



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**NİTRİL FONKSİYONELLENMİŞ N-HETEROSİKLİK KARBEN
ÖNCÜLERİ VE KARBEN KOMPLEKSLERİ SENTEZİ: ENZİM
İNHİBİSYON, ANTİKANSER AKTİVİTE VE DNA BAĞLANMA
ÖZELLİKLERİ**

DOKTORA TEZİ

ERKAN ÖNER

ECZACILIK BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MERSİN
EKİM-2022

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**NİTRİL FONKSİYONELLENMİŞ N-HETEROSİKLİK KARBEN
ÖNCÜLLERİ VE KARBEN KOMPLEKSLERİ SENTEZİ: ENZİM
İNHİBİSYON, ANTİKANSER AKTİVİTE VE DNA BAĞLANMA
ÖZELLİKLERİ**

DOKTORA TEZİ

ERKAN ÖNER

ORCID ID: 0000-0002-6332-6484

**DANIŞMAN
PROF. DR. SERAP YALIN**

**İKİNCİ DANIŞMAN
PROF. DR. YETKİN GÖK**

ECZACILIK BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**MERSİN
EKİM- 2022**

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific Works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

28 /10/ 2022

İmza / Signature

Erkan ÖNER

ÖZET

NİTRİL FONKSİYONELLENMİŞ N-HETEROSİKLİK KARBEN ÖNCÜLLERİ VE KARBEN KOMPLEKSLERİ SENTEZİ: ENZİM İNHİBİSYON, ANTİKANSER AKTİVİTE VE DNA BAĞLANMA ÖZELLİKLERİ

Yeni metalofarmasötiklerin tasarımı genellikle metal ve ligandın uygun kombinasyonundan oluşur. Özellikle Ir, Rh, Os, Ru, Pd, Ag, Au gibi geçiş metalleri, yeni potansiyel metal içeren ilaçların geliştirilmesi için kullanılmıştır. Bu tür organometalik komplekslerin sentezinde fonksiyonelleştirilmesi kolay (ayarlanabilir) ve metallerle güçlü bağlar oluşturan ligandlar tercih edilir. Bu güçlü bağ ilaçların taşınma, çözünürlük, kararlılık gibi işlevlerinin yanında ilacın varlığını işlem boyunca korur ve böylece vücuttan atılımını kolaylaştırır. Bu açıdan, biyolojik aktiviteye sahip *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandları ve onların kompleksleri ideal adaylardır. Bu tez çalışmasında, ilaç geliştirme çalışmaları için büyük önem taşıyan 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş *N*-heterosiklik karben ligandlarına sahip NHC öncülleri, gümüş ve rutenyum NHC komplekslerinin sentezi ve biyolojik özellikleri araştırıldı. Çalışmadaki amacımız kapsamında ise 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinin enzim inhibisyon etkileri ile bu öncüllerin gümüş ve rutenyum komplekslerinin *in vitro* antikanser aktivitesi ile birlikte DNA bağlanma özellikleri belirlendi. 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş karben öncülleri (**1a-g**) kuarternizasyon yöntemi ile sentezlendi. NHC-M (M: Ag) kompleksleri (**2a-g**) deprotonasyon yöntemi ile rutenyum karben kompleksleri (**3a-f**) ise transmetalasyon yöntemi ile sentezlendi. Sentezi yapılan maddeler, ¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edildi. 3-siyanopropil fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinde hCA I ve hCA II karbonik anhidraz enzimleri ile asetilkolin esterase (AChE) enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri değerlendirildi. hCA I enziminde asetazolamid göre iyi inhibisyon etkisi gösteren maddeler sırasıyla **1c>1a>1b>1d** olarak belirlendi. **1f** ve **1e** asetazolamid ile hCA I enziminde benzer etki gösterdi. **1g** kodlu maddenin hCA I de etkisi asetazolamid göre daha düşüktü. hCA II enziminde asetazolamid göre iyi inhibisyon gösteren maddeler sırasıyla **1d>1f>1a>1c** olarak belirlendi. **1b** kodlu madde asetazolamid ile hCA II enziminde benzer etki gösterdi. **1e** ile **1g** kodlu maddeler hCA II enziminde asetazolamid göre daha düşük etki gösterdi. AChE enziminde takrine göre iyi inhibisyon etkisi gösteren maddeler sırasıyla **1a>1c>1e>1b>1f** kodlu maddeler olarak belirlendi. **1d** kodlu madde takrin ile AChE enziminde benzer etki gösterdi. **1g** kodlu madde ise AChE enziminde takrine göre düşük etki gösterdi. Meme kanseri hücre hattı MCF-7'ye karşı **2d**, **2e**, **2c**, **2b**, **3c**, **3e** kodlu maddeler sisplatine kıyasla daha düşük IC50 değerleri sunarak yüksek antikanser aktiviteleri gösterdi. Ag(I)NHC ve Ru(II)NHC komplekslerimizin hidrofobik özelliklerinden dolayı hücre zarından geçmek konusunda başarılı olduğu ve bu sebepten dolayı antikanser etkilerinin yüksek olduğu düşünülmektedir. **2d**, **2e**, **2c**, **2b**, **3c**, **3e** kodlu maddeler sisplatine kıyasla daha düşük IC50 değerine sahip olduğundan dolayı bu maddelerde DNA bağlanma kapasitesi çalışıldı. DNA bağlanma deneyinde sentezlenen gümüş ve rutenyum komplekslerinin süper sarmal pBR322 plazmit DNA'sıyla etkileşim yeteneğinin incelendiği ve elde edilen görüntülerden sentezlenen gümüş komplekslerinin artan konsantrasyonlarına rağmen DNA bağlanma özelliklerinin rutenyum kompleksleri gibi çok aktif biçimde olmadıkları sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: N-heterosiklik karben; Ag-NHC; Ru-NHC; Enzim İnhibisyonu; Antikanser Aktivite; DNA Bağlanma

ABSTRACT

NITRILE FUNCTIONALIZED N-HETEROCYCLIC CARBENE PRECURSORS AND CARBENE COMPLEX SYNTHESIS: ENZYME INHIBITION, ANTI-CANCER ACTIVITY AND DNA BINDING PROPERTIES

The design of new metallopharmaceuticals usually consists of the appropriate combination of metal and ligand. Especially, transition metals such as Ir, Rh, Os, Ru, Pd, Ag, Au have been used for the development of new potential metal-containing drugs. Ligands that are easy to functionalize (tunable) and form strong bonds with metals are preferred in the synthesis of such organometallic complexes. This strong bond maintains the presence of the drug throughout the process, as well as functions such as transport, solubility and stability of the drugs, thus facilitating their excretion from the body. In this regard, N-heterocyclic carbene (NHC) ligands with biological activity and their complexes are ideal candidates. In this thesis, the synthesis and biological properties of NHC precursors, silver and ruthenium NHC complexes with 3-cyanopropyl-functionalized N-heterocyclic carbene ligands, which are of great importance for drug development studies, were investigated. Within the scope of our study, the enzyme inhibition effects of 3-cyanopropyl-functionalized NHC precursors and the in vitro anticancer activity of silver and ruthenium complexes of these precursors and DNA binding properties were determined. Carbene precursors (**1a-g**) functionalized with 3-cyanopropyl were synthesized by quaternization method. NHC-M (M: Ag) complexes (**2a-g**) deprotonation method were synthesized. Ruthenium carbene precursors were synthesized by transmetalation method(**3a-f**). The synthesized materials were characterized using ^1H NMR, ^{13}C NMR and FTIR spectroscopic methods. Inhibition effects on hCA I and hCA II carbonic anhydrase enzymes and AChE enzyme in 3-cyclopropyl functionalized NHC precursors were evaluated. Substances showing good inhibition effect in hCA I enzyme compared to acetazolamide were determined as **1c>1a>1b>1d**, respectively. **1f** and **1e** showed similar effects with acetazolamide in hCA I enzyme. The effect of **1g** coded substance on hCA I was less effective than acetazolamide. Substances showing good inhibition of hCA II enzyme compared to acetazolamide were determined as **1d>1f>1a>1c**, respectively. **1b** coded substance showed similar effects with acetazolamide on hCA II enzyme. Substances coded **1e** and **1g** showed a lower effect on the hCA II enzyme than acetazolamide. Substances that showed good inhibition effect in AChE enzyme compared to tacrine were determined as **1a>1c>1e>1b>1f** coded substances, respectively. **1d** coded substance showed similar effects with tacrine on AChE enzyme. The **1g** coded substance had a lower effect on AChE enzyme than tacrine. All compounds present in Ag-NHC and Ru-NHC complexes showed higher anticancer activities by presenting lower IC50 values against MCF-7 breast cancer cell line, substances encoded **2d, 2e, 2c, 2b, 3c, 3e** compared to cisplatin. Against the breast cancer cell line MCF-7, substances coded **2d, 2e, 2c, 2b, 3c, 3e** showed lower IC50 values compared to cisplatin, showing higher anticancer activities. It is thought that our Ag(I)NHC and Ru(II)NHC complexes are successful in passing through the cell membrane due to their hydrophobic properties and therefore their anticancer effects are high. Since **2d, 2e, 2c, 2b, 3c, 3e** coded substances have a lower IC50 value compared to cisplatin, the DNA binding capacity of these substances was studied. DNA binding experiments examined the ability of the synthesized silver and ruthenium complexes to interact with the super-helical pBR322 plasmid DNA, and it was concluded from the images obtained that the DNA binding properties were not as active as the ruthenium complexes, despite the increasing concentrations of the synthesized silver complexes.

Keywords: N-heterocyclic carbene; Ag-NHC; Ru-NHC; Enzyme Inhibition; Anticancer Activity; DNA Binding

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hayata geçirilmesi sürecinde araştırmanın her bir aşamasında görüşleriyle beni destekleyen, samimiyetini her zaman hissettiren ve beni doğru yönde yönlendiren danışman hocalarım Prof. Dr. Serap YALIN'a ve Prof. Dr. Yetkin GÖK'e,

Bilgi ve paylaşımları ve desteklerinden ötürü değerli tez izleme komite hocalarım Prof. Dr. Necmiye CANACANKATAN'a, Prof. Dr. Semra UTKU'ya ve bölüm hocalarım Prof. Dr. A. Erdinç YALIN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Nil ÜNAL'a,

Destegini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN'e, Prof Dr. Burhan ATEŞ'e Doç. Dr. Aydın AKTAŞ'a, Dr. Canbolat GÜRSES'e, Dr. Öğr. Üyesi İlter DEMİRHAN'a, Yeliz DEMİR'e, Merih AKKAPULU'ya, Ali KURUÇAY'a, Nermin GÜNDÜZ'e, Ramazan ZENGİN'e ve Ali KAZANCI'ya,

Ayrıca çalışmamda desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, bana olan güvenini hiç kaybetmeyen biricik eşim Gizem ÖNER'e ve babam Mustafa ÖNER'e,

Çalışmam boyunca bana güç veren çocuklarım Yağız Kaan ve Eliz Ayza ÖNER'e

Çalışmalarımda verdiği desteklerden dolayı Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	3
2.1. N-Heterosiklik Karbenler	3
2.1.1. Nitril ile Fonksiyonellenmiş N-Heterosiklik Karbenler	3
2.1.2. N-Heterosiklik Karben Kompleksleri	4
2.1.3. Gümüş N-Heterosiklik Karben Kompleksleri	5
2.1.4. Rutenyum N-Heterosiklik Karben Kompleksleri	5
2.1.5. Metal-N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi	6
2.1.6. Metal-N Heterosiklik Karbenlerin Antikanser Etki Mekanizmaları	6
2.1.6.1. DNA Mutasyonları	6
2.1.6.2. Tioredoksin (Trx)	7
2.1.6.3. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	8
2.2. Kanser Tanımı	9
2.2.1. Kanser Oluşumunun Nedenleri	10
2.2.2. Kanser Belirtileri	10
2.2.3. Meme Kanseri	10
2.2.4. Kanser Tedavisi	11
2.2.4.1. Bir tedavi yöntemi olarak kemoterapi	12
2.2.4.1.1. Potansiyel anti-tümör ilaçlar	12
2.2.5. Kanser Gelişim Evreleri	13
2.2.6. Kanser Hücre Hatlarında N-Hetero Siklik Karbenler İle İlgili Yapılan Çalışmalar	14
2.3. Asetilkolin	19
2.3.1. Asetilkolin Sentezi	20
2.3.2. Asetilkolin Depolanması ve Salgılanması	20

	Sayfa
2.4. Karbonik Anhidraz	21
2.4.1. Karbonik Anhidraz Türleri	21
2.4.1.1. Alfa Tip Karbonik Anhidrazlar	22
2.4.1.1.1. Karbonik Anhidraz I (CA I)	22
2.4.1.1.2. Karbonik Anhidraz II (CA II)	22
2.4.1.1.3. Karbonik Anhidraz III (CA III)	22
2.4.1.1.4. Karbonik Anhidraz IV (CA IV)	22
2.4.1.1.5. Karbonik Anhidraz V (CA V)	22
2.4.1.1.6. Karbonik Anhidraz VI (CA VI)	23
2.4.1.1.7. Karbonik Anhidraz VII (CA VII)	23
2.4.1.1.8. Karbonik Anhidraz VIII (CA VIII)	23
2.4.1.1.9. Karbonik Anhidraz IX (CA IX)	23
2.4.1.2. Beta Tip Karbonik Anhidrazlar	23
2.4.1.3. Gama Tip Karbonik Anhidrazlar	23
2.4.1.4. Delta Tip Karbonik Anhidrazlar	23
2.4.1.5. Epsilon Tip Karbonik Anhidrazlar	23
2.4.1.6. Zeta Tip Karbonik Anhidrazlar	23
2.4.2. Karbonik Anhidraz Mekanizması	23
2.5. Enzim İnhibisyonu	24
2.5.1. Enzim İnhibisyon Mekanizması	24
3. MATERYAL ve YÖNTEM	26
3.1. 3-Siyanopropil grup içeren NHC öncüllerinin sentezi	26
3.1.1. 1-benzil-3-(3-siyanopropil)-1-benzimidazolyum bromür, 1a	26
3.1.2. 1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1b	27
3.1.3. 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1c	27
3.1.4. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1d	28
3.1.5. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1e	28
3.1.6. 1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenometil)benzimidazolyum bromür, 1f	29
3.1.7. 1-(3-siyanopropil)-3-allilbenzimidazolyum bromür, 1g	29
3.2. 3-siyanopropil Grubu İçeren NHC-Ag(I) Komplekslerinin Sentezi (2a-g)	29
3.2.1. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2a	30
3.2.2. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş (I), 2b	30
3.2.3. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2c	31
3.2.4. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş (I), 2d	31

	Sayfa
3.2.5. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2e	32
3.2.6. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2f	32
3.2.7. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2g	33
3.3. 3-siyanopropil Grubu İçeren NHC-Ru(II) Komplekslerin Sentezi, 3a-f	33
3.3.1. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3a	33
3.3.2. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3b	34
3.3.3. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3c	34
3.3.4. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3d	35
3.3.5. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3e	35
3.3.6. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3f	36
3.4. NHC Öncüllerinde (1a-g) Enzim İnhibisyon Çalışmaları	36
3.4.1. Karbonik Anhidraz Enzim İnhibisyon Çalışması	36
3.4.2. Asetil Kolin Esteraz Enzim İnhibisyon Çalışması	36
3.5. Metal NHC Komplekslerinde (2-3) Antikanser Aktivite Çalışmaları	37
3.6. DNA Bağlanma Çalışmaları	37
4. BULGULAR	39
4.1. NHC Öncüllerinin NMR ve FT-IR Spektrum Sonuçları	40
4.1.1. 1a kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	41
4.1.2. 1b kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	43
4.1.3. 1c kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	45
4.1.4. 1d kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	47
4.1.5. 1e kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	49
4.1.6. 1f kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	51
4.1.7. 1g kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	52
4.2. Gümüş NHC Komplekslerinin NMR ve FT-IR Spektrum Sonuçları	55
4.2.1. 2a kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	56
4.2.2. 2b kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	58
4.2.3. 2c kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	60
4.2.4. 2d kodlu maddenin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	62

	Sayfa
4.2.5. 2e kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	64
4.2.6. 2f kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	66
4.2.7. 2g kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	68
4.3. Rutenyum NHC Komplekslerinin NMR ve FT-IR Spektrum Sonuçları	70
4.3.1. 3a kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	71
4.3.2. 3b kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	73
4.3.3. 3c kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	75
4.3.4. 3d kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	77
4.3.5. 3e kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu	79
4.4. NHC Karben Öncüllerinin Enzim İnhibisyon Sonuçları	81
4.5. Metal-NHC Komplekslerinin Antikanser Aktivite Sonuçları	82
4.5.1. Metal-NHC Komplekslerinin MCF-7 Kansere Hücre Hattındaki Hücre Canlılık Sonuçları	82
4.5.2. Gümüş NHC Komplekslerinin Hücre Canlılık Görüntüleri	83
4.5.3. Rutenyum NHC Komplekslerinin Hücre Canlılık Görüntüleri	89
4.5.4. Sisplatinin Hücre Canlılık Görüntüleri	95
4.6. DNA Bağlanma Çalışmaları	96
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	98
KAYNAKLAR	104
ÖZGEÇMİŞ	118

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinin enzim inhibisyon sonuçları	82
Tablo 4.2. Gümüş ve rutenyum NHC kompleksleri MCF7 kanser hücre hattı sonuçları	82



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. N-Heterosiklik Karben Türevlerinden Bazıları	3
Şekil 2.2. Karben-metal komplekslerinin yapısal özellikleri	4
Şekil 2. 3. Pt-İçeren Metal Komplekslerinin DNA Çift Sarmal Üzerindeki Bağlanma Bölgesi	7
Şekil 2. 4. Tiyoredoksin ve TxR Mekanizması	7
Şekil 2. 5. Kanseri hücrelerinde ROT. (A) ROT'un üretimi ve kimyasal yapıları (B) Hücre içi ROT'nin kısa metabolik süreci ve sinyal regülasyonu (C) Kanseri hücrelerinde ROT oluşumunun dengelenmesi ve tümörjenik aralıkta kalması	9
Şekil 2. 6. Meme ile ilgili lenf düğümleri	11
Şekil 2. 7. Pt (II) içeren ilaçların moleküler yapıları	13
Şekil 2. 8. Kanseri Gelişim Evreleri	13
Şekil 2. 9. Gümüş asetat kompleksleri	16
Şekil 2. 10. Amino-bağlı heterosiklik gümüş (I) bromür kompleksleri	16
Şekil 2. 11. NHC-gümüş(I) asetat kompleksleri	17
Şekil 2. 12. Sentezlenen heterosiklik bileşikler	18
Şekil 2. 13. Amino-3-(4-bromobenzoil)-2-metiltio)-1-naftonitril sentezi	19
Şekil 2. 14. ChAT'ın katalizlediği reaksiyon	20
Şekil 2. 15. Asetil Kolin Metabolizması	21
Şekil 2. 16. Karbonik Anhidraz Oluşum Mekanizması	24
Şekil 2. 17. Enzim katalizinin geri dönüşümlü inhibisyonu için mekanizmalar. E: enzim, S: substrat, P: ürün, I: inhibitör, ES: enzim-substrat kompleksi, EI: enzim-inhibitör kompleksi, ESI: enzim-substrat-inhibitör kompleksi	25
Şekil 2. 18. Enzim İnhibisyon Çeşitliliğini Gösteren Lineweaver-Burk Grafiği	25
Şekil 3. 1. 1-benzil-3-(3-siyanopropil)-1-benzimidazolyum bromür, 1a sentezi	26
Şekil 3. 2. 1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1b sentezi	27
Şekil 3. 3. 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1c	27
Şekil 3. 4. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1d sentezi	28
Şekil 3. 5. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1e sentezi	28
Şekil 3. 6. 1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenometil)benzimidazolyum bromür, 1f sentezi	29
Şekil 3. 7. 1-(3-siyanopropil)-3-allilbenzimidazolyum bromür, 1g sentezi	29

	Sayfa
Şekil 3. 8. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2a sentezi	30
Şekil 3. 9. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2b sentezi	30
Şekil 3. 10. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2c sentezi	31
Şekil 3. 11. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2d sentezi	31
Şekil 3. 12. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2e sentezi	32
Şekil 3. 13. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2f sentezi	32
Şekil 3. 14. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2g sentezi	33
Şekil 3. 15. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3a sentezi	33
Şekil 3. 16. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3b sentezi	34
Şekil 3. 17. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3c sentezi	34
Şekil 3. 18. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3d sentezi	35
Şekil 3. 19. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3e sentezi	35
Şekil 3. 20. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3f sentezi	36
Şekil 4.1. 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC ve Metal komplekslerinin biyolojik aktiviteleri	39
Şekil 4. 2. Nitril fonksiyonellenmiş karben öncülleri (1a-g)	40
Şekil 4. 3. 1-benzil-3-(3-siyanopropil)-1-benzimidazolyum bromür'ün ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu, (1a)	41
Şekil 4. 4. 1-benzil-3-(3-siyanopropil)benzimidazolyum bromür (1a) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	42
Şekil 4. 5. 1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (1b) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumu	43

	Sayfa
Şekil 4. 6. 1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (1b) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	44
Şekil 4. 7. 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (1c) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu	45
Şekil 4. 8. 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (1c) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	46
Şekil 4. 9. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, (1d) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumu	47
Şekil 4. 10. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, (1d) FT-IR spektrumu	48
Şekil 4.11. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (1e) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu	49
Şekil 4. 12. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (1e) FT-IR Spektrumu	50
Şekil 4. 13. 1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenometil)benzimidazolyum bromür'ün (1f) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu	51
Şekil 4. 14. 1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenometil)benzimidazolyum bromür'ün (1f) FT-IR Spektrumu	52
Şekil 4.15. 1-(3-siyanopropil)-3-allilbenzimidazolyum bromür'ün, (1g) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu	53
Şekil 4. 16. 1-(3-siyanopropil)-3-allilbenzimidazolyum bromür'ün, (1g) FT-IR Spektrumu	54
Şekil 4. 17. Gümüş NHC karben kompleksleri (2a-g)	55
Şekil 4. 18. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün (2a) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu	56
Şekil 4. 19. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden] gümüş (I) (2a) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	57
Şekil 4. 20. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş (I) , 'ün (2b) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu	58
Şekil 4. 21. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I) (2b) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	59
Şekil 4. 22. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 'ün (2c) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu	60

	Sayfa
Şekil 4. 23. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (2c) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	61
Şekil 4. 24. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün(2d) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu	62
Şekil 4. 25. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün(2d) bileşiğine ait FT-IR spektrum verileri	63
Şekil 4. 26. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün(2e) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu	64
Şekil 4. 27. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I)'ün (2e) FT-IR Spektrumu	65
Şekil 4. 28. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün(2f) ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumu	66
Şekil 4. 29. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-59iliden]gümüş(I)'ün (2f) FT-IR Spektrumu	67
Şekil 4. 30. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)' ün (2g) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu	68
Şekil 4. 31. Rutenyum NHC karben kompleksleri (3a-f)	69
Şekil 4. 32. Dibromo [1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden] (p-simen) rutenyum	70

(II) (3a) bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

Şekil 4. 33. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](p-simen) rutenyum(II) (**3a**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu. 71

Şekil 4. 34. Dibromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen) rutenyum (II), **3b** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları 72

Şekil 4. 35. Dibromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen) rutenyum (II), (**3b**) bileşiğine ait FT-IR spektrumları. 73

Şekil 4. 36. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6,tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3c** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları. 74

Şekil 4. 37. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6,tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3c** bileşiğine ait FT-IR spektrumları. 75

Şekil 4. 38. Dibromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6,pentametilbenzil) benzimidazol-2-iliden](p-simen) rutenyum (II), **3d** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumu 76

Şekil 4. 39. Dibromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6,pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen) rutenyum(II), **3d** bileşiğine ait FT-IR spektrumları. 77

Şekil 4. 40. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6,pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3e** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumu 78

Şekil 4. 41. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6,pentametilbenzil)benzimidazol-2- 79

	Sayfa
iliden](p-simen)rutenyum(II), 3e bileşiğine ait FT-IR spektrumları.	
Şekil 4. 42. 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC öncülleri	80
Şekil 4. 43. Gümüş ve Rutenyum NHC karben komplekslerine ait antikanser aktivite sonuçları	81
Şekil 4. 44. 2a kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	83
Şekil 4. 45. 2b kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	84
Şekil 4. 46. 2c kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	85
Şekil 4. 47. 2d kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	86
Şekil 4. 48. 2e kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	87
Şekil 4. 49. 2f kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	88
Şekil 4. 50. 2g kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	89
Şekil 4. 51. 3a kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	90
Şekil 4. 52. 3b kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	91
Şekil 4. 53. 3c kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	92
Şekil 4. 54. 3d kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	93
Şekil 4. 55. 3e kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	94
Şekil 4. 56. Sisplatinin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü	95
Şekil 4. 57. Gümüş-NHC'lerin DNA Bağlanma Jel Görüntüleri	97
Şekil 4. 58. Rutenyum-NHC'lerin DNA Bağlanma Jel Görüntüleri	97

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simgesi	Tanım
NHC	<i>N</i> -Heterosiklik karben
M-NHC	Metal <i>N</i> -Heterosiklik karben
NMR	Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi
Trx	Tiyoredoksin
TrxR	Tiyoredoksin redüktaz
P38-MAPK	Mitojenle aktive olan protein kinaz 38
ASK 1	Apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1
ROT	Reaktif oksijen türleri
MTT	3-[4,5-Dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MCF-7	Meme kanseri hücre hattı-7
MCR-5	Akciğer kanseri hücre hattı
HePG2	Hepatoselüler kanser hücre hattı
IC50	Yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu
Ki	İnhibitör konsantrasyonu
PC-3	Prostat kanseri hücre hattı
AH	Alzheimer hastalığı
AChE	Asetil kolin esteraz
ACh	Asetil kolin
BChE	Bütiril kolin esteraz
Asetil KoA	Asetil koenzim A
DMSO	Dimetil sülfoksit
FBS	Fetal bovine serum
PBS	Fosfat tamponlu salin
hCA	İnsan karbonik anhidraz
CA	Karbonik anhidraz
DMEM	Dulbecco's modified eagle medium

1. GİRİŞ

Meme kanseri dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Meme kanserinin nüksetmesi ve metastazı, son yıllarda kemoterapi, endokrin tedavisi ve HER2 hedefli tedavideki ilerlemelere rağmen büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir. Yenilikçi terapötik stratejilere hala kritik bir şekilde ihtiyaç duyulmaktadır. 2020'de kanser nedeniyle yaklaşık 10 milyon ölümün gerçekleştiği bildirilmiştir. 2020 yılında en yaygın olan kanser vakaları içinde, meme kanseri 2.26 milyon, akciğer kanseri 2.21 milyon, kolon ve rektum kanseri 1.93 milyon, prostat kanseri 1.41 milyon, cilt kanseri 1.20 milyon ve mide kanseri 1.09 milyon olarak görülmüştür. Vakalar arasında ölüm rakamlarına bakıldığında ise akciğer kanserinde 1.80 milyon, kolon ve rektum kanserinde 916.000, karaciğer kanserinde 830.000, mide kanserinde 769.000 ve meme kanserinde 685.000 ölüm görülmüştür [1].

N-heterosiklik karbenler (NHC), singlet karbenlerden oluşan ve içerisinde azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerdir. NHC'ler periyodik tablodaki geçiş metallerinin neredeyse hepsi ile kompleks oluşturabilmektedir. Özellikle NHC'lerin metal-ligant bağının kuvvetli ve elektron yoğunluğunun fazla olması nedeniyle kimyasal tepkimelerdeki kararlılıkları dikkat çekmektedir. Ayrıca, NHC'lerin sentez kolaylığı, işlevselleştirilmesi, izolasyonunun kolaylığı ve çok çeşitli sert/yumuşak metal iyonlarıyla kompleksleşmesindeki başarısı, NHC'leri mükemmel ligandlar olarak önemini artırmaktadır. Bu özellikleri sayesinde NHC ligandlarını içeren geçiş metal komplekslerin (M-NHC), başta C-C eşleşme reaksiyonları olmak üzere birçok eşleşme reaksiyonlarında aktif katalizörler oldukları bilinmektedir. Son yıllarda, metal-NHC komplekslerinin medikal uygulamaları da ilgi odağı haline gelmektedir. NHC yapısında olan (benz)imidazoller, bunların türevleri ve geçiş metali kompleksleri, biyolojik aktiviteleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür [2-5].

Mevcut ilaç etken maddesi olabilecek komplekslerin sentezi ve bu komplekslerin biyolojik özelliklerinin ortaya konması, ilaç geliştirme çalışmaları açısından büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle biyolojik etkinliği yüksek ve yan etkileri düşük ilaçların geliştirilmesi hala çok önemli bir çalışma alanıdır [5]. Bu kapsamda, farklı işlevsel ve fonksiyonel grupların belirli merkez çekirdekler etrafında tek başına ve kombine hallerinin ilaç etken maddesi olabilirliğinin araştırılması gerekmektedir. Dolayısıyla, bu çalışmada son yıllarda biyolojik aktivitesi ile dikkat çeken M-NHC komplekslerinin farklı işlevsel gruplarla sentezlenmesi ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi asıl amacımızı oluşturmaktadır.

Bu tez kapsamında, nükleofillik özelliği kuvvetli olan nitril grubunu içeren karben öncülleri ve bu karben öncüllerinden M-NHC (M: Ag ve Ru) kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen NHC öncülleri ve komplekslerinin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve FT-IR spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edildi. Ayrıca, sentezlenen NHC öncüllerinin enzim inhibisyon

aktiviteleri, M-NHC (M: Ag ve Ru) komplekslerinin de antikanser aktiviteleri ve DNA-bağlanma özellikleri incelendi.



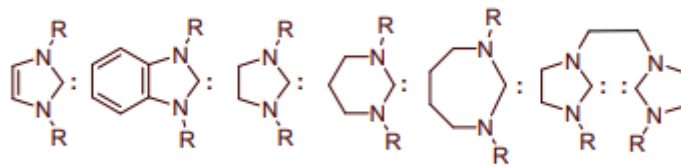
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. N-Heterosiklik Karbenler

Karbenler, iki değerlikli ve altı değerlik elektronları bulunan nötr karbon türleridir. Uzun yıllardır karbenlerin çok reaktif olduğu ve izole edilemediği bilinmektedir. Karbenlerin çoğunluğu kısa ömürlü reaktif ara ürünleri olarak bilinir. Bu nedenle birçok araştırmacı, özellikle geçiş metali kimyasında öncü ligandlar olarak karben bileşiklerini kullanmaktan çekinmiştir. NHC'ler ilk olarak 1960'ların başında Wanzlick tarafından incelenmiştir [6]. Metal kompleksleri için bir ligand olarak NHC'ler, 1968'de Wanzlick ve Öfele [6] tarafından ayrı ayrı sentezlenmiştir. Arduengo ve ark. tarafından 1991'de NHC'lerin olağanüstü stabilitesi, sentezi ve uzun süre bozunmadan kullanılabileceği belirlenmiştir [7, 8].

NHC'ler, hem düşük hem de yüksek oksidasyon durumlarına sahip ana grup ve geçiş metallerinin çoğu ile kararlı kompleksler oluşturma yeteneklerinden dolayı organometalik kimya alanında çok önemli ligandlardır [9-11]. NHC ligandları güçlü σ - vericiler, zayıf π -alıcıları ve sulu çözelti ortamında bile artan stabilite sağlarlar [12-14]. Ek olarak, sentezlenme kolaylığı vardır. NHC ligandlarının mükemmel esneklik özelliği nedeniyle ilaç keşfi alanında da dikkate değer olduğu görülmektedir.

NHC'lerin en yaygın sentezlenme yolu uygun bazlarla deprotonasyonudur (Şekil 2. 1). İmidazolyum ve benzimidazolyum tuzları NHC öncülleri olarak çok yaygın kullanılmaktadır. pKa değerleri incelendiğinde 21 ila 24 arasındadır. Bu pKa değerleri NHC öncüllerini nötral karbonil karbon asitleri, aseton ve etil asetat arasında bir yere koymaktadır [15].



Şekil 2. 1. N-Heterosiklik Karben Türevlerinden Bazıları [15]

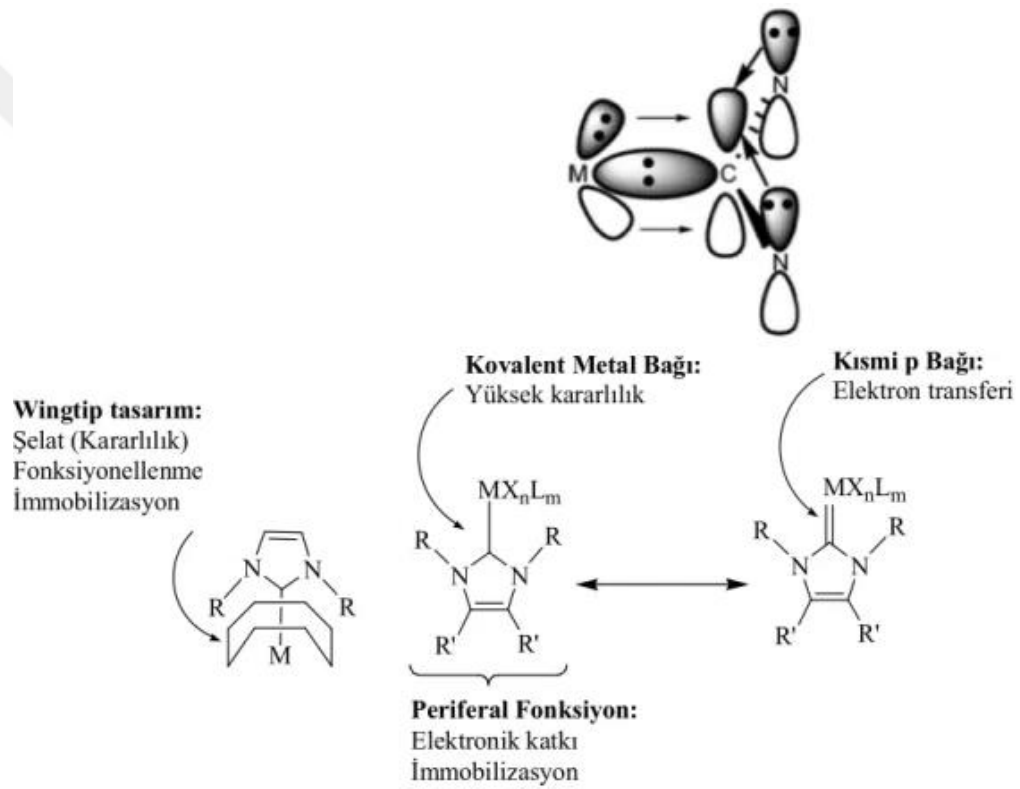
2.1.1. Nitril ile Fonksiyonellenmiş N-Heterosiklik Karbenler

Azot içeren heterosikler yüzyıllardır tıbbi bileşikler olarak kullanılmıştır ve birçok yaygın ilacın temelini oluşturmaktadır. Morfin (analjezik), Captopril (hipertansiyon tedavisi) ve Vincristine (kanser kemoterapisi) gibi ilaçlar. Benzimidazol ve imidazol grubu bulunduran NHC'ler bazı enzimlere ve protein reseptörlerine karşı gösterdikleri afinite nedeniyle ilaç

çalışmalarında kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çoğu çalışmada imidazol ve türevleri, antikanser etkinliği ile dikkat çekmiştir [16].

2.1.2. N-Heterosiklik Karben Kompleksleri

NHC ligandlı organorutenyum kompleksleri, organometalik kimya ve katalizde geniş uygulama alanı bulmuştur. Metal-karben bağının termal ve oksidatif kararlılığı, ligandın sterik ve elektronik ayarlanabilirliği, güçlü σ -verici ve zayıf π -alıcı özellikleri gibi NHC'lerin benzersiz ligand özellikleri bu ilginin önemli nedenleridir (Şekil 2. 2.) [17].



Şekil 2. 2. Karben-metal komplekslerinin yapısal özellikleri [17]

Organometalik bileşiklerin biyolojik aktiviteleri hem metal atomuna hem de metal atomunu taşıyan ligandların özelliklerine bağlıdır [18, 19]. Son zamanlarda, NHC'ler, güçlü elektron verme yeteneği, sterik hacimli ve elektronik olarak ayarlanabilir özellikleri ve hazırlanma kolaylığı gibi benzersiz özellikleriyle hem klasik hem de modern kimyada esnek ligandlar olarak bilinmektedir [20, 21]. NHC ligandları, bu benzersiz özelliklerinden dolayı araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Aslında, metal atomları içermeyen NHC öncüllerinin enzim inhibisyon etkileri üzerine yakın zamanda birçok çalışma rapor edilmiştir [22-27]. Bu çalışmalar,

NHC ligandları içeren geçiş metal komplekslerinin biyolojik aktivite sergilediğini ortaya koymuştur.

2.1.3. Gümüş *N*-Heterosiklik Karben Kompleksleri

Son 10 yılda yapılan çalışmalara göre NHC ligandları organometalik ve koordinasyon kimyasında önem kazandı. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında NHC ler, farklı geçiş metalleriyle kompleks yapabilme yeteneğiyle çok kararlı bağlar kurarak tersiyer fosfinlere alternatif olmaktadır [28]. NHC geçiş metal komplekslerinin katalitik aktiviteleri, σ -bağı yapabilme sebebiyle yüksek bazlık ve π -bağı yapabilme sebebiyle düşük asitlik yeteneği kazandırarak eşsiz elektronik özellikler gösterirler. Ayrıca, N-sübstituentlerin değiştirilmesiyle uygun aktiflik ve seçicilikler için NHC-metal komplekslerinin sterik ve elektronik özellikleri ayarlanabilmektedir. NHC'leri içeren geçiş metal kompleksleri sayılan bir çok özelliklerinden dolayı organometalik kimyada geniş bir uygulama alanına sahiptir [29, 30].

Gümüş *N*-heterosiklik karbenler, biyoorganometalik kimyadaki başarılı uygulamaları ve karben transfer ajanları olarak etkinlikleri nedeniyle son 20 yılda çok dikkat çekmiştir. Bu bileşiklerin kapsamlı araştırılması, bazı dikkate değer biyolojik aktivitelerin keşfedilmesine yol açmıştır. Ag(I)-NHC kompleksleri, daha basit sentetik stratejiler, büyüleyici yapısal çeşitlilik, stabilite nedeniyle büyük ilgi görmüş ve en önemlisi, yapısal ve katalitik olarak önemli birçok geçiş metali NHC kompleksinin sentezinde etkili karben grubu transfer ajanları olarak kabul edilmiştir [31].

2.1.4. Rutenyum *N*-Heterosiklik Karben Kompleksleri

Son yıllarda rutenyum (II) kompleksleri antikanser özellikleri nedeniyle dikkat çekmektedir. Bu antikanser özelliğinin altında yatan neden, Ru iyonunun demiri taklit etmesi ve organizmada albümin ve transferrin gibi çeşitli serum proteinlerine bağlanmasıdır. Rutenyum kompleksleri organizmada Ru 2+ ve Ru 3+ olmak üzere iki oksidasyon durumu gösterir ve biyolojik özellikleri buna göre değişebilir [32].

DNA oksidasyona son derece duyarlı olduğu için metalonükleazlarla ilgili çalışmaların çoğu DNA'yı oksidatif olarak parçalayan moleküllere odaklanmaktadır. Böylece metalin oksidasyon seviyesi ile ligandın yapısının DNA ile etkileşimleri için spesifik bir özelliğe sahip olduğu çok açıktır. Bu rutenyum kompleksleri ayrıca harika in vitro sitotoksite gösterir[33].

Ru(II) NHC kompleksleri, C=O ve C=NR gruplarının hidrojen transfer reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmıştır [34-37]. Ru(II) NHC kompleksleri, transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında özellikle iyi aktivite göstermiştir [38, 39].

2.1.5. Metal-N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi

Metal-NHC komplekslerinde kullanılan 4 farklı yöntem vardır.

- Azolyum tuzlarının deprotonasyonu
- Serbest karbenlerin geçiş metal kompleksleriyle reaksiyonu
- Enteraaminlerin bölünmesi
- Transmetilasyon

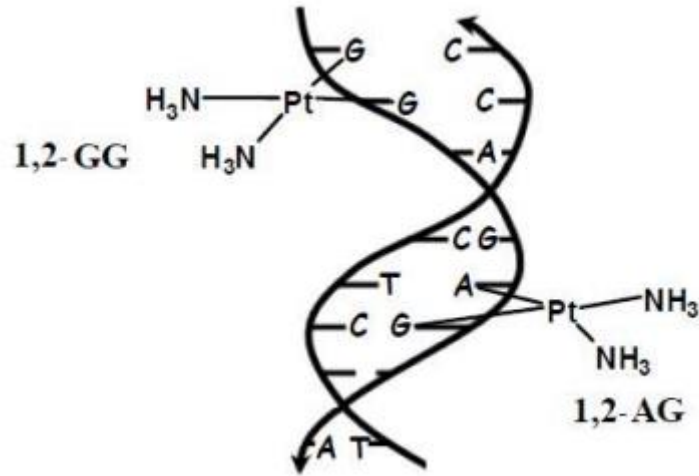
2.1.6. Metal-N Heterosiklik Karbenlerin Antikanser Etki Mekanizmaları

Antikanser etkisinin olması sebebiyle kullanılan Metal-NHC'lerin çeşitli antikanser etki mekanizması vardır. Bunlar DNA mutasyonları, tiyoredoksin redüktaz (TrxR) ve reaktif oksijen türleridir (ROT).

2.1.6.1. DNA Mutasyonları

Metal içeren çoğu bileşiğin ilk hedef yeri DNA olarak belirlenmiştir. Buna verilecek en iyi örnek platin (Pt) temelli ilaçlardır [40]. Bu sebeple yeni metal bazlı bileşikler sentezlenirken en önemli etkinin DNA ile etkileşerek mutasyonlar oluşturmalarıdır. Bu bileşiklerin yapısının farklılaştırılması ve bileşiğin etkinliğini artırabilmek için DNA ile etkileşim haricinde hidrojen bağı yapabilmeleri ve ayrıca aren halkasının açılması için hidrofobik etkileşim kabiliyeti göstermeside önemlidir.

DNA bağlanma yapılarına göre ilaçlar iki sınıfta toplanırlar. Bunlardan ilki koordinasyon bağlanmasıdır. Koordinasyon bağlanması DNA'nın oyuk kısmına bağlanan, zincirler arasında şelat oluşturabilen ve DNA sarmalında bulunan fosfodiester köprüsüne bağlanabilen bir bağlanmadır. Diğer bağlanma şeklinde ise elektrostatik etkileşimler söz konusudur. Son çalışmalara bakıldığında Pt içeren metal komplekslerinin etki mekanizmasına bakıldığında DNA'nın çift sarmal heliks yapısı ile etkileştiği belirlenmiştir. Şekil 2. 3'de de görüldüğü gibi Pt içeren metal komplekslerinin bağlandığı bölgelere bakıldığında DNA bölgesinde 1-2,Guanin-Guanin (1,2-G-G)ve 1,2Adenin-Guanin (1,2-A-G) olarak gösterilmiştir. Bu sonuca göre aslında birçok metal içeren komplekslerinde muhtemel ilaç bağlanma noktası olabileceği düşünülmektedir [41].

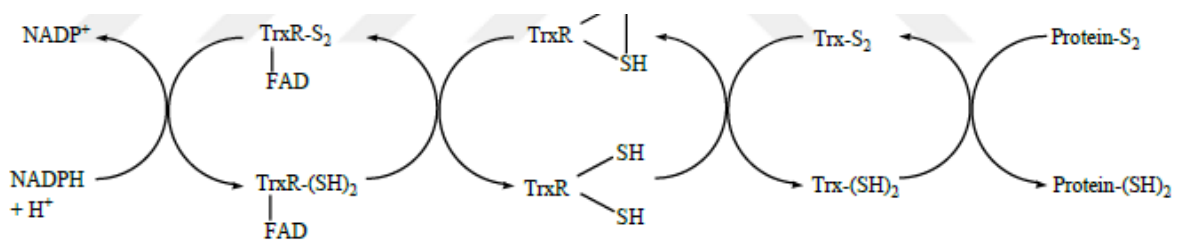


Şekil 2. 3. Pt-İçeren Metal Komplekslerinin DNA Çift Sarmal Üzerindeki Bağlanma Bölgesi [41]

Şekil 2. 3'e bakıldığında guanin bazının 7. bölgesinde bulunan azot atomu içeren metal kompleksleri ilaçlar için en önemli hedef olduğu bildirilmiştir. Metal içeren antikanser özellik gösterebilecek bileşiklerin DNA'ya bağlanmasıyla oluşabilecek hasarlı DNA hücre bölünmesine etki ederek kanserli hücrelerin çoğalmasını önlemektedir [41].

2.1.6.2. Tiyoredoksin (Trx)

Trx ve (TrxR), biyosentetik yollardaki redoks reaksiyonları için gerekli olan ve hücrelerde redoks homeostazının kontrolünde yer alan birleştirilmiş redoks sistemi sağlar [42, 43]. Bir redüksiyon/oksidasyon proteini olan Trx oksitlenebilir, örn. bir disülfid köprüsünün oluşumuna yol açan bol miktarda ROT ile TrxR tarafından indirgenerek Trx'i yeniden etkinleştirir ve çoklu oksidasyon/indirgeme döngüleri sürekli bir şekilde devam eder (Şekil 2. 4.) [42, 43]. İndirgenmiş formunda Trx, apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1 (ASK1) ve mitojenle aktive olan protein kinaz p38'i (p38-MAPK) inhibe eder. ROS birikimi üzerine, Trx oksitlenir ve ASK1 aktive olur ve apoptotik hücre ölümüne yol açar [44, 45]. Birkaç kanser hücresinde, Trx'in aşırı ekspresyonu, ROS kapasitesini artırır, bu da artan ilaç direncine yol açar ve tümörün ilerlemesini destekler [58]. Bu nedenle, Trx-TrxR sistemini hedefleyen moleküller kanser hücrelerinde Trx-TrxR sisteminin anti-oksidatif aktivitesinin artmasıyla malign hücrelerde hücre ölümünü tercihli olarak indüklemek için geliştirilmiştir [46-50].

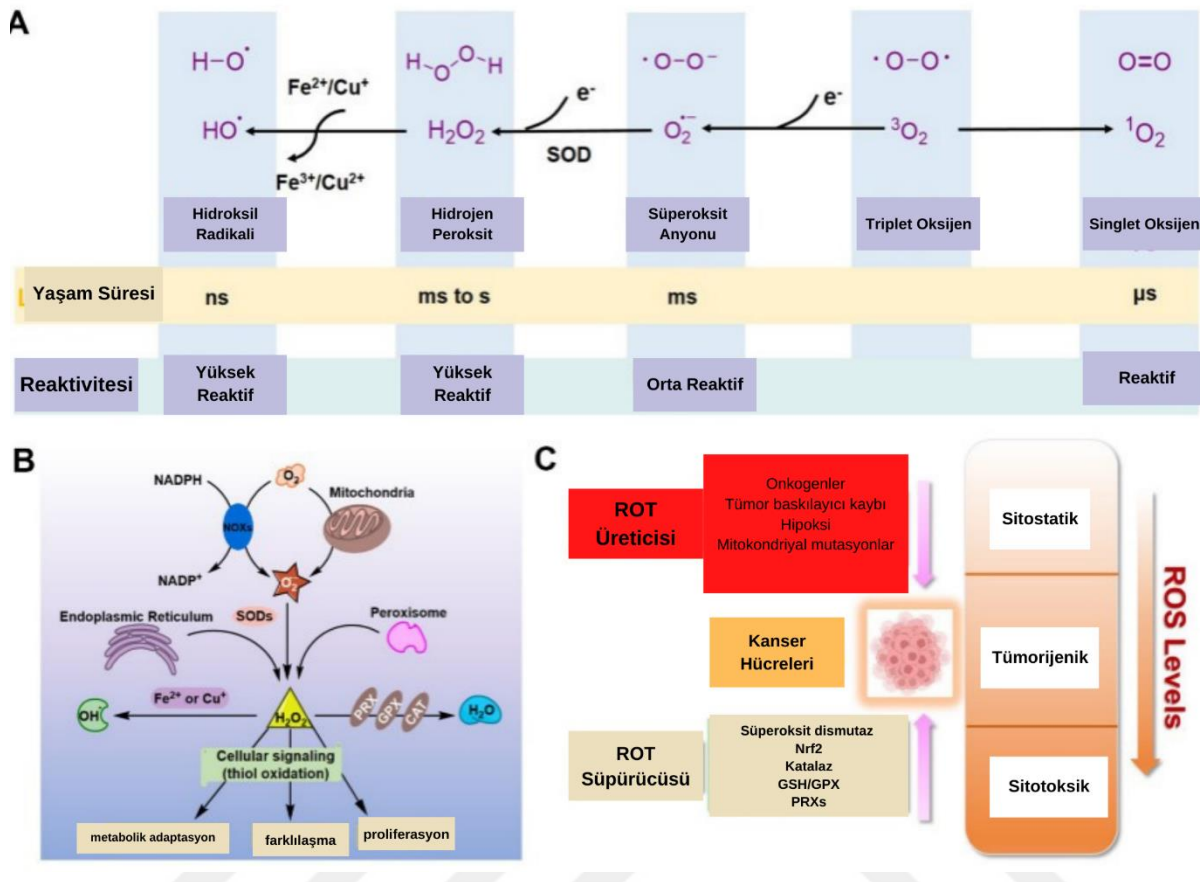


Şekil 2. 4. Tiyoredoksin ve TrxR Mekanizması [43]

Tiyoredoksin mekanizması hücredeki protein hasarına neden olan serbest radikallerin baskılanması açısından önem arz etmektedir. TrxR enzimi için güçlü inhibitör etkisi ile metal-NHC'ler proteinlerin okside kalmasını sağlayarak fonksiyonlarını kaybetmelerine yol açarlar. Proteinlerin okside kalması sonucunda metabolizmada çöküş meydana gelir ve bu şekilde yaşaması mümkün değildir. Bundan dolayı kanserli hücre kendini apoptoza götürerek kendini öldürür. Bu mekanizma yolu metal-NHC'ler için çok önemli bir mekanizmadır. Yapılan çalışmalarda da bir çok metal-NHC (Au-Ag-Ru) TrxR II enzim inhibisyonunda etkili sonuçlar gösterdiği rapor edilmiştir [51, 52].

2.1.6.3. Reaktif Oksijen Türleri

Kanser hücrelerinin hızlı proliferasyonu, artan glikoliz ve aynı zamanda diğer metabolik reaksiyonların yükselmesini içeren yüksek metabolik aktivite gerektirir. Metabolik hızdaki bu artış nedeniyle, kanser hücreleri, özellikle ileri evredekiler, esas olarak mitokondriyal solunum komplekslerinin enerji kaybından kaynaklandığı düşünülen reaktif oksijen türlerinin neden olduğu yüksek oksidatif strese eğilimlidir [53, 54]. İlginç bir şekilde, kanser hücrelerinde ROT seviyesinde belirgin bir artış, DNA hasarının, genomik kararsızlığın, proliferasyonun, göçün ve metastaz oluşumunun bir göstergesidir ve ayrıca aşırı ROT birikimi olan hücreler geri dönüşü olmayan hücre ölümüne uğrayacaktır [55, 56]. Adaptif mekanizmaların, Trx ve/veya Glutatyon (Glu) ve Bcl-xl gibi hayatta kalma yanlısı proteinler dahil olmak üzere aşırı eksprese eden ROT temizleyicileri aracılığıyla kanser hücrelerinin oksidatif hasardan [57, 58] kaçmasına olanak sağladığına dair güçlü kanıtlar vardır. Hem redoks kontrolünün hem de anti-apoptotik sinyalleme aktivasyonu, kanser hücrelerinin anormal ROT seviyelerine yanıt olarak ölümcüllükle başa çıkmasına yardımcı olacaktır (Şekil 2. 5.) [59].



Şekil 2. 5. Kanser hücrelerinde ROT. (A) ROT'un üretimi ve kimyasal yapıları [60]. (B) Hücre içi ROT'nin kısa metabolik süreci ve sinyal regülasyonu [61]. (C) Kanser hücrelerinde ROT oluşumunun dengelenmesi ve tümörijenik aralıkta kalması [62].

2.2. Kanser Tanımı

Kanser genel bir sağlık sorunudur ve tüm dünyada toplum üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ikinci önde gelen ölüm nedenidir. 2020 yılında, kanser tanı ve tedavisi, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinden olumsuz etkilenmiştir. Sağlık hizmeti ortamlarının kapanması ve COVID-19'a maruz kalma korkusu nedeniyle bakıma erişimin azalması, kanser insidansında kısa vadeli bir düşüşe ve ardından ileri evre hastalıkta bir artışa ve nihayetinde artışa neden olabilecek tanı ve tedavide gecikmelere neden oldu [63]. Amerikan Kanser Derneği'ne göre, 2022'de yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.9 milyon kanser vakası ve 609.360 kanser ölümü olabileceği bildirilmiştir [64]. DNA'da yapı değişikliği ile başlayan süreçteki temel problem kontrolsüz çoğalma yani hücre kontrolünün bozulmasıdır. Kanser kelime anlamı, düşmanlarını uzun dişli kollarıyla tutan ve yavaşca kemiren yenge tir. Bu benzerlikten dolayı kanser yenge e benzetilir. Bu hastalık bulaşıcı değildir. Ancak, kuşkusuz tüm hastalıklar arasında insanların en çok korktuğu hastalıktır. Tedavisi mümkün olmayan bir

hastalığa sahip olmak, hastalık veya tedavi sürecinde ortaya çıkan bazı sorunlar, ameliyat korkusu, organ fonksiyon bozuklukları, tedavi maliyeti, tedavilerin yan etkileri gibi faktörlerin bir araya gelmesi bireyin psikolojisini çok kötü etkiler. Küresel bir sorun olması nedeniyle cerrahi, kemoterapi, radyasyon tedavisi, hormonal takviyeler, tamamlayıcı veya alternatif tıp gibi alternatif tedavi yöntemlerine ilgi artmaktadır. Tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılabilirler. Bununla birlikte, yukarıda belirtilen tedavilerin kombinasyonuna maruz kalan hastalar dikkate değer bir ilaç-ilaç etkileşimi riski ile karşı karşıya kalmaktadır [65].

2.2.1. Kanser Oluşumunun Nedenleri

Kanserin gelişmesinin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak kanser gelişimine neden olan veya etkileyen birçok risk faktörü vardır [66, 67]. Bunlar;

- Genetik Faktörler
- Beslenme
- Yaşam tarzı
- Sigara ve aşırı alkol tüketimi
- Tehlikeli güneş ışınları
- Hava kirliliği
- Kimyasal Karsinogenler

2.2.2. Kanser Belirtileri

Belirtiler ve tedaviler kanserin türüne göre değişir. Bazı önemli belirtiler şu şekilde sıralanabilir;

- Vücudun herhangi bir yerinde şişlik: Göğüste, boyunda, koltuk altında, kasık bölgesinde veya karında şişlik kesinlikle kanser anlamına gelmez ama yine de insanları uyarmalıdır.
- Nevüs ve siğillerde değişiklik: Renk değişikliği, hızlı büyüme, nevüs veya siğil üzerinde yara görünümü vb. durumlarda kişi mutlaka uzman bir doktora başvurmalıdır.
- Yara iyileşmez veya normalde uzun süre iyileşir: Özellikle dudak, ağız, makat ve cilt bölgesindeki iyileşmeyen lezyonlar.
- Ayrıca anormal kanama, idrar ve dışkı alışkanlıklarındaki değişiklikler de kişiyi uyarmalıdır.

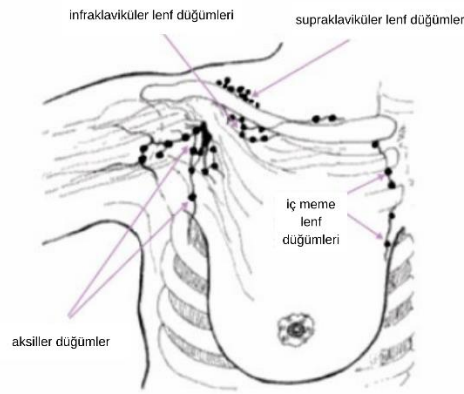
2.2.3. Meme Kanseri

Kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Dünyadaki kadın bireylerdeki kanserlere oranla yaklaşık %23'ünü oluşturmaktadır [68]. Dünya çapında bu kanser türüne bağlı ölüm oranlarının yarısından fazlası (%54) düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan insanlarda görülmektedir.

Memedeki hücrelerin kontrolsüz büyümesi sonucunda genellikle tümörler oluşabilmekte ve sıklıkla bir kitle olarak hissedilebilmekte veya röntgende görülebilmektedir. Fakat oluşan her tümör kanser değildir. Meydana gelen tümör iyi huylu ise metastaz yapmaz ve kişinin hayatını riske atmaz. Bu tarz tümörler kanser değildir. Öte yandan meydana gelen tümör malign yapıya sahipse metastaz yapabilir ve vücudun diğer kısımlarına yayılabilir. Bu kötü huylu tümör kanser olarak adlandırılır. Ayrıca meme kanseri çoğunlukla kadınlarda görülür ancak erkeklerde de görülme olasılığı vardır.

Meme kanseri, kanser hücreleri kan veya lenf sistemine girip vücudun diğer bölgelerine taşındığında yayılabilir (Şekil 2. 6.). Memenin lenf damarlarının çoğu aşağıdakilere boşalır:

- Kol altındaki lenf düğümleri (aksiller düğümler)
- Köprücük kemiği çevresindeki lenf düğümleri (supraklaviküler ve infraklaviküler lenf düğümleri)
- Göğüs kemiğine yakın göğüs içindeki lenf düğümleri (iç meme lenf düğümleri)



Şekil 2. 6. Meme ile ilgili lenf düğümleri [68]

Ülkemizde meme kanserinin dağılımı ekonomik, coğrafi, kültürel ve sosyal faktörlere bağlı olarak bölgeden bölgeye değişmektedir. Ayrıca meme kanseri, yaşam tarzı, erken menarş, otuz yaşından sonra ilk doğum, daha az emzirme, geç menopoza ve diğer ilgili faktörler nedeniyle Türkiye'nin batısında Türkiye'nin doğusunun yaklaşık iki katından daha fazla görülmektedir [69].

2.2.4. Kanser Tedavisi

Kanser tedavisinde aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır. Çoğu durumda hastalığın tipine ve yaygınlığına göre bu yöntemler birlikte kullanılmaktadır.

- Ameliyat: Rahim, meme, bağırsak, mide, mesane ve prostat gibi erken teşhis edilen kanserlerde cerrahi yöntem başarılı sonuç verebilmektedir.
- Radyoterapi: Tümörleri küçültmek ve kanser hücrelerini öldürmek için, kanser tedavisinde X ışınları, gama ışınları ve yüklü parçacıklardan oluşan yüksek enerjili radyasyon kullanılır. Hastanın tedavisi boyunca, tüm kanser hastalarının neredeyse

yarısına bir tür radyasyon tedavisi verilir. Bu terapi, hastalara cerrahi veya kemoterapi gibi diğer terapilerle birlikte uygulanabilir.

- Kemoterapi: İlaçlarla kanser tedavisi anlamına gelen kemoterapi, 20. yüzyılda kullanılmaya başlandı ve şu anda kansere karşı etkili olabilecek ilaçları bulmak için araştırmalar sürüyor. Günümüzde kullanılan birçok kanser ilacı bulunmaktadır.

Sistemik bir tedavi olan kemoterapi, kanser hücrelerini durdurup yok eder ve sadece kanser hücrelerinin başlangıcını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda uzak bölgelere yayılmış kanserli hücreleri de etkiler. Ancak kemoterapi için kullanılan ilaçlar da vücuttaki sağlıklı hücreleri etkileyebilir ve ciddi yan etkilere neden olabilir. Örneğin; akyuvar sayılarının azalması, kemik iliğinin baskılanması, saç dökülmesi, mide bulantısı ve kusma olarak söylenebilir. Bu yan etkilerin bazıları geçicidir ve kontrol altına alınabilir. Ancak kalp, akciğer ve üreme sistemi üzerindeki etkileri kalıcı olabilir.

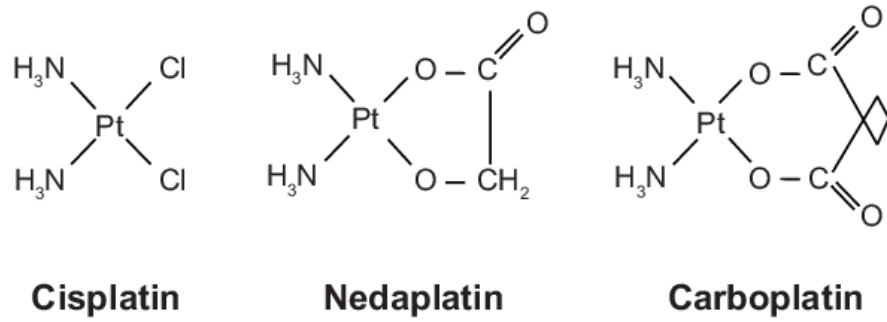
- Hormon tedavisi: Bu tedavi meme ve prostat gibi bazı kanser türlerinde uygulanabilir.
- Lazer tedavisi: Yüksek yoğunluklu ışık kullanan lazer tedavisi, tümörleri veya kanser öncesi büyümeleri küçültmek veya yok etmek için kullanılabilir [70].

2.2.4.1. Bir tedavi yöntemi olarak kemoterapi

2.2.4.1.1. Potansiyel anti-tümör ilaçlar

Kanser tedavisi için mevcutda bulunan ilaçlar bitkiler, meyveler, sebzeler, gıdalar, baharatlar veya şifalı otlar gibi doğal ürünlerden hem de laboratuvarla sentezlenen sentetik ilaç adaylarından elde edilmiştir. Bu nedenle şu anda piyasada organik bileşikler ve doğal ürünler olan birçok ilaç bulunmaktadır. Ancak, 21. yüzyılda hala ana ölüm nedenlerinden biri olması ve dünya çapında çok yaygın bir sorun olması nedeniyle son yıllarda kanser hakkında birçok çalışma yapılmıştır.

Rosenberg ve arkadaşlarının sisplatinin antitümör özelliğini keşfetmesinin ardından kanser tedavisinde önemli gelişmeler görülmüştür [71]. Ayrıca kanserin kemoterapi tedavisinde oksaliplatin [72], satraplatin [73], nedaplatin [74], heptaplatin [75], lobaplatin [76] ve benzeri gibi çeşitli koordinasyon bileşikler, özellikle sisplatin ve analogları [71-77] ve karboplatin [78, 79] kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve tüm kanser kemoterapi tedavisinin yarısından fazlasında kullanılmıştır (Şekil 2. 7.).

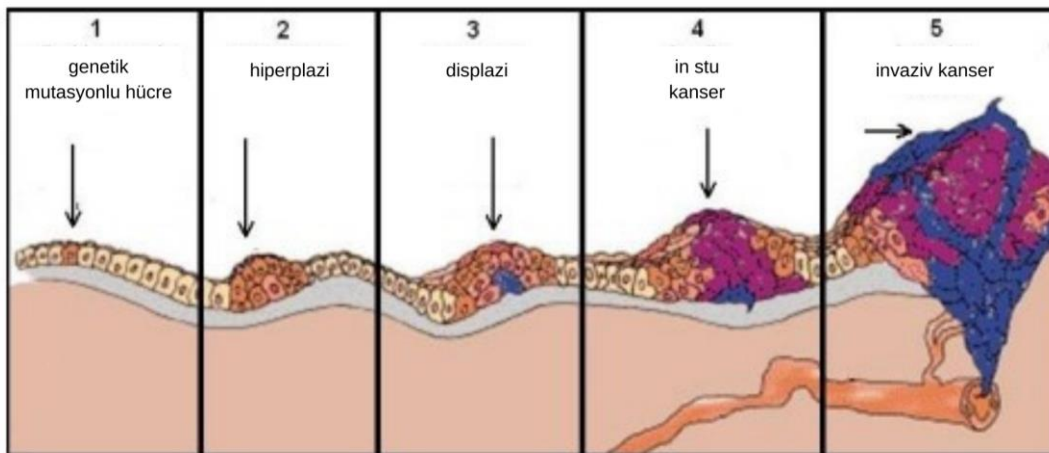


Şekil 2. 7. Pt (II) içeren ilaçların moleküler yapıları [71-77]

Platin bazlı ilaçlar, diğer metal bazlı antikanser ajanlar arasında anahtar role sahip olması nedeniyle farklı tümör türlerinin tedavisinde yaygın şekilde kullanılır [80]. Ancak olumsuz yan etkileri gösterir. Bunlar kemik iliği aktivitesinde azalma, iştih kaybı, sinir sistemi hasarı ve azalmış böbrek fonksiyonu ve hasarı gibi yan etkilerdir [81]. Bu nedenle, yeni ilaç adayları ve etkinliği ve daha az yan etkisi olan yeni metal kompleksleri için araştırmalar devam etmektedir ve alternatif antikanser terapötikleri olarak çekici adaylar olacaktır [82]. Son elli yılda, bilim adamları metalloterapötik ilaçlara ve metal bazlı tanı ajanlarına artan bir ilgi göstermiştir [83].

2.2.5. Kanser Gelişim Evreleri

Kanserin gelişimi Şekil 2. 8.'de gösterilmiştir. Çoklu kromozomal hasar (evre 1) yoluyla normal epitel hücrelerinden kaynaklanır ve kademeli olarak proliferasyona (evre 2 ve 3), adenoma (evre 4) ve son olarak invaziv ve metastatik karsinom hücrelerine (evre 5) neden olur. Bir ilaçla olası seçici harici tedavi, 2. - 5. aşamalarda ortaya çıkabilir, ancak ne yazık ki şu ana kadar piyasada herhangi bir yan etkisi olmayan bilinen bir tümör terapötik ilaç yoktur. Bu nedenle, yeni hedef seçici antikanser ilaçları üzerine yapılan araştırmalar, yüksek düzeyde ilgi çekmektedir [84].



Şekil 2. 8. Kanser Gelişim Evreleri [84]

2.2.6. Kanser Hücre Hatlarında N-Hetero Siklik Karbenler İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Ru(II) ve Ru(III) bileşikleri, tıpta farklı hastalıklara karşı kemoterapötikler olarak potansiyel kullanımları açısından geniş çapta araştırılmıştır. Özellikle, platin komplekslerine alternatifler olan kanser tedavisi için Ru (II) ve Ru (III) kompleksleri ilaç adaylarının geliştirilmesi için yüksek potansiyel göstermişlerdir. Klasik koordinasyon rutenyum bileşikleri veya organorutenyum bileşikleri tarafından farklı DNA bağlanma modları gibi yeni hedefler sunulur ve bunlar, cisplatin ve platin bazlı antitümör ilaçların sergilediği dirençlerin ve yan etkilerin üstesinden gelme potansiyeli gösterir. Ek olarak, tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilen, organik enzim inhibitörlerini veya diğer organik biyoaktif bileşikler taklit eden ve fotodinamik terapi için uygun olan ilgili hücresel proteinleri ve hücresel sinyal yollarını hedefleyen rutenyum bileşiklerinin tasarımı halen devam etmektedir [85-87]. Rutenyumun biyolojik uygulamalardaki avantajları şunlardır: Ru(II) ve Ru(III), DNA, serum, hücresel proteinler ve enzimler gibi biyomoleküllerde bulunan N ve S donörleri için tercihler gösterir. Ru(II) ve Ru(III), yapısal yeniden düzenlemeler için ekstra enerji gereksinimi olmaksızın her iki oksidasyon durumu arasında in vivo karşılıklı dönüşüme izin veren altı koordineli oktahedral bileşik oluşturur. Bu oktahedral geometri, ilgili moleküler hedeflere koordineli dört Pt merkezinden daha geniş koordinasyon olanakları sunar. Bu ek koordinasyon bölgeleri, bileşiklerin farmakolojik olarak ilgili özelliklerine ince ayar yapmak için kullanılabilir. Ayrıca, Ru kompleksleri, biyolojik sistemlerdeki aktiviteyi ligand değişimi belirlerken, Pt(II) kompleksleri kadar kinetik olarak inerttir. Ayrıca, rutenyum bileşikleri, muhtemelen demir ile metabolik benzerlikler nedeniyle insanlarda düşük toksisite gösterir. Bağlayıcı biyomoleküllerde (örneğin serum albümin ve transferrin) demiri taklit edebilir ve bu, toksisitenin azalmasına katkıda bulunur ve rutenyum komplekslerinin kanser hücrelerine taşınmasına yardımcı olur. Diğer bir avantaj, birçok kompleksteki Ru(II)/Ru(III) redoks potansiyelinin biyolojik redoks potansiyeli penceresinde mevcut olmasıdır. Bu davranış daha sonra hipoksik tümör dokularında biyo-azaltma ile aktive edilebilen rutenyum kompleksleri geliştirmek için kullanılabilir, bu da sağlıklı normal oksijenli hücrelerde reoksidasyon yoluyla seçicilik elde edilmesini sağlar. Bununla birlikte, rutenyum iyonlarının kinetik kararsızlığı, bağlı ligandların türlerine büyük ölçüde bağlıdır ve ikame oranları, birçok büyüklük mertebesinde değişebilir [88]. Bu çeşitli kimyasal ve biyolojik özellikler, güçlü Ru bazlı ön ilaçların keşfedilmesine yol açmıştır [89-91].

Ru komplekslerinin DNA bağlanma aktivitesini araştırmak için Onar ve ark. benzotriazol ikameli paladyum ve rutenyum NHC komplekslerini sentezlemiş ve pBR322 plazmidi üzerinde DNA etkileşimi gerçekleştirmiştir [92]. Bu kompleksler, DNA bağlanması açısından daha zayıf aktivitelere sahiptir. Gaochao ve ark. IC50 değerlerini bulmak için dört insan kanser hücre hattını, SKOV-3 (yumurtalık), PC-3 (prostat), MDA-MB-231 (meme) ve EC109 (özofagus) kullanarak

hücre sitotoksosite testi (MTT testi) gerçekleştirmiştir. N-heterosiklik karben kompleksleri, iyi antikanser etkileri göstermiştir [93].

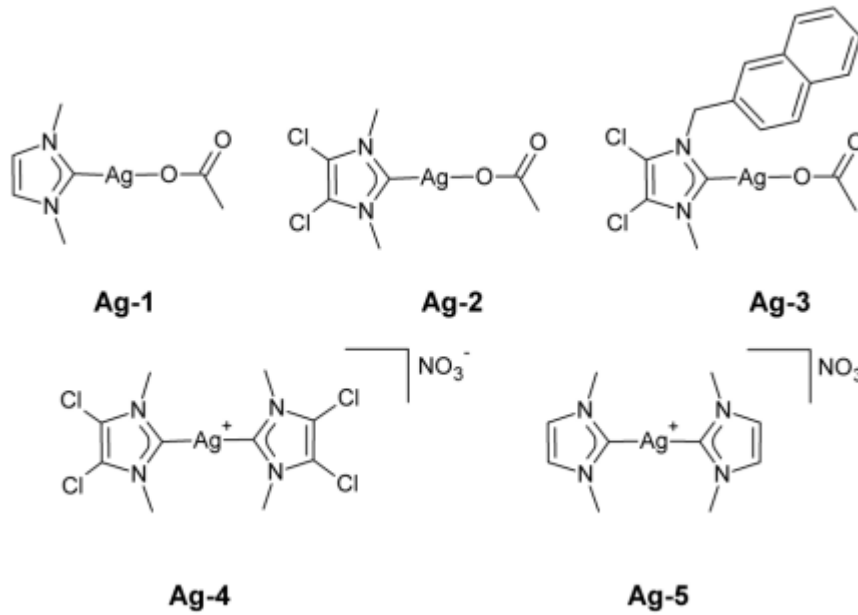
Rutenyum bazlı kompleksler, rutenyum yapı iskeleleri nedeniyle tıbbi uygulamalar için arzu edilen özelliklere sahiptir. Bu kompleksler, belirli sisplatine dirençli hücre hatlarına karşı aktif özelliklere sahiptir ve kanser hücreleri için normal hücrelere kıyasla daha yüksek seçicilik nedeniyle düşük yan etkilere sahiptir. Ayrıca, hedef hücreler için daha yüksek seçiciliğe sahiptirler. Sağlıklı dokuya kıyasla tümör tarafından seçici alım ile ilişkili olabilirler. Genel olarak, rutenyumun belirli biyolojik moleküllere bağlanmada demiri taklit edebileceği düşünülmektedir [94, 95].

MCF-7 meme kanseri hücre hattında yapılan bir çalışmada NHC-Ag(I) komplekslerinin, NHC öncüllerine göre daha etkili sitotoksititeye sahip olduğu tespit edilmiştir [96].

Johns ve ark. tarafından yapılan çalışma sonucuna göre, MCF-7 ve HT-29 hücre hatlarında Ru-NHC komplekslerinin antikanser aktivite gösterdiği ve bunu da TrxR ve GR enzimlerinin aktivitesini inhibe ederek ortaya koyduğunu belirtmiştir [97].

Gök ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada, 4-vinilbenzil ve 2-morfolinoetil sübstitüeyentli NHC-Ru(II)-(η⁶-p-cymene) komplekslerinin MCF-7 hücre hattında antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir. DNA bağlanma özellikleri sonucunda ise antikanser aktivite çalışmalarıyla ilişkili olduğu görülmüştür [98].

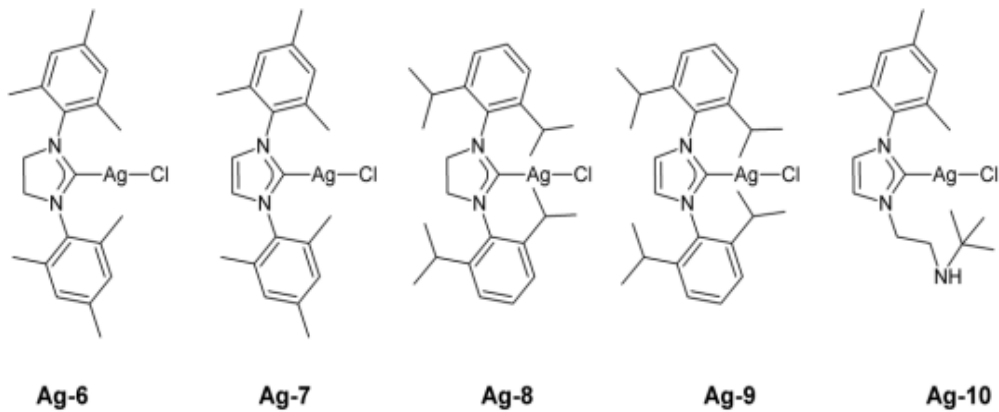
NHC-Ag(I) komplekslerinin antikanser aktivitesinin değerlendirilmesine ilişkin ilk raporlar 2008'de ortaya çıkmıştır ve hala nispeten azdır. W. Youngs ve ark., birkaç monomerik ve dimerik imidazol-2-iliden ve 4,5-dikloroimidazol-2-iliden gümüş asetat komplekslerinin antikanser aktivitelerini bildirmiştir (Ag1-5, Şekil 2. 9.) [99, 100].



Şekil 2. 9. Gümüş asetat kompleksleri [99, 100]

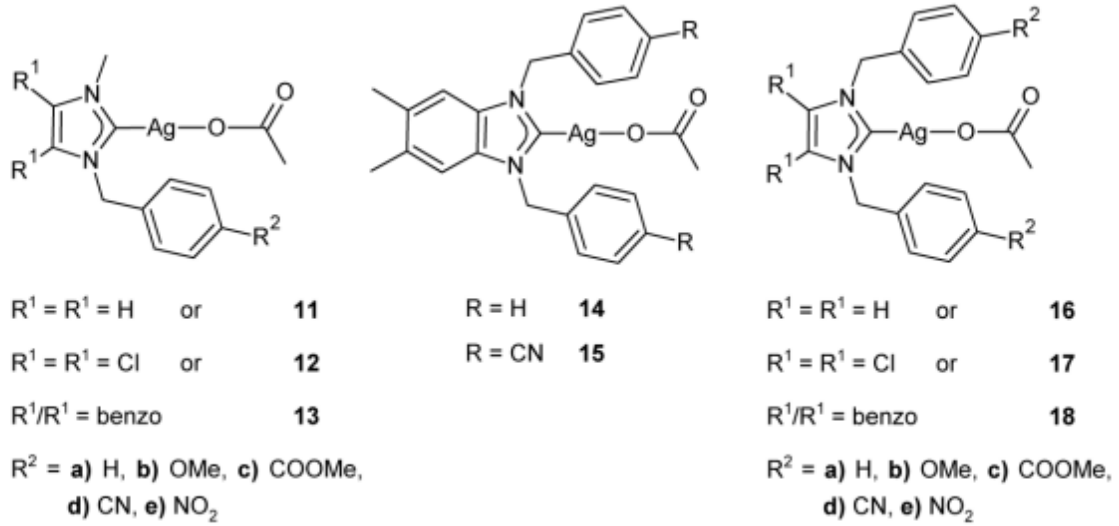
Gautier ve ark. MCF-7 (meme) kanser hücreleri ve hızlı çoğalmada kanserli olmayan bir hücre dizisi olan MCR5 üzerinde Ag-NHC komplekslerinin antikanser etkilerinin olduğunu bildirdi. Ag-NHC komplekslerinin, MCF-7'ye karşı sisplatin ile karşılaştırıldığında 350 kat daha iyi antikanser etkisinin olduğunu gösterdi [101, 102].

Li ve ark. bir amino-bağlı heterosiklik gümüş (I) bromür kompleksinin (Ag 6-10, Şekil 2. 10.) insan meme kanseri hücre hattı MCF-7 ve MDA-MB-231'in yanı sıra glioblastoma hücreleri U-87 MG'ye karşı sitotoksik davranışını inceledi. Sisplatine kıyasla benzer aktivite gösterdiği ancak araştırılan Au ve Pd analoglarının çok daha iyi aktiviteye sahip olduğu tespit edildi [103].



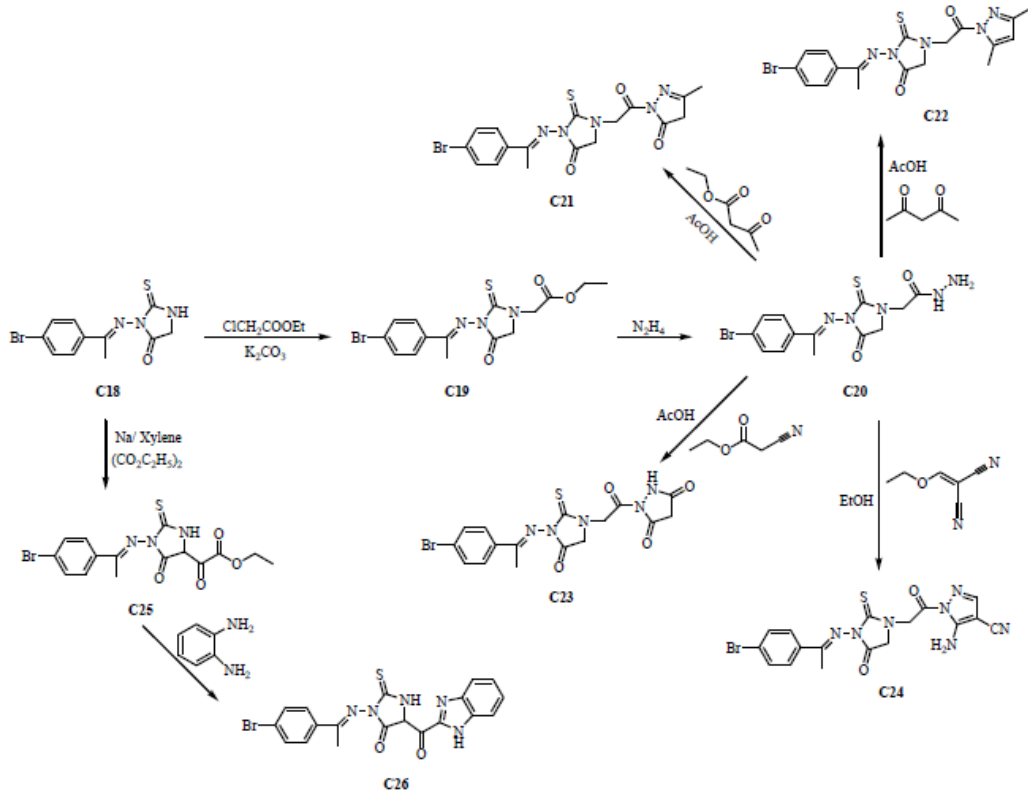
Şekil 2. 10. Amino-bağlı heterosiklik gümüş (I) bromür kompleksleri [103]

İnsan böbrek kanseri hücre hattı Caki-1'de yapılan bir çalışmaya göre Ag-NHC komplekslerinin antikanser aktivitesinin iyi olduğu tespit edildi [104]. (Ag-11a ila Ag-18e, Şekil 2. 11.).



Şekil 2. 11. NHC-gümüş(I) asetat kompleksleri [104]

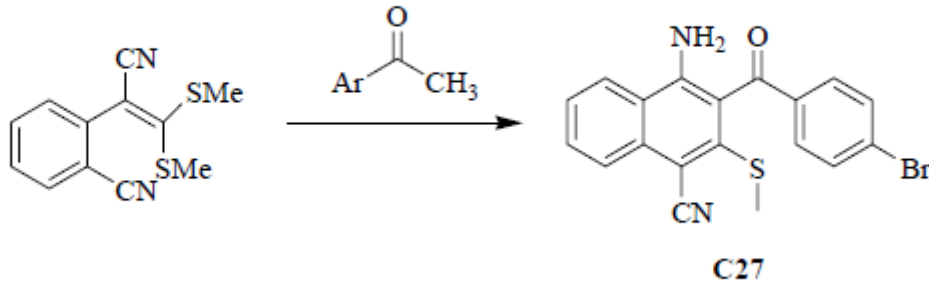
Elhady ve ark. (E)-3-[1-(4-bromofenil)etilidenamino]-2-tioksoimidazolidin-4-on (C18) kullanarak benzoksazol, triazol ve pirazol parçaları taşıyan birkaç yeni 2-tioksoimidazolidin-4-on türevi sentezledi (Şekil 2. 12.) [105]. Tüm organik bileşiklerini insan hepatoselüler kanser hücre hattına (HePG2) karşı in vitro olarak test ettiler.



Şekil 2. 12. Sentezlenen heterosiklik bileşikler [105]

MTT sonuçlarına göre (E)-5-(1Hbenzo[d]imidazol-2-karbonil)-3-[1-(4-bromofenil)etilidenamino]-2-tioksoimi dazolidin-4-on adlı bileşik olan C26'nın HePG2 karaciğer hücre hattına karşı en etkili antikanser aktivitesine (IC₅₀: 2.33 µg/mL) sahip olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, diğer bileşikler de sırasıyla C18, C20, C21 ve C25 için 14.7, 15.4, 3.42 ve 12.9 µg/mL gibi iyi sitotoksik aktivite sonuçları göstermiştir [105].

Rai ve ark. temel reaksiyon koşulları altında 2-(1-siyano-2,2-bis(metiltio)vinil)benzonitrilden başlayarak bir dizi işlevselleştirilmiş naftalen sentezlemişler ve MTT yöntemi kullanarak tüm bileşikleri insan prostat kanseri hücre hattına (PC-3) karşı çalışmışlardır [106]. Sentezlenen 4-amino-3-(4-bromobenzoil)-2-metiltio)-1-naftonitril bileşiği C27, diğerlerinden daha iyi sonuçlar vermiştir (Şekil 2. 13.).



Şekil 2. 13. Amino-3-(4-bromobenzoil)-2-metiltio)-1-naftonitril sentezi [106]

2.3. Asetilkolin

Değişen küresel demografiyle birlikte, bilişsel ve hafıza süreçlerinde yaşa bağlı bozukluklar giderek daha yaygın hale gelmektedir. Yaşlılarda bunamanın nedeni, tüm demans bozukluklarının %40-70'ini oluşturan Alzheimer hastalığı (AH) dır. AH, güçlü bir genetik bileşene sahip çok faktörlü bir hastalıktır. Ailesel ve sporadik olmak üzere iki farklı tipe ayrılabilir. AH, beta-amiloid birikimi, nörofibriler yumakların birikmesi, nöronal kayıp, sinaptik hasar ve duyarlı beyin bölgelerinde kolinerjik aktivite kaybı ile ilişkilidir. AH'nin patogeneğinde belirtilen çeşitli nedenler arasında beyinde ana nörotransmitter olan asetilkolinin azalması, beyinde nörofibriler yumakların ve amiloid β -peptid ($A\beta$) plaklarının oluşması ve oksidatif stres diğerlerine göre daha önemli görünmektedir [107, 108]. Günümüzde AD tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) inhibitörleridir [109, 110].

Asetilkolin (ACh) arasındaki iletişim için nöromüsküler kavşaktaki nöronlar ve kas, otonom ganglionlar kritik öneme sahiptir ve beyinde bilişsel işleme, uyarılma ve dikkat ile ilişkilendirilmiştir [111]. Kolinerjik iletim, muskarinik (G protein-bağlı) veya nikotinik (iyonotropik) reseptörler yoluyla meydana gelebilir ve kolinesterazların etkisiyle sona erer. Nikotinik ACh reseptörünün (nAChR) [112] on yedi farklı alt birimi ve muskarinik reseptörün [113] beş farklı alt tipi klonlanmıştır ve bunların çoğunun beyinde ifade edildiği bilinmektedir. Kolinerjik hücre gövdelerinin anatomik konumları ve projeksiyonları bir süredir bilinmesine rağmen spesifik kolinotoksinleri, elektrofizyolojiyi veya moleküler genetiği kullanan son çalışmalar, kolinerjik sistemin beyindeki fonksiyonel rolü hakkındaki görüşleri değiştirmiştir [114].

2.3.1. Asetilkolin Sentezi

ACh'nin sentezi, yıkımı ve depolanması bütün kolinerjik nöronlarda benzerdir. ACh; kolinerjik nöronların gövdesinde asetilkoenzim A (Asetil-KoA)'dan gelen asetil ve Ch'in, kolin asetiltransferaz (ChAT) tarafından birleştirilmesi ile oluşur (Şekil 2. 14.) [115].

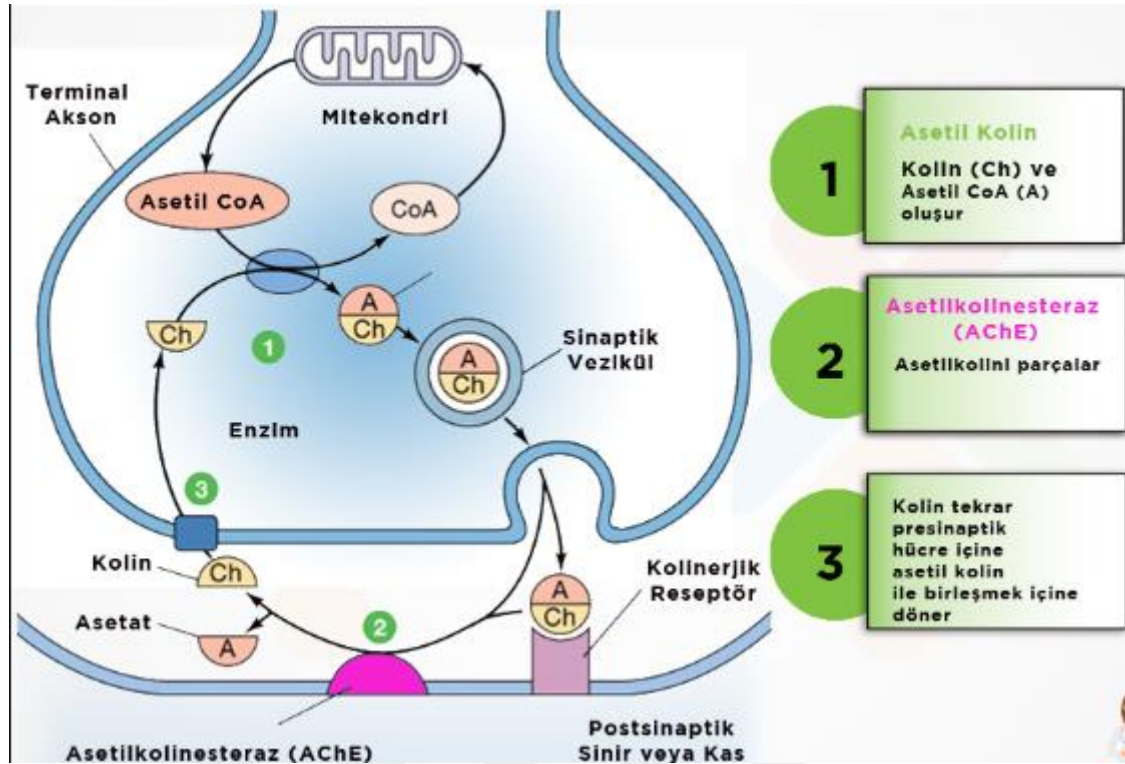


Şekil 2. 14. ChAT'ın katalizlediği reaksiyon [115]

Asetil-KoA glikoliz ürünüdür ve reaksiyonda kullanılan asetil-KoA'nın büyük çoğunluğu, mitokondri iç membranında, glikoliz sırasında, pürivat dehidrojenaz enzimi tarafından oluşturularak ChAT'ın bulunduğu sitoplazmaya taşınır [115]. Ch'in ise besinler ve hücre membranındaki fosfolipidler dışındaki en önemli kaynağı ACh hidrolizi sonucu açığa çıkan ve yeniden ACh sentezinde kullanılan Ch'dir [114]. Bazı nöronlarda, Ch'in de novo sentezi yapılmakla birlikte, merkezi sinir sisteminde, ACh sentezinde kullanılan Ch'in üçte biri diğer kaynaklardan sağlanır [116].

2.3.2. Asetilkolin Depolanması ve Salgılanması

Beypinden gelen elektrik akımı sinirler boyunca iletilir. Sinirler belli bölgelerde birbirleriyle karşılaşır. Bu karşılaşma bölgesine "sinaps" adı verilir [117]. ACh'in sinapstaki varlığı, ChAT ve AChE enzimlerinin aktivitesi ile ilişkilidir. Üretilen ACh presinaptik nöronlardaki veziküllerde depolanır ve bu veziküller, nörona sinir uyarısı geldiğinde içeriğini sinaptik aralığa döker. Sinaptik aralığa salınan ACh moleküllerinin çoğu postsinaptik reseptörlere bağlanır. Reseptörlere bağlanmayan ACh molekülleri AChE tarafından yıkılır. Postsinaptik nörona bağlanan ACh molekülleri, sinir uyarısının diğer nörona iletilmesinin ardından reseptörden ayrılır, bunlar da yine AChE tarafından yıkılır ve açığa çıkan Ch yeniden kullanılmak üzere presinaptik nörona gönderilir (Şekil 2. 15.) [114].



Şekil 2. 15. Asetil Kolin Metabolizması [114]

2.4. Karbonik Anhidraz

Karbonik anhidrazlar, karbon dioksiti ve suyu bikarbonata ve protona dönüştüren metalloenzimlerdir. Bu reaksiyon, çoğu biyolojik sistemde kolayca bulunabilen ve pH dengesizliğini telafi eden bir tamponlama sistemi oluşturur [118]. hCA'lar, çeşitli doku ve hücre dağılıma, hücre altı lokalizasyona, kinetik özelliklere, biyokimyasal özelliklere (katalitik aktivite ve amino asit dizisi), inhibitörlere duyarlılığa ve aktivatörlere sahip 16 farklı izoforma bölünmüştür [119]. En önemli hCA izoenzimleri sitoplazmik hCA izoenzimleri (I, II, III, VII ve XIII) ve membrana bağlı hCA izoenzimleri (IV, IX, XII, XIV ve XV) dir. Diüretikler, anti-glokom ajanları, antiepileptikler, gastrik ve duodenal ülserler, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve osteoporoz gibi bazı bozukluklar için klinik kullanımları belirlenmiştir [120, 121].

2.4.1. Karbonik Anhidraz Türleri

Bir dizi protein ailesinde yer alan çok çeşitli karbonik anhidraz (CA) proteinleri vardır. Bu aileler Yunan harfleriyle adlandırılır ve kabaca keşfedildikleri sırayı takip ederler. İlk sınıf α -CA 1930'lu yıllarda omurgalılarda, ikinci sınıf olan beta ise 1990'larda bitkilerde keşfedilmiştir [121]. 1994 yılında arkebakterilerde üçüncü bir grup tanımlanmıştır. En son CA aileleri, η -CA'lar ve θ -CA'lar sırasıyla 2015 ve 2016'da keşfedildi. Her protein ailesi filogenetik olarak diğerleriyle ilgisizdir [121].

2.4.1.1. Alfa Tip Karbonik Anhidrazlar

α -sınıfı karbonik anhidrazlar hayvanlar aleminde periplazmada bulunur ve omurgalılarda, alglerde ve bakterilerde yaygın olarak tanımlanmaktadır [122]. Eritrositlerden izole edilen birinci sınıf karbonik anhidrazlardır. Hem protein yapısında hem de amino asit dizisinde diğer tüm karbonik anhidraz sınıflarından farklıdırlar [121]. Protein yapısı, yedi periferik α -helis ile çevrili on β -iplikinden oluşan merkezi bir β -tabaka içerir. β -tabaka, karbonik anhidrazın aktif bölgesi olarak işlev görür. Çinko atomunu üç histidin kalıntısı ve bir su molekülü ile koordine eder [121].

Memelilerde bulunan CA enzimleri, sırayla birkaç izoformdan oluşan dört geniş alt gruba ayrılır:

- Sitozolik CA'lar (CA-I, CA-II, CA-III, CAVII ve CA XIII)
- Mitokondriyal CA'lar (CA-VA ve CA-VB)
- Salgılanan CA'lar (CA-VI)
- Membranla ilişkili CA'lar (CA-IV, CA-IX, CA-XII, CA-XIV ve CA-XV)

İşlevleri belirsiz olan üç ek akatalitik CA izoformu (CA-VIII, CA-X ve CA-XI) vardır [121].

2.4.1.1.1. Karbonik Anhidraz I (CA I)

CA I, α -CA alt ailesine aittir ve kırmızı kan hücresi, GI yolu, kalp dokuları ve diğer organ veya dokuların sitozolünde lokalizedir [123].

2.4.1.1.2. Karbonik Anhidraz II (CA II)

İnsan karbonik anhidraz II, karbondioksit ve suyun geri dönüşümlü hidrasyonunu/dehidrasyonunu katalize eden karbonik anhidraz izozimlerinden en etkili olanlardan biridir. Böbrek, beyin, pankreas, mide mukozası, iskelet kası, retina gibi organlarda yaygın olarak bulunur [124].

2.4.1.1.3. Karbonik Anhidraz III (CA III)

CA III, iskelet kasında yüksek oranda eksprese edildiği bilinen sitozolik bir enzimdir [125].

2.4.1.1.4. Karbonik Anhidraz IV (CA IV)

CA IV, pulmoner (ve diğer bazı) kılcal damarların ve proksimal renal tübüllerin luminal yüzeylerinde eksprese edilen bir glikosilfosfatidil membran izozimidir [126].

2.4.1.1.5. Karbonik Anhidraz V (CA V)

CA V'in iki tipi bulunmaktadır. Bunlar CAVA ve CAVB'dir. CAVB mitokondride lokalizedir, CAVA ile en yüksek dizi benzerliğini gösterir. CAVA'dan daha geniş bir doku dağılımına sahiptir [127].

2.4.1.1.6. Karbonik Anhidraz VI (CA VI)

CA VI, α -CA gen ailesinin salgılayıcı bir izozimidir [128] ve başlangıçta küçükbaş hayvan parotis bezi ve tükürüğünde tanımlanmıştır [129].

2.4.1.1.7. Karbonik Anhidraz VII (CA VII)

İnsan karbonik anhidraz VII (CA VII), yüksek karbon dioksit hidrasyon aktivitesi gösteren α -CA ailesine ait bir sitozolik izoformdur [130].

2.4.1.1.8. Karbonik Anhidraz VIII (CA VIII)

Bu gen tarafından kodlanan protein, bilinen diğer karbonik anhidraz genlerine sekans benzerliği nedeniyle başlangıçta CA ile ilişkili protein olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte, gen ürünü karbonik anhidraz aktivitesinden (yani karbon dioksitin geri dönüşümlü hidrasyonundan) yoksundur [131].

2.4.1.1.9. Karbonik Anhidraz IX (CA IX)

CA IX bir transmembran proteindir ve tümörle ilişkili bir CA izoenzimidir. VHL mutasyonlu berrak hücreli renal hücreli karsinomda (ccRCC) ve hipoksik katı tümörlerde aşırı eksprese edilir, ancak normal böbrek ve diğer normal dokuların çoğunda düşük eksprese edilir [132].

2.4.1.2. Beta Tip Karbonik Anhidrazlar

β -karbonik anhidrazlar çoğunlukla yüksek bitkilerde, mikro alglerde, öbakterilerde, arkebakterilerde, siyanobakterilerde ve mantarlarda bulunur [133, 134].

2.4.1.3. Gama Tip Karbonik Anhidrazlar

γ -karbonik anhidrazlar alglerde, bitkilerde, fotosentetik bakterilerde bulunur [134].

2.4.1.4. Delta Tip Karbonik Anhidrazlar

δ -karbonik anhidrazlar sadece bazı diatomlarda tanımlanmıştır. δ -karbonik anhidraz aileleri, α , β veya γ karbonik anhidraz tipleriyle neredeyse hiç dizi benzerliği olmayan bir CA türevidir [134].

2.4.1.5. Epsilon Tip Karbonik Anhidrazlar

ϵ -karbonik anhidraz, karboksizom kabuğunun bir parçasıdır ve bakterilerde işlev gören ek alanlara sahiptir. Siyanobakterilerde bulunurlar [133].

2.4.1.6. Zeta Tip Karbonik Anhidrazlar

ζ -karbonik anhidraz, β -karbonik anhidraz ailesine benzer [134].

2.4.2. Karbonik Anhidraz Mekanizması

Karbonik anhidraz aktif bölgeleri bir çinko iyonu içerir ve hepsi benzer bir katalitik aktiviteyi paylaşır. Karbonik anhidraz enziminde, bir çinko protez grubu, histidin yan zincirleri tarafından üç pozisyonda koordine edilir. “E” enziminin aktif bölgesi, CO₂ için onu çinkoya bağlı hidroksit grubuna yaklaştıran özel bir cep içerir. Bu nedenle, bu elektronca zengin hidroksit

iyonunun CO₂'ye saldırmamasına ve böylece bir bikarbonat molekülü oluşturmamasına neden olur (Şekil 2. 16.) [133].



Şekil 2. 16. Karbonik Anhidraz Oluşum Mekanizması [133]

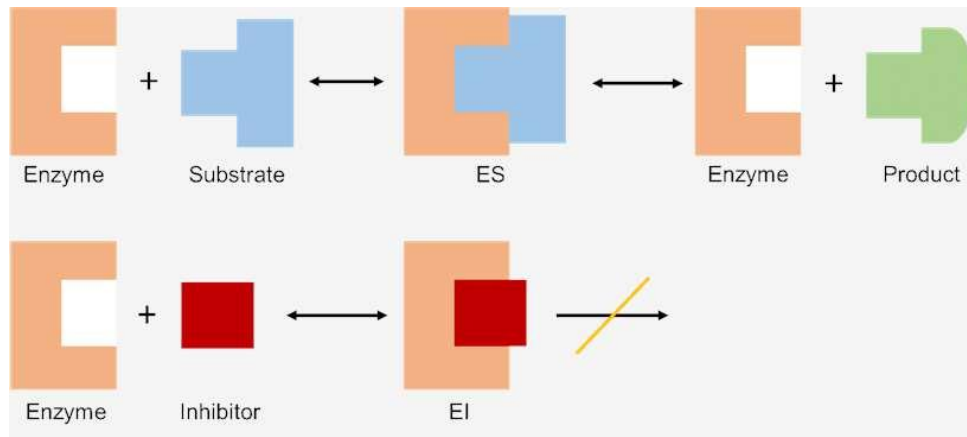
2.5. Enzim İnhibisyonu

Enzimler, aktivitelerini artıracak veya azaltacak şekilde düzenlenebilir. Enzim fonksiyonunu engelleyen veya destekleyen birçok farklı molekül türü vardır ve bunu yapmak için çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Bazı enzim inhibisyonu vakalarında, örneğin, bir inhibitör molekülü, aktif bölgeye bağlanabileceği ve substratın bağlanmasını basitçe engelleyebileceği bir substrata yeterince benzer. Bu gerçekleştiğinde, bir inhibitör molekülü aktif bölgeye bağlanma için substrat ile rekabet ettiğinden, enzim rekabetçi inhibisyon yoluyla inhibe edilir. Öte yandan, rekabetçi olmayan inhibisyonda, bir inhibitör molekülü, enzime allosterik bölge dışında bir lokasyonda bağlanır ve yine de aktif bölgeye substrat bağlanmasını bloke etmeyi başarır [134].

2.5.1. Enzim İnhibisyon Mekanizması

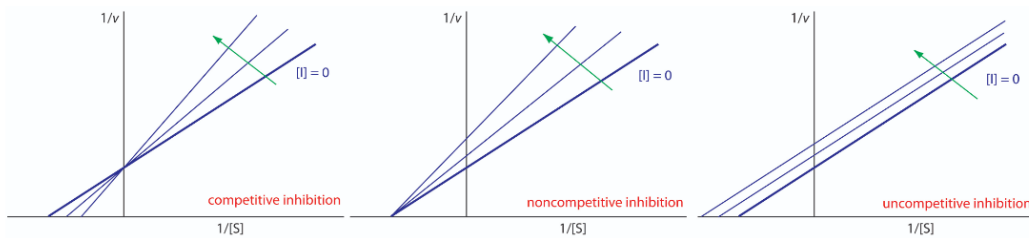
Bir inhibitör bir enzimle etkileşime girdiğinde, enzimin katalitik etkinliğini azaltır. Tersinir olmayan bir inhibitör enzimin aktif bölgesine kovalent olarak bağlanır ve inhibitörün konsantrasyonunu düşürsek bile katalitik etkinlikte kalıcı bir kayıp oluşturur. Tersinir bir inhibitör, enzimle kovalent olmayan bir kompleks oluşturarak katalitik etkinlikte geçici bir düşüşe neden olur. İnhibitörü kaldırdığında enzimin katalitik etkinliği normal seviyesine döner [134].

Şekil 2. 17.'de gösterildiği gibi, bir inhibitörün bir enzime tersinir bağlanması için birkaç yol vardır. Yarışmalı inhibisyonda, substrat ve inhibitör, enzim üzerindeki aynı aktif bölge için rekabet eder. Substrat bir enzim-inhibitör kompleksi olan EI'ye bağlanamadığından, enzimin substrat için katalitik etkinliği azalır. Yarışmalı olmayan inhibisyonda, substrat ve inhibitör, enzim üzerindeki farklı aktif bölgelere bağlanarak bir enzim-substrat-inhibitör veya ESI kompleksi oluşturur. Bir ESI kompleksinin oluşumu katalitik verimliliği azaltır çünkü sadece enzim-substrat kompleksi ürünü oluşturmak için reaksiyona girer. Son olarak, yarışmalı olmayan inhibisyonda inhibitör, enzim-substrat kompleksine bağlanır ve aktif olmayan bir ESI kompleksi oluşturur [134].



Şekil 2. 17. Enzim katalizinin geri dönüşümlü inhibisyonu için mekanizmalar. E: enzim, S: substrat, P: ürün, I: inhibitör, ES: enzim-substrat kompleksi, EI: enzim-inhibitör kompleksi, ESI: enzim-substrat-inhibitör kompleksi [134]

İnhibitör konsantrasyonundaki bir değişikliğin reaksiyon hızı ve substrat konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi nasıl etkilediğini gözlemleyerek geri dönüşümlü inhibisyonun türü belirlenir. Şekil 2. 18.'te gösterildiği gibi, Lineweaver-Burk grafiği kullanarak kinetik veriler üzerinden, hangi mekanizmanın etkin olduğunu belirlemek kolaydır. Örneğin, eğimde bir artış, x-kesişiminde bir azalma ve y-kesişiminde değişiklik olmaması yarışmalı inhibisyonu gösterir. İnhibitörün bağlanması tersine çevrilebilir olduğundan, inhibitörü tamamen yerinden etmeye yetecek kadar substrat ekleyerek yine de aynı maksimum hızı - dolayısıyla y-kesişimi için sabit değeri - elde edilebilir. Daha fazla substrat gerektirdiğinden, K_m değeri artar, bu da eğimdeki artışı ve x-kesişim değerindeki azalmayı açıklar [134].



Şekil 2. 18. Enzim İnhibisyon Çeşitliliğini Gösteren Lineweaver-Burk Grafiği [134]

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasında yapmış olduğumuz bileşiklerin bir kısmında havadaki nem ve oksijene karşı duyarlı olabilecekleri düşünüldüğü için deneyler inert atmosfer şartlarında gerçekleştirildi. İnert atmosfer şartlarını sağlamak için kullanılan şilenk, tepkimeden önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırılmış ve cam kap kuru argon gazı ile dolduruldu. Tepkime için kullanılan çözümler ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemlere göre kurutuldu ve inert atmosferde saflaştırıldı [135].

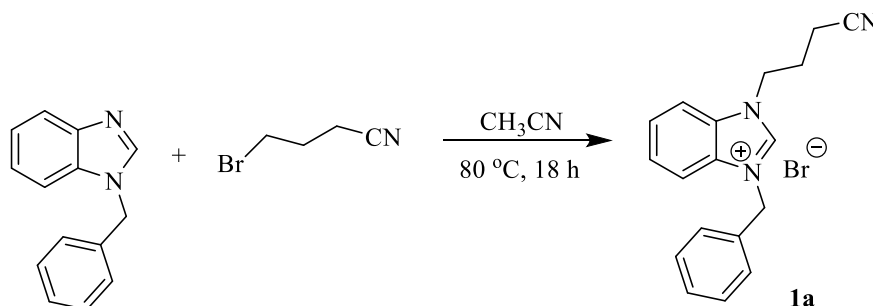
Kullanılan Kimyasallar: Benzimidazol, 3-siyanopropil bromür, benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 2-klorometilnaftalen, 2,4,5,6-tetrametilbenzil klorür, 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür, allil klorür, gümüşoksit, asetonitril, dietil eter, dimetil sülfoksit, kloroform, pentan, diklorometan, etil alkol, silika jel, 3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT), PBS, DMSO, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), Fetal Bovine Serum (FBS), Streptomisin/Penisilin, Capricorn, 96 kuyucuklu plakalar, AChE, Tris-SO₄, p-Nitrofenol asetat

Kullanılan Cihazlar: Teknomar Chemocell LRCX-UV laminar flow kabini, Nüve NF200 santrifüj, WiseBath su banyosu, Esco CO₂'li inkübatör, Nüve NC40M otoklav cihazı, Memmert çalkalamalı su banyosu, BioTek marka Eon Mikroplate Spektrofotometre, Olympus CKX41 marka invert mikroskop, UV-VIS Spektrofotometre (Schimadzu). Bu tez kapsamında sentez edilen maddelerin karakterizasyonları için NMR ve FT-IR spektroskopisi kullanıldı. FT-IR, Perkin Elmer Spektrum 100 spektrometresinde 400-4000 cm⁻¹ aralığında alındı. NMR spektrumları Bruker Shield 400 MHz NMR spektroskopisinde alındı.

3.1. 3-siyanopropil Grup İçeren NHC Öncüllerinin Sentezi

3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC öncülleri (**1a-g**) kuarternizasyon yöntemi ile sentezlendi. **1a-g** tuzları literatürde belirtilen yönteme göre yapıldı [136].

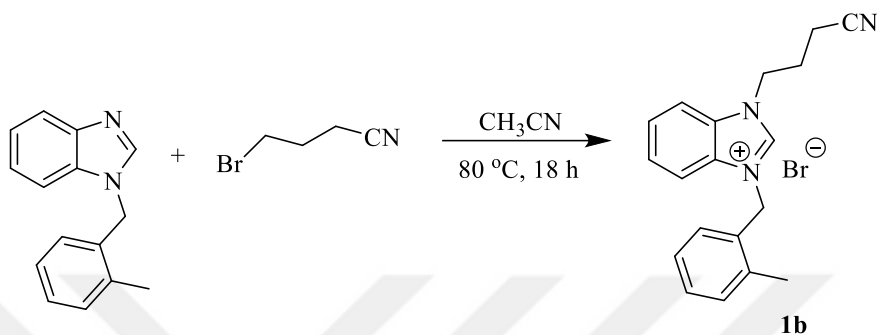
3.1.1. 1-benzil-3-(3-siyanopropil)-1-benzimidazolyum bromür, **1a**



Şekil 3. 1. 1-benzil-3-(3-siyanopropil)-1-benzimidazolyum bromür, **1a** sentezi

1-benzilbenzimidazol'ün (1 mmol) ile 3-siyanopropil bromür (1 mmol) asetonitril (10 mL) içerisinde 18 saat 80 °C'de ısıtıldı. Bu süre sonunda tepkime karışımı oda sıcaklığına kadar soğutularak üzerine dietil eter (20 mL) ilave edildi ve çöken tuz filtre edilerek vakumda kurutuldu. Ham ürün etil alkol/dietil eter karışımında (1:2) kristallendirildi (Şekil 3. 1.). Verim: % 85; e.n.:203-205 °C.

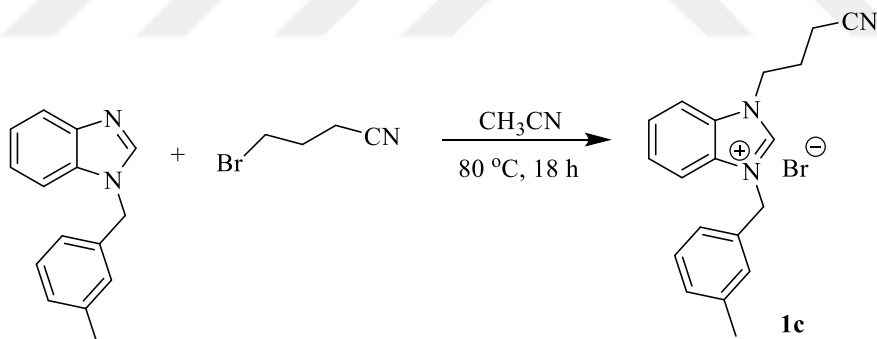
3.1.2. 1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1b**



Şekil 3. 2. 1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1b** sentezi

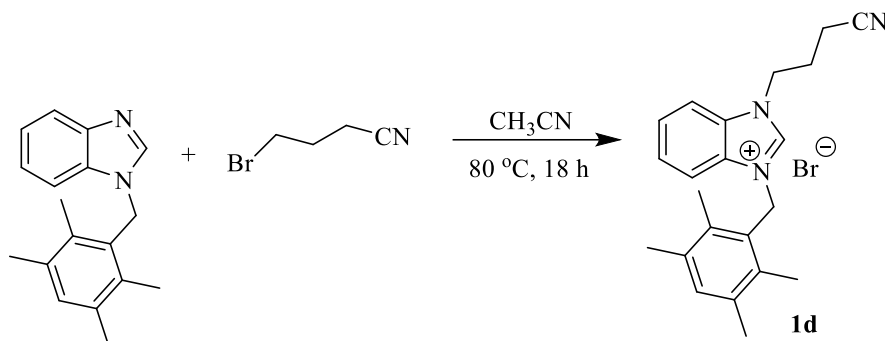
1b bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-metilbenzil)benzimidazol (1 mmol) ile 3-siyanopropil bromürden (1 mmol) sentezlendi (Şekil 3. 2.). Verim: % 78; e.n.:215-217 °C.

3.1.3. 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1c**

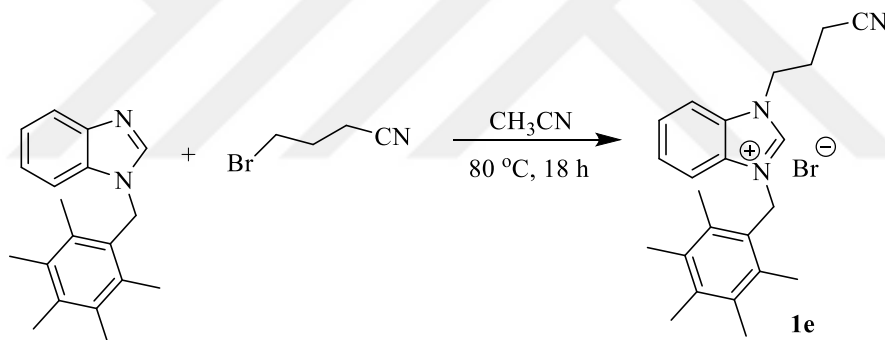


Şekil 3. 3. 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1c**

1c bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-metilbenzil)benzimidazol (1 mmol) ile 3-siyanopropil bromürden (1 mmol) sentezlendi (Şekil 3. 3.). Verim: %75; e.n.:195-197 °C.

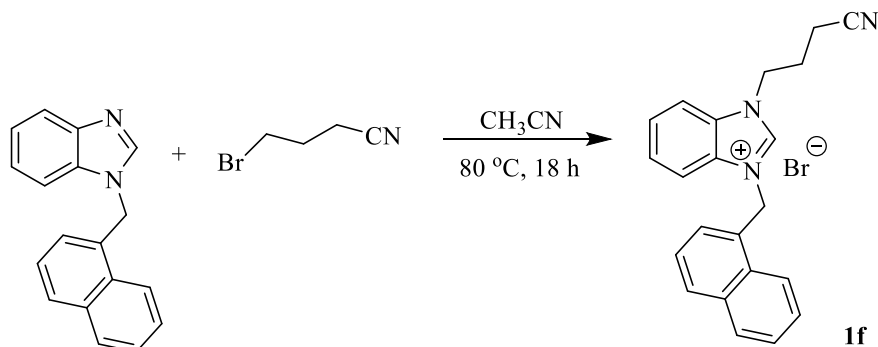
3.1.4. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1d**Şekil 3. 4.** 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1d** sentezi

1d bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol (1 mmol) ile 3-siyanopropil bromürden (1 mmol) sentezlendi. Bu bileşik daha önce sentezlenmiş ve NMR, IR ve element analizi ile karakterize edilmiştir ve sonuçlarımız literatür ile uyumludur (Şekil 3. 4.) [137].

3.1.5. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1e**Şekil 3. 5.** 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1e** sentezi

1e bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol (1 mmol) ile 3-siyanopropil bromürden (1 mmol) sentezlendi (Şekil 3. 5.). Verim: % 77; e.n.:215-217 °C.

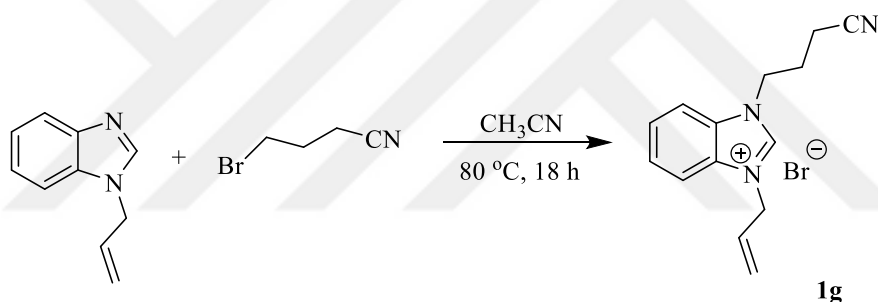
3.1.6. 1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenometil)benzimidazolyum bromür, 1f



Şekil 3. 6. 1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenometil)benzimidazolyum bromür, **1f** sentezi

1g bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(1-naftalenometil)benzimidazol (1 mmol) ile 3-siyanopropil bromürden (1 mmol) sentezlendi (Şekil 3. 6.). Verim: % 85; e.n.:220-222°C.

3.1.7. 1-(3-siyanopropil)-3-allilbenzimidazolyum bromür, 1g

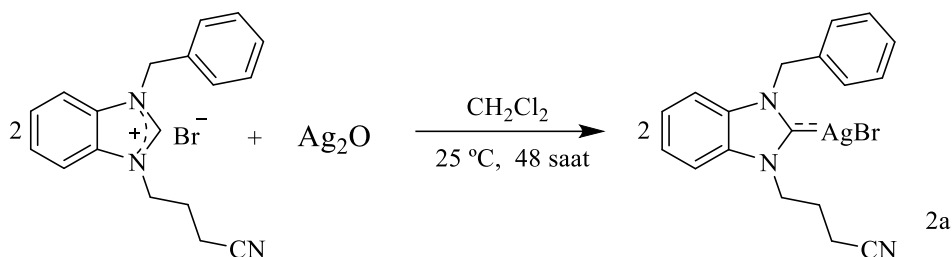


Şekil 3. 7. 1-(3-siyanopropil)-3-allilbenzimidazolyum bromür, **1g** sentezi

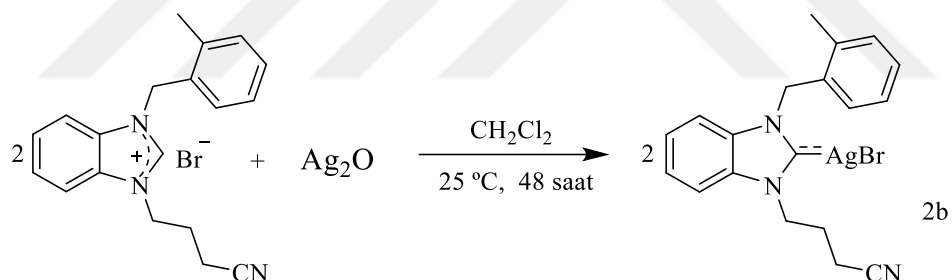
1g bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-allilbenzimidazol (1 mmol) ile 3-siyanopropil bromürden (1 mmol) sentezlendi (Şekil 3. 7.). Verim: %73; e.n.:218-220 °C.

3.2. 3-siyanopropil Grubu İçeren NHC-Ag(I) Komplekslerinin Sentezi (2a-g)

3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş grubunu içeren NHC-Ag(I) kompleksleri, karben öncülleri (**2a-g**) ve Ag₂O'nun tepkimesinden sentezlendi.

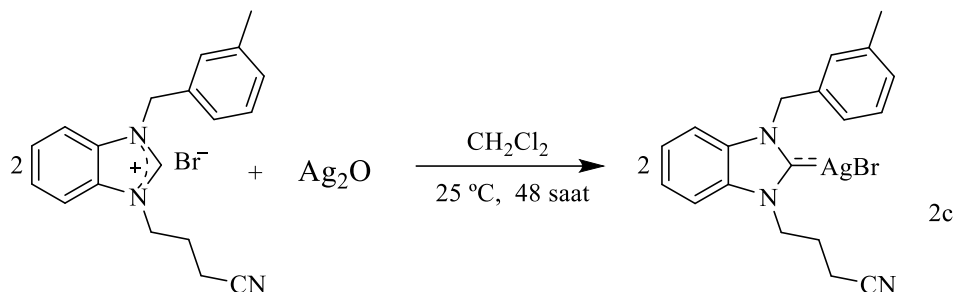
3.2.1. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2a**Şekil 3. 8.** Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2a** sentezi

1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazolyum bromür (2 mmol), Ag_2O (1 mmol) ve moleküler elek (2-4 tane) kuru diklormetan (DMC) (10 mL) içerisinde 48 saat oda sıcaklığında alüminyum folyoya sarılarak karıştırıldı. 48 saatlik karıştırma sonrasında, reaksiyon karışımı selitten süzüldü ve çözücü vakum ortamında uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/dietil eter karışımında kristallendirildi (Şekil 3. 8.) [138]. Verim: %70; e.n.:233-235 °C.

3.2.2. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2b**Şekil 3. 9.** Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2b** sentezi

2b bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (2 mmol) ile Ag_2O 'den (1 mmol) sentezlendi (Şekil 3. 9.). Verim: % 80; e.n.:237-239 °C.

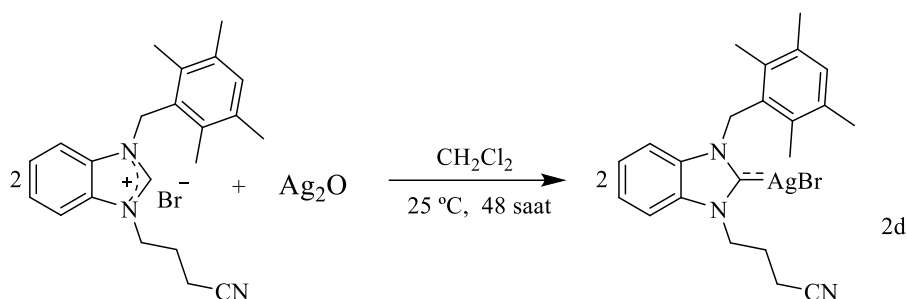
3.2.3. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2c**



Şekil 3. 10. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2c** sentezi

2c bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (2 mmol) ile Ag_2O 'den (1 mmol) sentezlendi (Şekil 3. 10.). Verim: % 73; e.n.:237-239 °C.

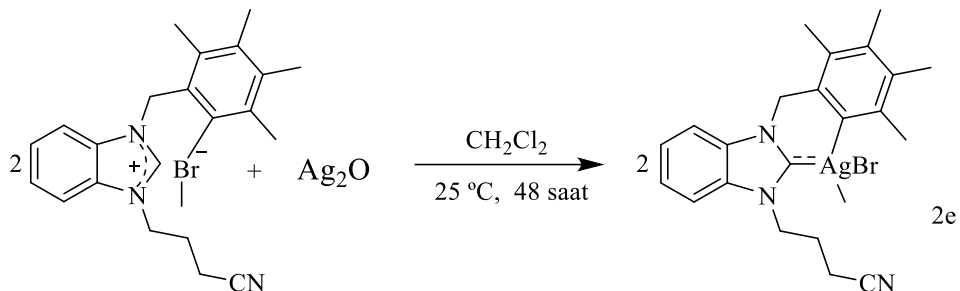
3.2.4. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2d**



Şekil 3. 11. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2d** sentezi

2d bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür (2 mmol) ile Ag_2O 'den (1 mmol) sentezlendi. Bu bileşik daha önce sentezlenmiş ve NMR, IR ve element analizi ile karakterize edilmiştir ve sonuçlarımız literatür ile uyumludur [137].

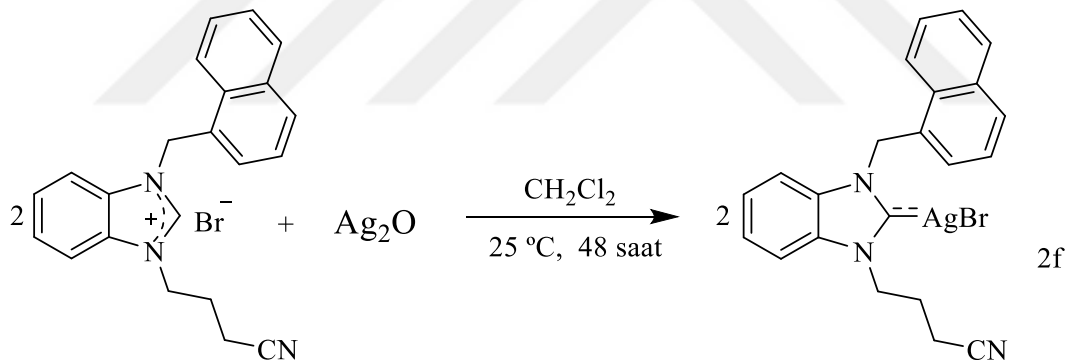
3.2.5. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2e



Şekil 3. 12. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2e** sentezi

2e bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum bromür (2 mmol) ile Ag_2O 'den (1 mmol) sentezlendi. Verim: % 70; e.n.:238-240 $^\circ\text{C}$.

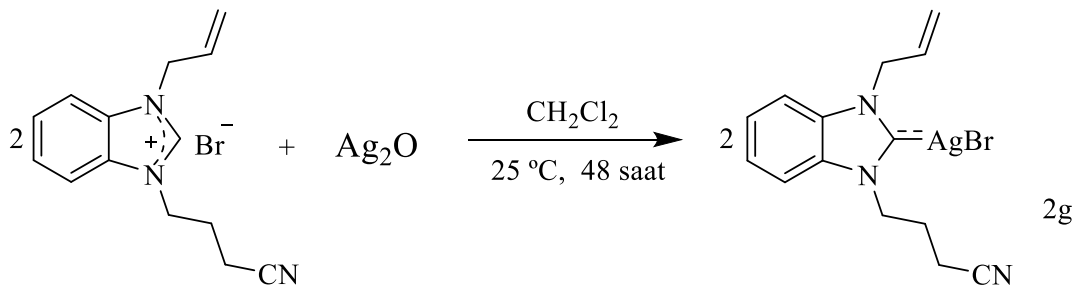
3.2.6. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2f



Şekil 3. 13. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2f** sentezi

2f bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazolyum bromür (2 mmol) ile Ag_2O 'den (1 mmol) sentezlendi. Verim: % 78; e.n.:242-244 $^\circ\text{C}$.

3.2.7. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2g**



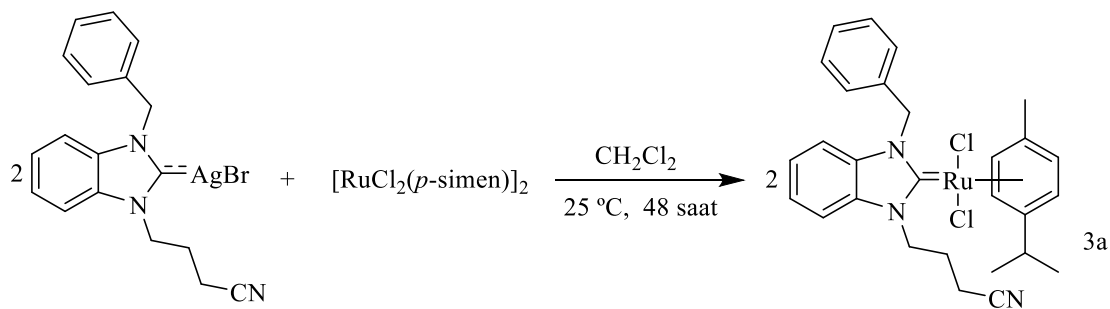
Şekil 3. 14. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2g** sentezi

2g bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazolyum bromür (2 mmol) ile Ag_2O 'den (1 mmol) sentezlendi. Verim: % 69; e.n.: 225-227 °C.

3.3. 3-siyanopropil Grubu İçeren NHC-Ru(II) Komplekslerin Sentezi, 3a-f

3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş grup içeren NHC-Ru(II) kompleksleri, transmetilasyon yöntemi ile sentezlendi.

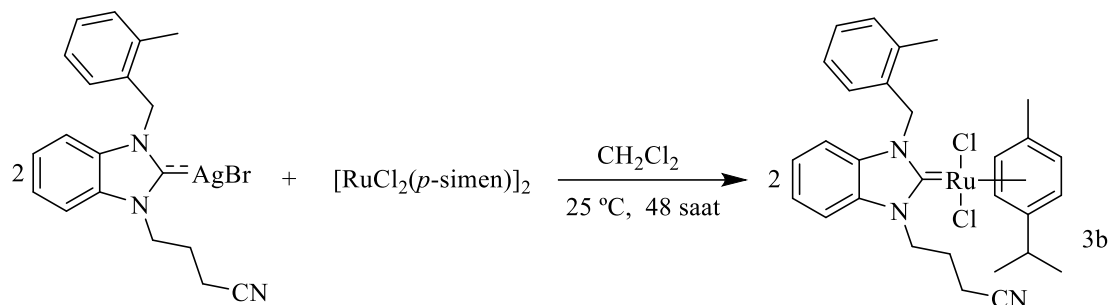
3.3.1. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3a**



Şekil 3. 15. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3a** sentezi

Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (2 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(\text{p-simen})]_2$ (1 mmol) kuru DCM çözeltisinde alüminyum folyoya sarılarak 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İnert ortam altında selitli filtreden geçirildi. Süzüntüdeki DCM nin fazlası vakum ortamında uzaklaştırıldı. Az miktardaki DCM de çözünen Ru-kompleksin üzerine dietil eter eklenerek kristallendirildi. Verim: %73; e.n: 233-235 °C.

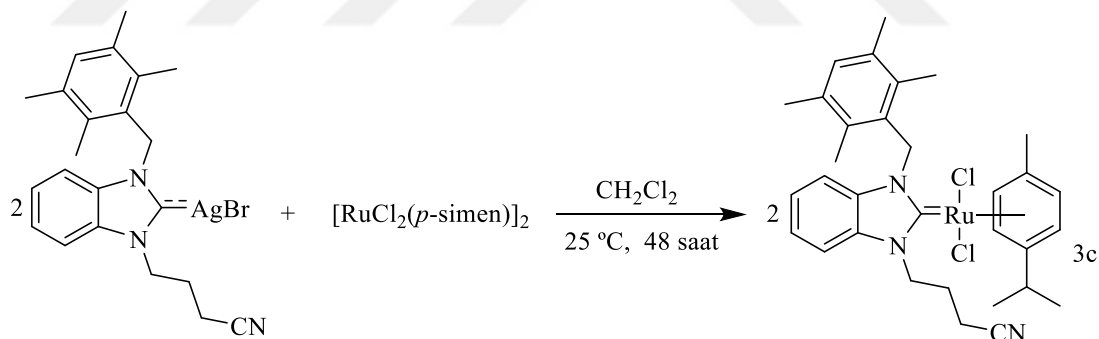
3.3.2. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3b



Şekil 3. 16. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3b** sentezi

3b kompleksi, **3a** bileşiğine benzer yöntemle Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (2 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(\text{pcym})]_2$ 'den (1 mmol) sentezlendi. Verim: % 77; e.n: 235-237 °C.

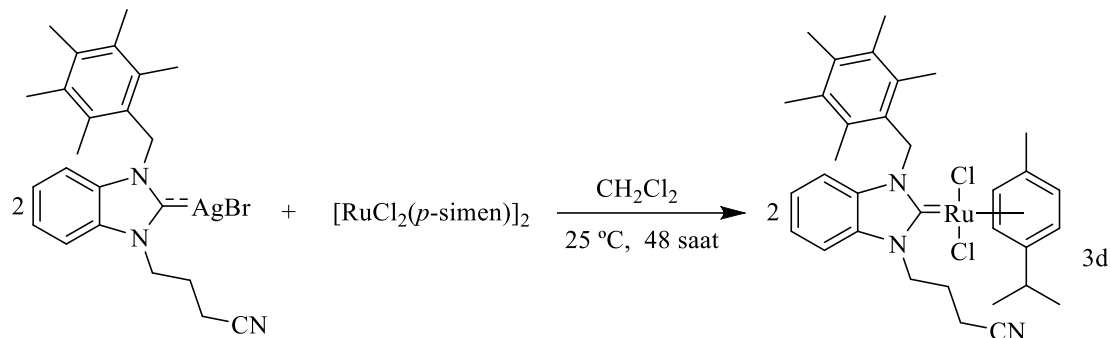
3.3.3. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6,tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3c



Şekil 3. 17. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6,tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3c** sentezi

3c kompleksi, **3a** bileşiğine benzer yöntemle Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6,tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (2 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(\text{pcym})]_2$ 'den (1 mmol) sentezlendi. Verim: % 79; e.n: 239-241 °C.

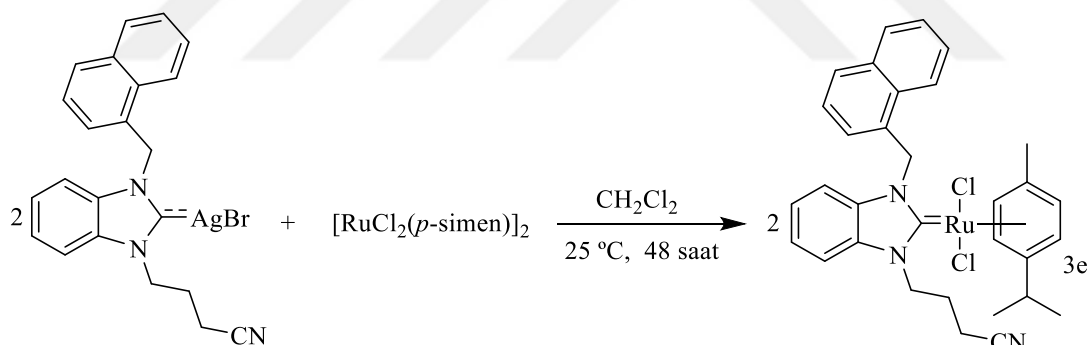
3.3.4. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6,pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3d



Şekil 3. 18. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6,pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3d sentezi

3d kompleksi, 3a bileşiğine benzer yöntemle Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6,pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (2 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(\text{pcym})]_2$ 'den (1 mmol) sentezlendi. Verim: % 63; e.n: $239-241^\circ\text{C}$.

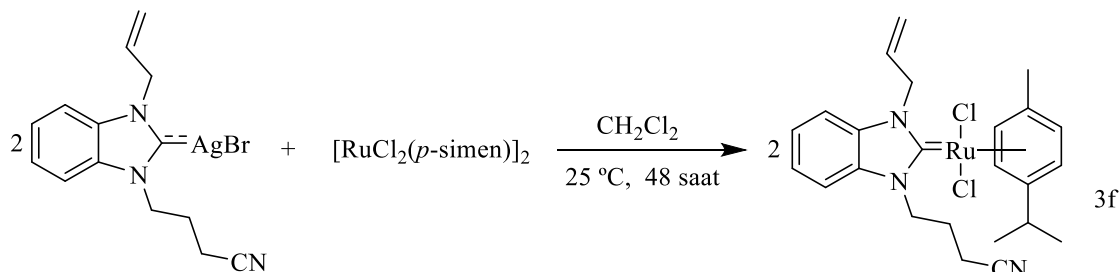
3.3.5. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenometilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3e



Şekil 3. 19. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenometilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3e sentezi

3e kompleksi, 3a bileşiğine benzer yöntemle Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (2 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(\text{pcym})]_2$ 'den (1 mmol) sentezlendi. Verim: % 71; e.n: $240-242^\circ\text{C}$.

3.3.6. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3f



Şekil 3. 20. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3f** sentezi

3f kompleksi, **3a** bileşiğine benzer yöntemle Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (2 mmol) ve [RuCl₂(pcym)]₂'den (1 mmol) sentezlendi. Verim: % 67; e.n: 238-240 °C.

3.4. NHC öncüllerinde (1a-g) Enzim İnhibisyon Çalışmaları

3.4.1. Karbonik Anhidraz Enzim İnhibisyon Çalışması

Yeni karben öncüllerinin hCA I, II enzimine karşı enzim inhibisyon aktivitelerinin belirlenmesinde, Verpoorte ve ark.'nın yöntemi kullanıldı. Bu yöntemin temeli hCA enziminin 4-nitrofenil-asetatın 4-nitrofenilat iyonuna dönüşümünün spektrofotometre ile 348 nm'de izlenmesine dayanmaktadır. Bileşiklerin farklı konsantrasyonları sabit enzim ve substrat miktarı varlığında enzim aktivitesi belirlendi [139].

3.4.2. Asetil Kolin Esteraz Enzim İnhibisyon Çalışması

Karben öncüllerinin AChE aktiviteleri Ellman tarafından rapor edilen metoda göre belirlendi. Enzimatik reaksiyon için substrat olarak ACh ve 5,5'-dithio-bis (2-nitro benzoik) asit (DTNB) kullanıldı. Reaksiyon karışımı için 50 µL AChE (5.32x10⁻³ U), 10 µL farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış kompleks çözeltileri ve 100 µL Tris/HCl tamponu (1 M, pH 8.0) karıştırılarak 25 °C'de 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra 50 µL DTNB (0.5 mM) ilave edildi. Son olarak 50 µL ACh ilavesiyle reaksiyon başlatıldı. Sistemde asetilkolinin hidrolizi ile oluşan tiyokolin, DTNB ile reaksiyonu sonucu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunu oluşturur. Bu rengin şiddeti 412 nm'de spektrofotometrik olarak tayin edildi [140].

3.5. Metal NHC komplekslerinde (2-3) Antikanser Aktivite Çalışmaları

%10'luk FBS ve %1'lik Pen-Strep karışımı olan yüksek glukozlu DMEM besiyeri kullanılarak, ayrı flask içerisinde, 37 derecelik %5 CO₂ inkübatöründe MCF-7 hücreleri çoğaltıldı. 96'luk kuyucuklu plakalar içerisine, her bir kuyucukta 10000 adet MCF-7 hücresi olacak şekilde ekildi. Her bir kuyucuklu plaka isimlendirilip numaralandırılarak ertesi güne kadar CO₂ inkübatöründe yapışması ve yayılması beklendi. Her bir kompleksten önce 1 mg/mL olacak şekilde DMSO ile çözelti hazırlandı ardından 0.78125, 1.5625, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 ve 200 µg/mL olacak şekilde besiyeri ile çözelti hazırlandı.

Kuyucuklu plaka içerisindeki beklemiş besiyeri çekilip yerine farklı malzemeler ve farklı konsantrasyonlar içeren besiyerinden 100'er µL eklendi. Ardından ertesi güne kadar %5'lik CO₂ inkübatöründe 37 derecede 24 saat inkübe edildi. 5 mg/mL olacak şekilde MTT boyası PBS (Fosfat Tamponunda pH:7.4) içerisinde çözülde. 24 saat sonra, tüm kuyucuklu plakaların eski besiyeri çekilip atılıp yerine her kuyucukta 90 µL DMEM ve her kuyucukta, 5mg/mL hazırlanmış 10 µL MTT olacak şekilde karışım hazırlanarak 100'er µL konulup 4 saat boyunca CO₂ inkübatöründe inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklu plakaların içerilerindeki MTT'li besiyeri çekildi ve atıldı. Kuyucuklu plakaların her bir kuyucuğuna 100 µL DMSO konuldu. Kuyucuklu plakalar DMSO yüklendikten hemen sonra 540 nm dalga boylarında spektrofotometre cihazı yardımıyla okuması yapıldı [141, 142].

3.6. DNA Bağlanma Çalışmaları

Sentezlenen gümüş ve rutenyum komplekslerinin DNA bağlanma çalışmaları agaroz jel elektroforezi metoduyla pBR322 plazmiti kullanılarak gerçekleştirildi. Gümüş (**2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2g**) ve rutenyum (**3c**, **3e**) kompleksleri suda çözünmediğinden, çözücü olarak DMSO kullanıldı. Test edilecek örnekler pBR322 plazmit DNA'sı eklenmesiyle son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL olarak hazırlandı. Her bir tüpe 4 µl pBR322 plazmit DNA (0.05 µg/µL) eklendi ve ayrıca pozitif kontroller olarak 4 µl cisplatin (son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL) kullanıldı. Bunlara ek olarak, sentezlediğimiz komplekslerin son konsantrasyonları steril çift distile su kullanılarak 50, 100 ve 200 µg/mL olarak ayarlandıktan sonra tüm örnekler 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her bir tüpe 2 µl bromfenol mavisi eklenerek önceden hazırlanmış %1'lik agaroz jelin kuyucuklarına sırasıyla kontrol DNA (0.05 µg/µL pBR322) ile birlikte yüklendi. Örnekleri içeren agaroz jel yarım saat 80 voltta yürütülerek etidyum bromür çözeltisinde birkaç saniye bekletildi ve Syngene G:BOX jel dokümantasyon sisteminde DNA bantları görüntülendi.

Komplekslerin DNA'ya bağlanma yetenekleri pBR322 DNA kullanılarak incelendi. Süper sarmal plazmit DNA formuna (I) bağlanan bir kompleks, jel elektroforezinde süper sarmal

DNA'nın daha yavaş hareket etmesini sağlayarak kompleks içermeyip sadece pBR322 plazmiti içeren kuyucuklara nazaran elektroforetik mobilitede UV altında gözlemlenebilir değişiklikler meydana getirmektedir.

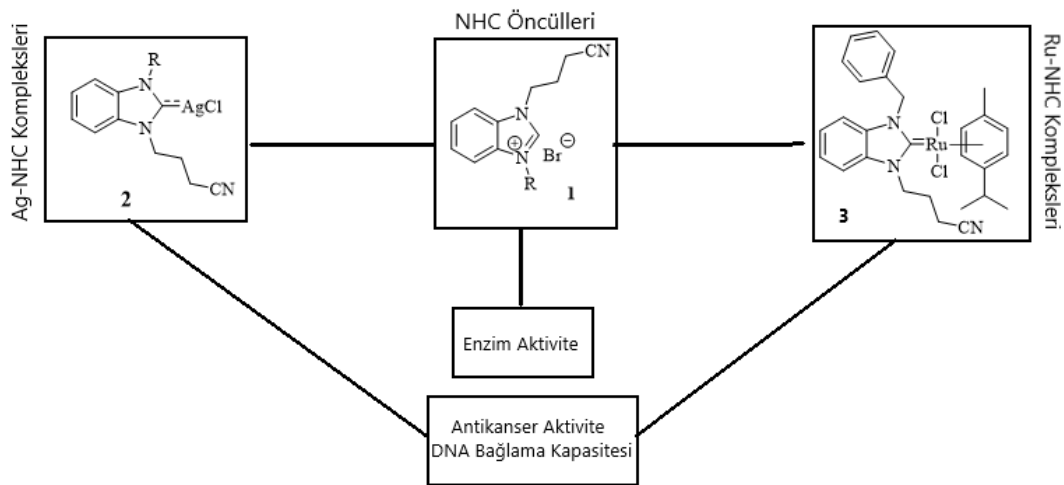


4. BULGULAR

Son yıllarda, kanser gibi bazı hastalıklar için ilaçların yanı sıra çeşitli transformasyon reaksiyonlarında katalizör olarak dikkat çeken *N*-heterosiklik karben bazlı geçiş metali komplekslerinin tasarımı ve sentezlerinde büyük ilerlemeler olmuştur. Özellikle, işlevselleştirilmiş NHC ligandlarının geçiş metal kimyası, en az bir NHC ligandı içeren hibrit ligandlara sahip komplekslerin tasarımı ve geliştirilmesi için ilave fırsatlar sunmasından dolayı büyük ilgi görmektedir. Bu tip stabilize edici, izleyici şelatlayıcı hibrit NHC ligandları, bir NHC kısmı ve ek bir donör fonksiyonel grubun kombinasyonundan kaynaklanır. NHC ve ekstra donör parçasının koordinasyonu ile oluşturulan bir şelat oluşumu, komplekse ek stabilite kazandırarak metalden ligandın hızlı ayrışma eğilimini azaltır. Bu, hem katalizde hem de tıbbi organometalik kimyada en popüler yapı iskelelerinden bazıları olarak işlevselleştirilmiş NHC ligandlarını ve bunların komplekslerini mümkün kılmaktadır.

Bu çalışmada, yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı ligand üzerinde fonksiyonel grup olarak 3-siyanopropil grubu seçilmiştir. Tez kapsamında yapılan; NHC öncülleri ve metal-NHC komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik aktivite çalışma bulgularımızı aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz (Şekil 4. 1.).

1. Nitril ile fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinin sentezi ve karakterizasyonu
2. Gümüş NHC komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
3. Rutenyum NHC komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
4. Nitril fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinin enzim aktivite çalışmaları
5. Gümüş ve rutenyum komplekslerinin antikanser aktivite çalışmaları
6. Antikanser aktivitesi sisplatine göre daha iyi olan maddelerde DNA bağlama kapasitesi

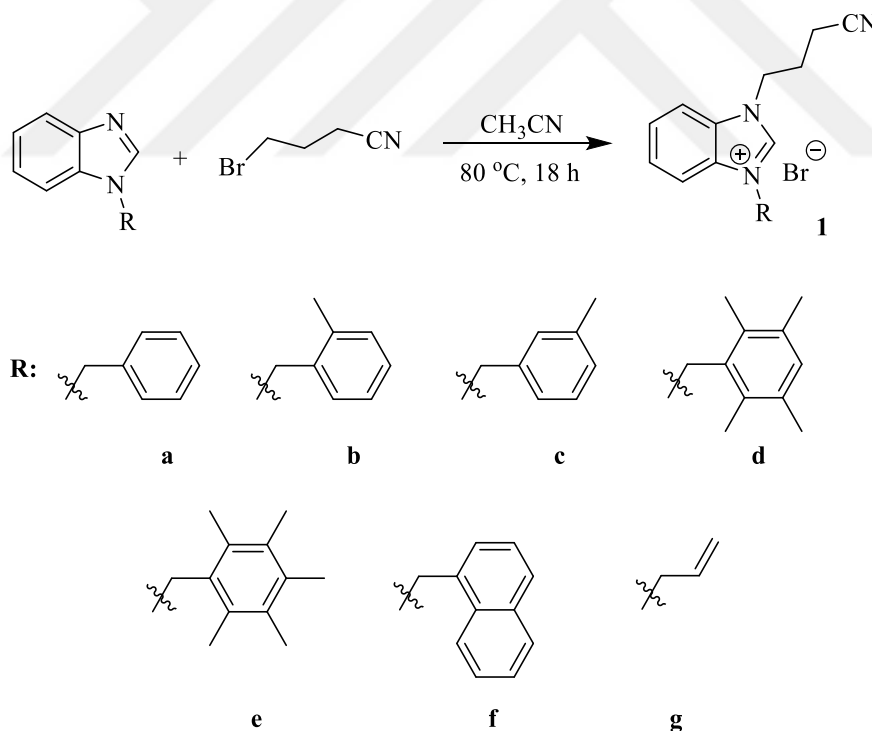


Şekil 4.1. 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC ve Metal komplekslerinin biyolojik aktiviteleri

4.1. Nitril Fonksiyonelli NHC Öncüllerinin NMR ve FT-IR Spektrum Sonuçları

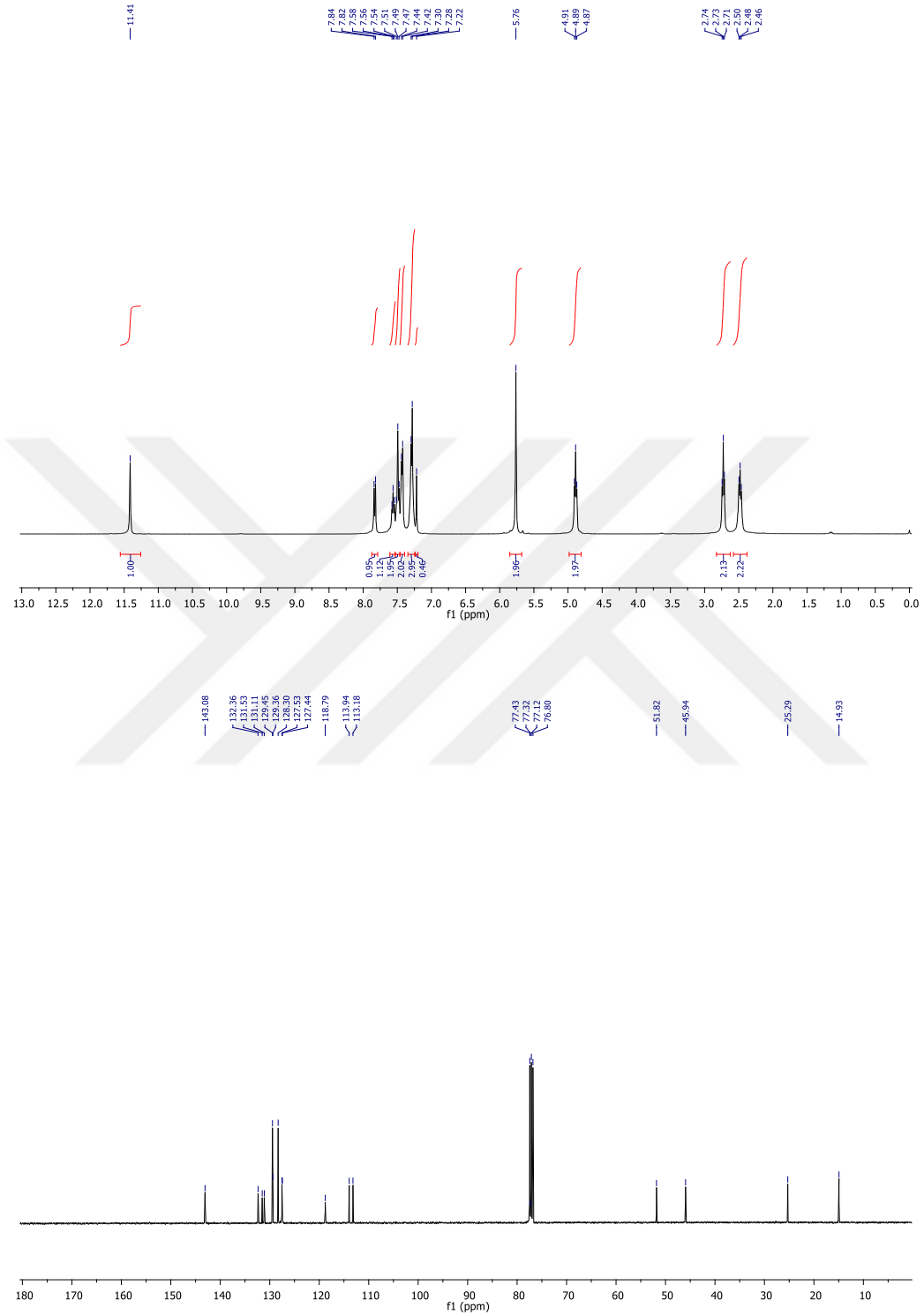
1,3-diazol halkasının yaygın kullanılan adı imidazoldür. Benzimidazol (1,3-benzodiazol) imidazol halkasının 4,5- konumundan benzen halkasına kaynaşmasıyla oluşur ve *N*-heterosiklik bileşiklerin en önemli sınıflarından biridir. Benzimidazol halkası içerisinde var olan konjugasyon halkanın kararlılığını artıran bir etkidir. Benzimidazol ve türevleri çeşitli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Örneğin, antibakteriyel, antifungal, antihistaminik, antialerjik, lokal analjezik, antineoplastik, vazodilatör, hipotensif, antinematodal, antipiretik ve spazmolitik aktivite gösterirler. Bu çalışmada benzimidazolyum esaslı 3-siyanopropil sübstitüyenli NHC öncülleri sentezlenmiştir.

1-Alkilbenzimidazol ile 3-siyanopropil bromürün tepkimesiyle (kuaternizasyon yöntemi) altı tane yeni bir tane bilinen nitril grubu içeren benzimidazolyum tuzları sentezlenmiştir (Şekil 4. 2.) Bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR) kullanılarak karakterize edilmiştir. Bu bileşiklere ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 4. 3.-4. 15. (1a-g)'de verilmiştir. Spektrum verileri her bileşik için spektrum şekillerinin altına verilmiştir. Bileşiklere ait IR spektrumları Şekil 4. 4.-4. 16.'da verilmiştir. Bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında en karakteristik C-N gerilme frekansları materyal ve yöntem kısmında verilmiştir.



Şekil 4. 2. Nitril fonksiyonellenmiş karben öncülleri (1a-g)

4.1.1. 1a kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

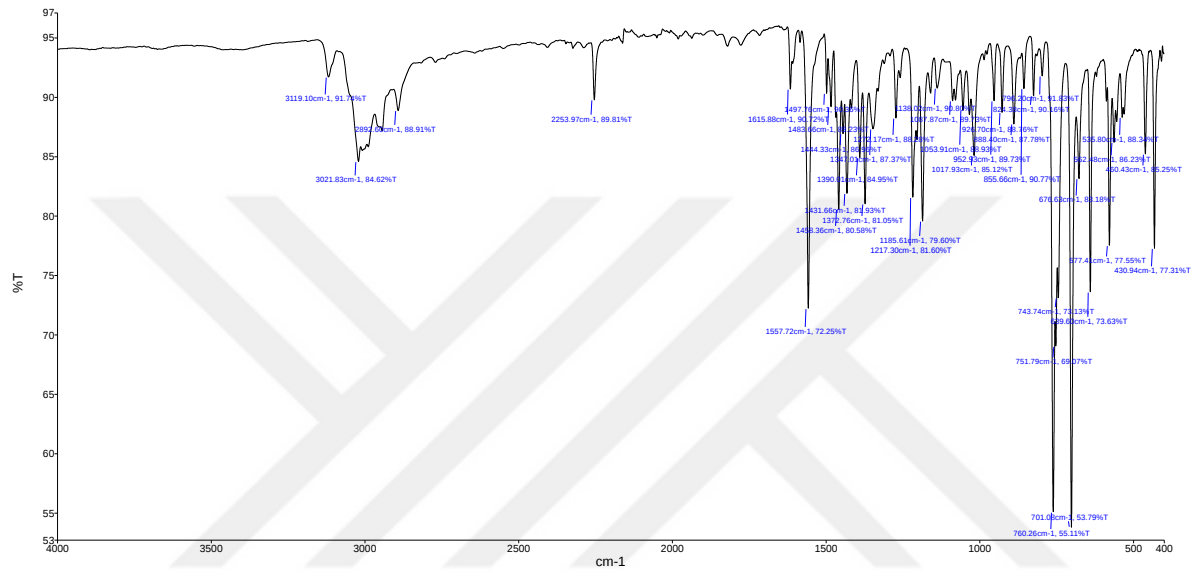


Şekil 4. 3. 1-benzil-3-(3-siyanopropil)-1-benzimidazolyum bromür'ün (**1a**) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

1a bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.48 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.73 (t, 2H, $J=6.7$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.89 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 5.76 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.28-7.58 (m, 8H, Ar-H); 7.83 (d, 1H, $J=8.3$ Hz, Ar-H_{benzimidazol}); 11.41 (s, 1H, 2-CH).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 14.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 25.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 45.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 51.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 113.2, 113.9, 127.4, 127.5, 128.3, 129.4, 129.5, 131.1, 131.5 ve 132.4 (Ar-C); 118.8 ($-\text{CN}$); 141.1 (2-CH).



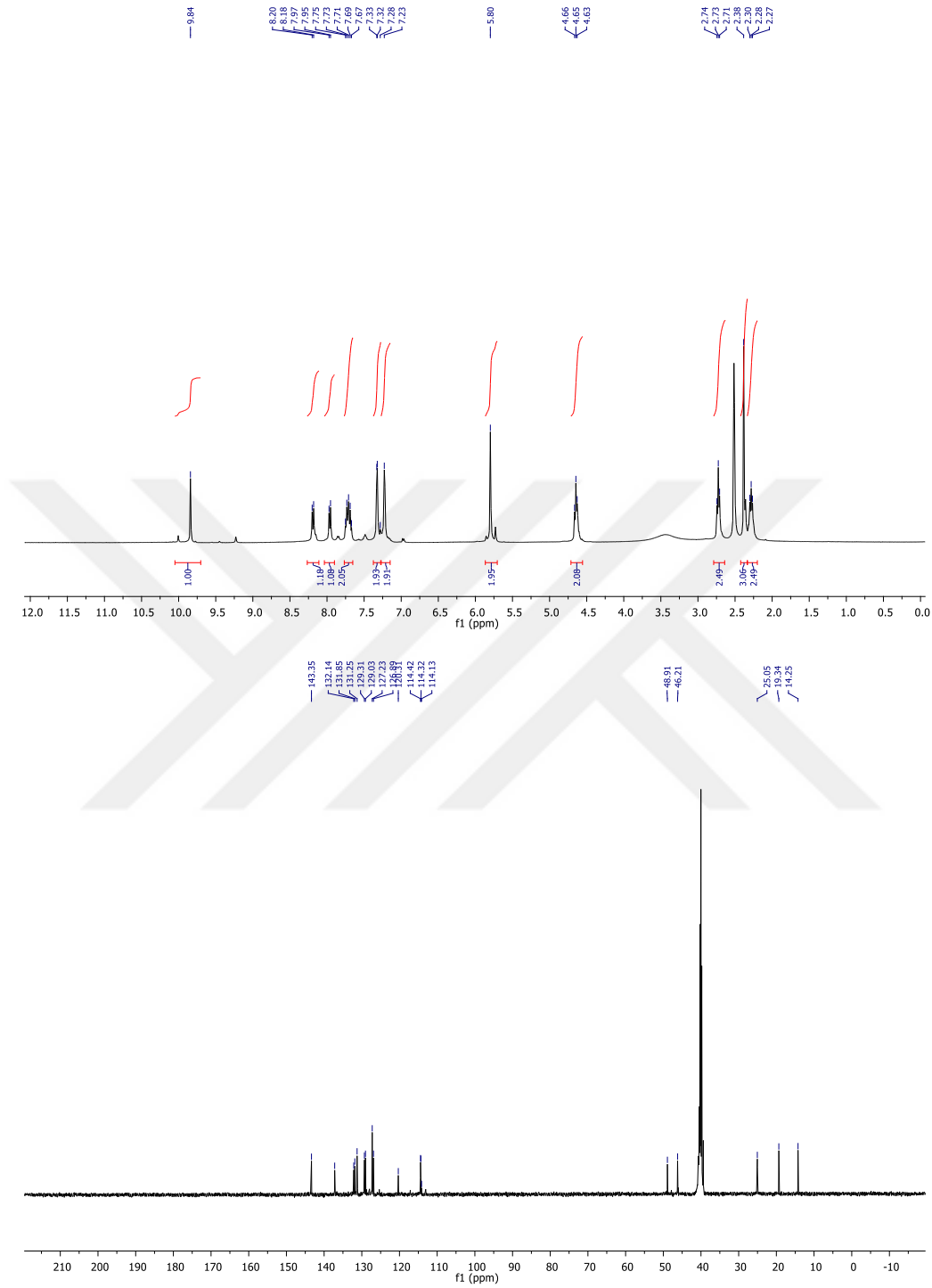
Şekil 4. 4. 1-benzil-3-(3-siyanopropil)benzimidazolyum bromür (**1a**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu

1a FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1557.72 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2253.97 \text{ cm}^{-1}$

4.1.2. 1b kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu



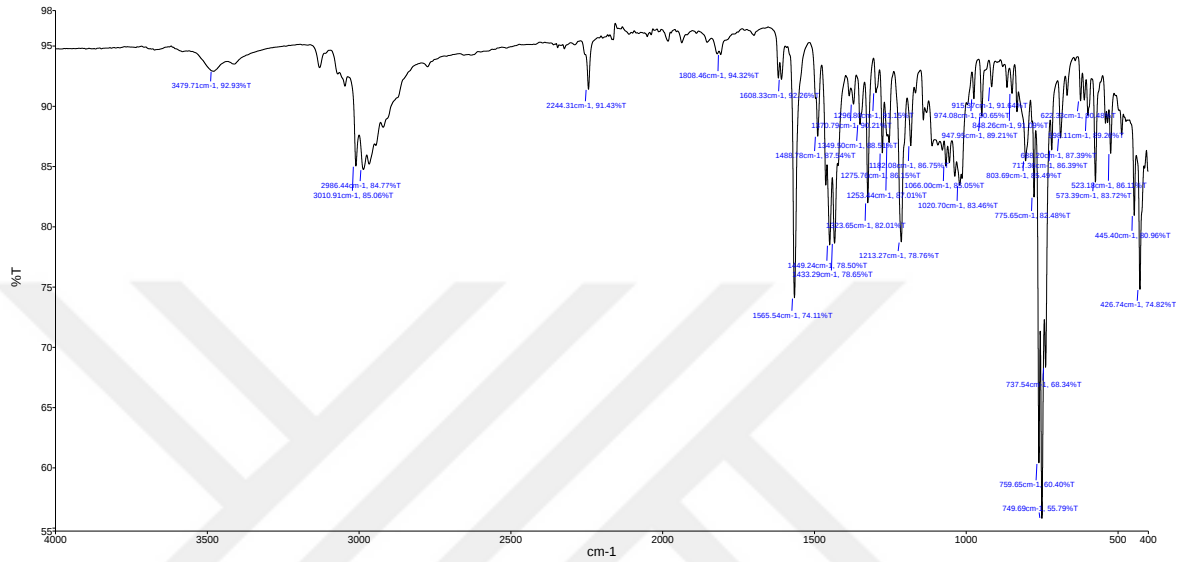
Şekil 4. 5. 1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (**1b**) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

1b bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 2.29 (m, 2H, -NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CN); 2.37 (s, 3H, -NCH $_2$ C $_6$ H $_4$ (CH $_3$)); 2.73 (s, 2H, -NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CN); 4.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H, -NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CN); 5.80 (s,

2H, -NCH₂C₆H₄(CH₃)); 7.28-7.97 (m, 7H, Ar-**H**); 8.19 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-**H**_{benzimidazol}); 9.84 (m, 1H, 2-**CH**).

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 298 K), δ: 14.3 (-NCH₂CH₂CH₂CN); 19.3 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 25.1 (-NCH₂CH₂CH₂CN); 46.2 (-NCH₂CH₂CH₂CN); 48.9 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 114.3, 114.4, 126.9, 129.0, 129.3, 131.3, 131.9, 132.1 ve 137.2 (Ar-**C**); 120.3 (-**CN**); 143.4 (2-**CH**).



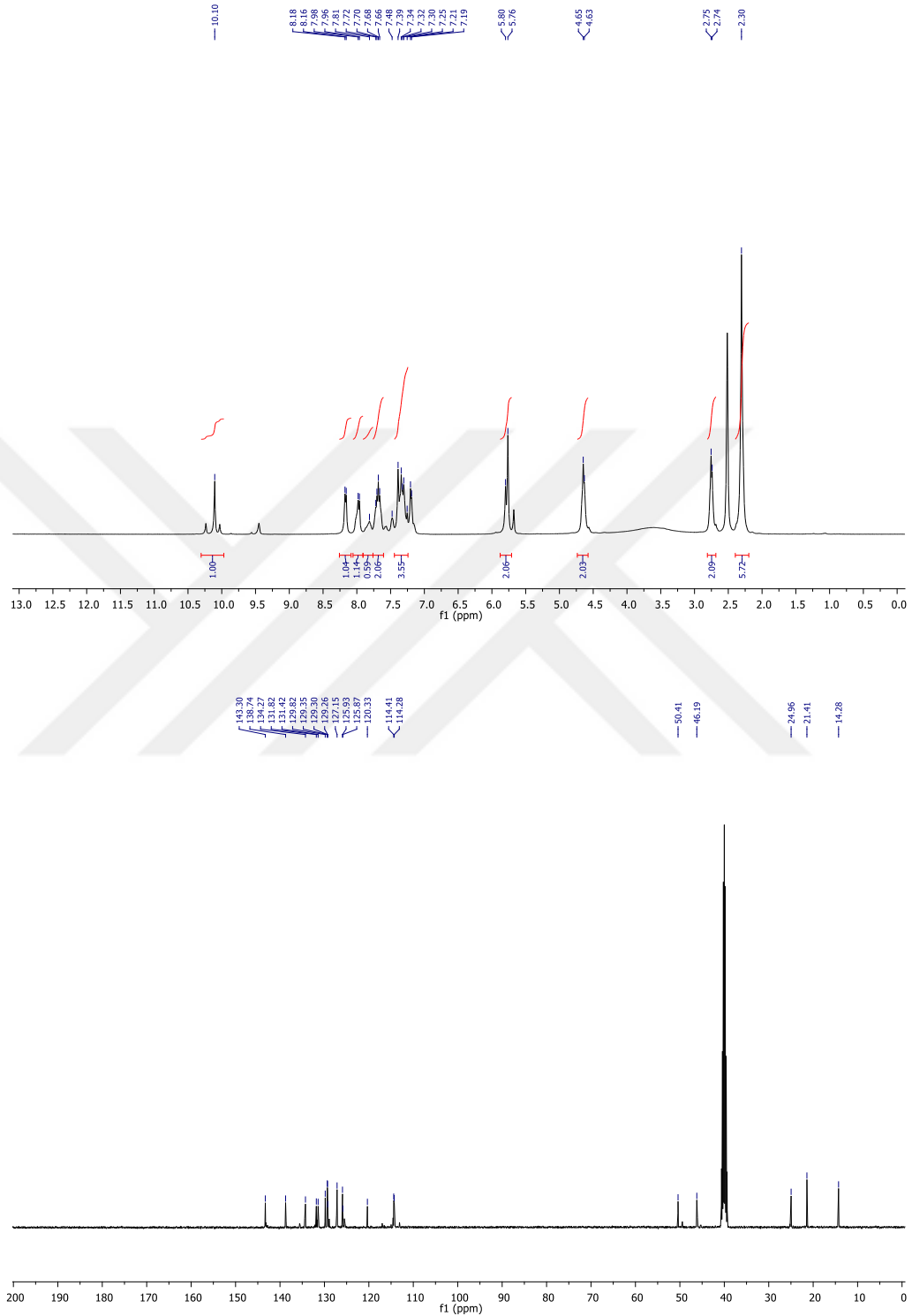
Şekil 4. 6. 1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (**1b**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu

1b FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{C-N} = 1565.54 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{C\equiv N} = 2244.31 \text{ cm}^{-1}$

4.1.3. 1c kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

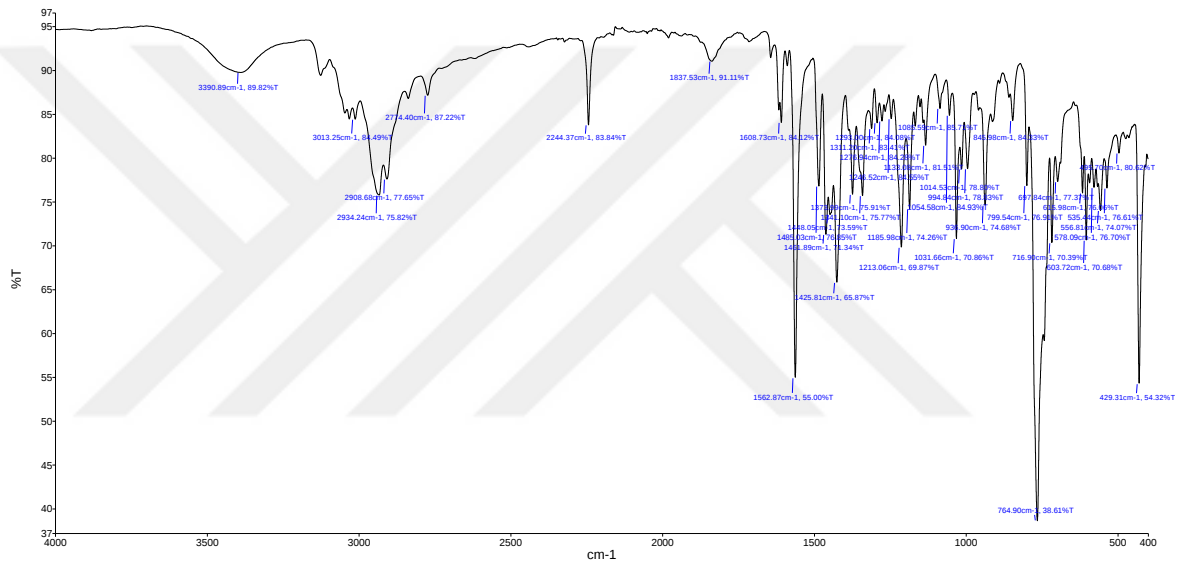


Şekil 4. 7. 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (1c) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

1c bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 2.30 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.30 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 2.73 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.64 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 5.76 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 7.19-7.98 (m, 7H, Ar-**H**); 8.17 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, Ar-**H**_{benzimidazol}); 10.12 (m, 1H, 2-**CH**).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 14.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 21.4 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 25.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 46.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 50.4 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 114.1, 114.3, 114.4, 114.5, 125.5, 125.9, 127.2, 127.3, 128.9, 129.3, 129.4, 129.5, 129.8, 131.4, 131.5, 131.8, 138.7 ve 138.8 (Ar-**C**); 120.3 ($-\text{CN}$); 143.3 (2-**CH**).



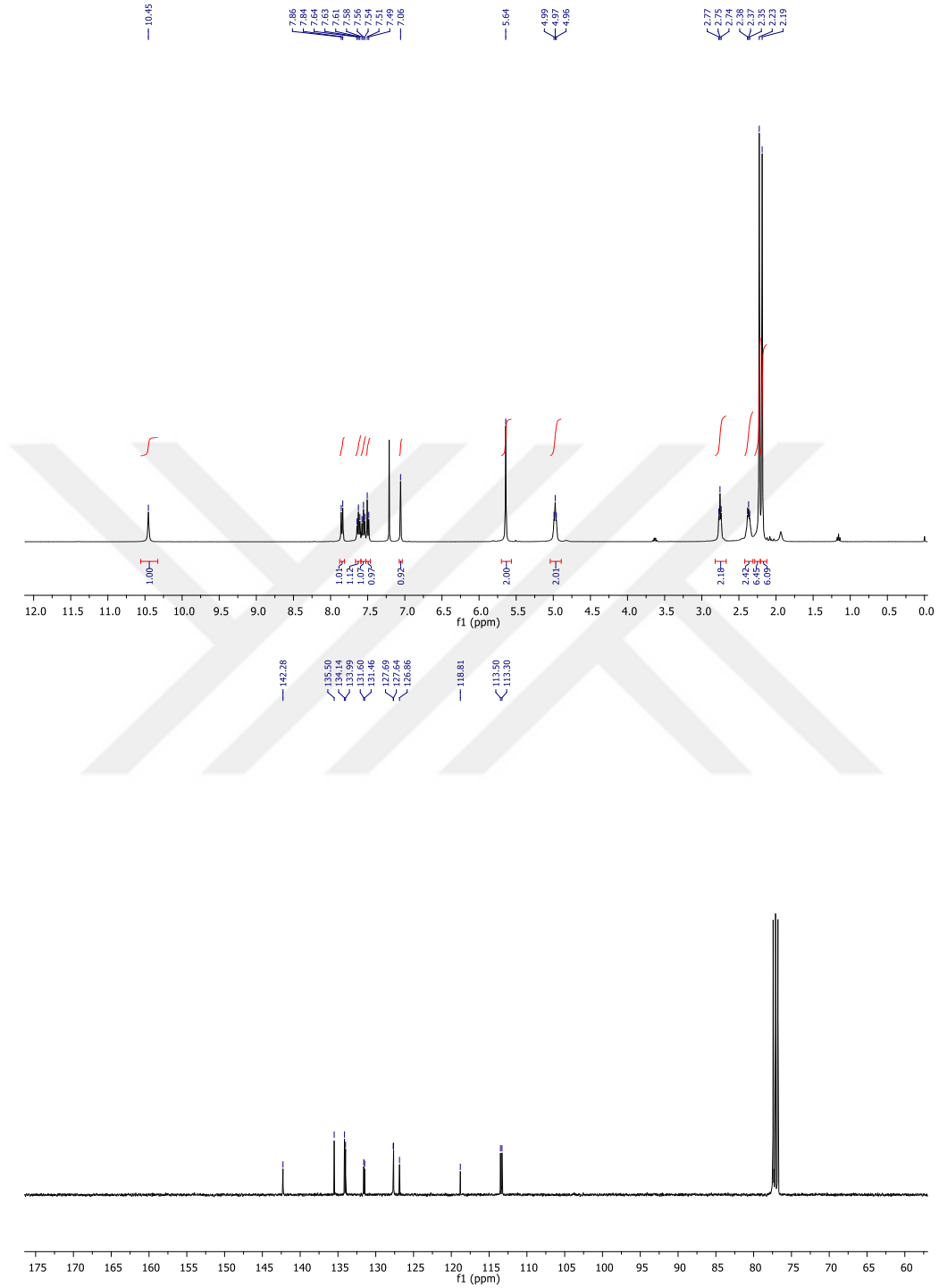
Şekil 4. 8. 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (**1c**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu

1c FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1562.87 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2244.37 \text{ cm}^{-1}$

4.1.4. 1d kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

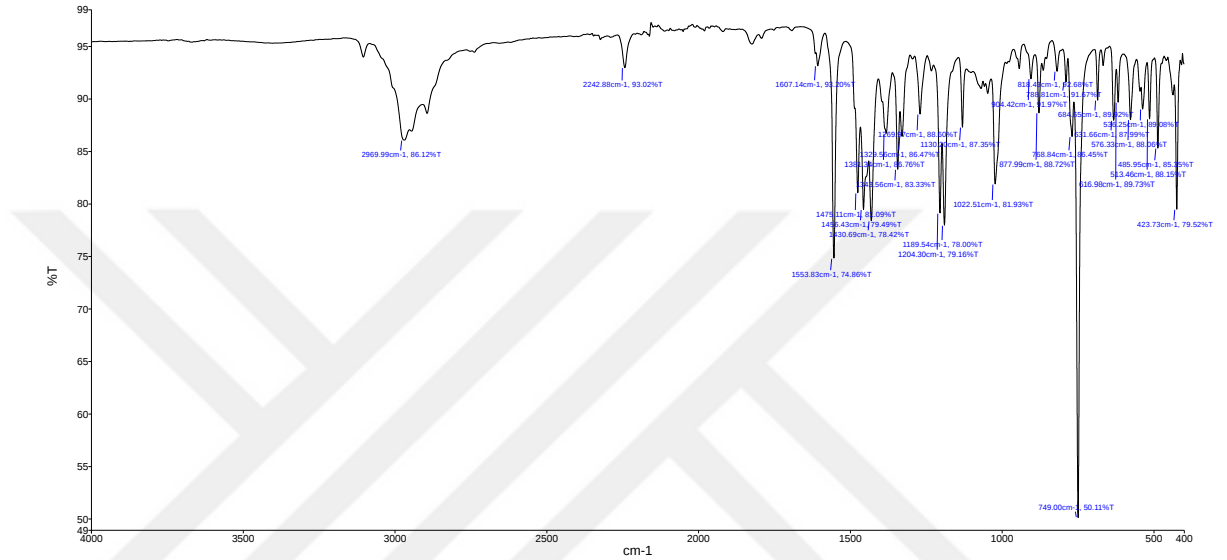


Şekil 4. 9. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, (1d) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

1d bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.21 (d, 12H, J = 15.6 Hz, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 2.37 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.75 (t, 2H, J = 6.3 Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.97 (t, 2H, J = 6.5 Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 5.64 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 7.06 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 7.49-7.64 (m, 3H, Ar- $\text{H}_{\text{benzimidazol}}$); 7.85 (d, 1H, J = 8.2 Hz, Ar- $\text{H}_{\text{benzimidazol}}$); 10.45 (s, 1H, 2- CH).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 14.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 16.3 ve 20.7 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 25.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 46.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 47.3 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 113.3, 113.5, 126.9, 127.6, 127.7, 131.5, 131.6, 134.0, 134.1, ve 135.5 (Ar- C); 118.8 ($-\text{CN}$); 142.3 (2- CH).



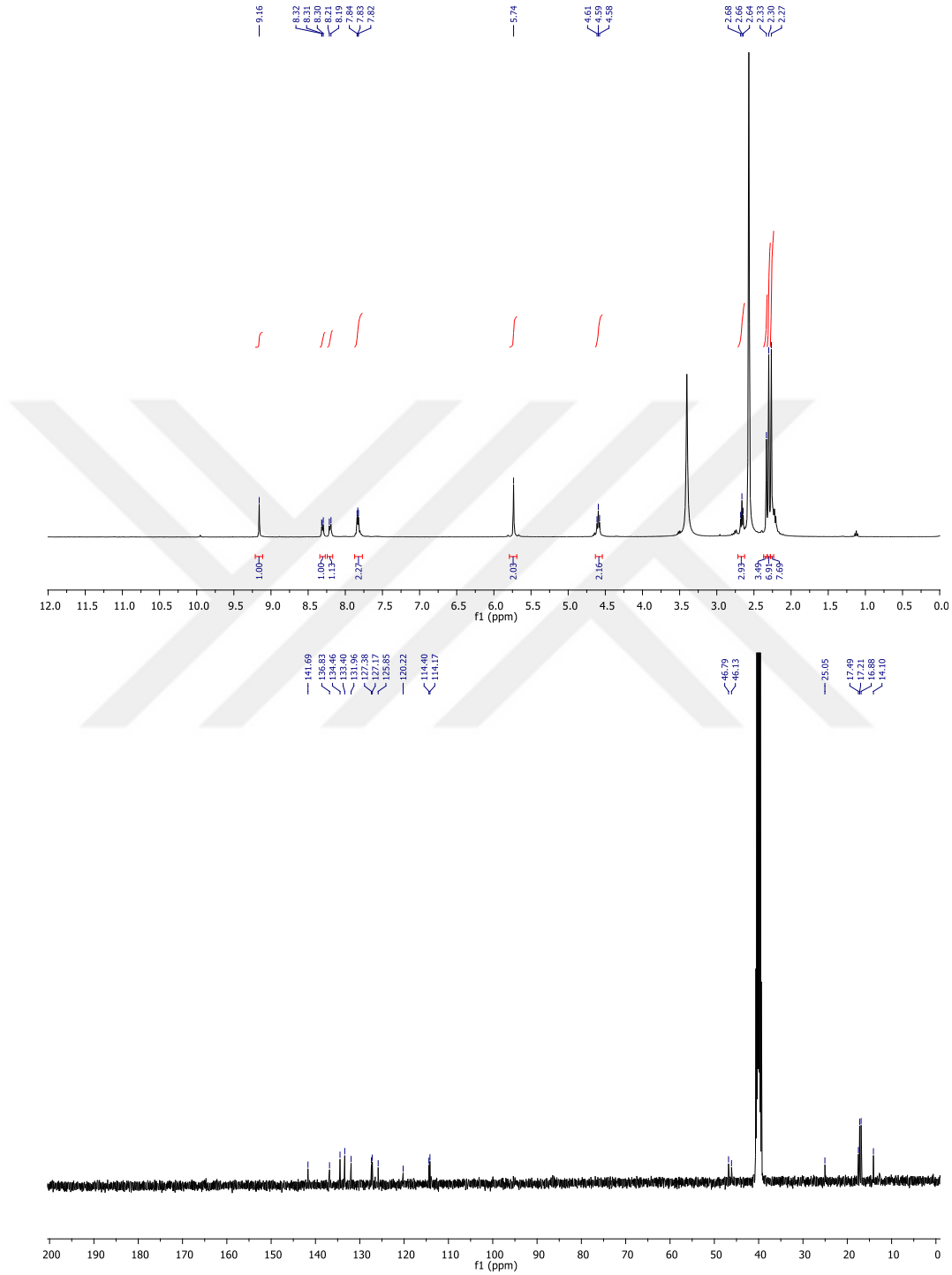
Şekil 4. 10. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, (**1d**) FT-IR spektrumu

1d FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1555.83 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2242.88 \text{ cm}^{-1}$

4.1.5. 1e kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

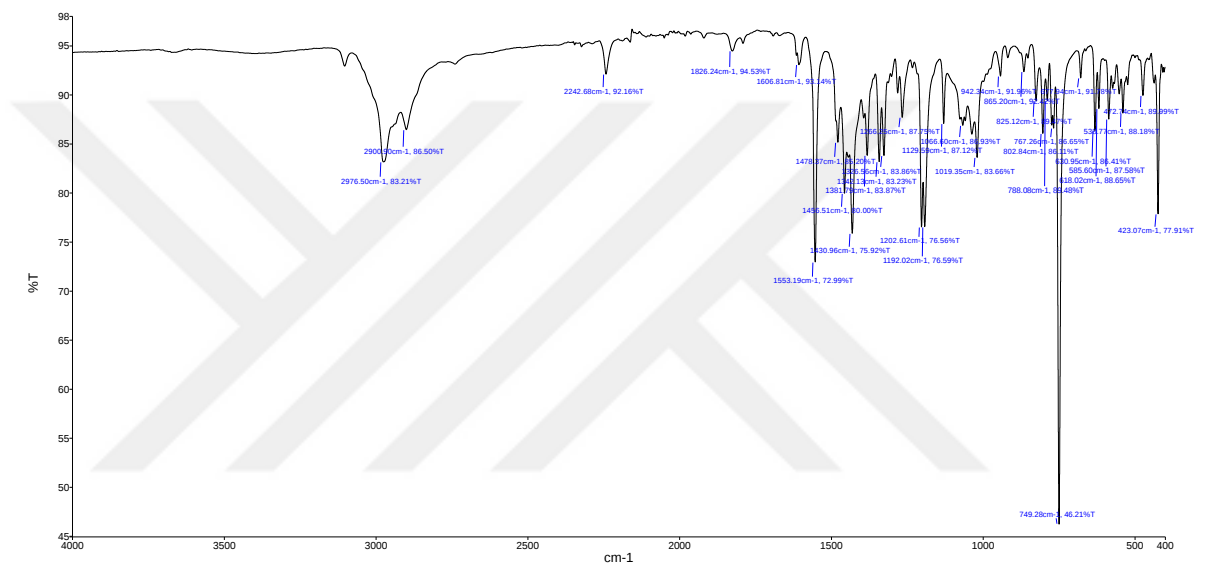


Şekil 4.11. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (**1e**) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

1e bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 2.21 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.27, 2.30 ve 2.33 (s, 15H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 2.66 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.59 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 5.74 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 7.80-7.86 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{\text{benzimidazol}}$); 8.20 ve 8.31 (d, 2H, $J = 9.0$ ve 8.9 Hz, Ar- $\text{H}_{\text{benzimidazol}}$); 9.16 (s, 1H, 2- CH).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 14.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 16.9, 17.2 ve 17.5 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 25.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 46.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 46.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 114.2, 114.4, 125.9, 127.2, 127.4, 132.0, 133.4, 134.5 ve 136.8 (Ar- C); 120.2 ($-\text{CN}$); 141.7 (2- CH).



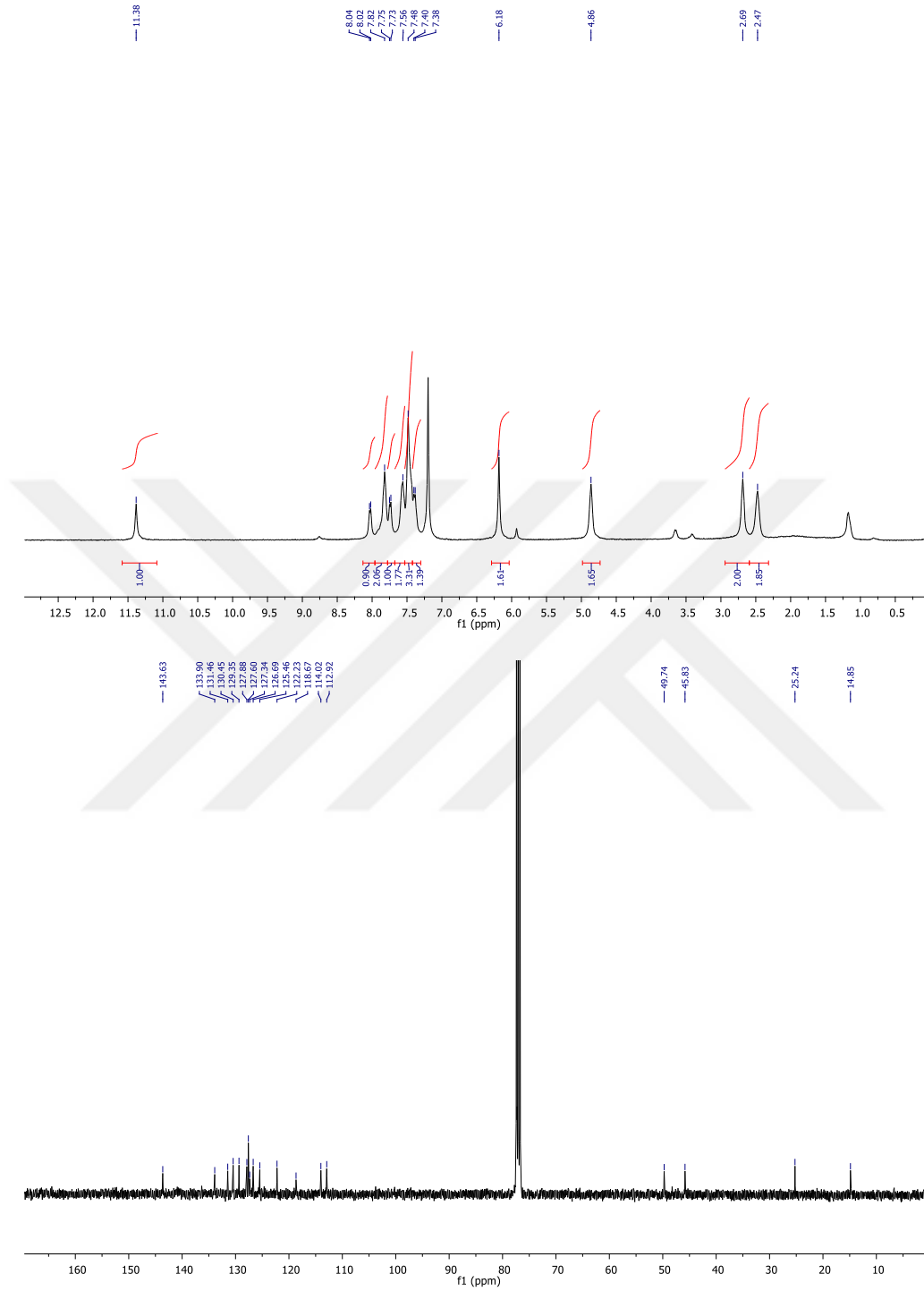
Şekil 4. 12. 1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum bromür'ün (**1e**) FT-IR spektrumu

1e FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1553.19 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2242.68 \text{ cm}^{-1}$

4.1.6. 1f kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

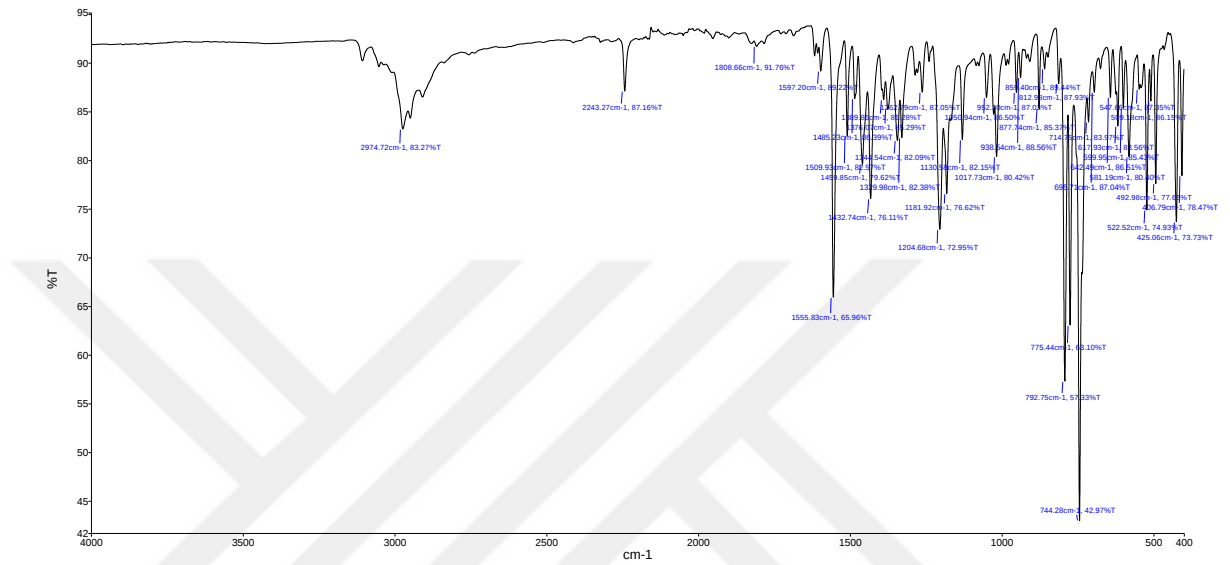


Şekil 4.13. 1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenometil)benzimidazolyum bromür'ün (**1f**) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

1f bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.47 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.69 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.86 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 6.18 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$); 7.38-8.04 (m, 7H, $-\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$); 11.38 (s, 1H, NCHN).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 14.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 25.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 45.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 49.7 ($-\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$); 112.9, 114.0, 118.7, 122.2, 125.5, 126.7, 127.3, 127.6, 127.9, 129.4, 130.5, 131.5 ve 133.9 (Ar-C); 143.6 (NCHN).



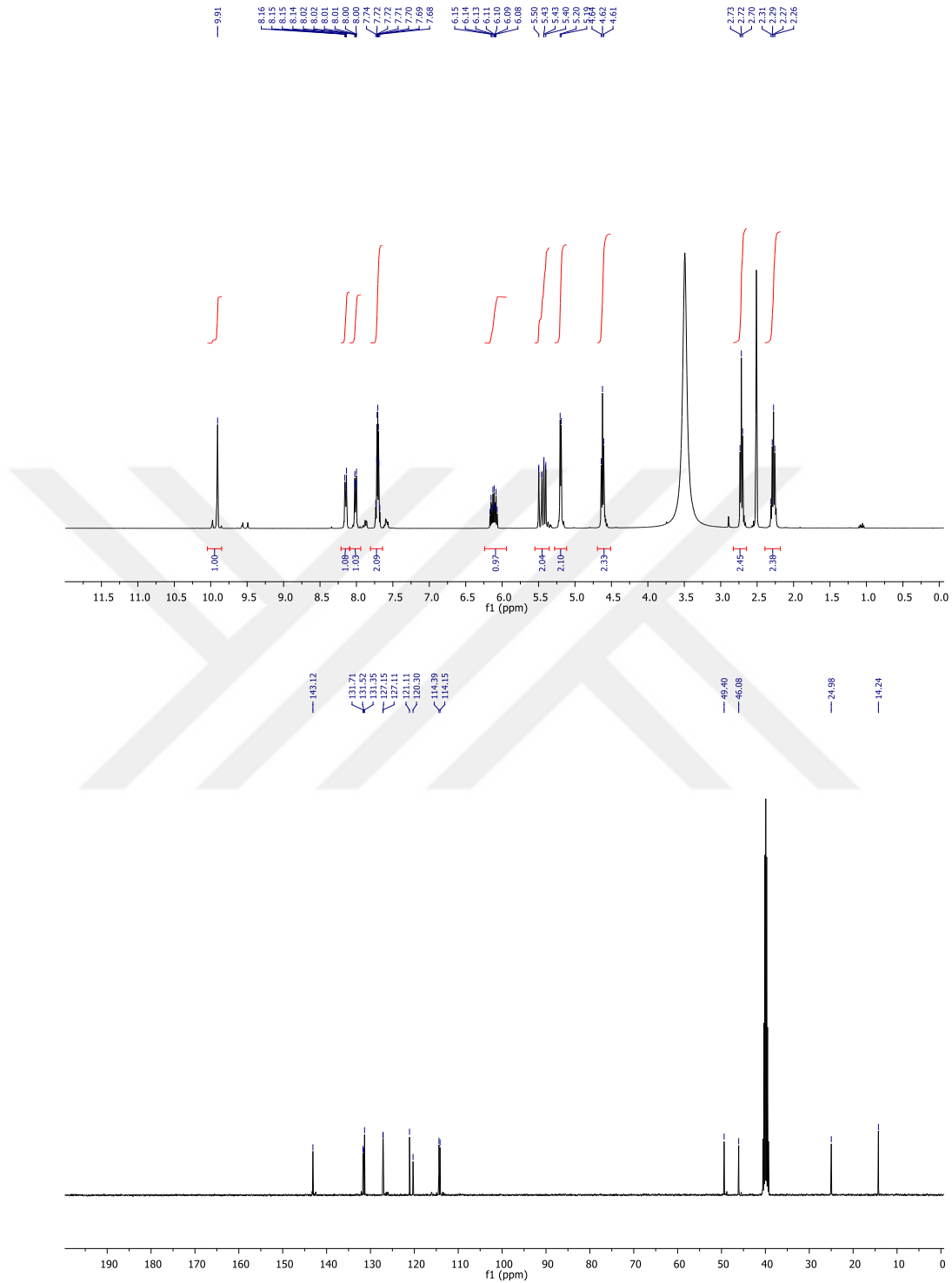
Şekil 4. 14. 1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenometil)benzimidazolyum bromür'ün (**1f**) FT-IR spektrumu

1f FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1555.83 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2243.27 \text{ cm}^{-1}$

4.1.7. 1g kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

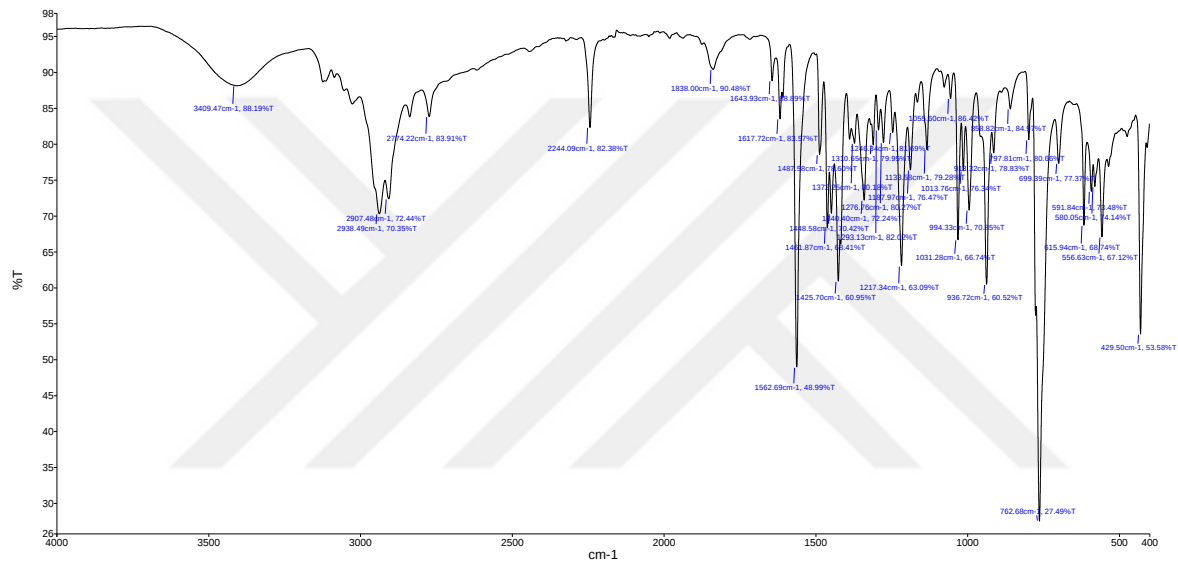


Şekil 4.15. 1-(3-siyanopropil)-3-allylbenzimidazolyum bromür'ün, (**1g**) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

1g bileşiğinin NMR spektrum verileri;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 298 K), δ : 2.27 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CN); 2.72 (t, 2H, J = 6.7 Hz, -NCH₂CH₂CH₂CN); 4.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CN); 5.20 (d, 2H, J = 5.9 Hz, -NCH₂CH=CH₂); 5.45 (dd, 2H, J = 13.7, 11.4 Hz, -NCH₂CH=CH₂); 6.11 (m, 2H, -NCH₂CH=CH₂); 7.68-8.16 (m, 4H, Ar-H); 9.91 (m, 1H, 2-CH).

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 298 K), δ : 14.2 (-NCH₂CH₂CH₂CN); 25.0 (-NCH₂CH₂CH₂CN); 46.1 (-NCH₂CH₂CH₂CN); 49.4 (-NCH₂CH=CH₂); 114.2, 114.4, 127.1, 127.2, 131.4 ve 131.5 (Ar-C); 120.3 (-CN); 121.1 (-NCH₂CH=CH₂); 131.7 (-NCH₂CH=CH₂); 143.1 (2-CH).



Şekil 4. 16. 1-(3-siyanopropil)-3-allylbenzimidazolyum bromür'ün, (**1g**) FT-IR spektrumu

1g FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

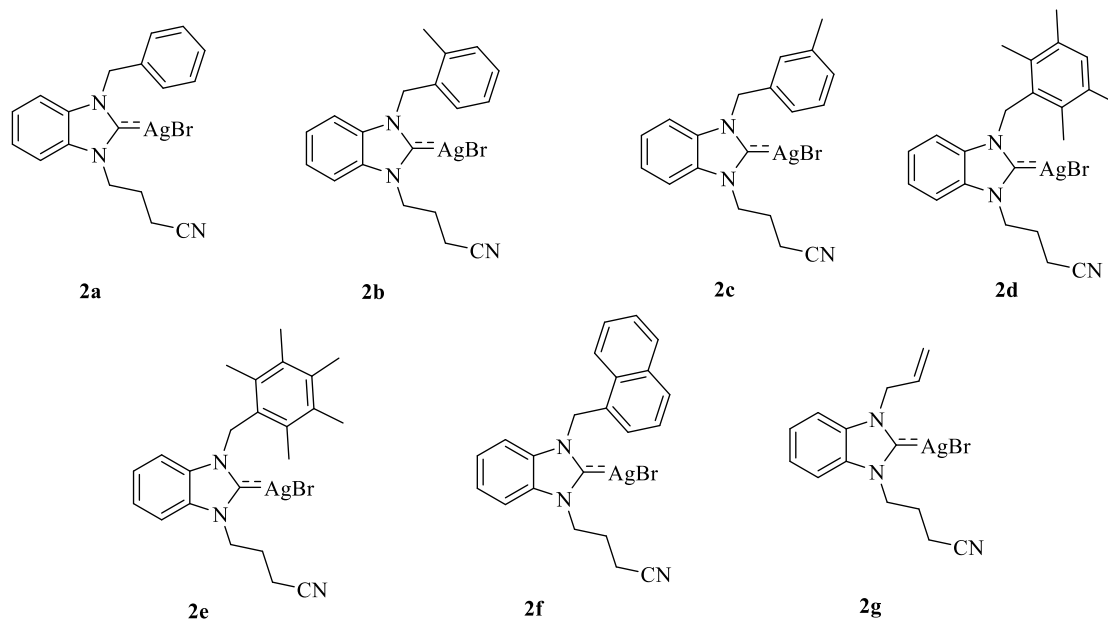
ν_{C-N} = 1562.69 cm⁻¹

$\nu_{C\equiv N}$ = 2244.09 cm⁻¹

4.2. Gümüş NHC Komplekslerinin NMR ve FT-IR Spektrum Sonuçları

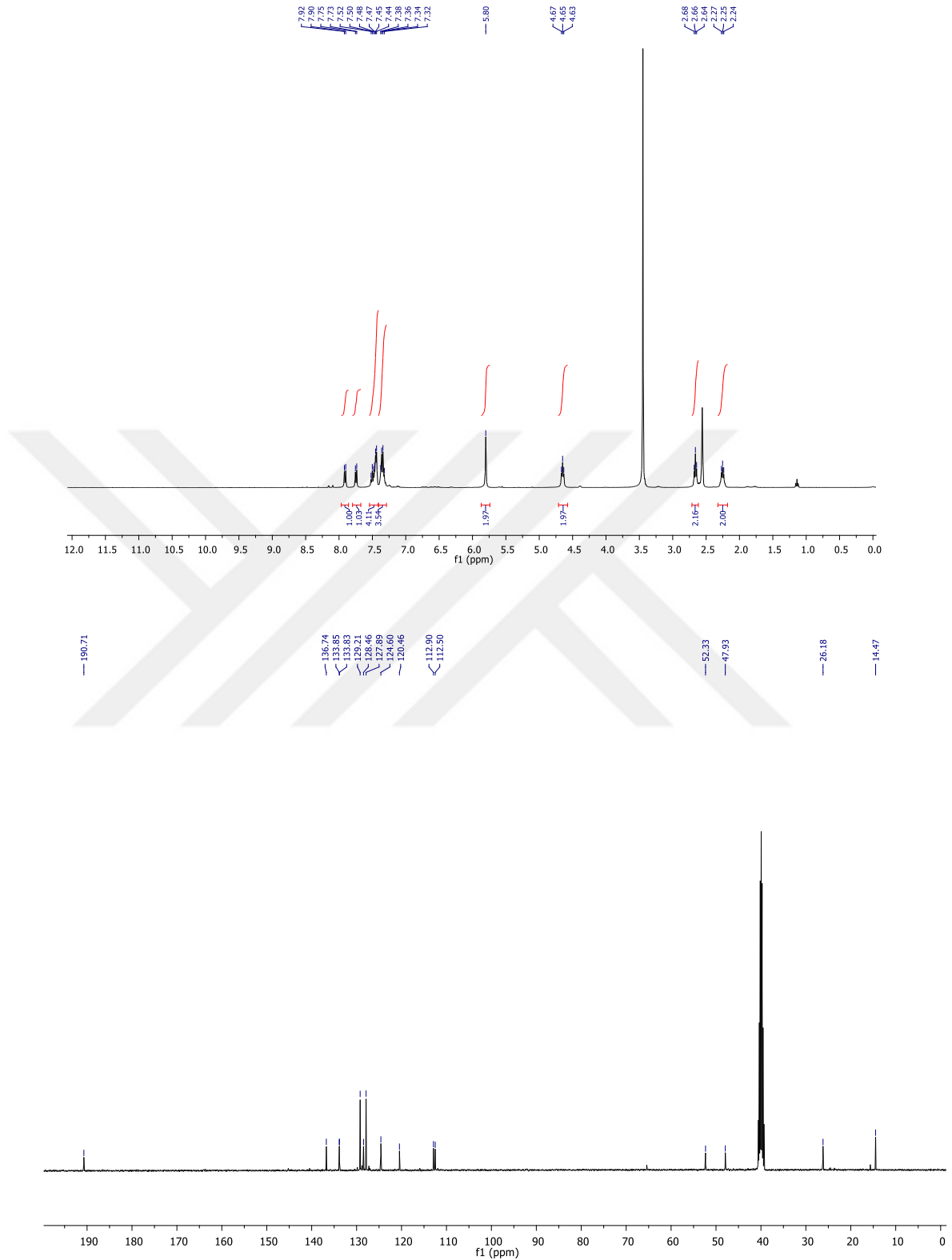
Son on yılda, gümüş(I)-NHC kompleksleri, yeni potansiyel antitanser ve antibakteriyel ajanlar olarak büyük ilgi görmektedir. Bu küçük moleküller biyoorganometalik kimyada uygun kontrol ligandları olarak tanımlandığından, antibakteriyel ve antitanser ajanlar olarak aktif olan gümüş(I)-NHC komplekslerinin tasarımı ve sentezi için çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu küçük moleküller, biyolojik hedeflere karşı yüksek özgüllük gösterebilir ve ardından enfekte olmuş bölgeyi tedavi edebilir. Ancak, bu tür gümüş(I)-NHC bazı ilaçlar için tasarım konseptleri hala başlangıç aşamasındadır. Biyolojik olarak ilgili gümüş(I)-NHC komplekslerinin kolaylıkla sentezlenebileceği, izole edilebileceği ve karakterize edilebileceği gösterilmiş olsa da, yapı aktivite ilişkilerinin yakın zamana kadar büyük ölçüde göz ardı edildiği görülmektedir. Bunun başlıca iki nedeni vardır; birincisi, bu adayların hastalıklı hücreye verilmesindeki zorluk ve ikincisi, gümüş(I) iyonlarının rastgele serbest bırakılmasında molekülün kontrolsüz ayrışması. Bu sorular, antibakteriyel ve/veya antitanser tedavisi için geliştirilmiş gümüş(I)-NHC komplekslerinin yapıları ve biyolojik sıvılardaki stabiliteyi araştırılarak yanıtlanabilir.

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı, 3-sianopropil fonksiyonel grubunu içeren NHC-Ag(I) (**2a-g**) kompleksleri, karben öncülleri (**1a-g**) ve Ag₂O'nun tepkimesinden sentezlenmiştir (Şekil 4. 17.) Bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (¹H NMR, ¹³C NMR ve FT-IR) kullanılarak karakterize edilmiştir. Bu bileşiklere ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Şekil 4. 18.-4. 30 'da verilmiştir. Spektrum verileri her bileşik için spektrum şekillerinin altına verilmiştir. Bileşiklere ait IR spektrumları Şekil 4. 19.-4. 29.'da verilmiştir. Bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında en karakteristik C-N gerilme frekansları materyal ve yöntem kısmında verilmiştir.



Şekil 4. 17. Gümüş NHC karben kompleksleri (**2a-g**)

4.2.1. 2a kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

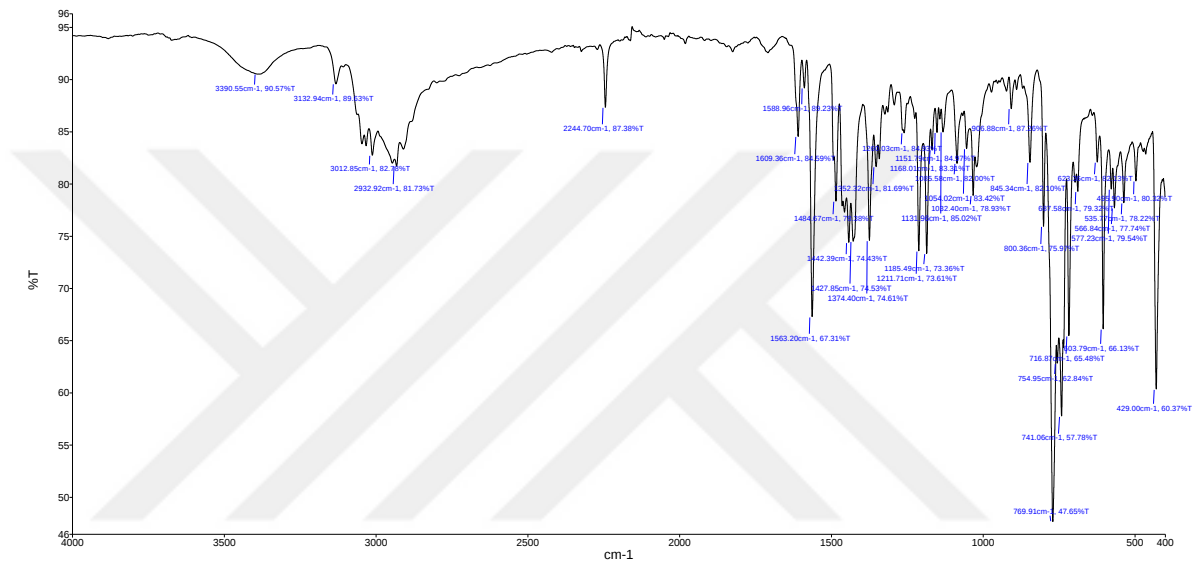


Şekil 4. 18. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün(2a) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

2a bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.25 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.66 (t, 2H, $J=7.1$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.65 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 5.80 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.32-7.52 (m, 7H, Ar-H); 7.74 ve 7.91 (d, 2H, $J=7.9$ ve 8.0 Hz, Ar-H_{benzimidazol}).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 14.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 26.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 47.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 52.3 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 112.5, 112.9, 124.6, 127.3, 127.9, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9, 129.2, 129.8, 133.8, 133.8 ve 136.7 (Ar-C); 120.5 ($-\text{CN}$); 190.7 (2-C).



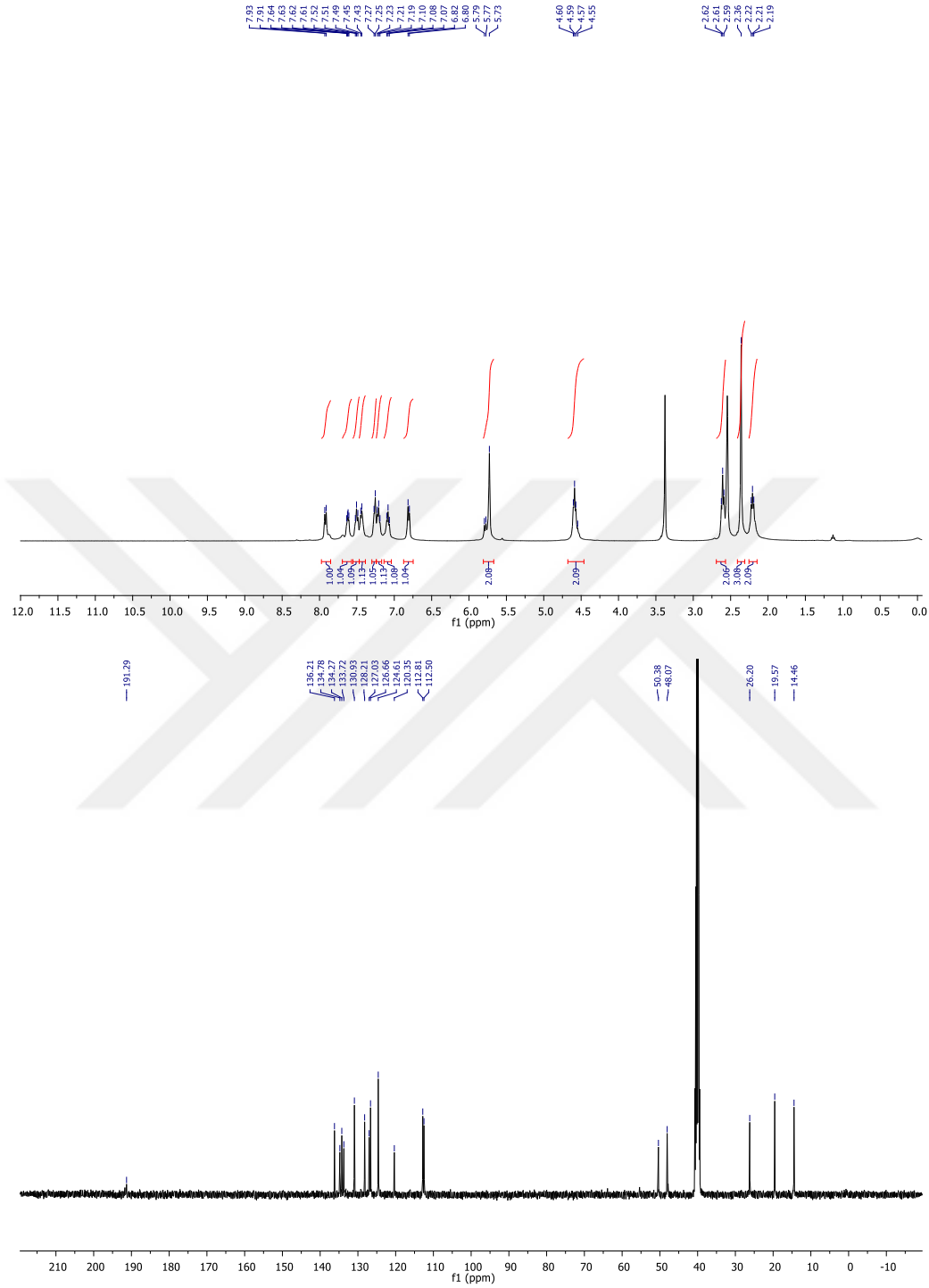
Şekil 4. 19. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2a**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu

2a FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1563.20 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2244.70 \text{ cm}^{-1}$

4.2.2. 2b kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

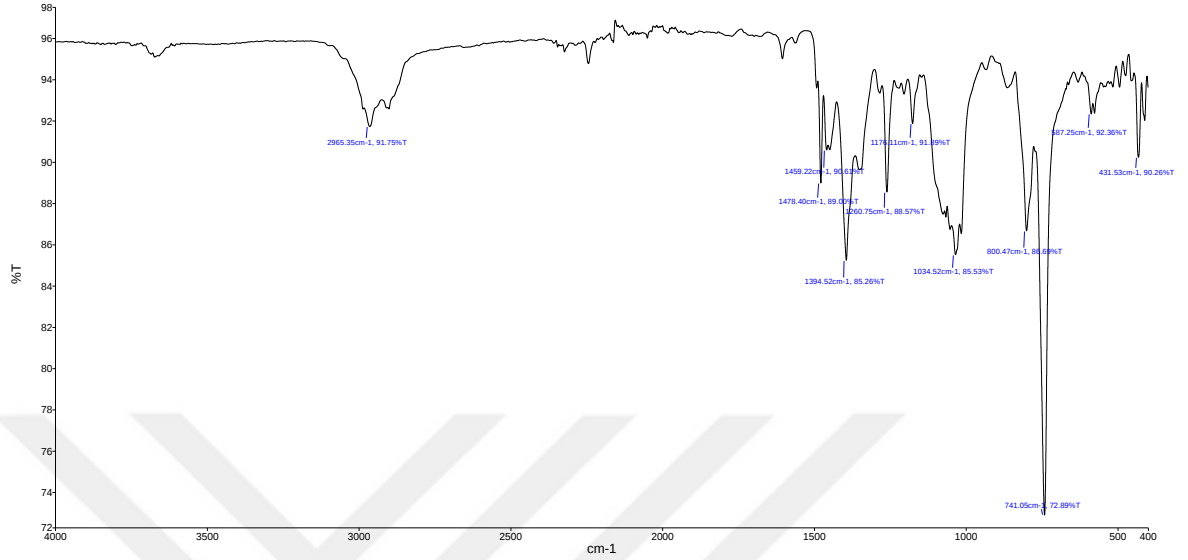


Şekil 4. 20. Bromo[1-(3-sianopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I), 'ün (2b) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

2b bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 2.20 (m, 2H, -NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CN); 2.36 (s, 3H, -NCH $_2$ C $_6$ H $_4$ (CH $_3$)); 2.61 (s, 2H, J = 6.9 Hz, -NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CN); 4.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H, -NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CN); 5.73 (s, 2H, -NCH $_2$ C $_6$ H $_4$ (CH $_3$)); 6.80-7.64 (m, 7H, Ar-H); 7.92 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Ar-H_{benzimidazol}).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 14.5 (-NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CN); 19.6 (-NCH $_2$ C $_6$ H $_4$ (CH $_3$)); 26.2 (-NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CN); 48.1 (-NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CN); 50.4 (-NCH $_2$ C $_6$ H $_4$ (CH $_3$)); 112.5, 112.8, 124.6, 126.7, 127.0, 128.2, 130.9, 133.7, 134.3, 134.8 ve 136.2 (Ar-C); 120.4 (-CN); 191.3 (2-C).



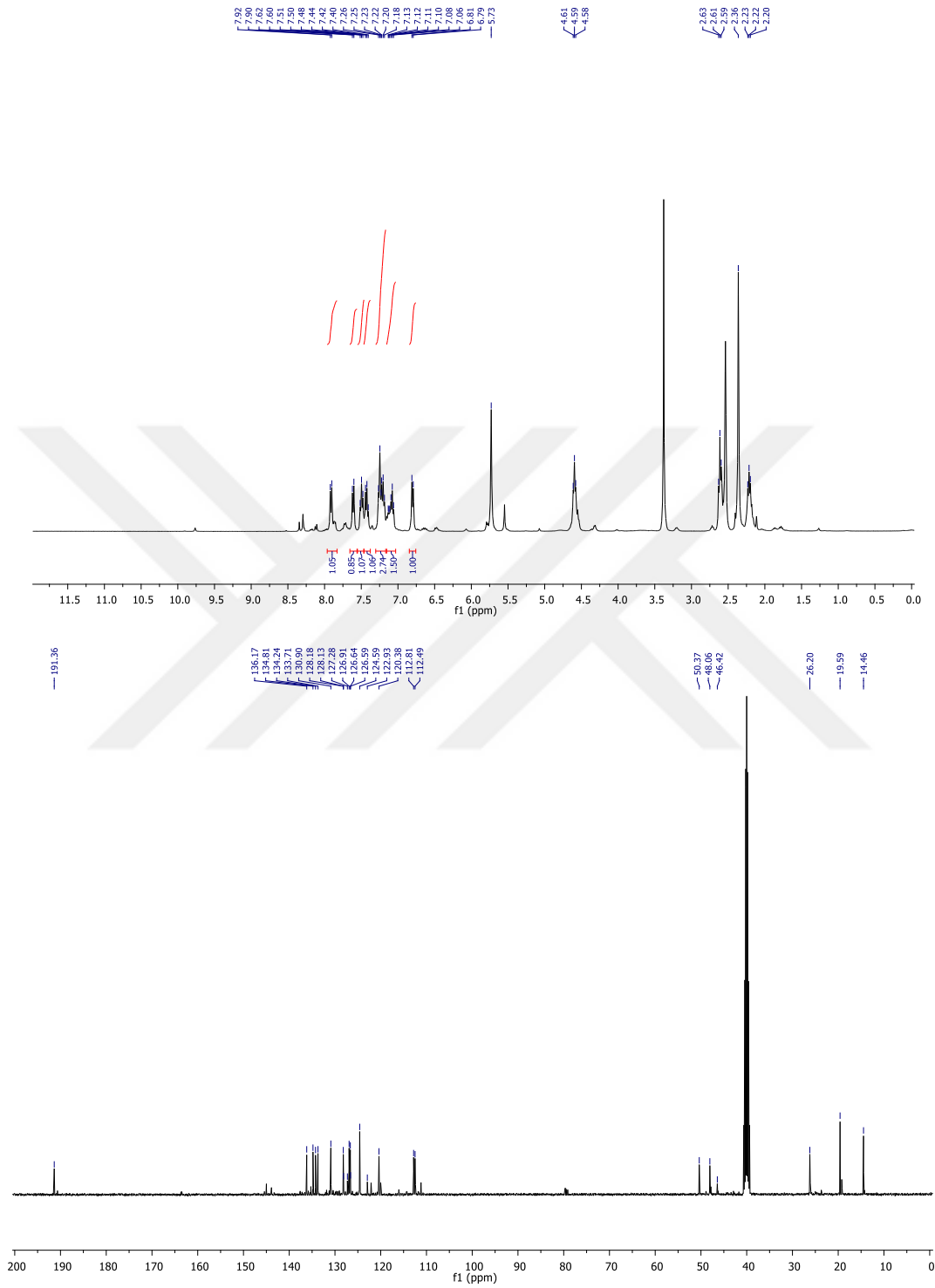
Şekil 4. 21. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I) (**2b**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu

2b FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1478.40 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2244.70 \text{ cm}^{-1}$

4.2.3. 2c kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

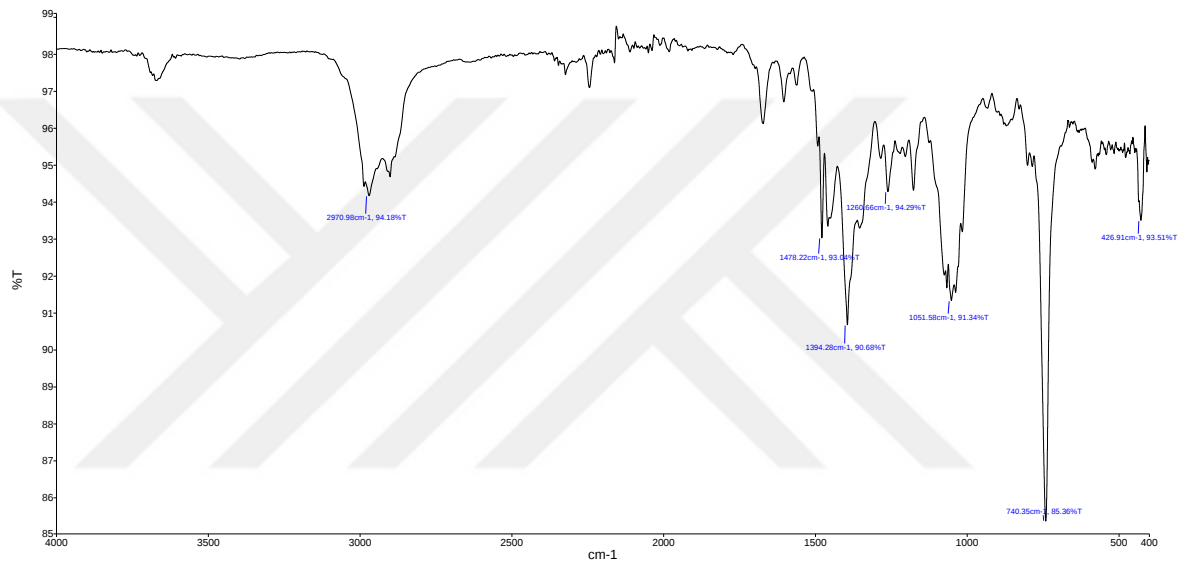


Şekil 4. 22. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I),’ün (2c) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

2c bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 2.20 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.36 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 2.61 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.59 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 5.73 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 6.79-7.51 (m, 6H, Ar-**H**); 7.61 ve 7.91 (d, 2H, $J = 8.0$ ve 8.0 Hz, Ar-**H**_{benzimidazol}).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 14.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 19.6 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 26.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 48.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 50.4 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 112.5, 112.8, 124.5, 124.6, 126.6, 126.9, 127.3, 128.1, 129.3, 128.2, 130.9, 133.8, 134.2, 134.8, 135.3 ve 136.2 (Ar-**C**); 120.4 ($-\text{CN}$); 191.4 (2-**C**).



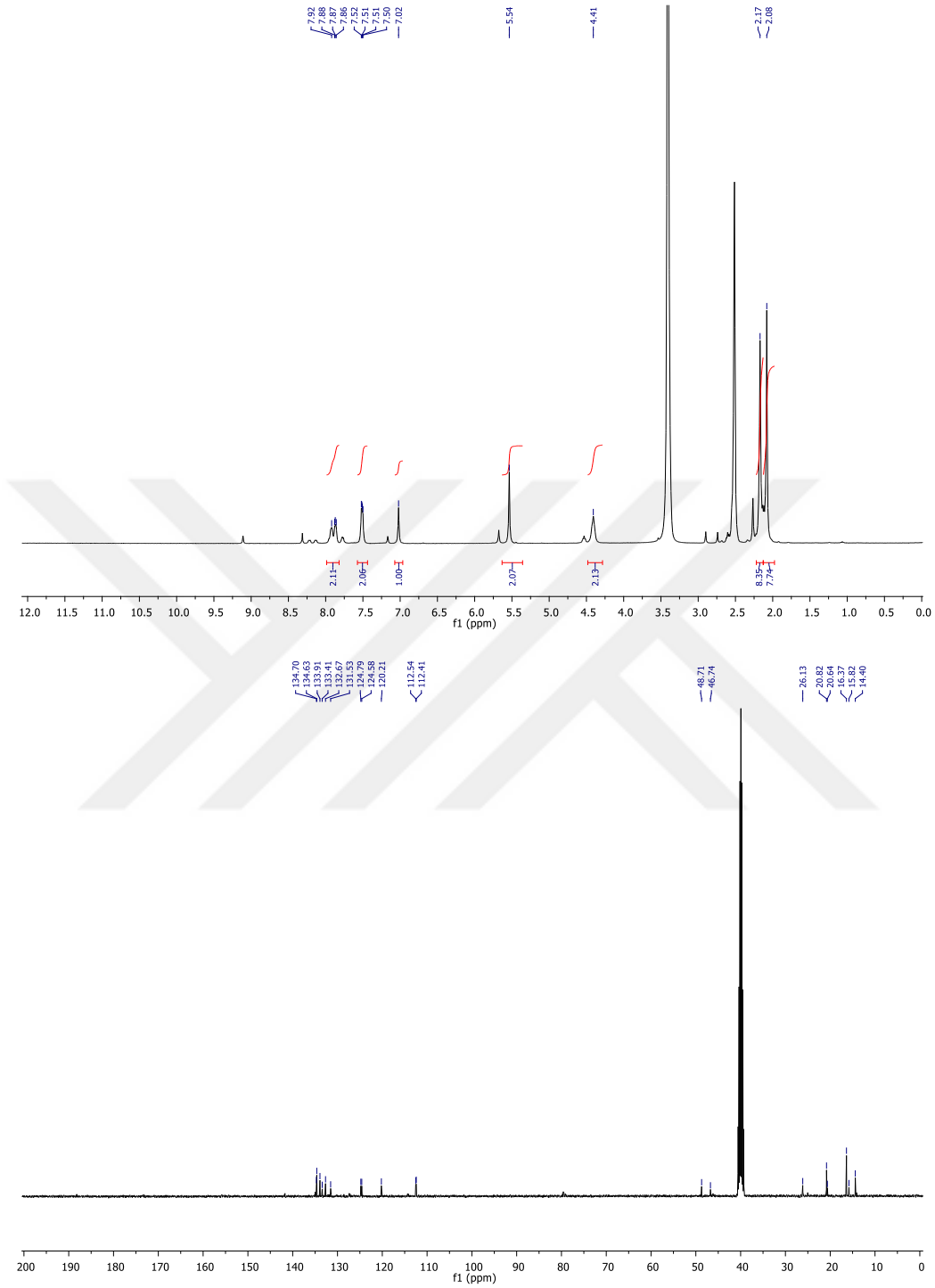
Şekil 4. 23. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2c**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu

2c FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1478.22 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2230.40 \text{ cm}^{-1}$

4.2.4. 2d kodlu maddenin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları ve Yorumu

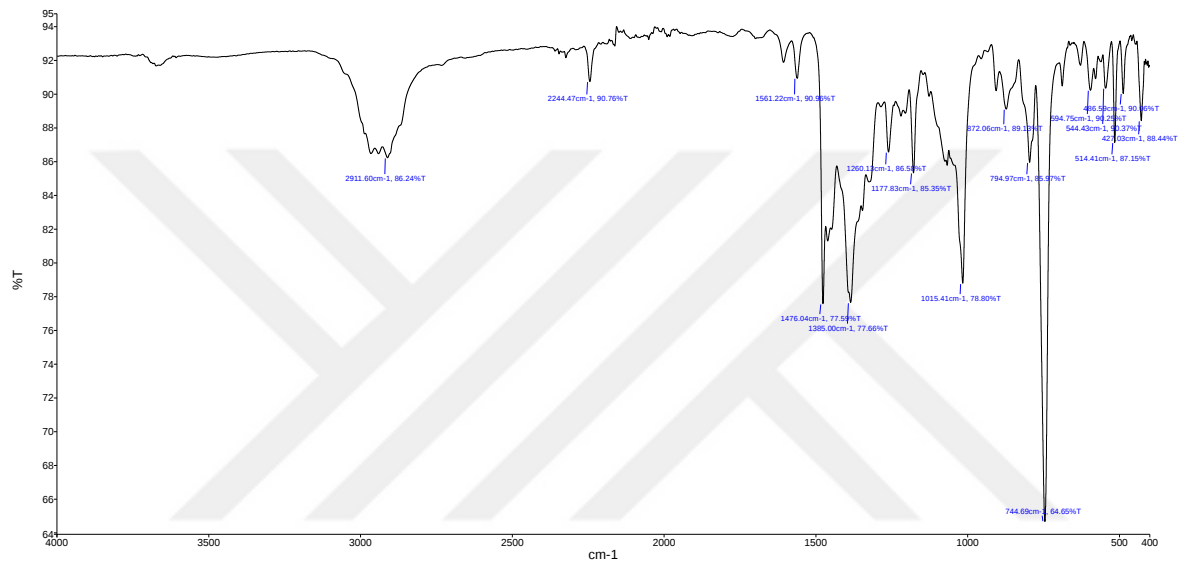


Şekil 4. 24. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün(2d) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

2d bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.08 ve 2.17 (s, 12H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 2.13 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.27 (t, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.41 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 5.54 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 7.02 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 7.50-8.31 (m, 3H, Ar-H_{benzimidazol}).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 14.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 16.4 ve 20.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 26.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 46.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 48.7 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 112.4, 112.5, 124.6, 124.8, 131.5, 132.7, 133.4, 133.9, 134.6 ve 134.7 (Ar-C); 120.2 ($-\text{CN}$); 188.2 (2-C).



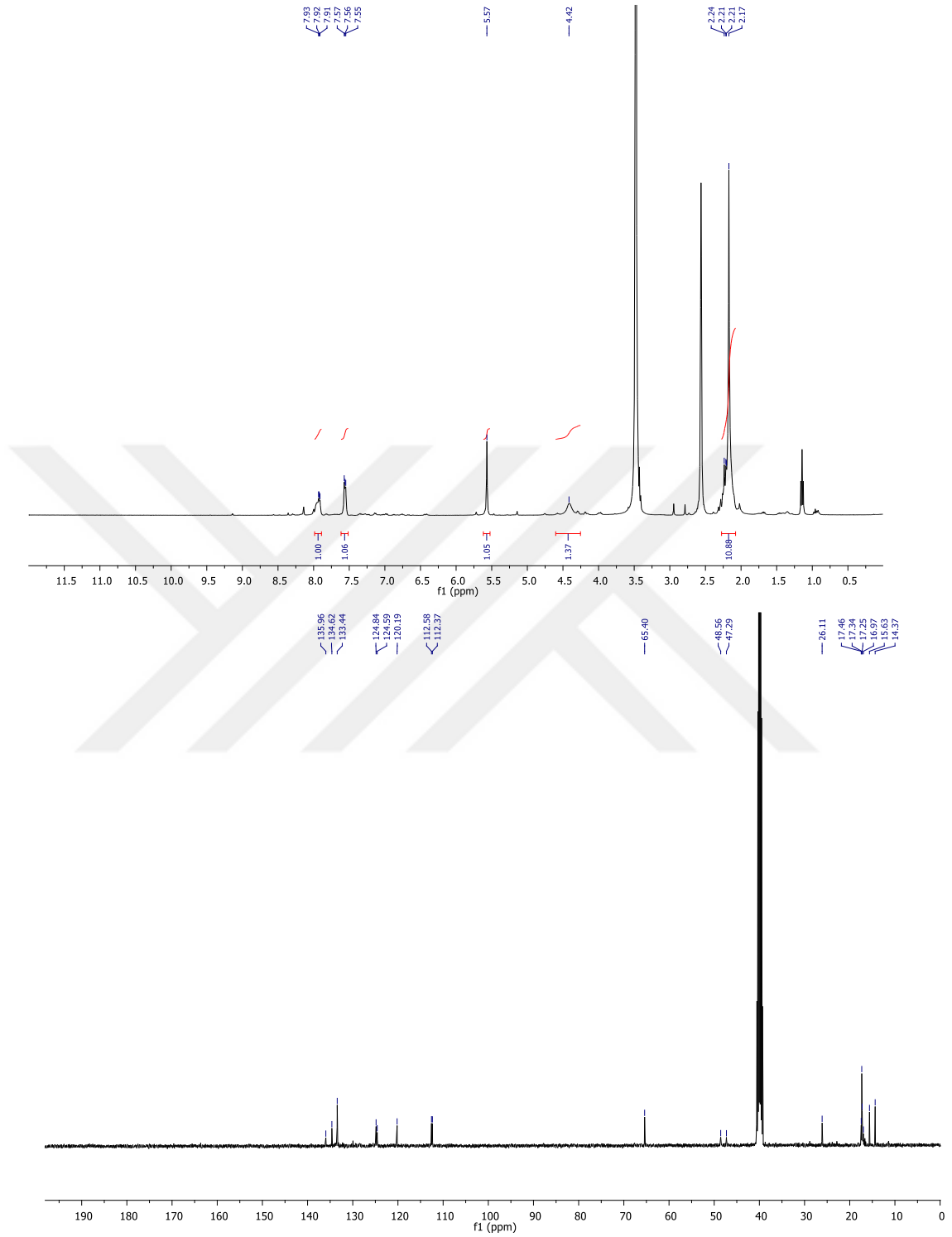
Şekil 4. 25. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün(**2d**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu

2d FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1476.04 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2244.47 \text{ cm}^{-1}$

4.2.5. 2e kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

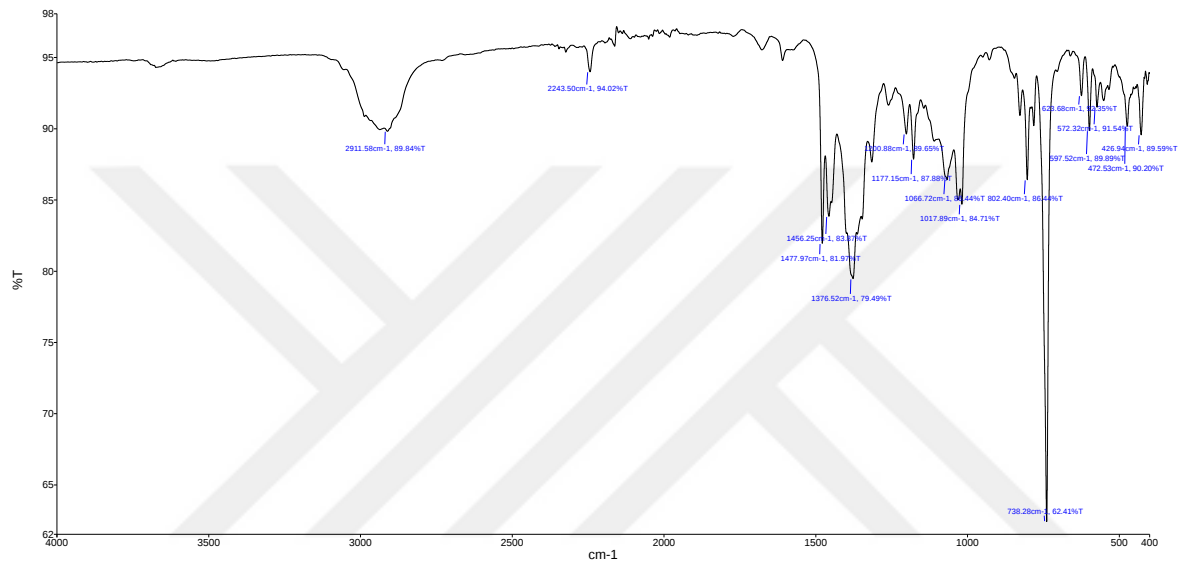


Şekil 4. 26. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün(2e) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

2e bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 2.21 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.17 (s, 15H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 2.25 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.42 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 5.52 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 7.55-8.14 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{\text{benzimidazol}}$).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 15.6 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 17.3 ve 17.5 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 26.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 47.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 48.6 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 112.4, 112.6, 124.6, 124.8, 133.4, 134.6 ve 136.0 (Ar- C); 120.2 ($-\text{CN}$); 188.3 (2- C).



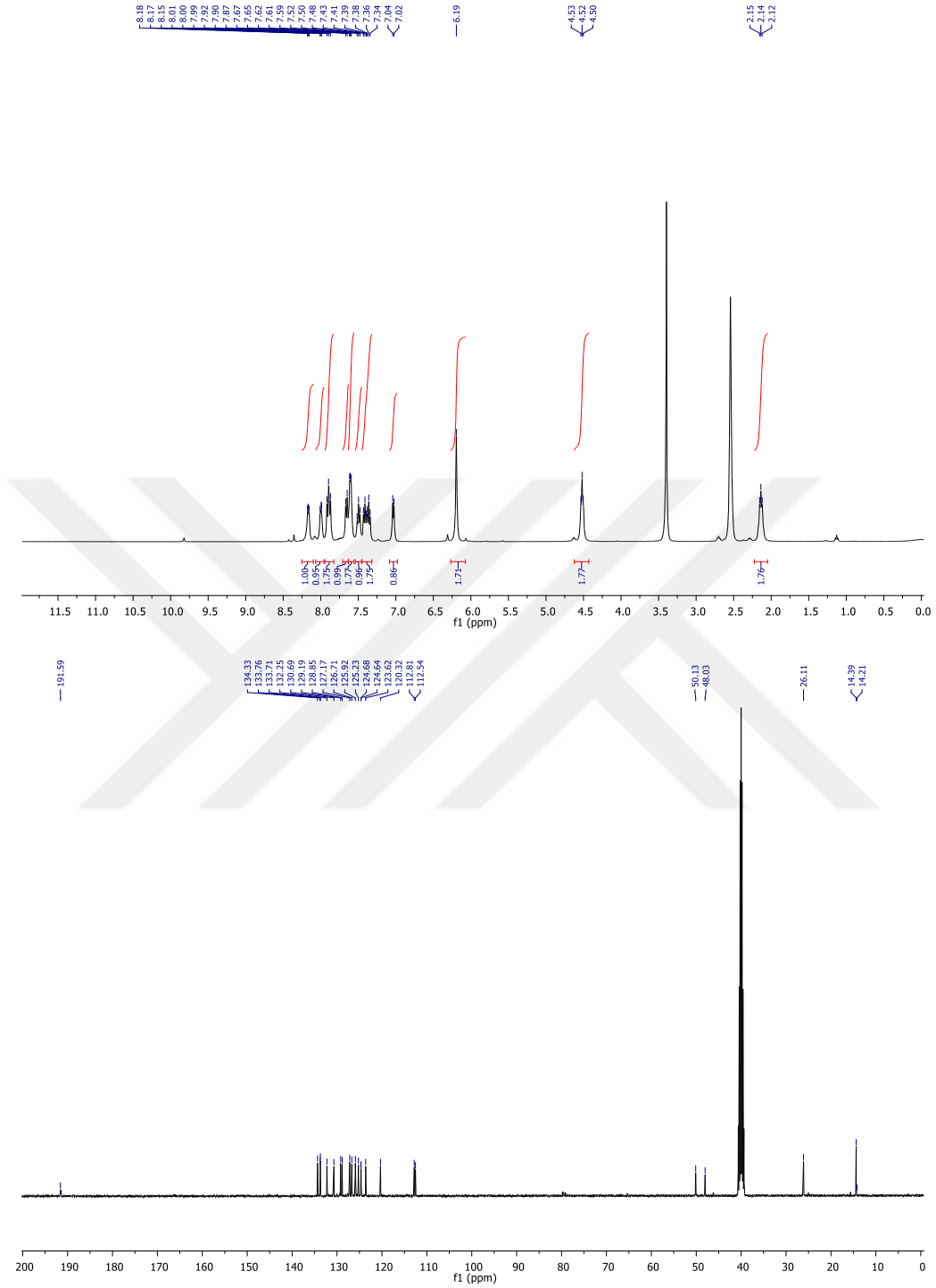
Şekil 4. 27. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş (I)'ün (**2e**) FT-IR spektrumu

2e FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1477.97 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2243.50 \text{ cm}^{-1}$

4.2.6. 2f kodlu maddenin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları ve Yorumu

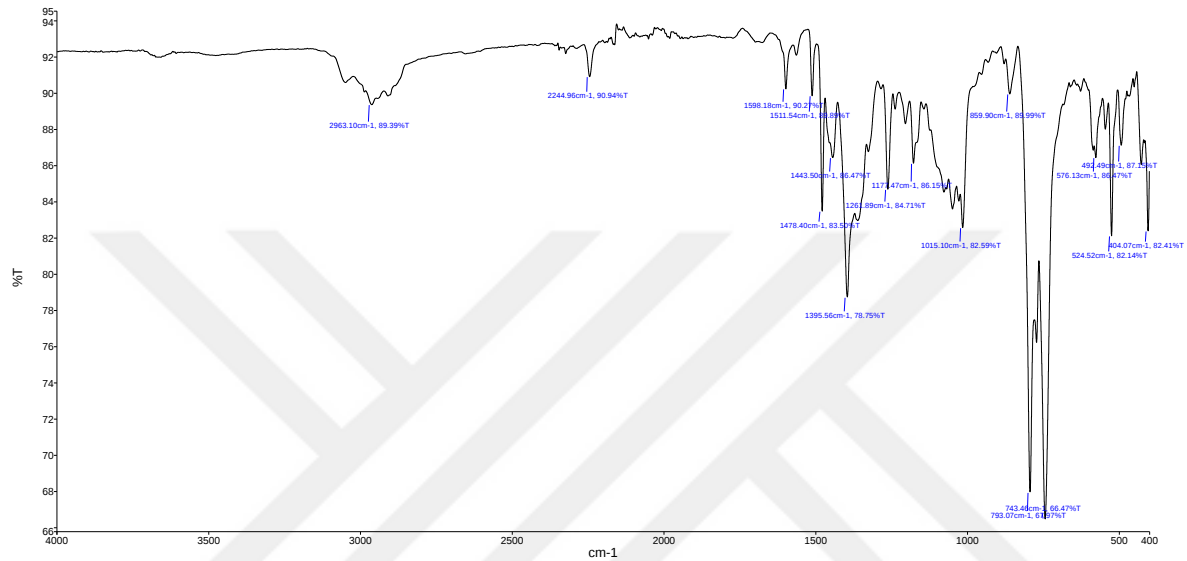


Şekil 4. 28. Bromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün(2f) ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

2f bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 2.14 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.70 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.52 (s, 2H, $J=6.4$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 6.19 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$); 7.02-8.18 (m, 11H, Ar-H).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 298 K), δ : 14.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 26.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 48.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 50.1 ($-\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$); 112.5, 112.8, 123.6, 124.6, 124.7, 125.2, 125.9, 126.7, 127.2, 128.9, 129.2, 130.7, 132.3, 133.7, 133.8 ve 134.3 (Ar-C); 120.3 ($-\text{CN}$); 191.6 (2-C).



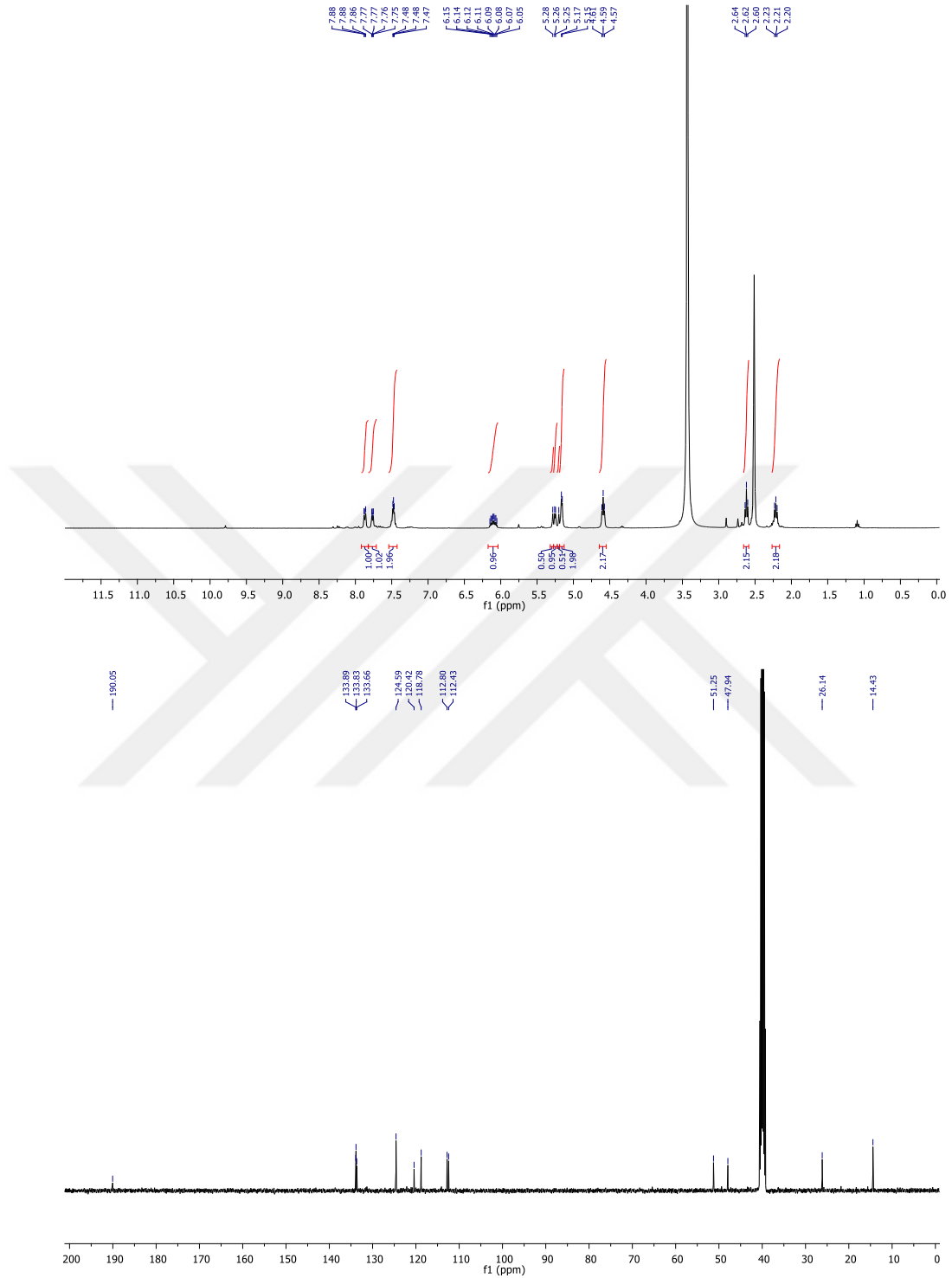
Şekil 4. 29. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün (**2f**) FT-IR spektrumu

2f FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1478.40 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2244.96 \text{ cm}^{-1}$

4.2.7. 2g kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

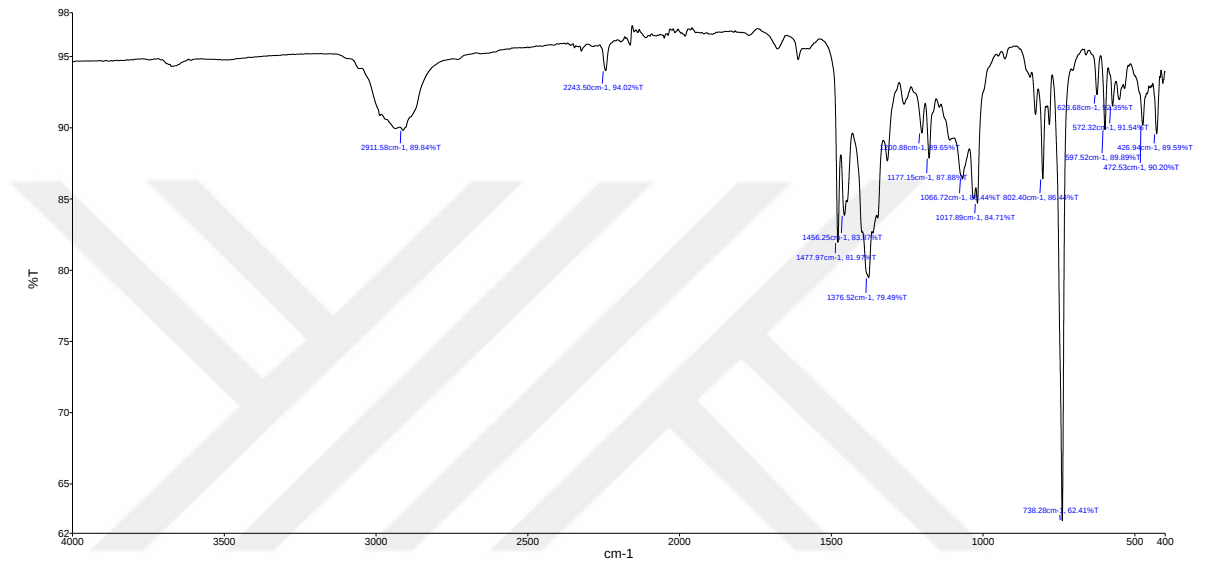


Şekil 4. 30. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(allilmetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)' ün (**2g**) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

2g bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 2.22 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.62 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.59 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 5.16 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.25 (dd, 2H, $J = 19.2, 14.1$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.10 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.45-7.88 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 298 K), δ : 14.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 26.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 47.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 51.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 112.4, 112.8, 124.6, 133.8 ve 133.9 (Ar-C); 120.4 ($-\text{CN}$); 118.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 133.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 190.1 (2-CH).



Şekil 4. 31. Bromo [1-(3-siyanopropil)-3-(allilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'ün (**2g**) FT-IR spektrumu

2g FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

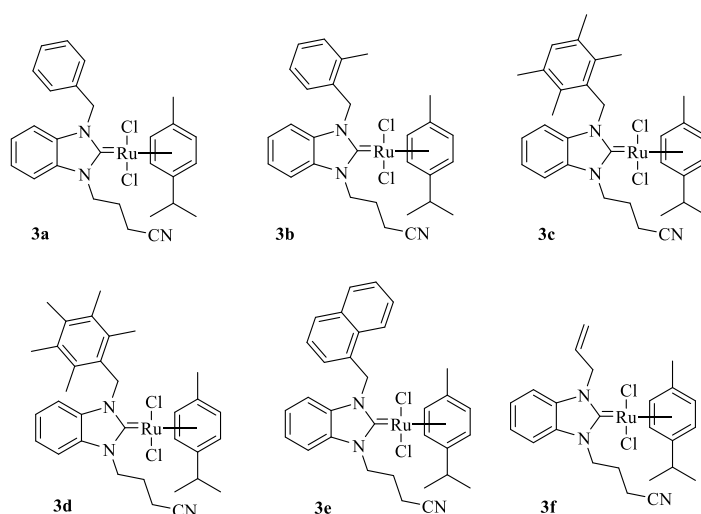
$\nu_{\text{C-N}} = 1477.97 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2243.50 \text{ cm}^{-1}$

4.3. Rutenyum NHC Komplekslerinin NMR ve FT-IR Spektrum Sonuçları

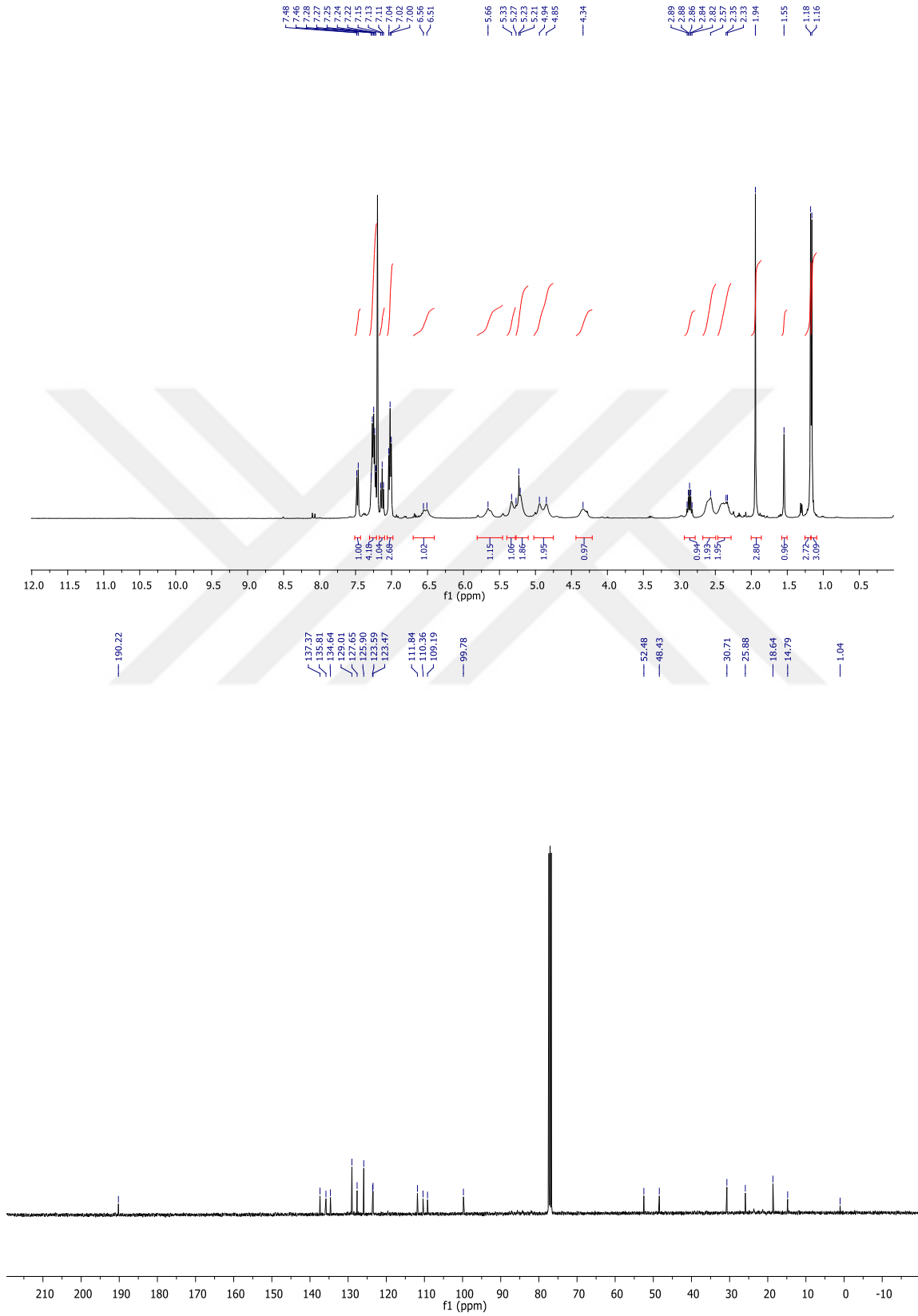
İlk sisplatin örneğinin 1970'lerin sonlarında klinik kullanım için onaylanmasından sonra organometalik bileşiklerin antikanser ajanları olarak kullanımına ilişkin çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca platin bazlı antikanser ilaçların, doz sınırlayıcı toksisite ve içsel ilaç direnci nedeniyle kısıtlayıcı özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Au, Ag, Rh, Pd, Cu ve Ru gibi diğer geçiş metallerinin kompleksleri de platin bazlı kompleksler gibi antikanser ajanlar olarak kullanılabilir. Koordinasyon bileşikleri, organik ilaçlardan farklı biyolojik ve kimyasal çeşitlilik sunmaktadır. Bu çeşitlilik, hem metalin kimyasal davranışından, hem metale koordine edilen ligandların tip ve sayılarından, hem de kompleksin koordinasyon geometrisinden kaynaklanmaktadır. Son zamanlarda antikanser ajanlar olarak rutenyum bazlı kompleksler üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Çünkü, rutenyum bazlı antikanser metaloterapötikler, farklı etki biçimleri nedeniyle bu alandaki diğer metal komplekslerine bir alternatif olarak gösterilmiştir. Bu kompleksler, sisplatine dirençli hücre hatlarına karşı aktif özelliklere sahiptir ve sağlıklı hücrelere toksisite etkileri daha düşüktür.

Antikanser ajan olarak rutenyum bazlı organometalik bileşikler, fizikokimyasal ve biyolojik özelliklere sahiptir ve klinik için umut verici adaylar olmaları nedeniyle bu çalışmada, 3-sianopropil fonksiyonel grup içeren NHC-Ru(II) kompleksleri, transmetilasyon yöntemi ile sentezlenmiştir (**3a-f**) (Şekil 4. 31.). Bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR) ve element analizi ile karakterize edilmiştir. Bu bileşiklere ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 4. 32.-4. 40. 'da verilmiştir. Spektrum verileri her bileşik için spektrum şekillerinin altına verilmiştir. Bileşiklere ait IR spektrumları Şekil 4. 33-4. 41.'da verilmiştir. Bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında en karakteristik C-N gerilme frekansları materyal ve yöntem kısmında verilmiştir.



Şekil 4. 32. Rutenyum NHC karben kompleksleri (**3a-f**)

4.3.1. 3a kodlu maddenin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları ve Yorumu

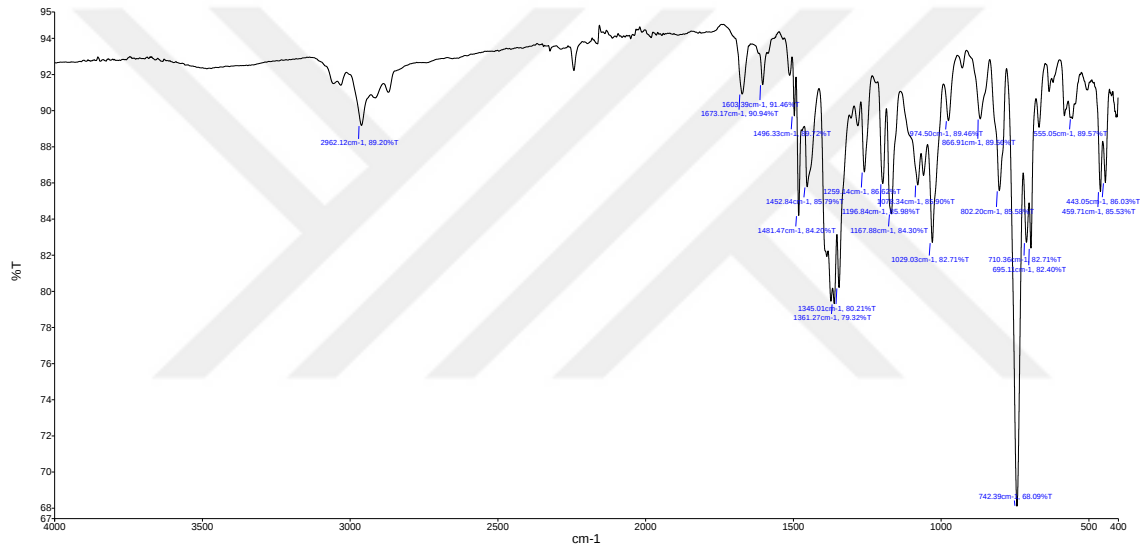


Şekil 4. 33. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II) (**3a**) bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

3a bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K), δ : 1.17 (d, 6H, J : 6.9 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.94 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.30-2.49 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.57 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.78 (p, 1H, J : 6.9 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.85 ve 4.95 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.34, 5.33 ve 5.66 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.21 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.02 (t, 3H, J : 7.6 Hz, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.13 (t, 1H, J : 7.6 Hz, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.31-7.32 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ve $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.47 (d, 1H, J : 8.1 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.56 (t, 1H, J : 6.9 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K), δ : 18.0, 25.9 ve 30.7 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 14.8, 25.9 ve 48.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 52.6 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 99.9, 109.2, 110.3 ve 111.7 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 123.5, 123.6, 125.9, 127.5, 129.1, 134.6, 135.9 ve 137.4 (Ar-C); 123.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 190.2 (Ru-C).



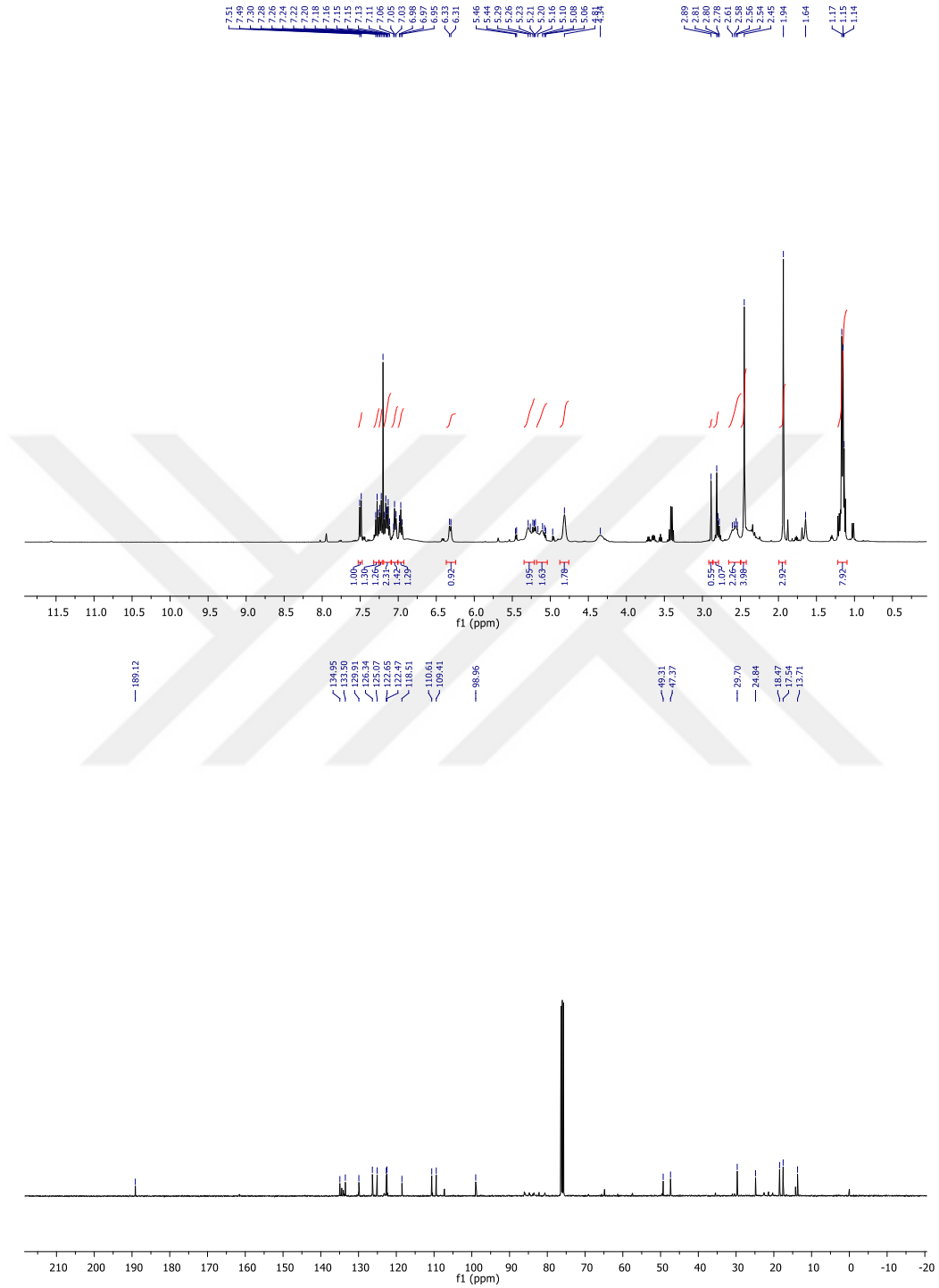
Şekil 4. 3a. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II) (**3a**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu

3a FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1481.47 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2230.70 \text{ cm}^{-1}$

4.3.2. 3b kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

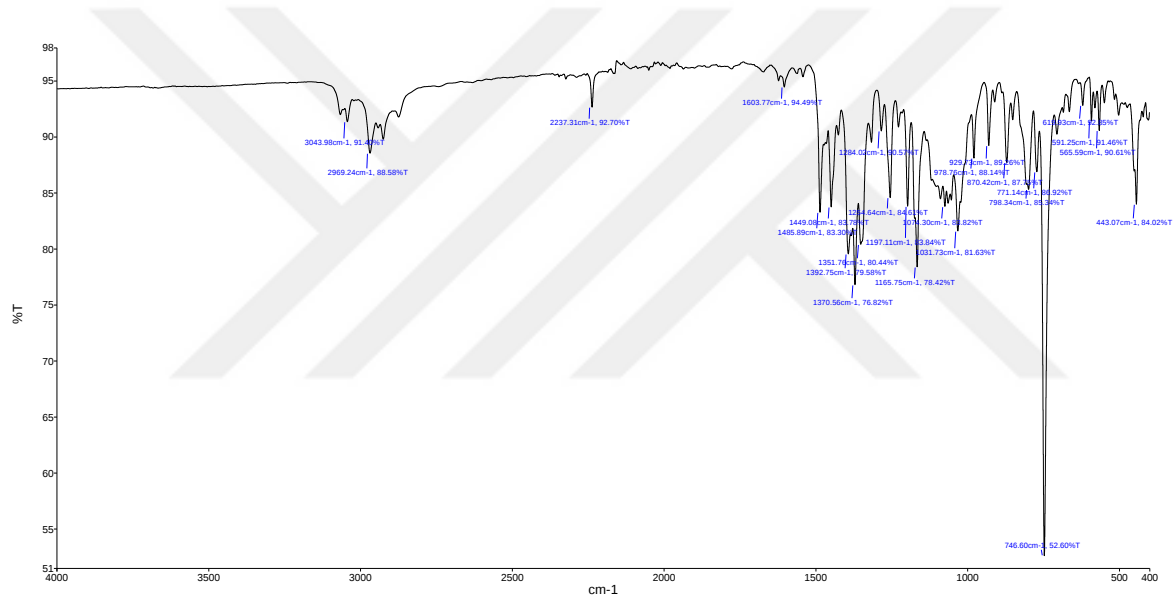


Şekil 4. 35. Dibromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen) rutenyum (II), **3b** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

3b bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K), δ : 1.16 (d, 6H, J : 6.8 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.94 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.45 (s, 3H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 2.28-2.47 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.51-2.68 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.80 (p, 1H, J : 6.8 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.27-4.44 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.08 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.81 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 5.16-5.37 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.32 (d, 1H, J : 4.7 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.97 (t, 4H, J : 7.3 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.04 (d, 1H, J : 8.1 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.10-7.32 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7.50 (d, 1H, J : 8.1 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K), δ : 13.7, 14.3 ve 47.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 17.5 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 18.5, 24.8 ve 29.7 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 49.3 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 64.8, 98.8, 107.3 ve 109.4 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 110.6, 122.5, 122.7, 125.1, 126.3, 129.9, 133.5, 133.9, 134.4 ve 134.9 (Ar-C); 118.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 189.1 (Ru-C).



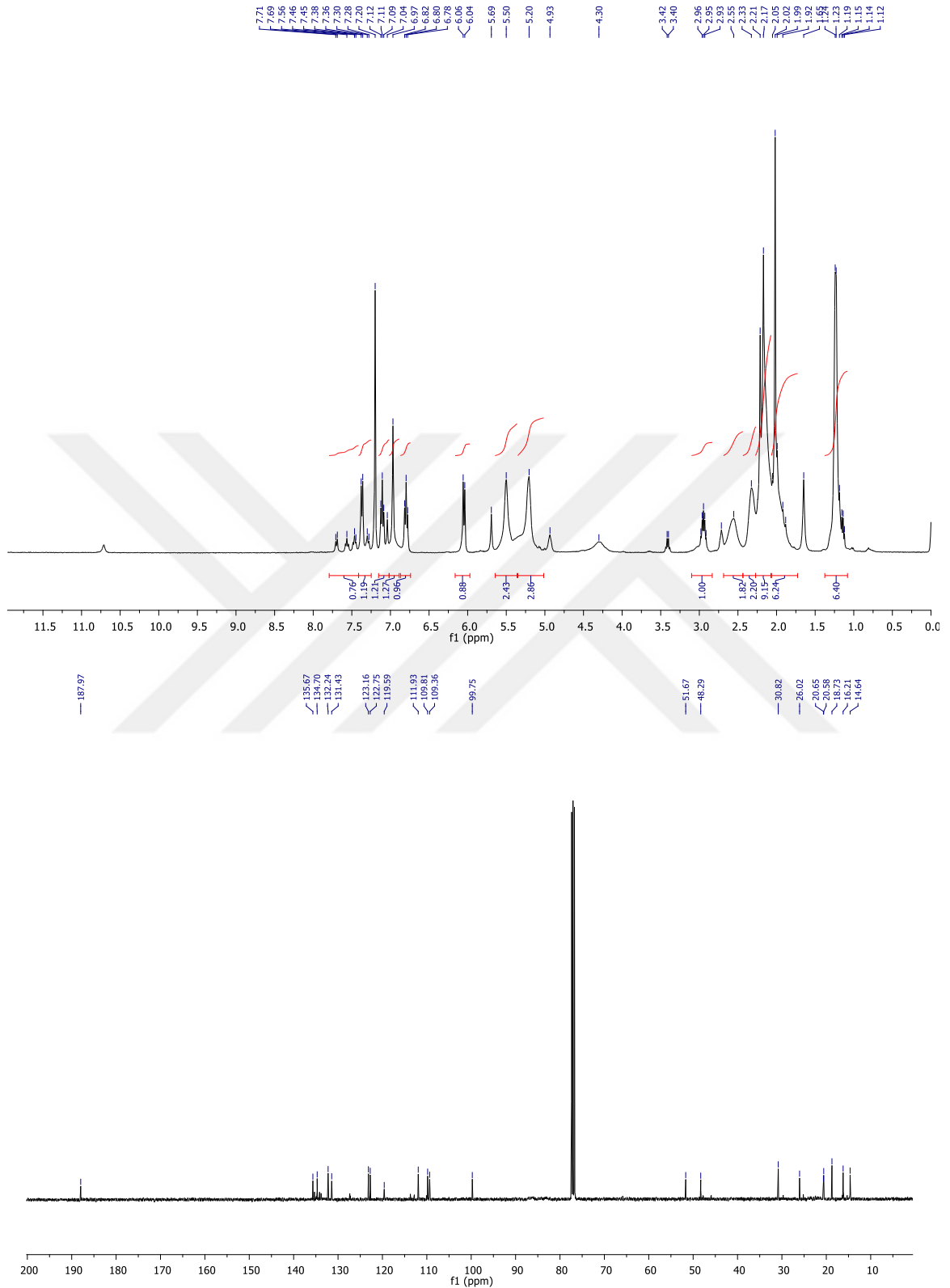
Şekil 4. 36. Dibromo [1-(3-siyanopropil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen) rutenyum (II), (**3b**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu

3b FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1485.89 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2237.31 \text{ cm}^{-1}$

4.3.3. 3c kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

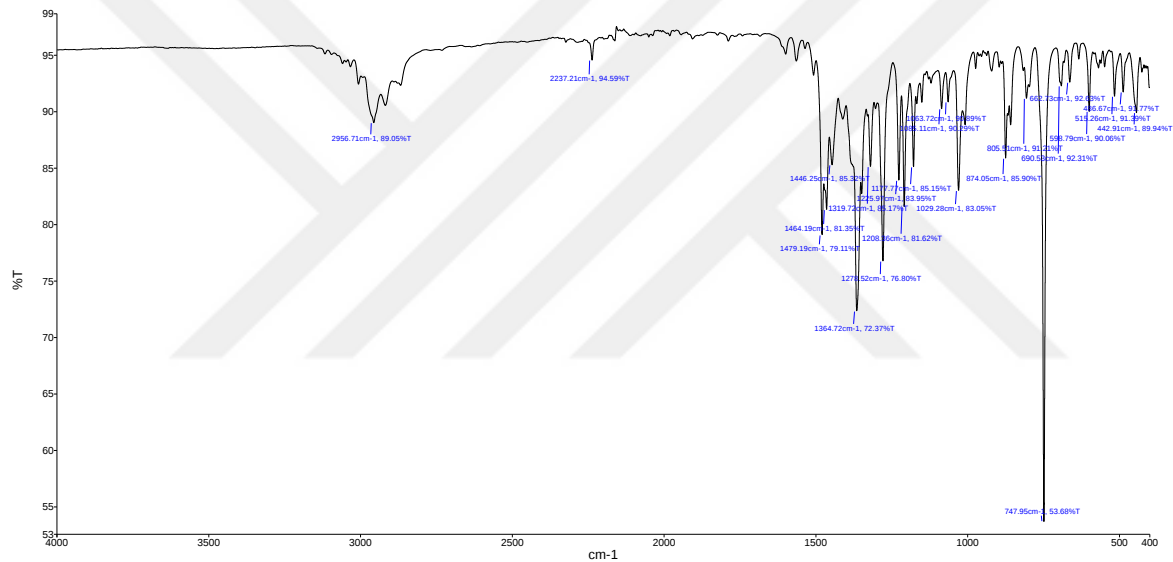


Şekil 4. 37. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6,tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), 3c bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

3c bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K), δ : 1.23 (d, 6H, J : 4.9 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.17 ve 2.21 (s, 12H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 2.33 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.54 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.95 (p, 1H, J : 4.9 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.30 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.20 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 5.50 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 5.26-5.43 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.05 (d, 1H, J : 6.2 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.80 (t, 1H, J : 7.8 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 6.97 (s, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 7.11 (t, 4H, J : 7.5 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.37 (d, 1H, J : 8.0 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.44-7.71 (m, 1H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K), δ : 14.6, 20.6 ve 48.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 16.2 ve 20.5 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 18.7, 26.0 ve 30.8 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 51.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$); 99.8, 109.4, 109.8 ve 111.9 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 113.7, 122.8, 123.2, 127.3, 131.4, 132.2, 133.8, 134.2, 134.7, 135.3 v3 135.7 (Ar-C); 119.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 188.0 (Ru-C).



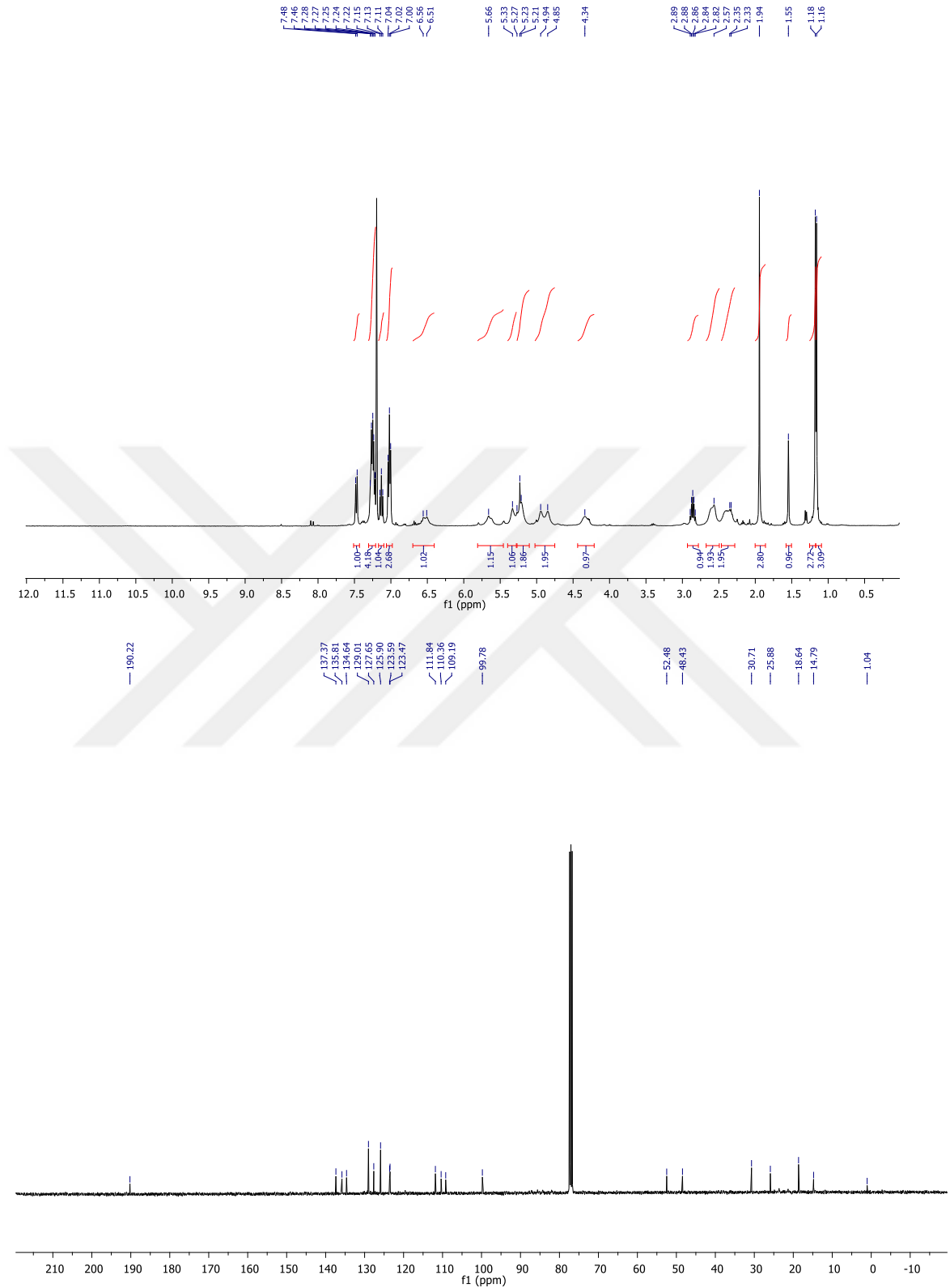
Şekil 4. 38. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,5,6,tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3c** bileşiğine ait FT-IR spektrumu

3c FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1479.19 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2237.21 \text{ cm}^{-1}$

4.3.4. 3d kodlu maddenin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR Spektrumları ve Yorumu

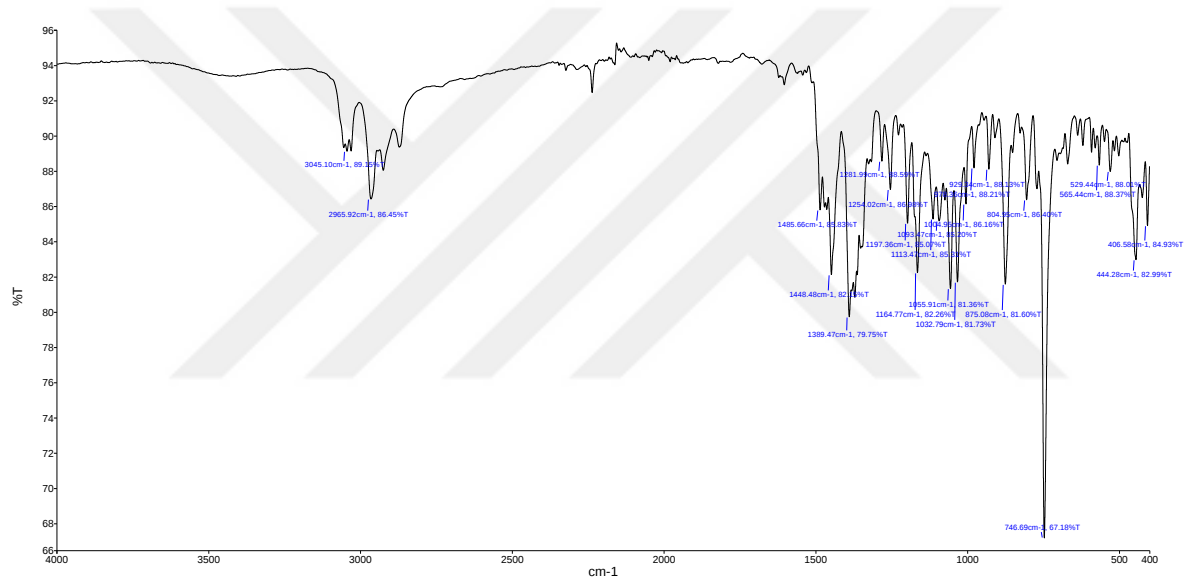


Şekil 4. 39. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6,pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3d** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

3d bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K), δ : 1.23 (d, 6H, J : 6.0 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.04 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ve $\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 2.15, ve 2.24 (s, 12H, $\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 2.33 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.57 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.94 (p, 1H, J : 6.0 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.31 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.23 (s, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ve $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.50 (s, 3H, $\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ ve $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.06 (d, 1H, J : 8.4 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.78 (t, 2H, J : 7.8 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.09 (t, 1H, J : 7.7 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.36 (d, 1H, J : 8.1 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K), δ : 14.7, 17.3. ve 48.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 15.3, 16.9 ve 22.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 18.8, 25.9 ve 30.8 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 52.3 ($\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 65.9, 99.9, 109.2 ve 109.8 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 112.1, 123.1, 128.8, 134.7 ve 135.8 (Ar-C); 122.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 187.9 (Ru-C).



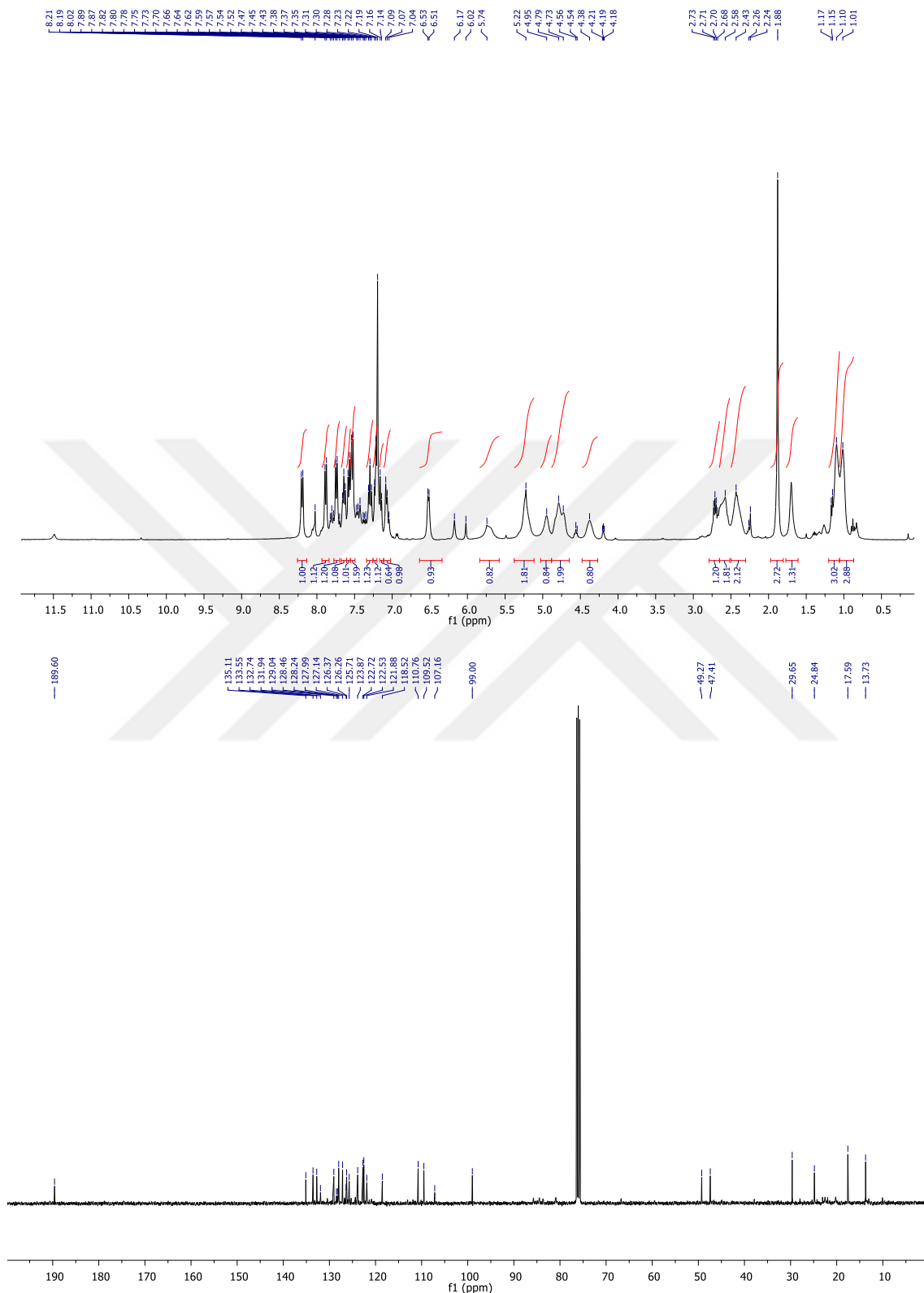
Şekil 4. 40. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(2,3,4,5,6,pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3d** bileşiğine ait FT-IR spektrumu

3d FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$$\nu_{\text{C-N}} = 1448.48 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2240.30 \text{ cm}^{-1}$$

4.3.5. 3e kodlu maddenin ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları ve Yorumu

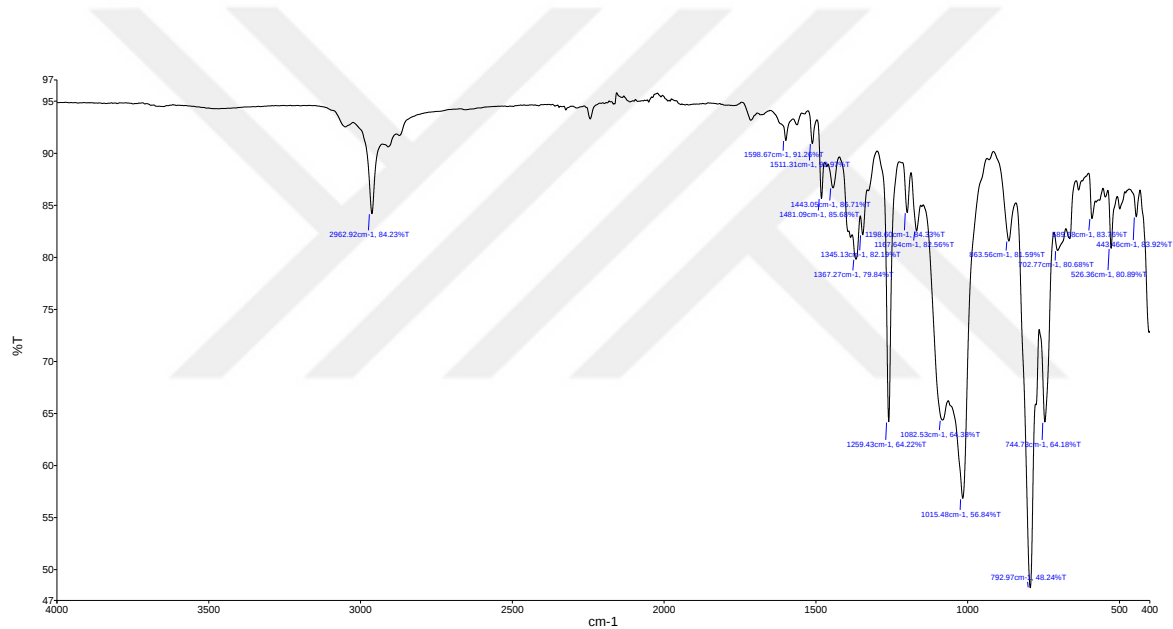


Şekil 4. 41. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3e** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları

3e bileşiğinin NMR spektrum verileri;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K), δ : 1.01 ve 1.10 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.43 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.53-2.64 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.68-2.75 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.79 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 4.38, 4.95 ve 5.69 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.52 (d, 1H, J : 6.2 Hz, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.22 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$); 6.98-7.36 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$); 7.13 (t, 1H, J : 7.6 Hz, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.42-7.68 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$ ve $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.74 (d, 1H, J : 8.1 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.88 (d, 1H, J : 8.0 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$); 8.20 (d, 1H, J : 8.3 Hz, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K), δ : 17.4, 24.8 ve 30.7 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 13.7, 29.5 ve 47.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 49.3 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 99.0, 107.2, 109.5 ve 110.8 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 121.9, 122.5, 122.7, 123.9, 125.8, 126.3, 127.1, 128.0, 129.0, 131.9, 132.7, 133.6 ve 135.1 (Ar-C); 118.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 189.6 (Ru-C).



Şekil 4. 42. Dibromo[1-(3-siyanopropil)-3-(1-naftalenoametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II), **3e** bileşiğine ait FT-IR spektrumu

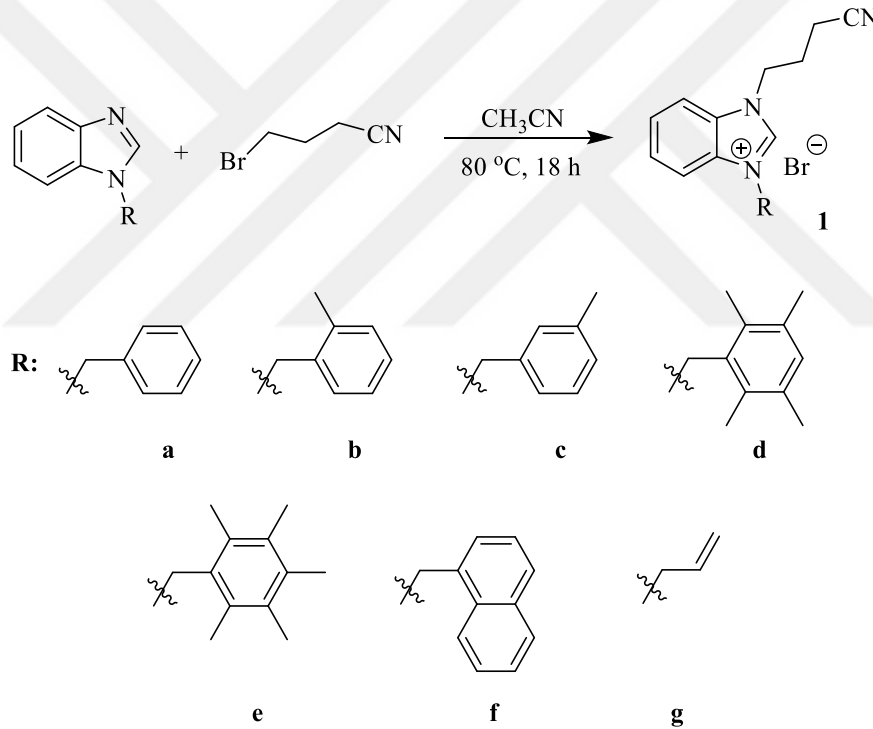
3e FT-IR spektrumuna ait karakteristik veriler:

$\nu_{\text{C-N}} = 1481.09 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2239.21 \text{ cm}^{-1}$

4.4. NHC Karben Öncüllerinin Enzim İnhibisyon Sonuçları

3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinin hCA I ve hCA II enzimleri ile AChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri değerlendirildi (Şekil 4. 43). hCA I enziminde asetazolamide göre iyi inhibisyon etkisi gösteren maddeler Ki değerlerine göre sırasıyla **1c>1a>1b>1d** olarak belirlendi. **1f** ve **1e** asetazolamid ile hCA I enziminde benzer etki gösterdi. **1g** kodlu maddenin hCA I de etkisi asetazolamide göre daha düşük bulundu. hCA II enziminde asetazolamide göre iyi inhibisyon gösteren maddeler sırasıyla **1d>1f>1a>1c** olarak belirlendi. **1b** kodlu madde asetazolamid ile hCA II enziminde benzer etki gösterdi. **1e** ile **1g** kodlu maddeler hCA II enziminde asetazolamide göre daha düşük etki gösterdi. AChE enziminde takrine göre iyi inhibisyon etkisi gösteren maddeler sırasıyla **1a>1c>1e>1b>1f** kodlu maddeler olarak belirlendi. **1d** kodlu madde takrin ile AChE enziminde benzer etki gösterdi. **1g** kodlu madde ise AChE enziminde takrine göre düşük etki gösterdi (Tablo 4. 1.).



Şekil 4. 43. 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC öncülleri

Tablo 4. 1. 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinin enzim inhibisyon sonuçları

Bileşikler	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
1a	57.75	0.9925	40.76	0.9793	24.75	0.9721	19.77±4.02	35.52±3.56	26.71±5.79
1b	79.21	0.9899	77.00	0.9937	46.20	0.9709	66.99±9.04	92.97±7.58	51.45±6.32
1c	69.30	0.9815	61.88	0.9801	36.47	0.9760	10.71±2.01	45.57±5.68	38.05±10.26
1d	77.00	0.9741	57.75	0.9729	49.50	0.9849	74.73±1.59	13.09±2.06	78.77±15.32
1e	115.50	0.9924	99.00	0.9856	53.31	0.9741	114.77±9.79	130.72±16.01	47.24±12.31
1f	75.32	0.9874	63.00	0.9813	86.63	0.9888	111.99±7.34	32.72±8.48	56.46±6.57
1g	138.60	0.9876	101.91	0.9968	69.30	0.9822	133.68±3.96	266.38±19.49	119.09±19.98
AZA	99.00	0.9765	86.63	0.9852	-	-	120.44±6.53	98.44±8.13	-
TAC	-	-	-	-	92.56	0.9779	-	-	86.13±4.69

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

**Takrin (TAC), AChE enzimi için kontrol olarak kullanıldı.

4.5. Metal-NHC Komplekslerinin Antikanser Aktivite Sonuçları

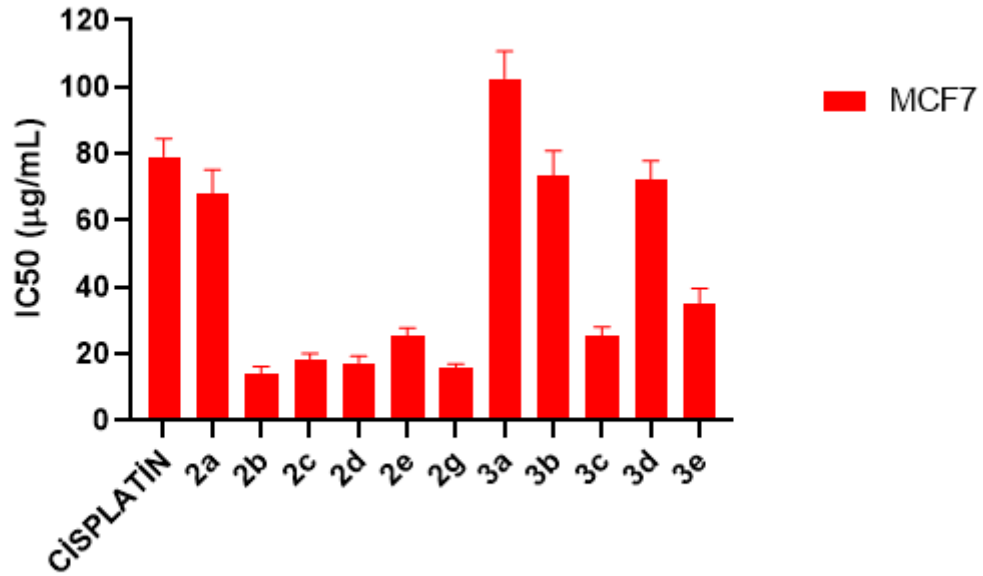
Hazırlanan ve yapıları aydınlatılan 3-siyanopropil sübstitüentli Ag(I)-NHC (**2a-g**) ve Ru(II)-NHC (**3a-e**) komplekslerinin MCF-7 hücre hattına karşı antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Bulunan sonuçlar Tablo 4. 2. de verilmiştir.

4.5.1. Metal-NHC Komplekslerinin MCF-7 Kanseri Hücre Hattındaki Hücre Canlılık Sonuçları

Tablo 4.2. Gümüş ve rutenyum NHC kompleksleri MCF7 kanser hücre hattı sonuçları

Bileşik	MCF7 (µg/mL) IC ₅₀ ±STD
Sisplatin	79,17±5,38
2a	68,19±7,03
2b	14,17±2,05
2c	18,42±1,75
2d	17,33±2,04
2e	25,63±2,16
2g	15,63±1,37
3a	102,54±8,24
3b	73,48±7,37
3c	25,43±2,63
3d	72,01±5,85
3e	34,84±4,75

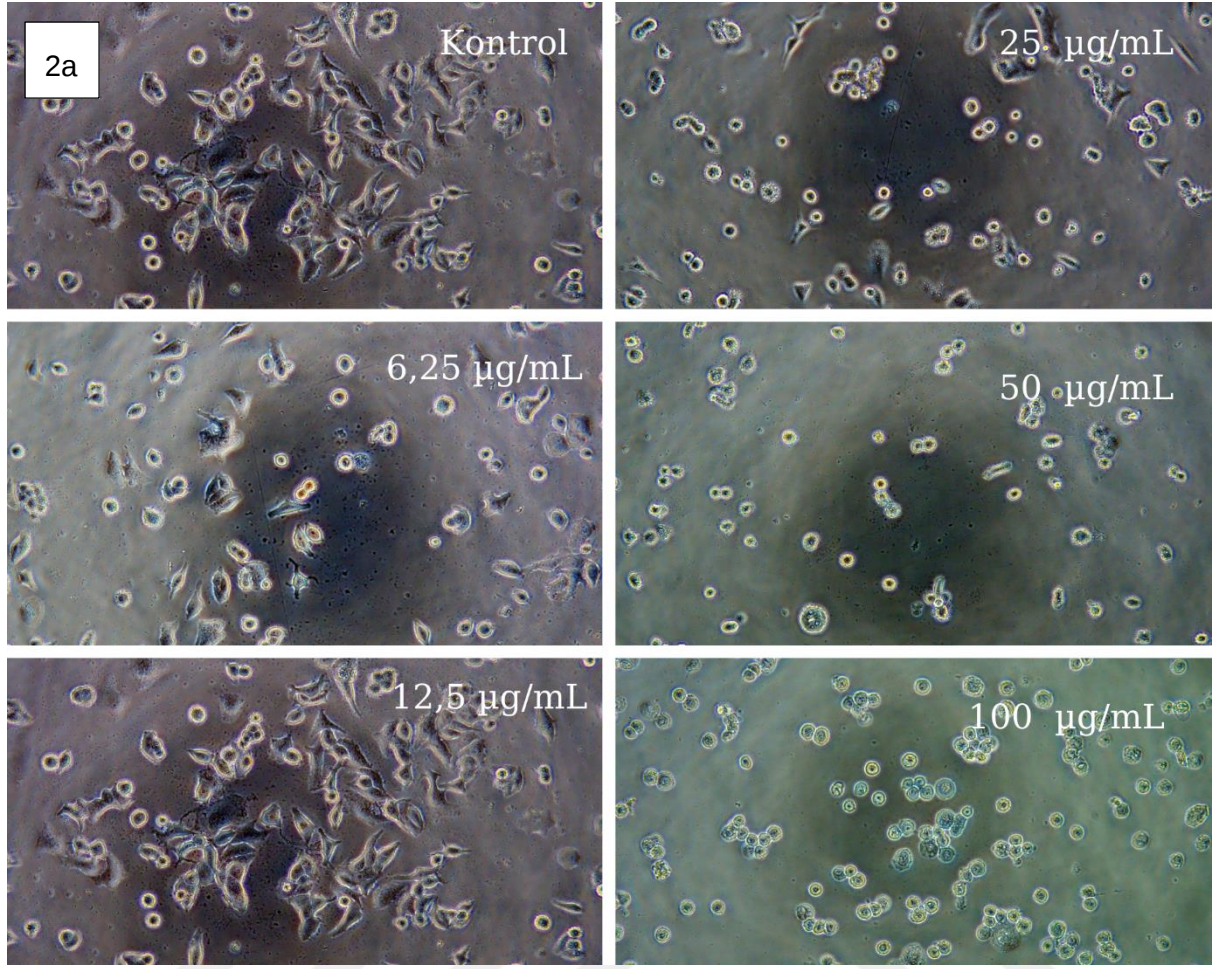
MCF-7 kanser hücre hattında yaptığımız çalışma sonuçlarına göre Ag-NHC komplekslerinden **2c**, **2b**, **2d**, **2e**, **2g** kodlu maddeler sisplatine göre daha iyi, **2a** kodlu madde ise sisplatin ile benzer sitotoksosite gösterdi. Ru-NHC komplekslerinden **3c** ve **3e** kodlu maddeler sisplatine göre daha iyi, **3b** ve **3d** kodlu maddeler ise sisplatin ile yakın sitotoksosite gösterdi. **3a** kodlu madde ise sisplatinden daha düşük sitotoksik etki gösterdi (Tablo 4. 2., Şekil 4. 44.).



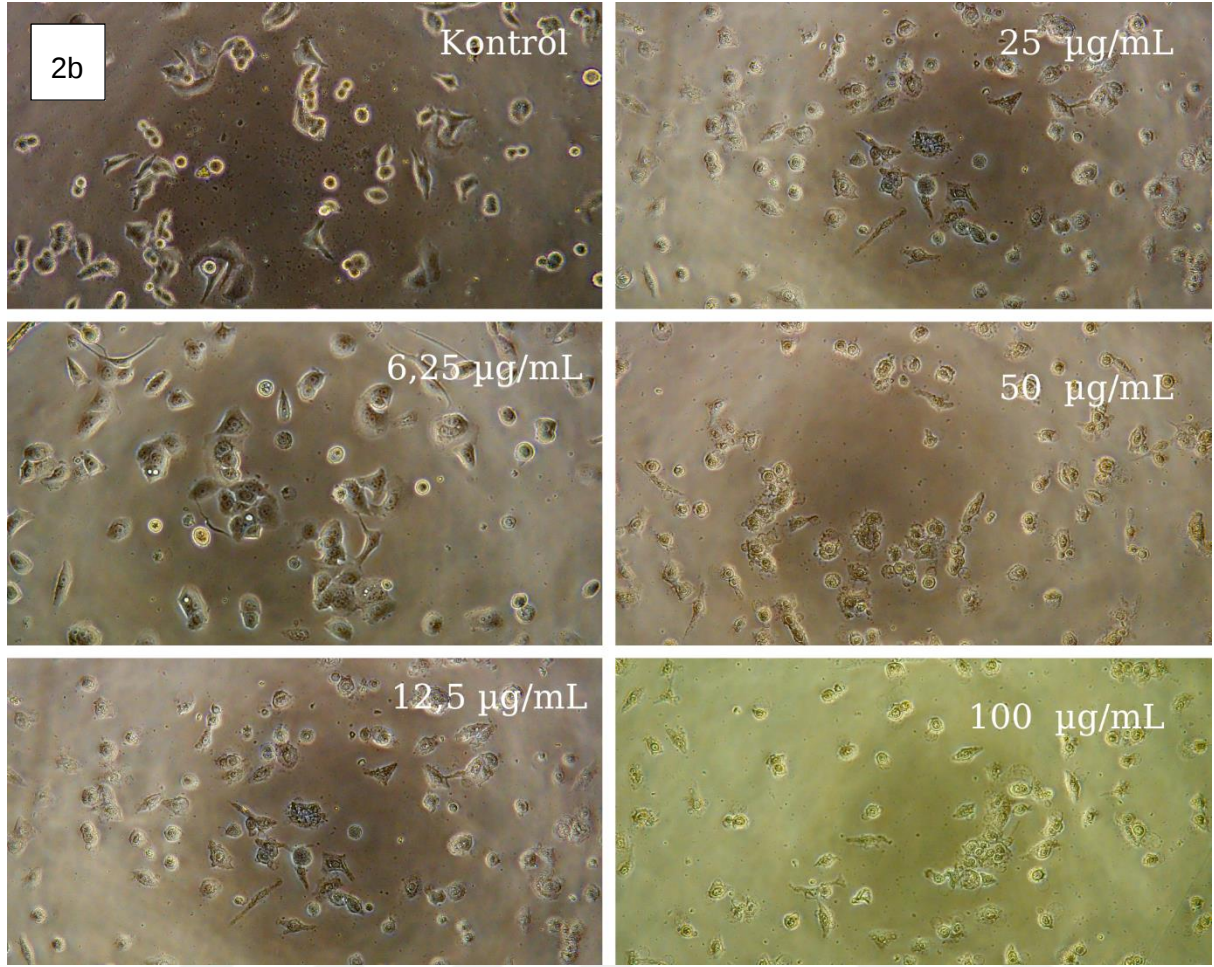
Şekil 4. 44. Gümüş ve Rutenyum NHC karben komplekslerine ait antikanser aktivite sonuçları

4.5.2. Gümüş NHC Komplekslerinin Hücre Canlılık Görüntüleri

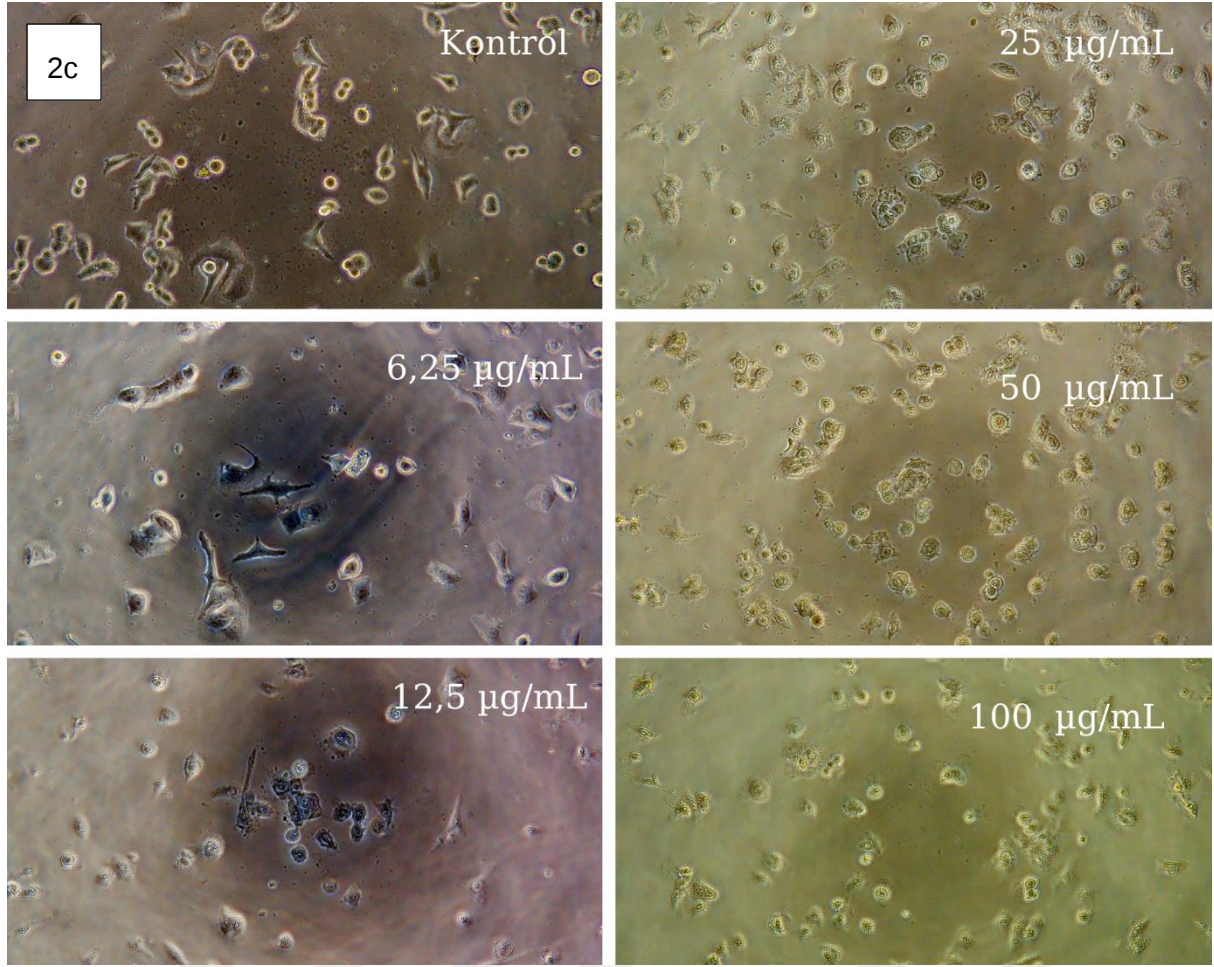
MCF-7 hücre canlılık görüntülerine göre **2c**, **2b**, **2d**, **2e**, **2g** kodlu Ag-NHC komplekslerinde IC50 değeri 15-30 µg/mL konsantrasyonunda belirgin hücre ölümü görülmektedir. **2a** kodlu maddede ise sisplatine yakın IC50 değerinde hücre ölümü gerçekleşmiştir (Şekil 4. 45.- 4.50.).



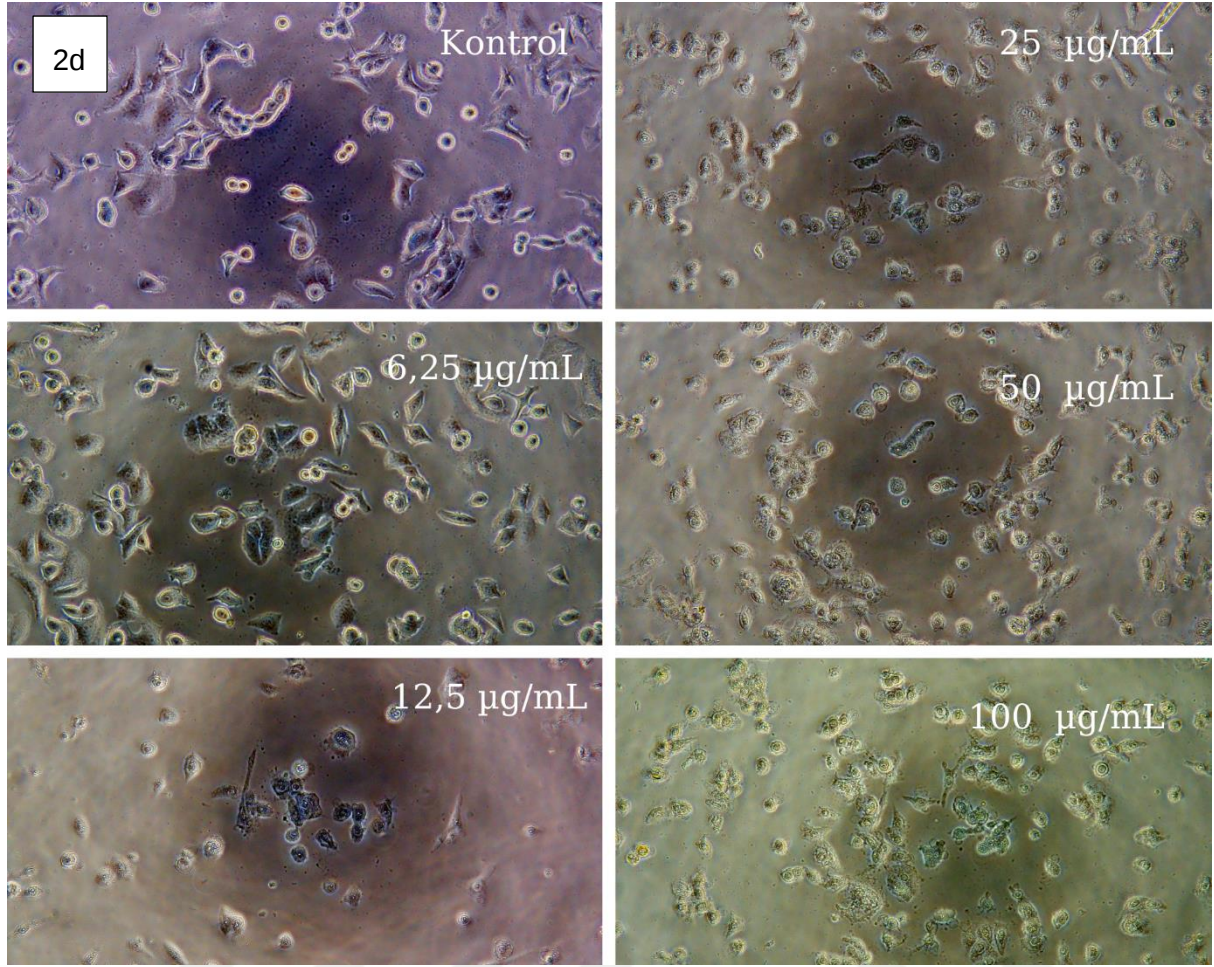
Şekil 4. 45. 2a kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü



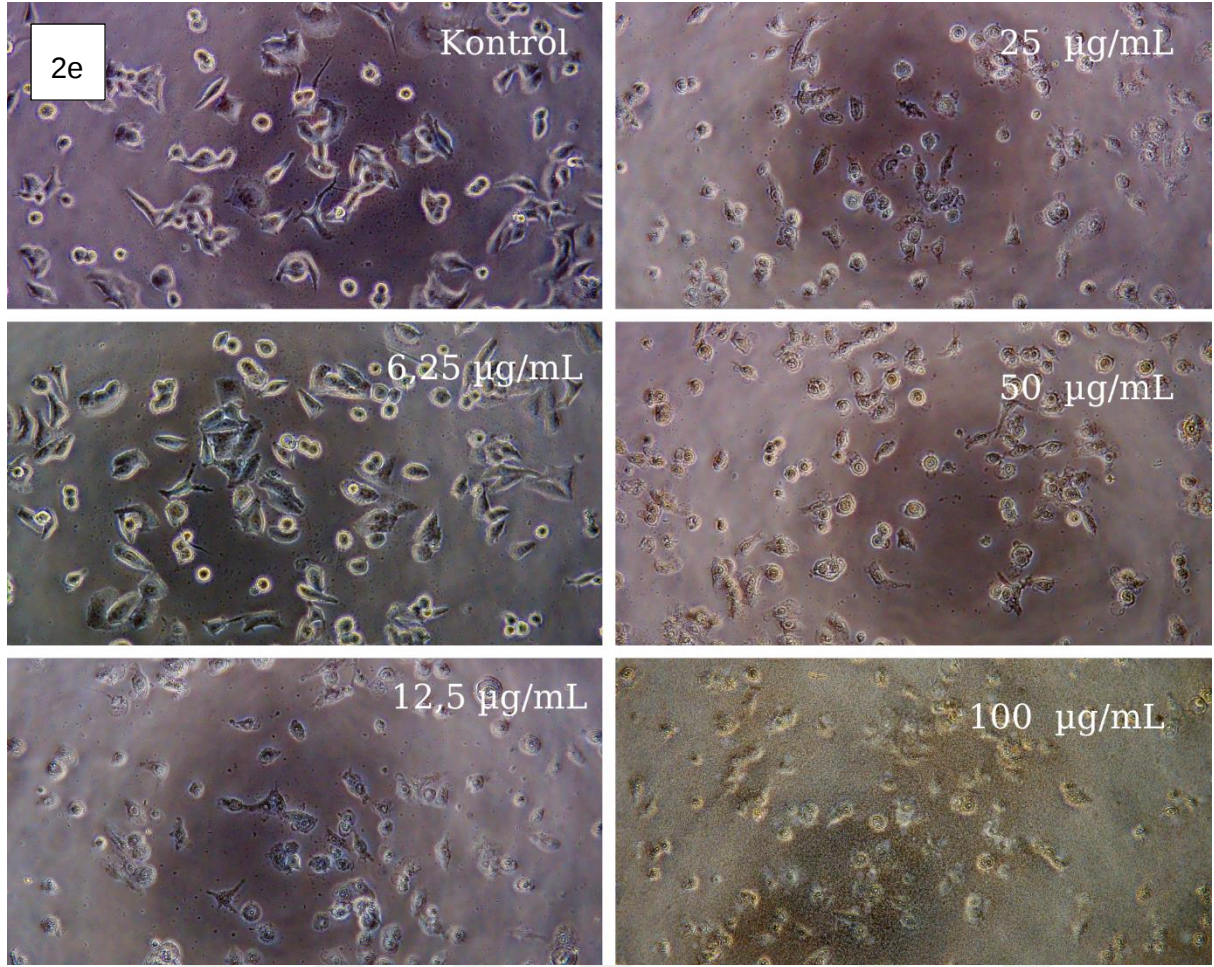
Şekil 4. 46. 2b kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü



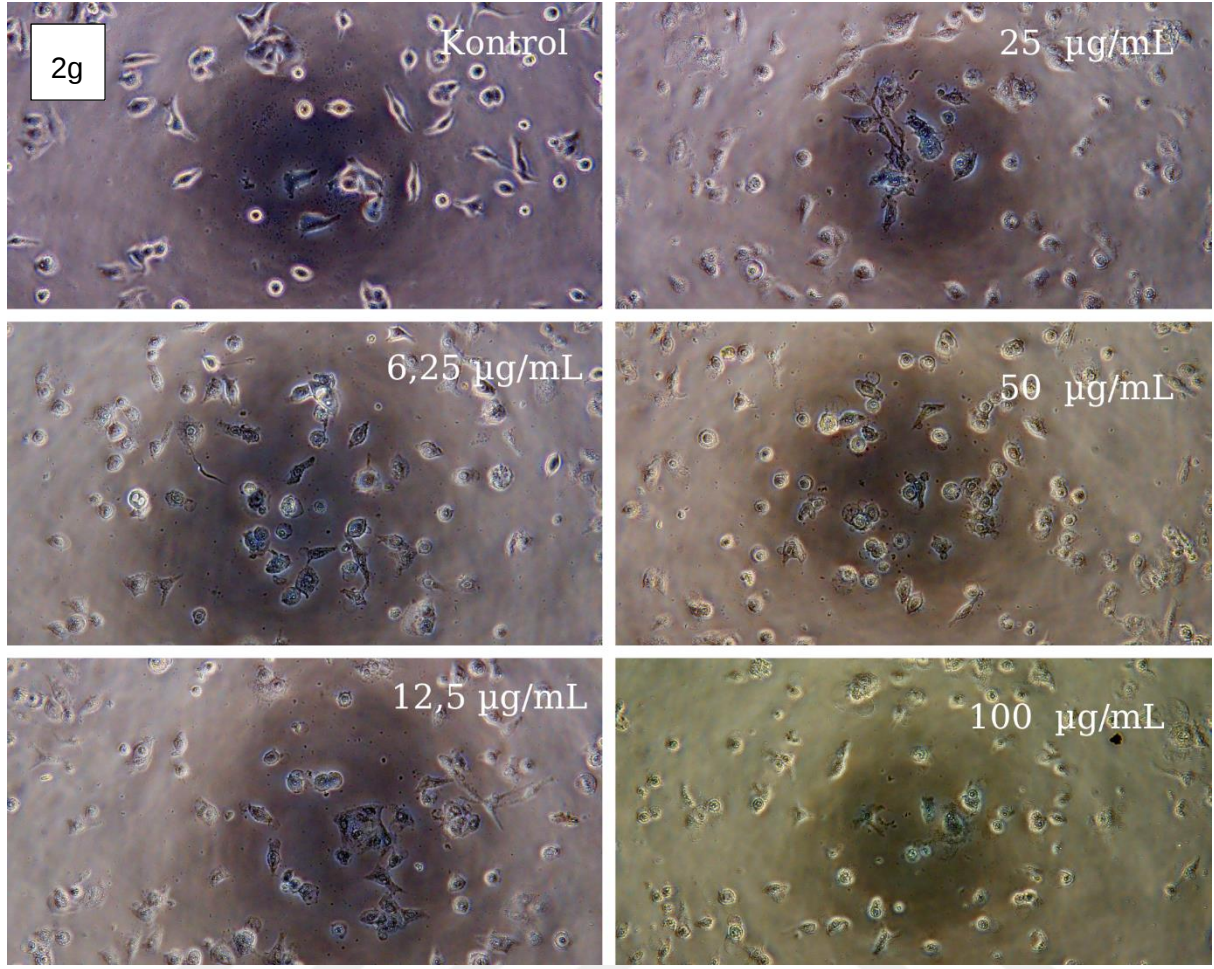
Şekil 4. 47. 2c kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü



Şekil 4. 48. 2d kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü



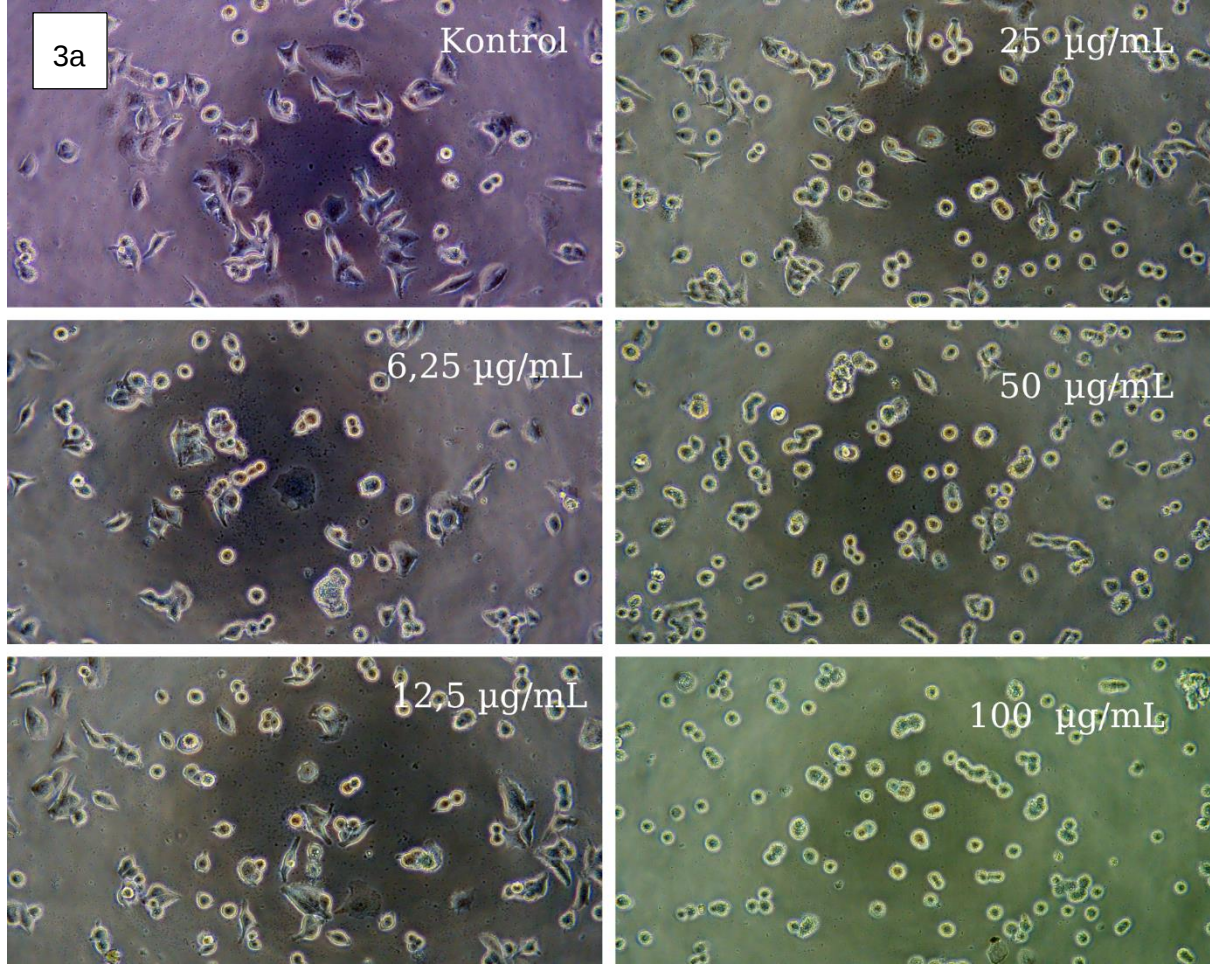
Şekil 4. 49. 2e kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü



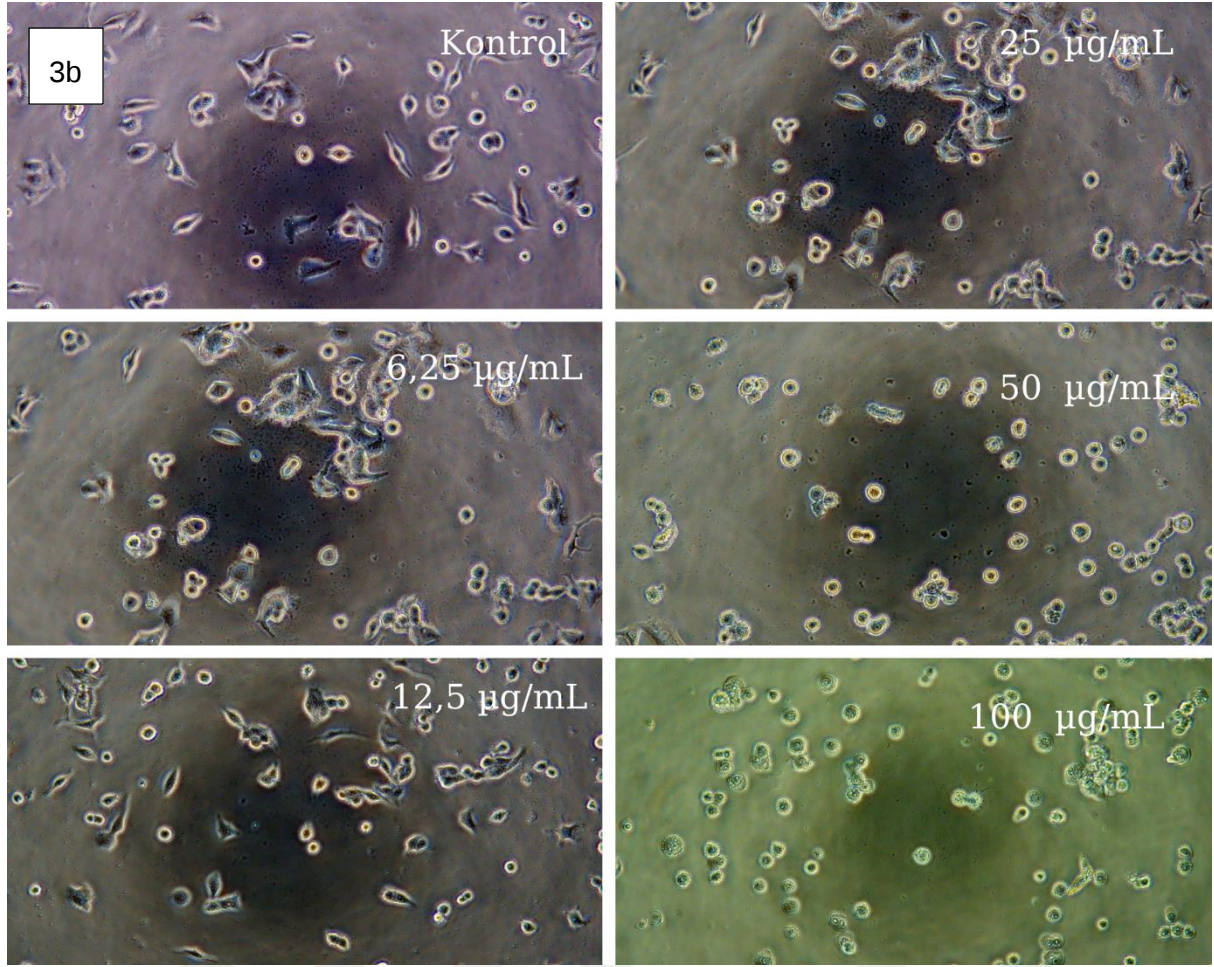
Şekil 4. 50. 2g kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü

4.5.3. Rutenyum NHC Komplekslerinin Hücre Canlılık Görüntüleri

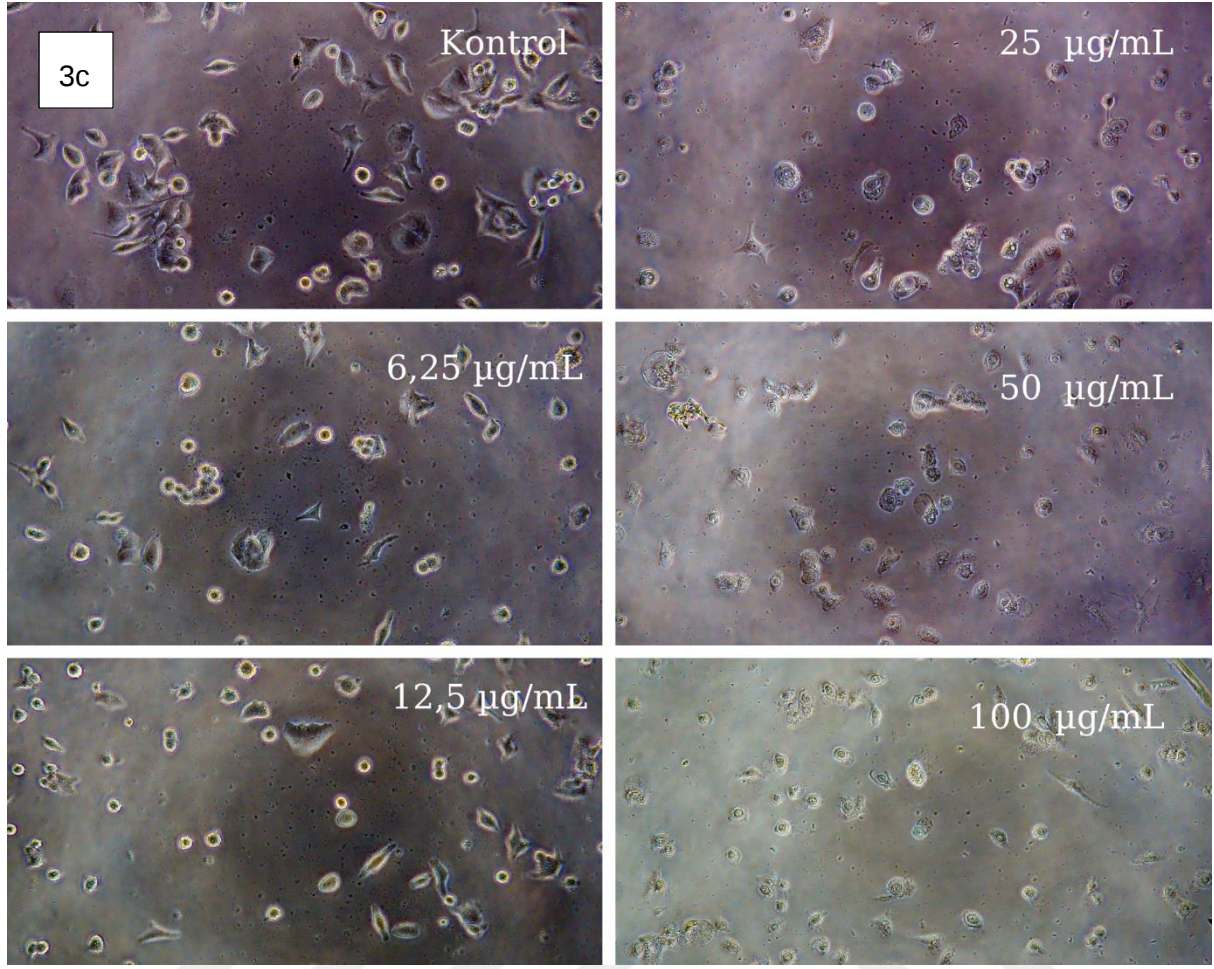
MCF-7 hücre canlılık görüntülerine göre **3c** ve **3e** kodlu Ru-NHC komplekslerinde IC50 değeri 15-30 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda belirgin hücre ölümü görülmektedir. **3b** ve **3f** kodlu maddede ise cisplatin ile yaklaşık IC50 değerinde hücre ölümü gerçekleşmiştir. **3a** kodlu maddede ise cisplatine göre daha az hücre ölümü gerçekleşmiştir (Şekil 4. 51.-Şekil 4. 54.) .



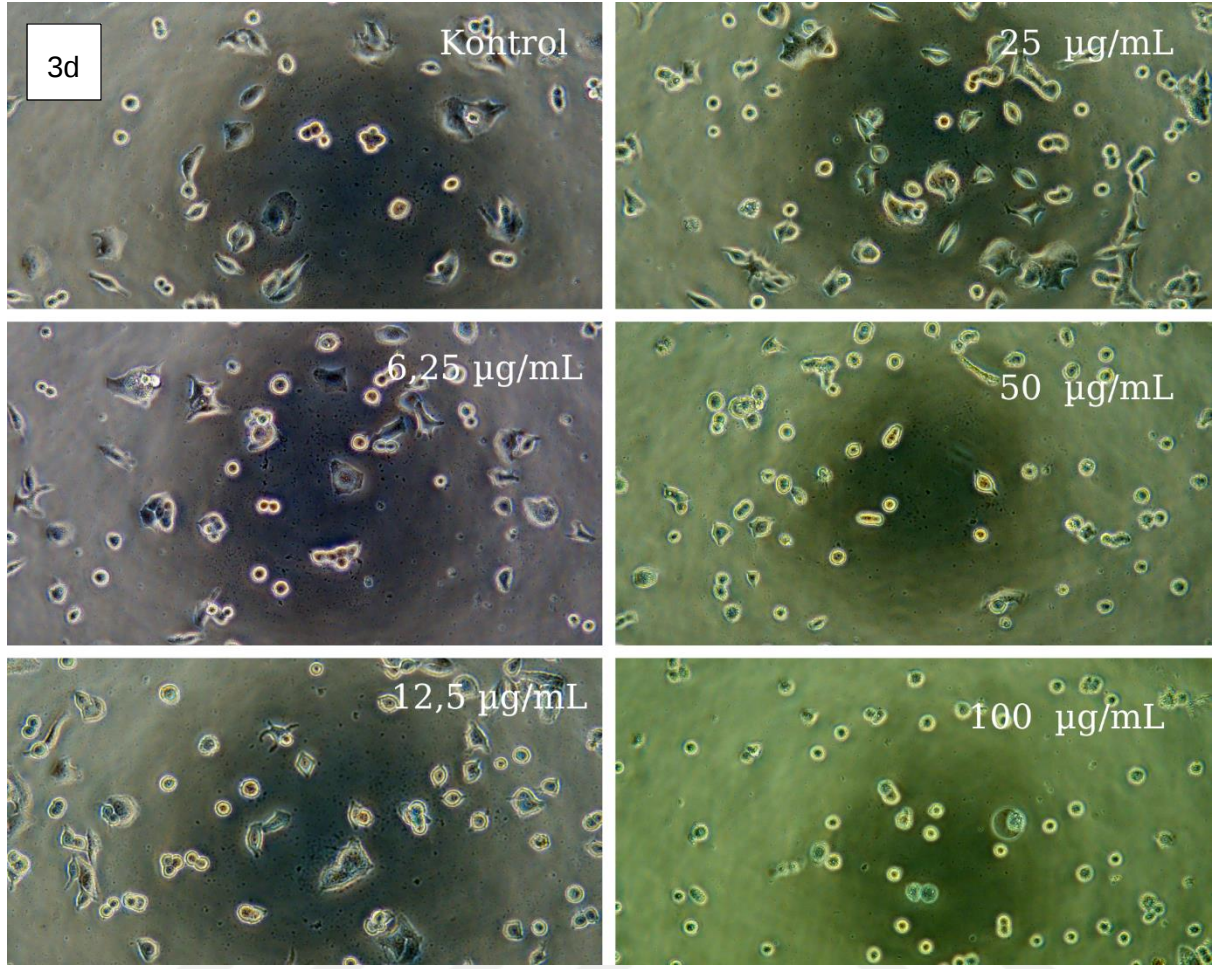
Şekil 4. 51. 3a kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü



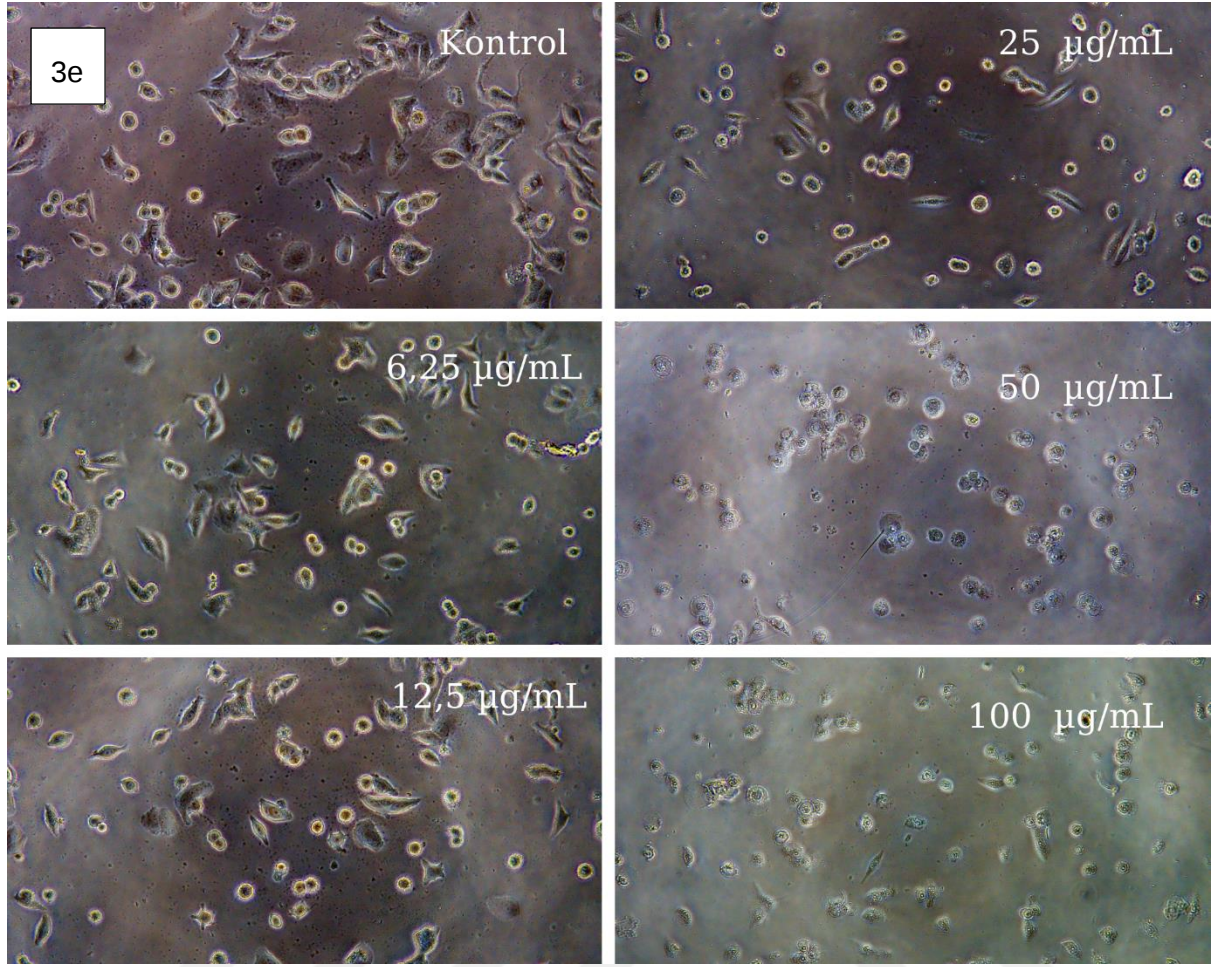
Şekil 4. 52. 3b kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü



Şekil 4. 53. 3c kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü

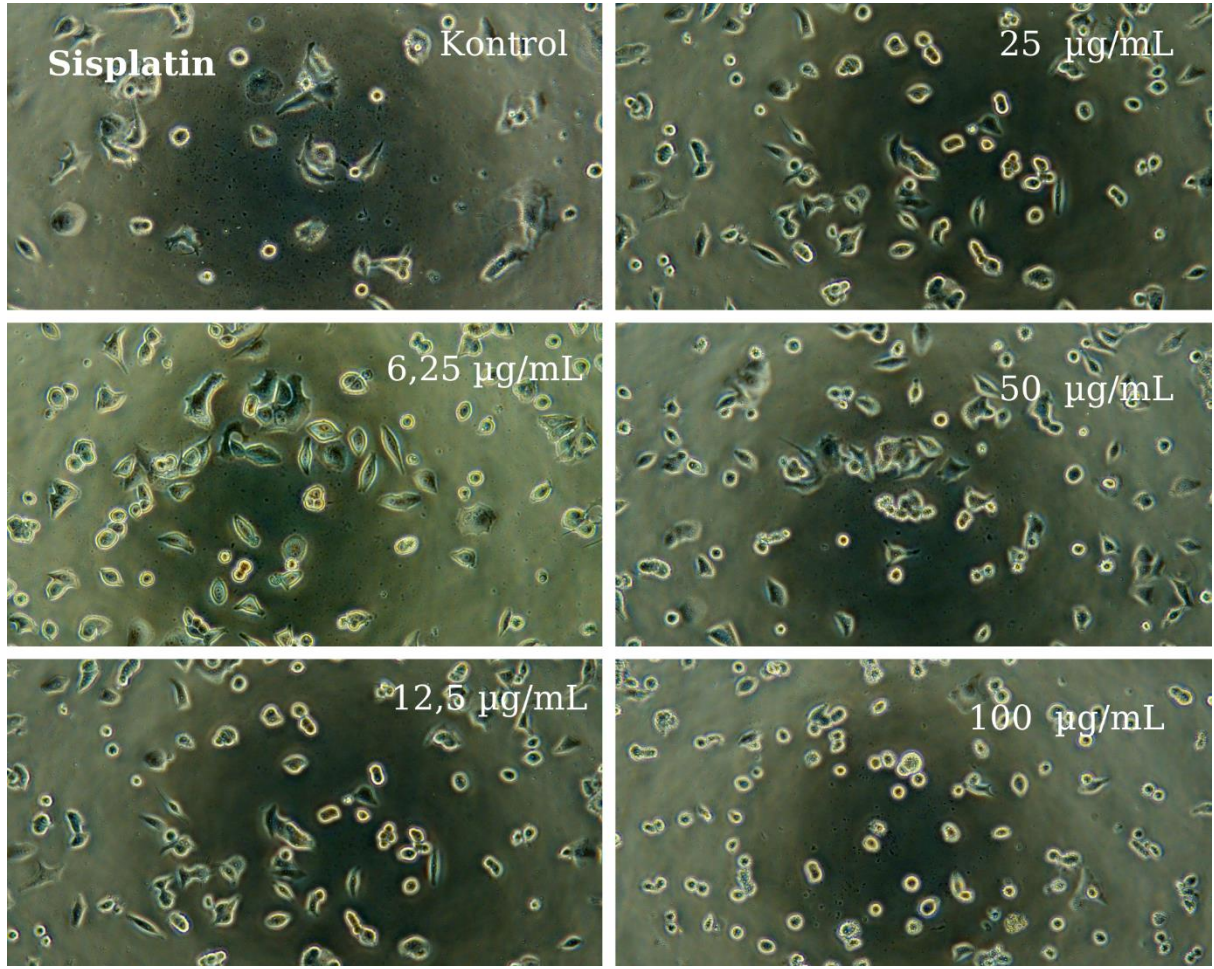


Şekil 4. 54. 3d kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü



Şekil 4. 55. 3e kodlu maddenin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü

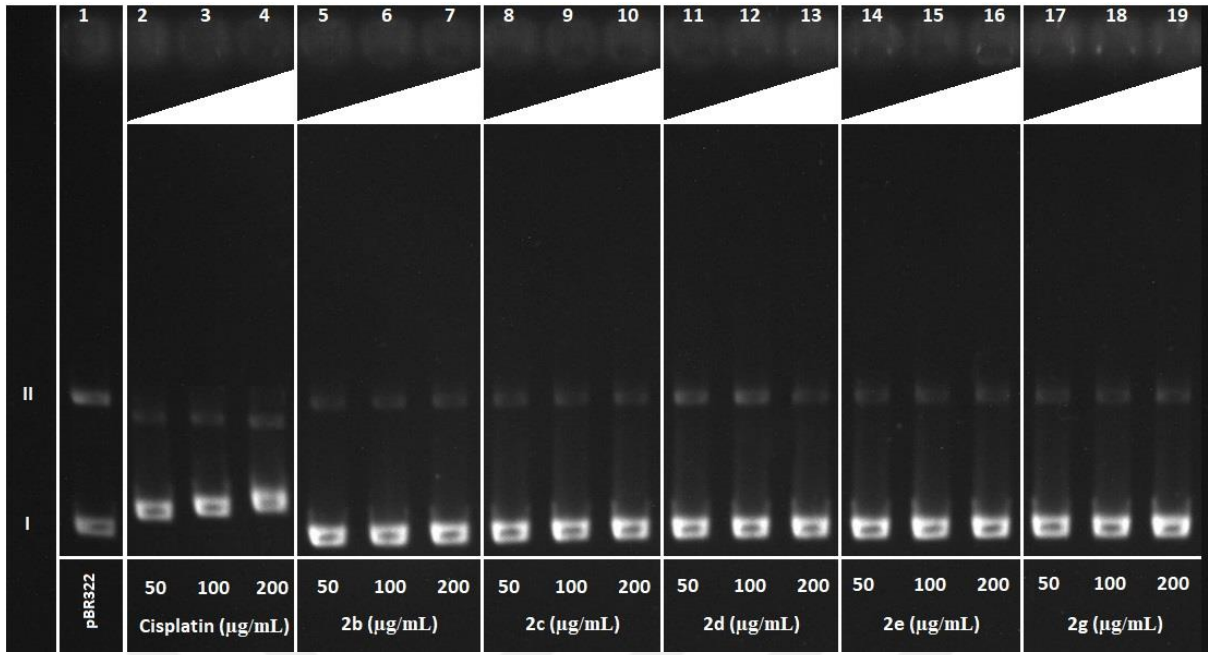
4.5.4. Sisplatinin Hücre Canlılık Görüntüleri



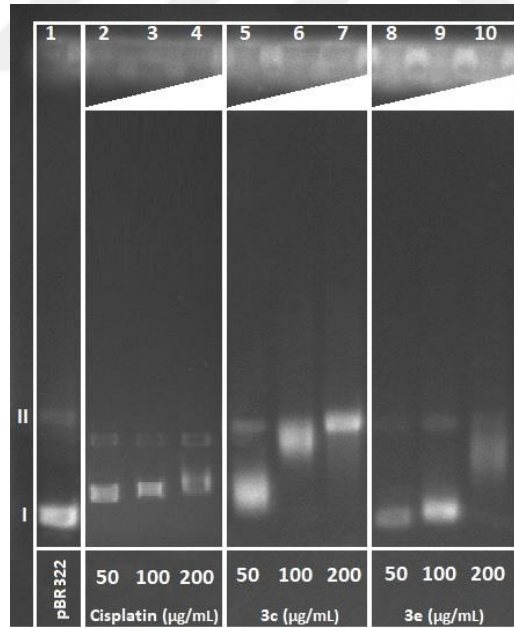
Şekil 4. 56. Sisplatinin MCF-7 hücre canlılık görüntüsü

4.6. DNA Bağlanma Çalışması Bulguları

DNA bağlanma deneyleri sentezlenen gümüş ve rutenyum komplekslerinin süper sarmal pBR322 plazmit DNA'sıyla etkileşim yeteneğinin incelendiği agaroz jel elektroforezi tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Komplekslerin DNA yapısı üzerindeki etkileri, onların DNA'ya bağlanma yetenekleri olarak değerlendirilebilir. Saf plazmit pBR322 DNA'sı, kontrol olarak kullanılan sisplatinli plazmit DNA'sı ve son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL olacak şekilde sentezlenen gümüş (**2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2g**) ve rutenyum (**3c**, **3e**) komplekslerinin pBR322 plazmit DNA'sıyla (çözeltideki son konsantrasyon 0.05 µg/µL) muamelesi sonucu oluşan mobilitte davranışlarındaki değişiklikler Şekil 4. 57. (gümüşler) ve Şekil 4. 58.'da (rutenyumlar) gösterilmiştir. Şekil 4.57.'deki agaroz jel elektroforezi süper sarmal formundaki (I) ve açık halkasal formdaki (II) pBR322 plazmitinin (çözeltideki son konsantrasyon 0.05 µg/µL) (1. kuyucuk) son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL olan sisplatin kontroller (2, 3 ve 4. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **2b** gümüş kompleksi (5, 6 ve 7. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **2c** gümüş kompleksi (8, 9 ve 10. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **2d** gümüş kompleksi (11, 12 ve 13. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **2e** gümüş kompleksi (14, 15 ve 16. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **2g** gümüş kompleksi (17, 18 ve 19. kuyucuklar) 24 saat 37°C'de inkübasyondan sonra elektroforetik mobilitte üzerindeki değişiklikleri sırasıyla göstermektedir. Şekil 4. 58.'daki agaroz jel elektroforezi süper sarmal formundaki (I), açık halkasal formdaki (II) ve doğrusal formdaki (III) pBR322 plazmitinin (çözeltideki son konsantrasyon 0.05 µg/µL) (1. kuyucuk) son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL olan sisplatin kontroller (2, 3 ve 4. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **3c** rutenyum kompleksi (5, 6 ve 7. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **3e** rutenyum kompleksi (8, 9 ve 10. kuyucuklar) 24 saat 37°C'de inkübasyondan sonra elektroforetik mobilitte üzerindeki değişiklikleri sırasıyla göstermektedir.



Şekil 4. 57. Gümüş-NHC'lerin DNA Bağlanma Jel Görüntüleri



Şekil 4. 58. Rutenyum-NHC'lerin DNA Bağlanma Jel Görüntüleri

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Organometalik bileşikler son zamanlarda biyolojik aktiviteleri sebebiyle dikkat çekmektedir. Özellikle antimikrobiyal, antiviral, antikanser ve enzim inhibisyon çalışmaları ile ilgili çok sayıda çalışma araştırılmıştır. Günümüzde ki ilaçların çoğunluğu organometalik bileşiklerdir. Bu kapsamda bakıldığında organometalik bileşikler yeni ilaç adayı olabilmek konusunda önem arz etmektedir.

Bu tez kapsamında, 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC ile gümüş ve rutenyum NHC kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen tüm yapılar uygun spektroskopik yöntem ile aydınlatıldı. 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinde enzim aktivite çalışmaları hCAI, hCAII ve AChE enzimlerinde gerçekleştirildi. Metal komplekslerinde ise antikanser aktivite (MCF-7 hücre hattında) ve DNA bağlanma kapasite çalışmaları yapıldı.

Tezin amacı doğrultusunda 7 farklı 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş NHC öncülü sentezlenmiştir. Bu öncüllerin hazırlanmasında 3-siyanopropil grubu yanında benzil, 2-metilbenzil, 4-metilbenzil, 2,3,5,6 tetrametil benzil, 2,3,4,5,6 pentametil benzil ve allilbenzil grupları kullanılmıştır. Bu öncülleri kullanarak deprotonasyon yöntemi ile yedi tane Gümüş-NHC kompleksi sentezlenmiştir. Gümüş-NHC komplekslerinden de transmetilasyon yöntemiyle 7 tane Rutenyum-NHC kompleksi sentezlenmiştir.

3-siyanopropil fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinin ^1H -NMR pikleri incelendiğinde başlangıç tuzuna ait karakteristik pikler gözükmemektedir. ^{13}C -NMR pikleri incelendiğinde ise öncüllerin aydınlatılmasında oldukça yol göstericidir. 3-siyanopropil fonksiyonellenmiş NHC-Ag komplekslerinin ^1H -NMR pikleri incelendiğinde benzimidazol öncüllerinde bulunan asidik hidrojene ait piklerin görünmemesi NHC-Ag kompleksin elde edildiğini göstermiştir. ^{13}C -NMR pikleri incelendiğinde karben karbonuna ait pikin varlığı kompleks oluşumunun olduğunu göstermiştir. 3-siyanopropil fonksiyonellenmiş NHC-Ru komplekslerinin ^1H -NMR pikleri incelendiğinde p-simen grubu piklerinin gözlenmesi ile Ru-NHC kompleksinin oluştuğu saptanmıştır. ^{13}C -NMR pikleri incelendiğinde Ru-NHC kompleksinde bulunan karben karbonuna ait pikler 189.0-193 ppm aralığında gözlenmiştir.

NHC tuzlarının ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4. 11), bileşiklerin oluştuğunu kanıtlayan en karakteristik (asidik karaktere sahip) 2-CH hidrojeninin $\delta = 9-11$ ppm' aralığında singlet verdiği gözlenmektedir. NHC tuzlarının ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4. 11), en karakteristik asidik hidrojenin bağlı olduğu 2-CH karbonunun $\delta = 139-145$ ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. NHC tuzlarının FT-IR verileri incelendiğinde (Şekil 4. 12), en karakteristik benzimidazol halkasının C-N grubuna ait gerilme frekansı $1400-1600\text{ cm}^{-1}$ de ve $\text{C}\equiv\text{N}$ (nitril) grubuna ait gerilme frekansı $2100-2400\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler değerlendirildiğinde, NHC tuzlarının yapısının doğruluğu kanıtlanmıştır. Bu spektroskopik veriler literatür ile uyumludur.

Ag-NHC komplekslerinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde başlangıç maddesi benzimidazolyum tuzunun spektrumunda $\delta = 9-11$ ppm'de görülen karakteristik protona ait (NCHN) sinyalin gözlenmemesi gümüş komplekslerinin oluştuğunu göstermiştir. Ag-NHC komplekslerinin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde başlangıç tuzlarının en karakteristik 2-CH karbonunun ait $\delta = 139-145$ ppm'de görülen sinyal gözlenmemiş ve karben karbonuna ait pik 189-195 ppm de geldiği gözlenmektedir. Ag-NHC komplekslerinin FT-IR verileri incelendiğinde en karakteristik benzimidazol halkasının C-N grubuna ait gerilme frekansı $1400-1600\text{ cm}^{-1}$ de ve $\text{C}\equiv\text{N}$ (nitril) grubuna ait gerilme frekansı $2100-2400\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler değerlendirildiğinde, Ag-NHC komplekslerinin yapılarının doğruluğu kanıtlanmıştır. Bu spektroskopik veriler literatür ile uyumludur.

Ru-NHC komplekslerinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde rutenyum kompleksinde bulunan *p*-simen grubuna ait pikler gözlenmiştir. Ru-NHC komplekslerinin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde *p*-simen grubuna ve karben karbonuna ait karbon pikleri gözlenmektedir. Ru-NHC komplekslerinin FT-IR verileri incelendiğinde en karakteristik benzimidazol halkasının C-N grubuna ait gerilme frekansı $1400-1600\text{ cm}^{-1}$ de ve $\text{C}\equiv\text{N}$ (nitril) grubuna ait gerilme frekansı $2100-2400\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler değerlendirildiğinde, Ru-NHC komplekslerinin yapılarının doğruluğu kanıtlanmıştır. Bu spektroskopik veriler literatür ile uyumludur.

Yeni sentezlediğimiz 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş benzimidazolyum tuzları, hCA I'i 57.75 ila 138.60 nM arasında değişen IC50 değerleri ve 10.71 ± 2.01 ila 133.68 ± 3.96 nM arasında değişen Ki değerleri ile etkin bir şekilde inhibe eden 4 grubumuz olduğunu gördük. Bu bileşikler asetazolamide karşı kıyasladığımızda en iyi inhibisyonu **1c**, **1a**, **1b** ve **1d** gösterdi. **1c** bileşiği 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1c**) ve 1-benzil-3-(3-siyanopropil)-1-benzimidazolyum bromür (**1a**) en iyi inhibisyonu gösterdi (Ki: 10.71 ± 2.01 nM ve 19.77 ± 4.02 nM). Çalışılan bileşiklerin (**1a-g**) hCA I'e karşı inhibitör etkilerinin aşağıdaki sırayla azaldığı görülmüştür: **1c** > (Ki: 10.71 ± 2.01 nM) **1a** > (Ki: 19.77 ± 4.02 nM) **1b** > (Ki: 66.99 ± 9.04 nM) **1d** > (Ki: 74.73 ± 1.59 nM) **1f** > (Ki: 111.99 ± 7.34 nM) **1e** > (Ki: 114.77 ± 9.79 nM) **1g** > (Ki: 266.38 ± 19.49 nM).

Yeni sentezlediğimiz 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş benzimidazolyum tuzları, hCA II'i 40.76 ila 101.91 nM arasında değişen IC50 değerleri ve 13.09 ± 2.06 ila 266.38 ± 19.49 nM arasında değişen Ki değerleri ile etkin bir şekilde inhibe eden 4 grubumuz olduğunu gördük. Bu bileşikler asetazolamide karşı kıyasladığımızda en iyi inhibisyonu **1d**, **1f**, **1a** ve **1c** gösterdi. **1c** bileşiği 1-(3-siyanopropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1c**) en iyi inhibisyonu gösterdi (Ki: 13.09 ± 2.06 nM). Çalışılan bileşiklerin (**1a-g**) hCA II'e karşı inhibitör etkilerinin aşağıdaki sırayla azaldığı görülmüştür. **1c** > (Ki: 13.09 ± 2.06 nM) **1f** > (Ki: 32.72 ± 8.48 nM) **1a** >

(Ki: 35.52±3.56 nM) **1c** > (Ki: 45.57±5.68 nM) **1b** > (Ki: 92.97±7.58 nM) **1e** > (Ki: 130.72±16.01 nM) **1g** > (Ki: 133.68±3.96 nM).

Yeni sentezlediğimiz 3-siyanopropil ile fonksiyonellenmiş benzimidazolyum tuzları, AChE'i 24.75 ila 86.93 nM arasında değişen IC50 değerleri ve 26.71±5.79 ila 119.09±19.98 nM arasında değişen Ki değerleri ile etkin bir şekilde inhibe eden 5 grubumuz olduğunu gördük. Bu bileşikler takrine karşı kıyasladığımızda en iyi inhibisyonu **1a**, **1c**, **1e**, **1b** ve **1f** gösterdi. **1a** bileşiği 1-benzil-3-(3-siyanopropil)-1-benzimidazolyum bromür en iyi inhibisyonu gösterdi (Ki: 13.09±2.06 nM). Çalışılan bileşiklerin (**1a-g**) AChE'e karşı inhibitör etkilerinin aşağıdaki sırayla azaldığı görülmüştür: **1a** > (Ki: 26.71±5.79 nM) **1c** > (Ki: 38.05±10.26 nM) **1e** > (Ki: 47.24±12.31 nM) **1b** > (Ki: 51.45±6.32 nM) **1f** > (Ki: 56.46±6.57 nM) **1d** > (Ki: 78.77±15.32 nM) **1g** > (Ki: 119.09±19.98 nM) .

Ag ve Ru komplekslerinde hücre canlılık görüntülerine göre; MCF-7 hücre yapısı kontrolle kıyaslandığında konsantrasyon arttıkça küresel şekillerin arttığı görülmüştür. Bu küresel yapılar yapışan hücreler için ölüm belirtisi göstermektedir. Besiyeri ortamında partiküllü yapılar oluşturmuş ve hücre zarını da tahrip edecek görüntüler sunmuştur. Konsantrasyon arttıkça görüntü almayı zorlaştıracak şekilde ortam bulanıklığı artmıştır.

İlaç kontrolü olarak kullanılan sisplatin ilacının kanser üzerindeki öldürücülüğü bilinmekte olup ticari olarak satılmakta ve klinik olarak uygulanmaktadır. Diğer malzemelerde de olduğu gibi sisplatin de kanser hücrelerinin yaşamasına engel olacak şekilde hücreleri öldürmektedir. Konsantrasyon hazırlanırken renk vermediğinden bütün besiyeri ortamı, ortalama aynı renklerde olmaktadır.

Aktaş ve ark. yaptığı çalışmada 4-vinilbenzil, 2-metil-1,4-benzodioksan ve N-propilftalimid içeren yan gruplar eklenerek NHC öncülleri sentezlenmiş ve hCA I ve II izoenzimleri ile AChE enzimine karşı incelenmiştir. Sonuçlar karşılaştırıldığında NHC öncüllerinin CA inhibitörü olan asetazolamide ve AChE inhibitörü olan takrine karşı daha iyi inhibisyon gösterdiği saptanmıştır [142, 143].

Kazancı ve ark. NHC öncüllerinin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik aktivite çalışmasına göre N-ftalimidometil fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinin AChE, hCA I ve hCA II enzimlerine karşı iyi inhibisyon gösterdiğini bulmuştur[144].

Aktaş ve ark. morfolin, trifenilfosfin ve piridin türevli NHC öncüllerinde yapmış olduğu enzim inhibisyon çalışma sonuçlarına göre NHC öncüllerinin AChE, hCA I ve hCA II enzimlerine karşı güçlü inhibisyon etkisinin olduğu belirlenmiştir[145].

Diğer bir çalışma ise 2-(4-hidroksifenil)etil ve 2-(4-nitrofenil)etil yan grupları içeren NHC öncüllerinde hCA I, hCA II ve AChE enzimlerinde yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 2-(4-hidroksifenil)etil ve 2-(4-nitrofenil)etil ile fonksiyonellenmiş NHC öncüllerinin hCA I, hCA II ve AChE enzimlerine karşı iyi inhibisyon etkinliği gösterdiği belirtilmiştir [146].

Enzim inhibisyonu ile ilgili yapılan çalışmaları kontrol ettiğimizde NHC öncüllerinin güçlü inhibisyon etki gösterdiği ve çalışmamızda sentezlediğimiz NHC öncüllerinde (**1a-g**) yapılan çalışmalar ile benzer şekilde güçlü enzim inhibisyonu gösterdiği bulunmuştur.

Yeni sentezlediğimiz Ag-NHC ve Ru- NHC komplekslerinde, MCF-7'de 14.17 ± 2.04 ila 102.54 ± 8.24 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişen anti kanser etkinlik değeri IC50 sonuçlarına bakıldığında etkin bir şekilde antikanser aktivite gösteren 7 grubumuz olduğunu gördük. Bu bileşikler sisplatine karşı kıyasladığımızda en iyi antikanser aktiviteyi **2b, 2c, 2d, 2e, 2g, 2b, 3c, 3e** kodlu maddeler gösterdi. **2a, 3b ve 3d** kodlu bileşikler sisplatin ile kıyaslandığında benzer antikanser etkinliği gösterdi. **3a** kodlu bileşik ise sisplatine kıyasla daha düşük antikanser etkinliği gösterdi. Çalışılan bileşiklerin (**2a-g**) MCF-7'e karşı antikanser etkileri aşağıdaki sırayla azaltılmıştır: **2b** > (IC50: 14.17 ± 2.04 $\mu\text{g/mL}$) **2g** > (IC50: 15.63 ± 1.37 $\mu\text{g/mL}$) **2d** > (IC50: 17.33 ± 2.04 $\mu\text{g/mL}$) **2c** > (IC50: 18.42 ± 1.75 $\mu\text{g/mL}$) **3c** > (IC50: 25.43 ± 2.63 $\mu\text{g/mL}$) **2e** > (IC50: 25.63 ± 2.16 $\mu\text{g/mL}$) **3e** > (IC50: 34.17 ± 4.75 $\mu\text{g/mL}$) **2a** > (IC50: 68.19 ± 7.03 $\mu\text{g/mL}$) **3d** > (IC50: 72.01 ± 5.85 $\mu\text{g/mL}$) **3b** > (IC50: 73.48 ± 7.37 $\mu\text{g/mL}$) **sisplatin** > (IC50: 79.17 ± 5.38 $\mu\text{g/mL}$) **3a** > (IC50: 102.54 ± 8.24 $\mu\text{g/mL}$)

Sisplatin farklı kanser hücrelerinde uzun yıllardır kullanılmaktadır ve antikanser aktivitesi iyi olduğu bildirilmiştir [147, 148]. Ancak çok ciddi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu etkiler hepatoksisite, nörotoksisite, ototoksisitedir [149-153]. Sisplatin DNA ile etkilişimini pürin bazıyla kovalent bağlanma yaparak sitotoksik etkisini gerçekleştirmektedir [154]. Sisplatinin kanser hücrelerinde etkili sitotoksik etkisinin olması iyidir ancak ciddi yan etkiler bulundurması göz önüne alındığında alternatif yeni ilaçların araştırılması ve geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır [155, 156].

Güçlü ve kararlı bağ yapıları, geçiş metalleriyle güçlü bağlar kurabilen ve nötral yapıya sahip olması nedeniyle günümüzde NHC'ler sıklıkla kullanılmaktadır. Son 20 yılda yapılan çalışmalar NHC'in sentezlenme kolaylığı ve tasarımı ayrıca metallerle kolay kompleks oluşabilme özelliğiyle biyolojik aktivite çalışmalarında da hedef maddeler olarak kullanılmaktadır. Bu sebeplerden dolayı NHC'ler biyolojik özelliklerinden dolayı ilaçlara alternatif olabilecek yapıda olduklarından sitotoksik metal kompleksler için taşıyıcı ligandlardır [154, 156, 157]. Son dönemde yapılan hücre çalışmalarından kolon kanseri hücre hattında, böbrek kanseri hücre hattında ve cilt kanseri hücre hatlarında Ag-NHC komplekslerinin sisplatine göre daha etkili ve sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir [154, 158-161]. Nielsen ve ark. yaptığı araştırmada Ag-

NHC komplekslerinin benzimidazol tuzuna ait karakteristik asidik proton pikinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda gözlenmemiş olması Ag-NHC kompleks oluşumunun olduğunu kanıtlamıştır [162].

Ag-NHC kompleksi ile yapılan diğer bir çalışmada Li ve ark. A549 hücrelerinde Ag-NHC'nin cisplatine göre sitotoksitesinin daha iyi olduğunu tespit etmiştir [163]. Atif ve ark. meme kanseri hücre hattında (MCF 7) gümüş içeren NHC karben komplekslerinin çok düşük konsantrasyonlarda bile sitotoksik etki gösterdiğini bulmuştur [164].

Medvetz ve ark. OVCAR-3 ve MB157 kanser hücre hatlarında yapmış olduğu çalışma sonuçlarına göre Ag-NHC komplekslerinin bu kanser hücre hatlarına karşı etkili olduğunu gösterdi [165].

Mohamed ve ark. kanser hücre hatlarında cisplatin ile Ag-NHC komplekslerini kıyasladığında Ag-NHC komplekslerinin sitotoksitesinin daha iyi olduğunu bulmuştur. Bunun en büyük nedeninin Ag-NHC komplekslerinin sterik etkilerinden dolayı hidrofobik özelliğinin fazla olmasından kaynaklandığını göstermiştir [166].

Iqbal ve ark. Ag-NHC komplekslerinin antiproliferatif etkisinin, gümüş komplekslerinin hücreye ve organellere taşınmasını hafifleten lipofilik yapısından kaynaklandığını belirtmiştir. Ayrıca gümüşün hücre sel solunumu ve biyomoleküllerin metabolizmasını inhibe ederek muhtemelen toksisiteye katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir [167].

Tacke ve ark. Ru-NHC komplekslerinin MCF-7 ve Caki-1 kanser hücre hatlarına karşı antiproliferatif etkisi olduğunu ve cisplatine karşı daha iyi antikanser aktivite gösterdiğini bulmuşlardır [168].

2d, 2f, 2c, 2b, 3c, 3e kodlu maddeler cisplatine kıyasla daha düşük IC₅₀ değerine sahip olduğundan dolayı bu maddelerde DNA bağlanma kapasitesi çalışılmıştır. Süper sarmal plazmit DNA mobilitesinde gözlenen konsantrasyona bağlı gecikme, gümüş komplekslerine nazaran özellikle rutenyum komplekslerinin farklı konsantrasyonlarının DNA'ya bağlanmasından kaynaklanmıştır. Şekil 4. 55.'de görülen jellerde gümüş komplekslerine ait DNA bağlanma özellikleri incelenmiş ve elde edilen görüntüden sentezlenen gümüş komplekslerinin artan konsantrasyonlarına rağmen DNA bağlanma özelliklerinin rutenyum kompleksleri gibi çok aktif biçimde olmadıkları sonucuna varılmıştır. Şekil 4. 56.'de rutenyum kompleksleri için görülen jellerden, komplekslerin yüksek konsantrasyonlarının düşük konsantrasyonlarına nazaran DNA bağlanma kapasitelerinin çok daha iyi olduğu belirlenmiştir. **3c** rutenyum kompleksi **3e** rutenyum kompleksine nazaran DNA'ya daha iyi bağlanmıştır.

Rutenyum içeren bileşikler platin içeren bileşiklerden daha az toksisiteye sahip olması ve kanser hücrelerindeki etkileri ve direnci düşürmeleri sebebiyle kanser çalışmalarında daha yaygın araştırılmaktadır. Rutenyum ayrıca insan vücudunda bulunan biyolojik moleküllere bağlanmış demir gibi etki göstermektedir [169].

Rutenyum içeren metal kompleksleri hala geliştiriyor olsada tam etkisi henüz bilinmemektedir. Rutenyum plazma serum transferrinine demir gibi bağlanabilir. Ru komplekslerinin iyi sitotoksitesi, DNA ile güçlü bağlanmalarından kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalar, Ru-bileşiklerinin mutajenik etkiler üretebileceğini, DNA replikasyonunu inhibe edebileceğini, serbest oksijen radikallerinin onarımını indükleyebileceğini ve RNA sentezini azaltarak bir DNA etkileşimi yapabileceğini göstermiştir [170].

Sonuçlar, yeni metabolik enzim inhibitörlerinin tasarlanması ve sentezlenmesinde ve gelecekte epilepsi, glokom, lösemi, AH ve T2DM gibi bazı hastalıkların tedavisine yönelik ilaçların geliştirilmesinde faydalı olabilir.

Yeni sentezlediğimiz Ag-NHC komplekslerimiz kanser hücre sitotoksitesi çalışmaları ile benzer niteliktedir. Ag-NHC komplekslerimiz sisplatine karşı etkili sonuçlar göstermiş olup anti-proliferatif etkilerinin fazla olduğunu ve Ag-NHC komplekslerimizin sterik etkilerinin sisplatine göre fazla olması sebebiyle daha fazla hidrofobik etki göstermesinden kaynaklanacağını düşünmekteyiz.

Rutenyum metal komplekslerinin hidrofobik özellikleri sebebiyle DNA, RNA, proteinler ve lipidler gibi farklı biyomoleküllere bağlanabilmesi ile antikanser aktivite gösterdiği çalışmalar ile belirlenmiştir. Yapılan çalışmalara bakıldığında rutenyum metalinin platine göre düşük toksisiteye sahip olması platin temelli sisplatin ve karboplatin yerine alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Ag(I)NHC ve Ru(II)NHC komplekslerimizin hidrofobik özelliklerinden dolayı hücre zarından geçmeleri konusunda başarılı olduğu gözlenmektedir. Bundan dolayı antikanser etkilerinin yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- [1]. Sung, H.,; Ferlay, J.,; Siegel, R.L.,; Laversanne, M.,; Soerjomataram, I.,; Jemal, A.,; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, **2021**, 71 (3), 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2]. Porchia, M.,; Pellei, M.,; Marinelli, M.,; Tisato, F.,; Del Bello, F.,; Santini, C., New insights in Au-NHCs complexes as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, 146, 709-746.
- [3]. Johnson, N.A.,; Southerland, M.R.,; Youngs, W.J., Recent developments in the medicinal applications of Silver-NHC complexes and imidazolium salts. *Molecules* **2017**, 22, 1263e1283.
- [4]. Marinelli M.,; Santini C.,; Pellei M., Recent advances in medicinal applications of coinage-metal (Cu and Ag) N-heterocyclic carbene complexes. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2016**, 16, 2995–3017. doi: 10.2174/1568026616666160506145408.
- [5]. Valdes, H.,; Canseco-Gonzalez, D.,; German-Acacio, J.M.,; Morales-Morales, D., Xanthine based N-heterocyclic carbene (NHC) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2018**, 867, 51-54. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.01.008>.
- [6]. Wanzlick, H.W.,; Schognherr, H.J., Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex *Angew. Angewandte Chemie International Edition* **1968**, 7, 141.
- [7]. Arduengo III A.J.,; Harlow R.L.,; Kline, M., A stable crystalline carbene, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, 361-363.
- [8]. Arduengo, A. J.,; Krafczyk, R.,; Schmutzler, R.,; Craig, H. A. J.,; Goerlich, R.,; et al., Imidazolyidenes, imidazolinylidenes and imidazolidines, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 14523-14534.
- [9]. Cheng, J.,; Wang, L.,; Wang, P.,; Deng, L., High-Oxidation-State 3d metal (Ti–Cu) complexes with N-heterocyclic carbene ligation. *Chemical Reviews* **2018**, 118, 9930.
- [10]. F. E. Hahn, F.E., Introduction: Carbene Chemistry. *Chemical Reviews* **2018**, 118, 9455.
- [11]. Fatima, T.,; Haque, R. A.,; Ahmad, A.,; Hassan, L. E. A.,; Ahamed, M. B. K.,; Majid, A. M. S. A.,; Razali, M. R., Tri N-heterocyclic carbene trinuclear silver (I) complexes: Synthesis and in vitro cytotoxicity studies. *Journal of Molecular Structure* **2020**, 1222, 128890
- [12]. Sarı, Y.,; Aktaş, A.,; Barut Celepci, D.,; Gök, Y.,; Aygün, M., Synthesis, characterization and crystal structure of new 2-Morpholinoethyl-Substituted Bis-(NHC)Pd(II) complexes and the catalytic activity in the direct arylation reaction. *Catalysis Letters* **2017**, 147, (9), 2340–2351.
- [13]. Gandin, V.,; Pellei, M.,; Marinelli, M.,; Marzano, C.,; Dolmella, A.,; Giorgetti, M.,; Santini, C., Synthesis and in vitro antitumor activity of water soluble sulfonate- and ester-functionalized

silver(I) N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2013**, 129: 135–144.

[14]. Hung, F. F.,; To, W. P.,; Zhang, J. J.,; Ma, C.,; Wong, W. Y.,; Che, C. M., Water-soluble luminescent cyclometalated gold(III) complexes with cis-chelating bis(N-heterocyclic carbene) ligands: Synthesis and photophysical properties. *Chemistry – A European Journal* **2014**, 20, 8604.

[15]. Boyarskiy V.P.,; Luzyanin K.V.,; Kukushkin V. Y., Acyclic diaminocarbenes (ADCs) as a promising alternative to N-heterocycliccarbenes (NHCs) in transition metal catalyzed organic transformations. *Coordination Chemistry Reviews* **2012**, 256, 2029–2056

[16]. K. Shalini, P.K. Sharma, N. Kuma, *Chem. Sin.* 1 (2010) 36e47.

[17]. Kühl O., *Functionalised N-HeterocyclicCarbeneComplexes*. John Wiley&Sons, **2010**, Ltd. 7-8

[18]. Nazarov, A .A .,; Hartinger, C.G.,; Dyson, P.J., Opening the lid on piano-stool complexes: An account of ruthenium(II)–arene complexes with medicinal applications, *J. Organomet. Chem.* **2014**, 751, 251–260 .

[19]. Lam, N.Y.S.,; Truong, D.,; Burmeister, H.,; Babak, M.V.,; Holtkamp, H.U.,; Movas-saghi, S.,; Ayine-Tora, D.M.,; et al., From Catalysis to Cancer: Toward Structure–Activity Relationships for Benzimidazol-2-ylidene-Derived N- Heterocyclic-Carbene Complexes as Anticancer Agents, *Inorganic Chemistry* **2018**, 57, 14427–14434.

[20]. Türker, F.,; Gürses, C.,; Celepci, D.B.,; Aktas, A.,; Ates, B.,; Gök, Y., New morpholine-ligated palladium(II) N -heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, and DNA-binding studies, *Archiv der Pharmazie* **2019**, 1900187 .

[21]. Erdemir, F.,; Celepci, D.B.,; Aktas, A.,; Gök, Y., Synthesis, crystal structures, spectral investigations, conformational analysis and DFT studies of N- heterocyclic carbene precursors, *Journal of Molecular Structure* **2020**, 1204, 127519 .

[22]. Aktas, A.,; Celepci, D.B.,; Gök, Y., Synthesis, crystal structures, spectral FT-IR, NMR and UV-Vis investigations and Hirshfeld surface analysis of two new 2-hydroxyethyl-substituted N -heterocyclic carbene precursors. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2019**, 66 (10), 1389–1396 .

[23]. Sarı, Y.,; Gürses, C.,; Celepci, D.B.,; Kelestemur, Ü.,; Aktas, A.,; Yüksel, S.,; Ates, B.,; Gök, Y., 4-Vinylbenzyl and 2-morpholinoethyl substituted ruthenium (II) complexes: Design, synthesis, and biological evaluation. *Journal of Molecular Structure* **2020**, 1202, 127355 .

[24]. Aktas, A.,; Taslimi, P.,; Gök, Y. ,; Gülçin, I., Novel NHC Precursors: Synthesis, Characterization, and Carbonic Anhydrase and Acetylcholinesterase Inhibitory Properties, *Archiv der Pharmazie* **2017**, 6, 350 .

[25]. Aktas, A.,; Noma, S.A.A.,; Celepci, D.B.,; Erdemir, F.,; Gök, Y.,; Ates, B., New 2-hydroxyethyl substituted N-Heterocyclic carbene precursors: Synthesis, characterization, crystal structure and

inhibitory properties against carbonic anhydrase and xanthine oxidase. *Journal of Molecular Structure* **2019**, 1184, 487–494 .

[26]. Bal, S.,; Aktas, A.,; Kaya, R.,; Gök, Y.,; Karaman, M.,; Taslimi, P.,; Gülçin, I., Novel 2-methylimidazolium salts: Synthesis, characterization, molecular docking, and carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitory properties. *Bioorganic Chemistry* **2020**, 103468 .

[27]. Anuja, P.K.,; Paira, P., Luminescent anticancer Ru(II)-arenebipyridine and phenanthroline complexes: Synthesis, characterization, DFT studies, biological interactions and cellular imaging application. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2020**, 208, 111099 .

[28]. Negishi, E., *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. 2002; Wiley, New York.

[29]. Bellina F.,; Carpita A.; Rossi R., Palladium catalyst for the Suzuki crosscoupling reaction: An overview of recent advances. *Synthesis* **2004**, 15, 2419-2440.

[30]. Aktaş A.,; Akkoç S.,; Gök Y., Palladium catalyzed Mizoroki–Heck and Suzuki–Miyaura reactions using naphthalenemethyl-substituted imidazolidin-2-ylidene ligands in aqueous media. *Journal of Coordination Chemistry*. **2013**, 66, 2901-2909

[31]. Lin, J.B.,; Vasam, C.S., Preparation and application of N-heterocyclic carbene complexes of Ag(I). *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, 251:642

[32]. Sammriski, E.J.,; Schwartz, D.C.,; de Pablo, J.J., A mesoscale model of DNA and its renaturation. *Biophysical Journal* **2009**, 96, 1675–1690 .

[33]. Thota, S.,; Vallala, S.,; Yerra, R.,; Rodrigues, D.A.,; Raghavendra, N.M.,; Barreiro, E.J., Synthesis, characterization, DNA binding, DNA cleavage, protein binding and cytotoxic activities of Ru(II) complexes. *International Journal of Biological Macromolecules* **2016**, 82, 663–670 .

[34]. Yigit, B.,; Yigit, M.,; Ozdemir, I.,; Cetinkaya, E., Ruthenium(II)-NHC-catalyzed (NHC = perhydrobenzimidazol-2-ylidene) alkylation of amines using the hydrogen borrowing methodology under solvent-free conditions. *Transition Metal Chemistry* **2012**, 37, 297.

[35]. Wylie, W.N.O.,; Alan, J. Lough, and Robert H. Morris . Factors Favoring Efficient Bifunctional Catalysis. Study of a Ruthenium(II) Hydrogenation Catalyst Containing an N-Heterocyclic Carbene with a Primary Amine Donor. *Organometallics* **2012**, 31 (6) , 2137-2151. <https://doi.org/10.1021/om300108p>

[36]. Ding, N.,; Hor, T.S.A., Ruthenium(II) N,S-heterocyclic carbene complexes and transfer hydrogenation of ketones. *Dalton Transactions* **2010**, 39, 10179.

[37]. Dragutan, V.,; Dragutan, I.,; Delaude, L.,; Demonceau, A., NHC–Ru complexes—Friendly catalytic tools for manifold chemical transformations. *Coordination Chemistry Review* **2007**, 251, 765.

[38]. Noyori, R.A. *Asymmetric catalysis in organic synthesis*. 1994; Wiley, New York

[39]. Ojima, I., *Catalytic asymmetric synthesis*, 2nd edition, 2000; Wiley, New York

- [40]. Bertrand B.,; Romanov A.S.,; Brooks M.,; Davis J.,; Schmidt C.,; Ott I.,; O'Connell M.,; Bochmann M., Synthesis, structure and cytotoxicity of cyclic (alkyl)(amino) carbene and acyclic carbene complexes of group 11 metals. *Dalton Transactions* **2017**, 46, 15875-15887
- [41]. Pizarro A.M.,; Sadler P.J., Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes. *Biochimie* **2009**, 91 (10), 1198-1211.
- [42]. Ceccarelli, J.,; Delfino, L.,; Zappia, E.,; Castellani, P.,; Borghi, M.,; Ferrini, S.,; Tosetti, F.,; Rubartelli, A., The redox state of the lung cancer microenvironment depends on the levels of thioredoxin expressed by tumor cells and affects tumor progression and response to prooxidants. *International Journal of Cancer* **2008**, 123, 1770-1778. 10.1002/ijc.23709.
- [43]. Kirkpatrick, D.L.,; Ehrmantraut, G.,; Stettner, S.,; Kunkel, M.,; Powis, G., Redox active disulfides: The thioredoxin system as a drug target. *Oncology Research Journals* **1997**, 9: 351-356.
- [44]. Saitoh, M.,; Nishitoh, H.,; Fujii, M.,; Takeda, K.,; Tobiume, K.,; Sawada, Y.,; Kawabata, M.,; Miyazono, K.,; Ichijo, H., Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1. *Embo Journal* **1998**, 17, 2596-2606. 10.1093/emboj/17.9.2596.
- [45]. Fujino, G.,; Noguchi, T.,; Matsuzawa, A.,; Yamauchi, S.,; Saitoh, M.,; Takeda, K.,; Ichijo, H., Thioredoxin and TRAF family proteins regulate reactive oxygen species-dependent activation of ASK1 through reciprocal modulation of the N-terminal homophilic interaction of ASK1. *Molecular and Cellular Biology* **2007**, 27, 8152-8163. 10.1128/MCB.00227-07
- [46]. Masutani, H.,; Ueda, S.,; Yodoi, J., The thioredoxin system in retroviral infection and apoptosis. *Cell Death and Differentiation* **2005**, 12, (Suppl 1), 991-998.
- [47]. Huang, P.,; Feng, L.,; Oldham, E.A.,; Keating, M.J.,; Plunkett, W., Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells. *Nature* **2000**, 407, 390-395. 10.1038/35030140.
- [48]. Fang, J.,; Sawa, T.,; Akaike, T.,; Greish, K.,; Maeda, H., Enhancement of chemotherapeutic response of tumor cells by a heme oxygenase inhibitor, pegylated zinc protoporphyrin. *Int J Cancer*. **2004**, 109, 1-8. 10.1002/ijc.11644
- [49]. Fang, J.,; Nakamura, H.,; Klyer, A., Tumor-targeted induction of oxystress for cancer therapy. *Journal of Drug Targeting* **2007**, 15, (7-8), 475-86. doi: 10.1080/10611860701498286.
- [50]. Cabello, C.M.,; Bair, W.B.,; Wondrak, G.T., Experimental therapeutics: targeting the redox Achilles heel of cancer. *Current Opinion in Investigational Drugs* **2007**, 8, 1022-1037.
- [51]. Rush, G.F.,; Smith, P.F.,; Hoke, G.D.,; Alberts, D.W.,; Snyder, R.M.,; Mirabelli, C.K., The mechanism of acute cytotoxicity of triethylphosphine gold(I) complexes. II. Triethylphosphine gold chloride-induced alterations in mitochondrial function. *Toxicology and Applied Pharmacology* **1987**, 90, 391-400
- [52]. Rush, G.,; Smith, F.,; Alberts, P. F.,; Mirabelli, D. W.,; Snyder, C. K.,; Crooke, R. M.,; Sowinski, S. T.,; Jones, J.,; Bugelski, P. J., The mechanism of acute cytotoxicity of triethylphosphine gold(I)

complexes. I: Characterization of triethylphosphine gold chloride-induced biochemical and morphological changes in isolated hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology* **1987**, 90, 377–390.

[53]. Bedard, K.; Krause, K.H., The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews* **2007**, 87, 245-313. 10.1152/physrev.00044.2005

[54]. D’Autreaux, B.; Toledano, M.B., ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2007**, 8, 813-824. 10.1038/nrm2256

[55]. Boonstra, J.; Post, J.A., Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells. *Gene* **2004**, 337, 1-13.

[56]. Schafer, F.Q.; Buettner, G.R., Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Biology and Medicine* **2001**, 30, 1191-1212. 10.1016/S0891-5849(01)00480-4

[57]. Trachootham, D.; Alexandre, J.; Huang, P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach?. *Nature Reviews Drug Discovery* **2009**, 8, 579-591. 10.1038/nrd2803

[58]. Ceccarelli, J.; Delfino, L.; Zappia, E.; Castellani, P.; Borghi, M.; Ferrini, S.; Tosetti, F.; Rubartelli, A., The redox state of the lung cancer microenvironment depends on the levels of thioredoxin expressed by tumor cells and affects tumor progression and response to prooxidants. *International Journal of Cancer* **2008**, 123, 1770-1778. 10.1002/ijc.23709

[59]. Yip, K.W.; Reed, J.C., Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene* **2008**, 27, 6398-6406. 10.1038/onc.2008.307

[60]. Yang, B.; Chen, Y.; Shi, J., Reactive oxygen species (ROS) based nanomedicine. *Chemical Reviews* **2019**, 119.

[61]. Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C., *Free Radicals in Biology and Medicine* (Oxford University Press, Oxford, 1999).

[62]. Oberley, T.D.; Oberley, L.W., Antioxidant enzyme levels in cancer. *Histology and Histopathology* **1997**, 12, 525–535.

[63]. Yabroff, K.R.; Wu, X.C.; Negoita, S.; Stevens, J.; Coyle, L.; Zhao, J.; Mumphrey, B.J.; Jemal, A.; Ward, K.C., Association of the COVID-19 Pandemic with Patterns of Statewide Cancer Services. *Journal of the National Cancer Institute* **2021**, June 28.

[64]. Rebecca, L.; Siegel, M.P.H.; Kimberly, D.; Miller, M.P.H.; Hannah, E.; Fuchs, B.S.; Ahmedin, Jemal, D.V.M., PhD Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians* **2022**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

- [65]. HemaIswarya, S.,; Doble, M., Potential synergism of natural products in the treatment of cancer. *Phytotherapy Research* **2006**, 20, 239-49.
- [66]. Kutluk, T.,; Kars, A., General information about cancer. Ministry of Health of the Republic of Turkey 2001.
- [67]. Weiderpass E., Lifestyle and Cancer Risk. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* **2010**, 43, 459-71.
- [68]. Max, P.D.,; Freddie, B. J.F.,; Paola, P., Global Cancer Statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians **2002**, 55, 74-108.
- [69]. Moffat, F.L., Chapter 28: Clinical and pathologic prognostic and predictive factors, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- [70]. Özmen, V., Breast Cancer In The World and Turkey. *The Journal of Breast Health*. 7-12.
- [71]. Rosenberg, B.,; Vancamp, L.,; Trosko, J.E.,; Mansour, V.H., Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature* **1969**, 222, 385-6.
- [72]. To, K.K.W.,; Poon, D.C.,; Wei, Y.,; Wang, F.,; Lin, G.,; Fu, L.W., Data showing the circumvention of oxaliplatin resistance by vatalanib in colon cancer. *Data in Brief* **2016**, 7, 437-44.
- [73]. Wheate, N.J.,; Walker, S.,; Craig, G.E.,; Oun, R., The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Transactions* **2010**, 39, 8113-27.
- [74]. Wu, Y.,; Spicer, J., Nedaplatin: a new platinum for squamous lung cancer? *The Lancet Oncology* **2015**, 16, 1573-4.
- [75]. Liu, W.,; Jiang, J.,; Xie, C.,; Hou, S.,; Quan, H.,; Ye, Q.,; et al. Synthesis, anticancer activity and toxicity of a water-soluble 4S,5S-derivative of heptaplatin, cis- {Pt(II)(4S,5S)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane-(3-hydroxylcyclobutane- 1,1-dicarboxylate)}. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2014**, 140, 126-30.
- [76]. Yang, F.,; Yu, Y.,; Lei, Q.,; Zeng, A.,; et al. Lobaplatin arrests cell cycle progression, induces apoptosis and impairs migration and invasion in B16- F10 melanoma cell line in vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2015**, 69, 402- 8.
- [77]. Ho, G.Y.,; Woodward, N.,; Coward, J.I.G., Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2016**, 102, 37-46.
- [78]. Busschots, S.,; O'Toole, S.,; O'Leary, J.J.,; Stordal, B., Carboplatin and taxol resistance develops more rapidly in functional BRCA1 compared to dysfunctional BRCA1 ovarian cancer cells. *Experimental Cell Research* **2015**, 336, 1-14.
- [79]. Kelland, L., The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer* **2007**, 7, 573-84.

- [80]. Oliveira, W.X.C.; da Costa, M.M.; Fontes, A.P.S.; Pinheiro, C.B.; de Paula, F.C.S.; Jaimes, E.H.L.; et al. Palladium(II) and platinum(II) oxamate complexes as potential anticancer agents: Structural characterization and cytotoxic activity. *Polyhedron* **2014**, 76:16-21.
- [81]. Matesanz, A.I.; Hernández, C.; Souza, P., New bioactive 2,6-diacetylpyridine bis(p-chlorophenylthiosemicarbazone) ligand and its Pd(II) and Pt(II) complexes: Synthesis, characterization, cytotoxic activity and DNA binding ability. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2014**, 138, 16-23.
- [82]. Sanchez-Moreno, M.; Entrala, E.; Janssen, D.; Fernandez-Becerra, C.; Salas-Peregrin, J.M.; Osuna, A., Inhibition of Superoxide Dismutase from *Ascaris suum* by Benzimidazoles and Synthesized Pyrimidine and Glycine Derivatives. *Pharmacology* **1996**, 52, 61-8.
- [83]. Liu, W.; Gust, R., Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chemical Society Reviews* **2013**, 42, 755-73.
- [84]. http://dl.lshtm.ac.uk/download/open-access/gn09/EPM307_GN09_030_020.html
- [85]. van Rijt, S.H.; Sadler, P.J., Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs *Drug Discovery Today* **2009**, 14, 1089–1097.
- [86]. Ang, W.H.; Dyson, P.J., Classical and Non-Classical Ruthenium-Based Anticancer Drugs: Towards Targeted Chemotherapy. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2006**, 3993–4000.
- [87]. Gasser, G.; Ott, I.; Metzler-Nolte, N., Organometallic anticancer compounds. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54, 3–25.
- [88] Yan, Y.K.; Melchart, M.; Habtemariam, A.; Sadler, P. J., Organometallic Chemistry, Biology, and Medicine: ruthenium arene anticancer complexes. *Chemical Communications Journal* **2005**, 4764–4776.
- [89]. L. Kersten, L.; Bräunlich, H.; Keppler, B.K.; Gliessing, C.; Wendelin, M.; Westphal, J., Comparative nephrotoxicity of some antitumour-active platinum and ruthenium complexes in rats. *Journal of Applied Toxicology* **1998**, 18, 93–101.
- [90]. Połec-Pawlak, K.; Abramski, J. K.; Ferenc, J.; Foteeva, L. S.; Timerbaev, A. R.; Keppler, B. K.; Jarosz, M., Application of capillary electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry to comparative studying of the reactivity of antitumor ruthenium(III) complexes differing in the nature of counter-ion toward human serum proteins. *Journal of Chromatography* **2008**, 1192, 323-326.
- [91]. G. Sava, I. Capozzi, K. Clerici, G. Gagliardi, E. Alessio, G. Mestroni; Pharmacological control of lung metastases of solid tumours by a novel ruthenium complex. *Clinical and Experimental Metastasis* **1998**, 4, 371–379.
- [92]. Sclaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurenczy, G.; Geldbach, T. J.; Sava, G.; Dyson, P. J., In vitro and in vivo evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48, 4161–4171.

- [93]. Onar, G., Gürses, C., Karataş, M. O., Balcıoğlu, S., Akbay, N., Özdemir, N., Ateş, B., Alici, B., Palladium(II) and ruthenium(II) complexes of benzotriazole functionalized N-heterocyclic carbenes: Cytotoxicity, antimicrobial, and DNA interaction studies. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2019**, 886, 48-56.
- [94]. Lv, G., Guo, L., Qiu, L., Yang, H., Wang, T., Liu, H., Lin J., Lipophilicity-dependent ruthenium N-heterocyclic carbene complexes as potential anticancer agents. *Dalton Transactions* **2015**, 44, 7324–7331.
- [95]. Thota, S., Rodrigues, D.A., Crans, D.C., Barreiro, E.J., Ru (II) compounds: next-generation anticancer metallotherapeutics? *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, 61, 5805–5821 .
- [96]. Allardyce, C.S., Dyson, P.J., Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. *Platinum Metals Review* **2001**, 45, 62–69 .
- [97]. Gürses, C., Aktaş, A., Balcıoğlu, S., Fadhilah, A., Gök, Y., Ateş, B., Synthesis, Characterization, DNA Binding and Anticancer Activities of The Imidazolidine-Functionalized (NHC)Ru(II) Complexes. *Journal Of Molecular Structure* **2022**, 1247, 1-9.
- [98]. Johns, A.M., Fiamengo, B.A., Herron, J.R., Bourg, J.B., Doppiu, A., Karch, R., Pederson, R. L., cis-Dichloro Sulfoxide Ligated Ruthenium Metathesis Precatalysts. *Organometallics* **2019**, 38, 2, 218-222.
- [99]. Türker, F., Gürses, C., Celepci, D.B., Aktaş, A., Ateş, B., Gök, Y., New Morpholine Liganded Palladium (II) N-heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and DNA Binding Studie. *Arch Pharm Chem Life Sci* **2019**, 1900187.
- [100]. Medvetz, D. A., Hindi, K. M., Panzner, M. J., Ditto, A. J., Yun, Y. H., Youngs, W. J., Anticancer Activity of Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from 4,5-Dichloro-1H-Imidazole. *Metal-Based Drugs* **2008**, 384010–384016.
- [101]. Siciliano, T.J., Deblock, M.C., Hindi, K.M., Durmus, S., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Youngs, W.J., Synthesis and anticancer properties of gold (I) and silver (I) N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, 696, (5), 1066-1071.
- [102]. Teyssot, M.L., Jarrousse, A.S., Manin, M., Chevy, A., Roche, S., Norre, F., Beaudoin, C., Morel, L., Boyer, D., Mahiou, R., Gautier, A., Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Transactions* **2009**, (35), 6894–6902.
- [103]. Bouhours, P., Cresteil, T., Eloy, L., Hequet, A., Jolival, C., Mansuy, V., Paris, J. M., Roland, S., Vanucci, C., Investigation of a Series of Silver–N-Heterocyclic Carbenes as Antibacterial Agents: Activity, Synergistic Effects, and Cytotoxicity. *Chemistry – A European Journal* **2011**, 17, 1442–1446.
- [104]. Wang, C.H., Shih, W.C., Chang, H. C., Kuo, Y.Y., Hung, W.C., Ong, T.G., Li, W.S., Preparation and characterization of amino-linked heterocyclic carbene palladium, gold, and

silver complexes and their use as anticancer agents that act by triggering apoptotic cell death. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54, 5245–5249.

[105]. Elhady, H.A., El-Sayed, R.,; Al-nathali, H.S., Design, synthesis and evaluation of anticancer activity of novel 2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives bearing pyrazole, triazole and benzoxazole moieties. *Chemistry Central Journal* **2018**, 12, 51.

[106]. Rai, R.,; Dutta, R.K.,; Singh, S.,; Yadav, D.K.,; Kumari, S.,; Singh, H.,; et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of 1-amino-2- aroylnaphthalenes against prostate cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, 28, 1574-80.

[107]. Khan, S.,; Tariq, M.,; Ashraf, M.,; Abdullah, S.,; Al-Rashida, M.,; Khalid, M.,; Taslimi, P.,; Fatima, M.,; Zafar, R.,; Shafiq, Z., Probing 2-Acetylbenzofuran Hydrazones and Their Metal Complexes as α -glucosidase Inhibitors. *Bioorganic Chemistry* **2020**, 102, 1040822.

[108]. Gulcin, I.,; Trofimov, B.,; Kaya, R.,; Taslimi, P.,; Sobenina, L.,; Schmidt, E.,; Petrova, O.,; Malysheva, S.,; Gusarova, N.,; Farzaliyev, V.,; Sujayev, A.,; Alwaseland, S.,; Supuran, C. T., Synthesis of nitrogen, phosphorus, selenium and sulfur-containing heterocyclic compounds-determination of their carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and α -glucosidase inhibition properties. *Bioorganic Chemistry* **2020**, 103, 104171.

[109]. Huseynova, A.,; Kaya, R.,; Taslimi, P.,; Farzaliyev, V.,; Mammadyarova, X.,; Sujayev, A.,; Tüzün, B.,; Koçyigit, Ü. M.,; Alwasel, S.,; Gülçin I., Design, synthesis, characterization, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1, 2-aminopropanthiols substituted derivatives as selective carbonic anhydrase, acetylcholinesterase and α -glycosidase enzymes inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2020**, 1-13. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1811772>

[110]. Koçyigit, Ü.M.,; Gezezen, H.,; Taslimi, P., Synthesis, characterization, and biological studies of chalcone derivatives containing Schiff bases: Synthetic derivatives for the treatment of epilepsy and Alzheimer's disease. *Archiv der Pharmazie* **2020**, 353, 2000202. doi: 10.1002/ardp.202000202.

[111]. Karczmar, A.G., Brief presentation of the story and present status of studies of the vertebrate cholinergic system. *Neuropsychopharmacology* **1993**, 9, 181–199.

[112]. Picciotto, M.,; Caldarone, B.J.,; King, S.L.,; et al. Nicotinic receptors in the brain: links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacology* **2000**, 22, 451–465.

[113]. Nadler, L.S.,; Rosoff, M.L.,; Hamilton, S.E.,; et al. Molecular analysis of the regulation of muscarinic receptor expression and function. *Life Sciences* **1999**, 64, 375–379.

[114]. Temel, H.E., Demanslı hastalarda asetilkolinesteraz aktivitesi ve oksidatif stresin asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri ile değişimi. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 32-34, 2008.

- [115]. Akman, E., Van gölü balığının (Chalcalburnus Tarichi P.1811) beyin ve karaciğerinden asetilkolinesteraz (E.C.3.1.1.7) enziminin afinite kromatografisi yöntemi ile saflaştırılması ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van, 5, 2007.
- [116]. Çinkılıoğlu, E., Cyprinus Carpio’da beyin dokusunda fenthionunantioksidant savunma sistemi, lipid peroksidasyonu veasetilkolinesteraz enzim aktivitesine N-asetilsistein modülatörlüğünde etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 18, 2007.
- [117]. Günsel, A.,; Bilgiçli, A. T.,; Barut, B.,; Taslimi, P.,; Özel, A.,; Gülçin, I.,; Biyiklioglu, Z.,; Yarasir, M. N., Synthesis of water soluble tetra-substituted phthalocyanines: Investigation of DNA cleavage, cytotoxic effects and metabolic enzymes inhibition. Journal of Molecular Structure **2020**, 1214, 128210.
- [118]. Bilgiçli, H.G.,; Ergon, D.,; Taslimi, P.,; Tüzün, B.,; Kuru, A.I.,; Zengin, M.,; Gülçin, I., Novel propanolamine derivatives attached to 2-metoxifenol moiety: Synthesis, characterization, biological properties, and molecular docking studies. Bioorganic Chemistry **2020**, 101, 1039692.
- [119]. Kısa, D.,; Korkmaz, N.,; Taslimi, P.,; Tüzün, B.,; Tekin, S.,; Karadag, A.,; et al., Bioactivity and molecular docking studies of some nickel complexes: New analogues for the treatment of Alzheimer, glaucoma and epileptic diseases. Bioorganic. Chemistry **2020**, 101, 1040662.
- [120]. Çelebioglu, H. U.,; Erden, Y.,; Hamurcu, F.,; Taslimi, P.,; Sentürk, O. S.,; Özmen, Ü. Ö.,; Tüzün, B.,; Gülçin, I., Cytotoxic effects, carbonic anhydrase isoenzymes, alpha-glycosidase and acetylcholinesterase inhibitory properties, andmolecular docking studies of heteroatom-containing sulfonyl hydrazone derivatives. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics **2020**, <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1792345>
- [121]. DiMario, R.J.,; Machingura, M.C.,; Waldrop, G.L.,; Moroney, J.V., The many types of carbonic anhydrases in photosynthetic organisms, Plant science **2018**, 268, 11-17.
- [122]. Bhat, F.A.,; Ganai, B.A.,; Uqab, B., Carbonic anhydrase: mechanism, structure and importance in higher plants. Asian Journal Of Plant Science And Research **2017**, 7, (3), 17- 23.
- [123]. Cedar101, wikipedia.org, url:[https://en.m.wikipedia.org/wiki/CA1_\(gene\)](https://en.m.wikipedia.org/wiki/CA1_(gene)), **2018**, 18th October, 2018
- [124]. Anonymous, chem.libretexts.org, [url:https://chem.libretexts.org/LibreTexts/University_of_California_Davis/UCD_Chem124A%3A_Berben/Carbonic_Anhydrase/Carbonic_Anhydrase_1#title](https://chem.libretexts.org/LibreTexts/University_of_California_Davis/UCD_Chem124A%3A_Berben/Carbonic_Anhydrase/Carbonic_Anhydrase_1#title), **2013**, 18th October.
- [125]. Harju, A.K.,; Bootorabi, F.,; Kuualahti, M.,; Supuran, C.T.,; Parkkila, S., Carbonic anhydrase III: A neglected isozyme is stepping into thelimelight. Journal of Enzyme İnhibition and Medicinal Chemistry **2013**, 28 (2), 231-239.

- [126]. Bot, B., wikipedia.org, [url:https://en.m.wikipedia.org/wiki/Carbonic_anhydrase_II](https://en.m.wikipedia.org/wiki/Carbonic_anhydrase_II), **2018**, 19th October, 2018
- [127]. Anonymous, ncbi.nlm.nih, [url:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/761](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/761), **2018**, 22nd October, 2018
- [128]. Patrikainen, M.,; Pan, P.,; Kuleskaya, N.,; Voikar, V.,; Parkkila, S., The role of carbonic anhydrase VI in bitter taste perception: evidence from the Car6-/- mouse model. *Journal of Biomedical Science* **2014**, 21, (1), 82.
- [129]. Kivela, J.,; Parkkila, S.,; Waheed, A.,; Parkkila, A.K.,; Sly, W.S.,; Rajaniemi, H., Secretory carbonic anhydrase isoenzyme (CA VI) in human serum. *Clinical Chemistry* **1997**, 43(12), 2318-2322.
- [130]. Monti, S.M.,; Supuran, C.T.,; Simone, G.D.,; Fiore, A.D., Carbonic anhydrases as biocatalysts, *Theory to Medical and Industrial Applications* **2015**, 151-168
- [131]. KolbeBot., wikipedia.org, [url:https://en.m.wikipedia.org/wiki/Carbonic_anhydrase_7](https://en.m.wikipedia.org/wiki/Carbonic_anhydrase_7), **2017**, 22nd October, 2018.
- [132]. OAbot., Wikipedia.org, [url: https://en.m.wikipedia.org/wiki/CA12](https://en.m.wikipedia.org/wiki/CA12), **2018**, 20th October, 2018.
- [133]. Dutta, S.,; Goodsell, D.S., [pdb101.rcsb.org, url: https://pdbe1.rcsb.org/motm/49](https://pdbe1.rcsb.org/motm/49), 15th **2018**, September
- [134]. Gilbert HF. *Basic Concepts in Biochemistry*. Germany : Mc Graw-Hill Inc, 1982, 81-105.
- [135]. Perin, D. D.,; Armerago, W. F. F.,; Perrin, D. R., *Purification of laboratory chemicals*. Pergamon Pres. Ltd. Sec. Ed. (1980).
- [136]. Türker, F.,; Celepci, D.B.,; Aktaş, A.,; Taslimi, P.,; Gök, Y.,; Aygün, M.,; Gülçin, İ., Meta-Cyanobenzyl substituted benzimidazolium salts: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase, α -glycosidase, butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties. *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences* **2018**, 351, (7), 1800029.
- [137]. Türker, D.,; Üstün, E.,; Günel, S.,; Yıldız, H.,; Düşünceli D.S.,; Özdemir, I., Cyanopropyl functionalized benzimidazolium salts and their silver N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, antimicrobial activity, and theoretical analysis. *Archiv der Pharmazie* **2022**, 2200041. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200041>
- [138]. Yıldırım, I.,; Aktaş, A.,; Celepci, D.B.,; Kırbağ, S.,; Kutlu, T.,; Gök, Y.,; Aygün, M., Synthesis, characterization, crystal structure, and antimicrobial studies of 2- morpholinoethylsubstituted benzimidazolium salts and their silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes. *Research on Chemical Intermediates* **2017**, 43, (17), 6379-6393
- [139]. İngkaninan, K.,; Best, D.,; Heijden, V.D.,; Hofte, A.J.P.,; Karabatak, B.,; Irth, H.,; Tjaden, U.R.,; Greef, V.D.,; Verpoorte, R., High-Performance Liquid Chromatography With On-Line Coupled UV,

Mass Spectrometric and Biochemical Detection For Identification of Acetylcholinesterase Inhibitors From Natural Products. *Journal of Chromatography* **2000**, 872, 61–73.

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

[141]. Barltrop, J.A.; Owen, T.C.; Cory, A.H.; Cory, J.G., 5-(3- carboxymethoxyphenyl)-2-(4,5-dimethylthiazolyl)-3- (4-sulfofenyl)tetrazolium, inner salt (MTS) and related analogs of 3-(4,5-dimethylthiazolyl)-2,5- diphenyltetrazolium bromide (MTT) reducing to purple water-soluble formazans as cell-viability indicators. *Bioorganic&Medicinal Chemistry* **1991**, 1,(11), 611-614.

[142]. Aktaş, A.,; Taslimi, P.,; Gülçin, I.,; Gök Y., Novel NHC Precursors: Synthesis, Characterization, and Carbonic Anhydrase and Acetylcholinesterase Inhibitory Properties. *Archiv der Pharmazie* **2017**, 350, (6). doi: 10.1002/ardp.201700045. Epub 2017 May 2.

[143]. Sarı, Y.,; Aktaş, A.,; Taslimi, P.,; Gök, Y.,; Gulçin, I., 2 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* **2018**, 32, (1). doi: 10.1002/jbt.22009. Epub 2017 Nov 17.

[144]. Kazancı, A.,; Gok, Y.,; Kaya, R.,; Aktas, A.,; Taslimi, P.,; Gülçin, I., Synthesis, characterization and bioactivities of dative donor ligand N-heterocyclic carbene (NHC) precursors and their Ag(I)NHC coordination compounds. *Polyhedron* **2021**, 114866.

[145]. Aktaş, A.,; Yakalı, G.,; Demir, Y.,; Gülçin, I.,; Aygun, M.,; Gok, Y., The palladium-based complexes bearing 1,3-dibenzylbenzimidazolium with morpholine, triphenylphosphine, and pyridine derivate ligands: synthesis, characterization, structure and enzyme inhibitions. *Heliyon* **2022**, e10625

[146]. Behçet, A.,; Çağlılar, T.,; Celepci, D.B.,; Aktaş, A.,; Taslimi, P.,; Gök, Y.,; Aygün, M.,; Kaya, R.,; Gülçin, I., Synthesis, characterization and crystal structure of 2-(4-hydroxyphenyl)ethyl and 2-(4-nitrophenyl)ethyl Substituted Benzimidazole Bromide Salts: Their inhibitory properties against carbonic anhydrase and acetylcholinesterase. *Journal of Molecular Structure* **2018**, 1170, 160-169.

[147]. Zhang, J.,; Liu, B., PSFM-DBT: Identifying DNA-Binding Proteins by Combing Position Specific Frequency Matrix and Distance-Bigram Transformation. *International Journal of Molecular Sciences* **2017**, 18, 1856

[148]. Stöhr, W.,; Langer, T.,; Kremers, A.,; Bielack, S.,; Lamprecht-Dinnesen, A.,; Frey, E.,; et al. Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: A report from the lateeffects surveillance system. *Cancer Investigation* **2005**, 23, (3), 201–7.

- [149]. Crona, D.J.; Faso, A.; Nishijima, T.F.; McGraw, K.A.; Galsky, M.D.; Milowsky, M.I., A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist* **2017**, *22*, (5), 609–19.
- [150]. Dasari, S.; Bernard, T.P., Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology* **2014**, s. 364–78. Available at: [/pmc/articles/PMC4146684/](#)
- [151]. Ayed, B.W.; Said, A.B.; Hamdi, A.; Mokrani, A.; Masmoudi, Y.; Toukabri, I.; et al. Toxicity, risk factors and management of cisplatin-induced toxicity: A prospective study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* **2021**, *26*, (7), 1621–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32046580/>
- [152]. Manohar, S.; Leung, N., Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *Journal of Nephrology* **2018**, s. 15–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382507/>
- [153]. Hartmann, J.T.; Fels, L.M.; Knop, S.; Stolte, H.; Kanz, L.; Bokemeyer, C., A randomized trial comparing the nephrotoxicity of cisplatin/ifosfamide-based combination chemotherapy with or without amifostine in patients with solid tumors. *Invest New Drugs* **2000**, *18*, (3), 281–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958599/>
- [154]. Riss, T.L.; Moravec, R.A., Use of multiple assay endpoints to investigate the effects of incubation time, dose of toxin, and plating density in cell-based cytotoxicity assays. *Assay and Drug Development Technology* **2004**, *2*, 1, 51–62.
- [155]. Arany, I.; Safirstein, R.L., Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* **2003**, *23*, (5), 460–4. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13680535/>
- [156]. Kelland, L., The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer* **2007**, *7*, (8), 573–84.
- [157]. Yang, C.; Lv, J.; Lv, T.; Pan, Y.; Han, Y.; Zhao, S.; et al., Metal ion-assisted drug-loading model for novel delivery system of cisplatin solid lipid nanoparticles with improving loading efficiency and sustained release. *Journal of Microencapsulation* **2016**, *33*, (3), 292–8.
- [158]. Zhang, D.; Zi, G., N-heterocyclic carbene (NHC) complexes of group 4 transition metals. *Chemical Society Reviews journal* **2015**, *44*, (7), 1898–921.
- [159]. Rehm, T.; Rothmund, M.; Muenzner, J.K.; Noor, A.; Kempe, R.; Schobert, R., Novel: Cis - [(NHC)1(NHC)2(L)Cl]platinum(II) complexes-synthesis, structures, and anticancer activities. *Dalton Transactions* **2016**, *45*, (39), 15390–8.
- [160]. Sari, Y.; Akkoç, S.; Gök, Y.; Sifniotis, V.; Özdemir, İ.; Günal, S., et al., Benzimidazoliumbased novel silver N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, characterisation and in vitro antimicrobial activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2016**, *31*, (6), 1527–30.

- [161]. Gök, Y.; Akkoç, S.; Erdoğan, H.; Albayrak, S., In vitro antimicrobial studies of new benzimidazolium salts and silver N-heterocyclic carbene complexes Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry **2016**, 31, (6), 1322–7.
- [162]. Fabbrini, M.G.; Cirri, D.; Pratesi, A.; Ciofi, L.; Marzo, T.; Guerri, A.; et al. A Fluorescent Silver(I) Carbene Complex with Anticancer Properties: Synthesis, Characterization, and Biological Studies. ChemMedChem **2019**, 14, (1), 182–8.
- [163]. Nielsen, D.J.; Cavell, K.J.; Skelton, B.W.; White, A.H., Silver(I) and palladium(II) complexes of an ether-functionalized quasi-pincer bis-carbene ligand and its alkyl analogue. Organometallics **2006**, (20), 4850–6. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/om0605175>
- [164]. Li, Y.; Liu, G.F.; Tan, C.P.; Ji, L.N.; Mao, Z.W., Antitumor properties and mechanisms of mitochondria-targeted Ag(i) and Au(i) complexes containing N-heterocyclic carbenes derived from cyclophanes. Metallomics **2014**, 6, (8), 1460–8. Available at: www.rsc.org/metallomics
- [165]. Medvetz, D.A.; Hindi, K.; Panzner, J.M.; Ditto, A.J.; Yun, H.; Youngs, W.J. Anticancer activity of Ag(I) N-heterocyclic carbene complexes derived from 4,5-dichloro-1H-imidazole. Metal Based Drugs **2008**, 384010.
- [166]. Mohamed, H.A.; Lake, B.R.M.; Laing, T.; et al. Synthesis and anticancer activity of silver(i)–N-heterocyclic carbene complexes derived from the natural xanthine products caffeine, theophylline and theobromine. Dalton Transactions, **2015**, 44 (16). pp. 7563-7569. ISSN 1477-9226.
- [167]. Iqbal, M.A.; Haque, R.A.; Nasri, S.N.; Majid, M.A.; Ahamed, M.B.K.; Farsi, E.; Fatima, T. Potential of silver against human colon cancer: (synthesis, characterization and crystal structures of xylyl (Ortho, meta, & Para) linked bisbenzimidazolium salts and Ag(I)-NHC complexes: In vitro anticancer studies). Chemistry Central Journal **2013**, 7:27.
- [168]. Hackenberg, F.; Bunz, H.M.; Smith, R.; Streciwilk, W.; Zhu, X.; et al. Novel Ruthenium(II) and Gold(I) NHC Complexes: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Their Anticancer Properties. Organometallics **2013**, 32, 5551-5560. doi: 10.1021/om400819p
- [169]. Barry, N.P.; Sadler, P.J. Dicarba-closo-dodecarbonyl-containing half-sandwich complexes of ruthenium, osmium, rhodium and iridium: biological relevance and synthetic strategies. Chemical Society Reviews **2012**, 41, 3264-3279.
- [170]. Motswainyana, W.M.; Ajibade, P.A. Anticancer activities of mononuclear ruthenium(II) coordination complexes. Advances in Chemistry **2015**, 859730. doi: 10.1155/2015/859730

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı :Erkan ÖNER

Öğrenim Durumu

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya	İnönü Üniversitesi	2011-2014
Yüksek Lisans	Tıbbi Biyokimya	Sütçü İmam Üniversitesi	2014-2016
Doktora	Eczacılık Biyokimya	Mersin Üniversitesi	2018-2022

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Yıl
Uzman	Çalık Denim	2019-*

YAYINLAR (Makaleler/Bildiriler/Ödüller)

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler (SCI, SCI-EXP İndeks):

1. **Erkan Oner**, Ilter Demirhan, Serap Yalin, Ergul Belge Kurutas. Investigation Of Antiviral Substances In Covid-19 By Molecular Docking: In Silico Study. African Health Sciences (Accepted)
2. Meltem Gungor, Ergul Belge Kurutas, **Erkan Oner**, Velid Unsal, Hatice Altun, Ali Erdinc Yalin, Serap Yalin, Ozlem Bozkus, Nilfer Sahin. Diagnostic Performance of Erythropoietin and Erythropoietin Receptors Levels in Children with Attention-deficit Hyperactivity Disorder. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2021;19:1-00.
3. Nagihan Bilal ,Selman Sarica, Ergul Belge Kurutas, Ebru Findikli, Israfil Orhan, **Erkan Oner**, Adem Doganer, Saime Sagiroglu, Mehmet Akif Kilic. An evaluation of oxidative and nitrosative stress in children-who-stutter and its relationship to severity. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2017.

B. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler (ESCI, Scopus ve Diğer İndeksler):

1. **Erkan Oner**, Ilter Demirhan, Serap Yalin, Ergul Belge Kurutas. Investigation of Active Compounds in Propolis Structure in Sars Cov-2 Main Protease by Molecular Docking Method: In Silico Study. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi. Accepted.

2. İlter Demirhan, **Erkan Öner**, Ergül Belge Kurutas. Evaluation Of The Relationship Between Insulin Resistance And 8-Iso Prostaglandin Levels In Obesity Children. Folia Medica. **Accepted**.
3. Kadir Soylemez, Fatih Temiz, Tahir Dalkiran, Yasar Kandur, Ergül Belge Kurutas, Velid Unsal, **Erkan Öner**. Evaluation of Oxidative Stress Biomarkers in Patients with Henoch-Schönlein Purpura. Folia Medica 2021, 63(6):928-931. DOI: 10.3897/folmed.63.e59406
4. **Erkan Öner**, Ergül Belge Kurutas, İlter Demirhan, Meltem Gungor. Bitki Ekstrelerinde Antioksidan ve Lipid Peroksidasyon Düzeyleri için Yöntem Performansının Değerlendirilmesi ve Biyolojik Varyasyonlar:Metot Validasyonu. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi 2021. DOI: 10.18016/ksutarimdog.vi.997048
5. Demirhan I, Kurutas EB, Bakaris S, Ozturk U, **Öner E** .Effect Of B17 Vitamin On Sphingosine-1 Phosphate And Oxidative/Nitrosative Stress In The Experimental Model Of Heart Ischemia/Reperfusion. Adv Lab Med Int. 2018; 8: 18 – 36.

C. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. İlter Demirhan, **Erkan Öner**, Adem Necip. Antioxidant, Antimicrobial Properties and In Silico Study of a Schiff Base. International Journal of Life Sciences and Biotechnology. **Accepted**.
2. **Erkan Öner**, Ergül Belge Kurutaş, Ahmet Nedim Kadifeci. Kronik Hepatit B Hastalarında Üriner Melatonin Düzeylerinin Biyolojik Varyasyonları. KSÜ Tıp Dergisi. **Accepted**
3. İlter Demirhan, **Erkan Öner**, Ergül Belge Kurutas. Investigation of Antiviral Peptides in SARS COV-2 Major Protease Structure by Protein-Peptide Docking Method: In Silico Study. Frontiers in Life Sciences and Related Technologies. (**Accepted**)
4. İlter Demirhan, Büşra Çitil, Mehmet Özyurt, Meltem Güngör, **Erkan Öner**, Ergül Belge Kurutaş. Determination of in Vitro Antioxidant Enzyme Capacity and Oxidative Stress Levels in Mazi Meşesi (Quercus infectoria). Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology (TURJAF). Vol 9, No 4 (2021)

D. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

1. **Erkan Öner**, İlter Demirhan, Ahmet Nedim Kadifeci, Serap Yalin. Investigation Of The Relationship Between Curcumin And Myocardial Infartus By Molecular Docking Method: In Silico Study. 8 th International Zeugma Conference On Scientific Research. Oral Presentation. July 15-17, 2022 / Gaziantep, Turkey **(Tam Metin)**
2. Ahmet Nedim Kadifeci, İlter Demirhan, **Erkan Öner**, Serap Yalin. Targeting Resveratrol To Cytochrome P450 Enzyme By Molecular Docking Method. 8 th International Zeugma Conference On Scientific Research. Oral Presentation. July 15-17, 2022 / Gaziantep, Turkey **(Tam Metin)**
3. Ahmet Nedim Kadifeci, **Erkan Öner**, İlter Demirhan, Ergül Belge Kurutaş. Targeting Silymarin To Cytochrome P450 Enzyme By Molecular Docking Method. 8 th International Zeugma Conference On Scientific Research. Oral Presentation. July 15-17, 2022 / Gaziantep, Turkey **(Tam Metin)**
4. İlter Demirhan, **Erkan Öner**, Ergül Belge Kurutaş. Targeting Quercetin To The Hiv-1 Reverse Transcriptase Enzyme By Molecular Docking. 8 th International Zeugma Conference On Scientific Research. Oral Presentation. July 15-17, 2022 / Gaziantep, Turkey **(Tam Metin)**
5. Fatma Turan, İlter Demirhan, **Erkan Öner**, Ergül Belge Kurutaş, Mehmet Akif Çürük, Şaban Güneri. Investigation Of Antioxidant Power Of Laricifomes Officinalis Mushroom Widely Consumed In Adana And Its Surroundings: In Vitro Study. 9. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi. Sözlü Sunum, 10-12 Haziran 2022, Kayseri. **(Tam Metin)**
6. **Erkan Öner**, İlter Demirhan, Ergül Belge Kurutas. Molecular Docking Study For Curcumin As A Potential Inhibitor Of Covid-19 Major Protease (Mpro). TASHKENT Ist-International Congress on Modern Sciences. Sözlü Sunum, 10 Mayıs 2022. **(Tam Metin)**
7. **Erkan Öner**, İlter Demirhan, Ergül Belge Kurutaş. Best Antiviral Targets With Molecular Docking Binding Affinities In Sars Cov-2 Mpro Structure As A Drug Target. TASHKENT Ist-International Congress on Modern Sciences. Sözlü Sunum, 10 Mayıs 2022. **(Tam Metin)**
8. İlter Demirhan, **Erkan Öner**. Investigation Of Antioxidant Activity In Hot Red Pepper Species Grown In Kahramanmaraş And Sanliurfa Provinces. International Pepper and Spices Conference-Mexico/Tobasco. Sözlü Sunum, 26 Nisan 2022.
9. **Erkan Öner**, İlter Demirhan, Meltem Güngör, Serap Yalın, Ergül Belge Kurutas. Molnupiravirin Sars Cov-2 Main Proteazda Moleküler Docking Yöntemiyle Araştırılması: İn Silico Çalışma. 8. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi. 25-26 Aralık 2021. **(Tam Metin)**
10. **Erkan Öner**, İlter Demirhan, Ergül Belge Kurutaş, Serap Yalın, Covid 19'da Antiviral Maddelerin Moleküler Docking Yöntemi İle Araştırılması: İn Silico Çalışma. Professor

- Güneş T. Yüregir Commemoration Symposium Presentation and Introduction-Cukurova Medical Journal , 2022. **(Tam Metin)**
11. İlder Demirhan, **Erkan Öner**, Ergül Belge Kurutaş. Screening of antioxidant and antimicrobial activities of some native plants in Kahramanmaraş province, Turkey. Professor Güneş T. Yüregir Commemoration Symposium Presentation and Introduction-Cukurova Medical Journal , 2022. **(Özet Metin)**
 12. **Erkan Öner**, İlder Demirhan, Serap Yalın, Ergül Belge Kurutaş, Meltem Güngör. Kumarin Yapısındaki Bileşiklerin SARS COV-2 Main Proteaz'da Moleküler Docking Yöntemiyle Araştırılması: İn Silico Çalışma. 3. Uluslararası Harran Sağlık Bilimleri Kongresi. Harran Üniversitesi, Sözlü Sunum, 1-3 Ekim 2021, Şanlıurfa. **(Tam Metin)**
 13. İlder Demirhan, **Erkan Öner**, Ahmet Nedim Kadifeci, Isırgan Otuğun Diyabete Karşı Moleküler Yerleştirme Çalışması, 1. International Health Sciences, Biomedical And Innovative Approach Congress, Sözlü Sunum, 21-22 May 2021 Ankara. **(Tam Metin)**
 14. İlder Demirhan, **Erkan Öner**, Adem Necip. Tribulus Terrestris (Çoban Çökerten) Bitkisinin Escherichia Coli (E. Coli) Bakterisi Kullanılarak Antibakteriyel Etkinliğinin Araştırılması Ve İn Silico Çalışma. International Harran Health Sciences Congress - II May 6-8, 2021 / Harran University, Sanliurfa, Turkey. **(Tam Metin)**
 15. **Oner E**, Altun H, Kurutas BE, Sahin N. Evaluation of levels of erythropoietin and erythropoietin receptor in children with autism spectrum disorder. 8. International Congress on Psychopharmacology&4.International Symposium on Child an Adolescent Psychopharmacology, Award Candidates, April 20-24 th 2016, Antalya. **(Tam Metin)**
 16. Kurutas BE, Findikli E, **Oner E**.The levels of erythropoietin and erythropoietin receptor in patients with anxiety disorders. 8. International Congress on Psychopharmacology&4.International Symposium on Child an Adolescent Psychopharmacology, Award Candidates, April 20-24 th 2016, Antalya. **(Tam Metin)**
 17. Kurutas BE, Altun H, **Oner E**.The levels of erythropoietin and erythropoietin receptor in children with attention-deficit hyperactivity disorders. 8. International Congress on Psychopharmacology&4.International Symposium on Child an Adolescent Psychopharmacology, Award Candidates, April 20-24 th 2016, Antalya. **(Tam Metin)**
 18. Demirel MH, **Oner E**, Ozcan I, Vural S, Koytepe S, Seckin T. Synthesis, Characterization and Magnetic Properties of the Fe₃O₄ based Magnetic Coloring Materials, Nanoscience Nanotechnology For Next Generation(NANONG 2014),0204. **(Poster Bildirisi)**

E. Yazılan uluslararası kitaplardaki bölümler:

1. İlter Demirhan, **Erkan Öner**. Sağlık Bilimlerine Bütüncül Bakış: Sağlığın korunması bitkisel tedaviler. Efe Akademi Yayın Evi. Sayfa 131-148. 2021, Editör: Cüneyt Bozer
2. **Erkan Öner**, Ahmet Nedim Kadifeci, Özlem Nakış Bozkuş, İlter Demirhan. Sağlık&Bilim 2022: Nanotıp: Farmasotik Nanoteknoloji. Efe Akademi Yayın Evi. Sayfa 33, 2022, Editör: İlter Demirhan
3. Özlem Nakış Bozkuş, Ahmet Nedim Kadifeci, **Erkan Öner**, İlter Demirhan. Sağlık&Bilim 2022: Nanotıp: Covid-19 Hastalığında Nanoteknoloji Uygulamaları. Efe Akademi Yayın Evi. Sayfa 95, 2022, Editör: İlter Demirhan

F. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. **Erkan Öner**, İlter Demirhan, Ergül Belge Kurutas. Determination Of Antioxidant Effects Of Silybum Marianum (Thistle) And Artemisia Absinthium (Wormwood) Plants. Turk J Biochem, 2020; 45 (S2). **(Özet Bildiri)**
2. **Öner E**, Kurutas B. E. Evaluation Of The Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-1 and 8-iso-Prostaglandin F_{2α} Concentrations In Four Families With Hemoglobin D Los Angeles Trait. Kahramanmaraş Talasemi Sempozyumu I, Sözlü Sunum, 7-9 Nisan 2016. **(Özet Bildiri)**
3. Kadifeci N.A, **Öner E**, Kurutas B.E. Evaluation Of The Levels Reduced Glutathione and Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Concentrations Transfusion In Patients With Non-associated β-thalassemia. Kahramanmaraş Talasemi Sempozyumu I, Poster Sunumu, 7-9 Nisan 2016, Kahramanmaraş. **(Özet Bildiri)**
4. Kurutas B.E, **Öner E**, Citil M, Curuk A.M. Hemoglobin C Trait In Kahramanmaraş: A Case Report About Hb SC Disease. Kahramanmaraş Talasemi Sempozyumu I, Sözlü Sunum, 7-9 Nisan 2016, Kahramanmaraş. **(Özet Bildiri)**
5. Sümer P, Kurutaş EB, **Öner E**, Güler S. Kronik Hepatit B ve C'li hastalarda oksidatif stres. XXVII. Ulusal biyokimya kongresi, Sözlü Sunum, Belek-Antalya, 3-6 Kasım 2015. **(Özet Bildiri)**
6. **Öner E**, Kurutaş EB, Sümer P, Aksoy A, Yüzbaşıoğlu F, Doran F. Deneysel Serebral İskemi Reperfüzyon Oluşturulmuş Ratlarda Anestezik Maddelerin Etkileri. 15. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, Poster Sunum, Fethiye/Muğla, 23-26 Nisan 2015. **(Özet Bildiri)**
7. Sümer P, Kurutaş BE, **Öner E**, Yüzbaşıoğlu F, Taner SŞ, Doran F. Sıçanlarda böbrek iskemisi/reperfüzyon hasarında alıç ve goji berry'nin etkileri. 15. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, Poster Sunum, Fethiye/Muğla, 23-26 Nisan 2015. **(Özet Bildiri)**

G. Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Kongre Sekreteri	Kahramanmaraş Talasemi Sempozyumu I	2015
Organizasyon	Bioinfocourse-16 Seminer Organizasyonu	2021

H. Projelerde Yaptığı Görevler:

1. *N*-Heterosiklik Karben Tuzlarının Sentezlenmesi, Biyolojik Aktivitelerinin Ölçülmesi ve İn Silico Araştırmalar. Harran Üniversitesi BAP Projesi, Araştırmacı. 2022.
2. Nitril Sübstitüe-*N*-Heterosiklik Karben Öncülleri ve Karben Kompleksleri Sentezi: Enzim İnhibisyon, Antikanser Aktivite ve DNA Bağlanma Özellikleri. Mersin Üniversitesi BAP Doktora Tez Projesi. 2021.
3. Lomber Laminektomi Sonrası Epidural Fibrozis Gelişimine Honokiol'ün Etkisinin Pentoxifillin ve Klasik Adezyon Bariyeri ile Kıyaslanması, Deneysel Sıçan Modeli. KSÜ Münferit Projesi. Araştırmacı. 2016
4. Kekemeliği Olan Hastalarda Oksidatif/Nitrozatif Stres Düzeylerinin, IL 6, IL8, TNF- alfa, Raftlin ve GPER Düzeylerinin Değerlendirilmesi. KSÜ Münferit Projesi. Araştırmacı. 2016
5. Vitiligo Hastalarında G protein ilişkili östrojen reseptör 1 (GPER-1) düzeyleri üzerine Raftlin'in Etkisi. KSÜ BAP Yüksek Lisans Tez Projesi. 2015
6. Pridin-Pd-NHC katalizörlerin sentezi ve özellikleri, İnönü Ü. Fen Edebiyat F. Kimya B. 2013 Yılı 2209-A 1. Dönem Üniversite Öğrencileri Yurt İçi /Yurt Dışı Araştırma Projeleri Destekleme Programı-Lisans Tübitak Projesi-Araştırmacı

I. Ödüller:

1. Kahramanmaraş Talasemi Sempozyumu I Sözlü Sunum 1.lik Ödülü, **Oner E**, Kurutas B. E. Evaluation Of The Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-1 and 8-iso-Prostaglandin F2α Concentrations In Four Families With Hemoglobin D Los Angeles Trait. Kahramanmaraş Talasemi Sempozyumu I, Sözlü Sunum, Kahramanmaraş/Ramada, 7-9 Nisan 2016.
2. Kahramanmaraş Talasemi Sempozyumu I Sözlü Sunum 2.lik Ödülü, Kurutas B.E, **Oner E**, Cital M, Curuk A.M. Hemoglobın C Trait In Kahramanmaras: A Case Report About Hb SC Disease. Kahramanmaraş Talasemi Sempozyumu I, Sözlü Sunum, Kahramanmaraş/Ramada, 7-9 Nisan 2016.
3. 5. Arge Proje Pazarı 3. Lük ödülü. Özcan İ, **Öner Erkan**, Köytepe S, Seçkin T.Metalik Malzemelerin Boyanması İçin Yeni Nesil Manyetostatik Boyaların Geliştirilmesi, 2015