

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mahmut HAMİDE

**4-TRİFLOROMETOKSİBENZİL SÜBSTİTÜENTLİ N-
HETEROSİKLİK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ
VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

KİMYA ANABİLİM DALI

ADANA-2022

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**4-TRİFLOROMETOKSİBENZİL SÜBSTİTÜENTLİ N-HETEROSİKLİK
KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

Mahmut HAMİDE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez 29 / 11 /2022 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından Oy birliği/ Oy çokluğu İle Kabul Edilmiştir.

.....
Prof.Dr.Bilgehan GÜZEL
DANIŞMAN

.....
Prof.Dr. Emel YILDIZ
ÜYE

.....
Prof.Dr. Yetkin GÖK
ÜYE

Bu Tez Enstitümüz Kimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Kod No:

**Prof.Dr.Sadık DİNÇER
Enstitü Müdürü**

**Bu Çalışma Ç. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: FYL-2021-13731**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

4-TRİFLOROMETOKSİBENZİL SÜBSTİTÜENTLİ N-HETEROSİKLIK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Mahmut HAMİDE

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman : Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL
Yıl: 2022, Sayfa: 121
Jüri : Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL
: Prof. Dr. Emel YILDIZ
: Prof. Dr. Yetkin GÖK

Bu çalışmada, 4-triflorometoksibenzil sübstitüentli altı farklı *N*-heterosiklik karben (NHC) öncülleri (**1a-f**) kuarternizasyon yöntemi ile sentezlenmiştir. Bu ligandların ve PdCl₂ metal tuzunun kullanılması ile koordinasyonlarını farklı gruplar ile tamamlamış on iki farklı Pd(II) metal kompleksi sentezlenmiştir. Sentezlenen metal komplekslerin ilk altısını içeren birinci sette piridin kullanılarak koordinasyonunu tamamlayan NHC-Pd(II)-piridin metal kompleksleri (**2a-f**) bulunurken; ikinci sette ise kompleksler koordinasyonlarını trifenilfosfin ile tamamlayarak NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerini (**3a-f**) oluşturmuştur. Tüm bileşiklerin yapı analizleri FTIR ve NMR (¹H, ¹³C ve ¹⁹F) gibi analitik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Sentezlenen **1e** ligandının uygun kristalleri elde edilerek X-ışını kırınımı ile yapısı detaylıca aydınlatılmıştır. Ardından triflorometoksibenzil sübstitüentli NHC ligandlarının (**1a-f**) ve NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (**3a-f**), asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz (CA) izoformları olan hCA I ve hCA II enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre sentezlenen yapıların, çalışılan enzimlere karşı oldukça iyi inhibitör oldukları tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *N*-heterosiklik karben, Benzimidazol, NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri, NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri, Enzim inhibisyonu

ABSTRACT

MSc THESIS

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF PROPERTIES OF 4-TRIFLOROMETHOXYBENZYL SUBSTITUTIONED N-HETEROCYCLIC CARBENE COMPLEXES

Mahmut HAMİDE

ÇUKUROVA UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Supervisor : Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL
Year : 2022, Pages: 121
Jury : Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL
: Prof. Dr. Emel YILDIZ
: Prof. Dr. Yetkin GÖK

In this study, six different *N*-heterocyclic carbene (NHC) precursors (**1a-f**) with 4-trifluoromethoxybenzyl substituents were synthesized by quaternization method. By using these ligands and PdCl₂ metal salt, twelve different Pd(II) metal complexes were synthesized, which completed their coordination with different groups. In the first set of metal complexes, which includes six of the synthesized metal complexes, there are NHC-Pd(II)-pyridine metal complexes (**2a-f**) that complete their coordination using pyridine; and in the second set of metal complexes, the complexes completed their coordination with triphenylphosphine and formed NHC-Pd(II)-PPh₃ complexes (**3a-f**). Structure analyzes of all compounds were characterized by analytical methods such as FTIR and NMR (¹H, ¹³C and ¹⁹F). From the synthesized structures, appropriate crystals were obtained for the **1e** ligand, and its structure was elucidated in detail by X-ray diffraction. Then, the enzyme inhibition activities of trifluoromethoxybenzyl substituted NHC ligands (**1a-f**) and NHC-Pd(II)-PPh₃ complexes (**3a-f**) against acetylcholinesterase (AChE) and human carbonic anhydrase (CA) isoforms hCA I and hCA II were investigated. According to the results, it was determined that the synthesized structures were quite good inhibitors against the studied enzymes.

Keywords: *N*-heterocyclic carbene, Benzimidazole, NHC-Pd(II)-pyridine complexes, NHC-Pd(II)-PPh₃ complexes, Enzyme inhibition

GENİŞLETİLMİŞ ÖZET

Günümüzde, *N*-heterosiklik karbenler (NHC) ve onlardan hazırlanan geçiş metal kompleksleri, organometalik kimya alanında oldukça dikkat çekmektedir. NHC'ler sadece güçlü σ verici, zayıf π alıcı özelliklerinden dolayı değil, aynı zamanda azot atomu üzerindeki süstitüentlerin sterik ve elektronik etkilerinin kontrol kolaylığından dolayı fosfin ligandları ile kıyaslandığında daha iyi katalitik aktivite göstermektedir. Ayrıca, fosfinlerden daha az toksik olan NHC'lerin işlevselleştirilmesinin kolaylığı, kanser ilerlemesinde biyomolekülleri hedeflemesi gibi bazı özellikleri de onları tıbbi biyokimyada dikkat çekici kılmaktadır. Bu çalışmada, NHC'e elektron çekici florlu grubun dahil edilmesi ile elde edilecek ilaç etken maddelerinin aktiviteleri üzerinde kesinlikle olumlu etkileri olacağı ve kovalent olmayan etkileşimlerin oluşumunu teşvik edebileceği düşünülmüştür. Bu nedelerden dolayı tez çalışmasında, 4-triflorometoksibenzil grubu içeren *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandları, bu ligandlardan paladyum kompleksleri sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyonu özellikleri incelenmiştir.

Tez çalışmasının ilk aşamasında, benzimidazol yapısına 4-triflorometoksibenzil grubu içeren altı farklı büyüklüklerde elektron sağlayıcı ve elektron çekici süstitüent grupları takılarak altı farklı NHC türevi ligand (**1a-f**) sentezlenmiştir. Sentezlenen ligandlar sırasıyla; 1-benzil-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (**1a**), 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1b**), 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1c**), 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1d**), 1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (**1e**) ve 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1f**) bileşikleridir. Ardından bu ligandların (**1a-f**) piridin içerisinde 70-80 °C 'de, PdCl₂ metal tuzu ile tepkimesiyle birlikte triflorometoksibenzil fonksiyonel grubu içeren NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (**2a-f**) sentezlenmiştir.

Tez çalışmasının ikinci aşamasında, sentezlenen altı farklı NHC-Pd(II)-piridin kompleksinin (**2a-f**) kloroform içerisinde oda sıcaklığında trifenilfosfin (PPh₃) ile tepkimesi sonucu triflorometoksibenzil fonksiyonel grubu içeren NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**3a-f**) de başarıyla sentezlenmiştir (*trans*-ligand değişim yöntemi). Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları FT-IR, NMR (¹H, ¹³C ve ¹⁹F) ve elemental analiz yöntemleri ile karakterize edilmiş ve literatür ile uyumlu analiz sonuçları elde edilmiştir. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerden 1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (**1e**) ligandının tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle yapısı aydınlatıldı

Tez çalışmasının son aşamasında ise, triflorometoksibenzil sübstitüentli NHC ligandların (**1a-f**) ve NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (**3a-f**) asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz (CA) izoformları olan hCA I ve hCA II enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen verilerden IC₅₀ ve Ki değerleri hesaplanarak AChE ve hCA'ların inhibisyon değerleri belirlenmiştir. Sentezlenen triflorometoksibenzil grubu taşıyan benzimidazolyum tuzları, hCA I 'ye karşı 21.00 ila 40.76 nM arasında değişen IC₅₀ değerleri ve 5.57±0.96 ila 43.07±11.76 nM arasında değişen Ki değerleri, hCA II 'ye karşı 15.07 ila 33.00 nM arasında değişen IC₅₀ değerleri ve 4.38±0.43 ila 18.68±3.60 nM arasında değişen Ki değerleri ve AChE enzimine karşı 10.50 ile 31.50 nM arasında değişen IC₅₀ değerleri ve 7.24±0.99 ile 39.12±5.66 nM arasında değişen Ki değerleri ile etkin bir şekilde inhibe etmiştir. Sentezlenen NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**3a-f**) ise, hCA I 'ye karşı 23.89 ila 63.00 nM arasında değişen IC₅₀ değerleri ve 34.72±8.58 ila 88.15±18.02 nM arasında değişen Ki değerleri, hCA II 'ye karşı 15.75 ila 53.31 nM arasında değişen IC₅₀ değerleri ve 9.23±1.38 ila 55.05±16.36 nM arasında değişen Ki değerleri ve AChE enzimine karşı 11.75 ila 38.50 nM arasında değişen IC₅₀ değerleri ve 39.14±5.87 ila 89.28±15.22 nM arasında değişen Ki değerleri ile etkin bir şekilde inhibe etmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, NHC ligandlarının (**1a-f**) NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinden (**3a-f**) daha iyi inhibitör oldukları tespit edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmalarında her konuda desteğini, bilimsel deneyimlerini, birikimlerini esirgmeden paylaştan ve tezin gerçekleştirilmesinde tüm laboratuvar imkanlarını sağlayan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL' e en içten sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusu seçilmesinde, planlanmasında ve yürütülmesinde bana yön veren, engin bilgi ve deneyimleriyle yardımcı olan hocam Sayın Prof. Dr. Yetkin GÖK ve bu tezin gerçekleşmesinde çok büyük pay sahibi olan hocam Arş. Gör. Dr. Burcu TEZCAN' e çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım boyunca bana yardımlarını esirgemeyen ve her konuda bana yardımcı olan hocam Dr. Fatma ULUSAL ve tüm laboratuvar arkadaşlarım Saliha BARAN ŞAHİN ve Hasan CANIMOĞLU' ya teşekkür ederim.

Kimya bölümündeki tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma eğitime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında destek sağlayan, tüm zor zamanlarımda benimle birlikte olan hayat arkadaşım, eşim Meryem HAMİDE' ye çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim-öğretim hayatım boyunca yanımda olan ve gerekli tüm imkanları her şartta sağlayan annem Hatice MUGRABİ, babam Abdulhadi HAMİDE ve kardeşlerime çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ	I
ABSTRACT.....	II
GENİŞLETİLMİŞ ÖZET	III
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XVIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Karbenler	1
1.2. <i>N</i> -Heterosiklik Karbenler.....	2
1.3. Flor Elementinin Özellikleri ve Kullanım Alanları	4
1.3.1. Florlanmış NHC Ligantların Sentezi	5
1.3.2. Florlu NHC Komplekslerinin Sentezi.....	8
1.4. Metal-NHC Komplekslerin Uygulama Alanları	8
1.4.1. <i>N</i> -Heterosiklik Karben Komplekslerinin Katalitik Uygulamaları	9
1.4.2. Florlanmış <i>N</i> -Heterosiklik Karben Komplekslerinin Biyolojik Uygulamaları	10
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	11
3. MATERYAL VE METOD	19
3.1. Materyal	19
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	19
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	21
3.2. Metod	22
3.2.1. <i>N</i> -(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolün Sentezi.....	22
3.2.2. Triflorometoksibenzil Grubu İçeren NHC Ligandlarının (1a-f) Sentezi.....	24

3.2.2.1. 1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1a):.....	24
3.2.2.2. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2- metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1b):.....	25
3.2.2.3. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3- metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1c):.....	25
3.2.2.4. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4- metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1d):.....	26
3.2.2.5. 1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1e):	27
3.2.2.6. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4- triflorometilbenzil)benzimidazolyum bromür (1f):	27
3.2.3. Triflorometoksibenzil grup içeren NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin (2a-f) sentezi:	28
3.2.3.1. Dibromo[1-(benzil)-3-(4- triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2a):.....	29
3.2.3.2. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(2- metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2b):.....	29
3.2.3.3. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(3- metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2c):.....	30
3.2.3.4. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4- metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2d):.....	30
3.2.3.5. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol- 2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2e):	31

3.2.3.6. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-(triflorometil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2f):	31
3.2.4. Triflorometoksibenzil grup içeren NHC-Pd(II)-PPh ₃ komplekslerinin (3a-f) sentezi:	32
3.2.4.1. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3a):	33
3.2.4.2. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi)benzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3b):	33
3.2.4.3. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3c):	34
3.2.4.4. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3d):	34
3.2.4.5. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3e):	35
3.2.4.6. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi)benzil)-3-(4-(triflorometil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3f):	35
3.2.5. X-ışını kristalografi	36
3.2.6. Enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmesi:	38
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	41
4.1. <i>N</i> -(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolün Karakterizasyonu	41
4.2. Triflorometoksibenzil Grubu İçeren NHC Ligandlarının (1a-f) Karakterizasyonu	42

4.2.1. 1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1a):	43
4.2.2. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1b):	44
4.2.3. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1c):	45
4.2.4. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1d):	47
4.2.5. 1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1e):	48
4.2.6. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4- triflorometilbenzil)benzimidazolyum bromür (1f):	49
4.3. Triflorometoksibenzil grubu içeren NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin (2a-f) Karakterizasyonu:	51
4.3.1. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol- 2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2a):	51
4.3.2. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(2- metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2b):	52
4.3.3. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(3- metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2c):	53
4.3.4. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4- metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2d):	54
4.3.5. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2e):	55
4.3.6. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4- (triflorometil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2f):	56

4.4. Triflorometoksibenzil grubu içeren NHC-Pd(II)-PPh ₃ komplekslerinin (3a-f) Karakterizasyonu:.....	57
4.4.1. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3a):	57
4.4.2. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3b):.....	58
4.4.3. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3c):	59
4.4.4. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3d):.....	60
4.4.5. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3e):.....	61
4.4.6. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4-(triflorometil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3f):	62
4.5. 1e ligandının X-ışını kırınımı yöntemi ile kristal yapı tayini.....	63
4.6. Enzim İnhibisyon Aktivitelerinin Tayini	68
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ	85
EKLER.....	86



ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 3.1.	1e'nin iki konformasyonel polimorflarının kristal verileri ve yapı arıtma parametreleri.....	37
Çizelge 4.1.	1e(a) ve 1e(b) konformerlerin moleküllerine ait seçilmiş bazı bağ uzunlukları (Å).	64
Çizelge 4.2.	1e(a) ve 1e(b) konformerlerin moleküllerine ait seçilmiş bazı bağ açıları (°).	64
Çizelge 4.3.	1e(a) ve 1e(b) konformerlerin moleküllerine ait seçilmiş bazı torsiyon açıları (°).	65
Çizelge 4.4.	1e(a)'ya ait üç moleküller arası hidrojen bağ geometrisi	66
Çizelge 4.5.	1e(b)'ye ait üç moleküller arası hidrojen bağ geometrisi	67
Çizelge 4.6.	Triflorometoksibenzil grubu taşıyan yeni sentezlenmiş benzimidazolyum tuzlarının (1a-f) AChE ve hCA I, II izoformlarına karşı IC ₅₀ değerleri.....	68
Çizelge 4.7.	Triflorometoksibenzil grubu taşıyan yeni sentezlenmiş benzimidazolyum tuzları (1a-f) ile AChE ve hCA I, II izoformlarının Ki değerleri.....	69
Çizelge 4.8.	Triflorometoksibenzil grubu taşıyan yeni sentezlenmiş NHC-Pd(II)-PPh ₃ kompleksleri (3a-f) ile AChE ve hCA I, II izoformlarının IC ₅₀ değerleri.	71
Çizelge 4.9.	Triflorometoksibenzil grubu taşıyan yeni sentezlenmiş NHC-Pd(II)-PPh ₃ kompleksleri (3a-f) ile AChE ve hCA I, II izoformlarının Ki değerleri.....	71



ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1.	Karbenlerin temel hal türleri.....	2
Şekil 1.2.	NHC'lerin yapısal özelliklerinin şeması.....	2
Şekil 1.3.	NHC'lerde bağ açısı ve bağ uzunluğunun değişimi.....	3
Şekil 1.4.	Karben-metal (M-C) kompleksleri yapısal özelliklerinin şeması.....	4
Şekil 1.5.	Diazolyum tuzlarının sentezi.....	5
Şekil 1.6.	Diarilazolyum tuzlarının sentezi.....	6
Şekil 1.7.	Üç bileşenli bir reaksiyonla imidazo[1,5a]piridinyum iyonlarının genel sentezi.....	7
Şekil 1.8.	Tiol-en/in klik kimyası yoluyla imidazolyumun işlevselleştirilmesi.....	7
Şekil 1.9.	NHC-florlu komplekslerin hazırlanması için stratejiler.....	8
Şekil 1.10.	Suzuki-Miyaura C-C eşleşme reaksiyonu.....	9
Şekil 2.1.	VIIa-d bileşiklerinin yapıları.....	11
Şekil 2.2.	Potansiyel antikanser ilaçları.....	12
Şekil 2.3.	Ag(I)-NHC komplekslerinin sentezi.....	12
Şekil 2.4.	PEPPSI Pd(II)-NHC kompleksleri.....	13
Şekil 2.5.	Antikanser ajanları olarak kullanılan Ir(I) ve Rh(I) NHC kompleksleri.....	14
Şekil 2.6.	Pd-PEPPSI-İpent.....	15
Şekil 2.7.	Suzuki-Miyaura reaksiyonu.....	15
Şekil 2.8.	Pd(II)-NHC komplekslerinin sentezi.....	16
Şekil 2.9.	Ru(II)-NHC komplekslerinin sentezi.....	17
Şekil 2.10.	Pentaflorobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının sentezi.....	18
Şekil 3.1.	N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol sentezi.....	23
Şekil 3.2.	NHC ligandların (1a-f) sentezi.....	24
Şekil 3.3.	NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin (2a-f) sentezi.....	28

Şekil 3.4.	NHC-Pd(II)- PPh ₃ komplekslerinin (3a-f) sentezi.	32
Şekil 4.1.	<i>N</i> -(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol bileşiği.....	41
Şekil 4.2.	1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1a) bileşiği.	43
Şekil 4.3.	1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1b) bileşiği.	44
Şekil 4.4.	1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1c) bileşiği.....	45
Şekil 4.5.	1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1d) bileşiği.	47
Şekil 4.6.	1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1e) bileşiği.....	48
Şekil 4.7.	1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4- triflorometilbenzil)benzimidazolyum bromür (1f) bileşiği.....	49
Şekil 4.8.	Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2- iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2a) bileşiği.....	51
Şekil 4.9.	Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(2- metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2b) bileşiği.	52
Şekil 4.10.	Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(3- metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2c) bileşiği.....	53
Şekil 4.11.	Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4- metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2d) bileşiği.	54
Şekil 4.12.	Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2e) bileşiği.	55

Şekil 4.13. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4-(triflorometil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2f) bileşiği.....	56
Şekil 4.14. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3a) bileşiği.	57
Şekil 4.15. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3b) bileşiği.	58
Şekil 4.16. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3c) bileşiği.....	59
Şekil 4.17. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3d) bileşiği.	60
Şekil 4.18. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3e) bileşiği.....	61
Şekil 4.19. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4-(triflorometil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3f) bileşiği.....	62
Şekil 4.20. 1e(a) konformerin kristal yapısının gösterimi. Atomların yer değiştirme elipsoidleri %50 olasılıkla gösterilmiştir.....	63
Şekil 4.21. 1e(b) konformerin kristal yapısının gösterimi. Atomların yer değiştirme elipsoidleri %50 olasılıkla gösterilmiştir.....	64
Şekil 4.22. 1e'nin iki konformerinin örtüşmesi.	65
Şekil 4.23. 1e(a)'nın moleküller arası zayıf etkileşimleri.	66
Şekil 4.24. 1e(b)'nın moleküller arası zayıf etkileşimleri.....	67



SİMGELER VE KISALTMALAR

NHC	: <i>N</i> -heterosiklik karben
°C	: Santigrat derece
K	: Kelvin
Å	: Angstrom
a, b, c	: Birim hücre parametreleri
d	: İkili
dd	: İkilinin ikilisi
ddd	: İkilinin ikilisinin ikilisi
DMSO-d ₆	: Döterolanmış dimetilsülfoksit
CDCl ₃	: Döterolanmış kloroform
Me	: Metil
Hz	: Hertz
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
E.N.	: Erime Noktası
h, k, l	: Miller indisleri
α	: Bağ açısı
<i>J</i>	: Eşleşme sabiti
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
KOH	: Potasyum hidroksit
KBr	: Potasyum bromür
CHCl ₃	: Kloroform
M	: Molar
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
Me	: Metil
MHz	: Mega Hertz

NaOH	: Sodyum hidroksit
CH ₃ CN	: Asetonitril
NMR	: Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
<i>o</i>	: Orto
<i>m</i>	: Meta
<i>p</i>	: Para
Pd	: Paladyum
ppm	: Milyonda bir kısım
s	: Tekli
t	: Üçlü
THF	: Tetrahidrofuran
X	: Halojenür
X-Ray	: X-ışınları difraktometresi
Z	: Birim hücredeki molekül sayısı
α, β, γ	: Birim hücre parametreleri
λ	: X-ışınının dalga boyu
π	: Pi
σ	: Sigma

1. GİRİŞ

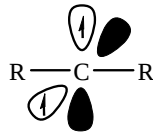
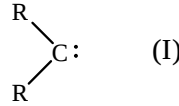
Modern ilaçları keşfetmek ve geliştirmek için farmakolojik açıdan önemli metal-bazlı ilaçların tasarımı ve sentezi organometalik kimyagerlerin en önemli hedeflerinden biridir. Metal ilaçların tasarımında metal ve ligandın uygun kombinasyona sahip olması gerekir. Son yıllarda, sergiledikleri yüksek potansiyelli farmasötik özelliklerinden dolayı Ir, Rh, Os, Ru, Pd, Ag, Au gibi geçiş metal kompleksleri üzerinde yoğun çalışılmaktadır. Metal ilaçların taşıma, çözünürlük, kararlılık gibi işlevleri, ilacın varlığını işlem boyunca etkilenmeden korur ve vücuttan atılımını kolaylaştırır. Metal-bazlı ilaçlar için biyolojik aktiviteye sahip *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandları ve onların kompleksleri ideal adaylardır. Hava ve neme karşı stabil olan NHC'ler ısıya ve oksidasyona karşı kararlı karbon-metal bağları oluşturma gibi eşsiz özelliğe sahiptir. Ayrıca, bu ligantlar neredeyse bütün geçiş metallerine, iki elektron sunarak kimyasal bağ oluşturabilmektedirler. Diğer yandan bu ligandalar, metal-ilaçların asitlik, lipofiliklik, konformasyon ve metabolizma gibi özelliklerinin ayarlanabilme esnekliğini sunmaktadır. Özellikle NHC'lerin işlevselleştirilmesinin kolay, az toksik olmaları ve kanser tedavisinde biyomolekülleri hedeflemesi gibi bazı özellikleri onları tıbbi biyokimyada dikkat çekici kılmaktadır.

1.1. Karbenler

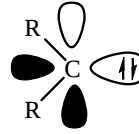
Karbenler, değerlik orbitalinde altı elektron bulunduran iki gruba bağlayan ve üzerinde bir çift ortaklanmamış elektronu olan nötr bir karbon atomu içeren bir moleküldür. (I). Karbenler son derece aktif ve kısa ömüre sahiptirler. Organik ve organometalik sentezlerde yaygın olarak kullanılırlar (Matzinger ve ark., 1995). Temel halde serbest karbenler iki farklı spinli bulunur.

Triplet Karben: Nükleofilik karaktere sahip, sp hibritleşmesi yapmış ve yapısı doğrusal geometriye sahip olan diradikallik karben türüne triplet karben denir (şekil 1.1).

Singlet Karben: Elektrofilik karaktere sahip, sp^2 hibritleşmesi yapmış olan ve yapısı karbokatyona benzeyen karben türüne singlet karben denir (Şekil 1.1).



Triplet Karben

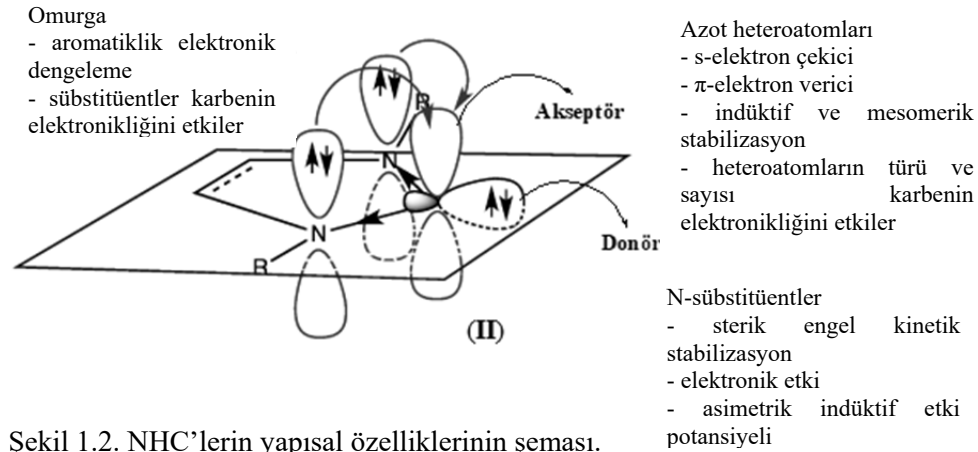


Singlet Karben

Şekil 1.1. Karbenlerin temel hal türleri.

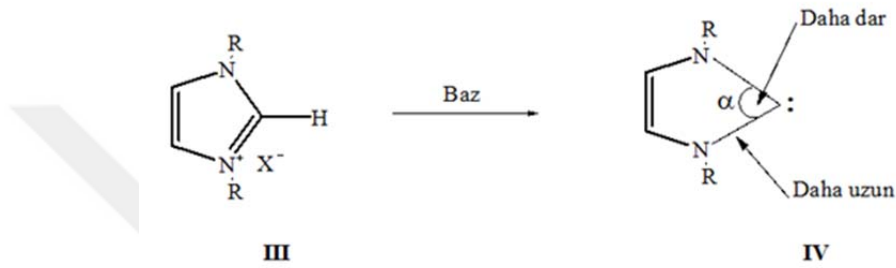
1.2. N-Heterosiklik Karbenler

NHC'ler periyodik cetvelde yaklaşık tüm geçiş metallerle kompleks oluşturabilen ve metale iki elektron sunan kararlı singlet karbenlerdir (II). Karben, karbon atomu bitişik azot atomları ile iki tane sigma bağının ve sp^2 orbitalinde elektron çiftinin eşlik ettiği sp^2 hibritleşmesi yapmıştır (Şekil 1.2.) (Nyulaszi ve ark., 1998).



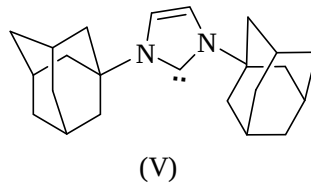
Şekil 1.2. NHC'lerin yapısal özelliklerinin şeması.

N-Heterosiklik karbenlerde bulunan iki azot atomu üzerindeki birer elektron çiftini ($\pi N \rightarrow \pi C$) karben karbon atomunun boş p orbitaline sunularak karben karbon atomunun elektron konfigürasyonunu tamamlar (itici kararlılık) ve NHC'lerin kararlılığını sağlar. Karben halinde N-C-N bağları, imidazolyum tuzlarındaki N-C-N bağlarından daha uzundur. Bağ açısı (α) daha küçüktür. Her iki durumda da **IV**'deki sigma bağ karakteride artmaktadır (Şekil 1.3).



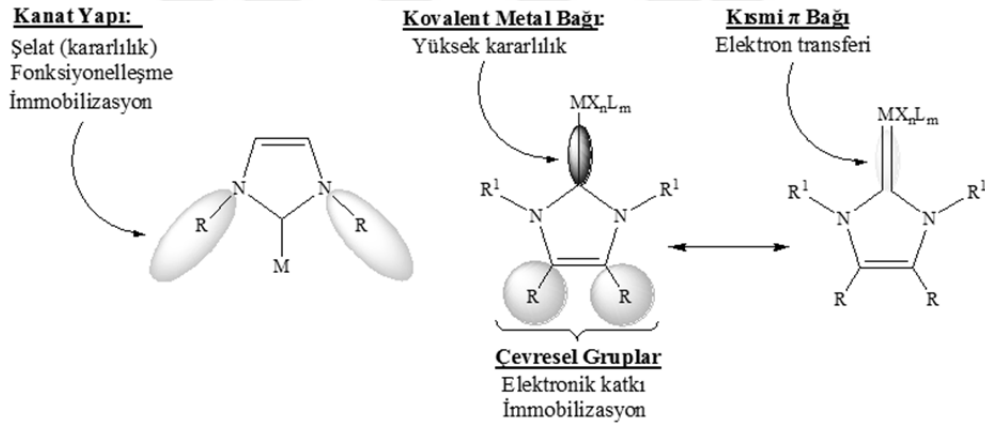
Şekil 1.3. NHC'lerde bağ açısı ve bağ uzunluğunun değişimi.

Karbenin nükleofilik kısmının, aromatik heterosiklik çerçevede daha kararlı olarak birleştirilmesi, ilk olarak 1968 yılında Wanzlick, Schönherr (Pérez-Rodriguez ve ark., 2009) ve Öfele (Wanzlick ve ark., 1968) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar o yıllarda çok az kimyacı tarafından ilgi görmüştür. 1991 yılında Arduengo ve arkadaşları izole edilebilen, kararlı ve depolanabilen (IAd) (**V**) yapısında NHC'ni sentezlemişlerdir (Karl Öfele, 1968) .



NHC'ler karben karbonu üzerindeki iki elektronu metale vererek (σ -verici) kuvvetli sigma bağı ve boş p orbitaline metalden elektron kabul ederek (π -geri alıcı) zayıf bir π bağı oluştururlar. NHC ligantları metale kuvvetli σ -bağı

yaptıkları için metal merkezinden kolaylıkla ayrılmazlar. NHC'de bulunan azot atomlarının sahip olduğu bağ yapmayan elektron çiftlerinin karben karbonu üzerindeki boş p orbitallerine elektron aktarılması sonucu metal-karbon (M-C) arasında oluşan bağ destekleyerek sigma bağının kuvvetini artırır. NHC'lerde azot atomuna bağlı fonksiyonel grupların değişimi ile NHC'ler sentetik esneklik gibi önemli bir özelliğe sahiptirler. NHC'ler her bir azot atomu üzerinde iki tane süstitüent ile oluşturduğu wingtip (kanat ucu) tipi imidazol iskeletine sahiptir. NHC (planar), kama şeklinde düzlemseldir. Ligand düzleminin aşağı ve yukarısındaki metalin sterik olarak korunması bazen yetersizdir, fakat imidazol halkası üzerindeki hacimli süstitüentler önemli ölçüde NHC'nin sterik hacmini artırabilmektedir (Şekil 1.4) (Arduengo ve ark., 1991).



Şekil 1.4. Karben-metal (M-C) kompleksleri yapısal özelliklerinin şeması.

1.3. Flor Elementinin Özellikleri ve Kullanım Alanları

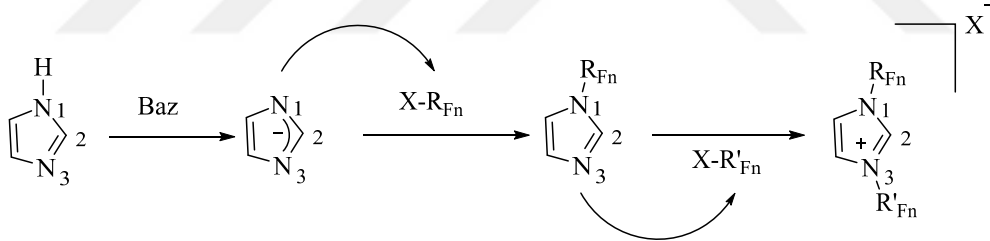
Flor, periyodik tablodaki en elektronegatif elementtir. Varlığı, türevlerinin yapısına, aktifliğine ve işlevselliğine etki eder. Hidroflorokarbon türevleri farmasötik, polimer, tarımsal kimyasallar, malzemeler, soğutma, klima ve fotovoltaik güneş pilleri gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Belirli bir ilacın metabolizmasında molekülün bir kısmının flor atomları veya $-CF_3$ gibi florlu bir grup bulundurmaıyla; farmasötik alandaki asitliği, lipofilikliği, konformasyonu

kontrol edilebilir. Bu stratejiyle beraber, piyasadaki en çok satan ilaçlardan birkaçı olan flor içeren yaklaşık 200 farmasötik ile yeni ilaçların üretimi önemli başlıklar arasında yer almaktadır.

Benzer şekilde flor, malzeme alanında önemli bir rol oynar (WR Dolbier Jr, 2005; Sanchez ve ark., 2006; Mishra ve ark., 2015). Son zamanlarda, organik güneş pili (OSC), organik alanlar etkili transistörler (OFETS) ve organik ışık yayan diyotların (OLED) hazırlanmasında florlu polimerler ve organometalik kompleksler kullanılmaktadır (Ragni ve ark., 2018). Bu teknolojilerdeki güncel araştırmalar, performanslarını iyileştirmek için devam etmektedir.

1.3.1. Florlanmış NHC Ligantların Sentezi

Florlanmış NHC komplekslerinin sentezi için en çok florlu grup içeren diazolyum tuzları (karben öncülleri) kullanılmaktadır. Diazolyum tuzları, bir baz varlığında iki eşdeğer alkilhalojenürlerin reaksiyonundan sentezlenmektedir (Şekil 1.5).

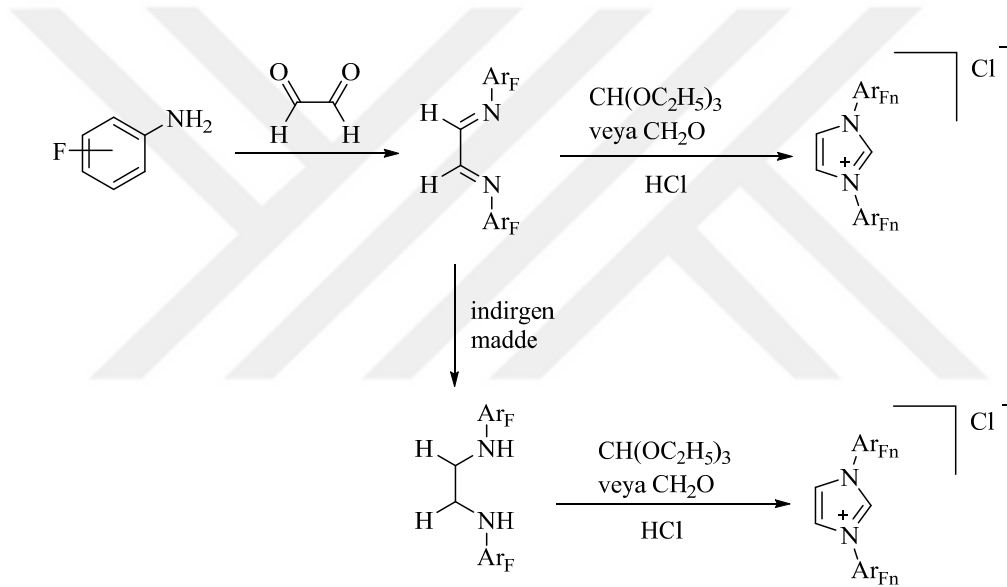


Şekil 1.5. Diazolyum tuzlarının sentezi.

Bu reaksiyonun ilk adımı, bir baz varlığında imidazolden, daha güçlü bir nükleofil üretir. Negatif yük konjugasyonu nedeniyle N₁, C₂ ve N₃ atomları arasında iki nitrojen eşdeğer hale gelir. Sonra haloalkil bileşiğinin nükleofilik reaksiyonu sonucu 1-alkilimidazol oluşur. Bu reaksiyon genellikle oda sıcaklığında gerçekleştirilir ve asetonitril, THF, etanol, aseton, vb. gibi polar çözücüler kullanılır. Üçüncü aşamada, ikinci nükleofilik reaksiyon ile N₃ üzerine ikinci alkil grubu bağlanır (alkilasyon veya kuarternizasyon reaksiyonu). Bu adım, daha

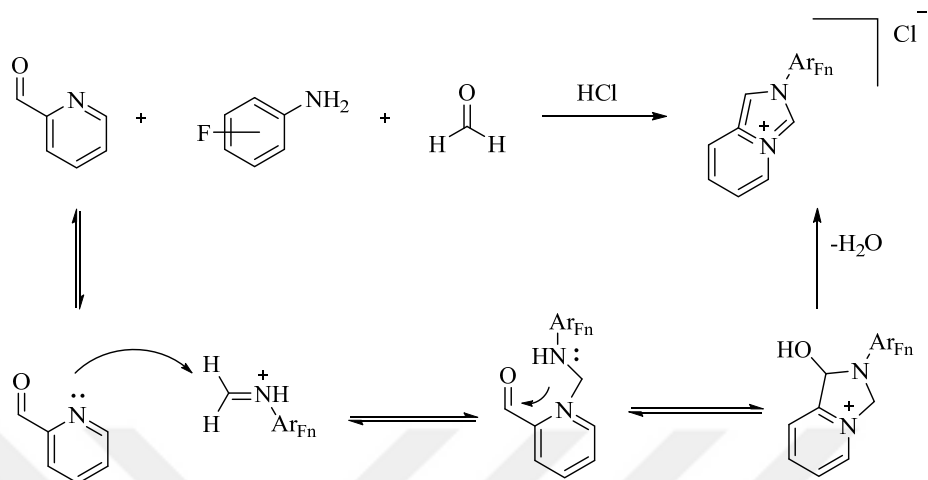
yüksek sıcaklıklar gerektirir. Bu yöntem, simetrik ve asimetrik azolyum tuzlarının sentezi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Serrano-Becerra ve ark., 2009; Alpers ve ark., 2017,2018; Lampl ve ark., 2019).

Diğer bir yöntem, anilin ve glioksaldan hazırlanan Schiff bazının asidik ortamda (HCl) formaldehit veya trietilortoformat ile halka kapama tepkimesi ile florlu diazolyum tuzları sentezlenmektedir (Şekil 1.6.). Özellikle bu yöntem *N*-arildiazolyum tuzlarının sentezi için faydalıdır (Vougioukalakis ve ark., 2007; Harding ve ark., 2012; Liu Z ve ark., 2019).



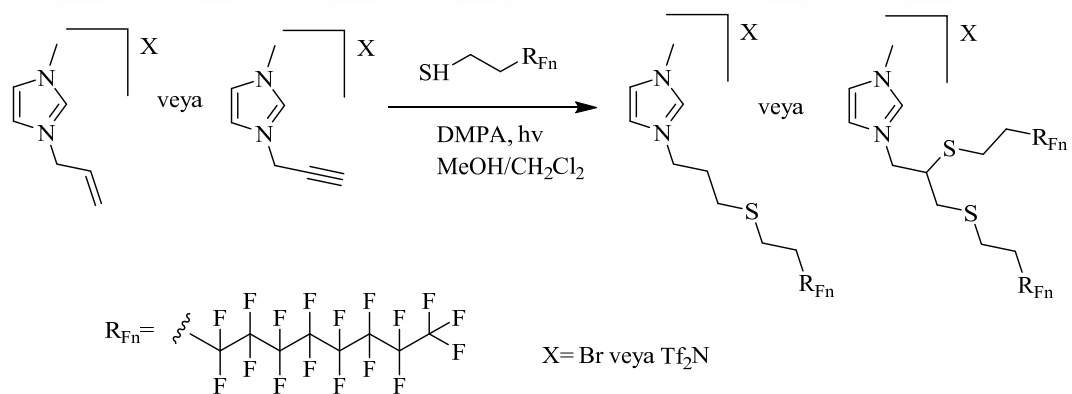
Şekil 1.6. Diarilazolyum tuzlarının sentezi.

Diazolyum tuzlarını sentezlemek için bir başka ilginç yöntem, Aron ve çalışma arkadaşları tarafından çalışılmıştır (Hutt ve ark., 2011). Üç bileşenli bir reaksiyonla imidazo[1,5a] piridinyum iyonlarını hazırlamışlardır (Şekil 1.7.).



Şekil 1.7. Üç bileşenli bir reaksiyonla imidazo[1,5a]piridinyum iyonlarının genel sentezi.

Son yıllarda Moore ve Ghiassi tarafından yapılan çalışmada, tiol-en/in kilik kimyası yoluyla floroalkil sübstitüentli imidazolyum tuzları sentezlenmiştir (**Şekil 1.8**) (Moore ve ark., 2019).

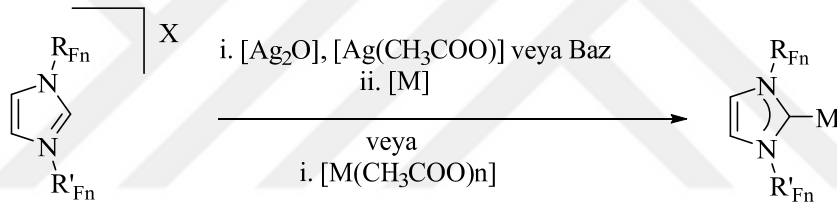


Şekil 1.8. Tiol-en/in klik kimyası yoluyla imidazolyumun işlevselleştirilmesi.

Bu prosedür ile kükürt atomlu florlu diazolyum tuzları elde etme stratejilerini genişletir. Flor atomlarının NHC omurgasına fonksiyonellenmesi biraz karmaşıktır ve daha fazla sentetik adımlar gerektirir.

1.3.2. Florlu NHC Komplekslerinin Sentezi

Florlu NHC-geçiş metal komplekslerin sentezi de diğer NHC-metal komplekslerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan yöntemlerle aynıdır (L Xu ve ark., 2000). Örneğin, florlanmış bir diazolyum tuzunun baz varlığında (NaOAc, KO^tBu, K₂CO₃), metal öncülü ile reaksiyonu karşılık gelen kompleksi oluşturmaktadır. Genellikle bu prosedür susuz çözücü içinde gerçekleşmektedir. Ayrıca, bazı durumlarda, bir bazik özelliğe sahip metal öncülün ([Pd(CH₃COO)₂], [Ag(CH₃COO)], [AgO₂]) kullanılması ile de NHC kompleksi sentezlenmektedir (McGrandle ve ark., 2005; Burling ve ark., 2006). Geleneksel bir prosedür olan transmetalasyon yöntemi ile de florlanmış NHC-M (Ru, Ir, Rh) kompleksleri sentezlenmektedir (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. NHC-florlu komplekslerin hazırlanması için stratejiler.

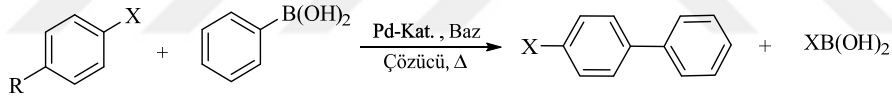
1.4. Metal-NHC Komplekslerin Uygulama Alanları

NHC ligandlarının geçiş metali kompleksleri uzun zamandır organometalik ve koordinasyon kimyasında büyük ilgi görmüştür. Çoğu çalışmada, NHC'ler belirli katalitik dönüşümlerdeki yüksek katalitik aktiviteleriyle öne çıkmaktadır. NHC geçiş metali komplekslerinin bu gelişmiş katalitik aktiviteleri, ligandın yüksek σ -verici ve düşük π -alıcı gibi benzersiz elektronik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, azot atomuna bağlı *N*-sübstütientlerini değiştirerek, M-NHC komplekslerin elektronik, sterik etkisi, katalitik aktivitesi ve seçiciliği ayarlanabilmektedir. Bu nedenle, M-NHC kompleksleri organometalik kimyada geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu bileşikler; C-C bağ oluşum reaksiyonları, olefin metatezi, siklopropanasyon, hidroilasyon, hidrojenasyon, hidroformilasyon,

arilasyon, furan sentezi, C-H aktivasyonu gibi birçok reaksiyonda etkin katalizör olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmalara ek olarak, NHC bileşiklerinin tıbbi uygulamaları da ilgi çekicidir (Özdemir ve ark., 2004,2010). Antimikrobiyal, antikanser, antitümör, antifungal ve enzim inhibisyonu gibi konularda bir çok çalışmalar yapılmıştır. (Ray ve ark., 2007; Selma Bal ve ark., 2021; Gök ve ark., 2022)

1.4.1. N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Katalitik Uygulamaları

Suzuki-Miyaura çapraz eşleşme reaksiyonu önemli C-C bağ oluşum reaksiyonlarından biridir. Bu tür çapraz eşleşme reaksiyonunda paladyum katalizörü kullanılmaktadır (Beller ve ark., 2010). Suzuki-Miyaura eşleşmesi; bazik ortamda paladyum tarafından katalize edilen aril halojenler ile çeşitli organoboron türevleri kullanarak bir aril türevlerini oluşturma reaksiyonudur (Şekil 1.10) (Bellina ve ark., 2004).



Şekil 1.10. Suzuki-Miyaura C-C eşleşme reaksiyonu

Son yıllarda Suzuki-Miyaura çapraz eşleşme reaksiyonunun etkileyici gelişiminin nedenlerinden iki temel sebep vardır: (i) Tepkime, basit koşullar altında çok çeşitli substratlar ve fonksiyonel gruplar ile çalışabilir olması ve (ii) organoboron türevi başlangıç maddelerinin kolayca temin edilebilir olması (Fihri ve ark., 2011). Bu parametrelerin basitliği, özellikle karmaşık ilaç moleküllerinin sentezi için birçok endüstriye hizmet eden ürünlerin elde edilmesinde çok faydalıdır. Ayrıca, düşük toksisitelere sahip olmaları, hava ve neme karşı dirençli olmaları ve kolay bulunabilirlikleri için, Suzuki-Miyaura reaksiyonu diğer eşleşme reaksiyonlarına göre üstün kılılmaktadır (D'Alterio ve ark., 2021).

1.4.2. Florlanmış N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Biyolojik Uygulamaları

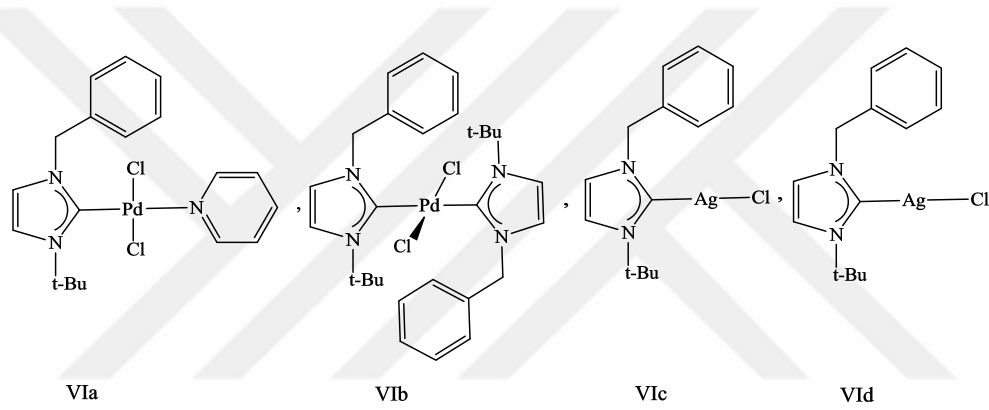
Dünya çapında her yıl yeni kanser hastalarının sayısı artmaktadır, 18 milyondan fazla yeni vaka üreten ve 9 milyon üzerinde ölüme yol açan ölüm sebeplerinden biridir. Ayrıca mevcut tedaviler pahalıdır, genellikle kullanılan ilaçlar ciddi yan etkiler oluşturur (Zeng ve ark., 2017; Meier-Menches ve ark., 2018). Örneğin, kemoterapi gören kanser hastaları platin bazlı cis-platin, karboplatin veya oksaliplatin gibi ilaçların sıklıkla kısırlık, alopesi, anemi, nefrotoksisite ve ototoksisite gibi yan etkilerden muzdarip olurlar. Bu eylem, kanserli ve sağlıklı hücreler üzerinde seçici olmayan apoptozu tetikler. Yeni metal ilaçların tasarımı genellikle uygun metal ve ligand kombinasyonu ile gerçekleşir. Bu nedenle, yeni potansiyel antikanser metalofarmasötiklerin geliştirilmesi için Ir, Rh, Os, Ru, Pd, Ag, Au gibi geçiş metalleri kullanılmıştır (Alex John ve ark., 2010; Gasser ve ark., 2012; Thota ve ark., 2018).

Metallerle kolaylıkla güçlü bağlar oluşturan ve fonksiyonelleştirilebilen ligandların kullanılması tercih edilmektedir. İlacın varlığının etkilenmeden korunması ve vücuttan atılması gibi prensipler, metal-ilacın işleyişi (taşıma, çözünürlük, stabilite) için temel özellikleri oluşturmaktadır. Bu manada, NHC ligandları ve kompleksleri ideal adaylardır (Oehninger ve ark., 2013; Hackenberg ve ark., 2014; Liu ve ark., 2016). NHC'lerin kolay koordine olabile yetenekleri ve havaya dirençli sağlam M-C bağları oluşturabilmeleri yeni organometalik topolojiler üretilmesinde fayda sağlamaktadır.

Flor atomlarının bir NHC kompleksine dahil edilmesiyle farmasötik açıdan faydalı olmasına ve yeni nesil antitümör ajanların elde edilmesine olanak tanır. Florlu NHC kompleksleri ve sitotoksik çalışmaları Ru, Ir, Rh, Pd, Pt, Ag ve Au'dan türetilen komplekslerin antikarsinojenik aktivitelerine odaklanır. Dolayısıyla, florlu NHC ligandları üretmek için daha basit ve kolay yolların oluşturulması tasarımdaki zorlukları aşmaya yardımcı olacak ve gelecek çeşitli komplekslerin sentezi metal ilaçların keşfi için bu alanda ışık tutacaktır.

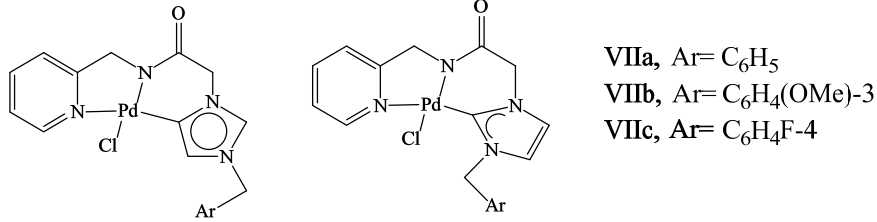
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Sriparna Ray ve arkadaşları 2007 yılında yayınlanmış oldukları bir çalışmada 1-benzil-3-tert-butylimidazol-2-iliden'in Pd, Au ve Ag komplekslerini sentezlemiş, karakterize etmiş ve biyolojik özelliklerini incelemişlerdir. Paladyum kompleksleri olan **VIa** ve **VIb** maddeleri güçlü antikanser aktivitesi sergilerken, altın (**VIc**) ve gümüş (**VIId**) kompleksleri ise önemli antimikrobiyal özellikler sergilemişlerdir. (Şekil 2.1.) (Ray ve ark., 2007).



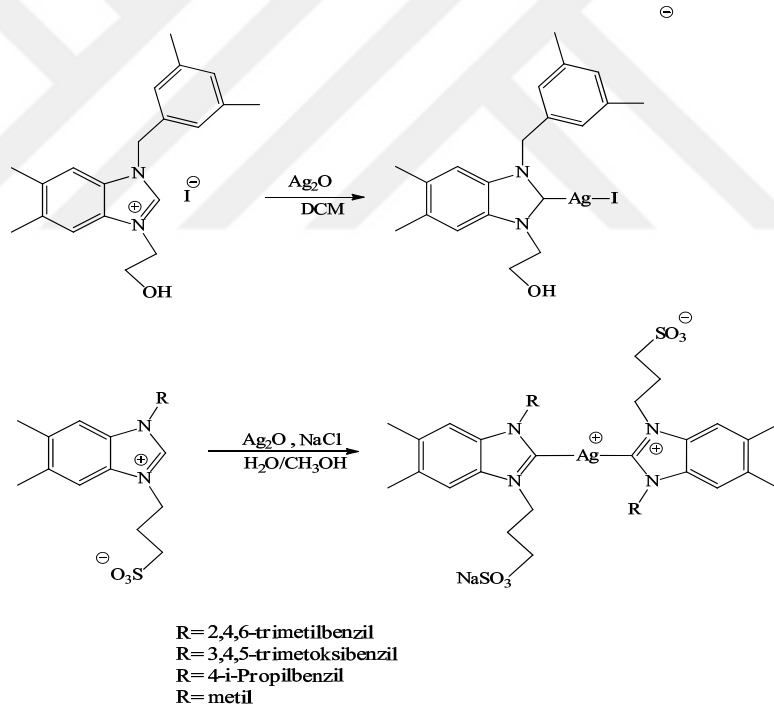
Şekil 2.1. **VIa-d** bileşiklerinin yapıları.

Jing Lee ve arkadaşları 2015 yılında 1-benzil-1H-imidazol ve 1-benzil-2-metil-1H-imidazol türevlerinin 2-kloro-*N*-(piridin-2-ilmetil)asetamid ile basit kuaternizasyon reaksiyonları sonucu yeni imidazolyum tuzları sentezlemişlerdir. Elde edilen bu imidazolyum tuzları kullanılarak iki izomerik NHC-paladyum(II) kompleksi sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (**VIIa-c**). Elde edilen paladyum komplekslerinin antikanser ilaç olarak potansiyeli araştırılmış ve çalışmalar sonucunda bu komplekslerin insan yumurtalık kanseri hücre hatlarına karşı umut verici inhibisyon aktivitesi sergilediği belirlenmiştir (Şekil 2.2.) (Lee ve ark., 2015).



Şekil 2.2. Potansiyel antikanser ilaçları.

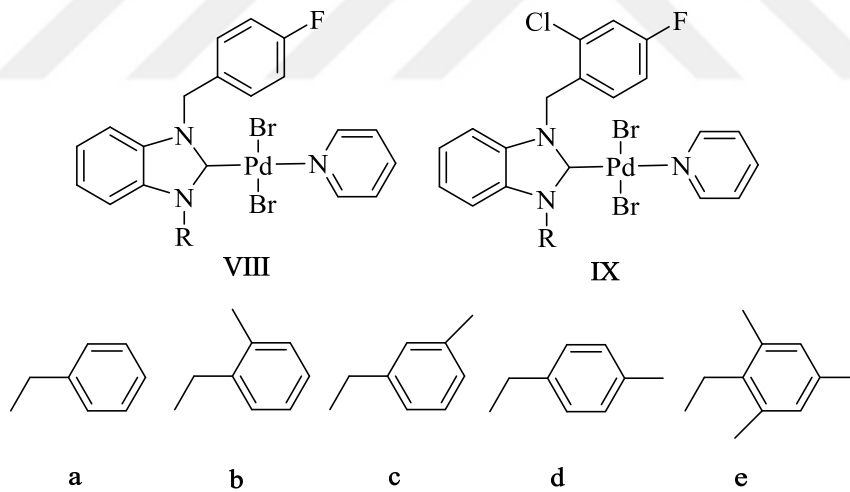
Yaşar ve arkadaşları 2018 yılında karben öncülleri olarak 5,6-dimetilbenzimidazolyum tuzlarını kullanılmış ve bu tuzlardan yola çıkarak Ag(I)-NHC komplekslerinin sentezlemiştir. Yapıları Şekil 2.3'te verilen gümüş komplekslerinin sitotoksik özellikleri detaylı olarak incelenmiştir (Yaşar ve ark., 2018).



Şekil 2.3. Ag(I)-NHC komplekslerinin sentezi.

Selma Bal ve arkadaşları 2021 yılında, Halo-benzil grubu olarak (4-florobenzil(VIIIa-e) ve 2-kloro-4-florobenzil(IXa-e) grubunu taşıyan yeni PEPPSI

tipi Pd(II) *N*-heterosiklik karben (NHC) komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu yeni kompleksler florobenzil / kloroflorobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları, PdCl₂ ve piridin kullanılarak sentezlenmiştir. Sentezlenen flor gruplu bu tuzların inhibisyon etkileri farklı enzimler için incelenmiş ve K_i değerleri, α-glikozidaz enzimi için 27.36 ± 5.06–124.88 ± 18.05 mM aralığında ve asetilkolinesteraz (AChE) enzimi için 0.78 ± 0.11–4.34 ± 1.02 mM aralığında bulunmuştur. Sentezlenen tuzların, Alzheimer hastalığının (AD) tedavisi için şu anda aktif kullanılan ilaç grubu içerisinde yer alan asetilkolinesteraz / kolinesteraz inhibitörü bileşikleri gibi davrandığı saptanmıştır. Ayrıca, α-glikosidaz enziminin inhibisyon etkileri şeker moleküllerinin parçalanmasını, kan dolaşımına salınmasını ve yavaşlatma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Ek olarak obezite ve diyabet tedavisinde terapötik faktörler olarak kullanılabileceği ispatlanmıştır (Şekil 2.4.) (Selma Bal ve ark., 2021).

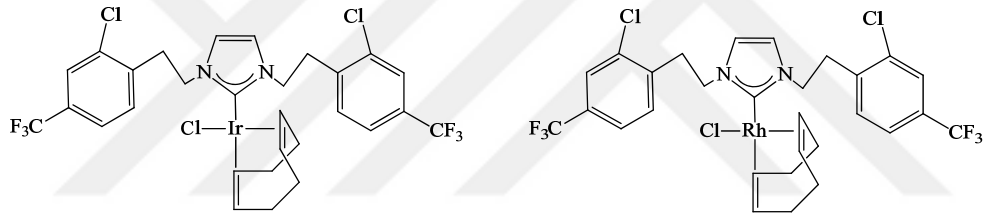


Şekil 2.4. PEPSI Pd(II)-NHC kompleksleri.

Rufino-Felipe E. ve arkadaşları 2020 yılında florlu *N*-heterosiklik karben geçiş metal komplekslerini sentezleyerek bu yapıların potansiyel etkilerini ve katalitik uygulamalarını incelemişlerdir. NHC karbenlerinin ve bunlara karşılık

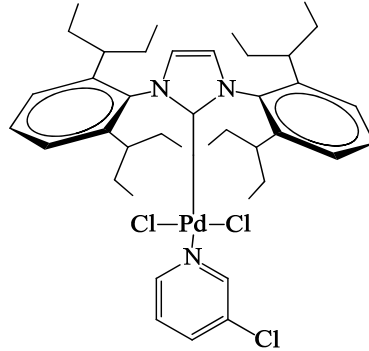
gelen komplekslerin özellikle katalizör olarak uygulamaları geniş çapta araştırılmamış ve önümüzdeki yıllarda yeni ve ilginç katalitik uygulamalar için kullanılabilecekleri öne sürülmüştür (Rufino-Felipe ve ark., 2020).

Rufino-Felipe E. ve arkadaşları 2021 yılında florlu-NHC geçiş metal komplekslerinin antikanser özelliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen komplekslere ait yapılar (Şekil 2.5.)’de verilmiştir. NHC yapısına flor veya florlu grupların dahil edilmesi ile birlikte, komplekslerin sitotoksik aktivitesinin arttığı ve bu yapıların antikanser metallo-ilaç üretiminde kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Ayrıca katalizör olarak kullanılan geçiş metallerinin (örn. Ir, Rh veya Pd) yeni antitümör ajanların geliştirilmesi için uygun metaller olduklarını savunmuşlardır (Şekil 2.5.) (Rufino-Felipe ve ark., 2021).



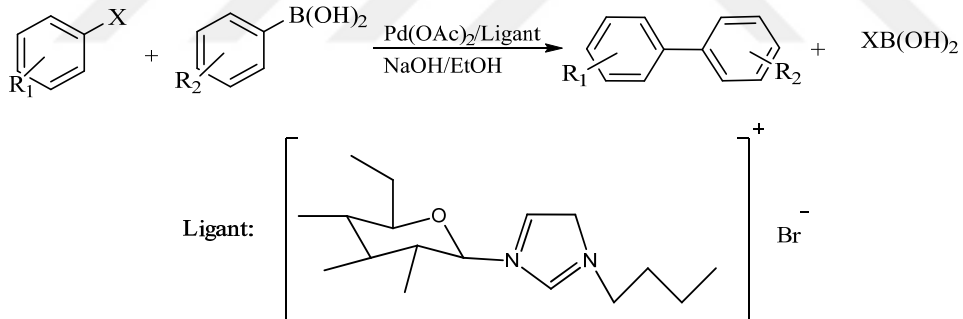
Şekil 2.5. Antikanser ajanları olarak kullanılan Ir(I) ve Rh(I) NHC kompleksleri.

Cory Valente ve arkadaşları 2012 yılında *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandlarının merkezi paladyum ile güçlü bir bağ oluşturduğu için fosfin ligandlarından daha iyi bir çapraz bağlama katalizör olduğunu ve hacimce büyük olan NHC ligandların oluşturduğu paladyum komplekslerinin Suzuki-Miyaura çapraz eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik başarısını göstererek, fosfin komplekslerine iyi birer alternatif olduklarını kanıtlamışlardır (Şekil 2.6.) (Valente ve ark., 2012).



Şekil 2.6. Pd-PEPPSI-Ipent.

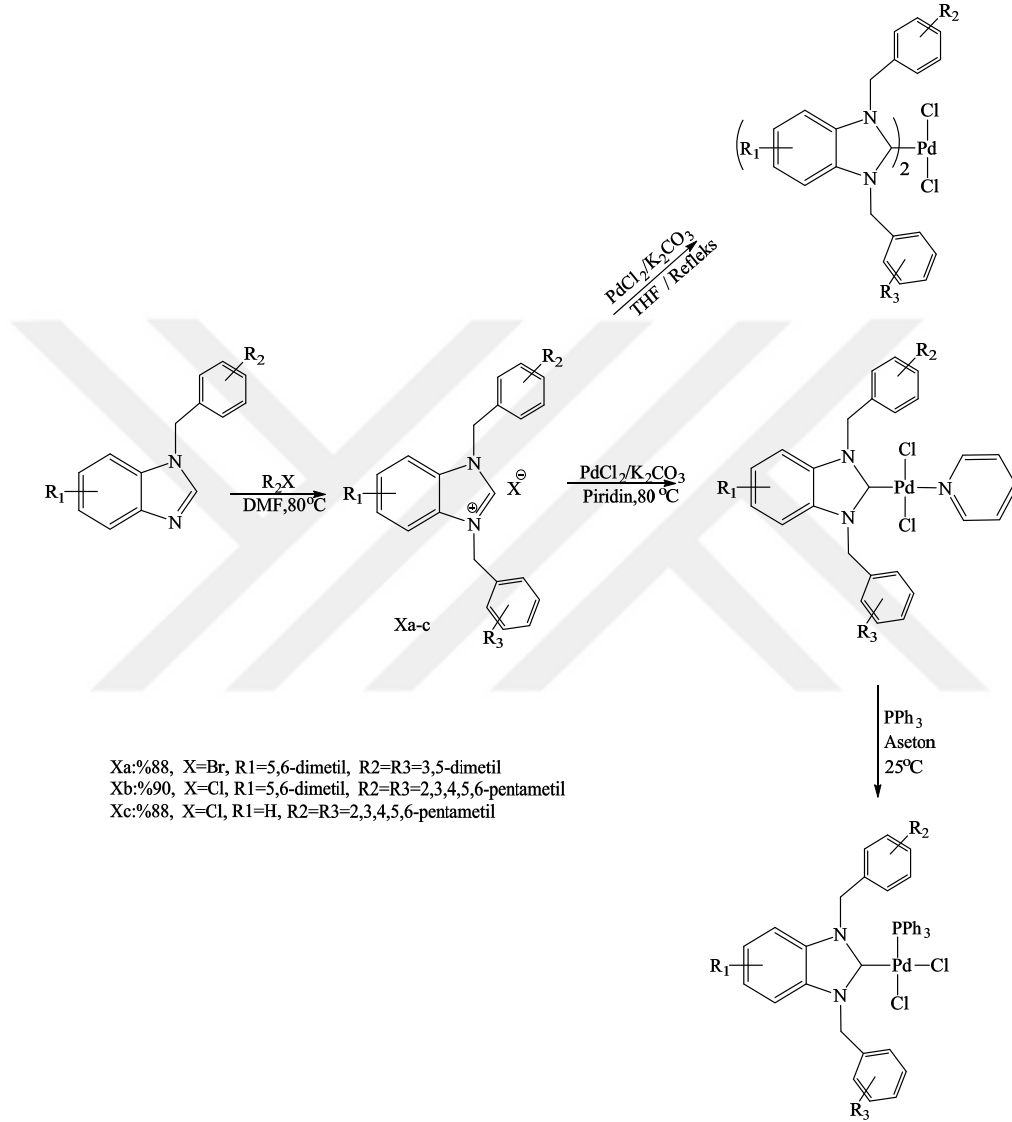
Zhou ve arkadaşları 2014 yılında kiral 1-(asetillenmiş glukopiranosil)-3-alkil-imidazolyum tuzlarını sentezlemişlerdir. Bu imidazolyum tuzlarının Pd-kompleksleri Suzuki-Miyaura reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmış ve aril halojenürler % 95-99 verimle bifenillere dönüşmüştür (**Şekil 2.7.**) (Zhou ve ark., 2014).



Şekil 2.7. Suzuki-Miyaura reaksiyonu.

Boubakri ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış olduğu bir çalışmada piridin ve fosfin ligandları içeren yeni Pd-NHC kompleks serileri sentezlenmiş, tümüyle karakterize edilmiş ve katalitik özellikleri test edilmiştir. Sentezlenen komplekslerin katalitik aktiviteleri; arilhalojenürler ve fenilasetilen ile fenilboronik

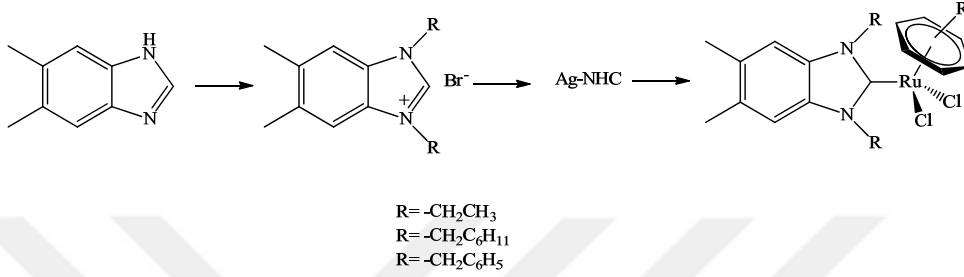
asit arasındaki Sonogashira ve Suzuki-Miyaura tepkimelerinde incelenmiştir (Şekil 2.8.) (Boubakri ve ark., 2017).



Şekil 2.8. Pd(II)-NHC komplekslerinin sentezi.

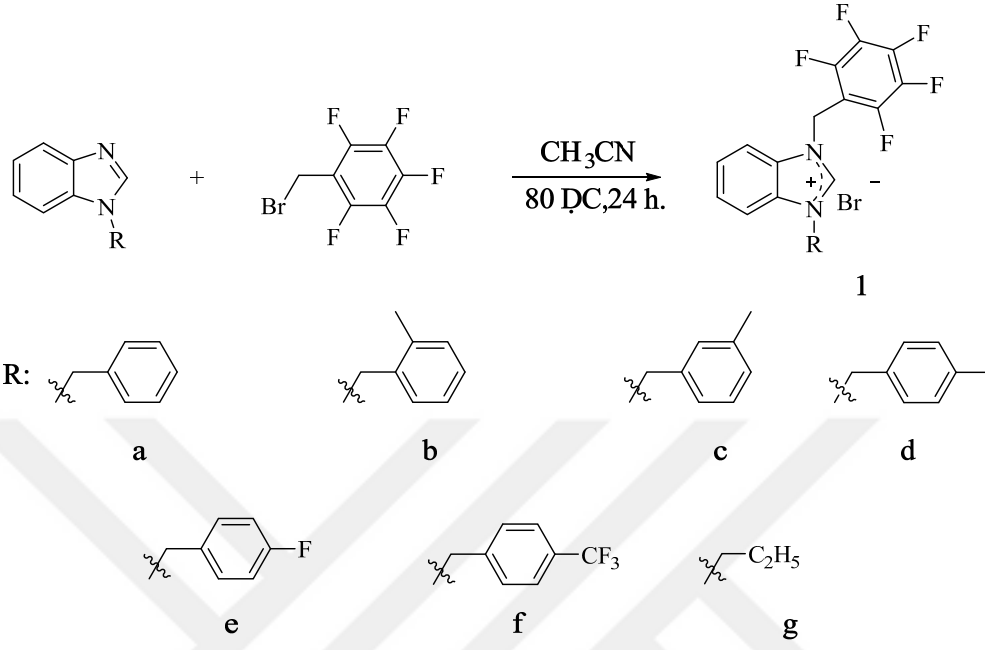
Balamurugan ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınlanmış bir çalışmada, Ag-NHC komplekslerinin transmetalasyonu ile altı yeni Ru-NHC kompleksi sentezlenmiş, karakterize edilmiş ve katalitik özellikleri incelenmiştir.

Ru(II)-NHC kompleksleri ketonların α -alkilasyonu için katalizör olarak kullanılmış ve biyoaktif kinolin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.9) (Balamurugan ve ark., 2019).



Şekil 2.9. Ru(II)-NHC komplekslerinin sentezi.

Gök ve arkadaşlarının 2022 yılında pentaflorobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları (**1a-g**) sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu yeni tuzları karakterize edilmiş ve inhibisyon etkileri asetilkolinesteraz enzimi (AChE) ve karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA'lar) için incelenmiştir. K_i değerleri, AChE için $7.20 \pm 1.31 - 28.26 \pm 5.72$ mM aralığında, hCA I için $10.25 \pm 0.93 - 40.93 \pm 3.89$ mM aralığında ve hCA II için $3.33 \pm 0.15 - 58.22 \pm 6.99$ mM aralığında bulunmuştur. Sentezlenen tuzların, Alzheimer hastalığı (AD) gibi nörolojik bozuklukların tedavisi için umut verici inhibisyon aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir. (Şekil 2.10) (Gök ve ark., 2022).



Şekil 2.10. Pentaflorobenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının sentezi.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

Çalışmalarımızın büyük bir kısmında sentezlenen maddelerin açık havada kolay oksitlenmesinden dolayı kapalı ve özel sistemler kullanılmıştır. Bu amaçla tez kapsamında sentezlenmek istenen maddelerin sentez aşamaları Schlenk düzeneği kullanılarak inert atmosfer altında gerçekleştirilmiştir. Cam malzemeler; kullanılmadan önce vakum altında ısıtılıp, argon atmosferinde soğutularak nem ve oksijenden uzaklaştırılmış ve kullanıma hazır hale getirilmiştir. Kullanılan çözücülerin çoğu ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemlere göre inert atmosfer altında uygun şartlarda kurutularak, destile ve degaze edilerek kullanılmıştır.

Çalışmalarımız kapsamında tepkimelerde kullandığımız reaktiflerin bazıları laboratuarda sentezlendi. Bazıları ticari olarak Sigma Aldrich, Merck, Fluka, TCI America, Inc., ABCR ve Alfa Aesar firmalarından satın alınmıştır. Kullanılan gazlar ise LİNDE firmasından temin edilmiştir.

Kullanılan tüm kimyasalların temin edildiği markalar ve kullanım amaçları aşağıda özetlenmiştir.

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

- **Dietileter** (Sigma) kullanılmadan önce sodyum ve benzofenon varlığında destile edilmiştir, sentezlenen karben ligandları ve komplekslerin saflaştırma işlemlerinde kullanılmıştır.
- **Hekzan** (Sigma) ligandların ve metal komplekslerin saflaştırma işlemlerinde kullanılmıştır.
- **Pentan** (Sigma) ligandların ve metal komplekslerin saflaştırma işlemlerinde kullanılmıştır.

- **Etanol** (Sigma) kullanılmadan önce molecular sieve (4Å) varlığında destile edilmiştir, ligandların sentezinde kullanılmıştır.
- **Asetonitril** (Sigma) ligandların sentezinde çözücü olarak kullanılmıştır.
- **Piridin** (Sigma) NHC-paladyum komplekslerin sentezinde kullanılmıştır.
- **Kloroform** (Sigma) trifenilfosfin-paladyum(II) komplekslerin sentezi sırasında çözücü olarak kullanılmıştır.
- **Magnezyum sülfat (susuz)** (Sigma) organik fazların kurutulması amacıyla kullanılmıştır.
- **o-fenilendiamin** (Sigma) benzimidazol sentezi sırasında kullanılmıştır.
- **Formik asit** (Sigma) benzimidazol sentezi sırasında kullanılmıştır.
- **Trifenilfosfin**, (Sigma) trifenilfosfin-paladyum(II) komplekslerin sentezi sırasında kullanılmıştır.
- **Paladyum(II) klorür** (ABCR) paladyum komplekslerin sentezinde kullanılmıştır.
- **4-(Triflorometoksi)benzil bromür %98** (ABCR) karben ligandlarının sentezinde kullanılmıştır.
- **4-(Triflorometil)benzil bromür %98** (TCI America, Inc.) karben ligandlarının sentezinde kullanılmıştır.
- **Benzil klorür %99** (sigma) karben ligandlarının sentezinde kullanılmıştır.
- **2-metilbenzil klorür** (Merck) karben ligandlarının sentezinde kullanılmıştır.
- **3-metilbenzil bromür** (Merck) karben ligandlarının sentezinde kullanılmıştır.
- **4-metilbenzil bromür** (Merck) karben ligandlarının sentezinde kullanılmıştır.
- **Aktif karbon** (Merck) benzimidazol sentezinde kullanılmıştır.

- **Potasyum hidroksit** (Sigma) *N*-alkilbenzimidazol sentezi sırasında bazik ortam sağlamak amacı ile kullanılmıştır.
- **Potasyum karbonat** (Fluka) paladyum komplekslerin sentezi sırasında bazik ortam sağlamak amacı ile kullanılmıştır.
- **Potasyum bromür** (Merck) paladyum komplekslerin sentezinde kullanılmıştır.
- **Asetilkolinesteraz (AChE)** (Sigma-Aldrich) enzim inhibisyon aktivitesinin incelenmesinde kullanılmıştır.
- **Moleküler sieve (Type 4A)** (Fluka) kullanılmadan önce 300°C’ de 4 saat süreyle aktive edilmiş ve çözücülerin kurutulmasında kullanılmıştır.
- **Silikajel (230-400 mesh)** (Aldrich) kolon kromatografisi işlemleri sırasında sabit faz olarak kullanılmıştır.
- **Argon** (Linde) inert gaz atmosferi yaratmak amacı ile kullanılmıştır.
- **Azot** (Linde) inert gaz atmosferi yaratmak amacı ile kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapılarını aydınlatmak için çeşitli spektroskopik cihazlar kullanılmıştır. Karbon (^{13}C) ve proton (^1H) NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında CDCl_3 ve DMSO-d_6 çözücülerini kullanarak Bruker Avance III 400 MHz spektroskopisinde alınmıştır. FT-IR spektrumları 400-4000 cm^{-1} aralığında Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrometresi kullanılarak alınmıştır. Erime noktaları, STUART SMP20 erime noktası tayin cihazı ile belirlenmiştir.

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

toplanmıştır. Veri azaltma ve analitik soğurma düzeltmesi CrysAlisPro programı ile gerçekleştirilmiştir. OLEX2'i kullanarak yapı SHELXT ile doğrudan yöntemlerle çözülmüş ve SHELXL'deki F2 üzerinde tam matris en küçük karelerle rafine edilmiştir. Anizotropik termal parametreler hidrojen olmayan tüm atomlara uygulanmıştır.

3.2. Metod

Bu tez çalışması, 4-triflorometoksibenzil sübstitüentli NHC ligandları ve Pd-NHC komplekslerinin sentezini içermektedir.

Bu çalışma beş aşamada gerçekleştirilmiştir.

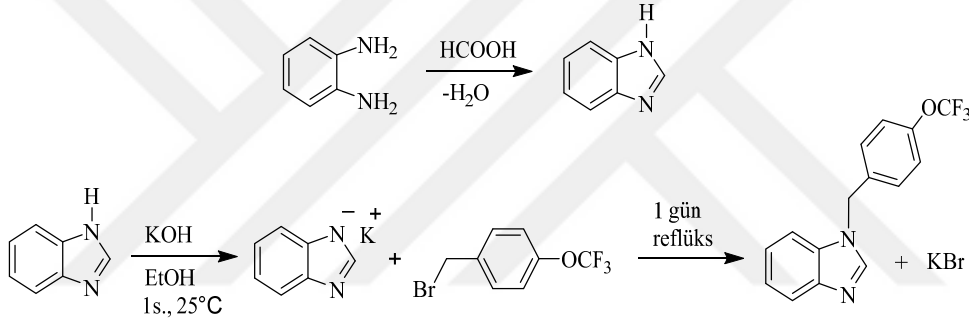
- ❖ *N*-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolün sentezi,
- ❖ Triflorometoksibenzil grubu içeren NHC ligandlarının (**1a-f**) sentezi,
- ❖ Triflorometoksibenzil grubu içeren NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin (**2a-f**) sentezi,
- ❖ Triflorometoksibenzil grubu içeren NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (**3a-f**) sentezi,
- ❖ Triflorometoksibenzil grubu içeren NHC ligandlarının (**1a-f**) ve NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (**3a-f**) enzim inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi.

3.2.1. *N*-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolün Sentezi

o-fenilendiamin (25 g, 231 mmol), formik asit (20 mL 530mmol) ve 2 mL su bir balona konularak 2 saat su banyosunda reflüks edildi. Sonra karışım 1 L'lik bir behere alındı. 0.5 N NaOH çözeltisi hazırlandı. Beherdeki karışım, NaOH çözeltisi ile nötröle edildi. Açık krem-sarı renkte bir çökelek oluştu. Bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Oluşan çökeltiyi süzülüp buzlu su ile birkaç kez yıkandı. Temizlenen çökelek sıcak su içerisinde çözüldü. Çözeltiye aktif kömür eklenerek 30

dk karıştırıldı. Karışım sıcakken süzüldü. Süzüntü kristallenmeye bırakıldı. Beyaz renkte benzimidazol kristalleri elde edildi. (E.N.: 175-176 °C)

20 mL etil alkol içerisinde benzimidazol (5 g. 42.3 mmol) çözüldü. Stokiyometrik hesaplarla KOH (2.37 g. 42.3 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Sonra 4-(triflorometoksi)benzil bromür (6.77 mL 42.3 mmol) ilave edilerek 1 gün reflüks edildi. Karışım soğutulup süzüldü. Süzgeçteki katı (KBr tuzu) soğuk etanol ile yıkandı. Süzüntüdeki etil alkolün fazlası uçuruldu. Sonra sıcak su ile yıkanarak dekante edildi. Kalan kısım katılaştırılarak *N*-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol elde edildi (Şekil 3.1). (Verim: % 69.1), (E.N.: 72-73 °C)



Şekil 3.1. *N*-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol sentezi.

Renk: Beyaz Toz, **M_A:** 292,126 g.mol⁻¹

FTIR: 1148.2 cm⁻¹ (U_{C-F}), 1617 cm⁻¹ (U_{C-N}), 738.66 cm⁻¹ (U_{Orto Sübs.}) (**Ek 1**). ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-H₆) δ 7.60 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.87 – 6.65 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 4.71 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H) (**Ek 2**). ¹³C NMR

(101 MHz, DMSO-H₆) δ 148.24 (s), 144.75 (s), 144.07 (s), 137.00 (s), 134.05 (s), 129.79 (s), 123.01 (s), 121.80 (s), 120.06 (s), 111.12 (s), 47.24 (s) (**Ek 3**).

Elemental analiz: C₁₅H₁₁F₃N₂O için; Hesaplanan: C: 61.65; H: 3.79; N: 9.59.

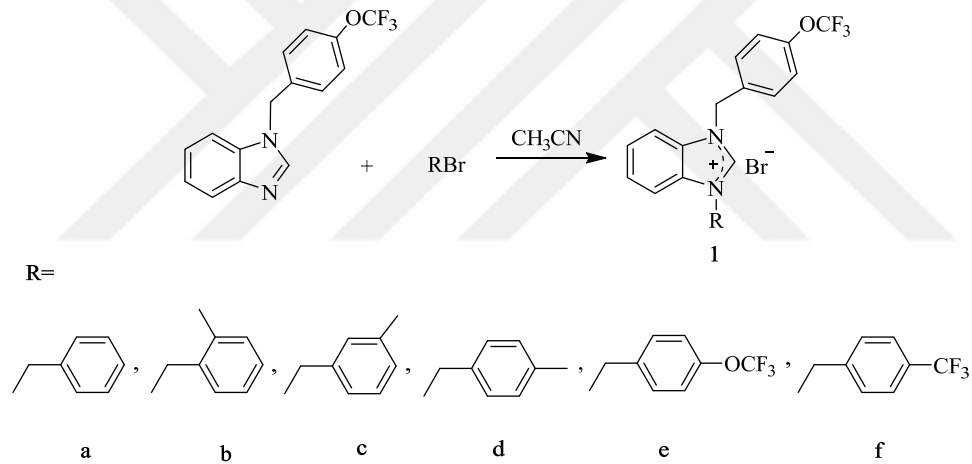
Bulunan: C: 61.62; H: 3.77; N: 9.56.

3.2.2. Triflorometoksibenzil Grubu İçeren NHC Ligandlarının (1a-f) Sentezi

Triflorometoksibenzil grup içeren NHC ligandları (1a-f) kuarternizasyon yöntemi ile sentezlenmiştir (Şekil 3.2).

Genel Yöntem:

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol (0.5 g, 1.7 mmol) ve alkil bromür (1.7 mmol) kurutulmuş asetonitril (5 mL) içerisine eklenip yağ banyosunda 70-80 °C'de 1 gün karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı. Sonra üzerine kurutulmuş dietil eter ilave edilip çöken beyaz katı süzüldü. Ham ürün etanol:dietil eter karışımı ile kristallendirildi.



Şekil 3.2. NHC ligandların (1a-f) sentezi.

3.2.2.1. 1-benzil-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1a):

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol (0.5 g, 1.7 mmol) ve benzil bromür (0.2 mL, 1.7 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 70), (E.N.: 211-213 °C), **Renk:** Beyaz Toz

FTIR: 1168 cm⁻¹ (U_{C-F}), 1560 cm⁻¹ (U_{C-N}), 755.28 cm⁻¹ (U_{Orto Sübs.}) (**Ek 4**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K), δ (ppm): 5.78 (s, 2H, -NCH₂C₆H₅); 5.91 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.14 ve 7.59 (d, d, 4H, J: 8.1 ve 8.5 Hz,

–NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.28–7.53 (m, 9H, Ar–H); 11.89 (s, 1H, 2-CH) (Ek 5). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K), δ (ppm): 50.7 (NCH₂C₆H₅); 51.8 (NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 113.6, 113.9, 121.7, 127.3, 128.3, 130.2, 131.3 ve 132.3 (Ar–C); 129.4 (OCF₃); 143.5 (2-C); 149.8 (Ar–C–OCF₃) (Ek 6). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 298 K), δ (ppm): –57.84 (Ar–OCF₃) (Ek 7). Elemental analiz: C₂₂H₁₈BrF₃N₂O için; Hesaplanan: C: 57.03; H: 3.92; N: 6.05. Bulunan: C: 57.07; H: 3.89; N: 6.02.

3.2.2.2. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1b):

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol (0.5 g, 1.7 mmol) ve 2-metilbenzil bromür (0.22 mL, 1.7 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 82), (E.N.: 200-202 °C), Renk: Beyaz Toz.

FTIR: 1165.9 cm^{–1} (U_{C-F}), 1562 cm^{–1} (U_{C-N}), 763.7 cm^{–1} (U_{Orto} Sübs.) (Ek 8). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K), δ (ppm): 2.34 (s, 3H, –NCH₂C₆H₄(CH₃)); 5.79 (s, 2H, –NCH₂C₆H₄(CH₃)); 5.93 (s, 2H, –NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.12 and 7.60 (d, d, 4H, J: 8.6 and 8.5 Hz, –NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.16–7.56 (m, 8H, Ar–H); 11.71 (s, 1H, 2-CH) (Ek 9). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K), δ (ppm): 19.6 (NCH₂C₆H₄(CH₃)); 50.2 (NCH₂C₆H₄(CH₃)); 50.6 (NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 113.6, 113.9, 121.7, 127.0, 127.4, 128.5, 130.2, 131.4, 131.5 ve 136.5 (Ar–C); 129.6 (OCF₃); 143.8 (2-C); 149.8 (Ar–C–OCF₃) (Ek 10). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 298 K), δ (ppm): –56.86 (Ar–OCF₃) (Ek 11). Elemental analiz: C₂₃H₂₀BrF₃N₂O için; Hesaplanan: C: 57.88; H: 4.22; N: 5.87. Bulunan: C: 57.91; H: 4.20; N: 5.84.

3.2.2.3. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1c):

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol (0.5 g, 1.7 mmol) ve 3-metilbenzil bromür (0.22 mL, 1.7 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 66), (E.N.: 198-200 °C), Renk: Beyaz Toz.

FTIR: 1172 cm⁻¹ (U_{C-F}), 1558 cm⁻¹ (U_{C-N}), 757.39 cm⁻¹ (U_{meta} Sübs.) (**Ek 12**). **¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K),** δ (ppm): 2.37 (s, 3H, -NCH₂C₆H₄(CH₃)); 5.82 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄(CH₃)); 5.92 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.52 and 7.76 (d, d, 4H, J: 8.2 and 8.7 Hz, -NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.27–8.08 (m, 8H, Ar-H); 10.16 (s, 1H, 2-CH) (**Ek 13**). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 298 K),** δ (ppm): 21.4 (NCH₂C₆H₄(CH₃)); 49.6 (NCH₂C₆H₄(CH₃)); 50.5 (NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 114.4, 114.6, 125.9, 127.4, 129.3, 129.9, 131.0, 131.5, 131.6, 133.9, 134.3 ve 138.8 (Ar-C); 129.4 (OCF₃); 143.3 (2-C); 148.9 (Ar-C-OCF₃) (**Ek 14**). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 298 K),** δ (ppm): -56.81 (Ar-OCF₃) (**Ek 15**). **Elemental analiz:** C₂₃H₂₀BrF₃N₂O için; Hesaplanan: C: 57.88; H: 4.22; N: 5.87. Bulunan: C: 57.86; H: 4.24; N: 5.90.

3.2.2.4. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1d):

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol (0.5 g, 1.7 mmol) ve 4-metilbenzil bromür (0.22 mL, 1.7 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 78), (E.N.: 230-232 °C), **Renk:** Beyaz Toz.

FTIR: 1162 cm⁻¹ (U_{C-F}), 1560 cm⁻¹ (U_{C-N}), 759.5 cm⁻¹ (U_{Para} Sübs.) (**Ek 16**). **¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K),** δ (ppm): 2.30 (s, 3H, -NCH₂C₆H₄(CH₃)); 5.76 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄(CH₃)); 5.86 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.25 and 7.70 (d, d, 4H, J: 7.9 and 8.2 Hz, -NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.44–8.02 (m, 8H, Ar-H); 10.12 (s, 1H, 2-CH) (**Ek 17**). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 298 K),** δ (ppm): 21.2 (NCH₂C₆H₄(CH₃)); 49.6 (NCH₂C₆H₄(CH₃)); 50.4 (NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 114.5, 114.6, 122.3, 127.4, 130.0, 131.0, 131.3, 131.5 ve 138.7 (Ar-C); 128.9 (OCF₃); 143.2 (2-C); 148.9 (Ar-C-OCF₃) (**Ek 18**). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 298 K),** δ (ppm): -56.80 (Ar-OCF₃) (**Ek 19**). **Elemental analiz:** C₂₃H₂₀BrF₃N₂O için; Hesaplanan: C: 57.88; H: 4.22; N: 5.87. Bulunan: C: 57.91; H: 4.24; N: 5.85.

3.2.2.5. 1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1e):

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol (0.5 g, 1.7 mmol) ve 4-triflorometoksi-benzil bromür (0.27 mL, 1.7 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 81), (E.N.: 219-220 °C), **Renk:** Beyaz Toz.

FTIR: 1161.7 cm⁻¹ (U_{C-F}), 1555 cm⁻¹ (U_{C-N}), 748.96 cm⁻¹ (U_{Para Sübs.}) (**Ek 20**). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K),** δ (ppm): 5.97 (s, 4H, -NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.19 and 7.67 (d, d, 8H, J: 8.2 and 8.5 Hz, -NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.50–7.59 (m, 4H, Ar-H); 11.88 (s, 1H, 2-CH) (**Ek 21**). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K),** δ (ppm): 50.9 (NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 113.7, 119.0, 121.6, 127.3, 130.2, 131.2 ve 131.3 (Ar-C); 130.4 (OCF₃); 143.7 (2-C); 149.7 (Ar-C-OCF₃) (**Ek 22**). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 298 K),** δ (ppm): -57.88 (Ar-OCF₃) (**Ek 23**). **Elemental analiz:** C₂₃H₁₇BrF₆N₂O₂ için; Hesaplanan: C: 50.48; H: 3.13; N: 5.12. Bulunan: C: 50.51; H: 3.11; N: 5.09.

3.2.2.6. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometilbenzil)benzimidazolyum bromür (1f):

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol (0.5 g, 1.7 mmol) ve 4-triflorometilbenzil bromür (0.26 mL, 1.7 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 87), (E.N.: 200-202 °C), **Renk:** Beyaz Toz.

FTIR: 1124 cm⁻¹ (U_{C-F}), 1562 cm⁻¹ (U_{C-N}), 753.17 cm⁻¹ (U_{Para Sübs.}) (**Ek 24**). **¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K),** δ (ppm): 5.88 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄(CF₃)); 5.95 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.46 and 7.72 (d, d, 4H, J: 8.1 and 8.7 Hz, -NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 7.66–8.04 (m, 8H, Ar-H); 10.15 (s, 1H, 2-CH) (**Ek 25**). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 298 K),** δ (ppm): 49.7 (NCH₂C₆H₄(CH₃)); 49.9 (NCH₂C₆H₄(OCF₃)); 114.5, 119.2, 121.7, 122.0, 126.3, 126.4, 131.1, 131.6, 133.8, ve 139.1 (Ar-C); 127.4 (CF₃); 129.6 (OCF₃); 143.7 (2-C); 148.9 (Ar-C-OCF₃) (**Ek 26**). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 298 K),** δ (ppm): -56.81 (Ar-OCF₃). -61.11

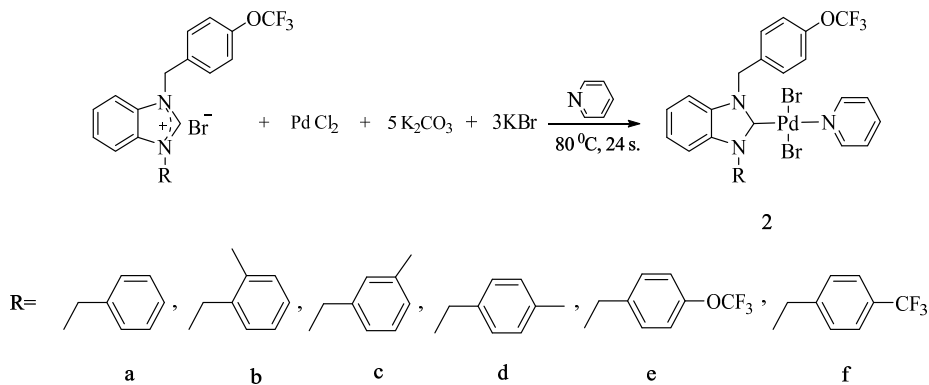
(Ar-CF₃) (**Ek 27**). **Elemental analiz:** C₂₃H₁₇BrF₆N₂O için; Hesaplanan: C: 52.00; H: 3.23; N: 5.27. Bulunan: C: 52.04; H: 3.20; N: 5.29.

3.2.3. Triflorometoksibenzil grup içeren NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin (2a-f) sentezi:

Triflorometoksibenzil fonksiyonel grubu içeren NHC-Pd(II)-piridin kompleksleri (**2a-f**), karben ligandları (**1a-f**), K₂CO₃, KBr ve PdCl₂'nün tepkimesinden sentezlenmiştir (**Şekil 3.3**).

Genel Yöntem:

1-(4-triflorometoksibenzil)-3-alkilbenzimidazolyum bromür (0.45 mmol), paladyum klorür (0.45 mmol), potasyum karbonat (2.25 mmol) ve potasyum bromür (1.35 mmol) piridin (5 mL) içerisine eklenip yağ banyosunda 70-80 °C 'de 1 gün karıştırıldı. Bu süre sonunda, piridin fazlası vakum altında damıtıldı. Reaksiyon karışımına diklormetan ilave edilerek silika jel üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklormetan/*n*-pentan karışımında kristallendirildi.



Şekil 3.3. NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin (**2a-f**) sentezi.

3.2.3.1. Dibromo[1-benzil-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2a):

1-(4-triflorometoksibenzil)-3-benzilbenzimidazolyum bromür (0.20g, 0.43mmol), paladyum klorür (0.08g, 0.43mmol), potasyum karbonat (0.30g, 2,15mmol) ve potasyum bromür (0.16g, 1.29mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 79.3), (E.N.: 219-220 °C)

FTIR: 1154 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1606 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (**Ek 28**). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 8.95 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 12.7, 7.6$ Hz, 4H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 4H), 6.15 (s, 4H) (**Ek 29**). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 164.87 (s), 152.64 (s), 149.86 (s), 138.03 (s), 134.79 (s), 134.58 (s), 133.59 (s), 129.61 (s), 128.92 (s), 128.22 (d, $J = 14.6$ Hz), 124.61 (s), 123.75 (s), 123.33 (d, $J = 3.4$ Hz), 121.32 (s), 111.68 (s), 111.22 (s), 77.28 (d, $J = 11.5$ Hz), 77.02 (s), 76.70 (s), 53.81 (s), 52.84 (s) (**Ek 30**). **^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3)** δ -57.79 (s) (**Ek 31**).

3.2.3.2. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2b):

1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.20g, 0.42mmol), paladyum klorür (0.07g, 0.42 mmol), potasyum karbonat (0.29g, 2.1mmol) ve potasyum bromür (0.15g, 1.26mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 83.3), (E.N.: 216-219 °C)

FTIR: 1157 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1606 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (**Ek 32**). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 8.89 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.12 – 6.93 (m, 5H), 6.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 32.8$ Hz, 4H), 2.45 (s, 3H) (**Ek 33**). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 165.03 (s), 152.63 (s), 149.09 (s), 138.02 (s), 135.64 (s), 134.94 (s), 134.37 (s), 133.63 (s), 132.66 (s), 130.55 (s), 129.59 (s), 128.49 (s), 128.11 (s), 126.51 (s), 124.58 (s), 123.40 (d, $J = 7.7$ Hz), 121.72 (s), 121.35 (s), 111.36 (d, $J =$

13.1 Hz), 77.32 (d, $J = 11.4$ Hz), 77.06 (s), 76.74 (s), 52.94 (s), 50.89 (s), 19.93 (s) (Ek 34). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -57.79 (s) (Ek 35).

3.2.3.3. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2c):

1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.25g, 0.52mmol), paladyum klorür (0.09g, 0.52mmol), potasyum karbonat (0.37g, 2.6mmol) ve potasyum bromür (0.19g, 1.56mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 63.4), (E.N.: 231-236 °C)

FTIR: 1157 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1606 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (Ek 36). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 4H), 7.08 – 6.96 (m, 5H), 6.12 (d, $J = 21.6$ Hz, 4H), 2.27 (s, 3H) (Ek 37). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.69 (s), 152.64 (s), 149.07 (s), 138.73 (s), 138.06 (s), 135.07 – 134.39 (m), 133.64 (s), 129.61 (s), 129.08 (s), 128.80 (d, $J = 10.0$ Hz), 125.17 (s), 124.63 (s), 123.34 (d, $J = 5.6$ Hz), 121.72 (s), 121.36 (s), 119.16 (s), 111.70 (s), 111.22 (s), 53.72 (s), 52.84 (s), 29.73 (s), 21.43 (s) (Ek 38).

3.2.3.4. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2d):

1-(4-(triflorometoksi)benzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.25g, 0.52mmol), paladyum klorür (0.09g, 0.52mmol), potasyum karbonat (0.37g, 2.6mmol) ve potasyum bromür (0.19g, 1.56 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 88.7), (E.N.: 193-195 °C)

FTIR: 1157 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1606 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (Ek 39). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (dd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 17.1, 8.0$ Hz, 4H), 7.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 4H), 6.13 (d, $J = 12.4$ Hz, 4H), 2.26 (s, 3H) (Ek 40). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.57 (s), 152.63 (s), 149.08 (s), 138.05 (d, $J = 2.4$ Hz),

134.76 (s), 134.56 (s), 133.63 (s), 131.71 (s), 129.60 (s), 128.05 (s), 125.06 (s), 124.64 (s), 123.31 (d, $J = 4.2$ Hz), 121.35 (s), 111.79 (s), 111.20 (s), 53.64 (s), 52.81 (s), 21.25 (s) (**Ek 41**).

3.2.3.5. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2e):

1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (0.20g, 0.37mmol), paladyum klorür (0.06g, 0.37mmol), potasyum karbonat (0.26g, 1.83mmol) ve potasyum bromür (0.13g, 1.10mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 78.4), (E.N.: 224-225 °C)

FTIR: 1152 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1606 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (**Ek 42**). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 8.93 (dd, $J = 6.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.27 (dd, $J = 7.5, 6.5$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.07 – 6.96 (m, 5H), 6.14 (s, 4H) (**Ek 43**). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 165.23 (s), 152.62 (s), 149.15 (s), 138.12 (s), 134.58 (s), 133.92 (s), 133.45 (s), 129.62 (s), 129.03 (s), 124.66 (s), 123.55 (s), 121.71 (s), 121.35 (s), 121.14 (s), 119.15 (s), 111.38 (s), 111.11 (s), 52.88 (s), 51.76 (s), 41.02 (s) (**Ek 44**). **^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3)** δ -57.80 (s) (**Ek 45**).

3.2.3.6. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2f):

1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometil) benzimidazolyum bromür (0.25g, 0.47mmol), paladyum klorür (0.08g, 0.47mmol), potasyum karbonat (0.33g, 2.4mmol) ve potasyum bromür (0.17g, 1.41mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 76), (E.N.: 150-151 °C)

FTIR: 1325 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$, $-\text{CF}_3$), 1606 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (**Ek 46**). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 8.92 (dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.69 (tt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 6H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.26 (dd, $J = 7.6, 6.5$ Hz, 2H), 7.08 – 6.93 (m, 5H), 6.18 (d, $J = 20.1$ Hz, 4H) (**Ek 47**). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 165.47 (s),

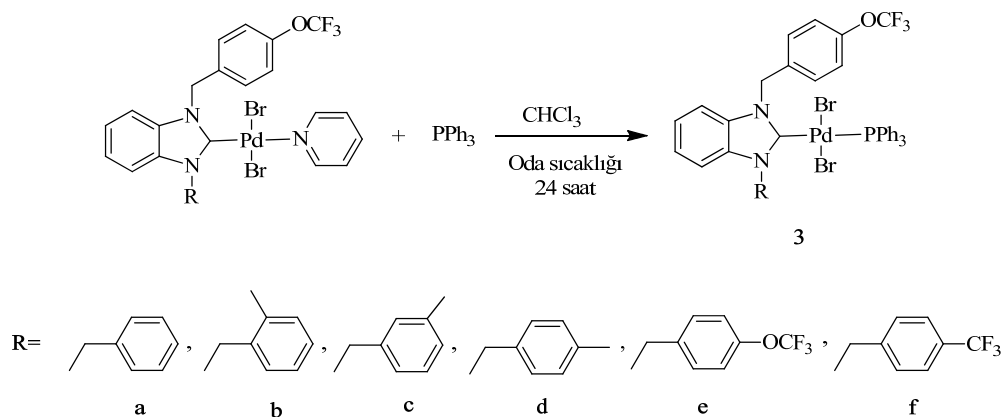
154.35 (s), 152.61 (s), 149.16 (s), 138.75 (s), 138.17 (s), 134.52 (d, $J = 3.8$ Hz), 133.40 (s), 130.68 (s), 130.36 (s), 129.62 (s), 128.27 (s), 127.76 (s), 125.87 (t, $J = 13.2$ Hz), 124.96 – 124.82 (m), 124.70 (s), 123.65 (s), 121.43 (s), 121.30 (d, $J = 21.5$ Hz), 111.23 (dd, $J = 29.9, 18.8$ Hz), 52.96 (d, $J = 13.9$ Hz) (**Ek 48**).

3.2.4. Triflorometoksibenzil grup içeren NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (3a-f) sentezi:

Triflorometoksibenzil fonksiyonel grubunu içeren NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**3a-f**); NHC-Pd(II)-piridin (PEPPSI) kompleksleri (**2a-f**) ve PPh₃'in tepkimesinden sentezlendi (*trans*-ligand değişim yöntemi). (**Şekil 3.4**)

Genel Yöntem:

Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-alkil benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) (0.2 mmol) ve PPh₃ (0.2 mmol) kloroform içerisinde (20 mL) oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda, çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Sonra pentan ile yıkanıp diklormeta/pentan karışımında kristallendirildi.



Şekil 3.4. NHC-Pd(II)- PPh₃ komplekslerinin (**3a-f**) sentezi.

3.2.4.1. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-benzil benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3a):

Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-benzil benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) (0.15 g, 0.2 mmol) ve trifenilfosfin (0.05 g, 0.2 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 76), (E.N.: 175-177 °C)

FTIR: 1157 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1608 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (**Ek 49**). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.50 (d, $J = 6.3$ Hz, 11H), 7.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 5H), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 5H), 6.77 – 6.62 (m, 4H), 6.33 (d, $J = 13.0$ Hz, 4H), 4.76 – 4.56 (m, 4H) (**Ek 50**). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 177.09 (s), 149.18 (s), 134.72 – 133.98 (m), 133.73 (s), 132.52 (s), 131.28 (d, $J = 2.7$ Hz), 130.38 (s), 129.93 (d, $J = 14.2$ Hz), 129.06 – 128.92 (m), 128.59 (dd, $J = 23.5, 21.3$ Hz), 123.34 (s), 121.18 (s), 111.92 (s), 111.46 (s), 53.52 (s), 52.46 (s) (**Ek 51**).

3.2.4.2. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3b):

Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) (0.15 g, 0.2 mmol) ve trifenilfosfin (0.05 g, 0.2 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 73), (E.N.: 155-160 °C)

FTIR: 1159 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1608 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (**Ek 52**). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.49 (t, $J = 9.3$ Hz, 8H), 7.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 7.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 6.94 (dd, $J = 10.2, 8.5$ Hz, 4H), 6.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 20.8, 15.5$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H) (**Ek 53**). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 177.36 (s), 149.17 (s), 134.74 (d, $J = 6.7$ Hz), 134.27 (d, $J = 10.8$ Hz), 132.55 (s), 131.37 (d, $J = 14.7$ Hz), 130.39 (s), 129.93 (d, $J = 14.8$ Hz), 128.51 (t, $J = 9.2$ Hz), 128.04 (d, $J = 21.5$ Hz), 126.62 (s), 123.42 (d, $J = 6.0$ Hz), 121.20 (s), 111.75 (s), 111.50 (s), 77.31 (d, $J = 11.5$ Hz), 77.05 (s), 76.74 (s), 52.51 (s), 50.43 (s), 29.73 (s), 19.71 (s) (**Ek 54**).

3.2.4.3. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3c):

Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) (0.15 g, 0.2 mmol) ve trifenilfosfin (0.05 g, 0.2 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 76), (E.N.: 170-172 °C)

FTIR: 1157 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1611 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (**Ek 55**). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 8H), 7.34 – 7.22 (m, 6H), 7.07 – 6.96 (m, 5H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.74 – 6.64 (m, 2H), 6.28 (dd, $J = 22.1, 15.1$ Hz, 2H), 4.65 (dd, $J = 53.9, 15.0$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H) (**Ek 56**). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 176.90 (s), 149.15 (s), 138.67 (s), 134.68 (s), 134.21 (s), 133.62 (s), 132.60 (s), 131.29 (s), 130.37 (s), 129.95 (d, $J = 19.8$ Hz), 129.25 (d, $J = 12.6$ Hz), 128.47 (d, $J = 10.9$ Hz), 125.57 (s), 123.34 (s), 121.15 (s), 111.97 (s), 111.44 (s), 53.51 (s), 52.49 (s), 21.38 (s) (**Ek 57**).

3.2.4.4. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3d):

Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) (0.15 g, 0.2 mmol) ve trifenilfosfin (0.05 g, 0.2 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 70), (E.N.: 166-170 °C)

FTIR: 1157 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1611 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (**Ek 58**). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 9H), 7.33 – 7.25 (m, 7H), 7.14 (s, 3H), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 6.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 48.6, 6.4$ Hz, 2H), 6.28 (dd, $J = 31.7, 15.0$ Hz, 2H), 4.67 (dd, $J = 30.1, 15.0$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H) (**Ek 59**). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 175.83 (s), 137.26 (s), 133.67 (s), 133.58 – 132.42 (m), 131.51 (s), 130.19 (s), 129.67 (s), 129.37 (s), 128.89 (d, $J = 9.5$ Hz), 128.48 (s), 128.03 – 127.17 (m), 126.81 (s), 122.21 (d, $J = 5.4$ Hz), 120.11 (s), 110.91 (s), 110.36 (s), 52.31 (s), 51.41 (s), 20.16 (s) (**Ek 60**).

3.2.4.5. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3e):

Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) (0.16 g, 0.2 mmol) ve trifenilfosfin (0.05 g, 0.2 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 73), (E.N.: 176-179 °C)

FTIR: 1159 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1611 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (**Ek 61**). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 8H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.32 – 7.24 (m, 5H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H), 6.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.66 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H) (**Ek 62**). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 176.01 (s), 134.29 (d, $J = 16.9$ Hz), 132.34 (s), 131.35 (s), 130.00 (s), 129.03 (s), 128.53 (d, $J = 11.0$ Hz), 123.52 (s), 121.20 (d, $J = 7.9$ Hz), 111.64 (s), 111.12 (s), 52.60 (s), 51.75 (s) (**Ek 63**).

3.2.4.6. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3f):

Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) (0.16 g, 0.2 mmol) ve trifenilfosfin (0.05 g, 0.2 mmol) alınıp genel yöntem gibi devam edildi. (Verim: % 74), (E.N.: 178-180 °C)

FTIR: 1161 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-F}}$), 1619 cm^{-1} ($\text{U}_{\text{C-N}}$) (**Ek 64**). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.51 – 7.46 (m, 13H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 7H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 6.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 6.34 (t, $J = 14.5$ Hz, 4H), 4.71 (dd, $J = 50.3, 15.3$ Hz, 4H) (**Ek 65**). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 175.94, 134.29, 134.18, 132.29, 131.34, 129.98, 128.63, 128.56, 128.45, 125.84, 123.59, 121.23, 111.67, 111.49, 52.71, 52.54 (**Ek 66**). **^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3)** δ -57.79 (s), -62.69 (s) (**Ek 67**).

3.2.5. X-ışını kristalografi

1e(a) ve **1e(b)** (**1e**'nin konformasyonel polimorfları **1e(a)** ve **1e(b)** olarak gösterilir) bileşiklerinin moleküler yapıları belirlenmek için tek kristal X-ışını kırınım yöntemi kullanılmıştır. Tek kristal X-ışını kırınım verileri Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü tarafından Agilent Xcalibur Eos Difraktometre kullanılarak yapılmıştır. Tek kristal X-ışını kırınım verileri oda sıcaklığında Crys AlisPro yazılımı ile grafit-monokromasyonlu Mo-K α radyasyonu ($\lambda = 0.71073$ Å) kullanan bir Eos-CCD dedektörü ile bir Rigaku-Oxford Xcalibur kırınım ölçerinde toplanmıştır. Veri azaltma ve analitik soğurma düzeltmesi CrysAlisPro programı ile gerçekleştirilmiştir. OLEX2 sistemi kullanarak yapı SHELXT ile doğrudan yöntemlerle çözülmüş ve SHELXL'deki F² üzerinde tam matris en küçük karelerle rafine edilmiştir. Anizotropik termal parametreler hidrojen olmayan tüm atomlara uygulanmıştır. Tüm hidrojen atomları geometrik olarak konumlandırıldı ve her iki bileşik için de karbon atomuna binerek rafine edildi. Bağ uzunlukları 0.93 Å (aromatik ve imidazol karbon H), 0.96 Å (metil H) ve 0.97 Å (metilen H)'de sabitlenmiştir. **1e**'nin iki konformasyonel polimorfları için kristal verileri ve arıtım sonuçları **Çizelge 3.1**'de listelenmiştir.

Çizelge 3.1. 1e'nin iki konformasyonel polimorflarının kristal verileri ve yapı arıtma parametreleri.

	1e(a)	1e(b)
Kimyasal formül	$C_{23}H_{17}F_6N_2O_2Br$	
Formül ağırlığı	547.29	
Sıcaklık (K)	293(2)	
Uzay grubu	P21/c	Pna21
Kristal Sistemi	Monoklinik	Ortorombik
a (Å)	17.3231(15)	31.641(3)
b (Å)	8.6373(6)	4.9812(4)
c (Å)	16.1831(12)	14.3155(14)
α (°)	90	90
β (°)	105.870(9)	90
γ (°)	90	90
Hücre hacmi (Å³)	2329.1(3)	2256.2(4)
Z	4	4
ρ_{calc} (g/cm³)	1.561	1.611
F (000)	1096	1096
μ (mm⁻¹)	1.836	1.895
Kristal boyutları (mm³)	$0.389 \times 0.290 \times 0.143$	$0.508 \times 0.134 \times 0.116$
Radyasyon/Dalgaboyu (Å)	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
Ölçülen yansımalar	8554	4738
Bağımsız yansımalar	4399 [Rint = 0.0448, Rsigma = 0.0996]	2587 [Rint = 0.0530, Rsigma = 0.0782]
h, k, l aralığı	-14 ≤ h ≤ 21 -7 ≤ k ≤ 10 -19 ≤ l ≤ 19	-38 ≤ h ≤ 17 -6 ≤ k ≤ 5 -17 ≤ l ≤ 9
Veri/kısıtlamalar/Parametreler	4399/19/307	2587/1/307
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0661, wR2 = 0.1437	R1 = 0.0566, wR2 = 0.1047
R indisleri [tüm data]	R1 = 0.1498, wR2 = 0.1839	R1 = 0.1083, wR2 = 0.1299
Goodness-of-fit on F²	1.02	1.037
2θ veri toplama aralığı (°)	5.618 – 51.358	6.248 – 51.356

3.2.6. Enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmesi:

4-triflorometoksibenzil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları (**1a-f**) ve NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**3a-f**) *in vitro* koşullar altında AChE ve CA (hCAI ve hCAII izoenzimleri) enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi. Yeni bileşikler ile birlikte referans bileşiklerinin (Tacrine ve Asezolamid) AChE aktivitesi üzerindeki *in vitro* etkileri, Ellman ve arkadaşlarının yöntemi ile değerlendirilmiştir (Ellman ve ark., 1961; Özbey ve ark., 2016; Erdemir ve ark., 2018).

Ölçümler asetiltiyokolin iyodür kullanılarak 412 nm'de spektrofotometrik olarak yapılmıştır. Hem hCA I hem de II izoenzimleri, Sepharose-4B-L-Tyro4sine-sülfanilamid afinite kromatografisiyle saflaştırılmıştır (Turkan ve ark., 2019). Saflaştırma prosedürü sırasında protein miktarını ölçmek için, Bradford'un yöntemi kullanılmıştır (Bradford ve ark., 1976; Gülçin ve ark., 2016). Genellikle bir protein konsantrasyonu standardı olarak kullanılan sığır serum albümini, standart protein olarak kullanılmıştır (Huseynova ve ark., 2018). Sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezinin (SDS-PAGE) süreksiz elektroforetik sistemi, molekülleri ayırmanın bir yöntemidir. İzoenzimlerin saflığını görselleştirmek için kullanılmıştır (Biçer ve ark., 2019; Demir ve ark., 2020). hCA izoenzim aktivitesi, daha önceki çalışmalarda detaylandırılan Verpoorte ve arkadaşlarına göre spektrofotometrik olarak belirlenmiştir (Küçük ve ark., 2016; Ozgeris ve ark., 2016). *p*-Nitrofenilasetat (PNA), enzimatik reaksiyon için substrat olarak kullanılmıştır (Bayrak ve ark., 2019). Triflorometoksibenzil taşıyan benzimidazolyum tuzları (**1a-f**), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**3a-f**) ve referans bileşiklerinin inhibisyon etkileri, hCA'ların esteraz aktivitesine AZA'ya karşı Verpoorte ve arkadaşları tarafından tanımlanan metoda göre 348 nm'de, absorbanstaki değişiklik izlenerek belirlenmiştir. Tüm ölçümler üç kez tekrarlanmıştır.

Yeni sentezlenmiş triflorometoksibenzil grubu taşıyan benzimidazolyum tuzları (**1a-f**) ve NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (**3a-f**) *in vitro* inhibe edici mekanizmalarını araştırmak için değişken bileşik ve substrat konsantrasyonları ile kinetik çalışmalar yapılmıştır (Koçyiğit ve ark., 2018). IC₅₀ ve Lineweaver-Burk eğrileri daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi oluşturulmuştur (Lineweaver ve ark., 1934; Demir ve ark., 2020). Gözlemlenen verilerden bu türevler için IC₅₀ ve Ki değerleri hesaplanarak AChE ve hCA'ların inhibisyon değerleri belirlenmiştir.

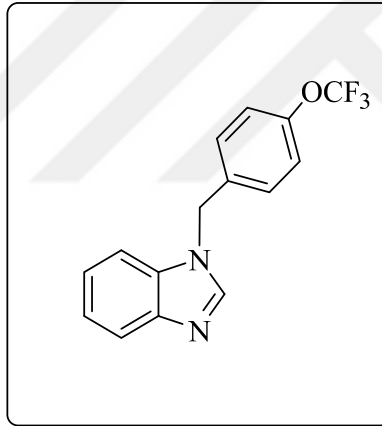




4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Tez kapsamında ilk olarak sentezlenen *N*-(4-triflorometoksibenzil)-benzimidazol kullanılarak hedeflenen 4-triflorometoksibenzil sübstitüentli NHC ligandları (**1a-f**) ve bu ligandlardan yola çıkarak NHC-Pd(II)-L (L: Piridin veya PPh₃) komplekslerinin ((**2a-f**) ve (**3a-f**)) sentezleri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapı karakterizasyonları; FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR ve X-ışını kırınımı analiz yöntemleri kullanılarak yapılmıştır.

4.1. *N*-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolün Karakterizasyonu



Şekil 4.1. *N*-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol bileşiği.

Elementel analiz sonuçları değerlendirildiğinde hesaplanan değerlerin bulunan değerlere çok yakın olduğu görülmüştür.

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol bileşiğinin Ek 1’te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, C-N bağ titreşim frekansı 1617 cm⁻¹ ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1148 cm⁻¹’de gözlemlenmiştir.

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol bileşiğinin Ek 2’te verilen ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, N-CH-N grubuna ait CH piki 7.60 ppm’de singlet, aromatik pikler 6.36 ile 6.87 ppm arasında multiplet ve benziklik CH₂ protonlarının 4.71 ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir.

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol bileşiğinin Ek 3’te verilen ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, N-CH-N grubuna ait karbon piki 144.07 ppm’de, -OCF₃ grubunun bağlı olan aromatik karbon piki 148.24 ppm’de, -OCF₃ grubundaki karbon atomu için 129.79 ppm’de, aromatik pikler 144.75, 137.00, 134.05, 123.01, 121.80, 120.06 ve 111.12 ppm’de ve benziklik CH₂ karbonun piki 47.24 ppm’de görülmüştür. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur (Sarı ve ark., 2018; Behçet ve ark.,2018; Aktas ve ark., 2019; Kazancı ve ark., 2021).

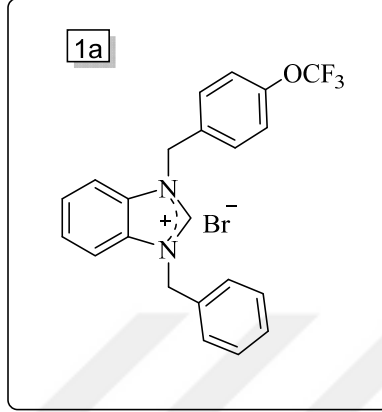
4.2. Triflorometoksibenzil Grubu İçeren NHC Ligandlarının (1a-f) Karakterizasyonu

N-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol ve alkil bromürün asetonitril içinde bir gün süreyle 80°C’de karıştırılmasıyla triflorometoksibenzil grubu taşıyan simetrik ve simetrik olmayan yeni benzimidazolyum tuzları elde edilmiştir (**Şekil 3.2**) Bu bileşikler, yüzde 66 ıla 87 arasında değişen yüksek verimlerle sentezlenmiştir.

Tüm bileşikler, etil alkol, dimetilformamid ve dimetil sülfoksit dahil olmak üzere polar organik çözücülerde son derece çözünmüştür. Bununla birlikte, polar çözücü suda ve ayrıca diklorometan ve kloroform gibi halojenli çözücülerde çözünmektedir. Ancak tüm bileşikler, dietil eter ve etil asetat gibi polar çözücülerin yanı sıra pentan ve toluen gibi polar olmayan çözücülerde çözünmemektedir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapılarını karakterize etmek için, FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopi yöntemlerinin yanı sıra ve X-ışını kırınımı analiz yöntemi ve elementel analiz teknikleri kullanılmıştır.

4.2.1. 1-benzil-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1a)



Şekil 4.2. 1-benzil-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1a) bileşiği.

1a'nın elementel analiz sonuçları değerlendirildiğinde hesaplanan değerlerin bulunan değerlere çok yakın olduğu görülmüştür.

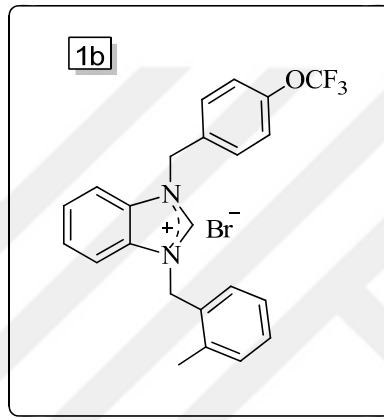
1a bileşiğinin Ek 4'te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1560 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1168 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

1a bileşiğinin Ek 5'te verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, N-CH-N grubundaki asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin 11.89 ppm 'de gözlenmesi, hedeflenen ligandın oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzen halkalarına ait aromatik pikler 7.14 ile 7.53 ppm arasında multipler ve benzik CH₂ protonları 5.78 ve 5.91 ppm 'de singlet olarak sinyal vermiştir.

1a bileşiğinin Ek 6'te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; karakteristik olarak N-CH-N grubuna ait karbon piki 143.5 ppm 'de, -OCF₃ grubuna bağlı olan aromatik karbonun piki 149.8 ppm 'de, -OCF₃ grubundaki karbon atomu için 129.4 ppm 'de, aromatik pikleri 113.6 , 113.9 , 121.7 , 127.3 , 128.3 , 130.2 , 131.3 ve 132.3 ppm 'de ve benzik CH₂ karbonların pikleri 50.7 ve 51.8 ppm 'de gözlemlenmiştir.

1a bileşiğinin Ek 7’te verilen ^{19}F NMR spektrumu incelendiğinde; Para konumlarında $-\text{OCF}_3$ grubundaki flor atomunun piki -57.84 ppm’de gözlemlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.2.2. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1b**)



Şekil 4.3. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1b**) bileşiği.

1b’nin elementel analiz sonuçları değerlendirildiğinde hesaplanan değerlerin bulunan değerlere çok yakın olduğu görülmüştür.

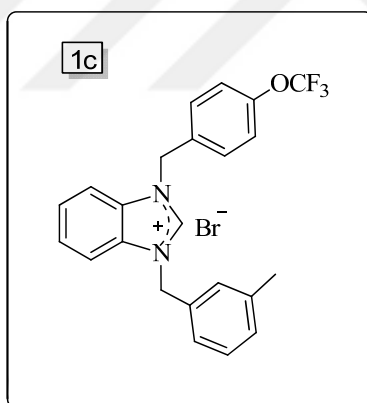
1b bileşiğinin Ek 8’te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1562 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1166 cm^{-1} ’de gözlemlenmiştir.

1b bileşiğinin Ek 9’te verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, N-CH-N grubundaki asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin 11.71 ppm’de gözlenmesi, hedeflenen ligandın oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzen halkalarına ait aromatik pikler 7.12 ile 7.56 ppm arasında multipler, benzilik CH_2 protonları 5.79 ve 5.93 ppm’de singlet ve metil protonlarının benzen üzerindeki orto pozisyonunda 2.34 ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir.

1b bileşiğinin Ek 10'te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; karakteristik olarak N-CH-N grubuna ait karbon piki 143.8 ppm'de, $-\text{OCF}_3$ grubuna bağlı olan aromatik karbonun piki 149.8 ppm'de, $-\text{OCF}_3$ grubundaki karbon atomu için 129.6 ppm'de, aromatik pikleri 113.6, 113.9, 121.7, 127.0, 127.4, 128.5, 130.2, 131.4, 131.5 ve 136.5 ppm'de, benzilik CH_2 karbonların pikleri 50.7 ve 51.8 ppm'de ve orto pozisyonunda benzene bağlı metil piki 19.6 ppm'de gözlemlenmiştir.

1b bileşiğinin Ek 11'te verilen ^{19}F NMR spektrumu incelendiğinde; para konumlarında $-\text{OCF}_3$ grubundaki flor atomunun piki -56.86 ppm'de gözlemlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.2.3. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1c)



Şekil 4.4. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1c**) bileşiği.

1c'nin elementel analiz sonuçları değerlendirildiğinde hesaplanan değerlerin bulunan değerlere çok yakın olduğu görülmüştür.

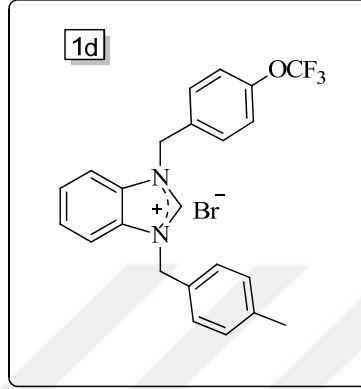
1c bileşiğinin Ek 12'te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1558 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1172 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

1c bileşiğinin Ek 13'te verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, N-CH-N grubundaki asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin 10.16 ppm 'de gözlenmesi, hedeflenen ligandın oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzen halkalarına ait aromatik pikler 7.52 ile 8.08 ppm arasında multipler, benzilik CH_2 protonları 5.82 ve 5.92 ppm 'de singlet ve metil protonlarının benzen üzerindeki meta pozisyonunda 2.37 ppm 'de singlet olarak sinyal vermiştir.

1c bileşiğinin Ek 14'te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; karakteristik olarak N-CH-N grubuna ait karbon piki 143.3 ppm 'de, $-\text{OCF}_3$ grubununa bağlı olan aromatik karbonun piki 148.9 ppm 'de, $-\text{OCF}_3$ grubundaki karbon atomu için 129.4 ppm 'de, aromatik pikleri 114.4 , 114.6 , 125.9 , 127.4 , 129.3 , 129.9 , 131.0 , 131.5 , 131.6 , 133.9 , 134.3 ve 138.8 ppm 'de, benzilik CH_2 karbonların pikleri 49.6 ve 50.5 ppm 'de ve meta pozisyonunda benzene bağlı metil piki 21.4 ppm 'de gözlemlenmiştir.

1c bileşiğinin Ek 15'te verilen ^{19}F NMR spektrumu incelendiğinde; para konumlarında $-\text{OCF}_3$ grubundaki flor atomunun piki -56.81 ppm 'de gözlemlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.2.4. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (1d)



Şekil 4.5. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1d**) bileşiği.

1d'nin elementel analiz sonuçları değerlendirildiğinde hesaplanan değerlerin bulunan değerlere çok yakın olduğu görülmüştür.

1d bileşiğinin Ek 16'te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1560 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1162 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

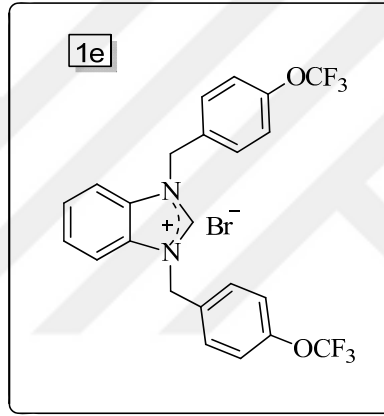
1d bileşiğinin Ek 17'te verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, N-CH-N grubundaki asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin 10.12 ppm 'de gözlenmesi, hedeflenen ligandın oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzen halkalarına ait aromatik pikler 7.25 ile 8.02 ppm arasında multipler, benzik CH_2 protonları 5.76 ve 5.86 ppm 'de singlet ve metil protonlarının benzen üzerindeki para pozisyonunda 2.30 ppm 'de singlet olarak sinyal vermiştir.

1d bileşiğinin Ek 18'te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; karakteristik olarak N-CH-N grubuna ait karbon piki 143.2 ppm 'de, $-\text{OCF}_3$ grubununa bağlı olan aromatik karbonun piki 148.9 ppm 'de, $-\text{OCF}_3$ grubundaki karbon atomu için 128.9 ppm 'de, aromatik pikleri 114.5 , 114.6 , 122.3 , 127.4 ,

130.0, 131.0 131.3, 131.5 ve 138.7 ppm'de, benzik CH₂ karbonların pikleri 49.6 ve 50.4 ppm'de ve para pozisyonunda benzene bağlı metil piki 21.2 ppm'de gözlemlenmiştir.

1d bileşiğinin Ek 19'te verilen ¹⁹F NMR spektrumu incelendiğinde; para konumlarında -OCF₃ grubundaki flor atomunun piki -56.80 ppm'de gözlemlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.2.5. 1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (1e)



Şekil 4.6. 1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazolyum bromür (**1e**) bileşiği.

1e'nin elementel analiz sonuçları değerlendirildiğinde hesaplanan değerlerin bulunan değerlere çok yakın olduğu görülmüştür.

1e bileşiğinin Ek 20'te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1555 cm⁻¹ ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1162 cm⁻¹'de gözlemlenmiştir.

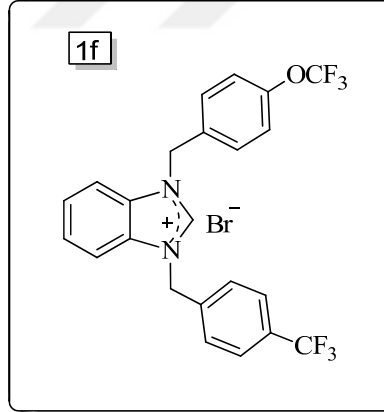
1e bileşiğinin Ek 21'te verilen ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, N-CH-N grubundaki asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin 11.88 ppm'de gözlenmesi, hedeflenen ligandın oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzen halkalarına

ait aromatik pikler 7.19 ile 8.50 ppm arasında multipler ve benzik CH₂ protonları 5.97 ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir.

1e bileşiğinin Ek 22’te verilen ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde; karakteristik olarak N-CH-N grubuna ait karbon piki 143.7 ppm’de, -OCF₃ grubuna bağlı olan aromatik karbonun piki 149.7 ppm’de, -OCF₃ grubundaki karbon atomu için 130.4 ppm’de, aromatik pikleri 113.7, 119.0, 121.6, 127.3, 130.2, 131.2 ve 131.3 ppm’de ve benzik CH₂ karbonların piki 50.9 ppm’de gözlemlenmiştir.

1e bileşiğinin Ek 23’te verilen ¹⁹F NMR spektrumu incelendiğinde; para konumlarında -OCF₃ grubundaki flor atomunun piki -57.88 ppm’de gözlemlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.2.6. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1f**)



Şekil 4.7. 1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometilbenzil)benzimidazolyum bromür (**1f**) bileşiği.

1f'nın elementel analiz sonuçları değerlendirildiğinde hesaplanan değerlerin bulunan değerlere çok yakın olduğu görülmüştür.

1f bileşiğinin Ek 24'te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1562 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1124 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

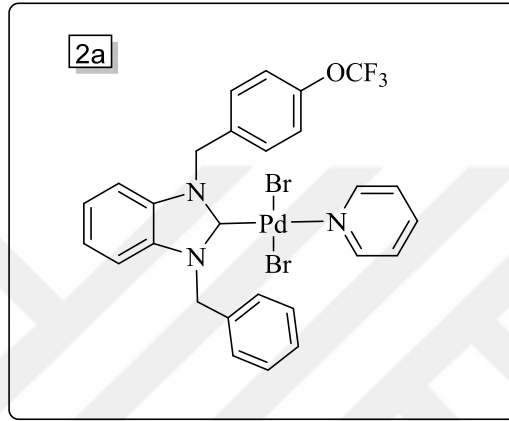
1f bileşiğinin Ek 25'te verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, N-CH-N grubundaki asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin 10.15 ppm 'de gözlenmesi, hedeflenen ligandın oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzen halkalarına ait aromatik pikler 7.46 ile 8.04 ppm arasında multiplet ve benzilik CH_2 protonları 5.88 ve 5.95 ppm 'de singlet olarak sinyal vermiştir.

1f bileşiğinin Ek 26'te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; karakteristik olarak N-CH-N grubuna ait karbon piki 143.7 ppm 'de, $-\text{OCF}_3$ grubununa bağlı olan aromatik karbonun piki 148.9 ppm 'de, $-\text{OCF}_3$ grubundaki karbon atomu için 129.6 ppm 'de, $-\text{CF}_3$ grubundaki karbon atomu için 129.6 ppm 'de, aromatik pikleri 114.5 , 119.2 , 121.7 , 122.0 , 126.3 , 126.4 , 131.1 , 131.6 , 133.8 , ve 139.1 ppm 'de ve benzilik CH_2 karbonların pikleri 49.7 ve 49.9 ppm 'de gözlemlenmiştir.

1f bileşiğinin Ek 27'te verilen ^{19}F NMR spektrumu incelendiğinde; para konumlarında $-\text{OCF}_3$ grubundaki flor atomunun piki -56.81 ppm 'de ve para konumlarında $-\text{CF}_3$ grubundaki flor atomunun piki -61.11 ppm 'de gözlemlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.3. Triflorometoksibenzil grubu içeren NHC-Pd(II)-piridin komplekslerinin (2a-f) Karakterizasyonu:

4.3.1. Dibromo[1-benzil-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2a)



Şekil 4.8. Dibromo[1-benzil-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2a) bileşiği.

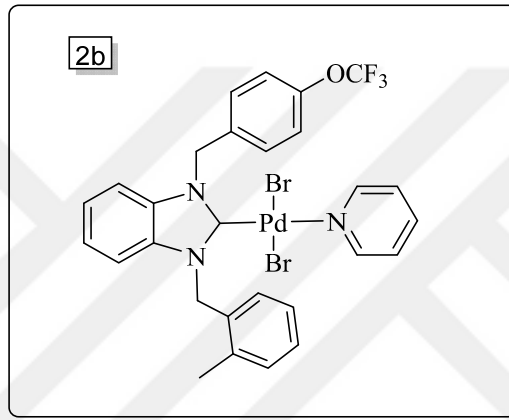
2a bileşiğinin Ek 28’te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1606 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1154 cm^{-1} ’de gözlemlenmiştir.

2a bileşiğinin Ek 29’te verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, benzimidazolyum tuzuna ait 11.89 ppm’de gözlenen asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Piridin halkasına ait piki 8.95 ppm’de multipler ve benzik CH₂ protonları 6.15 ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir.

2a bileşiğinin Ek 30’te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; benzimidazolyum tuzuna ait 143.5 ppm’de gözlenen 2-konumunda bulunan imin karbonuna ait sinyalin tamamen kaybolması ve paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin 164.87 ppm’de gözlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır.

2a bileşiğinin Ek 31’te verilen ^{19}F NMR spektrumu incelendiğinde; para konumlarında $-\text{OCF}_3$ grubundaki flor atomunun piki -57.79 ppm’de gözlemlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.3.2. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (**2b**)



Şekil 4.9. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (**2b**) bileşiği.

2b bileşiğinin Ek 32’te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1606 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1157 cm^{-1} ’de gözlemlenmiştir.

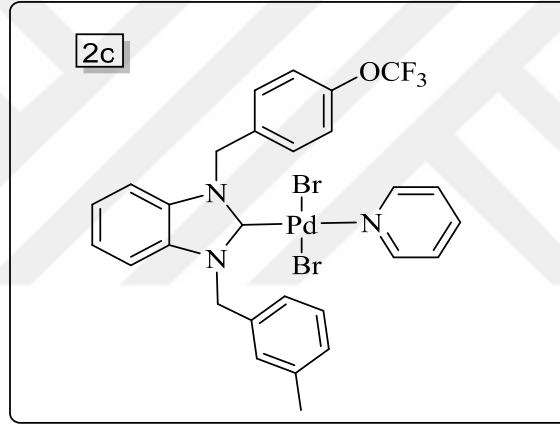
2b bileşiğinin Ek 33’te verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, benzimidazolyum tuzuna ait 11.71 ppm’de gözlenen asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Piridin halkasına ait piki 8.89 ppm’de multiplet, benzilik CH_2 protonları 6.12 ppm’de singlet ve metil protonlarının benzen üzerindeki orto pozisyonunda 2.45 ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir.

2b bileşiğinin Ek 34’te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; benzimidazolyum tuzuna ait 143.8 ppm’de gözlenen 2-konumunda bulunan imin

karbonuna ait sinyalin tamamen kaybolması ve paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin 165.03 ppm'de gözlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır.

2b bileşiğinin Ek 35'te verilen ^{19}F NMR spektrumu incelendiğinde; Para konumlarında $-\text{OCF}_3$ grubundaki flor atomunun piki -57.79 ppm'de gözlemlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.3.3. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (**2c**)



Şekil 4.10. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (**2c**) bileşiği.

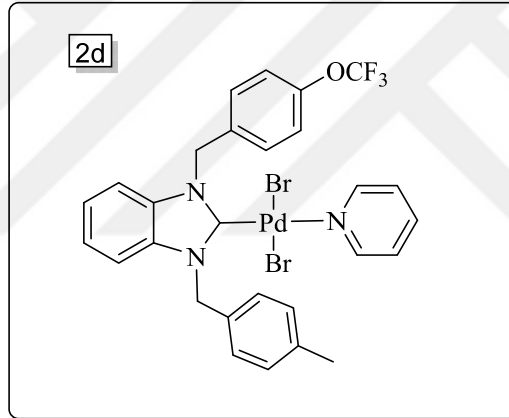
2c bileşiğinin Ek 36'te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1606 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1157 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

2c bileşiğinin Ek 37'te verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, benzimidazolyum tuzuna ait 10.16 ppm'de gözlenen asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Piridin halkasına ait piki 8.93 ppm'de multiyet, benzilik CH_2

protonları 6.12 ppm’de singlet ve metil protonlarının benzen üzerindeki meta pozisyonunda 2.27 ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir.

2c bileşiğinin Ek 38’te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; benzimidazolyum tuzuna ait 143.3 ppm’de gözlenen 2-konumunda bulunan imin karbonuna ait sinyalin tamamen kaybolması ve paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin 164.69 ppm’de gözlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.3.4. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (**2d**)



Şekil 4.11. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (**2d**) bileşiği.

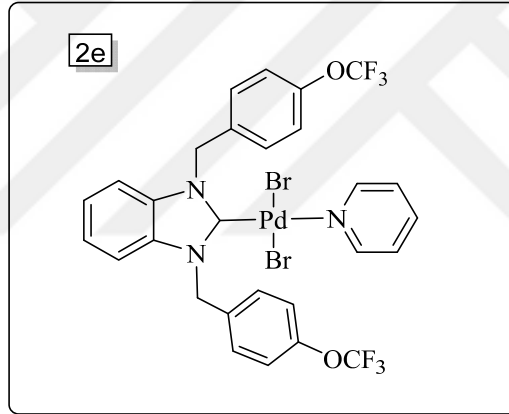
2d bileşiğinin Ek 39’te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1606 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1157 cm^{-1} ’de gözlemlenmiştir.

2d bileşiğinin Ek 40’te verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, benzimidazolyum tuzuna ait 10.12 ppm’de gözlenen asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Piridin halkasına ait piki 8.94 ppm’de multipler, benzik CH₂

protonları 6.13 ppm’de singlet ve metil protonlarının benzen üzerindeki meta pozisyonunda 2.26 ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir.

2d bileşiğinin Ek 41’te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; benzimidazolyum tuzuna ait 143.2 ppm’de gözlenen 2-konumunda bulunan imin karbonuna ait sinyalin tamamen kaybolması ve paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin 164.57 ppm’de gözlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.3.5. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (**2e**)



Şekil 4.12. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (**2e**) bileşiği.

2e bileşiğinin Ek 42’te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1606 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1152 cm^{-1} ’de gözlemlenmiştir.

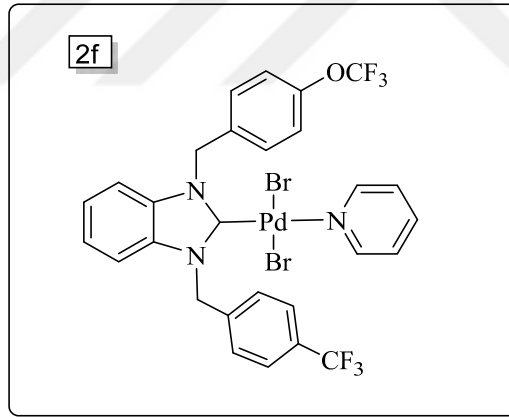
2e bileşiğinin Ek 43’te verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, benzimidazolyum tuzuna ait 11.88 ppm’de gözlenen asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu

ispatlamaktadır. Piridin halkasına ait piki 8.93 ppm'de multipler ve benziklik CH_2 protonları 6.14 ppm'de singlet olarak sinyal vermiştir.

2e bileşiğinin Ek 44'te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; benzimidazolyum tuzuna ait 143.7 ppm'de gözlenen 2-konumunda bulunan imin karbonuna ait sinyalin tamamen kaybolması ve paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin 165.23 ppm'de gözlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır.

2e bileşiğinin Ek 45'te verilen ^{19}F NMR spektrumu incelendiğinde; para konumlarında $-\text{OCF}_3$ grubundaki flor atomunun piki -57.80 ppm'de gözlemlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.3.6. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometilbenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (**2f**)



Şekil 4.13. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (**2f**) bileşiği.

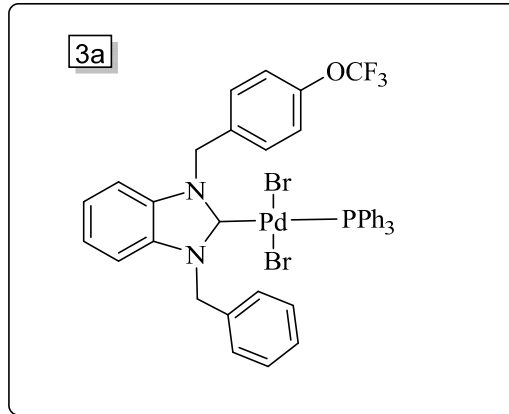
2f bileşiğinin Ek 46'te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1606 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1325 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

2f bileşiğinin Ek 47’te verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, benzimidazolyum tuzuna ait 10.15 ppm’de gözlenen asidik karaktere sahip 2-CH hidrojenine ait sinyalin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Piridin halkasına ait piki 8.92 ppm’de multipler ve benziklik CH_2 protonları 6.18 ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir.

2f bileşiğinin Ek 48’te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; benzimidazolyum tuzuna ait 143.7 ppm’de gözlenen 2-konumunda bulunan imin karbonuna ait sinyalin tamamen kaybolması ve paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin 165.47 ppm’de gözlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.4. Triflorometoksibenzil grubu içeren NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (3a-f) Karakterizasyonu:

4.4.1. Dibromo[1-benzil-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3a)



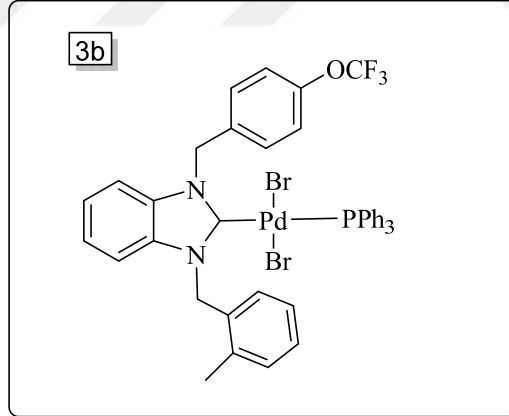
Şekil 4.14. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3a**) bileşiği.

3a bileşiğinin Ek 49’de verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1608 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1157 cm^{-1} ’de gözlemlenmiştir.

3a bileşiğinin Ek 50’de verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, piridine ait 8.00 ve 9.00 ppm arasındaki karakteristik piklerin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzilik CH_2 protonları 4.76 – 4.56 ppm aralığında sinyal vermiştir.

3a bileşiğinin Ek 51’te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin, kimyasal kaymadan kaynaklı 177.09 ppm’de gözlemlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.4.2. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3b**)



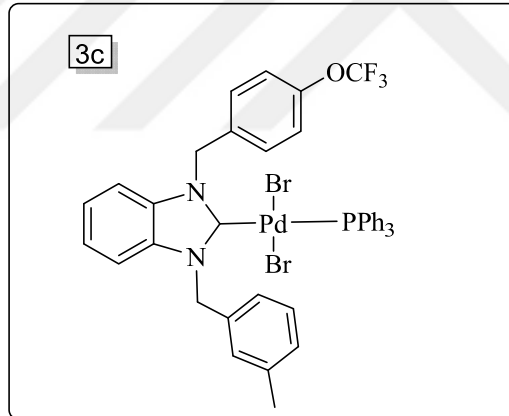
Şekil 4.15. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3b**) bileşiği.

3b bileşiğinin Ek 52’de verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1608 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1159 cm^{-1} ’de gözlemlenmiştir.

3b bileşiğinin Ek 53’de verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, piridine ait 8.00 ve 9.00 ppm arasındaki karakteristik piklerin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzilik CH_2 protonları 4.74 ppm’de ve metil protonlarının benzen üzerindeki orto pozisyonunda 2.28 ppm’de sinyal vermiştir.

3b bileşiğinin Ek 54’te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin, kimyasal kaymadan kaynaklı 177.36 ppm’de gözlemlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.4.3. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3c**)



Şekil 4.16. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3c**) bileşiği.

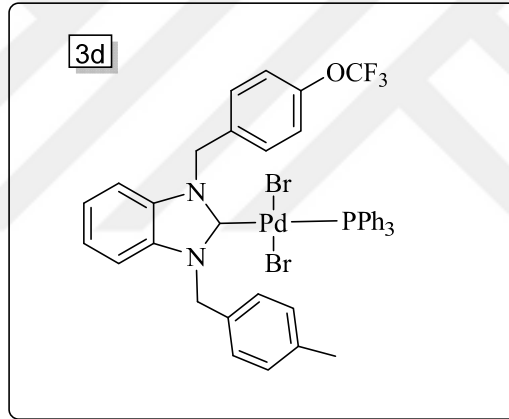
3c bileşiğinin Ek 55’de verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1611 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1157 cm^{-1} ’de gözlemlenmiştir.

3c bileşiğinin Ek 56’de verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, piridine ait 8.00 ve 9.00 ppm arasındaki karakteristik piklerin tamamen

kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzilik CH_2 protonları 4.65 ppm'de ve metil protonlarının benzen üzerindeki meta pozisyonunda 2.21 ppm'de sinyal vermiştir.

3c bileşiğinin Ek 57'te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin, kimyasal kaymadan kaynaklı 176.90 ppm'de gözlemlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.4.4. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3d**)



Şekil 4.17. Dibromo[1-(4-(triflorometoksibenzil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3d**) bileşiği.

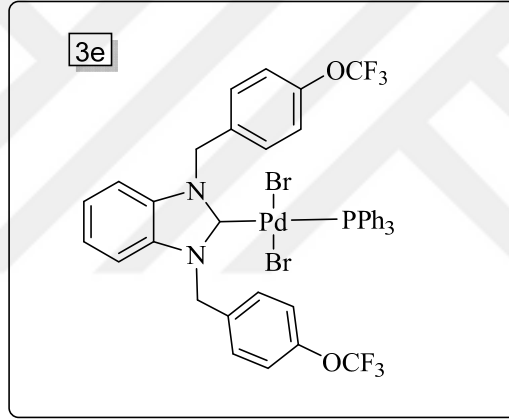
3d bileşiğinin Ek 58'de verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1611 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1157 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

3d bileşiğinin Ek 59'de verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, piridine ait 8.00 ve 9.00 ppm arasındaki karakteristik piklerin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzilik CH_2

protonları 4.67 ppm'de ve metil protonlarının benzen üzerindeki para pozisyonunda 2.20 ppm'de sinyal vermiştir.

3d bileşiğinin Ek 60'te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin, kimyasal kaymadan kaynaklı 175.83 ppm'de gözlemlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.4.5. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3e)



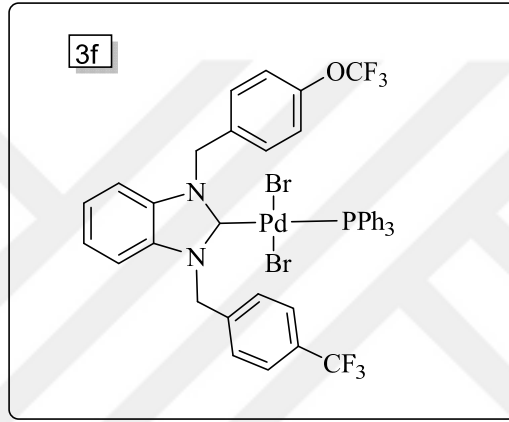
Şekil 4.18. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3e**) bileşiği.

3e bileşiğinin Ek 61'de verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1611 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1159 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

3e bileşiğinin Ek 62'de verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, piridine ait 8.00 ve 9.00 ppm arasındaki karakteristik piklerin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzilik CH_2 protonları 4.66 ppm'de sinyal vermiştir.

3e bileşiğinin Ek 63'te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin, kimyasal kaymadan kaynaklı 176.01 ppm'de gözlemlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

4.4.6. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3f)



Şekil 4.19. Dibromo[1-(4-triflorometoksibenzil)-3-(4-triflorometilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3f**) bileşiği.

3f bileşiğinin Ek 64'de verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik C-N bağ titreşim frekansı 1619 cm^{-1} ve C-F bağına ait gerilme titreşim frekansı 1161 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

3f bileşiğinin Ek 65'de verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, piridine ait 8.00 ve 9.00 ppm arasındaki karakteristik piklerin tamamen kaybolması, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzilik CH_2 protonları 4.71 ppm'de sinyal vermiştir.

3f bileşiğinin Ek 66'te verilen ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; paladyuma bağlı karben karbonuna ait sinyalin, kimyasal kaymadan kaynaklı

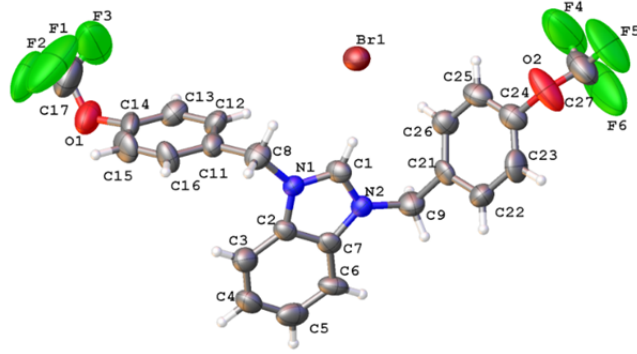
175.94 ppm'de gözlemlenmesi, hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır.

3f bileşiğinin Ek 67'te verilen ^{19}F NMR spektrumu incelendiğinde; Para konumlarında $-\text{OCF}_3$ grubundaki flor atomunun piki -57.79 ppm'de ve Para konumlarında $-\text{CF}_3$ grubundaki flor atomunun piki -62.69 ppm'de gözlemlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler literatürle uyumludur.

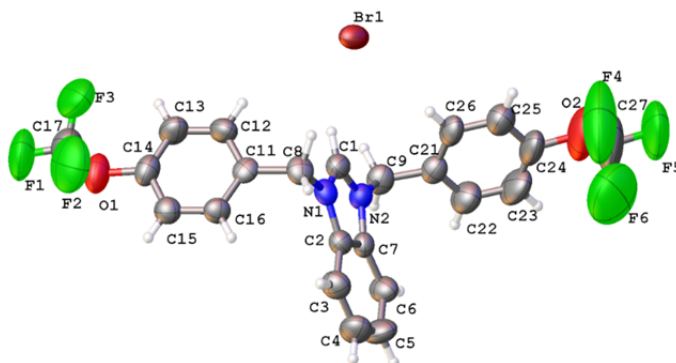
4.5. 1e ligandının X-ışını kırınımı yöntemi ile kristal yapı tayini

1e ligandı için elde edilen X-ışını kristalografik verileri ve molekül yapıları incelendiğinde, yapıların beklenildiği gibi oluştuğu görülmektedir. **1e**'nin iki konformasyonel polimorfları için kristal yapısı, geometrik parametrelere ait veriler ve hidrojen bağ geometrisi verilmiştir.

1e ligandı iki konformerinin atom isimleri ile moleküler yapısı sırasıyla **Şekil 4.20.** ve **4.21.** 'de gösterilmiştir. Konformerlerin bağ uzunluklarına, bağ ve torsiyon açılarına ait veriler sırasıyla **Çizelge 4.1., 4.2.** ve **4.3.** 'de verilmiştir.



Şekil 4.20. **1e(a)** konformerin kristal yapısının gösterimi. Atomların yer değiştirme elipsoidleri %50 olasılıkla gösterilmiştir.



Şekil 4.21. **1e(b)** konformerin kristal yapısının gösterimi. Atomların yer değiştirme elipsoidleri %50 olasılıkla gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. **1e(a)** ve **1e(b)** konformerlerin moleküllerine ait seçilmiş bazı bağ uzunlukları (Å).

1e(a) konformeri		1e(b) konformeri	
Atomlar	Bağ uzunluğu	Atomlar	Bağ uzunluğu
C1–N1	1.331(7)	C1–N1	1.323(12)
C1–N2	1.387(7)	C1–N2	1.330(12)
N1–C8	1.467(7)	N1–C8	1.486(12)
N2–C9	1.473(7)	N2–C9	1.480(11)

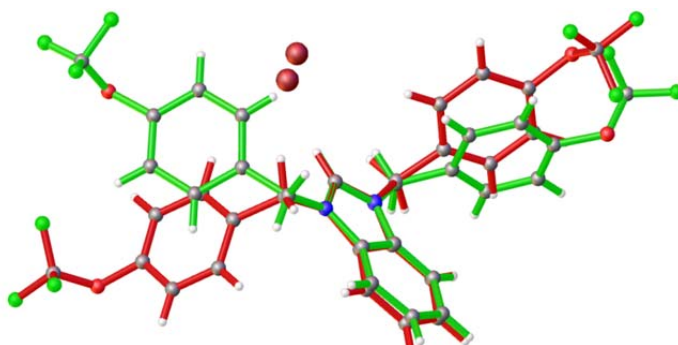
Çizelge 4.2. **1e(a)** ve **1e(b)** konformerlerin moleküllerine ait seçilmiş bazı bağ açıları (°).

1e(a) konformeri		1e(b) konformeri	
Atomlar	Bağ açısı	Atomlar	Bağ açısı
C1–N1–C8	124.6(5)	C1–N1–C8	123.1(9)
C1–N2–C9	124.6(5)	C1–N2–C9	127.0(9)
N1–C8–C11	111.9(4)	N1–C8–C11	112.4(7)
N2–C9–C21	112.2(5)	N2–C9–C21	113.3(8)

Çizelge 4.3. **1e(a)** ve **1e(b)** konformerlerin moleküllerine ait seçilmiş bazı torsiyon açıları (°).

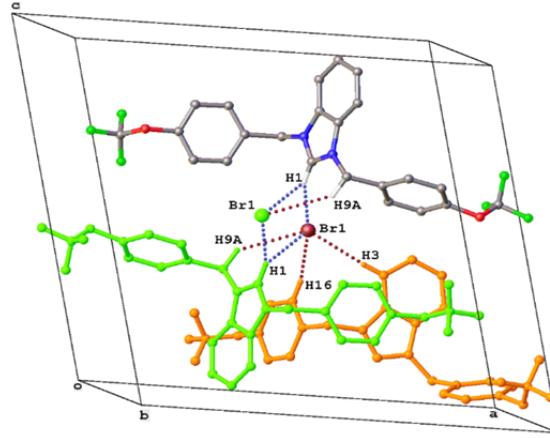
1e(a) konformeri		1e(b) konformeri	
Atomlar	Torsiyon açısı	Atomlar	Torsiyon açısı
C1-N1-C8-C11	84.8(6)	C1-N1-C8-C11	122.2(11)
N1-C8-C11-C12	-85.4(6)	N1-C8-C11-C12	-55.7(14)
C1-N2-C9-C21	99.4(6)	C1-N2-C9-C21	31.5(15)
N2-C9-C21-C22	116.7(6)	N2-C9-C21-C22	107.4(12)

İki konformerin örtüşmesi Şekil 4.22. 'de verilmiştir. **1e(a)** ve **1e(b)** konformerleri yeşil ve kırmızı olarak gösterilmiştir. Tek kristal X-ışını kırınım çalışmaları, benzimidazolyum halkalarının 0.012 Å'luk sapması ile neredeyse düzlemsel olduğunu göstermektedir. **1e(a)** ' da benzimidazol halkası ile benzen halkaları C11..C16 ve C21..C26 arasındaki dihedral açılar sırasıyla 85.5(2)° ve 61.0(3)°'dur. **1e(b)** ' de bu dihedral açılar 69.3(1) ° ve 73.2(2)°'dur. Bu dihedral açı farklılıklarına ek olarak, brom anyonu, her konformerde farklı bir konumda bulunduğu görülmüştür.



Şekil 4.22. **1e**'nin iki konformerinin örtüşmesi.

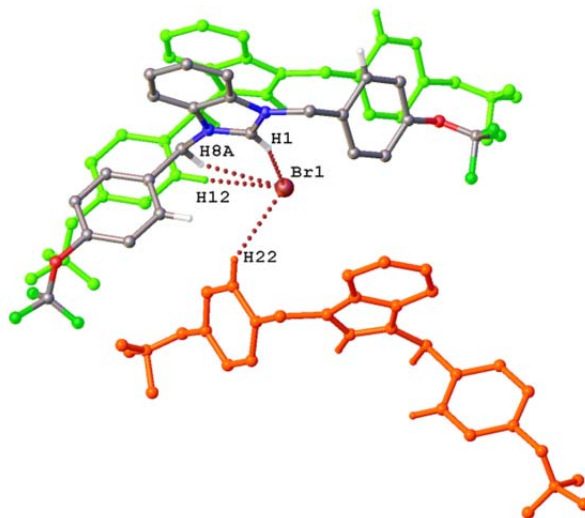
Moleküller arası zayıf etkileşimler, sırasıyla **1e(a)** ve **1e(b)** için **Şekil 4. 23** ve **Şekil 4. 24**'de gösterilmiştir. Her iki konformerin kristal yapısı, C-H...Br tipi moleküller arası etkileşimlerle görülmüştür. Hem **1e(a)** hem de **1e(b)**'de brom atomu, 3 komşu benzimidazolyum iyonunu moleküller arası hidrojen bağlarıyla birleştirir (**Çizelge 4. 4.** ve **Çizelge 4. 5.**). Br atomları, **Şekil 4. 23.** ve **Şekil 4. 24.** 'de gösterildiği gibi, **1e(a)**'de 5 H atomunun ve **1e(b)**'de 4 H atomunun alıcısı olarak rol oynamaktadır.



Şekil 4.23. **1e(a)**'nın moleküller arası zayıf etkileşimleri.

Çizelge 4.4. **1e(a)**'ya ait üç moleküller arası hidrojen bağ geometrisi

D-H...A	d(H...A) Å	d(D...A) Å	(D-H...A) °
C1-H1...Br1	2.66	3.469(6)	145
C3-H3...Br1 ⁱ	2.84	3.763(7)	172
C16-H16...Br1 ⁱ	2.93	3.774(6)	152
C9-H9...Br1 ⁱⁱ	2.94	3.747(7)	141
C1-H1...Br1 ⁱⁱ	2.97	3.522(6)	120
Simetri kodları i: (x,3/2-y,1/2+z); ii: (1-x, -1/2+y, 3/2-z).			

Şekil 4.24. **1e(b)**'nin moleküller arası zayıf etkileşimleriÇizelge 4.5. **1e(b)**'ye ait üç moleküller arası hidrojen bağ geometrisi

D-H...A	d(H...A) Å	d(D...A) Å	(D-H...A) °
C1-H1...Br1	2.71	3.577(10)	155
C8-H8...Br1 ⁱ	2.98	3.886(11)	155
C12-H12...Br1 ⁱ	2.89	3.784(10)	162
C22-H22...Br1 ⁱⁱ	2.89	3.785(10)	162
Simetri kodları i: (x, 3/2-y, 1/2+z); ii: (1-x, -1/2+y, 3/2-z).			

4.6. Enzim İnhibisyon Aktivitelerinin Tayini

Yeni karben ligantlarının (**1a-f**) ve komplekslerinin (**3a-f**) asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz hCA (hCA I, II) enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktivitelerinin belirlenmesinde, Verpoorte ve arkadaşlarının yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemin temeli hCA enziminin 4-nitrofenil-asetatın 4-nitrofenilat iyonuna dönüşümünün spektrofotometre ile 348 nm'de izlenmesine dayanmaktadır. Bileşiklerin farklı konsantrasyonları sabit enzim ve substrat miktarı varlığında enzim aktiviteleri belirlenmiştir. Bileşik ilavelerinin olmadığı hCA aktivitesi %100 olarak kabul edilmiş ve elde edilen IC₅₀ ve Ki değerleri aşağıda verilmiştir (Çizelge 4. 6-4. 9).

Çizelge 4.6. Triflorometoksibenzil grubu taşıyan yeni sentezlenmiş benzimidazolyum tuzlarının (**1a-f**) AChE ve hCA I, II izoformlarına karşı IC₅₀ değerleri.

Bileşik	IC ₅₀ (nM)					
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²
1a	21.00	0.9985	19.25	0.9899	10.50	0.9819
1b	30.13	0.9803	23.10	0.9788	31.50	0.9995
1c	33.00	0.9917	30.13	0.9964	19.80	0.9695
1d	40.76	0.9830	33.00	0.9987	26.65	0.9950
1e	23.90	0.9957	15.07	0.9985	19.25	0.9950
1f	34.65	0.9897	27.72	0.9894	18.88	0.9809
AZA*	45.88	0.9812	39.13	0.9843	-	-
TAC**	-	-	-	-	42.27	0.9913

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

Çizelge 4.7. Triflorometoksibenzil grubu taşıyan yeni sentezlenmiş benzimidazolyum tuzları (**1a-f**) ile AChE ve hCA I, II izoformlarının Ki değerleri.

Bileşik	K _i (nM)		
	hCA I	hCA II	AChE
1a	10.76±1.18	5.34±1.42	7.24±0.99
1b	43.07±11.76	5.83±0.63	37.44±0.92
1c	31.99±1.64	16.49±3.06	39.12±5.66
1d	12.54±1.77	18.68±3.60	36.64±13.05
1e	5.57±0.96	4.38±0.43	28.74±2.25
1f	9.56±0.63	12.68±3.14	13.47±4.67
AZA	50.12±5.57	33.13±4.21	-
TAC	-	-	39.13±3.45

- (1) Yeni sentezlenen triflorometoksibenzil grubu taşıyan benzimidazolyum tuzları, hCA I 'ye karşı 21.00 ila 40.76 nM arasında değişen IC₅₀ değerleri ve 5.57±0.96 ila 43.07±11.76 nM arasında değişen Ki değerleri ile etkin bir şekilde inhibe etti. Ayrıca, incelenen bileşikler AZA'ya kıyasla en iyi inhibisyonu gösterdi (Ki: 50.12±5.57 nM). 1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (**1e**) bileşiği en iyi inhibisyonu gösterdi (Ki: 5.57±0.96 nM). Çalışılan bileşiklerin (**1a-f**) hCA I'ye karşı inhibitör etkileri aşağıdaki sırayla azaltılmıştır: **1e** (Ki: 5.57±0.96 nM) > **1f** (Ki: 9.56±0.63 nM) > **1a** (Ki: 10.76±1.18 nM) > **1d** (Ki: 12.54±1.77 nM) > **1c** (Ki: 31.99±1.64 nM) > **1b** (Ki: 43.07±11.76 nM) (Çizelge 4. 7). Sonuçlara göre benzen halkasına bağlı metil grubunun konumu enzimin inhibisyonunu etkiler. Benzen halkasına bağlı metilin pozisyonuna inhibisyon etkisi (para > meta > orto) şeklindedir.

- (2) Triflorometoksibenzil grubu taşıyan benzimidazolyum tuzları, hCA II 'ye karşı 15.07 ila 33.00 nM arasında değişen IC_{50} değerleri ve 4.38 ± 0.43 ila 18.68 ± 3.60 nM arasında değişen K_i değerleri ile etkin bir şekilde inhibe etti. 1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (**1e**) bileşiği en iyi inhibisyonu gösterdi (K_i : 4.38 ± 0.43 nM). Çalışılan bileşiklerin (**1a-f**) hCA II'ye karşı inhibitör etkileri şu sırayla azaltılmıştır: **1e** (K_i : 4.38 ± 0.43 nM) > **1a** (K_i : 5.34 ± 1.42 nM) > **1b** (K_i : 5.83 ± 0.63 nM) > **1f** (K_i : 12.68 ± 3.14 nM) > **1c** (K_i : 16.49 ± 3.06 nM) > **1d** (K_i : 18.68 ± 3.60 nM) (Çizelge 4. 7). Metil grubunun benzen halkasındaki konumuna göre, inhibitör etki sırayla (Orto > Meta > Para) göstermiştir. hCA I inhibisyonunun aksine en iyi inhibisyon orto konumu görülmüştür. Benzen halkasına bağlı para pozisyonundaki metil grubunun (**1d**) triflorometil grubu (**1e**) ile değiştirilmesi, inhibisyonda yaklaşık 4.5 kat değişikliğe neden oldu (**1e**, K_i : 4.38 ± 0.43 nM ve **1d**, K_i : 18.33 ± 3.26 nM).
- (3) Triflorometoksibenzil grubu taşıyan benzimidazolyum tuzları, AChE enzimine karşı 10.50 ile 31.50 nM arasında değişen IC_{50} değerleri ve 7.24 ± 0.99 ile 39.12 ± 5.66 nM arasında değişen K_i değerleri ile etkili bir inhibisyon göstermiştir. Burada 1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (**1a**) bileşiğinin (7.24 ± 0.99 nM) K_i değeri ile en yüksek inhibisyonu göstermiştir. Yani standart inhibitörden (TAC için) 5.40 kat daha etkilidir (K_i : 39.13 ± 3.45 nM). Bileşiklerin (**1a-f**) AChE'ye karşı inhibitör etkileri şu sırayla azaltılmıştır: **1a** (K_i : 7.24 ± 0.99 nM) > **1f** (K_i : 13.47 ± 4.67 nM) > **1e** (K_i : 28.74 ± 2.25 nM) > **1d** (K_i : 36.64 ± 13.05 nM) > **1b** (K_i : 37.44 ± 0.92 nM) > **1c** (K_i : 39.12 ± 5.66 nM) (Çizelge 4. 7). Metil grubunun benzen halkasındaki konumuna göre, inhibitör etkisi bu şekilde (para > orto > meta) göstermiştir.

Çizelge 4.8. Triflorometoksibenzil grubu taşıyan yeni sentezlenmiş NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**3a-f**) ile AChE ve hCA I, II izoformlarının IC₅₀ değerleri.

Bileşik	IC ₅₀ (nM)					
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²
3a	43.31	0.9990	36.47	0.9761	23.89	0.9851
3b	63.00	0.9724	53.31	0.9755	38.50	0.9713
3c	57.75	0.9933	49.50	0.9942	34.65	0.9923
3d	53.31	0.9820	34.65	0.9770	30.13	0.9766
3e	23.89	0.9899	15.75	0.9718	11.75	0.9871
3f	31.50	0.9945	21.00	0.9966	17.33	0.9865
AZA	49.21	0.9834	40.56	0.9821	-	-
TAC	-	-	-	-	39.13	0.9812

Çizelge 4.9. Triflorometoksibenzil grubu taşıyan yeni sentezlenmiş NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**3a-f**) ile AChE ve hCA I, II izoformlarının Ki değerleri.

Bileşik	K _i (nM)		
	hCA I	hCA II	AChE
3a	34.72±8.58	30.59±3.70	67.79±9.75
3b	50.33±9.86	35.68±7.58	89.28±15.22
3c	88.15±18.02	46.53±1.05	77.92±10.28
3d	80.04±11.56	55.05±16.36	61.26±7.06
3e	47.68±4.71	9.23±1.38	44.78±8.08
3f	53.50±10.23	32.09±8.37	39.14±5.87
AZA	78.44±4.21	61.56±3.65	-
TAC	-	-	72.11±5.56

- (1) Sentezlenen triflorometoksibenzil grubu taşıyan NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**3a-f**), hCA I 'ye karşı 23.89 ila 63.00 nM arasında değişen IC₅₀ değerleri ve 34.72±8.58 ila 88.15±18.02 nM arasında değişen Ki değerleri ile etkin bir şekilde inhibe etti. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3a**) en iyi inhibisyonu gösterdi (Ki: 34.72±8.58 nM). Çalışılan bileşiklerin (**3a-f**) hCA I'ye karşı inhibitör etkileri aşağıdaki sırayla azaltılmıştır: **3a** (Ki: 34.72±8.58 nM) > **3e** (Ki: 47.68±4.71 nM) > **3b** (Ki: 50.33±9.86 nM) > **3f** (Ki: 53.50±10.23 nM) > **3d** (Ki: 80.04±11.56 nM) > **3c** (Ki: 88.15±18.02 nM) (**Çizelge 4. 9**).
- (2) Sentezlenen triflorometoksibenzil grubu taşıyan NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**3a-f**), hCA II 'ye karşı 15.75 ila 53.31 nM arasında değişen IC₅₀ değerleri ve 9.23±1.38 ila 55.05±16.36 nM arasında değişen Ki değerleri ile etkin bir şekilde inhibe etti. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3e**) en iyi inhibisyonu gösterdi (Ki: 9.23±1.38 nM). Çalışılan bileşiklerin (**3a-f**) hCA II 'ye karşı inhibitör etkileri aşağıdaki sırayla azaltılmıştır: **3e** (Ki: 9.23±1.38 nM) > **3a** (Ki: 30.59±3.70 nM) > **3f** (Ki: 32.09±8.37 nM) > **3b** (Ki: 35.68±7.58 nM) > **3c** (Ki: 46.53±1.05 nM) > **3d** (Ki: 55.05±16.36 nM) (**Çizelge 4. 9**).
- (3) Sentezlenen triflorometoksibenzil grubu taşıyan NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**3a-f**), AChE enzimine karşı 11.75 ila 38.50 nM arasında değişen IC₅₀ değerleri ve 39.14±5.87 ila 89.28±15.22 nM arasında değişen Ki değerleri ile etkin bir şekilde inhibe etti. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi)benzil)-3-(4-(triflorometil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (**3f**) en iyi inhibisyonu gösterdi (Ki: 39.14±5.87 nM). Çalışılan bileşiklerin (**3a-f**) AChE 'ye karşı inhibitör etkileri aşağıdaki sırayla azaltılmıştır: **3f** (Ki: 39.14±5.87 nM) > **3e** (Ki: 44.78±8.08 nM) > **3d** (Ki: 61.26±7.06 nM) > **3a** (Ki: 67.79±9.75 nM) > **3c** (Ki: 77.92±10.28 nM) > **3b** (Ki: 89.28±15.22 nM) (**Çizelge 4. 9**).

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tezdeki hedeflenen triflorometoksibenzil sübstitüentli NHC ligandları (**1a-f**) ve Pd(II) metali komplekslerinin ((**2a-f**) ve (**3a-f**)) sentezleri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. FT-IR analizi ile yapılarıdaki (C-F) ve (C-N) fonksiyonel gruplarına ait pikin varlığı tespit edilmiştir. Elde edilen tüm bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR analizleri ile yapılarıdaki hidrojen ve karbon atom sayıları ve konumları hakkında bilgiler edinilmiştir. Ligandlarının (**1a-f**) ve komplekslerinin ((**2a-f**) ve (**3a-f**)) yapısında bulunan triflorometoksi ($-\text{OCF}_3$) ve triflorometil ($-\text{CF}_3$) grupların varlığı ^{19}F NMR ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin erime sıcaklıkları, erime noktası tayin cihazıyla ölçülerek belirlenmiştir. Sentezlenen yapılardan **1e** ligandının tek kristalleri elde edilmiş ve X-ışını kırınımı ile kristal yapıları aydınlatılmıştır. Ayrıca triflorometoksibenzil sübstitüentli NHC ligandları (**1a-f**) ve NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (**3a-f**) asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz (CA) izoformları hCA I ve hCA II enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar Çizelge 4.7 ve 4.9'de özetlenmiştir. Elde edilen Ki değerleri, çalışılan enzimlerine karşı oldukça iyi inhibitör aktiviteleri sergilediği gözlenmiştir.

Yapılan tüm ligandlar ve komplekslere ait spektroskopik verilerin detayları veriler bölümünde anlatılmış ve ekler bölümünde sunulmuştur.

Ayrıca bu çalışmada sadece Pd metali kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sonraki çalışmalarda, önemli yer tutan ve farklı amaçlarda kullanılan Ag, Ru... gibi metaller çalışılması planlanan metallerdir. Sentezlenen Pd(II) komplekslerinin Suzuki-Miyaura, Heck gibi C-C eşleşme reaksiyonları üzerindeki katalitik aktivitelerinin incelenmesi düşünülmektedir



KAYNAKLAR

- A. Aktaş, D. B. Celepci, Y. Gök, Synthesis, crystal structures, spectral FT-IR, NMR and UV-Vis investigations and Hirshfeld surface analysis of two new 2-hydroxyethyl substituted N-heterocyclic carbene (NHC) precursors, *Journal of the Chinese Chemical Society* 2019, 66(10), 1389-1396.
- A. Behçet, T. Çağlılar, D. B. Celepci, A. Aktas, P. Taslimi, Y. Gök, M. Aygün, R. Kaya, İ. Gülçin, Synthesis, characterization and crystal structure of 2-(4-hydroxyphenyl)ethyl and 2-(4-nitrophenyl)ethyl Substituted Benzimidazole Bromide Salts: Their inhibitory properties against carbonic anhydrase and acetylcholinesterase, *Journal of Molecular Structure* 2018, 1170, 160.
- A. Biçer, P. Taslimi, G. Yakali, İ. Gülçin, M. S. Gültekin, G. Turgut Cin, G. Synthesis, characterization, crystal structure of novel bis-thiomethylcyclohexanone derivatives and their inhibitory properties against some metabolic enzymes, *Bioorganic Chemistry* 2019, 82, 393-404.
- A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *A stable crystalline carbene. J. Am. Chem. So.* 113 (1991) 361 – 363.
- A. Kazancı, Y. Gök, R. Kaya, A. Aktaş, P. Taslimi, İ. Gülçin, Synthesis, characterization and bioactivities of dative donor ligand N-heterocyclic carbene (NHC) precursors and their Ag(I)NHC coordination compounds, *Polyhedron* 2021, 193, 114866.
- Alpers T., Muesmann T.W.T., Temme O., Christoffers J. (2018). Perfluorinated Pyridinium and Imidazolium Ionic Liquids. *Eur. J. Org. Chem.*, 29, 4331–4337.
- Alpers T., Schmidtman M., Muesmann T.W.T., Temme O., Christoffers J. (2017). Perfluorinated Pyridinium and Imidazolium Ionic Liquids *Eur.J. Org. Chem.*, 29, 4283–4290.

- B. Ozgeris, S. Göksu, L. Köse Polat, İ. Gülçin, R. E. Salmas, S. Durdagi, F. Tümer, C. T. Supuran, Acetylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel urea and sulfamide derivatives incorporating dopaminergic 2-aminotetralin scaffolds, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2016, 24(10), 2318-2329.
- Bal, S., Demirci, Ö., Şen, B., Taslimi, P., Aktaş, A., Gök, Y., ... & Gülçin, İ. (2021). PEPPSI type Pd (II) NHC complexes bearing chloro-/fluorobenzyl group: Synthesis, characterization, crystal structures, α -glycosidase and acetylcholinesterase inhibitory properties. *Polyhedron*, 198, 115060.
- Balamurugan, G., Balaji, S., Ramesh, R., & Bhuvanesh, N. S. (2019). Synthesis and Structures of Arene Ruthenium (II)–NHC Complexes: Efficient Catalytic α -alkylation of ketones via Hydrogen Auto Transfer Reaction. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(1), e4696.
- Boubakri L., Yaşar, S., Dorcet, V., Roisnel, T., Bruneau, C., Hamdi, N., Özdemir, İ. 2017. Synthesis and catalytic applications of palladium N-heterocyclic carbene complexes as efficient pre-catalysts for Suzuki-Miyaura and Sonogashira coupling reactions. *New J. Chem.* 41:5105-5113.
- Burling S., Mahon M.F., Reade S.P., Whittlesey M.K. (2006). Neutral and cationic fluorinated N-heterocyclic carbene complexes of rhodium and iridium. *Organometallics*, 25, 3761–3767.
- Ç. Bayrak, P. Taslimi, H. S. Kahraman, İ. Gülçin, A. Menzek, The first synthesis, carbonic anhydrase inhibition and anticholinergic activities of some bromophenol derivatives with S including natural products, *Bioorganic Chemistry* 2019, 85, 128-139.
- D'Alterio, M. C., Casals-Cruaños, È., Tzouras, N. V., Talarico, G., Nolan, S. P., & Poater, A. (2021). Mechanistic Aspects of the Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction. *Chemistry–A European Journal*, 27(54), 13481-13493.

- Dolbier W.R. (2005). Fluorine chemistry at the millennium. *Journal of Fluorine Chemistry*. 126, 157–163.
- F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, “Palladium catalysed for the Suzuki cross-coupling reaction: An overview of recent advances”, *Synthesis*, 2004, 2419-2440.
- F. Erdemir, D. B. Celepci, A. Aktaş, P. Taslimi, Y. Gök, H. Karabıyık, İ. Gulçin, 2-Hydroxyethyl substituted NHC precursors: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase, α -glycosidase, butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties, *Journal of Molecular Structure* 2018, 1155, 797-806.
- F. Özbey, P. Taslimi, İ. Gulçin, A. Maraş, S. Goksu, C. T. Supuran, Synthesis, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, carbonic anhydrase inhibitory and metal chelating properties of some novel diaryl ether, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2016, 31(S2), 79-85.
- F. Turkan, A. Cetin, P. Taslimi, M. Karaman, İ. Gülçin, Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel pyrazole derivatives as potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors, *Bioorganic Chemistry* 2019, 86, 420-427.
- Fihri, A., Bouhrara, M., Nekoueishahraki, B., Basset, J. M., & Polshettiwar, V. (2011). Nanocatalysts for Suzuki cross-coupling reactions. *Chemical Society Reviews*, 40(10), 5181-5203.
- G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. Andres, R. M. Feather-Stone, A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochemical Pharmacology* 1961, 7, 88–95.
- Gasser G. ve Metzler-Nolte N. (2012). The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 16(1-2), 84-91.
- H. Lineweaver, D. Burk, The determination of enzyme dissociation constants, *J. Am. Chem. Soc.* 1934, 56, 658-666.
- Hackenberg F. ve Tacke M. (2014). Benzyl-substituted metallocarbene antibiotics and anticancer drugs. *Dalton Trans.*, 43(22), 8144-8153.

- Hamide, M., Gök, Y., Demir, Y., Yakalı, G., Tok, T. T., Aktaş, A., ... & Gülçin, İ. (2022). Pentafluorobenzyl-substituted Benzimidazolium Salts: Synthesis, Characterization, Crystal Structures, Computational Studies and Inhibitory Properties of Some Metabolic Enzymes. *Journal of Molecular Structure*, 133266.
- Harding D.A.J., Hope E.G., Singh K., Solan G.A. (2012). Bis-cyclometalation of fluorinated N-aryl NHCs. *Organometallics*, 31, 1518–1523.
- Hutt J.T., Aron Z.D. (2011). Efficient, Single-Step Access to Imidazo[1,5-a]pyridine N-Heterocyclic Carbene Precursors. *Org. Lett.*, 13, 5256–5259.
- İ. Gülçin, A. Scozzafava, C. T. Supuran, H. Akıncioğlu, Z. Koksall, F. Turkan, S. Alwasel, The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) metabolic enzymes including acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, glutathione s-transferase, lactoperoxidase and carbonic anhydrase isoenzymes I, II, IX and XII, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2016, 31(6), 1095-1101.
- John A. ve Ghosh P. (2010). Fascinating frontiers of N/O-functionalized Nheterocyclic carbene chemistry: from chemical catalysis to biomedical applications. *Dalton Trans.*, 39(31), 7183-7206.
- K.Öfele, 1,3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2) pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex. *J. Organomet. Chem.* 12(1968) 42– 43.
- Lampl, M., Schlapp-Hackl, I., Wurst, K., Gelbrich, T., Kopacka, H., Müller, T., ... & Schottenberger, H. (2019). Synthetic and structural studies on pentafluorobenzylated imidazole systems. *Journal of Fluorine Chemistry*, 218, 51-62.
- Lee, J. Y., Lee, J. Y., Chang, Y. Y., Hu, C. H., Wang, N. M., & Lee, H. M. (2015). Palladium complexes with tridentate N-heterocyclic carbene ligands: Selective “normal” and “abnormal” bindings and their anticancer activities. *Organometallics*, 34(17), 4359-4368.

- Liu W. ve Gust R. (2016). Update on Metal N-Heterocyclic Carbene Complexes as Potential Anti-Tumor Metallodrugs. *Coord. Chem. Rev.*, 329, 191-213.
- Liu Z., Xu C., Del Pozo J., Torker S., Hoveyda A.H. (2019). Ru-Based Catechothiolate Complexes Bearing an Unsaturated NHC Ligand: Effective Cross-Metathesis Catalysts for Synthesis of (Z)- α,β -Unsaturated Esters, Carboxylic Acids, and Primary, Secondary, and Weinreb Amides. *J. Am. Chem. Soc.* 141, 7137–7146.
- M. Beller, X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann; “From Noble Metal to Nobel Prize: Palladium-Catalyzed Coupling Reactions as Key Methods in Organic Synthesis”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 9047–9050
- M. Huseynova, P. Taslimi, A. Medjidov, V. Farzaliyev, M. Aliyeva, G. Gondolova, O. Şahin, B. Yalçın, A. Sujayev, E. B. Orman, A. R. Özkaya, İ. Gülçin, Synthesis, characterization, crystal structure, electrochemical studies and biological evaluation of metal complexes with thiosemicarbazone of glyoxylic acid, *Polyhedron* 2018, 155, 25-33.
- M. Küçük, İ. Gulcin, Purification and characterization of carbonic anhydrase enzyme from black sea trout (*Salmo trutta* Labrax Coruhensis) kidney and inhibition effects of some metal ions on the enzyme activity, *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2016, 44, 134-139.
- M. M. Bradford, A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein–dye binding, *Analytical Biochemistry* 1976, 72(1–2), 248-254.
- M. Pérez-Rodríguez, A. A. Braga, M. Garcia-Melchor, M. H. Pérez-Temprano, J. A. Casares, G. Ujaque, A. R. de Lera, R. Álvarez, F. Maseras, P. Espinet, *C–C Reductive Elimination in Palladium Complexes, and the Role of Coupling Additives A DFT Study Supported by Experiment. J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 3650–3657.

- Matzinger, S., Fulscher, M. P. (1995). Methyl Substitution in Carbenes. A Theoretical Prediction of the Singlet-Triplet Energy Separation of Dimethylcarbene. *J. Phys. Chem.* 99, 10747-10751.
- McGrandle S. ve Saunders G.C. (2005). Group 9 complexes of an N-heterocycle carbene bearing a pentafluorobenzyl substituent: attempted dehydrofluorinative coupling of cyclopentadienyl and N-heterocycle carbene ligands. *J. Fluorine Chem.*, 126, 449–453.
- Meier-Menches S.M., Gerner C., Berger W., Hartinger C.G., Keppler B.K. (2018). Structure-activity relationships for ruthenium and osmium anticancer agents- towards clinical development. *Chem.Soc. Rev.*, 47(3), 909-928.
- Mishra, S. ve Daniele, S. (2015). Metal–organic derivatives with fluorinated ligands as precursors for inorganic nanomaterials. *Chem. Rev.*, 115, 8379-8448.
- Moore L.M.J., Greeson K.T., Redeker N.D., Zavala J.J., Le T.C., Gilmore L.V., Thompson K.B., Ghiassi K.B. (2019). Fluoroalkyl-functional imidazoles and imidazolium–based ionic liquids prepared via thiol-ene/yne click chemistry. *J. Mol. Liq.*, 295, 111677.
- Nyulaszi, L., Szieberth, D., Rey, R., Veszpremi, T. (1998). H₂PCH: a phosphinocarbene or a phosphaacetylene? a revisited problem. *J. Mol. Struct. (Theochem)*. 453, 91-95.
- Oehninger L., Rubbiani R., Ott I. (2013). N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry. *Dalton Trans.*, 42(10), 3269-3284.
- Özdemir, İ., Denizci, A., Öztürk, H. T., Çetinkaya, B. (2004). Synthetic and antimicrobial studies on new gold(I) complexes of imidazolidin-2-ylidenes. *Appl. Organomet. Chem.* 18, 318–322.
- Özdemir, İ., Temelli, N., Günal, S., Demir, S. (2010). Gold(I) Complexes of NHeterocyclic Carbene Ligands Containing Benzimidazole: Synthesis and Antimicrobial Activity. *Molecules*. 15, 2203-2210.

- Ragni R., Punzi A., Babudri F., Farinola G.M. (2018). Organic and organometallic fluorinated materials for electronics and optoelectronics: a survey on recent research. *Eur. J. Org. Chem.*, 27-28, 3500-3519.
- Ray, S., Mohan, R., Singh, J. K., Samantaray, M. K., Shaikh, M. M., Panda, D., & Ghosh, P. (2007). Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 129(48), 15042-15053.
- Rufino-Felipe, E., Colorado-Peralta, R., Reyes-Márquez, V., Valdés, H., & Morales-Morales, D. (2021). Fluorinated-NHC transition metal complexes: leading characters as potential anticancer metallodrugs. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 21(8), 938-948.
- Rufino-Felipe, E., Valdés, H., Germán-Acacio, J. M., Reyes-Márquez, V., & Morales-Morales, D. (2020). Fluorinated N-Heterocyclic carbene complexes. Applications in catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry*, 921, 121364.
- Sanchez J.Y., Alloin F., Iojoiu C. (2006). Fluorinated organic chemicals: Prospects in New Electrochemical Energy Technologies. *Journal of Fluorine Chemistry*, 127, 1471–1478.
- Serrano-Becerra J.M., Hernández Ortega S., Morales-Morales D., Valdés Martínez J. (2009). Bottom-up design and construction of a non-centrosymmetric network through π - π stacking interactions. *CrystEngComm*, 11, 226–228.
- Thota S., Rodrigues D.A., Crans D.C., Barreiro E.J. (2018). Ru (II)Compounds: Next-Generation Anticancer Metallotherapeutics? *J.Med. Chem.*, 61(14), 5805-5821.

- U. M. Koçyiğit, Y. Budak, M. B. Gürdere, F. Ertürk, B. Yencilek, P. Taslimi, İ. Gülçin, M. Ceylan, Synthesis of chalcone-imide derivatives and investigation of their anticancer and antimicrobial activities, carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles, *Archives of Physiology and Biochemistry* 2018, *124*(1), 61-68.
- Valente, C., Calimsiz, S., Hoi, K. H., Mallik, D., Sayah, M., & Organ, M. G. (2012). The development of bulky palladium NHC complexes for the most-challenging cross-coupling reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, *51*(14), 3314-3332.
- Vougioukalakis G.C., Grubbs R.H. (2007). Ruthenium olefin metathesis catalysts bearing an N-fluorophenyl-N-mesityl-substituted unsymmetrical N-heterocyclic carbene. *Organometallics*, *26*, 2469–2472.
- Wanzlick, H.W., Schönherr, H.J. (1968). Direct Synthesis of a Mercury SaltCarbene Complex. *Angew. Chem.,Int. Ed. Engl.* *7*, 141-142.
- Xu L., Chen W., Bickley J.F., Steiner A., Xiao J. (2000). Fluoroalkylated N-heterocyclic carbene complexes of palladium. *J. Organomet. Chem.*, *598*, 409–416.
- Y. Demir, Naphthoquinones, benzoquinones, and anthraquinones: Molecular docking, ADME and inhibition studies on human serum paraoxonase-1 associated with cardiovascular diseases, *Drug Development Research*. 2020, *81*(5), 628-636.
- Y. Demir, P. Taslimi, Ü. M. Koçyiğit, M. Akkuş, M. S. Özaslan, H. E. Duran, Y. Budak, B. Tüzün, M. B. Gürdere, M. Ceylan, S. Taysi, İ. Gülçin, Ş. Beydemir, Determination of the inhibition profiles of pyrazolyl–thiazole derivatives against aldose reductase and α -glycosidase and molecular docking studies, *Archiv der Pharmazie* 2020, *353*(12), 2000118.

- Y. Sarı, A. Aktaş, P. Taslimi, Y. Gök, İ. Gülçin, Novel N-propylphthalimide- and 4-vinylbenzyl-substituted benzimidazole salts: Synthesis, characterization, and determination of their metal chelating effects and inhibition profiles against acetylcholinesterase and carbonic anhydrase enzymes, *J BiochemMol Toxicol.* 2018, 32(1), e22009.
- Yaşar, Ş., Köprülü, T. K., Tekin, Ş., & Yaşar, S. (2018). Synthesis, characterisation and cytotoxic properties of N-heterocyclic carbene silver (I) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 479, 17-23.
- Zeng L., Gupta P., Chen Y., Wang E., Ji L., Chao H., Chen ZS. (2017). The development of anticancer ruthenium(ii) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.*, 46(19), 5771-5804.
- Zhou, Z., Qiu, J., Xie, L., Du, F., Xu, G., Xie, Y., & Ling, Q. (2014). Synthesis of chiral imidazolium salts from a carbohydrate and their application in Pd-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction. *Catalysis letters*, 144(11), 1911-1918.



ÖZGEÇMİŞ

Mahmut HAMİDE, Lise öğrenimini Memûn Fen Lisesi'nde tamamladı. Lisans eğitimine 2015 yılında Çukurova Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde başladı. 2019 yılında Çukurova Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. Aynı yıl Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda tezli yüksek lisansa başladı.

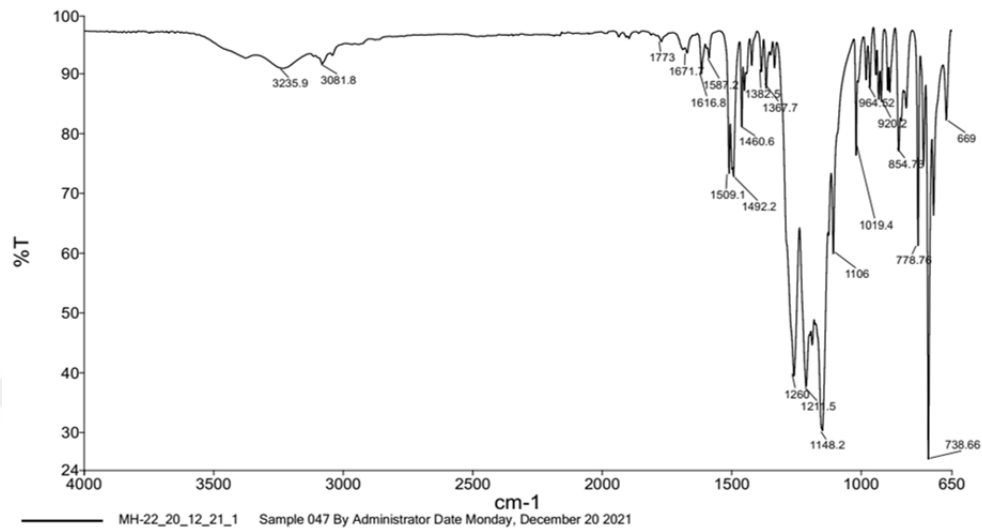




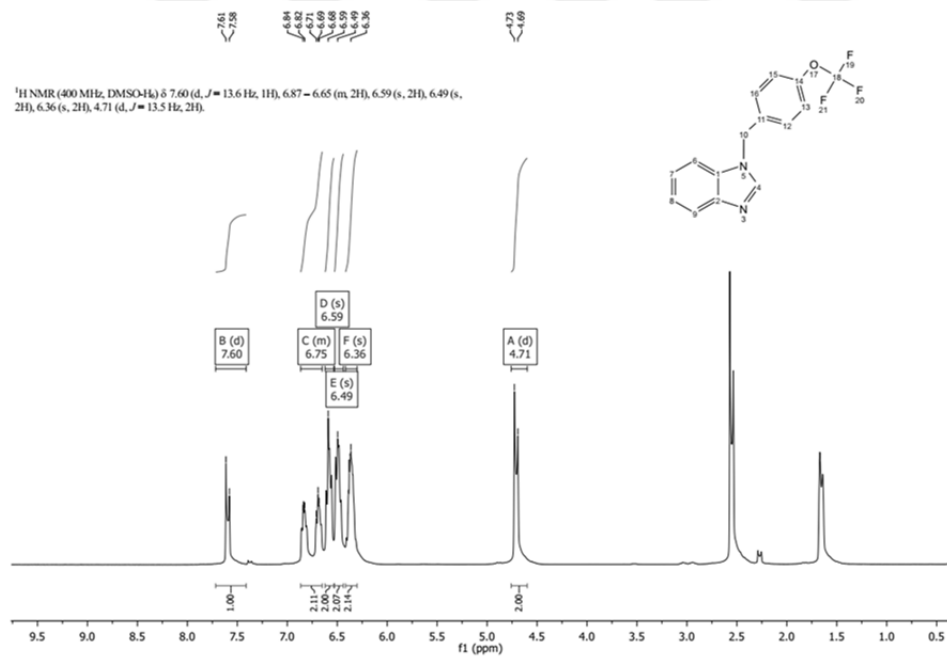
EKLER



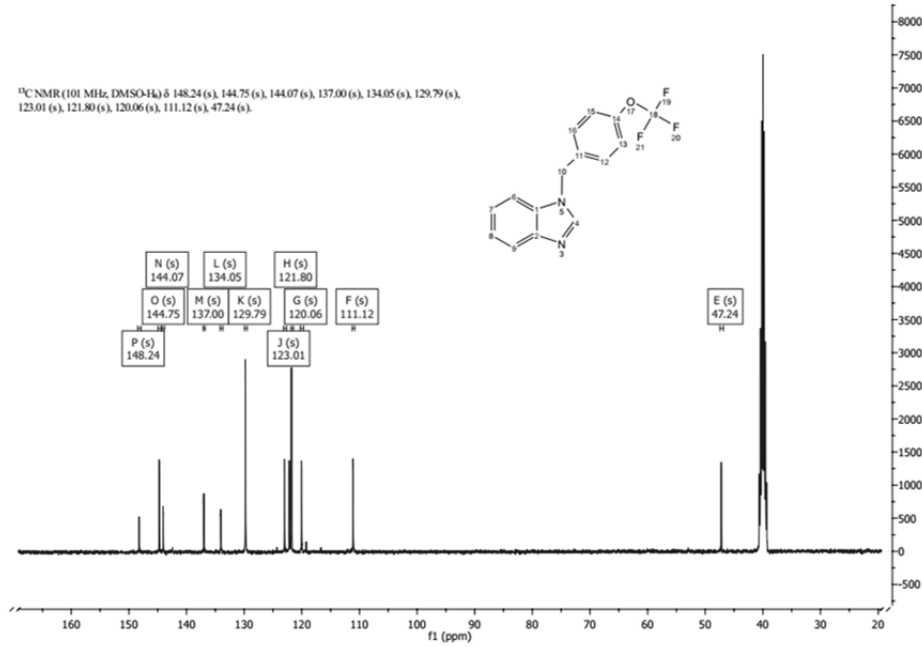
Ek 1. *N*-Triflorometoksibenzil Benzimidazol bileşığının FTIR spektrumu



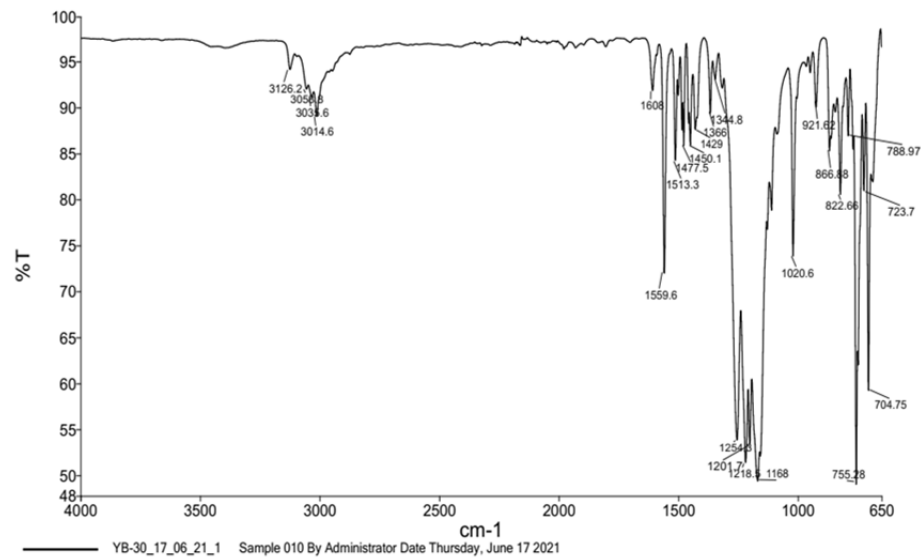
Ek 2. *N*-Triflorometoksibenzil Benzimidazol bileşığının ¹H NMR spektrumu



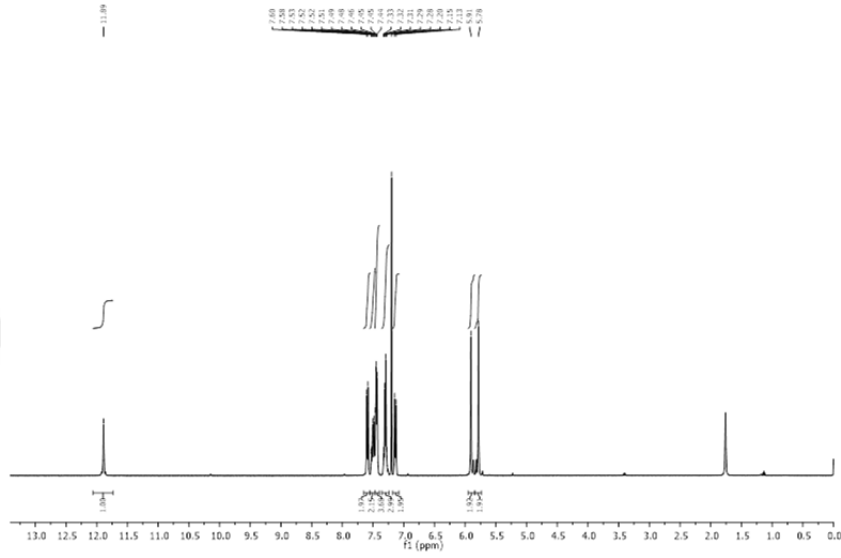
Ek 3. *N*-Triflorometoksibenzil Benzimidazol bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu



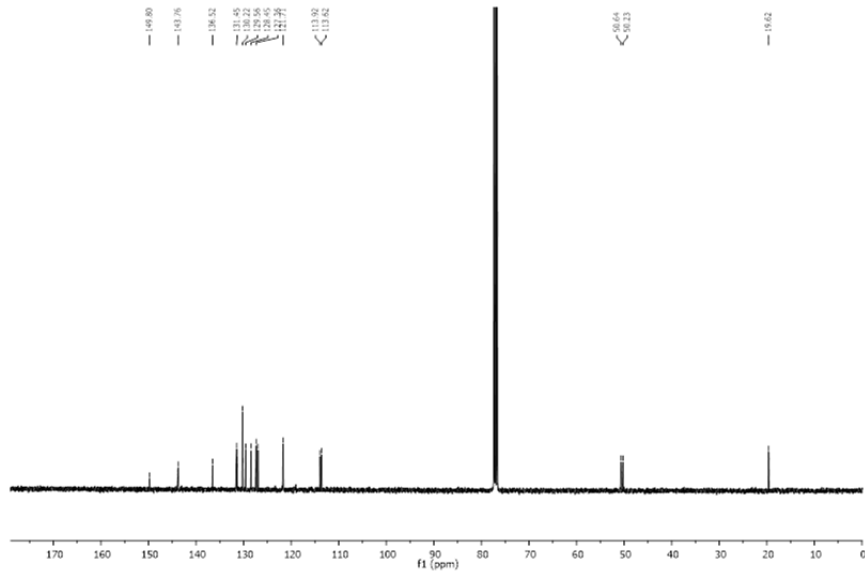
Ek 4. 1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (1a) bileşğinin FTIR spektrumu



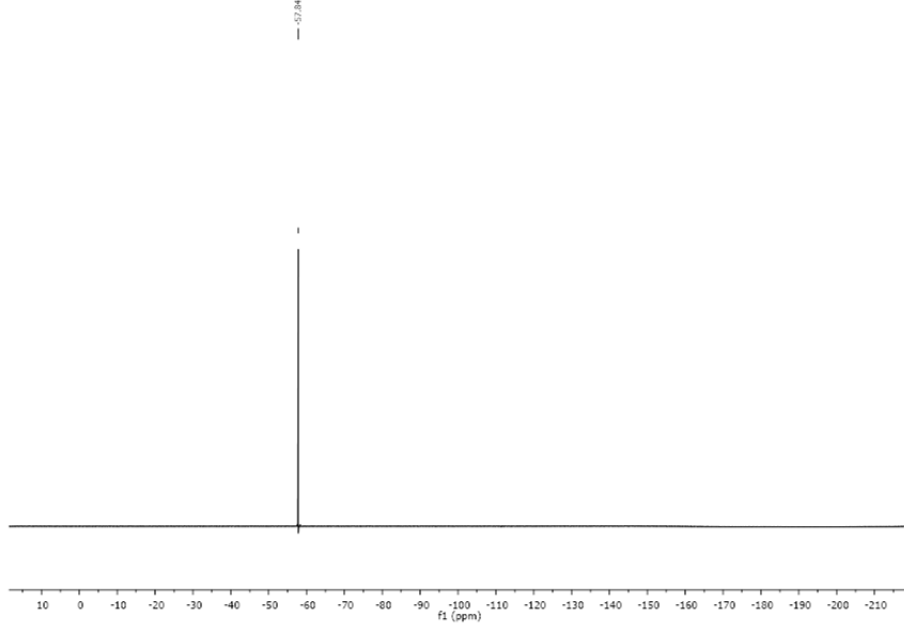
**Ek 5. 1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (1a)
bileşiğinin ^1H NMR spektrumu**



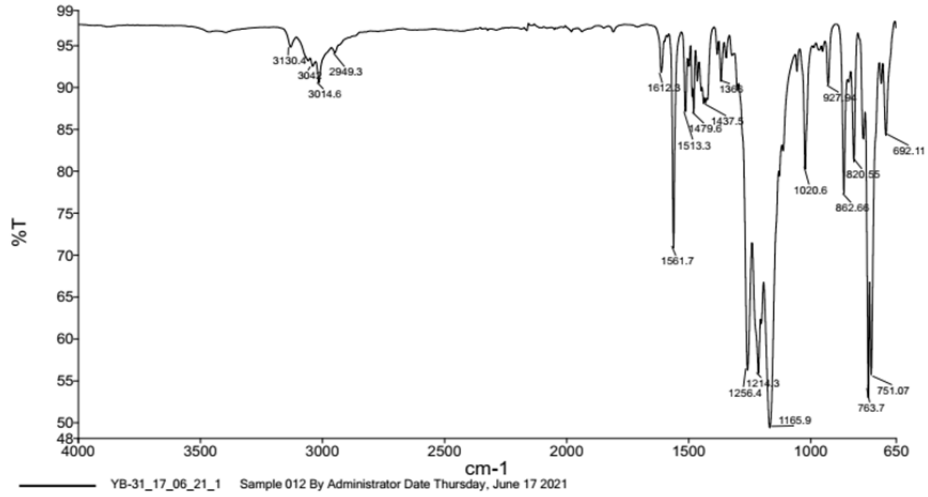
**Ek 6. 1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (1a)
bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu**



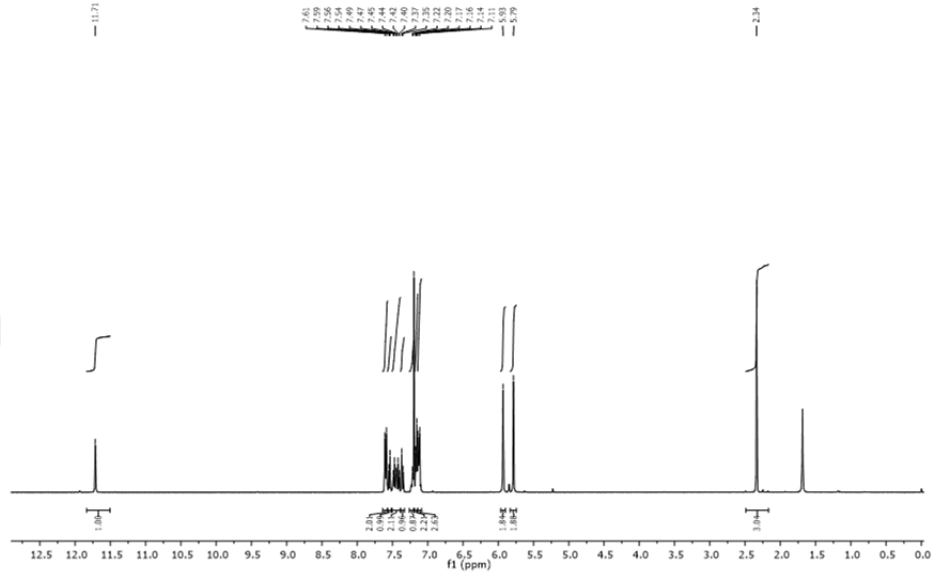
**Ek 7. 1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (1a)
bileşğinin ^{19}F NMR spektrumu**



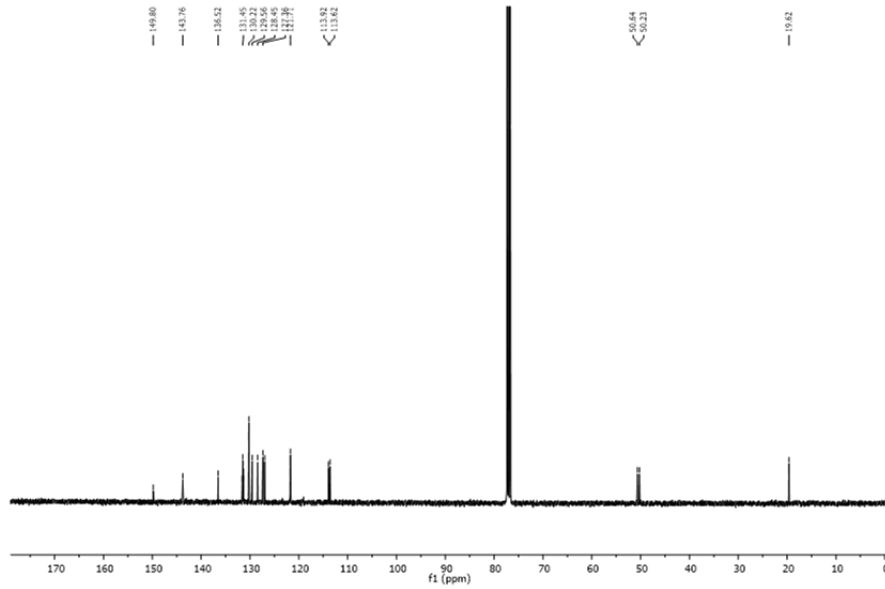
**Ek 8. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazolyum bromür
(1b) bileşğinin FTIR spektrumu**



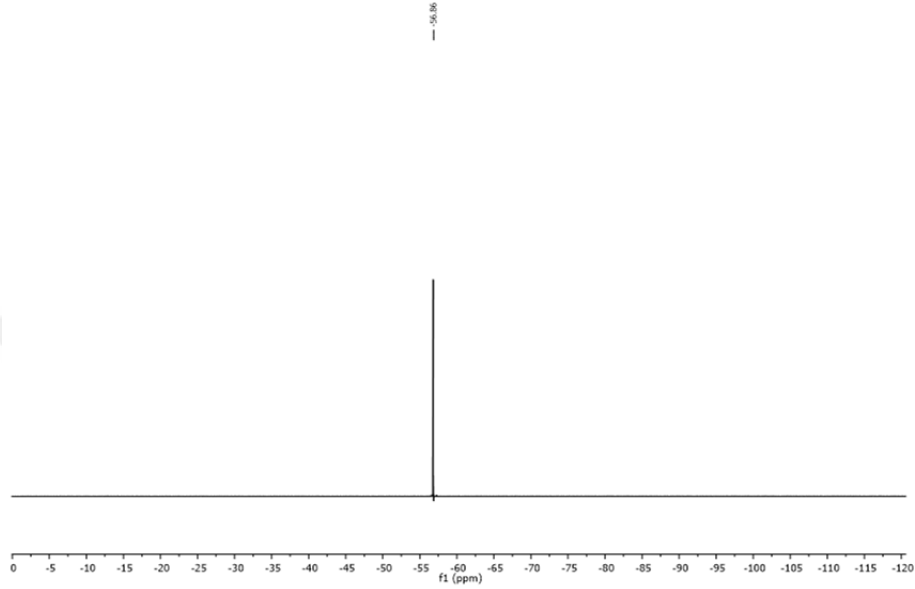
Ek 9. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazolyum bromür (1b) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



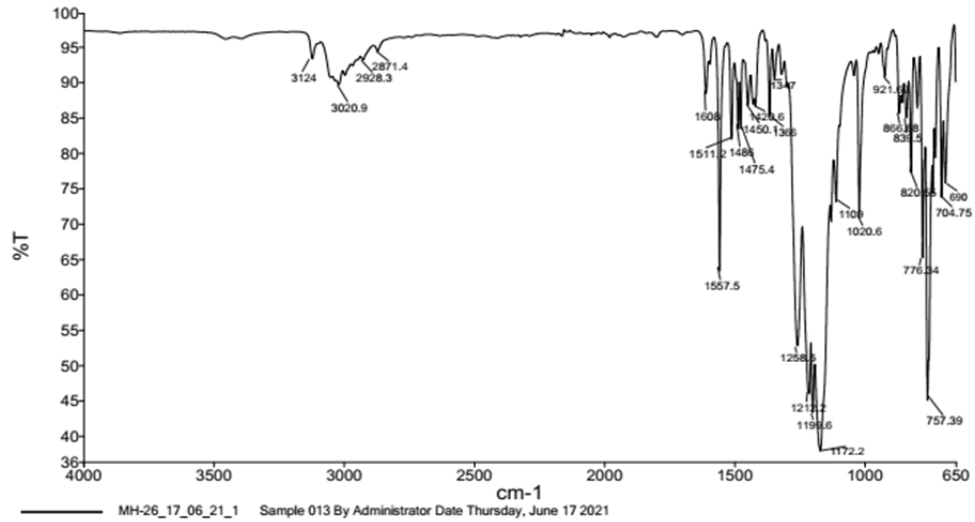
Ek 10. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazolyum bromür (1b) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



**Ek 11. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazolyum
bromür (1b) bileşğinin ^{19}F NMR spektrumu**



**Ek 12. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazolyum
bromür (1c) bileşğinin FTIR spektrumu**

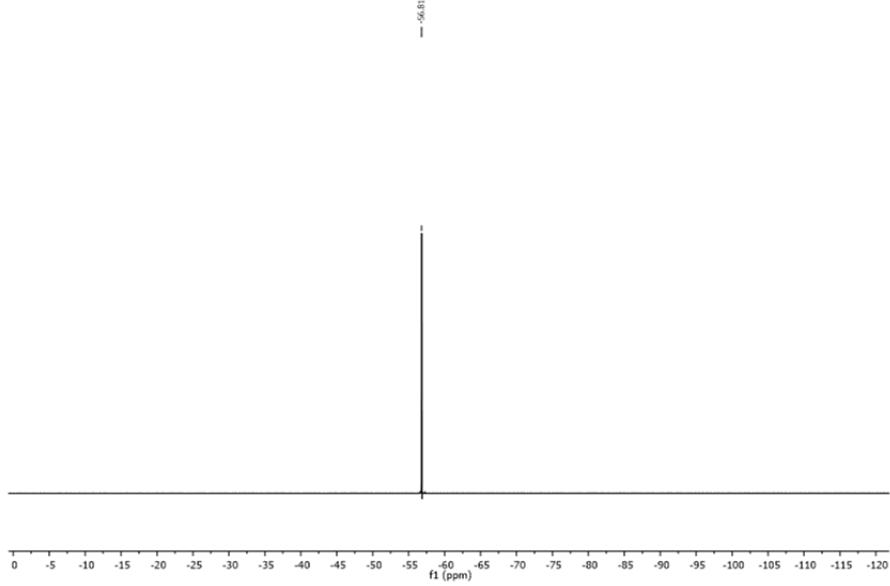


[illegible]

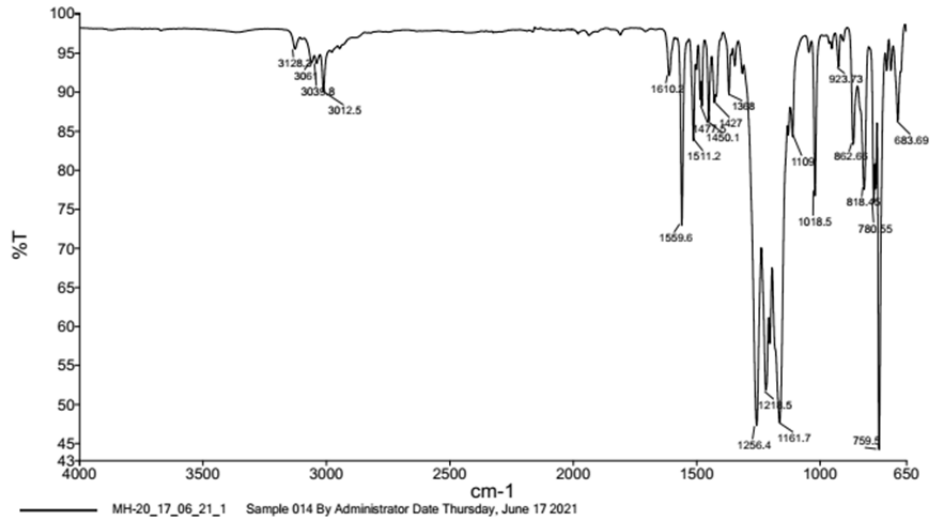
148.01
143.33
138.82
134.28
133.78
131.58
130.97
130.89
129.40
129.32
128.96
128.91
125.91
115.06
114.42
48.51
48.59
21.42

f1 (ppm)

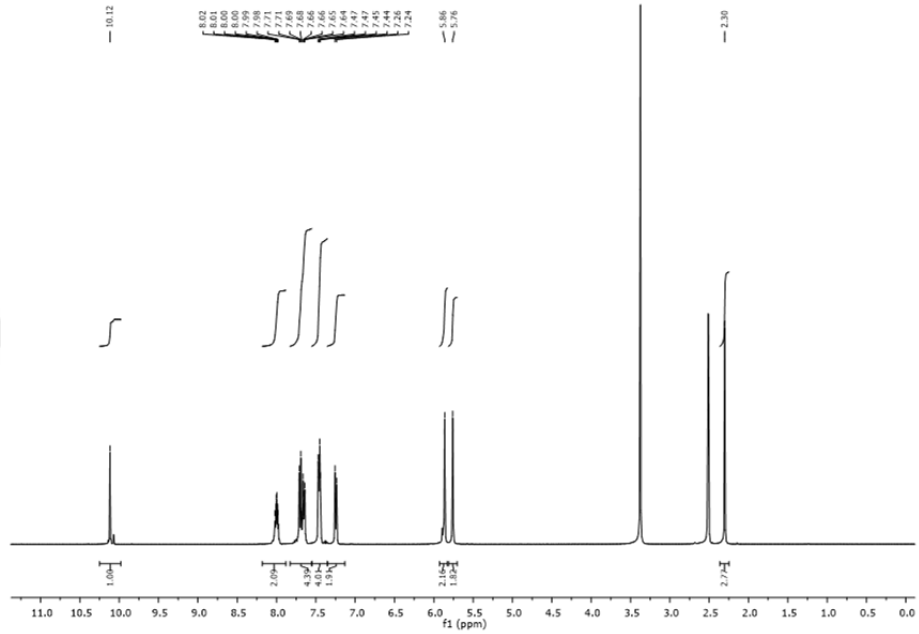
Ek 15. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazolyum bromür (1c) bileşğinin ^{19}F NMR spektrumu



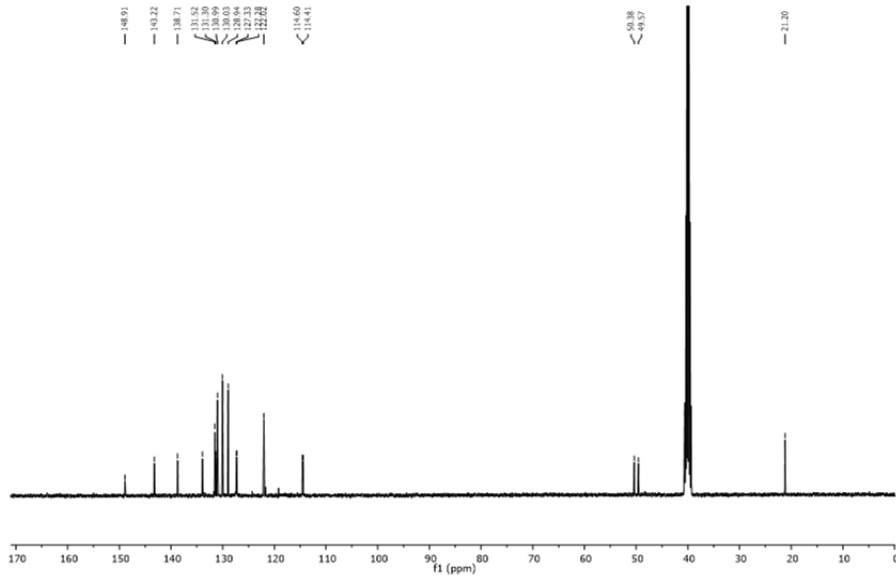
Ek 16. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazolyum bromür (1d) bileşğinin FTIR spektrumu



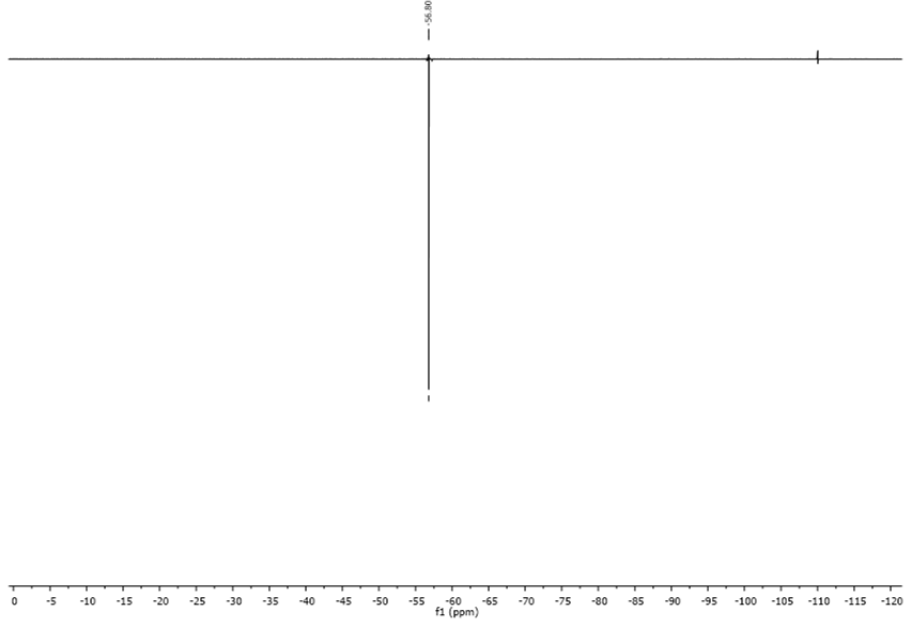
Ek 17. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazolyum bromür (1d)) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



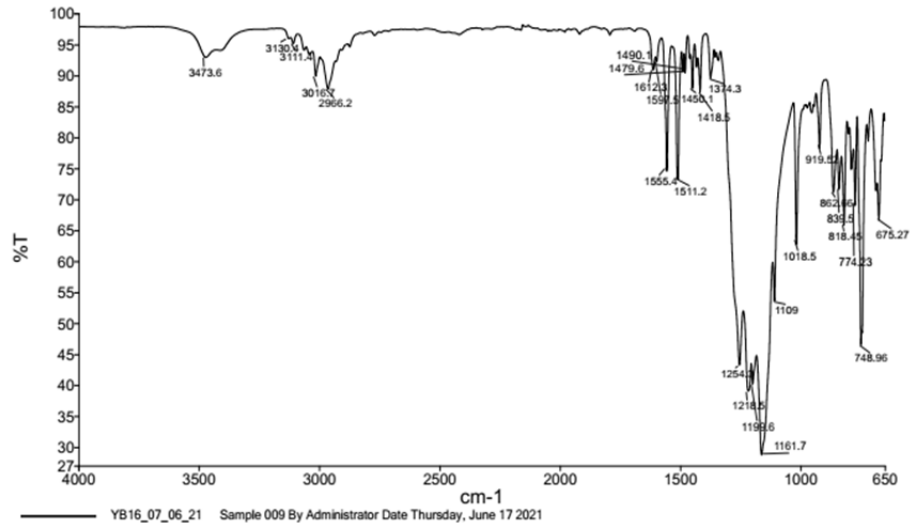
Ek 18. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazolyum bromür (1d)) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrum



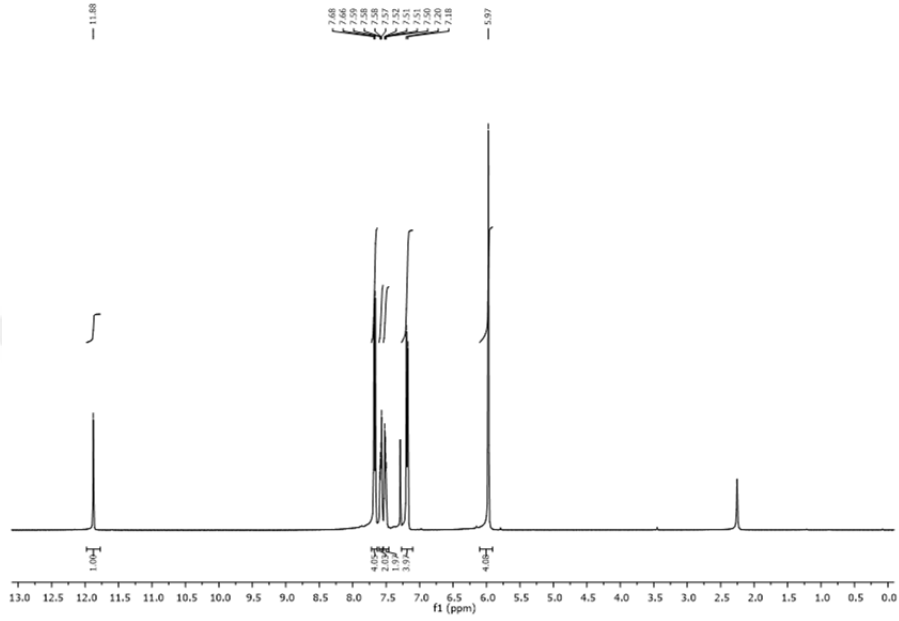
Ek 19. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazolyum bromür (1d)) bileşğinin ^{19}F NMR spektrum



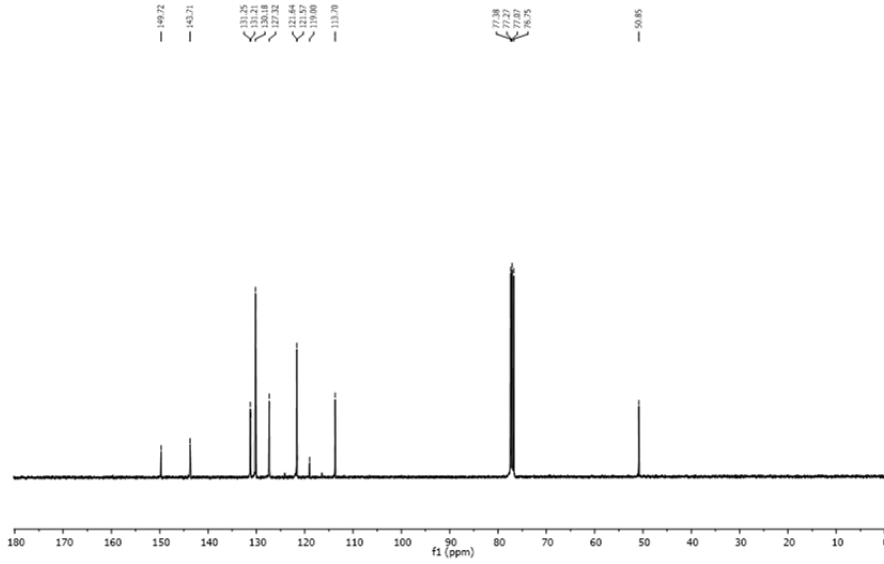
Ek 20. 1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (1e) bileşğinin FTIR spektrumu



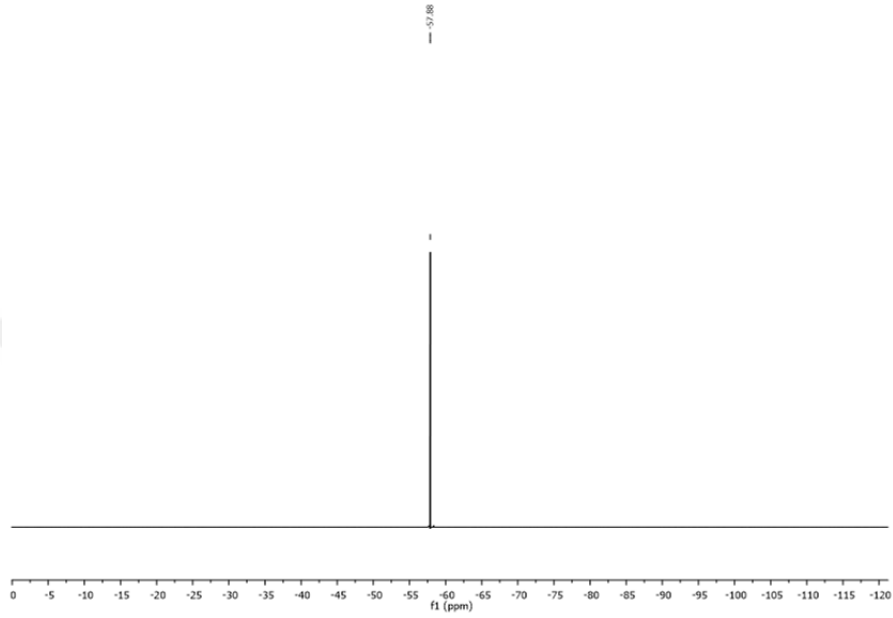
**Ek 21. 1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (1e)
bileşğinin ¹H NMR spektrumu**



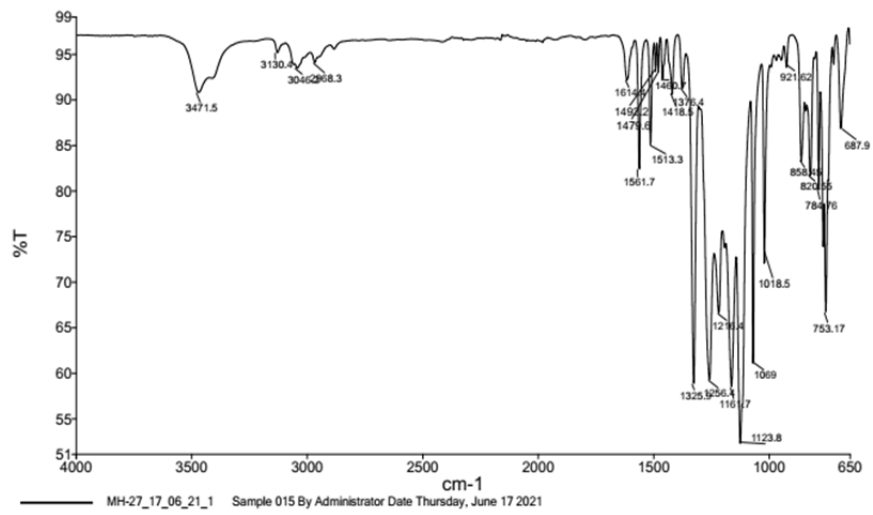
**Ek 22. 1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (1e)
bileşğinin ¹³C NMR spektrumu**



Ek 23. 1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazolyum bromür (1e) bileşğinin ^{19}F NMR spektrumu



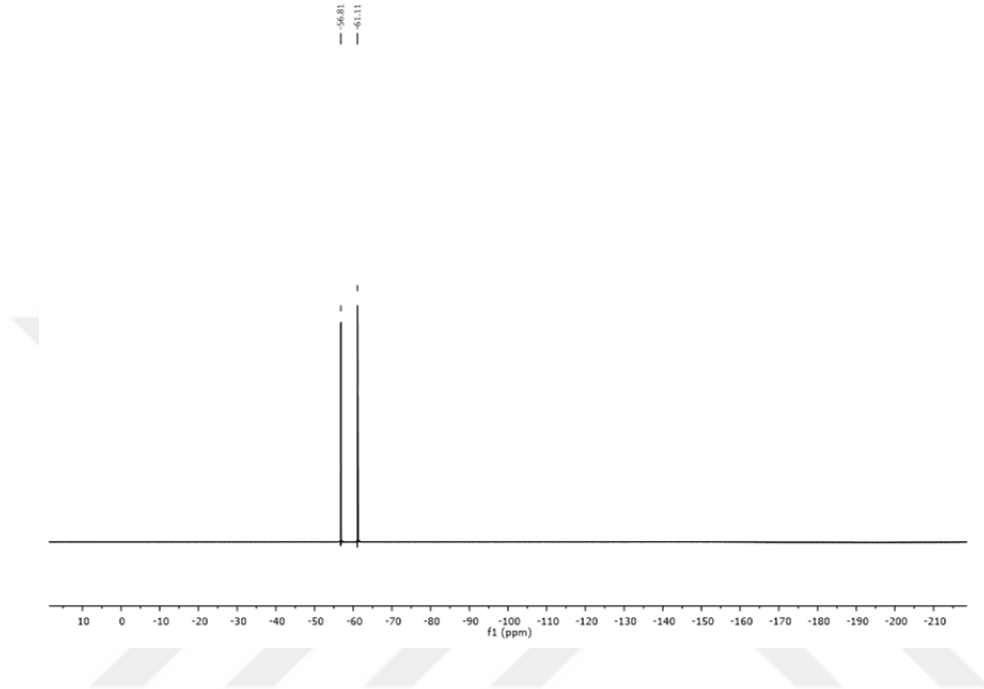
Ek 24. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-(triflorometil) benzil) benzimidazolyum bromür (1f) bileşğinin FTIR spektrumu



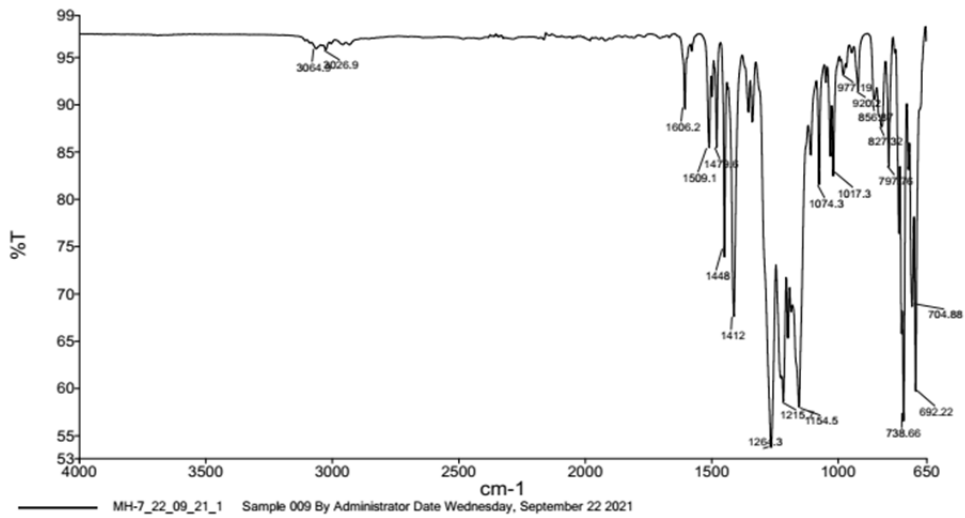
148.93
143.79
139.06
135.57
133.67
131.67
129.44
127.44
126.38
122.82
114.55
114.05
49.89
46.67

f1 (ppm)

Ek 27. 1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-(triflorometil) benzil) benzimidazolyum bromür (1f) bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu



Ek 28. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2a) bileşiğinin FTIR spektrumu



mh-7

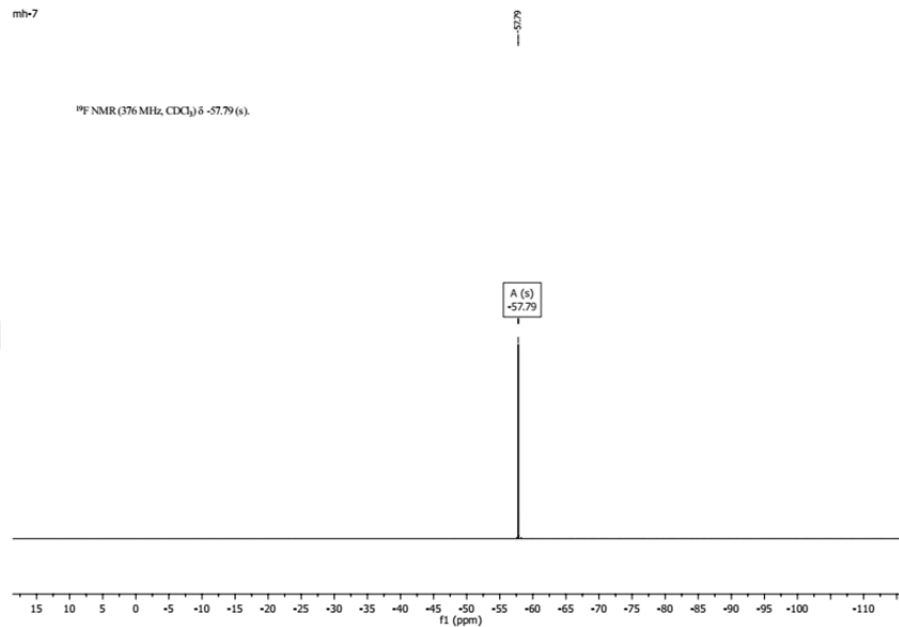
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 12.7, 7.6 Hz, 4H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 4H), 6.15 (s, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.87 (s), 152.64 (s), 149.86 (s), 138.03 (s), 134.79 (s), 134.58 (s), 133.59 (s), 129.61 (s), 128.92 (d, *J* = 14.6 Hz), 124.61 (s), 123.75 (s), 123.33 (d, *J* = 3.4 Hz), 121.32 (s), 111.68 (s), 111.22 (s), 77.28 (d, *J* = 11.5 Hz), 77.02 (s), 76.70 (s), 53.81 (s), 52.84 (s).

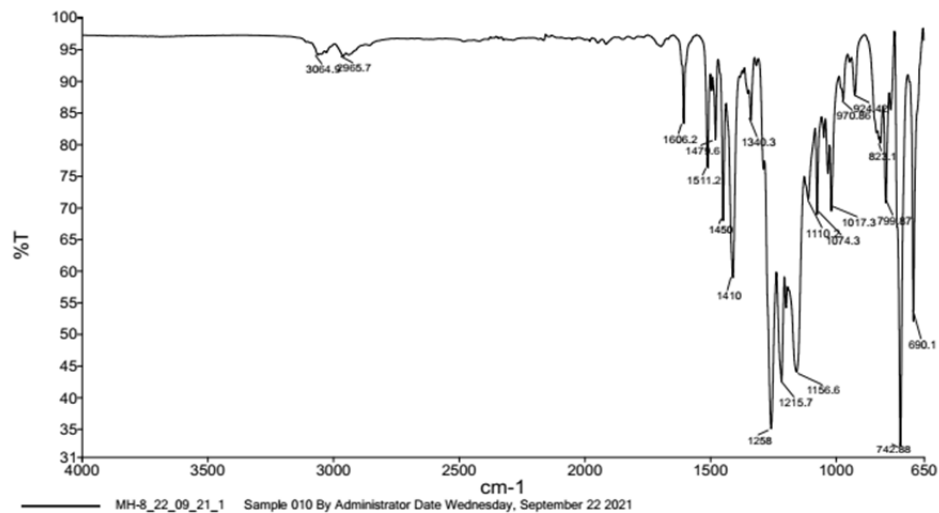
Chemical shifts (ppm) labeled on the spectrum:

- 164.87 (U)
- 152.64 (T)
- 149.86 (S)
- 138.03 (R)
- 134.79 (Q)
- 134.58 (P)
- 133.59 (O)
- 129.61 (N)
- 128.92 (L)
- 128.22 (J)
- 124.61 (K)
- 123.75 (I)
- 123.33 (H)
- 121.32 (G)
- 111.68 (F)
- 111.22 (E)
- 77.28 (CDCl₃)
- 77.02 (CDCl₃)
- 76.70 (CDCl₃)
- 53.81 (B)
- 52.84 (A)

Ek 31. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2a) bileşğinin ^{19}F NMR spektrumu



Ek 32. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2b) bileşğinin FTIR spektrumu



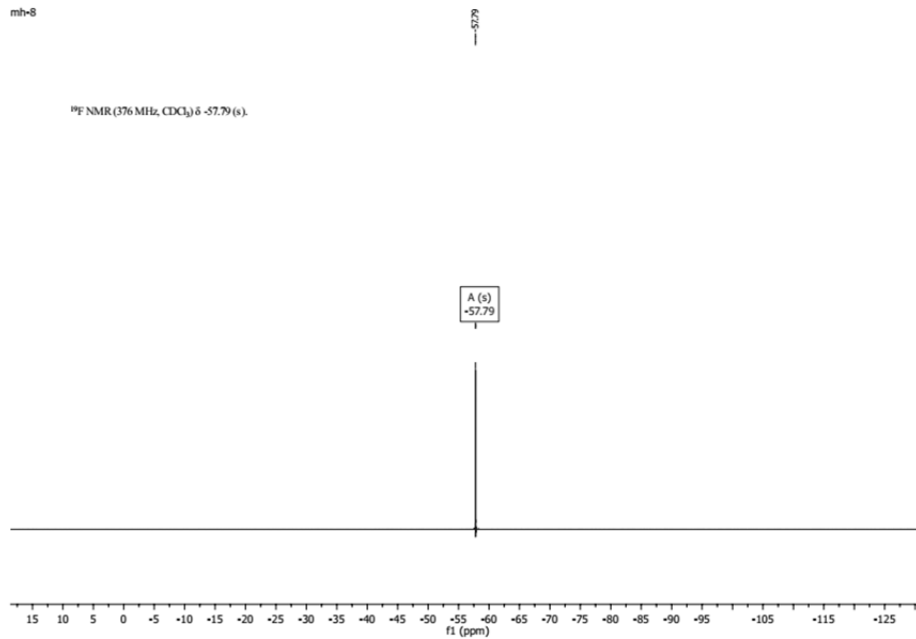
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.71–7.64 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.27–7.22 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.12–6.93 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 32.8 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H).

2b

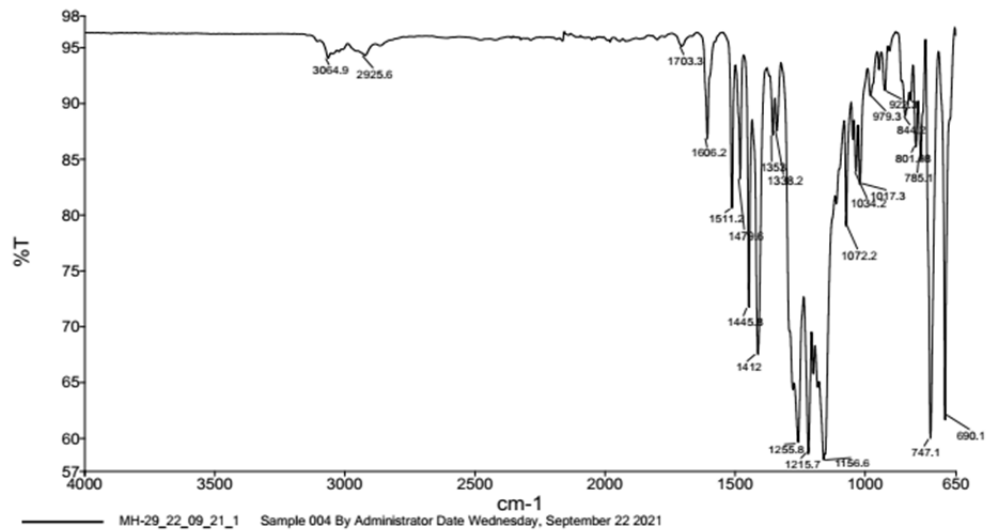
Oc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2N2C=CC=CC=C2N2C3=CC=CC=C3BrBrC4=CC=CC=C4N5C=CC=CC=C5

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.03 (s), 152.63 (s), 149.09 (s), 138.02 (s), 135.64 (s), 134.94 (s), 134.37 (s), 133.63 (s), 132.66 (s), 130.55 (s), 129.59 (s), 128.49 (s), 128.11 (s), 126.51 (s), 124.58 (s), 123.40 (d, *J* = 7.7 Hz), 121.72 (s), 121.35 (s), 111.36 (d, *J* = 13.1 Hz), 77.32 (d, *J* = 11.4 Hz), 77.06 (s), 76.74 (s), 52.94 (s), 50.89 (s), 19.93 (s).

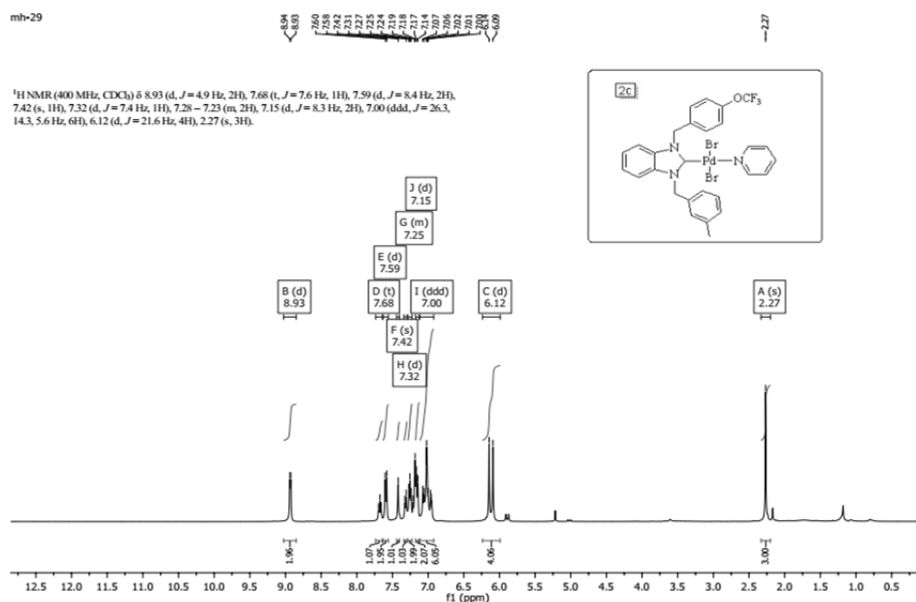
Ek 35. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2b) bileşığının ^{19}F NMR spektrumu



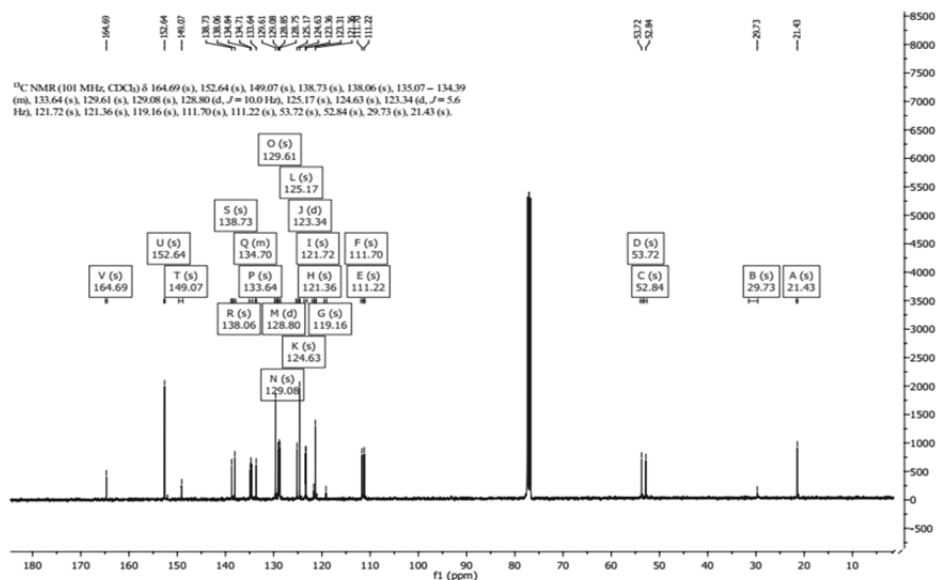
Ek 36. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2c) bileşığının FTIR spektrumu



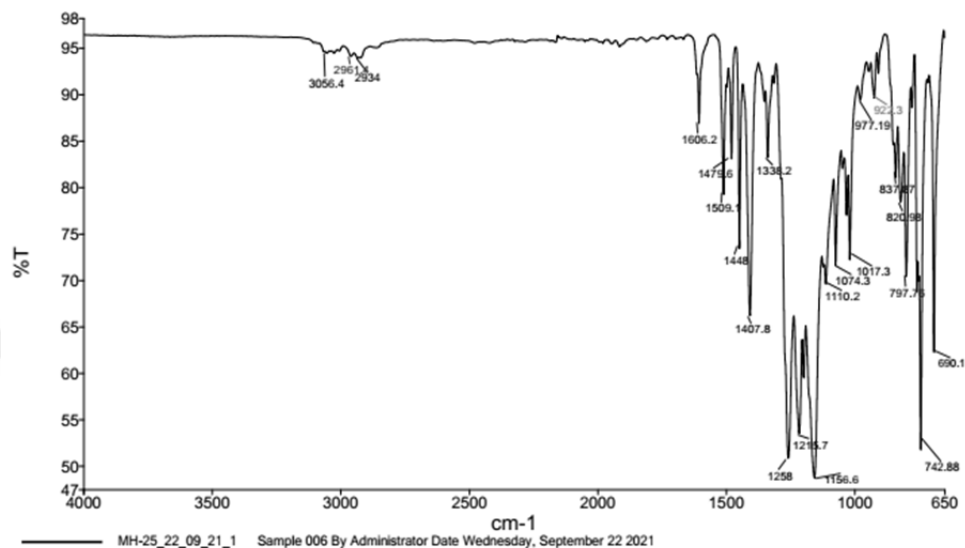
Ek 37. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2c) bileşiginin ^1H NMR spektrumu



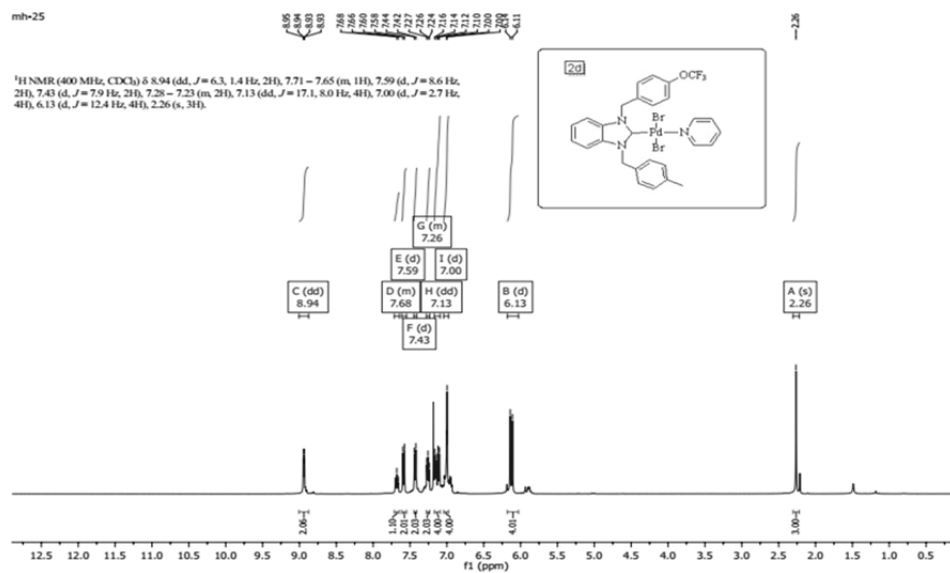
Ek 38. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2c) bileşiginin ^{13}C NMR spektrumu



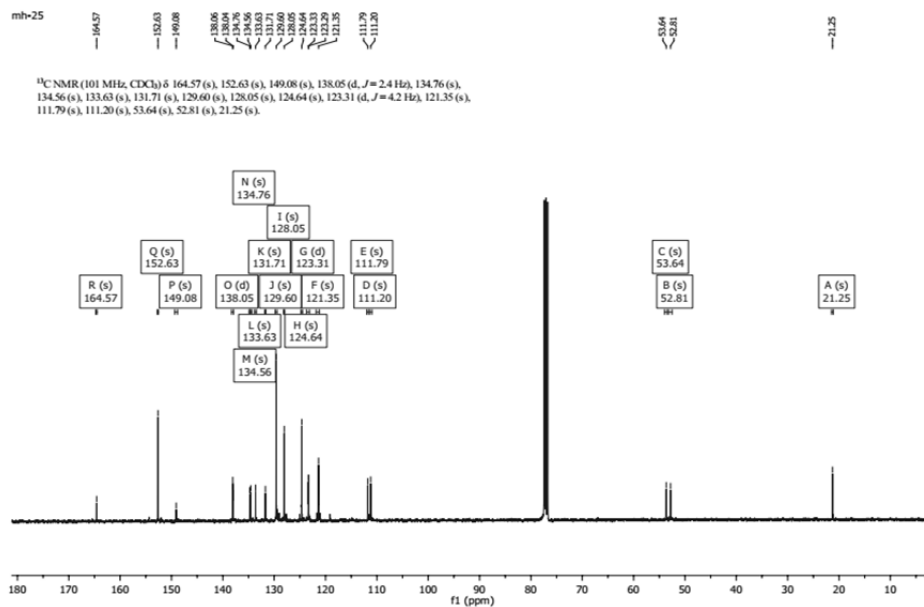
Ek 39. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2d) bileşğinin FTIR spektrumu



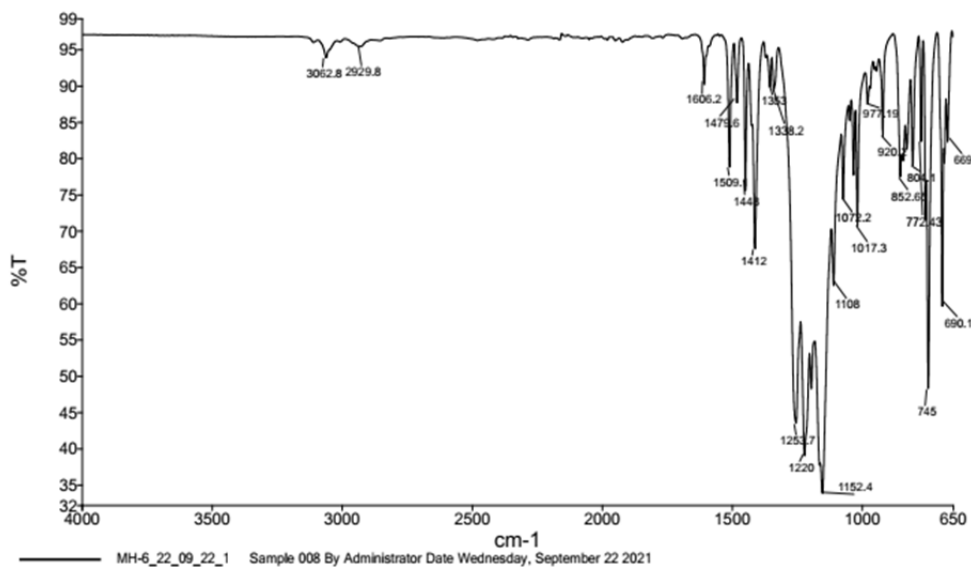
Ek 40. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2d) bileşğinin ¹H NMR spektrumu



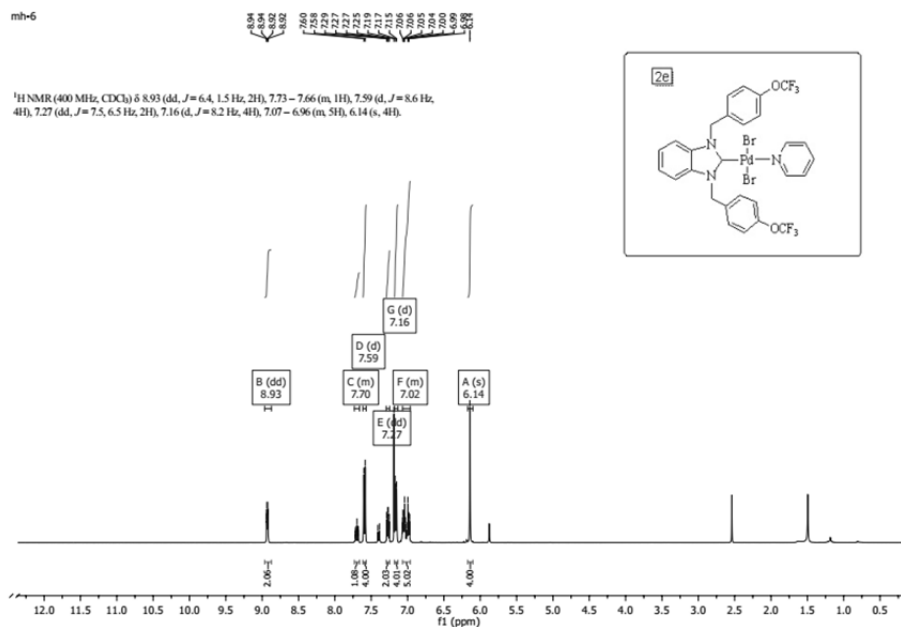
Ek 41. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2d) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu



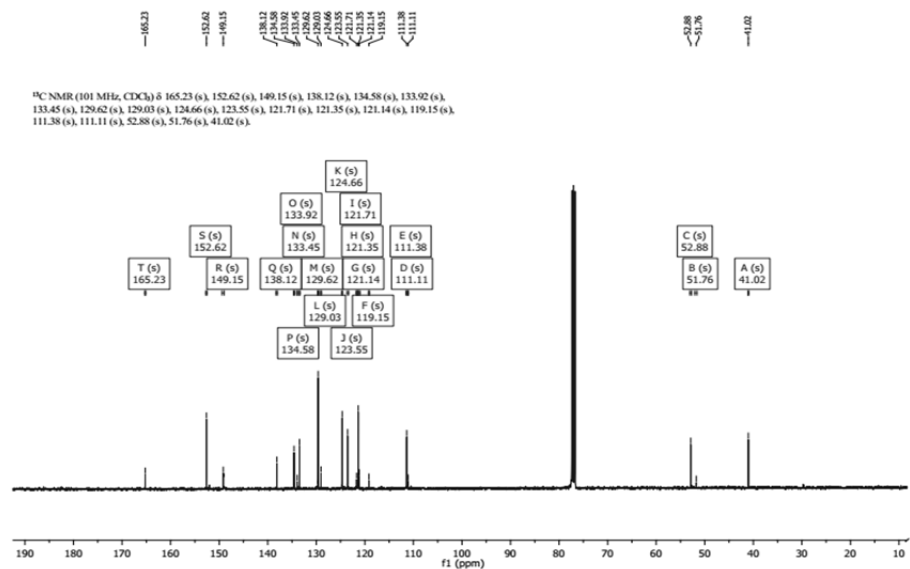
Ek 42. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2e) bileşğinin FTIR spektrumu



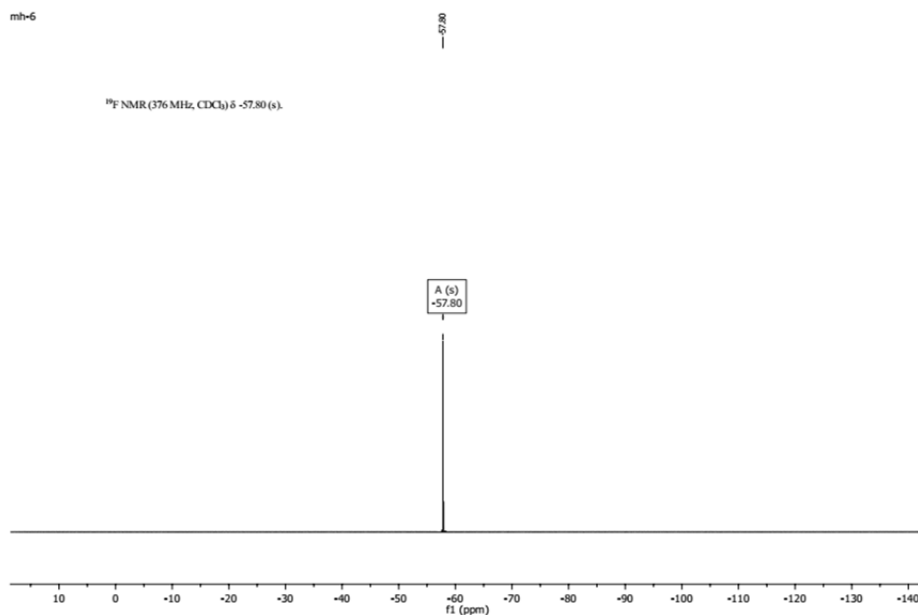
Ek 43. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2e) bileşığının ^1H NMR spektrumu



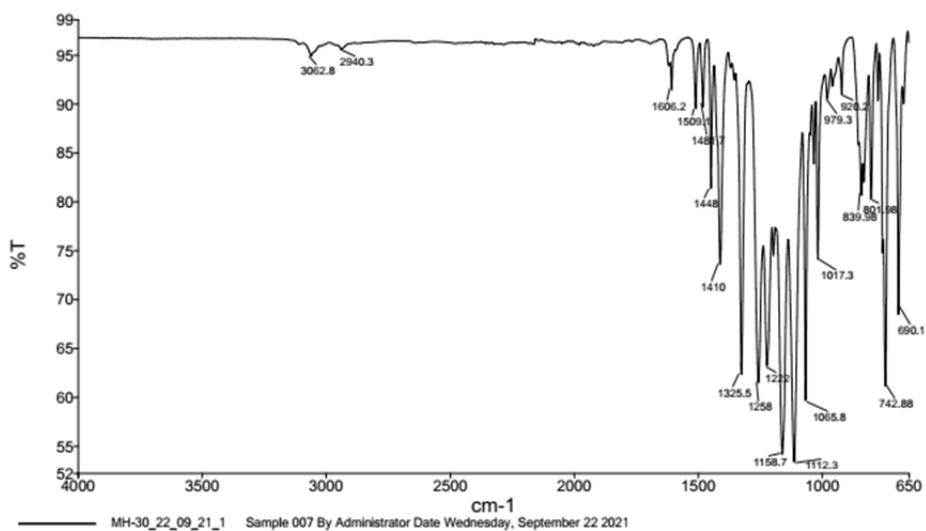
Ek 44. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2e) bileşığının ^{13}C NMR spektrumu



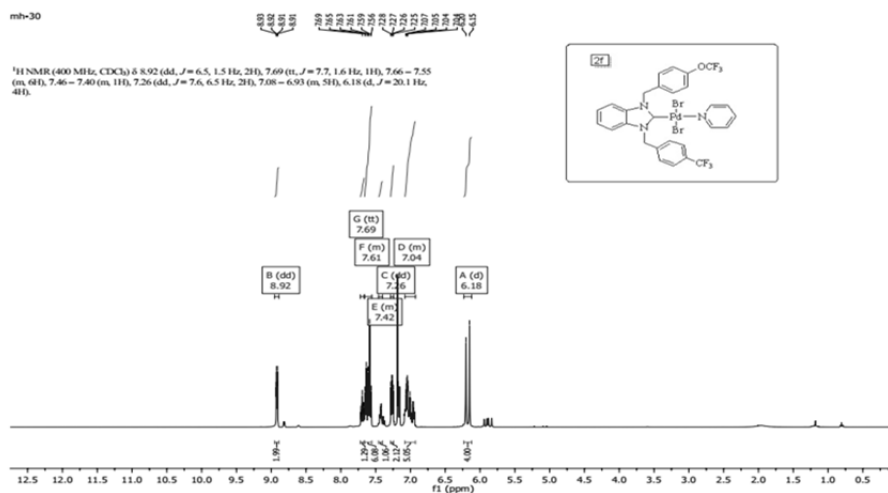
Ek 45. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2e) bileşğinin ^{19}F NMR spektrumu



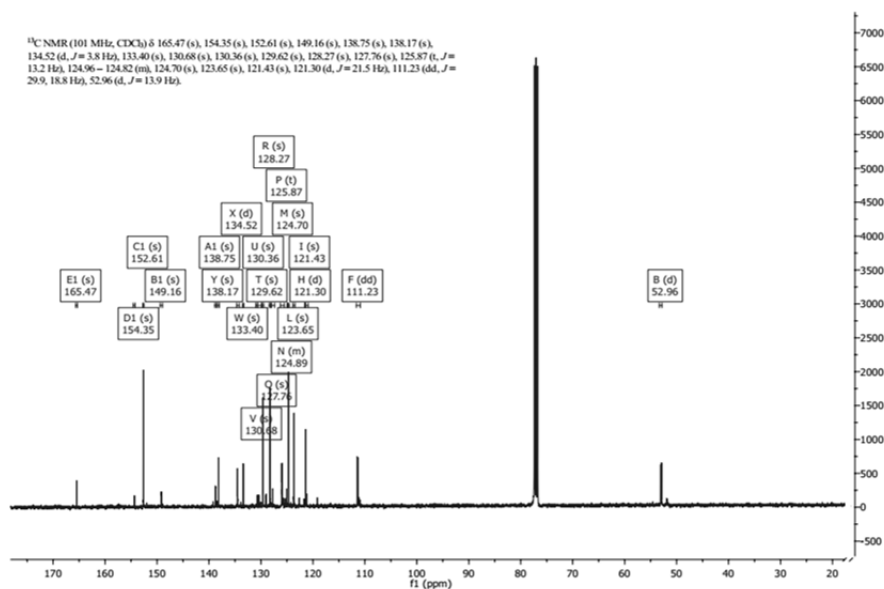
Ek 46. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-(triflorometil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2f) bileşğinin FTIR spektrumu



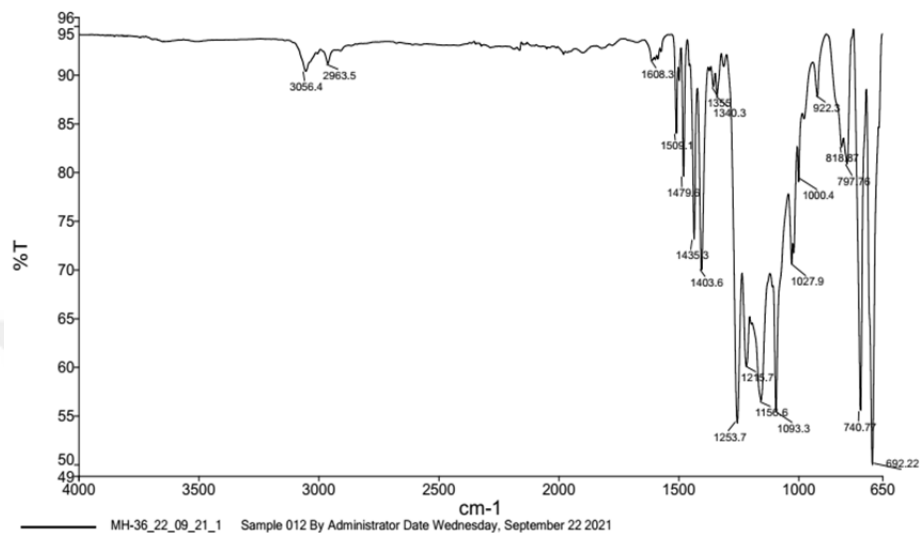
Ek 47. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-(triflorometil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2f) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



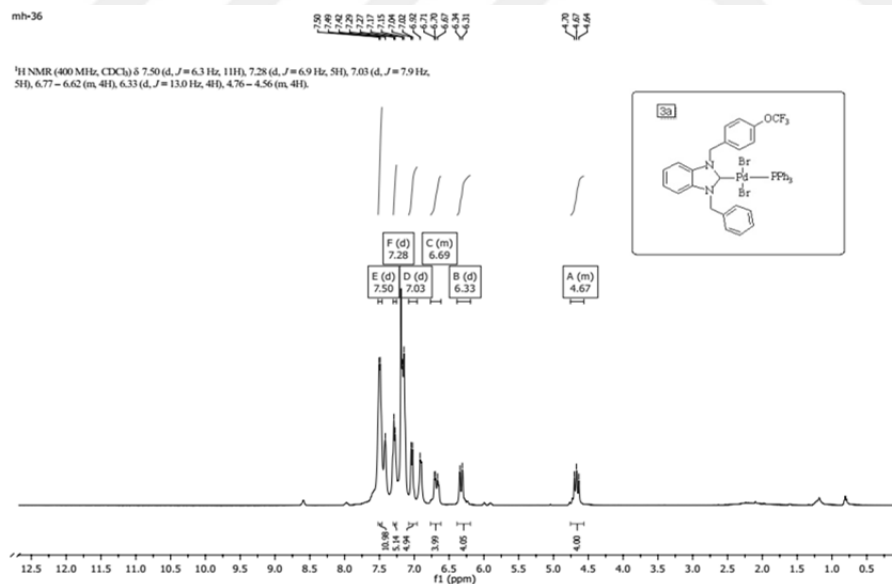
Ek 48. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-(triflorometil) benzimidazol-2-iliden] piridin paladyum(II) kompleksi (2f) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



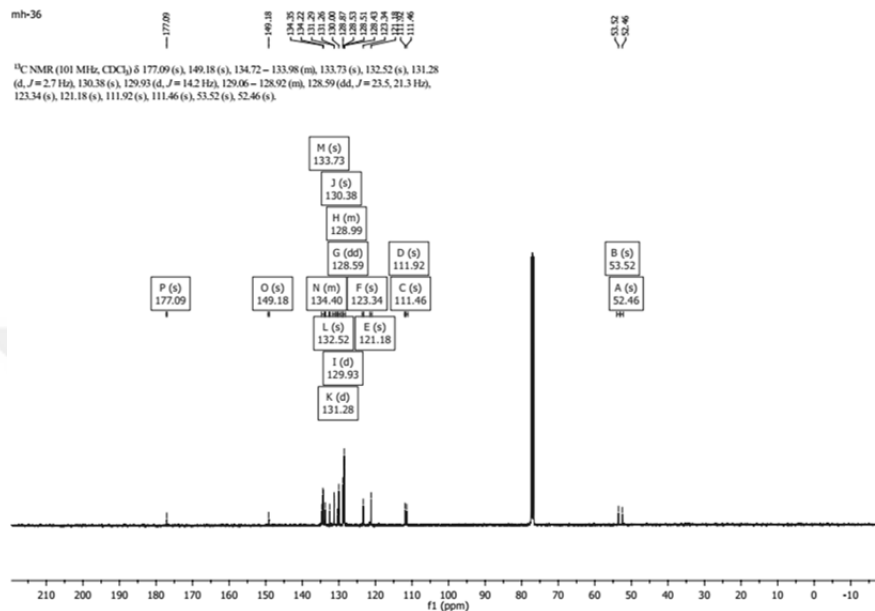
Ek 49. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3a) bileşiginin FTIR spektrumu



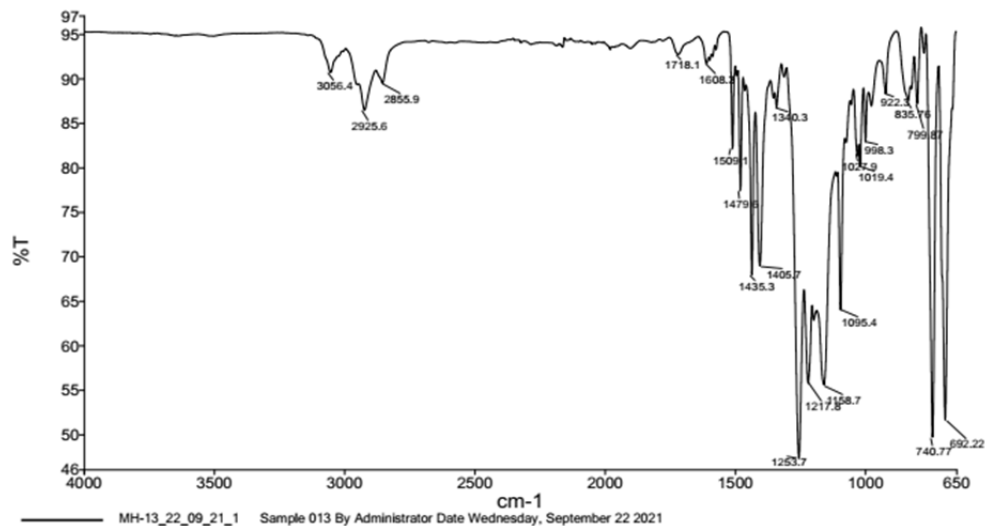
Ek 50. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3a) bileşiginin ¹H NMR spektrumu



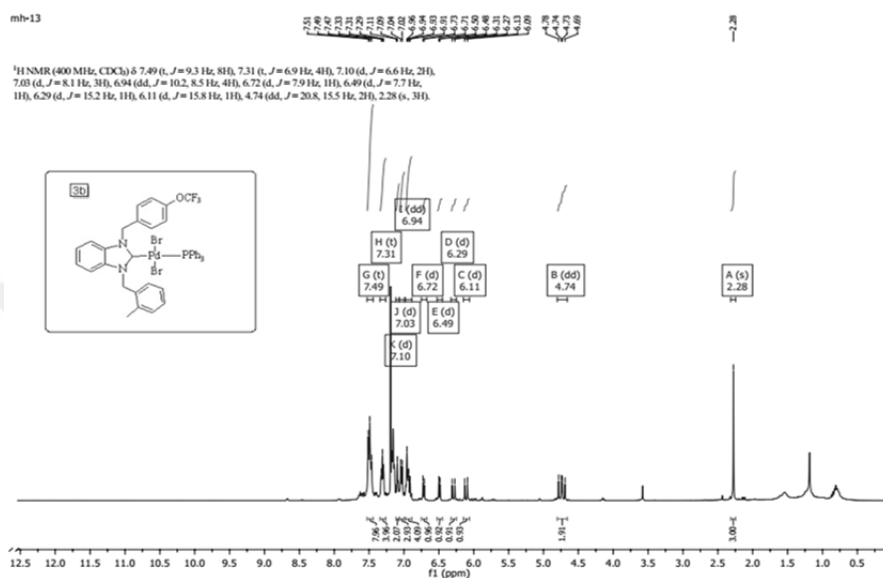
Ek 51. Dibromo[1-(benzil)-3-(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3a) bileşığının ^{13}C NMR spektrumu



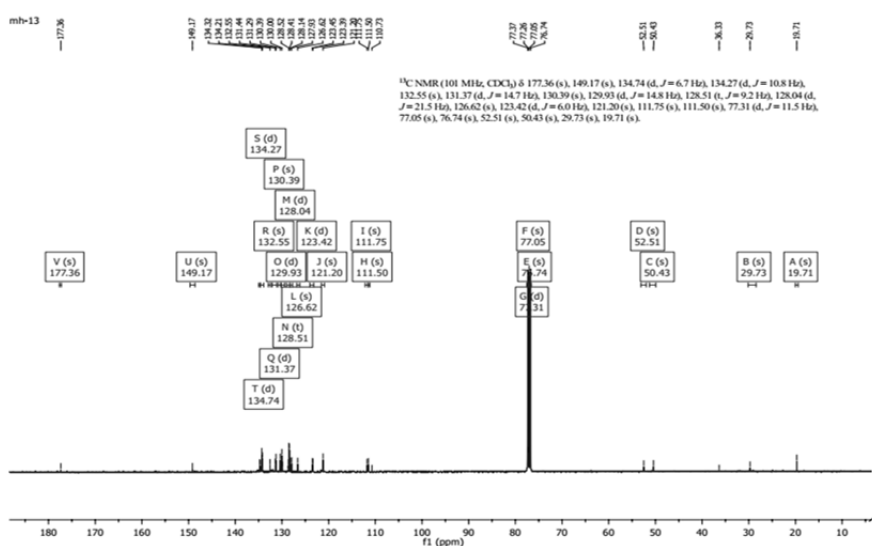
Ek 52. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3b) bileşığının FTIR spektrumu



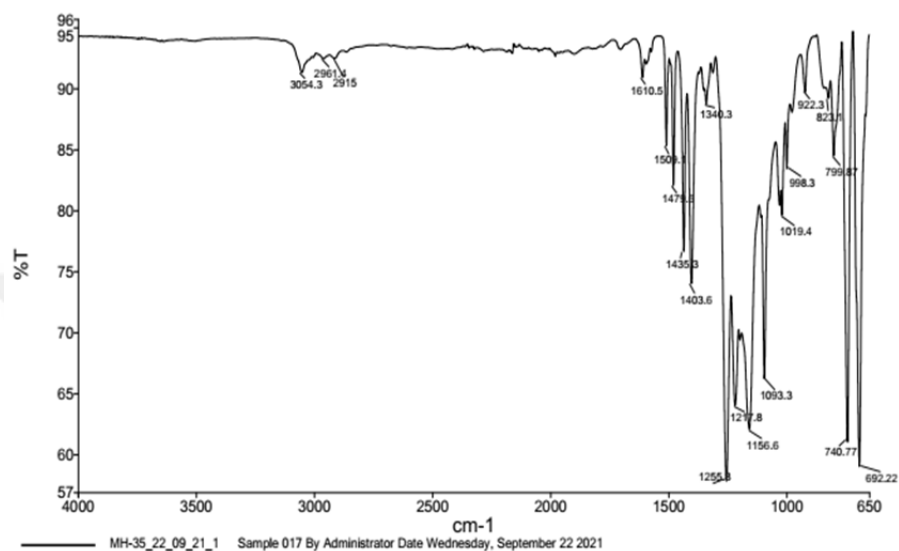
Ek 53. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3b) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



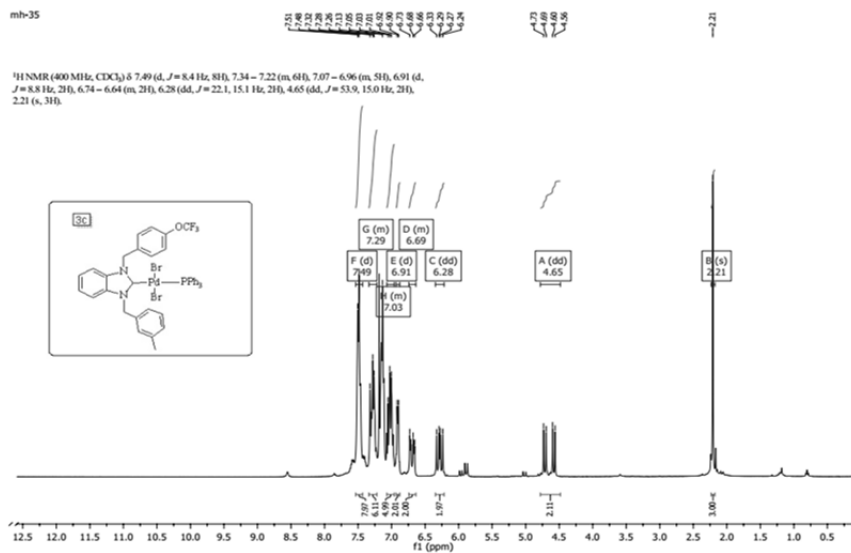
Ek 54. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3b) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



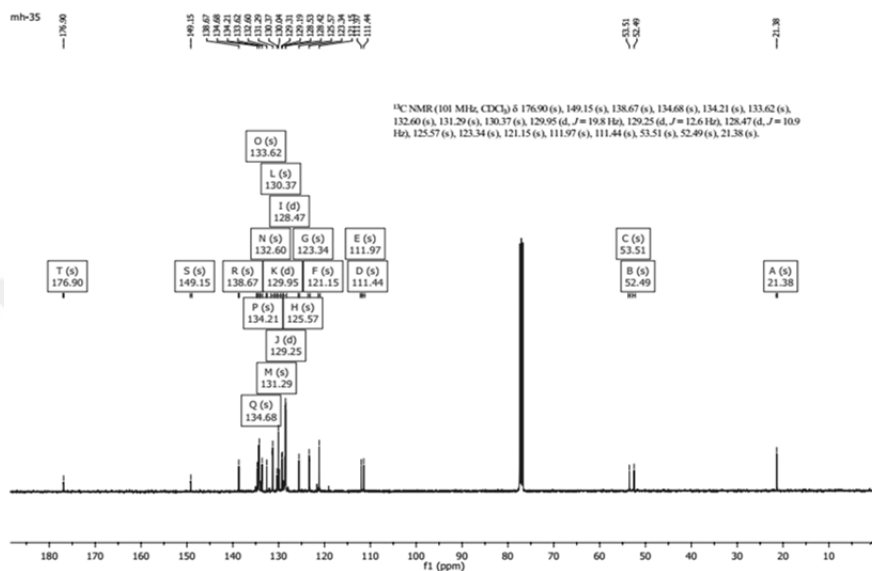
Ek 55. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3c) bileşğinin FTIR spektrumu



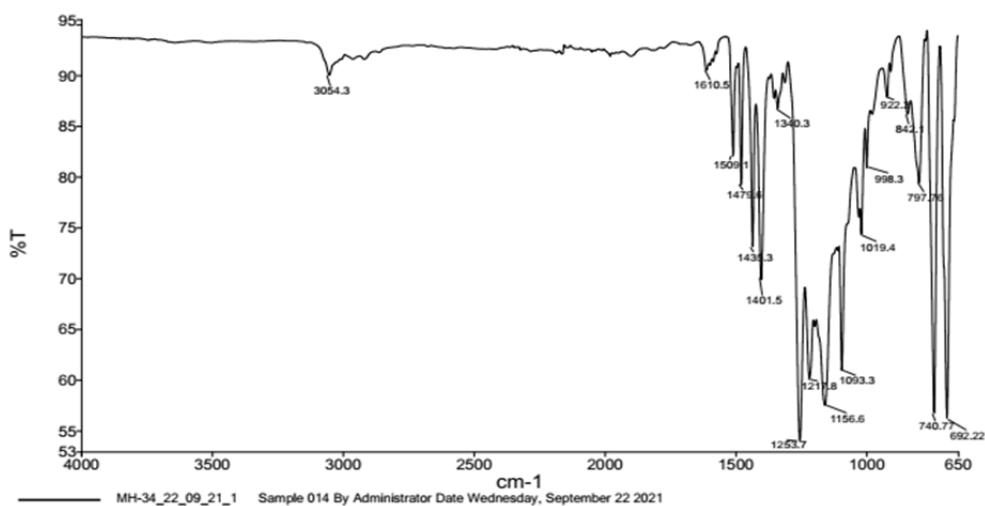
Ek 56. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3c) bileşğinin ¹H NMR spektrumu



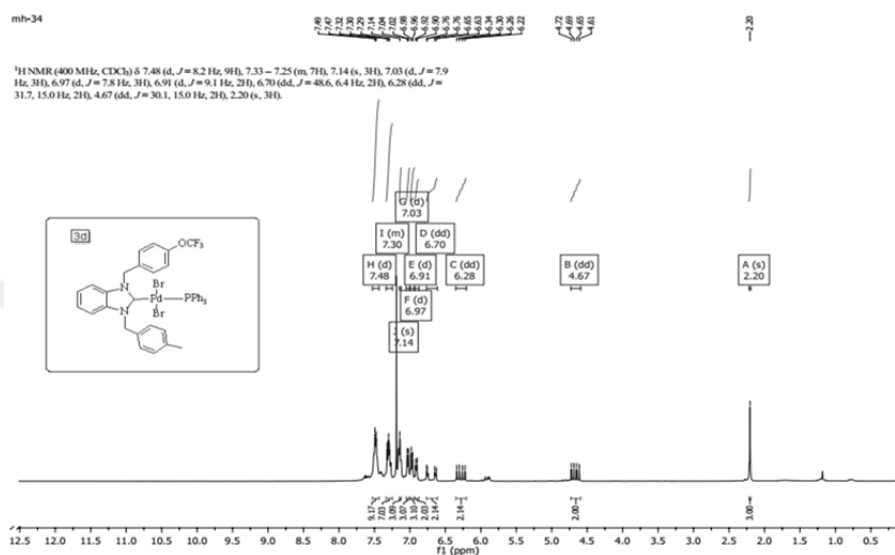
Ek 57. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3c) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu



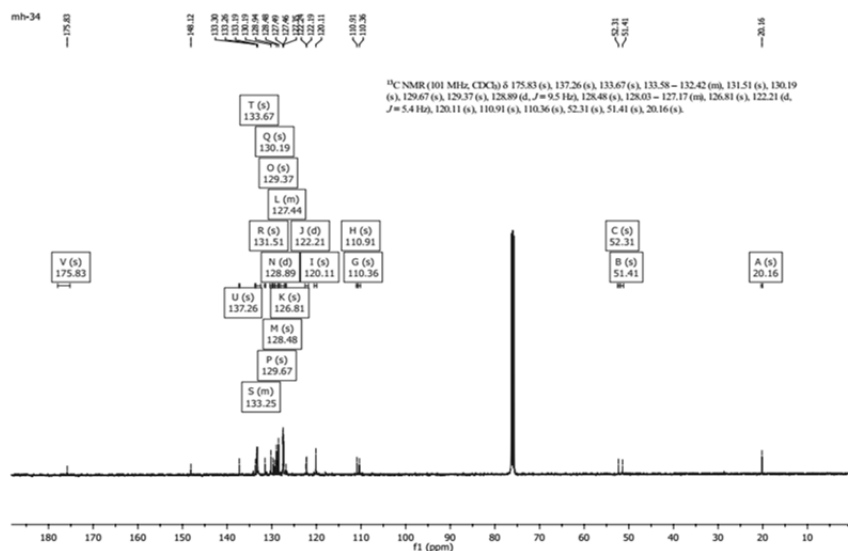
Ek 58. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3d) bileşğinin FTIR spektrumu



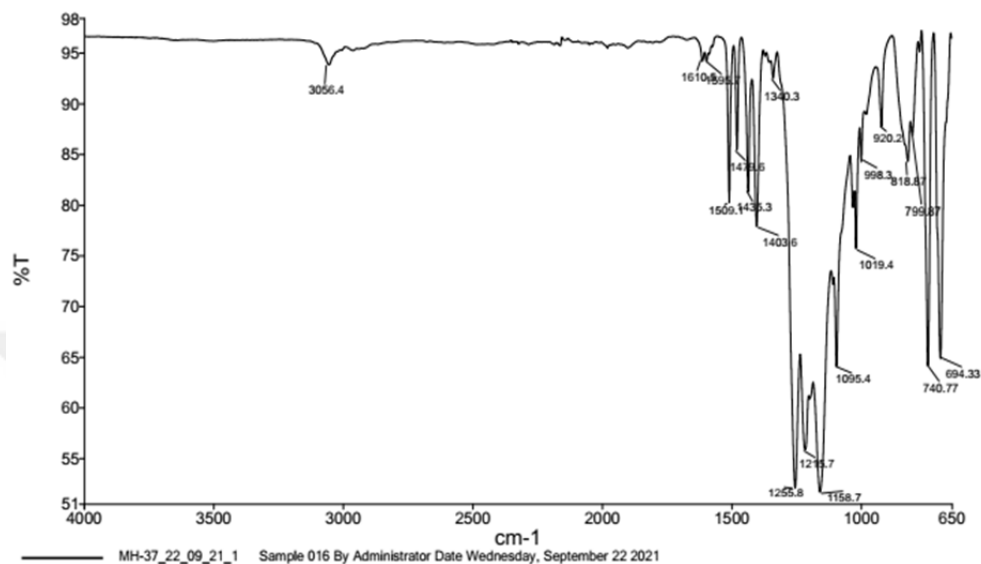
Ek 59. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3d) bileşiginin ^1H NMR spektrumu



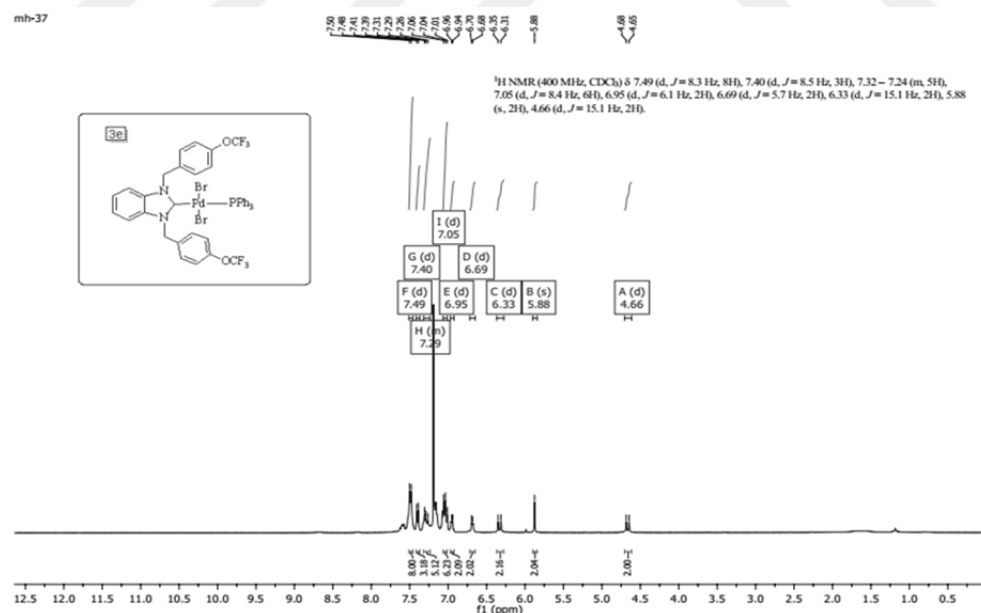
Ek 60. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3d) bileşiginin ^{13}C NMR spektrumu



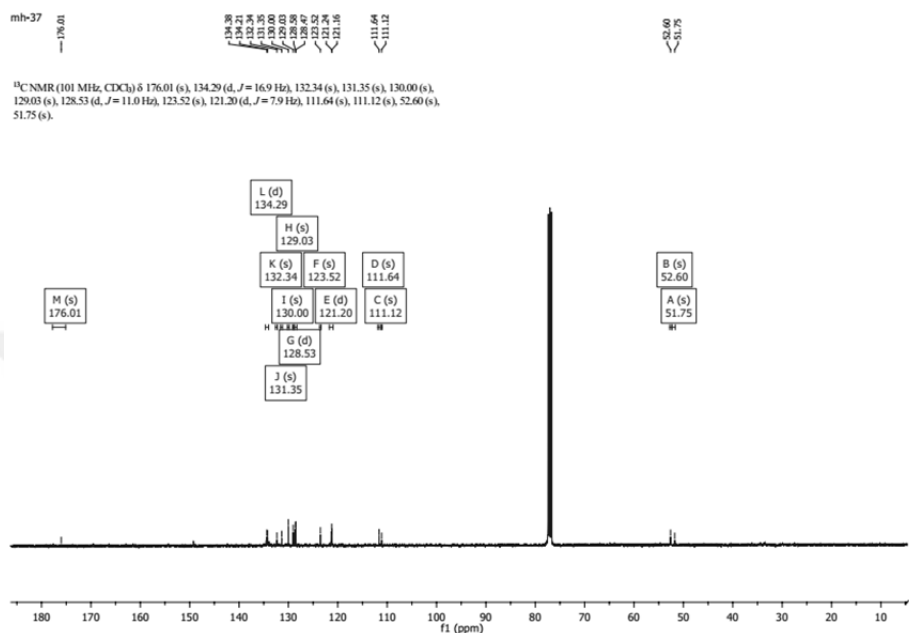
Ek 61. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3e) bileşığının FTIR spektrumu



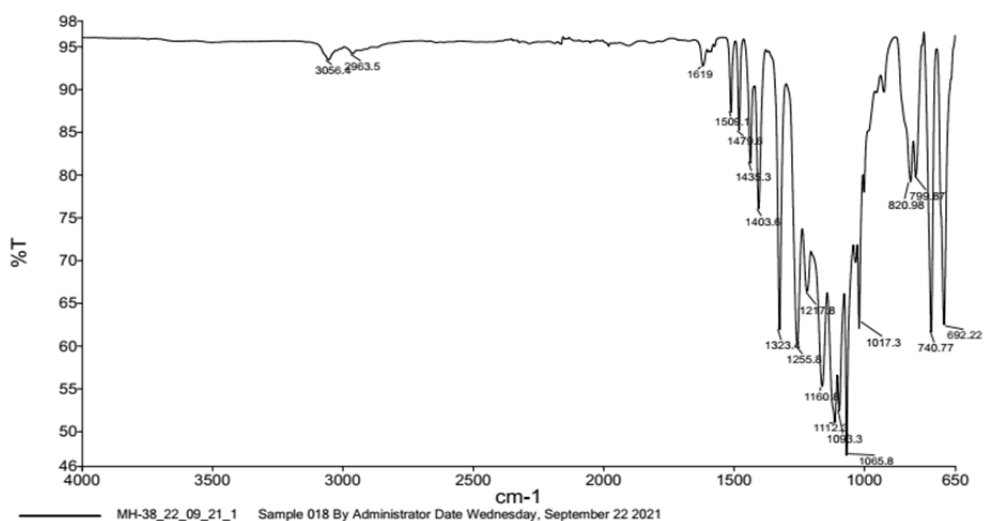
Ek 62. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3e) bileşığının ¹H NMR spektrumu



Ek 63. Dibromo[1,3-di(4-triflorometoksibenzil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3e) bileşiginin ^{13}C NMR spektrumu



Ek 64. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-(triflorometil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3f) bileşiginin FTIR spektrumu



mh-38

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.46 (m, 13H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 7H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 6.34 (t, *J* = 14.5 Hz, 4H), 4.71 (dd, *J* = 50.3, 15.3 Hz, 4H).

Chemical structure of **3f** is shown in the inset.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.94, 134.29, 134.18, 132.29, 131.34, 129.98, 128.63, 128.56, 128.45, 125.84, 123.59, 121.23, 111.67, 111.49, 52.71, 52.54.

Assignment	Chemical Shift (δ , ppm)
J (s)	175.94
F (m)	128.55
I (d)	134.29
D (s)	123.59
G (s)	129.98
C (s)	121.23
B (d)	111.58
E (s)	125.84
H (s)	131.34
A (d)	52.63

Ek 67. Dibromo[1-(4-(triflorometoksi) benzil)-3-(4-(triflorometil) benzimidazol-2-iliden] trifenilfosfin paladyum(II) kompleksi (3f) bileşığının ^{19}F NMR spektrumu

