

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

**4-HİDROKSİFENİL GRUBU İÇEREN KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ  
VE ÖZELLİKLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Ayten BEHÇET**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK**

**OCAK 2020**

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

**4-HİDROKSİFENİL GRUBU İÇEREN KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ  
VE ÖZELLİKLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ayten BEHÇET  
(13617130401)**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK**

**OCAK 2020**




**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ**

**4-HİDROKSİFENİL GRUBU İÇEREN KARBEN**  
**KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ**

**DANIŞMAN**  
Prof. Dr. Yetkin GÖK

**HAZIRLAYAN**  
Ayten BEHÇET

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. Serpil Demir Düşünceli 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  
Enstitüsü Müdürü



***Annem ve Babam' a***

## TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

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

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 4-hidroksifenil sübstitüentli bezimidazolyum tuzlarının ve Ag(I)NHC komplekslerinin enzim inhibisyon çalışmalarına katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN, Dr. Rüya KAYA ve Bartın Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümünden Dr. Öğrt. Üyesi Parham TASLİMİ' ye;

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

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

Tezin uygulama aşamasında FYL-2018-1431 no'lu "4-Hidroksifenil Grubu İçeren Karben Komplekslerinin Sentezi ve Özellikleri" başlıklı proje ile maddi destekten dolayı, İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.

## ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “4-hidroksifenil Grubu İçeren Karben 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.



Ayten BEHÇET

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ .....	i
ONUR SÖZÜ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLO DİZİNİ .....	ix
ŞEMA DİZİNİ .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xiii
ÖZET .....	xiv
ABSTRACT .....	xvi
<b>1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....</b>	<b>1</b>
1.1. İmidazolyum Tuzları.....	2
1.1.1. İmidazolyum tuzu ve NHC'nin yapısal karşılaştırması.....	2
1.1.2. İmidazolyum Tuzlarının Sentezi.....	3
1.2. Pd-PEPPSI Kompleksleri.....	5
1.2.1. Pd-PEPPSI Komplekslerin Sentezi.....	7
1.2.1.1. İmidazolyum tuzlarının in-sitü deprotonasyonu.....	8
1.2.1.2. Dikarbenlerin yarılması.....	9
1.2.1.3. Trans ligand değişim yöntemi.....	10
1.2.2. Pd-PEPPSI Komplekslerinin Kullanım Alanları.....	10
1.2.2.1. PEPPSI-Pd komplekslerinin katalizör olarak kullanımı.....	12
1.2.2.1.1. Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi .....	13
1.2.2.1.2. Mizoroki-Heck tepkimesi.....	14
1.2.2.1.3. Stille Tepkimesi.....	15
1.2.2.1.4. Negishi Tepkimesi .....	16
1.2.2.1.5. Direkt arilasyon reaksiyonu.....	16
1.2.2.1.6. Aminasyon (C-N Bağ Oluşumu) .....	17
1.2.2.1.7. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi .....	18
1.3. NHC-Ag(I) Kompleksleri.....	19
1.3.1. <i>N</i> -Heterosiklik Karben Gümüş(I) Komplekslerin Sentezi.....	19
1.3.1.1. Serbest Karben Kullanılarak NHC-Gümüş(I) Sentezi.....	20
1.3.1.2. Bazik gümüş(I) tuzları kullanarak Ag(I)NHC komplekslerinin	20

	sentezi .....	
1.3.1.3.	Bir baz varlığında gümüş tuzu kullanarak Ag(I)NHC kompleksi sentezi .....	24
1.3.1.4.	Anyon değişim reaksiyonları ile Ag(I)NHC komplekslerinin sentezi .....	24
1.3.2.	NHC-Ag Komplekslerinin Kullanım Alanları.....	25
1.3.2.1	Transmetalasyon.....	26
1.3.2.2	Gümüş NHC Komplekslerinin Medikal Uygulamaları.....	27
1.3.2.3	Katalizör olarak Ag(I) NHC Kompleksleri.....	30
1.3.2.3.1	Halka açılma Polimerizasyon reaksiyonları.....	30
1.3.2.3.2	Diborasyon reaksiyonlarında.....	31
1.3.2.3.3	Nano Maddelerde Ag(I)NHC Kompleksleri.....	31
1.4.	NHC-Ru Kompleksleri.....	32
1.4.1	<i>in-Situ</i> Ortamda Sentezlenen Katalizörler.....	34
1.4.2	Olefin Metatezi .....	35
1.4.3	Asimetrik Katalizörler.....	36
1.4.4	Ru-NHC Komplekslerinin Sentetik Uygulamaları.....	37
1.5	Enzim İnhibisyonu.....	39
1.6.	Çalışmanın Amacı.....	41
2.	<b>MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	43
2.1.	<i>N</i> -süstitüye Benzimidazollerin Sentezi.....	44
2.2.	1,3-Disüstitüye Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, <b>1a-g</b> .....	45
2.2.1	1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum bromür, <b>1a</b> .....	45
2.2.2.	1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazolyum bromür, <b>1b</b> .....	44
2.2.3.	1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, <b>1c</b> .....	46
2.2.4.	1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, <b>1d</b> .....	46
2.2.5.	1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, <b>1e</b> .....	47
2.2.6.	1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür, <b>1f</b> .....	47
2.2.7.	1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-	



	tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, <b>1g</b> .....	48
<b>2.3.</b>	Fonksiyonel Grup İçeren Gümüş Komplekslerinin Sentezi, <b>2</b> .....	48
<b>2.3.1.</b>	Bromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden }gümüş(I), <b>2a</b> .....	48
<b>2.3.2.</b>	Bromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden }gümüş(I), <b>2b</b> .....	49
<b>2.3.3.</b>	Bromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden }gümüş(I), <b>2c</b> .....	49
<b>2.3.4.</b>	Bromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden }gümüş(I), <b>2d</b> .....	50
<b>2.3.5.</b>	Bromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden }gümüş(I), <b>2e</b> .....	50
<b>2.3.6.</b>	Bromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden }gümüş(I), <b>2f</b> .....	51
<b>2.3.7.</b>	Bromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-2-iliden }gümüş(I), <b>2g</b> .....	51
<b>2.4.</b>	2-(4-hidroksifenil)etil Fonksiyonel Grup İçeren NHC-Pd(II)-3-klorpiridin (PEPPSI) Komplekslerinin Sentezi, <b>3</b> .....	52
<b>2.4.1.</b>	Dibromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden }(3-klorpiridin)palladyum(II), <b>3a</b> .....	52
<b>2.4.2.</b>	Dibromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden }(3-klorpiridin)palladyum(II), <b>3b</b> .....	53
<b>2.4.3.</b>	Dibromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden }(3-klorpiridin)palladyum(II), <b>3c</b> .....	53
<b>2.4.4.</b>	Dibromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden }(3-klorpiridin)palladyum(II), <b>3d</b> .....	54
<b>2.4.5.</b>	Dibromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden }(3-klorpiridin)palladyum(II), <b>3e</b> .....	54
<b>2.4.6.</b>	Dibromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden }(3-klorpiridin)palladyum(II), <b>3f</b> .....	55
<b>2.4.7.</b>	Dibromo{ 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden }(3-klorpiridin)palladyum(II), <b>3g</b> .....	55

2.5.	Fonksiyonel Grup İçeren Rutenyum Komplekslerinin Sentezi, <b>4</b>	<b>56</b>
2.5.1.	Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}( <i>p</i> -simen)rutenyum(II), <b>4a</b> .....	<b>56</b>
2.5.2.	Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}( <i>p</i> -simen)rutenyum(II), <b>4b</b> .....	<b>57</b>
2.5.3.	Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}( <i>p</i> -simen)rutenyum(II), <b>4c</b> .....	<b>57</b>
2.5.4.	Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}( <i>p</i> -simen)rutenyum(II), <b>4d</b> .....	<b>58</b>
2.5.5.	Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}( <i>p</i> -simen)rutenyum(II), <b>4e</b>	<b>58</b>
2.6.	Direkt Arilasyon Tepkimeleri .....	<b>59</b>
2.7.	Enzim Aktivite Tayin Yöntemleri.....	<b>59</b>
2.7.1.	CA aktivite tayini.....	<b>59</b>
2.7.2.	$\alpha$ -Glikozidaz Enziminin Aktivite Tayini.....	<b>60</b>
2.7.3.	Asetilkolinesteraz Enzimi Üzerine inhibisyon Etkisinin Belirlenmesi.....	<b>61</b>
2.7.4.	Bütirilkolinesteraz Enzimi Üzerine inhibisyon Etkisinin Belirlenmesi.....	<b>61</b>
2.8.	Tek Kristal X-ışını Kırınım Çalışmaları .....	<b>62</b>
3.	<b>ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA</b> .....	<b>63</b>
3.1.	2-(4-hidroksifenil)etil Fonksiyonel Gruplarını İçeren 1,3-Disübstitüye Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Karakterizasyonu, <b>1a-g</b> .....	<b>64</b>
3.1.1.	1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1d) kristal yapı tayini.....	<b>69</b>
3.2.	2-(4-hidroksifenil)etil Sübstitüentli Ag(I)NHC Komplekslerinin Sentezi, <b>2a-g</b> .....	<b>72</b>
3.3	2-(4-hidroksifenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd-(3-klorpiridin) Kompleksleri, <b>3a-f</b> .....	<b>76</b>
3.3.1.	Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}-3-klorpiridinpalladyum(II) <b>3e</b> bileşiğinin yapısı .....	<b>81</b>

<b>3.4.</b>	2-(4-hidroksifenil)etil Sübstitüentli NHC-Ru Kompleksleri, <b>4a-e</b> ...	<b>86</b>
<b>3.5.</b>	Direkt Arilasyon Eşleşme Reaksiyonları .....	<b>90</b>
<b>3.6.</b>	Enzim İnhibisyon Sonuçları .....	<b>95</b>
<b>4.</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>98</b>
	<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>104</b>
	<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>121</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Pd-PEPPSI–IPr için önerilen aktivasyon ve genel katalitik döngü.....	13
Şekil 1.2.	Ag(I)NHC komplekslerinin uygulama alanları.....	26
Şekil 1.3.	Rutenyum atomu elektron kabuk modeli .....	32
Şekil 1.4.	Metal-NHC komplekslerinin elektronik ve yapısal özellikleri .....	33
Şekil 1.5.	Enzim Reaksiyonu .....	40
Şekil 1.6.	AChE enziminin asetilkolinle etkileşimi .....	40
Şekil 3.1.	1a bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR (çözücü CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu .....	66
Şekil 3.2.	1a bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR (çözücü D <sub>2</sub> O + CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu .....	66
Şekil 3.3	1a bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR (çözücü CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu.....	67
Şekil 3.4.	Atom etiketleme şemasını gösteren 1d moleküler yapısı.....	71
Şekil 3.5.	1d nin moleküller arası etkileşimleri .....	71
Şekil 3.6.	2d bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR (çözücü DMSO) spektrumu .....	73
Şekil 3.7.	2d bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR (çözücü DMSO) spektrumu .....	73
Şekil 3.8	3a bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR (çözücü CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu .....	77
Şekil 3.9.	3a bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR (çözücü CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu .....	78
Şekil 3.10.	Atom etiketleme şemasını gösteren 3e moleküler yapısı .....	81
Şekil 3.11.	Atom etiketleme şemasını gösteren 3e moleküler yapısı .....	82
Şekil 3.12	3a bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR (çözücü CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu.....	87
Şekil 3.13	3a bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR (çözücü CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu .....	87
Şekil 3.14.	2a katalizörlüğünde oluşan bileşiğe ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	91
Şekil 3.15.	3b katalizörlüğünde oluşan bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumları.....	93

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b>	Karbonik Anhidraz enzimi esteraz yöntemi ile yapılan çalışmanın küvet içeriği .....	<b>60</b>
<b>Tablo 2.2.</b>	Alfa glikozidaz aktivite tayininde küvet içeriği .....	<b>60</b>
<b>Tablo 2.3.</b>	Asetilkolinesteraz aktivite tayininde küvet içeriği .....	<b>61</b>
<b>Tablo 2.4.</b>	Bütirilkolinesteraz aktivite tayininde küvet içeriği .....	<b>62</b>
<b>Tablo 3.1.</b>	<b>1a</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrum verileri .....	<b>67</b>
<b>Tablo 3.2.</b>	Kristallografik veriler ve <b>1d</b> için yapı geliştirme parametreleri .....	<b>70</b>
<b>Tablo 3.3.</b>	<b>2d</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrum verileri .....	<b>74</b>
<b>Tablo 3.4.</b>	<b>3a</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrum verileri .....	<b>78</b>
<b>Tablo 3.5.</b>	<b>3e</b> Kompleksine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri .....	<b>83</b>
<b>Tablo 3.6.</b>	<b>3e</b> Bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ ) .....	<b>84</b>
<b>Tablo 3.7.</b>	<b>3e</b> 'ye ait Hidrojen bağları. Simetri kodu: (i) -x, 2-y, 2-z, (ii) 1-x, 2-y, 2-z .....	<b>86</b>
<b>Tablo 3.8.</b>	<b>3a</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrum verileri .....	<b>88</b>
<b>Tablo 3.9.</b>	<b>2a</b> katalizörlüğünde oluşan bileşiğe ait $^1\text{H}$ NMR spektrum verileri	<b>91</b>
<b>Tablo 3.10.</b>	2-(4-hidroksifenil)etil substitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) komplekslerinin <b>3a-g</b> katalizörlüğünde, 2-n-bütülfuran ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları .....	<b>92</b>
<b>Tablo 3.11.</b>	<b>3b</b> katalizörlüğünde oluşan bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR verileri.....	<b>93</b>
<b>Tablo 3.12.</b>	2-(4-hidroksifenil) etil sübstüentli NHC-Pd-3-klorpiridin komplekslerinin ( <b>3a-g</b> ) katalizörlüğünde, 2-n-bütülfuran ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları .....	<b>94</b>
<b>Tablo 3.13.</b>	Yeni 2-(4-hidroksifenil) etil sübstüentli benzimidazol tuzlarının ( <b>1a-g</b> ) hCAI'ye karşı enzim inhibisyonu sonuçları, hCA II ve AChE....	<b>96</b>
<b>Tablo 3.14.</b>	Yeni NHC-Ag ( <b>2a-g</b> ) enzim inhibisyonu sonuçları.....	<b>104</b>

## ŞEMA DİZİNİ

Şema 1.1.	İlk kararlı NHC bileşiği IAd .....	1
Şema 1.2.	Karbenin (imidazol) rezonans yapıları .....	2
Şema 1.3.	İmidazolyum tuzu ve karbenin yapısal karşılaştırılması .....	2
Şema 1.4.	İlk NHC-Pd katalizli uygulama .....	3
Şema 1.5.	Simetrik imidazolyum tuzlarının sentezi .....	4
Şema 1.6.	Asimetrik imidazolyum tuzlarının sentezi .....	4
Şema 1.7.	İmidazolidinyum tuzlarının sentezi .....	5
Şema 1.8	Peppi komplekslerinin yapısal özellikleri .....	7
Şema 1.9.	Birinci Nesil Pd-PEPPI kompleksi sentezi .....	8
Şema 1.10.	İkinci Nesil Pd-PEPPI kompleksleri .....	9
Şema 1.11.	Altı üyeli NHC ligandı kullanılarak Pd-PEPPI kompleksi sentezi ...	9
Şema 1.12.	Di-karben kompleksinden (NHC)PdCl <sub>2</sub> (triethylamin) kompleksi sentezi .....	9
Şema 1.13.	(NHC)Pd(piridin) komplekslerinden farklı Pd-PEPPI kompleksleri sentezi .....	10
Şema 1.14.	Pd-PEPPI komplekslerinin uygulamaları .....	11
Şema 1.15.	Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi .....	13
Şema 1.16.	Mizoroki-Heck tepkimesi .....	14
Şema 1.17.	Stille tepkimesi genel gösterimi .....	15
Şema 1.18.	Negishi tepkimesi genel gösterimi .....	16
Şema 1.19.	Tiyofen, furan ve tiyazol halkalarının direkt arilasyonu için kullanılan yeni katalizör .....	17
Şema 1.20.	Aminasyon tepkimesinin genel gösterimi .....	17
Şema1.21.	Sonogashira eşleşme tepkimesinin genel gösterimi .....	18
Şema1.22.	Yeni Pd-katalizli Sonogashira reaksiyonları sonucu elde edilen fenil alkinler .....	19
Şema1.23.	Serbest karbenlerin ve gümüş(I)NHC komplekslerinin sentez yöntemi	20
Şema1.24.	Gümüş reaktifleri kullanarak NHC'lerin sentez yöntemi .....	22
Şema 1.25.	Farklı gümüş reaktifleri kullanarak gümüş NHC'lerin sentez yöntemi ...	23

<b>Şema 1.26.</b>	Arnold ve Edworthy'nin alkoksi gruplarına sahip Ag(I)NHC 'leri sentezlemek için kullandıkları yöntem .....	<b>23</b>
<b>Şema:1.27.</b>	Gümüş(I)NHC'lerin baz varlığında sentezi .....	<b>24</b>
<b>Şema 1.28.</b>	Ag(I)NHC komplekslerinin sentezi için iyodür / anyon değişim metodu .....	<b>25</b>
<b>Şema.1.29.</b>	Pd-NHC'lerin transmetalasyon ile karşılık gelen tuzlarından direk olarak elde edilmesi .....	<b>27</b>
<b>Şema 1.30.</b>	Tipik transmetalasyon reaksiyonları .....	<b>27</b>
<b>Şema 1.31.</b>	Halka açıklığında Polimerizasyon reaksiyonları .....	<b>31</b>
<b>Şema 1.32.</b>	İmidazolyum ekli rutenyum kompleksi katalizörlüğünde halka kapanma reaksiyonu(RCM).....	<b>35</b>
<b>Şema 1.33.</b>	Olefin metatezi tepkimesi .....	<b>35</b>
<b>Şema 1.34.</b>	Ticari olarak temin edilebilen rutenyum öncü katalizörler .....	<b>36</b>
<b>Şema 1.35.</b>	Caz-1 <sub>F</sub> rutenyum öncü katalizör kompleksinin sentezi .....	<b>36</b>
<b>Şema 1.36.</b>	Makrosiklik bileşiklerin, ikinci nesil rutenyum ön katalizörleri kullanılarak ROM-CM (halka açma metatezi ve çapraz metatez) yoluyla kaskad reaksiyonları yoluyla sentezi . .....	<b>37</b>
<b>Şema 1.37.</b>	Ru(II)NHC ön katalizörleri kullanılarak çapraz metatez dimerizasyonu ile karbosiklik [7,7] -parasiklofanların sentezi .....	<b>37</b>
<b>Şema 1.38.</b>	NHC Ru ön katalizörleri ile doğal bileşiklerin RCM ile toplam sentezi .....	<b>38</b>
<b>Şema 1.39.</b>	Biyolojik olarak aktif bileşiklerin NHC Ru ön katalizörleri ile RCM ile sentezi .....	<b>38</b>
<b>Şema 2.1.</b>	<i>N</i> -süstitüye Benzimidazollerin Sentezi .....	<b>44</b>
<b>Şema 2.2.</b>	Direkt arilasyon tepkimeleri genel gösterimi .....	<b>59</b>
<b>Şema 3.1.</b>	Yeni NHC tuzları ( <b>1a-g</b> ), Ag(I)NHC ( <b>2a-g</b> ), NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) ( <b>3a-g</b> ) ve NHC-Ru(II)-psimen ( <b>4a-d</b> ) komplekslerinin sentezi ve uygulamaları .....	<b>63</b>
<b>Şema 3.2.</b>	<i>N</i> -süstitüye Benzimidazollerin Sentezi .....	<b>65</b>
<b>Şema 3.3</b>	2-(4-Hidroksifenil) süstitüyentli benzimidazolyum tuzları .....	<b>65</b>
<b>Şema 3.4.</b>	2-(4-hidroksifenil)etil süstitüyentli Ag(I)NHC kompleksleri . .....	<b>72</b>
<b>Şema 3.5.</b>	2-(4-hidroksifenil) süstitüyentli NHC-Pd-(3-klorpiridin)	

	kompleksleri .....	77
<b>Şema 3.6</b>	2-(4-hidroksifenil)etil süstitüentli NHC-Ru kompleksleri ... ..	86
<b>Şema 3.7.</b>	Direkt Arilasyon genel gösterimi .....	90





## SİMGELER VE KISALTMALAR

NHC	<i>N</i> -heterosiklik karben
DMF	Dimetilformamit
MIC	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
PTC	Faz Transfer Şartları
Kat	Katalizör
Bü <sup>t</sup>	<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

### 4-HİDROKSİFENİL GRUBU İÇEREN KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

Ayten BEHÇET

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı

122 + xvii sayfa

2020

Danışman: Prof. Dr. Yetkin GÖK

*N*-heterosiklik karben (NHC) ligandları, uzun yıllar boyunca organik ve organometalik kimyacılar tarafında ilgi görmektedir. NHC ligantları; güçlü  $\sigma$  verici ve zayıf  $\pi$  alıcı özellikleri, azot atomu üzerindeki süstitüentlerin sterik ve elektronik özelliklerinin ayarlanabilirliği, metallerle kararlı ve dayanılı bağlar oluşturabilme gibi eşsiz özelliklere sahiptir. Bu özellikleri sayesinde NHC ligandları kullanılarak sentezlenen metal-NHC kompleksleri çok farklı alanda kullanılmaktadır. NHC ligandları ve kompleksleri katalizör olarak kullanılmaları, biyolojik aktiviteleri ve diğer medikal uygulamaları sayesinde de çok dikkat çekmektedir.

Yukarda belirtilen nedenlerden dolayı bu tez kapsamında yapılan çalışmalar altı başlıkta özetlenebilir:

- 1) Bu tezde karben öncülü olarak 4-hidroksifenil süstitüentli benzimidazolyum tuzları **1a-g** sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir.
- 2) Sentezlenen bütün karben öncülleri **1a-g** bileşikleri DCM içerisinde  $Ag_2O$  ile etkileştirilerek  $Ag(I)NHC$  kompleksleri **2a-g** sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir.

- 3) 4-hidroksifenil fonksiyonel grubunu içeren NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (Pd-PEPPSI) kompleksleri **3a-g** ; karben öncülleri **1a-g** ve PdCl<sub>2</sub>'ün tepkimesinden sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir.
- 4) 4-hidroksifenil fonksiyonel grubunu içeren Ru(II)NHC kompleksleri (**4a-e**); Ag(I)NHC kompleksleri (**2**) ve [RuCl<sub>2</sub>(*p*-simen)]<sub>2</sub> 'nin tepkimesinden sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir.
- 5) 4-hidroksifenil fonksiyonel grubunu içeren 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzlarının (**1**) ve bu tuzlardan sentezlenen Ag(I)NHC komplekslerin (**2**) enzim inhibisyonu aktiviteleri incelenmiştir.
- 6) 4-hidroksifenil fonksiyonel grubunu içeren NHC-Pd(II)-3-kloropiridin komplekslerinin (**3**) direkt arilasyon reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri incelenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** *N*-heterosiklik karben öncülleri; Benzimidazol; Ag-NHC kompleksleri; Ru-NHC; NHC-Pd(II)-piridin (Pd-PEPPSI) kompleksleri; Doğrudan Arilasyon; X-kristalografi; Enzim İnhibisyonu.

## ABSTRACT

M.Sc.Thesis

### SYNTHESIS AND PROPERTIES OF CARBEN COMPLEXES CONTAINING 4-HYDROXYPHENYL GROUP

Ayten BEHÇET

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Chemistry Department

2020

122 + xvii sayfa

Supervisor: Prof. Dr. Yetkin GÖK

*N*-heterocyclic carbene (NHC) ligands have been of interest to organic and organometallic chemists for many years. NHC ligands; strong  $\sigma$  donor and weak  $\pi$  acceptor properties, the steric and electronic properties of the substituents on the nitrogen atom can be adjusted, stable and durable bonds with metals. Due to these properties, metal-NHC complexes synthesized using NHC ligands are used in many different fields. NHC ligands, which are used as catalysts in organometallic chemistry, have attracted much attention due to their biological activities and other medical applications.

For the reasons stated above, the studies carried out within the scope of this thesis can be summarized under six headings:

1) In this thesis, 4-hydroxyphenyl substituted benzimidazolium salts **1a-g** were synthesized as carbene precursor. Their structures were characterized by suitable spectroscopic methods.

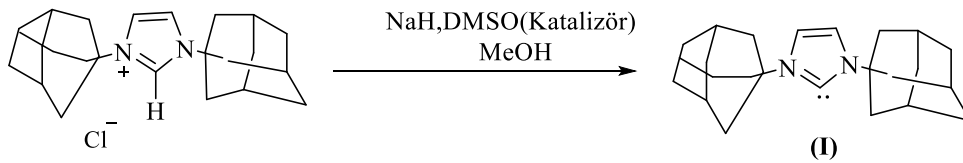
- 2) All of the synthesized carbene precursors **1a-g** were reacted with Ag<sub>2</sub>O in DCM to synthesize Ag(I)NHC complexes **2a-g**. Their structures were characterized by appropriate spectroscopic methods.
- 3) NHC-Pd (II) 3-chloropyridine (Pd-PEPPSI) complexes **3a-g** containing 4-hydroxyphenyl functional groups; carbene precursors were synthesized from the reaction of **1a-g** and PdCl<sub>2</sub> and their structures were characterized by appropriate spectroscopic methods.
- 4) Ru(II)NHC complexes **4a-e** bearing 4-hydroxyphenyl functional groups were synthesized from the reaction of Ag(I)NHC complexes (**2**) and [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cym)]<sub>2</sub>. Their structures were characterized by appropriate spectroscopic methods.
- 5) Enzyme inhibition activities in which 1,3-disubstituted benzimidazolium salts (**1**) and Ag(I)NHC complexes (**2**) bearing 4-hydroxyphenyl functional group were investigated.
- 6) Investigation of catalytic activity of direct arylation reactions of NHC-Pd(II)-3-chloropyridine complexes bearing 4-hydroxyphenyl functional groups.

**KEY WORDS:** *N*-heterocyclic carbene precursors; Benzimidazole; Ag-NHC complexes; Ru-NHC; NHC-Pd (II) -pyridine (Pd-PEPPSI) complexes; DirectArylation; X-crystallography; Enzyme Inhibition.

## 1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

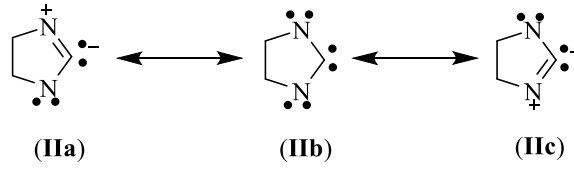
Karbenler, değerlik kabuğunda altı elektron bulunduran, iki gruba kovalent bağ ile bağlı olan ve çok reaktif kararsız ara ürünler olarak bilinen nötral türlerdir [1]. Özellikle birçok kimyager, geçiş metali kimyası için seyirci ligandlar olan bu türlerin kullanımı konusunda tereddütte kalmışlardır. Ancak, karbenlerin çoğunluğunun kısa ömürlü reaktif ara ürünler olması, *N*-heterosiklik karbenler (NHC) için geçerli değildir [2].

NHC'ler, heterosiklik halkadaki azot atomunun karben karbonuna bağlı olduğu singlet karbenlerdir. 1960'ların başında ilk önce Wanzlick tarafından araştırılmaya başlanmıştır [3]. Kısa bir süre sonra, NHC'lerin metal kompleksleri için bir ligand olarak ilk uygulaması bağımsız olarak Wanzlick [4] ve Öfele tarafından 1968'de tanımlanmıştır [5]. Bununla birlikte, NHC ligandları 1991 yılına kadar geçiş metal-NHC komplekslerinin gölgesinde kalmışlardır. Arduengo ve arkadaşları tarafından kristal NHC'nin (**I**) (Şema 1.1) olağanüstü kararlılığı, izolasyonu ve depolanabilirliği kanıtlandıktan sonra, karbenler hızla büyüyen bir araştırma alanını oluşturmuştur [6, 7].



Şema 1.1. İlk kararlı NHC bileşiği IAd.

NHC'ler, elektronik ve sterik olarak ayarlanabilirler. Her şeyden önce, adamantil grupları karben karbonunun sterik korumasında önemli bir faktördür. Daha genel olarak, karben karbonuna bağlı hacimli grupların sterik etkisi karbenin ömrünü arttırdığı söylenebilir. Sonuç olarak, *N,N*-dimetil ikameli imidazolyum türevi karben IMe, IAd'den önemli ölçüde daha az kararlıdır. Ancak yine de izole edilebilir. İkincisi ve en önemlisi, karbenin boş p-orbitalinin azot atomlarının orbitali ile etkileşimidir. Genellikle elektron eksikliği olduğu düşünülen NHC'lerin rezonans formları **IIa** ile belirtilen elektronca zengin, nükleofilik türlerdir (Şema 1.2).



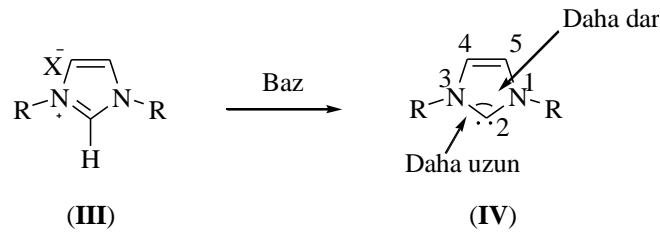
**Şema 1.2.** Karbenin (imidazol) rezonans yapıları.

Karbenin rezonans yapıları incelendiğinde, **IIb** rezonans yapısında oktet eksiği bulunduğu görülmektedir. Karben **IIb** rezonans yapısındaki 1,3-konumlarında bulunan azot atomları üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin karben karbonunun boş p orbitali ile rezonansa girerek karbenin kararlılığını artırmaktadır (**IIc**) (Şema 1.2).

### 1.1. İmidazolyum Tuzları

Beş atom içeren siklik yapıda ve siklik halka en az bir tane azot atomu içeriyorsa bu bileşikler azoller olarak tanımlanmaktadır. İmidazol halkası 1,3- konumda azot atomu içerir. Bu bileşikler, halkadaki üçüncül aminin, alkil halojenürlerle tepkimesi sonucu kuaterner amonyum tuzlarını oluştururlar. Oluşan bu tuzlar genellikle havanın oksijeni ve nemine karşı kararlıdır ve bu bileşikler imidazolyum tuzları olarak bilinir.

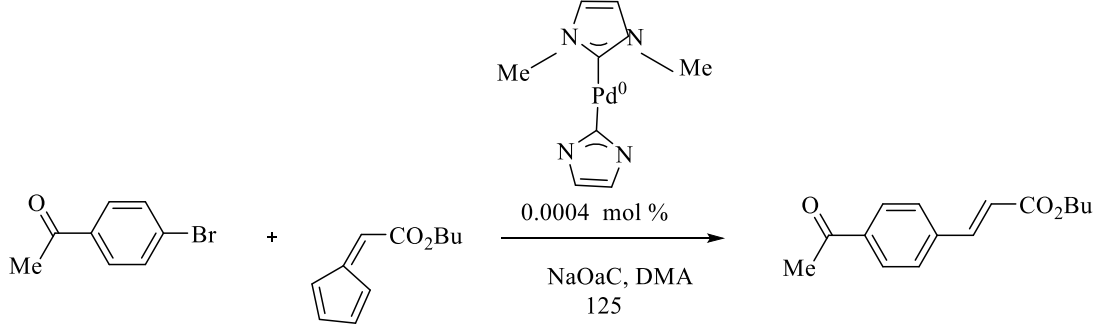
#### 1.1.1. İmidazolyum tuzu ve NHC'nin yapısal karşılaştırması



**Şema 1.3.** İmidazolyum tuzu ve karbenin yapısal karşılaştırılması.

İmidazolyum tuzları **III** C2-N bağları, karbendekinden daha uzundur (Şema 1.3). Karbende N-C-N açısı, imidazolyum tuzundan daha dardır. Her iki bulgunun da **IV**'de artmış  $\sigma$ -bağ karakterini gösterir [8]. Sonraki yıllarda, yeni NHC'ler ve asiklik diğer kararlı karbenlere olan ilgi giderek artmıştır [8-10]. Bu gelişme, Herrmann ve arkadaşlarının öncü çalışmaları tarafından desteklenmiştir. Bunlar geçiş metali-NHC komplekslerinin katalitik aktivitesini gösteren ilk kişilerdir [11]. Bu ilk çalışmada, palladyum NHC komplekslerinin, Heck reaksiyonları için mükemmel katalizörler olduğu, örnek teşkil ettiği gösterilmiştir

(Şema 1.4). Yüksek katalizör etkinliği ve oldukça uzun bir katalizör ömrü, birçok kimyacının dikkatini çekmiştir. Fosfin ligatlarını taklit eden NHC'ler, geçiş metali katalizinde dikkatleri üzerine çekmiştir [12].



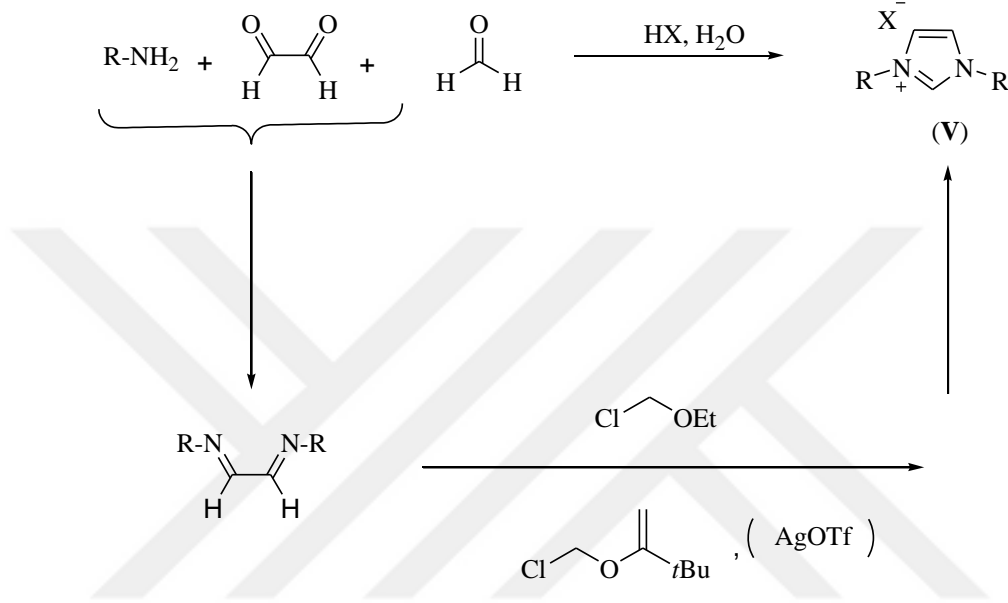
Şema 1.4. İlk NHC-Pd katalizli uygulama.

### 1.1.2. İmidazolyum Tuzlarının Sentezi

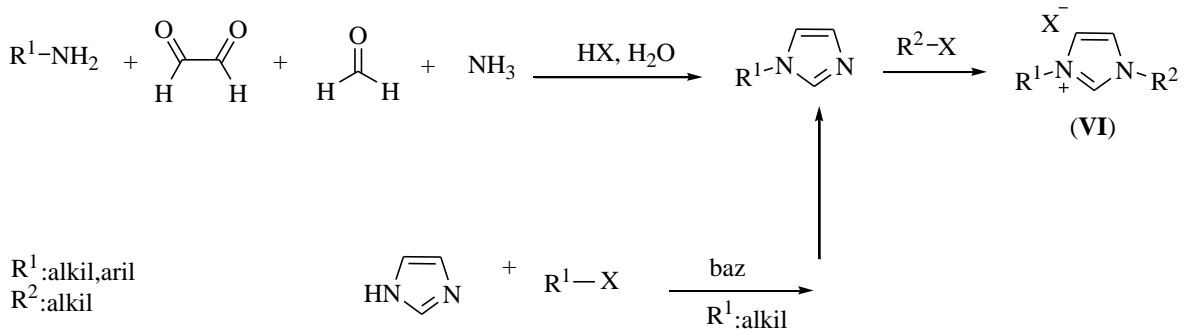
NHC'leri hazırlamanın en yaygın yolu bu karbenlere karşılık gelen imidazolyum, triazolyum, tertrazolyum, pirazolyum, benzimidazolyum, oksazolyum, tiyazolyum tuzları gibi diazolyum tuzlarının ya da bunların kısmen doymuş türevlerinin uygun bazlarla deprotonasyonudur. İmidazolyum ve benzimidazolyum tuzlarının pKa değerlerinin 21 ile 24 arasında olduğu belirlenmiştir ki bu değerler onları nötral karbonil karbon asitleri, aseton ve etil asetat arasında bir yere koymaktadır [13,14]. Özellikle imidazolyum çıkışlı karbenler çok kullanışlı ve çok çeşitlidirler. Bu yüzden de sentezleri daha detaylı olarak çalışılmıştır. İmidazolyum tuzlarının sentezi geçmiş yıllar boyunca geliştirilmiş ve sayısız etkili metodlar bulunmuştur [15]. Şema 1.5 ve şema 1.6'da imidazolyum tuzlarının (V) sentezi için iki farklı yol gösterilmektedir. Birincide; imidazoller uygun elektrofillerle alkilasyona uğratarak *N*-alkil-süstitüye imidazolyum tuzları elde edilmektedir. Alternatif olarak, imidazolyum halkası kondensasyon reaksiyonları sonucunda da elde edilebilmektedir. İkinci yol ise sterik olan, uğraştırıcı, zahmetli imidazolyum tuzlarının elde edilmesinde seçilen bir yoldur. NHC ile imidazolyum tuzlarına olan büyük ilgiden dolayı günümüzde birçok sentetik metod geliştirilmiştir. Örneğin, glioksal güçlü bir asit eşliğinde formaldehit ve primer aminle reaksiyona sokularak imidazolyum tuzları elde edilmiştir. Alternatif olarak bisimin ara ürünleri izole edildikten sonra klorometil eter ya da klorometil pivalat gibi elektrofilik C<sub>1</sub>-fragmanları ile muamele edilmektedir [16-19]. Bazı kritik durumlarda gümüş triflat'ın stokiometrik miktarlarda ilavesinin yararlı olduğu



kanıtlanmıştır [19]. Asimetrik  $N,N'$ -disübstitüye imidazolyum tuzları monosübstitüye imidazollerin alkilasyonu ile sentezlenebilmektedir (Şema 1.6) [20-27]. Ayrıca bu sentezlerde  $\text{OTf}^-$  ya da  $\text{BF}_4^-$  gibi koordinasyona katılmayan yan iyonların (eşlik iyonlarının veya kontör iyonlarının) dikkatli seçilmesi önemlidir, çünkü bu iyonlar imidazolyum tuzlarının çözünürlüğünü arttırmaktadır.



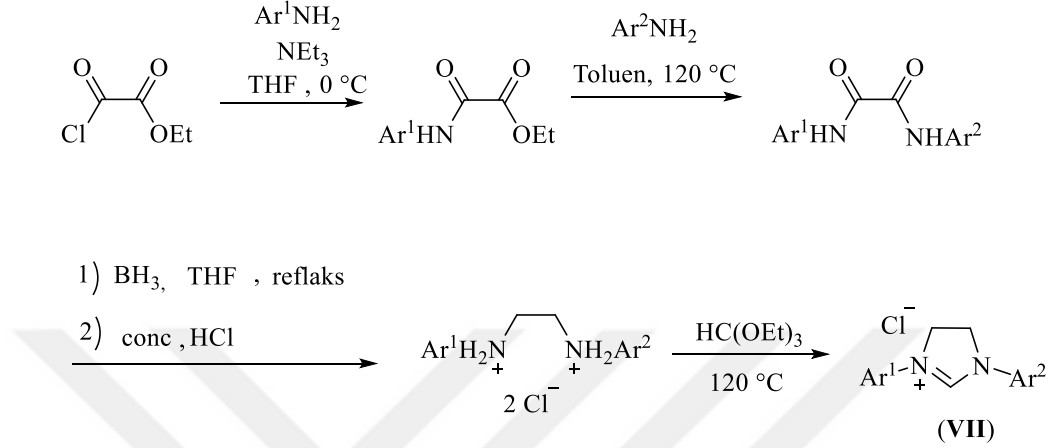
**Şema 1.5.** Simetrik imidazolyum tuzlarının sentezi.



**Şema: 1.6** Asimetrik imidazolyum tuzlarının sentezi.

Bununla beraber, bu reaksiyonlar için bir seri sınırlamalar da bulunmaktadır.  $N,N'$ -diaril sübstitüye imidazolyum tuzlarının sentezi için basit ve etkili bir metod bulunmamaktadır. Ek olarak, Buchwald-Hartwig reaksiyonuna benzer  $N$ -monosübstitüye imidazollerin aril halojenürler ile çapraz bağlanma reaksiyonu ile imidazolyum tuzlarının

sentezlenmesi henüz rapor edilmemiştir. Bununla beraber, asimetrik *N,N'*-diaryl-sübstitüye 4,5-dihidroimidazolium tuzları (VII) birçok değişik gruplar kullanılarak sentezlenmektedir (Şema 1.7) [28,29].



Şema 1.7. İmidazolidinyum tuzlarının sentezi.

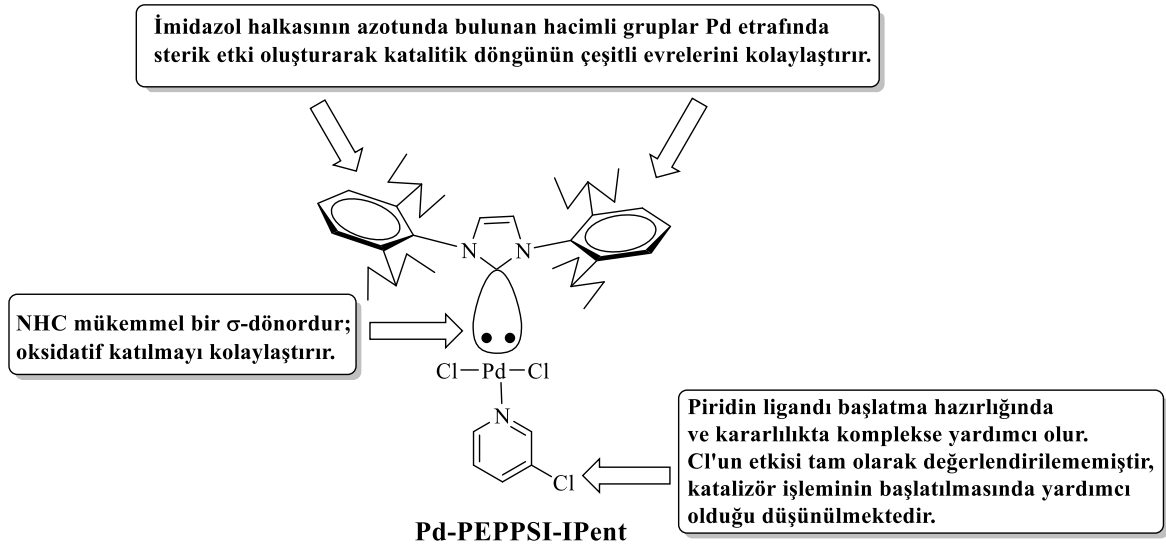
## 1.2. Pd-PEPPSI Kompleksleri

Hermann ve çalışma arkadaşları 1998'de ilk Pd(II)-NHC komplekslerini sentezlemişlerdir [30,31]. Hala etkinliklerini ve uygulama alanlarını geliştirmek için yeni metal-NHC kompleksleri üzerine çalışmalar devam etmektedir [31-34]. Pd(II)-NHC komplekslerinin sentezi çoğunlukla palladyum verici Pd(MeCN)Cl<sub>2</sub>, Pd(MeCN)Br<sub>2</sub>, Pd(COD)Cl<sub>2</sub> gibi bileşikler ile Ag(I)-NHC kompleksleri arasındaki transmetelasyon reaksiyonları ile gerçekleşir [35]. Diğer bir sentez yöntemi diazolyum tuzlarının deprotonasyonu ile elde edilen serbest karbenlerden kompleks sentez metodudur [36]. Bu metod az kullanılmakla birlikte halen kullanılabilir. Pd(II)-NHC kompleksleri tetrahedral ya da kare düzlem gibi değişik yapısal geometriye sahip olabilirler [37]. NHC bileşiklerin alkil, aril gibi sübstitüent ve fonksiyonel grup taşımaları oluşturdukları komplekslerin elektronik ve sterik özelliklerini etkilemektedir [38]. Pd(II)NHC kompleksleri bir ya da daha fazla NHC ligandıyla iyonik ya da nötral kompleksler oluşturabilmektedir. Dolayısıyla Pd(II) iyonu ve karben karbonu arasında güçlü lineer koordinasyon meydana gelmektedir [39]. Bununla birlikte, Pd(II)NHC bileşikleri, ligannta bulunan O, S, N ve P gibi donör atomların Pd metali ile şelat oluşturması ya da bağlanmasıyla kısıkaç (pincer) kompleksler olarak adlandırılan koordinasyon bileşiklerini oluşturabilmektedir [40-43]. Böyle kısıkaç ligantlara sahip Pd(II)NHC komplekslerindeki

metale, eşsiz bir koruma sağlanarak uzun zamanlı uygulamalarda kompleksin kararlılığını arttırmaktadır [42,44-46].

Metaloilaçların sentezi, biyolojik olarak etkili olmaları, ilaç olarak etkileşimleri, etkileri ve güvenli olmaları açısından büyümeyi ve gelişmeyi sürdürmektedir. Cis-platin ve karboplatin gibi platin içeren kompleksler kanser terapileri üzerinde etkili sitotoksik aktivite sergilemiştir. Palladyum içeren kompleksler de yine bu platin komplekslerine yapısal olarak benzemelerinden dolayı antikanser ajanları olarak doğal bir potansiyele sahiptir [47,48]. Pd (II) içeren NHC ligantları da hem biyolojik hem de katalitik olarak tercih edilmektedir [49]. Böylece Pd(II)NHC kompleksleri birçok organik sentez reaksiyonunda büyüyen ve önde giden katalitik ajanlar olarak karşımıza çıkmaktadır [50,51].

Son 60 yılda nükleofilik karbenler kullanılarak çok sayıda doymuş ve doymamış kararlı *N*-heterosiklik karben kompleksleri hazırlanmıştır. Bunların C-C, C-N, C-O bağ oluşum tepkimelerinde katalizör rolü oynadığı ortaya konulmuştur. Son yıllarda yeni bir yaklaşım ile metal-NHC komplekslerindeki merkez metale NHC ligandına ilaveten ikinci bir ligant bağlanmaktadır. Böylece yeni komplekslerin daha kararlı, etkin ve seçici olması amaçlanmıştır. İkinci ligantlar genellikle merkezi metale azot veya oksijen atomu üzerinden bağlanmaktadır. 2007 yılında Organ ve arkadaşları alışılmış NHC'den daha kararlı ve birçok organik tepkimelerde daha iyi katalitik aktivite gösteren NHC-Pd-piridin komplekslerini sentezlemişlerdir. Pd-PEPPSI komplekslerinin yapısal özellikleri şema 1.8'da özetlenmiştir [52]. (PEPPSI, Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation, çift ligandlı kompleks)



**Şema 1.8.** Pd-PEPPSI komplekslerinin yapısal özellikleri.

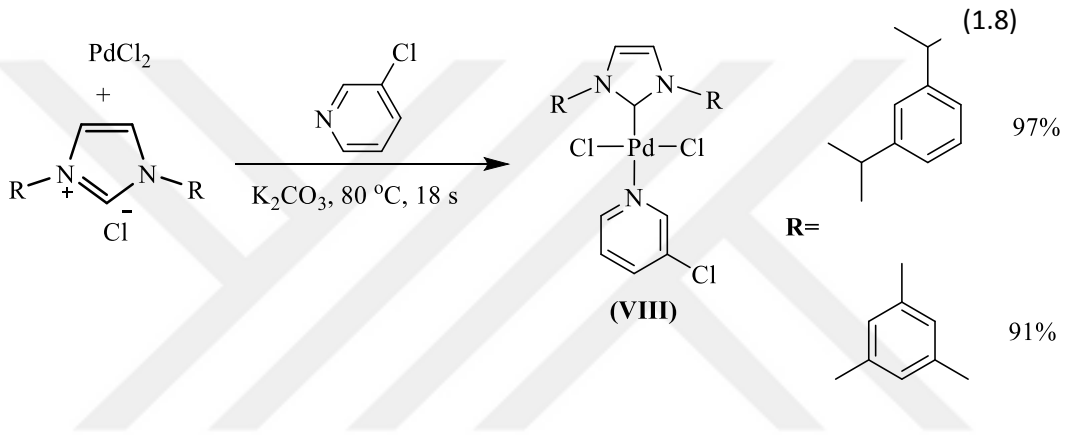
C-C çapraz eşleşme tepkimeleri için, Pd(II)NHC kompleksleri oldukça önemlidir. Bu kompleksler hava ve neme karşı daha kararlı ve sentetik olarak daha kolay hazırlanabilmektedir. Bununla birlikte, bir Pd(II)NHC kompleksinin kullanımı, çapraz eşleşme tepkimelerinde katalitik döngü incelendiğinde önce Pd(0)NHC'ı üretmek için ek bir aktivasyon adımı gerektirmektedir. Katalizör hazırlanmasında ve/veya stabilizasyonunda kullanılan “dummy (kukla)” ligandları, bu ilk indirgemeyi yani Pd(0)NHC'ya daha kolay izin vermeli, hatta bunu teşvik etmek için yeterince kararsız olmalıdır. Pd-PEPPSI komplekslerinin daha yüksek katalitik aktivite göstermeleri, kararlı Pd(II) komplekslerinden aktif Pd(0)NHC türlerinin oluşumu sırasında ikincil ligandın (koordine olan ligand) kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC türlerine yeniden koordine olma eğiliminin daha yüksek olması ile açıklanmaktadır.

### 1.2.1. Pd-PEPPSI Komplekslerin Sentezi

PEPPSI-Pd komplekslerinin sentezinde yaygın olarak kullanılan 3 yöntem vardır: 1) imidazolyum tuzlarının *in-situ* deprotonasyonu, 2) dikarbenlerin yarılmaları ve 3) trans ligand değişim yöntemi

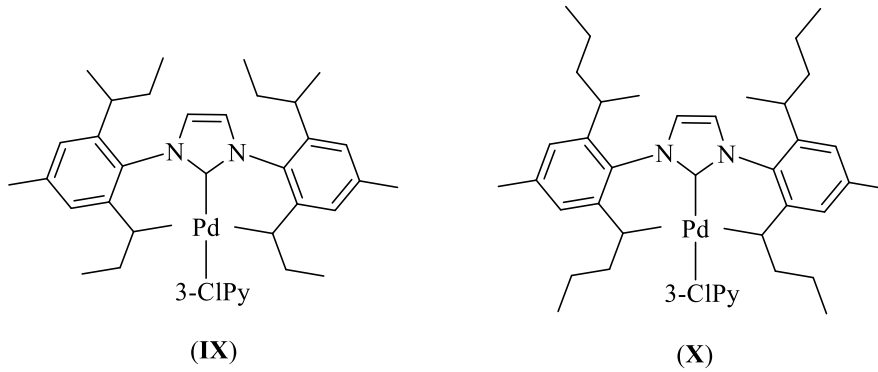
### 1.2.1.1. İmidazolyum tuzlarının *in-situ* deprotonasyonu

2006 yılında Organ ve ark. tarafından yapılan çalışmada, NHC komplekslerin sentezi için azolyum tuzlarının *in situ* deprotonasyonunda kuvvetli baz ve yüksek sıcaklığın kullanılmadığı yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Kolaylığı ile dikkat çeken bu yöntemde 3-klorpiridin içerisinde diazolyum tuzunun,  $K_2CO_3$  ve  $PdCl_2$  ile 80 veya 110 °C’de ısıtılması ile oluşan metal komplekslerine “**Birinci Nesil Pd-PEPPSI**” adı verilmiştir (şema 1.9.). Daha sonrasında çift ligandlı palladyum komplekslerinin sentezi için yaygın kullanılan bir yöntem haline gelmiştir [53-55].



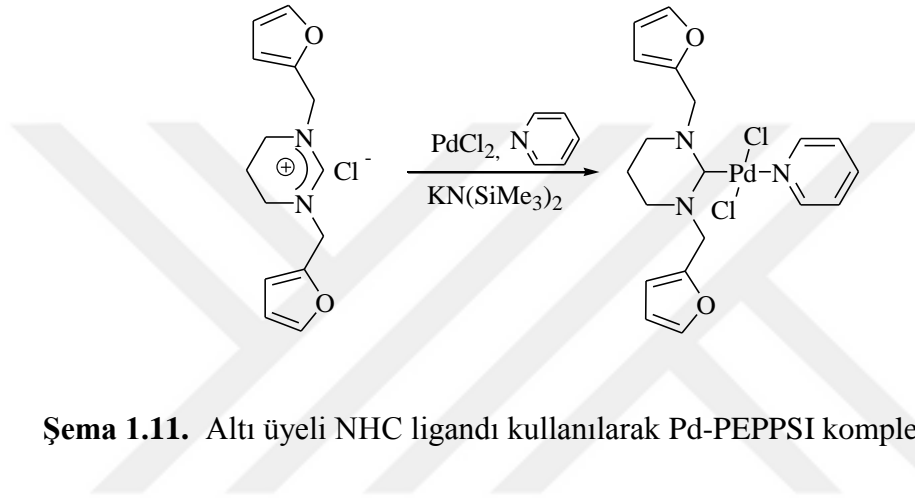
**Şema 1.9.** Birinci nesil Pd-PEPPSI kompleksi sentezi.

NHC’lerdeki azot atomu üzerinde hacimli grupların bulunması katalitik aktiviteyi daha da arttırdıkları yapılan çalışmalar sonucunda gözlenmiştir. Bu çalışmalar, Pd-PEPPSI-Ibu (**IX**) ve Pd-PEPPSI-Ipent (**X**) gibi hacimli grup içeren “**İkinci Nesil Pd-PEPPSI**” kompleksleri sentezlenmiştir [56,57].



### Şema 1.10. İkinci nesil Pd-PEPPSI kompleksleri.

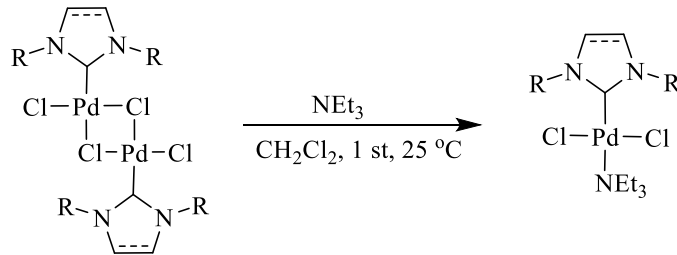
Aromatik yapıya sahip imidazol ve benzimidazol temelli NHC ligantlarından Pd-PEPPSI komplekslerinin sentezinde  $K_2CO_3$  gibi zayıf bazik özellik gösteren bir tuzun varlığında tepkime gerçekleşirken doymuş halka içeren pirimidinyum temelli (NHC)Pd(piridin) komplekslerinin sentezinde ise daha kuvvetli baz kullanılması gerektiği görülmüştür (şema 1.11.) [58].



Şema 1.11. Altı üyeli NHC ligandı kullanılarak Pd-PEPPSI kompleksi sentezi.

#### 1.2.1.2. Dikarbenlerin yarılması

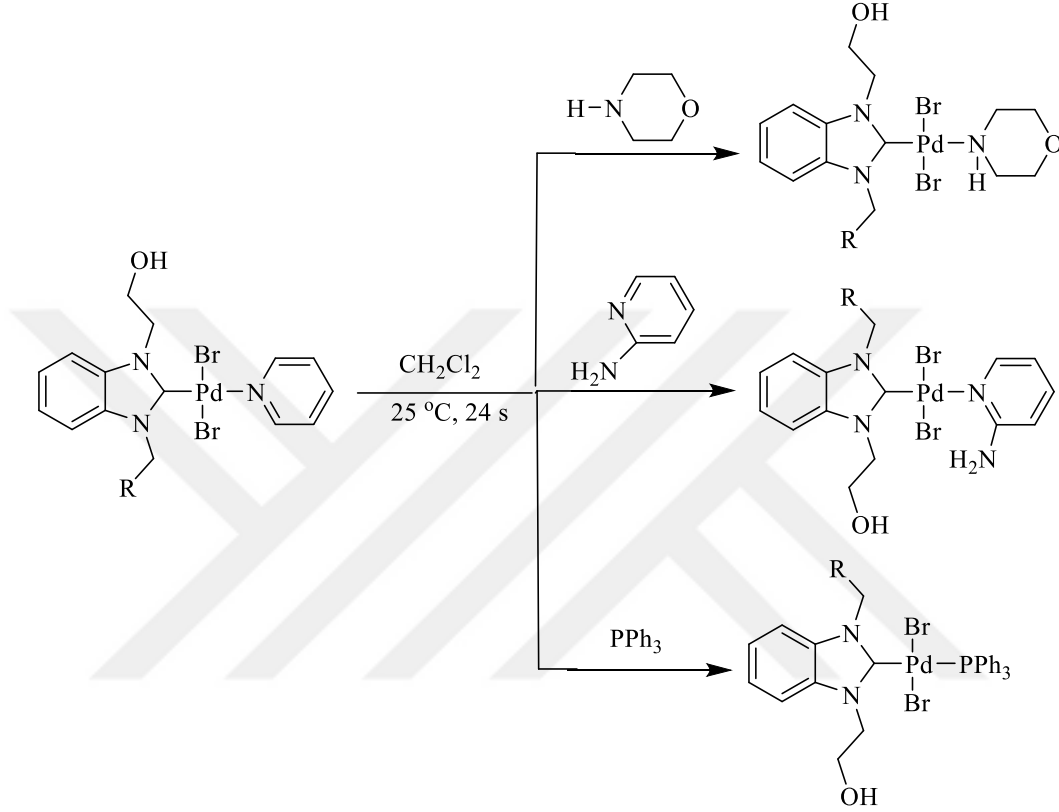
(NHC)PdCl<sub>2</sub>(triethylamin) kompleksleri di-karben komplekslerinin bir azotlu ligand ile etkileştirilmesi ile sentezlenmektedir (şema 1.12.) [59, 60].



Şema 1.12. Di-karben kompleksinden (NHC)PdCl<sub>2</sub>(triethylamin) kompleksi sentezi.

### 1.2.1.3. Trans ligand değişim yöntemi

NHC-Pd-piridin kompleksleri kullanılarak ligand değişim yöntemi ile piridin yerine farklı bir ligand geçerek farklı Pd-PEPPSI kompleksleri sentezlenmiştir (şema 1.13.) [61, 62].

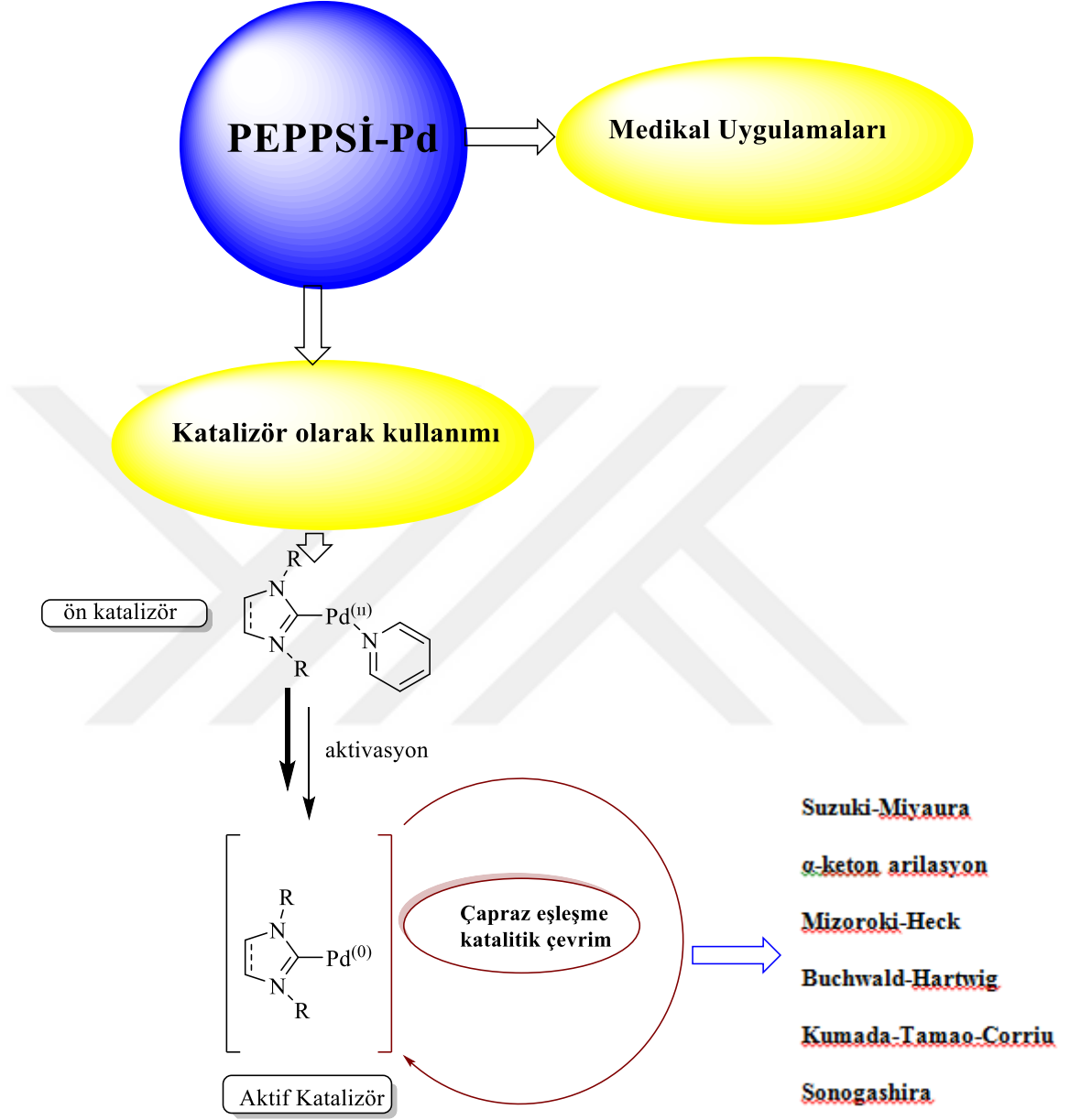


Şema 1.13. NHC-Pd-piridin komplekslerinden farklı Pd-PEPPSI komplekslerin sentezi.

### 1.2.2. Pd-PEPPSI Komplekslerinin Kullanım Alanları

C-C bağ oluşumuna izin veren metal katalizörlü çapraz eşleşme reaksiyonları, çok önemli gelişmeler sağlamış ve günümüzde hem akademik alanda hem de endüstride güçlü bir sentetik araç olarak kullanılmaktadır (şema 1.14.). Bu bağlamda, palladyum tartışmasız en çok çalışılan geçiş metalidir ve üçüncül fosfinler yardımcı ligandları olarak üstün bir yere sahiptir. Bu duruma ciddi şekilde meydan okuyan, palladyum katalizli çapraz eşleşme reaksiyonlarında NHC'in alternatif ligandlar olarak kullanımı popülerlik kazanmaktadır. Bu iki elektron donör ligandlar sterik bir grup varlığında güçlü  $\sigma$ -verici özellikleri, hem metal merkezini stabilizasyonuna ve hem de katalitik aktivitenin artışına izin verir. Sonuç

olarak, iyi tanımlanmış NHC içeren palladyum(II) kompleksleri ve eşleşme reaksiyonlarında kullanılmalarına karşı olan ilgi giderek artmaktadır.



Şema 1.14. Pd-PEPPSI komplekslerinin uygulamaları

Daha etkili çapraz eşleşme reaksiyonları için katalizörlerinin araştırılmasında, palladyum merkezine güçlü bir bağ oluşturan *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandına ilave ikinci bir ligandın bağlı olduğu Pd-PEPPSI kompleksleri son nesil katalizörleri olarak ön plana çıkmaktadır.



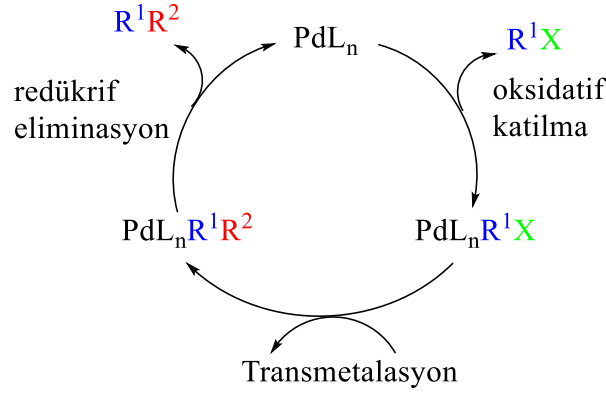
### 1.2.2.1. Pd-PEPPSI komplekslerinin katalizör olarak kullanımı

Organik ve organometalik kimyada C-C ve C-N bağların oluşum reaksiyonları, medikal uygulama, polimer malzeme, organik sentez ve optik cihazlar gibi birçok alanda ticari ürün sentezinde kullanılan oldukça önemli bir reaksiyon türüdür. C-C bağ oluşum reaksiyonları Kumada-Corriu, Suzuki-Miyaura, Mizoroki-Heck, Stille, Sonogashira-Hagihara, Negishi ve Hiyama eşleşme reaksiyonları olarak belirtilebilir (Şema 1.14).

Geçiş metal katalizli çapraz eşleşme reaksiyonları, bir nükleofil (genellikle bir organometalik türev, amin veya alkol) ve bir elektrofil (organik halojenür) arasında tekli bağ meydana getiren bir dizi transformasyonu kapsamaktadır [63]. Termodinamik açıdan reaksiyon, anorganik tuzun oluşmasıyla sürdürülür. Bu tür reaksiyonlarda NHC'ye bağlı birçok metal kullanılmasına rağmen, palladyum komplekslerinin çok yönlülüğü nedeniyle ön plana çıktığı gözlenmiştir [64,65]. Pd-NHC komplekslerinin reaksiyonlarda kullanılmasının avantajları: 1) NHC'lerin güçlü  $\sigma$ -verme kabiliyeti, kararlı olarak kabul edilen bağlara ve yükseltgenme yeteneğine sahip bir Pd merkezi içermesi [66-68]. 2), NHC'lerin sterik engeli, hacimli fosfinler gibi indirgeyici eliminasyonu kolaylaştırır [69,70]. Güçlü Pd-NHC bağı ve sınırlı ayrışma yolları, metalin çözünerek saklanması ve sadece tek bir NHC eklendiğinde bile metalin katalitik olarak aktif olmasını sağlar. NHC'lerin Pd'li komplekslerinin; kararlı, sentezlenmesi kolay, reaksiyon koşulları altında kolayca aktive olması gibi özellikleri, diğer katalizörlere karşı belirli avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca, NHC-Pd içeren katalizörler kullanıldığında, diazolyum tuzlarından kolaylıkla doğrudan hazırlanabilmekte ve izole edilmiş, yüksek düzeyde nem ve havaya duyarlı bir karben kullanımının önüne geçilebilmektedir.

*N*-heterosiklik karben ligandına ilave ikici bir lidandın bağlı olduğu Pd-PEPPSI komplekslerinin kullanıldığı katalitik çevrim oksidatif katılma, transmetalasyon ve redüktif eliminasyon olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır. Bunlar arasında oksidatif katılma en iyi çalışılmış kısmını oluşturur. Palladyum (II) ön katalizörüyle bir organometalik reaktifin sıralı bir çift transmetalasyonu, ardından redüktif eliminasyon, katalitik olarak aktif NHC-Pd(0)L kompleksi (Şekil 1.1) oluşturur. Organometalik reaktif tipik olarak çapraz eşleşmede kullanılacak olan transmetalasyon ortağıdır. Muhtemelen, piridin ayrışması, karbon halojenür veya psödohalid bağı içerisine oksidatif katılma önce meydana gelir. Organometalik bir reaktif ile transmetalasyon ve organik fragmanların redüktif

eliminasyonu, NHC-Pd(0) rejenerasyonunu yaparken aynı anda istenen karbon-karbon bağı oluşturur.

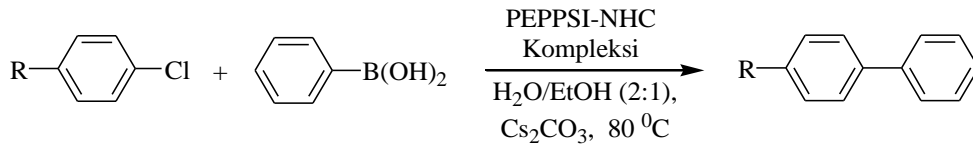


**Şekil 1.1.** Pd-PEPPSI-IPr için önerilen aktivasyon ve genel katalitik döngü.

PEPPSI-Pd katalizörlerin daha yüksek katalitik aktivite göstermelerinin nedeni, kararlı Pd(II) komplekslerinden aktif Pd(0)NHC türlerinin oluşumu sırasında ikincil ligandın (koordine olan ligand yani piridin) kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC türlerine yeniden koordine olma eğiliminin daha yüksek olması ile açıklanmaktadır.

#### 1.2.2.1.1. Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi

Organoboran türevlerinin çapraz eşleşme reaksiyonu, Suzuki-Miyaura eşleşmesi olarak da bilinir [71]. Boronik asit türevlerinin yaygın olarak kullanılmaları hem hava ve neme karşı kararlı olma hem de ticari olarak kolay bulunabilme özelliklerinden dolayıdır. Bu reaksiyonlarda su ve alkol gibi daha çevreci çözücülerin kullanımları ile birlikte farklı çözücülerin kullanımında yaygındır [72-74].

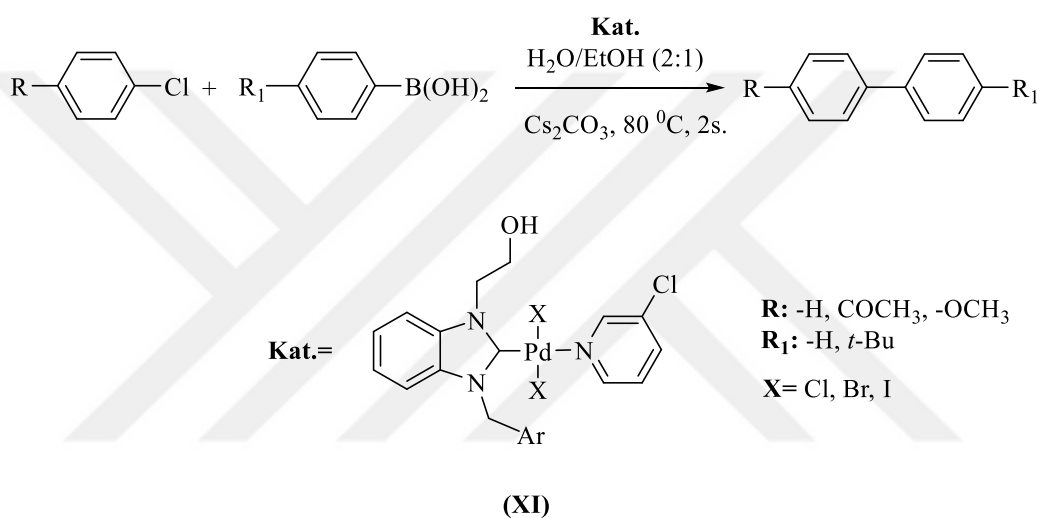


**Şema 1.15.** Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi.

Ayrıca, kullanılan organoboranların toksik olmayışı ve fonksiyonel grup aralığının geniş olması bu reaksiyonun önemli avantajlarıdır. Burada genel olarak, katalizör eşliğinde,

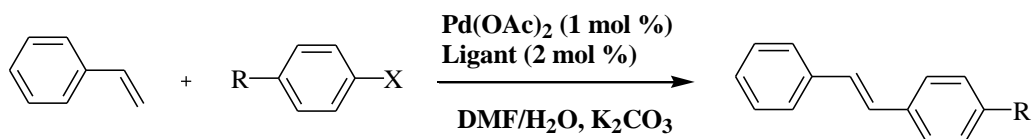
bazık ortamda, aril halojenürler ile aril boronik asit türevlerinin tepkimelerden, aril feniller oluşur (şema 1.15.).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, biaril bileşiklerinin sentezinde kullanılan en etkili yöntemlerden biri de Pd metalinin katalizörlüğünde Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonudur [75]. 2015 yılından sonra, çevreci bir yöntem olan sulu ortamda Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları üzerinde çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Aktaş ve arkadaşlarının yakın zamanda sentezledikleri Pd-temelli metal-NHC komplekslerinin, Suzuki-Miyaura tepkimelerinde aktif katalizörler olduğu rapor edilmiştir (XI) [76].



#### 1.2.2.1.2. Mizoroki-Heck tepkimesi

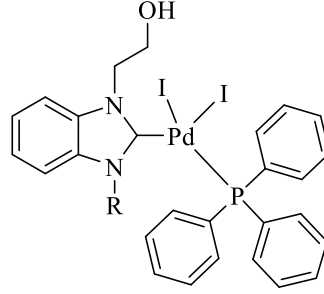
Pd katalizli bir tepkimede, bir alkenin aril halojenür ile bazık ortamda reaksiyonundan süstitüye alkenler elde edilir. Bu tepkime Mizoroki-Heck reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır (şema 1.16.).



Şema 1.16. Mizoroki-Heck tepkimesi

Son zamanlarda, Aktaş ve arkadaşları oldukça ılımlı şartlarda bir seri naftil süstitüyentli imidazolidinyum tuzlarının *in-situ* Heck eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik

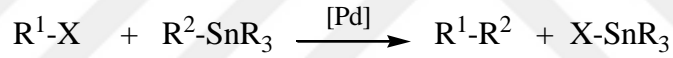
aktivitelerini incelemişlerdir [77]. Çalışma sonucunda bileşiklerin oldukça yüksek katalitik aktivitelerinin olduğunu bildirilmişlerdir. Ayrıca Erdemir ve arkadaşları, sentezledikleri 2-hidroksietil sübstitüentli (NHC)Pd(II)(PPh<sub>3</sub>) komplekslerinin (XII) Mizoroki-Heck eşleşme reaksiyonlarında aktif katalizörler olduğunu bildirmişlerdir [78].



(XII)

### 1.2.2.1.3. Stille Tepkimesi

Stille reaksiyonu; palladyum katalizörlüğünde bir organokalay bileşiğinin sp<sup>3</sup> hibriti yapmış bir alkil halojenür ile tepkimesine denir. Bu tepkime genel olarak Şema 1.17. de gösterilmiştir.

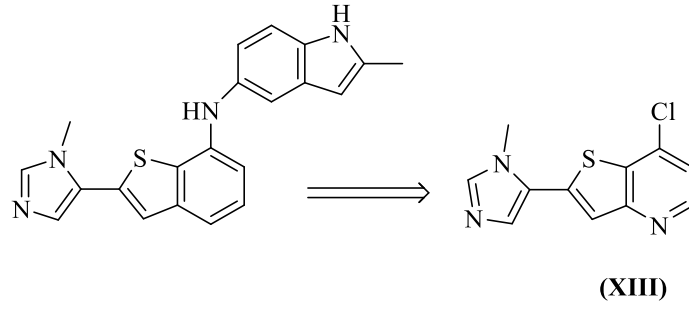


X: Cl, Br, I, trifilat

Şema 1.17. Stille tepkimesi genel gösterimi.

Bu eşleşme reaksiyonu 1977’de David Milstein ve John Kenneth Stille tarafından rapor edilmiştir. Başta organik sentez olmak üzere, medikal uygulama açısından önemli bir tepkimedir. Ancak bu tepkime inert atmosfer ve kurutulmuş çözücü gerektirmesi gibi önemli dezavantajlara sahiptir.

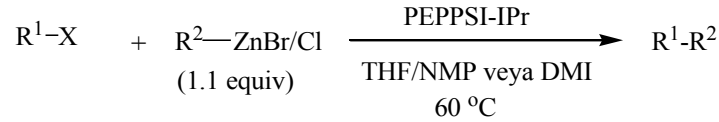
Pfizer ve arkadaşları, farmasötik amaçla imidazol-tienopiridin VEGFR kinaz inhibitörünün makro düzeyde hazırlanmasında [79] ürün analizinin ara maddesini (XIII) Stille tepkimesi ile elde etmiştir.



Ghasemi ve arkadaşları, Pd-temelli NHC komplekslerinin Stille eşleşme reaksiyonundaki katalitik aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezledikleri nanopartikül destekli polimerik Pd(II)NHC komplekslerinin oldukça aktif katalizörler olduklarını rapor etmişlerdir [80].

#### 1.2.2.1.4. Negishi Tepkimesi

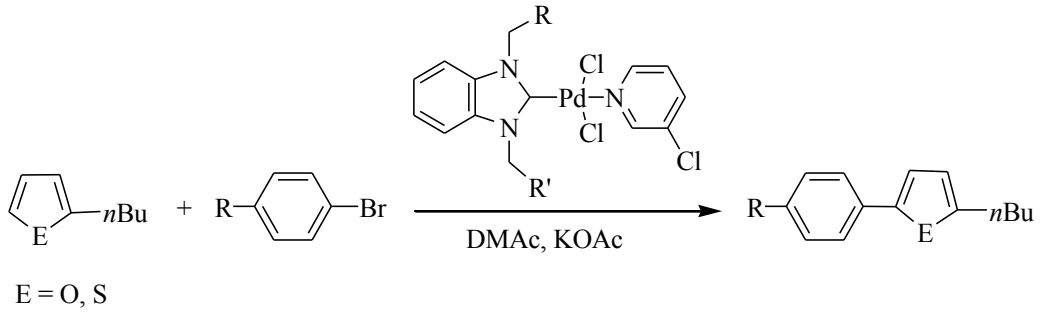
Negishi tepkimesi ilk olarak 1977’de aliminyum, zirkonyum ve çinko organometalik bileşiklerinin eşleşmeleri için Negishi tarafından kullanılmıştır [81]. Bu organometalik bileşiklerin reaktivitesi en az organomagnezyum bileşiklerinin reaktivitesi kadardır. Negishi tepkimesi, bu özellikleri sayesinde, hassas substratların ve komplekslerin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Bu eşleşme tepkimesinin genel gösterimi şema 1.18’de verilmiştir.



**Şema 1.18.** Negishi tepkimesi genel gösterimi.

#### 1.2.2.1.5. Direkt arilasyon reaksiyonu

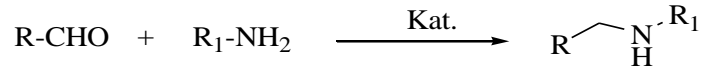
Furan, tiazol, pirol, tiyofen ve oksazol gibi heteroaril bileşikleri biyolojik ve fiziksel özellikleri sebebiyle, organik sentez araştırmaları için önemli bileşik sınıflarındandır. Bu bileşiklerin sentezinde direkt arilasyon tepkimeleri yaygın olarak kullanılır [82]. Gök ve arkadaşları Pd(II)NHC ve 3-kloropiridin koordineli Pd(II)NHC komplekslerinin katalizörlüğünde tiyofen, furan ve tiyazol halkalarının direkt arilasyonunu incelemiştir. Bu tepkimelerde iyi verimlerle arilleme ürünleri elde edilmiştir. (şema 1.19.) [83-88].



**Şema 1.19.** Tiyofen, furan ve tiyazol halkalarının direkt arilasyonu için kullanılan yeni katalizör.

### 1.2.2.1.6. Aminasyon (C-N Bağ Oluşumu)

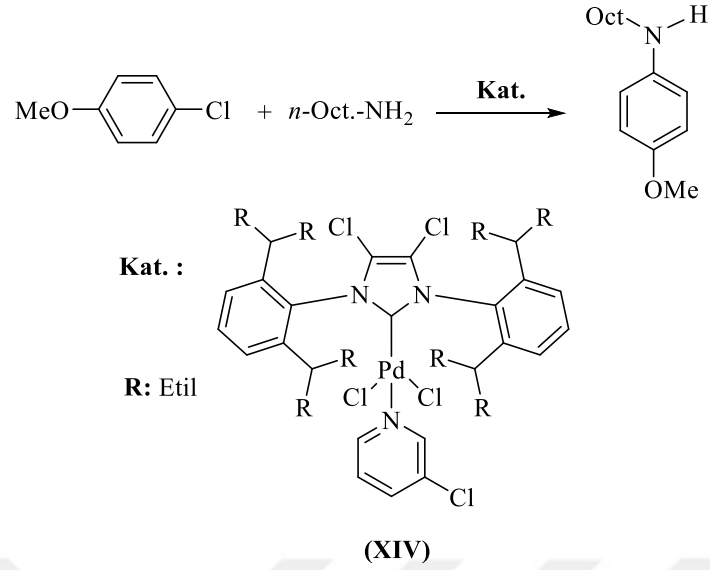
Amin bileşiklerinin sentezi için en önemli tepkimelerden biri C-N bağının oluşum tepkimesidir. Genel olarak, bir baz eşliğinde alkil halojenür kullanılarak amin oluşumu gerçekleştirilir. Bu tepkime büyük ölçeklerde iyi sonuçlar vermektedir. Ancak halojenli substratların toksisitesi ve uygun olmayışı, tepkimede kuvvetli bazların kullanımı ve yan ürünlerin fazla olması karşılaşılan önemli sakıncalardır [89]. Aşağıda aminasyon tepkimesinin genel gösterimi yer almaktadır (Şema 1.20.).



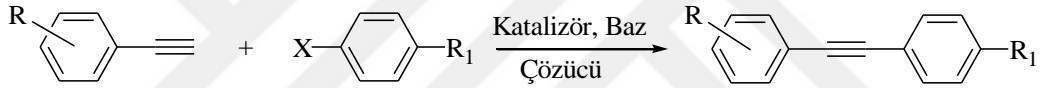
**Şema 1.20.** Aminasyon tepkimesinin genel gösterimi.

Çetinkaya ve çalışma arkadaşları 2004 yılında katalizör olarak imidazolidiyum ve benzimidazol ligantlarından Pd komplekslerini sentezlemiş ve bu komplekslerin aminasyon tepkimelerindeki katalitik aktivitelerini oldukça yüksek verimle elde etmişlerdir [90].

Lombardi ve arkadaşları aminasyon tepkimelerinde katalizör olarak Pd-PEPPSI kompleksini (**XIV**) kullanarak primer alkilaminlerin, sekonder anilin ürününe yüksek seçicilikle dönüştüğünü rapor etmişlerdir [91].



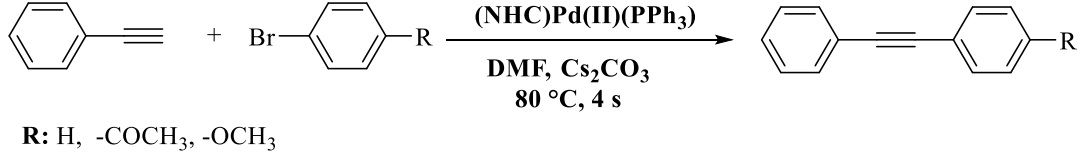
#### 1.2.2.1.7. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi



**Şema 1.21.** Sonogashira eşleşme tepkimesinin genel gösterimi.

Organik sentezde en etkili ve önemli yöntemlerden biri olan Sonogashira eşleşme tepkimesi, stokiyometrik oranda geçiş metali varlığında terminal asetilenler ile aril, heteroaril veya vinil halojenürlerin eşleşmesi sonucu aril alkinler elde edilir. Bu yöntem, doğal ürünler, moleküler materyaller, zirai kimyasallar, lineer olmayan optik malzemeler, biyolojik aktif moleküller, moleküler elektronikler, dendrimerler, polimerik malzemeler, asetilen bağlantılı makrosiklikler ve polialkilenat moleküller gibi farklı bileşiklerin sentezinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır [ 92, 93]. Sonogashira eşleşme tepkimesi çok sayıda sentetik metodolojinin gelişimini sağlamıştır. Bunlardan, bakır temelli eşleşmenin [94] yanında, son zamanlarda geliştirilen Pd-katalizli aril eşleşme [95] tepkimelerinde de sıklıkla kullanılan bir metottur. Son zamanlarda Pd-katalizli aril halojenürlerin eşleşmesi laboratuvar ölçekli sentez için oldukça önemli bir yöntem haline gelmişse de; bakır katalizli eşleşme tepkimesi daha ekonomik ve çevre dostu olması nedeniyle hala tercih edilen bir tepkimedir [96].

Yakın zamanda, Aktaş ve arkadaşları çalışmalarında, fenilasetilen ile aril iyodür ve aril bromürlerden, Pd-katalizli Sonogashira reaksiyonları sonucu yüksek verimde fenil alkinler elde etmişlerdir (şema 1.21.) [97-99].



**Şema 1.22.** Yeni Pd-katalizli Sonogashira reaksiyonları sonucu elde edilen fenil alkinler.

### 1.3. NHC-Ag (I) Kompleksleri

Periyodik cetvelin 1B grubunda yer alan gümüş oda koşulunda katı halde bulunan simli beyaz renkli bir elementtir. Gümüş metalinin antimikrobiyal olarak kullanımı eski medeniyetlere dayanmaktadır ve içme sularının depolanmasında ve saflaştırılmasında kullanılmışlardır. Yanık ve yaralara da iyi geldiği saptanan gümüş, tedavilerde kullanılan materyallerden biri olarak ilk sırada yerini almaktadır. 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 kataliz sistemlerinden çok karbon transferi tepkimelerinde ve tıpta önemli bir kullanım alanına sahiptir.

#### 1.3.1. N-Heterosiklik karben gümüş(I) komplekslerin sentezi

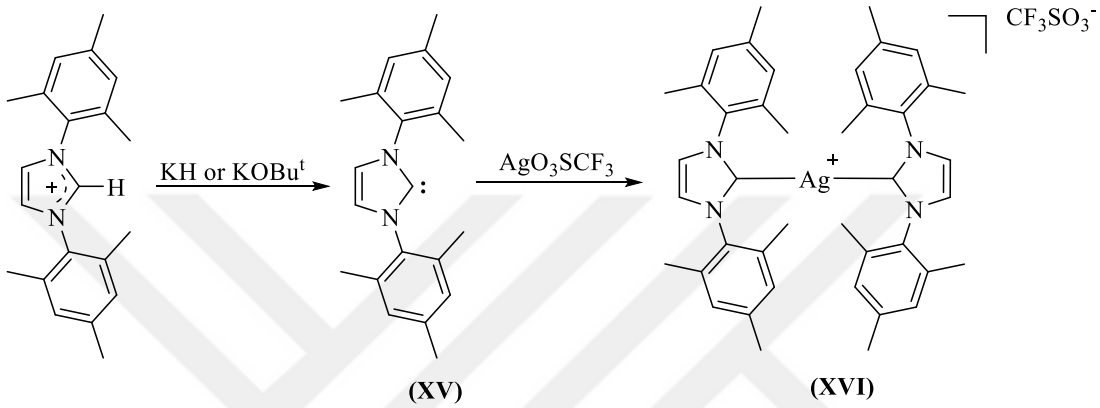
Gümüş(I)NHC kompleksleri, temel olarak imidazolyum tuzları kullanılarak dört farklı yöntemle sentezlenebilir. Bu yöntemlerin her biri kendi içinde farklılıklar gösterir.

- 1) Hazırlanan serbest karben ile gümüş tuzunun reaksiyonundan elde edilirler [100,101].
- 2) İmidazolyum tuzları ile bazik gümüş tuzlarının *in-situ* reaksiyonundan elde edilirler [102,103].
- 3) Bir baz varlığında, imidazolyum tuzlarının bazik olmayan bir gümüş tuzu ile *in-situ* reaksiyonundan elde edilirler.
- 4) Anyon değişim reaksiyonundan elde edilirler.



### 1.3.1.1. Serbest karben kullanılarak NHC-Gümüş(I) sentezi

İmidazolyum tuzunun kuvvetli bazlarla deprotonasyonundan elde edilen serbest karben (XV) ile gümüş tuzunun tepkimesinden NHC-gümüş kompleksi (XVI) sentezlenmiştir (şema 1.23.). Bu yöntem kullanılarak birkaç gümüş *N*-heterosiklik karben kompleksi sentezlenmiştir.



Şema 1.23. Serbest karbenlerin ve gümüş(I)NHC komplekslerinin sentez yöntemi.

Bu yöntemin dezavantajı serbest karben sentezi aşamasında kuvvetli baz kullanılmasıdır. KH veya KOBu<sup>t</sup> gibi bazlar, liganttaki diğer asidik protonların deprotonasyonuna neden olabiliyor. Bu deprotonasyon, özellikle NHC üzerindeki azot atomlarına bağlı  $\alpha$  metilen grupları içeren ligandlarda ayrışmaya neden olabiliyor [104].

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

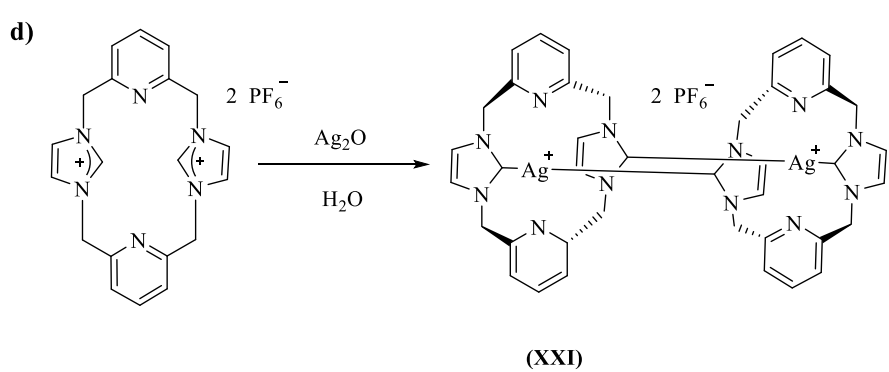
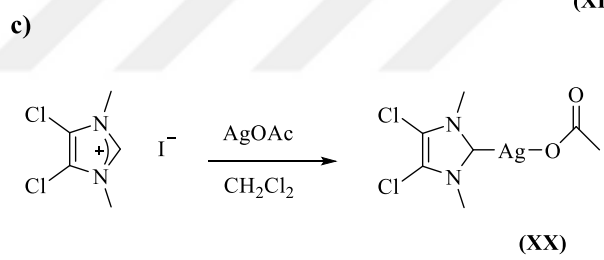
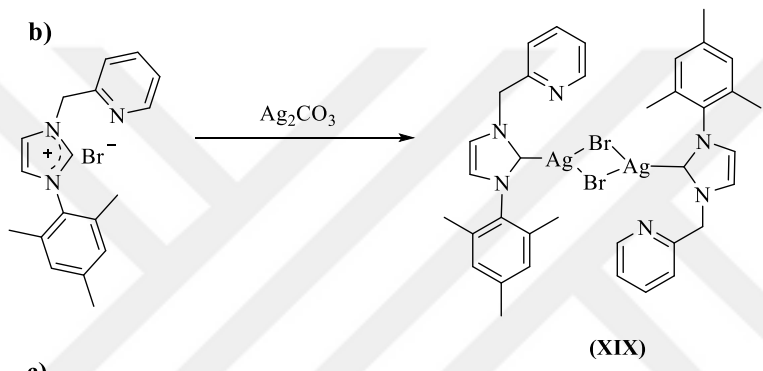
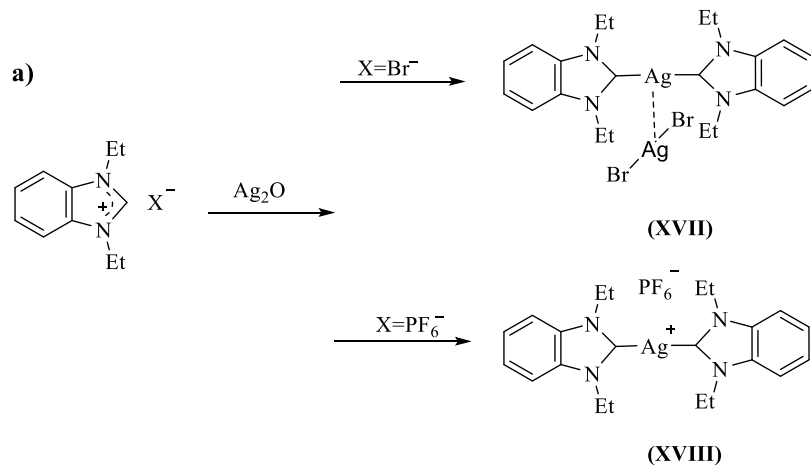
Lin ve arkadaşları, ilk olarak 1998’de bu prosedürü yayınlamışlardır. Reaksiyonda Ag<sub>2</sub>O, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve AgOAc gibi gümüş bileşikleri kullanılabilir. Bunlar içinde Ag<sub>2</sub>O metal bazlarının en yaygın kullanılanıdır. Şema 1.24 kompleks XVII ve XVIII’in sentezlenmesi için kullandıkları yöntemi göstermektedir [105]. Bu yöntemde bazik gümüş tuzları, karbenin asidik protonunun “sökülmesi” için bir baz olarak rol oynar ve aynı zamanda kompleks için gümüş atomlarını sağlar.

Danapolous ve arkadaşları, 2000 yılında bir metalülasyon ajanı olarak Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kullanarak XIX gibi bir dizi Ag(I)NHC komplekslerini ilk olarak sentezlemiştir [108].

Genel olarak, reaksiyonlar, gümüş oksidin neden olduğu “donukluğu” kademeli olarak azaltmasıyla kolayca izlenebilir. Ag(I)NHC’lerin sentezinde kullanılan Ag<sub>2</sub>O ve

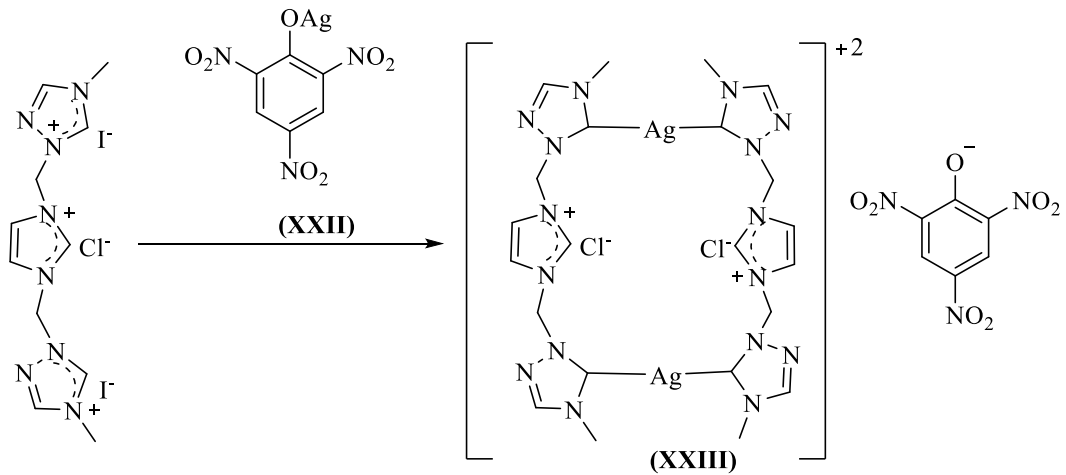
diğer gümüş tuzları için kloroform, 1,2-dikloroetan, asetonitril, aseton, dimetilsülfoksit, dimetilformamit ve hatta su gibi çok çeşitli çözücüler kullanılabilir. Bu saf çözücülere ek olarak, bir dizi çözücü karışımı da kullanılabilir. **XXI** nolu bileşik NHC komplekslerinin su içinde sentezlenebilmesi gerçeğini, deprotonasyonu ve müteakiben metalasyonun uyumlu bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir (şema 1.24) [107-109].

NHC-Ag sentezinde su çözücü olarak kullanılabilirdiği gibi bazı komplekslerin sentezinde ise kuru çözgen ve tepkime sırasında açığa çıkan suyu uzaklaştırmak için 4Å moleküler elek kullanılmaktadır [104]. Moleküler eleklerin varlığının, reaksiyonun hızını ve ayrıca bazı ürünlerin saflığını arttırdığı bildirilmiştir. İmidazolyum tuzları ve gümüş oksidi içeren metalasyon reaksiyonlarının çoğu oda sıcaklığında gerçekleşir, ancak Tulloch ve arkadaşları, hacimli imidazolyum tuzları ile gümüş oksit'in reaksiyonlarının sıklıkla reflükse ihtiyaç duyduklarını tespit etmişlerdir [106]. Reflüks gereksinimi, imidazolyum katyonu etrafındaki sterik hacmin, gümüş oksidin imidazolyum tuzunu etkin bir şekilde deprotone etme özelliğini etkilediğini gösterir. İmidazolyum tuzlarının fonksiyonel gruplarının, metalasyon reaksiyonlarında imidazolyum tuzunun reaktivitesini de etkilediği tespit edilmiştir.



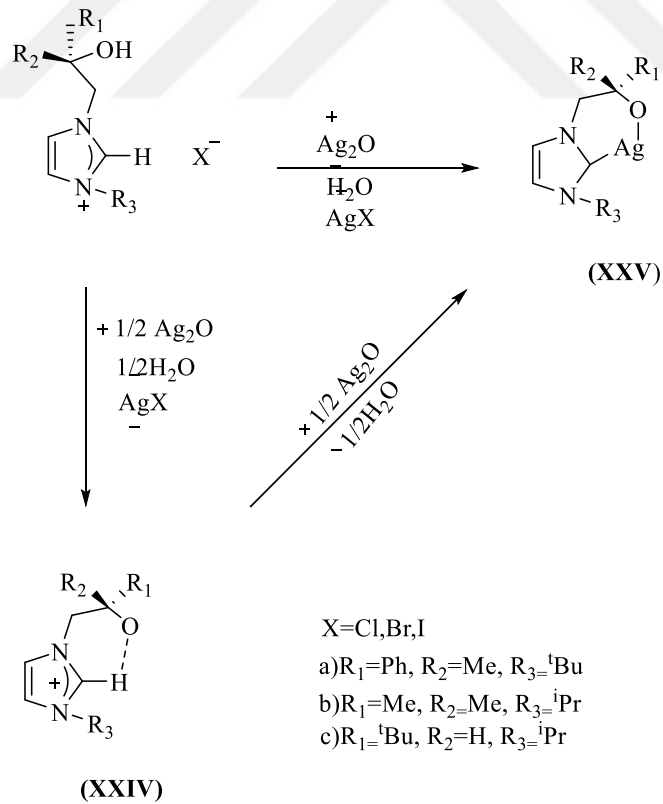
Şema 1.24. Gümüş reaktifleri kullanarak NHC-Ag'lerin sentez yöntemi.

Zhu ve arkadaşları, organometalik **XXII** tuzu kullanarak ve ilginç bir siklofan tipi kompleks **XXIII** sentezlemiştir (şema 1.25.) [110].



**Şema 1.25.** Farklı gümüş reaktifi kullanarak gümüş NHC'lerin sentez yöntemi.

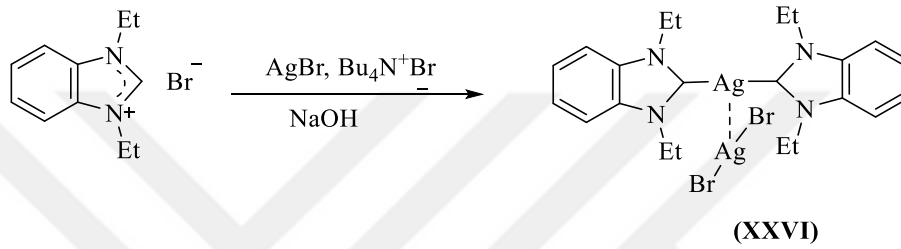
Arnold ve Edworthy, normal stokiyostride (NHC / Ag = 1:1) beklenmeyen ürün **XXIV**'ü verecek şekilde bir alkoksi karben ligandı sentezlemişlerdir. Fakat iki kat daha stokiyostride  $\text{Ag}_2\text{O}$  ilave ettiklerinde O-Ag etkileşimi olan bir Ag(I)NHC kompleks **XXV**'ü elde etmişlerdir (şema 1.26.) [111].



**Şema 1.26.** Arnold ve Edworthy'nin alkoksi gruplarına sahip Ag (I) NHC'leri sentezlemek için kullandıkları yöntem.

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

“Gümüş baz” yönteminde Ag<sub>2</sub>O veya başka bir bazik gümüş tuzu 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 (şema 1.27.) benzimidazolyum tuzun **XXVI** nolu kompleksi sentezlemek için, bazik faz transfer katalizörü kullanılan bir yöntem bildirmişlerdir [105]. Bu prosedür, gümüş oksit yöntemi ile aynı ürünleri verir (Şema 1.27.) [106].

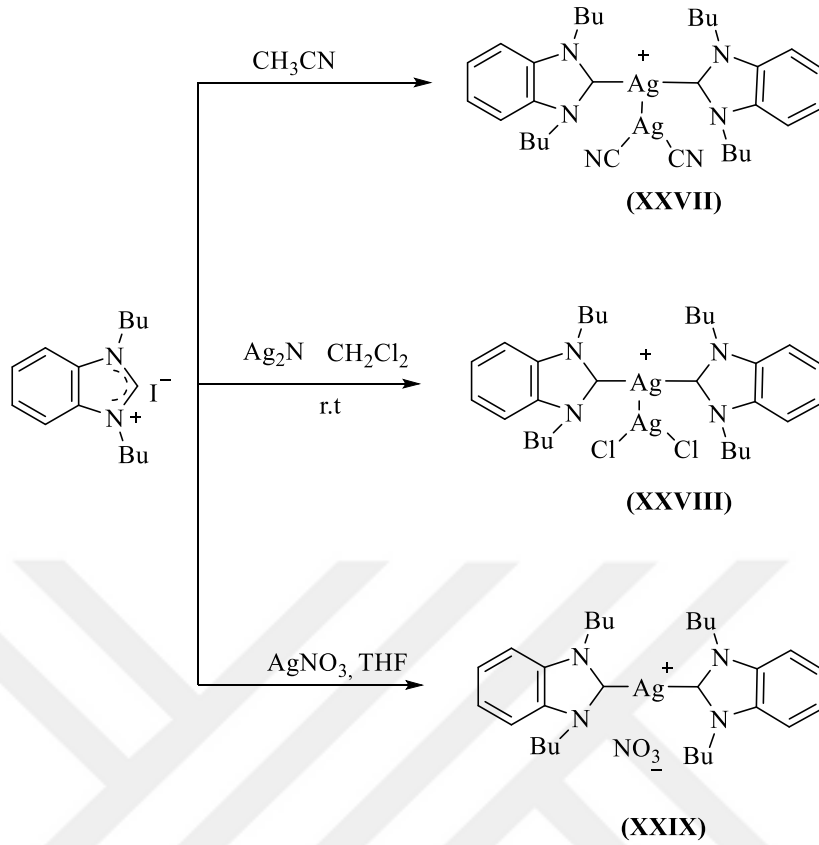


**Şema 1.27.** Gümüş(I)NHC'lerin baz varlığında sentezi.

### 1.3.1.4. Anyon değişim reaksiyonları ile Ag(I)NHC komplekslerinin sentezi

Halojen değişim reaksiyonları, kloroform gibi klorlu çözücülerde NHC-Ag kompleksleri sentezlenirken tespit edilmiştir. Danopoulos ve arkadaşları gümüş komplekslerini halojenür değişimini ile 1,2-dikloroetandaki reflüksünde sentezlemişlerdir.

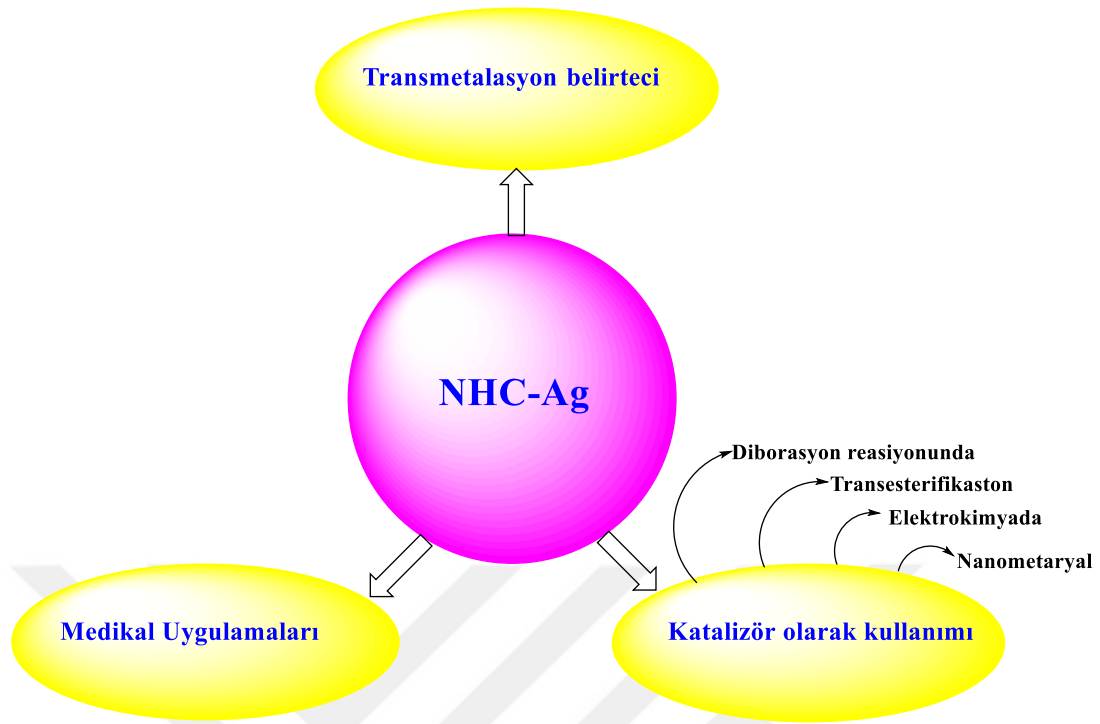
Huang ve arkadaşları, *N,N*-dibütilbenzimidazolyum iyodür tuzundan iyodür / anyon değişimi ile gümüş kompleksi **XXVII-XXIX** komplekslerini elde etmişlerdir (şema 1.28). Burada anyon değişiminin, tuz ve reaksiyon çözücüsü arasında gerçekleştiğini göstermişlerdir [112].



**Şema 1.28.** Ag(I)NHC komplekslerinin sentezi için iyodür / anyon değişim metodu.

### 1.3.2. NHC-Ag Komplekslerinin Kullanım Alanları

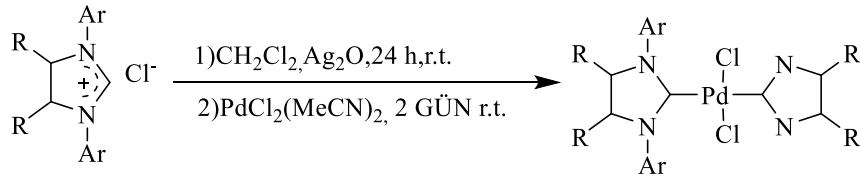
Ag-karben komplekslerinin kolay sentezlenebilmeleri ve diğer metallerle transmetalasyona uygun olmalarından dolayı bu kompleksler organometalik kimyada yükselen bir alanı oluşturmaktadır [106, 107]. Ek olarak bu kompleksler (Ag-NHC) bağlanma ve kimyasal yapı ile alakalı çok değişik özelliklere sahiptirler, ayrıca antikanser, antiproliferatif ve antimikrobiyal gibi birçok tıbbi uygulamaları mevcuttur [113-118].



Şekil 1.2. Ag(I)NHC komplekslerinin uygulama alanları.

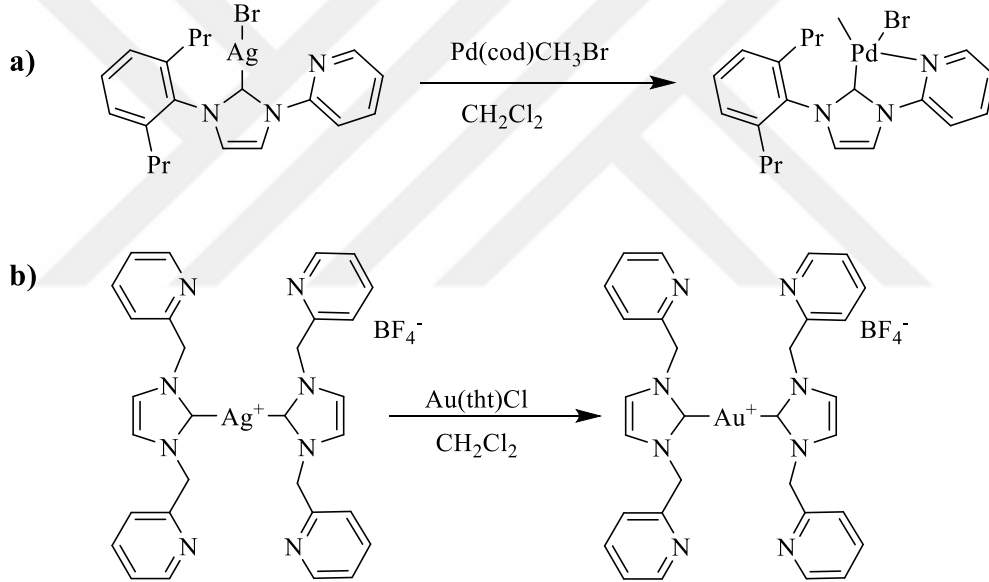
### 1.3.2.1. Transmetalasyon

Gümüş NHC kompleksleri iki kullanım alanı (transmetalasyon ve tıbbi uygulamalarda) nedeniyle çok önemlidir. Bazı NHC-metal kompleksleri güçlü bazlar kullanarak imidazolyum tuzlarının deprotonasyonu, sonrasında da istenilen metal ile reaksiyonu sonucunda elde edilirler. Ancak bazı metal-NHC komplekslerinin sentezinde bu yöntem uygun olmamaktadır. Bununla birlikte gümüş NHC kompleksleri ise daha ılımlı 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 aktarırlar. Transmetalasyon reaksiyonları ya izole bir gümüş(I) kompleksinden ya da *in situ* yöntemiyle uygulanabilmektedir. Şema 1.29 de görüldüğü gibi Pd-NHC'lerin Ag-NHC'lerden ya da onlara karşılık gelen tuzlarından doğrudan elde edilebilirler [106].



**Şema 1.29.** Pd-NHC'lerin transmetalasyon ile karşılık gelen tuzlarından direkt olarak elde edilmesi

Gümüş NHC'lerin transmetalasyonunda palladyum bileşikleri kullanılmaktadır. Bunlara örnek olarak; Pd(COD)Cl<sub>2</sub>, Pd(COD)Br<sub>2</sub> [113], Pd(COD)MeBr, Pd(COD)MeCl, PdCl<sub>2</sub>, [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> [113, 114] verilebilir. Tipik transmetalasyon reaksiyonları şema 1.30. **a** ve **b** 'de gösterilmektedir. **a** daki Ag-NHC kompleksi, DCM'de Pd(COD)CH<sub>3</sub>Br kullanılarak palladyum üzerine transfer edilebilir.



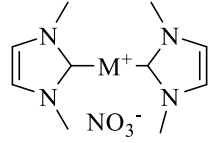
**Şema 1.30.** Tipik transmetalasyon reaksiyonları.

### 1.3.2.2. Gümüş NHC komplekslerinin medikal uygulamaları

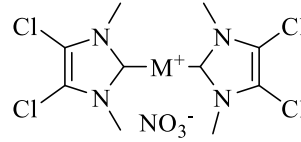
Gümüşün kullanımı, eski çağlardan bu yana bilinmektedir. Tarihte ilk kez Mısır'da kullanıldığı tahmin edilmektedir. 1940'lı yıllara kadar dünyada yaygın bir antibiyotik olarak kullanılan gümüşün bu antibiyotik özelliği geniş spektrumludur ve tüm bakterileri, virüsleri ve mantarları öldürme yeteneğine sahiptir. Gümüşün 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 [119]. RA (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.



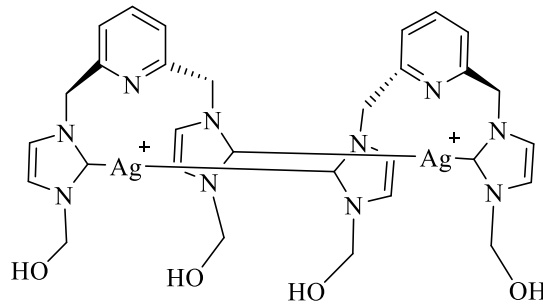
(XXX)



(XXXI)

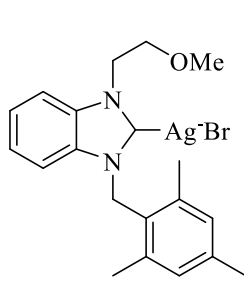
İki gümüş *N*-heterocyclic karbene kompleksleri, **XXX** ve **XXXI**'nin sentezi ve antimikrobiyal olarak kullanılması 2003 yılında araştırılmış ve bu çalışmada **XXX** ve **XXXI** komplekslerinin gümüş nitrata göre gümüş iyonunu daha yavaş bıraktığı rapor edilmiştir [120].

Bu kompleksler deiyonize suda kararlı olsalar da yavaş bozunmaları haftalar içinde olmaktadır. Asıl bozunmaları ise tuzlu solüsyondaki klor ile etkileşmeleri sonucu olmaktadır. Bu bozunma yolu deiyonize sudakinden daha hızlıdır. Gümüş katyonları ile halojen anyonları hemen gümüş halojenür oluştururlar. Fakat güçlü Ag(I)NHC (**XXXII**) bağından dolayı bozunma çok yavaş gerçekleşir. Gümüş katyonunun son hali AgCl olmayabilir. Bu gümüş komplekslerinin antimikrobiyal özelliklerinden sorumlu olan biyoaktif ve biyo yararlanma çeşitlilikleri tam olarak bilinmemektedir.

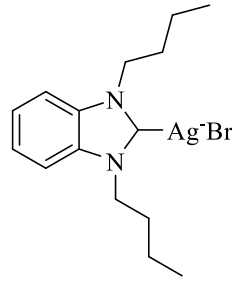


(XXXII)

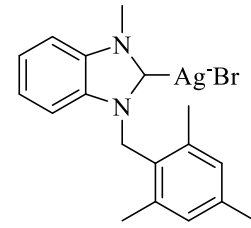
2010'da Özdemir ve arkadaşları birkaç Ag(I)NHC kompleksinin (**XXXIII-XXXVIII**) antimikrobiyal özelliklerini incelemiş, umut verici sonuçlar elde etmişlerdir. Ag(I)NHC'ler gram-positif, gram-negatif bakteriler ile mantarlara karşı antimikrobiyal etki göstermişlerdir [121].



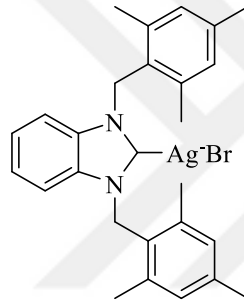
(XXXIII)



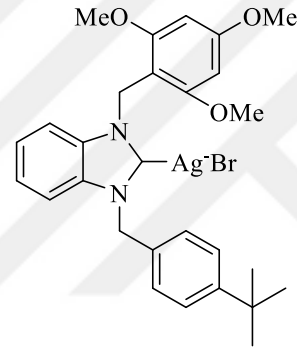
(XXXIV)



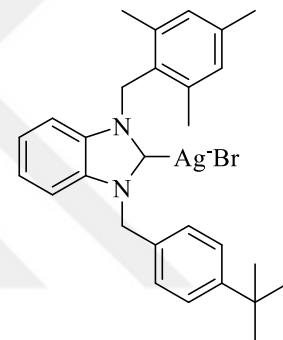
(XXXV)



(XXXVI)

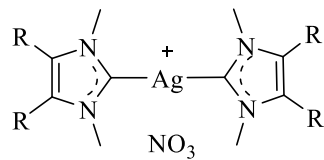


(XXXVII)



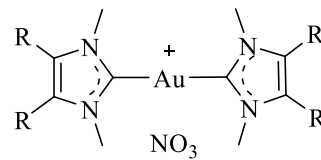
(XXXVIII)

Ag(I)NHC'ler antimikrobiyal aktivitelerinin yanında antikanser özellikleriyle de incelenmişlerdir. Youngs ve arkadaşları birkaç Ag-NHC (**XXXIX**) ve Au-NHC (**XL**) komplekslerini bu amaç için sentezlemişlerdir [122].

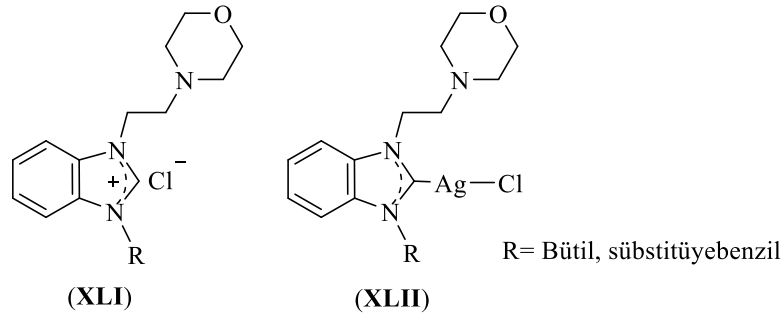


(XXXIX)

R= H, Cl



(XL)



Gök ve arkadaşları bir çalışmasında, bir dizi simetrik olmayan 2-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazolyum tuzular (XLI) ve bunların NHC-Ag(I) kompleksleri (XLII) sentezlenmişlerdir. 2-morfolinoetil sübstitüye 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.

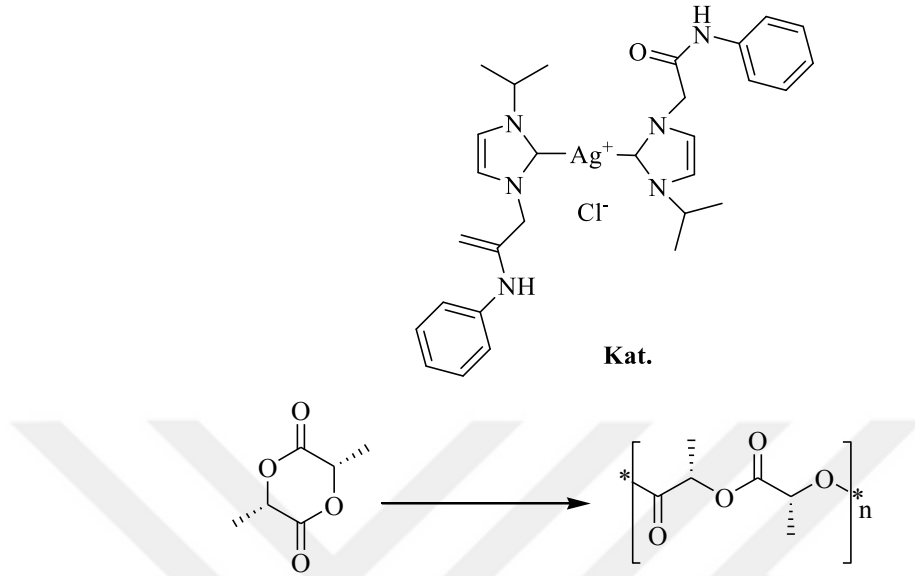
### 1.3.2.3. Katalizör olarak Ag(I)NHC kompleksleri

Birçok araştırmacıya göre NHC metal kompleksleri iyi bir katalizör olmak için güçlü potansiyele sahiptirler. Palladyum, rodyum, iridyum, rutenyum, bakır ve daha birçok metal, NHC kimyasında katalizör olarak kullanılabilir. Çetinkaya ve arkadaşları 2-fenilpiridin'in aril klorürlerle direkt alkilasyonunda bazı Ru-NHC komplekslerini katalizör olarak kullanmış ve bu katalizörlerin aktif olduklarını rapor etmişlerdir [123].

Bu amaç için bir seri imidazolidin-2-iliden türevi Ru(II)NHC kompleksi sentezlenmiş ve bu kompleksler direkt arilsyon reaksiyonlarında katalizör olarak test edilmiştir. Fakat Ag(I)NHC'ler şimdiye kadar katalizör olarak fazla kullanılmamışlardır. Bu muhtemelen onların tıbbi alandaki kullanılabilirliklerinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Ag(I)NHC'lerin katalizör olarak kullanılmasına sadece birkaç örnek verilebilir. Bunlardan biri aşağıda açıklanan halka-açılma polimerizasyon reaksiyonudur.

#### 1.3.2.3.1. Halka açılma polimerizasyon reaksiyonları

Ghosh ve arkadaşları bir Ag(I)NHC kompleksini halka açılma reaksiyonunda test etmiş ve bu komplekslerin diğer metal kompleksleri gibi iyi bir potansiyele sahip olduklarını belgelemişlerdir.



**Şema 1.31.** Halka Açılma Polimerizasyon reaksiyonları

### 1.3.2.3.2. Diborasyon reaksiyonları

E. Peris ve arkadaşları, Ag(I)NHC komplekslerini ve altın ya da platin içeren diğer bazı metal-NHC kompleksleriyle beraber diborasyon reaksiyonunda kullanmışlar ve umut verici sonuçlar elde etmişlerdir [124]. İnternal ve terminal alkenlerin Ag(I)NHC kompleksleri ile katalitik diborasyonu 1,2-bis(boronate)ester ara ürünlerinin oluşumunu sağlamak ve sonrasında da bu ara ürünler kendilerine karşılık gelen diollere oksitlenmektedir.

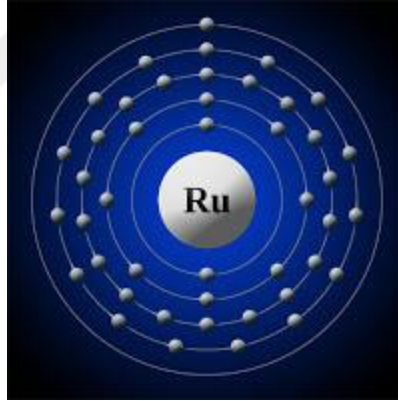
### 1.3.2.3.3. Nano maddelerde Ag(I)NHC kompleksleri

Uzun zincirli *N*-sübtite NHC'lere sahip olan Ag(I)-NHC komplekslerinin sıvı kristal özelliği gösterdikleri, (1) imidazolyum tuzlarıyla karışabildikleri ya da (2) bozunmalarında AgX<sub>2</sub>- ve X- anyonlarını verdikleri görülmüştür. Bu tür bileşiklere fazla Ag<sub>2</sub>O eklenmesi kararlı Ag NP'leri vermektedir. Bu komplekslerin NaBH<sub>4</sub> ile iki fazlı sistemde indirgenmeleri küresel Ag NP 'leri vermiştir. Bu tür Ag NP 'ler imidazolyum katyonlarının uzun zinciri ya da NHC'ler tarafından kararlı hale getirilmektedirler.

Submikrometre kürelerdeki polimerik imidazolyum tuzu üretilip,  $Ag_2O$  ile muamele edilerek Ag(I)-NHC polimeri meydana getirilmiştir. Bu polimer Cu(I)- ve Pd(II)-NHC polimerlerinin üretiminde kullanılmıştır ve bu polimerleri karakterize etmek için X-ray fotoelektron spektroskopisi (XPS) kullanılmıştır. Bu deneyler yine, transmetalasyondaki  $Ag_2O$  tekniğinin etkisini ve önemini bir kez daha kanıtlamıştır. Bu submikroplatformlar üzerine yapılacak ileri araştırmalar polimer destekli metal-NHC katalizörlerinin gelişmesini sağlayacaktır [125].

#### 1.4. NHC-Ru Kompleksleri

Rutenyum, simgesi Ru, atom numarası 44, atom ağırlığı 101,07 özgül ağırlığı 12,2 erime noktası 2334 °C olan gümüşümsü gri renkte, sert, son derece kırılğan ve nadir bir metalik elementtir. Periyodik tabloda 8B grubunda (geçiş metalleri grubu) 5. periyotta bulunur. Karl Klaus tarafından 1844'de Rusya'da keşfedilmiştir. Pentlandit ve piroksenit minerallerinde bulunur. Platin ve nikel rafinasyonunun bir yan ürünü olarak da elde edilir.

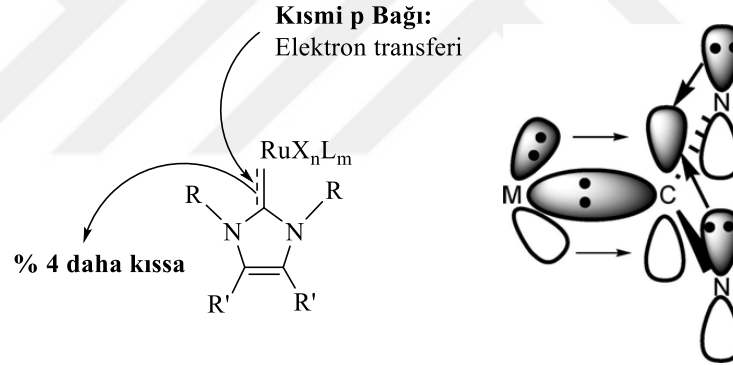


**Şekil 1.3.** Rutenyum atomu elektron kabuk modeli

Rutenyum daha çok alaşım alanında kullanılmaktadır. Titanyuma eklenen % 0.1 rutenyum, titanyumu 100 kat daha fazla korozyona karşı dayanıklı hale getirir. Küçük miktarlarda platin ve palladyumu sertleştirmek ve güçlendirmek için kullanılır. Bu alaşımlar, genellikle aşınmaya dayanıklı olması gereken elektrik kontak noktalarında kullanılır. Ayrıca uçak buji ateşleyici manyetonlarında da % 10 rutenyum içeren platin alaşımı kullanılır [126].

NHC'ler platin grubu metallerinin (pgm) hemen hemen hepsiyle çok değişik organometalik ve koordinasyon bileşikleri oluşturabilen ligandlardır [127,128]. Bu

bileşikler arasında rutenyum ve palladyum gibi önemli metaller de bulunmaktadır. Bu metallerin oluşturduğu bileşikler havaya karşı kararlılıkları, mükemmel katalitik özellikleri ve biyolojik uygulamalarıyla dikkat çekmektedir. Bu tür geçiş metali-NHC kompleksleri, önemli gelişmelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır [129,130]. Ticari olarak kolay bulunabilen ve depolanabilmesi kolay olan Ru-NHC kompleksleri geniş bir yelpazede dönüşümler verebilmekte, özellikle metatez (yer değiştirme) tepkimelerinde öne çıkmaktadırlar [130]. Bilgisayar ve kristallenme verilerinin birleşimiyle Ru-NHC komplekslerindeki bağlanma biçimleri incelenmiş ve bu komplekslerdeki Ru-karbon bağının, normal metal-karbon bağından % 4 daha kısa olduğu gözlenmiştir [131]. Bu kısalığın karben karbonunun hibridizasyonunun değişerek, daha çok p karakterini ortaya koymasından kaynaklandığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte doğal bağ analizlerine göre, NHC ligantlarının etkili trans etkisinin de etkili olduğu tahmin edilmektedir. (Şekil 1.4)



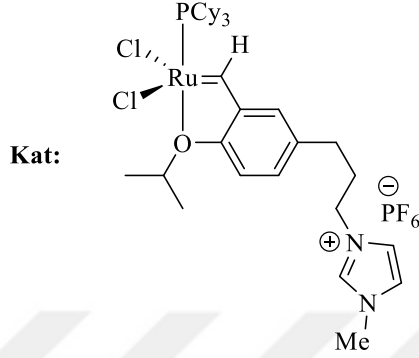
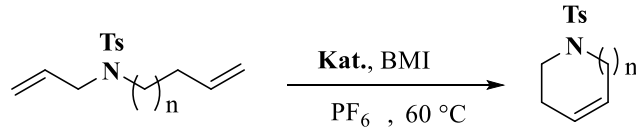
**Şekil 1.4.** Metal-NHC komplekslerinin elektronik ve yapısal özellikleri

Donör gruplarla (fosfan, amin, alkoksi, schiff bazı gibi) süstitüye olmuş NHC ligantları daha iyi sterik ve elektronik etki yaratarak metal komplekslerin daha iyi katalitik performans ortaya çıkartmaları sağlanmaktadır [132]. Birçok NHC ligandı platin-grup metalleri ile etkisi ve seçiciliği yüksek öncül katalizörler meydana getirerek hidrojenasyon, hidrojen transfer, hidroformilasyon, oksidasyon, isomerisasyon ve birçok C-C eşleşme reaksiyonları gibi temel organik kimya reaksiyonlarında kullanılmaktadır [133,134]. Rutenyum komplekslerinde çok kullanılan imidazolin-2-iliden ve dihidroimidazolin-2-iliden ligandları yerine son zamanlarda değişik *N*-heterosiklik karben ligandları kullanılmaktadır. Bu çeşitlilik, triazolin-2-iliden, benzimidazolin-2-iliden, tetrahidro

pirimidin-2-iliden gibi diğer heterosiklik karbenlerden, ve polisiklik halkalardan oluşabilmektedir [135].

#### 1.4.1. *in-situ* ortamda sentezlenen katalizörler

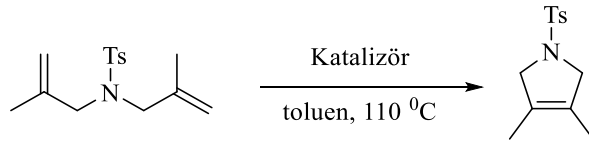
Kataliz alanındaki en önemli uygulamalar, NHC-pgm'lerin *in-situ* sentezlenen aktif katalitik sistemleridir [136]. Örnek olarak diarilimidazol(in)yum klorürler,  $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})_2]$  ile potasyum tert-butoksit ya da sodyum hidrit ile reaksiyonu sonucunda elde edilirler. Görünür ışık altında, *N,N*-diaril grupları içeren NHC ligantları ile süstitüe olmuş rutenyum komplekslerinin oda sıcaklığında bile siklik olefinlerin polimerizasyonunda aktif katalizörler oldukları kanıtlanmıştır [137]. Bu NHC ligantlarının sikloolefinlerin polimerizasyonu üzerine olan katalitik etkisi için imidazol halkasındaki C4-C5 bağının özellikle çift bağ olması gerekmediği, *N,N*-diaril gruplarının da çok önemli olmadığı, yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bununla beraber NHC ligandı üzerindeki fenil gruplarının tüm orto pozisyonlarının bloklanması, etkili öncül katalizörler elde etmede önemlidir. Bunun başarılabilmesi, muhtemelen karben ligantlarının orto-metaleşmesine yol açacak, dolayısıyla da koordinasyon alanı içindeki rutenyum metalinin aktif merkezlerini zayıflatacaktır [138]. Bazı rutenyum katalizörleri hem olefin metatezini hem de atom transfer radikal katılma reaksiyonlarını aynı anda katalize edebilmektedir (ATRA). Rutenyum ile katalizlenmiş metatezlerde, iyonik sıvılar bazı NHC tipi katalizörlerin kritik sınırlamalarını minimize etmektedirler. Bu sınırlamalar arasında düşük seviyedeki halkalaşmalar ve reaksiyon ürünlerinden rutenyumun tamamen uzaklaştırılması vardır. İmidazolyum içeren rutenyum katalizörleri çok geniş di- ve tri-süstitüye ya da oksijen içeren dienlerin oda sıcaklığında ve iyonik sıvılar eşliğinde etkili halka-kapatma metatezinde (RCM) oluşturdukları ürünler de eser miktarda (7.3 ppm/ru) rutenyum tespit edilmiştir [139]. Ayrıca, süstitüye dien ve enin substratlarının imidazolyum ekli rutenyum kompleks katalizörü (Hoveyda-Grubbs rutenyum kompleksi) eşliğinde oluşturulan RCM'leri mükemmel sonuçlar verdiği görülmüştür. Böylelikle imidazolyum ekli rutenyum komplekslerinin halkalaşmada çok önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur [140].



**Şema 1.32.** İmidazolyum ekli rutenyum kompleksi katalizörlüğünde halka kapanma reaksiyonu (RCM).

#### 1.4.2. Olefin metatezi

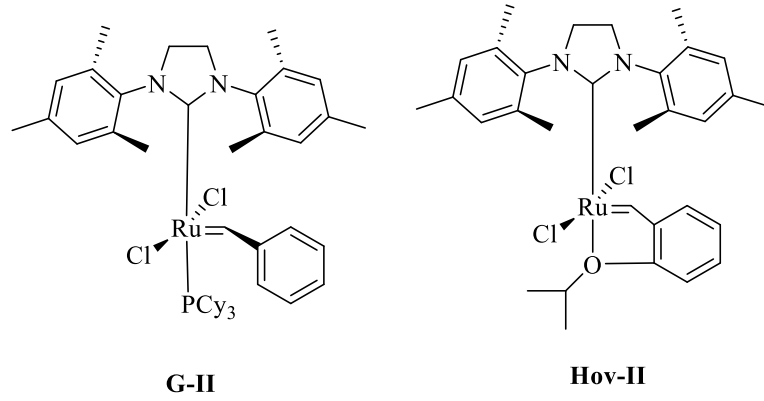
Olefin metatezi, karbon-karbon bağlarının oluşumunu temsil eden bir reaksiyondur [141]. Olefin metatezi yoluyla yeni C-C bağlarının oluşumu, endüstriyel dönüşümler de dahil olmak üzere modern kimyanın birçok alanda son derece önemli ve yararlı bir adımdır [142]. Bu tepkime ilk olarak gerçekleştirildikten sonra medikal ve polimer kimyasında geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Bilindiği gibi bu konu ile sentezledikleri rutenyum katalizörleri metatezde kullanarak bu alandaki çalışmalarından dolayı 2005 yılı Nobel kimya ödülü Yves Chauvin, Robert H. Grubbs ve Richard R. Schrock'a verilmiştir [143].



**Şema 1.33.** Olefin metatezi tepkimesi.

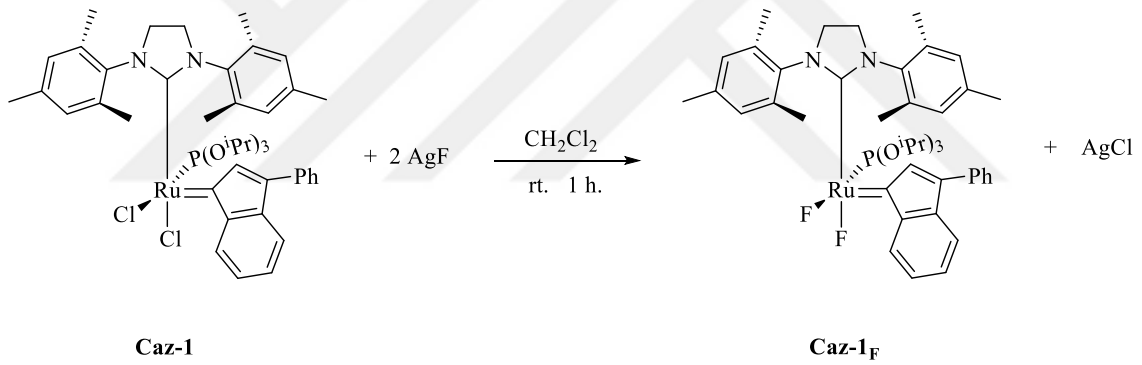
Olefin metatezinde kullanılan ve ticari olarak temin edilebilen rutenyum öncü katalizörler aşağıda verilmiştir.





**Şema 1.34.** Ticari olarak temin edilebilen rutenyum öncü katalizörler.

Stefano Guidone ve arkadaşları Caz-1 kompleksini AgF ile etkileştirip halojen değişimi ile rutenyumunflorlu komplekslerini elde etmişlerdir (şema 1.34). Hazırlanan komplekslerin olefin metatezi tepkimelerindeki aktiviteleri incelenmiştir [144].



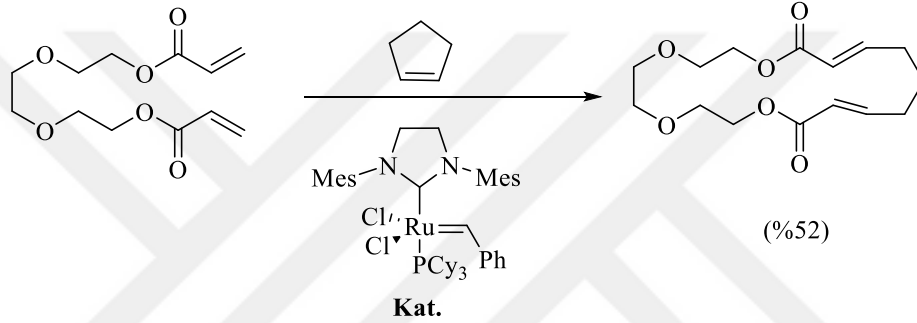
**Şema 1.35.** Caz-1<sub>F</sub> rutenyum öncü katalizör kompleksinin sentezi.

### 1.4.3. Asimetrik katalizörler

Kiral Ru-NHC komplekslerinin asimetrik katalizlemede ilginç uygulamaları gelişmektedir. Fakat elektronik ve sterik çeşitliliğin artırılması bu alandaki gelişmelerin önünü açmak için gereklidir. Kiral NHC modülleri organik sentezde katalitik sistemler yaratarak yüksek kullanılabilirlik için elverişli yollar açmaktadır. Bu yüzden kiral Ru-NHC kompleksleri asimetrik katalizde önemlidir. Yeni varyasyonlarda, oksazolinler kiral NHC ligantlarında asimetrik katalizde kullanılabilir güçlü, rijit yapısal bloklar oluşturmaktadırlar [145].

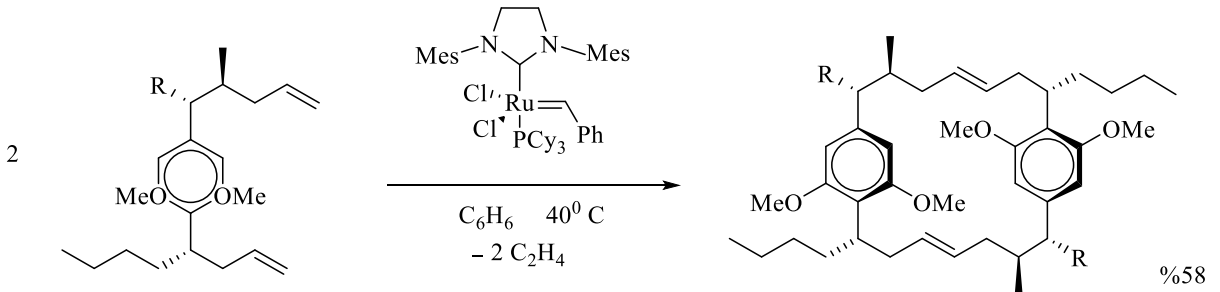
#### 1.4.4. Ru-NHC Komplekslerinin Sentetik Uygulamaları

Ru-NHC katalizörleri “birçok organik fonksiyon gruplarına karşı yüksek toleranslı” olarak bilinmektedirler. Literatürde geçen birçok örnek arasında [146], ilk önce yüksek fonksiyonlu sikloalkenlerin halka genişlemesi reaksiyonuna bakarsak, bu tür katalizleme metoduyla oldukça iyi verimde makrosiklikler elde edildiğini görebiliriz. Bu reaksiyon halka açılma metatez ve çapraz metatez ile gerçekleşmektedir (ROM-CM) [147] (Şema 1.36). Bir başka ilginç prosedür de Ru-NHC katalizörleri eşliğinde karbosiklik[7,7]-parasiklofan’lar, olefin çapraz-metatez dimerizasyonu yoluyla gerçekleştirilmektedir. [148] (şema 1.37).

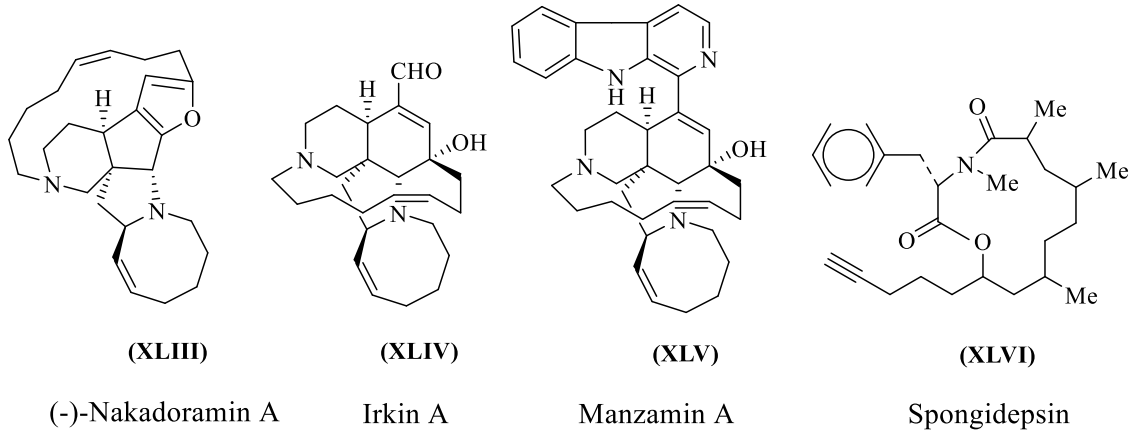


**Şema 1.36.** Makrosiklik bileşiklerin, ikinci nesil rutenyum ön katalizörleri kullanılarak ROM-CM (halka açılma metatezi ve çapraz metatez) yoluyla kaskad reaksiyonları yoluyla sentezi.

İkinci nesil rutenyum ön katalizörleri kullanılarak ROM-CM (halka açılma metatezi ve çapraz metatez) yoluyla kaskad reaksiyonları yoluyla 19 üyeli bir makro-bisikliklerin % 52'si tek adımlı bir işlemle üretilir.

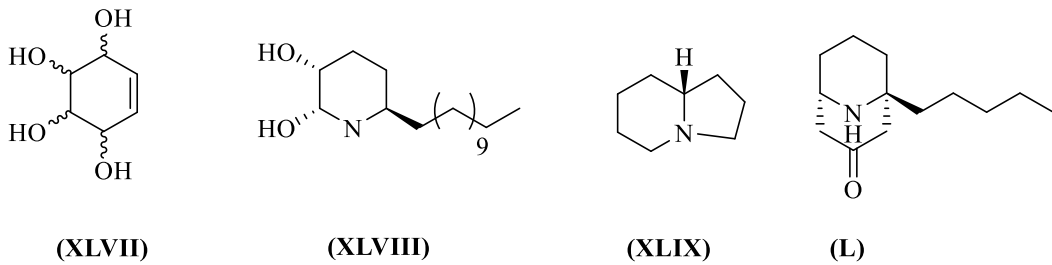


**Şema 1.37.** Ru(II)NHC ön katalizörleri kullanılarak çapraz metatez dimerizasyonu ile karbosiklik [7,7] -parasiklofanların sentezi.



**Şema 1.38.** NHC Ru ön katalizörleri ile doğal bileşiklerin RCM ile toplam sentezi

Hem yüksek aktivite hem de organik fonksiyonel gruplara karşı sergiledikleri yüksek toleranstan dolayı Ru-NHC kompleksleri hem doğal bileşik sentezlerinde kullanılmış hem de biyolojik olarak aktif kompleksler olarak rapor edilmişlerdir. Bu reaksiyonların birçoğu anahtar sentetik basamak RCM (halka-kapatma metatezi) sürecini içerir. Buna göre şema 1.38’de gösterilen doğal bileşiklerin sentezleri, Ru-NHC komplekslerinin katalizörlüğünde dienlerin RCM (halka-kapatma metatezi) reaksiyonları sonucunda elde edilmişlerdir [149]. **XLIV** ve **XLV** numaralı bileşiklerin hem fare kanser hücreleri üzerinde hem de antimikrobiyal aktivite olarak etkin oldukları görülmüştür. Bifosfan ve NHC-fosfan katalizörlerinin aktivite farkının önemli olduğu rapor edilmiştir [150]. Bifosfanlı katalizör kullanıldığında onbeşli azasiklo bileşiği %26 verimle sentezlenmiş, fakat fosfanlı katalizör kullanıldığında sekizli azasiklo bileşiği % 83 verimle elde edilmiştir.



Conduritol türevleri (-)-3-epi-Deoxoprosopinine      (-)-Coniceine      (-)-Adaline

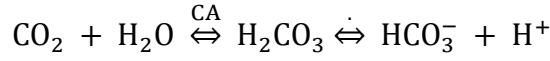
**Şema 1.39.** Biyolojik olarak aktif bileşiklerin NHC-Ru ön katalizörleri ile RCM ile sentezi.

Birçok kanser hücresine karşı güçlü sitotoksik ve antiproliferatif etkisi kanıtlanmış olan Spongidepsin **XLIV** bileşiği de halka kapama stratejisiyle sentezlenmiştir [150]. Conduritol 5 türevleri galactitol, D-mannitol ve D-glucitol'un Tebbe olefinasyonundan sonra Ru-NHC kompleksi eşliğinde RCM reaksiyonu ile elde edilmektedir [151]. (şema 1.39). Kendilerine karşılık gelen dienlerden yüksek verimle (70-90%) elde edilen polihidroksi bileşikler, ikinci jenerasyon Grubbs katalizörü ile elde edilmiştir. Ayrıca, trisübstitüye piperidin (-)-3-epi-deoxoprosopinine **XLVIII**, sekiz basamakta dihidroimidazolidin-2-iliden rutenyum kompleksi katalizörü eşliğinde, ara dien ürününün RCM reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir [152]. Ek olarak, en basit indolizidin alkaloid olan (-)-coniceine **7**, birçok yolla farklı kaynaklardan elde edilmiştir. Bu sentezde indozilidin kısmı ara ürün dien'in dihidroimidazolidin-2-iliden rutenyum kompleksi aracılığıyla RCM (halka-kapatma metatezi) reaksiyonuyla elde edilmiştir [153]. Aynı rutenyum kompleksleri (-)-adaline **L**, gibi azot içeren tek atom köprülü bisiklik alkaloidlerin elde edilmesinde de oldukça etkilidir [154].

### 1.5. Enzim İnhibisyonu

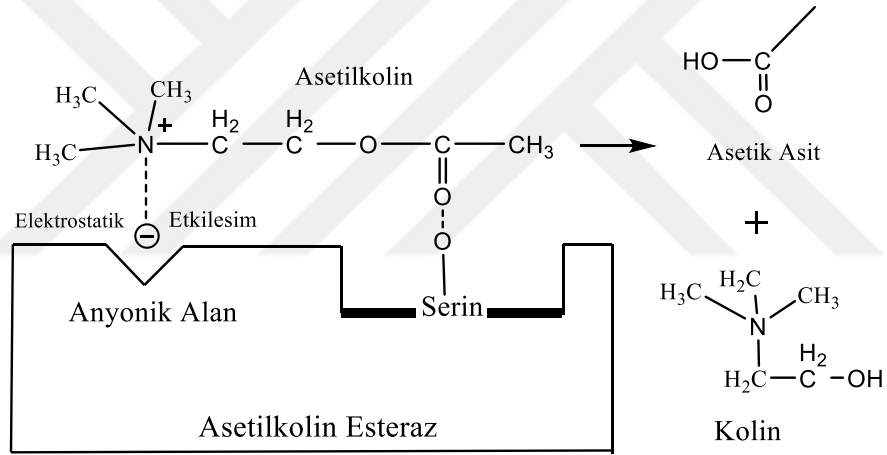
Enzimlerin hem *in vivo* hem de *in vitro* aktivitelerinin, bazı bileşikler tarafından azaltılması veya tamamen yok edilmesine inhibisyon denir. Enzimi inhibe eden bileşiklere de inhibitör adı verilir.

Karbonik anhidraz (hCA; E.C.4.2.1.1) genel olarak metabolik CO<sub>2</sub> transportunun sağlamanın yanı sıra, birçok dokuda, H<sup>+</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>'in birikiminde de rol almaktadır. Bu dokular arasında böbrek, gastrit mukoza ve göz lensini sayabiliriz. Bunlardan başka histokimyasal metodlarla, tükürük bezleri, kaslar, sinir miyelin kılıfı, pankreas, prostat ve endometrium dokularda da CA'ya rastlanmış ve bunların bazıları saflaştırılarak, biyokimyasal özellikleri incelenmiştir. Eritrosit CA'sının en önemli fonksiyonu ise, doku kılcal damarlarında, metabolizma ürünü olan CO<sub>2</sub>'i H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'e, akciğer pulmoner kapilerde ise H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'i CO<sub>2</sub>'e dönüşmesi reaksiyonunu katalizleyerek, solunum olayında yer almaktadır. Karbonik anhidrazın bilinen on altı izoenziminden üçü olan CA I, II ve III kristallendirilmiş ve bu izoenzimlerinin yapıları hakkında çok detaylı bilgiler tespit edilmiştir. Bu üç önemli izoenzim de hücrelerin sitoplazmasında çözünmüş halde bulunmaktadır. Molekül ağırlıkları ise 28 kilo dalton olup, 259 amino asitten ibaret tek bir polipeptid zincirine sahiptir [155,156].



**Şekil 1.5** Enzim reaksiyonu.

Asetilkolin esteraz enzimi (E.C. 3.1.1.7), vücutta merkezi ve periferal, kolinerjik ve adrenerjik, sinir ve kas dokusunda, eritrositlerde ve plasental dokuda bulunmaktadır. Asetilkolin esteraz enzimi sinaptik boşluklardaki asetilkolini asetat ve koline parçalayarak inaktive eden enzimdir. Enzim reaksiyonu Şekil 1.6 'da gösterilmektedir. Kolinesterazlar; ACh, bütirikolin ve asetiltiyokolinyodid gibi çeşitli kolin türlerinin ayrıştırılma reaksiyonlarını katalizleyen enzimlerdir. AChE ve bütirikolinesteraz (BChE; E.C 3.1.1.8) en bilinen kolinesteraz enzimleridir. Bir adet AChE enzim molekülü dakikada  $4 \times 10^5$  adet ACh molekülünü hidrolize eder ve 150 ms'lik turnover süresi, onu en etkin hidrolitik enzim yapar. [157, 158]



**Şekil 1.6** AChE enziminin asetilkolinle etkileşimi

BChE diğer bir kolinesteraz türüdür. BChE karaciğerde sentezlenir ve kana salınır. Ayrıca bu enzim yağ dokusu, ince bağırsak, akciğer ve beyin ak maddesi gibi pekçok dokuda da bulunur. Beyinde ve plazmada çözülmüş olarak bulunur. Bunun yanında bazı balıklarda ve kas dokusunda da önemli boyutta BChE aktivitesi olduğu saptanmıştır. BChE ise metabolizmada bütirikolini (BCh), bütirat ve koline hidrolizleyerek katalizler [159,160].

$\alpha$ -Glukozidazlar (E.C.3.2.1.20,  $\alpha$ -D-glukozit glukohidrolaz, ekzo- $\alpha$ -1,4-glukozidaz) hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalarda karbonhidrat metabolizması sırasında önemli rol oynarlar. Mikroorganizma hücrelerinde oldukça yaygın olup çeşitli maya, bakteri ve küflerden hücre içi, hücre dışı, veya hücreye bağlı şekilleri saflaştırılarak karakterize

edilmiştir. Mikroorganizmalar tarafından nişasta molekülün parçalanmasının son aşaması  $\alpha$ -glukozidaz enzimler ile gerçekleştirilir. DM'yi tedavi etmek için kullanılan terapötik yollardan biri, polisakkarit molekülleri hidrolize edebilen ve bunları monosakarite veya basit şeker birimlerine dönüştürebilen enzimlerin inhibisyonunu içerir. Bu tür bir enzim, örneğin  $\alpha$ -glukosidaz, disakkarit moleküllerini hidrolize ederek glukoza etki eder [161,162].

## 1.6. Çalışmanın Amacı

Organik ve organometalik bileşikler ile ilgili bilimsel çalışmalar gösteriyor ki bu bileşikler hayatımızın her aşamasında bizleri çepeçevre kuşatmıştır. İlaç endüstrisi, boya sanayisi, tekstil, kozmetik ve temizlik ürünleri, kauçuk, lastik, asfalt yapımı ve elektronik yapılar gibi birçok alanda organik ya da organometalik bileşikler kullanılmaktadır.

Kimyasalların hayatımızın her aşamasına girmesinin olumsuz etkileri kaçınılmazdır. Son yıllarda kimyasalların dizaynı, üretimi ve kullanımı sırasında ve sonrasında ortaya çıkacak kirlilikleri azaltan yenilikçi yaklaşımlar ön plandadır. Bu sebeple kimyacılar çalışmalarını artırmıştır. Yakın zamanda “Yeşil Kimya” olarak bilinen yeni bir kavram ortaya atılmıştır. Yeşil kimya, kimyasal ürünlerin ve onların üretimi sürecinde çevre ve canlı sağlığına zararlı maddelerin oluşumunu engelleyici ve önleyici yöntemlerin bulunması, planlanması ve geliştirilmesini hedefleyen bir slogandır. Bir reaksiyonun “yeşil kimya” kavramı ile uyumlu olabilmesi için tek bir reaksiyon basamağı içermesi, atık üretmemesi, yenilenebilir olması, daha ucuz ham maddelerin kullanılması, güvenli ve çevresel olarak kullanılabilir olması gerekmektedir. Bunun için de, enerji verimliliği, çözgen değişimi ve katalizörler önemli çalışma alanlarını oluşturmaktadırlar. Özellikle enerji açısından daha verimli bir süreç olan katalizörlerin kullanımı çok önemlidir. Katalizörler istenmeyen ürünleri en aza indirmekle birlikte kirliliği azaltır ve daha verimli bir hammadde kullanımı sağlar. Bu nedenle katalizörler sınırlı kaynakların etkin kullanımı ve çevreyi koruma için çok önemli kimyasallardır.

Son zamanlarda, geçiş metallerinin NHC ligantlarıyla oluşturdukları geçiş metali-NHC kompleksleri genellikle katalizör olarak kullanılmaktadır. NHC ligantlarının kuvvetli  $\sigma$ -verici, zayıf  $\pi$ -alıcı, yüksek sıcaklık ve hidrolize karşı M-C bağının kararlılığı, oksidasyona dayanıklılığı, hava bileşenleri ve neme karşı kararlılığı ve yapısal çeşitlilik (kelat etki, kirallik, fonksiyonelleşme, immobilizasyon) gibi eşsiz özellikleri bu tür ligantları popüler yapmıştır.

Bununla birlikte, NHC ligantları ve onların metal-NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Elde edilen sonuçların umut verici olması çoğu kimyacıları bu alanda çalışmaya sevk etmektedir. Başta kanser olmak üzere çağımızın en büyük problemi olan hastalıkların tedavisi için denenen farklı metal-NHC kompleksleri umut verici sonuçlar sergilemektedir.

Yukarıda bahsi geçen nedenlerden dolayı bu çalışmada; çevre dostu proseslerin geliştirilmesi maksadıyla reaksiyon esnasında su veya daha az toksik çözümlerin kullanımına imkan sağlayacak 2(4-hidroksifenil)etil süstitüentli ligand içeren NHC öncülleri (**1a-g**), Ag(I)NHC (**2a-g**), NHC-Pd-3-klorpiridin (Pd-PEPPSI) (**3a-g**), ve Ru(II)NHC (**4a-e**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu amaçlanmıştır. Sentezlenecek NHC öncüllerinin (**1a-g**) asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenecektir. Bununla birlikte sentezlenecek Pd-PEPPSI (**3a-g**) komplekslerinin direkt arilasyon reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri incelenecektir. Son olarak, sentezlenecek Ag(I)NHC (**2a-g**) komplekslerinin  $\alpha$ -glikozidaz, asetilkolinesteraz, bütirikolinesteraz ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenecektir.

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

Sentezlenen maddelerin neme ve havaya karşı hassas olmaları nedeniyle deneylerimizin çoğu inert ortamda gerçekleştirilmiştir. Tepkimede kullanılan cam malzemeler tepkime gerçekleşmeden önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırılıp kuru argon gazı ile doldurulmuştur. Çözücü ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemlere göre inert ortamda kurutuldu ve saflaştırıldı [163].

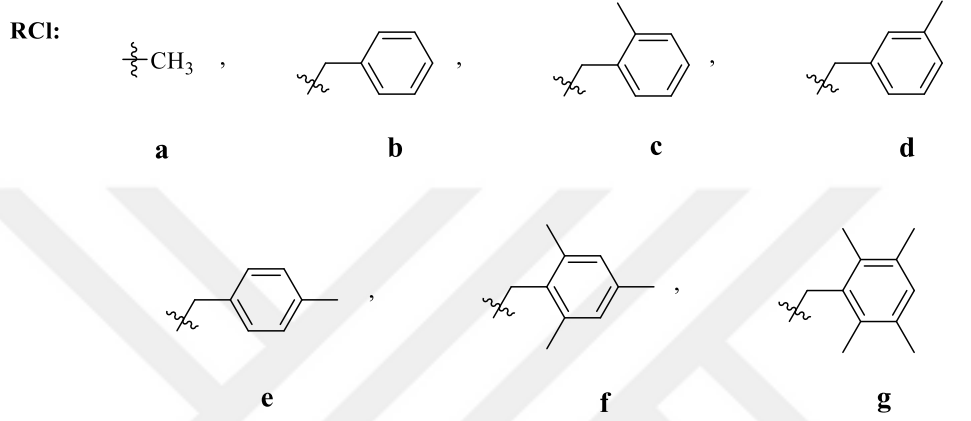
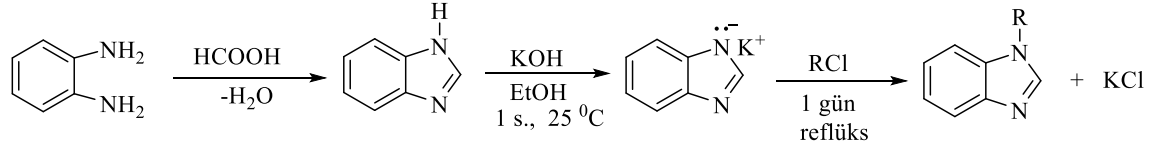
Kullanılan reaktiflerin bir kısmı ticari olarak Aldrich, ve Merk firmalarından satın alındı. Ticari olarak satın alınan kimyasallar; *o*-fenilendiamin, potasyum hidroksit, 2-(4-hidroksifenil)etil bromür, metil iyodür, benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2,4,6-trimetilbenzil klorür, 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorür, etil alkol, pentan, hekzan, dietileter, diklorometan, kloroform, dimetilsülfoksit, palladyum klorür, gümüş oksit ve dimetilformamit.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik cihazlar kullanılarak aydınlatıldı. NMR spektrumlarının bir kısmı İnönü Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda CDCl<sub>3</sub> ve DMSO.d<sub>6</sub> çözücüleri kullanılarak Bruker Ultra Sheild 300 MHz spektroskopisinde, bir kısmı ise İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde CDCl<sub>3</sub> ve DMSO.d<sub>6</sub> çözücüleri kullanılarak Bruker Ultra Sheild 400 MHz spektroskopisinde alındı. FT-IR spektrumları 400-4000 cm<sup>-1</sup> aralığında Perkin Elmer Spectrum 100 spektrometresi kullanılarak alındı. Element analizleri CHNS-932 LECO cihazında İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde (İBTAM) yapıldı. Erime noktaları, elektrotermal erime noktası tayin cihazı Electrothermal-9200 ile belirlendi.

Tek kristal X-ışını kırınım verileri Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü tarafından Agilent Xcalibur Eos Difraktometre kullanılarak yapıldı. Tek kristal X-ışını kırınım verileri oda sıcaklığında Crys AlisPro yazılımı ile grafit-monokromasyonlu Mo-K $\alpha$  radyasyonu ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) kullanan bir Eos-CCD dedektörü ile bir Rigaku-Oxford Xcalibur kırınım ölçerinde toplandı.



## 2.1. *N*-süstitüye Benzimidazollerin Sentezi



**Şema 2.1.** *N*-süstitüye Benzimidazollerin Sentezi.

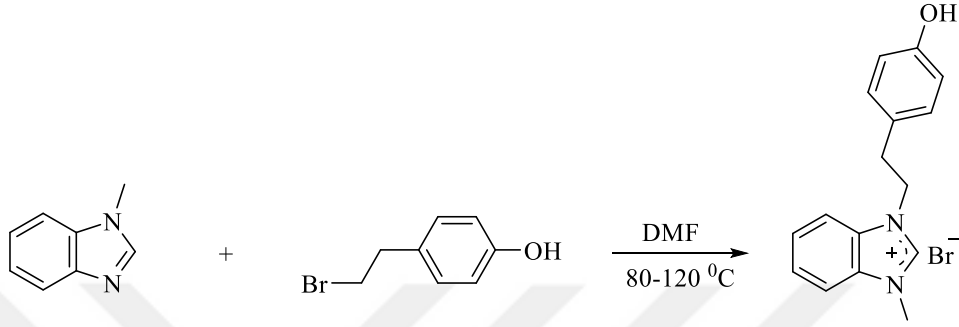
*o*-fenilendiamin (25 g, 231 mmol) içerisinde 20 mL formik asit ve 2 mL su bir balona konularak 2 saat su banyosunda reflüks edildi. Reflüks işlemi bittikten sonra karışım bir behere alındı. 200 mL NaOH (14 g, 350 mmol) çözeltisi hazırlandı. Beherdeki karışım, NaOH çözeltisi ile nötralleştirildi. İşlem pH kâğıdı ile kontrol edilerek yapıldı. Açık krem renkli bir çökelek oluştu. Oluşan çökelti buzlu su ile birkaç defa yıkandı. Temizlenen çökelek 600 mL su içerisinde çözündü. Çözeltiye aktif kömür eklenerek yarım saat kaynatıldı. Karışım sıcakken süzgeç kâğıdından süzüldü. Süzüntü kristallenmeye bırakıldı. Beyaz renkli benzimidazol kristalleri (e.n.: 174-176 °C) elde edildi.

25 mL etil alkol içerisinde benzimidazol (10 g, 85 mmol) çözündü. Stokiyometrik hesaplama ile KOH (4.76 g, 85 mmol) ilave edilerek oda koşullarında 1 saat karıştırıldı. Alkil halojenür (85 mmol) ilave edilerek yağ banyosunda 1 gün reflüks edildi. Karışım soğutulup süzgeç kâğıdından süzüldü. Süzgeç kâğıdındaki katı (KCl tuzu) soğuk etil alkol ile yıkandı. Süzüntüdeki etil alkolün fazlası vakumda uçuruldu. Ham ürün damıtılarak *N*-süstitüye benzimidazoller elde edildi [164].

## 2.2. 1,3-Disübstitüye Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 1a-g

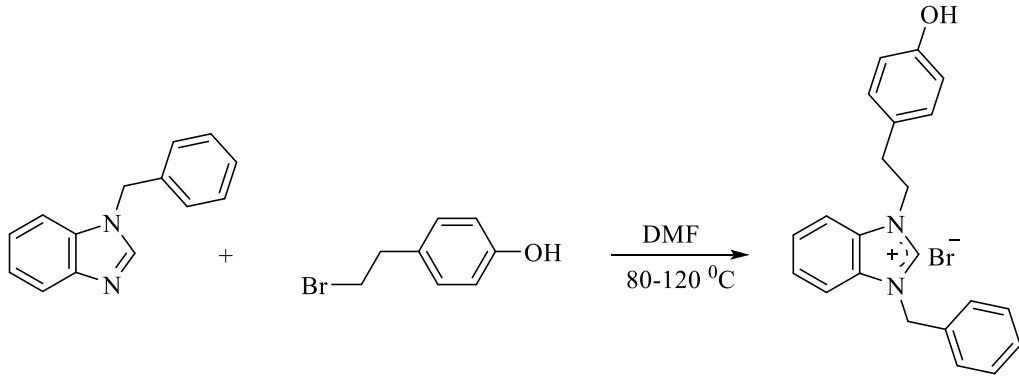
Yedi tane yeni 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları kuarternizasyon yöntemi ile sentezlendi.

### 2.2.1. 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum bromür, 1a



1-metilbenzimidazol (106 mg, 8 mmol) ve 2-(4-hidroksifenil)etil bromür (161 mg, 8 mmol) DMF (4 mL) içerisinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 24 saat boyunca 70-80 ° C'de ve 2 saat boyunca 100-110 °C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Sonra DMF'in bir miktarı vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına dietil eter ilave edilerek tuz çöktürülerek süzöldü. Süzöntü iki defa eter (2x20 mL) ile yıkandı ve vakumda kurutuldu. Ham ürün, oda sıcaklığında etil alkol / dietileter karışımında (1:3) kristallendirildi. Verim: % 91 (242 mg.), e.n.: 212-213 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1567  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{OH}}$ : 3807  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$ : C: 57.67; H: 5.14; N: 8.41. Bulunan: C: 57.63; H: 5.11; N: 8.43.

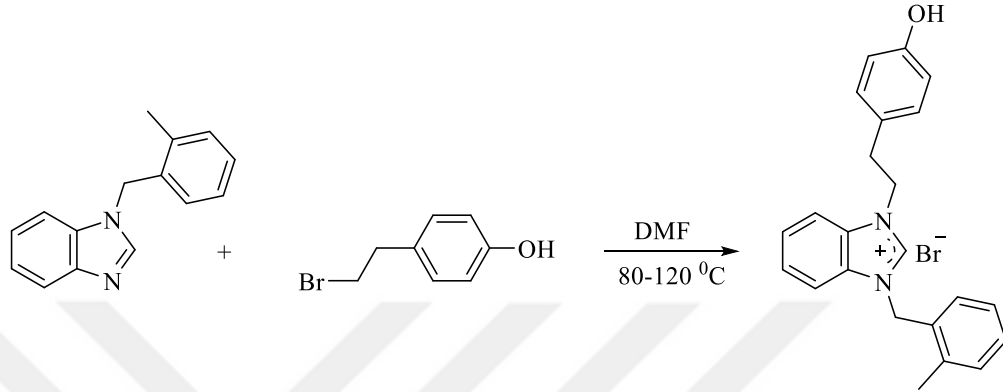
### 2.2.2. 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazolyum bromür, 1b



**1b** bileşiği **1a** ile aynı prosedüre göre, 1-metilbenzimidazol yerine 1-benzilbenzimidazolden (166 mg, 8 mmol) sentezlendi. Verim: % 84 (275 mg). e.n.: 160-

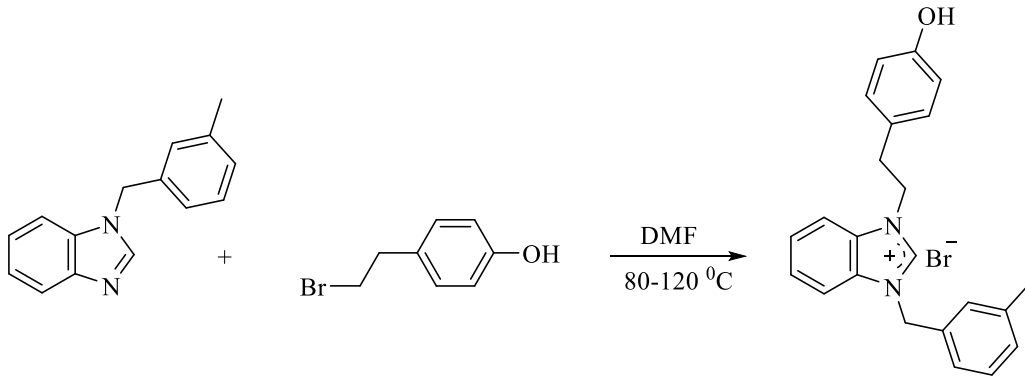
161 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1559  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{OH}}$ : 3545  $\text{cm}^{-1}$  .% Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$ :  
C: 64.56; H: 5.17; N: 6.84. Bulunan: C: 64.58; H: 5.15; N: 6.87.

### 2.2.3. 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1c



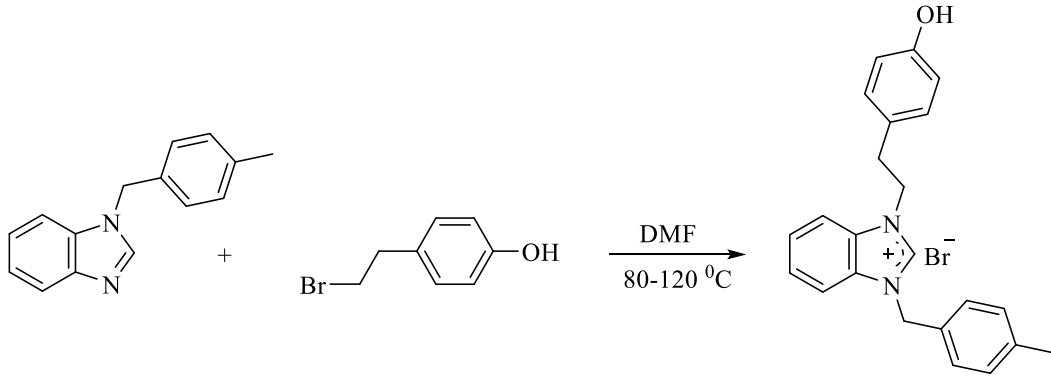
**1c** bileşiği **1a** ile aynı prosedüre göre, 1-metilbenzimidazol yerine 1-(2-metilbenzil)benzimidazolden (155 mg, 7 mmol) sentezlendi. Verim: % 80 (237 mg). e.n.: 270-271 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1566  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{OH}}$ : 3810  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}$ : C: 65.25; H: 5.48; N: 6.62. Bulunan: C: 65.21; H: 5.50; N: 6.64.

### 2.2.4. 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1d



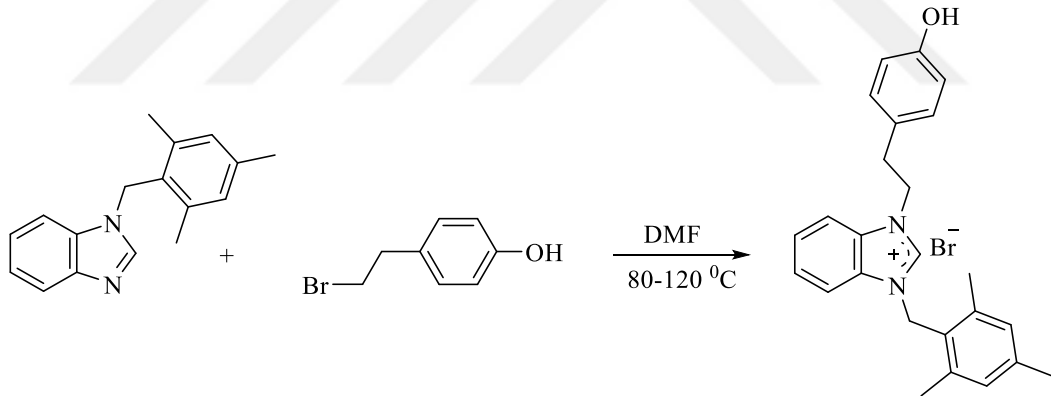
**1d** bileşiği **1a** ile aynı prosedüre göre, 1-metilbenzimidazol yerine 1-(3-metilbenzil)benzimidazolden (155 mg, 7 mmol) sentezlendi. Verim: % 78 (231 mg). e.n.: 227-228 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1565  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{OH}}$ : 3844  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}$ : C: 65.25; H: 5.48; N: 6.62. Bulunan: C: 65.22; H: 5.53; N: 6.60.

### 2.2.5. 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1e



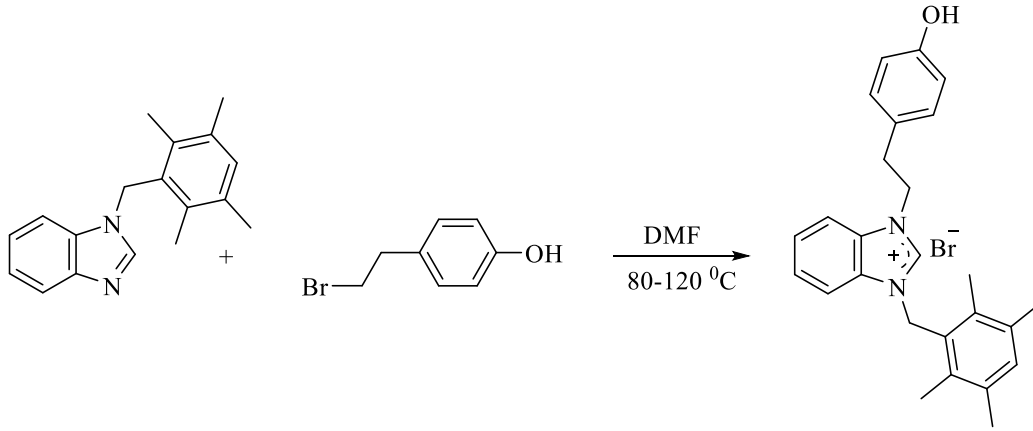
**1e** bileşiği **1a** ile aynı prosedüre göre, 1-metilbenzimidazol yerine 1-(4-metilbenzil)benzimidazolden (155 mg, 7 mmol) sentezlendi. Verim: % 81 (240 mg). e.n.: 165-166 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1559  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{OH}}$ : 3636  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}$ : C: 65.25; H: 5.48; N: 6.62. Bulunan: C: 65.20; H: 5.51; N: 6.65.

### 2.2.6. 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1f



**1f** bileşiği **1a** ile aynı prosedüre göre, 1-metilbenzimidazol yerine 1-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolden (150 mg, 6mmol) sentezlendi. Verim: % 87 (235 mg). e.n.: 109-110 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1560  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{OH}}$ : 3780  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}$ : C: 66.52; H: 6.03; N: 6.21. Bulunan: C: 66.50; H: 6.07; N: 6.19.

### 2.2.7. 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1g**

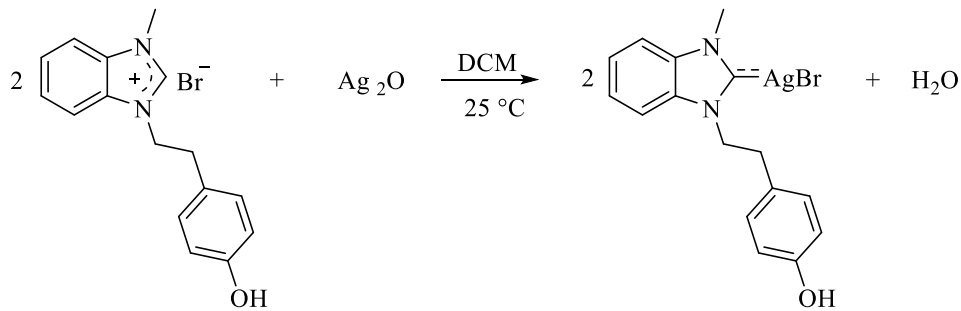


**1g** bileşiği **1a** ile aynı prosedüre göre, 1-metilbenzimidazol yerine 1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolden (158 mg, 6mmol) sentezlendi. Verim: % 82 (229 mg) e.n.: 116-117 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1559  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{OH}}$ : 3795  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}$ : C: 67.10; H: 6.28; N: 6.02. Bulunan: C: 67.13; H: 6.26; N: 6.04.

### 2.3. Fonksiyonel Grup İçeren Gümüş Komplekslerinin Sentezi, **2**

Yedi tane yeni 2-(4-hidroksifenil)etil fonksiyonel grubunu içeren Ag(I)NHC kompleksleri, karben öncülleri (**1a-g**) ve  $\text{Ag}_2\text{O}$ 'nun tepkimesinden sentezlendi.

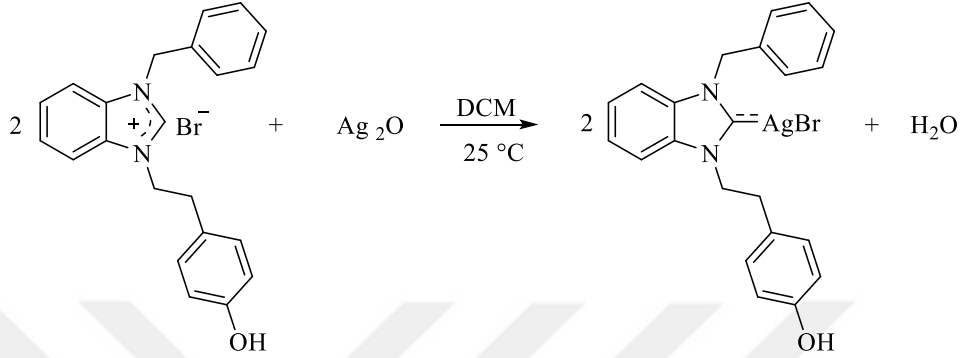
#### 2.3.1. Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}gümüş(I), **2a**



1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum bromür (0.5 g, 1.5 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.173 g, 0.75 mmol) ve moleküler elek (2-4 tane) DCM (25 mL) içerisinde 2 gün oda sıcaklığında alüminyum folyoya sarılı halde karıştırıldı. Bu süre sonunda, reaksiyon karışımı selit üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM / dietil eter karışımında kristallendirildi. Verim: % 68 (0.449 g). e.n.: 160-162 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1457  $\text{cm}^{-1}$

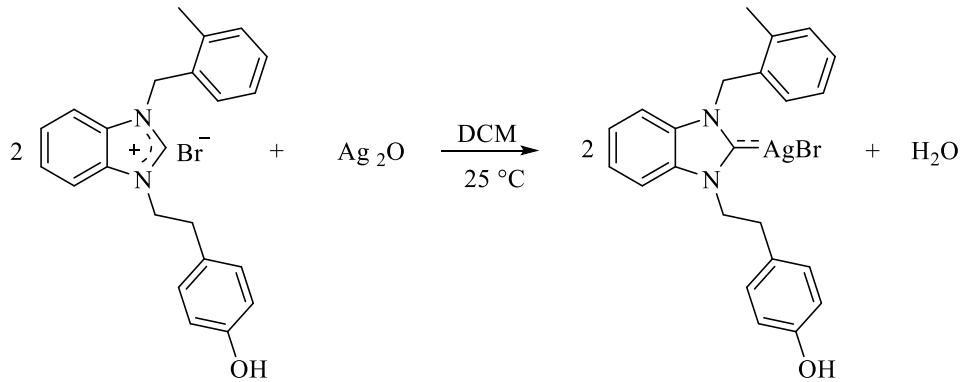
<sup>1</sup>;  $\nu_{(O-H)}$ : 3848  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{AgBrN}_2\text{O}$ : C: 43.67; H: 3.66; N: 6.37. Bulunan: C: 43.58, H: 3.61, N: 6.43.

### 2.3.2. Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 2b



**2b** bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazolyum bromürden (0,6 g, 1,5 mmol) sentezlendi. Verim: % 65 (0.503 g); e.n: 268-270  $^\circ\text{C}$ ;  $\nu_{(\text{CN})}$ : 1397  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(O-H)}$ : 3856  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{AgBrN}_2\text{O}$ : C: 51.19; H: 3.91; N: 5.43. Bulunan: C: 51.15, H: 3.96, N: 5.39.

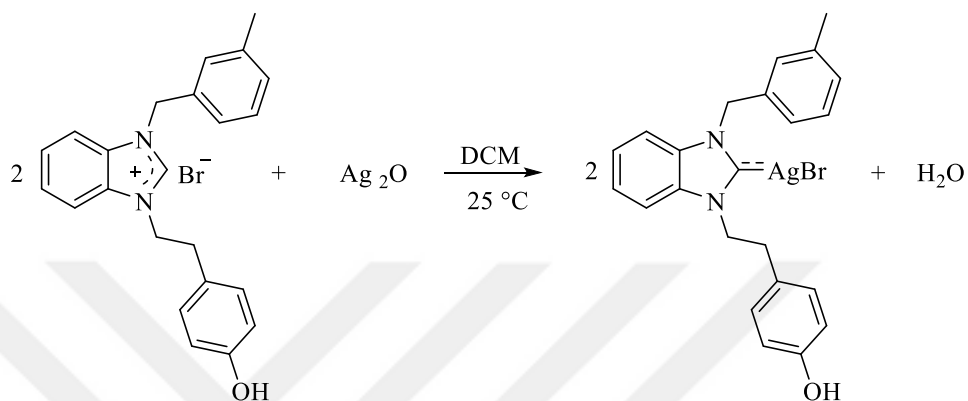
### 2.3.3. Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 2c



**2c** bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromürden (0,6 g, 1,5 mmol) sentezlendi. Verim: % 59 (0.469 g); e.n: 158-159  $^\circ\text{C}$ ;  $\nu_{(\text{CN})}$ : 1399  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{OH})}$ : 3861  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi:

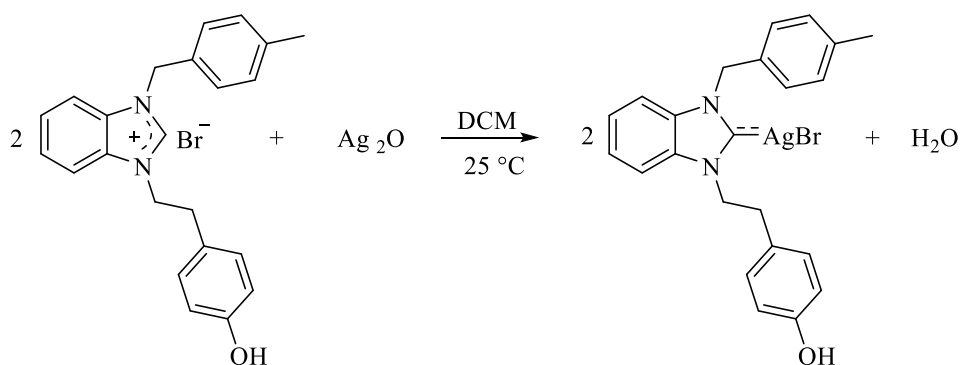
Hesaplanan  $C_{23}H_{22}AgBrN_2O$ : C: 52.10; H: 4.18; N: 5.28. Bulunan: C: 52.15, H: 4.21, N: 5.32.

#### 2.3.4. Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 2d



**2d** bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromürden (0,6 g, 1,5 mmol) sentezlendi. Verim: % 62 (0.493 g); e.n: 140-142  $^\circ\text{C}$ ;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1395  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{O-H}}$ : 3867  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan  $C_{23}H_{22}AgBrN_2O$ : C: 52.10; H: 4.18; N: 5.28. Bulunan: C: 52.18, H: 4.25, N: 5.22.

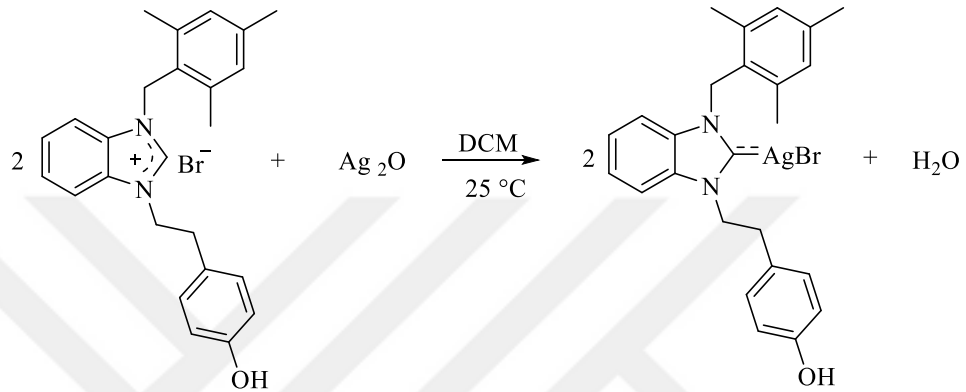
#### 2.3.5. Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 2e



**2e** bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromürden (0,6 g, 1,5 mmol) sentezlendi. Verim: % 60

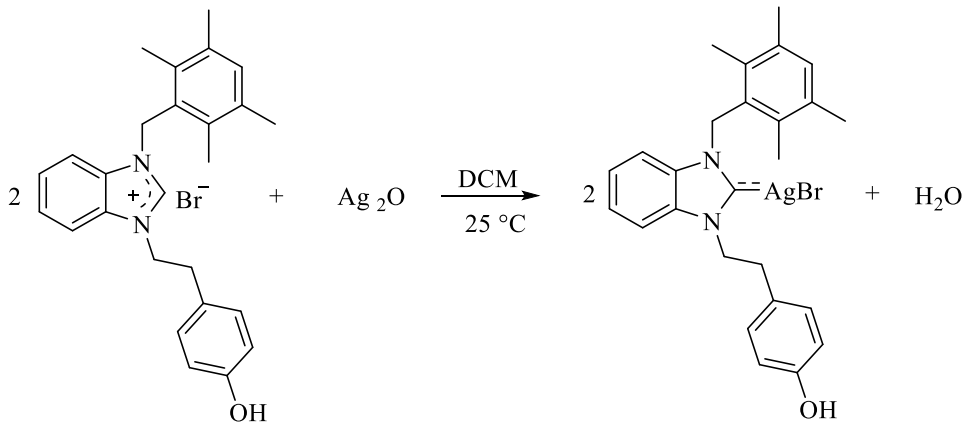
(0.477 g); e.n: 170-172 °C;  $\nu_{\text{(CN)}}$ : 1396  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{(O-H)}}$ : 3852  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{AgBrN}_2\text{O}$ : C: 52.10; H: 4.18; N: 5.28. Bulunan: C: 52.08, H: 4.15, N: 5.32.

**2.3.6. Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 2f**



**2f** bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromürden (0,54 g, 1,2 mmol) sentezlendi. Verim: % 64 (0.429 g); e.n: 160-161 °C;  $\nu_{\text{(CN)}}$ : 1446  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{(O-H)}}$ : 3855  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{AgBrN}_2\text{O}$ : C: 53.79; H: 4.69; N: 5.02. Bulunan: C: 53.83; H: 4.75; N: 4.98.

**2.3.7. Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-2-iliden}gümüş(I), 2g**



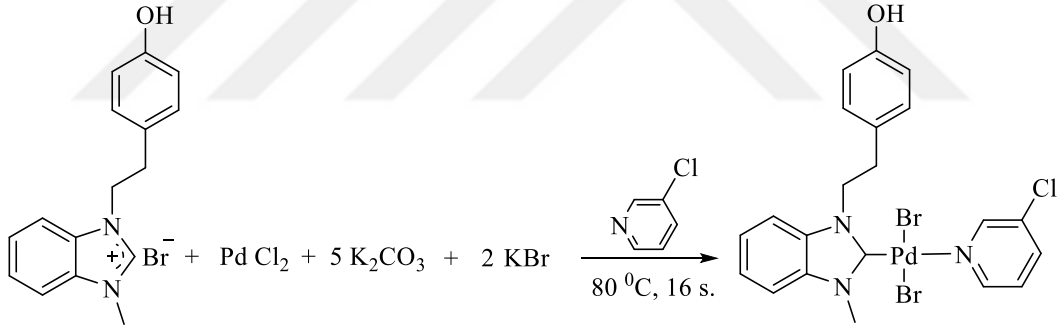


**2g** bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromürden (0,56 g, 1,2 mmol) sentezlendi. Verim: % 62 (0,426 g); e.n: 198-200 °C;  $\nu_{\text{(CN)}}$ : 1447  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{(O-H)}}$ : 3877  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{AgBrN}_2\text{O}$ : C: 54.57; H: 4.93; N: 4.90. Bulunan: C: 54.50, H: 4.90, N: 4.94.

## 2.4. 2-(4-hidroksifenil)etil Fonksiyonel Grup İçeren NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (Pd-PEPPSI) Komplekslerinin Sentezi, 3

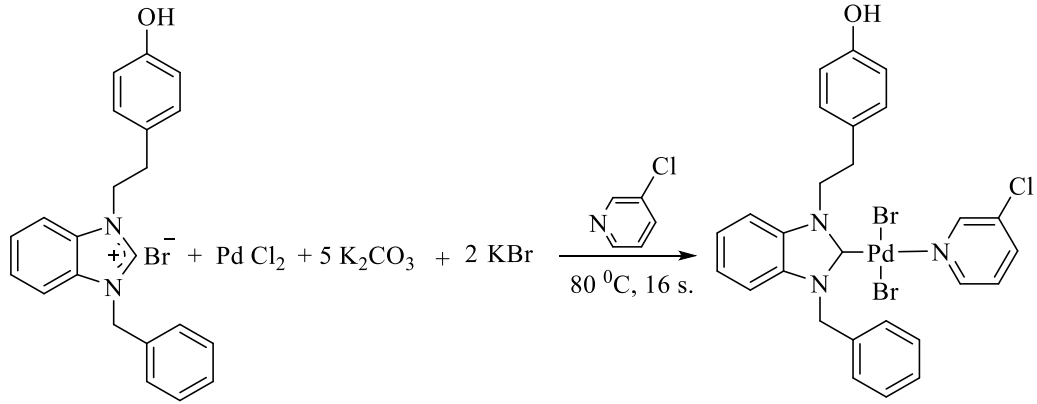
2-(4-hidroksifenil)etil fonksiyonel grubunu içeren NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (Pd-PEPPSI) kompleksleri; karben öncülleri (**1**),  $\text{PdCl}_2$ , KBr ve  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 'ün 3-kloropiridin içerisinde tepkimesinden sentezlendi.

### 2.4.1. Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}(3-kloropiridin)palladyum(II), 3a



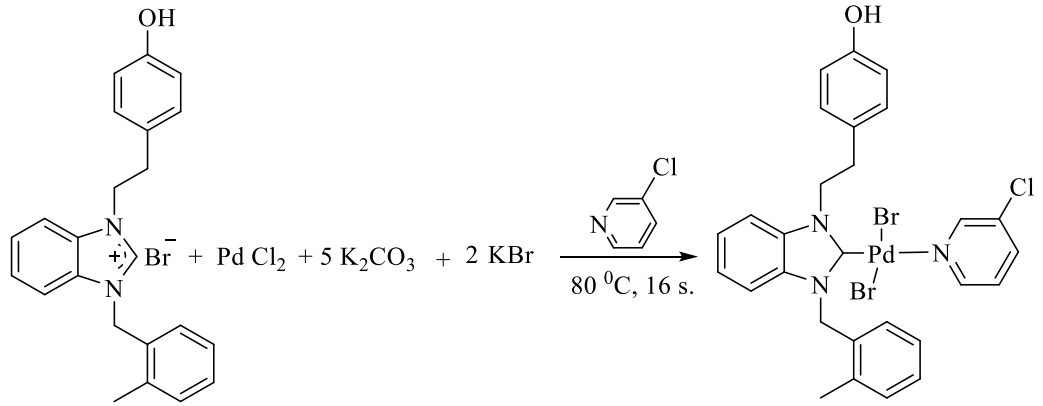
1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum bromür (0,266 g, 0,8 mmol),  $\text{PdCl}_2$  (0,142 g, 0,8 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,552 g, 4 mmol) ve KBr (0,190 g, 1,6 mmol) 3-kloropiridin içerisinde (4 mL) 16 saat 80 °C sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda, reaksiyon karışımı silika jel üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/*n*-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 73 (0,327 g). e.n: 238-240 °C;  $\nu_{\text{(CN)}}$ : 1418  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{(O-H)}}$ : 3359  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OPd}$ : C: 42.20; H: 3.54; N: 7.03. Bulunan: C: 42.25; H: 3.49; N: 7.05.

#### 2.4.2. Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}(3-kloropiridin)palladyum(II), 3b



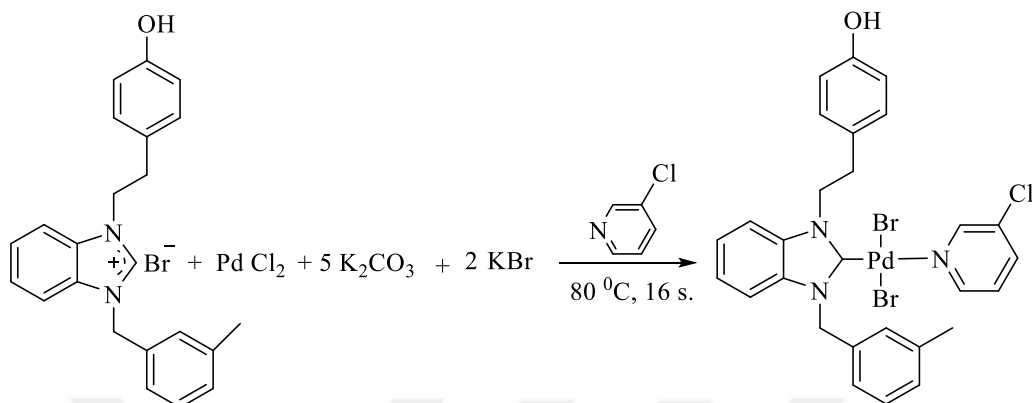
**3b** bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazolyum bromür (0,244 g. 0.6 mmol) ve PdCl<sub>2</sub> (0.106 g. 0.6 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 76 (0.313 g); e.n: 190-200 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1407 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{(O-H)}}$ : 3391 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi: Hesaplanan: C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OPd: C: 48.13; H: 3.74; N: 6.24. Bulunan: C: 48.20; H: 3.71; N: 6.28.

#### 2.4.3. Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-kloropiridin)palladyum(II), 3c



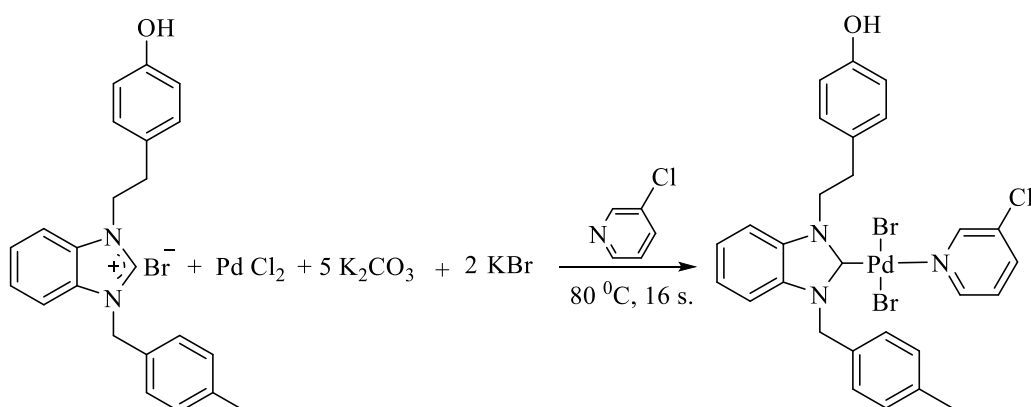
**3c** bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (254 mg, 0.6 mmol), ve PdCl<sub>2</sub> (0.106 g. 0.6 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 55 (0.238 g); e.n: 200-210 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1456 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{(O-H)}}$ : 3400 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi: Hesaplanan: C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OPd: C: 48.13; H: 3.74; N: 6.24. Bulunan: C: 48.17; H: 3.80; N: 6.30.

#### 2.4.4. Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), 3d



**3d** bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0,253 g. 0.6 mmol) ve  $\text{PdCl}_2$  (0.106 g. 0.6 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 70 (0.284 g); e.n:  $148\text{-}150^\circ\text{C}$ ;  $\nu_{\text{CN}}$ :  $1409 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{O-H}}$ :  $3374 \text{ cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OPd}$ : C: 48.90; H: 3.96; N: 6.11. Bulunan: C: 48.95; H: 3.99; N: 6.11.

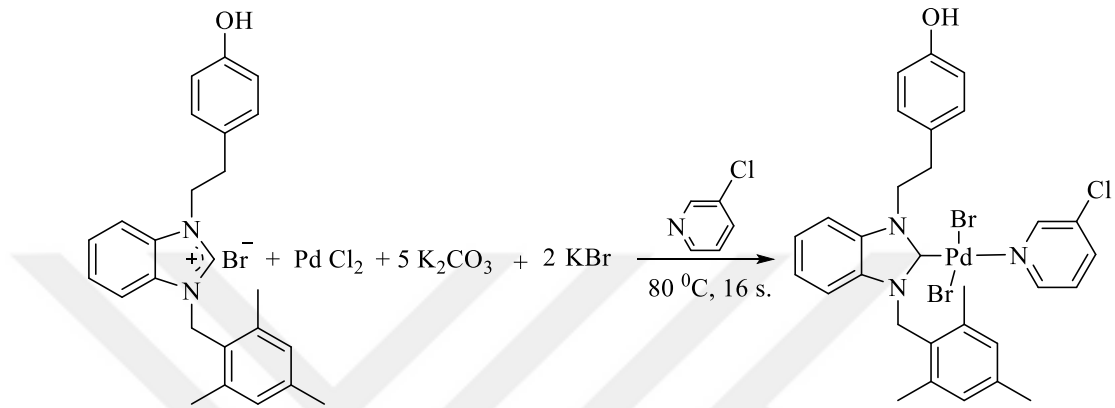
#### 2.4.5. Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), 3e



**3e** bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0,22 g. 0.6 mmol) ve  $\text{PdCl}_2$  (0.106 g. 0.6 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 73 (0.297 g); e.n:  $180\text{-}190^\circ\text{C}$ ;  $\nu_{\text{CN}}$ :  $1407 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{O-H}}$ :

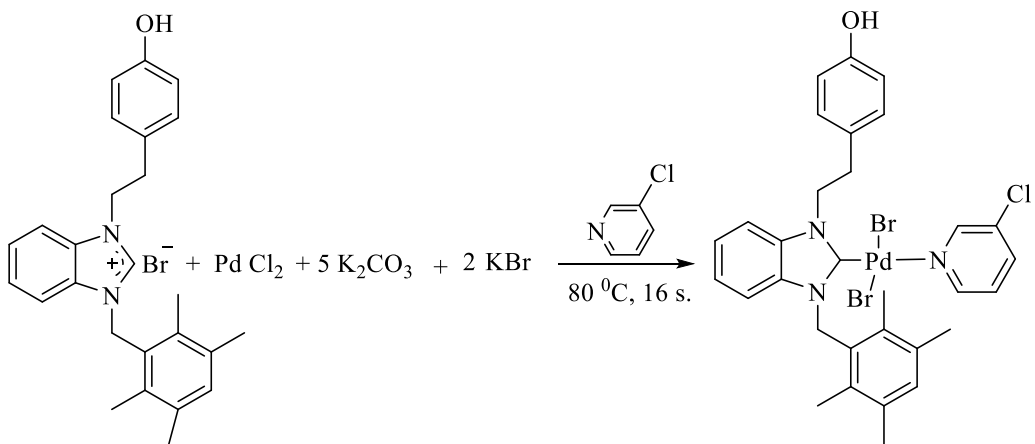
3384  $\text{cm}^{-1}$ . Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OPd}$ : C: 48.90; H: 3.96; N: 6.11.  
Bulunan: C: 48.92; H: 3.95; N: 6.10.

#### 2.4.6. Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), 3f



**3f** bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür (0,270 g. 0.6 mmol) ve  $\text{PdCl}_2$  (0.106 g. 0.6 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 78 (0.310 g); e.n: 190-210  $^\circ\text{C}$ ;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1455  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{O-H}}$ : 3391  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OPd}$ : C: 50.34; H: 4.37; N: 5.87. Bulunan: C: 50.38; H: 4.37; N: 5.90.

#### 2.4.7. Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), 3g

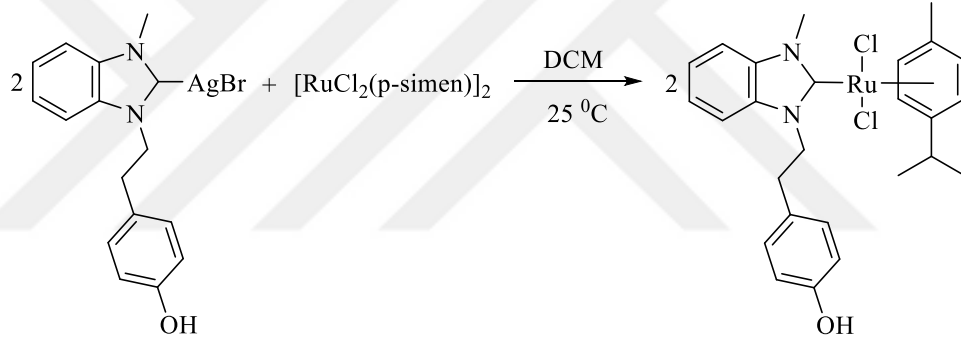


**3g** bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür (0,279 g. 0.6 mmol) ve PdCl<sub>2</sub> (0.106 g. 0.6 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 72 (0.330 g); e.n: 228-230 °C;  $\nu_{(CN)}$ : 1421 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{(O-H)}$ : 3350 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi: Hesaplanan: C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OPd: C: 48.72; H: 4.22; N: 5.50. Bulunan: C: 48.68; H: 4.19; N: 5.54.

## 2.5. Fonksiyonel Grup İçeren Rutenyum Komplekslerinin Sentezi, 4

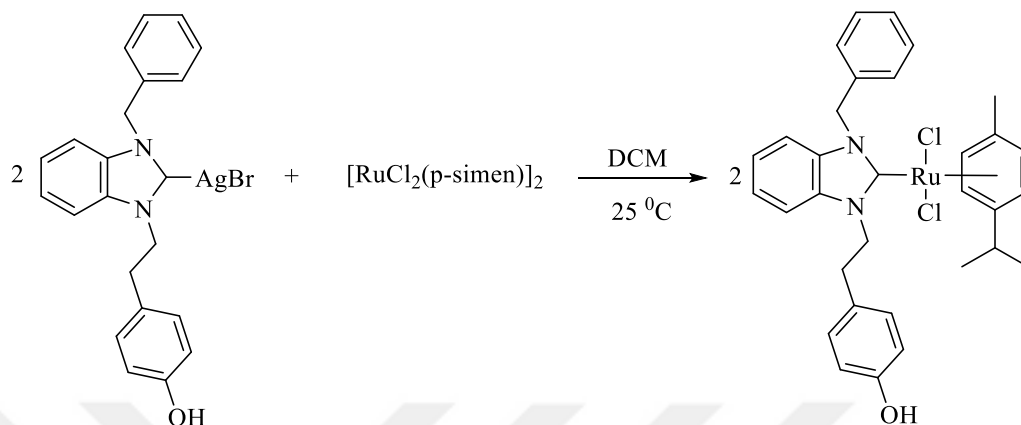
2-(4-hidroksifenil)etil fonksiyonel grubunu içeren Ru(II)NHC kompleksleri (**4a-e**) transmetalasyon yöntemi ile Ag(I)NHC kompleksleri (**2**) ve [RuCl<sub>2</sub>(*p*-simen)]<sub>2</sub>'den sentezlendi.

### 2.5.1. Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}(*p*-simen)rutenyum(II), **4a**



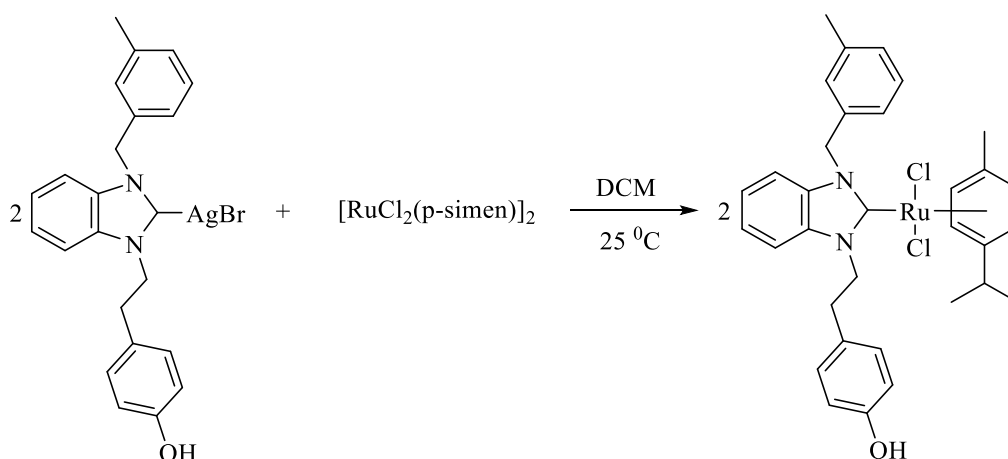
Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}gümüş(I) **3a** bileşiği (0.145 g, 0.33mmol) ve [RuCl<sub>2</sub>(*p*-simen)]<sub>2</sub> (0.1g, 0.16mmol) kuru DCM çözeltisinde 1 gün 25 °C de (oda sıcaklığında) alüminyum folyoya sarılı halde karıştırıldı. Argon gazı altında (inert ortamda) selitli filtreden geçirildi. Süzüntüdeki DCM nin fazlası vakumda çekildi. Çözelti üzerine dietil eter ilave edilip kristallendirildi. Verim: % 65 (0.123 g); e.n: 155-157 °C;  $\nu_{(CN)}$ : 1461 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{(O-H)}$ : 3275 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi: Hesaplanan: C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Ru: C: 56.54; H: 5.80; N: 4.88. Bulunan: C: 57.85; H: 5.92;N: 4.86.

### 2.5.2. Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}(p-simen)rutenyum(II), 4b



**4b** bileşiği, **4a** bileşiğine benzer yöntemle bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}gümüş(I) (0.170 g, 0.33 mmol) ve  $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$  (0.1g, 0.16 mmol) bileşiğinden sentezlendi. Verim: % 62 (0.132 g); e.n: 175-176 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1448  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{O-H}}$ : 3793  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Ru}$ : C: 61.01; H: 5.74; N: 4.31. Bulunan: C: 60.77; H: 5.80; N: 4.36.

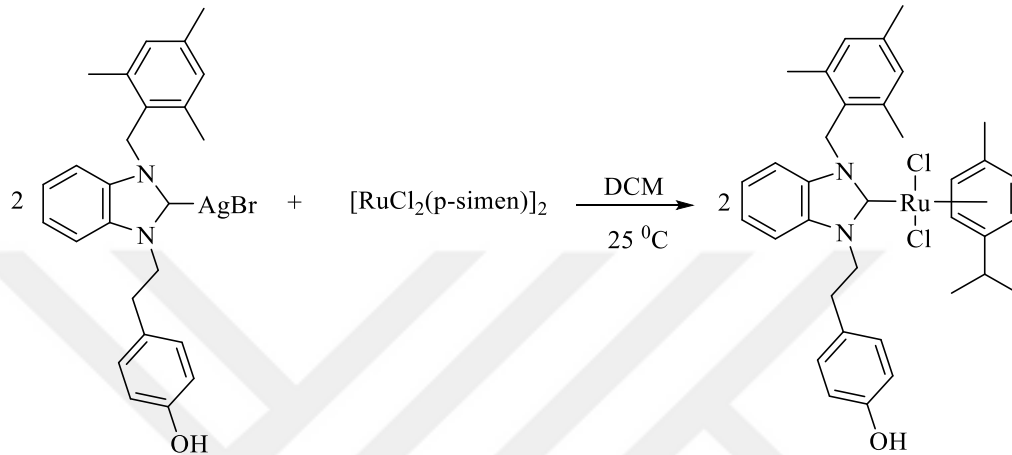
### 2.5.3. Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(p-simen)rutenyum(II), 4c



**4c** bileşiği, **4a** bileşiğine benzer yöntemle bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I) (0.175 g, 0.33 mmol) ve  $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$  (0.1g, 0.16 mmol) bileşiğinden sentezlendi. Verim: % 61 (0.133 g); e.n: 220-222 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ :

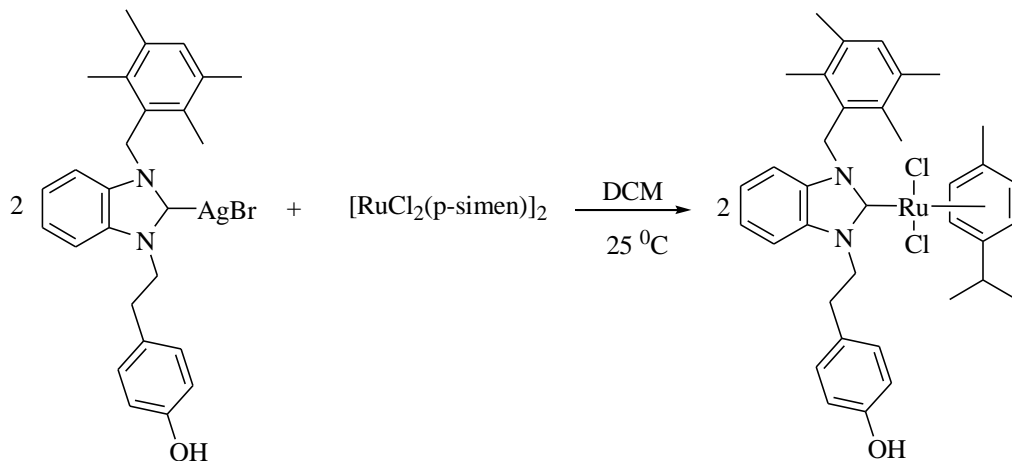
1449  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{O-H})}$ : 3784  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Ru}$ : C: 61.53; H: 5.92; N: 4.22. Bulunan: C: 60.23; H: 5.89; N: 4.31.

**2.5.4. Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(*p*-simen)rutenyum(II), 4d**



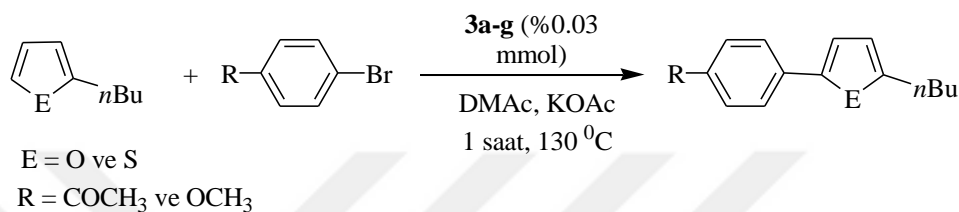
**4f** bileşiği, **4a** bileşiğine benzer yöntemle bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I) (0.184 g, 0.33 mmol) ve  $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-simen})]_2$  (0.1g, 0.16 mmol) bileşiğinden sentezlendi. Verim: % 62 (0.141 g); e.n: 140-142 °C;  $\nu_{(\text{CN})}$ : 1449  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{O-H})}$ : 3784  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi: Hesaplanan:  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Ru}$ : C: 62.51; H: 6.27; N: 4.05. Bulunan C: 63.56;H: 6.30;N: 4.15

**2.5.5. Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(*p*-simen)rutenyum(II), 4e**



**4e** bileşiği, **4a** bileşiğine benzer yöntemle bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I) (0.184 g, 0.33 mmol) ve [RuCl<sub>2</sub>(*p*-simen)]<sub>2</sub> (0.1g, 0.16 mmol) bileşiğinden sentezlendi. Verim: % 62 (0.141 g); e.n: 140-142 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1449 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{(O-H)}}$ : 3784 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi: Hesaplanan: C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Ru: C: 62.51; H: 6.27; N: 4.05. Bulunan C: 63.56;H: 6.30;N: 4.15.

## 2.6. Direkt Arilasyon Tepkimeleri



**Şema 2.2.** Direkt arilasyon tepkimeleri genel gösterimi

2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-(3-klorpiridin) komplekslerinin (**3a-g**) direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelendi. Havası boşaltılmış Schlenk tüpünün içerisine NHC-Pd-(3-klorpiridin) (0,006 mmol), aril bromür (0,20 mmol), 4-*n*-bütiltiyofen (4-*n*-bütilfuran) (0,25 mmol) ve KOAc (0,40 mmol) DMAc (2 mL) içerisinde 130 °C’de bir saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çözücü vakumda uzaklaştırılarak dietil eter/diklorometan (1:1) karışımı kullanılarak silika jel üzerinden geçirilerek saflaştırıldı. Oluşan ürünlerin analizi <sup>1</sup>H NMR ile yapıldı.

## 2.7 Enzim Aktivite Tayin Yöntemleri

### 2.7.1. CA aktivite tayini

Yöntemde karbonik anhidrazın esteraz aktivitesine sahip olması temeline dayanmaktadır. Metodun prensibi kısaca şöyledir; karbonik anhidrazın substrat olarak kullanılan *p*-nitrofenilasetatı 348 nm’de absorpsiyon veren *p*-nitrofenol veya *p*-nitrofenolata hidroliz etmektedir. Çalışma presibi aşağıda verildiği gibidir [165]



**Tablo 2.1. Karbonik Anhidraz esteraz yöntemi ile yapılan çalışmanın küvet içeriği**

<b>Kullanılan Maddeler</b>	<b>Kontrol Tüpü (µL)</b>	<b>Numune Tüpü (µL)</b>
Tris-SO <sub>4</sub> (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

### 2.7.2. α-Glikozidaz enziminin aktivite tayini

α-Glikozidaz enzim aktivitesi, Tao ve arkadaşlarının prosedürüne göre substrat olarak *p*-NPG kullanılarak belirlendi. Numuneler 20 mg'ı 2 mL'de eriterek hazırlandı (EtOH:H<sub>2</sub>O). Tüm enzim inhibisyonu elde edilmesi durumunda fosfat tamponunda çoklu çözeltiler hazırlandı. İlk olarak 75 uL fosfat tamponu, fosfat tamponu (0.15 U / mL, pH 7.4) ve 5 uL numune içindeki 20 uL enzim çözeltisi ile karıştırıldı. Ardından tepkime başlangıcına *p*-NPG ilave edilmeden önce 35°C'de 10 dakika ön inkübe edilmiştir. Ayrıca, ön inkübasyondan sonra fosfat tamponunda (5 mM, pH= 7,4) 20 uL *p*-NPG ilave edildi ve inkübasyon tekrar 35°C'de gerçekleştirildi. Elde edilen verilerle kalibrasyon eğrisinden IC<sub>50</sub> ve K<sub>i</sub> değerleri hesaplandı. Akarboz bileşiği pozitif kontrol olarak kullanıldı. Absorbanslar 405 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. α-Glikosidazın bir birimi dakikada 1.0 mol substrat hidrolizini katalize eden enzim miktarıdır (pH: 7,4) [166].

**Tablo 2.2. Alfa glikozidaz aktivite tayininde küvet içeriği**

<b>Kullanılan Maddeler</b>	<b>Kontrol Tüpü (µL)</b>	<b>Numune Tüpü (µL)</b>
Fosfat tamponu	300	300
Saf Su	590	580
Örnek veya inhibitör	-	10
<i>P</i> -NPG	50	50
Enzim çözeltisi	10	10
Toplam hacim	1000	1000

### 2.7.3. Asetilkolinesteraz enzimi üzerine inhibisyon etkisinin belirlenmesi

Yeni bileşiklerin asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki etkisi Ellman metoduna göre araştırıldı. Bu amaçla  $IC_{50}$  ve  $K_i$  değerleri bulundu ve inhibisyon türleri belirlendi. Bu metodun esası ise şu şekilde açıklanabilir; Kolinesterazlar, asetilkolinin tiyokolin ve asetata parçalanması reaksiyonunu katalizlerler. Ürün olarak açığa çıkan tiyokolin ve DTNB'nin reaksiyonuyla oluşan sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit oluşturur. Meydana gelen bileşik renk 412 nm'de absorbans verdi . Örnek ve kör kuvvetlerinin 412 nm dalga boyunda ve 5 dakikada boyunca absorbansları ölçüldü [167].

**Tablo 2.3. Asetilkolinesteraz aktivite tayininde kuvvet içeriği**

Kullanılan Maddeler	Kontrol Tüpü ( $\mu$ L)	Numune Tüpü ( $\mu$ L)
Tris-HCl	100	100
Saf Su	790	780
Örnek	-	10
DTNB	50	50
Enzim çözeltisi	10	10
Asetilkolintiyoiyodür	50	50

### 2.7.4. Bütirilkolinesteraz enzimi üzerine inhibisyon etkisinin belirlenmesi

Yeni bileşiklerin BChE üzerindeki etkisi araştırıldı. Daha sonra  $IC_{50}$  ve  $K_i$  değerleri bulunarak inhibisyon türleri belirlendi. Bu metodun esası ise şu şekilde açıklanabilir; Kolinesterazlar, asetilkolinin tiyokolin ve asetata parçalanması reaksiyonunu katalizlerler. Ürün olarak açığa çıkan tiyokolin ve DTNB'nin reaksiyonuyla sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit oluşur. Meydana gelen renk 412 nm'de ölçülür (Ellman *et al.* 1961). Örnek ve kör kuvvetlerinin 412 nm dalga boyunda, 5 dakikada boyunca absorbansları ölçüldü [168].

**Tablo 2.4. Bütirilkolinesteraz aktivite tayininde küvet içeriği**

<b>Kullanılan Maddeler</b>	<b>Kontrol Tüpü (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Numune Tüpü (<math>\mu\text{L}</math>)</b>
Tris-HCl	100	100
Saf Su	790	780
Örnek	-	10
DTNB	50	50
Enzim çözeltisi	10	10
Bütirilkolintiyoiyodür	50	50

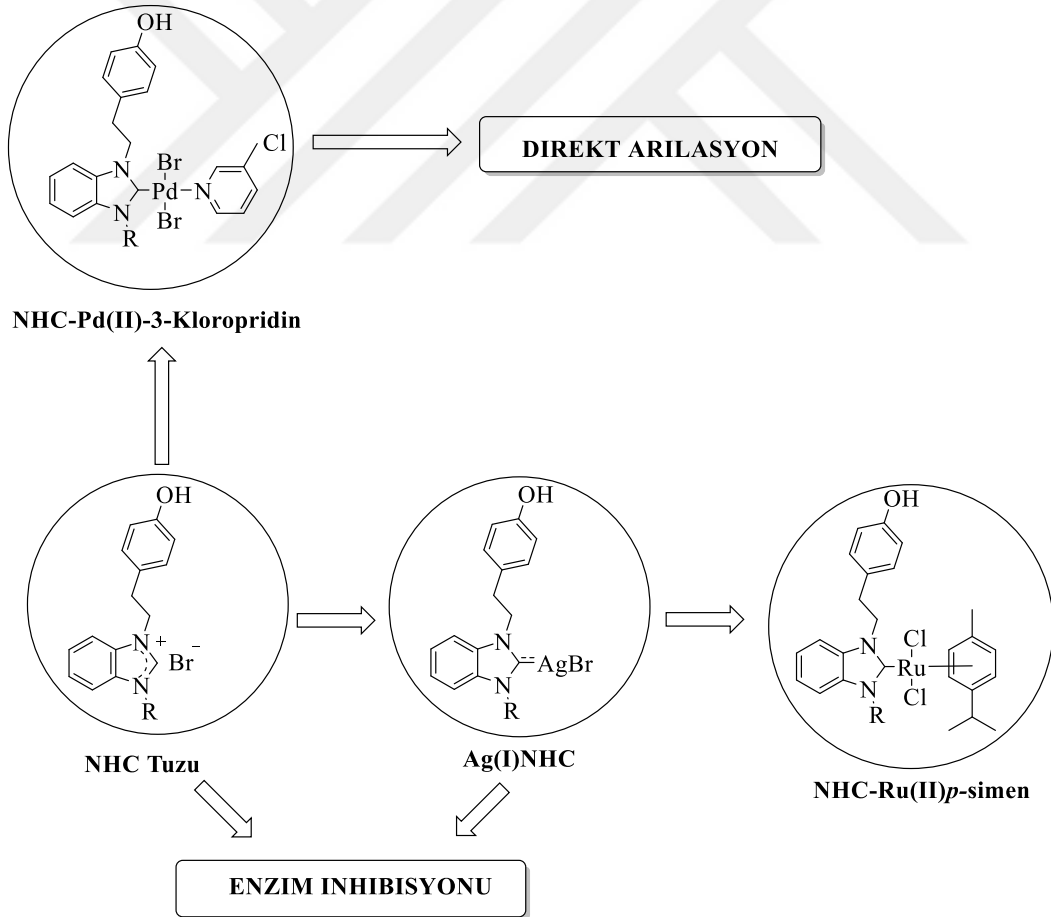
### **2.8 Tek Kristal X-ışını Kırınım Çalışmaları**

Tek kristal X-ışını kırınım verileri oda sıcaklığında Crys AlisPro yazılımı ile grafit-monokromasyonlu Mo-K $\alpha$  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 kullanarak yapı SHELXT ile doğrudan yöntemlerle çözülmüş ve SHELXL'deki F2 üzerinde tam matris en küçük karelerle rafine edildi. Anizotropik termal parametreler hidrojen olmayan tüm atomlara uygulandı.

### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Organik maddelerin yüksek verimle sentezlenebilmeleri, güvenli olmaları ve çevreye zarar vermemeleri son yıllarda organik ve organometalik bileşiklerin sentezinin önemini artırmıştır. Bundan dolayı son zamanlarda organik bileşiklerin sentezleri için farklı yöntemler araştırılmaktadır. Bu yöntemler hem insan sağlığı için bir çok olumlu katkı sağlamış hem de enerjiden tasarruf edip ekonomik katkılar sağlamıştır.

Organometalik bileşiklerin sağlık alanındaki uygulamaları son zamanlarda dikkat çekmektedir. Bu uygulamalardan antimikrobiyal, antifungal, antikanser vb. çalışmalarla ilgili çok sayıda yayın karşımıza çıkmaktadır. Özellikle ilaç sektöründe organometalik bileşikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu durum bu bileşiklerin ne denli önemli olduğunu ortaya koymaktadır.



**Şema 3.1.** Yeni NHC tuzları ( **1a-g** ), Ag(I)NHC ( **2a-g** ), NHC-Pd(II)-3-kloropiridin ( **3a-g** ) ve NHC-Ru(II)-*p*-simen ( **4a-e** ) kompleksleri ve uygulamaları.

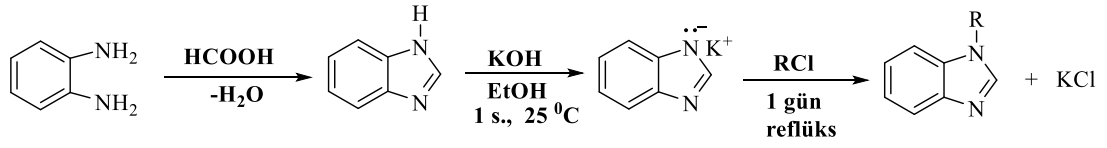
Son zamanlarda su ve alkol gibi ucuz ve çevreci çözücülerde çözünebilecek kimyasalların sentezlenmesi bizleri bu konuda çalışmaya sevketmiştir. Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı çalışmamızda fenol grubu içeren NHC-M (M: Pd, Ag ve Ru) kompleksleri sentezlenerek katalizör ve biyolojik özellikleri incelenmiştir..

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar altı başlık altında özetlenebilir:

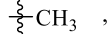
- 1 2-(4-hidroksifenil)etil fonksiyonel grubunu içeren 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzlarının (1) sentezi ve karakterizasyonu
- 2 2-(4-hidroksifenil)etil fonksiyonel grubunu içeren Ag(I)NHC komplekslerinin (2) sentezi ve karakterizasyonu
- 3 2-(4-hidroksifenil)etil fonksiyonel grubunu içeren NHC-Pd(II)3-kloropiridin (3) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 4 2-(4-hidroksifenil)etil fonksiyonel grubunu içeren Ru(II)NHC komplekslerinin (4) sentezi ve karakterizasyonu
- 5 2-(4-hidroksifenil)etil fonksiyonel grubunu içeren 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzlarının ve onlardan sentezlenen Ag(I)NHC komplekslerinin enzim inhibisyonu aktivitelerinin incelenmesi
- 6 2-(4-hidroksifenil)etil fonksiyonel grubunu içeren NHC-Pd(II)3-kloropiridin komplekslerinin direkt arilasyon reaksiyonlarındaki katalitik aktivitelerinin incelenmesi

### **3.1. 2-(4-hidroksifenil)etil Fonksiyonel Grubunu İçeren 1,3-Disübstitüye Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi ve Karakterizasyonu, 1a-g**

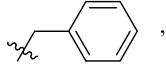
Bu çalışmada; *o*-fenilendiamin bileşiğinden benzimidazol sentezlendi. Benzimidazol ile çeşitli alkil halojenürlerin tepkimesinden 1-alkilbenzimidazol bileşiği sentezlendi (Şema 3.2).



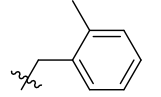
RCl:



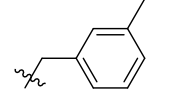
a



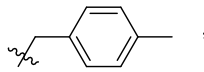
b



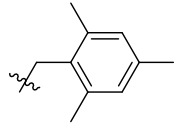
c



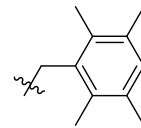
d



e



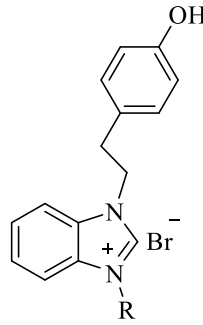
f



g

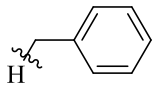
Şema 3.2. N-sübstitüye benzimidazollerin sentezi.

1-alkil benzimidazol bileşiği ile 2-(4-hidroksifenil)etil bromürün tepkimesinden 2-(4-hidroksifenil)etil fonksiyonel grubunu içeren 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzları (**1a-g**) elde edildi (Şema 3.3). Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. **1a** bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları şekil 3.1-3.3'de ve spektrum verileri tablo 3.1'de verilmiştir. Sentezlenen **1d**'nin yapı tek X-kristal kırınımı ile de aydınlatılmıştır.

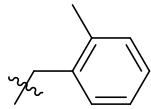


R:

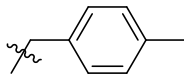
-CH<sub>3</sub>



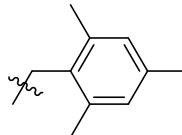
a



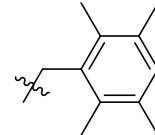
b



c



d

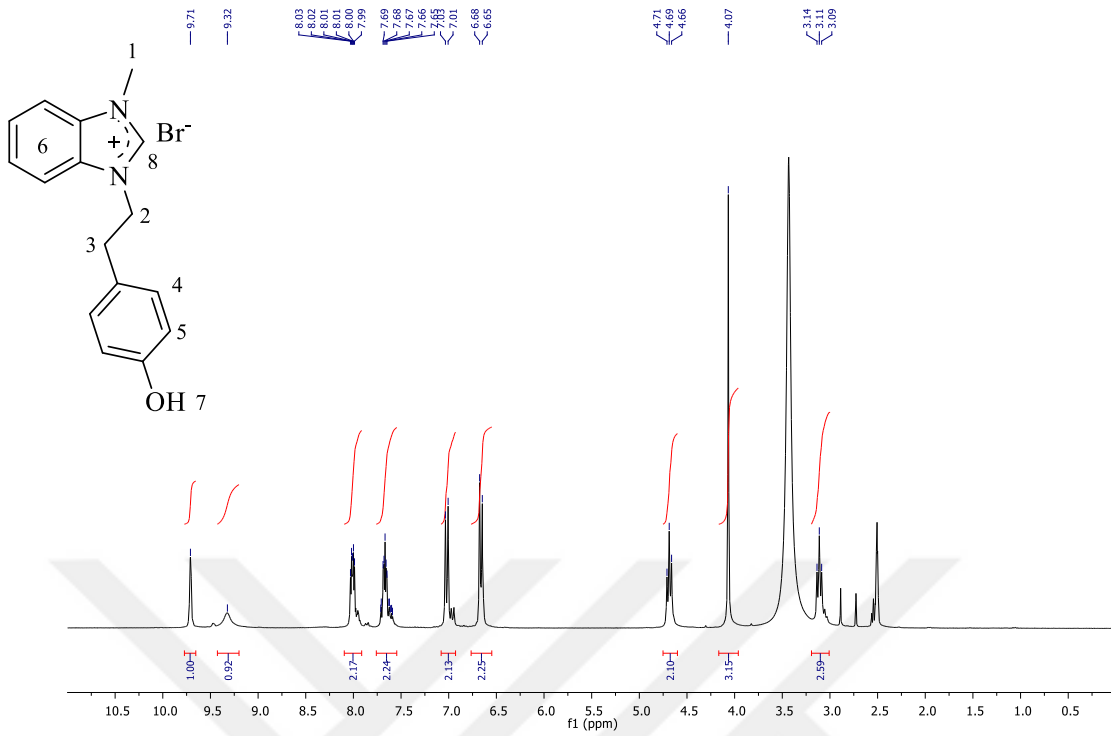


e

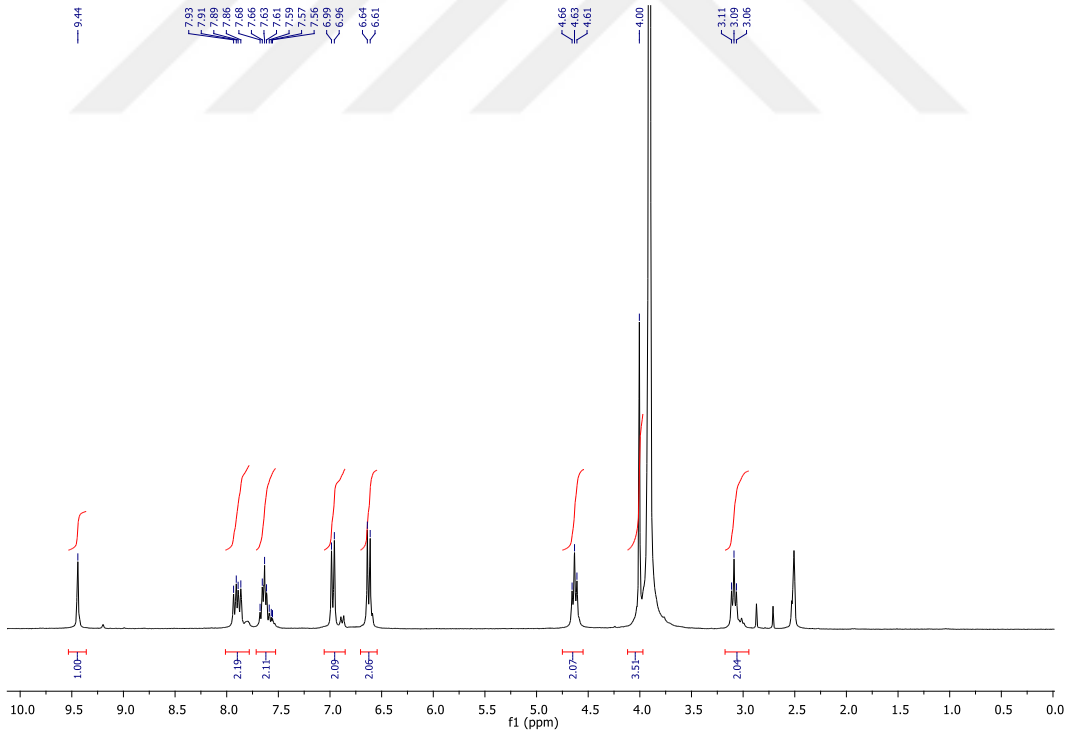


f

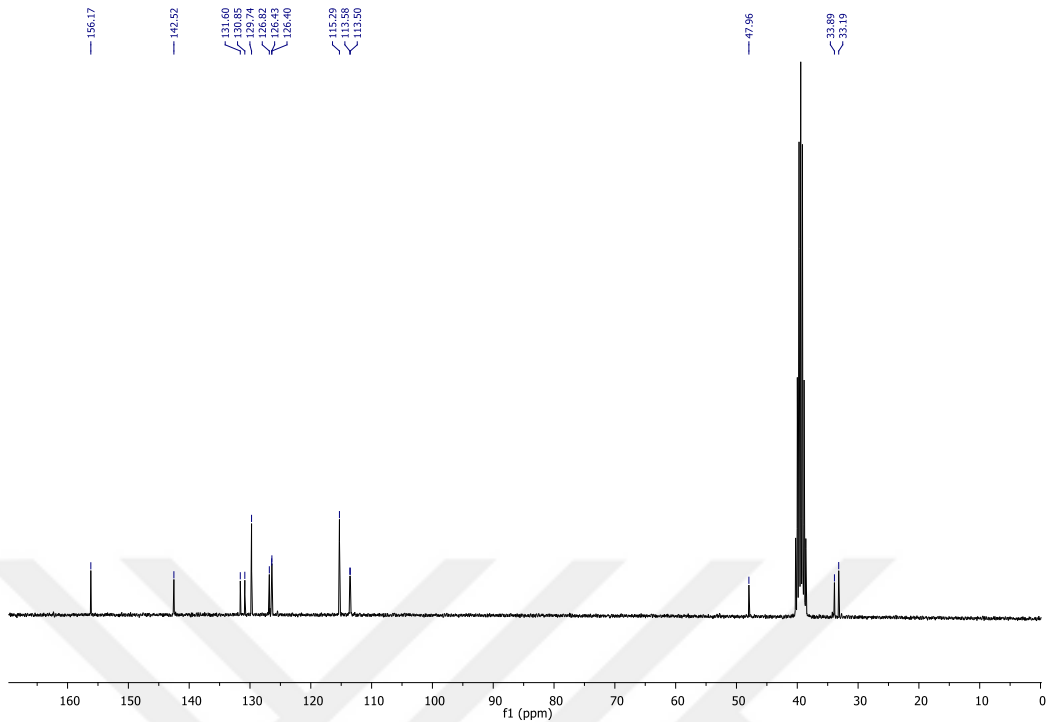
Şema 3.3. 2-(4-Hidroksifenil) sübstitüyentli benzimidazolyum tuzları.



Şekil 3.1. 1a bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR (çözücü CDCl<sub>3</sub>) spektrumu.



Şekil 3.2. 1a bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR (çözücü D<sub>2</sub>O + CDCl<sub>3</sub>) spektrumu.



Şekil 3.3. **1a** bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR (çözücü DMSO) spektrumu.

Tablo 3.1. **1a** bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz) NMR	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)
1	4.07 (3H, s)	-	48.0
2	3.11 (2H, t)	7.3	33.2
3	4.69 (2H, t)	7.2	33.9
4	6.66 ve 7.02 (4H, d)	8.5 ve 8.4	115.3-126.4-126.8-129.7
5	7.65-8.03 (4H, m)	-	113.5-113.6-130.9-131.6
6	9.32 (1H, s)	-	156.2
7	9.71 (1H, s)	-	142.5

Diğer 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarına (**1a-g**) ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

*1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum bromür, 1a*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ ; 3.11 (t, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ,  $J$ : 10.0 Hz); 4.07 (s, 3H,  $-\text{NCH}_3$ ); 4.69 (t, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ,  $J$ : 10.0 Hz); 6.66 ve 7.02 (d, 4H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$ ,  $J$ : 12.0 Hz ve 8.0 Hz Ar-**H**); 7.65-8.03 (m, 4H, Ar-**H**); 9.32 (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ );



9.71 (s, 1H, 2-**CH**). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 33.2 (-NCH<sub>3</sub>); 33.9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 48.0 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 113.5, 113.6, 115.3, 126.4, 126.8, 129.7, 130.9, 131.6, 142.5, 131.4, 131.5, 132.2, 134.3, 134.9 ve 138.8 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH) ve Ar-C); 156.2 (C-OH); 142.5 (2-**CH**).

*1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazolyum bromür, 1b*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ; 4.77 (t, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-, *J*: 6.0 Hz); 3.16 (t, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-, *J*: 6.0 Hz); 5.75 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6.66 ve 6.95 (d, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH), *J*: 12.0 Hz ve *J*: 8.0 Hz Ar-**H**); 7.32-8.13 (m, 9H, Ar-**H**); 9.35 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH); 9.86 (s, 1H, 2-**CH**). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 48.7 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 34.0 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 50.1 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 114.3, 114.5, 115.9, 127.1, 127.2, 128.4, 129.1, 129.4, 129.5, 130.2, 131.1, 131.6 and 134.4 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH) ve Ar-C); 156.8 (C-OH); 142.7 (2-**CH**).

*1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1c*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ; 2.28 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 3.16 (t, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-, *J*: 6.0 Hz); 4.80 (t, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-, *J*: 6.0 Hz); 5.76 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 6.64 ve 6.96 (d, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH), *J*: 8.0 Hz ve *J*: 8.0 Hz Ar-**H**); 6.85-8.17 (m, 8H, Ar-**H**); 9.31 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH); 9.66 (s, 1H, 2-**CH**). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 19.2 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 34.0 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 48.6 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 48.7 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 114.3, 114.6, 115.8, 126.9, 127.2, 128.2, 129.2, 130.2, 131.2, 131.5 ve 136.9 (Ar-C); 156.8 (C-OH); 142.9 (2-**CH**).

*1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1d*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ; 2.31 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 3.17 (t, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-, *J*: 6.0 Hz); 4.77 (t, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-, *J*: 6.0 Hz); 5.72 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 6.66 ve 6.98 (d, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH), *J*: 8.0 Hz ve *J*: 8.0 Hz Ar-**H**); 7.19-8.11 (m, 8H, Ar-**H**); 9.32 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH); 9.32 (s, 1H, 2-**CH**). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 21.4 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 34.0 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 48.7 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 50.2 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 114.3, 114.5, 115.8, 125.6, 127.1, 127.2, 129.1, 129.4, 129.8, 130.2, 131.1, 134.3 ve 138.8 (Ar-C); 156.7 (C-OH); 142.7 (2-**CH**).

*1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1e*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ; 2.30 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 3.18 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 4.79 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 5.73 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 6.69 ve 6.98 (s, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH) Ar-H); 7.25-8.12 (m, 8H, Ar-H); 9.39 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH); 9.93 (s, 1H, 2-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 21.1 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 34.0 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 48.7 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 50.0 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 114.4, 114.5, 115.9, 127.1, 128.5, 130.0, 130.2, 131.0, 131.6 ve 138.6 (Ar-C); 156.7 (C-OH); 142.7 (2-CH).

*1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1f*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ; 2.15 and 2.31 (s, 9H, -C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.05 (t, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-, J: 6.0 Hz); 4.70 (t, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-, J: 6.0 Hz); 5.59 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 6.58 ve 6.85 (d, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH), J: 8.0 Hz ve 8.0 Hz Ar-H); 7.01-8.15 (m, 6H, Ar-H); 8.88 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH); 9.28 (s, 1H, 2-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 19.7 ve 21.2 (-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 34.1 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 45.4 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 48.3 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 114.2, 114.5, 115.7, 115.8, 126.0, 127.01, 127.2, 127.3, 130.0, 131.5, 131.9, 138.7 ve 139.2 (Ar-C); 156.7 (C-OH); 141.3 (2-CH).

*1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1g*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 2.06 and 2.22 (s, 12H, -C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>); 3.08 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 4.79 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 5.57 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>); 6.70 ve 6.75 (d, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH), J: 8.0 Hz ve 8.0 Hz Ar-H); 7.02-7.74 (m, 5H, Ar-H); 8.30 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH); 9.34 (s, 1H, 2-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 16.0, 18.4 ve 20.6 (-C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>); 34.3 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 47.3 ve 49.2 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 58.4 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>); 113.5, 116.3, 126.1, 127.0, 127.3, 127.4, 129.5, 131.3, 131.4, 133.8, 134.1 ve 135.2 (Ar-C); 156.5 (C-OH); 141.1 (2-CH).

**3.1.1. 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1d) kristal yapı tayini**

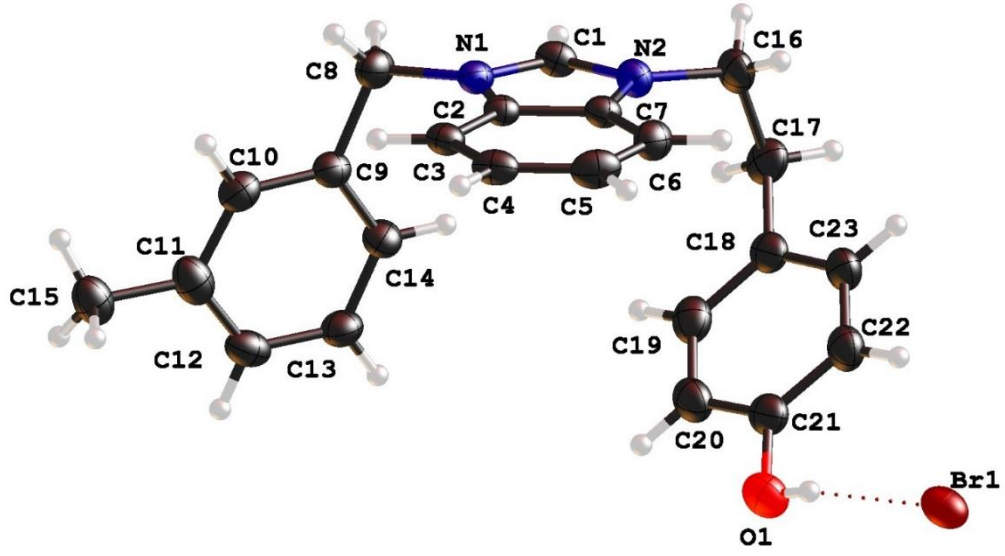
1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür etilalkol-dietil eter çözgenleri kullanılarak difüzyon yöntemi ile kristallendirildi ve bu bileşiğin yapısı X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılmıştır. Elde edilen molekül ve moleküller arası etkileşim

şekilleri şekil 3.4 ve 3.5'te verilmiştir. Her iki bileşik için, hidrojen atomları standart geometrik modeller kullanılarak ve termal parametreleri ile ana atomlarının üzerine yerleştirilmiştir. Kristal veri, veri toplama ve yapı geliştirme detayları Tablo 3.2'de özetlenmiştir.

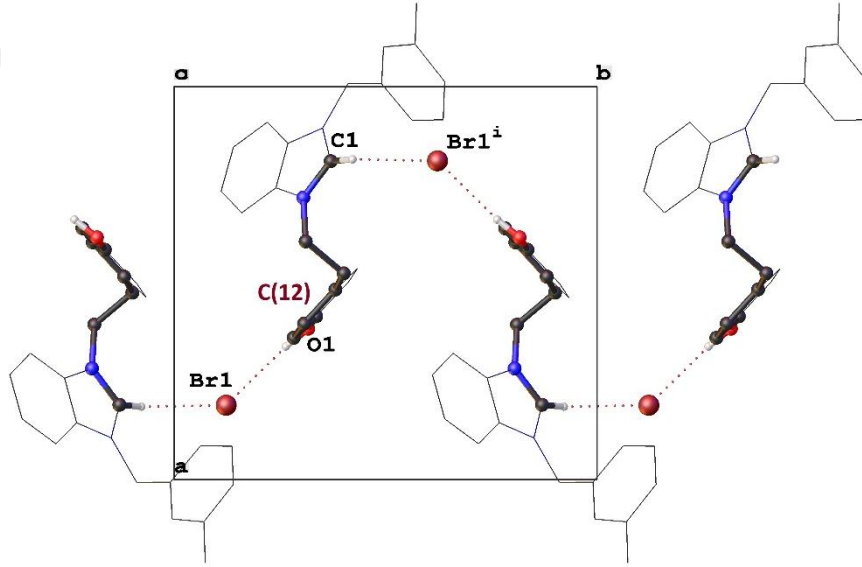
Bileşik **1d**' deki kation, metilen köprüleri aracılığıyla 3-metilbenzil ve 4-hidroksibenzil halkalarına bağlı bir benzimidazol halkasına sahiptir. Asimetrik ünite ayrıca, moleküle bir hidrojen bağı ile bağlanmış bir bromür anyonu da içerir (Şekil 3.4). Asimetrik ünite ayrıca bir bromür anyonu ve bromide hidrojen bağı ile bağlı bir su molekülünden oluşmuştur. **1d**'de, C9-C14 düzlemi ile merkezi benzimidazol halkası arasındaki dihedral açı 86.197 (1)° iken, hidroksibenzil düzlemi benzimidazol ünitesi ile 41.994 (2)° dihedral açısına sahiptir. Bu düzlemler birbirleri ile 77.504 (2)° 'lik dihedral açısını yapmaktadır.

**Tablo 3.2. Kristallografik veriler ve 1d için yapı geliştirme parametreleri**

<b>1d</b>	
Formula	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> OBr
Formula weight (g/mol <sup>-1</sup> )	423.34
Crystal system	Monoclinic
Space group, Z	P121/c1, 4
a(Å)	11.2836(8)
b(Å)	12.1014(7)
c(Å)	14.6882(8)
β(°)	94.591(6)
Volume (Å <sup>3</sup> )	1999.2(2)
ρ <sub>calc</sub> (mg m <sup>-3</sup> )	1.407
μ (mm <sup>-1</sup> )	2.071
F (000)	872
Reflections collected	8757
Independent reflections/R <sub>int</sub>	3785/0.037
Parameters	240
GOF on F <sup>2</sup>	1.021
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.059 wR <sub>2</sub> = 0.134
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.114 wR <sub>2</sub> = 0.160

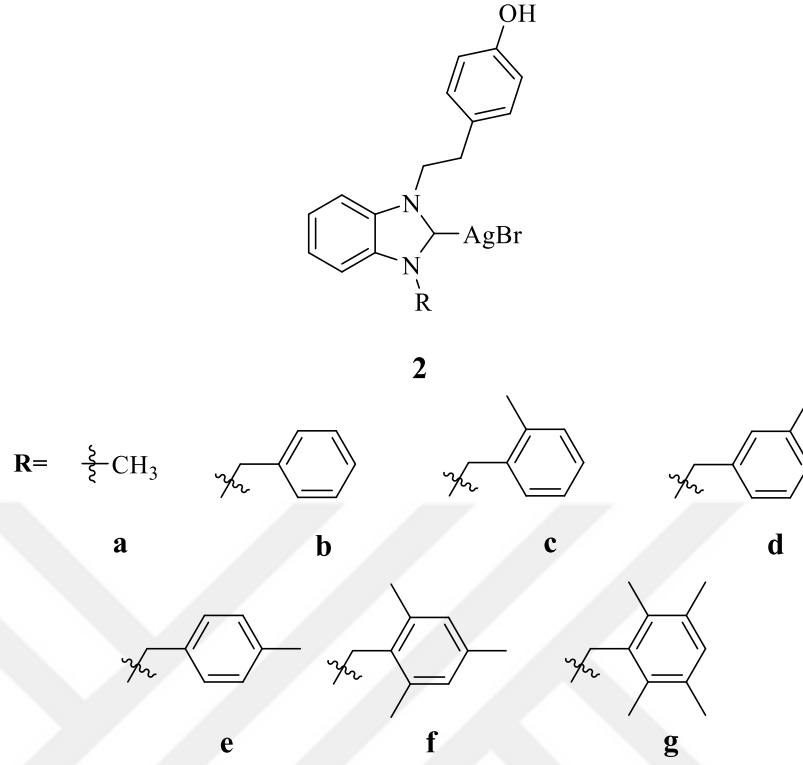


Şekil 3.4. Atom etiketleme şemasını gösteren **1d** moleküler yapısı. Yer değiştirme elipsoidleri% 25 olasılık seviyesinde çizilir.Seçilmiş tahvil parametreleri (Å, °): C1-N1 1.313(6), C1-N2 1.323(6), C8-N1 1.476(6), C16-N2 1.470(6), C21-O1 1.365(7); C1-N1-C8 125.3(4), N1-C8-C9 110.7(4), C1-N2-C16 123.8(4), N2-C16-C17 112.3(4), C16-C17-C18 112.5(5).



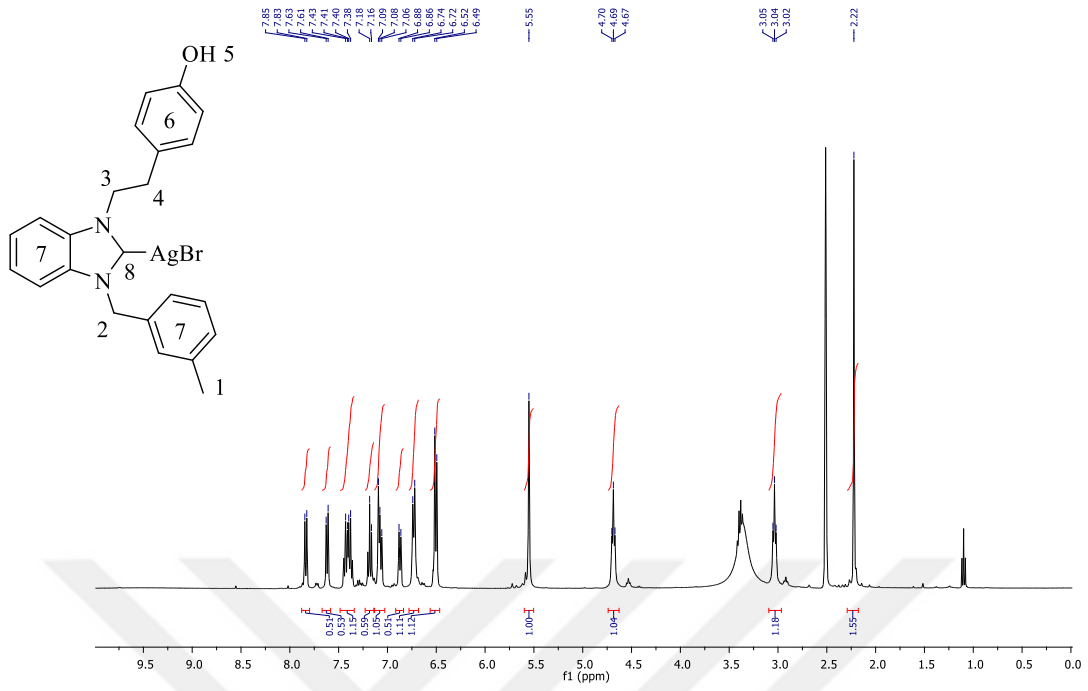
Şekil 3.5. **1d** nin moleküller arası etkileşimleri [010] doğrultusu boyunca C (12) olarak belirtilen bir boyutlu zincir üretildi. Top-çubuk çizim stili olarak gösterilen grafik seti motifini oluşturan bağ yolu, diğer atomlar tel kafes çizim stili olarak gösterilmiştir. Açıklık için, bağlanmada rol oynamaması gereken hidrojen atomları atlanmıştır.

### 3.2. 2-(4-hidroksifenil)etil Sübstitüentli Ag(I)NHC Komplekslerinin Sentezi, 2a-g

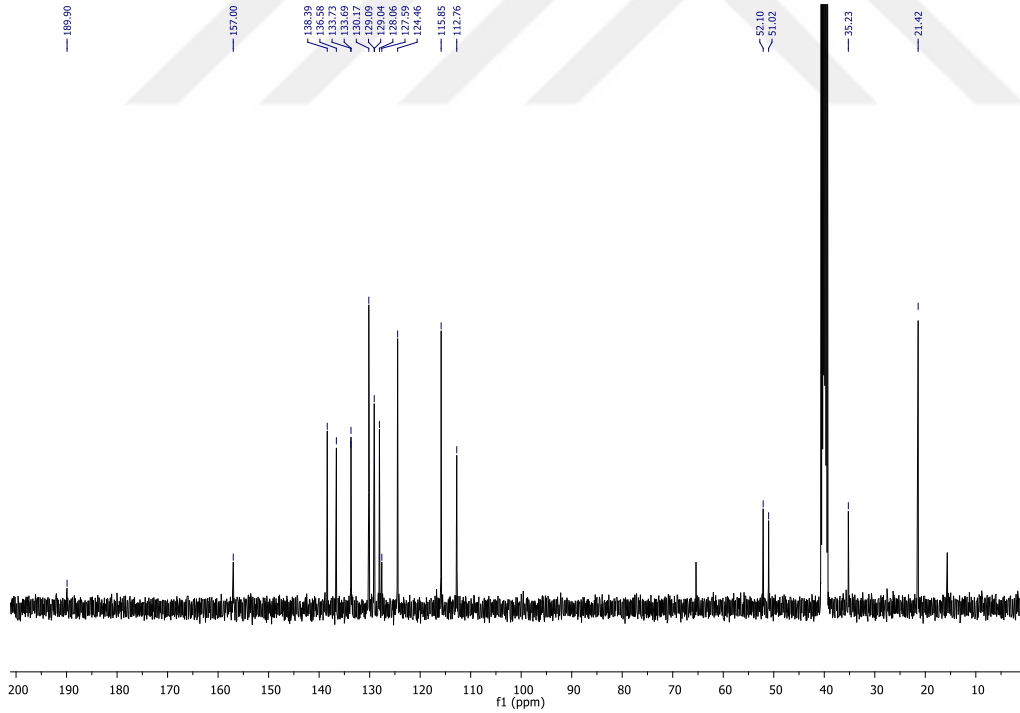


**Şema 3.4.** 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ag(I)NHC kompleksleri.

Sentezlenen 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**1a-g**), gümüş oksit ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ) ile tepkimesinden 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ag(I)NHC kompleksleri (**2a-g**) elde edildi. Bu çalışmada NHC-Ag bileşikleri iki amaç için kullanıldı: 1) Bu komplekslerin enzim inhibisyon etkileri incelendi. 2) Gümüş kompleksleri kullanılarak NHC-Ru kompleksleri sentezlendi. Hazırlanan bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile karakterize edildi. Bu bileşiklerden **2d** bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları şekil 3.6, şekil 3.7’de ve spektrum verileri tablo 3.3.’da verilmiştir.



Şekil 3.6. 2d bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR (çözücü DMSO) spektrumu.



Şekil 3.7. 2d bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR (çözücü DMSO) spektrumu.

**Tablo 3.3.** **2d** bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz) NMR	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)
1	2.22 (3H, s)	-	21.4
2	5.55 (2H, s)	-	52.1
3	3.04 (2H, t)	6.5	35.2
4	4.69 (2H, t)	6.5	51.0
5	gözlenmedi	-	157.0
6	6.51 ve 6.73 (4H, d ve d)	8.2 ve 8.2	112.8, 115.9, 124.5,
7	6.89-7.85 (8H, m)	-	127.6, 128.1, 129.0, 129.1, 130.2, 133.7, 136.6 ve 138.4
8	-	-	189.9

Diğer 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ag(I)NHC komplekslerine (**2a-g**) ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

*Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}gümüş(I), **2a***

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ ; 3.05 (t, 2H,  $J$ : 7.1 Hz,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 3.99 (s, 3H,  $-\text{NCH}_3$ ); 4.64 (t, 2H,  $J$ : 7.2 Hz  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 6.61 ve 6.93 (d, 4H,  $J$ : 8.4 Hz ve 8.4 Hz Ar-**H**,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$ ); 7.46-8.04 (m, 4H, Ar-**H**); 9.23 (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 35.7 ( $-\text{NCH}_3$ ); 35.9 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 50.7 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 112.4, 112.5, 115.8, 124.3, 128.2, 130.2, 133.5 ve 134.4 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$  ve Ar-**C**); 156.4 (**C-OH**); 190.0 (**2-C**).

*Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}gümüş(I), **2b***

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ ; 3.08 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4.72 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 5.62 ve 5.77 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6.59-6.66 ve 6.84-6.95 (s, 4H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$ , Ar-**H**); 7.13-8.12 (m, 9H, Ar-**H**); 9.29 (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 35.2 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 52.1 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 55.4 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 112.7, 115.8, 115.9, 124.4, 127.5, 128.0, 128.4, 129.2, 129.4, 130.2, 130.3, 133.6, 133.7 ve 136.6 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$  ve Ar-**C**); 156.5 (**C-OH**); 189.9 (**2-C**).

*Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 2c*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 2.56 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-2); 3.46 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 5.07 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 6.11 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-2); 6.75 and 7.10 (d, 4H, *J*: 8.3 Hz ve *J*: 6.4 Hz, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH), Ar-**H**); 7.26-7.33 (m, 10H, **CHPy** ve Ar-**H**); 7.62 (d, *J*: 8.3 Hz, 1H, **CHPy**); 8.90 ve 8.96 (s, 1H, **CHPy**-ortho); 9.30 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 19.8 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 34.5 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 50.1 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 50.4 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 111.6, 111.8, 115.7, 123.6, 126.2, 128.1, 128.7, 130.4, 130.8, 131.8, 132.8, 134.1 and 134.5 (Ar-**C**); 156.5 (C-OH); 167.5 (2-C<sub>carbene</sub>).

*Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 2d*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ; 2.25 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 3.08 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 4.71 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 5.58 ve 5.69 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 6.60 ve 6.86 (s, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH) Ar-**H**); 7.11-8.11 (m, 8H, Ar-**H**); 9.32 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 21.2 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 35.3 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 50.0 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 50.8 ve 51.9 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 112.6, 112.7, 114.3, 114.5, 115.7, 115.9, 124.3, 127.1, 127.6, 128.0, 128.5, 129.7, 130.0, 130.2, 130.3, 133.6, 133.7, 133.8 ve 137.6 (Ar-**C**); 156.5 (C-OH); 190.3 (2-C<sub>c</sub>).

*Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 2f*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ; 2.12 ve 2.15 (s, 9H, -C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.98 (t, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-, *J*: 6.3 Hz); 4.52 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 5.43 ve 5.57 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 6.54 ve 6.80 (d, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH), *J*: 8.1 Hz ve 8.1 Hz Ar-**H**); 6.87-8.14 (m, 6H, Ar-**H**); 9.32 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 19.6 ve 20.4 (-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 35.6 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 46.8 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 48.3 ve 51.3 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 112.4, 112.7, 114.2, 114.5, 115.7, 124.3, 124.5, 127.7, 128.5, 130.0, 130.1, 133.5, 134.3, 137.9 ve 138.7 (Ar-**C**); 156.5 (C-OH); 188.5 (2-C).

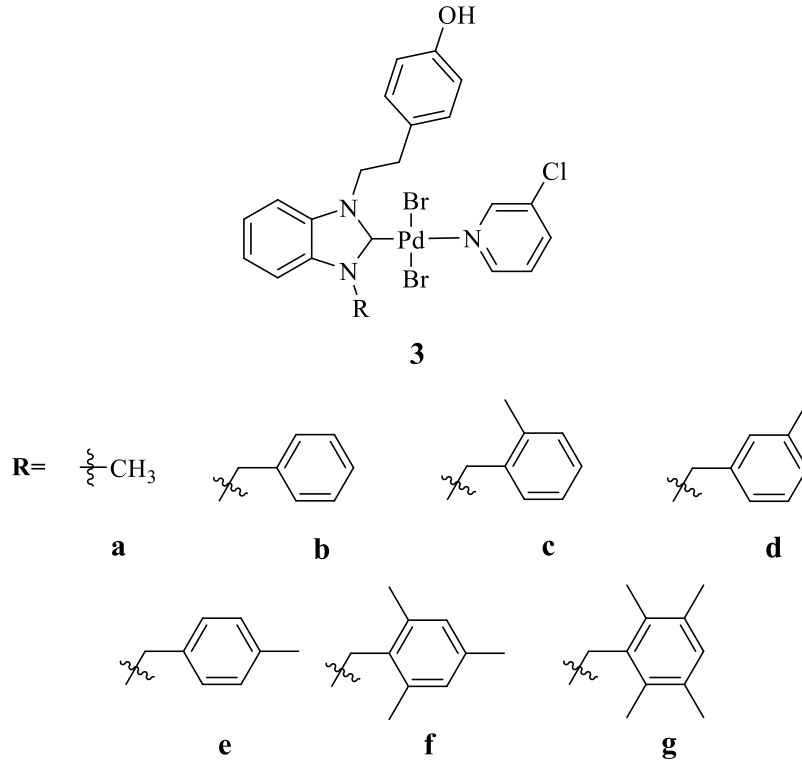


*Bromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}gümüş(I), 2g*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 2.01 ve 2.09 (s, 12H,  $-\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ ); 2.95 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4.45 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 5.45 ve 5.76 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ ); 6.51 ve 6.74 (d, 4H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$ ,  $J$ : 7.9 Hz ve 7.4 Hz Ar-H); 6.96 (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ ); 7.42-7.84 (m, 4H, Ar-H); not observed (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 16.3 ve 20.6 ( $-\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ ); 35.6 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 51.5 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 55.4 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ ); 112.4, 112.7, 115.7, 124.4, 124.6, 127.4, 130.1, 131.6, 132.6, 133.3, 133.9, 134.4 ve 134.5 (Ar-C); 156.7 (C-OH); not observed (2-C).

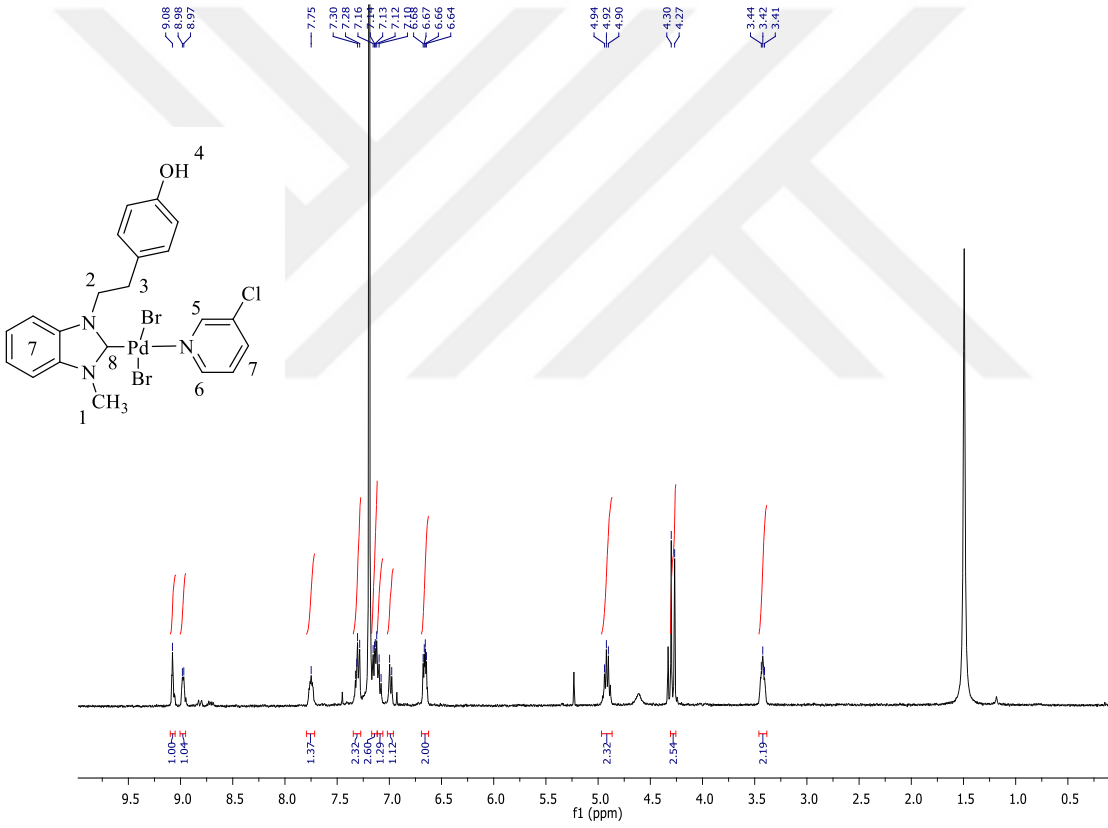
**3.3. 2-(4-hidroksifenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd-(3-klorpiridin) Kompleksleri, 3a-g**

Geçtiğimiz yirmi yıl boyunca, çapraz eşleşme uygulamalarında Pd-NHC komplekslerinin kullanımı artmıştır ve daha önce mümkün olmayan veya sadece zorlayıcı koşullar altında (örneğin,  $>100\text{ }^\circ\text{C}$ , güçlü baz) mümkün olan reaksiyonlar daha ılımlı koşullar altında yapılabilmektedir. Palladyuma daha kuvvetli bağlı NHC ligandı ve piridin koordineli kompleksler (NHC-Pd-piridin) palladyum fosfin komplekslerine alternatif olmuştur.

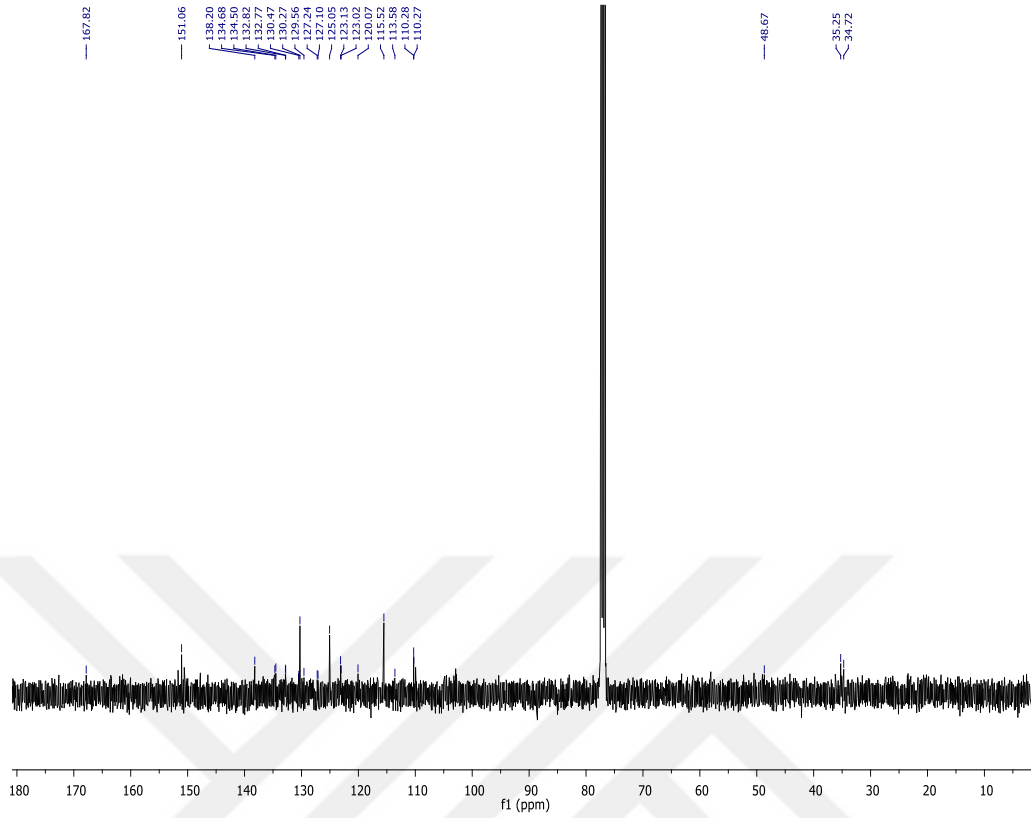


**Şema 3.5.** 2-(4-hidroksifenil) sübstitüentli NHC-Pd-(3-klorpiridin) kompleksleri.

Belirtilen nedenlerden dolayı bu tezde, 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) kompleksleri (**3a-g**) benzimidazolyum tuzlarının PdCl<sub>2</sub> ve 3-klorpiridinle tepkimesinden sentezlenmiştir (Şema 3.5). Bu komplekslerin yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. **3a** bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları şekil 3.8 ve şekil 3.9’da ve spektrum verileri tablo 3.4’de verilmiştir.



**Şekil 3.8.** **3a** bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR (çözücü CDCl<sub>3</sub>) spektrumu.



Şekil 3.9. 3a bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR (çözücü  $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu.

Tablo 3.4. 3a bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)
1	4.27 ve 4.30 (3H, s)	-	34.7
2	3.42 (2H, t)	5.8	35.3
3	4.92 (2H, t)	7.8	48.7
4	9.68 (1H, s)	-	151.1
5	8.98 (1H, d)	5.5	110.3, 113.6, 115.5,
6	7.75 (1H, s)	-	120.1, 123.0, 125.1,
7	7.12-7.33 (6H, m)	-	127.1, 129.6, 130.3, 130.5, 132.8, 134.5, 134.7 ve 138.2
8	-	-	167.8

Diğer 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-(3-klorpiridin) komplekslerine (**3a-e**) ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

*Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}-3-kloropiridin palladyum(II), **3b***

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 2.26 (s, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 3.47 (t, 2H,  $J$ : 6.0 Hz -  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4.97 (s, 2H,  $J$ : 8.0 Hz -  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 6.04 (s, 2H, -  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 6.68 and 7.09 (d, 4H,  $J$ : 8.1 Hz and  $J$ : 6.2 Hz,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$ ); 7.18-7.72 (m, 11H,  $\text{CHPy}$  ve Ar-**H**); 8.93 ve 8.94 (s, 1H,  $\text{CHPy}$ - ortho); 9.01 (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 21.1 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 34.1 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 50.2 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 53.6 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 110.2, 111.3, 115.5, 122.8, 123.0, 124.8, 125.2, 128.7, 130.4, 132.7, 134.2, 134.9 and 138.6 (Ar-**C**); 154.6 (**C-OH**); 162.2 (2- $\text{C}_{\text{carbene}}$ ).

*Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}-3-kloropiridinpalladyum(II), **3c***

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 2.56 (s, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 3.46 (s, 2H, -  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 5.07 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 6.11 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 6.75 and 7.10 (d, 4H,  $J$ : 8.3 Hz and  $J$ : 6.4 Hz,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$ , Ar-**H**); 7.26-7.33 (m, 10H,  $\text{CHPy}$  ve Ar-**H**); 7.62 (d,  $J$ : 8.3 Hz, 1H,  $\text{CHPy}$ ); 8.90 ve 8.96 (s, 1H,  $\text{CHPy}$ - ortho); 9.30 (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 19.8 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 34.5 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 50.1 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 50.4 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 111.6, 111.8, 115.7, 123.6, 126.2, 128.1, 128.7, 130.4, 130.8, 131.8, 132.8, 134.1 and 134.5 (Ar-**C**); 156.5 (**C-OH**); 167.5 (2- $\text{C}_{\text{carbene}}$ ).

*Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}-3-kloropiridinpalladyum(II), **3d***

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ; 2.22 (s, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 3.04 (t, 2H, -  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ,  $J$ : 6.5 Hz); 4.69 (t, 2H  $J$ : 6.5 Hz,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 5.55 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 6.51 and 6.73 (d, 4H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$ ,  $J$ : 8.2 Hz and  $J$ : 8.0 Hz Ar-**H**); 6.89-7.85 (m, 8H, Ar-**H**).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 21.4 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 35.2 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 51.0 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 52.1 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ ); 112.8, 115.9,

124.5, 127.6, 128.1, 129.0, 129.1, 130.2, 133.7, 136.6 and 138.4 (Ar-C); 157.0 (C-OH); 169.9 (2-C<sub>carbene</sub>).

*Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}-3-kloropiridinpalladyum(II), 3e*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ; 2.29 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 3.41 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 5.01 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 6.13 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 6.70 and 6.86 (s, 4H, *J*: 8.3 Hz ve *J*: 8.1 Hz -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH), Ar-*H*); 7.16-7.65 (m, 10H, CHPy ve Ar-*H*); 8.20 (s, 1H, CHPy); 8.93 and 9.03 (s, 1H, CHPy- ortho); 9.25 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 21.2 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 34.4 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 50.3 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 52.6 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)); 111.6, 112.0, 115.8, 123.5, 123.6, 128.6, 129.5, 130.4, 131.9, 133.7, 134.8 ve 137.7 (Ar-C); 156.5 (C-OH); 162.2 (2-C<sub>carbene</sub>).

*Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}-3-kloropiridinpalladyum(II), 3f*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 2.28 and 2.36 (s, 9H, -C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.42 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 5.03 (s, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 5.81 ve 5.94 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 6.75 and 7.31 (d, 4H, *J*: 8.3 Hz and 8.2 Hz -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)); 7.01 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 7.06-7.28 (m, 6H, CHPy ve Ar-*H*); 7.62 (d, 1H, *J*: 7.9 Hz, CHPy); 8.78 (s, 1H, CHPy- ortho); 9.29 (s, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 21.1 and 21.2 (-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 34.4 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 50.5 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 55.4 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 111.1, 111.6, 115.7, 123.4, 123.6, 128.7, 129.1, 129.9, 130.4, 131.7 and 138.6 (Ar-C); 156.5 (C-OH); 162.3 (2-C<sub>carbene</sub>).

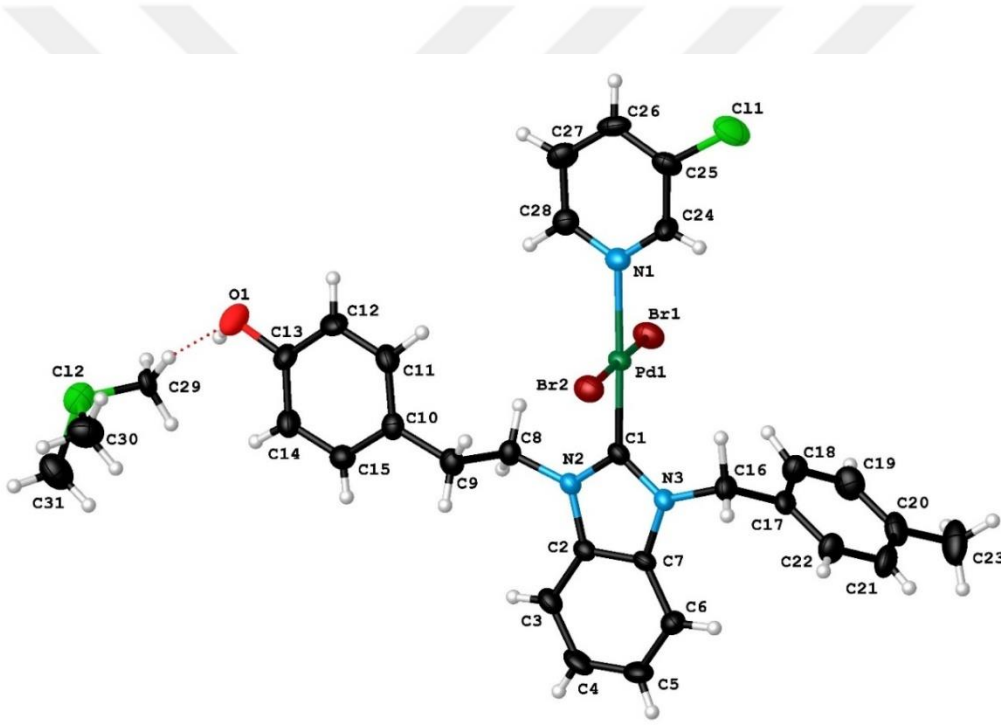
*Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}-3-kloropiridinpalladyum(II), 3g*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ; 2.17 and 2.19 (s, 12H, -C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>); 3.43 (t, 2H, *J*: 6.3 Hz -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 4.96 (t, 2H, *J*: 6.1 Hz -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 6.07 (dd, 2H, *J*: 13.0, 9.2 Hz -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>); 6.28-7.15 (m, 11H, CHPy ve Ar-*H*); 7.73 (s, 1H, CHPy); 8.85 (m, 1H, CHPy- ortho); 8.92 (dd, 1H, *J*: 7.7, 2.1 Hz, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 16.6 and 20.6 (-C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>); 34.9 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 50.5 (-

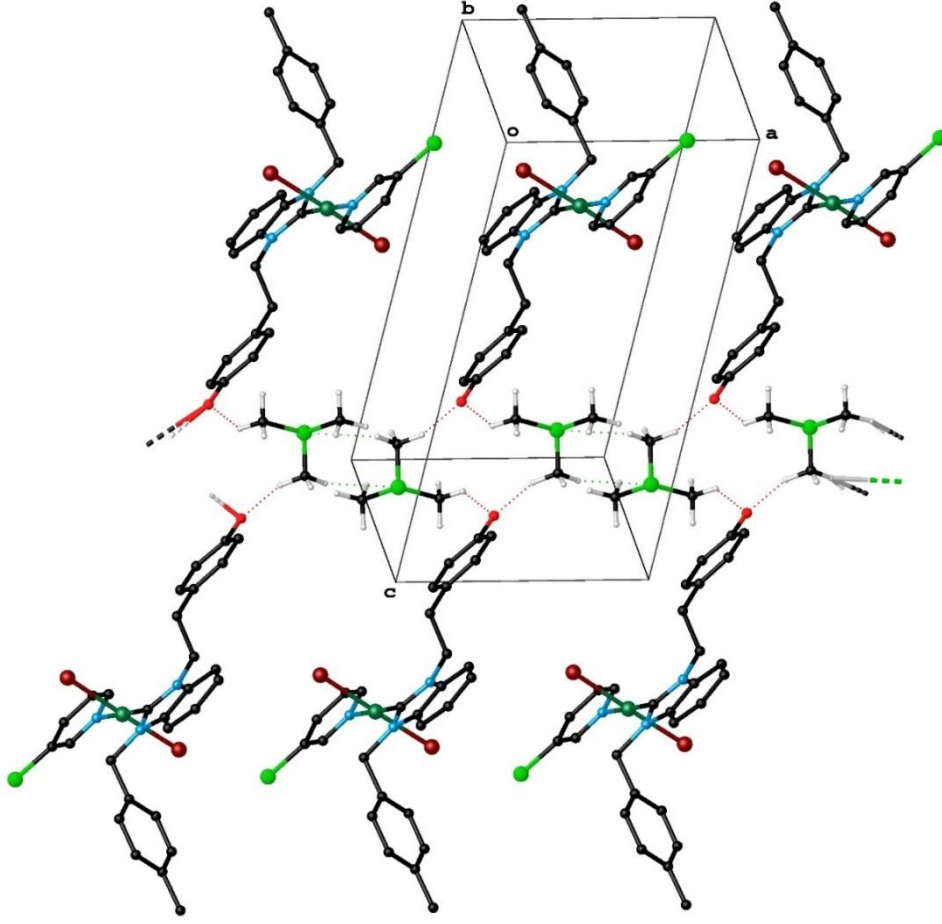
$C_6H_4(OH)CH_2CH_2N-$ ); 50.6 ( $-CH_2C_6H(CH_3)_4$ ); 110.1, 111.2, 115.5, 122.2, 123.0, 125.0, 125.2, 130.2, 130.4, 132.5, 132.6, 134.4, 134.6, 134.7, 135.2 ve 138.1 (Ar-C); 154.5 (C-OH); 161.6 ( $2-C_{\text{carbene}}$ ).

### 3.3.1. Dibromo[1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) 3e bileşiminin X-ışını kırınım yapısı

3e bileşiminin yapısı X ışını kırınım yöntemi ile aydınlatıldı. Elde edilen molekül ve moleküller arası etkileşim şekilleri şekil 3.10 ve 3.11’de verilmiştir. 3e kompleksine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri tablo 3.5’de, belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları tablo 3.6’da ve hidrojen bağları tablo 3.7’de verilmiştir.



Şekil 3.10. Atom etiketleme şemasını gösteren 3e moleküler yapısı. Yer değiştirme elipsoitleri % 30 olasılık seviyesinde çizilir.



Şekil 3.11. Atom etiketleme şemasını gösteren **3e** moleküler yapısı. Yer değiştirme elipsoitleri % 30 olasılık seviyesinde çizilir.

**Tablo 3.5.** **3e** Kompleksine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.

Formül	C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OPd
M <sub>r</sub> (g/mol <sup>-1</sup> )	802.74
Kristal rengi ve şekli	Sarı, prizmatik
Kristal boyutları (mm)	0.409 × 0.31 × 0.229
Sıcaklık (K)	293 (2)
Dalgaboyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu, Z	<i>P</i> -1, 2
<i>a</i> (Å)	8.7156(5)
<i>b</i> (Å)	12.8190(7)
<i>c</i> (Å)	15.5670(10)
$\alpha$ (°)	106.504(5)
$\beta$ (°)	104.692(5)
$\gamma$ (°)	92.129(5)
Birim hücre hacmi (Å <sup>3</sup> )	1601.83(17)
$\rho_c$ (mg m <sup>-3</sup> )	1.664
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	3.269
<i>F</i> (000)	800
2 $\theta$ (°)	6.216 - 51.358
<i>h</i>	-10,10
<i>k</i>	-15,15
<i>l</i>	-18,18
Toplam yansıma	8760
Bağımsız yansımalar	6025 [R (int) = 0.022]
Data/sınırlama/parametre	6025/0/454
GOF	1.016
<i>R</i> indisi [I > 2 $\sigma$ (I)]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.047, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.103
<i>R</i> indisi (tüm data)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.080, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.119



**Tablo 3.6.** Bileşimine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).

<b>Bağ Uzunluğu (Å)</b>			
Pd1-Br2	2.4275(8)	C8-C9	1.513(8)
Pd1-Br1	2.4250(8)	C7-C6	1.384(7)
Pd1-N1	2.099(4)	C9-C10	1.489(8)
Pd1-C1	1.953(5)	C24-C25	1.366(8)
C11-C25	1.715(6)	C10-C15	1.375(8)
C12-C29	1.485(5)	C10-C11	1.387(8)
C12-C30	1.767(7)	C3-C4	1.365(9)
C12-C31	1.770(7)	C14-C15	1.382(9)
N2-C1	1.353(6)	C14-C13	1.359(8)
N2-C2	1.385(6)	C6-C5	1.360(8)
N2-C8	1.461(7)	C20-C19	1.372(10)
N3-C1	1.345(6)	C20-C21	1.348(11)
N3-C7	1.394(6)	C20-C23	1.496(9)
N3-C16	1.463(7)	C11-C12	1.381(9)
N1-C24	1.302(7)	C13-C12	1.370(8)
N1-C28	1.356(7)	C22-C21	1.393(10)
C2-C7	1.385(7)	C26-C27	1.375(9)
C2-C3	1.382(7)	C26-C25	1.370(9)
O1-C13	1.375(7)	C18-C19	1.371(10)
C17-C16	1.512(8)	C28-C27	1.372(9)
C17-C18	1.374(8)	C5-C4	1.376(10)
C17-C22	1.364(8)		

**Bağ Açıları (°)**

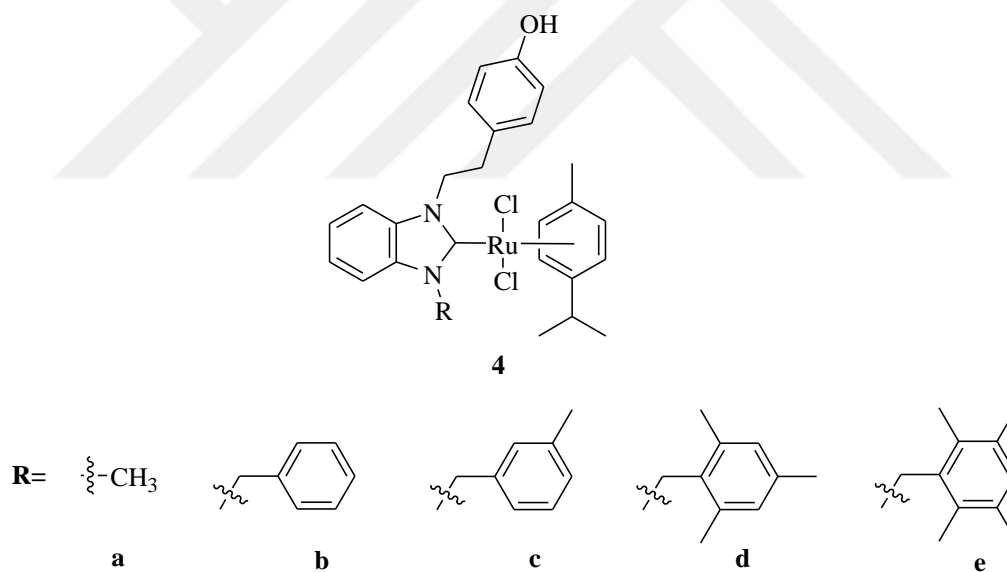
Br1-Pd1-Br2	177.92(3)	N3-C16-C17	111.7(5)
N1-Pd1-Br2	91.59(13)	C10-C9-N8	111.2(5)
N1-Pd1-Br1	90.29(13)	N1-C24-C25	124.9(6)
C1-Pd1-Br2	89.00(15)	C15-C10-C9	122.4(6)
C1-Pd1-Br1	89.09(15)	C15-C10-C11	117.1(6)
C1-Pd1-N1	178.1(2)	C11-C10-C9	120.5(6)
C29-C12-C31	106.1(4)	C4-C3-C2	116.3(6)
C29-C12-C30	106.1(3)	C13-C14-C15	119.8(6)
C30-C12-C31	97.8(4)	C5-C6-C7	116.1(6)
C1-N2-C2	109.9(4)	C10-C15-C14	122.0(6)
C1-N2-C8	125.6(5)	C19-C20-C23	121.9(7)
C2-N2-C8	124.4(4)	C21-C20-C19	115.8(7)
C1-N3-C7	110.4(4)	C21-C20-C23	122.3(8)
C1-N3-C16	125.0(4)	C12-C11-C10	121.1(6)
C7-N3-C16	124.5(4)	C14-C13-O1	122.9(6)
C24-N1-Pd1	122.9(4)	C14-C13-C12	119.8(6)
C24-N1-C28	116.8(5)	C12-C13-O1	117.3(6)
C28-N1-Pd1	120.2(4)	C17-C22-C21	121.5(7)
N2-C1-Pd1	124.6(4)	C25-C26-C27	118.5(6)
N3-C1-Pd1	128.5(4)	C19-C18-C17	119.0(7)
N3-C1-N2	106.9(4)	N1-C28-C27	122.1(6)
N2-C2-C7	106.9(4)	C6-C5-C4	122.3(6)
C3-C2-N2	131.7(5)	C28-C27-C26	119.2(7)
C3-C2-C7	121.3(5)	C24-C25-C11	120.6(5)
C22-C17-C16	121.8(6)	C24-C25-C26	118.3(6)
C22-C17-C18	117.9(6)	C26-C25-C11	121.1(5)
C18-C17-C16	120.3(5)	C3-C4-C5	122.2(6)
N2-C8-C9	113.8(5)	C13-C12-C11	120.2(6)
C2-C7-N3	105.8(4)	C18-C19-C20	124.3(7)
C6-C7-N3	132.5(5)	C20-C21-C22	121.6(8)
C6-C7-N2	121.7(5)		

**Tablo 3.7.** 3e'ye ait Hidrojen bağları. Simetri kodu: (i) -x, 2-y, 2-z, (ii) 1-x, 2-y, 2-z

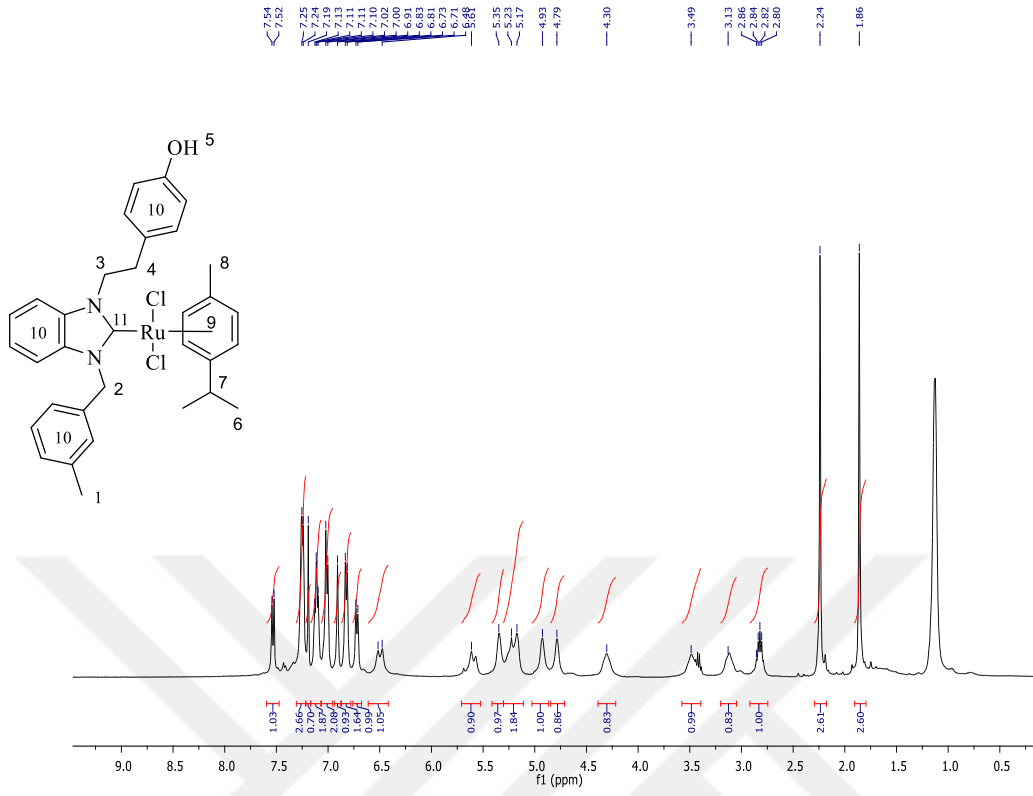
D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
C29-H29B...O1	0.96	1.80	2.715(7)	159
C29-H29C...Cl2 <sup>i</sup>	0.96	2.65	3.533(6)	153
C30-H30C...O1 <sup>ii</sup>	0.96	2.47	3.206(10)	134

### 3.4. 2-(4-hidroksifenil)etil Sübstitüentli NHC-Ru Kompleksleri, (4a-e)

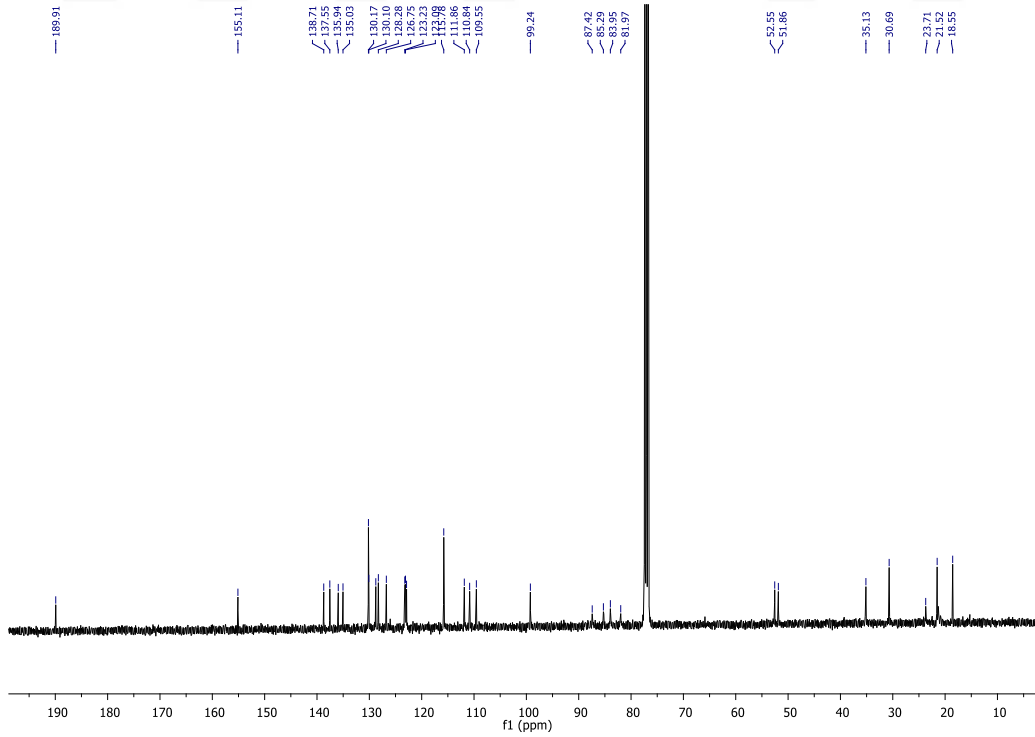
Sentezlenen 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC-Ag(I) komplekslerinden NHC-Ru kompleksleri (4a-e) transmetalasyon yöntemi ile hazırlanmıştır (Şema 3.6). Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerden 4c bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları şekil 3.12, şekil 3.13'de ve spektrum verileri tablo 3.8'de verilmiştir.



**Şema 3.6.** 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC-Ru kompleksleri.



Şekil 3.12. 4c bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR (çözücü CDCl<sub>3</sub>) spektrumu.



Şekil 3.13. 4c bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR (çözücü CDCl<sub>3</sub>) spektrumu.

**Tablo 3.8.** **4c** bileşğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz) NMR	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)
1	2.24 (3H, s)	-	21.5
2	5.61 (2H, s)	-	52.6
3	3.49 (2H, s)	-	35.1
4	4.30 (2H, s)	-	51.7
5	7.53 (1H, d)	8.1	155.1
6	1.86 (6H, d)	7.3	18.6
7	2.82 (1H, m)	-	30.7
8	3.13 (3H, s)	-	23.7
9	4.79-4.93 ve 5.23-5.35 (3H, s)	-	82.0, 84.0, 85.3, 87.4, 99.2 ve 109.6.
10	6.48-7.25 (m, 12H)	-	110.8, 111.9, 115.8, 123.1, 123.2, 126.8, 128.2, 130.1, 130.2, 135.0, 135.9, 137.6 ve 138.7
11	-	-	189.9

Diğer 2-(4-hidroksifenil)etil süstitüentli Ru(II)NHC komplekslerine (**4a-e**) ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

*Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}(p-simen)rutenyum(II), 4a*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.88 (s, 6H, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.89 (m, 1H, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.00 (s, 3H, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ); 3.41 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 3.73 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4.13 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 5.02 ve 5.39 (s, 4H, Ru-Ar-**H**); 6.78-7.96 (m, 8H, Ar-**H**); 8.40 (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  14.2 ve 17.5 ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 21.4 (Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ); 30.9 ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 35.5 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 50.6 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 80.1, 81.9, 96.7, 98.2, 101.7 ve 109.4. (Ru-Ar-**C**); 114.8, 115.7, 119.5, 122.1, 122.2, 122.6, 123.1, 129.0, 133.5, 133.7 ve 135.2 (Ar-**C**); 154.0 (**C-OH**); 188.1 (Ru- $\text{C}_{\text{carb}}$ ).

*Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}(p-simen)rutenyum(II), 4b*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.88 (s, 6H, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.83 (m, 1H, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.13 (s, 3H, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ); 3.53 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4.30 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4.77-4.93 ve 5.23-5.33 (s, 4H, Ru-Ar-**H**); 5.69 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6.52-7.41 (m, 13H, Ar-**H**); 7.53 (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  16.1 ve 18.6 ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 21.4 (Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ); 30.7 ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 35.1 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 51.9 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 52.6 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 82.2, 84.6, 94.7, 98.4, 99.0 ve 109.4. (Ru-Ar-**C**); 110.1, 110.8, 111.8, 115.6, 123.1, 123.3, 126.0, 127.5, 128.9, 130.3, 135.1, 135.9 ve 137.6 (Ar-**C**); 158.2 (**C-OH**); 189.7 (Ru- $\text{C}_{\text{carb}}$ ).

*Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(p-simen)rutenyum(II), 4d*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.90 (d, 6H,  $J$ : 6.9 Hz, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.91 (s, 3H, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ); 2.05 ve 2.20 (s, 9H,  $-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ ); 2.22 (m, 1H, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.07 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4.26 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4.78 (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ); 5.10 ve 5.45 (d, 4H,  $J$ : 5.9 Hz ve  $J$ : 7.0 Hz, Ru-Ar-**H**); 5.23 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ ); 6.32-7.46 (m, 10H, Ar-**H**).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  19.5 ve 20.0 ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 21.1 ve 21.3 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ ); 29.6 (Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ); 29.8 ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 33.9 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 42.9 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 47.5 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ ); 78.7, 80.0, 80.8, 82.0, 95.5, 99.9 ve 109.6. (Ru-Ar-**C**); 112.7, 113.6, 114.5, 125.0, 128.8, 128.9, 130.6, 137.0 ve 137.8 (Ar-**C**); 156.5 (**C-OH**); 188.3 (Ru- $\text{C}_{\text{carb}}$ ).

*Dikloro{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(p-simen)rutenyum(II), 4e*

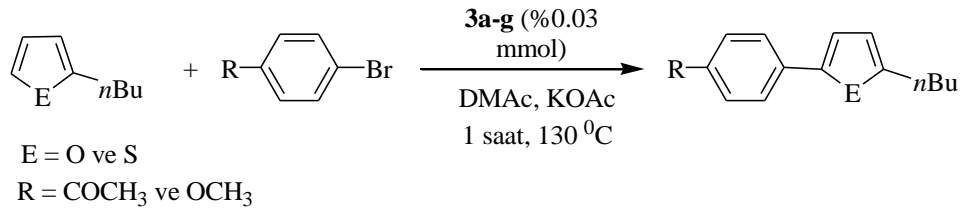
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.19 (d, 6H,  $J$ : 3.8 Hz, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.95 (s, 3H, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ); 1.98 ve 2.14 (s, 12H,  $-\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ ); 2.90 (m, 1H, Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.02 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4.29 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4.72 (s, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ); 5.14 ve 5.45 (d, 4H,  $J$ : 5.4 Hz ve  $J$ : 6.9 Hz, Ru-Ar-**H**); 5.55 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ ); 6.06-7.50 (m, 9H, Ar-**H**).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  18.7 ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 16.2 ve 20.6 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ ); 29.0 (Ru- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ); 30.8 ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 35.3 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 39.5 ( $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 51.7 ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ ); 80.4, 82.4, 83.9, 85.5, 98.9 ve

109.2. (Ru-Ar-C); 110.3, 111.9, 115.7, 122.4, 122.8, 130.2, 132.1, 135.1 ve 135.8 (Ar-C); 154.9 (C-OH); 188.2 (Ru-C<sub>carb.</sub>).

### 3.5. Direkt Arilasyon Eşleşme Reaksiyonları

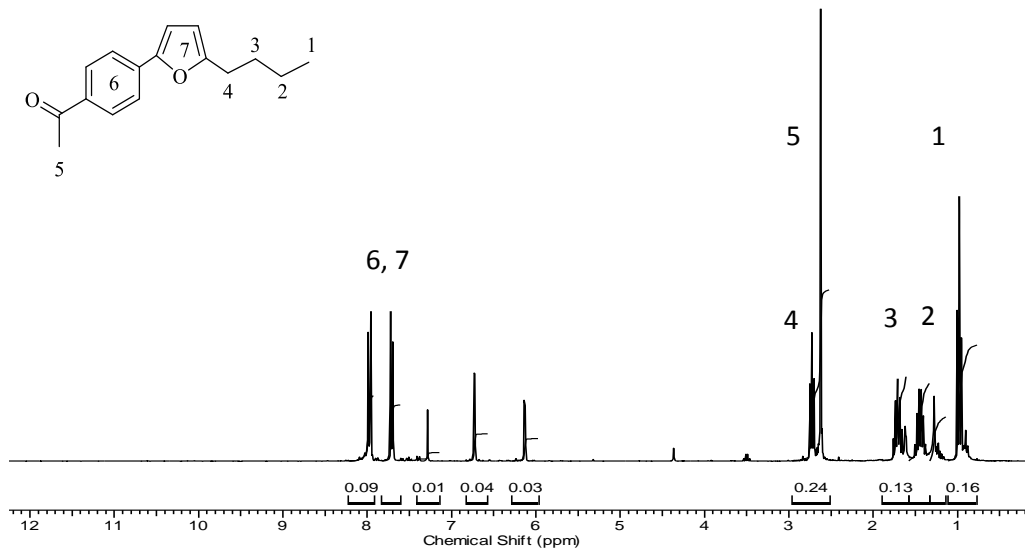
Organik ve organometalik kimyada C-C ve C-N bağlarının oluşum reaksiyonları, medikal uygulama, polimer malzeme, organik sentez ve optik cihazlar gibi birçok alanda ticari ürün sentezinde kullanılan oldukça önemli bir reaksiyon türüdür. Bu bağ oluşumu; basit yapılardan çok daha kompleks yapılara geçişte kilit rol oynamaktadır. Palladyum metali içeren katalizörler karbon-karbon bağ eşleşme reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu tezin ana amaçlarından biri çevre dostu kataliz sistemlerinin sentezlenmesi uygulama alanlarını araştırmaktır. Bu nedenle sentezlenen NHC-Pd-(3-klorpiridin) (**3a-g**) komplekslerin direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelendi. Arilasyon reaksiyonunda, 2-bütilfuran ve 2-bütilyofen gibi iki farklı heteroaromatik bileşik substrat olarak ve reaktif olarak 4-bromoasetofenon, 4-bromanisol ve 4-bromotoluen gibi üç farklı aril bromür kullanıldı. Tepkime şartları: NHC-Pd-(3-klorpiridin) kompleksi **3a-g** (0.006 mmol), 2-n-bütilfuran (veya 2-n-bütilyofen) (0.25 mmol), 4-bromoasetofenon (4-bromoanisol veya 4-bromotoluen) (0.2 mmol) ve KOAc (0.4 mmol) *N,N*-dimetilasetamid (DMAc) (2 mL) içerisinde 130 °C'de 1 saat karıştırıldı. Deney sonucunda, DMAc vakumda uçurulduktan sonra reaksiyon karışımı kolon kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Ürünlerin kontrolü NMR ile tayin edildi. İzole verim sonuçları tablo 3.9.-3.10 da verilmiştir.



**Şema 3.7.** Direkt Arilasyon genel gösterimi.

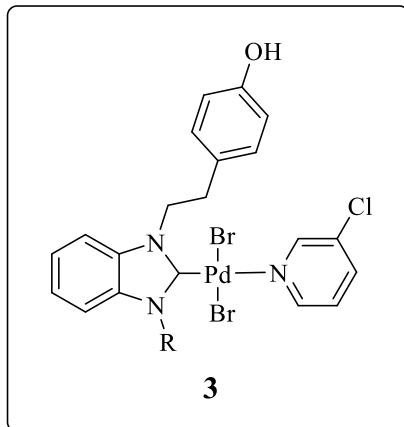
**3a** kompleksi katalizörlüğünde 2-bütilfuranın 4-bromoasetofenon ile tepkimesinden elde edilen ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrumu şekil 3.14 ve spectrum verileri tablo 3.9'da verilmiştir.



Şekil 3.14. **3a** katalizörlüğünde oluşan bileşiğe ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

Tablo 3.9. **3a** katalizörlüğünde oluşan bileşiğe ait  $^1\text{H}$  NMR spektrum verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
1	0.98 (t, 3H)	7.5
2	1.43 (m, 2H)	-
3	1.71 (p, 2H)	7.5
4	2.73 (t, 2H)	7.5
5	2.62 (s, 3H)	-
6 ve 7	6.13-7.99 (m, 6H)	-

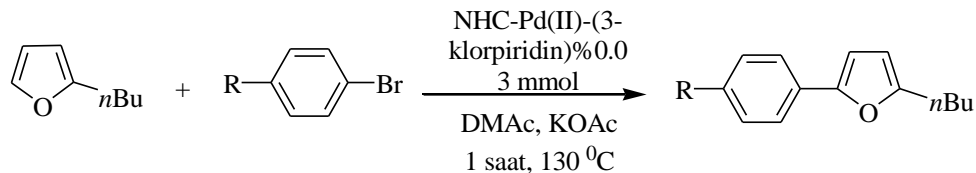


**R**

- |   |   |
|---|---|
| <b>a:</b> $-\text{CH}_3$                                  | <b>e:</b> $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-4$         |
| <b>b:</b> $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$              | <b>f:</b> $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-2,4,6$ |
| <b>c:</b> $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$ | <b>g:</b> $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4-2,3,5,6$ |
| <b>d:</b> $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-3$ |   |



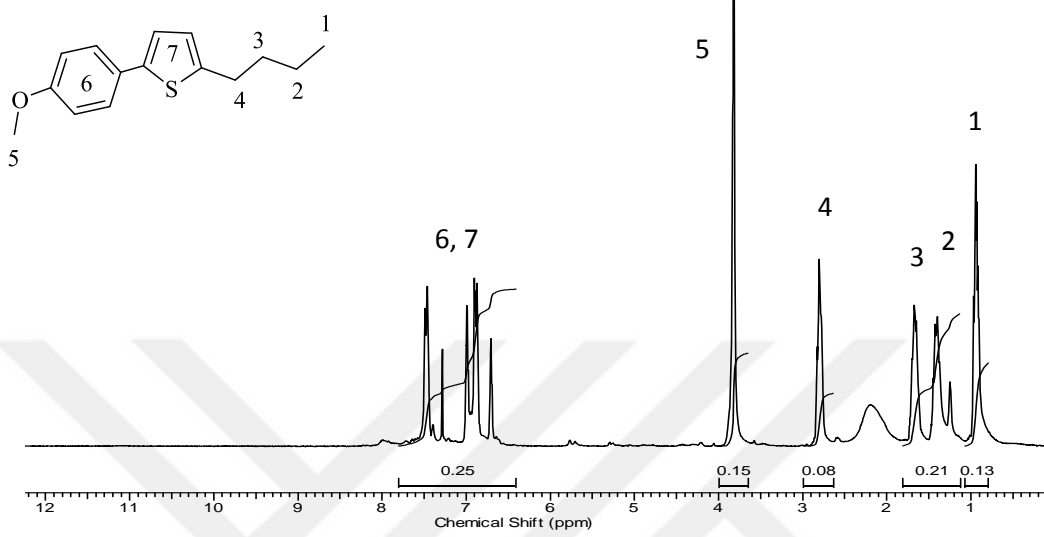
**Tablo 3.10.** 2-(4-hidroksifenil)etil substitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) komplekslerinin **3a-g** katalizörlüğünde, 2-n-bütülfuran ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.



Deney No	Reaktant	Ürün	Kat.	Verim(%)
1			<b>3a</b>	79
2			<b>3b</b>	89
3			<b>3c</b>	65
4			<b>3d</b>	72
5			<b>3e</b>	90
6			<b>3f</b>	88
7			<b>3g</b>	78
8			<b>3a</b>	78
9			<b>3b</b>	59
10			<b>3c</b>	57
11			<b>3d</b>	76
12			<b>3e</b>	55
13			<b>3f</b>	98
14			<b>3g</b>	65
15			<b>3a</b>	98
16			<b>3b</b>	99
17			<b>3c</b>	52
18			<b>3d</b>	70
19			<b>3e</b>	80
20			<b>3f</b>	99
21			<b>3g</b>	60

**Reaksiyon şartları:** 2-n-bütülfuran (0,25 mmol), 4-bromoasetofenon (0,2 mmol), NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) kompleksi **3a-g** (0.006 mmol), KOAc (0,4 mmol) ve DMAc (2 ml) inert atmosferde Schlenk tüpüne eklendi. 130 °C de 1 saat karıştırıldı.

**3b** kompleksi katalizörlüğünde 2-bütitiyofenin 4-bromoanisol ile tepkimesinden elde edilen ürünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu şekil 3.15 ve spektrum verileri tablo 3.11’de verilmiştir.

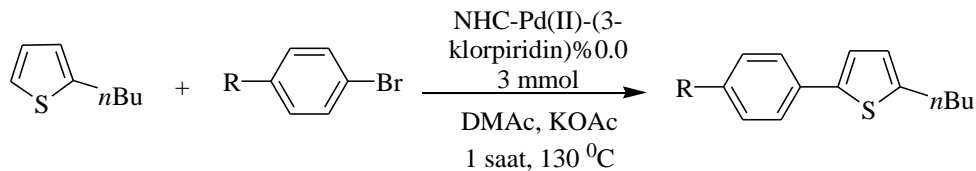


Şekil 3.15. **3b** katalizörlüğünde oluşan bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumları.

Tablo 3.11. **3b** katalizörlüğünde oluşan bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
1	0.94 (t, 3H)	6.6
2	1.42 (m, 2H)	-
3	1.67 (p, 2H)	7.5
4	2.80 (t, 2H)	7.5
5	3.82 (s, 3H)	-
6 ve 7	6.70-7.49 (m, 6H)	-

**Tablo 3.12.** 2-(4-hidroksifenil)etil substitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) **3a-g** katalizörlüğünde, 2-n-bütilyofen ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.



Deney No	Reaktant	Ürün	Kat.	Dönüşüm (%)
1			<b>3a</b>	76
2			<b>3b</b>	55
3			<b>3c</b>	80
4			<b>3d</b>	71
5			<b>3e</b>	56
6			<b>3f</b>	80
7			<b>3g</b>	54
8			<b>3a</b>	85
9			<b>3b</b>	78
10			<b>3c</b>	53
11			<b>3d</b>	83
12			<b>3e</b>	69
13			<b>3f</b>	98
14			<b>3g</b>	36
15			<b>3a</b>	75
16			<b>3b</b>	98
17			<b>3c</b>	98
18			<b>3d</b>	87
19			<b>3e</b>	99
20			<b>3f</b>	79
21			<b>3g</b>	54

**Reaksiyon şartları:** 2-n-bütilyofen (0,25 mmol), 4-bromoasetofenon (0,2 mmol), NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) kompleksi **3a-g** (0.006 mmol), KOAc (0,4 mmol) ve DMAc (2 ml) inert atmosferde Schlenk tüpüne eklendi. 130 °C de 1 saat karıştırıldı.

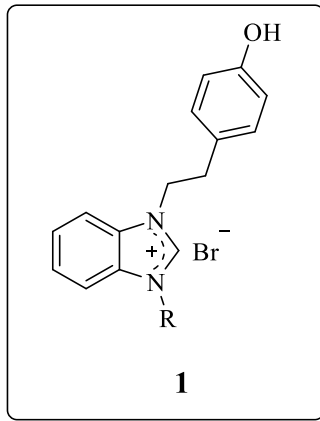
### 3.6. Enzim İnhibisyon Sonuçları

Tez kapsamında karben öncülleri (1) ve gümüş komplekslerinin (2) enzim inhibisyonu incelenmiştir.

#### *i) 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC öncüllerinin enzim inhibisyon etkileri*

En çok çalışılan grup memelilerde ve insanlarda yaygın görülen ve ayrıca tioesteraz veya esteraz aktivitesine sahip olan 16 izoenzimden oluşan CA'dır. CA 'ların bazı izoenzimlerinin aktivasyonu ya da anormal dışa vurumu, aralarında kanserinde olduğu bazı hastalıklar için oldukça önemlidir. CA 'ların fonksiyonlarını *in-vivo* ve *in-vitro* olarak inhibe edebilen küçük bileşiklerin geliştirilmesi ve tasarlanması ilaç tanımlanmasında önemli bir fırsat yaratmıştır. Glokom tedavisi için ilaç pazarında çok sayıda CAI bulunmaktadır. Sülfomamidler metazolamid, asetazolamid ve dorzalamid gibi bu ikincisi, antiepileptik ve diüretik gibi diğer terapötik faktörlerle de kullanılan en yaygın CAI'dır. Gerçekten CAI'lerin genişlemesi yapısal biyoloji, biyoteknoloji, organik kimya ve hesaplama modellemesinde elde edilen ilerlemelerle kolaylaştırılmaktadır. AChEI'ler son zamanlarda kolinerjik iletimin azalması ile tespit edilen ileri bir dejeneratif rahatsızlık olan AD'nin semptomatik tedavisinde yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Bu nedenle piyasadaki AChE'lerin çoğu yan etkilerden muzdariptir ve bu nedenle yeni moleküller geliştirmiş güce sahiptir ve istenmeyen etkileri bulunmaktadır.

Bu tez kapsamında sentezlenen 2-hidroksifeniletil sübstitüentli NHC öncülleri **1a-g** asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir ve elde edilen IC<sub>50</sub> ve K<sub>i</sub> değerleri tablo 3.13'de verilmiştir. Standart olarak, klinik olarak kullanılan ilaç asetazolamid (AZA) ve Takrin (TAC) kullanılmıştır.



**R**

- |   |   |
|---|---|
| <b>a:</b> -CH <sub>3</sub>  | <b>e:</b> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -4                     |
| <b>b:</b> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | <b>f:</b> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -2,4,6 |
| <b>c:</b> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -2 | <b>g:</b> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> -2,3,5,6             |
| <b>d:</b> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -3 |   |

**Tablo 3.13.** Yeni 2-(4-hidroksi-fenil)etil süstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**1a-g**) hCAI, hCA II ve AChE 'ye karşı enzim inhibisyonu sonuçları,

Compounds	IC <sub>50</sub> (nM)			K <sub>i</sub> (nM)			K <sub>i</sub> (nM)		
	hCA I	r <sup>2</sup>	hCA II	r <sup>2</sup>	AChE	r <sup>2</sup>	hCA I	hCA II	AChE
<b>1a</b>	73.08	0.9862	79.13	0.9709	20.47	0.9902	38.40±8.86	100.28±29.58	7.93±0.27
<b>1b</b>	50.95	0.9745	54.86	0.9272	27.91	0.9763	63.38±10.14	61.33±26.33	15.48±1.82
<b>1c</b>	55.75	0.9535	57.13	0.9671	17.01	0.9808	70.05±23.67	42.92±6.97	9.41±0.65
<b>1d</b>	36.64	0.9375	55.70	0.9978	28.85	0.9584	34.52±5.75	60.44±13.57	20.96±6.90
<b>1e</b>	49.38	0.9747	54.95	0.9671	21.53	0.9886	73.86±24.76	48.81±11.11	14.33±6.28
<b>1f</b>	59.12	0.9724	52.57	0.9603	13.08	0.9846	37.06±7.16	57.21±25.61	7.84±0.38
<b>2g</b>	49.28	0.9227	55.84	0.9356	14.78	0.9454	99.23±44.91	67.25±30.33	7.81±3.32
<b>AZA</b> *	172.51	0.9788	200.52	0.9593	-	-	132.55±43.77	171.65±38.01	-
<b>TAC</b> **	-	-	-	-	136.20	0.9796	-	-	86.37±14.12

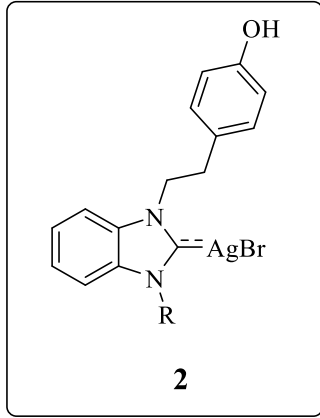
\*Asezolamid (AZA), hem hCA I hem de hCA II için standart bir inhibitör olarak kullanıldı.

\*\* Takrin (TAC), AChE için standart bir inhibitör olarak kullanıldı.

### ii) 2-hidroksifeniletıl süstitüentli NHC-Ag komplekslerinin enzim inhibisyon etkileri

Bu tez kapsamında sentezlenen 2-hidroksifeniletıl süstitüentli NHC-Ag (**2a-g**) komplekslerinin  $\alpha$ -glikozidaz, asetilkolinesteraz, bütirilkolinesteraz ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir ve elde edilen IC<sub>50</sub> ve K<sub>i</sub> değerleri tablo 3.14'de verilmiştir.

Standart olarak, klinik olarak kullanılan ilaç asetazolamid (AZA) ve Takrin (TAC) kullanılmıştır.



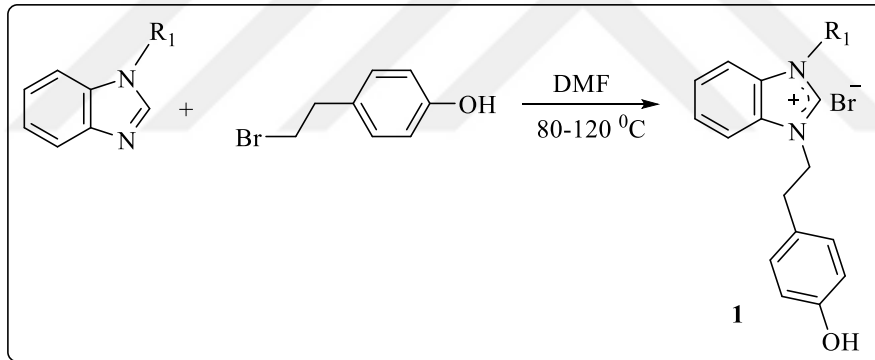
R	
a: -CH <sub>3</sub>	e: -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -4
b: -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	f: -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -2,4,6
c: -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -2	g: -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> -2,3,5,6
d: -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -3	

Aktivite ölçüm pH'sı hCA I ve II izoenzimleri için 7,4 olarak alınmıştır. Bunun sebebi ise hCA I ile II izoenzimlerinin bulunduğu ortam olan eritrositlerin pH'sının 7,4 olmasıdır. Bir inhibitörün inhibisyon etkisinin belirlenmesinde IC<sub>50</sub> değerleri kullanılmaktadır. Bunun için taze insan kanından saflaştırılan hCA I ve II izoenzimleri üzerinde inhibisyon etkisi gösteren bileşikler, bu izoenzimlerinin doğal inhibitörü olan Asetazolamid'in Ki ve IC<sub>50</sub> değerindeki benzerlikten dolayı inhibitör olarak kullanılabilir. Bu enzimler metabolik enzimleri olduğu için inhibitörleri önemlidir. Bu enzimlerin inhibitörleri bazı ilaçların yapısında kullanılabilir. Bu çalışmada hCA I için Ki değerleri 5,45±2,02 ve 24,35±5,48 arasında mikromolar seviyesinde bulunmuştur, hCA II enzimi için 8,99±2,02 ve 22,98±1,83 arasında mikromolar seviyesinde elde edilmiştir. hCA I izoenzimi için en iyi inhibitör **2c** numaralı bileşiktir ve Ki değeri 5,45±2,02 mikromolardır. Aynı zamanda, diğer hCA II izoenzimi için en iyi inhibitör **2g** numaralı bileşiğin olduğu tespit edilmiştir. Kolinesteraz enzimleri için inhibitör sonuçları mikromolar seviyesinde tespit edildi, AChE için 9,54±0,98 ve 22,54±4,87 arasında hesaplandı ve tablo 3.14'de görülmektedir. Kolinesteraz enzimleri için en iyi inhibitör **2g** numara bileşik olduğu görülmektedir ve Ki değerleri AChE ve BChE enzimleri için sırayla 9,54±0,98 ve 7,42±1,63 değerleri mikromolar seviyesinde tespit edilmiştir.

#### 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında karben öncülleri, iki ligandlı NHC-Pd-(3-klorpiridin) kompleksleri, Ag(I)NHC kompleksleri ve Ru(II)NHC komplekslerinin sentezlenmiş ve tüm bileşiklerin yapıları uygun spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Bununla birlikte **1d**, **3e** komplekslerinin yapıları X-ışını kırınımı analiz yöntemi ile de belirlenmiştir. Sentezlenen NHC öncüllerinin, **1a-g** asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen NHC-Pd-3-klorpiridin komplekslerinin **3a-g** katalitik aktiviteleri, heteroarenler ile aril bromürlerin direkt arilasyon reaksiyonunda test edilmiştir. Ayrıca, Ag(I)NHC kompleksleri **2a-g**  $\alpha$ -glikozidaz, asetilkolinesteraz, bütirilkolinesteraz ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir.

- ✓ Tez kapsamında NHC ligandlarının sentezi için *kuarternizasyon yöntemi* kullanılmıştır.

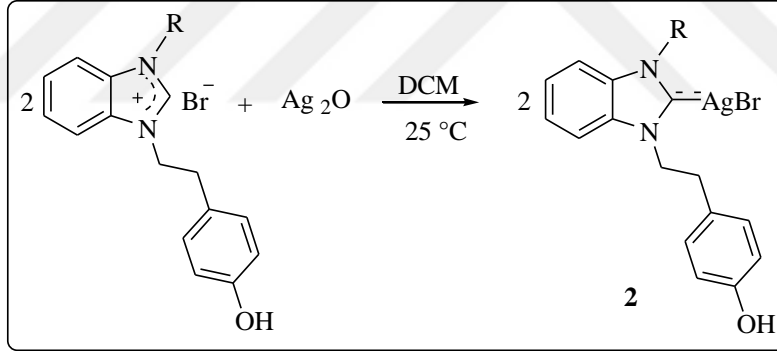


1-alkilbenzimidazol'ün dimetilformamit (DMF) içerisinde 2-(4-hidroksifenil)etil bromürün tepkimesi ile yedi tane 2-(4-hidroksifenil)etil sübstütüentli benzimidazolyum bromür (**1a-g**) sentezlenmiştir. Elde edilen bu tuzlar havaya kararlı olup, katı formdadır. Sentezlenen tuzlar iki amaç için kullanılmıştır; i) Yeni benzimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesinde, ii) yeni NHC-Pd-3-klorpiridin (**3**) ve NHC-Ag (**2**) komplekslerin sentezinde kullanılmıştır.

Bu yöntemle sentezi gerçekleştirilen benzimidazolyum tuzlarının yapısı <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstütüentli benzimidazolyum tuzlarının <sup>1</sup>H NMR spektrumları incelendiğinde, karakteristik NCHN protonunun kimyasal kayma değerleri oldukça aşağı alanda sırasıyla 9.71, 9.86, 9.66, 9.32, 9.93, 9.28 ve 9.34 ppm'de gözlenmiştir. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstütüentli benzimidazolyum

tuzlarının  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda fenolik  $-\text{OH}$  protonu oldukça düşük alanda sırasıyla 9.32, 9.35, 9.31, 9.32, 9.39, 8.88 ve 8.30 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda, benzimidazolyum tuzlarının karakteristik NCHN karbon rezonansları sırasıyla 142.5, 142.7, 142.9, 142.7, 142.7, 141.3 ve 141.1 ppm'de oldukça düşük alanda gözlenmiştir. Ayrıca  $-\text{OH}$  grubunun bağlı olduğu aromatik karbon atomuna ait pikler sırasıyla 156.2, 156.8, 156.8, 156.7, 156.7, 156.7 ve 156.5 ppm'de oldukça düşük alanda gözlenmiştir. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının FT-IR verileri incelendiğinde karakteristik benzimidazolyum (C-N) gerilmesi sırasıyla 1567, 1559, 1566, 1565, 1559, 1560 ve  $1559\text{ cm}^{-1}$  de açıkça gözlenmiştir.. Tüm bu spektroskopik veriler, 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**1a-g**) yapılarını doğrulamaktadır. Aynı zamanda bu spektroskopik veriler literatür ile uyumludur [164].

- ✓ Bazik gümüş (I) tuzunun varlığında deprotonasyonu yöntemi ile 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC-Ag kompleksleri (**2a-g**) benzimidazolyum tuzlarının gümüş oksitle tepkimesinden sentezlenmiştir.

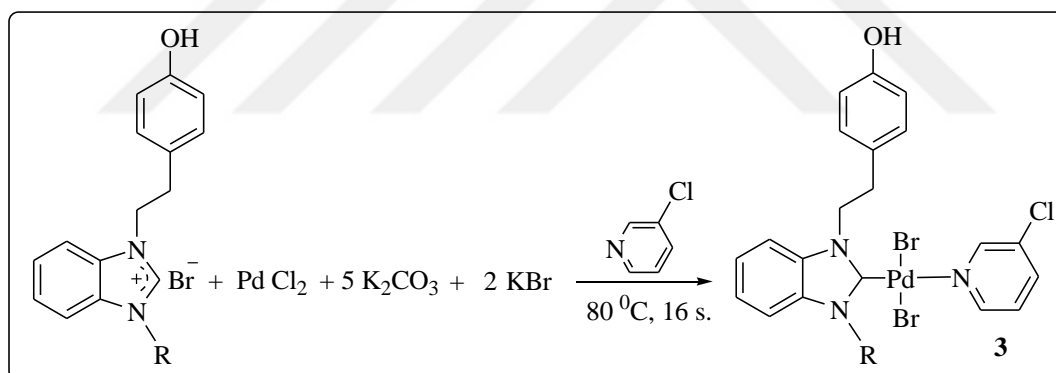


Deprotonasyon yöntemi kullanılarak sentezlenen yedi tane 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ag(I)NHC komplekslerinin yapısı  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ag(I)NHC komplekslerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde, bu komplekslerin sentezinde kullanılan NHC öncüllerinde karakteristik NCHN protonuna ait 9.28-9.93 ppm aralığında gelen karakteristik pikin kaybolduğu görülmüştür. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ag(I)NHC komplekslerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda fenolik  $-\text{OH}$  protonu oldukça düşük alanda sırasıyla 9.23, 9.29, 8.32, 9.32, 9.32ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir. Bu durum Ag(I)NHC komplekslerinin oluştuğunu doğrulamaktadır. Ag(I)NHC komplekslerinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları incelendiğinde, NHC öncüllerine ait karakteristik NCHN karbonlara ait 141.1 ppm ve 142.9



ppm'de gözlenen piklerin kaybolmuş ve karben karbonuna ait piklerin sırasıyla 190.0, 189.9, 202.9, 189.9, 190.3 ve 188.5 ppm'de ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu durum 2-C karbon atomunun karbene dönüştüğünü doğrulamaktadır. Ayrıca -OH grubunun bağlı olduğu aromatik karbon atomuna ait pikler sırasıyla 156.4, 156.5, 153.0, 157.0, 156.5, 156.5 ve 156.7 ppm'de düşük alanda gözlenmiştir. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ag(I)NHC komplekslerinin FT-IR verileri incelendiğinde, karakteristik benzimidazol (C-N) gerilmesi sırasıyla 1457, 1397, 1399, 1395, 1396, 1446 ve 1447  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve karakteristik benzimidazol (OH) gerilmesi sırasıyla 3848, 3856, 3861, 3867, 3852, 3855 ve 3877  $\text{cm}^{-1}$ 'de açıkça gözlenmiştir. Tüm bu spektroskopik veriler, 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ag(I)NHC komplekslerinin (**2a-g**) yapılarını doğrulamaktadır. Aynı zamanda bu spektroskopik veriler literatür ile uyumludur [169].

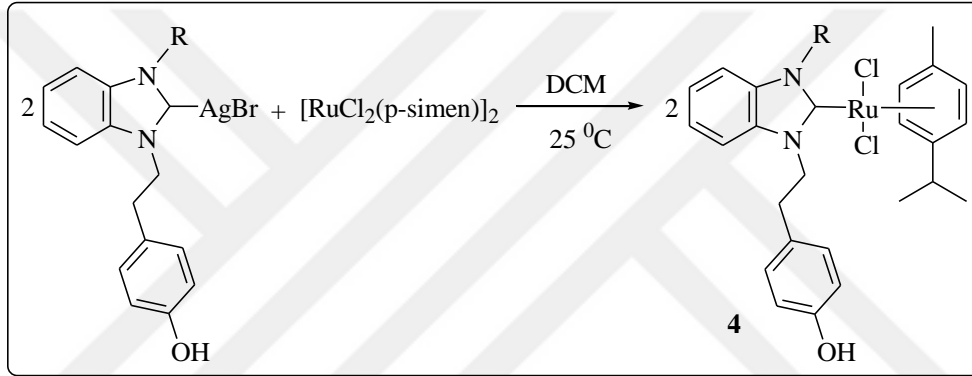
- ✓ 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-3-klorpiridin (**3a-g**) benzimidazolyum tuzlarının deprotonasyonu ile sentezlendi.



NHC-Pd-3-klorpiridin kompleksleri, karben öncülleri (**1a-g**)  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{KBr}$  ve  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 'ün 3-kloropiridin içerisinde tepkimesinden sentezlendi. Yedi tane 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-3-klorpiridin komplekslerinin yapısı  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde, bu komplekslerin sentezinde kullanılan NHC öncüllerine ait 9.28 ppm ve 9.93 ppm aralığında gözlenen karakteristik NCHN protonuna ait pik komplekslerin spektrumunda gözlenmemiştir.  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda fenolik -OH protonu oldukça düşük alanda sırasıyla 9.68, 9.01, 9.30, 9.25, 9.29 ve 8.92 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir. Komplekslerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları incelendiğinde, NHC öncüllerine ait karakteristik NCHN karbonuna ait 141.1 ppm ve 142.9 ppm aralığında gözlenen tuz pikleri kaybolmuş ve karbenik karbona ait pikler sırasıyla 167.8,

162.2, 167.5, 169.9, 162.2, 162.3 ve 161.6 ppm'de gelmiştir. Ayrıca –OH grubunun bağlı olduğu aromatik karbon atomuna ait pikler sırasıyla 151.1, 154.6, 156.5, 157.0, 156.5, 156.5 ve 154.5 ppm'de düşük alanda gözlenmiştir. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli komplekslerinin FT-IR verileri incelendiğinde, karakteristik benzimidazol (C-N) gerilmesi sırasıyla 1418, 1407, 1456, 1409, 1407, 1419 ve 1421  $\text{cm}^{-1}$  'de gözlenmiştir. Tüm bu spektroskopik veriler, 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-3-klorpiridin komplekslerinin (**3a-g**) yapılarını doğrulamaktadır.

- ✓ Transmetalasyon yöntemi ile 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC-Ag (**2**) komplekslerinden Ru(II)NHC (**4**) kompleksleri sentezlenmiştir.



Transmetalasyon yöntemi kullanılarak sentezlenen beş tane 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ru(II)NHC komplekslerinin yapısı  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ru(II)NHC komplekslerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde, *p*-simen grubuna ait karakteristik pikler göze çarpmaktadır. *p*-simen grubundaki  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ - (izopropil) iki metile ait pikler sırasıyla 1.88, 1.88, 1.86, 1.90 ve 1.19 ppm'de duplet,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ - 1 protona ait pikler sırasıyla 2.89, 2.83, 2.82, 2.22 ve 2.90 ppm'de heptet veya multipl, *p*-simen grubunda aromatik halkadaki metil grubuna ait 3 proton sırasıyla 3.00, 3.13, 3.13, 2.91 ve 2.95 ppm'de singlet ve *p*-simen grubunda aromatik halkadaki 4 proton 4.77- 4.93 ve 5.23-5.34 ppm aralıklarında dublet (bazı bileşiklerde singlet şeklinde de gelmiştir) olarak gözlenmiştir. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ru(II)NHC komplekslerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda fenolik –OH protonu sırasıyla 8.40, 7.53, 7.53, 4.78 ve 4.72 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir. Bu durum, *p*-simen ligandının bağlı bulunduğu Ru(II)NHC komplekslerinin oluştuğunu doğrulamaktadır. Ayrıca Ru(II)NHC komplekslerinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları incelendiğinde, komplekslerin sentezinde kullanılan Ag(I)NHC komplekslerine ait karakteristik 2-C (karben) karbonuna ait pikler 190-200 ppm arasında gözlenirken, rutenyum kompleksinde daha yüksek alana kayarak sırasıyla 188.1, 189.7, 189.9,

188.3 ve 188.2 ppm'de gelmiştir. Ayrıca –OH grubunun bağlı olduğu aromatik karbon atomuna ait pikler sırasıyla 154.0, 158.2, 155.1, 156.5 ve 154.9 ppm'de oldukça düşük alanda gözlenmiştir. Bu durum Ru(II)NHC komplekslerinin oluştuğunu doğrulamaktadır. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ru(II)NHC komplekslerinin FT-IR verileri incelendiğinde, karakteristik benzimidazol (C-N) gerilmesi sırasıyla 1461, 1448, 1449 ve 1449  $\text{cm}^{-1}$ 'de açıkça gözlenmiştir. Tüm bu spektroskopik veriler, 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli Ru(II)NHC komplekslerinin **4a-e** yapılarını doğrulamaktadır. Aynı zamanda bu spektroskopik veriler literatür ile uyumludur [170,171].

- ✓ *2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli NHC öncülleri (1a-g) asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir.*

Kandaki CAIE enziminin anormal seviyeleri hemolitik anemi için bir belirteç olarak kullanılır. Yavaş sitozolik izoform hCAI, 1-[2-(4-hidroksifenil)etil] sübstitüentli benzimidazolyum tuzları tarafından inhibe edildiğinde bu tuzların  $K_i$  değerlerinin 17.33 ve 44.9 nM arasında olduğu tespit edilmiştir. Standart ve klinik olarak kullanılan ilaç asetazolamid (AZA), 132,55 Nm'lik bir  $K_i$  değeri göstermiştir. Dolayısıyla araştırılan bileşikler, klinik olarak kullanılan bir CA inhibitörü olan AZA'ya kıyasla daha iyi inhibitör profilleri göstermişlerdir.

hCAII, sıklıkla glokom, osteoporoz ve renal tübüler asidoz gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. hCAII yeni benzimidazolyum tuzları ile inhibe edildiğinde bu bileşiklerin hCAII'yi kuvvetli bir şekilde inhibe ettikleri görülmüştür. Bu tuzların  $K_i$  değerleri 42.92-100.28 Nm arasında değişmektedir. Bu değerler klinik olarak kullanılan ilaçların asetazolamid değerlerinden daha iyidir (AZA için  $K_i$ : 171.65 Nm).

İncelenen tüm yeni 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları türevleri AChE 'ye karşı belirgin bir inhibisyon etkisi göstermişlerdir. Genel olarak 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli benzimidazol tuzlarının türevleri  $K_i$  değerleri ile 7.81-20.96 Nm arasında değişen mükemmel inhibe edici aktiviteye sahiptir. Ayrıca bu çalışmada standart bir AChE inhibitörü olarak kullanılan takrin, AChE 'ye karşı 86.37 Nm'lik  $K_i$  değeri göstermiştir.

- ✓ *Bu tez kapsamında sentezlenen 2-hidroksifeniletil sübstitüentli NHC-Ag (2a-g) komplekslerinin  $\alpha$ -glikozidaz, asetilkolinesteraz, bütirilkolinesteraz ve insan karbonik*

*anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir.*

Bahsedilen enzimler metabolik enzimleri olduğu için inhibitörleri önemlidir. Bu enzimlerin inhibitörleri bazı ilaçların yapısında kullanılabilir. Yapılan çalışmada hCA I enzimi için gümüş komplekslerinin  $K_i$  değerleri  $5,45 \pm 2,02$  ve  $24,35 \pm 5,48$  arasında mikromolar, hCA II enzimi için  $8,99 \pm 2,02$  ve  $22,98 \pm 1,83$  arasında mikromolar seviyesinde elde edilmiştir. hCA I izoenzimi için en iyi inhibitör **2c** numaralı bileşiktir ve  $K_i$  değeri  $5,45 \pm 2,02$  mikromolardır. Aynı zamanda, diğer hCA II izoenzim için en iyi inhibitör **2g** numaralı bileşiğin olduğu tespit edilmiştir. Kolinesteraz enzimleri için de inhibitör sonuçları mikromolar seviyesinde tespit edilmiş. AChE için  $K_i$  değerleri  $9,54 \pm 0,98$  ve  $22,54 \pm 4,87$  mikromolar arasında hesaplanmıştır. Kolinesteraz enzimleri için en iyi inhibitör **2g** numaralı bileşiğin olduğu görülmüştür ve  $K_i$  değerleri AChE ve BChE enzimleri için sırayla  $9,54 \pm 0,98$  ve  $7,42 \pm 1,63$  mikromolar seviyesinde tespit edilmiştir.

- ✓ 2-(4-hidroksifenil)etil sübtitüentli NHC-Pd-fosfin (**3a-g**) komplekslerinin doğrudan arilasyon reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Daha ılıman şartlarda ve daha kısa sürede, yüksek verimlerde (% 50-96) heteroarenlerin aril bromürlerle reaksiyonundan sübtitüye heteroarenler elde edilmiştir. Böylece bu komplekslerin doğrudan arilasyon reaksiyonları için önemli katalizörler olabilecekleri gösterilmiştir.

**Tablo 3.14.** Yeni NHC-Ag (**2a-g**) enzim inhibisyonu sonuçları.

Compounds	IC <sub>50</sub> (µM)						K <sub>i</sub> (µM)												
	hCA I	r <sup>2</sup>	hCA II	r <sup>2</sup>	AChE	r <sup>2</sup>	BChE	r <sup>2</sup>	α-Glikozidaz	r <sup>2</sup>	hCA I	r <sup>2</sup>	hCA II	r <sup>2</sup>	BChE	r <sup>2</sup>	AChE	r <sup>2</sup>	α-Glikozidaz
<b>2c</b>	17,85	0,9912	16,96	0,9626	15,47	0,9676	27,90	0,9944	7,91	0,9556	5,45±2,02	22,98±1,83	27,47±2,49	11,24±1,85	3,09±0,36				
<b>2a</b>	17,29	0,9459	10,81	0,9824	20,26	0,9852	32,14	0,9399	11,76	0,9305	13,29±1,11	11,84±1,39	27,97±2,40	13,34±0,51	9,87±1,08				
<b>2e</b>	14,32	0,9459	8,32	0,9979	16,27	0,9267	15,50	0,9371	18,57	0,9280	16,09±3,11	10,78±2,72	8,38±2,61	17,89±3,96	13,86±2,21				
<b>2g</b>	12,62	0,9927	9,06	0,9633	17,40	0,9572	15,16	0,9474	8,27	0,9619	12,77±1,76	8,99±2,02	7,42±1,63	9,54±0,98	9,34±1,92				
<b>2b</b>	13,41	0,9945	16,05	0,9567	19,11	0,9739	25,18±	0,9230	9,49	0,9343	10,78±,62	15,26±3,60	12,92±0,26	22,54±4,87	7,79±1,31				
<b>2f</b>	11,42	0,9445	13,39	0,9744	19,48	0,9557	17,68	0,9277	11,78	0,9366	11,91±0,47	13,67±2,36	7,57±0,90	18,98±5,26	4,47±0,66				
<b>2d</b>	20	0,9550	11,67	0,9560	18,03	0,9690	18,65	0,9773	8,22	0,9400	24,35±5,48	11,82±1,80	9,85±1,23	14,84±2,65	7,58±1,92				
<b>AZA*</b>	16,58	0,9887	8,37	0,9825							10,18±2,77	4,41±0,55							
<b>TAC**</b>	-	-	-	-	10,12	0,991	7,67	0,9379	-	-			7,17±0,85	7,93±1,99	-				-

## 5. KAYNAKLAR

- [1] Canac Y., Soleilhavoup M., Conejero S. ve Bertrand G. (2004). Stable non-N-heterocyclic carbenes (non-NHC): recent progress, *J. Org. Chem.*, **689**, 3857-3865
- [2] Herrmann A. W. (2002). N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis, *A Journal Of the German Chemical Society*, **41**, 1290-1309.
- [3] Wanzlick H.W. (1962). Aspects of Nucleophilic Carbene, *Angewandte Chem.*, **1**, 75-80.
- [4] Herrmann A. W., Schönherr H-J. (1999). Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex†, *Angewandte Chem.* , **7**, 141-142.
- [5] Öfele K., Herrmann A. W., Mihalios D. ve Elison M. (1995). Heterocyclische Carbene IV. Metallkomplexe mit heterocyclischen Carben-Liganden: Synthese, Struktur, Strukturodynamik, *Journal of Organometallic Chemistry* , **498**, 1-14.
- [6] Arduengo III J.A., Harlow R.L. ve Kline M. (1991). A stable crystalline carbene, *J. Am. Chem. Soc.*, **113(1)**, 361-363I,
- [7] Arduengo III A.J., Goerlich J.R., Krafczyk R. ve Marshall W.J. (1998). 1,3,4,5-Tetraphenylimidazol-2-yliden: die Realisierung von Wanzlicks Traum, *Angewandte Chem.*, **110**, 2062-2064.
- [8] Kirmse W. (2004), Stable Singlet Carbenes—Plentiful and Versatile, *Angewandte Chem.*, **43**, 1767-1769.
- [9] Bourissou D., Guerret O., Gabbai P.F. ve Bertrand G. (2000). Stable Carbenes, *Chem Rev.*, **100**, 39-92.
- [10] Hahn F.E. (2006). Heterocyclic Carbenes, *Angewandte Chem.*, **45**, 1348-1352.
- [11] Herrmann A. W., Elison M., Fischer J., Köcher C., Artus R.J.G. (1995). Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbenes—A New Structural Principle for Catalysts in Homogeneous Catalysis, *Angewandte Chem.*, **34**, 2371-2374.
- [12] Herrmann A. W (2002). N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis, *Angewandte Chem.*, **41**, 1290-1309.
- [13] Enders D., Breuer K., Raabe G., Runsink J., Teles J. H., Melder J. P., Ebel K., Brode S. (1995). Preparation, Structure, and Reactivity of 1,3,4-Triphenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ylidene, a New Stable Carbene, *Angew Chem Int Ed Engl*, **34**, 1021-1023.
- [14] Sanford M. S., Love J. A. ve Grubbs R.H. (2001). A versatile precursor for the synthesis of new ruthenium olefin metathesis catalysts, *Organometallics*, **20**, 5314-5318.

- [15] Sanford M. S., Henling L. M., Day M. W. ve Grubbs R. H. (2000). Ruthenium-Based Four-Coordinate Olefin Metathesis Catalysts, *Angew Chem Int Ed*, **39**, 3451-3453.
- [16] Garber S. B., Kingsbury J. S., Gray B. L. ve Hoveyda A. K. (2000). Ru complexes bearing bidentate carbenes: from innocent curiosity to uniquely effective catalysts for olefin metathesis, *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 8-23.
- [17] Arduengo A. J. III, Calabrese J. C., Davidson F., Rasika Dias H. V., Goerlich J. R., Krafczyk R., Marshall W. J., Tamm M. ve Schmutzler R. (1999). C-H Insertion Reactions of Nucleophilic Carbenes, *Helv Chim Acta*, **82**, 2348-2364.
- [18] Garrison J. C. ve Youngs W.J. (2005). Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application, *Chem Rev.*, **105**, 3978-4005.
- [19] Van Veldhuizen J. J., Campbell J. J., Giudici R. E. ve Hoveyda A. K. (2005). A Readily Available Chiral Ag-Based N-Heterocyclic Carbene Complex for Use in Efficient and Highly Enantioselective Ru-Catalyzed Olefin Metathesis and Cu-Catalyzed Allylic Alkylation Reactions, *J Am Chem Soc*, **127**, 6877-6882
- [20] Amyes Tina L., Diver T.S., Richard P.J, Rivas M.F. ve Toth K.(2004). Formation and Stability of N-Heterocyclic Carbenes in Water: The Carbon Acid pKa of Imidazolium Cations in Aqueous Solution, *J. Am. Chem. Soc*, **126(13)**, 4366-4374
- [21] Arduengo III A.J., Krafczyk R., Schmutzler R. ve Craig H.A., (1999). Imidazolylidenes, imidazolinyliidenes and imidazolidines, *Tetrahedron*, **55**, 14523-14534.
- [22] Herrmann W.A., Köcher C., Gooßen L.J. ve Artus G.R.J. (1996). Heterocyclic Carbenes:† A High-Yielding Synthesis of Novel, Functionalized N-Heterocyclic Carbenes in Liquid Ammonia, *Chemistry A European Journal.*, **2**, 1627-1636.
- [23] Arduengo III A.J. Dias H.V., Harlow R.L. ve Kline M. (1992). Electronic stabilization of nucleophilic carbenes, *Journal of the American Chemical Society*, **114(14)**, 5530-5534.
- [24] Glorius F., Altenhoff G., Goddarda R. ve Lehmann C.(2002) Oxazolines as chiral building blocks for imidazolium salts and N-heterocyclic carbene ligands, *Chemical Communication* , **22**, 2704-2705.
- [25] Wang Ai-E., Xie H-J., Wang X-L ve Zhou L.Q. (2005). Triaryl phosphine-functionalized N-heterocyclic carbene ligands for Heck reaction, *Tetrahedron*, **61**, 259-266.

- [26] Yang C., Lee M.H. ve Nolan S.P. (2001) Highly Efficient Heck Reactions of Aryl Bromides with n-Butyl Acrylate Mediated by a Palladium/Phosphine–Imidazolium Salt System, *Organic Letters*, **3(10)**, 1511-1514.
- [27] Gardiner M.G., Herrmann W.A, Reisinger C-P, Schwarz J. ve Spiegler M. (1999). Dicationic chelating N-heterocyclic carbene complexes of palladium: new catalysts for the copolymerisation of C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> and CO, *J. Organomet. Chem.* , **572**, 239-247.
- [28] Hadei N., B. Kantchev A.E., J. O'Brien C. ve G. Organ M. (2005). Room-Temperature Negishi Cross-Coupling of Unactivated Alkyl Bromides with Alkyl Organozinc Reagents Utilizing a Pd/N-Heterocyclic Carbene Catalyst, *The Journal of Organic Chemistry*, **70(21)**, 8503-8507.
- [29] W. Waltman A.ve H. Grubbs R. (2004). A New Class of Chelating N-Heterocyclic Carbene Ligands and Their Complexes with Palladium, *Organometallics* ,**23(13)**, 3105-3107.
- [30] 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.
- [31] 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
- [32] 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.
- [33] Özdemir İ., Demir S., Şahin O., Büyükgüngör O. ve Çetinkaya B. (2010). Palladium Yöneticilikler carbene complexes: Synthesis, characterization and catalytic properties in amination, *J. Organomat.Chem.*, **695**, 1555-1560.
- [34] 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.
- [35] Schroeter F., Soellner J. ve Strassner T. (2017). Cross-Coupling Catalysis by an Anionic Palladium Complex, *ACS Catal.*, **7**, 3004-3009.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Hopkinson M. N., Richter C., Schedler M. ve Glorius F. (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes, *Nature*, **510**, 485-496.
- [39] 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.
- [40] Chardon E., Dahm G., Guichard G. ve Bellemin-Laponnaz S. (2017). Direct functionalisation of group 10 N-heterocyclic carbene complexes for diversity enhancement, *Inorg. Chim. Acta.*, **467**, 33-38.
- [41] Dang L., Song H. ve Wang B. (2014). Synthesis, Structures, and Norbornene Polymerization Behavior of o-Aryloxy-Substituted NHC-Ligated  $\sigma$ ,  $\pi$ -Cycloalkenyl Palladium Complexes, *Organometallics*, **33**, 6812-6818.
- [42] Marchenko A., Koidan G., Hurieva A. N., Vlasenko Y., Kostyuk A. ve Biffis A. (2016). Chelate Palladium(II) Complexes with Saturated N-Phosphanil-N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis and Catalysis, *Organometallics*, **35**, 762-770.
- [43] 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**, 1266e1275.
- [44] 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.
- [45] Therrien J. A., Wolf M. O. ve Patrick B. O. (2015). Polyannulated Bis(N-heterocyclic carbene)palladium Pincer Complexes for Electrocatalytic CO<sub>2</sub> Reduction, *Inorg. Chem.*, **54**, 11721-11732.
- [46] 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.

- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Martínez A., Krinsky J. L., Pernafliel 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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
- [54] 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.

- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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. Int. Ed.*, **48**, 2383-2387.
- [58] 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)PdCl<sub>2</sub>(pyridine) type complex: A case study, *Polyhedron.*, **52**, 524–529.
- [59] Chen M. T., Vivic D. A., Chain W. J., Turner M. L. ve Navarro O. (2011). Inhibited Catalyst Activation in (N-Heterocyclic carbene) PdCl<sub>2</sub> (diethylamine) Complexes by Intramolecular Hydrogen Bonding, *Organometallics.*, **30**, 6770-6773.
- [60] Chen M. T., Vivic D. A., Turner M. L. ve Navarro O. (2011). (N-Heterocyclic Carbene)PdCl<sub>2</sub>(TEA) Complexes: Studies on the Effect of the "Throw Away" Ligand in Catalytic Activity, *Organometallics.*, **30**, 5052-5056.
- [61] 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.
- [62] Erdemir F. (2018). "Diyodo[1,3-Dialkilbenzimidazol-2-iliden]Piridin-Palladyum(II) Komplekslerinin Sentezi Ve Özellikleri" Yüksek Lisans Tezi. İnönü Üniversitesi. Malatya.
- [63] De Meijere A. and Diederich F. (2004). , Metal-catalyzed cross-coupling reactions, 2nded. Wiley, New York.
- [64] Organ M. G., Abdel-Hadi M., Avola S., Nasielski N. H., O'Brien C. J. ve Valente C. (2007). Biaryls Made Easy: PEPPSI and the Kumada–Tamao–Corriu Reaction. *Chem. Eur. J.*, **13**, 150–157.

- [65] Negishi E. (2002). Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Wiley, New York.
- [66] Bedford R.B., Cazin C.S.J. ve Holder D. (2004). The development of palladium catalysts for CC and Cheteroatom bond forming reactions of aryl chloride substrates, *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 2283–2321.
- [67] Cárdenas D.J. (2003). Metall-katalysierte Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen in Gegenwart funktioneller Gruppen, *Angew. Chem.*, **115**, 398–401.
- [68] Luh T.-Y., Leun M.-K. g ve Wong K.-T.(2000) Transition Metal-Catalyzed Activationof Aliphatic C– X Bonds in Carbon– Carbon Bond Formation, *Chem. Rev.* **100**,3187–3204.
- [69] Culkin D.A. ve Hartwig J. F. (2004). Carbon–Carbon Bond-Forming Reducti ve Elimination from Arylpalladium Complexes Containing Functionalized Alkyl Groups. Influence of Ligand Steric and Electronic Properties on Structure,Stability, and Reactivity, *Organometallics.*,**23**, 3398– 3416.
- [70] Mann G., Shelby Q., Roy A.H. ve Hartwig J. F. (2003). Electronic and steric effects onthe reductive elimination of diaryl ethers from palladium(II),*Organometallics.*, **22**, 2775–2789.
- [71] Bellina F., Carpita A. ve Rossi R. (2004). Palladium catalysyt fornthe Suzuki cross-coupling reaction: An overview of recent advances. *Synthesis.*, **15**, 2419-2440.
- [72] Tsutomu M., Kunio M. ve Atsumu O. (1971). Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **44**, 581.
- [73] Miyaura N. (2004). in Metal-catalyzed cross-coupling reactions, 2nd ed. (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), *Wiley-VCH*, Weinheim., **1**, 41–123.
- [74] Miura M. (2004). Effiziente Katalysatorsysteme für die Suzuki-Miyaura-Kupplung durch rationales Ligandendesign. *Angew. Chem.*, **116**, 2251–2253.
- [75] Aktaş A., Gök Y. ve Akkoç S.(2013). Palladium catalyzed Mizoroki–Heck and Suzuki–Miyaura reactions using naphthalenomethyl-substituted imidazolidin-2-ylidene ligands in aqueous media. *Journal of Coordination Chemistry.*, **66**, 2901–2909
- [76] Aktaş A., Barut Celepci D., Gök Y. ve Aygün M. (2018). 2-Hydroxyethyl-Substituted Pd-PEPPSI Complexes: Synthesis, Characterization and the Catalytic Activity in the Suzuki-Miyaura Reaction for Aryl Chlorides in Aqueous Media. *ChemistrySelect*, **3**, 9974–9980.

- [77] Aktaş A., Akkoç S. ve 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.
- [78] Erdemir F., Barut Celepci D., Aktaş A., Gök Y. (2020). New (NHC)Pd(II)(PPh<sub>3</sub>) complexes: synthesis, characterization, crystal structure and its application on Sonogashira and Mizoroki–Heck cross-coupling reactions. *Chemical Papers*. **74**, 99–112.
- [79] Ragan J. A., Raggon J. W., Hill P. D., Jones B. P., McDermoot R. E., Munchhof M. J., Marx M. A., Casavant J. M., Copper B. A., Doty J. L. ve Lu Y. (2003). Cross-Coupling Methods for the Large-Scale Preparation of an Imidazole-Thienopyridine: Synthesis of [2-(3-Methyl-3H-imidazol-4-yl)-thieno[3,2-b]pyridin-7-yl]-(2-methyl-1H-indol-5-yl)-amine. *Org. Process Res. Dev.* **7**, 676–683.
- [80] Ghasemi S., Farjadian F. ve Tamami B. (2016). Biaryl formation via Suzuki and Stille coupling reactions using palladium nanoparticle/polymeric N-heterocyclic carbene grafted silica as recyclable and efficient catalyst. *Applied Organometallic Chemistry.*, **30**, 818-822.
- [81] Knochel P., Icalaza M. ve Hupe E. (2004). In metal-catalyzed crosscoupling reactions. Wiley-VCH, *Weinheim.*, **2**, 619-670.
- [82] Li J.J., Gribble G.W., (2000). Palladium in Heterocyclic Chemistry, Pergamon, Amsterdam. 19-22.
- [83] 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.
- [84] Erdoğan H., Aktaş A., Gök Y ve Sarı Y. (2018). N-Propylphthalimide-substituted bis-(NHC)PdX<sub>2</sub> complexes: synthesis, characterization and catalytic activity in direct arylation reactions. *Transit Met Chem.*, **43**, 31-37.
- [85] 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.
- [86] Gök Y., Aktaş A., Sarı Y. ve Erdoğan H. (2019). 2-methyl-1,4-benzodioxan-substituted bis(NHC)PdX<sub>2</sub> 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.

- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] Yu J. J., Wang L. M., Guo F. L., Liu J. Q., Liu Y. ve Jiao N. (2011). Solvent-Free Amination of Secondary Benzylic Alcohols with N-Nucleophiles Catalyzed by FeCl<sub>3</sub>. *Synthetic Communications.*, **41**, 1609–1616.
- [90] Özdemir İ., Demir S., Gök Y., Çetinkaya E. ve Çetinkaya B. (2004). Synthesis of novel palladium–carbene complexes as efficient catalysts for amination of aryl chlorides in ionic liquid. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **222**, 97-102.
- [91] Lombardi C., P. Rucker R., Froese D.J.R., Sharif S., Champagne P.A. ve G. Organ M. (2019). Rate and Computational Studies for Pd-NHC-Catalyzed Amination with Primary Alkylamines and Secondary Anilines: Rationalizing Selectivity for Monoarylation versus Diarylation with NHC Ligands. *Chemistry - A European Journal.*, **25**, 14223-14229.
- [92] So C. M. ve Kwong F.Y. (2011). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of aryl mesylates. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 4963-4972.
- [93] 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.
- [94] Bolm C., Legros J., Pahl J. L. ve Zani L. (2004) Iron-Catalyzed Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **104**, 6217–6254.
- [95] Seechurn C.C.C.J., Kitching M.O., Colacot T.J. ve Snieckus V. (2012). Palladium Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize., **51**, 5062–5085.

- [96] Devkule S.S., More M.S. ve Chavan S.S. (2017). Synthesis, characterization, luminescence and catalytic properties of copper (I) complexes with N-(2-pyridylmethylene)-1,5-dimethyl-2-pyrazole-3-(2H)-one and triphenylphosphine as ligands. *Inorganica Chimica Acta.*, **455**, 183–18.
- [97] Aktaş A., Duygu Barut Celepci, Yetkin Gök ve Muhittin Aygün. (2018). 2-Hydroxyethyl-Substituted (NHC)Pd(II)PPh<sub>3</sub> Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Its Application on Sonogashira Cross-Coupling Reactions in Aqueous Media. *ChemistrySelect.*, **3**, 10932–10937.
- [98] Aktaş A., Erdemir F., Barut Celepci D., Gök Y. ve Aygün 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.
- [99] Erdemir F., Barut Celepci D., Aktaş A ve Gök Y. (2020). New (NHC)Pd(II)(PPh<sub>3</sub>) complexes: synthesis, characterization, crystal structure and its application on Sonogashira and Mizoroki–Heck cross-coupling reactions., *Chemical Papers.*, **74**, 99-112.
- [100] Arduengo A.J., Harlow R.L. ve Kline M. (1991). A stable crystalline carbene, *J. Am. Chem. So.*, **113**, 361-363.
- [101] Caballero A., Diez-Barra E., Jalon F.A., Merino S. ve Tejada J., 2000, 1,1'-(pyridine-2,6-diyl)bis(3-benzyl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-ylidene), a new multidentate N-Heterocyclic biscarbene and its silver(I) complex derivative, *J. Organ. Chem.*, **617-618**, 395-398.
- [102] Hu X., Castro-Rodriguez I., Olsen K. ve Meyer K. (2004). Group 11 metal complexes of N-heterocyclic carbene ligands: Nature of the metal-carbene bond, *Organometallics.*, **23**, 755-764.
- [103] Herrmann W. A., Schneider S. K. Öfele K., Sakamoto M. ve Herdweck E. (2004). First Silver complexes of tetrahydropyrimid-2-ylidenes, *Journal of organometallic chemistr.*, **689**, 2441-2449.
- [104] 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.
- [105] 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.

- [106] Tulloch A. A. D., Danopoulos A.A., Winston S., Kleinhenz S. ve Eastham G. (2000). N-Functionalised heterocyclic carbene complexes of silver, *Journal of chemical soc., Dalton trans.*, **24**, 4499-4506.
- [107] Garrison J. C., Simons R. S., Tessier C. A. ve Youngs W. J. (2003). Synthesis and structural characterization of a  $[Ag_4]^{+4}$  cluster stabilized by a mixed donor N-heterocyclic carbene linked cyclophane and first reported synthesis of a N-heterocyclic carbene complex in water, *J. of organomet. Chem.*, **673**, 1-4.
- [108] Melaiye A. Simons R. S., Milsted A., Pingitore F., Wesdemiotis C., Tessier C. ve Youngs W. J. (2004). Formation of water-soluble pincer silver(I) carbene complexes: A novel antimicrobial agent, *J. Med. Chem.*, **47**, 973-977.
- [109] Kaşçatan-Nebioğlu A., Panzner M. J., Garrison J. C., Tessier C. A., ve Youngs W. J. (2004). Synthesis and structural characterization of N-heterocyclic carbene complexes of silver(I) and rhodium from caffeine, *Organometallics.*, **23**, 1928-1931.
- [110] Zhu Z., Hu J.J., Jin C.M. ve Lu X.X. (2009). Synthesis and Crystal Structure of a Novel Macrocyclic Bisimidazolylidene Picrate Containing Two Silver(I) N-heterocyclic Carbene Units, *J. Chem. Crystallogr.*, **40**, 423-427.
- [111] Edworthy I. S., Rodden M., Mungur S. A., Davis K. M., Blake A. J., Wilson C., Schöder M., Arnold P.L. (2005). Silver alkoxide and amino N-heterocyclic carbenes; syntheses and crystal structures. *Journal of Organometallic Chemistry.*, **690**, 5710-5719.
- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] 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.
- [115] Barnard P. J., Baker M. V., Berners-Price S. J. ve Day D. A. (2004). Mitochondrial permeability transition induced by dinuclear gold(I) complexes: potential new



antimitochondrial antitumour agents, *journal of inorganic biochemistry.*, **98**, 1642-1647.

- [116] Thurman R.B. ve Gerba C.P. (1989). The molecular mechanisms of copper and silver ion disinfection of bacteria and viruses. *CRC Critical Reviews in Environmental Control.*, **18**, 295–315.
- [117] Wright P.E ve Dyson J.H. (2004). Unfolded Proteins and Protein Folding Studied by NMR. *Chem. Rev.*, **104**, 3607-3622.
- [118] Patil L.B. (2011). RNAi-mediated resistance to Cassava brown streak Uganda virus in transgenic cassava. *British Society for Plant Pathology.*, **12**, 677-687.
- [119] 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.
- [120] 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  $\pi$ -interaction, *Organometallics.*, **22**, 612-614.
- [121] Özdemir İ., Demir S., Günel 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.
- [122] Siciliano T.J., Deblock M. C., Hindi K. M., Durmuş 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**, 1066-1071
- [123] Demir S., Özdemir İ. ve Çetinkaya B. (2009). Synthesis and catalytic properties of novel ruthenium N-heterocyclic-carbene complexes, *Journal of organometallic chemistry.*, **694**, 4025-4031.
- [124] Peris E., Poyatos M., Ramirez C. ve Corberan R. (2006). Coinage metal complexes with N-heterocyclic carbene ligands as selective catalysts in diboration reaction. *Tetrahedron: Asymmetry.*, **17**, 1759-1762.
- [125] Lin C. Y., Huang R. T. W., Lee C. S., Bhattacharyya A., Hwang W. S., ve Lin I. J. B. (2009). Coinage metal- N-heterocyclic carbene complexes, *Chem. Rev.*, **109**, 3561-3598.
- [126] © Kaynak: <https://www.lafsozluk.com/2010/06/rutenyum-elementi.html>

- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] Peris E. ve Crabtree R.H. (2004). Recent homogeneous catalytic applications of chelate and pincer N-heterocyclic carbenes. *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 2239-2246.
- [130] Nguyen T.S., ve Trnka T.M.(2003). "Handbook of Metathesis". *Wiley-VCH, Weinheim.* , **1**, 61.
- [131] 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.
- [132] 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\* =  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>) Moiety: Insight into Stereoelectronic Differences between Unsaturated and Saturated NHC Ligands. *Organometallics.*, **22**, **21**, 4322-4326.
- [133] Lebel H., Janes K.M., Charette A.B. ve Nolan P.S. (2004). Structure and Reactivity of "Unusual" N-Heterocyclic Carbene (NHC) Palladium Complexes Synthesized from Imidazolium Salts. *J. Am. Chem.Soc.*, **126**, 5046-5047.
- [134] Murahashi I.S., Takaya H. ve Naota T. (2002). Ruthenium catalysis in organic synthesis. *Pure Appl.Chem.*, **74**, 19-24.
- [135] 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.
- [136] Özdemir I., Şahin N., Gok Y., Demir S. ve Cetinkaya B. (2005). In situ generated 1-alkylbenzimidazole–palladium catalyst for the Suzuki coupling of aryl chlorides. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **234**, 181-185.
- [137] Delaude L., Demonceau A. ve Noels A.F.(2007). Homobimetallic Ruthenium–N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, and Catalytic Applications. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 255-265.

- [138] Lionel Delaude L., Szypa M., Demonceau A. ve Noels F.A.(2002). New In situ Generated Ruthenium Catalysts Bearing N-Heterocyclic Carbene Ligands for the Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclooctene. *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 749-756.
- [139] Clavier H.,Audic N.,Guillemin J.C ve Mauduit M. (2005). Olefin metathesis in room temperature ionic liquids using imidazolium-tagged ruthenium complexes. *J. Organomet. Chem.*, **690**, 3585-3599.
- [140] Yao Q. ve Sheets M. (2005). An ionic liquid-tagged second generation Hoveyda–Grubbs ruthenium carbene complex as highly reactive and recyclable catalyst for ring-closing metathesis of di-, tri- and tetrasubstituted dienes. *J. Organomet. Chem.*, **690**,3577-3584
- [141] Olszewski T. K.,Figlus M. ve Bieniek M. (2014). Olefin metathesis: a versatile synthetic tool for use in preparation of Active Pharmaceutical Ingredients. *Chimica Oggi.*, **32**, 22–29.
- [142] 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.
- [143] Chauvin Y., Grubbs R.H., Schrock R.R. The Nobel Prize in Chemistry 2005. [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2005/press.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/press.html).
- [144] Guidone S., Songis O., Falivene L., Nagra F., Slawin A. M. Z., Jacobsen H., Cavallo L. ve Cazin C. S. J. (2015). Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts Containing Fluoride. *ACS Catal.*, **5**, 3932–3939.
- [145] 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.
- [146] Grubbs R. H. ve O’Leary D. (2003). Handbook of Metathesis. *Wiley-VCH, Weinheim*, Vol. **II–III**.
- [147] Lee W.C, Choi T.L ve Grubbs R.H. (2002). Ring Expansion via Olefin Metathesis. *J. Am.Chem. Soc.*,**124**, 3224-3225.
- [148] Smith A.B, Kozmin S.A, Adams C.M ve Paone D.V (2000).Assembly of (–)-Cylindrocyclophanes A and F via Remarkable Olefin Metathesis Dimerizations.*J.Am. Chem. Soc.*,**122**, 4984-4985.

- [149] Ono K., Nakagawa M. ve Nishida A. (2004). Asymmetric Total Synthesis of (-)-Nakadomarin A†. *Angew. Chem.Int. Ed.*, **43**, 2020-2023.
- [150] Chen J. ve Forsyth C.J. (2004). Total Synthesis and Structural Assignment of Spongidepsin through a Stereodivergent Ring-Closing-Metathesis Strategy†. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 2148-2152.
- [151] Ackermann L., TomD.E ve Furstner A. (2000). Ruthenium Carbene Complexes with Imidazol-2-ylidene Ligands: Syntheses of Conduritol Derivatives Reveals Superior RCM Activity. *Tetrahedron.*, **56**, 2195-2202
- [152] Felpin F. X, ve Lebreton L. (2003). Recent Advances in the Total Synthesis of Piperidine and Pyrrolidine Natural Alkaloids with Ring-Closing Metathesis as a Key Step. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3693-3712.
- [153] Park S. H., Kang H. K., Ko S., Park S. ve Chang S. (2001). A short and concise synthetic route to (-)-coniceine. *Tetrahedron: Asymmetry.*, **12**, 2621-2624.
- [154] Neipp C.E ve Martin S.F. (2002). A ring-closing olefin metathesis approach to bridged azabicyclic structures. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1779-1782.
- [155] Genc Bilgiçli H., Kestane A., Taslimi P., Karabay O., Bytyqi-Damoni A., Zengin M. ve Gulçin İ. (2019). Novel eugenol bearing oxypropanolamines: Synthesis, characterization, antibacterial, antidiabetic, and anticholinergic potentials. *Bioorganic Chemistry.*, **88**, 102931.
- [156] Gulçin İ. ve Taslimi P., (2018). Sulfonamide inhibitors: A patent review 2013 present. *Expert Opinion On Therapeutic Patents.*, **28**, 541-549.
- [157] Huseynova M., Medjidov A., Taslimi P. ve Aliyeva M. (2019). Synthesis, Characterization, Crystal Structure of the Coordination Polymer Zn(II) with Thiosemicarbazone of Glyoxalic Acid and Their Inhibitory Properties Against Some Metabolic Enzymes. *Bioorganic Chemistry.*, **83**, 55-62.
- [158] Huseynova M., Taslimi P., Medjidov A., Farzaliyev V., Aliyeva M., Gondolova G., Şahin O., Yalçın B., Sujayev A., Orman E.B., Özkaya A.R. ve Gülçin İ. (2018). Synthesis, characterization, crystal structure, electrochemical studies and biological evaluation of metal complexes with thiosemicarbazone of glyoxylic acid. *Polyhedron.*, **155**, 25-33.
- [159] Koçyiğit U.M., Budak Y., Gürdere M.B, Dürü N., Taslimi P., Gulçin İ. ve Ceylan M. (2019). Synthesis and investigation of anticancer, antibacterial activities and carbonic anhydrase, acetylcholinesterase inhibition profiles of novel (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(1-

acetyl-5-(aryl/heteroaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3(2H)-diones. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly.*, **150**, 721-731.

- [160] Kuzu B., Tan M., Taslimi P., Gülçin İ., Taspınar M. ve Menges N. (2019). Mono- or di-substituted imidazole derivatives for inhibition of acetylcholine and butyrylcholine esterases. *Bioorganic Chemistry.*, **86**, 187-196.
- [161] Taslimi P., Akıncıoğlu H. ve Gülçin İ. (2017). Synephrine and phenylephrine act as  $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glycosidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase enzymes inhibitors. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.*, **31**, e21973.
- [162] Taslimi P., Aslan H.E., Demir Y., Oztaskin N., Maraş A., Gülçin İ., Beydemir S., ve Goksu S. (2018). Diarilmethanon, bromophenols and diarilmetan compounds: Discovery of potent aldose reductase,  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glycosidase inhibitors as new therapeutic approach in diabetes and functional hyperglycemia. *International Journal of Biological Macromolecules.*, **119**, 857-863.
- [163] Perin, D. D., Armerago, W. F. F., Perrin, D. R. (1980). Purification of laboratory chemicals. Pergamon Pres. Ltd. Sec. Ed.
- [164] Behçet A., Çağlılar T., Barut Celepci D., Aktas A., Taslimi P., Gök Y., Aygün M., Kaya R. ve Gülçin İ. (2018). Synthesis, characterization and crystal structure of 2-(4-hydroxyphenyl)ethyl and 2-(4-nitrophenyl)ethyl Substituted Benzimidazole Bromide Salts: Their inhibitory properties against carbonic anhydrase and acetylcholinesterase. *Journal of Molecular Structure.*, **1170**, 160-169.
- [165] Taslimi P. ve Gülçin İ. (2018). Antioxidant and anticholinergic properties of olivetol. *Journal of Food Biochemistry.*, **42**, e12516.
- [166] Taslimi P. ve Gülçin İ. (2017). Antidiabetic potential: in vitro inhibition effects of some natural phenolic compounds on  $\alpha$ -glycosidase and  $\alpha$ -amylase enzymes. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.*, **31**, e21956.
- [167] Turkan F., Cetin A., Taslimi P., Karaman M. ve Gülçin İ. (2019). Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel pyrazole derivatives as potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic Chemistry.*, **86**, 420-427.
- [168] Türkan F., Huyut Z., Taslimi P. ve Gülçin İ. (2019). The effects of some antibiotics from cephalosporin groups on the acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase

enzymes activities in different tissues of rats. *Archives of Physiology and Biochemistry.*, **125**, 12-18.

- [169] Yıldırım I., Aktaş A., Barut Celepci D., Kırbağ S., Kutlu T., Gök Y. Ve Aygün 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.
- [170] Aktaş A. ve Gök Y. (2014). 4-Vinylbenzyl-substituted silver(I) N-heterocyclic carbene complexes and ruthenium(II) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis and transfer hydrogenation of ketones. *Transition Metal Chemistry.* **39**, 925-931.
- [171] Aktaş A. ve Gök Y. (2015). N-Propylphthalimide-Substituted Silver(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes and Ruthenium(II) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis and Transfer Hydrogenation of Ketones. *Catalysis Letters.* **145**, 631-639.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

**Ad Soyad:** Ayten Behçet

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Malatya 26.05.1982

**Adres:** Koyunoğlu mah.Güz sokak Osmanlı Apt.Kat:3 Daire:7

**E-Posta:** aytenceel@hotmail.com

**Lisans:** Hacettepe Üniversitesi OFMA Kimya Öğretmenliği

**Yüksek Lisans:**

**Mesleki Deneyim ve Ödüller:** Milli Eğitim Bakanlığı bünyesinde 2008-2010 yılları arasında Mardin Kız Meslek lisesinde görev yaptı. 2010-2011 yılları arasında Tunceli'nin Çemişgezek ilçesinde kimya öğretmeni olarak çalıştı.2011 yılından bu yana Malatya 'da görevine devam etmektedir.

**Yayın Listesi:**

1. Ayten Behçet, Tuba Çağlılar, Duygu Barut Celepci, Aydın Aktas, Parham Taslimi, Yetkin Gök, Muhittin Aygün, Ruya Kaya, İlhami Gülçin. *Synthesis, characterization and crystal structure of 2-(4- hydroxyphenyl)ethyl and 2-(4-nitrophenyl)ethyl Substituted Benzimidazole Bromide Salts: Their inhibitory properties against carbonic anhydrase and acetylcholinesterase. Journal of Molecular Structure. 2018, 1170, 160-169. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.05.077*

### TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR

1. Ayten Behçet, Tuba Çağlılar, Duygu Barut Celepci, Aydın Aktas, Parham Taslimi, Yetkin Gök, Muhittin Aygün, Ruya Kaya, İlhami Gülçin. *Synthesis, characterization and crystal structure of 2-(4- hydroxyphenyl)ethyl and 2-(4-nitrophenyl)ethyl Substituted Benzimidazole Bromide Salts: Their inhibitory properties against carbonic anhydrase and acetylcholinesterase. Journal of Molecular Structure 2018, 1170, 160-169. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.05.077*