

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

**3-SİYANOBENZİL SÜBSTİTÜYENTLİ NHC-Pd-L (L: MORFOLİN, FOSFİN,
2-AMİNOİRİDİN) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Ferhat TÜRKER**

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK

OCAK 2020

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

3-SİYANOBENZİL SÜBSTİTÜYENTLİ NHC-Pd-L (L: MORFOLİN, FOSFİN, 2-AMİNOPİRİDİN) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ferhat TÜRKER

(11123745914)

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK

OCAK 2020




İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

**3-SİYANOBENZİL SÜBSTİTÜYENTLİ NHC-Pd-L (L: MORFOLİN,
FOSFİN, 2AMİNOPİRİDİN) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE
ÖZELLİKLERİ**

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yetkin GÖK

HAZIRLAYAN
Ferhat TÜRKER

Jürimiz tarafından 21 /01/ 2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonucunda bu tez oybirliği ile başarılı bulunarak Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul etmiştir.

Jüri Üyelerinin Unvanı Adı Soyadı	İmza
1. Prof. Dr. Yetkin GÖK İnönü Üniversitesi	
2. Prof. Dr. Ülkü YILMAZ Malatya Turgut Özal Üniversitesi	
3. Prof. Dr. Burhan ATEŞ İnönü Üniversitesi	

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .../.../2020 tarih ve 20.../..... sayılı kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Kazım TÜRK
Enstitü Müdürü



Ailem'

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

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

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

Bu çalışmada 3-siyanobenzil sübstitüentli bezimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon çalışmalarına katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN, Dr. Rüya KAYA ve Bartın Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümünden Dr. Öğrt. Üyesi Parham TASLİMİ'ye;

Bu çalışmada 3-siyanobenzil sübstitüentli (NHC)Pd(II)morfolin komplekslerinin DNA bağlanma çalışmalarına ve (NHC)Pd(II)aminopiridin komplekslerinin enzim inhibisyon çalışmalarına katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Burhan ATEŞ ve doktora öğrencisi Samir Abbas Ali Noma'ya, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Araştırma Görevlisi Dr. Canpolat GÜRSES'e;

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

Çalışmalarım sırasında aynı laboratuvarında çalıştığımız ve desteklerini gördüğüm Dr. Öğrt. Üyesi Aydın AKTAŞ, doktora öğrencisi Ali KAZANCI, yüksek lisans öğrencileri Tuba ÇAĞLILAR, Ayten BEHÇET ve Özlem DEMİRCİ'ye;

Tezin uygulama aşamasında FYL-2019-1446 no'lu "3-Siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-L (L: Morfolin, Fosfin, 2-Aminopiridin) Komplekslerinin Sentezi ve Özellikleri" başlıklı proje ile maddi destekten dolayı, İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “3-Siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-L (L: Morfolin, Fosfin, 2-Aminopiridin) Komplekslerinin Sentezi ve Özellikleri” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.



Ferhat TÜRKER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLO DİZİNİ	vii
ŞEMA DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	2
1.1. N-Heterosiklik Karbenler ve Metal Kompleksleri.....	4
1.2. Pd-PEPPSI Kompleksleri (PEPPSI: Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation).....	6
1.2.1. Pd-PEPPSI komplekslerinin sentezi.....	7
1.2.2. Pd-PEPPSI komplekslerinin kullanım alanları.....	10
1.2.2.1. PEPPSI-Pd komplekslerinin katalizör olarak kullanımı.....	11
1.2.2.1.1. Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi.....	12
1.3.2.1.2. Mizoroki-Heck tepkimesi.....	13
1.3.2.1.3. Negishi Tepkimesi.....	13
1.2.2.1.4. Doğrudan arilasyon tepkimesi.....	14
1.2.2.1.5. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi.....	14
1.3. NHC-Ag (I) Kompleksleri.....	15
1.3.1. NHC-Ag(I) komplekslerin sentezi.....	15
1.3.1.1. Serbest karben kullanılarak NHC-Ag(I) sentezi.....	15
1.3.1.2. Bazik gümüş(I) tuzları kullanarak Ag(I)NHC kompleksi sentezi...	16
1.3.1.3. Bir baz varlığında gümüş tuzu kullanarak Ag(I)NHC kompleksi sentezi.....	17
1.3.1.4. Anyon değişim tepkimeleri ile Ag(I)NHC kompleksi sentezi.....	17
1.3.2. NHC-Ag(I) komplekslerinin kullanım alanları.....	18
1.3.2.1. Transmetalasyon.....	18
1.3.2.2. NHC-Ag(I) komplekslerini katalizör olarak kullanımı.....	19
1.3.2.2.1. Halka açılma polimerizasyon tepkimeleri.....	19
1.3.2.2.2. Diborasyon tepkimeleri.....	20
1.4. NHC-Ru Kompleksleri.....	21
1.4.1. NHC-Ru Komplekslerin Katalizör Olarak Kullanılması.....	22
1.5. NHC-M (M: Ag, Pd ve Ru) Komplekslerinin Tıbbi Uygulamaları...	24
1.6. Enzim İnhibisyonu.....	34
1.6.1. Karbonik anhidraz enzimi (CA).....	35
1.6.2. Ksantin oksidaz enzimi (XO).....	36
1.7. Çalışmanın Amacı.....	36
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	38
2.1. 1-(3-siyanobenzil)-3-alkilbenzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 1a-g	39
2.2. 3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-Piridin Komplekslerinin Sentezi, 2a-g	39
2.3. 3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-Morfin Komplekslerinin Sentezi, 3	40
2.3.1. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-	

	iliden]-morfolinpalladyum(II), 3a	40
2.3.2.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 3b	41
2.3.3.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 3c	41
2.3.4.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 3d	42
2.3.5.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 3e	42
2.3.6.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 3f	43
2.4.	3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-(3-siyanobenzilbenzimidazol) Komplekslerinin Sentezi, 4	43
2.4.1.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden][1-(3-siyanobenzil)benzimidazol]palladyum(II), 4a	44
2.4.2.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden][1-(3-siyanobenzil)benzimidazol]palladyum(II), 4b	44
2.4.3.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol]palladyum(II), 4c	45
2.5.	3-siyanobenzil Grup İçeren NHC-Pd(II)-2-aminopiridin Komplekslerinin Sentezi, 5a-g	45
2.5.1.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5a	46
2.5.2.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5b	46
2.5.3.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5c	47
2.5.4.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5d	47
2.5.5.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5e	48
2.5.6.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5f	49
2.5.7.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-2-aminopiridinpalladyum(II), 5g	49
2.6.	3-siyanobenzil Grup İçeren NHC-Pd(II)-PPh ₃ Komplekslerinin Sentezi, 6	50
2.6.1.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) 6a	50
2.6.2.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) 6b	50
2.6.3.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) 6c	51
2.6.4.	Dikloro[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II) 6diliden]gümüş(I), 2g	51
2.6.5.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) 6e	52
2.6.6.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)	

	benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) 6f	53
2.6.7.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil) benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) 6g	53
2.7.	3-siyanobenzil Grup İçeren NHC-Ag(I) Komplekslerin Sentezi, 7	54
2.7.1.	Bromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 7a	54
2.7.2.	Bromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 7b	54
2.7.3.	Bromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 7c	55
2.8.	3-siyanobenzil Grup İçeren NHC-Ru Komplekslerin Sentezi, 8	55
2.8.1.	Dikloro[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] (psimen)rutenyum(II), 8a	56
2.8.2.	Dikloro[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] (psimen)rutenyum(II), 8b	56
2.8.3.	Dikloro[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden](psimen)rutenyum(II), 8c	57
2.9.	Sonogashira Eşleşme Tepkimesi.....	57
2.10.	NHC-Pd-L [L: morfolin, 1-(3-siyanobenzil)benzimidazol], NHC-Ag(I) ve NHC-Ru Komplekslerinin DNA'ya Bağlanma Çalışmaları	58
2.11.	Ksantin Oksidaz İnhibisyonu Çalışmaları.....	58
2.12.	Karbonik anhidraz için Esteraz aktivitesi.....	59
2.13.	Tek Kristal X-ışını Kırınım Çalışmaları.....	59
3.	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	60
3.1.	3-siyanobenzil Sübstitüentli Karben Öncülleri 1a-g ve NHC-Pd-Piridin Kompleksleri, 2a-g	61
3.2.	3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-Morfolin Kompleksleri, 3a-f ..	62
3.2.1.	NHC-PdBr ₂ -morfolin kompleksi 3a' nın kristal yapısı.....	69
3.3.	3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzil) benzimidazol] Kompleksleri, 4a-c	72
3.4.	3-siyanobenzil Sübstitüye NHC-Pd-(2-aminopiridin) Kompleksleri, 5a-g	76
3.5.	3-siyanobenzil Sübstitüye NHC-Pd-PPh ₃ Kompleksleri, 6a-g	80
3.6.	3-siyanobenzil Sübstitüye NHC-Ag Kompleksleri, 7a-c	85
3.7.	3-siyanobenzil Sübstitüye NHC-Ru Kompleksleri, 8a-c	87
3.8.	Sonogashira Eşleşme Tepkimesi.....	90
3.9.	NHC-Pd-L (L: morfolin, 3-siyanobenzilbenzimidazol), NHC-Ag ve NHC-Ru Komplekslerinin DNA Bağlanma Özellikleri.....	95
3.9.1.	NHC-Pd-L komplekslerin DNA bağlanma çalışmaları.....	95
3.9.1.1.	Palladyum komplekslerinin DNA bağlanma sonuçları.....	96
3.9.2.	NHC-Ag ve NHC-Ru komplekslerinin DNA bağlanma çalışmaları	98
3.9.2.1.	NHC-Ag ve NHC-Ru komplekslerinin DNA bağlanma sonuçları (Jel Elektroforezi Çalışmaları).....	101
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER	104
5.	KAYNAKLAR	108
6.	ÖZ GEÇMİŞ	122

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Bazı N-heterosiklik karben türleri	4
Şekil 1.2.	NHC-M ve fosfin-M komplekslerinin yapısal özellikleri	5
Şekil 3.1.	3a bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları	64
Şekil 3.2.	3d bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları	65
Şekil 3.3.	3a bileşiğinin atom numaralandırma şemasıyla moleküler yapısı	71
Şekil 3.4.	3a bileşiğinin a ekseninden bakıldığında birim hücre içindeki paketlenme düzeninin görünümü	71
Şekil 3.5.	4a bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları	74
Şekil 3.6.	5b bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları	77
Şekil 3.7.	6d bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları	82
Şekil 3.8.	6d bileşiğine ait ³¹ P NMR spektrumu	82
Şekil 3.9.	7b bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları	86
Şekil 3.10.	8b bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları	88
Şekil 3.11.	3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 4a, 4b ve 4c palladyum komplekslerinin DNA bağlanma deneyleri	98
Şekil 3.12	Agaroz jel elektroforezi super sarmal formundaki (I), açık halkasal formdaki (II) ve doğrusal formdaki (III) pBR322 plazmitinin yorumu	100
Şekil 3.13.	Agaroz jel elektroforezi super sarmal formundaki (I), açık halkasal formdaki (II) ve doğrusal formdaki (III) pBR322 plazmitinin yorumu	101

TABLO DİZİNİ

Tablo 3.1.	3a bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum verileri	63
Tablo 3.2.	3d bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum verileri	67
Tablo 3.3.	3a bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı aydınlatma verileri	71
Tablo 3.4.	3a bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °)	72
Tablo 3.5.	3a bileşiğinin hidrojen bağları geometrisi (Å, °).Simetri kodu:	72
Tablo 3.6.	4a bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum verileri	73
Tablo 3.7.	Farklı bazlar kullanılarak 3-siyanobenzil substitüentli 6a kompleksinin Sonogashira eşleşme tepkimeleri	92
Tablo 3.8.	Farklı çözücüler kullanılarak 3-siyanobenzil substitüentli 6a kompleksinin Sonogashira eşleşme tepkimeleri	93
Tablo 3.9.	2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ komplekslerinin 6a-g katalizörlüğünde aril bromürlerin kullanıldığı Sonogashira eşleşme reaksiyonları	94
Tablo 3.10.	İnsan karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA I & II) ve ksantinoksidaz enzimi(XO) üzerindeki NHC komplekslerinin 5a-f inhibisyon değeri (IC ₅₀)	104

ŞEMA DİZİNİ

Şema 1.1.	NHC'lerin yapısal özellikleri	3
Şema 1.2.	Karben-metal komplekslerinin yapısal özellikleri	5
Şema 1.3.	Pd-PEPPSI komplekslerinin yapısal özellikleri	6
Şema 1.4.	Pd-PEPPSI kompleksleri ve kullanım alanları	11
Şema 1.5.	NHC-Ag(I) komplekslerinin kullanım alanları	18
Şema 1.6.	RuNHC komplekslerinin yapısal özellikleri	21
Şema 1.7.	Enzim inhibisyon mekanizmaları	35
Şema 3.1.	3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd komplekslerinin katalitik ve biyolojik aktiviteleri	60
Şema 3.2.	3-siyanobenzil sübstitüentli karben öncülleri (1) ve NHC-Pd-piridin kompleksleri 2	62
Şema 3.3.	3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-morfolin kompleksleri 3a-f ...	62
Şema 3.5.	3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol]kompleksleri 4a-c	73
Şema 3.6.	3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-(2-aminopiridin) kompleksleri 5a-g	76
Şema 3.7.	3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-trifenilfosfin kompleksleri 6a-g	81
Şema 3.8.	3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Ag kompleksleri 7a-c.	85
Şema 3.9.	3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Ru kompleksleri 8a-c.	87
Şema 3.10.	DNA çalışması incelenen NHC-Pd-L (L:morfolin veya 1-(3-siyanobenzil)benzimidazol) kompleksleri	97

SİMGELER VE KISALTMALAR

NHC	<i>N</i> -heterosiklik karben
DMF	Dimetilformamit
MIC	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
PTC	Faz Transfer Şartları
Kat	Katalizör
Bü ^t	<i>ter</i> -Bütil
e.n.	Erime noktası
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
CFU	Koloni Oluşum Ünitesi
<i>p</i> -	Para
Ar	Aril
Me	Metil
K	Kelvin
°C	Santigrat derece
<i>p</i> -cym	<i>p</i> -simen
s	singlet
d	dublet
t	triplet
k	kuartet
m	multiplet
PBS	fosfat tuzu tamponu
µL	mikro litre

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

3-SİYANOBENZİL SÜBSTİTÜYENTLİ NHC-Pd-L (L: MORFOLİN, FOSFİN, 2-AMİNOPİRİDİN) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

Ferhat TÜRKER

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı

123 + xviii sayfa

2020

Danışman: Prof. Dr. Yetkin GÖK

N-Heterosiklik karben ligantlarının (NHC) geçiş metalleri ile yaptıkları komplekslerin katalitik alandaki başarısı; metal ile karben karbonu arasındaki güçlü bağ nedeniyle katalizörün bozunmamasına, NHC ligand yapısının metal merkezi üzerindeki sterik ve elektronik etkisi ile aktivitesini arttırmasına bağlıdır. Birçok metal-NHC kompleksleri güçlü biyolojik aktiviteleri ve düşük yan etkilerinden dolayı tıpta metaloilaçlar olarak ön plana çıkmaktadır. Özellikle, bu yeni kompleksler arasında Ag(I)-, Au(I)-, Ru(II)- ve Pd(II)-NHC kompleksleri, uygulama biçimleri ve yeni ilaçların dizaynını kolaylaştırmaları yönünden öne çıkmaktadır.

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı bu tez kapsamında yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar dokuz başlık altında özetlenebilir:

1) 3-siyanobenzil sübstitüyentli karben öncüllerinden (**1**) sentezlenen NHC-Pd-piridin kompleksleri (**2**) ile morfolin'in tepkimesinden NHC-PdBr₂-morfolin (**3a-e**) kompleksleri elde edilmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

2) Sentezlenen NHC-PdBr₂-piridin kompleksleri ile 1-(3-siyanobenzil)benzimidazol bileşiğinin tepkimesinden dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](3-siyanobenzilbenzimidazol)(palladyum(II)) (**4a-c**) elde edilmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

- 3) NHC-Pd-piridin kompleksleri (2) ile 2-aminopiridin'in tepkimesinden NHC-PdBr₂-(2-aminopiridin) (5a-f) kompleksleri elde edilmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.
- 4) NHC-Pd-piridin kompleksleri (2) ile trifenilfosfin'in tepkimesinden NHC-PdBr₂-PPh₃ (6a-g) kompleksleri elde edilmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.
- 5) Karben öncülleri (1) ile Ag₂O'in tepkimesinden Ag(I)NHC kompleksleri (7a-c) sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.
- 6) Ag(I)NHC kompleksleri (7) ile [RuCl₂(p-simen)]₂'nin tepkimesinden (transmetalasyon yöntemi) NHC-RuCl₂(p-simen) (8a-c) sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.
- 7) NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (6a-g) sulu ortamda Sonogashira tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir.
- 8) NHC-PdBr₂-morfolin (3a-e), dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](3-siyanobenzilbenzimidazol)(palladyum(II)) (4a-c), NHC-Ag (7a-c) ve NHC-Ru (8a-c) komplekslerinin DNA bağlanma etkileri incelenmiştir.
- 9) NHC-Pd(II)-(2-aminopiridin) komplekslerinin (5) Ksantin Oksidaz (XO) ve Karbonik anhidraz (CA) enzimlerine karşı inhibisyon etkileri incelenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: *N*-heterosiklik karben; Benzimidazol; Gümüş-NHC kompleksleri; NHC-Pd(II)-morfolin kompleksleri; NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri; Sonogashira eşleşme tepkimesi; Enzim inhibisyonu; DNA bağlanma; X-kristalografi

ABSTRACT

M.Sc.Thesis

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 3-CYANOENZYL SUBSTITUTED NHC-Pd-L (L: MORPHOLIN, PHOSPHINE, 2-AMINOPIRIDINE) COMPLEXES

Ferhat TÜRKER

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Chemistry Department

2020

123 + xviii sayfa

Supervisor: Prof. Dr. Yetkin GÖK

The success of N-Heterocyclic carben ligands (NHC) with transition metals in the catalytic field; due to the strong bond between metal and carbene carbon, the catalyst does not degrade, and the NHC ligand structure increases its activity with its steric and electronic effect on the metal center. Many metal-NHC complexes come to the forefront in medicine as metal medicaments due to their strong biological activities and low side effects. In particular, Ag (I) -, Au (I) -, Ru (II) - and Pd (II) -NHC complexes stand out among these new complexes in that they facilitate the application and design of new drugs.

For the reasons stated above, the studies and the results obtained within the scope of this thesis can be summarized under nine headings:

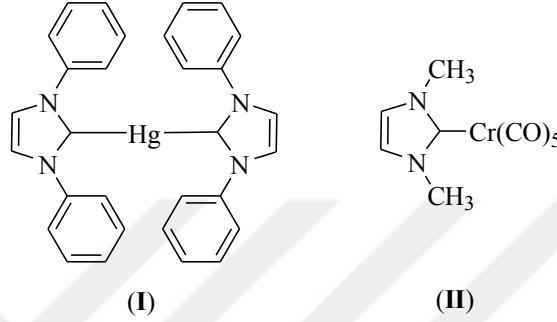
- 1) NHC-Pd-pyridine complexes
- 2) synthesized from 3-cyanobenzyl substituted carbene precursors
- 1) and NHC-PdBr₂-morpholine (3a-e) complexes were obtained from the reaction of morpholine. The structures of the synthesized complexes are illuminated by appropriate spectroscopic methods.

- 2) Dibromo [1- (3-cyanobenzyl) -3- (4-methylbenzyl) benzimidazole-2-ylidene (3-cyanobenzyl)benzimidazole) from the reaction of the synthesized NHC-PdBr₂-pyridine complexes and 1- (3-cyanobenzyl) benzimidazole compound (II)] (**4a-c**). The structures of the synthesized complexes were illuminated by appropriate spectroscopic methods.
- 3) NHC-PdBr₂- (2-aminopyridine) (**5a-f**) complexes were obtained from the reaction of NHC-Pd-pyridine complexes (**2**) and 2-aminopyridine. The structures of the synthesized complexes are illuminated by appropriate spectroscopic methods.
- 4) NHC-PdBr₂-PPh₃ (**6a-g**) complexes were obtained from the reaction of NHC-Pd-pyridine complexes (**2**) and triphenylphosphine. The structures of the synthesized complexes are illuminated by appropriate spectroscopic methods.
- 5) Ag (I) NHC complexes (**7a-c**) were synthesized from the reaction of Ag₂O with carben precursors (**1**) and their structures were illuminated by appropriate spectroscopic methods.
- 6) Ag (I) was synthesized from the reaction of NHC complexes (**7**) and [RuCl₂(*p*-simen)]₂ (transmetalation method), NHC-RuCl₂(*p*-simen) (**8a-c**) and their structures were illuminated by appropriate spectroscopic methods.
- 7) The catalytic activities of NHC-Pd(II)-PPh₃ complexes (**6a-g**) in Sonogashira reactions in aqueous medium were investigated.
- 8) NHC-PdBr₂-(morpholine) (**3a-e**), dibromo [1-(3-cyanobenzyl)-3-(4-methylbenzyl) benzimidazol-2-ylidene(3-cyanobenzyl)benzimidazole](palladium(II)] DNA binding effects of (**4a-c**), NHC-Ag (**7a-c**) and NHC-Ru (**8a-c**) complexes were investigated.
- 9) Inhibition effects of NHC-Pd(II)-(2-aminopyridine) complexes (**5**) against Xanthine Oxidase (XO) and Carbonic anhydrase (CA) enzymes were investigated.

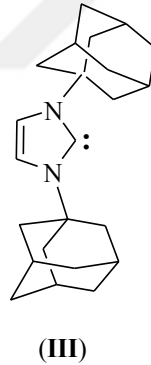
KEY WORDS: *N*-heterocyclic carbene; benzimidazole; Silver-NHC complexes; NHC-Pd(II)-morpholine complexes; NHC-Pd(II)-PPh₃ complexes; Sonogashira coupling reaction; Enzyme inhibition; DNA binding; X-crystallography.

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

Öfele ve Wanzlinck tarafından 1968’de yapılan imidazol-2-ilidenlerin başarılı metallenmesi sonucu elektronca zengin olefinlerden *N*-heterosiklik karben komplekslerinin sentezlenmesi fikri doğmuştur [1,2]. İlk NHC geçiş metal kompleksleri civa (**I**) ve krom (**II**) metalleri kullanarak sentezlenmiştir [3,4].

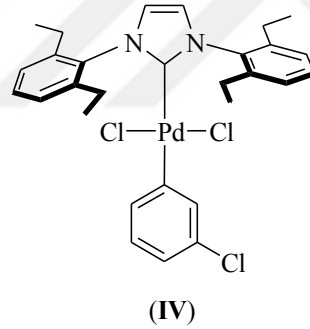


Arduengo ve arkadaşları tarafından 1991’de gerçekleştirilen ilk karben (**III**) izolasyonu *N*-heterosiklik karben kimyası için büyüyen ilginin temelini oluşturmuştur [5].



Hermann ve çalışma arkadaşları 1998’de ilk Pd(II)-NHC komplekslerini sentezlemişlerdir [6] ve hala etkili ve uygulama alanları geliştirilmiş yeni metal-NHC kompleksleri üzerine çalışmalar devam etmektedir [7]. Pd(II)-NHC kompleksleri tetrahedral ya da kare düzlem gibi değişik moleküler geometride bulunabilir [8]. NHC’lerdeki azot atomu ile alkil, aril gibi süstitüent ve fonksiyonel gruplar, komplekslerin elektronik ve sterik özelliklerini etkilemektedir [9]. Pd(II)-NHC kompleksleri bir ya da daha fazla NHC ligandıyla iyonik ya da nötral kompleksler oluşturabilmekte, dolayısıyla Pd(II) iyonu ve karben karbon’u arasında güçlü lineer koordinasyon meydana getirmektedir [10]. Ayrıca Pd(II)-NHC bileşiklerindeki O, S, N ve P gibi donör atomlar palladyum metali ile şelat oluşturmalarına

ya da bağlanmasıyla kısıkaç (pincer) kompleksler olarak adlandırılan koordinasyon bileşiklerin oluşturulmasına neden olmaktadır [11-14]. Böyle kısıkaç ligantlara sahip Pd(II)-NHC kompleksleri metal üzerinde etkili bir koruma sağlayarak katalizörün kararlılığını artırmaktadır [13,15-17]. Pd komplekslerinin olağanüstü kararlılık sergilemeleri, aktivasyonu ve katalitik aktiviteleri ile NHC ligandı üzerindeki grupların kolay ayarlanabilirliği "ideal katalizör" için, NHC)-Pd(II) komplekslerinin tercih edilmesine neden olmaktadır. NHC-Pd(II) katalizörünün tek dezavantajı katalitik işlem sırasında kararlılığına rağmen, tepkime koşulları altında Pd⁰a indirgenmesi sırasında ekstra aktivasyon enerjisine gerek olmasıdır. Bu nedenle çapraz eşleşme tepkimeleri için daha etkili katalizörlerin araştırılması yanında, palladyum merkezine güçlü bir bağ oluşturan NHC ligandına ilave ikici bir lidandın bağlı olduğu Pd-PEPPSI (IV) kompleksleri "son nesil katalizörleri" olarak ön plana çıkmıştır [18]. NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri Pd-PEPPSI kompleksleri olarak bilinir. PEPPSI, "Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation" İngilizce tanımının kısaltmasıdır.



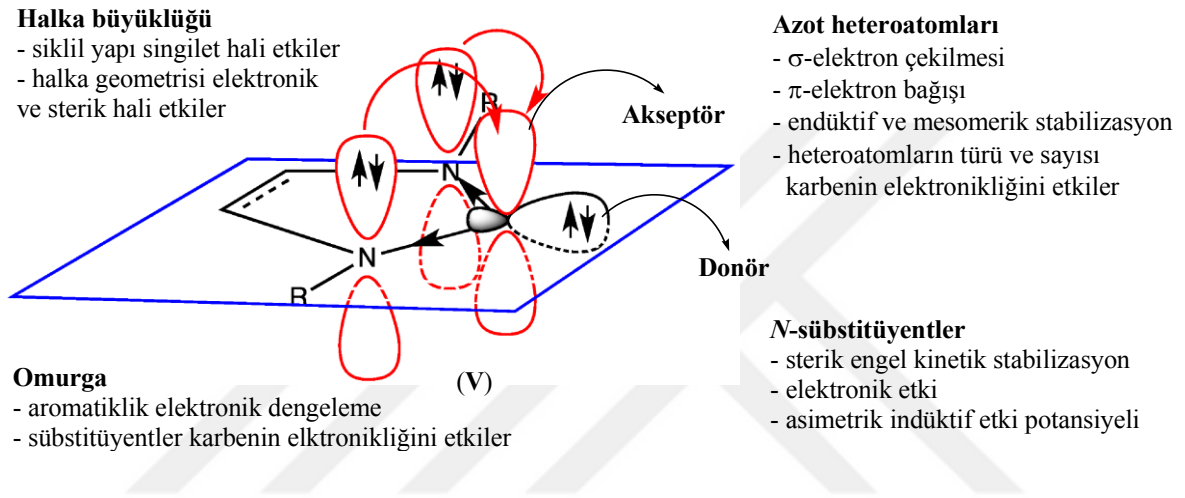
Pd-PEPPSI komplekslerinin daha yüksek katalitik aktivite göstermelerinin nedeni, tepkimenin aktivasyon aşamasında kararlı NHC-Pd(II)-L (L: azot, oksijen veya fosfor gibi ligand) kompleksinden aktif Pd(0)NHC türünün oluşumu sırasında ikincil ligandın kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC türüne yeniden koordine olma eğiliminin daha yüksek olması ile açıklanmaktadır.

Metaloilaçların sentezleri, ilaç olarak etkileri ve güvenli olmaları açısından büyümeyi ve gelişmeyi sürdürmektedir [19]. Cisplatin ve karboplatin gibi platin içeren kompleksler kanser terapileri üzerinde etkili sitotoksik aktivite sergilemektedir. Palladyum içeren kompleksler de yine bu platin komplekslerine yapısal olarak benzemelerinden dolayı antikanser ajanları olarak doğal bir potansiyele sahiptirler. Pd(II) içeren NHC

ligantları da hem biyolojik hem de katalitik olarak tercih edilebilir potansiyele sahiptir. [20].

1.1. *N*-Heterosiklik Karbenler ve Metal Kompleksleri

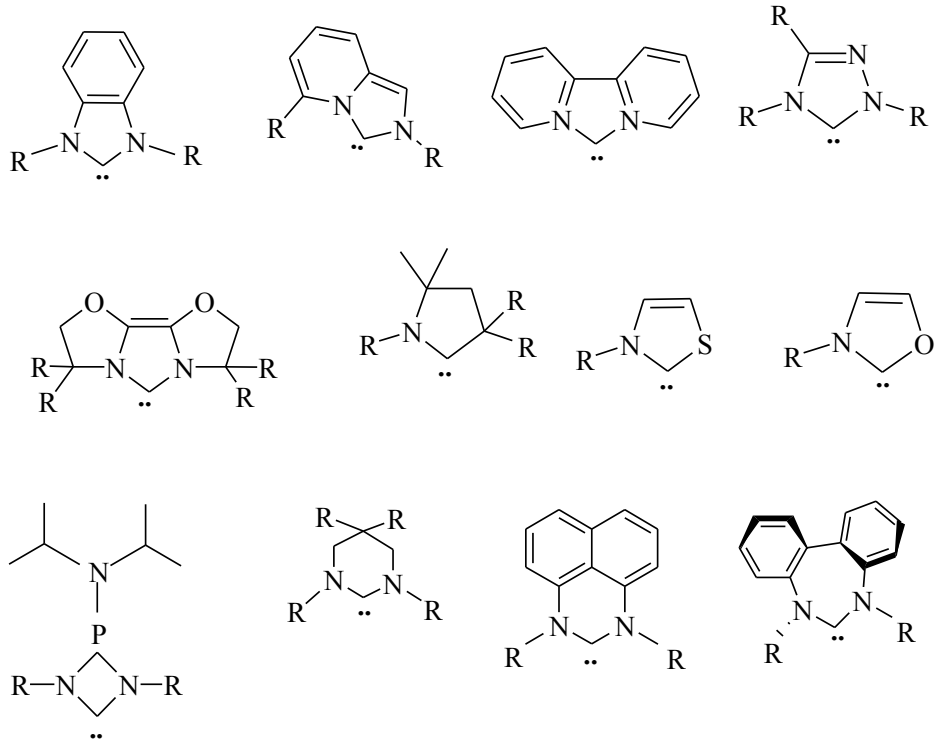
N-Heterosiklik halkadaki en az bir azot atomuna bağlı olan divalent karbenik merkeze sahip singlet karben, *N*-heterosiklik karben (NHC) (V) olarak tanımlanmaktadır (Şema 1.1) [21].



Şema 1.1. NHC'lerin yapısal özellikleri.

NHC'ler genellikle diazolyum tuzlarının deprotonasyonundan sentezlenen siklik karbenlerdir [22]. Bundan dolayı bu yeni ligandların kompleksleşme kimyası yapılan araştırmaların merkezini oluşturmaktadır. Ayrıca, NHC'lerin metaller ile güçlü sigma bağları yaptıkları göz önünde bulundurulursa bu karbenlerin metal komplekslerinin katı (solid) destekler üzerindeki immobilizasyonunda önemli rol oynamakta ve doğru yerlerde durmalarını sağlamaktadırlar.

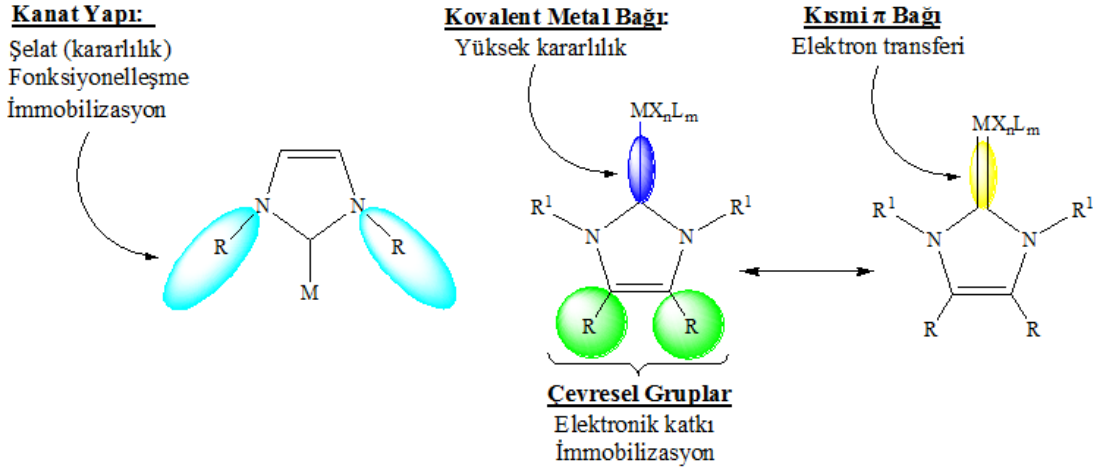
İmidazol, triazol, tertrazol, pirazol, benzimidazol, oksazol, tiyazol gibi beş halkalı tuzlar ya da bunların kısmen doymuş tuzları veya büyük halkalı *N*-heterosiklik tuzlarının uygun bazlarla deprotonasyonu NHC'leri hazırlamanın en yaygın yoludur (Şekil 1.1). NHC öncülü olarak çok kullanılan imidazolyum ve benzimidazolyum tuzlarının pKa değerleri 21 ile 24 arasındadır ve bu değerler onları nötral karbonil karbon asitleri, aseton ve etil asetat arasında bir yere koymaktadır [23].



Şekil 1.1. Bazı *N*-heterosiklik karben türleri.

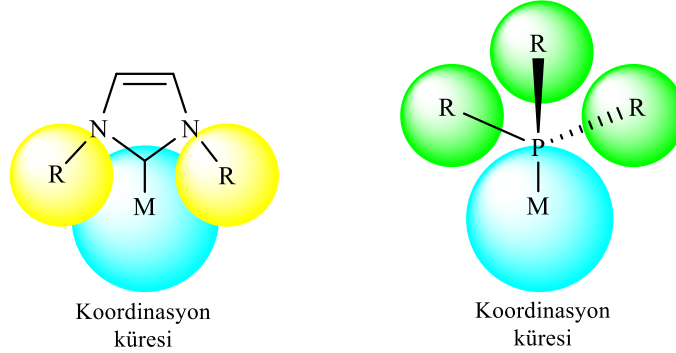
NHC'ler, geçiş-metal kompleksleri için önemli ligand sınıfını oluşturmakta, buna ek olarak etkili organokatalizörler ve kimyasal reaktant olarak da kullanılabilirler [24]. Katalizör olarak kullanılan komplekslerin hazırlanmasında çoğunlukla geçiş metallerinin kullanılmasının iki nedeni vardır. Geçiş metallerinin oksidasyon basamaklarının yüksek olması ve bu metallerin oksidasyon basamakları arasındaki geçişlerin düşük enerji gerektirmesidir.

NHC-metal komplekslerinde, NHC ligandı karben karbonu üzerindeki iki elektronu metale vererek (σ -verici) kuvvetli sigma bağı ve boş p orbitaline metalden elektron kabul ederek (π -geri alıcı) zayıf π bağı oluştururlar. Bu ligantlar metal ile kuvvetli σ -bağı yaptıkları için metal merkezinden kolaylıkla ayrılmaları mümkün değildir. NHC'de bulunan azot atomları üzerinde bulunan bağ yapmayan elektron çiftlerinin karben karbonu üzerindeki boş p orbitaline aktarılması sonucu metal-karbon arasında oluşan sigma bağı destekleyerek bağı kuvvetini artırmaktadır [25]. Ayrıca azot atomuna bağlı fonksiyonel grupların değişimi ile *N*-heterosiklik karbenler sentetik esneklik gibi önemli bir özelliğe sahip olmaktadır (Şema 1.2).



Şema 1.2. Karben-metal komplekslerinin yapısal özellikleri.

Fosfinler ve NHC'ler benzer elektronik yapıya sahip olmalarına rağmen bu ligandlar metalle koordine olduklarında, şekil bakımından çok büyük farklılık gösterirler (Şekil 1.2.). Fosfin ligandı üzerindeki üç süstitüent metalden geriye doğru uzaklaşarak bir koni oluştururken, NHC azot atomları üzerindeki süstitüentler, metal merkezi etrafında bir kanat oluşturur. NHC'deki bu düzenlenme, süstitüentlerin metal merkezi üzerinde çok daha güçlü bir etkiye sahip olmasını sağlamaktadır.



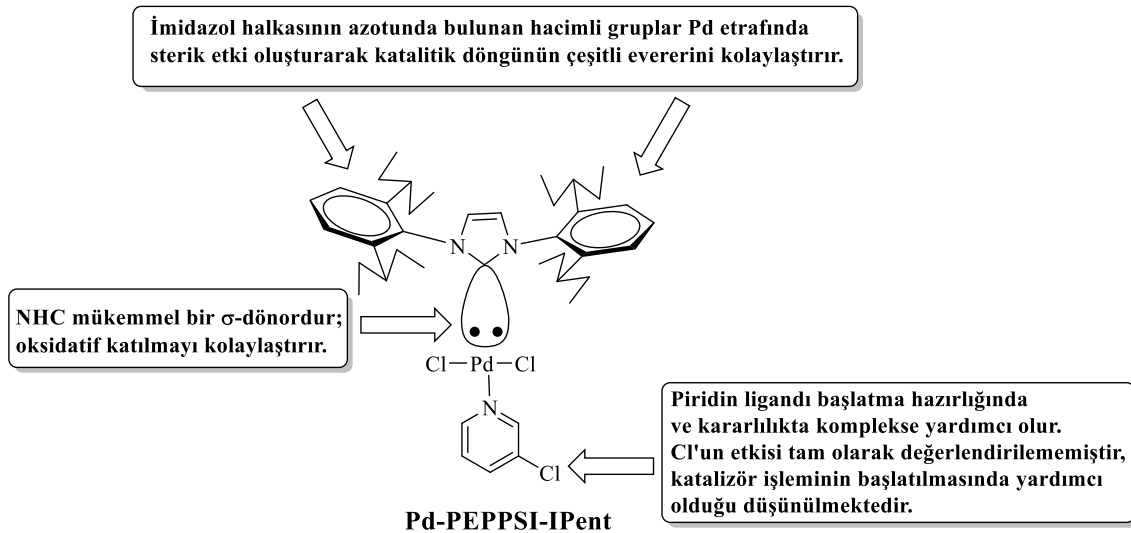
Şekil 1.2. NHC-M ve fosfin-M komplekslerinin yapısal özellikleri.

NHC'lerdeki M-C bağının fosfinlerdeki M-P bağından daha uzun olduğu tespit edilmiştir. NHC üzerindeki azot atomlarına bağlı süstitüentler ligandın sterik özelliğini değiştirebilmektedir. Ayrıca azot atomları üzerindeki gruplar değiştirilerek sterik ve elektronik özellikleri çok farklı ligand dizayn edilebilmesi, NHC'lerin, fosfinlerden daha çok ilgi çekmesine neden olmaktadır. NHC ligandların anizotropik olması ve böylece

metal-karben bağı etrafında dönme özelliğiyle sterik ve elektronik özelliklerini büyük ölçüde değiştirebilmektedir [26].

1.2. Pd-PEPPSI Kompleksleri (PEPPSI: Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation)

1998'de Hermann ve çalışma arkadaşları tarafından ilk NHC-Pd(II) kompleksleri sentezinden [27,28] bugüne hala etkinliklerini ve uygulama alanlarını geliştirmek için yeni NHC-Pd(II) kompleksleri üzerine çalışmalar devam etmektedir [28-31]. NHC-Pd(II) komplekslerinin sentezi çoğunlukla Pd(MeCN)Cl₂, Pd(MeCN)Br₂, Pd(COD)Cl₂ gibi palladyum bileşikler ile NHC-Ag(I) kompleksleri arasındaki transmetalasyon tepkimesi ile yapılmaktadır [32]. Nadir olmakla birlikte diğer bir yöntem ise diazolyum tuzlarının deprotonasyonu ile elde edilen serbest karbenlerden kompleks sentezlenebilmektedir [33]. NHC-Pd(II) komplekslerinin tetrahedral ya da karedüzlem gibi değişik yapısal geometriye sahip olmaları [8], NHC azot atomları üzerindeki gruplara bağlı olarak komplekslerin elektronik ve sterik özelliklerinin değiştirilebilmesi [9] ve O, S, N, P gibi donör atomların varlığında pincer kompleksler oluşturmaları bu komplekslerin diğer metal-NHC komplekslerine göre daha kararlı olmasını ve farklı biyolojik aktivite kazanmasını sağlamaktadır [11-17].



Şema 1.3. Pd-PEPPSI komplekslerinin yapısal özellikleri.

Yukarda belirtilen nedenlerden dolayı organik sentez tepkimeleri için NHC-Pd(II) kompleksleri büyüyen ve önde giden katalizörler olarak karşımıza çıkmaktadır [34,35]. 1960'dan günümüze kadar nükleofilik karbenler kullanılarak doymuş ya da doymamış çekirdeğe sahip birçok kararlı *N*-heterosiklik karben kompleksleri hazırlanmış ve C-C, C-N, C-O eşleşme tepkimelerinde katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Organ ve çalışma ekibi 2006 yılında Pd-NHC komplekslerinin sentezi için *N*-heterosiklik öncüllerinin zayıf bazlarla yüksek sıcaklıkta *in situ* deprotonasyonu ile daha kararlı ve birçok organik tepkimelerde daha iyi katalitik aktivite gösteren NHC-Pd-(3-klorpiridin) komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu kompleksler Pd-PEPPSI kompleksleri olarak tanımlanmış ve bu bileşiklerin yapısal özellikleri şema 1.3'de özetlenmiştir [18].

Pd-PEPPSI kompleksleri ile karşılık geldikleri bis-Pd kompleksleri karşılaştırıldığında Pd-PEPPSI komplekslerin hava ve neme karşı daha kararlı oldukları görülmektedir. Ayrıca, bu iki ligantlı kompleksler sentetik olarak daha kolay hazırlanabilmektedir. Katalizör hazırlanmasında ve/veya stabilizasyonunda kullanılan ikinci ligandın merkez metalinden daha kolay ayrılması ile katalitik işlem sırasında ilk indirgeme (yani Pd(0)NHC) daha kolay gerçekleşmektedir. Böylece iki ligandlı palladyum komplekslerinin daha yüksek katalitik aktivite göstermeleri; kararlı Pd(II)NHC'lerden, aktif Pd(0)NHC komplekslerinin oluşur. Bu sırada koordinasyon bağı yapan ikincil ligandın metalden kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC komplekslerine tekrar koordine olma eğiliminin daha fazla olması ile açıklanmaktadır.

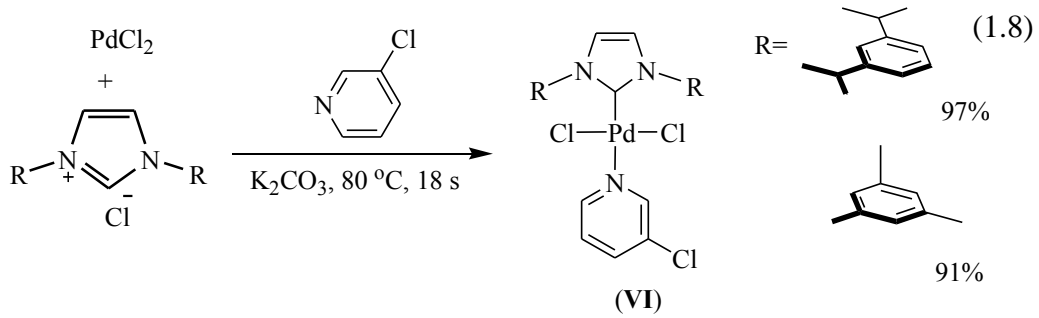
1.2.1. Pd-PEPPSI komplekslerinin sentezi

PEPPSI-Pd komplekslerinin sentezinde, NHC ligadının azot atomuna bağlı bulunan gruplar kadar, yapısındaki karbenin sterik ve elektronik özellikleri dikkate alındığında yaygın olarak kullanılan üç yöntem vardır: (i) imidazolyum tuzlarının *in situ* deprotonasyonu, (ii) dikarbenlerin yarılmaları ve (iii) yer değiştirme yöntemi

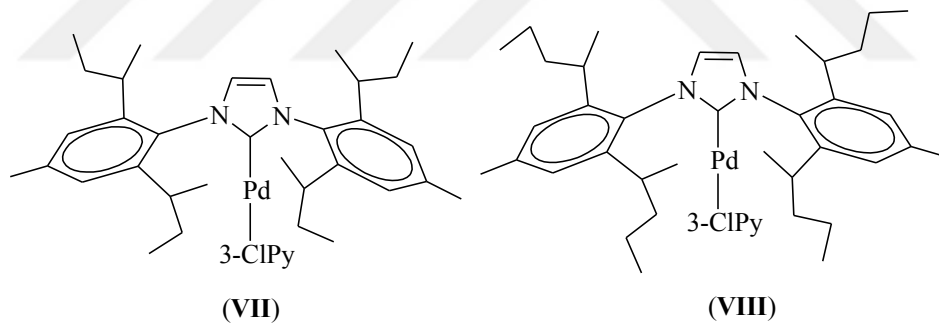
(i) İmidazolyum tuzlarının *in situ* deprotonasyonu

Organ ve çalışma ekibi, 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, NHC komplekslerin sentezinde azolyum tuzlarının *in situ* deprotonasyonunu ile kuvvetli baz ve yüksek sıcaklığın kullanılmadığı yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem kolaylığı ile dikkat çekmektedir. “**Birinci Nesil Pd-PEPPSI**” kompleksleri (VI) olarak adlandırılan

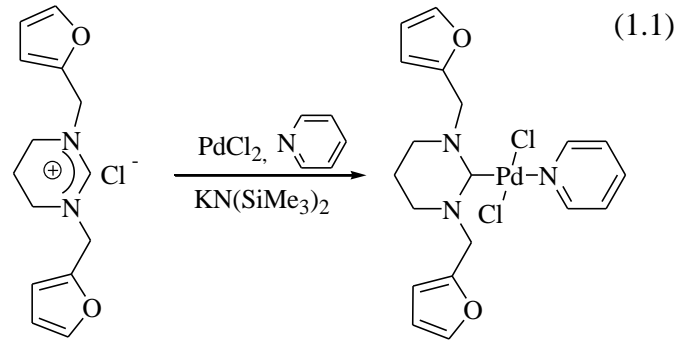
bileşikler; diazolyum tuzu, PdCl₂ ve K₂CO₃'ün 3-klorpiridin içerisinde 80 veya 110 °C'de ısıtılması ile sentezlenmiştir (1.1). Daha sonrasında kullanılan bu yöntem iki ligandlı palladyum komplekslerinin sentezinde yaygın hale gelmiştir [36-38].



“İkinci Nesil Pd-PEPPSI” olarak adlandırılan ve PEPPSI-Ibu (VII) ve Pd-PEPPSI-Ipent (VIII) gibi hacimli grup içeren komplekslerin katalitik aktivitelerinin azot atomu üzerinde küçük grup içeren komplekslere göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalar sonucunda gözlenmiştir [39,40].

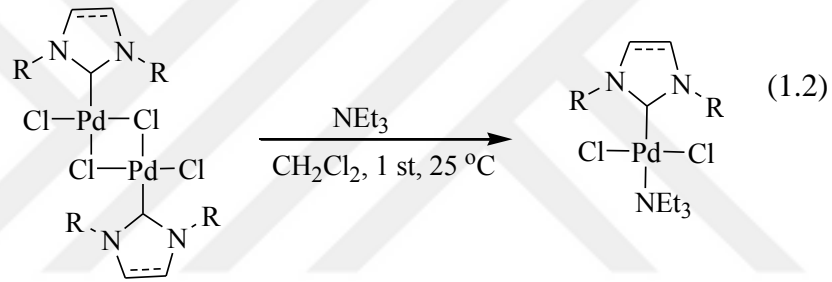


Birinci ve ikinci nesil Pd-PEPPSI kompleksleri genelde imidazol ve benzimidazol gibi aromatik temelli NHC ligantlarını içermektedir ve bu komplekslerin sentezinde K₂CO₃ gibi zayıf bazik özellik gösteren bir tuz kullanılmaktadır. Pirimidin, diazepin gibi genişletilmiş halkaya sahip veya imidazolidin gibi aromatik olmayan doymuş halka içeren Pd-PEPPSI komplekslerin sentezinde KN(SiMe)₂, lityum diizopropilamid gibi daha kuvvetli baz kullanılması gerektiği görülmüştür (1.1) [41]. Beşden daha büyük halkaya sahip ve aromatik olmayan NHC'lerin bazikliği aromatik karbenlerden daha fazladır. Dolayısıyla, serbest karben oluşumu için genişletilmiş halkaya sahip ve aromatik olmayan NHC öncüllerinin deprotonasyonu için daha güçlü bazlara ihtiyaç duyulmaktadır.

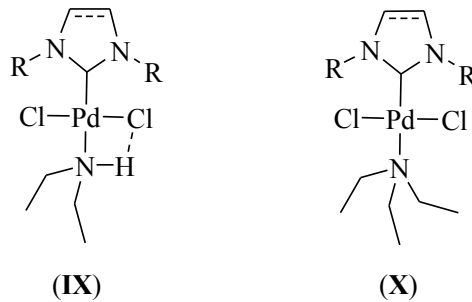


(ii) Dikarbenlerin yarılması

NHC-PdCl₂-triethylamin kompleksleri di-karben komplekslerinin bir azotlu ligand ile etkileştirilmesi ile sentezlenmiştir (1.2) [42,43].

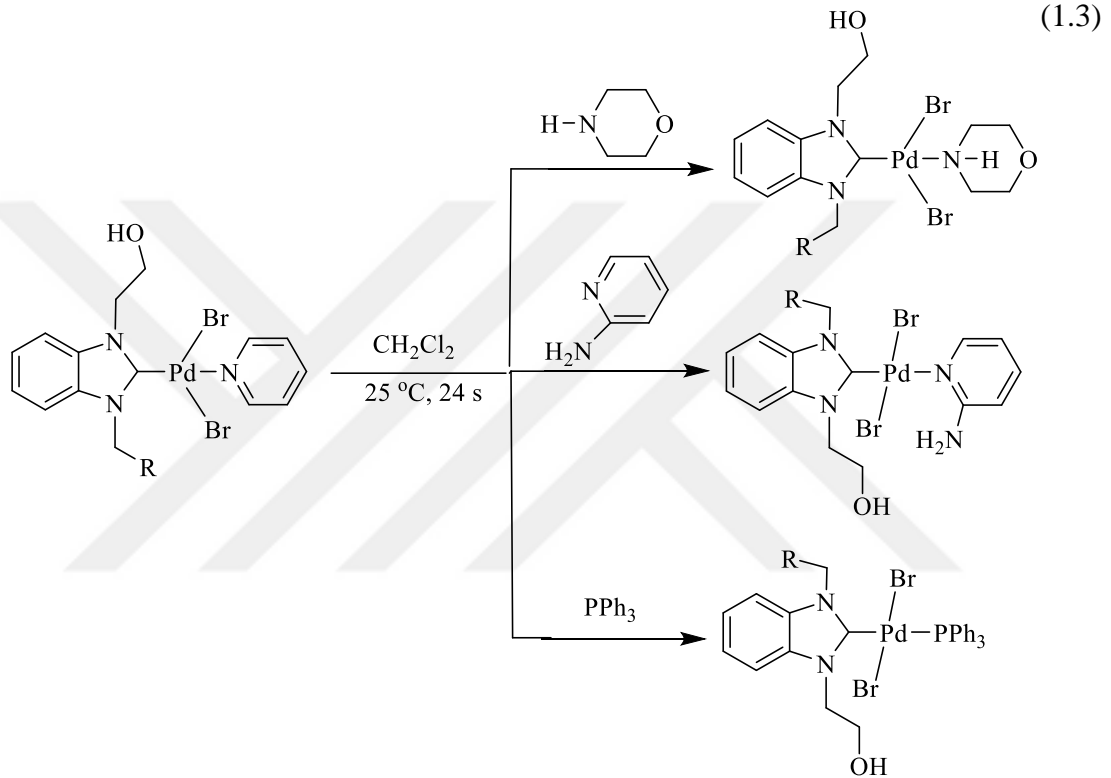


Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada, dietilamin (DEA) ligandının, trietilamin (TEA) ligandına göre daha zayıf σ -sunucusu olması ile eşleşme tepkimelerinde katalitik aktivitelerinin daha yüksek olacağı düşünerek sentezlemiştir. NHC-PdCl₂-DEA (**IX**) kompleksinde, DEA yapısındaki hidrojen ile kompleksteki Pd metaline bağlı Cl atomu arasında molekül içi H-bağı olduğu görülmüştür. DEA ligandın metal merkezine daha güçlü bağlanmış olması nedeniyle NHC-PdCl₂-DEA komplekslerinin eşleşme tepkimelerinde NHC-PdCl₂-TEA komplekslerinden daha düşük aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir [44].



(iii) Yer değiştirme yöntemi

İki ligant içeren karben komplekslerinde, palladyum metaline koordine olan ikinci ligant yerine farklı bir ligandın yer değiştirmesiyle yeni Pd-PEPPSI kompleksleri sentezlenmektedir. Bu yöntemde, yer değiştirme tepkimesinin gerçekleşebilmesi için koordine olacak ligandın ayrılacak olan liganttan daha bazik olması gerekmektedir (1.3) [45,46].



1.2.2. Pd-PEPPSI komplekslerinin kullanım alanları

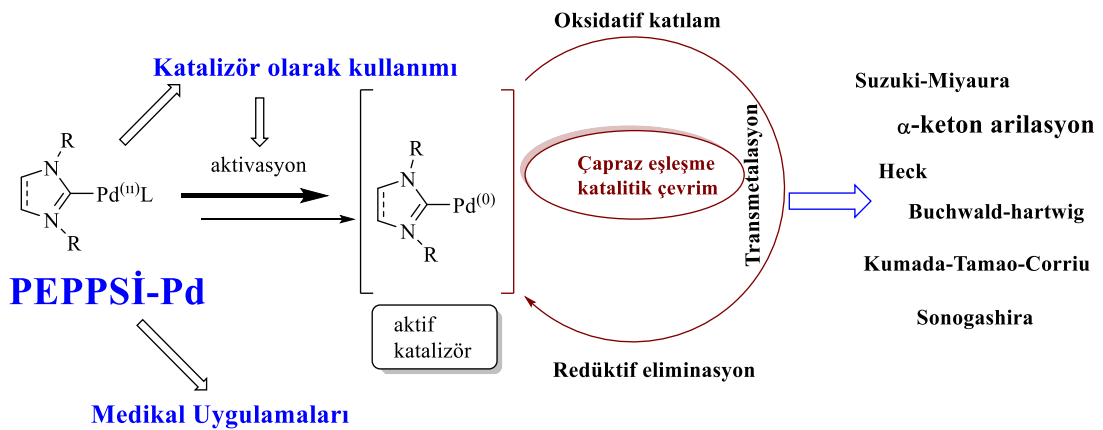
Karbon-karbon bağ oluşumuna izin veren metal katalizörlü çapraz eşleşme tepkimeleri ile ilgili çok önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bu kompleksler arasında özellikle Pd-PEPPSI kompleksleri günümüzde hem akademik alanda hem de endüstride güçlü bir sentetik araç olarak kullanımı dikkat çekmektedir. Bu bağlamda, palladyum tartışmasız en çok çalışılan geçiş metalidir ve üçüncül fosfin ligandını içeren kompleksler endüstriyel açıdan üstün bir yere sahiptir. *N*-heterosiklik karben ligandı çapraz eşleşme tepkimelerinde fosfin ligandına karşı önemli bir alternatif olmakta ve kullanımı giderek popülerlik kazanmaktadır. NHC'ler, karben karbonu üzerindeki iki elektronu metale vererek kuvvetli sigma bağını ve boş p orbitaline metalden elektron kabul ederek zayıf bir π bağını oluştururlar. Yani NHC'ler kuvvetli σ -verici ve zayıf π alıcıdır. NHC ligantları metalle

kuvvetli σ -bağı yaptıkları için metal merkezinden kolaylıkla ayrılmazlar. NHC'ler, halkaya bağlı fonksiyonel grupların değiştirilebilirliği ile sterik ve elektronik açıdan NHC-metal komplekslerine sentetik esneklik gibi önemli bir özellik kazandırır. Eşleşme tepkimeleri için yeni kataliz sistemlerinin araştırılmasında, metalle güçlü bağ oluşturan Son yıllarda NHC ligandına ilave ikici bir ligandın bağlı olduğu Pd-PEPPSI kompleksleri son nesil katalizörleri olarak ön plana çıkmaktadır [39,40].

Metaloilaçların sentezi, biyolojik etkileri, ilaç olarak etkileri ve güvenli olmaları açısından bu NHC-metal komplekslerine olan ilgi giderek artmaktadır [19]. Cisplatin ve karboplatin gibi platin içeren kompleksler kanser terapileri üzerinde etkili sitotoksik aktivite sergilemektedir. Palladyum içeren kompleksler de yine bu platin komplekslerine yapısal olarak benzemelerinden dolayı antikanser ajanları olarak doğal bir potansiyele sahiptirler [20].

1.2.2.1. PEPPSI-Pd komplekslerinin katalizör olarak kullanımı

Organik ve organometalik kimyada C-C ve C-N bağların oluşum tepkimeleri, medikal uygulama, polimer malzeme, organik sentez ve optik cihazlar gibi birçok alanda ticari ürün sentezinde kullanılan oldukça önemli bir tepkime türüdür. Pd-PEPPSI kompleksleri, C-C ve C-N çapraz eşleşme tepkimeleri (Suzuki-Miyaura, Heck, Sonogashira, Stille, Kumada ve Buchwald-Hartwig gibi) için oldukça yüksek katalitik aktivite gösteren katalizörlerdir (Şema 1.3) [47,48].



Şema 1.3. Pd-PEPPSI kompleksleri ve kullanım alanları.

NHC-Pd katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri, bir nükleofil ile bir elektrofilyl arasında tekli bağ meydana getiren bir dizi transformasyonu kapsamaktadır [49]. Termodinamik açıdan tepkime bir inorganik tuzun oluşmasıyla ilerler. NHC-Pd komplekslerinin eşleşme tepkimelerinde kullanılmasının avantajları [18,50].

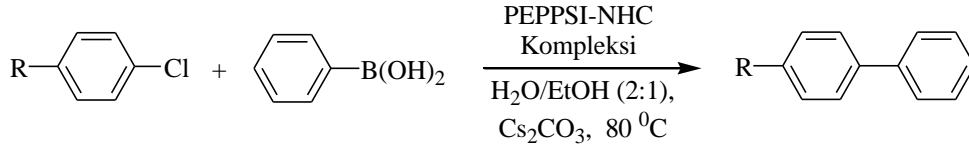
- 1) NHC'nin güçlü σ -verici kabiliyeti ile palladyum üzerindeki elektron yoğunluğu artırılan NHC-Pd kompleksi aril halojenürlerin yükseltgen katılmasını kolaylaştırır.
- 2) PEPPSI-Pd katalizörlerin daha yüksek katalitik aktivite göstermelerinin nedeni, kararlı Pd(II)NHC'lerden, aktif Pd(0)NHC komplekslerinin oluşur. Bu sırada koordinasyon bağı yapan ikincil ligandın metalden kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC komplekslerine tekrar koordine olma eğiliminin daha fazla olması ile açıklanmaktadır.
- 3) NHC'lerin metal üzerine uyguladıkları sterik engel redüktif eliminasyonu kolaylaştırır. Ayrıca, NHC-Pd komplekslerin kararlı, depolanabilir olması, hava ve neme karşı kararlılığı, sulu çözeltiler ile çalışılabilmesi, sentez kolaylığı, tepkime koşulları altında kolayca aktive olması gibi özellikleri, diğer katalizörlere karşı belirli avantajlar sağlamaktadır.

Pd-PEPPSI katalizli eşleşme tepkimelerinde katalitik çevrim üç aşamadan oluşmaktadır. Oksidatif katılma, transmetalasyon ve redüktif eliminasyon. Bu aşamalardan oksidatif katılma en çok çalışılmış kısımdır. Katalitik çevrimin ilk aşamasında aktif koordine ligandın ayrılması ile NHC-Pd(0) oluşmaktadır. İkinci aşamada, karbon halojenür veya psödohalid bağı içerisine oksidatif katılma meydana gelir. Üçüncü aşamada, organometalik reaktif ile transmetalasyon ve son aşamada organik fragmanların redüktif eliminasyonu NHC-Pd(0) rejenerasyonunu yaparken aynı anda istenen karbon-karbon bağı oluşmaktadır (Şema 1.3).

1.2.2.1.1. Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi

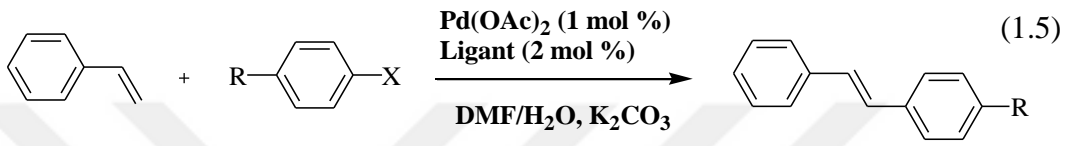
Suzuki-Miyaura tepkimesi, biaril bileşiklerini oluşturmak üzere organoboran türevlerinin aril halojenürlerle palladyum katalizli eşleşme tepkimesi olarak bilinir (1.4) [51]. Organoboran türevlerinin bu tepkimelerde yaygın olarak kullanılmasının nedenleri; ticari olarak kolay bulunması, hava ve neme karşı kararlı ve toksisitesinin düşük olmasıdır. Özellikle palladyum katalizörlerinin su ve alkol gibi çevre dostu çözücü kullanımına imkan vermesi açısından da önemlidir.

(1.4)

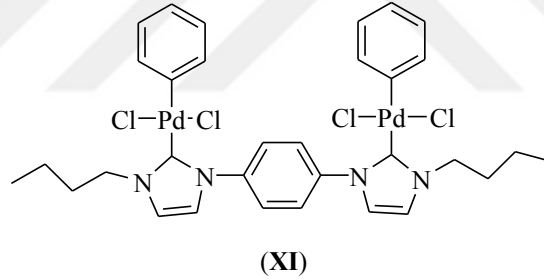


1.3.2.1.2. Mizoroki-Heck tepkimesi

Mizoroki-Heck tepkimesi vinilbenzen ile aril halojenürlerle süstitüye alkenlerin oluştuğu Pd katalizli tepkimeler olarak bilinir (1.5).



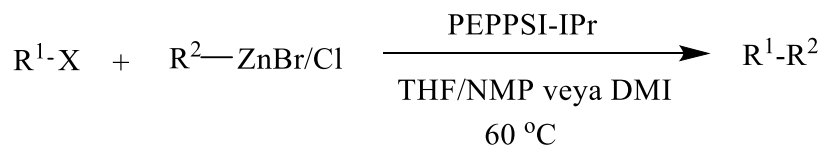
Wang ve arkadaşları, Heck tepkimesinde fenil köprülü Pd-PEPPSI komplekslerinin (XI) oldukça iyi katalitik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [52].



1.3.2.1.3. Negishi Tepkimesi

1977 yılında kullanılan organoaliminyum, organoçinko veya organozirkonyum bileşiklerinin alkil halojenürler ile eşleşme tepkimeleri Negishi tepkimesi olarak bilinmektedir (1.6) [53]. Bahsedilen organometalik bileşikler organomagnezyum bileşikleri kadar yüksek reaktiviteye sahip olmalarından dolayı hassas substratların ve komplekslerin hazırlanmasında Negishi tepkimesi büyük bir öneme sahiptir.

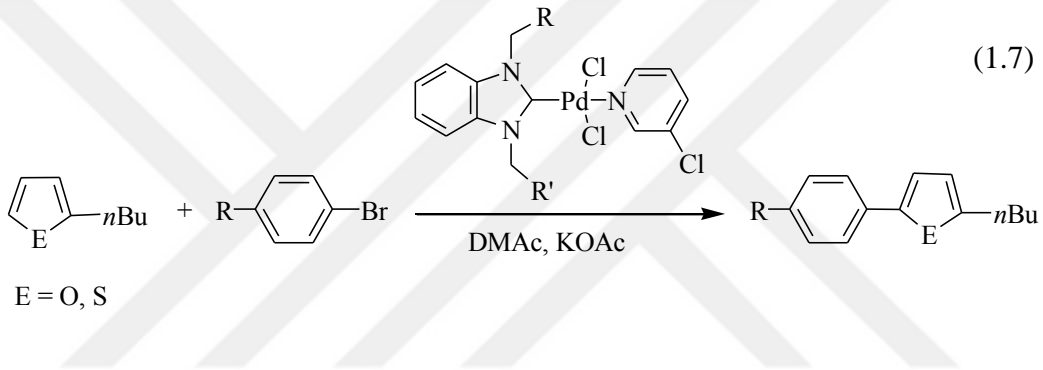
(1.6)



1.2.2.1.4. Doğrudan arilasyon tepkimesi

Heteroaril bileşikleri, biyolojik ve fiziksel özellikleri sebebiyle organik sentez araştırmaları içinde önemli bir yere sahiptir. Heteroaril bileşikleri ile aril halojenürlerin metal katalizli biaril türevi oluşturma tepkimeleri doğrudan arilasyon tepkimesi olarak bilinir [54].

Gök ve arkadaşları, 4-vinilbenzil süstitüentli bis(NHC)₂Pd(II) ve Pd-PEPPSI komplekslerin doğrudan arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktivitelerini incelemiştir (1.7) [55]. Bu çalışmada tiyofen, furan ve tiyazol halkalarının doğrudan arilasyonu incelenmiş ve düşük katalizör miktarı ile yüksek verimlerde arilasyonun gerçekleştiğini göstermişlerdir [56-60].

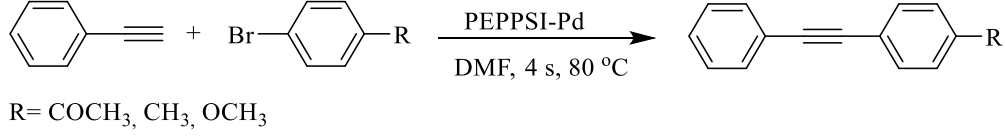


1.2.2.1.5. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi

Sonogashira eşleşme tepkimesi, stokiometrik miktarda geçiş metali iyonu varlığında uç asetilenler ile aril, heteroaril veya vinil halojenürlerin tepkimesinden süstitüye alkinlerin sentezlendiği tepkimelerdir [61,62]. Organik sentezde Sonogashira eşleşmesi tepkimesi önemli ve güçlü sentez yöntemlerinden biridir. Yaygın olarak kullanılan Sonogashira eşleşme tepkimesi birçok sentetik metodolojinin gelişimine yol açmıştır. Bunlar arasında, bakır katalizli eşleşmenin yanında, son zamanlarda geliştirilen Pd katalizli aril eşleşme tepkimelerinde de yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Aril halojenürlerin Pd-katalizli bağlanması, son zamanlarda laboratuvar ölçekli sentez için en önemli yöntem haline gelmiştir. Ancak bakır katalizli eşleşme ucuz fiyat ve çevre dostu doğası nedeniyle hala tercih edilen bir yöntemdir. Yakın zamanda yayımlanmış bir çalışmada Borude ve arkadaşları bakır temelli polimer destekli PS-Cu(I)NHC komplekslerinin Sonogashira tepkimelerinde aktif katalizörler olduğunu açıklamışlardır [63]. Ayrıca Sarmah ve arkadaşları bir çalışmada, Sonogashira tepkimelerinde, palladyum temelli katalizörlerinin aktif katalizörler olduğunu belirtmişlerdir [64].

Aktaş ve arkadaşları 2-hidroksietil sübstitüentli Pd-PEPPSI katalizli Sonogashira eşleşme tepkimesini bakır bileşiğini kullanmadan gerçekleştirmişlerdir [63].

(1.8)



1.3. NHC-Ag (I) Kompleksleri

Periyodik tablonun 11. grubunda bulunan gümüş, oda koşulunda katı halde, parlak beyaz renkli bir elementtir. Gümüş metali çok eski zamanlardan beri antimikrobiyal olarak kullanılmıştır. Depolanan içme sularının depolanması ve saflaştırılmasında da gümüş kullanılmıştır. Gümüş, yanık ve yaratedavilerinde kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Kısaca ilaç endüstrisinde ve tıpta gümüş metali tedavi yöntemlerinde kullanılmıştır.

1993 yılında NHC-Ag kompleksleri katalitik potansiyellerinin test edilmesi için sentezlenmiştir. Ancak bu alanda diğer bileşiklere göre daha düşük potansiyelleri olması sebebiyle farklı biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Ag-NHC'ler katalitik aktivite ile karben transferi tepkimelerinde ve tıpta önemli bir yer tutmaktadır. Ag-karben bağının kolay oluşumu karben karbonu ile gümüş arasındaki etkili elektron değişiminin gerçekleşmesi sonucunda olduğundan çok büyük bir ilgi odağı olmuştur. NHC bileşikleri iyi elektron donörlerdir ve gümüş mükemmel elektron alıcısıdır. Yani elektronik değişim karben karbonundan Ag merkezine sigma bağı üzerinden elektron iletilmesi ve gümüşten karben karbonuna π bağı üzerinden geri verilmesi olarak açıklanabilir.

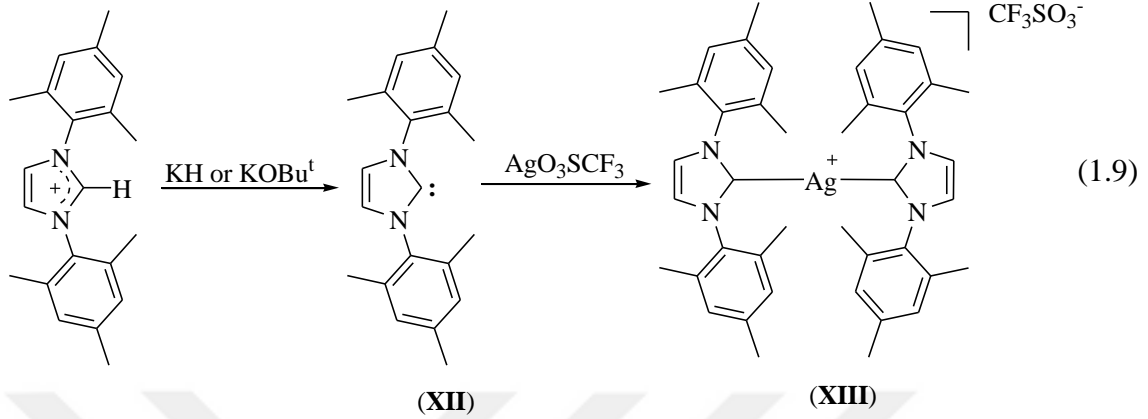
1.3.1. NHC-Ag(I) komplekslerin sentezi

NHC-gümüş kompleksleri, temel olarak doymuş ya da doymamış azolyum tuzları kullanılarak dört farklı yöntemle sentezlenebilir.

1.3.1.1. Serbest karben kullanılarak NHC-Ag(I) sentezi

Azolyum tuzunun kuvvetli bazlarla deproyonyonundan elde edilen serbest karben (XII) ile gümüş tuzunun tepkimesinden NHC-gümüş kompleksi (XIII)

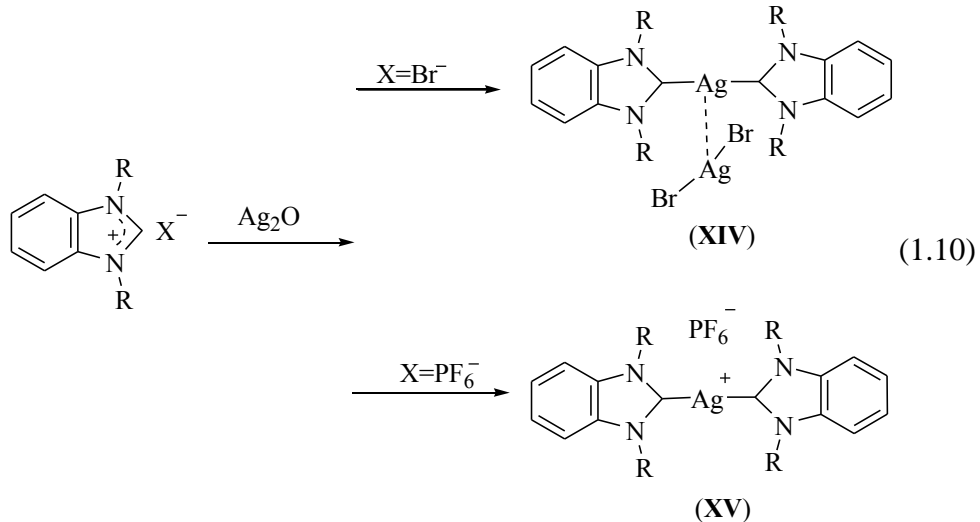
sentezlenebilmektedir (1.9). Günümüzde bu yöntem önemini yitirse de hala NHC-Ag(I) kompleksleri sentezinde kullanılmaktadır [64].



Bu yöntemin dezavantajı serbest karben sentezi aşamasında KH veya KOBu^t gibi kuvvetli bazlar liganttaki diğer asidik protonların deprotonasyonuna neden olur. Bu deprotonasyon, özellikle azot atomlarına bağlı α metilen grupları içeren NHC ligantlarda ayrılmaya neden olabilmektedir [65].

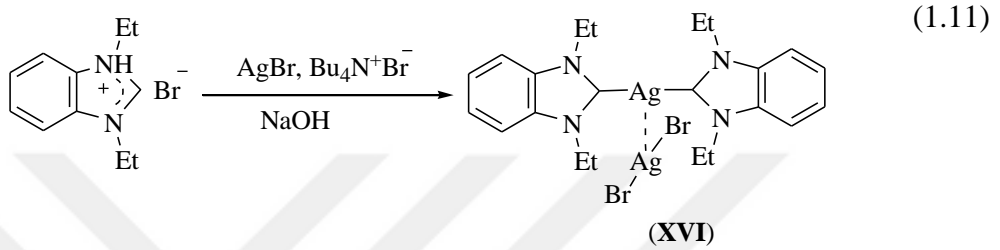
1.3.1.2. Bazik gümüş(I) tuzları kullanarak Ag(I)NHC kompleksi sentezi

Bu yöntemde, Ag₂O, Ag₂CO₃ ve Ag-asetat gibi gümüş bileşikleri kullanılarak NHC-Ag(I) kompleksleri sentezlenmektedir. Bu gümüş bileşikleri içinde en çok gümüş oksit tercih edilir. Çünkü Ag₂O hem baz hem de metalleme ajanı olarak görev yapmaktadır [66]. Lin ve arkadaşları ilk olarak 1998'de bu prosedürü kullanarak **XIV** ve **XV** komplekslerini sentezlemişlerdir (1.10) [67].



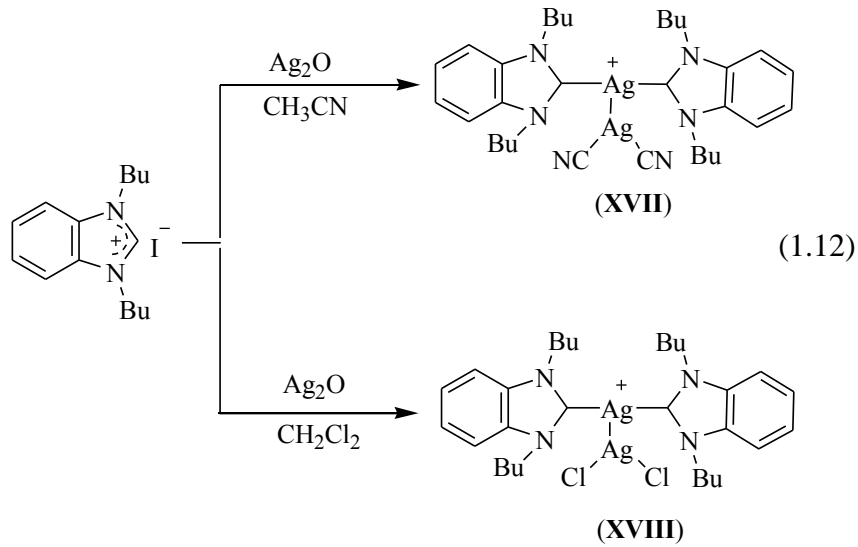
1.3.1.3. Bir baz varlığında gümüş tuzu kullanarak Ag(I)NHC kompleksi sentezi

“Gümüş baz” yönteminde Ag₂O veya başka bir bazik gümüş reaktifi hem baz hem de gümüş atomu tedarikçisi olarak rol oynar. Ancak bazı araştırmacılara göre baz ve gümüş tedarik ajanları ayrı ayrı da kullanılabilir. Lin ve Wang, AgBr'nin varlığında benzimidazolium tuzundan (XVI) nolu kompleksi sentezlemek için, bazik faz transfer katalizörünün kullanıldığı bir yöntem geliştirmişlerdir (1.11) [67].



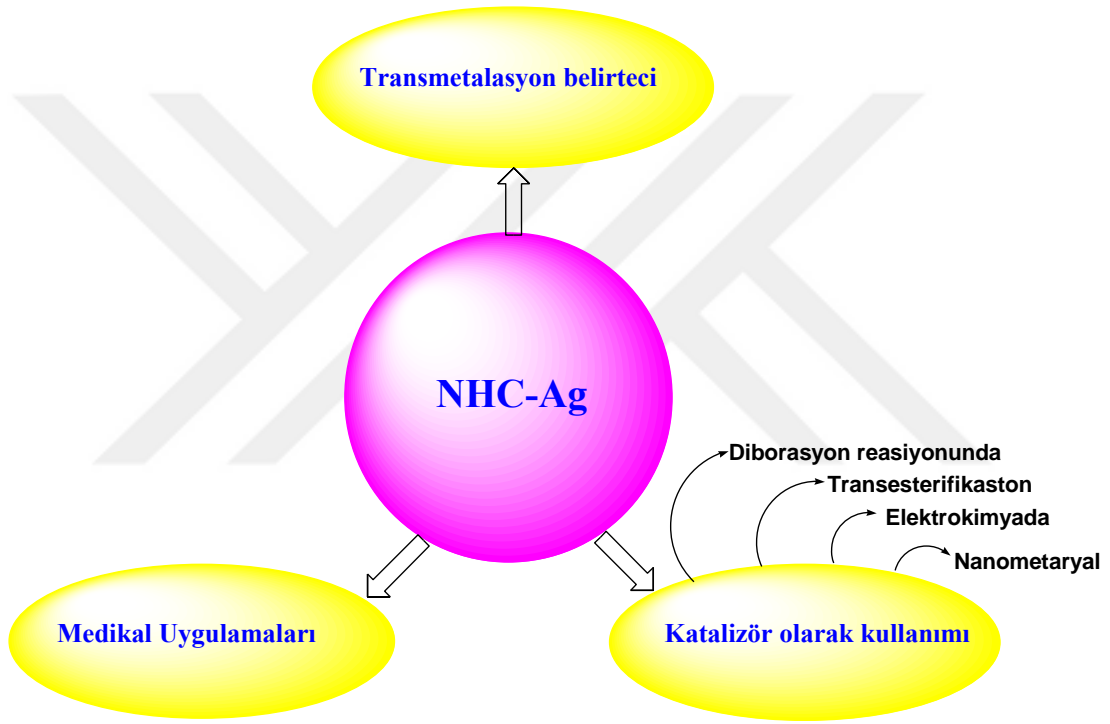
1.3.1.4. Anyon değişim tepkimeleri ile Ag(I)NHC kompleksi sentezi

Halojen değişim tepkimelerinin, kloroform gibi klorlu çözücülerde NHC kompleksleri sentezlenirken ortaya çıktığı bulunmuştur. Danopoulos ve arkadaşları gümüş komplekslerini halojenür değişimi ile 1,2-dikloroetandaki reflüksü ile sentezlemişlerdir. Huang ve arkadaşları, *N,N*-dibütilbenzimidazolium iyodür tuzundan iyodür/anyon değişimi ile gümüş kompleksi XVII ve XVIII komplekslerini elde etmişlerdir (1.12). Burada anyon değişiminin, tuz ve çözücüsü arasında gerçekleştiği gösterilmiştir [81].



1.3.2. NHC-Ag(I) komplekslerinin kullanım alanları

Metal-NHC'ler etkili yapısal özellikleri ve çeşitli uygulamaları için geniş bir şekilde çalışılmaktadır. NHC-Ag(I) kompleksleri kolay sentezlenebilmeleri ve diğer metallerle transmetalasyona uygun olmalarından dolayı organometalik kimya'da yükselen bir çalışma alanını oluşturmaktadır [66]. Ayrıca bu kompleksler bağlanma ve kimyasal yapı ile alakalı çok değişik özelliklere sahiptirler. Ayrıca bu komplekslerin antikanser, antiartris ve antimikrobiyal gibi birçok tıbbi uygulamaları mevcuttur [69].

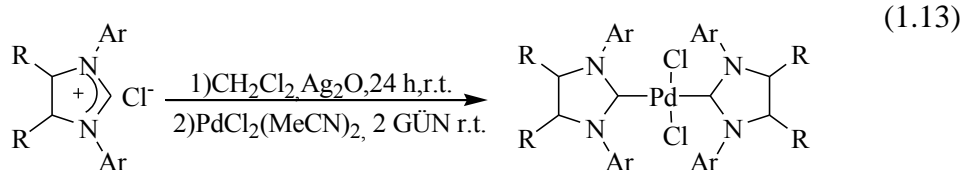


Şema 1.4. NHC-Ag(I) komplekslerinin kullanım alanları

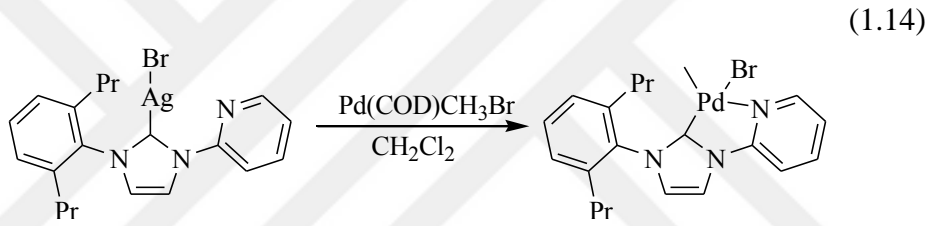
1.3.2.1. Transmetalasyon

İki kullanım alanı nedeniyle gümüş NHC kompleksleri çok önemlidir. NHC-metal komplekslerinin birçoğu güçlü baz kullanarak imidazolyum tuzunun deprotonasyonu ve sonrasında da istenilen metal ile tepkimesi sonucunda elde edilirler. Bu yöntemle bazı metal-NHC komplekslerinin sentezi mümkün olmamaktadır. Bunun yanı sıra gümüş NHC kompleksleri ise daha yumuşak koşullarda elde edilirler ve sonrasında kendi ligantlarını transmetalasyon yöntemi ile Au(I), Cu(I), Cu(II), Ni(II), Pd(II), Pt(II) Rh(I), Ir(I), Rh(III),

Ru(II), Ru(IV) gibi diğer metallere aktarabilmektedirler. Transmetalasyon tepkimeleri ya izole bir silver(I) kompleksinden ya da *in situ* yöntem ile uygulanabilmektedir. (1.13) tepkimesinde görüldüğü gibi NHC-Pd(II) kompleksleri NHC-Ag(I) komplekslerinden ya da onlara karşılık gelen tuzlarından direk olarak elde edilirler [70].



NHC-Ag(I) komplekslerin transmetalasyonunda çeşitli palladyum bileşikleri (Pd(COD)Cl₂, Pd(COD)MeBr, PdCl₂, PdCl₂(PhCN)₂,), [Pd(allyl)Cl]₂, PdCl₂(CH₃CN)₂ gibi) kullanılabilir (1.14) [71,72].

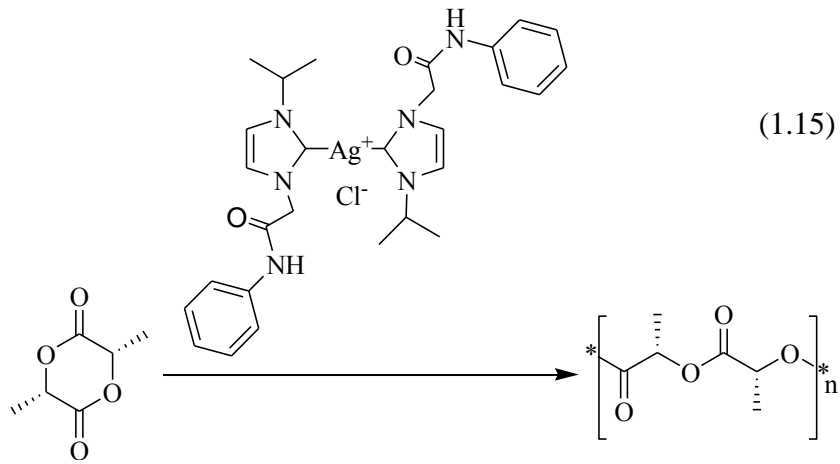


1.3.2.2. NHC-Ag(I) komplekslerini katalizör olarak kullanımı

Yapılan araştırmalar sonucunda, NHC'lerin geçiş metal kompleksleri iyi bir katalizör olmak için güçlü potansiyele sahiptirler. Palladyum, rotyum, iridyum, rutenyum, bakır ve daha birçok metal-NHC'ler organik tepkimelerde katalizör olarak kullanılabilir. Fakat gümüş-NHC'ler şimdiye kadar katalizör olarak fazla kullanılmamıştır. Katalizör olarak gümüş komplekslerinin potansiyelinin düşük olmasına rağmen tıbbi alandaki uygulamaları oldukça önemlidir. Bununla birlikte gümüş-NHC'lerin katalizör olarak kullanıldığı sadece birkaç örnek verilebilir.

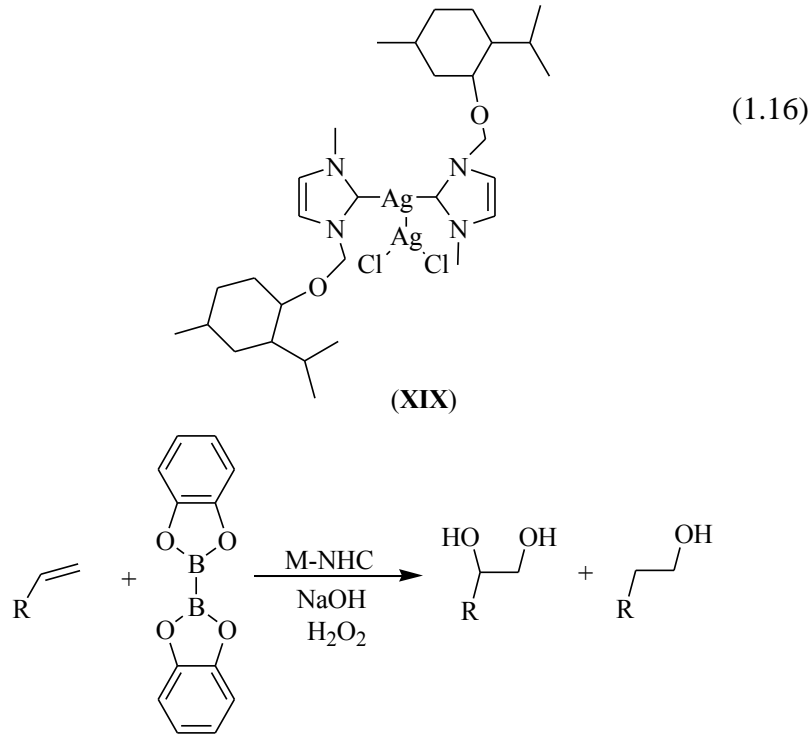
1.3.2.2.1. Halka açılma polimerizasyon tepkimeleri

Ghosh ve arkadaşları bir gümüş-NHC kompleksini laktid'in ROP (halka açılma) tepkimesinde test etmiş ve bu kompleksin katalizör olarak diğer metal kompleksleri gibi iyi bir potansiyele sahip olduklarını belgelemişlerdir (1.15).



1.3.2.2.2. Diborasyon tepkimeleri

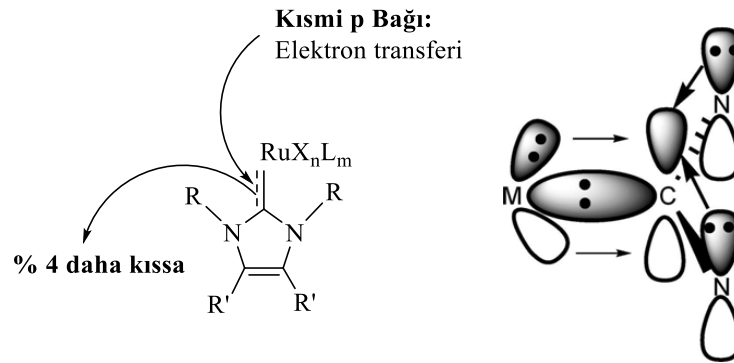
E. Peris ve arkadaşları gümüş-NHC komplekslerini diğer bazı NHC kompleksleriyle (altın ya da platin gibi) beraber diborasyon tepkimelerinde kullanmışlardır. Sentezlenen birçok ag-NHC kompleksleri arasından kompleks **XIX**'in umut verici sonuçlar verdiğini görmüşlerdir [73]. **XIX** kompleksinin katalizörlüğünde internal ve terminal alkenlerin diborasyonu sonucu karşılık geldikleri diollere oldukça iyi verimlerle yükseltgendikleri görülmüştür (1.16).



1.4. NHC-Ru Kompleksleri

Ru simgesine sahip rutenyum atom numarası 44, atom ağırlığı 101,07 özgül ağırlığı 12,2 ve erime noktası 2334 °C olan gümüşümsü gri renkte, son derece kırılğan, 8B grubunda 5. periyotta bulunan nadir bir metalik elementtir.

NHC ligantları platin grubu metallerin hemen hemen hepsiyle çok değişik organometalik ve koordinasyon bileşikleri oluşturabilmektedirler[74,75]. Bu bileşikler arasında rutenyum ve palladyum gibi önemli metaller de bulunmaktadır ve bu metallerin oluşturduğu bileşikler havaya karşı kararlılıkları, mükemmel katalitik özellikleri ve uygulamalarıyla dikkat çekmektedir. İmidazolin-2-iliden ve dihidroimidazolin-2-iliden ligandları rutenyum komplekslerinde çok kullanılmaktadır. Bu ligantlar yerine son yıllarda değişik NHC ligandları da kullanılmaktadır. Bu ligantlar, triazolin-2-iliden, benzimidazolin-2-iliden, tetrahidropirimidin-2-iliden gibi diğer heterosiklik karbenlerden ve polisiklik halkalardan oluşabilmektedir. Bu tür Ru-NHC kompleksleri, önemli gelişmelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır [76,77]. Ticari olarak kolay bulunabilen ve depolanabilmesi kolay olan Ru-NHC kompleksleri birçok organik sentezde, özellikle metatez (yer değiştirme) tepkimelerinde öne çıkarmaktadırlar [77]. Rutenyum komplekslerinin bilgisayar hesaplamaları ve X-ışını kristal verilerinin incelemelerinde NHC-Ru komplekslerindeki bağlanma biçimleri ve bu komplekslerdeki rutenyum-karbon bağının normal metal-karbon bağından % 4 daha kısa olduğu gözlenmiştir [78]. Bu kısalığın rutenyumda daha çok p karakterinin ortaya çıkmasından kaynaklandığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte doğal bağ analizlerine göre, NHC ligantlarının trans etkilerinin de etkili olduğu tahmin edilmektedir (Şema 1.5).

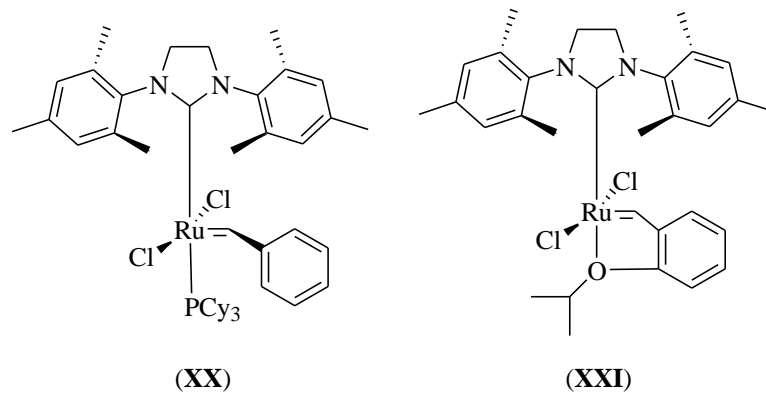


Fosfan, amin, alkoksi, schiff bazı gibi donör gruplarla süstitüye olmuş NHC ligantların daha iyi sterik ve elektronik etki yarattığı ve böylece metal komplekslerin daha iyi bir katalitik performans ortaya çıkarttığı gözlenmiştir [79]. Birçok NHC ligandı platin grup metalleri ile etkisi ve seçiciliği yüksek öncül katalizörler meydana getirerek hidrojenasyon, hidrojen transfer, hidroformasyon, oksidasyon, isomerisasyon ve birçok C-C eşleşme tepkimeleri gibi temel organik kimya tepkimelerinde kullanılmaktadır [80,81].

1.4.1. NHC-Ru Komplekslerin Katalizör Olarak Kullanılması

Kataliz alanındaki en önemli uygulamalardan biri tepkime ortamında NHC-Ru komplekslerin *in-situ* sentezlenen aktif katalitik sistemleridir. Örnek olarak diarilimidazol(in)yum klorürlerin, $[RuCl_2(p\text{-simen})]_2$ ile potasyum *ter*-butoksit ya da sodyum hidrür ile tepkimesi sonucunda tepkime ortamında katalizör eldesi verilebilir. Olefin metatezi yoluyla yeni C-C bağlarının oluşumu, endüstriyel dönüşümler de dahil olmak üzere modern kimyanın birçok alanda son derece önemli ve yararlı bir sentezdir [82,83]. Bu tepkime ilk olarak gerçekleştirildikten sonra medikal ve polimer kimyasında geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Bilindiği gibi sentezledikleri katalizörleri metatezde kullanarak yaptıkları çalışmalarından dolayı 2005 yılı Nobel kimya ödülü Yves Chauvin, Robert H. Grubbs ve Richard R. Schrock'a verilmiştir [84].

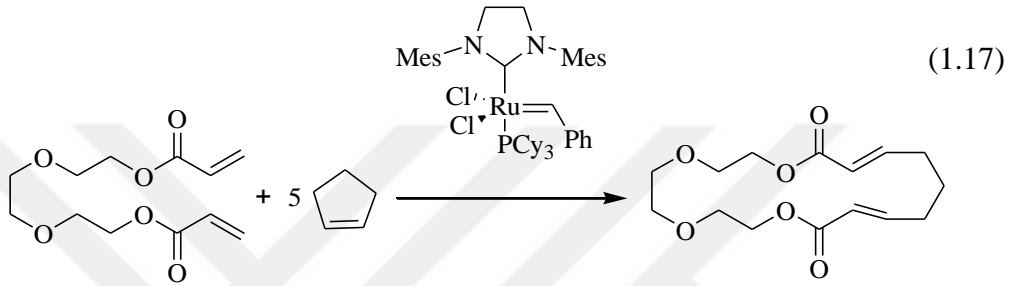
Olefin metatezinde kullanılan ve ticari olarak temin edilebilen rutenyum öncü katalizörler **XX** ve **XXI** örnek olarak verilebilir.



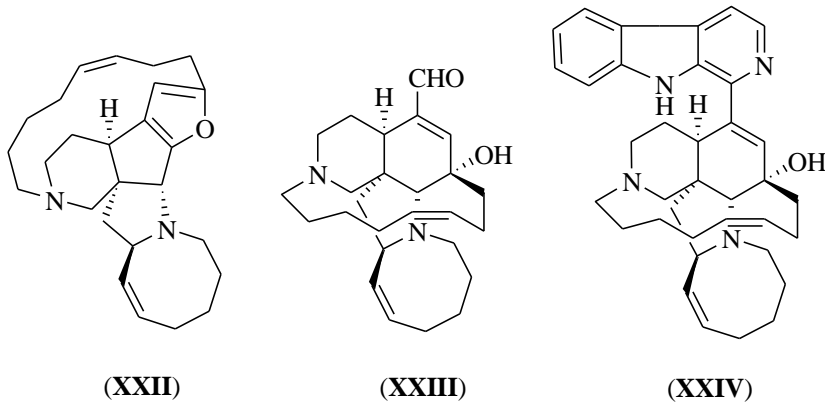
Kiral NHC-Ru komplekslerinin asimetric katalizlemede ilginç uygulamaları gelişmektedir. Fakat elektronik ve sterik çeşitliliğin artırılması bu alandaki gelişmelerin önünü açmak için gereklidir. Kiral NHC modülleri organik sentezde katalitik sistemlerde

yüksek kullanılabilirlik için elverişli yollar açmaktadır. Bu yüzden kiral NHC-Ru kompleksleri asimetrik kataliz de önemlidir [85].

Ru-NHC katalizörleri “birçok organik fonksiyonel gruplara karşı yüksek toleranslı” olarak bilinmektedir. Literatürde geçen birçok örnek arasında [86]. İlk olarak yüksek fonksiyonlu sikloalkenlerin halka genişlemesi tepkimesi ile oldukça iyi verimde makrosiklik bileşiklerin elde edilmesi verilebilir. Bu tepkime hem halka açan metatezini ve hem de çapraz metatezi içermektedir (1.17) [87].



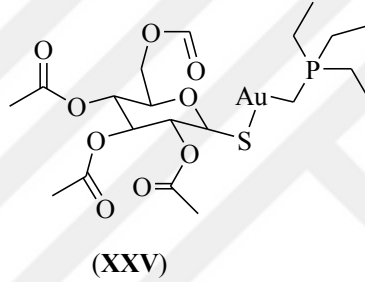
Hem yüksek aktivite hem de organik fonksiyonel gruplara karşı sergiledikleri yüksek toleranstan dolayı NHC-Ru kompleksleri hem doğal bileşik sentezlerinde kullanılmış hem de biyolojik olarak aktif kompleksler olarak rapor edilmişlerdir. Bu tepkimelerin birçoğunda anahtar sentetik basamak RCM (halka-kapatma metatezi) sürecini içerir.



XXII, **XXIII** ve **XXIV** gibi doğal bileşikler NHC-Ru komplekslerinin katalizörlüğünde dienlerin RCM (halka-kapatma metatezi) tepkimeleri sonucunda elde edilmişlerdir [88] **XXIII** ve **XXIV** numaralı bileşiklerin hem fare kanser hücreleri üzerinde hem de antimikrobiyal aktivitesinin yüksek oldukları görülmüştür.

1.5. NHC-M (M: Ag, Pd ve Ru) Komplekslerinin Tıbbi Uygulamaları

Cisplatin'in keşfinden sonra metal çıkışlı ilaçlarda bir patlama yaşamış ve FDA tarafından birçok kanser hastalığında (yumurtalık, akciğer, göğüs v.b.) kullanımı için onaylanmıştır. Ancak bu bileşikler nefrotoksisite, ototoksisite, düşük kan sayımı gibi ciddi yan etkiler içermektedir [89]. Bu yan etkileri içermeyen metal kompleksleri henüz keşfedememişlerdir. Bu yüzden cisplatin'i prototip olarak, yan etkisi çok düşük ya da hiç olmayan yeni metal komplekslerinin sentezi araştırılmaktadır. Bu çalışmaların neticesinde çok önemli bir buluş olan ve güçlü antikanser aktivitesine sahip olan auranofin (XXV) adlı bir çeşit altın tuzu olan bileşik sentezlenmiştir. Bu buluş bilim insanlarını kanser tedavisi için kullanılabilecek çeşitli metal içeren ilaçların sentezi üzerine çalışma yapmaya sevk etmiştir [90-94].



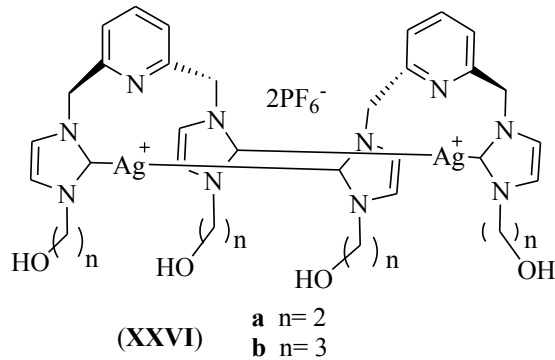
Sitotoksisite çalışmalarında altın ve gümüş komplekslerin oldukça etkili sonuçlar verdiği görülmüş ve metal-NHC'lerin antikanser ajanları olabilme potansiyelleri kanıtlanmıştır [95-98]. Daha sonra farklı araştırma grupları Ag, Cu, Ru, Pt, Pd gibi metalleri kullanarak birçok sitotoksik aktiviteye sahip metal-NHC kompleksleri sentezlemişlerdir [99,100]. Bununla beraber özellikle gümüş-fosfin ve NHC-gümüş kompleksleri antibiyotiklere dirençli bakteri ve mantarlara karşı ümit verici etkinliklerle birlikte detaylı olarak incelenmişlerdir. Pt, Ag, Pd, Ru gibi noble metallerin bu ligandlarla verdikleri kompleksler ise antitümör aktivitelerinin yanında DNA'ya bağlanmaları ve antimitokondrial aktiviteleri ile göze çarpmıştır [101,102].

Dünyada gümüş antibiyotik olarak 1940'lı yıllara kadar yaygın olarak kullanılmıştır. Gümüşün antibiyotik özelliği geniş spektrumludur ve tüm bakterileri, virüsleri ve mantarları öldürme yeteneğine sahiptir ve bakterileri öldürmesi, hücre içine girip, oradaki oksijen kazanımından sorumlu olan enzimleri bloke etmesiyle gerçekleşir. Gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal etkisi de bulunmaktadır [103]. Romatoid artrit ağrılı bir inflamatuvar hastalık olup, tedavide kullanılan gümüş,

antibiyotik özelliği sayesinde hücre çeperindeki peptidoglikan zincirlerini bir arada tutan peptit bağlarının sentezini önleyerek, çeperi zayıflatıp bakteriyi lizis eder ve bu mekanizması sayesinde inflamasyonu engeller [104].

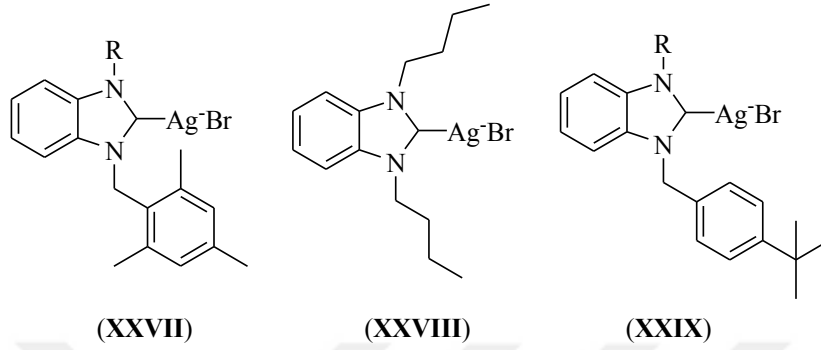
NHC-Ag komplekslerinin biyoorganometalik kimyadaki geniş kullanım alanlarından dolayı çok sayıda araştırma yapılmış ve review makaleleri yazılmıştır [105]. Gümüş komplekslerinin antimikrobiyal mekanizmaları diğer metal komplekslerinden oldukça farklı [106] olmakla birlikte gümüş'ün antimikrobiyal aktivite gösterme yolları tamamıyla aydınlatılamamıştır. NHC-Ag komplekslerinin etkili antimikrobiyal olabilmesi için Ag^+ iyonunun NHC-Ag kompleksinden yara üzerine yavaş dağılımı gerekmektedir. NHC ligandının yapısındaki fonksiyonel gruplar C-Ag bağına güçlendirirken Ag^+ iyonunun ayrılma hızını da etkiler. Hidrofobik gruplar gümüş iyonlarının liganddan ayrılmasını yavaşlatır ve salınımını geciktirirler. Gümüş komplekslerinin antimikrobiyal hücrelere karşı gösterdikleri aktivite bu komplekslerin sudaki çözünürlüklerine, kararlılıklarına, lipofilik olmasına, redoks kabiliyetine ve gümüş iyonlarını bırakabilme hızına bağlıdır. Bu özellikler seçilecek uygun ligandlar ile sterik ve elektronik etkilerin küçük modifikasyonlarıyla şekillendirilebilmektedir [107].

XXVIa ve **b** yapısındaki NHC-Ag kompleksleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal olarak kullanılması 2003 yılında araştırılmıştır. Bu çalışmada, **XXVIa** ve **b** komplekslerinin gümüş nitrata göre gümüşü daha yavaş bıraktığı rapor edilmiştir [104]. Böyle diçerdekli kompleksler deiyonize suda kararlı olsalar da yavaş bozunmaları haftalar içinde olmaktadır. Asıl bozunmaları ise tuzlu solüsyondaki klor ile etkileşmeleri sonucudur. Bu bozunma yolu deiyonize sudakinden daha hızlıdır.

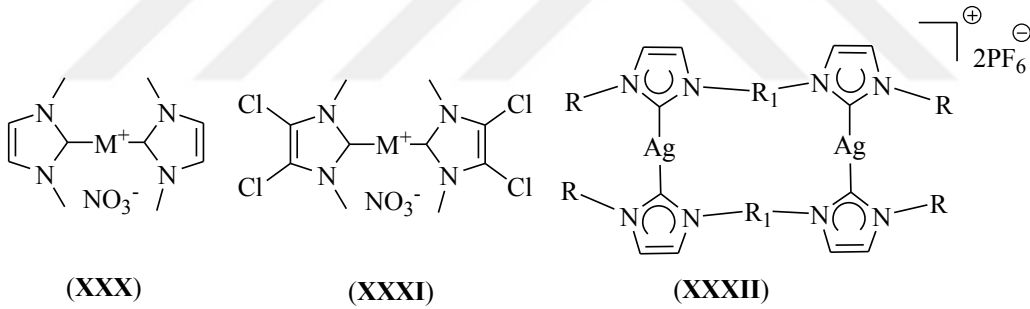


2010'da Özdemir ve arkadaşları benzimidazol çekirdekli NHC-Ag(I) komplekslerini (**XXVII-XXIX**) sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini

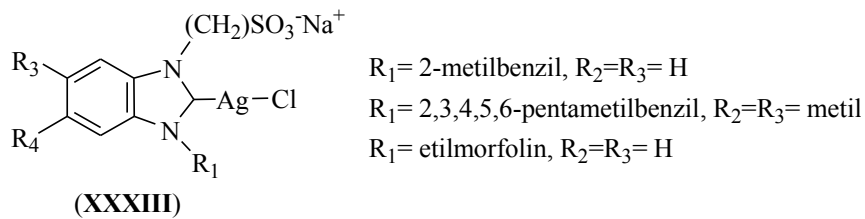
incelemişlerdir. Bu çalışmada umut verici sonuçlar elde etmişlerdir. Bu Ag-NHC'ler gram positive, gram-negative bakterilere ve mantarlara karşı antimikrobiyal etki göstermişlerdir [108].



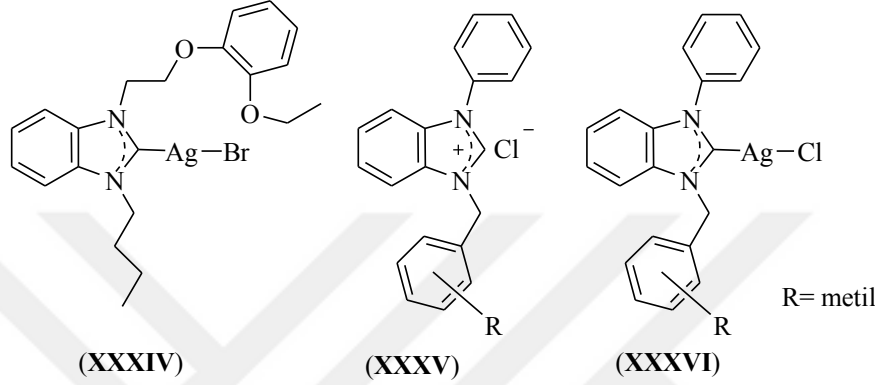
NHC-Ag(I) kompleksleri antimikrobiyal aktivitelerinin yanında antikanser özellikleriyle de incelenmiştir. Wiley Youngs ve arkadaşları, tuz yapısında Ag ve Au NHC komplekslerini (XXX-XXXII) bu amaç için sentezlemişlerdir [109].



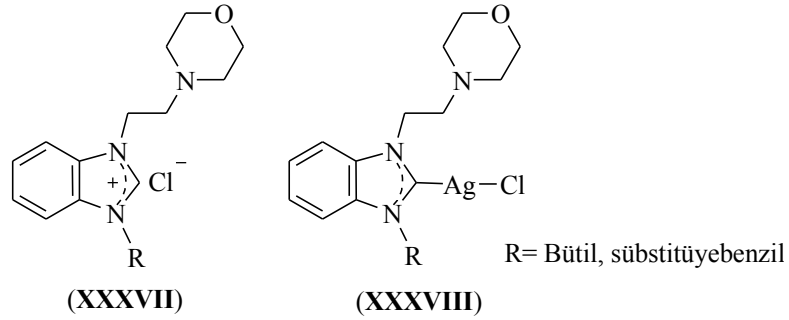
Yaşar ve arkadaşları suda çözünebilen sülfon fonksiyonel grubuna sahip Ag(I)-NHC kompleksleri (XXXIII), NaBr ya da NaCl varlığında sülfonlanmış benzimidazolyum tuzları ile Ag₂O'nin tepkimesinden sentezlenmişlerdir. Bu komplekslerin antikanser özellikleri değişik insan kanser hücreleri üzerinde denenmiştir [110].



Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, benzimidazol temelli gümüş kompleksleri (**XXXIV**) sentezlemiş ve *Enterococcus faecalis*, *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* gibi çeşitli bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir [111]. Benzimidazoldeki azot atomuna bağlı elektron veren ve hacimli grupların varlığında bu komplekslerin antimikrobiyal aktivitelerinin arttığını tespit etmişlerdir.

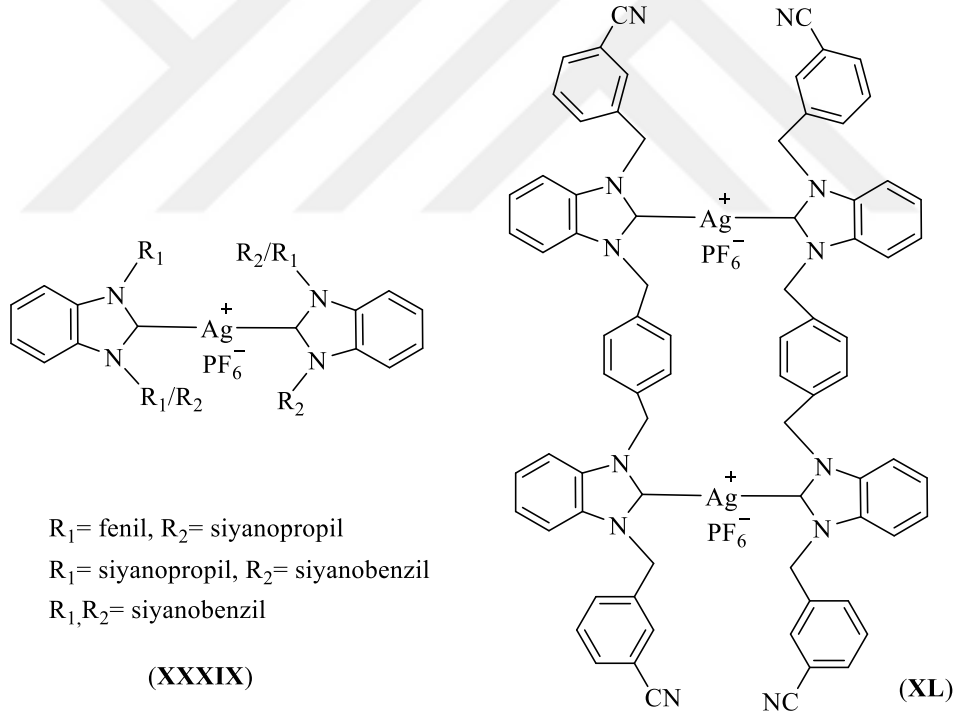


Gök ve arkadaşları 2014 yılında, benzimidazol halkasındaki azot atomuna doğrudan bağlı fenil grubu içeren karben öncülleri (**XXXV**) ve gümüş komplekslerinin (**XXXVI**) antibakteriyel özellikleri incelenmiş ve NHC-Ag(I) komplekslerinin öncüllerden daha yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir [112].



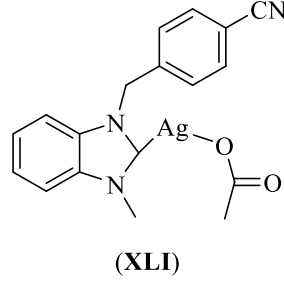
Gök ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında, bir dizi simetrik olmayan 2-morfolinoetil sübtityentli benzimidazolyum tuzular (**XXXVII**) ve bunların NHC-Ag(I) kompleksleri (**XXXVIII**) sentezlenmişlerdir. 2-morfolinoetil sübtitüye edilmiş benzimidazolyum tuzları ve NHC-Ag(I) komplekslerinin antikanser aktiviteleri, MCF-7 göğüs kanseri hücre dizisine karşı araştırılmış ve gümüş komplekslerinin karben öncüllerinden daha etkili oldukları tespit edilmiştir [113].

Nitril grubu içeren NHC-Ag(I) kompleksleri (**XXXIX-XL**) sentezlemiş ve yapıları spektroskopi teknikler ve molar iletkenlik yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Ayrıca yapı aydınlatılmasında X-ray difraksiyon metodu da kullanılmıştır. Bu metod ile her iki Ag(I) iyonun da, aromatik halkaların p-p etkileşimlerinin baskısıyla, molekülün kristal paket yapısında lineer bir yapı sergilediği görülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri (gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri üzerinde) araştırılmıştır. Komplekslerin antibakteriyel aktiviteleri 12,5-100 mg/mL arasındaki MIC değerleri ile ortadan iyiye giden bir sonuç vermiştir. Bunlar arasında **XL** numaralı kompleks 12.5 mg/mL MIC değeri ile *S. aureus*'e karşı umut verici antibakteriyel özellik göstermiştir. Bu komplekslerden **XL**'in DNA'ya interkalantlı (bir molekül ya da grubun iki molekül arasına girmesi) olarak bağlanarak 8b-DNA kompleksini meydana getirdiği görülmüştür [114].

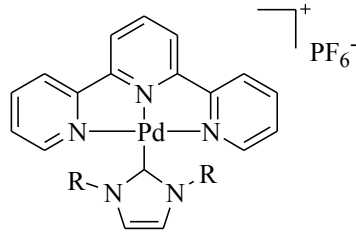


NHC-Ag(I)'lerin bu ilk başarısından sonra, Tacke ve arkadaşları bir dizi siyanobenzil sübstitüentli NHC-Ag(I) kompleksleri (**XLI**) sentezleyip antikanser aktivitelerini değerlendirmişlerdir [115-117]. Bu bileşiklerin *in vitro* sitotoksitesi, insan kanserli böbrek hücre çizgisi Caki-1'e karşı değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan, bileşik **XLI**'in IC₅₀ değeri $1.2 \pm 0.6 \mu\text{M}$ olduğu, cisplatine (3.3 valueM) kıyasla yaklaşık üç kat

arttığı gösterilmiştir. Ayrıca **XLI**'in, platin dirençli hücre çizgileri UKF-NB-3 (nöroblastom), HCT8'e (kolon) ve paklitaksel dirençli hücre çizgisi PC-3'e (prostat) karşı *in vitro* etkili olduğu gösterilmiştir.

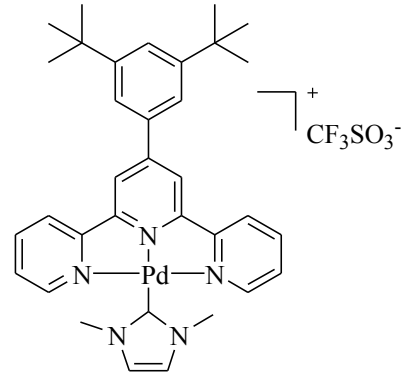


NHC-Pd(II) kompleksleri organik tepkimeler için yüksek katalitik aktivite sergilemelerinin yanında birçok değişik insan kanser hücrelerine karşı ortaya koydukları sitotoksik aktiviteleri platin içeren ilaçların gösterdiği etkilere benzemektedir [118]. Ayrıca, platin içeren kanser ilaçlarından daha etkili olduğu kanıtlanan NHC-Pd(II) kompleksleri rapor edilmiştir [5, 119, 120]. NHC-Pd(II) komplekslerinin biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan araştırmalar bu bileşikler üzerindeki ilgiyi arttırmıştır. Söz konusu kompleksler insan kanser hücreleri üzerinde potansiyel kemoterapi ajanları olarak kullanılmışlardır [22,121]. Ray ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Pd-NHC komplekslerin sitotoksik aktivitelerini ilk kez incelemiş ve bu komplekslerin sitotoksik etkilerinin cisplatin kanser ilaçlarına göre daha iyi olduklarını göstermişlerdir [121]. Fong ve arkadaşları ise biyolojik tiyollere karşı kararlılıklarını koruyabilen bir seri Pd-NHC komplekslerinin biyolojik aktivitelerini araştırıp rapor etmişlerdir (**XLII-XLIII**) [31]. Bu komplekslerin antikanser aktiviteleri akciğer, vajinal, yumurtalık ve göğüs kanser hücreleri üzerinde denenmiş ve cisplatin'den daha toksik ve daha iyi antiproliferatif etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir.



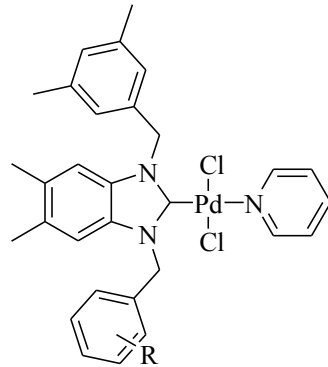
R: CH₃; CH₂CH₃; CH₂CH₂CH₃

(XLII)



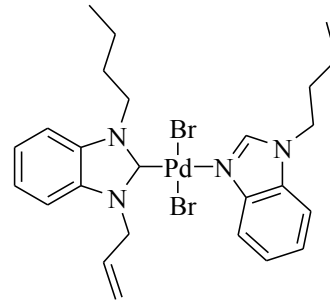
(XLIII)

Simetrik süstitüye benzimidazolyum tuzlarından sentezlenen NHC-Pd(II) komplekslerin (XLIV) gram positive ve gram negatif bakteriler üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon metoduyla incelenmiştir [122]. Ghdayeb ve arkadaşları yatıkları çalışmada, Pd(II)-NHC komplekslerini (XLV) transmetalasyon yöntemi ile sentezlenmiş ve birçok spektroskopik ve analitik metodlarla karakterize etmişlerdir. Sentezlenen bu kompleksleri insan kolon kanser hücreleri üzerinde antikanser ajanları olarak denemişler [123] ve bu komplekslerin tümü antikanser aktivitelerinde ise umut verici sonuçlar elde edilmiştir.



R: pentametil; p-siyano; m-metil

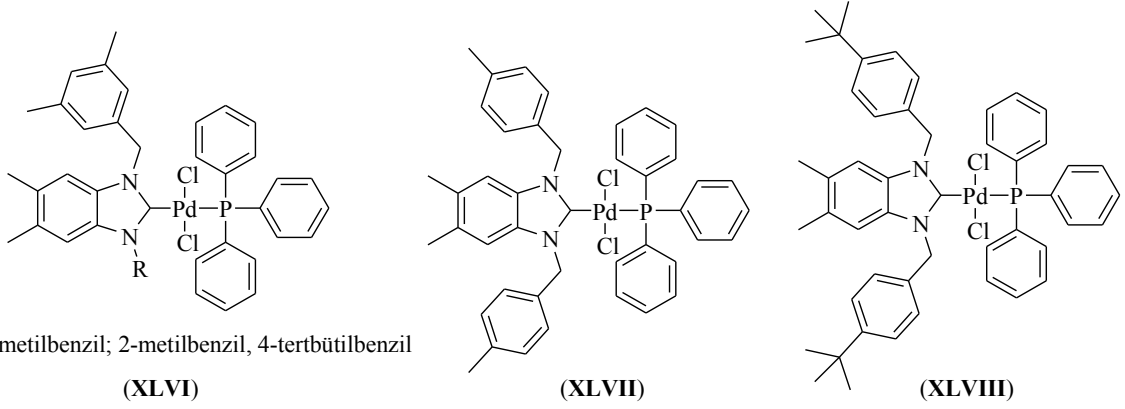
(XLIV)



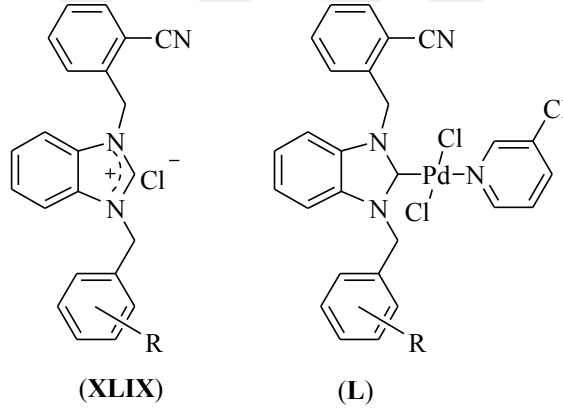
(XLV)

Boubakri ve arkadaşları tarafından, fosfin grubu taşıyan yeni bir seri NHC-Pd(II) kompleksler (XLVI-XLVIII) sentezlenmiştir [124]. Hacimli ligand içeren bu NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri bir seri gram-pozitif (*Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*) ve gram-negatif (*Salmonella Typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*) bakterileri üzerindeki biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Sonuçlar komplekslerin biyolojik aktivitelerinin orta ve yüksek derecelerde olduğunu göstermiştir.

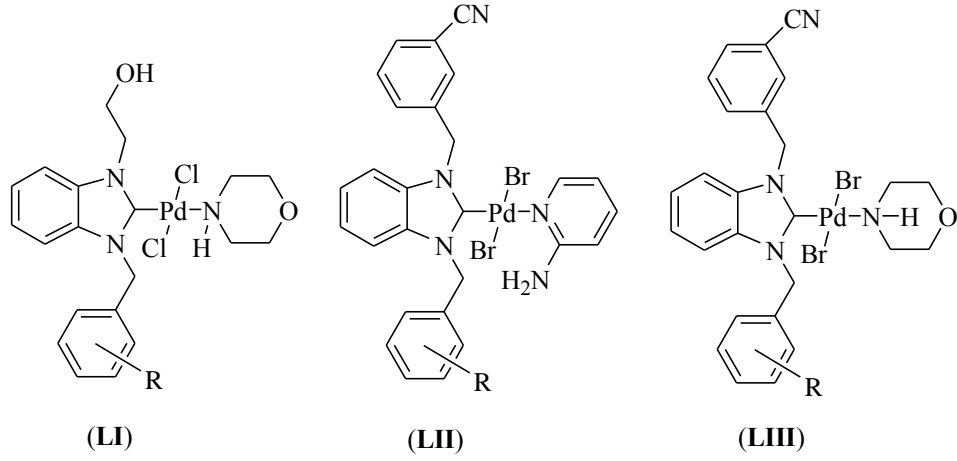
4-siyanobenzil sübstüeyentli **XLVI** kompleksin M. Luteus'a karşı diğerlerine göre en etkili olduğu görülmüştür.



Gök ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 2-siyanobenzimidazol sübstüeyentli karben öncülleri (**XLIX**) ve NHC-Pd(II)-3-klorpiridin kompleksleri (**L**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiştir [119].

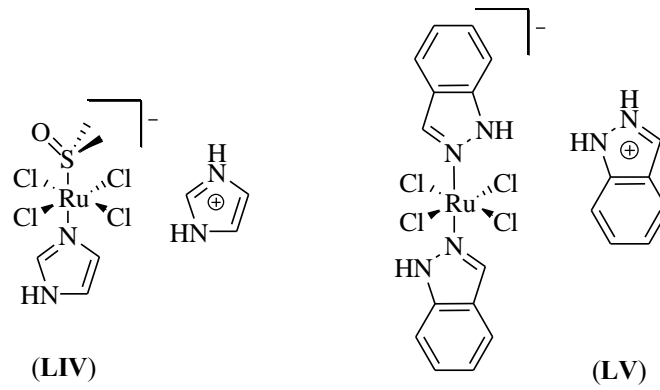


Gök ve arkadaşları yaptıkları diğer araştırmalarda, 2-hidroksietil sübstüeyentli NHC-Pd(II)-morfolin (**LI**) ve 3-siyanobenzil sübstüeyentli NHC-Pd(II)-2-aminopiridin (**LII**) komplekslerinin enzim inhibisyon etkileri incelenmiştir [45]. Diğer bir çalışmada ise, 3-siyanobenzil sübstüeyentli NHC-Pd(II)-morfolin komplekslerinin (**LIII**) DNA bağlanma çalışmaları incelenmiştir [7].

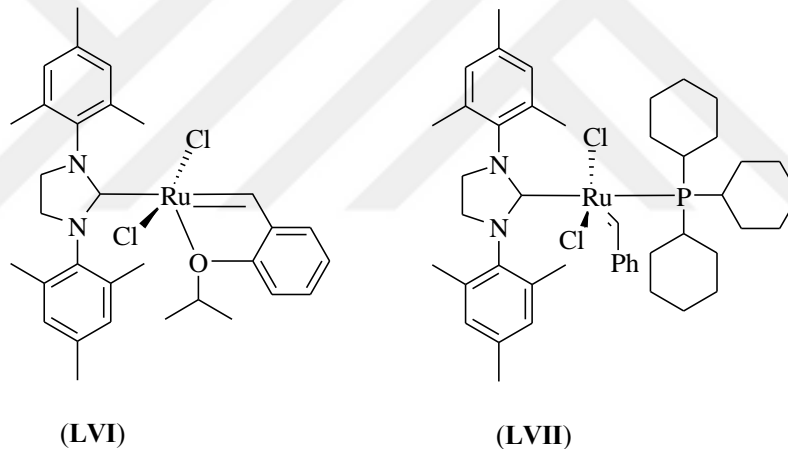


Bu bileşikler, butirilkolinesteraz (BChE), asetilkolinesteraz (AChE), α -glikozidaz, karbonik anhidraz (hCA I ve II) enzimlerine karşı inhibe edici etkileri açısından araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarla bu bileşiklerin bu enzimlere karşı iyi inhibitörler olabilecekleri gösterilmiştir. Bu bileşiklerin, önemli bir karbonhidrat hidrolize edici katalizör olan α -glikosidaz enziminin inhibe edilmesi, postprandiyal hiperglisemi ve postprandial glikoz miktarlarını baskılayarak hem diyabetin tedavisinde hem de önlenmesinde etkili olabilecekleri gösterilmiştir.

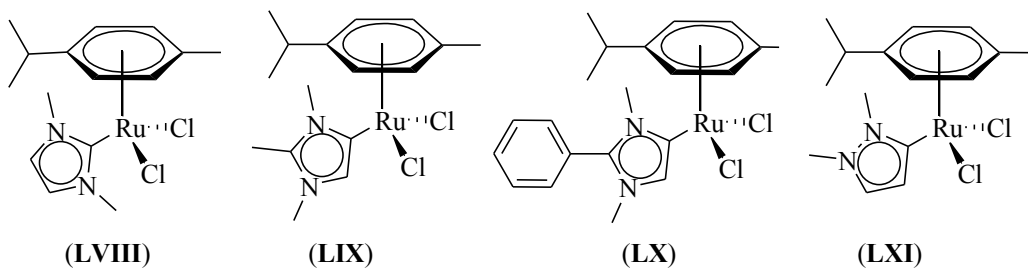
Katalitik aktiviteleri ile oldukça yoğun ilgi gören antikanser aktiviteleri üzerine yapılan araştırmalar ile de ilgileri üzerine çekmektedir. Ru-NHC kompleksleri, kanser tedavisinde kullanılan Pt temelli ilaçların ortaya koyduğu DNA üzerine olan etkileri açısından benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda Ru-NHC komplekslerinin sağlıklı hücreler üzerine olan etkisi Pt-NHC komplekslerine göre daha az toksik olduğu rapor edilmiştir [125-134]. NHC-Ru kompleksleri ile yapılan ilk çalışmalarda, iyonik yapıya sahip (LIV) ve (LV) bileşikleri tümör hücresinin DNA'sını etkileyerek apoptotik hücre ölümüne neden olarak, kemoterapötik özellik sergilediği ortaya konmuştur [135,136].



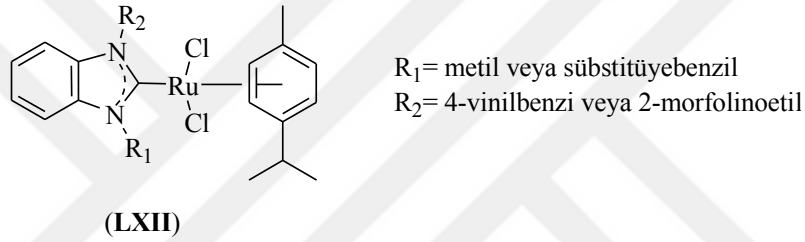
Johns ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, donör grup içeren Ru-NHC komplekslerinin (LVI ve LVII) antikanser aktiviteleri incelendiğinde, TrxR ve GR enzim aktivitesini inhibe ederek MCF-7 ve HT-29 hücre hatları üzerinde etkin oldukları ortaya konmuştur [137].



LVIII-LXI yapılarındaki NHC-Ru komplekslerinin sağlıklı hücreler üzerine olan toksisite çalışmasında, bu komplekslerin zebra balığı embriyoları üzerinde LD₅₀ değerinin >100µg/mL olduğu saptanmıştır. Bulunan bu değerler NHC-Ru komplekslerinin normal hücreler üzerinde düşük bir toksisiteye sahip olduklarını göstermiştir.



Gök ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 4-vinilbenzil ve 2-morfolinoetil sübstitüentli NHC-Ru(II)-(η⁶-p-cymene) kompleksleri (**LXII**) sentezlenmiş ve *in vitro* DNA bağlanması, hücre sitotoksitesi (antikanser aktivitesi) ve genotoksite aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışmada, MCF-7 hücre hattına karşı dikloro[1-metil-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol2-iliden](p-simen)rutenyum(II) IC₅₀ değeri 3.61 μM olarak belirlenmiş ve bu bileşik için 50 μg/mL'den daha yüksek konsantrasyonlarda bir oksidasyon etkisi gözlenmiştir. Kardeş kromatid değişimi (SCE) analiz verilerinden farklı olarak Comet testi, komplekslerin DNA bağlanma özelliklerinin yanı sıra sitotoksite ile de ilişkili olduğunu göstermiştir [7].



1.6. Enzim İnhibisyonu

Enzimlerin hem *in vivo* hem de *in vitro* aktivitelerinin, bazı bileşikler tarafından azaltılması veya tamamen yok edilmesine inhibisyonu denir. Enzimi inhibe eden bileşiklere de inhibitör adı verilir. İnhibitörler küçük molekül ağırlığına sahip bileşikler veya iyonlar olabilmektedir. Enzimatik aktivitesinin inhibisyonu, biyolojik sistemlerde bir kontrol mekanizması oluşturmasının yanında çeşitli ilaçlar ve zehirli bileşikler etkilerini enzim inhibisyonu yaparak gerçekleştirirler. Günümüzde yaygın olarak kullanılan pek çok ilaç da enzim inhibitörü olarak etki göstermektedir. İnhibisyon olayında enzim etki mekanizmaları şema 1.6'da gösterilmektedir.

Enzim İnhibisyonu (Mekanizma)

	▶ Kompetitif	■ Non-kompetitif	■ Unkompetitif
	<p>Substrat Aktif bölge için yarışır inhibitör</p>	<p>Farklı bağlanma bölgesi</p>	
	$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$ $+ I$ $\downarrow \uparrow$ E/I	$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$ $+ I$ $\downarrow \uparrow$ $E/I + S \rightarrow E/IS$	$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$ $+ I$ $\downarrow \uparrow$ E/IS
	[I] sadece serbest [E]'e bağlanır ve [S] ile yarışır; [S]'i arttırmak [I] etkisini engeller.	[I] serbest [E] ya da [ES] Kompleksine bağlanabilir; [S]'i arttırmak etkiyi kaldırmaz.	[I] sadece [ES] kompleksine bağlanır, [S]'i arttırmak [I] etkisini artırır.

Şema 1.6. Enzim inhibisyon mekanizmaları.

Enzim inhibisyonu, genellikle birlikte verilen iki ilaçtan birinin diğer ilacın enzime bağlanma bölgesine bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe etmesi sonucu ortaya çıkar.

1.6.1. Karbonik anhidraz enzimi (CA)

Karbonik anhidraz (CA), kan ve diğer dokularda asit-baz dengesini korumak için bikarbonat (HCO_3^-) ve bir proton (H^+) vermek üzere iki aşamalı reaksiyonda karbon dioksit (CO_2) ve suyun (H_2O) hızlı ve geri dönüşümlü hidrasyonunu katalize eder, ve biyolojik sistemlerde CO_2 'nin dokulardan taşınmasına yardımcı olmak için [138, 139]. Bu enzimler çoğu canlı organizmada eksprese edilir. α -, β -, γ -, δ -, ζ - ve n-CAs dahil olmak üzere yedi farklı gen ailesi tarafından kodlanır [140]. Bu CA aileleri, aktif bölgede bulunan katalitik metal iyonları için tercihlerinde değişiklikler gösterir ve aynı CO_2 hidrasyon reaksiyonunu katalize eder. Bununla birlikte, her CA ailesi birincil amino asit dizisinde uygun spesifik karakteristikler gösterir. Ayrıca, moleküler özellikler, hücresel lokalizasyon, oligomerik düzenleme, doku ve organlarda dağılım, kinetik özellikler, ekspresyon düzeyleri ve farklı inhibitör sınıflarına yanıt olarak farklıdırlar [141]. α -CA'lar baskın olarak omurgasızlardır ve insanlarda gözlemlenen tek sınıftır [142]. Ayrıca, doku yerleşimi ve dağılımında farklılıklar vardır; sitosolik (CA I – III, VII ve XIII), membrana

bağlı (CA IV, IX, XII, XIV, XV), iki mitokondriyal (CA VA ve VB) ve bir insan tükürük ve serumda salgılanan (CA VI) . Ayrıca, işlevlerinin henüz tam olarak anlaşılmadığı üç katalitik olmayan izoenzim (CA VIII, X ve XI) vardır [143,144].

1.6.2. Ksantin oksidaz enzimi (XO)

Ksantin oksidaz (XO, EC 1.2.3.2) ksantin ve hipoksantin'in ürik asite oksidasyonu katalizleyen anahtar enzimlerden biridir. Ürik asidin XO tarafından aşırı üretimi hiperürisemiye yol açmakta ve bu ise gut hastalığının en önemli nedenidir. Ayrıca oksidatif stressle ilgili hastalıklarla XO enzimin rolü mevcuttur [145]. XO inhibe etmek amacı ile bir pürin türevi olan allopurinol uzun yıllardır tedavide kullanılmaktadır. Ancak, birçok çalışma, allopurinolün hipersensitivite tepkimeleri ve Stevens-Johnson sendromunu indükleyici yan etkilerinin bulunduğunu göstermiştir.

1.7. Çalışmanın Amacı

N-heterosiklik karbonlar, nötr, metale iki elektron sunabilen, sert ve yumuşak metaller ile güçlü bağ oluşturabilen, sentezi, fonksiyonlaştırılması ve metale bağlanması fosfin ligantlarına göre daha kolay, güçlü ve kararlı bağları olan ligandlardır. Tüm bu veriler incelendiğinde NHC'lerin organometalik kimyada çok amaçlı kullanılabilirlikleri görülmektedir. Çok farklı metallere bağlanarak metal-NHC komplekslerini oluşturabilirler. Metal-NHC komplekslerindeki yapısal çeşitlilik ve modifikasyonlara müsait olabilirliği birçok bilimsel, endüstriyel çalışmalarda ve biyokimyasal uygulamalarda ilgi çekici olduklarını göstermektedir.

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı bu çalışmada; çevre dostu proseslerin geliştirilmesi amacıyla su veya daha az toksik çözümlerin kullanımına imkan verecek 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC öncülleri (**1a-g**) kullanılarak, iki ligandlı NHC-Pd-L [NHC-Pd-piridin (**2a-f**), NHC-Pd-morfolin (**3a-f**), NHC-Pd-(3siyanobenzilbenzimidazol) (**4a-c**), NHC-Pd-2-aminopiridin (**4a-f**), NHC-Pd-trifenilfosfin (**6a-g**)], Ag(I)NHC (**7a-c**) ve Ru(II)NHC komplekslerinin (**8a-c**) sentezlenmesi ve yapı karakterizasyonlarının yapılması amaçlanmıştır. Ayrıca sentezlenmesi planlanan NHC-Pd-morfolin (**3a-f**), NHC-Pd-(3siyanobenzilbenzimidazol) (**4a-c**), Ag(I)NHC (**7a-c**) ve Ru(II)NHC komplekslerinin (**8a-c**) DNA bağlanma özellikleri, NHC-Pd-2-aminopiridin (**4a-f**) komplekslerinin enzim inhibisyon aktiviteleri ve NHC-Pd-trifenilfosfin (**6a-g**) komplekslerinin Sonogashira

eşleşme tepkimelerindeki katalitik aktivitelerinin incelenmesi çalışmanın ikinci amacını oluşturmaktadır.



2. MATERYAL VE YÖNTEM

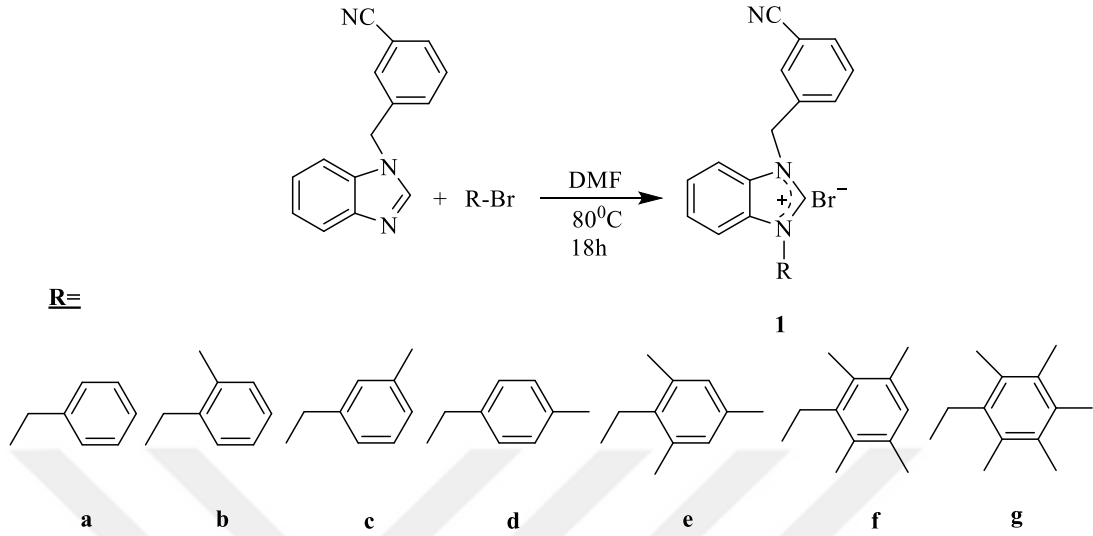
Bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin bir kısmının havanın nemi ve oksijenine karşı hassas olabilecekleri düşünüldüğü için deneyler inert atmosfer koşullarında gerçekleştirilmiştir. İnert atmosfer koşullarını sağlamak için kullanılan şilenk, tepkimededen önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırılmış ve cam kap kuru argon gazı ile doldurulmuştur. Tepkime için kullanılan çözümler ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemlere göre kurutulmuş ve inert atmosferde saflaştırılmıştır [146].

Kullanılan Kimyasallar: Benzimidazol, 3-siyanobenzil bromür, benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2,4,6-trimetilbenzil klorür, 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorür, 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür, potasyum asetat, morfolin, trifenilfosfin, rutenyum klorür, gümüş oksit, potasyum hidroksit, *p*-bromasetofenon, *p*-bromanisol, palladyum asetat, pentan, hekzan, diklorometan, etilalkol, dietileter, *N,N*-dimetilasetamit, *N,N*-dimetilformamit, 2-*n*-bütiliyofen, 2-*n*-bütilfuran, *o*-fenildiamin, formik asit, 2-izopropiltiyazol, silikajel, etil asetat Alfa Aesar, Merck, Sigma-Aldrich ve Fluka firmalarından satın alınmıştır.

Analiz için kullanılan cihazlar: Bu tez kapsamında sentez edilen bileşiklerin yapıları, FT-IR, NMR spektroskopisi ve X-ışınları kırınımı ile aydınlatılmıştır. Katalitik ürünlerin analizi ve yüzde dönüşümleri GC gibi kromatografik yöntemlerle karakterize edilmiştir. FT-IR spektrumları, Perkin Emler Spektrum 100 spektrometresinde 400-4000 cm^{-1} aralığında alındı. NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Kataliz Müdürlüğüne ait Bruker Shield 400 MHz NMR spektroskopisinde alındı. Çözücü olarak DMSO- d_6 ve CDCl_3 kullanıldı. Gaz kromatografisi analizleri İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Araştırma laboratuvarında Agilent 6890 N Network GS System'de kolon uzunluğu 30 m, kolon çapı,0,32 m, kolon dolgu büyüklüğü 0,25 μm ve 50 °C'DEN 300 °C'ye kadar sıcaklık aralığı olan HP-5 kolonu ile yapıldı. Element analizleri İnönü Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında CHNS-932 LECO cihazında yapıldı. Erime noktaları elektrotermal erime noktası tayin cihazı ile belirlendi.

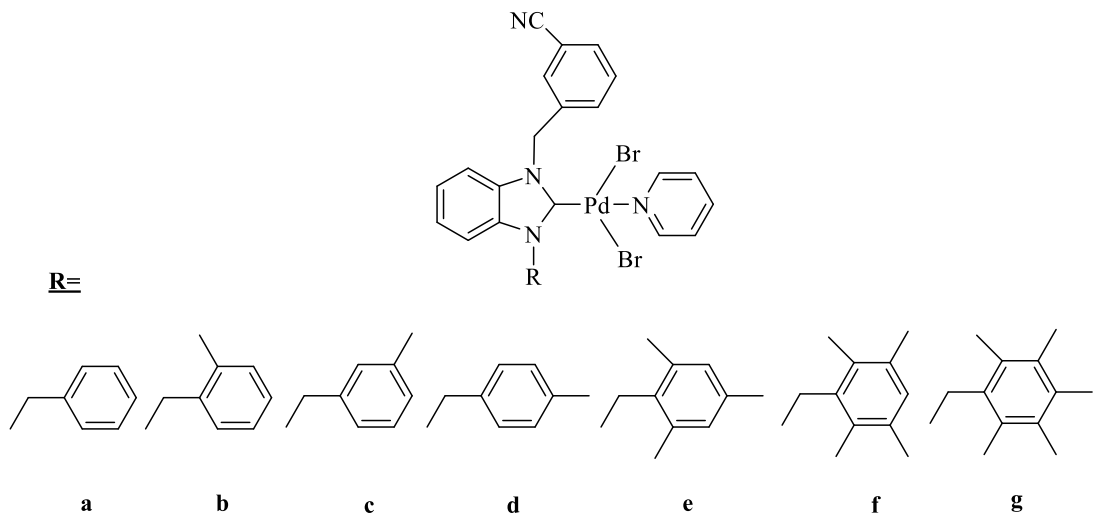
Kristal Yapı Analizi: Tek kristal X-ışını kırınım verileri Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü tarafından Agilent Xcalibur Eos Difraktometre kullanılarak alındı.

2.1. 1-(3-siyanobenzil)-3-alkilbenzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 1a-g



1-(3-siyanobenzil)benzimidazol'ün (1 mmol) DMF'deki çözeltisine alkil bromür (1 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı 80 °C'de 1 gün ısıtıldı. Bu süre sonunda tepkime karışımı oda sıcaklığına kadar soğutularak üzerine dietil eter (20ml) ilave edildi ve çöken tuz filtre edilerek vakumda kurutuldu. Ham ürün etil alkol/dietil eter karışımında (1:2) kristallendirildi. **1a-g** tuzları literatürde belirtilen yöntemle göre sentezlendi [147].

2.2. 3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-Piridin Kompleplerinin Sentezi, 2a-g



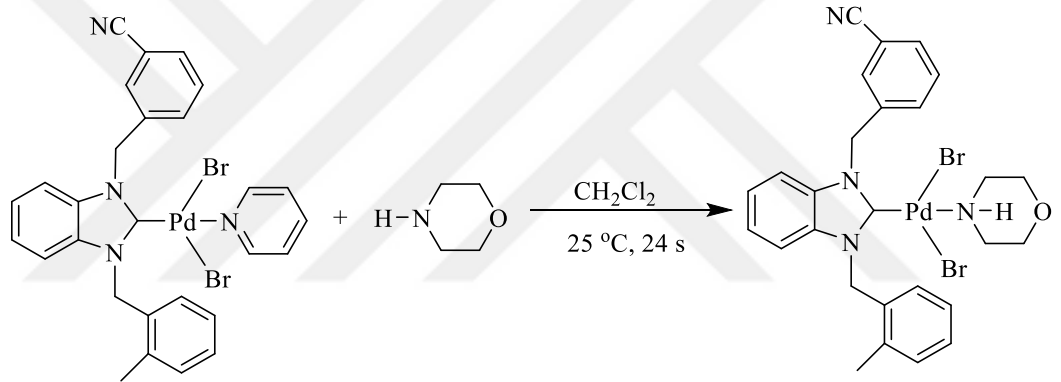
1-(3-siyanobenzil)-3-alkilbenzimidazolyum bromür (1 mmol), Pd(OAc)₂ (1 mmol) ve K₂CO₃ (5 mmol) piridin içerisinde (4 mL) 16 saat 80 °C sıcaklıkta ısıtıldı. Bu süre

sonunda piridin vakumda damıtılarak uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına diklormetan ilave edilerek silika jel ve selit üzerinden süzöldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklormetan/eter karışımında kristallendirildi. **2a-g** tuzları litaratürde belirtilen yöntemeye göre sentezlendi [60].

2.3. 3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-Morfin Komplekslerinin Sentezi, 3

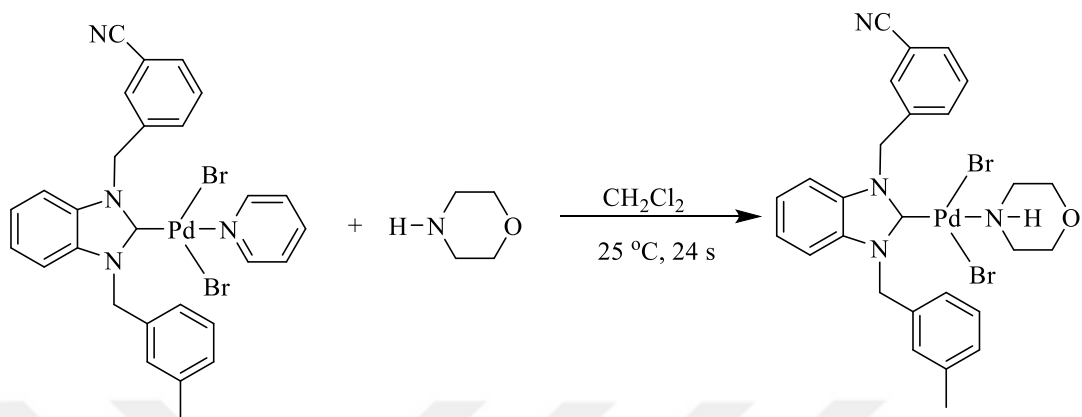
3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-Morfin kompleksleri (**3a-f**) trans ligand değişim yöntemi ile sentezlendi.

2.3.1. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 3a



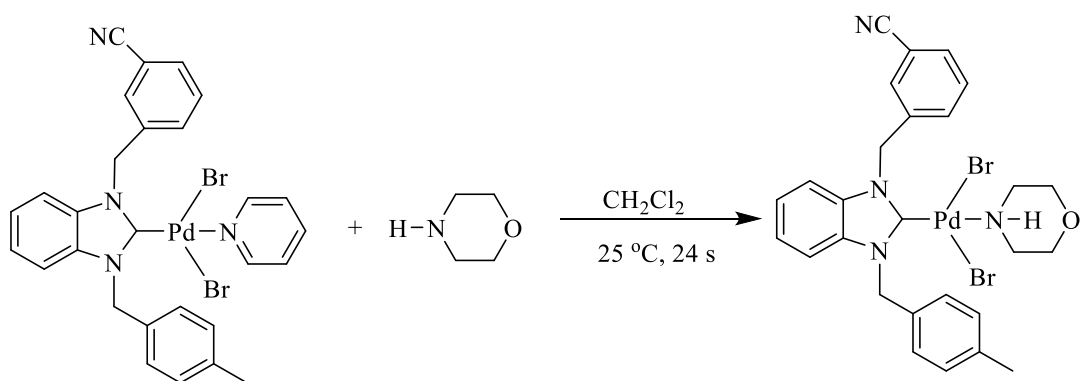
Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (137 mg. 0.2 mmol) ve morfolin (22 mg. 0.25 mmol) kloroform içerisinde (20 ml) 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/dietileter karışımında kristallendirildi [7]. Verim: 81 % (112 mg.). e.n.: 163-164 °C; $\nu_{(\text{CN-benzimidazole})}$: 1407 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{NH})}$: 3233 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN-nitrile})}$: 2231 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: C₂₇H₂₈Br₂N₄OPd: C: 46.95, H: 4.09, N: 8.11. Bulunan: C: 47.03, H: 4.04, N: 8.17.

2.3.2. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 3b



3b bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (137 mg. 0.2 mmol) ve morfolin'den (22 mg. 0.25 mmol) sentezlendi. Verim: 78 % (108 mg.). e.n.: 188-189 °C; $\nu_{\text{CN-benzimidazole}}$: 1405 cm⁻¹; $\nu_{\text{(NH)}}$: 3230 cm⁻¹; $\nu_{\text{CN-nitrile}}$: 2231 cm⁻¹. C₂₇H₂₈Br₂N₄OPd için % Element Analizi Hesaplanan:: C: 46.95, H: 4.09, N: 8.11. Bulunan: C: 46.98, H: 4.12, N: 8.07.

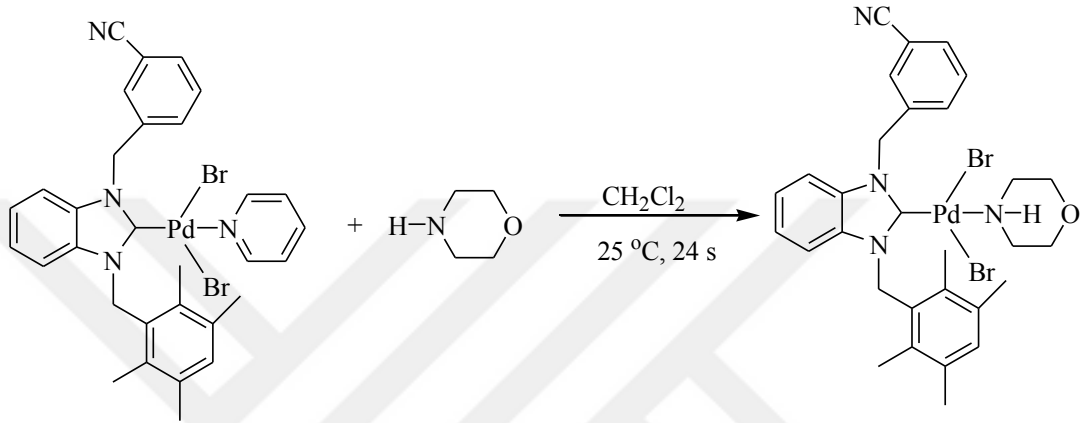
2.3.3. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 3c



3c bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum(II) (137 mg. 0.2 mmol) ve morfolin'den (22 mg. 0.25 mmol) sentezlendi. Verim: 80 % (111 mg.). e.n.: 202-203 °C;

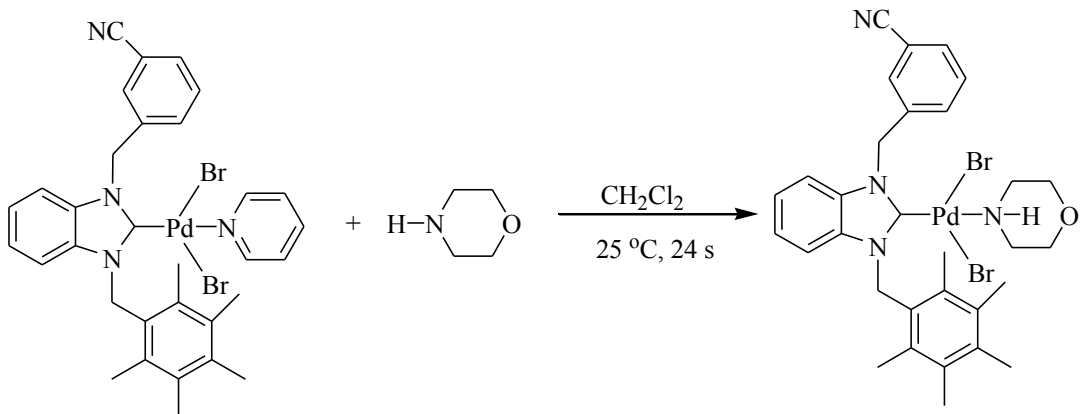
$\nu(\text{CN-benzimidazole})$: 1407 cm^{-1} ; $\nu(\text{NH})$: 3218 cm^{-1} ; $\nu(\text{CN-nitrile})$: 2228 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OPd}$: C: 46.95, H: 4.09, N: 8.11. Bulunan: C: 46.87, H: 4.05, N: 8.19.

2.3.4. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 3d



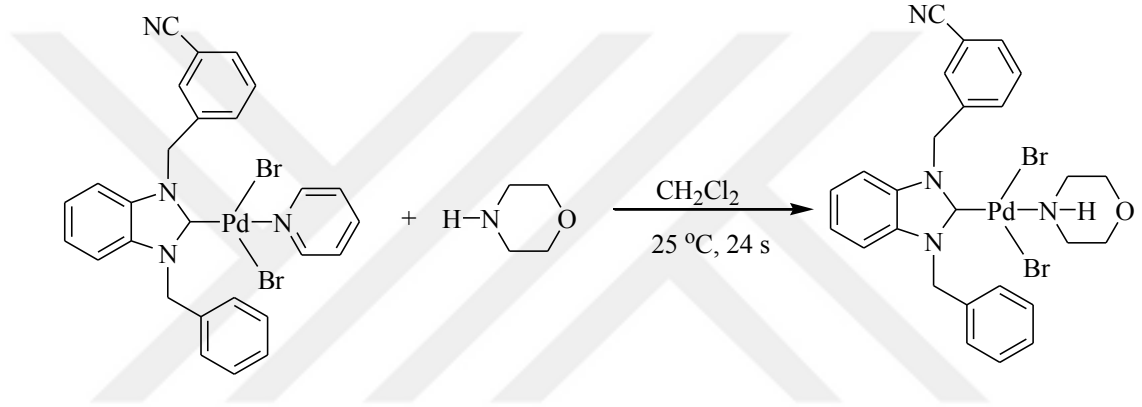
3d bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (145 mg. 0.2 mmol) ve morfolin'den (22 mg. 0.25 mmol) sentezlendi. Verim: 77 % (113 mg.). e.n.: $194\text{-}195 \text{ }^\circ\text{C}$; $\nu(\text{CN-benzimidazole})$: 1397 cm^{-1} ; $\nu(\text{NH})$: 3211 cm^{-1} ; $\nu(\text{CN-nitrile})$: 2231 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OPd}$: C: 49.17, H: 4.68, N: 7.65. Bulunan: C: 49.22, H: 4.71, N: 7.61.

2.3.5. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 3e



3e bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (148 mg. 0.2 mmol) ve morfolin'den (22 mg. 0.25 mmol) sentezlendi. Verim: 82 % (122 mg.). e.n.: 210-211 °C; $\nu_{\text{(CN-benzimidazole)}}$: 1401 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(NH)}}$: 3230 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(CN-nitrile)}}$: 2231 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OPd}$: C: 49.85, H: 4.86, N: 7.50. Bulunan: C: 49.79, H: 4.82, N: 7.55.

2.3.6. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), **3f**

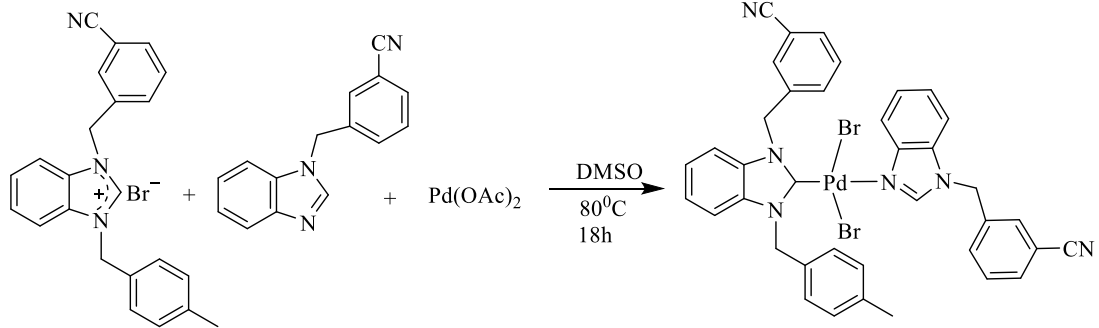


3f bileşiği **3a** bileşiğine benzer şekilde dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (134 mg. 0.2 mmol) ve morfolin'den (22 mg. 0.25 mmol). Verim: % 84 (168 mg); e.n.: 162-164 °C; $\nu_{\text{(CN-benzimidazole)}}$: 1408 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(NH)}}$: 3233 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(CN-nitrile)}}$: 2232 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OPd}$: C: 46.15; H: 3.87; N: 8.28. Bulunan: C: 46.11; H: 3.90; N: 8.24.

2.4. 3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-(3-siyanobenzilbenzimidazol) Komplekslerinin Sentezi, **4**

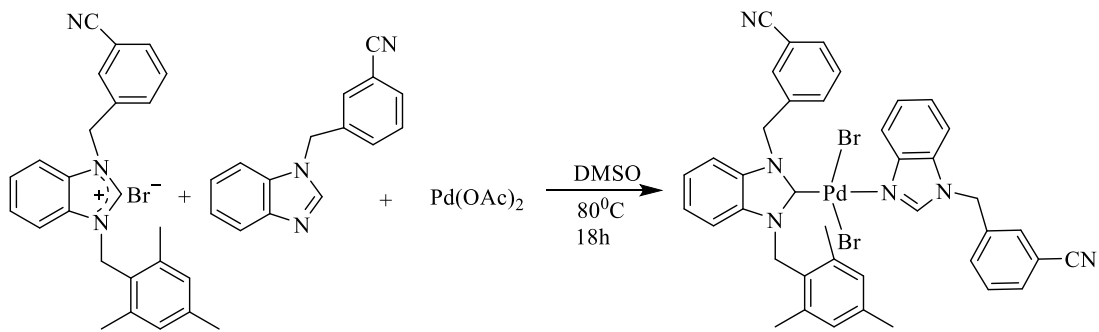
3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-(3-siyanobenzilbenzimidazol) kompleksleri trans ligand değişim yöntemi ile üç tane yeni kompleks (**4a-c**) sentezlendi.

2.4.1. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden][1-(3-siyanobenzil)benzimidazol]palladyum(II), 4a



1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (210 mg, 0.5 mmol), 1-(3-siyanobenzil)benzimidazol (117 mg, 0.5 mmol) ve palladyum asetatın (113 mg, 0.5 mmol) DMSO'deki (4 mL) çözeltisi, ilk önce oda sıcaklığında iki saat karıştırıldıktan sonra 80 °C'de 12 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda tepkime sonlandırıldı ve DMSO vakumda çekildi. Ham ürün etilasetat/dietil eter (1:1) karışımında silika jel üzerinden geçirilerek saflaştırıldı [148]. Verim: % 68 (285 mg); e.n: 176 °C ; ν_{CN} : 1442 cm^{-1} . % Element Analizi $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_6\text{Pd}$ için Hesaplanan: C: 54.53; H: 3.61; N: 10.04. Bulunan: C: 54.60; H: 3.56; N: 10.01.

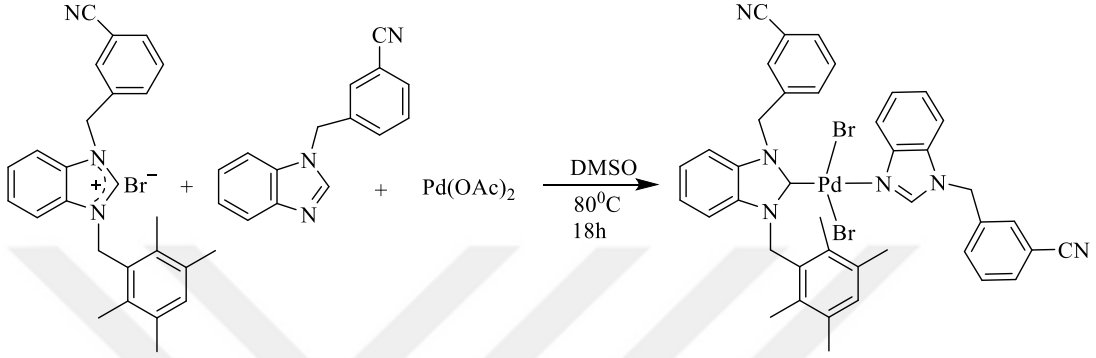
2.4.2. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden][1-(3-siyanobenzil)benzimidazol]palladyum(II), 4b



4b bileşiği, **4a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür (220 mg, 0.5 mmol), ve 1-(3-siyanobenzil)benzimidazol'den (117 mg, 0.5 mmol), sentezlendi. Verim: % 72 (311 mg);

e.n: 188 °C; ν_{CN} : 1445 cm^{-1} . % Element Analizi $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{Br}_2\text{N}_6\text{Pd}$ için Hesaplanan: C: 55.54; H: 3.96; N: 9.72. Bulunan: C: 55.50; H: 3.99; N: 9.76.

2.4.3. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol]palladyum(II), 4c

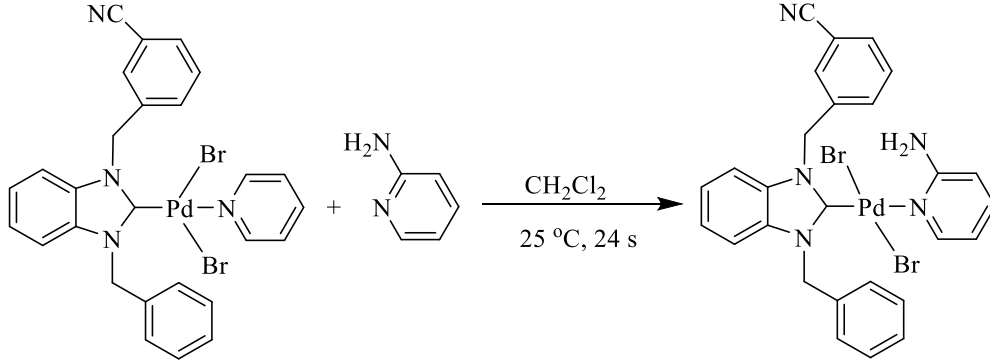


4c bileşiği, **4a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür (230 mg, 0.5 mmol) ve 1-(3-siyanobenzil)benzimidazol'den (117 mg, 0.5 mmol) sentezlendi. Verim: % 65 (286 mg); e.n: 184 °C; ν_{CN} : 1446 cm^{-1} . % Element Analizi $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_6\text{Pd}$ için Hesaplanan: C: 56.02; H: 4.13; N: 9.56. Bulunan: C: 55.98; H: 4.15; N: 9.59.

2.5. 3-siyanobenzil Grup İçeren NHC-Pd(II)-2-aminopiridin Komplekslerinin Sentezi, 5a-g

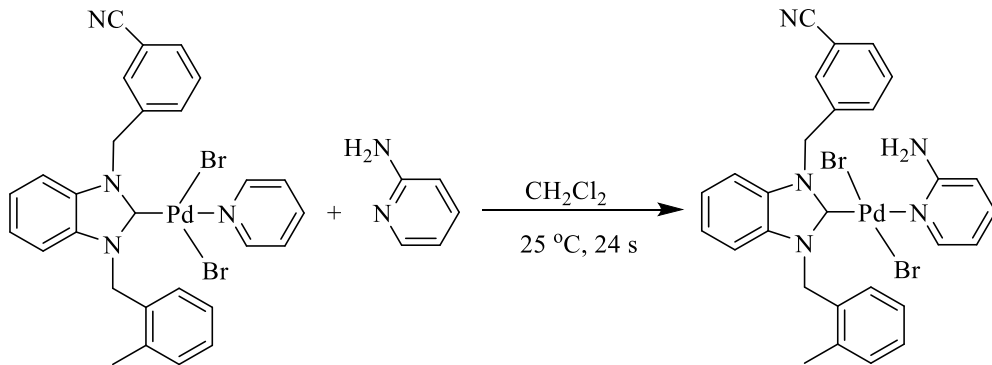
3-siyanobenzil sübtitüyenli NHC-Pd-(2-aminopiridin) kompleksleri kompleks (**5a-g**) trans ligand değişim yöntemi ile sentezlendi.

2.5.1. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5a



Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (119 mg. 0.2 mmol) ve 2-aminopiridin (24 mg. 0.25 mmol) kloroform içerisinde (20 ml) 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda, çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/dietileter karışımında kristallendirildi [149]. Verim: 96 mg. (79 %). e.n.: 207-208 $^\circ\text{C}$. $\nu_{(\text{CN for 2-C})}$: 1447 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN for amino})}$: 1628 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN for nitrile})}$: 2323 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{NH})}$: 3319 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_5\text{Pd}$: C: 47.43, H: 3.39, N: 10.24. Bulunan: C: 47.29, H: 3.31, N: 10.17.

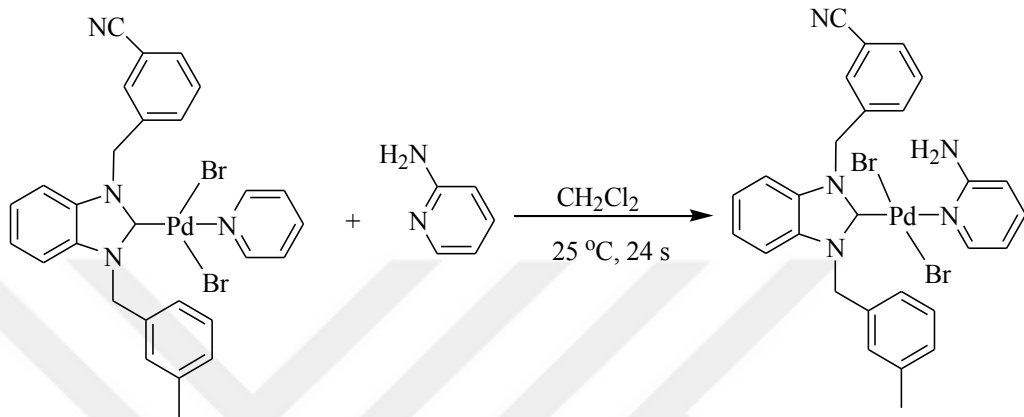
2.5.2. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5b



5b bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (134 mg. 0.2mmol) ve 2-aminopiridin'den (24 mg. 0.25 mmol) sentezlendi. Verim: 104 mg. (76 %). e.n.: 228-229 $^\circ\text{C}$. $\nu_{(\text{CN for 2-C})}$: 1446 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN for amino})}$: 1626 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN for nitrile})}$: 2231 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{NH})}$: 3332 cm^{-1} .

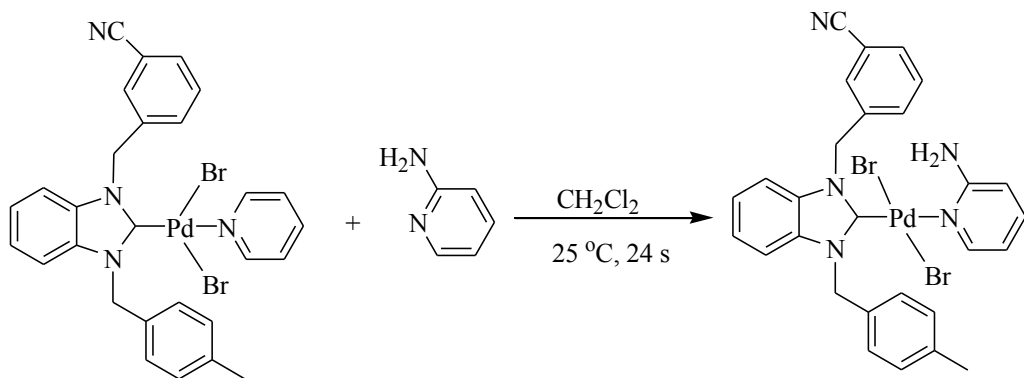
¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₇H₂₃Br₂N₅Pd: C: 47.43, H: 3.39, N: 10.24. Bulunan: C: 47.35, H: 3.33, N: 10.29.

2.5.3. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5c



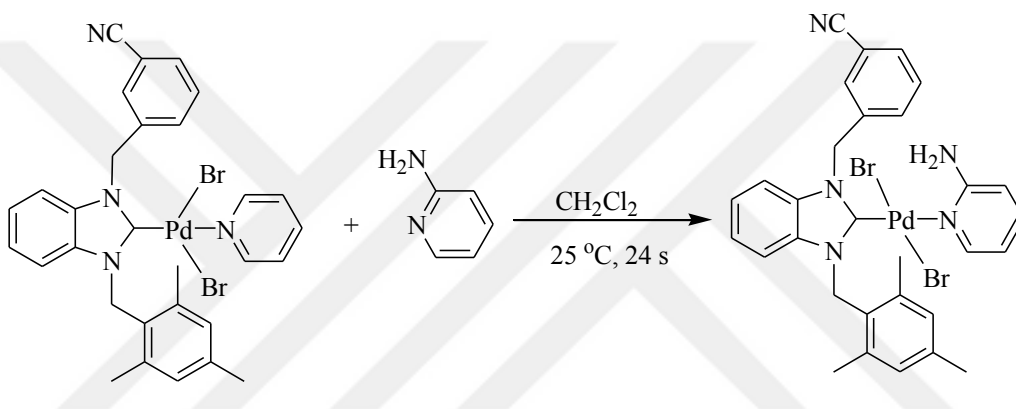
5c bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (137 mg. 0.2mmol) ve 2-aminopiridin'den (24 mg. 0.25 mmol) sentezlendi. Verim: 112 mg. (80 %). e.n.: 170-171 °C. ν_{CN} (for 2-C): 1447 cm⁻¹; ν_{CN} (for amino): 1627 cm⁻¹; ν_{CN} (for nitrile): 2228 cm⁻¹; ν_{NH} : 3351 cm⁻¹.
¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₂₈H₂₅Br₂N₅Pd: C: 48.20, H: 3.61, N: 10.04. Bulunan: C: 48.08, H: 3.55, N: 10.12.

2.5.4. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5d



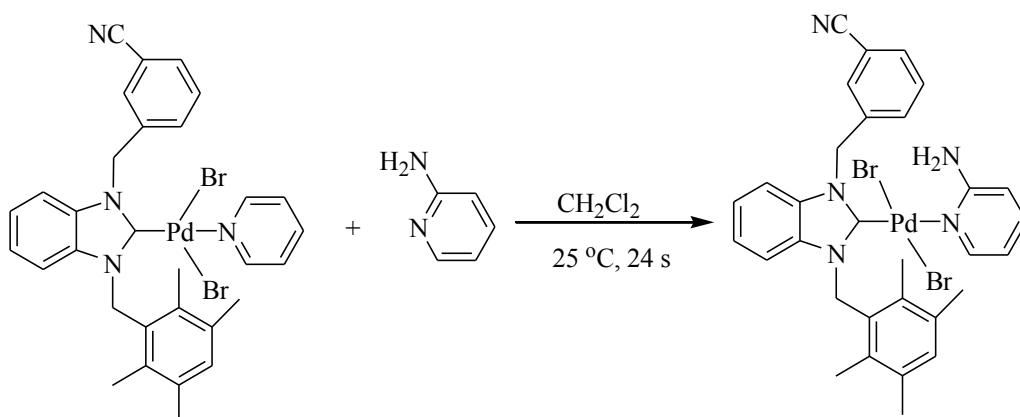
5d bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (137 mg. 0.2 mmol) ve 2-aminopiridin'den (24 mg. 0.25 mmol) sentezlendi. Verim: 109 mg. (78 %). e.n.: 215-216 °C. $\nu_{(\text{CN for 2-C})}$: 1446 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN for amino})}$: 1626 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN for nitrile})}$: 2231 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{NH})}$: 3332 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_5\text{Pd}$: C: 48.20, H: 3.61, N: 10.04. Bulunan: C: 48.13, H: 3.58, N: 10.09.

2.5.5. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), **5e**



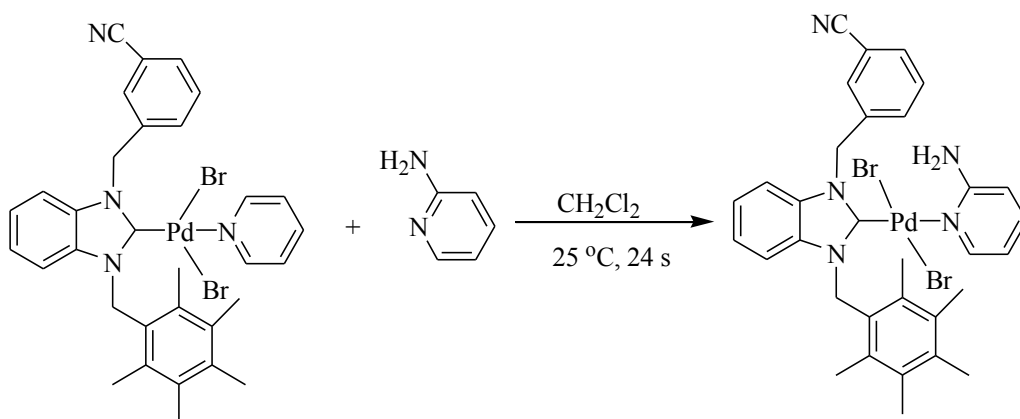
5e bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (137 mg. 0.2 mmol) ve 2-aminopiridin'den (24 mg. 0.25 mmol) sentezlendi. Verim: 114 mg. (82 %). e.n.: 232-231 °C. $\nu_{(\text{CN for 2-C})}$: 1447 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN for amino})}$: 1626 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN for nitrile})}$: 2228 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{NH})}$: 3336 cm^{-1} . % Element Analizi Hesaplanan: $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_5\text{Pd}$: C: 48.20, H: 3.61, N: 10.04. Bulunan: C: 48.12, H: 3.57, N: 10.10.

2.5.6. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II), 5f



5f bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (1 mmol) ve 2-aminopiridin'den (1 mmol) sentezlendi. Verim: 115 mg. (80 %). e.n.: 229-230 °C.

2.5.7. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-2-aminopiridinpalladyum(II), 5g

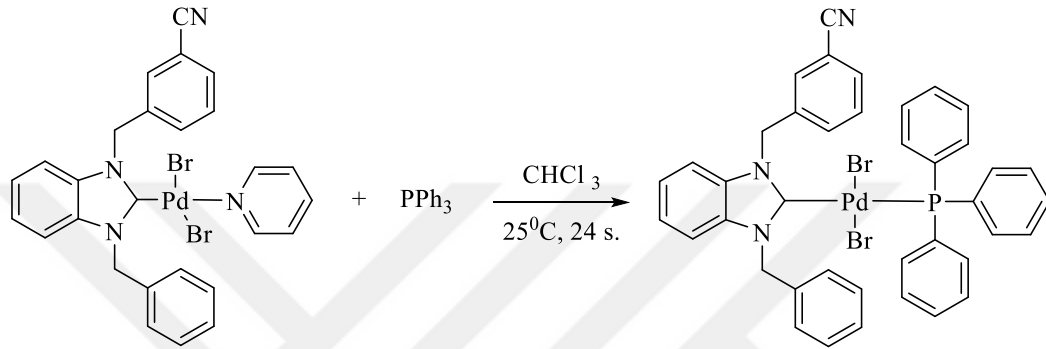


5g bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (142 mg. 2 mmol) ve 2-aminopiridin'den (24 mg. 0.25 mmol) sentezlendi. Verim: 115 mg. (79 %). e.n.: 246-247 °C. ν_{CN} for 2-C): 1444 cm⁻¹; ν_{CN} for amino): 1626 cm⁻¹; ν_{CN} for nitrile): 2224 cm⁻¹; ν_{NH}): 3329 cm⁻¹. % Element Analizi Hesaplanan: C₃₀H₂₉Br₂N₅Pd: C: 49.64, H: 4.03, N: 9.65. Bulunan: C: 49.58, H: 4.07, N: 9.71.

2.6. 3-siyanobenzil Grup İçeren NHC-Pd(II)-PPh₃ Komplekslerinin Sentezi, 6

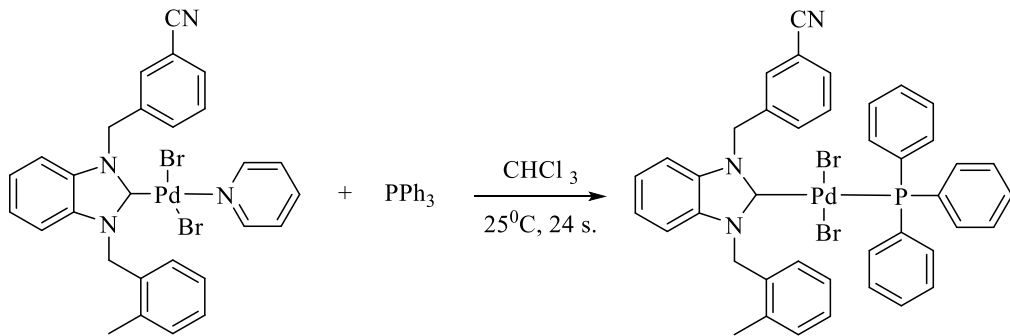
3-siyanobenzil fonksiyonel grubunu içeren NHC-Pd(II)-trifenilfosfin kompleksleri (6a-g) ligand değişim yöntemi ile NHC-Pd-Piridin (2) komplekslerinden sentezlendi.

2.6.1. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II) 6a



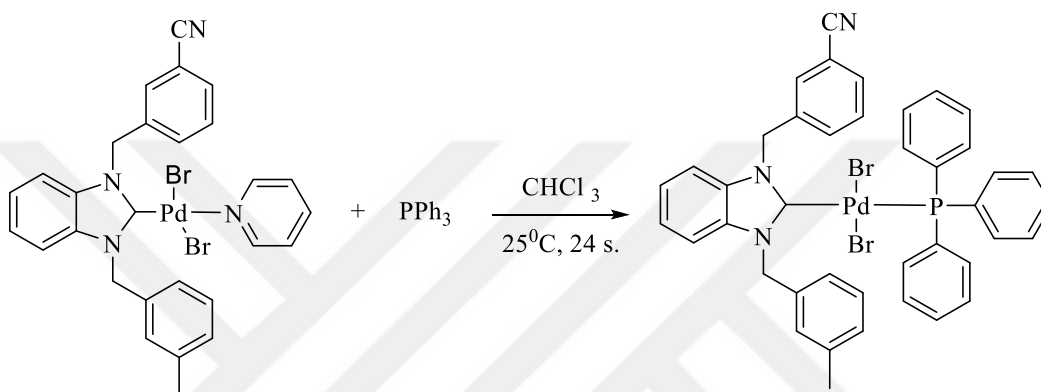
Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (114 mg 0,17 mmol) ve PPh₃ (45 mg 0,17 mmol) kloroform içerisinde (20 ml) 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda, çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/pentan karışımında kristallendirildi [150]. Verim: % 77 (112 mg); e.n: 201-202 °C; $\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1425 cm⁻¹; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2227 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₄₀H₃₂Br₂N₃PPd: C: 56.40; H: 3.79; N: 4.93. Bulunan: C: 56.37; H: 3.82; N: 4.95.

2.6.2. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenil fosfinpalladyum(II) 6b



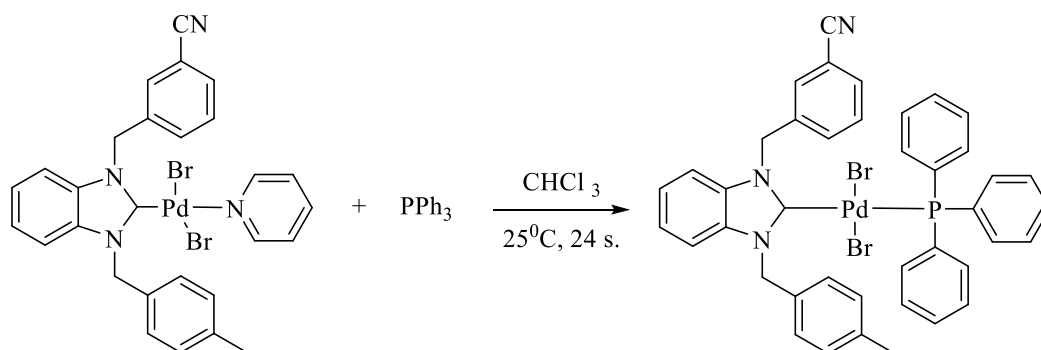
6b bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (116 mg. 0.17 mmol) ve PPh₃'den (45 mg. 0.17 mmol) sentezlendi. Verim: % 72 (106 mg); e.n: 204-205 °C; $\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1430 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2224 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan C₄₁H₃₄Br₂N₃PPd: C: 56.87; H: 3.96; N: 4.85. Bulunan: C: 56.91; H: 3.95; N: 4.89.

2.6.3. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenil fosfinpalladyum(II) **6c**



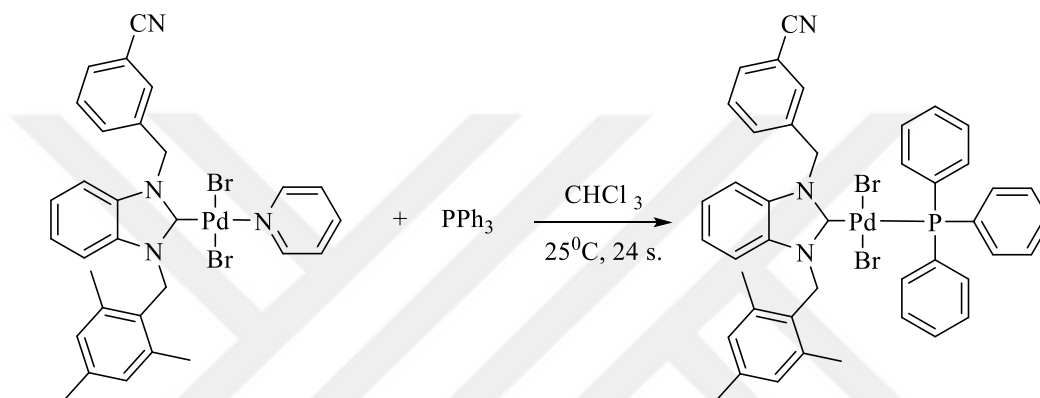
6c bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (116 mg 0,17 mmol) ve PPh₃'den (45 mg. 0,17 mmol) sentezlendi. Verim: % 79 (115 mg); e.n:182-183 °C; $\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1427 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2224 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan C₄₁H₃₄Br₂N₃PPd: C: 56.87; H: 3.96; N: 4.85. Bulunan: C: 56.84; H: 3.98; N: 4.90.

2.6.4. Dikloro[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenil fosfin palladyum(II) **6d**



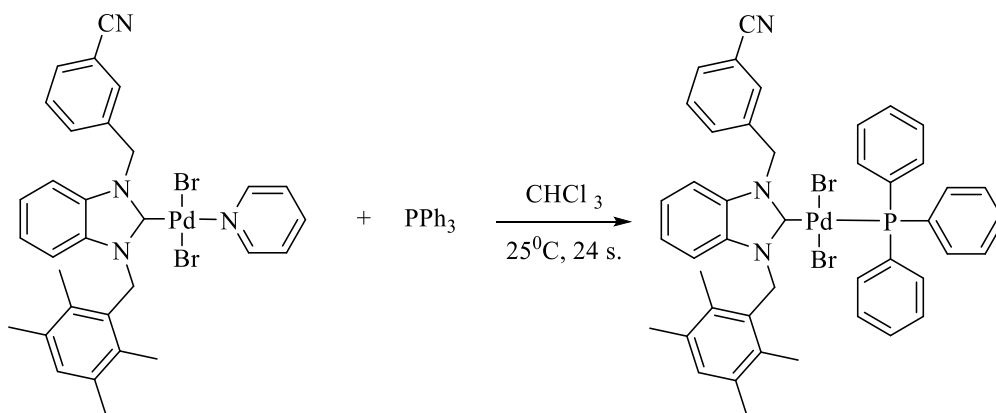
6d bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (116 mg. 0.17 mmol) ve PPh₃'den (45 mg. 0.17 mmol) sentezlendi. Verim: % 82 (0.121 g); e.n: 205-207 °C; $\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1428 cm⁻¹; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2225 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₄₁H₃₄Br₂N₃PPd: C: 56.87; H: 3.96; N: 4.85. Bulunan: C: 56.85; H: 3.94; N: 4.88.

2.6.5. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) **6e**



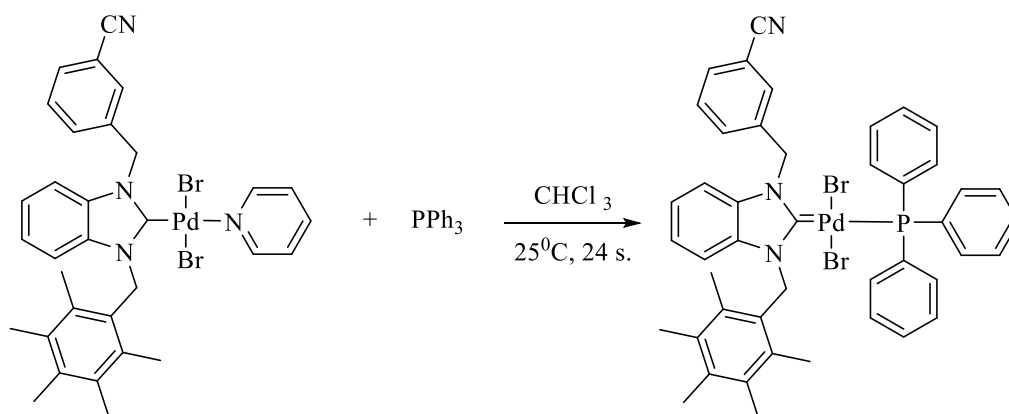
6e bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (0.121 g. 0.17 mmol) ve PPh₃'den (45 mg. 0.17 mmol) sentezlendi. Verim: % 80 (0.122 g); e.n: 212-214 °C; $\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1422 cm⁻¹; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2223 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₄₃H₃₈Br₂N₃PPd: C: 57.77; H: 4.28; N: 4.70. Bulunan: C: 57.80; H: 4.25; N: 4.68.

2.6.6. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) 6f



6f bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (0.123 g. 0.17 mmol) ve PPh_3 'den (45 mg. 0.17 mmol) sentezlendi. Verim: % 78 (0.120 g); e.n: 233-235 °C; $\nu_{\text{CN } 2-\text{C}}$: 1425 cm^{-1} ; $\nu_{\text{CN nitril}}$: 2221 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{Br}_2\text{N}_3\text{PPd}$: C: 58.20; H: 4.44; N: 4.63. Bulunan: C: 58.16; H: 4.47; N: 4.66.

2.6.7. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) 6g

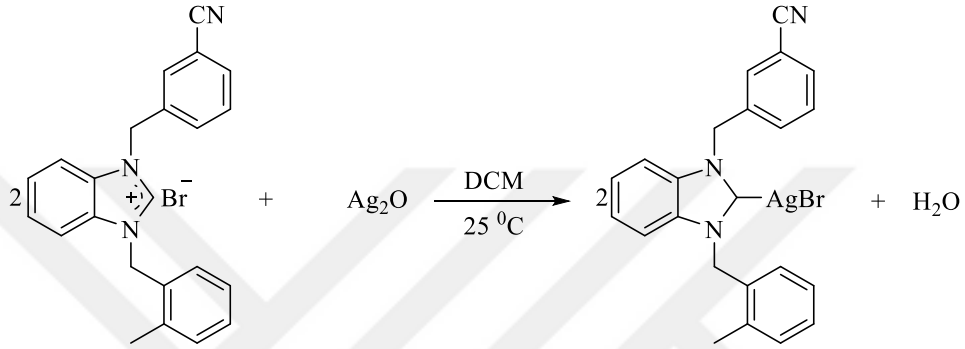


6f bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II) (126 mg. 0.17 mmol) ve PPh_3 'den (45 mg. 0.17 mmol) sentezlendi. Verim: % 81 (125 mg); e.n: 178-179 °C; $\nu_{\text{CN } 2-\text{C}}$: 1425 cm^{-1} ; $\nu_{\text{CN nitril}}$: 2227 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{Br}_2\text{N}_3\text{PPd}$: C: 58.27; H: 4.33; N: 4.63. Bulunan: C: 58.32; H: 4.35; N: 4.59.

2.7. 3-siyanobenzil Grup İçeren NHC-Ag(I) Komplekslerin Sentezi, 7

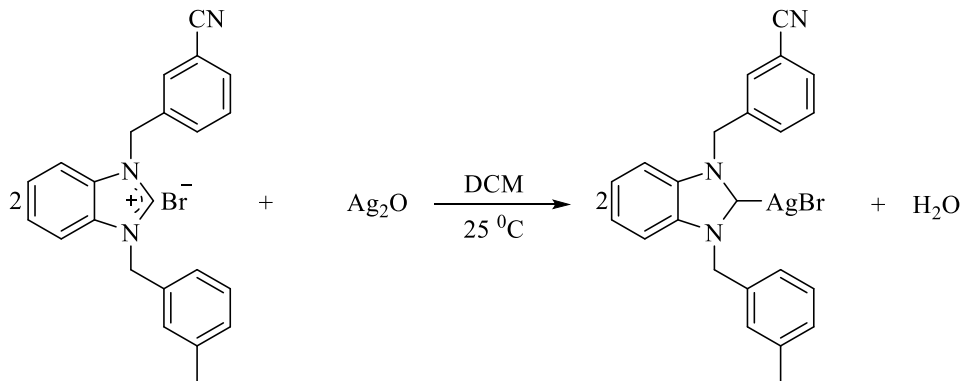
3-siyanobenzil süstitüyenli NHC-Ag kompleksleri (**7a-c**), karben öncülleri ve Ag_2O 'nun tepkimesi ile sentezlendi.

2.7.1. Bromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **7a**



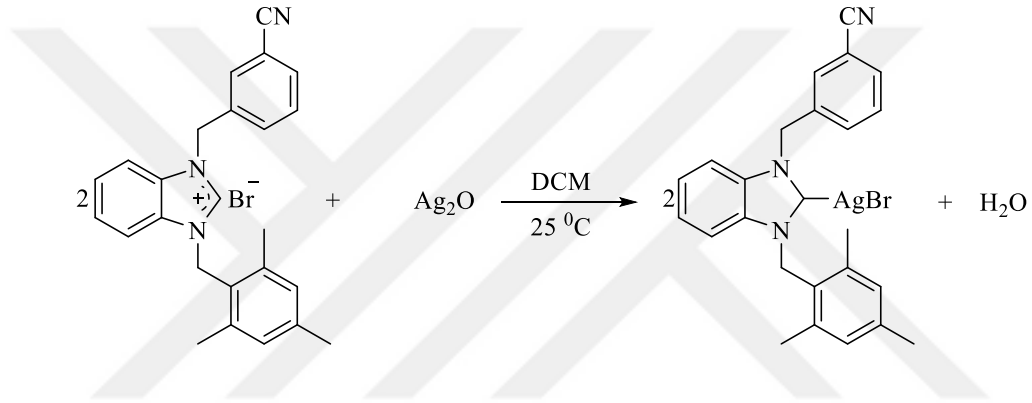
1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.5 g, 1.2 mmol), Ag_2O (0.14 g, 0.6 mmol) ve moleküler elek (2-4 tane) DCM (25 mL) içerisinde 2 gün oda sıcaklığında alüminyum folyoya sarılı halde karıştırıldı. Bu süre sonunda, tepkime karışımı selit üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/dietil eter karışımında kristallendirildi [151]. Verim: % 74 (0.47 g). e.n.: $210\text{-}212\text{ }^\circ\text{C}$; $\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1448 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2227 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{AgBrN}_3$: C: 52.60 ; H: 3.65 ; N: 8.00 . Bulunan: C: 52.65; H: 3.61; N: 8.04.

2.7.2. Bromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **7b**



7b bileşiği, **7a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.5 g, 1.2 mmol), Ag₂O (0.14 g, 0.6 mmol) sentezlendi. Verim: % 83 (0.52 g); e.n: 216-218 °C; $\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1443 cm⁻¹; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2226 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₃H₁₉AgBrN₃: C: 52.60; H: 3.65; N: 8.00. Bulunan: C: 52.65; H: 3.61; N: 8.04.

2.7.3. Bromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **7c**

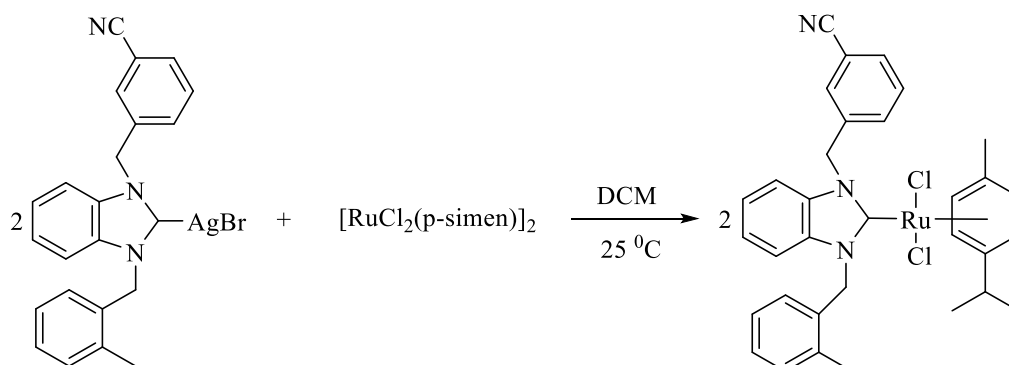


7c bileşiği, **7a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.54 g, 1.2 mmol) ve Ag₂O'den (0.14 g, 0.6 mmol) sentezlendi. Verim: % 75 (0.5 g); e.n: 224-226 °C; $\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1445 cm⁻¹; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2227 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₅H₂₃AgBrN₃: C: 54.27; H: 4.19; N: 7.60. Bulunan: C: 54.25; H: 4.20; N: 7.64.

2.8. 3-siyanobenzil Grup İçeren NHC-Ru Komplekslerin Sentezi, **8**

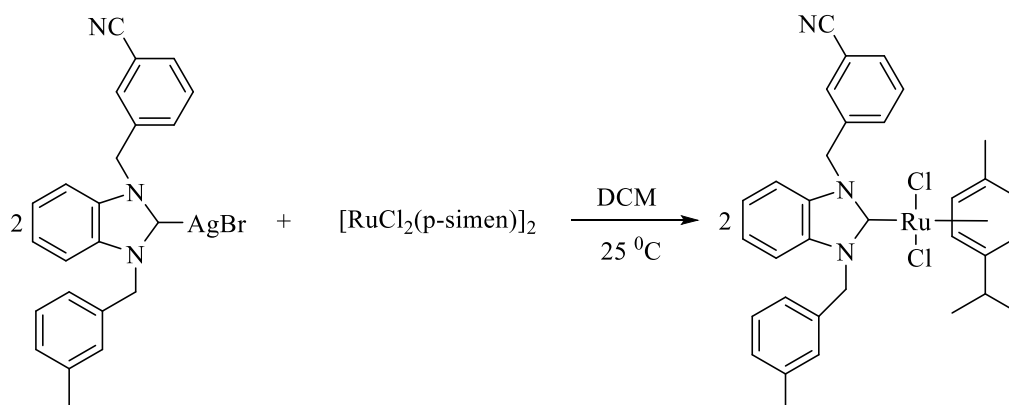
3-siyanobenzil sübtüeyentli NHC-Ag (**7**) ile [RuCl₂(*p*-simeen)]₂ bileşiğinin tepkimesinden NHC-Ru (**8a-c**) kompleksleri sentezlendi.

2.8.1. Dikloro[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II), 8a



Bromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (173 mg, 0.33 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$ (100 mg, 0.16 mmol)'nin kuru DCM çözeltisi 1 gün 25 °C de (oda sıcaklığında) alüminyum folyoya sarılı halde karıştırıldı. Argon gazı altında selitli filtreden geçirildi. Süzüntüdeki DCM nin fazlası vakumda çekildi. Az miktardaki DCM de çözünen kompleksin üzerine dietil eter ilave edilip kristallendirildi. Verim: % 57 (121 mg); e.n: 236 °C; $\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1448 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2227 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{Ru}$: C: 61.58; H: 5.17; N: 6.53. Bulunan: C: 62.01; H: 5.15; N: 6.50.

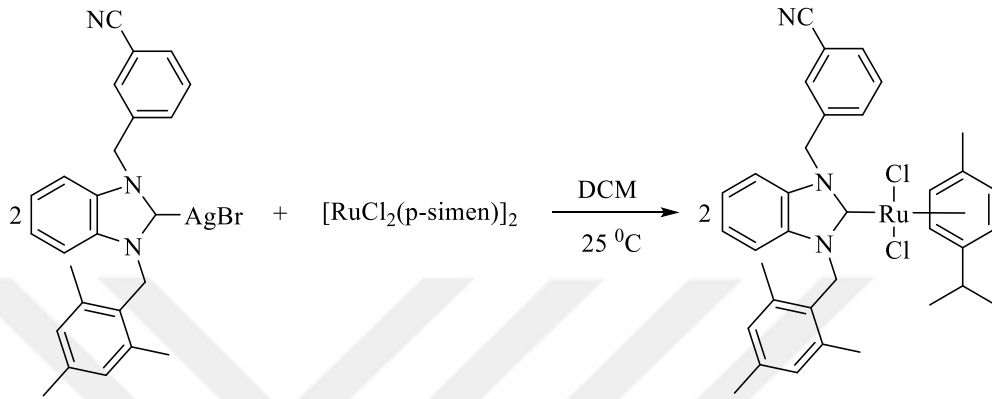
2.8.2. Dikloro[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II), 8b



8b bileşiği, **8a** bileşiğine benzer yöntemle bromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (173 mg, 0.33 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$ (100 mg, 0.16 mmol) bileşiğinden sentezlendi. Verim: % 61 (129 mg); e.n: 242-243 °C;

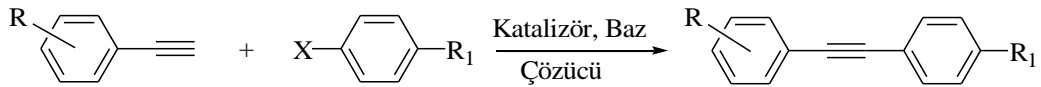
$\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1445 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2226 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{Ru}$:
C: 61.58; H: 5.17; N: 6.53. Bulunan: C: 61.54; H: 5.14; N: 6.56.

2.8.3. Dikloro[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II), 8c



8c bileşiği, **8a** bileşiğine benzer yöntemle bromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (182 mg, 0.33 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-simen})]_2$ (100 mg, 0.16 mmol) bileşiğinden sentezlendi. Verim: % 58 (129 mg); e.n: 254 °C; $\nu_{(\text{CN } 2\text{-C})}$: 1444 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{CN nitril})}$: 2226 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{Ru}$: C: 62.59; H: 5.55; N: 6.26. Bulunan: C: 62.63 ; H: 5.57 ; N: 6.23.

2.9. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi



Fenilasetilen (1.5 mmol), aril halojenürler (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi (**6a-g**) (0.01mmol) ve Cs₂CO₃ (2 mmol) H₂O/DMF (6 ml) çözücü karışımına eklendi. Tepkime karışımı 100 °C de 4 saat karıştırıldı. Verim hesabı aril halojenlerin ürünlere dönüşümü şeklinde hesaplandı.

2.10. NHC-Pd-L [L: morfolin, 1-(3-siyanobenzil)bezimidazol], NHC-Ag(I) ve NHC-Ru Komplekslerinin DNA'ya Bağlanma Çalışmaları

Sentezlenen palladyum, gümüş ve rutenyum komplekslerinin DNA bağlanma aktiviteleri, pBR322 plazmit DNA kullanılarak agaroz jel elektroforezi yoluyla incelendi. Tüm kompleksleri için DMSO çözücü olarak kullanıldı. pBR322 plazmit DNA'nın eklenmesiyle **4b** hariç (son konsantrasyonları 12.5 ve 25 µg/ml) olmak üzere diğer tüm kompleksler için son konsantrasyonlar 50 ve 100 µg/ml olacak şekilde hazırlandı. Kontroller olarak 4 µl cisplatin (son konsantrasyonlar 25, 50 ve 100 µg/ml) ve farklı konsantrasyonlarda kompleks örneği içeren her bir tüpe 4 µl pBR322 (çözeltideki son konsantrasyonu: 0.025 µg/µl) eklendikten sonra bütün tüpler 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, sentezlediğimiz komplekslerin farklı konsantrasyonlarını içeren plazmit DNA'lar elektroforez tankındaki %1'lik agaroz jelin her bir kuyucuğuna sırasıyla yükleme boyası kullanılarak pBR322 kontrol DNA'sıyla birlikte yüklenmiş ve 40 dakika boyunca 80 volt olacak şekilde elektroforez cihazı çalıştırıldı. Elektroforezden sonra, jel tanktan çıkartılarak EtBr solüsyonuyla boyanmış ve Syngene G:BOX jel dokümantasyon sistemi kullanılarak görüntü kaydedildi.

2.11. Ksantin Oksidaz İnhibisyonu Çalışmaları

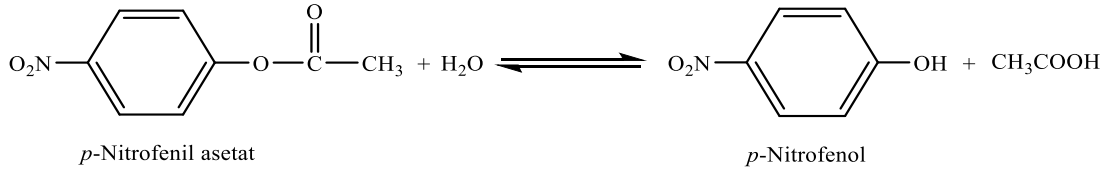
In vitro sığır XO aktivitesi Sweeney ve arkadaşları tarafından rapor edilen yöntemle göre, 37 ° C'de 295 nm'de ürik asit oluşumu ölçülerek spektrofotometrik olarak analiz edildi. Deney protokolü için 50 mM (pH = 7.5) fosfat tamponu, 1 mM ksantin ve 0.2 U XO enzimi kullanıldı. Prosedürde öncelikle farklı konsantrasyonlarda hazırlanan dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-alkilbenzimidazol-2-iliden]-(2-aminopiridin)palladyum(II) (**5**) bileşikleri enzim ile 10 dakika inkübe edilerek karışıma ksantin ilave edilerek tepkime başlatıldı. Bileşikler DMSO ile çözülerek 50 mM'lık (pH = 7.5) fosfat tamponu ile seyreltilerek nihai DMSO oranı enzim ile etkileşim göstermemesi için % 0.01'den daha az kullanıldı. Deneyler üç tekrarlı gerçekleştirildi ve pozitif kontrol olarak Allopurinol kullanıldı. Tüm bileşikler için IC50 değerleri, inhibisyon göstermeyen ürik asit oluşum miktarı ile XO inhibisyonu gösteren bileşiklerin ürik asit oluşumunun azalması cinsinden belirlendi.

XO aktivitesinin yüzde inhibisyonu (IC50) aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır:

$$\% \text{ inhibisyon} = (\text{körün absorbansı} - \text{komplekslerin absorbansı}) / \text{körün absorbansı} \times 100$$

2.12. Karbonik anhidraz için Esteraz aktivitesi

Karbonik anhidrazın esteraz aktivitesine sahip olması temeline dayanmaktadır. Bu yöntemin prensibi kısaca şöyledir: Karbonik anhidrazın substrat olarak kullanılan *p*-nitrofenilasetatı 348 nm’de absorpsiyon veren *p*-nitrofenol veya *p*-nitrofenolata hidroliz etmektedir. Tepkime mekanizması aşağıda verildiği gibidir.



348 nm’de hem *p*-nitrofenol hemde *p*-nitrofenolat aynı absorbansı vermektedir. Yani fenol grubundaki H⁺ iyonunun ayrışıp ya da ayrışmaması ölçümü etkilememektedir [152]. Bu dalga boyunda 1 mL’lik kuvarz küvetler kullanılarak ölçülen aktivite tayini işlemleri için tepkime karışımını oluşturan maddelerin ortama katılım sırasına göre aşağıdaki prosedür uygulanmıştır (Çizelge 2.1):

Çizelge 2.1. Karbonik Anhidraz enzimi esteraz yöntemi ile yapılan çalışmanın küvet içeriği

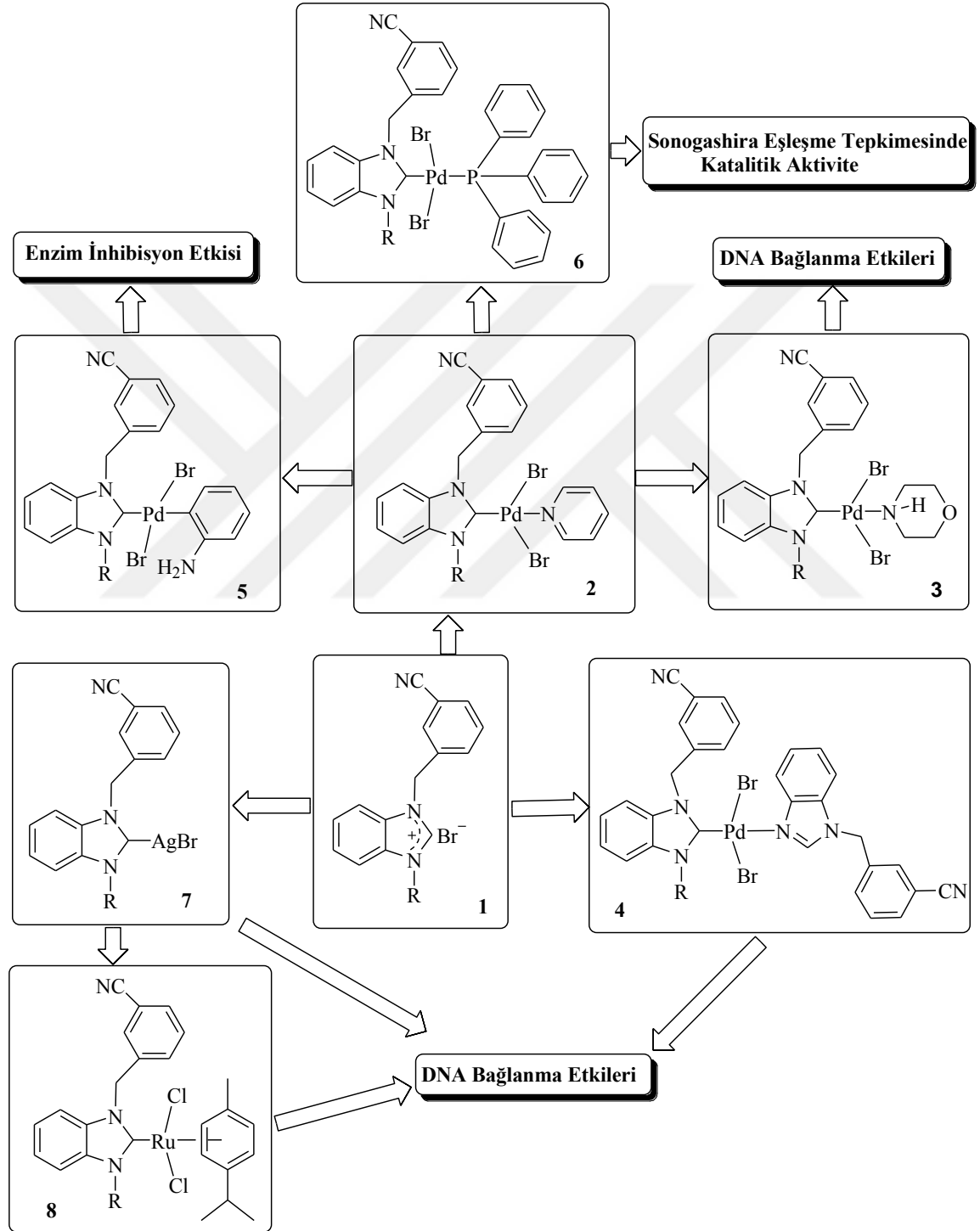
Kullanılan Maddeler	Kontrol Tüpü (µL)	Numune Tüpü (µL)
Tris-SO ₄ (pH:7.4, 0.05 M)	400	400
<i>p</i> -Nitrofenol asetat (PNA)	360	360
Saf su	240	210
Enzim çözeltisi	-	30
Toplam hacim	1000	1000

2.13. Tek Kristal X-ışını Kırınım Çalışmaları

Tek kristal X-ışını kırınım verileri oda sıcaklığında Crys AlisPro [153] yazılımı ile grafit-monokromasyonlu Mo-K α radyasyonu ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) kullanan bir Eos-CCD dedektörü ile bir Rigaku-Oxford Xcalibur kırınım ölçerinde toplandı. Veri azaltma ve analitik soğurma düzeltmesi CrysAlisPro programı ile gerçekleştirildi. OLEX2’i [154] kullanarak yapı SHELXT [155] ile doğrudan yöntemlerle çözülmüş ve SHELXL’deki F2 [156] üzerinde tam matris en küçük karelerle rafine edildi. Anizotropik termal parametreler hidrojen olmayan tüm atomlara uygulandı.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

NHC'ler organik ve orgometalik kimya alanlarının tarihi boyumca dikkat çekmiştir. Bu ligandlar olağanüstü elektronik ve yapısal özellikleri ile bilinir.



Şema 3.1. 3-siyanobenzil sübtitüeyntli NHC-Pd komplekslerinin katalitik ve biyolojik aktiviteleri.

NHC öncüllerinin hava ve neme karşı dayanıklılıkları, elektronik ve sterik olarak ayarlanabilme özellikleri ve çoğu geçiş metali ile kararlı kompleksler oluşturma yetenekleri en önemli özelliklerden bazılarıdır. Son yıllarda eşleşme tepkimeleri için Pd tabanlı bu ligandları içeren kompleksler ilgi odağı olmuştur. Özellikle Pd-NHC kompleksleri katalitik olduğu kadar biyolojik aktiviteleri açısından da dikkat çekmeye başlamıştır.

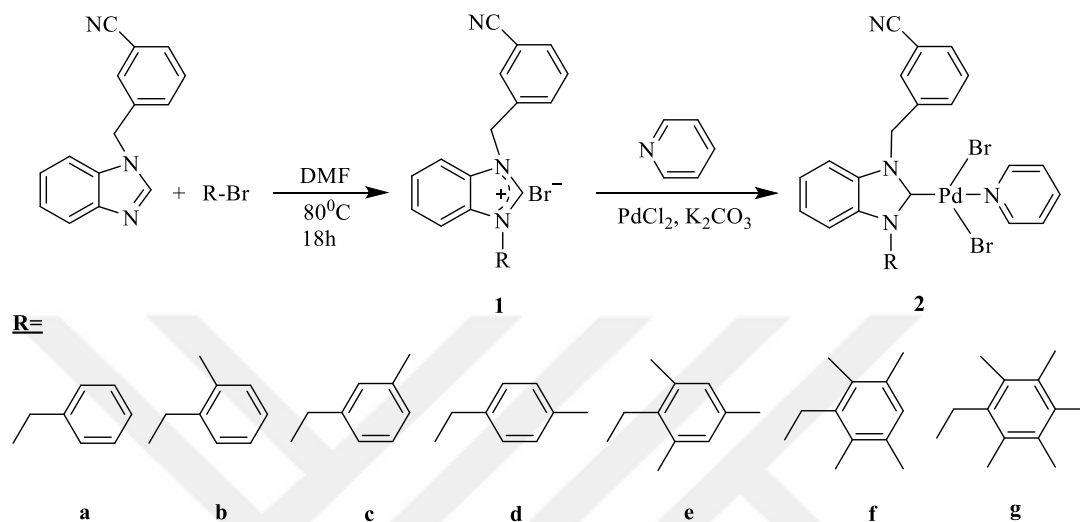
Tez kapsamında yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar on başlık altında özetlenebilir (Şema 3.1):

- 1) 1-(3-siyanobenzil)-3-alkilbenzimidazolyum bromür tuzları (**1**) ve bu tuzlardan NHC-Pd-piridin (**2**) komplekslerinin sentezi
- 2) 3-siyanobenzil sübtitüyenli NHC-Pd-morfolin (**3a-f**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 3) NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol] (**4a-c**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 4) NHC-Pd-(2-aminopiridin) (**5a-g**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 5) NHC-Pd-fosfin (**6a-g**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 6) NHC-AgBr (**7a-c**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 7) Ru(II)NHC (**8a-c**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 8) NHC-Pd-fosfin (**6**) komplekslerinin Sonogashira tepkimelerindeki katalitik aktivitelerinin incelenmesi
- 9) NHC-Pd-morfolin (**3**), NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol] (**4**), NHC-Ag (**7**) ve Ru(II)NHC (**8**) komplekslerinin DNA bağlanma çalışmaları
- 10) NHC-Pd-(2-aminopiridin) (**5**) komplekslerinin enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi

3.1. 3-siyanobenzil Sübtitüyenli Karben Öncülleri (1a-g) ve NHC-Pd-Piridin Kompleksleri, (2a-g)

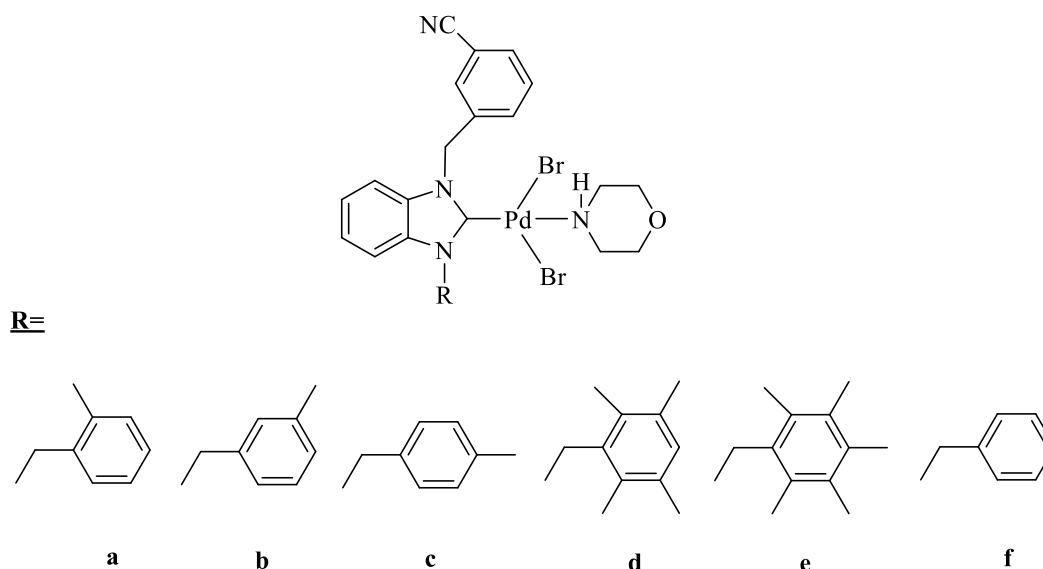
Geçtiğimiz yirmi yıl boyunca, çapraz eşleşme uygulamalarında Pd-NHC komplekslerinin kullanımı artmıştır ve daha önce mümkün olmayan veya sadece zorlayıcı koşullar altında (örneğin, >100 °C, güçlü baz) mümkün olan tepkimeler daha ılımlı koşullar altında yapılabilmektedir. Palladyuma daha kuvvetli bağlı NHC ligant ve piridin koordineli kompleksler (NHC-Pd-piridin, PEPPSI) palladyum fosfin komplekslerine alternatif olmuştur.

Belirtilen nedenlerden dolayı bu tezde, 3-siyanobenzil sübtitüentli karben öncülleri ve NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri literatürde belirtilen yöntemle göre sentezlendi (Şema 3.2) [147]. Bu bileşikler kullanılarak tez kapsamında yeni Pd, Ag ve Ru kompleksleri sentezlenmiştir.



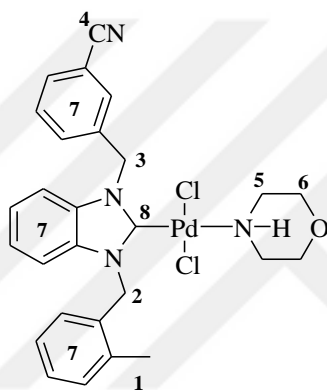
Şema 3.2. 3-siyanobenzil sübtitüentli karben öncülleri (1) ve NHC-Pd-piridin kompleksleri (2).

3.2. 3-siyanobenzil Sübtitüentli NHC-Pd-Morfolin Kompleksleri, 3a-f



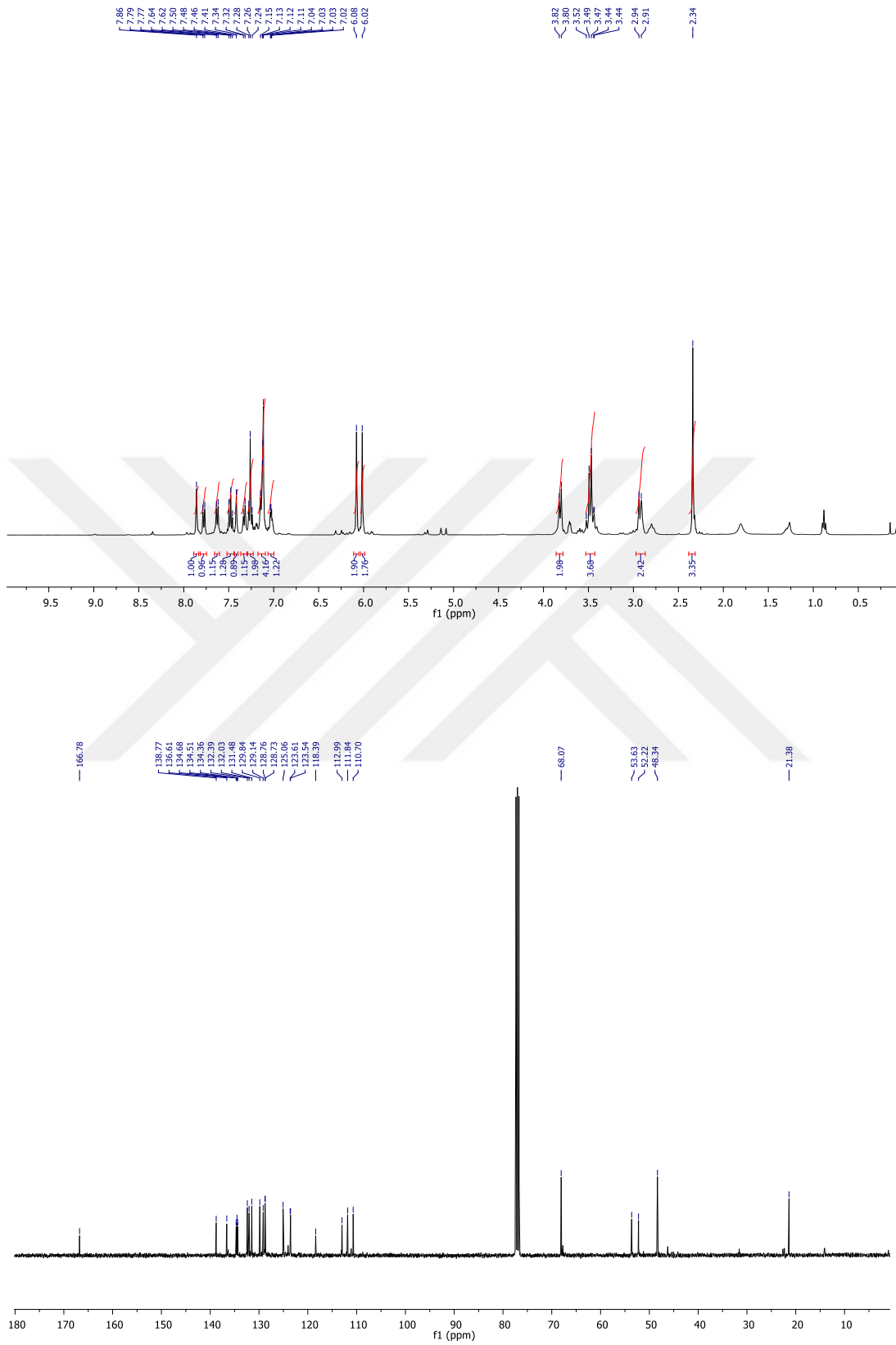
Şema 3.3. 3-siyanobenzil sübtitüentli NHC-Pd-morfolin kompleksleri (3a-f).

Yeni iki farklı ligand (morfolin ve NHC) içeren kompleksler (**3a-f**), 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin (**2**) komplekslerinin morfolin ile tepkimesinden sentezlenmiştir (trans ligand değişim yöntemi) (Şema 3.3). Bu kompleksler % 77-82 arasında iyi verimlerle elde edilmiştir. Hava ve neme dayanıklı NHC kompleksleri **3a-f**, diklorometan, toluen ve kloroform gibi çözücüler içinde çözüldüğü gibi, su, etil alkol, dimetilformamid ve dimetilsülfoksit gibi polar çözücülerde de çözünmektedir. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerden **3a** ve **3d** bileşiklerine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.1 ve 3.2’de ve spektrum verileri çizelge 3.1 ve 3.2’de verilmiştir.

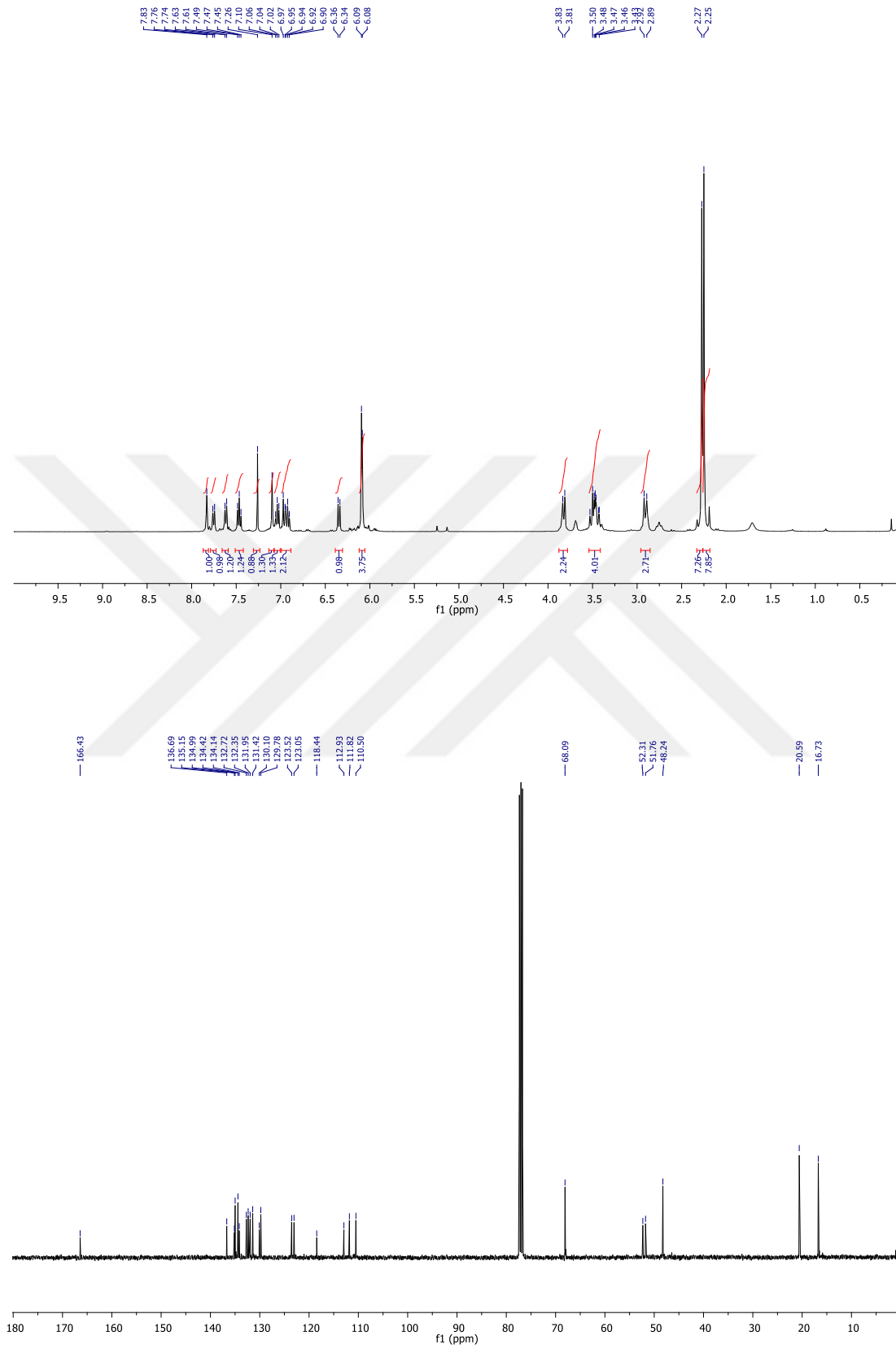


Çizelge 3.1. **3a** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

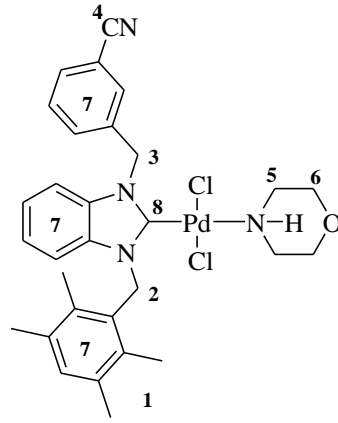
Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz)	NMR	^{13}C NMR (δ ppm)
1	2.34 (2H, s)	-	-	21.4
2	6.02 (2H, s)	-	-	52.2
3	6.08 (2H, s)	-	-	53.6
4	-	-	-	118.4
5 ve 6	2.92, 3.44-3.52, 3.81 (8H d, m ve d)	12.0 ve 8.0	-	48.3, 68,1 110.7, 11.8, 113.0, 123.5, 123.6, 125,1, 128,7, 128.9, 129.1, 129.8, 131.5, 132.0, 132.4, 134.4, 134.5, 134.7, 136.6 ve 138.8
7	7.02-7.86	-	-	166.8
8	-	-	-	-



Şekil 3.1. 3a bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.



Şekil 3.2. 3d bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



Çizelge 3.2. 3d bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz)	NMR	^{13}C NMR (δ ppm)
1	2.25 ve 2.27 (12H, s)	-	-	16.7 ve 20.6
2	6.08 (2H, s)	-	-	51.8
3	6.09 (2H, s)	-	-	52.3
4	-	-	-	118.4
5 ve 6	2.91, 3.43-3.502, 3.82 (8H d, m ve d)	12.0 ve 8.0	-	48.2, 68,1
7	6.35 (1H, d) ve 6.90- 7.83 (8H m)	8.0	-	110.5, 111.8, 112.9, 123.1, 123.5, 129.8, 130.1, 131.4, 132.0, 132.4, 132.7, 134.1, 134.4, 135.0, 135.2 ve 136.7
8	-	-	-	166.4

Diğer 3-siyanobenzil süstitüyenli NHC-Pd-morfolin komplekslerine (**3a-f**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolino palladyum(II), 3a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 1.81 (s, 1H, $\text{HN}_{\text{morfolin}}$); 2.34 (s, 3H, - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -2); 2.93-3.48 ve 3.81 (d, d, d, 8H, $J = 10.3$ Hz, $J = 10.4$ Hz ve $J = 9.1$ Hz, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 6.02 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -2); 6.08 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ -3); 7.00-7.86 (m, 12H, Ar- H).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ; 21.4 (- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3); 48.3 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 52.2 (- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -2); 53.6 (- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ -3); 68.1 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 118.4 (-CN); 110.7,

111.8, 113.0, 123.5, 123.6, 125.1, 128.7, 129.1, 129.8, 131.5, 132.0, 132.4, 134.4, 134.5, 134.7, 136.6 ve 138.8 (Ar-C); 166.8 (Pd-C_{Karben}).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolino palladyum(II), 3b

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 1.56 (s, 1H, **HN**_{morfolin}); 2.49 (s, 3H, -CH₂C₆H₄(**CH**₃)-3); 2.88-3.45 ve 3.80 (d, m, d, 8H, J = 12.3 Hz ve J = 9.3 Hz, -N**CH**₂**CH**₂O-); 6.02 (s, 2H, -**CH**₂C₆H₄(**CH**₃)-3); 6.10 (s, 2H, -**CH**₂C₆H₄CN-3); 6.94-7.86 (m, 12H, Ar-**H**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ; 19.9 (-CH₂C₆H₄(**CH**₃)-3); 48.3 (-N**CH**₂**CH**₂O-); 50.9 (-**CH**₂C₆H₄(**CH**₃)-3); 52.3 (-**CH**₂C₆H₄CN-3); 68.1 (-N**CH**₂**CH**₂O-); 118.4 (-CN); 110.8, 111.6, 113.0, 123.6, 123.7, 126.5, 128.2, 128.4, 129.9, 130.6, 131.5, 132.0, 132.4, 132.5, 134.2, 134.8, 135.6 ve 136.6 (Ar-C); 167.2 (Pd-C_{Karben}).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolino palladyum(II), 3c

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 1.76 (s, 1H, **HN**_{morfolin}); 2.49 (s, 3H, -CH₂C₆H₄(**CH**₃)-4); 2.88-3.43 ve 3.80 (d, m, d, 8H, J = 12.0 Hz ve J = 9.3 Hz, -N**CH**₂**CH**₂O-); 6.02 (s, 2H, -**CH**₂C₆H₄(**CH**₃)-4); 6.10 (s, 2H, -**CH**₂C₆H₄CN-3); 6.94-7.86 (m, 12H, Ar-**H**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ; 19.9 (-CH₂C₆H₄(**CH**₃)-4); 48.3 (-N**CH**₂**CH**₂O-); 50.9 (-**CH**₂C₆H₄(**CH**₃)-4); 52.3 (-**CH**₂C₆H₄CN-3); 68.1, (-N**CH**₂**CH**₂O-); 118.4 (-CN); 110.8, 111.6, 113.0, 123.6, 123.7, 126.5, 128.2, 129.9, 130.6, 131.5, 132.0, 132.2, 132.4, 132.5, 134.2, 134.8, 135.6 ve 136.6 (Ar-C); 167.2 (Pd-C_{Karben}).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolino palladyum(II), 3d

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 1.71 (s, 1H, **HN**_{morfolin}); 2.49 (d, 12H, J = 9.6 Hz, -CH₂C₆H(**CH**₃)₅-2,3,5,6); 2.91-3.45 ve 3.82 (d, m, d, 8H, J = 12.1 Hz ve J = 9.3 Hz, -N**CH**₂**CH**₂O-); 6.08 (s, 2H, -**CH**₂C₆H(**CH**₃)₄-2,3,5,6); 6.09 (s, 2H, -**CH**₂C₆H₄CN-3); 6.35 (d, 1H, J = 8.3 Hz, -**CH**₂C₆H(**CH**₃)₄-2,3,5,6); 6.90-7.83 (m, 8H, Ar-**H**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ; 16.7 ve 20.6 (-CH₂C₆H(**CH**₃)₄-2,3,5,6); 48.2 (-N**CH**₂**CH**₂O-); 51.8 (-**CH**₂C₆H(**CH**₃)₄-2,3,5,6); 52.3 (-**CH**₂C₆H₄(CN-3)); 68.1 (-N**CH**₂**CH**₂O-); 118.4 (-CN);

110.8, 111.8, 112.9, 123.0, 123.5, 129.8, 130.1, 131.4, 132.0, 132.4, 132.7, 134.1, 134.4, 135.0, 135.2 ve 136.7 (Ar-C); 166.4 (Pd-C_{Karben}).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinopalladyum(II), 3e

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 1.71 (s, 1H, **HN**_{morfolin}); 2.25-2.26 ve 2.30 (s, 15H, -CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 2.91-3.49 ve 3.82 (d, m, d, 8H, J = 11.4 Hz ve J = 9.6 Hz, -NCH₂CH₂O-); 6.08 (s, 2H, -CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 6.12 (s, 2H, -CH₂C₆H₄CN-3); 6.90-7.86 (m, 8H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ; 16.9-17.3 ve 17.7 (-CH₂C₆(CH₃)₅); 48.3 (-NCH₂CH₂O-); 52.3 (-CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 52.5 (-CH₂C₆H₄CN-3); 68.1 (-NCH₂CH₂O-); 118.5 (-CN); 110.4, 112.0, 113.0, 122.3, 123.0, 123.5, 127.4, 129.8, 129.9, 131.5, 131.9, 132.4, 133.1, 133.3, 134.2, 134.6, 135.2, 136.3 ve 136.7 (Ar-C); 166.3 (Pd-C_{Karben}).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]morfolinopalladyum(II), 3f

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.83 (s, 1H, **HN**_{morpholine}); 2.84-2.99 (m, 2H, Hz, J = 10 Hz -NCH₂CH₂O-); 3.44-3.52 (m, 4H -NCH₂CH₂O-); 3.80 ve 3.82 (t, t, 2H, J = 6 Hz, J = 6 Hz -NCH₂CH₂O-); 6.02 (s, 2H, -CH₂C₆H₅); 6.08 (s, 2H, -CH₂C₆H₄CN-3); 7.00-7.85 (m, 13H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ; 53.6 (-CH₂C₆H₄(CN)-3); 52.2 ve -CH₂C₆H₅); 21.4, 48.3, 68.1 (-NCH₂CH₂O-); (Ar-C); 166.8 (Pd-C_{Karben}).

Yeni morfolin ve NHC ligandlı palladyum komplekslerinin (**3a-f**) yapıları, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopik metodlar ve elementel analiz teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Bu spektrumlar verileri önerilen formüllerle uyumludur. Morfolin ve NHC ligandlı palladyum komplekslerinin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç NHC-Pd-piridin komplekslerinde piridine ait 8.00 ile 9.00 ppm arasındaki karakteristik pikler, yeni NHC-Pd-morfolin komplekslerin de gözlenmemiştir. Bu tipiler yerine, NHC-Pd-morfolin komplekslerindeki morfolin ligandının metilen gruplarına ait pikler yüksek alanda, duplet veya multipleri olarak gözlenmektedir. Morfolin ve NHC ligandlı palladyum kompleksleri **3a-f**'nin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, komplekslerdeki Pd-C_{karben} e ait kimyasal kayma değerleri sırasıyla δ 166.8, 167.2, 167.2, 166.4, 166.3 ve 166.8 ppm'de gözlenmiştir. FTIR verileri sırasıyla ν_(2-C-N): 1407, 1405, 1407, 1397 ve 1401

cm^{-1} , $\nu_{(\text{NH})}$: 3233, 3230, 3218, 3211 ve 3230 cm^{-1} ve $\nu_{(3\text{-CN})}$: 2231, 2231, 2228, 2231 ve 2231 cm^{-1} gözlenmiştir. Bileşiklerin tüm spektroskopik verileri literatürle uyumludur [7].

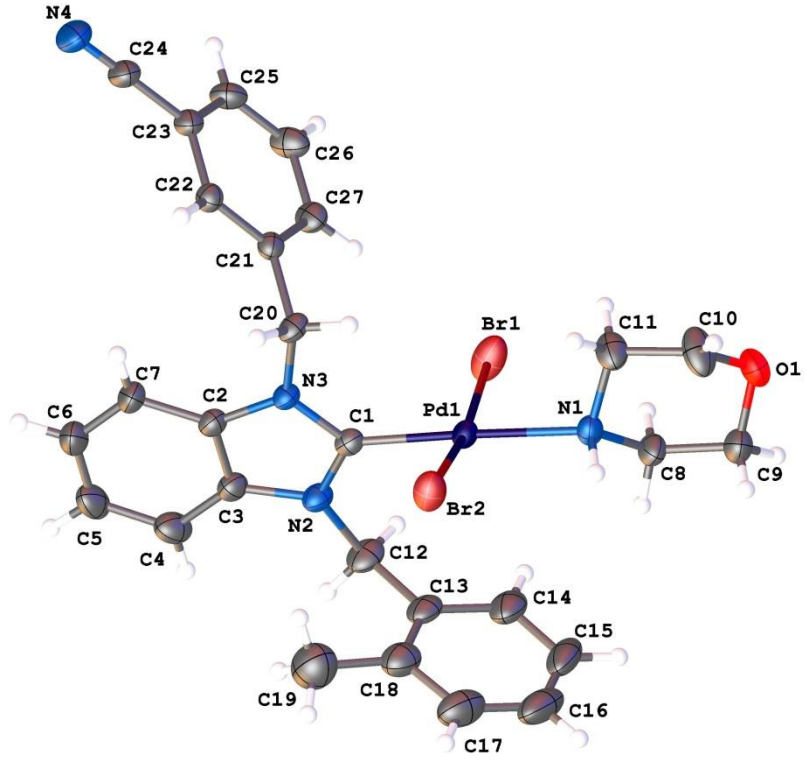
3.2.1. NHC-PdBr₂-morfolin kompleksi 3a'nın kristal yapısı

3a bileşiğinin yapısı tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle de aydınlatılmıştır. Bu bileşiğe ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtımı verileri çizelge 3.3'de, X-ışını kırınımı termal elipsoid görünümü şekil 3.3'de, b ekseninden bakıldığında ac düzlemi boyunca paketlenmiş gösterimi şekil 3.4'te, bileşiğin bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 3.4 ve molekül içi ve moleküller arası zayıf etkileşimleri çizelge 3.5'te verilmiştir. **3a**'nın tek kristalli X ışını kırınım analizi, palladyum merkezinin çevresinde çarpık kare-düzlem geometrisi sergilediğini ortaya koymaktadır. Trans açıların 180° 'den biraz sapması bozulmayı kanıtlar. Metal iyonu morfolin ile trans konumda olan NHC ligandı ve trans düzenlenen iki bromür anyoni ile çevrilidir. Pd-C_{karben} ve Pd-N_{morpholine} bağ uzunlukları literatürdeki diğer birçok trans-Pd (II) kompleksiyle uyumludur [157].

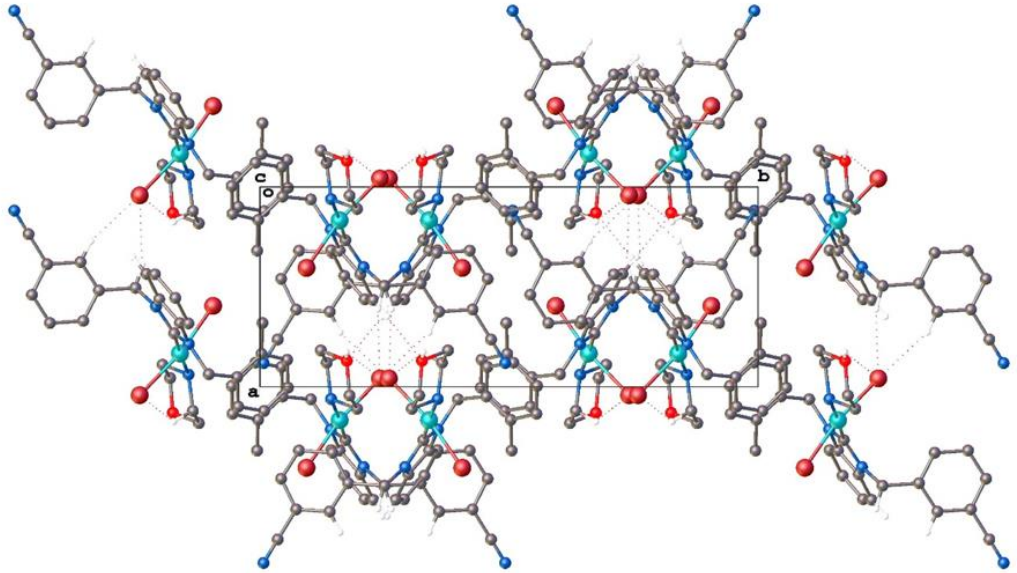
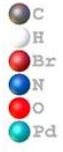
Kompleksin kristal yapısında, moleküller N-H \cdots N tipi hidrojen bağları aracılığıyla [010] doğrultusu boyunca 1D sonsuz zincirler oluşturmuştur. Ayrıca, moleküller birbirine a ve c eksenleri boyunca C --- H \cdots Br ve C --- H \cdots O tipi zayıf moleküller arası etkileşimlerle bağlanmıştır.

Çizelge 3.3. 3a bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı aydınlatma verileri.

Empirical formula	C ₂₇ H ₂₇ Br ₂ N ₄ OPd
Formula weight / gmol ⁻¹	689.75
Temperature / K	293(2)
Crystal system, space group	Monoclinic, P2 ₁ /c
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> / Å	8.0519(3), 20.0735(9), 16.9483(8)
<i>β</i> / °	91.740(4)
<i>V</i> / Å ³	2738.1(2)
<i>Z</i>	4
Density _{calc} / mgm ⁻³	1.673
Absorption coefficient /mm ⁻¹	3.623
<i>F</i> (000)	1364
Crystal size / mm	0.636 × 0.548 × 0.318
Reflections collected / independent	6452 / 5144
Parameters	317
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.042
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.038, <i>wR</i> ₂ = 0.082
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> ₁ = 0.060, <i>wR</i> ₂ = 0.092



Şekil 3.3. 3a bileşiğinin atom numaralandırma şemasıyla moleküler yapısı.



Şekil 3.4. 3a bileşiğinin *a* ekseninden bakıldığında birim hücre içindeki paketlenme düzeninin görünümü.

Çizelge 3.4. **3a** bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).

Bağ uzunlukları		Bağ uzunlukları	
Pd1 – Br1	2.4249(6)	Pd1 – Br2	2.4266(6)
Pd1 – N1	2.125(3)	Pd1 – C1	1.957(4)
N1 – C8	1.476(5)	N1 – C11	1.480(6)
N2 – C12	1.465(5)	N3 – C20	1.458(5)
N4 – C24	1.121(6)		
Bağ Açıları		Bağ Açıları	
Br2 – Pd1 – Br1	171.20(2)	N1 – Pd1 – Br1	94.16(10)
N1 – Pd1 – Br2	88.97(9)	C1 - Pd1 - Br1	87.88(12)
C1 – Pd1 – Br2	89.24(12)	C1 - Pd1 - N1	177.46(15)
C23 – C24 – N4	179.5(6)	C1 – N3 – C20	125.3(3)
C1 – N2 – C12	125.5(4)	N2 – C12 – C13	114.5(4)
N3 – C20 – C21	112.4(3)	C8 – N1 – C11	108.9(3)
C9 – O1 – C10	111.2(4)		

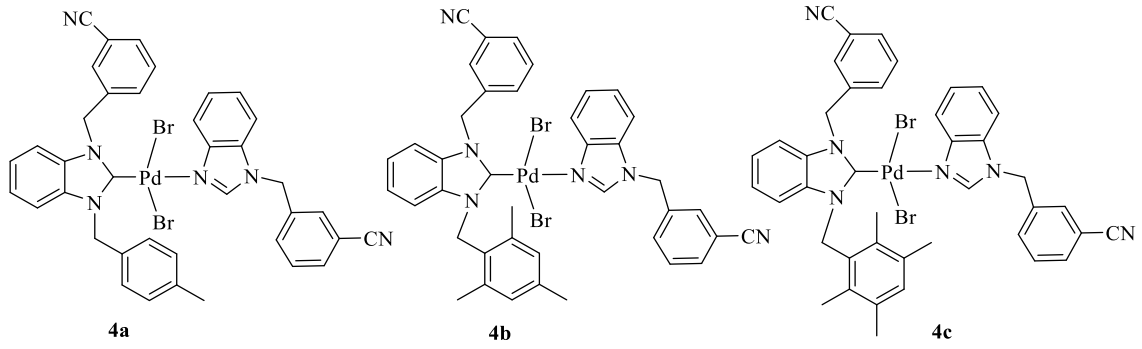
Çizelge 3.5. **3a** bileşiğinin hidrojen bağları geometrisi (Å, °).

D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...A
C7–H7...O1 ⁱ	0.93	2.36	3.150(6)	142
C20–H20B...Br1 ⁱⁱ	0.97	2.81	3.738(4)	161
C22–H22...Br1 ⁱⁱ	0.93	2.81	3.683(4)	156
C8–H8A...Br1	0.97	2.84	3.448(5)	121

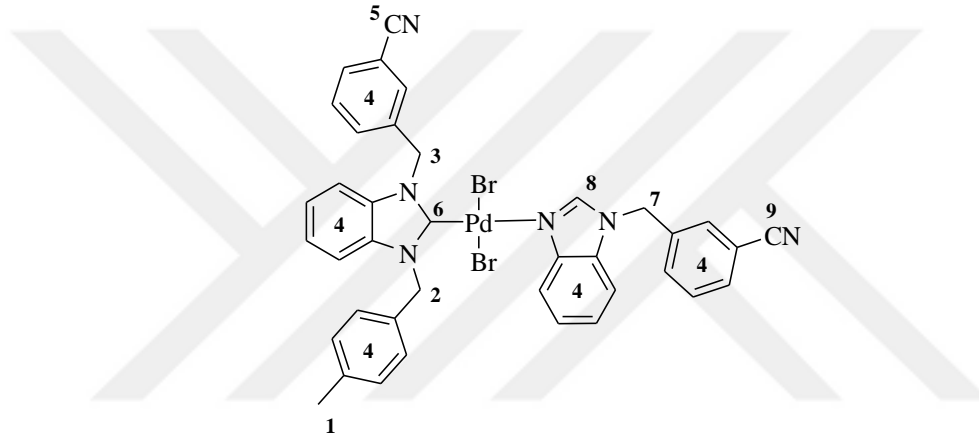
Simetri kodu: (i) 1+x, 1/2-y, -1/2+z; (ii) 1+x, y, z

3.3. 3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol] Kompleksleri, (4a-c)

3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol] kompleksleri (**4a-c**) benzimidazolyum tuzlarının (**1**) 1-(3-siyanobenzil)benzimidazol ve PdCl₂ ile tepkimesinden sentezlenmiştir (Şema 3.5). Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerden **4a** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Şekil 3.5’de ve spektrum verileri çizelge 3.6’da verilmiştir.

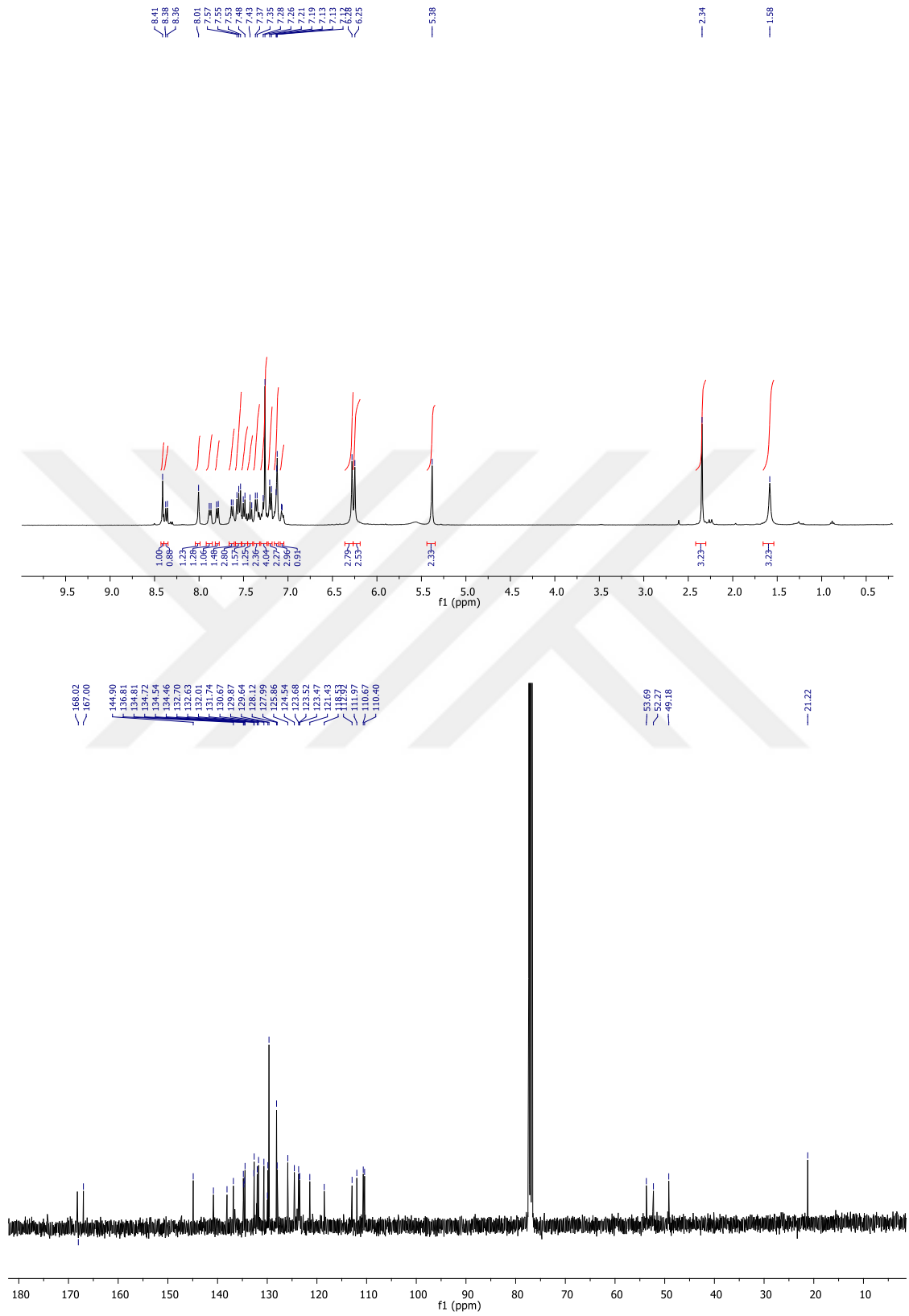


Şema 3.5. 3-siyanobenzil süstitüyenli NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol] kompleksleri (**4a-c**).



Çizelge 3.6. **4a** bileşimine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz)	NMR	^{13}C NMR (δ ppm)
1	2.34 (3H, s)	-	-	21.2
2	6.25 (2H, s)	-	-	52.3
3	6.28 (2H, s)	-	-	53.7
4, 9	7.12-8.41 (20H, m)	-	-	110.4, 110.7, 112.0, 113.0, 121.4, 123.5, 123.7, 124.5, 125.9, 128.0, 128.1, 129.6, 129.9, 131.7, 132.0, 132.6, 132.7, 134.5, 134.7, 134.8 ve 136.8.
5	-	-	-	118.5
6	-	-	-	167.0 ve 168.0
7	5.38 (1H, s)	-	-	49.2
8	8.41 (1H, s)	-	-	144.9



Şekil 3.5. 4a bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.

Diğer 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol] komplekslerine (**4a-c**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](3-siyanobenzilbenzimidazol)pallayum(II), 4a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 2.34 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 5.38 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 6.25 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ -3); 6.28 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ -3); 7.21-8.41 (m, 20H, Ar-**H**); 8.41 (s, 1H, (NCHN)). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ; 21.2 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 49.2 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 52.3 ve 52.7 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ -3); 110.4, 110.7, 112.0, 113.0, 118.5, 121.4, 123.5, 123.7, 124.5, 125.9, 128.0, 128.1, 129.6, 129.9, 131.7, 132.0, 132.6, 132.7, 134.5, 134.7, 134.8, 136.8 ve 144.9 (Ar-**C**); 167.0 ve 168.0 ($2-\text{C}_{\text{karben}}$ ve NCHN).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden](3-siyanobenzilbenzimidazol)pallayum(II), 4b

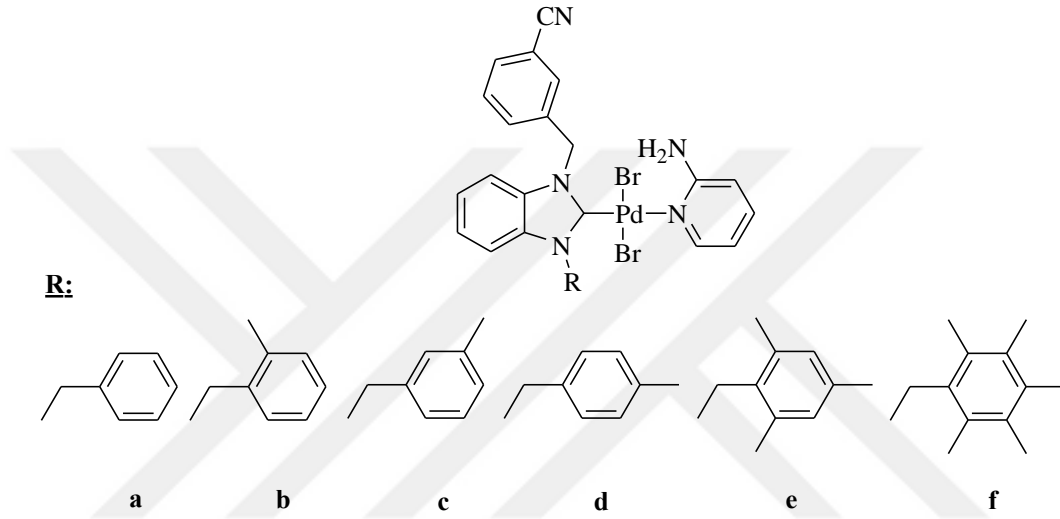
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 2.29 ve 2.32 (s, 9H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 5.33 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 6.21 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ -3); 6.32 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ -3); 6.34 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 6.85-8.38 (m, 16H, Ar-**H**); 8.35 (s, 1H, (NCHN)). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ; 28.1 ve 30.9 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 49.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 51.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$); 110.4, 110.5, 111.8, 121.4, 123.1, 123.5, 123.7, 124.5, 126.0, 127.4, 128.0, 129.0, 129.7, 129.8, 130.7, 131.7, 131.9, 132.6, 132.7, 134.3, 134.8, 135.0, 131.9, 138.8, 138.9, 140.8 ve 144.9 (Ar-**C**); 167.2 ($2-\text{C}_{\text{karben}}$).

Dibromo[1-(3-cyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-ylidene] (3-siyanobenzilbenzimidazol)pallayum(II), 4c

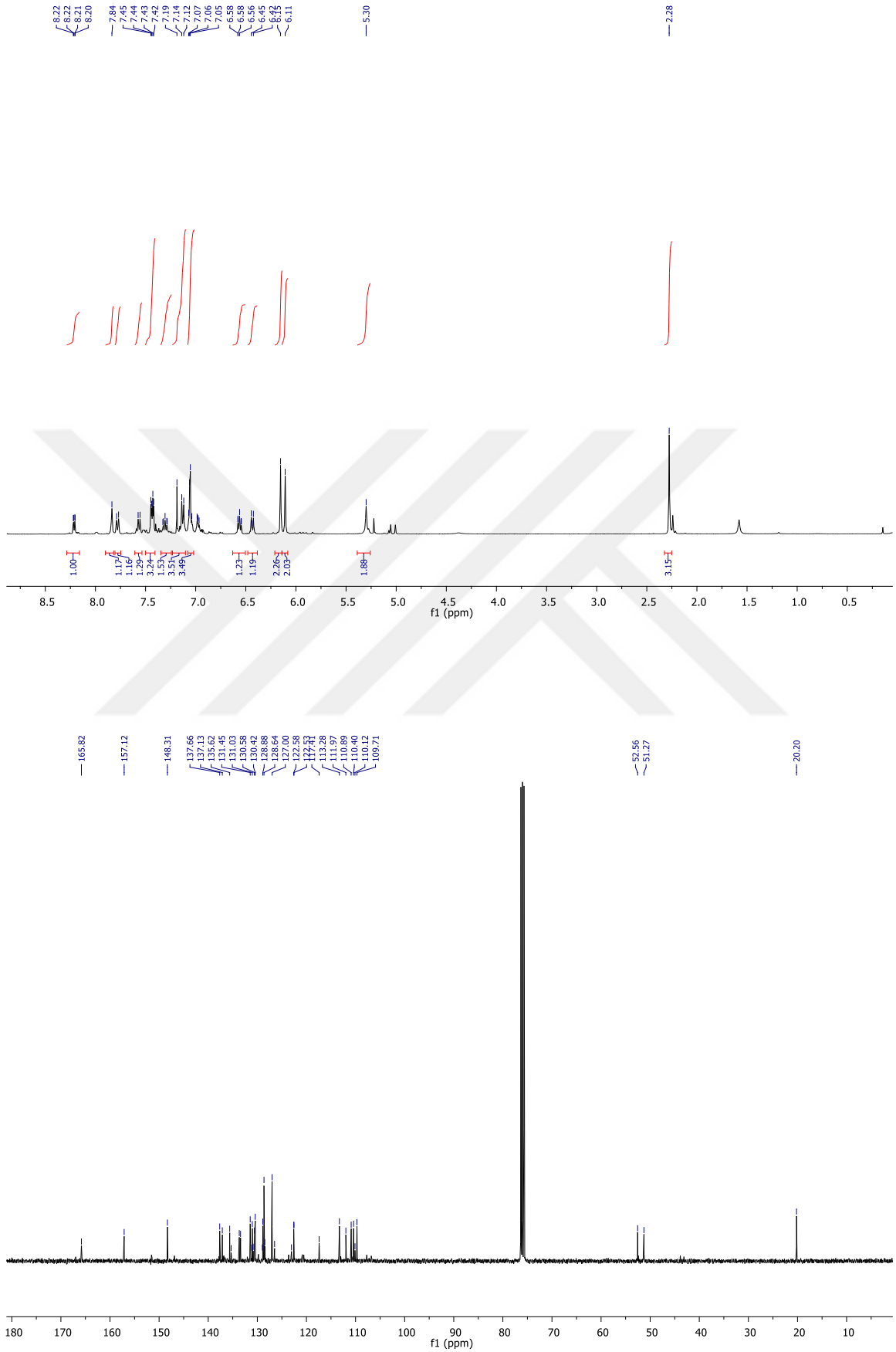
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 2.22 ve 2.25 (s, 12H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 5.35 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 6.23 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ -3); 6.29 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ -3); 6.34 (s, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 6.83-8.35 (m, 16H, Ar-**H**); 8.34 (s, 1H, (NCHN)). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ; 15.9 ve 19.6 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 40.3 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 48.2 ve 51.3 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ -3); 109.4, 110.9, 122.7, 123.5, 124.8, 128.8, 129.2, 130.7, 130.9, 131.7, 133.3, 133.4, 133.8 ve 134.2 (Ar-**C**); 165.6 ve 167.7 ($2-\text{C}_{\text{karben}}$ ve NCHN).

3.4. 3-siyanobenzil Sübstitüye NHC-Pd-(2-aminopiridin) Kompleksleri, 5a-g

3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (2) ile 2-aminopiridin tepkimesinden trans ligant değişim yöntemi ile sentezlenen NHC-Pd(II)-2-aminopiridin komplekslerinin (5a-g) yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır (Şema 3.6). Bu bileşiklerden 5b bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.6’da verilmiştir.



Şema 3.6. 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-(2-aminopiridin) kompleksleri (5a-g).



Şekil 3.6. 5b bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.

3-siyanobenzil süstitüyentli NHC-Pd-(2aminopirirdin) komplekslerine (**5a-g**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](2-aminopiridin)pallayum(II),
5a

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 6.02 (s, 2H, $-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$); 6.30 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.36 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$); 6.68 (m, 2H, $-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$); 7.31-7.95 (m, 14H, Ar-**H**); 8.32 (d, 1H, $J= 4.8$ Hz $-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ 51.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 52.2 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$); 111.4, 125.5, 128.6, 129.1, 131.3, 134.0, 135.1, 136.1, 136.3, 136.5 ve 139.6 (Ar-**C**); 124.0 ($-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$); 108.7, 112.1, 112.2, 151.4 ve 159.3 ($-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$); 168.1 (2-**C**_{karben}).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](2-aminopiridin)pallayum(II), **5b**

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 2.59 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 5.90 (s, 2H, $-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$); 6.25 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 6.39 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$); 6.64 (m, 2H, $-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$); 7.07-8.06 (m, 13H, Ar-**H**); 8.18 (s, 1H, $-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ 19.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 50.3 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 51.7 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$); 111.4, 122.9, 124.1, 127.9, 130.3, 132.2, 133.9, 134.0, 134.7 ve 137.9 (Ar-**C**); 119.1 ($-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$); 105.3, 112.0, 112.8, 149.0 ve 159.1 ($-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$); 168.0 (2-**C**_{karben}).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](2-aminopiridin)pallayum(II), **5c**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 2.35 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 5.34 (s, 2H, $-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$); 6.16 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 6.23 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$); 6.51 ve 6.63 (s, 2H, $-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$); 7.07-7.91 (m, 13H, Ar-**H**); 8.27 (s, 1H, $-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ 21.4 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 52.3 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 53.6 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$); 111.4, 114.3, 123.6, 123.7, 125.1, 128.8, 129.1, 129.9, 131.5, 132.1, 132.5, 134.4, 134.8 ve 138.7 (Ar-**C**); 118.4 ($-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$); 110.8, 111.8, 113.0, 149.4, 152.6 ve 158.2 ($-\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2$); 167.1 (2-**C**_{karben}).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](2-aminopiridin)pallayum(II), 5d

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 2.28 (s, 3H, -NCH₂C₆H₄CH₃); 5.30 (s, 2H, -NC₅H₄NH₂); 6.11 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄CH₃); 6.15 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄CN); 6.43 ve 6.56 (d, m, 2H, *J*= 8.4 Hz -NC₅H₄NH₂); 7.05-7.84 (m, 13H, Ar-*H*); 8.21 (m, 1H, -NC₅H₄NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 20.2 (-NCH₂C₆H₄CH₃); 51.3 (-NCH₂C₆H₄CH₃); 52.6 (-NCH₂C₆H₄CN); 110.9, 122.5, 122.6, 127.0, 128.6, 128.9, 130.4, 130.6, 131.0, 131.5, 135.6, 137.1 ve 137.7 (Ar-*C*); 117.4 (-C₆H₄CN); 109.7, 110.4, 112.0, 113.3, 148.3 ve 157.1 (-NC₅H₄NH₂); 165.8 (2-*C*_{karben}).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden](2-aminopiridin)pallayum(II), 5e

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 2.32 ve 2.36 (s, 9H, -NCH₂C₆H₂(CH₃)₃); 5.89 (s, 2H, -NC₅H₄NH₂); 6.10 (s, 2H, -NCH₂C₆H₂(CH₃)₃); 6.38 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄CN); 6.48 (s, 2H, -NCH₂C₆H₂(CH₃)₃); 6.61 ve 6.67 (s, d, 2H, *J*= 8.1 Hz -NC₅H₄NH₂); 6.89-7.99 (m, 9H, Ar-*H*); 8.13 (s, 1H, -NC₅H₄NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ 21.2 (-NCH₂C₆H₂(CH₃)₃); 49.8 (-NCH₂C₆H₂(CH₃)₃); 51.8 (-NCH₂C₆H₄CN); 111.3, 111.5, 123.8, 128.7, 130.0, 130.2, 132.2, 133.3, 133.9, 135.0, 137.9, 138.1 ve 138.5 (Ar-*C*); 119.1 (-C₆H₄CN); 108.4, 112.0, 112.6, 148.2, 149 ve 159.1 (-NC₅H₄NH₂); 167.2 (2-*C*_{karben}).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden](2-aminopiridine)palladyum(II), 5f

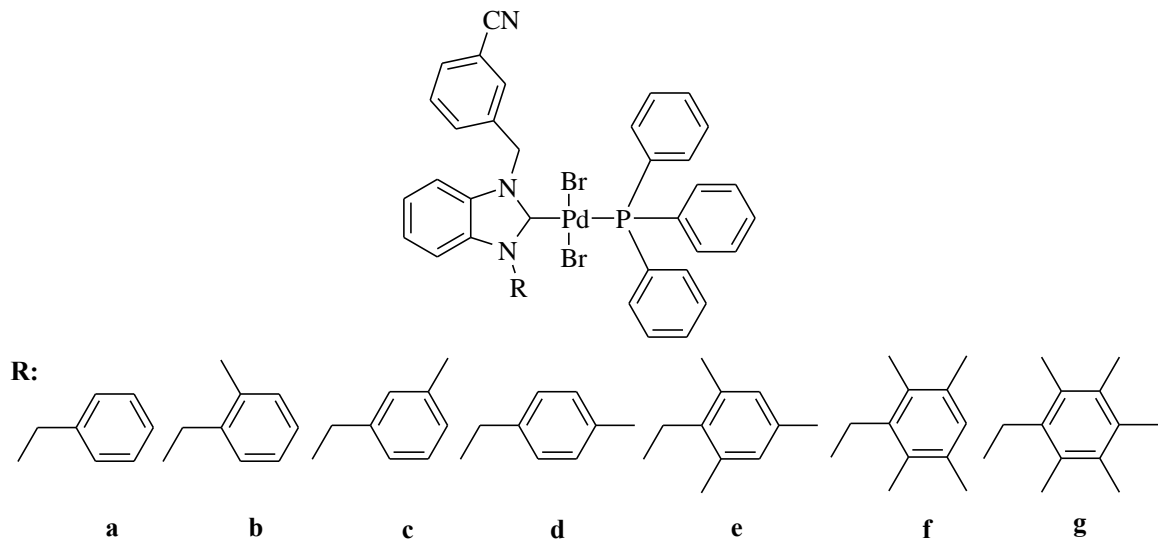
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ; 2.27 ve 2.35 (d, s, 15H, *J*= 4.3 Hz -NCH₂C₆(CH₃)₅); 5.90 (s, 2H, -NC₅H₄NH₂); 6.19 (s, 2H, -NCH₂C₆(CH₃)₅); 6.38 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄CN); 6.62 ve 6.70 (t, m, 2H, *J*= 5.7 Hz -NC₅H₄NH₂); 6.47-8.08 (m, 9H, Ar-*H*); 8.14 (s, 1H, -NC₅H₄NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ 17.2, 17.5 ve 17.9 (-NCH₂C₆(CH₃)₅); 51.4 (-NCH₂C₆(CH₃)₅); 51.8 (-NCH₂C₆H₄CN); 111.5, 111.9, 123.6, 128.4, 130.2, 132.2, 133.2, 133.3, 134.0, 134.4, 135.8, 137.4, 137.9, 138.1 ve 138.5 (Ar-*C*); 119.1 (-C₆H₄CN); 108.4, 112.2, 112.7, 148.1, 149, 159.1 ve 160.2 (-NC₅H₄NH₂); 167.0 (2-*C*_{carbene}).

Şema 3.6'da gösterilen iki farklı ligand içeren NHC-PdBr₂-(2-aminopiridin) kompleksleri (**5a-f**), 24 saat boyunca oda sıcaklığında 2-aminopiridin ve NHC-PdBr₂-

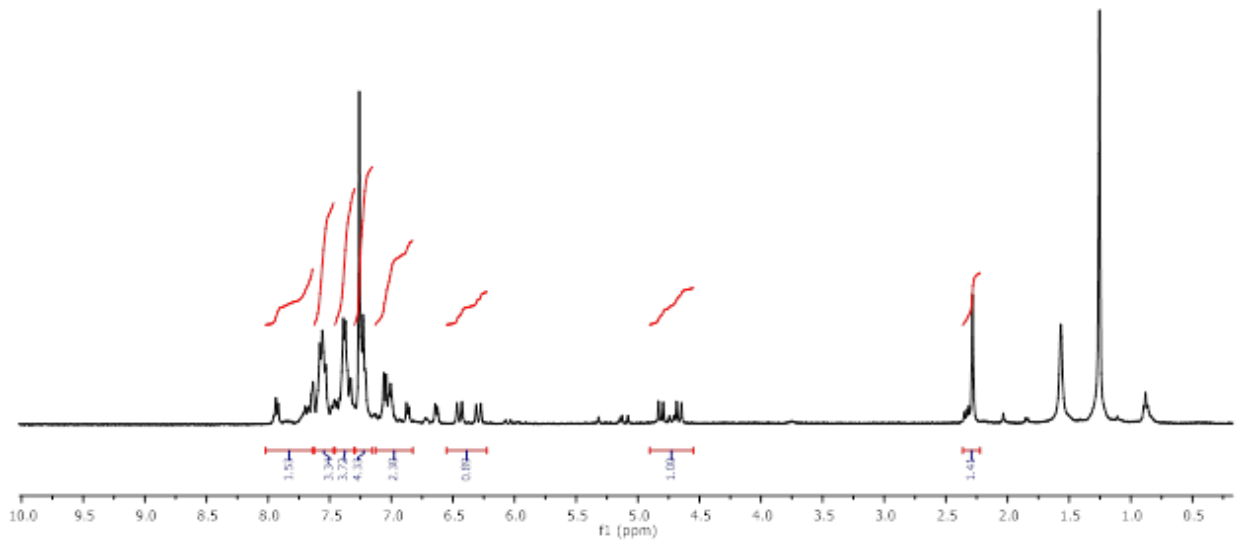
piridin (**2**) komplekslerinden sentezlenmiştir. Tüm komplekslerin yapıları, FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopisi ve elementel analiz teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Kompleksler (**5a-f**), % 76 ila % 82 arasında verimle sarı katı halinde elde edilmiştir. Bu bileşiklerin hepsi hava ve neme karşı kararlı olup hem diklorometan, kloroform ve toluen gibi polar olmayan çözücüler hem de su, etanol dimetilformamid gibi polar çözücüler içinde çözünmektedirler. ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, yeni komplekslerin (**5a-f**) yapısındaki amino (-NH₂) grubu için karakteristik proton tipi δ 6.02, 5.90, 5.34, 5.30, 5.89 ve 5.90 ppm'de gözlenmiştir. ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, yeni komplekslerin Pd-C_{karben} rezonansları sırasıyla δ 168.1, 168.0, 167.1, 165.8, 167.2 ve 167.0 ppm'de gözlenmiştir. FT-IR verileri yeni kompleksler için 2-C-N gerilme frekansları sırasıyla 1447, 1446, 1447, 1446, 1447 ve 1444 cm⁻¹'de, H₂N-C gerilim frekansları sırasıyla 1628, 1626, 1627, 1626, 1626 ve 1626 cm⁻¹'de, nitril grubundaki C≡N gerilme frekansları sırasıyla 2323, 2231, 2228, 2231, 2228 ve 2224 cm⁻¹'de ve N-H gerilme frekansları sırasıyla 3319, 3332, 3351, 3332, 3336 ve 3329 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Tüm spektral veri sonuçları literatürle uyumludur [149].

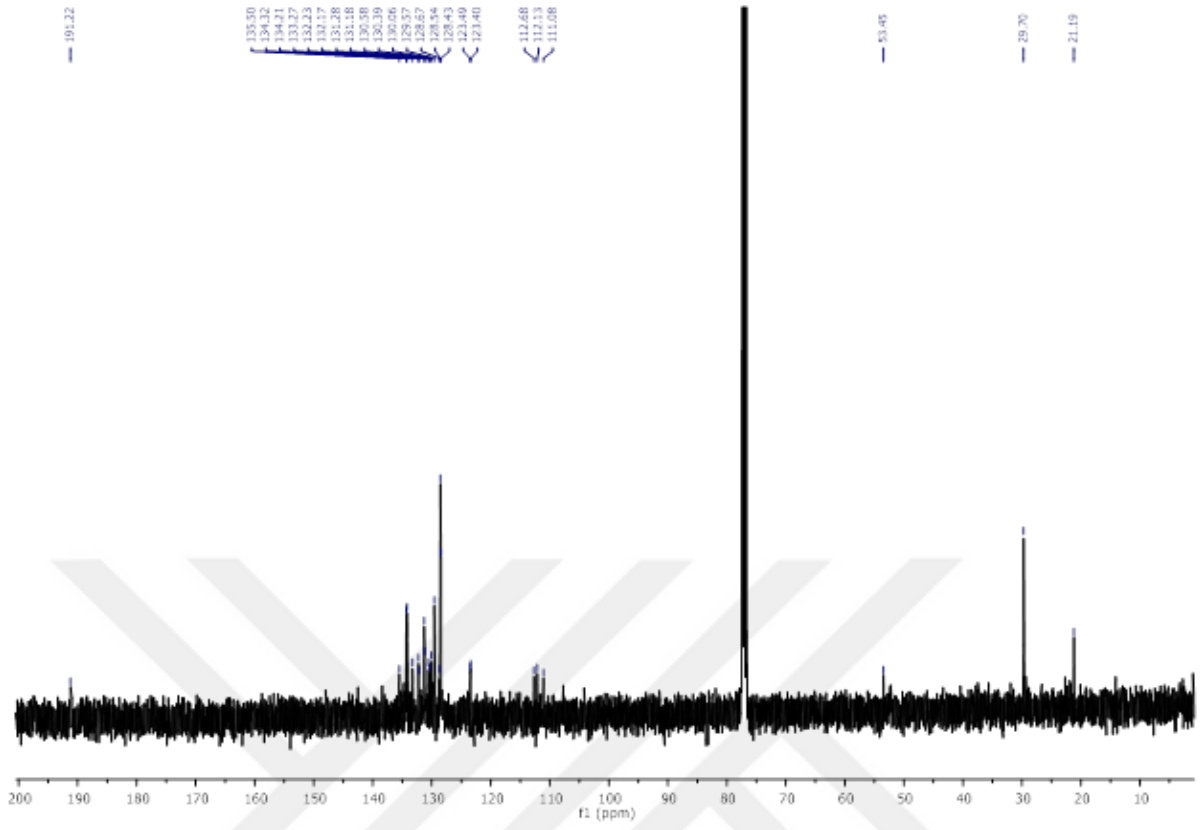
3.5. 3-siyanobenzil Sübstitüye NHC-Pd-PPh₃ Kompleksleri, **6a-g**

Sentezlenen 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin (**2a-g**) bileşiğinin trifenilfosfin ile tepkimesinden NHC-Pd(II)-trifenilfosfin kompleksleri (**6a-g**) sentezlenmiştir (Trans ligand değişim yöntemi) (Şema 3.7). Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerden **6d** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.7'de ve ³¹P NMR spektrumu şekil 3.8'de verilmiştir.

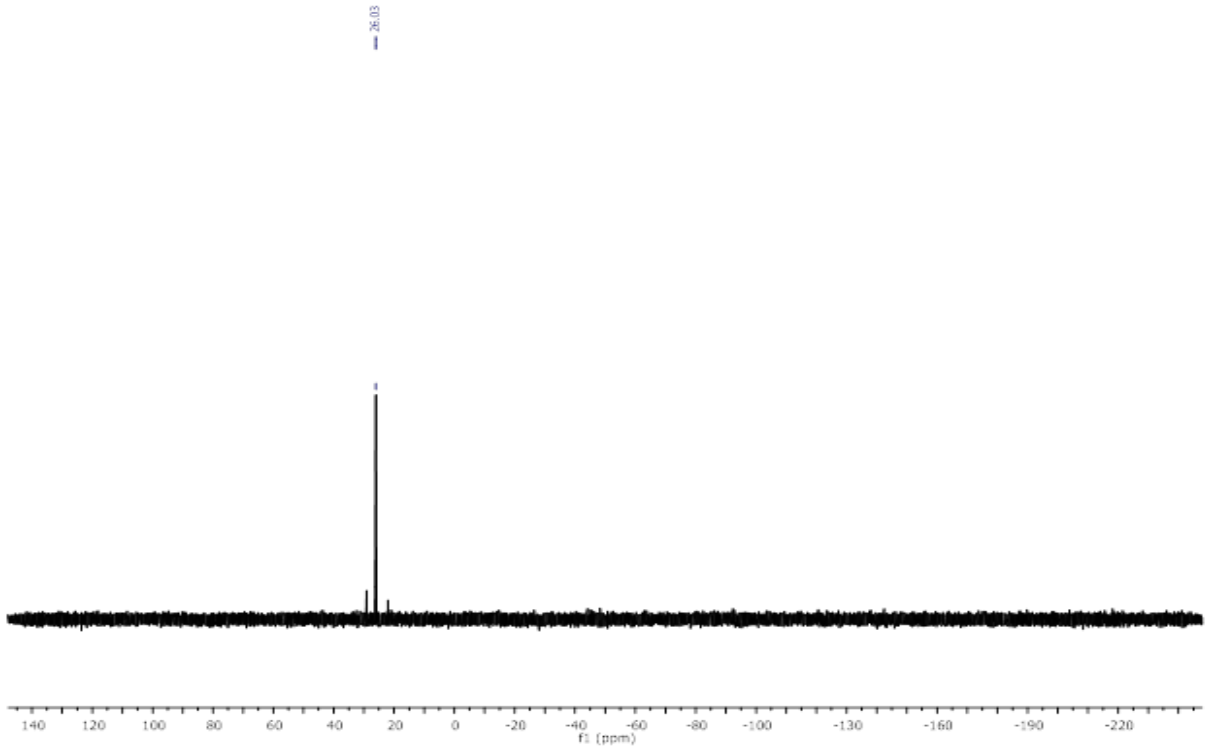


Şema 3.7. 3-siyanobenzil sübtüyentli NHC-Pd-trifenilfosfin kompleksleri (**6a-g**).





Şekil 3.7. 6d bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



Şekil 3.8. 6d bileşiğine ait ^{31}P NMR spektrumu.

3-siyanobenzil süstitüentli NHC-Pd-trifenilfosfin komplekslerine (**6a-g**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden] trifenilfosfinpalladyum(II), 6a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 6.16 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,19 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 7.07-7.54 (m, 13H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 52.0 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 53.3 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 117.0 (Ar-CN); 110.9, 111.8, 123.7, 124.7, 125.0, 126.3, 128.0, 128.4, 128.7, 129.2 ve 131.1 (Ar-C); 151.2 and 153.4 ($-\text{CH}_{\text{Py-ortho}}$); 164.2 and 168.5 ($\text{Pd-C}_{\text{carbene}}$).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 6b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.35 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-2-\text{CH}_3$); 4.72 ve 4.89 (d, J: 12 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-2-\text{CH}_3$); 5.14 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 6.40-7.91 (m, 27H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 19.8 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-2-\text{CH}_3$); 50.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-2-\text{CH}_3$); 52.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 117.7 (Ar-CN); 111.2, 112.1, 112.3, 128.5, 128.6, 129.2, 130.1, 130.4, 134.2, 134.7, 138.7, 149.9 110.8, 111.4, 112.8, 117.7, 123.1, 128.0, 128.3, 130.9, 131.9, 132.1, 132.8, 133.9, 134.9 ve 135.6 (Ar-C); 177.8 ($\text{Pd-C}_{\text{karben}}$).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 6c

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 4.73 (dd, J: 16 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 5.10 (d, J: 24 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 6.31 ve 6.45 (d, 2H, J: 12 Hz, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 6.69-8.18 (m, 27H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 21.6 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 52.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 52.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 123.5 (Ar-CN); 111.2, 112.1, 112.3, 128.5, 128.6, 129.2, 130.1, 130.4, 134.2, 134.7, 138.7, 149.9 ve 151.2 (Ar-C); 182.1 ($\text{Pd-C}_{\text{karben}}$).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 6d

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ ; 2.28 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{CH}_3$); 4.67 ve 4.81 (d, J: 12 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{CH}_3$); 6.29 ve 6.45 (d, J: 16 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 6.62-7.94 (m, 27H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 21.1 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{CH}_3$); 51.9 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-4-$

CH₃); 53.5 (-CH₂C₆H₄-3-CN); 123.2 (Ar-CN); 104.2, 108.3, 111.4, 112.1, 112.6, 123.6, 128.4, 128.9, 130.1, 130.4, 130.6, 131.5, 132.3, 133.2, 133.9, 134.2, 134.7, 135.5, 138.4 ve 142.5 (Ar-C); 191.4 (*Pd-C_{karben}*); 25.7 ve 28.9 (³¹P).

*Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfi
npalladyum(II), 6e*

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.35 and 2.36 (s, 9H, -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 4.39 ve 5.11 (d, J: 16 Hz, 2H, -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 5.82 ve 6.41 (d, J: 8 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-3-CN); 6.50-7.90 (m, 25H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ; 20.7 and 21.1 (-CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 50.8 (CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 52.3 (CH₂C₆H₄-3-CN); 121.8 (Ar-CN); 110.8, 111.8, 112.6, 123.9, 126.2, 128.6, 129.6, 130.1, 131.2, 131.3, 132.0, 132.1, 133.1, 133.9, 134.2, 134.9, 135.5 ve 139.4 (Ar-C); 177.4 (*Pd-C_{karben}*).

*Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]
trifenilfosfinpalladyum(II), 6f*

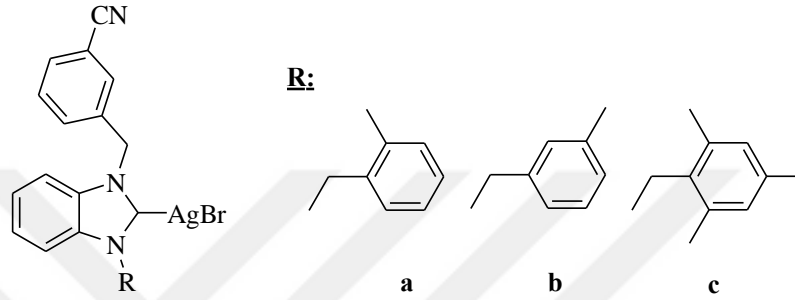
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.23 (s, 12H, -CH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,5,6); 6.31 ve 5.28 (d, J: 16 Hz, 2H, -CH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,5,6); 5.69 ve 6.39 (d, J: 8 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-3-CN); 6.56-7.92 (m, 24H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ; 20.4 (-CH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,5,6); 51.8 (-CH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,5,6); 52.0 (-CH₂C₆H₄-3-CN); 118.6 (Ar-CN); 111.1, 111.7, 112.6, 121.2, 122.8, 123.5, 128.4, 129.2, 130.0, 131.3, 133.8, 134.5 ve 135.4 (Ar-C); 177.1 (*Pd-C_{karben}*).

*Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]
trifenilfosfinpalladyum(II), 6g*

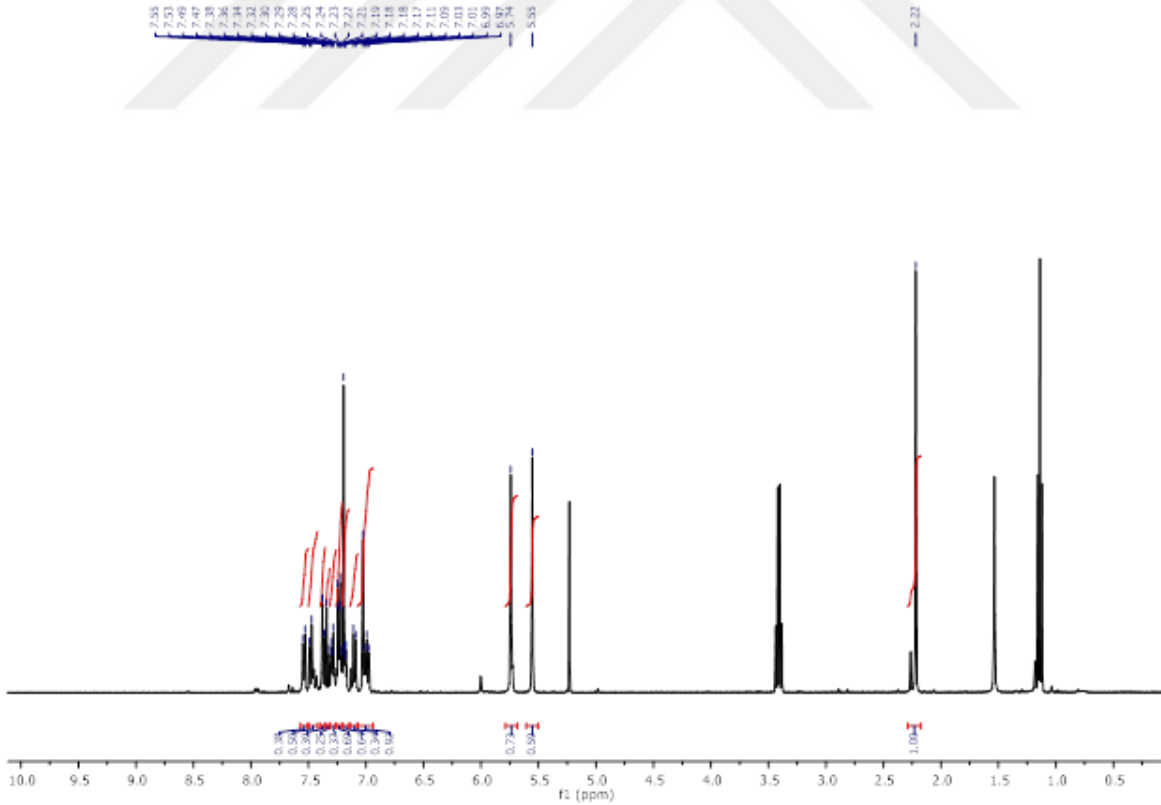
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 1.97, 2.21 ve 2.31 (s, 15H, -CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 4.29 ve 5.30 (d, J: 16 Hz, 2H, -CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 5.77 ve 6.38 (d, J= 8 ve 16 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-3-CN); 6.40-7.95 (m, 23H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ; 17.1 ve 17.6 (-CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 52.2 (-CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6); 52.5 (-CH₂C₆H₄-3-CN); 118.4 (Ar-CN); 110.9, 111.9, 112.9, 122.9, 123.4, 126.5, 128.3, 128.7, 130.0, 131.0, 131.9, 133.1, 134.4, 135.8 ve 136.9 (Ar-C); 177.1 (*Pd-C_{karben}*).

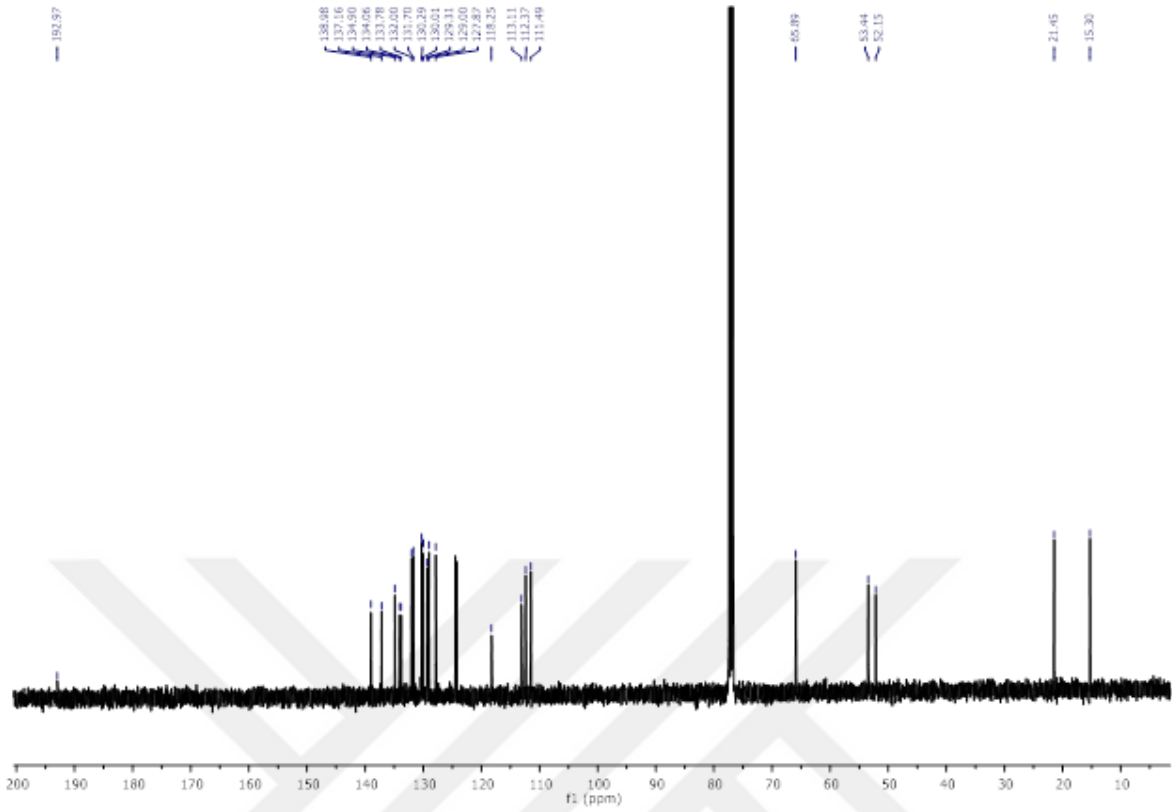
3.6. 3-siyanobenzil Süstitüye NHC-Ag Kompleksleri, 7a-c

Sentezlenen 3-siyanobenzil süstitüyentli benzimidazolyum tuzlarının, gümüş oksit (Ag_2O) ile etkileştirilmesinden NHC-Ag(I) kompleksleri (**7a-c**) sentezlenmiştir (Şema 3.8). Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerden **7b** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.9.'da verilmiştir.



Şema 3.8. 3-siyanobenzil süstitüyentli NHC-Ag kompleksleri (**7a-c**).





Şekil 3.9. **7b** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.

3-siyanobenzil sübtitüeyntli NHC-Ag komplekslerine (**7a-c**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Bromo[1-(3-cyanobenzyl)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 7a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.22 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-2-\text{CH}_3$); 5.55 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-2-\text{CH}_3$); 5.74 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 6.97-7.55 (m, 12H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 21.6 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-2-\text{CH}_3$); 52.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-2-\text{CH}_3$); 53.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 118.2 (Ar-CN); 111.5, 112.4, 113.2, 124.2, 124.5, 127.9, 129.0, 129.3, 130.0, 130.3, 131.7, 132.0, 133.8, 134.0, 134.9, 137.2 ve 139.1 (Ar-C); 193.1 (Ag- C_{karben}).

Bromo[1-(3-cyanobenzyl)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden gümüş(I), 7b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.34 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 5.78 (dd, J: 16 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 5.84 (d, 2H, J: 16 Hz, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 6.74-8.15 (m, 12H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 19.6 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 50.6 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 51.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 118.9 (Ar-CN); 112.2, 112.5, 114.5, 124.7, 126.7, 127.5, 128.2, 129.1,

130.5, 130.7, 131.4, 132.3, 132.6, 133.7, 134.6, 136.1, 137.1 ve 138.4 (Ar-C); 193.0 (Ag-C_{karben}).

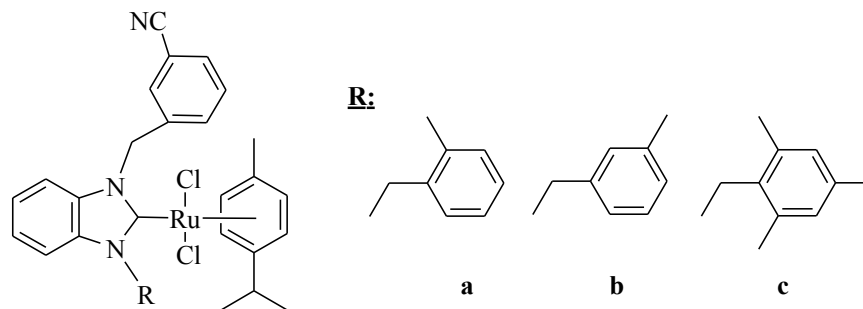
Bromo[1-(3-cyanobenzyl)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden gümüş(I), 7c

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.20 and 2.31 (s, 9H, -CH₂C₆H₂(CH₃)_{3-2,4,6}); 5.58 (s, 2H, -CH₂C₆H₂(CH₃)_{3-2,4,6}); 5.71 (m, 2H, -CH₂C₆H_{4-3-CN}); 6.93 (s, 2H, -CH₂C₆H₂(CH₃)_{3-2,4,6}); 7.09-8.12 (m, 8H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ; 20.1 and 20.8 (-CH₂C₆H₂(CH₃)_{3-2,4,6}); 49.5 (CH₂C₆H₂(CH₃)_{3-2,4,6}); 52.1 (CH₂C₆H_{4-3-CN}); 118.9 (Ar-CN); 112.2, 112.7, 114.2, 124.7, 124.9, 126.2, 127.3, 128.6, 130.0, 130.2, 131.1, 132.4, 133.5, 134.7, 136.3, 137.8, 138.9 ve 139.4 (Ar-C).

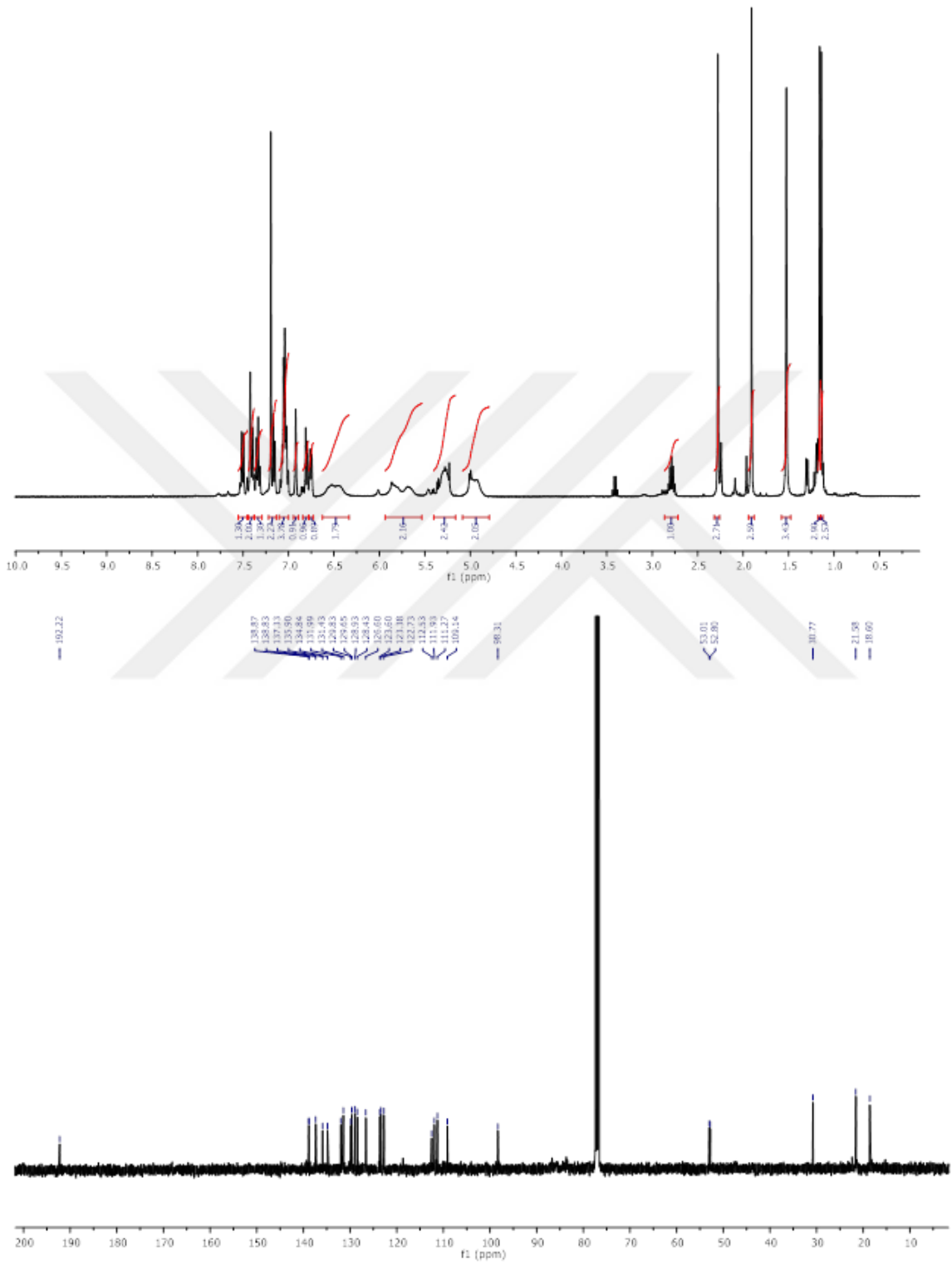
3-siyanobenzil substitüentli NHC-Ag komplekslerinin (**7a-c**) ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, benzimidazolyum tuzlarında (**1**) bulunan asidik hidrojene ait piklerin gözlenmemesi NHC-Ag kompleksinin oluştuğunu göstermektedir. ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, karben karbonuna ait pikin varlığı kompleks oluşumunu doğrulamaktadır. **7a** ve **7b** komplekslerindeki 2-karbonuna ait kimyasal kayma değerleri sırası ile 193.1 ve 193.0 ppm'de gözlenmiştir. **7c** kompleksindeki 2-karbonuna ait kimyasal kayma değerleri gözlenmemiştir.

3.7. 3-siyanobenzil Sübstitüye NHC-Ru Kompleksleri, **8a-c**

Sentezlenen 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Ag(I) kompleksleri (**7a-c**) ile [RuCl₂(*p*-simen)]₂ bileşiğinin tepkimesinden NHC-Ru kompleksleri (**8a-c**) transmetalasyon yöntemi ile sentezlenmiştir (Şema 3.9). Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerden **8d** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.10.'da verilmiştir.



Şema 3.9. 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Ru kompleksleri (**8a-c**).



Şekil 3.10. 8b bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.

3-siyanobenzil süstitüentli NHC-Ru komplekslerine (**8a-c**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromo[1-(3-cyanobenzyl)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II),
8a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 1.29 (d, J : 8 Hz, 6H, $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.48 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 2.69 (p, J : 8 Hz, 1H, $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.88 (d, J : 16 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 6.37 (d, J : 12 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 5.45 (d, J : 8 Hz, 2H, $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.95 ve 6.03 (s, 2H, $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.81-7.78 (m, 12H, Ar-**H**).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 18.4, 19.5 ve 30.8 ($\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 22.3 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 50.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 53.0 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 118.4 (Ar-CN); 83.7, 86.7, 97.9 ve 109.7 ($\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 110.7, 112.0, 112.5, 118.8, 122.9, 123.8, 123.9, 128.8, 129.6, 129.9, 131.4, 131.6, 134.9, 135.7, 137.7, 138.9 ve 139.0 (Ar-C); 192.8 (Ru-C_{karben}).

Dibromo[1-(3-cyanobenzyl)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutenyum(II),
8b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 1.91 (d, J : 8 Hz, 6H, $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.28 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 2.79 (p, J : 8 Hz, 1H, $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.85 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 6.35 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 5.38 ve 5.77 (m, 4H $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.66-7.51 (m, 12H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 18.9, 21.9 ve 30.6 ($\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 21.9 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 52.8 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CH}_3$); 53.1 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 122.8 (Ar-CN); 98.5 ve 109.0 ($\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 111.0, 111.8, 112.5, 123.3, 126.7, 128.2, 129.1, 129.6, 129.9, 131.3, 132.0, 135.1, 135.7, 137.1 ve 139.0 (Ar-C); 192.8 (Ru-C_{karben}).

Dibromo[1-(3-cyanobenzyl)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)
rutenyum(II), **8c**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 1.98 (d, J : 8 Hz, 6H, $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.60 ve 2.21 (s, 9H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 2.89 (p, J : 8 Hz, 1H, $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.18 (d, J : 8 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 6.78 (d, J : 8 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 5.47 ve 6.38 (d, J : 8 Hz, 4H $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.83-7.60 (m, 10H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 18.9, 20.7 ve 31.1 ($\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 21.2 ve 22.3 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 50.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-2-\text{CH}_3$); 52.6 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{CN}$); 118.8 (Ar-CN); 86.3, 86.7, 97.9 ve 109.7

(H₃CC₆H₄CH(CH₃)₂); 110.7, 112.0, 112.5, 122.9, 123.8, 123.9, 128.8, 123.9, 128.9, 129.6, 129.9, 131.4, 131.6, 134.9, 135.0, 135.7, 137.7, 138.6 ve 139.0 (Ar-C); 190.5 (Ru-C_{karben}).

3-siyanobenzil substitüentli NHC-Ru komplekslerinin (8a-c) ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, *p*-simen grubuna ait piklerin gözlenmesi komplekslerin oluştuğunu göstermektedir. ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, bu komplekslerin karben karbonuna ait kimyasal kayma değerleri sırası ile 192.8, 192.8 ve 190.5 ppm'de gözlenmiştir.

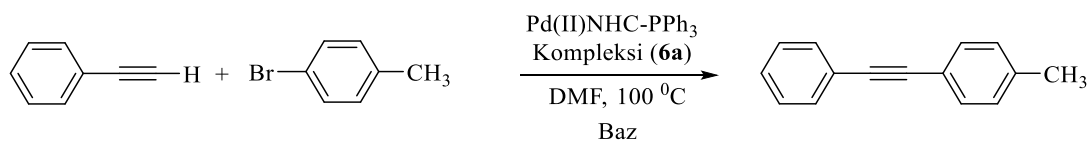
3.8. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi

Bu tez çalışmasında, sentezlenen 3-siyanobenzil süstitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerin (6a-g) katalitik aktiviteleri, çevre dostu bir yöntemle, sulu ortamda Sonogashira eşleşme tepkimesi için incelenmiştir. Sentezlenen yeni palladyum komplekslerinin hem PPh₃ gibi yüksek reaktiviteye sahip ligand ve hemde NHC gibi eşsiz elektronik özelliklere sahip iki ligand içermesi bu yeni komplekslerin etkin katalizör sentezine önemli katkılar sağlayabileceği gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalarla kıyaslandığında, daha ılımlı şartlarda ve daha kısa sürede, yüksek verimlerde fenilasetilenin aril halojenürlerle tepkimesinden difenil asetilenler elde edilmiştir.

Yeni sentezlenen NHC-Pd-PPh₃ komplekslerin Sonogashira eşleşme tepkimesindeki katalitik aktivitelerinin incelenmesinde yapılan ilk çalışma optimum şartların belirlenmesi olmuştur.

1) Eşleşme tepkimesi için baz seçimi: Bunun için; substratla beraber NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi 6a, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH ve KOH gibi çeşitli bazlar kullanılarak, 4 ml DMF içerisinde 100 °C sıcaklıkta 4 saat süre ile karıştırıldı. Deney sonucunda DMF vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat:hekzan (1:5) çözücü karışımında silika jel kolonundan geçirilerek saflaştırıldı. Fenilasetilenin, difenilasetilene dönüşümü 4-bromtoluen üzerinden GC'de dönüşüm hesabı yapıldı ve veriler çizelge 3.7'de verilmiştir. Baz olarak Cs₂CO₃ kullanıldığında en yüksek verimde ürün elde edildiği görülmüş ve bu veriler ışığında, sonraki deneylerde baz olarak Cs₂CO₃ kullanılmıştır.

Çizelge 3.7. Farklı bazlar kullanılarak 3-siyanobenzil substitüentli **6a** kompleksinin Sonogashira eşleşme tepkimeleri.

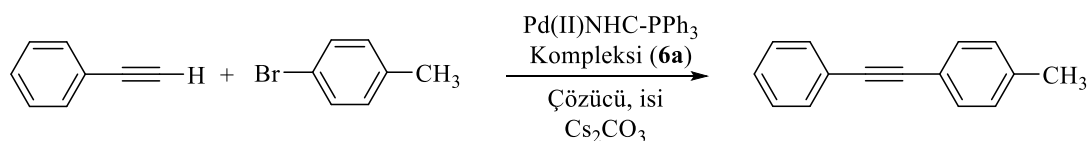


Deney	Çözücü	Baz	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Dönüşüm (%)
1	DMF	K ₂ CO ₃	100	4	53
2	DMF	Cs ₂ CO ₃	100	4	93
3	DMF	NaOH	100	4	27
4	DMF	KOH	100	4	45

Tepkime şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), 4-bromotoluen (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **6a** (0.01mmol), baz (2 mmol) ve DMF (4 ml) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C sıcaklıkta 4 saat karıştırıldı.

2) Eşleşme tepkimesi için çözücü seçimi: Bunun için; **6a** kompleksi, Cs₂CO₃, 3 ml çözücü ve kaynama noktaları dikkate alınarak sıcaklık seçimi yapıldı. DMF, C₆H₅CH₃, EtOH, H₂O, THF, H₂O/EtOH (2:1) ve H₂O/DMF (2:1) şeklinde 5 farklı çözücü ve 2 çözücü karışımı kullanıldı. Deney sonuçları, fenilasetilenin, difenilasetilen ürününe dönüşümü GC ile belirlendi. Verimler % olarak çizelge 3.8’de verilmiştir. Bu veriler ışığında çözücü olarak DMF veya H₂O/DMF (2:1) karışımı kullanıldığında yüksek oranda dönüşüm gerçekleştiği görülmüştür. DMF ile H₂O/DMF (2:1) çözücü sistemi kıyaslandığında DMF ortamında dönüşümün çok az fazla olduğu gözlenmiştir. Ancak H₂O nun ucuz ve çevreci yönü, aralarındaki dönüşüm farkının az olmasından dolayı diğer deneyler için H₂O/DMF (2:1) çözücü sistemi kullanılmıştır.

Çizelge 3.8. Farklı çözücüler kullanılarak 3-siyanobenzil substitüentli **6a** kompleksinin Sonogashira eşleşme tepkimeleri.

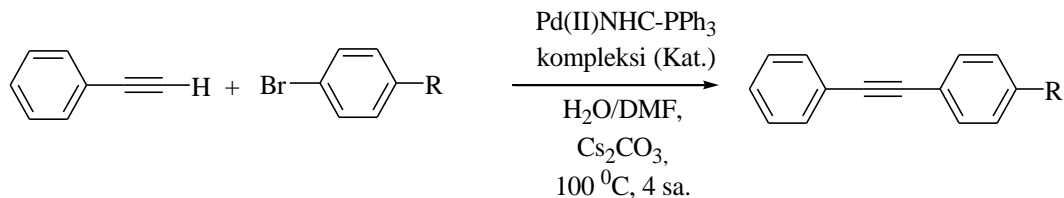


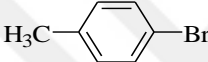
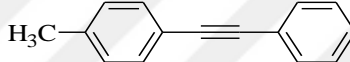
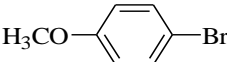
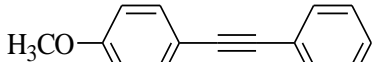
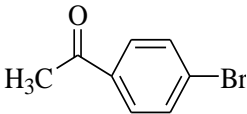
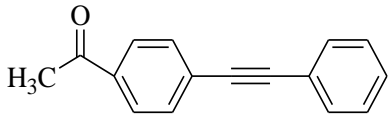
Deney	Çözücü	Baz	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Dönüşüm (%)
1	DMF	Cs ₂ CO ₃	100	4	96
2	EtOH	Cs ₂ CO ₃	78	4	72
3	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃	80	4	48
4	THF	Cs ₂ CO ₃	67	4	61
5	C ₆ H ₅ CH ₃	Cs ₂ CO ₃	100	4	71
6	H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	100	4	77
7	H ₂ O/EtOH (2:1)	Cs ₂ CO ₃	80	4	83
8	H ₂ O/DMF (2:1)	Cs ₂ CO ₃	100	4	91

Tepkime şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), 4-bromotoluen (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **6a** (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve Çözücü (3 ml) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. Uygun sıcaklıkta 4 saat karıştırıldı.

Optimum şartlar belirlendikten sonra hazırlanan NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (**6a-g**) Sonogashira eşleşme tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Tepkime şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), aril halojenür (1 mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**6a-g**) (0.01mmol) H₂O/DMF (2ml /1 ml) çözücü sisteminde, havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C de 4 saat karıştırıldı. Deney sonucunda, tepkime karışımına etil asetat eklenerek organik faz ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra MgSO₄ ile kurutuldu. Etil asetat:hekzan (1:5) çözücü karışımı kullanılarak silika jel kolonundan geçirildi. Çözücünün fazlası uçurulduktan sonra ürünlerin kontrolü GC ile yapıldı. Verim hesabı difenilasetilen ürünlerine % dönüşümü GC ile belirlendi. Dönüşümler % olarak çizelge 3.9'da verilmiştir.

Çizelge 3.9. 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin **6a-g** katalizörlüğünde aril bromürlerin kullanıldığı Sonogashira eşleşme reaksiyonları.



Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Verim(%)
1			6a	99
2			6b	96
3			6c	72
4			6d	99
5			6e	95
6			6f	88
7			6g	81
10			6a	80
11			6b	99
12			6c	66
13			6d	96
14			6e	93
15			6f	68
16			6g	65
19			6a	99
20			6b	100
21			6c	99
22			6d	98
23			6e	100
24			6f	100
25			6g	100

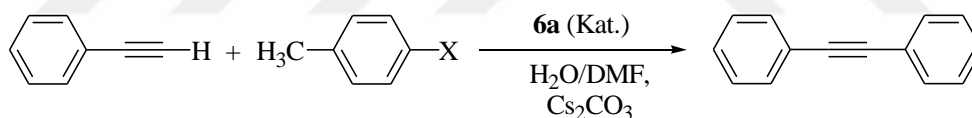
Tepkime şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), 4-bromotoluen (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **6a-g** (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve H₂O/DMF (2:1) (3 ml) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C de 4 saat karıştırıldı.

Çizelge 3.9 incelendiğinde, eşleşme tepkimesinde tüm komplekslerin oldukça yüksek katalitik aktivite gösterdiği görülmektedir. Kullanılan substratların elektronik etkilerinin, katalitik aktivite üzerinde etkili olduğu ve elektron çekici grup içeren ($-\text{COCH}_3$ gibi) substratların daha yüksek verimde dönüşüm verdiği görülmektedir.

4-İyodotoluen ile yapılan katalitik çalışmalar incelendiğinde, katalizörlerin aktifliği arasında bir fark gözlenmemiştir. Sonogashira eşleşme tepkimelerinde iyotlu substratların kullanıldığı katalitik çalışmalar, ılıman şartlarda ve kısa sürede yüksek verimle gerçekleştirildi. Sentezlenen NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin **6a-g** Sonogashira eşleşme tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri, benzer çalışmalar [63] ile kıyaslandığında bu komplekslerin daha aktif olduğu gözlenmiştir.

Aril klorürler ile yapılan çalışmalarda ise komplekslerin daha az aktif olduğu gözlemlendi. 8 saat, 100 °C de oldukça düşük dönüşümler gözlemlendi. 16 saat 100 °C de ise kısmen daha iyi dönüşümler gerçekleşti. Substrat olarak klorobenzen ve elektron çekici grup içeren 4-kloroasetofenon kullanıldı (Çizelge 3.10.)

Çizelge 3.10. **6a** katalizörlüğünde aril halojenürlerin kullanıldığı Sonogashira eşleşme tepkimeleri.



Deney No	X	Tep.süresi (saat)	Kat.	Verim(%)
1^a			6a	12
2^a			6a	17
1^b			6a	78
2^b			6a	80

Tepkime şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), arilchlorür (1 mmol), kompleksi **6a** (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve H₂O/DMF (2:1) (3 ml) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi.

a: 100 °C de 8 saat karıştırıldı.

b: 100 °C de 16 saat karıştırıldı.

3.9. NHC-Pd-L (L: morfolin, 3-siyanobenzilbenzimidazol), NHC-Ag ve NHC-Ru Komplekslerinin DNA Bağlanma Özellikleri

NHC-metal komplekslerinin antikanser ajanlar olarak kullanılması birkaç sebepten dolayı önemlidir. İlk olarak, NHC ligandı farklı metal merkezleri ile güçlü bağlar oluşturabilir ve sonuçta ortaya çıkan kompleksler nem, hava ve ısıya karşı daha karardır. İkincisi, basit sentetik yollarla yapıların büyük çeşitliliğine kolayca ulaşılabilir olması. Üçüncü olarak, sterik ve elektronik etkiler, metal merkezleri ve NHC ligandları arasındaki bağ oluşumuna katkı sağlar. Ayrıca, azot atomuna bağlı yan zincirlerin sterik etkisi komplekslerin kararlılığını ve reaktivitesini etkileyebilir. Azota bağlı aromatik ve hacimli bir substituent içeriyorsa, bağ ayrışma (disasiyon) enerjisi azalır. Bu arada, yan zincirlerin, komplekslerin lipofilitesini etkileyerek, biyolojik özellikleri belirlemede önemli rollere sahip olduğu önceki çalışmalarla ortaya çıkmaktadır. Genel olarak, karbene bağlı azot atomunda alkil gruplarının varlığı kompleksin lipofilitesinde bir artışa neden olmaktadır.

Yukarda belirtilen nedenlerden dolayı bu tez kapsamında sentezlenen dört farklı karben kompleksinin DNA bağlanma özellikleri araştırılmıştır. i) NHC-Pd-morfolin (**3a-f**). ii) NHC-PdBr₂-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol] (**4a-c**). iii) NHC-AgBr (**7a-c**). iv) NHC-Ru (**8a-c**)

3.9.1. NHC-Pd-L komplekslerin DNA bağlanma çalışmaları

Bu tez kapsamında sentezlenen palladyum komplekslerinin DNA bağlanma aktiviteleri, pBR322 plazmit DNA kullanılarak agaroz jel elektroforezi metoduyla incelenmiştir (Şema 3.10). **3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **4a**, **4b** ve **4c** kompleksleri için DMSO çözücü olarak kullanılmıştır. pBR322 plazmit DNA'nın eklenmesiyle **4b** hariç (son konsantrasyonları 12.5 ve 25 µg/ml) olmak üzere diğer tüm kompleksler için son konsantrasyonlar 50 ve 100 µg/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Kontroller olarak 4 µl cisplatin (son konsantrasyonlar 25, 50 ve 100 µg/ml) ve farklı konsantrasyonlarda palladyum örneği içeren her bir tüpe 4 µl pBR322 (çözeltideki son konsantrasyonu: 0.025 µg/µl) eklendikten sonra bütün tüpler 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra, sentezlediğimiz komplekslerin farklı konsantrasyonlarını içeren plazmit DNA'lar elektroforez tankındaki %1'lik agaroz jelin her bir kuyucuğuna sırasıyla yükleme boyası kullanılarak pBR322 kontrol DNA'sıyla birlikte yüklenmiş ve 40 dakika boyunca 80 volt olacak şekilde elektroforez cihazı çalıştırılmıştır. Elektroforezden sonra, jel tanktan

çıkartılarak EtBr solüsyonuyla boyanmış ve Syngene G:BOX jel dokümantasyon sistemi kullanılarak görüntü kaydedilmiştir.

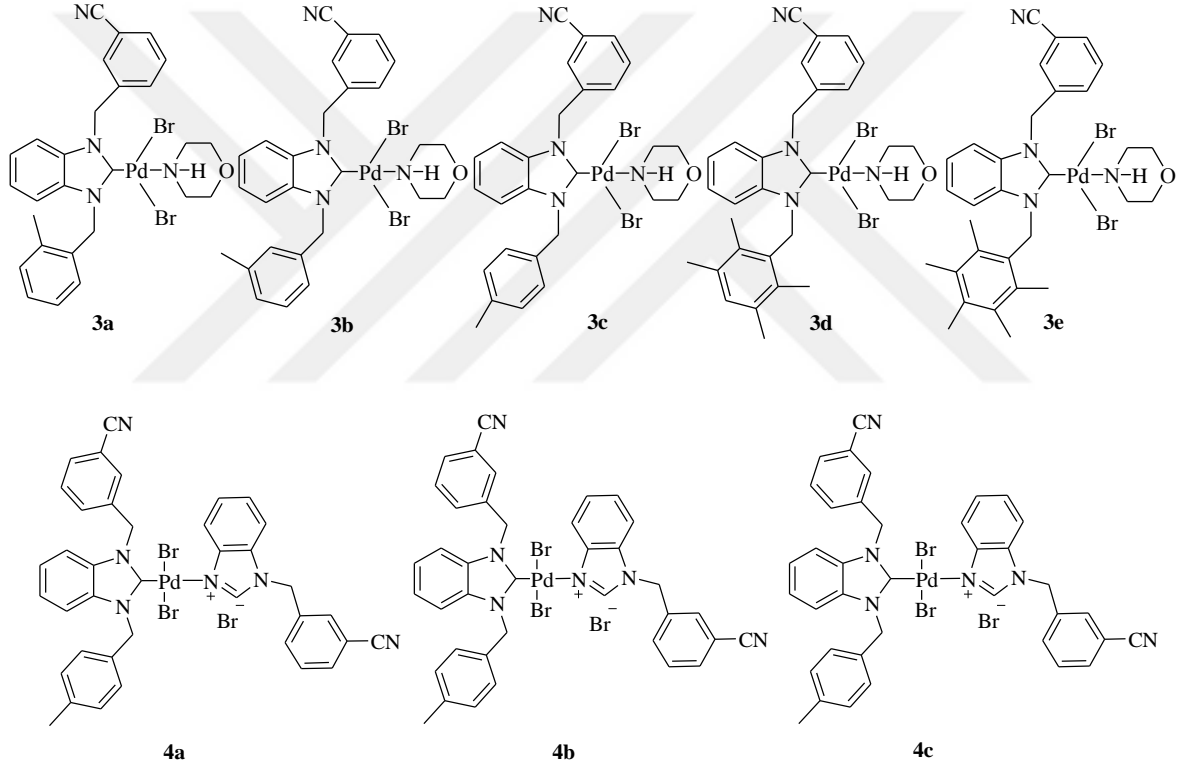
3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 4a, 4b ve **4c** komplekslerinin DNA'ya bağlanma yetenekleri pBR322 plazmit DNA kullanılarak çalışılmıştır. Halkasal plazmit DNA, jel elektroforezine maruz kaldığı zaman intakt süper sarmal formdaki (I) DNA'nın göreceli olarak hızlı hareketi iyi bilinmektedir. Eğer DNA'nın komplekse bağlanması meydana gelirse süper sarmal formdaki (I) DNA, kompleks içermeyen pBR322'ye kıyasla daha yavaş hareket edecektir.

3.9.1.1. Palladyum komplekslerinin DNA bağlanma sonuçları

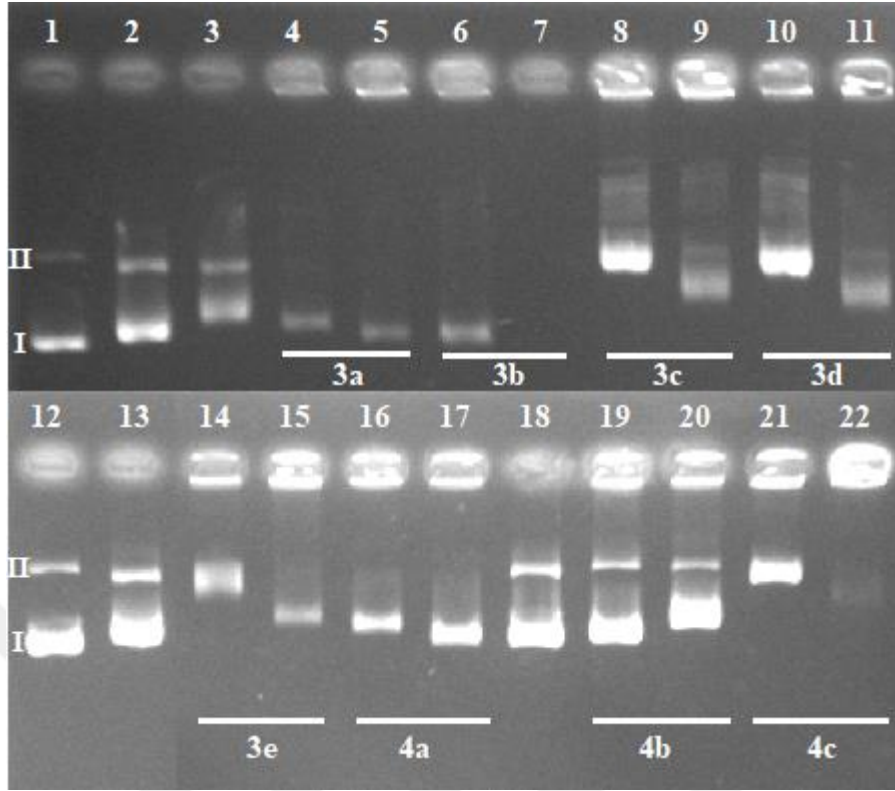
DNA bağlanma deneyleri sentezlenen palladyum komplekslerinin süper sarmal pBR322 plazmit DNA ile etkileşime girme yeteneğinin incelenmesi için agaroz jel elektroforezi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Komplekslerin DNA ile etkileşimi ve DNA'ya bağlanma özellikleri DNA'yı hedef alan ilaçların geliştirilmesinde temel noktalardan biridir. Bu alanda halihazırda kullanılan en önemli ilaçlardan bir cisplatin olup deneyimizde pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Saf plazmit DNA'sının, farklı cisplatin konsantrasyonlarına sahip kontroller ve **3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 4a, 4c**'nin 50 ve 100 µg/ml son konsantrasyon olacak şekilde ve **4b**'nin 12.5 ve 25 µg/ml son konsantrasyon olacak şekilde (sırasıyla 19 ve 20. kuyucuklar) artan miktarlarıyla muamele edilmiş pBR322 plazmit DNA (solüsyondaki son konsantrasyon: 0.025 µg/µl) hareketliliği Şekil 1'de gösterilmektedir.

Süper sarmal plazmit DNA hareketliliğinde gözlenen sentezlenen maddelerin konsantrasyonuna bağlı gecikme, farklı konsantrasyonlardaki **3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 4a, 4b** ve **4c** palladyum kompleksleri kullanılarak incelenmektedir. **4b** kompleksi hariç olmak üzere sentezlenen tüm komplekslerin artan konsantrasyonlarında düşük konsantrasyonlu aynı komplekse göre pBR322 plazmit DNA'sının daha hızlı hareket ettiği belirlenmiştir. Öte yandan, **4a** haricindeki tüm kompleksler için agaroz jelde görülen DNA bant kalıpları bu komplekslerin artmış konsantrasyonlarında düşük DNA bağlanma yeteneği görüldüğünden aynıdır. Bundan başka, **3b** ve **4c**'nin 100 µg/ml'den yüksek konsantrasyonları için oksidasyon etkisi gözlenmiştir. Konsantrasyon belirlemek için yapılan ön denememizde **4b** kompleksinin son konsantrasyonu 50 ve 100 µg/ml olduğunda hiçbir bant görmediğimiz için bu kompleksin DNA bağlanma etkisinin gözlenebilmesi açısından bu çalışmamızda daha düşük konsantrasyonları hazırlanarak çalışılmıştır. Şekil 3.11'de görüldüğü gibi, DNA bağlanma özellikleri açısından **3** numaralı palladyum örnekleri için **3c>3d>3e>3a>3b** ve **4**

numaralı palladyum kompleksleri için **4c>4a>4b** olarak açıkça söylenebilir. Dahası, cisplatin kontroller sentezlenen komplekslere kıyasla pBR322 plazmit DNA'sının süper sarmal formuna (I) daha düşük bağlanma özelliğine sahiptirler. Buna ek olarak, cisplatin kontroller (2, 3, 13 ve 18. kuyucuklar) tek zincir kırıklı halkasal DNA formunu (II) sadece pBR322 plazmit DNA'ya (1. ve 12. kuyucuklar) nazaran biraz daha fazla süper sarmal DNA formuna (I) dönüştüren bir bağlanma etkisi göstermektedirler. Tüm bu sonuçlar ışığında hazırlanan palladyum komplekslerinin DNA bağlanma özelliğinin mevcut olduğu ve DNA'yı hedef alan ilaç geliştirme çalışmalarında etkili palladyum komplekslerinin hazırlanmasının önemli olacağını düşündürmektedir.



Şema 3.10. DNA çalışması incelenen NHC-Pd-L (L:morfolin veya 1-(3-siyanobenzil)benzimidazol) kompleksleri.



Şekil 3.11. **3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 4a, 4b ve 4c** palladyum komplekslerinin DNA bağlanma deneyleri agaroz jel elektroforezi kullanılarak gerçekleştirildi^a.

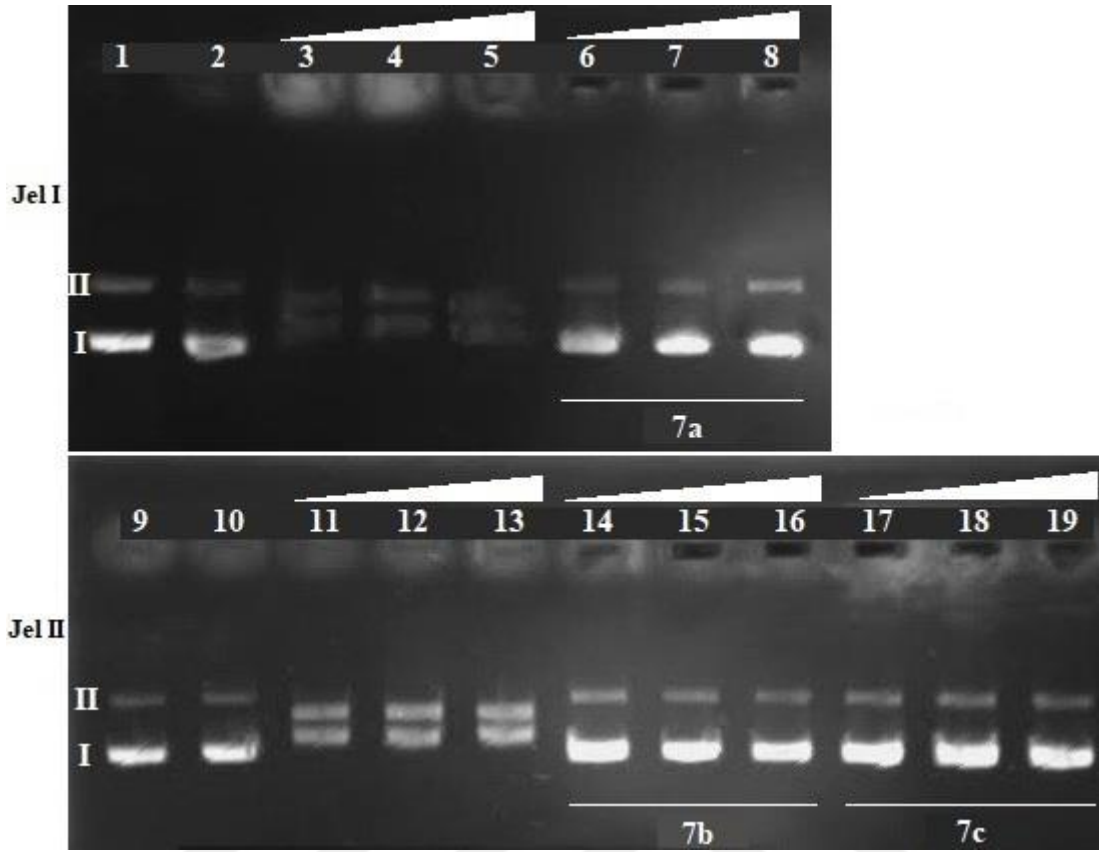
^a Yukarıdaki agaroz jel elektroforezi resmi sırasıyla inkübasyondan sonra (37°C’de 24 saat) plazmit pBR322’nin (solüsyondaki son konsantrasyon: 0.025 µg/µl) süper sarmal formunu (I) ve açık halkasal formunu (II) (1. ve 12. kuyucuklar), 25 (18. kuyucuk), 50 (2. ve 13. kuyucuklar) ve 100 (3. kuyucuk) µg/ml son konsantrasyona sahip cisplatin kontrolleri (2. ve 3. kuyucuklar), 50 ve 100 µg/ml son konsantrasyona sahip **3a** kompleksini (4. ve 5. kuyucuklar), **3b** kompleksini (6. ve 7. kuyucuklar), **3c** kompleksini (8. ve 9. kuyucuklar), **3d** kompleksini (10. ve 11. kuyucuklar), **3e** kompleksini (14. ve 15. kuyucuklar), **4a** kompleksini (16. ve 17. kuyucuklar), **4b** kompleksini (19. ve 20. kuyucuklar) ve **4c** kompleksini (21. ve 22. kuyucuklar) sırasıyla göstermektedir.

3.9.2. NHC-Ag ve NHC-Ru komplekslerinin DNA bağlanma çalışmaları

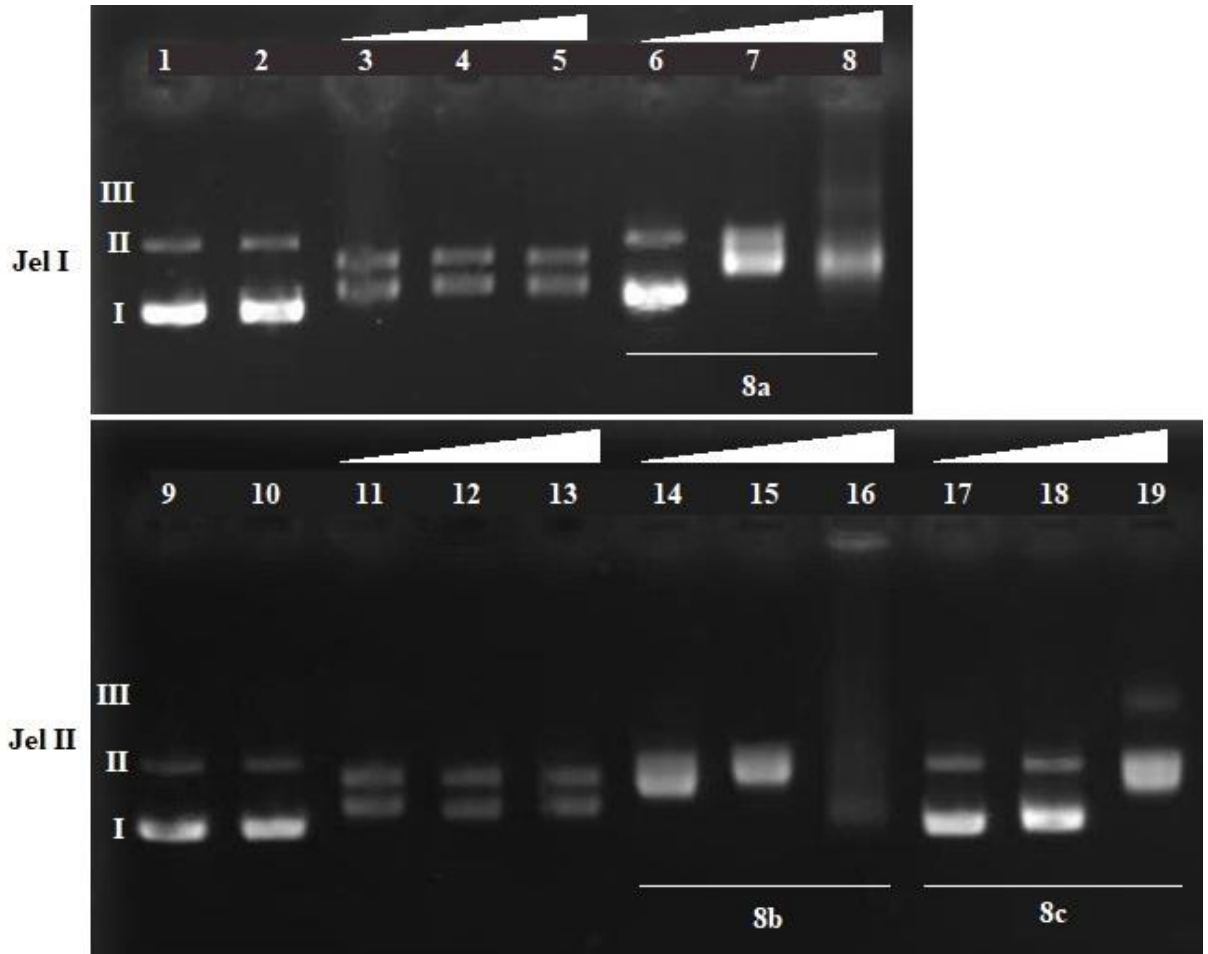
Sentezlenen gümüş ve rutenyum komplekslerinin DNA bağlanma çalışmaları agaroz jel elektroforezi metoduyla pBR322 plazmiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gümüş (**7a, 7b, 7c**) ve rutenyum (**8a, 8b, 8c**) kompleksleri suda çözünmediğinden, çözücü olarak kloroform kullanılmıştır. Komplekslerin seyreltik çözeltileri çift distile su

kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Test edilecek örneklere pBR322 plazmit DNA'sı eklenmesiyle son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL olarak hazırlanmıştır. Her bir tüpe 4 µl pBR322 plazmit DNA (0.05 µg/mL) eklenmiş ve ayrıca pozitif kontroller olarak 4 µl cisplatin (son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL) kullanılmıştır. Bunlara ek olarak, sentezlediğimiz komplekslerin son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL olarak ayarlandıktan sonra tüm örnekler 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir. 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 önce yarım saat 80 voltta yürütülerek etidyum bromür çözeltisinde bekletildi ve Syngene G:BOX jel dokümantasyon sisteminde DNA bantları görüntülendi.

Komplekslerin DNA'ya bağlanma yetenekleri pBR322 DNA kullanılarak incelenmiştir. 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.



Şekil 3.12. Yukarıdaki agaroz jel elektroforezi super sarmal formundaki (I) ve açık halkasal formdaki (II) pBR322 plazmitinin (çözeltideki son konsantrasyon 0.025 µg/µL) (1, 2, 9 ve 10. kuyucuklar) son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL olan cisplatin kontroller (3, 4, 5, 11, 12 ve 13. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **7a** gümüş kompleksi (6, 7 ve 8. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **7b** gümüş kompleksi (14, 15 ve 16. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **7c** gümüş kompleksi (17, 18 ve 19. kuyucuklar) 24 saat 37°C'de inkübasyondan sonra elektroforetik mobilitedeki değişiklikleri sırasıyla göstermektedir.



Şekil 3.13. Yukarıdaki agaroz jel elektroforezi super sarmal formundaki (I), açık halkasal formdaki (II) ve doğrusal formdaki (III) pBR322 plazmitinin (çözeltideki son konsantrasyon 0.025 µg/µL) (1, 2, 9 ve 10. kuyucuklar) son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL olan cisplatin kontroller (3, 4, 5, 11, 12 ve 13. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **8a** rutenyum kompleksi (6, 7 ve 8. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **8b** rutenyum kompleksi (14, 15 ve 16. kuyucuklar), 50, 100 ve 200 µg/mL olan **8c** rutenyum kompleksi (17, 18 ve 19. kuyucuklar) 24 saat 37°C’de inkübasyondan sonra elektroforetik mobilitedeki değişiklikleri sırasıyla göstermektedir.

3.9.2.1. NHC-Ag ve NHC-Ru komplekslerinin DNA bağlanma sonuçları (Jel Elektroforezi Çalışmaları)

DNA bağlanma deneyleri sentezlenen altın 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 cisplatinli plazmit DNA'sı ve son konsantrasyonları 50, 100 ve 200 µg/mL olacak şekilde sentezlenen gümüş (**7a**, **7b**, **7c**) ve rutenyum (**8a**, **8b**, **8c**) komplekslerinin pBR322 plazmit DNA'sıyla (çözeltideki son konsantrasyon 0.025 µg/µL) muamelesi sonucu oluşan mobilite davranışlarındaki değişiklikler Şekil 3.12 (gümüş kompleksleri) ve Şekil 3.13'de (rutenyum kompleksleri) gösterilmiştir.

Süper sarmal plazmit DNA mobilitesinde gözlenen konsantrasyona bağlı gecikme, gümüş komplekslerine nazaran özellikle rutenyum komplekslerinin farklı konsantrasyonlarının DNA'ya bağlanmasından kaynaklanmıştır. Şekil 3.12'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 3.13'de rutenyum kompleksleri için görülen jellerden, komplekslerin yüksek konsantrasyonlarının düşük konsantrasyonlarına nazaran DNA bağlanma kapasitelerinin çok daha iyi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, gümüş komplekslerinden farklı olarak, rutenyum komplekslerinden **8a** ve **8c**'nin 200 µg/mL konsantrasyonları için plazmitin süper sarmal formu (I) ve halkasal formunun (II) yanısıra doğrusal formu (III) da plazmit DNA'nın her iki zinciri de kırıldığı için gözlenmektedir. Ayrıca, **8b**'nin 200 µg/mL konsantrasyonu için de şiddetli derecede görülen oksidasyon etkisi sentezlenen rutenyum komplekslerinin artmış konsantrasyonlarının bu etkiye çeşitli derecelerde maruz kaldıklarını göstermektedir. DNA'ya bağlanma bakımından rutenyum kompleksleri kendi aralarında şöyle sıralanabilir: **8b**>**8a**>**8c**. Bunlardan başka, Şekil 3.12 ve Şekil 3.13'den de anlaşılacağı üzere saf pBR322 plazmitlere (1, 2, 9 ve 10. kuyucuklar) nazaran cisplatin kontroller (3, 4, 5, 11, 12 ve 13. kuyucuklar), pBR322 plazmitinin tüm formları üzerinde mobilite değişikliği meydana getirdiğinden DNA bağlanma anlamında bir etkiye sahiptir.

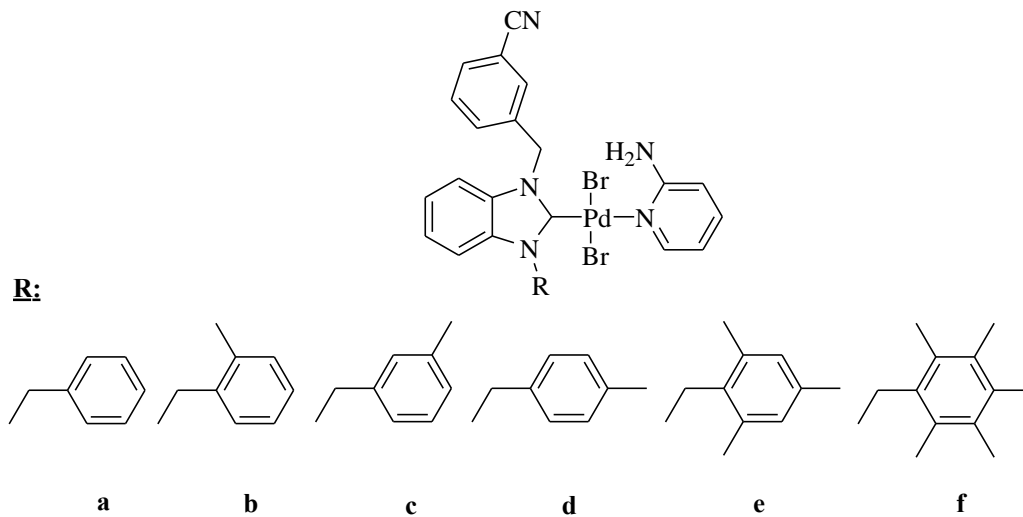
3. Enzim İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

İzoenzimler hCA I ve II, RBC'de bulunur ve (HCO₃⁻) seviyesi yükseldiğinde kanın fizyolojik pH'sını korumak için gereklidir [143]. Kandaki CA seviyelerinin düzensiz olması hemolitik anemi için bir belirteç olarak kullanılır. Yeni NHC türevleri, enzimin aktivitesini bağlayabilen ve azaltabilen enzim inhibitörleri için çok dikkat çekicidir [144]. CA izoenzimleri, farmasötik ve fizyolojik biyomedikal uygulamaları olan inhibitörlerin veya aktivatörlerin tasarımı için bu türler ilgiyi çekmiştir. Ayrıca, yeni NHC öncüllerinin

hCA I ve II izoenzimlerine karşı etkileri belirlenmiştir. Bu çalışmada, yeni NHC-Pd-(2-aminopiridin) komplekslerinin enzim aktivitesinin ve hCA I ve II'nin inhibisyonunun saptanması için esteraz tahlili metodu kullanılarak incelenmiştir ve enzim inhibisyonu için IC50 değerleri, Çizelge 3.11'de özetlenmiştir. IC50 değerleri hCA I (0.325-0.707 µM) için ve hCA II için (0.238-0.636 µM) arasındadır.

Ksantin oksidaz (XO, EC 1.2.3.2) ksantin ve hipoksantin'in ürik asite oksidasyonu katalizleyen anahtar enzimlerden biridir. Ürik asidin XO tarafından aşırı üretimi hiperürisemiye yol açmakta ve bu ise gut hastalığının en önemli nedenidir. Ayrıca oksidatif stressle ilgili hastalıklarla XO enzimin rolü mevcuttur [145]. XO inhibe etmek amacı ile bir pürin türevi olan allopurinol uzun yıllardır tedavide kullanılmaktadır. Ancak, birçok çalışma, allopurinolün hipersensitivite reaksiyonları ve Stevens-Johnson sendromunu indükleyici yan etkilerinin bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle XO inhibisyonunu gösterecek daha verimli ve yan etkileri düşük yeni non-pürin bileşiklerin sentezine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, 3-siyonobenzil sübstitüentli NHC-Pd-(2-aminopiridin) (**5a-f**) ksantinoksidaz (XO) enzimine karşı inhibisyon etkileri incelenmiştir. NHC türevinin serum sığır XO üzerindeki in vitro inhibisyon etkisi, 294 nm'de ürik asit seviyelerindeki artışı spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. IC50 değerlerini karşılaştırmak için allopurinol pozitif kontrol olarak dahil edilmiştir. Genel olarak, NHC bileşikleri için IC50 değerleri mikromolar konsantrasyonda belirlenmiştir, tüm NHC bileşikleri, pozitif kontrol olarak kullanılan allopurinolden daha fazla potansiyel inhibisyon etkisine sahiptir. Elde edilen enzim inhibisyonu için IC50, Çizelge 3.10'da verilmiştir. Her iki enzim inhibisyonu için ortaya çıkan sonuçlar, önceki çalışmamıza paraleldir ve bu bileşiklerin XO enzimi için seçici inhibitör olabilecekleri tespit edilmiştir.



Çizelge 3.10. İnsan karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA I & II) ve ksantinoksidaz enzimi (XO) üzerindeki NHC komplekslerinin (**5a-f**) inhibisyon değeri (IC₅₀).

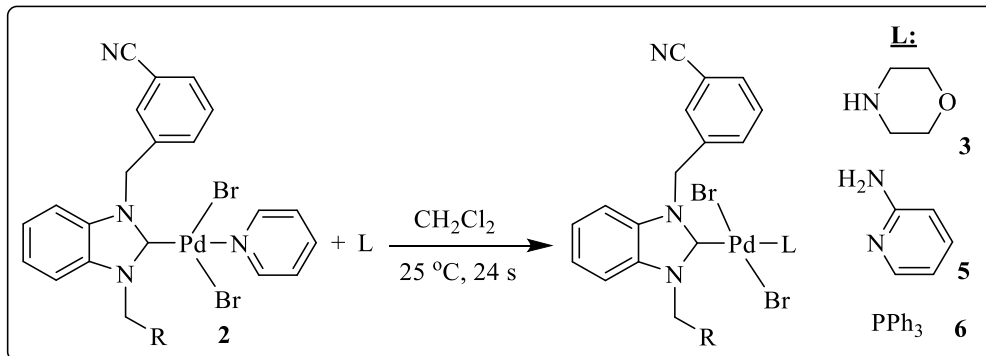
Compound	XO(μM)	r ²	hCA1(μM)	r ²	hCA2(μM)	r ²
5a	1.075 ± 0.036	0.981	0.469 ± 0.026	0.994	0.539 ± 0.042	0.989
5b	0.659 ± 0.011	0.998	0.352 ± 0.051	0.977	0.464 ± 0.041	0.987
5c	1.693 ± 0.062	0.990	0.707 ± 0.035	0.988	0.636 ± 0.049	0.984
5d	0.652 ± 0.015	0.985	0.410 ± 0.031	0.989	0.336 ± 0.026	0.970
5e	0.576 ± 0.021	0.997	0.408 ± 0.043	0.997	0.238 ± 0.031	0.978
5f	0.591 ± 0.017	0.998	0.325 ± 0.019	0.993	0.322 ± 0.037	0.967
Allopurinol	2.568 ± 0.051	0.989				

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC ile birlikte farklı ikinci bir ligand içeren NHC-Pd-L (NHC-Pd-morfolin (**3a-f**), NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzil)benzimidazol] (**4a-c**), NHC-Pd-2-aminopiridin (**5a-f**) ve NHC-Pd-PPh₃ (**6a-g**), NHC-Ag (**7a-c**), NHC-Ru (**8a-c**) kompleksleri sentezlenmiştir. Tüm komplekslerin yapıları uygun spektroskopik yöntemler (IR ve NMR) kullanılarak aydınlatılmıştır. **3a** kompleksinin yapısı X-ışını kırınımı analiz yöntemi ile de belirlenmiştir. Sentezlenen NHC-Pd-2-aminopiridin (**5a-g**) ksantinoksidaz (XO) ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Ayrıca, sentezlenen NHC-Pd-PPh₃ komplekslerinin (**6a-f**), Sonogashira eşleşme tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelemiştir.

Tezin amacı doğrultusunda ilk aşamada; 3-siyanobenzil işlevsel grubu içeren yedi tane karben öncülü olarak 1,3-disübstitüye benzimidazolyum bromür tuzları (**1**) sentezlenmiştir. Bu tuzların hazırlanmasında 3-siyanobenzil grubu yanında metil, benzil, 2-metilbenzil, 3-metilbenzil, 4-metilbenzili, 2,4,6-trimetilbenzil, 2,3,5,6-tetrametilbenzil ve 2,3,4,5,6-pentametilbenzil gibi elektronik ve sterik etkileri farklı alkil grupları kullanılmıştır. Bu tuzlar kullanılarak deprotonasyon yöntemi ile yedi tane NHC-Pd-piridin (**2**) kompleksleri sentezlenmiş ve NHC-Pd-L komplekslerin hazırlanmasında kullanılmıştır. Bu yeni komplekslerin sentezi için dört farklı yöntem kullanılmıştır:

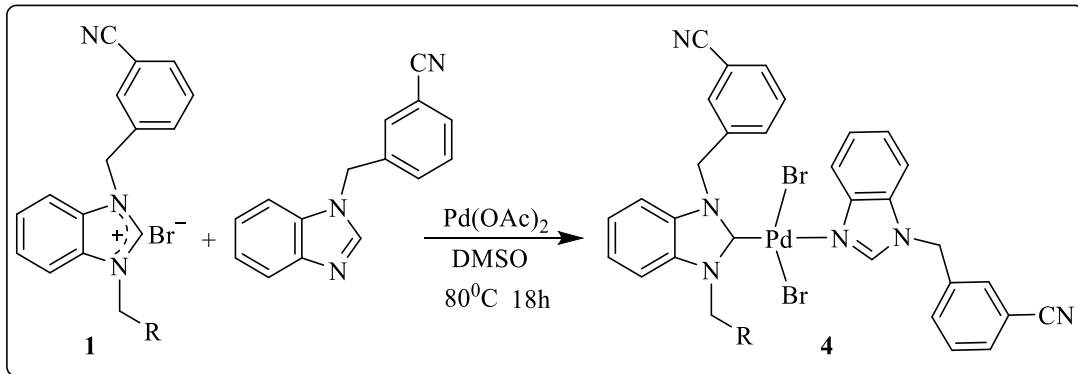
- *Trans ligand değişim yöntemi* ile NHC-Pd-piridin (**2**) komplekslerinden NHC-Pd-morfolin (**3**), NHC-Pd-2-aminopiridin (**5**) ve NHC-Pd-fosfin (**6**) komplekslerin sentezini içermektedir.



Bu yöntemle sentezi gerçekleştirilen NHC-Pd-L komplekslerinin yapıları ^1H - ve ^{13}C -NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu yeni komplekslerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç kompleksindeki (**2**) piridin ligandına ait 9 ppm civarındaki pikin kaybolması ve yeni ligandlara (morfolin, 2-aminopiridin ve trifenilfosfin) ait piklerin gözlenmesi kompleksin yapılarını doğrulamaktadır. **3**, **5** ve **6** komplekslerinin yapı analizinde ^{13}C -NMR spektroskopisi oldukça yol göstericidir. Başlangıç kompleksleri (**2**) için Pd-C_{karben} karbonuna ait pikler $\delta = 164.2$ - 165.9 ppm aralığındayken **3** kompleksleri için 166.3 - 167.2 ppm, **5** kompleksleri için 165.8 - 168.1 ppm ve **6** kompleksleri için 168.5 - 191.4 ppm aralığında gözlenmiştir. Ayrıca **6d** kompleksi için ^{31}P -NMR spektroskopisinde Pd-P 27.5 ve 28.9 ppm de sinyal görülmektedir.

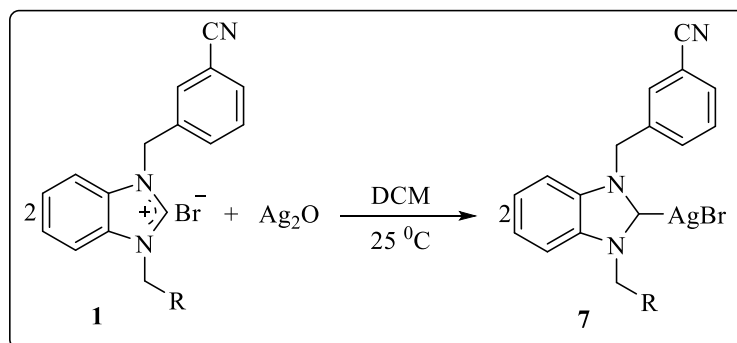
3a kompleksinin X-ışını kırınımı analiz yöntemi sonucuna göre, metal iyonu morfolin ile trans konumda olan NHC ligandı ve trans düzenlenen iki bromür anyonu ile çevrilidir. Pd-Ckarben ve Pd-Nmorpholine bağ uzunlukları literatürdeki diğer birçok trans-Pd (II) kompleksiyle uyumludur [157].

- *Deprotonasyon yöntemi ile 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzilbenzimidazol)]* (**4**), benzimidazolyum tuzları (**1**), 1-(3-siyanobenzil)benzimidazol ve Pd(OAc)₂'ın DMSO içerisinde etkileştirilmesinden sentezlenmiştir.



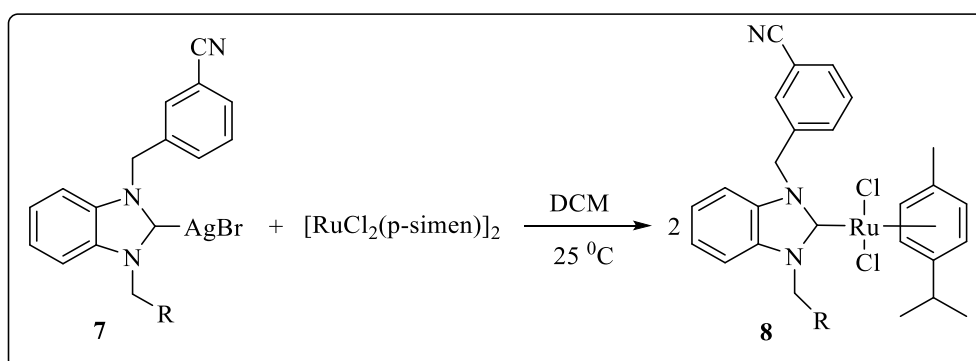
Bu komplekslerin yapıları ^1H - ve ^{13}C -NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu komplekslerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç tuzuna ait karakteristik (asidik protona ait) pikin kaybolması ve koordine liganda ait piklerin gözlenmesi yapıyı doğrulamıştır. ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde, Pd-C_{karben} karbonuna ait pikler $\delta = 168.0$ - 167.7 ppm aralığında gözlenmiştir.

- Bazik gümüş (I) tuzunun varlığında deprotonasyonu yöntemi ile 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Ag kompleksleri benzimidazolyum tuzlarının gümüş oksitle tepkimesinden sentezlenmiştir.



3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Ag komplekslerinin (**7a-c**) ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, benzimidazolyum tuzlarında (**1**) bulunan asidik hidrojene ait piklerin gözlenmemesi NHC-Ag kompleksinin oluştuğunu göstermektedir. ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, karben karbonuna ait pikin varlığı kompleks oluşumunu doğrulamaktadır. **7a** ve **7b** komplekslerindeki 2-karbonuna ait kimyasal kayma değerleri sırası ile 193.1 ve 193.0 ppm'de gözlenmiştir. **7c** kompleksindeki 2-karbonuna ait kimyasal kayma değerleri gözlenmemiştir.

- Transmetalasyon yöntemi ile 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Ag (**7**) komplekslerinden Ru(II)NHC (**8**) kompleksleri sentezlenmiştir.



3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Ru komplekslerinin (**8a-c**) ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, p-simen grubuna ait piklerin gözlenmesi komplekslerin oluştuğunu göstermektedir. ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, bu komplekslerin karben karbonuna ait pikler 192.8- 190.5 ppm aralığında gözlenmiştir.

- 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-fosfin (**6**) komplekslerinin Sonogashira tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Daha ılıman şartlarda ve daha kısa sürede, yüksek verimlerde (% 65-100) fenilasetilenin aril halojenürlerle tepkimesinden difenil asetilenler elde edilmiştir. Böylece bu komplekslerin Sonogashira eşleşme tepkimeleri için önemli katalizörler olabileceğini gösterilmiştir.
- 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-morfolin (**3**), NHC-Pd-[1-(3-siyanobenzilbenzimidazol)] (**4**), NHC-Ag (**7**) ve Ru(II)NHC (**8**) komplekslerinin DNA bağlanma çalışmaları yapılmıştır.

DNA bağlanma özellikleri açısından incelendiğinde, **3** numaralı palladyum kompleksleri için **3c>3d>3e>3a>3b** ve **4** numaralı palladyum kompleksleri için **4c>4a>4b** olarak açıkça görülmüştür. Dahası, cisplatin kontroller sentezlenen komplekslere kıyasla pBR322 plazmit DNA'sının süper sarmal formuna (I) daha düşük bağlanma özelliğine sahiptirler. Tüm bu sonuçlar ışığında hazırlanan palladyum komplekslerinin DNA bağlanma özelliğinin mevcut olduğu ve DNA'yı hedef alan ilaç geliştirme çalışmalarında etkili palladyum komplekslerinin hazırlanmasının önemli olacağını düşündürmektedir.

Gümüş komplekslerine (**7a-c**) ait DNA bağlanma özellikleri incelenmiş ve elde edilen görüntüden sentezlenen gümüş komplekslerinin artan konsantrasyonlarına rağmen DNA bağlanma özelliklerinin rutenyum kompleksleri (**8a-c**) gibi çok aktif biçimde olmadıkları sonucuna varılmıştır.

- 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-2-aminopiridin (**5**) komplekslerinin CA ve XO enzimlerine karşı inhibisyon aktiviteleri incelendi. Her iki enzim inhibisyonu için ortaya çıkan sonuçlar, önceki çalışmamıza paraleldir ve bu bileşiklerin CA ve XO enzimleri için seçici inhibitör olabilecekleri tespit edilmiştir.

5. KAYNAKLAR

- [1] Lansdown A.B.G. (2002) Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. *J. Wound Care* **11**, 125-130.
- [2] Nägeli V. V. ve Schweiz D. S. (1893) Silver nitrate: a very effective antimicrobial agent. *Naturforsch. Ges.* **33**, 174-182.
- [3] Charra V., Frémonta P. ve Braunstein P. (2017) Multidentate N-heterocyclic carbene complexes of the 3d metals: Synthesis, structure, reactivity and catalysis. *Coordination Chemistry Reviews.* **341**, 53-176.
- [4] Bellemin-Lapponnaz S. ve Dagorne S (2014) Group 1 and 2 and Early Transition Metal Complexes Bearing N-Heterocyclic Carbene Ligands: Coordination Chemistry, Reactivity, and Applications. *Chem. Rev.* **114(18)**, 8747-8774.
- [5] Hindi K. M., Panzner M. J., Tessier C. A., Cannon C. L. ve Youngs W. J. (2009). The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene–Metal Complexes. *Chem. Rev.* **109(8)**, 3859-3884.
- [6] Herrmann W.A. (2002) N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. **41(8)**, 1290-1309.
- [7] Türker F., Gürses C., Celepci D.B., Aktaş A., Ateş B. ve Gök Y. (2019) New Morpholine Liganded Palladium (II) N-heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and DNA Binding Studie. *Arch Pharm Chem Life Sci.*, 1900187.
- [8] Rottschafer D., Schürmann C. J., Lamm J. H., Paesch A. N., Neumann B. ve Ghadwal R.S. (2016). Abnormal-NHC Palladium(II) Complexes: Rational Synthesis, Structural Elucidation, and Catalytic Activity, *Organometallics*, **35**, 3421-3429.
- [9] Hopkinson M. N., Richter C., Schedler M. ve Glorius F. (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes, *Nature*, **510**, 485-496.
- [10] Guo T., Dechert S. ve Meyer F. (2014). Dinuclear Palladium Complexes of Pyrazole-Bridged Bis(NHC) Ligands: A Delicate Balance between Normal and Abnormal Carbene Coordination, *Organometallics*, **33**, 5145-5155.
- [11] Chardon E., Dahm G., Guichard G. ve Bellemin-Lapponnaz S. (2017). Direct functionalisation of group 10 N-heterocyclic carbene complexes for diversity enhancement, *Inorg. Chim. Acta.*, **467**, 33-38.
- [12] Dang L., Song H. ve Wang B. (2014). Synthesis, Structures, and Norbornene Polymerization Behavior of o-Aryloxy-Substituted NHC-Ligated σ , π -Cycloalkenyl Palladium Complexes, *Organometallics*, **33**, 6812-6818.
- [13] Marchenko A., Koidan G., Hurieva A. N., Vlasenko Y., Kostyuk A. ve Biffis A. (2016). Chelate Palladium(II) Complexes with Saturated N-Phosphanyl-N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis and Catalysis, *Organometallics*, **35**, 762-770.

- [14] Bernhammer J. C. ve Huynh H. V. (2014). Benzimidazolin-2-ylidene Complexes of Palladium(II) Featuring a Thioether Moiety: Synthesis, Characterization, Molecular Dynamics, and Catalytic Activities, *Organometallics*, **33**, 1266-1275.
- [15] Dahm G., Bailly C., Karmazin L. ve Bellemin-Laponnaz S. (2015). Synthesis, structural characterization and in vitro anti-cancer activity of functionalized N-heterocyclic carbene platinum and palladium complexes, *J. Organomet. Chem.*, **794**, 115-124.
- [16] Therrien J. A., Wolf M. O. ve Patrick B. O. (2015). Polyannulated Bis(N-heterocyclic carbene)palladium Pincer Complexes for Electrocatalytic CO₂ Reduction, *Inorg. Chem.*, **54**, 11721-11732.
- [17] Haque R. A., Asekunowo P. O., Budagumpi S., ve Shao L. (2015). Synthesis, Characterization, Crystal Structures, and Catalytic C–C Coupling and Hydrosilylation Reactions of Palladium(II) Complexes Derived from CNC Pincer-Type N-Heterocyclic Carbenes, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015(19)**, 3169-3181.
- [18] Organ M. G., Abdel-Hadi M., Avola S., Hadei N., Nasielski J., O'Brien C. J. ve Valente C. (2006). Biaryls Made Easy: PEPPSI and the Kumada-Tamao-Corriu, *Chemistry A European Journal*, **13**, 150-157.
- [19] Lee J. Y., Lee J. Y., Chang Y. Y., Hu C. H., Wang N. M. ve Lee H. M. (2015). Palladium Complexes with Tridentate N-Heterocyclic Carbene Ligands: Selective “Normal” and “Abnormal” Bindings and Their Anticancer Activities, *Organometallics*, **34**, 4359-4368.
- [20] Hussaini S. Y., Haque R. A., Fatima T., Agha M. T., Abdul Majid A. ve Razali M. R. (2017). Synthesis, characterization and anti-proliferative activity of propylene linked bis-benzimidazolium salts and their respective dinuclear Silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes, *Journal of Organometallic Chemistry.*, **840**, 56-62.
- [21] Frémont P., Marion N. ve Nolan S.P. (2009). Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*. **253(7–8)**, 862-892.
- [22] Nebioglu A.K., Panzner M. J., Tessier C. A., Cannon C. L. ve Youngs W. J. (2007) N-Heterocyclic carbene–silver complexes: A new class of antibiotics. *Coordination Chemistry Reviews*. **251(5–6)**, 884-895.
- [23] Boyarskiy V.P., Luzyanin K.V., Kukushkin V. Y. (2012) Acyclic diaminocarbenes (ADCs) as a promising alternative to N-heterocycliccarbenes (NHCs) in transition metal catalyzed organic transformations. *Coordination Chemistry Reviews* **256**, 2029–2056.
- [24] Enders D., Balensiefer T. (2004) Nucleophilic Carbenes in Asymmetric Organocatalysis. *Acc. Chem. Res.* **37(8)**, 534-541.
- [25] Kühl O. (2010). Functionalised N-HeterocyclicCarbeneComplexes. *John Wiley&Sons, Ltd.* 7-8.
- [26] Glorius F. (2007) N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis *Topics in Organometallic Chemistry*. **21** , Springer, Berlin.

- [27] Herrmann W. A., Reisinger C. P. ve Spiegler M. (1998). Chelating N-heterocyclic carbene ligands in palladium-catalyzed heck-type reactions, *J. Organomet. Chem.*, **557**, 93-96.
- [28] Haque R. A., Hasanudin N., Hussein M. A., Ahamed S. A. ve Iqbal M. A. (2017). Inorg. Bis-N-heterocyclic carbene silver(I) and palladium(II) complexes: Efficient antiproliferative agents against breast cancer cells, *Journal Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, **47**, 131-137
- [29] Kantchev E. A., O'Brien C. J. ve Organ M. G. (2007). Palladium Complexes of N-Heterocyclic Carbenes as Catalysts for Cross-Coupling Reactions-A Synthetic Chemist's Perspective *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **46**, 2768-2813.
- [30] Özdemir İ., Demir S., Şahin O., Büyükgüngör O. ve Çetinkaya B. (2010). Palladium Yöneticilikler carbene complexes: Synthesis, characterization and catalytic properties in amination, *J. Organomet.Chem.*, **695**, 1555-1560.
- [31] Fong T. T. H., Lok C. N., Chung C. Y. S., Fung Y. M. E., Chow P. K., Wan P. K. ve Chi M. C. (2016). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 11935-11939.
- [32] Schroeter F., Soellner J. ve Strassner T. (2017). Cross-Coupling Catalysis by an Anionic Palladium Complex, *ACS Catal.*, **7**, 3004-3009.
- [33] Budagumpi S., Haque R. A. ve Salman A. W. (2012). Stereochemical and structural characteristics of single- and double-site Pd(II)-N-heterocyclic carbene complexes: Promising catalysts in organic syntheses ranging from C-C coupling to olefin polymerizations, *Coord. Chem. Rev.*, **256**, 1787-1830.
- [34] Martínez A., Krinsky J. L., Pernafiel I., Castillon S., Loponov K., Lapkin A., Godard C. ve Claver C. (2015). Heterogenization of Pd-NHC complexes onto a silica support and their application in Suzuki-Miyaura coupling under batch and continuous flow conditions, *Cat. Sci. Tech.*, **5**, 310-319.
- [35] Ghotbinejad M., Khosropour A. R., Mohammadpoor-Baltork I. ve Moghadam M. (2014). SPIONs-bis(NHC)-palladium(II): A novel, powerful and efficient catalyst for Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura C-C coupling reactions, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **385**, 78-84.
- [36] Çalimsiz S. ve Organ M. G. (2011) .Negishi cross-coupling of secondary alkylzinc halides with aryl/heteroaryl halides using Pd-PEPPSI-IPent, *Chemical Communications.*, **47**, 5181-5183.
- [37] Kekse E. C., Zenkina O. V., Wang R. ve Crudden C. M. (2012). Synthesis and structure of palladium 1,2,3-triazol-5-ylidene mesioniccarbene PEPPSI complexes and their catalytic applications in the Mizoroki-Heck reactions, *Organometallics.*, **31**, 6215-6221.
- [38] Yang L., Guan P., He P., Chen Q., Cao C., Peng Y., Shi Z., Pang G. ve Shi Y. (2012). Synthesis and characterization of novel chiral NHC-palladium complexes and their application in copper-free Sonogashira reactions, *Dalton Transactions.*, **41**, 5020-5025.

- [39] Organ M. G., Avola S., Dubovyk I., Hadei N., Kantchev E. A. B., O'Brien C. J. ve Valente C. (2006). A user-friendly, all-purpose Pd-NHC precatalysts for the Negishi reaction: a step towards a universal cross-coupling catalyst, *Chemistry A European Journal*, **12**, 4749-4755.
- [40] Organ M. G., Calimsiz S., Sayah M., Hoi K. H. ve Lough A. (2009). Pd-PEPPSI IPent: An Active, Sterically Demanding Cross-Coupling Catalyst and Its Application in the Synthesis of Tetra-Ortho-Substituted Biaryls, *J. Angew. Chem. In. Ed.*, **48**, 2383-2387.
- [41] Kumar A., Katari M. ve Ghosh P. (2013). Understanding the lability of trans bound pyridine ligand in a saturated six-membered N-heterocyclic carbene based(NHC)PdCl₂(pyridine) type complex: A case study, *Polyhedron*, **52**, 524–529.
- [42] Chen M. T., Vicic D. A., Chain W. J., Turner M. L. ve Navarro O. (2011). Inhibited Catalyst Activation in (N-Heterocyclic carbene) PdCl₂ (diethylamine) Complexes by Intramolecular Hydrogen Bonding, *Organometallics*, **30**, 6770-6773.
- [43] Chen M. T., Vicic D. A., Turner M. L. ve Navarro O. (2011). (N-Heterocyclic Carbene)PdCl₂(TEA) Complexes: Studies on the Effect of the "Throw Away" Ligand in Catalytic Activity, *Organometallics*, **30**, 5052-5056.
- [44] Chen Z., Ren W., Gao L., Liu B., Pei S. ve Hui-Ming Cheng. (2011) Three-dimensional flexible and conductive interconnected graphene networks grown by chemical vapour deposition. *Nature Materials*. **10**, 424–428.
- [45] Aktaş A. , Barut Celepci D., Kaya R., Taslimi P., Gök Y., Aygün M. ve Gülçin İ. (2019). Novel Morpholine Liganded Pd-based N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure, Antidiabetic and Anticholinergic Properties. *Polyhedron*, **159**, 345–354.
- [46] Erdemir F. (2018). "Diyodo[1,3-Dialkilbenzimidazol-2-iliden]Piridin-Palladyum(II) Komplekslerinin Sentezi Ve Özellikleri" Yüksek Lisans Tezi. İnönü Üniversitesi. Malatya.
- [47] A.T. Normand, Cavell K.J. (2008) Donor-Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complexes of Group 9 and 10 Metals in Catalysis: *Trends and Directions*. **2008**, 2781-2800.
- [48] Díez-González S., Marion N., Nolan S.P. (2009) N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **109(8)**, 3612-3676.
- [49] De Meijere A. and Diederich F. (2004). , Metal-catalyzed cross-coupling reactions, 2nded. Wiley, New York.
- [50] Negishi E. (2002). Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Wiley, New York.
- [51] Bellina F., Carpita A. ve Rossi R. (2004). Palladium catalysyt for the Suzuki cross-coupling reaction: An overview of recent advances. *Synthesis*, **15**, 2419-2440.

- [52] Aktaş A., Akkoç S., Gök Y. (2013). Palladium catalyzed Mizoroki–Heck and Suzuki–Miyaura reactions using naphthalenomethyl-substituted imidazolidin-2-ylidene ligands in aqueous media. *J. Coord. Chem.* **66**, 2901-2909.
- [53] Knochel P., Icalaza M. ve Hupe E. (2004). In metal-catalyzed crosscoupling reactions. Wiley-VCH, *Weinheim.*, **2**, 619-670.
- [54] Li J.J., Gribble G.W., (2000). Palladium in Heterocyclic Chemistry, Pergamon, Amsterdam. 19-22.
- [55] Sarı Y., Aktaş A., Barut Celepci D., Gök Y. ve Aygün M. (2017). Synthesis, Characterization and Crystal Structure of New 2-Morpholinoethyl-Substituted Bis-(NHC)Pd(II) Complexes and the Catalytic Activity in the Direct Arylation Reaction. *Catal Lett.*, **147**, 2340-2351.
- [56] Erdoğan H., Aktaş A., Gök Y ve Sarı Y. (2018). N-Propylphthalimide-substituted bis-(NHC)PdX₂ complexes: synthesis, characterization and catalytic activity in direct arylation reactions. *Transit Met Chem.* **43**, 31-37.
- [57] Gök Y., Aktaş A., Erdoğan H. ve Sarı Y. (2018). New 4-vinylbenzyl-substituted bis(NHC)-Pd(II) complexes: Synthesis, characterization and the catalytic activity in the direct arylation reaction. *Inorganica Chimica Acta.* **471**, 735–740.
- [58] Gök Y., Aktaş A., Sarı Y. ve Erdoğan H. (2019). 2-methyl-1,4-benzodioxan-substituted bis(NHC)PdX₂ complexes: Synthesis, characterization and the catalytic activity in the direct arylation reaction of some 2-alkyl-heterocyclic compounds. *J Iran Chem Soc.* **16**, 423-433.
- [59] Aktaş A., Barut Celepci D. ve Gök Y. (2019). Novel 2-hydroxyethyl substituted N-coordinate-Pd(II)(NHC) and bis(NHC)Pd(II) complexes: Synthesis, characterization and the catalytic activity in the direct arylation reaction. *Journal of Chemical Sciences.* **131**, 78.
- [60] Türker F., Bereket İ., Barut Celepci D., Aktaş A. ve Gök Y. (2020). New Pd-PEPPSI Complexes Containing meta-Cyanobenzyl-Substituted N-heterocyclic Carbene: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and, the Catalytic Activity in Direct C–H Arylation of (Hetero)arenes with Aryl Bromides. *Journal of Molecular Structure.* **1205**, 127608.
- [61] So C. M. ve Kwong F.Y. (2011). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of aryl mesylates. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 4963-4972.
- [62] Höger S., Rosselli S., Ramminger A.D. ve Enkelmann V. (2002). A Facile Synthesis of Large Extraannular-Functionalized Phenyl-Ethynyl Macrocycles Containing m-Terphenyl Units. *Org. Lett.*, **4**, 4269–4272.
- [63] Aktaş A., Barut Celepci D., Gök Y. ve Aygün M.. (2018). 2-Hydroxyethyl-Substituted (NHC)Pd(II)PPh₃ Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Its Application on Sonogashira Cross-Coupling Reactions in Aqueous Media. *ChemistrySelect.*, **3**, 10932–10937.

- [64] Seechurn, C.C.C.J., Kitching, M.O., Colacot, T.J., Snieckus, V. (2012). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize **51**, 5062–5085.
- [65] Caballero R. J. ve Krishnamurthy A. (2001). International and domestic collateral constraints in a model of emerging market crises. *Journal of Monetary Economics* **48** 513–548.
- [66] Lin I. J. B. ve Vasam C. S. (2007). Preparation and application of N-heterocyclic carbene complexes of Ag(I), *Coordination chemistry reviews.*, **251**, 642-670.
- [67] M. J. Wang H. ve Lin J. B. I. (1998). Facile Synthesis of Silver(I)–Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallics.*, **17**, **5**, 972-975.
- [68] Huang W., Zhang R., Zou G., Tang J. ve Sun J. (2007). An iodide/anion exchange route to benzimidazolylidene silver complexes from benzimidazolium iodide: Crystal structures of N-N''-dibutylbenzimidazolylidene silver chloride, bromide, cyanide and nitrate, *Journal of organometallic chemistry.*, **692**, 3804-3809.
- [69] Collilieux X., Altamimi Z., Coulot D., Ray J. ve Sillard P. (2007). Comparison of very long baseline interferometry, GPS, and satellite laser ranging height residuals from ITRF2005 using spectral and correlation methods. *Journal Of Geophysical Research.* **112**(B12), 403.
- [70] Türkmen H, ve Çetinkaya B. (2006). 1,3-Diarylimidazolidin-2-ylidene (NHC) complexes of Pd(II): Electronic effects on cross-coupling reactions and thermal decompositions. *Journal of Organometallic Chemistry* **691**(18), 3749-3759.
- [71] Wang H.M. J., Chen C.Y.L. ve Lin I.J.B. (1999). Synthesis, structure, and spectroscopic properties of gold(I)-carbene complexes, *Organometallics.*, **18**, 1216-1223.
- [72] Schmidtendorf M. (2012). Stepwise Preparation of a Molecular Square from NR,NR- and NH,O-Substituted Dicarbene Building Blocks, *A Journal Of The German Chemical Society.*, **51**, 2195-2198.
- [73] Peris-Lopez P., Hernandez-Castro J. C., Estevez-Tapiador J. M. ve Ribagorda A. (2006). M2AP: A Minimalist Mutual-Authentication Protocol for Low-Cost RFID Tags. *International Conference on Ubiquitous Intelligence and Computing*, 912-923.
- [74] Weskamp T., Böhm P.W.V. ve Herrmann W.A. (2000). N-Heterocyclic carbenes: state of the art in transition-metal-complex synthesis. *Journal of Organometallic Chemistry*, **600**, 12-22.
- [75] Diggle A.R., Macgregor S.A. ve Whittlesey M.K. (2004). Ability of N-Heterocyclic Carbene Ligands to Promote Intermolecular Oxidative Addition Reactions at Unsaturated Ruthenium Centers. *Organometallics.*, **23**(8), 1857-1865.
- [76] Peris E. ve Crabtree R.H. (2004). Recent homogeneous catalytic applications of chelate and pincer N-heterocyclic carbenes. *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 2239-2246.

- [77] Nguyen T.S., ve Trnka T.M.(2003). "Handbook of Metathesis". *Wiley-VCH, Weinheim*, **1**, 61.
- [78] Liu A., Zhang X., Chen W. ve Qiu H. (2008). Macrocyclic silver and gold complexes containing bis (N-heterocyclic carbene) ligand: Synthesis and structural characterization. *Inorganic Chemistry Communications*, **11**, 1128-1131.
- [79] Hillier C.A, Sommer W.J, Yong B.S, Petersen L.J, Cavallo L. ve Nolan P.S. (2003). A Combined Experimental and Theoretical Study Examining the Binding of N-Heterocyclic Carbenes (NHC) to the Cp*RuCl (Cp* = η^5 -C₅Me₅) Moiety: Insight into Stereoelectronic Differences between Unsaturated and Saturated NHC Ligands. *Organometallics*, **22(21)**, 4322-4326.
- [80] Murahashi I.S., Takaya H. ve Naota T. (2002). Ruthenium catalysis in organic synthesis. *Pure Appl.Chem.*, **74**, 19-24.
- [81] Simal F., Jan D., Delaude L., Demonceau A., Spirletand M.R. ve Noels A.F. (2001). Evaluation of ruthenium-based complexes for the controlled radical polymerization of vinyl monomers. *Can. J. Chem.*, **79**, 529-535.
- [82] Olszewski, T. K., Figlus, M., Bieniek, M. (2014). Olefin metathesis: a versatile synthetic tool for use in preparation of Active Pharmaceutical Ingredients. *Chimica Oggi*. **32**, 22-29.
- [83] Olszewski T. K., Bieniek M., Skowerski K. ve Grela K. (2013). A New Tool in the Toolbox: Electron-Withdrawing Group Activated -Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis. *Synlett*. **24**, 903–919.
- [84] Chauvin, Y., Grubbs, R.H., Schrock, R.R. The Nobel Prize in Chemistry 2005. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/press.html
- [85] Altenhoff G., Goddard R., Lehmann W.C. ve Glorius F. (2004). Sterically Demanding, Bioxazoline-Derived N-Heterocyclic Carbene Ligands with Restricted Flexibility for Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15195-15201.
- [86] Grubbs R. H. ve O'Leary D. (2003). Handbook of Metathesis. *Wiley-VCH, Weinheim*, Vol. **II–III**.
- [87] Lee W.C, Choi T.L ve Grubbs R.H. (2002). Ring Expansion via Olefin Metathesis. *J. Am.Chem. Soc.*,**124**, 3224-3225.
- [88] Ono K., Nakagawa M. ve Nishida A. (2004). Asymmetric Total Synthesis of (–) Nakadomarin A. *Angew. Chem.Int. Ed.*, **43**, 2020-2023.
- [89] M.J. Hannon, (2007) Metal-based anticancer drugs: from a past anchored in platinum chemistry to a post-genomic future of diverse chemistry and biology. *Pure Appl. Chem.* **79**, 2243
- [90] Varghese E. ve Busselberg D. (2014). Auranofin, an anti-rheumatic gold compound, modulates apoptosis by elevating the intracellular calcium concentration ([Ca²⁺] i) in MCF-7 breast cancer cells. *Cancers (Basel)*. **6**, 2243

- [91] Park S.H., Lee J.H. ve Berek J.S. (2014). M.C.T. Hu, Auranofin displays anticancer activity against ovarian cancer cells through FOXO3 activation independent of p53. *Int. J. Oncol.* **45**, 1691
- [92] Di Sarra F., Fresch B., Bini R., Saielli G. ve Bagno A. (2013). Reactivity of auranofin with selenols and thiols—implications for the anticancer activity of gold (I) compounds. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2718
- [93] Liu C., Liu Z., Li M., Li X., Y. Wong S., Ngai S. M., Zheng W., Zhang Y., and Chen T. (2013). Enhancement of auranofin-induced apoptosis in MCF-7 human breast cells by selenocystine, a synergistic inhibitor of thioredoxin reductase. *PLoS One* **8**
- [94] Aher S.B., Muskawar P.N., Thenmozhi K. ve Bhagat P.R. (2014). Recent developments of metal N-heterocyclic carbenes as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **81**, 408
- [95] Li Y., Liu G.F., Tan C.P., Ji L.N. ve Mao Z.W. (2014). Antitumor properties and mechanisms of mitochondria-targeted Ag (I) and Au (I) complexes containing N-heterocyclic carbenes derived from cyclophanes. *Metallomics* **6**, 1460
- [96] Liu W., Bendsdorf K., Proetto M., Hagenbach A., Abram U. ve Gust R. (2012). Synthesis, characterization, and in vitro studies of bis [1, 3-diethyl-4, 5-diarylimidazol-2-ylidene] gold (I/III) complexes. *J. Med. Chem.* **55**, 3713
- [97] Liu W., Bendsdorf K., Hagenbach A., Abram U., Niu B., Mariappan A. ve Gust R. (2011). Synthesis and biological studies of silver N-heterocyclic carbene complexes derived from 4, 5-diarylimidazole. *Eur. J. Med. Chem.* **46**, 5927
- [98] Liu W., Bendsdorf K., Proetto M., Abram U., Hagenbach A. ve Gust R. (2011). NHC gold halide complexes derived from 4, 5-diarylimidazoles: synthesis, structural analysis, and pharmacological investigations as potential antitumor agents. *J. Med. Chem.* **54**, 8605
- [99] Liu W. ve Gust R. (2013). Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 755
- [100] Liu W. ve Gust R. (2016) Update on metal N-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs. *Coord. Chem. Rev.* **329**, 191
- [101] Medici S., Peana M., Crisponi G., Nurchi V.M., Lachowicz J.I., Remelli M. ve Zoroddu M.A. (2016). Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. *Coord. Chem. Rev.* **327–328**, 349
- [102] Medici S., Peana M., Nurchi V.M., Lachowicz J.I., Crisponi G. ve Zoroddu M.A. (2015). Noble metals in medicine: Latest advances. *Coord. Chem. Rev.* **284**, 329
- [103] Guzman M., Dille J. ve Godet S.(2012). Synthesis and antibacterial activity of silver nanoparticles against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.*, **8**, 37-45.

- [104] Hu X., Tang Y., Gantzel P. ve Meyer K. (2003). Silver complexes of a novel tripodal N-heterocyclic carbene ligand: Evidence for significant metal-carbene π -interaction, *Organometallics.*, **22**, 612-614.
- [105] Haque R. A., Choo S.Y., Budagumpi S., Iqbal M. A. ve Abdullah A. A-A. (2015). Silver(I) complexes of mono- and bidentate N-heterocyclic carbene ligands: Synthesis, crystal structures, and in vitro antibacterial and anticancer studies. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **90**, 82-92.
- [106] Thurman R. B., Charles P. Gerba ve Bitton G., (1989) The molecular mechanisms of copper and silver ion disinfection of bacteria and viruses. *Critical Reviews in Environmental Control.* **18(4)**, 295-315.
- [107] Patil S., Deally A., Gleeson B., Hackenberg F., Müller-Bunz H., Paradisi F. ve Tack M. (2011) Synthesis, Cytotoxicity and Antibacterial Studies of Novel Symmetrically and Non-Symmetrically p-Nitrobenzyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene–Silver(I) Acetate Complexes. **637(3-4)**, 386-396.
- [108] Özdemir İ., Demir S., Günal S., Özdemir İ., Arıcı C. ve Ülkü D. (2010). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new silver complexes with N-heterocyclic carbene ligands, *Inorganica chimica acta.*, **363**, 3803-3808.
- [109] Siciliano T. J., Deblock M. C., Hindi K. M., Durmus S., Panzner M. J., Tessier C. A. ve Youngs W. J. (2011) Synthesis and anticancer properties of gold(I) and silver(I) N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **696(5)**, 1066-1071.
- [110] Yaşar Ş., Köprülü T., Tekin Ş. ve Yaşar S.(2018). Synthesis, characterisation and cytotoxic properties of N-heterocyclic carbene silver(I) complexes. Synthesis, characterisation and cytotoxic properties of N-heterocyclic carbene silver(I) complexes. *Inorganica Chimica Acta.* **479**, 17-23.
- [111] Özdemir İ., Özcan E. Ö., Günal S. ve Gürbüz N. (2010). *Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Ag-N-Heterocyclic Carbene Complexes*; *Molecules* **15** 2499-2508.
- [112] Gök, Y., Akkoç, S., Albayrak, S., Akkurt, M., Tahir, M.N. (2014) N-Phenyl-substituted carbene precursors and their silver complexes: Synthesis, characterization and antimicrobial activities. *Applied Organometallic Chemistry.* **28(4)**, 244-251.
- [113] Aktaş A., Keleştemur Ü., Gök Y., Balcıoğlu S., Ateş B. ve Aygün M.(2017). 2-Morpholinoethyl-substituted N-heterocyclic carbene (NHC) precursors and their silver(I)NHC complexes: synthesis, crystal structure and in vitro anticancer properties. *J Iran Chem Soc.*, **14**, 1-9.
- [114] Asekunowo P.O., Haque R.A., Razali M. R., Avicor S. W. ve Wajidi M. F. (2018). Synthesis and characterization of nitrile functionalized silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes: DNA binding, cleavage studies, antibacterial properties and mosquitocidal activity against the dengue vector, *Aedes albopictus*. *Eur. J. Med. Chem.*, **150** 601-615.
- [115] Tacke M. (2015). Benzyl-substituted carbene-metal complexes: Potential for novel antibiotics and anticancer drugs. *J. Organomet. Chem.*, **782**, 17-21.

- [116] Patil S., Deally A., Gleeson B., Müller-Bunz H., Paradisi F. ve Tacke M. (2010) Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of symmetrically and non-symmetrically benzyl- or p-cyanobenzyl-substituted N-Heterocyclic carbene—Silver complexes. *Appl. Organomet. Chem.*, **24**, 781–793.
- [117] Hackenberg F. ve Tacke M. (2014) Benzyl-substituted metallocarbene antibiotics and anticancer drugs. *Dalton Trans.*, **43**, 8144.
- [118] Siddappa P. ve Matthias T. (2011) NHC-Silver(I) Acetates as Bioorganometallic Anticancer and Antibacterial Drugs. *Insights into Coordination, Bioinorganic and Applied Inorganic Chemistry*. <http://hdl.handle.net/10197/10177>.
- [119] Akkoç S., Kayser V., İlhan I.O., Hibbs D.E., Gök Y., Williams P.A., Hawkins B. ve Lai F. (2017) New compounds based on a benzimidazole nucleus: synthesis, characterization and cytotoxic activity against breast and colon cancer cell lines. *J. Organomet. Chem.* **839**, 98-107.
- [120] Teyssot, M. L., Jarrousse, A. S., Manin, M., Chevry, A., Roche, S., Norre, F., Beaudoin, C., Morel, L., Boyer, D., Mahiou, R., Gautier, A. (2009). Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.* **35**, 6894–6902.
- [121] Ray S., Mohan R., Singh J. K., Samantaray M. K., Shaikh M. M., Panda D. ve Ghosh P. (2007). Anticancer and Antimicrobial Metallopharmaceutical Agents Based on Palladium, Gold, and Silver N-Heterocyclic Carbene Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 15042-15053.
- [122] Lamia B., Chakchouk-Mtibaa A., Hallouma B., Mansour L., Mellouli L., Özdemir I., Yaser S., Hamdi N. (2017) A Palladium Catalyst System for the Efficient Cross-Coupling Reaction of Aryl Bromides and Chlorides with Phenylboronic Acid: Synthesis and Biological Activity Evaluation *Molecules* **22**, 420.
- [123] Ghdayeb M.Z., Haque R.A., Budagumpi S., Ahamed M.B.K., Majid A.M.A. (2017) Mono-and bis-N-heterocyclic carbene silver (I) and palladium (II) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure and in vitro anticancer studies. *Polyhedron* **121**, 222-230.
- [124] Boubakri L., Mansour L., Harrath A., Özdemir I., Yaşar S., Hamdi N. (2018) N-Heterocyclic carbene-Pd(II)-PPh₃ complexes as a new highly efficient catalyst system for the Sonogashira cross-coupling reaction: Synthesis, characterization and biological activities. *J. Coord. Chem.* **71**, 183-199.
- [125] Gasser G., Ott I. ve Metzler-Nolte N. (2010), Organometallic anticancer compounds. *J. Med. Chem.* **54**, 3–25.
- [126] Ott I. ve Gust R. (2007) Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs. *Arch. Pharm.* **340**, 117–126.
- [127] Liu H. K. and Sadler P. J. (2011). Metal complexes as DNA intercalators. *Acc. Chem. Res.* **44**, 349–359.
- [128] Bergamo A. ve Sava G. (2011). Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs. *Dalton Trans.* **40**, 7817–7823.

- [129] Casini A., Gabbiani C., Sorrentino F., Rigobello M. P., Bindoli A., Geldbach T. J., Marrone A., Re N., Hartinger C. G., Dyson P. J. ve Messori L. (2008). Emerging protein targets for anticancer metallodrugs: inhibition of thioredoxin reductase and cathepsin B by antitumor ruthenium (II)– arene compounds. *J. Med. Chem.* , **51**, 6773–6781.
- [130] Mura P., Camalli M., Bindoli A., Sorrentino F., Casini A., Gabbiani C., Corsini M., Zanello P., Rigobello M. P. ve Messori L. (2007). Activity of Rat Cytosolic Thioredoxin Reductase Is Strongly Decreased by trans-[Bis(2-amino-5-methylthiazole)tetrachlororuthenate(III)]: First Report of Relevant Thioredoxin Reductase Inhibition for a Ruthenium Compound. *J. Med. Chem.* , **50**, 5871–5874.
- [131] de Lima R. G., Lever A. B. P., Ito I. Y. ve da Silva R. S. (2003). Antifungal activity of novel catecholamine ruthenium (III) complexes. *Transition. Met. Chem.* , **28**, 272–275.
- [132] Ang W. H., Casini A., Sava G., ve Dyson P. J. (2011). Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action. *J. Organomet. Chem.* , **696**, 989–998.
- [133] Barry N. P. ve Sadler P. J. (2012). Dicarba-closo-dodecarborane-containing half-sandwich complexes of ruthenium, osmium, rhodium and iridium: biological relevance and synthetic strategies. *Chem. Soc. Rev.* , **41**, 3264–3279.
- [134] Yan Y. K., Melchart M., Habtemariam A. ve Sadler P. J. (2005). Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes. *Chem. Commun.* 4764–4776.
- [135] Sava G., Frausin F., Cocchietto M., Vita F., Podda E., Spessotto P., Furlani A., Scarcia V. ve Zabucchi G. (2004). Actin-dependent tumour cell adhesion after short-term exposure to the antimetastasis ruthenium complex NAMI-A. *Eur. J. Cancer*, **40**, 1383.
- [136] Kapitza S., Jakupec M. A., Uhl M., Keppler B. K. ve Marian B. (2005). The heterocyclic ruthenium (III) complex KP1019 (FFC14A) causes DNA damage and oxidative stress in colorectal tumor cells. *Cancer Lett.* , **226**, 115.
- [137] Johns A. M., Fiamengo B. A., Herron J. R., Bourg J-B., Doppiu A., Karch R. ve Pederson R. L. (2019). cis-Dichloro Sulfoxide Ligated Ruthenium Metathesis Precatalysts. *Organometallics*, **38**, 2, 218-222.
- [138] A. Scozzafava, P. Kalın, C.T. Supuran, _I. G€ulScin, S. Alwasel, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2015, 30, 941–946.
- [139] N. Öztaşkın, Y. Çetinkaya, P. Taslimi, S. G€oksu, İ. Gülçin, *Bioorg. Chem.* 2015, 60, 49–57.
- [140] _I. G€ulScin, A. Scozzafava, C. T. Supuran, Z. K€oksal, F. Turkan, S. CS etinkaya, Z. Bino€el, Z. Huyut, S. H. Alwasel, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016, 31, 1698–1702.
- [141] H. I. Gul, E. Mete, P. Taslimi, I. Gulcin, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2017, 32, 189–192.
- [142] C. T. Supuran, *Nat. Rev. Drug Disc.* 2008, 7, 168–181.

- [143] A. Scozzafava, M. Passaponti, C. T. Supuran, *I. G€ulScin, J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2015, 30, 586–591.
- [144] L. P. K€ose, *I. G€ulScin, H. € Ozdemir, A. Atasever, S. H. Alwasel, C. T. Supuran, J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016, 31, 773–778.
- [145] George J ve Struthers A. D. (2009). Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress. *Vasc Health Risk Manag.* **5**: 265–272.
- [146] Perin, D. D., Armerago, W. F. F. ve Perrin, D. R. (1980). Purification of laboratory chemicals. Pergamon Pres. Ltd. Sec. Ed.
- [147] T€urker F., Celepci D. B., Aktaş A., Taslimi P., G€ok Y., Ayg€un M. ve G€ul€in İ. (2018). Meta-Cyanobenzyl substituted benzimidazolium salts: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase, α -glycosidase, butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties. *Arch Pharm Chem Life Sci.* **351(7)**, 1800029.
- [148] Aktaş A., Celepci D. B. ve G€ok Y. (2019). Novel 2-hydroxyethyl substituted N-coordinate-Pd(II)(NHC) and bis(NHC)Pd(II) complexes: Synthesis, characterization and the catalytic activity in the direct arylation reaction. *Journal of Chemical Sciences.* **131**, 78.
- [149] Erdemir F., Celepci D. B., Aktaş A., G€ok Y., Kaya R., Taslimi P., Demir Y. ve G€ul€in İ. (2019). Novel 2-aminopyridine liganded Pd(II)N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Bioactivity Properties. *Bioorganic Chemistry*, **91**, 103134.
- [150] Aktaş A., Erdemir F., Celepci D. B., G€ok Y. ve Ayg€un M. (2019). Mixed phosphine/N-heterocyclic carbene–palladium complexes: synthesis, characterization, crystal structure and application in the Sonogashira reaction in aqueous media. *Transition Metal Chemistry.* **44**:229–236.
- [151] Yıldıırım I., Aktaş A., Celepci D. B., Kırbağ S., Kutlu T., G€ok Y. ve Ayg€un M. (2017). Synthesis, characterization, crystal structure, and antimicrobial studies of 2-morpholinoethylsubstituted benzimidazolium salts and their silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes. *Res Chem Intermed.*, **43(17)**. 6379-6393.
- [152] Taslimi P. ve G€ul€in İ. (2018). Antioxidant and anticholinergic properties of olivetol. *Journal of Food Biochemistry.*, **42**, e12516.
- [153] CrysAlis Software System, Version 1.171.38.43 (Rigaku Corporation, Oxford, UK. (2015).
- [154] Dolomanov O.V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H. (2009) OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.* **42**, 339-341.
- [155] Sheldrick G.M. (2015) SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallog. Sect. A.* **71**, 3-8.

- [156] Sheldrick G.M. (2015) Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallog. Sect. C* **71** 3-8.
- [157] Cremer D. ve Pople J. A. (1975), General definition of ring puckering coordinates. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1354.



6. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Ferhat TÜRKER

Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya 10.09.1990

Adres: Zafer mah. İzzetli sk. Onur 2 apt. No:2/4

E-Posta: ferhatturker5@gmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi Maden Mühendisliği

Yüksek Lisans:

Mesleki Deneyim ve Ödüller: 2015 Şubat itibarı ile meslek hayatıma başladım. Özel bir kurumda maden mühendisliği görevi sürdürmekteyim.

1. Ferhat Türker, Duygu Barut Celepci, Aydın Aktaş, Parham Taslimi, Yetkin Gök, Muhittin Aygün, İlhami Gülçin. *Meta-Cyanobenzyl substituted benzimidazolium salts: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase, α -glycosidase, butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties.* **Arch Pharm Chem Life Sci.** 2018, 351(7), 1800029.
2. Ferhat Türker, Canbolat Gürses, Duygu Barut Celepci, Aydın Aktaş, Burhan Ateş, Yetkin Gök. *New Morpholine Liganded Palladium(II) N-heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and DNA Binding Studie.* **Arch Pharm Chem Life Sci.** 2019, 1900187.
3. Ferhat Türker, İmran Bereket, Duygu Barut Celepci, **Aydın Aktaş***, Yetkin Gök. *New Pd-PEPPSI Complexes Containing meta-Cyanobenzyl-Substituted N-heterocyclic Carbene: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and, the Catalytic Activity in Direct C–H Arylation of (Hetero)arenes with Aryl Bromides.* **Journal of Molecular Structure.** 2020, **1205**, 127608

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR

1. Ferhat Türker, Duygu Barut Celepci, Aydın Aktaş, Parham Taslimi, Yetkin Gök, Muhittin Aygün, İlhami Gülçin. *Meta-Cyanobenzyl substituted benzimidazolium salts: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase, α -glycosidase,*

- butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties.* **Arch Pharm Chem Life Sci.** 2018, 351(7), 1800029.
2. Ferhat Türker, Canbolat Gürses, Duygu Barut Celepci, Aydın Aktaş, Burhan Ateş, Yetkin Gök. *New Morpholine Liganded Palladium(II) N-heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and DNA Binding Studie.* **Arch Pharm Chem Life Sci.** 2019, 1900187.
3. Ferhat Türker, İmran Bereket, Duygu Barut Celepci, **Aydın Aktaş***, Yetkin Gök. *New Pd-PEPPSI Complexes Containing meta-Cyanobenzyl-Substituted N-heterocyclic Carbene: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and, the Catalytic Activity in Direct C–H Arylation of (Hetero)arenes with Aryl Bromides.* **Journal of Molecular Structure.** 2020, **1205**, 127608