

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

**KUMARİN GRUBU İÇEREN KARBEN ÖNCÜLLERİ VE METAL KARBEN
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Gamze ÇALGIN ÖZTÜRK**

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent ALICI

ŞUBAT 2021

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

**KUMARİN GRUBU İÇEREN KARBEN ÖNCÜLLERİ VE METAL KARBEN
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**



**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Gamze ÇALGIN ÖZTÜRK
(13616130015)**

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent ALICI

ŞUBAT 2021



Eşim Yavuz'a

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Tez konumun belirlenmesinde ve yürütülmesinde bana yol gösteren, her konuda desteğini gördüğüm danışman hocam Prof. Dr. Bülent ALICI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımın her aşamasında desteklerini gördüğüm hocalarım Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR ve Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve özverisi ile desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hocam Doç. Dr. Mert Olgun KARATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca her konuda yanımda olan değerli eşim Yavuz ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her konuda yanımda olan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında desteklerini gördüğüm Ümran KIZRAK'a teşekkür ederim.



ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Kumarin Grubu İçeren Karben Öncülleri ve Metal Karben Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Gamze ÇALGIN ÖZTÜRK



İÇİNDEKİLER

	TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
	ONUR SÖZÜ	ii
	İÇİNDEKİLER	iii
	ŞEKİLLER DİZİ	iv
	ŞEMALAR DİZİNİ	v
	ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
	SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
	ÖZET.	ix
	ABSTRACT	xi
1	GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER	1
1.1	Kumarin ve Türevleri	1
1.1.1	Kumarin ve Türevlerinin Sentezi	2
1.1.1.1	Perkin Tepkimesi	2
1.1.1.2	Pechmann-Duisberg Tepkimesi	2
1.1.1.3	Knoevenagel Tepkimesi	3
1.1.1.4	Metal KatalizliKumarin Sentezi	3
1.1.2	Kumarin ve Türevlerinin Tepkimeleri	5
1.1.3	Kumarin Türevlerinin Biyolojik Özellikleri	8
1.1.4	Kumarin Türevi İçeren Metal Kompleksleri	10
1.2	N-HeterosiklikKarben (NHC) Kompleksleri	15
1.2.1	Ag(I)-NHC Kompleksleri	16
1.2.2	Ru(II)-NHC Kompleksleri	19
1.3	Paraoksonaz Enzimi	23
1.4	Çalışmanın Amacı	24
2	MATERYAL VE YÖNTEM	25
2.1	Benzimidazolyum klorür tuzlarının sentezi,3a,b	25
2.1.1	1-Metil-3-((6- <i>i</i> -propil-2 <i>H</i> -kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazolyum klorür (3a)	26
2.1.2	1-Metil-3-((7,8-dimetil-2 <i>H</i> -kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazlyum klorür (3b)	26
2.2.	Gümüş Komplekslerinin (Ag(I)- NHC) Sentezi,4a,b	27
2.2.1	Bis[1-metil-3-((6-propil-2 <i>H</i> -kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) dikloroarjantat, 4a	27
2.2.2	Bis[1-metil-3-((7,8-propil-2 <i>H</i> -kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) dikloroarjantat, 4b	28
2.3	Rutenyum Komplekslerinin (Ru(II)-NHC) Sentezi,5a,b	29
2.3.1	Dikloro[1-metil-3-((6-propil-2 <i>H</i> -kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](<i>p</i> -sime) rutenyum(II), 5a	29
2.3.2	Dikloro[1-metil-3-((7,8-propil-2 <i>H</i> -kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](<i>p</i> -sime) rutenyum(II), 5b	30
3	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	31
4	SONUÇ VE ÖNERİLER	41
5	KAYNAKLAR	42
	ÖZGEÇMİŞ	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Kumarin ve temel bileşenlerinin kimyasal yapıları	1
Şekil 1.2	Anti-koagülantkumarintürevleri	8
Şekil 1.3	Anti-kanser etkiye sahip bazı kumarin türevleri	8
Şekil 1.4	Anti-kanser etkiye sahip bazı furanokumarin türevleri	9
Şekil 1.5	Anti-HIV etkiye sahip bazı kumarin türevleri	9
Şekil 1.6	CA inhibisyonu ve anti-konvulsant etki gösteren iyonik kumarin türevleri	10
Şekil 1.7	Kumarin içeren Pt(II) kompleksleri	11
Şekil 1.8	Yüksek anti-kanser etki gösteren kumarin içeren Pt(IV)kompleksi	12
Şekil 1.9	Kumaringrubu içeren Au(I) kompleksleri	12
Şekil 1.10	Kumarin içeren Ag(I)-NHC kompleksleri	13
Şekil 1.11	Kumarin içeren Ru(II) kompleksleri	14
Şekil 1.12	Kumarin içeren Sn(IV) kompleksleri	14
Şekil 1.13	Singlet ve tripletkarbenler	15
Şekil 1.14	Sentezlenen ilk karben kompleksleri ve izole edilen ilk serbest NHC	16
Şekil 1.15	Gümüş sulfadiazin ve antibakteriyalAg(I)-NHC komplekslerinin yapıları	18
Şekil 1.16	Anti-kanser etkiye sahip bazı Ag(I)-NHC kompleksleri	19
Şekil 1.17	Bazı önemli Ru(II) ve Ru(II)-NHC kompleksleri	23
Şekil 3.1	3a Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	33
Şekil 3.2	3b Bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	33
Şekil 3.3	4a Kompleksine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	35
Şekil 3.4	4b Kompleksine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	35
Şekil 3.5	5a Kompleksine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	37
Şekil 3.6	5a Kompleksine ait ¹ H - ¹ H COSY spektrumu	38
Şekil 3.7	5a Kompleksine ait ¹ H - ¹³ C HSQC spektrumu	38
Şekil 3.8	5b Kompleksine ait ¹ H - ¹³ C NMR spektrumları	39

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1	Azolyum tuzlarının deprotonasyonu ile Ag(I)-NHC sentezi	17
Şema 1.2	Ag(I)-NHC komplekslerinin transmetalasyon ajanı olarak kullanılması	18
Şema 1.3	Elektronca zengin olefinleri kullanarak Ru(II)-NHC sentezi	21
Şema 1.4	Ru(II)-NHC katalizli metatez tepkimeleri	22
Şema 3.1	Bu sentez kapsamında sentezlenen benzimidazolyum tuzları ve komplekslerin sentez yolları ve yapılarının genel gösterimi	31

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1	Tüm bileşiklerin LogP ve paraksonaz I için IC ₅₀ değerleri	40
-------------	---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

Å	Angström ($1\text{Å}=10^{-10}\text{ m}$)
Atm	Atmosfer basınç birimi
Br	Broad (yayvan)
°C	Santigrat derece
^{13}C NMR	Karbon NMR
CA	Karbonik anhidraz
COSY	Correlated Spectroscopy
DCM	Diklorometan
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	DeoksiriboNükleit Asit
e.n.	Erime noktası
Et	Etil
Et ₂ O	Dietil eter
FT-IR	FourierDönüşümlü Kızılötesi Spektrumu
^1H NMR	Proton NMR
HSQC	Heteronükleer Tekli Bağ Korelasyonu
Hz	Hertz
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
m	Multiplet
Me	Metil
NHC	<i>N</i> -Heterosiklikkarben
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
<i>o</i>	Orto
OAc	Asetat
Bu ^t O	<i>tert</i> -Bütoksit
<i>p</i>	Para
Ph	Fenil
ppm	Part Per Million(Milyonda Bir Kısım)
S	Singlet
T	Sıcaklık
THF	Tetrahidrofuran

TMS	Tetrametilsilan
ν	Dalga sayısı
$\square$	Kimyasal kayma
σ	Sigma
μ	Mikro



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KUMARİN GRUBU İÇEREN KARBEN ÖNCÜLLERİ VE METAL KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Gamze ÇALGIN ÖZTÜRK

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

xii+45 Sayfa

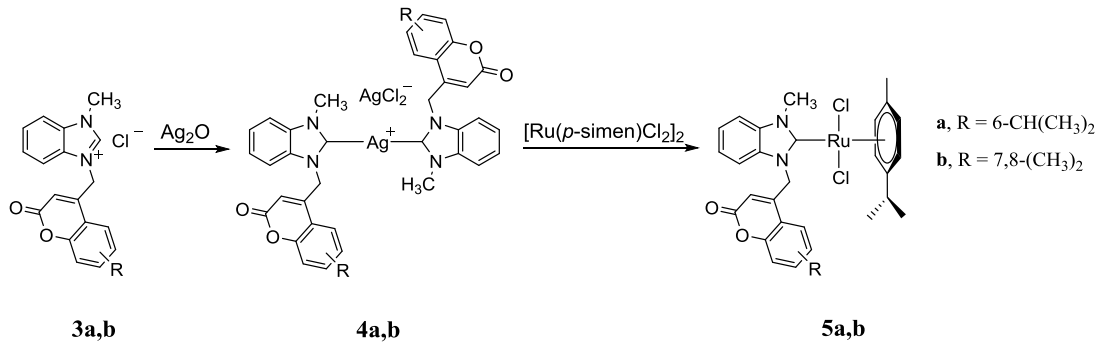
2021

Danışman: Prof. Dr. Bülent ALICI

Son yıllarda, antikanser ve enzim inhibisyonu özelliklerinin incelenmesi amacıyla çok sayıda kumarin türevi sentezlenmiş veya bazı bitkilerden izole edilmiştir. Buna ek olarak, kumarin türevlerinin anti-koagülant, antimikrobiyal ve anti-HIV gibi çeşitli biyolojik özellikleri de incelenmektedir. Bazı kumarin türevleri biyolojik etkileri sayesinde ticari olarak kullanılmaktadır veya klinik inceleme altındadır.

N-Heterosiklikkarbenler (NHCs), organometalik ve kataliz kimyası alanlarında en çok araştırılan ligandlardır. Ag(I)-NHC komplekslerinin antimikrobiyal ve antikanser etkilere sahip oldukları bilinmektedir. Ru(II)-NHC kompleksleri ise çeşitli organik tepkimelerde katalizör olarak kullanılmalarına ek olarak antikanser etkileri nedeniyle de incelenmektedir.

Bu tez kapsamında, kumarin grubu içeren iki benzimidazolyum klorür, iki Ag(I)-NHC ve iki Ru(II)-NHC kompleksi sentezlenmiş, NMR ve IR spektroskopisi ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin insan paraoksonaz I (PON1) enziminin aktivitesi üzerindeki etkileri incelenmiştir.



ANAHTAR KELİMELEER: Kumarin, N-Heterosiklik Karben, Benzimidazol, Gümüş,Rutenyum, Paraoksonaz, Enzim İnhibisyonu.

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND EXAMINATION OF THE PROPERTIES OF COUMARINBEARING CARBENE PRECURSORS AND METAL CARBENE COMPLEXES

Gamze ÇALGIN ÖZTÜRK

İnönü University

Science Institute

Department of Chemistry

xii+45Page

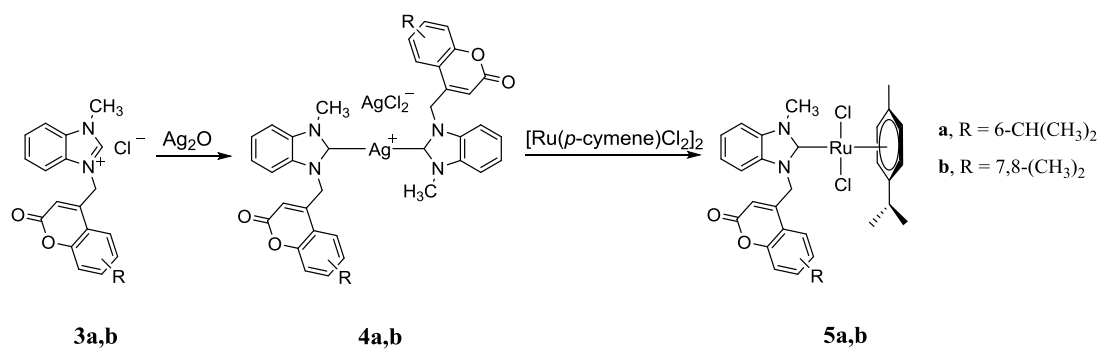
2021

Supervisor: Prof. Dr. Bülent ALICI

In recent years, thousands of coumarin derivatives have been synthesized or isolated from different plants to investigate their anticancer and enzyme inhibitory properties. In addition, various biological properties of coumarin derivatives such as anticoagulant, antimicrobial and anti-HIV are under investigation. Some coumarin derivatives are commercially available or under clinical tests thanks to their biological properties.

N-Heterocyclic carbenes (NHCs) are the most investigated ligands in the research areas of organometallic and catalysis chemistry. It is known that Ag(I)-NHC complexes have antimicrobial and anticancer properties. Ru(II)-NHC complexes are also investigated for their anticancer effects in addition to catalytic properties in various organic reactions.

In this thesis, coumarin-bearing two benzimidazolium chlorides, two Ag(I)-NHC complexes and two Ru(II)-NHC complexes have been synthesized and characterized by NMR and IR spectroscopy and elemental analyses. The effect of the synthesized compounds on the activity of human paraoxonase I (PON1) have been investigated.

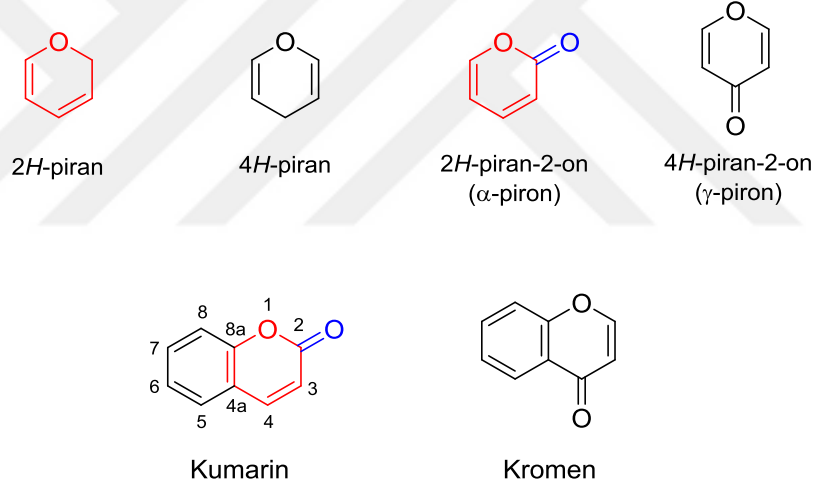


KEYWORDS: Coumarin, *N*-Heterocyclic carbene, Benzimidazole, Silver, Ruthenium, Paraoxonase, Enzyme Inhibition.

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

1.1 Kumarin ve Türevleri

Kumarin, ilk olarak 1820 yılında Vogel tarafından “*Coumarouna odorata*” isimli bitkiden izole edilen, beyaz renkli, hoş kokulu bir flavonoid ailesi üyesidir. Erime noktası 70-71 °C, kaynama noktası ise 300-301 °C’dir, Organik çözücülerde iyi, suda ise oldukça düşük çözünürlüğe sahiptir. Kapalı formülü $C_9H_6O_2$ olup molekül ağırlığı 149.1 g.mol⁻¹’dür. Kumarinin kimyasal yapısı ilk olarak Strecker (1867), Fitting (1868) ve Tiemann (1877) tarafından doğru bir şekilde önerilmiştir (Şekil 1.1). Kumarin, benzen ve α -piron halkalarının birleşiminden oluşan, oksijen içeren heterosiklik bir bileşiktir. Günümüze kadar çok farklı isimlendirmeler yapılmış olsa da IUPAC tarafından kabul edilen isimler 2H-1-benzopiran-2-on veya 2H-kromen-2-on isimleridir [1,2].



Şekil 1.1Kumarin ve temel bileşenlerinin kimyasal yapıları.

Kumarin 20. yüzyılın ortalarına kadar gıda, kozmetik ve parfüm üretiminde kullanılmıştır ancak FDA (Food and Drug Administration) tarafından kanserojen olduğu nedeniyle kullanımı sınırlandırılmıştır [3]. Günümüzde binlerce kumarin türevi sentezlenmiş, yüzlercesi ise çeşitli bitkilerden izole edilmiştir ve bu bileşikler biyolojik özellikleri başta olmak üzere çeşitli özellikleri nedeniyle ilgi ile araştırılmaktadır.

1.1.1 Kumarin ve Türevlerinin Sentezi

Kumarin ve türevlerinin sentezi için birçok geleneksel yöntem geliştirilmiş olsa da günümüzde en çok bilinenleri Perkin, Pechmann-Duisberg ve Knoevenagel tepkimeleridir. Günümüzde kumarin ve türevlerinin sentezi için metal-katalizli organik sentez çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

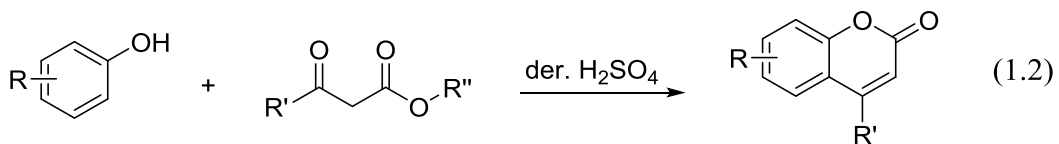
1.1.1.1 Perkin Tepkimesi

Kumarin ilk olarak Perkin tarafından 1868 yılında sentezlenmiştir. Uygulanan ilk kumarin sentezi olduğu için yaygın şekilde bilinmektedir ancak şartların zorlayıcı olması nedeniyle günümüzde sık şekilde kullanılmamaktadır. Bu tepkimede, salisilaldehit, asetik anhidrit ve kuru sodyum asetat 140 °C’de ısıtılarak kumarin elde edilmektedir (1.1) [1]. Bu tepkimenin diğer bir dezavantajı ise süstitüe salisilaldehit türevlerinin kullanılması durumunda ürün elde edilmesinin oldukça zor olmasıdır.



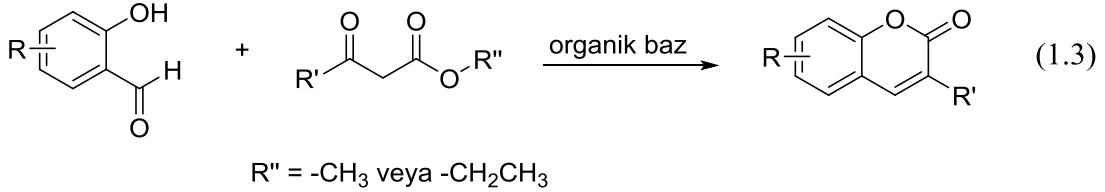
1.1.1.2 Pechmann-Duisberg Tepkimesi

Günümüzde 4-süstitüe kumarin türevlerinin sentezi için en yoğun şekilde kullanılan tepkimedir. Bu tepkimede, fenol türevleri β-keonik esterler ile sülfürik asit varlığında etkileştirilerek kumarin türevleri elde edilebilmektedir (1.2) [1]. Çok sayıda fenol türevinin kullanılabilmesi bu tepkimenin avantajlarından biridir.



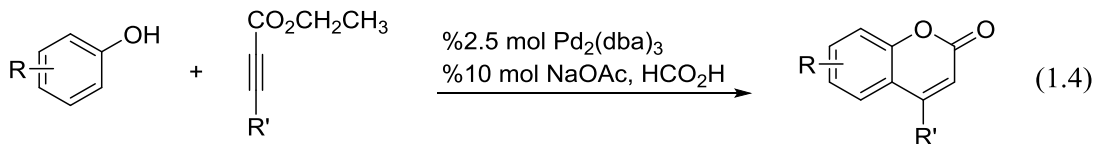
1.1.1.3 Knoevenagel Tepkimesi

Bu tepkime ile 3- sübstitüe kumarin türevleri başarı ile elde edilmektedir. Bu tepkimede, *orto*-hidroksibenzaldehit türevleri etil malonat veya etilaseto asetat gibi β -ketonik esterler ile piperidin veya piridin gibi bir organik baz varlığında etkileştirilerek kumarin türevleri elde edilmektedir (1.3) [4].



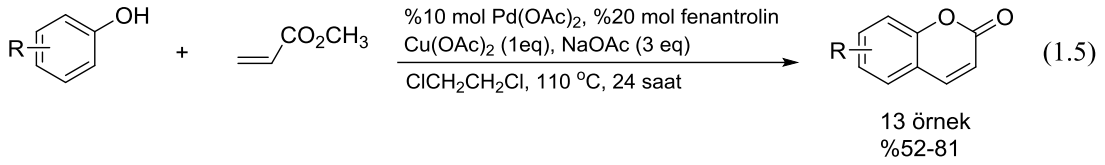
1.1.1.4 Metal Katalizli Kumarin Sentezi

Birçoğu 20. yüzyılda geliştirilen klasik metodların şartlarının zorlayıcı olması, stokiyometrik oranda asit veya baz kullanılması gerekliliği hem ticari hem de çevresel faktörler göz önüne alındığında önemli dezavantajlar doğurmaktadır. Günümüzde atom ekonomisi ve çevre açısından çok daha faydalı olacak şekilde farklı metallerinkatalizörlüğündekumarin sentezi için birçok sistem geliştirilmiştir. Bu alanda ilk kullanılan metal paladyum metalidir. 1996 Yılında, Trost ve Toste, sübstitüe fenol türevleri ve etil propiyonat türevlerini Pd₂(dba)₃(dba=dibenzilidenaseton) katalizörlüğünde tepkimeye sokmuş, benzen halkası ve 4-konumunda sübstitüentler içeren kumarin türevleri elde etmiştir. Tepkime formik asit içerisinde, %2.5mol katalizör ve %10 mol sodyum asetat varlığında gerçekleştirilmiştir. Pechmann-Duisberg tepkimesi ile sentezi oldukça zor olan kumarin türevleri %46-79 verim aralığında elde edilmiştir (1.4) [5].

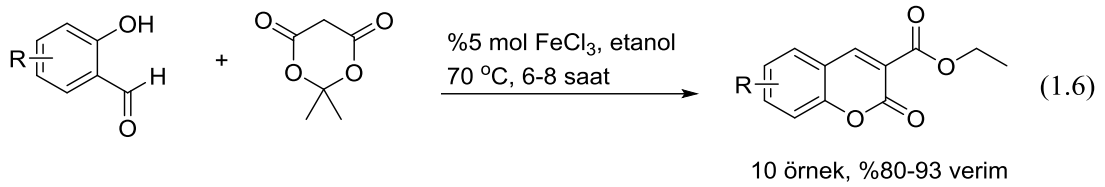


2013 Yılında Sharma ve arkadaşları sübstitüe fenoller ve metil akrilat bileşiklerini %10 mol Pd(OAc)₂ katalizörlüğünde tepkimeye sokarak sübstitüe kumarin türevleri elde

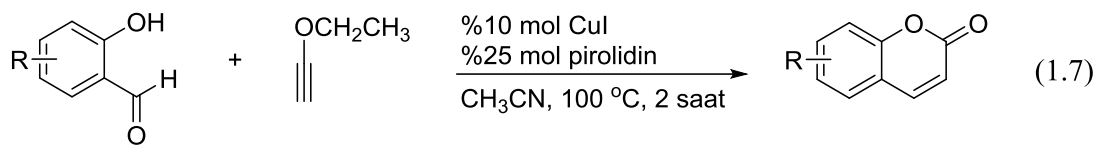
etmiştir. Tepkimede ligand olarak %20 mol oranında fenantrolin ve katkı olarak 1 ekivalent Cu(OAc)₂ kullanılmıştır. Tepkime 1,2-dikloroetan içerisinde gerçekleştirilmiş ve baz olarak sodyum asetat kullanılmıştır. Tepkimede, 110 °C ve 24 saatin sonunda farklı kumarin türevleri %52-81 verim aralığında elde edilmiştir (1.5) [6]. Bu tepkimenin en önemli avantajı, klasik metodlar kullanıldığında oldukça zorlanılan fenol türevlerine karşı yüksek tolerans elde edilmesidir.



Kumarin türevlerinin sentezi için kullanılan diğer bir metal ise demir metalidir. 2015 Yılında, He ve arkadaşları, *orto*-hidroksibenzaldehit türevleri ve Meldrum asidini %5 mol FeCl₃ katalizörlüğünde tepkimeye sokarak 3-konumunda karboksilik ester bulunduran kumarin türevleri elde etmiştir (1.6) [7]. Tepkime etanol içerisinde, 70 °C'de ve 6-8 saat sürede gerçekleştirilmiş ve ürünler %80-93 verim aralığında elde edilmiştir.



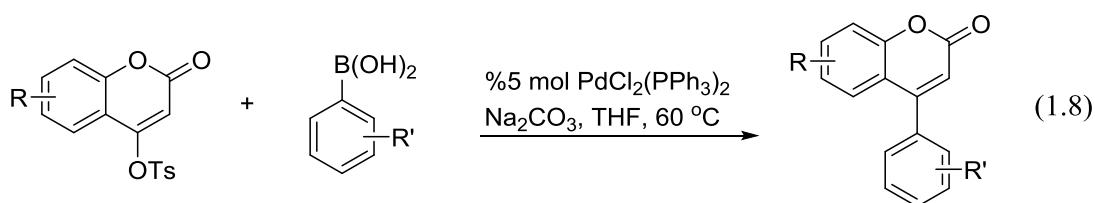
2013 Yılında Reddy ve arkadaşları, *orto*-hidroksibenzaldehit türevleri ve etoksiasetilen bileşiği arasındaki tepkimeyi %10 mol CuI kullanarak katalizlemiş ve benzen halkası üzerinde sübstitüent içeren 15 farklı kumarin türevini %50-84 verim aralığında elde etmiştir (1.7) [8]. Tepkime asetonitril içerisinde 100 °C'de 2 saatte gerçekleştirilmiştir. Ayrıca ortama organik baz olarak %25 mol oranında pirolidin ilave edilmiştir.



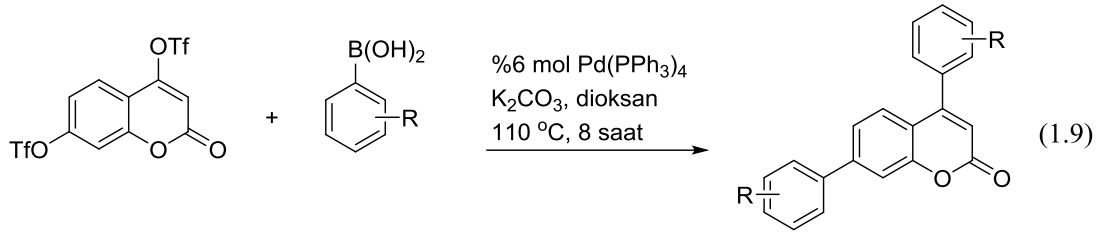
1.1.2 Kumarin ve Türevlerinin Tepkimeleri

Kumarin bileşiğinin gerek benzen gerekse de 3- ve 4-konumlarından nitrolama, sülfolama ve bromlama gibi tepkimeleri mevcuttur ancak oldukça zor şartlarda gerçekleştirilmektedir [1]. Kumarin ve türevlerinin sentezinden sonra direkt modifikasyonu son yıllarda geçiş metal katalizi kullanılabildiği kadar oldukça zorlayıcıydı. Son yıllarda sıklıkla kullanılan geçiş metal katalizi ile kumarin grubu üzerinde çeşitli modifikasyonlar başarılı bir şekilde yapılmakta ve daha kompleks yapıda kumarin türevlerinin sentezi mümkün olmaktadır. Özellikle paladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimelerinde yakalanan büyük başarı kumarin kimyasına da etki etmiştir [9].

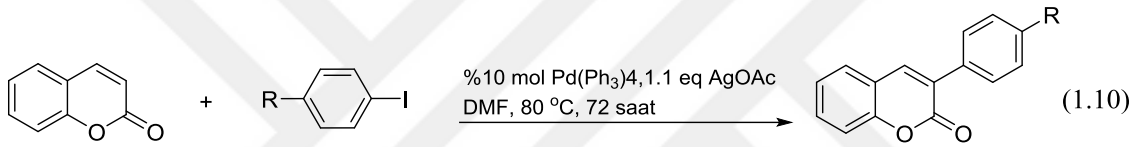
Kumarin modifikasyonu için Suzuki tepkimesi ilk olarak 2002 yılında Wu ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. 4-Tosilkumarin türevleri ve fenilboronik asit türevleri arasındaki tepkime %5 mol $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ile katalizlenmiştir (1.8) [10]. Tepkime THF içerisinde 60 °C’de gerçekleştirilmiş ve baz olarak sodyum karbonat kullanılmıştır. Bu tepkime ile 8 farklı 4-arilkumarin türevi %51-91 verim aralığında elde edilmiştir.



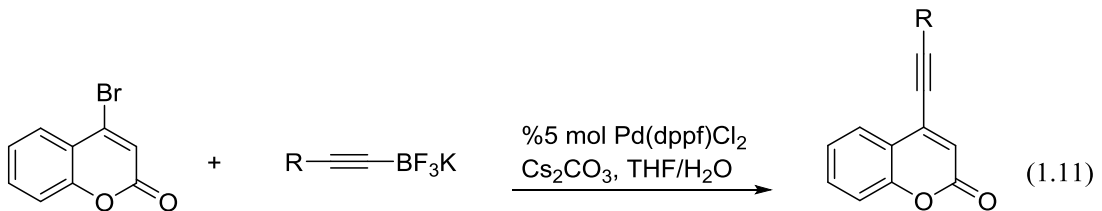
2014 Yılında, Khaddour ve arkadaşları, 4,7-bis(triflat)kumarin bileşiğinin fenilboronik asit türevleri ile tepkimesini %6 mol Pd(PPh₃)₄ ile katalizlemiştir (1.9) [11]. Tepkime dioksan içinde 110 °C’de 8 saatte gerçekleştirilmiştir. Baz olarak potasyum karbonat kullanılmış ve 4,7-diarilkumarin türevleri %65-81 verim aralığında elde edilmiştir.



2013 Yılında, Martins ve arkadaşları, kumarin iskeletinin modifikasyonu için Heck tepkimesini kullanmışlardır. Tepkimede 3 ekivalent kumarin 1 ekivalent aril iyodür ile %10 mol Pd(Ph₃)₄ katalizörlüğünde tepkimeye sokulmuştur (1.10) [12]. Tepkimede aril grubunun regio-selektif olarak kumarinin 3-pozisyonuna bağlandığı tespit edilmiştir. Tepkime DMF içinde, 80 °C’de 72 saatte 1.1 ekivalent gümüş(I) asetat varlığında gerçekleştirilmiş ve ürünler %12-81 verim aralığında elde edilmiştir.

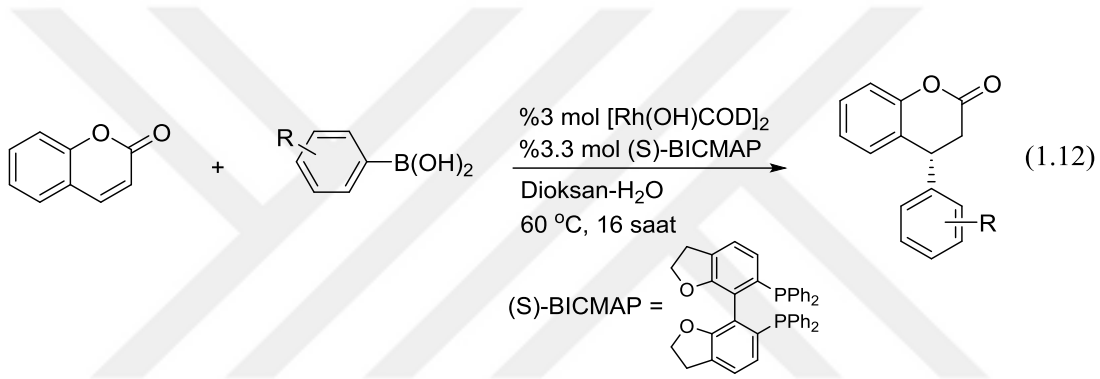


Sonogashira tepkimesi de kumarin iskeletinin modifikasyonu için başarılı bir şekilde uygulanmıştır. 2004 Yılında, Kabalka ve arkadaşları, 4-bromokumarin ve potasyum alkiniltrifloroborat türevleri arasındaki tepkimeyi %5 mol Pd(dppf)Cl₂ (dppf = difenilfosfinferrosen) ile katalizlemişlerdir (1.11) [13]. Tepkime THF-H₂O karışımında ve baz olarak Cs₂CO₃ varlığında gerçekleştirilmiştir. Bu tepkime ile 4-alkinilkumarin türevleri %82-97 verimler aralığında elde edilmiştir.

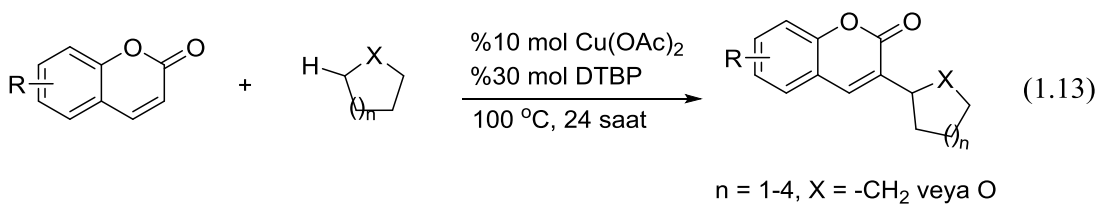


Bu tepkimelere ek olarak, paladyum-katalizli Negishi, Stille, Hiyama, Buchwald-Hartwig aminasyonu ve direkt C-H aktivasyonu tepkimeleri kumarin iskeletinin modifikasyonu için başarılı şekilde kullanılmıştır [9].

Paladyuma ek olarak, başarı ile uygulanan diğer bir metal rodyum metalidir. 2015 Yılında, Mino ve arkadaşları tarafından, kumarinin 4-konumundan arilasyonufenilboronik asit türevleri ile $[\text{Rh}(\text{OH})\text{COD}]_2$ (COD=siklooktadien) katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir (1.12) [14]. Katalizör %3 mol kullanılırken, ligand olarak ortama %3.3 mol oranında (S)-BICMAP eklenmiştir. Tepkime dioksan- H_2O karışımında 60 °C’de 16 saatte gerçekleştirilmiştir. Ürünler %66-85 verim aralığında ve %95-98 enantiyo seçicilik ile elde edilmiştir.

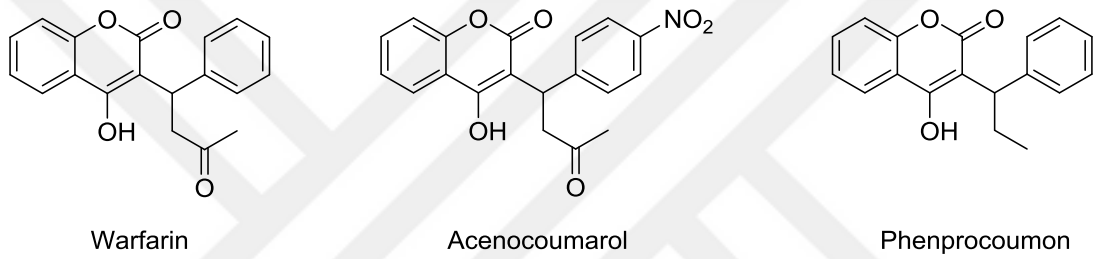


Ucuz olduğu için kataliz alanında çok yoğun bir şekilde araştırılan bakır metali de kumarin türevlerinin modifikasyonu için başarılı şekilde kullanılmıştır. 2015 Yılında Wang ve arkadaşları, sikloalkan ve sikloeterleri kullanarak benzen halkası üzerinde süstitüent içeren kumarin türevlerinin 3-konumundan fonksiyonizasyonunu gerçekleştirmiştir (1.13) [15]. Tepkime, %10 mol $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ katalizörlüğünde ve %30 mol di-tert-bütil peroksit (DTBP) varlığında gerçekleştirilmiştir. Tepkimede 100 °C’de 24 saatte 27 kumarin türevi %43-95 verim aralığında elde edilmiştir.



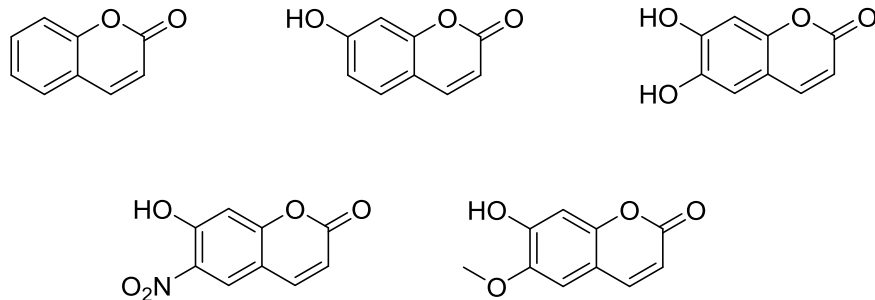
1.1.3 Kumarin Türevlerinin Biyolojik Özellikleri

Kumarin türevleri hakkında günümüze kadar yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu bu bileşiklerin biyolojik özelliklerinin incelenmesi üzerinedir. Kumarin türevlerinin en çok bilinen biyolojik özellikleri anti-koagülant etkileridir. *Warfarin* günümüzde tıp endüstrisinde ticari olarak kullanılan bir anti-koagülanttır (kanın pıhtılaşmasını engelleyici madde) (Şekil 1.2). *Acenocoumarol* ve *phenprocoumon* bileşikler de *warfarin* gibi 4-hidroksikumarin türevleridir ve klinik araştırmalarda kullanılmaktadırlar (Şekil 1.2). Kumarin türevleri oral anti-koagülantlardır ve alınmasından 24 saat sonra etki gösterirler [16].



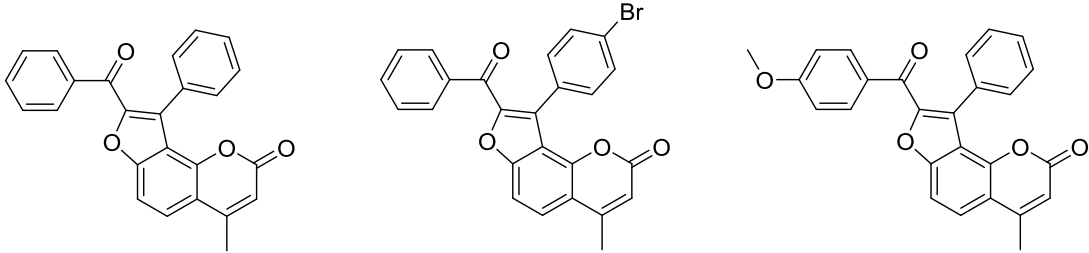
Şekil 1.2 Anti-koagülant kumarin türevleri.

Son yıllarda, tüm biyo-aktif bileşiklerde olduğu gibi, kumarin ve türevlerinin sentezinde de temel motivasyon anti-kanser etkilerinin incelenmesidir. Bu amaçla yüzlerce kumarin türevi sentezlenmiş ve çeşitli kanser hücreleri üzerinde etkileri incelenmiştir. Bazı öncü çalışmalar kumarin ve bazı basit kumarin türevlerinin çeşitli insan kanser hücrelerine karşı etkili olduğunu göstermiştir (Şekil 1.3) [17].



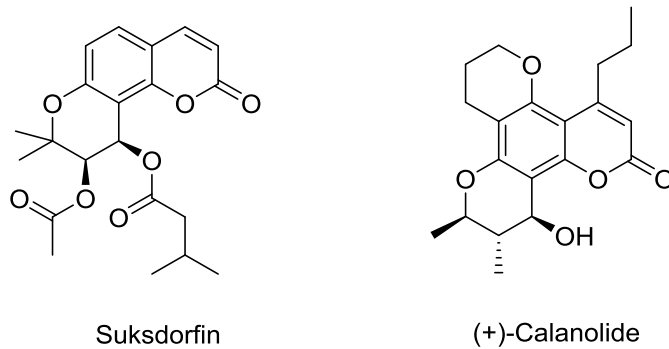
Şekil 1.3 Anti-kanser etkiye sahip bazı kumarin türevleri.

2004 Yılında Kuo ve arkadaşları, furanokumarin türevlerinin çok sayıda insan kanser hücresi üzerindeki sitotoksitelerini incelemişlerdir (Şekil 1.4). Tüm bileşiklerin, incelenen tüm hücrelerin çoğalmasını nM seviyesinde IC₅₀ değerleri ile engelledikleri tespit edilmiştir [18].



Şekil 1.4 Anti-kanser etkiye sahip bazı furanokumarin türevleri.

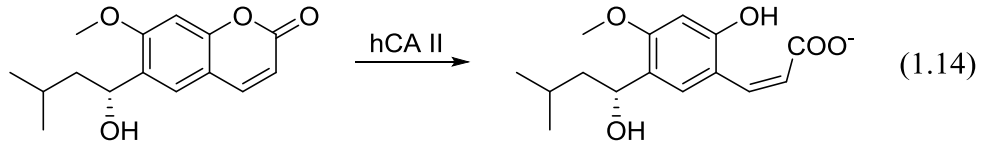
Kumarin türevlerinin umut vaad ettiği önemli bir alan AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) hastalığına neden olan HIV (Human Immunodeficiency Virus) virüsüne karşı etkili olmalarıdır. Çeşitli bitkilerden izole edilen *suksdorfin* ve (+)-*calanolide* türevleri klinik olarak AIDS hastalığını tedavisi için araştırılmaktadır (Şekil 1.5) [18].



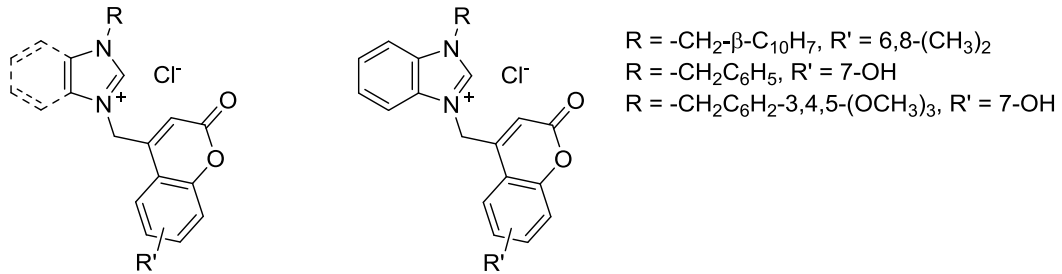
Şekil 1.5 Anti-HIV etkiye sahip bazı kumarin türevleri.

Son yıllarda, kumarin türevlerinin yoğun bir şekilde araştırıldığı diğer bir alan ise enzim inhibisyonudur. Bu alanda öncü çalışmalardan biri Maresca ve arkadaşları tarafından 2009 yılında gerçekleştirilmiştir (1.14) [19]. Bitkisel kaynaklı bir kumarin

türevinin, insan karbonik anhidraz II (hCA II) enzimi ile etkileştirildiğinde, enzimin aktif bölgesine ulaşp buradaki bazik ortam nedeni ile hidrolize uğradığı ve hidroliz ürününün enzimin aktivitesini inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır.



Yukarıdaki çalışmanın ardından birçok kumarin türevinin karbonik anhidraz enzimi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Karataş ve arkadaşları tarafından imidazolyum veya benzimidazolyum yapıları içeren iyonik kumarin türevleri sentezlenmiş ve hCA I ve hCA II enzimleri üzerindeki etkileri incelenmiştir (Şekil 1.6). Bu bileşiklerin bazılarının anti-konvulsant etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Deney hayvanları üzerinde oluşturulan epilepsi nöbetlerine karşı düşük konsantrasyonlarda toksisite göstermeden etkili oldukları görülmüştür [20].



CA inhibisyonu için genel yapı

Anti-konvulsant etki gösteren kumarin türevleri

Şekil 1.6 CA inhibisyonu ve anti-konvulsant etki gösteren iyonik kumarin türevleri.

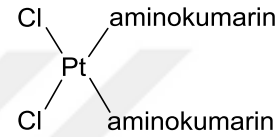
1.1.4 Kumarin Türevi İçeren Metal Kompleksleri

Metal kompleksleri için biyo-aktif bazı grupların ligand olarak kullanımı ile daha yüksek aktivite ve yüksek biyo-konjugasyon elde edildiğini gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Kumarin de bu amaçla kullanılan gruplardan biri olup çeşitli metaller

ile kompleksleri hazırlanmış ve başta anti-kanser olmak üzere farklı biyolojik aktiviteleri incelenmiştir [21].

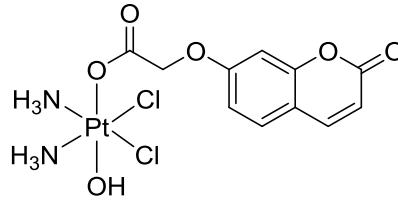
Literatüre göre, kumarin türevi içeren ilk metal kompleksleri 1997 yılında Kokotos ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Aminokumarin türevleri kullanarak platin metali ile cisplatin türevi olan platin(II) kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 1.7). Komplekslerin sitotoksisiteyi Caco-2T (insan kolon kanseri) hücrelerinde incelenmiş ve hücrelerin çoğalmasını engelleyen IC₅₀ değerleri 10-80 µM arasından tespit edilmiştir. Standart bir anti-kanser ilacı kullanılmadığı için karşılaştırma yapmak zordur [21].

Aminokumarin = 6-aminokumarin,
3-asetamid-6-aminokumarin,
4-metil-7-aminokumarin,
4-triflorometil-7-aminokumarin



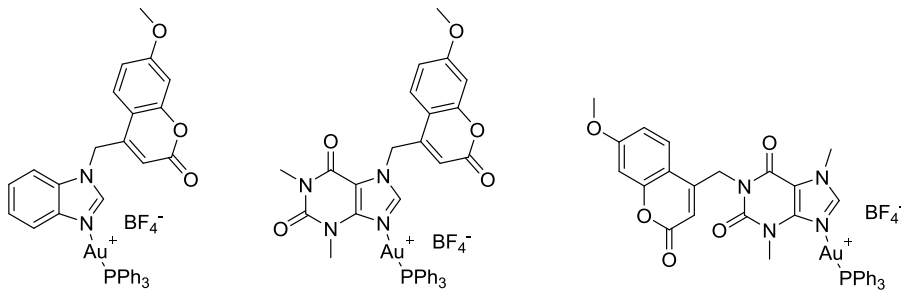
Şekil 1.7 Kumarin içeren Pt(II) kompleksleri.

Platin temelli komplekslerde Pt(II) türleri aktif yapı iken Pt(IV) kompleksleri daha düşük aktivite göstermektedir. Ancak son yıllarda Pt(IV) komplekslerinin farklı grupların taşınması için kullanıldığı çalışmalar artmaktadır. 2018 Yılında, Hua ve arkadaşları, kumarin grubu içeren bir Pt(IV) kompleksi sentezlemiş ve insan akciğer, kolon, karaciğer, göğüs ve mide kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksisiteyi incelemişlerdir (Şekil 1.8). Kompleks, kanser hücreleri ile etkileştiğinde, kanser hücrelerinin çevresinde fazlaca bulunan askorbik asit nedeni ile indirgenmekte ve aktif tür olan cisplatin ve 7-hidroksikumarine parçalanmaktadır. Ancak kompleksin kanser hücrelerine karşı sitotoksisitesi cisplatine göre çok daha yüksektir. ICP-MS çalışmaları, bu kompleksin kanser hücrelerinin içine cisplatine göre 37 kat daha fazla alındığını göstermektedir ve araştırmacılar aktivitenin çok yüksek olmasını da bu şekilde açıklamaktadırlar. Burada kumarin çekirdeği, aktif tür olan cisplatinin hücre içerisine daha fazla alınmasını sağlamak gibi bir rol oynamıştır. Ayrıca, bu kompleksin ve bozunması sonucu ortaya çıkan 7-hidroksikumarin bileşiğinin sağlıklı hücrelere karşı toksisiteyi çok düşük olduğu da gözlemlenmiştir. Ayrıca, hayvan deneyleri bu kompleksin cisplatin ile aynı konsantrasyonda aynı anti-tümör etki gösterdiğini ancak daha düşük toksisiteye sahip olduğunu göstermiştir [21].



Şekil 1.8 Yüksek anti-kanser etki gösteren kumarin içeren Pt(IV) kompleksi.

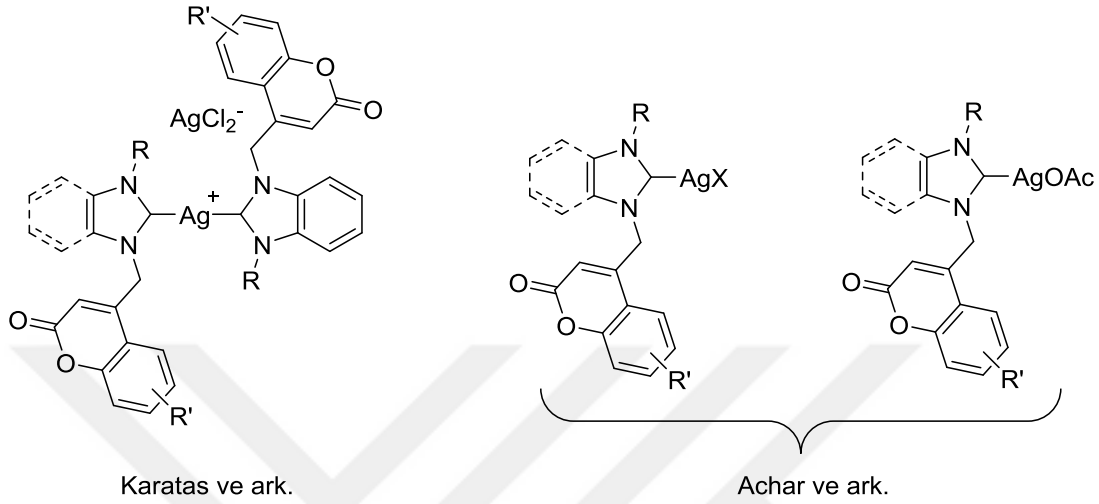
Kumarin grubu ile kompleksi hazırlanan diğer bir önemli metal altın metalidir. 2018 Yılında Trommenschlager ve arkadaşları kumarin ve kafein içeren altın(I) kompleksleri sentezlemiş ve bu komplekslerin anti-enflamatuvar ve sitotoksik özelliklerini incelemiştir (Şekil 1.9). Komplekslerin sitotoksisiteyi insan göğüs, prostat ve kolon kanseri hücrelerinde incelenmiş ve karşılaştırma amaçlı standart ilaç olarak *auranofin* kullanılmıştır. Sonuçlar, sentezlenen komplekslerin *auranofin*'e göre kanser hücrelerinde daha düşük sitotoksisite gösterdiklerini ancak sağlıklı hücrelerde daha düşük toksisite gösterdiklerini ortaya koymuştur. Komplekslerin anti-enflamatuvar aktiviteleri karşılaştırıldığında, kumarinin aktiviteyi artırmadığını ancak hücre içi takibi kolaylaştırdığı ortaya konmuştur. Kafein iskeletinde, kumarin grubunun imidazol azotu yerine imit azotu üzerinde süstitüe olması durumunda anti-enflamatuvar aktivitenin yükseldiği gözlenmiştir [21].



Şekil 1.9 Kumarin grubu içeren Au(I) kompleksleri.

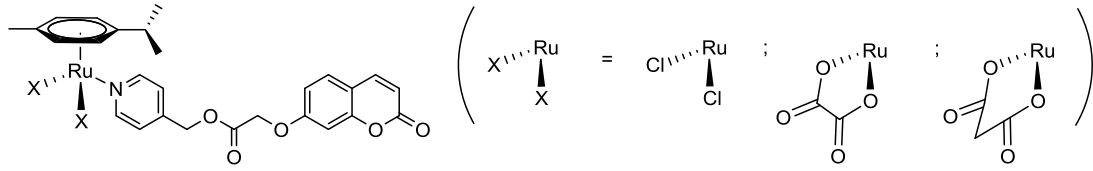
2016 Yılında, Karataş ve arkadaşları tarafından kumarin grubu içeren Ag(I)-N-heterosiklik karben (NHC) kompleksleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir (Şekil 1.10). Komplekslerin içinde, sadece naftalin grubu içeren kompleksin çeşitli gram-negatif, gram-pozitif ve mantar türlerine karşı etkili olduğu tespit edilmiş ve

bunun kompleksin lipofilik karakterinden kaynaklandığı öne sürülmüştür [21]. Bu çalışmanın ardından Achar ve arkadaşları benzer yapıda kumarin içeren kompleksler sentezlemiş ve antimikrobiyal ve antikanser özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 1.10) [21].

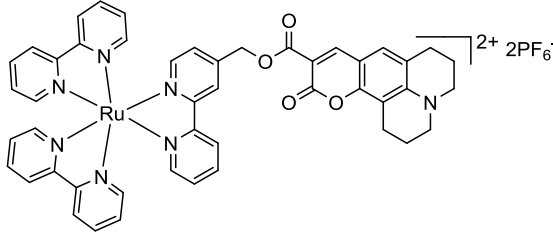


Şekil 1.10 Kumarin içeren Ag(I)-NHC kompleksleri.

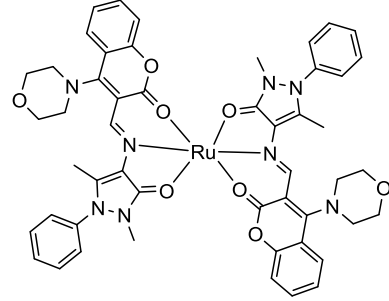
Kumarin içeren komplekslerin sentezlendiği diğer bir metal ise rutenyum metalidir. 2012 Yılında, Li ve arkadaşları kromoforik $[Ru(bpy)_2(bpy-coumarin)]$ bpy (bipiridin) yapısında kompleksler sentezlemişlerdir (Şekil 1.11) [21]. Kompleksin insan karaciğer kanseri hücrelerinde (HepG2) sitosoksik etkileri incelenmiş ancak kompleksin aktivitesinin düşük olduğu gözlenmiştir. Kompleksin kromoforik yapısı sayesinde hücre içi takibi gerçekleştirilebilmiştir. Kompleksin, hidrofobik yapıda sitoplazmik bileşenler ile etkileştiği ve hücre içine hızlıca alındığı tespit edilmiştir. Bu çalışmadan sonra, 2018 yılında Zhao ve arkadaşları kumarin içeren rutenyum-aren kompleksleri sentezlemiş ve insan kolon, karaciğer ve akciğer kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerini incelemişlerdir (Şekil 1.11) [21]. Komplekslerin standart ilaç olan cisplatin'e göre aktiviteleri kısmen düşük olsa da hücrelerin çoğalmalarını etkin şekilde inhibe etmişlerdir. Kumarin içeren rutenyum komplekslerinin sentezine dair son çalışma ise 2019 yılında Umadevi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Morfolin ve pirazol grupları içeren kumarin türevleri ile sentezlenen kompleksin, deney hayvanlarında oluşturulmuş tip I diyabete karşı oldukça etkili olduğu ortaya konmuştur (Şekil 1.11) [21].



Anti-kanser Ru(II) kompleksleri



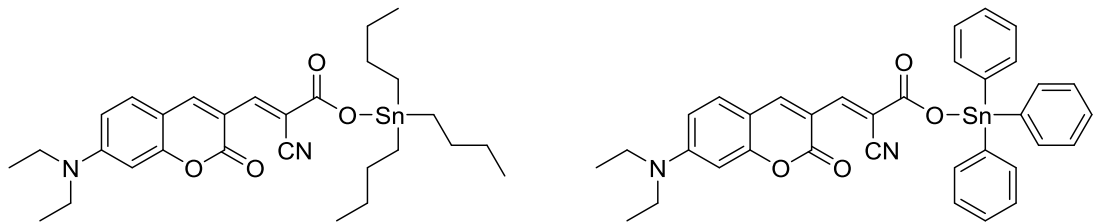
Kromoforik Ru(II) kompleksleri



Anti-diabetik Ru(II) kompleksleri

Şekil 1.11 Kumarin içeren Ru(II) kompleksleri.

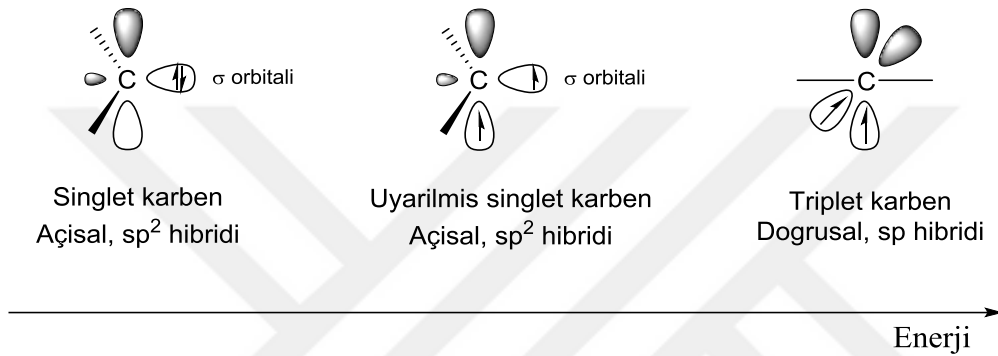
Kumarin grubu ile kompleksi yapılan diğer bir metal kalay metalidir. 2018 Yılında Hu ve arkadaşları, $R_3Sn(kumarin)$ yapısında iki tane Sn(IV) kompleksi sentezlemiş ve *Escherichia coli*(gram-negatif) ve *Bacillus subtilis*(gram-pozitif)bakteri türlerine karşı antimikrobiyal özelliklerini incelemiştir (Şekil 1.12). R grubu olarak *n*-bütil içeren kompleksin *Bacillussubtilis* türüne karşı standart ilaç olan *Kanamycin*'e kıyasla daha etkili olduğu gözlenmiştir. Kompleksin 37 °C'de sulu ortamda kararlı olduğu ispatlanmıştır. Kompleksin yüksek aktivitesi, “flexible” (esnek) yapıdaki *n*-butil gruplarının bakteri membranı ile daha kolay etkileşim sağlamasından kaynaklandığı önerilmiştir. Yapılan mekanistik çalışmalarda kompleksin büyük ölçüde bakteri hücre duvarına tutunduğu, az miktarda ise hücre içine girdiği tespit edilmiştir. Bakterinin kompleks ise 6 saatlik kültür ortamındaki etkileşimi sonucu, sitoplazmik bileşenlerin hücre dışına çıktığı UV çalışmaları ile belirlenmiştir. Ayrıca SEM görüntüleri ile de membranın yapısının bozulduğu tespit edilmiştir [21].



Şekil 1.12 Kumarin içeren Sn(IV) kompleksleri.

1.2 N-Heterosiklik Karben (NHC) Kompleksleri

Karbenler, değerlik kabuğunda altı elektron bulunduran ve oldukça reaktif olan nötral bileşiklerdir. Bağa katılmamış iki elektronun ortaklaşmış şekilde σ -orbitalinde bulunduğu, sp^2 hibridi yapan açısallı karbenlere singlet karbenler denir (Şekil 1.13). Bu iki elektronun p-orbitallerinde ortaklaşmamış halde bulunduğu, sp hibridi yapan doğrusal karbenlere ise triplet karbenler denir (Şekil 1.13). Triplet karbenler singlet karbenlere göre çok daha reaktiftir [22].



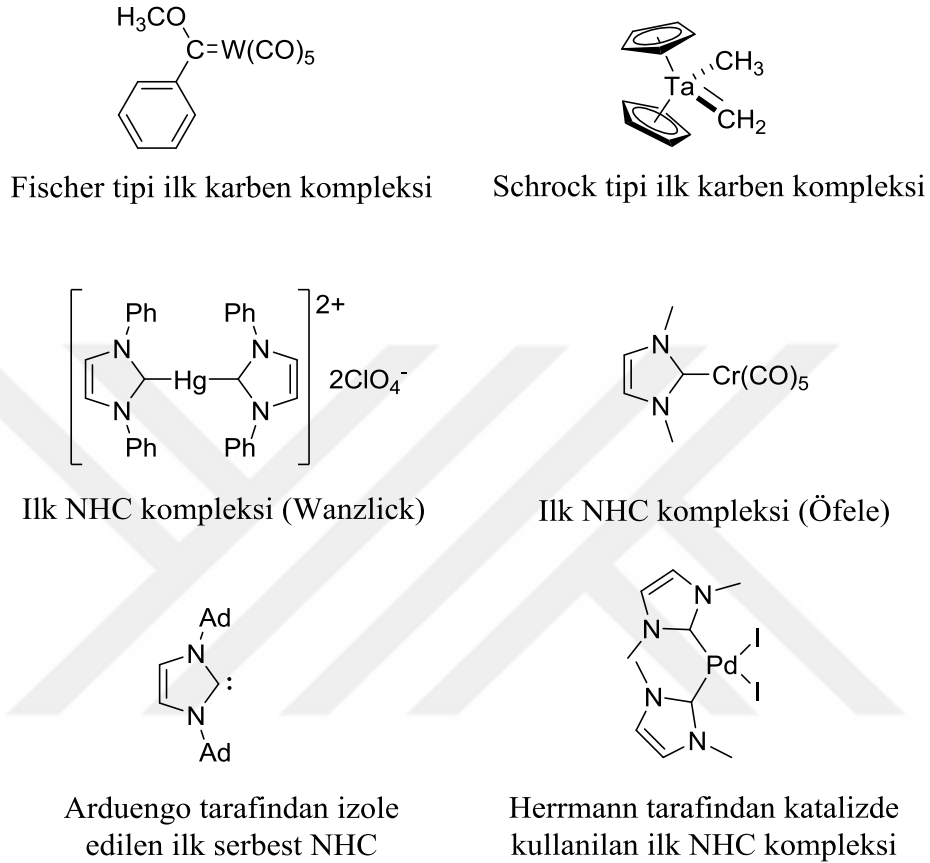
Şekil 1.13 Singlet ve triplet karbenler.

Bilinen ilk karben kompleksi 1964 yılında Fischer tarafından sentezlenmiştir [22]. Karben kompleksleri, karben karbonuna bağlı olan atomlara göre Fischer ve Schrock tipi olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Karben karbonuna, metal atomu dışında bağlı olan iki atomdan biri heteroatom ise bu tip komplekslere Fischer tipi karben kompleksleri denmektedir (Şekil 1.14). Karben karbonuna metal atomu dışında bağlı iki atom da hidrojen veya alkil grupları ise bu tip komplekslere Schrock tipi karben kompleksleri denmektedir ve ilk örneği 1972 yılında sentezlenmiştir (Şekil 1.14) [22].

İlk N-heterosiklik karben (NHC) kompleksleri 1968 yılında Wanzlick [22] ve Öfele [22] tarafından birbirlerinden bağımsız olarak sentezlenmiştir (Şekil 1.14). İki araştırmacı da imidazol temelli kompleksler sentezlerken, Wanzlick civa, Öfele ise krom metali ile kompleksler sentezlemiştir.

Bu öncü çalışmaların ardından, 1991 yılına kadar bu alandaki çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır. İlk serbest kararlı karbenin 1991 yılında Arduengo tarafından izole edilmesinin ardından kimyacıların bu alana olan ilgisi hızlı bir şekilde artmıştır (Şekil

1.14) [23].Bu çalışmayı takiben, 1995 yılında köprülü ve köprüsüz olmak üzere iki tane (bis)NHC-Pd kompleksinin Heck tepkimesinde kullanılması organometalik kimya ve kataliz alanında NHC devrini başlatmıştır (Şekil 1.14) [24].



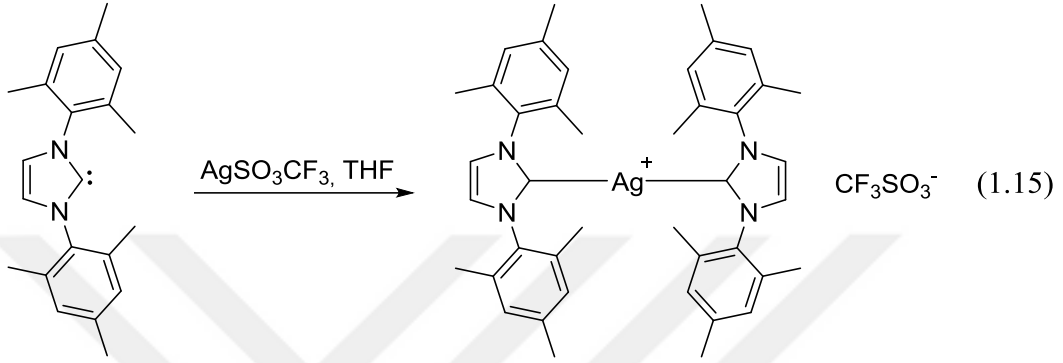
Şekil 1.14Sentezlenen ilk karben kompleksleri ve izole edilen ilk serbest NHC.

Günümüzde çok sayıda metal atomu ile karben kompleksleri sentezlenmiş olsa da bu tez çalışmada gümüş ve rutenyum metalleri kullanıldığı için Ag(I)-NHC ve Ru(II)-NHC kompleksleri hakkında daha detaylı bilgi verilecektir.

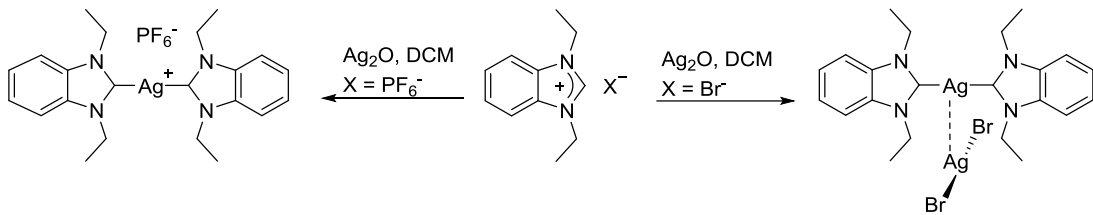
1.2.1 Ag(I)-NHC Kompleksleri

Ag(I)-NHC komplekslerinin sentezi için en çok kullanılan iki yöntem: (i) serbest karbenler ile nötral gümüş tuzlarının etkileştirilmesi, (ii) azolyum tuzları ile bazik gümüş tuzlarının etkileştirilmesidir [25].

İlk Ag(I)-NHC kompleksi 1993 yılında Arduengo ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Tepkime serbest karbenin (IMes = 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-iliden) AgSO₃CF₃ ile THF içerisinde etkileştirilmesi ile gerçekleştirilmiştir (1.15) [26]. Bu yöntem, izole edilebilen serbest karben sayısının sınırlı olmasından dolayı farklı yapılarıdaki azolyum tuzları ile kullanılamamaktadır.



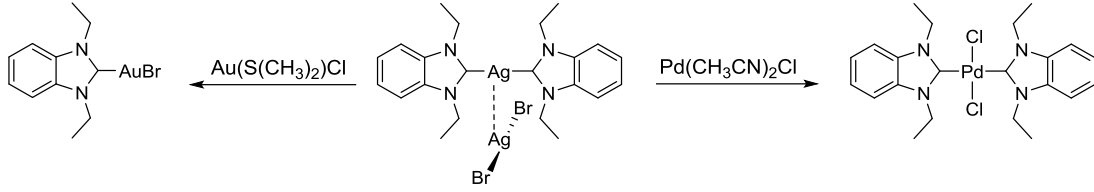
1998 Yılında, Wang ve Lin benzimidazolyum tuzunu bazik Ag₂O ile DCM içinde etkileştirerek bis(NHC)-Ag(I) komplekslerini sentezlemiştir (Şema 1.1) [27]. Bu tepkime, serbest karbenlerin izolasyonu için gerekli zorlayıcı inert şartları gerektirmemektedir ve bu nedenle Ag(I)-NHC kimyasının ilerlemesinde çok önemli bir rol oynamıştır.



Şema 1.1 Azolyum tuzlarının deprotonasyonu ile Ag(I)-NHC sentezi.

1993 Yılında ilk Ag(I)-NHC kompleksinin sentezinden 1998 yılına kadar bu kompleksler önemli bir uygulama alanı bulamamışlardır. 1998 Yılında Wang ve Lin, gümüş-karben bağının kararsız (labile) doğasından dolayı Ag(I)-NHC komplekslerinin çözelti ortamında değişken (fluxionale) yapılara sahip olduğunu ortaya koymuştur. Wang ve Lin, Ag(I)-NHC komplekslerinin bu özelliğinden faydalanarak bu kompleksleri NHC

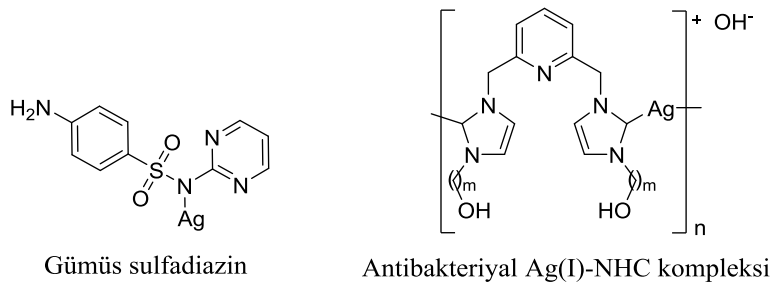
transfer ajanı olarak kullanmış ve karşılık gelen altın ve paladyum komplekslerini başarı ile sentezlemiştir (Şema 1.2) [27].



Şema 1.2 Ag(I)-NHC komplekslerinin transmetalasyon ajanı olarak kullanımı.

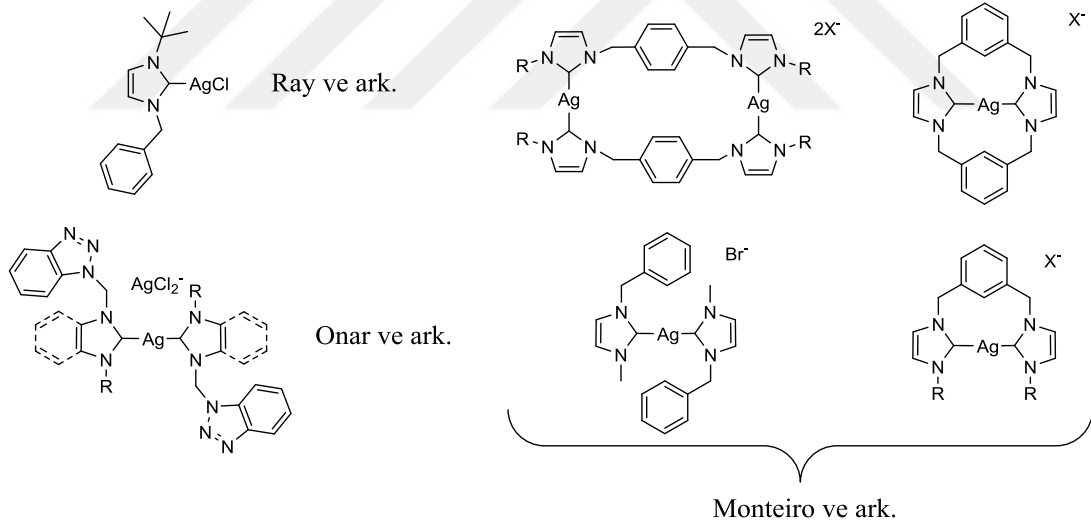
Ag(I)-NHC komplekslerinin bu özelliği sayesinde, serbest karben kullanarak veya azolyum tuzlarının deprotonasyonu ile sentezi çok zor veya imkansız olan çok sayıda NHC kompleksi sentezlenmiştir. Rodyum, iridyum, paladyum, altın, rutenyum, platin, bakır ve nikel başta olmak üzere birçok farklı metal ile bu tepkime uygulanmıştır [25].

Gümüş metalinin anti-mikrobiyal özellikleri çok eski tarihlerde dahi bilinmektedir. 1965 Yılında Moyer, AgNO_3 çözeltisinin insan yaralarının enfeksiyonunu önlemek için kullanılabileceğini göstermiştir. Bundan kısa süre sonra, Fox, gümüş sulfadiazin (Şekil 1.15) bileşiğinin geniş yara ve yanıklarda bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili olduğunu göstermiştir ve bu bileşik günümüzde ticari olarak kullanılmaktadır. Bu iki bileşiğin en önemli dezavantajları gümüş metalini hızlıca salarak yaranın bir süre sonra yeniden enfekte olmasını engelleyememeleridir. 2004 Yılında Youngs ve arkadaşları Ag(I)-NHC kompleksinin çeşitli bakteri türlerine karşı oldukça etkili olduğunu göstermiştir (Şekil 1.15). AgNO_3 ve gümüş sulfadiazin bileşiklerine göre Ag-karben bağının daha kararlı olması Ag^+ katyonunun daha yavaş salınmasını ve antibakteriyel etkinin daha uzun sürmesini sağlamaktadır [28].



Şekil 1.15 Gümüş sulfadiazin ve antibakteriyel Ag(I)-NHC komplekslerinin yapıları.

Ag(I)-NHC komplekslerinin anti-kanser etkileri ilk olarak 2007 yılında Ray ve arkadaşları tarafından incelenmiş ancak kompleksin, cisplatin ve karşılık gelen Pd-NHC ve Au-NHC komplekslerine göre daha düşük sitotoksositeye sahip olduğu gözlenmiştir (Şekil 1.16) [29]. 2012 Yılında, Monteiro ve arkadaşları, farklı yapılarda Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlemiş ve insan göğüş ve kolon kanseri hücrelerine karşı sitotoksitelerini incelemiştir (Şekil 1.16) [30]. Bazı komplekslerin, cisplatin ile aynı seviyede sitotoksositeye sahip oldukları ortaya konmuştur. 2018 Yılında Onar ve arkadaşları benzotriazol grubu taşıyan Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlemiş ve komplekslerin sitotoksitelerini insan göğüş ve kolon kanseri hücrelerinde incelemiştir (Şekil 1.16) [31]. Komplekslerin bu hücrelere karşı *cisplatin*'den daha aktif olduğu ortaya konmuştur. Buna ek olarak, sağlıklı L-929 hücrelerine karşı komplekslerin toksisiteyi *cisplatin*'den daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, komplekslerin antibakteriyel özelliklerinin AgNO₃'a yakın olduğu da ortaya konmuştur. Ayrıca komplekslerin sulu ortamda kararlılıklarını iki haftadan fazla korudukları NMR ölçümleri ile gösterilmiştir.



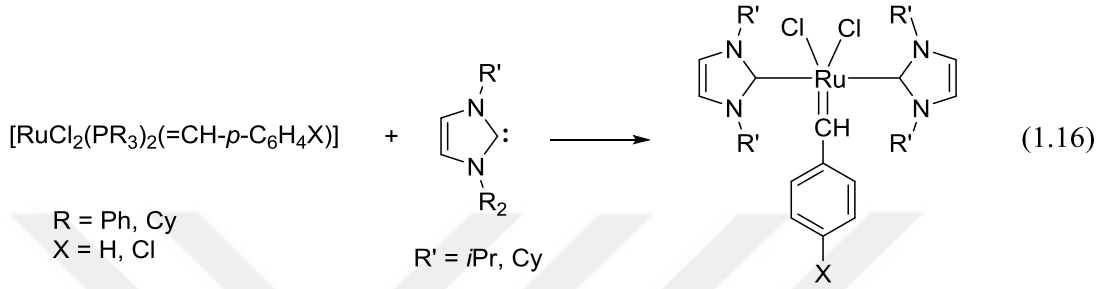
Şekil 1.16 Anti-kanser etkiye sahip bazı Ag(I)-NHC kompleksleri.

1.2.2 Ru(II)-NHC Kompleksleri

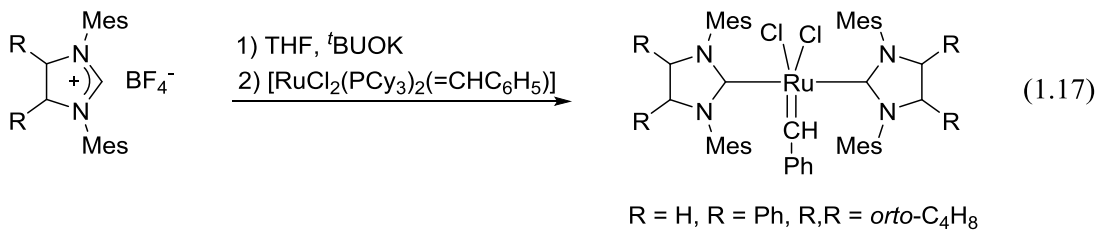
Rutenyum-NHC kompleksleri, (i) serbest karbenlerin rutenyum bileşikleriyle etkileştirilmesi, (ii) azolyum tuzlarının deprotonasyonu, (iii) Ag(I)-NHC kompleksleriyle

transmetalasyon, (iv) elektronca zengin olefinlerin rutenyum bileşikleri ile etkileştirilmesi yöntemleri ile sentezlenebilmektedir.

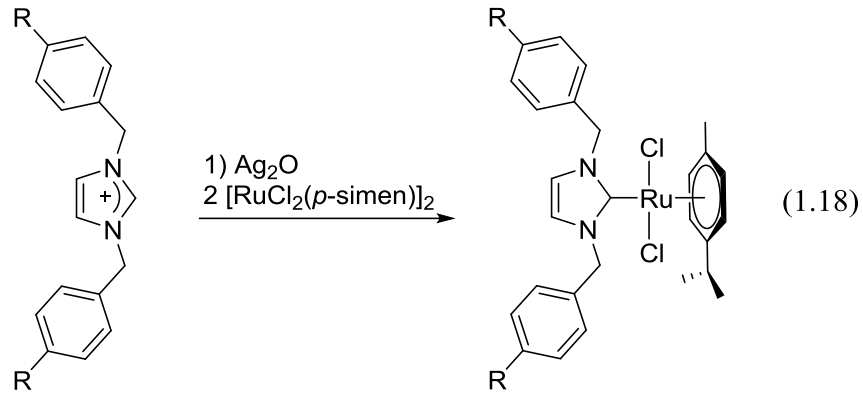
1998 Yılında, Herrmann ve arkadaşları, aril veya alkil grupları barındıran serbest karbenleri $[\text{RuCl}_2(\text{PR}_3)_2(=\text{CH}-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{X})]$ bileşiği ile etkileştirerek Ru(II)-NHC komplekslerini sentezlemişlerdir (1.16) [32].



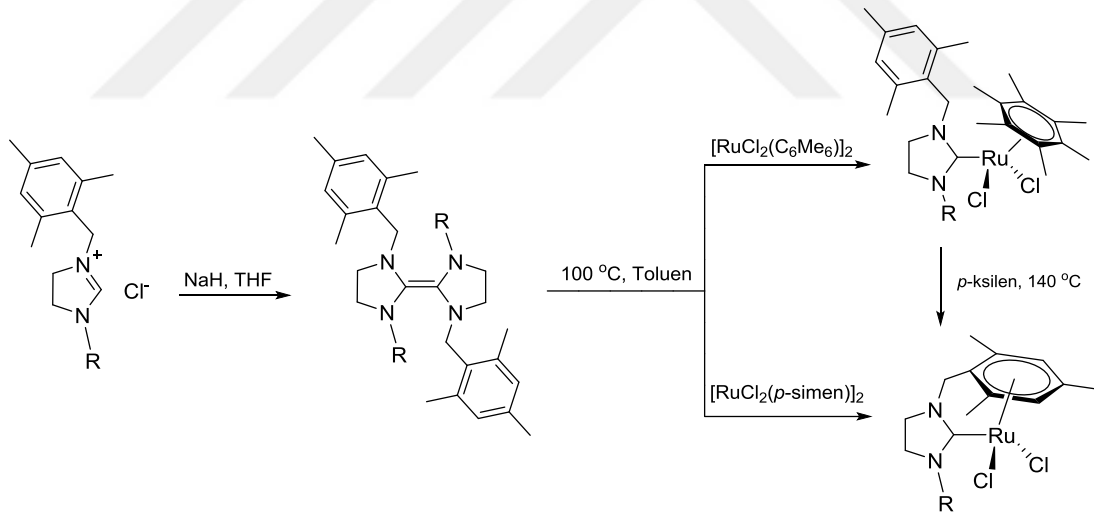
1999 Yılında Grubbs ve arkadaşları azolyum tuzlarının $t\text{BuOK}$ ile deprotonasyonu ve takiben $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2(=\text{CHC}_6\text{H}_5)]$ (1. nesil Grubbs katalizörleri) ile etkileştirilmesi ile 2. nesil Grubbs katalizörleri olarak bilinen $[\text{Ru}(\text{NHC})\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)(=\text{CHC}_6\text{H}_5)]$ komplekslerini elde etmişlerdir (1.17) [33]. Bu katalizörler, olefin metatezi tepkimelerinde 1. nesil Grubbs katalizörlerine göre yüksek katalitik aktiviteye sahiptirler.



Günümüzde Ru(II)-NHC komplekslerinin sentezi için en çok kullanılan yöntem Ag(I)-NHC komplekslerinin kullanıldığı transmetalasyon yöntemidir. Bu yöntem ile çeşitli azolyum tuzları ile yüzlerce Ru(II)-NHC kompleksi kolaylıkla hazırlanmıştır (1.18) [34].

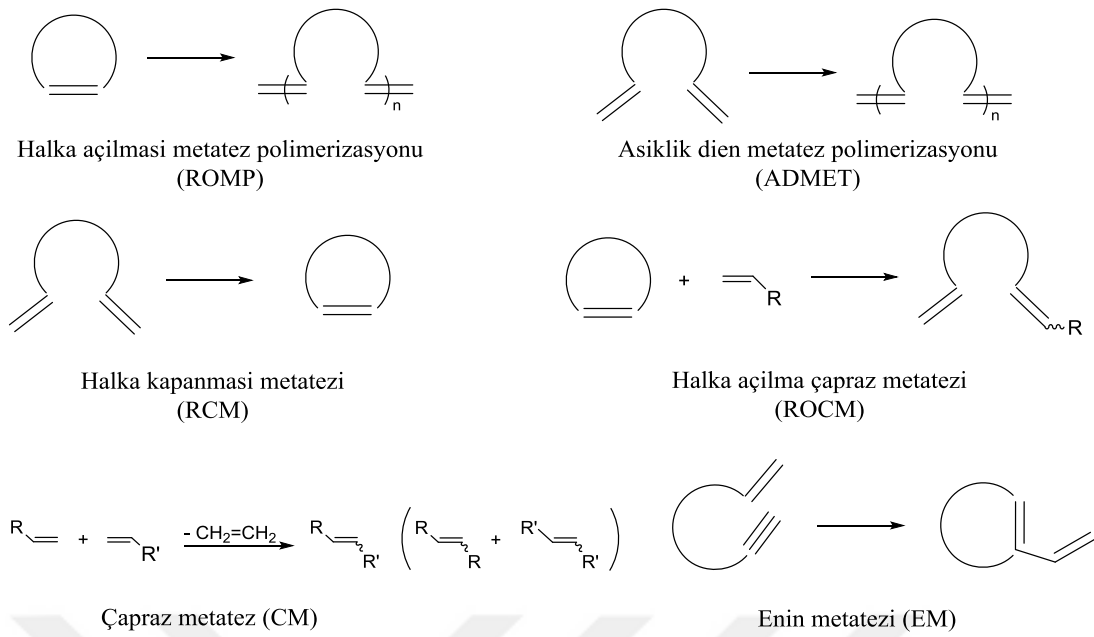


Ru(II)-NHC komplekslerinin sentezi için kullanılan diğer bir yöntem elektronca zengin olefinlerin bölünmesidir. 2003 Yılında, Çetinkaya ve arkadaşları bu yöntemi kullanarak rutenyum-aren-NHC ve kelat NHC-rutenyum komplekslerini başarı ile elde etmiştir (Şema 1.3) [35]. Bu yöntem, tıpkı serbest NHC kullanımı gibi zorlayıcı inert şartlar gerektirdiğinden günümüzde sıklıkla kullanılmamaktadır.



Şema 1.3 Elektronca zengin olefinleri kullanarak Ru(II)-NHC sentezi.

Ru(II)-NHC komplekslerinin en fazla incelendiği alan olefin metatezi tepkimeleridir. Grubbs tarafından geliştirilen 2. nesil Grubbs katalizörleri NHC yapısı içermektedir ve 1. nesil komplekslere göre daha yüksek katalitik aktiviteye sahiptir (Şema 1.4) [36].



Şema 1.4 Ru(II)-NHC katalizli metatez tepkimeleri.

Ru(II)-NHC kompleksleri, metatez tepkimeleri dışında hidrojenasyon, transfer hidrojenasyon, hidrosilasyon, allilasyon ve deallilasyon, siklopropanasyon, alkin C-C eşleşmesi gibi organik tepkimelerde de katalizör olarak kullanılmıştır [37].

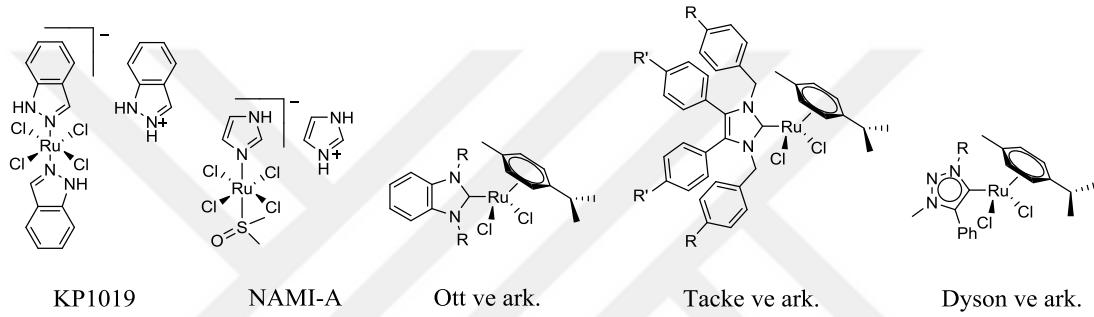
Rutenyum komplekslerinin platin komplekslerine göre daha düşük toksisiteye sahip olmaları ve KP1019 ve NAMI-A (Şekil 1.17) isimli rutenyum komplekslerinin yüksek anti-kanser aktiviteleri ve bu komplekslerin klinik test aşamasında olmaları Ru(II)-NHC komplekslerinin özellikle anti-kanser etkilerinin incelenmesine neden olmuştur [38].

2013 Yılında Ott ve arkadaşları, benzimidazol temelli bir seri Ru(II)-NHC kompleksi sentezlemiş ve insan göğüs ve kolon kanseri hücrelerinde etkilerini incelemişlerdir (Şekil 1.17). Komplekslerin içinden sadece benzil grubu içeren kompleks yüksek aktivite göstermiştir. Bu kompleksin diğer komplekslere göre hücre içine alında oranının çok yüksek olduğu ve komplekslerin hücre içine alınmaları durumunda thioredoksinreduktaz enzimi inhibisyonu ile sitotoksosite gösterdikleri tespit edilmiştir [39].

2013 Yılında Tacke ve arkadaşları oldukça lipofilik karakterde Ru(II)-NHC kompleksleri sentezlemiş ve insan göğüs ve böbrek kanseri hücrelerine karşı sitotoksisiteyi incelemiştir (Şekil 1.17). Komplekslerin bazılarının göğüs kanseri

hücrelerine karşı seçici oldukları ve cisplatin'e göre daha yüksek aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir [40].

2014 Yılında, Dyson ve arkadaşları, triazol-temelli Ru(II)-NHC kompleksleri sentezlemiş ve insan yumurtalık kanseri ve sağlıklı böbrek hücreleri üzerindeki sitotoksisitelerini incelemiştir (Şekil 1.17). Dört kompleksin yumurtalık kanseri hücrelerine karşı cisplatin'e göre daha yüksek sitotoksisite gösterdiği, bu dört kompleksin ikisinin ise sağlıklı böbrek hücrelerin karşı cisplatin'e göre düşük toksisite gösterdikleri belirlenmiştir [41].



Şekil 1.17 Bazı önemli Ru(II) ve Ru(II)-NHC kompleksleri.

1.3 Paraoksonaz Enzimi

Paraoksonaz (PON) enzim ailesi, PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç enzimden oluşmaktadır. En yoğun şekilde çalışılan üye PON1 enzimidir. Bu enzim, 354 aminoasitten oluşmakta olup 43 kDA moleküler ağırlığına sahiptir. Enzimin aktif bölgesinde biri “katalitik” diğeri ise “yapısal” olmak üzere iki tane Ca^{2+} iyonu bulunmaktadır. Enzimin ismi bir organofosfat olan “paraokson” bileşiğini hidroliz etmesinden dolayı bu şekilde verilmiştir. Enzimin fizyolojik substratı henüz bilinmemektedir ancak lakton, tiyolakton, organofosfat ve aromatik esterleri hidroliz ettiği bilinmektedir. PON1 enzimi, insan karaciğeri ve böbreklerinde sentezlenir ve yüksek-yoğunluklu lipoproteinler (high-density lipoprotein, HDL) ile ilişkili şekilde vücutta bulunurlar. PON1, sarin ve soman gibi organofosfatları hidroliz ederek sinir sistemini korumaktadır. Ayrıca, yükseltgenmiş düşük-yoğunluklu lipoprotein (low-density lipoprotein, LDL) oluşumunu durdurarak “atherosclerosis” (damar sertleşmesi) oluşumunu engeller [42]. Bazı çalışmalar, PON1 seviyesinde ve aktivitesindeki düşüklüğün kalp krizi ve kanser ile ilişkili olduğunu

göstermektedir [43]. Ayrıca, literatürde PON1 enziminin bilinen bir inhibitörü de bulunmamaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı, bazı metal tuzlarının ve birçok ticari ilacın PON1 üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ayrıca bazı kumarin türevlerinin de PON1 enzimi üzerinde inhibisyon etkisine sahip olduğu bildirilmiştir [44].

1.4 Çalışmanın Amacı

Literatür bilgilerini özetlersek, binlerce kumarin türevi çeşitli biyolojik aktivitelerinin incelenmesi amacıyla sentezlenmiştir ve bazı kumarin türevleri ticari ve klinik uygulama bulmaktadır. Diğer taraftan, gümüş-NHC ve rutenyum-NHC kompleksleri yüksek antimikrobiyal ve antikanser etkileri nedeniyle ilgi ile araştırılmaktadır. Ayrıca, biyolojik etkilerinin artırılması amacıyla, kumarin grubu içeren, NHC veya farklı yapılarıdaki metal komplekslerinin sentezine yönelik çalışmalar son yıllarda aktif şekilde çalışılmakta fakat sınırlı sayıdadır. Literatür taramamıza göre kumarin grubu içeren rutenyum kompleksleri çok az sayıda olup, kumarin grubu içeren rutenyum-NHC kompleksi sentezi bilinmemektedir. Bunlara ek olarak, NHC komplekslerinin enzimler üzerindeki inhibitör veya aktivatör özelliklerine yönelik çalışmalar da oldukça sınırlı sayıdadır.

Yukarıda verilen nedenlerden dolayı, bu tez çalışmamızda, kumarin grubu içeren benzimidazolyum tuzları ve Ag(I)-NHC ve Ru(II)-NHC komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu amaçlanmıştır. Elde edilen komplekslerin biyolojik etkilerinin incelenmesi çerçevesinde, ilk olarak PON1 enzimi üzerindeki etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

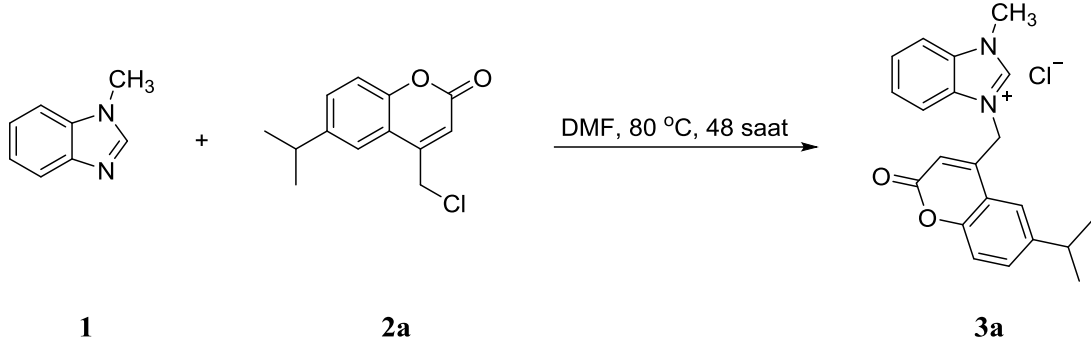
Bu tez çalışmasında ilk olarak 4-klorometilen kumarin türevleri [45] literatüre göre sentezlenmiştir. Daha sonra iki benzimidazolyum klorür tuzu sentezlenmiş ve hedeflenen gümüş ve rutenyum kompleksleri bu tuzlar kullanılarak elde edilmiştir. Benzimidazolyum klorür tuzları atmosferik şartlarda sentezlenmiştir. Gümüş metalinin gün ışığına karşı hassas olmasından dolayı, gümüş kompleksleri ile yapılan tüm deneyler alüminyum folyo ile kapatılmış cam ekipmanlar ile gerçekleştirilmiştir. Rutenyum komplekslerinin sentezi Schlenk tekniği ile argon atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin sentezinde kullanılan kimyasallar ticari olarak temin edilmiştir. Ticari olarak satın alınan tepken ve çözücüler: *o*-fenilendiamin, formik asit, metil iyodür 4-*izo*-propilfenol, 2,3-dimetilfenol, etil-4-kloroasetoasetat, d.H₂SO₄, potasyum hidroksit, etanol, dietil eter, aseton, diklorometan (DCM), *n*-hekzan, *N,N*-dimetilformamit (DMF), gümüş (I) oksit, dikloro(*p*-simen)rutenyum(II) dimer kimyasalları Sigma-Aldrichve Alfa Aesar firmalarından temin edilmiştir.

Bileşiklerin erime noktaları Elektrotermal 9200 model erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlendi. NMR spektrumları BrukerAscend 400 Avance III HD ve Bruker 600 Avance III HD cihazlarında İnönü Üniversitesi Kimya Bölümü ve İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi'nde kaydedildi. Çözücü olarak DMSO-*d*₆ ve CDCl₃ kullanıldı. Sinyal yarımları için kullanılan semboller şu şekildedir: *s* = singlet, *d* = dublet, *t* = triplet, *sep* = septet, *m*=multiplet, *br* = broad (yayvan). Eşleşme sabiti (*J*) Hz cinsinden verilmiştir. FT-IR spektrumları Perkin Elmer Spektrum 100 spektrometresi kullanılarak 400-4000 cm⁻¹ aralığındakaydedildi. Mikroanaliz değerleri İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan LECO CHNS-932 model elementel analiz cihazı kullanılarak belirlendi.

2.1 Benzimidazolyum klorür tuzlarının sentezi, 3a,b

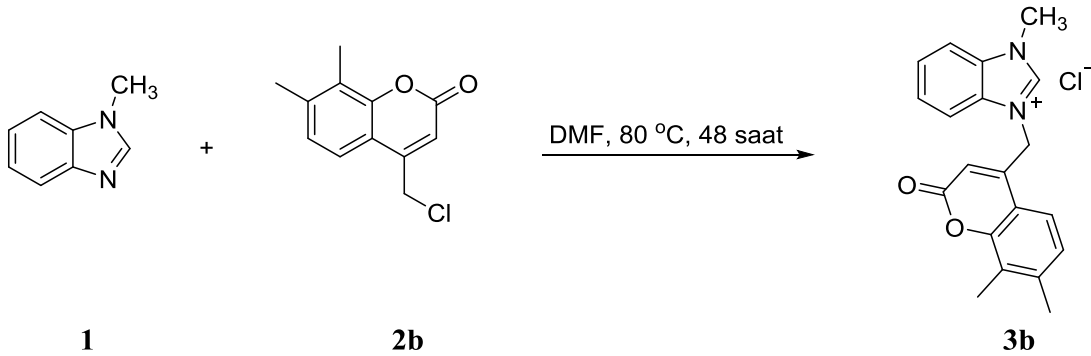
Benzimidazolyum klorür tuzları, 5 mmol (0.66 g) *N*-metilbenzimidazol (**1**) ve 5 mmol 4-klorometilen kumarin türevi (**2**) bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamit (5 mL) içerisinde 80 °C'de 48 saat ısıtılması ile sentezlendi. Tepkime sonrası, karışım oda sıcaklığına soğutuldu, karışım üzerine aseton (5 mL) eklendi ve çöken ham ürün süzülerek ayrıldı. Elde edilen katı, dietil eter (3x10 mL) ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu.

2.1.1 1-Metil-3-((6-*i*propil-2*H*-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazolyum klorür (3a)



3a Numaralı benzimidazolyum klorür tuzu, 1.18 g 4-klorometil-6-*i*propil-2*H*-kromen-2-on (**2a**) bileşiği kullanılarak yukarıda verilen yönteme göre sentezlenmiştir. Beyaz katı, verim %76 (1.4 g), e.n.: 259-260 °C. $\nu_{\text{C=O}}$: 1716 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C}}$: 1610 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=N}}$: 1574 cm^{-1} . Elementel analiz, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ için hesaplanan: C, 68.38, H, 5.74, N, 7.59. Bulunan: C, 68.20, H, 5.62, N, 7.44. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, 298 K): δ 10.16 (s, 1H, NCHN), 8.14 (d, 1H, ArH, $J = 8.1$ Hz), 8.09 (d, 1H, ArH, $J = 8.1$ Hz), 7.83-7.62 (m, 4H, ArH), 7.44 (d, 1H, ArH, $J = 8.5$ Hz), 6.36 (s, 2H, NCH₂kumarin), 5.95 (s, 1H, -CH=C-), 4.17 (s, 3H, NCH₃), 3.07 (sep, 1H, CH(CH₃)₂, $J = 6.8$ Hz), 1.29 (d, 6H, CH(CH₃)₂, $J = 6.8$ Hz). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz, 298 K): δ 160.0 (C=O), 151.8, 149.6, 145.4, 144.4 (NCHN), 132.6, 131.5, 131.4, 127.3, 127.2, 122.7, 117.2, 117.1, 114.4, 114.1, 112.7, 46.9 (NCH₂kumarin), 34.1 (NCH₃), 33.6 (CH(CH₃)₂), 24.3 (CH(CH₃)₂).

2.1.21-Metil-3-((7,8-dimetil-2*H*-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazolyum klorür (3b)

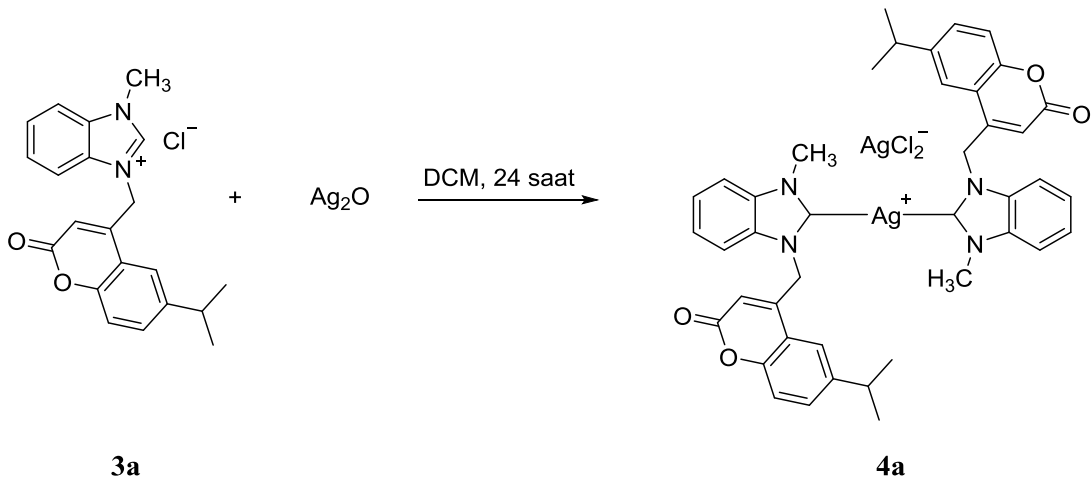


3b Numaralı benzimidazolyum klorür tuzu, 1.11 g 4-klorometil-7,8-dimetil-2H-kromen-2-on (**2b**) bileşiği kullanılarak yukarıda verilen yönteme göre sentezlenmiştir. Beyaz katı, verim %90 (1.6 g), e.n.: 248-250 °C. $\nu_{(C=O)}$: 1719 cm^{-1} , $\nu_{(C=C)}$: 1606 cm^{-1} , $\nu_{(C=N)}$: 1571 cm^{-1} . Elementel analiz, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ için hesaplanan: C, 67.70, H, 5.40, N, 7.89. Bulunan: C, 67.54, H, 5.31, N, 7.80. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, 298 K): δ 10.08 (NCHN), 8.13 (d, 1H, ArH, $J = 8.3$ Hz), 8.02 (d, 1H, ArH, $J = 8.3$ Hz), 7.78-7.66 (m, 3H, ArH), 7.32 (d, 1H, ArH, $J = 8.2$ Hz), 6.26 (s, 2H, NCH₂kumarin), 5.97 (s, 1H, -CH=C-), 4.16 (s, 3H, NCH₃), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 2.32 (s, 3H, ArCH₃). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz, 298 K): δ 160.1 (C=O), 151.6, 149.6, 144.4 (NCHN), 142.7, 132.6, 131.5, 127.3, 127.2, 126.3, 124.5, 122.0, 115.1, 114.4, 114.1, 111.8, 46.8 (NCH₂kumarin), 34.1 (NCH₃), 20.4 (ArCH₃), 11.7 (ArCH₃).

2.2 Gümüş Komplekslerinin (Ag(I)-NHC) Sentezi, 4a,b

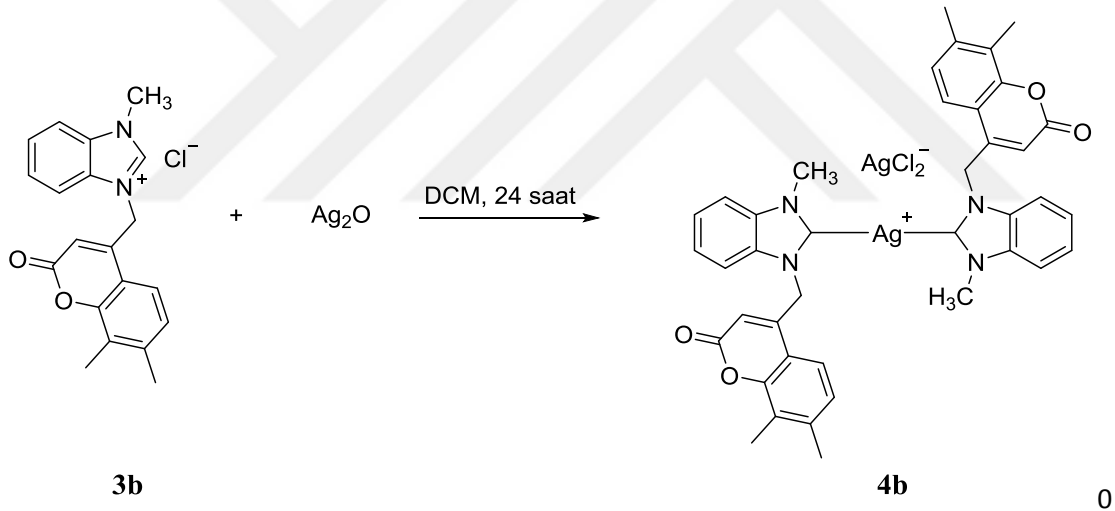
Gümüş kompleksleri, 0.5 mmol (116 mg) gümüş(I) oksit ve 1 mmol benzimidazolyum klorür tuzunun DCM (30 mL) içerisinde 24 saat oda sıcaklığında karıştırılması ile sentezlendi. Tepkime sonunda, karışım selit üzerinden süzüldü ve çözücü kısmen uzaklaştırılarak karışım konsantre edildi (yaklaşık 15 mL). Karışıma *n*-hekzan eklenerek (15 mL) Ag(I)-NHC kompleksleri kristallendirildi. Oluşan katılar, *n*-hekzan(3x10 mL) ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu.

2.2.1 Bis[1-metil-3-((6-*i*-propil-2H-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) dikloroarjantat, 4a



4a Numaralı kompleks, 368 mg **3a** tuzu kullanılarak yukarıda verilen yöntemle sentezlendi. Beyaz katı, verim %46 (220 mg), e.n.: 249-252°C. $\nu_{(C=O)}$: 1714 cm^{-1} . Elementel analiz, $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Ag}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ için hesaplanan: C, 53.02, H, 4.24, N, 5.89. Bulunan: C, 53.18, H, 4.33, N, 5.97. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, 298 K): δ 7.94 (m, 3H, ArH), 7.68 (m, 1H, ArH), 7.60-7.44 (m, 3H, ArH), 6.21 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 5.53 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 3.10 (sep, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.9$ Hz), 1.33 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz, 298 K): δ Ag-C sinyali tespit edilemedi, 159.9 (C=O), 151.9, 151.7, 145.2, 134.5, 133.8, 131.4, 124.8, 124.7, 122.7, 117.4, 117.1, 112.9, 112.6, 111.9, 48.7 ($\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 36.4 (NCH_3), 33.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

2.2.2 Bis[1-metil-3-((7,8-dimetil-2H-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) dikloroarjantat, **4b**



4b Numaralı kompleks, 355 mg **3b** tuzu kullanılarak yukarıda verilen yöntemle sentezlendi. Beyaz katı, verim %54 (250 mg), e.n.: 183-186 °C (bozunma). $\nu_{(C=O)}$: 1715 cm^{-1} . Elementel analiz, $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{Ag}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ için hesaplanan: C, 52.03, H, 3.93, N, 6.07. Bulunan: C, 52.21, H, 4.06, N, 6.22. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, 298 K): δ 7.84 (d, 1H, ArH, $J = 8.1$ Hz), 7.70 (m, 2H, ArH), 7.53-7.42 (m, 2H, ArH), 7.28 (d, 1H, ArH, $J = 8.1$ Hz), 6.08 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 5.44 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 4.09 (s, 3H, NCH_3), 2.40 (s, 3H, ArCH_3), 2.28 (s, 3H, ArCH_3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz, 298 K): δ 190.6 (Ag-C), 160.0 (C=O), 152.0, 151.5, 142.6, 134.5, 133.8, 126.2, 124.8, 124.7, 124.4, 122.0,

115.4, 112.8, 112.4, 110.6, 48.7 (NCH₂kumarin), 36.4 (NCH₃), 20.4 (ArCH₃), 11.7 (ArCH₃).

2.3 Rutenyum Komplekslerinin (Ru(II)-NHC) Sentezi, 5a,b

Rutenyum kompleksleri, 0.1 mmol (61 mg) [Ru(*p*-simen)Cl₂]₂ dimeri ve 0.1 mmol karşılık gelen Ag(I)-NHC kompleksi DCM içerisinde 40 °C'de 24 saat karıştırılarak sentezlendi. Tepkime sonunda, karışım selit üzerinden süzüldü, çözücü vakum altında uzaklaştırdı. Ham ürün *n*-hekzan (3x10 mL) ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu.

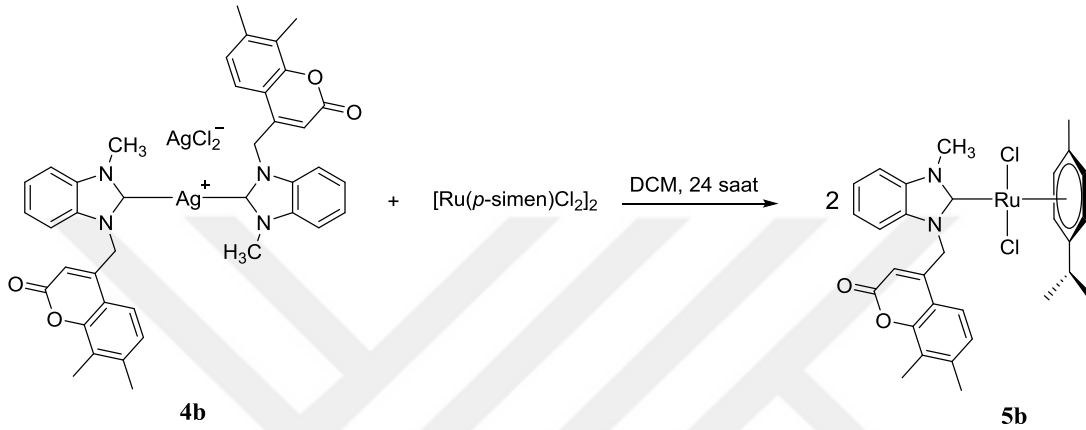
2.3.1 Dikloro[1-metil-3-((6-*i*-propil-2*H*-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II), 5a



5a Numaralı kompleks, 95 mg **4a** kompleksi kullanılarak yukarı verilen yönteme göre sentezlendi. Turuncu katı, verim %59 (75 mg), e.n.: 217-220 °C (bozunma). $\nu_{(C=O)}$: 1715 cm⁻¹. Elementel analiz, C₃₁H₃₄Cl₂N₂O₂Ru için hesaplanan: C, 58.31, H, 5.37, N, 4.39. Bulunan: C, 58.49, H, 5.49, N, 4.12. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, 298 K): δ 7.65 (m, 1H, ArH), 7.51 (m, 1H, ArH), 7.40 (br, 1H, NCH₂kumarin), 7.36-7.31 (m, 2H, ArH), 7.27 (t, 1H, ArH, *J* = 7.7 Hz), 7.20 (m, 1H, ArH), 7.06 (d, 1H, ArH, *J* = 8.0 Hz), 5.53-5.35 (m, 2H, NCH₂kumarin ve ArH (*p*-simen)), 5.49 (s, 1H, -CH=C-), 5.15-4.98 (m, 3H, ArH (*p*-simen)), 4.20 (s, 3H, NCH₃), 3.06 (sep, 1H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.9 Hz), 2.78 (sep, 1H, CH(CH₃)₂ (*p*-simen), *J* = 6.9 Hz), 1.97 (s, 3H, ArCH₃ (*p*-simen)), 1.31 (d, 6H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.9 Hz), 1.18 (m, 6H, CH(CH₃)₂ (*p*-simen)). ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz, 298 K): δ 191.2 (Ru-C), 160.4 (C=O), 151.9, 146.3, 135.8, 134.7, 131.3, 124.1, 123.9, 121.5, 117.6,

116.7, 111.3 (-CH=C-), 110.6, 110.5, 108.9, 86.7, 85.0, 83.9, 83.2 (dört Ar-C(*p*-simen)), 49.1 (NCH₂kumarin), 37.0 (NCH₃), 34.0 (CH(CH₃)₂), 30.9 (CH(CH₃)₂ (*p*-simen)), 29.7 (CH(CH₃)₂ (*p*-simen)), 24.1 (CH(CH₃)₂), 18.8 (ArCH₃ (*p*-simen)).

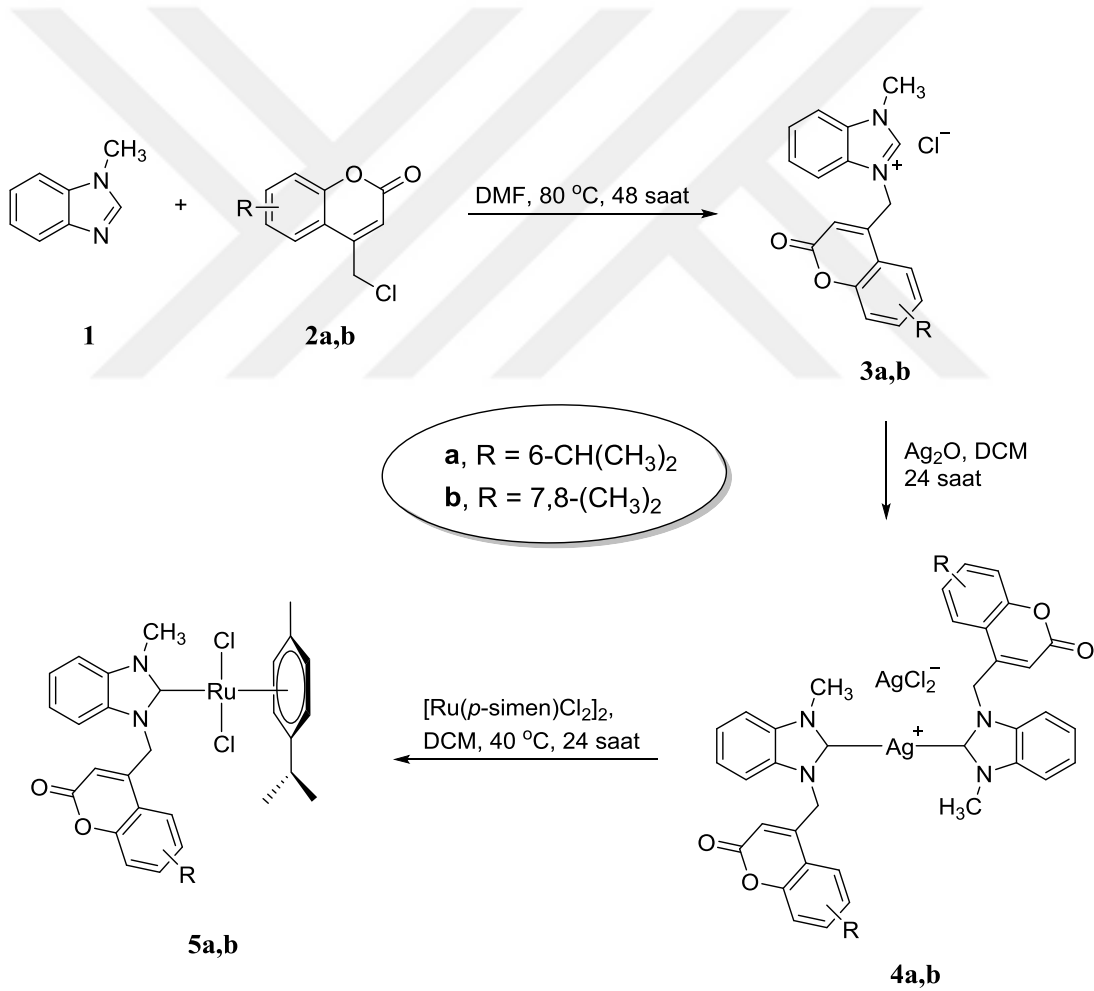
2.3.2 Dikloro[1-metil-3-((7,8-dimetil-2*H*-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II), 5b



5b Numaralı kompleks, 92 mg **4a** kompleksi kullanılarak yukarı verilen yönteme göre sentezlendi. Turuncu katı, verim %59 (75 mg), e.n.: 217-220 °C (bozunma). $\nu_{\text{C=O}}$: 1715 cm⁻¹. Elementel analiz, C₃₁H₃₄Cl₂N₂O₂Ru için hesaplanan: C, 58.31, H, 5.37, N, 4.39. Bulunan: C, 58.49, H, 5.49, N, 4.12. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K): δ 7.58 (d, 1H, ArH, *J* = 8.1 Hz), 7.40 (br, 1H, NCH₂kumarin), 7.38 (d, 1H, ArH, *J* = 8.1 Hz), 7.28 (t, 1H, ArH, *J* = 7.7 Hz), 7.22-7.17 (m, 2H, ArH), 7.04 (d, 1H, ArH, *J* = 8.1 Hz), 5.50-5.31 (m, 2H, NCH₂kumarin ve ArH (*p*-simen)), 5.49 (s, 1H, -CH=C-), 5.23-4.94 (m, 3H, ArH (*p*-simen)), 4.22 (s, 3H, NCH₃), 2.82 (sep, 1H, CH(CH₃)₂ (*p*-simen), *J* = 6.9 Hz), 2.41 (s, 3H, ArCH₃), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 1.96 (s, 3H, ArCH₃ (*p*-simen)), 1.25-1.05 (m, 6H, CH(CH₃)₂ (*p*-simen)). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 298 K): δ 191.3 (Ru-C), 160.7 (C=O), 152.5, 151.8, 143.2, 135.9, 134.8, 126.6, 125.5, 124.04, 123.97, 120.7, 114.6, 110.6, 110.5, 110.0, 86.8, 85.5, 83.9, 82.7 (dört Ar-C_{*p*}-simen), 49.2 (NCH₂kumarin), 37.0 (NCH₃), 30.9 (CH(CH₃)₂ (*p*-simen)), 20.5 (ArCH₃), 18.9 (ArCH₃ (*p*-simen)), 11.7 (ArCH₃).

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Kumarin türevleri ve Ag(I)- ve Ru(II)-NHC kompleksleri hakkında “Girişve Kuramsal Temeller” bölümünde detaylı bilgiler verilmiştir. Bu bileşiklerin biyolojik açıdan önemi nedeniyle bu çalışmada kumarin grubu içeren benzimidazolyum tuzları ve bu tuzların Ag(I)- ve Ru(II)-NHC kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektroskopik yöntemleri ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin genel yapıları ve sentez yolları Şema 3.1’de verilmiştir. Elde edilen bileşiklerin insan paraoksonaz I enzimi üzerindeki inhibisyon özellikleri Balıkesir Üniversitesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Nahit Gençer’in destekleriyle literatüre göre incelenmiştir [44].



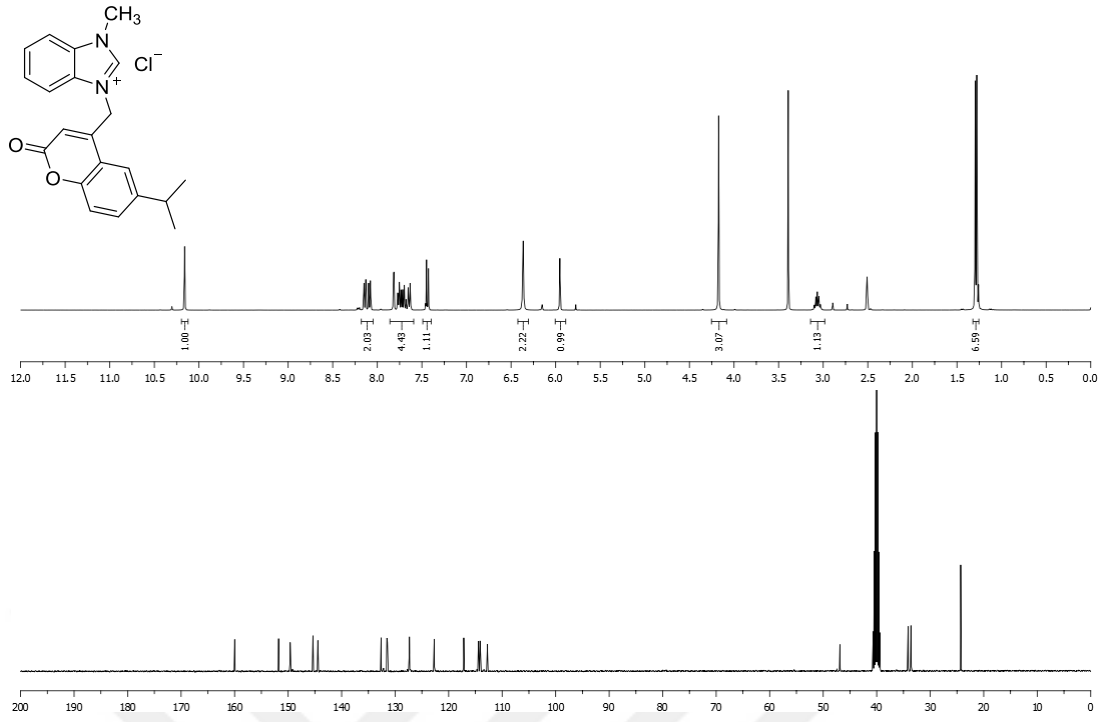
Şema 3.1 Bu tez kapsamında sentezlenen benzimidazolyum tuzları ve komplekslerin sentez yolları ve yapılarının genel gösterimi.

Hedeflenen komplekslerin sentezi için ilk olarak NHC öncülü olan benzimidazolyum klorür tuzları sentezlendi. Bunun için ise ilk olarak *N*-metilbenzimidazol (**1**) ve 4-klorometilen kumarin türevleri (**2a,b**) literatüre göre hazırlandı [45]. Sentezi hedeflenen benzimidazolyum tuzları (**3a,b**), **1** ve **2** bileşiklerinin 80 °C’de DMF içerisindeki tepkimesi ile 48 saatte %76 ve 90 verimler ile elde edildi.

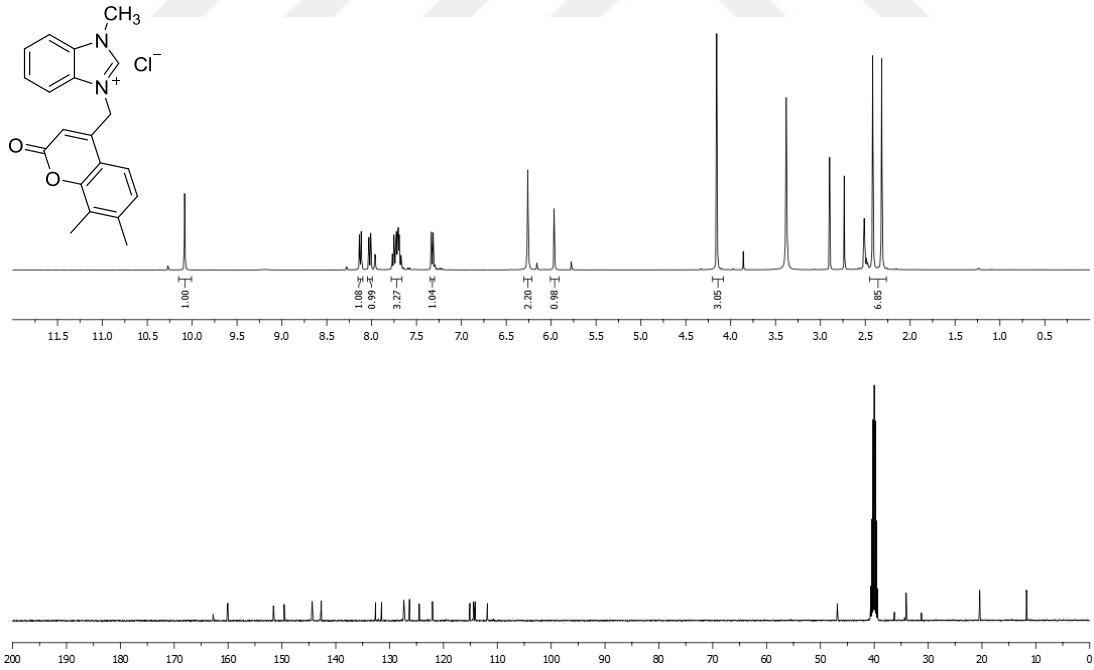
3a ve **3b** Bileşiklerine ait ¹H NMR spektrumları (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2) incelendiğinde, imidazol halkasının 2-konumunda bulunan asidik -NCHN- hidrojenlerine ait sinyaller 10.16 ve 10.08 ppm değerlerinde singlet olarak gözlenmektedir. α-Piron halkasında bulunan olefinik hidrojene ait sinyaller 5.95 ve 5.97 ppm değerlerinde singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol ve kumarin grupları arasında bulunan metilen hidrojenleri 6.36 ve 6.26 ppm’de iki hidrojen integrasyonunda singlet olarak sinyal vermektedir. Azot atomu üzerinde süstitüent olarak bulunan metil grubuna ait sinyaller 4.17 ve 4.16 ppm’de üç hidrojen integrasyonunda singlet olarak gözlenmektedir. Her iki benzimidazolyum tuzunda da bulunan, kumarinin benzen halkası üzerinde süstitüent olarak bulunan metil ve isopropil gruplarına ait sinyaller de beklenen integrasyon ve eşleşme sabiti değerlerinde gözlenmiştir. Bu sinyallere ek olarak, aromatik hidrojenlere ait sinyaller de beklenen integrasyon değerlerinde aromatik bölgede gözlenmiştir.

3a ve **3b** Bileşiklerine ait ¹³C NMR spektrumları (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2) incelendiğinde, imidazol halkasının 2-konumunda bulunan -NCHN- karbounan ait sinyaller iki bileşik için de 144.4 ppm’de gözlenmiştir. Karbonil karbonuna ait sinyaller 160.0 ve 160.1 ppm’de gözlenmiştir. Benzimidazol ve kumarin grupları arasında bulunan metilen karbonuna ait sinyaller 46.9 ve 46.8 ppm’de gözlenmiştir. Azot atomu üzerinde süstitüent olarak bulunan metil karbonuna ait sinyaller 34.1 ppm’de gözlenmiştir. Bileşiklerin yapılarından beklenen farklı karbon atomları, beklenen sayıda spektrumlarda gözlenmiştir.

3a ve **3b** Bileşiklerine ait IR spektrumları incelendiğinde, karbonil grubuna ait sinyaller 1716 ve 1719 cm⁻¹’de, alken bağına ait sinyaller 1610 ve 1606 cm⁻¹’de, imino grubuna ait sinyaller ise 1574 ve 1571 cm⁻¹’de gözlenmektedir.



Şekil 3.13a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



Şekil 3.23b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.

Hedeflenen Ag(I) -NHC kompleksleri, karşılık gelen benzimidazolyum klorürün Ag_2O ile DCM içerisinde etkileştirilmesi ile elde edilmiştir. 24 Saatlik tepkime süresi

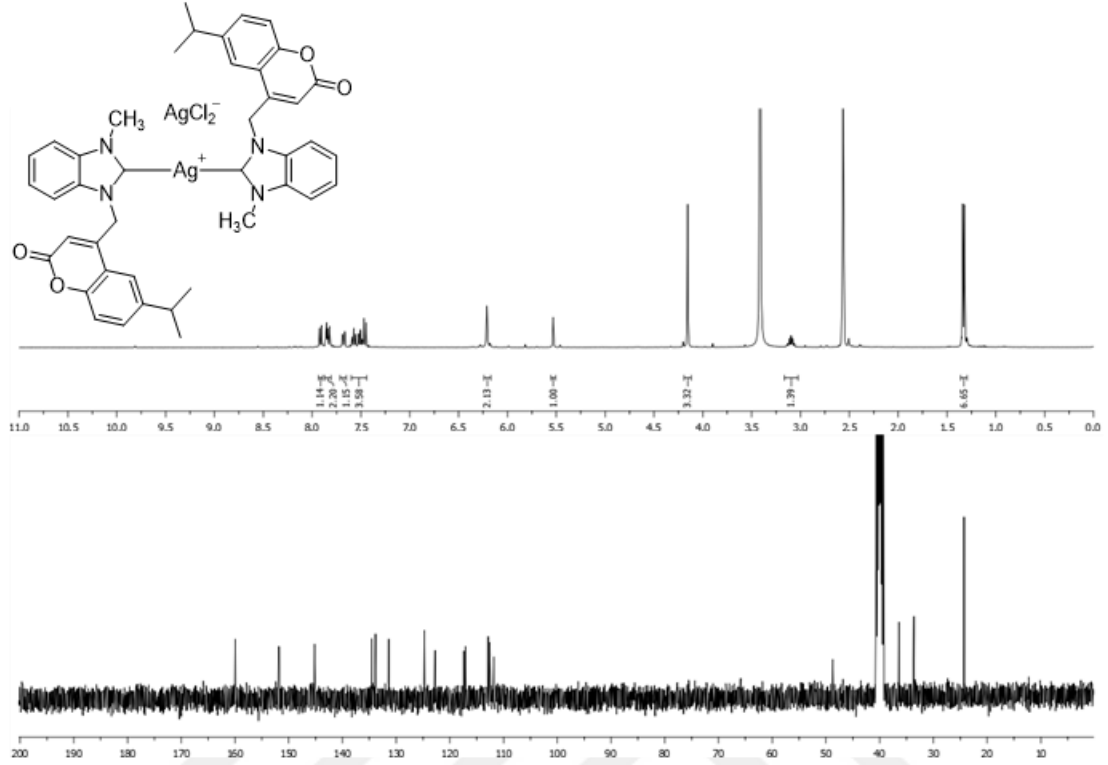
sonunda hedeflenen kompleksler %46 ve 54 verimler ile elde edilmiştir. Gümüş met.alinin gün ışığından etkilenmesinden dolayı, komplekslerin izolasyondan sonra muhafazası işlemi de dahil olmak üzere tüm işlemler alüminyum folyo kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4a ve **4b** Komplekslerinin ^1H NMR spektrumları (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4) incelendiğinde, benzimidazolyum tuzlarının spektrumlarında sırasıyla 10.16 ve 10.08 ppm'de gözlenen asidik -NCHN- hidrojenlerine ait sinyallerin tamamen kaybolduğu gözlenmektedir. Kumarin grubunun α -piron halkasında bulunan olefinik hidrojenlere ait sinyaller sırasıyla 5.53 ve 5.44 ppm'de gözlenmektedir. Yaklaşık yarım ppm değerinde olan yüksek alana kaymanın nedeni bu hidrojenlerin metalin elektronik çevresi ile etkileşim içinde olabileceğini göstermektedir. Benzimidazol ve kumarin gruplarının arasında bulunan metilen hidrojenleri sırasıyla 6.21 ve 6.08 ppm'de gözlenmektedir. Bu hidrojenlerin sinyallerinin de **3a** ve **3b** bileşiklerindeki sinyallerine göre olefinlere göre az da olsa yüksek alana kaydığı gözlenmektedir. Azot atomu üzerinde bulunan metil gruplarına ait sinyaller sırasıyla 4.11 ve 4.09 ppm değerlerinde gözlenmektedir. Bu sinyallerin yanında, gerek kumarin grubunun benzen halkası üzerinde süstitüent olarak bulunan i propil ve metil gruplarına ait sinyaller, gerekse de aromatik hidrojenlere ait sinyaller yapılardan beklenen integrasyon ve eşleşme sabitleri ile gözlenmektedir.

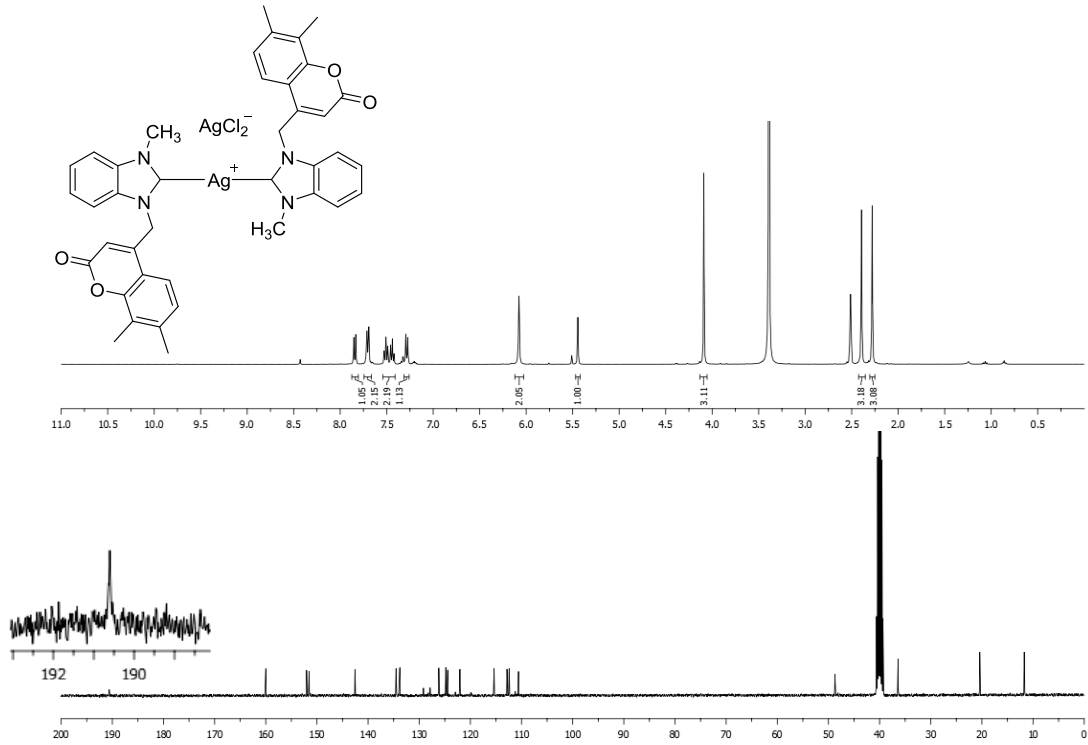
4a ve **4b** Komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumları (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4) incelendiğinde, benzimidazolyum tuzlarının her ikisinin spektrumlarında da 144.4 ppm'de gözlenen -NCHN- karbonuna ait sinyallerin kaybolduğu gözlenmektedir. **4a** Kompleksi için karben karbonuna ait sinyal tespit edilemezken, **4b** kompleksi için karben karbonunun sinyali 190.6 ppm'de gözlenmektedir. Ag(I)-NHC komplekslerinde, Ag-C bağının labil doğasından dolayı karben karbonlarına ait sinyallerin tespit edilmesi bazen mümkün olmayabilmektedir. Metilen karbonlarına ait sinyaller iki kompleks için de 48.7 ppm'de gözlenmektedir. Komplekslerin yapılarında bulunan diğer farklı karbon atomlarına ait sinyaller de beklenen sayılarda gözlenmektedir.

Ag(I)-NHC kompleksleri oldukça farklı yapılara sahip olabilmektedir. 2016 Yılında, Karataş ve ark. tarafından **4a** ve **4b** komplekslerine benzer yapıda kumarin içeren Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlenmiştir. Komplekslerin kütle spektrumu ölçümleri, komplekslerin çözelti ortamında $[\text{Ag}(\text{NHC})_2][\text{AgCl}_2]$ yapısında olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bu çalışmada sentezlenen komplekslerin de çözelti ortamında Şema 3.1'de verilen

yapılarda oldukları önerilmiştir. Komplekslerin katı haldeki yapılarının belirlenmesi için X-ışını kırınımı tek kristal analizi gerekmektedir ancak uygun kristal elde edilememiştir.



Şekil 3.34a Kompleksine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.

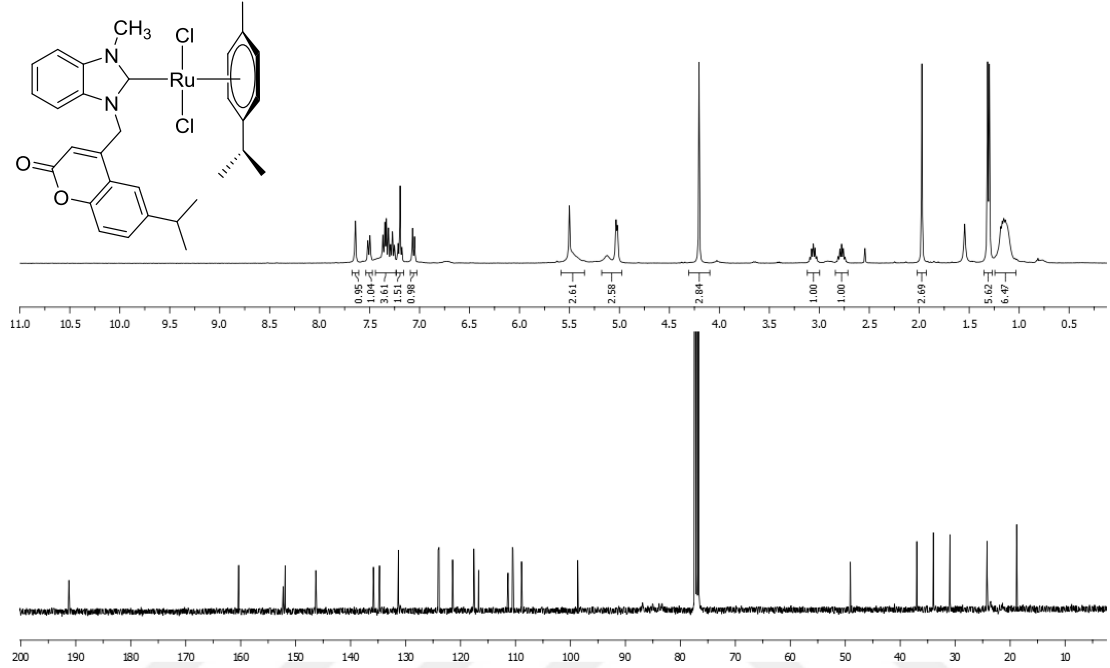


Şekil 3.44b Kompleksine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.

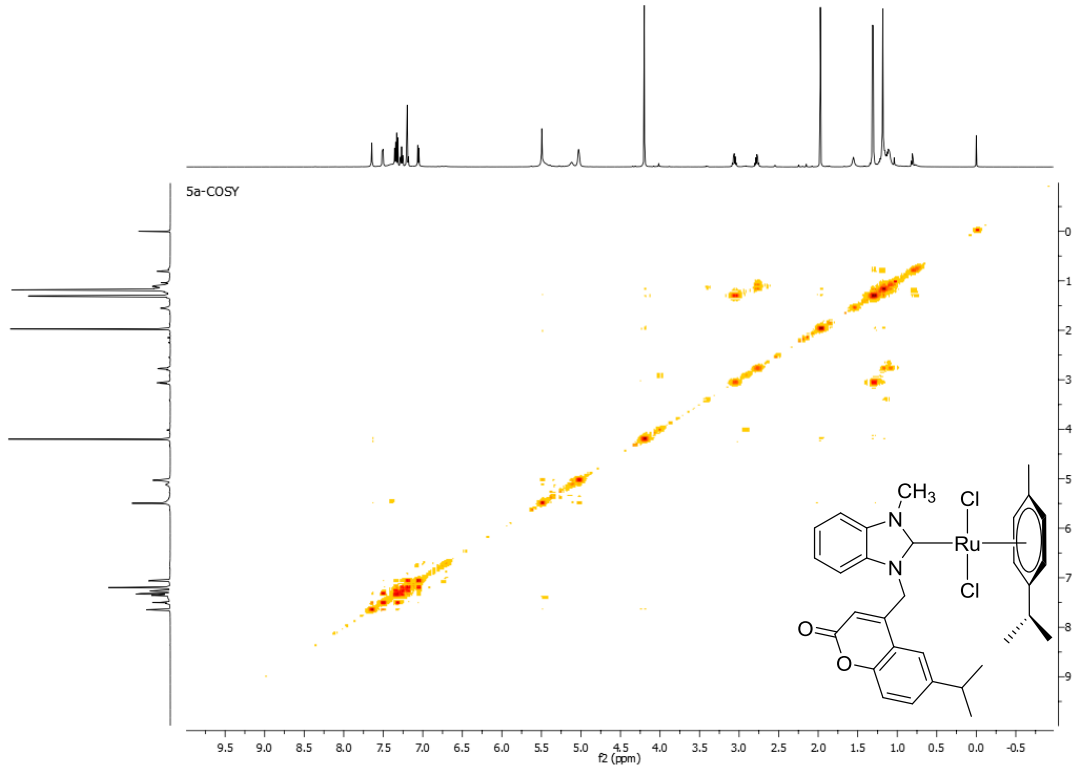
Ru(II)-NHC kompleksleri (**5a,b**)transmetalasyon yöntemi ile sentezlenmiştir. Hedeflenen kompleksler, karşılık gelen Ag(I)-NHC kompleksi ve [Ru(*p*-simen)Cl₂]₂ dimerinin DCM içerisinde etkileşimi ile elde edilmiştir. Tepkime 40 °C’de 24 saatte %59 ve 56 verimler ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen kompleksler havanın nemine ve oksijenine karşı kararlıdır.

Ru(II)-NHC komplekslerinin karakterizasyonunda ¹H ve ¹³C NMR tekniklerine ek olarak ¹H-¹H COSY ve ¹H-¹³C HSQC olmak üzere iki boyutlu NMR teknikleri de kullanılmıştır. **5a** Kompleksinin ¹H NMR spektrumu (Şekil 3.5) incelendiğinde, benzimidazol ve kumarin grupları arasında bulunan metilen hidrojenlerinin geminal iki hidrojen olarak sinyal verdiği gözlenmektedir. Bu iki sinyal, 7.40 ve 5.53-5.35 ppm’de yayvan iki sinyal olarak gözlenmektedir. **5a** Kompleksine ait ¹H-¹H COSY spektrumunda (Şekil 3.6)bu iki sinyalin birbiri ile etkileşimi net bir şekilde gözlenmektedir. Ayrıca, ¹H-¹³C HSQC spektrumunda (Şekil 3.7), bu iki hidrojeninde 49.1 ppm’de sinyal veren metilen karbonuna bağlı oldukları net bir şekilde gözlenmektedir. Ag(I)-NHC komplekslerinden farklı olarak yapıda bulunan *p*-simen grubuna ait sinyaller de net bir şekilde tespit edilmiştir. Aromatik hidrojenler 5.53-5.35 ve 5.15-4.98 ppm değerlerinde, 4H değerinde integrasyon ile multipler olarak sinyal vermektedir. *p*-Simen halkasına ait ¹propil ve metil gruplarının sinyalleri ise 2.78 (septet, -CH(CH₃)₂), 1.97 (s, -CH₃) ve 1.18 (m, -CH(CH₃)₂) ppm değerlerinde gözlenmektedir. α -Piron halkasına ait olefinik hidrojen ise 5.49 ppm’de sinyal vermektedir. Gerek metilen hidrojenlerinin geminal olarak gözlenmesi, gerekse de olefinik hidrojenin tuzlara göre yaklaşık yarım ppm yüksek alanda gözlenmesi, komplekste kumarin grubunun rotasyonunun tuz yapısındaki gibi serbest olmadığını ve bu hidrojenlerin metalin elektronik çevresi ile etkileşim halinde olduğunu göstermektedir. **5b** Kompleksinin ¹H NMR spektrumu (Şekil 3.8) incelendiğinde, metilen hidrojenleri yine iki geminal hidrojen olarak 7.40 ve 5.50-5.31 ppm’de gözlenmektedir. Metilen karbonuna ait sinyal 49.2 ppm’de gözlenmektedir. Olefinik hidrojen ise 5.49 ppm’de sinyal vermektedir. *p*-Simen halkasına ait aromatik hidrojenler 5.50-5.31 ve 5.23-4.94 ppm değerlerinde 4H integrasyonunda multipler olarak sinyal vermektedir. Komplekslerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, azot atomu üzerinde bulunan metil gruplarına ait sinyaller sırasıyla 4.20 ve 4.22 ppm’de gözlenmektedir. Bu gruba ait karbon sinyalleri ise 37.0 ppm’de gözlenmektedir. Her iki kompleksin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, karben karbonlarına ait sinyaller sırasıyla 191.2 ve 191.3 ppm’de gözlenmektedir. *p*-Simen grubunun aromatik karbonlarına ait sinyaller sırasıyla 86.7, 85.0, 83.9, 83.2 ve 86.8, 85.5,

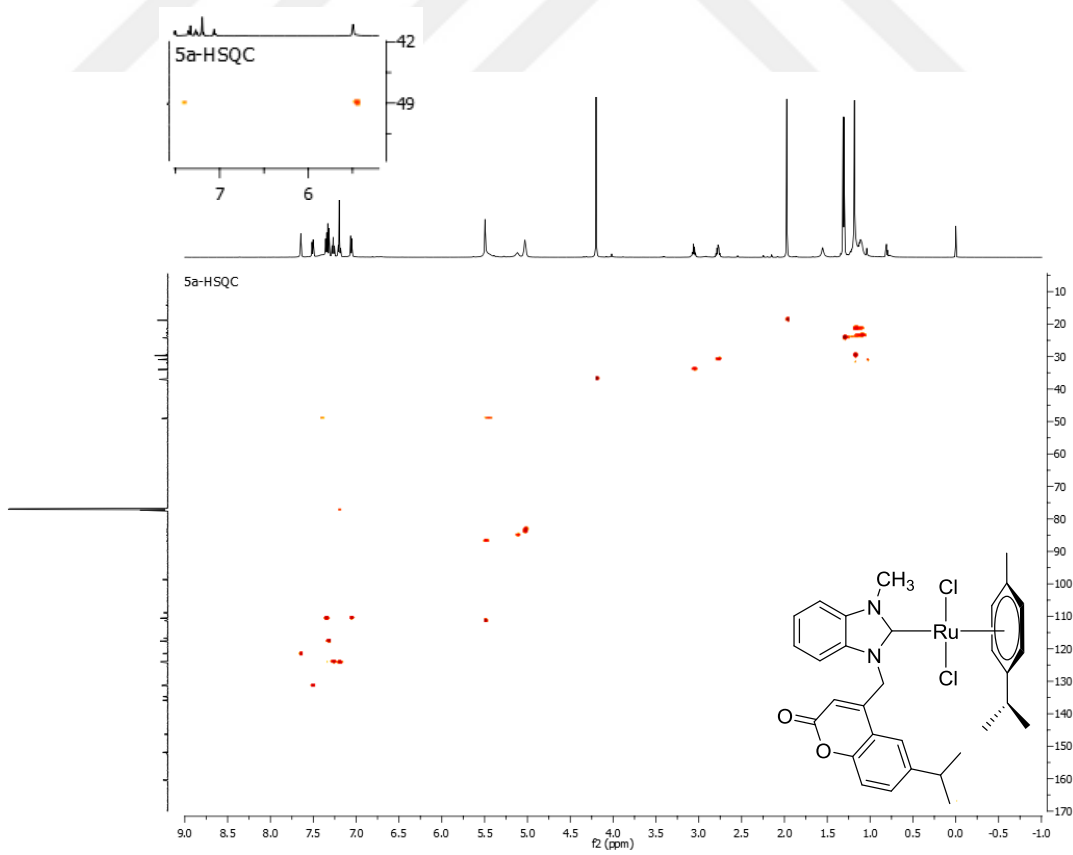
83.9, 82.7 ppm’de gözlenmektedir. Tüm bu sinyallerin yanında, her iki kompleksin de yapısından beklenen hidrojen ve karbon sinyaller spektrumlarda net bir şekilde gözlenmektedir.



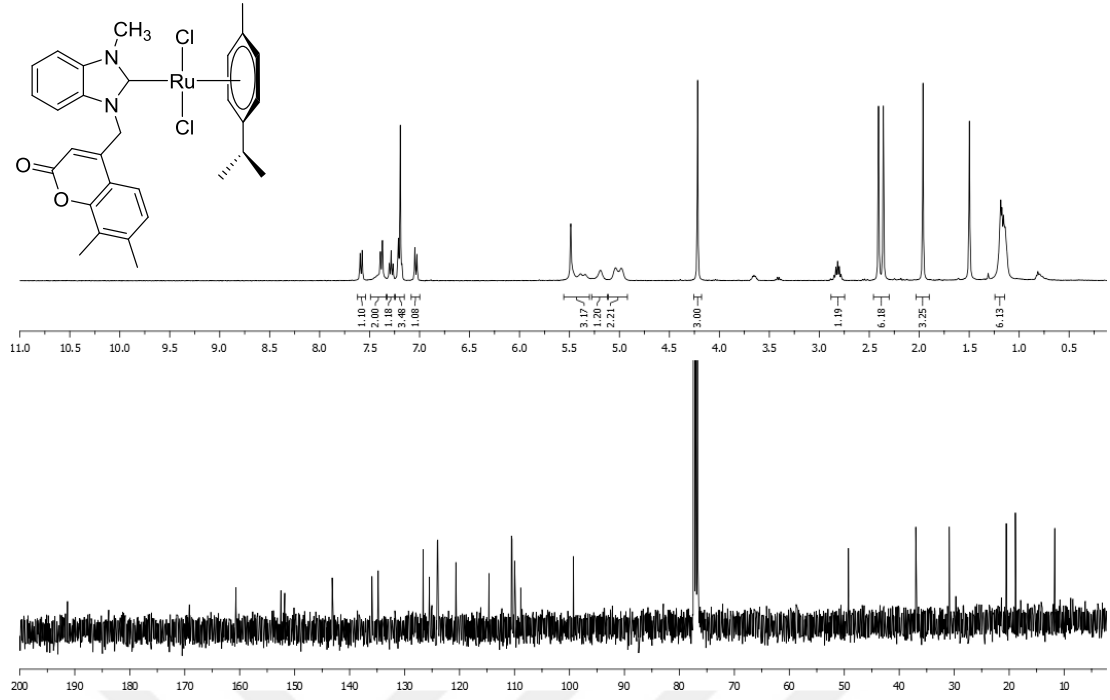
Şekil 3.55a Kompleksine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



Şekil 3.6 5a Kompleksine ait ^1H - ^1H COSY spektrumu.



Şekil 3.7 5a Kompleksine ait ^1H - ^{13}C HSQC spektrumu.



Şekil 3.85b Kompleksine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.

Sentezlenen tüm bileşiklerinin insan paraoksonaz I enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri literatüre göre incelendi [44]. Bileşikler için belirlenen IC_{50} değerleri hesaplanan LogP değerleri ile birlikte Çizelge 3.1’de verilmiştir. Görüldüğü gibi, benzimidazolyum tuzları, Ag(I)-NHC ve Ru(II)-NHC komplekslerine göre çok daha yüksek inhibisyon etkisi göstermektedir. IC_{50} değerleri, bileşiklerin polaritesinin bir ölçütü olan Log P değerleri ile beraber yorumlanırsa, artan lipofilik karakterin inhibisyon etkisini azalttığını söylemek mümkündür. Ayrıca, komplekslerin tuzlara göre daha düşük aktiviteye sahip olmasının bir diğer nedeni enzimin bazı önemli rezidülerine ulaşmayı ve onlarla etkileşimi zorlaştıran daha büyük molekül hacmi olabilir.

Çizelge 3.1 Tüm bileşiklerin LogP ve paraoksonaz I için IC₅₀ değerleri.

Bileşik	LogP	IC ₅₀ (µM)
3a	2.891	3.23 ± 0.83
3b	2.669	4.32 ± 0.21
4a	9.873	58.79 ± 0.96
4b	9.430	18.22 ± 0.05
5a	10.926	550.00 ± 0.10
5b	10.705	463.00 ± 0.10

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

NHC komplekslerinin medisinai kimya alanında uygulamalarına ait çalışmalar hızla artmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar NHC iskeletinin bazı biyo-aktif gruplar ile modifikasyonunun kompleksin etkisine olumlu yönde etki ettiğini göstermektedir. Kumarin türevleri de bu amaçla kullanılmaya başlanmış biyo-aktif gruplardan biridir ancak bu alandaki çalışmalar henüz az sayıdadır. Özellikle NHC komplekslerinin enzim inhibisyonu alanında özellikleri çok az incelenmiştir. Bu alanda daha fazla ve daha detaylı çalışmaların ilaç geliştirilmesine katkı sunacağı açıktır. Bu nedenle bu tez çalışmasında kumarin içeren NHC komplekslerisentezlenmiş ve özellikleri incelenmiştir. Bu tez kapsamında yapılan çalışmaları 4 başlık altında toplamak mümkündür;

- Kumarin grubu içeren iki yeni benzimidazolyum tuzu sentezlendi ve karakterize edildi,
- Kumarin grubu içeren iki yeni Ag(I)-NHC kompleksi sentezlendi ve karakterize edildi,
- Kumarin grubu içeren iki yeni Ru(II)-NHC kompleksi sentezlendi ve karakterize edildi,
- Sentezlenen tüm bileşiklerin insan paraoksonaz I enzimi üzerindeki inhibisyon özellikleri incelendi. Benzimidazolyum tuzları (3), Ag(I)-NHC (4) ve Ru(II)-NHC (5) komplekslerine göre çok daha yüksek inhibisyon etkisi göstermektedir. IC₅₀ değerleri, bileşiklerin polaritesinin bir ölçütü olan Log P değerleri ile beraber yorumlanırsa, artan lipofilik karakterin inhibisyon etkisini azalttığını söylemek mümkündür.

Literatür taramalarına göre, kumarin grubu içeren rutenyum kompleksleri oldukça sınırlı sayıdadır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında sunulan özellikle Ru(II)-NHC komplekslerinin anti-kanser ve DNA etkileşimi özelliklerinin incelenmesi grubumuz tarafından planlanmaktadır. Ayrıca, bu komplekslerin, çeşitli katalitik tepkimelerde katalizör özelliklerinin incelenmesi, kumarin grubunun aktiviteye etkisinin araştırılması da aynı şekilde planlanmaktadır.

5. KAYNAKLAR

- [1] Sethna, S. M. & Shah, N. M. (1945). The chemistry of coumarins. *Chemical Reviews*, 36, 1-62.
- [2] Lacy, A. & O'Kennedy, R. (2004). Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 10, 3797-3811.
- [3] Lake, B. G. (1999). Coumarin Metabolism, Toxicity and Carcinogenicity-Relevance for Human Risk Assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 37, 423-453.
- [4] Vekeriya, R. H. & Patel, H. D. (2014). Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation: A Review. *Synthetic Communications*, 44, 2756-2788.
- [5] Trost, B. M. & Toste, F. D. (1996). A New palladium-catalyzed addition: A mild method for the synthesis of coumarins. *Journal of American Chemical Society*, 118, 6305-6306.
- [6] Sharma, U., Naveen, T., Maji, A., Manna, S. & Maiti, D. (2013). Palladium-Catalyzed Synthesis of Benzofurans and Coumarins from Phenols and Olefins. *Angewandte Chemie International Edition*, 52, 12669-12673.
- [7] He, X., Shang, Y., Zhou, Y., Yu, Z., Han, G., Jin, W. & Chen, J. (2015). Synthesis of coumarin-3-carboxylic ester via FeCl₃-catalyzed multicomponent reaction of salicylaldehyde, Meldrum's acid and alcohols. *Tetrahedron*, 71, 863-868.
- [8] Reddy, M. S., Thirupathi, N. & Haribabu, M. (2013). Tandem aldehyde-alkyne-amine coupling/cycloisomerization: A new synthesis of coumarins. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 9, 180-184.
- [9] Kanchana, U. S., Diana, E. J., Mathew, T. V. & Anilkumar, G. (2020) Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of coumarin derivatives: An overview. *Applied Organometallic Chemistry*, 2020, e5983 doi: 10.1002/aoc.5983.
- [10] Wu, J., Wang, L., Fathi, R. & Yang, Z. (2002). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of 4-tosyl coumarin and aryl boronic acids: synthesis of 4-aryl coumarin compounds. *Tetrahedron Letters*, 43 (24), 4395-4397.
- [11] Khaddour, Z., Akrawi, O. A., Suleiman, A. S., Patonay, T., Villinger, A. & Langer, P. (2014). Regioselective Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of the bis(triflate) of 4,7-dihydroxycoumarin. *Tetrahedron Letters*, 55 (32), 4421-4423.
- [12] Martins, S., Branco, P. S., de la Torre, M. C., Sierra, M. A. & Pereira, A. (2010). New Methodology for the Synthesis of 3-Substituted Coumarins via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Synlett*, 19, 2918-2922.
- [13] Kabalka, G. W., Dong, G. & Venkataiah, B. (2004). Syntheses of 4-(1-alkynyl)-2(5H)-furanones and coumarins via the palladium-catalyzed cross-coupling reactions of potassium alkynyl trifluoroborates. *Tetrahedron Letters*, 45, 5139-5141.
- [14] Mino, T., Miura, K., Taguchi, H., Watanabe, K. & Sakamoto, M. (2015). BICMAP-rhodium(I)-catalyzed asymmetric 1,4-addition of aryl boronic acids to coumarin. *Tetrahedron Asymmetry*, 26, 1065-1068.
- [15] Wang, C., Mi, X., Li, Q., Li, Y., Huang, M., Zhang, J., Wu, Y. & Wu, Y. (2015). Copper-catalyzed cross-dehydrogenative coupling (CDC) of coumarins with cyclic ethers and cycloalkenes. *Tetrahedron*, 71, 6689-6693.

- [16] Verhoef, T. I., Redekop, W. K., Daly, A. K., vanSchle, R. M. F., de Boer, A. & van der Zee, A. H. M. (2013). Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77 (4), 626-641.
- [17] Emami, S. & Dadahpour, S. (2015). Current developments coumarin-based anticancer agents in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 102, 611-630.
- [18] Kontogiorgis, C., Detsi, A. & Hadjipavlou-Litina D. (2012). Coumarin-based drugs: a patent review (2008-present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 22 (4), 437-454.
- [19] Maresca, A., Temperini, C., Vu, H., Pham, N. B., Poulsen, S. A., Scozzafava, A., Quinn, R. J. & Supuran, C. T. (2009). Non-Zinc Mediated Inhibition of Carbonic Anhydrases: Coumarins are a new class of suicide inhibitors. *Journal of American Chemical Society*, 131, 3057-3062.
- [20] Karataş, M. O., Uslu, H., Sarı, S., Alagöz, M. A., Karakurt, A., Alici, B., Bilen, Ç., ... Arslan, O. (2016). Coumarin or benzoxazinone based novel carbonic anhydrase inhibitors: synthesis, molecular docking and anticonvulsant studies. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31 (5), 760-772.
- [21] Balcıoğlu, S., Karataş, M. O., Ateş, B., Alici, B. & Özdemir İ. (2020). Therapeutic potential of coumarin bearing metal complexes: Where are we headed?. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 30, 126805, doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126805.
- [22] Frenking, G., Sola, M. & Vyboishchikov, S. F. (2005). Chemical bonding in transition metal carbenes complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 690, 6178-6204.
- [23] Arduengo, A. J., Harlow, R. L. & Kline, M. (1991). A stable crystalline carbene. *Journal of American Chemical Society*, 113 (1), 361-363.
- [24] Herrmann, W. A., Elison, M., Fischer, J., Köcher, C. & Artus, G. R. J. (1995). Metal complexes of N-heterocyclic carbenes- A new structural principle for catalysis in homogeneous catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 34, 2371-2374.
- [25] Lin, I. J. B. & Vasam, C. S. (2007). Preparation and application of N-heterocyclic carbene complexes of Ag(I). *Coordination Chemistry Reviews*, 251, 642-670.
- [26] Arduengo, A. J., Dias, H. V. R., Calabrese, J. C. & Davidson F. (1993). Homoleptic Carbene-Silver(I) and Carbene-Copper(I) Complexes. *Organometallics*, 12 (9), 3405-3409.
- [27] Wang, H. M. J. & Lin, I. J. B. (1998). Facile synthesis of silver(I)-carbene complexes. Useful carbene transfer agents. *Organometallics*, 17, 972-975.
- [28] Melaiye, A., Simons, R. S., Milsted, A., Pignitore, F., Wedemiotis, C., Tessier, C. A. & Youngs, W. J. (2004). Formation of Water-Soluble Pincer Silver(I)-Carbene Complexes: A Novel Antimicrobial Agent. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 973-977.
- [29] Ray, S., Mohan, R., Singh, J. K., Samantaray, M. K., Shaikh, M. M., Panda, D. & Ghosh, P. (2007). Anticancer and Antimicrobial Metallopharmaceutical Agents Based on Palladium, Gold, and Silver N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Journal of American Chemical Society*, 129, 15042-15053.
- [30] Monteiro, D. C. F., Phillips, R. M., Crossley, B. D., Fielden, J. & Willans, C. E. (2012). Enhanced cytotoxicity of silver complexes bearing bidentate N-heterocyclic carbene ligands. *Dalton Transactions*, 41, 3720-3725.
- [31] Onar, G., Karataş, M. O., Balcıoğlu, S., Tok, T. T., Gürses, C., Kılıç-Cıkla, I., ... Alici, B. (2018). Benzotriazole functionalized N-heterocyclic carbene-silver(I) complexes: Synthesis, cytotoxicity, antimicrobial, DNA binding, molecular docking studies. *Polyhedron*, 153, 31-40.

- [32] Weskamp, T. Schattenmann, W. C., Spiegler M. & Herrmann, W. A. (1998). A Novel Class of Ruthenium Catalyst for Olefin Metathesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 37, 2490-2493.
- [33] Scholl, M., Ding, S., Lee, C. W. & Grubbs, R. H. (1999). Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands. *Organic Letters*, 1 (6), 953-956.
- [34] 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 Transactions*, 44, 7324-7331.
- [35] Çetinkaya, B., Demir, S., Özdemir, İ., Toupet, L., Semeril, D., Bruneau, C. & Dixneuf P. H. (2003). η^6 -Mesityl, η^1 -imidazolinylidene-carbene-ruthenium(II) complexes: Catalytic activity of their allenylidene derivatives in alkenes metathesis and cycloisomerization reactions. *Chemistry a European Journal*, 9, 2323-2330.
- [36] Samojlowicz, C., Bieniak, M. & Grela, K. (2009). Ruthenium-based olefin metathesis catalysts bearing N-heterocyclic carbene ligands. *Chemical Reviews*, 109, 3708-3742.
- [37] Dragutan, V., Dragutan, I., Delaude, L. & Demonceau, A. (2007). NHC-Ru complexes-Friendly catalytic tools for manifold chemical transformations. *Coordination Chemistry Reviews*, 251, 765-794.
- [38] Patil, S. A., Patil, S. A., Patil, R., Keri, R. S., Budagumpi, S., Balakrishna, G. R. & Tacke, M. (2015). N-heterocyclic carbene metal complexes as bio-organometallic antimicrobial and anticancer drugs. *Future Medicinal Chemistry*, 7 (10), 1305-1333.
- [39] Oehninger, L., Stefanopoulou, M., Alborzinia, H., Schur, J., Ludewig, S., Namikawa, K. ... Ott, I. (2013). Evaluation of arene ruthenium(II) N-heterocyclic carbene complexes as organometallics interacting with thiols and selenol containing biomolecules. *Dalton Transactions*, 42, 1657-1666.
- [40] Hackenberg, F., Müller-Bunz, H., Smith, R., Streciwilk, W., Zhu, X. & Tacke, M. (2013). Novel ruthenium(II) and gold(I) NHC complexes: Synthesis, characterization, and evaluation of their anticancer properties. *Organometallics*, 32, 5551-5560.
- [41] Kilpin, K. J., Crot, S., Riedel, T., Kitchen, J. A. & Dyson, P. J. (2014). Ruthenium(II) and osmium(II) 1,2,3-triazolylidene organometallics: a preliminary investigation into the biological activity of 'click' carbene complexes. *Dalton Transactions*, 43, 1443, 1448.
- [42] Goswami, B., Tayal, D., Gupta, N. & Mallika, V. (2009). Paraoxonase: A multifaceted biomolecule. *Clinica Chimica Acta*, 410, 1-12.
- [43] Rom, O. & Aviram, M., (2017). High-density lipoprotein-associated paraoxonase 1: a possible biomarker for heart failure? *European Journal of Heart Failure*, 19, 756-759.
- [44] Karataş, M. O., Uslu, H., Alici, B., Gökçe, B., Gençer, N., Arslan, O. Arslan, N. B. & Özdemir, N. (2016). Functionalized imidazolium and benzimidazolium salts as paraoxonase 1 inhibitors: Synthesis, characterization and molecular docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24, 1392-1401.
- [45] Frasnayuk, M. S., Vinogradova, V. I., Bondarenko, S. P. & Khilya, V. P. (2007). Synthesis of cytosine derivatives of coumarin. *Chemistry of Natural Compounds*, 43 (5), 590-593.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: GamzeÇALGIN ÖZTÜRK

Lisans: İnönü Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü, 2016

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR

1. Karataş, M. O., Çalgın, G., Alıcı, B., Gökçe, G., Genç, N., Tok, T. T., Arslan, O., Kılıç-Cıkla, I., Özdemir, N. (2019). Inhibition of paraoxonase 1 by coumarin-substituted N-heterocyclic carbene silver(I), ruthenium(II) and palladium(II) complexes. *Applied Organometallic Chemistry*, 33, e5130i doi: 10.1002/aoc.5130.