

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

**4-NİTROFENİL GRUBU İÇEREN PALLADYUM KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TUBA ÇAĞLILAR**

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK

OCAK 2020

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

**4-NİTROFENİL GRUBU İÇEREN PALLADYUM KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TUBA ÇAĞLILAR
(13617130402)**

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yetkin GÖK

OCAK 2020

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

4-NİTROSİFENİL GRUBU İÇEREN PALLADYUM
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yetkin GÖK

HAZIRLAYAN

Tuba ÇAĞLILAR


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. Süleyman KÖYTEPE
İnönü Üniversitesi


.....

.....

.....

ONAY

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

Prof. Dr. Kazım TÜRK

Enstitü Müdürü



Ailem' e

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

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

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

Bu çalışmada 4-nitrofenil sübstitüentli bezimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon çalışmalarına katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN, Dr. Rüya KAYA ve Bartın Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümünden Dr. Öğrt. Üyesi Parham TASLİMİ'ye;

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 Ayten BEHÇET, Ferhat TÜRKER ve Özlem DEMİRCİ'ye;

Tezin uygulama aşamasında FYL-2018-1445 no'lu "4-Nitrofenil Grubu İçeren Palladyum Komplekslerinin Sentezi Ve Özellikleri" başlıklı proje ile maddi destekten dolayı, İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “4-Nitrofenil Grubu İçeren Palladyum 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.



Tuba ÇAĞLILAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	I
ONUR SÖZÜ	İi
İÇİNDEKİLER	İii
ŞEKİL DİZİNİ	Vii
ÇİZELGE DİZİNİ	Viii
ŞEMA DİZİNİ	Ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
ÖZET	Xi
ABSTRACT	Xiii
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1. <i>N</i> -Heterosiklik Karbenler ve Geçiş Metal Kompleksleri.....	2
1.2. <i>N</i> -Heterosiklik Tuzlar.....	6
1.2.1. <i>N</i> -Heterosiklik (Diazolyum) Tuzları Sentezi.....	7
1.2.2. <i>N</i> -Heterosiklik tuzların kullanım alanları	9
1.2.2.1. İyonik sıvı olarak <i>N</i> -heterosiklik tuzların kullanımı.....	9
1.2.2.2. <i>N</i> -Heterosiklik tuzlarının katalitik sistemlerde kullanılması.....	11
1.2.2.3. <i>N</i> -Heterosiklik tuzlarının biyolojik aktiviteleri.....	12
1.3. Pd-PEPPSI Kompleksleri.....	15
1.3.1. Pd-PEPPSI komplekslerin sentezi.....	17
1.3.1.1. İmidazolyum tuzlarının in situ deprotonasyonu.....	17
1.3.1.2. Dikarbenlerin yarılmaları.....	18
1.3.1.3. Yer değiştirme yöntemi.....	19
1.3.2. Pd-PEPPSI komplekslerinin kullanım alanları.....	20
1.3.2.1. PEPPSI-Pd komplekslerinin katalizör olarak kullanımı.....	21
1.3.2.1.1. Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi	23
1.3.2.1.2. Mizoroki-Heck tepkimesi.....	24
1.3.2.1.3. Negishi Tepkimesi.....	24
1.3.2.1.4. Doğrudan arilasyon tepkimesi.....	25
1.3.2.1.5. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi.....	25
1.3.3. Pd-PEPPSI Komplekslerinin Medikal Uygulamaları.....	26
1.4. Çalışmanın Amacı.....	30

2.	MATERYAL VE YÖNTEM	32
2.1.	1-Alkikbenzimidazollerin Sentezi.....	33
2.2.	2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 1a-f	33
2.2.1.	1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum bromür, 1a	34
2.2.2.	1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazolyum bromür, 1b	34
2.2.3.	1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1c	35
2.2.4.	1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1d ...	35
2.2.5.	1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1e	36
2.2.6.	1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1f	36
2.3.	2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Komplekslerinin Sentezi 2a-f	37
2.3.1.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden } (3- klorpiridin)palladyum(II), 2a	37
2.3.2.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden } (3- klorpiridin)palladyum(II), 2b	38
2.3.3.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2- iliden } (3-klorpiridin)palladyum(II), 2c	38
2.3.4.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2- iliden } (3-klorpiridin)palladyum(II), 2d	39
2.3.5.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2- iliden } (3-klorpiridin)palladyum(II), 2e	40
2.3.6.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil) benzimidazol-2-iliden } (3-klorpiridin)palladyum(II), 2f	40
2.4.	2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin Komplekslerinin Sentezi, 3	41
2.4.1.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2- iliden } piridin)palladyum(II), 3a	41
2.4.2.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2- iliden } piridin)palladyum(II), 3b	42

2.4.3.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden }piridinpalladyum(II), 3c	42
2.4.4.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden }piridinpalladyum(II), 3d	43
2.4.5.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden }piridinpalladyum(II), 3e	44
2.5.	2-(4-nitrofenil)etil Süstitüyentli NHC-Pd-morfin Komplekslerinin Sentezi, 4a-e	44
2.5.1.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden }-morfolinpalladyum(II), 4a	44
2.5.2.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden }morfolinpalladyum(II), 4b	45
2.5.3.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden }-morfolinpalladyum(II), 4c	46
2.5.4.	Dibromo{ 1-[(2-(4-nitrofenil)etil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 4d	46
2.5.5.	Dibromo[1-(2-(4-nitrofenil)etil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-morfolinpalladyum(II), 4e	47
2.6	2-(4-nitrofenil)etil Süstitüyentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ Komplekslerinin Sentezi, 5	47
2.6.1.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden }trifenilfosfinpalladyum(II) 5a	48
2.6.2.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden }trifenilfosfinpalladyum(II) 5b	48
2.6.3	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden }trifenilfosfinpalladyum(II), 5c ...	49
2.6.4.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazole-2-iliden }trifenilfosfinpalladyum(II), 5d ...	49
2.7.	Dibromo{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden }-2-aminopiridinpalladyum(II), 6	50
2.8.	Direkt Arilasyon Tepkimeleri.....	51
2.9.	Karbonik Anhidraz Enziminin Aktivite Tayini.....	51

2.10.	Asetilkolinesteraz Enziminin Aktivite Tayini.....	52
2.11.	Tek Kristal X-ışını Kırınım Çalışmaları.....	52
3.	2. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	53
3.1.	2-(4-Nitrofenil)etil Sübstitüentli Benzimidazolyum Tuzlarının, 1a-f	54
3.1.1.	1d bileşiğinin X-ışını kristal yapısı.....	58
3.2.	2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd-(3-klorpiridin) Komplepleri, 2a-f	62
3.2.1.	2b bileşiğinin kristal yapısı.....	66
3.3.	2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd-piridin Komplepleri, 3a-e	71
3.4.	2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd-morfolin Komplepleri, 4a-e ..	74
3.5.	2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd-trifenilfosfin Komplepleri, 5a-d	78
3.6.	Dibroma{ 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil) benzimidazole-2-iliden}(2-aminopridin)palladium(II), 6	81
3.7.	Direkt Arilasyon Eşleşme Tepkimeleri.....	83
3.8.	Enzim İnhibisyon Çalışmaları.....	89
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER	92
5.	KAYNAKLAR	96
6.	ÖZGEÇMİŞ	108

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	NHC, rezonans yapıları ve elektronik konfigürasyonları.....	3
Şekil 1.2.	<i>N</i> -Heterosiklik karbenlerin kullanım alanları.....	4
Şekil 1.3.	Karben-metal komplekslerinin yapısal özellikleri.....	5
Şekil 1.4.	NHC ve fosfin ligantların metal üzerindeki dizaynı.....	6
Şekil 1.5.	<i>N</i> -Heterosiklik tuz çeşitleri.....	6
Şekil 1.6.	Bazı iyonik sıvı katyonları ve anyonları.....	10
Şekil 3.1.	1a bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	56
Şekil 3.2.	1d bileşiğinin atom numaralandırma şemasıyla moleküler yapısı.....	59
Şekil 3.3.	1d molekülü için katyonların paketlenmesi ve H- bağı gösterimi.....	59
Şekil 3.4.	2b bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	64
Şekil 3.5.	2b bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.....	68
Şekil 3.6.	3b bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	72
Şekil 3.7.	4a bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	76
Şekil 3.8.	5a bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	79
Şekil 3.9.	5a bileşiğine ait ³¹ P NMR spektrumu.....	80
Şekil 3.10.	6 bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	82
Şekil 3.11.	2a katalizörlüğünde oluşan bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu.....	84
Şekil 3.12.	2a katalizörlüğünde oluşan bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumları.....	87

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Karbonik Anhidraz enzimi esteraz yöntemi ile yapılan çalışmanın küvet içeriği.....	52
Çizelge 3.1.	1d bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı aydınlatma verileri.....	60
Çizelge 3.2.	1d ait Hidrojen bağları.....	60
Çizelge 3.3.	1d Bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).....	61
Çizelge 3.4.	2b Kompleksine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.....	67
Çizelge 3.5.	2b Bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).....	69
Çizelge 3.6.	2a katalizörlüğünde oluşan bileşiğe ait ¹ H NMR spektrum verileri.....	84
Çizelge 3.7.	2-(4-nitrofenil)etil substitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) komplekslerinin 2a-f katalizörlüğünde, 2-n-bütülfuran ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme tepkimeleri.....	86
Çizelge 3.8.	2a katalizörlüğünde oluşan bileşiğine ait ¹ H NMR verileri.....	87
Çizelge 3.9.	2-(4-nitrofenil)etil substitüentli NHC-Pd-3-klorpiridin komplekslerinin 2a-f katalizörlüğünde, 2-n-bütülfuran ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme tepkimeleri.....	88
Çizelge 3.10.	hCA I, hCA II ve AChE'ye karşı yeni 2-(4-nitrofenil)etil substitüentli benzimidazolyum tuzlarının (1a-f) enzim inhibisyonu sonuçları	90

ŞEMA DİZİNİ

Şema 1.1.	NHC'lerin yapısal özellikleri.....	1
Şema 1.2.	Bazı <i>N</i> -heterosiklik karbenler türleri.....	4
Şema 1.3.	Simetrik diazolyum tuzlarının sentezi.....	7
Şema 1.4.	Asimetrik diazolyum tuzlarının sentezi.....	8
Şema 1.5.	Diazolidinyum tuzlarının sentezi.....	9
Şema 1.6.	İyonik sıvıların tarihi gelişimi.....	11
Şema 1.7.	PEPPSI-Pd komplekslerinin yapısal özellikleri.....	16
Şema 1.8	Pd-PEPPSI komplekslerinin kullanım alanları.....	21
Şema 1.9.	Pd-PEPSI komplekslerinin katalizlediği çapraz eşleşme tepkimeleri.....	21
Şema 1.10.	Pd-PEPPSI-IPr için önerilen aktivasyon ve genel katalitik döngü.....	23
Şema 1.11.	NHC-Pd komplekslerinin biyolojik aktiviteleri.....	26
Şema 2.1.	1-Alkilbenzimidazollerin Sentezi.....	33
Şema 3.1.	2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC ve Pd kompleksleri ve uygulama alanları.	53
Şema 3.2.	2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli benzimidazolyum tuzları ve sentezi ..	55
Şema 3.3.	2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) kompleksleri.....	63
Şema 3.4.	2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri	71
Şema 3.5.	2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC-Pd(II)-morfolin kompleksleri ...	75
Şema 3.6.	2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC-Pd(II)-trifenilfosfin kompleksleri (5)	78
Şema 3.7.	Arilasyon tepkimeunda kullanılan kompleksler	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

NHC	<i>N</i> -heterosiklik karben
DMF	Dimetilformamit
MIC	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
PTC	Faz Transfer Şartları
Kat	Katalizör
Bü ^t	<i>ter</i> -Bütil
e.n.	Erime noktası
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
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 tampon
μL	mikro litre

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

4-NİTROFENİL GRUBU İÇEREN PALLADYUM KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

TUBA ÇAĞLILIR

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

108 + xiv sayfa
2020

Danışman: Prof. Dr. Yetkin GÖK

N-heterosiklik karbenler (NHC) organometalik kompleksler için yardımcı ligandlar olarak işlev gören kararlı sistemlerdir. NHC'ler güçlü σ verici, zayıf π alıcı, büyük elektronik esneklik ve aynı zamanda azot atomu üzerindeki süstitüentlerin sterik etkilerinin kontrol kolaylığından dolayı organokatalizde büyük bir potansiyele sahiptir. NHC'ler kendi başlarına ya da geçiş metal kompleksleri ile hem organokatalizör ve hem de medikal amaçlı geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Cisplatin ve karboplatin gibi platin içeren kompleksler kanser terapileri üzerinde etkili sitotoksik aktivite sergilemektedir. Palladyum içeren kompleksler de yine bu platin komplekslerine yapısal olarak benzemelerinden dolayı antikanser ajanları olarak doğal bir potansiyele sahiptirler.

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

- 1) Karben öncülü olarak 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları (**1a-f**) sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir.
- 2) NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (Pd-PEPPSI) kompleksleri (**2a-f**), karben öncülleri (**1a-f**), PdCl₂ ve 3-klorpiridin tepkimesinden sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir.
- 3) NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (**3a-e**), karben öncülleri (**1a-f**), PdCl₂ ve piridin tepkimesinden sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir.
- 4) NHC-Pd-piridin kompleksleri (**3**) ile morfolin'in tepkimesinden NHC-PdBr₂-morfolin (**4a-e**) kompleksleri elde edilmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.
- 5) NHC-Pd-piridin kompleksleri (**3**) ile trifenilfosfinin tepkimesinden NHC-PdBr₂-trifenilfosfin (**5a-d**) kompleksleri elde edilmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.
- 6) NHC-Pd-piridin kompleksi **3d** ile 2-aminopiridin tepkimesinden NHC-PdBr₂-2-aminopiridin (**6**) kompleksi elde edilmiştir. Sentezlenen kompleksin yapısı uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.
- 7) 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzlarının (**1**) enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir.
- 8) NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (**2**) komplekslerinin direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: *N*-heterosiklik karben öncülleri; Benzimidazol; NHC-Pd(II)-piridin (Pd-PEPPSI) kompleksleri; Doğrudan Arilasyon; Enzim inhibisyonu, X-kristalografi.

ABSTRACT

M.Sc.Thesis

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF PALLADIUM COMPLEXES INCLUDING 4-NITROPHENYL GROUP

Tuba AĞLILAR

İnönü Üiversity

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Chemistry Department

2020

108 + xiv sayfa

Supervisor: Prof. Dr. Yetkin GÖK

N-heterocyclic carbenes (NHC) are stable systems that act as auxiliary ligands for organometallic complexes. NHCs have great potential in organocatalysis due to their strong σ donor, weak π receptor, great electronic flexibility and also the ease of control of the steric effects of the substituents on the nitrogen atom. NHCs have a wide range of applications for both organocatalyst and medical purposes on their own or with transition metal complexes. Platinum-containing complexes such as cisplatin and carboplatin show effective cytotoxic activity on cancer therapies. Complexes containing palladium also have a natural potential as anticancer agents due to their structural resemblance to these platinum complexes.

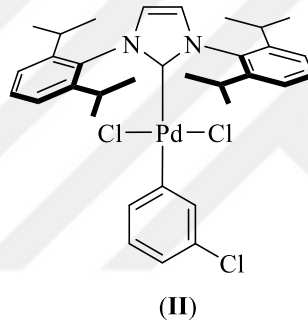
For the reasons mentioned above, the studies conducted and the results obtained in this thesis can be summarized under eight headings:

- 1) 2-(4-nitrophenyl)ethyl substituted benzimidazolium salts (**1a-f**) were synthesized as carbene precursors and their structures were characterized by suitable spectroscopic methods.
- 2) NHC-Pd(II)-3-chloropyridine (Pd-PEPPSI) complexes (**2a-f**) were synthesized from the reaction of carbene precursors (**1a-f**), PdCl₂ and 3-chloropyridine, and their structures were characterized by suitable spectroscopic methods.
- 3) NHC-Pd(II)-pyridine complexes (**3a-e**) were synthesized from the reaction of carbene precursors (**1a-f**), PdCl₂ and pyridine, and their structures were characterized by suitable spectroscopic methods.
- 4) From the reaction of NHC-Pd-pyridine complexes (**3**) with morpholine, NHC-PdBr₂-morpholine (**4a-e**) complexes were obtained. The structures of the synthesized complexes are illuminated by suitable spectroscopic methods.
- 5) From the reaction of NHC-Pd-pyridine complexes (**3**) and triphenylphosphine, NHC-PdBr₂-triphenylphosphine (**5a-d**) complexes were obtained and their structures were illuminated by appropriate spectroscopic methods.
- 6) The NHC-Pd-pyridine complex **3d** and the 2-aminopyridine reaction yielded the NHC-PdBr₂-2-aminopyridine (**6**) complex. The structure of the synthesized complex is illuminated by appropriate spectroscopic methods.
- 7) Enzyme inhibition activities of 1,3-disubstituted benzimidazolium salts (**1**) with 2-(4-nitrophenyl) ethyl substituents were investigated.
- 8) The catalytic activities of NHC-Pd(II)-3-chloropyridine (**2**) complexes in direct arylation reactions were investigated.

KEY WORDS: *N*-heterocyclic carbene precursors; benzimidazole; NHC-Pd (II) -pyridine (Pd-PEPPSI) complexes; Direct Arylation; Enzyme inhibition, X-crystallography.

[18], Suzuki-Miaura [19], transfer-hidrojenasyon [20], alkilasyon [21] ve hidrosilasyon [22] gibi tepkimelerde kullanılmaktadırlar.

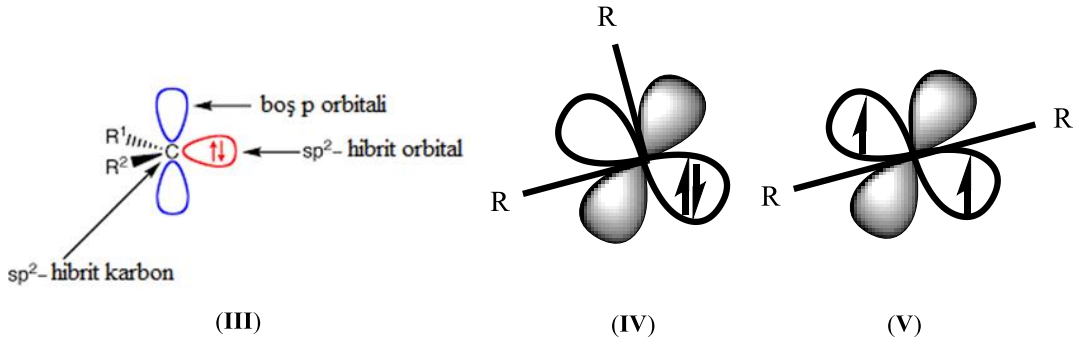
2006 yılında, palladyum merkezine güçlü bir bağla bağlı NHC ligandına ilave ikinci bir lidandın bağlı olduğu NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (II) sentezlenmiştir. NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri Pd-PEPPSI kompleksleri olarak bilinir (**P**yridine **E**nhanced **P**recatalyst **P**reparation, **S**tabilization and **I**nitiation). Bu kompleksler son nesil katalizörleri olarak ön plana çıkmaktadır [23,24]. Pd-PEPPSI katalizörlerin daha yüksek katalitik aktivite göstermelerinin nedeni, katalitik çevrim esnasında, kararlı Pd(II) komplekslerinden aktif Pd(0)NHC türlerinin oluşumu sırasında ikincil ligandın (koordine olan ligand) kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC türlerine yeniden ikinci ligandın koordine olma eğiliminin daha yüksek olması ile açıklanmaktadır.



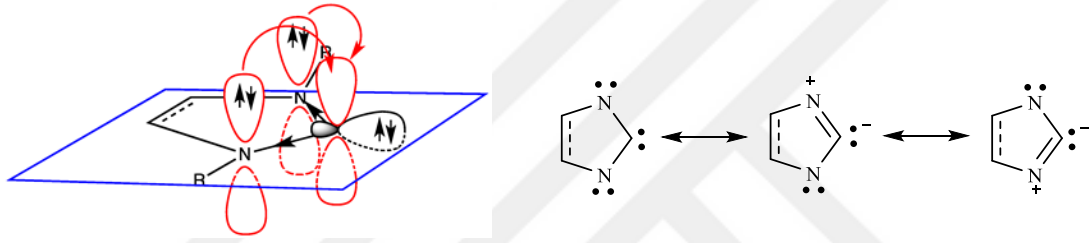
NHC komplekslerinin katalitik aktivitelerinin yanında önemli biyolojik aktivitelere de sahip oldukları yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu komplekslerin antimikrobiyal, antikanser ve antiproliferatif özellik taşıyanları mevcuttur [25,26]. Birçok metal-NHC kompleksleri güçlü biyolojik aktiviteleri ve düşük yan etkilerinden dolayı tıpta metal içeren ilaçlar olarak kullanılmaktadırlar [27,28]. Bu yeni kompleksler arasında özellikle Ag(I)-, Au(I)-, Ru(II)- ve Pd(II)-NHC kompleksleri, uygulama biçimleri ve yeni ilaçların dizaynını kolaylaştırmaları yönünden öne çıkmaktadır [29].

1.1. N-Heterosiklik Karbenler ve Geçiş Metal Kompleksleri

Karbon atomunun iki kovalent bağ ve iki eşleşmemiş elektron içeren yüksek enerjili, reaktif ve kısa ömürlü nötral karbon türüne **karben (III)** denir. Karbona bağlı süstitüentler kuvvetli elektron verici ise nükleofilik, elektron çekici ise elektrofilik özellik gösterirler. Karbenler, karben karbonu üzerinde O, N, S gibi heteroatom grupları ise singlet (IV), aril veya alkil grupları ise triplet (V) olmak üzere iki elektronik halde bulunur (Şekil 1.1).



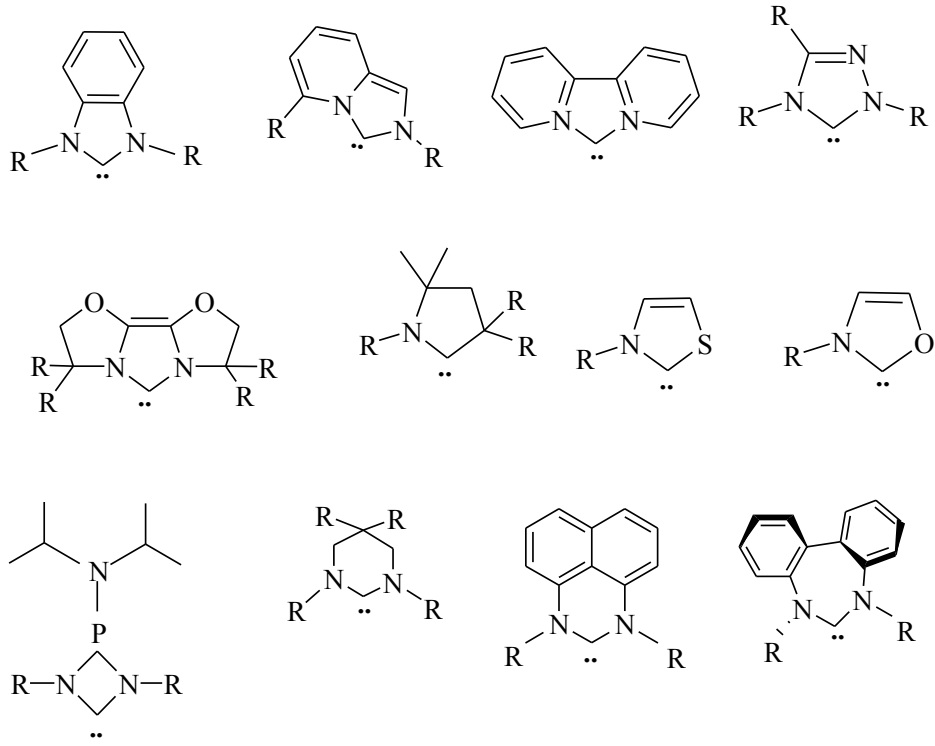
NHC'ler (IV) bir heterosiklikte en az bir azot atomuna direk bağı olan divalent karbenik merkeze sahip singlet karbenler olarak tanımlanmaktadır ve mükemmel kararlılığa sahiptirler. NHC'lerin halka sistemindeki azot atomuna ilaveten başka bir heteroatomda (oksijen, kükürt) içerebilir.



Şekil 1.1. NHC, rezonans yapıları ve elektronik konfigürasyonları.

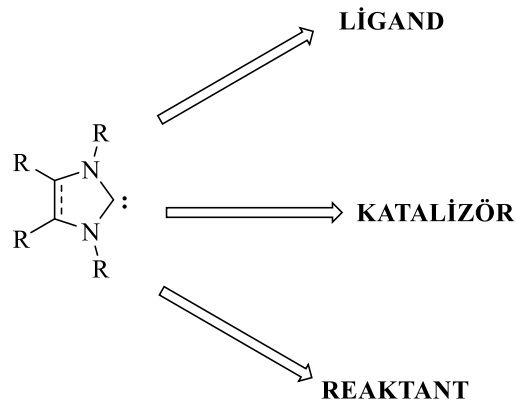
Karben karbon atomu, sp^2 orbitalinde bir elektron çiftini içererek sp^2 hibritleşmesine uğramış ve azot atomlarına sigma bağı ile bağlıdır [30].

İmidazol, triazol, tetrazol, pirazol, benzimidazol, oksazol, tiyazol gibi beş halkalı tuzlar ya da bunların kısmen doymuş tuzları veya daha büyük halkalı tuzların uygun bazlarla deprotonasyonu NHC'leri hazırlamanın en yaygın yoludur [31].



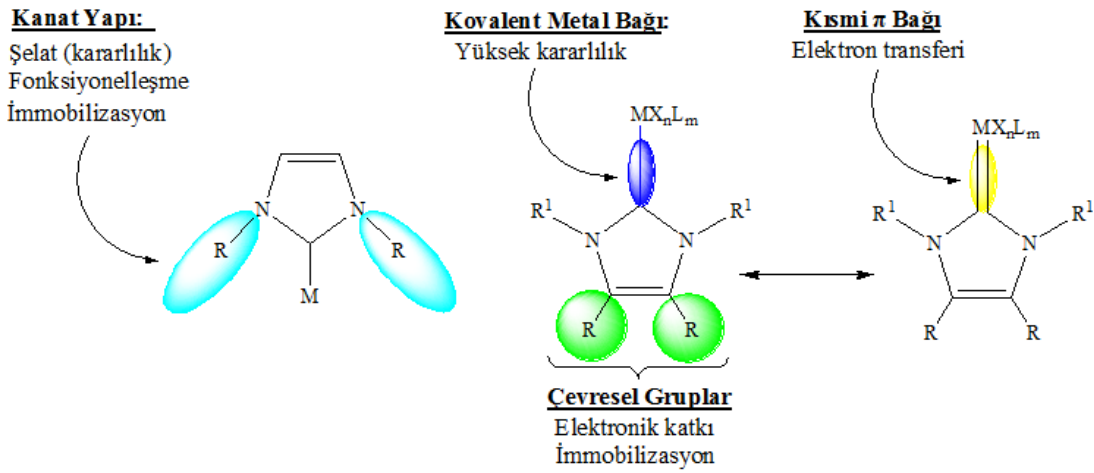
Şema 1.2. Bazı *N*-heterosiklik karbenler türleri.

NHC'ler hem önemli organokatalizör olarak ve hem de geçiş-metal kompleksleri için önemli ligand sınıfını oluşturmalarına ilaveten reaktant olarak da kullanılmaktadır (Şema 1.2.) [32]. Katalizör olarak kullanılan komplekslerin hazırlanmasında çoğunlukla geçiş metallerinin kullanılmasının iki nedeni vardır. Geçiş metallerinin oksidasyon basamaklarının yüksek olması ve bu metallerin oksidasyon basamakları arasındaki geçişlerin düşük enerji gerektirmesidir.



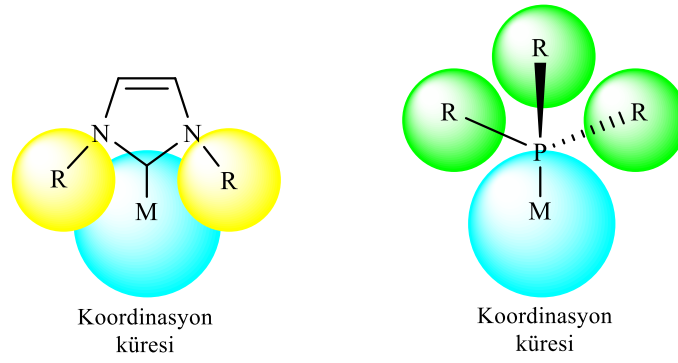
Şekil 1.2. *N*-Heterosiklik karbenlerin kullanım alanları.

NHC'ler karben karbonu üzerindeki iki elektronu metale vererek (σ -verici) kuvvetli sigma bağı ve boş p orbitaline metalden elektron kabul ederek (π -geri alıcı) zayıf bir π bağı oluştururlar. NHC ligantları metale kuvvetli σ -bağı yaptıkları için metal merkezinden kolaylıkla ayrılmazlar. NHC'de bulunan azot atomlarının sahip olduğu bağ yapmayan elektron çiftlerinin karben karbonu üzerindeki boş p orbitallerine elektron aktarılması sonucu metal-karbon arasında oluşan bağı destekleyerek sigma bağının kuvvetini artırır [33]. NHC'lerde azot atomuna bağlı fonksiyonel grupların değişimi ile NHC'er sentetik esneklik gibi önemli bir özelliğe sahiptirler (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Karben-metal komplekslerinin yapısal özellikleri.

Fosfinler ve NHC'ler benzer elektronik yapıya sahip olmalarına rağmen metalle koordine edildiklerinde, şekil bakımından çok büyük farklılık vardır (Şekil 1.3.). Fosfin ligandı üzerindeki üç sübstitüent geriye doğru, metalden uzaklaşarak bir koni oluştururken, NHC üzerindeki azot atomları üzerindeki sübstitüentler, metal merkezi etrafında bir kanat oluşturur. NHC'deki bu düzenlenme, sübstitüentlerin metal merkezi üzerinde çok daha güçlü bir etkiye sahip olmasını sağlamaktadır. Bu ligandların metal komplekslerindeki bağlar kıyaslandığında, NHC'deki M-C bağı fosfinlerdeki M-P bağından daha uzun olduğu tespit edilmiştir. NHC üzerindeki N atomlarına bağlı R grupları ligandın sterik özelliğini değiştirebilir. Ayrıca azot atomları üzerindeki sübstitüentler değiştirilerek sterik ve elektronik özellikleri çok farklı ligand dizaynına imkan vermesi NHC'leri fosfinlerden daha çok ilgi çekici hale getirmektedir. Ayrıca, NHC ligandı anizotropiktir ve böylece metal-karben bağı etrafında dönme özelliğiyle sterik ve elektronik özellikleri büyük ölçüde değiştirebilir [34].

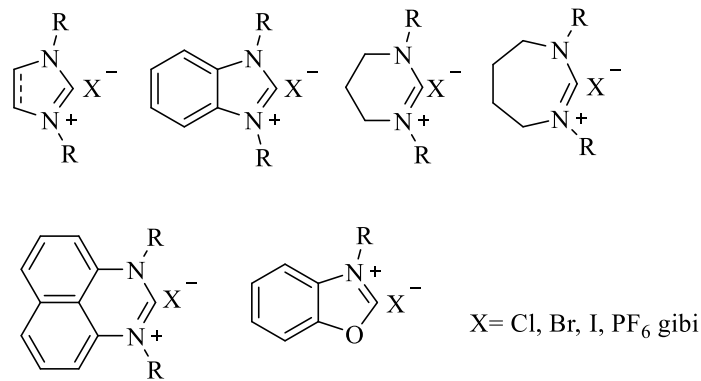


Şekil 1.4. NHC ve fosfin ligantların metal üzerindeki dizaynı.

1.2. *N*-Heterosiklik Tuzlar

Heterosiklik bileşikler, ilke olarak karbosiklik bileşiklerdeki halka karbon atomlarından bir veya daha fazlasının yerine farklı bir elementin (azot, oksijen, kükürt gibi) geçmesiyle oluşan halkalı yapılardır. Eğer bu halka azot atomu içeriyorsa bu bileşikler *N*-heterosiklik bileşikler olarak tanımlanmaktadır.

N-heterosiklik tuzlar, karben öncülleri olarak son yirmi yılda hem organometalik kimyada hem de homojen katalizde oldukça popüler hale gelmiştir. Ligand olarak kullanılan *N*-heterosiklik tuzların çoğu beş üyeli imidazol veya benzimidazol halkalarından oluşabildiği gibi, altı üyeli pirimidin ve yedi üyeli diazepin halkalarından da oluşarak çok geniş bir yelpaze sunmaktadır (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. *N*-Heterosiklik tuz çeşitleri

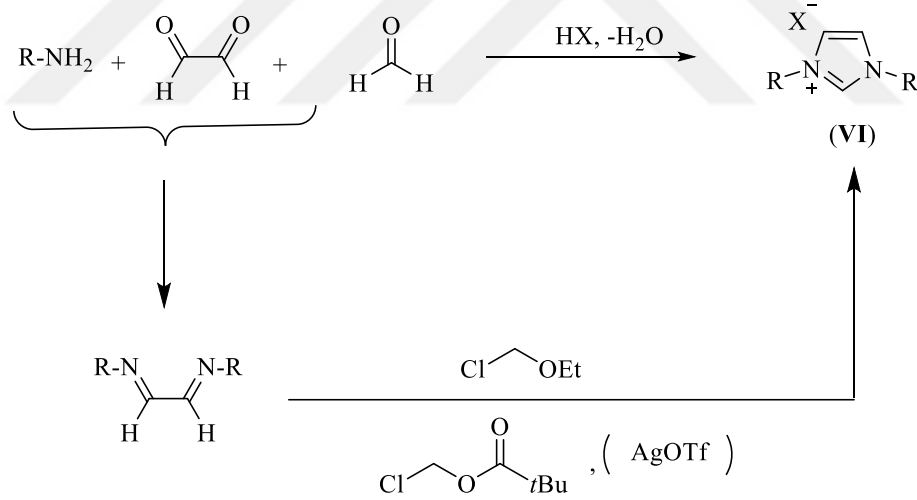
Doymuş veya doymamış *N*-heterosiklik tuzlar, geçiş metalleri için önemli ligand olarak, organik tepkimeler için *in situ* kataliz sistemlerde ve önemli biyolojik aktiviteleri

nedeniyle medikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca erime noktası 100 °C'den düşük olan bu tuzlar iyonik sıvı olarak da kullanılmaktadır.

1.2.1. *N*-Heterosiklik (Diazolyum) tuzların sentezi

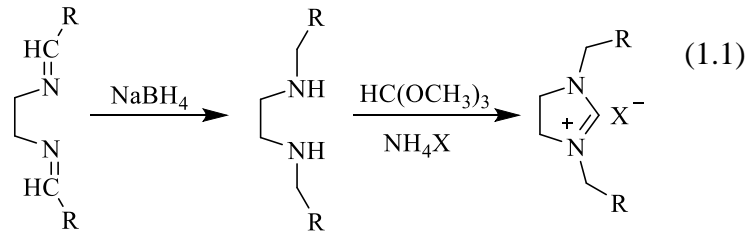
Geçiş metal kompleksleri için önemli ligandların başında gelen *N*-heterosiklik tuzlarının sentezi için birçok etkili yöntem geliştirilmiştir [35]. NHC komplekslerinde ligand olarak tercih edilen diazolyum tuzlarının (1) sentezi için en çok kullanılan iki yöntem:

1) Simetrik *N*-Heterosiklik tuzların sentezi: Diazollerin uygun elektrofiller ile alkilasyon tepkimesi sonucuk *N*-alkil sübtitüye diazolyum tuzları (VI) elde edilmektedir (Şema 1.3). Alternatif olarak bisimin ara ürünleri izole edildikten sonra klorometil etil eter ya da klorometil pivalat gibi elektrofilik C₁-fragmanları ile muamele edilmektedir [36-39]. Bazı kritik durumlarda gümüş triflat'ın stokiyometrik miktarlarda ilavesinin yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

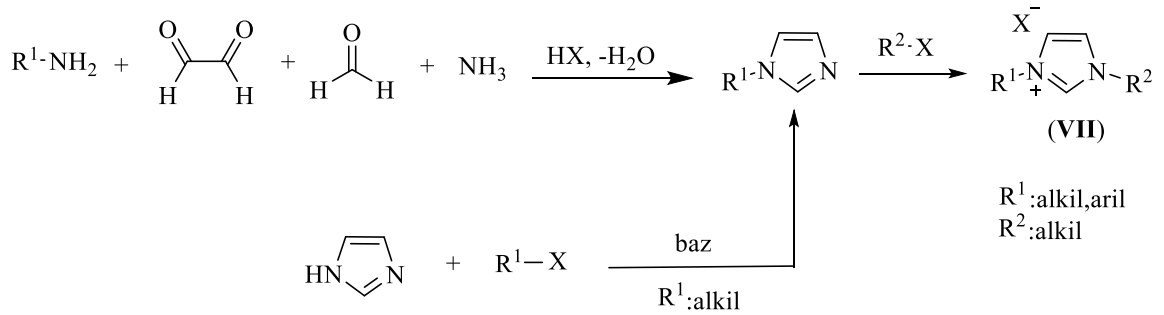


Şema 1.3. Simetrik diazolyum tuzlarının sentezi.

Schiff bazlarının NaBH₄ ile indirgenmesi sonucu elde edilen diaminlerin trietil ortoformat ve amonyum halojenür ile halka kapama tepkimesiyle de simetrik diazolyum tuzları sentezlenmektedir (1.1).

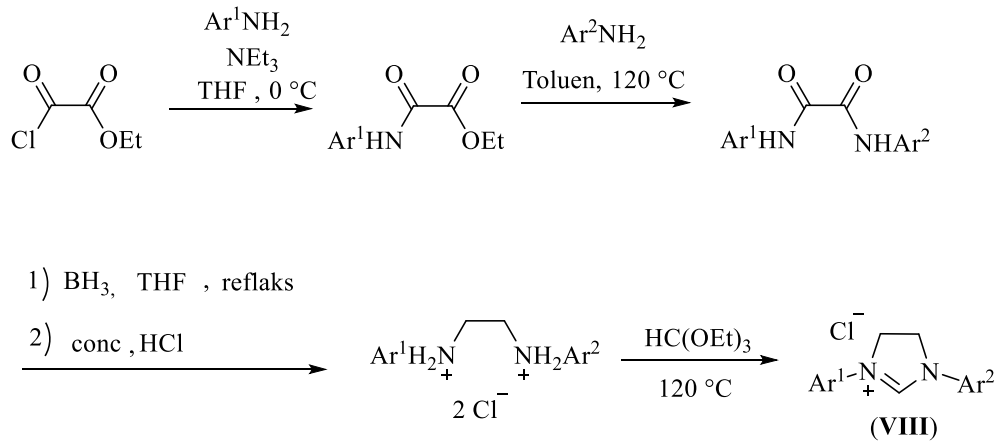


2) **Asimetrik diazolyum tuzlarının sentezi:** Asimetrik diazolyum tuzların sentezi için kondenzasyon tepkimesi ile diazolyum halkası oluşturulmaktadır. Bu metod sterik engel içeren ve sentezlenmesi güç olan diazolyum tuzlarının hazırlanmasında seçilen bir yoldur (Şema 1.4). *N*-Heterosiklik karbenler ile diazolyum tuzlarına olan büyük ilgiden dolayı günümüzde birçok sentetik metod geliştirilmiştir. Örneğin, glioksal güçlü bir asit eşliğinde formaldehit ve primer amin ile tepkimeye sokularak *N*-alkildiazol elde edilmektedir. İkinci basamakta bu *N*-alkildiazolün alkil halojenür ile alkilasyonu sonucunda *N,N'*-disübstitüye diazolyum tuzları (VII) hazırlanmaktadır [40-47]. Son olarak bu sentezlerde OTf⁻ ya da BF₄⁻ gibi koordinasyona katılmayan yan iyonların (eşlik iyonlarının veya kontör iyonlarının) dikkatli seçilmesi önemlidir çünkü bu iyonlar diazolyum tuzlarının çözünürlüğünü arttırmaktadır.



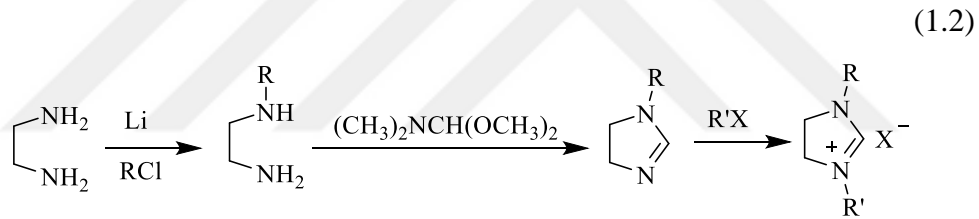
Şema 1.4. Asimetrik diazolyum tuzlarının sentezi.

Bununla beraber, bu tepkimeler için bir seri sınırlamalar da bulunmaktadır. *N,N'*-diaril sübstitüye diazolyum tuzlarının sentezi için basit ve etkili bir metod bulunmamaktadır. Ayrıca, Buchwald-Hartwig tepkimesine benzer *N*-monosübstitüye diazollerin aril halojenürler ile çapraz bağlanma tepkimesi ile *N,N*-diaril sübstitüye diazolyum tuzlarının sentezlenmesi henüz rapor edilmemiştir. Bununla beraber, şema 1.5'da görüldüğü gibi asimetrik *N,N'*-diaril sübstitüye diazolidinyum tuzları (VIII) birçok değişik gruplar kullanılarak sentezlenebilmektedir [48,49].



Şema 1.5. Diazolidinyum tuzlarının sentezi.

Etilen diaminin lityum tuzunun alkil halojenür ile tepkimesinden *N*-alkiletilen diamin elde edilmektedir. Sentezlenen *N*-alkiletilen diaminin *N,N*-dimetilformamit dimetilasetal ile halka kapama tepkimesi sonucu oluşan *N*-alkildiazolün alkilasyonu ile asimetrik diazolidinyum tuzları hazırlanmaktadır (1.2).



1.2.2. *N*-Heterosiklik tuzların kullanım alanları

N-heterosiklik tuzlar, ligand olarak, erime noktası 100 °C'den düşük olan tuzlar iyonik sıvı olarak, *in situ* kataliz sistemlerde ve önemli biyolojik aktiviteleri nedeniyle medikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

1.2.2.1. İyonik sıvı olarak *N*-heterosiklik tuzların kullanımı

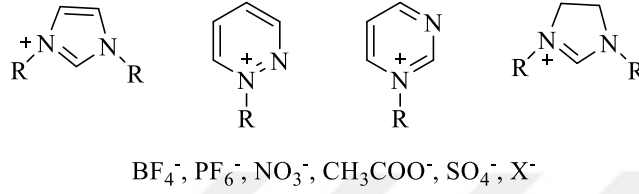
Kimyasal madde sentezinde uçucu organik çözümlerin neden olduğu çevresel etkiyi minimize etmek için yeşil çözümleri kullanarak giderek yaygınlaşmaktadır [50]. İdeal çözümler ya da yeşil çözümler olarak tanımlanan çözümler düşük buhar basıncına, düşük toksisiteye, kimyasal ve fiziksel kararlılığa, seçiciliğe ve tekrar kullanılabilirlik gibi özelliklere sahip olmalıdır. Yeşil çözümler olarak bilinen çözümler dört gruba ayrılmaktadır.

- 1) Sağlıklı ve emniyetli çözümler, örneğin su
- 2) Biyoçözümler, örneğin fermantasyonu ile elde edilen etil alkol

3) Süperkritik akışkanlar, örneğin süperkritik CO₂

4) İyonik sıvılar [51,52].

İyonik sıvılar düşük erime noktasına sahip organik tuzlar olup sadece % 99.99 oranında iyonlar içeren sıvılardır (Şekil 1.6). İyonik sıvı terimi erimiş tuzlar için kullanılsa da günümüzde daha çok erime sıcaklığı 100 °C'nin altındaki tuzlar için de kullanılmaktadır [53].

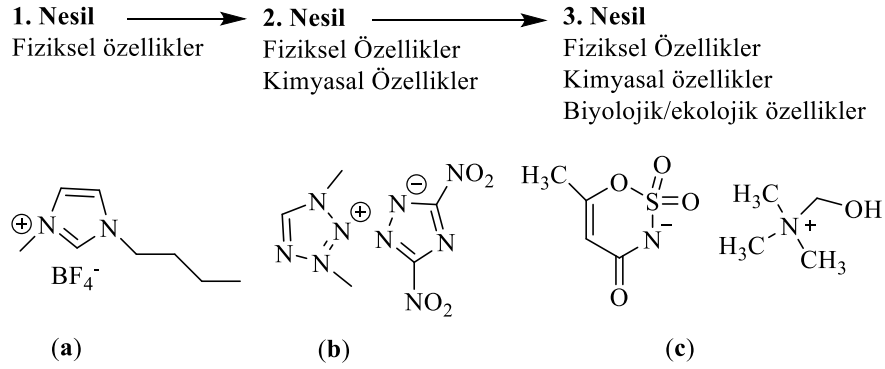


Şekil 1.6. Bazı iyonik sıvı katyonları ve anyonları.

Oda sıcaklığında, iyonik sıvılar hem çözügen hem de içinde gerçekleştirilen katalitik işlemler ve ayrıca biyolojik aktiviteleri ile sundukları avantajlardan dolayı artan bir ilgi alanını oluşturmaktadır. İyonik sıvıların özellikle katalitik sentezler için sundukları avantajları:

1. Düşük buhar basıncı, atmosferde ağır koku bırakmayan ve geleneksel organik sıvılarla yer değiştirebilme özelliğine sahip yapılardır.
2. Hem polar hem de polar olmayan maddeleri çözebilmektedirler. Özellikle de organometalleri çözmeleri homojen bir katalizör etkisi yaratmada önemlidir.
3. Tekrar kullanım kolaylığına sahiptirler. Organik birçok çözücüyle karışmadıklarından tepkime ürünlerinin kolay ekstraksiyonunu sağlamaktadırlar.
4. Birçok organik dönüşümlerde rol oynadıklarından doğa dostu yöntemler oluştururlar (13).

İyonik sıvıların tarihi gelişimine bakıldığında (Şema 1.6); (a) **1. nesil iyonik sıvılar**, keşiflerinin ilk yıllarında fiziksel özelliklerinden yararlanılmıştır. (b) **2. nesil iyonik sıvılar**, seçimli fiziksel özelliklerinin yanında kimyasal özellikleri de bulunan iyonik sıvılardır. (c) **3. nesil iyonik sıvılar**, fiziksel ve kimyasal özellikleri yanında biyolojik ve ekolojik özelliğe sahiptir [54].

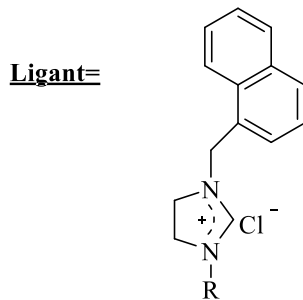
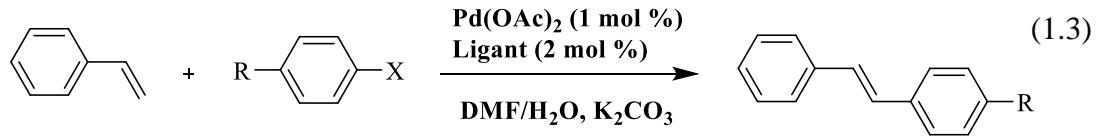


Şema 1.6. İyonik sıvıların tarihi gelişimi.

1.2.2.2. N-Heterosiklik tuzlarının katalitik sistemlerde kullanılması

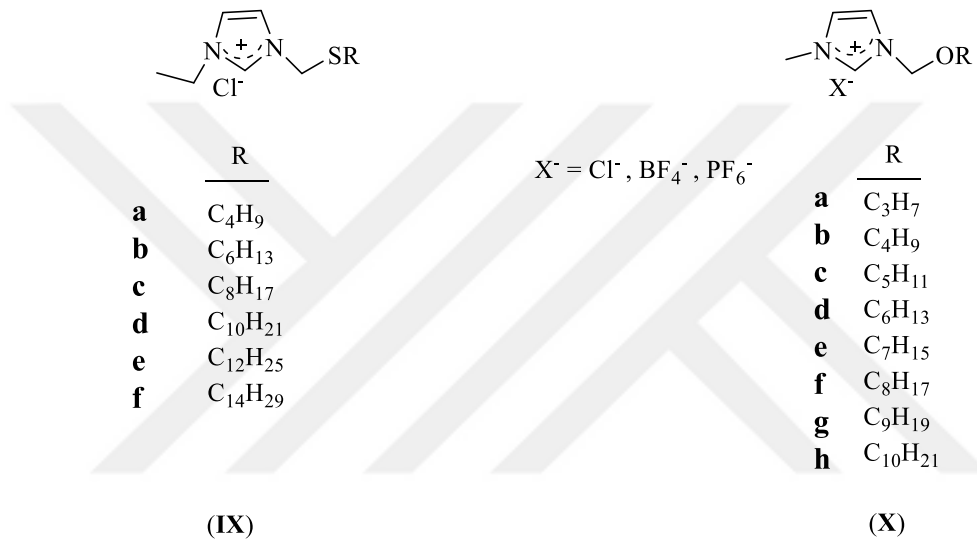
NHC öncüllerinin metallerle yaptıkları kompleksle; C-C, C-N eşleşme, metatez, hidrosilasyon, hidrojenasyon gibi birçok organik tepkimeler için önemli katalizör olarak kullanılmaktadır. NHC/metal bileşiği ile oluşturulan sistemler (*in situ*) kullanılarak da organik tepkimeler katalizlenebilmektedir. Böyle tepkimelerde tepkime ortamında NHC-metal komplekslerinin oluştuğu belirtilmektedir. NHC öncüllerinin NHC kompleksleri kadar iyi katalitik aktiviteye sahip oldukları görülmektedir.

Çapraz eşleşme tepkimelerinde önceden hazırlanmış NHC-Pd kompleksi veya *in-situ* olarak hazırlanmış Pd-NHC komplekslerinin katalitik aktiviteleri karşılaştırıldığında *in-situ* tepkimelerin daha yüksek verim ile sonuçlandığı görülmüştür (1.3). Fakat *in-situ* olarak oluşturulan komplekslerin tepkime mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Eşleşme tepkimelerinde *in-situ* olarak hazırlanan katalizör ve katalitik sonuçlar incelendiğinde; ligandın aktivitesinin tepkime oluşumunu etkilediği görülmektedir.



1.2.2.3. *N*-Heterosiklik tuzlarının biyolojik aktiviteleri

NHC-metal komplekslerinin medikal uygulamalarının keşfinden önce *N*-heterosiklik tuzların biyolojik özellikleri incelenmiştir. Literatür incelendiğinde, çeşitli sübsitüent içeren imidazol, benzimidazol esaslı tuzların antifungal ve antimikrobiyal özellikleri araştırılmıştır. Pernak ve arkadaşları 1-alkiltiyometil-3-etilimidazolyum klorür (**IX**) ve 1-alkoksümetil-3-etilimidazolyum klorür (**X**) tuzlarının antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir [55].

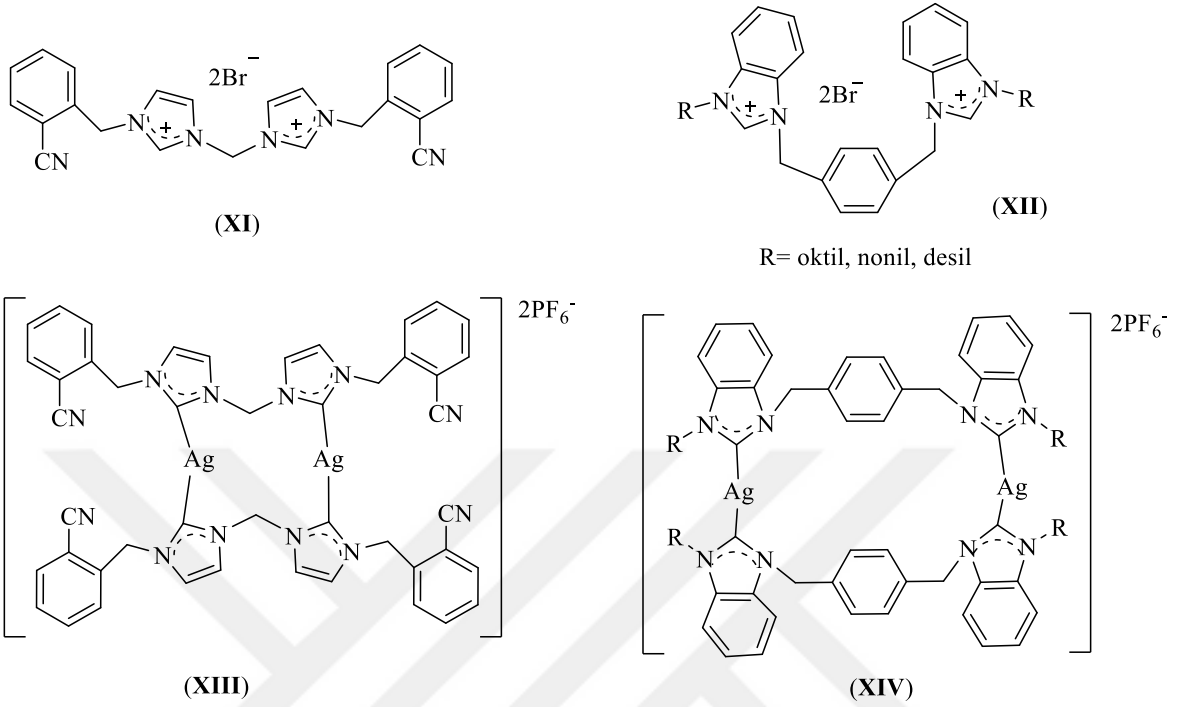


Bu çalışmada, daha uzun alkil zincirine sahip tuzların daha fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir. Ayrıca, halojen yerine hekzaflorofosfat ya da tetraflorofosfat anyonları geçtiğinde antimikrobiyal aktivitenin azaldığı görülmüştür.

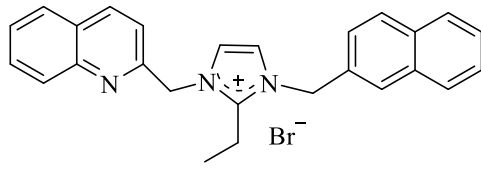
Yapılan çalışmalarda pirimidin halkası içeren tuzların imidazol halkası içeren tuzlardan daha az antimikrobiyal aktivite sahip olduğu görülmüştür. Bu *N*-heterosiklik tuzların biyolojik aktivite mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, apolar yan zincirlerin molekül içi etkileşime engel olması ve böylece bakteri hücresinin hücre membranından ayrıldığı düşünülmektedir [55].

Gümüşün biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmesine rağmen, *N*-heterosiklik tuzlar hakkında daha az şey bilinmektedir. NHC-gümüş komplekslerinin antikanser aktiviteleri komplekse bağlı NHC'nin özelliğindedir. Bağlı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İmidazol halkasının farklı bir pozisyonuna yerleştirilen her bir fonksiyonel

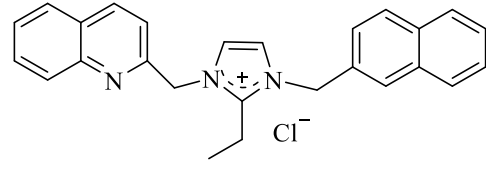
grup tipi, imidazolün aktivitesini değiştirmekte ve Ag (I) iyonlarının salımını etkilemektedir.



2013 yılında Haque ve arkadaşları MTS testi kullanılarak siyanobenzil grubu içeren bis-imidazolium tuzları (XI ve XII) ve hem ligand hem de dinükleer NHC-Ag(I) komplekslerin (XIII ve XIV) antikanser aktivitelerini değerlendirmişlerdir [56]. İnsan miyeloid lösemi hücre hattı K562'ye karşı, bileşik XI hiçbir aktivite göstermezken (IC₅₀ > 200 uM), XIII, 5-FU (5-florourasil) ile karşılaştırılabilir aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (IC₅₀ değerlerinin sırasıyla 43.7 µM ve 35.9 µM). Ayrıca, *p*-ksilil bağlı benzimidazol ligandlar [56] (XII) dinükleer gümüş kompleksleri [57] (XIV) ile karşılaştırılmıştır. Genel olarak, benzimidazol ligandları ve gümüş kompleksleri, K562 hücre hattına karşı tuzlardan daha etkili ve alkil zincir uzunluğunda oktil, nonil, desile doğru daha iyi aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Sadece ligandların IC₅₀ değerleri, alkil zincir uzunluğundaki artışa bağlı olarak 34.9 µM, 8.9 µM ve 9.0 µM'dir. Ligandlara karşılık gelen dinükleer gümüş komplekslerinin, sırasıyla 6.57 µM, 3.67 µM ve 3.37 µM IC₅₀ değerleri ile daha aktif oldukları gösterilmiştir. IC₅₀ değerlerinden, gümüş komplekslerinin sadece liganttan daha aktif olduğu açıkça görülmektedir. Bununla birlikte, 5-FU'ya kıyasla, benzimidazol ligandları lösemiye karşı daha etkili olduğu görülmüştür.



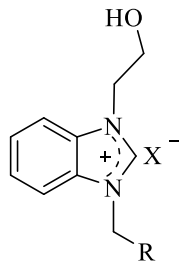
(XV)



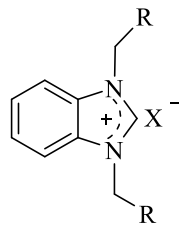
(XVI)

Anyon sadece imidazolyum tuzlarının ve bunlara karşılık gelen Ag(I)-NHC'lerin sitotoksitesini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda Youngs ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla çözünürlüğü de değiştirebildiği görülmüştür [16]. Sırasıyla (XV) ve (XVI) bromür ve klorür imidazolyum tuzları doğrudan karşılaştırıldığında, klorür türevinin (> 10 mM) çözünürlüğünün bir bromür anyonundan (~ 5 mM) en az 2 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu tuzlardaki fonksiyonel grupların hem imidazolyum tuzunun hem de Ag(I)-NHC'nin aktivitesini değiştirebildiğini gösterirken, anyon seçimininde hem stabilite hem de çözünürlük için önemli olduğunu görülmüştür.

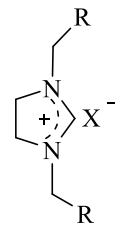
İmidazolyum tuzları üzerinde yapılabilecek çok çeşitli modifikasyonlarla, birçok farklı kanser türünü tedavi etmek için bileşikler geliştirilebilir. Yukarıda gösterildiği gibi hem imidazolyum tuzunun hem de karşılık gelen gümüş NHC komplekslerinin en iyi aktivitesi için lipofilliklik, fonksiyonel gruplar ve ilişkili anyon arasında hassas bir denge bulunduğu tespit edilmiştir.



(XVII)



(XVIII)



(XIX)

Gök ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, 2-hidroksietil, 3-siyanobenzil, 4-vinilbenzil, *N*-propilftalimit, diosan gibi süstitüye gruplar içeren ve klorür, bromür, iyodür veya heksaflorofosfat anyon içeren imidazolidinyum ve benzimidazolyum tuzlarının (XVII-XIX) ksantin oksidaz, α -glukozidaz, asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir [58-63]. Bu çalışmalarda imidazolidinyum ve benzimidazolyum

tuzlarının enzim inhibisyonu aktivitelerinin standart ilaçlardan çok daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu tuzlardaki anyonların inhibisyon üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

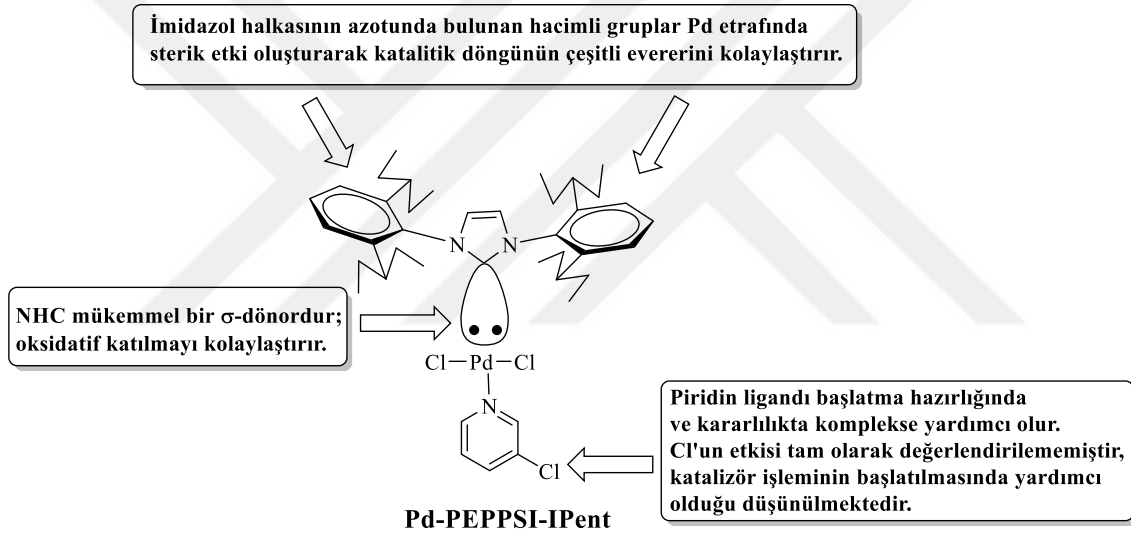
1.3. Pd-PEPSI Kompleksleri

Hermann ve çalışma arkadaşları tarafından 1998’de ilk NHC-Pd(II) komplekslerini sentezlemiş [64,65] ve o zamandan bugüne hala etkinliklerini ve uygulama alanlarını geliştirmek için yeni NHC-Pd(II) kompleksleri üzerine çalışmalar devam etmektedir [66-68]. NHC-Pd(II) komplekslerinin sentezi çoğunlukla Pd(MeCN)Cl₂, Pd(MeCN)Br₂, Pd(COD)Cl₂ gibi palladyum bileşikler ile NHC-Ag(I) kompleksleri arasındaki transmetilasyon tepkimesi ile yapılmaktadır [69]. Diğer bir yöntem diazolyum tuzlarının deprotonasyonu ile elde edilen serbest karbenden Pd-kompleksi sentezi. Bu metod az olmakla birlikte halen kullanılmaktadır [70]. NHC-Pd(II) kompleksleri tetrahedral ya da kareplaner gibi değişik yapısal geometriye sahiptir [72]. NHC bileşiklerin alkil, aril gibi süstitüent ve fonksiyonel grup taşımaları oluşturdukları komplekslerin elektronik ve sterik özelliklerini etkilemektedir [73]. NHC-Pd(II) kompleksler bir ya da daha fazla NHC ligantla iyonik ya da nötral kompleksler oluşturabilmekte dolayısıyla Pd(II) iyonu ve karbene karbon’u arasında güçlü lineer koordinasyon meydana gelmektedir [74]. İlâveten, NHC-Pd(II) bileşikleri O, S, N ve P gibi donör atomların Pd-metal’le şelat oluşturması ya da bağlanmasıyla kısaç (pincer) kompleksler olarak adlandırılan koordinasyon bileşiklerini oluşturabilmektedir [75-78]. Böyle kısaç ligantlara sahip NHC-Pd(II) komplekslerindeki metale eşsiz bir koruma sağlanarak uzun zamanlı uygulamalarında kompleksin kararlılığını arttırmaktadır [77,79-81].

Metalloilaçların sentezi, biyolojik olarak bulunabilirlikleri, ilaç olarak etkileşimleri, etkileri ve güvenli olmaları açısından büyümeyi ve gelişmeyi sürdürmektedir. Cisplatin 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 sahiptirler [82,83].

Organik sentez tepkimelerinde NHC-Pd(II) kompleksleri büyüyen ve önde giden katalizör olarak karşımıza çıkmaktadır [84-86]. 1960’dan günümüze kadar nükleofilik karbenler kullanılarak çok sayıda doymuş ve doymamış kararlı NHC kompleksleri hazırlanmış ve C-C, C-N, C-O eşleşme tepkimelerinde katalitik aktiviteleri incelenmiştir.

Kompleks sentezinde yeni bir yaklaşım, metal-NHC komplekslerindeki merkez metaline NHC ligandına ilaveten özellikle azot ve oksijen atomu üzerinden bağlanan ikinci bir ligant içeren komplekslerin hazırlanmasıdır. Bu yaklaşımın amacı yeni komplekslerin etkinlik, seçicilik ve kararlılığını artırmaktır. 2006 yılında Organ ve arkadaşları tarafından NHC-metal komplekslerinin sentezi için *N*-heterosiklik tuzların zayıf bazlarla yüksek sıcaklıkta *in situ* deprotonasyonu ile daha kararlı ve birçok organik tepkimelerde daha iyi katalitik aktivite gösteren NHC-Pd-3-klorpiridin komplekslerini sentezlenmiştir. Bu kompleksler Pd-PEPPSI kompleksleri olarak tanımlanmaktadır ve bu bileşiklerin yapısal özellikleri şema 1.8’de özetlenmiştir [87]. (PEPPSI, Pyridine Enanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation, çift ligandlı kompleks)



Şema 1.7. Pd-PEPPSI komplekslerinin yapısal özellikleri.

Pd-PEPPSI kompleksleri ile karşılık geldikleri bis-Pd kompleksleri karşılaştırıldığında Pd-PEPPSI komplekslerin hava ve neme karşı daha kararlı oldukları görülmektedir. Ayrıca, bu iki ligantlı kompleksler sentetik olarak daha kolay hazırlanabilmektedir. Bununla birlikte, bis-Pd kompleksini içeren çapraz eşleşme tepkimelerinin katalitik döngüsü incelendiğinde önce Pd(0)NHC’ı üretmek için ek bir aktivasyon basamağını içerdiği görülmektedir. Katalizör hazırlanmasında ve/veya stabilizasyonunda kullanılan ikinci ligandın merkez metalinden daha kolay ayrılması katalitik işlem sırasında ilk indirgemeye yani Pd(0)NHC’ya daha kolay izin vermektedir. Böylece iki ligandlı palladyum komplekslerinin daha yüksek katalitik aktivite göstermeleri, kararlı Pd(II) komplekslerinden aktif Pd(0)NHC türlerinin oluşumu sırasında koordine bağ

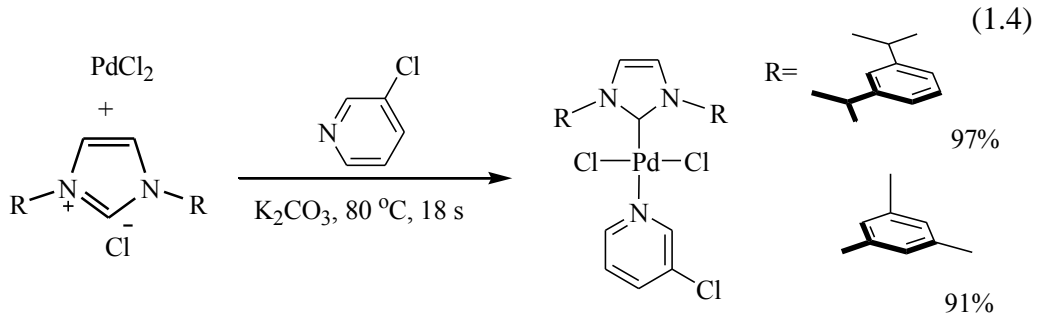
yapan ikincil ligandın metalden kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC türlerine yeniden koordine olma eğiliminin daha yüksek olması ile açıklanmaktadır.

1.3.1. Pd-PEPPSI komplekslerin sentezi

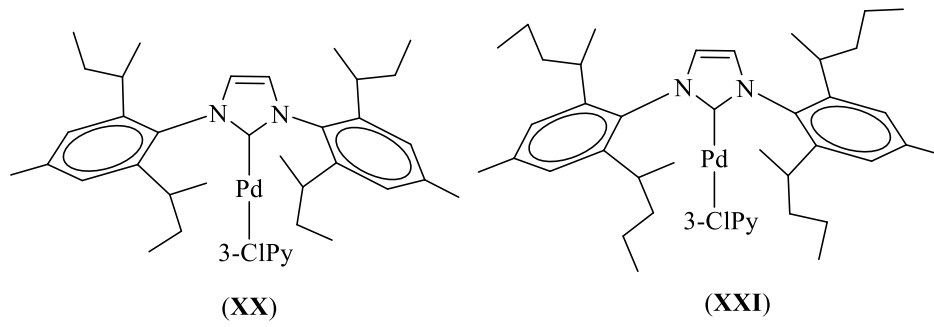
Pd-PEPPSI komplekslerinin sentezinde, NHC ligandının azot atomuna bağlı sübstitüentler kadar karbenin elektronik ve sterik özellikleri de dikkate alındığında yaygın olarak kullanılan üç yöntem vardır: (i) imidazolyum tuzlarının *in situ* deprotonasyonu, (ii) dikarbenlerin yarılanması ve (iii) yer değiştirme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

1.3.1.1. İmidazolyum tuzlarının *in situ* deprotonasyonu

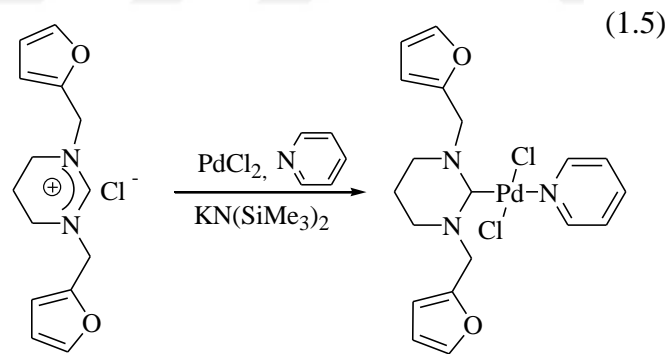
2006 yılında Organ ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, NHC komplekslerin sentezi için azolyum tuzlarının *in situ* deprotonasyonunda kuvvetli baz ve yüksek sıcaklığın kullanılmadığı yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem kolaylığı ile dikkat çekmektedir. “**Birinci Nesil Pd-PEPPSI**” kompleksleri olarak adlandırılan bileşikler 3-klorpiridin içerisinde diazolyum tuzunun, K₂CO₃ ve PdCl₂ ile 80 veya 110 °C’de ısıtılması ile sentezlenmiştir (1.4). Daha sonrasında iki ligandlı palladyum komplekslerinin sentezi için yaygın kullanılan bir yöntem haline gelmiştir [88-90].



“**İkinci Nesil Pd-PEPPSI**” olarak adlandırılan ve PEPPSI-Ibu (**XX**) ve Pd-PEPPSI-İpent (**XXI**) gibi hacimli grup içeren komplekslerin katalitik aktivitelerinin azot atomu üzerinde küçük grup içeren komplekslere göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalar sonucunda gözlenmiştir [91].

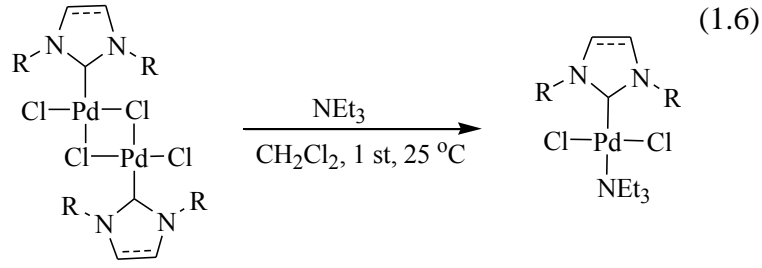


Birinci ve ikinci nesil Pd-PEPPSI kompleksleri genelde imidazol ve benzimidazol gibi aromatik temelli NHC ligantlarını içermektedir ve bu komplekslerin sentezinde K_2CO_3 gibi zayıf bir baz kullanılmaktadır. Genişletilmiş halkaya (pirimidin, diazepin gibi) sahip veya aromatik olmayan doymuş halka içeren (imidazolidin gibi) Pd-PEPPSI komplekslerin sentezinde daha kuvvetli baz ($KN(SiMe)_2$, lityum diizopropilamid gibi) kullanılması gerektiği görülmüştür (1.5) [92]. NHC'lerde halka büyüdükçe ve aromatik olmayan NHC'lerin bazikliği aromatik karbenlerden daha fazladır. Dolayısıyla, serbest karben oluşumu için genişletilmiş halkaya sahip ve aromatik olmayan NHC öncüllerinin deprotonasyonu için daha güçlü bazlara ihtiyaç duyulmaktadır.

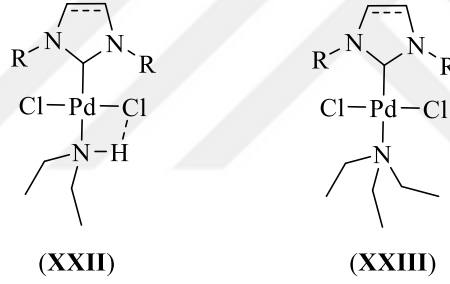


1.3.1.2. Dikarbenlerin yarılmaması

Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, NHC-Pd-dietilamin (**XXII**) ve NHC-PdCl₂-triethylamin (**XXIII**) kompleksleri di-karben komplekslerinin azotlu ligand ile etkileştirilmesi ile sentezlenmiştir (1.6) [92, 93].

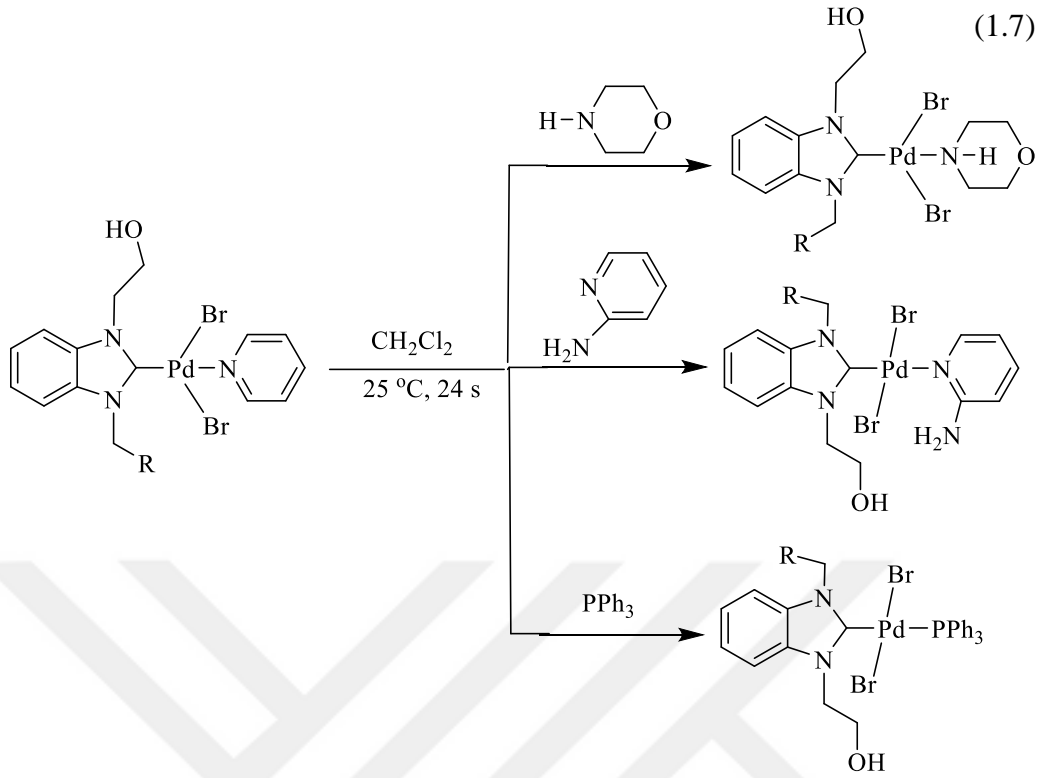


Dietilamin ligand olarak, trietilamin ligandına göre daha zayıf σ -vericidir. Bu nedenden dolayı NHC-PdCl₂-dietilamin (**XXII**) kompleksinin eşleşme tepkimelerinde katalitik aktivitesinin daha yüksek olacağı düşünülmüş fakat bunun böyle olmadığı görülmüştür. Dietilaminin yapısındaki hidrojen ile kompleksteki Pd metaline bağlı Cl atomu arasında molekül içi H-bağı olduğu görülmüştür. Bunun sonucu olarak dietilamin ligandın metal merkezine daha güçlü bağlanmış olması NHC-PdCl₂-dietilamin komplekslerinin eşleşme tepkimelerinde NHC-PdCl₂-trietilamin (**XXIII**) komplekslerinden daha düşük aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir [94].



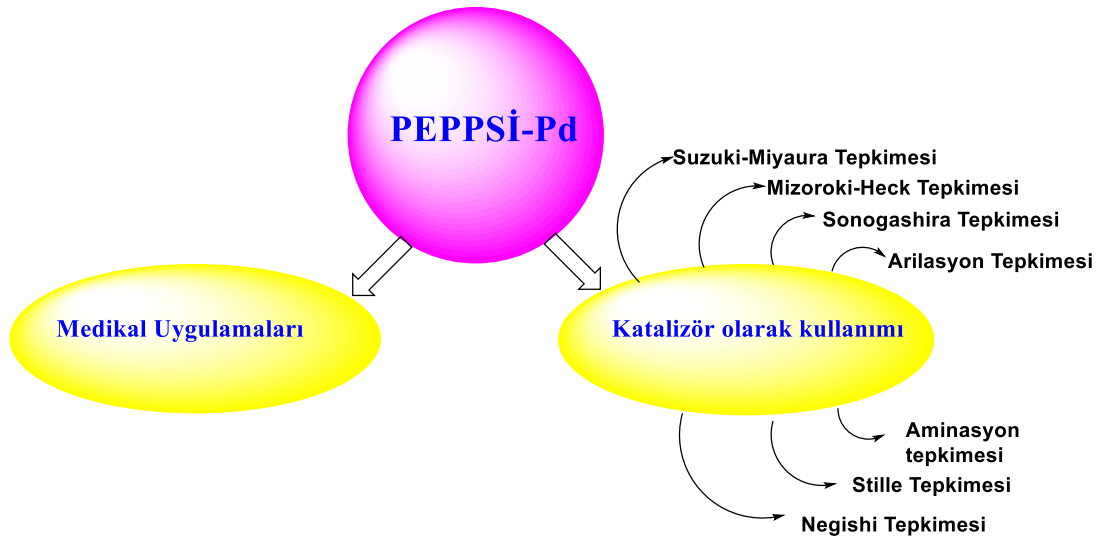
1.3.1.3. Yer değiştirme yöntemi

İki ligant içeren komplekslerde, palladyum metaline koordine olan ikinci ligant yerine farklı bir ligandın yer değiştirmesiyle yeni Pd-PEPPSI kompleksleri sentezlenmektedir. Bu yöntemde, yer değiştirme tepkimesinin gerçekleşebilmesi için koordine olacak ligandın ayrılacak olan liganttan daha bazik olması gerekmektedir (1.7) [95, 96].



1.3.2. Pd-PEPPSI komplekslerinin kullanım alanları

C-C bağ oluşumuna izin veren metal katalizörlü çapraz eşleşme tepkimeleri ile ilgili çok önemli gelişmeler sağlamış ve günümüzde hem akademik alanda hem de endüstride güçlü bir sentetik araç olarak kullanılmaktadır. Bu bağlamda, palladyum tartışmasız en çok çalışılan geçiş metalidir ve üçüncül fosfin ligandını içeren kompleksler endüstriyel açıdan üstün bir yere sahiptir. NHC ligandını çapraz eşleşme tepkimelerinde fosfin ligandına karşı önemli bir alternatif olmakta ve kullanımı giderek popülerlik kazanmaktadır. NHC'lerde karben karbonu üzerindeki iki elektronu metale vererek kuvvetli sigma bağını ve boş p orbitaline metalden elektron kabul ederek zayıf bir π bağını oluştururlar. Yani NHC'ler σ -verici ve zayıf π alıcıdır. NHC ligantları metale kuvvetli σ -bağı yaptıkları için metal merkezinden kolaylıkla ayrılmazlar. NHC'ler, halkaya bağlı fonksiyonel grupların değiştirilebilirliği ile sterik ve elektronik açıdan *N*-heterosiklik karben-metal komplekslerine sentetik esneklik gibi önemli bir özellik kazandırır.

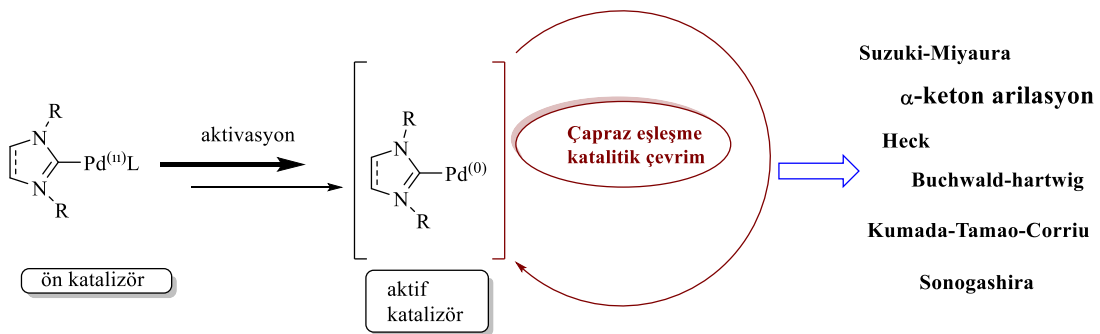


Şema 1.8. PEPPSI-Pd komplekslerinin kullanım alanları.

Eşleşme tepkimeleri için yeni kataliz sistemlerinin araştırılmasında, metalle güçlü bağ oluşturan NHC ligandına ilave ikici bir ligandın bağlı olduğu Pd-PEPPSI kompleksleri son nesil katalizörleri olarak ön plana çıkmaktadır. Pd-PEPPSI komplekslerinin kullanım alanları şema 1.7’da özetlenmiştir.

1.3.2.1. PEPPSI-Pd komplekslerinin katalizör olarak kullanımı

Organik ve organometalik kimyada C-C ve C-N bağların oluşum tepkimeleri, medikal uygulama, polimer malzeme, organik sentez ve optik cihazlar gibi birçok alanda ticari ürün sentezinde kullanılan oldukça önemli bir tepkime türüdür. Pd-PEPPSI kompleksleri, C-C çapraz eşleşme tepkimeleri (Suzuki-Miyaura, Heck, Sonogashira, Stille ve Kumada) ve C-N çapraz eşleşme (Buchwald-Hartwig) tepkimesi gibi birçok organik tepkimeler için oldukça yüksek katalitik aktivite göstermektedir (Şema 1.8) [97].

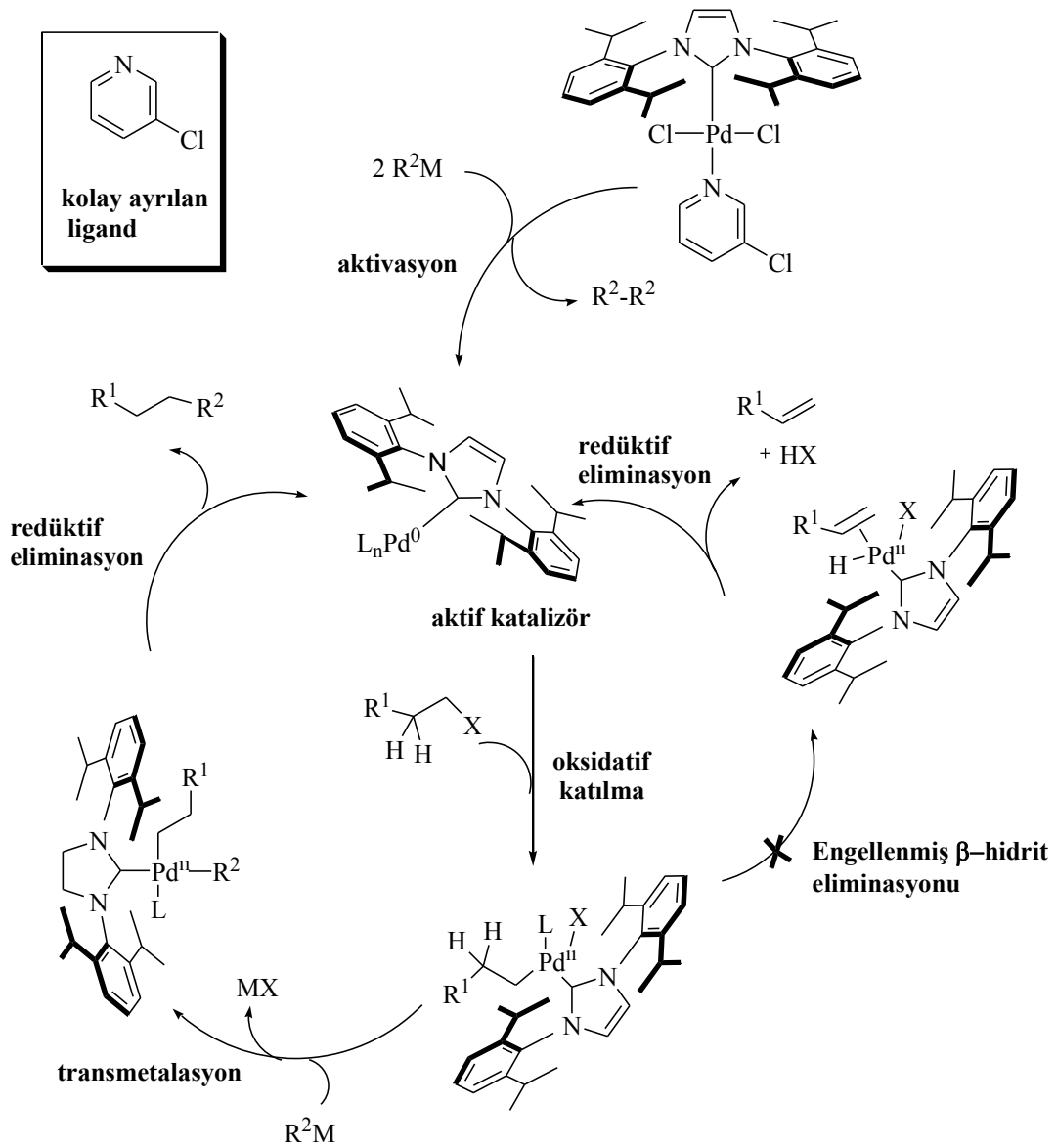


Şema 1.9. Pd-PEPPSI komplekslerinin katalizlediği çapraz eşleşme tepkimeleri.

NHC-Pd katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri, bir nükleofil (genellikle bir organometalik bileşik) ile bir elektrofil (bir organik halojenür veya psödohalojenür) arasında tekli bağ meydana getiren bir dizi transformasyonu kapsamaktadır [97]. Termodinamik açıdan tepkime bir inorganik tuzun oluşmasıyla ilerler. NHC-Pd komplekslerinin eşleşme tepkimelerinde kullanılmasının avantajları [22,98]:

- 1) NHC-Pd kompleksi, NHC'lerin güçlü σ -verici kabiliyeti ile palladyum üzerindeki elektron yoğunluğunu artırdığı için aril halojenürlerin yükseltgen katılmasını kolaylaştırır.
- 2), NHC'lerin metal üzerine uyguladıkları sterik engel redüktif eliminasyonu kolaylaştırır. Ayrıca, NHC-Pd komplekslerin kararlı, depolanabilir olması, hava ve neme karşı kararlılığı, sulu çözeltiler ile çalışılabilmesi, sentez kolaylığı, tepkime koşulları altında kolayca aktive olması gibi özellikleri, diğer katalizörlere karşı belirli avantajlar sağlamaktadır.

Pd-PEPSSI katalizli eşleşme tepkimelerinde katalitik çevrim üç aşamadan oluşmaktadır. Oksidatif katılma, transmetalasyon ve redüktif eliminasyon. Bu aşamalardan oksidatif katılma en çok çalışılmış kısımdır. Katalitik çevrimin ilk aşamasında aktif koordine ligandın ayrılması ile NHC-Pd(0) oluşmaktadır. İkinci aşamada, karbon halojenür veya psödohalid bağı içerisine oksidatif katılma meydana gelir. Üçüncü aşamada, organometalik reaktif ile transmetalasyon ve son aşamada organik fragmanların redüktif eliminasyonu, NHC-Pd(0) rejenerasyonunu yaparken aynı anda istenen karbon-karbon bağı oluşmaktadır (Şema 1.9).



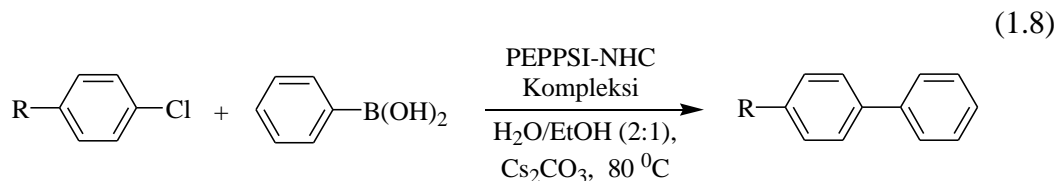
Şema 1.10. Pd-PEPPSI-IPr için önerilen aktivasyon ve genel katalitik döngü.

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

1.3.2.1.1. Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi

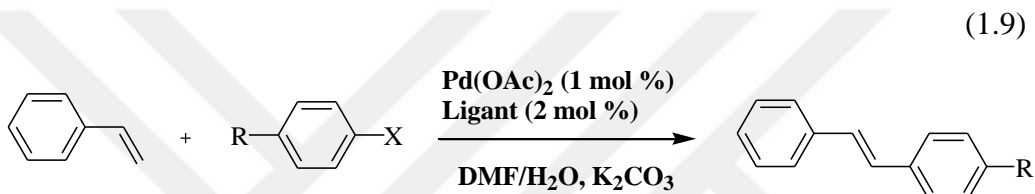
Suzuki-Miyaura tepkimesi, organoboran türevlerinin aril holjenürlerle biaril bileşiklerinin oluştuğu palladyum katalizli eşleşme tepkimesi olarak bilinir (1.8) [19]. Organoboran türevleri ticari olarak kolay bulunan, hava ve neme karşı kararlı ve toksisitesi

düşük olduğundan dolayı yaygın olarak kullanılır. Özellikle palladyum katalizörlerinin su ve alkol gibi çevre dostu çözücü kullanımına imkan vermesi açısından da önemlidir.

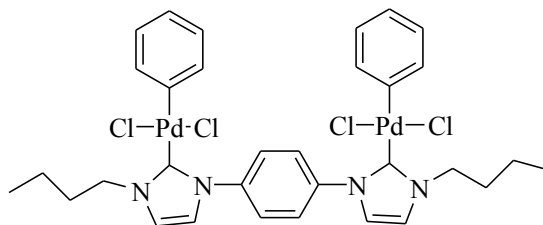


1.3.2.1.2. Mizoroki-Heck tepkimesi

Mizoroki-Heck tepkimesi vinilbenzen ile aril halojenürlerle sübnstitüye alkenlerin oluştuğu Pd katalizli tepkimeler olarak bilinir (1.9).



Wang ve arkadaşları, Heck tepkimesinde fenil köprülü Pd-PEPPSI komplekslerinin (XXIII) oldukça iyi katalitik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [100].

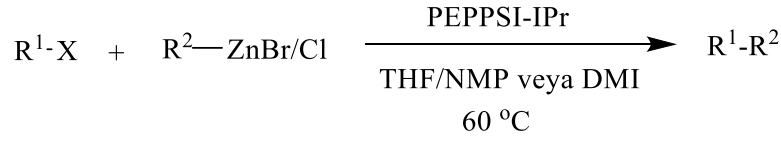


(XXIII)

1.3.2.1.3. Negishi Tepkimesi

1977 yılında kullanılan organoaliminyum, organoçinko veya organozirkonyum bileşiklerinin alkil halojenürler ile eşleşme tepkimeleri Negishi tepkimesi olarak bilinmektedir [101]. Bahsedilen organometalik bileşikler organomagnezyum bileşikleri kadar yüksek reaktiviteye sahip olmalarından dolayı hassas substratların ve komplekslerin hazırlanmasında Negishi tepkimesi büyük bir öneme sahiptir (1.10).

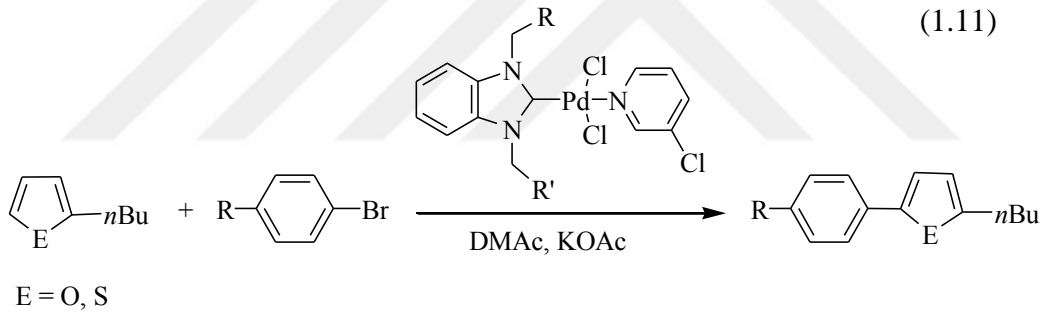
(1.10)



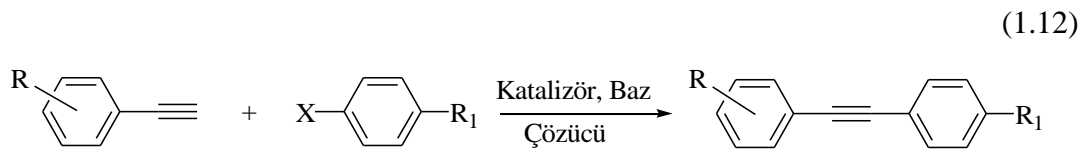
1.3.2.1.4. Doğrudan Arilasyon Tepkimesi

Heteroaril bileşikleri ile aril halojenürlerin metal katizli biaril türevi oluşturma tepkimeleri doğrudan arilasyon (C-H aktivasyon) tepkimesi olarak bilinir. Heteroaril bileşiklerinin biyolojik ve fiziksel özellikleri sebebiyle organik sentezlerin araştırmaları için önemli bir alandır [102].

Gök ve arkadaşları, 4-vinilbenzil grupları ile bis(NHC)₂Pd(II) ve Pd-PEPPSI komplekslerin doğrudan arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktivitelerini incelemiştir [103]. Bu çalışmada tiyofen, furan ve tiyazol halkalarının doğrudan arilasyonu incelenmiş ve düşük katalizör miktarı ile iyi verimlerle arilasyonun gerçekleştiğini göstermişlerdir (1.11) [104-107].



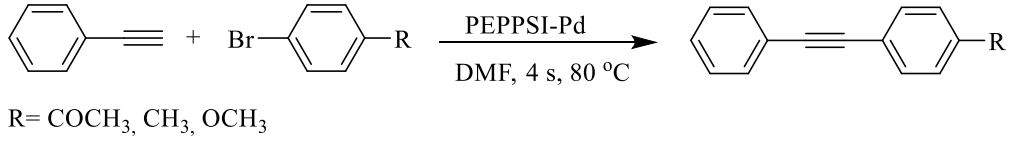
1.3.2.1.5. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi



Sonogashira eşleşmesi, stokiyometrik miktarda geçiş metali iyonu varlığında terminal asetilenler ile aril, heteroaril veya vinil halojenürlerin etkileşmesi ile süstitüye alkinlerin sentezlendiği tepkimelerdir (1.12) [108,109]. Yaygın olarak kullanılan Sonogashira eşleşme tepkimesi birçok sentetik metodolojinin gelişimine yol açmıştır.

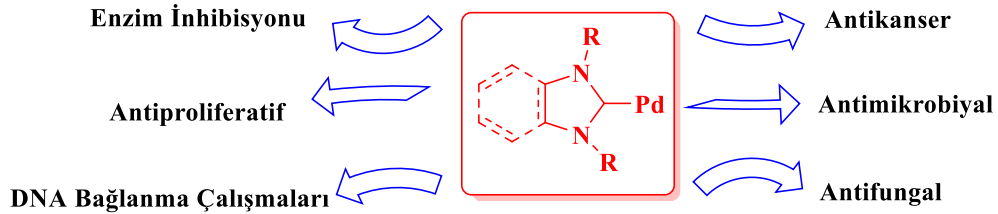
Aktaş ve arkadaşları Pd-PEPPSI katalizli Sonogashira eşleşme tepkimesi bakır bileşiği kullanılmadan gerçekleştirmişlerdir (1.13) [110-112].

(1.13)



1.3.3. Pd-PEPPSI Komplekslerinin Medikal Uygulamaları

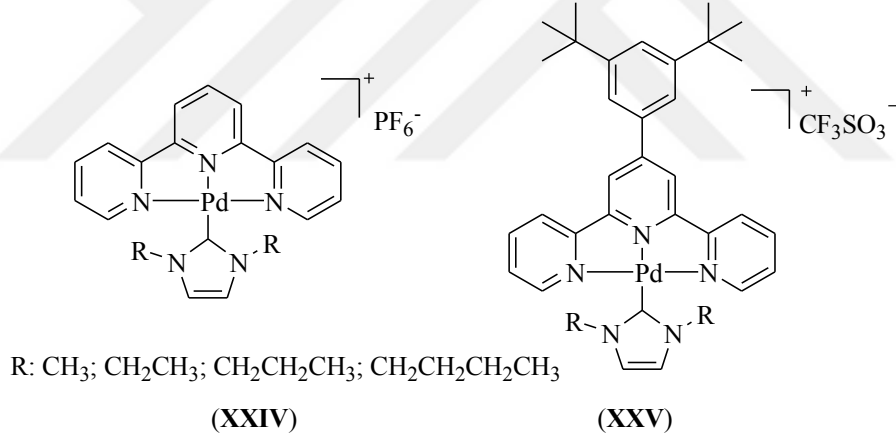
NHC ligantlarının kinetik kararlılığı lipofilik özellikleri ve düşük oksidasyona sahip olmalarından dolayı Ag(I)-, Au(I)-, Pd(II) iyonları ile yaptıkları koordinasyonla değişmez [113]. Bu temel farklılıklarından dolayı Ag(I)-, Au(I)-, Pd(II)-NHC kompleksleri diğer klasik Ag, Au and Pd-koordinasyon bileşiklerine göre değişik metal iyonları içeren yeni ilaç bileşiklerinin dizaynında önemli rol oynarlar (Şema 1.11). Ag(I)-, Au(I)- and Pd(II)-NHC komplekslerinin bakteri, fungi ve birçok kanser hücresine karşı göze çarpan biyolojik aktiviteleri metal iyonlarının hücre membranlarına yavaş salınımından dolayısıyla hücre fonksiyonlarını yok etmelerinden kaynaklanmaktadır [26,29]. Bununla beraber, Eloy ve arkadaşları bu komplekslerin biyolojik aktivitelerinin metal iyonlarının hücre membranlarına salınımından kaynaklanmadığını rapor etmiş ve bu komplekslerin hücre membranlarına mitokondri aracılığıyla apoptoz (programlanmış hücre ölümü çeşitlerinden biri) uygulattığını öne sürmüştür [114].



Şema 1.11. NHC-Pd komplekslerinin biyolojik aktiviteleri.

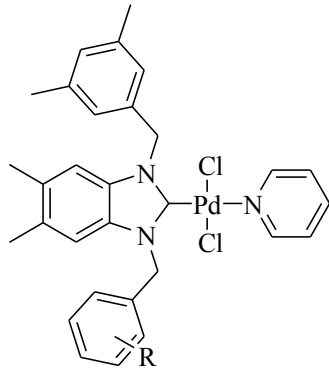
Bu metallerin biyolojik aktivitesi işleyiş metodlarına, çözünürlüklerine ve iyonlaşabilmelerine göre değişir [115]; tüm bunlar metal-NHC komplekslerinin bozulmaya uğramadan vücut sisteminde biyolojik bir molekül olarak bulunabilmesini desteklemelidir [116]. Metal iyonlarının vücuttaki işleyişi henüz tam olarak açıklanamamıştır fakat hipoteze göre metal iyonları hücre yüzeyine bağlanmakta ve sonrasında da önemli hücre membranları ile etkileşime girmektedir. Metal iyonları hücre solunumunu, DNA, RNA ve hücresel organ yapısını da etkilemektedir [117].

Katalitik aktivitelere rağmen Pd(II)-NHC kompleksleri birçok değişik insan kanser hücrelerine karşı ortaya koydukları sitotoksik aktiviteleri platinyum içeren ilaçların gösterdiği etkilere benzemektedir [118]. Bununla beraber, platin içeren kanser ilaçlarından daha etkili olduğu kanıtlanan Pd(II)-NHC kompleksleri rapor edilmiştir [29,119]. Pd(II)-NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan araştırmalar bu bileşikler üzerindeki ilgiyi arttırmıştır. Söz konusu kompleksler insan kanser hücreleri üzerinde potansiyel kemoterapi ajanları olarak kullanılmışlardır [82]. Ray ve arkadaşları Palladyum(II)-NHC komplekslerin sitotoksik aktivitelerini ilk kez ölçmüşler ve bu komplekslerin sitotoksik etkilerinin cisplatin kanser ilaçlarına göre daha iyi olduklarını göstermişlerdir [81]. Fong ve arkadaşları ise biyolojik tiyollere karşı kararlılıklarını koruyabilen bir seri Palladyum(II)-NHC komplekslerinin biyolojik aktivitelerini araştırıp rapor etmişlerdir (**XXIV**, **XXV**) [68]. Bu kompleksler akciğer, vajinal, yumurtalık ve göğüs kanser hücreleri üzerinde denenmiş ve cisplatin'den daha toksik ve daha iyi antiproliferatif etkiye sahip oldukları görülmüştür.

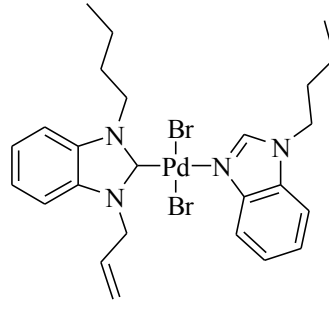


Bütıl süstitüentli **XXV** numaralı kompleks ise farelerde bulunan tümörlerde incelenmiş ve herhangi bir toksik özelliğine raslanmamıştır.

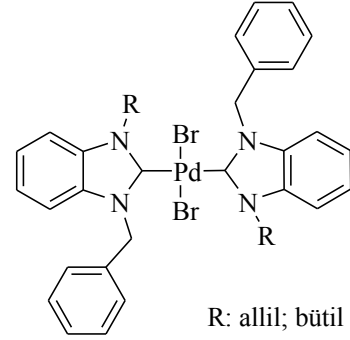
Lamia ve arkadaşları ise bir seri simetrik süstite benzimidazolium tuzlarından K₂CO₃ varlığında elde edilen Pd(II)-NHC komplekslerinin (**XXVI-XXVII**) biyolojik aktivitelerini incelemişler [120]. PEPPSI tipinde NHC-Pd(II) kompleksleri gram positive ve gram negatif bakteriler üzerinde disk difüzyon metoduyla denenmiştir. Ghdhayeb ve arkadaşları yeni sentezlenen Pd(II)-NHC komplekslerini (**XXVIII**) insan kolon kanser hücreleri üzerinde antikanser ajanları olarak denemişler [121]. Bu komplekslerin tümü transmetalasyon yöntemi ile sentezlenmiş ve birçok spektroskopik ve analitik metodlarla karakterize edilmiş, antikanser aktivitelerinde ise umut verici sonuçlar bulunmuştur.



R: pentametil; *p*-siyano; *m*-metil
(XXVI)



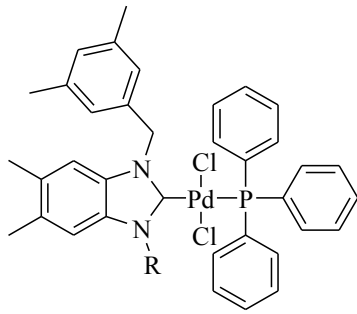
(XXVII)



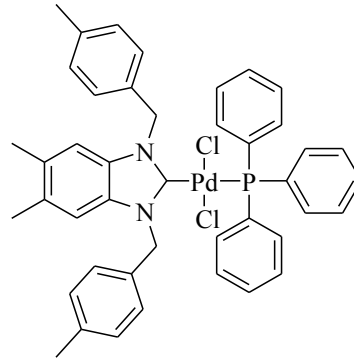
(XXVIII)

R: allil; bütıl

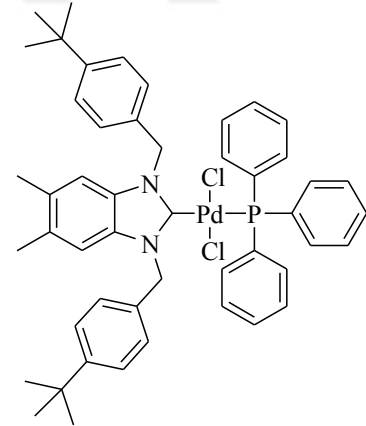
Son zamanlarda fosfin grubu taşıyan yeni bir seri Pd(II)-NHC kompleksleri (XXIX-XXXI) Boubakri ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş [122]. Bu büyük Pd(II)-NHC-PPh₃ kompleksleri bir seri gram-pozitif (*Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*) ve gram-negatif (*Salmonella Typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*) bakterileri üzerindeki biyolojik özellikleri incelenmiştir. Sonuçlar komplekslerin biyolojik aktivitelerinin orta ve yüksek derecelerde olduğunu göstermiştir. 155 numaralı kompleksin *M. Luteus*'a karşı diğerlerine göre en etkili olduğu görülmüş.



(XXIX)



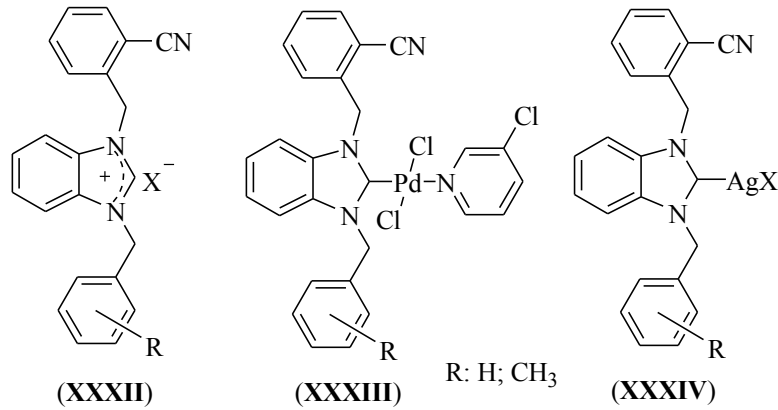
(XXX)



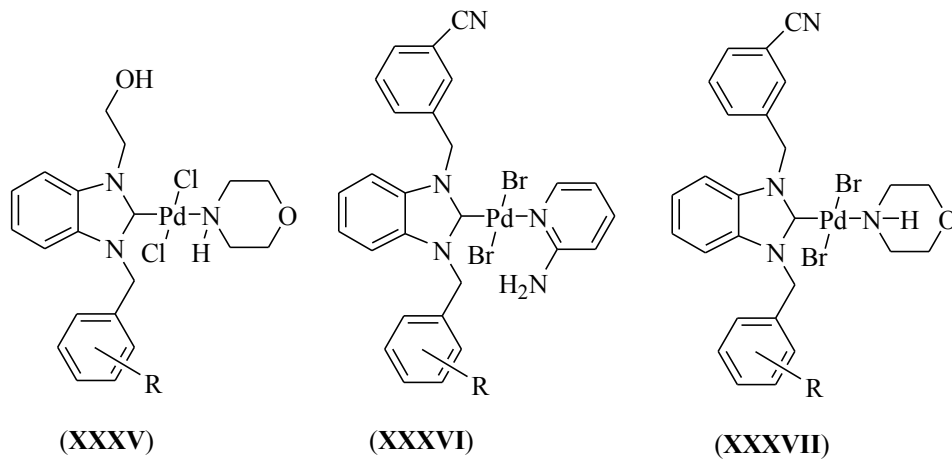
(XXXI)

R: 4-metilbenzil; 2-metilbenzil, 4-tertbutilbenzil

NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin medikal uygulamaları üzerinde sınırlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. 2-siyanobenzimidazol süstitüentli karben öncülleri (XXXII) NHC-Pd(II)-3-klorpiridin (XXXIII) ve NHC-Ag(I)X (XXXIV) komplekslerinin antikanser aktiviteleri incelenmiştir [26]. Bu çalışmada pentametilbenzil süstitüentli karben öncülü ve gümüş komplekslerinin antikanser aktivitelerinin daha yüksek oldukları görülmüştür.



Gök ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda, 2-Hidroksietil sübstitüentli NHC-Pd(II)-morfolin (XXXV) ve 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-2-aminopiridin (XXXVI) komplekslerinin enzim inhibisyon etkileri incelenmiştir [25]. Ayrıca 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd(II)-morfolin (XXXVII) komplekslerinin DNA bağlanma çalışmaları incelenmiştir [123].



Bu bileşiklerin, karbonik anhidraz (hCA I ve II) α -glikosidaz, butirilkinesteraz (BChE) ve asetilkolinesteraz (AChE) 'ye karşı inhibe edici etkileri açısından araştırılmıştır. Bu yeni Pd bazlı *N*-heterosiklik karben kompleksleri, BChE, α -glikozidaz, sitozolik karbonik anhidraz I ve II izoformlarının (hCA I ve II) ve AChE enzimlerine karşı iyi inhibitör etki göstermişlerdir. Bu bileşiklerin, önemli bir karbonhidrat hidrolize edici katalizör olan α -glikosidaz enziminin inhibe edilmesi, postprandiyal hiperglisemi ve postprandial glikoz miktarlarını baskılayarak hem diyabetin tedavisinde hem de önlenmesinde etkili olabilecekleri gösterilmiştir.

1.4. Çalışmanın Amacı

N-heterosiklik karbenler, singlet karbenlerden oluşan ve içerisinde azot atomu bulunduran heterosiklik bileşiklerdir. NHC'ler elektronik ve sterik olarak ayarlanabildiğinden periyodik tabloda yer alan geçiş metallerinin neredeyse tamamı ile kompleks oluşturabilmektedirler. Özellikle NHC'lerin metal-ligant bağının kuvvetli ve elektron yoğunluğunun fazla olması nedeniyle kimyasal tepkimelerdeki katalitik aktiviteleri dikkat çekmiştir. Ayrıca, NHC'lerin sentez kolaylığı, işlevselleştirilmesi, izolasyonunun basitliği ve çok çeşitli sert/yumuşak metal iyonlarıyla kompleksleşmesindeki başarısı, NHC'leri mükemmel ligandlar olarak önemini artırmaktadır.

2006 yılında, palladyum merkezine güçlü bir bağla bağlı NHC ligandına ilave ikinci bir lidandın bağlı olduğu NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (**II**) sentezlenmiştir Bu kompleksler son nesil katalizörleri olarak ön plana çıkmaktadır [91,92]. Pd-PEPPSI katalizörlerin daha yüksek katalitik aktivite göstermelerinin nedeni, katalitik çevrim esnasında, 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.

Son yıllarda NHC metal komplekslerinin katalitik aktivitelerinin incelenmesinin yanında medikal uygulamaları üzerinde de yoğun çalışmalar yapılmaktadır. İlaçların hedeflenen özelliklerinde, bileşimlerinde yer alan fonksiyonel grupların veya sistemlerin etkisi oldukça önem taşımaktadır. İlaçların yapısı ve etkinliği kapsamında, klasik beklentiler dâhil özel performans beklenen ilaçların başarısında yenilikçi fonksiyonel gruplar içeren moleküllerin önemi büyüktür. Piyasada var olan ilaçlardan daha etkili olabilecek ve yan etkisi düşük işlevsel grup içeren ilaç olma özelliği taşıyabilen bileşiklerin sentezlenmesi önemlidir.

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı bu çalışmada; 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli *N*-heterosiklik karben öncülleri (**1a-g**), bunlardan sentezlenen NHC-Pd(II)-3-klorpiridin kompleksleri (**2a-g**), NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (**3a-g**) sentezlenmesi. Bu komplekslerden trans ligand değişim yöntemi ile NHC-Pd-morfolin (**4a-e**), NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerin (**5a-d**) ve NHC-Pd(II)-(2aminopiridin) kompleksi (**6**) sentezlenmesi ve elde edilen bütün bileşiklerin yapılarının uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatılması amaçlanmıştır. (**1a-g**) bileşiklerinin enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi ve (**2a-g**)

komplekslerinin C-C eşleşme tepkimelerındaki katalitik aktivitelerinin incelenmesi bu tez çalışmasının ikinci amacını oluşturmaktadır.



2. MATERYAL VE YÖNTEM

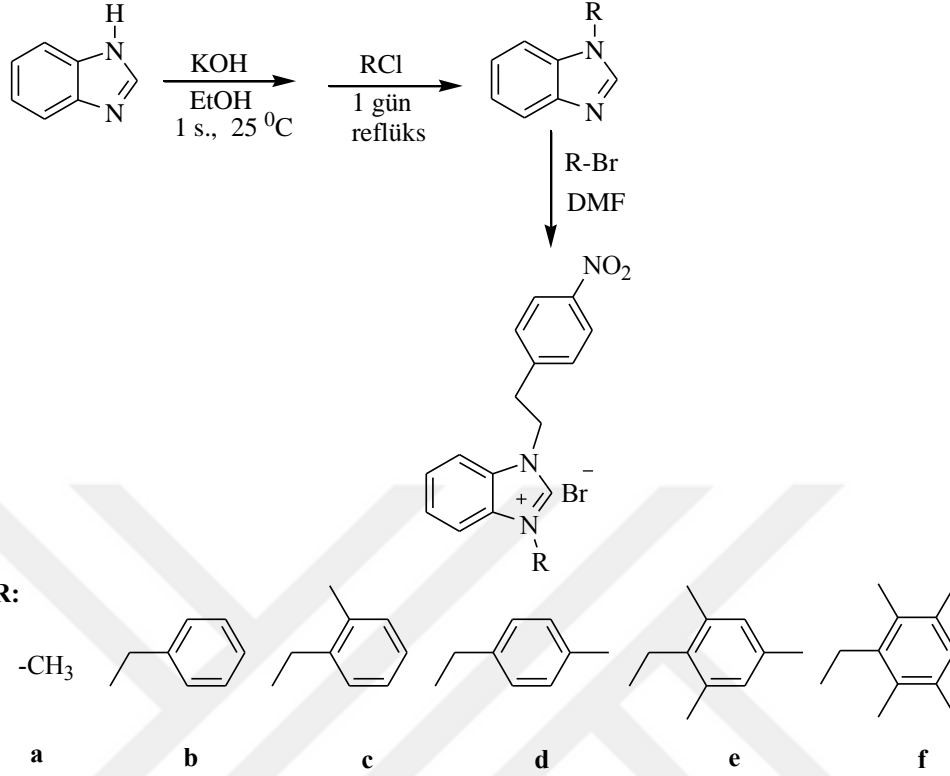
Bu tez kapsamında yapılan deneysel çalışmalarımızın büyük bir kısmı, sentezlenen maddelerin havanın nemi ve oksijene karşı hassas olabilecekleri göz önünde bulundurularak inert atmosferde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenden dolayı tepkimede kullanılan cam malzemeler tepkimeden önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırılarak kuru argon gazı ile doldurulmuştur. Deneylerde kullanılan çözücü ve reaktifler literatürde verilen yöntemlere göre inert ortamda kurutulmuş ve saflaştırılmıştır [124].

Deneylerde kullandığımız reaktiflerin bazıları laboratuvarında sentezlenmiş ve bazıları ticari olarak Aldrich, Merk ve Fluka firmalarından satın alınmıştır. Ticari olarak satın alınan kimyasallar; *o*-fenilendiamin, potasyum hidroksit, trifenilfosfin, 2-(4-nitrofenil)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, 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür, etil alkol, pentan, hekzan, dietil eter, diklorometan ve dimetilformamit.

Bu tez kapsamında yapılan çalışmada elde edilen bileşiklerin yapıları uygun spektroskopik cihazlar kullanılarak aydınlatılmıştır. NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Kataliz Müdürlüğüne bağlı laboratuvarında $CDCl_3$ ve $DMSO-d_6$ çözücüleri kullanılarak Bruker Ultra Shield 400 MHz spektroskopisinde alınmıştır. İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde FT-IR spektrumları $400-4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında Perkin Elmer Spectrum 100 spektrometresi kullanılarak alınmıştır. Element analizleri CHNS-932 LECO cihazında İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde (İBTAM) yapılmıştır. Erime noktaları, elektrotermal erime noktası tayin cihazı Electrothermal-9200 ile belirlenmiştir.

Tek kristal X-ışını kırınım verileri Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü tarafından Agilent Xcalibur Eos Difraktometre kullanılarak yapılmıştır. 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 toplanmıştır.

2.1. 1-Alkilbenzimidazollerin Sentezi



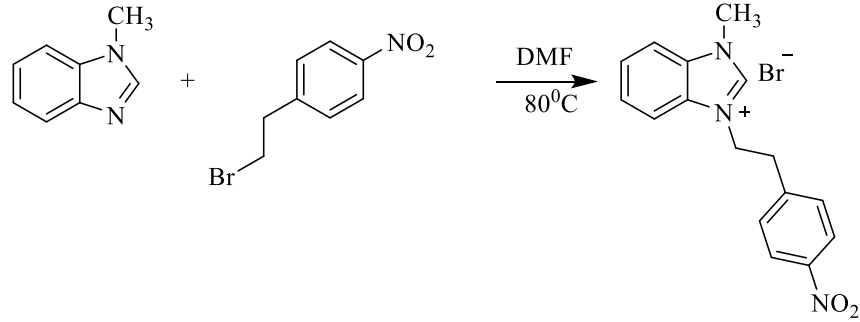
Şema 2.1. 1-Alkilbenzimidazollerin Sentezi.

Etil alkolde (25 mL) çözünen benzimidazol (10 g; 85 mmol) üzerine KOH (4.76 g; 85 mmol) ilave edilerek oda koşullarında 1 saat karıştırıldı. Tepkime karışımına alkil halojenür (85 mmol) ilave edilerek yağ banyosunda 1 gün reflüks edildi. Karışım soğutulurak çöken potasyum halojenür süzgeç kâğıdından süzüldü. Süzüntüdeki çözücü vakumda uçuruldu ve kalan kısım damıtılarak 1-alkilbenzimidazoller elde edildi.

2.2. 2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 1a-f

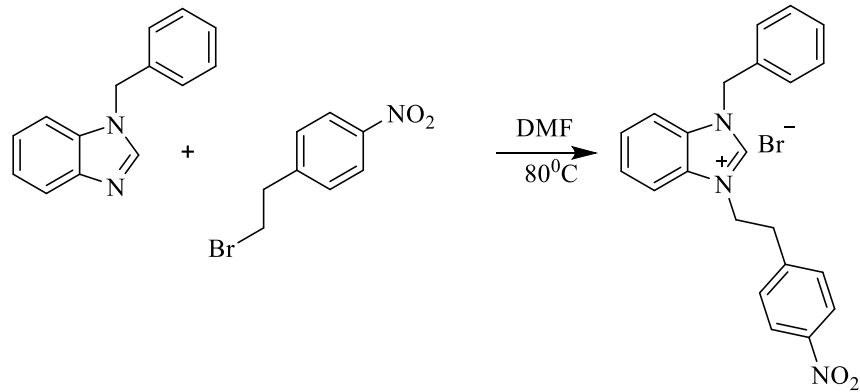
2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli yedi tane benzimidazolyum tuzları kuarternizasyon yöntemi ile 1-alkilbenzimidazol ve 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenzen'in tepkimesinden sentezlendi.

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



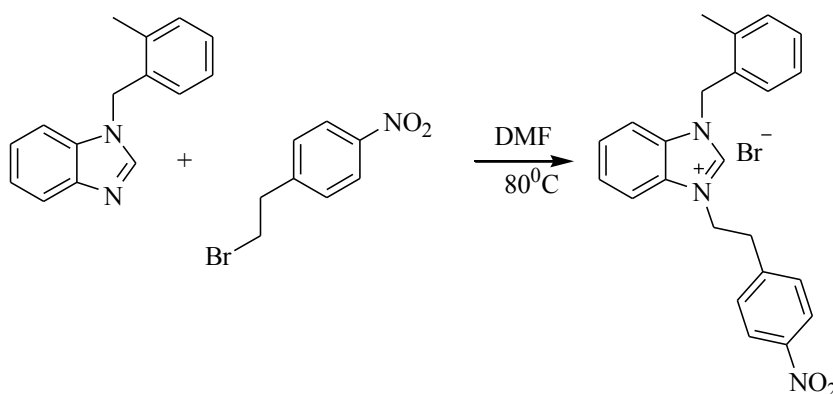
1-metilbenzimidazol (106 mg; 8 mmol) ve 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenzen (184 mg; 8 mmol) inert ortamda şilenge koyuldu. Tepkime karışımına inert ortamdayken DMF (5 ml) ilave edildi ve 24 saat 80 °C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda tepkime sonlandırıldı ve çözeltinin yarısı vakumda çekildi. Dietil eter ilave edilerek tuz çöktürüldü ve süzülerek dietil eter (2x20 mL) ile iki kez yıkanıp kurutuldu. Ham ürün etilalkol/eter karışımında kristallendirildi [63]. Verim: 229 mg (79 %); e.n.: 144-145 °C; ν_{CN} : 1568 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C: 53.05; H: 4.45; N: 11.60. Bulunan: C: 53.04; H: 4.46; N: 11.62.

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



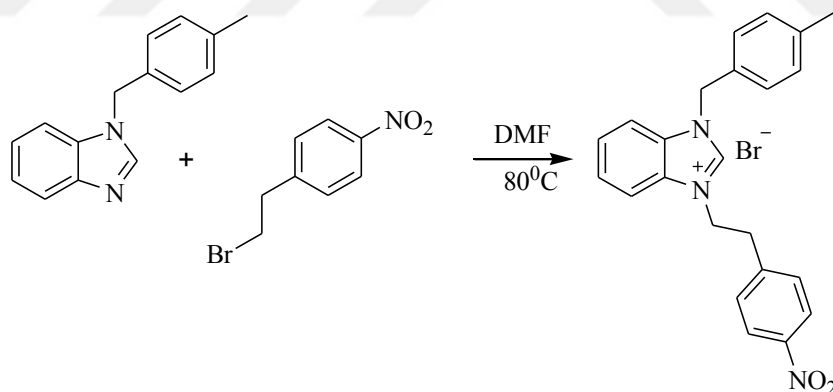
1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazolyum bromür, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-benzilbenzimidazol (125 mg; 6 mmol) ve 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenzen'den (137.5 mg; 6 mmol) sentezlendi. Verim: 232 mg (85 %); e.n: 281-282 °C; ν_{CN} : 1561 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C: 60.28; H: 4.60; N: 9.59. Bulunan: C: 60.20; H: 4.62; N: 9.60.

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



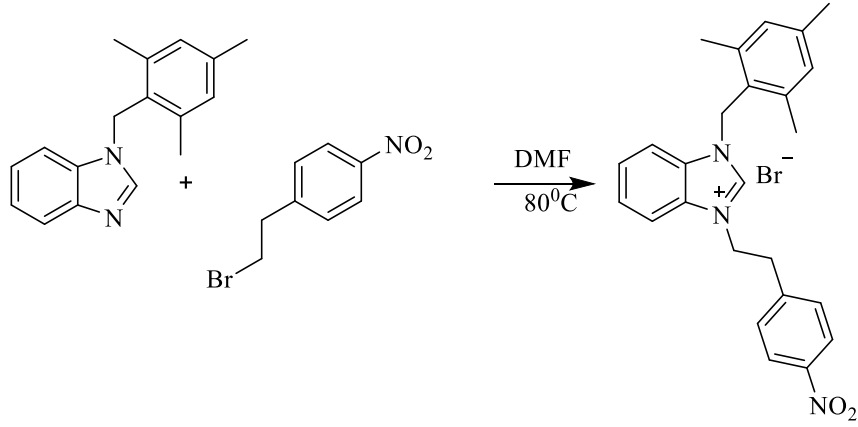
1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-metilbenzil)benzimidazol (133 mg; 6 mmol) ve 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenzen'den (137.5 mg; 6 mmol) sentezlendi. Verim: 225 mg (83 %). e.n.: 159-160 °C; ν_{CN} : 1562 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$ C: 61.07; H: 4.90; N: 9.29. Bulunan: C: 61.05; H: 4.89; N: 9.30.

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



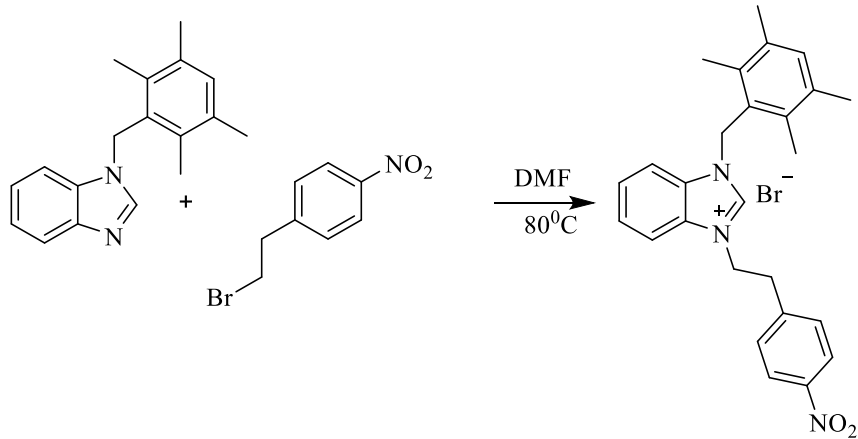
1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(4-metilbenzil)benzimidazol (133 mg; 6 mmol) ve 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenzen'den (137.5 mg; 6 mmol) sentezlendi. Verim: 234 mg (88 %). e.n.: 166-167 °C; ν_{CN} : 1559 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$; C: 61.07; H: 4.90; N: 9.29. Bulunan: C: 61.05; H: 4.91; N: 9.27.

2.2.5. 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1e



1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol (125 mg; 57 mmol) ve 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenzen'den (130.53 mg; 57 mmol) sentezlendi. Verim: 194 mg (81 %). e.n.: 174-175 °C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1560 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C: 62.50; H: 5.46; N: 8.75. Bulunan: C: 62.48; H: 5.48; N: 8.73.

2.2.6. 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1f

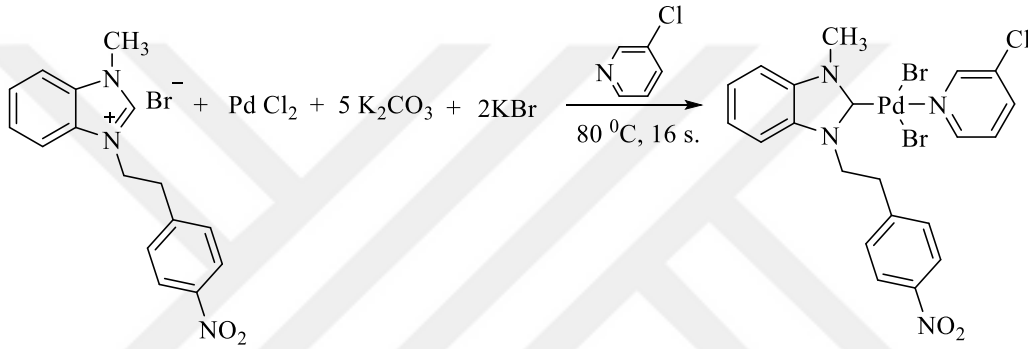


1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, **1a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol (132 mg; 5 mmol) ve 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenzen'den (114.5 mg; 5 mmol) sentezlendi. Verim: 212 mg (86 %). e.n.: 218-219 °C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1560 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_2$ C: 63.16; H: 5.71; N: 8.50. Bulunan: C: 63.15; H: 5.70; N: 8.50.

2.3. 2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Komplekslerinin Sentezi, 2a-f

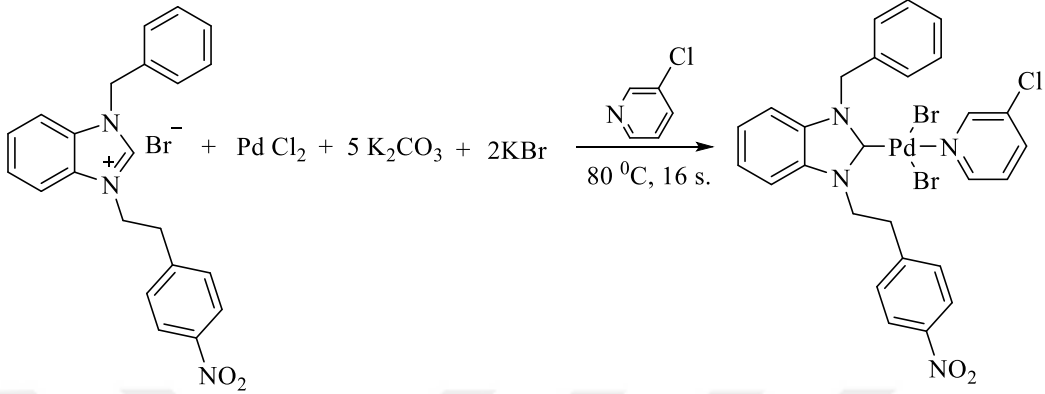
2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin kompleksleri (2a-f), karben öncülleri (1) PdCl₂, KBr, K₂CO₃ ve 3-klorpiridin tepkimesinden sentezlendi. Bu yöntem ile altı yeni Pd-PEPPSI kompleksleri elde edildi.

2.3.1. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), 2a



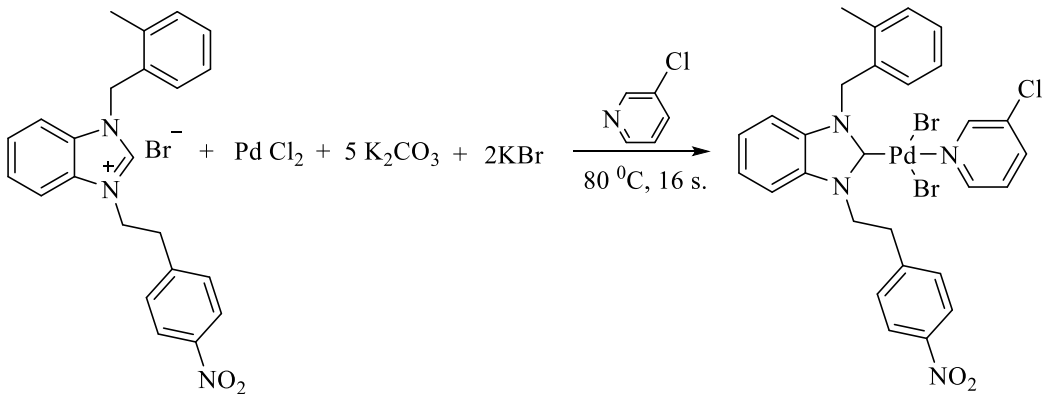
1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum bromür (0.25g, 0.69 mmol), PdCl₂ (0.123g; 0.69 mmol), K₂CO₃ (0.48g; 3.47 mmol) ve KBr (0.16 g; 1.39 mmol) 3-klorpiridin içerisinde (4 mL) 16 saat 80 °C sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda, vakumda 3-klorpiridin fazlası damıtılarak uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına diklorometan ilave edilerek silika jel üzerinden süzülde ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/*n*-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 82 (0.542 mg). e.n.: 230 °C bozundu; ν_{CN} : 1448 cm⁻¹. % Element Analizi; Hesaplanan: C₂₁H₁₉Br₂ClN₄O₂Pd: C: 38.15; H: 2.90; N: 8.48. Bulunan: C: 38.08; H: 9.93; N: 8.44.

2.3.2. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), 2b



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)-palladyum(II), **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-benzilbenzimidazolyum bromür (0.25 g; 0.57 mmol), PdCl₂ (0.1g; 0.57mmol) ve 3-klorpiridin'den (4 mL) sentezlendi. Verim: % 70 (0.516 g); e.n: 235 °C bozundu; ν_{CN} : 1452 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₇H₂₃Br₂ClN₄O₂Pd: C: 43.99; H: 3.14; N: 7.60. Bulunan: C: 43.93; H: 3.17; N: 7.63.

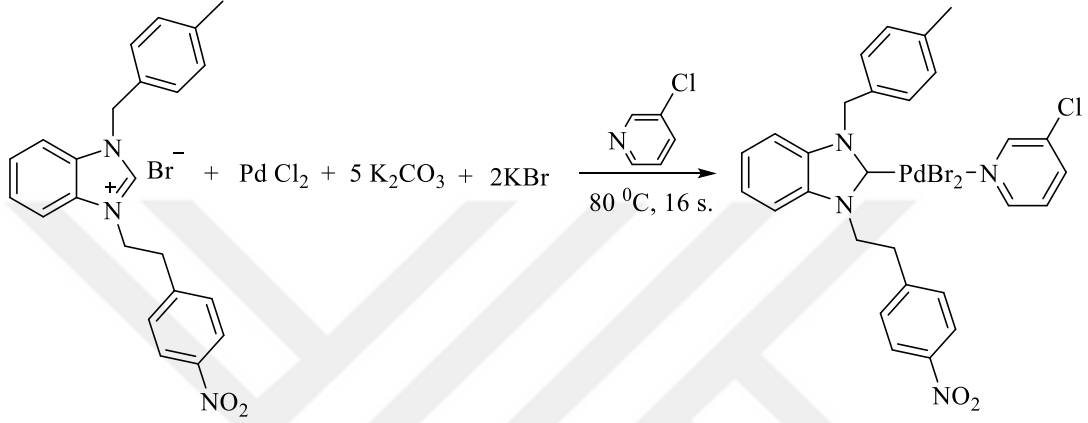
2.3.3. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), 2c



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.200 g; 0.44 mmol), PdCl₂ (0.08 g; 0.44 mmol)

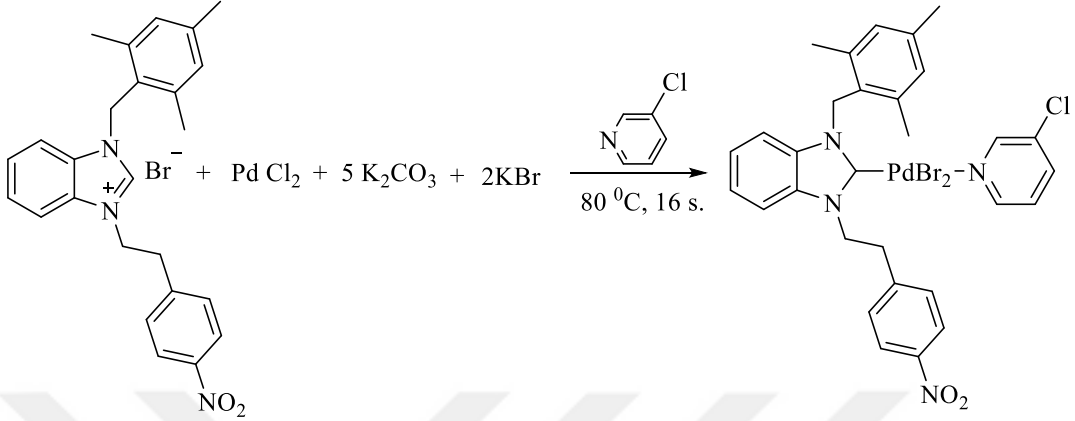
ve 3-klorpiridin'den (4mL) sentezlendi. Verim: % 65 (0.480 g); e.n: 244 °C; $\nu_{(CN)}$: 1441 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Pd}$: C: 44.77; H: 3.35; N: 7.46. Bulunan: C: 44.81; H: 3.33; N: 7.48.

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



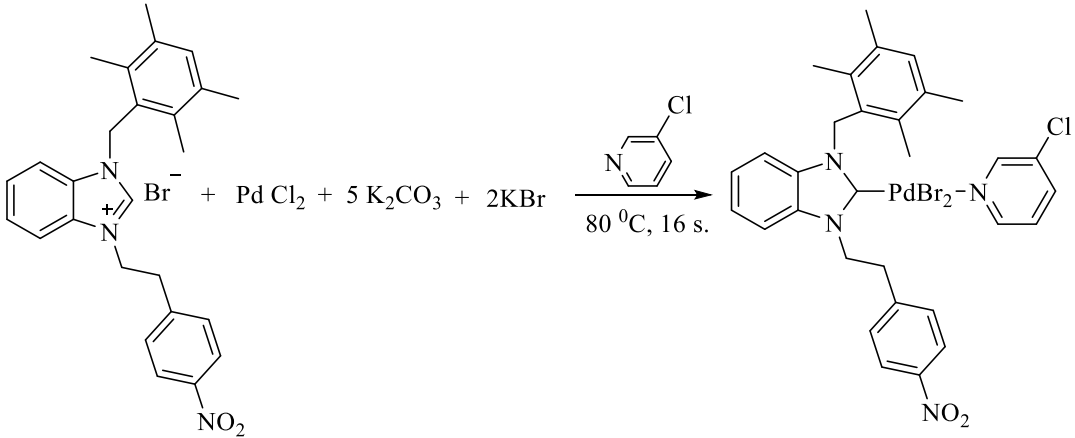
Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), **2a** bileşigine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.25 g; 0.55 mmol), PdCl_2 (0.09 g; 0.55 mmol) ve 3-klorpiridin'den (4 mL) sentezlendi. Verim: % 62 (0.466 g); e.n: 195°C bozundu; $\nu_{(CN)}$: 1434cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Pd}$: C: 44.77; H: 3.35; N: 7.46. Bulunan: C: 44.73; H: 3.39; N: 7.50.

2.3.5. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), 2e



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.25 g; 0.52 mmol), PdCl₂ (0.09 g; 0.52 mmol) ve 3-klorpiridin'den (4 mL) sentezlendi. Verim: % 67 (0.552 g); e.n: 240 °C bozundu; $\nu_{(CN)}$: 1442 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₃₀H₂₉Br₂ClN₄O₂Pd: C: 46.24; H: 3.75; N: 7.19. Bulunan: C: 46.19; H: 3.78; N: 7.24.

2.3.6. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), 2f



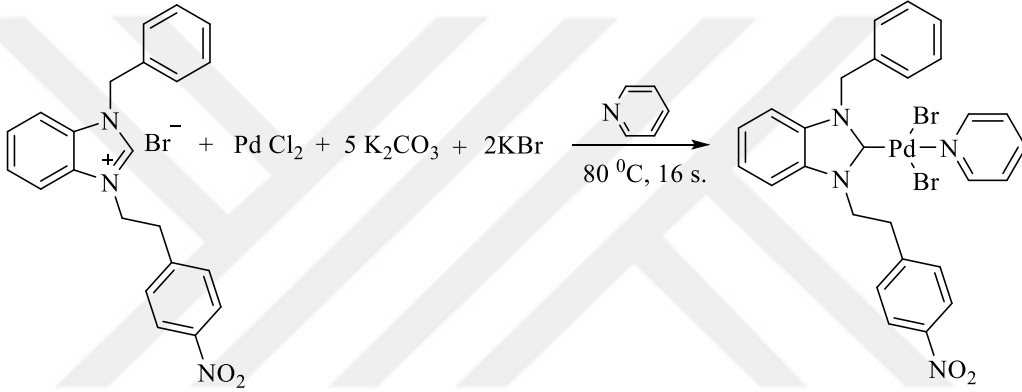
Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(3-klorpiridin)palladyum(II), **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.25 g. 0.5 mmol), PdCl₂ (0.5 g, 0.5 mmol) ve 3-klorpiridin'den (4 mL) sentezlendi. Verim: % 60 (0.476 g); e.n: 260 °C

bozundu ; ν_{CN} : 1438 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Pd}$: C: 46.94; H: 4.24; N: 7.06. Bulunan: C: 46.91; H: 4.26; N: 7.08.

2.4. 2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin Komplekslerinin Sentezi, 3

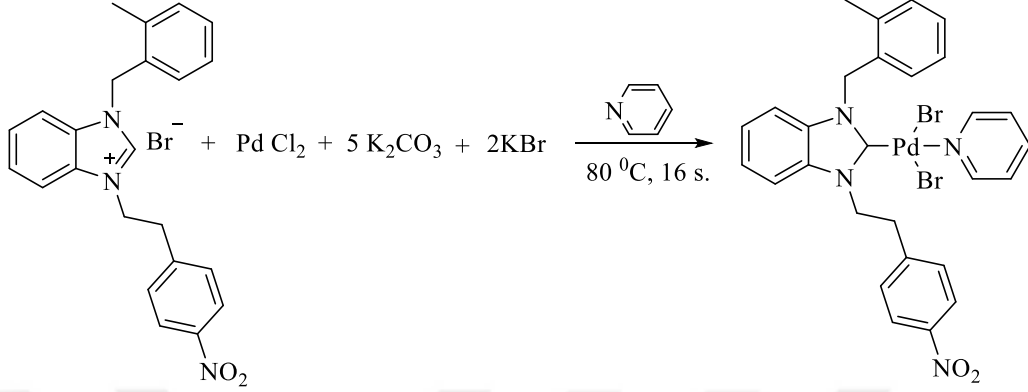
2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri, karben öncülleri (2) PdCl_2 , KBr ve K_2CO_3 'ün piridin içerisinde tepkimesinden sentezlendi. Bu yöntemle beş tane yeni Pd-PEPPSI kompleksi elde edildi.

2.4.1. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}piridin-palladyum(II), 3a



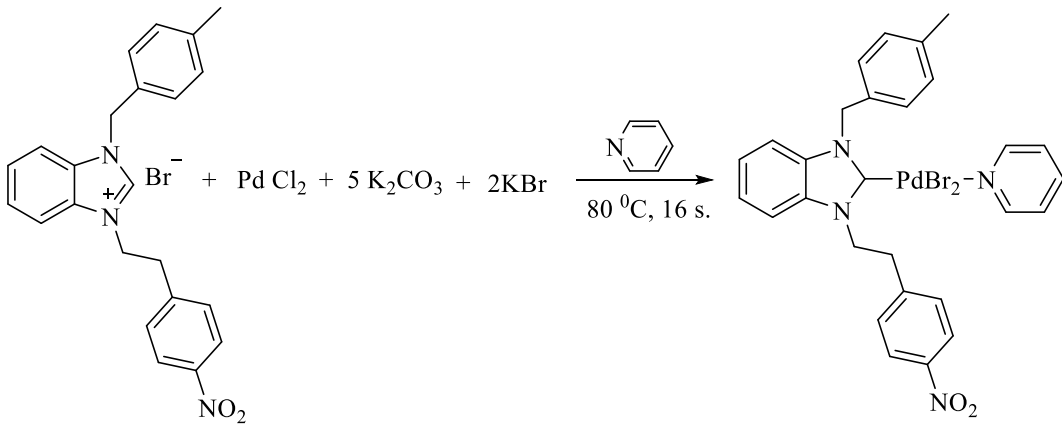
1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazolyum bromür (0.14 g, 0.33 mmol), PdCl_2 (0.058 g, 0.33 mmol), K_2CO_3 (0.23 g, 0.33 mmol) ve KBr (0.74 g, 0.66 mmol) piridin içerisinde (4 mL) 16 saat $80 \text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda, vakumda piridin fazlası damıtılarak uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına diklorometan ilave edilerek silika jel üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/*n*-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 82 (190 mg). e.n: $245 \text{ }^\circ\text{C}$ bozundu; ν_{CN} : 1464 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$: C: 46.15; H: 3.44; N: 7.97. Bulunan: C: 46.13; H: 3.50; N: 7.94.

2.4.2. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II), 3b



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II), **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.15 g, 0.33 mmol), PdCl₂ (0.058 g, 0.33 mmol), K₂CO₃ (0.23 g, 0.33 mmol) ve piridin'den (4 mL) sentezlendi. Verim: % 90 (213 mg). e.n: 245 °C bozundu; ν_{CN} : 1472 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₈H₂₇Br₂N₄O₂Pd: C: 46.92; H: 3.66; N: 7.82. Bulunan: C: 46.87; H: 3.71; N: 7.85.

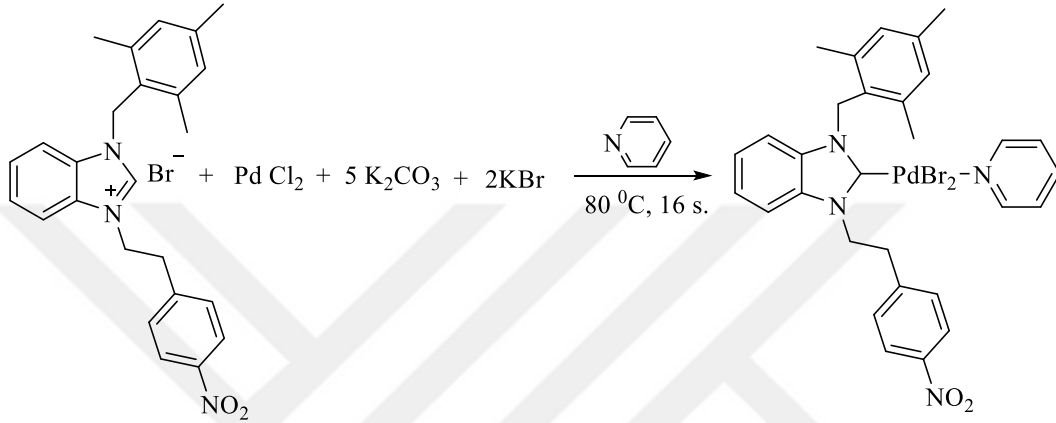
2.4.3. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II), 3c



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridin palladyum(II), **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.25 g, 0.59 mmol), PdCl₂ (0.1 g, 0.59 mmol) ve

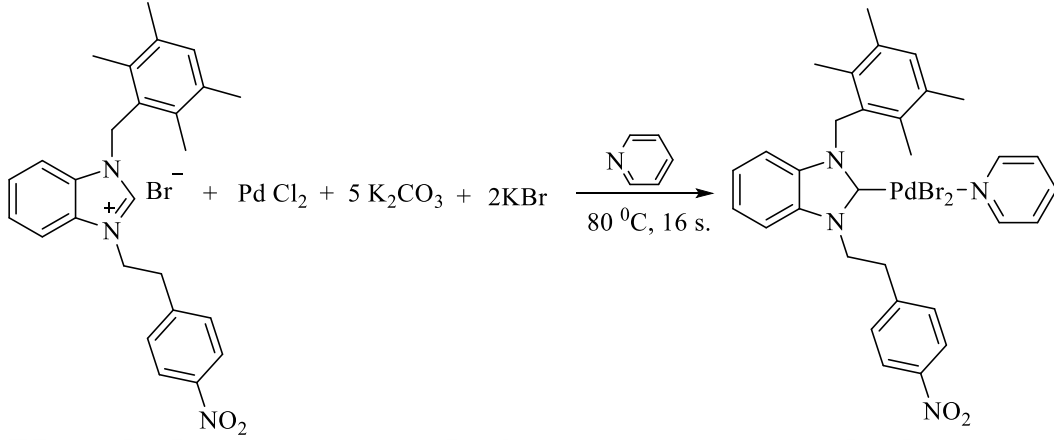
piridin'den (4 mL) sentezlendi. Verim: % 75 (178 mg); e.n: 240 °C bozundu ; ν_{CN} : 1456 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$: C: 46.92; H: 3.66; N: 7.82. Bulunan: C: 46.88; H: 3.72; N: 7.84.

2.4.4. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}-piridinpalladyum(II), 3d



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden} piridinpalladyum(II), **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.25 g, 0.52 mmol), PdCl_2 (0.092 g, 0.52 mmol) ve piridin'den (4 mL) sentezlendi. Verim: % 50 (194 mg); e.n: 265 °C bozundu; ν_{CN} : 1446 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$: C: 48.38; H: 4.06; N: 7.52. Bulunan: C: 48.36; H: 4.12; N: 7.54.

2.4.5. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II), 3e

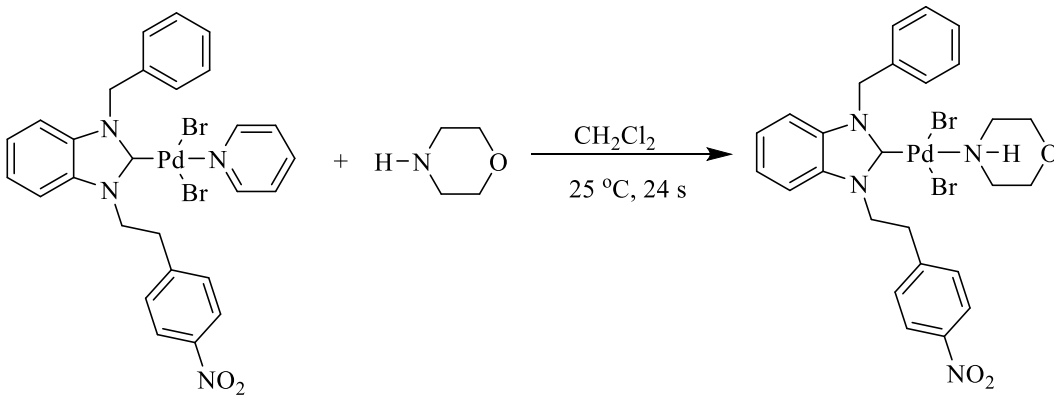


Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II), **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.2 g, 0.40 mmol), PdCl_2 (0.07 g, 0.40 mmol) ve piridin'den (3 mL) sentezlendi. Verim: % 69 (210 mg); e.n: 253°C bozundu; ν_{CN} : 1445 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$: C 49.07; H: 4.25; N: 7.38. Bulunan: C: 49.04; H: 4.30; N: 7.41.

2.5. 2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd-morfin Komplekslerinin Sentezi, 4a-e

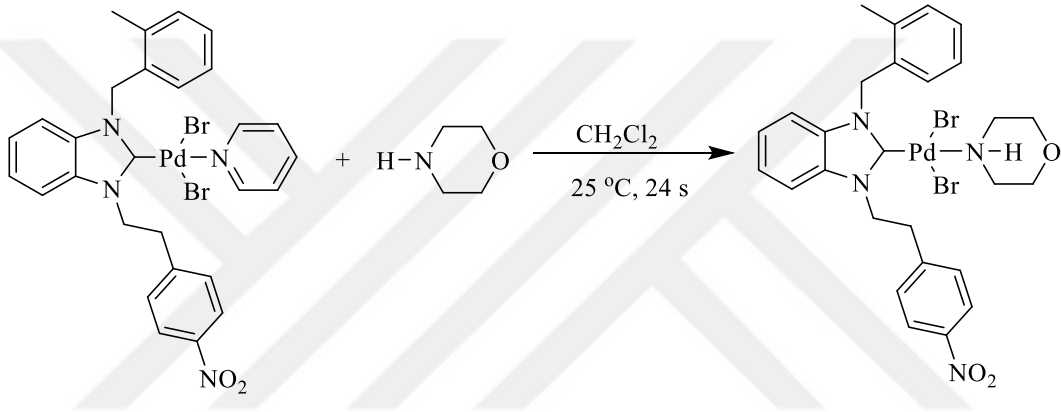
2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-morfin kompleksleri trans ligand değişim yöntemi ile NHC-Pd-piridin ve morfolin'in tepkimesinden sentezlendi.

2.5.1. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}morfolin palladyum(II), 4a



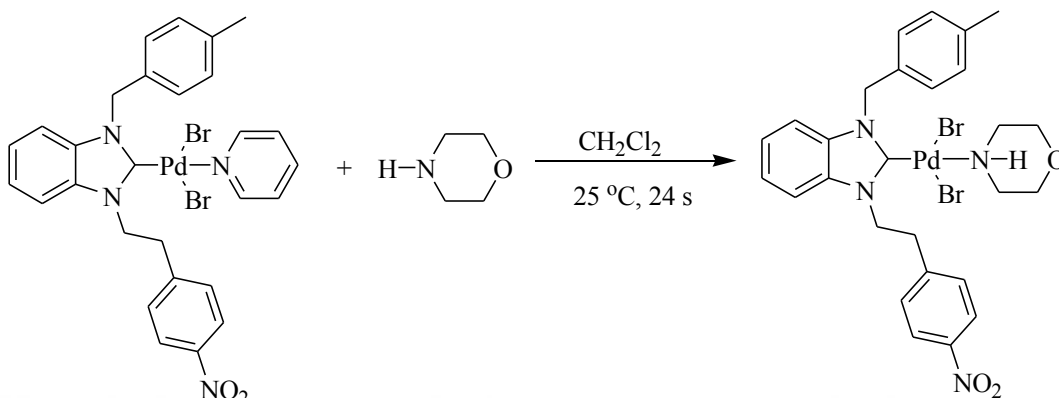
Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum (II) (0.25 mmol) diklormetanda (20 mL) çözüldü ve çözeltiliye morfolin (0.35 mmol) ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda çözgen vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklormetan/n-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: 81% (288 mg.). e.n:210 °C; $\nu_{\text{(NH)}}$: 3220 cm^{-1} . Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OPd}$: C: 43.94; H: 3.97; N: 8.87. Bulunan: C: 43.97; H: 3.92; N: 8.90.

2.5.2. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}morfolinpalladyum(II), 4b



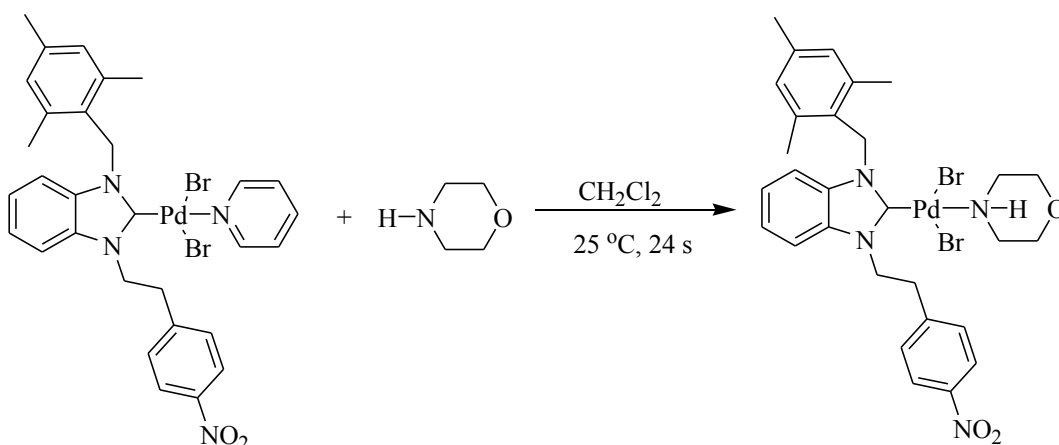
Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}morfolin-palladyum(II), **4a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II) (0.25 mmol) ve morfolin'den (0.35 mmol) sentezlendi. Verim: 78 % (140 mg.). e.n: 238 °C; $\nu_{\text{(CN-benzimidazole)}}$: 1435 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(NH)}}$: 3220 cm^{-1} . % Elementel Analiz: Hesaplanan: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OPd}$. C: 44.74; H: 4.17; N: 7.73. Bulunan: C: 44.80; H: 4.11; N: 7.75.

2.5.3. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}-morfolinpalladyum(II), 4c



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}morfolin-palladyum(II), **4a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II) (0.25 mmol) ve morfolin'den (0.35 mmol) sentezlendi. Verim: %75 (136 mg.). e.n: 184 °C bozundu; $\nu_{(\text{CN-benzimidazole})}$: 1436 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{NH})}$: 3255 cm^{-1} . % Elementel Analiz: Hesaplanan: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OPd}$. C: 44.74; H: 4.17; N: 7.73. Bulunan: C: 44.72; H: 4.21; N: 7.76.

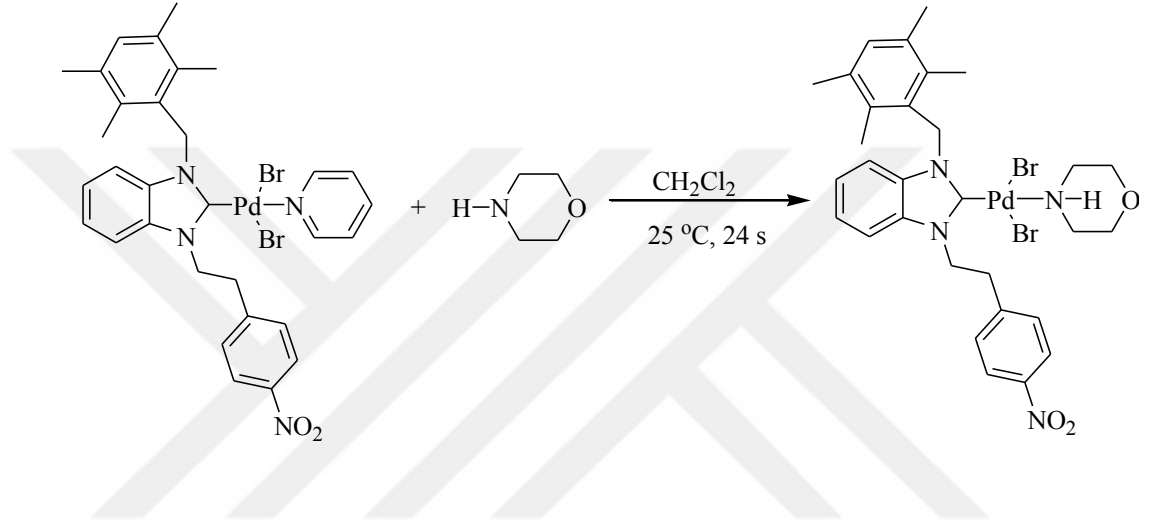
2.5.4. Dibromo{1-[(2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}morfolinpalladyum(II), 4d



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}morfolin-palladyum(II), **4a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-

(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II) (0.25 mmol) ve morfolin'den (0.35 mmol) sentezlendi. Verim: 72 % (136 mg.). e.n: 242 °C bozundu; $\nu_{\text{CN-benzimidazole}}$: 1441 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(NH)}}$: 3271 cm^{-1} . % Elementel Analiz: Hesaplanan: $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OPd}$: C: 46.27; H: 4.55; N: 7.44. Bulunan: C: 46.30; H: 4.51; N: 7.46.

2.5.5. Dibromo[1-(2-(4-nitrofenil)etil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinpalladyum(II), 4e

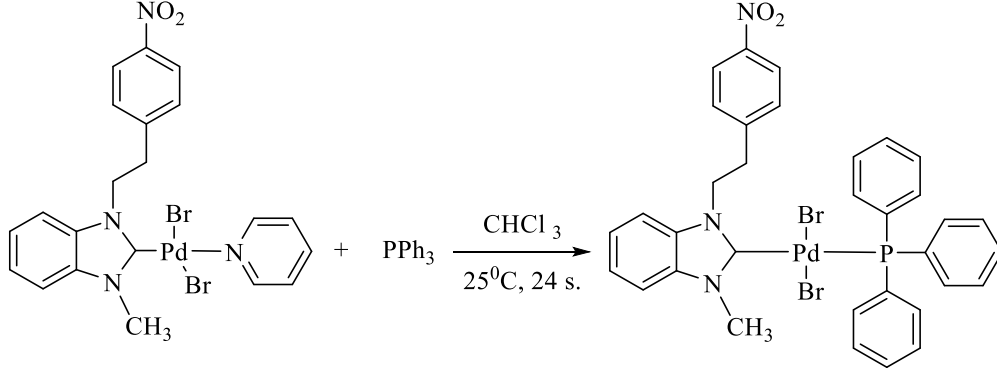


Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden} morfolinpalladyum(II), **4a** bileşğine benzer yöntemle dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II) (0.25 mmol) ve morfolin'den (0.25 mmol) sentezlendi. Verim: 80% (153 mg.). e.n.:259 °C bozundu; $\nu_{\text{CN-benzimidazole}}$: 1397 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(NH)}}$: 3211 cm^{-1} . Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OPd}$: C: 46.99; H: 4.73; N: 7.31. Bulunan: C: 47.02; H: 4.69; N: 7.34.

2.6. 2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ Komplekslerinin Sentezi, 5

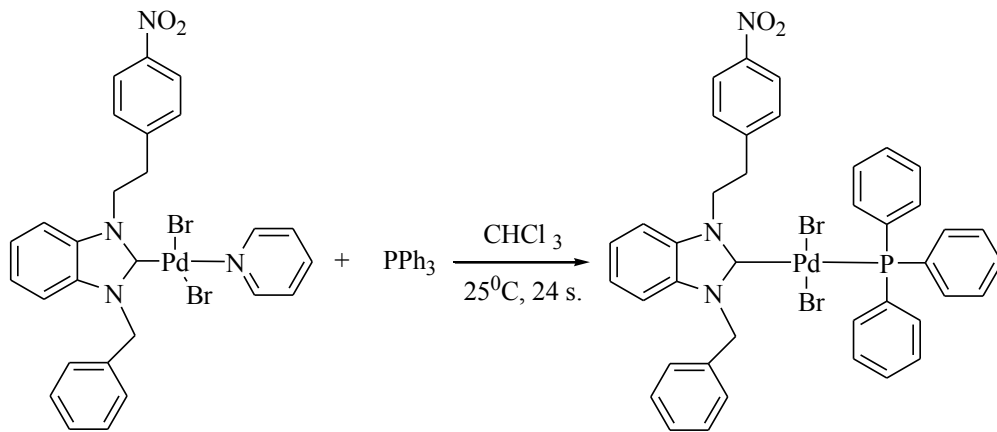
2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd(II)-fosfin kompleksleri, NHC-Pd-piridin ve PPh₃'den trans ligand değişim yöntemi ile sentezlendi. Bu yöntemle dört yeni kompleks elde edildi.

2.6.1. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}trifenilfosfinpalladyum(II) 5a



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum (II) (0.2 mmol) ve PPh₃ (0.2 mmol) kloroform içerisinde (20 ml) 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda, çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/n-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: 81% (131 mg.); e.n: 215 °C; $\nu_{(CN)}$: 1413 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₃₄H₃₀Br₂N₃O₂PPd: C: 50.43; H: 3.73; N: 5.19. Bulunan: C: 50.45; H: 3.69; N: 5.21.

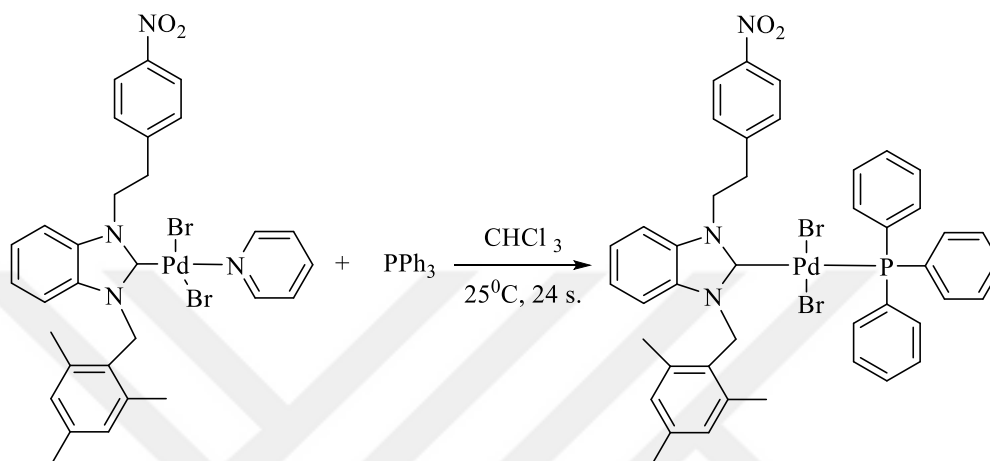
2.6.2. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}trifenilfosfinpalladyum(II) 5b



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}trifenilfosfinpalladyum(II), 5a bileşiğine benzer yöntemle dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-

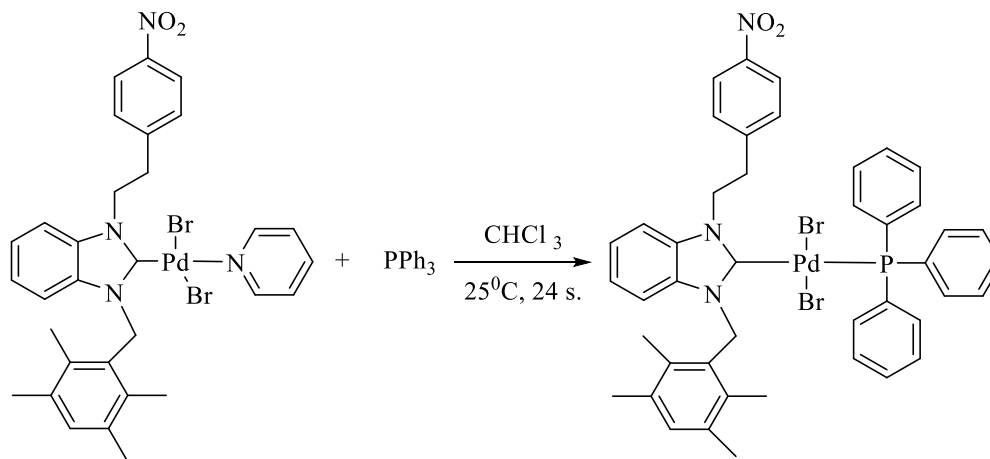
benzilbenzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II) (0.2 mmol) ve PPh₃'den (0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 80 (140 mg).

2.6.3. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}trifenilfosfinpalladyum(II) 5c



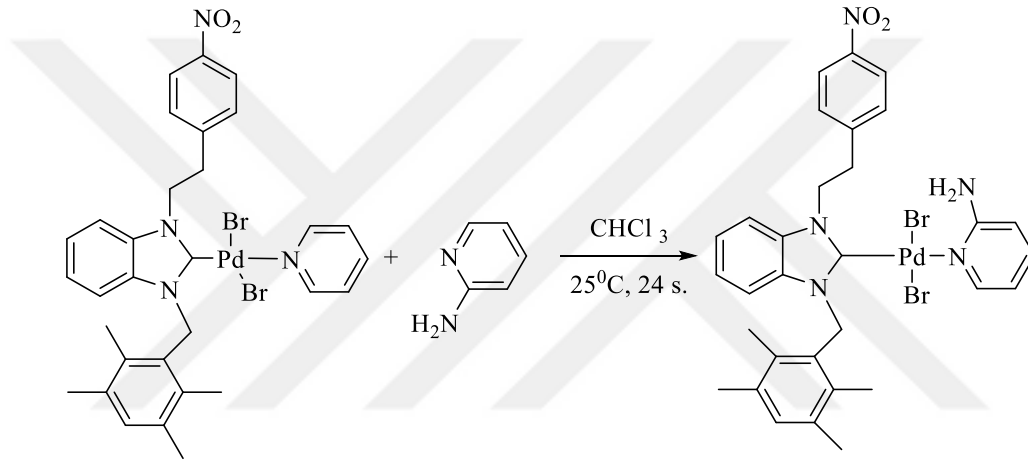
Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}trifenilfosfinpalladyum(II), **5a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II) (0.2 mmol) ve PPh₃'den (0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 82 (152 mg); e.n: 212-214 °C; ν_{CN} : 1435 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₄₃H₄₀Br₂N₃O₂PPd: C: 55.65; H: 4.34; N: 4.53. Bulunan: C: 55.62; H: 4.38; N: 4.55.

2.6.4. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}trifenilfosfinpalladyum(II), 5d



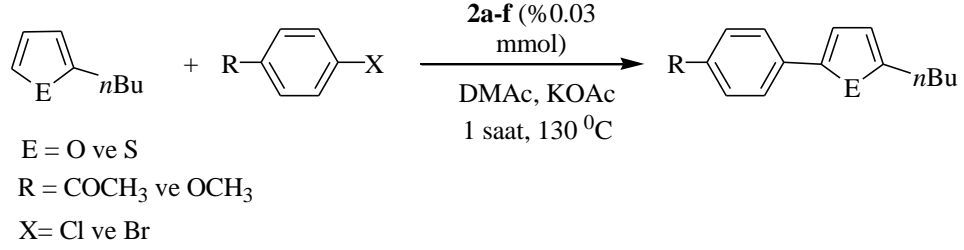
Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden} trifenilfosfinpalladyum(II), **5a** bileşigine benzer yöntemle dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II) (0.2 mmol) ve PPh₃'den (0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 79 (149 mg); e.n: 203-205 °C; $\nu_{(CN)}$: 1445 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₄₄H₄₂Br₂N₃O₂PPd: C:56.10; H:4.49; N:4.46. Bulunan: C:56.08; H: 4.53; N: 4.44.

2.7. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}-2-aminopiridinpalladyum(II), **6**



Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II) (0.2 mmol) ve 2-aminopiridin (0.2 mmol) kloroform içerisinde (20 ml) 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda, çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan/dieterler karışımında kristallendirildi. Verim: %76 (118 mg). m.p.: 207-208 °C. $\nu_{(CN \text{ for } 2-C)}$: 1447 cm⁻¹; $\nu_{(CN \text{ for } \text{amino})}$: 1628 cm⁻¹; $\nu_{(NH)}$: 3319 cm⁻¹. % Element Analiz: Hesaplanan: C₃₁H₃₃Br₂N₅O₂Pd: C: 48.11; H: 4.30; N: 9.05. Bulunan: C: 48.14; H: 4.26; N: 9.03.

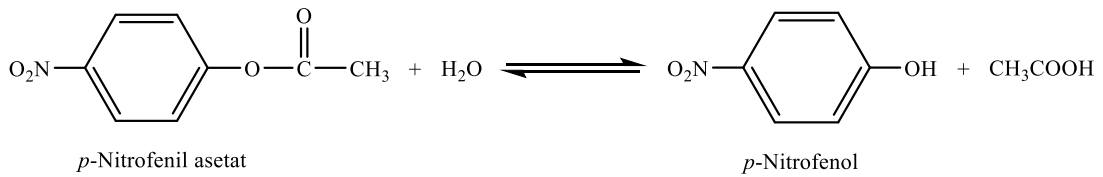
2.8. Direkt Arilasyon Tepkimeleri



2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC-Pd-(3-klorpiridin) komplekslerinin (**2a-f**) direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelendi. Havası boşaltılmış şilenk tüpünün içerisine NHC-Pd-(3-klorpiridin) (0,006 mmol), aril bromür (0,20 mmol), 4-*n*-bütiltiyofen (veya 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 ¹H NMR ile yapıldı.

2.9. Karbonik Anhidraz Enziminin Aktivite Tayini

Karbonik anhidrazın esteraz aktivitesine sahip olması temeline dayanmaktadır. Bu yöntemin prensibi kısaca şöyledir: Karbonik anhidrazın substrat olarak kullanılan *p*-nitrofenilasetatı 348 nm’de absorpsiyon veren *p*-nitrofenol veya *p*-nitrofenolata hidroliz etmektedir [125]. Tepkime mekanizması aşağıda verildiği gibidir.



348 nm’de hem *p*-nitrofenol hemde *p*-nitrofenolat aynı absorpsiyon vermektedir. Yani fenol grubundaki H⁺ iyonunun ayrışıp ya da ayrışmaması ölçümü etkilememektedir [126]. Bu dalga boyunda 1 mL’lik kuvarz küvetler kullanılarak ölçülen aktivite tayini işlemleri için tepkime karışımını oluşturan maddelerin ortama katılım sırasına göre aşağıdaki prosedür uygulandı (Çizelge 2.1).

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

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

2.10. Asetilkolinesteraz Enziminin Aktivite Tayini

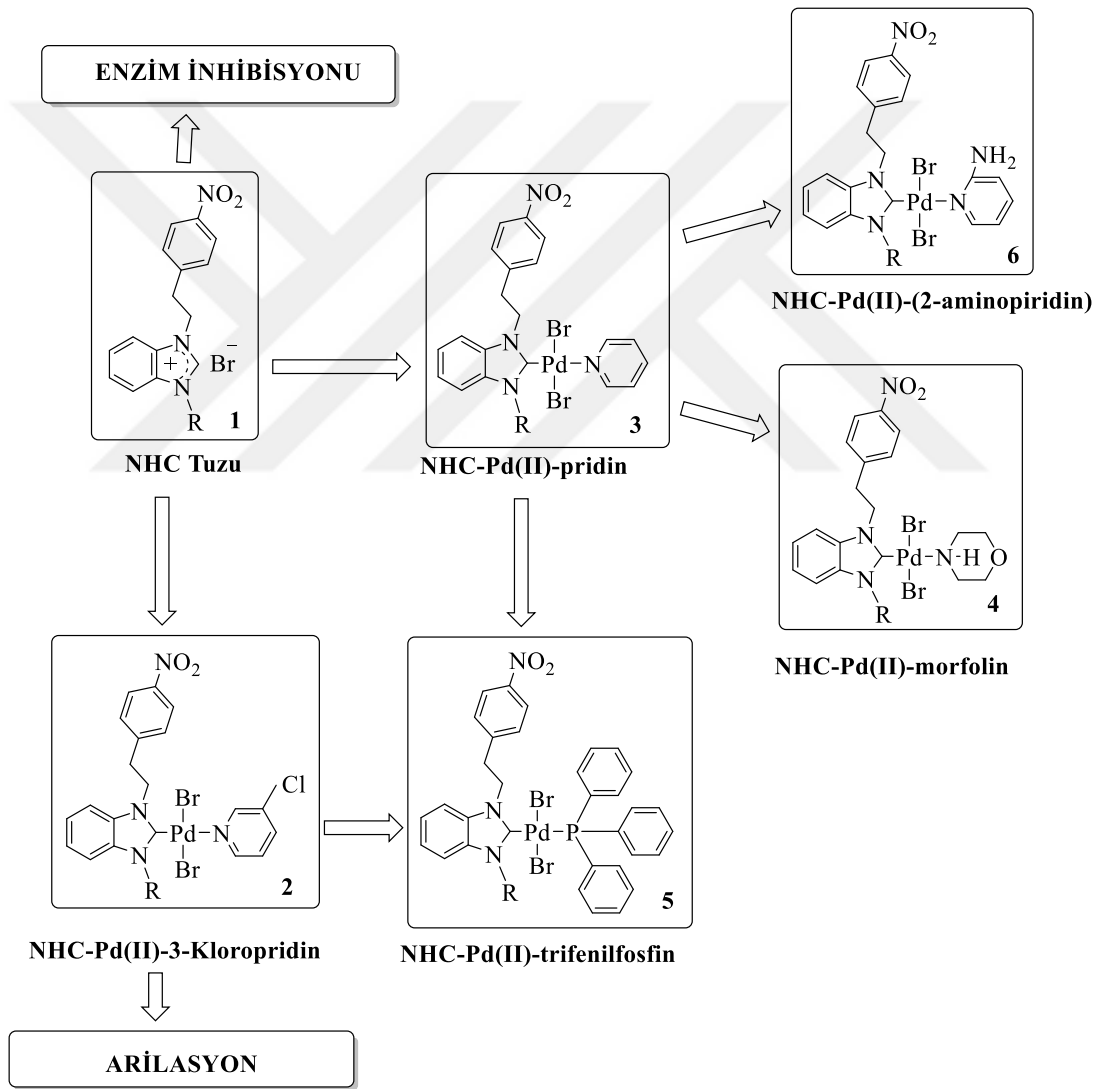
Komplekslerin asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki etkisi, Ellman metoduna [127] göre araştırıldı. Bu amaçla IC₅₀ ve K_i değerleri bulundu ve inhibisyon türleri belirlendi. Bu metodun esası ise şu şekilde açıklanabilir: Kolinesterazlar, asetilkolinin tiyokolin ve asetata parçalanması tepkimesini katalizlerler. Ürün olarak açığa çıkan tiyokolin ve DTNB'nin tepkimeuyla oluşan sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit oluşturur. Meydana gelen bileşik renk 412 nm'de absorbanı vermektir. Örnek ve kör küvetlerinin 412 nm dalga boyunda ve 5 dakika boyunca absorbanları ölçüldü.

2.11. Tek Kristal X-ışını Kırınım Çalışmaları

Tek kristal X-ışını kırınım verileri oda sıcaklığında Crys AlisPro yazılımı ile grafit-monokromasyonlu Mo-K α radyasyonu ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) kullanan bir Eos-CCD dedektörü ile bir Rigaku-Oxford Xcalibur kırınım ölçerinde toplandı. Veri azaltma ve analitik soğurma düzeltmesi CrysAlisPro programı ile gerçekleştirildi. OLEX2'i [128] kullanarak yapı SHELXT [129] ile doğrudan yöntemlerle çözülmüş ve SHELXL'deki F2 [130] üzerinde tam matris en küçük karelerle rafine edildi. Anizotropik termal parametreler hidrojen olmayan tüm atomlara uygulandı.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Endüstrisinde kimyasal madde üretimi için kullanılan proseslerin % 80'lik kısmında en az bir basamakta katalizöre ihtiyaç duyulmaktadır [131]. NHC'lerin geçiş metalleri ile yaptıkları komplekslerin katalitik alandaki başarısı; metal ile karben karbonu arasındaki güçlü bağ oluşturması nedeniyle katalizörün karalılığının artmasına ve ligandın metal merkezi üzerindeki sterik ve elektronik etkisi ile aktivitesini arttırmasına bağlıdır. Birçok NHC ligantların ve NHC-metal kompleksleri güçlü biyolojik aktiviteleri ve düşük yan etkilerinden dolayı tıpta metaloilaçlar olarak ön plana çıkmaktadır.



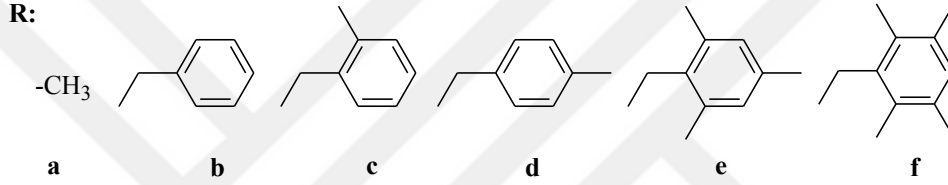
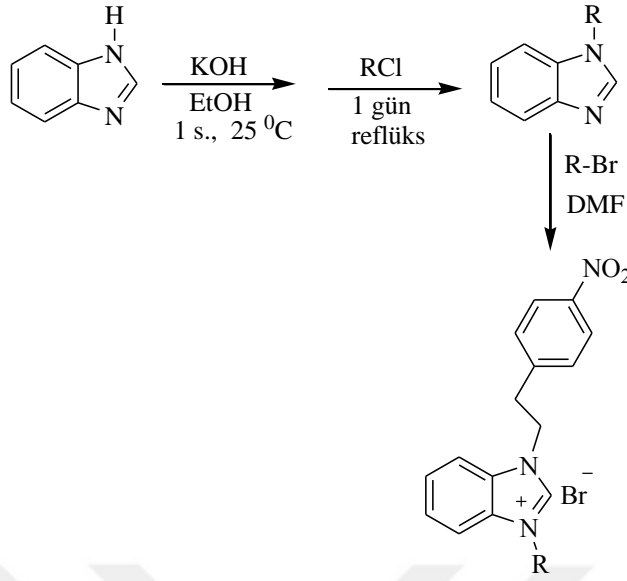
Şema 3.1. 2-(4-nitrofenil)etil sübtitüentli NHC ve Pd kompleksleri ve uygulama alanları.

Belirtilen nedenlerden dolayı tez kapsamında yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar sekiz bir başlık altında özetlenebilir:

- 1 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**1a-f**) sentezi ve karakterizasyonu.
- 2 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-(3-klorpiridin) (**2a-f**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 3 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-piridin (**3**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 4 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-2-morfolin (**4**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 5 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-trifenilfosfin (**5**) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu
- 6 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-2-aminopiridin (**6**) kompleksinin sentezi ve karakterizasyonu
- 7 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-(3-klorpiridin) (**2**) komplekslerinin doğrudan arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktivitenin incelenmesi
- 8 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**1a-f**) enzim inhibisyonu aktivitelerinin incelenmesi

3.1. 2-(4-Nitrofenil)etil Sübstitüentli Benzimidazolyum Tuzlarının, **1a-f**

Benzimidazolyum tuzlarının sentezi için ilk olarak *N*-alkilbenzimidazoller sentezlendi. Benzimidazol türevleri, çeşitli alkil halojenürler (metil iyodür, benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2,4,6-trimetilbenzil klorür ve 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorür) ile benzimidazol'un bazik ortamda etkileştirilmesinden sentezlendi. 1-alkilbenzimidazol ile 2-(4-nitrofenil)etil bromürün tepkimesinden 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzları (**1a-f**) elde edildi (Şema 3.2). Karben öncülü ve enzim inhibisyon etkilerinin incelenmesi için sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. **1a** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Şekil 3.1'de verilmiştir. Ayrıca sentezlenen **1d**'nin yapıyı tek X-kristal kırınımı ile aydınlatılmıştır.



Şema 3.2. 2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli benzimidazolyum tuzları ve sentezi.

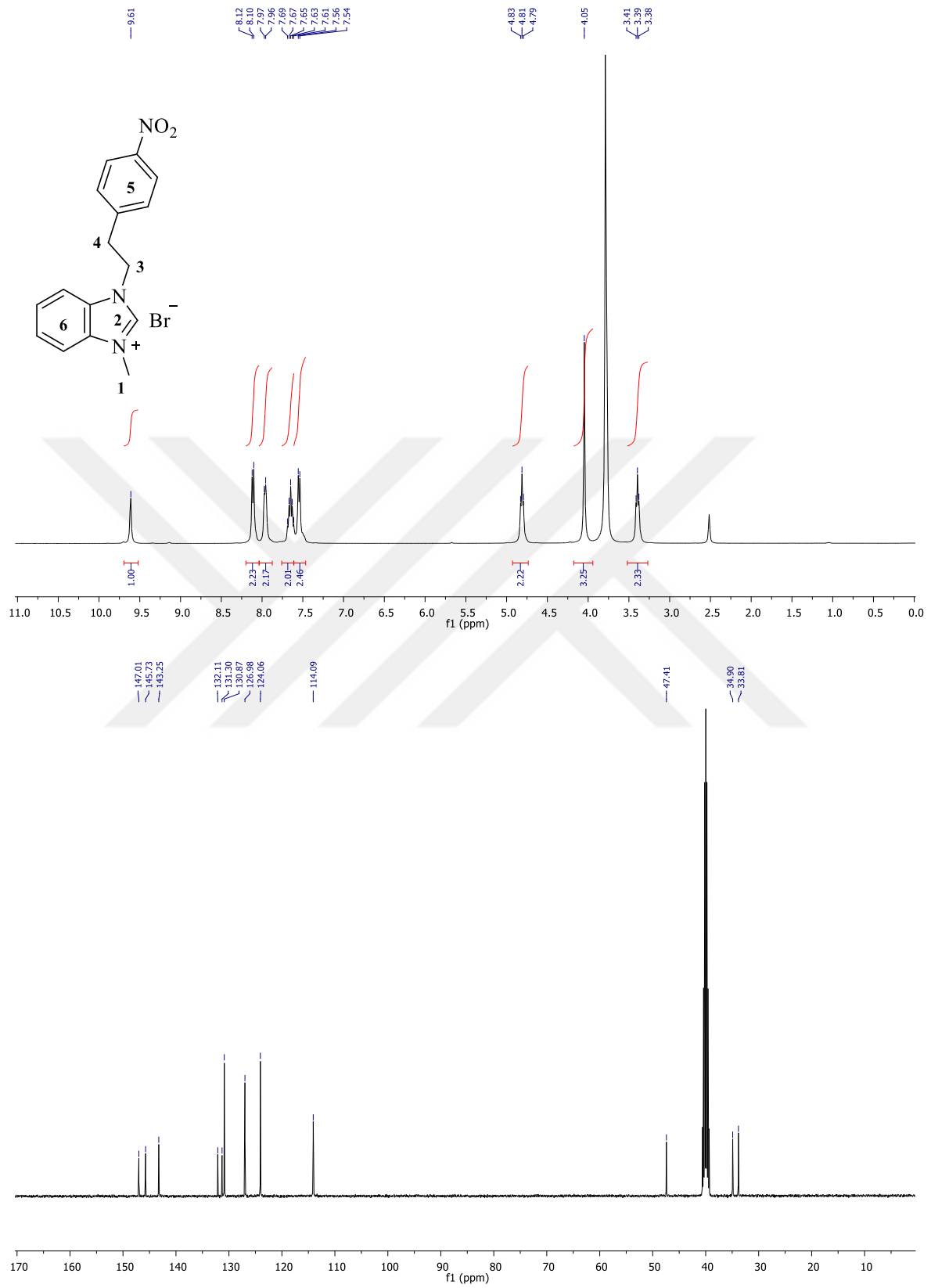
2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli benzimidazolyum tuzlarına (**1a-f**) ait ¹H ve ¹³C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ; (t, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-, J: 7.2 Hz); 4.09 (s, 3H, -NCH₃); 4.86 (t, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-, J: 6.0 Hz); 7.60-8.17 (m, 8H, Ar-H); 9.83 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ; 33.8 (-NCH₃); 34.9 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 47.4 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 45.5 (-C₆H₄(NO₂), Ar-C); 114.1, 124.1, 127.0, 130.9 and 143.3 (Ar-C); 147.1 (C-NO₂); 145.7 (2-CH).

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ; 3.46 (t, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-, J: 8.0 Hz); 4.92 (t, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-, J: 6.0 Hz); 5.75 (s, 2H, -CH₂C₆H₅); 7.38-8.19 (m, 13H, Ar-H); 9.88 (s, 1H, 2-CH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ; 34.5 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 47.8 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 50.2 (-CH₂C₆H₅); 114.4, 114.5, 124.1, 127.2, 127.3, 128.6, 129.2, 129.3, 130.8, 131.2, 131.5, 134.4 ve 142.9 (Ar-C); 147.0 (C-NO₂); 145.6 (2-CH).



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

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.24 (s, 3H, -C₆H₄(CH₃)); 3.44 (s, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-, *J*: 10.0 Hz); 4.93 (s, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-, *J*: 10.0 Hz); 5.75 (s, 2H, -CH₂C₆H₄(CH₃)); 6.94-8.23 (m, 12H, Ar-**H**); 9.63 ve 9.66 (s, 1H, 2-**CH**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ; 19.2 (-C₆H₄(CH₃)); 34.6 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 47.7 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 48.7 (-CH₂C₆H₄(CH₃)); 113.8, 114.4, 114.6, 115.9, 124.1, 126.8, 128.6, 129.3, 130.8, 131.2, 136.8, 136.8 ve 136.9 (Ar-**C**); 145.6 ve 147.0 (C-NO₂); 142.7 ve 142.9 (2-**CH**).

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.22 (s, 3H, -C₆H₄(CH₃)); 3.55 (s, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-, *J*: 10.0 Hz); 5.02 (s, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-, *J*: 10.0 Hz); 5.65 (s, 2H, -CH₂C₆H₄(CH₃)); 7.03-7.96 (m, 12H, Ar-**H**); 10.09 ve 11.12 (s, 1H, 2-**CH**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ; 21.1 (-C₆H₄(CH₃)); 35.6 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 48.0 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 51.4 (-CH₂C₆H₄(CH₃)); 113.0, 113.9, 116.0, 124.0, 127.3, 128.1, 128.2, 129.3, 130.0, 130.1, 130.9, 131.3, 139.4 ve 139.5 (Ar-**C**); 157.1 (C-NO₂); 142.7 ve 143.6 (2-**CH**).

1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1e

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ; 2.13 ve 2.27 (s, 9H, -C₆H₂(CH₃)₃); 3.36 (s, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 4.88 (s, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 5.60 ve 5.73 (s, 2H, -CH₂C₆H₂(CH₃)₃); 6.93-8.25 (m, 10H, Ar-**H**); 8.87 (s, 1H, 2-**CH**). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ; 19.8 ve 21.1 (-C₆H₂(CH₃)₃); 34.6 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 45.3 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 47.5 (-CH₂C₆H₂(CH₃)₃); 112.5, 114.3, 114.5, 123.9, 127.3, 127.4, 129.3, 129.8, 130.1, 130.8, 131.3, 132.0, 138.6 ve 139.2 (Ar-**C**); 145.5 ve 146.8 (C-NO₂); 141.4 (2-**CH**).

1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür, 1f

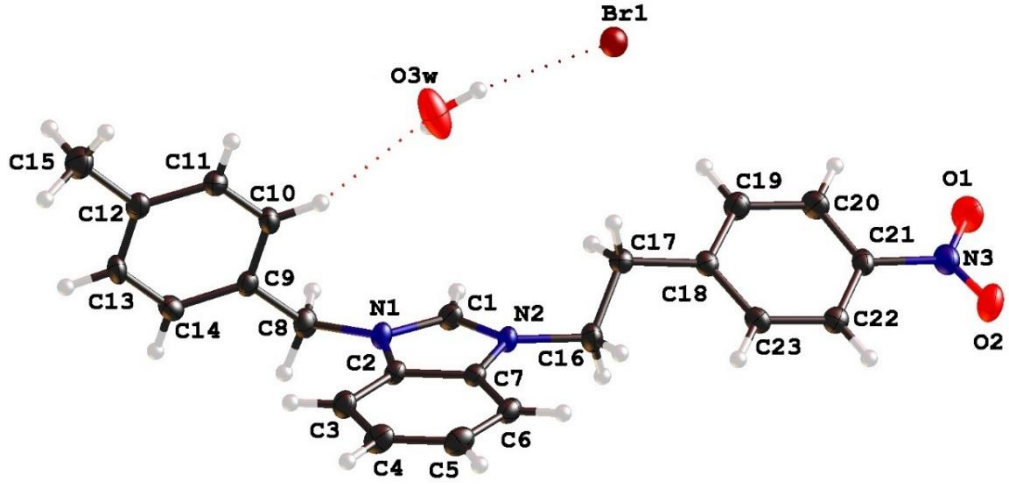
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.13 ve 2.24 (s, 12H, -C₆H(CH₃)₄); 3.52 (t, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-, *J*: 10.0 Hz); 5.17 (t, 2H, -C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-, *J*: 10.0 Hz); 5.66 (s, 2H, -CH₂C₆H(CH₃)₄); 7.07-8.03 (m, 9H, Ar-**H**); 10.26 (s, 1H, 2-**CH**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ; 16.1 ve 20.5 (-C₆H(CH₃)₄); 35.0 (-C₆H₄(NO₂)CH₂CH₂N-); 47.2 (-

$C_6H_4(NO_2)CH_2CH_2N^-$); 47.8 ($-CH_2C_6H(CH_3)_4$); 113.2, 113.5, 123.9, 127.1, 127.5, 130.2, 131.2, 131.4, 133.9, 135.3 ve 142.0 (Ar-C); 147.1 (C-NO₂); 143.6 (2-CH).

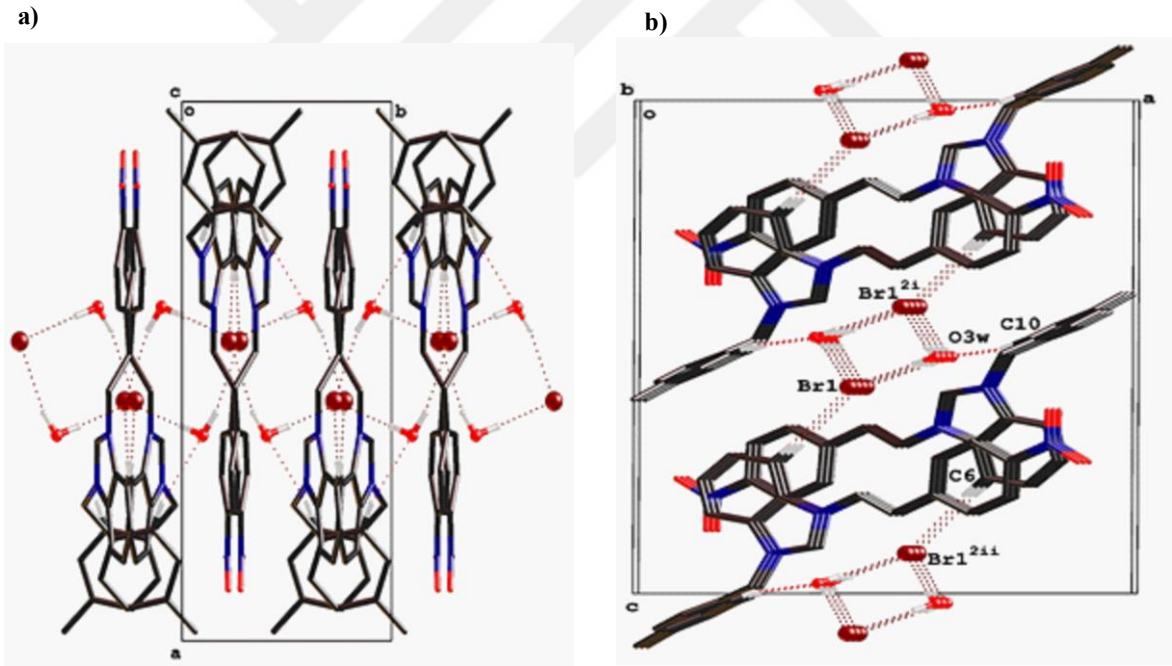
2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC öncüleri **1a-f**, % 79 ile 88 verimle beyaz bir katı halinde elde edilmiştir. Hava ve neme dayanıklı tüm NHC öncüleri su, etil alkol, dimetilsülfoksit ve dimetilformamit gibi polar çözücüler içinde çözülmektedir. 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC öncüllerinin yapıları FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin spektrum verileri önerilen formülle uyumludur. ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC öncüleri benzimidazol halkasının 2-pozisyonunda asidik (NCHN) karaktere sahip bir proton ait aşağı alanda pik tespit edilmiştir. Bu tuzlardaki asidik hidrojene ait pik ¹H NMR spektrumlarında sırasıyla δ : 9.83, 9.88, 9.66, 10.09, 8.87 ve 10.26 ppm'de gelmiştir. ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, bu NHC öncüllerinin NCHN karbon rezonansları, ¹³C NMR spektrumlarında sırasıyla 145.7, 145.6, 142.9, 142.7, 141.4 ve 143.6 ppm'de oldukça düşük alanda gelmiştir. FT-IR leri incelendiğinde, $\nu_{(CN)}$ gerilme frekansları sırasıyla 1568, 1561, 1562, 1559, 1560 ve 1560 cm⁻¹ de gelmiştir.

3.1.1. 1d bileşiğinin X-ışını kristal yapısı

1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1d**) bileşiğinin kristali etilalkol/dietil eter çözügenleri kullanılarak difüzyon yöntemiyle elde edilmiştir. **1d** bileşiğinin atom numaralandırma şemasıyla moleküler yapısı şekil 3.2'de, molekülün c ekseninden görüntülenen katyonların paketlenmesi ve H-bağlı bromür-su tetramerik kümesinin şekil 3.3'de, kristal veriler ve yapı aydınlatma ayrıntıları çizelge 3.1'de, H-bağlı verileri çizelge 3.2'de ve seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°) çizelge 3.3'de verilmiştir. **1d** bileşiğindeki metil grubuna para- pozisyonunda fenil halkasına nitro grubu bağlı bulunmaktadır (Şekil 3.3). Asimetrik birim ayrıca bir bromür anyonu ve bromürle hidrojen bağıyla bağlanan bir su molekülünden oluştuğu görülmektedir. **1d** molekülünde C9-C14 düzlemi ve nitro-benzen düzlemi benzimidazol halka sistemi ile sırasıyla 79.8 (2) ° ve 29.1 (2) ° 'lik bir diyafram açısı oluşturmuştur. Bu düzlemler birbirleriyle 72.1 (2) ° 'lik dihedral açı yaparlar. Bu bileşik için bağ uzunlukları ve bağ açıları normal aralıklardır ve literatürle karşılaştırılabilir [132-134].



Şekil 3.2. 1d bileşiğinin atom numaralandırma şemasıyla moleküler yapısı.



Şekil 3.3. 1d molekülü için katyonların paketlenmesi ve H- bağı gösterimi

a) 1d molekülü için c ekseninden görüntülenen katyonların paketlenmesi. Moleküller, b eksenini boyunca sonsuz bir zincir oluşturmak için birbirine paralel modda birbirine yaklaşır.

b) H-bağlı bromür-su tetramerik kümesinin $[\text{Br}_2 (\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$ b-ekseninden 2-3 O3w-Br1-O3w 76.77 (2) ve Br1-O3w-Br1 103.23 (2) ile yakından bakış. Moleküller, iki boyutlu bir supramoleküler ağ oluşturmak için yön boyunca paketlenir. Anlaşılır olması açısından, bağlanmada rol oynamaması gereken hidrojen atomları atlanmıştır.

1d molekülünde kristal yapısı, bromür anyonunu içeren hidrojen bağları ile birleştirilir. **1d**'nin kristal paketleme görünümü Şekil 3.4'te gösterilmektedir. Br iyonları, bir anyonik hidrojen bağlı bromür-su tetramerik küme dikdörtgen benzeri bir geometriye sahiptir ve döngüsel bir R_4^2 (8) grafik-set motifi oluşturur.

Çizelge 3.1. **1d** bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı aydınlatma verileri.

Formula	$C_{23}H_{24}N_3O_3Br$
Formula weight (g/mol^{-1})	470.36
Crystal system	Monoclinic
Space group, Z	$P2_1/c$, 4
a (Å)	16.2555(14)
b (Å)	7.1596(7)
c (Å)	18.5050(16)
β (°)	90.237(8)
Volume (Å ³)	2153.6(3)
ρ_{calc} ($mg\ m^{-3}$)	1.451
μ (mm^{-1})	1.938
$F(000)$	968
Reflections collected	7939
Independent reflections/ R_{int}	4060/0.043
Parameters	275
GOF on F^2	0.998
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.049$ $wR_2 = 0.081$
R indices (all data)	$R_1 = 0.105$ $wR_2 = 0.100$

Çizelge 3.2. **1d** ait Hidrojen bağları.

D–H...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H...A (°)
O3–H3wA...Br1	0.85	2.48	3.311(3)	168
O3–H3wB...Br1 ⁱ	0.85	2.58	3.416(4)	169
C6–H6...Br1 ⁱⁱ	0.93	2.89	3.814(4)	171
C10–H10...O3w	0.93	2.49	3.380(5)	161

Simetri kodu: (i) 1-x, 1-y, 1-z; (ii) 1-x, ½+y, 3/2-z

Çizelge 3.3. 1d Bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).

Bağ Uzunluğu (Å)			
O1 - N3	1.213(4)	C9- C10	1.376(5)
O2- N3	1.217(4)	C9- C14	1.379(5)
N1- C1	1.330(4)	C10- C11	1.376(5)
N1- C2	1.391(4)	C11- C12	1.386(5)
N1- C8	1.474(4)	C12- C13	1.374(5)
N2- C1	1.327(4)	C12- C15	1.500(5)
N2- C7	1.392(4)	C13- C14	1.382(5)
N2- C16	1.473(4)	C16- C17	1.477(4)
N3- C21	1.471(5)	C17- C18	1.517(5)
C2- C3	1.384(4)	C18- C19	1.377(5)
C2- C7	1.383(5)	C18- C23	1.386(5)
C3- C4	1.374(5)	C19- C20	1.386(5)
C4- C5	1.385(5)	C20- C21	1.371(5)
C5- C6	1.364(5)	C21- C22	1.369(5)
C6- C7	1.385(5)	C22- C23	1.383(5)
C8- C9	1.508(5)		

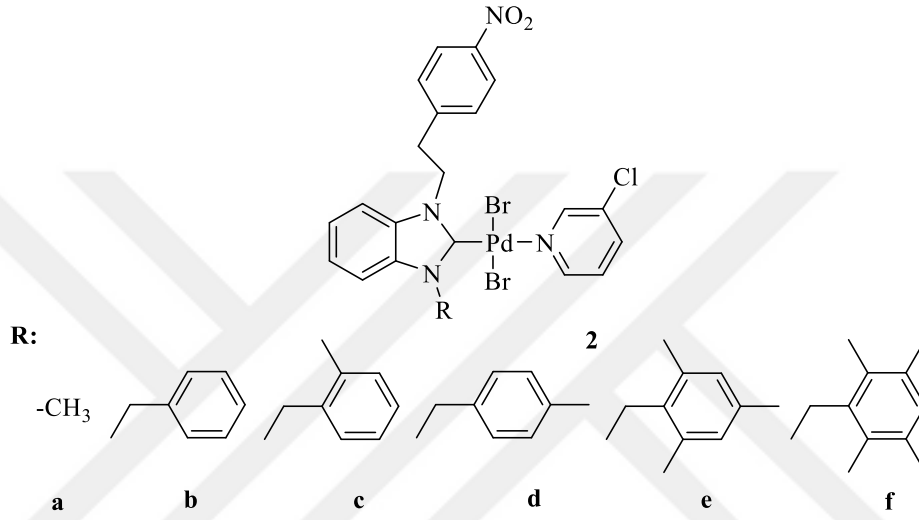
Bağ Açıları (Å)

C1- N1- C2	108.2(3)	C10-C9- C14	117.9(4)
C1- N1- C8	125.3(3)	C14-C9- C8	121.0(3)
C2- N1- C8	126.4(3)	C9-C10- C11	120.5(4)
C1- N2- C7	108.2(3)	C10-C11- C12	121.9(4)
C1- N2- C16	126.7(3)	C11-C12- C15	121.3(4)
C7- N2- C16	124.5(3)	C13-C12- C11	117.2(4)
O1- N3- O2	124.0(4)	C13-C12- C15	121.5(3)
O1- N3- C21	118.1(4)	C12-C13- C14	121.1(3)
O2- N3- C21	118.0(4)	C9-C14- C13	121.3(4)
N2- C1- N1	110.3(3)	N2-C16- C17	114.6(3)
C3- C2- N1	131.6(3)	C16-C17- C18	112.6(3)
C7- C2- N1	106.6(3)	C19-C18- C17	119.2(3)
C7- C2- C3	121.8(3)	C19-C18- C23	117.9(3)
C4- C3- C2	115.6(4)	C23-C18- C17	122.8(3)
C3- C4- C5	122.4(4)	C18-C19- C20	121.4(4)
C6- C5- C4	122.2(4)	C21-C20- C19	118.7(4)
C5- C6- C7	115.9(4)	C20- C21- N3	118.6(4)
C2- C7- N2	106.7(3)	C22- C21- N3	119.5(4)
C2- C7- C6	122.1(3)	C22- C21- C20	121.9(3)
C6- C7- N2	131.2(3)	C21- C22- C23	118.3(4)
N1- C8- C9	112.5(3)	C22- C23- C18	121.8(3)
C10- C9- C8	121.0(3)		

3.2. 2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd-(3-klorpiridin) Kompleksleri, 2a-f

Pd-NHC komplekslerinin kullanımı son yirmi yıl boyunca, çapraz eşleşme uygulamalarında artmıştır ve daha önce mümkün olmayan veya sadece zorlayıcı koşullar altında (örneğin, >100 °C, güçlü baz) mümkün olan tepkimeler daha ılımlı koşullar altında yapılabilmektedir. NHC ve piridin içeren çift ligantlı palladyum kompleksleri palladyum fosfin komplekslerine alternatif olmuştur.

Belirtilen nedenlerden dolayı bu tezde, 2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) kompleksleri (**2a-f**) benzimidazolyum tuzlarının PdCl₂ ve 3-klorpiridinle tepkimesinden sentezlenmiştir (Şema 3.3). Bu komplekslerin yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerden **2a** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Şekil 3.4’de verilmiştir. Ayrıca sentezlenen **2b**’nin yapısı tek X-kristal kırınımı ile de aydınlatılmıştır.

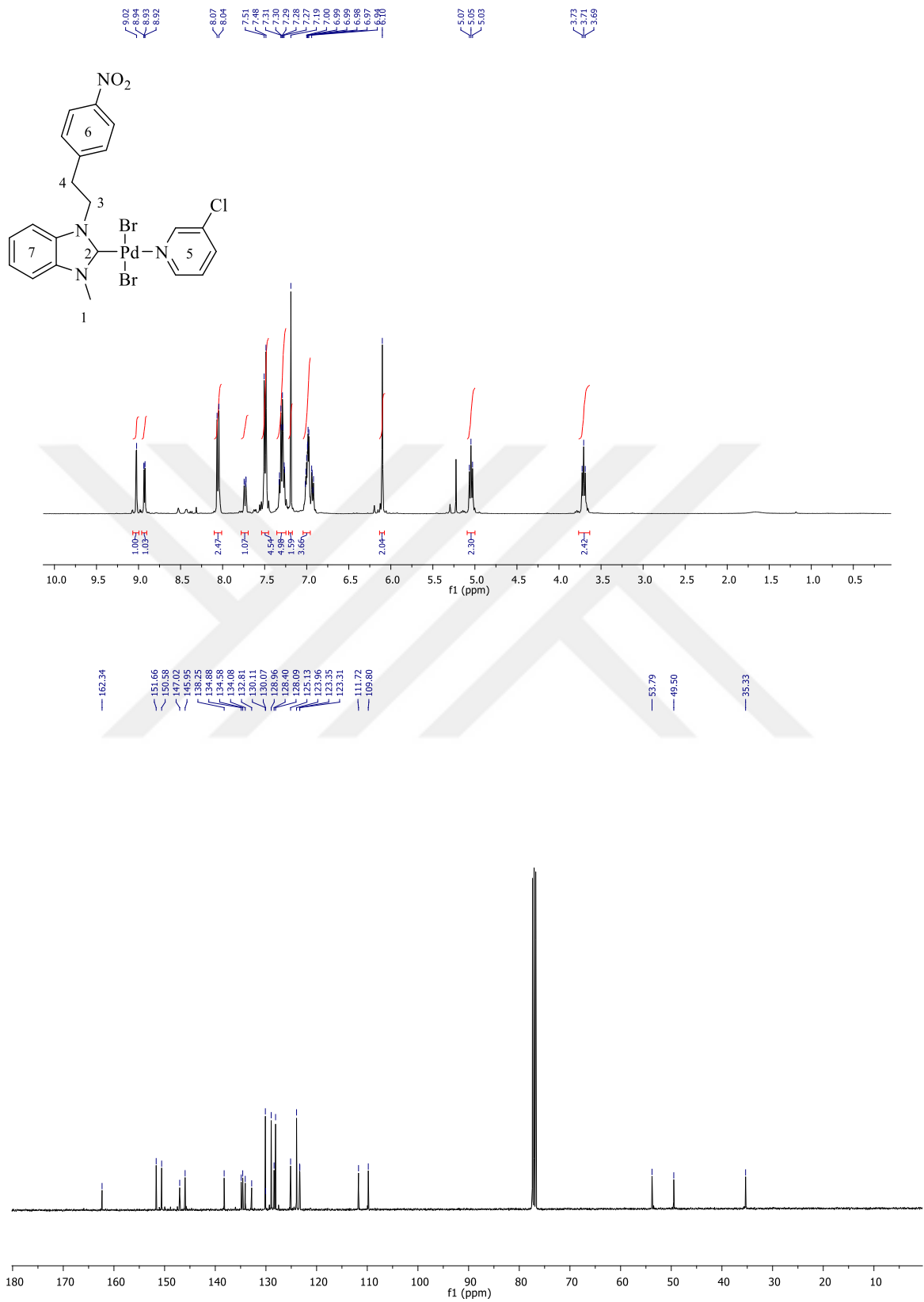


Şema 3.3. 2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) kompleksleri.

2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) komplekslerine (**2a-f**) ait ¹H ve ¹³C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ; 3.73 ve 5.05 (t, J: 8 Hz, 4H, -NCH₂CH₂C₆H₄NO₂-4); 4.35 (s, 3H, -NCH₃); 6.98-9.13 (m, 12H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ; 35.4 ve 49.4 (-NCH₂CH₂C₆H₄NO₂-4); 49.2 (-NCH₃); 109.7, 110.2, 123.3, 123.4, 123.9, 125.1, 130.1, 130.2, 134.4, 134.8, 145.9, 150.6 ve 151.7 (Ar-C); 163.2 (Pd-C_{Karben}).



Şekil 3.4. 2a bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 3.71 ve 5.05 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 6.10 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.94-9.03 (m, 17H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 35.3 ve 49.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 53.8 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 109.8, 111.7, 123.3, 123.4, 123.9, 125.1, 127.5, 128.1, 128.4, 129.0, 130.1, 132.8, 134.1, 134.6, 134.9, 138.2, 145.9, 147.0, 150.6 ve 151.7 (Ar-**C**); 162.4 (Pd-**C**_{Karben}).

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.42 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$); 3.72 ve 5.06 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 6.01 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$); 6.86-8.97 (m, 16H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 19.9 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$); 35.5 ve 49.6 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 50.9 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$); 109.8, 111.4, 121.3, 123.3, 123.9, 125.0, 126.0, 126.9, 129.1, 130.1, 130.2, 130.5, 131.2, 132.4, 132.7, 134.3, 134.7, 135.8, 138.2, 146.0, 147.0, 150.6 ve 151.7 (Ar-**C**); 162.6 (Pd-**C**_{Karben}).

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.25 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-4$); 3.63 ve 5.23 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 6.01 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-4$); 6.91-9.01 (m, 16H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 19.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-4$); 34.6 ve 49.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 50.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-4$); 109.8, 111.4, 121.3, 123.3, 123.9, 125.0, 126.0, 126.9, 129.1, 130.1, 130.2, 130.5, 131.2, 132.4, 132.7, 134.3, 134.7, 135.8, 138.2, 146.0, 147.0, 150.6 ve 151.7 (Ar-**C**); 162.5 (Pd-**C**_{Karben}).

Dibromo{1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden}-3-kloropiridin palladyum(II), 2e

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.26 ve 2.29 (s, 9H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 3.68 ve 5.03 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 6.02 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 6.31-8.91 (m, 14H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 20.7 ve 29.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 35.4 ve 49.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 50.8 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 109.6, 111.5, 122.8,

123.3, 123.9, 125.1, 129.7, 130.1, 132.7, 134.6, 138.2, 138.9, 146.0, 140.1 ve 151.6 (Ar-C); 162.0 (Pd- C_{Karben}).

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

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ : 2.20 ve 2.23 (s, 12H, $-CH_2C_6H(CH_3)_{4-2,3,5,6}$); 3.68 ve 5.04 (t, J : 8 Hz, 4H, $-NCH_2CH_2C_6H_4NO_2-4$); 6.03 (s, 2H, $-CH_2C_6H(CH_3)_{4-2,3,5,6}$); 6.35-8.91 (m, 13H, Ar- H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ : 15.7 ve 19.4 ($-CH_2C_6H(CH_3)_{4-2,3,5,6}$); 34.4 ve 48.4 ($-NCH_2CH_2C_6H_4NO_2-4$); 50.0 ($-CH_2C_6H(CH_3)_{4-2,3,5,6}$); 108.2, 109.9, 122.4, 122.6, 123.9, 128.6, 129.2, 132.1, 133.6, 134.3, 137.0, 142.7, 146.5 ve 149.9 (Ar-C); 161.1 (Pd- C_{Karben}).

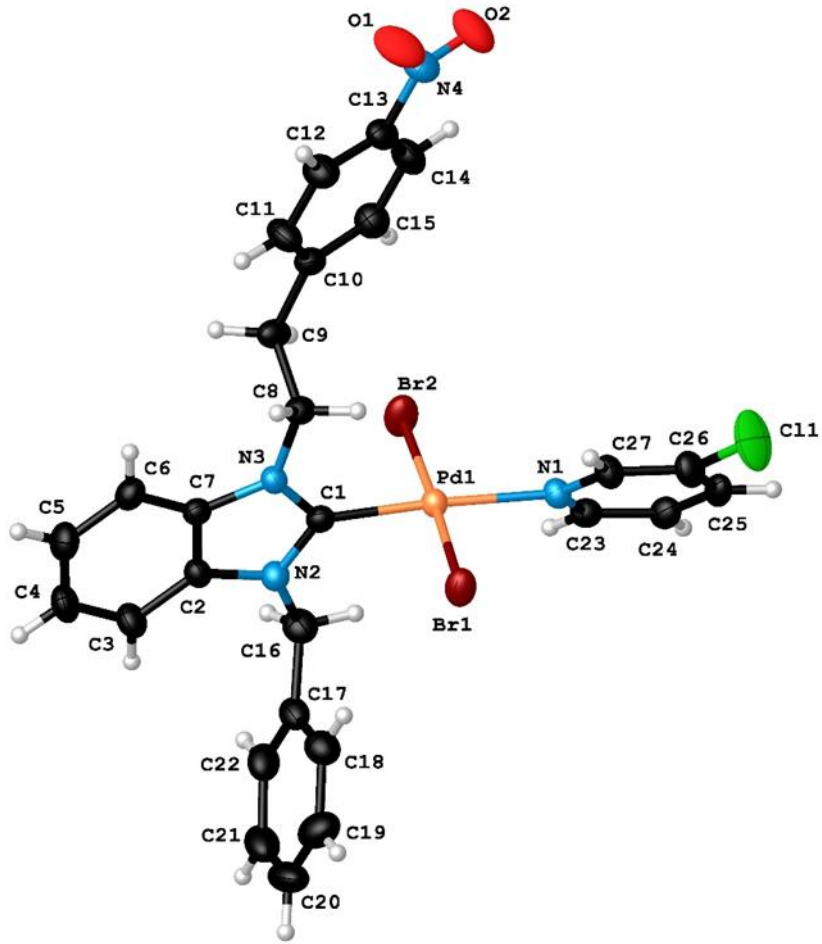
2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-(3-kloropiridin) **2a-f**, % 62 ile 82 verimle sarı renkli katı halinde elde edilmiştir. Hava ve neme dayanıklı tüm bu kompleksler etil alkol, dimetilsülfoksit ve dimetilformamit gibi polar çözücüler içinde çözülmektedir. İki farklı ligandlı komplekslerin yapıları FT-IR, 1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Bu spektrumlar önerilen formülle uyumludur. 1H NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç maddesi olan benzimidazolyum tuzlarına ait benzimidazol halkasının 2-pozisyonundaki asidik ($NCHN$) karaktere sahip pikin kaybolması ve kompleksdeki 3-kloropiridin ligandına ait piklerin gözlenmesi yapıyı doğrulamıştır. ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, karbenik karbona ait piklerin sırasıyla, 163.2, 162.4, 162.6, 162.5, 162.0 ve 161.1 ppm'de gözlenmesi yapıları doğrulamaktadır. FT-IR verileri, $\nu_{(CN)}$ 1448, 1452, 1441, 1434, 1442 ve 1438 cm^{-1} gelmiştir. C-N gerilme frekansları başlangıç maddelerinin verileri ile karşılaştırıldığında daha düşük frekansta geldikleri görülmektedir.

3.2.1. 2b bileşiğinin kristal yapısı

Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-benzilbenzimidazol-2-iliden}-3-kloropiridin-palladyum(II), (**2b**) bileşiği diklormetan/pentan çözümleri kullanılarak difüzyon yöntemiyle kristallendirildi. **2b** bileşiğinin yapısı tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi ile de aydınlatıldı. Bu bileşiğe ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtımı verileri çizelge 3.4 'de, X-ışını kırınımı termal elipsoid görünümü şekil 3.5'de, bileşiğin bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 3.5 verilmiştir.

Çizelge 3.4. 2b Kompleksine ait X-ışını kırınımı ve yapı artım verileri.

Formül	$C_{27}H_{23}Br_2ClN_4O_2Pd$
M_r (g/mol ⁻¹)	737.16
Kristal rengi ve şekli	Sarı, prizmatik
Sıcaklık (K)	293 (2)
Dalgaboyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu, Z	$P2_1/n$, 4
a (Å)	8.5253(3)
b (Å)	21.1134(9)
c (Å)	15.3247(5)
β (°)	91.767(3)
Birim hücre hacmi (Å ³)	2757.11(18)
ρ_c (mg m ⁻³)	1.776
μ (mm ⁻¹)	3.700
F (000)	1448
2θ (°)	3.284 – 55.128
H	-10,11
K	-27,27
L	-19,17
Toplam yansımalar	20715
Bağımsız yansımalar	6190 [R (int) = 0.105]
Data/sınırlama/parametre	6190/0/334
GOF	1.017
R indisi [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.051$, $wR_2 = 0.099$
R indisi (tüm data)	$R_1 = 0.085$, $wR_2 = 0.111$



Şekil 3.5. 2b bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.

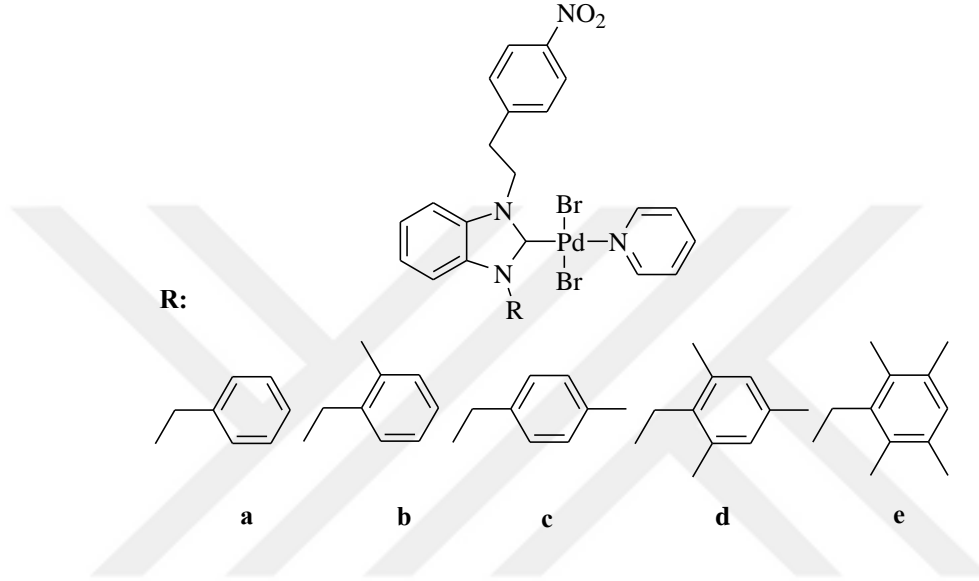
Çizelge 3.5. 2b Bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).

Pd1 Br1	2.4233(7)	C8 C9	1.510(7)
Pd1 Br2	2.4186(7)	C16C17	1.492(8)
Pd1 N1	2.096(4)	C17C22	1.387(7)
Pd1 C1	1.957(5)	C17C18	1.368(8)
Cl1 C26	1.724(5)	C10C9	1.506(6)
N3 C1	1.346(6)	C10C11	1.379(7)
N3 C7	1.395(6)	C10C15	1.392(8)
N3 C8	1.459(5)	C24C25	1.367(7)
N1 C23	1.338(6)	C6 C5	1.374(7)
N1 C27	1.329(6)	C26C25	1.350(8)
N2 C1	1.347(5)	C13C14	1.364(8)
N2 C2	1.408(6)	C13C12	1.352(8)
N2 C16	1.455(6)	C14C15	1.384(7)
N4 O1	1.188(7)	C12C11	1.380(7)
N4 O2	1.230(7)	C21C22	1.377(10)
N4 C13	1.480(6)	C21C20	1.354(11)
C2 C7	1.371(6)	C5 C4	1.386(8)
C2 C3	1.383(6)	C18C19	1.391(9)
C7 C6	1.380(7)	C4 C3	1.379(8)
C23C24	1.363(7)	C19C20	1.374(11)
C27C26	1.379(7)		

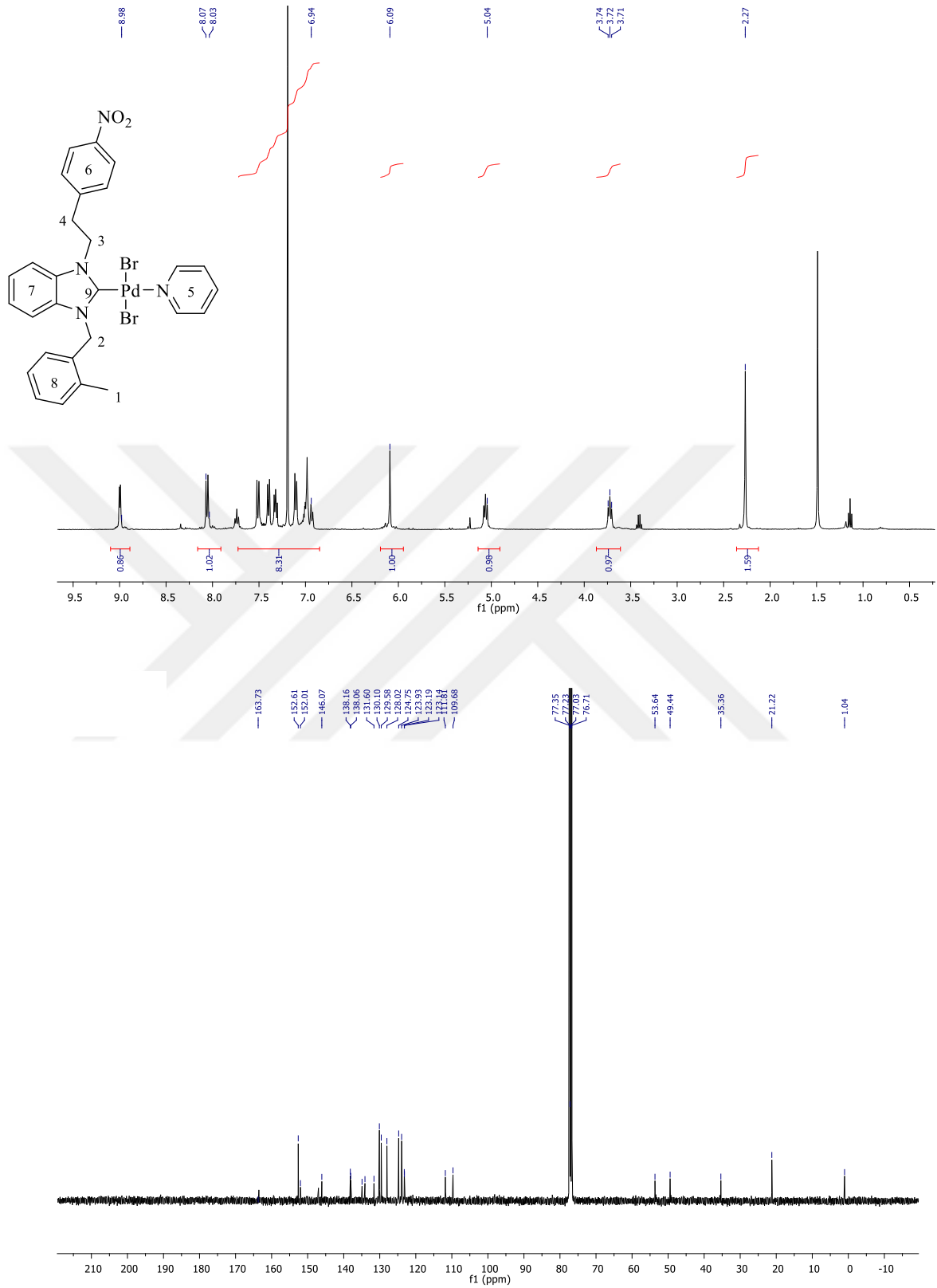
Br2 Pd1 Br1	176.52(3)	N2 C16C17	115.1(5)
N1 Pd1 Br1	90.61(11)	C22C17C16	118.9(6)
N1 Pd1 Br2	92.38(11)	C18C17C16	121.7(5)
C1 Pd1 Br1	87.72(14)	C18C17C22	119.3(6)
C1 Pd1 Br2	89.40(14)	C11C10C9	121.3(5)
C1 Pd1 N1	176.43(17)	C11C10C15	118.9(5)
C1 N3 C7	110.2(4)	C15C10C9	119.8(5)
C1 N3 C8	124.0(4)	C23C24C25	118.9(5)
C7 N3 C8	125.6(4)	C5 C6 C7	116.4(5)
C23N1 Pd1	119.9(3)	C27C26C11	118.3(4)
C27N1 Pd1	122.3(3)	C25C26C11	121.5(5)
C27N1 C23	117.8(4)	C25C26C27	120.3(5)
C1 N2 C2	109.1(4)	C10C9 C8	112.2(4)
C1 N2 C16	125.2(4)	C14C13N4	118.5(6)
C2 N2 C16	125.4(4)	C12C13N4	118.8(6)
O1 N4 O2	124.6(5)	C12C13C14	122.7(5)
O1 N4 C13	118.8(6)	C26C25C24	118.6(5)
O2 N4 C13	116.6(6)	C13C14C15	118.6(5)
N3 C1 Pd1	127.6(3)	C13C12C11	118.8(6)
N3 C1 N2	107.5(4)	C20C21C22	121.1(7)
N2 C1 Pd1	124.8(3)	C10C11C12	120.8(5)
C7 C2 N2	106.9(4)	C21C22C17	119.6(7)
C7 C2 C3	122.0(5)	C6 C5 C4	121.6(5)
C3 C2 N2	131.1(4)	C17C18C19	120.6(6)
C2 C7 N3	106.3(4)	C3 C4 C5	121.9(5)
C2 C7 C6	122.0(4)	C4 C3 C2	116.1(5)
C6 C7 N3	131.6(4)	C14C15C10	120.2(5)
N1 C23C24	123.0(5)	C20C19C18	119.3(8)
N1 C27C26	121.4(5)	C21C20C19	120.1(7)
N3 C8 C9	111.2(4)		

3.3. 2-(4-nitrofenil)etil Sübstityentli NHC-Pd-piridin Kompleksleri, 3a-e

2-(4-nitrofenil)etil sübstityentli NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri benzimidazolyum tuzlarının PdCl₂ ve piridinle etkileştirilerek sentezlendi (Şema 3.4). Bu komplekslerin yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. **3b** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Şekil 3.6’da verilmiştir.



Şema 3.4. 2-(4-nitrofenil)etil sübstityentli NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri.



Şekil 3.6. 3b bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

Diğer 2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC-Pd-piridin komplekslerine (**3a-e**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromof[1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 3a

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ ; 3.73 ve 5.05 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 4.35 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$); 6.98-9.13 (m, 12H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ; 35.4 ve 49.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 49.2 ($-\text{NCH}_3$); 109.7, 110.2, 123.3, 123.4, 123.9, 125.1, 130.1, 130.2, 134.4, 134.8, 145.9, 150.6 ve 151.7 (Ar-**C**); 161.7 (Pd-**C**_{Karben}).

Dibromof[1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 3b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.43 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$); 3.73 ve 5.08 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 6.04 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$); 6.88-8.95 (m, 17H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 19.1 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$); 35.4 ve 49.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 50.9 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$); 109.8, 111.4, 123.2, 123.3, 123.9, 124.7, 125.0, 126.5, 128.1, 128.5, 130.1, 130.6, 146.1, 147.0, 152.6 ve 154.4 (Ar-**C**); 164.0 (Pd-**C**_{Karben}).

Dibromof[1-(2-(4-nitrofenil)etil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 3c

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.27 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-4$); 3.72 ve 5.06 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 6.09 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-4$); 6.09-9.01 (m, 17H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 21.2 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-4$); 35.4 ve 49.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 53.6 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-4$); 109.7, 111.8, 123.1, 123.2, 124.7, 128.0, 129.6, 130.1, 131.6, 138.1, 138.2, 146.1, 152.0 ve 152.6 (Ar-**C**); 163.4 (Pd-**C**_{Karben}).

Dibromof[1-(2-(4-nitrofenil)etil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 3d

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.27 ve 2.29 (s, 9H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 3.70 ve 5.06 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 6.07 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 6.24-8.97 (m, 15H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 21.0 ve 21.2 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 35.4 ve 49.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 50.9 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-2,4,6$); 109.5, 111.5, 122.7,

123.1, 123.9, 124.7, 129.7, 130.1, 134.5, 134.6, 138.1, 138.8, 138.9, 146.1, 147.0 ve 152.3 (Ar-C); 163.3 (Pd-C_{Karben}).

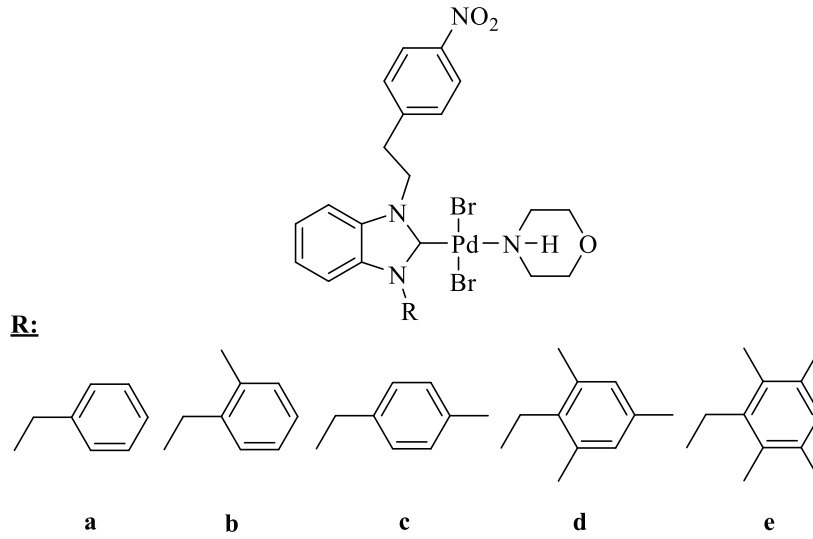
Dibromo{1-(2-(4-nitrofenil)etil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}piridinpalladyum(II), 3e

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 2.18 ve 2.20 (s, 12H, -CH₂C₆H(CH₃)_{4-2,3,5,6}); 3.70 ve 5.05 (t, J: 8 Hz, 4H, -NCH₂CH₂C₆H₄NO₂₋₄); 6.10 (s, 2H, -CH₂C₆H(CH₃)_{4-2,3,5,6}); 6.25-8.94 (m, 14H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ: 16.7 ve 20.6 (-CH₂C₆H(CH₃)_{4-2,3,5,6}); 39.4 ve 49.5 (-NCH₂CH₂C₆H₄NO₂₋₄); 51.3 (-CH₂C₆H(CH₃)_{4-2,3,5,6}); 109.5, 111.5, 122.7, 123.2, 123.9, 124.7, 130.1, 132.7, 134.4, 134.5, 135.2, 138.1, 146.2, 146.9 ve 152.3 (Ar-C); 163.2 (Pd-C_{Karben}).

2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-piridin **3a-e**, % 50 ile 90 verimle sarı renkli katı halinde elde edilmiştir. Hava ve neme dayanıklı tüm bu kompleksler etil alkol, dimetilsülfoksit ve dimetilformamit gibi polar çözücüler içinde çözülmektedir. İki farklı ligandlı komplekslerin yapıları FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Bu spektrumlar önerilen formülle uyumludur. ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç maddesindeki benzimidazol halkasının 2-pozisyonunda asidik (NCHN) karaktere sahip pikin kaybolması ve kompleksdeki 3-klorpiridin ligandına ait piklerin gözlenmesi yapıyı doğrulamıştır. ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, karbenik karbona ait piklerin sırasıyla 163.1, 164.0, 163.4, 163.3 ve 163.2 ppm'de gözlenmesi yapıları doğrulamaktadır. FT-IR verileri, ν_(CN) 1464, 1472, 1456, 1446 ve 1445 cm⁻¹ de gözlenmiştir.

3.4. 2-(4-nitrofenil)etil Sübstitüentli NHC-Pd-morfolin Kompleksleri, 4a-e

2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd(II)-morfolin kompleksleri, NHC-Pd-piridin ile morfolinin sentezinden elde edilmiştir (trans ligand değişim yöntemi) (Şema 3.5). Bu komplekslerin yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. **4a** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.7'de verilmiştir.



Şema 3.5. 2-(4-nitrofenil)etil süstitüyenli NHC-Pd(II)-morfolin kompleksleri.

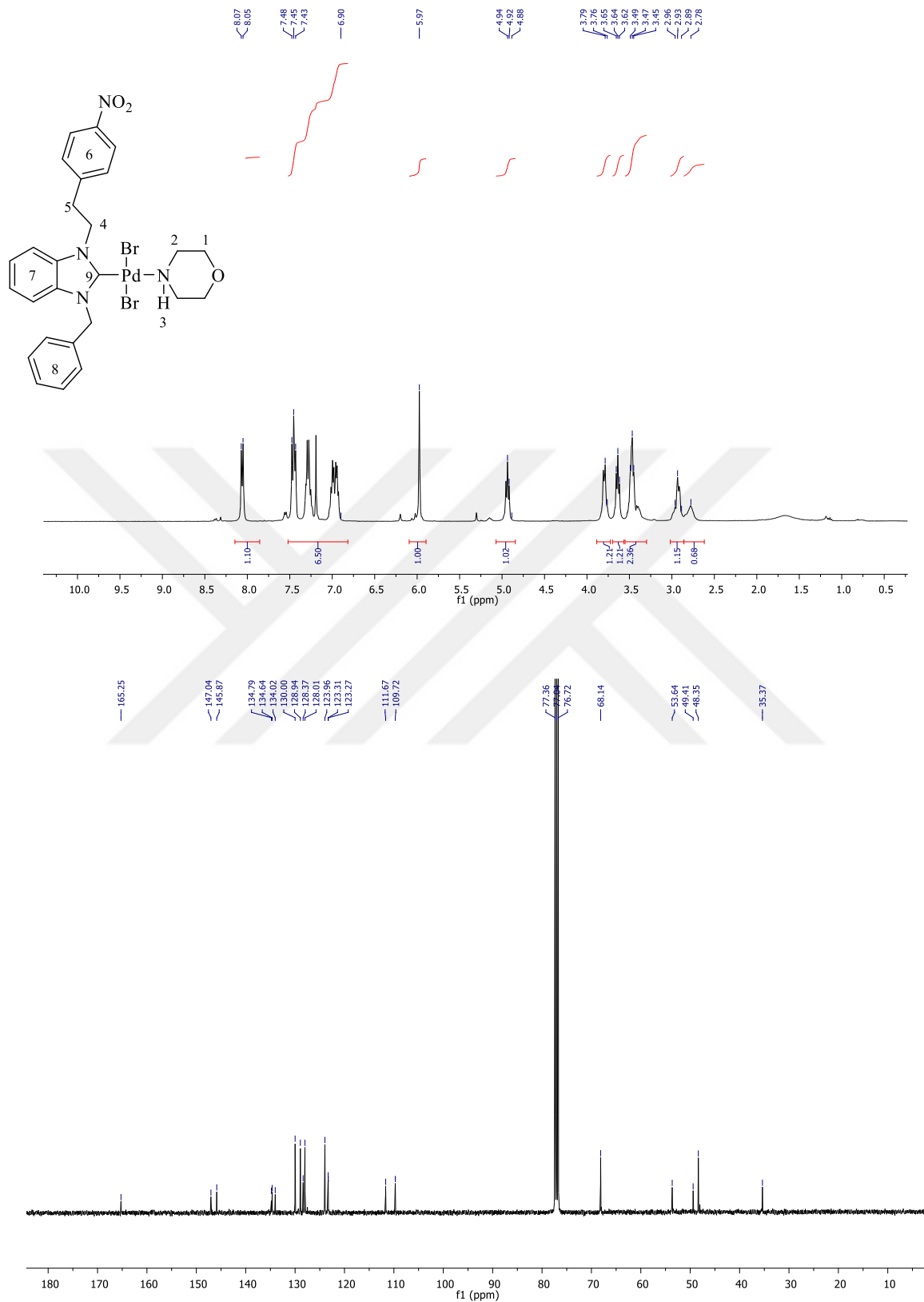
2-(4-nitrofenil)etil süstitüyenli NHC-Pd-morfolin komplekslerine (**4a-e**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromof[1-(2-(4-nitrofenil)etil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]morfolinopalladyum(II), 4a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.78 (s, 1H, $\text{HN}_{\text{morpholine}}$); 2.78, 2.92 ve 3.48 (d, J : 12 Hz, 8H $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3.64 ve 4.94 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 5.97 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.96-8.07 (m, 13H, Ar- H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 48.3 ve 49.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 35.4 ve 68.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 53.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 109.7, 111.7, 123.3, 123.9, 128.0, 128.4, 128.9, 130.0, 134.0, 134.6, 145.9 ve 147.0 (Ar- C); 165.3 (Pd- C_{Karben}).

Dibromof[1-(2-(4-nitrofenil)etil-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolino palladyum(II), 4b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.43 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3-2$); 2.78 (s, 1H, $\text{HN}_{\text{morpholine}}$); 2.88 ve 3.43 (d, J : 8 Hz, 4H $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3.43 ve 3.78 (d, J : 8 Hz, 4H $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3.63 ve 4.95 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 5.92 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3-2$); 6.85-8.07 (m, 12H, Ar- H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 53.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$); 48.4 ve 49.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$); 35.6 ve 68.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 53.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-2$); 109.7, 111.7, 123.3, 123.9, 128.0, 128.4, 128.9, 130.0, 134.0, 134.6, 145.9 ve 147.0 (Ar- C); 165.3 (Pd- C_{Karben}).



Şekil 3.7. 4a bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.25 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ -4); 2.78 (s, 1H, $\text{HN}_{\text{morpholine}}$); 2.92 ve 3.45 (d, J : 12 Hz, 4H $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3.47 ve 3.78 (d, J : 12 Hz, 4H $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3.62 ve 4.92 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4); 5.93 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ -4); 6.91-8.06 (m, 12H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 21.2 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 48.7 ve 49.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4); 35.7 ve 68.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 53.7 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4); 109.9, 111.8, 123.4, 123.9, 124.8, 127.9, 129.7, 130.2, 131.7, 134.1, 134.6, 138.1, 145.9, 147.0 ve 152.6 (Ar-**C**); 165.4 (Pd-**C**_{Karben}).

Dibromo[1-(2-(4-nitrofenil)etil-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolino palladyum(II), 4d

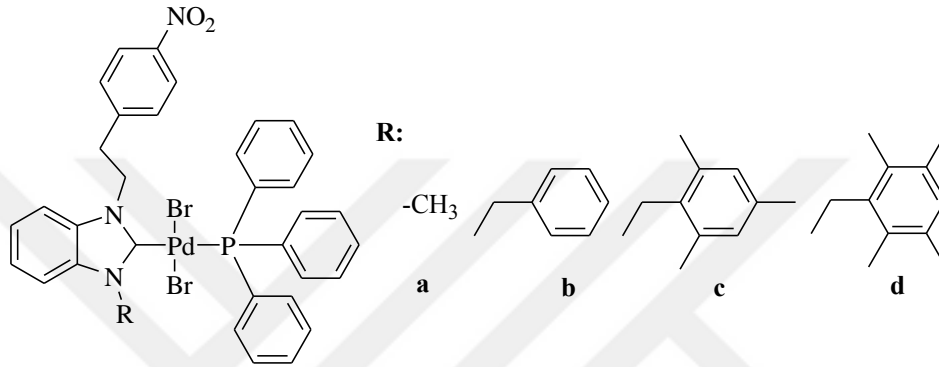
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.27 ve 2.23 (s, 9H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 2.75 (s, 1H, $\text{HN}_{\text{morpholine}}$); 2.92 ve 3.45 ve 3.80 (d, J : 8 Hz, 4H $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3.37 ve 3.81 (d, J : 8 Hz, 4H $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3.62 ve 4.93 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4); 5.92 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 6.26-8.07 (m, 10H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 21.0 ve 21.1 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 48.3 ve 49.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4); 35.4 ve 68.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 50.8 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 109.5, 111.5, 122.8, 123.2, 123.9, 127.1, 129.7, 130.0, 134.5, 138.7, 138.8, 146.1, 147.3 ve 150.6 (Ar-**C**); 165.1 (Pd-**C**_{Karben}).

Dibromo[1-(2-(4-nitrofenil)etil-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]morfolinopalladyum(II), 4e

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.15 ve 2.20 (s, 12H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 2.71 (s, 1H, $\text{HN}_{\text{morpholine}}$); 2.89, 3.47 ve 3.80 (d, J : 8 Hz, 8H $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3.61 ve 4.93 (t, J : 8 Hz, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4); 5.98 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 6.26-8.05 (m, 9H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 51.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 48.2 ve 49.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4); 35.4 ve 68.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 51.4 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 109.5, 111.6, 122.8, 123.2, 123.4, 129.9, 132.7, 134.4, 134.5, 135.0 ve 145.9 (Ar-**C**); 164.7 (Pd-**C**_{Karben}).

3.5. 2-(4-nitrofenil)etil Sübstütüentli NHC-Pd-trifenilfosfin Kompleksleri, 5a-d

2-(4-nitrofenil)etil sübstütüentli NHC-Pd(II)-trifenilfosfin kompleksleri NHC-Pd-piridin ile trifenilfosfinin sentezinden elde edildi (trans ligand değişim yöntemi) (Şema 3.6). Bu komplekslerin yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. **5a** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.8’de ve ^{31}P NMR spektrumu şekil 3.9’da verilmiştir.

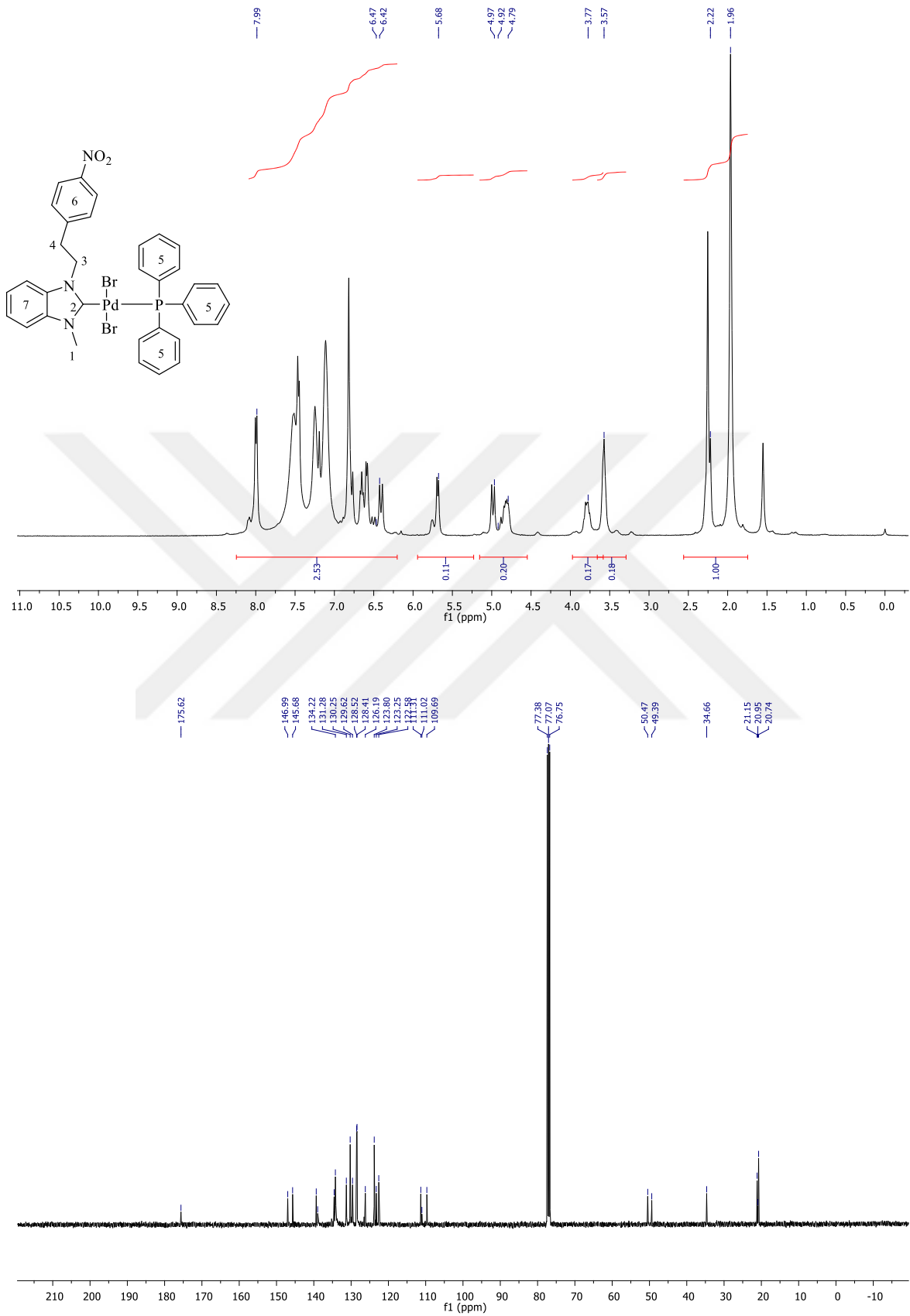


Şema 3.6. 2-(4-nitrofenil)etil sübstütüentli NHC-Pd(II)-trifenilfosfin kompleksleri (**5**).

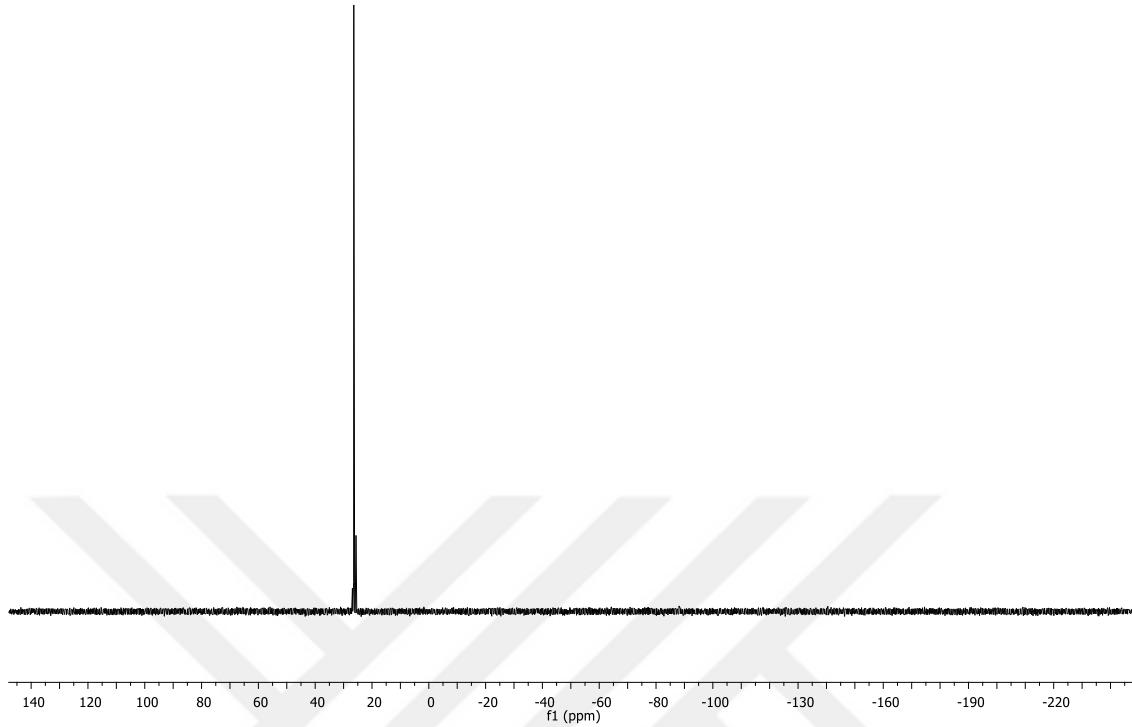
2-(4-nitrofenil)etil sübstütüentli NHC-Pd-trifenilfosfin komplekslerine (**5a-d**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-metilbenzimidazol-2-iliden}trifenilfosfin-palladyum(II), 6a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 4.62 (s, 3H, N- CH_3); 3.64 ve 4.37 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{NO}_2$); 7.09-8.23 (m, 23H, Ar- H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 55.5 (N- CH_3); 34.8 ve 49.9 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{NO}_2$); 111.0, 111.2, 123.4, 123.5, 124.1, 128.5, 128.8, 128.9, 130.8, 131.7, 133.7, 134.3, 134.4, 146.7 ve 147.0 (Ar-C); 173.8 ($\text{Pd-C}_{\text{karben}}$).



Şekil 3.8. 5a bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.



Şekil 3.9. 5a bileşiğine ait ^{31}P NMR spektrumu.

Dibromo[1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 6b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.30 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -2- CH_3); 4.82 (dd, J : 16 Hz, 1H, - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -2- CH_3); 6.08 (d, J : 16 Hz, 1H, - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -3- CH_3); 3.48 ve 3.69 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -4- NO_2); 3.97 ve 4.83 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -4- NO_2); 6.48-8.09 (m, 27H, Ar- H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 18.7 (- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -3- CH_3); 33.5 (- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -2- CH_3); 48.4 ve 49.4 (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -4- NO_2); 108.8, 110.7, 122.3, 125.5, 126.9, 127.3, 127.4, 128.7, 129.1, 129.4, 130.2, 131.1, 133.3, 134.2, 144.5, 146.1 ve 151.7 (Ar- C); 174.7 ($\text{Pd-C}_{\text{karben}}$).

Dibromo[1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenil fosfinpalladyum(II), 5c

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ ; 1.96 ve 2.25 (s, 9H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 4.99 ve 5.69 (d, J : 12 Hz, 2H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 3.57, 3.97 ve 4.81 (m, 4H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4); 6.24-8.93 (m, 13H, Ar- H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6), δ :

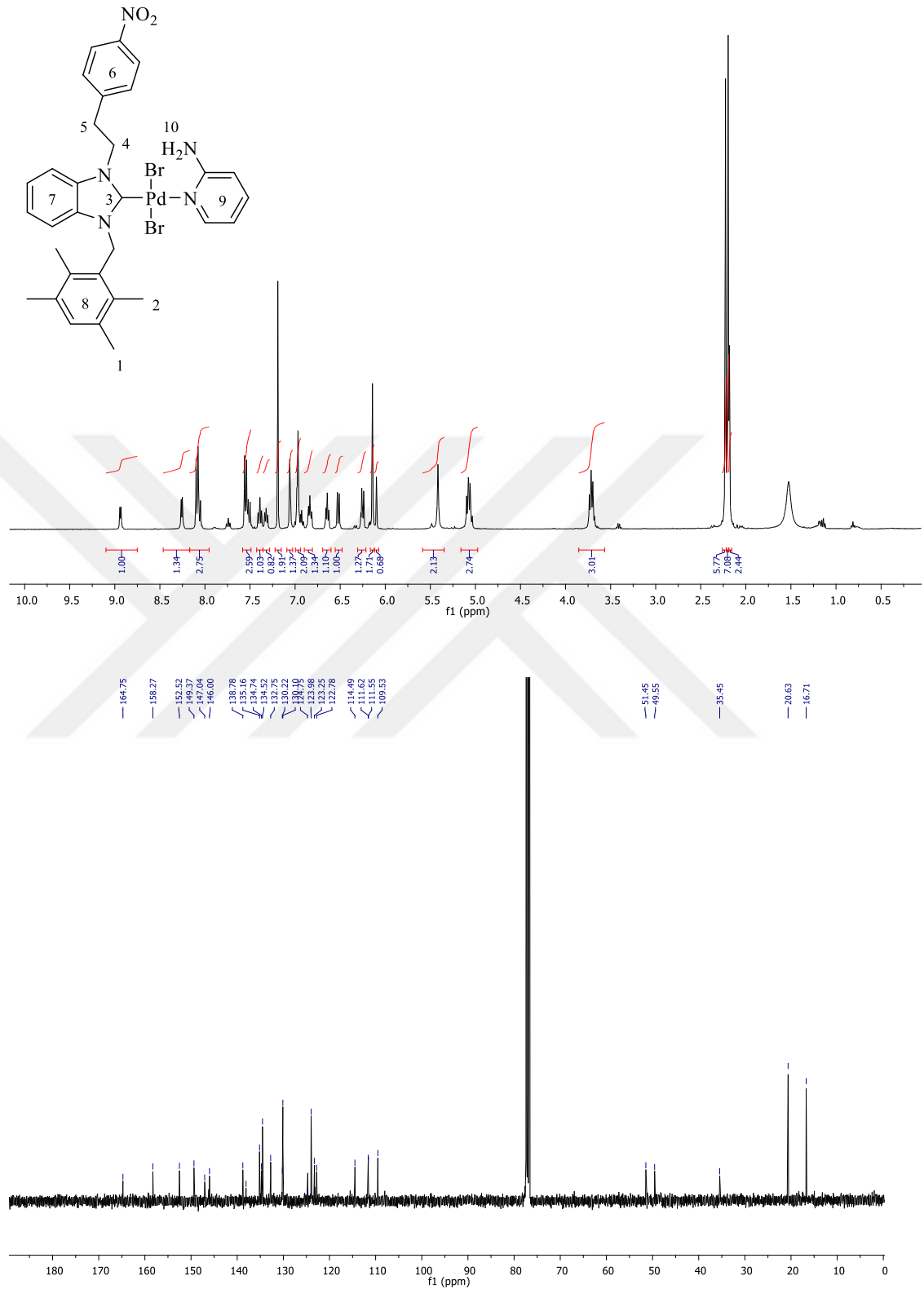
20.7 ve 21.2 (-NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 50.5 (-NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 34.7 ve 49.4 (-NCH₂CH₂C₆H₄NO₂-4); 109.7, 111.0, 111.3, 122.6, 123.3, 123.8, 126.2, 128.4, 128.5, 129.6, 130.3, 131.3, 134.2, 134.6, 138.9, 139.4, 145.7 ve 147.0 (Ar-C); 175.6 (2-C_{carbene}); 25.6 ve 26.4 (³¹P).

Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden} trifenilfosfinpalladyum(II), 5d

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ: 2.06 ve 2.18 (s, 12H, -NCH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,5,6); 5.60 (s, 2H, -NCH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,5,6); 3.40 ve 5.51 (t, *J*: 12 Hz, 4H, -NCH₂CH₂C₆H₄NO₂-4); 6.45-8.03 (m, 24H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ: 19.9 ve 30.2 (-NCH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,5,6); 53.9 (-NCH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6); 35.4 ve 48.9 (-NCH₂CH₂C₆H₄NO₂-4); 109.3, 111.2, 112.1, 116.8, 123.8, 127.2, 127.7, 129.3, 130.2, 134.7, 134.9, 142.1, 149.9, 151.8 ve 157.2 (Ar-C); 178.2 (2-C_{carbene}).

3.6. Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(2-aminopiridin)palladyum(II), 6

Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(2-aminopiridin)palladyum(II), kompleksi NHC-Pd-piridin ile 2-aminopiridin sentezinden elde edilmiştir (trans ligand değişim yöntemi). Bu kompleksin yapısı, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. **6** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.10'da verilmiştir.



Şekil 3.10. 6 bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

Dibromo{1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden}(2-aminopiridin)palladyum(II), 6

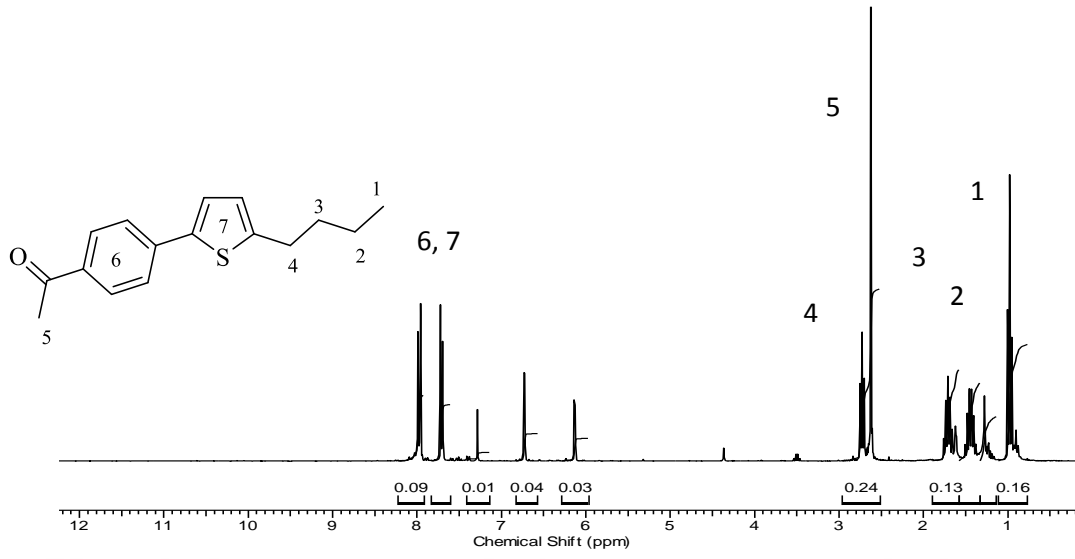
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ: 2.18 ve 2.23 (s, 12H, -NCH₂C₆H(CH₃)₄); 5.90 (s, 2H, -NC₅H₄NH₂); 5.42 ve 6.14 (s, 2H, -NCH₂C₆H(CH₃)₄); 3.72 ve 5.08 (t, J: 8 Hz, 4H, -NCH₂CH₂C₆H₄NO₂-4); 6.62 ve 6.70 (t, m, 2H, J= 5.7 Hz -NC₅H₄NH₂); 6.24-8.93 (m, 13H, Ar-H); 8.14 (s, 2H, -NC₅H₄NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ 16.7 ve 20.6 (-NCH₂C₆H(CH₃)₄); 51.5 (-NCH₂C₆H(CH₃)₄); 35.4 ve 49.6 (-NCH₂CH₂C₆H₄NO₂-4); 111.6, 114.5, 122.8, 123.5, 123.9, 130.1, 132.8, 134.5, 134.7, 135.6 ve 138.8 (Ar-C); 109.5, 111.5, 111.6, 146.0, 149.4, 152.5 ve 158.3 (-NC₅H₄NH₂); 165.0 (2-C_{carbene}).

3.7. Direkt Arilasyon Eşleşme Tepkimeleri

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

Bu tezin amaçlarından biri doğa dostu kataliz sistemlerinin sentezlenmesi ve uygulama alanlarının araştırılmasıdır. Bu nedenle sentezlenen NHC-Pd-(3-klorpiridin) (**2a-f**) komplekslerin direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelendi. Arilasyon tepkimesinde, 2-bütülfuran, 2-bütilyofen gibi iki farklı heteroaromatik bileşik substrat olarak ve reaktif olarak 4-bromoasetofenon, 4-bromanisol ve 4-bromotoluen gibi aril bromürler kullanıldı. Tepkime şartları: NHC-Pd-(3-klorpiridin) kompleksi **2a-f** (0.006 mmol), 2-n-bütülfuran (veya 2-n-bütilyofen) (0.25 mmol), 4-bromoasetofenon (4-bromoanisol veya 4-bromotoluen) (0.2 mmol) ve KOAc (0.4 mmol) *N,N*-dimetilasetamit (DMAc) (2 mL) içerisinde 130 °C'de 1 saat karıştırıldı. Deney sonucunda, DMAc vakumda uzaklaştırıldıktan sonra tepkime karışımı kolon kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Ürünlerin kontrolü NMR ile tayin edildi. İzole verim sonuçları çizelge 3.6-3.9' da verilmiştir.

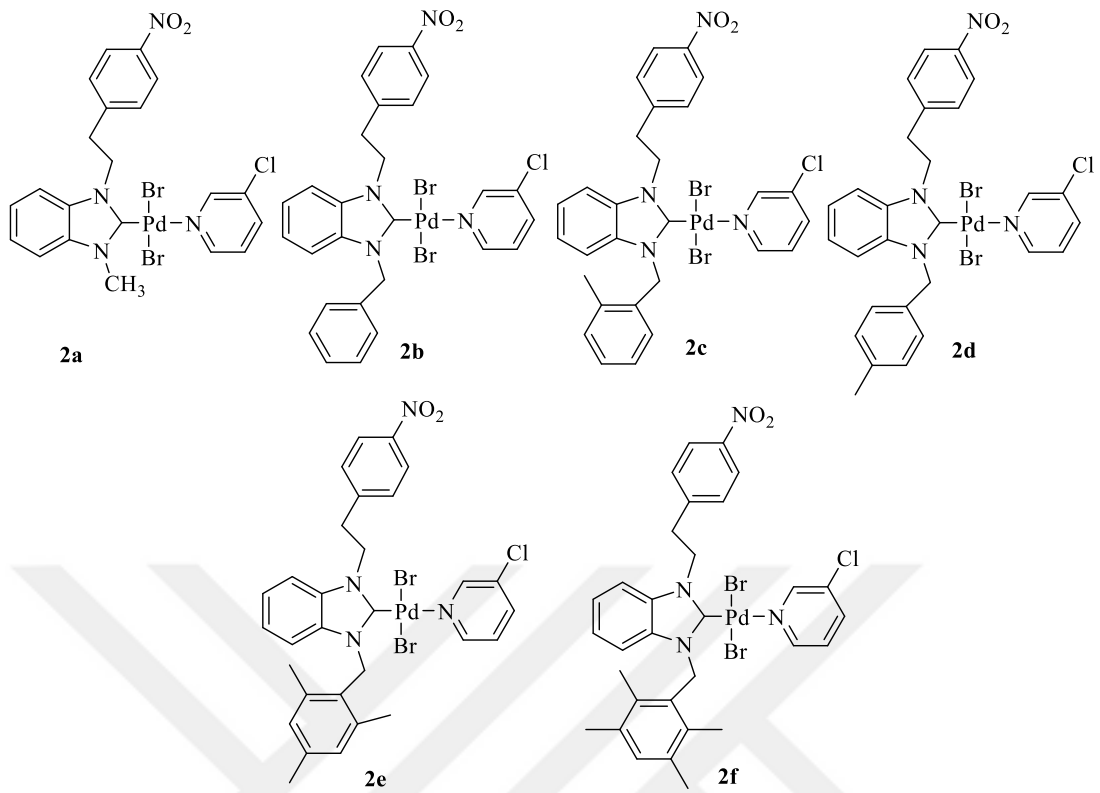
2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) komplekslerinin katalitik aktiviteleri **2a** katalizörlüğünde 4-n-bütülfuran ile 4-bromoasetofenonun tepkimesinden elde edilen ürüne ait ¹H NMR spektrumları şekil 3.11'de ve spektrum verileri de çizelge 3.6'da verilmiştir.



Şekil 3.11. 2a katalizörlüğünde oluşan bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu.

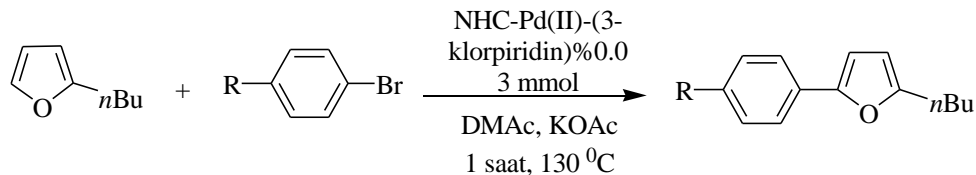
Çizelge 3.6. 2a katalizörlüğünde oluşan bileşiğe ait ¹H NMR spektrum verileri.

Konum	¹ H NMR (δ 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)	-



Şema 3.7. Arilasyon tepkimesinde kullanılan kompleksler.

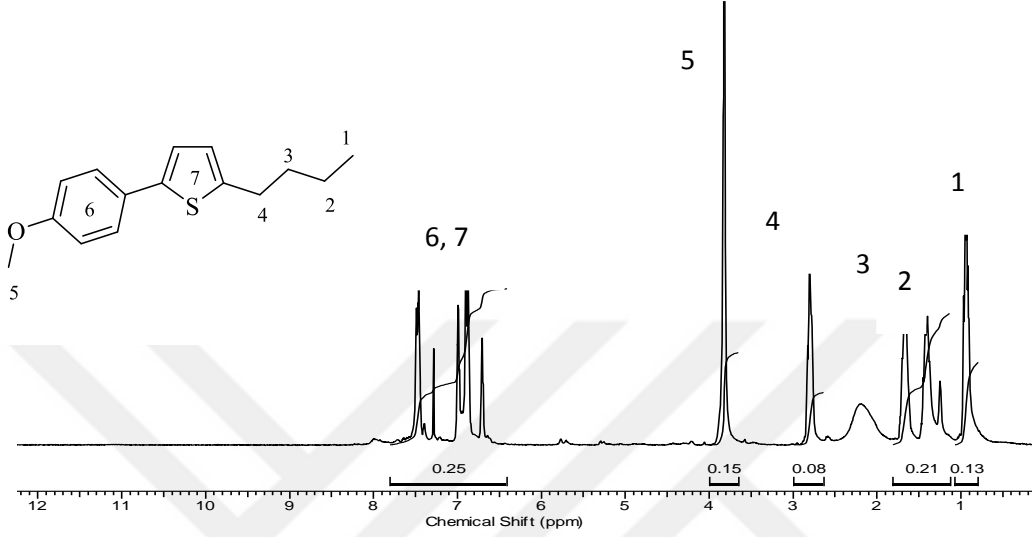
Çizelge 3.7. 2-(4-nitrofenil)etil substitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) komplekslerinin **2a-f** katalizörlüğünde, 2-n-bütilfuran ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme tepkimeleri.



Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Verim (%)
1			2a	83
2			2b	54
3			2c	79
4			2d	88
5			2e	70
6			2f	90
7			2a	86
8			2b	50
9			2c	66
10			2d	89
11			2e	93
12			2f	82
13			2a	76
14			2b	93
15			2c	76
16			2d	80
17			2e	53
18			2f	50

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

2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd(II)-(3-klorpiridin) komplekslerinin katalitik aktiviteleri **2a** katalizörlüğünde 4-n-bütilyofenin bromanisol ile tepkimesinden elde edilen ürüne ait ^1H NMR spektrumu şekil 3.12’de ve spektrum verileri çizelge 3.8’de verilmiştir.

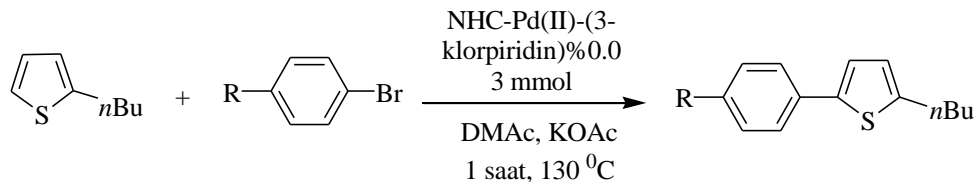


Şekil 3.12. **2a** katalizörlüğünde oluşan bileşiğine ait ^1H NMR spektrumları.

Çizelge 3.8. **2a** katalizörlüğünde oluşan bileşiğine ait ^1H NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ 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)	-

Çizelge 3.9. 2-(4-nitrofenil)etil substitüentli NHC-Pd-3-klorpiridin komplekslerinin **2a-f** katalizörlüğünde, 2-n-bütilyofen ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme tepkimeleri.



Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Verim (%)
1			2a	96
2			2b	82
3			2c	90
4			2d	55
5			2e	63
6			2f	79
7			2a	89
8			2b	88
9			2c	50
10			2d	68
11			2e	71
12			2f	93
13			2a	68
14			2b	96
15			2c	90
16			2d	70
17			2e	84
18			2f	73

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

Arilasyon tepkimelerinde kullanılan substrat üzerindeki grupların elektronik etkilerinin katalitik aktivite üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Reaktif üzerinde bulunan elektron çekici grup içeren arilbromürlerin elektron sağlayıcı grup içeren aril bromürlerden daha yüksek dönüşüm gerçekleştirdiği görülmektedir (çizelge 3.6.-3.9). Reaktif üzerinde bulunan grupların indüktif veya mezomerik etkilerinin sonucu aromatik halkadaki karbon atomu ile brom atomu arasındaki C-Br bağının polaritesini etkilemektedir. Elektron çekici gruplar C-Br bağını daha fazla polarlaştırmaktadır. Bu sonuçta tepkime verimini etkilemektedir.

3.8. Enzim İnhibisyon Çalışmaları

En çok çalışılan grup memelilerde ve insanlarda yaygın görülen ve ayrıca tiyoesteraz veya esteraz aktivitesine sahip olan 16 izoenzimden oluşan α -CA'dır [135]. α -CA 'ların bazı izoenzimlerinin aktivasyonu ya da anormal dışa vurumu, aralarında kanserinde olduğu bazı hastalıklar için oldukça önemlidir [136,137]. CA'ların fonksiyonlarını *in-vivo* ve *in-vitro* olarak inhibe edebilen küçük bileşiklerin geliştirilmesi ve tasarlanması ilaç tanımlanmasında önemli bir fırsat yaratmıştır [138]. 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 [139-142]. Gerçekten CAI'lerin genişlemesi yapısal biyoloji, biyoteknoloji, organik kimya ve hesaplama modellemesinde elde edilen ilerlemelerle kolaylaştırılmaktadır [143,144].

AChE'ler son zamanlarda kolinerjik iletimin azalması ile tespit edilen ileri bir dejeneratif rahatsızlık olan AD'nin semptomatik tedavisinde yaygın bir kullanım alanı bulmuştur [145,146]. Bu nedenle piyasadaki AChE'lerin çoğu yan etkilerden muzdariptir ve istenmeyen etkileri bulunmaktadır [147].

Bu çalışmada, yeni 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC öncüllerinin (**1a-f**) *in vitro* koşullar altında hCA I, hCA II ve AChE enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi ve elde edilen sonuçlar çizelge 3.10'da özetlenmiştir.

Çizelge 3.10. hCA I, hCA II ve AChE'ye karşı yeni 2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**1a-f**) enzim inhibisyonu sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (nM)			K _i (nM)					
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
1a	58.08	0.9570	50.73	0.9972	27.88	0.9955	89.93±33.84	47.01±14.26	23.15±3.98
1b	47.78	0.9479	53.55	0.9673	15.63	0.9668	49.98±5.71	54.03±13.34	6.34±2.88
1c	52.98	0.9801	54.05	0.9523	14.16	0.9805	17.33±4.55	45.31±12.88	6.04±2.81
1d	48.76	0.9774	48.42	0.9639	17.48	0.9780	54.48±26.66	33.98±3.43	10.31±4.34
1e	44.30	0.9868	52.73	0.9611	15.32	0.9704	36.98±9.16	52.14±12.41	5.97±0.56
1f	40.81	0.9701	44.91	0.9458	14.88	0.9769	23.21±6.55	97.04±35.08	7.25±2.13
AZA*	172.51	0.9788	200.52	0.9593	-	-	132.55±43.7	171.65±38.0	-
TAC**	-	-	-	-	136.20	0.9796	-	-	86.37±14.1

* Asetazolamid (AZA), hem hCA I hem de hCA II için standart bir inhibitör olarak kullanılmıştır.

** Takhine (TAC) AChE için standart bir inhibitör olarak kullanılmıştır.

Kandaki CAIE enziminin anormal seviyeleri hemolitik anemi için bir belirteç olarak kullanılır. Yavaş sitozolik izoform hCAI incelenen 1-[2-(4-nitrofenil)etil] benzimidazol tarafından inhibe edilmiştir. 2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC öncüllerinin Ki değerleri 99.23 ± 44.91 nM arasında değişmektedir. Bu bileşikler arasında, 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromürün (**1c**), en güçlü hCA I izoenzim inhibisyon özelliği göstermiştir (Ki değeri 17.33±4.55 nM). Ayrıca, moleküllerin CA izoenzimlerine karşı afinitesi olduğu bilinmektedir. Standart ve klinik olarak kullanılan ilaç asetazolamid (AZA), 132.55 ± 43.77 nM'lik bir Ki değeri göstermiştir (Çizelge 3.10). Bu çalışmada, araştırılan bileşikler, klinik olarak kullanılan bir CA inhibitörü olan AZA'ya kıyasla daha iyi inhibitör profilleri göstermiştir.

hCAII sıklıkla glokom, osteoporoz ve renal tübüler asidoz gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir [150]. hCA II, burada incelenen yeni 2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC öncülleri (**1a-f**) tarafından etkili bir şekilde inhibe ettiği görülmüştür. Ki değerleri 113.23±39.31 nM arasında değişmektedir. Bu değerler klinik olarak kullanılan ilaç asetazolamid değerlerinden daha iyidir (Ki, 171.65±38.01 nM). Araştırılan tüm yeni 2-(4-nitrofenil)etil süstitüentli NHC öncülleri (**1a-f**) hCA II'ye karşı belirgin bir inhibisyon gösterdiği, ancak 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür

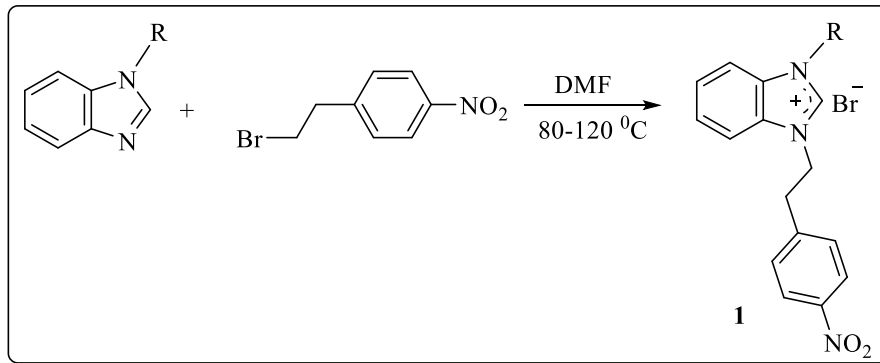
bileşiminin (**1d**) sitozolik hCA II'ye karşı (Ki değeri 33.98 ± 3.43 nM) karşı mükemmel bir inhibisyon profili gösterdiği görülmüştür (Çizelge 3.10).

Yeni sentezlenen 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC öncüllerinin (**1a-f**) AChE üzerindeki inhibitör etkisi gözlenmiştir (Çizelge 3.10). Burada değerlendirilen bileşiklerin AChE enzim inhibisyon profilleri oldukça ilginçtir. Genel olarak, yeni 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüye edilmiş NHC öncüllerinin (**1a-f**) mükemmel inhibe edici aktiviteye sahip oldukları görülmüştür (Ki değerleri: 23.15 ± 3.98 nM arasında). Ayrıca, bu çalışmada standart bir AChE inhibitörü olarak kullanılan takrin, AChE'ye karşı 86.37 ± 14.12 nM Ki değerini göstermiştir. Bu sonuçların gösterdiği gibi, NHC öncüllerinin (**1a-f**) AChE'sinin inhibisyon etkilerinin, standart ilaçlardan çok daha iyi oldukları gösterilmiştir. Bileşikler arasından 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür (Ki değeri 5.97 ± 0.56) AChE'ye karşı mükemmel bir inhibisyon profili göstermiştir (Çizelge 3.10).

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli karben öncüller (**1a-f**), bunlardan Pd-PEPPSI kompleksleri [NHC-Pd-3-klopiridin (**2a-f**) ve NHC-Pd-piridin (**3a-e**)), Pd-PEPPSI komplekslerinden NHC-Pd-morfolin (**4a-e**), NHC-Pd-PPh₃ (**5a-d**) ve NHC-Pd-2-aminopiridin **6** kompleksleri sentezlendi ve bütün bileşiklerin yapıları uygun spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, **1b**, **2b** komplekslerinin yapı tayini X-ışını kırınım analiz yöntemi ile de yapılmıştır. Sentezlenen NHC öncülleri **1a-f** asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri ve NHC-Pd-3-klorpiridin komplekslerinin (**2a-f**), heteroarenler ile aril bromürlerin direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir.

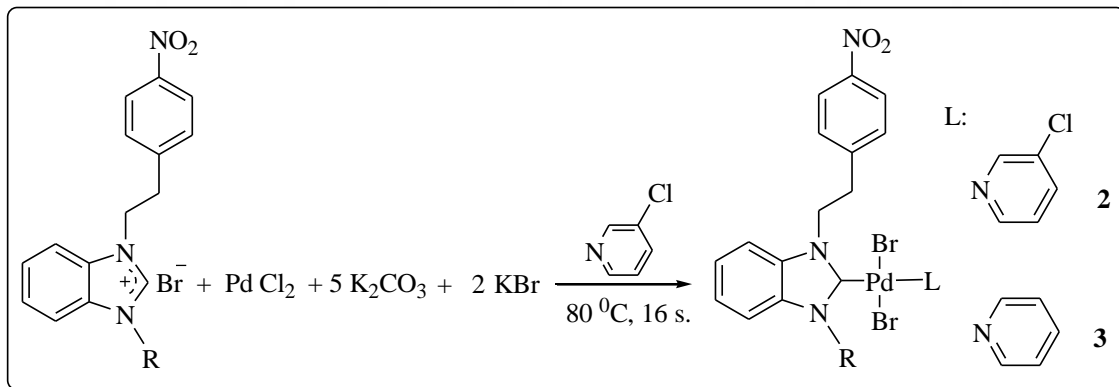
- ✓ Tez kapsamında 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC öncüllerinin (**1a-f**) sentezinde kuarternizasyon yöntemi kullanıldı. 1-alkilbenzimidazol'ün sentezinde kullanılan alkil halojenürler: metil iyodür, benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2,4,6-trimetilbenzil klorür ve 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorür.



1-alkilbenzimidazol'ün dimetilformamit (DMF) içerisinde 2-(4-nitrofenil)etil bromürün tepkimesi ile yedi tane 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum bromür (**1a-f**) sentezlendi. Elde edilen bu tuzlar havaya kararlı olup, katı formdadır. Sentezlenen tuzlar iki amaç için kullanıldı; i) Yeni benzimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesinde ve ii) yeni Pd-PEPPSI (**2** ve **3**) komplekslerin sentezinde kullanıldı.

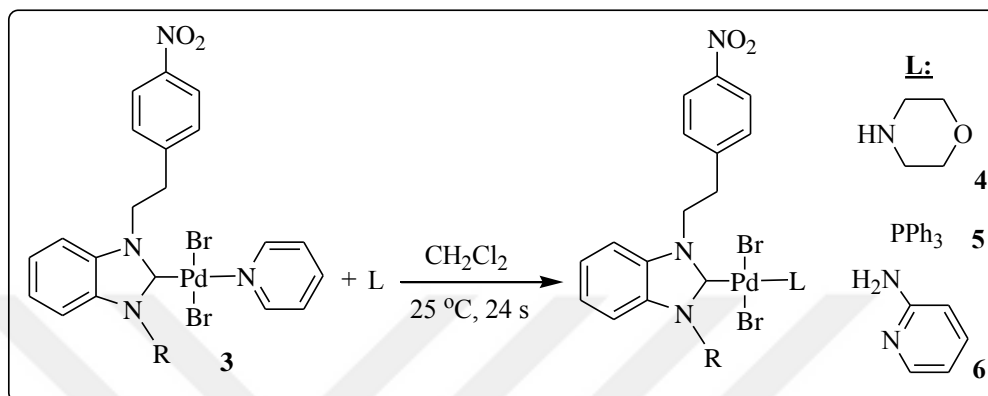
Sentezi gerçekleştirilen benzimidazolyum tuzlarının yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, karakteristik NCHN protonunun kimyasal kayma değerleri oldukça aşağı alanda sırasıyla 9.83, 9.88, 9.66, 11.12, 8.87 ve 10.26 ppm'de gözlenmiştir. Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, benzimidazolyum tuzlarının karakteristik NCHN karbon rezonansları sırasıyla 145.7, 145.6, 142.9, 143.6, 141.4 ve 143.6 ppm'de oldukça düşük alanda gözlenmiştir. Ayrıca $-\text{NO}_2$ grubunun bağlı olduğu aromatik karbon atomuna ait pikler sırasıyla 147.1, 147.0, 147.0, 157.1, 146.8 ve 147.1 ppm'de oldukça düşük alanda gözlenmiştir. 2-(4-hidroksifenil)etil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının tüm bu spektroskopik veriler tuzların yapılarını doğrulamaktadır.

✓ Pd-PEPSI kompleksleri (**2a-f** ve **3a-e**) benzimidazolyum tuzlarının deprotonasyonu ile sentezlendi. Yeni altı tane 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin kompleksleri; karben öncülleri (**1a-f**), PdCl_2 , KBr ve K_2CO_3 'ün 3-kloropiridin içerisinde tepkimesinden sentezlendi. Bu komplekslerinin yapıları FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.



2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-3-klorpiridin (**2**) ve NHC-Pd-piridin (**3**) komplekslerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, bu komplekslerin sentezinde kullanılan başlangıç maddesine ait karakteristik tuz pikinin kaybolması ve yeni komplekslerde bulunan piridin ligandına ait piklerin gözlenmesi Pd-PEPSI komplekslerinin oluştuğunu doğrulamaktadır. ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, NHC öncüllerine ait karakteristik NCHN karbona ait piklerin kaybolması ve karben pikinin (161.1-164.0 ppm aralığında) gözlenmesi komplekslerin yapılarını doğrulamıştır.

- ✓ *Trans ligand değişim yöntemi* ile NHC-Pd-piridin (**3**) komplekslerinden NHC-Pd-morfolin (**4**), NHC-Pd-fosfin (**5**) ve NHC-Pd-2-aminopiridin (**6**) komplekslerin sentezi.



Bu yöntemle sentezi gerçekleştirilen NHC-Pd-L komplekslerinin yapıları ¹H- ve ¹³C-NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu yeni komplekslerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç kompleksindeki (**3**) piridin ligandına ait 9 ppm civarındaki pikin kaybolması ve yeni ligandlara (morfolin, 2-aminopiridin ve trifenilfosfin) ait piklerin gözlenmesi kompleksin yapılarını doğrulamaktadır. **4**, **5** ve **6** komplekslerinin yapı analizinde ¹³C-NMR spektroskopisi oldukça yol göstericidir. Başlangıç kompleksleri (**3**) için Pd-C_{karben} karbonuna ait pikler $\delta = 161.7-164.0$ ppm aralığındayken **4** kompleksleri için 164.7-165.4 ppm, **5** kompleksleri için 173.8-178.2 ppm ve **6** kompleksleri için 165.0 ppm aralığında gözlenmiştir.

- ✓ 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli NHC-Pd-fosfin (**2a-f**) komplekslerinin doğrudan arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Daha ılıman şartlarda ve daha kısa sürede, yüksek verimlerde (% 50-96) heteroarenlerin aril bromürlerle tepkimeundan sübstitüye heteroarenler elde edilmiştir. Böylece bu komplekslerin doğrudan arilasyon eşleşme tepkimeleri için önemli katalizörler olabileceğini gösterilmiştir.
- ✓ 2-(4-nitrofenil)etil sübstitüentli *NHC öncüllerinin* (**1a-f**) komplekslerinin asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Yeni 2-(4-

nitrofenil)etil sübstitüye edilmiş NHC öncüllerinin (**1a-f**), asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz izoformları hCAI ve hCAII enzimlerine karşı mükemmel inhibe edici aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.



5. KAYNAKLAR

- [1] Wanzlick H. W. (1962) Aspects of Nucleophilic Carbene Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1(2)**, 75-80.
- [2] Weskamp T., Kohl F. J., Hieringer W., Gleich D. ve Herrmann W. A. (1999). Highly Active Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis: The Synergy of N-Heterocyclic Carbenes and Coordinatively Labile Ligands, *J Organomet Chem*, **38(16)**, 2416-2419.
- [3] Ackermann L., Fürstner A., Weskamp T., Kohl F. J. ve Herrmann W. A. (1999). Ruthenium carbene complexes with imidazolin-2-ylidene ligands allow the formation of tetrasubstituted cycloalkenes by RCM, *Tetrahedron Lett*, **40**, 4787-4790.
- [4] Scholl M., Ding S., Lee C. W. ve Grubbs R. H. (1999). Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1, 3-dimesityl-4, 5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands, *Org Lett*, **1**, 953-956.
- [5] Trnka T. M. ve Grubbs R. H. (2001). NHC ruthenium complexes as second generation Grubbs catalysts, *Acc Chem Res*, **34(18)**, 423-424.
- [6] Herrmann W.A. (2002) N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. **41(8)**, 1290-1309.
- [7] Kühn, O. (2010). Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complexes. *John Wiley&Sons, Ltd.* 7-8.
- [8] Herrmann W.A. (2002) N-Heterocyclische Carbene: ein neues Konzept in der metallorganischen Katalyse. *Angew Chem.* **114**, 1342–1363.
- [9] Herrmann W.A. ve Kcher C. (1997) N-Heterocyclic Carbenes, *Angew Chem.* **109**, 2256–2282.
- [10] Bourissou D., Guerret O., Gabbai F. P. ve Bertrand G. (2000) Stable Carbenes. *Chem. Rev.* **100**, 39–91.
- [11] César V., Bellemin-Lapponnaz S. ve Gade L.H. (2004) Chiral N-heterocyclic carbenes as stereodirecting ligands in asymmetric catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **33**, 619–636.
- [12] Perry M.C. ve Burgess K. (2003) Chiral N-heterocyclic carbene-transition metal complexes in asymmetric catalysis. *Tetrahedron: Asymmetry.* **14**, 951–961.
- [13] Nair V., Bindu S. ve Sreekumar V., (2004) N-heterocyclische Carbene: nichtnur Liganden, auch Reagentien. *Angew Chem.* **116**, 5240–5245.
- [14] Cavallo L., Correa A., Costabile C. ve Jacobsen H. (2005) Steric and electronic effects in the bonding of N-heterocyclic ligands to transition metals. *J. Organomet. Chem.* **690**, 5407–5413.
- [15] Scott N.M., Nolan S.P. (2005) Stabilization of Organometallic Species Achieved by the Use of N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005(10)**, 1815-1828.

- [16] Youngs W.J. ve Garrison J.C. (2005) Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application. *Chem. Rev.* **105**, 3978–4008.
- [17] Crabtree R.H. (2005) NHC ligands versus cyclopentadienyls and phosphines as spectator ligands in organometallic catalysis. *J. Organomet Chem.* **690**, 5451-5457.
- [18] Erdemir F., Barut Celepci D., Aktaş A., Gök Y. (2020). New (NHC)Pd(II)(PPh₃) complexes: synthesis, characterization, crystal structure and its application on Sonogashira and Mizoroki–Heck cross-coupling reactions. *Chemical Papers.* **74**, 99–112.
- [19] Bellina F., Carpita A. ve Rossi R. (2004). Palladium catalyzed Suzuki cross-coupling reaction: An overview of recent advances. *Synthesis.*, **15**, 2419-2440.
- [20] 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.
- [21] Fernández F. E., Puerta M. C. ve Valerga P. (2012) Ruthenium(II) Picolyl-NHC Complexes: Synthesis, Characterization, and Catalytic Activity in Amine *N*-alkylation and Transfer Hydrogenation Reactions. *Organometallics.* **31(19)**, 6868-6879.
- [22] Schlepfforst C., Maji B. ve Glorius F. (2016) Ruthenium-NHC Catalyzed α -Alkylation of Methylene Ketones Provides Branched Products through Borrowing Hydrogen Strategy. *ACS Catal.* **6(7)**, 4184-4188.
- [23] Organ, M. G., Abdel-Hadi, M., Avola, S., Nasielski, N. H., O'Brien, C. J., Valente, C. (2007). Biaryls Made Easy: PEPPSI and the Kumada–Tamao–Corriu Reaction. *Chem. Eur. J.* **13**, 150–157.
- [24] Valente, C., Baglione, S., Candito, D., O'Brien, C. J., Organ, M. G. (2008). High yielding alkylations of unactivated sp³ and sp² centres with alkyl-9-BBN reagents using an NHC-based catalyst: Pd-PEPPSI-IPr. *Chem. Commun.* **6**, 735-737.
- [25] Aktaş A., Barut Celepci, D., Kaya R., Taslimi P., Gök Y., Aygün M., Gülçin İ. (2019) Novel morpholine liganded Pd-based *N*-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antidiabetic and anticholinergic properties. *Polyhedron.* **159**, 345–354.
- [26] Erdemir F., Barut Celepci D., Aktaş A., Gök Y., Kaya R., Taslimi P., Demir Y., Gülçin İ. (2019) Novel 2-aminopyridine liganded Pd(II)N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Bioactivity Properties. *Bioorganic Chemistry.* **91**, 103134.
- [27] Medici S., Peana M., Nurchi V.M., Lachowicz J.L., Crisponi G., Zoroddu M.A., (2015) *Coord. Chem. Rev.* **284**, 329-350.
- [28] Berners-Price, S. J., Filipovska, A. (2011). Gold compounds as therapeutic agents for human diseases. *Metallomics.* **3**, 863–873.

- [29] Teyssot, M. L., Jarrousse, A. S., Manin, M., Chevry, A., Roche, S., Norre, F., Beaudoin, C., Morel, L., Boyer, D., Mahiou, R., Gautier, A. (2009). Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.* **35**, 6894–6902.
- [30] Nyulaszi L., Szieberth D., Rey R. ve Veszpremi, T. (1998) H₂PCH: a phosphinocarbenior a phosphaacetylene? arevisited problem. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **453**, 91-95.
- [31] Boyarskiy V.P., Luzyanin K.V., Kukushkin V. Y.. (2012) Acyclic diaminocarbenes (ADCs) as a promising alternative to *N*-heterocycliccarbenes (NHCs) in transition metal catalyzed organic transformations. *Coordination Chemistry Reviews* **256**, 2029–2056.
- [32] Enders D., Balensiefer T. (2004) Nucleophilic Carbenes in Asymmetric Organocatalysis. *Acc. Chem. Res.* **37(8)**, 534-541.
- [33] Glorius F. (2007) *N*-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis *Topics in Organometallic Chemistry*. **21**, Springer, Berlin.
- [34] Benhamou L., Chardon E., Lavigne G., Bellemin-Laponnaz S., César V. (2011) Synthetic Routes to *N*-Heterocyclic Carbene Precursors. *Chem. Rev.* **111(4)**, 2705-2733.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Garrison J. C. ve Youngs W.J. (2005). Ag(I) *N*-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application, *Chem Rev.*, **105**, 3978-4005.
- [38] 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.
- [39] Van Veldhuizen J. J., Gillingham D. G., Garber S. B., Kataoka O. ve Hoveyda A. K. (2003). Ru complexes bearing bidentate carbenes: from innocent curiosity to uniquely effective catalysts for olefin metathesis, *J Am Chem Soc*, **125(41)**, 12502-12508.
- [40] 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 pK_a of Imidazolium Cations in Aqueous Solution, *J. Am. Chem. Soc.*, **126(13)**, 4366-4374
- [41]Ardugenyó III A.J., Krafczyk R., Schmutzler R.ve Craig H.A., .(1999). Imidazolylidenes, imidazolinyliidenes and imidazolidines, *Tetrahedron*, **55**, 14523-14534.

- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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 C₂H₄ and CO, *J. Organomet. Chem.* , **572**, 239-247.
- [48] K. R. Seddon (1997) Ionic Liquids for Clean Technology. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **68(4)**, 351-356.
- [49] Hussey, C. L., (1983) Room temperature molten salt systems. *Adv. Molten Salt Chem.*, **5**, 185-230.
- [50] Hussey C. L. (1988) Room-temperature haloaluminate ionic liquids – novel solvents for transition-metal solution chemistry. *Pure Appl. Chem.*, **60**, 63-72.
- [51] Chauvin Y. ve Olivier-Bourbigou H. (1995) Nonaqueous ionic liquids as reaction solvents. *CHEMTECH*, **25(9)**, 26-30.
- [52] Seddon K. R. (1995) Room-temperature ionic liquids : neoteric solvents for clean catalysis. *Kinet.Katal.* **37(5)**, 693-697.
- [53] Pernak J., Goca I., Mirskab I. (2004) Anti-microbial activities of protic ionic liquids with lactate anion. *Green Chem.*, **6**, 323-329.
- [54] Haziz, .F.M., Haque,R.A., Amirul A.A., Aida O.N., Razali M.R. (2019) New class of non-symmetrical homo-dibenzimidazolium salts and their dinuclear Silver(I) di-NHC complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*. **899**, 120914.
- [55] Iqbal M.A., Haque R.A., Ahamed M.B.K. Abdul Majid, A. M. S., Al-Rawi S.S. (2013) Synthesis and anticancer activity of para-xylyl linked bis-benzimidazolium salts and respective Ag(I) N-heterocyclic carbene complexes. *Medicinal Chemistry Research* **22**, 2455–2466.
- [56] Selvarajoo P.D., Haque R.A., Haziz U.F.M., Avicorbc S. W., Wajidi M.F.F., Razali M.R. (2017) Dinuclear silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis,

characterization and larvicidal activity of bis-imidazolium dinuclear silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* **175**, 232-238.

- [57] Medvetz D.A., Hindi K.M., Panzner M.J., Ditto A.J., Yun Y.H., ve Youngs W.J. (2008) Anticancer Activity of Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from 4,5-Dichloro-1H-Imidazole , **2008**, 384010.
- [58] Aktaş A., Taslimi P., Gök Y., Gülçin İ. (2017) Novel NHC Precursors: Synthesis, Characterization, and Carbonic Anhydrase and Acetylcholinesterase Inhibitory Properties. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **350**, 10.
- [59] Sarı Y., Aktaş A., Taslimi P., Gök Y., Gülçin İ. (2018) Novel N-propylphthalimide- and 4-vinylbenzyl-substituted benzimidazole salts: Synthesis, characterization, and determination of their metal chelating effects and inhibition profiles against acetylcholinesterase and carbonic anhydrase enzymes. *J BiochemMol Toxicol.*, **32(1)**, 22009.
- [60] Erdemir F., Barut Celepci D., Aktaş A., Taslimi P., Gök Y., Karabıyık H., Gülçin İ. (2018) 2-Hydroxyethyl substituted NHC precursors: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase, α -glycosidase, butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties. *Journal of Molecular Structure.* **1155**, 797-806.
- [61] Türker F., Barut Celepci D., Aktaş A., Taslimi P., Gök Y., Aygün M., Gülçin İ. (2018) Meta-Cyanobenzyl substituted benzimidazolium salts: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase, α -glycosidase, butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties. *Arch Pharm Chem Life Sci.*, **351(7)**, 1800029.
- [62] Behçet A., Çağlılar T., Barut Celepci D., Aktas A., Taslimi P., Gök Y., Aygün M., Kaya R., 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.
- [63] Yiğit B., Yiğit M., Barut Celepci D., Gök Y., Aktaş A., Aygün M., Taslimi P., Gülçin İ. (2018) Novel Benzylic Substituted Imidazolium, Tetrahydropyrimidinium and Tetrahydrodiazepinium Salts: Potent Carbonic Anhydrase and Acetylcholinesterase Inhibitors. *ChemistrySelect*, **3**, 7976–7982.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.

- [67] Özdemir İ., Demir S., Şahin O., Büyükgüngör O. ve Çetinkaya B. (2010). Palladium Yöneticilikler carbene complexes: Synthesis, characterization and catalytic properties in amination, *J. Organomet.Chem.*, **695**, 1555-1560.
- [68] Fong T.T.H., Lok C.N., Chung C.Y.S., Fung Y.M.E., Chow P.K., Wan P.K., Chi M.C. (2016) Cyclometalated Palladium (II) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Anticancer Agents for Potent In Vitro Cytotoxicity and In Vivo Tumor Growth Suppression. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 11935-11939.
- [69] Schroeter F., Soellner J. ve Strassner T. (2017). Cross-Coupling Catalysis by an Anionic Palladium Complex, *ACS Catal.*, **7**, 3004-3009.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] Hopkinson M. N., Richter C., Schedler M. ve Glorius F. (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes, *Nature*, **510**, 485-496.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] Dang L., Song H. ve Wang B. (2014). Synthesis, Structures, and Norbornene Polymerization Behavior of o-Aryloxy-Substituted NHC-Ligated σ , π -Cycloalkenyl Palladium Complexes, *Organometallics*, **33**, 6812-6818.
- [76] 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.
- [77] Bernhammer J. C. ve Huynh H. V. (2014). Benzimidazol-2-ylidene Complexes of Palladium(II) Featuring a Thioether Moiety: Synthesis, Characterization, Molecular Dynamics, and Catalytic Activities, *Organometallics*, **33**, 1266-1275.
- [78] 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.

- [79] Therrien J. A., Wolf M. O. ve Patrick B. O. (2015). Polyannulated Bis(N-heterocyclic carbene)palladium Pincer Complexes for Electrocatalytic CO₂ Reduction, *Inorg. Chem.*, **54**, 11721-11732.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] Martínez A., Krinsky J. L., Pernafiel I., Castillon S., Loponov K., Lapkin A., Godard C. ve Claver C. (2015). Heterogenization of Pd–NHC complexes onto a silica support and their application in Suzuki–Miyaura coupling under batch and continuous flow conditions, *Cat. Sci. Tech.*, **5**, 310-319.
- [85] 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.
- [86] 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
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] 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.

- [90] 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.
- [91] Kumar A., Katari M. ve Ghosh P. (2013). Understanding the lability of trans bound pyridine ligand in a saturated six-membered N-heterocyclic carbene based(NHC)PdCl₂(pyridine) type complex: A case study, *Polyhedron.*, **52**, 524-529.
- [92] Chen M. T., Vivic D. A., Chain W. J., Turner M. L. ve Navarro O. (2011). Inhibited Catalyst Activation in (N-Heterocyclic carbene) PdCl₂ (diethylamine) Complexes by Intramolecular Hydrogen Bonding, *Organometallics.*, **30**, 6770-6773.
- [93] Chen M. T., Vivic D. A., Turner M. L. ve Navarro O. (2011). (N-Heterocyclic Carbene)PdCl₂(TEA) Complexes: Studies on the Effect of the "Throw Away" Ligand in Catalytic Activity, *Organometallics.*, **30**, 5052-5056.
- [94] Chen Z., Ren W., Gao L., Liu B., Pei S. ve Cheng H.-M. (2011) Three-dimensional flexible and conductive interconnected graphene networks grown by chemical vapour deposition. *Nature Materials.* **10**, 424–428.
- [95] 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.
- [96] Erdemir F. (2018). “Diyodo[1,3-Dialkilbenzimidazol-2-iliden]Piridin-Palladyum(II) Komplekslerinin Sentezi Ve Özellikleri” Yüksek Lisans Tezi. İnönü Üniversitesi. Malatya.
- [97] De Meijere A. and Diederich F. (2004). , Metal-catalyzed cross-coupling reactions, *2nd ed. Wiley*, New York.
- [98] Negishi E. (2002). Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Wiley, New York.
- [100] Aktaş A., Akkoç S., Gök Y. (2013). Palladium catalyzed Mizoroki–Heck and Suzuki–Miyaura reactions using naphthalenomethyl-substituted imidazolidin-2-ylidene ligands in aqueous media. *J. Coord. Chem.* **66**, 2901-2909.
- [101] Knochel P., Icalaza M., Hupe E. (2004). In metal-catalyzed crosscoupling reactions. *Wiley-VCH, Weinheim.* **2**, 619-670.
- [102] Li J.J. ve Gribble G.W. (2000) Palladium in Heterocyclic Chemistry, *Pergamon, Amsterdam.* 19-22.
- [103] 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.

- [104] Erdoğan H., Aktaş A., Gök Y ve Sarı Y. (2018). N-Propylphthalimide-substituted bis-(NHC)PdX₂ complexes: synthesis, characterization and catalytic activity in direct arylation reactions. *Transit Met Chem.* **43**, 31-37.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] So C. M. ve Kwong F.Y. (2011). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of aryl mesylates. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 4963-4972.
- [19] 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.
- [110] Aktaş A., Barut Celepci D., Gök Y. ve Aygün M.. (2018). 2-Hydroxyethyl-Substituted (NHC)Pd(II)PPh₃ Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Its Application on Sonogashira Cross-Coupling Reactions in Aqueous Media. *ChemistrySelect.*, **3**, 10932–10937.
- [111] 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.
- [112] Erdemir, F. Barut Celepci D., Aktaş A., Gök Y. (2019) 2-hydroxyethyl-substituted (NHC)PdI₂(pyridine) (Pd-PEPPSI) Complexes: Synthesis, Characterization and the Catalytic Activity in the Sonogashira Cross-coupling Reaction. *ChemistrySelect*, **4**, 5585-5590.
- [113] Gasser G., Ott I., Metzler-Nolte N. (2010) Organometallic Anticancer Compounds. *J. Med. Chem.* **54**, 3-25.
- [114] Eloy L., Jarrouse A.S., Teyssot M.L., Gautier A., Morel L., Jolivalt C., Cresteil T., Roland S. (2012), Anticancer activity of silver–N-heterocyclic carbene complexes: Caspase-independent induction of apoptosis via mitochondrial apoptosis-inducing factor (AIF). *ChemMedChem.* **7**, 805-814.
- [115] Silver S. (2003) Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol. Rev.* **27**, 341-353.

- [116] John D.A., Leventhal J.S. (1995) Bioavailability of metals. *Modelos* 17, 1-9. [40] Z.-M. Xiu, J. Ma, P.J. Alvarez (2011) Differential effect of common ligands and molecular oxygen on antimicrobial activity of silver nanoparticles versus silver ions. *Environ. Sci. Technol.* **45**, 9003-9008.
- [117] Kascatan-Nebioglu A., Panzner M.J., Tessier C.A., Cannon C.L., Youngs W.J. (2007) N-Heterocyclic carbene–silver complexes: A new class of antibiotics. *Coord. Chem. Rev.* **251**, 884-895.
- [118] Akkoç S., Kayser V., İlhan I.O., Hibbs D.E., Gök Y., Williams P.A., Hawkins B., Lai F. (2017) New compounds based on a benzimidazole nucleus: synthesis, characterization and cytotoxic activity against breast and colon cancer cell lines. *J. Organomet. Chem.* **839**, 98-107.
- [119] Hindi K.M., Panzner M.J., Tessier C.A., Cannon C.L., Youngs W.J. (2009) The Medicinal applications of imidazolium carbene– metal complexes. *Chem. Rev.* **109**, 3859-3884.
- [120] Lamia B., Chakchouk-Mtibaa A., Hallouma B., Mansour L., Mellouli L., Özdemir I., Yaser S., Hamdi N. (2017) A Palladium Catalyst System for the Efficient Cross-Coupling Reaction of Aryl Bromides and Chlorides with Phenylboronic Acid: Synthesis and Biological Activity Evaluation *Molecules* **22**, 420.
- [121] Ghdayeb M.Z., Haque R.A., Budagumpi S., Ahamed M.B.K., Majid A.M.A. (2017) Mono- and bis-N-heterocyclic carbene silver (I) and palladium (II) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure and in vitro anticancer studies. *Polyhedron* **121**, 222-230.
- [122] Boubakri L., Mansour L., Harrath A., Özdemir I., Yaşar S., Hamdi N. (2018) N-Heterocyclic carbene-Pd(II)-PPh₃ complexes as a new highly efficient catalyst system for the Sonogashira cross-coupling reaction: Synthesis, characterization and biological activities. *J. Coord. Chem.* **71**, 183-199.
- [123] Türker, F. Gürses C., Barut Celepci D., Aktaş A., Ateş B., Gök Y. (2019) New Morpholine Liganded Palladium(II) N-heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and DNA Binding Studie. *Arch Pharm Chem Life Sci.* **352**, 1900187.
- [124] D. D. Perin, W. F. F. Armerago, ve D. R. Perrin (1980). Purification of laboratory chemicals. *Pergamon Pres. Ltd. Sec. Ed.*
- [125] Aktaş A., Barut Celepci D., Gök Y., Aygün M. (2018) 2-Hydroxyethyl-Substituted Pd-PEPPSI Complexes: Synthesis, Characterization and the Catalytic Activity in the Suzuki-Miyaura. *ChemistrySelect.* **3**, 9974-9980.
- [125] Taslimi P. ve Gulçin İ. (2018). Antioxidant and anticholinergic properties of olivetol. *Journal of Food Biochemistry.*, **42**, 12516
- [126] Tao Y., Cheng Y.Z.Y., Wang Y.. (2013) Rapid screening and identification of α -glucosidase inhibitors from mulberry leaves using enzyme-immobilized magnetic beads coupled with HPLC/MS and NMR. **27(2)**, 148-155.

- [127] Šinko G., Čalić M., Bosak A., Kovarik Z. (2007) Limitation of the Ellman method: Cholinesterase activity measurement in the presence of oximes. *Analytical Biochemistry* **370**(2), 223-227.
- [128] Dolomanov O.V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H. (2009) OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.* **42**, 339-341.
- [129] Sheldrick G.M. (2015) SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallog. Sect. A* **71**, 3-8.
- [130] Sheldrick G.M. (2015) Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallog. Sect. C* **71**, 3-8.
- [131] Chiusoli G. P. ve Maitlis P. M. (2006) Appendix 2. Some Basic Aspects of Surface Science Related to Heterogeneously Catalyzed Reactions. *Metal-catalysis in Industrial Organic Processes*. 269-282.
- [132] Pınar S., Akkurt M., Küçükbay H., Sireci N. ve Büyüküngör O. (2006) 1,3-Bis(4-methylbenzyl)benzimidazolium chloride monohydrate, *Acta Crystallogr. E* **62**, 2223-2225.
- [133] Akkurt M., Karaca S., Küçükbay H., Orhan E. ve Büyüküngör O. (2005) 1-Benzyl-3-(2-phenylethyl)benzimidazolium bromide monohydrate, *Acta Crystallogr. E* **61**, 2452-2454.
- [134] Karaca S., Akkurt M., Yılmaz Ü., Küçükbay H. ve Büyüküngör O. (2005) 1-Benzyl-3-[2-(1-piperidinio) ethyl] benzimidazolium dichloride monohydrate, *Acta Crystallogr.* **61**, 2128-2130.
- [135] Taslimi P., Gulcin I., Ozgeris B., Goksu S., Tumer F., Alwasel S.H., C.T. Supuran (2016) The human carbonic anhydrase isoenzymes I and II (hCA I and II) inhibition effects of trimethoxyindane derivatives, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **31**, 152-157.
- [136] Çetinkaya Y., Göçer H., Göksu S., Gulcin I. (2014) Synthesis and carbonic anhydrase isoenzymes inhibitory effects of novel benzylamine derivatives, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **29**, 168-174.
- [137] Çetinkaya Y., Göçer H., Gulcin I., Menzek A. (2014) Synthesis and carbonic anhydrase isoenzymes inhibitory effects of brominated diphenylmethanone and its derivatives, *Arch. Pharm* **347**, 354-359.
- [138] Topal M., Gulcin I. (2014) Rosmarinic acid: a potent carbonic anhydrase isoenzymes inhibitor, *Turk. J. Chem.* **38**, 894-902.
- [139] Güney M., Coşkun A., Topal F., Das A., Gulcin I., Supuran C.T. (2014) Oxidation of cyanobenzocycloheptatrienes: synthesis, photooxygenation reaction and carbonic anhydrase isoenzymes inhibition properties of some new benzotropone derivatives, *Bioorg. Med. Chem.* **22**, 3537-3543.
- [140] Göksu S., Naderi A., Akbaba Y., Kalın P., Akıncioğlu A., Gulcin I., Durdağı S., Salmas R.E. (2014) Carbonic anhydrase inhibitory properties of novel

benzylsulfamides using molecular modeling and experimental studies, *Bioorg. Chem.* **56**, 75-82.

- [141] Akbaba Y., Bastem E., Topal F., Gulcin I., Maras, A., Göksu S. (2014) Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory effects of novel sulfamides derived from 1-aminoindanes and anilines, *Arch. Pharm* **347**, 950-957.
- [142] Arabaci B., Gulcin I., Alwasel S. (2014) Capsaicin: a potent inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes, *Molecules* **19**, 10103-10114.
- [143] Scozzafava A., Passaponti M., Supuran C.T., Gulcin I. (2015) Carbonic anhydrase inhibitors: guaiacol and catechol derivatives effectively inhibit certain human carbonic anhydrase isoenzymes (hCA I, II, IX, and XII), *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **30**, 586-591.
- [144] Boztas M., Çetinkaya Y., Topal M., Gulcin I., Menzek A., Ahin E. S. (2015) Tanc M., C.T. Supuran, Synthesis and carbonic anhydrase isoenzymes I, II, IX, and XII inhibitory effects of dimethoxy-bromophenol derivatives incorporating cyclopropane moieties, *J. Med. Chem.* **58**, 640-650.
- [145] Akıncioğlu A., Topal M., Gulcin I., Göksu S. (2014) Novel sulfamides and sulfonamides incorporating tetralin scaffold as carbonic anhydrase and acetylcholine esterase inhibitors, *Arch. Pharm* **347**, 68-76.
- [146] Ofek K., Soreq H., (2013) Cholinergic involvement and manipulation approaches in multiple system disorders, *Chem. Biol. Interact.* **203**, 113-119.
- [147] Tayeb H.O., Yang H.D., Price B.H., Tarazi F.I. (2012) Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: beyond cholinesterase inhibitors, *Pharmacol. Ther.* **134**, 8-25.

6. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Tuba Çağlılar

Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya 10.06.1992

Adres: Özalper Mah. İstasyon Cad. TCDD Loj. Blok:B No:13

E-Posta: tubacaglilar@gmail.com

Lisans: Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

Yüksek Lisans:

Mesleki Deneyim ve Ödüller: Çalışma hayatıma 2015 yılında CMC Çağrı Merkezinde başladım. 2017 yılında bir mağazada satış danışmanı olarak bir buçuk yıl çalıştım. 2019 Temmuz ayından itibaren TK İLAÇ şirketinde Medical Conductor olarak çalışmaktayım.

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