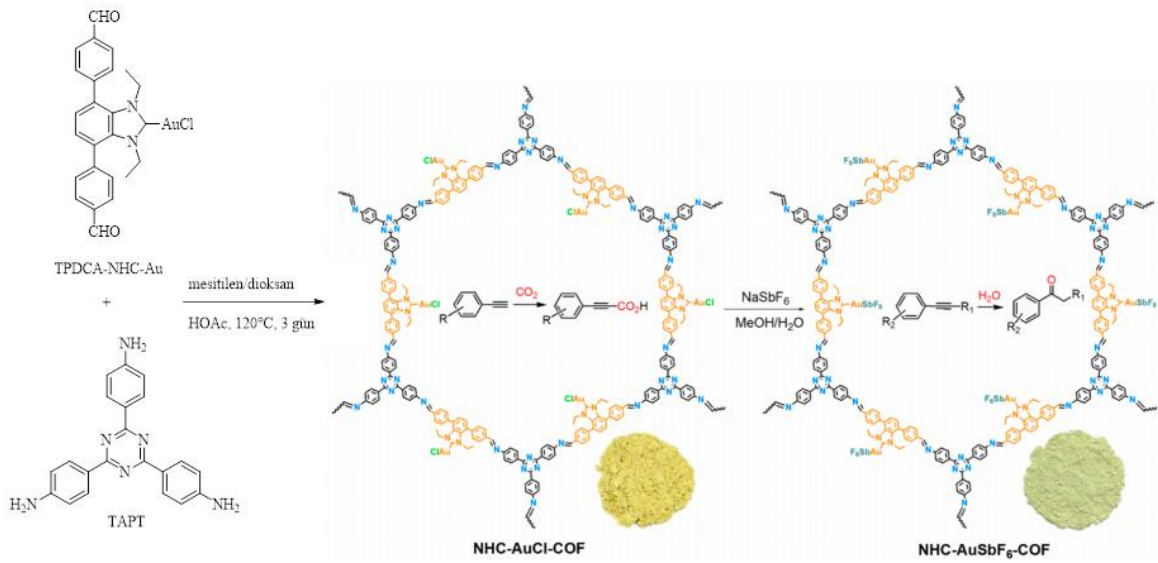
Abnormal karben Pd kompleksi

Normal karben Pd kompleksi

Şema 1.15 : Normal ve Abnormal karben Pd kompleksleri.

Chun-Hung Ke ve çalışma arkadaşları bir dizi anormal karben Pd kompleksi ve bunların normal analoglarını hazırlamışlardır. Bu kompleksler Pd merkezleri etrafında resmi olarak özdeş bir sterik ortamı paylaşan tek dişli karben sistemlerine dayanan

izomerik çiftlerin ilk örnekleri (Şema 1.15). Bu komplekslerde anormal ve normal karben ligandları arasındaki sterik özelliklerde küçük farklılıklar mevcuttur. Gömülü hacim hesaplamasında gösterildiği gibi izomerik çiftler arasındaki minimum sterik fark nedeniyle, Mizoroki–Heck eşleşme, doğrudan C–H eşleşme ve dekarboksilatif eşleşme reaksiyonlarında anormal karben kompleksleri tarafından daha iyi katalitik aktiviteler gözlenmiştir. Bunun anormal karben ligandlarının daha güçlü elektron verme özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Böylece daha elektronca zengin anormal karben kompleksler, tüm bu birleştirme reaksiyonlarında mükemmel bir performans sergilemiştir [109].



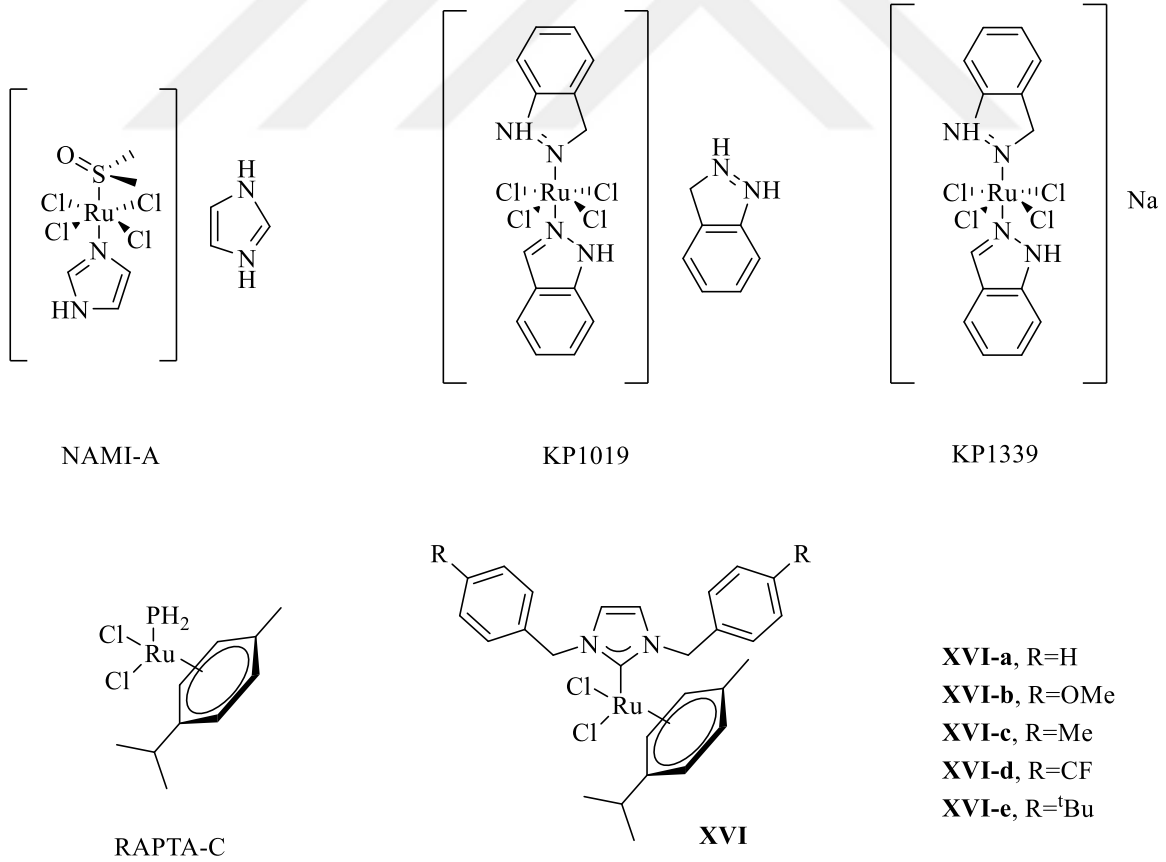
Şema 1.16 : NHC–AuX–COF (X = Cl⁻, SbF₆⁻ sentezi ve katalitik reaksiyonları.

Bu çalışmada, N-heterosiklik-karben (NHC)-metalinin kompleks (NHC–M) içeren kovalent organik çerçeve (COF), solvotermal koşullar altında NHC–M monomerinin muadili ile doğrudan polimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Elde edilen NHC–AuX–COF'deki eşlik eden karşı iyonların tipi, farklı katalitik reaksiyonların gereksinimlerine göre kolaylıkla değiştirilebilir. Buradaki metal-NHC-COF'lerin, rapor edilen heterojen metal yüklü katalizörleriyle karşılaştırılabilir katalitik aktivite gösterdiklerini gösterdiğine dikkat edilmelidir. Burada sağlanan sentetik stratejimizin genel olduğuna ve ayrıca COF katalizörlerinin kapsamını önemli ölçüde genişletilebileceği gösterilmiştir [110].

1.3 Florlu NHC komplekslerinin biyolojik özellikleri

Biyolojik uygulamalar için rutenyum komplekslerinin kullanımı 90'ların başından beri muazzam bir şekilde büyümüştür. Bunun başlıca nedeni Ru ve komplekslerinin yapısal özellikleri (geometri ve redoks özellikleri) ve düşük toksisitelerinin yanı sıra rutenyumun DNA ve bazı proteinlerle güçlü etkileşimleridir. Bu nedenle, rutenyum kompleksleri antimikrobiyal ve antikanser ajanlar olarak kullanılmıştır [111, 112].

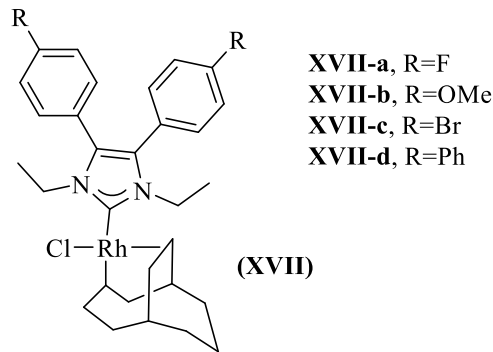
En çok tanınan rutenyum antikanser ajanları NAMI-A, KP1019 ve NKP-1339'dir (XVI) [113]. Bu kompleksler prelinik deneylerde test edilmiş ve antimetastatik aktivite sergileyen NAMI-A'yı öne çıkarmıştır [114-119]. Bir başka ilginç örnek de Sava ve Dyson tarafından yapılan çalışmalarda; bir dizi rutenyum-aren PTA (1,3,5-triaza-7-fosfaadamantan) içeren RAPTA tipi komplekslerin (XVI) *in vitro* ve *in vivo* antitümör aktiviteleri incelemiş ve bu komplekslerin CBA farelerinde akciğer tümörü büyümesini ve metastazlarını azalttığını gözlemlemişlerdir [120]. Bu çalışma, RAPTA tipi kompleksleri yeni antikanser ilaçlarının geliştirilmesi için mükemmel adaylar olarak öne çıkarmıştır [121-134].



Şema 1.17 : Antikanser ajanlar olarak kullanılan rutenyum kompleksleri.

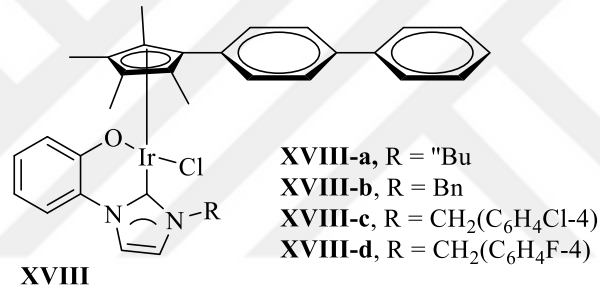
Fosfinler yerine NHC ligandları içeren RAPTA tipi kompleksler, Lin ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Şema 1.17- **XVI**) [135]. Kompleksler, Ag₂O, karşılık gelen azolyum tuzları ve [RuCl₂(p-simen)]₂ kullanılarak transmetalasyon yoluyla kolay bir şekilde hazırlanmıştır. Kompleks serileri için ilk önce komplekslerin lipofilikliği belirlenmiştir. Çünkü bu özellik, kompleksin hücre zarı içinden taşınması ve dolayısıyla potansiyel sitotoksik aktiviteleri ile yakından ilişkilidir. Burada, NHC ligandında florlanmış fragman-CF₃'ün varlığı, karşılık gelen kompleksin lipofilikliğini artırır, ancak bir tert-butil parçasına sahip olan kompleksin lipofilisitesinin % 13.5' in üzerinde diğer komplekslerden daha iyi olduğu görülmüştür. Bu komplekslerin IC₅₀ değerlerinin *in vitro* belirlenmesi, dört kanser hücre hattı, yumurtalık (SKOV-3), prostat (PC-3), meme (MDA-MB-231) ve yemek borusu (EC-) ile gerçekleştirilmiştir. Beklendiği gibi, düşük lipofilikliğe (**XVIa-c**) sahip bileşikler daha yüksek IC₅₀ değerleri üretirken, yüksek lipofilikliğe (**XVI d-e**) sahip olanlar 2.9 ila 25 µM arasında değişen mikromolar değerler vermiştir. Ayrıca, DNA bağlama çalışmaları, komplekslerin DNA ile etkileşime girdiğini ortaya çıkarmıştır, bu etkileşim muhtemelen komplekslerin etki mekanizmasında anahtardır. Kompleksin (**XVI-e**) kanser hücresi proliferasyonunu inhibe ettiği ve kanser hücrelerinin apoptozunu indüklediği gerçeği dikkate değerdir.

Cisplatin gibi komplekslerle benzer kimyasal özelliklere sahip rodyum ve iridyum komplekslerinin de potansiyel sitotoksik ajanlar olabilecekleri düşünülmüştür. Genellikle cisplatin benzeri kompleksler (Pt(II) merkezi olarak) kare-düzlemsel geometri sergilerler ve bu geometri antikanser özellikleri için temeldir. +1 oksidasyon basamağına sahip Rh kompleksler de kare-düzlem geometri sergileyebilmektedir. Özellikle Rh(I), Pt(II) ile izoelektroniktir, bu benzerlikler muhtemelen biyolojik uygulamalar için rodyum ve iridyum komplekslerinin geliştirilmesine ilham vermiştir [136-150].



Şema 1.18 : Antikanser ajan olarak kullanılan rodyum (I) kompleksleri.

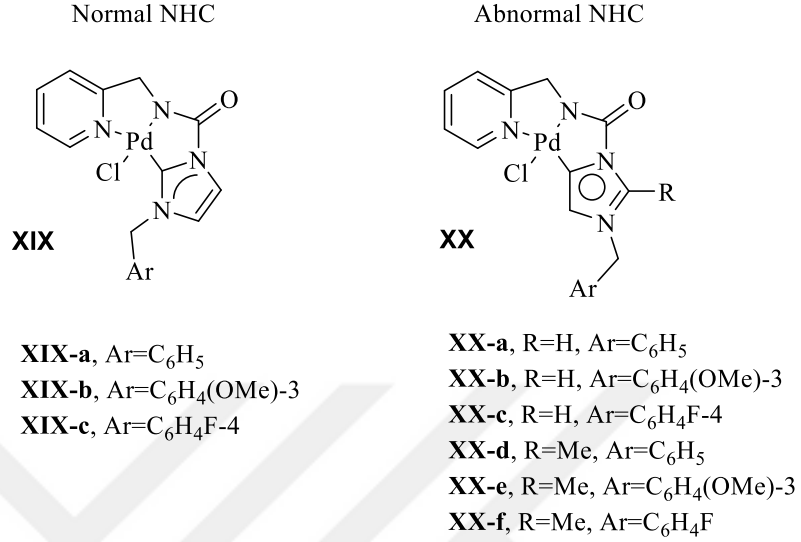
Yukarda belirtilen nedenlerle, yakın zamanda Wukun, meme kanseri hücreleri (MCF-7), insan kolon kanseri hücreleri (HT-29) ve hepatoselüler karsinom (HCC) hücreleri (HepG2) üzerinde bir dizi NHC-Rh(I) kompleksinin antiproliferatif aktivitesini incelemiştir. Kompleksler, cisplatine çok benzer şekilde performans göstermiştir ve mikromolar ölçekte 1.33 ile 11.33 μM arasında IC_{50} değerleri göstermiştir. İlginç bir şekilde, NHC ligandında (**XVII-a**) flor içeren kompleksin, HepG2 için çok aktif olduğu gözlenmiştir ($\text{IC}_{50} = 1.33 \pm 0.31 \mu\text{M}$). Öte yandan, HCC hücreleri, tioredoksin redüktazın (TrxR) aşırı ekspresyonu için karakterize edilir, bu nedenle TrxR'nin **XVII-a** tarafından inhibe edici aktivitesi araştırılmış ve bu kompleksin TrxR sistemini hem *in vitro* hem de *in vivo* güçlü bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca, **XVII-a**'nın reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimini ve kanser hücrelerinin apoptozunu indüklediği de belirlenmiştir.



Şema 1.19 : Antikanser ajanlar olarak kullanılan Ir(III) NHC kompleksleri.

Öte yandan, iridyum komplekslerinin biyolojik uygulamaları, Ir(I) komplekslerinden çok Ir(III) bileşiklerine odaklanmıştır. Bunun nedeni muhtemelen Ir(III) türlerinin fosforesans ve lüminesans gibi çok ilginç fotofiziksel özelliklerin yanı sıra antitümör özellikleri sergilemesidir. Bu nedenle, ilgili komplekslerin potansiyel terapötik ajanlar olabilecekleri düşünülmüştür [151,152]. 2019'da Liu ve çalışma arkadaşları, bir O⁺C(NHC)-şelatlayıcı ligandı olan bir dizi Ir(III) kompleksi sentezlemişlerdir (Şema 1.19-**XVIII**) [153]. Komplekslerin *in vitro* antiproliferatif değerlendirilmesi, MTT tahlili kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşikler yedi kanser hattına karşı test edilmiş ve genel olarak Ir(III) türlerinin cisplatinden önemli ölçüde daha aktif olduğu gösterilmiştir. Örneğin, kolon rektum kanseri hücre hattı (HCT 116) için kompleks **XVIII-d**'nin IC_{50} değeri $5.6 \pm 0.1 \mu\text{M}$ iken cisplatin için bu değer $44.6 \pm 2.4 \mu\text{M}$ bulunmuştur. Benzil gruplarının para konumunda klor ve flor sübstitüentleri içeren komplekslerin (**XVIII-c** ve

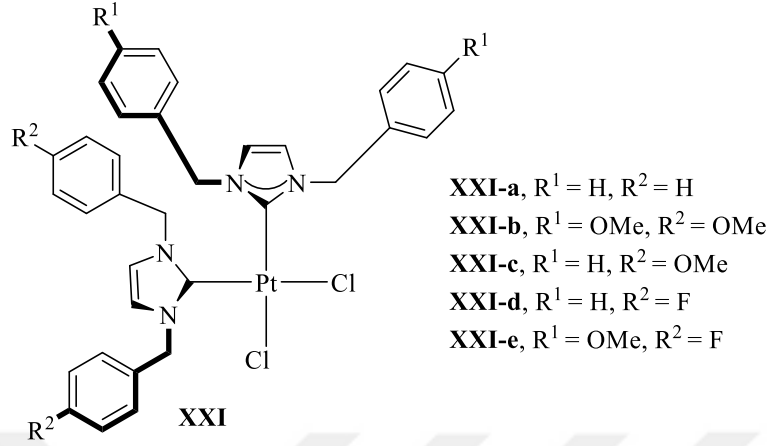
XVIII-d) antiproliferatif aktiviteleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ancak benzil grubu bir n-butil fragmanı ile değiştirildiğinde, ilgili kompleksin aktivitesi değerlendirilen tüm hücre hatlarında biraz daha düşük olduğu bulunmuştur.



Şema 1.20 : Pd(II) NNC(NHC) kısaç kompleksleri.

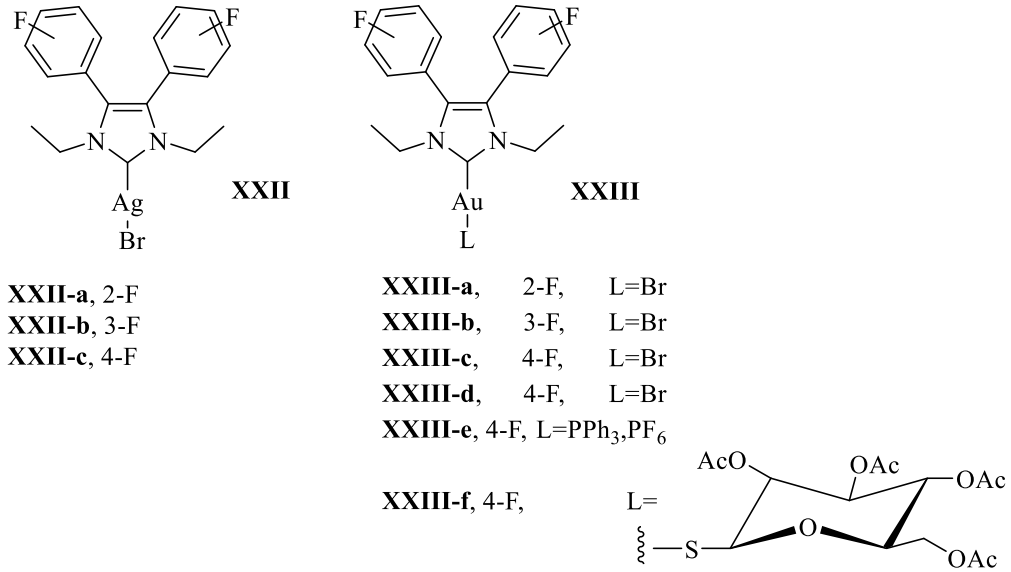
Geleneksel olarak, palladyum, endüstriyel ilgili dönüşümler için katalizörlerin tasarımında yaygın olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, platin ile yapı ve reaktivitesindeki benzerlikler biyolojik amaçlar için kullanımını artırmıştır [154, 155]. Örneğin, Pd(II) DNA ile etkileşebilir, çapraz bağlanmaya izin verir ve sentezini inhibe ederek apoptozu indükleyebilir [156,157]. Ancak bir dezavantajı, belirli bir ligand içeren Pd(II) kompleksinin Pt(II) kompleksi ile karşılaştırıldığında daha zayıf bağlar oluşturmasıdır. Bu nedenle, bu dezavantajı ortadan kaldırmak için bazı araştırmacılar, NHC'ler veya çok dişli ligandlar gibi güçlü σ -verici ligandlar kullanmışlardır. Wang ve Lee, NHC fragmanının "normal" veya "anormal" bir karbenden oluşan bir dizi Pd(II) NNC(NHC) kısaç komplekslerini sentezlemişlerdir [158]. Komplekslerin antikanser aktiviteleri, MTT testi ile üç kanser hücre hattına karşı araştırılmış: yumurtalık kanseri (TOV21G), kolon adenokarsinomu (SW620) ve küçük hücreli akciğer kanseri (NCI-H1688). Test edilen tüm hücre hatlarındaki en aktif kompleks, TOV21G'ye ($IC_{50} = 6.050 \pm 1.20 \mu M$) karşı büyük bir seçicilik sergileyen **XIX-b** bulunmuştur. İlginç bir şekilde, anormal analogu (**XX-b**) bu hücre hattına karşı etkisizdir. **XIX-c** ve **XX-c** çifti için ters eğilim gözlenmiştir. Bu durumda, normal NHC ligandı **XIX-c**'ye sahip kompleks, anormal

karşılığı **XX-c**'den daha düşük aktivite göstermiştir (TOV21G için sırasıyla $IC_{50} = 49.55 \pm 4.82 \mu\text{M}$ 'ye karşı $17.78 \pm 0.65 \mu\text{M}$).



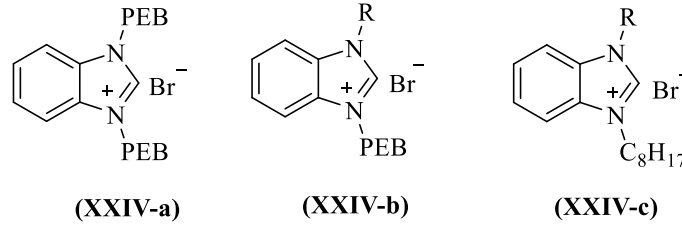
Şema 1.21 : Bis(NHC) ligandlı Pt(II) kompleksleri.

Schobert ve çalışma arkadaşları 2016'da bis(NHC) ligandlı bir dizi cis yönelimli Pt(II) kompleksi sentezlemişlerdir (Şema 1.21- **XXI**) [159]. Kompleksler, insan melanomu (518A2), insan kolon adenokarsinomu (HT-29), Dukes tip C kolorektal adenokarsinomu (DLD-1), insan glioblastomu (U87), insan pankreas karsinomu (Panc-1), insan göğüs kanseri (MCF7/Topo), insan serviks karsinomu (Kb-V1/Vbl) ve endotelial hibrit hücrelerine (Ea.Hy296) karşı çok iyi aktiviteler sergilemiştir. Tüm durumlarda IC_{50} değerleri, 2,9 ila $43,5 \mu\text{M}$ arasında bulunmuştur. Bu durumda, ayrıca, NHC ligandında florun varlığı, aktivitede hafif bir artış göstermiştir, örneğin: **XXI-a** ile U87'deki IC_{50} $7.2 \pm 0.2 \mu\text{M}$ iken, **XXI-d** ve **XXI-e** ile olan sırasıyla $5.0 \pm 0.3 \mu\text{M}$ ve $4.5 \pm 0.4 \mu\text{M}$ 'dir.



Şema 1.22 : 4,5-diarilimidazolden türetilen Ag(I) ve Au(I) kompleksleri.

Grup 11 metalleri (Cu, Ag ve Au) biyolojik ve biyoorganik kimya alanlarında çok dikkat çekmiştir, bu muhtemelen antikanser bileşiklerinin tasarımında istenen özellikler olan nispeten düşük toksisite ve biyouyumluluklarından kaynaklanmaktadır. Bu metallere bakır doğada yaygın olarak bulunur, aslında bazı enzimatik işlemlerde etkili olan temel bir besindir, örneğin süperoksit dismutazın aktivitesinde, sitokrom oksidaz metabolizmasında ve demir emilim sürecinde önemli bir rol oynar. Buna karşılık, gümüşün bilinen bir biyolojik rolü yoktur, ancak bu amaç için yaygın olarak kullanılan mükemmel antibakteriyel özelliklere sahiptir. Altın söz konusu olduğunda, son yirmi yılda muazzam bir büyüme göstererek, biyoloji ve katalizde yaygın olarak kullanılmaktadır [160, 161, 162, 157, 163-176]. Bununla birlikte, florlu NHC ligandları da dahil olmak üzere grup 11 komplekslerinin ilgisi ve bunların antitümör ajanları olarak uygulamaları şimdiye kadar fazla çalışılmamıştır. Ag(I) kompleksleri serisi için, flor atomunun nispi konumu önemli olmadığı ve üç izomerik kompleksin benzer aktiviteler sergilediği görülmüştür (Şema 1.22). Ancak, Au(I) komplekslerinin (**XXIII-a-c**) gözlenen aktivitelerinde flor atomunun konumunun önemli olduğu görülmüştür. Bu nedenle meta-pozisyonunda (**XXIII-b**) florun bulunduğu kompleks, flor atomunun orto- (**XXIII-a**) ve para-pozisyonlarında (**XXIII-c**) olduğu komplekslerden daha az aktif olduğu gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, brom yerine PPh₃'nin bağlı olduğu **XXIII-e** kompleksinin aktivitesi, test edilen tüm kanser hücre hatlarında, yani MDA-MB-231'deki IC₅₀ değeri, önemli ölçüde artmıştır (**XXIII-c** için: 3.9 ± 0.1 µM, fosfin türevi **XXIII-e** için: 0.67 ± 0.11 µM) [177].



R=

6: phenylethynylbenzyl, **7:** benzyl, **8:** 4-methylbenzyl, **9:** 4-fluorobenzyl, **10:** 4-chlorobenzyl, **11:** 4-bromobenzyl, **12:** 4-iodobenzyl, **13:** 4-(trifluoromethyl)benzyl, **14:** 4-tert-butylbenzyl, **15:** 4-phenylbenzyl, **16:** 3,5-(trifluoromethyl)benzyl, **17:** 4-piperonylbenzyl, **18:** 3,5,-methoxybenzyl, **19:** 4-(trifluoromethyl)benzyl, **20:** 4-(methylester)benzyl, **21:** C₈H₁₇

Şema 1.23 : PEB (Feniletinilbenzil) ve C₈H₁₇ grubu içeren benzimidazolyum tuzları.

Son yıllarda araştırmacılar, kronik hastalıklarda, yani akciğer enfeksiyonu ve inflamasyonda giderek daha önemli bir rol oynayan bakteri direncindeki artışı incelemektedirler. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi Gram pozitif dirençli bakterilerin neden olduğu ilgili enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümler artık hastane ortamlarında büyük bir endişe kaynağıdır. Planktonik formlarında direnç geliştirmenin yanı sıra, bu özel bakteri türünün biyofilm oluşturduğu bilinmektedir. Bu biyofilmler, bir yüzeye bağlı ve hücre dışı polimerik madde (EPS) adı verilen bir matriks tarafından dış ortamdan korunan mikrobiyal topluluklardır. Bu matriks, tüm biyofilme hava, su ve besin taşınmasından sorumlu olan kanallarla çevrili polisakaritler, DNA ve proteinlerden oluşur. Biyopolimerlerin ve besinlerin bu karışımı, herhangi bir mikroorganizmanın hayatta kalması ve çoğalması için uygun bir ortam sağlar. Biyofilmlerde iken, bu bileşiklerin biyofilme sınırlı geçişi ve etki alanlarına ulaşmalarının imkansızlığı nedeniyle bakteriler antibiyotiklere ve antimikrobiyallere daha az duyarlıdır. Biyofilm matriksini yok edebilen ve aynı zamanda bakteri membran geçirgenlik özelliklerine ve antibakteriyel özelliklere sahip bileşiklerin geliştirilmesi, bu MRSA biyofilmlerini yok etmek için iyi bir strateji gibi görünmektedir. Jeremie Tessier ve Andreea R. Schmitzer'in yaptıkları çalışmada çeşitli esnek veya sert yan zincirlere sahip benzimidazolyum tuzlarını sentezlemiş ve güçlü antibiyotik ve antibiyofilm ajanları olma özelliklerini araştırmışlardır (Şema 1.19). Bu bileşiklerin biyofilm ile ilişkili enfeksiyonların tedavisinde evrensel bir kullanım gösteren biyofilm oluşumunu önleyebileceğini ve olgun biyofilmleri dağıtabileceklerini göstermişlerdir [178].

1.4 Enzimler

Dokuların yenilenmesi, hücre solunumu, adale çekme ve benzeri gibi birçok önemli fizyolojik faaliyetlerin gerçekleşmesi ile hayatın idamesi bir dizi biyokimyasal tepkimelerle mümkün olmaktadır. Laboratuvarlarda organik bileşiklerin kimyasal tepkimeleri düşük ısı ve atmosfer altında çok yavaş bir şekilde meydana gelmektedir. Bu kimyasal reaksiyonların hızlı gerçekleşmesi için yüksek bir ısı ile yüksek pH ve bazı kimyasal maddelere yani katalizörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Hayatın idamesi için gerekli olan bu gibi kimyasal reaksiyonlar 38 °C gibi düşük sıcaklıklarda ve nötral pH koşullarında hızla gerçekleşmektedir. İşte bu kimyasal reaksiyonların hızlı olması enzim denilen biyolojik katalizörlerle mümkün olmaktadır.

Enzimler her ne kadar katalizör maddelerse de bazı özellikleri ile inorganik katalizörlerden farklıdır. İnorganik katalizörler birçok değişik reaksiyonları katalize ettikleri halde enzimler ancak özel reaksiyonları katalize edebilirler. Yani enzimler spesifiktirler. Canlı hücrede gerçekleşen en basit reaksiyonlar bile enzimlerle katalize edilmektedir. Enzimlerin yokluğunda hayatın devamı mümkün değildir.

1.4.1 Asetilkolinesteraz enzimi (AChE)

AChE enzimi bir serin hidrolazdır ve hidrolitik bir enzimdir. Nöromedyatör olan asetilkolinin (ACh) eter bağınyı koparır [179]. Elektriksel uyarının bir nörondan diğer nörona veya sinir terminalinden kas liflerinin çalışmasını kontrol eden hedef hücreye sinaptik transferi AChE olmadan mümkün değildir.

AChE aktivitesini inhibe eden farmakolojik ajanlar bulunmaktadır. Bunların efektör organlardaki etkileri; Anti-ChE ajanların özel farmakolojik etkileri, esas olarak kolinerjik aşırım yerlerinde ACh'nin AChE tarafından hidrolizini önlemesi ile sağlanabilir. Böylece transmitter birikir ve salınan AChE'a cevabı artırır [180].

AH yaş ile ilişkili olarak kognitif (bilişsel) azalmanın en yaygın nedeni olup ilerleyici ve nörodejeneratif bir özellik göstermektedir. AH beyindeki nöronların zarar görmesi sonucu aralarındaki iletişim bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [181]. AH'nin tedavisinde birçok terapötik hedef sinaptik boşlukta ACh düzeyini arttırmak için AChE'ın inhibisyonuna odaklanmıştır. AChE inhibitörleri günümüzde AH'nin tedavisinde en çok reçete edilen ilaçlardır [182]. Beyinde ACh düzeyini arttırmak ve β -amiloid'in ($A\beta$) AChE ile etkileşimini azaltmak için bu ilaçlar önem arz etmektedir. AChE'in periferel

anyonik bölgesinde (PAB) amiloid fibril formasyonu aminoasitlerin geniş bir bölümünde oluşabilir [183]. Heterosiklik bileşiklerin AH'nın tedavisi için önemli terapötik yaklaşımların içinde olduğu bildirilmiştir [184].

1.4.2 Karbonik Anhidraz (CA)

Karbonik anhidraz, ilk olarak 1933'te sığır eritrositlerinden izole edilmiştir. Sonra yapılan çalışmalarla birçok farklı bitkisel ve hayvansal dokudan saflaştırılarak karakterizasyonu yapılmıştır.

Karbonik anhidrazlar kanda HCO_3^- 'ı dehidratize ederek ve kanın akciğerlerden geçerken solunum ile dışarı atacağı CO_2 'i oluştururlar. Diğer taraftan CO_2 'i HCO_3^- 'a dönüştürür. Bunların dışında hem CO_2 hem de HCO_3^- birçok farklı enzimin substratı ve ürünü olmuştur. Bu türlerin birbirlerine hızlı dönüşümü yeterli substrat düzeyinin sağlanması için şarttır [185].

Karbonik anhidraz enzimi vücutta meydana gelebilecek patolojik durumlardan etkilenebilmektedir. Karbonik anhidrazın en çok çalışılan izoenzimi hCAII'dir. Vücutta hCAII izoenziminin eksikliğinde vücudun bazı kısımlarında kireçlemeye sebep olduğu tespit edilmiştir. Bu da hCAII izoenziminin kemik, böbrek ve beyin dokuları için önemli bir enzim olduğunu göstermiştir [186].

Yüksek göz içi basıncı ile (Intraocular pressure-IOP) ortaya çıkan glokom en ciddi göz hastalıklarından biridir ve %15-20 oranında bulunması körlüğe neden olmaktadır. Göz retinasında bulunan hCAII göz içi basınç oluşumunun başlıca sorumlusudur. Glokomlu hastalarda IOP'yu düşürebilmenin en etkili yolu hCAII aktivitesini inhibe etmektir. Bu amaçla başta asetazolamit olmak üzere heteroaromatik sülfonamidler uzun yıllardır kullanılmaktadır. İnsan eritrosit hCAI ve II izoenzimlerinin aminoasit dizilişlerinin belirlenmesi, bu konudaki çalışmaların başlamasına sebep olmuştur [187].

1.4.3 Glukozidaz enzimi (Gly)

α -glukozidazlar doğada yaygın olarak bulunan önemli enzim gruplarındandır. α -glukozidazlar α -amilazlarla ilişkili olarak çalışmaktadırlar. Enzim kaynağına göre alfa-glukozidazların sıcaklık, pH ve substrat istekleri farklılık arz etmektedir. Bu da organizmaların vücut fonksiyonlarını farklılaştırarak kullanmalarıyla açıklanmaktadır [188].

Glukozidazlar karbonhidratların glukozit bağlarını hidroliz ile parçalayan hidrolazlardır. Glukozidazlar basit glukozidazlar ve oligosakkaridazlar ile polisakkaridazlar olarak iki gruba ayrılırlar. Basit glukozitler ve oligosakkaritler alfa ve beta olmak üzere iki ayrı tip glukozit bağlarını içermektedir. Bu bakımdan alfa-glukozit bağlarını hidrolize eden enzimler ve beta-glukozit bağlarını hidrolize edenler birbirinden farklı özelliklere sahiptir. Bundan dolayı bu enzimler iki gruba ayrılabilir. [189].

Alfa-glukozit bağlarını hidrolize eden enzimler; maltaz, sükröz, oligo-1,6-glukozidaz, amilo-1,6-glukozidazdır. Hidrolizasyon sonucu olarak maltaz enzimi glukozu, sükröz enzimi glukoz ve früktozu meydana getirir. Oligo-1,6-glukozidaz dekstrinlerin alfa-1,6-glukozit bağlarını, amilo-1,6-glukozidaz ise glikojenin alfa-1,6-glukozit bağlarını hidroliz eder [185].

Alfa-glukozidazlar (α -D-glukozit glukohidrolaz, ekzo- α -1,4-glukozidaz) bitkilerin, hayvanların ve mikroorganizmaların karbohidrat metabolizmasında önem taşımaktadır. Nişasta parçalanmasının son aşaması alfa-glukozidazlarla sağlanmaktadır. Aynı zamanda alfa-glukozidazlar transglukozilasyon aktivitesine sahiptirler ve reaksiyonları geri dönüşümlüdür [190].

1.4.4 Bütirilkolinesteraz enzimi (BChE)

Bütirilkolinesteraz enzimi yaklaşık 342 kDa ağırlığında olup tetramerik bir glikoproteindir [191]. BChE karaciğerde sentezlenip kana karışır [192]. Ayrıca yağ dokusu, incebağırsak, akciğer ve beyin gibi çeşitli dokularda bulunur [193].

Görevi çeşitli kolin türevi bileşikleri hidroliz etmektir. Asetilkolin-asetilkolinesteraz ilişkisine benzer bütirilkolin-bütirilkolinesteraz ilişkisi bulunmamaktadır. Bunun başlıca nedeni ise asetilkolin vücutta çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşturulurken, bütirilkolinin sentetik olması ve vücutta doğal yollardan sentezlenememesidir [194]. BChE pseudokolinesteraz, non-spesifik kolinesteraz ya da basit kolinesteraz olarak da bilinmektedir [195,196].

Bütirilkolinesteraz, kolesterol veya kolesterol esterlerinin birbiri ile etkileşimi sonucu lipid yapısında etkilidir [197]. Kolinesteraz etkinliğiyle triaçilgliserol seviyeleri, obezite, koroner arter hastalıkları, tip 2 diyabetes mellitus ve karaciğer yağlanması arasında çeşitli etkileşimlerin olabileceği çalışmalara konu olmaktadır [198]. Bu çalışmalar ışığında bütirilkolinesteraz geni olmayan farelerde yüksek yağ içeren diyetlerin, obeziteye yol açabileceği tahmin edilmektedir [192].

Asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimleri alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında etkin rol oynayan enzimlerdendir. Hastalığın temel sebebi net olarak bilinmemekle beraber, kolin bileşiklerinin eksikliği arttıkça bu hastalığın ortaya çıkma olasılığının arttığı bilindiğinden, bu enzimler arasında ilişki olacağı düşünülmektedir. Asetil kolinin sinaptik aralıkta daha uzun süre bulunmasını sağlamak alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan en önemli yöntemlerdendir. Bu amaçla da kolin bileşiklerini inhibe edici özellikle olan kolinesteraz enzim inhibitörleri kullanılmaktadır [199].

1.5 Çalışmanın Amacı

Kanser hastalarının sayısı her yıl artmakta ve dünya çapında 18 milyondan fazla yeni vaka görülmektedir ve bunların 9 milyonu ölümlerle sonuçlanmaktadır. Dünya çapında başlıca ölüm nedenlerinden biridir [200,201]. Ayrıca, mevcut tedaviler pahalıdır ve genellikle ciddi yan etkilere neden olur. Örneğin, cisplatin, karboplatin veya oksalilplatin gibi platin bazlı ilaçlarla kemoterapi gören kanser hastaları sıklıkla kısırlık, saç dökülmesi, anemi, nefrotoksisite ve Ototoksisiteden muzdariptir. Bu dezavantajlar, kanserli ve sağlıklı hücreler üzerinde seçici olmayan apoptozu tetikleyen etki mekanizmalarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir [202-212]. Bu nedenle, daha seçici ve etkili metalloilaçların geliştirilmesi zorunludur.

Çeşitli kanser türlerine ve bulaşıcı hastalıklara karşı etkili terapötik ajanlara sürekli ihtiyaç duyulması nedeniyle, ilaç endüstrisi yeni ve etkili ilaçlar geliştirmek için yeni fırsatlar ve stratejiler bulmak zorundadır. NHC'ler, genel düşük toksisite profilleri ile hem anti-kanser hem de antiinflamatuvar özellikler sundukları için iyi ilaç adayları olarak değerlendirilebilirler. Bugüne kadar farklı NHC öncülleri ve kompleksleri (Cu, Co, Ni, Au, Ag, Ru, Pd vb.) sentezlenmiş ve tedavi edici kullanımları gösterilmiştir.

İlaç geliştirme çalışmalarında enzimler, reseptörleri, iyon kanalları, taşıyıcı moleküller ve DNA'nın yapısı olmak üzere beş önemli ilaç etkileşim hedefleri üzerinde incelemeler yoğunlaşmaktadır. Birçok hastalığın tedavisinde bu ilaç hedefleri önemli rol oynamaktadır. Ayrıca ilaç hedef sınıfları arasında yapılan çalışmaların daha çok enzimler üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Hastalıkların tedavisinde enzim inhibisyonları daha yaygın hale gelmiştir. Bu nedenlerden dolayı yeni enzim inhibitörlerinin dizayn edilmesi giderek önemini artırmaktadır.

Bu tez çalışmasında elektron çekici grup olarak F ve -CHO grupları seçilmiştir. NHC'e florun dahil edilmesi ile elde edilecek ilaç etken maddelerinin aktiviteleri üzerinde

kesinlikle olumlu etkileri olacak ve kovalent olmayan etkileşimlerin oluşumunu teşvik edecektir. Aynı zamanda, hem elektron çekici hem de fonksiyonellenme özelliğine sahip -CHO grubunun dahil edilmesi ile de sentezlenecek olan NHC öncülleri ve komplekslerinin biyolojik aktiviteleri üzerinde olumlu etkileri olacağı düşünülmüştür.

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı; 4-florobenzil/4-formilfenil süstitüentli karben öncülleri ve komplekslerinin sentezlenmesi ve elde edilen bütün bileşiklerin yapılarının uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatılması bu tez çalışmasının ilk amacıdır. Sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi ise tezin ikinci amacını oluşturmaktadır. Bu amaçlara ulaşabilmek için 4-florobenzil süstitüentli NHC öncülleri (**2a-f**), NHC-Ag(I) kompleksleri (**3a-e**), NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (**4a-g**), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**5a-c**) ve NHC-Pd-morfolin kompleksleri (**4a-c**) , 4-formilfenil süstitüentli imidazolyum tuzları (**7a-e**) ve NHC-Pd(II)-3-klorpiridin (**8a-e**) komplekslerin sentezlenmiştir ve inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

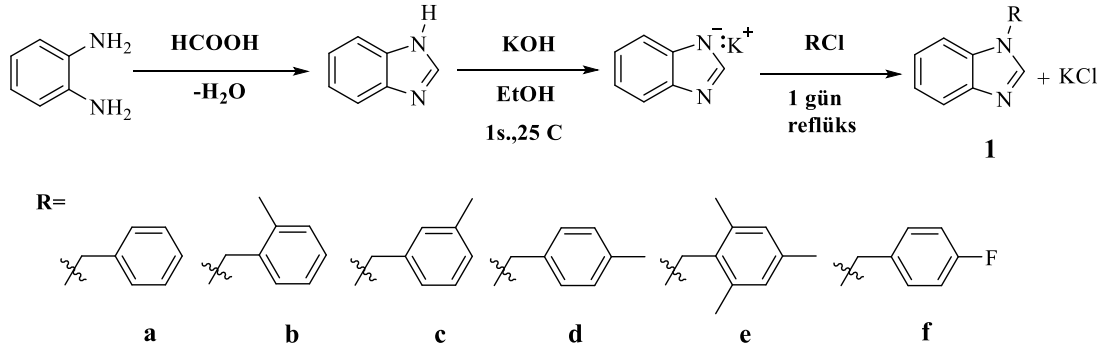
Bu tez kapsamında sentezlenen maddelerin büyük bir kısmının havanın nemi ve oksijene karşı hassas olabilecekleri göz önünde bulundurularak inert ortamda gerçekleştirilmiştir. Bu nedenden dolayı deneylerde kullanılan şilenkler tepkime gerçekleştirilmeden önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırılıp kuru argon gazı ile doldurulmuştur. Deneylerde kullanılan çözücü literatürde belirtilen metodlara göre kurutulmuş saflaştırılmıştır [213].

Bu tezde kullanılan kimyasal maddelerin bir kısmı laboratuvarında sentezlenmiş ve bir kısmı da Aldrich, Merk ve Fluka firmalarından satın alınmıştır. Satın alınan kimyasallar: 1,2-fenilendiamin, KOH, potasyum karbonat, trifenilfosfin, morfolin, 4-florobenzil klorür, 1-(4-formilfenil)imidazol, metil iyodür, klorometilbenzen, α -kloro-*o*-ksilen, α -kloro-*m*-ksilen, α -kloro-*p*-ksilen, 2,4,6-trimetilbenzil klorür, 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorür, 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür, 4-vinilbenzil klorür, etanol, pentan, dietil eter, diklorometan, kloroform, dimetilsülfoksit, palladyumklorür, gümüşoksit, asetonitril, piridin, 3-klorpiridin.

Bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapıları uygun spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrumları İnönü Üniversitesi Kataliz Müdürlüğüne bağlı laboratuvarında CDCl₃ ve DMSO-d₆ çözücüleri kullanılarak Bruker Ultra Shield 400 MHz spektroskopisinde alınmıştır. FT-IR spektrumları İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Perkin Elmer Spectrum 100 spektrometresi kullanılarak alınmıştır. Element analizleri CHNS-932 LECO cihazında İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde (İBTAM) yapılmıştır. Erime noktaları, elektrotermal erime noktası tayin cihazı Electrothermal-9200 ile belirlenmiştir.

Sentezlenen **2a-d**, **4b** ve **4d** bileşiklerinin moleküler yapıları tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile belirlenmiştir. X-ışını kırınım analizleri Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümünde Agilent Xcalibur Eos Difraktometre kullanılarak yapılmıştır. Tek kristal X-ışını kırınım verileri oda sıcaklığında Crys AlisPro yazılımı ile grafit-monokromasyonlu Mo-K α radyasyonu ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) kullanan bir Eos-CCD dedektörü ile bir Rigaku-Oxford Xcalibur kırınım ölçerinde toplanmıştır.

2.1 1-sübstitüye Benzimidazol Sentezi, 1



Şema 2.1 : Sentezlenen *N*-sübstitüye Benzimidazoller.

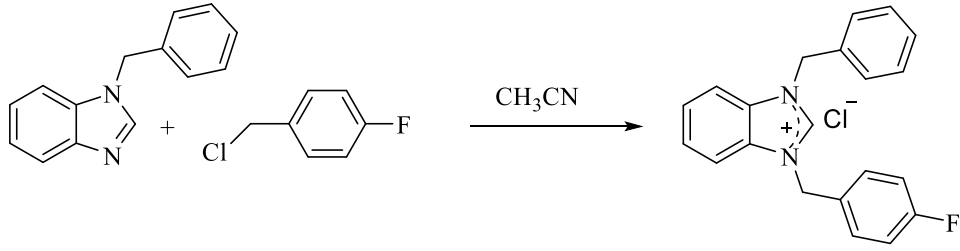
1,2-fenilendiamin (25g, 232 mmol), formik asit (18 mL) ve su (2 mL) karışımı bir balonda karıştırılarak su banyosunda 2 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımına nötralleşene kadar 0.5 M NaOH çözeltisi ilave edildi. Oluşan açık kahverenkli çökelek süzüldü ve soğuk su ile yıkandı. Ham ürüne 600 mL su ilave edildi ve çözeltiliye aktif kömür eklenerek yarım saat kaynatıldı. Karışım sıcakken süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntü kristallenmeye bırakıldı. Verim: % 89, e.n:174-176 °C.

Benzimidazolün (1 g; 8.5 mmol) 25 mL etanoldeki çözeltisine potasyum hidroksit (0,47 g, 8,6 mmol) ilave edilerek 25 °C'de yarım saat karıştırıldı. Alkil halojenür (8,5 mmol) ilave edilerek 12 saat reflüks edildi. Reaksiyon karışımı soğutulularak oluşan potasyum halojenür süzülerek ayrıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün diklormeta/eter karışımında kristalleştirildi.

2.2 1-(4-florobenzil)-3-alkilbenzimidazolyum Klorür Tuzlarının Sentezi, 2a-f

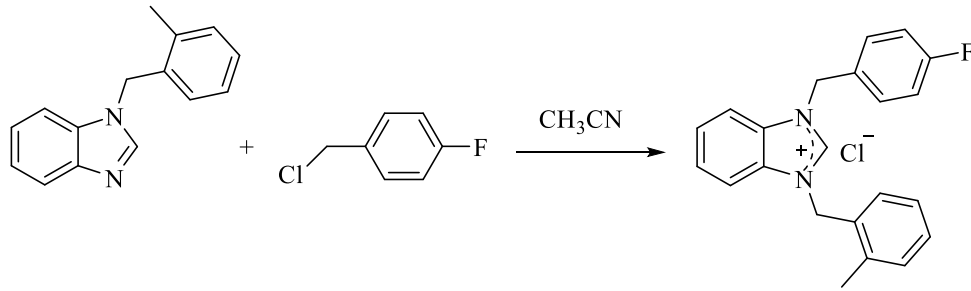
Altı tane yeni 4-florobenzil sübstitüyenli benzimidazolyum klorür tuzları (karben öncülü), 1-alkilbenzimidazolün 4-florobenzil klorür ile tepkimesinden sentezlendi (Kuarternizasyon Yöntemi).

2.2.1. 1-Benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2a



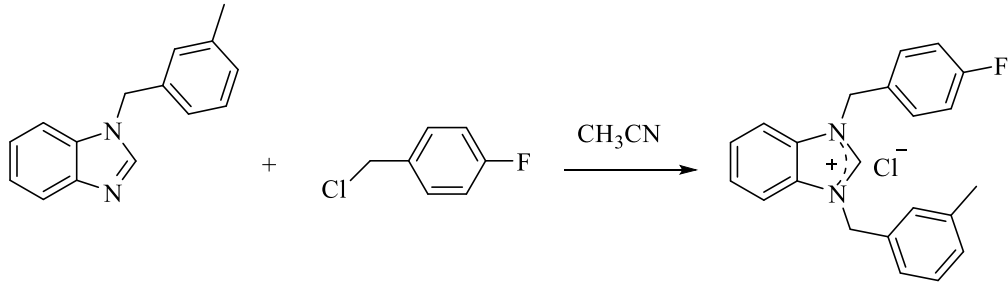
1-benzilbenzimidazol (1.41 g, 6,01 mmol) ve 4-florobenzil klorür (0.76 g, 6, 01 mmol) karışımına asetonitril (4 m L) inert ortamında ilave edildi. Reaksiyon 48 saat boyunca 70-80°C 'de karıştırıldı. Süre bittiğinde reaksiyon sonlandırıldı. Asetonitrilin bir kısmı vakumda uçuruldu. Karışıma dietil eter eklenerek tuzun çökmesi sağlandı ve süzüldü. Süzüntü iki kez eter (2x20 m L) ile yıkandı ve vakumda kurutuldu. Ham ürün oda sıcaklığında etanol/dietil eter karışımında (1:3) kristallendirildi. Verim: % 68 (1.28 g); e.n.: 224-225°C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1493cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₁H₁₈ClFN₂: C: 71.49; H: 5.14; N: 7.94. Bulunan: C: 71.55; H: 5.11; N: 7.89.

2.2.2 1-(4-florobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2b



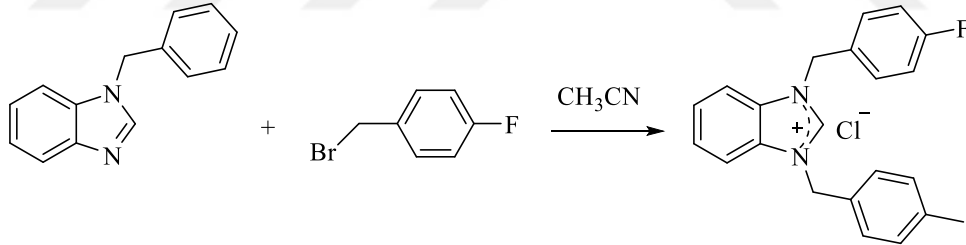
2b bileşiği **2a** ile aynı prosedüre göre, 1-benzilbenzimidazol yerine 2-metilbenzimidazolden (0.84 g, 6 mmol) elde edildi. Verim: % 80 (1.92 g); e.n.: 202-203°C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1512 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₂H₂₀Cl₂FN₂: C:72.03; H: 5.50; N: 7.64. Bulunan: C: 71.96; H: 5.54; N: 7.68.

2.2.3 1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2c



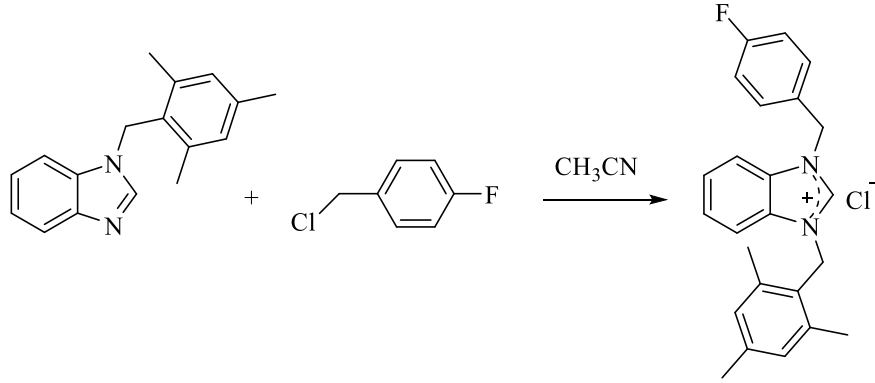
2c bileşiği **2a** ile aynı prosedüre göre, 1-benzilbenzimidazol yerine 3-metilbenzimidazolden (0.84 g, 6 mmol) elde edildi. Verim: % 80 (1.92 g); e.n.: 202-203°C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1510 cm^{-1} . Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_2$; C: 72.03; H: 5.50; N: 7.64. Bulunan: C: 72.08; H: 5.47; N: 7.59.

2.2.4 1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2d



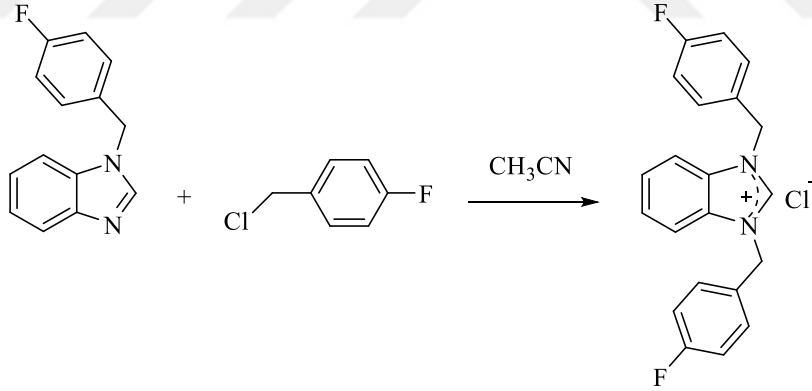
2d bileşiği **2a** ile aynı prosedüre göre, 1-benzilbenzimidazol yerine 4-metilbenzimidazolden (0.84 g, 6 mmol) elde edildi. Verim: % 80 (1.92 g); e.n.: 202-203°C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1511 cm^{-1} . Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_2$; C: 72.03; H: 5.50; N: 7.64. Bulunan: C: 72.11; H: 5.44; N: 7.67.

2.2.5 1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2e



2e bileşiği **2a** ile aynı prosedüre göre, 1-benzilbenzimidazol yerine 2,4,6-trimetilbenzimidazolden (1.00 g, 6 mmol) elde edildi. Verim: % 80 (1.92 g); e.n.: 202-203°C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1510 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_2$: C: 72.99; H: 6.13; N: 7.09. Bulunan: C: 73.06; H: 6.08; N: 7.12.

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

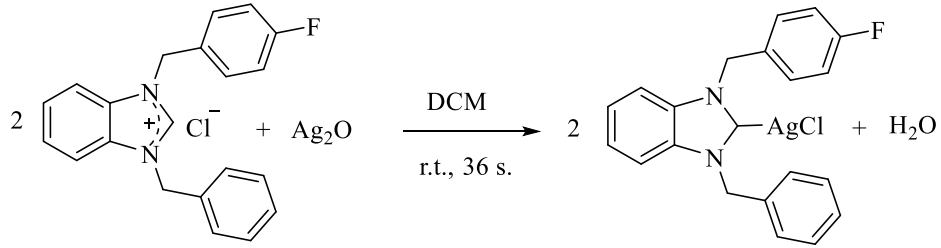


2f bileşiği **2a** ile aynı prosedüre göre, 1-benzilbenzimidazol yerine 1-(4-florobenzil)benzimidazolden (1.07 g, 5 mmol) elde edildi. Verim: % 92 (1.61 g); e.n.: 209-210 °C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1511 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClFN}_2$: C: 71.83; H: 5.75; N: 7.62. Bulunan: C: 65.70; H: 5.14; N: 7.40.

2.3 4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Gümüş Komplekslerinin Sentezi, 3a-e

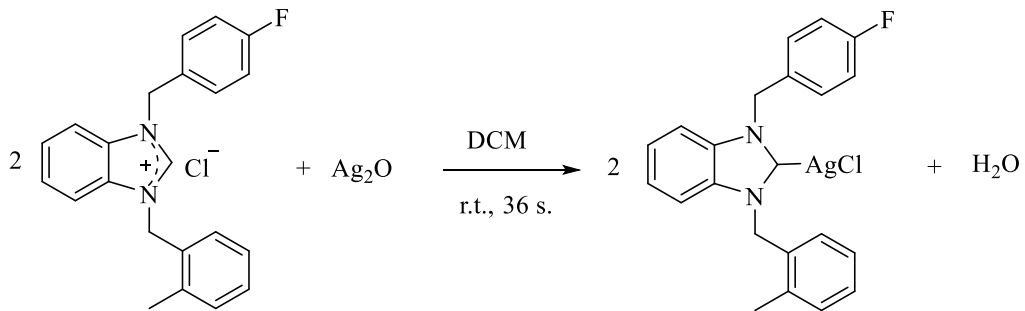
Beş tane yeni 4-florobenzil sübstitüentli NHC-Ag(I) kompleksleri, benzimidazolyum tuzlarının (**2a-e**) Ag_2O etkileştirilmesinden sentezlendi.

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



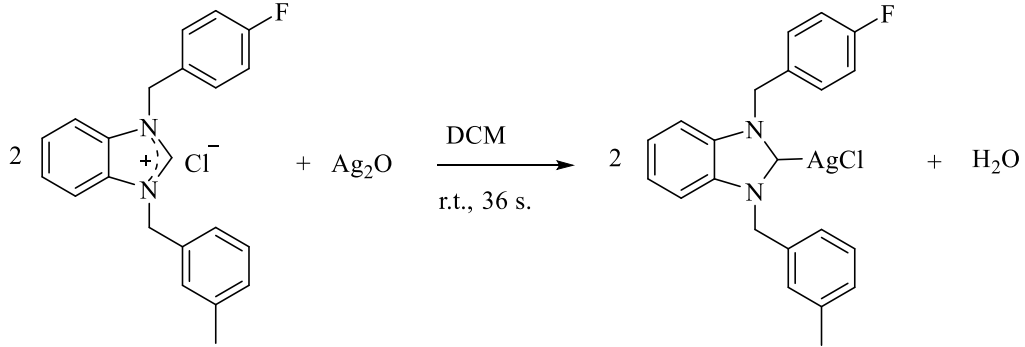
1-Benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür (4.96 g, 1.4 mmol), Ag_2O (0.16 g, 0.7 mmol) ve moleküler elek (2-4 tane) DCM (25 mL) içerisinde 3 gün oda sıcaklığında alüminyum folyoya sarılı halde karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı selit üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda çekildi. Ham ürün DCM/dietil eter karışımında kristallendirildi. Verim: % 68 (0.438 g); e.n: 254-255 °C; ν_{CN} : 1509 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{AgClFN}_2$: C: 54.87; H: 3.73; N: 6.09. Bulunan: C: 55.04; H: 3.91; N: 5.81.

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



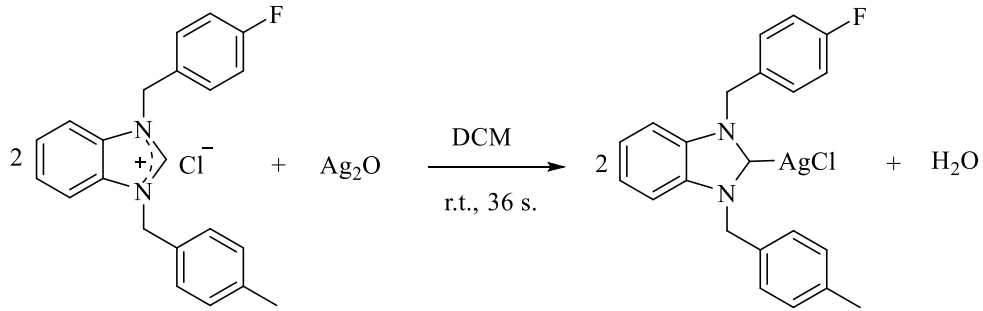
3b bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorürden (0.477 g, 1.3 mmol) elde edildi. Verim: % 71 (0.437 g); e.n.: 174-175 °C; ν_{CN} : 1508 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{AgClFN}_2$: C: 55.78; H: 4.04; N: 5.91. Bulunan: C: 55.47; H: 3.89; N: 6.02.

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



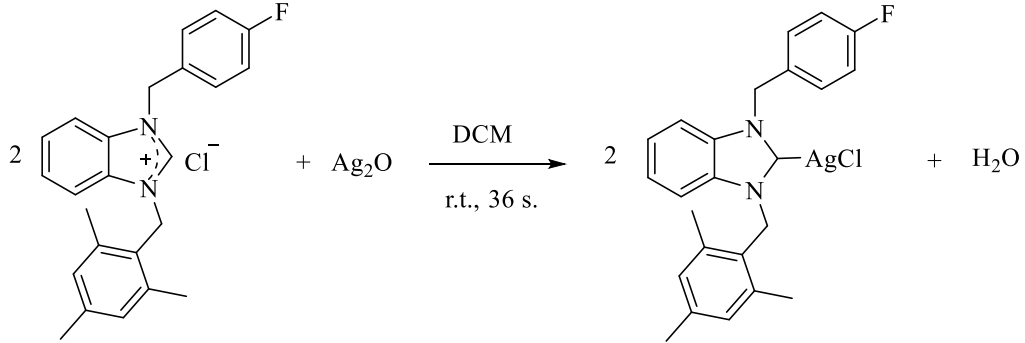
3c bileşiği **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorürden (0.477 g, 1.3 mmol) elde edildi. Verim: % 65 (0.400 g); e.n.: 196-197 °C; ν_{CN} : 1509 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₂H₁₉AgClFN₂: C: 55.78; H: 4.04; N: 5.91. Bulunan: C: 55.96; H: 4.11; N: 5.74.

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



3d bileşiği **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorürden (0.477 g, 1.3 mmol) elde edildi. Verim: % 69 (0.425 g); e.n.: 238-239 °C; ν_{CN} : 1508 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₂H₁₉AgClFN₂: C: 55.78; H: 4.04; N: 5.91. Bulunan: C: 55.62; H: 4.09; N: 5.97.

2.3.5 Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 3e

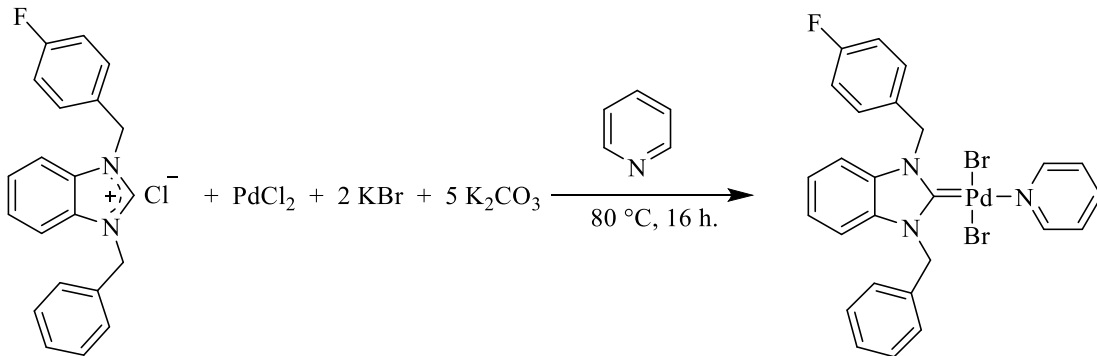


3e bileşiği **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorürden (0.474 g, 1.2 mmol) elde edildi. Verim: % 73 (0.440 g); e.n.: 109-110 °C; ν_{CN} : 1510 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₄H₂₃AgClFN₂: C: 57.45; H: 4.62; N: 5.58. Bulunan: C: 57.71; H: 4.70; N: 5.67.

2.4 4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-Piridin Komplekslerinin Sentezi, 4a-e

Beş tane yeni 4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri; karben öncülleri (**2**), PdCl₂, KBr ve K₂CO₃' ün piridin içerisinde tepkimesinden sentezlendi.

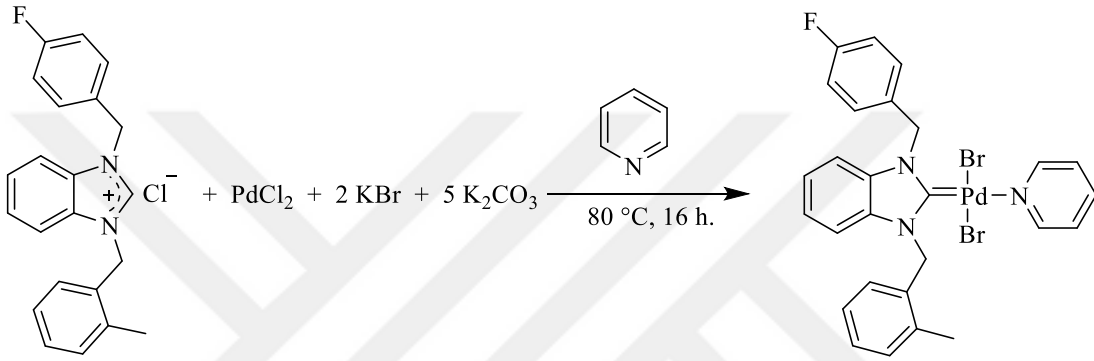
2.4.1 Dibromo[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) sentezi, 4a



1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür (0.247 g, 0.7 mmol), palladyum klorür (0.124 g, 0.7 mmol), potasyum karbonat (0.483 g, 3.5 mmol) ve potasyum bromür (0.167 g, 1.4 mmol) piridin (4 mL) içerisinde 16 saat 80 °C'de karıştırıldı. Daha sonra,

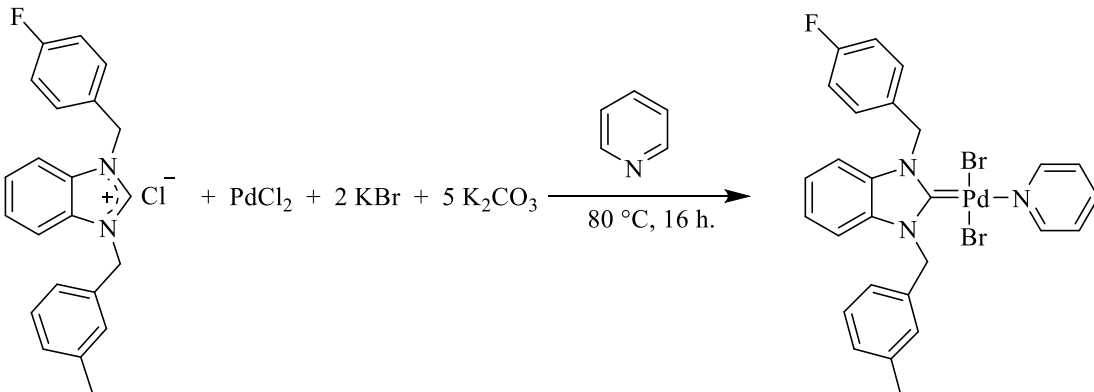
piridinin fazlası vakum altında damıtıldı. Reaksiyon karışımına diklormetan ilave edilerek silika jel üzerinden süzöldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklormetan/*n*-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 81 (0.38 g); e.n.: 290-291 °C; ν_{CN} : 1409 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{FN}_3\text{Pd}$: C: 47.19; H: 3.35; N: 6.35. Bulunan: C: 47.04; H: 3.41; N: 6.26.

2.4.2 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) sentezi, 4b



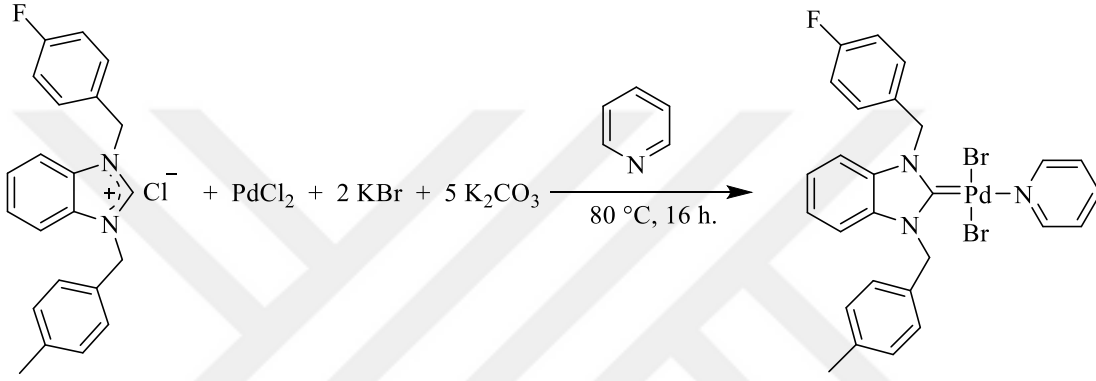
4b bileşiği **4a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (257 mg, 0.7 mmol), PdCl_2 (0.12 g, 0.7 mmol) ve piridin kullanılarak elde edildi. Verim: % 76 (0.36 g); e.n.: 245-246 °C; ν_{CN} : 1409 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{FN}_3\text{Pd}$: C: 47.99; H: 3.58; N: 6.22. Bulunan: C: 48.07; H: 3.55; N: 6.26.

2.4.3 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridin palladyum(II) sentezi, 4c



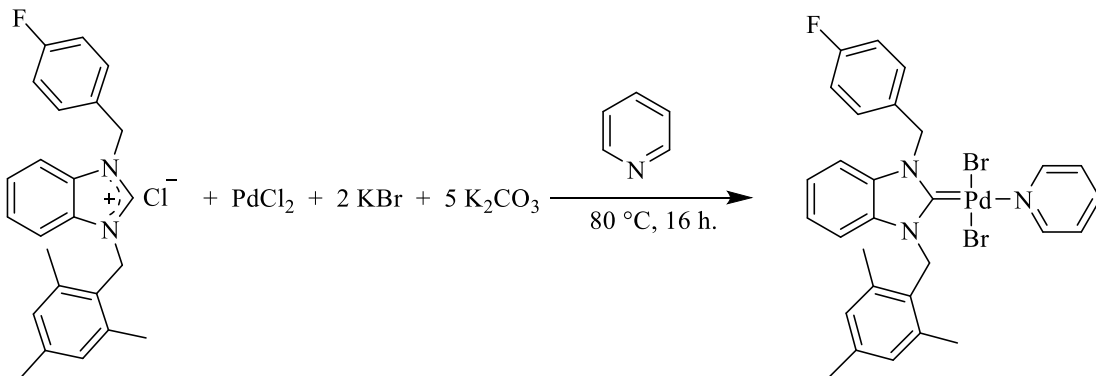
4c bileşiği **4a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.257 g, 0.7 mmol), PdCl₂ (0.124 g, 0.7 mmol) ve piridin kullanılarak elde edildi. Verim: % 80 (0.38 g); e.n.: 189-190 °C; ν_{CN} : 1407 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₇H₂₄Br₂FN₃Pd: C: 47.99; H: 3.58; N: 6.22. Bulunan: C: 47.93; H: 3.60; N: 6.28.

2.4.4 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridin palladyum(II) sentezi, **4d**



4d bileşiği **4a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.257 g, 0.7 mmol), PdCl₂ (0.124 g, 0.7 mmol) ve piridin kullanılarak elde edildi. Verim: % 82 (0.38 g); e.n.: 246-247 °C; ν_{CN} : 1406 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₇H₂₄Br₂FN₃Pd: C: 47.99; H: 3.58; N: 6.22. Bulunan: C: 48.11; H: 3.51; N: 6.30.

2.4.5 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridin-palladyum(II) sentezi, **4e**

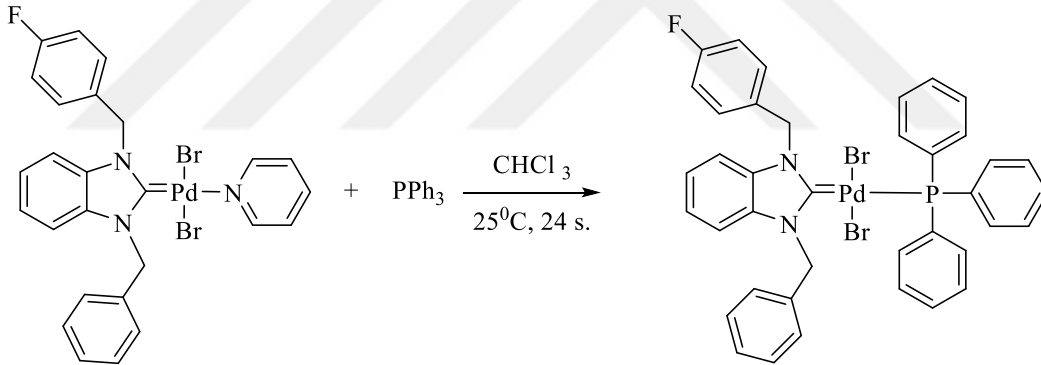


4e bileşiği **4a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.257 g, 0.7 mmol), PdCl₂ (0.124 g, 0.7 mmol) ve piridin kullanılarak elde edildi. Verim: % 75 (0.34 g); e.n.: 311-312 °C; ν_{CN} : 1401 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₉H₂₈Br₂FN₃Pd: C: 49.49; H: 4.01; N: 5.97. Bulunan: C: 49.32; H: 4.07; N: 6.03.

2.5 4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ Komplekslerinin Sentezi, 5a-c

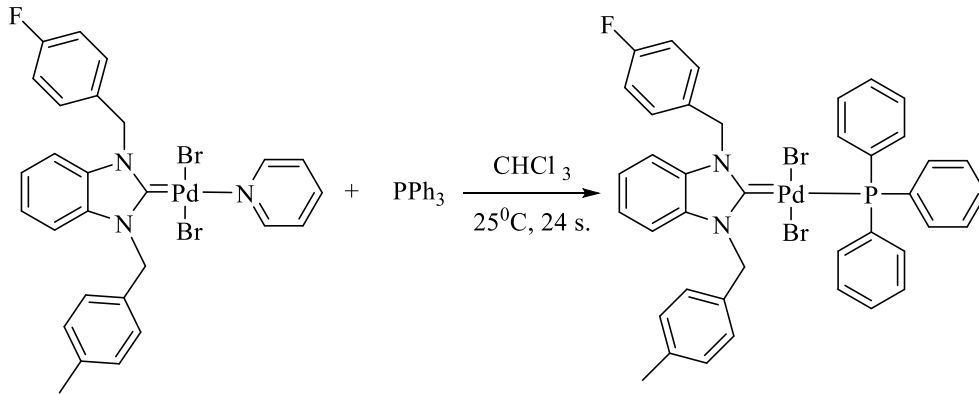
4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-fosfin kompleksleri, NHC-Pd-piridin ve PPh₃'den trans ligand değişim yöntemi ile sentezlendi. Bu yöntemle üç yeni kompleks elde edildi.

2.5.1 Dibromo[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) sentezi, 5a



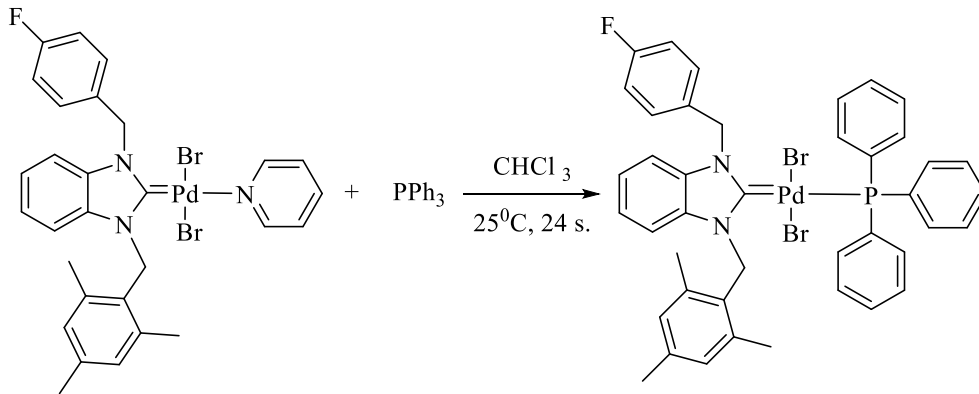
Dibromo[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (0.15 mmol) ve PPh₃ (0.15 mmol) karışımı üzerine 15 mL CHCl₃'da (15 ml) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 48 saat 25 °C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda, çözgen vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/n-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 61 (78.1 mg); e.n.: 157-158 °C; ν_{CN} : 1407 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₃₉H₃₂Br₂FN₂PPd: C: 55.44; H: 3.82; N: 3.32. Bulunan: C: 54.68; H: 3.71; N: 3.23.

2.5.2 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) sentezi, 5b



5b bileşiği **5a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II)'dan (0.15 mmol) elde edildi. Verim: % 62 (0.79 mg); e.n.: 253-254 °C; ν_{CN} : 1403 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₄₀H₃₅Br₂FN₂PPd: C: 55.93; H: 3.99; N: 3.26. Bulunan: C: 55.40; H: 3.78; N: 3.28.

2.5.3 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-ilidene]trifenilfosfinpalladyum(II) sentezi, 5c

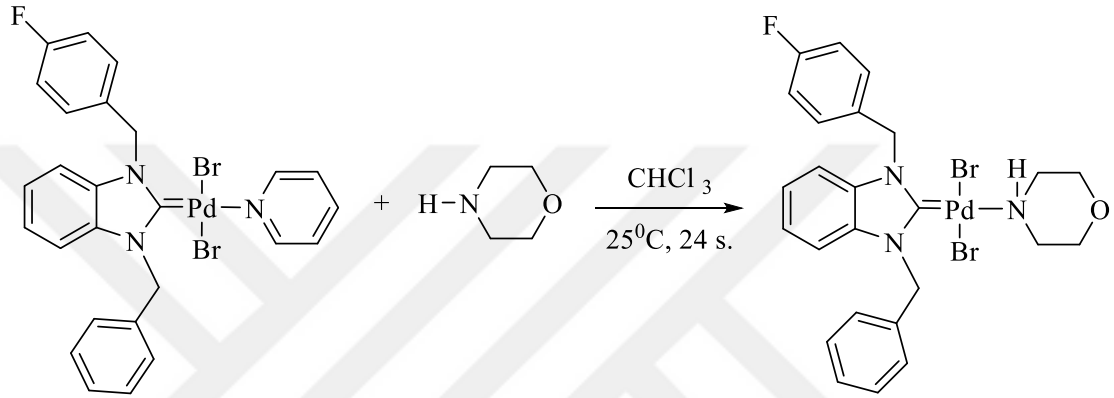


5c bileşiği **5a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II)'dan (0.14 mmol) elde edildi. Verim: % 70 (0.88 mg); e.n.: 147-148 °C; ν_{CN} : 1434 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₄₂H₃₈Br₂FN₂PPd: C: 56.87; H: 4.32; N: 3.16. Bulunan: C: 56.89; H: 4.30; N: 3.19.

2.6 4-florobenzil Süstitüentli NHC-Pd-morfin Komplekslerinin Sentezi, 6a-c

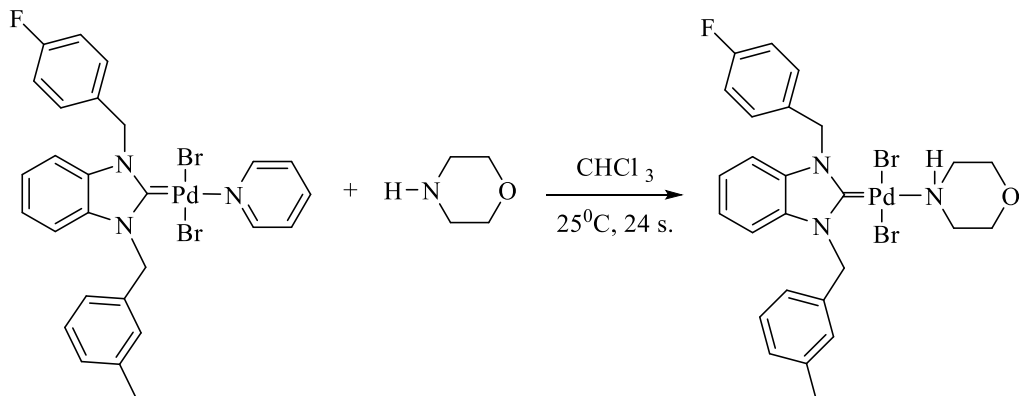
4-florobenzil süstitüentli NHC-Pd-morfin kompleksleri trans ligand değişim yöntemi ile NHC-Pd-piridin ve morfolin'in tepkimesinden sentezlendi. Bu yöntemle üç yeni kompleks sentezlendi.

2.6.1 Dibromo[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinpal-ladyum(II) sentezi, 6a



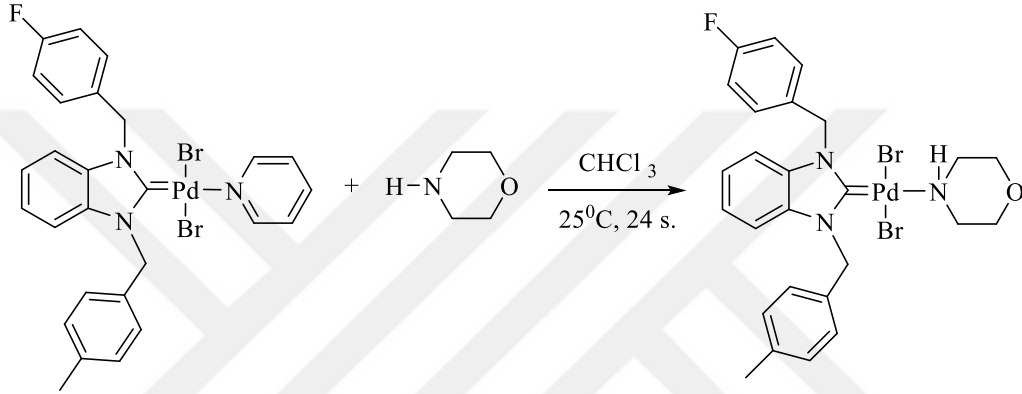
Dibromo[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpal-ladyum(II) (0.14 mmol) kloroformda (20 mL) çözüldü ve çözeltiliye morfolin (0.35 mmol) ilave edilerek 24 saat 25 °C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda çözgen vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklormetan/n-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 81 (74.6 mg); e.n: 224-225°C; ν_{CN} : 1407 cm⁻¹, ν_{NH} : 3180 cm⁻¹, ν_{CO} : 1223 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₆H₂₈Br₂FN₃OPd: C: 45.67; H: 4.13; N: 6.15. Bulunan: C: 45.55; H: 4.08; N: 6.11.

2.6.2 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinpal-ladyum(II) sentezi, 6b



6b bileşiği **6a** bileşiğine benzer yöntemle [1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II)'dan (0.13 mmol) sentezlendi. Verim: % 69 (64.0 mg); e.n.: 347-348 °C; ν_{CN} : 1409 cm^{-1} , ν_{NH} : 3237 cm^{-1} , ν_{CO} : 1023 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{FN}_3\text{OPd}$: C: 46.48; H: 4.33; N: 6.02. Bulunan: C: 46.45; H: 4.30; N: 5.98.

2.6.3 Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinpal-ladyum(II) sentezi, **6c**

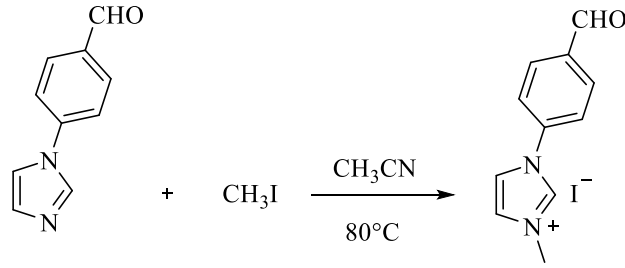


6c bileşiği **6a** bileşiğine benzer yöntemle [1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II)'dan (0.13 mmol) elde edildi. Verim: % 72 (66.1 mg); e.n.: 218-219 °C; ν_{CN} : 1407 cm^{-1} , ν_{CO} : 1222 cm^{-1} , ν_{NH} : 3232 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{FN}_3\text{OPd}$: C: 46.48; H: 4.33; N: 6.02. Bulunan: C:46.43; H: 4.34; N: 6.04.

2.7 1-(4-formilfenil)-3-metilimidazolyum klorür/iyodür Tuzlarının Sentezi, **7a-e**

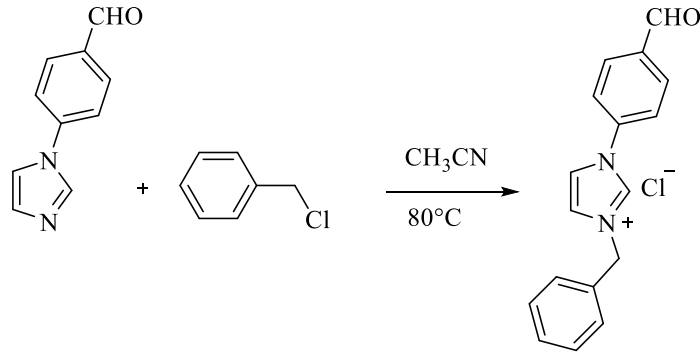
Beş tane yeni 4-formilfenil sübtitüyenli imidazolyum klorür/iyodür tuzları 1-(4-formilfenil)imidazol ve çeşitli alkil halojenürlerin reaksiyonundan hazırlandı.

2.7.1 1-(4-formilfenil)-3-metilimidazolyum iyodür sentezi, 7a



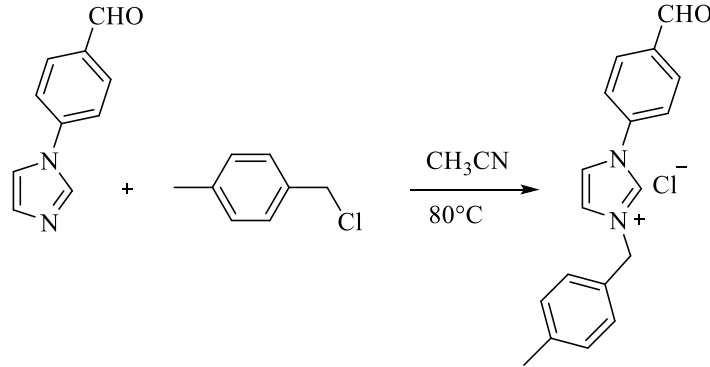
1-(4-formilfenil)imidazol (0.7 g, 4.01 mmol) ve metil iyodür (0.6 g, 4.01 mmol) karışımı üzerine asetonitril (4 m L) inert ortamda ilave edildi. Reaksiyon 24 saat boyunca 80°C 'de karıştırıldı. Süre bittiğinde reaksiyon sonlandırıldı. Asetonitrilin bir kısmı vakumda uçuruldu. Karışıma dietil eter eklenerek tuzun çökmesi sağlandı ve süzüldü. Süzüntü iki kez dietil eter (2x20 m L) ile yıkandı ve vakumda kurutuldu. Ham ürün oda sıcaklığında etanol/dietil eter karışımında (1:3) kristallendirildi. Verim: % 88 (0.97 g.), e.n.: 168-169 °C; ν_{CN} : 1572 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$: 1688 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: C₁₁H₁₁IN₂O: C: 42.06; H: 3.53; N: 8.92. Bulunan C: 50.73; H: 4.14; N: 11.19.

2.7.2 1-benzil-3-(4-formilfenil)imidazolyum klorür sentezi, 7b



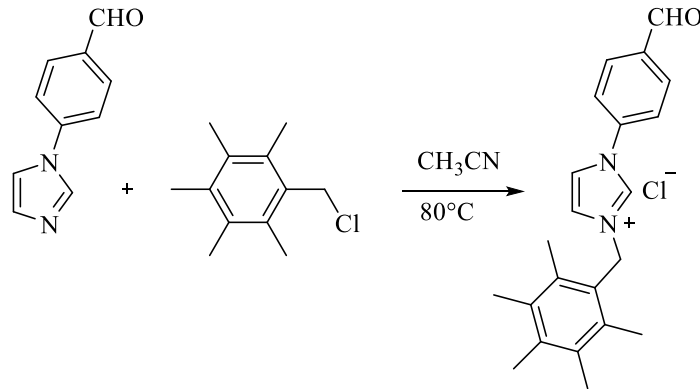
7b bileşiği **7a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-formilfenil)imidazol ve benzil klorürden (0.5 g, 4.0 mmol) elde edildi. Verim: % 78 (0.94 g.), e.n.: 263-264 °C; ν_{CN} : 1552 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$: 1695 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: C₁₇H₁₅ClN₂O: C: 68.34; H: 5.06; N: 9.38. Bulunan: C: 67.43; H: 5.41; N: 9.43.

2.7.3 1-(4-formilfenil)-3-(4-metilbenzil)imidazolyum klorür sentezi, 7c



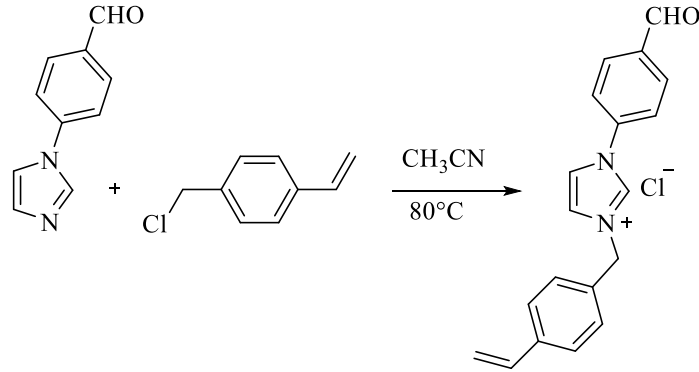
7c bileşiği 7a bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-formilfenil)imidazol ve 4-metilbenzil klorürden (0.49 g, 3.5 mmol) elde edildi. Verim: % 87 (0.95 g); e.n.: oda sıcaklığında sıvı halde bulunuyor; ν_{CN} : 1548 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$: 1698 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: C₁₈H₁₇ClN₂O: C: 69.12; H: 5.48; N: 8.96. Bulunan: C: 69.04; H: 5.44; N: 8.98.

2.7.4 1-(4-formilfenil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)imidazolyum klorür sentezi, 7d



7d bileşiği 7a bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-formilfenil)imidazol ve 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorürden (0.80 g, 4.1 mmol) elde edildi. Verim: % 92 (1.38 g); e.n.: 227-228 °C; ν_{CN} : 1546 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$: 1694 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: C₂₂H₂₅ClN₂O: C: 71.63; H: 6.83; N: 7.59. Bulunan: C: 72.09; H: 6.92; N: 7.75.

2.7.5 1-(4-formilfenil)-3-(4-vinilbenzil)imidazolyum klorür sentezi, 7e

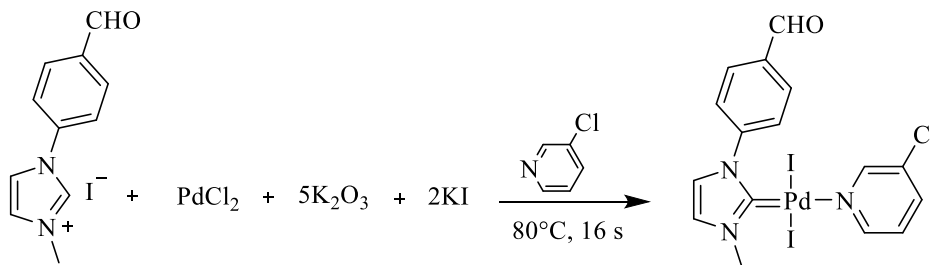


7e bileşiği 7a bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-formilfenil)imidazol ve 4-vinilbenzil klorürden (0.62 g, 4.1 mmol) elde edildi. Verim: %72 (0.95 g.); e.n.: 239-240 °C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1549 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C=O})}$: 1699 cm^{-1} , $\nu_{(\text{CH})}$: 3364 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: C₁₉H₁₇ClN₂O: C: 70.26; H: 5.28; N: 8.62. Bulunan: C: 71.05; H: 5.31; N: 8.66.

2.8 4-formilfenil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Komplekslerinin Sentezi, 8a-e

4-formilfenil fonksiyonel grubunu içeren NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri; karben öncülleri (7), PdCl₂, KBr ve K₂CO₃' ün piridin içerisinde tepkimesinden sentezlendi.

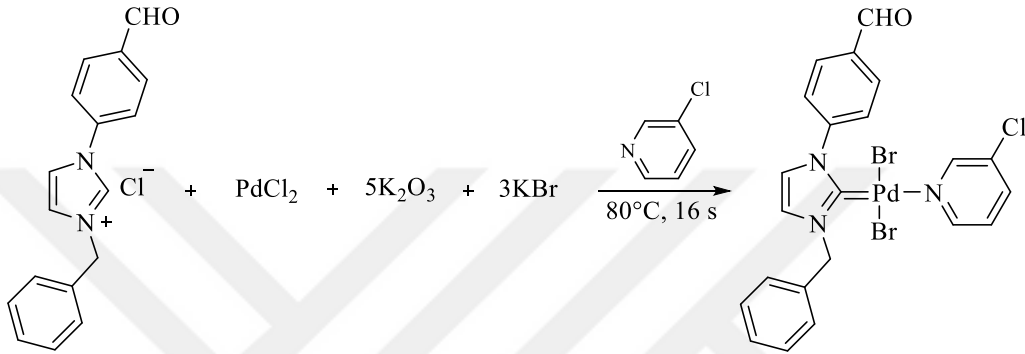
2.8.1 Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-metilimidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II) sentezi, 8a



1-(4-formilfenil)-3-metilimidazolyum iyodür (0.25 g, 0.9 mmol), palladyum klorür (0.14 g, 0.9 mmol), potasyum karbonat (0.55 g, 4.0 mmol) ve potasyum iyodür (0.26 g, 1.6 mmol) 3-klorpiridin (4 mL) içerisinde 16 saat 80 °C sıcaklıkta karıştırıldı. Bu süre sonunda 3-klorpiridin fazlası vakum altında damıtıldı. Reaksiyon karışımına diklormetan ilave

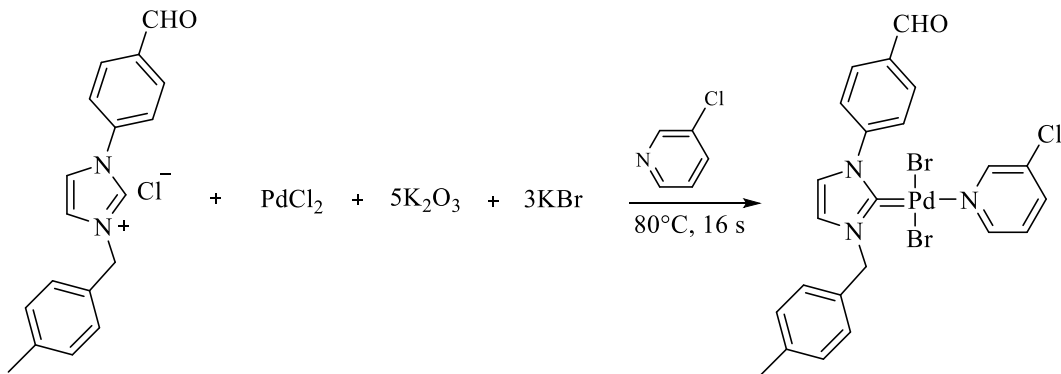
edilerek silika jel üzerinden süzldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklormetan/*n*-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 52 (0.27 g); e.n: 204-205 °C; ν_{CN} : 1419 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$: 1697 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{IN}_3\text{OPd}$: C: 49.23; H: 2.15; N: 6.39. Bulunan: C: 42.95; H: 3.00; N: 6.82.

2.8.2 Dibromo[1-benzil-3-(4-formilfenil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin) palladyum(II) sentezi, 8b



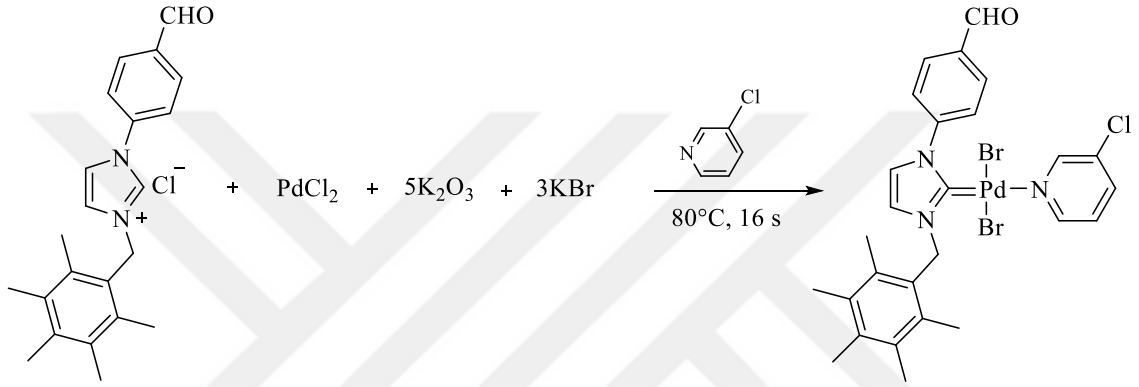
8b bileşiği **8a** bileşiğine benzer yöntemle 1-benzil-3-(4-formilfenil)imidazolium klorür (0.25 g, 0.8 mmol), PdCl_2 (0.15 g, 0.8 mmol) ve 3-klorpiridin kullanılarak elde edildi. Verim: % 52 (0.28 g); e.n.: 226-227 °C; ν_{CN} : 1418 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$: 1696 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OPd}$: C: 43.49; H: 3.15; N: 6.92. Bulunan: C: 42.95; H: 3.00; N: 6.82.

2.8.3 Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-(4-metilbenzil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin) palladyum(II) sentezi, 8c



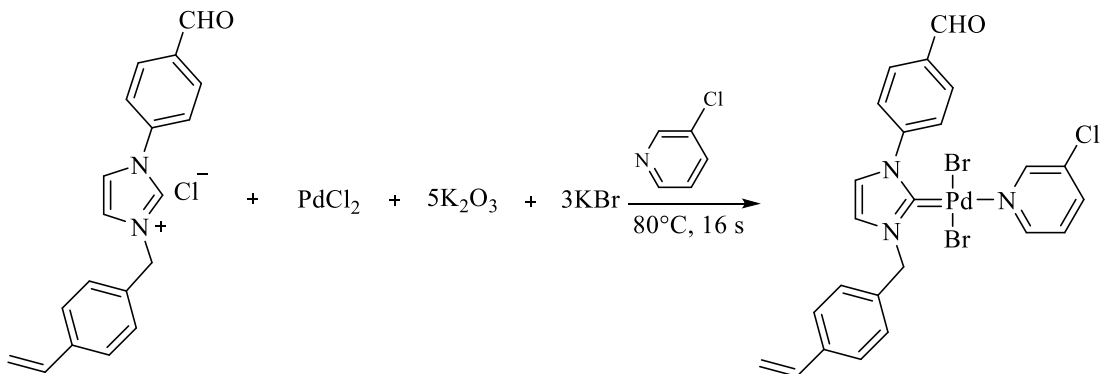
8c bileşiği **8a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-formilfenil)-3-(4-metilbenzil)imidazolyum klorür (0.25 g, 0.8 mmol), PdCl₂ (0.14 g, 0.8 mmol) ve 3-klorpiridin kullanılarak elde edildi. Verim: % 46 (0.24 g); e.n.: 175-176 °C; $\nu_{(\text{CN})}$:1418 cm⁻¹, $\nu_{(\text{C=O})}$:1699 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₃H₂₀Br₂ClN₃O₂Pd: C: 42.10; H: 3.07; N: 6.40. Bulunan: C: 42.03; H: 3.01; N: 6.44.

2.8.4 Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II) sentezi, **8d**



8d bileşiği **8a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-formilfenil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)imidazolyum klorür (0.25 g, 0.7 mmol), PdCl₂ (0.12 g, 0.7 mmol) ve 3-klorpiridin kullanılarak elde edildi. Verim: % 54 (0.26 g); e.n.: 228-229 °C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1418 cm⁻¹, $\nu_{(\text{C=O})}$:1699 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₇H₂₉Br₂N₃OPd: C: 47.85; H: 4.31; N: 6.20. Bulunan: C: 46.26; H: 4.17; N: 6.31.

2.8.5 Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-(4-vinilbenzil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II) sentezi, **8e**



8e bileşiği **8a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-formilfenil)-3-(4-vinilbenzil)imidazolyum klorür (0.25 g, 0.8 mmol), PdCl₂ (0.14 g, 0.8 mmol) ve 3-klorpiridin kullanılarak elde edildi. Verim: % 53 (0.27 g); e.n.: 167-168 °C; $\nu_{(CN)}$: 1406 cm⁻¹, $\nu_{(C=O)}$: 1700 cm⁻¹ % Element Analizi Hesaplanan: C₂₄H₂₀Br₂ClN₃OPd: C: 43.15; H: 3.02; N: 6.29. Bulunan: C: 43.17; H: 2.98; N: 6.33.

2.9 Enzim İnhibisyon Aktivite Tayini

NHC-Ag(I) (**3a-e**) komplekslerinin her iki karbonik anhidraz hCA (I, II) izoenzimleri üzerindeki inhibitör etkileri, Verpoorte ve arkadaşları tarafından *p*-nitrofenilasetat (PNA) kullanılarak esterez analize göre belirlendi [214]. Substrat, 348 nm'de spektrofotometrik olarak kaydedildi.



3a-e ve **4a-e** bileşiklerinin AChE [215] ve BChE [216] enzimlerine karşı inhibitör etkileri Ellman prosedürüne göre belirlendi. Enzimatik reaksiyon için bir substrat olarak asetiltiyokolin iyodür/butirilkolin iyodür kullanılarak 412 nm'de spektrofotometrik olarak kaydedildi.

2a-e ve **3a-e** bileşiklerin α -glukosidaz enzim aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi, Tao ve arkadaşlarının yöntemine göre *p*-nitrofenil-D-glikopiranozit substratı (*p*-NPG) kullanılarak değerlendirildi [217]. İlk olarak 200 μ L fosfat tamponu, fosfat tamponu (0.15 U/mL, pH 4.7) içinde 40 μ L homojenat ile karıştırıldı. Ayrıca ön inkübasyondan sonra fosfat tamponuna (5 mM, pH 7.4) 50 μ L *p*-NPG ilave edildi ve tekrar 30 °C'de inkübe edildi. Önceki çalışmalara göre, absorbans 405 nm'de spektrofotometre ile ölçüldü. Elde edilen verilerle kalibrasyon eğrisinden IC₅₀ ve K_i değerleri hesaplandı.

2.10 Kristal Yapının Belirlenmesi ve Arıtımı

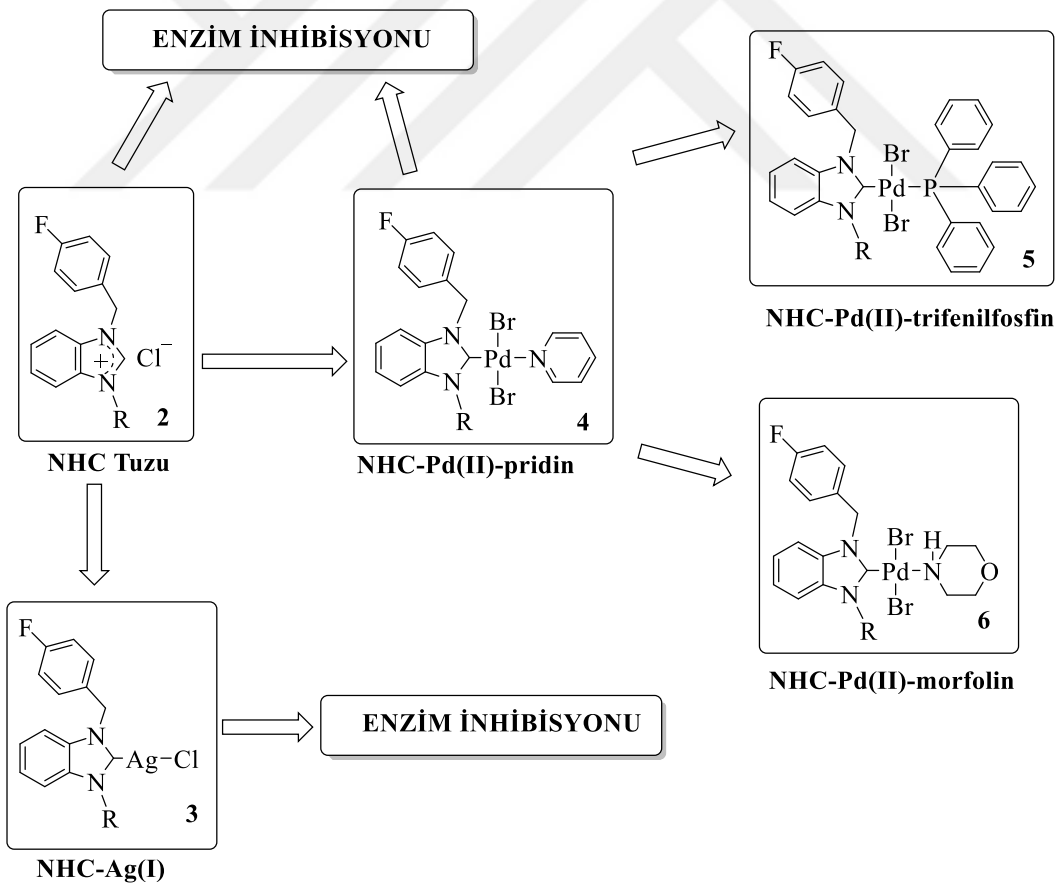
2a-d, **4b** ve **4d** bileşiklerinin moleküler yapıları tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile belirlenmiştir. Kristal veri Eos CCD alan detektörlü Rigaku Oxford Xcalibur difraktometrisi ve azaltan X-ışını kaynağından çıkan MoK α ($\lambda = 0.71073$ Å) radyasyonu

kullanılarak ω -tarama tekniği ile bütün bileşikler için 292.2(2)' K de toplanmıştır. Veri toplama, veri arıtımı ve veri indirgeme CrysAlis^{Pro} [218] programı ile yapılmıştır. Yapı çözümünde ve arıtımında ve yapının analizinde OLEX2 Sistem [219] kullanılmıştır. Moleküllerin kristal yapısı SHELXD [220] programı kullanılarak *Dual Space* yöntemi veya SHELXT [221] programı kullanılarak *Intrinsic Phase* yöntemi ile çözülmüştür. Bir sonraki aşamada ilgili moleküllerin kristal yapılarının arıtımı için SHELXL [222] programı kullanılarak tüm yansımalara karşı F^2 ler en küçük kareler yöntemi ile arıtılmıştır. Asimetrik birimdeki atomik kompozisyondaki hidrojen dışındaki atomlar ait konumsal ve yn bağlı ısıl yer değiştirme parametreleri ile arıtılmıştır. Moleküle ait şekiller OLEX2 [219] programı kullanılarak elde edilmiştir.

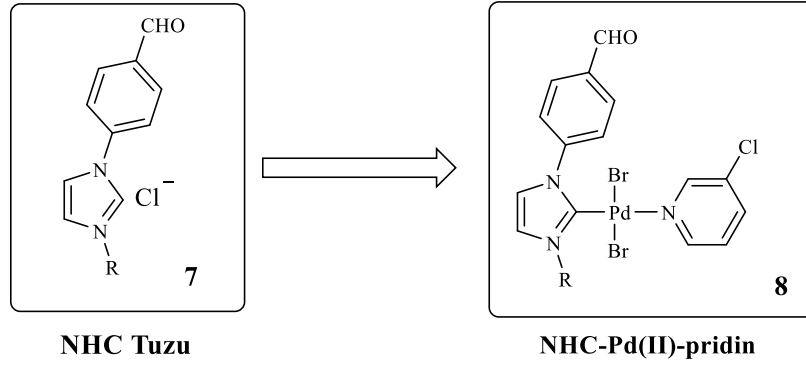


3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Organik molekül içeren çok çeşitli ilaçlar geliştirilmiş olmasına rağmen, biyolojik olarak önemli bileşikler olarak metal komplekslerinin ortaya çıkışı büyük ilgi görmüştür. Eşsiz özelliklere sahip NHC ligandları dahil ederek bu komplekslerin sterik ve elektronik özelliklerine ince ayar yapma yeteneği, onları enzimler ve proteinler gibi biyolojik hedeflere verimli bir şekilde bağlanmak için esnek moleküller haline getirmiştir. Metal kompleksler çok yönlü özelliklere sahiptirler: (i) Metal komplekslerinin değişken oksidasyon durumları ve ayırt edici geometrisi, yüksek yapısal çeşitlilik ve çeşitli biyolojik redoks reaksiyonlarına katılım ile sonuçlanır. (ii) Metal komplekslerinin önemli sterik ve elektronik özellikleri, belirli bir hastalık hedefi için seçiciliğin ve reaktivitenin hassas kontrolünü sağlar. (iii) Kararsız ligandlar içeren metal kompleksleri, ligand değişim süreçleri yoluyla potansiyel olarak hastalık hedeflerine bağlanabilir. (iv) Eşsiz termodinamik ve kinetik özelliklere sahiptirler.



Şema 3.1 : 4-florobenzil Sübstituentli NHC Öncülleri, NHC-gümüş, NHC-palladyum Kompleksleri ve Uygulamaları.



Şema 3.2 : 4-formilfenil Süstitüentli NHC Öncülleri ve NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Kompleksleri.

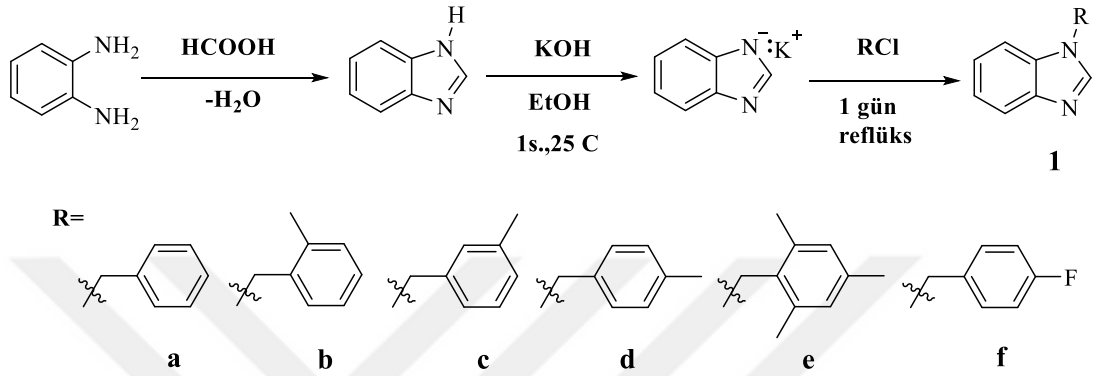
Bu tez kapsamında yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı elektron çekici grup içeren karben öncülleri ve NHC-M (M: Pd ve Ag) kompleksleri sentezlenerek biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır (Şema 3.1 ve Şema 3.2).

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar yedi başlık altında özetlenebilir:

- 1) 4-florobenzil süstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (2) sentezi, karakterizasyonu ve enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi
- 2) 4-florobenzil süstitüentli NHC-gümüş komplekslerinin (3) sentezi, karakterizasyonu ve enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi
- 3) 4-florobenzil süstitüentli NHC-Pd(II)-piridin (4) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi
- 4) 4-florobenzil süstitüentli NHC-Pd(II)-trifenilfosfin komplekslerinin (5) sentezi ve karakterizasyonu
- 5) 4-florobenzil süstitüentli NHC-Pd(II)-morfolin komplekslerinin (6) sentezi ve karakterizasyonu
- 6) 4-formilfenil süstitüentli imidazolyum tuzlarının (7) sentezi ve karakterizasyonu
- 7) 4-formilfenil süstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin (8) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu

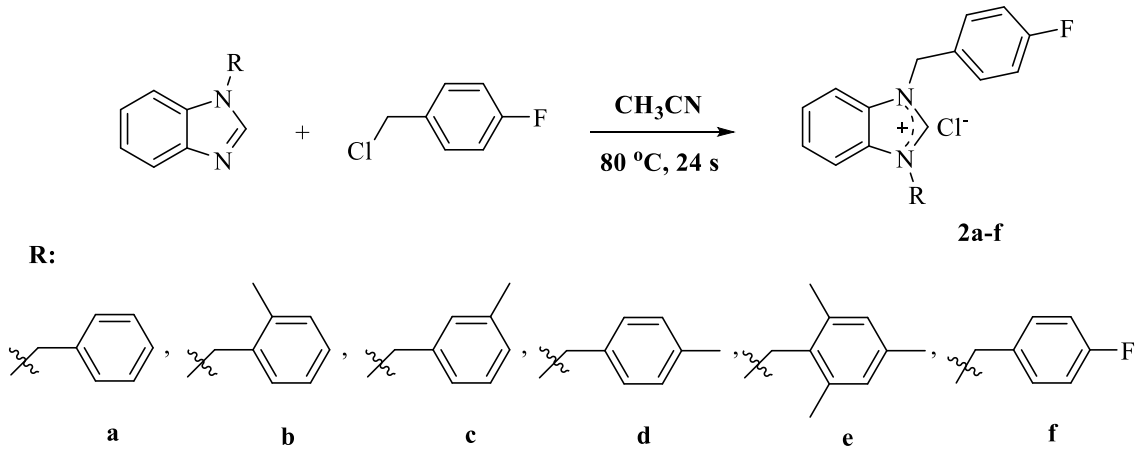
3.1 4-florobenzil Süstitüentli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Karakterizasyonu, 2a-f

Bu tez çalışmasında ilk olarak; benzimidazol ile çeşitli alkil halojenürlerin tepkimesinden tuz öncülleri literatürde belirtilen yönteme göre sentezlendi (Şema 3.3). *N*-Alkilbenzimidazol bileşiklerinin yapıları ¹H ve ¹³C NMR ile doğrulandı.



Şema 3.3 : *N*-Süstitüye Benzimidazollerin Sentezi.

4-florobenzil süstitüentli benzimidazolyum tuzları **2a-f**, 1-(4-florobenzil)benzimidazol ile klorlu aromatik hidrokarbonların (benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2,4,6-trimetilbenzil klorür ve 4-florobenzil klorür) tepkimesinden sentezlendi (Şema 3.4).

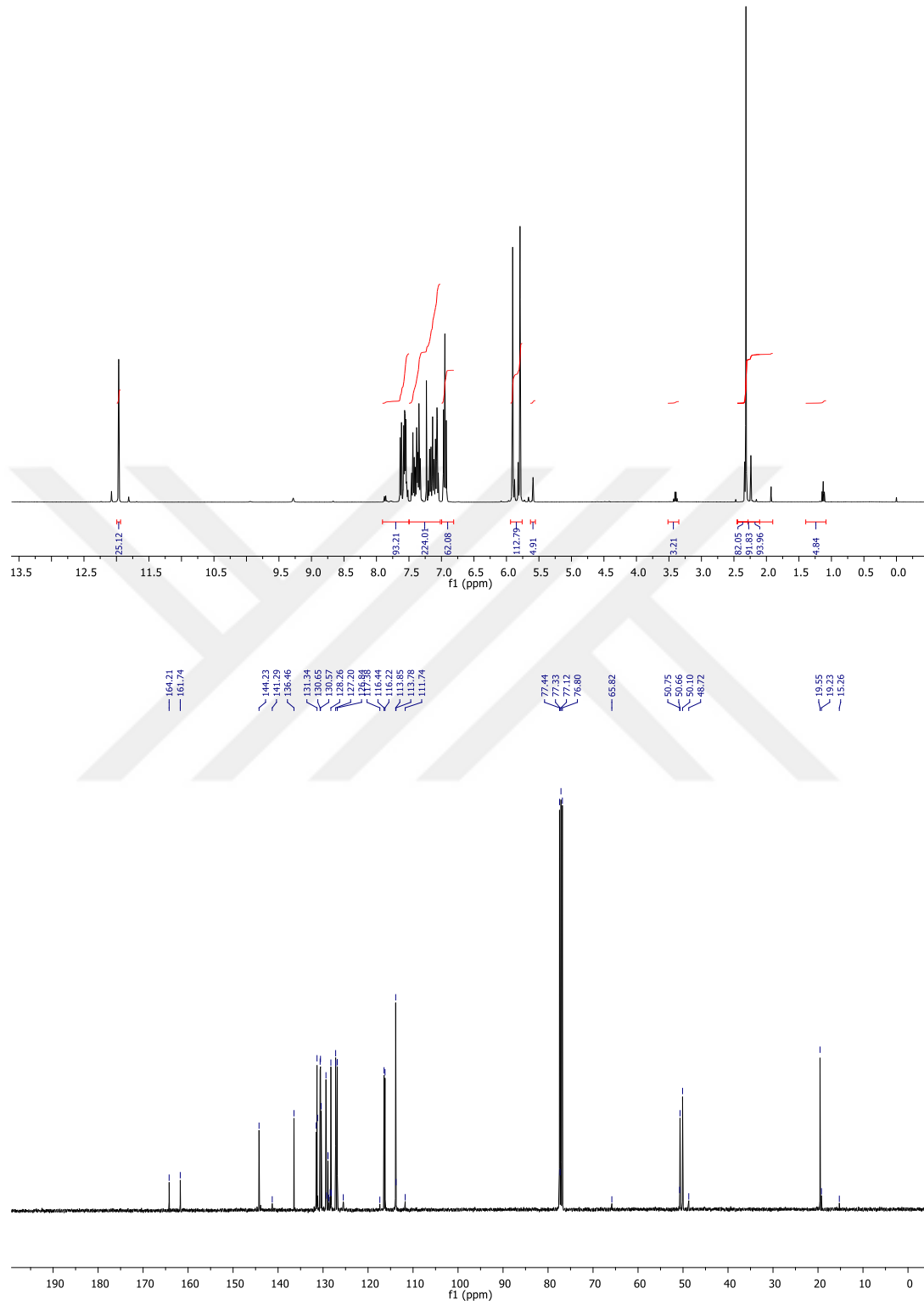


Şema 3.4 : 4-florobenzil Süstitüentli Benzimidazolyum Tuzları.

Tüm 4-florobenzil süstitüentli benzimidazolyum tuzları (**2a-f**) % 68 ile % 85 arasında iyi verimle elde edildi. Tuzlar (**2a-f**), etanol, dimetilsülfoksit ve dimetilformamid gibi polar çözücüler içinde iyi çözünürken suda az çözüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca bu

tuzlar, diklorometan ve kloroform gibi halojenli çözücülerde de çözünmektedir. Ancak dietil eter, pentan ve toluen gibi apolar çözücülerde çözünmemektedir. Florlu benzimidazolyum tuzlarının (**2a-f**) yapıları, Fourier-transform infrared (FT-IR), ¹H nükleer manyetik rezonans (NMR), ¹³C NMR spektroskopik yöntemler ve elemental analiz teknikleri kullanılarak doğrulanmıştır. Ayrıca sentezlenen **2a-d** bileşiklerinin moleküler yapıları tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile belirlenmiştir. Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarından **2b** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Şekil 3.1’de verilmiştir.





Şekil 3.1 : **2b** Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.

4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarına (**2a-f**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür, 2a

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 5.76 ve 5.85 (s, 4H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ve $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$); 7.22-8.05 (m, 13H, Ar-**H**); 10.47 (s, 1 H, NCHN). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 49.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 50.5 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$); 114.5, 116.2, 116.5, 127.2, 128.5, 128.8, 129.2, 129.3, 129.5, 130.7, 131.4, 131.5 ve 134.5 (Ar-**C**); 143.4 (NCHN); 161.5 ve 163.9 (Ar-**C-F**).

1-(4-florobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.32 (s, 3H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-2}$); 5.79 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)\text{-2}$); 5.90 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$); 6.93-7.64 (m, 12H, Ar-**H**); 11.97 (s, 1H, NCHN). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 19.6 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-2}$); 50.1 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-2}$); 50.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$); 113.8, 113.9, 116.2, 116.4, 126.8, 127.2, 128.3, 130.6, 130.7, 131.3 ve 136.5 (Ar-**C**); 144.2 (NCHN); 161.7 ve 164.2 (Ar-**C-F**).

1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2c

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.23 (s, 3H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-3}$); 5.74 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)\text{-3}$); 5.88 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$); 6.93-7.58 (m, 12H, Ar-**H**); 12.04 (s, 1H, NCHN). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 21.3 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-3}$); 50.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-3}$); 51.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$); 113.7, 113.9, 116.2, 116.3, 116.5, 125.2, 127.2, 128.8, 129.3, 130.1, 130.5, 130.6, 131.3, 131.4, 132.5 ve 139.3 (Ar-**C**); 143.9 (NCHN); 161.8 ve 164.2 (Ar-**C-F**).

1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2d

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.23 (s, 3H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-4}$); 5.73 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)\text{-4}$); 5.85 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$); 6.95-7.54 (m, 12H, Ar-**H**); 12.17 (s, 1H, NCHN). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 21.2 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-4}$); 50.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-4}$); 51.6 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$); 113.6, 113.9, 116.3, 116.5, 127.1, 127.2, 128.2, 128.3, 128.7, 128.8, 129.59, 130.1, 130.5, 130.6, 131.3 ve 139.4 (Ar-**C**); 144.0 (NCHN); 161.8 ve 164.3 (Ar-**C-F**).

1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2e

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.20 (s, 3H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_4$); 2.24 (s, 6H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,6); 5.75 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4); 5.81 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 6.85 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 6.91-7.61 (m, 9H, Ar-H); 11.64 (s, 1H, NCHN). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 20.2 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,6); 21.1 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -4); 47.3 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 50.6 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4); 113.7, 113.8, 116.2, 116.3, 116.4, 116.5, 124.9, 127.1, 127.2, 127.3, 129.0, 130.2, 130.3, 130.4, 130.5, 130.6, 131.2, 131.3, 131.5, 137.8, 137.9 ve 139.8 (Ar-C); 143.7 (NCHN); 161.7 ve 164.2 (Ar-C-F).

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 5.84 (s, 4H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4); 7.5-8.3 (m, 12H, Ar-H); 10.46 (s, 1H, NCHN). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 49.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{F})$); 114.5, 116.2, 116.4, 127.2, 127.4, 130.7, 131.4 ve 131.5 (Ar-C); 143.4 (NCHN); 161.5 ve 163.9 (Ar-C-F).

4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının ^1H NMR spektrum verileri incelendiğinde, benzimidazol halkasının 2-pozisyonundaki asidik (NCHN) karaktere sahip protona ait pikler 10.46 ile 12.17 ppm arasında gözlenmiştir. Azot atomuna bağlı benzillik CH_2 protonları 5.73 ppm ve 5.99 ppm aralığında singlet pikler olarak gözlendi. ^{13}C NMR spektrum verileri incelendiğinde, 46.6-51.7 ppm aralığında benzillik CH_2 karbona ait pikler, 143.4-144.2 ppm aralığında NCHN karbonuna ait pikler görülmüştür. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumlarında gözlemlenen bir diğer ayırt edici pik, benzil halkasının 4 konumundaki flor atomunun bağlı olduğu karbona aittir. Florun bağlı olduğu karbon en düşük alanda 164.0 ppm civarında görülmektedir. FT-IR verileri incelendiğinde, $\nu_{(\text{CN})}$ gerilme frekansları sırasıyla 1493, 1512, 1510, 1511, 1510 ve 1511 cm^{-1} de gelmiştir. Tüm spektroskopik veriler ve elementel analiz sonuçları değerlendirildiğinde, benzimidazolyum tuzlarının yapısının doğruluğu kanıtlanmıştır. Bu spektroskopik veriler literatür ile uyumludur.

3.1.1 4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (2a-d) kristal yapı çalışmaları

2a-d bileşiklerinin kristalleri etilalkol/dietil eter çözümleri kullanılarak difüzyon yöntemiyle elde edilmiştir. **2a-d** bileşiklerine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtımı verileri Çizelge 3.1'de, hidrojen bağ geometrisi (Å , $^\circ$) Çizelge 3.2'de, kristal yapısının atom isimleri ile gösterimi Şekil 3.2-3.7'de, bileşiklerin birim hücre içindeki paketlenme düzeninin görünümü Şekil 3.8-3.9'da verilmiştir.

Atom numaralandırma şemaları ile **2a-d** komplekslerinin moleküler yapıları, Şekil 3.2-3.7' de verilmektedir. Bileşik **2a**'daki katyon, metilen köprüleriyle 4-florobenzil ve benzil halkalarına bağlanan bir benzimidazol halkası vardır. **2a**'dan farklı olarak **2b-d** bileşiklerinde benzil halkası yerine *N*-metilbenzil halkası bağlanmıştır. Benzen halkasına bağlı CH₃ grubu orto- (**2b**), meta- (**2c**) ve para- (**2d**) pozisyonundadır. Tüm komplekslerin asimetrik birimleri ayrıca bir Cl⁻ anyonu ve bir su molekülünden oluşur.

Tüm bileşiklerdeki benzimidazolyum halkasının bağ uzunlukları ve bağ açıları genellikle ilgili yapılarda gözlenenlerle iyi uyum içindedir. **2a-d**'deki fenil halkası ile merkezi benzimidazol halkası arasında yapıyı dihedral yapan güçlü kıvrımlar vardır. Açılar sırasıyla 105.14 (8), 94.60 (7), 95.63 (7) ve 99.14 (7) ° dir. Benzimidazol halkası ayrıca 78.43 (6) ° (**2a**), 73.94 (6) ° (**2b**), 70.09 (6) ° (**2c**) ve 76.67 (6) ° (**2d**) florobenzil halkaları boyunca ortalama düzlem ile dihedral açıları oluşturur.

Tüm tuzların kristal yapılarında, su molekülleri, klorür anyonu ile H-bağlı etkileşimde yer alırlar, böylece siklik bir R₄²(8) halkası oluşturan dikdörtgen benzeri bir geometriye sahip bir klorür-su tetramerik küme oluşturmuştur. Bu tetramerik kümeler, kristal yapıların kararlılıklarına katkıda bulunan C-H...Cl hidrojen bağlarıyla bağlanır. **2b-d** bileşiklerindeki su molekülleri, molekül içi C1 – H1 ... O1W hidrojen bağları yoluyla katyon moleküllerine bağlanmıştır.

2b-d molekülleri için, komşu aromatik halkalar (C2 – C7) zıt yönlerde hizalanmış ve C – H ... Cg₂ etkileşimleriyle birbirine bağlanmıştır. Aynı davranış, bileşik **2a**'daki imidazolyum halkaları için de gözlenmektedir. Bu da F atomları ile imidazolyum halkaları arasında C – H ... Cg₁ etkileşimlerine neden olur. Ek olarak, tüm kompleksler, paralel benzen (C2 – C7) ve imidazolyum halkaları arasındaki π – π istifleme etkileşimleriyle tamamlanan benzer bir supramoleküler agregasyona sahiptir. 3.501 (1), 3.684 (4), 3.609 (1) ve 3.586 (1) Å ağırlık merkezi-centroid ayrımı (Cg₁ ... Cg₂[#]) **2a**, **2b**, **2c** ve **2d** [Sırasıyla simetri kodları: (#) 1-x, 2-y, -z (**2a**); -x, 2-y, -z (**2b**); 1-x, 1-y, 2-z (**2c**); 1-x, 1-y, -z (**2d**)] şeklindedir. Cg₁ ve Cg₂, sırasıyla imidazolyum ve benzen (C2 – C7) halkalarının ağırlık merkezleridir. Sonuç olarak, **2a-d** 'nin kristal yapı katyonları, su moleküllerini ve anyonları üç boyutlu bir çerçeve içinde bir araya getirir ve yukarıda bahsedilen tüm moleküller arası hidrojen bağları ve etkileşimleri yoluyla bir arada tutar. Moleküllerin bu hidrojen bağları ve C – H ... π etkileşimleri yoluyla istiflenmesi Şekil 3.2-3.9' da gösterilmekte ve bunların ayrıntıları Çizelge 3.1'de verilmektedir.

Çizelge 3.1 : 2a-d Tuzlarının X-ışını Kırınımı ve Yapı Arıtımı Verileri.

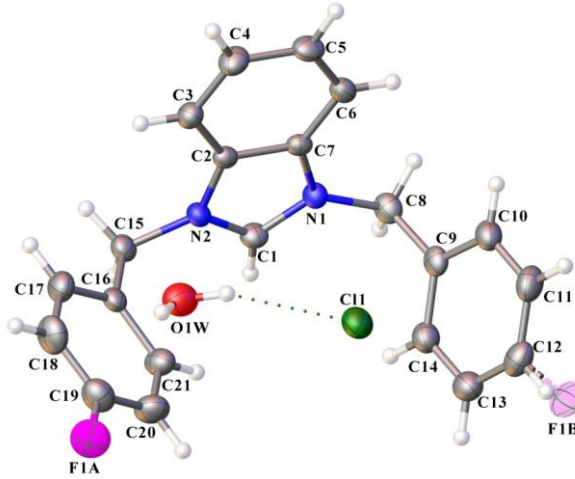
Deneysel detaylar	2a	2b	2c	2d
Ampirik formül	C ₂₁ H ₂₀ FCIN ₂ O	C ₂₂ H ₂₂ FCIN ₂ O	C ₂₂ H ₂₂ FCIN ₂ O	C ₂₂ H ₂₂ FCIN ₂ O
Formül ağırlığı	370,840	384,860	384,860	384,860
Sıcaklık (K)	294,0(2)	295,0(2)	150,01(10)	294,0(2)
Kristal sistem, uzay	Triklinik, <i>P-1</i>	Triklinik, <i>P-1</i>	Triklinik, <i>P-1</i>	Triklinik, <i>P-1</i>
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	9.2391(7)	8.7183(6)	8.7305(7)	8.7630(6)
	9.8540(8)	9.5723(6)	9.3558(7)	9.4601(6)
	11.3962(10)	12.5657(10)	12.7269(10)	13.2765(9)
<i>α</i> , <i>β</i> , <i>γ</i> (°)	72.605(7)	88.126(6)	86.395(6)	85.587(5)
	81.889(7)	76.386(6)	78.819(6)	74.745(6)
<i>V</i> (Å ³)	934.36(14)	989.75(13)	987.21(14)	1028.35(13)
<i>Z</i>	2	2	2	2
Yoğunluk(hesaplanmış)	1.318	1.291	1.295	1.243
Absorpsiyon katsayısı	0.226	0.216	0.216	0.208
<i>F</i> (000)	388	404	404	404
kristal boyutu (mm ³)	0.432×0.327×0	0.472×0.350×0	0.342×0.302×0	0.449×0.372×0
Radyasyon	MoKα	MoKα	MoKα	MoKα
2θ aralık (°)	6.13 to 51.366	6.128 to 6.152	6.152 to 5.974	5.974 to
Dizin aralıkları	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10
	-11 ≤ <i>k</i> ≤ 11	-10 ≤ <i>k</i> ≤ 11	-11 ≤ <i>k</i> ≤ 11	-11 ≤ <i>k</i> ≤ 10
	-11 ≤ <i>l</i> ≤ 13	-15 ≤ <i>l</i> ≤ 12	-14 ≤ <i>l</i> ≤ 15	-16 ≤ <i>l</i> ≤ 14
Toplanan yansımalar	5553	5388	5938	5699
Bağımsız yansımalar	3411 [R _{int} =0.027]	3732 [R _{int} =0.023]	3967 [R _{int} =0.022]	3805 [R _{int} =0.018]
Parametreler	250	209	261	248
Uyum iyiliği <i>F</i> ²	0.826	1.471	1.032	0.873
Nihai R endeksleri	R ₁ =0.042	R ₁ = 0.141	R ₁ = 0.055	R ₁ = 0.041
[<i>I</i> ≥ 2σ (<i>I</i>)]	wR ₂ = 0.081	wR ₂ = 0.394	wR ₂ = 0.134	wR ₂ = 0.088
<i>R</i> endeksleri [tüm veriler]	R ₁ = 0.094	R ₁ = 0.195	R ₁ = 0.078	R ₁ = 0.081
	wR ₂ = 0.089	wR ₂ = 0.453	wR ₂ = 0.151	wR ₂ = 0.095
En büyük fark tepe/delik (eÅ ⁻³)	0.17/-0.14	1.19/-0.72	0.66/-0.38	0.15/-0.17

Çizelge 3.2 : 2a, 2b, 2c ve 2d Tuzları için Hidrojen Bağ Geometrisi (Å, °).

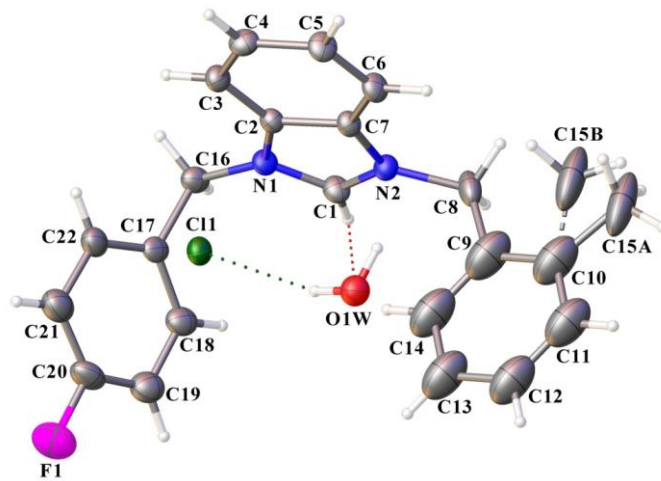
$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
<u>2a</u>				
O1W–H1WB \cdots Cl1	0,85	2,40	3,211(2)	160
O1W–H1WA \cdots Cl1 ⁱ	0,85	2,37	3,163(2)	156
C1–H1 \cdots O1W ⁱⁱ	0,93	2,38	3,299(3)	151
C8–H8A \cdots Cl1 ⁱⁱⁱ	0,97	2,77	3,676(3)	155
C8–H8B \cdots Cl1 ^{iv}	0,97	2,75	3,698(3)	164
C15–H15A \cdots Cl1 ⁱⁱ	0,97	2,67	3,604(2)	162
C19–F1A \cdots Cg2 ⁱⁱ	1,301	3,117	4,271	147.4
<u>2b</u>				
O1W–H1WA \cdots Cl1	0,85	2,34	3,152(6)	160
C1–H1 \cdots O1W	0,93	2,23	3,151(9)	170
C14–H14 \cdots N2	0,93	2,55	2,876(13)	101
O1W–H1WB \cdots Cl1 ⁱ	0,85	2,39	3,209	163
C3–H3 \cdots Cl1 ⁱⁱ	0,93	2,83	3,743(7)	168
C8–H8A \cdots Cl1 ⁱⁱⁱ	0,97	2,83	3,780(10)	168
C22–H22 \cdots Cl1 ⁱⁱ	0,93	2,82	3,703(3)	158
C12–H12 \cdots Cg2 ^{iv}	0,93	2,960	3,811	152
<u>2c</u>				
C1–H1 \cdots O1W	0,93	2,19	3,113(3)	172
C8–H8B \cdots Cl1	0,97	2,76	3,715(3)	168
O1W–H1WA \cdots Cl1 ⁱ	0,85	2,30	3,146(2)	172
O1W–H1WB \cdots Cl1 ⁱⁱ	0,85	2,37	3,188(2)	168
C15–H15B \cdots Cg3 ⁱⁱⁱ	0,96	2,810	3,494	129
<u>2d</u>				
O1W–H1WA \cdots Cl1	0,85	2,30	3,146(2)	172
C1–H1 \cdots O1W	0,93	2,19	3,113(3)	172
C8–H8A \cdots Cl1	0,97	2,76	3,715(3)	168
O1W–H1WB \cdots Cl1 ⁱ	0,85	2,37	3,188(2)	168
C15–H15A \cdots Cl1 ⁱⁱ	0,96	2,810	3,494	129
C22–H22B \cdots Cg4 ⁱⁱⁱ		2,960	3,811	152

Eşdeğer atomlar oluşturmak için kullanılan simetri dönüşümleri:

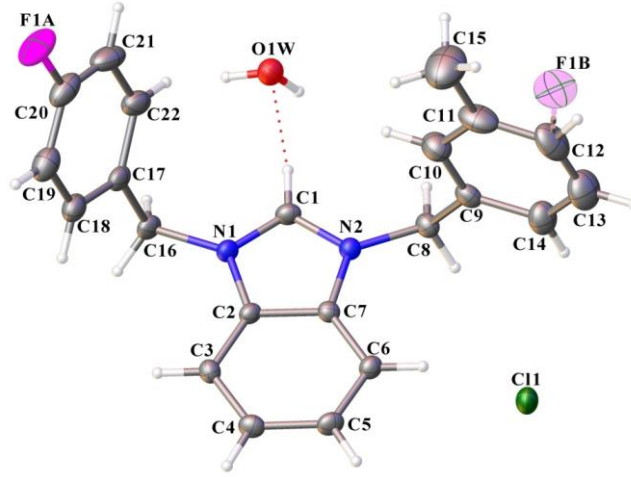
(i) $-x, 1-y, 2-z$ (**2a**); $1-x, 1-y, -z$ (**2b**); $x, 1+y, z$ (**2c**); $2-x, -y, -z$ (**2d**); (ii) $1-x, 1-y, 1-z$ (**2a**); $-x, 1-y, -z$ (**2b**); $-x, 1-y, 2-z$ (**2c**); $x, 1+y, z$ (**2d**); (iii) $1-x, 2-y, 1-z$ (**2a**); $x, 1+y, z$ (**2b**); $1-x, 1-y, 1-z$ (**2c**); $1-x, 1-y, 1-z$ (**2d**); (iv) $1+x, y, -1+z$ (**2a**); $-x, 2-y, 1-z$ (**2b**). Cg1 ve Cg2, sırasıyla imidazolyum ve benzen (C2 – C7) halkalarının ağırlık merkezini gösterir.



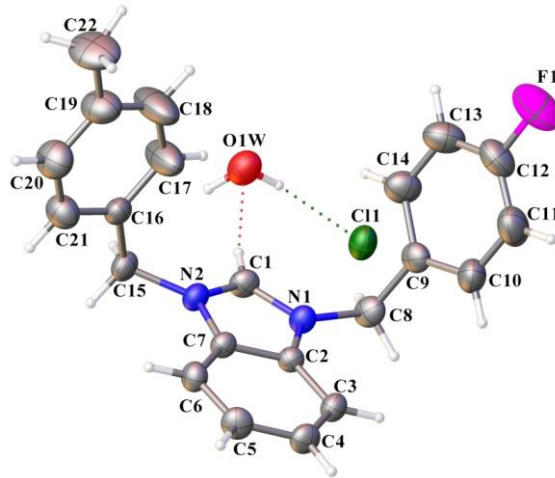
Şekil 3.2 : **2a** bileşiğinin kristal yapısının atom isimleri ile gösterimi. H içermeyen atomlar için % 25 olasılıklı elipsoidleri ve **2a** için H atomları için keyfi boyuttaki küreleri görülmektedir. Bozuk flor atomunun küçük bileşeni, kırık bağlar ve soluk pembe renkle gösterilmiştir. Hidrojen bağları kesikli çizgilerle gösterilmiştir.



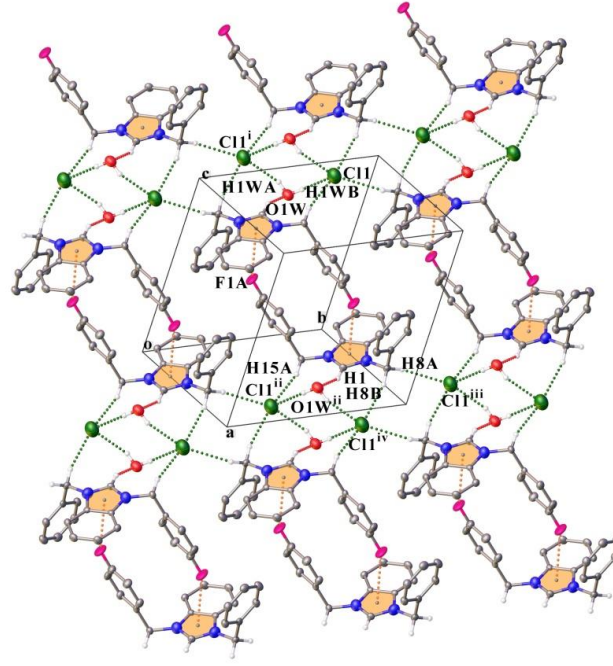
Şekil 3.3 : **2b** bileşiğinin kristal yapısının atom isimleri ile gösterimi. H içermeyen atomlar için % 15 olasılıklı elipsoidleri ve **2b** için H atomları için keyfi boyuttaki küreleri görülmektedir. Metilin ana bozukluk bileşeni tam çizgilerle çizilir ve küçük bileşen kesikli bir çizgi ile çizilir. Hidrojen bağları kesikli çizgilerle gösterilmiştir.



Şekil 3.4 : **2c** bileşiğinin kristal yapısının atom isimleri ile gösterimi. H içermeyen atomlar için % 35 olasılıklı elipsoidleri ve **2c** için H atomları için keyfi boyuttaki küreleri gösteren çizim. Bozuk flor atomunun küçük bileşeni, kırık bağlar ve soluk pembe renkle gösterilmiştir. Hidrojen bağları kesikli çizgilerle gösterilmiştir.

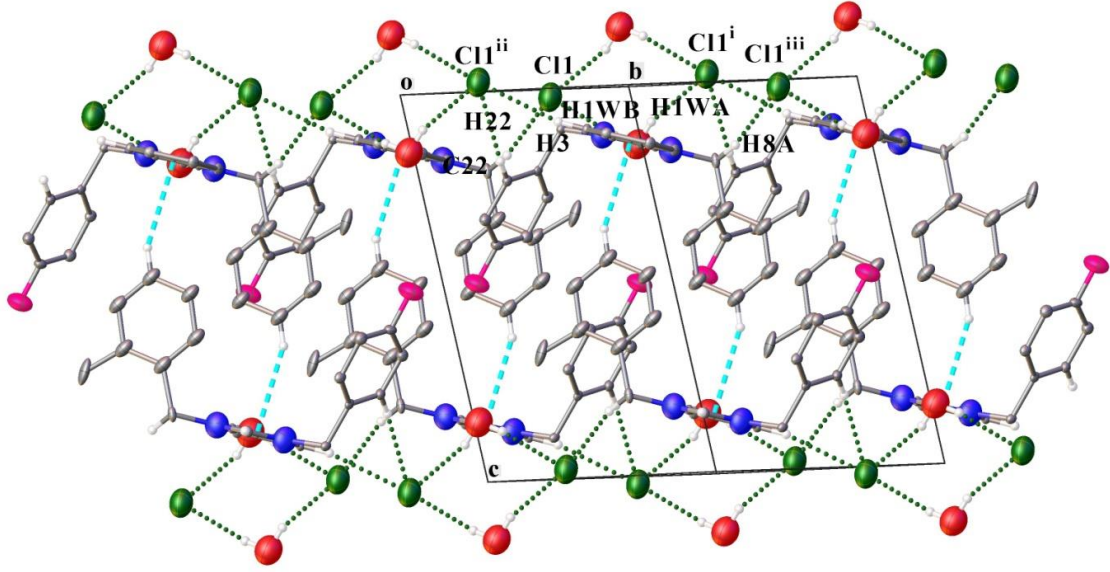


Şekil 3.5 : **2d** bileşiğinin kristal yapısının atom isimleri ile gösterimi. Şekilde atom etiketli ve % 30 olasılıkla yer değiştirme elipsoidli bileşik **2d**'nin moleküler yapısı görülmektedir. H atomları, rastgele yarıçaplı küreler olarak gösterilir. Hidrojen bağları kesikli çizgilerle gösterilmiştir.



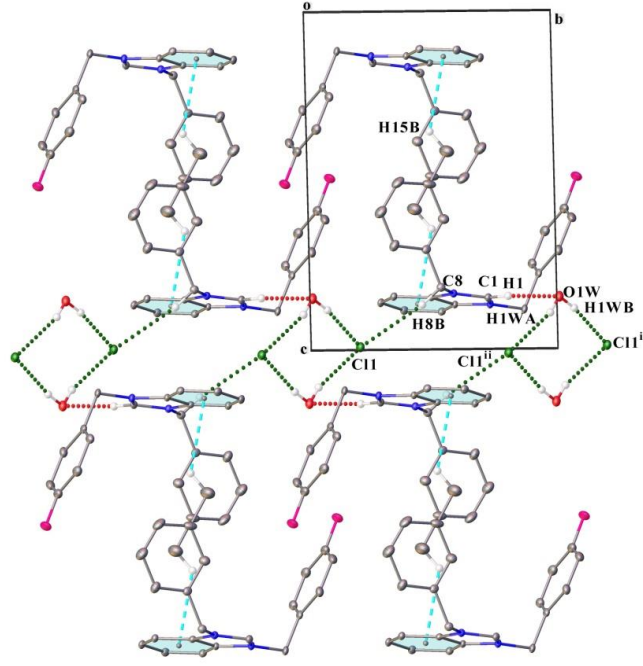
Şekil 3.6 : O1W – H1WB \cdots Cl1 ve O1W – H1WA \cdots Cl1ⁱ +hidrojen bağları boyunca H bağlı klorür-su tetramerik kümenin b eksenine boyunca bileşik **2a**'nın yakından görünümü.

Cl anyonları, moleküller arası C8 – H8A \cdots Cl1ⁱⁱⁱ, C8 – H8B \cdots Cl1^{iv} ve C15 – H15A \cdots Cl1ⁱⁱ hidrojen bağları aracılığıyla kation moleküllerine bağlanır. C1 – H1 \cdots O1Wⁱⁱ ve C19 – F1A \cdots π etkileşimleri de gösterilir. Netlik sağlamak için, bağda rol oynamayan hidrojen atomları ve bozuk F atomlarının küçük bileşenleri ihmal edilmiştir.



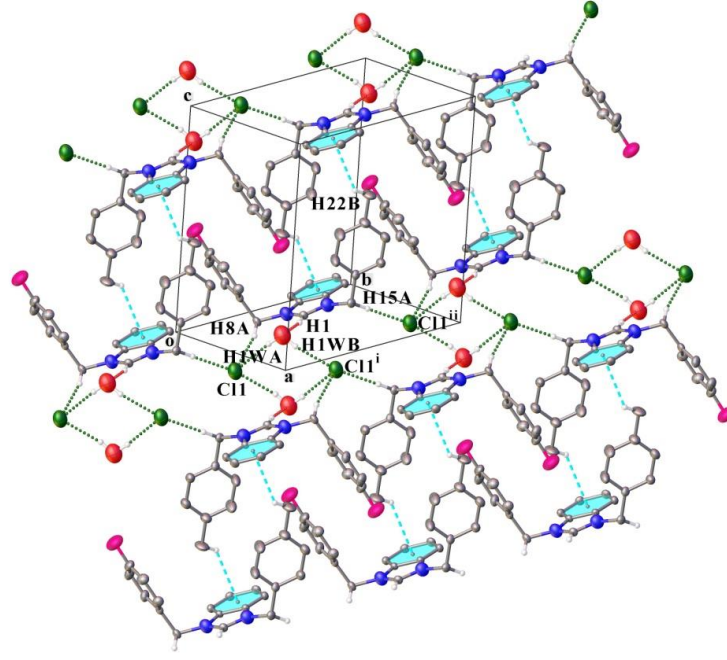
Şekil 3.7 : O1W – H1WB \cdots Cl1 ve O1W – H1WA \cdots Cl1ⁱ hidrojen bağları boyunca H-bağlı klorür-su tetramerik kümesinin [110] yönü boyunca bileşik **2b**'nin yakından görünümü.

Kasyon molekülleri, $R_2^1(9)$ halka motiflerini oluşturan C3 – H3 \cdots Cl1ⁱ ve C22 – H22 \cdots Cl1ⁱⁱ hidrojen bağları ve ayrıca C8 – H8A \cdots Cl1ⁱⁱⁱ yoluyla bağlanır. Molekül içi C1 – H1 \cdots O1W ve moleküller arası C12 – H12 \cdots π etkileşimleri de gösterilir. Netlik sağlamak için, bağda rol oynamayan hidrojen atomları ve düzensiz metil gruplarının küçük bileşenleri ihmal edilmiştir.



Şekil 3.8 : 2c molekülü için a ekseninden görüntülenen katyonların paketlenmesi.

İki Cl iyonu ve iki O atomu, b eksenini boyunca uzanan anyonik hidrojen bağlı kümeler oluşturan O1W – H1WB ... Cl1ⁱ ve O1W – H1WA ... Cl1ⁱⁱ hidrojen bağlarının çiftleriyle bağlanır. Bu kümeler ve komşu katyon bileşenleri, molekül içi C8 – H8B ... Cl1ⁱ hidrojen bağları ile bağlanır ve bir R_6^4 (16) döngüsüne sahip bir döngüsel dimer oluşturur. Molekül içi C1 – H1 ... O1W ve moleküller arası C15 – H15B ... π etkileşimleri de gösterilir. Netlik sağlamak için, bağda rol oynamayan hidrojen atomları ve bozuk F atomlarının küçük bileşenleri ihmal edilmiştir.



Şekil 3.9 : Bir birim hücredeki **2d** kristal paketinin bir görünümü.

İki Cl iyonu ve iki O atomu, a eksenini boyunca uzanan anyonik hidrojen bağlı kümeler oluşturan O1W – H1WA ... Cl1 ve O1W – H1WB ... Cl1ⁱ hidrojen bağlarının çiftleriyle bağlanır. Bu kümeler ve komşu katyon bileşenleri, moleküller arası C15 – H15A ... Cl1ⁱⁱ hidrojen bağları ile bağlanır ve bir R₆⁴ (16) döngüsüyle döngüsel dimer oluşturur. Molekül içi C1 – H1 ... O1W, C8 – H8A ... Cl1 ve O1W – H1WA ... Cl1 etkileşimleri de bir R₂³ (8) halka motifi oluşturur. C22 – H22B ... π etkileşimleri de gösterilir. Hidrojen bağına dahil olmayan H atomları netlik sağlamak için çıkarılmıştır.

3.1.2 4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon aktiviteleri

Bu tez çalışmasında, yeni 4-florobenzil sübstitüentli NHC öncüllerinin (**2a-e**) *in vitro* koşullar altında asetilkolinesteraz (AChE) ve α-glikosidaz (α-Gly) enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. 4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**2a-e**) AChE inhibitör etkileri Ellman prosedürüne göre belirlendi. Daha önceki çalışmalara göre enzimatik reaksiyon için substrat olarak asetiltiyokolin iyodür kullanılarak 412 nm'de spektrofotometrik olarak kaydedildi. 4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**2a-e**) α-glikosidaz enzim inhibitör etkileri, Tao ve

arkadaşlarının analizine göre *p*-nitrofenil-D-glikopiranosid substratı kullanılarak belirlendi. Absorbanslar, önceki çalışmalara göre 405 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Çizelge 3.3 : AChE ve α -Gly Enzimlerine Karşı 4-florobenzil Sübstitüentli (**2a-e**) Benzimidazolyum Tuzlarının Enzim İnhibisyon Sonuçları.

Bileşikler	IC ₅₀ (μ M)		Ki (μ M)			
	AChE	r ²	α -Gly	r ²	AChE	α -Gly
2a	1.43	0.9826	91.27	0.9513	1.14±0.13	98.35±11.24
2b	2.81	0.9927	79.04	0.9672	2.46±0.23	87.04±9.62
2c	1.04	0.9889	83.70	0.9924	0.94±0.14	88.34±12.81
2d	3.27	0.9561	88.34	0.9417	3.01±0.56	96.08±9.94
2e	2.32	0.9611	93.18	0.9682	2.03±0.16	102.61±11.56
TAC**	18.76	0.9257	-	-	16.53±2.17	-
ACR**	-	-	22.80	0.9912	-	12.60±0.78

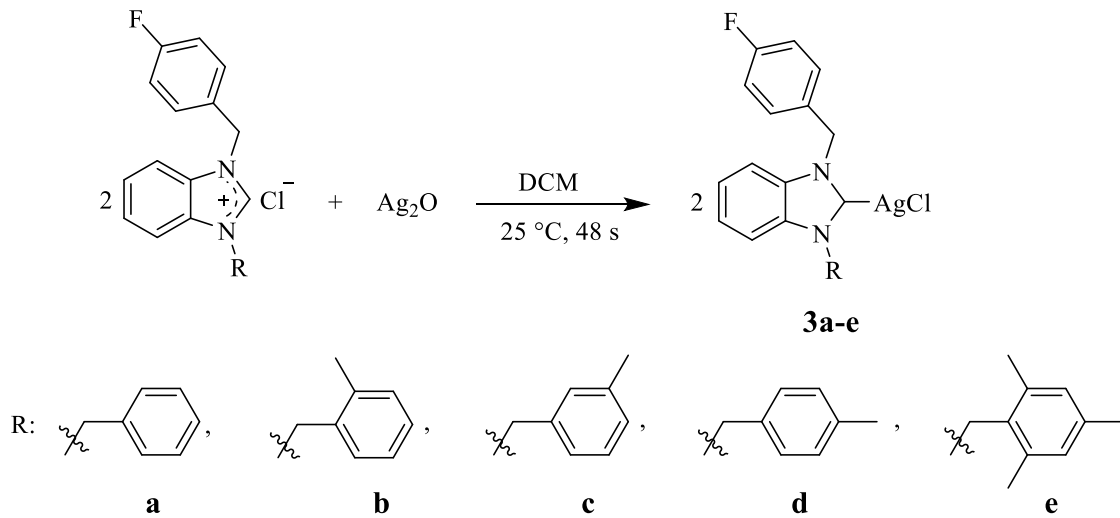
(** Bunlar standart bileşiklerdir, ACR [73]).

4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**2a-e**) ve standart bileşiğin (Takrin) Ki değerleri Çizelge 3.3'de özetlenmiştir. Takrin gibi standart AChE inhibitörleri ile kıyaslandığında 4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının önemli ölçüde daha yüksek AChE inhibe edici aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca, Çizelge 3.3'de elde edilen sonuçlardan görülebileceği gibi, 4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları, 0.94 ± 0.14 ila 3.01 ± 0.56 μ M aralığında Ki değerleri ile AChE'yi etkili bir şekilde inhibe etmiştir. Bununla birlikte, tüm bu tuzlar neredeyse benzer inhibisyon profillerine sahiptir. En aktif **2c** ve **2a** bileşikleri sırasıyla $0,94 \pm 0,14$ ve $1,14 \pm 0,13$ μ M Ki değerlerini gösterdi. AD'nin patolojisi, ACh nörotransmitterinin tükenmesi ile ilgilidir. AChE ve bütirikolinesteraz (BChE) enzimleri, sinaptik yarıktaki ACh molekülünü hidrolize eder ve semptomatik tedavi için olası tıbbi mekanizmalardan biri AChE inhibitörlerinin kullanılmasını gerektirir [67,68]. Aslında, kolinerjik hipoteze uygun olarak, AChE inhibitörleri beyindeki ACh konsantrasyonunda bir artış ve AD hastalarının bilişsel işlevlerinin iyileşmesini sağlar. Ek olarak, şu anda mevcut olan ilaçlar (galantamin, takrin, rivastigmin, donepezil) hastalığın geç evrelerinde uygulanmaktadır. Bu nedenle, ilaçlar önemli kısıtlamalara sahip değildir. Kolinerjik iletimin düzelmesi üç yıldan uzun

sürmezken, inhibitörler AD'nin semptomatik tedavisinde etkili, ancak seyrini değiştiren özellikler üzerinde çok az etkili veya hiç etkili olmadığı görülür. AChE için, pozitif kontrol olarak TAC'nin ve **2a-e** tuzlarının IC₅₀ değerleri aşağıdaki sırayladır: **2c** (1,04 µM, r2: 0,9879) < **2a** (1,43 µM, r2: 0,9836) < **2e** (2,32 µM, r2: 0,9621) < TAC (18,76 µM, r2: 0,9247).

Enzim α-glikosidaz için, 4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının IC₅₀ değerleri 79.04-93,18 µM aralığında ve Ki değerleri 87.04±9.62-102,61±11,56 µM arasındadır (Çizelge 3.3). Sonuçlar, bu tuzların (**2a-e**), akarboza benzer α-glikozidazın önleyici etkileri gösterdiğini açıkça belgelemiştir (IC₅₀: 22.8 µM). Standart bir glikosidaz inhibitörü olarak. α-glikosidaz enziminin (AGI'ler) inhibisyonu, monosakkarit moleküllerinin yemekten sonra kan dolaşımına yavaşça salınmasına yardımcı olur. Diabetes mellitus'ta hiperglisemi durumları, insülin direncinin etkisine bağlı olarak yemekten sonra ortaya çıkar. Yemekten sonra hiperglisemik durumu kontrol etmek için AGI'ler terapötik faktörler olarak kullanılır. AGI'ler birçok organizma tarafından doğal olarak üretilir ve bugüne kadar bu konuda birkaç inhibitör bildirilmiş, bunlardan bazıları zaten tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

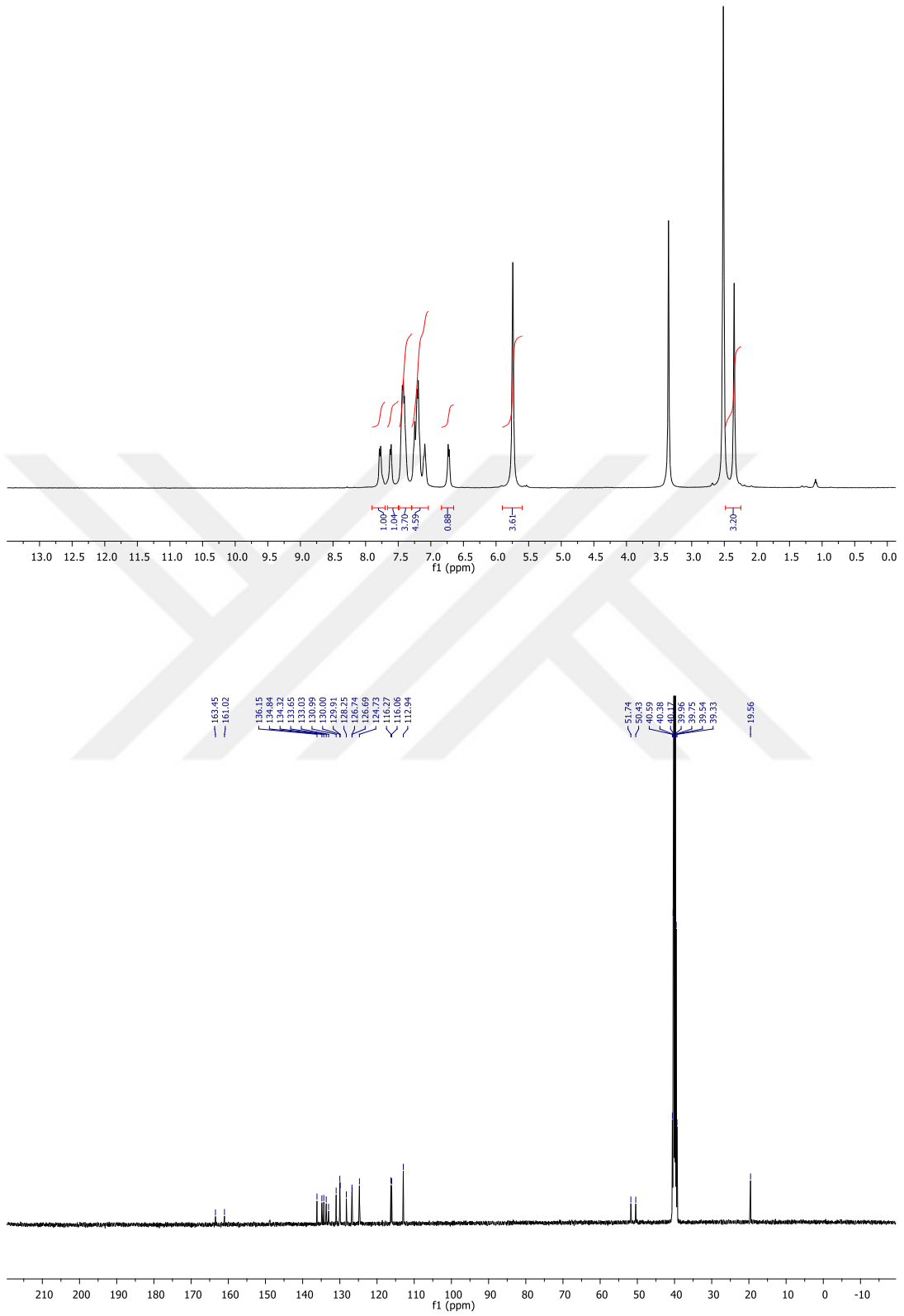
3.2 4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Ag(I) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, **3a-e**



Şema 3.5 : 4-florobenzil sübstitüentli NHC-Ag(I) kompleksleri.

NHC-Ag(I) kompleksleri (**3a-e**), *in situ* deprotonasyon yöntemi ile benzimidazolyum tuzu ve gümüş oksitten sentezlendi. Tüm komplekslerin yapıları NMR (^1H NMR ve ^{13}C NMR), FT-IR spektroskopisi ve elemental analiz teknikleri ile karakterize edildi. Yeni kompleksler, % 65-73 arasında beyaz-gri bir katı olarak elde edildi. Bu kompleksler, dimetilsülfoksit ve dimetilformamid gibi polar organik çözücüler içinde çözünürken su, etanol ve halojenli çözücüler diklorometan ve kloroform gibi polar çözücüler içinde daha az çözünmektedir. Ancak, tüm NHC-Ag(I) kompleksleri dietil eter, pentan ve toluen gibi apolar organik çözücüler içinde çözünmemektedir. NHC-Ag(I) komplekslerinden **3b** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.10 'da verilmiştir.





Şekil 3.10 : **3b** kompleksine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.

4-florobenzil süstitüyentli NHC-Ag(I) komplekslerine (**3a-e**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Kloro[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3a

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 5.82 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 5.82 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7.79-7.22 (m, Ar-**H**);. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 51.6 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 52.4 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 136.7; 133.8; 133.0; 131.0; 130.1; 130.0; 130.4; 129.3; 128.6; 127.8; 124.7; 116.3; 116.1 ve 113.0 (Ar-**C**); 163.5 ve 161.0 (Ar-**C-F**); 185.6 (Ag-**C**_{karben}).

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 2.35 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 5.74 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 5,74 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 6,72-7,69 (m, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 19,6 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 50,4 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 51.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 136.2; 134.8; 134.3; 133.7; 133.0; 131.0; 130.0; 129.9; 128.3; 126.7; 124.7; 116.3; 116.1 ve 112.9 (Ar-**C**); 163.5 ve 161.0 (Ar-**C-F**); 182.4 (Ag-**C**_{karben}).

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 2.30 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 5.76 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 5.80 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.81-7.15 (m, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 21,5 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 51.6 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 52.4 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 138.8; 136.73; 133.9; 133.8; 133.0; 130.1; 130.0; 129.2; 128.5; 124.9; 124.7; 116.3; 116.0; 113.0 ve 112.9 (Ar-**C**); 163.5 ve 161.0 (Ar-**C-F**); 185.6 (Ag-**C**_{karben}).

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 2.25 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 5.71 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 5.75 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.73-7.14 (m, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 21.6 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 52.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 52.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 138.3; 134.3; 134.2; 134.1; 133.4; 130.5; 130.4; 130.3; 128.3; 125.1; 116.7; 116.5; 113.1; 113.4 ve 113.3 (Ar-**C**); 163.9 ve 161.4 (Ar-**C-F**); 189.7 (Ag-**C**_{karben}).

Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3e

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 2.19 [s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6]; 5.57 [s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6]; 5.64 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.75-6.92 (m, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 25.3 ve 25.8 [$\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6]; 51.6 [$\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6]; 57.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 143.1; 142.7; 139.5; 138.2; 137.7; 134.9; 134.5; 133.4; 129.7; 129.3; 121.0; 120.8; 117.6 ve 117.4 (Ar-**C**); 168.2 ve 165.7 (Ar-**C-F**); 193.9 (Ag-**C**_{karben}).

4-florobenzil sübstitüentli NHC-Ag(I) komplekslerinin NMR spektrum verileri incelendiğinde: başlangıç maddesi benzimidazolyum tuzlarının ^1H NMR spektrumlarında 10 ile 12 ppm arasında görülen karakteristik protona ait (NCHN) sinyallerinin gözlenmemesi gümüş komplekslerinin oluştuğunu göstermiştir. NHC-Ag(I) komplekslerindeki aromatik protonlar 7.86 ile 7.01 ppm arasında multiplet, benzillik CH_2 protonlar 5,8 ppm ve 5,6 ppm arasında singilet ve benzen halkasına bağlı metil protonlar, yaklaşık 2 ppm civarında keskin singilet pikler verdikleri gözlenmiştir. Tüm komplekslerin ^{13}C NMR spektrumlarında, karben karbonuna ait pikler 182.5 ile 193.9 ppm arasında gelmiştir. Karben karbonuna ait pik benzimidazolyum tuzlarındaki NCHN grubuna ait pikle kıyaslandığında oldukça düşük alana kaydığı görülmüştür. 52.6-47.2 ppm aralığında benzilik karbonlara ve aromatik halkalardaki metil karbonlar yaklaşık 20 ppm'de civarında görülmektedir. FT-IR verileri incelendiğinde, $\nu_{(\text{CN})}$ gerilme frekansları sırasıyla 1509, 1508, 1509, 1508, 1510'da gelmiştir. FT-IR değerleri literatür verileriyle uyumludur.

3.2.1 4-florobenzil sübstitüentli NHC-Ag(I) komplekslerinin enzim inhibisyon aktiviteleri

Karbonik anhidraz (CA) izoenzimleri, terapötik amaçlar olarak anahtar bir rol oynarlar. Bu inhibitörler osteoporoz, epilepsi, kanser, ödem, glokom ve obezite gibi geniş bir hastalık yelpazesi olan farmakolojik alanlar için önemli bir göreve sahiptir. HCA izoenzimleri I ve II'nin inhibitörleri çoğunlukla antiglokom ilaçları, antiödem ilaçları, anti epileptik ilaçlar ve diüretikler olarak kullanılır.

4-florobenzil sübstitüentli NHC-Ag(I) komplekslerinin (**3a-e**) *in vitro* koşullar altında AChE, BChE, α -Gly ve CA (hCAI ve hCAII izoenzimleri) enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi. Elde edilen IC_{50} ve K_i değerleri Çizelge 3.4 ve 3.5'de listelenmiştir.

Çizelge 3.5 incelendiğinde, hCAI ve hCAII'ye karşı yeni NHC-Ag(I) komplekslerin (**3a-e**) hCAI izoformu, mikromolar bir aralıkta 98.14 ± 14.36 ve 135.23 ± 13.26 μM arasında K_i değerlerine sahip olduğu gözlemlendi. Çizelge 3.5'de görülebileceği gibi, hCA I için standart bir inhibitör olan asetazolamid, bu enzime karşı 107.37 μM K_i değeri göstermiştir. Yeni sentezlenen NHC-Ag(I) kompleksler (**3a-e**) arasında, **3a**'nın güçlü aktiviteyi, türev **3d**'nin ise daha az aktivite sergilediği görülmektedir. hCAI'e karşı sentezlenen kompleksler arasında en aktif kompleks **3a** kompleksidir. Bu yeni komplekslerin (**3a-e**) hCAII'ye karşı yüksek inhibisyon etkilerine sahip olduğu gözlemlendi.

Öte yandan, standart bileşik AZA, hCA II'ye karşı $111.20 \pm 24.04 \mu\text{M}$ 'de K_i değeri gösterdi.

AD'yi tanımlamak için ileri sürülen çeşitli hipotezler vardır. Bunlar arasında, kolinerjik hipotez (butirilkolinesteraz veya BchE enzimlerini ve asetilkolinesteraz veya AchE'yi kapsayan), AD'nin tedavisi için en önemli hipotezdir. Ach'nin kolin ve asetata hidrolize edilmesinden açıkça AChE sorumludur. AChE enziminin inhibisyonu, AD'de dikkat süresi, hafıza işlevleri ve dil becerileri gibi bilişsel yeteneklerin geliştirilmesini sağlar. Aslında, güçlü AchE inhibitörlerinin geliştirilmesi, AD tedavisi için temel bir yaklaşım olabilir. NHC-Ag(I) komplekslerinin AChE ve BChE önleme deneyleri, Ellman yöntemine göre gerçekleştirildi. Bu kompleksler, AChE için 178.94 ± 27.06 ile $288,25 \pm 14,38 \mu\text{M}$ ve BChE için 792.54 ± 45.48 ile $984,38 \pm 88,05 \mu\text{M}$ arasında değişen K_i değerleri ile çalışılan kolinesteraz enzimlerine karşı mükemmel iyi inhibitör aktiviteler sergilerken, onaylanan ilk ilaç olan takrin için (ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 1993 yılında AD'nin palyatif tedavisinde kullanılır) K_i değerleri AChE'ye karşı $297.41 \pm 50.65 \mu\text{M}$ ve BChE'ye karşı $806.57 \pm 104.36 \mu\text{M}$ bulundu (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.4 : AChE, BChE, hCA I, hCA II ve α -Gly Enzimlerine Karşı Yeni Komplekslerin (3a-e) Enzim İnhibisyon IC₅₀ (μ M) Sonuçları.

IC ₅₀ (μ M)		AChE		BChE		α -Gly		hCA I		hCA II	
Bileşik No	AChE	r ²	BChE	r ²	α -Gly	r ²	hCA I	r ²	hCA II	r ²	
3a	291,04	0,9826	834,36	0,9375	161,37	0,9145	104,46	0,9728	96,25	0,9634	
3b	301,26	0,9989	1029,45	0,9518	199,35	0,9526	128,02	0,9914	115,48	0,9926	
3c	193,85	0,9688	905,91	0,9577	157,21	0,9611	121,23	0,9891	104,31	0,9425	
3d	243,27	0,9702	813,65	0,9610	146,85	0,9715	144,51	0,9582	132,55	0,9613	
3e	260,40	0,9901	988,25	0,9123	108,37	0,9836	109,87	0,9921	102,43	0,9734	
TAC**	318,55	0,9587	911,25	0,9026	-	-	-	-	-	-	
AZA*	-	-	-	-	-	-	107,37	0,9925	114,03	0,9889	
ACR***	-	-	-	-	22,80	0,9325	-	-	-	-	

* Asetazolamid (AZA), hCA I ve II izoenzimleri için bir kontrol olarak kullanıldı.

** Takrin (TAC), AChE ve BChE enzimleri için bir kontrol olarak kullanılmıştır.

*** Acarbose (ACR), α -glükosidaz enzimi için bir kontrol olarak kullanıldı [78,79].

Çizelge 3.5 : AChE, BChE, hCA I, hCA II ve α -Gly Enzimlerine Karşı Yeni Komplekslerin (3a-e) Enzim İnhibisyon Ki (μ M) Sonuçları.
Ki (μ M)

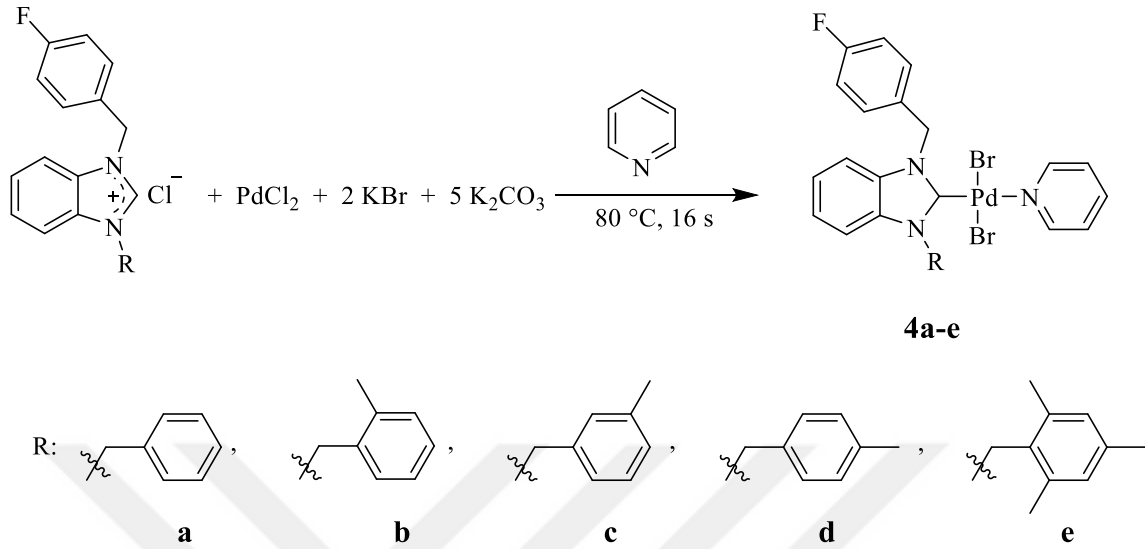
Bileşik No	AChE	BChE	α -Gly	hCA I (μ M)	hCA II (μ M)	AChE	BChE
3a	251.27±23.65	793.46±93.46	165.48±36.57	98.14±14.36	101.42±14.87	251.27±23.65	793.46±93.46
3b	288.25±14.38	984.38±88.05	211.54±27.60	121.26±14.03	109.43±11.32	288.25±14.38	984.38±88.05
3c	178.94±27.06	845.48±91.25	155.36±16.77	125.47±21.65	108.20±17.53	178.94±27.06	845.48±91.25
3d	231.16±34.37	792.54±45.48	151.76±40.05	135.23±13.26	136.97±22.40	231.16±34.37	792.54±45.48
3e	244.07±47.01	906.77±56.91	99.65±15.36	103.55±9.43	97.15±8.67	244.07±47.01	906.77±56.91
TAC**	297.41±50.65	806.57±104.36	-	-	-	297.41±50.65	806.57±104.36
AZA*	-	-	-	102.66±19.42	111.20±24.04	-	-
ACR***	-	-	12.60±0.78	-	-	-	-

* Asetazolamid (AZA), hCA I ve II izoenzimleri için bir kontrol olarak kullanıldı.

** Takrin (TAC), AChE ve BChE enzimleri için bir kontrol olarak kullanılmıştır.

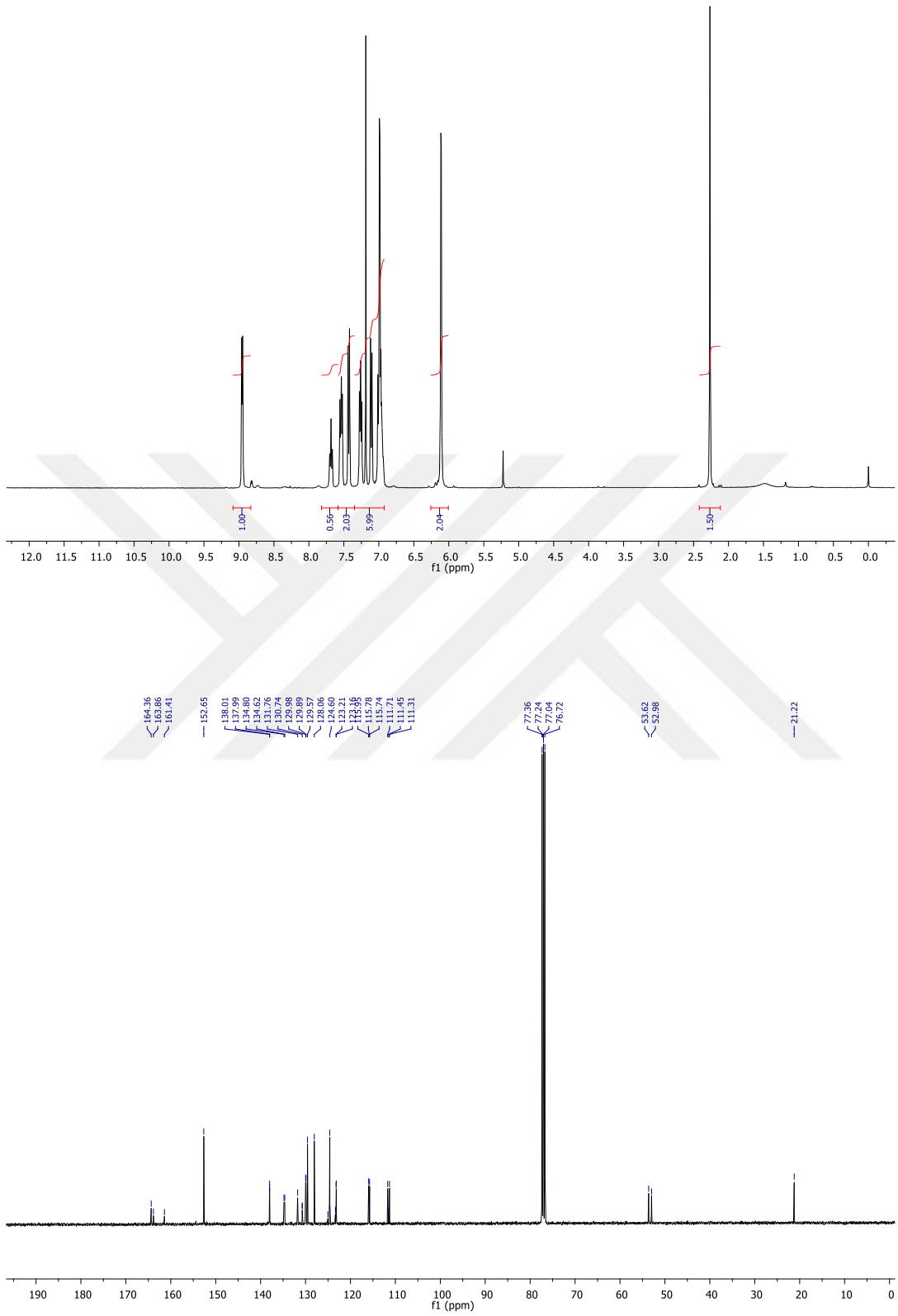
*** Acarbose (ACR), α -glükosidaz enzimi için bir kontrol olarak kullanıldı [78,79].

3.3 4-florobenzil Süstitüentli NHC-Pd(II)-Piridin Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, 4a-e



Şema 3.6 : NHC-Pd(II)-piridin Komplekslerinin (**4a-e**) Sentezi.

4-florobenzil (**4a-e**) süstitüentli PEPPSI tipi NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri, argon atmosferi altında standart Schlenk tekniği kullanılarak hazırlandı (Şema 3.6). Tüm komplekslerin yapıları NMR (^1H NMR ve ^{13}C NMR), FT-IR spektroskopisi ve elemental analiz teknikleri ile aydınlatıldı. Sentezlenen **4b** ve **4d** bileşiklerinin moleküler yapıları tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile de belirlendi. Bu komplekslerden **4d** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.11’de verilmiştir.



Şekil 3.11 : 4d bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

4-florobenzil fonksiyonel grup içeren NHC-Pd(II)-piridin bileşiklerine (**4a-e**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromo[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 4a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 6.11 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 6.14 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,95-7,31 (m, 1H-Py ve Ar-**H**); 7.54 (m, 1H-Py); 7.68 (m, 1H-Py); 8.95 (dd, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 2H-Py). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 53.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 53.8 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 138.0; 134.9; 134.8, 134.6, 130.0, 129.9, 128.9; 128.3; 128.2; 124.6; 123.3; 123.3; 123.2; 116.0; 115.8; 114.4; 111.6, 111.5 ve 111.4 (Ar-**C**); 154.4, 152.6, 151.7 ve 150.6 (2-CHPy); 163.9 ve 161.4 (Ar-**C-F**); 164.6 (Pd-**C**_{karben}).

Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 4b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.45 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 6.08 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 6.13 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.27-6.85 (Ar-**H** ve 1H-Py); 7.55 (dd, $J = 8,4$ ve $5,4$ Hz, 1H-Py); 7.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H-Py); 8,90 ve 8,82 (d,d $J = 5,0$ ve $5,2$ Hz, 2H-Py). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 19.9 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 50.9 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 53.1 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 138.4, 138.0; 135.6; 135.0; 134.4; 132.7; 130.8, 130.7, 130.5, 130.0, 129.9, 129.3, 129.2, 128.5, 128.1, 127.7, 127.0, 126.5, 126.2; 125.0; 124.6; 123.3; 123.2; 121.5; 121.4, 116.0; 115.8; 115.6; 111.4, 108.8 ve 108.1 (Ar-**C**); 154.4 ve 152.6 (2CHPy); 163.9 ve 161.4 (Ar-**C-F**); 164.8 (Pd-**C**_{karben}).

Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 4c

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ :); 2.27 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 6.02 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 6.12 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.42-6.98 (Ar-**H** & 2H-Py); 7,54 (dd, $J = 8,6$ ve $5,3$ Hz, 1H-Py); 7,69 (m, 2H , 1H-Py); 8,82 (dd, 1H , $J = 6,5$ ve $1,5$ Hz, 2H-Py); 8,95 (d, 2H , $J = 4,9$ Hz, 2H-Py). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 21.4 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 53.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 53.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 138.7; 138.0; 134.9; 134.8; 134.6; 130.0; 129.9; 129.0; 128.8; 128.7; 128.0; 125.2; 125.1; 124.6; 123.3; 123.2; 115.9; 115.8; 111.6 ve 111.3 (Ar-**C**); 154.4 ve 152.7 (2CHPy); 163.9 ve 161.4 (Ar-**C-F**); 164.4 (Pd-**C**_{karben}).

Dibromo[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 4d

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.27 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 6.11 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 6.11 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 7.28-6.96 (Ar-**H** ve 2H-Py); 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H-Py); 7,54 (dd, $J = 8,4$ ve $5,4$ Hz, 1H-Py); 7.68 (t, $J = 7,6$ Hz, H-Py); 8.95 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H-Py). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 21.2 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 53.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 53.6

N(CH₂C₆H₄F); 138.0; 134.8; 130.0, 129.6; 128.1, 124.6; 123.2; 115.9, 115.7; 111.7 ve 111.3 (Ar-C); 152.7 (2CHPy); 163.9 ve 161.4 (Ar-C-F); 164.4 (Pd-C_{karben}).

Dibromof[1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum (II), 4e

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 2.23, 2.28 ve 2.29 (s, NCH₂C₆H₂(CH₃)_{3-2,4,6}); 5.08 ve 5.00 (s, NCH₂C₆H₂(CH₃)_{3-2,4,6}); 6.11 (s, NCH₂C₆H₄F); 7.29-6.74 (Ar-H ve 2H-Py); 7,52 (dd, *J* = 8,3 ve 5,4 Hz, 1H-Py); 7.70 (m, 1H-Py); 8,95 ve 8,82 (d, d, *J* = 5,0 ve 5,2 Hz, 2H-Py). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ: 21,0 ve 20,2 (NCH₂C₆H₂(CH₃)_{3-2,4,6}); 51.1 (NCH₂C₆H₂(CH₃)_{3-2,4,6}); 53.1 N(CH₂C₆H₄F); 139.0, 138.8, 138.4, 138.0; 137.6, 137.4; 135.2; 134.4; 130.8, 129.9, 129.8; 129.7, 129.6; 129.2; 129.1; 127.4; 125.0, 124.6; 123.2; 122.7; 121.4; 121.0; 115.9, 115.7, 115.6; 111.5, 111.2, 108.9 ve 107.9 (Ar-C); 154.4 ve 152.6 (2CHPy); 163.8 ve 161.4 (Ar-C-F); 164.1 (Pd-C_{karben}).

4-florobenzil fonksiyonel grup içeren *N*-heterosiklik karben-Pd(II)-piridin bileşiklerinin NMR spektrum verileri incelendiğinde; NHC-Pd(II)-piridin komplekslerin (4a-e) ¹H NMR spektrumunda başlangıç maddesi olan benzimidazolyum tuzlarının spektrumlarında 10 ile 12 ppm arasında görülen karakteristik protona (NCHN) ait sinyallerin olmaması, yeni komplekslerin oluşumunu kanıtlamıştır. Tüm komplekslerin ¹H NMR spektrumlarında, yaklaşık 8.9 ppm'deki ikili ve yaklaşık 7.6 ppm'deki üçlü pikler piridin halkasının hidrojenlerine aittir. Tüm aromatik protonlar 6.72 ppm ile 7.56 ppm arasında multiplet olarak görülmüştür. Benzimidazol halkalarındaki azot atomuna bağlı benzilik metilen protonları, keskin pikler olarak yaklaşık 6 ppm ve benzen halkası üzerindeki metil grupları yaklaşık 2.3 ppm civarında gözlenmiştir. NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin ¹³C NMR spektrumlarında, 164 ppm civarında karben karbonuna (Pd-C) ait pik gözlenmiştir. Yaklaşık 163 ve 161 ppm'deki pikler, florlanmış benzen halkasındaki florun bağlı olduğu karbona aittir. Piridin halkasındaki azotun yanındaki iki karbon 153.9 ppm'de gözlendi ve yaklaşık 55 ve 50 ppm'deki arasında görülen pikler, benzilik karbonlara aittir. Yeni NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin FT-IR spektroskopisi kullanılarak karakterizasyonu yapıldı. 690-740 cm⁻¹ deki parmak izi bölgesinde, komplekslerin doğasına bakılmaksızın tüm komplekslerin spektrumlarında yoğun bir C-H bükülme titreşimleri gözlemlendi. Tüm kompleksler için yoğun pikler 840-950 cm⁻¹'de gözlenirken, başlangıç malzemesi benzimidazolyum tuzlarının IR spektrumunda benzer pikler gözlenmemiştir. Bu pikler, benzimidazolyum tuzunun metale koordinasyon bağıyla bağlandığını gösterebilir. Benzimidazol ile işlevselleştirilmiş PEPPSI tipi NHC-Pd(II)-

piridin kompleksleri için karakteristik C=N gerilme titreşimleri 1390-1450 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Başlangıç materyali benzimidazolyum tuzlarında 3400 cm⁻¹ olarak etiketlenen pikler, hidratlı su moleküllerinin ve benzimidazolyum halkasının üçüncül N-atomunun örtüşmesini gösterirken, bu pikler PEPPSI komplekslerinde gözlenmedi. Bu veriler, sentezin gerçekleştiğine güçlü kanıtlar sağlar.

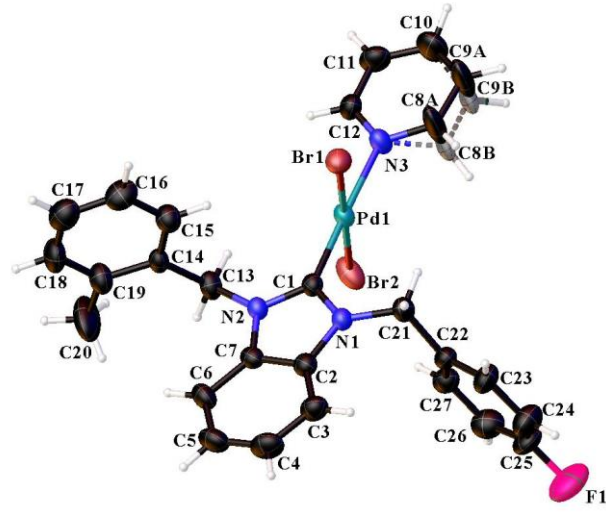
3.3.1 4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-Piridin komplekslerinin kristal yapı çalışmaları

4b ve **4d** bileşikleri diklormetan/pentan çözümleri kullanılarak difüzyon yöntemiyle kristallendirildi. Bu komplekslerin moleküler yapıları tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi ile de aydınlatıldı. Bileşiklere ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtımı verileri Çizelge 3.5'de, hidrojen bağ geometrisi (Å, °) Şekil 3.12-3.15'de, kristal yapısının atom isimleri ile gösterimi Şekil 3.12-3.13'de, bileşiklerin birim hücre içindeki paketlenme düzeninin görünümü Şekil 3.14-3.15 sunulmuştur.

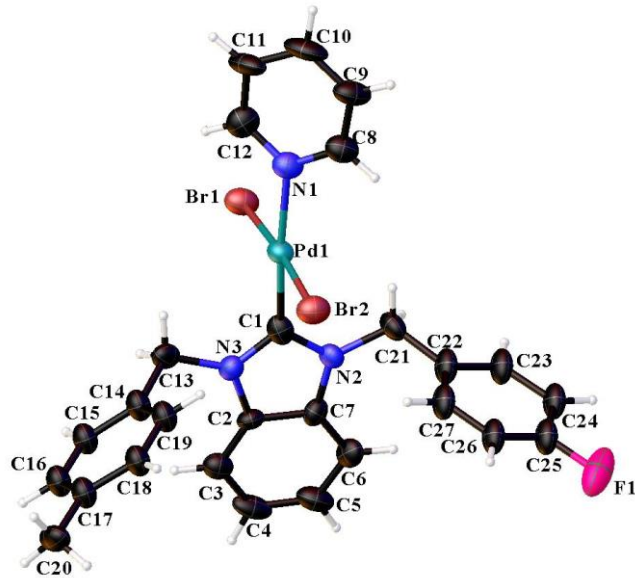
Aromatik C-H mesafeleri 0,93 Å'da, metilen C-H mesafeleri 0,97 Å'da ve metil C-H mesafeleri 0,96 Å'da sabitlendi. U_{iso} (H) değerleri, metil H atomları için 1.5U_{eq} (C) olarak ayarlandı. Yapı **4b**'deki piridin halkası için konumsal bozukluklar gözlemlendi ve bu düzensiz piridin halkalarının tatmin edici şekilde yeniden tanımlanmasını sağlamak için EADP ve RIGU gibi kısıtlama ve sınırlama talimatları uygulandı. Bununla birlikte, **4d**'nin yapısında tatmin edici bir iyileştirme sağlamak için, bazı gruplara kısıtlamaların ve sınırlamaların bir kombinasyonu kullanılmıştır. Yani, bileşik **4d**'nin bazı kısımlarını rafine etmek için EADP ve RIGU talimatları uygulandı. PEPPSI kompleksleri **4b** ve **4d** için kristal verilerin özeti, deneysel detaylar ve iyileştirme sonuçları Çizelge 3.6' da listelenmiştir.

Çizelge 3.6 : 4b ve 4d Kompleksleri için X-ışını Kırınımı ve Yapı Arıtımı Verileri.

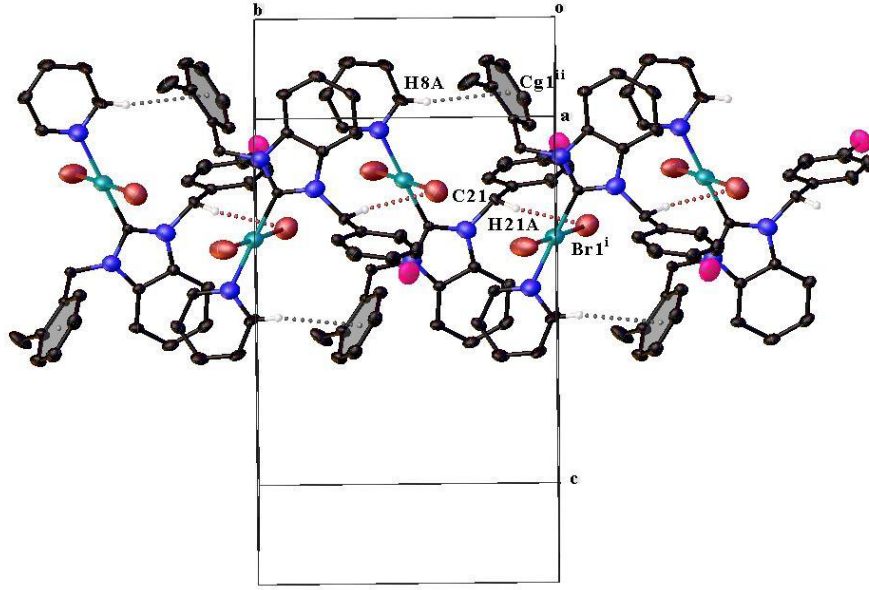
	4b Kompleksi	4d Kompleksi
Kimyasal formül	C ₂₇ H ₂₄ Br ₂ FN ₃ Pd	C ₂₇ H ₂₄ Br ₂ FN ₃ Pd
Formül ağırlığı	675.71	675.71
Sıcaklık (K)	294,01(2)	295,02(2)
Uzay grup	P2 ₁ /n	Pna2 ₁
Kristal sistem	Monoklinik	Ortorombik
a (Å)	14,6732(7)	17,9503(15)
b(Å)	10,4782(6)	11,3954(16)
c (Å)	17,0175(10)	12,6774(12)
A (°), β (°), γ (°)	90. 93,804(5), 91	90, 90, 90
Hücre hacmi (Å ³)	2610.7(2)	2593.2(5)
Formül birim hücresi Z	4	4
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.719	1.731
F(000)	1328.0	1328.0
μ (mm ⁻¹)	3.799	3.825
Kristal büyüklüğü (mm ³)	0.489 × 0.299 × 0.182	0.34 × 0.267 × 0.191
Difraktometre	Xcalibur, Eos	Xcalibur, Eos
Radyasyon / Dalgaboyu (Å)	MoK _α / 0,71071	MoK _α / 0,71071
Ölçülen yansımalar	9574	10933
Aralık <i>h, k, l</i>	-18 ≤ <i>h</i> ≤ 17 -11 ≤ <i>k</i> ≤ 13 -21 ≤ <i>l</i> ≤ 11	-21 ≤ <i>h</i> ≤ 21 -13 ≤ <i>k</i> ≤ 13 -15 ≤ <i>l</i> ≤ 15
Veriler/kısıtlamalar/ parametreler	5290/6/315	10933/6/249
Nihai R dizinleri [<i>I</i> ≥ 2σ (<i>I</i>)]	R ₁ =0,0497, wR ₂ =0,0748	R ₁ = 0,580469, wR ₂ =0,0859
Nihai R dizinleri [tüm veriler]	R ₁ = 0,1137, wR ₂ =0,0934	R ₁ = 0,1538, wR ₂ =0,0977
F ² 'de uyum iyiliği	0.999	0.683
En büyük fark. tepe / delik (e Å ⁻³)	0.51/-0.35	0.81/-0.45



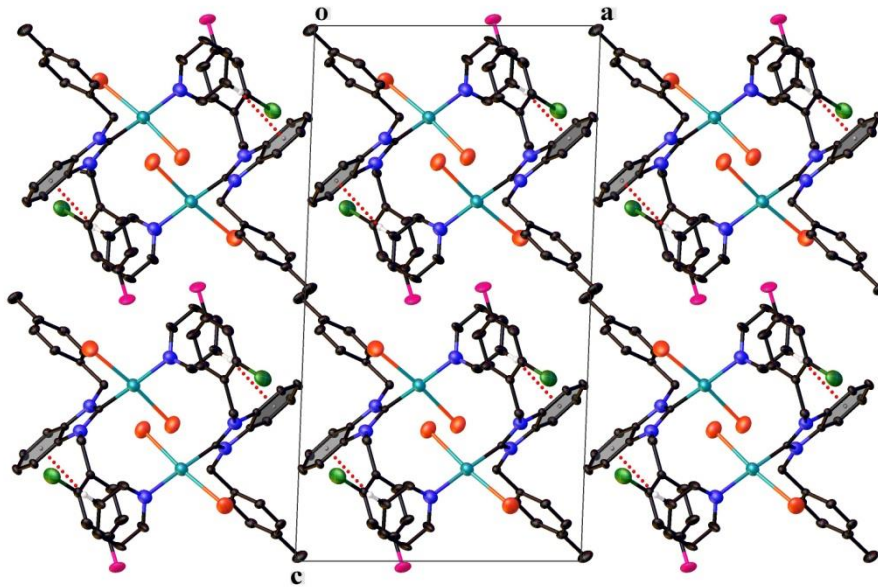
Şekil 3.12 : H olmayan atomlar için % 30 olasılıklı elipsoidleri ve **4b** için H atomları için keyfi boyuttaki küreleri gösteren çizim. Bozuk iki piridin halka atomunun küçük bileşeni, kırık bağlarla ve gri renkle gösterilmiştir.



Şekil 3.13 : Atom etiketli ve % 30 olasılık yer değiştirme elipsoidli kompleks **4d**'nin moleküler yapısı. H atomları, rastgele yarıçaplı küreler olarak gösterilir.



Şekil 3.14 : **4b** kompleksinin kristal paketinin a ekseni boyunca, moleküller arası C – H ... Br hidrojen bağlarını ve C – H ... π etkileşimlerini (sırasıyla kesikli kırmızı ve kesikli gri çizgiler) gösteren kısmi bir görünüm, birim hücrenin b ekseni boyunca sonsuz C (6) zincirlerinin oluşumunu göstermektedir. Netlik sağlamak için, bağlanmada rol oynamayan hidrojen atomları ve bozuk piridin halkasının küçük bileşenleri ihmal edilmiştir.



Şekil 3.15 : Karmaşık **4d** için paketleme diyagramının temsili gösterimi. Moleküller arası C20 – H20 ... Br2 hidrojen bağları ve C8 – H18 ... Cg1 (Cg1: griye boyanmış halka) etkileşimleri, b ve c eksenlerinin çapraz çizgisi boyunca sonsuz zincire yol açar. Moleküller, C10 – H10 ... Cg2 (Cg2: sarıya boyanmış halka) etkileşimleri yoluyla (011) düzlemine paralel olarak istiflenir. Netlik sağlamak için, yalnızca hidrojen bağına dahil olan H atomları dahil edilmiştir.

3.3.2 4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin enzim inhibisyon aktiviteleri

AChE inhibitörleri, ACh hidrolizini önler ve bu nedenle kolinerjik tonu belirlemede ve bunun, inflamatuvar mekanizmaların kolinerjik blokajı üzerindeki etkisini uygulamada önemli bir rol oynarlar. Gerçekte, bu tür inhibitörler, hem beyne hem de vücuda nüfuz eden hızlı hareket eden küçük bileşik AChE-bloke edici ilaçlar ve toksik anti-AChE insektisitleri veya savaş ajanı inhibitörlerini içerebilirler. Ek olarak, travmatize vakalar, bozulmuş kolinerjik tonu, şiddetli periferal inflamatuvar yanıtları ve daha yüksek dolaşım pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri nedeniyle anti-AChE'ye aşırı duyarlı hale getirilebilir. AChE inhibitörlerini keşfetmek, AD tedavisi için yeni ilaçlar geliştirmenin önemli yollarından biridir.

4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin (**4a-e**) *in vitro* koşullar altında AChE ve α -Gly enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi. Yeni komplekslerin ve standart bileşiğin (Takrin) K_i değerleri Çizelge 3.6 ve 3.7' de özetlenmiştir. Tüm yeni PEPPSI tipi NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (**4a-e**), Takrin gibi standart AChE inhibitörlerinden önemli ölçüde daha yüksek AChE inhibisyon kabiliyetine sahip oldukları görüldü. Bu kompleksler (**4a-e**), 4.34 ± 1.02 ile 2.01 ± 0.32 μ M aralığında K_i değerleri ile AChE'yi etkili bir şekilde inhibe etmiştir. Bununla birlikte, tüm bu kompleksler neredeyse benzer inhibisyon profillerine sahiptir. AChE inhibitörleri başlıca organofosfor ve karbamatları içerir. Karbamatlar, insektisitler (karbofuran, karbaril, aldikarb ve fenobukarb) olarak ve AD, glokom ve miyasteni gravis hastalıkları gibi patolojilerde kolinerjik tonu iletmeye hizmet eden ilaçlar (rivastigmin, fizostigmin, neostigmin ve piridostigmin) olarak kullanılır.

α -Glikosidaz inhibitörleri, sadece α -glikosidaz enziminin moleküler seviyelerde etki sürecini açıklamak için araştırma faktörleri olarak değil, aynı zamanda HIV, diyabet, kanser, hepatit ve obezite gibi karbonhidrat aracılı hastalıklara karşı gelişen faktörler olarak da kullanılabilir. α -glikozidaz inhibitörlerinin etki süreci, α -glikozidazın karbonhidratlara bağlanan bölgesi ile olan afiniteleri yakından ilişkilidir. α -glikozidazın biyokimyasal önemi, araştırmacıları α -glikozidaza karşı yeni, etkili ajanlar keşfetmeye teşvik eder. Bugüne kadar, laboratuvarlarda α -glikosidaza yönelik büyük miktarda doğal olarak oluşan ve sentetik elde edilen ajanlar üretilmiştir. Ancak bunlardan yalnızca birkaçı daha sonraki uygulamalarda kullanılmaktadır. α -glikozidaz için, yeni kompleksler 49.28 - 106.48 μ M aralığında IC_{50} değerlerine ve 44.36 ± 6.91 - 124.88 ± 18.05 μ M aralığında K_i

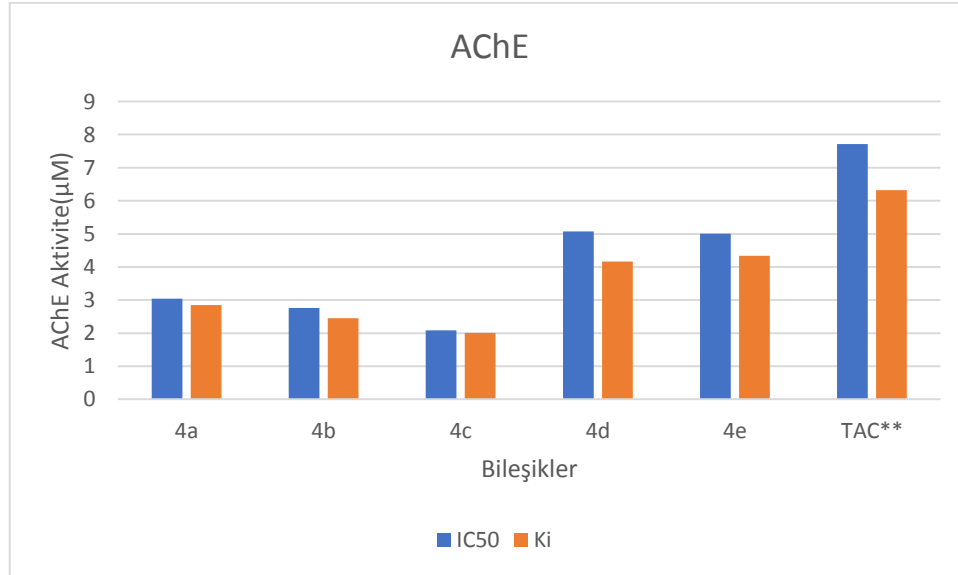
değerlerine sahiptir. (Çizelge 3.7-3.9). Sonuçlar, tüm komplekslerin α -glukosidaza karşı etkili inhibisyon etkilerine sahip olduğunu açıkça göstermektedir.

Çizelge 3.7 : NHC-Pd(II)-piridin Komplekslerinin (**4a-e**) AChE ve α -Gly Enzimlerine Karşı Enzim İnhibisyon Sonuçları.

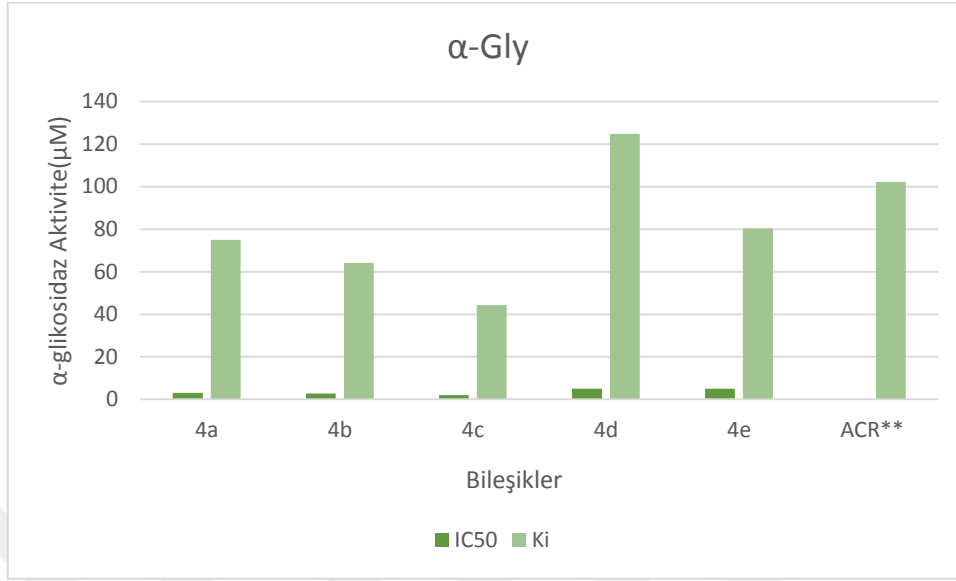
Bileşikler	IC ₅₀ (μ M)		r ²		Ki (μ M)	
	AChE	r ²	α -Gly	r ²	AChE	α -Gly
4a	3,04	0,9504	67,05	0,9883	2,85±0,34	75,04±9,34
4b	2,76	0,9889	58,94	0,9370	2,45±0,65	64,12±10,30
4c	2,08	0,9378	49,28	0,9824	2,01±0,32	44,36±6,91
4d	5,07	0,9571	106,48	0,9682	4,16±0,97	124,88±18,05
4e	5,01	0,9507	88,20	0,9573	4,34±1,02	80,35±12,55
TAC**	7.71	0,9717	-	-	6.32±1,07	-
ACR**	-	-	97.63	0.9518	-	102.25±22.14

** TAC ve ACR standart bileşiklerdir.

Çizelge 3.8 : NHC-Pd(II)-piridin Komplekslerinin (**4a-e**) Asetilkolinesteraza (AChE) Karşı İnhibisyon Sonuçları.

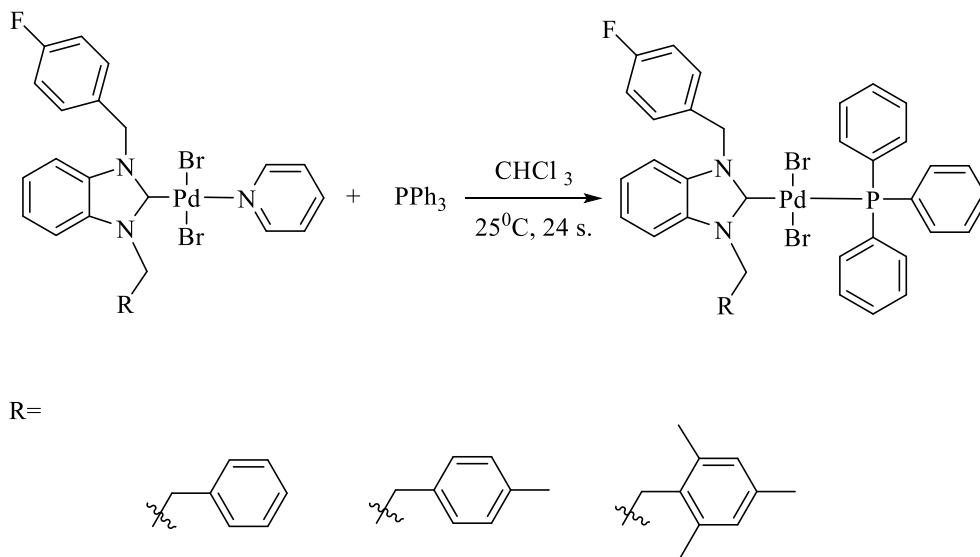


Çizelge 3.9 : Pd (II) (NHC) Komplekslerinin (4a-e) α -glukosidaz Karşı İnhibisyon Sonuçları.

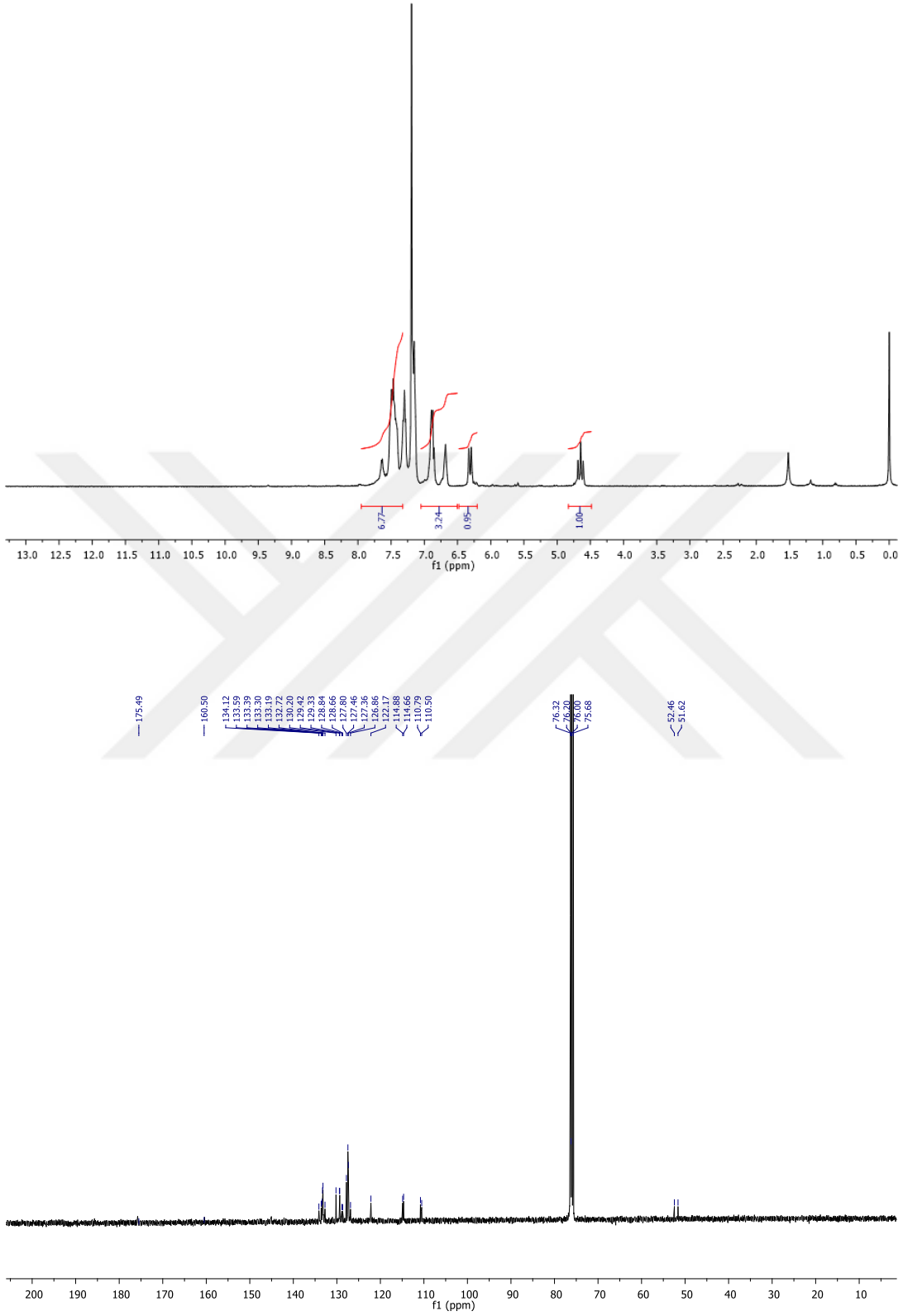


3.4 4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu (5a-c)

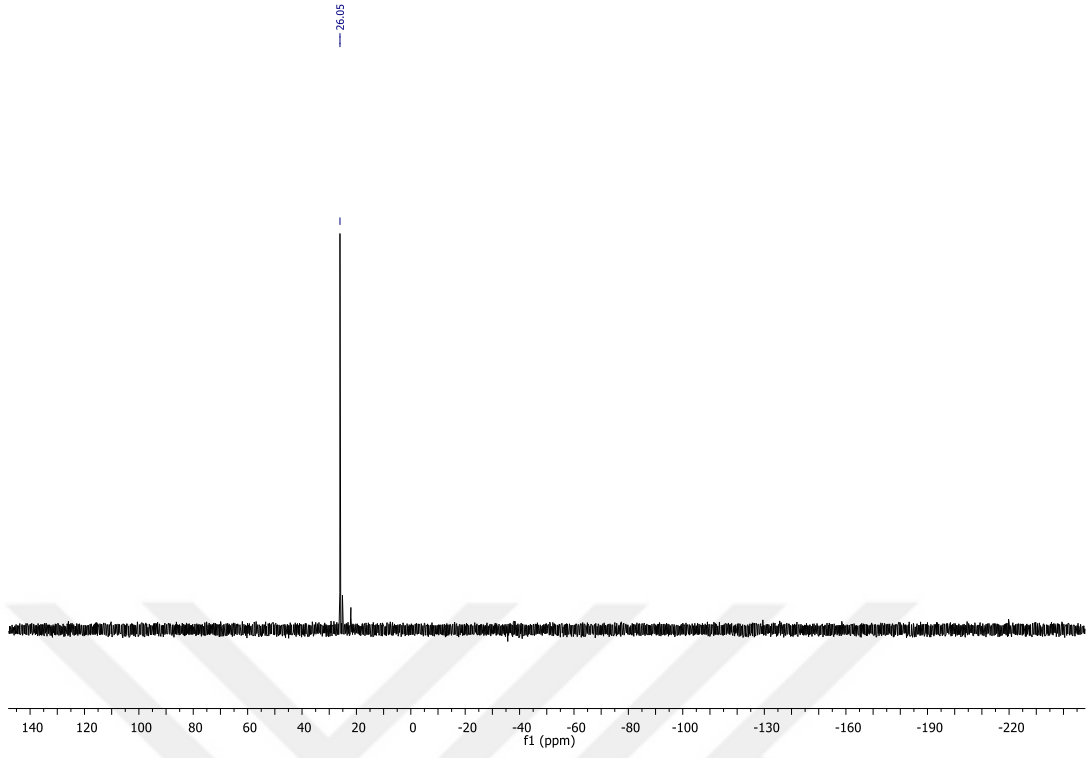
4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-trifenilfosfin kompleksleri NHC-Pd-piridin ile trifenilfosfinin sentezinden elde edildi (trans ligand değişim yöntemi) (Şema 3.7). Bu komplekslerin yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Sentezlenen komplekslerden **5a** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.16'da, ³¹P NMR spektrumu şekil 3.17'de ve FT-IR spektrumları şekil 3.18'de verilmiştir.



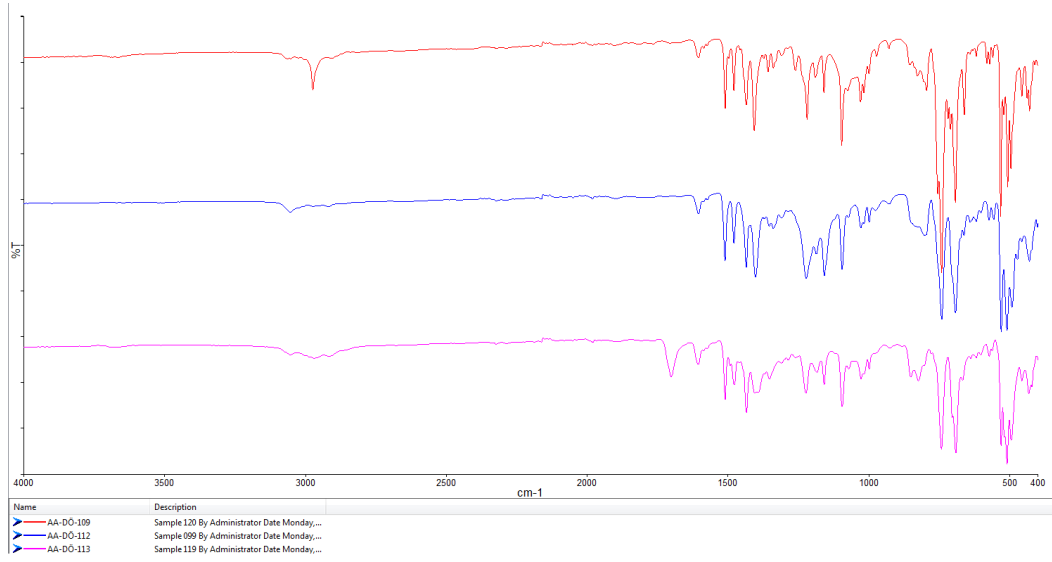
Şema 3.7 : 4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ Kompleksleri (5a-c).



Şekil 3.16 : 5a Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.



Şekil 3.17 : 5a Bileşiğine ait ^{31}P NMR Spektrumu.



Şekil 3.18 : 5a-c Bileşiklerine ait IR Spektrumları.

4-florobenzil sübstitüeyentli NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerine (**5a-c**) ait ¹H ve ¹³C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromof[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II), 5a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.65 (t, 2H, *J*: 15.6 Hz, NCH₂C₆H₅); 5.99 (d, 2H, *J*: 15.0 Hz, NCH₂C₆H₄F-4); 6.68-7.65 (m, 28H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ: 51.6 (NCH₂C₆H₅); 52.5 (NCH₂C₆H₄F-4); 114.5, 110.8, 114.7, 114.9, 122.2, 127.0, 127.4, 127.5, 127.8, 128.7, 128.9, 129.3, 129.4, 130.2, 132.7, 133.2, 133.3, 133.4, 133.6 ve 134.1 (Ar-C); 160.5 (C-F); 175.8 (Pd-C); 26.1 (³¹P).

Dibromof[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II), 5b

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.21 (s, 3H, NCH₂C₆H₄(CH₃)-4); 4.64 (m, 2H, NCH₂C₆H₄(CH₃)-4); 6.27 (dd, 2H, *J*: 25.8 ve 14.9 Hz, NCH₂C₆H₄F-4); 6.64-7.48 (m, 27H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ: 21.2 (NCH₂C₆H₄(CH₃)-4); 52.7 NCH₂C₆H₄(CH₃)-2); 53.4 (NCH₂C₆H₄F-4); 111.5, 111.9, 115.7, 115.9, 123.1, 123.2, 128.4, 128.5, 129.5, 129.9, 130.5, 130.8, 131.2, 134.3, 134.4, 134.7 ve 138.3 (Ar-C); 162.1 ve 163.7 (C-F); 176.7 (Pd-C); 26.1 (³¹P).

Dibromof[1-(4-florobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-ilidene]trifenilfosfinpalladyum(II), 5c

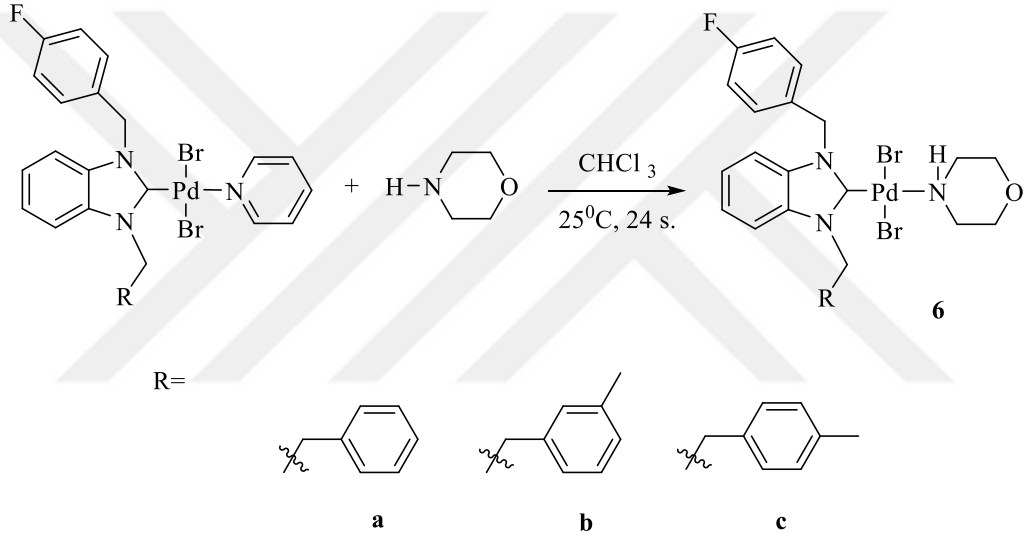
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.24 ve 2.25 (s, 9H, NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 5.02 (dd, 2H, *J*: 31.7 ve 19.1 Hz, NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 4.30 ve 5.72 (d, 2H, *J*: 14.9 ve 8.3 Hz, NCH₂C₆H₄F-4); 6.80 (s, 2H, NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 6.43-7.75 (m, 23H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ: 20.2 ve 21.2 (NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 50.7 NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 52.5 (NCH₂C₆H₄F-4); 111.3, 115.7, 115.9, 122.6, 126.4, 127.8, 127.9, 128.4, 128.6, 129.2, 129.7, 130.3, 130.4, 131.3, 134.2, 135.1, 135.2 ve 139.3 (Ar-C); 165.9 ve 167.5 (C-F); 176.2 (Pd-C); 22.0 ve 26.0 (³¹P).

Trifenilfosfin ve NHC ligandlı palladyum komplekslerinin (**5a-c**) ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, NHC-Pd-trifenilfosfin komplekslerinde piridine ait 8.00 ve 9.00 ppm arasındaki karakteristik pikler fosfin komplekslerinde görülmemiştir. Bu komplekslerin ¹³C NMR spektrumlarında ise komplekslerdeki Pd-C_{karben}'e ait piklerin kimyasal kayma değerleri sırasıyla δ: 175.8, 176.7 ve 176.2 ppm'de gözlemlenmiştir. ³¹P'e ait piklerin kimyasal kayma değerleri sırasıyla δ: 26.1, 26.1 ve 26.0 ppm'de

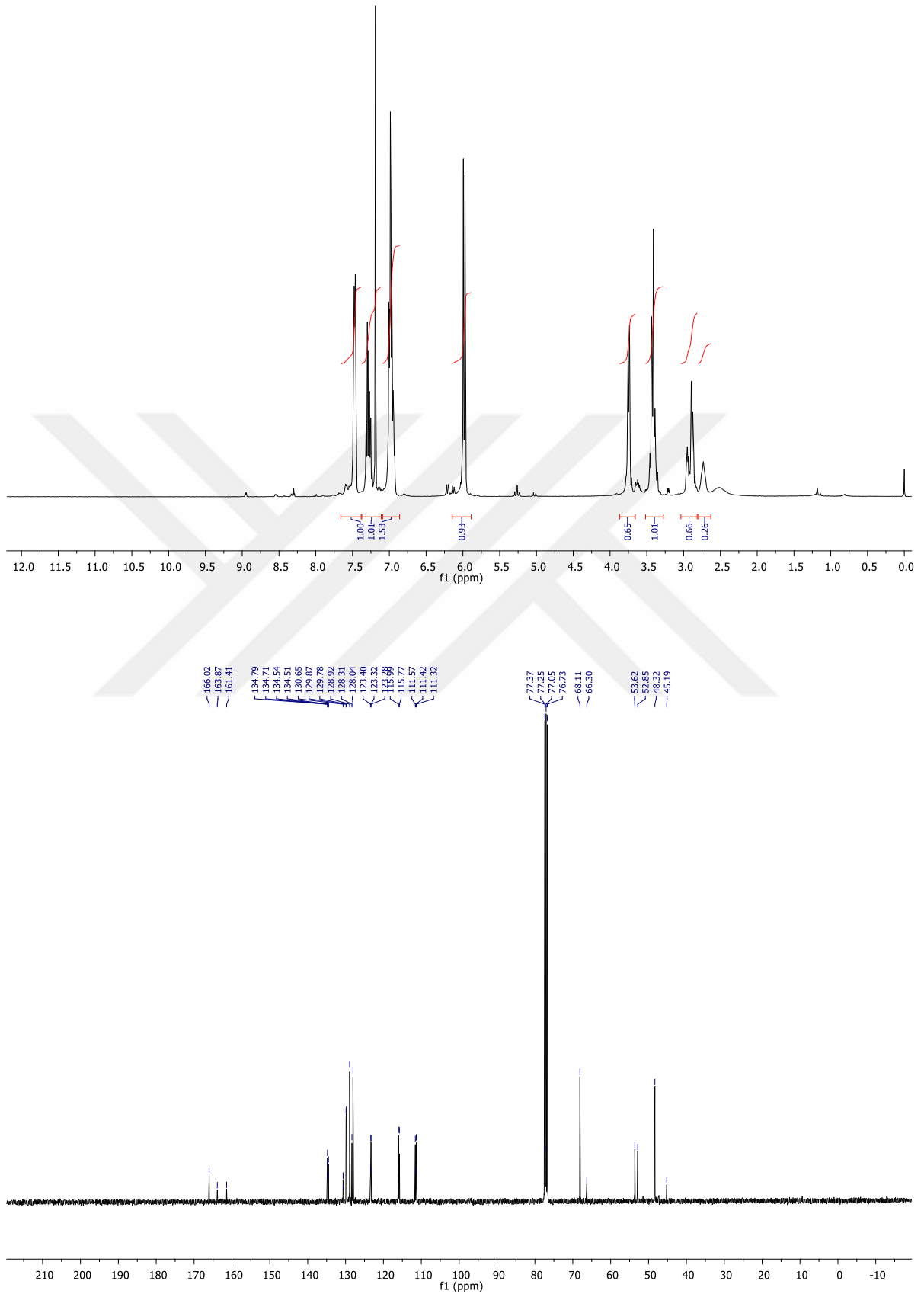
gözlemlenmiştir. FT-IR verileri sırasıyla $\nu_{(\text{CN})}$: 1407, 1403 ve 1434 cm^{-1} gözlemlenmiştir. Bileşiklerin tüm spektroskopik verileri literatürle uyumludur.

3.5 4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-morfin Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu (6a-c)

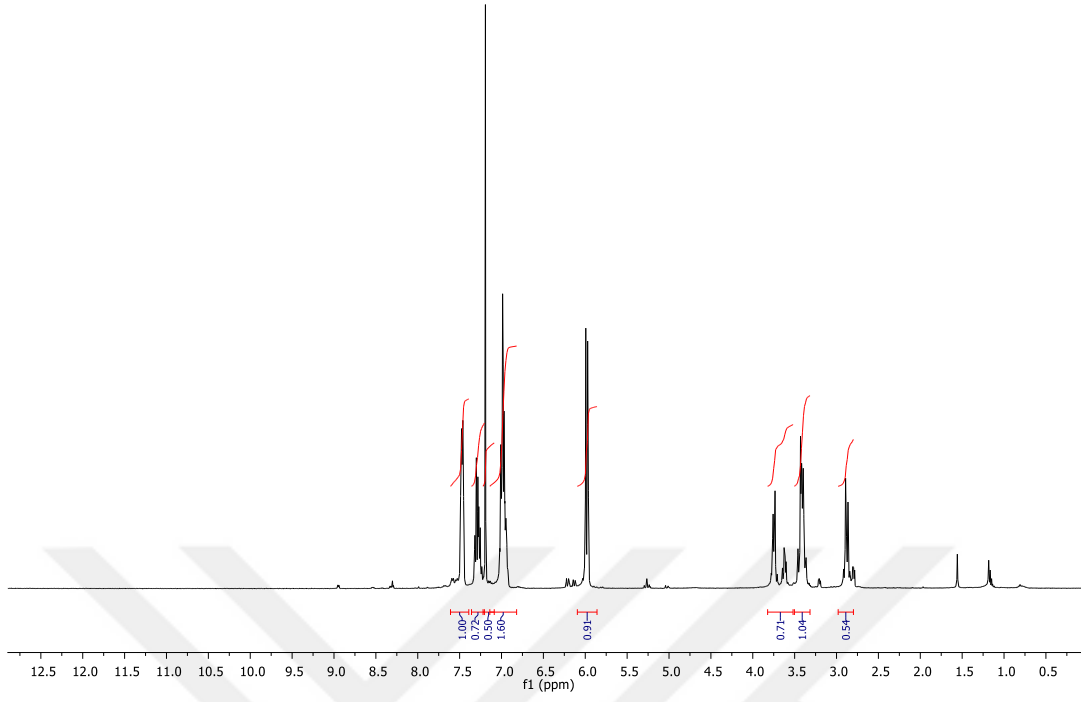
4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-morfolin kompleksleri, NHC-Pd-piridin ile morfolinin sentezinden elde edilmiştir (trans ligand değişim yöntemi) (Şema 3.8). Bu komplekslerin yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. **6a** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.19’de, 3.20’de ve FT-IR spektrumları şekil 3.221’de sunulmuştur.



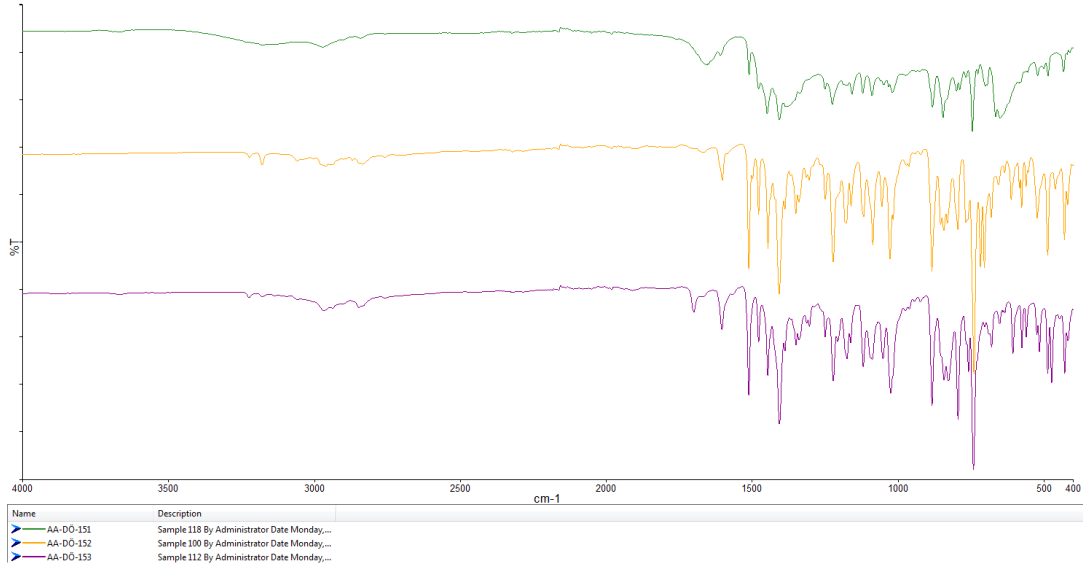
Şema 3.8 : 4-florobenzil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-morfolin Kompleksleri (6a-c).



Şekil 3.19 : 6a Bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları.



Şekil 3.20 : 6a Bileşiğine ait D₂O NMR Spektrumu.



Şekil 3.21 : 6a-c Bileşiklerine ait IR Spektrumları.

4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-morfolin komplekslerine (**6a-c**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromof[1-benzil-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinpalladyum(II), 6a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.73 (s, 1H, Morfolin-NH); 2.91, 3.41 ve 3.75 (m, m, d, 8H, *J*: 7.9 Hz, (Morfolin-CH₂); 5.97 (s, 2H, NCH₂C₆H₅); 5.99 (s, 2H, NCH₂C₆H₄F-4); 6.95-7.48 (m, 13H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 48.3 ve 68.1 (Morfolin-CH₂); 52.9 (NCH₂C₆H₅); 53.6 (NCH₂C₆H₄F-4); 111.3, 111.6, 115.8, 116.0, 123.3, 128.0, 128.3, 128.9, 129.8, 130.7, 134.5 ve 134.8 (Ar-C); 161.4 ve 163.9 (C-F); 166.0 (Pd-C).

Dibromof[1-(4-florobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinpalladyum(II), 6b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.27 (s, 3H, NCH₂C₆H₄(CH₃)-3); 2.73 (s, 1H, Morfolin-NH); 2.88 (d, 2H, *J*: 7.6 Hz, Morfolin-CH₂); 3.43 (m, 4H, Morfolin-CH₂); ve 3.75 (d, 2H, *J*: 8.5 Hz, Morfolin-CH₂); 5.94 (s, 2H, NCH₂C₆H₄(CH₃)-2); 5.98 (s, 2H, NCH₂C₆H₄F-4); 6.93-7.49 (m, 12H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 21.4 (NCH₂C₆H₄(CH₃)-3); 48.3 ve 68.1 (Morfolin-CH₂); 52.9 NCH₂C₆H₄(CH₃)-3); 53.5 (NCH₂C₆H₄F-4); 111.3, 111.6, 115.8, 116.0, 123.3, 125.1, 128.4, 129.1, 129.8, 129.9, 134.8 ve 138.8 (Ar-C); 165.6 (Pd-C).

Dibromof[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinpalladyum(II), 6c

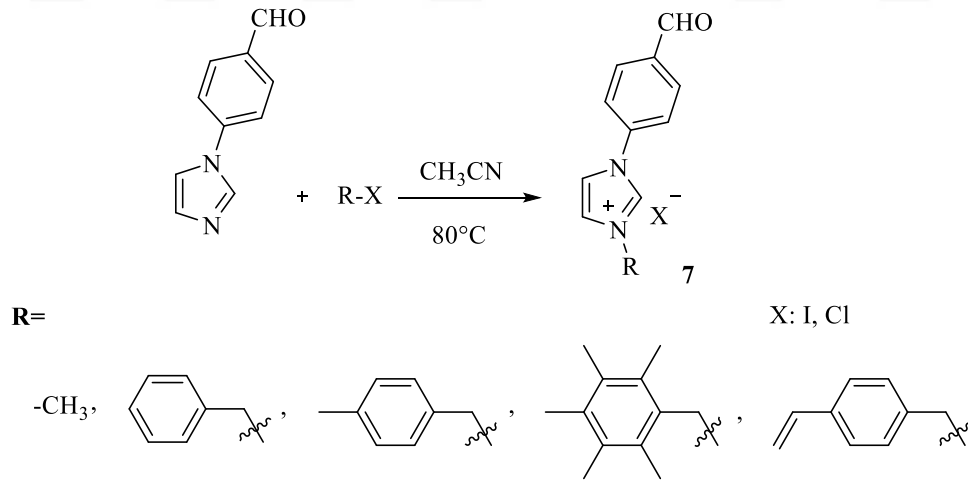
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (s, 3H, NCH₂C₆H₄(CH₃)-4); 2.73 (s, 1H, Morfolin-NH); 2.91 (d, 2H, *J*: 14.8 Hz, Morfolin-CH₂); 3.41 (s, 4H, Morfolin-CH₂); ve 3.74 (s, 2H, Morfolin-CH₂); 5.96 (s, 2H, NCH₂C₆H₄(CH₃)-4); 5.96 (s, 2H, NCH₂C₆H₄F-4); 6.98-7.47 (m, 12H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 21.2 (NCH₂C₆H₄(CH₃)-4); 48.3 ve 68.1 (Morfolin-CH₂); 52.9 NCH₂C₆H₄(CH₃)-4); 53.5 (NCH₂C₆H₄F-4); 111.3, 111.7, 115.8, 116.0, 123.3, 128.0, 129.6, 129.8, 129.9, 130.7, 131.7, 134.5, 134.7 ve 138.1 (Ar-C); 161.1 ve 164.2 (C-F); 165.8 (Pd-C).

Morfolin ve NHC ligandlı palladyum komplekslerinin (**6a-c**) ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, NHC-Pd-morfolin komplekslerinde başlangıç kompleksindeki piridine ait 8.00 ve 9.00 ppm arasındaki karakteristik pikler morfolin komplekslerinde görülmemiştir. NHC-Pd-morfolin komplekslerinde morfolin ligandının metilen gruplarına ait pikler yüksek alanda singlet, dublet veya multipleri pikler halinde görülmüştür. Bu komplekslerin ^{13}C NMR spektrumlarında ise komplekslerdeki Pd-C_{karben}'e ait piklerin kimyasal kayma

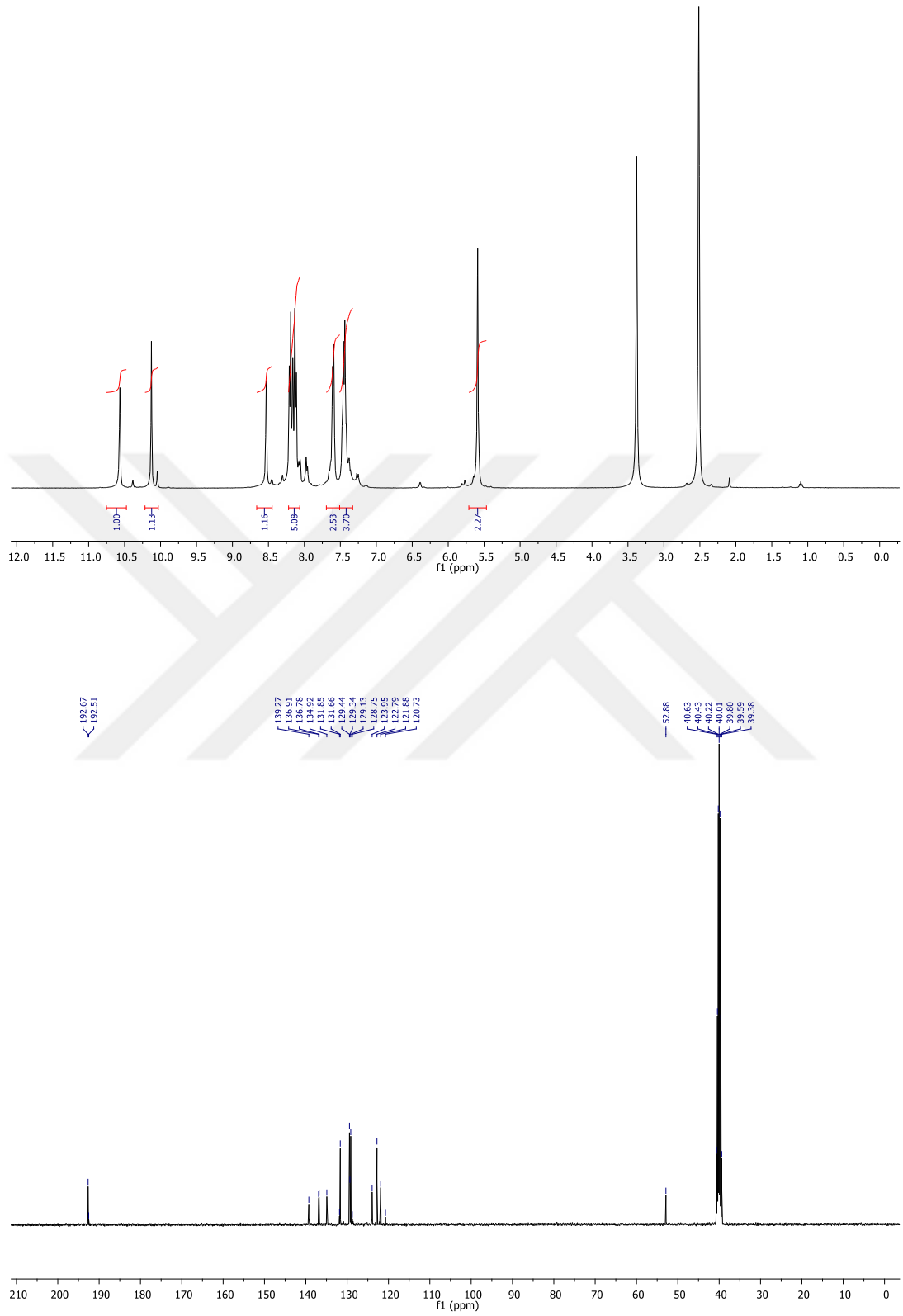
değerleri sırasıyla δ : 166.0, 165.6 ve 165.8 ppm'de gözlemlenmiştir. FT-IR verileri sırasıyla $\nu_{(\text{CN})}$: 1407, 1409 ve 1407 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{NH})}$: 3180, 3237 ve 3232 cm^{-1} gözlemlenmiştir. Bileşiklerin tüm spektroskopik verileri literatürle uyumludur.

3.6 4-formilfenil Sübstitüentli İmidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Karakterizasyonu (7a-e)

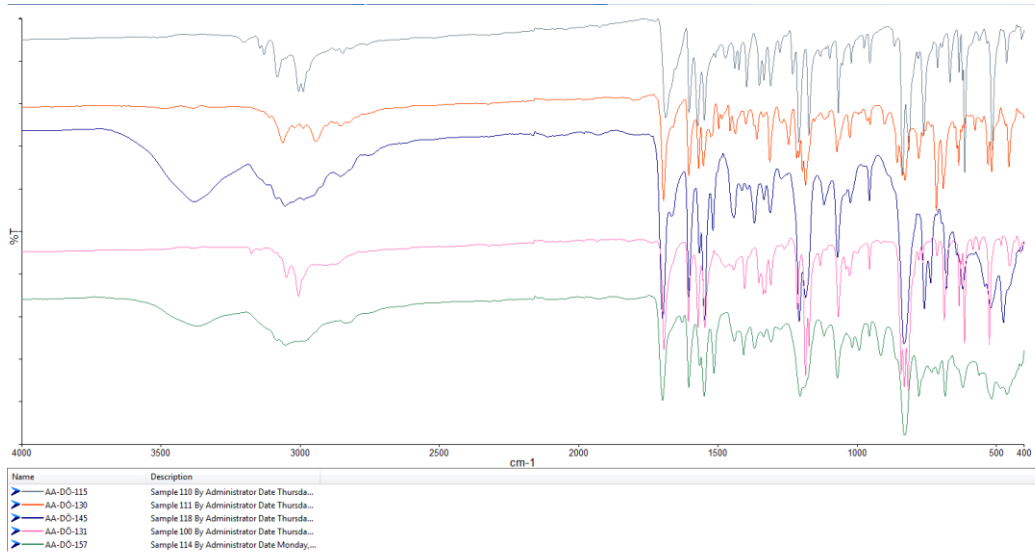
4-formilfenil grubu içeren imidazolyum tuzları **7a-e**, 1-(4-formilfenil)imidazol ile çeşitli alkil halojenürlerin (metil iyodür, benzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür ve 4-vinilbenzil klorür) 24 saat, 80 °C'de asetonitril içinde reaksiyonundan sentezlendi (Şema 3.9). Tüm 4-formilfenil sübstitüentli imidazolyum tuzları (**7a-e**) % 72-92 arasında iyi verimle elde edildi. Sentezlenen yeni bileşiklerin kimyasal yapıları NMR (^1H ve ^{13}C), FT-IR ve elemental analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Tuzlar (**7a-e**), etanol, dimetilsülfoksit ve dimetilformamid gibi polar çözücüler içinde iyi çözünmektedir. Ancak tüm tuzlar suda daha az çözürken dietil eter, pentan ve toluen gibi apolar çözücülerde çözünmediği görülmüştür. Bu tuzlardan **7b** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.22'de ve FT-IR spektrumları şekil 3.23'de verilmiştir.



Şema 3.9 : 4-formilfenil Sübstitüentli İmidazolyum Tuzları (**7a-e**).



Şekil 3.22 : 7b Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.



Şekil 3.23 : 7a-e Bileşiklerine ait IR Spektrumları.

4-formilfenil sübtitüentli imidazolyum tuzlarına (**7a-e**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

1-(4-formilfenil)-3-metilimidazolyum iyodür, 7a

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 3.98 (s, 3H, NCH_3); 8.02 (s, 1H, İmidazol-4,5-**CH**); 8.04 (d, 2H, J : 8.6 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$); 8.21 (d, 2H, J : 8.4 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$); 8.22 (s, 1H, İmidazol-4,5-**CH**); 9.95 (s, 1H, NCHN); 10.13 (s, 1H, **CHO**). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 36.8 (NCH_3); 121.3 ve 125.2 (İmidazol-4,5-**CH**); 118.3, 120.6, 122.7, 131.0, 131.7, 131.8, 134.7, 136.3, 136.9, 137.0, 139.2 (Ar-**C**); 141.7 (NCHN); 192.5 (**CHO**).

1-(4-formilfenil)-3-benzilimidazolyum klorür, 7b

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 5.99 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.45 ve 7.60 (d, 2H, J : 6.7 ve 7.5 Hz, İmidazol-4,5-**CH**); 7.96-8.53 (m, 9H, Ar-**H**); 10.13 (s, 1H, NCHN); 10.57 (s, 1H, **COH**). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 52.9 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 121.9 ve 124.0 (İmidazol-4,5-**CH**); 122.8, 128.8, 129.1, 129.3, 129.4, 131.7, 131.9, 134.9, 136.8, 136.9 (Ar-**C**); 139.3 (NCHN); 192.8 (**CHO**).

1-(4-formilfenil)-3-(4-metilbenzil)imidazolyum klorür, 7c

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 2.31 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 5.55 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 7.24 ve 7.51 (d, 2H, J : 7.6 ve 7.6 Hz, İmidazol-4,5-**CH**); 8.13-8.55 (m, 8H, Ar-**H**); 10.12 (s, 1H, NCHN); 10.70 (s, 1H, **CHO**). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 21.2

(CH₂C₆H₄CH₃-4); 52.6 (NCH₂C₆H₄CH₃-4); 121.8 ve 123.9 (İmidazol-4,5-CH); 122.7, 129.2, 129.9, 131.7, 132.0, 136.7, 136.8, 138.8 (Ar-C); 139.3 (NCHN); 192.7 (CHO).

1-(4-formilfenil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)imidazolyum klorür, 7d

¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 2.21, 2.24 ve 2.28 (s, 15H, -CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 5.62 (s, 2H, NCH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 7.73 ve 8.50 (d, 2H, *J*: 7.5 ve 6.7 Hz, İmidazol-4,5-CH); 8.10-8.17 (d, 4H, *J*: 8.6 ve 8.6 Hz, C₆H₄-CHO); 10.10 (s, 1H, NCHN); 10.12 (s, 1H, COH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO), δ: 17.0, 17.2 ve 17.5 (NCH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 49.3 (NCH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 121.8 ve 126.6 (İmidazol-4,5-CH); 123.0, 123.5, 131.5, 137.3, 134.3, 135.9, 136.6, 136.9 (Ar-C); 139.3 (NCHN); 192.7 (CHO).

1-(4-formilfenil)-3-(4-vinilbenzil)imidazolyum klorür, 7e

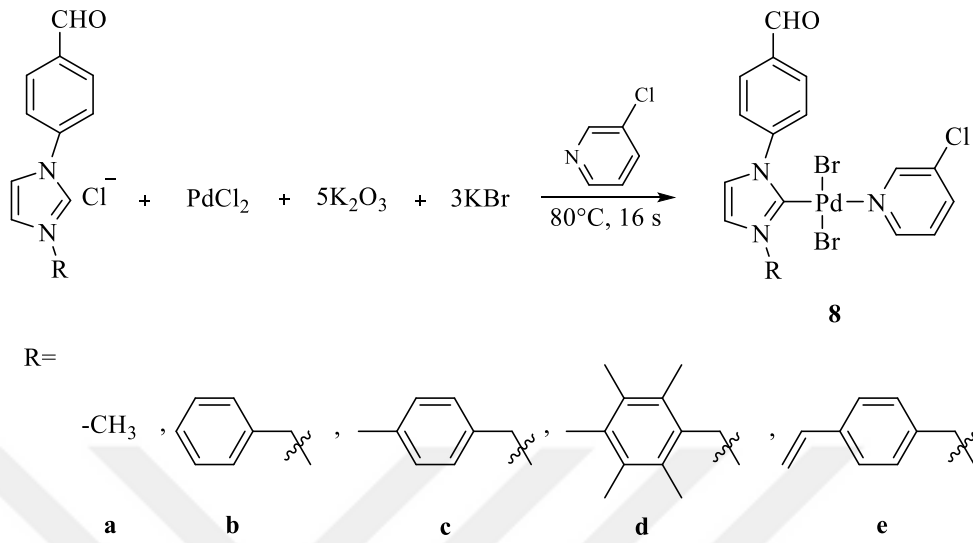
¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 5.32 (d, 1H, *J*: 10.9 Hz, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4); 5.54 (s, 2H, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4); 5.90 (d, 1H, *J*: 17.7 Hz, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4); 6.77 (dd, 1H, *J*: 17.7 ve 10.9 Hz, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4); 7.28-8.50 (m, 10H, Ar-H); 10.12 (s, 1H, NCHN); 10.36 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO), δ: 52.7 (CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4); 115.8 ve 136.4 (CH₂C₆H₄CH=CH₂)-4); 121.9 ve 126.9 (İmidazol-4,5-CH); 122.8, 123.9, 127.1, 129.5, 131.7, 136.7, 136.9 ve 138.2 (Ar-C); 139.3 (NCHN); 192.7 (CHO).

4-formilfenil sübstitüentli imidazolyum tuzlarının ¹H NMR spektrum verileri incelendiğinde: 10.04 ile 10.13 ppm arasındaki imidazol halkasının asidik protonuna ait (NCHN) piklerin görülmesi tuzların oluştuğunu kanıtlamıştır. İmidazol-4,5-CH protonları 6.77 ppm ve 8.50 ppm aralığında duplet veya singlet pikler olarak gözlemlendi. Diğer aromatik protonlar 7.28 ppm ile 8.55 ppm arasında multipler olarak görülmüştür. Bu bileşiklerin ¹³C NMR spektrum verileri incelendiğinde, NCHN karbonları yaklaşık 139 ppm civarında gözlemlendi. Aromatik karbonların geri kalanı 118-139 ppm aralığında gelmiştir. Ek olarak, FT-IR verilerinde (NCHN için CN titreşim frekansları) 1548 ve 1572 cm⁻¹ aralığında piklerin varlığı, 4-formilfenil imidazolyum tuzlarının (**7a-e**) yapısını kanıtlamaktadır. Bu spektroskopik veriler literatür ile uyumludur.

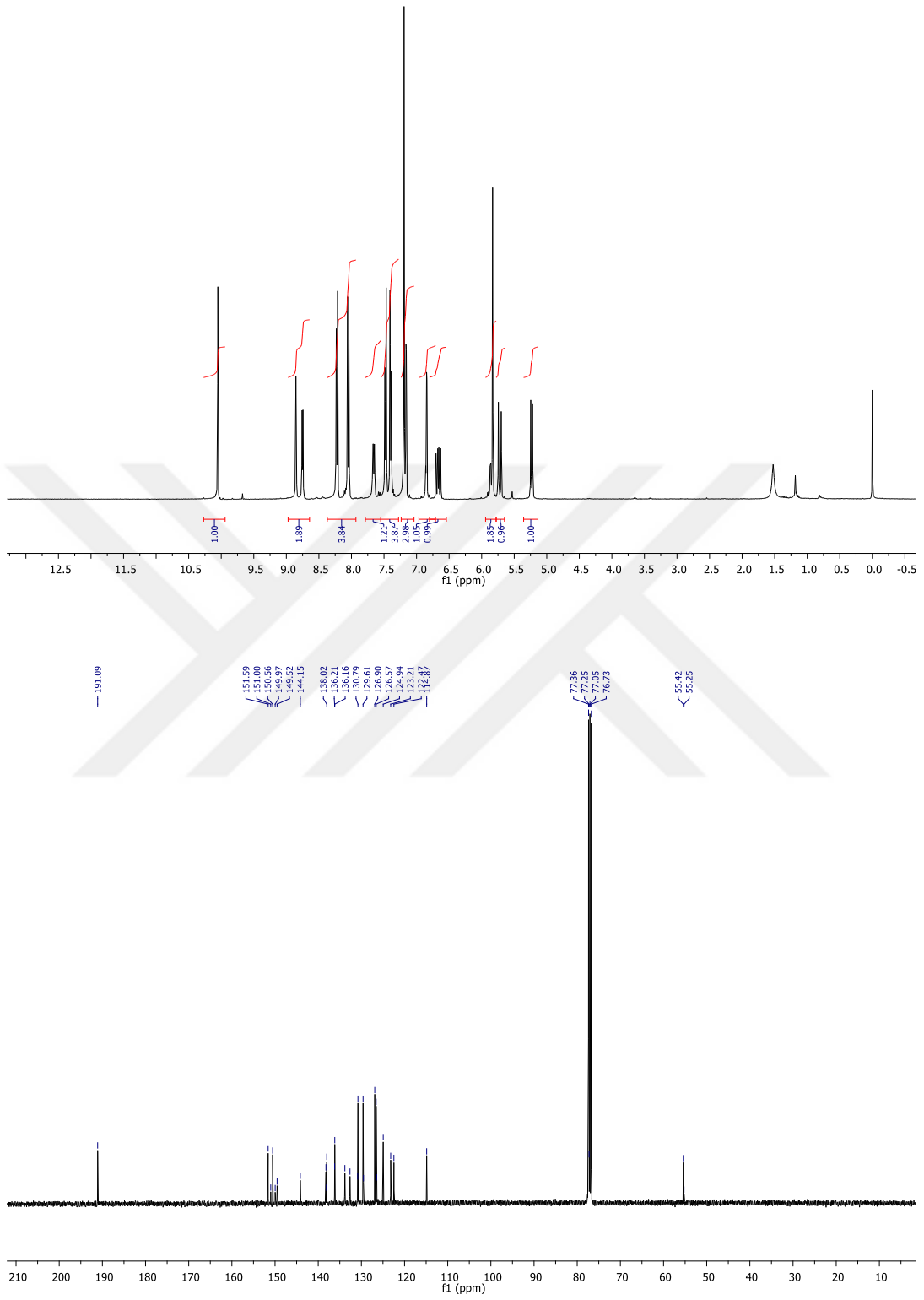
3.7 4-formilfenil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu (8a-e)

4-formilfenil sübstitüentli NHC-PdBr₂-(3-klorpiridin) (**8a-e**) kompleksleri, imidazolyum tuzlarının PdCl₂, K₂CO₃, KBr/KI ve 3-klorpiridinle argon atmosferi altında standart Schlenk tekniği kullanılarak hazırlandı. (Şema 3.10). Bu komplekslerin yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Sentezlenen

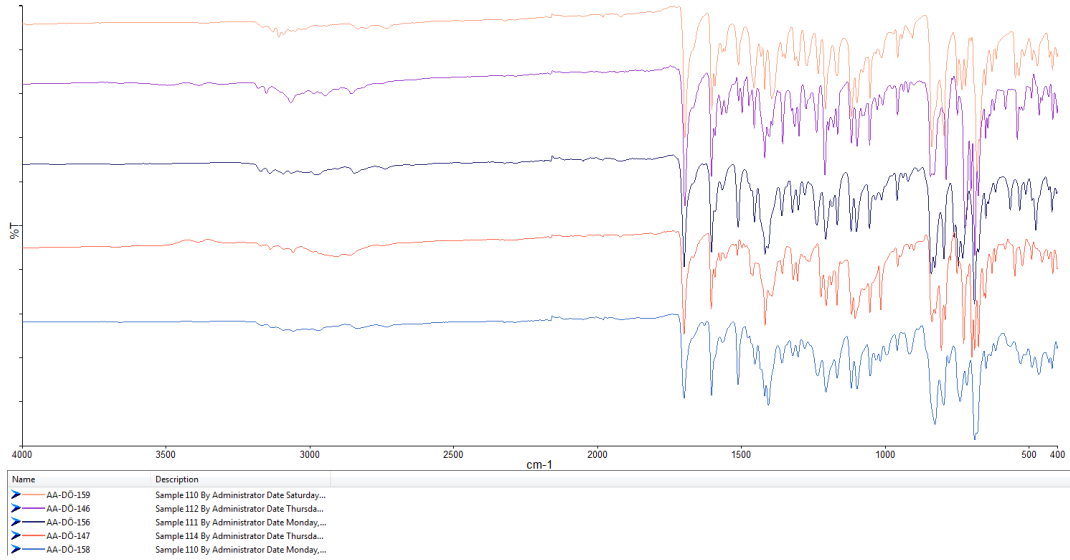
komplekslerden **8e** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.24’de ve FT-IR spektrumları şekil 3.25’de verilmiştir.



Şema 3.10 : 4-formilfenil Süstitüyentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Kompleksleri (**8a-e**).



Şekil 3.24: 8e Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.



Şekil 3.25 : 8a-e Bileşiklerine ait IR Spektrumları.

4-formilfenil sübtüeyentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Komplekslerinin (**8a-e**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Diiyodo[1-(4-formilfenil)-3-metilimidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II), 8a

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 4.05 (s, 3H, NCH_3); 7.11 (d, 1H, J : 1.9 Hz, İmidazol-4,5-**CH**); 7.16-7.21 (m, 2H, imidazol-4,5-**CH** ve piridin-**CH**); 7.60-7.67 (m, 1H, piridin-**CH**); 8.04 (d, 2H, J : 8.4 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$); 8.19 (d, 2H, J : 8.4 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$); 8.72 (d, 1H, J : 3.8 Hz, piridin-**CH**); 8.81 (d, 1H, J : 2.1 Hz, piridin-**CH**); 10.06 (s, 1H, **CHO**). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 40.0 (NCH_3); 122.9, 124.4, 124.8, 126.8, 126.9, 130.6, 130.8, 132.4, 136.2, 137.8, 144.4, 147.9 ve 151.7 (Ar-**C**); 152.7 (Pd-**C**); 191.1 (**CHO**).

Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-benzilimidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II), 8b

^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 5.80-5.95 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.80 ve 6.90 (m, 1H, Ar-**H**); 7.16 (d, 1H, J : 2.0 Hz, İmidazol-4,5-**CH**); 7.17 ve 7.24 (m, 2H, Ar-**H**); 7.30-7.42 (m, 3H,); 7.51 (d, 2H, J : 6.9 Hz,); 7.61-7.71 (m, 1H,); 8.04 (d, 2H, J : 8.1 Hz, piridin-**CH**); 8.22 (d, 2H, J : 8.4, piridin-**CH**); 8.75 (d, 1H, J : 5.4 Hz, piridin-**CH**); 8.85 (d, 1H, J : 1.9 Hz, piridin-**CH**); 10.04 (s, 1H, **CHO**). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ : 55.7 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 122.5, 123.1, 125.0, 128.9, 129.1, 129.3, 129.4, 130.8, 130.9, 134.5, 136.2, 138.0, 149.9, 150.6 ve 151.0 (Ar-**C**); 151.6 (Pd-**C**); 191.1 (**CHO**).

Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-(4-metilbenzil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II),
8c

¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 2.31 (s, 3H, CH₂C₆H₄CH₃-4); 5.80 (s, 2H, CH₂C₆H₄CH₃-4); 6.82 (d, 1H, *J*: 1.9 Hz, imidazol-4,5-CH); 7.14 (d, 1H, *J*: 1.9 Hz, imidazol-4,5-CH); 7.15-7.22 (m, 3H, CH₂C₆H₄CH₃-4 ve Piridin-CH); 7.40 (d, 2H, *J*: 7.8 Hz, CH₂C₆H₄CH₃-4); 7.65 (d, 1H, *J*: 7.7 Hz, piridin-CH); 8.04 (d, 2H, *J*: 8.5 Hz, C₆H₄CHO); 8.22 (d, 2H, *J*: 8.1 Hz, C₆H₄CHO); 8.76 (d, 1H, *J*: 5.4, piridin-CH); 8.85 (d, 1H, *J*: 1.8, piridin-CH); 10.05 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO), δ: 21.3 (CH₂C₆H₄CH₃-4); 55.5 (CH₂C₆H₄CH₃-4); 122.4, 123.1, 124.9, 126.6, 129.4, 129.8, 130.7, 131.4, 132.6, 136.2, 138.0, 138.8, 144.2, 150.0 ve 150.6 (Ar-C); 151.6 (Pd-C); 191.1 (CHO).

Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin)-palladyum(II), **8d**

¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 2.23 ve 2.26 (s, 15H, C₆H(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 5.79 (d, 2H, *J*: 15.3 Hz, NCH₂C₆(CH₃)₅); 7.47 (s, 1H, İmidazol-4,5-CH); 7.62 (s, 1H, piridin-CH); 7.82 (s, 1H, İmidazol-4,5-CH); 7.96 (s, 1H, piridin-CH); 8.22 (d, 2H, *J*: 8.5 Hz, C₆H₄CHO); 8.55 (d, 2H, *J*: 8.1 Hz, C₆H₄CHO); 8.65 (s, 1H, piridin-CH); 8.83 (s, 1H, piridin-CH); 8.93 (s, 1H, piridin-CH); 10.13 (s, 1H, C₆H₄CHO). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO), δ: 55.5 (NCH₂C₆(CH₃)₅); 122.2, 123.4, 125.7, 127.3, 131.0, 131.8, 133.2, 134.2, 136.0, 144.1 ve 148.5 (Ar-C); 192.8 (CHO).

Dibromo[1-(4-formilfenil)-3-(4-vinilbenzil)imidazol-2-iliden](3-klorpiridin)palladyum(II),
8e

¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 5.23 (d, 1H, *J*: 10.9 Hz, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4); 5.72 (d, 1H, *J*: 17.6 Hz, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4); 5.83 (s, 2H, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4); 6.67 (dd, 1H, *J*: 17.6 Hz, C₆H₄(CH=CH₂)-4); 6.84 (d, 1H, *J*: 2.1 Hz, İmidazol-4,5-CH); 7.16 (d, 1H, *J*: 2.0 Hz, İmidazol-4,5-CH); 7.17-7.23 (m, 2H, piridin-CH); 7.40 (d, 2H, *J*: 8.1 Hz, CH₂C₆H₄CH=CH₂); 7.48 (d, 2H, *J*: 8.1 Hz, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4); 7.66 (dd, 1H, *J*: 6.5 ve 17 Hz, Piridin-CH); 8.05 (d, 2H, *J*: 8.6 Hz, C₆H₄CHO); 8.22 (d, 2H, *J*: 8.4 Hz, C₆H₄CHO); 8.75 (d, 1H, *J*: 5.5, piridin-CH); 8.85 (d, 1H, *J*: 2.1, piridin-CH); 10.05 (s, 1H, C₆H₄CHO). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO), δ: 55.4 (CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4); 114.9, 122.5, 123.2, 125.0, 126.6, 126.9, 129.6, 130.7, 132.6, 133.8, 136.1, 136.2, 138.0, 138.2, 144.1 ve 150.6 (Ar-C ve CH=CH₂); 152.0 (Pd-C); 191.1 (CHO).

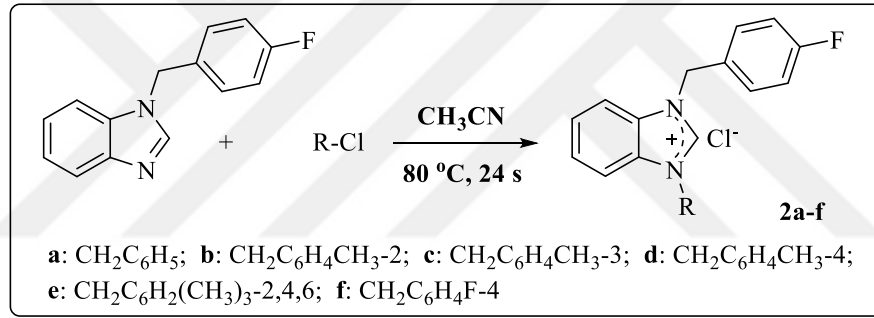
4-formilfenil sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin komplekslerinin NMR spektrum verileri incelendiğinde: NHC-Pd(II)-3-klorpiridin komplekslerinin (**8a-e**) başlangıç tuzuna ait karakteristik asidik proton (NCHN) sinyallerinin gözlenmemesi ve piridine halkasına ait piklerin gözlenmesi yeni komplekslerin oluşumunu kanıtlamıştır. **8a-e** komplekslerinin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, karben karbonuna ait pikler yaklaşık 161 ve 163 ppm'de gözlenmiştir. Ayrıca, NHC-Pd(II)(3-klorpiridin) kompleksler (**8a-e**) FT-IR spektroskopisi kullanılarak da karakterize edildi. Başlangıç materyali imidazolyum tuzlarında 1548-1572 ppm aralığında gözlenen karakteristik C=N germe titreşimleri, imidazol ile işlevselleştirilmiş PEPPSI tipi Pd(II)(NHC) kompleksleri için 1406-1419 cm⁻¹ ppm aralığında gözlenmiştir. Bu veriler, sentez için güçlü kanıtlar sağlar.



4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında, elektron çekici grup (flor ve formil) içeren karben öncülleri ve bu karben öncüllerinden M-NHC (M: Pd ve Ag) kompleksleri sentezlenmiştir. Tüm yeni bileşiklerin yapıları uygun spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. **2a-d** tuzları, **4b** ve **4d** komplekslerinin yapıları X-ışını kırınımı analiz ile de belirlenmiştir. Ayrıca 4-florobenzil sübstitüentli NHC öncülleri (**2**), NHC-Ag(I) (**3**) ve NHC-Pd-Piridin (**4**) komplekslerinin asetilkolinesteraz (AChE), bütirilkinesteraz (BChE), α -glikosidaz (α -Gly) ile insan karbonik anhidraz (CA) izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir.

- Tezin amacı doğrultusunda ilk aşamada; elektronegatif flor atomu içeren 4-florobenzil sübstitüentli benzimidazolyum klorür (**2**) sentezi için *kuarternizasyon yöntemi* kullanılmıştır.



1-alkilbenzimidazol'ün asetonitril içerisinde 4-florobenzil klorür ile tepkimesinden altı tane 1-(4-florobenzil)-3-alkilbenzimidazolyum klorür (**2a-f**) sentezlenmiştir. Bu tuzlar beyaz katı olup, havaya karşı kararlıdır. Sentezlenen tuzların yapısı ¹H-, ¹³C NMR, FT-IR ve element analizi kullanılarak tamamen karakterize edilmiştir. Ayrıca **2a**, **2b**, **2c** ve **2d** bileşiklerin moleküler yapıları, tek kristalli X-ışını kırınımı ile de belirlenmiştir. Bu tuzlar iki amaç için; i) yeni benzimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesinde ve ii) yeni NHC-Ag (**3**) ve NHC-Pd-piridin (**4**) komplekslerin sentezinde kullanılmıştır.

Bu ligandların ¹H- ve ¹³C NMR spektrumundaki karakteristik pikleri Çizelge 4.1'de verilmiştir. Çizelge 4.1 incelendiğinde tuzların ¹H-NMR spektrumundaki karakteristik NCHN protonuna ait pikin kimyasal kayma değerleri $\delta = 10.47-12.47$ ppm aralığındadır. ¹³C-NMR spektroskopisinde NCHN karbon atomu için kimyasal kayma değerleri $\delta = 143.4-144.2$ ppm aralığında görülmektedir. FT-IR spektrumları incelendiğinde, $\nu_{(CN)}$

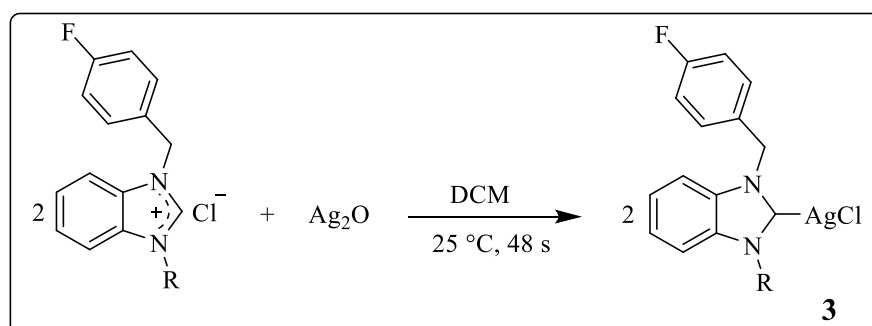
gerilme frekansları sırasıyla 1493, 1512, 1510, 1511, 1510 ve 1511 cm^{-1} de gelmiştir. Tüm karakterizasyon verilerinin, benzimidazolyum tuzlarının yapıları için önerilen formüllerle uyum içinde olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.1: Benzimidazolyum Tuzları ve NHC-Ag Komplekslerinin Seçilmiş NMR Verileri.

Bileşik No	^1H NMR 2-CH	^{13}C NMR 2-C	Bileşik No	^1H NMR 2-CH	^{13}C NMR 2-C
2a	10.47	143.4	3a	-	185.6
2b	11.97	144.2	3b	-	182.4
2c	12.04	143.9	3c	-	185.6
2d	12.17	144.0	3d	-	189.7
2e	11.64	143.7	3e	-	193.9
2f	10.46	143.4			

4-florobenzil süstitüentli benzimidazolyum tuzları (**2a-e**) asetilkolinesteraz (AChE) ve α -glükosidaz (α -Gly) enzimlerine karşı inhibisyon aktiviteleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar çizelge 3.3 verilmiştir. Çizelge 3.3 incelendiğinde yeni NHC öncüllerinin asetilkolinesteraz (K_i değerleri 0.94 ± 0.14 ila 3.01 ± 0.56 μM) ve α -glükosidaz (α -Gly) enzimlerine karşı mükemmel inhibe edici aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. AChE için en aktif **2c** ve **2a** $0,94 \pm 0,14$ ve $1,14 \pm 0,13$ μM K_i değerleri göstermiştir. Bu bileşiklerin antidiyabetik ve antikolinerjik özelliklere sahip olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, bu bileşikler gelecekteki ilaç çalışmaları için önemli ilaç etken maddesi olma adayları olabilecekleri görülmektedir.

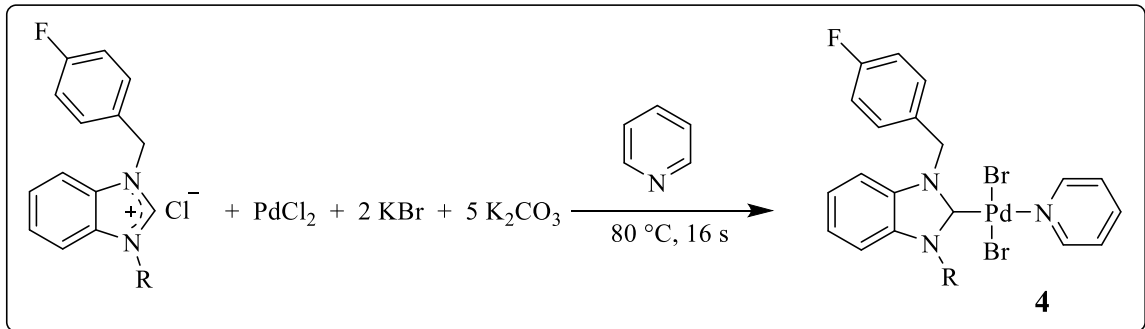
- *Deprotonasyon yöntemi* ile 4-florobenzil süstitüentli NHC-Ag(I) kompleksleri (**3a-e**) benzimidazolyum tuzlarının gümüş oksit ile tepkimesinden sentezlenmiştir. Hazırlanan 5 tane yeni gümüş kompleksin yapısı uygun spektroskopik yöntemler ve element analizi kullanılarak karakterize edilmiştir.



Bu komplekslerin ^1H - ve ^{13}C NMR spektrumlarındaki karakteristik pikleri Çizelge 4.1'de verilmiştir. Çizelge 4.1 incelendiğinde tuzların ^1H -NMR spektrumundaki karakteristik (NCHN) asidik protonuna ait pikin kaybolduğu, ^{13}C -NMR spektroskopisinde NCHN karbon atomu ait pikin kaybolduğu ve karben karbonuna ait pik gözlenmiştir ($\delta = 182.4\text{-}193.9$ ppm aralığında). Komplekslerin FT-IR spektrum verileri incelendiğinde, $\nu_{(\text{CN})}$ gerilme frekansları sırasıyla 1509, 1508, 1509, 1508 ve 1510'da cm^{-1} de gelmiştir. Bileşiklerin karakterizasyon verilerinin, NHC-Ag kompleksleri için önerilen formüllerle uyum içinde olduğu görülmektedir.

Yeni NHC-Ag komplekslerinin (**3a-e**) *in vitro* koşullar altında AChE, BChE, α -Gly ve karbonik anhidraz (hCAI ve hCAII) enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi ve elde edilen sonuçlar Çizelge 3.4 ve 3.5'de özetlenmiştir. (**3a-e**) komplekslerinin hCAI izoformu için, mikromolar bir aralıkta 98.14 ± 14.36 ve 135.23 ± 13.26 μM arasında K_i değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu kompleksler, AChE için 178.94 ± 27.06 ile $288,25 \pm 14,38$ μM ve BChE için 792.54 ± 45.48 ile $984,38 \pm 88,05$ μM arasında değişen K_i değerleri ile çalışılan kolinesteraz enzimlerine karşı oldukça iyi inhibitör aktiviteleri sergilemişlerdir.

- 4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin (**4a-e**) benzimidazolyum tuzlarının deprotonasyonu ile sentezlendi.



NHC-Pd-piridin kompleksleri, karben öncülleri (**2a-e**) PdCl_2 , KBr ve K_2CO_3 'ün piridin içerisinde tepkimesinden hazırlandı. Beş tane 4-florobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin komplekslerinin yapısı ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Ayrıca **4b** ve **4d** komplekslerinin moleküler yapıları, tek kristalli X-ışını kırınımı ile de belirlenmiştir. Bu komplekslerin ^1H - ve ^{13}C NMR spektrumundaki karakteristik pikleri Çizelge 4.2'de verilmiştir. ^1H NMR spektrum verileri incelendiğinde başlangıç tuzlarında

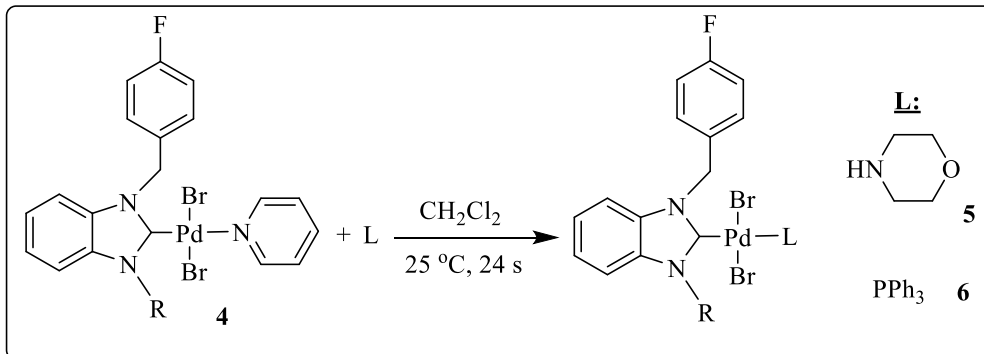
karakteristik (NCHN) asidik protonuna ait pikin kaybolduğu ve kompleksteki piridine ait pikler gözlenmektedir. ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde başlangıç tuzlarının karakteristlik pikin (NCHN) olmadığı ve karben karbonuna ait pik görölmüştür. Bileşiklerin karakterizasyon verilerinin NHC-Pd-Piridin kompleksleri için önerilen formüllerle uyum içinde olduğu görölmüştür.

Çizelge 4.2: NHC-Pd-Piridin Komplekslerinin Seçilmiş Spektrum Verileri.

Bileşik No	¹ H NMR			¹³ C NMR
	Py-2H	Py-1H	Py-1H	2-C
4a	8.95(dd)	7.68(m)	7.54(m)	164.6
4b	8.90 ve 8.82 (dd)	7.69 (t)	7.75 (dd)	164.8
4c	8.95 ve 8.82 (d)	7.69 (m)	7.54 (dd)	164.4
4d	8.95 (dd)	7.68 (t)	7.54 (dd)	164.4
4e	8.95 ve 8.82 (dd)	7.70 (m)	7.51 (dd)	164.1

4-florobenzil sübtütientli NHC-Pd-piridin (**4a-e**) AChE ve α -Gly enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Bu kompleksler (**4a-e**), 4.34 ± 1.02 ile 2.01 ± 0.32 μ M aralığında K_i değerleri ile AChE'yi etkili bir şekilde inhibe etmiştir. α -glukozidaz için, yeni kompleksler 49.28-106.48 μ M aralığında IC_{50} değerlerine ve 44.36 ± 6.91 - 124.88 ± 18.05 μ M aralığında K_i değerlerine sahiptir.

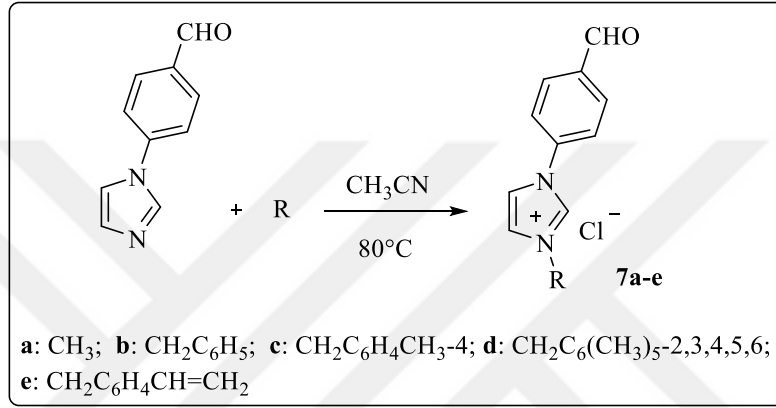
- *Trans ligand değişim yöntemi* ile NHC-Pd-piridin (**4**) komplekslerinden NHC-Pd-morfolin (**5**) ve NHC-Pd-fosfin (**6**) komplekslerin sentezlendi.



Trans ligand değişim yöntemi ile sentezlenen NHC-Pd-L komplekslerinin yapıları ¹H- ve ¹³C-NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu yeni komplekslerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç kompleksindeki (**4**) piridin ligandına ait piklerin

kaybolması ve yeni ligandlara (morfolin veya trifenilfosfin) ait piklerin gözlenmesi kompleksin yapılarını doğrulamaktadır. **5** ve **6** komplekslerinin yapı analizinde ^{13}C -NMR spektroskopisi oldukça yol göstericidir. Başlangıç kompleksleri (**4**) için Pd-C_{karben} karbonuna ait pikler $\delta = 164.1\text{-}164.8$ ppm aralığındayken **5** kompleksleri için $175.8\text{-}176.2$ ppm ve **6** kompleksleri için $165.6\text{-}166.0$ ppm aralığında gözlenmiştir.

- Tezin amacı doğrultusunda hem elektron çekici hem de fonksiyonellenme özelliğine sahip 4-formilfenil sübstitüyentini içeren imidazolyum klorür/iyodür (**7a-e**) sentezi için *kuarternizasyon yöntemi* kullanılmıştır.

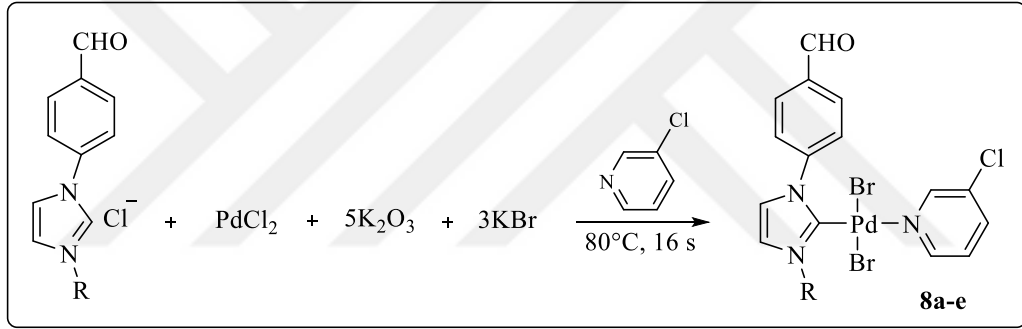


1-(4-formilfenil)imidazol'ün asetonitril içerisinde çeşitli alkil halojenürlerle tepkimesinden beş tane 1-(4-formilfenil)-3-alkylimidazolyum klorür (**7a-e**) sentezlenmiştir. Bu tuzlar beyaz katı olup, havaya karşı kararlıdır. Sentezlenen tuzların yapısı ^1H -, ^{13}C NMR, FT-IR ve element analizi kullanılarak tamamen karakterize edilmiştir. Bu ligandların ^1H - ve ^{13}C NMR spektrumundaki karakteristik pikler Çizelge 4.3'de verilmiştir. Çizelge 4.3 incelendiğinde tuzların ^1H -NMR spektrumundaki karakteristik NCHN protonuna ait piklerin kimyasal kayma değerleri $\delta = 9.95\text{-}10.13$ ppm aralığında geldiği görülmüştür. ^{13}C -NMR spektroskopisinde NCHN karbon atomu için kimyasal kayma değerleri $\delta = 139.3\text{-}141.7$ ppm aralığında görülmektedir. FT-IR spektrum verileri incelendiğinde, $\nu_{(\text{CN})}$ gerilme frekansları sırasıyla $1572, 1552, 1548, 1546$ ve 1549 cm^{-1} de gelmiştir. Tüm karakterizasyon verilerinin, imidazolyum tuzları için önerilen formüllerle uyum içinde oldukları görülmüştür.

Çizelge 4.3 : İmidazolyum Tuzları ve NHC-Pd-3-klorpiridin Komplekslerinin Seçilmiş NMR Verileri.

Bileşik No	¹ H NMR 2-CH	¹³ C NMR 2-C	Bileşik No	¹ H NMR 2-CH	¹³ C NMR 2-C
7a	9.95	141.7	8a	-	152.7
7b	10.13	139.3	8b	-	151.6
7c	10.12	139.3	8c	-	151.6
7d	10.10	139.3	8d	-	-
7e	10.12	139.3	8e	-	152.0

- 4-formilfenil süstitüentli NHC-Pd-3-klorpiridin (**8a-e**) imidazolyum tuzlarının deprotonasyonu ile sentezlendi.



NHC-Pd-3-klorpiridin kompleksleri, karben öncülleri (**8a-e**), PdCl₂, KBr/KI ve K₂CO₃'ün 3-klorpiridin içerisinde tepkimesinden sentezlendi. Beş tane 4-formilfenil süstitüentli NHC-Pd-3-klorpiridin komplekslerinin yapısı ¹H NMR ve ¹³C NMR, FT-IR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu komplekslerin ¹H- ve ¹³C NMR spektrumlarındaki karakteristik pikler Çizelge 4.3'de verilmiştir. ¹H NMR spektrum verileri incelendiğinde, başlangıç tuzlarındaki karakteristik asidik protonuna (NCHN) ait pikin kaybolduğu ve başlangıç tuzlarında bulunmayan 3-klorpiridine ait piklerin oluştuğu görülmektedir. Bu komplekslerin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, karben karbonuna ait pikler gözlenmektedir. FT-IR spektrum verileri incelendiğinde, ν_(CN) gerilme frekansları sırasıyla 1418, 1418, 1418, 1406 ve 1419 cm⁻¹ de gelmiştir. Tüm karakterizasyon verileri, NHC-Pd-3-klorpiridin kompleksleri için önerilen formüllerle uyum içindedir.

- Ayrıca bu tez kapsamında yapılan çalışmalara ilave olarak;
 - i. **5** ve **6** komplekslerinin DNA bağlanma ve antikanser aktiviteleri araştırılacaktır.
 - ii. **7** tuzlarının enzim inhibisyon aktiviteleri ve bu tuzlardaki formil grubunun fonksiyonellenme özellikleri incelenecektir.
 - iii. **8** komplekslerinin C-C bağ oluşum tepkimelerindeki katalitik aktivitelerinin incelenmesi sonraki çalışmalar için planlanmıştır.



5. KAYNAKLAR

- [1] **Rosenberg, B., Van Camp, L., Krigas, T.** (1965). Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205(4972), 698–699.
- [2] **Gurunathan, S., Han, J. W., Kwon, D., Kim, J.** (2014). Enhanced antibacterial and anti-biofilm activities of Silver nanoparticles against gram-negative and gram-positive bacteria. *Nanoscale Research Letters*, 9, 1–17.
- [3] **Hindi, K. M., Siciliano, T. J., Durmus, S., Panzner, M. J., Medvetz, D. A., Reddy, D. V., ... Youngs, W. J.** (2008). Synthesis, stability, and antimicrobial studies of electronically tuned Silver acetate N-heterocyclic Carbenes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(6), 1577–1583.
- [4] **Panzner, M. J., Hindi, K. M., Wright, B. D., Taylor, J. B., Han, D. S., Youngs, W. J., 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.
- [5] **Silver, S.** (2003). Bacterial Silver resistance: Molecular biology and uses and misuses of Silver compounds. *FEMS Microbiology Reviews*, 27(2–3), 341–353.
- [6] **Wright, B. D., Shah, P. N., McDonald, L. J., Shaeffer, M. L., Wagers, P. O., Panzner, M. ... Youngs, W. J.** (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.
- [7] **Browne, N., Hackenberg, F., Kavanagh, K.** (2014). Assessment of in vivo antimicrobial activity of the carbene silver(I) acetate derivative SBC3 using *Galleria mellonella* larvae. *Biometals*, 27(4), 745–752.
- [8] **Eloy, L., Jarrouse, A.-S., Teyssot, M.-L., Gautier, A., Morel, L., Jolival, C., ... Roland, S.** (2012). Anticancer activity of silver-Nheterocyclic Carbene complexes: Caspase-independent induction of apoptosis via mitochondrial apoptosis-inducing factor (AIF). *Chem-MedChem*, 7(5), 805–814.
- [9] **Hackenberg, F., Deally, A., Lally, G., Malenke, S., Helge, M., Paradisi, F., ... Tacke, M.** (2012). Novel nonsymmetrically pbenzyl- substituted (Benz) imidazole N -

heterocyclic Carbene-Silver(I) acetate complexes: Synthesis and biological evaluation. *International Journal of Inorganic Chemistry*, 7, 1–13.

- [10] **Haque, R. A., Yii, S., Budagumpi, S., Abdullah, A. A., Khadeer, M. B., Abdul, A. M. S.** (2015). Synthesis, crystal structures, characterization and biological studies of nitrile-functionalized Silver (I) N-heterocyclic Carbene complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 433, 35–44.
- [11] **Haque, R. A., Yii, S., Budagumpi, S., Adnan, M., Abdullah, A. A.** (2015). Silver(I) complexes of mono- and bidentate N -heterocyclic Carbene ligands: Synthesis, crystal structures, and in vitro antibacterial and anticancer studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 90, 82–92.
- [12] **Hartinger, C. G. ve Dyson, P. J.** (2009). Bioorganometallic chemistry-From teaching paradigms to medicinal applications. *Chemical Society Reviews*, 38, 391–401.
- [13] **Panzner, M. J., Deeraksa, A., Smith, A., Wright, B. D., Hindi, K. M., Kascatan nebioglu, A., ... Youngs, W. J.** (2009). Synthesis and in vitro efficacy studies of Silver Carbene complexes on biosafety level 3 bacteria. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 13, 1739–1745.
- [14] **Patil, S., Claffey, J., Deally, A., Hogan, M., Gleeson, B., Miguel, L., ... Tacke, M.** (2010). Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of p-methoxybenzylsubstituted and benzyl-substituted N-heterocyclic carbene–silver complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2010(7), 1020–1031.
- [15] **Patil, S., Deally, A., Gleeson, B., Hackenberg, F., Müller-bunz, H., Paradisi, F., Tacke, M.** (2011). Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of novel symmetrically and non-symmetrically p-nitrobenzyl-substituted N-heterocyclic carbene–silver(I) acetate complexes. *Zeitschrift für anorganische Chemie*, 637, 386–396.
- [16] **Patil, S., Deally, A., Gleeson, B., Mu, H., Paradisi, F., Tacke, M.** (2011). Novel benzyl-substituted N-heterocyclic carbene–silver acetate complexes: Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies. *Metallomics*, 3(1), 74–88.
- [17] **Patil, S., Dietrich, K., Deally, A., Gleeson, B., Müller-bunz, H.** (2010). Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of novel symmetrically and nonsymmetrically 4-

(methoxycarbonyl) benzyl-substituted n-heterocyclic carbene-silver acetate complexes. *Helvetica Chimica Acta*, 93, 2347–2364.

- [18] **Youngs, W. J., Knapp, A. R., Wagers, O., Tessier, C. A.** (2012). Nanoparticle encapsulated silver carbene complexes and their antimicrobial and anticancer properties: A perspective. *Dalton Transactions*, 41(2), 327–336.
- [19] **Achar, G., Upendranath, R. V. C., Budagumpi, K. S.** (2017). Coumarintethered (Benz) imidazolium salts and their silver(I) N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization, crystal structure and antibacterial studies. *Applied Organometallic Chemistry*, 31, 1–10.
- [20] **Asif, M., Adnan, M., Hussein, M. A., Ein, C., Haque, R. A., Khadeer, M. B., ... Abdul, S.** (2016). Human colon cancer targeted pro-apoptotic, anti-metastatic and cytostatic effects of binuclear silver(I) e N-heterocyclic carbene (NHC) complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108, 177–187.
- [21] **Hackenberg, F., Lally, G., Müller-bunz, H., Paradisi, F., Quaglia, D., Streciwilk, W.,Tacke, M.** (2012). Novel symmetrically p-benzylsubstituted 4, 5-Diaryl-imidazole N-heterocyclic Carbene-Silver(I) acetate complexes - synthesis and biological evaluation. *Journal of Organometallic Chemistry*, 717, 123–134.
- [22] **Haque, R. A., Adnan, M., Mohamad, F., Razali, M. R.** (2018). Antibacterial and DNA Cleavage Activity of Carbonyl Functionalized N-Heterocyclic Carbene-Silver(I) and Selenium Compounds. *Journal of Molecular Structure*, 1155, 362–370.
- [23] **Nayak, S. ve Gaonkar, S. L.** (2020). Coinage metal N-heterocyclic carbene complexes: Recent synthetic strategies and medicinal applications. *ChemMedChem*, 16, 1–32.
- [24] **Nolan, S. P.** (2011). The development and catalytic uses of N-heterocyclic carbene gold complexes. *Accounts of Chemical Research*, 44(2), 91–100.
- [25] **Patil, S., Deally, A., Gleeson, B., Hackenberg, F., Müller-bunz, H., Paradisi, F., Tacke, M.** (2011). Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of novel symmetrically and non-symmetrically p-nitrobenzyl-substituted N-heterocyclic carbene–silver(I) acetate complexes. *Zeitschrift für anorganische Chemie*, 637, 386–396.

- [26] **Silver, S.** (2003). Bacterial Silver resistance: Molecular biology and uses and misuses of Silver compounds. *FEMS Microbiology Reviews*, 27(2–3), 341–353.
- [27] **Aktas, A., Barut Celepci, D., Gök, Y., Taslimi, P., Akincioglu, H., Gulcin, İ.** (2020). A Novel Ag-N-Heterocyclic Carbene Complex Bearing the Hydroxyethyl Ligand: Synthesis, Characterization, Crystal and Spectral Structures and Bioactivity Properties. *Crystals*, 10(3), 171.
- [28] **Daşgın, S., Gök, Y., Celepci, D. B., Taslimi, P., İzmirli, M., Aktaş, A., Gülçin, İ.** (2021). Synthesis, characterization, crystal structure and bioactivity properties of the benzimidazole-functionalized PEPPSI type of Pd (II) NHC complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1228, 129442.
- [29] **Gök, Y., Akkoc, S., Çelikal, Ö. Ö., Özdemir, İ., Günal, S.** (2019). In vitro antimicrobial studies of naphthalen-1-ylmethyl substituted silver N-heterocyclic carbene complexes. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 2513-2518.
- [30] **Bourissou, D., Guerret, O., Gabbai, F. P., Bertrand, G.** (2000). Stable carbenes. *Chemical Reviews*, 100(1), 39–91.
- [31] **Wanzlick, H. W. ve Kleiner, H. J.** (1961). Nucleophile Carben- Chemie Darstellung des Bis- [1.3- diphenyl- imidazolidinyliden- (2)]. *Angewandte Chemie*, 73(14), 493-493.
- [32] **Wanzlick, H. W.** (1962). Aspects of nucleophilic carbene chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, 1(2), 75–80.
- [33] **Wanzlick, H. W., Esser, F., Kleiner, H.-J.** (1963). Neue verbindungen vom typ Des Bis-[1.3-diphenyl-imidazolidinylidens-(2)]. *Chemische Berichte*, 96(5), 1208–1212.
- [34] **Sarı, Y., Aktaş, A., Celepci, D. B., Gök, Y., Aygün, M.** (2017). Synthesis, characterization and crystal structure of new 2-morpholinoethyl-substituted bis-(NHC) Pd (II) complexes and the catalytic activity in the direct arylation reaction. *Catalysis Letters*, 147(9), 2340-2351.
- [35] **Gök, Y., Aktaş, A., Erdoğan, H., Sarı, Y.** (2018). New 4-vinylbenzyl-substituted bis (NHC)-Pd (II) complexes: Synthesis, characterization and the catalytic activity in the direct arylation reaction. *Inorganica Chimica Acta*, 471, 735-740.

- [36] **Oefele, K.** (1968). 1,3-Dimethyl-4-Imidazolinylyden-(2)-Pentacarbonylchrom Ein Neuer Übergangsmetall-Carben-Komplex. *Journal of Organometallic Chemistry*, 12(3), 42–43.
- [37] **Wanzlick, H. W. ve Schönherr, H.** (1968). Direct synthesis of a mercury salt-Carbene complex. *Angewandte Chemie International Edition*, 7, 141–142.
- [38] **Cardin, D. J., Cetinkaya, B., Lappert, M. F., Manojlović-Muir, L., Muir, K. W.** (1971). An electron-rich olefin as a source of co-ordinated carbene; synthesis of trans-PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]PEt₃. *Journal of Chemical Society*, 8, 400–401.
- [39] **Cardin, D. J., Cetinkaya, B., Lappert, M. F.** (1972). Transition metallocarbene complexes. *Chemical Reviews*, 72(5), 545–574.
- [40] **Lappert, M. F.** (1988). The coordination chemistry of electron-rich alkenes (Enetetramines). *Journal of Organometallic Chemistry*, 358(1), 185–213.
- [41] **Akkoç, S., İlhan, I. Ö., Gök, Y., Upadhyay, P. J., Kayser, V.** (2016). In vitro cytotoxic activities of new silver and PEPPSI palladium N-heterocyclic carbene complexes derived from benzimidazolium salts. *Inorganica Chimica Acta*, 449, 75-81.
- [42] **Erdemir, F., Celepci, D. B., Aktaş, A., Gök, Y., Kaya, R., Taslimi, P., ... Gulcin, I.** (2019). Novel 2-aminopyridine liganded Pd (II) N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization, crystal structure and bioactivity properties. *Bioorganic chemistry*, 91, 103134.
- [43] **Yıldırım, I., Aktaş, A., Celepci, D. B., Kırbağ, S., Kutlu, T., Gök, Y., Aygün, M.** (2017). Synthesis, characterization, crystal structure, and antimicrobial studies of 2-morpholinoethyl-substituted benzimidazolium salts and their silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes. *Research on Chemical Intermediates*, 43(11), 6379-6393.
- [44] **Arduengo, A. J., Harlow, R. L., Kline, M.** (1991). A stable crystalline Carbene. *Journal of the American Chemical Society*, 113(1), 361–363.
- [45] **Hopkinson, M. N., Richter, C., Schedler, M., Glorius, F.** (2014). An overview of N-heterocyclic Carbenes. *Nature*, 510(7506), 485–496.
- [46] **Aktaş, A. ve Gök, Y.** (2014). 4-Vinylbenzyl-substituted silver (I) N-heterocyclic carbene complexes and ruthenium (II) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis and transfer hydrogenation of ketones. *Transition Metal Chemistry*, 39(8), 925-931.

- [47] Günal, S., Kaloğlu, N., Özdemir, İ., Demir, S., Özdemir, İ. (2012). Novel Benzimidazolium salts and their Silver complexes: Synthesis and antibacterial properties. *Inorganic Chemistry Communications*, 21, 142–146.
- [48] Gök, Y., Akkoç, S., Erdoğan, H., Albayrak, S. (2016). In vitro antimicrobial studies of new benzimidazolium salts and silver N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 31(6), 1322-1327.
- [49] Sarı, Y., Gürses, C., Celepci, D. B., Keleştemur, Ü., Aktaş, A., Yüksel, Ş., ... Gök, Y. (2020). 4-Vinylbenzyl and 2-morpholinoethyl substituted ruthenium (II) complexes: Design, synthesis, and biological evaluation. *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127355.
- [50] Türker, F., Gürses, C., Barut Celepci, D., Aktaş, A., Ateş, B., Gök, Y. (2019). New morpholine- liganded palladium (II) N- heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, and DNA- binding studies. *Archiv der Pharmazie*, 352(12), 1900187.
- [51] Aktaş, A., Keleştemur, Ü., Gök, Y., Balcıoğlu, S., Ateş, B., Aygün, M. (2018). 2-Morpholinoethyl-substituted N-heterocyclic carbene (NHC) precursors and their silver (I) NHC complexes: synthesis, crystal structure and in vitro anticancer properties. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 15(1), 131-139.
- [52] Nolan, S. P. (2011). The development and catalytic uses of N-heterocyclic carbene gold complexes. *Accounts of Chemical Research*, 44(2), 91–100.
- [53] Citta, A., Schuh, E., Mohr, F., Folda, A., Massimino, M. L., Bindoli, A., ... Rigobello, M. P. (2013). Fluorescent Silver(i) and gold(i)– N-heterocyclic Carbene complexes with cytotoxic properties: Mechanistic insights. *Metallomics*, 5(8), 1006–1015.
- [54] Eloy, L., Jarrouse, A.-S., Teyssot, M.-L., Gautier, A., Morel, L., Jolival, C., ... Roland, S. (2012). Anticancer activity of silver-N-heterocyclic Carbene complexes: Caspase-independent induction of apoptosis via mitochondrial apoptosis-inducing factor (AIF). *Chem-MedChem*, 7(5), 805–814.
- [55] Garner, M. E., Niu, W., Chen, X., Ghiviriga, I., Abboud, K. A., Tan, W., Veige, A. S. (2014). N-heterocyclic Carbene gold(I) and Silver(I) complexes bearing functional groups for bio-conjugation. *Dalton Transactions*, 44, 1914–1923.

- [56] Li, Y., Liu, G. F., Tan, C. P., Ji, L. N., Mao, Z. W. (2014). Antitumor properties and mechanisms of mitochondria-targeted $Ag(I)$ and $Au(I)$ complexes containing N-heterocyclic Carbenes derived from Cyclophanes. *Metallomics*, 6(8), 1460–1468.
- [57] Sanchez, O., Gonzalez, S., Fernandez, M., Higuera-Padilla, A. R., Leon, Y., Coll, D., ... Castro, W. (2015). Novel Silver(I)- and gold(I)-N-heterocyclic Carbene complexes. Synthesis, characterization and evaluation of biological activity against tumor cells. *Inorganica Chimica Acta*, 437, 143–151.
- [58] Sandtorv, A. H., Leitch, C., Bedringaas, L., Gjertsen, T. (2015). 4-alkylated Silver – N-heterocyclic Carbene (NHC) complexes with cytotoxic effects in leukemia cells. *ChemMedChem*, 10(9), 1522–1527.
- [59] Dumas, J. B. ve Peligot. (1835). E. Me'moire sur l'esprit-de-bois et les divers compose's e'the'res qui en proviennent. *Ann. Chim. Phys.*, 58, 5–74.
- [60] Arduengo, A. J., III ve Krafczyk, R. (1998). Auf der Suche nach stabilen Carbenen. *Chem. Unserer Zeit*, 32, 6–14.
- [61] Igau, A., Grutzmacher, H., Bacciredo, A., Bertrand, G. (1988). Analogous α, α' -biscarbenoid triply bonded species: synthesis of a stable 13-phosphinocarbene-15-phosphaacetylene. *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6463–6466.
- [62] de Fre'mont, P., Marion, N., Nolan, S. P. (2009). Carbenes: synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coord. Chem. Rev.*, 253, 862–892.
- [63] Herrmann, W. A. ve Köcher, C. (1997). N-heterocyclic carbenes. *Angew. Chem. Int. Edn Engl.*, 36, 2162–2187.
- [64] Runyon, J. W. et al. (2011). Carbene-based Lewis pairs for hydrogen activation. *Aust. J. Chem.*, 64, 1165–1172.
- [65] Heinemann, C., Müller, T., Apeloig, Y., Schwarz, H. (1996). On the question of stability, conjugation, and “aromaticity” in imidazol-2-ylidenes and their silicon analogs. *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 2023–2038.
- [66] Arduengo, A. J., III, Rasika Dias, H. V., Harlow, R. L., Kline, M. (1992). Electronic stabilization of nucleophilic carbenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 5530–5534.

- [67] **Arduengo, A. J., III, Goerlich, J. R., Marshall, W. J.** (1995). A stable diaminocarbene. *J. Am. Chem. Soc.*, *117*, 11027–11028.
- [68] **Melaimi, M., Soleilhavoup, M., Bertrand, G.** (2010). Stable cyclic carbenes and related species beyond diaminocarbenes. *Angew. Chem. Int. Edn.*, *49*, 8810–8849.
- [69] **Lavallo, V., Canac, Y., Pra[¨]sang, C., Donnadiu, B., Bertrand, G.** (2005). Stable cyclic(alkyl)(amino)carbenes as rigid or flexible, bulky, electron-rich ligands for transition-metal catalysts: a quaternary carbon atom makes the difference. *Angew. Chem. Int. Edn.*, *44*, 5705–5709.
- [70] **Benhamou, L., Chardon, E., Lavigne, G., Bellemin-Laponnaz, S., Ce'sar, V.** (2011). Synthetic routes to N-heterocyclic carbene precursors. *Chem. Rev.*, *111*, 2705–2733.
- [71] **Dröge, T. ve Glorius, F.** (2010). The measure of all rings – N-heterocyclic carbenes. *Angew. Chem. Int. Edn.*, *49*, 6940–6952.
- [72] **Nelson, D. J. ve Nolan, S. P.** (2013). Quantifying and understanding the electronic properties of N-heterocyclic carbenes. *Chem. Soc. Rev.*, *42*, 6723–6753.
- [73] **Hillier, A. C. et al.** (2003). A combined experimental and theoretical study examining the binding of N-heterocyclic carbenes (NHC) to the Cp*RuCl (Cp* 5 g5-C5Me5) moiety: insight into stereoelectronic differences between unsaturated and saturated NHC ligands. *Organometallics*, *22*, 4322–4326.
- [74] **Tolman, C. A.** (1977). Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. *Chem. Rev.*, *77*, 313–348.
- [75] **Cardin, D. J., Çetinkaya, B., Lappert, M. F.** (1972). Transition metal-carbene complexes. *Chem. Rev.*, *72*, 545–574.
- [76] **Di'ez-Gonza'lez, S. ve Nolan, S. P.** (2007). Stereoelectronic parameters associated with N-heterocyclic carbene (NHC) ligands: a quest for understanding. *Coord. Chem. Rev.*, *251*, 874–883.
- [77] **Jacobsen, H., Correa, A., Poater, A., Costabile, C., Cavallo, L.** (2009). Understanding the M-(NHC) (NHC 5 N-heterocyclic carbene) bond. *Coord. Chem. Rev.*, *253*, 687–703.

- [78] Nemcsok, D., Wichmann, K., Frenking, G. (2004). The significance of p interactions in Group 11 complexes with N-heterocyclic carbenes. *Organometallics*, 23, 3640–3646.
- [79] Crabtree, R. H. (2005). NHC ligands versus cyclopentadienyls and phosphines as spectator ligands in organometallic chemistry. *J. Organomet. Chem.*, 690, 5451–5457.
- [80] Crudden, C. M. ve Allen, D. P. (2004). Stability and reactivity of N-heterocyclic carbene complexes. *Coord. Chem. Rev.*, 248, 2247–2273.
- [81] Hahn, F. E. ve Jahnke, M. C. (2008). Heterocyclic carbenes: synthesis and coordination chemistry. *Angew. Chem. Int., Ed.*, 47, 3122–3172.
- [82] Kuhn, N. ve Al-Sheikh, A. (2005). 2,3-Dihydroimidazol-2-ylidenes and their main group element chemistry. *Coord. Chem. Rev.*, 249, 829–857.
- [83] Arnold, P. L. ve Casely, I. J. (2009). F-block N-heterocyclic carbene complexes. *Chem. Rev.*, 109, 3599–3611.
- [84] Poyatos, M., Mata, J. A., Peris, E. (2009). Complexes with poly (N-heterocyclic carbene) ligands: structural features and catalytic applications. *Chem. Rev.*, 109, 3677–3707.
- [85] Hopkinson, M. N., Richter, C., Schedler, M., Glorius, F. (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature*, 510(7506), 485-496.
- [86] Şahin Bölükbaşı, S., Cantürk Kılıçkaya, P., Kılıçkaya, O. (2021). Silver (I) N heterocyclic carbene complexes challenge cancer; evaluation of their anticancer properties and in silico studies. *Drug Development Research.*, 1-20.
- [87] Behçet, A., Çağlılar, T., Celepci, D. B., Aktaş, A., Taslimi, P., Gök, Y., ... Gülçin, İ. (2018). Synthesis, characterization and crystal structure of 2-(4-hydroxyphenyl) ethyl and 2-(4-nitrophenyl) ethyl Substituted Benzimidazole Bromide Salts: Their inhibitory properties against carbonic anhydrase and acetylcholinesterase. *Journal of Molecular Structure*, 1170, 160-169.
- [88] Akkoç, S., Kayser, V., İlhan, İ. Ö., Hibbs, D. E., Gök, Y., Williams, P. A., ... Lai, F. (2017). New compounds based on a benzimidazole nucleus: synthesis, characterization and cytotoxic activity against breast and colon cancer cell lines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 839, 98-107.

- [89] **Alpers T., Schmidtmann M., Muesmann T.W.T., Temme O., Christoffers J.** (2017). Perfluorinated Pyridinium and Imidazolium Ionic Liquids *Eur.J. Org. Chem.*, 29, 4283–4290.
- [90] **Alpers T., Muesmann T.W.T., Temme O., Christoffers J.** (2018). Perfluorinated Pyridinium and Imidazolium Ionic Liquids. *Eur. J. Org. Chem.*, 29, 4331–4337.
- [91] **M. Lampl, I. Schlapp-Hackl, K. Wurst, T. Gelbrich, H. Kopacka, T. Müller, ... H. Schottenberger.** (2019). Synthetic and structural studies on pentafluorobenzylated imidazole systems. *J. Fluorine Chem.*, 218, 51–62.
- [92] **Serrano-Becerra, J.M., Hernández, Ortega, S., Morales-Morales, D., Valdés Martínez, J.** (2009). Bottom-up design and construction of a non-centrosymmetric network through π - π stacking interactions. *CrystEngComm*, 11, 226–228.
- [93] **Vlahakis, J.Z., Lazar, C., Crandall, I.E., Szarek, W.A., Bioorg.** (2010). Anti-Plasmodium activity of imidazolium and triazolium salts. *Med. Chem.* 18, 6184–6196.
- [94] **Sánchez-Mora, A., Valdés, H., Ramírez Apan, M.T., Nieto-Camacho, A., Hernández Ortega, S., Canseco-González, D., Morales-Morales, D.** (2019). NHC-Ir(I) complexes derived from 5,6-dinitrobenzimidazole. Synthesis, characterization and preliminary evaluation of their in vitro anticancer activity. *Inorg. Chim. Acta*, 496, 119061.
- [95] **Vougioukalakis, G.C. ve Grubbs, R.H.** (2007). Ruthenium olefin metathesis catalysts bearing An N-fluorophenyl-N-mesityl-substituted unsymmetrical N-heterocyclic carbene. *Organometallics*, 26, 2469–2472.
- [96] **Liu, Z., Xu, C., Del Pozo, J., Torker, S., Hoveyda, A.H.** (2019). Ru-Based Catechothiolate Complexes Bearing an Unsaturated NHC Ligand: Effective Cross-Metathesis Catalysts for Synthesis of (Z)- α,β -Unsaturated Esters, Carboxylic Acids, and Primary, Secondary, and Weinreb Amides. *J.Am.Chem.Soc.*, 141, 7137–7146.
- [97] **Harding, D.A.J., Hope, E.G., Singh, K., Solan, G.A.** (2012). Bis-cyclometalation of fluorinated N-aryl NHCs. *Organometallics*, 31, 1518–1523.
- [98] **Harding, D.A.J., Hope, E.G., Singh, K., Solan, G.A.** (2012). Bis-cyclometalation of fluorinated N-aryl NHCs. *Organometallics*, 31, 1518–1523.

- [99] Moore, L.M.J., Greeson, K.T., Redeker, N.D., Zavala, J.J., Le, T.C., Gilmore, L.V., Thompson, K.B., ... Ghiassi, K.B. (2019). Fluoroalkyl-functional imidazoles and imidazolium-based ionic liquids prepared via thiol-ene/yne click chemistry. *J. Mol. Liq.*, 295, 111677.
- [100] Valdés, H., Canseco-González, D., Germán-Acacio, J.M., Morales-Morales, D. (2018). Xanthine based N-heterocyclic carbene (NHC) complexes. *J. Organomet. Chem.*, 867, 51–54.
- [101] Huynh H.V. (2017). The Organometallic Chemistry of N-Heterocyclic Carbenes. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
- [102] Peris E. (2007). Routes to N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Top. Organomet. Chem.*, 21, 83–116.
- [103] Harding, D.A.J., Hope, E.G., Singh, K., Solan, G.A. (2012). Bis-Cyclometalation of Fluorinated N-Aryl NHCs. *Organometallics*, 31, 1518–1523.
- [104] Iglesias, D., Sabater, S., Azua, A., Mata, J. A. (2015). Catalytic applications of magnetic nanoparticles functionalized using iridium N-heterocyclic carbene complexes. *New Journal of Chemistry*, 39(8), 6437-6444.
- [105] Doğan, F., Gülcemal, S., Yürekli, M., Çetinkaya, B. (2008). Thermal analysis study of imidazolium and some benzimidazolium salts by TG. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 91(2), 395-400.
- [106] Dinçer, M., Özdemir, N., Gülcemal, S., Cetinkaya, B. (2007). [1, 3-Bis (2, 3, 4, 5, 6-pentafluorobenzyl) benzimidazol-2-ylidene] bromido (η^4 -cycloocta-1, 5-diene) rhodium (I). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 63(5), m228-m230.
- [107] Xu, L., Chen, W., Bickley, J. F., Steiner, A., Xiao, J. (2000). Fluoroalkylated N-heterocyclic carbene complexes of palladium. *Journal of Organometallic Chemistry*, 598(2), 409-416.
- [108] Rivera, G., Elizalde, O., Roa, G., Montiel, I., Bernès, S. (2012). Fluorinated N-heterocyclic carbenes rhodium (I) complexes and their activity in hydrosilylation of propargylic alcohols. *Journal of Organometallic Chemistry*, 699, 82-86.

- [109] **Ke, C. H., Kuo, B. C., Nandi, D., Lee, H. M.** (2013). Monodentate palladium complexes bearing abnormal and normal carbene ligands with a formally identical steric environment. *Organometallics*, 32(17), 4775-4784.
- [110] **Li, Y., Dong, Y., Kan, J. L., Wu, X., Dong, Y. B.** (2020). Synthesis and Catalytic Properties of Metal–N-Heterocyclic-Carbene-Decorated Covalent Organic Framework. *Organic Letters*, 22(18), 7363-7368.
- [111] **Thota, S., Rodrigues, D.A., Crans, D.C., Barreiro, E.J.** (2018). Ru(II) Compounds: Next-Generation Anticancer Metallotherapeutics? *J. Med. Chem.*, 61(14), 5805-5821.
- [112] **Li, F., Collins, J.G., Keene, F.R.** (2015). Ruthenium complexes as antimicrobial agents. *Chem. Soc. Rev.*, 44(8), 2529-2542.
- [113] **Alessio, E. ve Messori, L.** (2019). NAMI-A. and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. *Molecules*, 24(10), 1995.
- [114] **Meier-Menches, S.M., Gerner, C., Berger, W., Hartinger, C.G., Keppler, B.K.** (2018). Structure-activity relationships for ruthenium and osmium anticancer agents-towards clinical development. *Chem.Soc. Rev.*, 47(3), 909-928.
- [115] **Zeng, L., Gupta, P., Chen, Y., Wang, E., Ji, L., Chao, H., Chen, ZS.** (2017). The development of anticancer ruthenium(ii) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.*, 46(19), 5771-5804.
- [116] **Golbaghi, G. ve Castonguay, A.** (2020). Rationally Designed Ruthenium Complexes for Breast Cancer Therapy. *Molecules*, 25(2), 265.
- [117] **Riccardi, C., Musumeci, D., Trifuoggi, M., Irace, C., Paduano, L., Montesarchio, D.** (2019). Anticancer Ruthenium(III) Complexes and Ru(III)-Containing Nanoformulations: An Update on the Mechanism of Action and Biological Activity. *Pharmaceuticals (Basel)*, 12(4), 146.
- [118] **Kostova, I.** (2006). Ruthenium complexes as anticancer agents. *Curr. Med.Chem.*, 13(9), 1085-1107.

- [119] **Kenny, R.G.** ve **Marmion, C.J.** (2019). Toward Multi-Targeted Platinum and Ruthenium Drugs-A New Paradigm in Cancer Drug Treatment Regimens? *Chem. Rev.*, 119(2), 1058-1137.
- [120] **Scolaro, C., Bergamo, A., Brescacin, L., Delfino, R., Cocchietto, M., Laurency, G., ... Dyson, P.J.** (2005). *In vitro* and *in vivo* evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes. *J. Med. Chem.*, 48(12), 4161-4171.
- [121] **Scolaro, C., Hartinger, C.G., Allardyce, C.S., Keppler, B.K. Dyson, P.J.** (2008). Hydrolysis study of the bifunctional antitumour compound RAPTA-C, [Ru(eta⁶-p-cymene)Cl₂(pta)]. *J. Inorg. Biochem.*, 102(9), 1743-1748.
- [122] **Chatterjee, S., Kundu, S., Bhattacharyya, A., Hartinger, C.G., Dyson, P.J.** (2008). The ruthenium(II)-arene compound RAPTA-C induces apoptosis in EAC cells through mitochondrial and p53-JNK pathways. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 13(7), 1149-1155.
- [123] **Nazarov, A.A., Meier, S.M., Zava, O., Nosova, Y.N., Milaeva, E.R., Hartinger, C.G., Dyson, P.J.** (2015). Protein ruthenation and DNA alkylation: chlorambucil-functionalized RAPTA complexes and their anticancer activity. *Dalton Trans.*, 44(8), 3614-3623.
- [124] **Blunden, B.M., Lu, H., Stenzel, M.H.** (2013). Enhanced delivery of the RAPTA-C macromolecular chemotherapeutic by conjugation to degradable polymeric micelles. *Biomacromolecules*, 14(12), 4177- 4188.
- [125] **Adeniyi, A.A.** ve **Ajibade, P.A.** (2013). Effects of bidentate coordination on the molecular properties rapta-C based complex using theoretical approach. *J. Mol. Model.*, 19(3), 1325-1338.
- [126] **Kilpin, K.J., Cammack, S.M., Clavel, C.M., Dyson, P.J.** (2013). Ruthenium(II) arene PTA (RAPTA) complexes: impact of enantiomerically pure chiral ligands. *Dalton Trans.*, 42(6), 2008-2014.
- [127] **Castonguay, A., Doucet, C., Juhas, M., Maysinger, D.** (2012). New ruthenium(II)- letrozole complexes as anticancer therapeutics. *J. Med.Chem.*, 55(20), 8799-8806.

- [128] Chakree, K., Ovatlarnporn, C., Dyson, P.J., Ratanaphan, A. (2012). Altered DNA binding and amplification of human breast cancer suppressor gene BRCA1 induced by a novel antitumor compound, [Ru(η (6)-pphenylethacrylate)Cl(2)(pta)]. *Int. J. Mol. Sci.*, 13(10), 13183-13202.
- [129] Nowak-Sliwinska, P., van Beijnum, J.R., Casini, A., Nazarov, A.A., Wagnieres, G., van den Bergh, H., ... Griffioen, A.W. (2011). Organometallic ruthenium(II) arene compounds with antiangiogenic activity. *J. Med. Chem.*, 54(11), 3895-3902.
- [130] Casini, A., Karotki, A., Gabbiani, C., Rugi, F., Vařák, M., Messori, L., Dyson, P.J. (2009). Reactivity of an antimetastatic organometallic ruthenium compound with metallothionein-2: relevance to the mechanism of action. *Metallomics*, 1(5), 434-441.
- [131] Casini, A., Gabbiani, C., Michelucci, E., Pieraccini, G., Moneti, G., Dyson, P.J., Messori, L. (2009). Exploring metallodrug-protein interactions by mass spectrometry: Comparisons between platinum coordination complexes and an organometallic ruthenium compound. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 14(5), 761-770.
- [132] Hartinger, C.G., Casini, A., Duhot, C., Tsybin, Y.O., Messori, L., Dyson, P.J. (2008). Stability of an organometallic ruthenium-ubiquitin adduct in the presence of glutathione: relevance to antitumour activity. *J. Inorg. Biochem.*, 102(12), 2136-2141.
- [133] Sojka, M., Fojtu, M., Fialova, J., Masarik, M., Necas, M., Marek, R. (2019). Locked and Loaded: Ruthenium(II)-Capped Cucurbit[n]uril-Based Rotaxanes with Antimetastatic Properties. *Inorg. Chem.*, 58(16), 10861-10870.
- [134] Briř, A., Jařík, J., Turel, I., Roithová, J. (2019). Anti-cancer organoruthenium(ii) complexes and their interactions with cysteine and its analogues. A mass-spectrometric study. *Dalton Trans.*, 48(8), 2626-2634.
- [135] Lv, G., Guo, L., Qiu, L., Yang, H., Wang, T., Liu, H., Lin, J. (2015). Lipophilicity-dependent ruthenium N-heterocyclic carbene complexes as potential anticancer agents. *Dalton Trans.*, 44(16), 7324-7331.
- [136] Gasser, G., Ott, I., Metzler-Nolte, N. (2011). Organometallic anticancer compounds. *J. Med. Chem.*, 54(1), 3-25.
- [137] Oehninger, L., Rubbiani, R., Ott, I. (2013). N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry. *Dalton Trans.*, 42(10), 3269-3284.

- [138] **Giraldi, T., Sava, G., Mestroni, G., Zassinovich, G., Stolfa, D.** (1978). Antitumor action of rhodium (I) and iridium (I) complexes. *Chem. Biol. Interact.*, 22(2-3), 231-238.
- [139] **Ott, I.** (2020). Metal N-Heterocyclic Carbene Complexes in Medicinal Chemistry. *Adv. Inorg. Chem.*, 75, 121-148.
- [140] **Liu, Z. ve Sadler, P.J.** (2014). Organoiridium complexes: anticancer agents and catalysts. *Acc. Chem. Res.*, 47(4), 1174-1185.
- [141] **Valdés, H., Canseco-González, D., Germán-Acacio, J.M., Morales-Morales, D.** (2018). Xanthine Based N-Heterocyclic Carbene (NHC). *Complexes. J. Organomet. Chem.*, 867, 51-4.
- [142] **Sava, G., Zorzat, S., Paressin, L.** (1987). Coordination Metal Complexes of Rh(I), Ir(I) and Ru(II): Recent Advances on Antimetastatic Activity on Solid Mouse Tumors. *Inorg. Chim. Acta*, 137, 69-71.
- [143] **Daubit, I.M., Wolf, J., Metzler-Nolte, N.** (2020). Rhodium(I) and Iridium(I) N-Heterocyclic carbene complexes of imidazolium functionalized amino acids and peptides. *J. Organomet. Chem.*, 909, 121096.
- [144] **Gothe, Y., Marzo, T., Messori, L., Metzler-Nolte, N.** (2015). Cytotoxic activity and protein binding through an unusual oxidative mechanism by an iridium(I)-NHC complex. *Chem. Commun. (Camb.)*, 51(15), 3151-3153.
- [145] **Gothe, Y., Marzo, T., Messori, L., Metzler-Nolte, N.** (2016). Iridium(I) Compounds as Prospective Anticancer Agents: Solution Chemistry, Antiproliferative Profiles and Protein Interactions for a Series of Iridium(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chemistry*, 22(35), 12487-12494.
- [146] **Gothe, Y., Romero-Canelón, I., Marzo, T., Sadler, P.J., Messori, L., Metzler-Nolte, N.** (2018). Synthesis and Mode of Action Studies on Iridium(I)-NHC Anticancer Drug Candidates. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2018(20-21), 2461-2470.
- [147] **McConnell, J.R., Rananaware, D.P., Ramsey, D.M., Buys, K.N., Cole, M.L., McAlpine, S.R.** (2013). A potential rhodium cancer therapy: studies of a cytotoxic organorhodium(I) complex that binds DNA. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(9), 2527-2531.

- [148] Oehninger, L., Küster, L.N., Schmidt, C., Muñoz-Castro, A., Prokop, A., Ott, I. (2013). A chemical-biological evaluation of rhodium(I)N-heterocyclic carbene complexes as Prospective anticancer drugs. *Chemistry*, 19(52), 17871-17880.
- [149] Oehninger, L.; Spreckelmeyer, S.; Holenya, P.; Meier, S.M.; Can, S.; Alborzina, H.; ... Ott, I. (2015). Rhodium(I) N-Heterocyclic Carbene Bioorganometallics as *in Vitro* Antiproliferative Agents with Distinct Effects on Cellular Signaling. *J. Med. Chem.*, 58(24), 9591-9600.
- [150] Simpson, P.V., Schmidt, C., Ott, I., Bruhn, H., Schatzschneider, U. (2013). Synthesis, Cellular Uptake and Biological Activity Against Pathogenic Microorganisms and Cancer Cells of Rhodium and Iridium N-Heterocyclic Carbene Complexes Bearing Charged Substituents. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2013(32), 5547-5554.
- [151] Lo, K.K-W. ve Zhang, K.Y. (2012). Iridium(III) Complexes as Therapeutic and Bioimaging Reagents for Cellular Applications. *RSC Advances*, 2, 12069-12083.
- [152] Geldmacher, Y., Oleszak, M., Sheldrick, W.S. (2012). Rhodium(III) and Iridium(III) Complexes as Anticancer Agents. *Inorg. Chim. Acta*, 393, 84-102.
- [153] Xu, Z., Zhang, Y., Zhang, S., Jia, X., Zhong, G., Yang, Y., ... Liu, Z. (2019). Novel half-sandwich iridium O⁺C (carbene)-Complexes: *In vitro* and *in vivo* tumor growth suppression and proapoptosis *via* ROS-mediated cross-talk between mitochondria and lysosomes. *Cancer Lett.*, 447, 75-85.
- [154] Zou, T., Lok, C-N., Wan, P-K., Zhang, Z-F., Fung, S.K., Che, C.M. (2018). Anticancer metal-N-heterocyclic carbene complexes of gold, platinum and palladium. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 43, 30-36.
- [155] Teyssot, M-L., Jarrouse, A-S., Manin, M., Chevry, A., Roche, S., Norre, F., ... Gautier, A. (2009). Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.*, 205(35), 6894-6902.
- [156] Liu, W. ve Gust, R. (2013). Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chem. Soc. Rev.*, 42(2), 755-773.
- [157] Teyssot, M-L., Jarrouse, A-S., Manin, M., Chevry, A., Roche, S., Norre, F., ... Gautier, A. (2009). Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.*, 205(35), 6894-6902.

- [158] Lee, J-Y., Lee, J-Y., Chang, Y-Y., Hu, C-H., Wang, N.M., Lee, H.M. (2015). Palladium Complexes with Tridentate N-Heterocyclic Carbene Ligands: Selective “Normal” and ‘Abnormal’ Bindings and Their Anticancer Activities. *Organometallics*, 34, 4359-4368.
- [159] Rehm, T., Rothemund, M., Muenzner, J.K., Noor, A., Kempe, R., Schobert, R. (2016). Novel cis-[(NHC)¹(NHC)²(L)Cl]platinum(ii) complexes-synthesis, structures, and anticancer activities. *Dalton Trans.*, 45(39), 15390-15398.
- [160] Hartinger, C.G., Phillips, A.D., Nazarov, A.A. (2011). Polynuclear ruthenium, osmium and gold complexes. The quest for innovative anticancer chemotherapeutics. *Curr. Top. Med. Chem.*, 11(21), 2688-2702.
- [161] Zou, T., Lum, C.T., Lok, C-N., Zhang, J-J., Che, C.M. (2015). Chemical biology of anticancer gold(III) and gold(I) complexes. *Chem. Soc. Rev.*, 44(24), 8786-8801.
- [162] Zou, T., Lok, C-N., Wan, P-K., Zhang, Z-F., Fung, S.K., Che, C.M. (2018). Anticancer metal-N-heterocyclic carbene complexes of gold, platinum and palladium. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 43, 30-36.
- [163] Karaca, Ö., Meier-Menches, S.M., Casini, A., Kühn, F.E. (2017). On the binding modes of metal NHC complexes with DNA secondary structures: implications for therapy and imaging. *Chem. Commun. (Camb.)*, 53(59), 8249-8260.
- [164] Hashmi, A.S.K. (2007). Gold-catalyzed organic reactions. *Chem. Rev.*, 107(7), 3180-3211.
- [165] Li, Z., Brouwer, C., He, C. (2008). Gold-catalyzed organic transformations. *Chem. Rev.*, 108(8), 3239-3265.
- [166] Jiménez-Núñez, E. ve Echavarren, A.M. (2008). Gold-catalyzed cycloisomerizations of enynes: a mechanistic perspective. *Chem. Rev.*, 108(8), 3326-3350.
- [167] Arcadi, A. (2008). Alternative synthetic methods through new developments in catalysis by gold. *Chem. Rev.*, 108(8), 3266-3325.
- [168] Krause, N. ve Winter, C. (2011). Gold-catalyzed nucleophilic cyclization of functionalized allenes: a powerful access to carbo- and heterocycles. *Chem. Rev.*, 111(3), 1994-2009.

- [169] **Dorel, R. ve Echavarren, A.M.** (2015). Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity. *Chem. Rev.*, 115(17), 9028-9072.
- [170] **Miró, J. ve Del Pozo, C.** (2016). Fluorine and Gold: A Fruitful Partnership. *Chem. Rev.*, 116(19), 11924-11966.
- [171] **Pflästerer, D. ve Hashmi, A.S.K.** (2016). Gold catalysis in total synthesis-recent achievements. *Chem. Soc. Rev.*, 45(5), 1331-1367.
- [172] **Asiri, A.M. ve Hashmi, A.S.K.** (2016). Gold-catalysed reactions of diynes. *Chem. Soc. Rev.*, 45(16), 4471-4503.
- [173] **Rudolph, M. ve Hashmi, A.S.K.** (2012). Gold catalysis in total synthesis—an update. *Chem. Soc. Rev.*, 41(6), 2448-2462.
- [174] **Marion, N. ve Nolan, S.P.** (2008). N-heterocyclic carbenes in gold catalysis. *Chem. Soc. Rev.*, 37(9), 1776-1782.
- [175] **David, B., Monkowius, U., Rust, J., Lehmann, C. W., Hyzak, L., Mohr, F.** (2014). Gold(III) compounds containing a chelating, dicarbanionic ligand derived from 4, 4'-di-tert-butylbiphenyl. *Dalton Transactions*, 43(28), 11059-11066.
- [176] **Hashmi, A. S. K. ve Toste, F. D. (Eds.)**. (2012). *Modern gold catalyzed synthesis*. John Wiley & Sons.
- [177] **Rufino-Felipe, E., Colorado-Peralta, R., Reyes-Márquez, V., Valdés, H., Morales-Morales, D.** (2020). Fluorinated-NHC Transition Metal Complexes Leading Characters as Potential Anticancer Metallodrugs. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 21(8), 938-948.
- [178] **Tessier, J., ve Schmitzer, A. R.** (2020). Benzimidazolium salts prevent and disrupt methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *RSC advances*, 10(16), 9420-9430.
- [179] **Ebeling, W., Schimansky-Geier, L., Romanovsky, Y. M.** (2002). *Stochastic Dynamics of reacting biomolecules*. World Scientific.
- [180] **Hilal-Dandan, R. ve Brunton, LL.** (2017). *Goodman Gillman'in Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı*. 2.Baskı. Çeviri editörü: Prof Dr Ş. Remzi Erdem. Güneş tıp kitapevler. Ostim Ankara s: 148-155.

- [181] Selekler, K. (2004). *Alzheimer hastalığının öncesi: hafif kognitif bozukluk*. Hacettepe Tıp Dergisi 35: 199-206.
- [182] Colovic, MB, Krstic, DZ, Lazarevic-pasti, TD, Bondzic, AM, Vasic, VM. (2013). *Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology*. Current Neuropharmacology 11: 315-335.
- [183] Ferrari, GVD, Canales, MA, Shin, I, Weiner, LM, Silmaan, I, Inestrosa, NC. (2001). *A structural motif of acetylcholinesterase that promotes amyloid β -peptide fibril formation*. Biochemistry 40: 10447-10457.
- [184] Martorana, A, Giacalone, V, Bonsignore, R, Pace, A, Gentile, C, Pibiri, I, Buscemi, S, Lauria, A, Piccionello, AP. (2016). *Heterocyclic scaffolds for the treatment of Alzheimer's Disease*. Current Pharmaceutical Design 22: 3971-3995.
- [185] Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L. (2014). *Biyokimya*. Palme Yayıncılık, 241-247, Ankara.
- [186] Maren, T.H., Conroy, C.W., Wynns, G.C., Godman, D.F. (1997). Renal and cerebrospinal fluid formation pharmacology of a high molecular weight carbonicanhydrase inhibitor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 280, 98-104.
- [187] Topal, M. ve Gülçin, İ. (2014). Rosmarinic acid: a potent carbonic anhydrase isoenzymes inhibitor. *Turkish Journal of Chemistry*, 38, 894-902.
- [188] Bourne, Y. ve Henrissat, B. (2001). Glycoside hydrolases and glycosyltransferases: families and functional modules. *Current Opinion in Structural Biology*, 11, 593-60015.
- [189] Atasağungil, M. (1965). *Enzimler Kitabı*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınlarından, Sayı : 8, Ankara.
- [190] Çöleri, A. (2007). *Bazı termofilik bacillus türlerinin termostabil α -glukozidaz üretim kapasiteleri ve enzimlerin kısmi karakterizasyonu*. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 189 s.
- [191] Barta, C., Sasvari-Szekely, M., Devai, A., Kovacs, E., Staub, M., Enyedi, P. (2001). Analysis of mutations in the plasma cholinesterase gene of patients with a

history of prolonged neuromuscular block during anesthesia. *Molecular Genetics and Metabolism*, 74, 484-488.

- [192] **Chatonnet, A. ve Lockridge, O.** (1989). Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. *Biochem. J.* 260, 625-634.
- [193] **Dave, K.R., Syal, A.R., Katyare, S.S.** (2000). Tissue cholinesterases. A comparative study of their kinetic properties. *A Journal of Biosciences*, 55, 100-108.
- [194] **Çokuğraş, A. N.** (2005). The Effects of Indole -3-acetic acid on Human and Horse Serum Butyrylcholinesterase. *Chemicobiological Interactions*. 157-158(16), 375–378.
- [195] **Frasco, M. F., Fournier, D., Carvalho, F., Guilhermino, L.** (2006). Cholinesterase from common Prawn (*Palaemon serratus*) Eyes: Catalytic Properties and Sensitivity to Organophosphate and Carbamate Compounds. *Aquat. Toxicol.*, 77, 412-421.
- [196] **Kristoff, G., Guerrero, N. V., D'Angelo, A. M. P., Cochon, A. C.** (2006). Inhibition of Cholinesterase Activity by Azinphos-methyl in Two Freshwater Invertebrates: *Biophalaria glabrata* and *Lumbriculus variegatus*. *Toxicol.*, 222(3), 185-194.
- [197] **Soreq, H.** (2008). Introduction: cholinesterases, from molecular complexity to non-hydrolytic functions. *FEBS J*, 275(4), 603.
- [198] **Darvesh, S., Hopkins, D.A., Geula, C.** (2003). Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(2), 131-138.
- [199] **Beach, T. G.** (2000). The Cholinergic deficit Coincides with Ab Deposition at the Earliest Histopathologic stages of Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 54(9), 308-313.
- [200] **Stewart, W.C., Wild, B.W., Ed, C.P.** (2014). International Agency for Research on Cancer: Lyon, Report.
- [201] **Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A.** (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 68(6), 394-424.

- [202] **Dilruba, S. ve Kalayda, G.V.** (2016). Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 77(6), 1103-1124.
- [203] **Chen, X., Wu, Y., Dong, H., Zhang, C-Y., Zhang, Y.** (2013). Platinum-based agents for individualized cancer treatment. *Curr. Mol. Med.*, 13(10), 1603-1612.
- [204] **Kartalou, M. ve Essigmann, J.M.** (2001). Mechanisms of resistance to cisplatin. *Mutat. Res.*, 478(1-2), 23-43.
- [205] **Kartalou, M. ve Essigmann, J.M.** (2001). Recognition of cisplatin adducts by cellular proteins. *Mutat. Res.*, 478(1-2), 1-21.
- [206] **Fuertes, M.A., Castilla, J., Alonso, C., Pérez, J.M.** (2003). Cisplatin biochemical mechanism of action: from cytotoxicity to induction of cell death through interconnections between apoptotic and necrotic pathways. *Curr. Med. Chem.*, 10(3), 257-266.
- [207] **Dasari, S. ve Tchounwou, P.B.** (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.*, 740, 364-378.
- [208] **Treskes, M. ve van der Vijgh, W.J.F.** (1993). WR2721 as a modulator of cisplatin- and carboplatin-induced side effects in comparison with other chemoprotective agents: a molecular approach. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 33(2), 93-106.
- [209] **Biersack, B. ve Schobert, R.** (2019). Current State of Platinum Complexes for the Treatment of Advanced and Drug-Resistant Breast Cancers. *Advances in Experimental Medicine and Biology; Advances in Experimental Medicine and Biology*; Springer International Publishing. *Cham*, 1152, 253-270.
- [210] **Stojanovska, V., McQuade, R., Rybalka, E., Nurgali, K.** (2017). Neurotoxicity Associated with Platinum-Based Anti-Cancer Agents: What are the Implications of Copper Transporters? *Curr. Med. Chem.*, 24(15), 1520-1536.
- [211] **Breglio, A.M., Rusheen, A.E., Shide, E.D., Fernandez, K.A., Spielbauer, K.K., McLachlin, K.M., ... Cunningham, L.L.** (2017). Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nat. Commun.*, 8(1), 1654.
- [212] **Johnstone, T.C., Suntharalingam, K., Lippard, S.J.** (2016). The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chem. Rev.*, 116(5), 3436-3486.

- [213] **D. D. Perin, W. F. F. Armerago ve D. R. Perrin** (1980). Purification of laboratory chemicals. *Pergamon Pres. Ltd. Sec. Ed.*
- [214] **Taslimi, P. ve Gulçin, İ.** (2018). Antioxidant and anticholinergic properties of olivetol. *Journal of Food Biochemistry.*, 42, 12516.
- [215] **Šinko, G., Čalić, M., Bosak, A., Kovarik, Z.** (2007). Limitation of the Ellman method: Cholinesterase activity measurement in the presence of oximes. *Analytical Biochemistry* 370(2), 223-227.
- [216] **Türkan, F., Huyut, Z., Taslimi, P. ve Gulçin, İ.** (2019). The effects of some antibiotics from cephalosporin groups on the acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes activities in different tissues of rats. *Archives of Physiology and Biochemistry.*, 125, 12-18.
- [217] **Taslimi, P. ve Gulçin, İ.** (2017). Antidiabetic potential: in vitro inhibition effects of some natural phenolic compounds on α -glycosidase and α -amylase enzymes. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.*, 31, e21956.
- [218] Agilent, CrysAlis PRO, Agilent Technologies, Yarnton, England, (2014).
- [219] **Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K., Puschmann, H.** (2009). OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*, 42, 339-341.
- [220] **G. M. Sheldrick.** (2008). A short history of SHELX, *Acta Crystallographica Section, A*64, 112-122.
- [221] **G. M. Sheldrick.** (2015). SHELXT—Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallographica Section, A*71, 3-8.
- [222] **G. M. Sheldrick.** (2015). Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallographica Section, C*71, 3-8.

6. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Özlem DEMİRCİ

ÖĞRENİM DURUMU:

Lisans: 2011, İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü (Organik Kimya), Devam ediyor.

MESLEKİ DENEYİM:

Milli Eğitim Bakanlığı bünyesinde 2012-2015 yılları arasında Kilis Elbeyli İMKB ÇPAL görev yaptı. 2015 yılından itibaren Malatya'da görevine devam etmektedir.

YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN ÇALIŞMALAR:

1. Bal, S., Demirci, Ö., Şen, B., Taslimi, P., Aktaş, A., Gök, Y., Aygün, M., Gülçin, İ. (2021). Synthesis, characterization, crystal structure, α -glycosidase, and acetylcholinesterase inhibitory properties of 1, 3-disubstituted benzimidazolium salts. *Archiv der Pharmazie*, 354(5), 2000422.

DOI: 10.1002/ardp.202000422

2. Bal, S., Demirci, Ö., Şen, B., Taslimi, P., Aktaş, A., Gök, Y., ... Gülçin, İ. (2021). PEPPSI type Pd (II) NHC complexes bearing chloro-/fluorobenzyl group: Synthesis, characterization, crystal structures, α -glycosidase and acetylcholinesterase inhibitory properties. *Polyhedron*, 198, 115060.

DOI: 10.1016/j.poly.2021.115060

3. Bal, S., Demirci, Ö., Şen, B., Taşkın Tok, T., Taslimi, P., Aktaş, A., ... Gülçin, İ. (2021). Silver N-heterocyclic carbene complexes bearing fluorinated benzyl group: Synthesis, characterization, crystal structure, computational studies, and inhibitory properties against some metabolic enzymes. *Applied Organometallic Chemistry*, e6312.

DOI:10.1002/aoc.6312

Uluslararası kongreler ve sempozyumlar sunulan poster bildiriler (Reports in the international congresses and symposiums.) (published in the abstract book)

- 1. Özlem Demirci, Yetkin Gök, Aydın Aktaş.** *p-Fluorobenzyl-Substituted Pd-Peppi Complexes: Synthesis and Characterization. 3st International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials (PCFM20).* 22-24 September 2020. Malatya/Turkey.
- 2. Özlem Demirci, Aydın Aktaş, Yetkin Gök.** *Synthesis and Characterization of Fluorinated Benzimidazolium Precursors. 3st International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials (PCFM20).* 22-24 September 2020. Malatya/Turkey.
- 3. Özlem Demirci, Aydın Aktaş, Yetkin Gök.** *Synthesis and Characterization of the p-Fluorobenzyl Substituted Ru(II)NHC Complexes. 3st International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials (PCFM20).* 22-24 September 2020. Malatya/Turkey.