

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

S-DONÖR FONKSİYONELLENMİŞ *N*-HETEROSİKLİK KARBEN ÖNCÜLLERİ
VE KARBEN KOMPLEKSLERİ

DOKTORA TEZİ
Ali KAZANCI

Kimya Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK

ARALIK 2025

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

S-DONÖR FONKSİYONELLENMİŞ *N*-HETEROSİKLİK KARBEN ÖNCÜLLERİ
VE KARBEN KOMPLEKSLERİ

DOKTORA TEZİ
Ali KAZANCI
36193613029

Kimya Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK

ARALIK 2025

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

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

Çalışmalarım sırasında aynı laboratuvarıda çalıştığımız ve desteklerini gördüğüm Doç.Dr. Aydın AKTAŞ'a

Çalışmalarımda ayrıca tüm hayatım boyunca olduğu gibi bu çalışmalarım süresince benden her türlü desteklerini esirgemeyen aileme,

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

Bu çalışmada 4-(metilsülfonil)benzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon çalışmalarına katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksek Okulu Öğretim Üyesi Doç. Dr. Abdussamad Güzel ve 2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli bezimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon çalışmalarına katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN'e

Bu çalışmada NHC-Ag, NHC-Ru ve NHC=Se komplekslerin antikanser çalışmalarına katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Öğretim Üyesi Dr. Öğ. Üy. Irmak İÇEN TAŞKIN'a

Tez çalışmasında 4-(metilsülfonil)benzil sübstitüentli/2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzların *in siliko* çalışmalarından dolayı Gaziantep Üniversitesi, Kimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Tuğba Taşkın TOK, Zaroon SAJİD (Mirpur Bilim ve Teknoloji Üniversitesi) ve Muhammad HAROON'a (Miami Üniversitesi, Kimya ve Biyokimya Bölümü).

Tezin uygulama aşamasında FDK-2022-2950 no'lu "S-Donör Fonksiyonellenmiş N-Heterosiklik Karben Öncülleri ve Karben Kompleksleri" başlıklı proje ile maddi destekten dolayı, İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum “S-Donör Fonksiyonellenmiş *N*-Heterosiklik Karben Öncülleri ve Karben Kompleksleri” 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.

Ali KAZANCI



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ.....	i
ONUR SÖZÜ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Organosülfür Bileşikleri.....	1
1.1.1 Sülfonlar.....	4
1.1.2 Tiyoeterler.....	8
1.2 N-Heterosiklik Karbenler.....	10
1.2.1. N-Heterosiklik karben kompleksleri.....	12
1.2.2 Organosülfür süstitüentli N-heterosiklik karben öncülleri ve kompleksleri..	14
1.2.2.1 S-Fonksiyonlu NHC öncüllerin sentezi.....	15
1.2.2.2 Kükürt fonksiyonelli NHC-geçiş metal kompleksleri.....	18
1.3. Enzimler.....	28
1.3.1. Karbonikanhidraz enzimi.....	28
1.3.2. Asetilkolinesteraz enzimi.....	29
1.3.3. Ksantin Oksidaz enzimi.....	30
1.3.4. Enzim İnhibisyonu.....	30
1.4. İnsan Meme ve İnsan Karaciğer Kanseri ve Tedavi Yöntemleri.....	31
1.5. Çalışmanın Amacı.....	32
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	37
2.1. 1-süstitüye Benzimidazol Sentezi, 1a-j	37
2.2. 1-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum tuzlarının sentezi, 2a-j	38
2.2.1. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-metilbezimidazolyum klorür sentezi, 2a	39
2.2.2. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-etilbezimidazolyum klorür sentezi, 2b	39
2.2.3. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-izopropilbenzimidazolyum klorür, 2c	40
2.2.4. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-hidroksipropilbenzimidazolyum klorür, 2d	40
2.2.5. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-bütilbenzimidazolyum klorür, 2e	40
2.2.6. 1-benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2f	41
2.2.7. 1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorürsentezi, 2g	41
2.2.8. 1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyumklorürsentezi, 2h	42
2.2.9. 1-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum	
klorür sentezi, 2i	42
2.2.10. 1,3-Di(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2j	43
2.3. 4-metilsülfonilbenzil Fonksiyonelli NHC-Pd(II)-piridin Komplekslerinin	
Sentezi, 3a-g	43
2.3.1. Dibromo[1-benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridin	
palladyum(II)'nin sentezi, 3a	43
2.3.2. Dibromo[1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-	
iliden]piridin paladyum(II), 3b	44
2.3.3. Dibromo[1-(3-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-	
iliden]piridin paladyum(II), 3c	44
2.3.4. Dibromo[1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-	

iliden]piridin paladyum(II), 3d	45
2.3.5. Dibromo[1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin paladyum(II), 3e	45
2.3.6. Dibromo[1-(3,4,5-trimetoksibenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil) benzimidazol-3-2-iliden]piridin paladyum(II), 3f	46
2.3.7. Dibromo[1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin paladyum(II), 3g	46
2.4. 4-metilsülfonilbenzil grubu içeren NHC-Ag(I) Komplekslerinin Sentezi, 4a-k	47
2.4.1. Kloro[1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4a	47
2.4.2. Kloro[1-etil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4b	47
2.4.3. Kloro[1-izopropil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4c	48
2.4.4. Kloro-[1-benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4d	48
2.4.5. Kloro[1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4e	48
2.4.6. Kloro[1-(3-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4f	49
2.4.7. Kloro[1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4g	49
2.4.8. Kloro[1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4h	50
2.4.9. Kloro[1-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4i	50
2.4.10. Kloro[1-(3,4,5-trimetoksibenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4j	51
2.4.11. Kloro[1-(4-florobenil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4k	51
2.5. 4-metilsülfonilbenzil Fonksiyonelli NHC-Ru(II) Komplekslerinin Sentezi, 5a-i ...	51
2.5.1. Dikloro[1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-benzilbenzimidazolin-2-iliden](<i>p</i> -simen) rutenyum(II), 5a	52
2.5.2. Dikloro[1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolin-2-iliden](<i>p</i> -simen) rutenyum(II), 5b	52
2.5.3. Dikloro[1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolin-2-iliden](<i>p</i> -simen) rutenyum(II), 5c	53
2.5.4. Dikloro[1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-benzimidazolin-2-iliden](<i>p</i> -simen) rutenyum(II), 5d	53
2.5.5. Dikloro[1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolin-2-iliden] (<i>p</i> -simen) rutenyum(II), 5e	54
2.5.6. Dikloro[1-etil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolin-2-iliden] (<i>p</i> -simen) rutenyum(II), 5f	54
2.5.7. Dikloro[1-izopropil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolin-2-iliden] (<i>p</i> -simen) rutenyum(II), 5g	54
2.5.8. Dikloro[1-bütıl-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolin-2-iliden] (<i>p</i> -simen) rutenyum(II), 5h	55
2.5.9. Dikloro[1-(3-hidroksipropil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolin-2-iliden] (<i>p</i> -simen) rutenyum(II), 5i	55
2.6. 4-metilsülfonilbenzil Fonksiyonelli Selenoüre Komplekslerinin Sentezi, 6a-i	55
2.6.1. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-etilbenzimidazol-2-selenon, 6a	56
2.6.2. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-bütılbenzimidazol-2-selenon, 6b	56

2.6.3. 1-Benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-selenon, 6c	57
2.6.4. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon, 6d	57
2.6.5. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon, 6e	57
2.6.6. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-selenon, 6f ...	58
2.6.7. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenil)benzimidazol-2-selenon, 6g	58
2.6.8. 1,3-Bis(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-selenon, 6h	59
2.6.9. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(4-florobenil)benzimidazol-2-selenon, 6i	59
2.7. 1-(2-fenilsülfonil)etilbenzimidazol sentezi, 7	59
2.8. 2-(Fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli Benzimidazolyum Tuzların Sentezi, 8a-f	60
2.8.1. 1-benzil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür, 8a	60
2.8.2. 1-(4-fenilsülfonilbenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 8b	61
2.8.3. 1-(4-fenilsülfonilbenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 8c	61
2.8.4. 1-(4-fenilsülfonilbenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 8d	62
2.8.5. 1-(4-fenilsülfonilbenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür, 8e ...	62
2.8.6. 1-(4-fenilsülfonilbenzil)-3-etilbenzimidazolyum klorür, 8f	62
2.9. 4-Feniletilsülfonil Fonksiyonelli NHC-Pd-piridin komplekslerin sentezi, 9a-d	63
2.9.1. Dibromo[1-(4-fenilsülfonil)etil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]piridin paladyum(II), 9a	63
2.9.2. Dibromo[1-(4-fenilsülfonil)etil-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridin paladyum(II), 9b	64
2.10. 2-(fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli Benzimidazol-2-selenon Komplekslerinin sentzi, 10a-f	64
2.10.1. 1-benzil-3-(2-(fenilsülfonil)etil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10a	64
2.10.2. 1-(3-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10b	65
2.10.3. 1-(4-metilbenzil)-3-(2-(fenilsülfonil)etil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10c	65
2.10.4. 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-(fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10d	66
2.10.5. 1-(4-florobenil)-3-(2-(fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10e	66
2.10.6. 1-etil-3-(2-(fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10f	67
2.11. 2-(fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli Benzimidazol-2-tiyon Komplekslerinin sentzi, 11a-d	67
2.11.1. 1-benzil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-tiyon, 11a	67
2.11.2. 1-(3-metilbenzil)-3-(2-(fenilsülfonil)etil)benzimidazol-2-tiyon, 11b	68
2.11.3. 1-(4-metilbenzil)-3-(2-(fenilsülfonil)etil)benzimidazol-2-tiyon, 11c	68
2.11.4. 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-(fenilsülfonil)etil)benzimidazol-2-tiyon, 11d	69
2.12. 1-(2-fenilsülfite)etilbenzimidazol sentezi, 12	69
2.13. 2-(fenilsülfite)etil Fonksiyonelli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 13a-e	69
2.13.1. 1-(2-fenilsülfite)etil-3-benzilbenzimidazolyum klorür, 13a	70
2.13.2. 1-(2-fenilsülfite)etil-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 13b	70
2.13.3. 1-(2-fenilsülfite)etil-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 13c	71
2.13.4. 1-(2-fenilsülfite)etil-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 13d	71
2.13.5. 1-(2-fenilsülfite)etil-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür, 13e	71
2.14. Dibromo[1-(2-fenilsülfite)etil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]piridin paladyum (II), 14	72
2.15. Kristal yapı tayini.....	72
2.16. Enzim İnhibisyonu.....	72
2.16.1. Bileşiklerin ksantin oksidaz (XO) inhibitör etkilerinin belirlenmesi.....	73

2.16.2. Asetilkolinesteraz (AChE) İnhibitör Etkilerinin Belirlenmesi.....	73
2.16.3. Karbonik anhidraz (CA) İnhibitör Etkilerinin Belirlenmesi.....	73
2.17. İn Silico Çalışmaları.....	74
2.18. Antikanser MTT Deneyleri.....	74
2.19. DNA Bağlanma Analizi.....	75
2.20. Hücre Döngüsü Analizi.....	75
2.21. Apoptozis Analizi.....	76
2.22. DAPI Boyama.....	76
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	77
3.1. N-Fonksiyonelli Benzimidazollerin Sentezi, 1a-j.....	80
3.2. 4-(metilsülfonil)benzil Fonksiyonelli Benzimidazolyum Tuzların Sentezi, Yapı Analizi ve Biyolojik Özellikleri.....	82
3.2.1. 2a-j tuzların NMR ve FTIR analizleri.....	82
3.2.2 2e ve 2j 'nin yapısal analizi.....	88
3.2.3 2a-j tuzlarının enzim inhibisyonu çalışmaları.....	90
3.2.4 Moleküler yerleştirme çalışmaları.....	92
3.2.5 Asetilkolinesteraz (AChE) ile yerleştirme.....	94
3.2.6 Ksantin oksidaz (XO) ile yerleştirme.....	94
3.3 4-(metilsülfonil)benzil Fonksiyonelli NHC-Pd-Piridin Komplekslerinin (3a-g) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	95
3.4 4-(metilsülfonil)benzil Fonksiyonelli NHC-Ag(I) Komplekslerinin (4a-k) Sentezi, Karakterizasyonu ve Antikanser Aktiviteleri.....	99
3.4.1 NHC-Ag komplekslerinin NMR analizleri.....	100
3.4.2 NHC-Ag komplekslerinin MCF-7 ve SH-SY5Y Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri.....	104
3.5 4-(metilsülfonil)benzil Fonksiyonelli NHC-Ru(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antikanser Aktiviteleri.....	106
3.5.1 5g kompleksinin X-ışını yapı analizi.....	111
3.5.2 5a-i Komplekslerinin antikanser MTT sonuçları.....	114
3.5.3 5a-i komplekslerinin DNA bağlanma aktivitesi.....	116
3.5.4 5h kompleksinin hücre döngüsü durdurulması ve apoptoz.....	117
3.5.5 5h kompleksi için DAPI boyama.....	119
3.6 4-metilsülfonilbenzil Fonksiyonelli Selenoüre Komplekslerinin Sentezi, 6a-i.....	120
3.6.1 4-metilsülfonilbenzil sübstitüentli NHC-Se komplekslerinin MCF-7 ve SH-SY5Y Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri.....	125
3.7. 2-(fenilsülfonil)etil Sübstitüentli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, Karakterizasyonu, Enzim İnhibisyon Özellikleri ve in Siliko Çalışmaları.....	125
3.7.1 Karbonik anhidraz (CA) inhibisyon çalışmasının sonuçları.....	131
3.7.2 AChE inhibisyon çalışmasının sonuçları.....	134
3.7.3 Moleküler yerleştirme simülasyon analizi.....	135
3.7.4 Fizikokimyasal/İlaç Benzerliği Özellikleri Analizi.....	138
3.7.5 ADME analizi.....	139
3.8 2-(fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli NHC-Pd-piridin Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu.....	140
3.9. 2-(fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli Benzimidazol-2-selenon Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, 10a-f	143
3.10. 2-(fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli Benzimidazol-2-tiyon Komplekslerinin (11a-d) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	147
3.11. 2-(fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Karakterizasyonu	150

3.12. 2-(fenilsülfid)etil Fonksiyonulli NHC-Pd-piridin Kompleksinin (14) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	154
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	158
KAYNAKÇA.....	162
ÖZGEÇMİŞ.....	174



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3. 1: 2e ve 2j kompleksleri için kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.....	87
Çizelge 3. 2: Benzimidazolyum tuzlarının XO ve AChE enzimleri üzerindeki inhibisyon değerleri (IC50).....	92
Çizelge 3. 3: 2c, 2d, 2g bileşikleri ve Donepezil, Allopurinol'ün pozitif kontroller olarak bağlanma enerjisi analizi, sırasıyla AChE ve XO ile karşılaştırılmıştır.....	94
Çizelge 3. 4: MCF-7 ve SH-SY5Y Hücre Hatlarına Karşı Bileşiklerin IC50 Değerleri.	105
Çizelge 3. 5: 5g kompleksi için kristalografik verilerin ve yapı iyileştirmesinin özeti.	112
Çizelge 3. 6: Malzemelerin MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinin üzerindeki IC50 antikanser değerleri. (µg/mL).....	115
Çizelge 3. 7: Malzemelerin HepG2 insan karaciğer kanseri hücrelerinin üzerindeki IC50 antikanser değerleri. (µg/mL).....	115
Çizelge 3. 8: MCF-7 ve SH-SY5Y Hücre Hatlarına Karşı Bileşiklerin IC50 Değerleri	125
Çizelge 3. 9: 2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli benzimidazolium tuzları ile AChE ve hCA I, II izoformlarının inhibisyon verileri.....	132
Çizelge 3. 10: 8a-f bileşiklerinin ve standartların asetazolamid (AZA) ve takrin (TAC) ile hCA I (PDB ID: 1CZM), hCA II (PDB ID: 1XCV) ve AChE (PDB ID: 1B41) arasındaki bağlanma afinitesi.....	135
Çizelge 3. 11: 8a-f tuzlarının fizikokimyasal özellik profili parametreleri.....	138
Çizelge 3. 12: 8a-f bileşiklerinin ADME parametreleri.....	140

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 : Farklı Sülfon grupları içeren bileşikler.....	5
Şekil 1.2: NHC'lerin yapısal çeşitliliği.....	11
Şekil 1.3: NHC ile geçiş metali arasındaki σ ve π etkileşimleri.....	13
Şekil 1.4: NHC ve fosfin metal komplekslerinde sübstitüent gruplarının (R) yönelimi.....	13
Şekil 1.5 : Farklı sülfür fonksiyonelli NHC'ler.....	14
Şekil 1.6 : Alkil-aril tiyoeter-fonksiyonelleştirilmiş azolium tuzlarının sentezleri.....	15
Şekil 1.7 : Tiyoeter/sülfoksit-köprülü NHC öncüllerin sentezi.....	17
Şekil 1.8 : Tiyoeter köprülü 4,5-diklorodiimidazolium tuzunun sentezi.....	17
Şekil 1.9 : N,N-disübstiüe aril tioeter-bağlantılı imidazoliniyum tuzların sentezi.....	18
Şekil 1.10 : Hemilabilite S-NHC gümüş ve paladyum komplekslerin sentezi.....	20
Şekil 1.11 : Tiyoeter NHC nikel, paladyum ve rodyum komplekslerin sentezi.....	21
Şekil 1.12 : Köprülü tiyoeter paladyum komplekslerin sentezi.....	22
Şekil 1.13 : Sülfoksit ve sülfon motifli imidazol temelli bakır(I) kompleksleri.....	24
Şekil 1.14 : Sülfon ve tiyoeter sübstitüyentli imidazolyum tuzları (XLI) ve altın(I) komplekslerinin (XLII) Sentezi.....	25
Şekil 1.15 : Kiral ferrosenil tiyoeter içeren NHC ligantları ve Rh ve Ir komplekslerin sentezi.....	26
Şekil 1.16 : Tiyoeter içeren NHC öncülü ve paladyum kompleksi sentezi.....	26
Şekil 1.17 : Silika kapsüllü, tiyoeter içeren NHC öncülü ve paladyum kompleksi sentezi.....	27
Şekil 2.1 : 1-sübstitiüe benzimidazol sentezi.....	28
Şekil 3.1 : 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC öncülleri, kompleksleri ve biyolojik özellikleri.....	78
Şekil 3.2 : 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli NHC öncülleri, NHC-Pd kompleksleri ve biyolojik özellikleri.....	79
Şekil 3.3 : 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli NHC öncülleri ve NHC-Pd kompleksleri.....	80
Şekil 3.4 : Sentezlenen farklı N-fonksiyonelli benzimidazol sentezi.....	80
Şekil 3.5: 1j bileşiğinin ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	81
Şekil 3.6: 4-(metilsülfonil)benzil grubu içeren benzimidazolyum tuzlarının sentezi.....	82
Şekil 3.7: 2f tuzuna ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	83
Şekil 3.8: 2e'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı.....	89
Şekil 3.9: 2e için b ekseninden görülen katyon moleküllerinin paketlenmesi.....	89
Şekil 3.10: 2j'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı.....	90
Şekil 3.11: H-bağlı klorür-su tetramerik kümesinin gösterimi.....	90
Şekil 3.12: 2c, 2d ve 2g bileşiklerinin farklı yerleştirme etkileşimleri, AChE.....	93
Şekil 3.13: 2c, 2d ve 2g bileşiklerinin farklı yerleştirme etkileşimleri, XO.....	93
Şekil 3.14: 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC-Pd-piridin komplekslerinin sentezi.....	95
Şekil 3.15: 3d kompleksine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	97
Şekil 3.16 : 4-(metilsülfonil)benzil grubu içeren NHC-Ag(I) kompleksleri (4a-k).....	100
Şekil 3.17: 4h kompleksine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	101
Şekil 3.18: 4c'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı.....	105

Şekil 3.19 : 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC-Ru(II) kompleksleri (5a-i).....	106
Şekil 3. 20: 5e kompleksine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	107
Şekil 3. 21: 5g kompleksinin moleküler yapısı.....	113
Şekil 3. 22: 5g kompleksinin kristal yapısı.....	114
Şekil 3. 23: Agaroz jel elektroforezi görüntüsü.....	117
Şekil 3. 24: 5h kompleksinin SH-SY5Y h hücre döngüsü analizi.....	118
Şekil 3. 25: 5h kompleksi IC50 konsantrasyonuyla tedavisi.....	119
Şekil 3. 26: 5h kompleksine ait floresan mikrografları.....	120
Şekil 3. 27: 4-metilsülfonilbenzil grubu içeren selenoüre komplekslerinin sentezi.....	121
Şekil 3. 28: 6c kompleksine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	122
Şekil 3. 29: 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzlarının sentezi.....	127
Şekil 3. 30: 1-(2-fenilsülfonilbenzil)benzimidazol'e (7) ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumlar.	128
Şekil 3. 31: 8a tuzuna ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	129
Şekil 3. 32: 8b'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı.....	131
Şekil 3. 33: 8f bileşiğinin hedef proteinle etkileşim diyagramları.....	136
Şekil 3. 34: 8a'nın hedef proteinle etkileşim diyagramları.....	137
Şekil 3. 35: 8b bileşiğinin hedef proteinle etkileşim diyagramları.....	138
Şekil 3. 36: 8a-f bileşiklerinin biyoyararlanım radar grafiği	139
Şekil 3. 37: 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli NHC-Pd-piridin komplekslerinin sentezi.	141
Şekil 3. 38: 9a kompleksine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	142
Şekil 3. 39: 9a'nın atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı.....	143
Şekil 3. 40: 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazol-2-selenon komplekslerinin sentezi.....	144
Şekil 3. 41: 10c bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	145
Şekil 3. 42: 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazol-2-tiyon komplekslerinin sentezi.....	147
Şekil 3. 43: 11a bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	148
Şekil 3. 44: 1-(2-fenilsülfitetil)benzimidazol'e (12) ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları....	151
Şekil 3. 45: 2-(fenilsülfite)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzlarının sentezi.....	152
Şekil 3. 46: 13b bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	153
Şekil 3. 47: 13e'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı.....	155
Şekil 3. 48: 14 kompleksine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	156

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

NHC	: <i>N</i> -heterosiklikkarben
DMSO	: Dimetilsülfoksit
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
MTT	: 3-[4,5-Dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromür
DMC	: Diklormetan

ÖZET

Doktora Tezi

S-DONÖR FONKSİYONELLENMİŞ *N*-HETEROSİKLIK KARBEN ÖNCÜLLERİ VE KARBEN KOMPLEKSLERİ

ALİ KAZANCI

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

174+XIVsayfa

2025

Danışman: Prof. Dr. Yetkin GÖK

Son yıllarda *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandlarının koordinasyon kimyasına yönelik çalışmalar dikkat çekici biçimde artmıştır. Yapılan araştırmalar, çeşitli ana grup ve geçiş metalleriyle son derece kararlı bağlar oluşturabilen NHC ligandlarının, üçüncül fosfinlere etkili bir alternatif oluşturduğunu göstermektedir. NHC'lerin yüksek σ -vericiliği ve düşük π -alıcılığı gibi belirgin elektronik özellikleri, bu ligandların geçiş metali komplekslerine kolaylıkla dönüştürülebilmesidir.

Azot, oksijen veya fosfor donörlü NHC'ler nispeten yaygın olsa da, kükürt donörlü olanlar hala nispeten daha az araştırılmıştır. Kükürt atomu, 2- ile 6+ arasında değişen farklı oksidasyon durumları sergiler ve bu da zaten çok yönlü olan NHC kimyasını zenginleştirir. Kükürt terapötiklerinin geliştirilmesi, ilaç endüstrisinde önemli bir yer tutmaktadır. Kükürt türevi olan fonksiyonel gruplar, ilaçlarda ve doğal ürünlerde bulunmaktadır. Günümüze kadar 362 adet kükürt içeren FDA onaylı ilaca (oksijen veya azotun yanı sıra) entegre edilmiş baskın heteroatom statüsünü sürdürmeye devam etmektedir. Sülfonamidler, tiyoeterler, sülfonlar ve penisilin, son yıllarda hem sentez hem de uygulama açısından iyi çalışılmış olan kükürtlü yapılardır.

Yukardaki nedenlerden dolayı bu tez çalışmasında, üç tür organokükürt (4-metilsülfonilbenzil, 2-(fenilsülfonil)etil ve 2-(fenilsülfit)etil) fonksiyonelli benzimidazol temelli NHC öncülleri (**2**, **8**, **13**), NHC-Pd(II)-piridin (**3**, **9**, **14**), NHC-Ag(I) (**4**), NHC-Ru(II) (**5**), NHC=Se (**6**, **10**), NHC=S (**11**) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen benzimidazolyum tuzların enzim inhibisyon, NHC-Ag, NHC-Ru ve NHC=Se komplekslerin antikanser aktiviteleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *N*-heterosiklik karben öncülleri, NHC-M (Pd, Ag, Ru, Se, S) kompleksleri, Enzim inhibisyonu, Antikanser aktivite.

ABSTRACT

Phd. Thesis

S-DONOR FUNCTIONALIZED *N*-HETEROCYCLIC CARBENE PRECURSORS AND CARBENE COMPLEXES

Ali KAZANCI

Inonu University
Institute of Science
Department of Chemistry
174+XII sayfa

2025

Supervisor: Assoc. Prof. Yetkin GÖK

In recent years, studies on the coordination chemistry of *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligands have increased significantly. Studies have shown that NHC ligands, capable of forming highly stable bonds with a variety of main group and transition metals, represent an effective alternative to tertiary phosphines. The distinctive electronic properties of NHCs, such as high σ -donor and low π -acceptor, allow them to be readily converted into transition metal complexes.

While NHCs with nitrogen, oxygen, or phosphorus donors are relatively common, those with sulfur donors are still relatively understudied. The sulfur atom exhibits different oxidation states ranging from 2- to 6+, enriching the already versatile NHC chemistry. The development of sulfur therapeutics is a key component of the pharmaceutical industry. Sulfur-derived functional groups are found in drugs and natural products. To date, it continues to be the predominant heteroatom integrated into 362 FDA-approved sulfur-containing drugs (in addition to oxygen or nitrogen). Sulfonamides, thioethers, sulfones, and penicillin are sulfur-containing structures that have been well studied in recent years, both in terms of synthesis and application.

For the reasons mentioned above, in this thesis, three types of organosulfur (4-methylsulfonylbenzyl, 2-(phenylsulfonyl)ethyl, and 2-(phenylsulfide)ethyl)-functionalized benzimidazole-based NHC precursors (**2**, **8**, **13**), NHC-Pd(II)-pyridine (**3**, **9**, **14**), NHC-Ag(I) (**4**), NHC-Ru(II) (**5**), NHC=Se (**6**, **10**), and NHC=S (**11**) complexes were synthesized and their structures were elucidated using appropriate spectroscopic methods (NMR and FT-IR). The enzyme inhibition activities of the synthesized benzimidazolium salts and the anticancer activities of NHC-Ag, NHC-Ru, and NHC=Se complexes were investigated.

Keywords: *N*-heterocyclic carbene precursors, NHC-M (Pd, Ag, Ru, Se, S) complexes, enzyme inhibition, anticancer activity.

1. GİRİŞ

Yaşamı en çok tehdit eden hastalıklardan biri olan kanser, esas olarak kontrolsüz hücre bölünmesi olan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır; bu nedenle, anti-proliferatif bileşiklerin tümör boyutunun azalması üzerindeki etkisi tıbbi araştırmaların ana hedefidir. Gelecekte, kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra birincil ölüm nedenlerinden biri olacak ve muhtemelen en yaygın hastalık haline gelecektir [1]. Yüksek ölüm oranı nedeniyle kansere karşı etkili önleme tedavilerinin keşfedilmesi gerekmektedir. Ayrıca, kanser hücrelerinin metastatik difüzyonunu kontrol eden antikanser ajanları ve ana tedavileri keşfetmek kanser araştırmaları alanında hayati önem taşımaktadır [2]. Günümüzde kanser tedavisinde; cerrahi, radyoterapi, immünoterapi, doğal ürünler ve kemoterapi dahil olmak üzere pek çok yöntem kullanılmaktadır. Kanser önleyici ilaçlar kanser hücrelerini yok etme yeteneğine sahip olsa da, kanserli dokuların yanı sıra normal hücreleri de öldürürler. Son yıllarda, yeni sitotoksik bileşiklerin sentezi, kanser önleyici terapötiklerin iyileştirilmesine yol açmıştır [3]. Kükürt terapötiklerinin geliştirilmesi, ilaç endüstrisinde önemli bir yer tutmaktadır. Kükürt türevi olan fonksiyonel gruplar, ilaçlarda ve doğal ürünlerde bulunmaktadır. Günümüze kadar 362 adet kükürt içeren FDA onaylı ilaca (oksijen veya azotun yanı sıra) entegre edilmiş baskın heteroatom statüsünü sürdürmeye devam etmektedir. Sülfonamidler, tiyoeterler, sülfonlar ve penisilin, son yıllarda hem sentez hem de uygulama açısından iyi çalışılmış olan kükürtlü yapılardır.

İlaç geliştirme protokollerine uygun üretilen kanser önleyici ilaçlarının sentezi sırasında pek çok zorlukla karşılaşmaktadır [4]. Akıllıca tasarlanmış çeşitli moleküllere rağmen, gen hedefli ilaçların kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu ilaçlar genellikle akciğer, kolon ve meme gibi metastaz yapan ve deneyimli cerrah veya radyoterapistin erişemeyeceği merkezi kanserlerin ölümcül yıkımını geçici olarak önlerler [5]. Sentezlenen bu tür ilaçlara ait yan etkiler nedeniyle yeni ve daha etkili kemoterapötik ajanlar arayışı devam etmektedir [6].

1.1 Organosülfür Bileşikleri

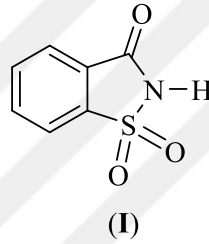
Simgesi “S” ve atom numarası 16 olan kükürt, bir ametaldir. Kükürt doğada yaygın olarak bulunur. Katı, sarı renkli bir element olan kükürt, kokusuz olmakla birlikte bazı bileşikler kötü kokuludur. Kükürt kimyasal olarak oksijenle birçok benzerlik gösterir ve uygun şartlar sağlandığında oksijenle yer değiştirme tepkimesi verebilir [7].

Kükürt tüm canlılar için hayati önem taşır. Bu elementin canlılar için hayati önem taşıyan bazı özelliklerini sıralarsak; 1) Amino asitlerden protein üretilmesi için gereklidir. 2)

Kükürt minerali ise, bağ dokusu, deri, tırnak üretimi, kan şekeri seviyesinin kontrolü, vücudun zehirlerden temizlenmesi, safra üretimi, sağlıklı saç, cilt ve tırnaklar için gereklidir. 3) Oksijen dengesinin muhafazasına yardımcı olur, bu da beyin fonksiyonları için çok önemlidir. 4) Sülfür aynı zamanda B-grubu vitaminlerinin işlevlerini yerine getirmesine ve karaciğerde safranin salgılanmasına yardımcı olur [8-12].

Kükürt içeren bileşikler organik sentez, ilaçlar, biyoaktif ürünler, tarım kimyasalları, yarı iletkenler ve organik boyalarda büyük önem taşır. Bunlar arasında organosülfon bileşikler, önemli biyolojik aktiviteler gösteren bir dizi bileşikte meydana geldikleri ve muazzam sentetik fayda gösterdikleri için büyük ilgi görmüştür [13,14].

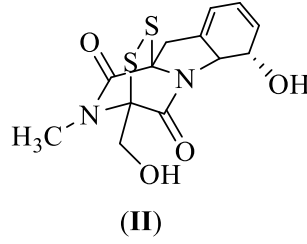
Kükürt; oksijen, selenyum ve tellür ile birlikte kalkojen grubunun bir üyesidir. Bu nedenle organosülfür bileşikler karbon-oksijen, karbon-selenyum ve karbon-tellür bileşikler ile kısmi benzerlik gösterirler [15]. Genellikle kötü kokulu olmalarına karşın, organosülfür türevleri arasında birçok tatlı bileşik de vardır, örneğin sakkarin (I) [16].



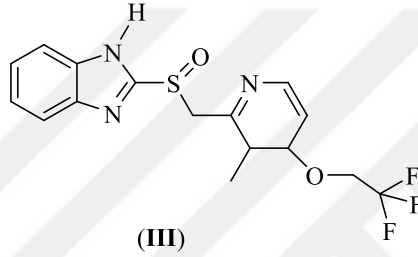
Organosülfür bileşikler yıldızlarda, volkan lavlarında ve okyanusların derinliklerinde olmak üzere çeşitli yerlerde bulunurlar. Organosülfür bileşikler, tüm canlıların vücutlarında belirli temel amino asitler (proteinlerin bileşenleri olan sistein, sistin ve metionin gibi), tripeptit glutatyon, enzimler, koenzimler, vitaminler ve hormonlar şeklinde bulunur. Penisilin ve sülfonamid içeren bazı antibiyotikler organosülfür bileşikleridir. Sülfür içeren antibiyotikler sağlık açısından yararlı olmakla birlikte, bir organosülfür bileşik olan hardal gazı ölümcül bir kimyasal savaş ajanıdır [17]. Fosil yakıtları olan kömür, petrol ve doğalgaz içerisinde organokükürt bileşikler bulunur. Bunların bu yakıtlardan uzaklaştırılması (desülfürizasyon) petrol rafinerileri için önemli bir konudur [18].

Kükürt içeren bileşikler genellikle farklı biyolojik aktiviteler gösterir ve ilaç endüstrisindeki uygulamalarda önemli işlevler gösterirler [19]. Örneğin, kükürt atomları ve bir diketopiperazin yapısı ile karakterize edilen epiditiyodiketopiperazin (ETP), antiviral, antibakteriyel, antialerjik, antimalaryal ve sitotoksik özellikler de dahil olmak üzere bir dizi biyolojik aktivite gösteren çok sayıda metabolit içerir [20]. Örneğin, Gliotoksin (II) çeşitli mantar türleri tarafından üretilen doğal olarak oluşan 2,5-diketopiperazinler

sınıfına ait kükürt içeren bir mikotoksindir [19]. Di- veya polisülfid bağı içeren epipolitiopiperazinlerin en belirgin üyesidir [21].



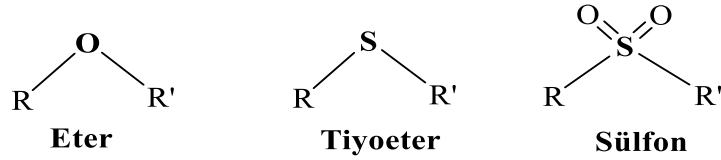
Prevacid (III), midenin gastrik asit üretimini engelleyen bir proton pompası inhibitörüdür (PPI) [22]. Seroquel, şizofreni, bipolar bozukluk ve XR versiyonunda majör depresif bozukluğu tedavi etmek için seçici bir serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ile birlikte onaylanmış atipik bir antipsikotiktir [23].



Kükürt içeren bileşiklerin farmakolojik çok yönlülüğü, antimikrobiyal [24-26] anti-enflamatuar [27-29], antiviral [30-32], antidiyabetik [33,34], antileishmanial [35-37], antimalarial [38,39], ve antikanser etkileri [40-42] arasında değişen geniş bir aktivite yelpazesine [43,44] sahip olduğu iyi bilinmektedir. Özellikle sülfonamidler için olağanüstü antimikrobiyal potansiyelleri, bakteriyel enfeksiyonlar ve antimikrobiyal direnç gibi giderek artan küresel sağlık kriziyle mücadelede etkili olmuştur [45]. Bulaşıcı hastalıklara ek olarak, kükürt bazlı bileşikler çeşitli klinik ortamlarda önemli terapötik etkiler göstermiştir. Dermatolojide, antibakteriyel, antifungal ve keratolitik etkileri, akne, rozasea, seboreik dermatit ve kepek gibi zayıflatıcı cilt rahatsızlıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [46].

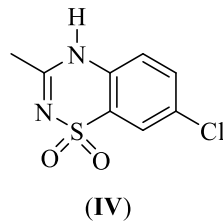
1.1.1 Sülfonlar

Sülfonlar, organokükürt bileşiklerinin üyelerinden biridir ve eterdeki oksijen atomu yerine kükürdün geçmesi ile oluşan tiyoeterlerin S-dioksitleridir [13]. Genel yapısal formülleri $R-S(O)_2-R'$ şeklinde gösterilir.

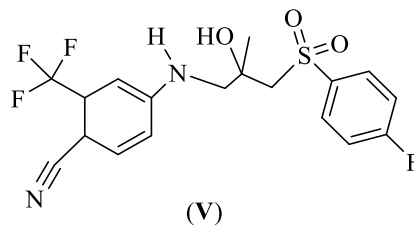


Burada R ve R' organik gruplardır ve alkil veya aril grupları olabilirler. Sülfonların kimyası, kimyasal ve biyolojik olarak aktif moleküllerin geniş bir yelpazesinin üretimi için sentetik ara maddeler olarak önemleri nedeniyle araştırılmıştır. Sülfonlar, çözücüler, polimerler ve biyofarmasötik ajanlar olarak yaygın olarak kullanılır. Sülfon grupları içeren çeşitli ilaçlar cüzzam, dermatitis herpetiformis ve tüberküloz tedavisinde kullanılır. Bunların dışında sülfon içeren bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antimalaryal, sistein proteaz inhibitörü, anti-HIV, anti-proliferatif, anti-kanser, protein fosfataz metilesteraz-1 inhibitörleri, tiroid reseptör antagonisti, 11 β -hidroksi steroid dehidrogenaz tip 1 inhibitörleri, M1 pozitif allosterik modülatörler, siklik nükleotid kapılı kanal agonisti, EPAC2 antagonisti, antiinflamatuvar aktivite, PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu inhibitörleri, γ -sekretaz inhibitörleri, β -laktamaz inhibitörleri ve jelatinaz inhibitörleri dahil olmak üzere birçok terapötik aktivitesi de bulunmaktadır [13].

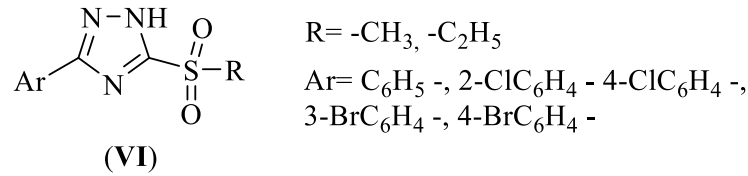
Sülfonlar, dünya çapında insan sağlığını etkileyen bir dizi hastalığın tedavisi için geliştirilmekte olan çok sayıda ilaç ve ilaç adayında bulunur. Örneğin, Diazoksit, potasyum iyonlarına karşı membran geçirgenliğini artırarak düz kaslarda lokal gevşemeye neden olan bir potasyum kanal aktivatörüdür. Bu, voltaj kapılı kalsiyum iyon kanallarını kapatarak sarkolemma boyunca kalsiyum akışını ve kasılma aparatının aktivasyonunu önler. Diazoksit (IV), genellikle akut hipertansiyon veya malign hipertansiyon tedavisinde vazodilatör olarak kullanılır [47].



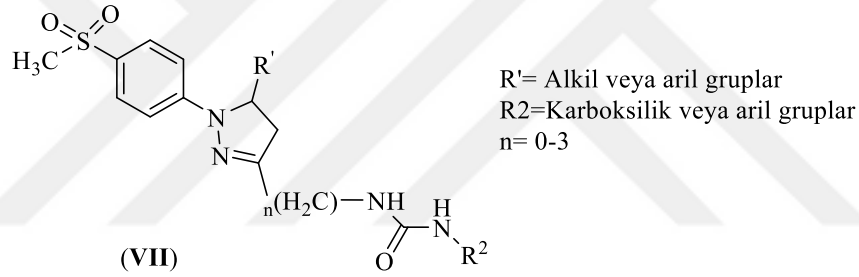
Bir başka örnek olarak Bikalutamid verilebilir (V). Bu bileşik öncelikle prostat kanserini tedavi etmek için kullanılan bir antiandrojen ilaçtır [48].



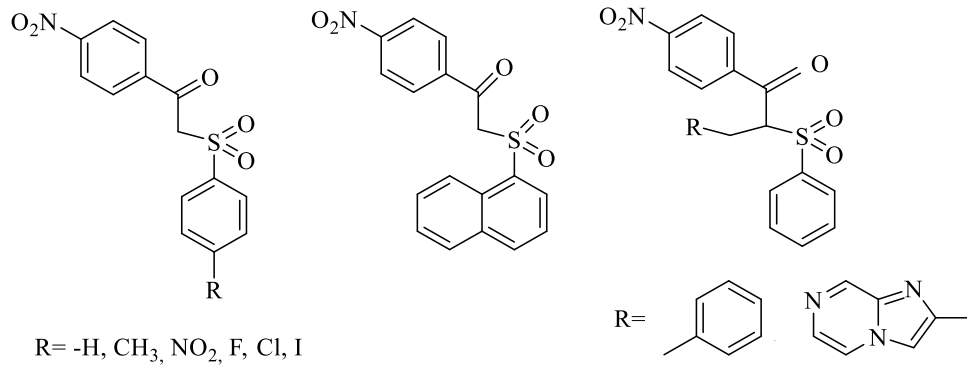
Tozkoparan ve arkadaşları tarafından, antiinflamatuvar-analjezik aktiviteleri değerlendirilmek üzere bir dizi 5-aril-3-alkiltiyo-1,2,4-triazol ve karşılık gelen sülfonlar sentezlenmiştir (VI) [49]. Bu serideki birçok bileşik, minimum ülserojenik risk ile potansiyel antiinflamatuvar-analjezik aktivite göstermiştir. Alkiltiyo analoglarla karşılaştırıldığında, karşılık gelen alkil sülfon türevlerinin daha güçlü antiinflamatuvar-analjezik ajanlar olduğu bildirilmiştir.



Hwang ve arkadaşları, 2011 yılında, COX-2 farmakoforu olan diarylpirazol ile çözünür epoksit hidrolaz (sEH) farmakoforu olan üreyi birleştirerek yeni bir molekül serisi geliştirmiş ve bu bileşiklerin hem COX-2 hem de sEH üzerindeki *in vitro* ve *in vivo* inhibitör aktivitelerini bildirmiştir (VII) [50].

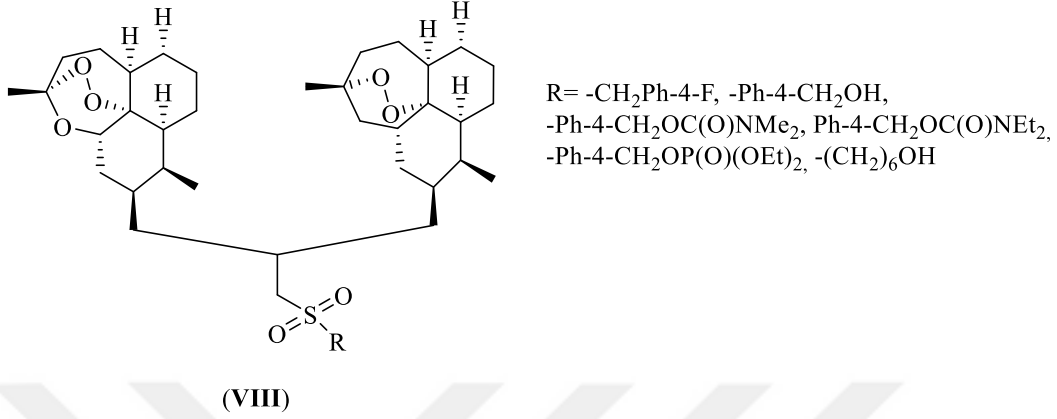


Curti ve arkadaşları, sülfon türevlerinin sulu ortamda tek kapta mikrodalga destekli sentezini rapor etmişlerdir [51]. Modifiye edilmiş mikrodalga ısıtım yöntemi, istenilen ürünü 30 dakika içinde ve iyi verimlerle sağlamıştır. Bu bileşikler antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri açısından değerlendirilmiş, bu seride yer alan bazı sülfon türevleri umut verici antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Şekil 1.1.).

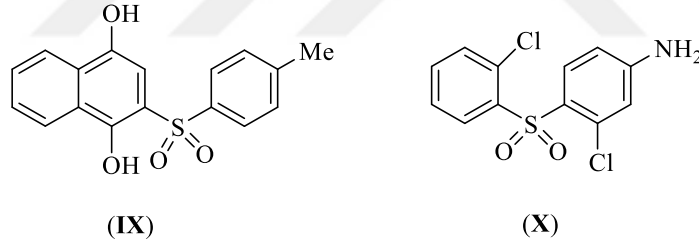


Şekil 1.1 : Farklı sülfon grupları içeren bileşikler.

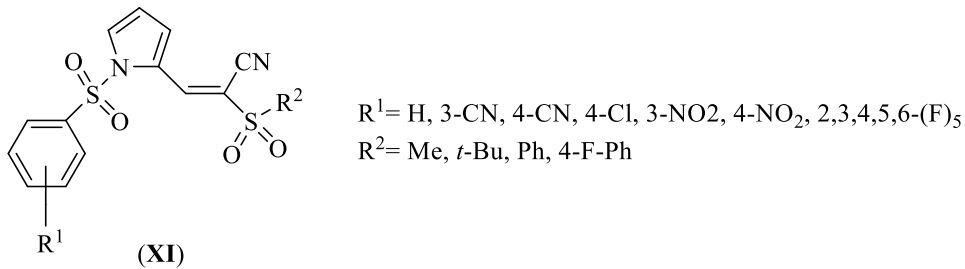
Rosenthal ve arkadaşları, doğal triyoksan artemisinininden 5–6 adımda altı adet dimerik triyoksan sülfon türevi sentezlemişlerdir [52]. Bu bileşik serisi (VIII), sıtma ile enfekte olmuş farelerde umut verici aktivite göstermiş ve kanser hücre hatlarına karşı etkili ve seçici sitotoksisite sergilemiştir.



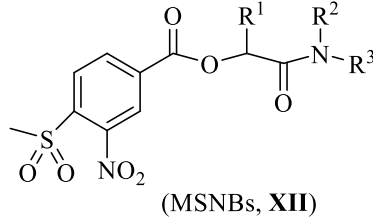
Lee ve arkadaşları, yağ asidi biyosentez enzimi olan β -ketoasil taşıyıcı protein sentaz III (PfKASIII)'ü hedef alarak çeşitli sülfonil bileşiklerini antimalaryal ajanlar olarak tanımlamışlardır. İki bileşik sınıfı benzen-sülfonil-naftalenler ve benzen-sülfonil-benzenler (IX ve X) PfKASIII enzimini ve parazit büyümesini inhibe etme konusunda etkinlik göstermiştir [53].



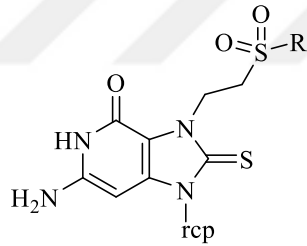
Yapılan çalışmalar, serin hidrolaz protein fosfataz metilesteraz-1 (PME-1) enziminin, protein fosfataz 2A (PP2A)'nın metil esterifikasyon durumunun düzenlenmesinde rol oynadığını ve bu nedenle kanser ile Alzheimer hastalığı için iyi bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir. Bachovchin ve arkadaşları, sülfonil akrilonitril iskeletine sahip bir dizi bileşik sentezlemiş (XI) ve bu bileşiklerin seçici PME-1 inhibitör aktivitesini rapor etmişlerdir [54].



Hwang ve arkadaşları, 2011 yılında metilsülfonilnitrobenzoatları (MSNB'ler) (**XII**), tiroid reseptörüne bağlanan yeni bir antagonist sınıfı olarak rapor etmişlerdir. Bu bileşikler, tiroid hormonunun kofaktörleriyle etkileşimini, tiroid hormon reseptörünün sistein 298 kalıntısını geri dönüşümsüz şekilde değiştirerek engellemektedir [55].

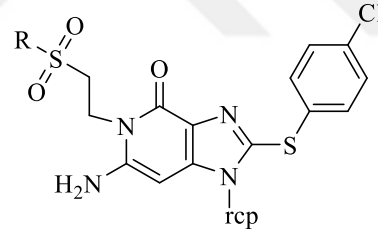


Hücrel sinyal iletiminde CNG (döngüsel nükleotid kapılı) kanallarının rolünü açıklığa kavuşturmak amacıyla farmakolojik ajanlar geliştirme yönünde sürekli çalışmalar yapılmaktadır. Bu bağlamda Strassmaier ve arkadaşları, N-1 ve N-7 pozisyonlarında modifikasyon yaparak çeşitli cGMP türevleri tasarlayıp sentezlemişlerdir [56]. Elde ettikleri sonuçlar, cGMP'nin N1 ve N7 bölgelerinin (**XIII** ve **XIV**) daha fazla kimyasal değişikliğe açık olduğunu ve bu bölgelerin hem yeni CNG kanal agonistlerinin geliştirilmesi hem de cGMP ile CNG kanalları arasındaki etkileşimin anlaşılması açısından önemli olduğunu ortaya koymuştur.



R = -CH₃, -Ph, -PEG₃₄₀₀
rcp= riboz ve siklik fosfat halkası

(**XIII**)



R = Ph, rcp= riboz ve siklik fosfat halkası

(**XIV**)

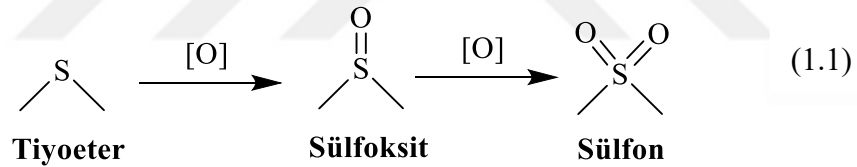
Heterosiklik bileşiklerin bir sınıfı olan siklik sülfonlar da dikkat çekici kimyasal özellikleri [56], biyolojik aktiviteleri [58] ve optoelektronik özellikleri [59] nedeniyle organik sentezde, ilaç endüstrisinde ve optoelektronik malzemelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, adosiakinonlar hücre çoğalması üzerinde inhibitör etkiler gösterir ve diyabet ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut vaat etmektedir [60]. Amenamevir bir helikaz-primaz inhibitörü olarak işlev görürken [61], Ziresovir umut vadeden bir solunum sinsityal virüsü (RSV) protein inhibitörüdür [62]. Metikran ise idrar söktürücü ajan olarak işlev görür [63]. Üstelik, bu siklik sülfonlar aynı zamanda inhibitör etkiler de sergiler (örneğin, beyne nüfuz eden siklik hidroksietilamin (cHEA) BACE1 inhibitörü, bir matris metalloproteinaz inhibitörü ve α7 nikotinik asetilkolin reseptörlerinin

(α 7 nAChR'ler) görüntülenmesi için bir PET izleyicisi olarak etki eder) [64-66] ve antimikrobiyal [67], antifungal [68] ve antikanser aktiviteler [69] gösterir.

1.1.2 Tiyoeterler

Eterlerin (R-O-R') kükürt analogları kimyacılar tarafından genellikle sülfür olarak adlandırılır [70]. Organik kimyada “-2” yükseltgenme seviyesinde kükürt içeren "sülfür" terimi, bazen tiyoller (SH fonksiyonel grubu) için de kullanılmaktadır. Bu nedenle belirsizliği önlemek için C-S-C içeren organosülfür bileşikleri için daha çok “tiyoeter” terimi kullanılmaktadır. Tiyoeter (R-S-R'), genel olarak alkiltiyo veya ariltiyo olarak da bilinir.

Bu fonksiyonel grup, oksijen atomunun bir kükürt atomuyla değiştirildiği eterlere benzerdir. Tiyoeterler, oksijen muadillerine kıyasla birkaç farklı özellik ve reaksiyon sergiler. Genellikle kükürtün oksijene kıyasla daha düşük elektronegatifliği nedeniyle eterlerden daha kararlıdır, bu da onları nükleofilik saldırıya daha az eğilimli hale getirir. Ancak, tiyoeterler sülfoksitler (RS(O)-R') ve ardından sülfonlar (RS(O₂)-R') oluşturmak için oksidasyona uğrayabilir (1.1). Bu bileşiklerin kimya ve biyolojide çeşitli uygulamaları vardır, organik sentezde ara ürünler ve koordinasyon kimyasında ligandlar olarak kullanılırlar.



Tiyoeterler oksijen analoglarından daha reaktiftir ancak tiyollerinkinden daha az karmaşık bir kimyaya sahiptirler. Sonuç olarak, tiyol kuzenlerinden daha az biyokimyasal öneme sahiptirler. Buna rağmen, belirli bireysel tiyoeterler büyük önem taşır. Bu tür bileşikler arasında vitaminler, tiamin ve biyotin ile penisilin ve sefalosporin antibiyotik sınıfları bulunur.

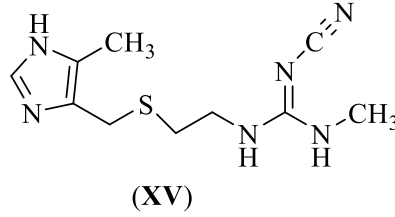
Tiyoeterler biyolojik sistemlerde önemli roller oynar. Örneğin, metantiyol (CH₃SH) ve diğer basit tiyoeterler, metiyonin gibi kükürt içeren amino asitlerin metabolizmasında rol oynar. Ayrıca, tiyoeter bağları, pirüvat dehidrogenaz kompleksi de dahil olmak üzere çeşitli enzimatik reaksiyonlarda bir kofaktör olan lipoik asit gibi belirli biyolojik olarak önemli moleküllerde bulunur. Bu biyomoleküllerdeki tiyoeter gruplarının varlığı, benzersiz kimyasal özelliklerine ve biyolojik işlevlerine katkıda bulunur [71].

Tiyoeterler, karbon-kükürt bağları içerdiklerinden tıbbi kimyacıların dikkatini çeken bir organik bileşik sınıfıdır. Kükürt içeren yapılar, kanser hastalığı için kullanılan bileşiklerde bol miktarda bulunur. Kükürt içeren bileşiklerin çeşitli sınıfları arasında, tiyoeterler, ilaç ve ilaç ara maddeleri olarak geniş uygulamaları nedeniyle tıbbi kimyada önemli bir rol oynar. Tiyoeter bileşikleri antikanser [72], antikonvülsan [73], antimikrobiyal [74,75], antiplatelet [76], antifungal [77] ve antimikobakteriyel [78] gibi birçok özel aktiviteye sahiptir.

Tiyoeter yapıları genellikle geçiş grupları olarak kullanılsa da, çok etkili organik bileşiklerdir. Son zamanlarda, tiyoeterlerin ve birleşik moleküllerinin kimyası, etkili biyolojik faydaları nedeniyle büyük önem kazanmıştır. Kimyasal ajanlar genellikle memeli organizmalarda moleküllere oksijen atomlarının eklenmesiyle metabolize edilir. Metabolizma sırasında, tiyoeter grubunun kükürtü önce sülfona, sonra da sülfoksite dönüştürülür. Sülfürün oksidasyonu sudaki çözünürlüğü artırır ve artan polarite bileşiklerin kolayca ortadan kaldırılmasını sağlar. Kükürt oksidasyonu ile ilgili enzimlerin substrat özgülüğü genellikle sitokrom P-450'ye bağlı monooksijenaz sistemine atfedilmiştir [79]. Sitokrom P-450 sistemi, besleyici olmayan alkil ve aril hidrokarbonların hidroksilasyonunu ve eterlerin, tiyoeterlerin ve N-sübstitüentli aminlerin veya amitlerin dealkilasyonunu katalize eder [80]. Monooksijenaz, nükleofilik kükürt veya azot içeren bileşiklerin NADPH ve oksijenle bağlantılı oksijenasyonlarını kolaylaştırır [81]. Son yıllarda, ara metabolizma enzimi olan fenilalanin monooksijenazın (PAH; fenilalanin hidroksilaz) ksenobiyotik tiyoeterlerin kükürt oksijenasyonunda rol oynadığı bulunmuştur [82]. Ayrıca, tiyoeterlerin sülfoksit ve daha sonra sülfona oksidasyonu hidrofilisitede artışa neden olur. Hücrede bol miktarda bulunan GSH, tiyol içeren bir tripeptittir. Faz-II detoksifikasyon enzim ailesi olan glutatyon S-transferazları olarak bilinen glutatyon transferazlar, endojen ve ekzojen elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin glutatyonla dönüşümünü katalize eder ve genellikle bunların daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalize eder. Günümüzde GST izozimlerinden biri olan GSTP1-1'in insan kökenli birçok farklı tümörde (akciğer, kolon, böbrek, yumurtalık, yemek borusu ve mide) büyük miktarlarda salgılandığı bilinmektedir. Uygulamada etkisiz olan ön ilaçlar, tümör hücrelerinde yüksek seviyelerde bulunan GSTP ile tercihen ve spesifik olarak toksinlerine dönüştürülür. Bu strateji, aktif bileşiğin tümör dokularına daha fazla taşınmasını sağlarken bileşiğin normal dokulara olan toksisitesini azaltır. Bir örnek, 6 merkaptopurin ön ilacı olan azatioprindir.

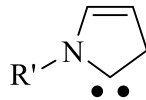
Tiyoeterler, kükürt içeren ilaçların üçüncü en çok örneklenen bileşenini temsil eder (%8,8) [83]. Simetidin (**XV**) (H_2 -reseptör antagonistleri sınıfından mide asidi üretimini

inhibe eden bir ilaçtır), tietilperazin, pergolid vb. içeren temsili ilaçlar örnek olarak verilebilir.



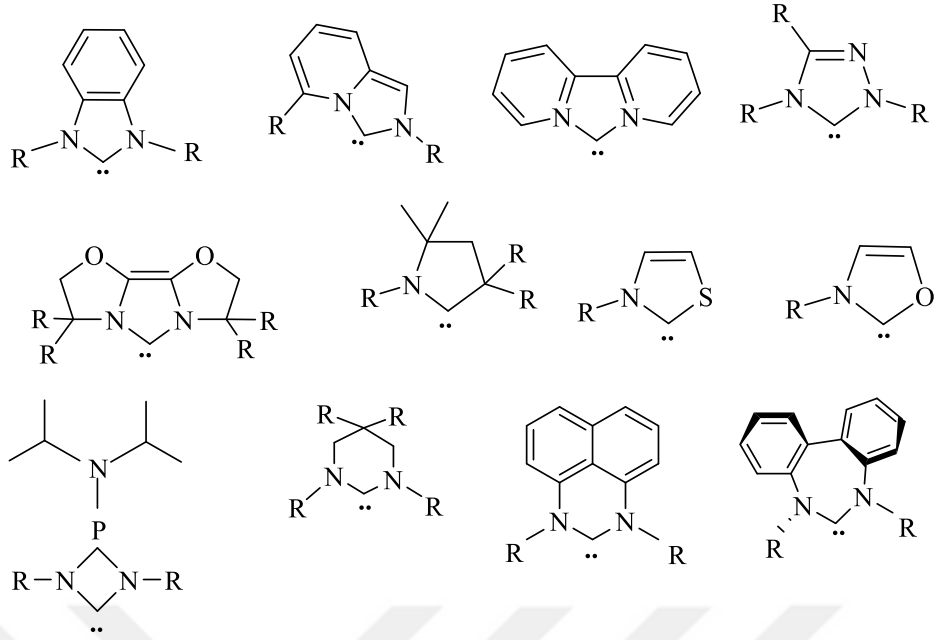
1.2 N-Heterosiklik Karbenler

N-Heterosiklik karbenler (NHC), halka yapılarında iki değerlikli bir karbon (iki ve iki paylaşılmamış değerlik elektronuna sahip bir tür) ve en az bir azot atomu içeren nötr heterosiklik bileşiklerdir (XVI) [84,85]. NHC'ler üzerindeki öncü çalışmalar 1835'ler kadar erken bir tarihte başlamış olsa da, 1968 yılında Wanzlick ve Ofele sırasıyla cıva(II) ve krom(0) türleri taşıyan ilk NHC-metal komplekslerini birbirlerinden bağımsız olarak sentezlemişlerdir [86,87]. Daha sonra, karbenlerin eksik elektron oktetleri ve koordinatif doymamışlıkları nedeniyle çok reaktif ve kararsız oldukları düşünüldüğünden, NHC'ler üzerindeki araştırmalar daha az olmuştur. Daha sonra Arduengo ve arkadaşlarının 1991 yılında bir NHC örneğini başarılı bir şekilde izole etmeyi başardılar [89,90]. Bu, çeşitli NHC'lerin sentezlenip analiz edildiği yeni deneysel ve teorik çalışmaların önünü açmıştır. Bu öncü çalışmadan bu yana, organik sentez, kataliz ve makromoleküler kimyadaki pratik uygulamalarda NHC'ler oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [91-102].



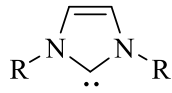
(XVI)

NHC'ler, genellikle dört ila yedi üyeli halkalar arasında değişen halka büyüklükleriyle önemli bir yapısal çeşitlilik sergiler. Halka içerisindeki heteroatomların sayısı ve türü, bu çeşitliliğe katkıda bulunur. Bu yapısal varyasyonların bazı temsilci örnekleri Şekil 1.2'de verilmektedir.

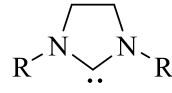


Şekil 1.2 : NHC'lerin yapısal çeşitliliği.

Halka büyüklüğü ve heterosiklik halkadaki substitüsyon düzenleri, karbenlerin sterik ve elektronik özelliklerini etkiler. Tüm olası NHC'ler arasında, en yaygın olarak karşılaşılanlar, 5 üyeli imidazol (XVII) ve imidazolidin (XVIII) halkalarında iki azot atomu içerenlerdir. Bu iki yapı arasındaki tek fark, heterosiklik halkadaki karbon-karbon bağının doğasıdır; biride çift bağ, diğerinde tek bağ bulunmasıdır.

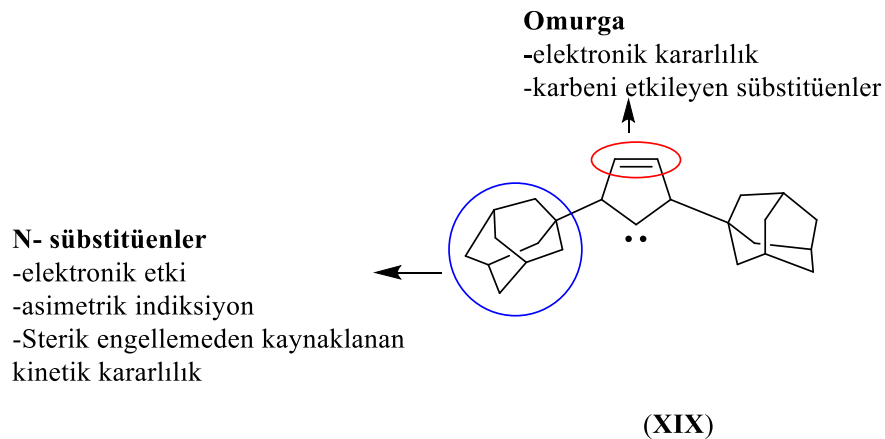


imidazol
(XVII)



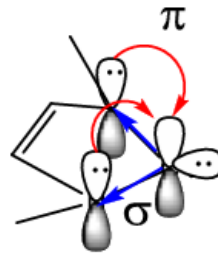
imidazolidin
(XVIII)

NHC'lerin genel özellikleri, ilk rapor edilen bileşik olan 1,3-bis(adamantil)imidazol-2-iliden (IAd) örneğiyle açıklanabilir (XIX) [90, 103,104].



Geleneksel karbenlerin aksine NHC'ler, halkada yer alan azot atomları sayesinde elektronca zengin yapıya sahiptir; bu azot atomları, bileşiğe elektronik stabilizasyon sağlayarak önemli bir rol üstlenir. Karben üzerindeki bağ yapmayan elektronlar, eşleşmiş (singlet) ya da eşleşmemiş (triplet) durumda bulunabilir. IAd gibi NHC'ler, singlet elektronik konfigürasyon sergiler. Bu durumda en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO), karbene ait sp^2 hibritleşmiş bir yalın çift elektron iken; en düşük boş moleküler orbital (LUMO), karbene ait boş bir p-orbital olarak tanımlanır. Azot atomları, σ -elektron çekici etkiyle indüktif stabilizasyon ve π -elektron verici etkiyle mezomerik stabilizasyon sağlayarak karbenin kararlılığını artırır. Böylece, dolu σ -orbitalin enerjisi düşürülürken, boş p-orbitaline elektron yoğunluğu aktarılmış olur.

π -donor özellik gösteren azot atomlarının varlığı, karbenin nükleofililiğini artırır ve karben karbonunu daha bükülmüş, sp^2 -benzeri bir geometrik düzenlenmeye zorlayarak singlet hâli tercih etmesine neden olur (XX).

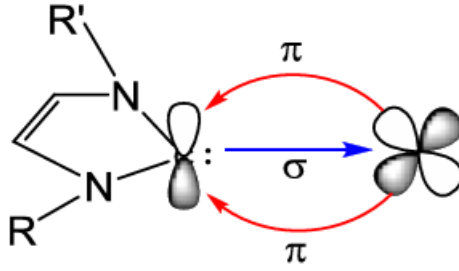


(XX)

NHC'lerin bir diğer önemli özelliği, azot atomlarına bağlı sübstitüentlerin çeşitlendirilebilmesidir. Özellikle hacimli sübstitüentler, bileşiğe sterik olarak kinetik stabilizasyon sağlar ve NHC'nin sterik özelliklerini modifiye etmek için değiştirilebilirler.

1.2.1 N-Heterosiklik karben kompleksleri

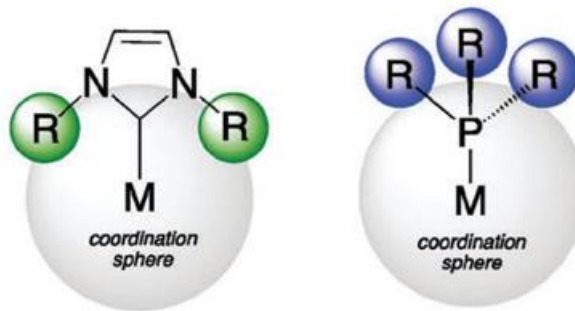
NHC'lerin birçok uygulaması, geçiş metalleri ile koordinasyonlarını içermektedir. NHC'ler çok iyi σ -donor özellik göstermekte ve kolaylıkla geçiş metallerine bağlanmaktadır. Bu özellik, NHC'lerin özellikle homojen geçiş metali katalizinde “seyirci ligand” olarak kullanılmasını sağlamaktadır (Şekil 1.3). Bu kapsamda en önemli uygulama alanları; olefin metatezi, çapraz bağlama reaksiyonları ve asimetrik katalizdir. Bunun yanı sıra NHC'lerin, koordinasyon polimerleri, metal-organik kafesler (MOF), fotoaktif materyaller ve sıvı kristaller gibi organometalik bileşikler alanında da geniş uygulama potansiyeli bulunmaktadır [105-110].



Şekil 1.3 : NHC ile geçiş metali arasındaki σ ve π etkileşimleri.

Fosfinlerde olduğu gibi, NHC'ler de genellikle bir metal merkezinin elektronik ve sterik özelliklerini değiştirmek amacıyla kullanılan “seyirci ligand”lardır. Ancak, NHC'lerin fosfinlere kıyasla daha üstün seyirci ligandlar olmalarını sağlayan birçok farklı özelliği bulunmaktadır. Genel olarak NHC'ler, fosfinlerden daha güçlü elektron vericidir ve bu durum, termodinamik açıdan daha sağlam metal-ligand bağlarının oluşmasına yol açmaktadır. Bu olgu, NHC kompleksleri ile bunların fosfin analoglarının bağ ayrılma enerjilerinin ve metal-ligand bağ uzunluklarının karşılaştırılmasıyla kanıtlanmıştır. Tipik olarak NHC kompleksleri, fosfin içeren benzer komplekslere kıyasla daha yüksek bağ ayrılma enerjilerine ve daha kısa metal-ligand bağ uzunluklarına sahiptir. Bu durum, onların termal ve oksidatif açıdan daha kararlı olmalarını sağlamaktadır.

NHC'lerin bir diğer avantajı, azot sübstituentlerinin değiştirilmesiyle hem elektronik hem de sterik özelliklerinin kolayca ayarlanabilmesidir. Özellikle, karbene komşu azot atomları üzerindeki hacimli sübstituentler metal merkezine doğru yönelmiş durumda olup, Şekil 1.4'de gösterildiği üzere şemsiye benzeri yapılar oluştururlar. Bu düzenlenme, diğer hacimli ligandlarla çakışmayı en aza indirmek amacıyla metal-karben bağı etrafında rotasyona izin vermektedir. Fosfinlerde ise, fosfor atomuna bağlı sübstituentlerin değiştirilmesi, metal komplekslerinin sterik özellikleri üzerinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Bunun nedeni, fosfor sübstituentlerinin metalin koordinasyon küresinden uzağa yönelmiş olmalarıdır [111-113].



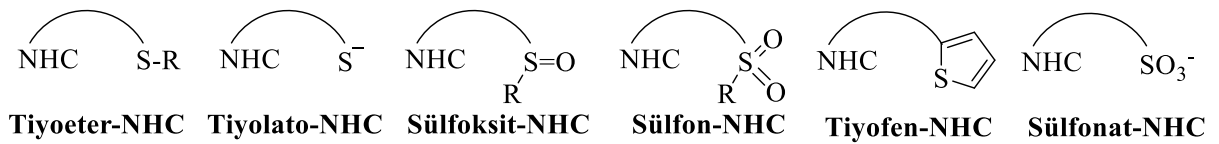
Şekil 1.4 : NHC ve fosfin metal komplekslerinde sübstituent gruplarının (R) yönelimi.

1.2.2 Organosülfür sübstitüentli *N*-heterosiklik karben öncülleri ve kompleksleri

N-heterosiklik karbenler (NHC'ler) günümüzde organometalik kimyada ve katalizde benzersiz özellikleri nedeniyle yaygın kullanılan ligandlardır [114]. Güçlü σ -donörler ve genellikle zayıf π -alıcılar olan NHC'ler genel olarak çeşitli metal merkezleriyle güçlü bağlar oluşturabilmekte ve bu da oldukça kararlı kompleksler oluşturmalarına neden olmaktadır. Dahası, NHC'lerin hem sterik hem de elektronik özellikleri, farklı grupların bağlanması ve omurga yapısının kolayca değiştirilebilir olmaları da popülerliklerine katkıda bulunmaktadır.

NHC'lerin modifikasyonu, azot atomlarına fonksiyonel gruplar eklenerek kolayca gerçekleştirilebilir [115-117]. Donör-fonksiyonelleştirilmiş NHC'ler, ligand şelatlama yoluyla artırılmış kararlılığa sahip kompleksler oluşturabilen potansiyel olarak çok dişli ligandlardır. Bidentat şelatlama NHC'leri, tripodal NHC'leri ve kısaç tipi NHC'leri taşıyan çeşitli fonksiyonelleştirilmiş NHC kompleksleri rapor edilmiş ve katalizde test edilmiştir [115-117]. Karbenler güçlü M-C bağları oluşturduğundan (yukarıya bakınız), metal merkezlerle daha zayıf bağlar oluşturan diğer donörlerin varlığı bu çok dişli ligandları potansiyel olarak hemilabil hale getirir. Hemilabilite kavramı, hemilabil ligandların kataliz sırasında metal merkezinde substrat aktivasyonu için serbest koordinasyon alanları sağlama veya katalitik olarak aktif türleri stabilize etme yeteneğine sahip olması nedeniyle katalizör tasarımında önemli hale gelmiştir [118].

N, O veya P donörlü NHC'ler nispeten yaygın olsa da [115-117], kükürt donörlü olanlar hakkında hala nispeten daha az sayıda yayın bulunmaktadır. Kükürt atomu, -2 ile +6 arasında değişen farklı oksidasyon durumları sergiler ve bu da zaten çok yönlü olan NHC kimyasını zenginleştirir. Kükürt fonksiyonlarına sahip NHC'ler esas olarak tiyoeter-NHC, tiyolato-NHC, sülfonat-NHC, sülfon-NHC, tiyofen-NHC ve sülfoksit-NHC olarak kategorize edilebilir (Şekil 1.5) [118,119].

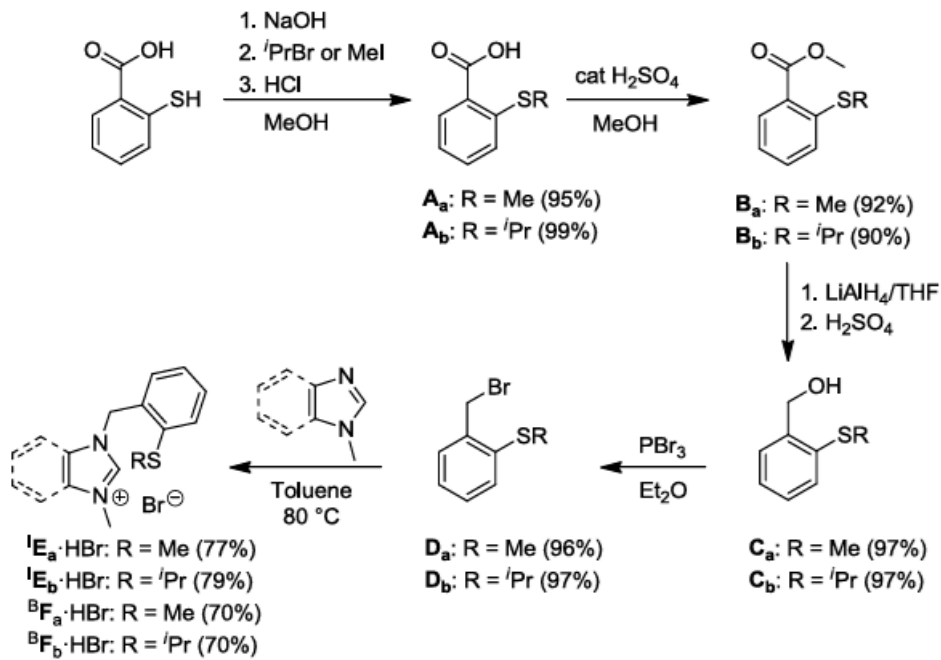


Şekil 1.5 : Farklı sülfür fonksiyonelli NHC'ler.

1.2.2.1 S-Fonksiyonlu NHC öncüllerin sentezi

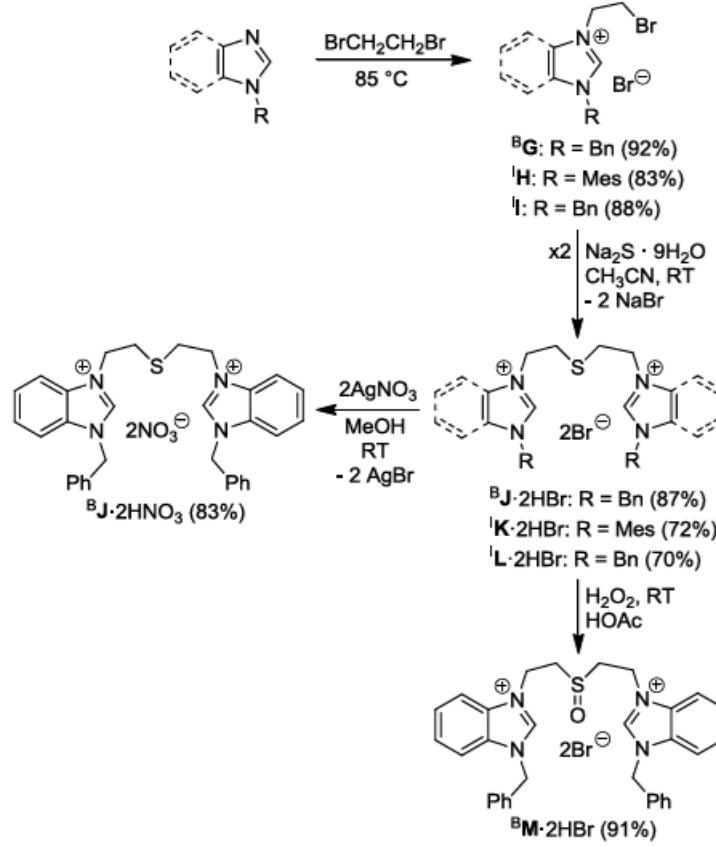
Tiyoeter, sülfoksit, tiyoester, tiyol ve tiyofen gibi kükürt fonksiyonu taşıyan NHC öncülleri, N-heterosiklik halkanın kuarternizasyonu, karbon-karbon omurgasının siklizasyonu veya halka kapama gibi yöntemlerle hazırlanabilmektedir.

Huynh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, alkil-aril tiyoeter fonksiyonlu imidazolium ve benzimidazolium tuzları beş adımlı bir reaksiyonla sentezlenmişlerdir (Şekil 1.6) [120,121]. Ticari olarak temin edilebilen tiyosalisilik asit, 2-alkilmerkaptobenzoik asitleri oluşturmak için alkil bromürlerle etkileştirilmiştir (A_a , A_b). İkinci aşamada, 2-alkilmerkaptobenzoik asitler H_2SO_4 varlığında MeOH'le esterifikasyonu, susuz koşullar altında $LiAlH_4$ ile indirgenme ve alkoller elde etmek için asitleştirilerek merkaptobenzoatları vermiştir (B_a , B_b ve C_a , C_b). Oluşan merkaptobenzoatı PPh_3 ile etkileştirilerek 2-alkilmerkaptobenzil bromür elde edilmiştir (D_a , D_b). Elde edilen bu benzil bromür ile *N*-metilimidazol veya *N*-metilbenzimidazolün *N*-alkilasyonu sonucu tiyoeter süstitüye karben öncüllerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (E_a , E_b).



Şekil 1.6 : Alkil-aril tiyoeter-fonksiyonelleştirilmiş azolium tuzlarının sentezleri.

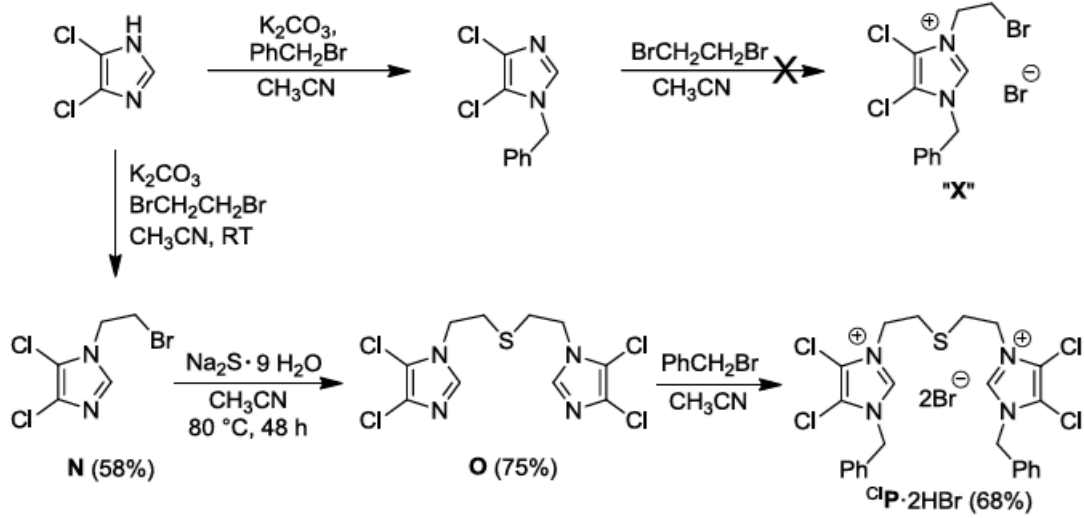
Yuan ve Huynh ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada, alkil tiyoeter-köprülü diazolum tuzları farklı bir yaklaşımla sentezlenmiştir (Şekil 1.7) [122,123].



Şekil 1.7 : Tiyoeter/sülfoksit-köprülü NHC öncüllerin sentezi.

Yapılan çalışmada benzilbenzimidazolün saf dibromoetanla reaksiyonundan, farklı fonksiyonel gruplara sahip tuzların yararlı bir öncüsü olan 1-benzil-3-bromoetilbenzimidazolyum bromür elde edildi (Kuarternizasyon yöntemi). Elde edilen tuz, iki eşdeğer tiyoeter köprülü dibenzimidazolyum dibromürü oluşturmak için Na_2S ile nükleofilik süstitüsyona uğradı. Oluşan köprülü tuzun iki eşdeğer AgNO_3 ile reaksiyona girmesiyle anyon değişimi gerçekleştirildi. Ayrıca, bu hazırlanan köprülü tuzları H_2O_2 ve asetik asitli ortamda oksidasyonu ile sülfoksit-NHC öncülleri hazırlanmıştır. Ancak, tiyoeter köprülü öncüllerin sentezi için bu başarılı strateji, elektronca fakir 4,5-diklorodiimidazolyum analogu öncüllerin hazırlanmasında başarısız olmuştur (Şekil 1.8) [123]. Görünüşe göre, 1-benzil-4,5-dikloroimidazol, 1,2-dibromoetan tarafından alkilleştirilemeyecek kadar elektron eksikliğine sahiptir. Bu sorunu aşmak için, önce tiyoeter köprüsünün yerleştirildiği ve ardından daha güçlü elektrofil benzilbromür ile kuaternizasyonun izlendiği başka bir sentetik yol geliştirildi. Böylece, 4,5-dikloroimidazol önce 1,2-dibromoetan ile alkilleştirilerek 1-bromoetil-4,5-dikloroimidazol N elde edildi ve daha sonra kükürt köprülü diimidazol O oluşturmak için Na_2S ile etkileştirildi. O'nun

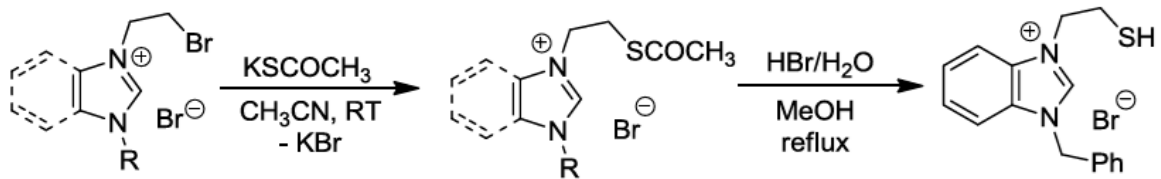
benzilbromür ile alkilasyonu sonunda hedef bileşik Tiyoeter köprülü 4,5-diklorodiimidazolyum tuzu sentezlenmiştir.



Şekil 1.8 : Tiyoeter köprülü 4,5-diklorodiimidazolium tuzunun sentezi.

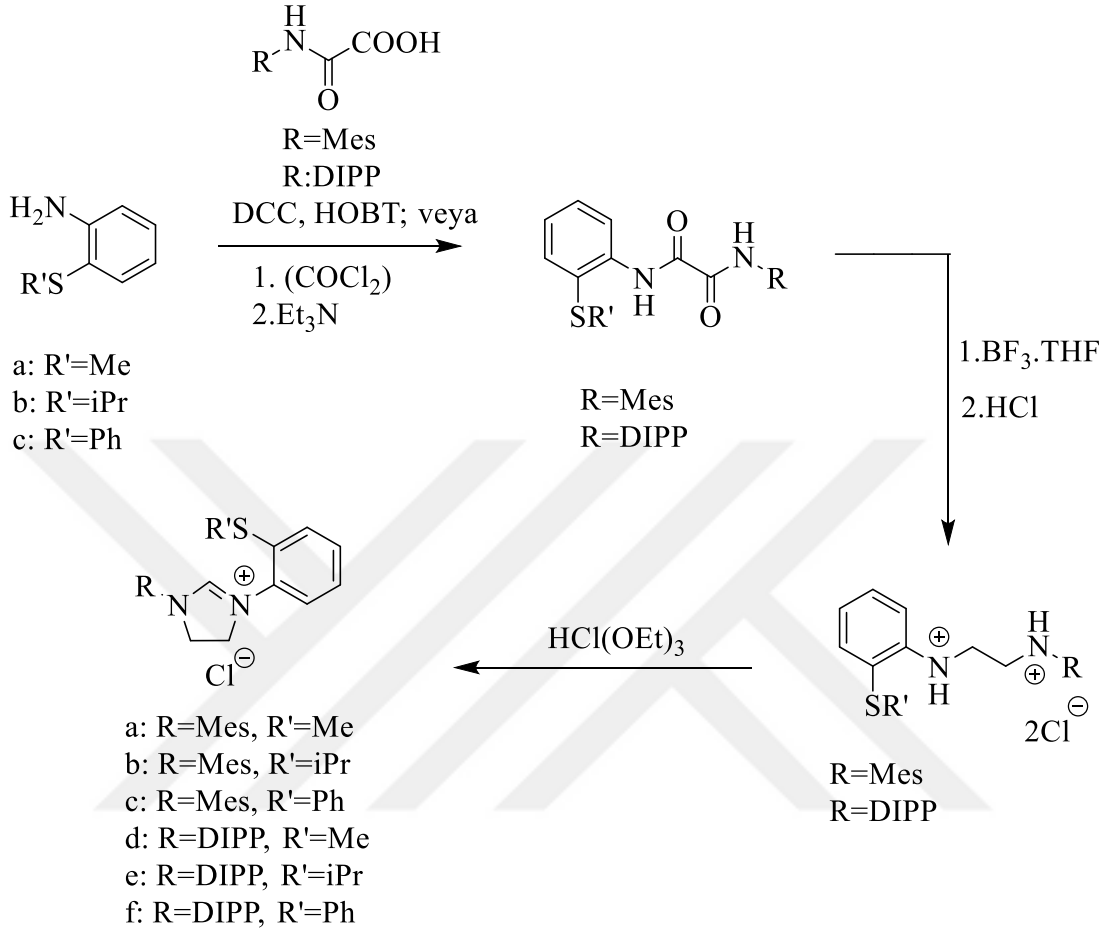
Asetonitrilde 1,2 eşdeğer KSCoCH_3 ve 1-benzil-3-bromoetilbenzimidazolium bromürün nükleofilik süstitüsyonu ile, tiyoester fonksiyonlu benzimidazolium tuzu sentezlendi (1.2) [125]. Benzer yöntemle, imidazolium analogu 1-benzil-3-bromoetilbenzimidazolium bromür kahverengi bir yağ olarak elde edildi [126]. Tiyoester fonksiyonlu benzimidazolium tuzunun tiyoester grubu, tiyol fonksiyonlu tuzunu oluşturmak için sulu HBr tarafından kolayca hidrolize edildi.

(1.2)



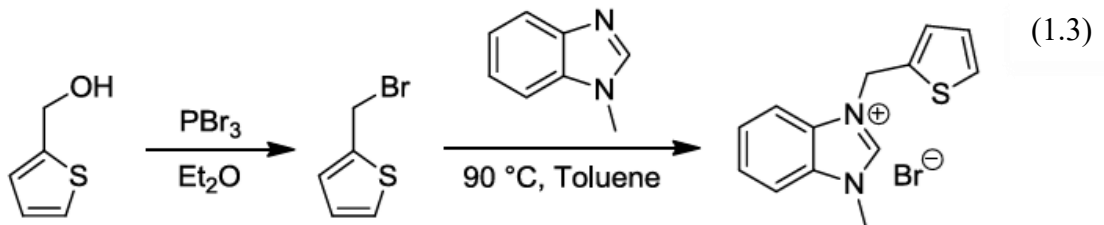
Kuriyama ve ark. [124], S-alkillenmiş orto-aminotiofenoller ve mesitil ile 2,6-diizopropilaniliniloksamik asitler kullanarak aril tiyoeter-bağlantılı imidazolinium tuzlarının ilk sentezini rapor etmiştir (Şekil 1.9). Bu sentez üç aşamalıdır. Oksamik asitlerin, 1,3-disikloheksilkarbodiimid (DCC) ve 1-hidroksibenzo-triazol (HOBT) ile reaksiyona girmesi veya alternatif olarak oksalik klorür ve DMF'nin katalitik miktarlarıyla reaksiyona girmesi sonucu *N,N*-disüstitüe oksalamidlerin oluşumunu içerir. Bu oksalamid ara ürünleri oda sıcaklığında $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ ile indirgenmiş ve hidroklorik asit ile muamaleden sonra *N,N*-

disüstitüe etilen diamine hidroklorür tuzları orta ila yüksek verimlerle elde edilmiştir. İmidazoliniyum bileşenleri daha sonra etil ortoformarat ile siklizasyon reaksiyonu ile elde edilmiştir.



Şekil 1.9 : *N,N*-disüstitüe aril tioeter-bağlantılı imidazoliniyum tuzların sentezi.

Tiyofen-fonksiyonelleştirilmiş benzimidazolyum bromür eldesinde; ticari olarak temin edilebilen 2-tiyofenemetanol, PBr_3 ile bromlandı ve karışım *N*-metilbenzimidazol ile ısıtılarak istenen ürün elde edildi (1.3) [127].

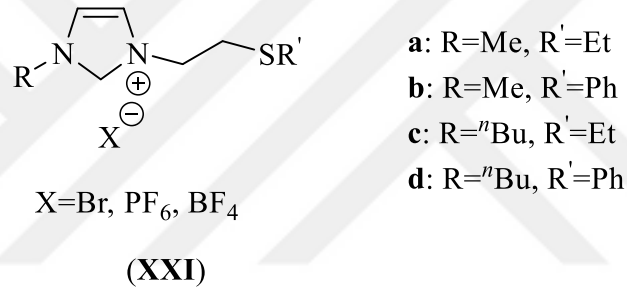


1.2.2.2 Kükürt fonksiyonelli NHC-geçiş metal kompleksleri

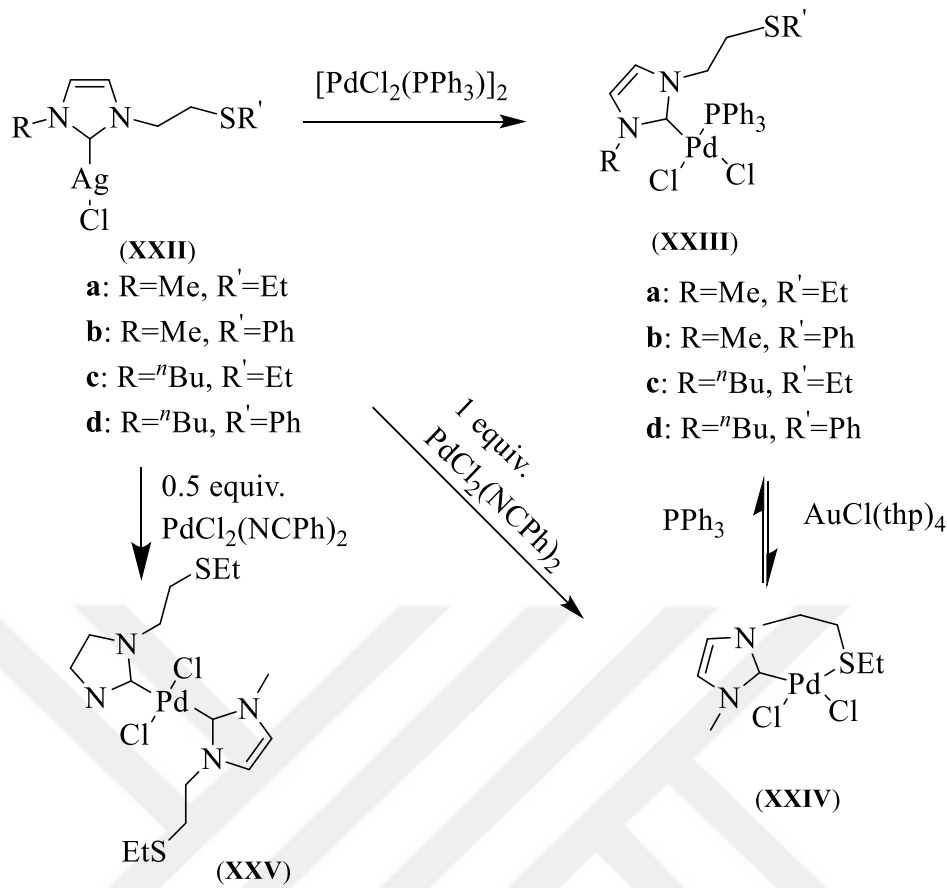
Kükürt fonksiyonelleştirilmiş NHC kompleksleri, son yıllarda esas olarak üç nedenden dolayı önemli ölçüde ilgi görmüştür. İlk olarak, kükürt geniş bir oksidasyon

durumu yelpazesine ve çeşitli dönüştürülebilir yapılara sahiptir ve bu da metal komplekslerinin modifikasyonuna ve fonksiyonelleştirilmesine olanak tanır [119,128]. İkinci olarak, kükürdün kendisi, çeşitlendirilmiş moleküler yapılar ve supramoleküler topluluklar sağlamak için geçiş metallerine uygun bir donör olan yumuşak bir Lewis bazıdır [129]. Son olarak, tiyoeter gibi kükürt fonksiyonel grupları hemilabil aktiviteler göstermiştir [130], yani talep üzerine koordine olma ve ayrışma yeteneği, katalizde olağanüstü aktivitelere sahip komplekslerle sonuçlanmıştır [131].

Hemilabilite, (XXI) imidazolium tuzlarından türetilen dialkil tiyoeter fonksiyonelli S–NHC palladyum komplekslerinde de gözlemlenmiştir [130]. **XXIa-d** bileşikleri, 1-metilimidazol ve 1-(n-bütil)imidazolün, 2-kloroetil etil sülfid ve 2-kloroetil fenil sülfid ile alkilasyon yoluyla sentezlenmiştir. Bu yapıya ait farklı tuzlar, potasyum hekzaflorofosfat ve sodyum tetrafloroborat kullanılarak metatez reaksiyonu ile elde edilmiştir.



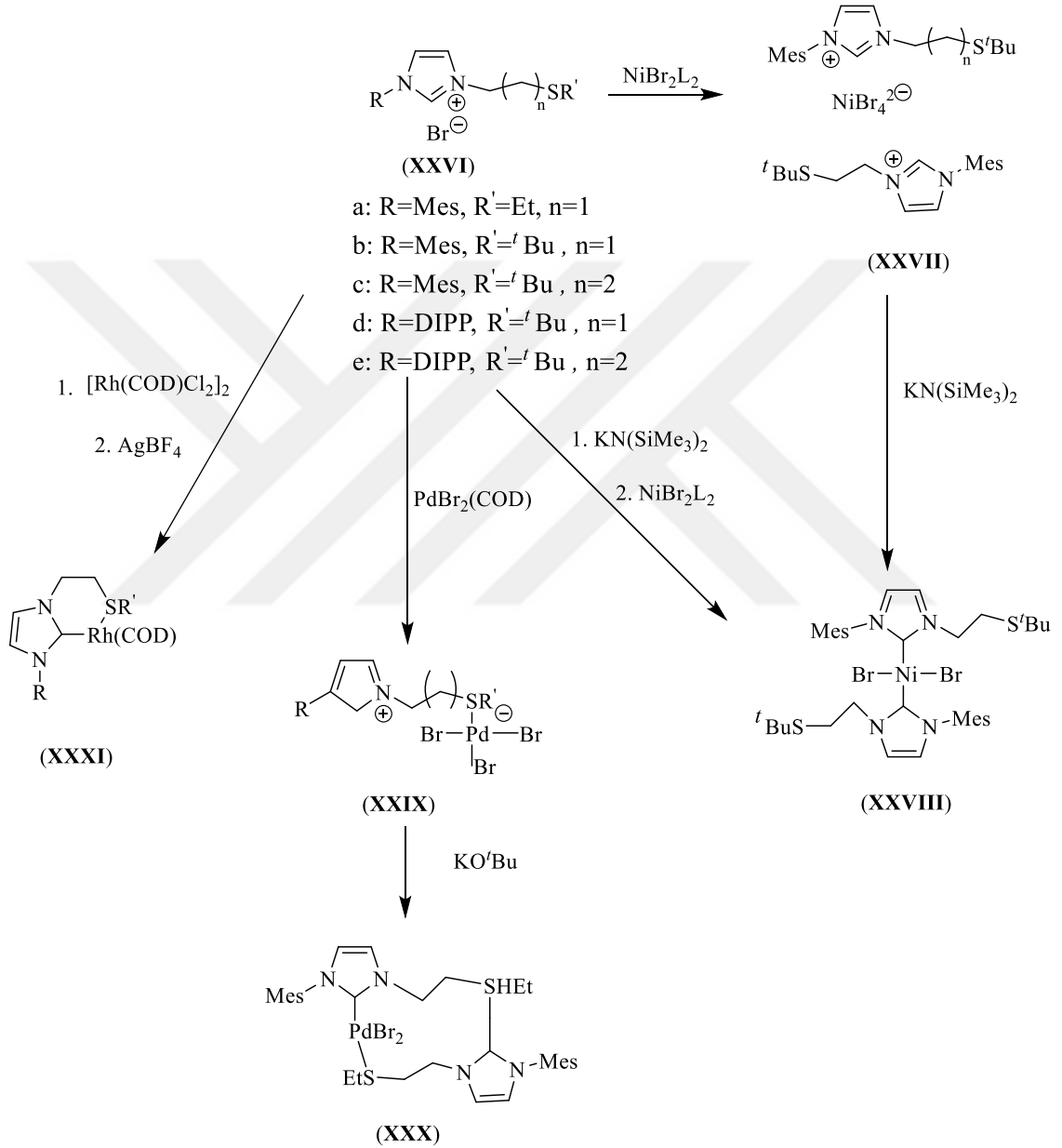
Ag-(S-NHC) kompleksleri (XXII), gümüş oksit ile ilgili imidazoliyum tuzu (XXII) ile reaksiyona girerek oluşturulmuştur. Bu Ag–(S–NHC) komplekslerinin kimyası Şekil 1.10'da [26] özetlenmiştir. **XXIII**, bir yarım eşdeğeri [Pd(μ-Cl)Cl(PPh₃)₂] ile reaksiyona girmesi, yüksek verimle mono-paladyum NHC kompleksi **XXIV**'yi, kare planal geometri ve cis konfigürasyonu ile oluşturur. Ancak, **XXIIIa** 'nın trifenilfosfin ligandı, altın(I) klorotetratyofen kompleksi ile yapılan temizleme reaksiyonu sonucunda, X-ışını yapısal analizi ile doğrulanan şelatlı S-NHC paladyum kompleksi **XXIVa** elde edilir. Bu adım, reaksiyonun, ³¹P NMR spektroskopisi ile izlenen ve tamamen geri dönüşümlü olan hemilabilite için bir kanıt sunmaktadır ve **XXIIIa**, trifenilfosfin eklenerek yeniden elde edilebilir. Alternatif olarak, **XXIVa**, gümüş kompleksi **XXIIa** ile bir eşdeğer dibenzisonitriledikloro paladyumla reaksiyona girerek doğrudan sentezlenebilir. Bir yarım eşdeğer dibenzisonitriledikloro paladyum eklenmesi, trans-konfigürasyonda bis-(S-NHC) Pd kompleksi **XXVa** 'yı oluşturur. X-ışını kristalografisiyle doğrulanan **XXVa**'da tiyoeter koordinasyonu gözlemlenmemiştir.



Şekil 1.10 : Hemilabile S-NHC gümüş ve paladyum komplekslerin sentezi.

Labande ve arkadaşları [132] tiyoeter NHC nikel, paladyum ve rodyum komplekslerinin sentezini bildirmişlerdir. Tiyoeter imidazoliyum tuzları (**XXVIa-e**), çeşitli alkil halojenürler kullanılarak nükleofilik süstitüsyon yoluyla elde edilmiştir, (Şema 1.9). **XXVIa** nın nikel(II) bromür ile reaksiyonu, bis-(S-NHC) nikel kompleksini değil, iki imidazoliyum iyonunun (**XXVIIa**) karşı katyonlar olarak yer aldığı tetrabromonikelat tuzunu vermiştir. Reaksiyon çözeltisinin, **XXVIa** 'nın hidrojeninin deprotonasyon reaksiyonunu artırmak amacıyla reaksiyona potasyum t-butoksit veya potasyum bis(trimetilsilil)amid gibi bir baz eklenmesi, imidazoliyum tuzunu deprotonize etmiş ve trans-dibromonikel kompleksi **XXVIIa** 'yı oluşturmuştur. **XXVIIa** 'da S-Ni koordinasyonu gözlemlenmemiştir (muhtemelen t-butil grubunun sterik hacmi nedeniyle). Ayrıca, daha küçük etil S-substitüenti ile sülfür koordinasyonu da gözlemlenmemiştir, bu da tiyoeter grubunun nikel ile düşük bir bağlayıcı yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Nikelin aksine, paladyum tiyoeter fonksiyonu ile koordinasyona girer; ancak baz yoksa, NHC-Pd bağı oluşmaz. Bunun yerine, imidazoliyum grubunun katyon olarak yer aldığı zwitteriyonik bileşikler **XXIXa-e** oluşur.

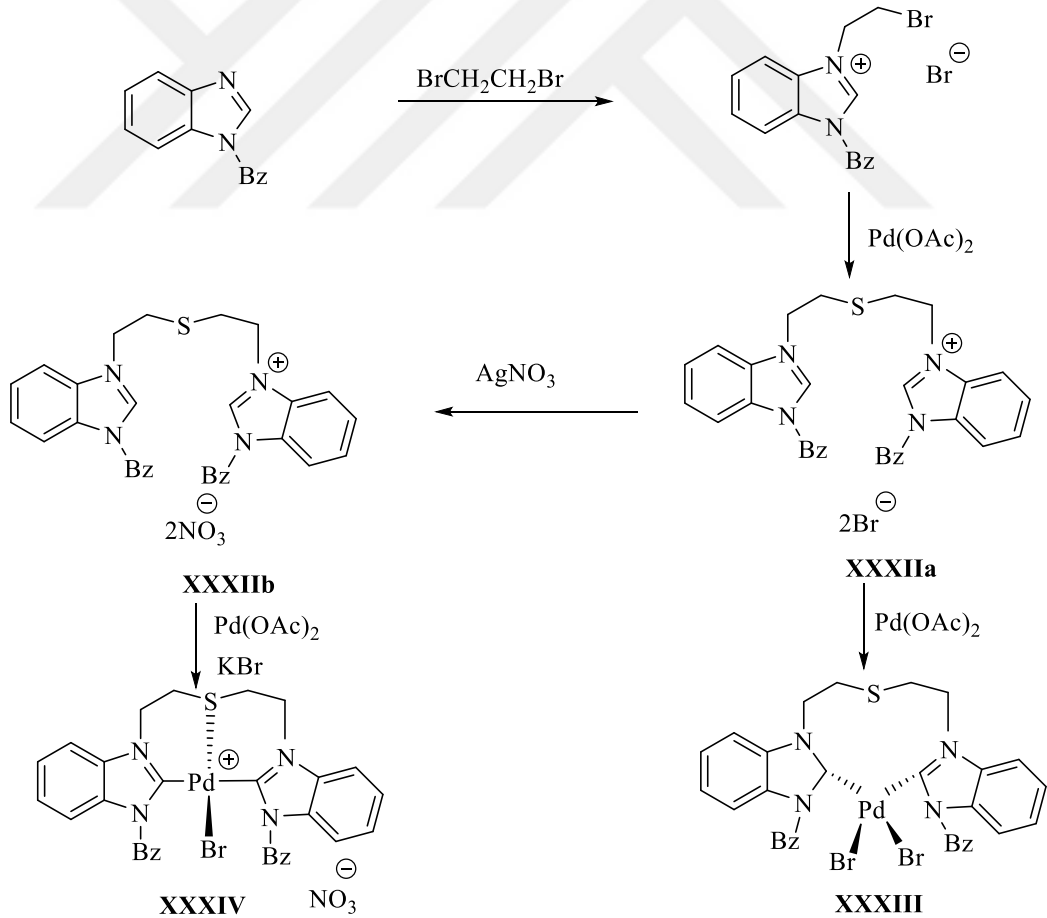
İmidazolyum grubunun hidrojeninin potasyum t-butoksit ile deprotonasyonu, dinükleer paladyum kompleksi **XXXa** 'yı oluşturacak şekilde bir köprüleme ile bis-(S–NHC) ligandı oluşumuna yol açar. Nikel ve paladyumun aksine, rodyum(I) kloro-COD kompleksi yeterince baziktir ve sülfür ve azot substituentlerine bakılmaksızın, bidentat S–NHC ligandı mononükleer rodyum kloro kompleksleri **XXXIa**, **XXXIb** ve **XXXId** oluşturur (Şekil 1.11).



Şekil 1.11 : Tiyoeter NHC nikel, paladyum ve rodyum komplekslerin sentezi.

Huynh ve arkadaşları, üç dişli benzimidazolyumdan türetilmiş bir NHC–S–NHC ligandı (**XXXIIa, b**) hazırlamış ve karşı iyon bağımlı bir paladyum kompleksi oluşum sürecini (**XXXIII, XXXIV**) (Şekil 1.12) bildirmiştir [122]. **XXXIIa**, 1-

benzilbenzimidazolden, 1,2-dibromoetan ile alkilasyon ve ardından sodyum sülfürün nükleofilik bir ikame reaksiyonu ile sentezlenir. Özellikle ilgi çekici olan, karşı iyonun doğasına, örneğin koordine edici bromür (**XXXIIa**) ve koordine edici olmayan nitrat (**XXXIIb**) olan bağımlılıktır. Kısaç tipi üç dişli paladyum kompleksi **XXXIV**, paladyum asetat kullanılarak DMSO'da 80 °C'de üretilmiştir. **XXXIV**, iki benzimidazol-2-ilidien ligandının trans dizilimi ve tiyoeter köprüsüyle bir Pd-S bağı içeren kare düzlemsel bir geometriye sahiptir. Bromür ligandı, kükürt ligandının zıttıdır ve genel katyonik paladyum kompleksi, koordine olmayan bir nitrat anyonuna sahiptir. Bununla birlikte, **XXXIV** 'ün oluşumu için aynı koşullar altında, cis konfigürasyonlu nötr bis-NHC paladyum kompleksi (**XXXIV**), ek bromür karşı iyonunun varlığında oluşur. **XXXIII**, dialkil tiyoeter köprüsü Pd merkezinden uzağa doğru büküldüğünden paladyum merkezine herhangi bir S koordinasyonuna sahip değildir. **XXXIII** ve **XXXIV** kompleksleri, *t*-bütil akrilat içeren çok çeşitli aril bromür substratlarında Mizoroki-Heck reaksiyonunda yüksek katalitik aktiviteler göstermiştir.



Şekil 1.12 : Köprülü tiyoeter paladyum komplekslerin sentezi.

Önemli bir şekilde, **XXXIV** numaralı pincer kompleksi, para-bromobenzaldehit ve *t*-bütil akrilat reaksiyonu için 180.000 kadar yüksek bir TON ile en yüksek aktiviteye sahipti [122]. **XXXIII** ve **XXXIV** kompleksleri ayrıca kloroaren substratlarına karşı orta derecede aktiftir. Sülfoksit-fonksiyonelleştirilmiş NHC'de hidrojen peroksit tarafından **XXXIIa** üzerindeki tiyoeter fonksiyonelliğinin oksidasyonu yoluyla sülfoksit ligand türevinin (54) oluşumu ve kimyası tartışılmaktadır.

Tiyoeter gruplarının en yaygın türevlendirmesi, karşılık gelen sülfoksite oksidasyondur. Sülfoksit bağlayıcı bir NHC ligandına dair tek referans Huynh ve arkadaşlarına aittir. [122] Reaksiyon (1.4)'de özetlendiği gibi tiyoeter köprülü benzimidazolyum tuzunun (**XXXIIa**) oksidasyonu ile elde edilen C–S–C kısaç tipi ligandı (54) tanımlanmaktadır. Karşılık gelen paladyum kompleksi (73), ilgili paladyum kompleksi **XXXII**'ye benzer şekilde, **XXXV**'ün paladyum asetat ile reaksiyonu ile elde edilir (1.4). **XXXVI**, sülfoksit grubunun Pd-S ya da Pd-O koordinasyonuna sahip değildir, çünkü S-O işlevselliği Pd merkezinden uzaklaşır, bu da X-ışını kristalografisiyle gösterilmiştir. **XXXIII**'ye benzer şekilde, kompleks **XXXVI**, aktive edilmiş bromoarenlerin *t*-bütil akrilat ile Mizoroki-Heck reaksiyonunda yüksek katalitik aktivite göstermiştir. İlgili kloroaren substratları, aynı koşullar altında 24 saat sonra orta düzeyde verim göstermiştir.

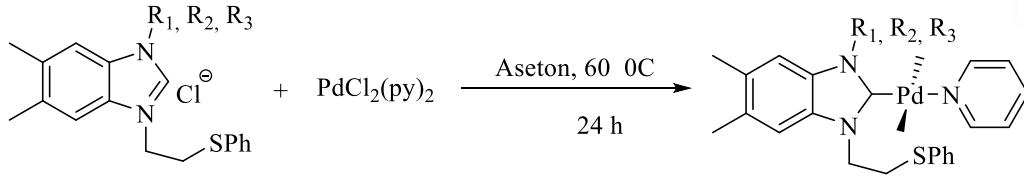
(1.4)



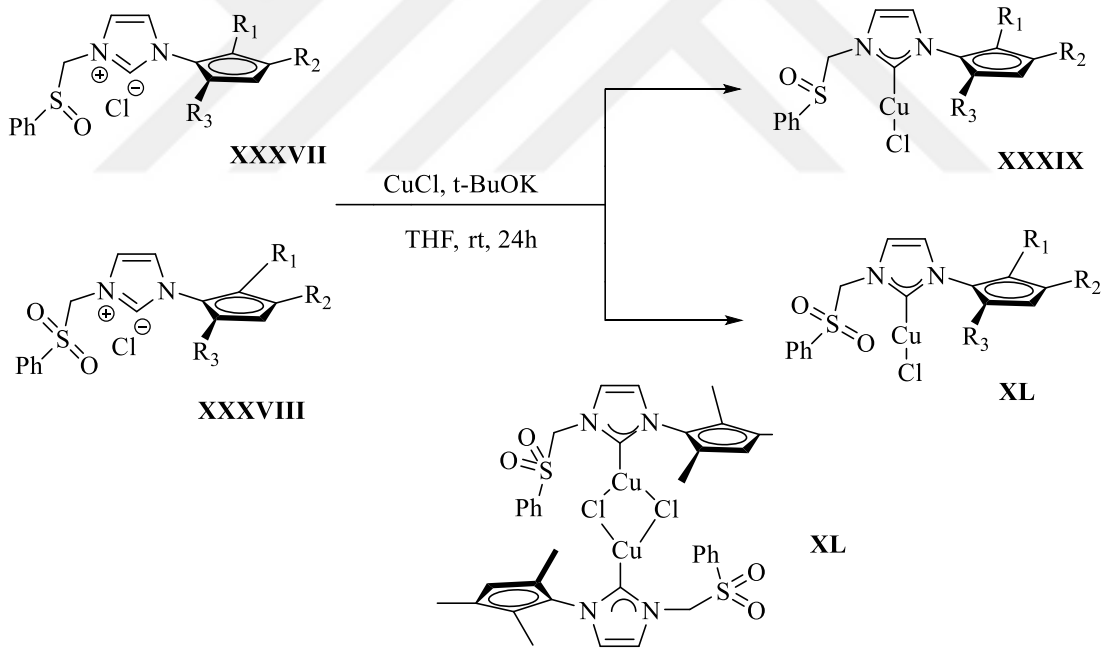
Efecik ve arkadaşları tarafından, yan kollar olarak uzun bir alkil zinciri ve bir tiyoeter grubu taşıyan yeni fonksiyonelleştirilmiş *N*-heterosiklik karben öncüllerini sentezlenmiştir [133] (1.5). Ardından, bu öncüllere karşılık gelen Pd(II)-*N*-heterosiklik karben kompleksleri sentezlenmiş ve yapılar NMR, FT-IR ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir. Bu komplekslerden dodesil sübstitüentli kompleksin moleküler yapısı X-ışını kristalografisi ile belirlenmiştir. X-ışını kırınımı çalışması, paladyum atomunun NHC'nin karbenik karbon atomu, piridin halkasının azot atomu ve iki klorür atomu tarafından tetra-koordine edildiğini göstermiştir. Bu kompleks, Pd(II) merkezi etrafında hafifçe bozulmuş kare düzlemsel bir geometriye sahiptir. Sentezledikleri Pd(II)-NHC komplekslerinin katalitik aktiviteleri Suzuki-Miyaura reaksiyonlarında ılımlı reaksiyon koşullarında değerlendirmişlerdir. 0,5 saat ve 78 °C'de iyi verimlere ulaşmışlardır. Katalitik aktivitenin tüm substratlarda yüksek

olmamasının nedeni, yapıdaki kükürt atomunun hemilabil davranış göstermesinden ileri gelebileceği belirtilmiştir.

(1.5)



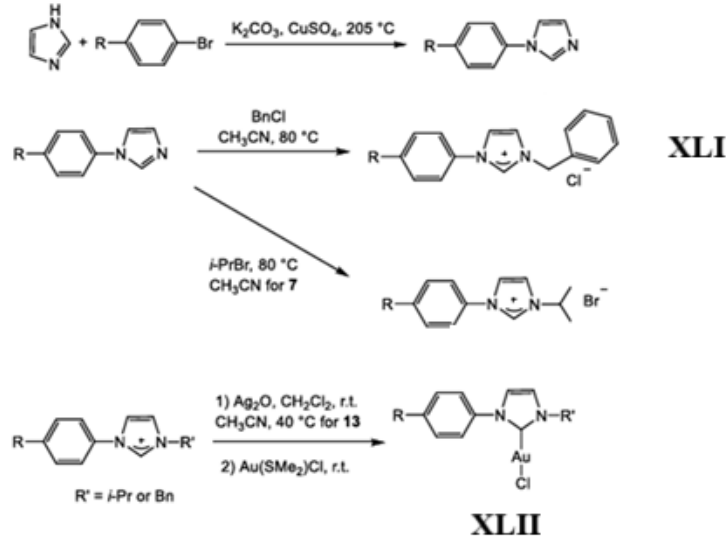
Anna ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sülfoksit ve sülfon motifli imidazolyum tuzlarının bakır(I) klorürle tepkimesinden yeni NHC bakır kompleksini iyi verimlerle (%50-66) izole etmişlerdir [134]. NHC bakır komplekslerinden ikisi (XL) için kristalografik analizler de gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.13). İlginç bir şekilde, tek kristal X ışını kırınımı analizi, kompleks 8b'nin dimer yapıya sahip olduğunu ortaya koymuştur. Sülfoksit ve sülfon grupları içeren yeni NHC bakır kompleksleri elde edilmiş ve 1,3-dipolar sikloadisyon, A3 eşleşme reaksiyonu ve β -hidroborasyon gibi C-H bağı fonksiyonelleştirmesine dayalı dönüşümlerde incelenmiştir. Çalışmalarımız çerçevesinde, sülfon motifli bakır başlatıcılar, daha iyi kararlılık ve katalitik verimlilik sergilemiştir.



Şekil 1.13 : Sülfoksit ve sülfon motifli imidazol temelli bakır(I) kompleksleri.

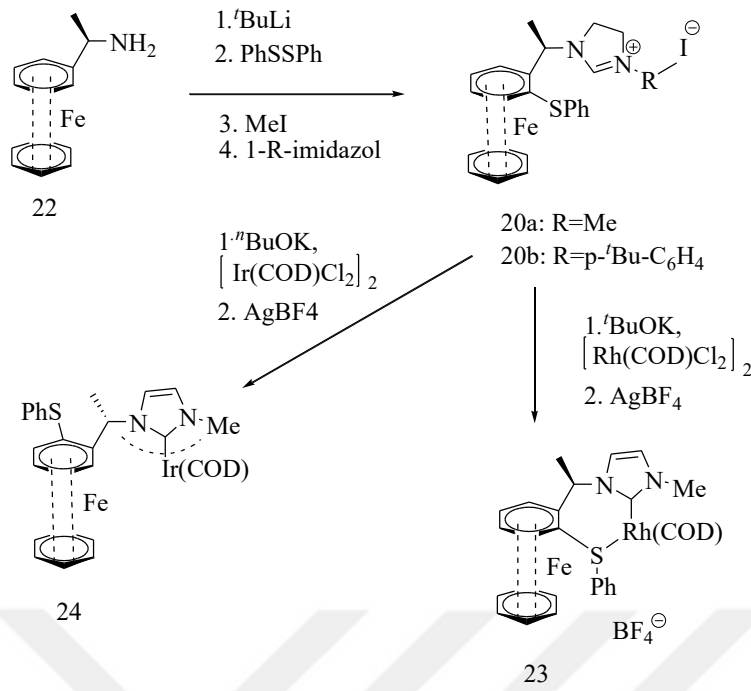
Ftough ve arkadaşları tarafından altı yeni imidazolyum tuzu ailesi ve bunlara karşılık gelen nötr AuI(NHC)Cl kompleksleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Şekil 1.14) [135]. Altı altın kompleksinden beşi kristalleştirilmiş ve X-ışını yapı tayinleriyle analiz edilmiştir. On iki yeni bileşiğin tamamı, antileishmanial özellikleri açısından L. infantum aksenik amastigotları üzerinde incelenmiştir ve altın komplekslerinden üçü, referans

ilaçlarla aynı aralıkta yüksek seçicilikle birlikte iyi ila çok iyi antiamastigot aktivitesi göstermiştir.



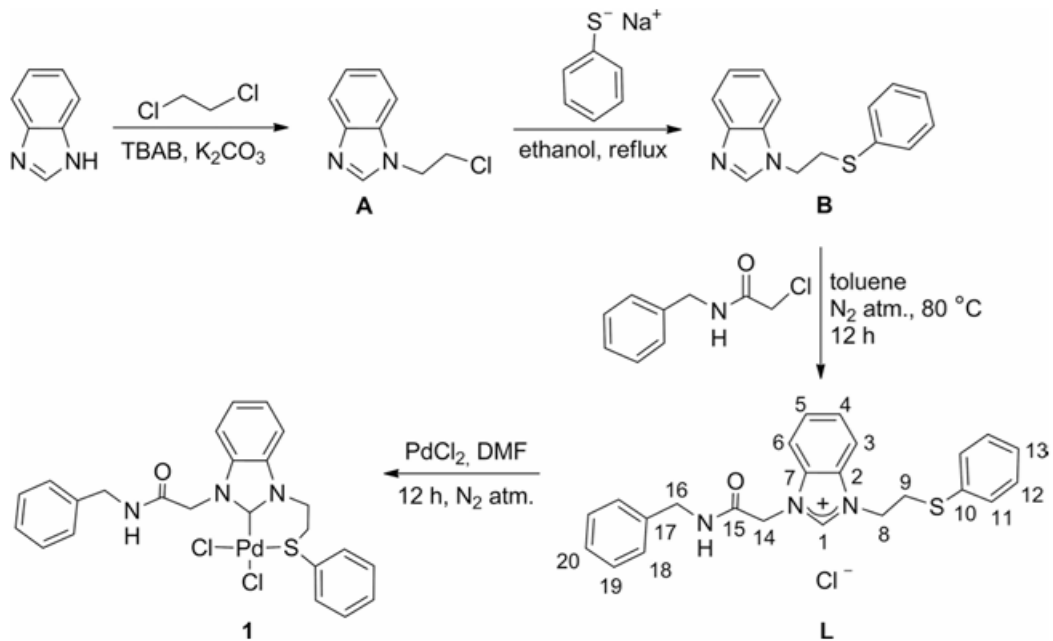
Şekil 1.14 : Sülfon ve tiyoeter sübstitüentli imidazolyum tuzları (XLI) ve altın(I) komplekslerinin (XLII) Sentezi.

Chung ve arkadaşları [135], ferrosenil-bağlantılı tiyoeter imidazolyum tuzlarının sentezi ve kimyasını bildirmiştir (20, 21). 20, 21, kiral ferrosenilamin (22) kullanılarak iki adımlı bir sentezle, ferrosenin n-butillityum ile orto-lityasyonu yapılarak ve ardından difenil sülfid eklenerek sentezlenmiştir. Bu ara ürün, amine grubunun metil iyodür ile metilasyonu ve sırasıyla 1-metilimidazol ve 1-(para-t-butilfenil)imidazol ile *N*-substitüsyon işlemi ile **20,21** 'e dönüştürülmüştür (Şekil 1.15). Rodyum(I) ile reaksiyona girilmesi, S-NHC bidentat ligandı kompleks **23**, tetrafluoroborat tuzu olarak izole etmeyi sağlamıştır. Buna karşılık, iridyum (I) kompleksi **24**, S-NHC bidentat şelatlı ligand kompleksini oluşturmaz, bunun yerine tiyoeter fonksiyonunun koordinasyonu içermeyen iki imidazol-2-ilidien bağlı kompleksleri oluşturur. Her iki kompleksin yapıları da X-ışını kristalografisiyle doğrulanmıştır. Hem **23** hem de **24**, dimetil itakonatin katalitik hidrojenasyonunda test edilmiştir. İridyum kompleksi **24**, katalitik reaktivite göstermemiş, rodyum kompleksi **23** ise yalnızca küçük bir aktivite göstermiştir.



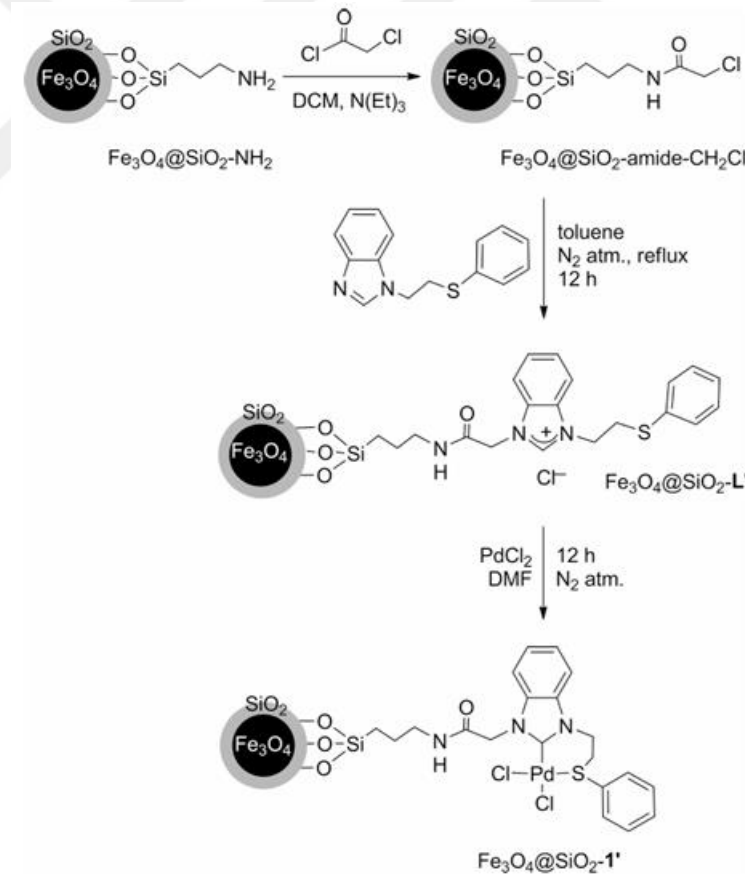
Şekil 1.15 : Kiral ferrosenil tiyoeter içeren NHC ligantları ve Rh ve Ir komplekslerin sentezi.

Sharma ve arkadaşları tarafından serbest ve silika kapsüllü, tiyoeter içeren bir NHC taşıyan manyetik, katı destekli bir Pd(II) kompleksi sentezlenmiş ve Suzuki Miyaura eşleşme reaksiyonlarında katalizörün homojen ve heterojen versiyonlarının katalitik aktivitesinin karşılaştırmalı bir çalışması yapılmıştır (Şekil 1.16) [137].



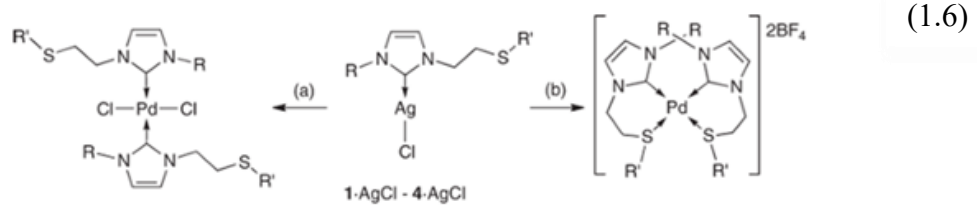
Şekil 1.16 : Tiyoeter içeren NHC öncülü ve paladyum kompleksi sentezi.

Homojen katalizör 1'in yapısı X-ışını kristalografisi ile belirlenmiştir. Hem homojen hem de heterojen katalitik sistemlerin kullanımı ve sentezlenmesi kolaydır ve havaya ve neme karşı kararlıdır. Tiyoeter bazlı bir NHC taşıyan bir Pd(II) kompleksini destekleyen silika kapsüllü manyetik NP'leri bildiren ilk çalışmadır. İki fazlı bir test, katalizör 1'den Pd(0) sızdığını göstererek katalitik sürecin homojen olduğunu ortaya koymuştur. Katı destekli katalizör $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ durumunda ise Pd(0) sızması ihmal edilebilir düzeydedir ve katalitik süreç büyük ölçüde heterojendir [Şekil 1.17]. Heterojen katalizörün harici bir mıknatıs kullanılarak geri kazanılması ve katalitik verimden ödün vermeden yedi döngüde yeniden kullanılması, bu katalitik sistemin yeni özellikleridir. Son olarak, sulu çözeltide düşük sıcaklıkta çalışan ve geri dönüştürülebilir yeni bir tiyoeter bazlı NHC-Pd(II) katalizörünün oluşturulması oldukça arzu edilir ve ekonomik açıdan avantajlı olduğu yazarlar tarafından bildirilmiştir.



Şekil 1.17 : Silika kapsüllü, tiyoeter içeren NHC öncülü ve paladyum kompleksi sentezi.

Fliedel ve arkadaşı *N*-aril-*N*-tiyoeter sübstitüentli imidazolyum tuzlarını tek basamakta sentezlemişlerdir [138] (1.6). Bu karben öncülerinde NHC-Ag kompleksleri ve bu komplekslerden de dört farklı paladyum kompleksleri sentezlemişlerdir. Bu NHC-Pd komplekslerinin Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir.



Suzuki Miyaura çapraz kuplaj reaksiyonlarında değerlendirilen Pd(II) kompleksleri arasında, kükürt atomunun metal merkezine koordine olduğu reaksiyonlarda daha yüksek bir katalitik aktivite gözlemlenmiştir.

1.3 Enzimler

Enzimler, canlı organizmalarda gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonları hızlandıran özel protein molekülleridir. Her enzim, belirli bir kimyasal tepkimeye özgü olarak çalışır ve reaksiyon sırasında kendisi değişmeden kalır. Bu sayede defalarca kullanılabilirler. Enzimler, substrat adı verilen moleküllere bağlanarak onları ürünlere dönüştürür. Bu bağlanma genellikle enzimin aktif bölgesi olarak adlandırılan özel bir kısımda gerçekleşir. Enzimlerin etkinliği; sıcaklık, pH, substrat yoğunluğu ve inhibitör maddeler gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Hücrelerde metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynayan enzimler, sindirimden enerji üretimine kadar pek çok hayati işlevin gerçekleşmesini sağlar.

1.3.1 Karbonik anhidraz enzimi

Karbonik anhidraz (CA'lar, EC 4.2.1.1) enzimleri, prokaryotlarda ve ökaryotlarda hayati bir rol oynadığı bilinen yaygın metaloproteinlerdir. Karbondioksit hidrasyonunun basit biyolojik reaksiyonunu kolaylaştırarak bir proton ve bir bikarbonat anyonu üretirler [139,140]. Sonuç olarak, hücre içindeki pH homeostazının başlıca kontrolörlerinden biri olarak görev yaparlar. Bu enzimler ayrıca elektrolit salgılanması, solunum, karbondioksit ve bikarbonat iyon transferi, üre sentezi, kemik rezorpsiyonu, lipogenez, glukoneogenez vb. gibi birçok önemli biyolojik süreçte de rol oynarlar [141,142]. Bu enzim ailesi, birkaç on yıldır olası farmakolojik müdahale için biyolojik olarak ilgili hedeflerin potansiyel olarak önemli bir sınıfı olarak tanınmaktadır [143]. İnsan CA'larının ifade düzeyindeki yaygın bir

değişiklik insan hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir: idiyopatik intrakranial hipertansiyon, epilepsi ve nöropatik ağrı (hCA I, II ve VII), glom (hCA I, II, IV, XII), osteoporoz (hCA IV ve XIV), kanser (hCA IX ve XII) ve ödem (hCA II, IV, XII ve XIV) gibi bazı merkezi sinir sistemi sendromları [144,145]. Sülfonamidler, en önemli ve iyi bilinen CA inhibitörleri sınıflarından biridir ve birçok üyesi onlarca yıldır klinik kullanımdadır [146,147]. Yapısal olarak ve hatta hücre içi hedeflemeleri açısından, birçok CA izoformu birbirine oldukça benzerken, CA inhibitörlerinin (CAI'ler) en büyük dezavantajı, seçicilik ve istenmeyen yan etkiler olmaksızın çeşitli CA izoformlarını hedefli olarak inhibe etmeleridir [148,149].

Çeşitli izoformlar için farklı inhibitör özelliklere sahip seçici ilaçlar tasarlamak hala bir sorun olmaya devam etmektedir. CA'ler çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynadığından ve hastalık modellerinde güçlü ve seçici inhibitörlerin yararlılığı gösterildiğinden, bu alandaki bilginin genişletilmesi önemlidir. Bu nedenle, farmakofor modellerimize dayanan yeni bileşikler, kanser, glom ve diğerleri gibi düzensiz CA aktivitesinin rol oynadığı hastalıklarda seçici hedefleme stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir [150,151].

1.3.2 Asetilkolinesteraz enzimi

Asetilkolinesteraz (AChE), sinir sistemi içinde önemli bir rol oynayan bir enzimdir. Bu enzim, sinaptik boşlukta bulunan asetilkolin adlı nörotransmitteri parçalayarak sinir impulslarının düzgün bir şekilde iletilmesini düzenler. Asetilkolin, sinir hücreleri arasında iletişimi sağlayan kimyasal bir habercidir ve kas kasılması, hafıza, dikkat gibi birçok hayati işlevde rol alır. AChE, asetilkolini hızla asetat ve koline parçalayarak sinyalin sonlanmasını sağlar; böylece sinir sisteminin aşırı uyarılmasını önler. Bu enzimin düzgün çalışmaması durumunda sinaptik boşlukta asetilkolin birikir, bu da kaslarda sürekli kasılma, felç veya nörolojik bozukluklara yol açabilir. Bazı pestisitler ve sinir gazları asetilkolinesterazı inhibe ederek zehirlenmeye neden olabilir. Ayrıca Alzheimer gibi bazı hastalıklarda, asetilkolin seviyesini artırmak amacıyla asetilkolinesteraz inhibitörleri tedavi edici olarak kullanılmaktadır.

Alzheimer hastalığı (AH), beyin hücrelerinin ölümüyle sonuçlanan ve davranış, biliş ve hafızada eksikliklere yol açan kalıcı bir nörodejeneratif durumdur [152]. Amiloid β 'yi ($A\beta$) içeren kolinerjik nöronlara verilen hasar olan Tau'yu, AH'nin etyolojisini, inflamasyonu, oksidatif stresi vb. açıklamak için çeşitli teoriler geliştirilmiştir [153,154]. AH için mevcut birincil tedavi stratejileri kolinerjik teoriye dayanmaktadır. Bu kavram, kolinerjik nöronların dejenerasyonu ve nörotransmitter ACh'nin (asetilkolin) kolinesterazlar

tarafından hızlandırılmış yıkımı ile ilgilidir [155]. İnsan beyninde iki kolinesteraz bulunur: bütirilkolinesteraz (BChE) ve asetilkolinesteraz (AChE). Her ikisi de asetilkolinin (ACh) parçalanmasını kolaylaştırır. Dolayısıyla, bu enzimlerin inhibisyonu, ACh hidrolizinin blokajı yoluyla AD tedavisinde kritik bir belirleyici olarak hizmet edebilir [156,157]. Araştırmacılar, daha etkili AD tedavisi için yeni kolinesteraz inhibitörleri geliştirmektedir.

1.3.3 Ksantin Oksidaz enzimi

Ksantinoksidaz (XA), pürin metabolizmasında önemli bir enzimdir ve özellikle hipoksantin ile ksantini, ürik aside oksitleyerek görev yapar. Bu reaksiyonlar sırasında aynı zamanda reaktif oksijen türleri (özellikle süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit) oluşur. Bu nedenle ksantinoksidaz, hem metabolik süreçlerde rol oynar hem de oksidatif stresin artmasına neden olabilir. Karaciğer ve ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda bulunan bu enzim, özellikle gut hastalığında önemli bir yer tutar; çünkü aşırı ürik asit üretimi gut ataklarına yol açabilir. Ksantinoksidazın etkisini azaltan allopurinol gibi inhibitör ilaçlar, ürik asit düzeyini kontrol altına almak için yaygın şekilde kullanılır. Ayrıca, bu enzim üzerindeki araştırmalar, oksidatif stresin azaltılması ve bazı kronik hastalıkların tedavisi açısından da önem taşımaktadır.

1.3.4 Enzim İnhibisyonu

Enzim inhibisyonu, enzimlerin substratlarına bağlanarak gerçekleştirdiği kimyasal tepkimeleri yavaşlatan veya tamamen durduran bir süreçtir. Bu inhibisyon, geri dönüşümlü (reversible) veya geri dönüşümsüz (irreversible) olabilir. Geri dönüşümlü inhibisyonda inhibitör, enzime zayıf bağlarla geçici olarak bağlanır ve etkisi substrat veya başka moleküllerle ortadan kaldırılabilir. Bu tür inhibisyon, kompetitif (yarışmalı), nonkompetitif (yarışmasız) ve unkompetitif olmak üzere alt sınıflara ayrılır. Kompetitif inhibisyonda inhibitör, enzimin aktif bölgesine bağlanarak substratın bağlanmasını engeller. Nonkompetitif inhibisyonda ise inhibitör, enzimin farklı bir bölgesine bağlanarak enzimin yapısını değiştirir ve substrat bağlansa bile reaksiyonun gerçekleşmesini önler. Geri dönüşümsüz inhibisyonda ise inhibitör, enzime kovalent bağlarla kalıcı olarak bağlanır ve enzimin yapısını geri döndürülemez şekilde değiştirir, bu da enzimin işlevini tamamen kaybetmesine yol açar. Enzim inhibisyonu, ilaç geliştirme, toksikoloji ve metabolizma kontrolü gibi birçok biyolojik ve tıbbi alanda büyük öneme sahiptir.

Enzim inhibisyonu, birçok hastalığın tedavisinde temel bir yaklaşım olarak kullanılan önemli bir biyokimyasal mekanizmadır. Enzimler, vücuttaki biyokimyasal

reaksiyonları hızlandıran proteinlerdir ve bu enzimlerin aşırı ya da yetersiz çalışması bazı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Enzim inhibitörleri, belirli enzimlerin aktivitesini geçici veya kalıcı olarak durdurarak hastalıkların kontrol altına alınmasını sağlar. Örneğin, hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACE inhibitörleri, tansiyonu düzenleyen enzimleri baskılayarak kan basıncının düşmesini sağlar. Benzer şekilde, statinler kolesterol sentezinde görevli bir enzimi inhibe ederek yüksek kolesterol düzeylerini düşürür. Antiviral ve antibiyotik ilaçlar da, patojenlerin yaşamsal enzimlerini hedef alarak enfeksiyonların tedavisinde etkili olur. Bu nedenle, enzim inhibisyonuna dayalı ilaçlar, modern tıpta hem kronik hastalıkların hem de enfeksiyonların tedavisinde vazgeçilmez bir rol oynamaktadır.

Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve normal dokulara zarar vermesiyle ortaya çıkan ciddi bir hastalıktır. Kanser hücreleri, sağlıklı hücrelerin yerini alarak organların fonksiyonlarını bozabilir ve vücudun farklı bölgelerine yayılabilir. Tedavisinde kullanılan yöntemler, kanserin türüne, evresine ve hastanın genel durumuna göre değişiklik gösterir. En yaygın tedavi yöntemleri arasında cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedaviler bulunur. Cerrahi tedavi, tümörün fiziksel olarak çıkarılmasını amaçlarken, kemoterapi kanser hücrelerini kimyasal ilaçlarla yok etmeye çalışır. Radyoterapi ise yüksek enerjili ışınlarla kanser hücrelerini tahrip eder. Ayrıca, bağışıklık sistemini güçlendiren immünoterapi ve genetik düzeyde hedef alan tedaviler de günümüzde kanser tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Erken tanı ve multidisipliner tedavi yaklaşımları, hastalığın kontrol altına alınmasında büyük önem taşır.

1.4 İnsan Meme ve İnsan Karaciğer Kanseri ve Tedavi Yöntemleri

MCF-7, insan meme kanseri hücre hattı olarak yaygın şekilde kullanılan bir laboratuvar modelidir. Bu hücre hattı, östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanserini temsil eder ve özellikle hormon duyarlı meme kanseri araştırmalarında önemli bir rol oynar. MCF-7 hücrelerinde tedavi amaçlı kullanılan başlıca ilaçlar arasında tamoksifen, fulvestrant gibi anti-östrojenler ve aromataz inhibitörleri yer alır. Tamoksifen, östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenin kanser hücrelerini uyarma etkisini engellerken, fulvestrant ise reseptörlerin yıkımını artırarak etkisini gösterir. Ayrıca, kemoterapötik ajanlar ve hedefe yönelik tedaviler de MCF-7 hücrelerinde araştırılarak meme kanseri tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlar.

HepG2, insan karaciğer kanserini temsil eden yaygın olarak kullanılan bir hücre hattıdır ve hepatokarsinom (karaciğer hücreli karsinom) çalışmalarında önemli bir modeldir. Karaciğer kanseri, genellikle kronik karaciğer hastalıkları ve siroz gibi durumların sonucu

olarak gelişir. HepG2 hücre hattı, tümör biyolojisi, ilaç etkinliği ve toksikolojisi araştırmalarında kullanılarak yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlar. HepG2 hücreleri üzerinde etkili olan başlıca ilaçlar arasında sorafenib, lenvatinib, doxorubisin ve cisplatin gibi kemoterapötikler bulunur. Ayrıca, son yıllarda hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler de karaciğer kanseri tedavisinde önem kazanmıştır. Bu ilaçlar, tümör büyümesini engellemeyi, hücre ölümünü teşvik etmeyi ve metastazı önlemeyi amaçlar. HepG2 modeli sayesinde, bu ilaçların mekanizmaları ve etkinlikleri laboratuvar ortamında detaylı şekilde incelenebilmektedir.

1.5 Çalışmanın Amacı

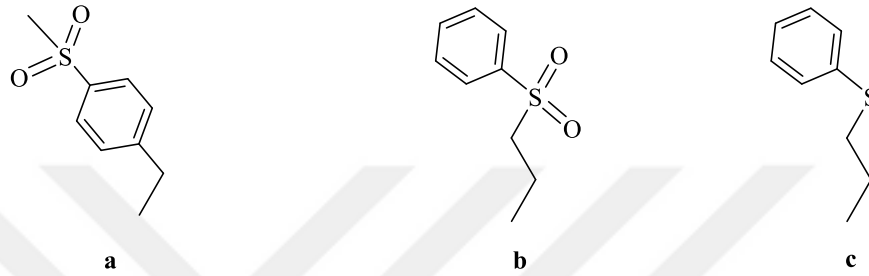
N-heterosiklik karbenler günümüzde organometalik kimyada ve katalizde benzersiz özellikleri nedeniyle yaygın ligandlardır. Güçlü σ -donörler ve genellikle zayıf π -alıcılar olan NHC'ler genel olarak çeşitli metal merkezleriyle güçlü bağlar oluşturur ve bu da oldukça kararlı kompleksler oluşturur. NHC'lerin modifikasyonu, azot atomlarına fonksiyonel gruplar eklenerek kolayca gerçekleştirilebilir. Donör-fonksiyonelleştirilmiş NHC'ler, ligand şelatlama yoluyla artırılmış kararlılığa sahip kompleksler oluşturabilen potansiyel olarak çok dişli ligandlardır. Karbenler güçlü M-C bağları oluşturduğundan, metal merkezlerle daha zayıf bağlar oluşturan diğer donörlerin varlığı bu çok dişli ligandları potansiyel olarak hemilabil hale getirir.

N, O veya P donörlü NHC'ler nispeten yaygın olsa da, kükürt donörlü olanlar hala nispeten keşfedilmemiş durumdadır. Kükürt atomu, 2- ile 6+ arasında değişen farklı oksidasyon durumları sergiler ve bu da zaten çok yönlü olan NHC kimyasını zenginleştirir. Kükürt terapötiklerinin geliştirilmesi, ilaç endüstrisinde önemli bir yer tutmaktadır. Kükürt türevi olan fonksiyonel gruplar, ilaçlarda ve doğal ürünlerde bulunmaktadır. Günümüze kadar 362 adet kükürt içeren FDA onaylı ilaca (oksijen veya azotun yanı sıra) entegre edilmiş baskın heteroatom statüsünü sürdürmeye devam etmektedir. Sülfonamidler, tiyoeterler, sülfonlar ve penisilin, son yıllarda hem sentez hem de uygulama açısından iyi çalışılmış olan kükürtlü yapılardır.

İlaçların biyolojik ortamdaki etki mekanizmaları, genellikle vücuttaki belirli biyomoleküllerle (reseptörler, enzimler, iyon kanalları veya taşıyıcı proteinler gibi) etkileşimleriyle başlar. Bu etkileşim sonucunda hücresel düzeyde biyokimyasal veya fizyolojik değişiklikler meydana gelir. İlaçlar, bu hedef moleküllere bağlanarak ya normal bir biyolojik süreci taklit eder (agonist etki) ya da bu süreci engeller (antagonist etki). Ayrıca bazı ilaçlar, enzimleri inhibe ederek ya da gen ekspresyonunu modüle ederek etki

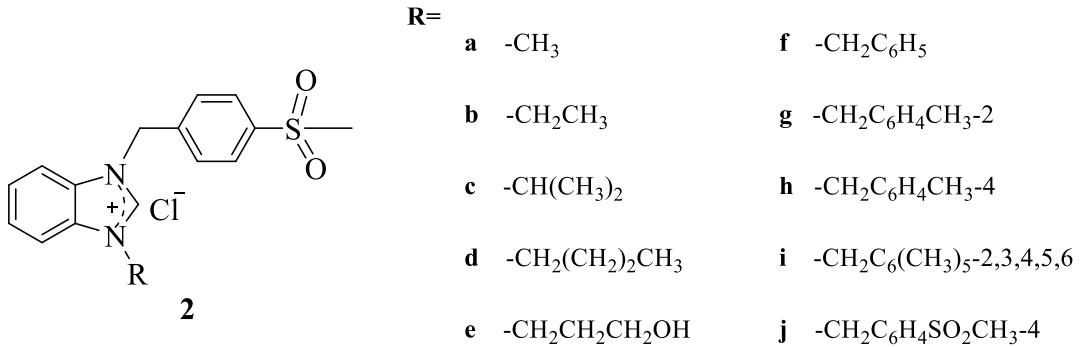
gösterebilir. Bu mekanizmalar, ilacın türüne, kimyasal yapısına ve hedef dokudaki biyolojik sistemlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Yukardaki nedenlerden dolayı bu tez çalışmasının amacı, enzim inhibisyon ve antikanser aktivitelerini incelemek için üç tür organokükürt fonksiyonelli benzimidazol temelli NHC öncülleri, NHC-Pd(II)-piridin, NHC-Ag(I), NHC-Ru(II), NHC=Se ve NHC=S kompleksleri sentezlenmesi ve yapılarının uygun spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) ile aydınlatılmasıdır. Sübstitüyent olarak üç farklı organokükürt grupları [4-(metilsülfonil)benzil (a), 2-(fenilsülfonil)etil (b) ve 2-(fenilsülfid)etil (c)] kullanılmıştır.

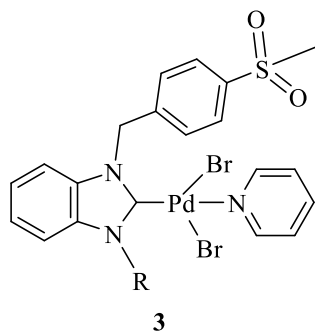


Bu tez çalışmasının amacına ulaşmak için:

1) 4-(metilsülfonil)benzil sübstitüyentli benzimidazolyum tuzları (**2a-j**) kuarternizasyon yöntemi ile 1-alkilbenzimidazol ve çeşitli alkil halojenürlerinden sentezlendi. Bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) ve element analiz teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.



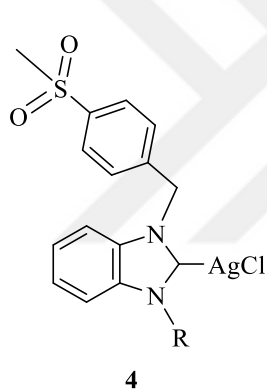
2) 4-(metilsülfonil)benzil sübstitüyentli NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (3a-g) benzimidazolyum tuzları, paladyum klorür ve piridin reaksiyonundan sentezlendi (deprotonasyon yöntemi). Komplekslerin yapıları spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) kullanılarak aydınlatıldı.



R=

- a** -CH₂C₆H₅
- b** -CH₂C₆H₄CH₃-2
- c** -CH₂C₆H₄CH₃-3
- d** -CH₂C₆H₄CH₃-4
- e** -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6
- f** -CH₂C₆H₂(OCH₃)₅-3,4,5
- g** -CH₃

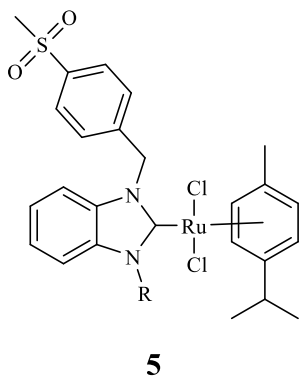
3) 4-(metilsülfolil)benzil süstitüyentli NHC-Ag(I) kompleksleri (**4a-l**), benzimidazolyum tuzlarının (**2**) ve Ag₂O ile etkileştirilmesinden sentezlendi (deprotonasyon yöntemi). Komplekslerin yapıları spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) kullanılarak aydınlatıldı.



R=

- | | |
|--|---|
| a -CH ₃ | g -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -3 |
| b -CH ₂ CH ₃ | h -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -4 |
| c -CH(CH ₃) ₂ | i -CH ₂ C ₆ H ₂ (CH ₃) ₃ -2,4,6 |
| d -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃ | j -CH ₂ C ₆ (CH ₃) ₅ -2,3,4,5,6 |
| e -CH ₂ C ₆ H ₅ | k -CH ₂ C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₅ -3,4,5 |
| f -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -2 | l -CH ₂ C ₆ H ₄ F-4 |

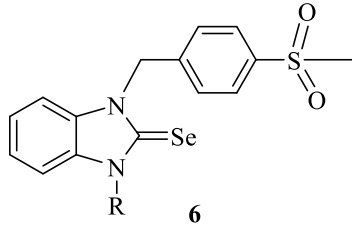
4) 4-(metilsülfolil)benzil süstitüyentli NHC-Ru(I) kompleksleri (**5a-i**), NHC-Ag(I) kompleksi ve [RuCl₂(p-simen)]₂'den sentezlendi (transmetalasyon yöntemi). Komplekslerin yapıları spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) kullanılarak aydınlatıldı.



R=

- | | |
|---|---|
| a -CH ₂ C ₆ H ₅ | e -CH ₃ |
| b -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -2 | f -CH ₂ CH ₃ |
| c -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -4 | g -CH(CH ₃) ₂ |
| d -CH ₂ C ₆ (CH ₃) ₅ -2,3,4,5,6 | h -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃ |
| | i -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH |

5) 4-(metilsülfonil)benzil sübstitüentli NHC=Se kompleksleri (**6a-i**), benzimidazolyum tuzu ve metalik selenyumdan sentezlendi. Komplekslerin yapıları spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) kullanılarak aydınlatıldı.



R=

a -CH₂CH₃

b -CH₂(CH₂)₂CH₃

c -CH₂C₆H₅

d -CH₂C₆H₄CH₃-2

e -CH₂C₆H₄CH₃-3

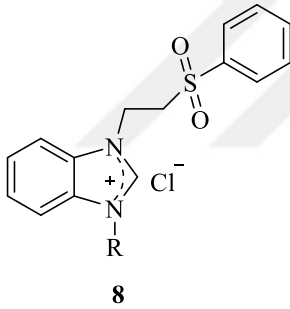
f -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6

g -CH₂C₆H₂(OCH₃)₅-3,4,5

h -CH₂C₆H₄SO₂CH₃-4

i -CH₂C₆H₄F-4

6) 2-(Fenilsülfonil)etil/2-(fenilsülfite)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları (**8a-f**, **13a-d**, **f**) 1-(2-fenilsülfonil)benzimidazol/1-(2-fenilsülfite)etilbenzimidazol ile çeşitli alkil halojenürün tepkimesinden elde edildi (Kuarternizasyon yöntemi). Tüm tuzların yapıları spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) kullanılarak aydınlatıldı.



R=

a -CH₂C₆H₅

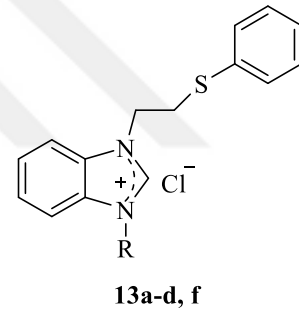
b -CH₂C₆H₄CH₃-2

c -CH₂C₆H₄CH₃-3

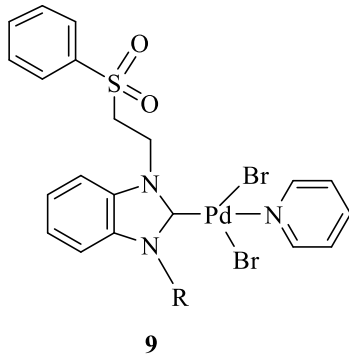
d -CH₂C₆H₄CH₃-4

e -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6

f -CH₂CH₃



7) 2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin (**9a-d**) ve 2-(fenilsülfite)etil sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (**14a**), benzimidazolyum tuzları, paladyum klorür ve piridinin reaksiyonundan sentezlendi (deprotonasyon yöntemi). Komplekslerin yapıları spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) kullanılarak aydınlatıldı.



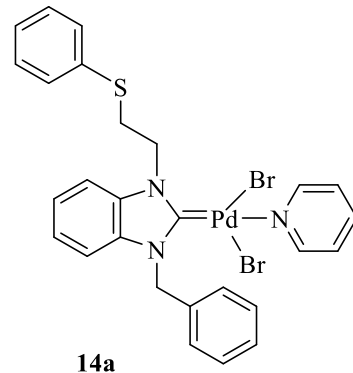
R=

a -CH₂C₆H₅

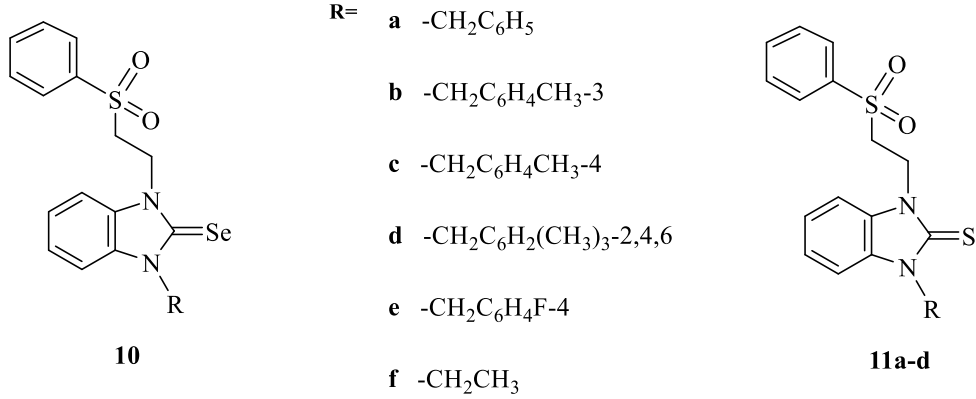
b -CH₂C₆H₄CH₃-2

c -CH₂C₆H₄CH₃-3

d -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6



8) 2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli NHC=Se (**10a-f**) ve NHC=S (**11a-d**) kompleksleri, benzimidazolyum tuzu ve metalik selenyumdan/kükürtten sentezlendi. Komplekslerin yapıları spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) kullanılarak aydınlatıldı.



9) **2e**, **2j**, **4c**, **5g**, **8b**, **9a** ve **13e** bileşiklerinin yapıları X-ışını kırınımı yöntemi ile de aydınlatıldı.

10) Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının Karbonikanhidraz (CA), Asetilkolinesteraz (AChE) ve Ksanatinoksidaz (XO) üzerine inhibisyon etkileri incelendi.

11) Yeni NHC-Ag(I), NHC-Ru(II) ve NHC=Se komplekslerin MCF-7 (insan meme kanseri) ve HepG2 (insan karaciğer kanser) hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteleri incelendi.

12) *in silico* çalışmaları: Sentezlediğimiz bileşiklerin Moleküler doking çalışmaları ile sentezlenen bileşiklerin belirli AChE CA ve XO enzimlerin aktif bölgeleri ile nasıl ve ne kadar iyi bağlanacağını tahmin etmek için. ADME analizleri ise bileşlerin canlı bir sistemdeki farmakokinetik davranışını tahmin etmek için yapılmıştır.

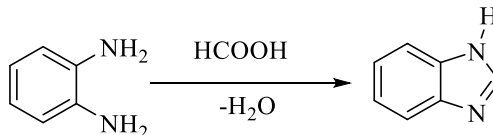
2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tez kapsamında sentezlenen maddelerin havanın neminden ve oksijenden bozunma olasılığı nedeniyle deneysel çalışmalar inert ortamda gerçekleştirildi. Kullanılan cam malzemeler vakum altında ısıtıldı ve nem içermemesine dikkat edildi. Ayrıca DMF (Dimetilformamid), DCM (Diklormetan), CH₃CN (asetonitril) gibi çözümler kullanılırken inert ortamda çalışıldı. Bazı kimyasallar ticari olarak temin edilmiştir. Bu kimyasallar Merck, Aldrich gibi firmaları tarafından sağlandı. Sentez ve saflaştırma için kullanılan reaktif ve çözümler; pentan, diklorometan, etilalkol, dietileter, *N,N*-dimetilformamit, aktif kömür, hekzan, piridin, ortofenilendiamin, benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2,4,6-trimetilbenzil klorür, 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorür, 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür, 4-florobenzil bromür, selenyum, kükürt, 4-(metilsülfonil)benzil klorür, 2-(fenilsülfonil)etil klorür, 2-(fenilsülfat)etil klorür, potasyum hidroksit, silikajel, PdCl₂, [Ru(*p*-simen)₂]₂, Ag₂O, metil iyodür, etil bromür, izopropil bromür, bütül bromür, 3-hidroksipropil klorür ve 3,4,6-trimetoksibenzil klorürdür.

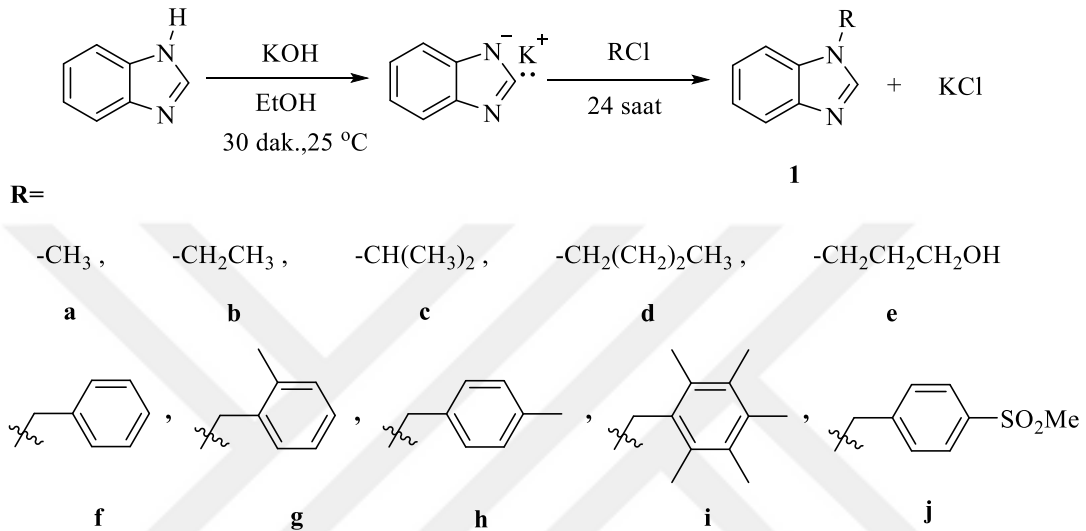
Bu tez kapsamında sentez edilen bileşiklerin yapıları; FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR gibi spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. FT-IR spektrumları Perkin Emler Spektrum 100 spektrometresinde 400-4000 cm⁻¹ aralığında alındı. NMR spektrumlarının bir kısmı İnönü Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında, Bruker Shield 300 MHz NMR spektroskopisinde bir kısmı ise Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde, Bruker Shield 400 MHz NMR spektroskopisinde alındı. NMR çözümleri olarak DMSO-d₆ ve CDCl₃ kullanıldı. Element analizleri İnönü Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında CHNS-932 LECO cihazında yapıldı. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları elektrotermal erime noktası tayin cihazı Electrothermal-9200 ile belirlendi.

Sentezlenen **2e**, **2j**, **4c**, **5g**, **8b**, **9a** ve **13e** 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-Süstitüye Benzimidazol Sentezi, 1a-j



o-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 1 M NaOH çözeltisi damla damla ilave edilerek nötrleştirildi. Çöken katı süzöldükten sonra soğuk su ile yıkandı. Ham ürüne 650 mL su ilave edildi ve çözeltiye aktif kömür eklenerek 30 dakika kaynatıldı. Karışım sıcakken süzgeç kağıdından süzöldü. Süzöntü kristallenmeye bırakıldı. Verim: % 87, e.n: 175-177 °C.



1-[4-(metilsülfonil)benzil]benzimidazol (**1i**) sentezi için benzimidazolün (1,18 g, 10 mmol) etanoldeki (25 mL) çözeltisine KOH (0,62 g, 11 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra 1-(klorometil)-4-(metilsülfonil)benzen (2,05 g, 10 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 80°C sıcaklıkta 12 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda etil alkol vakum altında buharlaştırıldı. Daha sonra ham ürün etil alkol/dietil eter (1/2) içerisinde kristallendirildi. Verim: 2.12 g (74%). E.n.: 153 154 °C; renk: beyaz. FTIR: ν_{CN} : 1600 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1310 cm^{-1} ve 1143 cm^{-1} . % Elemen Analizi, Hesaplanan: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C: 62.92; H: 4.93; N: 9.78; S: 11.20. Bulunan: C: 63.06; H: 5.02; N: 9.67; S: 11.08.

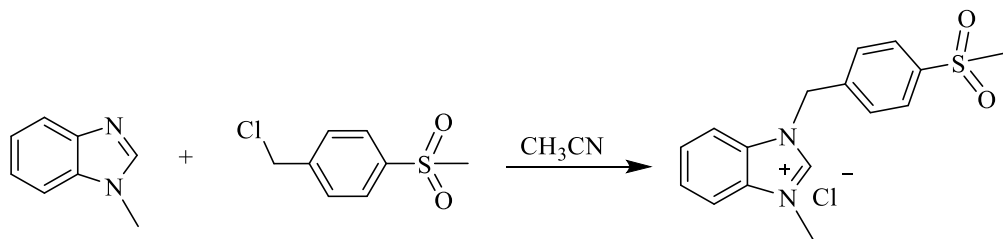
Bu tez çalışması için 14 tane 1-süstitüye benzimidazol sentezlendi ve bilen 13 tanesinin yapıları ^1H NMR spektrumu alınarak doğrulandı.

2.2. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-alkilbenzimidazolyum tuzlarının sentezi, 2a-j

Sentezlenen 1-alkilbenzimidazol ve 4-(metilsülfonil)benzil klorür'ün tepkimesinden 10 tane yeni 4-(metilsülfonil)benzil grubu içeren benzimidazolyum tuzları sentezlendi

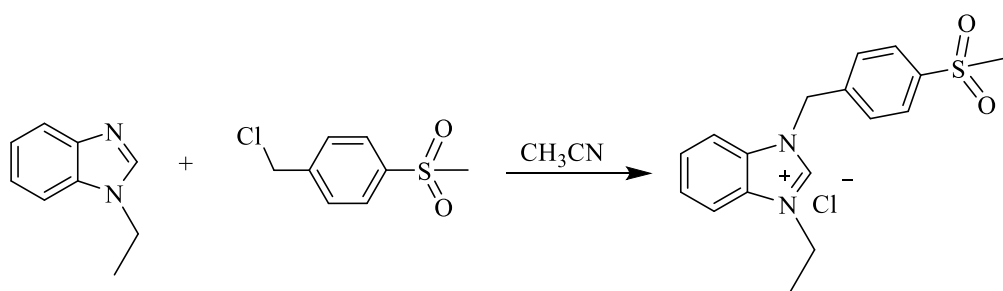
(kuarternizasyon yöntemi). Elde edilen tuzların yapıları uygun spektroskopik yöntemler ve elemen analizi tekniğiyle aydınlatılmıştır.

2.2.1. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-metilbezimidazolyum klorür sentezi, 2a



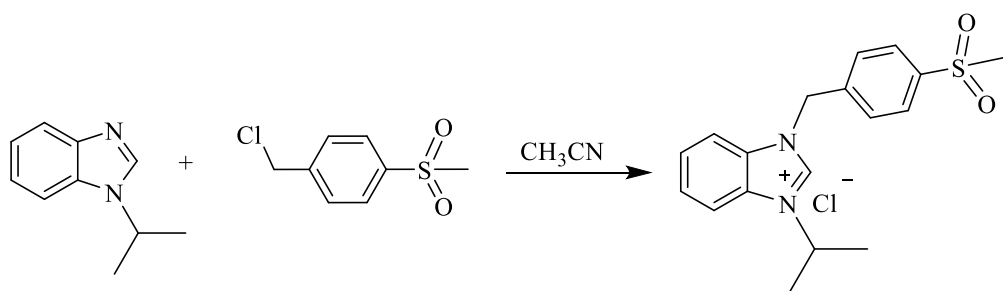
1-metilbenzimidazol (396 mg, 3 mmol) ve 4-(metilsülfonil)benzil klorür (2615 mg, 3 mmol) karışımına 6 ml asetonitril ilave edildi. Karışım 80 °C sıcaklıkta 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda asetonitrilin yaklaşık yarısı vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen karışıma dietil eter ilave edilerek oluşan tuz çöktürüldü. Çöken beyaz katı filtre edilerek dietil eter ile 2 kez yıkandı. Ham ürün etil alkol/dietil eter (1:2) karışında kristallendirildi. Verim: 78% (788 mg); e.n.: 215-216 °C; renk: beyaz. FTIR: ν_{CN} : 1570 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1144 cm^{-1} ve 1288 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ C: 57.05; H: 5.09; N: 8.32; S: 9.52. Bulunan: C: 57.16; H: 5.02; N: 8.25; S: 9.43.

2.2.2. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-etilbezimidazolyum klorür sentezi, 2b



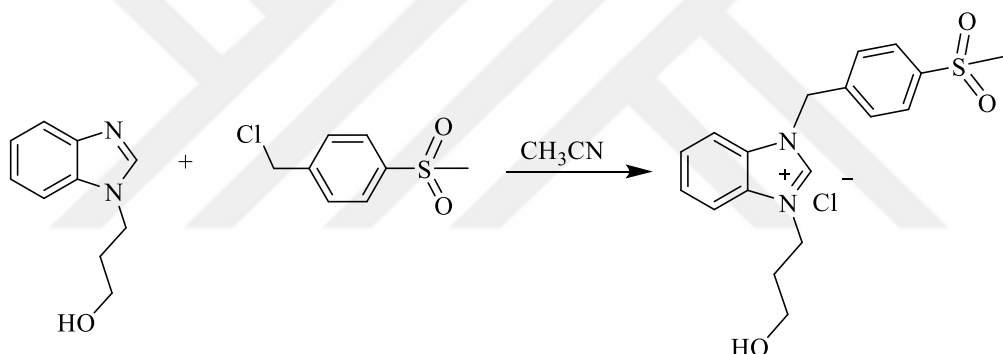
2b tuzu, **2a** tuzuna benzer metotla, 1-etilbenzimidazol (438 mg, 3 mmol) ve 4-(metilsülfonil)benzil klorürden (615 mg, 3 mmol) sentezlendi. Verim: 78% (788 mg); e.n.: 224-225 °C; renk: beyaz. FTIR: ν_{CN} : 1571 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1145 cm^{-1} ve 1299 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$; C: 58.20; H: 5.46; N: 7.98; S: 9.14. Bulunan: C: 58.13; H: 5.51; N: 8.04; S: 9.23.

2.2.3. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-izopropilbenzimidazolyum klorür, 2c



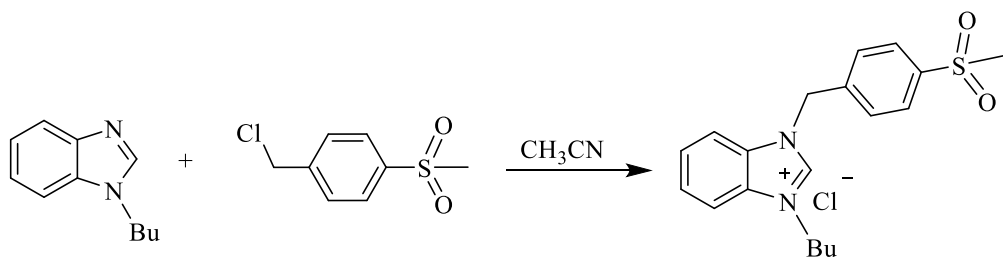
2c tuzu, **2a** tuzuna benzer metotla, 1-izopropilbenzimidazol (480 mg, 3 mmol) ve 4-(metilsülfonil)benzil klorürden (615 mg, 3 mmol) sentezlendi. Verim: 79% (865 mg); e.n.: 214-215 °C; renk: beyaz. FTIR: ν_{CN} : 1560 cm⁻¹; $\nu_{\text{S=O}}$: 1146 cm⁻¹ ve 1297 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₁₈H₂₁ClN₂O₂S; C: 59.25; H: 5.80; N: 7.68; S: 8.79. Bulunan: C: 59.13; H: 5.81; N: 7.64; S: 8.83

2.2.4. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-hidroksipropilbenzimidazolyum klorür, 2d



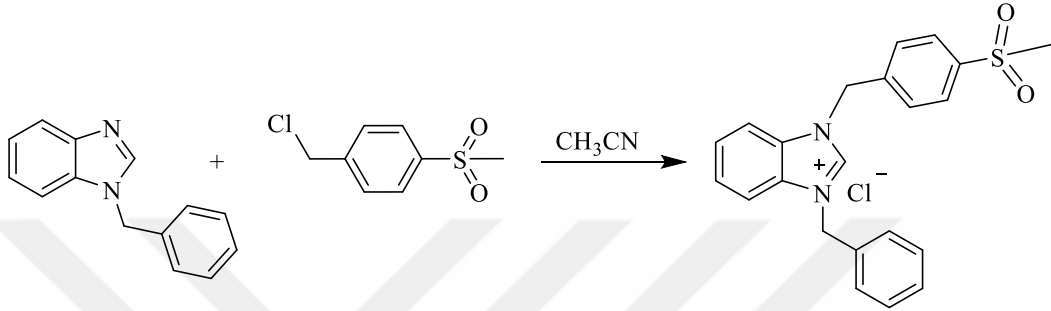
2d tuzu, **2a** tuzuna benzer metotla, 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol (528 mg, 3 mmol) ve 4-(metilsülfonil)benzil klorürden (615 mg, 3 mmol) sentezlendi. Verim: 80% (912 mg); e.n.: 219-220 °C; renk: beyaz. FTIR: ν_{CN} : 1561 cm⁻¹; $\nu_{\text{S=O}}$: 1147 cm⁻¹ ve 1299 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₁₈H₂₁ClN₂O₃S; C:56.76; H:5.56; N:7.35; S:8.42. Bulunan: C: 59.29; H:5.62; N: 7.29; S: 8.54.

2.2.5. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-bütilbenzimidazolyum klorür, 2e



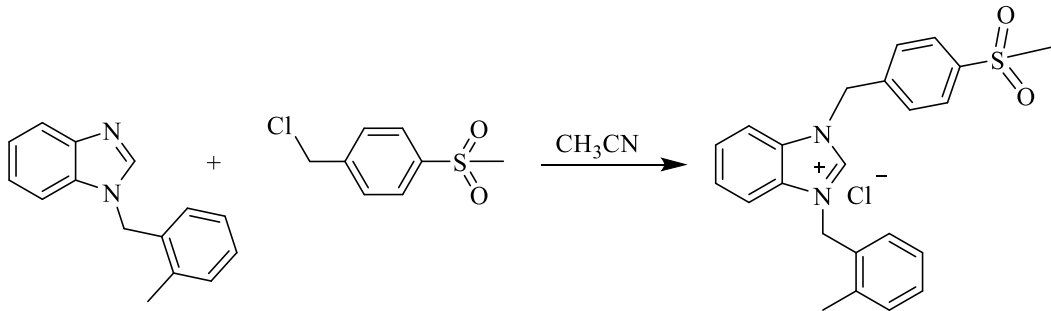
2e tuzu, **2a** tuzuna benzer metotla, 1-bütülbenzimidazol (522 mg, 3 mmol) ve 4-(metilsülfolil)benzil klorürden (615 mg, 3 mmol) sentezlendi. Verim: 81% (921 mg); e.n.: 237-238 °C; renk: beyaz. FTIR: ν_{CN} : 1558 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1145 cm^{-1} ve 1284 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$; C: 60.23; H: 6.12; N: 7.39; S: 8.46. Bulunan: C: 60.29; H: 6.05; N: 7.48; S: 8.33.

2.2.6. 1-benzil-3-(4-metilsülfolilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, **2f**



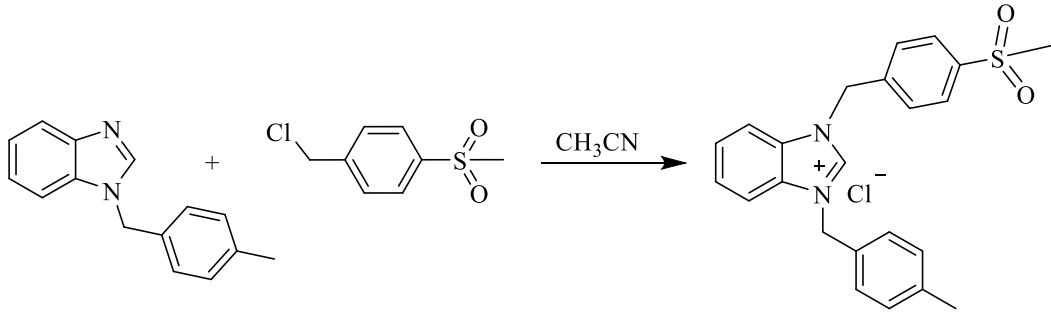
2f tuzu, **2a** tuzuna benzer metotla, 1-benzilbenzimidazol (2.08 g, 10 mmol) ve 4-(metilsülfolil)benzil klorürden (2.04 g, 10 mmol) elde edildi. Verim: 3.17 g. (% 77); e.n.: 175-176 °C. FTIR: ν_{CN} : 1559 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1145 cm^{-1} ve 1302 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C: 63.99; H: 5.13; N: 6.78; S: 7.76. Bulunan C: 64.08; H: 5.06; N: 6.85; S: 7.64.

2.2.7. 1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfolilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, **2g**



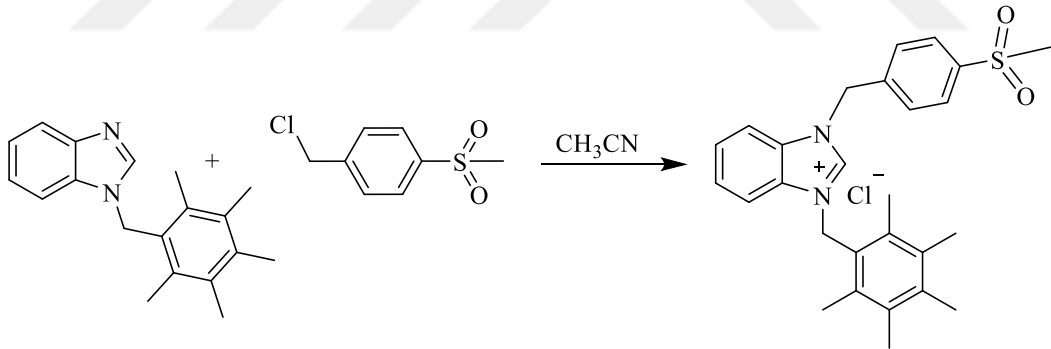
2g tuzu, **2a** tuzuna benzer metotla, 1-(2-metilbenzil)benzimidazol (2.22 g, 10 mmol) ve 4-(metilsülfolil)benzil klorürden (2.04 g, 10 mmol) elde edildi. Verim: 3.57 g. (%84); e.n.: 237-238 °C. FTIR: ν_{CN} : 1565 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1145 cm^{-1} ve 1309 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C: 64.70; H: 5.43; N: 6.56; S: 7.51. Bulunan C: 64.77; H: 5.48; N: 6.51; S: 7.57.

2.2.8. 1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2h



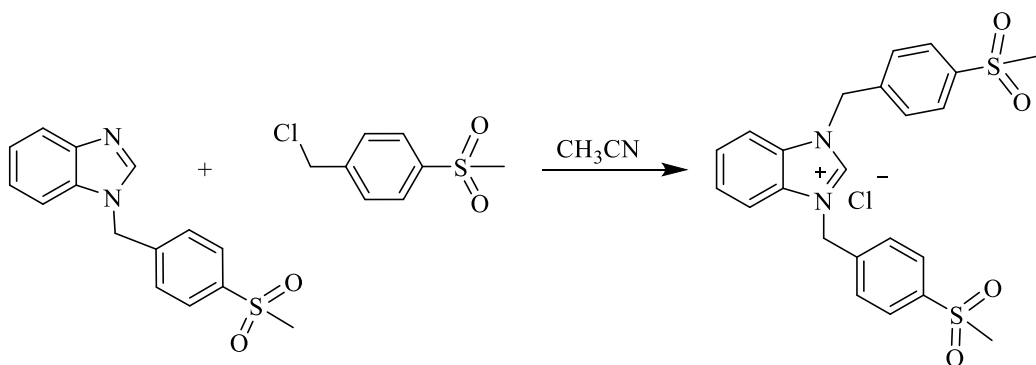
2h tuzu, **2a** tuzuna benzer metotla, 1-(4-metilbenzil)benzimidazol (2.22 g, 10 mmol) ve 4-(metilsülfonil)benzil klorürden (2.04 g, 10 mmol) sentezlendi. Verim: 3.19 g. (%75); e.n.: 185-186 °C. FTIR: ν_{CN} : 1562 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1149 cm^{-1} ve 1301 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C: 64.70; H: 5.43; N: 6.56; S: 7.51. Bulunan C: 64.74; H: 5.41; N: 6.62; S: 7.43.

2.2.9. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2i



2i tuzu, **2a** tuzuna benzer metotla, 1-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol (2.78 g, 10 mmol) ve 4-(metilsülfonil)benzil klorürden (2.04 g, 10 mmol) sentezlendi. Verim: 4.09 g. (%85); e.n.: 267-268 °C. FTIR: ν_{CN} : 1557 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1144 cm^{-1} ve 1304 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C: 66.58; H: 6.23; N: 5.97; S: 6.84. Bulunan C: 66.64; H: 6.27; N: 5.90; S: 6.93.

2.2.10. 1,3-Di(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 2j

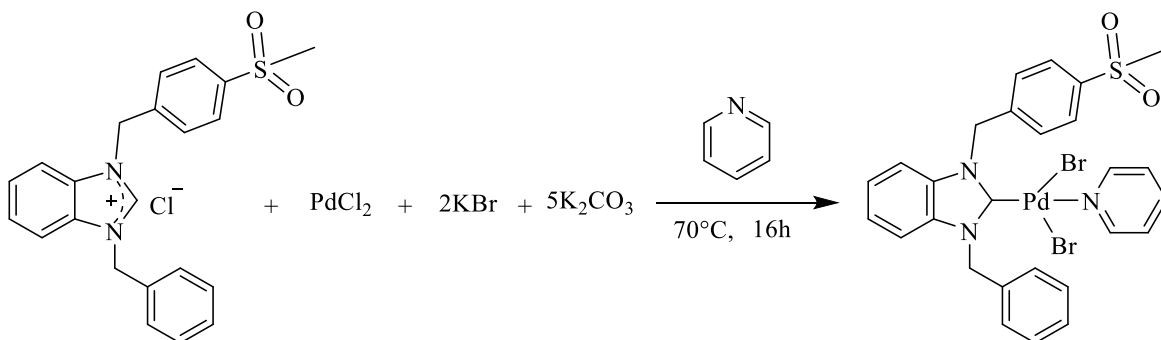


2j tuzu, **2a** tuzuna benzer metotla, 1-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol (2.98 gr, 10 mmol) ve 4-(metilsülfonil)benzil klorürden (858 mg, 3 mmol) sentezlendi. Verim: 1.16 g. (%79); e.n.: 248-249 °C, renk: beyaz. FTIR: ν_{CN} : 1561 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1146 cm^{-1} ve 1298 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C: 56.26; H: 4.72; N: 5.71; S: 13.06. Bulunan: C: 56.32; H: 4.75; N: 5.78; S: 12.98.

2.3. 4-(metilsülfonil)benzil Fonksiyonelli NHC-Pd(II)-piridin Komplekslerinin Sentezi, 3a-g

4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzu, paladyum klorür ve piridinden sentezlendi. Baz olarak potasyum karbonat ve piridin ise hem çözügen hem de ligand olarak kullanıldı. Bu yöntemle yedi tane yeni NHC-Pd-piridin kompleksleri sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

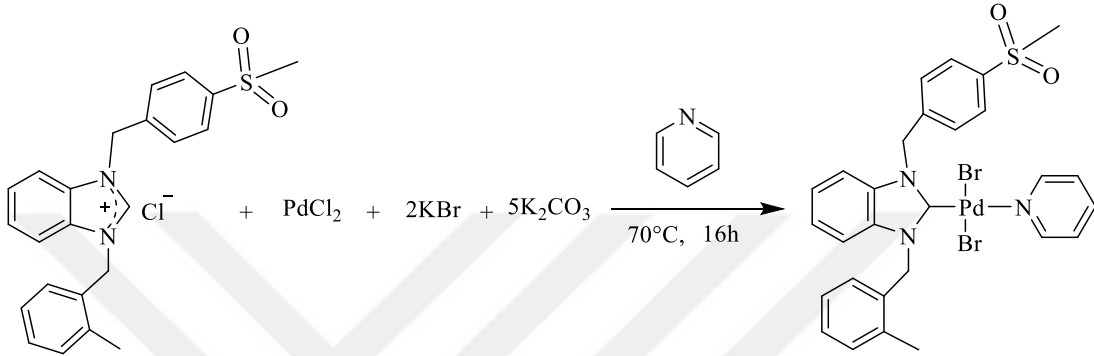
2.3.1. Dibromo[1-benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridin palladyum(II)'nin sentezi, 3a



1-benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (62 mg, 0.15 mmol), PdCl_2 (27 mg, 0.15 mmol), KBr (2 mmol) ve K_2CO_3 (5 mmol) den oluşan karışıma 15 ml piridin ilave edildi. Karışım 70 °C sıcaklıkta 16 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda piridin

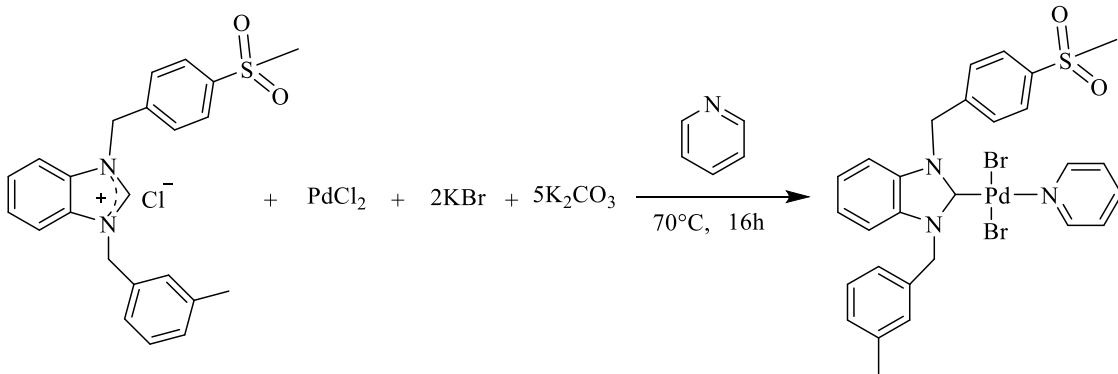
vakumda uzaklaştırıldı. Geride kalan çökelti pentan ile 2 kez yıkandı. Daha sonra silika jelden geçirilen karışım, n-pentan ile yıkandı. Elde edilen **3a** kompleksi diklometan/pentan karışımında kristallendirildi. Verim: 0.17 g. (% 75); e.n.: 235-237 °C. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1448 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1406 cm^{-1} ve 1311 cm^{-1} .

2.3.2. Dibromo[1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridin paladyum(II), **3b**



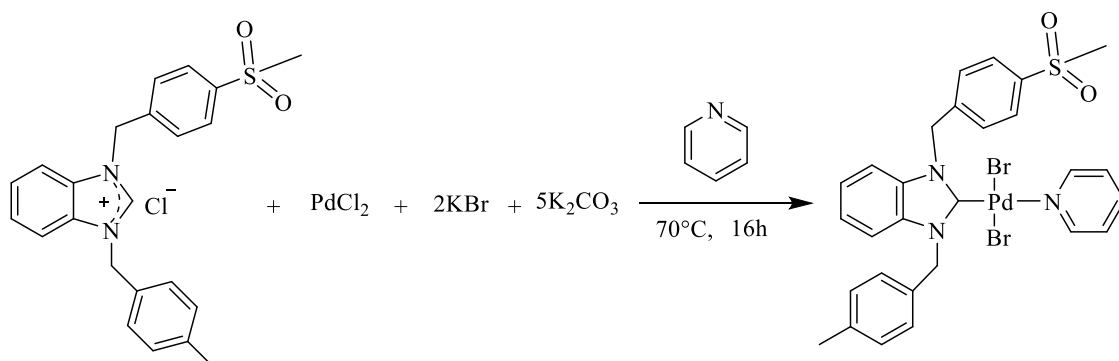
3b kompleksi, **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (64 mg, 0.15 mmol) ve paladyum klorürden (27 mg, 0.15 mmol) sentezlendi. Verim: 81% (185 mg); e.n.: 261-263 °C. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1447 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1449 cm^{-1} ve 1304 cm^{-1} .

2.3.3. Dibromo[1-(3-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridin paladyum(II), **3c**



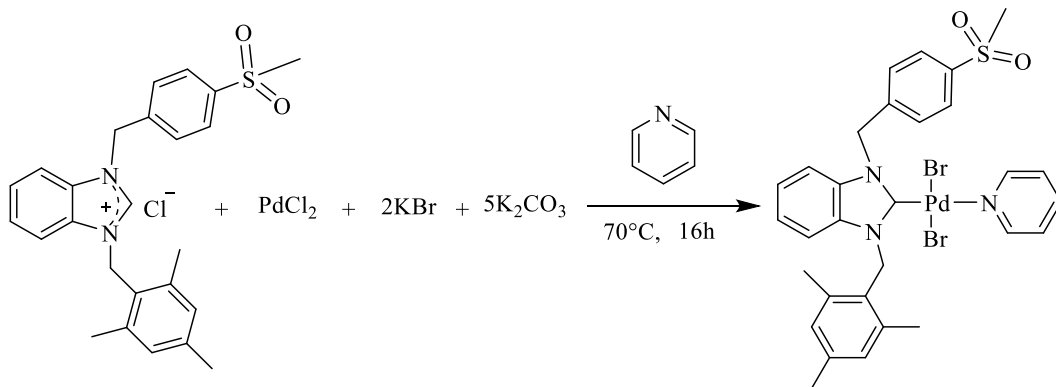
3c kompleksi, **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(3-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (64 mg, 0.15 mmol) ve paladyum klorürden (27 mg, 0.15 mmol) sentezlendi. Verim: 76% (174 mg); e.n.: 235-236 °C. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1448 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1073 cm^{-1} ve 1316 cm^{-1} .

2.3.4. Dibromo[1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridin paladyum(II), 3d



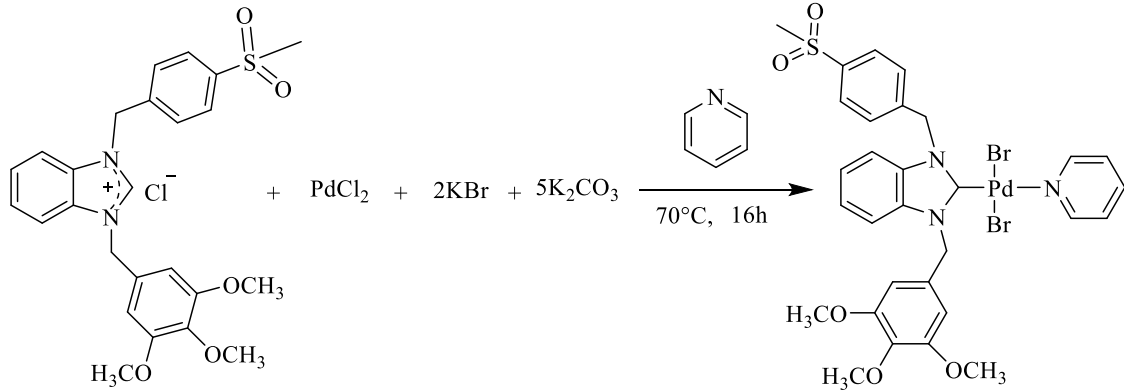
3d kompleksi, **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (64 mg, 0.15 mmol) ve paladyum klorürden (27 mg, 0.15 mmol) sentezlendi. Verim: 75% (172 mg); e.n.: 205-207 °C. FTIR: $\nu(\text{CN})$: 1447 cm^{-1} ; $\nu(\text{S}=\text{O})$: 1151 cm^{-1} ve 1308 cm^{-1} .

2.3.5. Dibromo[1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridin paladyum(II), 3e



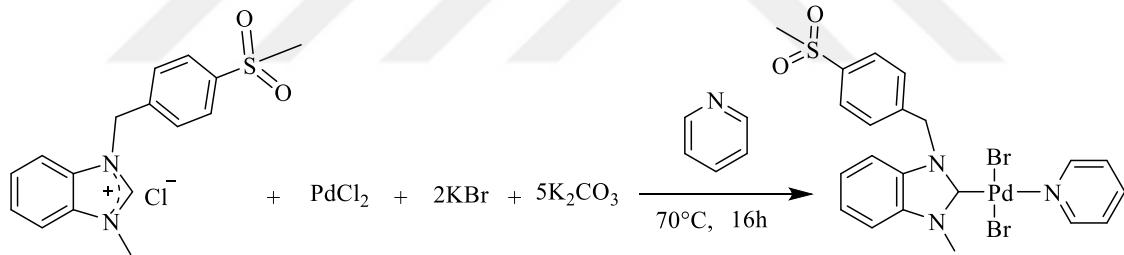
3e kompleksi, **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (73 mg, 0.15 mmol) ve paladyum klorürden (27 mg, 0.15 mmol) sentezlendi. Verim: 74% (176 mg); e.n.: 237-239 °C. FTIR: $\nu(\text{CN})$: 1447 cm^{-1} ; $\nu(\text{S}=\text{O})$: 1149 cm^{-1} ve 1305 cm^{-1} .

2.3.6. Dibromo[1-(3,4,5-trimetoksibenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridin paladyum(II), 3f



3f kompleksi, **3a** kompleksine benzer metotla, 1-(3,4,5-trimetoksibenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (76 mg, 0.15 mmol) ve paladyum klorürden (27 mg, 0.15 mmol) sentezlendi. Verim: 80% (193 mg); e.n.: $183-185^\circ\text{C}$. FTIR: ν_{CN} : 1447 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1149 cm^{-1} ve 1308 cm^{-1} .

2.3.7. Dibromo[1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridin paladyum(II), 3g

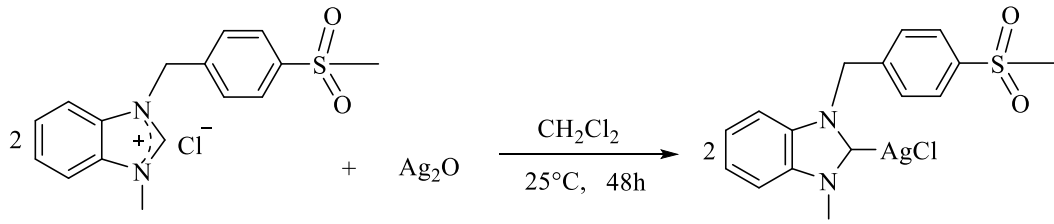


3g kompleksi, **3a** kompleksine benzer metotla, 1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (76 mg, 0.15 mmol) ve paladyum klorürden (27 mg, 0.15 mmol) sentezlendi. Verim: % (mg); e.n.: $203-205^\circ\text{C}$. FTIR: ν_{CN} : 1447 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1146 cm^{-1} ve 1303 cm^{-1} .

2.4. 4-(metilsülfonil)benzil grubu içeren NHC-Ag(I) Komplekslerinin Sentezi, 4a-l

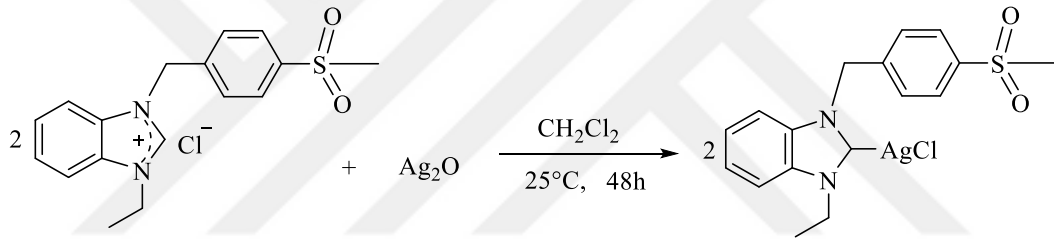
Oniki tane yeni 4-(metilsülfonil)benzil grubu içeren NHC-Ag(I) kompleksleri (**4a-l**), benzimidazolyum tuzlarının (2) Ag_2O ile etkileştirilmesinden sentezlendi (deprotonasyon yöntemi). Komplekslerin yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

2.4.1. Kloro[1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4a



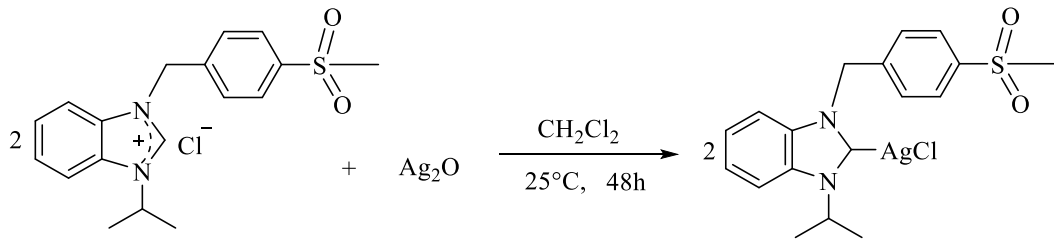
4a bileşiği, 1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (500 mg, 1.5 mmol) ve Ag_2O (17 mg, 0.75 mmol) 20 mL diklorometan içinde 2 gün, karanlık ortamda karıştırıldı. Karışım selitten geçirilerek süzildükten sonra diklorometan vakum altında uçuruldu. Kalan kalıntı dietil eter ile yıkandı ve daha sonra diklorometan / dietil eter (1/2) karışımında kristallendirildi. Verim: 460 mg (%69). e.n.: 191-193 °C. FTIR: ν_{CN} : 1599 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1142 cm^{-1} ve 1297 cm^{-1} .

2.4.2. Kloro[1-etil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4b



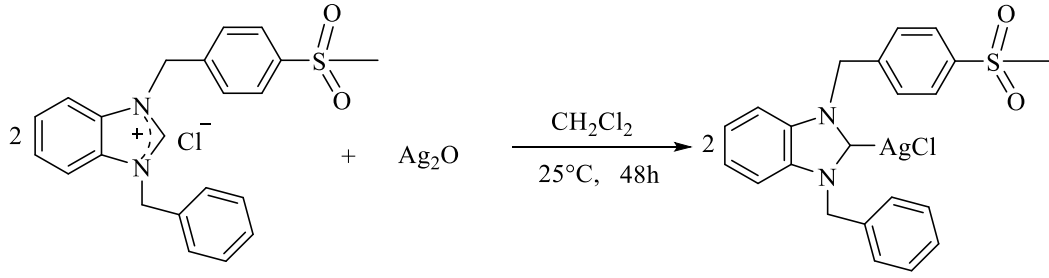
4b bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-etil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (526 mg, 1.5 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: 510 mg (%74). e.n.: 138-140 °C. FTIR: ν_{CN} : 1558 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1143 cm^{-1} ve 1296 cm^{-1} .

2.4.3. Kloro[1-izopropil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4c



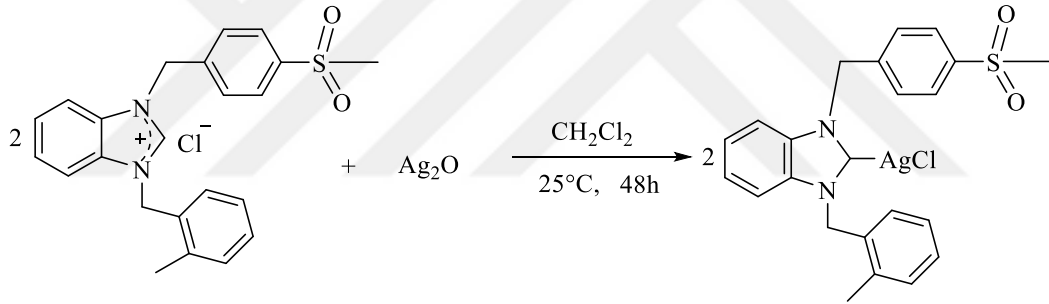
4c bileşiği, **4a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-izoprpil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (547 mg, 1.5 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: 505 mg (%71). e.n.: 170-172 °C. FTIR: ν_{CN} : 1600 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1145 cm^{-1} ve 1310 cm^{-1} .

2.4.5. Kloro-[1-benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4d



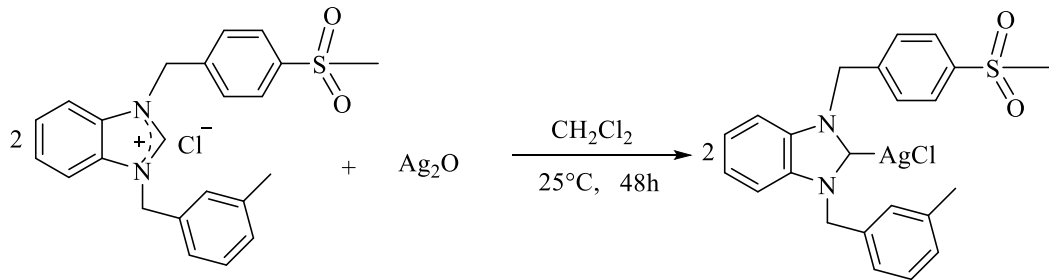
4d bileşiği, **4a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.33 g, 0,8 mmol), Ag_2O 'den (0.09 g, 0.4 mmol) sentezlendi. Verim: % 61 (0.26 g); e.n.: $125-127^\circ\text{C}$. FTIR: ν_{CN} : 1599 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1146 cm^{-1} ve 1309 cm^{-1} .

2.4.6. Kloro[1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4e



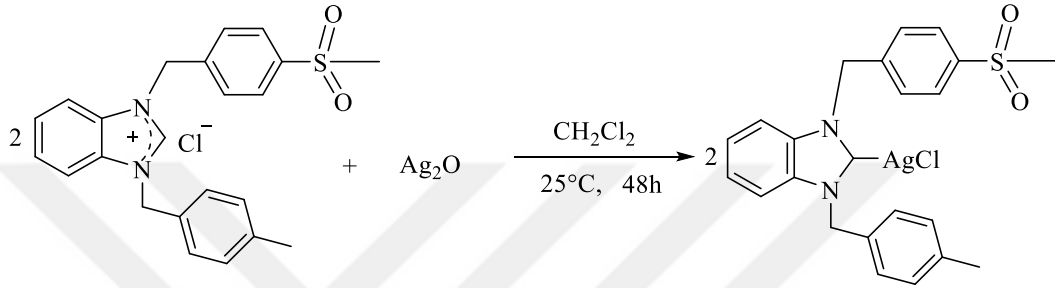
4e bileşiği, **4a** bileşiğine benzer metotla 1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.34 g, 0.8 mmol) ve Ag_2O 'den (0.09 g, 0.4 mmol) sentezlendi. Verim: % 63 (0.27 g); e.n.: $126-128^\circ\text{C}$. FTIR: ν_{CN} : 1560 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1145 cm^{-1} ve 1302 cm^{-1} .

2.4.7. Kloro[1-(3-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4f



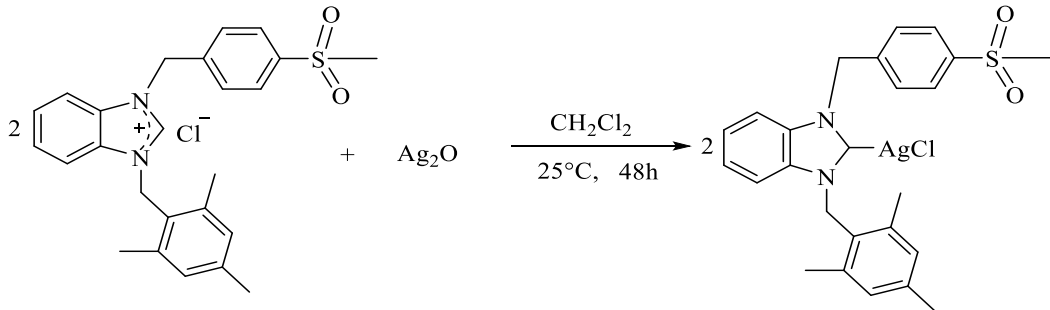
4f bileşiği, **4a** bileşiğine benzer metotla 1-(3-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.34 g, 0.8 mmol) ve Ag₂O' den (0.09 g, 0.4 mmol) sentezlendi. Verim: % 66 (0.28 g); e.n.: 130-132 °C. FTIR: ν_{CN} : 1600 cm⁻¹; $\nu_{\text{S=O}}$: 1145 cm⁻¹ ve 1089 cm⁻¹.

2.4.8. Kloro[1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, **4g**



4g bileşiği, **4a** bileşiğine benzer metotla 1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.34 g, 0.8 mmol) ve Ag₂O' den (0.09 g, 0.4 mmol) sentezlendi. Verim: % 61 (0.26 g); e.n.: 125-127 °C. FTIR: ν_{CN} : 1515 cm⁻¹; $\nu_{\text{S=O}}$: 1145 cm⁻¹ ve 1302 cm⁻¹.

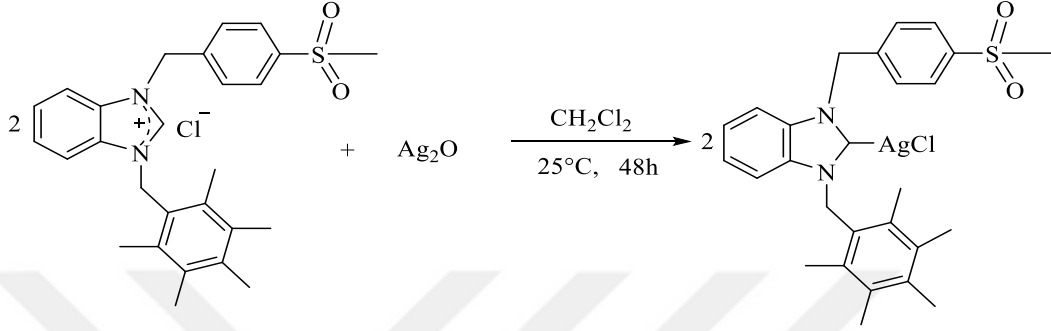
2.4.9. Kloro[1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, **4h**



4h bileşiği, **4a** bileşiğine benzer metotla 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.38 g, 0.8 mmol) ve Ag₂O' den (0.09 g, 0.4 mmol) sentezlendi. Verim: % 61 (0.26 g); e.n.: 125-127 °C. FTIR: ν_{CN} : 1515 cm⁻¹; $\nu_{\text{S=O}}$: 1145 cm⁻¹ ve 1302 cm⁻¹.

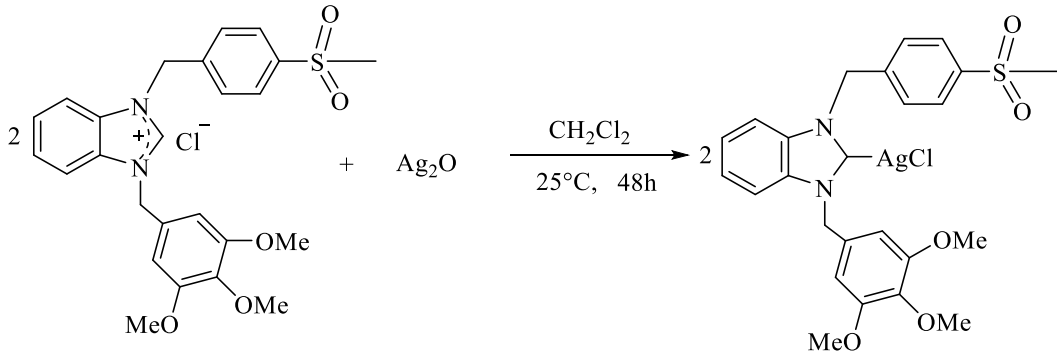
mmol) sentezlendi. Verim: % 65 (0.30 g); e.n.: 187-189 °C. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1508 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1144 cm^{-1} ve 1300 cm^{-1} .

2.4.10. Kloro[1-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4i



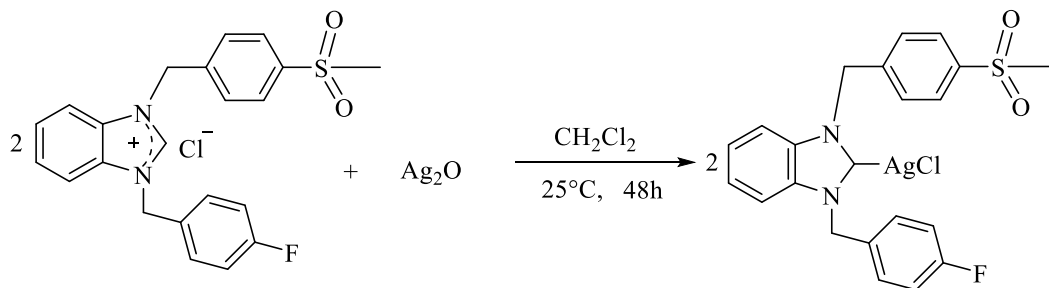
4i bileşiği, **4a** bileşiğine benzer metotla 1-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.38 g, 0.8 mmol) ve Ag_2O 'den (0.09 g, 0.4 mmol) sentezlendi. Verim: % 65 (0.30 g). FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1601 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1146 cm^{-1} ve 1308 cm^{-1} .

2.4.11. Kloro[1-(3,4,5-trimetoksibenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4j



4j bileşiği, **4a** bileşiğine benzer metotla 1-(3,4,5-trimetoksibenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.38 g, 0.8 mmol) ve Ag_2O 'den (0.09 g, 0.4 mmol) sentezlendi. Verim: % 65 (0.30 g); e.n.: 161-163 °C. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1592 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1147 cm^{-1} ve 1303 cm^{-1} .

2.4.12. Kloro[1-(4-florobenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 4k

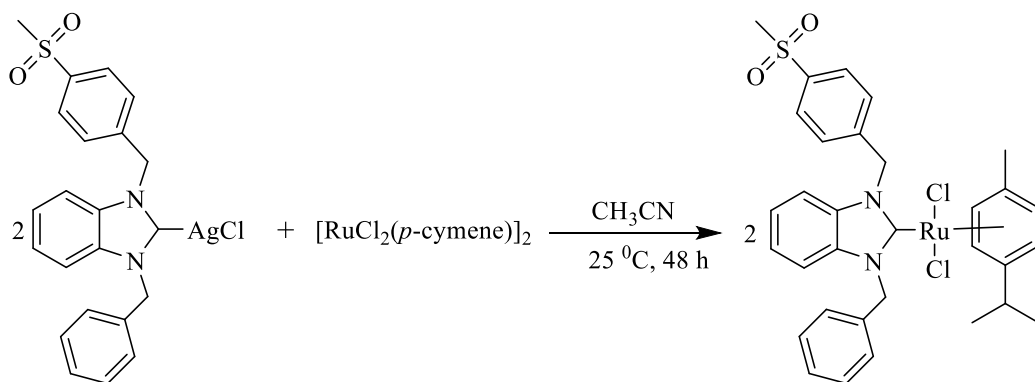


4k bileşiği, **4a** bileşiğine benzer metotla 1-(4-florobenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.34 g, 0.8 mmol) ve Ag_2O 'den (0.09 g, 0.4 mmol) sentezlendi. Verim: % 61 (0.26 g). FTIR: ν_{CN} : 1509 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1144 cm^{-1} ve 1301 cm^{-1} .

2.5. 4-(metilsülfonil)benzil Fonksiyonelli NHC-Ru(II) Komplekslerinin Sentezi, 5a-i

Dokuz tane yeni 4-(metilsülfonil)benzil grubu içeren NHC-Ru(II) kompleksleri (**5a-i**), NHC-Ag(I) (**4**) ve $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$ 'den transmetelasyon yöntemi ile sentezlendi. Komplekslerin yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

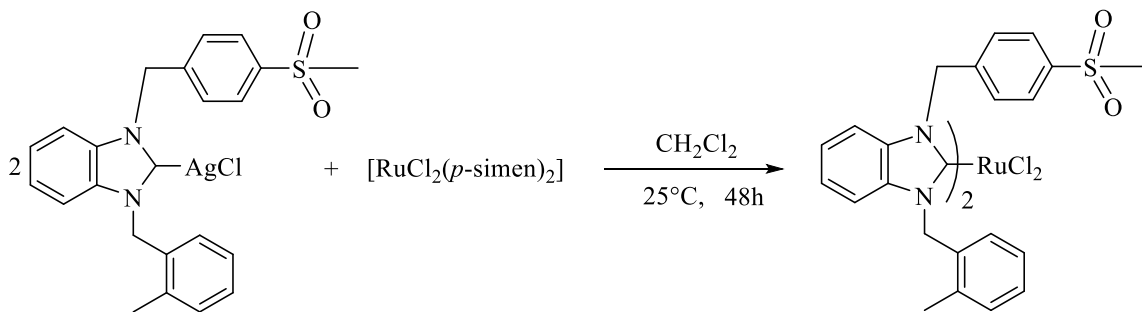
2.5.1. Dikloro[1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](p-simen) rutenyum(II), 5a



5a kompleksi, kloro[1-benzil-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (115 mg, 0,26 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$ (80 mg, 0,13 mmol) 20 mL kuru diklorometan içinde $25\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 2 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı selitten süzüldü ve çözücü vakum altında buharlaştırıldı. Geriye kalan kalıntı dietil eter ile yıkandı. Ham ürün diklorometan/dietil eter (1/2) karışımından kristalleştirildi. Verim: 124 mg (70%). E.n.:

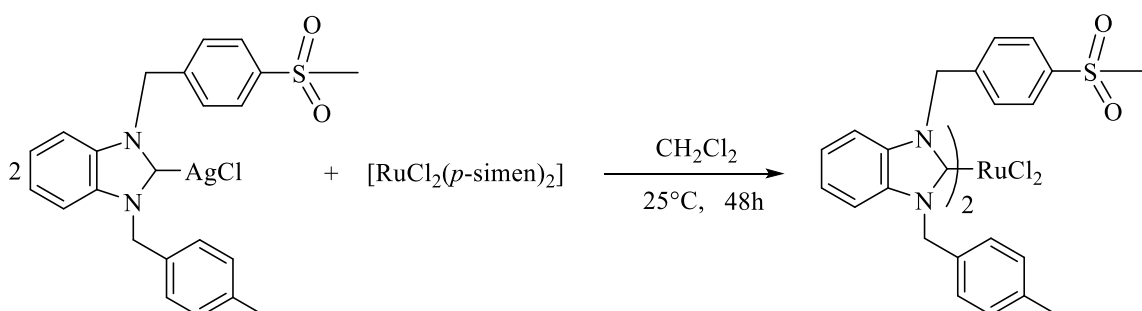
172-174 °C. FTIR: $\nu_{(S=O)}$: 1304 cm^{-1} ; $\nu_{(CN)}$: 1380 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{RuS}$: C: 56.30; H: 5.02; N: 4.10. Bulunan: C: 56.32; H: 5.03; N: 4.11.

2.5.2. Dikloro[1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen) rutenyum(II), 5b



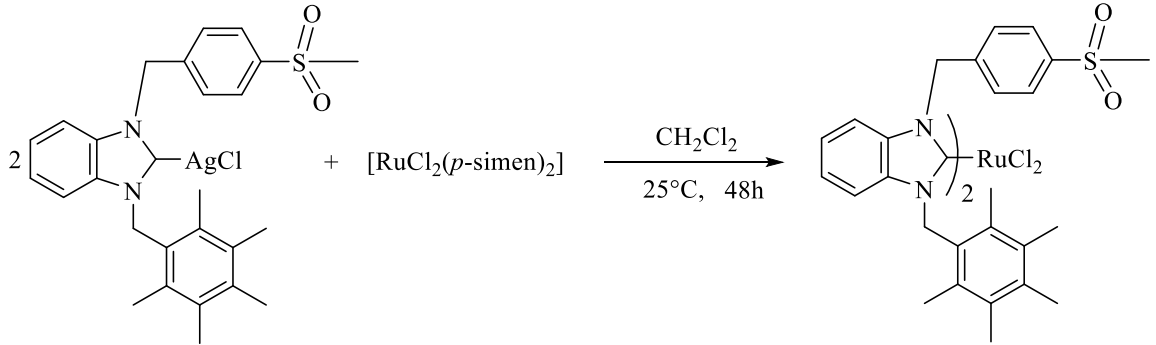
5b kompleksi **5a** kompleksine benzer yöntemle, kloro[1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I) (0.17 g, 0.32 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(p\text{-cym})]_2$ 'den (0.1 g, 0.16 mmol) sentezlendi. Verim: 125 mg (69%). E.n.: 201-202 °C. FTIR: $\nu_{(S=O)}$: 1304 cm^{-1} ; $\nu_{(CN)}$: 1379 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{RuS}$: C: 56.89; H: 5.21; N: 4.02. Bulunan: C: 58.87; H: 5.20; N: 4.01.

2.5.3. Dikloro[1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen) rutenyum(II), 5c



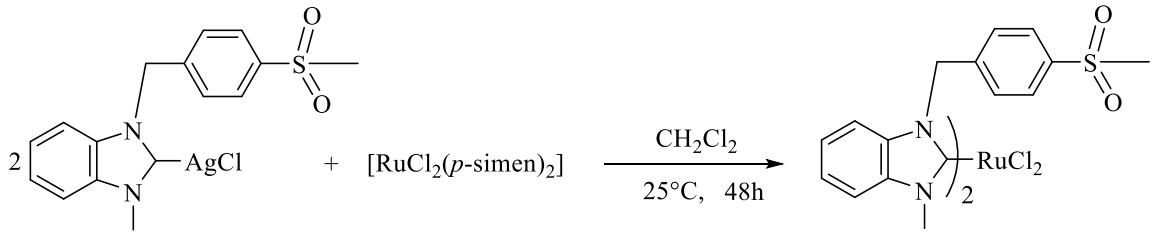
5c kompleksi **5a** kompleksine benzer yöntemle, kloro[1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I) (139 mg, 0.26 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(p\text{-cym})]_2$ 'den (80 mg, 0.13 mmol) sentezlendi. Verim: 129 mg (71%). E.n.: 187-189 °C. FTIR: $\nu_{(S=O)}$: 1305 cm^{-1} ; $\nu_{(CN)}$: 1378 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{RuS}$: C: 56.89; H: 5.21; N: 4.02. Bulunan: C: 56.90; H: 5.22; N: 4.02.

2.5.4. Dikloro[1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen) rutenyum(II), 5d



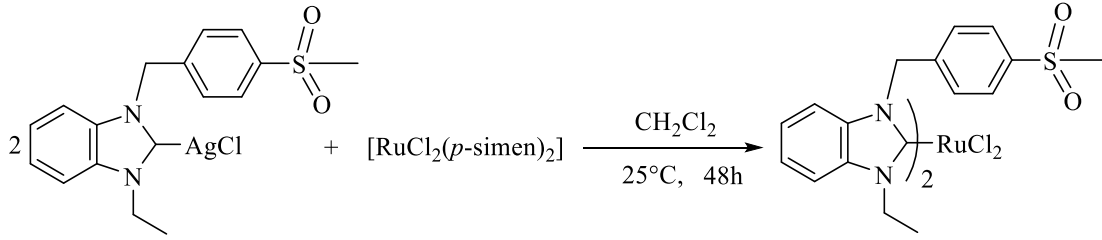
5d kompleksi **5a** kompleksine benzer yöntemle, kloro[1-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I) (118 mg, 0.20 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cym})_2]$ 'den (61 mg, 0.10 mmol) sentezlendi. Verim: 110 mg (73%). E.n.: 177-178 $^\circ\text{C}$. FTIR: $\nu_{(\text{S}=\text{O})}$: 1305 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN})}$: 1380 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{RuS}$: C: 58.53; H: 5.73; N: 3.79. Bulunan: C: 58.51; H: 5.72; N: 3.80.

2.5.5. Dikloro[1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden] (*p*-simen) rutenyum(II), 5e



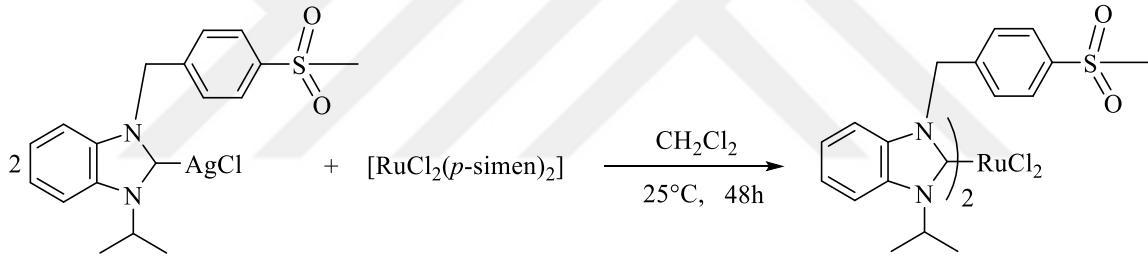
5e kompleksi **5a** kompleksine benzer yöntemle, kloro[1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I) (118 mg, 0.20 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cym})_2]$ 'den (61 mg, 0.10 mmol) sentezlendi. Verim: 114 mg (74%). E.n.: 183-185 $^\circ\text{C}$. FTIR: $\nu_{(\text{S}=\text{O})}$: 1302 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN})}$: 1375 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{RuS}$: C: 51.48; H: 4.99; N: 4.62. Bulunan: C: 51.46; H: 4.97; N: 4.61.

2.5.6. Dikloro[1-etil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden] (*p*-simen) rutenyum(II), 5f



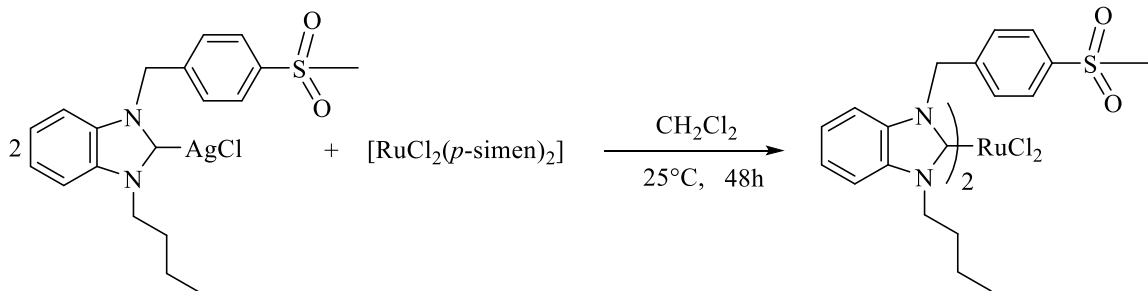
5f kompleksi **5a** kompleksine benzer yöntemle, kloro[1-etil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I) (119 mg, 0.26 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(\text{p-cym})]_2$ 'den (80 mg, 0.13 mmol) sentezlendi. Verim: 121 mg (75%). E.n.: 174-175 °C. FTIR: $\nu(\text{S=O})$: 1303 cm^{-1} ; $\nu(\text{CN})$: 1373 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{RuS}$: C: 52.26; H: 5.20; N: 4.51. Bulunan: C: 52.24; H: 5.21; N: 4.53.

2.5.7. Dikloro[1-izopropil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden] (*p*-simen) rutenyum(II), 5g



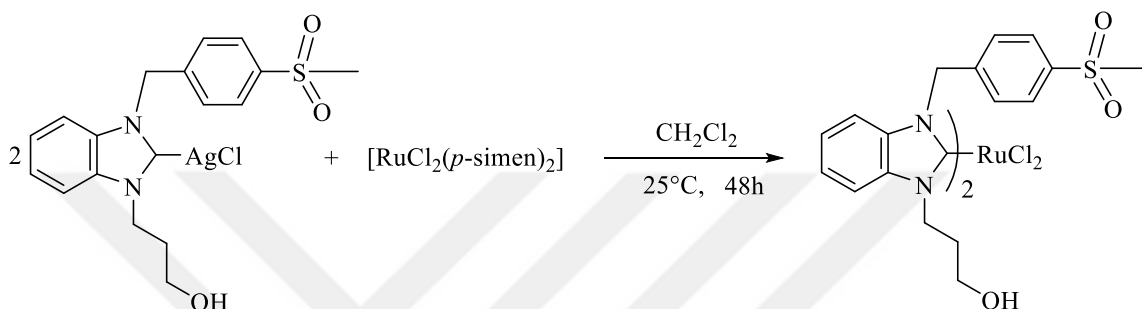
5g kompleksi **5a** kompleksine benzer yöntemle, kloro[1-izopropil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I) (123 mg, 0.26 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(\text{p-cym})]_2$ 'den (80 mg, 0.13 mmol) sentezlendi. Verim: 112 mg (68%). E.n.: 195-196 °C. FTIR: $\nu(\text{S=O})$: 1307 cm^{-1} ; $\nu(\text{CN})$: 1361 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{RuS}$: C: 52.99; H: 5.40; N: 4.41. Bulunan: C: 53.00; H: 5.41; N: 4.39.

2.5.8. Dikloro[1-bütıl-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden] (*p*-simen) rutenyum(II), 5h



5g kompleksi **5a** kompleksine benzer yöntemle, kloro[1-bütül-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I) (126 mg, 0.26 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(p\text{-cym})]_2$ 'den (80 mg, 0.13 mmol) sentezlendi. Verim: 121 mg (72%). E.n.: 153-154 °C. FTIR: $\nu(\text{S=O})$: 1304 cm^{-1} ; $\nu(\text{CN})$: 1384 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{RuS}$: C: 53.70; H: 5.59; N: 4.32. Bulunan: C: 53.69; H: 5.58; N: 4.30.

2.5.9. Dikloro[1-(3-hidroksipropil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden] (*p*-simen) rutenyum(II), **5i**

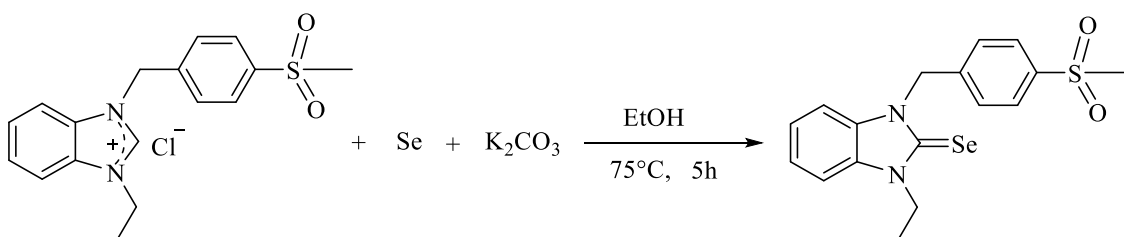


5g kompleksi **5a** kompleksine benzer yöntemle, kloro[1-(3-hidroksipropil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I) (127 mg, 0.26 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(p\text{-cym})]_2$ 'den (80 mg, 0.13 mmol) sentezlendi. Verim: 110 mg (65%). E.n.: 165-166 °C. FTIR: $\nu(\text{C=S})$: 1303 cm^{-1} ; $\nu(\text{CN})$: 1374 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{RuS}$: C: 51.69; H: 5.27; N: 4.31. Bulunan: C: 51.67; H: 5.25; N: 4.30.

2.6. 4-(metilsülfonil)benzil Fonksiyonelli Selenoüre Komplekslerinin Sentezi, **6a-i**

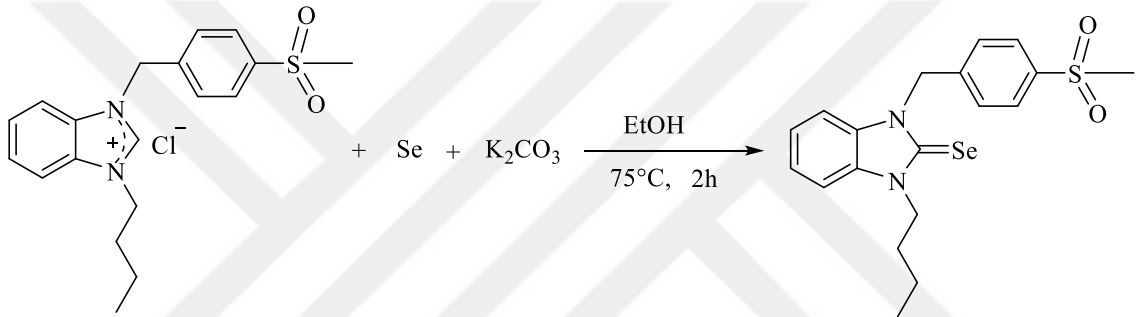
4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli benzimidazol-2-selenon kompleksleri deprotonasyon yöntemi ile uygun benzimidazolyum tuzları ve metalik selenyumun reaksiyonundan hazırlandı. Baz olarak potasyum karbonat ve yeşil çözügen olarak etil alkol kullanıldı. Bu yöntemle 9 tane yeni benzimidazol-2-selenon kompleksleri sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

2.6.1. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-etilbenzimidazol-2-selenon, **6a**



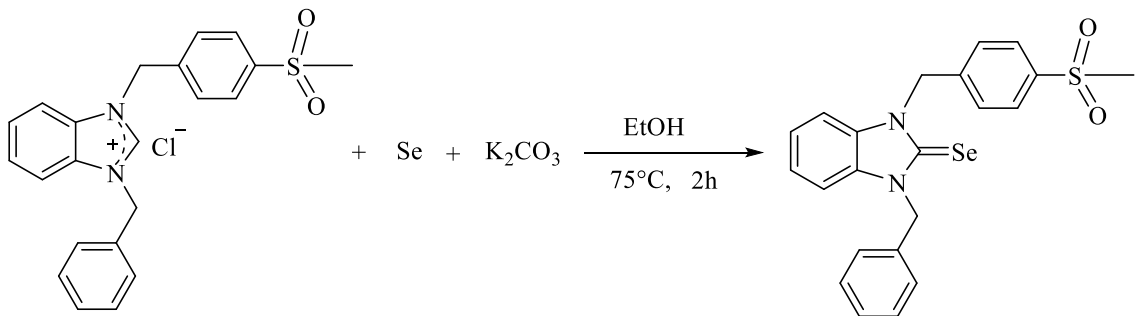
1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-etilbenzimidazolyum klorür (34 mg, 0.10 mmol), selenyum (9 mg, 0.12 mmol) ve potasyum karbonat (15 mg, 0.12 mmol) karışıma 10 mL etil alkol ilave edildi ve 5 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda etanol vakum altında tamamen uçuruldu. Kalan katıya saf su ilave edildi. Karışım saf sudayken diklorometan ile ekstrakte edildi. Diklorometan fazı susuz magnezyum sülfat (MgSO₄) ile kurutulduktan sonra süzüldü. Süzüntü 1 cm kalınlığındaki silika-jel kolondan geçirildi. Diklorometan vakum altında uçuruldu. Son ürün diklorometan / pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 83 (47 mg); e.n.: 183-185 °C. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1407 cm⁻¹; $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1244 cm⁻¹; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1139 cm⁻¹ ve 1296 cm⁻¹.

2.6.2. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-bütilbenzimidazol-2-selenon, 6b



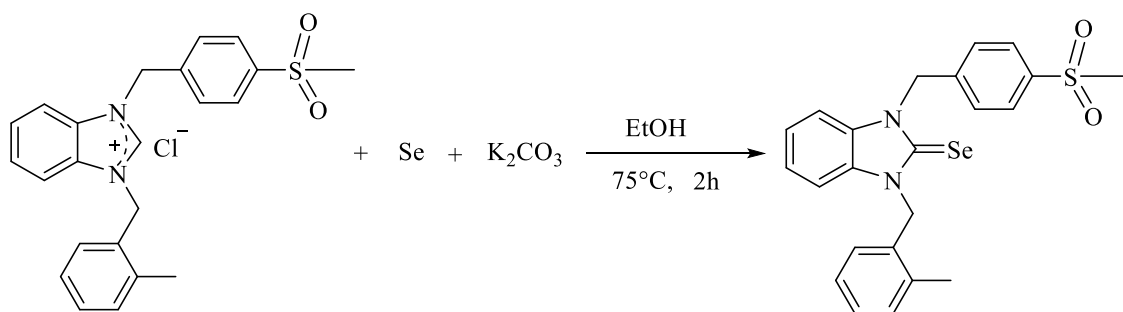
6b kompleksi, **6a** kompleksine benzer yöntemle 1-(4-(metilsülfonilbenzil)-3-metilbenzimidazolyum klorür (38 mg, 0.10 mmol) ve selenyumdan (9 mg, 0.12 mmol) sentezlendi. Verim: % 83 (47 mg); e.n.: 199-201 °C. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1398 cm⁻¹; $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1214 cm⁻¹; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1144 cm⁻¹ ve 1303 cm⁻¹.

2.6.3. 1-Benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-selenon, 6c



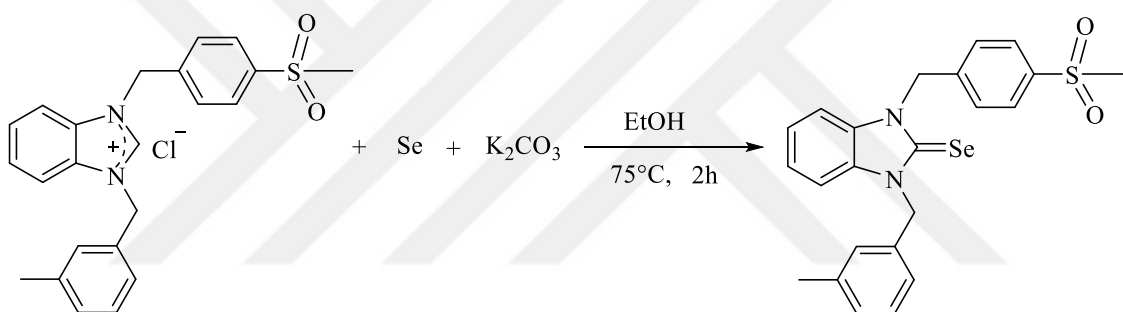
6c kompleksi, **6a** kompleksine benzer yöntemle 1-benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (41 mg, 0.10 mmol) ve selenyumdan (9 mg, 0.12 mmol) sentezlendi. Verim: 49.2 mg. (% 77); e.n.: 195-196 °C. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1405 cm⁻¹; $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1219 cm⁻¹; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1143 cm⁻¹ ve 1302 cm⁻¹.

2.6.4. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon, 6d



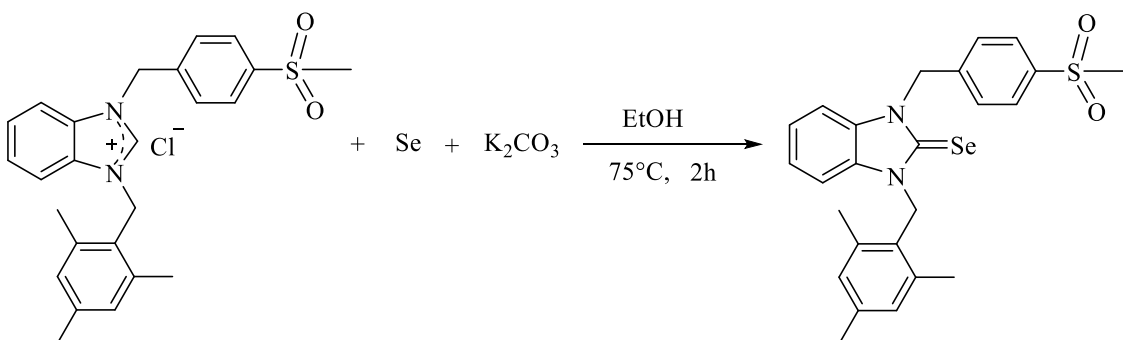
6d kompleksi, **6a** kompleksine benzer yöntemle 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (43 mg, 0.10 mmol), selenyum (9 mg, 0.12 mmol) ve K_2CO_3 (14 mg, 0.10 mmol)'dan sentezlendi. Verim: % 74 (50 mg); e.n.: 209-210 °C. FTIR: $\nu_{(CN)}$: 1403 cm^{-1} ; $\nu_{(C=Se)}$: 1226 cm^{-1} ; $\nu_{(S=O)}$: 1144 cm^{-1} ve 1306 cm^{-1} .

2.6.5. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon, 6e



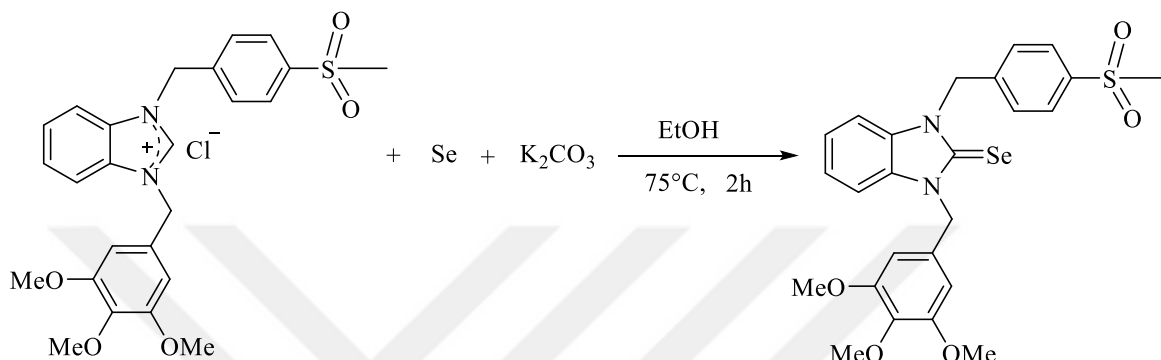
6e kompleksi, **6a** kompleksine benzer yöntemle 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (43 mg, 0.10 mmol) ve selenyumdan (9 mg, 0.12 mmol) sentezlendi. Verim: % 77 (51 mg); e.n.: 192-193 °C. FTIR: $\nu_{(CN)}$: 1404 cm^{-1} ; $\nu_{(C=Se)}$: 1214 cm^{-1} ; $\nu_{(S=O)}$: 1144 cm^{-1} ve 1309 cm^{-1} .

2.6.6. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-selenon, 6f



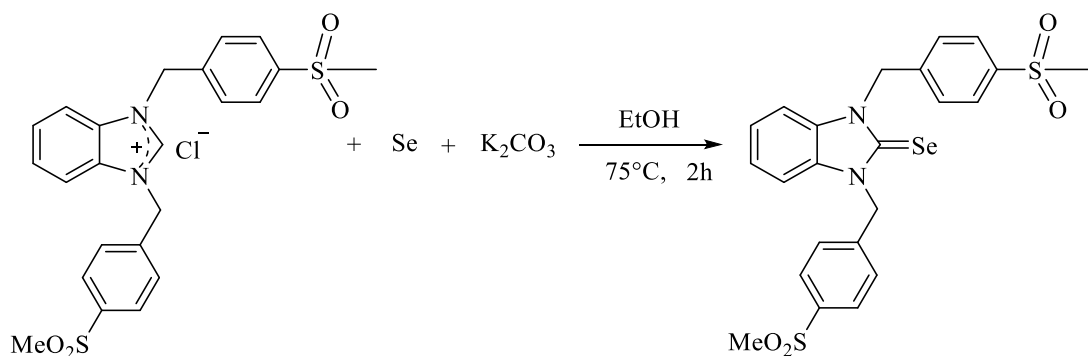
6f kompleksi, **6a** kompleksine benzer yöntemle 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür (46 mg, 0.10 mmol) ve selenyumdan (9 mg, 0.12 mmol) sentezlendi. Verim: % 72 (52 mg); e.n.: 206-208 °C. FTIR: ν_{CN} : 1395 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=Se}}$: 1333 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1147 cm^{-1} ve 1308 cm^{-1} .

2.6.7. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-selenon, **6g**



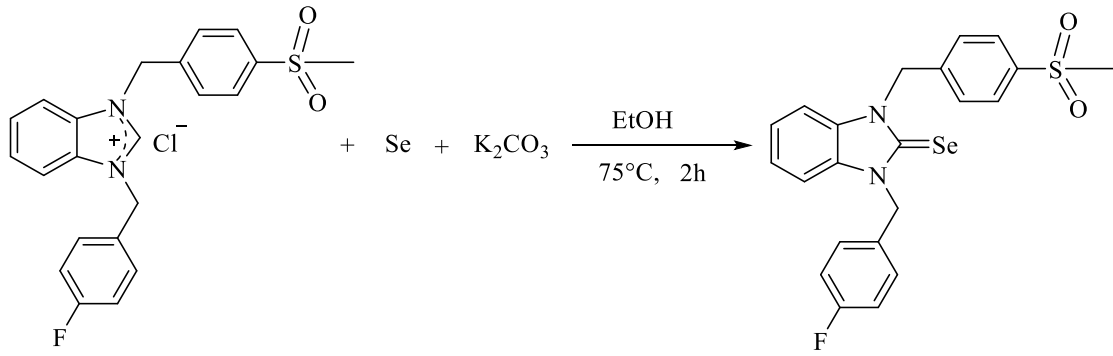
6g kompleksi, **6a** kompleksine benzer yöntemle 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(3,4,5-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür (50 mg, 0.10 mmol) ve selenyumdan (9 mg, 0.12 mmol) sentezlendi. Verim: % 79 (58 mg); e.n.: 192-193 °C. FTIR: ν_{CN} : 1400 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=Se}}$: 1223 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1143 cm^{-1} ve 1298 cm^{-1} .

2.6.8. 1,3-Bis(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-selenon, **6h**



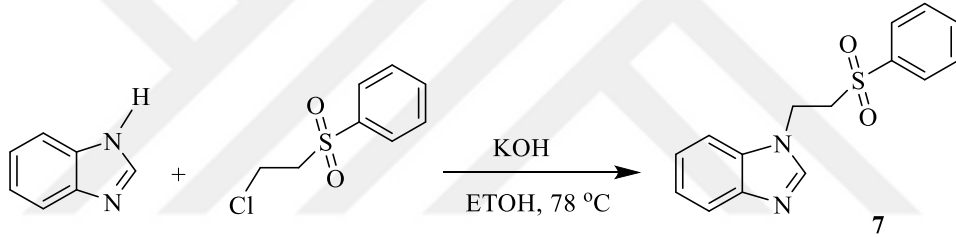
6g kompleksi, **6a** kompleksine benzer yöntemle 1,3-bis(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (49 mg, 0.10 mmol) ve selenyumdan (9 mg, 0.12 mmol) sentezlendi. Verim: % 81 (58 mg); e.n.: 309-311 °C. FTIR: ν_{CN} : 1404 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=Se}}$: 1214 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1142 cm^{-1} ve 1304 cm^{-1} .

2.6.9. 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-selenon, 6i



6i kompleksi, **6a** kompleksine benzer yöntemle 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(4-florobenzil)benzimidazolyum klorür (42 mg, 0.10 mmol) ve selenyumdan (9 mg, 0.12 mmol) sentezlendi. Verim: % 78 (51 mg); e.n.: 137-138 °C. FTIR: ν_{CN} : 1406 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=Se}}$: 1214 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1142 cm^{-1} ve 1300 cm^{-1} .

2.7. 1-(2-fenilsülfonil)etilbenzimidazol sentezi, 7

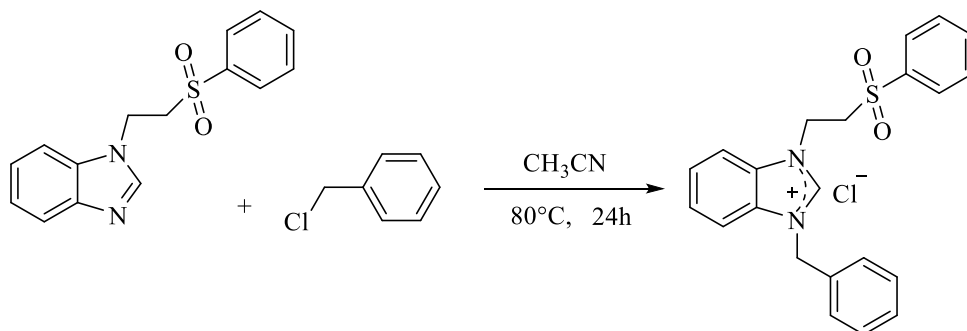


Benzimidazol (2.0 g, 10 mmol) ve KOH (1.0 g, 11 mmol) karışımı üzerine etanol (25 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra 2-(fenilsülfonil)etil klorür (3.74 g, 10 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 78 °C sıcaklıkta 12 saat karıştırıldı. Ham ürünü elde etmek için çözücüler vakum altında buharlaştırıldı. Daha sonra uygun miktarda etil alkol/dietil eter (1/2) içerisinde kristallendirildi. Verim: 64.7 mg. (% 82); e.n.: 200-201 °C. FTIR: ν_{CN} : 1588 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1137 cm^{-1} ve 1300 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$; C: 63.07; H: 5.04; N: 7.00; S: 8.02. Bulunan C: 63.00; H: 5.02; N: 7.02; S: 8.07.

2.8. 2-(Fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli Benzimidazolyum Tuzların Sentezi, 8a-f

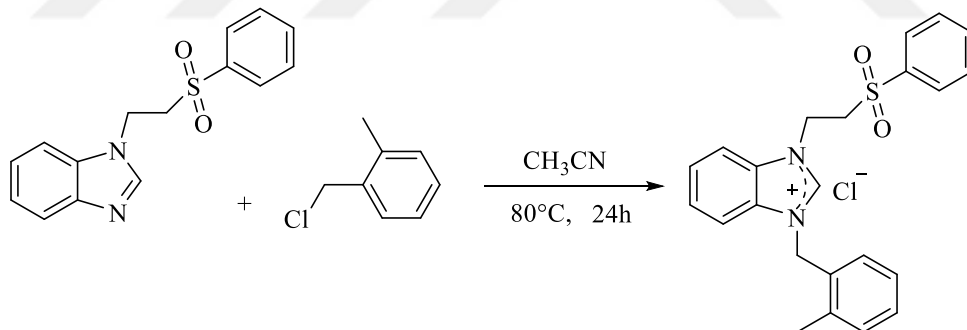
2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzları (**8a-f**) 1-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol ve çeşitli alkil halojenürlerle etkileştirilerek elde edildi (Kuarternizasyon yöntemi). Bu yöntemle yedi tane yeni 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzları sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntem ve element analiz tekniğiyle aydınlatıldı.

2.8.1. 1-benzil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür, 8a



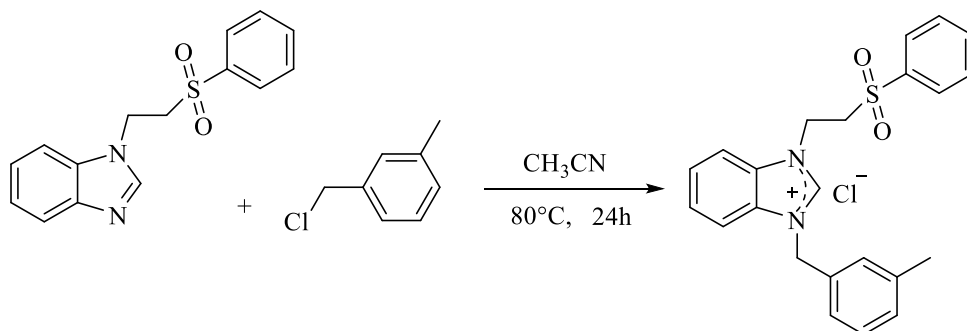
1-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol (1.0 mmol) ve benzil klorür (1.0 mmol) karışımına 4 ml asetonitril ilave edildi. Karışım 80 °C sıcaklıkta 24 saat karıştırıldı. Tepkime sonunda asetonitrilin yarısı vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen karışıma dietil eter ilave edilerek oluşan tuz çöktürüldü. Beyaz katı filtre edilerek dietil eter ile 2 kez yıkandı. Ham ürün etil alkol/dietil eter (1:2) karışında kristallendirildi. Verim: % 68; e.n.: 180-182 °C. renk: beyaz. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1557 cm⁻¹; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1147 cm⁻¹ ve 1299 cm⁻¹.

2.8.2. 1-(2-fenilsülfoniletil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 8b



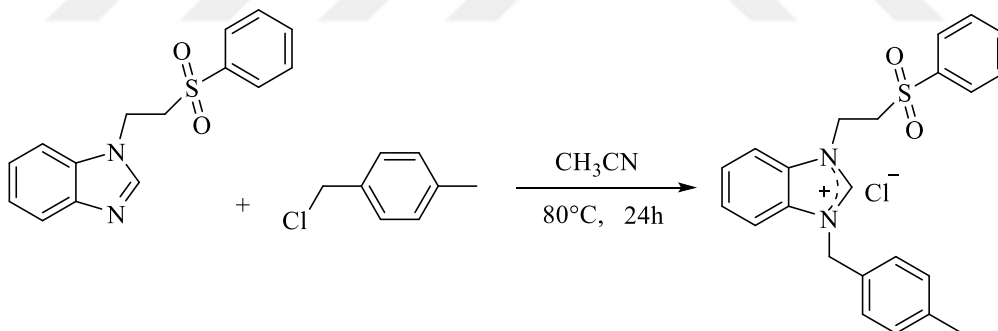
8b tuzu **8a** tuzuna benzer yöntemle 1-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol (57 mg, 0.20 mmol) ve 2-metilbenzil klorürden (25 mg, 0.20 mmol) sentezlendi. Verim: % 84 (69 mg); e.n.: 227-228 °C. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1562 cm⁻¹. $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1143 cm⁻¹ ve 1320 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₂₂H₂₂ClN₂O₂S: C: 63.83; H: 5.36; N: 6.77; S: 7.75. Bulunan C: 63.85; H: 5.40; N: 6.73; S: 7.77.

2.8.3. 1-(2-fenilsülfoniletil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 8c



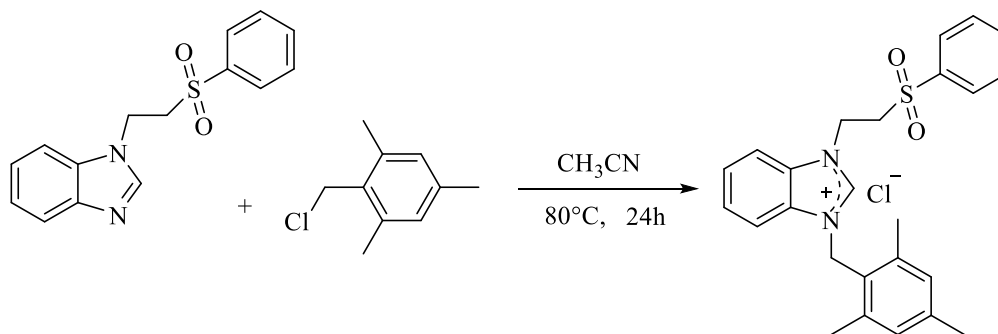
8c tuzu **8a** tuzuna benzer yöntemle 1-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol (57 mg, 0.20 mmol) ve 3-metilbenzil klorürden (25 mg, 0.20 mmol) sentezlendi. Verim: % 80 (66 mg); e.n.: 185-187 °C. FTIR: ν_{CN} : 1565 cm⁻¹. $\nu_{\text{S=O}}$: 1141 cm⁻¹ ve 1300 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₂₂H₂₂ClN₂O₂S: C: 63.83; H: 5.36; N: 6.77; S: 7.75. Bulunan C: 63.81; H: 5.32; N: 6.70; S: 7.74.

2.8.4. 1-(2-fenilsülfoniletil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 8d



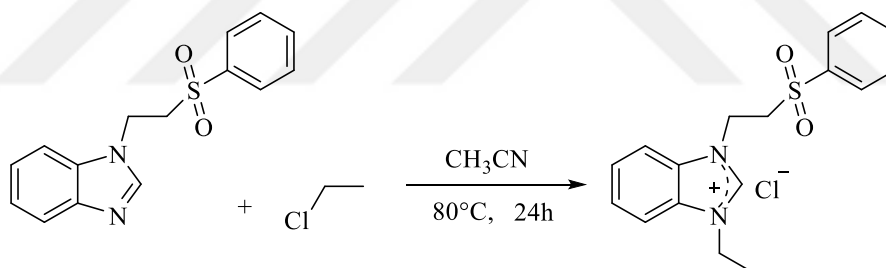
8c tuzu **8a** tuzuna benzer yöntemle 1-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol (57 mg, 0.20 mmol) ve 4-metilbenzil klorürden (25 mg, 0.20 mmol) sentezlendi. Verim: % 81 (66 mg); e.n.: 190-191 °C. FTIR: ν_{CN} : 1560 cm⁻¹; $\nu_{\text{S=O}}$: 1146 cm⁻¹ ve 1290 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₂₂H₂₂ClN₂O₂S: C: 63.83; H: 5.36; N: 6.77; S: 7.75. Bulunan C: 63.80; H: 5.33; N: 6.74; S: 7.72.

2.8.5. 1-(2-fenilsülfoniletil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür, 8e



8e tuzu **8a** tuzuna benzer yöntemle 1-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol (57 mg, 0.20 mmol) ve 2,4,6-trimetilbenzil klorürden (31 mg, 0.20 mmol) sentezlendi. Verim: % 80 (70.4 mg); e.n.: 197-198 °C. % Element Analizi: Hesaplanan C₂₄H₂₆ClN₂O₂S: C: 65.22; H: 5.93; N: 6.34; S: 7.25. Bulunan C: 65.20; H: 5.92; N: 6.36; S: 7.22.

2.8.7. 1-(2-fenilsülfoniletil)-3-etilbenzimidazolyum klorür, 8f

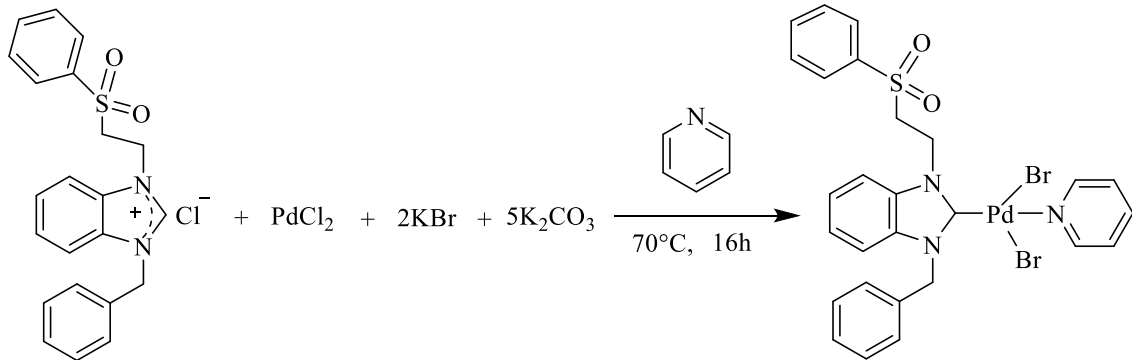


8g tuzu **8a** tuzuna benzer yöntemle 1-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol (1.0 mmol) ve etil klorür (1.0 mmol) sentezlendi. Verim: % 80 (56 mg); e.n.: 133-135 °C. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1565 cm⁻¹; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1142 cm⁻¹ ve 1303 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₁₇H₂₀ClN₂O₂S: C: 58.03; H: 5.73; N: 7.96; S: 9.11. Bulunan C: 58.05; H: 5.72; N: 7.96; S: 9.1

2.9. 2-(Feniletilsülfonil)etil Fonksiyonelli NHC-Pd-piridin komplekslerin sentezi, 9a-b

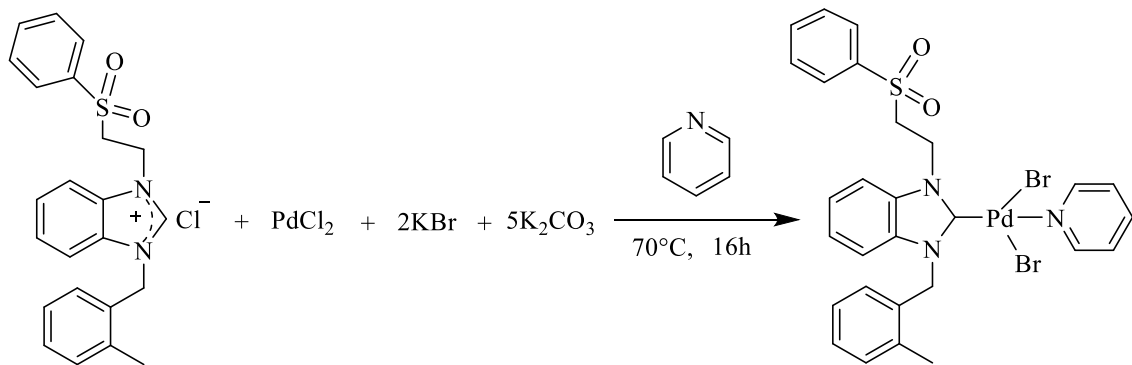
2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli NHC-Pd-piridin kompleksleri deprotonasyon yöntemi ile uygun benzimidazolyum tuzları, palladyum klorür ve piridin reaksiyonundan hazırlandı. Baz olarak potasyum karbonat ve piridin ise hem çözgen hem de ligand olarak kullanıldı. Bu yöntemle dört tane yeni NHC-Pd-piridin kompleksleri sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

2.9.1. Dibromo[1-(2-fenilsülfoniletil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]piridin paladyum(II), 9a



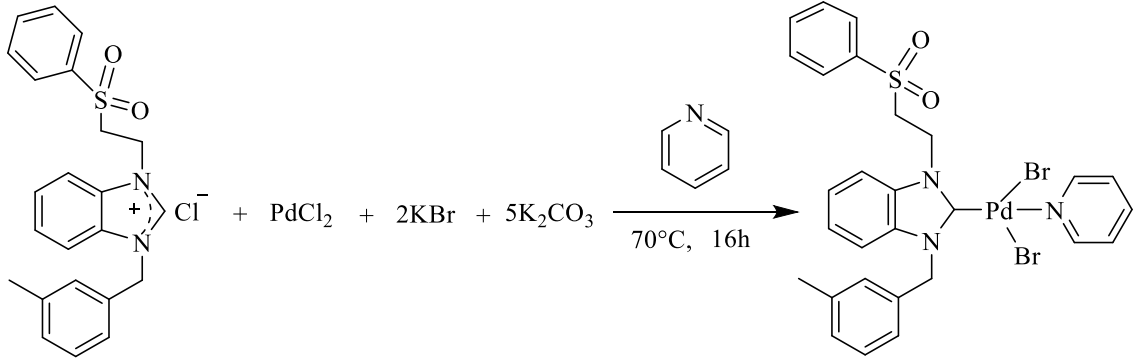
1-(4-fenilsülfoniletil)-3-benzilbenzimidazolyum klorür (60 mg, 0.15 mmol), PdCl₂ (27 mg, 0.15 mmol), KBr (36 mg, 0.30 mmol), K₂CO₃ (104 mg, 0.75 mmol) dan oluşan karışıma ve 5 ml piridin ilave edildi. Karışım 70 °C sıcaklıkta 16 saat kadar karıştırıldı. Tepkime kabındaki fazla miktardaki piridin vakumda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı silika jel üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/pentan karışımında kristallendirildi. Verim: 150 mg. (% 66); e.n.: 180-181 °C. FTIR: ν_{CN} : 1447 cm⁻¹; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1143 cm⁻¹ ve 1301 cm⁻¹.

2.9.2. Dibromo[1-(2-fenilsülfonil)etil-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridin paladyum(II), 9b



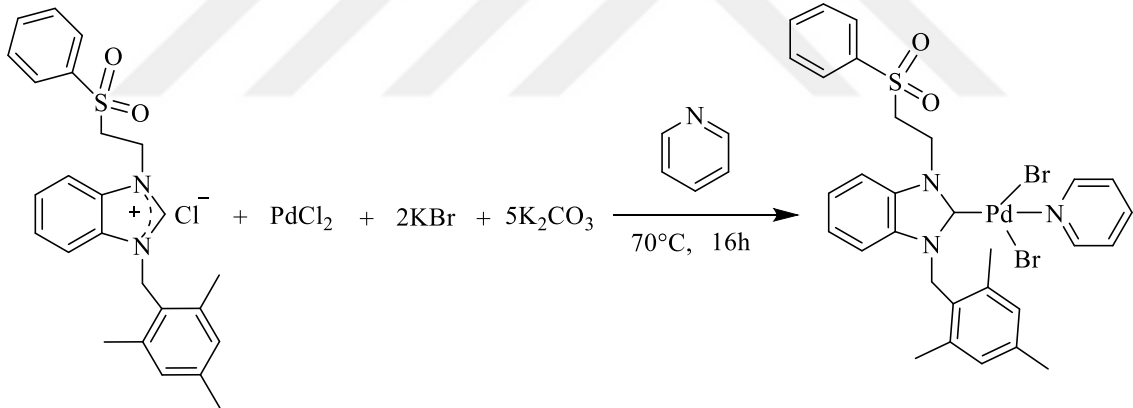
9b kompleksi, **9a** kompleksine benzer yöntemle 1-(2-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (62 mg, 0.15 mmol), PdCl₂ (27 mg, 0.15 mmol), KBr (36 mg, 0.30 mmol), K₂CO₃ (104 mg, 0.75 mmol) ve piridinden sentezlendi. Verim: 65 % (149 mg); e.n.: 238-240 °C. FTIR: ν_{CN} : 1446 cm⁻¹; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1138 cm⁻¹ ve 1292 cm⁻¹.

2.9.3. Dibromo[1-(2-fenilsülfonil)etil-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridin paladyum(II), 9c



9c kompleksi, 9a kompleksine benzer yöntemle 1-(3-metilbenzil)-3-(2-(fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (62 mg, 0.15 mmol), PdCl_2 (27 mg, 0.15 mmol), KBr (36 mg, 0.30 mmol), K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol) ve piridinden sentezlendi. Verim: 65 % (149 mg); e.n.: $184\text{--}185^\circ\text{C}$. FTIR: ν_{CN} : 1446 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1143 cm^{-1} ve 1304 cm^{-1} .

2.9.4. Dibromo[1-(2-fenilsülfonil)etil-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridin paladyum(II), 9d



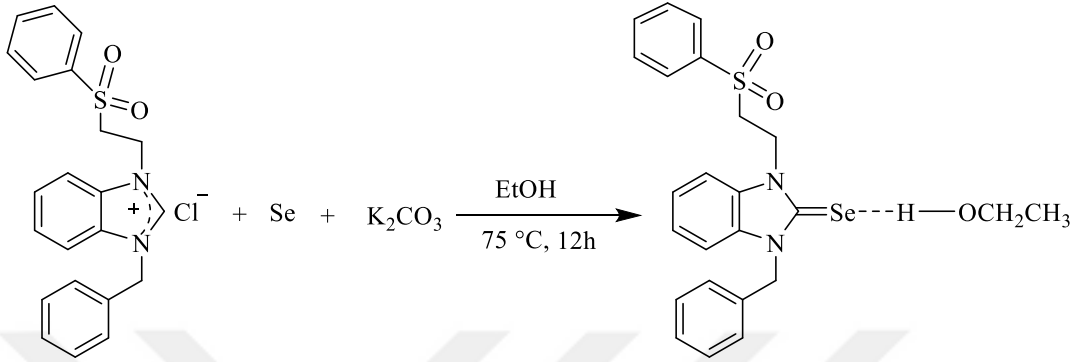
9d kompleksi, 9a kompleksine benzer yöntemle 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-(fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (62 mg, 0.15 mmol), PdCl_2 (27 mg, 0.15 mmol), KBr (36 mg, 0.30 mmol), K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol) ve piridinden sentezlendi. Verim: 65 % (149 mg); e.n.: $226\text{--}228^\circ\text{C}$. FTIR: ν_{CN} : 1446 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1143 cm^{-1} ve 1304 cm^{-1} .

2.10. 2-(fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli Benzimidazol-2-selenon Komplekslerinin sentzi, 10a-f

2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazol-2-selenon kompleksleri deprotonasyon yöntemi ile uygun benzimidazolyum tuzları ve metalik selenyumun reaksiyonundan hazırlandı. Baz olarak potasyum karbonat ve yeşil çözügen olarak etil alkol

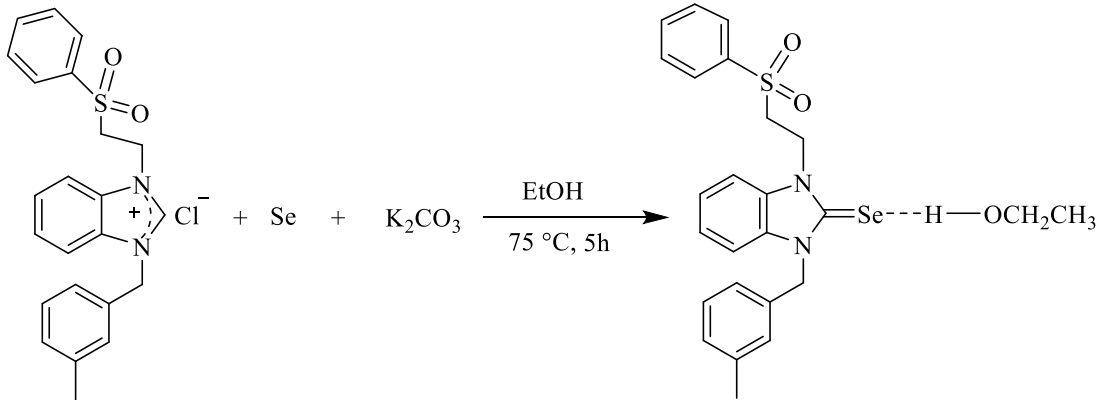
kullanıldı. Bu yöntemle 6 tane yeni benzimidazol-2-selenon kompleksleri sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

2.10.1. 1-benzil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10a



1-benzil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (1 mmol), selenyum (1.2 mmol) ve potasyum karbonat (1.2 mmol) karışımına 10 mL etil alkol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda etanol vakum altında tamamen uçuruldu. Kalan katıya saf su ilave edildi. Karışım saf sudayken diklorometan ile ekstrakte edildi. Diklorometan fazı susuz magnezyum sülfat (MgSO_4) ile kurutulduktan sonra süzüldü. Süzüntü 1 cm kalınlığındaki silika-jel kolondan geçirildi. Diklorometan vakum altında uçuruldu. Ham ürün diklorometan / pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 58; Yağımsı. FTIR: ν_{CN} : 1443 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=Se}}$: 1286 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1143 cm^{-1} ve 1306 cm^{-1} .

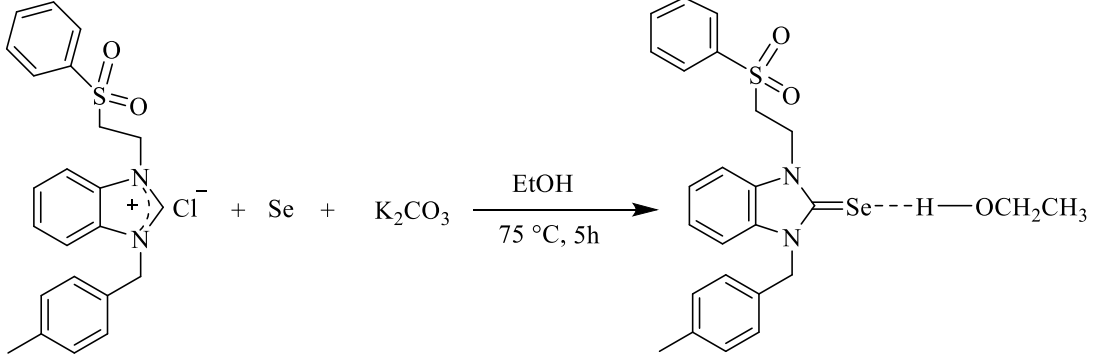
2.10.2. 1-(3-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10b



10b kompleksi, **10a** kompleksine benzer yöntemle 1-(3-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (1 mmol) ve selenyumdan (1.2 mmol)

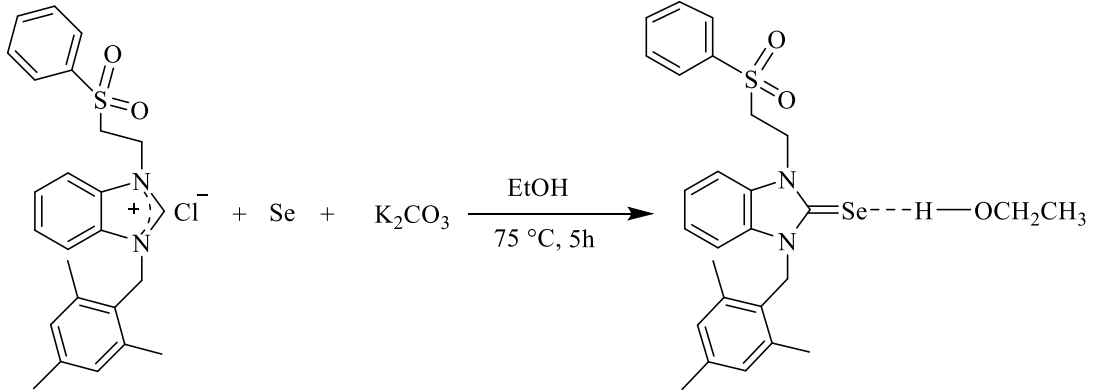
sentezlendi. Verim: % 51; Yağımsı. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1446 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1287 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1143 cm^{-1} ve 1307 cm^{-1} .

2.10.3. 1-(4-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10c



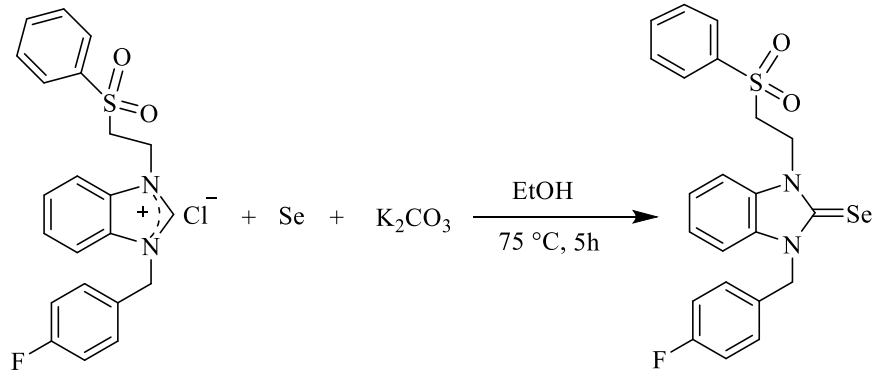
10c kompleksi, **10a** kompleksine benzer yöntemle 1-(4-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol (1 mmol) ve selenyumdan (1.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 60; Yağımsı. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1446 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1286 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1143 cm^{-1} ve 1308 cm^{-1} .

2.10.4. 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10d



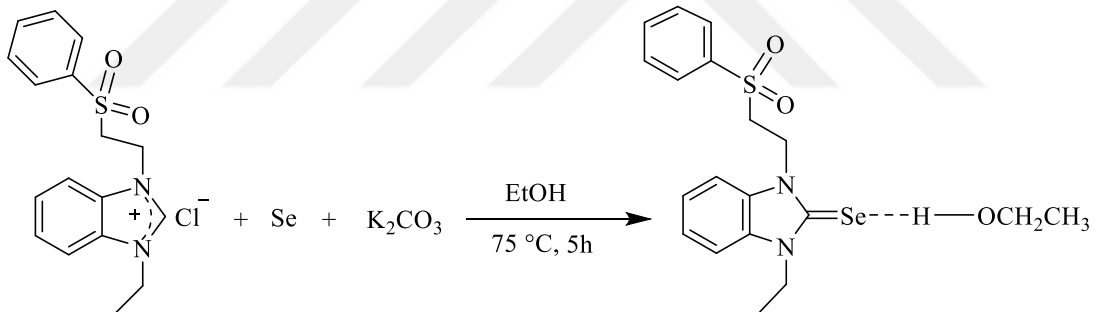
10d kompleksi, **10a** kompleksine benzer yöntemle 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol (1 mmol) ve selenyumdan (1.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 45; Yağımsı. FTIR: $\nu_{\text{(CN)}}$: 1395 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1219 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(S=O)}}$: 1147 cm^{-1} ve 1308 cm^{-1} .

2.10.5. 1-(4-florobenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10e



10e kompleksi, **10a** kompleksine benzer yöntemle 1-(4-florobenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (1 mmol) ve selenyumdan (1.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 58; e.n.: 135-137 °C. FTIR: ν_{CN} : 1476 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=Se}}$: 1203 cm⁻¹; $\nu_{\text{S=O}}$: 1178 cm⁻¹ ve 1335 cm⁻¹.

2.10.6. 1-etil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, 10f



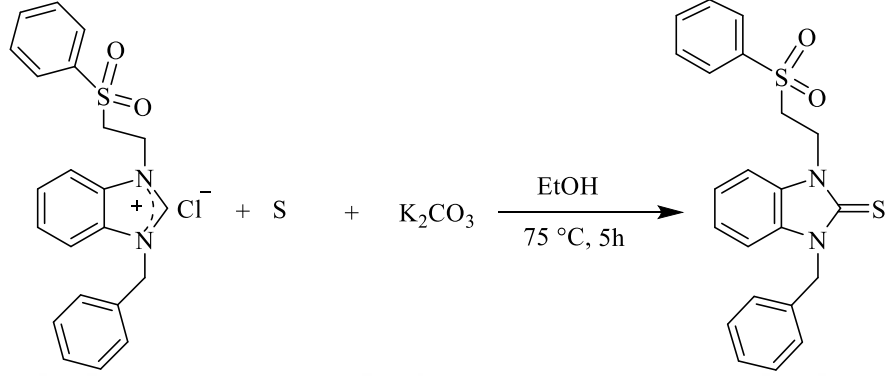
10e kompleksi, **10a** kompleksine benzer yöntemle 1-etil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (1 mmol) ve selenyumdan (1.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 53; e.n.: 178-180 °C. FTIR: ν_{CN} : 1407 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=Se}}$: 1244 cm⁻¹; $\nu_{\text{S=O}}$: 1139 cm⁻¹ ve 1296 cm⁻¹.

2.11. 2-(fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli Benzimidazol-2-tiyon Komplekslerinin sentzi, 11a-d

2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazol-2-tiyon kompleksleri, deprotonasyon yöntemi ile uygun benzimidazolyum tuzları ve kükürdün reaksiyonundan hazırlandı. Baz olarak potasyum karbonat ve yeşil çözügen olarak etil alkol kullanıldı. Bu yöntemle 5 tane

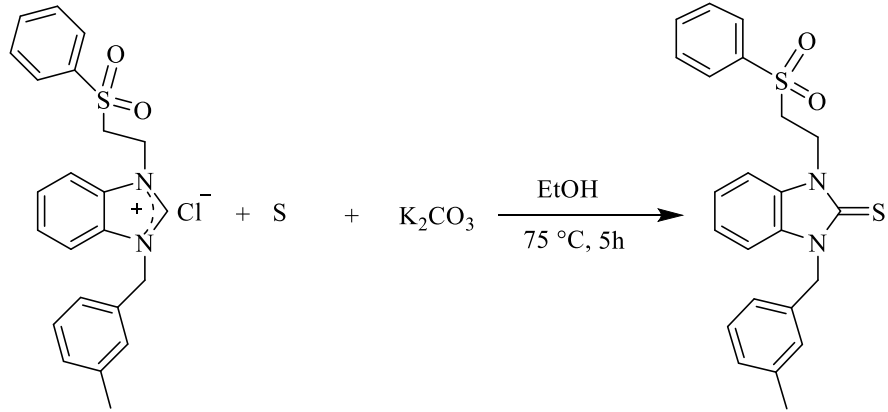
yeni benzimidazol-2-tiyon kompleksleri sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

2.11.1. 1-benzil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-tiyon, 11a



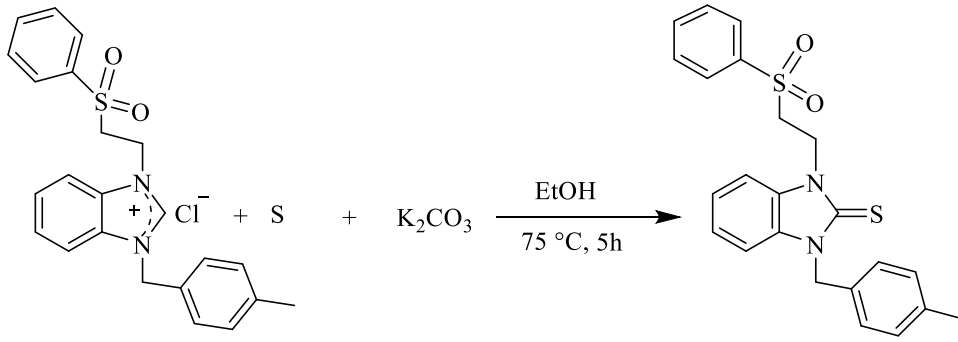
11a kompleksi, **10a** kompleksine benzer yöntemle 1-benzil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (1 mmol) ve kükürtten (1.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 62; e.n.: 164-166 °C. FTIR: ν_{CN} : 1413 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=S}}$: 1289 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1143 cm^{-1} ve 1307 cm^{-1} .

2.11.2. 1-(3-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-tiyon, 11b



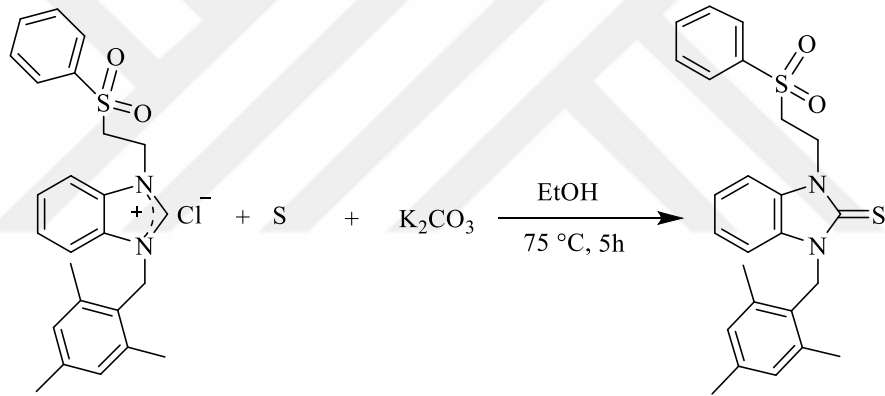
11b kompleksi, **10a** kompleksine benzer yöntemle 1-(3-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (1 mmol) ve kükürtten (1.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 68; Yağımsı. FTIR: ν_{CN} : 1416 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=S}}$: 1290 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S=O}}$: 1144 cm^{-1} ve 1337 cm^{-1} .

2.11.3. 1-(4-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-tiyon, 11c



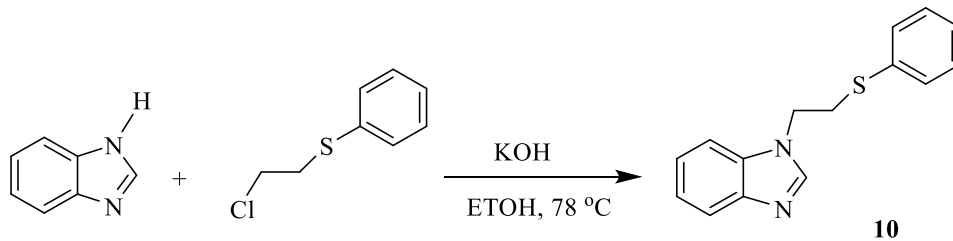
11c kompleksi, **10a** kompleksine benzer yöntemle 1-(4-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (1 mmol) ve kükürtten (1.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 54; e.n.: 201-203 °C. FTIR: ν_{CN} : 1410 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=S}}$: 1253 cm⁻¹; $\nu_{\text{S=O}}$: 1142 cm⁻¹ ve 1307 cm⁻¹.

2.11.4. 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-tiyon, 11d



11d kompleksi, **10a** kompleksine benzer yöntemle 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolyum klorür (1 mmol) ve kükürtten (1.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 49; Yağımsı. FTIR: ν_{CN} : 1417 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=S}}$: 1264 cm⁻¹; $\nu_{\text{S=O}}$: 1138 cm⁻¹ ve 1301 cm⁻¹.

2.12. 1-(2-feniltiyoetil)benzimidazol sentezi, 10



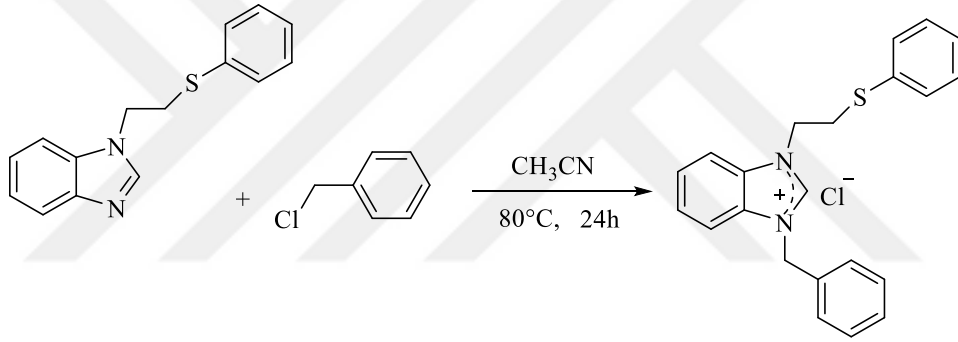
Benzimidazol (2.0 g, 10 mmol) ve KOH (1.0 g, 11 mmol) etanol (25 mL) içerisine ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Daha sonra 2-

(feniltiyo)etil klorür (3.74 g, 10 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 78 °C sıcaklıkta 12 saat karıştırıldı. Ham ürünü elde etmek için çözücüler vakum altında buharlaştırıldı. Daha sonra **10** bileşiği uygun miktarda etil alkol/dietil eter (1/2) içerisinde kristallendirildi. Verim: % 70. E.n.: 200-201 °C. FTIR: ν_{CN} : 1643 cm^{-1} .

2.13. 2-(fenilsülfite)etil Fonksiyonelli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 11a-e

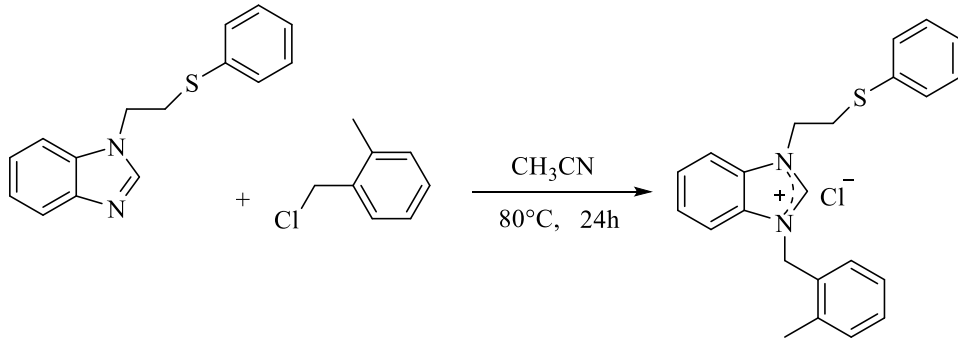
2-(fenilsülfite)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzları (**11a-e**) 2-(fenilsülfite)etilbenzimidazol ve çeşitli alkil halojenürlerle etkileştirilerek elde edildi (Kuarternizasyon yöntemi). Bu yöntemle beş tane yeni 2-(fenilsülfite)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzları sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

2.13.1. 1-(2-fenilsülfite)etil-3-benzilbenzimidazolyum klorür, 11a



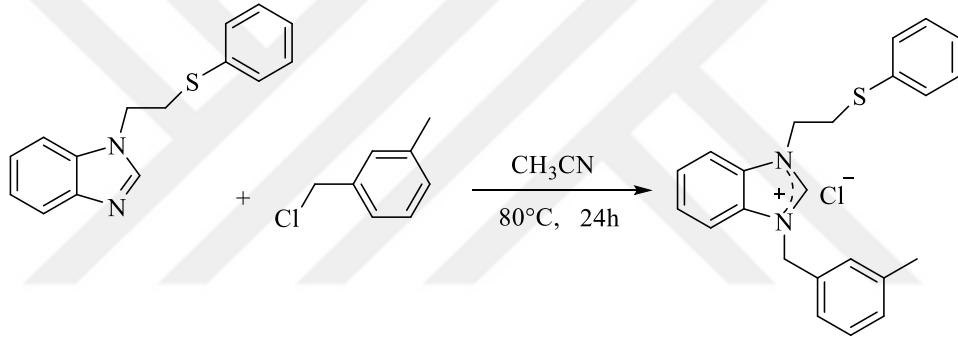
1-(2-fenilsülfite)etilbenzimidazol (51 mg, 0.20 mmol) ve benzil klorür (22 mg, 0.20 mmol) karışımına 4 ml kadar asetonitril ilave edildi. Karışım 80 °C sıcaklıkta 24 saat kadar karıştırıldı. Tepkime sonunda asetonitrilin yarısı vakumla uzaklaştırıldı. Elde edilen karışıma dietil eter ilave edilerek oluşan tuz çöktürüldü. Beyaz katı filtre edilerek dietil eter ile 2 kez yıkandı. Ham ürün etil alkol/dietil eter (1:2) karışımında kristallendirildi. Verim: 51.8 mg. (% 71); e.n.: 164-165 °C.

2.13.2. 1-(2-fenilsülfitetil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 11b



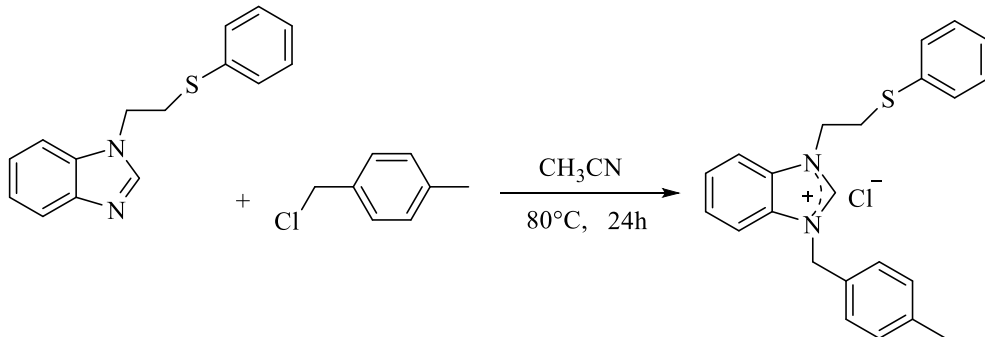
11b tuzu, **10a** tuzuna benzer yöntemle 1-(2-fenilsülfitetil)benzimidazol (51 mg, 0.20 mmol) ve 2-metilbenzil klorürden (25 mg, 0.20 mmol) sentezlendi. Verim: % 73; e.n.: 186-187 $^\circ\text{C}$. FTIR: ν_{CN} : 1559 cm^{-1} .

2.13.3. 1-(2-fenilsülfitetil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 11c



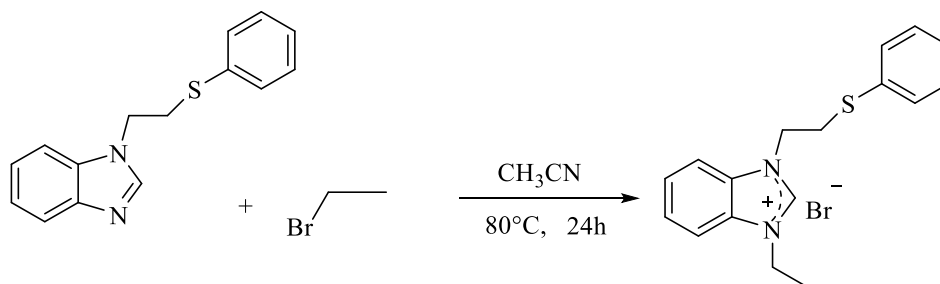
11c tuzu, **10a** tuzuna benzer yöntemle 1-(2-fenilsülfitetil)benzimidazol (51 mg, 0.20 mmol) ve 2-metilbenzil klorürden (25 mg, 0.20 mmol) sentezlendi. Verim: % 67; e.n.: 130-131 $^\circ\text{C}$. FTIR: ν_{CN} : 1561 cm^{-1} .

2.13.4. 1-(2-fenilsülfitetil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 11d



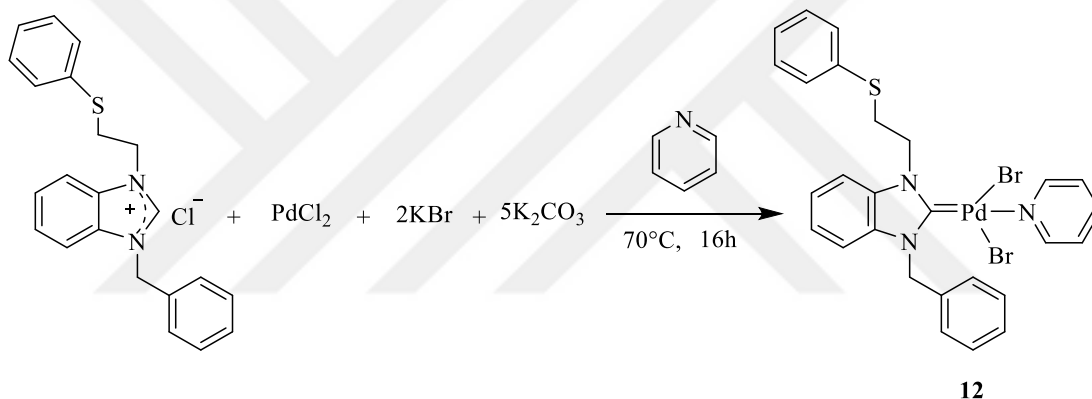
11d tuzu, **10a** tuzuna benzer yöntemle 1-(2-fenilsülfitetil)benzimidazol (51 mg, 0.20 mmol) ve 4-metilbenzil klorürden (51 mg, 0.20 mmol) sentezlendi. Verim: %68; e.n.: 144-145 $^\circ\text{C}$; ν_{CN} : 1558 cm^{-1} .

2.13.5. 1-(2-fenilsülfitetil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür, 11e



11e tuzu, **10a** tuzuna benzer yöntemle 1-(2-fenilsülfitetil)benzimidazol (51 mg, 0.20 mmol) ve etil bromürden (31 mg, 0.20 mmol) sentezlendi. Verim: %75; e.n.: 175-177 °C. FTIR: ν_{CN} : 1563 cm^{-1} .

2.14. Dibromo[1-(2-fenilsülfitetil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]piridin paladyum(II), 12



1-(2-fenilsülfitetil)-3-benzil-benzimidazolyum klorür (57 mg, 0.15 mmol), PdCl_2 (27 mg, 0.15 mmol), KBr (36 mg, 0.30 mmol) ve K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol) piridin içerisinde (4 mL) 16 saat 70 °C sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda, Piridin vakumda uzaklaştırıldı. Geride kalan kalıntı üzerine diklormetan:pentan (5:1) ilave edilerek silika jel üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/pentan karışımında kristallendirildi. Verim: 141 mg. (% 63); e.n.: 157-159 °C. FTIR: ν_{CN} : 1446 cm^{-1} ; $\nu_{\text{S-C}}$: 1143 cm^{-1} ve 1304 cm^{-1} .

2.15. Kristal yapı tayini

Sentezlenen bileşiklerin kristal ve moleküler yapıları, tek kristal X-ışını kırınımı ile belirlendi. Tek kristal verileri, 150 K veya 293 K'de Eos CCD alan dedektörüyle donatılmış bir Rigaku-Oxford Xcalibur difraktometresinde toplandı ve güçlendirilmiş bir X-ışını kaynağından gelen grafit monokromatlı $\text{MoK } \alpha$ ($\lambda = 0,71073$ ° Å) radyasyonu kullanılarak

bir ω -tarama tekniği ile ölçüldü. Veri toplama ve veri indirgeme ile soğurma düzeltmeleri CrysAlis Pro programı kullanılarak gerçekleştirildi [158]. Yapıları çözmek, iyileştirmek ve analiz etmek için OLEX2 sisteminden yararlandık [159]. Bileşiklerin kristal yapısı çözüldü ve uzay grubu, ShelXT [160] yapı çözüm programı kullanılarak İçsel Fazlama yöntemi kullanılarak belirlendi. Hidrojen olmayan atomların koordinatlarının ve anizotropik termal parametrelerinin iyileştirilmesi, SHELXL [161] kullanılarak tüm yansımalarla karşı F2'ye dayalı tam matris en küçük kareler yöntemi ile gerçekleştirildi. Anizotropik termal parametreler tüm hidrojen olmayan atomlara uygulandı.

2.16. Enzim İnhibisyonu

2.16.1. Bileşiklerin ksantin oksidaz (XO) inhibitör etkilerinin belirlenmesi

4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzlarının (**2a-j**) XO inhibitör aktiviteleri spektrofotometrik olarak ölçüldü [162]. Reaksiyon karışımları 0,2 U ksantin oksidaz, 50 mM fosfat tamponu (pH 7,4) ve test edilen numuneler içeriyor ve reaksiyonu başlatmak için 1 μ M ksantin eklendi. Reaksiyon karışımları ksantin eklenmeden önce 10 dakika inkübe edildi. Ürik asit oluşumu kinetik olarak 294 nm'de takip edildi. İnhibitör aktivite yüzdesi, 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzları grubunun reaksiyon hızının kontrolle karşılaştırılmasıyla belirlendi. Allopurinol pozitif kontrol olarak kullanıldı. Tüm 4-(metilsülfonil)benzil sübstitüye benzimidazolyum tuzları için IC50 değerleri, inhibitör yokluğunda ürün oluşumuna kıyasla ürik asit oluşumundaki azalma açısından XO inhibisyon yüzdesinin ölçülmesiyle belirlendi.

2.16.2. Asetilkolinesteraz (AChE) İnhibitör Etkilerinin Belirlenmesi

4-(metilsülfonil)benzil, 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzlarının (**2, 8**) AChE inhibitör aktivitesi Ellman yöntemine göre değerlendirildi [163]. Kolinerjik reaksiyonlar için substrat olarak asetiltiyokolin iyodür (AChI) kullanıldı. Ek olarak, AChE aktivitesinin belirlenmesi için ortak substrat olarak 5,5-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) kullanıldı. Kısaca, sodyum fosfat tamponu (0,1 M, pH 8,0), test özütü çözeltisi ve enzim çözeltisi (0,1 U/mL) karıştırıldı ve 25 °C'de 15 dakika inkübe edildi. Daha sonra DTNB (10 mM) eklendi ve reaksiyon substratın (AChI, 14 μ M çözelti) eklenmesiyle başlatıldı. AChI'nin hidrolizi, DTNB ve tiyokolinin reaksiyonuyla oluşan ve enzimin hidrolizi ile açığa çıkan renkli ürün 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunun oluşumuyla ölçülebilir.

Renkli ürünün oluşumu 10 dakika sonra 412 nm dalga boyunda ölçüldü. Daha sonra her iki enzim için IC50 değerleri şu şekilde hesaplandı:

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

Burada A, test edilen özüt olmadan absorban ve B, test edilen özüt ile absorbanstır.

2.16.3. Karbonik anhidraz (CA) İnhibitör Etkilerinin Belirlenmesi

hCA inhibisyon testi için hCA I ve II izoenzimleri Sefaroz-4B-L-tirozin-sülfanilamid afinite kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 2-(fenilsülfonil)etil grubu taşıyan yeni benzimidazolyum tuzlarının inhibitör aktiviteleri Verpoorte ve arkadaşları tarafından bildirilen spektrofotometrik yöntemle göre belirlendi [164]. Bu çalışmada, her iki izoenzimin de *p*-nitrofenolat iyon bileşiğini oluşturmak için kullandığı bir substrat olan *p*-nitrofenil asetat, üç dakika boyunca 348 nm'de absorbanstaki değişiklikleri ölçmek için kullanıldı. Ayırma adımları sırasında, protein miktarını tahmin etmek için Bradford yöntemi kullanıldı [165]. Her iki izoenzimin varlığını ve saflığını belirlemek için sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi tekniği kullanıldı [166,167].

2.17. *İn Silico* Çalışmaları

Moleküler yerleştirme simülasyonları, Asetilkolinesteraz (AChE), Ksantin Oksidaz (XO) ve Karbonik Anhidraz (CA) yönünde *in vitro* aktivite analizi sonuçları arasında en yüksek verimliliğe sahip bileşiklerden üç yapı seçilerek AutoDock 4 [168] ile gerçekleştirildi. Bu bileşiklerin temel durum geometrileri, simetri kısıtlamaları olmaksızın tamamen optimize edildi. Hesaplamalar, Becke-3-parametre-Lee-Yang-Parr (B3LYP) hibrit fonksiyonel ve 6 311(d) baz kümesi ile yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi kullanılarak Gaussian 09, Revizyon E01 program paketi aracılığıyla uygulandı [169-171]. Ayrıca, her hedef yapı RCSB PDB veri tabanından elde edildi [172] ve su ve lig- içeren ve hidrojen atomlarını ve eksik kalıntıları ve yükleri kaldırarak ve ekleyerek Discovery Studio (DS) 3.5'in [173] uygulanan araçlarıyla hazırlandı. Daha sonra, DS 3.5'in alt protokolleri ve literatürler AChE, XO ve CA'nın bağlanma bölgelerini tanımlamak ve düzenlemek için kullanıldı. Son olarak, hazırlanan bileşikler ve hedefler yerleştirildi ve *in vitro* deneylere dayalı etkileşim fizibilitelelerini belirtmek için atomik düzeyde incelendi. Yerleştirme sonuçları, bağlanma enerjisi, bağlanma pozisyonu ve her hedefin seçilen kalıntılarıyla etkileşim tiplerine göre değerlendirildi. Ayrıca, AChE için Donepezil, XO için allopurinol ve CA için AZA bileşiği bu çalışmada pozitif kontroller olarak kullanıldı. Etkileşim rakamları UCSF Chimera [174] aracılığıyla düzenlendi.

2.18. Antikanser MTT Deneyleri

%10'luk FBS ve %1'lik Pen-Strep karışımı olan yüksek glukozlu DMEM besiyeri kullanılarak, flask içerisinde, 37 derecelik %5 CO₂ inkübatöründe MCF-7 (insan meme kanseri), SH-SY5Y (insan nöroblastom) (ATCC CRL-2266) ve HepG2 (insan karaciğer kanseri) hücreleri çoğaltılmıştır. 96'lık kuyucuklu plaka içerisine, her bir kuyucukta 10,000 adet MCF-7 ve 10,000 adet HepG2 hücresi olacak şekilde ekilmiştir. Kuyucuklu plaka ertesi güne kadar CO₂ inkübatöründe hücrelerin yapışması ve yayılması için bekletilmiştir. Sentezlenen her bir kompleksden steril santrifüj tüpünde 1 miligram tartılarak 1000 µL DMSO ile çözülmüş, 1 mg/mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Ardından her kompleks için DMEM kullanılarak 1 miligramdan 0.015625 miligrama kadar olacak şekilde seri sulandırma yöntemiyle seyreltik konsantrasyonlar hazırlanmıştır.

Kuyucuklu plaka içerisindeki beklemiş besiyeri çekilip yerine farklı kompleksler ve farklı konsantrasyonlar içeren besiyerinden 100'er µL eklenmiştir. Ardından ertesi güne kadar %5'lik CO₂ inkübatörün içindeki plakalar 37 derecede 24 saat inkübe edilmiştir. 5 mg/mL olacak şekilde MTT boyası PBS (Fosfat Tamponunda pH: 7.4) içerisinde çözülmüştür. 24 saat sonra, tüm kuyucuklu plakaların eski besiyeri çekilip atılıp yerine her kuyucukta 90 µL DMEM ve her kuyucukta, 5 mg/ml hazırlanmış 10 µL MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) olacak şekilde karışım hazırlanarak 100'er µL konulup ve 4 saat boyunca CO₂ inkübatöründe inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında kuyucuklu plakaların içerilerindeki MTT'li besiyeri çekilip atılmıştır. Kuyucuklu plakaların her bir kuyucuğuna 100 µL DMSO konulmuştur. Kuyucuklu plakalar DMSO yüklendikten hemen sonra 540 nm dalga boyunda spektrofotometre cihazı yardımıyla okunmuştur.

2.19. DNA Bağlanma Analizi

Komplekslerin DNA bağlanma aktiviteleri, pBR322 plazmit DNA'sı ile agaroz jel elektroforezi kullanılarak incelendi. Tüm kompleksler için çözücü olarak DMSO kullanıldı. Test örnekleri, kompleks çözeltilerine pBR322 plazmit DNA'sı eklenerek 100 ve 50 µM'lik son konsantrasyonlarda hazırlandı. Kontrol olarak, sisplatin aynı konsantrasyonlarda (100 ve 50 µM) hazırlandı ve her tüpte pBR322 (0,5 µg/µL) ile karıştırıldı. Tüm örnekler yaklaşık 15 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, komplekslerin farklı konsantrasyonlarıyla muamele edilen plazmit DNA'sı, DNA yükleme boyası ile karıştırıldı ve kontrol DNA'sı (0,5 µg/µL pBR322) ile birlikte %1'lik bir agaroz jelinin kuyularına

yüklendi. Elektroforez 90 dakika boyunca 90 V'da gerçekleştirildi. Elektroforezin ardından jel, G:BOX jel dokümantasyon sistemi kullanılarak görüntülendi.

2.20. Hücre Döngüsü Analizi

SH-SY5Y hücreleri (25×10^4 hücre/kuyu) 6 kuyulu plakalara ekildi ve bir gece boyunca kültürlendi. Ertesi gün, hücreler 24 saat boyunca **5h** kompleksinin IC₅₀ konsantrasyonlu bileşiklerle muamele edildi. İşlemden sonra hücreler toplandı, üç kez buz gibi soğuk PBS ile yıkandı ve 4°C'de 2 saat boyunca %75 etanolde fiksasyona tabi tutuldu. Fiksasyondan sonra hücreler önceden soğutulmuş PBS ile tekrar yıkandı ve ardından 30 dakika boyunca 4°C'de RNase (0,1 mg/mL) ile inkübe edildi. Son olarak, hücreler 37°C'lik bir su banyosunda 30 dakika boyunca propidyum iyodür (PI) solüsyonuyla boyandı. Boyanan hücreler daha sonra BD FACS akış sitometrisi kullanılarak analiz edildi.

2.21. Apoptozis Analizi

SH-SY5Y hücreleri (1×10^5 hücre/kuyu) 6 kuyulu plakalara ekildi ve %5 CO₂ içeren 37°C'lik bir inkübatörde bir gece boyunca kültürlendi. Hücreler daha sonra test edilen **5h** kompleksinin IC₅₀ konsantrasyonlarıyla 24 saat boyunca işlendi. İnkübasyondan sonra hücreler toplandı, buz gibi soğuk PBS ile yıkandı ve santrifüj edildi. Hücreler daha sonra 100 µL 1X Annexin V Bağlayıcı Tamponda yeniden süspanse edildi. Daha sonra hücreleri boyamak için 2,5 µL Annexin V-FITC ve 2,5 µL PI eklendi. Hücreler oda sıcaklığında karanlıkta 20 dakika inkübe edildi. Son olarak 400 µL 1X Annexin V Bağlayıcı Tampon eklendi ve hücreler BD FACS akış sitometrisi kullanılarak analiz edildi.

2.23. DAPI Boyama

SH-SY5Y hücreleri (3×10^5), 6 kuyucuklu plaklara ekildi ve ardından 24 saat boyunca **5h**'nin IC₅₀ değeri ile muamele edildi. Daha sonra hücreler 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) ile boyandı ve floresan mikroskop kullanılarak incelenip fotoğraflandı.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Son yıllarda hızla yayılan kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en yüksek ölüm oranlarının nedenlerinden biri haline gelmiştir. Bu alandaki muazzam araştırma faaliyetlerine rağmen kanser gelişiminin nedeni hala net olarak anlaşılamamıştır. Bilim insanları artık kanser biyolojisi, özellikle kanser gelişiminin temel nedeni üzerinde çalışmaktadır. Amaç, kanser hastalığını tedavi etmek ve böylece hastaları iyileştirmektir. Potansiyel kanser karşıtı ajanlar olarak yeni moleküllerin geliştirilmesi için devam eden çabalar bu amaç için elzemdir. İlaç geliştirme protokollerine uygun üretilen kanser önleyici ilaçlarının sentezi sırasında pek çok zorlukla karşılaşmaktadır. Akıllıca tasarlanmış çeşitli moleküllere rağmen, gen hedefli ilaçların kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu ilaçlar genellikle akciğer, kolon ve meme gibi metastaz yapan ve deneyimli cerrah veya radyoterapistin erişemeyeceği merkezi kanserlerin ölümcül yıkımını geçici olarak önlerler. Sentezlenen bu tür ilaçlara ait yan etkiler nedeniyle yeni ve daha etkili kemoterapötik ajanlar arayışı devam etmektedir.

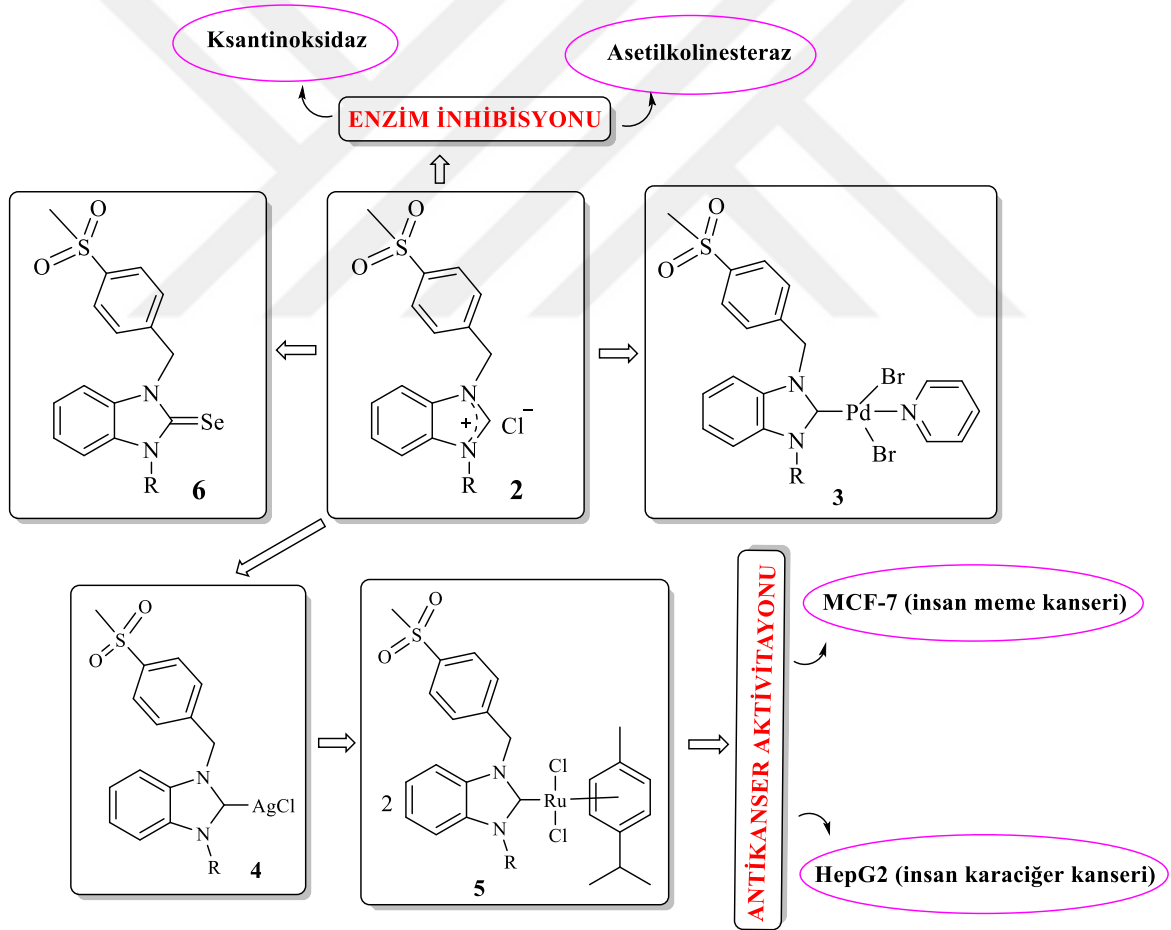
Kükürt terapötiklerinin geliştirilmesinin etkisi, ilaç endüstrisinin evriminde etkilidir. Kükürt türevi fonksiyonel gruplar, çok çeşitli ilaçlarda ve doğal ürünlerde bulunur. Kükürt günümüzde 362 FDA onaylı ilaca (oksijen veya nitrojenin yanı sıra) entegre edilmiş baskın heteroatom statüsünü sürdürmeye devam etmektedir. Sülfonamidler, tiyoeterler, sülfonlar ve penisilin, son yıllarda hem sentez hem de uygulama açısından iyi çalışılmış olan kükürt içeren ilaçlardaki en yaygın iskelettir.

Oksijen, fosfor veya kükürt gibi element içeren donör grup ile fonksiyonelleştirilmiş *N*-heterosiklik karbenler, geçiş metali kompleks kimyasında kullanılan önemli bir ligand sınıfıdır. Literatür incelendiğinde, oksijen ve fosfor donör grubu içeren karbenler üzerinden çalışmalar daha çok varken kükürt donörlü grup içeren karbenler üzerinde daha sınırlı çalışmalar bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmada, üç farklı organokükürt grupları (4-(metilsülfonil)benzil, 2-(fenilsülfonil)etil, 2-(fenilsülfid)etil grupları) kullanılmıştır. Kükürt ile fonksiyonelleştirilmiş *N*-heterosiklik karben öncülleri ve bu öncüllerden geçiş metali kompleksleri (metal: Pd, Ag, Ru), Se ve S kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları uygun spektroskopik yöntemler ve element analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Uygun kristal yapıları elde edilen bileşiklerin X-ışını kırınımı yöntemi ile de moleküler yapıları aydınlatılmıştır. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri de incelenmiştir.

Bu tez kapsamında yapılan çalışmaları 3 farklı kategoride değerlendirildi;

Birinci katogoride; 4-(metilsülfonil)benzil sübstityentli karben öncülleri ve komplekslerin değerlendirildiği çalışmalar (Şekil 3.1):

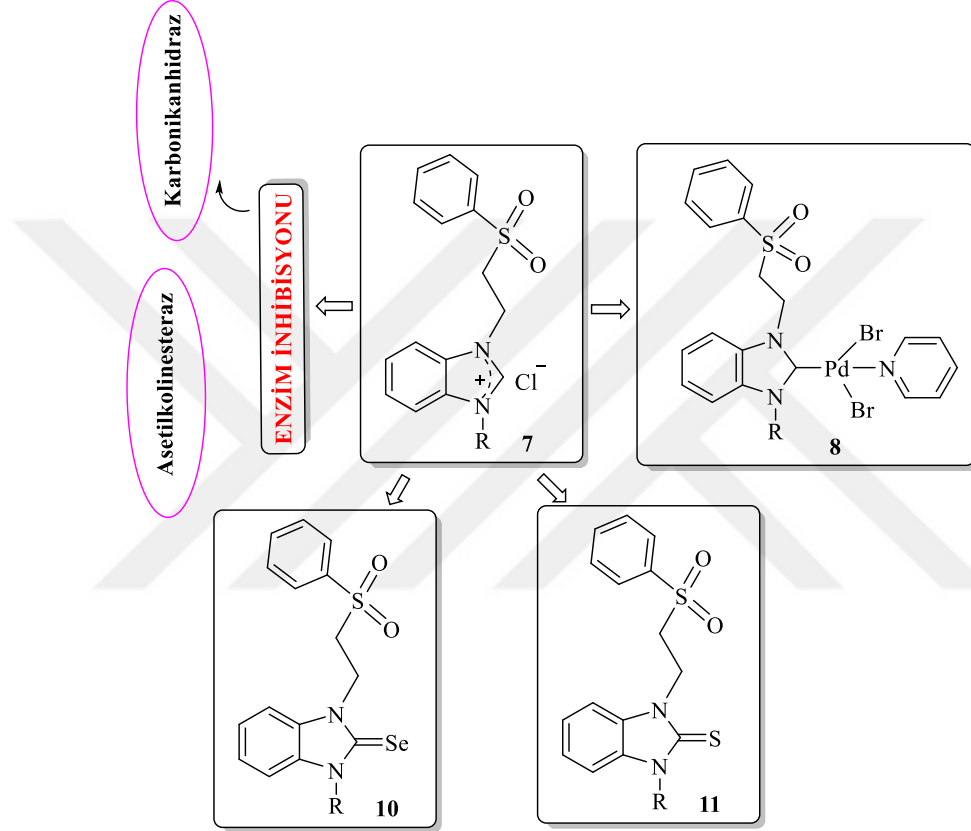
- 1) 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC öncüllerinin sentezi, karakterizasyonu, enzim inhibisyon aktiviteleri ve *in siliko* çalışmaları.
- 2) 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC-Pd komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu.
- 3) 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC-Ag komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve antikanser aktiviteleri.
- 4) 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC-Ru komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve antikanser aktiviteleri.
- 5) 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC=Se komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve antikanser aktiviteleri.



Şekil 3.1 : 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC öncülleri, kompleksleri ve biyolojik özellikleri.

İkinci katogoride; 2-(fenilsülfonil)etil sübstiütyentli karben öncülleri ve komplekslerin değerlendirildiği çalışmalar (Şekil 3.2):

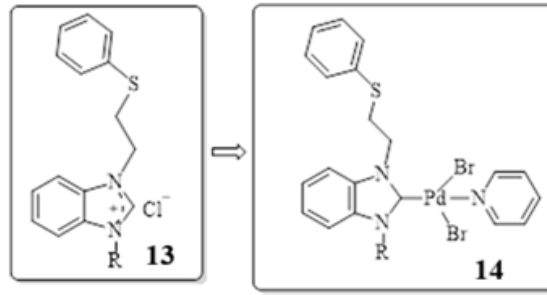
- 1) 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzların sentezi, karakterizasyonu, enzim inhibisyon aktiviteleri ve *in siliko* çalışmaları.
- 2) 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli NHC-Pd komplekslerinin sentezi ve karakyerizasyonu.
- 3) 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli NHC=Se komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu.
- 4) 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli NHC=S komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu.



Şekil 3.2 : 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli NHC öncülleri, NHC-Pd kompleksleri ve biyolojik özellikleri.

Üçüncü katogoride; 2-(fenilsülfite)etil sübstiütyentli karben öncülleri ve komplekslerin değerlendirildiği çalışmalar (Şekil 3.3):

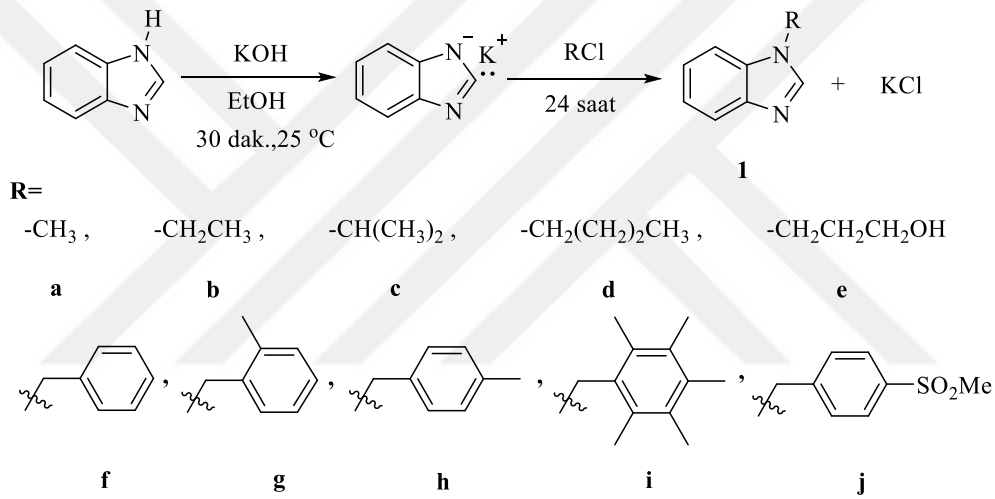
- 1) 2-(fenilsülfite)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzların sentezi ve karakterizasyonu.
- 2) 2-(fenilsülfite)etil fonksiyonelli NHC-Pd kompleksinin sentezi ve karakterizasyonu.



Şekil 3.3 : 2-(fenilsülfite)etil fonksiyonelli NHC öncülleri ve NHC-Pd kompleksleri.

3.1. *N*-Fonksiyonelli Benzimidazollerin Sentezi, 1a-j

Bu çalışmada; benzimidazol ile çeşitli alkil halojenürlerin tepkimesinden, *N*-alkilbenzimidazol türevleri sentezlendi (Şekil 3.4).

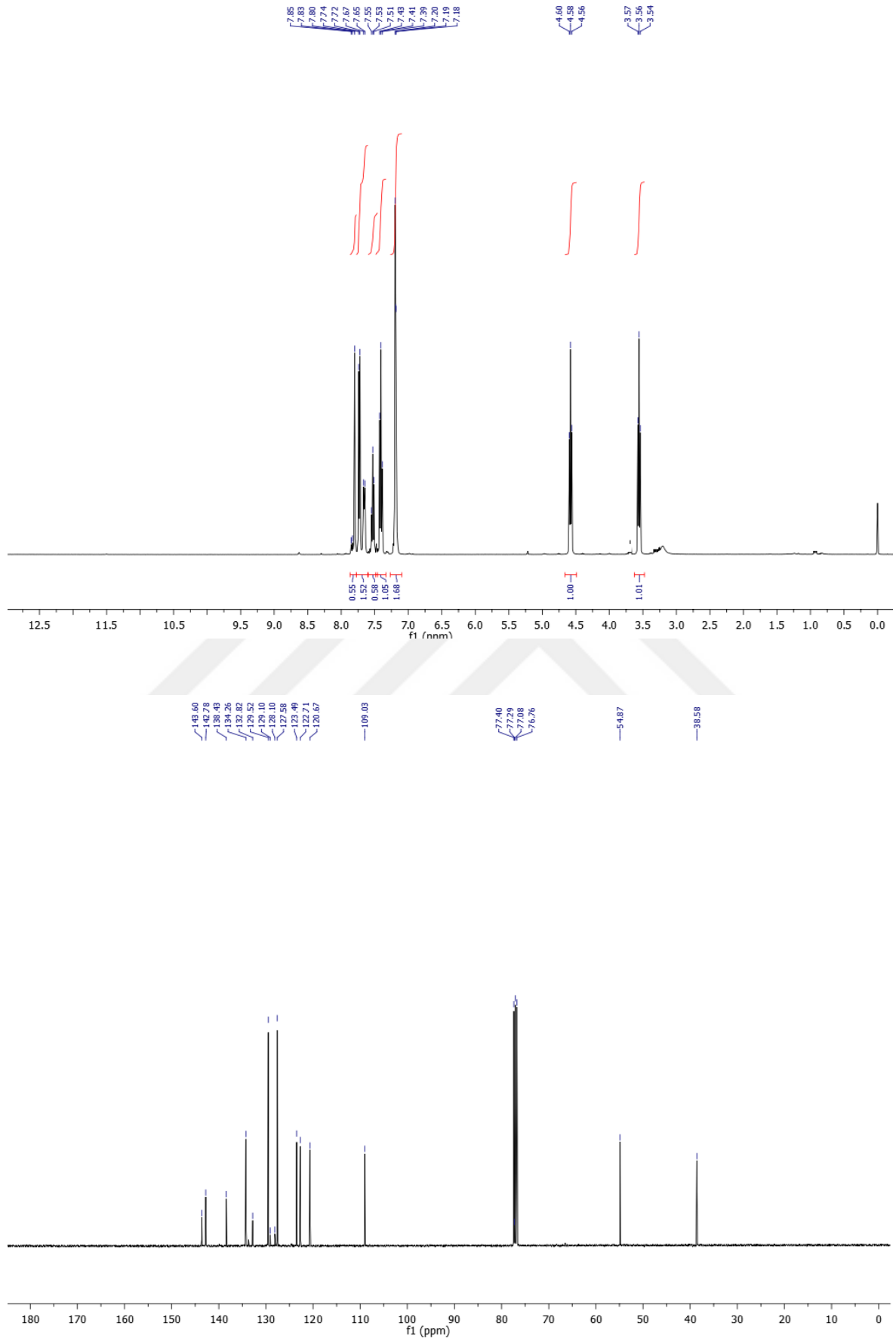


Şekil 3.4 : Sentezlenen farklı *N*-fonksiyonelli benzimidazol sentezi.

Benzimidazol'ün alkilasyonu yöntemiyle 10 tane *N*-alkilbenzimidazol sentezlendi. Bu tuz öncüllerinden bilinen 9 tane ve yeni (**1j**) bir tane benzimidazol türevlerinin yapıları NMR spektroskopisi ile doğrulandı. Yeni sentezlenen 1-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol (**1j**) bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.5'de verilmiştir.

1-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol (**1j**) bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrum verileri:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 2.96 (s, 3H, -NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 5.41 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 7.16–7.84 (m, 8H, Ar- **H**); 7.95 (s, 1H, 2-**CH**). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 44.5 (-NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 48.2 (-NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 109.8, 120.7, 122.7, 123.6, 127.7, 128.3, 133.6, 140.6, 141.9 ve 143.1 (Ar- **C**); 143.9 (2- **CH**).

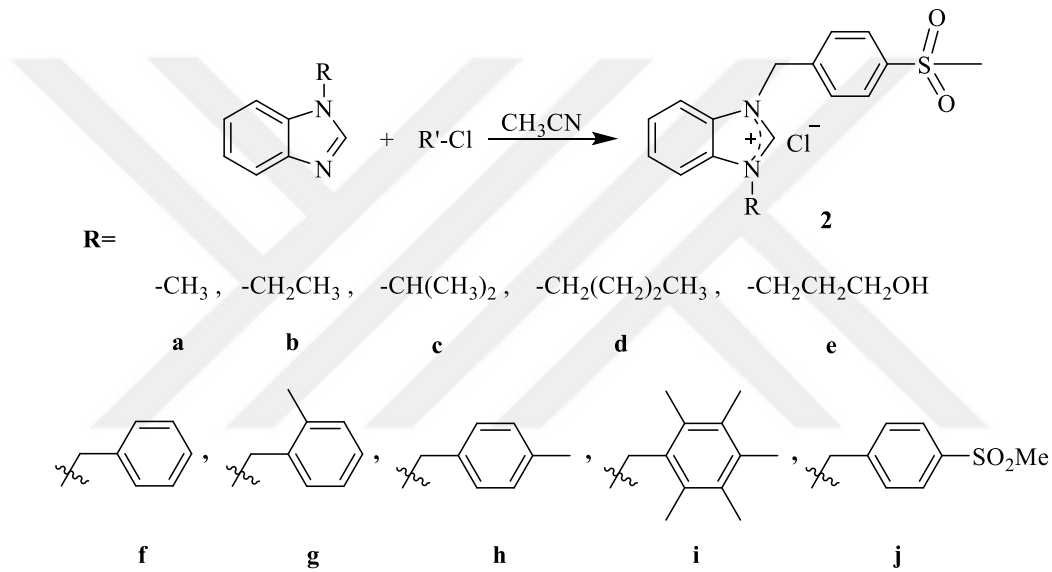


Şekil 3.5 : 1j bileşiğinin ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.

3.2. 4-(metilsülfolil)benzil Fonksiyonelli Benzimidazolyum Tuzların Sentezi, Yapı

Analizi ve Biyolojik Özellikleri

Bu tez çalışmasında, 4-(metilsülfolil)benzil grubu taşıyan simetrik ve asimetrik benzimidazolyum tuzları (**2a-j**) 1-alkilbenzimidazol ve 4-(metilsülfolil)benzil klorürün tepkimesinden elde edildi (Şekil 3.6). Tüm **2a-j** bileşikleri, %75 ile %85 arasında değişen iyi verimlerle beyaz ve açık kahverengi katılar halinde elde edildi. Bu benzimidazolyum tuzları (**2a-j**) su, etil alkol, dimetilformamid ve dimetilsülfoksit gibi polar çözücülerde iyi bir şekilde çözüldü. Ayrıca, tüm bileşikler kloroform ve diklorometan gibi halojenli çözücülerde çözünürken tuzların hiçbirisi polar olmayan çözücüler olarak pentan, hekzan, benzen, dietil eter veya toluen içinde çözülmedi.

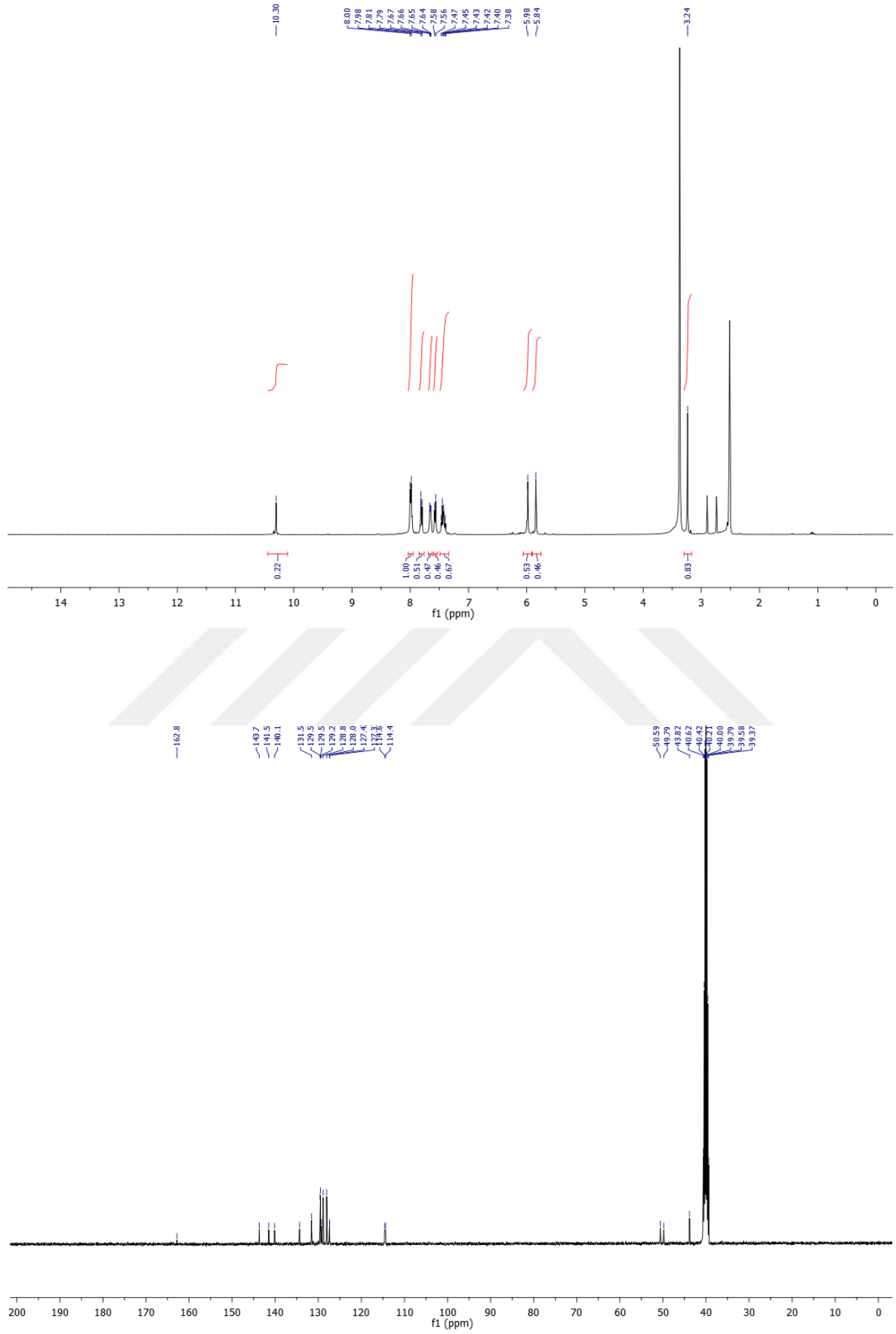


Şekil 3.6 : 4-(metilsülfolil)benzil grubu içeren benzimidazolyum tuzların sentezi.

Kuarternizasyon yöntemi ile sentezlenen 10 tane yeni benzimidazolyum tuzların yapılarının aydınlatılmasında ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR gibi spektroskopik yöntemler ve element analiz teknikleri kullanılmıştır. Sentezlenen tuzların FT-IR spektrum verileri ve element analiz sonuçları deneysel kısımda verilmiştir. Ayrıca, **2e** ve **2j** bileşiklerin moleküler yapıları X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatılmıştır. İlaveten, bu tuzların enzim inhibisyon aktiviteleri ve *in siliko* çalışmaları yapılmıştır.

3.2.1. 2a-j tuzların NMR ve FTIR analizleri

Sentezlenen 4-(metilsülfolil)benzil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzların yapılarının aydınlatılmasında ¹H, ¹³C NMR ve FTIR spektroskopik yöntemler kullanılmıştır. Bu bileşiklerden **2f**'ye ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.7'de verilmiştir.



Şekil 3.7 : **2f** tuzuna ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.

1-(4-metilsülfonilbenzil) fonksiyonelli benzimidazolyum tuzlarının ¹H ve ¹³C NMR spektrum verileri:

1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 2.98 (s, 3H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 4.22 (s, 3H, -NCH₃); 6.05 (s, 2H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 7.45-7.89 (m, 8H, Ar-H); 11.79 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 44.4 (-CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 47.1 (-NCH₃); 50.6 (-NCH₂C₆H₅); 113.0, 113.3, 127.6, 127.7, 128.6, 129.3, 132.2, ve 138.8 (Ar-C); 141.5 (2-CH).

1-etil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2b

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 1.71 (t, 3H, *J* = 6.4 Hz, -NCH₂CH₃); 2.97 (s, 3H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 4.61 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, -NCH₂CH₃); 6.09 (s, 2H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 7.51-7.86 (m, 8H, Ar-H); 9.84 ve 11.39 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 14.7 ve 43.3 (-NCH₂CH₃); 44.4 ve 50.6 (-CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 113.2, 113.7, 127.4, 127.5, 128.4, 129.4, 131.2, 131.3, 139.1 ve 141.2 (Ar-C); 143.3 (2-CH).

1-izopropil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2c

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 1.81 (d, 6H, *J* = 6.4 Hz, -NCH(CH₃)₂); 2.97 (s, 3H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 4.93 (m, 1H, -NCH(CH₃)₂); 6.13 (s, 2H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 7.43-7.89 (m, 8H, Ar-H); 9.86 ve 11.72 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 22.3 ve 34.7 (-NCH(CH₃)₂); 44.4 ve 52.1 (-CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 113.6, 113.8, 127.3, 127.5, 128.4, 128.6, 129.4, 131.5, 139.2 ve 141.3 (Ar-C); 142.5 (2-CH).

1-(3-hidroksipropil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2d

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 2.15 (s, 1H, -NCH₂CH₂CH₂OH); 2.63 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz, -CH₂CH₂CH₂OH); 2.98 (s, 3H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 3.68 (s, 2H, -NCH₂CH₂CH₂OH); 4.73 (s, 2H, -NCH₂CH₂CH₂OH); 5.98 (s, 2H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 7.44-7.90 (m, 8H, Ar-H); 11.35 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 30.2, 33.8 ve 36.1 (-NCH₂CH₂CH₂OH); 44.4 ve 57.3 (-CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 113.2, 113.4, 127.5, 128.6, 129.2, 131.3, 131.3, 132.9, 138.7 ve 138.9 (Ar-C); 144.9 (2-CH).

1-bütül-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2e

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 0.94 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, -NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.42 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃); 2.01 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃); 2.97 (s, 3H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 4.53 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, -NCH₂CH₂CH₂CH₃); 6.12 (s, 2H, -

$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.41-7.94 (m, 8H, Ar-**H**); 11.71 (s, 1H, 2-**CH**). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 13.5, 19.9, 31.2 ve 47.8 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 44.4 ve 50.5 (- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 113.2, 113.6, 127.4, 127.5, 128.4, 129.0, 129.3, 131.1, 131.5, 139.1 ve 141.2 (Ar-**C**); 143.7 (2-**CH**).

1-benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür, **2f**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.98 (s, 3H, - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.77 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.07 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{CH}_3$); 7.32-7.89 (m, 13H, Ar-**H**); 12.22 (s, 1H, 2-**CH**). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 44.5 (- $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{CH}_3$); 50.8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 52.1 (- $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{CH}_3$); 113.5, 114.0, 127.5, 128.3, 128.6, 129.4, 129.6, 130.2, 138.2 ve 138.8 (Ar-**C**); 144.6 (2-**CH**).

1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür, **2g**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.35 (s, 3H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 2.97 (s, 3H, - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.78 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 6.13 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.06–7.87 (m, 12H, Ar-**H**); 12.03 (s, 1H, 2-**CH**). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 19.6 ve 50.3 (- $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 44.4 ve 50.6 (- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 113.6, 114.0, 127.0, 127.5, 128.3, 128.5, 129.4, 129.6, 130.2, 131.3, 131.5, 136.5, 139.0 ve 141.4 (Ar-**C**); 144.7 (2-**CH**).

1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür, **2h**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.26 (s, 3H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 2.97 (s, 3H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.71 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 6.09 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.11-7.88 (m, 12H, Ar-**H**); 12.12 (s, 1H, 2-**CH**). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 21.2 ve 50.6 (- $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 44.4 ve 51.9 (- $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 113.4, 114.0, 127.4, 127.5, 128.3, 128.5, 129.3, 129.4, 130.2, 131.3, 138.9, 139.6 ve 141.3 (Ar-**C**); 144.3 (2-**CH**).

1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil) benzimidazolyum klorür, **2i**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.20, 2.23 ve 2.25 (s, 15H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 2.96 (s, 3H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.72 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 6.19 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.36-7.86 (m, 8H, Ar-**H**); 11.25 (s, 1H, 2-**CH**). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 17.1, 17.2 17.4 ve 48.2 (- $\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 44.4 ve 50.6 (- $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 113.7, 124.4, 127.5, 128.4, 129.1, 131.5, 131.6, 133.5, 134.3, 137.8, 139.3 ve 141.2 (Ar-**C**); 143.9 (2-**CH**).

1,3-bis(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür, **2j**

¹H NMR (400 MHz, CDC₃ 298 K), δ : 3.24 (s, 6H, NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 6.00 (s, 4H, -NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 7.66, 7.83 ve 7.99 (s, d ve d, 12H, J : 7.7 ve 7.7 Hz, Ar-H); 10.41 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 43.8 ve 49.8 (-NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 114.5, 127.5, 128.1, 129.7, 131.5, 140.1 ve 141.5 (Ar-C); 144.1 (2-CH).

Yeni 4-(metilsülfonil)benzil grubu taşıyan benzimidazolyum tuzlarının yapılarını kapsamlı bir şekilde karakterize etmek için çeşitli spektroskopik yöntemler (¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR) kullanıldı. Sentezlenen tuzların ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, tuzlarının karakteristik asidik proton pikleri 10,41 ile 12,22 ppm arasında gözlemlendi. Benzilik CH₂ grubuna ait proton pikleri 5.71 ile 6.19 ppm arasında singlet olarak gözlemlendi. Benzen halkasındaki metil proton pikleri 2.20 ile 2.35 ppm arasında singlet olarak gözlemlendi. 4-(metilsülfonil)benzil grubundaki metil proton pikleri 2.96 ile 2.97 ppm arasında singlet olarak gözlemlendi. Tuzların ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, tüm benzimidazolyum tuzlarında benzimidazol halkasının ikinci konumundaki karakteristik tuz pikleri (2-CH) 141,5 ile 144,9 ppm arasında gözlemlendi. Diğer tüm aromatik karbon pikleri 113,0 ile 141,0 ppm arasında gözlemlendi. 4-(metilsülfonil)benzil grubuna ait benzilik CH₂ karbon pikleri 49,8 ile 57,3 ppm arasında gözlemlendi. Diğer benzilik CH₂ karbon pikleri 47,1 ile 57,3 ppm arasında gözlemlendi. 4-(metilsülfonil)benzil grubunun metil (CH₃) karbon pikleri 43,8 ile 44,5 ppm arasında gözlemlendi. Sentezlenen tuzların FT-IR spektrumları incelendiğinde, **2a-j** tuzlardaki karakteristik C-N gerilimi 1557 ile 1571 cm⁻¹ arasında gözlemlendi. Ayrıca, benzimidazolyum tuzları için sülfonil gruplarında S=O gerilmeleri FTIR spektrumunda 1144 ile 1309 cm⁻¹ arasında gözlemlendi.

3.2.2 2e ve 2j'nin yapısal analizi

4-(metilsülfonil)benzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları etil alkolde çözülüp ve çöktürücü olarak dietil eter kullanılarak difüzyon yöntemi ile kristallendirildi. 1-bütül-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (**2e**) ve 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil) benzimidazolyum klorür (**2i**) tuzlarından x-ışınına uygun kristaller elde edildi. **2e** ve **2j**'nin kristal ve moleküler yapıları tek kristal X-ışını kırınımı ile belirlendi. Tek kristal verileri, **2e** için 150 K ve **2j** için 293 K'de bir Eos CCD alan dedektörü ile donatılmış bir Rigaku-Oxford Xcalibur difraktometresinde toplandı ve geliştirilmiş bir X-ışını kaynağından gelen grafit monokromatlı MoK α ($\lambda = 0,71073$ Å) radyasyonu kullanılarak bir ω -tarama tekniği ile ölçüldü. İncelenen her iki benzimidazolyum tuzu için

kristal verilerinin kısa içerikleri, deneysel ayrıntılar ve rafine etme sonuçları Çizelge 3.1'de listelenmiştir. **2e** için, butil zincirinin C8–C9 ve C9–C10 bağ mesafeleri SADI komutu kullanılarak eşit olacak şekilde kısıtlandı. Sert bağ kısıtlaması RIGU, butil zincirinin C9, C10 ve C11 atomları için de uygulandı. Her iki benzimidazolyum tuzu için kristal verilerinin kısa içerikleri, deneysel ayrıntılar ve rafine etme sonuçları Çizelge 3.1'de listelenmiştir.

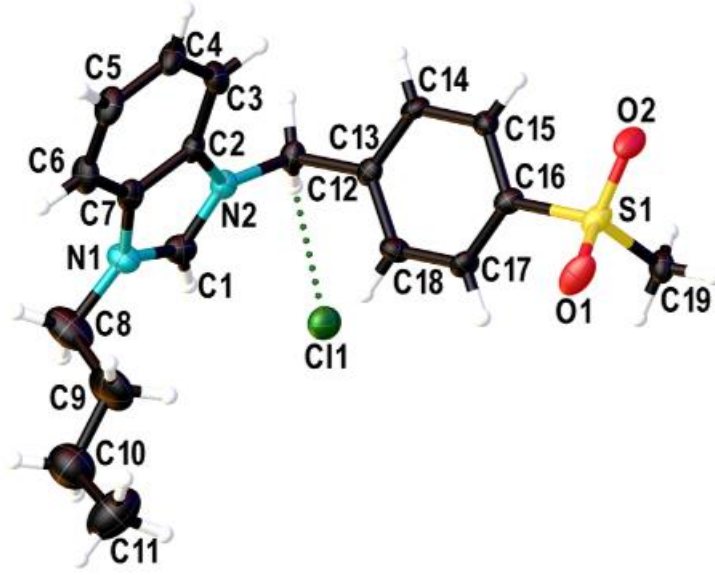
Çizelge 3.1 : 2e ve 2j kompleksleri için kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri

	2e	2j
Chemical formula	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ S ₂
Formula weight	378.90	509.02
Temperature (K)	150.01(10)	293(2)
Space group	P2 ₁ /c	P $\bar{1}$
Crystal system	monoclinic	triclinic
a (Å)	9.5467(8)	8.292(3)
b (Å)	19.0298(16)	10.764(3)
c (Å)	10.6200(7)	14.863(3)
α (°)	90	106.25(2)
β (°)	106.670(8)	105.47(3)
γ (°)	90	92.68(2)
Cell volume (Å ³)	1848.3(3)	1216.9(6)
Formula unit cell Z	4	2
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.362	1.389
F(000)	800.0	532.0
μ (mm ⁻¹)	0.335	0.365
Crystal size (mm ³)	0.5 × 0.18 × 0.1	0.28 × 0.14 × 0.1
Diffractometer	Xcalibur, Eos	Xcalibur, Eos
Radiation/Wavelength (Å)	MoK α / 0.71070	MoK α / 0.71070
Reflections measured	6549	6910
Range of h, k, l	-8 ≤ h ≤ 11 -21 ≤ k ≤ 23 -12 ≤ l ≤ 12	-9 ≤ h ≤ 9 -12 ≤ k ≤ 12 -17 ≤ l ≤ 17
Data/restraints/parameters	3435/10/228	4253/0/303
Final R indexes [I > 2 σ (I)]	R ₁ =0.0638, wR ₂ =0.1307	R ₁ = 0.0820, wR ₂ = 0.1697
Final R indexes [all data]	R ₁ =0.1231, wR ₂ =0.1437	R ₁ = 0.1737, wR ₂ = 0.2320
Goodness-of-fit on F ²	0.906	1.028
Largest diff. peak/hole (e Å ⁻³)	0.50/-0.41	0.40/-0.34

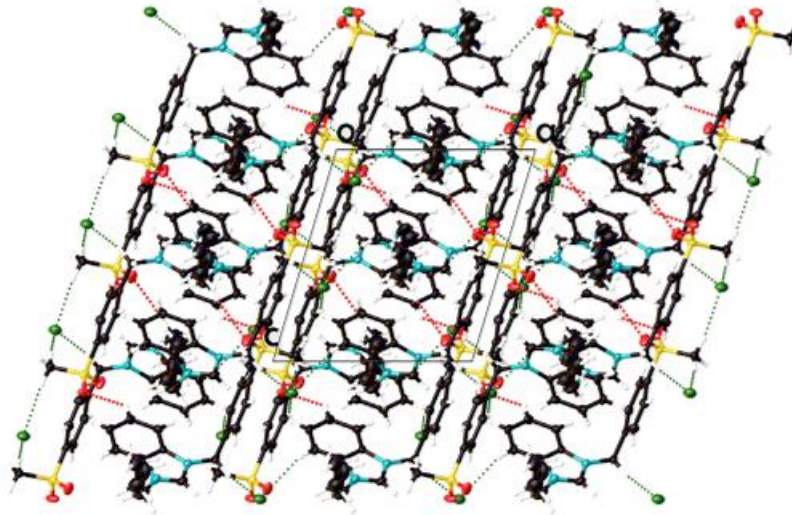
2e'nin asimetrik birimi bir molekül ve bir Cl⁻ anyonundan oluşur (Şekil 3.8). Benzimidazol halkası, halkanın aynı tarafında bulunan N2 ve N1 atomlarındaki –CH₂–köprüsü ve butil grubu aracılığıyla 4-metilsülfonil benzen halkasına bağlanır, böylece molekül U harfine karşılık gelen bir şekil alır. Benzimidazol halkası ile benzil halkası arasındaki dihedral açı 98,89(6)^o'dur. Butil zinciri, 79.33(6)^o'luk bir dihedral açıyla benzimidazol halka düzlemine göre bükülmüştür ve sırasıyla -168.8(4) ve -177.9 (5)^o olan iç N1–C8–C9–C10 ve C8–C9–C10–C11 burulma açılarıyla gösterildiği gibi genişletilmiş bir konformasyon gösterir. **2e**'nin kristal yapısı, bir S(5) halka motifi oluşturan molekül içi C–H $\cdots$ O etkileşimleri içerir [175]. Kristal paketlenmede, katyon molekülleri, üç farklı C–H $\cdots$ Cl türü aracılığıyla klorür anyonuyla H-bağlı etkileşime katılır ve böylece birim hücrenin c eksenine boyunca uzanır. Ayrıca, metilsülfonil kısmının tüm oksijen atomlarını alıcı olarak içeren üç farklı klasik olmayan moleküller arası C–H $\cdots$ O hidrojen bağı da vardır. Bunlardan biri, bir çift C4–H4 $\cdots$ O2 hidrojen bağıyla bağlı olan bir R₂ 2 (24) halkasına sahip bir döngüsel dimer oluşturur.

Çakışan halkaların merkezleri arasındaki düzlemler arası mesafe, dikkate değer $\pi \cdots \pi$ etkileşimi için gerekli olan 3,8 ° A değerinden önemli ölçüde daha azdır [176]. Bu nedenle, bitişik iki benzimidazol halkası arasında güçlü $\pi \cdots \pi$ istifleme etkileşimleri vardır [Cg1 $\cdots$ Cg2 j = 3.672 (3) ° A, düzlemler arası mesafe = -3.3644(16) ° A ve Cg2 $\cdots$ Cg2 jj 3.618 (3) ° A, düzlemler arası mesafe = -3.754(18) ° A, kayma = 1.302 ° A, simetri kodları: (j) 1-x,1-y,1-z; (jj) 1 + x,y,z]. Cg1 ve Cg2, sırasıyla N1/N2/C1/C2/C7 ve C2-C7 atomları tarafından tanımlanan halkaların ağırlık merkezleridir. Son olarak, supramoleküler agregasyon C-H $\cdots \pi$ etkileşimleriyle tamamlanır (Şekil 3.9).

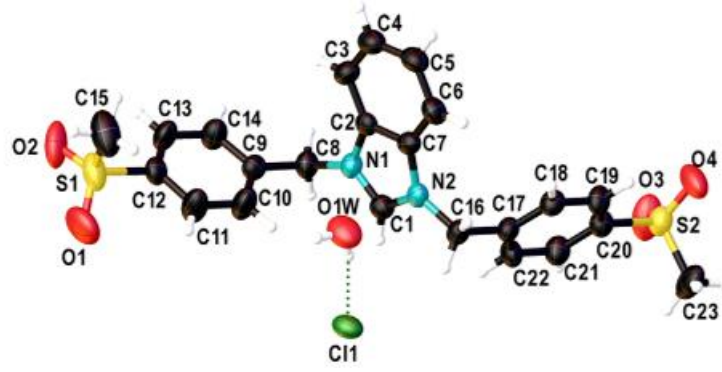
2j'deki katyon molekülü, metilen köprüleriyle azot atomlarına bağlı iki 4-metilsülfonil benzen halkası içeren bir benzimidazol halkasından oluşur (Şekil 3.10). Asimetrik birim ayrıca hidrojen bağlarıyla birbirine bağlı bir klorür anyonu ve bir su molekülünden oluşur. İki benzil halkası zıt yönde yönlendirilmiştir ve benzimidazol halkası boyunca ortalama düzlemle 68,71(2) ve 93,52(2)°'lik dihedral açılar oluştururlar. **2j'**nin kristal yapısı, O-H $\cdots$ Cl, C-H $\cdots$ Cl ve C-H $\cdots$ O hidrojen bağlarını içeren çeşitli farklı türde molekül içi ve moleküller arası etkileşimlerin varlığıyla karakterize edilir. Şekil 3.11'de gösterildiği gibi, su molekülleri, O-H $\cdots$ Cl hidrojen bağları yoluyla klorür anyonlarına bağlanır ve böylece dikdörtgen benzeri bir geometriye sahip, halkalı bir R₂4 (8) halkası oluşturan bir klorür-su tetramerik kümesi oluşturur. Supramoleküler yapı, moleküller arası C-H $\cdots$ Cl ve C-H $\cdots$ O hidrojen bağları yoluyla üç boyutlu bir ağa genişletilir. Kristal yapı ayrıca, birbirine neredeyse paralel yerleştirilmiş iki benzimidazol halkası arasında $\pi \cdots \pi$ etkileşimleri de gösterir [Cg1 $\cdots$ Cg2 j = 3,771 (4) ° A, düzlemler arası mesafe = -3,540(3) ° A ve α = 0,7(4), simetri kodu: (v) 1-x,1-y,1-z]. Cg1 ve Cg2, sırasıyla N1/N2/C1/C2/C7 ve C2-C7 atomları tarafından tanımlanan halkaların merkezleridir. Ek olarak, kristal yapıların kararlılığına katkıda bulunan iki moleküller arası C-H $\cdots \pi$ etkileşimi ve iki molekül içi C-H $\cdots$ O hidrojen bağı vardır.



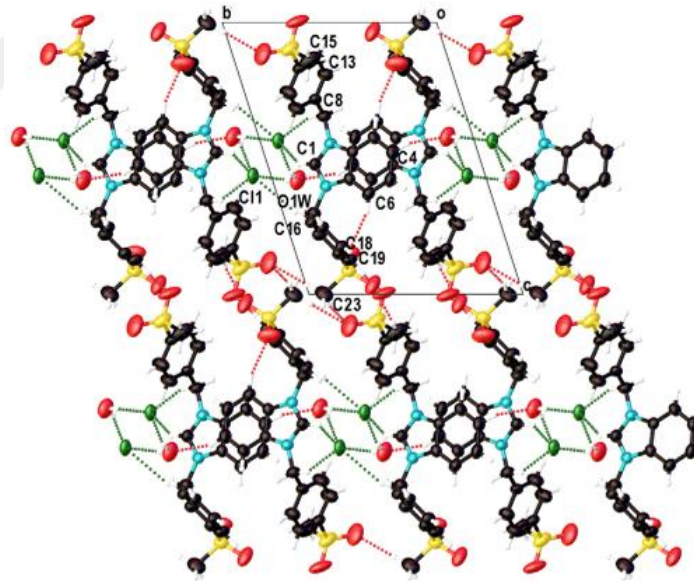
Şekil 3.8 : 2e'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı. H olmayan atomlar için %50 olasılık düzeyinde çizilen anizotropik yer değiştirme elipsoidi. Hidrojen bağları noktalı çizgilerle gösterilmiştir. Hidrojen atomları keyfi yarıçaplı küreler olarak çizilmiştir. Seçili bağ parametreleri ($^{\circ}$ A, $^{\circ}$): S1–O1 1.441(3); S1–O2 1.436(3); S1–C16 1.763(4); N1–C1 1.325(5); N1–C7 1.392(5); N1–C8 1.489(6); N2–C1 1.322(5); N2–C2 1.392(4); N2–C12 1.471(5); C2–C7 1.382(5); O1 S1–O2 117.28(18); C16–S1–C19 104.68(17); N1–C1–N2 110.7(4); C1–N1–C7 108.1(4); C1–N2–C2 107.9(3).



Şekil 3.9 : 2e için b ekseninden görülen katyon moleküllerinin paketlenmesi. Moleküller, moleküller arası C–H $\cdots$ Cl ve C–H $\cdots$ O klasik olmayan hidrojen bağları ve moleküller arası etkileşimlerle bağlanır. Netlik sağlamak için, yalnızca hidrojen bağı oluşumunda yer alan H atomları dahil edilmiştir.



Şekil 3.10 : 2j'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı. H olmayan atomlar için %50 olasılık düzeyinde çizilen anizotropik yer değiştirme elipsoidi. Hidrojen bağları noktali çizgilerle gösterilmiştir. Hidrojen atomları keyfi yarıçaplı küreler olarak çizilmiştir. Seçilmiş bağ parametreleri ($^{\circ}$ A, $^{\circ}$): S1–O1 1.434(6); S1–O2 1.424(5); S1–C12 1.768(7); S1–C15 1.733(8); N1–C1 1.316(7); N1–C2 1.390(7); N1–C8 1.468(7); N2–C1 1.326(7); N2–C7 1.389(7); N2–C16 1.472(7); C2–C7 1.390(8); O1–S1–O2 117.9(4); C12–S1–C15 103.9(3); N1–C1–N2 110.3(5); C1–N1–C2 108.8(5); C1–N2–C7 108.4(5).



Şekil 3.11 : H-bağı klorür-su tetramerik kümesinin b eksenı boyunca 2j'nin O–H $\cdots$ Cl hidrojen bağları aracılığıyla basitleştirilmiş görünümü. Katyon molekülleri ayrıca moleküller arası C–H $\cdots$ Cl ve C–H $\cdots$ O hidrojen bağları ve termomoleküler etkileşimler yoluyla da bağlanır.

3.2.3 2a-j tuzlarının enzim inhibisyonu çalışmaları

Benzimidazolyum tuzlarının serum sığır ksantinaksidazı (XO) üzerindeki *in vitro* inhibisyon etkisi, 294 nm'de ürik asit seviyelerinin oluşumundaki artışla ölçüldü. XO

seviyesindeki artış, reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artış nedeniyle farklı kanser türlerine yol açar [177]. Bu nedenle XO inhibisyonu, ürik asit ve reaktif oksijen türlerinin üretimini sınırlar. Allopurinol, XO inhibitörü olarak en çok kullanılan purin benzeri bir yapıdır. Bununla birlikte, bu inhibitör, purin metabolitinin benzerliği nedeniyle purin metabolizmasında ciddi yan etkilere büyük ölçüde neden olur. Purin kısmı olan prototipik güçlü XO inhibitörü olan allopurinol, onlarca yıldır gut ve hiperürisemi ile ilişkili bozuklukların temel taşı olmuştur ve gastrointestinal sıkıntı, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve böbrek toksisitesi gibi zayıf yan etkilere sahiptir [178]. Gut hastalarında hiperürisemiyi kontrol etmek için allopurinolden daha etkili yeni bir seçici ve purin olmayan XO inhibitörü bulmak gereklidir [179]. Araştırmacılar, güçlü XO inhibitör aktivitesi ve daha az olumsuz ve yan etkiye sahip, allopurinole yeni purin olmayan alternatifler geliştirmeye çalışmaktadır [180]. Febuxostat, ortaya çıkan bir anti-hiperürisemik ajan sınıfı ve ksantin oksidazın purin olmayan seçici inhibitörleri olarak ilk bileşiktir. Bununla birlikte, daha etkili purin olmayan XO inhibitörleri elde etmek için birçok araştırma da yapılmıştır [181]. Burada, benzimidazolyum tuzlarının XO aktivitesi üzerindeki inhibitör özelliklerini test ettik ve IC₅₀ değerlerinin Çizelge 3.2'de özetlendiği gibi 0,218 ila 1,927 µM aralığında olduğu bulundu. Standart ilaç olan allopurinolün IC₅₀ değeri 1,56 µM olarak bulundu. Bu bileşikler üzerinde yapılan *in vitro* aktivite testinde, tüm benzimidazolyum tuzları, allopurinole kıyasla ksantin oksidaz inhibitörü olarak daha yüksek davranış göstermiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, 5-benzil-3-piridil-1H-1,2,4-triazol, XO için 0,16 ila 12,70 µM aralığında IC₅₀ göstermiştir [182] ve başka bir çalışmada, dimetil N-benzil-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat ve (N-benzil-1H-1,2,3-triazol-4,5-diil) dimetanol türevlerinin IC₅₀ değer aralığının 0,73 –1,71 µM olduğu bildirilmiştir [183]. Elde edilen sonuçlara göre, sentezlenen benzimidazolyum tuzları iyi XO göstermiştir ve allopurinolün inhibisyonu için alternatif olarak kullanılabilir.

Ellman'ın yöntemi ile yeni benzimidazolyum tuzlarının anti-ChE'lere karşı aktiviteleri araştırıldı [163]. Yeni sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının AChE enzimi üzerindeki inhibe edici aktiviteleri Çizelge 3.2'de IC₅₀ değerleri olarak verilmiştir. Tüm benzimidazolyum tuzları AChE enzimine karşı önemli ölçüde inhibitör aktivite göstermiştir. Elde edilen sonuçlardan görülebileceği gibi benzimidazolyum tuzları 1,328 ila 5,22 µM arasında değişen AChE'yi inhibe etmiştir. Çizelge 3.2'de gösterildiği gibi benzimidazolyum tuzlarının en güçlü inhibisyon değeri **2g** bileşiği tarafından gösterilirken, daha az etkili olan **2b** bileşiği tarafından bulunmuştur. AD patolojisi ACh nörotransmitterinin harcanmasıyla ilgilidir [184]. AChE enzimi ACh molekülünü kolin ve asetata hidrolize eder, AChE sinir

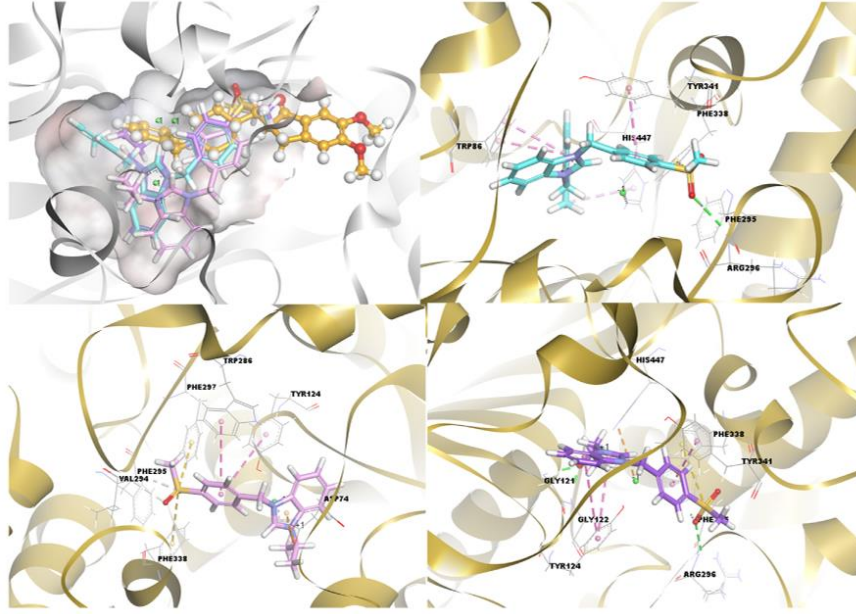
uyarısı iletiminin sonlandırıcı enzimidir. Gerçekten de kolinerjik hipoteze uygun olarak, AChE inhibitörleri beyindeki ACh konsantrasyonunda artışa ve AD, miyastenia gravis, ataksi, senil demans ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli hastalıkların iyileşmesine yol açar [185]. Diğer benzimidazolyum tuzlarıyla karşılaştırıldığında, bu bileşiklerin AChE inhibisyon özelliklerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Çizelge 3.2 : Benzimidazolyum tuzlarının XO ve AChE enzimleri üzerindeki inhibisyon değerleri (IC₅₀).

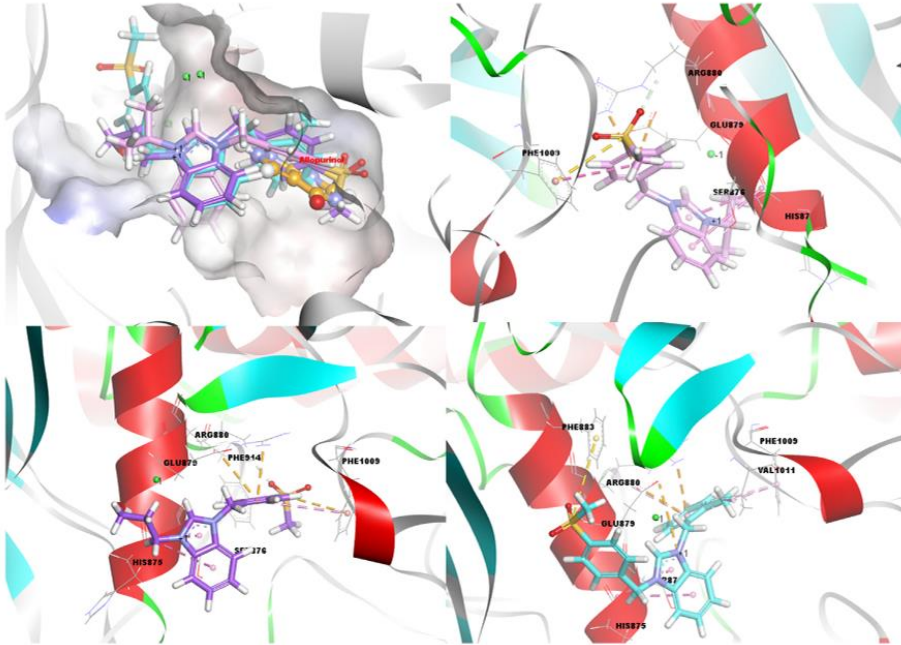
Sample	XO (μM)	R ²	AChE (μM)	R ²
1a	1.071 ± 0.039	0.988	2.248 ± 0.071	0.978
2a	0.577 ± 0.033	0.983	1.88 ± 0.078	0.919
2b	1.927 ± 0.038	0.961	5.22 ± 0.098	0.953
2c	0.218 ± 0.011	0.949	1.41 ± 0.081	0.978
2d	0.463 ± 0.031	0.946	1.49 ± 0.076	0.972
2e	1.22 ± 0.021	0.944	3.25 ± 0.097	0.968
2f	0.859 ± 0.029	0.989	2.273 ± 0.057	0.997
2g	0.545 ± 0.054	0.969	1.328 ± 0.064	0.992
H	0.731 ± 0.043	0.945	1.944 ± 0.077	0.986
2i	0.664 ± 0.045	0.918	1.541 ± 0.089	0.997
2j	0.619 ± 0.011	0.962	1.728 ± 0.057	0.982
Allopurinol	1.56 ± 0.041	0.983		
Donepezil	–	–	3.417±0.315	0.979

3.2.4 Moleküler yerleştirme çalışmaları

1-izopropil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (**2c**), 1-(3-hidroksipropil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (**2d**) ve 1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorür (**2g**) bileşiklerinin hedeflerin aktif bölgelerindeki (AChE ve XO) davranışları moleküler yerleştirme çalışmaları kullanılarak belirlendi. Bu arada, seçilen hedeflere göre biyokimyasal ilişkileri ortaya çıkarıldı. İki hedef AChE (PDB: 4EY6) ve XO (PDB: 3NVY) dir. Elde edilen sonuçlar, etkileşim mekanizmasını ve hedef proteinlerin, AChE ve XO'nun bağlanma bölgesinde hangi tür bağlanmayan etkileşimlerin yer aldığını göstermektedir. **2c**, **2d** ve **2g** bileşiklerinin yerleştirme yönelimleri ve yukarıdaki hedeflere karşı pozitif kontroller Şekil 3.12 ve 3.13'de sunulmuştur. Mevcut bileşiklerin hedef proteinlerle bağlanmasının serbest enerjileri Çizelge 3.3'de listelenmiştir.



Şekil 3.12 : (a) **2c**, **2d** ve **2g** bileşiklerinin (sağ tarafta yukarıdan aşağıya doğru sıralanmış, açık mavi, açık pembe ve mor renkli, çubuk formunda) 3 boyutlu pozları ve yerleştirme etkileşimleri, sırasıyla AChE ve (b) Mevcut bileşiklerin ve pozitif kontrol olarak Donepezil'in üst üste bindirilmiş formu (turuncu, top ve çubuk formu).



Şekil 3.13 : (a) **2c**, **2d** ve **2g** bileşiklerinin (sağ tarafta yukarıdan aşağıya doğru sıralanmış, açık pembe, mor ve açık mavi renkli, çubuk formunda) 3B pozları ve yerleştirme etkileşimleri, sırasıyla XO ve (b) Mevcut bileşiklerin üst üste bindirilmiş formu ve pozitif kontrol olarak Allopurinol (turuncu, top ve çubuk formu).

3.2.5 Asetilkolinesteraz (AChE) ile yerleştirme

Yerleştirme çalışmalarının sonuçları, bileşik **2g**'nin -11,24 kcal/mol ile en düşük bağlanma enerjisine sahip olduğunu gösterdi. Oluşturulan kompleks, Arg296 ve Phe295 ile hidrojen bağları; His447 kalıntısı ile bir elektrostatik etkileşim; Phe338 ile π -kükürt; ve ayrıca AChE'nin Trp86, Tyr341 ve His447 kalıntıları ile π - π yığılmış/ π -alkil etkileşimleri sergiledi. Sonra, bileşik **2c** -9,69 kcal/mol ile ikinci en düşük bağlanma enerjisini sergiledi. Val294, Phe295 ile iki hidrojen bağı; Asp74 ile iki elektrostatik etkileşim; Phe297, Phe338 kalıntıları ile π -kükürt etkileşimleri üretti; AChE'nin bağlanma bölgesindeki Trp286, Tyr124 amino asitleriyle π - π istiflenmiş ve π - π T şeklinde etkileşimler. Son olarak, bileşik **2d** ana yapının apolar kısmından daha fazla polar kısım içerir. Böylece, Gly121, Gly122, Arg296, Phe295 ve His447 kalıntılarıyla daha fazla hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşim; Phe338 ile π -kükürt etkileşimi; ve ayrıca Tyr341 ve Tyr124 ile hidrofobik etkileşimler gerçekleştirmiştir. Bu durumlar, bu araştırmadaki enzim inhibisyonlarının sonuçlarını doğrulamıştır. Bileşikler **2c**, **2d** ve **2g**'nin yukarıda belirtilen hedeflere karşı gösterdiği çeşitli etkileşimler Çizelge 3.3'de sunulmuştur. Bileşikler **2g**, **2c** ve **2d**'nin yerleştirme enerjisi, AChE'ye karşı Donepezil'inkine (-8,40 kcal/mol) benzerdi.

Çizelge 3.3 : 2c, 2d, 2g bileşikleri ve Donepezil, Allopurinol'ün pozitif kontroller olarak bağlanma enerjisi analizi, sırasıyla AChE ve XO ile karşılaştırılmıştır.

AChE	Free Energy of Binding (kcal/mol)
2c	-9.69
2d	-9.43
2g	-11.24
Donepezil	-8.40
XO	Free Energy of Binding (kcal/mol)
2c	-8.32
2d	-6.96
2g	-6.94
Allopurinol	-6.10

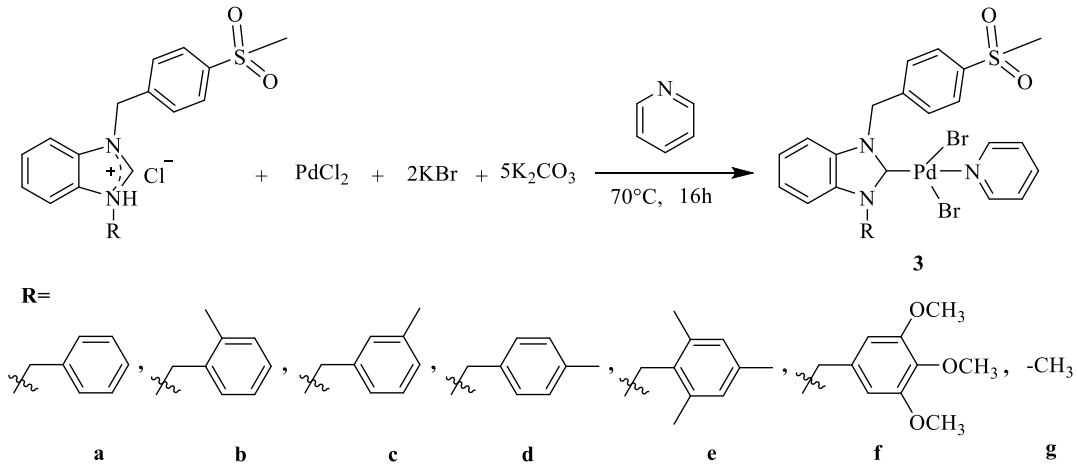
3.2.6 Ksantin oksidaz (XO) ile yerleştirme

Bu bölümde, allopurinol XO ile yerleştirildi. Sonuçlar, etkileşim mekanizmasını ve ilgili hedefin bağlanma bölgesinde hangi tür bağlanmayan etkileşimlerin yer aldığını göstermektedir. Yerleştirme çalışmalarında, tanımlanmış bileşikler **2c**, **2d** ve **2g** pozitif kontrole dayalı olarak aynı işlem uygulanmıştır. Bağlanma afinitesi de aynı şekilde

hesaplanmış ve Çizelge 3.3'te XO inhibitörü olarak allopurinol ile karşılaştırılmıştır. Pozitif kontrol olan allopurinol, enzimin Ser876, Glu879 ve Arg880 kalıntıları ile üç hidrojen bağı ve Phe914, Phe1009, Ala1078 ve Ala1079 kalıntıları ile beş hidrofobik etkileşim oluşturur. Bilindiği gibi, seçilmiş bileşikler **2c**, **2d** ve **2g** XO ile yerleştirilmiştir. Bu bileşikler pozitif kontrol olan allopurinolden (-6,1 kcal / mol) daha iyi afiniteye sahiptir. En iyi bileşik olan **2c**, XO'nun Arg880 kalıntısıyla bir hidrojen bağına sahiptir (Şekil 3.7). Hidrojen bağının yanı sıra, Phe1009, His875 ve Ser876 ile iki elektrostatik, π -kükürt etkileşimi ve üç hidrofobik etkileşim vardır. İkinci bileşik **2d**, His875, Arg880 ve Glu879 kalıntılarıyla iki hidrojen bağı ve iki elektrostatik etkileşim oluşturur. Ayrıca, XO'nun Phe914, Phe1009, His875 ve Ser876 kalıntıları, bileşikle iki π -kükürt etkileşimi ve üç hidrofobik etkileşime sahiptir. Son bileşik **2g**, XO hedefine karşı üçüncü daha iyi afiniteye sahiptir (-6,94 kcal / mol). XO'nun bağlanma yerinde Glu879, Arg880, Phe883, Phe1009, His875, Ser876 ve Val1011 kalıntılarıyla bir hidrojen bağı, üç elektrostatik, bir π -kükürt etkileşimi ve altı hidrofobik etkileşimi vardır. Genel olarak, her bileşiğin yönelimleri hedefle sıkı bir şekilde sıkılaşmak ve biyolojik aktiviteyi sergilemek için oldukça önemlidir. Şekil 3.7, bileşiklerin XO'daki yönelimini pozitif kontrolle karşılaştırarak verir. Bu nedenle, moleküler yerleştirme hesaplamalarında elde edilen veriler, XO inhibisyon analizinin sonuçlarını ortaya çıkarmaya yardımcı olur.

3.3 4-(metilsülfolil)benzil Fonksiyonelli NHC-Pd-Piridin Komplekslerinin (3a-g) Sentezi ve Karakterizasyonu

Sentezlenen 4-(metilsülfolil)benzil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzları (**2**), PdCl₂ ve piridin tepkimesinden NHC-Pd(II)-piridin (PEPPSI) kompleksleri (**3a-g**) sentezlendi (Şekil 3.14).



Şekil 3.14 : 4-(metilsülfolil)benzil fonksiyonelli NHC-Pd-piridin komplekslerinin sentezi.

Sentezlenen bütün komplekslerin yapıları FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu komplekslerin FT-IR spektrum verileri deneysel kısımda verilmiştir. Bu komplekslerden **3a** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.15’de verilmiştir. Tüm **3a-g** kompleksleri, %60 ile %75 arasında değişen iyi verimlerle sarı katılar halinde elde edildi. Bu kompleksler (**3a-g**) etil alkol, dimetilformamid ve dimetilsülfoksit gibi polar çözücülerde iyi bir şekilde çözüldü. Ayrıca, tüm kompleksler kloroform ve diklorometan gibi halojenli çözücülerde de iyi çözüldü. Kompleksler dietil eterde kısmen çözünürken polar olamayan çözücüler pentan, hekzan, benzen veya toluen içinde çözülmemiştir.

3a-g komplekslerini ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri:

Dibromo[1-benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridin

palladyum(II)’nin sentezi, **3a**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.97 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 6.15 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.23 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.73 ve 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Ar-H); 7.23-7.36 (m, 12H, Ar-H); 8.93 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, Py-H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 44.5 ve 52.7 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 53.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 110.9, 111.9, 124.7, 125.0, 128.1, 128.4, 128.9, 129.0, 134.4, 134.7, 138.1, 140.4, 141.2 ve 152.6 (Ar-C); 165.4 (2-C-Pd).

Dibromo[1-(2-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin

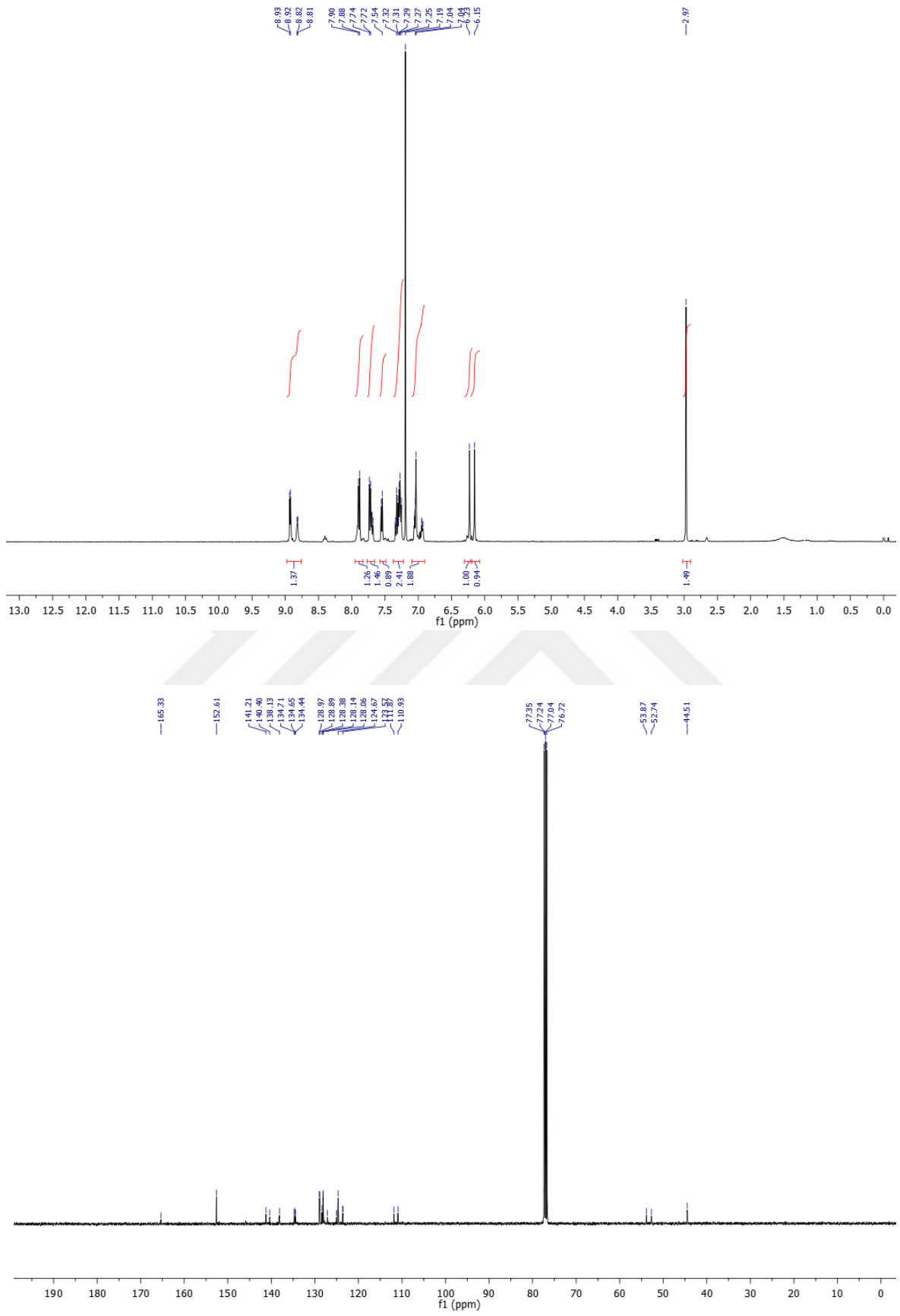
palladyum(II), **3b**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.27 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 2.97 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 6.04-6.35 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2 ve $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.12 ve 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Ar-H); 6.04-7.05 (m, 12H, Ar-H ve Py-H); 7.72 ve 7.89 (d, $J = 8.5$ ve 8.2 Hz, 3H, Py-H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 44.4 ve 53.7 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 44.5 ve 53.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 110.9, 111.9, 123.6, 124.7, 128.0, 128.9, 129.6, 138.2, 140.4, 152.0 ve 152.6 (Ar-C); 165.1 (2-C-Pd).

Dibromo[1-(3-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin

palladyum(II), **3c**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.28 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 2.97 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 6.01-6.19 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3 ve $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.12 ve



Şekil 3.15 : 3a kompleksine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

7.88 (d, $J = 8.3$ ve 8.1 Hz, 4H, -NCH₂C₆H₄-SO₂CH₃); 6.26-7.51 (m, 12H, Ar-H ve Py-H); 8.91 ve 8.62 (d ve s $J = 6.6$ Hz, 3H, Py-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 44.5 ve 53.5 (-NCH₂C₆H₄-SO₂CH₃); 52.5 ve 53.3 (CH₂C₆H₄CH₃-3); 110.9, 111.8, 123.6, 123.7, 124.6, 125.0, 125.1, 128.1, 128.7, 128.8, 129.1, 138.2, 138.8, 140.4, 141.3, 141.4, 146.7, 151.2, 152.0 ve 152.6 (Ar-C); 165.4 (2-C-Pd).

Dibromo[1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin paladyum(II), **3d**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 2.28 (s, 3H, -CH₂C₆H₄CH₃-4); 2.97 (s, 3H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 6.12 (s, 2H, -CH₂C₆H₄CH₃-4); -6.22 (m, 2H, -NCH₂C₆H₄-SO₂CH₃); 7.44 ve 7.89 (d, $J = 8.0$ ve 8.3 Hz, 4H, -NCH₂C₆H₄-SO₂CH₃); 7.22-7.31 (m, 12H, Ar-H ve Py-H); 8.93 ve 8.55 (d $J = 4.2$ ve 6.3 Hz, 3H, Py-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 44.5 ve 53.7 (-NCH₂C₆H₄-SO₂CH₃); 21.3 ve 52.7 (CH₂C₆H₄CH₃-4); 110.9, 112.0, 123.8, 124.7, 125.1, 128.1, 128.9, 129.6, 131.6, 136.0, 138.1, 140.3, 141.3, 149.9, 152.6 ve 154.4 (Ar-C); 165.1 (2-C-Pd).

Dibromo[1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin paladyum(II), **3e**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 2.30 ve 2.96 (s, 9H, -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 2.97 (s, 3H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 5.23 (s, 2H, -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 6.11 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-SO₂CH₃); 7.44 ve 7.89 (d, $J = 8.0$ ve 8.3 Hz, 4H, -NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 7.22-7.31 (m, 4H, Ar-H ve Py-H); 8.93 ve 8.55 (d $J = 4.2$ ve 6.3 Hz, 3H, Py-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 44.5 ve 53.5 (-NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 20.9, 21.2 ve 52.8 (-CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 110.8, 111.7, 123.1, 123.5, 124.6, 127.2, 128.0, 128.7, 128.9, 129.7, 134.3, 138.1, 138.9, 140.3, 141.3, 152.0 ve 152.6 (Ar-C); 164.9 (2-C-Pd).

Dibromo[1-(3,4,5-trimetoksibenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin paladyum(II), **3f**

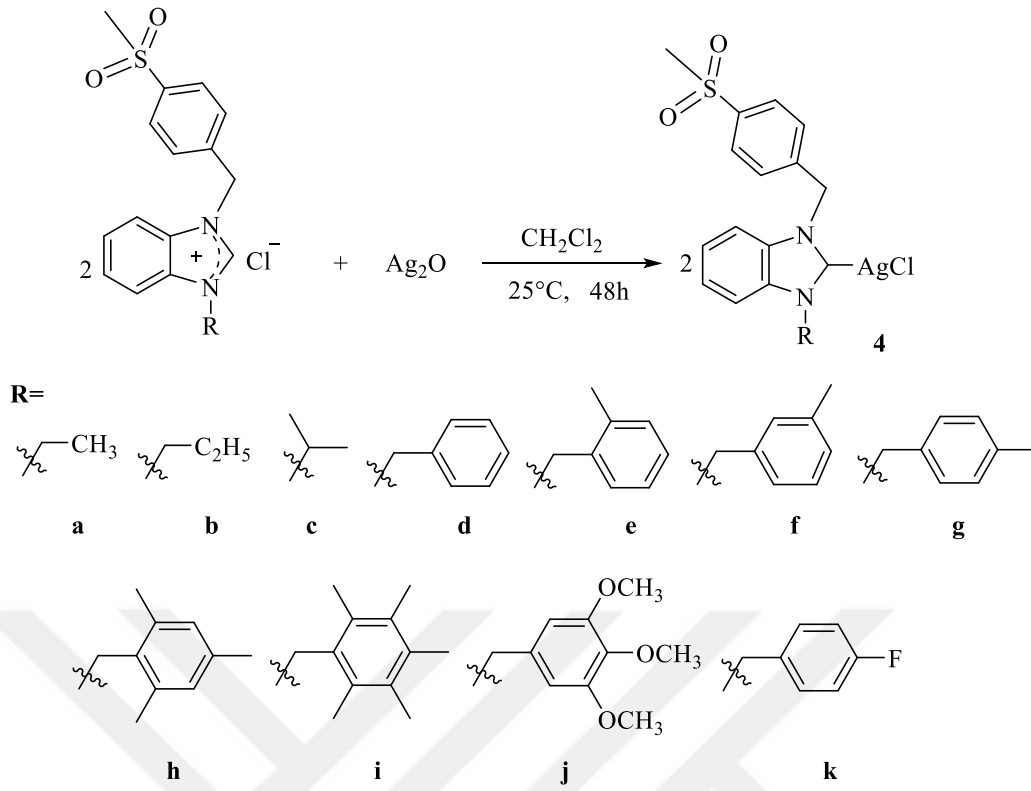
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.2, 6.9$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 6.89 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.97 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.10 (s), 153.74 (s), 152.58 (s), 141.16 (s), 140.90 (s), 140.56 (s), 140.43 (s), 138.20 (s), 137.86 (s), 134.71 (s), 134.44 (s), 128.13 (s), 128.06 (s), 124.74 (d, $J = 4.9$ Hz), 124.03 (s), 111.86 (s), 111.27 (s), 110.96 (s), 105.33 (s), 60.89 (s), 56.67 (s), 54.14 (s), 53.46 (s), 52.71 (s), 44.50 (s).

Dibromo[1-metil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-3-2-iliden]piridinpaladyum(II), **3g**
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.96 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 4.61-4.19 (m, 3H, $-\text{NCH}_3$); 6.91-7.01 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 6.91-7.41 (m, 7H, Ar- **H**); 7.67 ve 7.87 (d, $J = 7.8$ ve 8.1 Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 8.95 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, Py-**H**). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 34.2 ve 34.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 43.4 ($-\text{NCH}_3$); 51.3 ve 51.5 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 108.9, 109.3, 109.9, 122.5, 122.7, 126.9, 127.0, 127.8, 137.4, 139.3, 140.2, 150.9 ve 151.5 (Ar- **C**); 163.5 (Pd-**C**).

Sentezlenen 4-(metilsülfonil)benzil grubu içeren NHC-Pd(II)-piridin komplekslerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemler (^1H NMR, ^{13}C NMR ve FTIR) kullanılarak aydınlatıldı. Tüm bileşiklerin NMR ve FTIR spektrum verileri bu kompleksleri için önerilen formüller ile uyumludur. Komplekslerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde başlangıç benzimidazolyum tuzlarının karakteristik piki olan asidik protona ait pikin kaybolduğu ve piridin ligandına ait piklerin spektrumun aromatik bölgesinde görülmektedir. Benzilik CH_2 proton pikleri 5.23 ile 6.91 ppm arasında singlet veya multipler olarak gözlemlendi. 4-(metilsülfonil)benzil grubuna ait benzilik CH_2 proton pikleri 6.11 ile 7.01 ppm arasında singlet veya multipler olarak gözlemlendi. 4-metilsülfonil grubuna ait metil proton pikleri 2.96 ile 2.97 ppm arasında singlet olarak gözlemlendi. Komplekslerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, karben karbonuna ait pik 163.5 ile 165.4 ppm arasında gözlemlendi. Sülfonil gruplarına bağlı CH_3 karbon piki 34.4 ile 53.7 ppm arasında gözlemlendi. Benzilik karbon pikleri 34.2 ile 44.5 ppm arasında gözlemlendi. Diğer tüm aromatik karbon pikleri 108.9 ile 154.4 ppm arasında gözlemlendi.

3.4 4-(metilsülfonil)benzil Fonksiyonelli NHC-Ag(I) Komplekslerinin (4a-k) Sentezi, Karakterizasyonu ve Antikanser Aktiviteleri

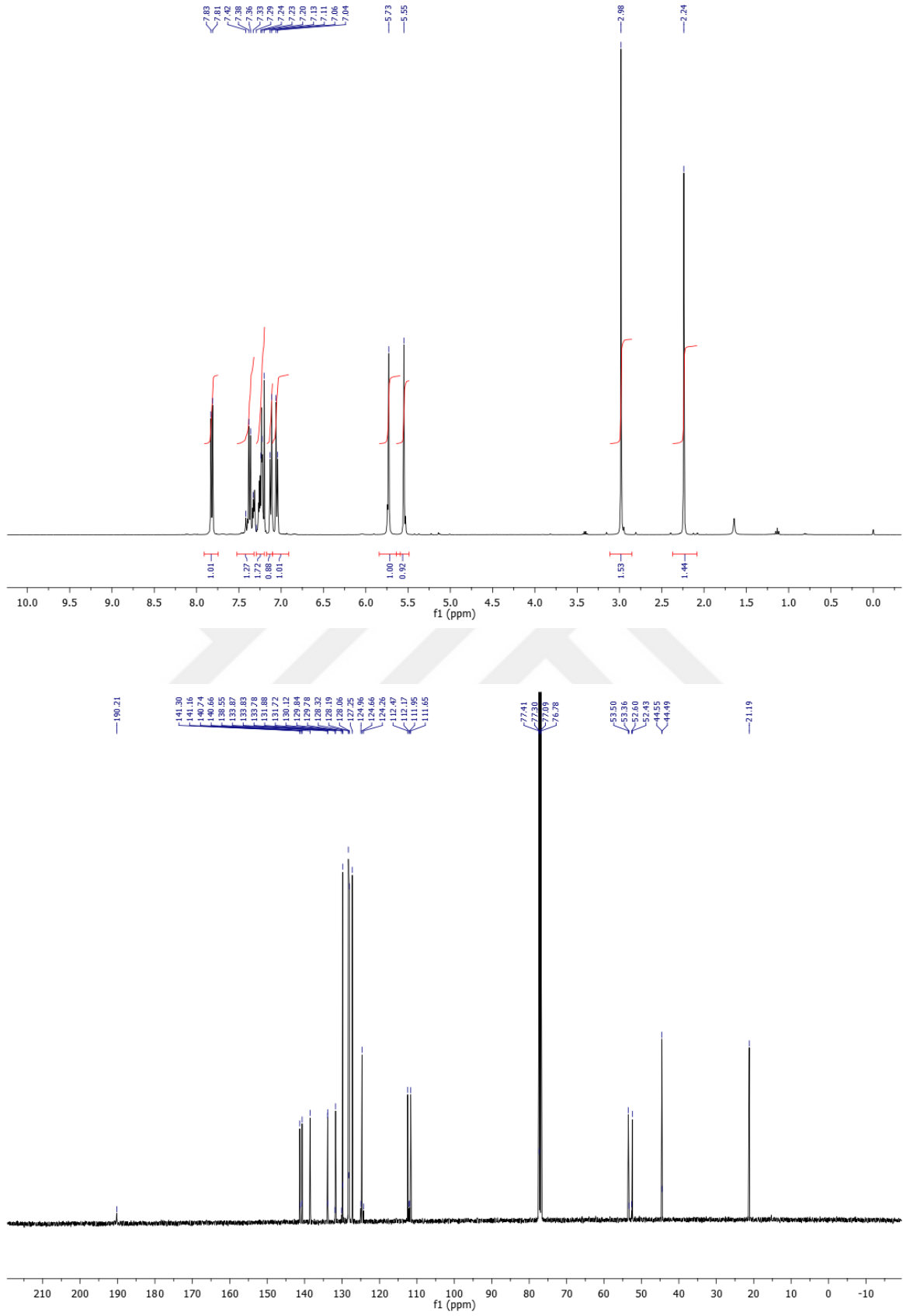
Sentezlenen 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzlarının (**2**), Ag_2O ile deprotonasyonu ile NHC-Ag(I) kompleksleri (**4a-k**) sentezlendi (Şekil 3.16). Bu yöntemle 12 tane yeni NHC-Ag(I) kompleksleri elde edildi. Sentezlenen bütün komplekslerin yapıları FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu komplekslerin FT-IR spektrum verileri deneysel kısımda verilmiştir. Ayrıca, **4c** kompleksinin moleküler yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile de aydınlatılmıştır. Bu komplekslerden **4h** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.17’de verilmiştir.



Şekil 3.16 : 4-(metilsülfonil)benzil grubu içeren NHC-Ag(I) kompleksleri (4a-k).

3.4.1 NHC-Ag komplekslerinin NMR analizleri

Sentezlenen 4-(metilsülfonil)benzil sübstitüentli NHC-Ag(I) komplekslerin yapı analizinde ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR spektrumları alınarak aydınlatılmıştır. NHC-Ag(I) komplekslerin IR spektrum verileri deneysel kısımda verilmiştir. Bu komplekslerden **4h** kompleksine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.17’de verilmiştir. **4c** bileşiğine ait x-ışını moleküler yapı şekli Şekil 3.18’de verilmiştir.



Şekil 3.17 : 4h kompleksine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

4-metilsülfonilbenzil grubu içeren NHC-Ag(I) komplekslerine (4a-k) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO 298 K), δ : 3.24 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 4.13 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$); 5.92 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 7.45-7.96 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO 298 K), δ : 36.2 ($-\text{NSO}_2\text{CH}_3$); 43.9 ($-\text{NCH}_3$); 51.5 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 112.5, 112.7, 124.6, 124.7, 128.0, 128.6, 133.6, 134.7, 136.5, 140.9, 142.4 ve 142.7 (Ar-C); 189.5 (2- C_{karben}).

Kloro[1-etil-3-(4-(metilsülfonil)benzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **4b**

^1H NMR (400 MHz, DMSO 298 K), δ : 1.51 ve 1.65 (t ve t, 3H, $J = 7.1$ ve 7.2 Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 3.24 ve 3.27 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 4.61 (m, 6H, $J = 6.7$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 5.94 ve 6.00 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 7.44-8.18 (m, 8H, Ar-H); 10.20 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO 298 K), δ : 14.5 ve 16.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 42.8 ve 44.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 43.8 ve 43.9 ($-\text{NSO}_2\text{CH}_3$); 49.6 ve 51.6 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 112.7, 114.2, 114.4, 124.6, 127.2, 127.3, 128.0, 128.6, 129.5, 131.4, 131.7, 133.5, 133.8, 140.2, 140.9, 141.5, 142.7 ve 143.1 (Ar-C); 189.3 (2- C_{karben}).

Kloro[1-izopropil-3-(4-(metilsülfonil)benzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **4c**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 1.70 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 3.00 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.06 (m, 1H, $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 5.65 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 7.23-7.88 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 22.6 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 44.6 ($-\text{NSO}_2\text{CH}_3$); 52.7 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 54.2 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 111.9, 112.9, 124.4, 124.7, 128.0, 128.1, 128.4, 132.7, 134.1, 140.8 ve 141.1 (Ar-C); 207.8 (2- C_{karben}).

Kloro[1-benzil-3-(4-(metilsülfonil)benzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **4d**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 3.25 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.85 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5.98 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 7.38-8.04 (m, 13H, Ar-H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 43.9 ($-\text{NSO}_2\text{CH}_3$); 51.7 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 52.5 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 112.8, 113.1, 124.8, 127.9, 128.0, 128.6, 128.8, 129.3, 129.5, 133.9, 136.7, 140.9 ve 142.6 (Ar-C); 184.2 (2- C_{karben}).

Kloro[1-(2-metilbenzil)-3-(4-(metilsülfonil)benzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **4e**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.41 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 3.25 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.81 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$); 5.95 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 6.80-8.05 (m, 12H, Ar-H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 19.6 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$); 43.9 (-

NSO₂CH₃); 51.9 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)-2); 55.4 (-NCH₂C₆H₄-); 112.8, 113.0, 124.8, 126.8, 127.5, 128.0, 128.3, 128.5, 128.6, 129.4, 131.0, 133.8, 134.3, 134.8, 136.2, 140.9, ve 142.6 (Ar-C); 190.2 (2-C_{karben}).

Kloro[1-(3-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **4f**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 2.30 (s, 3H, -NCH₂C₆H₄CH₃-3); 3.24 (s, 3H, -SO₂CH₃); 5.78 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄CH₃-3); 5.96 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 7.63 ve 7.96 (d, *J*= 8.3 ve 8.2 Hz, 4 H, -NCH₂C₆H₄-SO₂CH₃); 7.14-7.48 (m, 8H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 21.5 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)-3); 43.9 (-SO₂CH₃); 51.7 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)-3); 52.5 (-NCH₂C₆H₄-SO₂CH₃); 112.8, 113.1, 124.8, 125.0, 128.0, 128.5, 129.2, 133.9, 133.0, 136.6, 138.6, 140.9 ve 142.6 (Ar-C); 190.0 (2-C_{karben}).

Kloro[1-(4-metilbenzil)-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **4g**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 2.24 (s, 3H, -NCH₂C₆H₄CH₃-4); 2.98 (s, 3H, -SO₂CH₃); 5.78 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄CH₃-3); 5.96 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 7.63 ve 7.96 (d, *J*= 8.3 ve 8.2 Hz, 4 H, -NCH₂C₆H₄-SO₂CH₃); 7.14-7.48 (m, 8H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 21.2 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)-4); 44.5 (-NSO₂CH₃); 52.4 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)-4); 53.5 (-NCH₂C₆H₄-SO₂CH₃); 111.7, 112.5, 124.7, 127.3, 128.1, 128.3, 129.8, 131.7, 133.9, 138.6, 140.7 ve 141.3 (Ar-C); 190.0 (2-C_{karben}).

Kloro[1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **4h**

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.13 (s, 4H), 2.06 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 188.9 (2-C_{karben}); 142.55 (s), 140.84 (s), 138.36 (s), 137.93 (s), 134.70 (s), 133.57 (s), 130.15 (s), 128.59 (s), 128.52 (s), 128.18 (s), 127.99 (s), 124.94 (s), 124.71 (s), 112.77 (s), 112.71 (s), 52.34 (s), 47.00 (s), 43.84 (s), 21.16 (s), 20.55 (s).

Kloro[1-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)-3-(4-(metilsülfonil)benzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **4i**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 2.22, 2.24 ve 2.26 (s, 15H, -NCH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 3.25 (s, 3H, -SO₂CH₃); 5.68 (s, 2H, -NCH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 5.84 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 7.47-8.02 (m, 8H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 17.3

ve 17.4 (-NCH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 43.9 (-NSO₂CH₃); 51.9 (-NCH₂C₆(CH₃)₅); 55.4 (-NCH₂C₆H₄SO₂CH₃); 112.7, 113.0, 128.0, 128.1, 128.6, 129.0, 132.5, 133.6, 134.5, 140.7 ve 140.9 (Ar-C); 193.2 (2-C_{karben}).

Kloro[1-(3,4,5-trimetoksibenzil)-3-(4-(metilsülfonil)benzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **4j**

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (t, *J* = 8.7 Hz, 12H), 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 8H), 7.50 – 7.37 (m, 8H), 6.83 (s, 7H), 5.91 (s, 8H), 5.66 (s, 8H), 3.63 (s, 12H), 3.38 (s, 37H), 3.24 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 189.63 (s), 153.52 (s), 142.66 (s), 140.90 (s), 137.64 (s), 133.99 (s), 133.78 (s), 132.13 (s), 128.54 (s), 127.99 (s), 124.83 (s), 113.04 (s), 112.77 (s), 105.72 (s), 60.46 (s), 56.37 (s), 52.48 (s), 51.74 (s), 43.89 (s).

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.12 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 163.47 (s), 161.04 (s), 142.53 (s), 140.88 (s), 133.92 (s), 133.81 (s), 132.92 (s), 130.11 (s), 130.02 (s), 128.53 (s), 128.04 (s), 124.87 (s), 116.29 (s), 116.08 (s), 112.94 (d, *J* = 17.7 Hz), 55.40 (s), 51.73 (s), 43.90 (s).

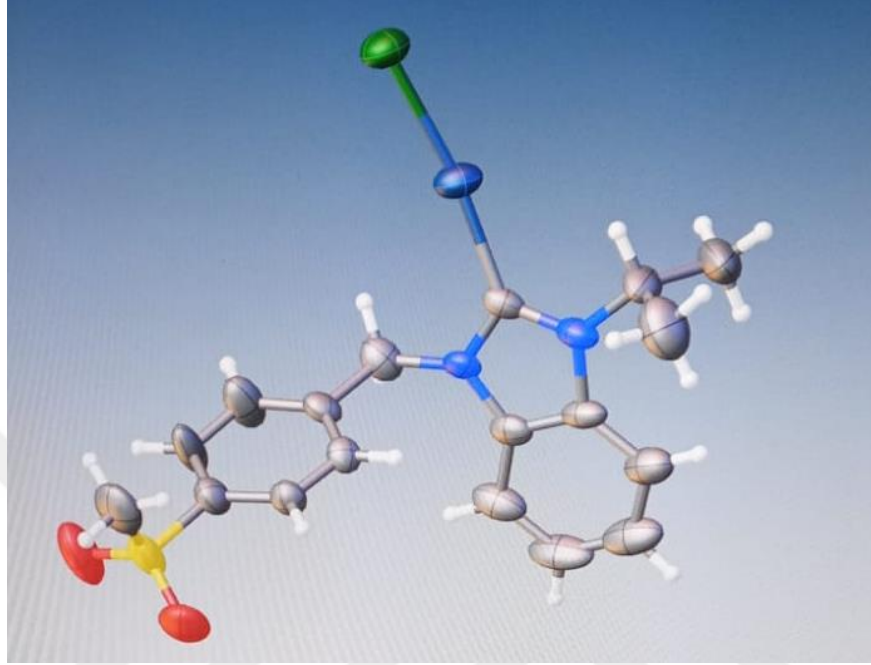
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -114.08 (s).

4-(metilsülfonil)benzil süstitüentli NHC-Ag komplekslerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde başlangıç tuzunun asidik protonuna ait pikin kaybolduğu görülmektedir. Bu komplekslerin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde karben karbonuna ait pikler 189.5, 189.3 207.8, 189.4 184.2, 190.2 189.9 190.0, 190.21, 188.9 ve 193.2 ppm de gözlenmiştir. Elde edilen bu veriler önerilen gümüş komplekslerin yapısını doğrulamaktadır.

3.4.2 NHC-Ag komplekslerinin MCF-7 ve SH-SY5Y hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri

NHC-Ag kompleksleri (**4a-k**) her iki hücre hattında daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği saptanmıştır (Çizelge 3.4). MCF-7 hücre hattında IC₅₀ değerleri sırasıyla 17.5 ± 0.5 µM (**4e**) > 18.0 ± 0.70 µM (**4f**) > 18.3 ± 1.5 µM (**4d**) ≅ 18.3 ± 0.5 µM (**4h**) > 19.1 ± 2.6 µM (**4i**) > 19.7 ± 1.11 µM (**4c**) > 20.5 ± 0.7 µM (**4k**) > 20.6 ± 1.06 µM (**4g**) > 21.3 ± 0.6 µM (**4j**) > 24.7 ± 1.6 µM (**4a**) > 26.2 ± 1.7 µM (**4b**) olarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.4). SH-SY5Y hücre hattında ise bu bileşiklerin IC₅₀ değerleri sırasıyla 18.2 ± 0.46 µM (**4c**) > 19.8

$\pm 0.32 \mu\text{M}$ (**4f**) $> 21.4 \pm 0.9 \mu\text{M}$ (**4h**) $\cong 21.4 \pm 1.1 \mu\text{M}$ (**4i**) $> 23.4 \pm 2.2 \mu\text{M}$ (**4j**) $> 28.6 \pm 3.1 \mu\text{M}$ (**4a**) $> 28.99 \pm 1.94 \mu\text{M}$ (**4e**) $> 29.3 \pm 4.4 \mu\text{M}$ (**4k**) $> 32.2 \pm 3.05 \mu\text{M}$ (**4g**) $> 37.5 \pm 3.1 \mu\text{M}$ (**4b**) $> 42 \pm 1.1 \mu\text{M}$ (**4d**) olarak saptanmıştır (Çizelge 3.4).



Şekil 3.18 : **4c**'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı.

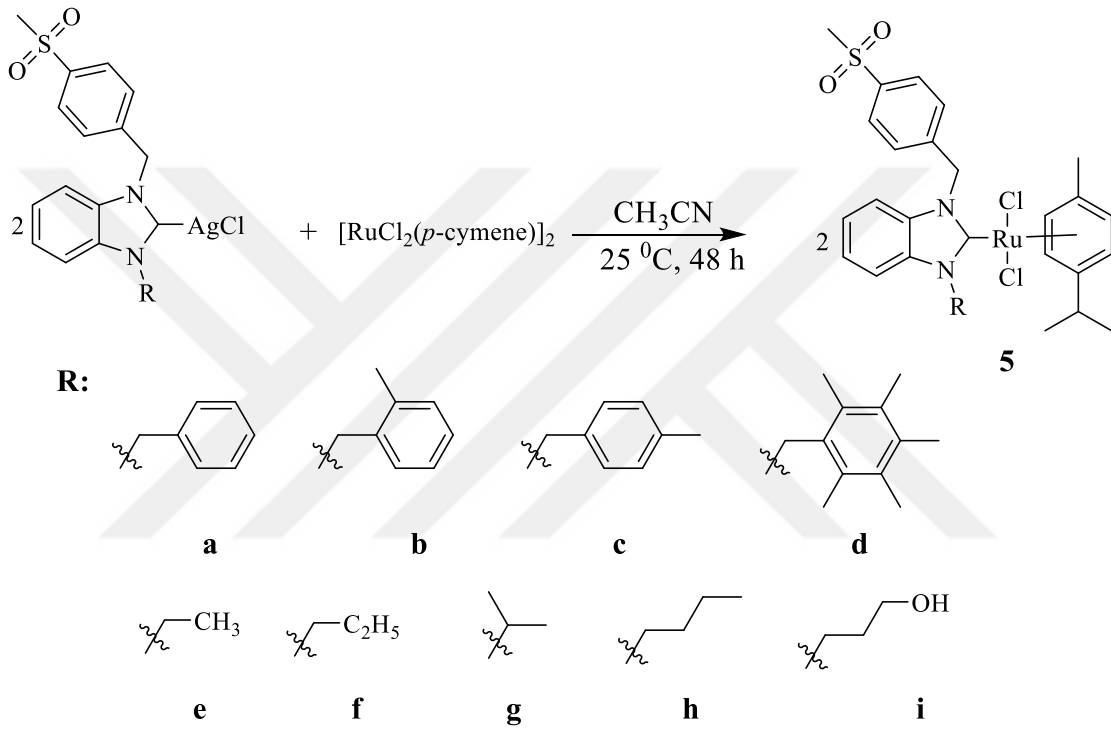
Çizelge 3.4 : MCF-7 ve SH-SY5Y Hücre Hatlarına Karşı Bileşiklerin IC₅₀ Değerleri

No	NHC-Ag(I)	MCF-7 (IC ₅₀ . μM)	SH-SY5Y (IC ₅₀ . μM)
1	4a	24.7 ± 1.6	28.6 ± 3.1
2	4b	26.2 ± 1.7	37.5 ± 3.1
3	4c	19.7 ± 1.11	18.2 ± 0.46
4	4d	18.3 ± 1.5	42 ± 1.1
5	4e	17.5 ± 0.5	28.99 ± 1.94
6	4f	18.0 ± 0.70	19.8 ± 0.32
7	4g	20.6 ± 1.06	32.2 ± 3.05
8	4h	18.3 ± 0.5	21.4 ± 0.9
9	4i	19.1 ± 2.6	21.4 ± 1.1
10	4j	21.3 ± 0.6	23.4 ± 2.2
11	4k	20.5 ± 0.7	29.3 ± 1.4
12	Sisplatin	153.08 ± 8.59	59.82 ± 2.0

IC₅₀ değerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplanmıştır.

3.5 4-(metilsülfonil)benzil Fonksiyonelli NHC-Ru(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antikanser Aktiviteleri

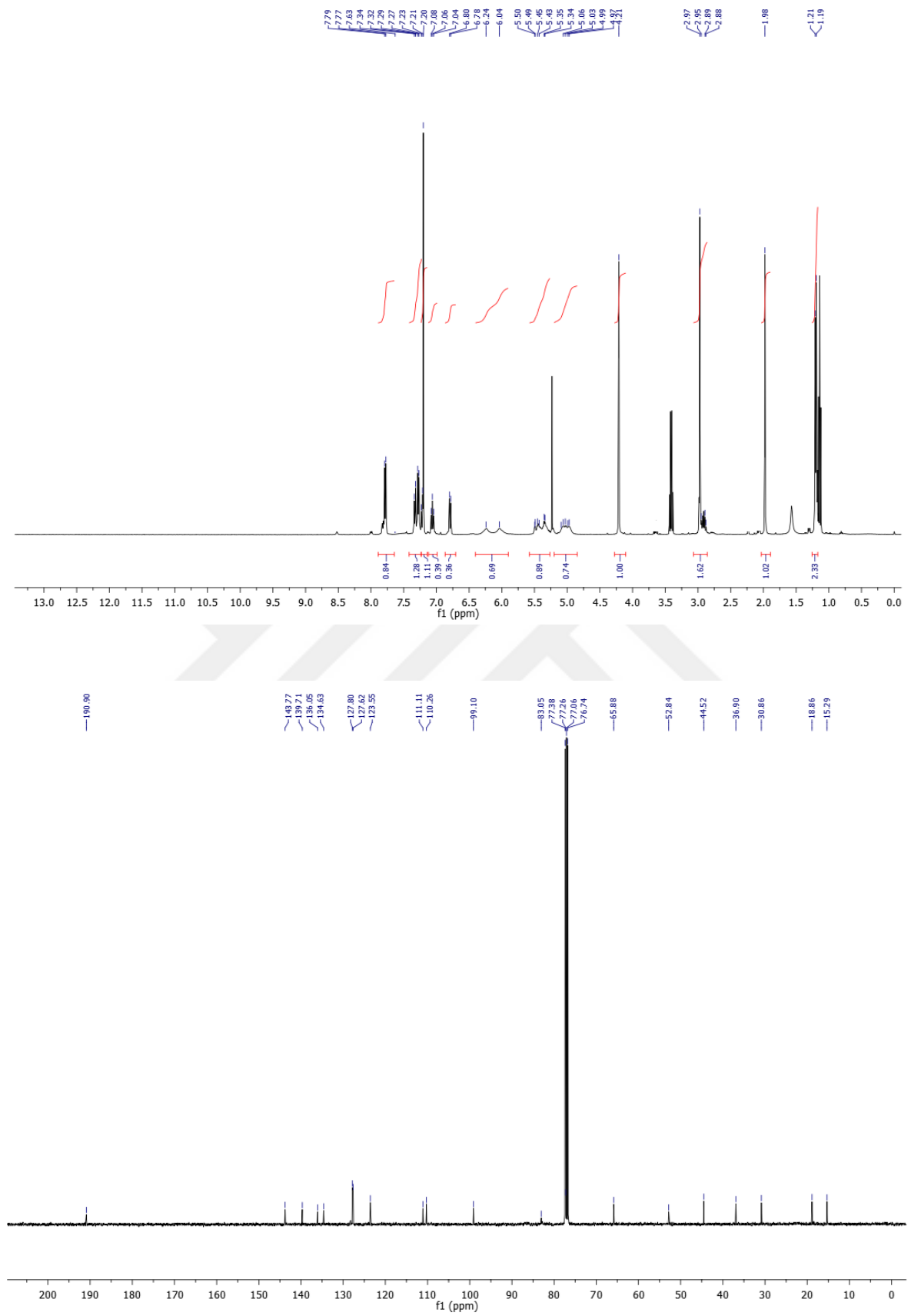
Sentezlenen 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC-Ag(I) kompleksleri (**4a-j**) ile $[\text{RuCl}_2(p\text{-cym})_2]_2$ 'un tepkimesinden NHC-Ru(II) kompleksleri (**5a-i**) sentezlendi (Şekil 3.19). Sentezlenen bütün komplekslerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Ayrıca, **5g** kompleksinin moleküler yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile de aydınlatılmıştır. Bu komplekslerden **5e** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.20'de verilmiştir.



Şekil 3.19 : 4-(metilsülfonil)benzil fonksiyonelli NHC-Ru(II) kompleksleri (**5a-i**).

NHC-Ru(II) komplekslerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri:

Dikloro[1-benzil-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]*p*-simenrutenyum(II), **5a**
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 1.15 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, *p*-cymene- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.92 (s, 3H, *p*-cymene-Ar- CH_3); 2.79 (m, 1H, *p*-cymene- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.98 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 4.96 (dd, 2H, $J = 23.9, 11.4$ Hz, *p*-cymene- C_6H_4); 5.27 (dd, 2H, $J = 19.7, 13.9$ Hz, *p*-cymene- C_6H_4); 5.42 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 5.81 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.55-7.82 (m, 13H, Ar- H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 18.7 (*p*-cymene- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 30.8 (*p*-cymene- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 44.5 ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 52.9 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$); 53.4 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 80.6, 81.3, 98.4 and



Şekil 3.20 : 5e kompleksine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

109.1 (*p*-cymene-C₆H₄); 111.4, 111.9, 123.5, 123.6, 125.9, 127.7, 127.8, 127.9, 129.1, 134.9, 135.8, 137.3, 139.7, and 143.6 (Ar-C); 192.2 (2-C_{carbene}).

Dikloro[1-(2-metilbenzil)-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden)]*p*-simen rutenyum(II), **5b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 1.13 (d, 6H, *J* = 7.0 Hz, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 1.87 (s, 3H, *p*-cymene-Ar-CH₃); 2.46 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄CH₃); 2.68 (m, 1H, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 2.98 (s, 3H, -SO₂CH₃); 4.90 (d, 2H, *J* = 17.2 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 5.16 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄CH₃); 5.23 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 5.36 (dd, 2H, *J* = 20.3, 14.9 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 6.36-7.82 (m, 12H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 15.3 and 18.5 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 19.5 (-NCH₂C₆H₄CH₃); 30.8 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 44.5 (-SO₂CH₃); 50.6 (-NCH₂C₆H₄-); 53.4 (-NCH₂C₆H₄CH₃); 83.8, 84.7, 85.7, 86.5, 98.2 and 108.3 (*p*-cymene-C₆H₄); 111.5, 111.6, 123.5, 123.7, 125.9, 126.2, 127.4, 127.8, 131.0, 134.8, 135.2, 135.5, 135.9, 139.7, and 143.6 (Ar-C); 192.1 (2-C_{carbene}).

Dikloro[1-(4-metilbenzil)-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden)]*p*-simen rutenyum(II), **5c**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 1.15 (d, 6H, *J* = 7.0 Hz, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 1.91 (s, 3H, *p*-cymene-Ar-CH₃); 2.28 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄CH₃); 2.80 (m, 1H, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 2.98 (s, 3H, -SO₂CH₃); 5.00 (dd, 2H, *J* = 23.5, 17.5 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 5.28 (dd, 2H, *J* = 21.0, 15.2 Hz, -NCH₂C₆H₄-); 5.79 (d, 2H, *J* = 45.9, 21.1 Hz, -NCH₂C₆H₄CH₃); 6.52 (s, 2H, *p*-cymene-C₆H₄); 6.77-7.81 (m, 12H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 17.6 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 20.1 (-NCH₂C₆H₄CH₃); 29.7 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 43.5 (-SO₂CH₃); 51.6 (-NCH₂C₆H₄-); 52.3 (-NCH₂C₆H₄CH₃); 82.4, 83.4, 84.6, 85.6, 97.2 and 108.0 (*p*-cymene-C₆H₄); 110.3, 110.9, 122.3, 122.5, 124.7, 126.7, 126.8, 128.7, 133.2, 133.8, 134.7, 136.4, 138.5, and 142.6 (Ar-C); 191.0 (2-C_{carbene}).

Dikloro[1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden)]*p*-simenerutenyum(II), **5d**

Complex **5d** was obtained from the reaction of dichloro[1-(4-methylbenzyl)-3-(4-(methylsulfonyl)benzyl)benzimidazol-2-ylidene]silver(I) (118 mg, 0.20 mmol) and [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ (61 mg, 0.10 mmol) by a similar method to complex **5d**. Yield: 110 mg (73%). M.p.: 177-178 °C; ν(C=S): 1304.85 cm⁻¹; ν(CN): 1379.71 cm⁻¹. Anal. calc. for C₃₆H₄₂Cl₂N₂O₂RuS: C: 58.53; H: 5.73; N: 3.79. Found: C: 58.51; H: 5.72; N: 3.80. ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 1.23 (d, 6H, J = 6.9 Hz, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 2.02 (s, 3H, *p*-cymene-Ar-CH₃); 2.16 and 2.24 (s, 12H, -NCH₂C₆H(CH₃)₄); 2.87 (m, 1H, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 2.97 (s, 3H, -SO₂CH₃); 5.24 (m, 2H, *p*-cymene-C₆H₄); 5.49 (d, 2H, J = 6.0 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 6.13 (d, 2H, J = 8.5 Hz, -NCH₂C₆H₄-); 6.72 (m, 2H, -NCH₂C₆H(CH₃)₄); 6.84-7.81 (m, 9H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 16.9 and 17.3 (-NCH₂C₆H(CH₃)₄); 18.7 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 31.1 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 44.5 (-SO₂CH₃); 52.5 (-NCH₂C₆H₄-); 53.3 (-NCH₂C₆H(CH₃)₄); 83.8, 85.0, 86.7, 97.6 and 108.4 (*p*-cymene-C₆H₄); 110.8, 112.2, 122.7, 123.1, 127.5, 127.8, 128.9, 134.9, 135.7, 139.6, and 144.1 (Ar-C); 190.3 (2-C_{carbene}).

Dikloro[1-metil-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]*p*-simenrutenyum(II), **5e**
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 1.20 (d, 6H, J = 6.9 Hz, (*p*-cymene)-CH(CH₃)₂); 1.98 (s, 3H, (*p*-cymene)-CH₃); 2.94 (m, 1H, (*p*-cymene)-CH(CH₃)₂); 2.97 (s, 3H, -SO₂CH₃); 4.21 (s, 3H, -NCH₃); 5.02 (dd, 2H, J = 19.2, 14.0 Hz, (*p*-cymene)-C₆H₄); 5.43 (m, 2H, (*p*-cymene)-C₆H₄); 6.03 and 6.24 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 6.78-7.79 (m, 8H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 15.3 and 18.9 ((*p*-cymene)-CH(CH₃)₂); 22.4 ((*p*-cymene)-CH₃); 30.9 ((*p*-cymene)-CH(CH₃)₂); 36.9 ((*p*-cymene)-CH(CH₃)₂); 44.5 (-SO₂CH₃); 52.8 (-NCH₃); 53.5 (-NCH₂C₆H₄-); 83.1, 99.1 and 110.1 ((*p*-cymene)-C₆H₄); 111.1, 123.6, 127.6, 127.8, 134.6, 136.1, 139.7, and 143.8 (Ar-C); 190.9 (2-C_{carbene}).

Dikloro[1-etil-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]*p*-simenrutenyum(II), **5f**
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 1.20 (d, 6H, J = 6.9 Hz, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 1.60 (t, 3H, J = 7.0 Hz, -NCH₂CH₃); 1.97 (s, 3H, *p*-simenAr-CH₃); 2.85 (m, 1H, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 2.98 (s, 3H, -SO₂CH₃); 4.54 (s, 2H, -NCH₂CH₃); 5.04 (d, 2H, J = 25.8 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 5.43 (dd, 2H, J = 17.5, 5.9 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 5.87 and 6.36 (d ve d, 2H, J = 13.3 and 16.0 Hz, -NCH₂C₆H₄-); 7.04-7.82 (m, 8H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ : 16.2 and 18.8 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 22.3 (-NCH₂CH₃); 30.8 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 44.5 (-SO₂CH₃); 45.3 (-NCH₂CH₃); 53.2 (-NCH₂C₆H₄-); 81.5, 81.9, 91.2, 99.1 and 109.7 (*p*-cymene-C₆H₄); 111.0, 111.3, 123.3, 127.8, 135.2, 139.7, and 143.7 (Ar-C); 190.5 (2-C_{carbene}).

Dikloro[1-izopropil-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]*p*-simenrutenyum(II), **5g**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 1.23 (dd, 6H, *J*= 25.7, 6.6 Hz, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 1.73 (dd, 6H, *J*= 26.0, 6.8 Hz, -NCH(CH₃)₂); 2.01 (s, 3H, *p*-cymene-Ar-CH₃); 2.87 (m, 1H, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 2.97 (s, 3H, -SO₂CH₃); 5.13 (dd, 2H, *J*= 16.5, 5.4 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 5.45 (s, 2H, *p*-cymene-C₆H₄); 5.23 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 5.79 (m, 1H, -NCH(CH₃)₂); 6.41-7.83 (m, 8H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 18.8 and 21.9 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 22.5 and 22.6 (-NCH(CH₃)₂); 31.0 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 44.5 (-SO₂CH₃); 53.5 (-NCH(CH₃)₂); 54.2 (-NCH₂C₆H₄-); 83.4, 84.4, 86.1, 86.4, 86.7, 98.4, and 108.4 (*p*-cymene-C₆H₄); 111.8, 111.9, 122.8, 123.0, 127.7, 127.8, 127.9, 133.4, 135.8, 139.5, and 143.7 (Ar-C); 190.2 (2-C_{carbene}).

Dikloro[1-bütül-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]*p*-simenrutenyum(II), **5h**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 0.97 (t, 3H, *J*= 7.3 Hz, -NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.20 (d, 6H, *J*= 6.9 Hz, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 1.42, 1.84 and 2.20 (s, 4H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.97 (s, 3H, *p*-cymene-Ar-CH₃); 2.88 (m, 1H, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 2.97 (s, 3H, -SO₂CH₃); 4.36 (s, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃); 5.03 (d, 2H, *J*= 16.7 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 5.39 (d, 2H, *J*= 21.1 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 5.84 and 6.38 (d and d, *J*= 15.9 and 15.9 Hz, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 6.76-7.79 (m, 8H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 14.0, 15.3 and 32.5 (-NCH₂CH₂CH₂CH₃); 18.8 and 20.4 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 30.8 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 44.5 (-SO₂CH₃); 50.3 (-NCH₂CH₂CH₂CH₃); 53.2 (-NCH₂C₆H₄-); 83.0, 86.4, 87.0, 99.2 and 109.2 (*p*-cymene-C₆H₄); 111.1, 111.3, 123.3, 127.8, 135.1, 135.3, 139.6, and 143.7 (Ar-C); 190.3 (2-C_{carbene}).

Dikloro[1-(3-hidroksipropil)-3-(4-(metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-iliden]*p*-simenrutenyum(II), **5i**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 1.19 (d, 6H, *J*= 6.9 Hz, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 1.59 (s, 2H, -NCH₂CH₂CH₂-OH); 1.98 (s, 3H, *p*-cymene-Ar-CH₃); 2.06 (s, 2H, -NCH₂CH₂CH₂-OH); 2.70 (s, 2H, -NCH₂CH₂CH₂-OH); 2.86 (m, 1H, *p*-cymene-CH(CH₃)₂); 2.99 (s, 3H, -SO₂CH₃); 3.01 (s, 2H, -NCH₂CH₂CH₂-OH); 5.02 (d, 2H, *J*= 5.7 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 5.37 (d, 2H, *J*= 5.7 Hz, *p*-cymene-C₆H₄); 5.95 (m, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 6.46-7.84 (m, 8H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 15.3 (-NCH₂CH₂CH₂-OH); 18.9 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 22.5 (-NCH₂CH₂CH₂-OH); 30.9 (*p*-cymene-CH(CH₃)₂); 44.5 (-SO₂CH₃); 53.0

(-NCH₂C₆H₄-); 65.9 (-NCH₂CH₂CH₂-OH); 83.7, 86.7, 98.8, and 109.8 (*p*-cymene-C₆H₄); 111.6, 123.9, 126.9, 127.8, 127.9, 128.4, 135.1, 139.9, and 143.3 (Ar-C); 192.7 (2-C_{carbene}).

4-(metilsülfolil)benzil sübstityentli benzimidazol-fonksiyonelleştirilmiş NHC-Ru(II) kompleksleri **5a-i**, [RuCl₂(*p*-simen)]₂ ve 4-metilsülfolilbenzil sübstityentli NHC-Ag(I) kompleksinden transmetalasyon yöntemi ile sentezlendi (Şema 2). Tüm kompleksler kristallendirme ile saflaştırıldı. Tüm kompleksler, % 65 ila % 75 arasında değişen iyi verimlerle kırmızı-kahverengi katılar olarak elde edildi. Bu bileşikler katı halde havaya ve neme karşı kararlıdır. Yeni NHC-Ru(II) kompleksleri halojenli (kloroform ve diklorometan gibi) ve polar çözücülerde (dimetilformamid ve dimetil sülfoksit gibi) çözünürken su ve alkol gibi protik çözücülerde çok az çözünmektedir. Ayrıca, toluen gibi apolar çözücülerde kısmen çözünmektedirler. 4-(metilsülfolil)benzil sübstityentli benzimidazol temelli NHC-Ru(II) komplekslerinin yapılarını kapsamlı bir şekilde karakterize etmek için çeşitli spektroskopik yöntemler (¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR) ve element analiz teknikleri kullanıldı. NMR, FTIR spektrum ve element analiz sonuçları tüm komplekslerin formülleri ile tutarlı olduğu görülmüştür. ¹H NMR spektrumlarında *p*-simen piklerinin gözlenmesi komplekslerin oluştuğunu göstermiştir. ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde karakteristik Ru(II)NHC komplekslerinin karakteristik Ru-C_{karben} pikleri sırasıyla δ 192.2, 192.1, 190.0, 190.3, 190.9, 190.5, 190.2, 190.3 ve 192.7 ppm'de oldukça aşağı alana kaymış görülmüştür. Eleman analizinin sonuçları değerlendirme sonucunda, hesaplanan değerlerin bulunan değerlere çok yakın olduğu görüldü. FT-IR verileri, sırasıyla Ru(II)NHC kompleksleri **5a-i** için 1380, 1379, 1378, 1380, 1375, 1373, 1361, 1384, 1374 cm⁻¹'de ν(CN) varlığını açıkça göstermiştir. Bu komplekslerin ν(S=O) IR frekansları sırasıyla 1304, 1304, 1305, 1305, 1302, 1303, 1307, 1304, 1303 cm⁻¹'de gözlenmiştir.

3.5.1 5g kompleksinin X-ışını yapı analizi

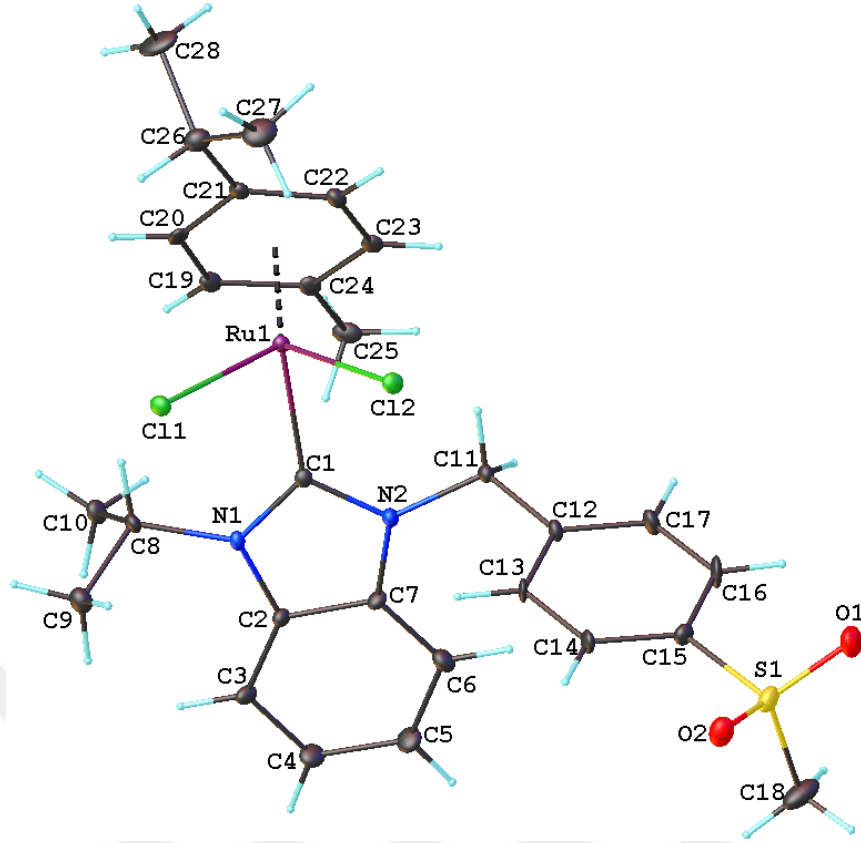
4-(metilsülfolil)benzil sübstityentli NHC-Ru(II) kompleksleri diklorometanda çözüldü ve pentan çöktürücüsü kullanılarak, difüzyon yöntemiyle kristallendirildi. Komplekslerden **5g** kompleksi X-ışını için uygun kristaller elde edildi. **5g** bileşiği için X-ışını tek kristal kırınımı verileri, grafit-monokromatlı MoKα radyasyonu (λ=0.71073 Å) kullanan bir Eos-CCD dedektörlü Rigaku-Oxford Xcalibur difraktometresinde 293 K'de gerçekleştirildi. Kompleksin kristal yapısı, 591.5 Å toplam potansiyel çözücü erişilebilir boşluk hacmi içerir. Olex2'de uygulanan çözücü maske prosedürü kullanılarak, tatmin edici bir şekilde modellenemeyen bir diklorometan molekülünün elektronik katkısı elektron

yoğunluk haritasından kaldırıldı. Veri toplama ve yapı iyileştirme ayrıntıları Çizelge 3.5'de verilmiştir.

Çizelge 3.5 : 5g kompleksi için kristalografik verilerin ve yapı iyileştirmesinin özeti

CCDC number	2448964
Chemical formula	C ₂₈ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ RuS·[CH ₂ Cl ₂]
Formula weight	634.60
Temperature (K)	293(2)
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /c
Crystal size (mm ³)	0.16 × 0.10 × 0.09
Crystal shape/color	Prism/dark orange
a, b, c (Å)	14.034(2), 12.5160(10), 18.636(2)
α, β, γ (°)	90, 105.474(14), 90
Volume (Å ³)	3154.6(7)
Formula Z	4
T _{min} , T _{max}	0.888, 0.935
F(000)	1304
Calc. density (gcm ⁻³)	1.336
Abs. Coeff. μ (mm ⁻¹)	0.758
θ range (°)	2.792-25.022
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16 -14 ≤ k ≤ 14 -22 ≤ l ≤ 22
Unique reflections	5553
Parameters /restraints	331/0
R _{int}	0.2550
Goodness-of-fit on F ²	0.953
R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0732, wR2 = 0.1185
Δρ _{min} , Δρ _{max} (eÅ ⁻³)	-0.42, 0.43
(Δ/σ) _{max}	0.000

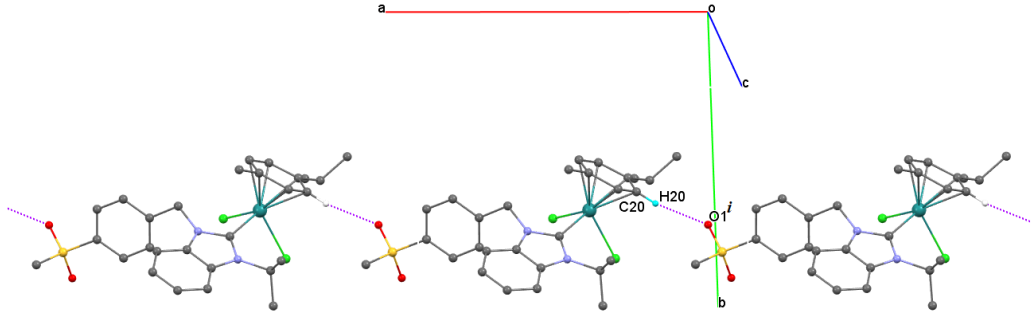
Kompleks **5g**'in moleküler yapısı, *p*-simen halkasının "koltuk"u temsil ettiği ve iki klorürün bir NHC ligandı ile birlikte üç "bacak" oluşturduğu üç bacaklı bir piyano taburesi geometrisini benimser. Hem NHC-benzimidazol hem de *p*-simen halkaları düzlemseldir ve aralarındaki dihedral açı 27,79(26)°'dir. Seçili bağ mesafeleri ve açılar Şekil 3.21'de verilmiştir.



Şekil 3.21 : **5g** kompleksinin moleküler yapısı, %40 olasılık düzeyinde çizilmiş yer değiştirme elipsoidleri ile. seçili bağ uzunlukları (Å) ve açılar (°): Ru1—Cl1 2,434(2), Ru1—Cl2 2,393(2), Ru1—C1 2,068(9), N1—C1 1,361(9), N2—C1 1,359(10), Cl2—Ru1—Cl1 84,82(8), C1—Ru1—Cl1 92,1(2), C1—Ru1—Cl2 89,2(2), Cl1—Ru1—Ct 125,66(3), Cl2—Ru1—Ct 126,80 (3), C1—Ru1—Ct 125,95(3), N2—C1—N1 105.3(7).

Ru1 atomu *p*-simen halkasına π -bağlıdır ve rutenyum ile C19/C24 halkasını oluşturan karbon atomları arasındaki bağ mesafeleri 2.155(8) - 2.239(10) Å aralığındadır, *p*-simen halkasının ağırlık merkezi ile Ru1 arasındaki mesafe ise 1.686(8) Å'dir. *p*-simenin ağırlık merkezi bundan sonra Ct ile gösterilecektir. Ru1—Cl1 {2.434(2) Å} ve Ru1—C1 {2.068(9) Å} bağ mesafeleri literatür değerleriyle oldukça uyumludur {Ru—Cl: 2.426(2) Å–2.415(2) Å [6], 2.4379(14) Å–2.4245(12) Å [7]; Ru—Ccarbene: 2.061(9) Å [6] ve 2.078(4) Å. Ancak, 2.393(2) Å'lık Ru1—Cl2 mesafesi, benzerlerinden belirgin şekilde daha kısadır. Koordinasyon ortamı etrafındaki Cl2—Ru1—Cl1, C1—Ru1—Cl1 ve C1—Ru1—Cl2 açıları sırasıyla 84.82(8)°, 92.1(2)° ve 89.2(2)°'dir. Bu değerler literatürdeki yapılarla tutarlıdır: 85.19(8)°, 89.9(2)°, 91.4(2)° [6] ve 84.25(5)°, 90.20(13)°, 91.74(12)°. Ek olarak, X—Ru1—Ct (X, C1, Cl1, Cl2'dir) açıları literatürde bildirilen 126.06° ortalama değeriyle

tutarlıdır . **5g** kompleksin kristal yapısının kararlılığı, Şekil 3.13'de verilen moleküller arası C20—H20···O1 hidrojen bağı tarafından belirlenir. Hidrojen bağlarıyla bağlanan moleküller birim hücrenin a eksenini boyunca yayılmıştır. C20—H20···O1 hidrojen bağının geometrik ayrıntıları Şekil 3.22’de verilmiştir.



Şekil 3.22 : **5g** kompleksinin kristal yapısındaki birim hücrenin a eksenini boyunca moleküller arası C20—H20···O1 hidrojen bağı moleküllerinin görünümü. H20···O1i 2.454(8) Å, C20···O1i 3.344(13) Å, C20—H20···O1i 160.4(8)°, simetri kodu i: -1+x, y, z. Hidrojen bağlarında rol oynamayan hidrojen atomları açıklık sağlamak için çıkarılmıştır.

3.5.2 5a-i Komplekslerinin antikanser MTT sonuçları

Komplekslerin antikanser değerlendirmeleri MCF-7 ve HepG2 hücre hatlarına karşı MTT testi ile gerçekleştirildi. Yedi farklı kompleksden steril santrifüj tüpünde 1 miligram tartılarak 1000 µL DMSO ile çözünmüş, 1 mg/mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Ardından her kompleks için DMEM kullanılarak 1 miligramdan 0.015625 miligramına kadar olacak şekilde seri sulandırma yöntemiyle seyreltik konsantrasyonlar hazırlanmıştır. Yedi farklı kompleksin üç konsantrasyonu 24 saat boyunca MCF-7 ve HepG2 hücreleriyle muamele edildi ve absorbansları spektrofotometrik olarak ölçüldü. Karşılaştırma için standart olarak cisplatin kullanıldı. Test edilen örneklerin MCF-7 ve HepG2 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin varlığı IC₅₀ değerleri hesaplanarak belirlendi. Rutenyum komplekslerinin ve (+) kontrol olarak kullanılan cisplatin’in MCF-7 ve HepG2 hücre hatları üzerindeki etki değerleri Çizelge 3.6 ve 3.7’de verilmiştir.

Çizelge 3.6’daki komplekslerin MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinin üzerindeki IC₅₀ antikanser değerleri incelendiğinde en düşük IC₅₀ değerine sahip **5e**’nin en etkili kompleks olduğu görülmüştür.

Çizelge 3.6 : Malzemelerin MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinin üzerindeki IC₅₀ antikanser değerleri. (µg/mL)

Kompleks	IC ₅₀ (MCF-7) (µg/mL)
Cisplatin	82.12 ± 2.10
5a	110.63 ± 4.61
5b	112.96 ± 5.66
5c	127.32 ± 4.70
5d	130.48 ± 3.92
5e	85.94 ± 4.73
5f	88.17 ± 4.28
5g	90.04 ± 1.66
5h	93.67 ± 1.34
5i	90.25 ± 1.85

Kompleksler arasında MCF-7 kanser hücrelerini öldürme bakımından etkinlik sıralaması yapıldığında şu sonuca ulaşılmaktadır: **5e > 5f > 5g > 5h > 5i > 5a > 5b > 5c > 5d**. Ayrıca, (+) Kontrol olarak kullanılan cisplatinin sentezlenen komplekslerin tamamından MCF-7 insan meme kanser hücrelerini öldürme bakımından daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 3.7 : Malzemelerin HepG2 insan karaciğer kanseri hücrelerinin üzerindeki IC₅₀ antikanser değerleri (µg/mL).

Kompleks	IC ₅₀ (HepG2) (µg/mL)
Cisplatin	78.75 ± 1.40
5a	66.32 ± 3.19
5b	69.93 ± 2.46
5c	73.29 ± 1.78
5d	75.64 ± 1.81
5e	55.40 ± 5.93
5f	59.12 ± 3.12
5g	60.64 ± 1.86
5h	63.48 ± 4.40
5i	60.55 ± 2.15

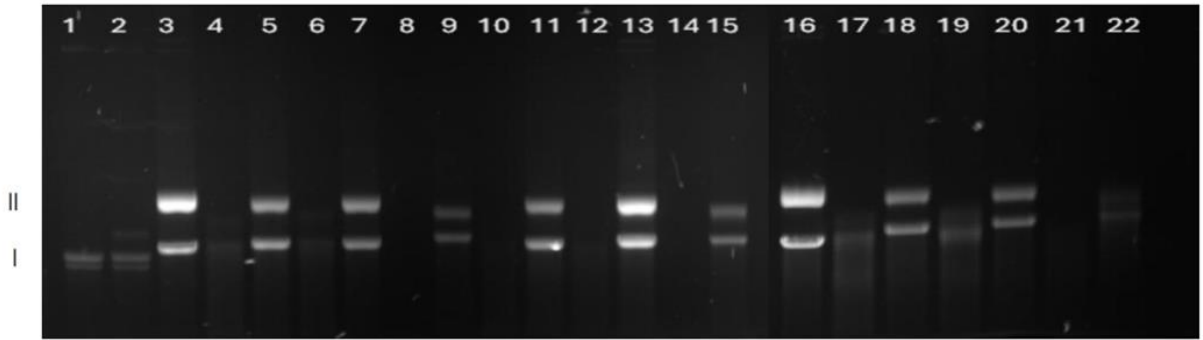
Çizelge 3.7'deki komplekslerin HepG2 insan karaciğer kanseri hücrelerinin üzerindeki IC₅₀ antikanser değerleri incelendiğinde sentezlenen tüm komplekslerin tamamının (+) Kontrol olarak kullanılan cisplatinden HepG2 insan karaciğer kanser hücrelerini öldürme bakımından daha etkili olduğu belirlenmiştir. Kompleksler arasında etkinlik sıralaması yapıldığında şu sonuca ulaşılmaktadır: **5e** > **5f** > **5g** > **5i** > **5h** > **5a** > **5b** > **5c** > **5d**. Özellikle, **5e** kompleksi 55.40 µg/mL lik bir IC₅₀ konsantrasyonuyla en yüksek sitotoksik aktiviteyi gösterdi.

NHC-Ru(II) komplekslerin (**5a-i**) elektronik ve sterik hacimli yapısı, biyolojik aktivitelerini önemli ölçüde etkilemektedir. Aynı zamanda NHC-Ru(II) komplekslerin lipofilik (hidrofobik) özelliklerde kanser hücrelerini etkileyebilmeleri için hücre zarından geçebilmelerini etkiler. Bu kompleksler zardan hücre içine geçerlerse daha yüksek aktivite göstermektedirler. Biyolojik aktivite sonuçları incelendiğinde HepG2 hücre hattına karşı antikanser aktivitede **5d**'nin en düşük aktiviteyi gösterdiği görülmektedir. Ru(II)NHC kompleksleri **5a-i** karşılaştırıldığında hidrofilik etkiden çok sterik etkinin daha etkili olduğu görülmüştür. En düşük sterik etkiye sahip *N*-metil süstitüe kompleks **5e**'nin HepG2 hücrelerine karşı en yüksek antikanser aktiviteyi gösterirken en yüksek sterik etkiye sahip **5d** kompleksi ise en düşük antikanser aktiviteyi göstermiştir. Bu sonuçlara göre komplekslerin sterik özelliklerinin antikanser aktivitelerinde belirleyici olduğu görülmüştür.

3.5.3 **5a-i komplekslerinin DNA bağlanma aktivitesi**

Komplekslerin kanser hücrelerini etkilemesi için hücre zarından geçmeleri gerekir. Bu kompleksler zarı geçip hücreye girdikten sonra daha yüksek aktivite gösterirler. Kompleksler DNA heliksine yaklaşır ve DNA'nın oluklarıyla etkileşime girerek potansiyel olarak ona bağlanabilir. Bu bağlanma, Van der Waals etkileşimleri veya alkil grupları içeren DNA molekülleriyle kimyasal bir bağ yoluyla meydana gelebilir [186]. Bu çalışmada, sentezlenen komplekslerin DNA bağlanma yeteneği pBR322 plazmit DNA'sı kullanılarak incelendi. Plazmit DNA bir agaroz jelinde çalıştırıldığında iki form gözlemlendi: süper sarmal form (I) ve doğrusal form (II). Süper sarmal DNA, çift sarmalda ekstra bükülmelerin eklenmesinden kaynaklanır ve agaroz jelinde daha hızlı göç eder. Doğrusal DNA, DNA'nın her iki ipliği de aynı yerden kesildiğinde oluşur [187]. Kompleks DNA'ya bağlanırsa, süper sarmal DNA formu pBR322 DNA'sına kıyasla daha yavaş göç edecektir, bu da gözlemlenen bandın daha geride olacağı anlamına gelir. Bu bağlamda, komplekslerin 100 µM konsantrasyonlarında bant gözlemlenmemiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda komplekslerin DNA'yı parçaladığı gözlemlenmiştir. **5g** ve **5h** kompleksleri için 50 µM konsantrasyonlarında, süper sarmal formun (I) saf plazmite kıyasla daha yavaş göç ettiği

gözlemlenmiştir (Şekil 3.14), bu da DNA ile zayıf bir etkileşim olduğunu göstermektedir [188]. pBR322 plazmit DNA'sı 100 ve 50 μ M konsantrasyonlarda sisplatin ile inkübe edildiğinde, hem form I hem de form II'nin bantlarının mesafe açısından oldukça benzer olduğu gözlemlenmiştir. Benzer boyuttaki DNA parçaları, bir elektrik akımı uygulandığında jelde benzer hızlarda göç eder ve birbirlerine daha yakın yerleştirilirler (Şekil 3.23). Bu nedenle, sisplatinin farklı konsantrasyonları benzer uzunlukta DNA bantlarının oluşumuyla sonuçlandı. Sonuç olarak, sentezlenen bileşiklerin DNA ile etkileşim davranışının, pozitif kontrol olarak kullanılan sisplatinin davranışından farklı olduğu bulundu [186].



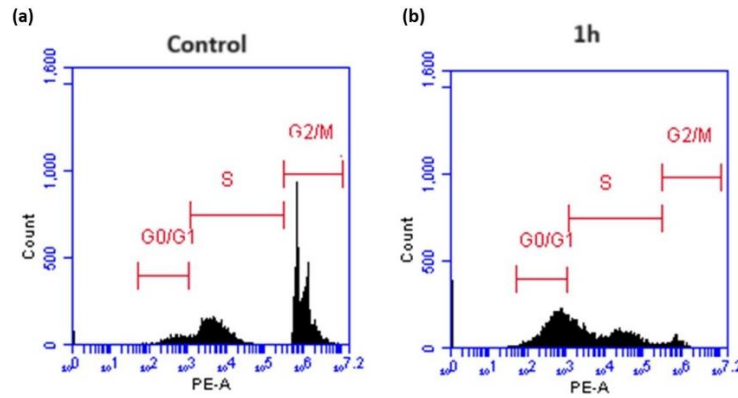
Şekil 3.23 : Yukarıdaki agaroz jel elektroforezi görüntüsü, pBR322 plazmidinin (0,5 μ g/ μ L) elektroforetik hareketliliğindeki değişiklikleri, özellikle süper sarmal (Form I) ve doğrusal (Form II) konformasyonlarını göstermektedir (3, 16). Plazmid DNA'sı 37°C'de çeşitli bileşiklerle 15 saat inkübe edildi ve ortaya çıkan göç desenleri analiz edildi. (+) kontrol, 100 μ M ve 50 μ M konsantrasyonlarında sisplatin ile tedaviyi temsil eder (sırasıyla şeritler 1 ve 2). Benzer şekilde, pBR322'nin her bir test bileşiğinin 100 μ M ve 50 μ M'siyle etkileşimi şu şekilde değerlendirildi: **5a** (hatlar 4 ve 3), **5b** (hatlar 6 ve 7), **5c** (hatlar 8 ve 9), **5d** (hatlar 10 ve 11), **5e** (hatlar 12 ve 13), **5f** (hatlar 14 ve 15), **5g** (hatlar 17 ve 18), **5h** (hatlar 19 ve 20) ve **5i** (hatlar 21 ve 22).

3.5.4 5h kompleksinin hücre döngüsü durdurulması ve apoptoz

Kanser, kontrolsüz hücre çoğalması, düzensiz büyüme ve invaziv davranışla karakterizedir. Tümör ilerlemesini sınırlamak için en etkili stratejilerden biri, daha fazla hücre bölünmesini önleyebilen ve apoptozu teşvik edebilen hücre döngüsü durdurulmasının indüklenmesini içerir. Bu çalışmanın sonuçları, sentezlenen kompleks **5h**'in SH-SY5Y hücrelerinde hücre çoğalmasını etkili bir şekilde engellediğini ve apoptozu indüklediğini göstererek, antikanser ajanı olarak potansiyeline dair fikir verir [189].

Hücre döngüsü analizi, **5h** (0,179 mg/mL) IC50 değeriyle tedavinin hücre döngüsü dağılımında önemli değişikliklere neden olduğunu ortaya koydu. Kontrol grubunda, hücrelerin çoğunluğu G2/M fazındaydı (%57,03±2,37), %33,82±3,04'ü S fazındaydı ve sadece %9,15±1,91'i G0/G1 fazındaydı (Şekil 3.24a). Buna karşılık, **5h** ile tedavi edilen hücreler G0/G1 fazında bir tutuklama sergilediler; hücrelerin %37,42±3,90'ı G0/G1'de, %50,03±4,07'si S fazında ve yalnızca %7,49±4,87'si G2/M fazındaydı (Şekil 3.24b). Bu veriler, **5h**'in hücre çoğalmasını düzenlemek için kritik bir faz olan G0/G1 kontrol noktasında hücre döngüsü tutuklamasına neden olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, metal bazlı bileşiklerin hücre döngüsünü G0/G1 fazında tutuklama yeteneğini gösteren ve böylece hücre döngüsünün sonraki fazlarına ilerlemeyi önleyen önceki çalışmalarla tutarlıdır [189].

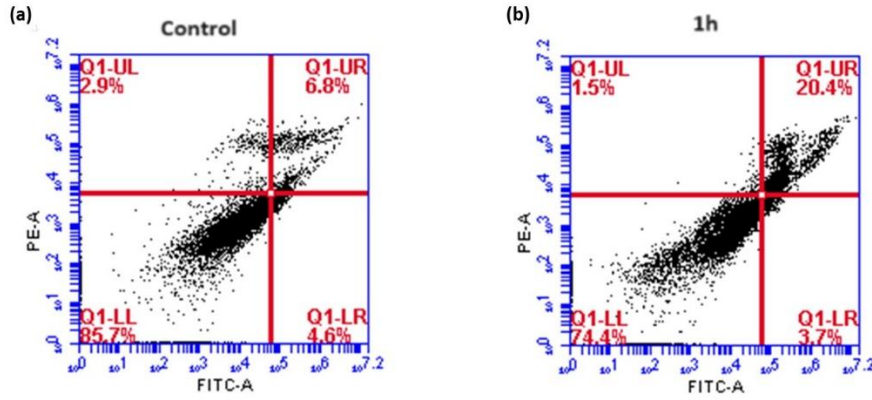
Programlanmış hücre ölümünün bir biçimi olan apoptoz, kanser hücresi çoğalmasının baskılanabileceği bir diğer önemli mekanizmadır. **5h**'nin apoptotik potansiyeli, bir Annexin V-FITC/propidium iyodür (PI) tespit kiti ile akış sitometrisi kullanılarak değerlendirildi. Annexin V pozitif hücrelerdeki artış, plazma membranının iç yaprağından dış yaprağına fosfatidilserinin taşınmasıyla karakterize edilen apoptozun erken evrelerini yansıtır [190]. Sonuçlar, **5h** ile tedavi edilen hücrelerde apoptotik popülasyonda önemli bir artış olduğunu, hücrelerin %24,1±3,55'inin apoptozise uğradığını (Şekil 3.25b), kontrol grubunda ise %11,4±2,75'inin apoptozise uğradığını ortaya koydu (Şekil 3.25a).



Şekil 3.24 : 24 saat boyunca **5h** kompleksleriyle tedavi edilen SH-SY5Y hücre hattının hücre döngüsü analizi (a) Kontrol (tedavi edilmemiş), (b) **5h** (0,179 mg/mL).

Bu, **5h**'in SH-SY5Y hücrelerinde apoptozu etkili bir şekilde indüklediğini göstermektedir. Zarları bozulmuş nekrotik hücreleri boyayan PI kullanımı, nekrozun önemli ölçüde artmadığını doğrulayarak, **5h** ile apoptoz indüksiyonunun özgüllüğünü vurguladı. Bu bulgular, metal bazlı bileşiklerin kaspaz aktivasyonu da dahil olmak üzere önemli apoptotik

yolları aktive ederek programlanmış hücre ölümüne yol açabileceğini gösteren literatürle uyumludur [191,192]. **5h**'in yeteneği, kanser tedavisinde etkili bir terapötik ajan olarak potansiyelini göstermektedir. Ancak, **5h** ile indüklenen hücre döngüsü durması ve apoptozun altında yatan spesifik moleküler mekanizmaları açıklamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

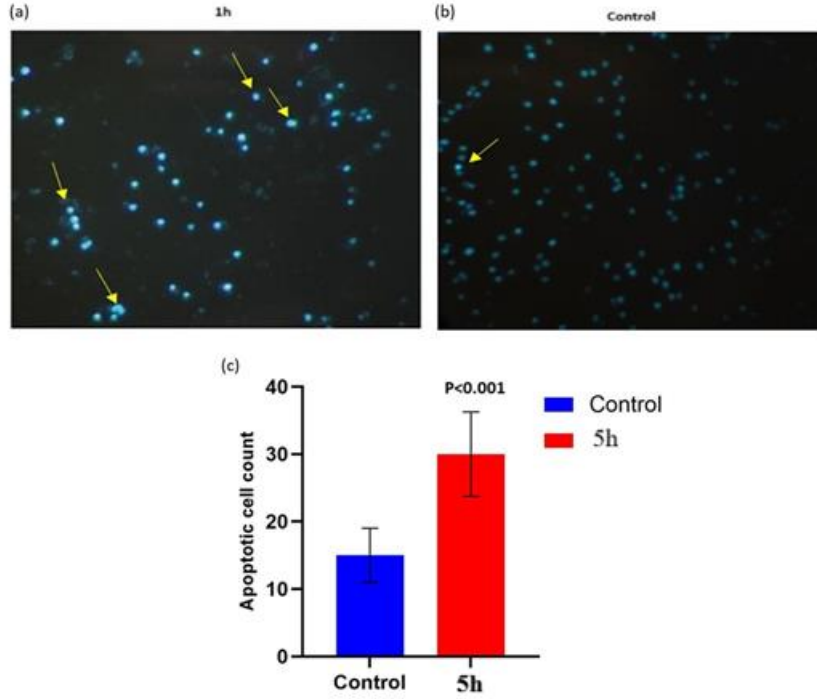


Şekil 3.25 : Tedavi edilmemiş (a) ve 24 saat boyunca **5h**'lik IC50 konsantrasyonuyla tedavi edilmiş (b) SH-SY5Y hücrelerinin apoptozis testi. Q1-UR, Q1-LR, Q1-LL ve Q1-UL sırasıyla geç, erken apoptozis, yaşayan ve nekrotik hücreleri temsil eder.

3.5.5 5h kompleksi için DAPI boyama

DAPI boyama, apoptozisle ilişkili nükleer değişiklikleri (örneğin apoptozisin morfolojik ayırt edici özellikleri olarak kabul edilen kromatin yoğunlaşması ve parçalanması) tespit etmek için yaygın olarak kullanılır [193,194]. Mevcut çalışmada, **5h**'in pro-apoptotik etkileri SH-SY5Y hücre hattında değerlendirildi. Kantitatif analiz, tedavi edilmemiş kontrol grubuna kıyasla **5h** ile tedavi edilen grupta apoptotik hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ortaya koydu ($p < 0,001$) (Şekil 3.26). Floresan mikroskop görüntülerinde gözlemlendiği gibi, apoptotik hücreler, apoptotik olmayan hücrelerin yaygın nükleer morfolojisinin aksine, DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) boyama sonrasında belirgin kromatin yoğunlaşması ve parlak mavi floresans gösterdi.

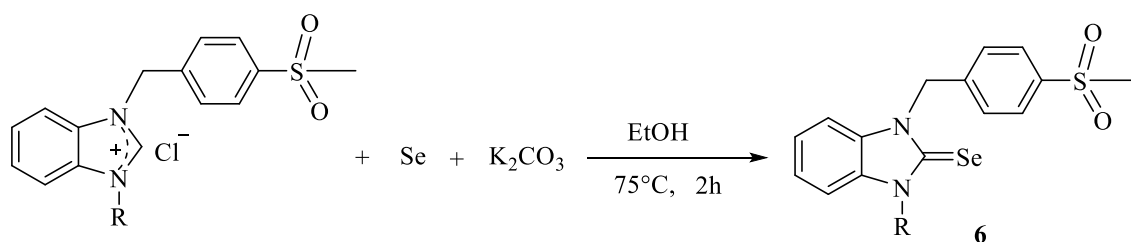
Bu bulgular, **5h**'in SH-SY5Y hücrelerinde apoptozu indüklediğini ve böylece nöroblastoma ve muhtemelen diğer malignitelerin tedavisinde terapötik bir ajan olarak potansiyelini desteklediğini göstermektedir. Bununla birlikte, **5h** tarafından aktive edilen spesifik moleküler yolları açıklamak için daha fazla mekanik araştırma yapılması gerekmektedir.



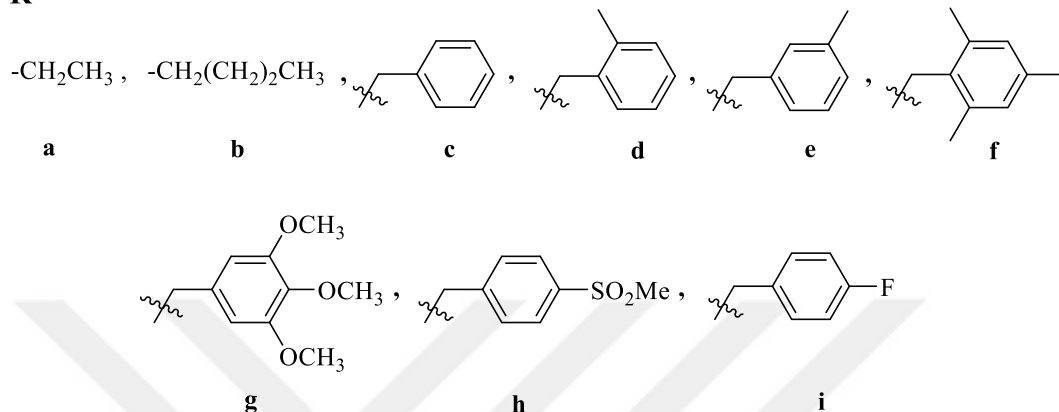
Şekil 3.26 : 5h kompleksinin temsili floresan mikrografları, kontrol koşulları altında (24 saat boyunca işlenmemiş; a) ve 24 saat boyunca 0,179 mg/mL konsantrasyonda **5h** bileşiğiyle işlendikten sonra (b) SH-SY5Y hücrelerinin nükleer morfolojisini göstermektedir. Apoptotik çekirdeklerin kantitatif analizi yapıldı ve apoptotik hücrelerin yüzdesi hesaplandı (c). **5h** ile tedavi edilenlerde, tedavi edilmeyen kontrole kıyasla apoptotik hücre popülasyonunda önemli bir artış gözlemlendi ($p < 0,001$). Tüm veriler, üçlü bağımsız deneylere dayalı olarak ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edilir.

3.6 4-(metilsülfonil)benzil Fonksiyonelli Selenoüre Komplekslerinin Sentezi, 6a-i

4-(metilsülfonil)benzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının metalik selenyumla etkileştirilerek $\text{NHC}=\text{Se}$ kompleksleri (**6a-i**) sentezlendi (Şekil 3.27). Sentezlenen selenoüre türevlerinin yapısı uygun spektroskopik yöntemler (NMR ve FT-IR) kullanılarak aydınlatıldı. Yeni selenoüre komplekslerinin FT-IR spektrum verileri deneysel kısımda verilmiştir.



R=



Şema 3.27 : 4-(metilsülfonil)benzil grubu içeren selenoüre komplekslerinin sentezi.

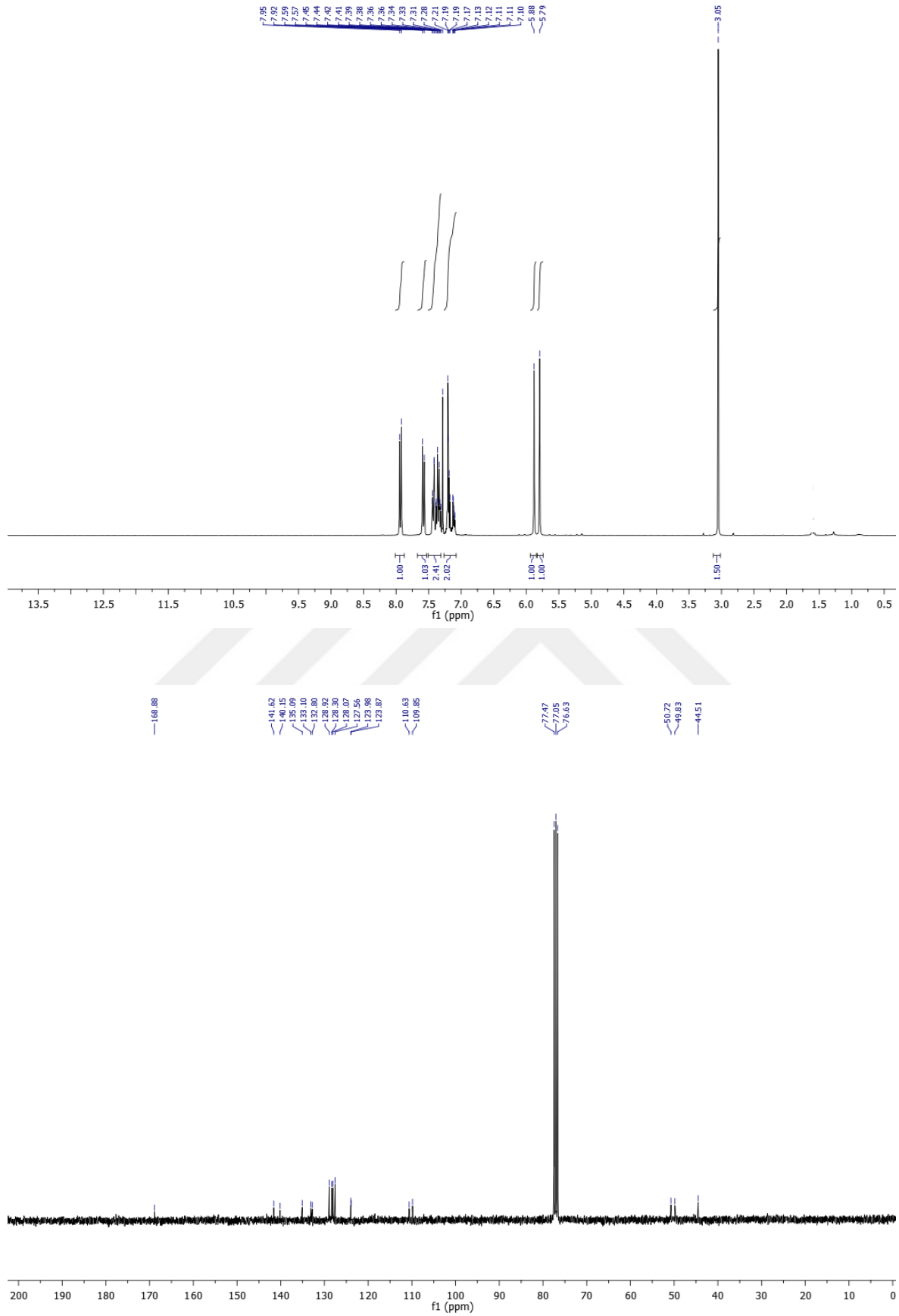
6a-j komplekslerine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri:

1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-etilbenzimidazol-2-selenon, **6a**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.04 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5.82 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.39–7.09 (m, 4H, Ar-H); 7.55 ve 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 13.2 ve 45.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 42.2 ve 49.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 109.8, 123.7, 128.0, 132.7, 140.1 ve 141.7 (Ar-C); 166.9 (C=Se).

1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-bütilbenzimidazol-2-selenon, **6b**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.04 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5.82 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.39–7.09 (m, 4H, Ar-H); 7.55 ve 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 13.2 ve 45.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 42.2 ve 49.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 109.8, 123.7, 128.0, 132.7, 140.1 ve 141.7 (Ar-C); 166.9 (C=Se).



Şekil 3.28 : 6c kompleksine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

1-Benzil-3-(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-selenon, **6c**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 3.05 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.79 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5.88 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.58 ve 7.93 (d, $J = 8.4$ ve 8.5 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.07-7.47 (m, 9H, Ar-H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 44.5 ve 50.7 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 49.8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 110.0, 110.6, 127.6, 128.7, 128.3, 128.9, 132.8, 133.1, 135.1 ve 141.6 (Ar-C); 168.9 (2-C=Se).

1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon, **6d**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.39 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 2.97 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.69 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 5.81 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.50 ve 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.06–7.87 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 19.6 ve 49.1 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 44.5 ve 51.3 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 109.9, 110.8, 123.9, 124.0, 126.2, 126.4, 127.8, 128.1, 128.3, 130.8, 132.6, 135.5 ve 141.7 (Ar-C); 169.2 (2-C=Se).

1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon, **6e**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.35 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 3.05 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.75 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 5.88 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.58 ve 7.93 (d, $J = 8.3$ ve 8.4 Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 7.07–7.31 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 21.5 ve 49.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -3); 44.5 ve 50.8 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 109.8, 110.7, 123.8, 123.9, 124.6, 128.1, 128.3, 128.8, 128.9, 132.8, 133.2, 135.0, 138.7, 120.1 ve 141.7 (Ar-C); 168.8 (2-C=Se).

1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-selenon, **6f**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.29 ve 2.32 (s, 9H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 3.05 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.82 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 5.88 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 6.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H); 6.92 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 6.94-7.31 (m, 3H, Ar-H); 7.54 ve 7.92 (d, $J = 8.3$ ve 8.2 Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 19.5, 19.6 ve 47.7 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 43.5 ve 48.7 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$); 108.6, 110.0, 122.4, 122.7, 127.0, 127.1, 128.8, 131.7, 132.0, 136.6, 137.2, 139.1 ve 140.7 (Ar-C); 167.2 (2-C=Se).

1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-selenon, **6g**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 3.83 ve 3.84 (s, 9H, -NCH₂C₆H₂(OCH₃)₃-2,4,6); 3.04 (s, 3H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 5.70 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄(OCH₃)₃-2,4,6); 5.88 (s, 2H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 6.72 (s, 2H, -NCH₂C₆H₂(OCH₃)₃-2,4,6); 7.08-7.36 (m, 4H, Ar-H); 7.56 ve 7.91 (d, *J* = 8.2 ve 8.3 Hz, 4H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 48.8, 55.3 ve 59.9 ve 47.7 (-NCH₂C₆H₄(OCH₃)₃-2,4,6); 43.5 ve 49.8 (-CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 104.1, 108.9, 109.5, 122.9, 123.0, 127.0, 127.2, 131.7, 132.1, 139.2, 140.6 ve 152.5 (Ar-C); 167.8 (2-C=Se).

1,3-Bis(4-metilsülfonilbenzil)benzimidazol-2-selenon, **6h**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 298 K), δ: 3.09 (s, 6H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 5.88 (s, 2H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 6.19 ve 7.61 (s, 2H, Ar-H); 7.13-7.57 (m, 1H, Ar-H); 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H); 7.95 ve 8.04 (d, *J* = 8.1 ve 8.0 Hz, 8H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃).

1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-(4-florobenzil)benzimidazol-2-selenon, **6i**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 2.47 (s, 3H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 5.75 (s, 2H, -CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 5.79 (s, 2H, NCH₂C₆H₄F-4); 7.16-7.43 (m, 12H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 15.7 ve 50.2 (-CH₂C₆H₄SO₂CH₃); 50.6 (-CH₂C₆H₄F-4); 123.5, 123.6, 126.8, 127.5, 128.0, 128.2, 128.8, 132.1, 133.0, 133.1, 134.3 ve 138.3 (Ar-C); 165.8 (C-F); 168.5 (C=Se).

Yeni 4-metilsülfonilbenzil grupları taşıyan benzimidazol-2-selenon komplekslerinin yapılarını aydınlatılması için çeşitli spektroskopik yöntemler (¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR) kullanıldı. NMR ve FTIR spektrum verileri tüm selenoüre türevleri için önerilen formüllerle tamamen tutarlıdır. Komplekslerin ¹H NMR spektrumlarında 1-(4-metilsülfonilbenzil)-3-alkilbenzimidazolün 10,41 ile 12,22 ppm arasında gözlene karakteristik 2-CH proton piki gözlenmemiştir. 4-(metilsülfonil)benzil grubuna ait benzilik-CH₂ proton pikleri 5.81 ile 5.90 ppm arasında singlet olarak gözlemlendi. 4-metilsülfonil grubunun metil protonuna pikleri 2.97 ile 3.20 ppm arasında singlet olarak gözlemlendi. Selenoüre bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumlarında başlangıç tuzuna ait 141,5 ile 144,9 ppm arasında gelen karakteristik 2-CH karbon piki gözlenmemiştir. 4-(Metilsülfonil)benzil grubuna ait benzilik CH₂ karbon pikleri 48.7 ile 50,8 ppm arasında gözlemlendi. 4-metilsülfonil grubunun metil karbon pikleri 42.2 ile 44,5 ppm arasında gözlemlendi. Selenon komplekslerinin karakteristik C=Se grubunun karbonona ait pikler 166.9 ile 169.2 ppm arasında gözlenmiştir.

3.6.1 4-metilisülfonilbenzil sübstitüentli NHC-Se komplekslerinin MCF-7 ve SH-SY5Y Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri

Sentezlenen NHC=Se komplekslerinin MCF-7 ve SH-SY5Y hücre hatlarına karşı sitotoksik etkileri MTT analize ile test edilmiş ve elde edilen IC₅₀ değerlerine sırasıyla Çizelge 3.8’de verilmiştir. **6a-i** komplekslerinin hem MCF-7 hem de SH-SY5Y hücre hatlarında 1000 µM’ye kadar olan konsantrasyonlar da belirgin bir sitotoksik etki göstermediğini ortaya koymuştur (IC₅₀>1000 µM). Bu bileşiklerden **6i** bileşiği MCF-7 hücre hattında 214.93 ± 13.09 µM IC₅₀ değeri ile sınırlı bir sitotoksik etki gösterirken SH-SY5Y hücre hattında IC₅₀ değeri >1000 µM olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8 : MCF-7 ve SH-SY5Y Hücre Hatlarına Karşı Bileşiklerin IC₅₀ Değerleri

No	NHC=Se	MCF-7 (IC ₅₀ . µM)	SH-SY5Y (IC ₅₀ . µM)
1	6a	IC ₅₀ : >1000 µM	IC ₅₀ : >1000 µM
2	6b	IC ₅₀ : >1000 µM	IC ₅₀ : >1000 µM
3	6c	IC ₅₀ : >1000 µM	IC ₅₀ : >1000 µM
4	6d	IC ₅₀ : >1000 µM	IC ₅₀ : >1000 µM
5	6e	IC ₅₀ : >1000 µM	IC ₅₀ : >1000 µM
6	6f	IC ₅₀ : >1000 µM	IC ₅₀ : >1000 µM
7	6g	IC ₅₀ : >1000 µM	IC ₅₀ : >1000 µM
8	6h	IC ₅₀ : >1000 µM	IC ₅₀ : >1000 µM
9	6i	214.93± 13.09	IC ₅₀ : >1000 µM
10	Sisplatin	159.12 ± 1.02	66.55 ± 0.42

IC₅₀ değerleri ortalama ± standart sapma olarak hesaplanmıştır. Test edilen konsantrasyon aralığında (0-1000 µM) IC₅₀ değeri belirlenemeyen bileşikler için IC₅₀ >1000 µM olarak rapor edilmiştir.

3.7. 2-(fenilsülfonil)etil Sübstitüentli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, Karakterizasyonu, Enzim İnhibisyon Özellikleri ve *in Siliko* Çalışmaları

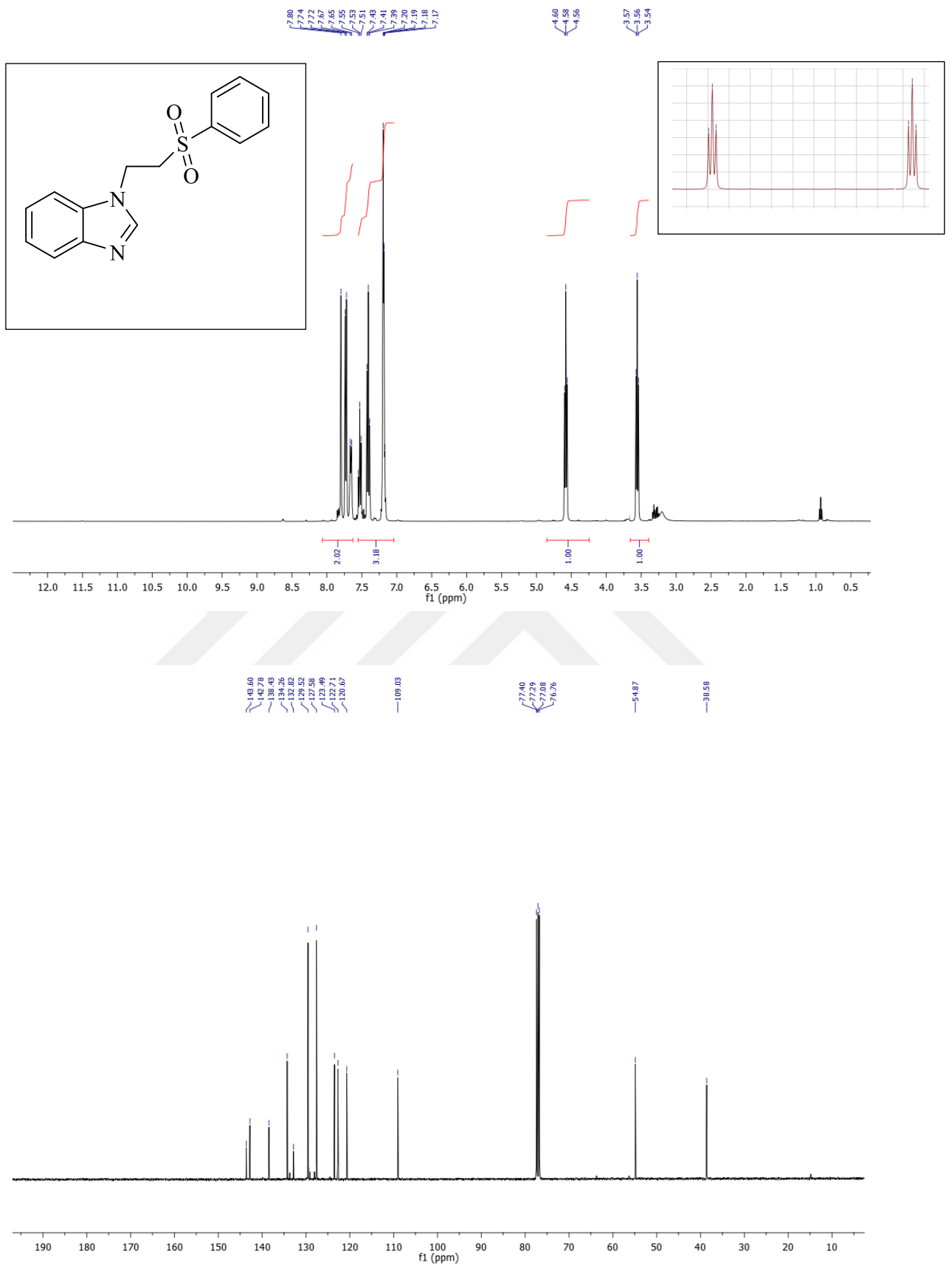
2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları sentezlenmesi için ilk basamakta tuz öncülü olarak 1-(2-fenilsülfonil)etilbenzimidazol (**7**), benzimidazolün KOH li ortamda 2-(fenilsülfonil)etil klorür ile tepkimesinden elde edilmiştir. 1-(2-

fenilsülfonil)etilbenzimidazol'ün yapısı NMR ve FT-IR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatıldı. 7 bileşiğine ait IR spektrum verileri deneysel kısımda verilmiştir. Bu bileşiğe ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.29'da verilmiştir.

7 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri:

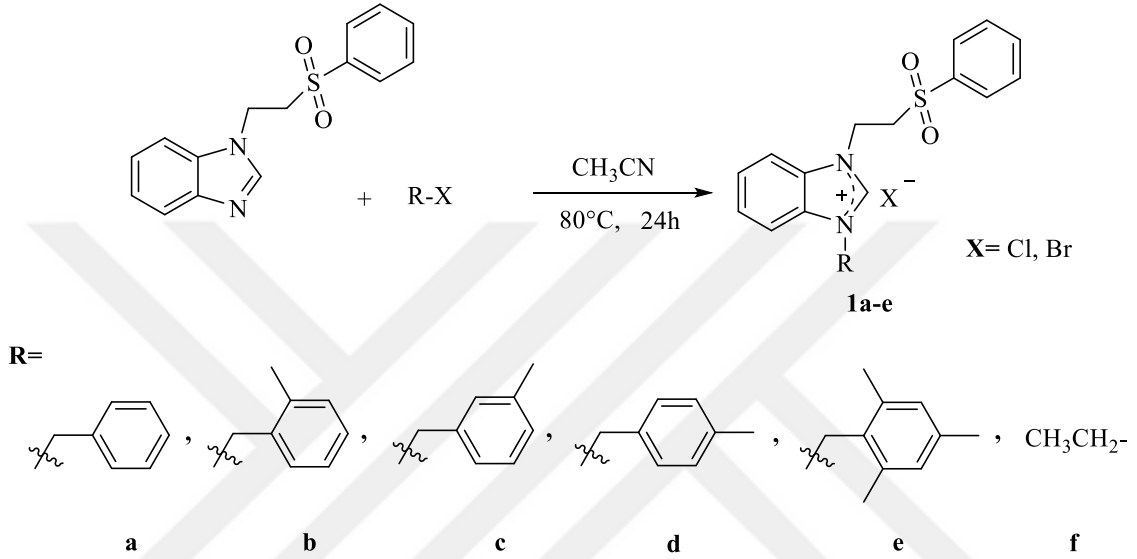
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$); 4.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$); 7.23–7.14 (m, 3H, Ar-H); 7.80 (s, 1H, 2-CH); 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Benzimidazol-CH); 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Benzimidazol-CH); 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 38.6 ve 54.9 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$); 109.0, 120.7, 122.7, 123.5, 127.6, 129.5, 132.8, 134.3 ve 142.8 (Ar-C); 143.6 (2-CH).

1-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol bileşiğinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde karakteristik 2-CH grubuna ait proton piki 7.80 ppm de gözlenirken benzimidazol halkasındaki N-H proton pikinin kaybolduğu görülmüştür. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$ grubuna ait pikler 3.56 ve 4.48 ppm de triplet olarak görülmüştür. 7 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 2-CH grubuna ait karakteristik karbon piki 143.6 ppm de görülmüştür. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$ grubuna ait karbon pikleri ise 38.6 ve 54.9 ppm de gözlenmiştir.



Şekil 3.29 : 1-(2-fenilsülfonilbenzil)benzimidazol'e (7) ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzları 1-(2-fenilsülfonil)etilbenzimidazol (**7**) ve çeşitli alkil halojenürlerin kuarternizasyon yöntemi ile tepkimesinden elde edilmiştir (Şekil 3.30). Bu yöntemle altı tane yeni benzimidazolyum tuzları sentezlendi. Bu tuzların yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle (^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR) ve element analiz tekniğiyle aydınlatıldı. **8b** bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.20’de verilmiştir. Ayrıca **8a** bileşiğinin moleküler yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılmıştır ve molekül şekli şekil 3.31’de verilmiştir.



Şema 3.30 : 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzlarının sentezi.

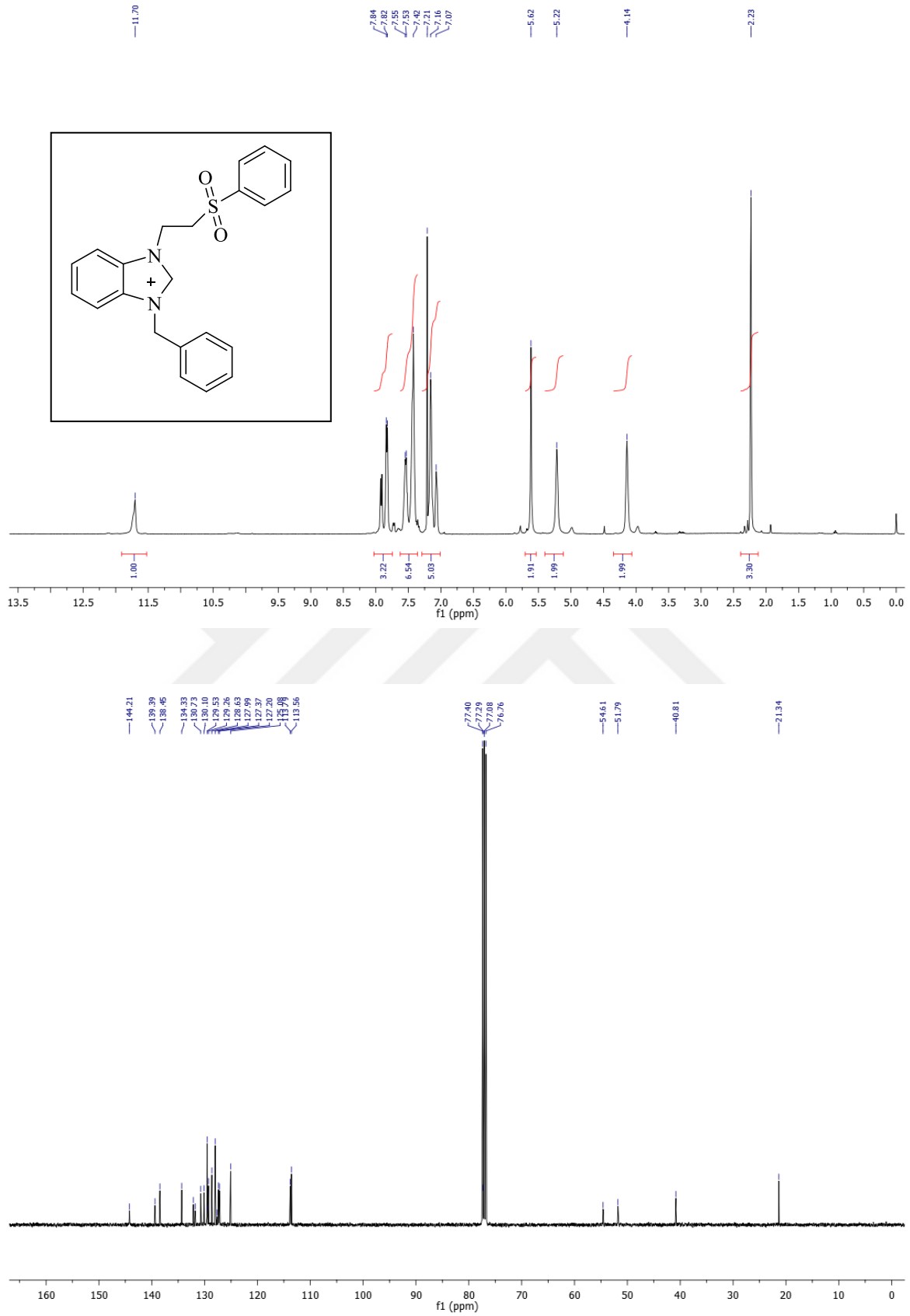
8 tuzlarına ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri:

1-Benzil-3-(2-fenilsülfonil)etil)benzimidazolium klorür, **8a**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 5.67 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.14 ve 5.21 (s, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2-$); 7.27-7.92 (m, 14H, Ar-H); 11.80 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ; 40.8 ve 51.8 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2-$); 54.6 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 111.5, 113.8, 127.2, 127.4, 128.0, 128.1, 129.3, 129.5, 130.9, 131.8, 132.2, 134.4 ve 138.4 (Ar-C); 144.3 (2-CH).

1-(2-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfonil)etil)benzimidazolium klorür, **8b**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.42 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$); 5.66 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$); 4.14 ve 5.21 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2-$); 7.05-7.97 (m, 13H, Ar-H); 11.60 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3), δ ; 19.6 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$); 41.2 ve 50.4 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2-$); 54.8 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$); 113.6, 114.0, 127.0, 128.1, 128.3, 129.6, 129.7, 130.0, 131.0, 132.0, 134.5, 136.5 ve 138.5 (Ar-C); 143.4 (2-CH).



Şekil 3.31 : 1-benzil-3-(2-fenilsülfonilbenzil)benzimidazolyum klorüre (**8a**) ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

1-(3-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfonil)etilbenzimidazolium klorür, **8c**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.23 (s, 3H, N-CH₂C₆H₄-CH₃-3); 5.62 (s, 2H, -CH₂-C₆H₄CH₃-2); 4.14 ve 5.22 (s, 4H, N-CH₂CH₂SO₂-) 7.07-7.93 (m, 13H, Ar-H); 11.70 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃), δ; 21.3 (N-CH₂C₆H₄CH₃-3); 40.8 ve 51.8 [NCH₂CH₂SO₂C₆H₅]; 54.6 (NCH₂C₆H₄-CH₃-3); 113.6, 113.8, 125.1, 127.2, 127.4, 128.0, 128.6, 129.3, 129.4, 130.1, 131.8, 132.1, 134.3, 138.5 ve 139.4 (Ar-C); 144.2 (2-CH).

1-(4-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfonil)etilbenzimidazolium klorür, **8d**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.21 (s, 3H, -CH₂C₆H₄CH₃-4); 5.61 (s, 2H, -CH₂C₆H₄-CH₃-4); 4.14 and 5.20 (s, 4H, -CH₂CH₂SO₂-); 7.07-7.93 (m, 13H, Ar-H); 11.67 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃), δ; 21.2 (N-CH₂C₆H₄CH₃-4); 40.9 ve 51.6 (-CH₂CH₂SO₂-); 54.4 (-CH₂C₆H₄CH₃-4); 113.6, 113.8, 127.1, 127.3, 128.0, 128.3, 138.4 ve 139.2 (Ar-C); 144.1 (2-CH).

1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-fenilsülfonil)etilbenzimidazolium klorür, **8e**

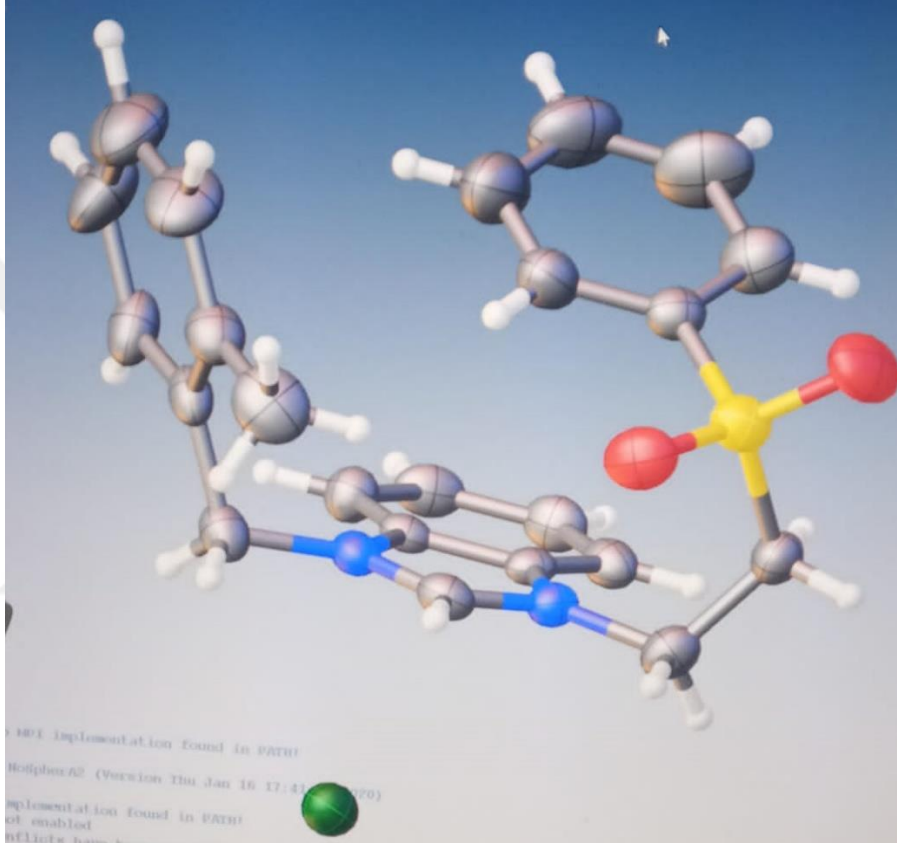
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 1.74 ve 2.27 (s, 9H, -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 5.58 (s, 2H, -CH₂C₆H₂-(CH₃)₃-2,4,6); 4.00 ve 5.26 (s, 4H, -CH₂CH₂SO₂-); 6.92-8.05 (m, 11H, Ar-H); 11.67 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃), δ; 20.1 ve 21.2 (-CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 40.9 ve 47.0 (-CH₂CH₂SO₂-); 54.9 (-CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 113.1, 114.2, 124.2, 127.4, 127.6, 128.0, 130.3, 134.5, 138.2, 138.5 ve 140.3 (Ar-C); 143.1 (2-CH).

1-Etil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazolium bromür, **8f**

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH₂CH₃); 4.49 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂CH₃); 4.30 ve 4.92 (s, 4H, -CH₂CH₂SO₂); 8.45-7.18 (m, 8H, Ar-H); 10.18 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 14.6 ve 42. (-CH₂CH₃); 41.3 ve 53.0 (-CH₂CH₂SO₂); 114.3, 127.1, 127.8, 129.8, 131.0, 131.2, 134.6 ve 138.9 (Ar-C); 143.2 (2-CH).

2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli benzimidazol tuzlarının yapılarını kapsamlı bir şekilde karakterize etmek için çeşitli spektroskopik yöntemler (¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR) kullanıldı. Tüm bileşiklerin NMR ve FTIR verileri bu tuzları için önerilen formüller ile tamamen uyumludur. Bu tuzların ¹H NMR spektrumları incelendiğinde en karakteristik pik benzimidazolium halkasının ikinci karbonundaki asidik protona ait pikler **8a-f** tuzları için sırasıyla 11.80, 11.60, 11.70, 11.67, 11.67 ve 10.18 ppm de singlet olarak gözlenmiştir.

Benzilik proton pikleri 5.58 ile 5.67 ppm arasında singlet olarak gözlemlendi. $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$ - grubuna ait metilen protonlarına ait pikler 4.00 ile 5.26 ppm arasında singlet olarak gözlemlendi. Yeni tuzların ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde karakteristik benzimidazol halkasının ikinci konumundaki karbon atomuna ait pikler **8a-f** tuzları için sırasıyla 144.3, 143.4, 144.2, 144.1, 143.1 ve 143.2 ppm de gözlemlenmiştir. Sülfonil grubuna bağlı metilen karbonlarına ait pikleri 40.8 ile 53.0 ppm arasında gözlemlendi.



Şekil 3.32 : 8b'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı.

3.7.1 Karbonik anhidraz (CA) inhibisyon çalışmasının sonuçları

CAI'ler glokom, nöbet bozuklukları ve kanser gibi birçok duruma karşı potansiyel terapötik kullanımları açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Yine de, belirli CA izoformlarını hedef alan seçici ve güçlü inhibitörlerin geliştirilmesi, kısmen izoformlar arasında paylaşılan yüksek yapısal benzerlik ve bu enzimlerin hücre içi lokalizasyonundaki örtüşme nedeniyle büyük bir engel teşkil etmektedir [195]. Bu tür fizyolojik olarak alakalı izoformlardan biri, retina hastalıkları ve çeşitli nörolojik durumlar gibi birden fazla patolojide rol oynayan hCA I'dir [196]. Bu çalışmada, altı yeni sentezlenen **8a-f** tuzlarının hCA I üzerindeki inhibitör etkinliğini araştırdık ve aktiviteyi klinik olarak uygulanan

standart inhibitör AZA ile karşılaştırdık (Çizelge 3.9). Bu bileşikler için elde edilen Ki değerleri, yapı-aktivite ilişkisi (SAR) hakkında önemli bilgiler sunmaktadır, çünkü belirli kısımların modifikasyonu üzerindeki karşılaştırma, inhibisyon aktivitesi üzerinde önemli etkilere atfedilecektir.

Çizelge 3.9 : 2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli benzimidazolium tuzları ile AChE ve hCA I, II izoformlarının inhibisyon verileri.

Compounds	IC ₅₀ (nM)				K _i (nM)				
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
8a	94.12	0.9711	12.44	0.9844	95.32	0.9744	97.46 ± 21.68	19.44 ± 4.80	101.84 ± 6.54
8b	63.56	0.9832	145.66	0.9747	49.50	0.9805	61.06 ± 5.39	151.51 ± 7.04	58.92 ± 6.67
8c	45.56	0.9888	198.65	0.9812	20.55	0.9766	51.21 ± 9.32	205.67 ± 15.68	26.78 ± 4.88
8d	83.45	0.9744	61.88	0.9721	19.22	0.9721	87.69 ± 10.13	74.08 ± 3.38	25.00 ± 1.69
8e	14.54	0.9807	160.76	0.9799	53.31	0.9832	17.56 ± 0.42	167.15 ± 22.24	55.27 ± 11.32
8f	134.67	0.9813	55.78	0.9743	110.21	0.9813	131.41 ± 8.84	66.44 ± 3.67	124.81 ± 22.78
AZA	173.50	0.9788	165.78	0.9766	-	-	167.21 ± 4.21	159.56 ± 4.78	-
TAC	-	-	-	-	92.56	0.9821	-	-	115.21 ± 8.98

hCA I'e karşı test edilen bileşiklerin Ki değerleri, spesifik yapısal modifikasyonlar yaparak etkinliği artırmaya yönelik belirgin bir eğilim gösterdi. Özellikle, referans olarak kullanılan kontrol bileşiği AZA, 167,21 ± 4,21 nM'lik bir Ki değeri gösterdi. Yeni sentezlenen bileşikler arasında en güçlü tuz olan **8e**, en güçlü inhibitör etkinliğini (Ki: 17,56 ± 0,42 nM) sergiledi; bu, AZA'dan yaklaşık 9,5 kat daha güçlü bir inhibisyonudur. İnhibitör aktivite önemli ölçüde iyileştiğinden, bileşik **8e**'deki yapısal değişiklikler hCA I aktif bölgesinde iyi bir şekilde etkileşime giriyor ve muhtemelen artan bir bağlanma afinitesi ve stabiliteye yol açıyor gibi görünüyor. **8f** ve **8d** sırasıyla 131.41 ± 8.84 nM ve 87.69 ± 10.13 nM'lik Ki değerleri sergiledi, her ikisi de AZA'ya kıyasla gelişmiş inhibisyon gösterdi. Bu iki bileşik arasındaki yapısal fark, muhtemelen bileşik **8d**'te gözlenen 1,5 katlık güç artışını açıklıyor. **8a** bileşiği, 97.46 ± 21.68 nM'lik bir Ki değeri sergiledi, bu da bileşik **8d**'ye kıyasla güçte hafif bir azalmaya işaret ediyor ancak yine de AZA'ya göre gelişmiş inhibisyon gösteriyor (1,72 kat daha güçlü). **8d**'ye kıyasla gözlenen bu güç azalması, sübstitüentlerin spesifik elektronik ve sterik özelliklerinin enzim afinitesini etkileyeceğini gösterdi. Fonksiyonel

grubunun getirdiği daha ince bir sterik engel bile enzimin aktif bölgesindeki ideal bağlanma konformasyonunu değiştirebilir.

8d bileşiği, AZA'dan 2,74 kat daha güçlü ($K_i: 61,06 \pm 5,39$ nM) inhibisyon aktivitesi gösterdi. İnhibisyondaki artış, muhtemelen **8b** bileşiğindeki sübstitüentlerin aktif bölgede gelişmiş van der Waals etkileşimleri, π - π istiflenmesi veya hidrojen bağı oluştururabilesi ile inhibitörün enzimde daha uzun süre kalmasına olanak sağlıyor. Bu bulgu, enzimler ve ligandlar arasındaki etkileşimleri artırmak için sübstitüentlerin yerleşimini dikkatlice değerlendirme ihtiyacını vurguladı. **8c** bileşiğinin inhibisyon sabiti ($K_i: 51,21 \pm 9,32$ nM), AZA'ya kıyasla daha da büyük bir iyileşme gösterdi (3,27 kat daha güçlü inhibisyon). Bu eğilim, **8c**'de gözlenen değişikliklerin bağlanma bölgesindeki sterik erişilebilirliğe göre en uygun elektronik etkileri sağladığını gösterdi. **8e** bileşiğinin en güçlü inhibitör olduğu bulundu. Potansiyeldeki bu etkileyici artış, **8e** bileşiğindeki yapısal değişikliklerin, aktif bölgedeki hCA I ile çok olumlu bir etkileşim sağladığını gösterdi. Yeni K_i değerinin çok daha düşük olmasının nedeni, daha fazla elektronik etki, daha iyi H-bağlanması ve ligandın enzimin aktif bölgesine daha sterik olarak uyması kombinasyonu sonucudur. Bu bileşiğe önemli fonksiyonel grupların dahil edilmesi, bağlanma afinitesini artırmalı ve inhibitörü aktif bölgede daha uzun süre stabilize etmesini sağlar.

hCA II inhibitörlerinin inhibisyon potansiyeli özeti **8a-f**, iyi bilinen bir standart inhibitör olan AZA, $K_i: 159.56 \pm 4.78$ nM'dir. İnhibisyon verileri, 19.44 ± 4.80 nM ile 205.67 ± 15.68 nM arasında K_i değerlerine sahip geniş bir aktif bileşik yelpazesi gösterdi. **8a** bileşiği en yüksek potansiyelle inhibe ederken (AZA'dan 8.21 kat daha üstün), **8c** bileşiği AZA'dan 1.29 kat daha düşük potansiyele sahipti. Bu sonuçlar, kimyasal yapıdaki küçük farklılıkların inhibisyon üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Sırasıyla 66.44 ± 3.67 nM ve 74.08 ± 3.38 nM K_i değerlerine sahip **8f** ve **8d** bileşikler, AZA'ya kıyasla oldukça etkileyici inhibisyon potansiyeli iyileştirmelerine sahiptir; **8f** 2.4 ve **8d** 2.15 kat inhibitördü. Aktivitedeki artış, bu bileşiklerin katalitik Zn^{2+} iyonuna iyileştirilmiş koordinasyon yoluyla hCA II aktif bölgesiyle etkileşimi kolaylaştıran fonksiyonel gruplar içerdiğini düşündürmektedir. **8f** ve **8d** için nispeten benzer K_i değerleri, içerdikleri sübstitüentlerin enzim-inhibitör kompleksinin stabilizasyonuna katkıda bulunduğunu ancak bağlanma afinitesini büyük ölçüde değiştirmediklerini göstermektedir. **8a** bileşiği, hCA II'ye karşı en güçlü bileşiktir. Bu etkileyici gelişme, muhtemelen **8a** bileşiğindeki sübstitüentlerin hCA II aktif bölgesinde çok daha uygun bir bağlanma yönelimini kolaylaştırdığını göstermektedir. Yukarıdaki bileşiklerin aksine, **8b** ($K_i: 151.51 \pm 7.04$ nM) ve **8c** ($K_i: 205.67 \pm 15.68$ nM), AZA ile karşılaştırıldığında daha zayıf inhibisyon

sergiledi. Bu bulgular, **8b** ve **8c**'de bulunan modifikasyonların ya sterik engel oluşturduğunu ya da aktif bölge içindeki kritik elektrostatik etkileşimleri azalttığını ve sonuçta bağlanma verimliliğini azalttığını göstermektedir. **8e** bileşiği (K_i : 167.15 ± 22.24 nM), AZA ile neredeyse aynı bir inhibitör potansiyeli sergiledi; bu da yapısal modifikasyonlarının inhibisyonu önemli ölçüde artırmasa da önemli bir sterik veya elektronik engel oluşturmadığını gösterdi.

3.7.2 AChE inhibisyon çalışmasının sonuçları

AChE, nörotransmisyonun kendisinde önemli bir adım olan kolinerjik sinapslarda ACh'yi hidrolize eden temel bir enzimdir. AChE düzensizliği, en önemlisi Alzheimer hastalığı olmak üzere bir dizi nörodejeneratif bozuklukta, ayrıca Parkinson hastalığı ve miyastenia gravis'te rol oynamaktadır [197]. Bu nedenle, etkili terapötikler üretmeye çalışmak için güçlü ve seçici AChE inhibitörlerinin (AChEI'ler) tasarımı ve sentezi, tıbbi kimyada yeni ilaç keşfinin merkezi bir teması haline gelmiştir.

Bu çalışmada, yeni sentezlenen altı **8a-f** bileşiklerinin K_i değerleri AChE'ye karşı değerlendirilmiş ve klinik uygulamalarda nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan referans AChE inhibitörü TAC (K_i : $115,21 \pm 8,98$ nM) ile karşılaştırılmıştır. Veriler, yapısal değişikliklerin enzim-inhibitör arayüzlerini nasıl etkileyebileceğini gösteren inhibisyon gücünde önemli farklılıklar gösterdi. Sentezlenen bileşiklerin K_i değerleri $25,00 \pm 1,69$ nM (**8d** bileşiği) ile $124,81 \pm 22,78$ nM (**8f** bileşiği) arasında değişerek inhibisyon gücünde önemli değişkenlik olduğunu gösterdi. En güçlü inhibitörler (**8d** ve **8c**), TAC ile karşılaştırıldığında sırasıyla 4,61 kat ve 4,3 kat güç artışı göstererek AChE inhibisyonunu optimize etmede grup modifikasyonlarının kritik rolünü vurguladı.

8b (K_i : $58,92 \pm 6,67$ nM, TAC'den 1,96 kat daha güçlü) ve **8e** bileşiklerinin (K_i : $55,27 \pm 11,32$ nM, TAC'den 2,08 kat daha güçlü) her ikisi de TAC'ye karşı gelişmiş inhibisyon göstermektedir, ancak **8d** ve **8c** kadar güçlü değildir. Bu sonuçlar, **8b** ve **8e**'deki fonksiyonel grupların ilaç ve enzim arasında daha iyi etkileşimi desteklediğini, ancak yapıları nedeniyle tam optimizasyona izin veremeyen bazı sterik veya elektronik kısıtlamalar getirdiğini göstermektedir.

Bunun aksine, K_i : $124,81 \pm 22,78$ nM ile **8f**, TAC'den daha az inhibe etti, bu da fonksiyonel türevlerinin AChE'ye karşı afiniteyi artırmayabileceği anlamına gelir. Dikkat çekici bir şekilde, **8a** inhibisyonunda yalnızca mütevazı bir iyileşme göstermiş olsa da (TAC'ye kıyasla 1,13 kat), bu bileşiğin bazı olumlu etkileşimlerden faydalanırken, serideki diğer

inhibitörlerden daha az genel güce sahip olduğunu göstermektedir. Hacimli ikame edicilerin yerleştirilmesi, inhibitörün enzimin katalitik geçidini tamamen işgal etmesini engelleyen olumsuz sterik etkileşimler yaratabilir.

3.7.3 Moleküler yerleştirme simülasyon analizi

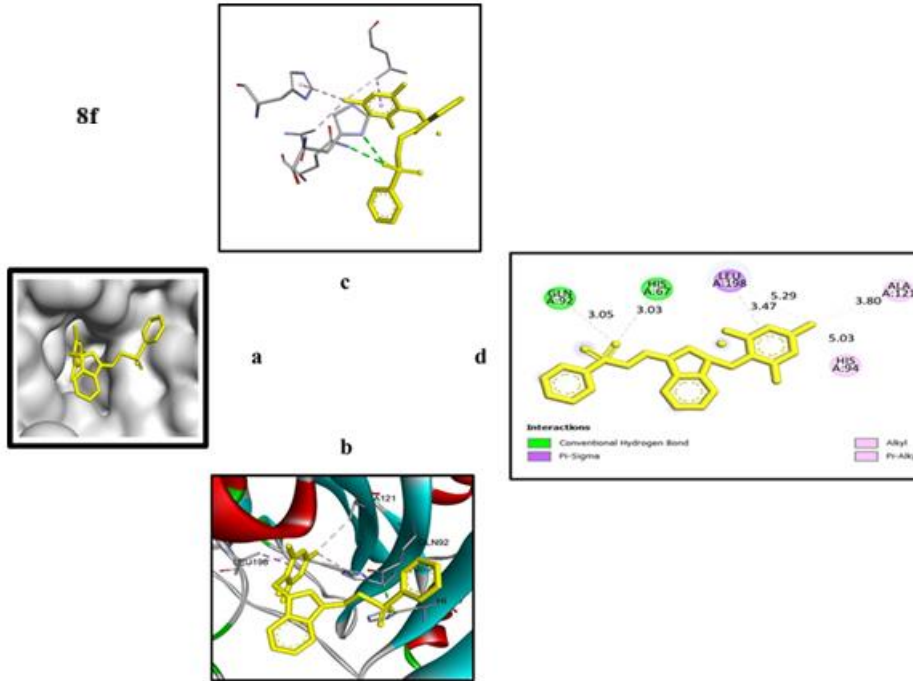
8a-f bileşiklerinin *in silico* moleküler yerleştirme simülasyonları, bileşiklerin ve standartların (takrin ve asetazolamid) üç hedef protein olan hCA I (PDB ID: 1CZM) [198], hCA II (PDB ID: 1XCV) [199] ve AChE (PDB ID: 1B41) [200] ile bağlanma etkileşimlerini ve afinitelerini değerlendirmek için gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin ve standartların hedef proteinlerle bağlanma afiniteleri Çizelge 3.10'da özetlenmiştir. Yerleştirme sonuçları, tüm bileşiklerin hedef proteinlerle güçlü etkileşimler gösterdiğini ve hidrojen bağı, karbon-hidrojen, π - π , π -alkil ve π -sigma etkileşimlerini içeren hedef proteinle çeşitli türlerde temel etkileşimlere sahip olduğunu göstermiştir.

Çizelge 3.10 : **8a-f** bileşiklerinin ve standartların asetazolamid (AZA) ve takrin (TAC) ile hCA I (PDB ID: 1CZM), hCA II (PDB ID: 1XCV) ve AChE (PDB ID: 1B41) arasındaki bağlanma afinitesi.

Compound	PDB ID: 1CZM	PDB ID: 1XCV	PDB ID: 1B41
	Binding affinity (Kj/mol)	Binding affinity (Kj/mol)	Binding affinity (Kj/mol)
8a	-8.7	-5.2	-9.4
8b	-8.0	-7.1	-9.2
8c	-7.2	-7.4	-8.8
8d	-8.9	-6.5	-9.3
8e	-6.8	-6.5	-8.2
8f	-8.6	-7.7	-8.7
AZA	-5.2	-4.3	-
TAC	-	-	-8.6

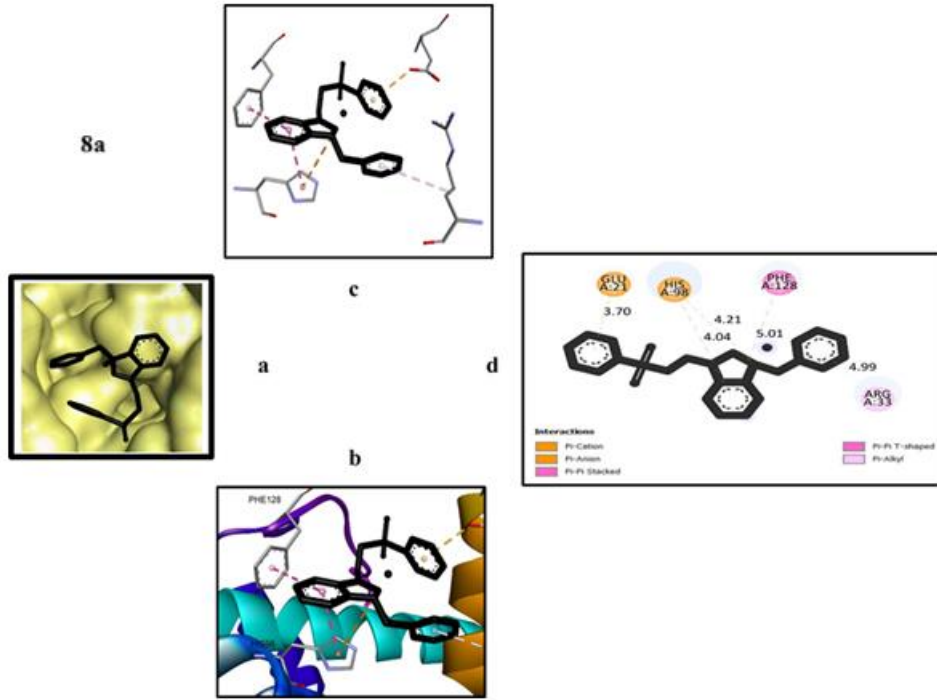
Ayrıca, tüm bileşiklerin hedef protein hCA I (PDB ID: 1CZM) ile standart bileşik asetazolamid (-5,2 Kj/mol) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bağlanma afinitesi değerlerine (-6,8 ila -8,9 Kj/mol aralığı) sahip olduğu bulundu. Çalışılan bileşikler arasında, bileşik **8d** hedef protein hCA I (PDB ID: 1CZM) ile en yüksek bağlanma afinitesini (-8,9 Kj/mol) gösterdi ve GLN 92 ve HIS 67, ARG 296 ile hidrojen bağı, LEU 198 ile π -sigma ve HIS 94 ve ALA 121 ile π -alkil etkileşimleri dahil olmak üzere çeşitli önemli etkileşimler

gösterdi. **8f**'nin hedef protein hCA I (PDB ID: 1CZM) ile etkileşim diyagramları Şekil 3.33'de gösterilmiştir.



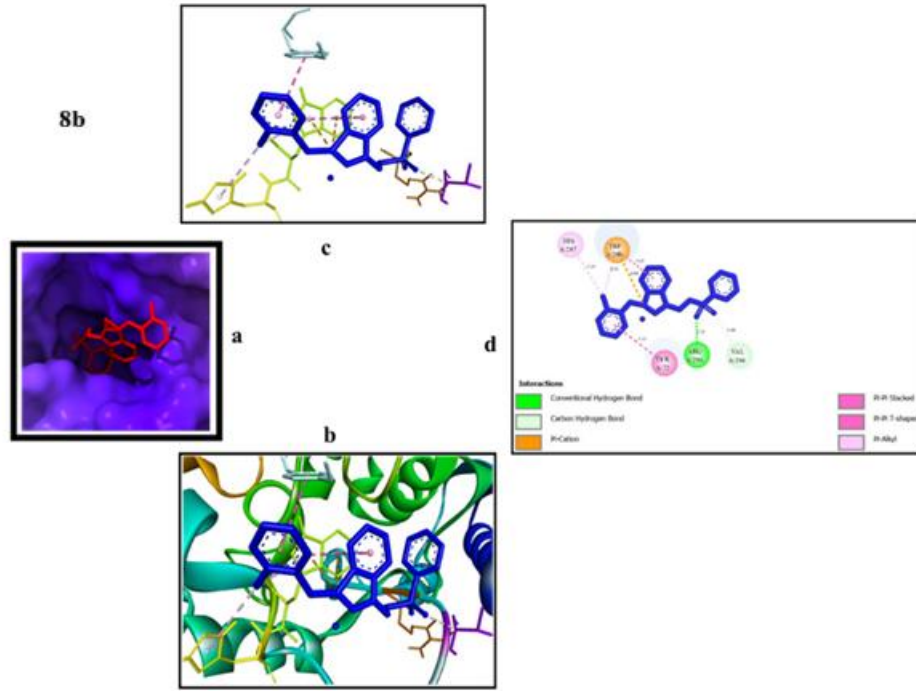
Şekil 3.33 : **8f** bileşiğinin hedef proteinle etkileşim diyagramları (PDB Kimliği: 1CZM) (a) Bağlanma cebinin yüzey görünümü. (b) Bağlanma bölgesindeki **8f**'nin ayrıntılı görünümü (c) Temel etkileşimlerin yakın çekimi. (d) 2 boyutlu etkileşim diyagramı.

8a-f bileşiklerin hedef protein hCA II (PDB ID: 1XCV) ile yerleştirme sonuçları ayrıca tüm bileşiklerin hedef protein hCA II (PDB ID: 1XCV) ile standart bileşik asetazolamid (-4,3 KJ/mol) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bağlanma afinitesi değerine (-5,2 ila -7,7 KJ/mol aralığı) sahip olduğunu göstermiştir. **8f** bileşiği hedef protein ile en yüksek bağlanma afinitesini (-7,7 KJ/mol) göstermiş ve HIS 98 ile elektrostatik π -kasyon etkileşimi ve GLU 21 ile π -anyon etkileşimleri, PHE 128 ve ARG 33 ile π - π etkileşimleri dahil olmak üzere çeşitli önemli etkileşimlerde yer almıştır. **8a**'nın hedef protein (PDB ID: 1XCV) ile etkileşim diyagramları Şekil 3.34'de gösterilmiştir.



Şekil 3.34 : **8a**'nın hedef proteinle etkileşim diyagramları (PDB Kimliği: 1XCV) (a) Bağlanma cebinin yüzey görünümü. (b) Bağlanma bölgesindeki **8a**'nın ayrıntılı görünümü (c) Temel etkileşimlerin yakın çekimi. (d) 2 boyutlu etkileşim diyagramı.

8a-f bileşiklerinin hedef protein AChE (PDB ID: 1B41) ile yerleştirilmesi durumunda, **8a-d,f** bileşiklerinin hedef protein AChE (PDB ID: 1B41) ile standart bileşik takrin (-8,6 KJ/mol) ile karşılaştırıldığında **8e** hariç daha yüksek bağlanma afinitesi değerine (-8,6 ila -9,4 KJ/mol aralığı) sahip olduğu ortaya çıktı. **8a**, hedef proteinle en yüksek bağlanma afinitesini (-9,4 KJ/mol) gösterdi ve ARG 296 ile hidrojen bağı, VAL 294 ile karbon-hidrojen etkileşimi, TRP 286 ile elektrostatik (π -katyon) etkileşimi ve TYR72 ve HIS 287 ile π - π etkileşimi dahil olmak üzere çeşitli önemli etkileşimlerde yer aldı. **8b**'nin hedef proteinle etkileşim diyagramları (PDB Kimliği: 1B41) Şekil 3.35'te gösterilmiştir.



Şekil 3.35 : **8b** bileşiğinin hedef proteinle etkileşim diyagramları (PDB Kimliği: 1B41). (a) Bağlanma cebinin yüzey görünümü. (b) Bağlanma bölgesindeki **8b**'nin ayrıntılı görünümü. (c) Temel etkileşimlerin yakın çekimi. (d) 2 boyutlu etkileşim diyagramı

3.7.4 Fizikokimyasal/İlaç Benzerliği Özellikleri Analizi

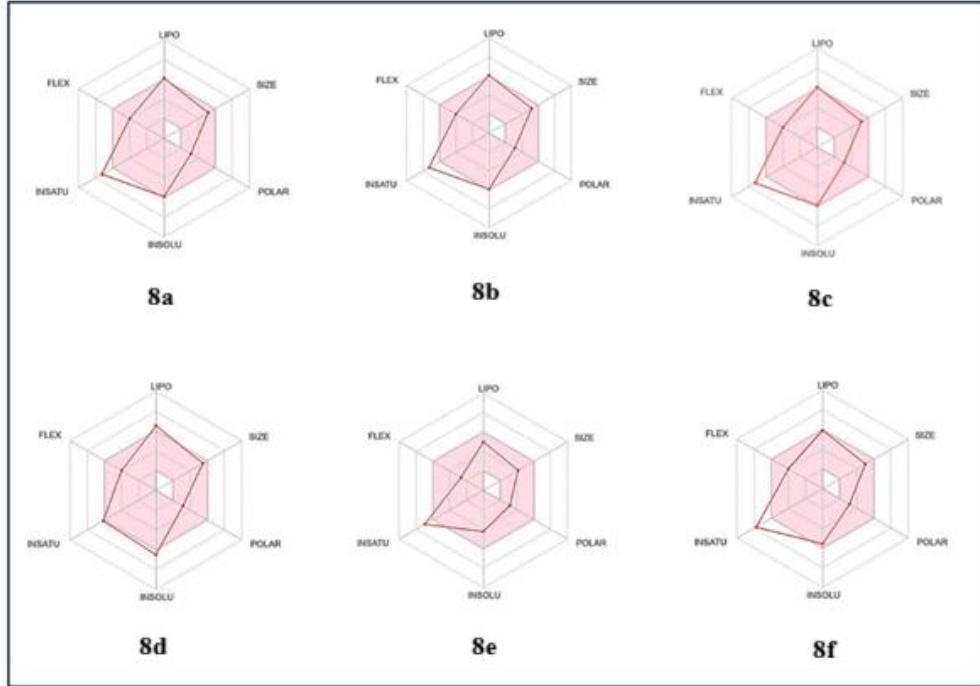
Sentezlenen **8a-f** tuzlarının ilaç benzerliği özellikleri SwissADME ile değerlendirilmiştir. **8a-f** bileşiklerinin fizikokimyasal parametreleri Çizelge 3.11'de verilmiştir.

Çizelge 3.11 : **8a-f** tuzlarının fizikokimyasal özellik profili parametreleri.

ID	MW≤ 500	HBD≤ 5	HBA≤ 10	clogP≤ 5	TPSA< 140 Å²	RB≤ 10	Lipinski	Veber
8a	426.96	0	2	2.57	51.33	6	Yes	Yes
8b	426.96	0	2	2.92	51.33	6	Yes	Yes
8c	426.96	0	2	2.84	51.33	6	Yes	Yes
8d	455.01	0	2	3.19	51.33	6	Yes	Yes
8e	336.84	0	2	1.12	51.33	4	Yes	Yes
8f	412.93	0	2	1.91	51.33	6	Yes	Yes

*MW; Moleküler ağırlık, HBD; Hidrojen bağı vericisi, HBA; Hidrojen bağı alıcısı, RB; Döndürülebilir bağlar.

Tüm bileşikler, 500 Da'nın altında moleküler ağırlık (MW) sergileyerek iyi geçirgenlik ve emilim sağlamıştır. Tüm bileşikler için hidrojen bağı donörü (HBA) sıfır iken, hidrojen bağı alıcısı (HBA) 2 olarak sayılmış ve bu da dengeli bir hidrojen bağı kapasitesine işaret etmiştir. Hesaplanan clogP değeri kabul edilebilir lipofilisite aralığındadır. Ayrıca, TPSA değerleri de 140 Å² eşliğinin altındadır ve bu da verimli hücrel geçirgenliğe işaret etmektedir. Döndürülebilir bağların sayısı 4 ila 6 arasında değişerek biyoyararlanımı tehlikeye atmadan molekül esnekliğini garanti altına almıştır. Lipinski ve Veber kuralı da dahil olmak üzere fizikokimyasal parametreler oral biyoyararlanımı tahmin etmek için belirlenmiştir. Tüm bileşikler, tüm bileşiklerin (1a-f) uygun oral biyoyararlanım profiline sahip olduğunu gösteren Lipinski ve Veber kuralının kılavuz setini takip etmektedir. Bileşiklerin biyoyararlanım radarı Şekil 3.36'da gösterilmiştir.



Şekil 3.36 : Bileşiklerin biyoyararlanım radar grafiği (8a-f).

3.7.5 ADME analizi

Sentezlenen bileşiklerin (8a-f) Emilim, Dağılım, Metabolizma ve Atılım (ADME) parametreleri, farmakokinetik davranışları hakkında bilgi edinmek için SwissADME tarafından da değerlendirilmiştir. Bileşiklerin ADME parametreleri Çizelge 3.12'de verilmiştir.

Çizelge 3.12 : 1a-f bileşiklerinin ADME parametreleri.

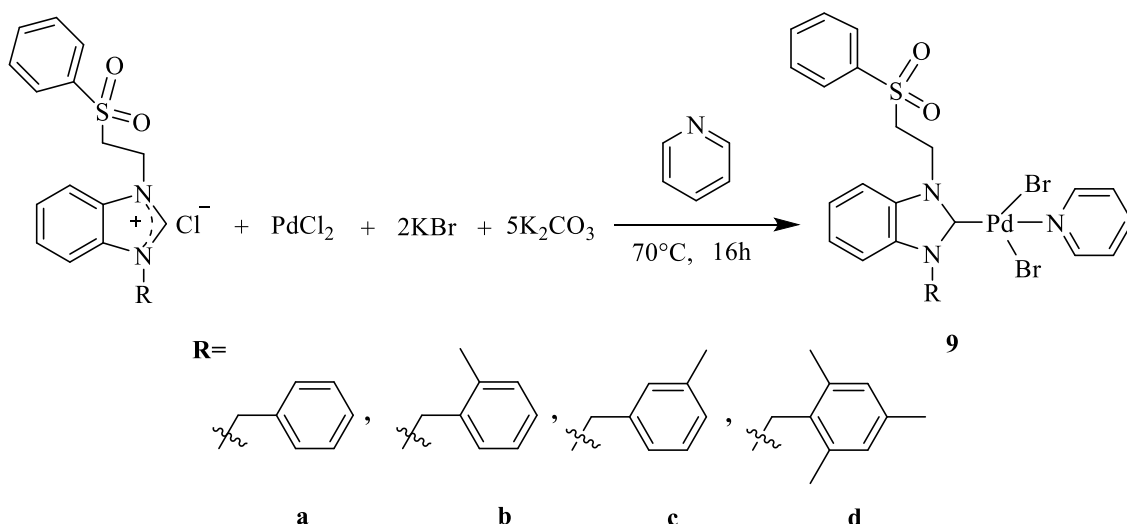
ID	BS	BBB Permea nt	P-gp substra te	Log Kp cm/s	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 Inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
8a	0.55	Yes	Yes	-5.21	No	No	No	No	No
8b	0.55	Yes	Yes	-5.21	No	Yes	Yes	No	No
8c	0.55	Yes	Yes	-5.21	No	Yes	Yes	No	No
8d	0.55	Yes	Yes	-4.87	No	No	No	No	No
8e	0.55	No	Yes	-6.05	No	No	No	No	No
8f	0.55	Yes	Yes	-5.39	No	No	No	No	No

*BS; Biyoyararlanım Puanı, BBB Geçirgenliği; kan beyin bariyeri geçirgenliği, Log Kp (Deri geçirgenliği) cm/s.

Tüm bileşiklerin orta düzeyde biyoyararlanım puanı (0,55) makul oral emilimi göstermektedir. **8e** hariç **8a-d,f** bileşiklerinin kan beyin bariyerini geçeceği öngörülmüştür ve bu da onları nörodejeneratif bozukluklar için potansiyel aday olarak göstermektedir. Bununla birlikte, tüm bileşiklerin P-glikoprotein (P-gp) substratları olduğu ve hücre içi biyoyararlanımı azaltabilecek dışa akış mekanizmalarına duyarlılık gösterdiği bulunmuştur. Deri geçirgenliği (log Kp) değerleri -4,87 ile -6,05 cm/s arasında değişmekte olup, daha düşük deri transdermal geçirgenliğini göstermektedir. Ayrıca, **8b** ve **8c** bileşikleri hariç hiçbir bileşik, majör CYP izoformlarını inhibe etmemiş ve bu da ilaç metabolizması üzerinde potansiyel bir etkisi olmayan daha güvenli bir metabolik profile işaret etmektedir.

3.8 2-(fenilsülfonil)etil Fonksiyonelli NHC-Pd-piridin Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

2-(fenildülfonil)etil sübstitüentli NHC-Pd-piridin kompleksleri, benzimidazolyum tuzu, paladyum klorür ve piridinin tepkimesinden sentezlendi (Şekil 3.37). Yeni komplekslerin yapıları NMR ve FT-IR ile aydınlatıldı. **9a** kompleksine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Şekil 3.38’de verilmiştir. Komplekslerin FT-IR spektrum verileri deneysel kısımda verilmiştir. Ayrıca **9a** bileşiğinin moleküler yapısı X-ışını kırınımı yöntemiyle de aydınlatıldı. Bu bileşiğin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı Şekil 3.39’de verilmiştir.



Şekil 3.37 : 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli NHC-Pd-piridin komplekslerinin sentezi.

NHC-Pd(II)-piridin komplekslerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri:

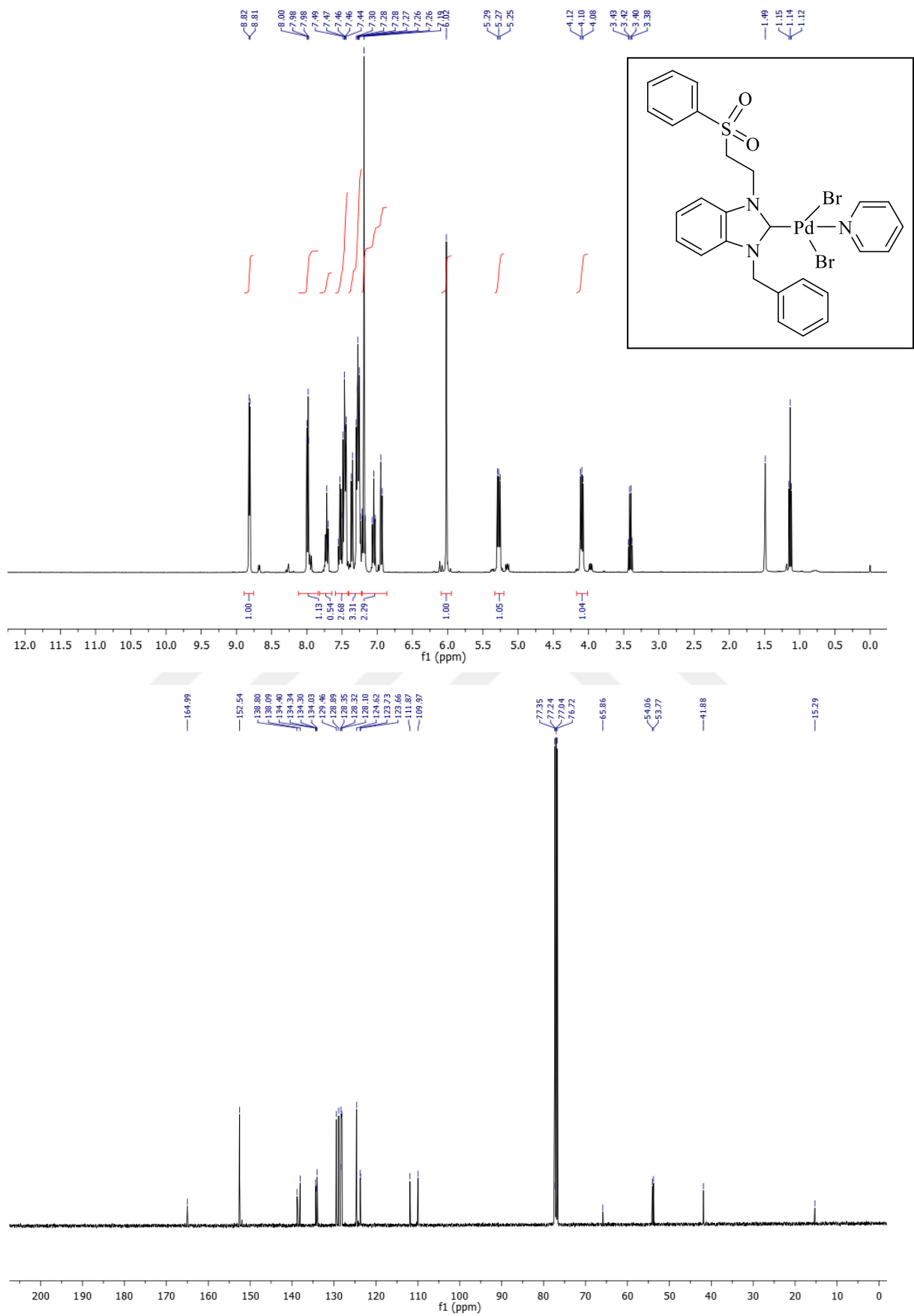
Dibromo[1-benzil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin palladyum (II), **9a**
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.77 – 6.90 (m, 9H), 6.02 (s, 1H), 5.35 – 5.21 (m, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.99 (s), 152.54 (s), 138.80 (s), 138.09 (s), 134.40 (s), 134.34 (s), 134.30 (s), 134.03 (s), 129.46 (s), 128.89 (s), 128.35 (s), 128.32 (s), 128.10 (s), 124.62 (s), 123.73 (s), 123.66 (s), 111.87 (s), 109.97 (s), 54.06 (s), 53.77 (s), 41.88 (s).

Dibromo[1-(2-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin palladyum (II), **9b**

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.53 (s), 164.13 (s), 152.16 (s), 151.93 (s), 141.60 (s), 138.42 (s), 137.97 (s), 137.67 (s), 132.22 (s), 130.25 (s), 129.39 (s), 128.71 (s), 127.86 (s), 124.85 (s), 124.17 (s), 123.46 (s), 112.03 (s), 110.91 (s), 59.52 (s), 50.29 (s), 49.32 (s), 48.87 (s), 19.74 (s), 19.53 (s).

Dibromo[1-(3-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin palladyum (II), **9c**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.76 – 6.88 (m, 10H), 6.80 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.31 – 5.22 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.10 (dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.24 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.88 (s), 152.55 (s), 151.96 (s), 138.72 (s), 138.46 (s), 138.17 (s), 138.06 (s), 137.42 (s), 134.37 (s), 134.31 (s), 134.02 (s),

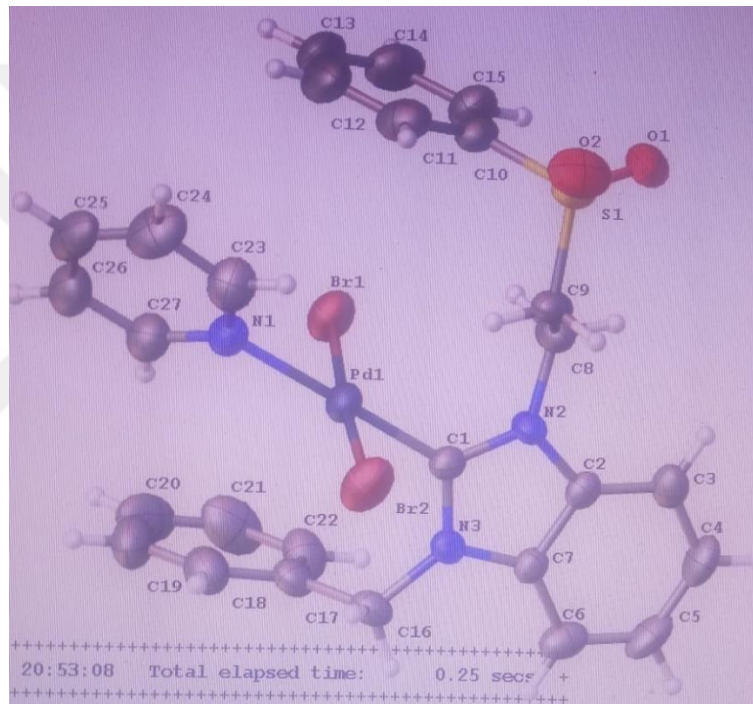


Şekil 3.38 : 9a kompleksine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

129.47 (s), 129.22 (s), 128.33 (s), 125.14 (s), 124.61 (s), 123.69 (s), 111.89 (s), 111.89 (s), 109.94 (s), 109.94 (s), 54.06 (s), 53.70 (s), 41.20 (s), 21.36 (s).

Dibromo[1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-fenilsülfonietil)benzimidazol-3-2-iliden]piridin palladyum (II), **9d**

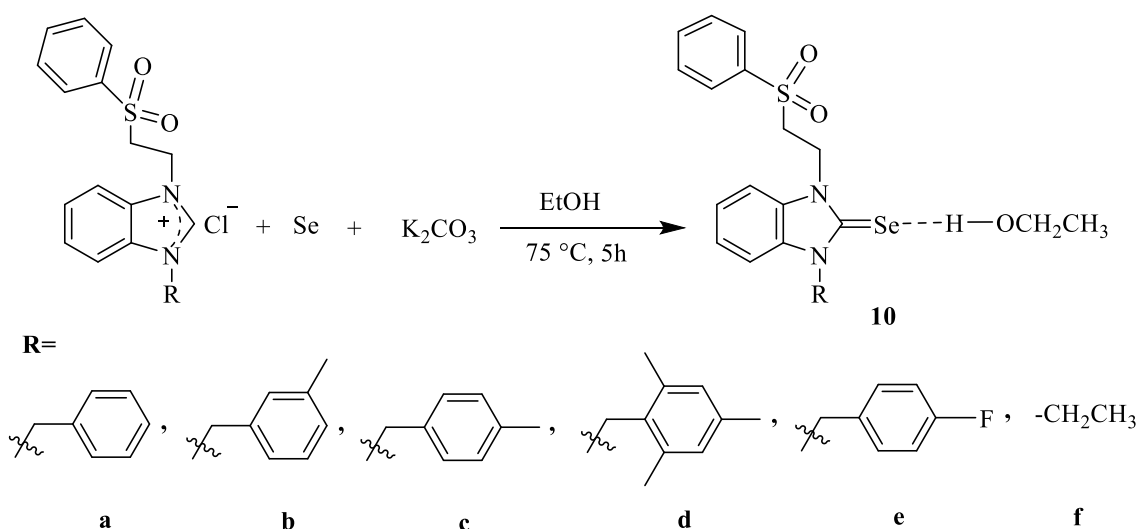
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.06 (s), 143.42 (s), 140.96 (s), 138.14 (s), 133.21 (s), 130.01 (s), 129.38 (s), 128.16 (s), 126.02 (s), 124.11 (s), 123.11 (s), 121.33 (s), 111.62 (s), 110.10 (s), 109.71 (s), 65.89 (s), 54.22 (s), 50.81 (s), 43.95 (s), 41.71 (s), 21.95 – 20.45 (m), 19.83 (s).



Şekil 3.39 : **9a**'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı.

3.9. 2-(fenilsülfonil)etil Fonksiyoneli Benzimidazol-2-selenon Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, **10a-f**

2-(fenilsülfonil)etil süstitüentli benzimidazolyum tuzlarının metalik selenyumla tepkimesinden $\text{NHC}=\text{Se}$ kompleksleri (**10a-f**) senetzlendi (Şekil 3.40). Sentezlenen selenoüre türevlerinin yapısı uygun spektroskopik yöntemlerle (NMR ve FT-IR) aydınlatıldı. NMR spektrumları incelendiğinde selenoüre türevlerinin yapısında etilalkolün varlığında görülmektedir. Bu komplekslerden **10c** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.41’de verilmiştir.



Şekil 3.40 : 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazol-2-selenon komplekslerinin sentezi.

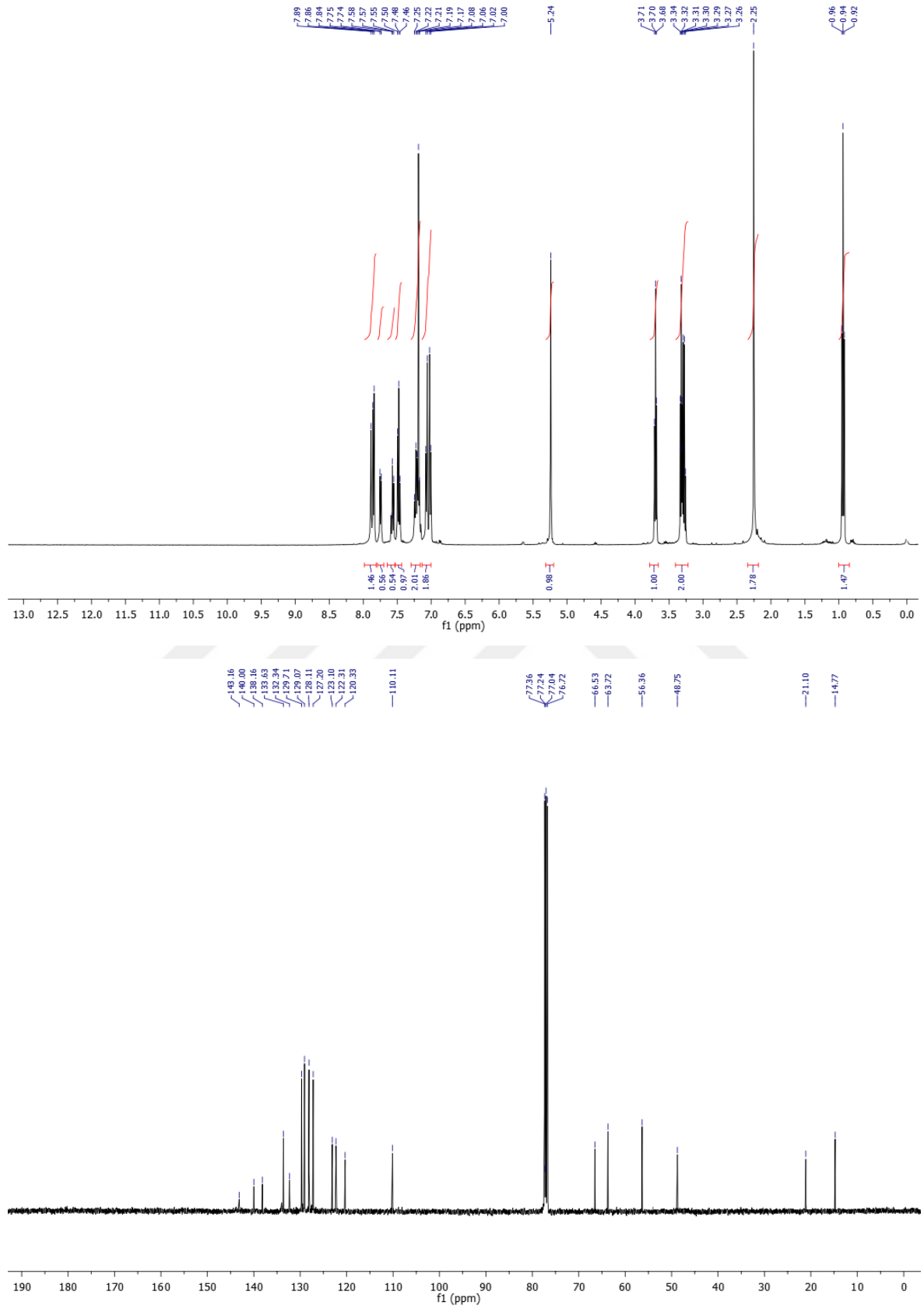
10a-f bileşiklerine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrum verileri:

1-benzil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, **10a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 0.93 (t, 3H, *J*: 7.0 Hz, CH₃CH₂OH); 3.27 (kuar., 2H, *J*: 7.0 Hz, CH₃CH₂OH); 3.31 ve 3.69 (t, 4H, *J*: 6.2 ve 6.3 Hz, -CH₂CH₂SO₂C₆H₅); 5.27 (s, 2H, -CH₂C₆H₅); 6.96-8.03 (m, 14H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 14.8 ve 66.5 (CH₃CH₂OH); 48.9 ve 63.7 (-CH₂CH₂SO₂C₆H₅); 56.4 (-CH₂C₆H₅); 110.1, 120.4, 122.3, 123.1, 127.1, 128.1, 128.3, 129.1, 133.6, 135.5, 140.0 ve 143.4 (Ar-C); 144.1 (C=Se).

1-(3-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, **10b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 0.93 (t, 3H, *J*: 7.0 Hz, CH₃CH₂OH); 3.27 (kuar., 2H, *J*: 7.0 Hz, CH₃CH₂OH); 2.22 (s, 3H, -CH₂C₆H₄CH₃-3); 5.22 (s, 2H, -CH₂C₆H₄CH₃-3); 3.31 ve 3.69 (t, 4H, *J*: 6.2 ve 6.3 Hz, -CH₂CH₂SO₂C₆H₅); 7.05-7.97 (m, 13H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 14.8 ve 66.5 (CH₃CH₂OH); 21.4 (-CH₂C₆H₄CH₃-3); 48.9 ve 63.7 (-CH₂CH₂SO₂C₆H₅); 56.4 (-CH₂C₆H₄CH₃-3); 110.0, 120.4, 122.3, 123.1, 124.4, 127.8, 128.1, 129.0, 129.1, 129.5, 133.6, 135.4, 138.9, 140.0 ve 143.4 (Ar-C); 144.0 (C=Se).



Şekil 3.41 : 10c bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

1-(4-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, **10c**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 0.94 (t, 3H, J : 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); 3.28 (kuar., 2H, J : 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); 2.25 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 5.24 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 3.23 ve 3.70 (t, 4H, J : 6.3 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.05-7.97 (m, 13H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 14.8 ve 66.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); 21.1 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 48.9 ve 67.3 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 56.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 110.1, 120.3, 122.3, 123.1, 127.2, 128.1, 129.1, 129.7, 132.3, 133.6, 138.2, 140.0 ve 143.2 (Ar-**C**); 144.0 (C=Se).

1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, **10d**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 0.94 (t, 3H, J : 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); 3.28 (kuar., 2H, J : 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); 2.17 ve 2.25 (s, 9H, N- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 5.17 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 3.32 ve 3.70 (t, 4H, J : 6.2 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.89-7.86 (m, 11H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 14.8 ve 66.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); 19.6 ve 21.0 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 43.2 ve 56.4 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 63.7 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 109.6, 120.4, 122.3, 122.9, 127.1, 128.1, 129.1, 129.7, 133.6, 137.9, 138.8, 140.0 ve 141.8 (Ar-**C**); 144.0 (C=Se).

1-(4-florobenzil)-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon, **10e**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 5.75 ve 5.79 (s, 4H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$ -); 7.16 (s, 4H, N $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4 ve Ar-**H**); 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar-**H**); 7.29-7.38 (m, 5H, Ar-**H**); 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 50.2 ve 50.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$ -); 123.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -4); 123.6, 126.8, 127.5, 128.0, 128.2, 128.8, 132.1, 133.0, 133.1, 134.3 ve 138.3 (Ar-**C**); 165.8 (C-F); 168.5 (C=Se).

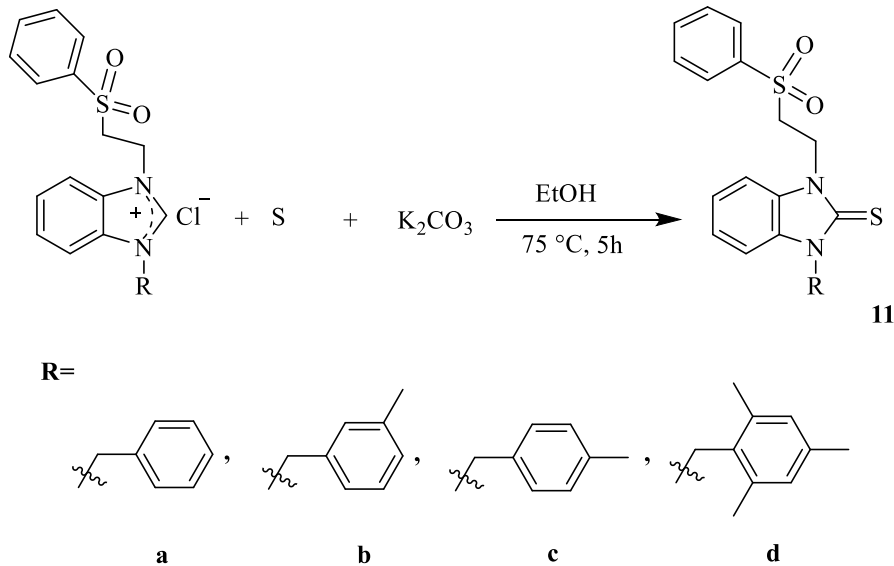
1-etil-3-(2-fenilsülfoniletil)benzimidazol-2-selenon-etil alkol, **11f**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 0.94 (t, 3H, J : 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); 3.33 (kuar., 2H, J : 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); 2.11 (s, 2H, N- CH_2CH_3); 3.29 (kuar., 3H, J : 6.7 Hz, N- CH_2CH_3); 4.61 ve 3.57 (t, 4H, J : 7.0 Hz, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.20-7.86 (m, 9H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 14.8 ve 66.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); 38.6 ve 56.7 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 54.9 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 109.0, 120.7, 122.8, 123.6, 127.6, 128.1, 129.1, 129.5, 133.7, 134.3, 138.5 ve 139.9 (Ar-**C**); 142.8 (C=Se).

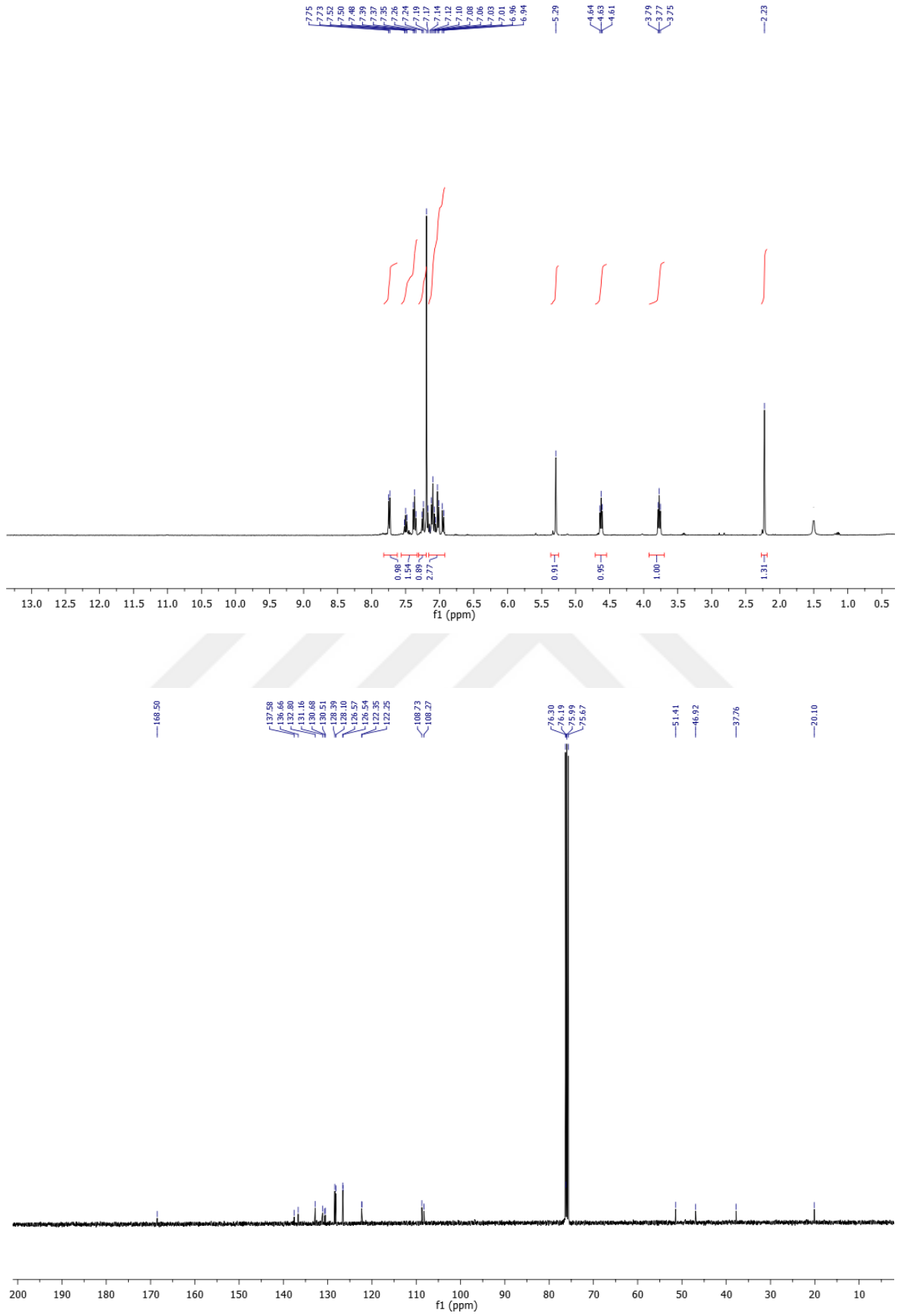
2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli benzimidazol-2-selenon komplekslerinin yapılarını kapsamlı bir şekilde karakterize etmek için çeşitli spektroskopik yöntemler (^1H NMR, ^{13}C NMR ve FTIR) kullanıldı. Benzimidazol-2-selenon komplekslerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde benzilik CH_2 protonlarına ait pikler 5.17 ile 5.27 ppm arasında singlet olarak gözlemlendi. Üçüncü konumdaki N atomuna bağlı $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ grubuna ait metilen hidrojenlere ait proton pikleri 3.23 ile 4.61 ppm arasında singlet ve triplet olarak gözlemlendi. Benzimidazol-2-selenon komplekslerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde karakteristik $-\text{C}=\text{Se}$ grubundaki karbona ait piklerin 144.0 ile 142.8 ppm arasında geldiği gözlemlenmiştir. Benzilik karbona ait pikler 56.4 ila 63.7 ppm arasında gözlemlenmiştir. Sülfonil grubuna bağlı CH_2CH_2 karbon pikleri 43.2 ile 67.3 ppm arasında gözlemlendi. NMR ve FTIR spektrum verileri bu bileşikler için önerilen formüllerle tamamen tutarlıdır.

3.10. 2-(feniltiyon)etil Fonksiyonelli Benzimidazol-2-tiyon Komplekslerinin (11a-d) Sentezi ve Karakterizasyonu

2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının kükürtle tepkimesinden $\text{NHC}=\text{S}$ kompleksleri (**11a-d**) sentezlendi (Şekil 3.42). Sentezlenen tiyooüre türevlerinin yapısı uygun spektroskopik yöntemlerle (NMR ve FT-IR) aydınlatıldı. Bu komplekslerden **11a** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.43'da verilmiştir.



Şema 3.42 : 2-(fenilsülfonil)etil fonksiyonelli benzimidazol-2-tiyon komplekslerinin sentezi.



Şekil 3.43 : 11a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

11a-d bileşiklerine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrum verileri:

1-benzil-3-(2-fenilsülfonietil)benzimidazol-2-tiyon, 11a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 5.34 (s, 2H, N-CH₂C₆H₅); 3.77 ve 4.63 (t, 4H, *J*: 6.9 Hz, NCH₂CH₂SO₂C₆H₅); 6.82-8.08 (m, 14H, Ar-H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃), δ; 38.9 ve 48.2 [NCH₂CH₂SO₂C₆H₅]; 52.5 (NCH₂C₆H₅); 109.4, 109.7, 123.3, 123.4, 127.6, 128.0, 128.8, 129.2 ve 133.8 (Ar-C); 169.7 (C=S).

1-(3-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfonietil)benzimidazol-2-tiyon, 11b

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.22 (s, 3H, N-CH₂C₆H₄CH₃-3); 5.30 (s, 2H, -CH₂C₆H₄CH₃-2); 3.77 ve 4.64 (t, 4H, *J*: 6.9 Hz, N-CH₂CH₂(SO₂)C₆H₅); 6.75-8.16 (m, 13H, Ar-H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃), δ; 21.5 (N-CH₂C₆H₄CH₃-3); 38.8 ve 48.2 [NCH₂CH₂(SO₂)C₆H₅]; 52.5 (NCH₂C₆H₄CH₃-3); 109.3, 109.8, 123.3, 123.4, 124.6, 128.1, 128.2, 128.7, 129.1, 131.6, 131.8, 133.7, 133.9, 135.1 ve 138.6 (Ar-C); 169.8 (C=S).

1-(4-metilbenzil)-3-(2-fenilsülfonietil)benzimidazol-2-tiyon, 11c

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.23 (s, 3H, -NCH₂C₆H₄CH₃-4); 5.29 (s, 2H, NCH₂C₆H₄CH₃-4); 3.77 ve 4.63 (t, 4H, *J*: 6.9 Hz, NCH₂CH₂SO₂C₆H₅); 6.90-7.84 (m, 13H, Ar-H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃), δ; 21.1 (NCH₂C₆H₄CH₃-4); 38.8 ve 48.0 [NCH₂CH₂SO₂C₆H₅]; 51.4 (NCH₂C₆H₄CH₃-4); 109.3, 109.8, 123.3, 123.4, 127.6, 127.8, 127.9, 129.2, 129.4, 129.8, 131.6, 131.8, 132.2, 133.7, 133.8, 137.7, 138.7 ve 141.7 (Ar-C); 168.5 (C=S).

1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(2-fenilsülfonietil)benzimidazol-2-tiyon, 11d

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.18 ve 2.25 (s, 9H, -NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 5.18 (s, 2H, -NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 3.31 ve 3.71 (s, 4H, -NCH₂CH₂SO₂C₆H₅); 6.77-7.85 (m, 11H, Ar-H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃), δ; 19.6 ve 21.3 (-NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 38.7 ve 43.2 (-NCH₂CH₂SO₂C₆H₅); 52.4 (NCH₂C₆H₄(CH₃)₃-2,4,6); 109.6, 120.7, 121.8, 122.8, 126.9, 128.3, 129.5, 133.8, 137.0, 138.4 ve 141.4 (Ar-C); 155.9 (C=S).

2-(fenilsülfonil)etil sübstitüentli benzimidazol-2-tiyon komplekslerinin yapılarını kapsamlı bir şekilde karakterize etmek için çeşitli spektroskopik yöntemler (¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR) kullanıldı. Benzimidazol-2-tiyon komplekslerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde benzilik CH₂ protonlarına ait pikler 5.18 ile 5.34 ppm arasında singlet olarak

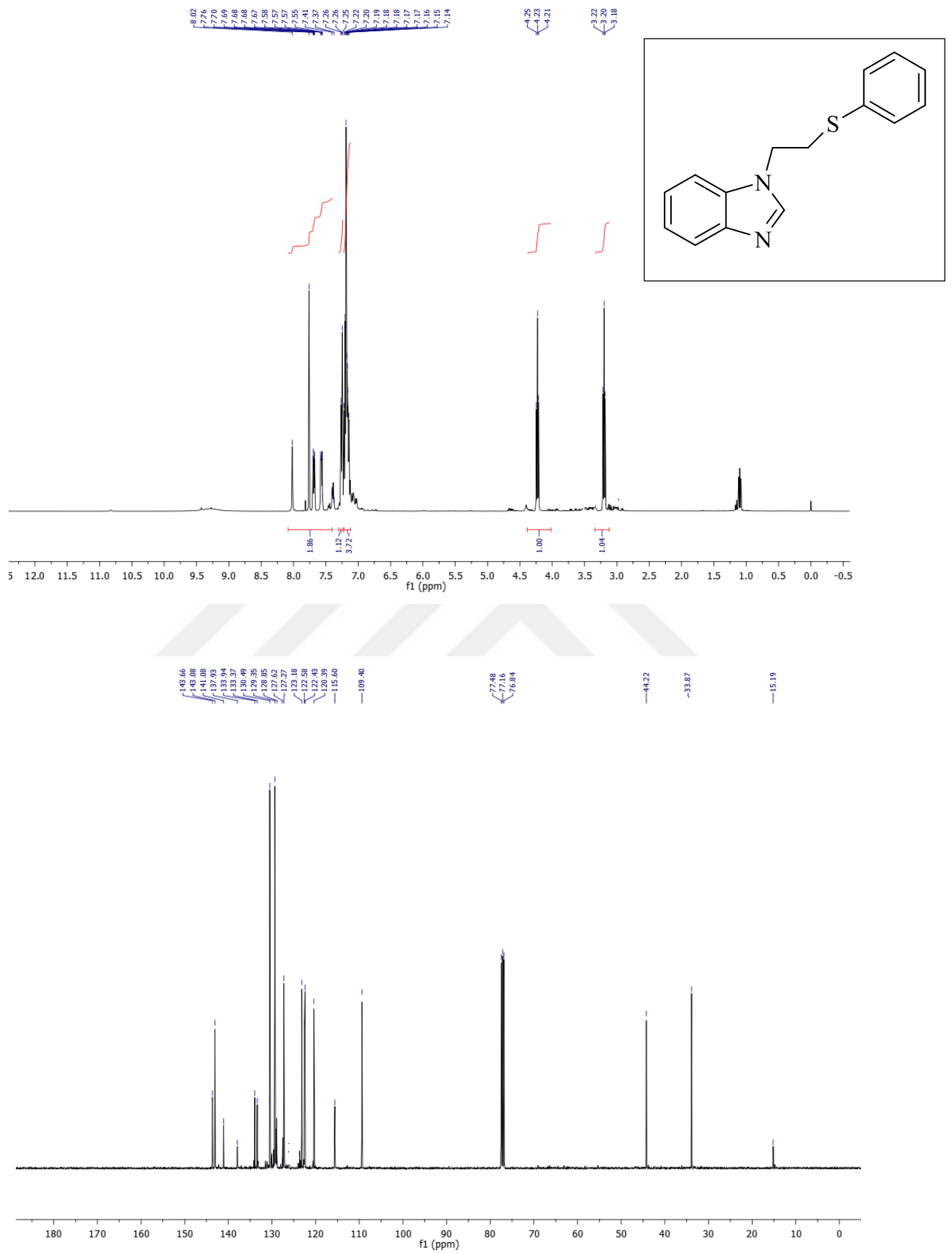
gözlemlendi. Üçüncü konumdaki N atomuna bağlı $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ grubuna ait erilenik hidrojenlere ait proton pikleri 3.31 ile 4.64 ppm arasında singlet ve triplet olarak gözlemlendi. Benzimidazol-2-tiyon komplekslerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde karakteristik $\text{C}=\text{S}$ grubundaki karbona ait piklerin 155.4 ile 169.8 ppm arasında geldiği gözlemlenmiştir. Benzilik karbona ait pikler 51.4 ile 52.5 ppm arasında gözlemlenmiştir. Sülfonil grubuna bağlı CH_2CH_2 karbon pikleri 38.8 ile 48.2 ppm arasında gözlemlendi. NMR ve FTIR spektrum verileri bu bileşikler için önerilen formüllerle tamamen tutarlıdır.

3.11. 2-(fenilsülfid)etil Fonksiyonelli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Enzim İnhibisyon Aktiviteleri

2-(fenilsülfid)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzları sentezlenmesi için ilk basamakta tuz öncülü olarak 1-(2-fenilsülfid)etilbenzimidazol (**12**) benzimidazolün KOH li ortamda 2-(fenilsülfid)etil klorür ile tepkimesinden elde edilmiştir. Bu tuz öncülünün yapısı uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. **7** bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.44’de verilmiştir.

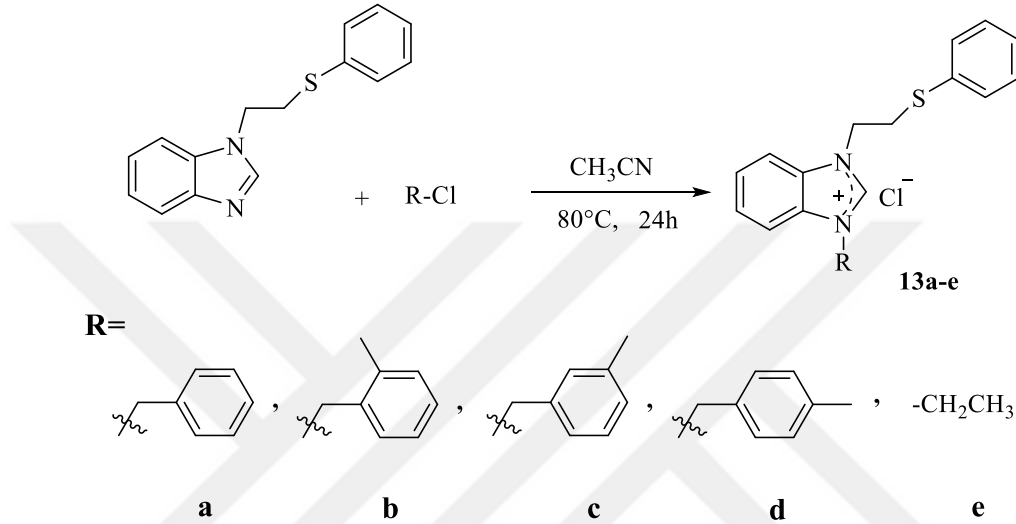
12 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.30 ve 4.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$); 7.30–7.10 (m, 7H, Ar-**H**); 7.57 (dd, $J = 6.0$ ve 3.2 Hz, 1H, Benzimidazol-**CH**); 7.69 (dd, $J = 7.8$ ve 2.2 Hz, 1H, Benzimidazol-**CH**); 7.76 (s, 1H, 2-**CH**). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 33.9 ve 44.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$); 109.0, 115.6, 120.4, 122.4, 122.6, 123.2, 127.3, 129.0, 130.5, 133.4, 133.9, 137.9, 141.1 ve 143.1 (Ar-**C**); 143.7 (2-**CH**).



Şekil 3.44 : 1-(2-fenilsülfitetil)benzimidazol'e (12) ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

2-(fenilsülfite)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzları 1-(2-fenilsülfite)etilbenzimidazol (**12**) ve çeşitli alkil halojenürlerin kuarternizasyon yöntemi ile tepkimesinden elde edilmiştir (Şekil 3.45). Bu yöntemle beş tane yeni benzimidazolyum tuzları sentezlendi. Yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. **13a** bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.46’de verilmiştir. Ayrıca **13a** bileşiğinin moleküler yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılmıştır.



Şekil 3.45 : 2-(fenilsülfite)etil fonksiyonelli benzimidazolyum tuzlarının sentezi.

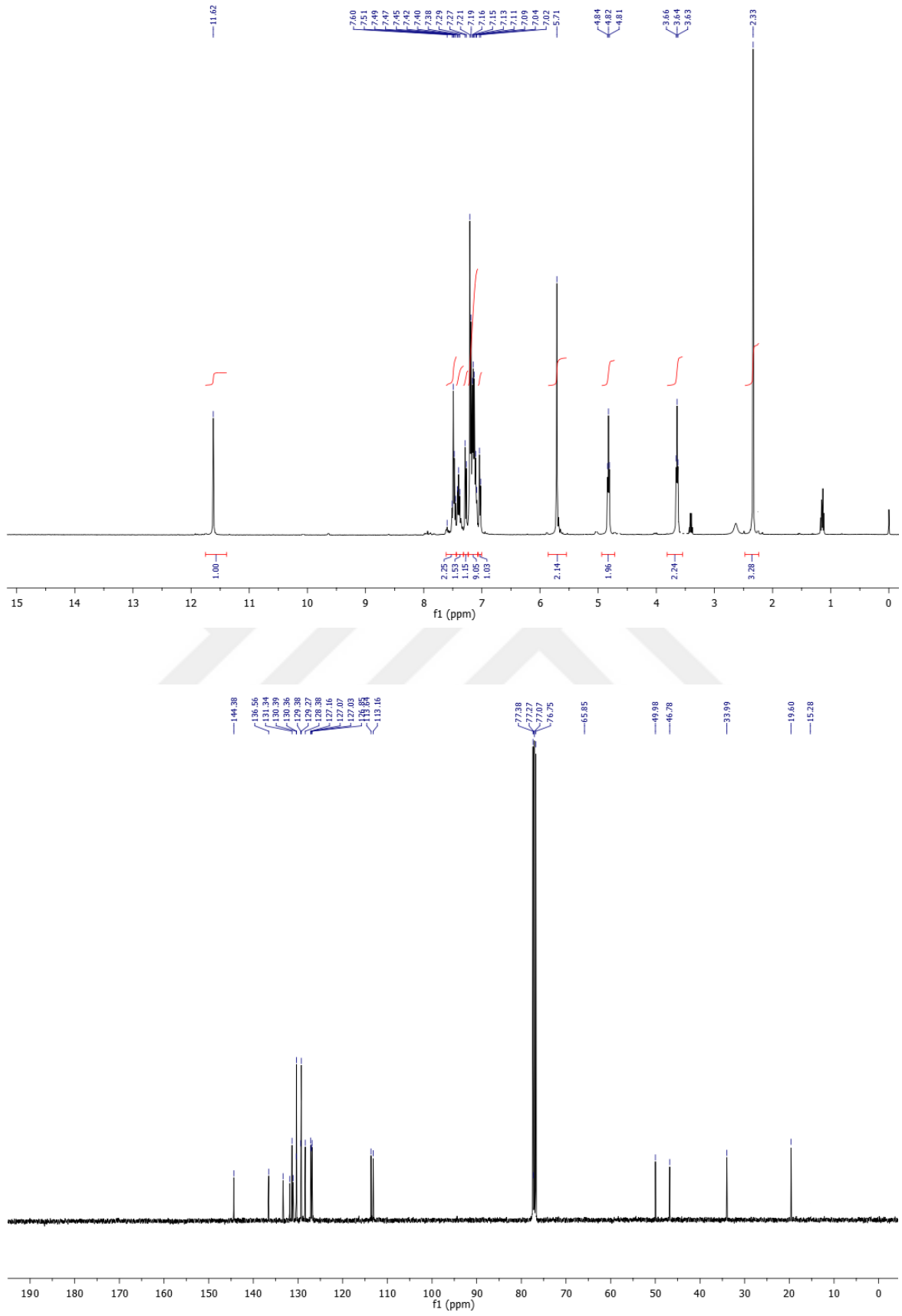
2-(fenilsülfite)etil sübstitüyenli benzimidazolyum tuzların ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri:

1-benzil-3-(2-(fenilsülfite)etilbenzimidazolyum klorür, **13a**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.62 ve 4.80 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$); 5.72 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.92-7.63 (m, 13H, Ar-H); 11.56 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 33.8 ve 47.1 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$); 51.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 113.2, 113.6, 113.8, 114.9, 125.9, 127.0, 127.1, 128.3, 129.2, 129.3, 129.4, 130.3, 13.9, 131.4, 132.6 ve 133.4 (Ar-C); 143.7 (2-CH).

1-(2-metilbenzil)-3-(2-(fenilsülfite)etilbenzimidazolyum klorür, **13b**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 3.64 ve 4.82 (t, $J=6.1$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$); 5.71 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 6.93-7.56 (m, 12H, Ar-H); 11.62 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 19.6 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 34.0 ve 46.8 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$); 50.0 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -2); 126.5, 127.0, 127.1, 127.2, 128.4, 129.3, 129.4, 131.1, 131.3, 131.9, 133.4, 136.6, 137.6 ve 139.3 (Ar-C); 144.4 (2-CH).



Şekil 3.46 : 13b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

1-(3-metilbenzil)-3-(2-(fenilsülfite)etilbenzimidazolyum klorür, **13c**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.30 (s, 3H, -CH₂C₆H₄CH₃-3); 3.66 ve 4.79 (t, *J*= 6.1 Hz, 4H, -CH₂CH₂S-); 5.71 (s, 2H, -CH₂C₆H₄CH₃-3); 6.83-8.35 (m, 12H, Ar-H); 10.08 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 21.4 (-CH₂C₆H₄CH₃-3); 32.2 ve 47.1 (-CH₂CH₂S-); 50.4 (-CH₂C₆H₄CH₃-3); 114.2, 114.4, 125.8, 126.9, 127.1, 127.2, 129.3, 129.5, 129.9, 131.1, 131.6 ve 138.8 (Ar-C); 143.3 (2-CH).

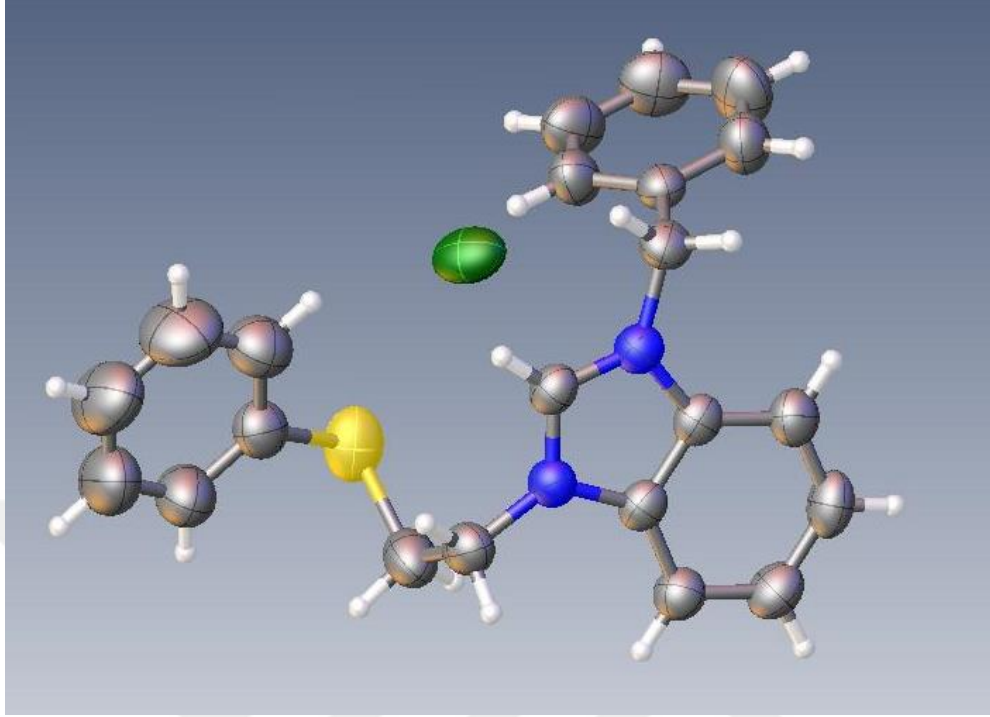
1-(4-metilbenzil)-3-(2-(fenilsülfite)etilbenzimidazolyum klorür, **13d**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.17 (s, 3H, -CH₂C₆H₄CH₃-4); 3.62 ve 4.80 (s, 4H, -CH₂CH₂S-); 5.77 (s, 2H, -CH₂C₆H₄CH₃-4); 6.76-7.61 (m, 12H, Ar-H); 11.51 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 21.2 (-CH₂C₆H₄CH₃-4); 33.8 ve 47.0 (-CH₂CH₂S-); 51.4 (-CH₂C₆H₄CH₃-4); 127.0, 127.1, 128.2, 128.3, 129.2, 129.6, 129.7, 130.0, 130.3, 130.8, 131.4, 131.9, 133.4 ve 139.2 (Ar-C); 143.7 (2-CH).

1-Etil-3-(2-(fenilsülfite)etilbenzimidazolyum klorür, **13e**

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₂CH₃); 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂CH₃); 3.38 ve 4.78 (t, *J*= 6.3 Hz, 4H, -CH₂CH₂S-Ph); 8.86-7.00 (m, 8H, Ar-H); 10.16 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 15.5 ve 42.4 (-CH₂CH₃); 32.1 ve 47.2 (-CH₂CH₂S-); 111.4, 113.9, 114.2, 115.4, 118.8, 126.8, 126.9, 129.3, 129.6, 129.7, 131.1, 131.6, 134.7 ve 142.8 (Ar-C); 143.4 (2-CH).

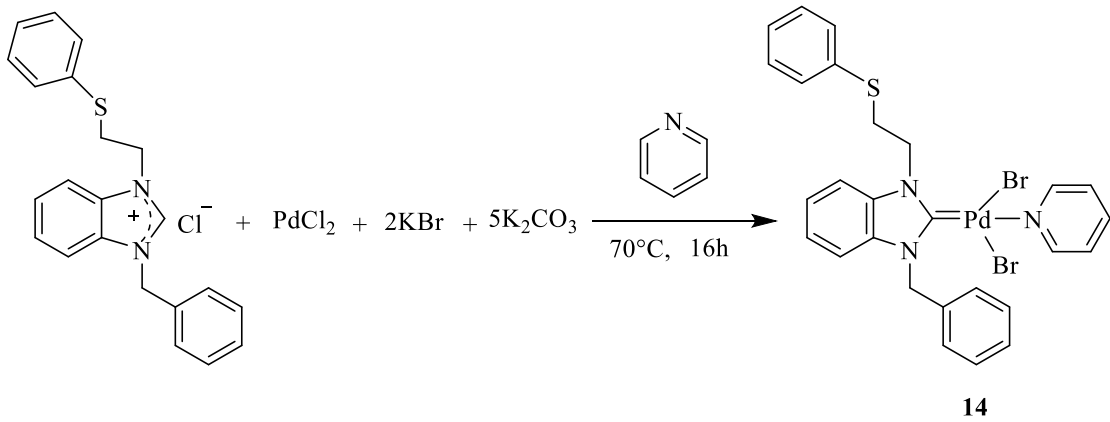
2-(fenilsülfite)etil sübstitüentli benzimidazol tuzlarının yapılarını kapsamlı bir şekilde karakterize etmek için çeşitli spektroskopik yöntemler (¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR) kullanıldı. Tüm bileşiklerin NMR ve FTIR verileri bu tuzlar için önerilen formüller ile tamamen uyumludur. Bu tuzların ¹H NMR spektrumları incelendiğinde en karakteristik pik benzimidazolyum halkasının ikinci karbonundaki asidik protona ait pikler **13a-e** tuzları için sırasıyla 11.56 11.62, 10.08, 11.51 ve 10.16 ppm de singlet olarak gözlenmiştir. Benzilik proton pikleri 5.71 ile 5.7 ppm arasında singlet olarak gözlendi. PhSCH₂CH₂- metilen protonlarına ait pikler 3.62 ile 4.82 ppm arasında triplet veya singlet olarak gözlendi. Yeni tuzların ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde karakteristik benzimidazol halkasının ikinci konumundaki karbon atomuna ait pikler **13a-e** tuzları için sırasıyla 143.7, 144.4, 143.3, 143.7 ve 143.2 ppm de gözlenmiştir. Kükürt atomuna bağlı metilen karbonlarına ait pikleri 32 ile 48 ppm arasında gözlendi.

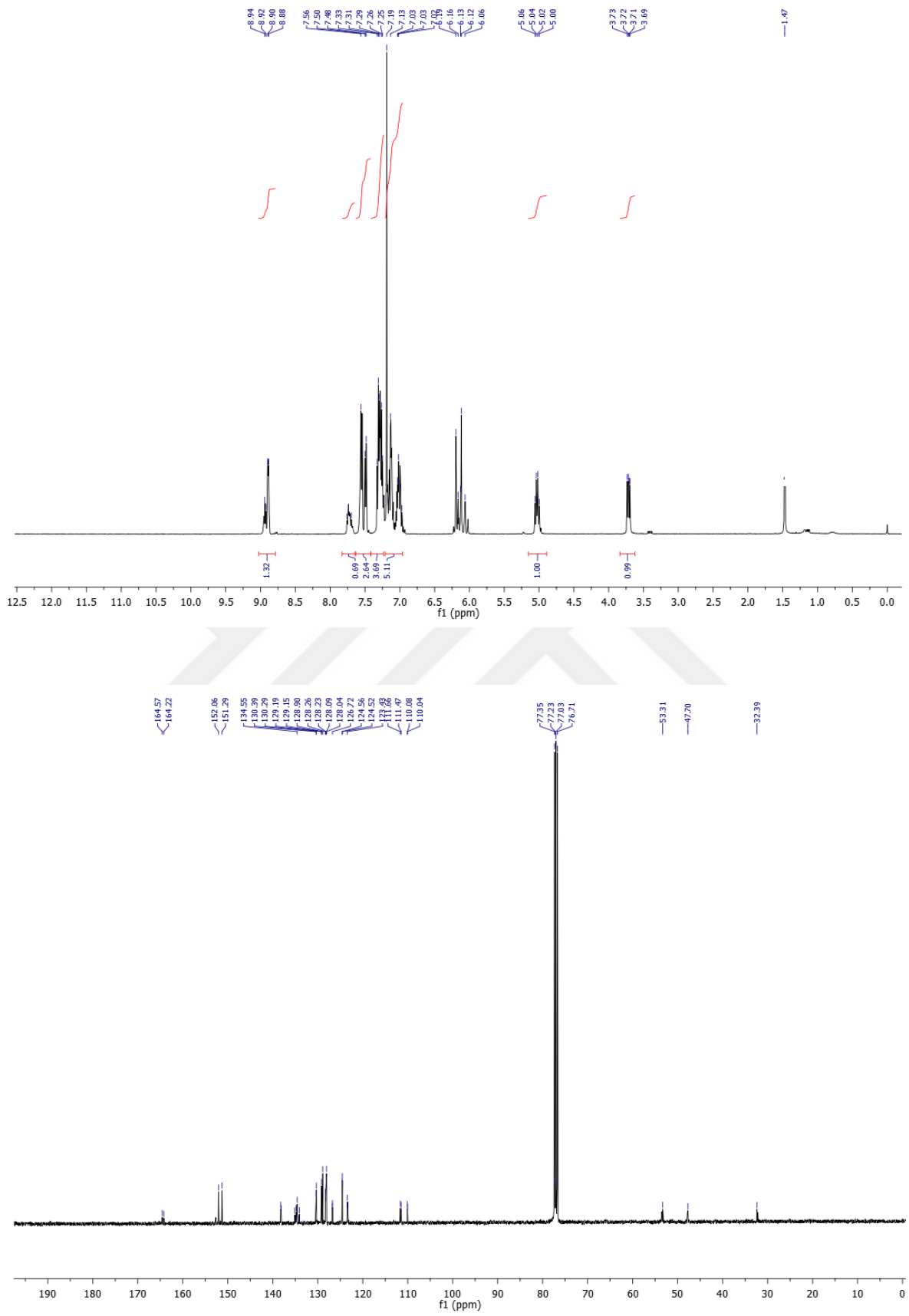


Şekil 3.47 : 13e'nin atom etiketleme şemasını gösteren moleküler yapısı.

3.12 2-(fenilsülfite)etil Fonksiyonulli NHC-Pd-piridin Kompleksinin (14) Sentezi ve Karakterizasyonu

2-(fenilsülfite)etil süstitüentli NHC-Pd-piridin kompleksi (14), 1-benzil-3-(2-fenilsülfiteetil)benzimidazolyum tuzu, paladyum klorür, potasyum bromür ve piridin tepkimesinden sentezlendi. Yeni kompleksin yapısı NMR ve FT-IR ile aydınlatıldı. 14 kompleksine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.48'de verilmiştir.





Şekil 3.48 : 14 kompleksine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.

14 kompleksinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri:

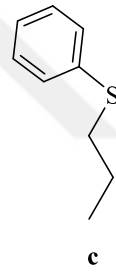
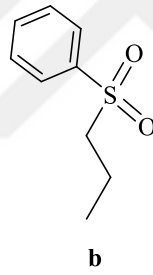
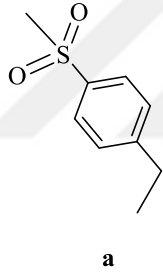
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.71 (dd, $J = 9.3$ ve 6.7 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-Ph}$); 5.03 (dd, $J = 16.3$ ve 8.2 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-Ph}$); 6.01-6.26 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.94-7.34 (m, 11H, Ar-H); 7.49 ve 7.55 (d, $J = 7.2$ ve 7.4 Hz, 5H, S- C_6H_5); 8.89 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, Py-H); 8.92-8.99 (m, 1H, Py-H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 41.9 ve 53.8 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$); 514.1 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 110.0, 111.9, 123.7, 124.6, 128.1, 128.3, 128.9, 129.5, 134.0, 134.3, 134.4, 138.1, 138.8 ve 152.5 (Ar-C); 165.0 (Pd-C_{karben}).



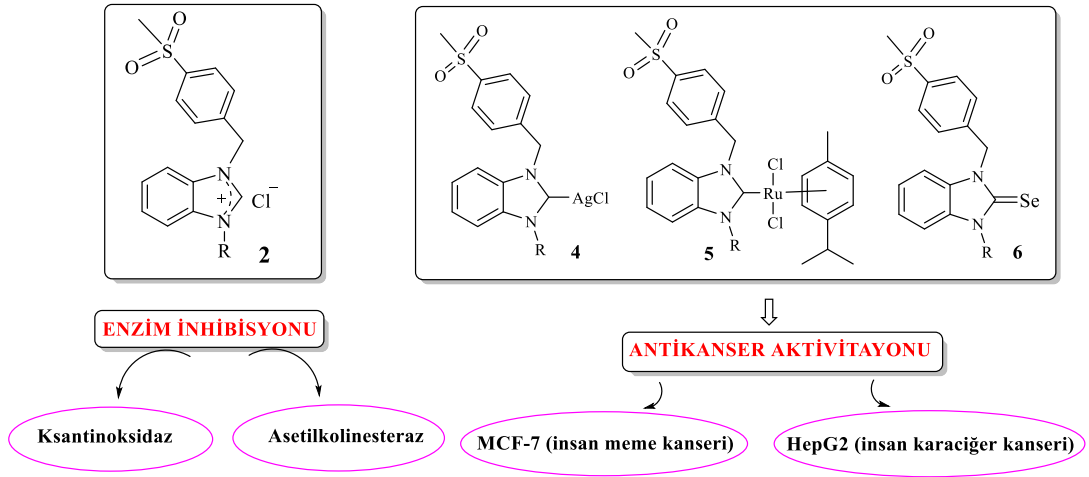
4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu tez çalışması, kükürt donör gruplarıyla fonksiyonellenmiş yeni NHC ligandları ve kompleksleri üzerine özgün bir yaklaşım ortaya koymuştur. Hem koordinasyon kimyasına katkı sağlayan yapılar hem de biyolojik potansiyele sahip moleküller sentezlenmiş, böylece organik, inorganik ve biyolojik kimya arasında köprü kuran bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler, ileride yapılacak daha kapsamlı araştırmalara sağlam bir zemin hazırlamakta ve yeni fonksiyonel kompleks tasarımları için umut vaatetmektedir.

Kükürt içeren bileşikler organik sentez, ilaçlar, biyoaktif ürünler, tarım kimyasalları, yarı iletkenler ve organik boyalarda büyük önem taşır. Bunlar arasında organosülfon bileşikler, önemli biyolojik aktiviteler gösteren bir dizi bileşikte meydana geldikleri ve muazzam sentetik fayda gösterdikleri için büyük ilgi görmüştür. Bu nedenlerden dolayı tez kapsamında üç tür organokükürt fonksiyonelli benzimidazol temelli NHC öncülleri ve karben kompleksleri sentezlendi. Sübstitüent olarak üç farklı organokükürt grupları [4-metilsülfonilbenzil (a), 2-(fenilsülfonil)etil (b) ve 2-(fenilsülfid)etil (c)] kullanılmıştır.



Çalışmada ilk olarak 4-(metilsülfonil)benzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları sentezlenmiştir. Bu tuzların yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle belirlenmiş ve iki tuzun (**2e** ve **2f**) x-ışını kırınımı ile moleküler yapıları aydınlatılmıştır. Sentezlenen **2a-j** tuzlardan; i) NHC-Pd-piridin (**3**), ii) NHC-Ag (**4**), iii) NHC-Ru (**6**) ve iv) NHC=Se (**7**) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış. Ek olarak **4c** ve **5g** komplekslerinin moleküler yapıları X-ışını kırınımı ile de aydınlatılmıştır.



4-(metilsülfonil)benzil süstitüyenli benzimidazolyum tuzları (**2**) ksantinoksidaz (XA) ve asetilkolinesteraz (AChE) enzimlerine karşı inhibisyon aktiviteleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar çizelge 3.1’de verilmiştir. Çizelge 3.1 incelendiğinde benzimidazolyum tuzlarının XO aktivitesi üzerindeki IC₅₀ değerlerinin 0,218 ila 1,927 μ M aralığında olduğunu bulunmuştur. Standart ilaç olan allopurinolün IC₅₀ değeri 1,56 μ M olarak bulunmuştur. Bu bileşikler üzerinde yapılan *in vitro* aktivite testinde, tüm benzimidazolyum tuzları, allopurinole kıyasla ksantin oksidaz inhibitörü olarak daha yüksek davranış göstermiştir. Bu tuzların AChE aktivitesi üzerindeki IC₅₀ değerlerinin 1,328 ila 5,22 μ M arasında değişen değerler ölçülmüştür. Çizelge 3.1’de görüldüğü gibi benzimidazolyum tuzlarının en güçlü inhibisyon değeri **2g** bileşiği tarafından gösterilirken, daha az etkili olan **2b** bileşiği olduğu bulunmuştur.

Ayrıca, **2c**, **2d** ve **2g** bileşiklerinin AChE ve XO hedeflerin aktif bölgelerindeki davranışları moleküler yerleştirme çalışmaları kullanılarak belirlendi. Bu arada, seçilen hedeflere göre biyokimyasal ilişkileri ortaya çıkarıldı. İki hedef AChE (PDB: 4EY6) ve XO (PDB: 3NVY) idi. Elde edilen sonuçlar, etkileşim mekanizmasını ve hedef proteinlerin, AChE ve XO’nun bağlanma bölgesinde hangi tür bağlanmayan etkileşimlerin yer aldığını gösterilmiştir.

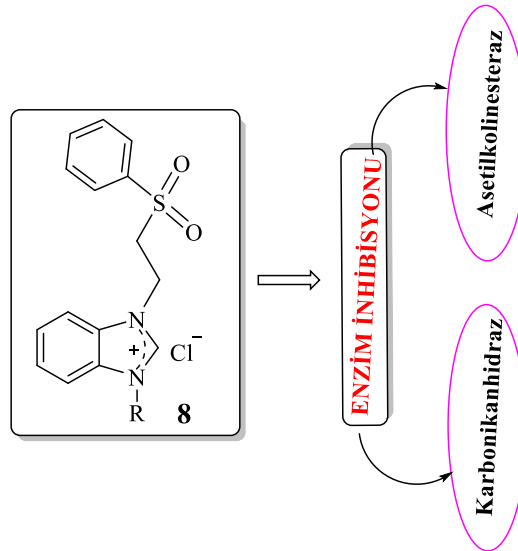
4-(Metilsülfonil)benzil süstitüyenli NHC-Ag(I) (**4a-k**) komplekslerin antikanser değerlendirmeleri MCF-7 ve SH-SY5Y hücre hatlarına karşı MTT testi ile gerçekleştirildi. NHC-Ag kompleksleri (**4a-k**) her iki hücre hatlarında standart ilaç olan sisplatine göre daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği saptanmıştır (Çizelge 3.4).

4-(Metilsülfonil)benzil süstitüyenli NHC-Ru(II) (**5a-i**) komplekslerin antikanser değerlendirmeleri MCF-7 ve HepG2 hücre hatlarına karşı MTT testi ile gerçekleştirildi. Çizelge 3.5’de komplekslerin MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinin üzerindeki IC₅₀

antikanser değerleri incelendiğinde en düşük IC_{50} değerine sahip **5e**'nin en etkili kompleks olduğu görülmüştür. Çizelge 3.6'da komplekslerin HepG2 insan karaciğer kanseri hücrelerinin üzerindeki IC_{50} antikanser değerleri incelendiğinde sentezlenen tüm komplekslerin tamamının (+) Kontrol olarak kullanılan cisplatinden HepG2 insan karaciğer kanser hücrelerini öldürme bakımından daha etkili olduğu belirlenmiştir. Özellikle, **5e** kompleksi 55.40 $\mu\text{g/mL}$ lik bir IC_{50} konsantrasyonu ile en yüksek sitotoksik aktiviteyi göstermiştir. Ayrıca bu komplekslerin DNA bağlanma kapasiteleride incelenmiştir.

4-(Metilsülfonil)benzil sübstityentli $\text{NHC}=\text{Se}$ (**6**) komplekslerin antikanser değerlendirmeleri MCF-7 ve SH-SY5Y hücre hatlarına karşı MTT testi ile gerçekleştirildi. **6a-i** komplekslerinin hem MCF-7 hem de SH-SY5Y hücre hatlarında 1000 μM 'ye kadar olan konsantrasyonlar da belirgin bir sitotoksik etki göstermediğini ortaya koymuştur ($IC_{50} > 1000 \mu\text{M}$). Bu bileşiklerden **6i** bileşiği MCF-7 hücre hattında $214.93 \pm 13.09 \mu\text{M}$ IC_{50} değeri ile sınırlı bir sitotoksik etki gösterirken SH-SY5Y hücre hattında IC_{50} değeri $> 1000 \mu\text{M}$ olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.8).

2-(fenilsülfonil)etil ve 2-(fenilsülfil)etil sübstityentli benzimidazolyum tuzları (**8** ve **13**) sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Ayrıca **8b** ve **13a** bileşiklerinin moleküler yapıları X-ışını kırınımı yöntemiyle de aydınlatılmıştır. Bu tuzlardan 2-(fenilsülfonil)etil sübstityentli benzimidazolyum tuzların (**8a-f**) karbonikanhidraz ve asetilkolinesteraz enzimlerine karşı inhibitör etkileri incelendi.



2-(fenilsülfonil)etil sübstityentli benzimidazolyum tuzları (**8**) karbonikanhidraz (CA) ve asetilkolinesteraz (AChE) enzimlerine karşı inhibisyon aktiviteleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar çizelge 3.9'da verilmiştir. Burada, altı yeni sentezlenen bileşiğin (**8a-f**)

hCA I üzerindeki inhibitör etkinliği araştırıldı ve aktiviteyi klinik olarak uygulanan standart inhibitör AZA ile karşılaştırdık. Bileşik **8d** ve **8f** sırasıyla 87.69 ± 10.13 nM ve 131.41 ± 8.84 nM'lik K_i değerleri sergiledi, her ikisi de AZA'ya kıyasla gelişmiş inhibisyon göstermiştir. Sentezlenen bileşiklerin K_i değerleri $25,00 \pm 1,69$ nM (**8d**) ile $124,81 \pm 22,78$ nM (**8f**) arasında değişerek inhibisyon gücünde önemli değişkenlik olduğunu gösterdi. En güçlü inhibitörler (**8c** ve **8d**), TAC ile karşılaştırıldığında sırasıyla 4,61 kat ve 4,3 kat güç artışı göstererek AChE inhibisyonunu optimize etmede grup modifikasyonlarının kritik rolünü vurguladı.

Bu tez çalışmasının son aşamasında, 2-(fenilsülfonil)etil/2-(feniltiyon)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarından NHC-Pd-Pirinin (**9** ve **14**), NHC=Se (**10**) ve NHC=S (**11**) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca **9a** kompleksinin moleküler yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile de aydınlatılmıştır.

Ayrıca;

Kükürt donörlü NHC-Pd-piridin komplekslerinin biyolojik aktiviteleri incelenecektir.

2-(feniltiyon)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon aktiviteleri incelenecektir.

2-(feniltiyon)etil sübstitüentli benzimidazol-2-selenon ve benzimidazol-2-tiyon türevlerinin biyolojik özellikleri incelenecektir.

KAYNAKLAR

- [1] **Who, H. B.** (2022). *Cancer fact sheet*, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- [2] **MDPI.** (2024). Overcoming chemotherapy resistance in metastatic cancer: A comprehensive review, *Biomedicines*, **12**(1), 183.
- [3] **Aggarwal, R., Kumar, P., Kumar, S., Sadana, R., Lwanga, R., Campbell, J., & Chaubal, V.** (2024). Design, synthesis, and in vitro cytotoxic studies of some novel arylidene-hydrazinyl-thiazoles as anticancer and apoptosis-inducing agents, *ACS omega*, **9**(37), 38832-38845.
- [4] **Neophytou, C. M.** (2025). Recent advances in anti-cancer drugs, *International Journal of Molecular Sciences*, **26**(17), 8446.
- [5] **Min, H.-Y., Lee, Y. J., & Kim, S.** (2022). Molecular targeted therapy for anticancer treatment: mechanisms, resistance, and toxicity, *Experimental & Molecular Medicine*, **54**(3), 337–356.
- [6] **Sunder, S. S., et al.** (2023). Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**(1), 179.
- [7] **Purdue University.** (n.d.). (2025). The chemistry of oxygen and sulfur. <https://chemed.chem.purdue.edu/genchem/topicreview/bp/ch10/group6.php>.
- [8] **Kormarnisky, L.A.; Christopherson, R.J.; Basu, T.K.** (2003). Sulfur: its clinical and toxicologic aspects. *Nutrition*, **19**, 54-61.
- [9] **Parcell, S.** (2022). Sulfur in human nutrition and applications in medicine Altern, *Med. Rev.*, **7**, 22-44.
- [10] **Varin, L.; Chamberland, H.; Lafontaine, J.G.; Richard, M.** (1997). The enzyme involved in sulfation of the turgorin, gallic acid 4-O-(β -D-glucopyranosyl-6'-sulfate), *Mimosa pudica*. *Plant J.*, **12**, 831-838.
- [11] **Bick, J.A.; Leustek, T.** (1998) Plant sulfur metabolism-the reduction of sulfate to sulphite, *Curr Opin Plant Biol.* **1**, 240-244.
- [12] **Colovic, M. B., Vasic, V. M., Djuric, D. M., & Krstic, D. Z.** (2018). Sulphur-containing amino acids: protective role against free radicals and heavy metals. *Current medicinal chemistry*, **25**(3), 324-335.
- [13] **Ahmad, I.** (2015). Shagufta. Sulfones: An important class of organic compounds with diverse biological activities, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **7**(3), 19-27.
- [14] **Liang, S., Hofman, K., Friedrich, M., Keller, J., & Manolikakes, G.** (2021). Recent progress and emerging technologies towards a sustainable synthesis of sulfones, *ChemSusChem*, **14**(22), 4878-4902.
- [15] **Nogueira, C. W., Zeni, G., & Rocha, J. B.** (2004). Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology, *Chemical reviews*, **104**(12), 6255-6286.
- [16] "Organosulfur" . *Britannica.com*. Erişim tarihi: 21Mart 2014. https://tr.wikipedia.org/w/index.php?title=Organosülfür_bileşikler&veaction=edit.
- [17] **Sahu, S. C.** (2002). Dual role of organosulfur compounds in foods: a review, *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, **20**(1), 61-76.
- [18] **Soleimani, M., Bassi, A., & Margaritis, A.** (2007). Biodesulfurization of refractory organic sulfur compounds in fossil fuels, *Biotechnology advances*, **25**(6), 570-596.
- [19] **Lu, Y., Zhang, M., & Huang, D.** (2022). Dietary organosulfur-containing compounds and their health-promoting mechanisms, *Annual Review of Food Science and Technology*, **13**, 287–313. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-052720-010127>.
- [20] **Liu, H., Fan, J., Zhang, P., Hu, Y., Liu, X., Li, S. M., & Yin, W. B.** (2021). New insights into the disulfide bond formation enzymes in epidithiodiketopiperazine alkaloids, *Chemical Science*, **12**(11), 4132-4138.

- [21] **Borthwick AD.** (2012). 2,5-Diketopiperazinler: Sentez, Reaksiyonlar, Tıbbi Kimya ve Biyoaktif Doğal Ürünler, *Kimyasal İnceleme*, **112** (7): 3641– 3716.
- [22] **Mu, Y., Zhou, Y., Zhang, X., & Shao, Y.** (2025). Exploring the mechanisms and targets of proton pump inhibitors-induced osteoporosis through network toxicology, molecular docking, and molecular dynamics simulation, *Frontiers in Pharmacology*, **16**, 1592048. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1592048>.
- [23] **McIntyre, R. S., & Gitlin, M. J.** (2012). Quetiapine XR: current status for the treatment of major depressive disorder, *Journal of Affective Disorders*, **141**(2-3), 141-150. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.04>.
- [24] **M. Rai, A.P. Ingle, P. Paralikar,** (2016). Sulfur and Sulfur Nanoparticles as Potential Antimicrobials: from Traditional Medicine to Nanomedicine, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **14**. 969–978.
- [25] **Sharma, P. K.** (2017). A review: Antimicrobial agents based on nitrogen and sulfur-containing heterocycles, *Asian J. Pharm. Clin. Res*, **10**(2), 47-49.
- [26] **S.K. Verma, S. Rangappa, R. Verma, F. Xue, S. Verma, K.S.S. Kumar, K. S. Rangappa,** (2024). Sulfur (SVI)-containing heterocyclic hybrids as antibacterial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its SAR, *Bioorg. Chem.* **107241**.
- [27] **Scott, K. A., & Njardarson, J. T.** (2019). Analysis of US FDA-approved drugs containing sulfur atoms, *Sulfur Chemistry*, 1–34.
- [28] **Sp, N., Kang, D. Y., Kim, H. D., Rugamba, A., Jo, E. S., Park, J. C., Bae, S. W., Lee, J. M., & Jang, K. J.** (2021). Natural sulfurs inhibit LPS-induced inflammatory responses through NF- κ B signaling in CCD-986Sk skin fibroblasts, *Life*, **11**(5), 427.
- [29] **Jo, E. S., Sp, N., Kang, D. Y., Rugamba, A., Kim, I. H., Bae, S. W., Liu, Q., Jang, K. J., & Yang, Y. M.** (2020). Sulfur compounds inhibit high glucose-induced inflammation by regulating NF- κ B signaling in human monocytes, *Molecules*, **25**(10), 2342.
- [30] **Mutalabisin, F., Ghafarikhaligh, M., Mihankhah, P., & Khaligh, N. G.** (2023). Recent developed nitrogen/sulfur heterocyclic compounds with marked and selective antiviral activities (microreview), *Current Organic Chemistry*, **27**(6), 741–746.
- [31] **Barce Ferro, C. T., Dos Santos, B. F., da Silva, C. D., Brand, G., da Silva, B. A. L., & de Campos Domingues, N. L.** (2020). Review of the syntheses and activities of some sulfur-containing drugs, *Current Organic Synthesis*, **17**(2), 192–210.
- [32] **Klimochkin, Y. N., Moiseev, I., Abramov, O., Vladyko, G., Korobchenko, L., Boreko, E.** (1991). Synthesis and antiviral activity of sulfur-containing derivatives of adamantane. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **25**(8), 489–492.
- [33] **Pathania, S., Narang, R. K., & Rawal, R. K.** (2019). Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **180**, 486–508.
- [34] **Gharge, S., & Alegaon, S.** (2024). Recent studies of nitrogen and sulfur containing heterocyclic analogues as novel antidiabetic agents: A review, *Chemistry & Biodiversity*, **21**(1), e202301738.
- [35] **Dar, A. A., Enjamuri, N., Shadab, M., Ali, N., & Khan, A. T.** (2015). Synthesis of unsymmetrical sulfides and their oxidation to sulfones to discover potent antileishmanial agents, *ACS Combinatorial Science*, **17**(12), 671–681.
- [36] **Zarrinkar, F., Sharifi, I., Salarkia, E., Keyhani, A., Babaei, Z., Khamesipour, A., ... & Bamorovat, M.** (2024). Assessment of the antileishmanial activity of diallyl sulfide combined with meglumine antimoniate on *Leishmania major*: Molecular docking, in vitro, and animal model, *Plos one*, **19**(8), e0307537.
- [37] **Ftouh, S., Bourgeade-Delmas, S., Belkadi, M., Deraeve, C., Hemmert, C., Valentin, A., & Gornitzka, H.** (2021). Synthesis, characterization, and antileishmanial activity of

neutral gold (i) complexes with n-heterocyclic carbene ligands bearing sulfur-containing side arms, *Organometallics*, **40**(10), 1466–1473.

[38] Kinf, H. H., Moshapo, P. T., Makolo, F. L., Gammon, D. W., Ehlers, M., & Schmuck, C. (2014). Preparation and antimalarial activity of a novel class of carbohydrate-derived, fused thiochromans, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **87**, 197–202.

[39] Pingaew, R., Mandi, P., Prachayasittikul, V., Thongnum, A., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, V. (2021). Investigations on anticancer and antimalarial activities of indole-sulfonamide derivatives and in silico studies, *ACS Omega*, **6**(48), 31854–31863.

[40] Kaur, B., Singh, G., Sharma, V., & Singh, I. (2023). Sulphur containing heterocyclic compounds as anticancer agents, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **23**(7), 869–881.

[41] Atmaca, G. (2004). Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids, *Yonsei Medical Journal*, **45**(5), 776–788.

[42] Regueiro-Ren, A. (2021). Cyclic sulfoxides and sulfones in drug design, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **134**, 1–40.

[43] Zhao, C., Rakesh, K., Ravidar, L., Fang, W.-Y., & Qin, H.-L. (2019). Pharmaceutical and medicinal significance of sulfur (VI)-containing motifs for drug discovery: A critical review, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **162**, 679–734.

[44] Mustafa, M., & Winum, J. Y. (2022). The importance of sulfur-containing motifs in drug design and discovery, *Expert Opinion on Drug Discovery*, **17**(5), 501–512.

[45] Apaydm, S., & Török, M. (2019). Sulfonamide derivatives as multi-target agents for complex diseases, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **29**(16), 2042–2050.

[46] Gupta, A. K., & Nicol, K. (2004). The use of sulfur in dermatology, *Journal of Drugs in Dermatology (JDD)*, **3**(4), 427–431.

[47] Van Hamersvelt, H. W., Kloke, H. J., de Jong, D. J., Koene, R. A., & Huysmans, F. T. M. (1996). Oedema formation with the vasodilators nifedipine and diazoxide: direct local effect or sodium retention?, *Journal of hypertension*, **14**(8), 1041–1046.

[48] Osguthorpe, D. J., & Hagler, A. T. (2011). Mechanism of androgen receptor antagonism by bicalutamide in the treatment of prostate cancer, *Biochemistry*, **50**(19), 4105–4113.

[49] Tozkoparan, B., Kupeli, E., Yesilada, E., & Ertan, M. (2007). Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with anti-inflammatory–analgesic activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**(5), 1808–1814.

[50] Hwang, S. H., Wagner, K. M., Morisseau, C., Liu, J.-Y., Dong, H., Weckler, A. T., et al. (2011). Synthesis and structure–activity relationship studies of urea-containing pyrazoles as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and soluble epoxide hydrolase, *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**(8), 3037–3050.

[51] Curti, C., Laget, M., Carle, A. O., Gellis, A., & Vanelle, P. (2007). Rapid synthesis of sulfone derivatives as potential anti-infectious agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**(6), 880–884.

[52] Rosenthal, A. S., Chen, X., Liu, J. O., West, D. C., Hergenrother, P. J., Shapiro, T. A., et al. (2009). Malaria-infected mice are cured by a single oral dose of new dimeric trioxane sulfones which are also selectively and powerfully cytotoxic to cancer cells, *Journal of Medicinal Chemistry*, **52**(4), 1198–1203.

[53] Lee, P. J., Bhonsle, J. B., Gaona, H. W., Huddler, D. P., Heady, T. N., Kreishman-Deitrick, M., et al. (2009). Targeting the fatty acid biosynthesis enzyme β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (PfKASIII) in the identification of novel antimalarial agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, **52**(4), 952–963.

- [54] **Bachovchin, D. A., Zuhl, A. M., Speers, A. E., Wolfe, M. R., Weerapana, E., Brown, S. J., et al.** (2011). Discovery and optimization of sulfonylacrylonitriles as selective, covalent inhibitors of protein phosphatase methylesterase-1, *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**(14), 5229–5236.
- [55] **Hwang, J. Y., Huang, W., Arnold, L. A., Huang, R., Attia, R. R., Connelly, M., et al.** (2011). Methylsulfonylnitrobenzoates: A new class of irreversible inhibitors of the interaction of the thyroid hormone receptor and its obligate coactivators that functionally antagonizes thyroid hormone, *Journal of Biological Chemistry*, **286**(13), 11895–118908.
- [56] **Strassmaier, T., & Karpen, J. W.** (2007). Novel N7- and N1-substituted cGMP derivatives are potent activators of cyclic nucleotide-gated channels. *Journal of Medicinal Chemistry*, **50**(17), 4186–4194.
- [57] **Alam, M. A., Shimada, K., Jahan, A., Khan, M. W., Bhuiyan, M. M. H., Alam, M. S., & Matin, M. M.** (2018). Synthesis, reactions and medicinal importance of cyclic sulfone derivatives: A review, *Natural Product Chemistry & Research*, **6**(3), 1000350–1000357.
- [58] **Regueiro-Ren, A.** (2021). Cyclic sulfoxides and sulfones in drug design, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **134**, 1–30.
- [59] **Chen, G., He, R., Yang, W., & Zhang, B.** (2017). Synthesis and optical and electrochemical properties of water-soluble cationic fluorophores based on bispyridinium and dibenzothiophene-S,S-dioxide, *New Journal of Chemistry*, **41**(5), 1696–1703. <https://doi.org/10.1039/C6NJ03789A>.
- [60] **He, F., Mai, L. H., Longeon, A., Copp, B. R., Loaëc, N., Bescond, A., ... & Bourguet-Kondracki, M. L.** (2015). Novel adociaquinone derivatives from the Indonesian sponge *Xestospongia* sp, *Marine drugs*, **13**(5), 2617–2628. <https://doi.org/10.3390/md13052617>.
- [61] **Hou, X., Liu, H., & Huang, H.** (2024). Iron-catalyzed fluoroalkylative alkylsulfonylation of alkenes via radical-anion relay. *Nature Communications*, **15**, 1480–1488. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51439-5>.
- [62] **Zheng, X., Gao, L., Wang, L., Liang, C., Wang, B., Liu, Y., Feng, S., Zhang, B., Zhou, M., Yu, X., et al.** (2019). Discovery of ziresovir as a potent, selective, and orally bioavailable respiratory syncytial virus fusion protein inhibitor, *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**(13), 6003–6014. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00643>.
- [63] **Gharpure, S. J., Fartade, D. J., Nanda, S. K., & Somani, S.** (2023). Hydroalkoxylation-initiated cascade on sulfone-tethered aryl alkynols gives cyclic and spiro-heterocyclic β -ketosulfones, *Organic Letters*, **25**(30), 6155–6160. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01829>.
- [64] **Rueeger, H., Lueoend, R., Rogel, O., Rondeau, J.-M., Möbitz, H., Machauer, R., Jacobson, L., Staufenbiel, M., Desrayaud, S., & Neumann, U.** (2012). Discovery of cyclic sulfone hydroxyethylamines as potent and selective β -site APP-cleaving enzyme 1 (BACE1) inhibitors: Structure-based design and in vivo reduction of amyloid β -peptides, *Journal of Medicinal Chemistry*, **55**(8), 3364–3386. <https://doi.org/10.1021/jm2015413>.
- [65] **Bowen, E., Laidlaw, G., Atkinson, B. C., McArdle-Ismaguilov, T. A., & Franckevičius, V.** (2022). Catalytic enantioselective synthesis of α -difunctionalized cyclic sulfones. *Journal of Organic Chemistry*, **87**(15), 10256–10276. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01039>.
- [66] **Teodoro, R., Scheunemann, M., Deuther-Conrad, W., Wenzel, B., Fasoli, F., Gotti, C., Kranz, M., Donat, C., Patt, M., Hillmer, A., et al.** (2015). A promising PET tracer for imaging of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the brain: Design, synthesis, and in vivo evaluation of a dibenzothiophene-based radioligand, *Molecules*, **20**(11), 18387–18421. <https://doi.org/10.3390/molecules201018387>.

- [67] **Zhu, C., Cai, Y., & Jiang, H.** (2021). Recent advances for the synthesis of chiral sulfones with the sulfone moiety directly connected to the chiral center, *Organic Chemistry Frontiers*, **8**(22), 5574–5589. <https://doi.org/10.1039/D1QO01060F>.
- [68] **Gautam, N., Bishnoi, A. K., Guleria, A., Jangid, D. K., Gupta, S. K., & Gautam, D. C.** (2013). Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial assessment of some novel 4H-1,4-benzothiazines and their sulfone derivatives, *Heterocyclic Communications*, **19**(1), 37–42. <https://doi.org/10.1515/hc-2013-0004>
- [69] **Zhang, W., Ma, T., Li, S., Yang, Y., Guo, J., Yu, W., & Kong, L.** (2017). Antagonizing STAT3 activation with benzo[b]thiophene 1,1-dioxide based small molecules, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **125**, 538–550. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.065>.
- [70] **R. J. Huxtable**, (1986). *Biochemistry of Sulfur* Springer Science Business Media New York. 1st edition.
- [71] **Jarrett, J. T.** (2015). The biosynthesis of thiol-and thioether-containing cofactors and secondary metabolites catalyzed by radical S-adenosylmethionine enzymes, *Journal of Biological Chemistry*, **290**(7), 3972–3979.
- [72] **Küçükgülzel, I., Küçükgülzel, Ş. G., Rollas, S., & Kiraz, M.** (2001). Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11**(13), 1703–1707. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)00283-9](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00283-9).
- [73] **Küçükgülzel, I., Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., & Kiraz, M.** (2004). Synthesis of some 3-(arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anti convulsant activity, *Farmaco*, **59**(11), 893–901.
- [74] **Gülerman, N. N., Doğan, H. N., Rollas, S., Johansson, C., & Çelik, C.** (2001). Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities, *Farmaco*, **56**(12), 953–958.
- [75] **Rostom, S. A. F., Ashour, H. M. A., & Abd El Razik, H. A.** (2009). Synthesis and biological evaluation of some novel polysubstituted pyrimidine derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents, *Archiv der Pharmazie*, **342**(5), 299–310. <https://doi.org/10.1002/ardp.200800223>.
- [76] **Eskandariyan, Z., Esfahani Zadeh, M., Haj Mohammad Ebrahim Tehrani, K., Mashayekhi, V., & Kobarfard, F.** (2014). Synthesis of thioether derivatives of quinazoline-4-one-2-thione and evaluation of their antiplatelet aggregation activity, *Archives of Pharmacol Research*, **37**(3), 332–339. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0192-5>.
- [77] **Luo, Y., Zhang, S., Liu, Z. J., et al.** (2013). Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4-thiadiazole derivatives bearing 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine moiety, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 54–61.
- [78] **Selvakumar, P., Lakshmikuttyamma, A., Das, U., Pati, H. N., Dimmock, J. R., & Sharma, R. K.** (2009). NC2213: A novel methionine aminopeptidase 2 inhibitor in human colon cancer HT29 cells, *Molecular Cancer*, **8**(65), 65. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-8-65>.
- [79] **Hajjar, N. P., & Hodgson, E.** (1980). Flavin adenine dinucleotide-dependent monooxygenase: Its role in the sulfoxidation of pesticides in mammals, *Science*, **209**(4461), 1134–1136. <https://doi.org/10.1126/science.7403873>
- [80] **Ziegler, M. D.** (1978). Microsomal oxidases, *The Molecular Biology of Membranes*, 193–204.
- [81] **Poulsen, L. L., & Ziegler, D. M.** (1979). The liver microsomal FAD-containing monooxygenase: Spectral characterization and kinetic studies, *Journal of Biological Chemistry*, **254**(14), 6449–6455. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)50388-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)50388-4).

- [82] **Boonyapiwat, B., Panaretou, B., Forbes, B., Mitchell, S. C., & Steventon, G. B.** (2009). Human phenylalanine monooxygenase and thioether metabolism, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **61**(1), 63–67.
- [83] **Iardi, E. A., Vitaku, E., & Njardarson, J. T.** (2014). Data-mining for sulfur and fluorine: An evaluation of pharmaceuticals to reveal opportunities for drug design and discovery: Miniperspective, *Journal of medicinal chemistry*, **57**(7), 2832–2842.
- [84] **Jamil, M. S. S.** (2018). *Synthesis, characterisation and catalytic activity of gold, rhodium and palladium complexes featuring fluorinated N-heterocyclic carbene ligands*, The University of Manchester (United Kingdom).
- [85] **Marion, N., de Frémont, P., & Nolan, S. P.** (2009). Synthesis, properties, and organometallic chemistry of carbenes, *Coordination Chemistry Reviews*, **253**, 862–892.
- [86] **Wanzlick, H. W., & Schönherr, H. J.** (1968). Direct synthesis of a mercury salt carbene complex, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **7**(2), 141–142.
- [87] **Öfele, K.** (1968). 1,3-Dimethyl-4-imidazolynyliden-(2)-pentacarbonylchrom: Ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex, *Journal of Organometallic Chemistry*, **12**(3), 42–43. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)88057-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)88057-8).
- [89] **Arduengo III, A. J., Harlow, R. L., & Kline, M.** (1991). A stable crystalline carbene, *Journal of the American Chemical Society*, **113**(1), 361–363.
- [90] **Arduengo III, A. J., Dias, H. R., Harlow, R. L., & Kline, M.** (1992). Electronic stabilization of nucleophilic carbenes. *Journal of the American Chemical Society*, **114**(14), 5530–5534.
- [91] **Hahn, F. E., & Jahnke, M. C.** (2008). *Angewandte Chemie International Edition*, **47**, 3122.
- [92] **Díez-González, S., Marion, N., & Nolan, S. P.** (2009). *Chemical Reviews*, **109**, 3612.
- [93] **Nolan, S. P. (Ed.).** (2006). *N-Heterocyclic carbenes in synthesis*, John Wiley & Sons.
- [95] **Pugh, D., & Danopoulos, A. A.** (2007). *Coordination Chemistry Reviews*, **251**(5–6), 610.
- [96] **Tapu, D., Dixon, D. A., & Roe, C.** (2009). *Chemical Reviews*, **109**(9), 3385.
- [97] **Herrmann, W. A. ve Köcher, C.** (1997). N-heterocyclic carbenes. *Angew, Chem. Int. Edn Engl.*, **36**, 2162–2187.
- [98] **Aktas, A., Barut Celepci, D., Gok, Y., Taslimi, P., Akincioglu, H., & Gulcin, I.** (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.
- [99] **Türker, F., Bereket, İ., Celepci, D. B., Aktaş, A., & Gök, Y.** (2020). New Pd-PEPPSI complexes bearing meta-cyanobenzyl-Substituted NHC: Synthesis, characterization, crystal structure and catalytic activity in direct C–H arylation of (Hetero) arenes with aryl bromides, *Journal of Molecular Structure*, **1205**, 127608.
- [100] **Sarı, Y., Aktaş, A., Taslimi, P., Gök, Y., & Gulçin, İ.** (2018). Novel N-propylphthalimide-and 4-vinylbenzyl-substituted benzimidazole salts: Synthesis, characterization, and determination of their metal chelating effects and inhibition profiles against acetylcholinesterase and carbonic anhydrase enzymes, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **32**(1), e22009.
- [101] **Kazancı, A., Gök, Y., Kaya, R., Aktaş, A., Taslimi, P., & Gülçin, İ.** (2021). Synthesis, characterization and bioactivities of dative donor ligand N-heterocyclic carbene (NHC) precursors and their Ag (I) NHC coordination compounds, *Polyhedron*, **193**, 114866.
- [102] **Yığıt, B., Gök, Y., Özdemir, İ., & Günal, S.** (2012). Synthesis and antimicrobial studies of 1-methyl-2-dimethylaminoethyl-substituted benzimidazolium salts and N-heterocyclic carbene–silver complexes, *Journal of Coordination Chemistry*, **65**(3), 371–379.

- [103] **Runyon, J. W. et al.** (2011). Carbene-based Lewis pairs for hydrogen activation, *Aust. J. Chem.*, **64**, 1165–1172.
- [104] **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.
- [105] **Achonduh, G. T., Hadei, N., Valente, C., Avola, S., O’Brien, C. J., & Organ, M. G.** (2010). On the role of additives in alkyl–alkyl Negishi cross couplings, *Chemical Communications*, **46**(23), 4109–4111.
- [106] **Valente, C., Calimsiz, S., Hoi, K. H., Mallik, D., Sayah, M., & Organ, M. G.** (2012). The development of bulky palladium NHC complexes for the most challenging cross-coupling reactions, *Angewandte Chemie International Edition*, **51**(14), 3314–3332.
- [107] **Fortman, G. C., & Nolan, S. P.** (2011). N-Heterocyclic carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: A perfect union, *Chemical Society Review*, **40**(10), 5151–5169.
- [108] **Samojłowicz, C., Bieniek, M., & Grela, K.** (2009). Ruthenium-based olefin metathesis catalysts bearing N-heterocyclic carbene ligands, *Chemical Reviews*, **109**(8), 3708–3742.
- [109] **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.
- [110] **Zhang, D., & Zi, G.** (2015). N-heterocyclic carbene (NHC) complexes of group 4 transition metals, *Chemical Society Reviews*, **44**(7), 1898–1921.
- [111] **Hillier, A. C. et al.** (2003). A combined experimental and theoretical study examining the binding of N-heterocyclic carbenes (NHC) to the CpRuCl (Cp 5 g5-C5Me5) moiety: insight into stereoelectronic differences between unsaturated and saturated NHC ligands, *Organometallics*, **22**, 4322–4326.
- [112] **Tolman, C. A.** (1977). Steric effects of phosphorus ligands in organometallic Chemistry and homogeneous catalysis, *Chem. Rev.*, **77**, 313–348.
- [113] **Crudden, C. M. ve Allen, D. P.** (2004). Stability and reactivity of N-heterocyclic Carbene complexes. *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 2247–2273.
- [114] **Hahn, F. E., & Jahnke, M. C.** (2008). Heterocyclic carbenes: Synthesis and coordination chemistry, *Angewandte Chemie International Edition*, **47**(17), 3122–3172.
- [115] **Kühl, O.** (2007). The chemistry of functionalised N-heterocyclic carbenes, *Chemical Society Reviews*, **36**(4), 592–607.
- [116] **Normand, A. T., & Cavell, K. J.** (2008). Donor-functionalised N-heterocyclic carbene complexes of group 9 and 10 metals in catalysis: Trends and directions, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2008**(17), 2781–2800.
- [117] **John, A., & Ghosh, P.** (2010). Fascinating frontiers of N/O-functionalized N-heterocyclic carbene chemistry: From chemical catalysis to biomedical applications, *Dalton Transactions*, **39**(29), 7183–7206.
- [118] **Braunstein, P., & Naud, F.** (2001). Hemilability of hybrid ligands and the coordination chemistry of oxazoline-based systems, *Angewandte Chemie International Edition*, **40**(4), 680–699.
- [119] **Huynh, H. V., & Chew, Y. X.** (2010). Synthesis, structural characterization and catalytic activity of a palladium(II) complex bearing a new ditopic thiophene-N-heterocyclic carbene ligand, *Inorganica Chimica Acta*, **363**(8), 1979–1983.
- [120] **Huynh, H. V., Yeo, C. H., & Tan, G. K.** (2006). *Chemical Communications*, **2006**(36), 3833.
- [121] **Huynh, H. V., Yeo, C. H., & Chew, Y. X.** (2010). *Organometallics*, **29**(7), 1479.

- [122] **Huynh, H. V., Yuan, D., & Han, Y.** (2009). Syntheses and catalytic activities of pseudo-pincer and CSC pincer-type Pd(II) complexes derived from benzannulated N-heterocyclic carbenes, *Dalton Transactions*, **2009**(34), 7262–7268.
- [123] **Yuan, D., Tang, H., Xiao, L., & Huynh, H. V.** (2011). CSC-pincer versus pseudo-pincer complexes of palladium(II): A comparative study on complexation and catalytic activities of NHC complexes, *Dalton Transactions*, **40**(34), 8788–8795.
- [124] **Kuriyama, M., Shimazawa, R., & Shirai, R.** (2007). *Tetrahedron*, **63**(38), 9393.
- [125] **Yuan, D., & Huynh, H. V.** (2010). Dinuclear and tetranuclear palladium(II) complexes of a thiolato functionalized, benzannulated N-heterocyclic carbene ligand and their activities toward Suzuki–Miyaura coupling, *Organometallics*, **29**(25), 6020–6027.
- [126] **Yuan, D., & Huynh, H. V.** (2011). Syntheses and characterizations of thiolato-functionalized N-heterocyclic carbene Pd(II) complexes with normal and mesoionic binding modes, *Dalton Transactions*, **40**(44), 11698–11703.
- [127] **Yuan, D., & Huynh, H. V.** (2012). Sulfur-functionalized N-heterocyclic carbene complexes of Pd (II): Syntheses, structures and catalytic activities, *Molecules*, **17**(3), 2491–2517.
- [128] **Bierenstiel, M., & Cross, E. D.** (2011). Sulfur-functionalized N-heterocyclic carbenes and their transition metal complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, **255**(5–6), 574–590.
- [129] **Tresoldi, G., Baradello, L., Lanza, S., & Cardiano, P.** (2005). Hemilabile Thioether Ligands Based on Pyrimidine and/or Pyridine Derivatives that Interconvert between N, S- and N-Coordination in Congested Ruthenium (ii) Complexes, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2005**(12), 2423 – 2435.
- [130] **Fliedel, C., Schnee, G., & Braunstein, P.** (2009). *Dalton Transactions*, **2009**(13), 2474.
- [131] **Vila, J., Solà, M., Achard, T., Bellemin-Lapponnaz, S., Pla-Quintana, A., & Roglans, A.** (2023). Rh (I) complexes with hemilabile thioether-functionalized NHC ligands as catalysts for [2+ 2+ 2] cycloaddition of 1, 5-bisallenes and alkynes, *ACS catalysis*, **13**(5), 3201–3210.
- [132] **Wolf, J., Labande, A., Daran, J. C., & Poli, R.** (2007). *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2007**(31), 5069.
- [133] **Efecik, A., Fıncı, R., Özdemir, N., Bülbül, H., & Günay, M. E.** (2024). Palladium (II) complexes bearing thioether-NHC ligand: Synthesis, characterization, and their application in Suzuki-Miyaura coupling, *Inorganica Chimica Acta*, **563**, 121910.
- [134] **Szadkowska, A., Pawłowski, R., Zaorska, E., Staszko, S., Trzybiński, D., & Woźniak, K.** (2019). NHC copper complexes functionalized with sulfoxide and sulfone moieties, *Applied Organometallic Chemistry*, **33**(8), e4983.
- [135] **Ftough, S., Bourgeade-Delmas, S., Belkadi, M., Deraeve, C., Hemmert, C., Valentin, A., & Gornitzka, H.** (2021). Synthesis, characterization, and antileishmanial activity of neutral gold (i) complexes with n-heterocyclic carbene ligands bearing sulfur-containing side arms, *Organometallics*, **40**(10), 1466–1473.
- [136] **Seo, H., Park, H. J., Kim, B. Y., Lee, J. H., Son, S. U., & Chung, Y. K.** (2003). Synthesis of P- and S-functionalized chiral imidazolium salts and their Rh and Ir complexes, *Organometallics*, **22**(4), 618–620.
- [137] **Sharma, K. N., Satrawala, N. Joshi, R. K.,** (2018). Thioether–NHC-ligated Pd(II) complex for crafting a filtration-free magnetically retrievable catalyst for Suzuki–Miyaura coupling in water, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2018**(16), 1743–1751. <https://doi.org/10.1002/ejic.201800209>.
- [138] **Cluster P., Fliedel, C., Braunstein, P.** (2010). Thioether-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes: Mono- and Bis-(S, C NHC) Palladium Complexes, Catalytic C–C

Coupling, and Characterization of a Unique Ag₄I₄ (S, C NHC) 2 Planar Cluster, *Organometallics*, **29**(21), 5614-5626.

- [139] **Supuran C. T.** (2018). Carbonic Anhydrases and Metabolism, *Metabolites*, **8**(2), 25.
- [140] **García-Llorca, A., Carta, F., Supuran, C. T., & Eysteinnsson, T.** (2024). Carbonic anhydrase, its inhibitors and vascular function, *Frontiers in molecular biosciences*, **11**, 1338528.
- [141] **Dincel, E. D., Kuran, E. D., Demir, Y., Sucu, B. O., Gülçin, İ., & Ulusoy-Güzeldemirci, N.** (2025). Discovery of Dual-Inhibitor Acyl Hydrazones for Acetylcholinesterase and Carbonic Anhydrase I/II: A Mechanistic Insight into Alzheimer's Disease, *ChemistrySelect*, **10**(9), e202405876.
- [142] **Yıldırım, A., Atmaca, U., Şahin, E., Taslimi, P., Taskin-Tok, T., Çelik, M., & Gülçin, İ.** (2025). The synthesis, carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibition effects of sulfonyl chloride moiety containing oxazolidinones using an intramolecular aza-Michael addition, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **43**(2), 1052-1067.
- [143] **Özbey, F., Taslimi, P., Gülçin, İ., Maraş, A., Göksu, S., & Supuran, C. T.** (2016). Synthesis of diaryl ethers with acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitory actions, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **31**(sup2), 79-85.
- [144] **Supuran C. T.** (2021). Novel carbonic anhydrase inhibitors, *Future medicinal chemistry*, **13**(22), 1935–1937.
- [145] **Supuran C. T.** (2021). Emerging role of carbonic anhydrase inhibitors, *Clinical science (London, England : 1979)*, **135**(10), 1233–1249.
- [146] **Aksu, K., Nar, M., Tanc, M., Vullo, D., Gülçin, İ., Göksu, S., ... & Supuran, C. T.** (2013). Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of sulfamides structurally related to dopamine, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **21**(11), 2925-2931.
- [147] **Göçer, H., Akıncioğlu, A., Öztaşkın, N., Göksu, S., & Gülçin, İ.** (2013). Synthesis, Antioxidant, and Antiacetylcholinesterase Activities of Sulfonamide Derivatives of Dopamine-R elated Compounds, *Archiv der pharmazie*, **346**(11), 783-792.
- [148] **Öztaşkın, N., Kaya, R., Maraş, A., Şahin, E., Gülçin, İ., & Göksu, S.** (2019). Synthesis and characterization of novel bromophenols: Determination of their anticholinergic, antidiabetic and antioxidant activities, *Bioorganic chemistry*, **87**, 91-102.
- [149] **Erdoğan, M., Onder, A., Demir, Y., & Comert Onder, F.** (2024). Novel Dibenzoazepine-Substituted Triazole Hybrids as Cholinesterase and Carbonic Anhydrase Inhibitors and Anticancer Agents: Synthesis, Characterization, Biological Evaluation, and In Silico Studies, *ACS omega*, **9**(47), 46860-46878.
- [150] **Yaşar, Ü., Demir, Y., Gönül, İ., Özaslan, M. S., Çelik, G. G., Türkeş, C., & Beydemir, Ş.** (2025). Novel Schiff Base Sulfonate Derivatives as Carbonic Anhydrase and Acetylcholinesterase Inhibitors: Synthesis, Biological Activity, and Molecular Docking Insights. *Chemistry & Biodiversity*, e202402893.
- [151] **İzol, E., Turhan, M., Yılmaz, M. A., Çağlayan, C., & Gülçin, İ.** (2025). Determination of Antioxidant, Antidiabetic, Anticholinergic, Antiglaucoma Properties and Comprehensive Phytochemical Content by LC-MS/MS of Bingöl Honeybee Pollen, *Food Science & Nutrition*, **13**(3), e4531.
- [152] **Günsel, A., Günsel, H., Taslimi, P., Taskin-Tok, T., Erden, B. A., Bilgiçli, A. T., ... & Yarasir, M. N.** (2024). Novel composite structures based on cobalt phthalocyanine/graphene oxide: Identification of potential drug candidates to treat Alzheimer's disease and diabetes, *Inorganica Chimica Acta*, **570**, 122190.
- [153] **Aktaş, A., Taslimi, P., Bal, S., Celepci, D. B., Gök, Y., Taskin-Tok, T., ... & Gülçin, İ.** (2024). Synthesis, characterization, crystal structure, biological activities, and molecular

docking study of the (NHC) Pd (II)(Morp)(NHC: N-heterocyclic carbene, Morp: Morpholine) complexes, *Polyhedron*, **257**, 117016.

[154] **Dincel, E. D., Başoğlu-Ünal, F., Kuran, E. D., Kayra, T., Aydın, N., Kanber, E., ... & Ulusoy-Güzeldemirci, N.** (2024). Design, synthesis, and evaluation of novel bistrifluoromethyl-based hydrazones as dual inhibitors of acetylcholinesterase and carbonic anhydrase enzymes for Alzheimer's disease, *Chemical Biology & Drug Design*, **103**(2), e14482.

[155] **Soliman, A. M., Abd El-wahab, H. A., Akincioglu, H., Gülçin, İ., & Omar, F. A.** (2024). Piperazine-2-carboxylic acid derivatives as MTDLs anti-Alzheimer agents: Anticholinesterase activity, mechanistic aspect, and molecular modeling studies, *Bioorganic Chemistry*, **142**, 106916.

[156] **Gök, Y., Taslimi, P., Şen, B., Bal, S., Aktaş, A., Aygün, M., ... & Gülçin, İ.** (2023). Design, synthesis, characterization, crystal structure, in silico studies, and inhibitory properties of the PEPPSI type Pd (II) NHC complexes bearing chloro/fluorobenzyl group, *Bioorganic Chemistry*, **135**, 106513.

[157] **Şenol, H., Çelik Turgut, G., Şen, A., Sağlamtaş, R., Tuncay, S., Gülçin, İ., & Topçu, G.** (2023). Synthesis of nitrogen-containing oleanolic acid derivatives as carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors, *Medicinal Chemistry Research*, **32**(4), 694-704.

[158] **Rigaku Oxford Diffraction Ltd.** (2015). *CrysAlisPro Software System* (Version 1.171.38.43) [Computer software]. Yarnton, Oxfordshire, UK.

[159] **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**(2), 339–341.

[160] **Sheldrick, G. M.** (2015a). SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*, **71**(1), 3–8.

[161] **Sheldrick, G. M.** (2015b). Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, **71**(1), 3–8.

[162] **Sweeney, A. P., Wyllie, S. G., Shalliker, R. A., & Markham, J. L.** (2001). Xanthine oxidase inhibitory activity of selected Australian native plants, *Journal of Ethnopharmacology*, **75**(2–3), 273–277.

[163] **Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., & Featherstone, R. M.** (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochemical Pharmacology*, **7**(2), 88–95.

[164] **Verpoorte, J. A., Mehta, S., & Edsall, J. T.** (1967). Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C, *The Journal of Biological Chemistry*, **242**(18), 4221–4229.

[165] **Bradford, M. M.** (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding, *Analytical Biochemistry*, **72**(1–2), 248–254.

[166] **Gülçin, İ., Scozzafava, A., Supuran, C. T., Koksall, Z., Turkan, F., Çetinkaya, S., ... & Alwasel, S. H.** (2016). Rosmarinic acid inhibits some metabolic enzymes including glutathione S-transferase, lactoperoxidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase isoenzymes, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **31**(6), 1698-1702.

[167] **Gülçin, İ., Scozzafava, A., Supuran, C. T., Akincioglu, H., Koksall, Z., Turkan, F., & Alwasel, S.** (2016). The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on metabolic enzymes including acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, glutathione S-transferase, lactoperoxidase, and carbonic anhydrase isoenzymes I, II, IX, and XII, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **31**(6), 1095-1101.

- [168] **Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., & Goodsell, D. S.** (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility, *Journal of Computational Chemistry*, **30**(16), 2785–2791.
- [169] **Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., *et al.*** (2009). *Gaussian 09* (Revision E.01) [Computer software], Gaussian, Inc.
- [170] **Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R., & Pople, J. A.** (1980). Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions, *The Journal of Chemical Physics*, **72**(1), 650–654.
- [171] **Becke, A. D.** (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact Exchange, *The Journal of Chemical Physics*, **98**(7), 5648–5652.
- [172] **Rose, Y., Duarte, J. M., Lowe, R., Segura, J., Bi, C., Bhikadiya, C., Chen, L., Rose, A. S., Bittrich, S., Burley, S. K., & Westbrook, J. D.** (2021). RCSB Protein Data Bank: Architectural advances towards integrated searching and efficient access to macromolecular structure data from the PDB archive, *Journal of Molecular Biology*, **433**(11), 166704.
- [173] **Accelrys Software Inc.** (2013). *Discovery Studio Modeling Environment* (Version 3.5) [Computer software]. Accelrys Software Inc.
- [174] **Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E.** (2004). UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis, *Journal of Computational Chemistry*, **25**(13), 1605–1612.
- [175] **Bernstein, J., Davis, R. E., Shimon, L., & Chang, N. L.** (1995). Patterns in hydrogen bonding: Functionality and graph set analysis in crystals, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **34**(15), 1555–1573.
- [176] **Janiak, C.** (2000). A critical account on π – π stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, **2000**(21), 3885–3896.
- [177] **Özerkan, D., Ertik, O., Kaya, B., Kuruca, S. E., Yanardag, R., & Ülküseven, B.** (2019). Novel palladium(II) complexes with tetradentate thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, *in vitro* cytotoxicity and xanthine oxidase inhibition, *Investigational New Drugs*, **37**(6), 1187–1197.
- [178] **Kondratiuk, V. Y., Tarasenko, O. M., & Synytsya, Y. P.** (2016). Peculiarity of nutrition in patients with gout, *Pronutra Medved*, <http://pronut.medved.kiev.ua/index.php/en/issues/2016/1/item/473-peculiarity-of-nutrition-in-patients-with-gout>.
- [179] **Onul, N., Ertik, O., Mermer, N., & Yanardag, R.** (2018). Synthesis and biological evaluation of S-substituted perhalo-2-nitrobuta-1,3-dienes as novel xanthine oxidase, tyrosinase, elastase, and neuraminidase inhibitors, *Journal of Chemistry*, **2018**, Article 4386031.
- [180] **Sharmaine, C., & Er, L. K.** (2020). Xanthine oxidase inhibitory activity of methanolic extract of *Alternanthera sessilis*. *Sains Malaysiana*, **49**(2), 405–410.
- [181] **Mao, Q., Dai, X., Xu, G., Su, Y., Zhang, B., Liu, D., & Wang, S.** (2019). Design, synthesis and biological evaluation of 2-(4-alkoxy-3-cyano)phenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid derivatives as novel xanthine oxidase inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **181**, 111558.
- [182] **Li, S. Y., Zhang, T. J., Wu, Q. X., Olounfeh, K. M., Zhang, Y., & Meng, F. H.** (2020). Synthesis and biological evaluation of 5-benzyl-3-pyridyl-1H-1,2,4-triazole derivatives as xanthine oxidase inhibitors, *Medicinal Chemistry*, **16**(1), 119–127.
- [183] **Yagiz, G., Noma, S. A. A., Altundas, A., Al-Khafaji, K., Taskin-Tok, T., & Ates, B.** (2021). Synthesis, inhibition properties against xanthine oxidase and molecular docking studies of dimethyl *N*-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate and (*N*-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4,5-diyl)dimethanol derivatives, *Bioorganic Chemistry*, **108**, 104654.

- [184] **Patel, S. S., Parashar, A., & Udayabanu, M.** (2015). *Urtica dioica* leaves modulate the muscarinic cholinergic system in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic mice, *Metabolic Brain Disease*, **30**(3), 803–811.
- [185] **Kamboj, S. S., Chopra, K., & Sandhir, R.** (2008). Neuroprotective effect of N-acetylcysteine in the development of diabetic encephalopathy in streptozotocin-induced diabetes, *Metabolic Brain Disease*, **23**(4), 427–443.
- [186] **Rishi, K., & Soni, P.** (2020). "Interaction of Metal Complexes with DNA: A Review", *Current Medicinal Chemistry*, **27**(11), 1899-1911.
- [187] **Moser, J. E., & Sarti, M.** (2015). Platinum complexes and their interaction with nucleic acids, *Chemical Biology & Drug Design*, **85**(4), 407–416.
- [188] **Baginski, M., & Górka, J.** (2017). DNA-binding properties of platinum(II) and platinum(IV) complexes: An overview of the current literature, *Inorganica Chimica Acta*, **461**, 37–50.
- [189] **Zhang, L., Wang, X., Chen, Z., Li, Y., & Liu, J.** (2020). Metal-based drugs and their role in inducing cell cycle arrest and apoptosis in cancer therapy, *Journal of Biological Chemistry*, **295**(12), 4095–4108.
- [190] **Thompson, C., Wang, Y., & Zhang, J.** (2020). Mechanisms of phosphatidylserine externalization in apoptosis, *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**(5), 3547–3556.
- [191] **Smith, J., Brown, L., & Zhao, X.** (2018). Induction of apoptosis in cancer cells: Mechanisms and therapeutic strategies, *Journal of Cancer Research*, **42**(3), 212–224.
- [192] **Johnson, R., Patel, M., & Williams, S.** (2019). The role of caspases in apoptosis and cancer, *Cancer Cell Biology*, **11**(4), 389–398.
- [193] **Crowley, L. C., Marfell, B. J., & Waterhouse, N. J.** (2016). Detection of DNA fragmentation in apoptotic cells by TUNEL, *Cold Spring Harbor Protocols*, **2016**(6), pdb.prot087221. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot087221>.
- [194] **Elmore, S.** (2007). Apoptosis: A review of programmed cell death, *Toxicologic Pathology*, **35**(4), 495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
- [195] **Beyza Öztürk Sarıkaya, S., Gülçin, İ., & Supuran, C. T.** (2010). Carbonic anhydrase inhibitors: Inhibition of human erythrocyte isozymes I and II with a series of phenolic acids. *Chemical biology & drug design*, **75**(5), 515-520.
- [196] **Topal, M., & GÜLÇİN, İ.** (2014). Rosmarinic acid: a potent carbonic anhydrase isoenzymes inhibitor, *Turkish journal of chemistry*, **38**(5), 894-902.
- [197] **Bayindir, S., Caglayan, C., Karaman, M., & Gülçin, İ.** (2019). The green synthesis and molecular docking of novel N-substituted rhodanines as effective inhibitors for carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes, *Bioorganic Chemistry*, **90**, 103096.
- [198] **Klasen, H. J.** (2000). Historical review of the use of silver in the treatment of burns. Early uses, *Burns*, **26**(2), 117–130.
- [199] **Russell, A. D., & Hugo, W. B.** (1994). Antimicrobial activity and action of silver, *Progress in Medicinal Chemistry*, **31**, 351–370.
- [200] **Drake, P. L., & Hazelwood, K. J.** (2005). Exposure-related health effects of silver and silver compounds: A review, *Annals of Occupational Hygiene*, **49**(7), 575–585.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : ALİ KAZANCI

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2006, Gazi Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Kimya Öğretmenliği
- **Yüksek Lisans** : 2019, İnönü Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya

MESLEKİ DENEYİM:

- 2008 yılından beri MEB de Kimya Öğretmeni

YÜKSEK LİSANS VEYA DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN ÇALIŞMALAR (Makaleler, Bildiriler, Patentler v.b.)

- Güzel, A., Noma, S. A. A., Şen, B., Kazancı, A., Taskin-Tok, T., Kolac, T., ... & Gök, Y. (2023). Synthesis, characterization and inhibitor properties of benzimidazolium salts bearing 4-(methylsulfonyl) benzyl side arms. *Journal of Molecular Structure*, 1273, 134320.
- Kazancı, A., Gök, Y., & Aktaş, A. Synthesis and Characterization of the Ag (I) NHC Complexes Bearing N-Methylphthalimide.
- Kazancı, A., Aktaş, A., & Gök, Novel Benzimidazolium Salts Bearing Phenylsulfonyl Group: Synthesis and Characterization.
- Kazancı, A., Aktaş, A., & Gök, Y. Synthesis and Characterization of N-Methylphthalimide Substituted Benzimidazolium Salts.