

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİL VE NİTRİL GRUBU İÇEREN KARBEN  
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

İMİRAN BEREKET

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI

Ocak  
2019

*Ailem'e*

**Tezin Başlığı :** Hidroksil ve Nitril Grubu İçeren Karben Komplekslerinin Sentezi ve  
Özellikleri

**Tezi Hazırlayan :** İmran BEREKET

**Sınav Tarihi :** 29.01.2019

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Kimya Ana Bilim Dalında  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Sınav Jüri Üyeleri**

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

İnönü Üniversitesi

Doç. Dr. Murat YİĞİT

Adıyaman Üniversitesi

Doç. Dr. Ülkü YILMAZ

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL

Enstitü Müdürü

## ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Hidroksil ve Nitril Grubu İçeren Karben Komplekslerinin Sentezi ve Özellikleri” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

İmran BEREKET

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Hidroksil ve Nitril Grubu İçeren Karben Komplekslerinin Sentezi ve Özellikleri

xv + 75

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

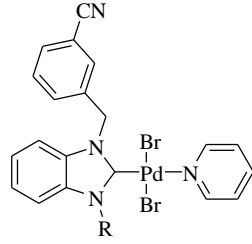
Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yetkin GÖK

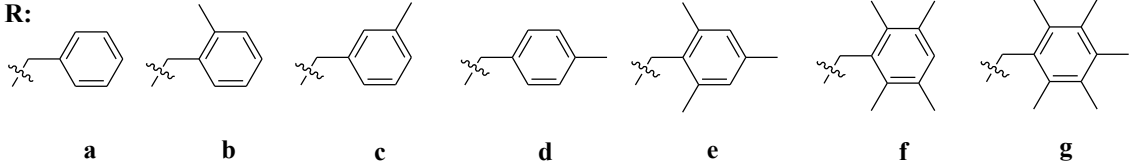
*N*-heterosiklik karben (NHC) ligantlarına olan ilgi, 1991 yılında Arduengo ve arkadaşları tarafından kararlı NHC'nin izolasyonu ile artmıştır. O zamandan beri, laboratuvar araştırmalarında “fosfin taklitleri” olarak bilinen NHC'ler, günümüzde çok özel ligand sınıfını oluşturmaktadır. Bu gelişmelerden sonra, çapraz eşleşme reaksiyonları için amaca uygun dizayn edilebilen ve NHC ile birlikte farklı ikinci bir ligand içeren palladyum(II) katalizörleri (Pd-PEPPSI), daha yeni olmalarına rağmen, ileri jenerasyon tersiyer fosfinlere alternatif olarak ön plana çıkmaktadır.

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

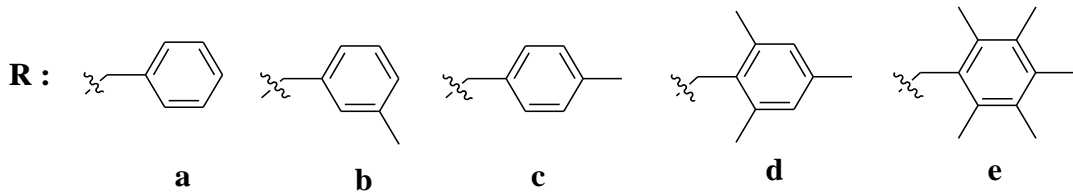
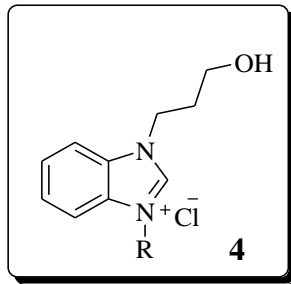
**1)** 1-(3-siyanobenzil)-3-alkilbenzimidazolyum tuzları, Pd(OAc)<sub>2</sub> ve piridin'in tepkimesinden, 3-siyanobenzil sübstitüyenli (NHC)PdBr<sub>2</sub>(piridin) kompleksleri (**2a-g**) sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



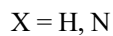
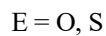
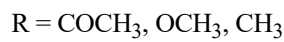
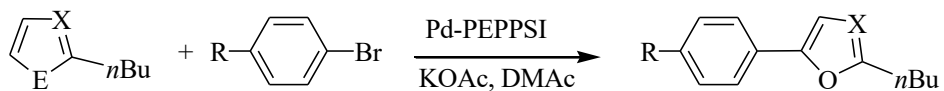
**R:**



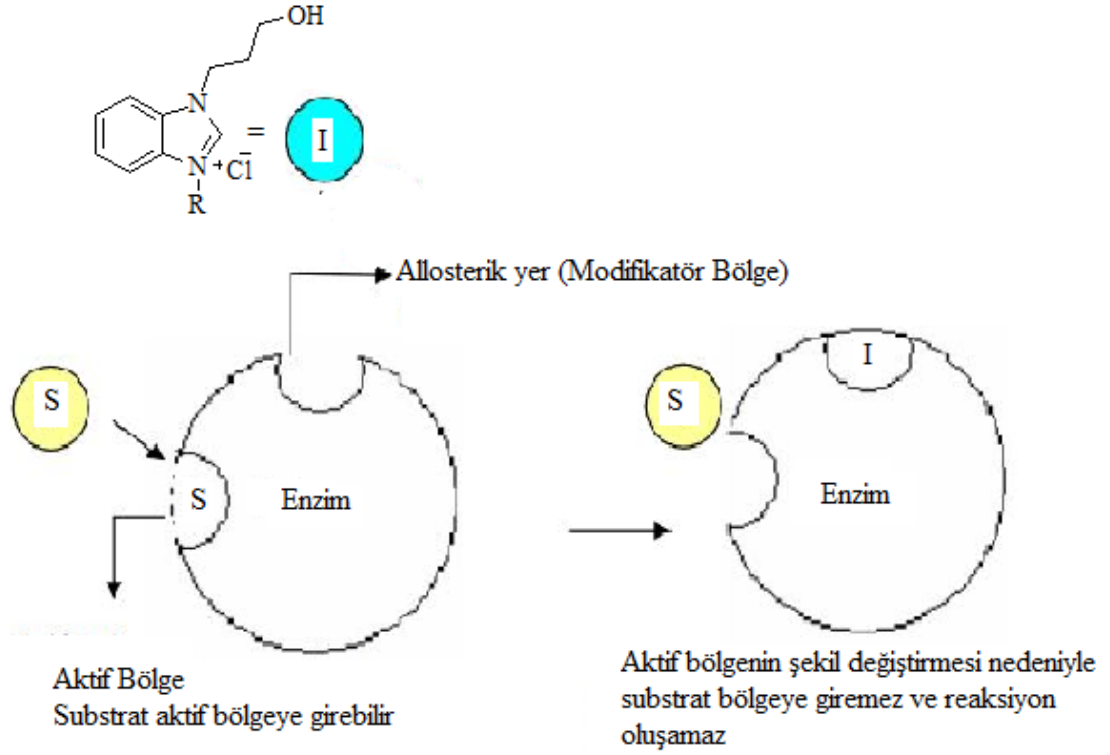
2) 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol (**3**) ile çeşitli alkil halojenürlerin tepkimesinden 3-hidroksipropil sübtütyentli benzimidazolyum tuzları (**4a-e**) sentezlenmiştir. Sentezlenen tuzların yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



3) Sentezlenen (NHC)PdBr<sub>2</sub>(piridin) komplekslerinin (**2a-g**) direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir.



4) Hazırlanan 3-hidroksipropilbenzimidazol (3) ve 3-hidroksipropil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (4a-e) ksantin oksidaz (XO) enzimine karşı inhibisyon etkileri incelenmiştir.



**ANAHTAR KELİMELELER:** *N*-heterosiklik karben; Benzimidazol; NHC-Pd(II)-piridin (Pd-PEPPSI) kompleksleri; C-C bağ aktivasyonu; Enzim inhibisyonu

## ABSTRACT

M.Sc.Thesis

### Synthesis and Properties of Carbene Complexes Containing Hydroxyl and Nitrile Group

İmran BEREKET

xv + 75

İnönü University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Chemistry Department

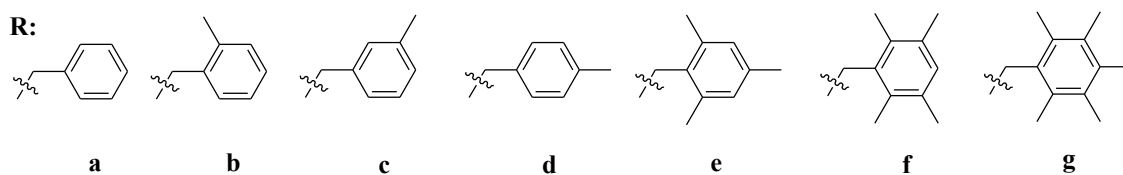
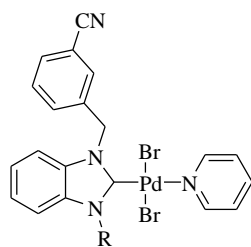
Supervisor: Prof. Dr.Yetkin Gök

Interest in N-heterocyclic carbene (NHC) ligands triggered the isolation of a stable NHC in 1991 by Arduengo et al. Since then, NHCs, known as phosphine imitations in laboratory research, now form the very special class of ligands. After this development, palladium(II) catalysts (PEPPSI), which have been designed to be suitable for cross-coupling reactions and which contain a second ligand together with the NHC, are more recent, but as an alternative to advanced generation tertiary phosphines.

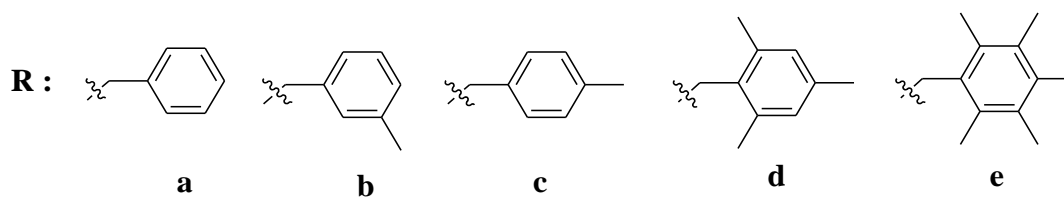
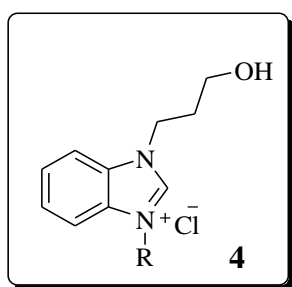
The studies and results obtained within the scope of this thesis can be summarized under four headings:

**1)** In this study, 3-cyanobenzyl substituted (NHC)PdBr<sub>2</sub>(pyridine) complexes (**2a-g**) were synthesized from the reaction of 1-(3-cyanobenzyl)-3-arylbenzimidazolium

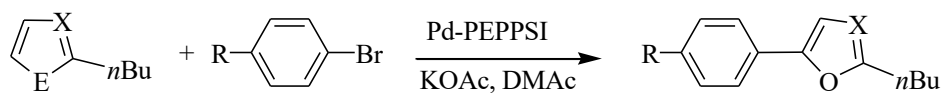
salts and Pd(OAc)<sub>2</sub> in pyridine. The structures of the synthesized complexes are illuminated by appropriate spectroscopic methods.



2) The 3-hydroxypropyl substituted benzimidazolium salts (**4a-e**) were synthesized from the reaction of 1-(3-hydroxypropyl)benzimidazole (**3**) with various alkyl halides. The structures of the synthesized salts are illuminated by appropriate spectroscopic methods.



3) The catalytic activities of the synthesized (NHC)PdBr<sub>2</sub>(pyridine) complexes (**2a-g**) in the direct arylation reactions were investigated.

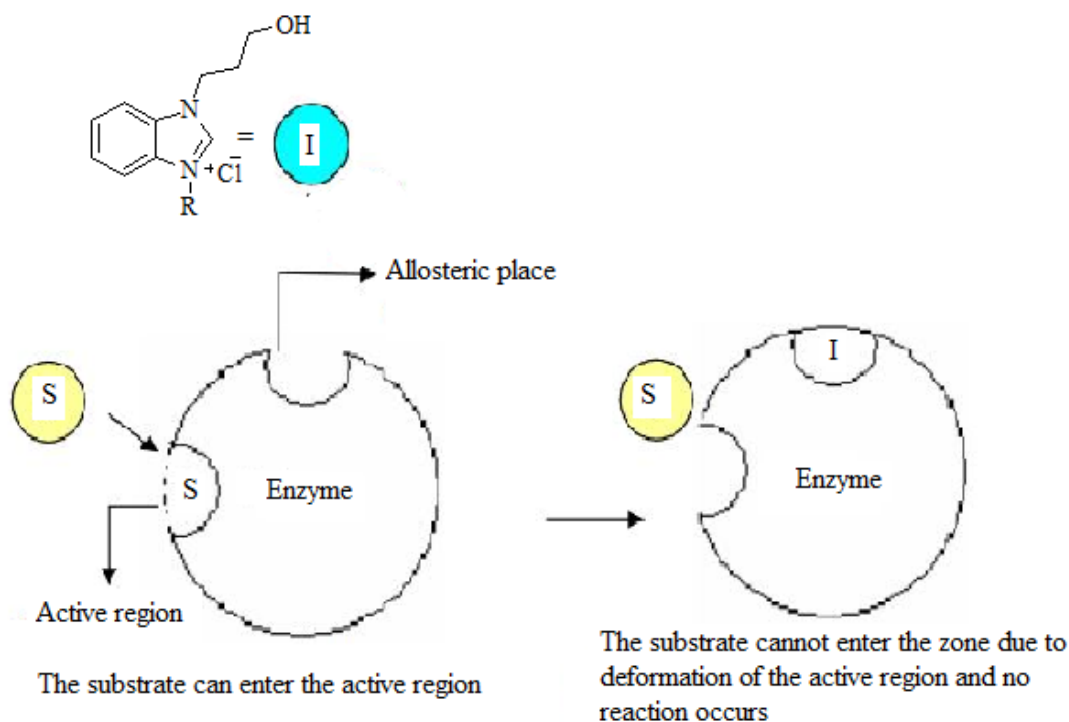


R = COCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>

E = O, S

X = H, N

4) The inhibitory effects of the synthesized 3-hydroxypropylbenzimidazole (**3**) and 3-hydroxypropyl substituents benzimidazolium salts (**4a-e**) against Xanthine Oxidase (XO) enzymes were investigated.



**KEYWORDS:** *N*-heterocyclic carbene; benzimidazole; (NHC)Pd(II)(pridine) (Pd-PEPPSI) complexes; C-C bond activation; Enzyme inhibition

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, konusunun belirlenmesinde ve hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren Prof. Dr. Yetkin GÖK'e;

Bu çalışmada, 3-siyanobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının ve komplekslerinin sentezi aşamasındaki katkılarından dolayı Ferhat TÜRKER'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 sayın Yrd. Doç. Dr. Muhitin AYGÜN ve sayın Dr. Duygu BARUT CELEPCİ' ye;

Bu çalışmada 3-hidroksipropil sübstitüentli bezimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon çalışmalarına katkılarından ötürü, İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Burhan ATEŞ ve sayın Samir Abbas Ali NOMA'ya;

Hayatımın her aşamasında büyük emeği bulunan, ilgisini, desteğini, teşviğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bütün varlıklarıyla zaman ve mekan dinlemeden hayatımın her aşamasında olduğu gibi yüksek lisans çalışmalarım süresince de yanımda olan annem ve babam Hatice-Vahap ÇELİK'e;

Çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen ve çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli eşim Kenan BEREKET'e

Çalışmalarım sırasında desteklerini gördüğüm sayın Hocam Aydın AKTAŞ'a

Bu çalışmayı gerçekleştirmemde 2016/109 no'lu "Hidroksil ve Nitril Grubu İçeren Karben Komplekslerinin Sentezi ve Özellikleri" başlıklı proje ile finansal destek sunan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜRLER.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLO DİZİNİ .....	xiii
ŞEMA DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
<b>1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Katalizörlerin Sınıflandırılması.....</b>	<b>2</b>
<b>i) Homojen Katalizörler.....</b>	<b>2</b>
<b>ii) Heterojen Katalizörler.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Homojen ve Heterojen Katalizörlerin Karşılaştırılması .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3. Palladyum Metalinin Önemi ve Katalizör Olarak Kullanılması.....</b>	<b>6</b>
<b>1.4. N-Heterosiklik Karbenler.....</b>	<b>7</b>
<b>1.4.1. Tersiyer fosfin ile NHC ligantlarının karşılatırılması.....</b>	<b>11</b>
<b>1.4.2. N-heterosiklik karben öncülerinin sentezi .....</b>	<b>13</b>
<b>1.4.3. N-heterosiklik karben sentezi.....</b>	<b>15</b>
<b>1.5. Geçiş Metal Karben Kompleksi.....</b>	<b>16</b>
<b>1.6. NHC-Palladyum (II)-Piridin Kompleksi.....</b>	<b>15</b>
<b>1.6.1. Pd-PEPPSI komplekslerin sentezi.....</b>	<b>18</b>
<b>1.6.2. Çapraz eşleşme reaksiyonunda Pd-PEPPSI kompleksleri .....</b>	<b>20</b>
<b>1.6.2.1. Kumada–Tamao–Corriu reaksiyonu .....</b>	<b>23</b>
<b>1.6.2.2. Negishi reaksiyonu .....</b>	<b>23</b>
<b>1.6.2.3. Sonogashira eşleşme reaksiyonu.....</b>	<b>24</b>

1.6.2.4.	Suzuki–Miyaura reaksiyonu.....	24
1.6.2.5	Direkt arilasyon reaksiyonu .....	21
1.6.2.6.	Buchwald-Hardwig animasyon reaksiyonu.....	25
1.6.3.	Pd-PEPPSI komplekslerin medikal uygulamaları.....	26
1.7.	Çalışmanın Amacı.....	27
2.	<b>MATERYAL VE YÖNTEM...</b>	29
2.1.	1-(3-siyanobenzil)-3-alkilbenzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, <b>1a-g</b> ,.....	30
2.2.	3-Siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-Piridin Komplekslerinin Sentezi, <b>2</b> ,.....	30
2.2.1	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum(II), <b>2a</b> ,.....	31
2.2.2.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum (II), <b>2b</b> ,.....	31
2.2.3.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum (II), <b>2c</b> ,.....	32
2.2.4.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum (II), <b>2d</b> ,.....	32
2.2.5.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum(II), <b>2e</b> ,.....	33
2.2.6.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum(II), <b>2f</b> .....	33
2.2.7.	Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum(II), <b>2g</b> .....	34
2.3	3-Hidroksipropilbenzimidazol Sentezi, <b>3</b> .....	34
2.3.1.	1-(3-Hidroksipropil)-3-benzilbenzimidazolyum klorür sentezi, <b>4a</b> , ...	35
2.3.2.	1-(3-Hidroksipropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, <b>4b</b> .....	35
2.3.3.	1-(3-Hidroksipropil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, <b>4c</b> .....	36
2.3.4.	1-(3-Hidroksipropil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, <b>4d</b> .....	36

2.3.5.	1-(3-Hidroksipropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, <b>4e</b> ,.....	37
2.4.	Doğrudan Arilasyon Tepkimeleri,.....	37
2.5.	Ksantin Oksidaz İnhibisyonu Çalışmaları,.....	38
3.	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	39
3.1.	3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-Piridin Kompleplerinin Sentezi, <b>2a-g</b> .....	40
3.2.	1-(3-Hidroksipropil)benzimidazol Sentezi, <b>3</b> ,.....	50
3.3	3-Hidroksipropil Sübstitüentli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, <b>4a-e</b> .....	51
3.4	Direkt Arilasyon Eşleşme Reaksiyonları,.....	57
3.4.1.	Pd-NHC Katalizörlüğünde 4- <i>n</i> -bütilfuranın arilasyonu,.....	57
3.4.2.	Pd-NHC Katalizörlüğünde 4- <i>n</i> -bütiltiyofen'in arilasyonu,.....	60
3.4.3.	NHC-Pd-piridin katalizörlüğünde 2-izopropiltiyazol'un arilasyonu....	62
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER,.....	64
5.	KAYNAKLAR,.....	65
6.	ÖZGEÇMİŞ,.....	75

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.1.</b>	Bir tepkimenin potansiyel enerji değişimi.....	1
<b>Şekil 1.2.</b>	NHC'lerin (a) ve tersiyer fosfinlerin (c) sınır orbitalleri, ve geçiş metal atomunun d orbitalleri ile etkileşimleri (b) Liganttan metale bağlanma mavi renk ile ve metalden liganda geri dönüşü kırmızı renk ile gösterilmiştir. ....	12
<b>Şekil 1.3.</b>	İki ligand sınıfının sterik topografilerinin bir karşılaştırması.....	13
<b>Şekil 1.4.</b>	Palladyum temelli katalizörlerin sentezinde rol alan reaktif NHC'lerin sentez yöntemleri.....	16
<b>Şekil 1.5.</b>	Geçiş metal-karben kompleksleri (Fischer ve Schrock karben kompleksi).....	16
<b>Şekil 1.6.</b>	NHC-Pd komplekslerinin katalitik çevrimi ve katalitik uygulamaları.....	20
<b>Şekil 3.1</b>	<b>2a</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları.....	43
<b>Şekil 3.2</b>	<b>2g</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları.	45
<b>Şekil 3.3.</b>	<b>2f</b> Komplekse ait %30 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoit görünümü.....	48
<b>Şekil 3.4</b>	<b>2f</b> Kompleksin birim hücre içerisinde <i>a</i> ekseninden bakıldığında oluşan zikzak şeklindeki paketlenme gösterimi...	48
<b>Şekil 3.5.</b>	<b>4b</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları.....	53
<b>Şekil 3.6.</b>	<b>4c</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları.....	54
<b>Şekil 3.7.</b>	<b>A</b> bileşiğe ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	60
<b>Şekil 3.8.</b>	<b>B</b> bileşiğe ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	61
<b>Şekil 3.9</b>	<b>C</b> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumları.....	62

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1.1</b>	Homojen ve heterojen katalizörlerin karşılaştırılması.....	5
<b>Tablo 3.1.</b>	<b>2a</b> bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrum verileri.....	41
<b>Tablo 3.2.</b>	<b>2a</b> bileşiğine ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR spektrum verileri.....	44
<b>Tablo 3.3.</b>	<b>2f</b> komplekse ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.....	48
<b>Tablo 3.4.</b>	<b>2f</b> Komplekse ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, ...	49
<b>Tablo 3.5.</b>	<b>2f</b> Kompleksin hidrojen bağları geometrisi (Å, °),.....	49
<b>Tablo 3.6.</b>	<b>1a-g</b> bileşiklerine ait bazı FT-IR ve NMR verileri.....	50
<b>Tablo 3.7.</b>	<b>.2a-g</b> bileşiklerine ait bazı FT-IR ve NMR verileri.....	50
<b>Tablo 3.8.</b>	<b>5</b> bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR verileri.....	51
<b>Tablo 3.9.</b>	<b>3</b> ve <b>4</b> bileşiklerine ait bazı FT-IR ve NMR verileri.....	55
<b>Tablo 3.10.</b>	<b>A</b> bileşiğe ait <sup>1</sup> H NMR spektrum verileri,.....	58
<b>Tablo 3.11.</b>	<b>B</b> bileşiğe ait <sup>1</sup> H NMR spektrum verileri.....	58
<b>Tablo 3.12.</b>	<b>2a-g</b> katalizörlüğünde, 2-n-bütülfuran ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.....	59
<b>Tablo 3.13.</b>	<b>2a-g</b> katalizörlüğünde, 2-n-bütültiyofen ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.....	60
<b>Tablo 3.14.</b>	<b>C</b> bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR verileri.....	61
<b>Tablo 3.15.</b>	3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin katalizörlüğünde 2-izopropiltiyazol'un arilasyon tepkimeleri.	62
<b>Tablo 3.16.</b>	<b>3</b> ve <b>4a-e</b> bileşiklerinin ksantin oksidaz enzimine inhibisyon etkileri.....	63

## ŞEMA DİZİNİ

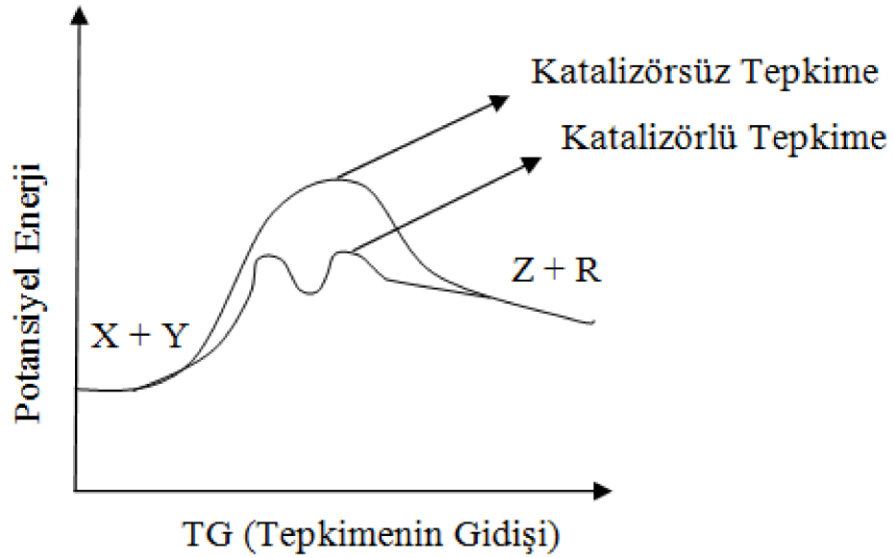
<b>Şema 1.1.</b>	Katalizörlerin sınıflandırılması [2].....	2
<b>Şema 1.2.</b>	Geçiş metal içeren homojen katalizörlerin katalizlediği katalitik endüstriyel reaksiyonlar [2].....	3
<b>Şema 1.3.</b>	Peppi komplekslerinin yapısal özellikleri.....	17
<b>Şema 1.4.</b>	Pd-PEPPI-IPr için önerilen aktivasyon ve genel katalitik döngü.....	22
<b>Şema 3.1.</b>	3-hidrokdipropil sübtitüentli benzimidazolyum tuzları ve 3-siyanobenzil sübtitüentli NHC-Pd kompleksleri, katalitik ve biyolojik aktiviteleri.....	39
<b>Şema 3.2.</b>	3-siyanobenzil sübtitüentli NHC-Pd-piridin kompleksleri (2a-g).....	41
<b>Şema 3.3.</b>	Alifatik ve 2-hidroksietil sübtitüentli benzimidazol tuzlarının sentezi.....	51

## SİMGELER VE KISALTMALAR

NHC	<i>N</i> -heterosiklik karben
CDCl <sub>3</sub>	Kloroform
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
Py	Piridin
Kat	Katalizör
e.n.	Erime noktası
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
<i>p</i> -	Para
Pd	Palladyum
Ph	Fenil
Ar	Aril
Me	Metil
K	Kelvin
°C	Santigrat derece
s	singlet
d	dublet
t	triplet
m	multiplet
μL	mikro litre

## 1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

Üretimde verimlilik ve tasarruf açısından kimya sanayinde katalizörler vazgeçilmez endüstriyel maddeler olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, katalizörler ham maddenin korunması ve yan ürünlerin azaltılmasıyla yüksek seçicilik ve verimlilik sağlar. Kimyasal reaksiyonların hammadde ve enerji gereksinimlerini azaltır. Bir katalizörün kullanışlı olması için aktivite, seçicilik ve kullanım süresi yönünden yeterli olması gerekir [1]. Katalizörler, endüstriyel araştırmalarda, proses seçiminde, tesis tasarımında ve tesis işletiminde önemli bir faktördür. Kimya sanayisinin başarısı önemli derecede katalizör teknolojisine dayanır [1].



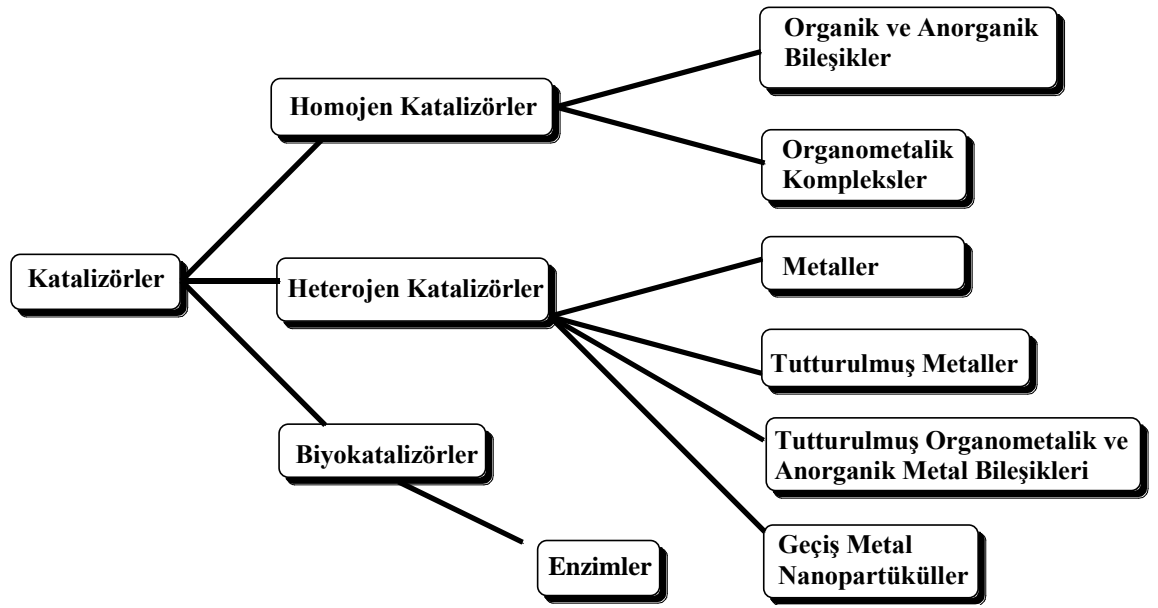
Şekil 1.1. Bir tepkimenin potansiyel enerji değişimi.

Kataliz, bir kimyasal reaksiyonun genel olarak hızlandırılması olayı olarak tanımlanır ve bu süreçte kullanılan maddelere de katalizör adı verilir. Katalizör, bir kimyasal reaksiyonun hızını değiştirdiği halde, reaksiyon sonunda herhangi bir değişmeye uğramadan geri kazanılabilir ve bir reaksiyonun termodinamiğini değiştirmez. Yani termodinamik olarak kendiliğinden yürümeyen bir reaksiyonu kendiliğinden yürür hale getiremez. Katalizörlü ve katalizörsüz olarak oluşan bir kimyasal reaksiyona ilişkin potansiyel enerji diyagramı Şekil 1.1’ de gösterilmiştir. Diyagrama göre, katalizlenmiş bir reaksiyon katalizlenmemiş bir reaksiyonun

izlediği yoldan farklı bir yol ve mekanizmayla meydana gelir ve tepkimenin aktivasyon enerjisini düşürerek reaksiyonun daha hızlı yürümesini sağlar.

### 1.1. Katalizörlerin Sınıflandırılması

Katalizörler gaz, sıvı veya katı olmak üzere üç halde olabilirler. Endüstride kullanılan çoğu katalizör, sıvı veya katı haldedir. Şema 1.1’de katalizörlerin genel bir sınıflandırılması genel olarak gösterilmektedir.



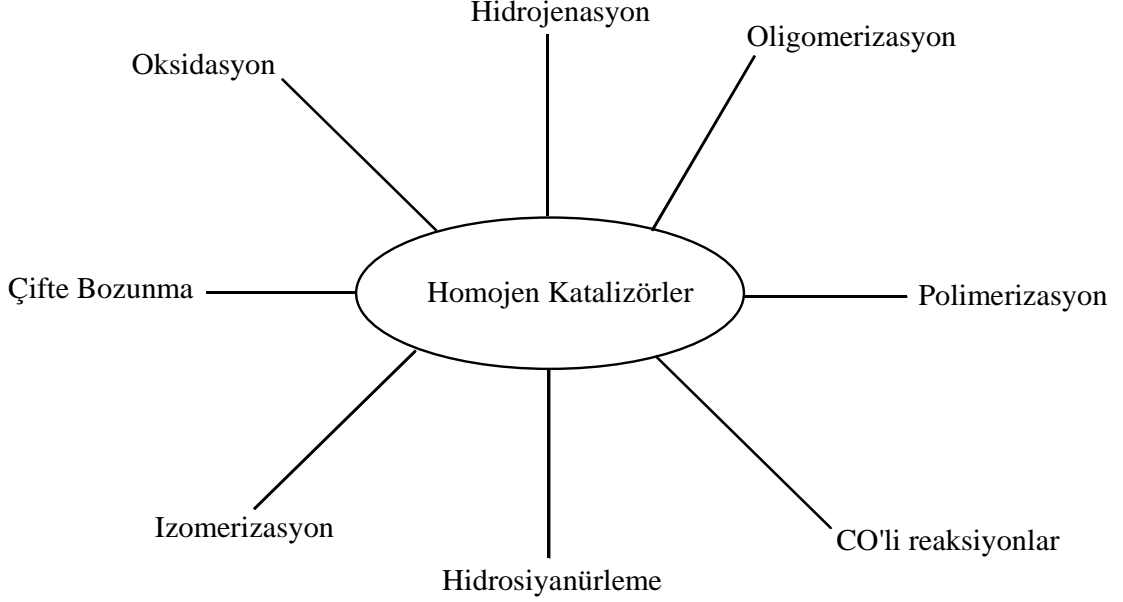
Şema 1.1. Katalizörlerin sınıflandırılması [2].

Katalizörler genel olarak homojen ve heterojen olmak üzere iki temel gruba ayrılır:

#### i) Homojen Katalizörler

Reaksiyona giren reaktiflerle aynı fazda bulunan katalizörler homojen katalizörler olarak adlandırılır. Buna göre; katalizörün sıvı reaksiyon karışımında çözünen bir madde olduğu anlaşılır [3]. Heterojen katalizörlerle karşılaştırıldığında, homojen katalizörlerin kullanılmaları ve çalışılmaları daha kolaydır. Şema 1.2.’de kimya endüstrisinde, homojen katalizörlerin kullanıldığı katalitik reaksiyonlar gösterilmektedir.

Genellikle geçiş metali ve ligand içeren kompleksler homojen katalizör olarak kullanılmaktadır. Metale bağlı ligandlar oluşan kompleksin kararlılığını, çözünürlüğünü, etkinliğini ve seçiciliğini etkileyebilmektedir. Ayrıca amaca uygun katalizör dizaynına da imkan vermektedir.



**Şema 1.2.** Geçiş metal içeren homojen katalizörlerin katalizlediği katalitik endüstriyel reaksiyonlar [2].

## ii) Heterojen Katalizörler

Heterojen katalizörler, yüzeylerinde katalitik olarak aktif kısımlar içeren ve reaksiyona giren maddeler ile farklı fazlarda bulunan katı maddelerdir. Heterojen katalizde, reaksiyona giren moleküller katalizör yüzeyinde adsorplanır ve tepkime yüzeyde gerçekleşir [4]. Bu nedenden dolayı, heterojen katalizde daha çok seçilen aktif maddenin yüzeyinin spesifik kimyasal özellikleri üzerinde durulur. Böylece, yığinsal katının kimyası ortaya çıkar ve katının yığinsal özellikleri hakkındaki bilgilerden yüzeyin katalitik aktivitesi hakkında bilgi edinilir [1].

Homojen ve heterojen katalizörlerin yüzey yapıları onların en önemli özellikleridir. Heterojen katalizörün gözenekli yapısı ve reaksiyon hızını etkileyen pek çok direnç söz konusudur. Amaca yönelik katalizör dizaynı için mükemmel bir katı katalizör elde etmek mümkün değildir. İyi bir katalitik aktiviteye sahip katı bir

katalizörün kimyasal bileşiminin devamlılığını sağlamanın bir garantisi yoktur [5]. Bir katalitik reaksiyonun oluşması için katalizör, reaktant ve ürün sistemi arasında kimyasal bir etkileşim olmalı ve bu etkileşimin katalizörün yüzeyi haricinde yapısında herhangi bir değişime sebep olmaması gerekir [1].

## 1.2. Homojen ve Heterojen Katalizörlerin Karşılaştırılması

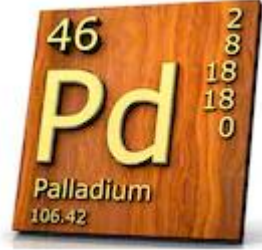
Geçiş metali içeren homojen katalizörlerinin en önemli avantajlarından biri yüksek seçicilikleridir. Bu katalizörlerinin en önemli dezavantajı ise katalizörün reaksiyon ortamından kolay uzaklaştırılamamasıdır. Heterojen katalizörlerin en önemli özelliklerinden biri katalitik prosten sonra, otomatik olarak ya da filtrasyon, santrifüjleme gibi metotlarla reaksiyon ortamından ayrılabilmesidir. Homojen katalizörlerin katalitik prosten sonra reaksiyon ortamından ayrılmasında ise sıvı-sıvı ekstraksiyonu, distilasyon veya iyon değişimi gibi daha karmaşık metotlar kullanılmaktadır [1]. Teorik olarak, her bağımsız atom katalitik olarak aktif olacağı için homojen katalizörler, heterojen katalizörlere göre daha fazla dağılma derecesine sahiptir. Bu nedenden dolayı homojen katalizörler, birim metal kütlelerinde daha yüksek aktivite sergilerler ve reaksiyon ortamında bulunan moleküllerin yüksek hareketliliği substrat molekülleri ile daha fazla çarpışırlar. Reaktanlar aktif merkeze herhangi bir yönden yaklaşabilir ve aktif merkezdeki reaksiyon komşu merkezleri engellemez. Bu da, daha az katalizör konsantrasyonu ve daha ılımlı reaksiyon koşullarının oluşmasını sağlar [1]. Geçiş metali içeren homojen katalizörlerin ısı kararlılıkları nedeniyle endüstride kullanılan reaksiyonlar 200 °C'nin altındaki sıcaklıklarda gerçekleştirilir. Bu sorun reaksiyon ortamına ya ligand eklenmesi ile karşılaştırılabilir ya da ligandın değiştirilmesi ile giderilebilir [1]. Heterojen katalizörlerde ise sadece yüzey atomları aktiftir ve ısı kararlılıkları daha fazladır [1]. Homojen ve heterojen katalizörlerin özellikleri tablo 1.1'de verilmiştir.

**Tablo 1.1** Homojen ve heterojen katalizörlerin karşılaştırılması.

<b>Etkinlik</b>	<b>Homojen</b>	<b>Heterojen</b>
Aktif merkezler	Tüm metal atomları	Sadece yüzey atomları
Konsantrasyon	Düşük	Yüksek
Seçicilik	Yüksek	Daha düşük
Diffüzyon sorunları	Pratik olarak yok	Var (kütle transfer kontrollü reaksiyonlar)
Reaksiyon koşulları	Ilımlı (50-200 °C)	Sert (genellikle >250 °C)
Kullanılabilirlik	Sınırlı	Geniş
Aktivite kaybı	Ürün zehirlenmesi ile tersinmez reaksiyon	Metal kristallerinin sinterleşmesi, zehirlenme
<b>Katalizör özellikleri</b>		
Yapı/stokiometri	Belirli	Belirlenmemiş
Modifikasyon olanakları	Yüksek	Düşük
Isıl kararlılık	Düşük	Yüksek
Katalizör ayrılması	Bazen zahmetli (kimyasal dekompozisyon, distilasyon, ekstraksiyon )	Sabit yataklı: gerekli değil Süspansiyon: filtrasyon
Katalizör geri döngüsü	Mümkün	Gerek yok (sabit yatak) veya kolay (süspansiyon)
Katalizör kayıp maliyeti	Yüksek	Düşük

### 1.3. Palladyum Metalinin Önemi ve Katalizör Olarak Kullanılması

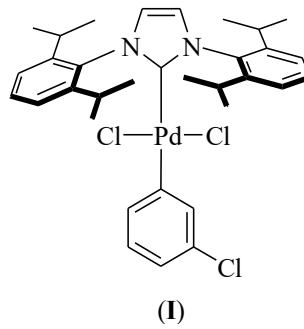
Palladyum, periyodik cetvelin VIII. grubunda bulunan çelik renğinde ve kolay işlenebilir bir metaldir. 1803’de İngiliz kimyacı William Hyde Wollaston tarafından rodyumla birlikte bulunan palladyum metali platin grubu metallerin içinde en hafif ve düşük ergime noktasına sahip olanıdır ve bu grupta yalnız palladyum metali nitrik asitte çözünür. Palladyum metali havada ısıtıldığında yüzeysel olarak oksitlenir. Bu elementin en belirgin özelliği kendi hacminin 1000 katı kadar hidrojeni soğurabilmesidir. Palladyum Pd(II) ve Pd(IV) olmak üzere iki tür bileşik oluşturur. Bunlardan Pd(II) bileşikleri diğerlerine oranla daha kararlıdır.



Palladyum metali endüstride yaygın olarak kullanılır. Saf palladyum aşınmaya karşı dayanıklıdır ve bundan dolayı özellikle elektrik rölelerinde ara madeni olarak kullanılır. Bazı doymamış organik bileşiklerin hidrojenlenmesinde katalizör olarak kullanılır. Palladyumun hidrojeni soğurma özelliğinin fazla olmasından yararlanılarak gazların arıtılmasında da kullanılır. Palladyumla yapılan alaşımlar mücevher yapımında da kullanılmaktadır. Palladyumla rengi giderilmiş bir altın alaşım, beyaz altın olarak adlandırılır. Ayrıca, metalik palladyumdan dişçilikte, saat yapımında, cerrahi aletlerin ve elektrik kontaklarının yapımında yararlanılmaktadır.

*N*-heterosiklik karbenlere (NHC) olan ilgi, 1991 yılında Arduengo tarafından kararlı NHC'nin izolasyonu ile artmıştır [6]. NHC’ler o zamandan beri, araştırmalarda “fosfin taklitleri” olarak bilinmekteydi. Günümüzde ise çok özel ligand sınıfını oluşturlar. Bu ilerlemeyi takiben, çapraz eşleşme reaksiyonlarında katalitik aktivitenlerinden dolayı NHC içeren palladyum(II) katalizörleri, ileri jenerasyon tersiyer fosfinlere alternatif olarak ön plana çıkmışlardır. Temel organometalik, kataliz ve saf organik metodolojiyi bir araya getiren bu kimya alanının, sadece palladyum(II) katalizörleri incelendiğinde dahi, birçok fırsat

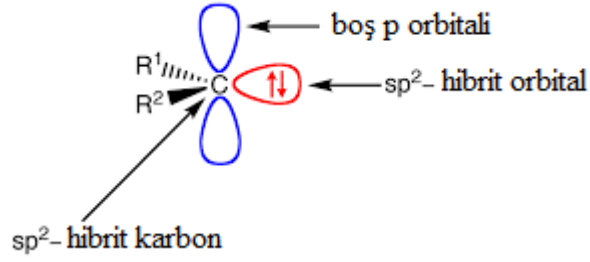
açısından zengin olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, bir "ideal katalizör" için, [(NHC)-Pd(II)] bileşiklerine yönelmek (olağanüstü kararlılık sergilemeleri, aktivasyonu ve katalitik aktiviteyi kontrol etmek için NHC'nin ve çevresindeki ligandların hassas ayarlanabilmesine açısından) önemli avantajlar sağlamaktadır. Palladyum(II) ön-katalizörünün yapısındaki tek kısıtlama, kararlılığına rağmen, reaksiyon koşulları altında kolaylıkla aktive edilmesi (yani, Pd<sup>0</sup>'a indirgenmesi) gereğidir. Ayrıca, ligand/Pd oranının kontrolü, mekanik çalışmalar bağlamında çok avantajlı olabilir ve palladyum kaynakları ile karşılaştırıldığında, son jenerasyon ligandların daha yüksek maliyeti göz önünde bulundurulduğunda ekonomik açıdan da önemlidir. Daha etkili çapraz eşleşme reaksiyonları için katalizörlerinin araştırılmasında, palladyum merkezine güçlü bir bağ oluşturan *N*-heterosiklik karben ligandına ilave ikici bir ligandın bağlı olduğu Pd-PEPPSI (**I**, piridin ile güçlendirilmiş ön katalizör hazırlama, stabilizasyon ve başlatma) kompleksleri son nesil katalizörleri olarak ön plana çıkmaktadır [7,8]. Bu katalizörlerin daha yüksek katalitik aktivite göstermelerinin nedeni, kararlı Pd(II) komplekslerinden aktif Pd(0)NHC türlerinin oluşumu sırasında ikincil ligandın (koordine olan ligand yani piridin) kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC türlerine yeniden koordine olma eğiliminin daha yüksek olması ile açıklanmaktadır.



[NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri PEPPSI kompleksleri olarak bilinir. Bu kısaltmanın İngilizce açılımı Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation'dir]

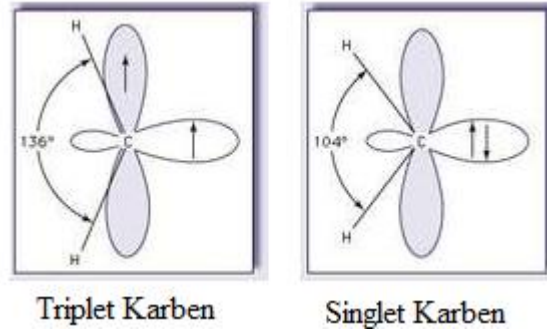
#### 1.4. *N*-Heterosiklik Karbenler

Karbon atomunun iki kovalent bağ ve iki eşleşmemiş elektron içeren (çoğu zaman kararsız ara ürün olan) nötral karbon türüne **karben (II)** denir [9].

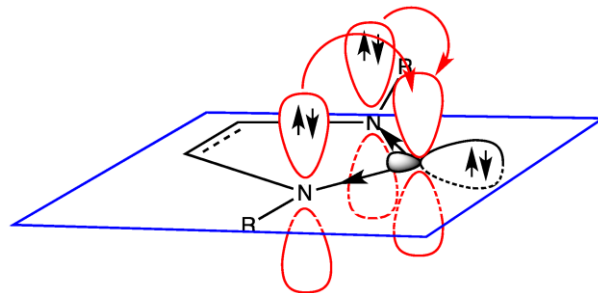


(II)

Bu karben türleri elektronca oldukça **fakirdir**. Çünkü çevrelerinde 6 elektron bulunmaktadır. Karbona bağlı süstitüentler kuvvetli elektron verici ise nükleofilik, elektron çekici ise elektrofilik özellik gösterirler. Karbenler, singlet ve triplet olmak üzere iki elektronik halde bulunur.

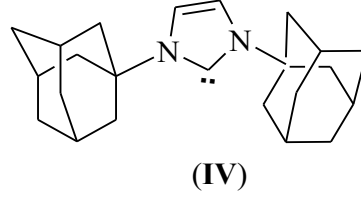


*N*-Heterosiklik karbenler halka yapısında en azından bir azot atomu ve bir karben karbonu içeren nötr türlerdir (III). NHC'lerin halka sistemindeki azot atomuna ilaveten başka bir heteroatomda (oksijen, kükürt) içerebilir. Eşsiz elektronik yapılarından dolayı NHC'ler mükemmel kararlılığa sahiptirler. Karben karbon atomu, azot atomlarına sigma bağı ile bağlıdır (azotun büyük elektronegatifliğine bağlı çekme kararlılığı) ve  $sp^2$  orbitalinde bir elektron çiftini içererek  $sp^2$  hibritleşmesine uğramıştır [10].

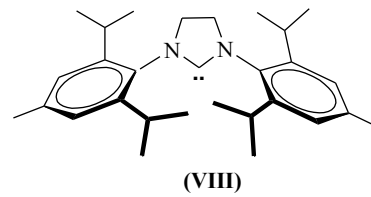
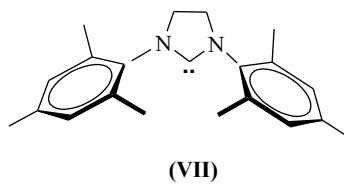
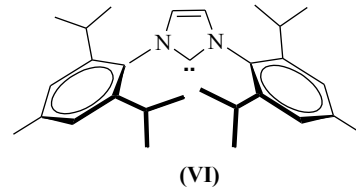
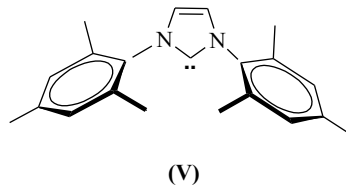


(III)

İlk olarak 1968 yılında Wanzlick, Schönherr ve Öfelele tarafından *N*-heterosiklik karbenler sentezlenmiştir. O dönemlerde çok az kimyacı tarafından ilgi görmüştür [11,12]. 21 yıl sonra 1991 yılında Arduengo ve arkadaşları izole edilebilir, kararlı ve depolanabilir **IV** yapısındaki NHC'ler üzerine çalışmalar yayınlamışlardır [6].



Bu molekül türlerinin geçiş metali komplekslerinde öncü ligandlar olarak etkili potansiyele sahip oldukları 1995 yılında Herrmann tarafından belirlenmiştir [13]. Daha sonra katalizde, NHC'lerin potansiyellerinden dolayı organik ve organometalik kimyada, ligant olarak bu türlerin önemi hızla artmıştır. Bununla birlikte, sadece imidazolyum veya 4,5-dihidroimidazolinyum tuzlarından elde edilen NHC'ler, bugüne kadar homojen katalizde geniş çaplı kullanım alanı bulmuştur. Buna en iyi örnek, Nobel Ödülü'nün verildiği Grubbs ve arkadaşları tarafından geliştirilen rutenyum katalizörüdür. Birinci nesil Grubbs katalizöründeki 2-trisikloheksilfosfin ligandın yerine hacimli karbenlerin (**V-VIII**) geçirilmesi, sonraki kuşaklarda katalizör kararlılığı, aktivitesi ve substrat aralığı açısından önemli gelişmeler sağlamıştır [14,15].

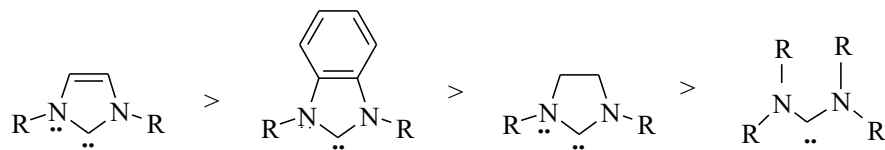


Palladyum, çok çeşitli yararlı dönüşümleri olan ve özellikle C-C ve C-heteroatom çapraz eşleşme ve karbopalladasyon reaksiyonlarını yönetebilen önemli bir geçiş metalidir [16]. Bu dönüşümlerde ligandlar olarak özellikle yüksek hacimli (**VI** ve **VII**) karbenlerin kullanımı ile daha geleneksel fosfin ligandlarına kıyasla katalizör performansında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Daha sonraki yıllarda teorik çalışmalar ile de serbest karbenlerin ve metal komplekslerinin yapıları, kararlılıkları, aktiviteleri incelenmiştir [17-28]. Özellikle, Pd-NHC kimyası içinde C-C çapraz eşleşme reaksiyonlarına yönelik yapılan ilk çalışmalar, 2003 yılında Herrmann ve arkadaşları tarafından derlenmiştir [29].

1991'de, ilk kararlı "depolanabilir" karben **IV**'in kristal yapısı, N-C-N bağ açısı (102.28), [6] bir singlet karben karakteristiğini ortaya koymuştur. Daha sonra bu açı hesaplamalar ile doğrulanmıştır [30, 31, 32]. Bununla birlikte, adamantil grubunun hacimliliği, karbenin kararlığında sadece ikincil bir rol oynadığı *N,N*-dimetil analogunun da kararlı olduğu gözlenmiştir. [33] Buna karşılık, azot atomları üzerindeki yüksek hacimli gruplar, termodinamik açıdan daha az stabil olan karbenlerin kararlılığı için çok önemlidir (1.1) [34, 35]. Kararlı doymuş karbenler [36] asiklik diaminokarbenler, [36], [37] ve benzimidazol-2-ilidenler [32] daha sonra izole edilmiştir. Daha az sterik engelli sübstitüentlere sahip karbenlerin, kolayca ve tersinir biçimde dimerleştiği gösterilmiştir [34, 38, 39, 40]. Bu karbenlerin "gerçek" yapısının, elektron delokalizasyonu nedeniyle konvansiyonel çizimler kullanılarak kâğıt üzerinde doğru bir şekilde gösterilmesi zordur. Bu nedenle, basitlik olması açısından, karben karbon atomu ile iki yandaki heteroatomlar arasındaki tek bağlar, karben karbon atomunda bulunan bir çift elektron herhangi bir yük kullanılmadan resmedilmiştir (örneğin, 1.3). NHC-geçiş metali komplekslerinin gösterimlerinde, elektron çifti, metal atomu ve karben karbon atomu arasındaki tek bir bağa dönüşmüştür.

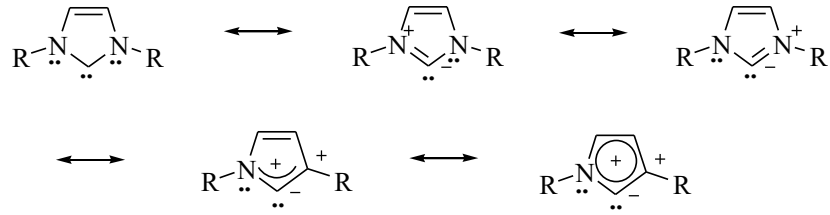
a) Diaminokarbenlerin kararlılık sırası.

(1.1)



b) İmidazol-2-iliden'lerin rezonans yapıları.

(1.2)



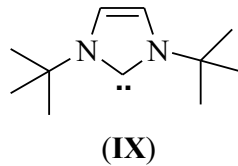
c) NHC'ler ve onların metal komplekslerinin yapısal formülleri.

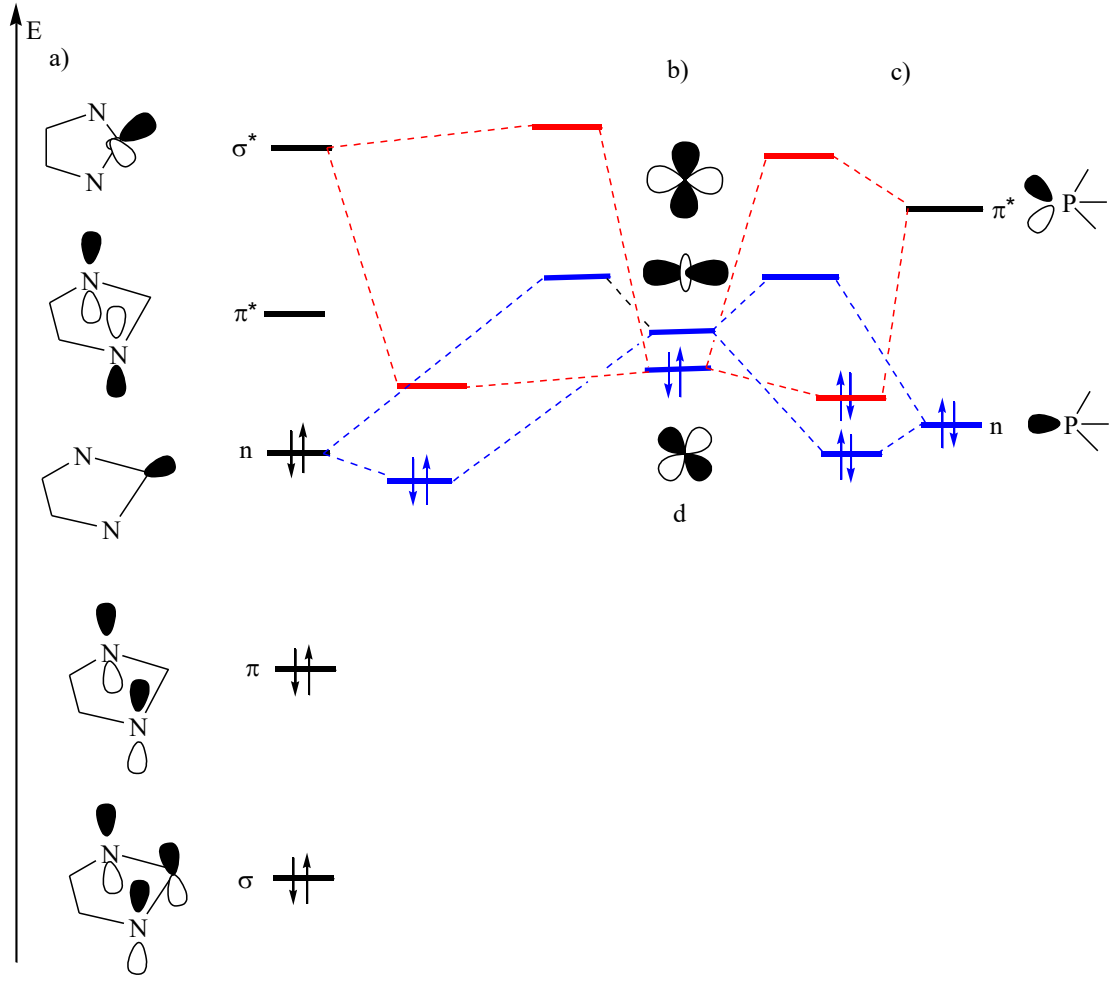
(1.3)



#### 1.4.1. Tersiyer Fosfin ile NHC Ligantlarının Karşılaştırılması

Yüksek ve düşük oksidasyon basamağına sahip ana grup ve geçiş metalleri ile çok çeşitli NHC kompleksleri sentezlenmiştir [41]. Palladyum kompleksleri de, diğer geçiş metallerinin çoğunda olduğu gibi, nötral NHC'ler iki elektronu tekli bağa dönüştürerek metal atomlarıyla bağ yaparlar [41, 42, 43]. Fosfinlerin  $\pi$ -alıcı özellikleri iyi bilinirken [44, 45], Pd'den NHC'nin  $\pi^*$  orbitaline yapılan  $\pi$ -geri bağışın ihmal edilebilir olduğu konusunda bir fikir birliği vardır [46, 47]. Bununla birlikte, bazı yeni hesaplamalar ve deneysel çalışmalar bu düşünceye karşı çıkmaktadır [48]. NHC'ler, metal orbitallerle eşleşip bağ kurmak için farklı orbitalleri oluşturabilmektedir. Bu bağlanma çeşitliliği iki farklı örnekte gösterilmiştir. Abernety ve ark. izole edilmiş [(IMes)  $\text{VOCl}_3$ ] [49] kompleksinde, *cis* pozisyonundaki klor ligandından NHC'ne  $\pi$ -geri bağlanma gözlenmiştir. Nolan ve arkadaşları,  $\text{I}^t\text{Bu}$ 'den (**IX**) düşük koordinasyonda (14-elektronlu iridyum kompleksinde, **10**)  $\pi$ -bağışı gözlemlenmiştir [50].

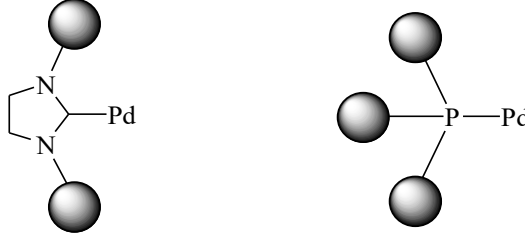




**Şekil 1.2.** NHC'lerin (a) ve tersiyer fosfinlerin (c) sınır orbitalleri, ve geçiş metal atomunun d orbitalleri ile etkileşimleri (b) Liganttan metale bağlanma mavi renk ile ve metalden liganda geri dönüşü kırmızı renk ile gösterilmiştir.

Rutenyum [51] ve nikel [52] temelli NHC kompleksleri üzerinde yapılan termokimyasal ve hesaplamalı çalışmalar, NHC'lerin metal atomları ile fosfinlerden çok daha güçlü bağlar oluşturduğunu göstermiştir. NHC'ler için kullanılan “fosfin benzerleri” kavramı, NHC nin kolayca fosfinlerin yerine geçmesinde ve katalizör saflaştırılması için yeni yollar açılmasında son derece faydalı olmasındandır [42, 43]. Bununla birlikte, geçiş metal-fosfin komplekslerinde yer alan fosfin sübstitüentlerinin [53] elektronik ve sterik etkileri hakkında yapılmış kapsamlı çalışmalarla kıyaslandığında, NHC'ler için sınırlı veri mevcuttur [54]. NHC'ler,  $[\text{LNi}(\text{CO})_2]$ ,  $[\text{LNi}(\text{CO})_3]$  [55],  $[\text{Llr}(\text{CO})_2\text{Cl}]$  veya  $[\text{LRh}(\text{CO})_2\text{Cl}]$  [56] ve (L =

NHC, PR<sub>3</sub>) komplekslerinin, IR spektrumlarındaki CO frekansının da kanıtladığı gibi, elektron bakımından zengin olan fosfinlerden bile daha güçlü  $\sigma$  elektron vericidirler.

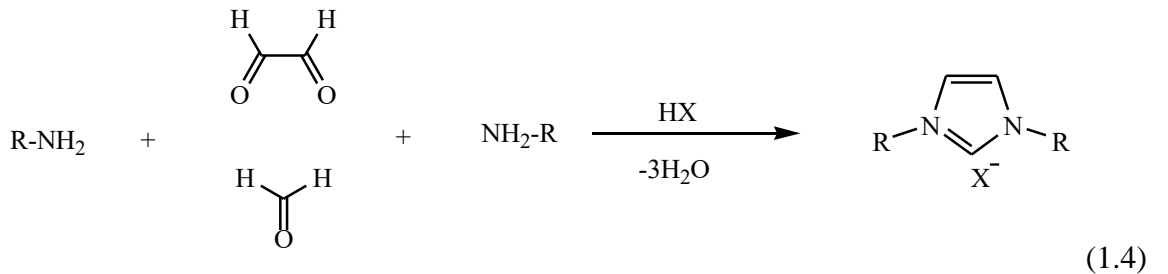


**Şekil 1.3.** İki ligand sınıfının sterik topografilerinin bir karşılaştırması.

Fosfinler ve NHC'ler benzer elektronik yapıya sahip olmalarına rağmen (Şekil 1.3.), metalle koordine edildiklerinde, topolojilerinde çok büyük farklılık vardır. Fosfin ligandındaki üç substitüent geriye doğru metalden uzaklaşarak bir koni oluştururken, NHC üzerindeki azot atomları metal merkezi etrafında bir kanat oluşturur. Bu düzenlenme, substitüentlerin topolojisinin metal merkezi üzerinde çok daha güçlü bir etkiye sahip olmasını sağlamaktadır.

#### 1.4.2. *N*-Heterosiklik Karben Öncüllerinin Sentezi

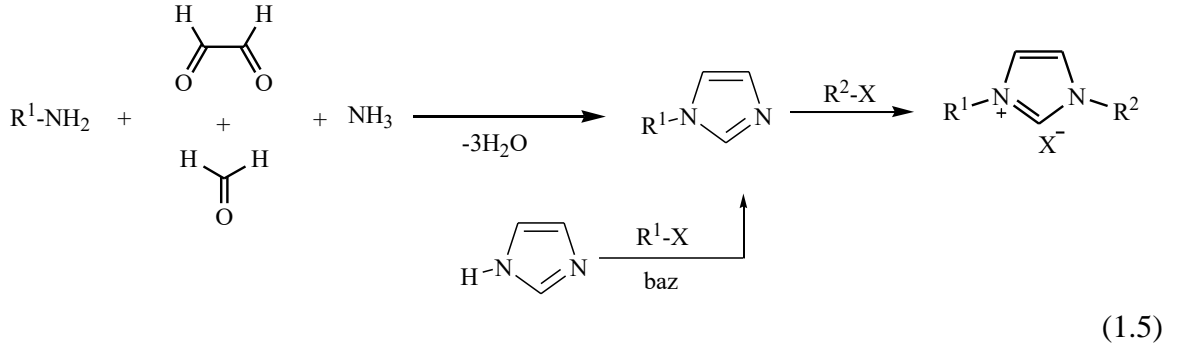
İmidazolyum tuzları, kuvvetli asit varlığında amin, glioksal ve formaldehit'den (veya formaldehit eşdeğeri) kolaylıkla elde edilebilir (1.4) [57-58]. Bu sentetik yaklaşım ile sadece simetrik *N,N'*-diaril veya *N,N'*-dialkilimidazolyum tuzları sentezlenebilmektedir.



R: Alkil, R: Aril

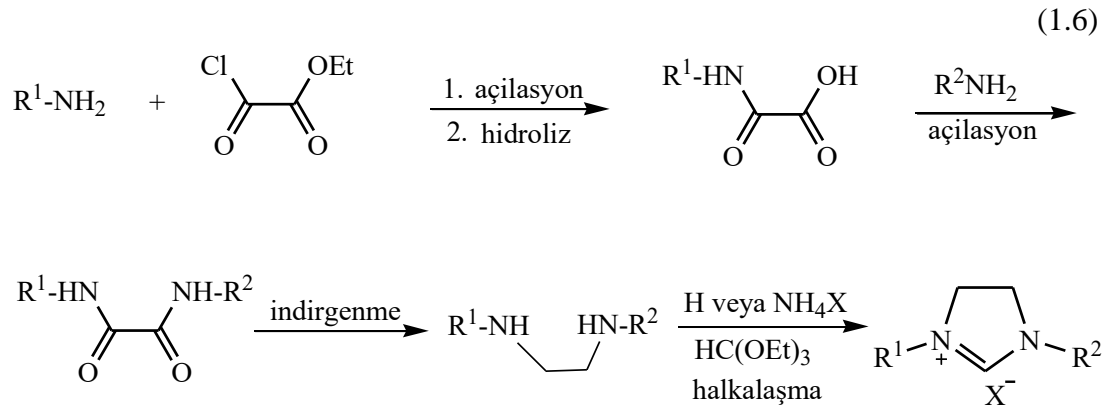
Bununla birlikte, simetrik olmayan imidazolyum tuzları, *N*-aril veya *N*-alkil imidazollerin (1.5) alkilasyonu ile hazırlanabilir [59-60]. Bu metot, şelatlama veya

yan zincir fonksiyonelleştirilmiş NHC öncüllerinin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.



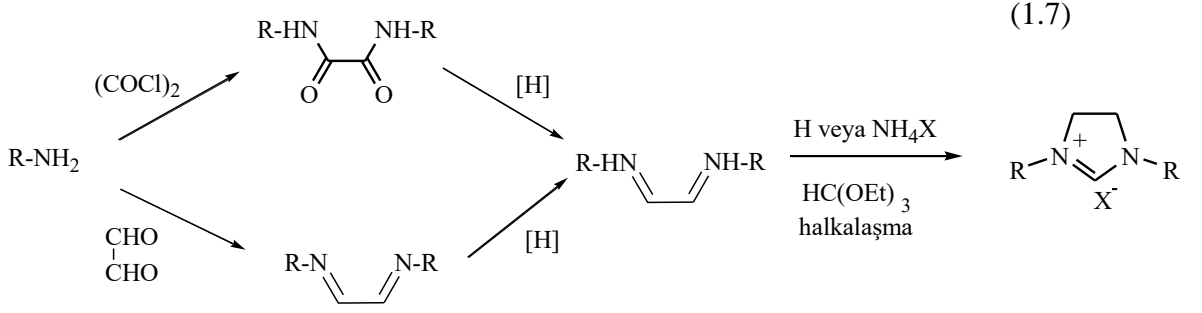
$\text{R}^1$  : alkil, aril  $\text{R}^2$ : alkil

Dihidroimidazolyum tuzları, çoklu analogların hazırlanması için özellikle uygundur. Çünkü iki azot atomundaki aril sübstitüentleri, karışık oksalamid kullanıldığında bağımsız olarak değiştirilebilir (doymamış ligandlar durumunda elde edilmesi zordur) (1.6) [61–62].



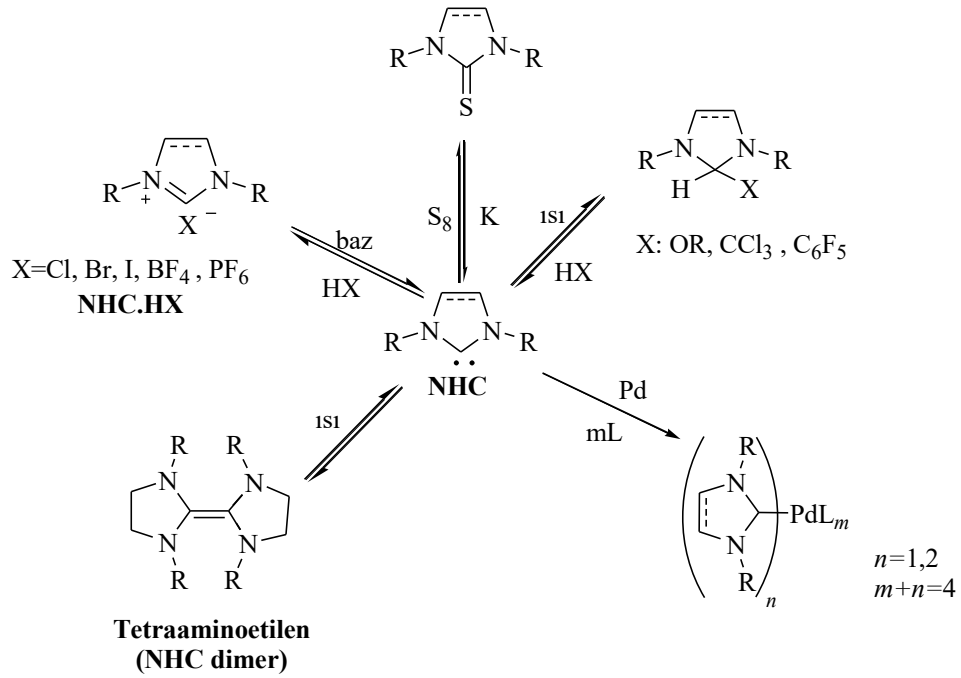
$\text{R}^1, \text{R}^2$  : alkil, aril

Simetrik oksaloamidler [63] veya diazabutadienler kullanıldığında, [64] sadece simetrik ürünlerin hazırlanmasına izin vermektedir (1.7).



### 1.4.3. N-Heterosiklik Karbenlerin Sentezi

N-Heterosiklik karbenlerin sentezinde kullanılan yöntemler: 1) NHC'lerin sentezi için en çok kullanılan yöntem, güçlü bir baz ile diazolyum tuzlarının deprotonlanmasıdır (Şekil 1.4.) [65, 66, 67]. NHC'ler yüksek proton çekiciliklerinden dolayı (gaz fazında yaklaşık 250 kcal/mol), bunlar bilinen en güçlü nötr bazlar olarak tanımlanır ( $pK_a > 23$ ) [68]. İzole edilmiş NHC'ler hava ve neme karşı hassastır ve tamamen inert koşullar altında sentezlenmesi gerekir. 2) Çoğu palladyum katalizörlü çapraz eşleşme işlemi, temel bir organometalik reaktif veya harici baz içerdiğinden, katalizör üretimi, NHC öncülünü ve bir palladyum kaynağını ( $PdCl_2$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $[Pd(dba)_2]$  ya da  $[Pd_2(dba)_3]$  gibi) basitçe karıştırarak gerçekleştirilebilir. Bu yaklaşım, izole edilmiş NHC ligandlarının tamamen hazırlanmasını ve elde edilmesini engeller yani reaksiyon tersinir değildir. 3) Doymuş karbenler, diazollerden 1,1-eliminasyonu ile alkol [69, 70], kloroform, [71, 72] veya pentafluorobenzenin [72] uzaklaştırılmasıyla sentezlenebilir. 4) NHC'ler siklik tiyoürelere erimiş potasyum ile indirgenmesiyle de hazırlanabilir [73]. 5) Diaminokarbenlerin ve doymuş NHC'lerin dimerizasyonu tersine çevrilebilir olduğundan, tetraaminoetilen türevleri (karben dimerleri), ısıtıldığında karben kaynağı olarak kullanılabilir [74, 75].



**Şekil 1.4.** Palladyum temelli katalizörlerin sentezinde rol alan reaktif NHC'lerin sentez yöntemleri.

### 1.5. Geçiş Metal-Karben Kompleksleri

Geçiş metalleri ile karbenlerin kısmi çift bağ ile bağlanması ile geçiş metal-karben kompleksleri (alkiliden kompleksleri) oluşur. Geçiş metal-karben kompleksleri, Fischer karben kompleksleri ve Schrock karben kompleksleri olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 1.5).

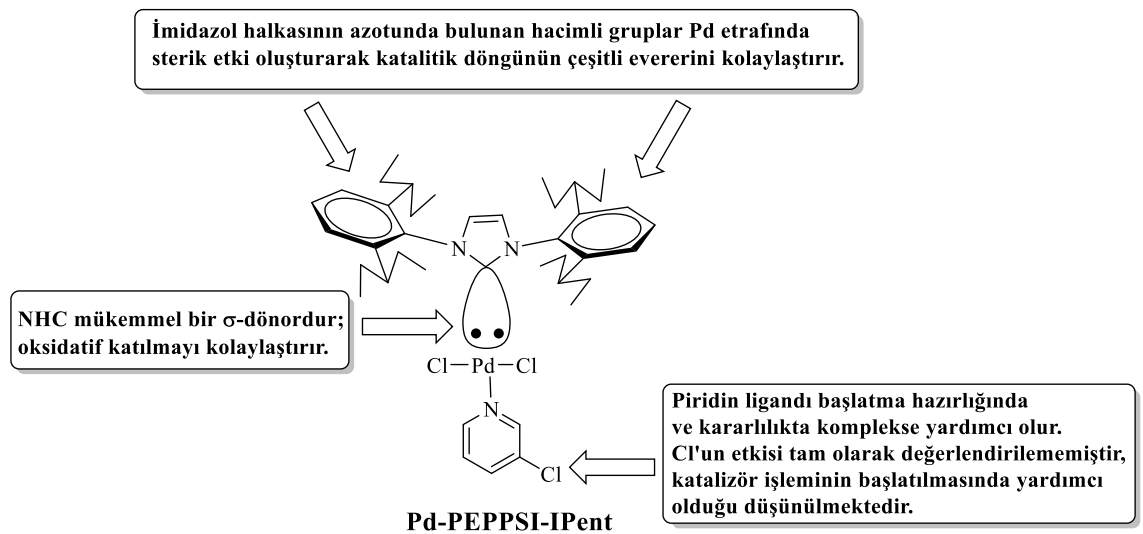


**Şekil 1.5.** Geçiş metal-karben kompleksleri (Fischer ve Schrock karben kompleksi).

Geçiş metallerin singlet yapıda bulunan elektrofilik karbenlerden oluşan kompleksleri Fischer karben kompleksleri olarak bilinir. Bu karben komplekslerinde, karben karbona bağlı gruplardan biri heteroatom içermelidir [76]. Geçiş metallarının triplet yapıda bulunan nükleofilik karbenlerden oluşan kompleksleri de Schrock karben kompleksleri olarak bilinir. Bu karben komplekslerinde, karben karbonu süstitüe karbon ve hidrojen atomu içerir.

### 1.6. NHC-Palladyum(II)-Piridin (Pd-PEPPSI) Kompleksler

Son 70 yılda nükleofilik karbenler kullanılarak çok sayıda doymuş ve doymamış kararlı *N*-heterosiklik karben kompleksleri hazırlanmıştır. Bunların C-C, C-N, C-O bağ oluşum tepkimelerinde katalizör rolü oynadığı ortaya konulmuştur. Son yıllarda yeni bir yaklaşım ile metal-NHC komplekslerindeki merkez metaline NHC ligandına ilaveten ikinci bir ligant bağlanmaktadır. Böylece yeni komplekslerin daha kararlı, etkin ve seçici olması amaçlanmıştır. İkinci ligantlar genellikle merkezi metale azot veya oksijen atomu üzerinden bağlanmaktadır. 2007 yılında Organ ve arkadaşları alışılmış *N*-heterosiklik karbenlerden daha kararlı ve birçok organik tepkimelerde daha iyi katalitik aktivite gösteren (NHC)Pd(piridin) komplekslerini sentezlemişlerdir. Pd-PEPPSI komplekslerinin yapısal özellikleri şema 1.3'da özetlenmiştir [8]. (PEPPSI, Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation, çift ligandlı kompleks)

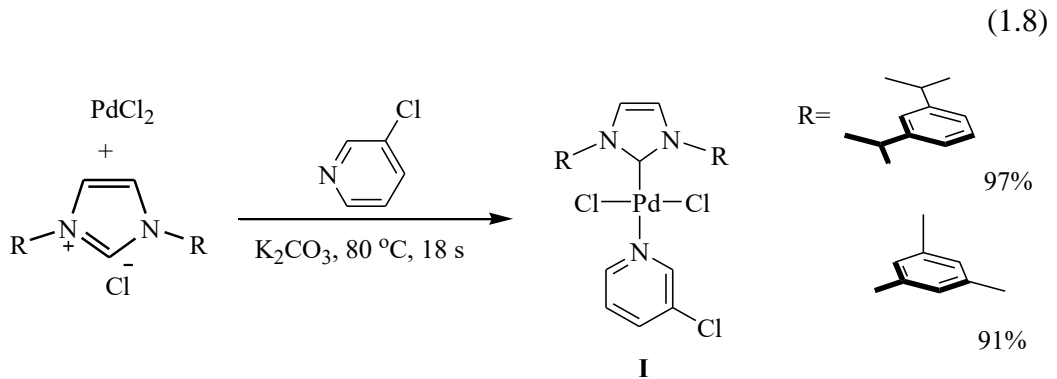


Şema 1.3. Pd-PEPPSI komplekslerinin yapısal özellikleri.

Pd-PEPPSI kompleksleri, karşılık geldikleri (NHC)<sub>2</sub>PdX<sub>2</sub> komplekslerinden hava ve neme karşı daha kararlı ve sentetik olarak daha kolay hazırlanabilmektedir. Bununla birlikte, bir Pd(II)NHC kompleksi içeren, çapraz eşleşme tepkimelerinde katalitik döngü incelendiğinde önce Pd(0)NHC'ı üretmek için ek bir aktivasyon adımı gerektirmektedir. Katalizör hazırlanmasında ve/veya stabilizasyonunda kullanılan “dummy (kukla, oynak)” ligandları, bu ilk indirgemeye ya ni Pd(0)NHC'ya izin vermek, hatta bunu teşvik etmek için yeterince kararsız olmalıdır. Pd-PEPPSI komplekslerinin (NHC)<sub>2</sub>Pd komplekslerine göre, daha yüksek katalitik aktivite göstermeleri, kararlı Pd(II) komplekslerinden aktif Pd(0)NHC türlerinin oluşumu sırasında ikincil ligandın (koordine olan ligand) kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC türlerine yeniden koordine olma eğiliminin daha yüksek olması ile açıklanmaktadır.

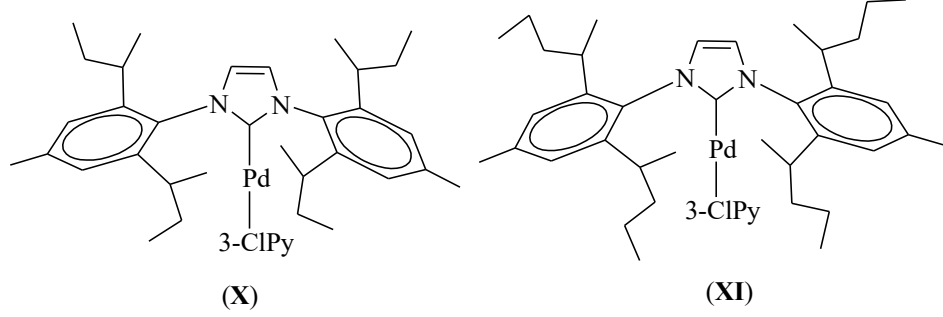
### 1.6.1. Pd-PEPPSI komplekslerin sentezi

2006 yılında Organ ve ark. tarafından yapılan çalışmada, NHC komplekslerin sentezi için azolyum tuzlarının *in situ* deprotonasyonunda kuvvetli baz ve yüksek sıcaklığın kullanılmadığı yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Kolaylığı ile dikkat çeken bu yöntemde 3-klorpiridin içerisinde diazolyum tuzunun, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve PdCl<sub>2</sub> ile 80 veya 110 °C'de ısıtılması ile oluşan metal komplekslerine “**Birinci Nesil Pd-PEPPSI Kompleksleri**” adı verilmiştir (1.8). Daha sonrasında çift ligandlı palladyum komplekslerinin sentezi için yaygın kullanılan bir yöntem haline gelmiştir [77,78,79].

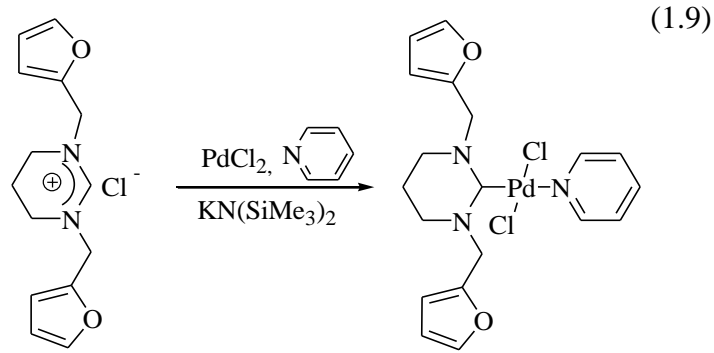


NHC'lerdeki azot atomu üzerinde hacimli grupları bulunduğu katalitik aktivitenin daha da arttığı yapılan çalışmalar sonucunda gözlenmiştir. Bu çalışmalar,

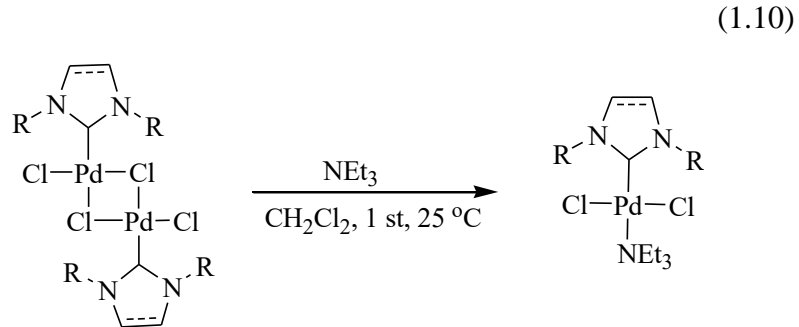
PEPPSI-Ibu (**X**) ve Pd-PEPPSI-Ipent (**XI**) gibi hacimli grup içeren ‘‘İkinci Nesil Pd-PEPPSI’’ kompleksleri sentezlenmiştir [80,81].



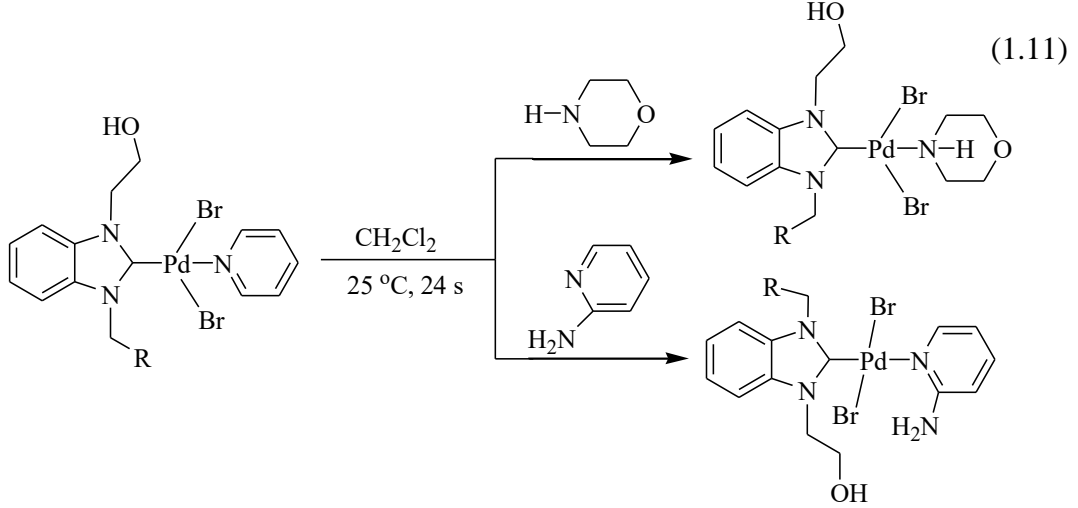
Aromatik yapıya sahip imidazol ve benzimidazol temelli NHC ligantlarından Pd-PEPPSI komplekslerinin sentezinde  $K_2CO_3$  gibi zayıf bazik özellik gösteren bir bazın varlığında tepkime gerçekleşirken doymuş halka içeren pirimidinyum temelli (NHC)Pd(piridin) komplekslerinin sentezinde ise daha kuvvetli baz kullanılması gerektiği görülmüştür (1.9) [82].



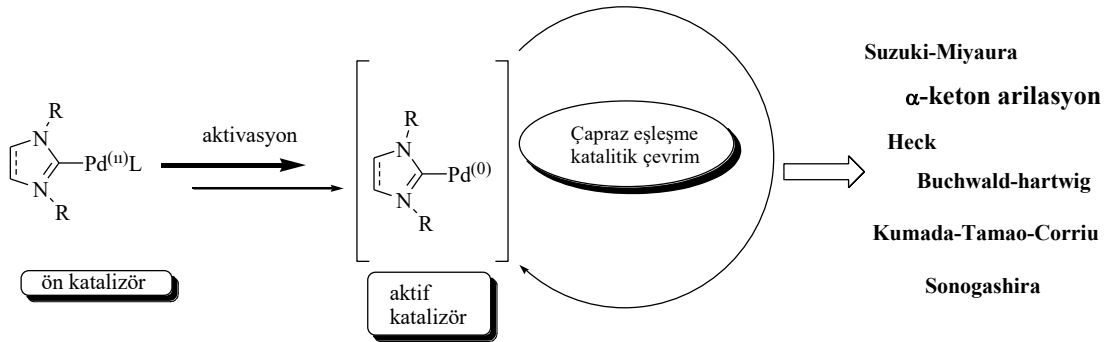
(NHC)PdCl<sub>2</sub>(triethylamin) kompleksleri di-karben komplekslerinin bir azotlu ligand ile etkileştirilmesi ile sentezlenmektedir (1.10) [83, 84].



(NHC)Pd(piridin) kompleksleri kullanılarak ligant değişim yöntemi ile piridin yerine farklı bir ligandın geçmesi ile farklı Pd-PEPPSI kompleksleri sentezlenmiştir (1.11) [85, 86].



### 1.6.2. Çapraz eşleşme reaksiyonunda Pd-PEPSI kompleksleri



**Şekil 1.6.** NHC-Pd komplekslerinin katalitik çevrimi ve katalitik uygulamaları.

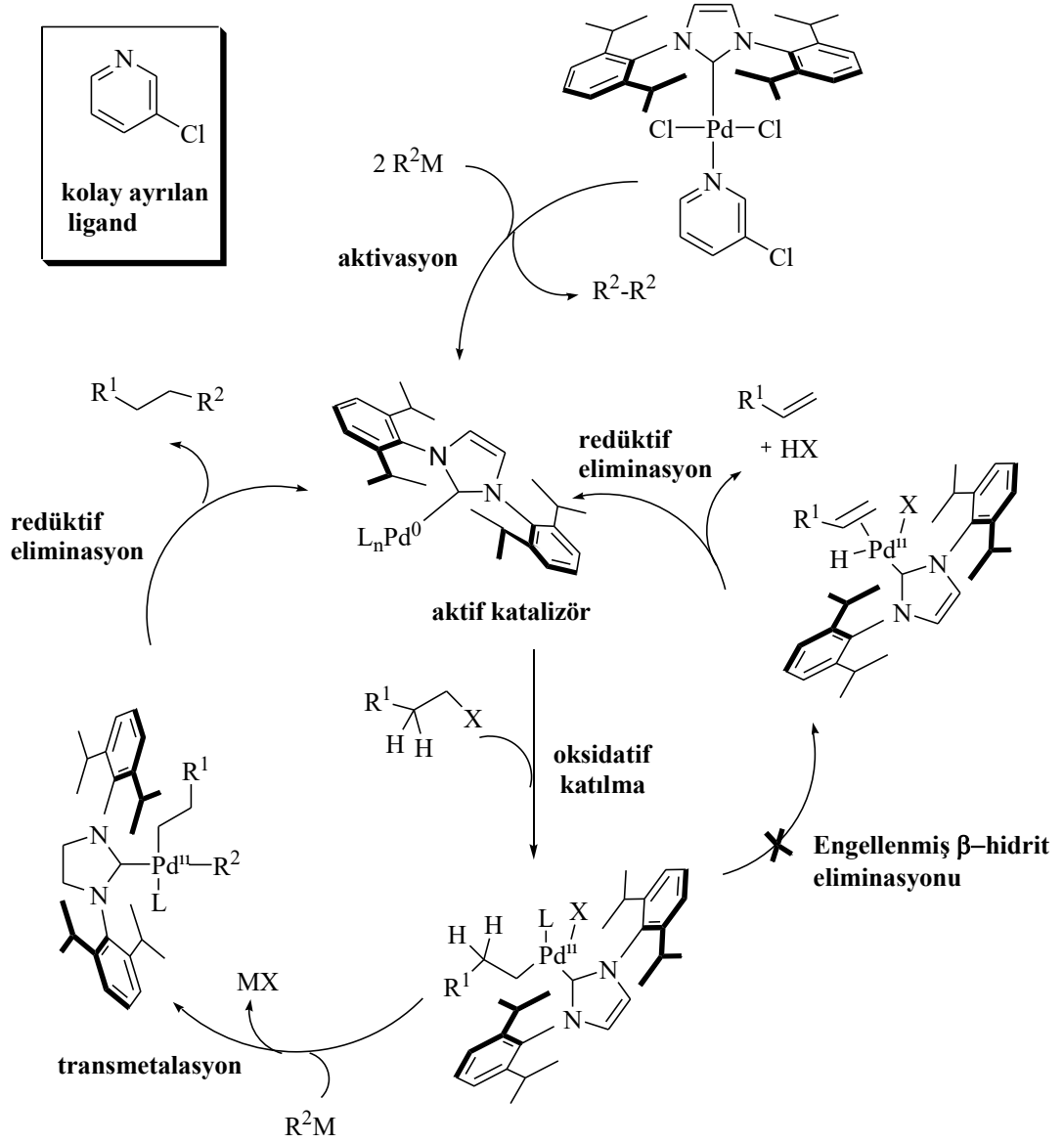
Özellikle C-C bağ oluşumuna izin veren metal katalizörlü çapraz eşleşme reaksiyonları, çok önemli gelişmeler sağlamış ve günümüzde hem akademik alanda hem de endüstride güçlü bir sentetik araç olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.6). Bu bağlamda, palladyum tartışmasız en çok çalışılan geçiş metalidir ve yardımcı ligandlar olarak üçüncül fosfinler üstün bir yere sahiptir. Bu duruma ciddi şekilde meydan okuyan, palladyum katalizli çapraz eşleşme reaksiyonlarında *N*-heterosiklik karbenlerin alternatif ligandlar olarak kullanımı popülerlik kazanmaktadır. Bu iki

elektron donör ligandlar sterik bir grup varlığında güçlü  $\sigma$ -verici özellikleri, hem metal merkezini stabilizasyonuna ve hem de katalitik aktivitenin artışına izin verir. Sonuç olarak, iyi tanımlanmış NHC içeren palladyum(II) kompleksleri ve eşleşme reaksiyonlarında kullanılmalarına karşı olan ilgi giderek artmaktadır.

Metal aracılı çapraz eşleşme reaksiyonları, bir nükleofilik (genellikle bir organometalik türev, amin veya alkol) ve bir elektrofilik (bir organik halojenür veya psödohalid) tepkime partneri arasında tekli bağ meydana getiren bir dizi transformasyonu kapsamaktadır [87]. Reaksiyon termodinamik olarak, bir inorganik tuzun oluşmasıyla sürdürülür. Bu süreçte, bağ oluşumu için bir çok metal kullanılmasına rağmen, palladyum bileşiklerinin çok yönlülüğü eşsiz biçimde gözlenmiştir [88]. Pd'a bağlı NHC ligantlarının eşleşme reaksiyonlarda kullanılmasının avantajları: 1) NHC'lerin güçlü  $\sigma$ -verme kabiliyeti, kararlı olarak kabul edilen bağlara ve yükseltgenme yeteneğine sahip bir Pd merkezi ile sonuçlanır; örneğin kloroarenlerde [90] veya alkil halojenürlerde [91,92]. 2) NHC'lerin sterik engeli, hacimli fosfinler gibi redüktif eliminasyonu kolaylaştırır [93,94]. Güçlü Pd-NHC bağı ve sınırlı ayrışma yolları, metalin çözünerek saklanması ve sadece tek bir NHC eklendiğinde bile metalin katalitik olarak aktif olmasını sağlar. NHC'lerin Pd'lu komplekslerinin; kararlı, sentezlenmesi kolay, reaksiyon koşulları altında kolayca aktive olması gibi özellikleri, diğer katalizörlere karşı belirli avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca, NHC-Pd içeren katalizörler kullanıldığında, diazolyum tuzlarından kolaylıkla doğrudan hazırlanabilmekte ve izole edilmiş, yüksek düzeyde nem ve havaya duyarlı bir karben kullanımının önüne geçilebilmektedir.

Palladyum merkezine güçlü bir bağ oluşturan *N*-heterosiklik karben ligandına ilave ikici bir ligandın bağlı olduğu Pd-PEPPSI (**I**, piridin ile güçlendirilmiş ön katalizör hazırlama, stabilizasyon ve başlatma) komplekslerinin kullanıldığı katalitik çevrim üç aşamadan oluşmaktadır. Oksidatif katılma, transmetalasyon ve redüktif eliminasyon. Bunlar arasında oksidatif katılma basamağı katalitik çevrimin en iyi çalışılmış kısmını oluşturur. Palladyum(II) ön katalizörüyle bir organometalik reaktifin sıralı bir çift transmetalasyonu, ardından redüktif eliminasyon, katalitik olarak aktif NHC-Pd(0)L kompleksi (Şema 1.4) oluşturur. Organometalik reaktif tipik olarak çapraz eşleşmede kullanılacak olan transmetalasyon ortağıdır. Muhtemelen, piridin ayrışması, karbon halojenür veya psödohalid bağına oksidatif katılma önce meydana gelir. Organometalik bir reaktif ile transmetalasyon ve

organik fragmanların redüktif eliminasyonu, NHC-Pd(0) rejenerasyonunu yaparken aynı anda istenen karbon-karbon bağımlı oluşturur.

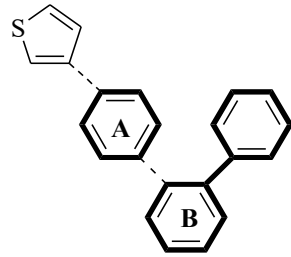
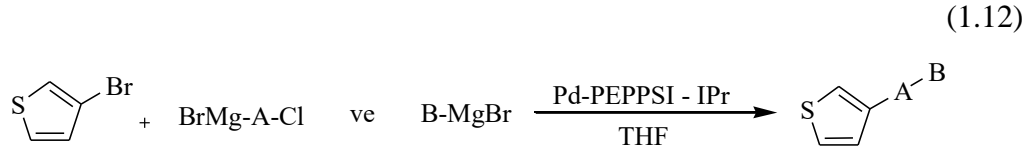


**Şema 1.4.** Pd-PEPPSI-IPr için önerilen aktivasyon ve genel katalitik döngü.

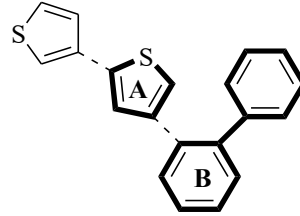
Pd-PEPPSI katalizörlerinin daha yüksek katalitik aktivite göstermelerinin nedeni, kararlı Pd(II) komplekslerinden aktif Pd(0)NHC türlerinin oluşumu sırasında ikincil ligandın (koordine olan ligand yani piridin) kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC türlerine yeniden koordine olma eğiliminin daha yüksek olması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

### 1.6.2.1. Kumada–Tamao–Corriu reaksiyonu

Kumada–Tamao–Corriu reaksiyonu, organomagnezyum reaktiflerinin çapraz eşleşme reaksiyonu olarak da bilinir [95]. Bu reaksiyonun ana avantajı ise, organomagnezyum reaktifinin (Grignard reaktifi) Mg ve organohalojenürlerden kolay hazırlanması, ve bu reaktifin sıklıkla diğer çapraz eşleşme reaksiyonlarında kullanılan organoçinko, organoboron veya organosilikon türevleri için başlangıç maddesi olarak kullanılmasıdır. Ayrıca, Grignard reaktifinin kararlı oluşu, düşük maliyeti, yüksek reaktivitesi ve magnezyumun toksit olmaması Kumada–Tamao–Corriu eşleşme reaksiyonunu mevcut C-C bağ oluşturma yöntemleri içinde en iyi seçeneklerden biri haline getirir. Bu metodun, dezavantajı ise sınırlı substrat grubu toleransındır.



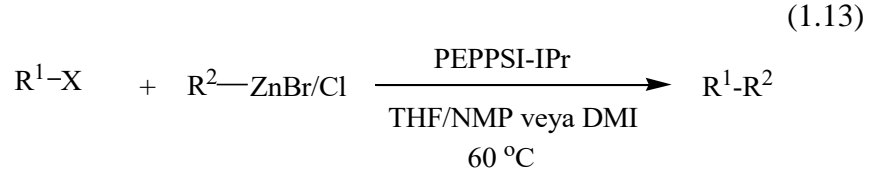
79 %, 50 °C



62%, 25 °C

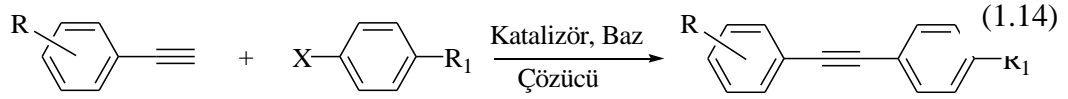
### 1.6.2.2. Negishi reaksiyonu

Negishi reaksiyonu, organoçinko, organoalüminyum veya organozirkonyum reaktiflerinin kullanıldığı [96,97] çok yönlü çapraz eşleşme reaksiyonudur (1.13). Bu reaktiflerin aktiviteleri, organomagnezyum kadar yüksektir, aynı zamanda fonksiyonel grup toleransları artmıştır. Bu organometalik reaktifleri sentezlemek için daha geniş bir yol çeşitliliği vardır. Bu nedenle, Negishi reaksiyonu karmaşık ve hassas substratların hazırlanması için en iyi seçeneklerden biridir.

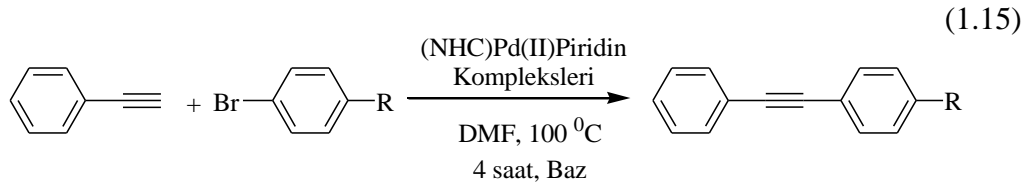


### 1.6.2.3. Sonogashira eşleşme reaksiyonu

Aril veya vinil halojenürlerin, uç alkinler ile bir palladyum katalizörü, bakır (I) tuzlarının yardımcı katalizörlüğünde çoğu zaman amin bazları varlığında verdiği eşleşme reaksiyonu Sonogashira eşleşme reaksiyonu olarak bilinir (1.14). [98]. Bu reaksiyonun en büyük dezavantajı susuz ve oksijensiz ortam gerektirmesidir.



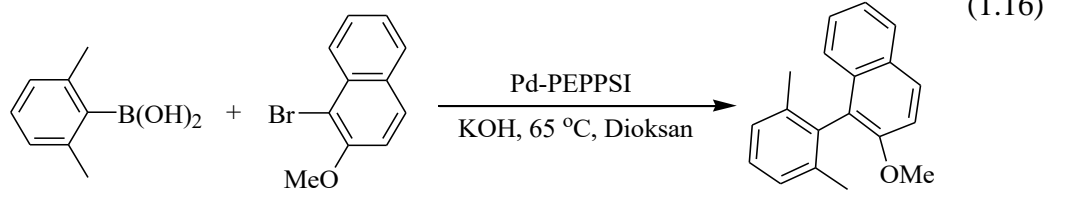
Son yıllarda sulu reaksiyon ortamının kullanıldığı yeni yöntemler geliştirilmiştir. Erdemir ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmalarda, ılımlı ve aerobik koşullarda, bakır (I) tuzlarının yardımcı katalizörünün kullanılmadığı, (NHC)Pd(II)piridin komplekslerinin bu eşleşme reaksiyonları için yüksek katalitik aktiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir (1.15) [86].



### 1.6.2.4. Suzuki-Miyaura reaksiyonu

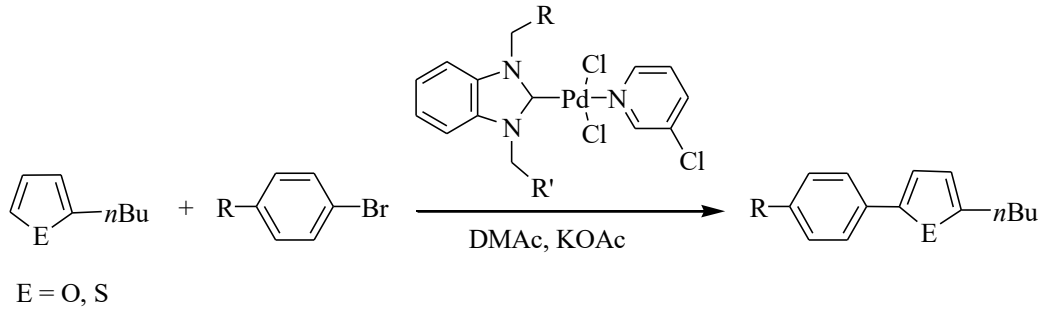
Suzuki reaksiyonu aril boronik asit ile aril halojenürün bir palladyum katalizörü varlığında kenetlenme reaksiyonu olarak bilinir (1.16). Suzuki reaksiyonu doğal ürünlerin sentezinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çapraz eşleşme reaksiyonlarında kullanılan organoboran katı, aynı zamanda neme ve hava kararlı boronik asitlerin ticari olarak bulunabilmesi açısından önemlidir [99-102]. Diğer organometalik reaktiflerin yan ürünleri ile karşılaştırıldığında, bor içeren yan

ürünlerin toksik olmaması ve reaksiyon ortamından da kolaylıkla uzaklaştırılabilmeleri açısından avantajlıdır.



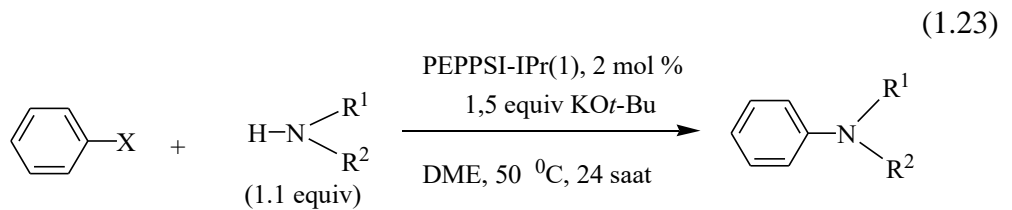
### 1.6.2.5. Direkt arilasyon reaksiyonu

Tiyofen, furan, pirol, tiazol veya oksazol gibi heteroaril bileşiklerin direkt arilasyon tepkimeleri, biyolojik ve fiziksel özellikleri sebebiyle organik sentezlerin araştırmaları için önemli bir alandır [103]. NHC ve 3-kloropiridinli Pd-PEPPSI komplekslerinin katalizörlüğünde tiyofen, furan ve tiazol halkalarının doğrudan arilasyonu incelenmiş ve yüksek verimlerle arilasyon gerçekleşmiştir (1.22) [104].



### 1.6.2.6 Buchwald-Hardwig aminasyon reaksiyonu

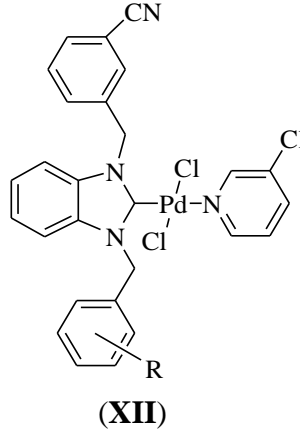
Karbon-azot bağ oluşum reaksiyonları arasında en önemli olan Buchwald-Hardwig aminasyon reaksiyonudur. Bu tür reaksiyonlarda da Pd-PEPPSI komplekslerinin etkin katalizör oldukları tespit edilmiştir (1.23) [105].



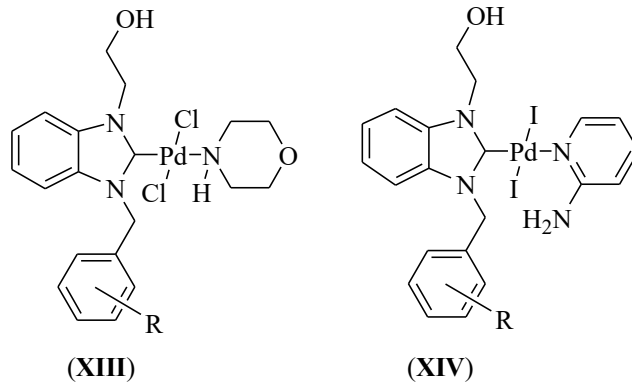
### 1.6.3. Pd-PEPPSI komplekslerin medikal uygulamaları

NHC ligandları içeren metal kompleksleri, katalitik özellikleri nedeniyle kimyada yaygın olarak kullanılır. Bu komplekslerin büyüleyici kimyasal özelliklerinden yararlanılarak, tıbbi kimya alanlarında da giderek artan sayıda çalışmayı da tetiklemiştir. Aslında, metal NHC kompleksleri, kanser veya enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde olası uygulamalara sahip, yüksek verimli metal bazlı ilaçlar geliştirmek için kullanılabileceği gösterilmiştir. Gümüş ve altın kompleksleri en çok biyolojik olarak değerlendirilmiştir. Fakat aynı zamanda platin ya da diğer geçiş metalleri umut vaadeden biyolojik özellikler göstermiştir [106].

(NHC)Pd(II)(piridin) komplekslerinin medikal uygulamaları üzerinde sınırlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Gök ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2-siyanobenzimidazol sübstitüentli karben öncülleri ve (NHC)Pd(II)(3-klorpiridin) (**XII**) komplekslerinin antikanser aktiviteleri incelenmiştir [107,108].

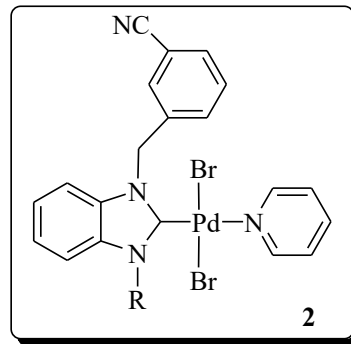


Çalışma grubumuz tarafından NHC-Pd-morfolin (**XIII**) ve NHC-Pd-2-aminopiridin (**XIV**) komplekslerinin enzim inhibisyon etkileri incelenmiştir [85]. Bu komplekslerin seçici inhibitör olabilecekleri tespit edilmiştir.



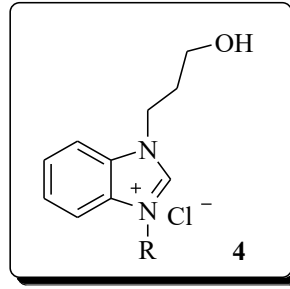
## 1.7. Çalışmanın Amacı

Sentetik metotlar arasında en yararlı ve en etkili olan metot palladyum katalizli, C-C ve C-N bağ oluşum reaksiyonlarıdır. Son 15 yıldır Pd bağlı çapraz eşleşme reaksiyonlarındaki dönüşüm performansı nedeniyle ligant olarak fosfinlerin yerine NHC'ler tercih edilmektedir. "ideal katalizörler" için, [(NHC)-Pd(II)] bileşiklerine yönelmek (olağanüstü kararlılık sergilemeleri, aktivasyonu ve katalitik aktiviteyi kontrol etmek için NHC'nin ve çevresindeki ligandların hassas ayarlanabilmesine açısından) önemli avantajlar sağlamaktadır. NHC-Palladyum(II) katalizörlerinin yapısındaki tek kısıtlama, kararlılığına rağmen, reaksiyon koşulları altında kolaylıkla aktive edilmesi (yani, Pd<sup>0</sup>'a indirgenmesi) gereğidir. Daha etkili çapraz eşleşme reaksiyonları için katalizörlerinin araştırılmasında, palladyum merkezine güçlü bir bağ oluşturan *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandına ilave ikici bir lidandın bağlı olduğu Pd-PEPPSI (**1**, piridin ile güçlendirilmiş ön katalizör hazırlama, stabilizasyon ve başlatma) kompleksleri son nesil katalizörleri olarak ön plana çıkmaktadır [7,8]. Bu katalizörlerin daha yüksek katalitik aktivite göstermelerinin nedeni, kararlı Pd(II) komplekslerinden aktif Pd(0)NHC türlerinin oluşumu sırasında ikincil ligandın (koordine olan ligand yani piridin) kolay ayrılabilmesi ve Pd(0)NHC türlerine yeniden koordine olma eğiliminin daha yüksek olması ile açıklanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC ve piridin ligandlı palladyum komplekslerini (**2**) sentezlemek ve özelliklerini araştırmak çalışmamızın esas amacını oluşturmuştur.



Metal-NHC kompleksleri uzun yıllardır organometalik kimyada katalitik aktivite gösteren bileşikler olarak ön plana çıkmaktadır. Son yıllarda bu bileşiklerin biyolojik özelliklerini ön plana çıkaran çalışmalar yoğun ilgi görmektedir.

Ksantin oksidaz (XO, EC 1.2.3.2) ksantin ve hipoksantin'in ürik asite oksidasyonu katalizleyen anahtar enzimlerden biridir. Ürik asidin XO tarafından aşırı üretimi hiperürisemiye yol açmakta ve bu ise gut hastalığının en önemli nedenidir [109]. Ayrıca oksidatif stressle ilgili hastalıklarla XO enzimin rolü mevcuttur [110]. XO inhibe etmek amacı ile bir pürin türevi olan allopurinol uzun yıllardır tedavide kullanılmaktadır. Ancak, birçok çalışma, allopurinolün hipersensitivite reaksiyonları ve Stevens-Johnson sendromunu indükleyici yan etkilerinin bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle XO inhibisyonunu gösterecek daha verimli ve yan etkileri düşük yeni non-pürin bileşiklerin sentezine ihtiyaç vardır. Bu nedenlerden dolayı, yeni 3-hidroksipropilbenzimidazol (**3**) ve 3-hidroksipropil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**4**) XO'a karşı inhibisyon etkilerinin incelenmesi çalışmamızın ikinci amacını oluşturmuştur.



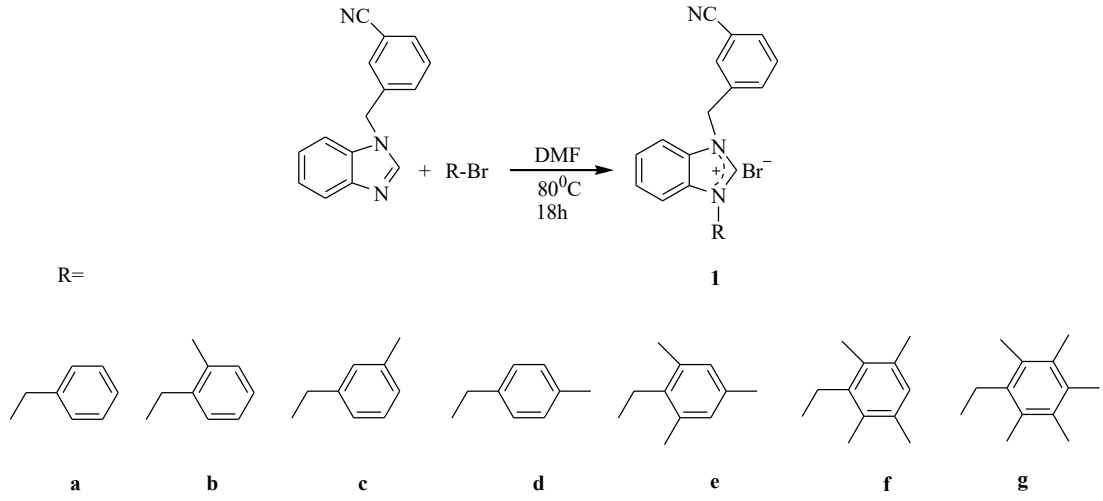
## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tezde kullanılan bazı reaktifler ve çözücüler ticari olarak Merck ve Aldrich firmaların satın alınmıştır. Bu reaktif ve çözücüler: pentan, diklorometan, etil alkol, dietil eter, *N,N*-dimetilasetamid, *N,N*-dimetilformamid, potasyum asetat, hekzan, 3-siyanobenzil bromür, 3-hidroksipropil bromür, benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2,4,6-trimetilbenzil klorür, 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorür, 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür, 3-siyanobenzil bromür, potasyum hidroksit, *p*-bromasetofenon, *p*-bromanisol, palladyum asetat, 2-*n*-bütiltiyofen, 2-*n*-bütilfuran, *o*-fenildiamin, formik asit, 2-*izopropiltiyazol*, silikajel, etil asetat.

Bu tez kapsamında sentez edilen bileşiklerin yapıları; FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR gibi spektroskopik, X-ışını kırınım yöntemi ve katalitik ürünlerin analizi ve yüzde dönüşümleri GC gibi kromatografik yöntemlerle karakterize edilmiştir. FT-IR spektrumları Perkin Emler Spektrum 100 spektrometresinde 400-4000 cm<sup>-1</sup> aralığında alındı. NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Bruker Shield 400 MHz NMR spektroskopisinde alındı. Çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub> ve CDCl<sub>3</sub> kullanıldı. Gaz kromatografisi analizleri Agilent 6890 N Network GS System'de kolon uzunluğu 30m, kolon çapı,0,32 m, kolon dolgu büyüklüğü 0,25µm ve 50°C'DEN 300 °C'ye kadar sıcaklık aralığı olan HP-5 kolonu ile yapıldı. Element analizleri İnönü Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında CHNS-932 LECO cihazında yapıldı. Erime noktaları elektrotermal erime noktası tayin cihazı ile belirlendi.

Tek kristal X-ışını kırınım verileri Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü tarafından Agilent Xcalibur Eos Difraktometre kullanılarak alındı. Tek kristal X-ışını kırınım verileri oda sıcaklığında Crys AlisPro yazılımı ile grafit-monokromasyonlu Mo-Kα radyasyonu ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) kullanan bir Eos-CCD dedektörü ile bir Rigaku-Oxford Xcalibur kırınım ölçerinde toplandı. Veri azaltma ve analitik soğurma düzeltmesi CrysAlisPro programı ile gerçekleştirildi. OLEX2'i kullanarak yapı SHELXT ile doğrudan yöntemlerle çözülmüş ve SHELXL'deki  $F^2$  üzerinde tam matris en küçük karelerle rafine edildi. Anizotropik termal parametreler hidrojen olmayan tüm atomlara uygulandı.

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

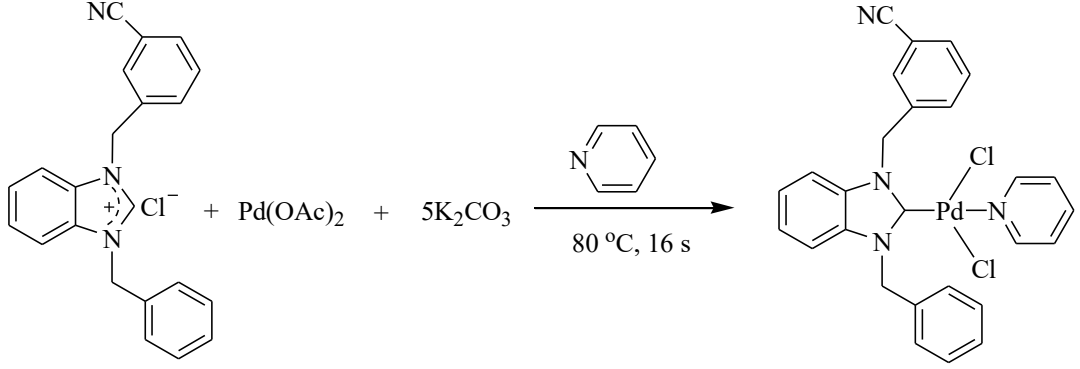


1-(3-siyanobenzil)benzimidazolün (5 mmol) DMF'deki çözeltisine alkil bromür (5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80 °C'de 1 gün ısıtıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutularak üzerine dietil eter (20ml) ilave edildi ve çöken tuz filtre edilerek vakumda kurutuldu. Ham ürün etil alkol/dietil eter karışımında (1:2) kristallendirildi. **1a-g** tuzları literatürde belirtildiği gibi sentezlendi [111].

## 2.2. 3-Siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-Piridin Komplekslerinin Sentezi, 2a-g

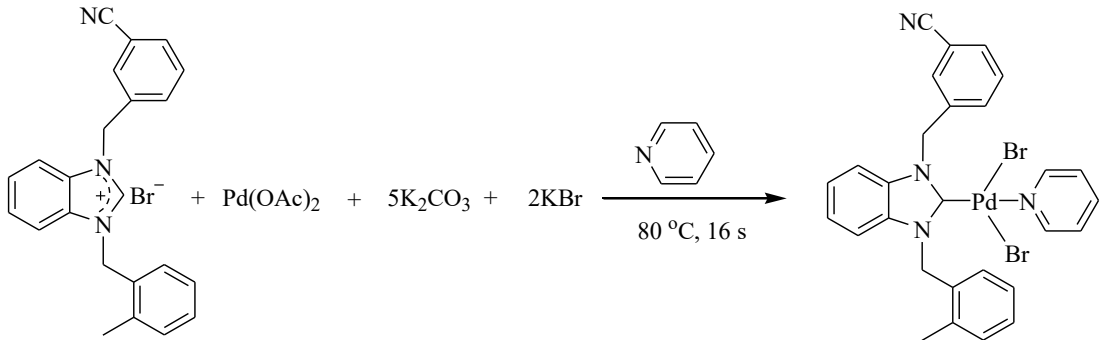
3-siyanobenzil sübstitüentli *N*-heterosiklik karben ve piridin liganlı palladyum kompleksleri (**2a-g**), benzimidazolyum tuzlarının (**1a-g**) bir baz olarak K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında Pd(OAc)<sub>2</sub> ile etkileştirilerek sentezlendi. Yedi tane yeni NHC-Pd-piridin kompleksi sentezlendi.

### 2.2.1. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]piridin-palladyum (II), 2a



1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden bromür (0.25 g; 0.70 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.16 g; 0.70 mmol) ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.48 g; 3.50 mmol) piridin içerisinde (4 mL) 16 saat 80 °C sıcaklıkta ısıtıldı. Bu süre sonunda piridin vakumda damıtılarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına diklormetan ilave edilerek silika jel ve selit üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklormetan/eter karışımında kristallendirildi. Verim: %78 (0.32 g); e.n: 181-182 °C. % Element Analizi: Hesaplanan C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Pd: C: 55.93; H: 3.82; N: 9.66. Bulunan: C: 55.85; H: 3.77; N: 9.61.

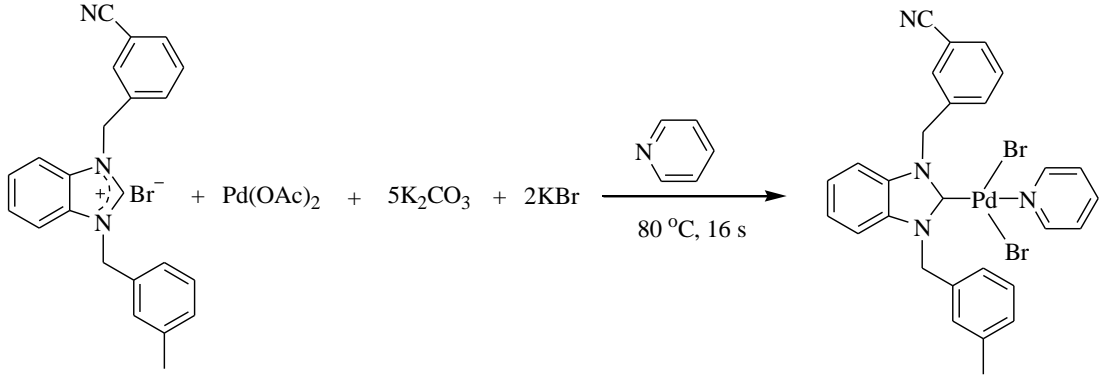
### 2.2.2. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum (II), 2b



**2b** bileşiği **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanobenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden bromür (0.6 mmol; 0.25 g) kullanılarak sentezlendi.

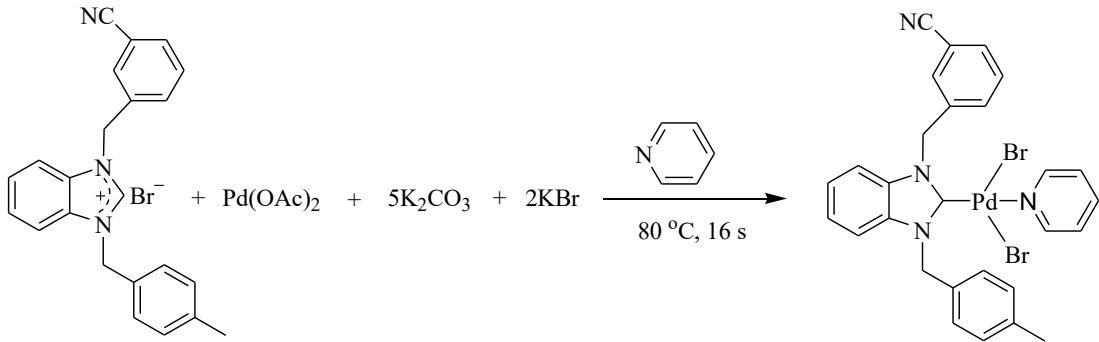
Verim: %80 (0.33 g); e.n: 181-182 °C. % Element Analizi: Hesaplanan  $C_{28}H_{24}Br_2N_4Pd$ : C: 49.26; H: 3.54; N: 8.21. Bulunan: C: 49.21; H: 3.68; N: 8.18.

### 2.2.3. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum (II), 2c



**2c** bileşiği **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanobenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.6 mmol; 0.25 g) kullanılarak sentezlendi. Verim: %72 (0.29 g); e.n.: 162-163 °C. % Element Analizi: Hesaplanan  $C_{28}H_{24}Br_2N_4Pd$ : C: 49.26; H: 3.54; N: 8.21. Bulunan: C: 49.28; H: 3.59; N: 8.25.

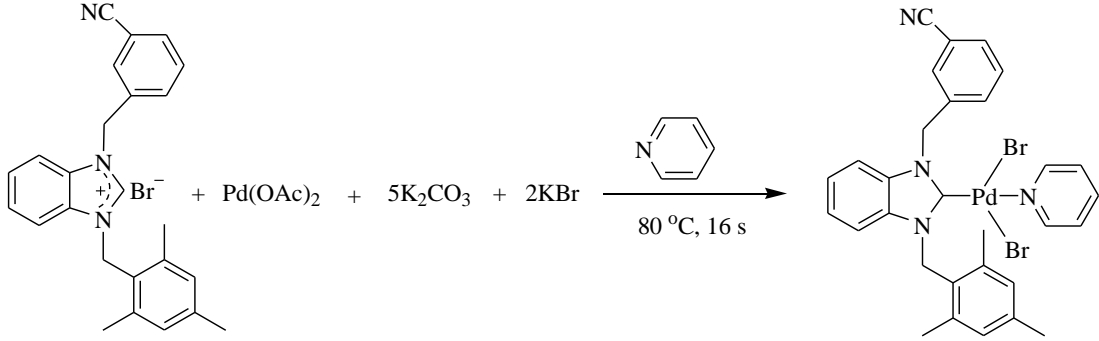
### 2.2.4. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum (II), 2d



**2d** bileşiği **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.6 mmol; 0.25 g) kullanılarak sentezlendi.

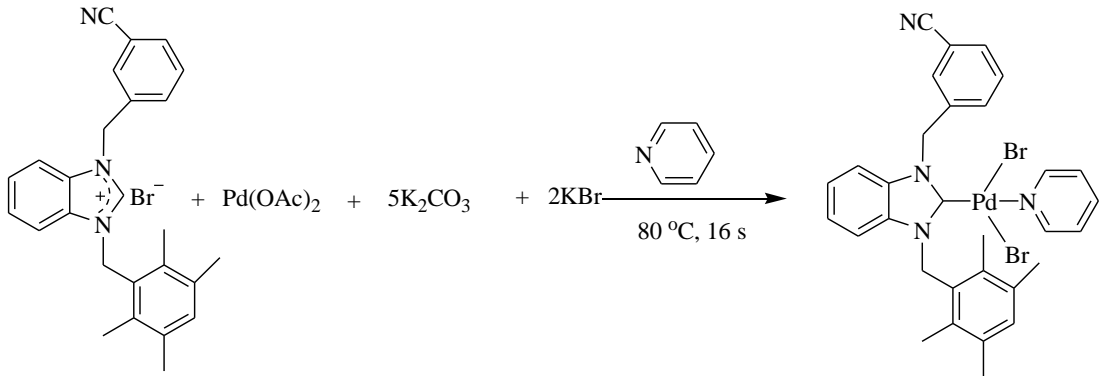
Verim: %90 (0.37 g); e.n.: 142-144 °C. % Element Analizi: Hesaplanan  $C_{28}H_{24}Br_2N_4Pd$ : C: 49.26; H: 3.54; N: 8.21. Bulunan: C: 49.28; H: 3.59; N: 8.25.

### 2.2.5. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum (II), 2e



**2e** bileşiği **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanobenzil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.6 mmol; 0.27 g) kullanılarak sentezlendi. Verim: %78 (0.33 g); e.n.: 244-246 °C. % Element Analizi: Hesaplanan  $C_{30}H_{28}Br_2N_4Pd$ : C: 50,69; H: 3.97; N: 7,88. Bulunan: C: 50,64; H: 4,02; N: 7,90.

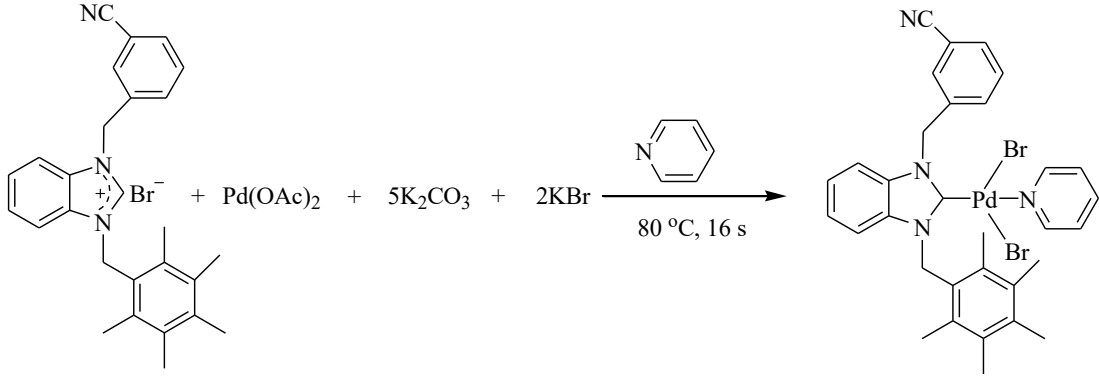
### 2.2.6. Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-piridinpalladyum (II), 2f



**2f** bileşiği **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.6 mmol; 0.28 g) kullanılarak

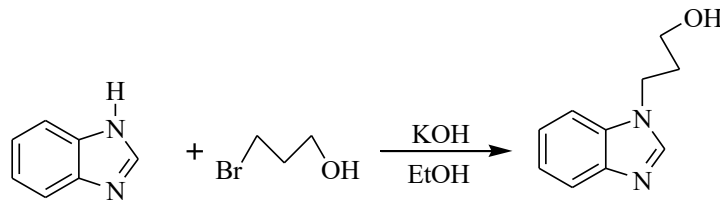
sentezlendi. Verim: %81 (0.35 g); e.n.: 194-196 °C. % Element Analizi:  $C_{31}H_{30}Br_2N_4Pd$ : C: 51,37; H: 4,17; N: 7,73. Bulunan: C: 51,32; H: 4,21; N: 7,75.

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



**2g** bileşiği **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.5 mmol; 0.24 g) kullanılarak sentezlendi. Verim: %76 (0.28 g); e.n.: 188-190 °C. % Element Analizi: Hesaplanan  $C_{32}H_{32}Br_2N_4Pd$ : C: 52,02; H: 4,37; N: 7,58. Bulunan: C: 51,97; H: 4,42; N: 7,56.

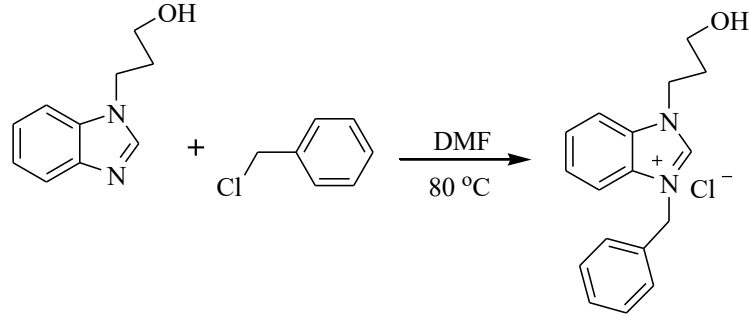
### 2.3. 1-(3-Hidroksipropil)benzimidazol Sentezi, 3



Benzimidazol (3.5 gr, 10 mmol) alınarak EtOH içerisinde çözüldükten sonra KOH (1.63 gr ) eklenerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. İçerisine 3-bromopropanol (2.36 g) eklendi ve geri soğutucu takılarak  $80\text{ }^\circ\text{C}$  sıcaklıkta yağ banyosunda 1 gece refluks edildi. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu, çöken KBr süzüldü ve vakum altında alkol uzaklaştırıldı. Ürün damıtılarak

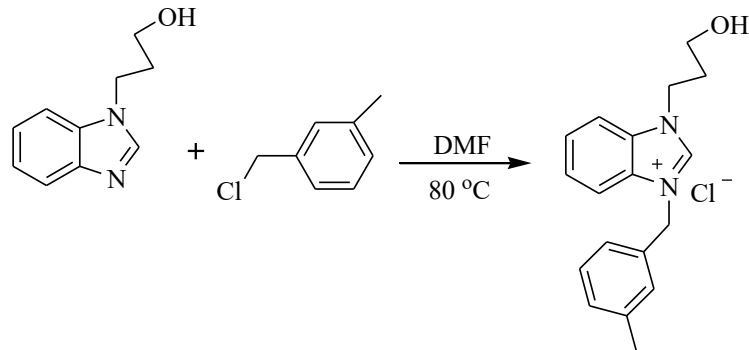
saflaştırıldı. Verim: % 80, e.n.: 122-123 °C. Element Analizi: Hesaplanan  $C_{10}H_{12}N_2O$ : C: 68,16; H: 6,86; N: 15,90. Bulunan: C: 68,18; H: 6,87; N: 15,91.

### 2.3.1. 1-(3-Hidroksipropil)-3-benzilbenzimidazolyum klorür sentezi, 4a



1-(3-hidroksipropil)benzimidazol (1 g, 5.7 mmol) ile benzil klorür (1.27 gr, 10 mmol) karışımı 3 ml kuru DMF içerisinde 1 gün 80 °C yağ banyosunda karıştırıldı. Bu süre sonunda, vakum altında DMF'in çoğu uzaklaştırıldıktan sonra kuru eter ilave edildi. Çöken beyaz renkli katı filtre edildi. Ham ürün vakum altında kurutulduktan sonra etil alkol/dietil eter (1/3) karışımında kristallendirildi. Verim: % 86 (2,6 g); e.n.: 144-145 °C. Element Analizi: Hesaplanan  $C_{17}H_{19}ClN_2O$ : C: 68,24; H: 6,68; N: 8,84. Bulunan: C: 68,25; H: 6,70; N: 8,85.

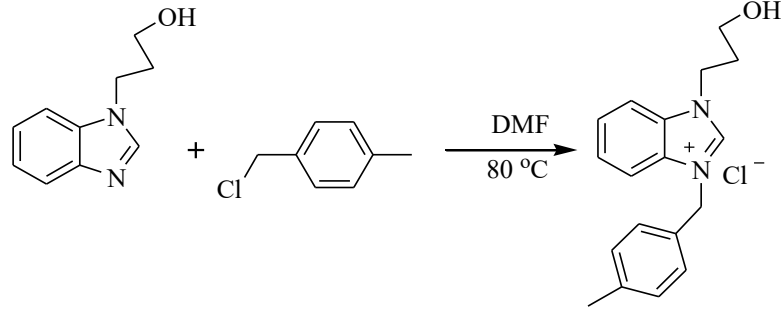
### 2.3.2. 1-(3-Hidroksipropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 4b



4b bileşiği 4a bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol (1 g; 5.7 mmol) ve 3-metilbenzil klorür'den (0.80 g; 5.7 mmol) sentezlendi. Verim:

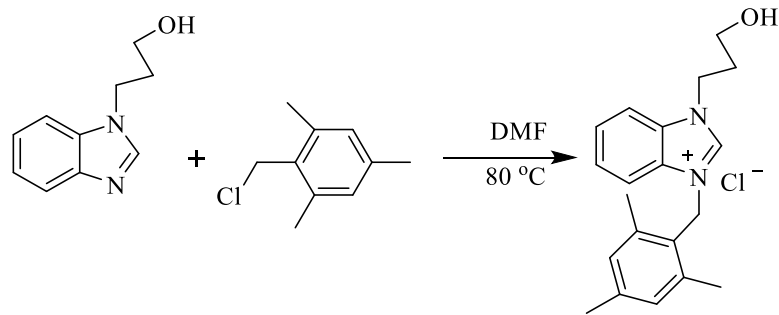
%73 (1,3 g); e.n.: 136-137 °C. Element Analizi: Hesaplanan C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O: C: 68,24; H: 6,68; N: 8,84. Bulunan: C: 68,26; H: 6,69; N: 8,85.

### 2.3.3. 1-(3-Hidroksipropil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, **4c**



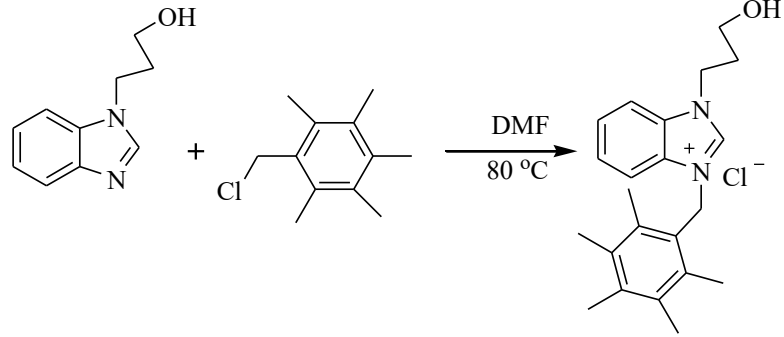
**4c** bileşiği **4a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol (1 g; 5.7 mmol) ve 4-metilbenzil klorür'den (0.80 g; 5.7 mmol) sentezlendi. Verim: %90 (1,6 g); e.n.: 176-178 °C. % Element Analizi: Hesaplanan C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O: C: 68,24; H: 6,68; N: 8,84. Bulunan: C: 68,26; H: 6,69; N: 8,85.

### 2.3.4. 1-(3-Hidroksipropil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, **4d**



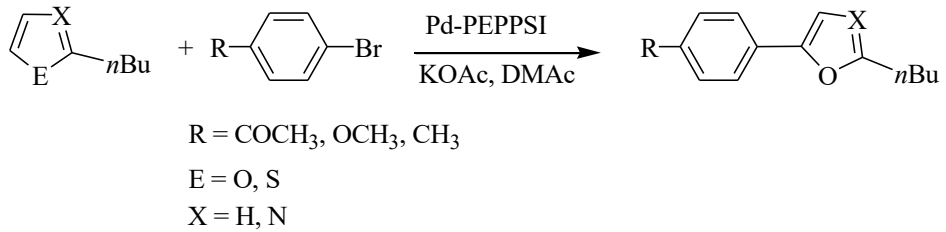
**4d** bileşiği **4a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol (1.20 g; 6.8 mmol) ve 2,4,6-trimetilbenzil klorür'den (1.15 g; 6.8 mmol) sentezlendi. Verim: % 84 (2.0 g); e.n.: 154-155 °C. Element Analizi: Hesaplanan: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O C: 69,65; H: 7,31; N: 8,12. Bulunan: C: 69,67; H: 7,32; N: 8,14.

### 2.3.5. 1-(3-Hidroksipropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür sentezi, 4e



**4e** bileşiği **4a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol (1.2 g; 6.8 mmol) ve 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür'den (1.36 g; 6.8 mmol) sentezlendi. Verim: %77 (1.9 g.); e.n.: 168-169 °C. Element Analizi: Hesaplanan: C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O C: 70,85; H: 7,84; N: 7,51. Bulunan: C: 70,86; H: 7,85; N: 7,52.

### 2.4. Doğrudan Arilasyon Tepkimeleri



Katalitik şlenk içerisinde NHC-Pd(II)-piridin (0,006 mmol), aril bromür (0,20 mmol), 2-*n*-bütiltiyofen (0,25 mmol), [2-*n*-bütilfuran (0,25 mmol) veya 2-*izopropiltiyazol* (0,25 mmol)], KOAc (0,40 mmol) ve DMAc (2 ml) konuldu. Karışım 130°C'de bir saat karıştırıldı. Tepkime sonunda çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve etilasetat/dietil eter (1:1) karışımında silika jel üzerinden geçirilerek saflaştırıldı. Oluşan ürünlerin analizi GC ile yapıldı. Verim hesabı aril bromürün ürünlere dönüşümü şeklinde hesaplandı.

## 2.5. Ksantin Oksidaz İnhibisyonu Çalışmaları

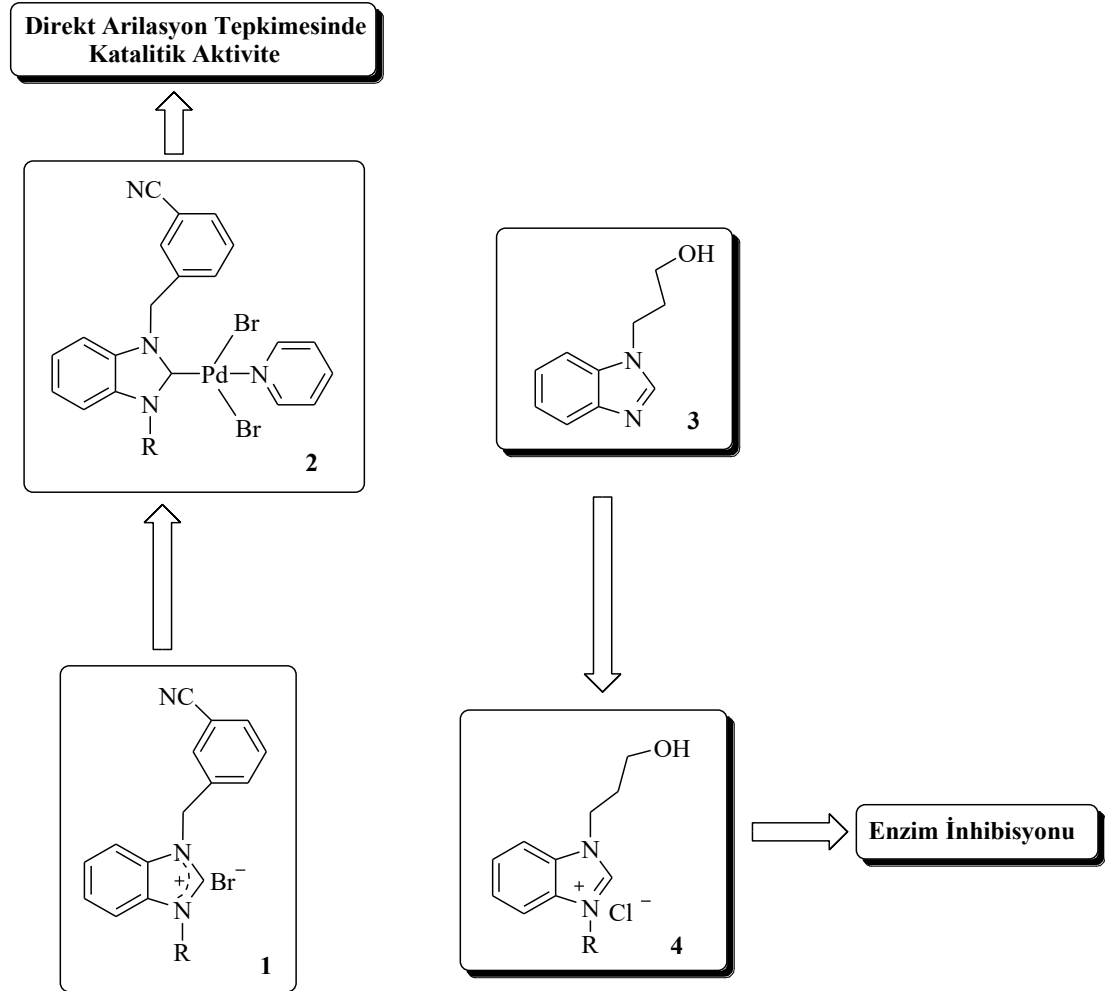
*İn vitro* sığır XO aktivitesi Sweeney ve ark., tarafından rapor edilen yöntemle göre, 37 ° C'de 295 nm'de ürik asit oluşumu ölçülerek spektrofotometrik olarak analiz edildi. Deney protokolü için 50 mM (pH = 7.5) fosfat tamponu, 1 mM ksantin ve 0.2 U XO enzimi kullanıldı. Prosedürde öncelikle farklı konsantrasyonlarda hazırlanan 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol (**3**) ve 1-(3-hidroksipropil)-3-alkilbenzimidazolyum klorür (**4a-e**) bileşikleri enzim ile 10 dakika inkübe edilerek karışıma ksantin ilave edilerek ve reaksiyon başlatıldı. Bileşikler DMSO ile çözülerek 50 mM'lık (pH = 7.5) fosfat tamponu ile seyreltilerek nihai DMSO oranı enzim ile etkileşim göstermemesi için % 0.01'den daha az kullanıldı. Deneyler üç tekrarlı gerçekleştirildi ve pozitif kontrol olarak Allopurinol kullanıldı. Tüm bileşikler için IC50 değerleri, inhibisyon göstermeyen ürik asit oluşum miktarı ile XO inhibisyonu gösteren bileşiklerin ürik asit oluşumunun azalması cinsinden belirlendi.

XO aktivitesinin yüzde inhibisyonu (IC50) aşağıdaki gibi hesaplandı:

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

### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Endüstriyel üretimlerde kullanılan yöntemlerin büyük bir kısmında katalizöre ihtiyaç duyulmaktadır [112]. Çünkü katalizörler; ham madde ve enerji kaynaklarını, toksik reaktifleri, yan ve toksik ürünleri minimumda tutarak işletim masraflarını azaltır. Bu nedenle yeni kataliz sistemli proseslerin üretilmesi, geliştirilmesi ve kullanımı oldukça geniş bir çalışma alanını oluşturmaktadır. Endüstride kullanılan katalizörlerin çoğu; metal, metal oksit, metal sülfür ve organometalik bileşikler gibi, aslında inorganik maddelerdir [113].



**Şema 3.1.** 3-hidrokdipropil sübtitüyentli benzimidazolyum tuzları ve 3-siyanobenzil sübtitüyentli NHC-Pd kompleksleri, katalitik ve biyolojik aktiviteleri.

Organometalik kimya, bir metal atomu veya katyonunun organik bir birimle olan tepkimelerinin incelendiği genel bir bilim dalıdır. Organometalik bileşikler günümüzde özellikle hem katalizörler hem de medikal uygulamaları açısından araştırılmaya devam edilmektedir. Daha etkili çapraz eşleşme reaksiyonları için katalizörlerinin araştırılmasında, palladyum merkezine güçlü bir bağ oluşturan *N*-heterosiklik karben ligandına ilave ikinci bir ligandın bağlı olduğu Pd-PEPPSI kompleksleri son nesil katalizörleri olarak ön plana çıkmaktadır.

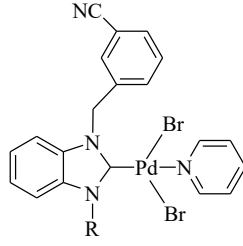
Yukarda belirtilen nedenlerden dolayı bu tez kapsamında yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar dört başlık altında özetlenebilir (Şema 3.1):

1. 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin komplekslerinin (**2a-g**) sentezi.
2. 3-hidroksipropil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının (**4a-e**) sentezi.
3. NHC-Pd-piridin komplekslerinin (**2a-g**) direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktivitelerinin incelenmesi.
4. Benzimidazolyum tuzlarının (**4a-e**) enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi.

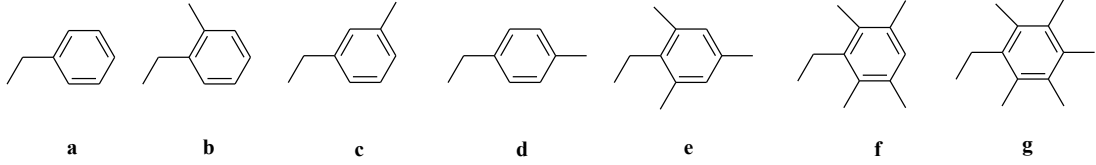
### 3.1. 3-siyanobenzil Sübstitüentli NHC-Pd-Piridin Komplekslerinin Sentezi, 2a-g

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

Belirtilen nedenlerden dolayı bu tezde, 3-siyanobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının piridin içinde Pd(OAc)<sub>2</sub> ile tepkimesinden NHC-Pd(II)-piridin (Pd-PEPPSI) kompleksleri (**2a-g**) sentezlendi (Şema 3.2). Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerden **2a** ve **2g** bileşiklerine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları Şekil 3.1 ve 3.2’de ve spektrum verileri tablo 3.1 ve 3.2’de verilmiştir.



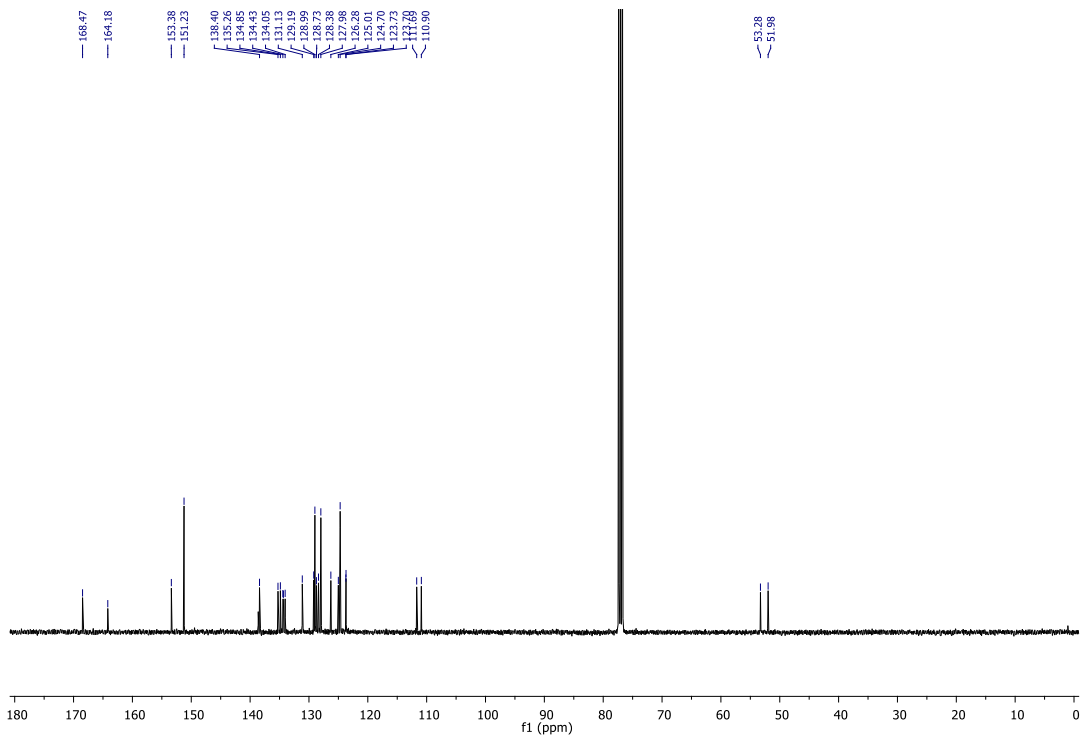
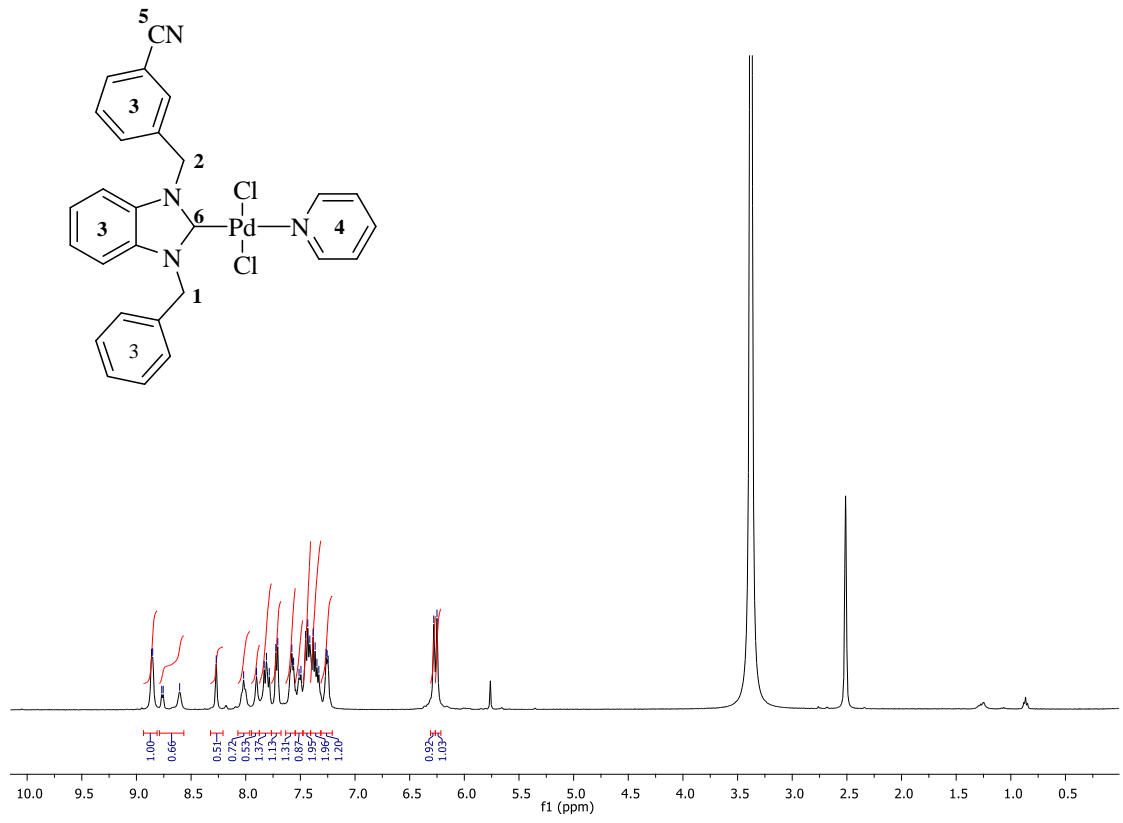
**R=**



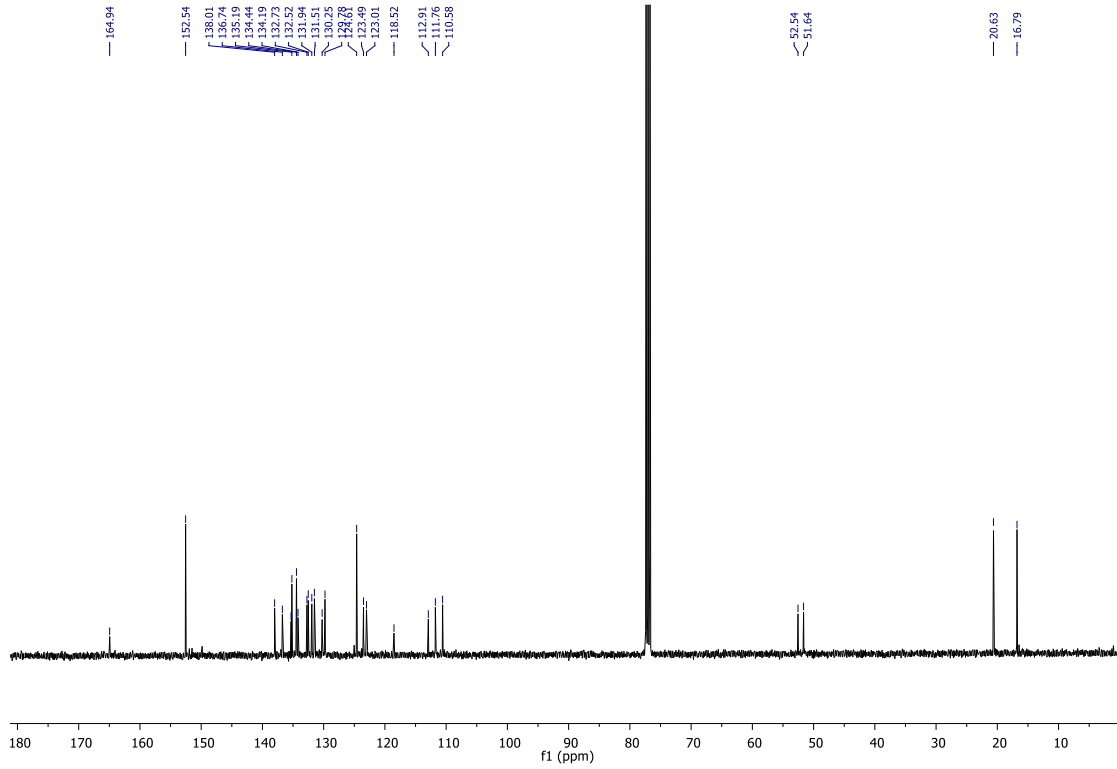
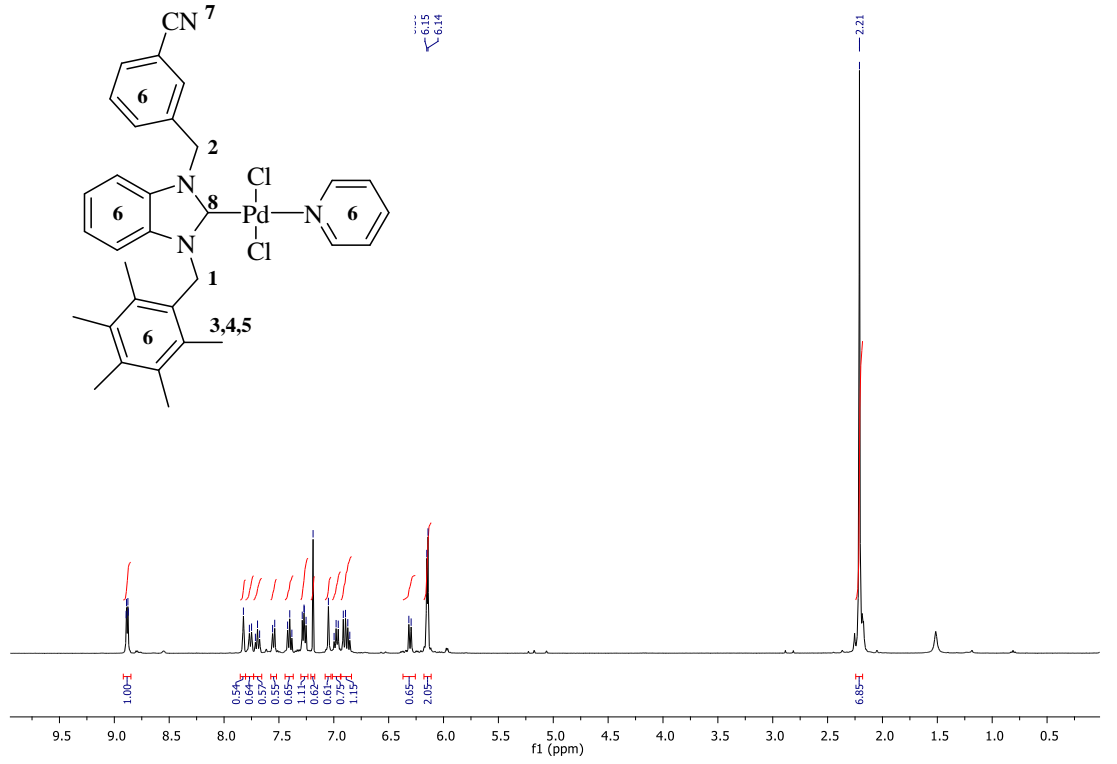
**Şema 3.2.** 3-siyanobenzil süstitüentli NHC-Pd-piridin kompleksleri (**2a-g**).

**Tablo 3.1.** **2a** bileşğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)
1	6.25 (2H, s)	-
2	6.28 (2H, s)	-
3	7.25 ve 7.83 (13H, m)	-
4	8.27, 8.60, 8.76, 8.77, 8.85 ve 8.86 (5H, m)	-
5	-	-
6	-	-



Şekil 3.1. 2a bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları.



Şekil 3.2. 2g bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları.

**Tablo 3.2.** 2g bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)
1	6.14 (2H, s)	51.6
2	6.15 (2H, s)	52.5
3,4,5	2.21	16.8 ve 20.6
6,7	6.71-8.89	110.7, 11.8, 113.0, 123.5, 123.6, 125.1, 128.7, 128.9, 129.1, 129.8, 131.5, 132.0, 132.4, 134.4, 134.5, 134.7, 136.6 ve 138.8
8	-	164.9

3-siyanobenzil süstitüentli NHC-Pd-Piridin komplekslerine (**2a-g**) ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

*Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 2a*  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 6.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,28 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -3-CN); 7.25-8.93 (m, 18H, Ar-**H**).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 52.0 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 53.3 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -3-CN); 110.9, 111.8, 123.7, 124.7, 125.0, 126.3, 128.0, 128.4, 128.7, 229.2, 131.1, 151.2 ve 153.3 (Ar-C ve CN); 164.2 (C-Pd).

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

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 6.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,29 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -3-CN); 2.51 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -2- $\text{CH}_3$ ); 6.99-8.95 (m, 17H, Ar-**H**).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 19.9 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -2- $\text{CH}_3$ ); 51.0 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 52.5 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -3-CN); 110.8, 111.6, 113.0, 118.4, 123.6, 124.6, 125.0, 126.5, 128.2, 128.6, 129.8, 130.6, 130.7, 130.8, 131.6, 132.0, 132.5, 134.3, 135.0, 135.7, 136.7, 138.0 ve 152.6 (Ar-C ve CN); 165.7 (C-Pd).

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

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO), δ; 6.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN); 2.25 (s, 3H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CH<sub>3</sub>); 6.90-8.92 (m, 17H, Ar-H).

<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO), δ; 21.4 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CH<sub>3</sub>); 52.4 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN); 110.8, 111.9, 113.0, 118.5, 123.6, 125.2, 127.7, 128.8, 128.9, 129.1, 129.9, 131.6, 132.0, 132.6, 134.6, 136.7, 138.1, 138.8 ve 152.6 (Ar-C ve CN); 165.4 (C-Pd).

*Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 2d*

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO), δ; 6.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN); 2.34 (s, 3H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH<sub>3</sub>); 7.01-9.01 (m, 17H, Ar-H).

<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO), δ; 21.2 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH<sub>3</sub>); 52.4 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH<sub>3</sub>); 53.7 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN); 110.7, 112.0, 113.0, 118.4, 123.5, 12.6, 128.1, 129.6, 129.9, 131.6, 132.0, 132.6, 134.6, 136.7, 138.1 ve 152.6 (Ar-C ve CN); 165.4 (C-Pd).

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

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO), δ; 6.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-2,4,6); 6,22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN); 2.36 ve 2.37 (s, 9H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-2,4,6); 6.88-9.00 (m, 10H, Ar-H).

<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO), δ; 21.0 ve 21.2 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-2,4,6); 51.2 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-2,4,6); 52.4 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN); 110.6, 118.8, 113.0, 118.5, 123.1, 123.5, 124.0, 124.6, 127.3, 129.7, 129.8, 130.0, 131.5, 132.0, 132.5, 134.2, 135.1, 136.7, 138.0, 138.9, 139.0 ve 152.6 (Ar-C ve CN); 164.9 (C-Pd).

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

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO), δ; 6.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-2,3,5,6); 6,24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN); 2.26 ve 2.34 (s, 12H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-2,3,5,6); 6.74-8.97 (m, 9H, Ar-H).

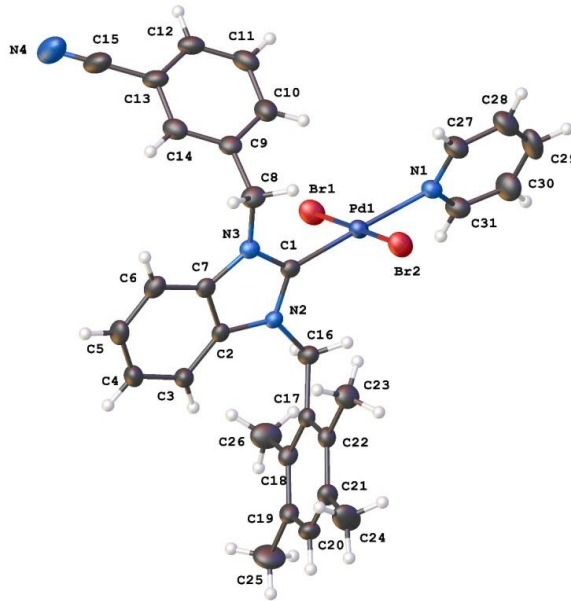
$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 16.9 ve 17.6 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 51.0  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$ -2,3,5,6); 51.0 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -3-CN); 110.5, 111.1, 112.0, 113.1, 118.5, 122.3, 122.9, 123.4, 123.7, 124.4, 124.8, 126.8, 127.5, 130.0, 131.5, 132.0, 133.2, 134.4, 134.8, 135.4, 136.7, 138.0, 149.9 ve 152.6 (Ar-C ve CN); 165.0 (C-Pd).

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

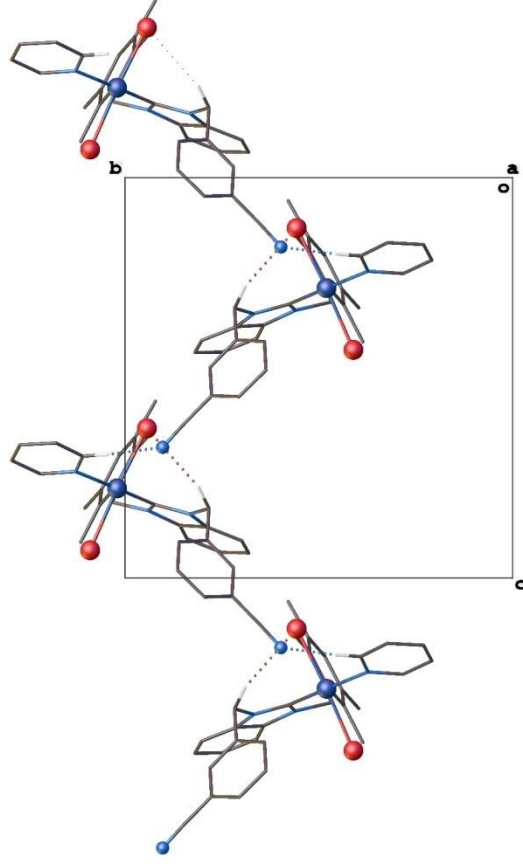
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 6.14 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,3,4,5,6); 6,15 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -3-CN); 2.21 (s, 15H,  $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,3,4,5,6); 6.71-8.89 (m, 8H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 16.8 ve 20.6 ( $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,3,4,5,6); 51.6  $36\text{H}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$ -2,3,4,5,6); 52.5 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -3-CN); 110.6, 111.8, 112.9, 118.5, 123.0, 123.5, 124.6, 129.8, 130.3, 131.5, 131.9, 132.5, 132.7, 134.2, 134.4, 135.2, 135.3, 136.7, 138.0, ve 152.5 (Ar-C ve CN); 164.9 (C-Pd).

Dibromo[1-(3-siyanobenzil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzi)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), **2f**'nin X-ışını kırınımı yöntemiyle de yapısı aydınlatılmıştır. Bu bileşiğe ait kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları Şekil 3.3 ve 3.4 ve tablo 3.3, 3.4.ve 3.5'de verilmiştir.



**Şekil 3.3.** **2f** Komplekse ait %30 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü.



**Şekil 3.4.** 2f Kompleksin birim hücre içerisinde  $a$  ekseninden bakıldığında oluşan zikzak şeklindeki paketlenme gösterimi.

**Tablo 3.3.** 2f komplekse ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.

Formül	C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>4</sub> Pd
M <sub>r</sub> (g/mol <sup>-1</sup> )	724.81
Kristal rengi ve şekli	Sarı, Blok
Kristal boyutları (mm)	<b>0.406 × 0.299 × 0.267</b>
Sıcaklık (K)	293 (2)
Dalgaboyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu, Z	<i>P21/c</i> , 4
<i>a</i> (Å)	14.5096(8)
<i>b</i> (Å)	14.0296(7)
<i>c</i> (Å)	15.0319(7)
$\beta$ (°)	105.163(5)
Birim hücre hacmi (Å <sup>3</sup> )	2953.4(3)
$\rho_c$ (mg m <sup>-3</sup> )	1.630
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	3.361
<i>F</i> (000)	1440
2 $\theta$ (°)	6.316– 51.354
<i>h</i>	-17,17
<i>k</i>	-17,8
<i>l</i>	-18,9
Toplam yansıma	9708
Bağımsız yansımalar	5565 [R (int) = 0.028]
Data/parametre	3441/347
GOF	1.029
<i>R</i> indisi [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.042, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.079
<i>R</i> indisi (tüm data)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.078, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.092
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ <sup>-3</sup> )	0.56/-0.61

**Tablo 3.4. 2f** Komplekse ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).

Bağ Uzunluğu (Å)			
Pd1-C1	1.966(4)	N2-C1	1.345(5)
Pd1-N1	2.092(4)	N2-C16	1.480(5)
Pd1-Br1	2.4452(6)	N3-C1	1.349(5)
Pd1-Br2	2.4318(6)	N3-C8	1.467(5)
		N4-C15	1.129(7)
Bağ Açıları (°)			
Br1-Pd1-Br2	177.05(3)	C1-N2-C16	123.4(4)
C1-Pd1-N1	177.89(17)	C2-N2-C16	126.5(4)
C1-Pd1-Br1	88.09(11)	C1-N3-C8	124.9(4)
C1-Pd1-Br2	89.67(11)	C7-N3-C8	124.7(4)
N1-Pd1-Br1	90.99(10)	N3-C8-C9	115.6(4)
N1-Pd1-Br2	91.31(10)	C13-C15-N4	177.8(8)

**Tablo 3.5. 2f** Kompleksin hidrojen bağları geometrisi (Å, °).

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
C8-H8A...Br2	0.97	2.87	3.669(4)	140
C27-H27...N4 <sup>1</sup>	0.93	2.42	3.324(9)	163

Simetri kodu: (i) x, ½-y, ½+z

3-siyanobenzil süstitüentli NHC-Pd(II)-piridin (**2a-g**) komplekslerinin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları ve sentezlendikleri tuzların (**1a-g**) supektrumlarının karşılaştırılması tablo 3.6 ve tablo 3.7' verilmiştir. <sup>1</sup>H NMR spektrum verileri incelendiğinde, komplekslerde benzimidazolyum tuzlarında bulunan asidik hidrojene ait piklerin gözlenmemesi yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır. NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin <sup>13</sup>C NMR spektrumları incelendiğinde, tuzların 2 konumdaki karbona ait pikin kaybolması ve karben karbonlarına ait pikin gözlenmesi kompleksin yapısını doğrulamaktadır. Ayrıca komplekslerin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında piridine ait pikler gözlenmektedir. **1** ve **2** bileşiklerine ait IR spektrumları karşılaştırıldığında, -CN grubuna ait titreşim frekansında her iki bileşik

grubunda kayda değer bir değişme gözlenmemiştir. C-N bağına ait titreşim frekansları benzimidazolium tuzlarında 1559-1563 cm<sup>-1</sup> de gelirken komplekslerde 1395-1411 cm<sup>-1</sup> de gelmiştir. Bu sonuçlar tuzlardaki C-N bağının komplekslerdeki C-N bağına göre daha fazla çift bağ karakterine sahip olduğunu göstermektedir.

**Tablo 3.6. 1a-g bileşiklerine ait bazı FT-IR ve NMR verileri.**

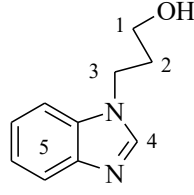
<b>1a-g Bileşiği</b>	<b>IR <math>\nu_{(2-C=N)}</math></b>	<b>IR <math>\nu_{(C=N)}</math></b>	<b><sup>1</sup>H NMR (2-CH)</b>	<b><sup>13</sup>C NMR (2-CH)</b>
<b>1a</b>	1559	2225	10.32	143.2
<b>1b</b>	1563	2227	10.01	143.7
<b>1c</b>	1557	2224	10.13	143.6
<b>1d</b>	1558	2230	10.04	143.5
<b>1e</b>	1553	2238	9.47	142.2
<b>1f</b>	1563	2228	9.42	142.2
<b>1g</b>	1560	2229	9.34	142.1

**Tablo 3.7. 2a-g bileşiklerine ait bazı FT-IR ve NMR verileri.**

<b>2a-g Bileşiği</b>	<b>IR <math>\nu_{(2-C=N)}</math></b>	<b>IR <math>\nu_{(C=N)}</math></b>	<b><sup>13</sup>H NMR (piridin-<i>o</i>-CH)</b>	<b><sup>13</sup>C NMR (2-C-Pd)</b>
<b>2a</b>	1411		8.92-8.93 (m)	
<b>2b</b>	1405	2225	8.84-8.95 (m)	165.7
<b>2c</b>	1405	2228	8.93-8.92 (m)	165.4
<b>2d</b>	1406	2228	8.99-9.01 (m)	165.4
<b>2e</b>	1395	2228	8.98-9.00 (m)	164.9
<b>2f</b>	1396	2225	8.96-8.98 (m)	165.0
<b>2g</b>	1402	2331	8.87-8.89 (m)	164.9

### 3.2. 1-(3-Hidroksipropil)benzimidazol Sentezi, 3

Benzimidazol ve 3-bromopropanol'ın bazik ortamda etkileştirilmesiyle 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol sentezlendi. Bu bileşiğin yapısı element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. **3** bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrum verileri tablo 3.8'de verilmiştir. **3** bileşik 3-hidroksipropil sübstitüentli karben öncüllerinin (**4a-e**) sentezin de kullanılmıştır.

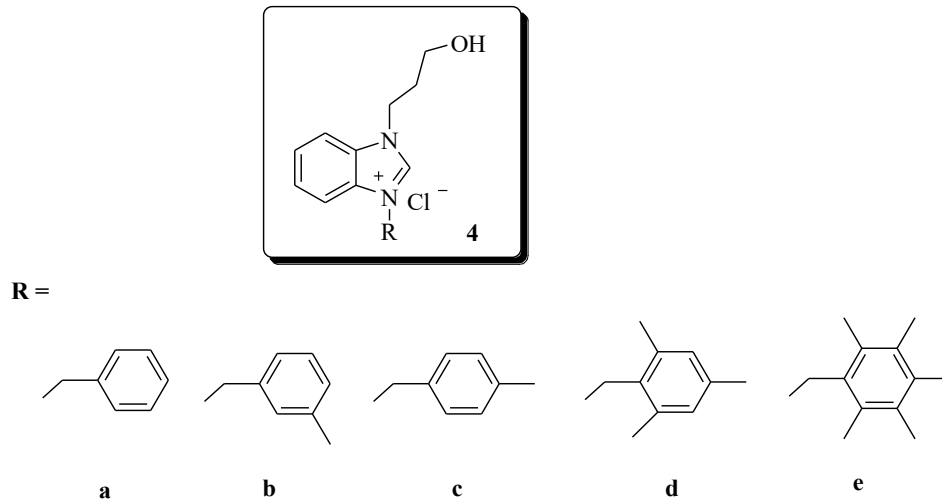


**Tablo 3.8.** 3 bileşğine ait  $^1\text{H}$  NMR verileri.

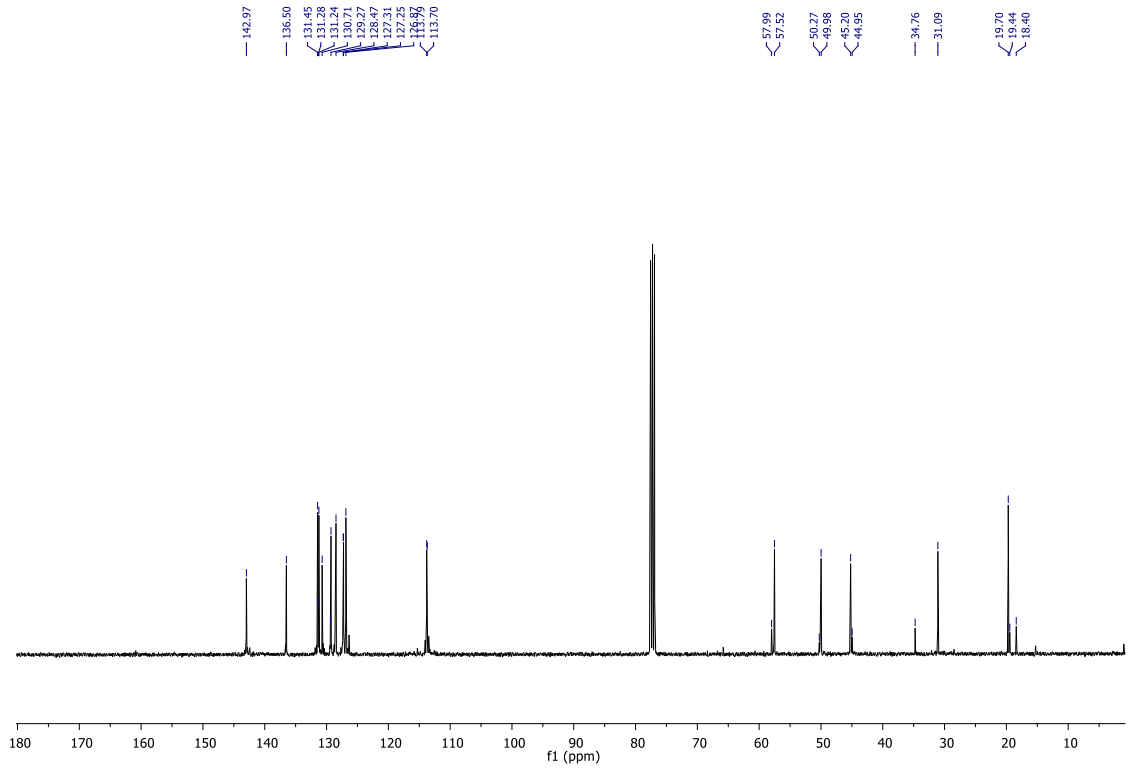
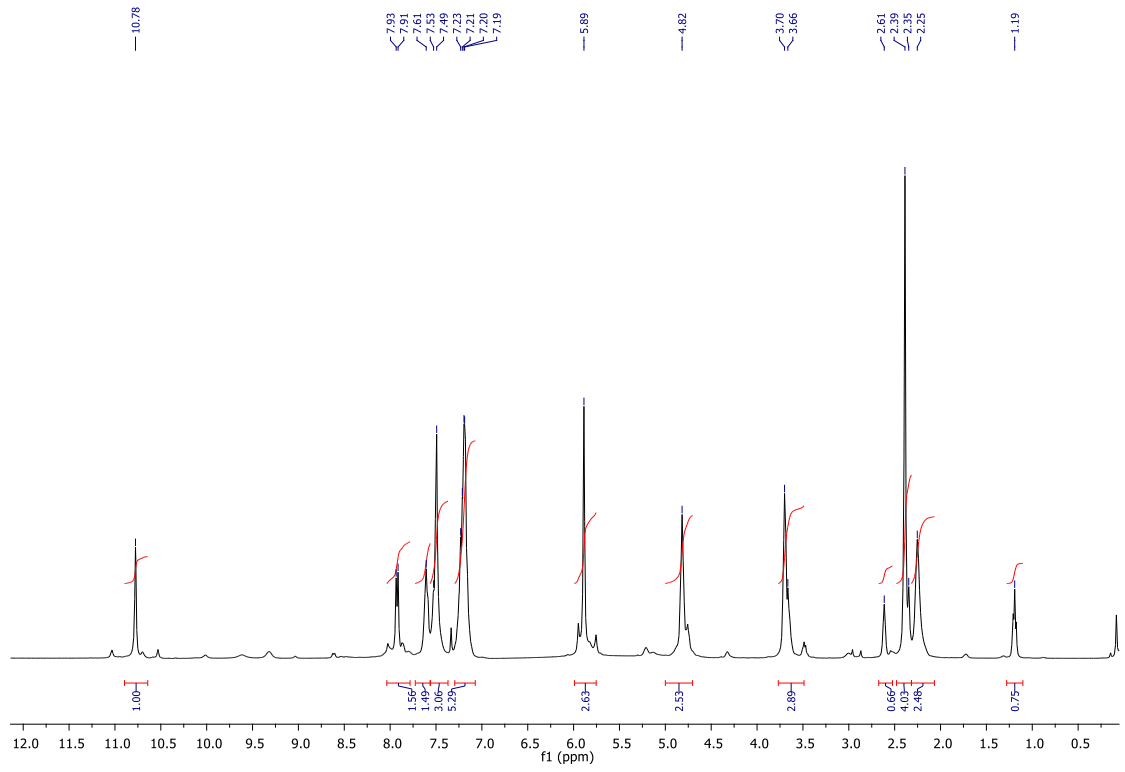
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
1	3.57 (t, 2H)	8
2	2.02 (p, 2H)	8
3	4.27 (t, 2H)	8
4	7.91 (s, 1H)	-
5	7.38-7.75 (m, 4H)	-

### 3.3. 3-Hidroksipropil Süstitüentli Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 4a-e

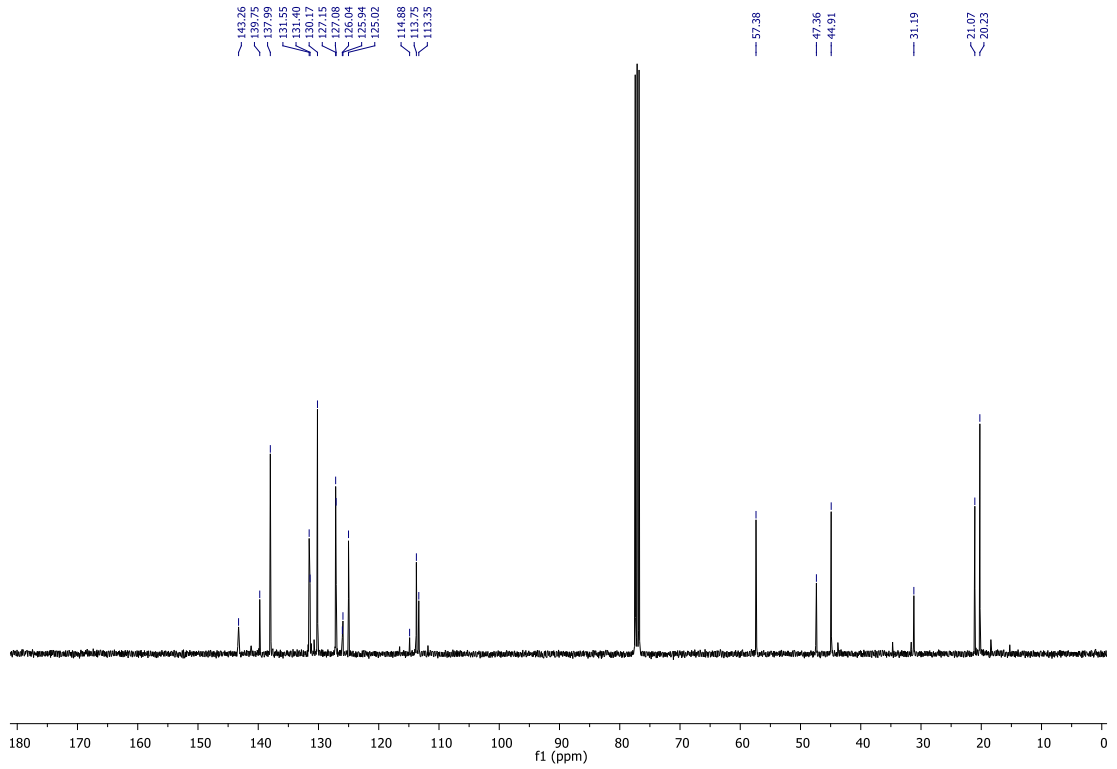
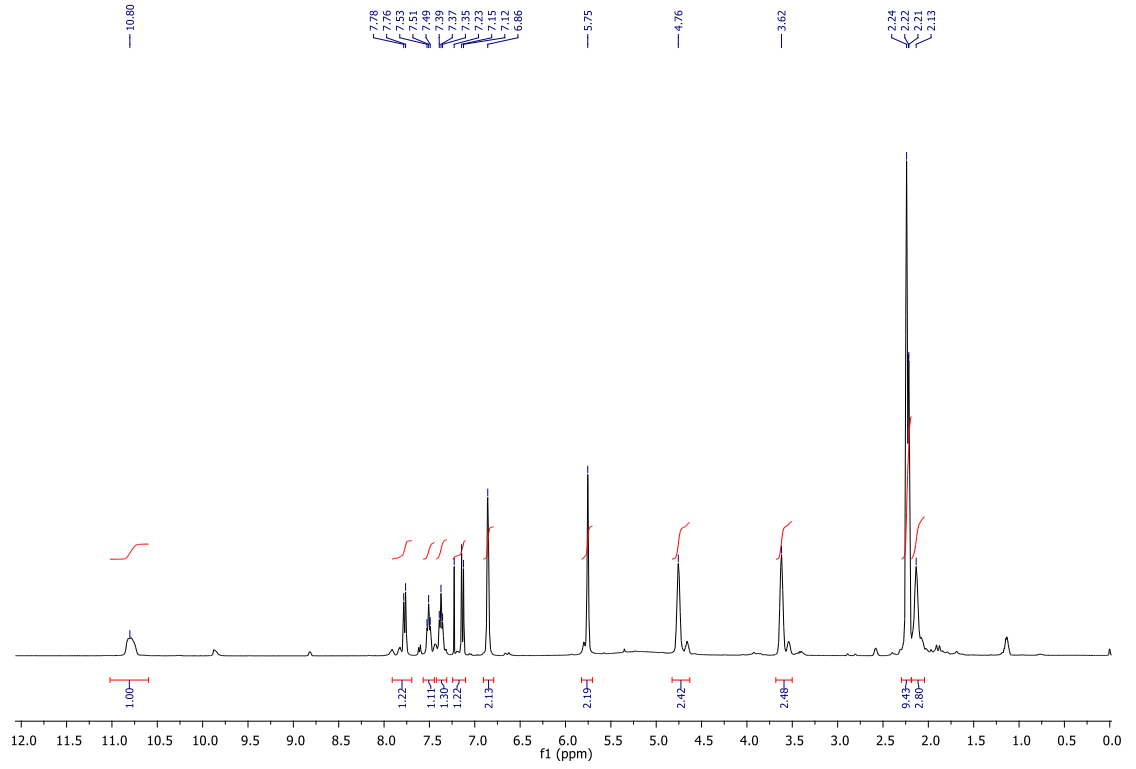
1-(3-hidroksipropil)benzimidazol'ün çeşitli alkil halojenürlerle tepkimesinden 3-hidroksipropil süstitüentli benzimidazolyum tuzları sentezlendi (Şema 3.3.). Bu tuzların yapıları FT-IR,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR ile aydınlatıldı. Bu tuzlardan **4b** ve **4d** bileşiklerine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Şekil 3.5 ve 3.6'da ve spektrum verileri tablo 3.9'da verilmiştir.



**Şema 3.3.** 3-hidroksipropilbenzil süstitüentli benzimidazolyum tuzları (**4a-e**).



Şekil 3.5. 4b bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları.



Şekil 3.6. 4d bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları.

3-Hidroksipropil sübstitüentli benzimidazolyum klorürlere (**4a-e**) ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

*1-(3-hidroksipropil)-3-benzilbenzimidazolyum klorür, 4a*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 2.10 (pent., 2H,  $J$ : 8 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.51 (t, 2H,  $J$ : 8 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.62 (t, 2H,  $J$ : 8 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.42 (s, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 5.81 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.35-8.12 (m, 9H, Ar- $H$ ); 10.23 (s, 1H, 2- $\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 31.7, 44.9 ve 50.3 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 57.9 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 114.4, 127.1, 128.7, 129.1, 129.4, 131.3, 131.9 ve 134.6 (Ar- $C$ ); 143.3 (2- $\text{CH}$ ).

*1-(3-hidroksipropil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 4b*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 2.25 (pent., 2H,  $J$ : 8 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.70 (t, 2H,  $J$ : 8 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.82 (t, 2H,  $J$ : 8 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2.61 (s, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3); 5.93 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3); 7.19-7.93 (m, 8H, Ar- $H$ ); 10.75 (s, 1H, 2- $\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 19.9, 45.4 ve 50.4 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 31.3 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3); 57.4 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3); 114.2, 126.8, 127.2, 127.3, 128.5, 129.3, 130.7, 131.2 ve 131.6 (Ar- $C$ ); 143.4 (2- $\text{CH}$ ).

*1-(3-hidroksipropil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 4c*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 2.25 (pent., 2H,  $J$ : 8 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.70 (t, 2H,  $J$ : 8 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.82 (t, 2H,  $J$ : 8 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2.61 (s, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4); 5.89 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4); 7.19-8.02 (m, 8H, Ar- $H$ ); 10.78 (s, 1H, 2- $\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 19.7, 44.9 ve 49.9 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 30.3 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4); 57.5 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4); 113.7, 114.2, 126.8, 127.3, 128.4, 128.6, 129.3, 130.5, 131.3, 131.6 ve 136.5 (Ar- $C$ ); 142.9 (2- $\text{CH}$ ).

*1-(3-hidroksipropil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür, 4d*

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO),  $\delta$ ; 2.13 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.62 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.76 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2.21 (s, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2.22 ve 2.24 (s, 9H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6); 5.75 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ -2,4,6);

6.85-7.78 (m, 6H, Ar-**H**); 10.79 (s, 1H, 2-**CH**). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO), δ; 18.4, 44.4 ve 47.4 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 57.4 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-2,4,6); 113.4, 113.8, 125.0, 125.9, 126.0, 127.1, 130.2, 130.7, 131.4, 137.9 ve 139.7 (Ar-**C**); 143.3 (2-**CH**).

*1-(3-hidroksipropil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür, 4e*

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO), δ; 1.95 (pent., 2H, J: 8 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 3.41 (t, 2H, J: 8Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 4.59 (t, 2H, J: 8 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 2.52 (s, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 2.20, 2.22 ve 2.23 (s, 9H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>-2,3,4,5,6); 5.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>-2,3,4,5,6); 7.50-8.21 (m, 4H, Ar-**H**); 9.25 (s, 1H, 2-**CH**). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO), δ; 16.9, 44.8 ve 46.8 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 17.2, 17.5 ve 32.2 9 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>-2,3,4,5,6); 57.9 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>-2,3,4,5,6); 113.4, 113.8, 125.0, 125.9, 126.0, 127.1, 130.2, 130.7, 131.4, 137.9 ve 139.7 (Ar-**C**); 143.3 (2-**CH**).

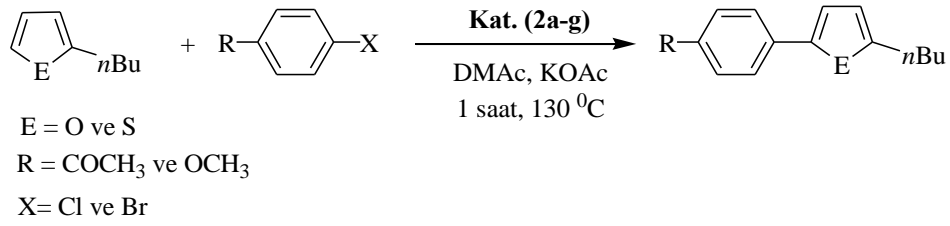
**Tablo 3.9. 3 ve 4 bileşiklerine ait bazı FT-IR ve NMR verileri.**

<b>2a-g</b> Bileşiği	IR ν <sub>(2-C=N)</sub>	IR ν <sub>(OH)</sub>	<sup>1</sup> H NMR (2- <b>CH</b> )	<sup>13</sup> C NMR (2- <b>CH</b> )
<b>3</b>	1587.9	3188.4	-	-
<b>4a</b>	1556.4	3268.3	10.23	143.3
<b>4b</b>	1563.0	3357.6	10.75	143.4
<b>4c</b>	1561.3	3348.7	10.78	142.9
<b>4d</b>	1562.8	3357.6	10.79	143.3
<b>4e</b>	1554.8	3281.7	9.25	143.3

3-Hidroksipropil süstitüyenli benzimidazolyum klorür (**4a-e**) bileşiklerinin bazı FT-IR ve NMR verileri tablo 3.9’da verilmiştir. Bu bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spektrum verileri 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol’ün (**3**) spektrum verileri ile karşılaştırıldığında, benzimidazolyum tuzlarının <sup>1</sup>H NMR spektrumunda asidik hidrojene ait pikin gözlenmesi yapıyı doğrulamaktadır. FT-IR spektrumları incelendiğinde, C-N bağına ait titreşim frekansı başlangıç maddesindeki C-N bağı frekansından daha düşük alanda gözlenmiştir. Bu da tuz yapısında C-N çift bağı karakterinin daha zayıf olduğunu göstermiştir.

### 3.4. Direkt Arilasyon Eşleşme Reaksiyonları

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

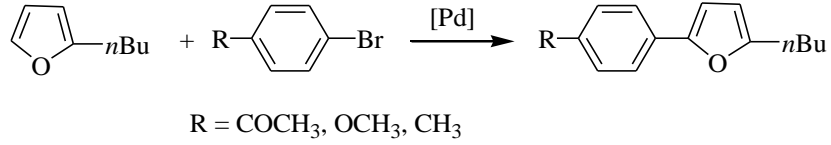


Bu tez kapsamında, sentezlenen 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin komplekslerinin direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelendi. Tepkime şartları: NHC-Pd-piridin kompleksi (**2a-g**) (0.006 mmol), heteroaromatik bileşik (0.25 mmol), aril bromür (0.2 mmol) ve KOAc (0.4 mmol) *N,N*-dimetilasetamit (DMAc) (2 mL) içerisinde 130 °C'de 1 saat karıştırıldı. Deney sonucunda, DMAc vakumda uçurularak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına diklorometan eklendi. Sonra reaksiyon karışımı silika jel kolonundan geçirildi. Dikloromet vakumda uzaklaştırıldı ve ürün pentan ile yıkanarak kurutuldu. Ürünün saflık kontrolü GC ile tayin edildi. Verim hesabı aril bromürlerin ürünlere dönüşümü şeklinde hesaplandı.

Katalitik çalışma sonunda; 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-Piridin komplekslerinin (**2a-g**), 2-bütülfuran, 2-bütüliyofen, 2-izopropiltiyazol gibi çeşitli heteroaromatik grupların ve 4-bromasetofenon, 4-bromanisol, 4-bromtoluen gibi çeşitli aril bromürler ile direkt arilasyon tepkimelerinde yüksek katalitik aktivite gösterdikleri görüldü.

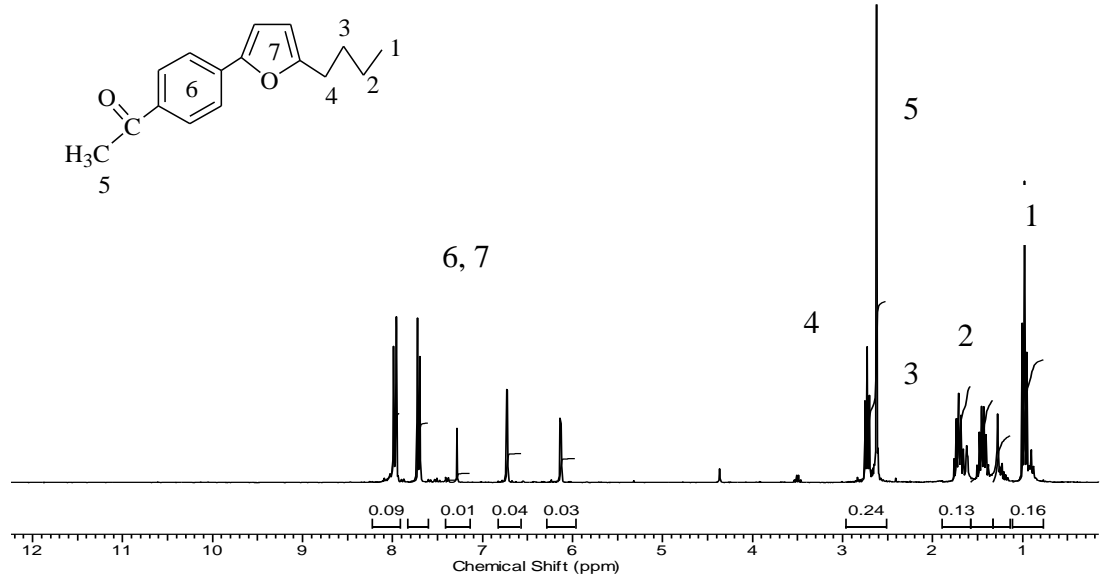
### 3.4.1. Pd-NHC katalizörlüğünde 2-*n*-bütilfuranın arilasyonu

3-Siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin komplekslerinin katalizörlüğünde 2-*n*-bütilfuran'ın 5 konumundaki arilasyonu incelendi. Elde edilen sonuçlar tablo 3.12'de verilmiştir.



NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin katalitik aktiviteleri karşılaştırıldığında hemen hemen bütün komplekslerin iyi sonuç verdiğini görülmüştür.

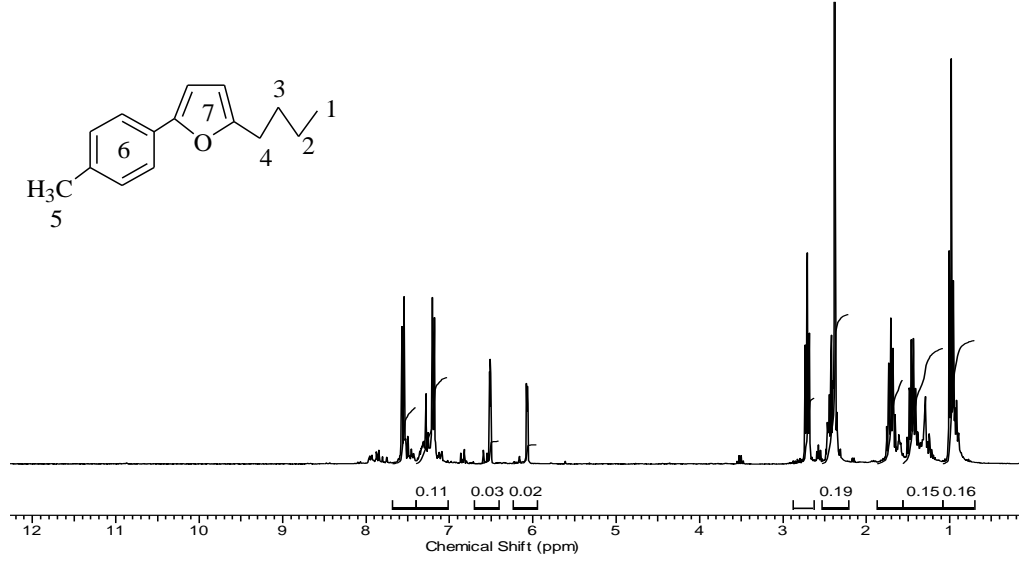
**4a** katalizörlüğünde 2-*n*-bütilfuran ile 4-bromoasetofenon ve 4-bromtoluenin reaksiyonunda elde edilen ürünlere (**A** ve **B** bileşiği) ait <sup>1</sup>H NMR spektrumları şekil 3.7 ile 3.8'de ve spektrum verileri de tablo 3.11 ile 1.12'de verilmiştir.



Şekil 3.7. **A** bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

**Tablo 3.10.** A bileşiğe ait  $^1\text{H}$  NMR spektrum verileri.

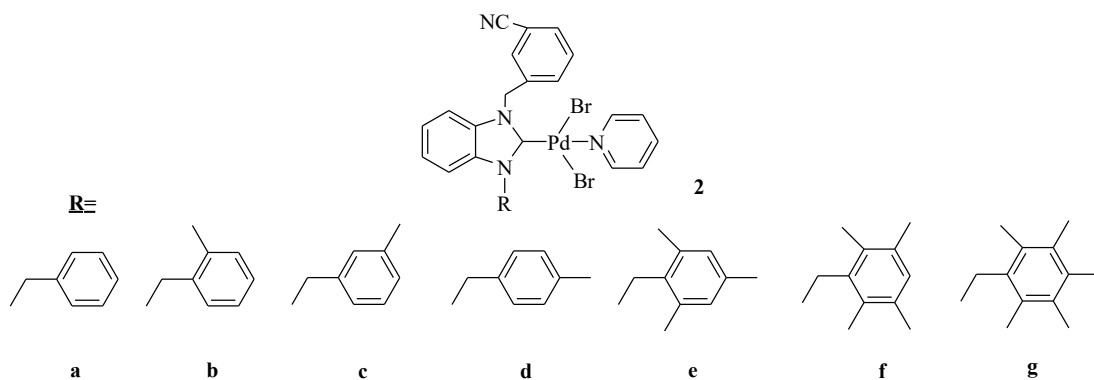
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
1	0.98 (t, 3H)	7.5
2	1.43 (m, 2H)	-
3	1.71 (p, 2H)	7.5
4	2.73 (t, 2H)	7.5
5	2.62 (s, 3H)	-
6 ve 7	6.13-7.99 (m, 6H)	-



**Şekil 3.8.** B bileşiğe ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

**Tablo 3.11.** B bileşiğe ait  $^1\text{H}$  NMR spektrum verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
1	0.98 (t, 3H)	6.0
2	1.44 (m, 2H)	-
3	1.71 (p, 2H)	6.9
4	2.71 (t, 2H)	7.5
5	2.38 (s, 3H)	-
6 ve 7	6.06-7.57 (m, 6H)	-



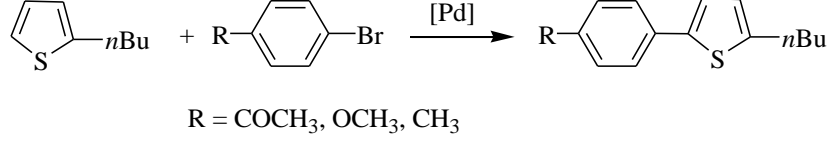
**Tablo 3.12.** 2a-g katalizörlüğünde, 2-n-bütilfuranın arilasyon eşleşme reaksiyonları.

Deney No	X	Ürün	Kat.	Verim(%)
1			2a	95
2			2b	93
3			2c	86
4			2d	72
5			2e	70
6			2f	93
7			2g	90
8			2a	85
9			2b	76
10			2c	80
11			2d	83
12			5e	91
13			2f	90
14			5g	88
15			2a	74
16			2b	72
17			2c	80
18			2d	86
19			5e	85
20			2f	85
21			5g	90

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

### 3.4.2. Pd-NHC katalizörlüğünde 2-n-bütiltiyofen'in Arilasyonu

3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin komplekslerinin katalizörlüğünde 2-n-bütiltiyofen'in 5 konumundaki arilasyonu incelendi. Elde edilen sonuçlar tablo 3.13'de verilmiştir.

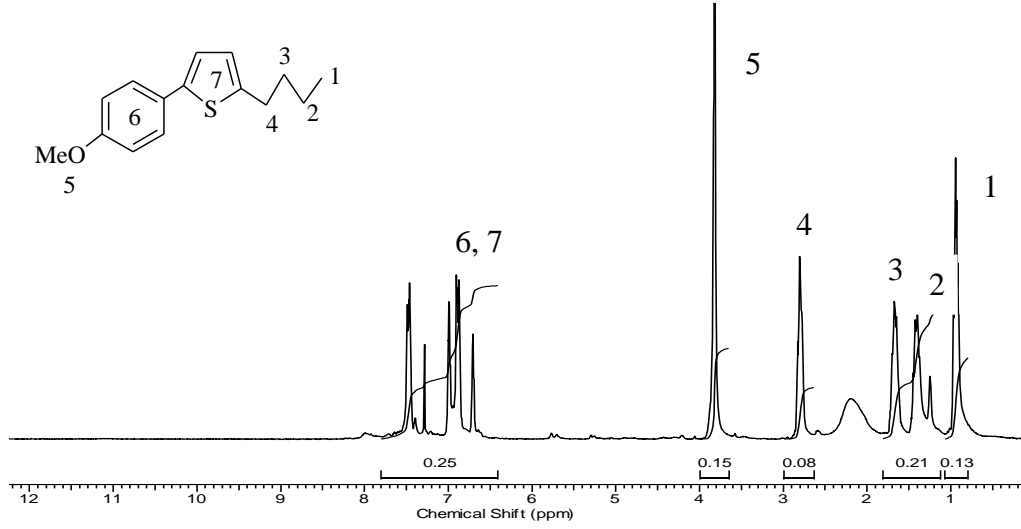


**Tablo 3.13.** 2a-g katalizörlüğünde, 2-n-bütiltiyofen ve arilbromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.

Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Dönüşüm (%)
1			2a	70
2			2b	78
3			2c	80
4			2d	75
5			5e	84
6			5f	92
7			5g	90
8			2a	67
9			2b	80
10			2c	75
11			2d	79
12			2e	80
13			2f	70
14			2g	94

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

2a katalizörlüğünde 4-n-bütiltiyofenin bromanisol ile reaksiyonundan elde edilen ürüne (C bileşiği) ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu şekil 3.9'da ve spektrum verileri tablo 3.14'de verilmiştir.



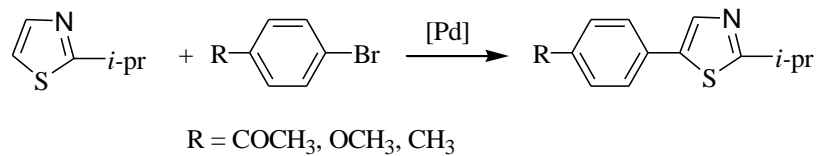
Şekil 3.9. C bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumları.

Tablo 3.14. C bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR verileri.

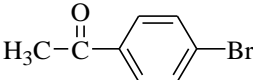
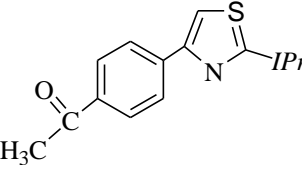
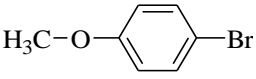
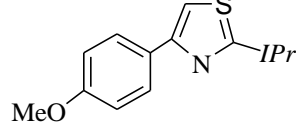
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
1	0.94 (t, 3H)	6.6
2	1.42 (m, 2H)	-
3	1.67 (p, 2H)	7.5
4	2.80 (t, 2H)	7.5
5	3.82 (s, 3H)	-
6 ve 7	6.70-7.49 (m, 6H)	-

### 3.4.3. NHC-Pd-piridin katalizörlüğünde 2-izopropiltiyazol'un arilasyonu

3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin komplekslerinin (**2a-g**) katalizörlüğünde 2-*i*-propiltiyazol'un arilasyonu incelendi. Elde edilen sonuçlar tablo 3.15'de verilmiştir.



**Tablo 3.15.** 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin katalizörlüğünde 2-izopropiltiyazol'ün arilasyon tepkimeleri

Deneý No	Substrat	Ürün	Kat.	Dönüþüm (%)
1			<b>2a</b>	86
2			<b>2b</b>	75
3			<b>2c</b>	90
4			<b>2d</b>	95
5			<b>2e</b>	93
6			<b>2f</b>	82
7			<b>2g</b>	77
8			<b>2a</b>	89
9			<b>2b</b>	92
10			<b>7c</b>	75
11			<b>2d</b>	87
12			<b>7e</b>	91
13			<b>2f</b>	78
14			<b>2g</b>	83

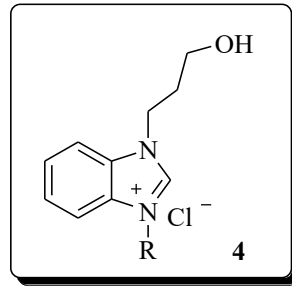
<sup>a</sup>Tepkime Şartları: NHC-Pd(II)-piridin (0,01 mmol), aril bromür (0,25 mmol), 2-izopropiltiyazol(0,50 mmol) ve KOAc (0,26 mmol) DMAc (2 ml) 130 °C, 1 saat.

<sup>b</sup>Ürünlerin saflıkları GC ile kontrol edildi.

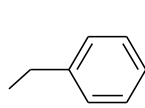
### 3.5. Enzim İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

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

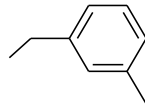
Bu çalışmada, 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol (**3**) ve 1-(3-hidroksipropil)-3-alkilbenzimidazolyum klorürlerin (**4a-e**) ksantin oksidaz (XO) enzimine karşı inhibisyon etkileri incelendi. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.16'da verilmiştir. 1-(3-hidroksipropil)benzimidazol (**3**) ve 1-(3-hidroksipropil)-3-alkilbenzimidazolyum klorürlerin (**4a-e**) hepsi XO metabolik enzimini nanomolar düzeyde etkileyici bir şekilde inhibe etmiştir. Bu bileşikler XO enzimi için seçici inhibitörü olabilirler.



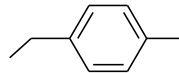
R =



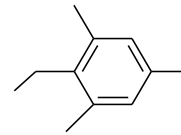
**a**



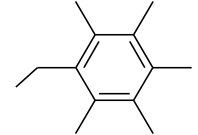
**b**



**c**



**d**



**e**

**Table 3.16.** **3** ve **4a-e** bileşiklerinin ksantin oksidaz enzimine inhibisyon etkileri.

Compound	IC <sub>50</sub> (μM)	r <sup>2</sup>
<b>3</b>	1.107	0.9986
<b>4a</b>	0.580	0.9879
<b>4b</b>	1.858	0.9867
<b>4c</b>	0.842	0.9941
<b>4d</b>	0.668	0.9880
<b>4e</b>	0.694	0.9992
<b>Allopurinol</b>	2.48	0.9867

#### 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde yaygın olarak kullanılan katalizörler *N*-heterosiklik karben ligantlarının oluşturduğu katalizörlerdir. Termal ve hava kararlılığı yüksektir, toksisitesi düşüktür ve bu da onları katalizör için ideal adaylar yapar. NHC'lerin önemli özelliklerinden biride kuvvetli  $\sigma$ -verici ve  $\pi$ -geri alıcı yoluyla metal merkezleriyle etkileşiminin olmasıdır. Ayrıca zorlayıcı reaksiyon koşullarında dahi NHC'ler daha kararlı, yüksek stabilite ve katalitik aktivite sağlayan daha güçlü metal ligantlarıdır.

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

Bu çalışmada;

1. 3-siyanobenzil sübstitüentli NHC-Pd-piridin komplekslerinin (**2a-g**) sentezi,
2. 3-hidroksipropil sübstitüentli benzimidazolyum tuzların (**4a-e**) sentezi,
3. NHC-Pd-piridin komplekslerinin (**2a-g**) direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktivitelerinin incelenmesi,
4. Benzimidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi,

gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada, elde edilen bileşiklerin yapı analiz sonuçları (Element analizi, FT-IR, NMR, X-ışını kırınım yöntemi) bu tez kapsamında amaçlanan bileşiklerin sentezlendiğini göstermiştir. Sentezlenen 7 tane yeni karben kompleksinin direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Komplekslerin bu tür reaksiyonlar için kararlı ve etkin katalizörler oldukları görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada, sentezlenen 5 tane yeni 3-hidroksipropil sübstitüentli benzimidazolyum klorürlerin enzim inhibisyon etkileri incelenmiş ve bu tuzların XO enzimi için seçici inhibitörler olabilecekleri tespit edilmiştir.

Böylece çevre dostu proseslerin geliştirilmesi ve diğer yöntemlerle sentezi güç olan endüstrinin ihtiyaç duyduğu bileşiklerin daha kolay bir biçimde ve yüksek verimlerle hazırlanabilmeleri sağlanıp endüstrinin kullanımına sunulacaktır.

## KAYNAKLAR

- [1] Z. Gürel, *Katalizörlerin Hazırlanması ve Endüstrideki Kullanışları*. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul. 2001.
- [2] J. Hagen, *Industrial Catalysis*. Wiley-VCH, Weinheim, 1999, 4-14.
- [3] P. Atkins, T. Overton, J. Rourke, M. Weller, F. Armstrong and M. Hagerman, *Inorganic Chemistry*. Oxford University Press, New York, USA, 2010, 690-722.
- [4] G.L. Miessler and D.A. Tarr, *Inorganic Chemistry*. Palme Yayıncılık, Ankara, 2002, 497-508.
- [5] O. Levenspiel, *Chemical Reaction Engineering*. Oregon State University Press, ABD, 1972, 460-487.
- [6] A. J. Arduengo, R.L. Harlow and M. Kline, *A Stable Crystalline Carbene*. **J. Am. Chem. Soc.** 113 (1991) 361–363.
- [7] M.G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E.A.B. Kantchev, C.J. O'Brien and C.A. Valente, *User-Friendly, All-Purpose Pd-NHC (NHC ) N-Heterocyclic Carbene) Precatalyst for the Negishi Reaction: A Step Towards a Universal Cross-Coupling Catalyst*. **Chem. sEur. J.** 12 (2006) 4749–4755.
- [8] M.G. Organ, M. Abdel-Hadi, S. Avola, N. Hadei, J. Nasielski, C.J. O'Brien and C. Valente, *Biaryls Made Easy: PEPSI and the Kumada-Tamao-Corriu Reaction*. **Chem. sEur. J.** 13 (2007) 150–157.
- [9] S. Matzinger, M.P. Fulscher, *Methyl Substitution in Carbenes. A Theoretical Prediction of the Singlet-Triplet Energy Separation of Dimethylcarbene*. **J. Phys. Chem.** 99 (1995) 10747-10751.
- [10] L. Nyulaszi, D. Szieberth, R. Rey and T. Veszpremi, *H<sub>2</sub>PCH: a phosphinocarbenor a phosphacetylene? arevisited problem*. **J. Mol. Struct. (Theochem)** 453 (1998) 91-95.
- [11] H.W. Wanzlick and H.J. Schönherr, *Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex*. **Angew. Chem.,Int. Ed. Engl.** 7 (1968) 141-142.
- [12] K. Öfele, *1,3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonyl chrome in neuer Übergangs metall-carben-komplex*. **J.Organomet,Chem.** 12 (1968) 42-43.
- [14] F. E. Hahn, *Heterocyclische Carbene*. **Angew. Chem.** 118 (2006) 1374–1378.

- [15] M.Scholl, S. Ding, C.-W. Lee and R. H. Grubbs, *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 (1999) 953–956.
- [16] E. Negishi, Wiley *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. New York, USA. 2002.
- [17] W.A. Herrmann, *N-Heterocyclische Carbene: ein neues Konzept in der metallorganischen Katalyse*. **Angew Chem.** 114 (2002) 1342–1363.
- [18] W.A. Herrmann and C. Kcher, N-Heterocyclic Carbenes, **Angew Chem.** 109 (1997) 2256–2282.
- [19] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai and G. Bertrand, *Stable Carbenes*. **Chem. Rev.** 100 (2000) 39–91.
- [20] V. César, S. Bellemin-Laponnaz and L.H. Gade, *Chiral N-heterocyclic carbenes as stereodirecting ligands in asymmetric catalysis*. **Chem. Soc. Rev.** 33 (2004) 619–636.
- [21] M.C. Perry and K. Burgess, *Chiral N-heterocyclic carbene-transition metal complexes in asymmetric catalysis*. **Tetrahedron: Asymmetry.** 14 (2003) 951–961.
- [22] V. Nair, S. Bindu and V. Sreekumar, *N-heterocyclische Carbene: nicht nur Liganden, auch Reagentien*. **Angew Chem.** 116 (2004) 5240–5245.
- [23] L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile and H. Jacobsen, *Steric and electronic effects in the bonding of N-heterocyclic ligands to transition metals*. **J. Organomet. Chem.** 690 (2005) 5407–5413.
- [24] N.M. Scott, S.P. Nolan, *Stabilization of Organometallic Species Achieved by the Use of N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligands*. **Eur. J. Inorg. Chem.** 2005:10 (2005) 1815–1828.
- [25] W.J. Youngs and J.C. Garrison, *Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application*. **Chem. Rev.** 105 (2005) 3978–4008.
- [26] R.H. Crabtree, *NHC ligands versus cyclopentadienyls and phosphines as spectator ligands in organometallic catalysis*. **J. Organomet. Chem.** 690 (2005) 5451–5457.

- [27] C.M. Crudden and D.P. Allen, *Stability and reactivity of N-heterocyclic carbene complexes*. **Coord Chem. Rev.** 248 (2004) 2247–2273.
- [29] W.A. Herrmann, K. Öfele, D. von Preysing and K.S. Schneider, *Phosphapalladacycles and N-heterocyclic carbene palladium complexes: efficient catalysts for CC-coupling reactions*. **J. Organomet. Chem.** 687 (2003) 229–248.
- [30] D. Bourissou, O. Guerret, F.P. Gabbai and G. Bertrand. *Stable carbenes*. **Chem. Rev.** 100 (2000) 39–91
- [31] D.A. Dixon and A.J. Arduengo III, *Electronic Structure of a Stable Nucleophilic Carbene*. **J. Phys. Chem.** 95 (1991) 4180–4182.
- [32] D.A. Dixon, K.D. Dobbs, A.J. Arduengo III and G. Bertrand, *Electronic structure of  $\lambda$ -5-phosphaacetylene and corresponding triplet methylenes*, **J. Am. Chem. Soc.** 113 (1991) 8782–8785.
- [33] A.J. Arduengo III, H.V.R. Dias, R.L. Harlow and M. Kline, *Electronic Stabilization of Nucleophilic Carbenes*. **J. Am. Chem. Soc.** 114 (1992) 5530–5534.
- [34] R.W. Alder, M.E. Blake, L. Chaker, J.N. Harvey and F. Paolini, J. Schütz, *Wann und wie dimerisieren Diaminocarbenen?*, **Angew Chem.** 116 (2004) 6020–6036.
- [35] M.K. Denk, A. Thadani, K. Hatano, A.J. Lough. *Steric Stabilization of Nucleophilic Carbenes*. **Angew Chem. Int. Ed. Engl.** 36 (1997) 2607–2609.
- [36] A.J. Arduengo III, J.R. Goerlich, W.J. Marshall, *A stable diaminocarbene*. **J. Am. Chem. Soc.** 117 (1995) 11027–11028.
- [37] R.W. Alder, P.R. Allen, M. Murray and A.G. Orpen. *Bis(diisopropylamino)carben*, **Angew Chem.** 108 (1996) 1211–1213.
- [38] H.-W., Wanzlick, *Nucleophile Carben-Chemie*. **Angew Chem.** 74 (1962) 129–134.
- [39] H.E. Winberg, J.E. Carnahan, D.D. Coffman and M. Brown, *Tetraaminoethylenes*. **J. Am. Chem. Soc.** 87 (1965) 2055–2056.
- [40] F.E. Hahn, L. Wittenbecher, D. Le Van and R. Frhlich, *Nachweis des Gleichgewichts zwischen einem N-heterocyclischen Carben und seinem Dimer in Lösung*. **Angew Chem.** 112 (2000) 551–554.

- [41] W.A. Herrmann, *N-Heterocyclische Carbene: ein neues Konzept in der metallorganischen Katalyse*. **Angew Chem.** 114 (2002) 1342–1363.
- [42] N.M. Scott and S.P. Nolan, *Stabilization of Organometallic Species Achieved by the Use of N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligands*. **Eur. J. Inorg. Chem.** 2005:10 (2005) 1815–1828.
- [43] R.H. Crabtree, *NHC ligands versus cyclopentadienyls and phosphines as spectator ligands in organometallic catalysis*. **J. Organomet. Chem.** 690 (2005) 5451–5457.
- [44] A.G. Orpen and N.G. Connelly, *Structural evidence for the participation of P–X  $\sigma^*$  orbitals in metal–PX<sub>3</sub> bonding*. **J. Chem. Soc. Commun.** 19 (1985) 1310–1311.
- [45] D.S. Marynick,  *$\pi$ -Accepting abilities of phosphines in transition-metal complexes*. **J. Am. Chem. Soc.** 106 (1984) 4064–4065.
- [46] J.C. Green and B.J. Herbert, *Electronic structure and ionization energies of palladium and platinum N-heterocyclic carbene complexes*. **Dalton Trans.** 7 (2005) 1214–1220.
- [47] J.C. Green, R.G. Scurr, P.L. Arnold, F. Geoffrey and N. Cloke. *An experimental and theoretical investigation of the electronic structure of Pd and Pt bis (carbene) complexes*. **Chem. Commun.** (1997) 1963–1964.
- [48] H. Hu, I. Castro-Rodriguez, K. Olsen and K. Meyer. *Group 11 Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbene Ligands: Nature of the Metal Carbene Bond*. **Organometallics.** 23 (2004) 755–764.
- [49] C.D. Abernethy, G.M. Codd, M.D. Spicer and M.K. Taylor, *A Highly Stable N-Heterocyclic Carbene Complex of Trichloro-oxo-vanadium(V) Displaying Novel Cl–C<sub>carbene</sub> Bonding Interactions*. **J. Am. Chem. Soc.** 125 (2003) 1128–1129.
- [50] N.M. Scott, R. Dorta, E.D. Stevens, A. Correa, L. Cavallo and S.P. Nolan, *Interaction of a Bulky N-Heterocyclic Carbene Ligand with Rh(I) and Ir(I). Double C–H Activation and Isolation of Bare 14-Electron Rh(III) and Ir(III) Complexes*. **J. Am. Chem. Soc.** 127 (2005) 3516–3526.
- [51] A.C. Hillier, W.J. Sommer, B.S. Yong, J.L. Petersen, L. Cavallo and S.P. Nolan. *A Combined Experimental and Theoretical Study Examining the Binding of N-Heterocyclic Carbenes (NHC) to the Cp\*<sub>2</sub>RuCl (Cp\* =  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>) Moiety:*

- Insight into Stereoelectronic Differences between Unsaturated and Saturated NHC Ligands. Organometallics.* 22 (2003) 4322–4326.
- [52] R. Dorta, E.D. Stevens, C.D. Hoff and S.P. Nolan, *Stable, Three-Coordinate Ni(CO)<sub>2</sub>(NHC) (NHC = N-Heterocyclic Carbene) Complexes Enabling the Determination of Ni–NHC Bond Energies.* **J. Am Chem. Soc.** 125 (2003) 10490–10491.
- [53] C.A. Tolman. Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis, **Chem. Rev.** 77 (1977) 313–324.
- [54] L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile and H. Jacobsen, *Steric and electronic effects in the bonding of N-heterocyclic ligands to transition metals.* **J. Organomet. Chem.** 690 (2005) 5407–5413.
- [55] R. Dorta, E.D. Stevens, N.M. Scott, C. Costabile, L. Cavallo, C.D. Hoff, S.P. Nolan, *Steric and Electronic Properties of N-Heterocyclic Carbenes (NHC): A Detailed Study on Their Interaction with Ni(CO)<sub>4</sub>.* **J. Am Chem. Soc.** 127 (2005) 2485–2495.
- [56] A.R. Chianese, X. Li, M.C. Janzen, J.W. Faller and R. H. Crabtree, *Rhodium and Iridium Complexes of N-Heterocyclic Carbenes via Transmetalation: Structure and Dynamics.* **Organometallics.** 22 (2003) 1663–1667.
- [57] N.M. Scott, R. Dorta, E.D. Stevens, A. Correa, L. Cavallo and S.P. Nolan, *Steric and Electronic Properties of N-Heterocyclic Carbenes (NHC): A Detailed Study on Their Interaction with Ni(CO)<sub>4</sub>.* **J. Am Chem. Soc.** 127 (2005) 3516–3526.
- [58] A.J. Arduengo III, R. Krafczyk and R. Schmutzler, *Imidazolyliidenes, imidazolinyliidenes and imidazolidines.* **Tetrahedron.** 55 (1999) 14523–14534.
- [59] K.S. Coleman, S. Turberville, S.I. Pascu and M.L.H. Green, *Synthesis of a new bidentate ferrocenyl N-heterocyclic carbene ligand precursor and the palladium (II) complex trans-[PdCl<sub>2</sub>(C<sup>^</sup>fc<sup>^</sup>C)], where (C<sup>^</sup>fc<sup>^</sup>C) = 1,1'-di-tert-butyl-3,3'-(1,1'-dimethyleneferrocenyl)-diimidazol-2-ylidene.* **J. Organomet. Chem.** 690 (2005) 653-658.
- [60] W.A. Herrmann, L.J. Gooßen and M. Spiegler, *Functionalized imidazoline-2-ylidene complexes of rhodium and palladium.* **J. Organomet. Chem.** 547 (1997) 357-366.

- [61] C.J. OVBrien, E.A.B. Kantchev, G.A. Chass, N. Hadei, A.C. Hopkinson, M.G. Organ, D.H. Setiadi, T.-H. Tang and D.-C. Fang, *Towards the rational design of palladium-N-heterocyclic carbene catalysts by a combined experimental and computational approach*, **Tetrahedron**. 61 (2005) 9723-9735
- [62] A.W. Waltman and R.H. Grubbs. *A New Class of Chelating N-Heterocyclic Carbene Ligands and Their Complexes with Palladium*, **Organometallics**. 23, (2004) 3105– 3107.
- [63] T.M. Trnka, J.P. Morgan, M.S. Sanford, T.E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M.W. Day and R.H. Grubbs, *Synthesis and activity of ruthenium alkylidene complexes coordinated with phosphine and N-heterocyclic carbene ligands*. **J. Am. Chem. Soc.** 125 (2003) 2546–2558.
- [64] G.A. Grasa, M.S. Viciu, J. Huang and S.P. Nolan, *Amination reactions of aryl halides with nitrogen-containing reagents mediated by palladium/imidazolium salt systems*. **J. Org. Chem.** 66 (2001) 7729-7737
- [65] A.J. Arduengo III, R.L. Harlow, M. Kline, *A stable crystalline carbene*. **J. Am.Chem. Soc.** 113, (1991) 361–363.
- [66] A.J. Arduengo III, H.V.R. Dias, R.L. Harlow, M. Kline. *Electronic stabilization of nucleophilic carbenes*. **J. Am. Chem. Soc.** 114 (1992) 5530–5534.
- [67] A.J. Arduengo III, J.R. Goerlich and W.J. Marshall, *Electronic stabilization of nucleophilic carbenes*. **J.Am. Chem. Soc.** 117 (1995) 11027–11028
- [68] H. Chen, D.R. Justes and R.G. Cooks. *Proton Affinities of N-Heterocyclic Carbene Super Bases*. **Org. Lett.** 7 (2005) 3949– 3952.
- [69] M. Scholl, S. Ding, C.-W. Lee and R. H. Grubbs. *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 (1999) 953–956.
- [70] D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, H. Teles, J. P. Melder and K. Ebel, S. Brode. *Preparation, Structure, and Reactivity of 1,3,4-Triphenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ylidene, a New Stable Carbene*. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 34 (1995) 1021–1023.
- [71] H.-W. Wanzlick. *Nucleophile Carben-Chemie*. **Angew. Chem.** 74 (1962) 129–134.

- [72] G.W. Nyce, S. Csihony, R.M. Waymouth and J.L. Hedrick. *A General and Versatile Approach to Thermally Generated N-Heterocyclic Carbenes*. **Chem. Eur. J.** 10 (2004) 4073–4079.
- [73] M.K. Denk, A. Thadani, K. Hatano and A.J. Lough. *A General and Versatile Approach to Thermally Generated N-Heterocyclic Carbenes*. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 36 (1997) 2607–2609.
- [74] B. Çetinkaya, P.B. Hitchcock, M.F. Lappert, D.B. Shaw, K. Spyropoulos and N.J.W. Warhurst, *Carbene complexes: XXIII. Preparation, characterisation, and structures of the enetetramine-derived carbenerhodium (I) chloride complexes [RhCl(LR)<sub>3</sub>], trans-[RhCl]*. **J.Organomet.Chem.** 459 (1993) 311-317.
- [75] M.F. Lappert, *The coordination chemistry of electron-rich alkenes (enetetramines)*. **J. Organomet.Chem.** 358 (1988). 185-214
- [76] J. Heppekausen and A. Fürstner, *Rendering Schrock type Molybdenum Alkyliden Complexes Air Stable: User Friendly Precatalysts for Alkene Metathesis*. **Angew Chem. Int. Ed.** 50 (2011) 7975-797
- [77] S. Çalimsiz and M.G. Organ, *Negishi cross-coupling of secondary alkylzinc halides with aryl/heteroaryl halides using Pd-PEPPSI-IPent*. **Chemical Communications.** 47 (2011) 5181-5183.
- [78] E.C. Kekse, O.V. Zenkina, R. Wang and C.M. Crudden, *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 (2012) 6215-6221.
- [79] L. Yang, P. Guan, P. He, Q. Chen, C. Cao, Y. Peng, Z. Shi, G. Pang and Y. Shi, *Synthesis and characterization of novel chiral NHC-palladium complexes and their application in copper-free Sonogashira reactions*. **Dalton Transactions.** 41 (2012) 5020-5025.
- [80] M.G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E.A.B. Kantchev, C.J. O'Brien and C. Valente, *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 (2006). 4749-4755.
- [81] M.G. Organ, S. Calimsiz, M. Sayah, K.H. Hoi and A. Lough, *Pd-PEPPSI IPent: An Active, Sterically Demanding Cross-Coupling Catalyst and Its Application*

- in the Synthesis of Tetra-Ortho-Substituted Biaryls. J. Angew. Chem. In. Ed.* 48 (2009) 2383-2387.
- [82] A. Kumar, M. Katari and P. Ghosh, *Understanding the lability of trans bound pyridine ligand in a saturated six-membered N-heterocyclic carbene based (NHC)PdCl<sub>2</sub>(pyridine) type complex: A case study. Polyhedron.* 52 (2013) 524–529.
- [83] M.T. Chen, D.A. Vacic, W.J. Chain, M.L. Turner and O. Navarro, *Inhibited Catalyst Activation in (N-Heterocyclic carbene) PdCl<sub>2</sub> (diethylamine) Complexes by Intramolecular Hydrogen Bonding. Organometallics,* 30 (2011) 6770-6773.
- [84] M.-T. Chen, D.A. Vacic, M.L. Turner and O. Navarro, *(N-Heterocyclic Carbene)PdCl<sub>2</sub>(TEA) Complexes: Studies on the Effect of the "Throw Away" Ligand in Catalytic Activity. Organometallics,* 30 (2011) 5052-5056.
- [85] A. Aktaş , D. Barut Celepci, R. Kaya, P. Taslimi , Y. Gök , M. Aygün and İ. Gülçin, *Novel Morpholine Liganded Pd-based N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure, Antidiabetic and Anticholinergic Properties. Polyhedron,* 159 (2019) 345–354.
- [86] F. Erdemir, “*Diiyodo[1,3-Dialkilbenzimidazol-2-iliden]Piridin-Palladyum(II) Komplekslerinin Sentezi Ve Özellikleri*” Yüksek Lisans Tezi. İnönü Üniversitesi. Malatya. 2018
- [87] A. de Meijere and F. Diederich, *Metal-catalyzed cross-coupling reactions, 2nd ed.* Wiley, New York, 2004.
- [89] E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis,* Wiley, New York, 2002.
- [90] R.B. Bedford, C.S.J. Cazin and D. Holder, *The development of palladium catalysts for CC and Cheteroatom bond forming reactions of aryl chloride substrates, Coord. Chem. Rev.* 248 (2004) 2283–2321.
- [91] D.J. Cárdenas, *Metall-katalysierte Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen in Gegenwart funktioneller Gruppen, Angew. Chem.* 115 (2003) 398–401.
- [92] T.-Y. Luh, M.-K. Leung and K.-T. Wong, *Transition Metal-Catalyzed Activation of Aliphatic C– X Bonds in Carbon– Carbon Bond Formation, Chem. Rev.* 100 (2000) 3187–3204.
- [93] D.A. Culkin and J. F. Hartwig, *Carbon–Carbon Bond-Forming Reductive Elimination from Arylpalladium Complexes Containing Functionalized Alkyl*

- Groups. Influence of Ligand Steric and Electronic Properties on Structure, Stability, and Reactivity*, **Organometallics**. 23 (2004) 3398–3416.
- [94] G. Mann, Q. Shelby, A.H. Roy and J. F. Hartwig, *Electronic and steric effects on the reductive elimination of diaryl ethers from palladium (II)*, **Organometallics**. 22 (2003) 2775–2789.
- [95] P. Knochel, I. Sapountzis and N. Gommermann, in *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, Vol. 2, 2nd ed. (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2004, 671–698.
- [96] P. Knochel, M. I. Calaza and E. Hupe, in *Metal-catalyzed crosscoupling reactions*, Vol. 2, 2nd ed. (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2004, 619–670.
- [97] E. Negishi, X. Zeng, Z. Tan, M. Qian, H. Qian and Z. Huang, in *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, Vol. 2, 2nd ed. (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2004, 815–889.
- [98] T.A. Kamali, M. Bakherad, M. Nasrollahzadeh, S. Farhangi and D. Habibi, *Synthesis of 6-substituted imidazo[2,1-b]thiazoles via Pd/Cu-mediated Sonogashira coupling in water*. **Tetrahedron Letters**, 50 (2009) 5459–5462,
- [99] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium*, **Bull. Chem. Soc. Jap.** 44 (2): (1971) 581.
- [100] F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Palladium catalysts for the Suzuki cross-coupling reaction: an overview of recent advances*. **Synthesis**, (2004) 2419–2440.
- [101] N. Miyaura, in *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, Vol. 1, 2nd ed. (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2004, 41–123.
- [102] M. Miura, *Effiziente Katalysatorsysteme für die Suzuki-Miyaura-Kupplung durch rationales Ligandendesign*. **Angew. Chem.** 116 15 (2004) 2251–2253.
- [103] J.J. Li, G.W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Amsterdam, 2000.
- [104] I. Ozdemir, Y. Gok, Ozeroglu, M. Kaloğlu, *N-Heterocyclic Carbenes: Useful Ligands for the Palladium-Catalysed Direct C5 Arylation of Heteroaromatics with Aryl Bromides or Electron-Deficient Aryl Chlorides*. **Eur. J. Inorganic Chemistry**. 12 (2010) 1798-1805.

- [105] K. H. Hoi, S. Calimsiz, R.D.J. Froese, A.C. Hopkinson and M.G. Organ, *Amination with Pd–NHC Complexes: Rate and Computational Studies on the Effects of the Oxidative Addition Partner*. **Chem.Eur.J.** 17 (2011) 3086–3090.
- [106] L. Oehninger, R. Rubbiani and I. Ott, *N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry*. **Dalton Transaction.** 42(10) (2013) 3269-3284
- [107] S. Akkoc, V. Kayser, I.O. Ilhan, D.E. Hibbs, Y. Gok, P.A. Williams, B. Hawkins and F. Lai, *New compounds based on a benzimidazole nucleus: synthesis, characterization and cytotoxic activity against breast and colon cancer cell lines*. **J. Organomet. Chem.** 839 (2017) 98-107
- [108] S. Akkoc, I.O. Ilhan, Gok, Y., P.J. Upadhyay, V. Kayser, *In vitro cytotoxic activities of new silver and PEPPSI palladium N-heterocyclic carbene complexes derived from benzimidazolium salts*. **Inorganica Chimica Acta.** 449 (2016) 75-81.
- [109] V.D. Ratnam, D.D. Ankola, D.K. Bhardwaj, M.N.V. Sahana and K.J. Ravi, *Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective*, **J. Control. Release**, 113 (2006) 189-207
- [110] J. George and A.D. Struthers, *Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress*, **Vasc. Health. Risk. Manag.** 5 (2009) 265-272.
- [111] F. Türker, D. Barut Celepci, A. Aktaş P. Taslimi, Y. Gök, M. Aygün and İ. Gülçin, *meta-Cyanobenzyl substituted benzimidazolium salts: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase,  $\alpha$ -glycosidase, butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties*. **Arch Pharm Chem.** (2018) 1-11
- [112] G.P. Chiusoli, and P.M. Maitlis, *Metal-catalysis in industrial organic processes*. Eds., RSC publishing. Cambridge. 2006.
- [113] B. C. Gates, *Catalytic Chemistry*. Wiley: Singapore, 1992.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

**Ad Soyad:** İmran BEREKET

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Malatya -

**Adres:** İnönü Üniversitesi / MALATA

**E-Posta:** Imran.celik@inonu.edu.tr

**Lisans:** İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 2009-2013

**Yüksek Lisans:** İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Bölümü,  
2015-2019