

TC.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BENZOTRIAZOL GRUBU İÇEREN YENİ N-
HETEROSİKLİK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
ÖZELLİKLERİ

GÜLNIHAN ONAR

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

OCAK 2018

Tezin Başlığı : Benzotriazol Grubu İçeren Yeni *N*-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Özellikleri.

Tezi Hazırlayan : Gülnihan ONAR

Sınav Tarihi : 24.01.2018

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

Sınav Jüri Üyeleri :

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Bülent ALICI

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Sedat YAŞAR

İnönü Üniversitesi

Doç. Dr. Murat YİĞİT

Adıyaman Üniversitesi

Doç. Dr. Beyhan YİĞİT

Adıyaman Üniversitesi

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL

Enstitü Müdürü



SABRİ SEZEN'E

ONUR SÖZÜ

Doktora Lisans Tezi olarak sunduğum “Benzotriazol Grubu İçeren Yeni *N*-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Özellikleri” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.



Gülrihan Onar

ÖZET

Doktora Tezi

BENZOTRIAZOL GRUBU İÇEREN YENİ *N*-HETEROSİKLİK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÖZELLİKLERİ

Gülrihan ONAR

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

103 + xv

2018

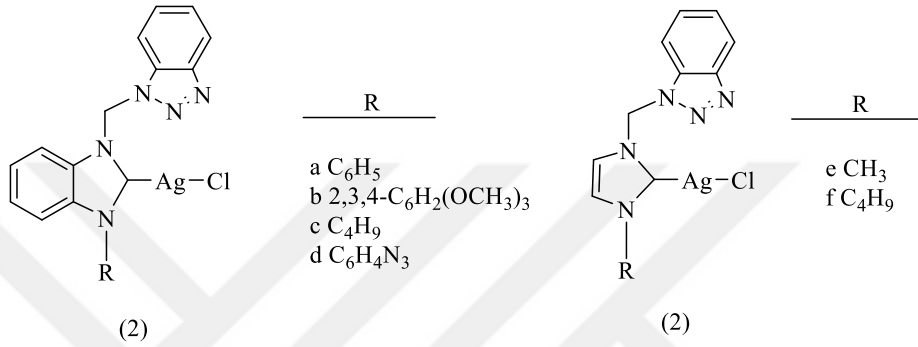
Danışman: Prof. Dr. Bülent ALICI

Heterosiklik bileşikler ailesinin üyelerinden imidazol ve benzimidazol bu bileşik sınıfının en çok bilinen ve en önemli üyelerindendir. Benzimidazol ve imidazol bileşikleri, biyolojik özelliklerinin yanı sıra karbenkomplekslerinin sentezinde karbon iskeleti olarak kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin yapılarında 1- ve 3- konumunda bulunan *N* atomları üzerine farklı alkil veya aril gruplarının takılmasıyla sentezlenen 1,3-dialkil veya 1,3,-diaril imidazolyum ve benzimidazolyum tuzları elde edilmektedir. Bu tuzlar metal karbenkomplekslerinde karben öncülü olarak kullanılmaktadır. Geçiş metallerinin alkali tuzları veya ortama eklenen farklı bir bazın yardımı ile 2 konumunda bulunan hidrojenin koparılmasıyla çok çeşitli karbenkompleksleri sentezlenmiştir. Elde edilen metal-karbenkompleksleri birçok reaksiyonda katalizör olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra metal-karbenkomplekslerinin son yıllarda antibakteriyal ve antikanser özellikler gösterdiklerine dair birçok çalışma yapılmıştır. Tüm bu sebeplerden dolayı metal-karbenkompleksleri organometalik kimyada önemli bir role sahiptirler.

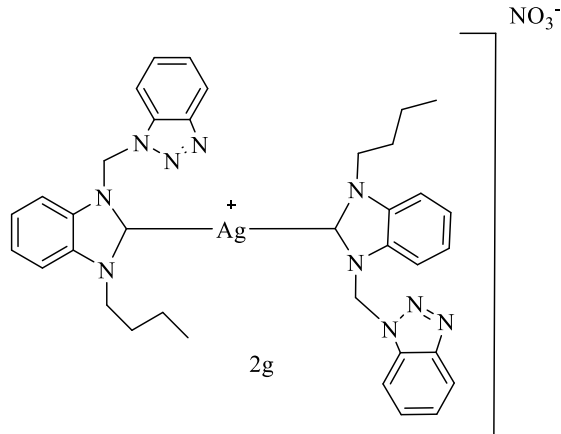
Bu tez kapsamında benzotriazol sübstitüye benzimidazol ve imidazol gümüş, palladyum ve rutenyum karben kompleksleri sentezlenmiştir. Elde edilen yeni komplekslerin yapıları enstürümental ve spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Ayrıca antikanser aktiviteleri incelenmiştir.

Yapılan çalışmaları dört kısımda toplamak mümkündür:

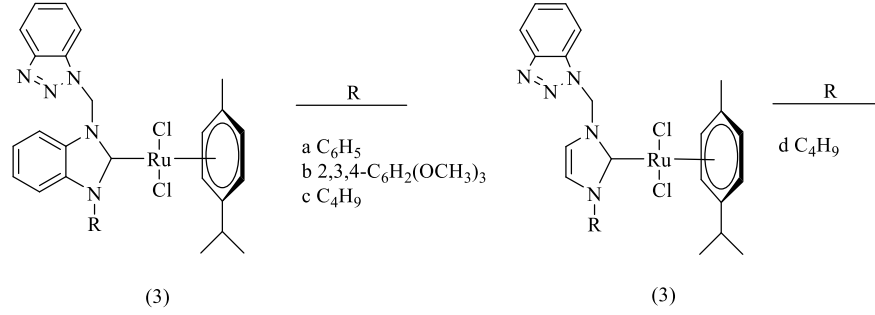
- 1) Karben öncülleri olarak kullanılan 1,2,3-benzotriazol grubu içeren imidazolyum ve benzimidazolyum tuzları **(1a-g)** Ag₂O ile etkileştirilerek **(2a-f)** Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



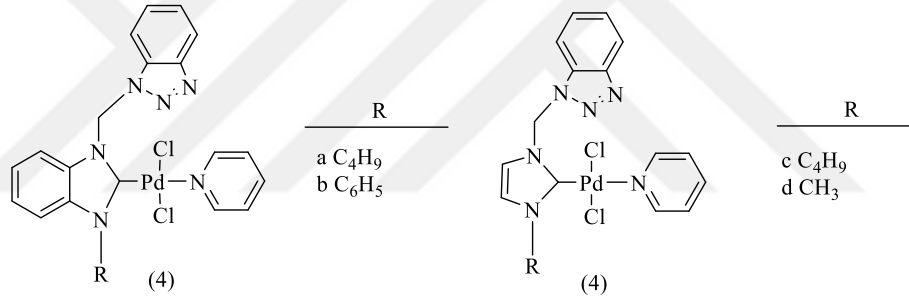
Ayrıca sentezlenen Ag(I)-NHC kompleksi **(2c)** AgNO₃ ile etkileştirilerek bis Ag(I)-NHC kompleksi **(2g)** sentezlenmiştir ve yapısı uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



- 2) Sentezlenen Ag(I)-NHC kompleksleri $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$ ile etkileştirilerek Ru(II)-NHC kompleksleri (**3a-d**) sentezlendi ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



- 3) Karben öncülleri olarak kullanılan 1,2,3-benzotriazol grubu içeren imidazolyum ve benzimidazolyum tuzları PdCl_2 ile etkileştirilerek Pd(II)-NHC kompleksleri (**4a-d**) sentezlendi ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



- 4) Elde edilen Ag(I)-NHC, Ru(II)-NHC ve Pd(II)-NHC komplekslerinin antitümör aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bu komplekslerin sağlıklı fare fibroblast hücre hattı (L-929), insan kolon kanseri hücre hattı (Caco-2) ve insan meme kanseri hücre hattındaki (MFC-7) antikanser aktiviteleri MTT sitotoksikite testi ile belirlendi.

ANAHTAR KELİMELELER: *N*-heterosiklik karben, gümüş, rutenyum, palladyum, antikanser, benzimidazol, imidazol, benzotriazol.

ABSTRACT

PhD. Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND PROPERTIES OF NEW N- HETEROCYCLIC CARBENE COMPLEXES CONTAINING BENZOTRIAZOLE GROUP

Gülnehan ONAR

İnönü Üniversitesi

Science Institute

Chemistry Department

103 + xv

2018

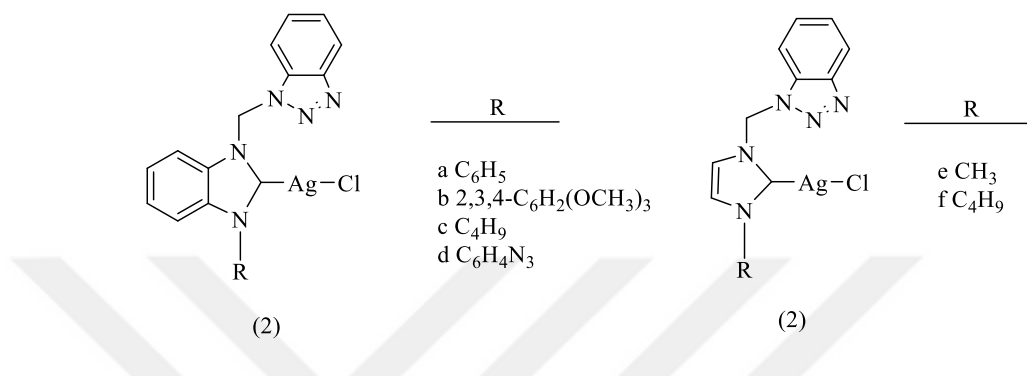
Supervisor: Prof. Dr. Bülent ALICI

Among the members of the heterocyclic compounds family, imidazole and benzimidazole are the most known and most important members of this class of compounds. Benzimidazole and imidazole compounds are used as a carbon skeleton in the synthesis of carbene complexes and their numerous biological properties were reported. Alkylation or arylation of 1- and 3-position of benzimidazole and imidazole gives 1,3-substituted benzimidazolium or imidazolium salts. These salts are used as carbene source for the synthesis of carbene complexes. A wide variety of carbene complexes have been synthesized by dissociation of the hydrogen presents in the 2-position with the aid of a different base which coordinate to transition metals. The resulting metal-carbene complexes are used as catalysts in many reactions. In addition, many studies have been carried out on metal-carbene complexes in recent years to show antibacterial and anticancer properties. For all these reasons, metal-carbene complexes play an important role in organometallic chemistry.

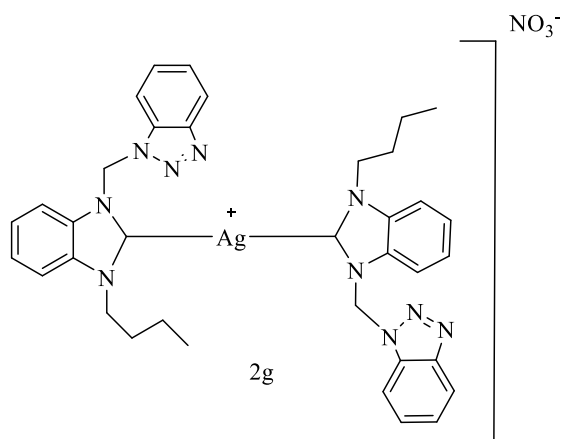
In this thesis, benzotriazol substituted benzimidazole and imidazole silver, palladium and ruthenium carbene complexes were synthesized. The structures of the new complexes were established by instrumental and spectroscopic methods. Anticancer activities of complexes have also been examined.

The studies made within the scope of this thesis can be summerized under four titles;

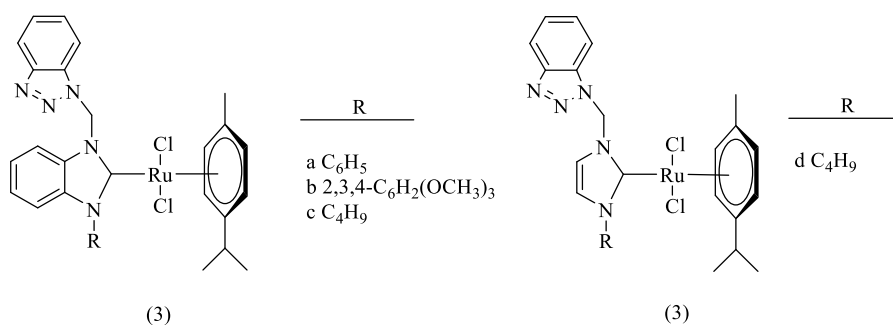
1) The imidazolium and benzimidazolium salts (**1a-f**) containing the 1,2,3-benzotriazole group used as carbene precursors and silver complexes were synthesized by reaction with Ag₂O to form (**2a-f**) Ag(I)-NHC complexes and their structures were elucidated by appropriate spectroscopic methods.



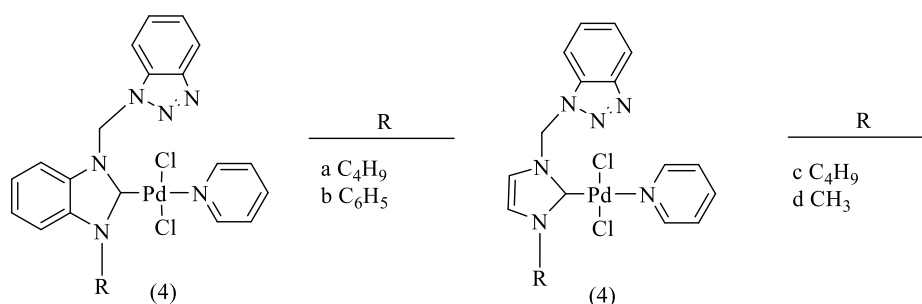
Furthermore, the synthesized Ag(I)-NHC complex (**2g**) was synthesized by reacting AgNO₃ with bis Ag(I)-NHC complex (**2c**) and its structure was elucidated by appropriate spectroscopic methods.



2) The Ru(II)-NHC complexes (**3a-d**) were synthesized by reaction of the synthesized Ag(I)-NHC complexes with $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ and the structures were clarified by spectroscopic methods.



3) Pd(II)-NHC complexes (**4a-d**) were synthesized by reaction of imidazolium and benzimidazolium salts containing 1,2,3-triazole group as carbene precursors with PdCl_2 in the presence of base, and the structures were elucidated by spectroscopic methods.



4) The anticancer activities of Ag(I)-NHC, Ru(II)-NHC and Pd(II)-NHC complexes were investigated. Anticancer activities of complexes were determined by MTT cytotoxicity test against healthy mouse fibroblast cell line (L-929), human colorectal cancer cell line (Caco-2) and human breast cancer cell line (MFC-7).

KEYWORDS: *N*-heterocyclic carbene, silver, ruthenium, palladium, anticancer, benzimidazole, imidazole, benzotriazole.

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu çalışmayı öneren ve gerçekleştirmem için büyük bir ilgi ile tüm imkanları sağlamaya çalışan, gerekli yerlerde uyarı ve önerileri ile çalışmalarımı yönlendiren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Bülent ALICI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması kapsamında yapmış olduğum çalışmaları belirli zamanlarda değerlendirerek gerekli bilgi ve önerilerini sunan tez izleme komitesi üyelerinden hocalarım sayın Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ ve Prof. Dr. Sedat YAŞAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması kapsamında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen Arş. Grv. Dr. Mert Olgun KARATAŞ'a ve tüm Anorganik Kimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Antikanser aktivite tayin çalışmalarının yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Burhan ATEŞ'e ve doktora öğrencilerinden Sevgi BALCIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Tek kristal yapı tayini çalışmasında yardımlarını esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi öğretim üyesi Doç. Dr. Namık ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelene kadar hayatımın her aşamasında çok büyük emekleri olan, sürekli olarak destek ve moral vererek beni teşvik eden annem Nurten SEZEN ve dayım Turan SEZEN'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ŞEMALAR DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.2 Metal Karben Kompleksleri.....	4
1.2.1 Fischer karben kompleksleri.....	4
1.2.2 Schrock karben kompleksleri.....	5
1.3 N-Heterosiklik Karbenler.....	6
1.4 Gümüş NHC Kompleksleri ve özellikleri.....	11
1.4.1 Gümüş NHC komplekslerinin sentezi.....	11
1.4.1.1 Serbest karben yöntemi ile gümüş NHC komplekslerinin sentezi.....	11
1.4.1.2 Azolyum tuzları ile gümüş NHC komplekslerinin sentezi.....	12
1.4.2 Gümüş NHC kompleksleri ile transmetalasyon.....	13
1.4.3 Gümüş NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri.....	15
1.4.4 Gümüş NHC komplekslerinin katalitik aktiviteleri.....	19
1.5 Rutenyum NHC Kompleksleri ve Özellikleri.....	20
1.5.1 Rutenyum NHC komplekslerinin sentezi.....	20
1.5.1.1 Rutenyum NHC komplekslerinin azolyum tuzlarının deprotonasyonu ile sentezi.....	20
1.5.1.2 Rutenyum NHC komplekslerinin serbest karben yöntemiyle sentezi.....	21
1.5.1.3 Rutenyum NHC komplekslerinin elektronca zengin olefinlerin bölünmesi yöntemi ile sentezi	22
1.5.1.4 Rutenyum NHC komplekslerinin transmetalasyon yöntemiyle sentezi.....	23
1.5.2 Rutenyum NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri.....	25
1.5.3 Rutenyum NHC komplekslerinin katalitik aktiviteleri.....	26

1.6	Palladyum NHC Kompleksleri ve Özellikleri.....	31
1.6.1	Palladyum NHC komplekslerinin sentezi.....	31
1.6.1.1	Palladyum NHC komplekslerinin direkt metalasyon yöntemiyle sentezi.....	31
1.6.1.2	Palladyum NHC komplekslerinin transmetalasyon yöntemiyle sentezi.....	32
1.6.2	Palladyum NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri.....	34
1.6.3	Palladyum NHC komplekslerinin katalitik aktiviteleri.....	37
1.7	Benzotriazol ve özellikleri.....	45
1.8	Çalışmanın Amacı.....	48
2.	MATERYAL VE YÖNTEM.....	49
2.1	Ag(I)-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	51
2.1.1	Kloro [1-((1 <i>H</i> -Benzo[d]1,2,3-triazol-1-il)metil)-3 (benzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I) sentezi, 2a.....	51
2.1.2	Kloro [1-((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)-3-(3,4,5 trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I) sentezi, 2b.....	51
2.1.3	Kloro [1-(1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)-3-(<i>n</i> -bütil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I) sentezi, 2c.....	52
2.1.4	Kloro [1,3-Di((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I) sentezi, 2d.....	53
2.1.5	Kloro [1-(Metil)-3-((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden] gümüş(I) sentezi, 2e.....	53
2.1.6	Kloro [1-(<i>n</i> -Bütil)-3-((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden] gümüş(I) sentezi, 2f.....	54
2.1.7	Nitrobis[1-(1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)-3-(<i>n</i> -bütil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I) sentezi, 2g.....	55
2.2	Ru(II)-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	55
2.2.1	Dikloro [1-((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(benzil)benzimidazol-2-iliden](<i>p</i> -simen) rutenyum(II) sentezi, 3a.....	55
2.2.2	Dikloro [1-((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden](<i>p</i> -simen) rutenyum(II) sentezi, 3b...	56
2.2.3	Dikloro [1-((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(<i>n</i> -bütil)benzimidazol-2-iliden](<i>p</i> -simen) rutenyum(II) sentezi, 3c.....	57

2.2.4	Dikloro [1-(<i>n</i> -bütül)-3-((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden](<i>p</i> -simen) rutenyum(II) sentezi, 3d.....	57
2.3	Pd(II)-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	58
2.3.1	Dikloro [((1-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(<i>n</i> -bütül)imidazol-2-iliden]piridin palladyum(II) sentezi, 4a.....	58
2.3.2	Dikloro [1-((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(benzil)benzimidazol-2-iliden]piridin palladyum(II) sentezi, 4b.....	59
2.3.3	Dikloro[1-(<i>n</i> -bütül)-3-((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden]piridin palladyum(II) sentezi, 4c.....	59
2.3.4	Dikloro[1-(Metil)-3-((1 <i>H</i> -benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden]piridin palladyum(II) sentezi, 4d.....	60
2.4	Antikanser Aktivite Çalışması.....	61
3.	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	62
3.1	Ag(I)-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	62
3.2	Ru(II)-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	73
3.3	Pd(II)-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	81
3.4	Ag(I)-NHC, Ru(II)-NHC ve Pd(II)-NHC Komplekslerinin Antikanser Aktiviteleri.....	92
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	94
5.	KAYNAKLAR.....	96
6.	ÖZGEÇMİŞ.....	103

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Karbenlerin sınıflandırılması.....	2
Şekil 1.2	Mezomerik etkilerin gösterildiği orbital diyagramları.....	3
Şekil 1.3	Karbenin temel hali üzerindeki sterik etkinin gösterimi.....	3
Şekil 1.4	Fischer türü karbenlerin metale bağlanmasının genel gösterimi.....	5
Şekil 1.5	Schrock türü karbenlerin metale bağlanmasını genel gösterimi.....	5
Şekil 1.6	<i>N</i> -heterosiklik karbenlerin metale bağlanmasının gösterimi.....	7
Şekil 1.7	Bazı <i>N</i> -heterosiklik karben türleri.....	10
Şekil 3.1	2a Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	63
Şekil 3.2	2b Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	64
Şekil 3.3	2c Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	66
Şekil 3.4	2d Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	68
Şekil 3.5	2e Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	69
Şekil 3.6	2f Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	71
Şekil 3.7	2g Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	72
Şekil 3.8	3a Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	74
Şekil 3.9	3b Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	76
Şekil 3.10	3c Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	78
Şekil 3.11	3d Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	80
Şekil 3.12	4a Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	82
Şekil 3.13	4b Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	84
Şekil 3.14	4c Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	85
Şekil 3.15	4d Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	87
Şekil 3.16	2g kompleksinin X-ışını kristal yapısı.....	90
Şekil 3.17	4a kompleksinin X-ışını kristal yapısı.....	91

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1	Transmetalasyon yöntemi ile metal-NHC komplekslerinin sentezi...	14
Şema 1.2	Sentezlenen Rutenyum NHC komplekslerinin genel gösterimi.....	22
Şema 1.3	Olefin metatez reaksiyonlarında kullanılan Ru-NHC kompleksleri...	27
Şema 1.4	İkinci nesil grubbs karalizörlerinden koordinasyonca doymamış NHC-Ru hidrür türlerinin hazırlanması için temel yol.....	30
Şema 1.5	Çapraz eşleşme tepkimelerinin genel gösterimi.....	37
Şema 1.6	Palladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimelerinin genel katalitik çevirimi.....	38
Şema 1.7	Antikanser için kullanılan benzotriazol içeren metal kompleksleri....	46
Şema 1.8	Antibakteriyal ajanlar olarak kullanılan benzotriazol içeren bileşikler.....	47
Şema 1.9	Benzotriazol içeren antibakterial metal kompleksleri.....	47

ÇİZELGELER DİZİNİ

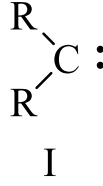
Çizelge 1.1	Çeşitli Metal-NHC komplekslerinin d/b oranları.....	14
Çizelge 2.1	(1a-f) tuzlarının erime noktaları ve asidik proton değerlerinin litaretüre göre karşılaştırılması.....	50
Çizelge 3.1	2a Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	63
Çizelge 3.2	2b Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	65
Çizelge 3.3	2c Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	66
Çizelge 3.4	2d Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	68
Çizelge 3.5	2e Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	69
Çizelge 3.6	2f Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	71
Çizelge 3.7	2g Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	72
Çizelge 3.8	3a Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	74
Çizelge 3.9	3b Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	76
Çizelge 3.10	3c Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	78
Çizelge 3.11	3d Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	80
Çizelge 3.12	4a Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	82
Çizelge 3.13	4b Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	84
Çizelge 3.14	4c Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	85
Çizelge 3.15	4d Bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR verileri.....	87
Çizelge 3.16	2g kompleksine ait bağ uzunluğu ve bağ açısı değerleri.....	90
Çizelge 3.17	4a kompleksine ait bağ uzunluğu ve bağ açısı değerleri.....	91
Çizelge 3.18	Ag(I)-NHC, Ru(II)-NHC ve Pd(II)-NHC komplekslerinin IC ₅₀ değerleri.	92

SİMGELER VE KISALTMALAR

NHC	<i>N</i> -heterosiklik karben
DCM	Diklormetan
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
TMS	Tetrametilsilan
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
E.n	Erime noktası
B.s	Bozunma sıcaklığı
MCF-7	İnsan meme kanseri hücre hattı
Caco-2	İnsan kolon kanseri hücre hattı
L-929	Sağlıklı fibroblast hücre hattı
DMSO	Dimetilsülfoksit
MTT	(3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid)
PBS	Fosfat Tamponu
s	Singlet
d	Dublet
m	Multiplet
t	Triplet
quin	Kuintet
sex	Sekstet

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

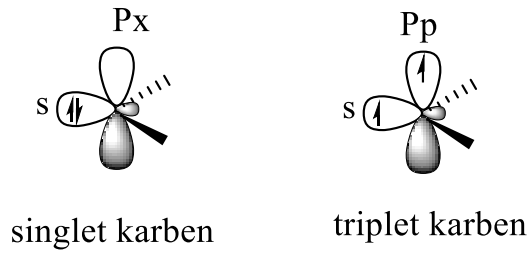
Karbon atomunun değerlik kabuğunda altı elektron bulunduran ve oktedini tamamlamamış iki koordinasyona sahip nötral karbon bileşiklerine karben (**I**) adı verilmektedir. Karbenlerde, karben karbonu üzerinde ortaklanmamış elektron çifti bulunmaktadır ve karbenler kısa ömürlü reaktif türler olarak bilinmektedirler [1].



İlk olarak Eduard Buchner 1903 yılında, toluen ile etil diazoasetatin siklopropasyonu çalışmaları sırasında karbenin varlığından söz etmiştir [2]. Herrman Staudinger'in 1912 yılında yaptığı çalışmada diazometan ve metilenin tepkimesi sonucu alkenleri siklopropanlara dönüştürmeyi başarmıştır [3]. Doering ise 1954 yılında diklorokarbenleri kullanarak karbenlere ait sentetik özellikleri araştırmıştır [4].

Karbenler elektronik yapılarına göre singlet ve triplet karbenler olarak iki sınıfa ayrılır (Şekil 1.1). Karben karbonu sp^2 hibritleşmesi yapmış ve ortaklanmamış elektronların spinleri zıt yönde olacak şekilde ise singlet karben, karben karbonu sp hibritleşmesi yapmış ve ortaklanmamış elektron spinleri aynı yönde olacak şekilde ise triplet karben adı verilmektedir.

Triplet karbenler radikallerden beklenen davranışları göstererek nükleofil gibi davranırlarken, singlet karbenler ortaklanmamış elektron çiftine sahip olduklarından dolayı hem nükleofil gibi davranır hem de boş p orbitallerine elektron alarak elektrofilik olarak da davranabilirler.



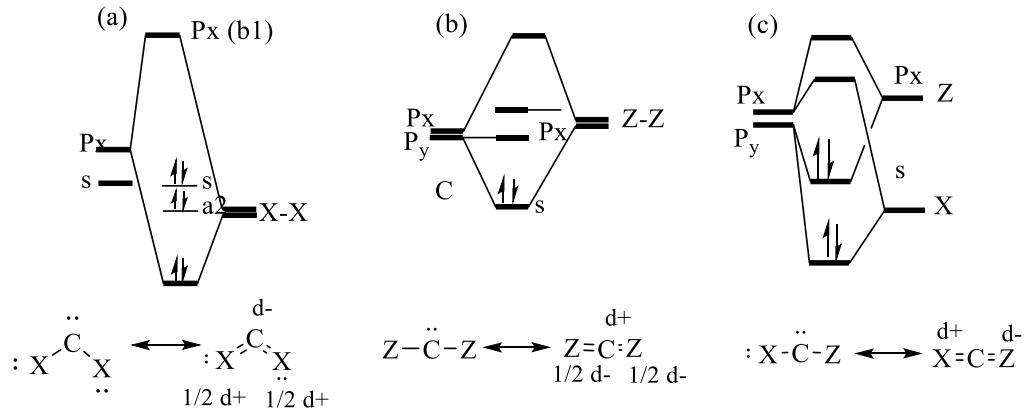
Şekil 1.1 Karbenlerin sınıflandırılması.

Karbenlerin temel hal çeşitliliğine σ ve p_x orbitalleri arasındaki enerji farkı etki etmektedir. Hoffmann temel karben ayrımını σ - p_x boşluğu 1 eV'dan büyükse singlet karben, 1.5 eV'dan küçük ise triplet karben olarak belirlemiştir. Karben karbonu üzerinde bulunan süstitüent gruplar karbenin temel hal ve kararlılığına sterik ve elektronik olarak etki etmektedir. Metilen ve metilkarben triplet özellik sergilerken, dimetilkarben, dialkil ve diaril grupları singlet özellik sergilemektedir [5]. Bunun yanı sıra singlet karbenlerin π -elektron boşluğu güçlü π -donör gruplarıyla (örneğin; F, Cl, NR_2 , OR, SR, PR_2) stabilize edilebilir [6-10].

Karbenin kararlılığına ve temel haline etkide bulunan elektronik etkenler; indüktif ve mezomerik etki olarak ikiye ayrılır. Süstitüentlerin elektronegatifliği sonucu ortaya çıkan indüktif etki; σ -elektron çekici süstitüentlerin varlığında karben singlet hali tercih ederken, σ -elektron verici süstitüentlerin varlığında ise karbenin triplet hali tercih etmesine etkili olmaktadır. Mezomerik etki ise çoğu karbende indüktif etkiden daha önemli bir etkiye sahiptir.

Karben merkezine bağlı olan süstitüentlere (X ve Z) göre karbenin temel hali üç yapıda değerlendirilebilir. (Şekil 1.2) π elektron verici süstitüentler (X); -F, -Cl, -Br, -I, - NR_2 , - PR_2 , -OR gibi örneklendirilebilirken σ -elektron çekici süstitüentler (Z); -COR, -CN, - BR_2 gibi örneklendirilebilir.

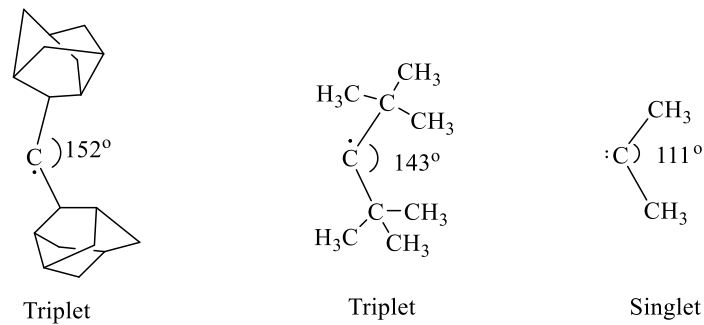
(X,X)-Karbenler açısıl, singlet karben (a), (Z,Z)-karbenler doğrusal, triplet karben (b), (X,Z)- karbenler yarı doğrusal, singlet karbenleri göstermektedir.



X= p- elektron verici gruplar Z= p-elektron çekici gruplar

Şekil 1.2 Mezomerik etkilerin gösterildiği orbital diyagramları

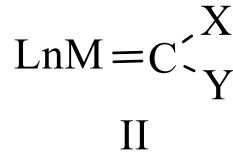
Mezomerik ve indüktif etkiye ek olarak hacimli sübstitüentlerin karben üzerinde sterik etkisi vardır. Karbenlerin hacimli sübstitüentlere sahip olması onları kinetik enerji bakımından daha kararlı hale getirmektedir [9]. Hacimli sübstitüentlere sahip karbenlerdeki sübstitüentlerin sterik etkisi karbendeki bağ açısını genişlettiğinden dolayı triplet karben tercih edilmektedir. Örnekler incelendiği zaman 90° altında metilenin enerjisi triplet halin altına düşer ve singlet hali tercih eder. Artan hacimli karben sübstitüentlerine bakıldığında sterik etkiden dolayı karben bağ açısı genişlemektedir ve bu sebeple triplet hal tercih edilir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3 Karbenin temel hali üzerindeki sterik etkinin gösterimi.

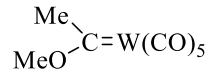
1.2 Metal Karben Kompleksleri

Karbenlerin geçiş metallerine güçlü σ -verici özelliklerinden dolayı çift bağ ile bağlanması sonucu *metal-karben kompleksleri* veya *alkiliden kompleksleri* oluğur. Metal karben komplekslerinin genel yapısı (II) ile gösterilmektedir.

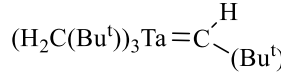


Genel gösterimdeki; L_n karben dığındaki ligantları, M geçiş metalini, X ve Y sübstitüentleri göstermektedir.

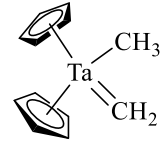
Metal karben kompleksi ilk olarak E. O. Fischer tarafından 1964 yılında sentezlenmiğtir (III) [11]. İlk alkiliden kompleksi (IV) ve ilk metilen kompleksi (V) Schrock tarafından 1974-1975 yıllarında sentezlenmiğtir [12].



III



IV



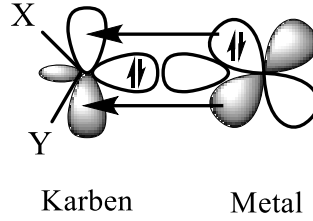
V

Metal karben kompleksleri X ve Y sübstitüentlerinin türüne göre Fischer ve Schrock karben kompleksleri olmak üzere ikiye ayrılır.

1.2.1 Fischer karben kompleksleri

Singlet yapıda olan elektrofilik karben karbonuna sahip ve güçlü π -alıcı olan kompleksler Fischer karben kompleksleri olarak bilinmektedir. Bu tür karbenler genelde metaldeki ligantların π -alıcı ligantlar olması, karben kompleksindeki metalin dğk oksidasyon basamağına sahip olması, periyodik tablonun orta ve son sıra geçiş metalleri ile [Fe(0), Mo(0), Cr(0)] kompleks oluğturma eğilimi ve karbendeki sübstitüentlerin ise genelde π -verici ligantlar olması özelliklerine sahiptir.

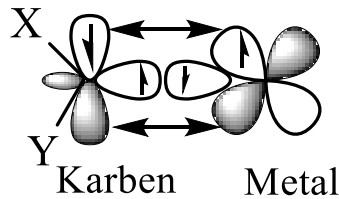
Genel olarak X:alkil, aril; Y: O, N, S veya X ve Y: O, N, S gruplarını içermektedir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4 Fischer türü karbenlerin metale bağlanmasının genel gösterimi.

1.2.2 Schrock karben kompleksleri

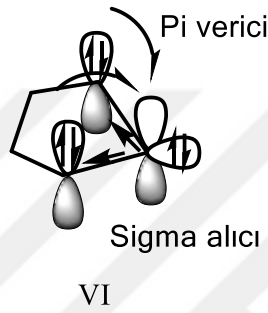
Nükleofilik karben türü olarak bilinen karben kompleksleri Schrock karben kompleksleridir. Bu tür karbenler; metaldeki ligantların π -alıcı olmaması, karben kompleksindeki metalin yüksek oksidasyon basamağına sahip olması, periyodik tablonun ilk metalleri [Ti(IV), Ta(V)] gibi metaller ile kompleks vermesi, karbendeki sübstitüentlerin genelde π -verici olamayan ligantlar olması özelliklerine sahiptir. X ve Y ise genel olarak alkil, aril grupları ve hidrojen atomu içermektedir (Şekil 1.5).



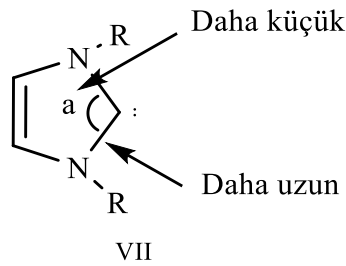
Şekil 1.5 Schrock türü karbenlerin metale bağlanmasını genel gösterimi.

1.3 N-Heterosiklik Karbenler

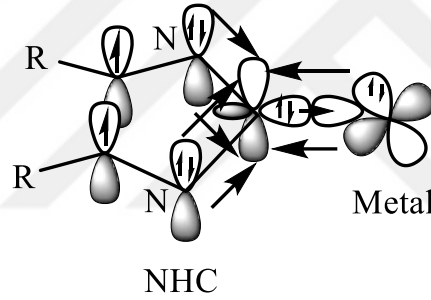
N-heterosiklik tuzların deprotonasyonundan elde edilen imidazolyum, imidazolinyum, benzimidazolyum veya pirimidinyum gibi siklik karbenlere N-heterosiklik karbenler denilmektedir (VI). NHC'ler sahip oldukları elektronik yapı sayesinde mükemmel kararlılığa sahiptirler. Karben karbon atomu; azot atomları, iki sigma bağının ve kalan sp^2 orbitalindeki elektron çiftinde katıldığı sp^2 hipritleşmesi sonucu oluşur.



Karben halindeki N-C-N bağları, azolyum tuzlarındaki N-C-N bağından daha uzun ve bağ açısı ise daha küçüktür, bu her iki durum sigma bağı karakterindeki artıştan dolayı ortaya çıkmaktadır (VII). Karbenin temel hali singlettir.

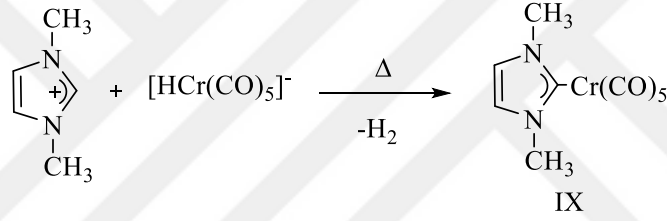
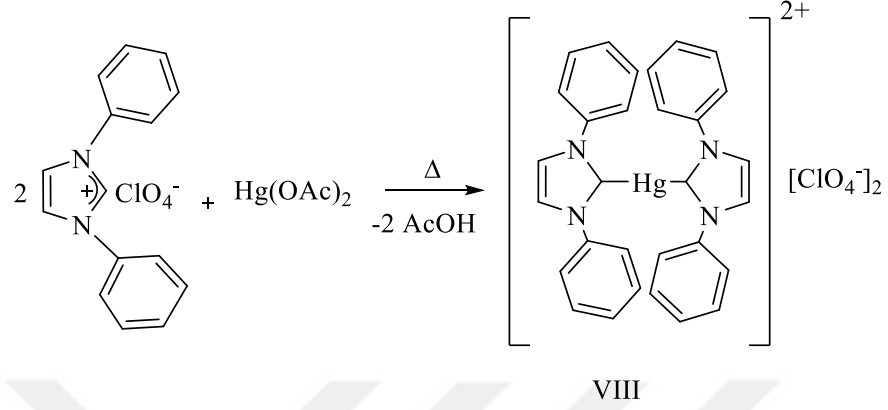


NHC' ler kararlı amino karbenlerin en bilinen ve en önemli grubunu oluşturmaktadır [13]. NHC'lerin altı ve yedi üyeli yapıda olanları bilinmekle beraber en yaygın yapıları beş üyeye sahip olanlarıdır. NHC'ler zayıf π -akseptör ve güçlü σ -donör özelliğe sahip olmaları nedeniyle koordine oldukları metal ile güçlü bir etkileşime girerler ve bu sayede metal merkezinden kolaylıkla ayrılmazlar. Karben karbonuna π bağı aracılığı ile azot atomlarının ortaklanmamış elektronları iletilirken, metal atomunun π -geri bağlanma yapması ile metal-NHC bağının güçlenmesine katkıda bulunmaktadır (Şekil 1.6). NHC'lerdeki azot atomuna bağlı süstituentlerin çeşitlendirilmesi elektronik ve sterik yönden en uygun karbenin oluşmasına imkan sağlar [14,15]. Metal-NHC bağı kararlılıklarından dolayı yüksek sıcaklıklarda bile kolay bir şekilde bozunmaya uğramaz. NHC'ler bu özelliklerinden dolayı metal-karben komplekslerinin sentezlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

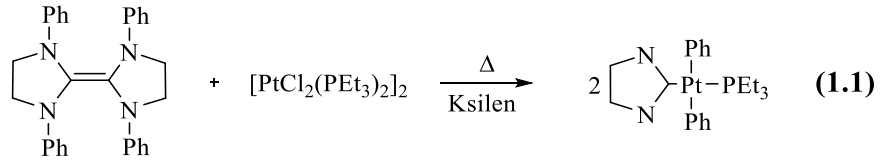


Şekil 1.6 N-heterosiklik karbenlerin metale bağlanmasının gösterimi.

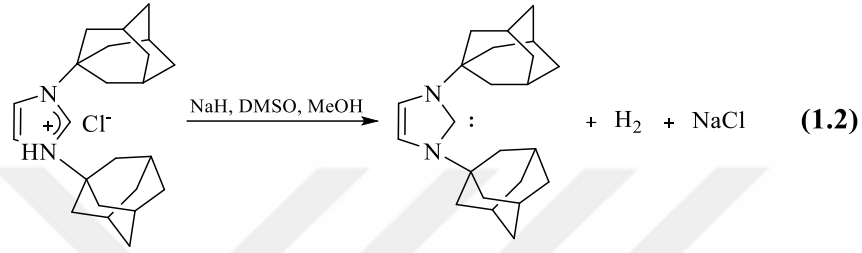
NHC'ler 1968 yılında Wanzlick (VIII) ve Öfele'nin (IX) birbirinden ayrı olarak *N*-heterosiklik karben komplekslerini sentezlemesiyle keşfedilmiştir [16,17].



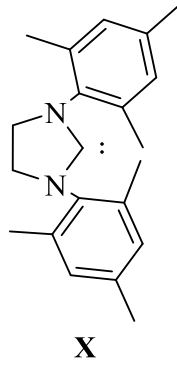
Lappert ise 1971 yılında geçiş metal kompleksleri ile elektronca zengin olefinleri birlikte ısıtarak *N*-heterosiklik karben kompleksini sentezlemiştir (1.1) [18].



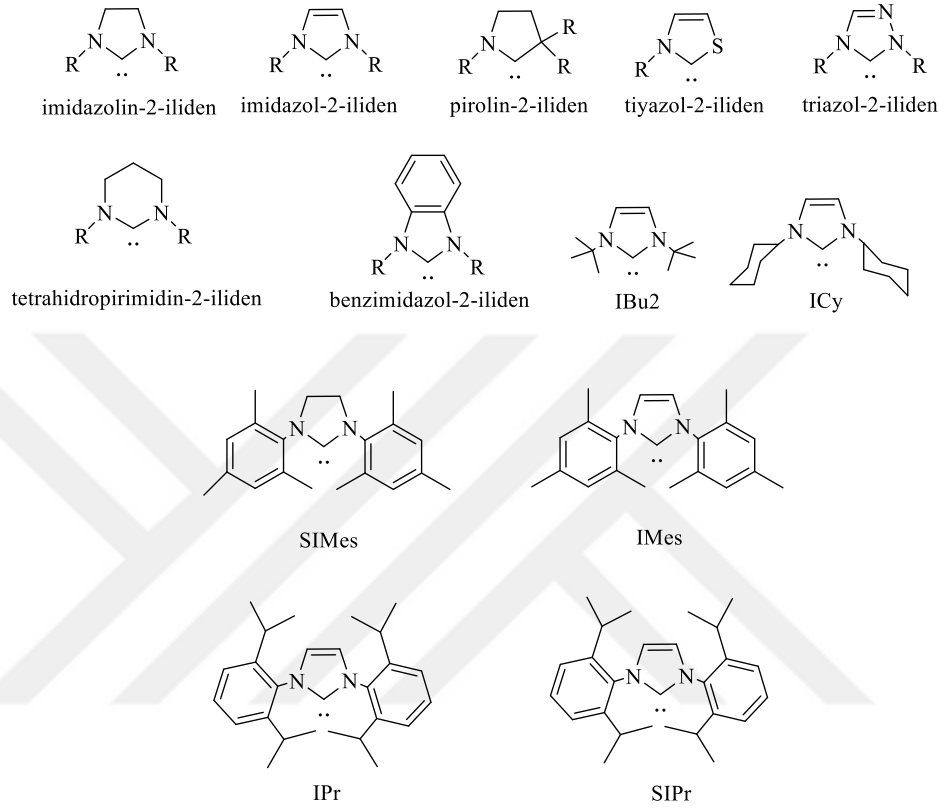
Arduengo ve arkadaşları tarafından 1991 yılında ilk olarak izole edilebilen serbest *N*-heterosiklik karbeni sentezlenmiştir (1.2) [19]. Sentezlenen karbenin azot atomları üzerinde hacimli adamantil gruplarına sahip olması ile doymamış bir yapıya da sahip olmasından dolayı oluşan hem elektronik hem de sterik özellikleri bu karbenin dimer bir yapıya dönüşmesini önlerken kararlı bir yapı haline gelmesini sağlamıştır.



Arduengo ve arkadaşları doymuş NHC'ni (**X**) ise ilk olarak 1995 yılında sentezlemişlerdir [20]. İlerleyen yıllarda yapılan birçok çalışmada karbenlerin kararlılığı üzerinde sterik veya elektronik faktörlerin ne kadar etkili oldukları araştırılmıştır [21-23].



İlk keşfinden günümüze kadar çok farklı yapı ve özelliklere sahip *N*-heterosiklik karben ve bu karbenlerin geçiş metal kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu *N*-heterosiklik karbenlerin örnekleri Şekil 1.7’de gösterilmektedir.



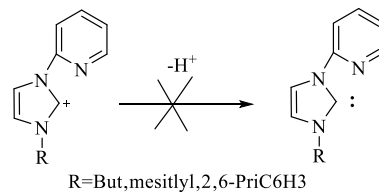
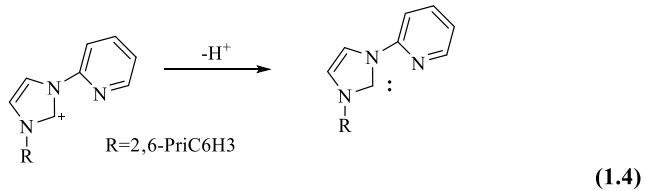
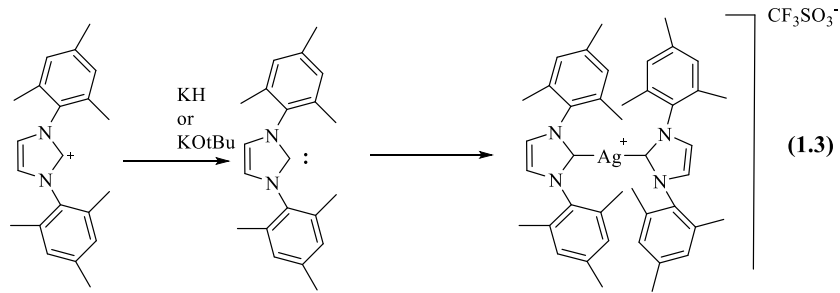
Şekil 1.7 Bazı *N*-heterosiklik karben türleri.

1.4 Gümüş NHC Kompleksleri ve özellikleri

1.4.1 Gümüş NHC komplekslerinin sentezi

1.4.1.1 Serbest karben yöntemi ile gümüş NHC komplekslerinin sentezi

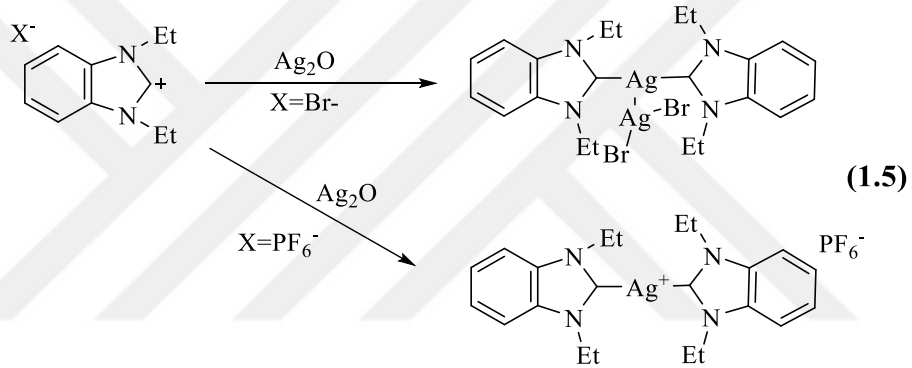
NHC sistemlerinin bazıları için serbest karbenler problem olmasına rağmen gümüş NHC lerin sentezi için en temel yöntemlerden bir tanesidir. Bu yöntemde önce serbest karben hazırlanır ve daha sonrasında gümüş tuzu ile etkileştirilir [24-27]. İlk olarak sentezlenen gümüş NHC kompleksi; imidazolyum tuzunun deprotonasyonu ile hazırlanan serbest karbenin gümüş triflat ile etkileştirilmesi sonucu sentezlenmiştir (1.3) [28]. Bu sentez sırasında hazırlanan *N*-heterosiklik karbenin stabilizasyonu ve potansiyeli ligant kullanımında yeni bir sınıf açmıştır. Bu serbest karben yüksek verimde ve uzun sürede izole edilmiştir. Birçok gümüş NHC karben kompleksi de bu metod kullanılarak sentezlenmiştir. Bu prosedür çeşitli metal komplekslerinin sentezi içinde kullanılmıştır, prosedürün gerekli koşulları ise serbest karbenin (genellikle bazlar olarak KH ve ya KOtBu kullanılır) liganddaki diğer asidik protonların deprotonasyonunu sağlamaktadır. Bu deprotonasyon ayrışmaya yol açar, bu ayrışma özellikle de NHC üzerindeki azot atomlarının α bağlı olduğu metilen grupları içeren ligantlarda olmaktadır (1.4) [25,-32].



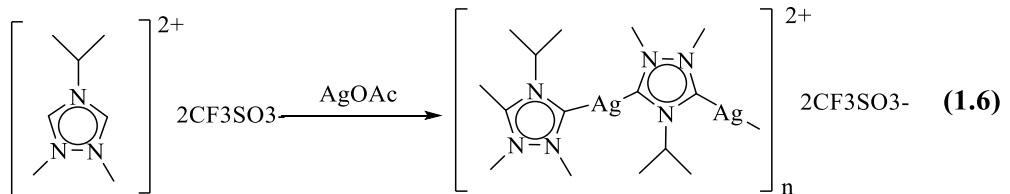
1.4.1.2 Azolyum tuzları ile gümüş NHC komplekslerinin sentezi

Gümüş NHC komplekslerinin sentezlenmesinde ikinci yol ise azolyum tuzlarının temel gümüş reaktifleri ile *in situ* tepkimeleridir [33]. Gümüş reaktifleri kullanılarak yapılan deprotonasyonla gümüş NHC komplekslerinin sentezi en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntemde çeşitli gümüşler reaktifleri kullanılarak başarılı sentezler gerçekleştirilmiştir. Bunlara örnek olarak Ag_2O , AgOAc ve Ag_2CO_3 verilebilir.

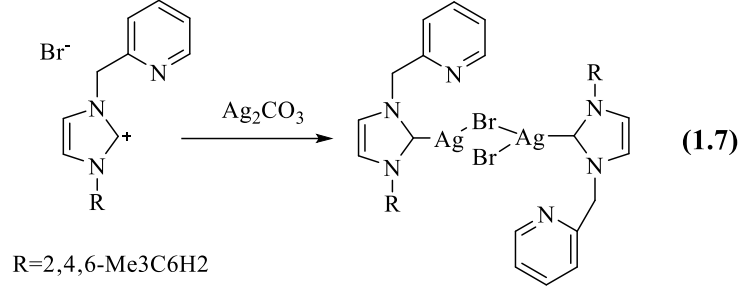
Lin ve arkadaşları 1998 yılında Ag_2O ile yaptıkları çalışma ile ilk sentezi gerçekleştirmişlerdir (1.5) [34].



AgOAc ve Ag_2CO_3 gibi gümüş reaktifleri NHC lerin sentezinde başarıyla kullanılmıştır. Bertlan ve arkadaşları 1997 yılında ilk polimer yapıda olan gümüş NHC kompleksini AgOAc kullanarak sentezlemişlerdir (1.6) [35].



Danapolous ve arkadaşları imidazolyum tuzlarının metalasyonu için Ag_2CO_3 kullanarak NHC sentezlemişlerdir (1.7) [36].



1.4.2 Gümüş NHC kompleksleri ile transmetalasyon

Karben transfer komplekslerinde çoğunlukla gümüş-karben kompleksleri kullanılmaktadır ve bu sebepten dolayı gümüş-karben kompleksleri transfer ajanı olarak da bilinmektedir. Bunun sebebi ise gümüş-karben bağının zayıf olmasıdır ve zayıf olan bu bağ sayesinde karben ligandı diğer metallerle kolay bir şekilde yer değiştirerek farklı metal-karben komplekslerini oluştururlar. Gümüş NHC kompleksleri NHC transferleri ile diğer metal-NHC komplekslerinin gelişimine katkı sağlamıştır. Au(I), Cu(I), Cu(II), Ni(II), Pd(II), Pt(II), Rh(I), Rh(III), Ir(III), Ru(II), Ru(III) ve Ru(IV) gibi metallerin transfer ile NHC komplekslerini sentezleyebilmek mümkündür [37-40].

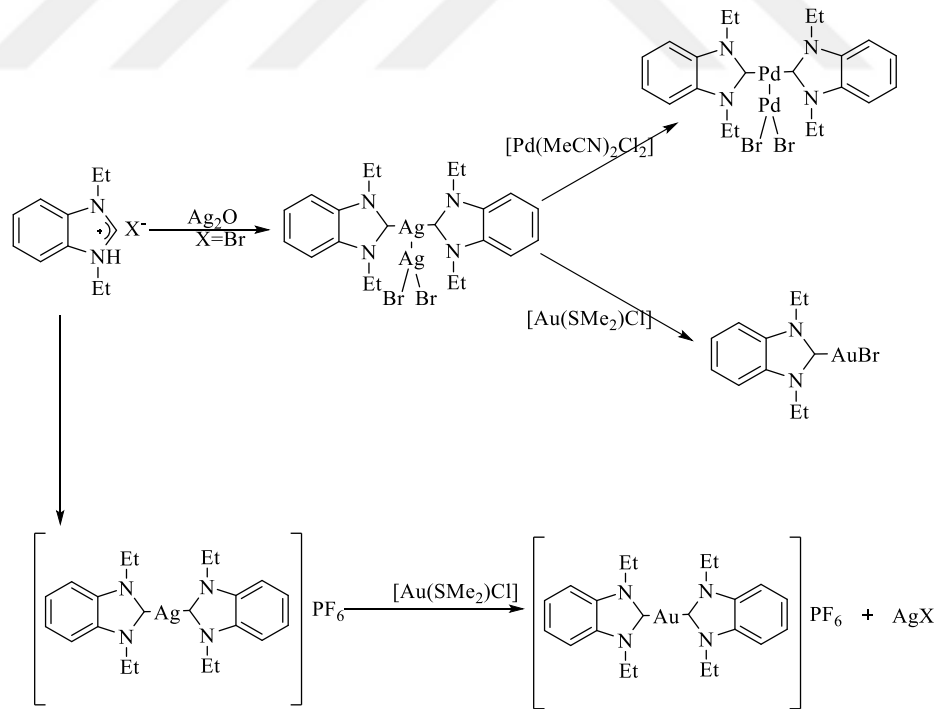
Ghosh ve arkadaşlarının çeşitli metal-NHC kompleksleriyle ilgili yaptığı çalışmalarda metal-ligant ve donör-alıcı etkileşimini CDA yöntemi kullanarak gerçekleştirmişler bu çalışma sonucunda önemli bilgiler elde etmişlerdir. Kantitatif analiz ile NHC-metal bağındaki σ -bağının (σ) π -geri bağına (π) oranını tespit edebilmek için kullanılan yöntem CDA denmektedir. σ -donör bağının daha baskın olması d/b oranının yükseltmektedir (Çizelge 1.1).

Çizelge 1.1 Çeşitli Metal-NHC komplekslerinin σ/π oranları

Metal-NHC	σ/π Oranı
Pd-NHC	2.59-3.99
Au-NHC	5.23-5.88
Ag-NHC	7.80-12.68

Çalışmanın sonucunda elde edilen σ/π oranları Pd-NHC için 2.59-3.99, Au-NHC için 5.23-5.88, Ag-NHC için ise 7.8-12.68'dir. Bu sonuçlar ışığında Ag-NHC komplekslerinin transmetalasyon özelliklerinin en üst seviyede olduğu kanıtlanmıştır [41-46].

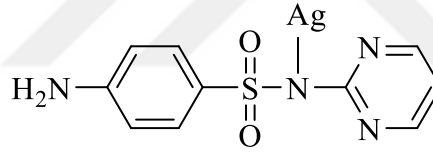
Lin ve arkadaşları azolyum tuzlarından yola çıkarak sentezledikleri Ag-NHC komplekslerini karben transfer ajanı olarak kullanarak değişik metal-NHC kompleksleri sentezlemişlerdir (Şema 1.1) [47].



Şema 1.1 Transmetalasyon yöntemi ile metal-NHC komplekslerinin sentezi.

1.4.3 Gümüş NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri

Gümüş antimikrobiyal olarak eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. İlk medeniyetlerin içme sularının depolanması, saflaştırılması gibi konularda gümüş metalinin kullanmış olması dikkatleri çekmektedir. 200 Yılda daha fazla bir süreçte yaraların tedavisinde antiseptik olarak kullanılan gümüş nitratın 1800’lü yıllardan öncesinden antimikrobiyal özelliği bilinmektedir. 1881 yılında yeni doğan bebeklerde göz enfeksiyonunu önlemek amacıyla %1’lik gümüş nitrat çözeltisi kullanan Crede’nin bu yöntemi başarılı olmuş ve hala uygulanmaktadır [48]. Yeni antibiyotiklerin ve penisilinin bulunmasıyla gümüş bileşiklerinin kullanımları azalmıştır fakat Moyer’in %5’lik gümüş nitrat çözeltisini yanık yaralarının tedavisinde kullanmasıyla gümüş bileşiklerinin kullanımı tekrar artmıştır [49]. Gümüş antibiyotiklerinin kullanımı ise Fox’un gümüş sülfadiazinleri bulması ile başlamıştır [50]. Keşfedilen bu gümüş sülfadiazin (**XI**) yanık yaraların tedavisinde kullanılmıştır.

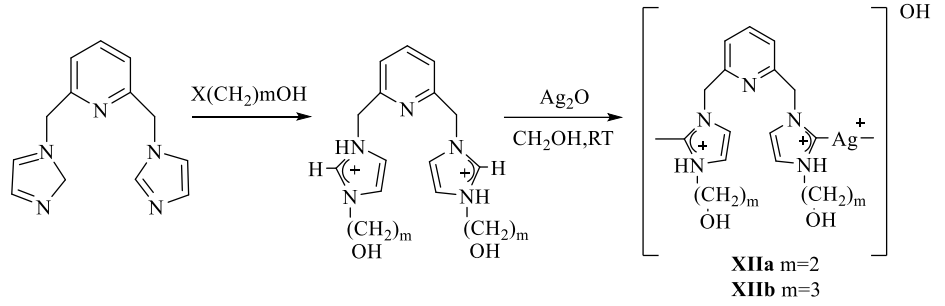


XI

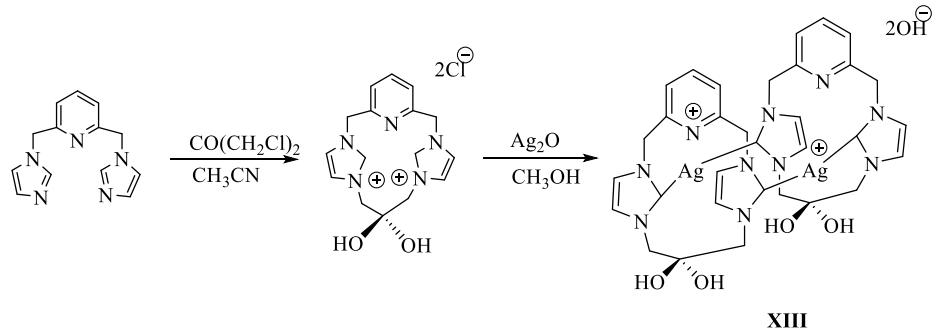
Katı halde polimerik bir yapıya sahip olan gümüş sülfadiazin suda çözünebilen bir kompleks olup gram negatif ve gram pozitif bakterilerine karşı etkilidir. Ayrıca %1 Silvadene kremi olarak satılmaktadır.

İlk olarak 2004 yılında Young’un *E.Coli*, *Staph. Aureus* ve *P. Aeruginosa* bakterilerine karşı Ag(I)-NHC kompleksi ile yaptığı antimikrobiyal aktivite çalışması yayınlanmıştır [51]. Yapılan bu çalışmada (**XIIa**) ve (**XIIb**) gümüş kompleksleri Ag₂O ile sulu metanol veya su ortamında elde edilmişlerdir. Elde edilen bu komplekslerin *E.Coli*, *Staph. Aureus* ve *P. Aeruginosa* bakterilerinin üzerindeki etkisi AgNO₃ referans olarak alınarak test edilmiştir. Bu testin sonucunda hazırlanan

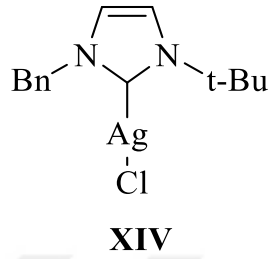
kültür ortamında elde edilen gümüş komplekslerinin AgNO_3 ile karşılaştırıldıklarında en iyi antimikrobiyal aktivite sergiledikleri bulunmuştur.



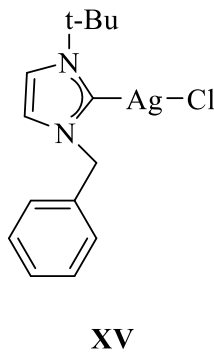
Youngs ve arkadaşlarının devam eden çalışmaları tıp alanında Ag(I) -NHC komplekslerinin kullanımında büyük ölçüde etkili olmuştur. Ag(I) -NHC kompleksleri çözelti içerisindeki serbest Ag iyonlarının hareketini yavaşlatmaktadırlar, suda çözünebilen NHC kompleksleri ise çözelti içerisindeki serbest iyonların hareket kabiliyetlerini yavaşlatmalarından dolayı bakteriyel aktivite göstermişlerdir. (XIII) kompleksinin *Bacillus Subtilis* ve *Escherichia Coli* bakterilerine karşı farklı zamanlarda büyütülen bakteriler kullanılarak antimikrobiyal aktivitesi ölçülmüştür ve sonuç olarak kompleksin *Bacillus Subtilis* bakterisinin üremesini inhibe ettiği gözlemlenirken *Escherichia Coli* bakterisinde hiçbir antimikrobiyal etki göstermediği saptanmıştır.



Suda çözünebilen (**XIV**) komplekslerin karaciğer enfeksiyonu ile safra kesesi dokuları üzerinde yapılan çalışma sonucu komplekslerin kararlı yapıya sahip oldukları ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir [52].



Ghosh ve arkadaşları (NHC)AgCl (**XV**) kompleksini sentezleyerek bu kompleksin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bu kompleksin antimikrobiyal aktivitesi *Bac. subtilis* ve *E.coli* bakterilerine karşı test edilmiştir ve çalışmanın sonucunda kompleksin Gram pozitif *Bac. subtilis*in çoğalmasını inhibe ederken Gram negatif *E.coli* bakterisinin üremesinde etkili olmadığı gözlemlenmiştir [53].

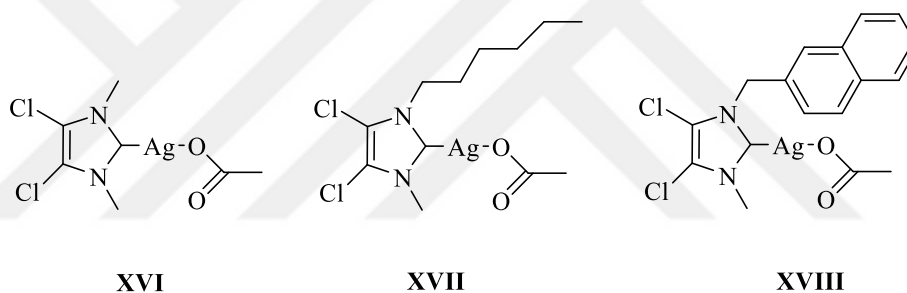


1969 yılında cisplatinin antitümör aktivitesi benzer aktiviteye sahip diğer metal içeren komplekslerin araştırılmasına yol açmıştır [54]. NHC-metal komplekslerinin tıbbi uygulamaları üzerinde çok sayıda makale ve kapsamlı

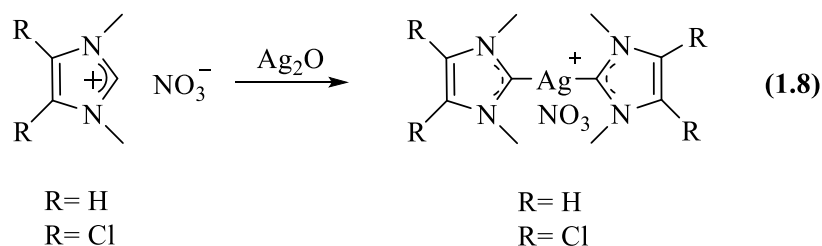
incelemeler yayınlanırken bunlardan bazıları gümüşün tıbbi kullanımını vurgulamaktadır [54-58].

Gümüşün kanser üzerindeki etkisi yakın zaman kadar çok fazla araştırılmamıştır. Birkaç gümüş karboksilat ve gümüş fosfin komplekslerinin *in vitro* olarak çok hücrelilerde aktiviteleri araştırılmıştır [59-63].

Youngs ve arkadaşlarının 4,5-dikloroimidazol tuzundan yola çıkarak sentezlenen Ag(I)-NHC kompleksleriyle (**XVI**, **XVII**, **XVIII**) 2008 yılında *in vitro* koşullarında yumurtalık, meme kanseri hücreleri ve Hela hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmada komplekslerin yumurtalık ve meme kanseri hücreleri üzerinde aktivite gösterirken Hela hücreleri üzerindeki aktivitesinin az olduğu gözlemlenmiştir [64].



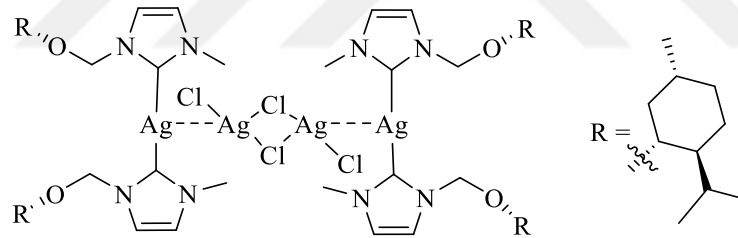
Siciliano ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada imidazolyum nitrat tuzlarından yola çıkarak sentezledikleri gümüş komplekslerinin akciğer kanser hücrelerindeki aktiflikleri cisplatine göre karşılaştırılmış ve aktifliklerinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (1.8) [65].



1.4.4 Gümüş NHC komplekslerinin katalitik aktiviteleri

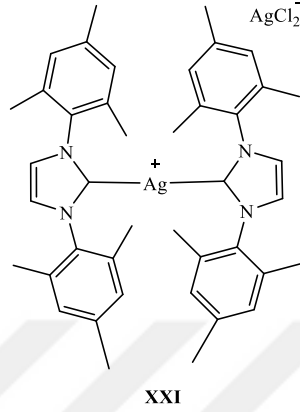
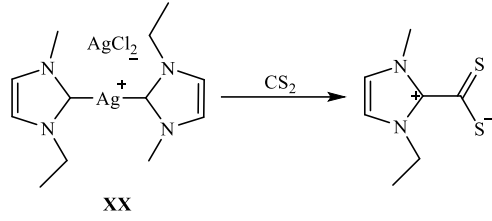
Gümüş NHC kompleksleri ile katalitik aktivite açısından yapılan çalışmalar çok fazla olmamakla beraber Peris ve arkadaşları gümüş NHC'leri ilk olarak potansiyel katalitik reaktifleri olarak araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada gümüş NHC'yi **(XIX)** çeşitli terminal ve iç alkenler ile diborasyon tepkimeleri için bir katalizör olarak kullanmışlardır. Diborasyon tepkimeleri için kullanılan metal sistemlerde yaşanan sorunlardan biri ise hidroborasyon ve diborasyon yolu seçiciliğidir fakat yaptıkları çalışmada kullanılan gümüş NHC'nin diboran oluşumu için çok kemioselektif olduğunu tespit etmişlerdir.

Terminal alkenlerin dönüşüm oranları genelde iç alkenlere göre daha fazladır. Alkenlerin sübsitüenleri tarafından elektron verimi diborasyon tepkimelerinde dönüşüm oranlarını artırmış ve diboranlama tepkimelerinin sıcaklığının arttırılması alkenin diborana dönüşümünü yavaşlattığını bulmuşlardır. Ayrıca diğer boranların kullanımının diborasyon prosesinin yavaşlattığı da belirtilmiştir [66].



XIX

Waymounth ve Hendrick yakın zamanda gümüş NHC'leri katalitik proseslerde çalışmışlardır. Yapılan çalışmada **(XX)** ve **(XXI)** kullanılan gümüş NHC'lerin serbest NHC'ler üretmek için termolizise maruz kaldıklarını ve daha sonra L-laktitin halka açma polimerizasyonunu katalizlemek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir [67, 68].



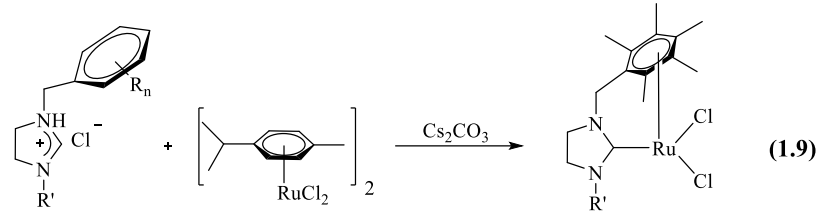
1.5 Rutenyum NHC Kompleksleri ve Özellikleri

1.5.1 Rutenyum NHC komplekslerinin sentezi

1.5.1.1 Rutenyum NHC komplekslerinin azolyum tuzlarının deprotonasyonu ile sentezi

Bir baz yardımıyla azolyum tuzlarının deprotonasyonun sağlanması ve bu deprotonasyon sonucu oluşan karbenin rutenyuma koordine olmasıyla rutenyum karben kompleksinin sentezi gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem için trietilamin veya karbonat tuzları gibi bazlar kullanılırken bunun yanı sıra asetat, hidrür, alkoksit gibi geçiş metal öncülü anyonlarda kullanılabilmektedir.

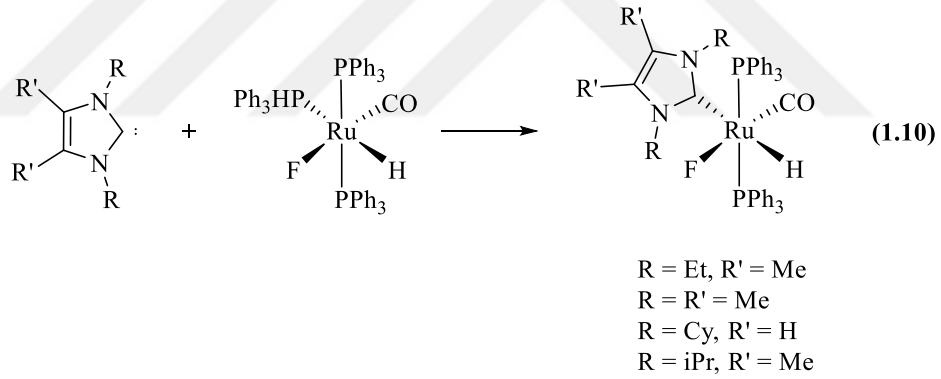
Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada imidazolinyum tuzlarının deprotonasyonu ile rutenyum kompleksleri sentezlenmiştir (1.9) [69].



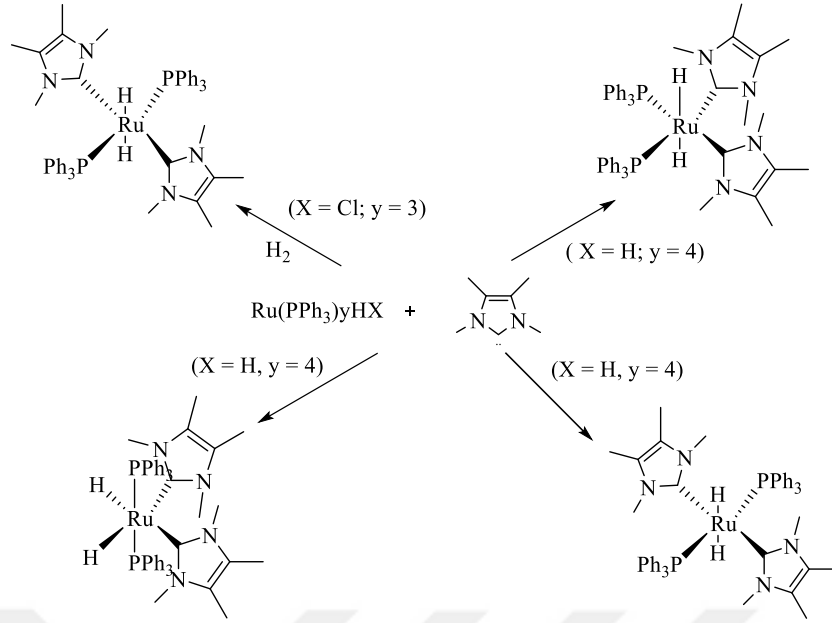
1.5.1.2 Rutenyum NHC komplekslerinin serbest karben yöntemiyle sentezi

Yöntemin ilk basamağı azolyum tuzlarının güçlü bir baz ile etkileştirilmesi sonucu serbest karben hazırlanması esasına dayanmaktadır. İkinci basamak ise ilk basamakta hazırlanan serbest karbenin uygun bir rutenyum kompleksi ile etkileştirilmesi sonucu Ru-NHC komplekslerinin elde edilmesidir.

Reade ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada serbest NHC'lerin $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})\text{HF}$ ile etkileştirilmesi sonucu rutenyum NHC kompleksleri elde edilmiştir (1.10) [70].



Davies ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada ise yine serbest karben yöntemiyle sentezledikleri Ru-NHC komplekslerinin özelliklerini incelemişlerdir (Şema 1.2) [71].

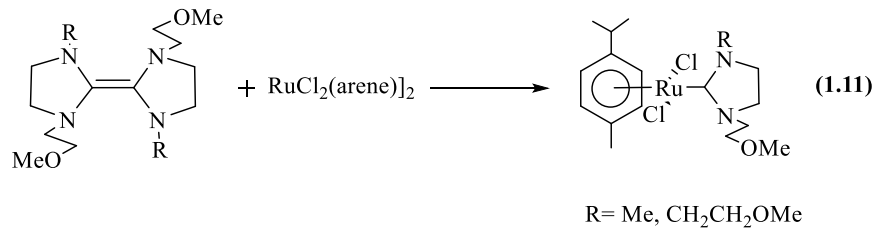


Şema 1.2 Sentezlenen Rutenyum NHC komplekslerinin genel gösterimi.

1.5.1.3 Rutenyum NHC komplekslerinin elektronca zengin olefinlerden elde edilmesi

Nükleofilik özellik gösteren elektronca zengin olefinler, uygun geçiş metal kompleksleriyle tepkimeleri sonucu termal bölünme geçirerek metal-NHC komplekslerini oluştururlar.

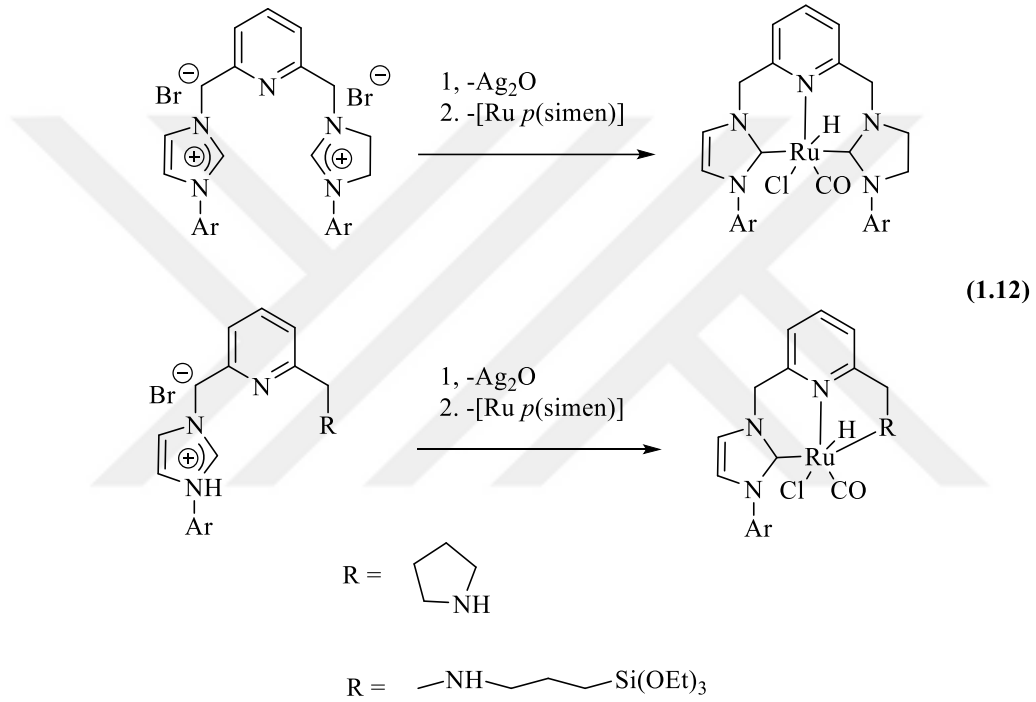
Bu yöntem kullanılarak Çetinkaya ve arkadaşları rutenyum NHC kompleksleri elde etmişlerdir (1.11) [72].



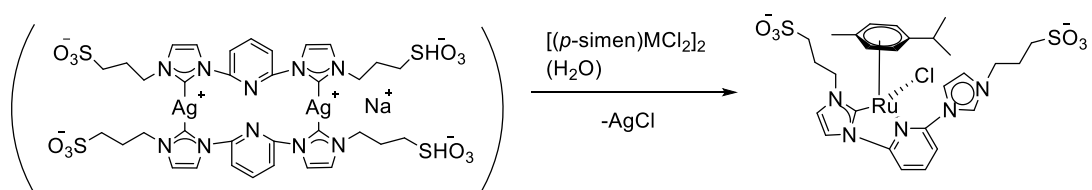
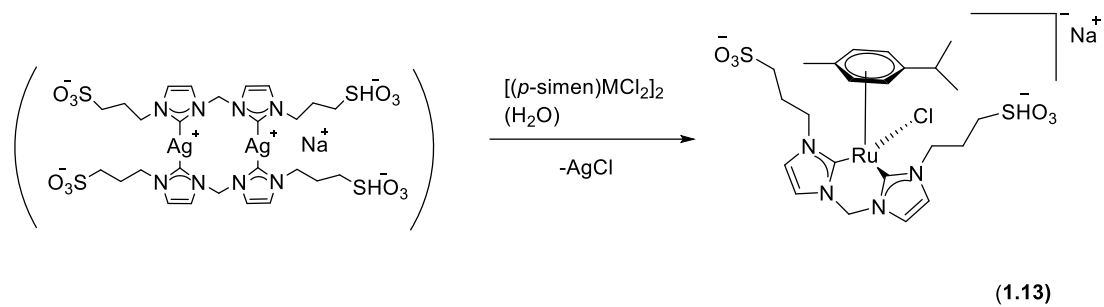
1.5.1.4 Rutenyum NHC komplekslerinin transmetalasyon yöntemiyle sentezi

Gümüş NHC komplekslerinin karben transfer ajanı olarak kullanıldığı bu yöntemde gümüş karben bağının zayıf olmasından dolayı gümüş metali ile rutenyum metali yer değiştirmekte böylece rutenyum NHC kompleksleri sentezlenmektedir.

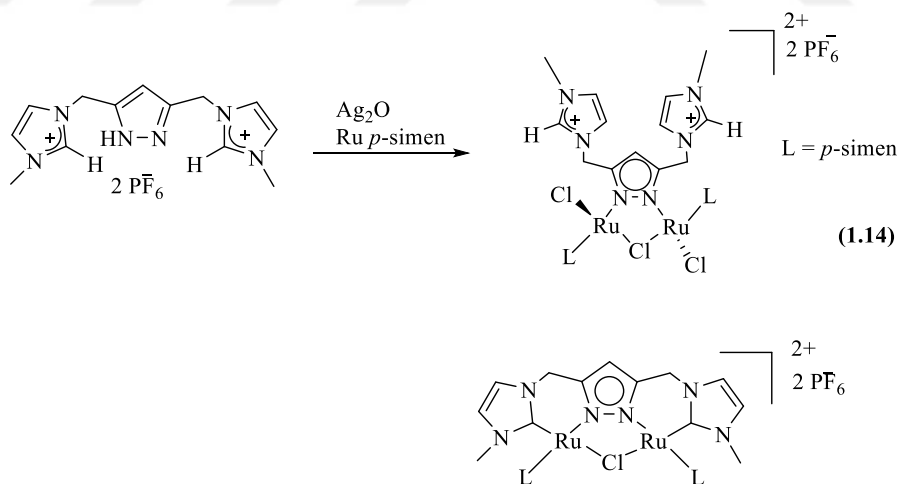
Pozo ve arkadaşları transmetalasyon yöntemi ile rutenyum kompleksleri sentezlemiş ve katalitik özelliklerini araştırmışlardır (1.12) [73].



Jantke ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada yüksek ölçüde suda çözünabilir rutenyum komplekslerini transmetalasyon yöntemi ile sentezlenmişlerdir (1.13) [74].



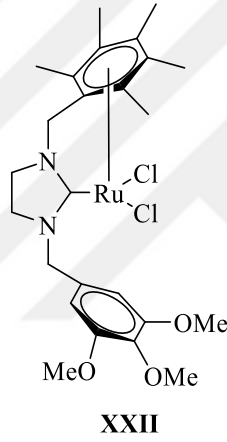
Reindl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise pirazolato köprürlü dinükleer rutenyum NHC komplekslerini transmetalasyon yöntemiyle sentezlemişlerdir (1.14) [75].



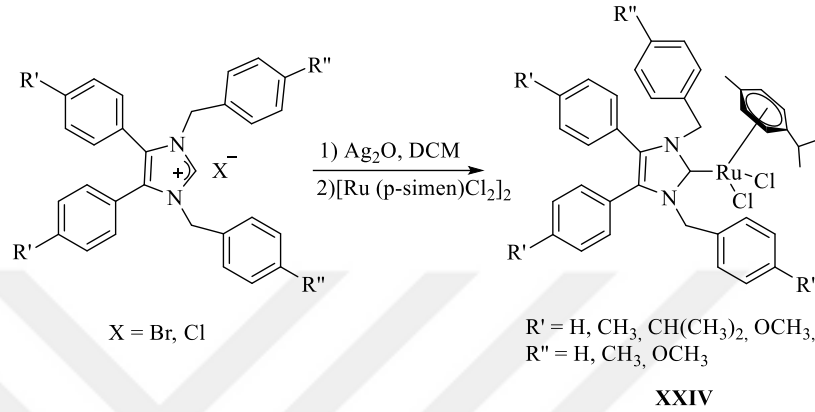
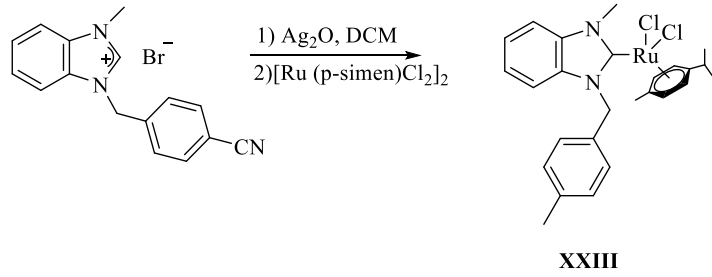
1.5.2 Rutenyum NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri

Rutenyum NHC kompleksleri ile yapılan biyolojik çalışmalar gümüş NHC lere nazaran daha az olmasına rağmen rutenyum bazlı malzemelerin platin bazlı malzemelere göre daha az toksik olması Rutenyum NHC’ler üzerinde biyolojik aktivite açısından araştırma yapılmasına yol açmıştır.

Çiftçi ve arkadaşlarının 2011 yılında *in vitro* antitümör etkileri gösteren rutenyum ve altın NHC komplekslerinin fare kalp dokusunda oksidatif hasarı karşılaştırması yapılmış sonuç olarak rutenyum NHC lerin altın NHC lere oranla azda olsa bir etki sağladığı gözlenmiştir **(XXII)** [76].



Hackenberg ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada ise transmetalasyon yöntemi ile sentezledikleri rutenyum komplekslerinin **(XXIII)**, **(XXIV)** sitotoksik ve böbrek, meme hücrelerinde antikanser özelliklerini incelemiş ve sentezlenen rutenyum komplekslerinin bazılarının yüksek aktivite gösterdiğini gözlemlemişlerdir [77].

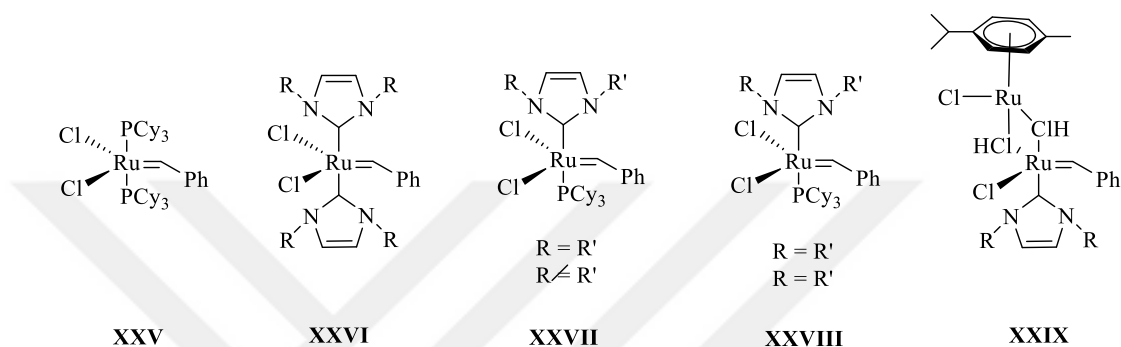


1.5.3 Rutenyum NHC komplekslerinin katalitik aktiviteleri

Rutenyum kompleksleri birçok katalitik mekanizmada çok iyi aktivite göstermektedir. Bu aktivitenin sebebi ise oksidasyon basamağının kolay değişimidir. Rutenyum komplekslerinin yüksek aktivite gösterdiği birden fazla katalitik tepkime bulunmaktadır. Bu tepkimelerden biri olefin metatez tepkimesidir ki bu tepkime küçük molekül ve polimerlerde C-C bağ oluşumu için çok önemli bir katalitik tepkimedir. Rutenyum komplekslerinin gelişmesi ile Grubbs'ın ilk jenerasyon sterik etkili fosfin ligantı taşıyan katalizörü olarak bilinen $[\text{RuCl}_2(=\text{C}(\text{H})\text{Ph})(\text{PCy}_3)_2]$ kompleksi ile yapılan olefin metatezinde çok önemli bir başarı elde edilmiştir (Şema 1.3) [78].

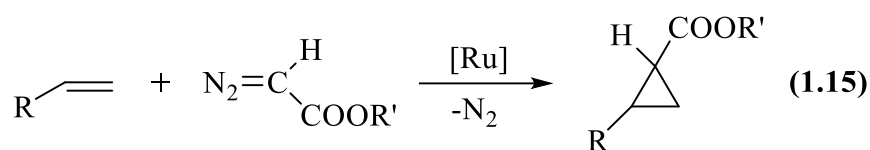
P-C bağı yüksek sıcaklıklarda bozunmaya uğradığından dolayı fosfin davranışına benzer davranışta bulunan, yüksek sıcaklıklara çıkıldığında bozunmayan ve sterik etkisi büyük yeni ligantlar oldukça etkili olmuştur. Fosfin davranışına benzer davranışta bulunan imidazol-2-iliden NHC'ler güçlü σ -verici zayıf π -alıcı özelliğe de sahiptirler [79]. Katalitik tepkime sırasında ara ürünlerin kararlı olabilmeleri azot atomu üzerindeki sübstituentler sayesinde sterik etkinin ayarlanabilmesinden kaynaklanmaktadır, bu da katalizöre çok yüksek reaktivite ve

kararlılık kazanmaktadır. 2. Nesil Grubbs katalizörleri (**XXV**) kompleksindeki PCy₃ ligantlarından birinin veya ikisinin imidazol-2-iliden ligantı ile yer değiştirmesi sonucu elde edilmektedir (**XXVI**). R gruplarının değişkenliğine bağlı olarak NHC-fosfin Ru alkiliden kompleksleri (**XXVII**), homobimetalik Ru kompleksleri (**XXVIII**), dihidroimidazol karben kompleksleri (**XXIX**) değişik aktiviteler sergilemektedir (Şema 1.3).

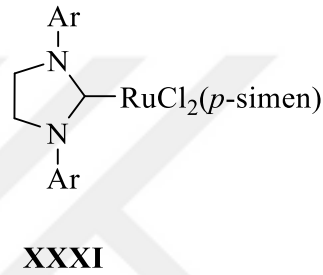
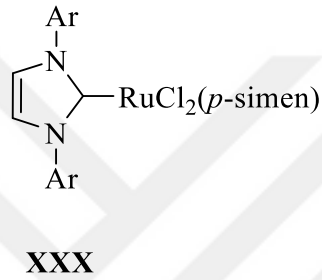


Şema 1.3 Olefin metatez reaksiyonlarında kullanılan Ru-NHC kompleksleri.

Rutenyum komplekslerinin aktif olduğu bir diğer katalitik tepkime ise siklopropanasyon tepkimeleridir. Siklopropan türevlerinin sentezi için önemli olan bu metod, diazo bileşikler ile geçiş metal komplekslerinin varlığında alkenlerin siklopropanasyonudur. Rodyum, bakır ve palladyum kompleksleri gibi genel siklopropanasyon katalizörleri karbenoid siklopropanasyon tepkimelerinde kullanılmaktadırlar. Buna ek olarak rutenyum kompleksleri de bu tepkimede oldukça aktiftir (1.15) [80].

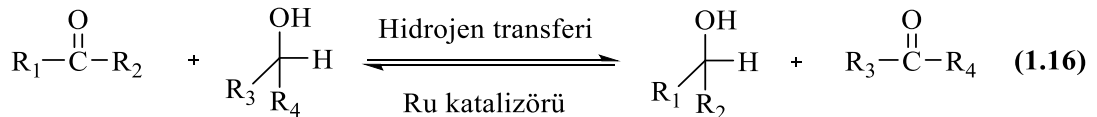


Hubert ve Noels tarafından 1992 yılında gerçekleştirilmiş olan ilk uygulama Ru(II)/Ru(III) dinükleer olan $\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}_2$ kompleksi ile alkenlerin siklopropanasyonudur [81]. Metal karbenin geçiş metalları ile karbenoidlerin siklopropanasyonunda aktif ürün olduğu belirlenirken bir alkene metal karben komplekslerinden karben transferi için iki basamaklı yol önerilmiştir. Bu önerilen yollardan biri karbenoid diğeri ise koordinasyon mekanizmasıdır. Mekanizma içerisinde *in situ* olarak oluşturulmuş (XXX) ve (XXXI) rutenyum NHC komplekslerinin siklopropanasyon tepkimeleri incelenmiştir [82].

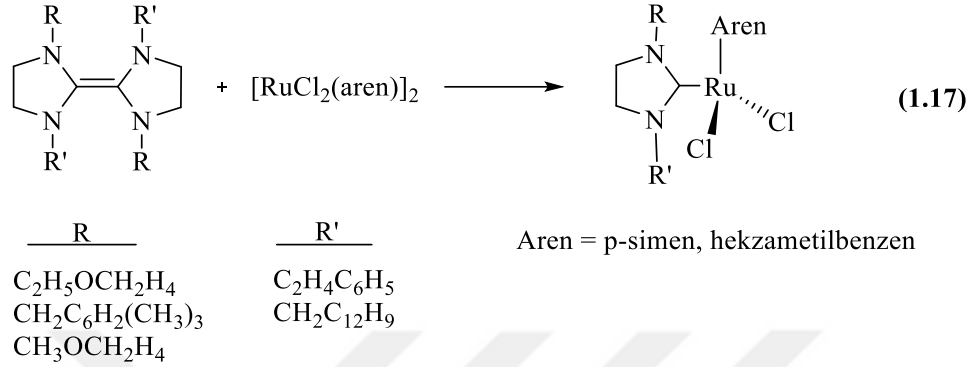


Ketonların hidrosilasyon tepkimelerinde kullanılan Rh ve Cu geçiş metallerinin yanı sıra ketonlar rutenyum geçiş metalleri kullanılarak da katalizlenmekte ve uygun alkoller oluşmaktadır. Ma ve Andus tarafından yapılan bir çalışmada kiral bis *p*-siklopan rutenyum NHC kompleksi $\text{RuCl}_2(\text{PPh})_3$ ve AgOTf varlığında *in situ* şartlarında aromatik ketonların difenilsilan ile asimetrik hidrosilasyon tepkimesini katalizlemeyi başardığını bildirmişlerdir [83].

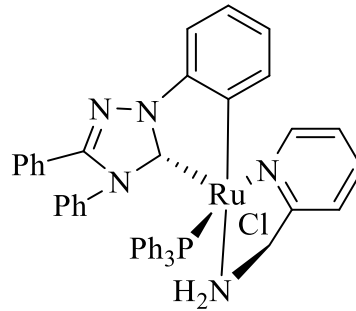
Rutenyum komplekslerinin oldukça aktif olduğu kimyasal dönüşümlerden biri de hidrojen transfer tepkimeleridir. Hidrojen transfer tepkimesindeki süreç bir hidrojen kaynağı olarak kullanılan organik bir molekül veya su ile doymamış bileşiğe hidrojen aktarılması sürecidir. Bu tepkime türü ketonlara hidrojen transfer tepkimesine alternatif bir yöntem olup ayrıca çokta etkilidir (1.16) [84].



Çetinkaya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sentezlenen rutenyum komplekslerinin ketonlara hidrojen transfer tepkimesinde yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir (1.17) [85].



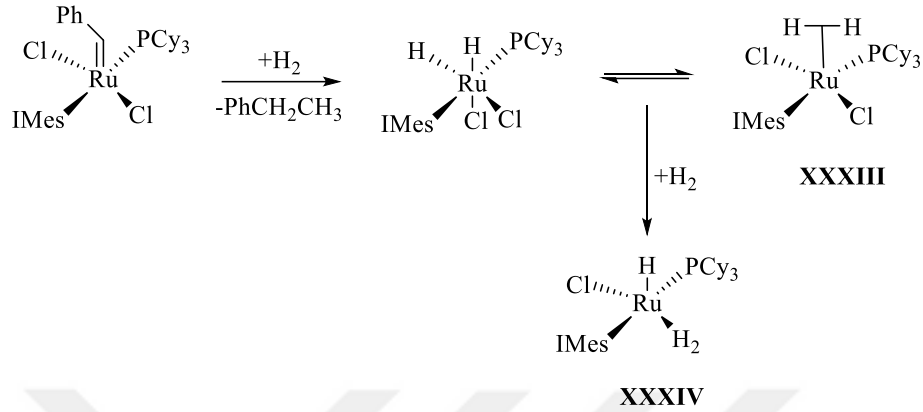
Baratta ve Herrmann sentezledikleri (**XXXII**) rutenyum kompleksiyle alkil, aril, siklik ve dialkil ketonların hidrojen transfer tepkimelerinde çok etkili bir öncül katalizör elde etmişler ve bu katalizör yardımı ile uygun alkollere dönüşüm sağlanmıştır [86].



XXXII

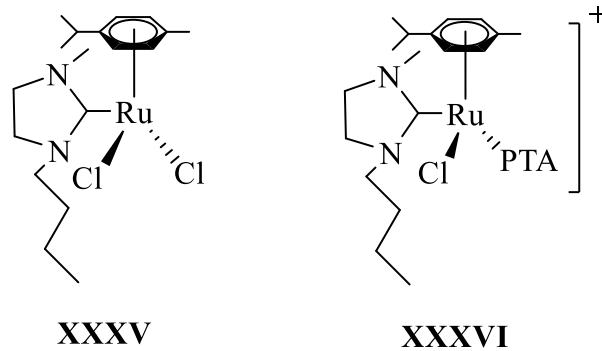
Hidrojenasyon tepkimelerinde ise fosfin ligandlarına benzer özellikler sergileyen rutenyum NHC kompleksleri kullanıldığı zaman tepkimeler başarılı şekilde katalizlenmektedir. Tepkime sırasında oluşan katalitik türlerin fosfin ligantı taşıyan komplekslerin kullanıldığı türlere göre termal olarak daha kararlı ve daha aktif olması çok önemli bir özelliktir.

İkinci nesil Grubbs katalizörleri (XXXIII) ve (XXXIV) Grubbs'ın ilk jenerasyon katalizörünün hidrojenlemesiyle elde edilmektedir (Şema 1.4).



Şema 1.4 İkinci nesil Grubbs katalizörlerinden koordinasyonca doymamış NHC-Ru hidrür türlerinin hazırlanması için temel yol.

Csabai ve Joo yaptıkları çalışmada sentezledikleri komplekslerin (XXXV),(XXXVI)*in situ* şartlarında sentezlenen türevleri sulu ortamda ve ılımlı koşullar altında aldehytlerin ve ketonların hidrojenasyonunu katalizleyebilmeleri suda çözünebilir organometalik komplekslerin endüstriyel ve çevre için önemini göstermiştir [87].

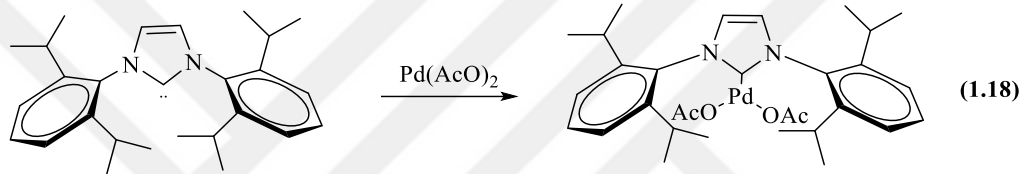


1.6 Palladyum NHC Kompleksleri ve Özellikleri

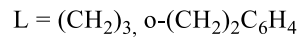
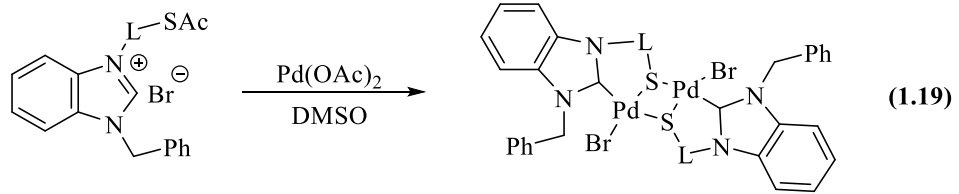
1.6.1 Palladyum NHC komplekslerinin sentezi

1.6.1.1 Palladyum NHC komplekslerinin direkt metalasyon yöntemiyle sentezi

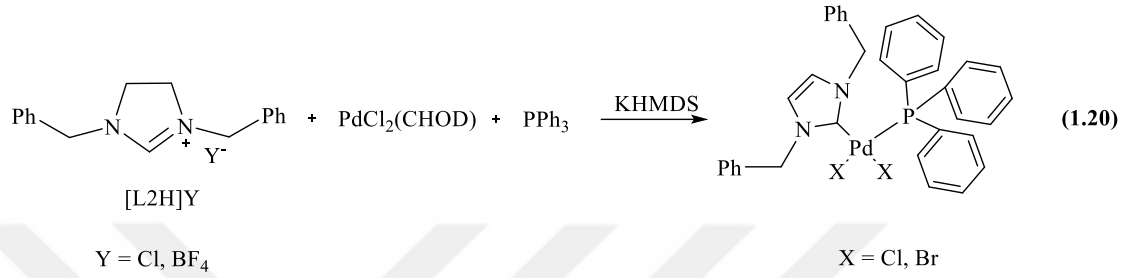
Azolyum tuzlarının bazik karaktere sahip metal öncüllerle etkileştirilmesi sonucu palladyum NHC kompleksleri elde edilmektedir. Herrmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uygun bir imidazol tuzu ile bazik karakterdeki $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 'ın etkileştirilmesi sonucu palladyum NHC kompleksi elde edilmiştir (1.18) [88].



Yuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise benzimidazol tuzunun $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ile etkileştirilmesi sonucu Palladyum (II) sülfonat NHC kompleksleri sentezlemiş ve özelliklerini incelemişlerdir (1.19) [89].



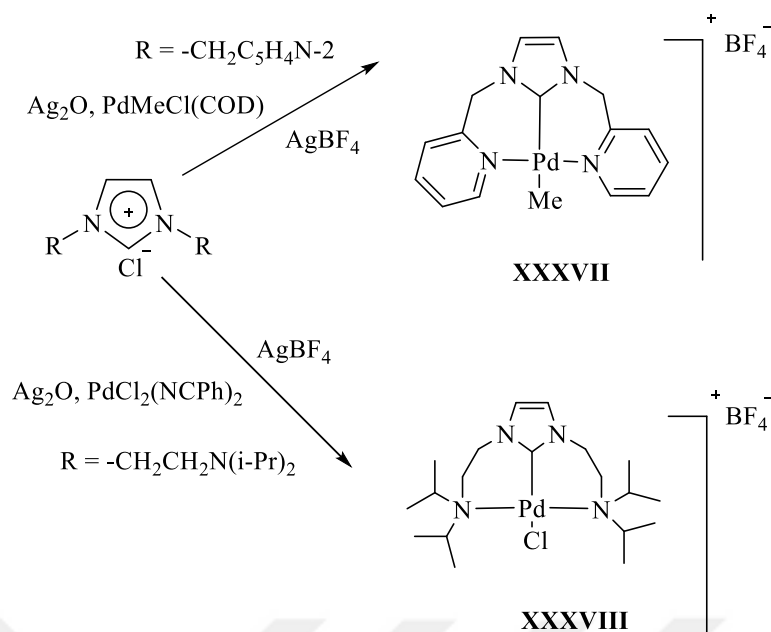
Ayrıca ılımlı bir baz varlığında palladyum metal öncülü ile azolyum tuzlarının tepkimesiyle palladyum NHC kompleksleri elde edilmektedir. Chan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada direkt metalasyon yöntemi ile KBr ve KO^tBu kullanarak PdCl₂(COD) metal öncülü varlığında fosfin liganlı palladyum NHC kompleksleri sentezlemişlerdir (1.20) [90].



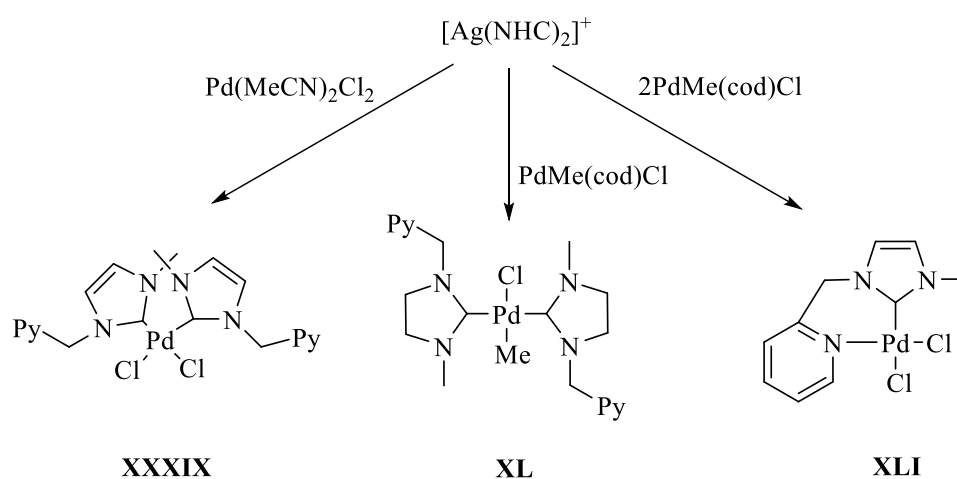
1.6.1.2 Palladyum NHC komplekslerinin transmetalasyon yöntemiyle sentezi

Yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri olan transmetalasyon yöntemi palladyum NHC komplekslerini sentezlemek için de kullanılmaktadır. Gümüş karben kompleksinden karben transferi ile gerçekleştirilen yöntemle birçok palladyum karben kompleksi sentezlenmiştir.

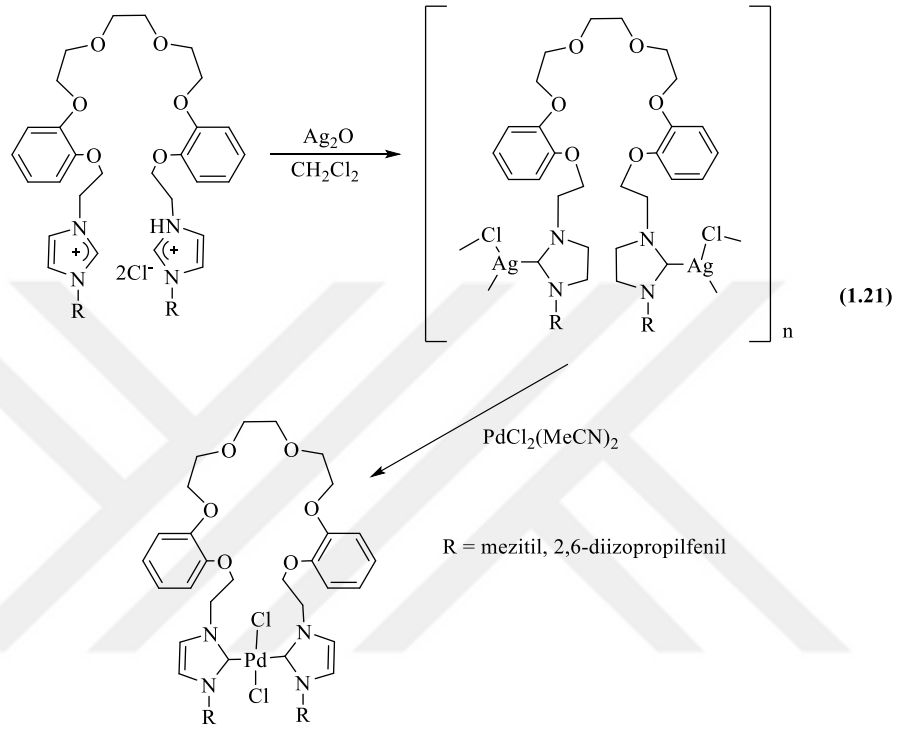
Magill ve arkadaşları bu yöntemle (XXXVII) ve (XXXVIII) komplekslerini sentezleyerek elde edilen bu komplekslerin özelliklerini incelemişlerdir [91].



Cavell ve McGuinness yaptıkları çalışmada pikoil sübstütüentine sahip gümüş NHC kompleksi ile $Pd(MeCN)_2Cl_2$ ve $PdMe(COD)Cl$ etkileştirerek **(XXXIX)**, **(XL)** ve **(XLI)** komplekslerini elde ederek fonksiyonel NHC'ler ile farklı yapılara sahip Pd NHC'ler sentezlenebildiğini göstermişlerdir [92].



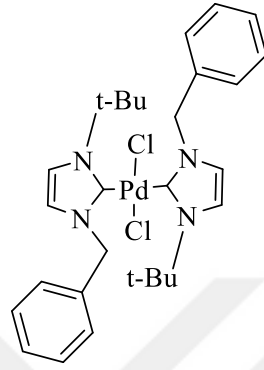
Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise uzun polietir zincirli bis(imidazolyum) tuzunu Ag_2O ile etkileştirip önce gümüş NHC kompleksi elde etmişlerdir daha sonra ise transmetalasyon yöntemi ile Pd(II) NHC metalik taş eterleri sentezleyip özelliklerini incelemişlerdir (1.21) [93].



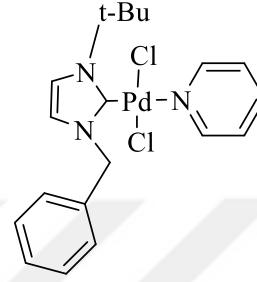
1.6.2 Palladyum NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri

Palladyum ve platin NHC kompleksleri arasındaki yapısal ve termodinamik benzerliğe dayanarak palladyum NHC komplekslerinin antikanser potansiyeli ilgi uyandırmış ve bu özelliği üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Cisplatin ile karşılaştırıldığında birçok yeni tek çekirdekli, dinükleer ve çok çekirdekli palladyum kompleksleri geliştirilmiş ve bu komplekslerin toksisiteyi azaltırken yüksek spesifiklik özellik gösterdikleri gözlemlenmiştir [94]. Platin ajanlara benzer şekilde palladyumun da hedefi hücre içerisindeki DNA'dır ve Pd(II) iyonları DNA ile etkileşime girebilir böylece çapraz bağlanmalara izin verir ve inhibe edici özellikler gösterirler. Palladyum kompleksleri platin ilaçlara kıyasla tümör hedeflemesi yapacak yeni ilaç kavramını gerçekleştirebilecek potansiyele sahiptir [95].

Ghosh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sentezlenen palladyum NHC kompleksleri (**XLII**), (**XLIII**) rahim kanserine (Hela), meme kanserine (MCF-7) ve kolon kanserine (HCT 116) karşı cisplatinden daha fazla sitotoksosite gösterdiğini tespit etmişlerdir [58].

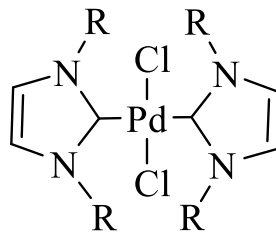


XLII

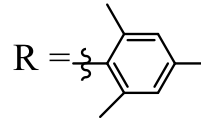


XLIII

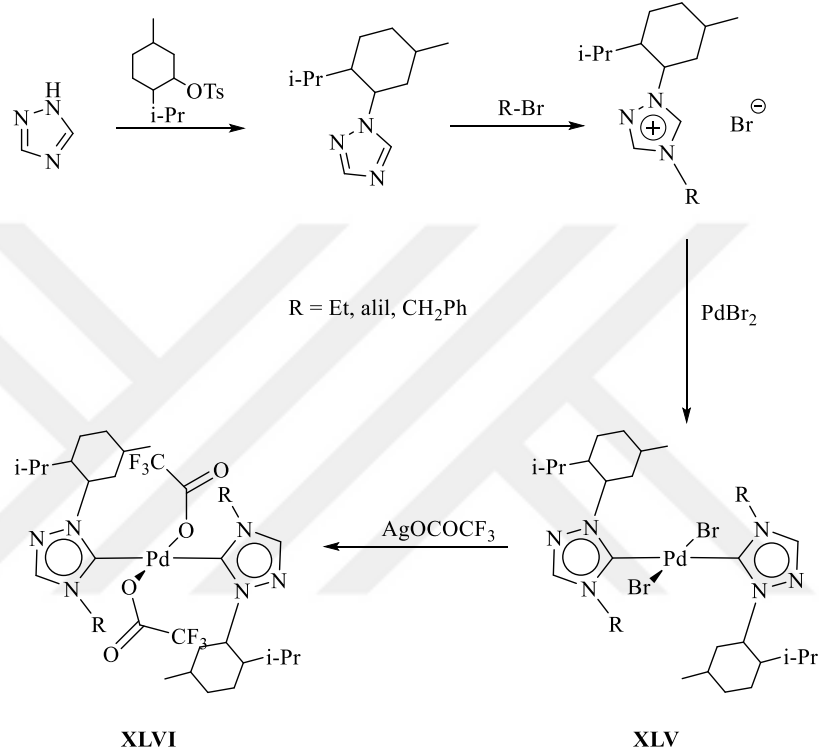
Gautier ve arkadaşları Pd (II) bis(NHC) kompleksi (**XLIV**) sentezleyip *in vitro* olarak bu kompleksin guanozin üzerindeki bağlanma kapasitesini ve plasmid DNA üzerindeki genotoksitesini aktifliğini gözlemlemişlerdir [60].



XLIV

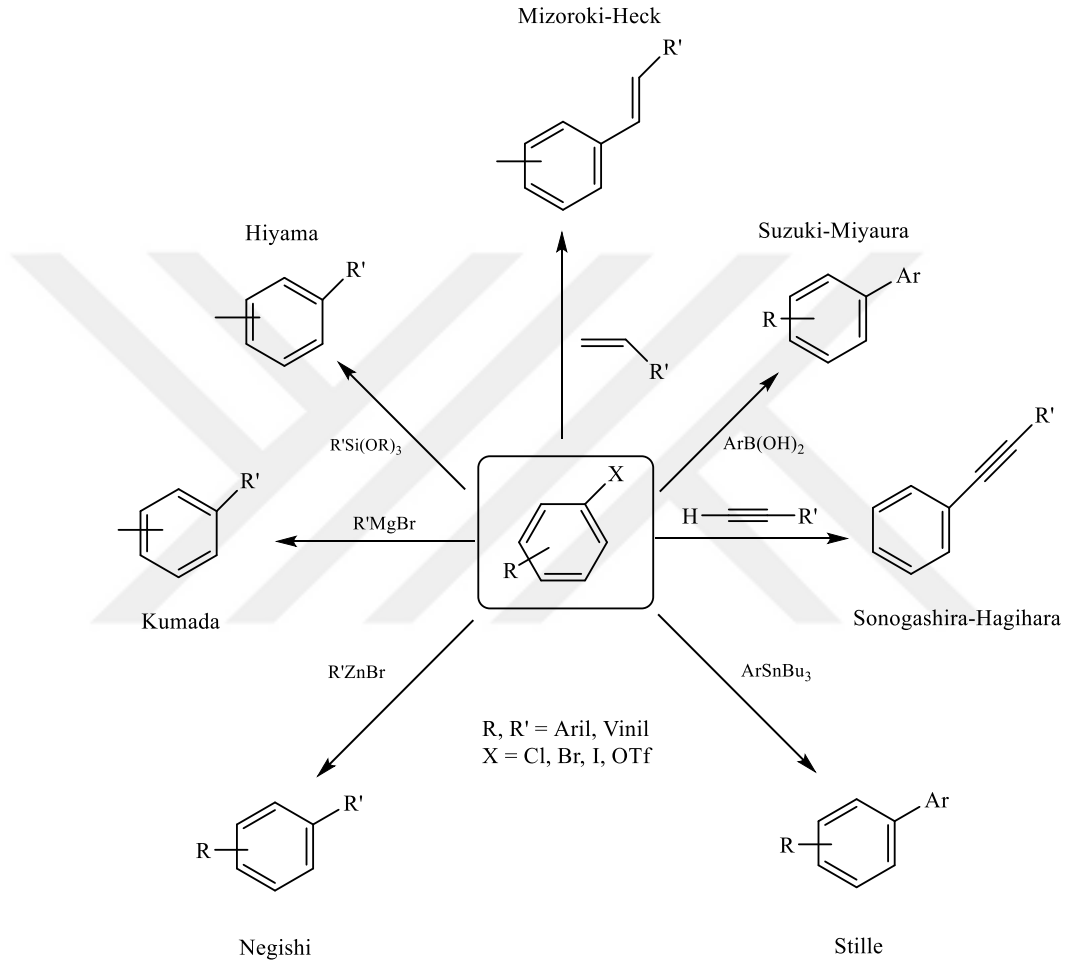


Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sentezledikleri yüksek seçicilik özelliğine sahip kiral palladyum NHC komplekslerini **(XLV)**, **(XLVI)** rahim, meme, cilt, akciğer kanser hücresinde ve ayrıca birçok ilaca dirençli meme tümöründe anti kanser olarak cisplatin ile karşılaştırmalı aktiviteleri ölçülmüş ve kiral palladyum NHC komplekslerinin daha aktif olduğu tespit edilmiştir [96].



1.6.3 Palladyum NHC komplekslerinin katalitik aktiviteleri

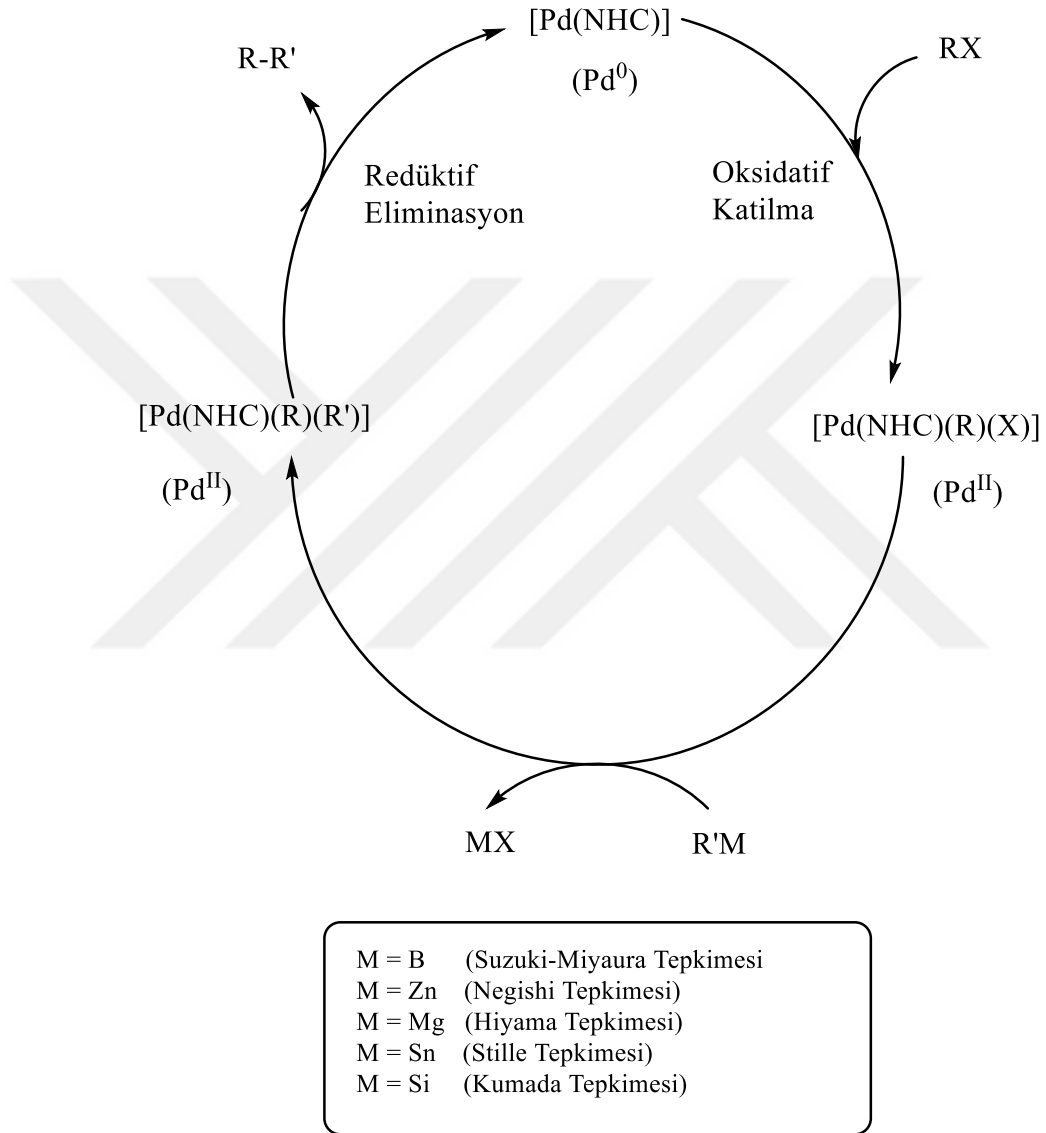
Palladyum NHC komplekslerinin katalitik çevrimlerde aktif olduğu birçok çapraz eşleşme tepkimesi vardır. Bu çapraz eşleşme tepkimelerinin genel gösterimi (Şema 1.5) de gösterilmektedir.



Şema 1.5 Çapraz eşleşme tepkimelerinin genel gösterimi.

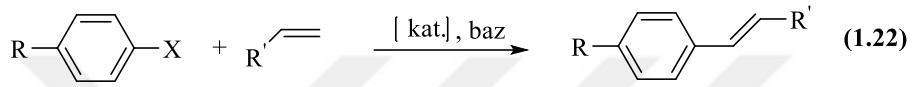
Çapraz eşleşme tepkimelerinin işleyiş mekanizması şu şekildedir; ilk olarak katalitik çevrim tek liganta sahip aktif katalizör olan palladyum NHC kompleksi ile başlamaktadır daha sonra R-X grubunun elektronca zengin metal merkeze NHC'nin yardımı ile oksidatif katılım gerçekleştirmektedir. Son olarak transmetalasyon adımı gerçekleştirildikten sonra redüktif eliminasyon ile ürün ayrılır.

Ayrılmanın gerçekleştiği adımda NHC'nin sahip olduğu sterik etki ciddi bir öneme sahiptir. Ürün ayrıldıktan sonraki adımda aktif katalizör katalitik çevrimde devam etmektedir. Palladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimelerinin genel katalitik çevrim (Şema 1.6) da gösterilmektedir.

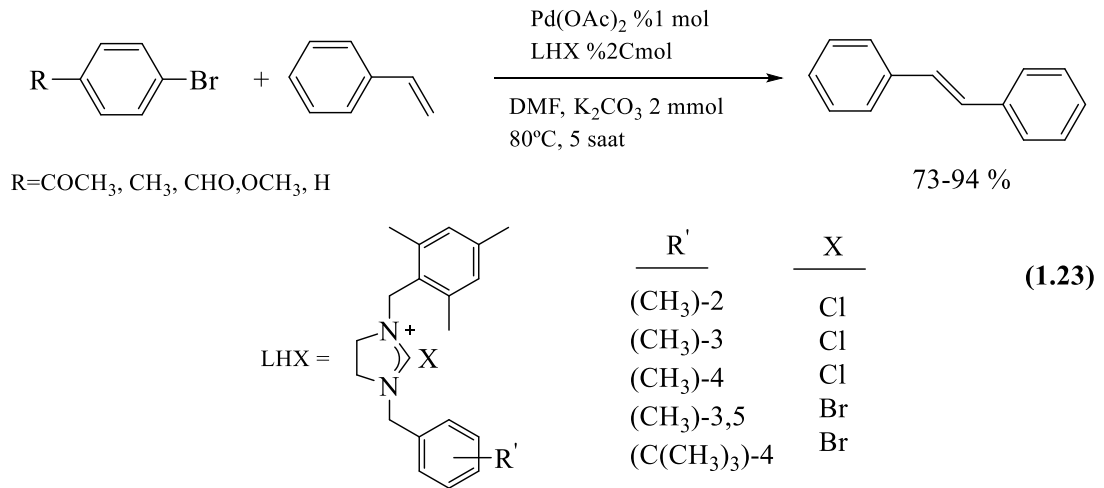


Şema 1.6 Palladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimelerinin genel katalitik çevrimi.

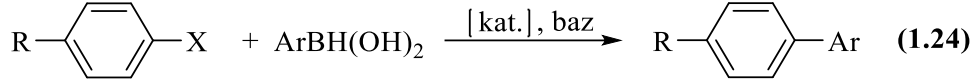
Palladyum katalizli tepkimelerden biri Mizoroki-Heck eşleşmesidir. Heck eşleşmesi, arıl halojenürlerin alkenler ile baz varlığında palladyum katalizörü kullanılarak süstitüye alkenler oluşturma tepkimesidir (1.22). Heck ve Mizoroki bu tepkimeyi birbirlerinden bağımsız olarak 1970'li yılların başlarına keşfetmişlerdir. Mizoroki-Heck tepkimesi endüstriyel açıdan büyük önem taşıırken organik sentez ve akadademik çalışmalar içinde önemlidir. Tepkimede esnasında yüksek sıcaklığa ihtiyaç duyulmaktadır bu da palladyum NHC komplekslerinin sahip oldukları kararlılık ile bu tepkime için ne kadar uygun olduğunu göstermektedir.



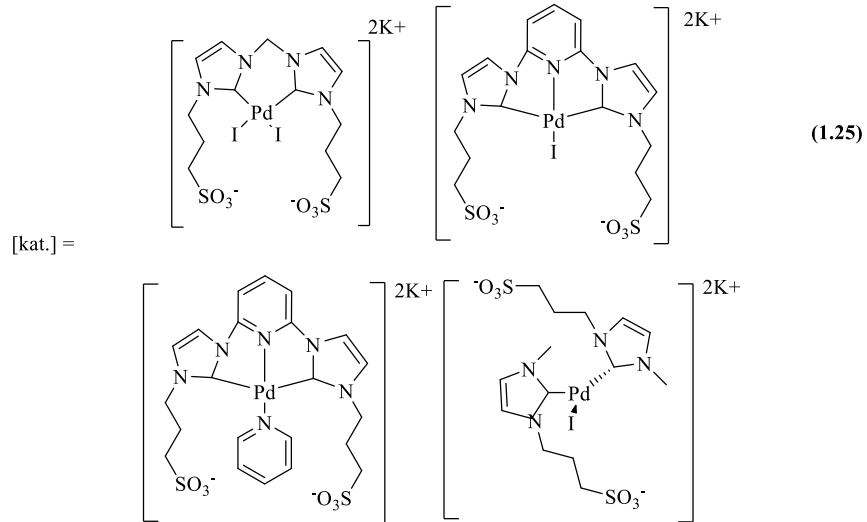
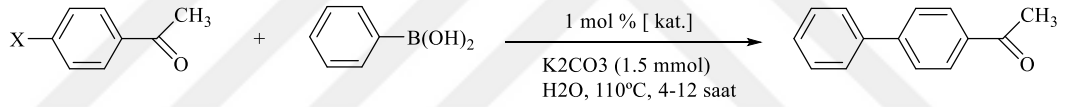
Özdemir ve çalışma arkadaşlarının yaptığı çalışmada imidazolidinyum tuzları ile Pd(OAc)₂ nin *in situ* şartlarındaki tepkimesiyle oluşan palladyum NHC komplekslerinin Heck eşleşmesindeki aktivitelerini ölçmüşler ve katalitik aktivitede iyi sonuçlar elde etmişlerdir (1.23) [97].



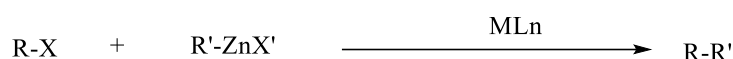
Çapraz eşleşme tepkimelerinden biri olan Suzuki-Miyaura eşleşmesi ise organoboran türevlerinin baz varlığında palladyum katalizörü ile biaril türevlerini elde etme tepkimesidir (1.24). Bu çapraz eşleşme tepkimesinin en fazla çalışılan tür olmasının bir sebebi ise boronik asit türevlerinin havada kararlı olup nemi tolere etmesinin yanında ticari olarak da rahat bulunmasıdır.



Godoy ve çalışma arkadaşlarının yaptığı çalışmada Suzuki-Miyaura eşleşmesinde katalizör olarak suda çözünebilir palladyum NHC kompleksleri kullanılmış ve katalitik aktivite olarak iyi sonuçlar elde etmişlerdir (1.25) [98].



Negishi eşleşmesi ise palladyum katalizörlüğünde organoaliminyum, organomagnezyum, organoçinko veya organozirkonyum bileşikleri ile aril halojenürlerin eşleşme tepkimesidir (1.26) [99]. Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi ve Akira Suzuki organik sentez yoluyla palladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri alanında yaptıkları başarılı çalışmalar sonucunda 2010 yılında Nobel kimya ödülü almışlardır [100].



(1.26)

X= Cl, Br, I, OTf

R= alkenil, aril, alil, alkinil

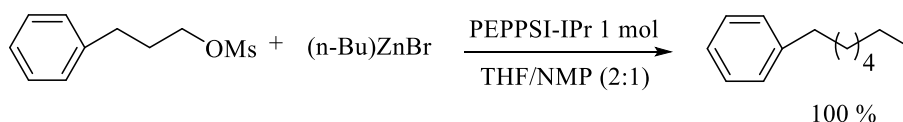
X'= Cl, Br, I,

R'=alkenil, aril, alil, alkil

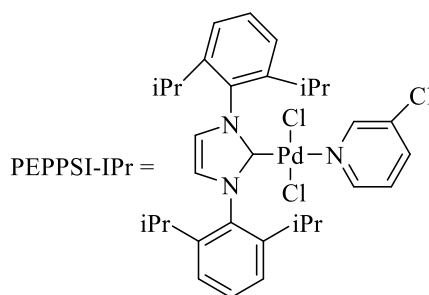
M= Ni veya Pd

L= PPh₃, dppe, BINAP

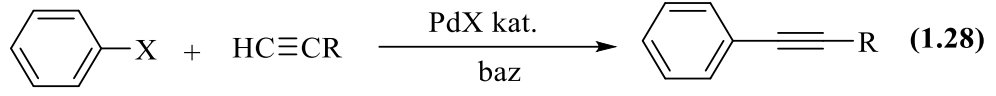
Organ ve çalışma arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise oda sıcaklığında PEPPSI-IPr ligantına sahip palladyum NHC kompleklerini kullanarak yaptıkları katalitik tepkimede çok iyi sonuçlar elde etmişlerdir. (1.27) [101].



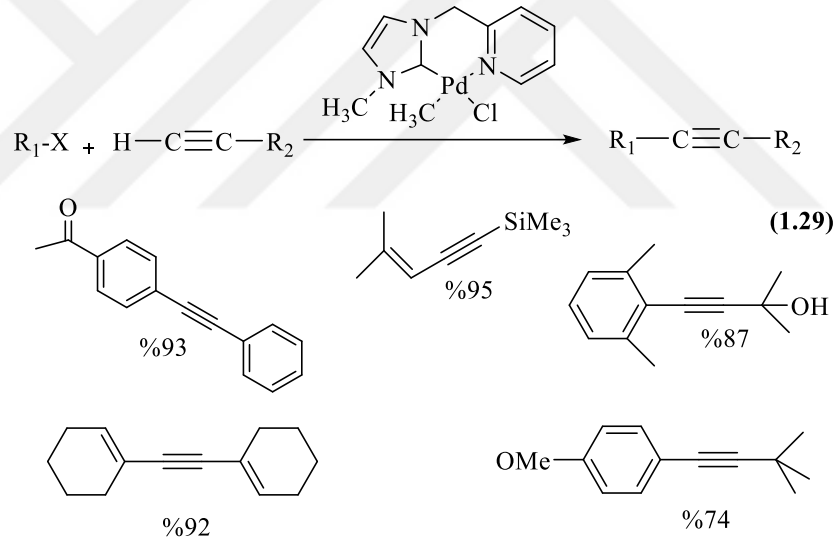
(1.27)



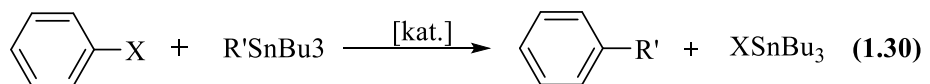
Palladyum katalizörlerinin yanı sıra yardımcı olarak bakır tuzlarının kullanıldığı Sonogashira-Hagihara eşleşmesi, aril veya alkenil halojenürler ile terminal alkenlerin eşleşme tepkimeleridir (1.28) [102].



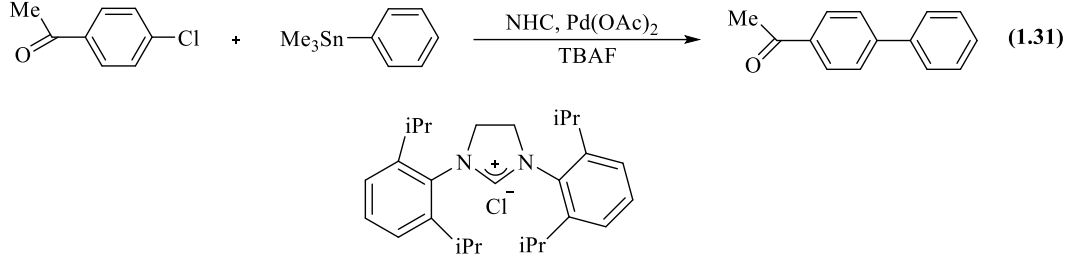
Batey ve çalışma arkadaşları oda sıcaklığında yaptıkları katalitik çalışmada karbamoil sübstitüe palladyum NHC katalizörlerini kullanmışlardır ve çok iyi sonuçlar elde etmişlerdir (1.29) [103].



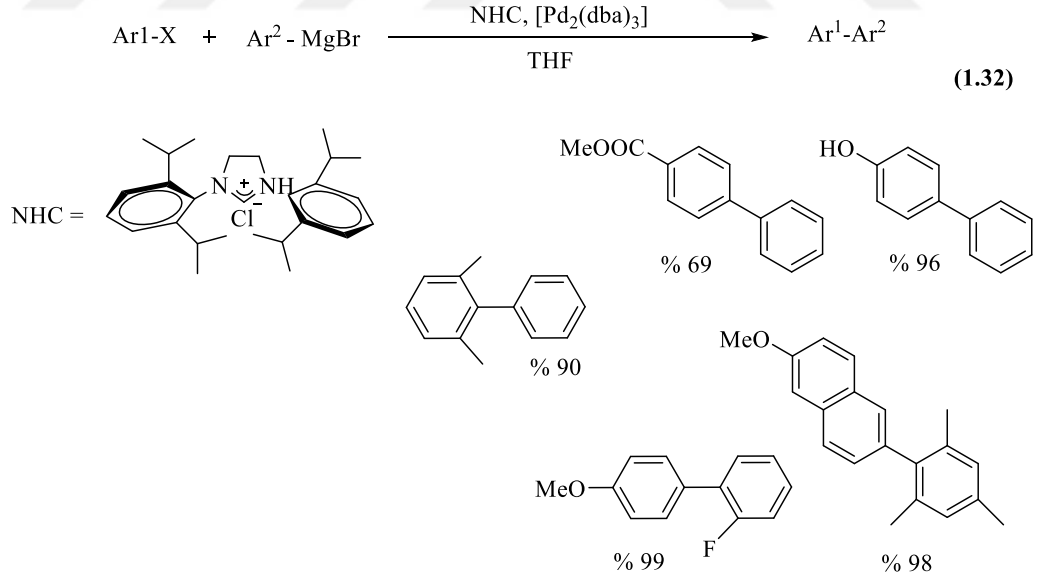
Organo kalay bileşikleri ile aril halojenürlerin arasındaki palladyum katalizörlüğündeki eşleşme tepkimesi ise Stille eşleşmesidir fakat organo kalay bileşiklerinin toksisitesi ve çevre kirliliğine neden olmasından dolayı yöntem kullanışlı değildir (1.30) [104].



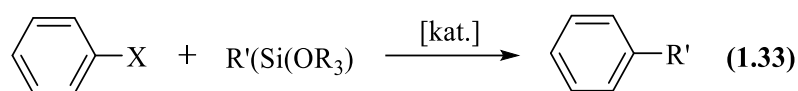
Herrmann ve çalışma arkadaşlarının *in situ* koşullarında oluşturulan palladyum NHC kompleksleri ile yaptıkları katalitik çalışmada iyi sonuçlar elde etmişlerdir (1.31) [105].



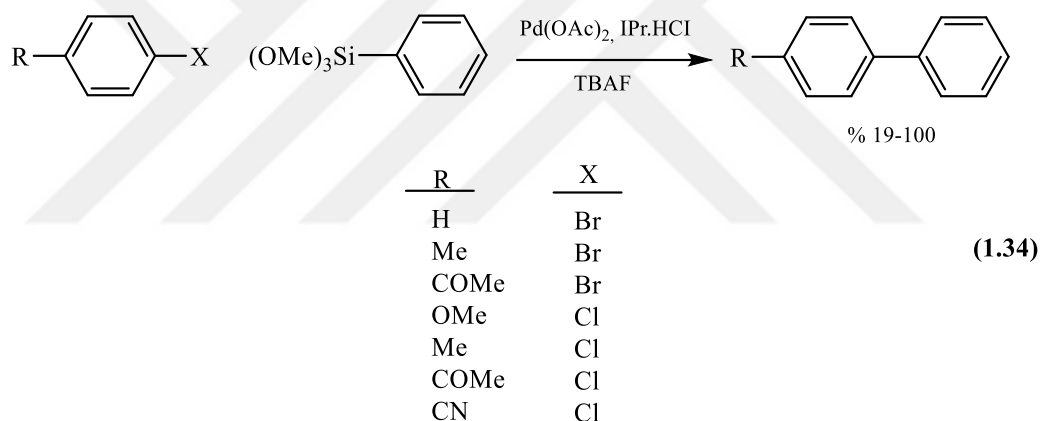
Nikel katalizörlerinin de kullanıldığı Kumada-Tamao-Corriu eşleşmesinde ise aril veya vinil halojenürlerin aril Grignard bileşikleriyle olan eşleşme tepkimesidir [106, 107]. İlk Kumada-Tamao-Corriu eşleşme tepkimesi 1999 yılında Haung ve Nolan tarafından palladyum NHC kompleksinin *in situ* ortamında oluşturulmasıyla gerçekleştirmişlerdir (1.32) [108].



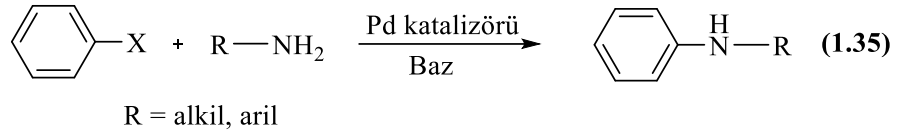
Stille eşleşmesine alternatif olarak kullanılan Hiyama eşleşmesi, organosilan bileşiklerinin aril veya vinil halojenürlerle yaptığı eşleşme tepkimesidir (1.33). Hiyama eşleşmesinin alternatif olarak kullanılmasındaki en büyük etken ise organosilikon bileşiklerinin toksik olmamasıdır [109].



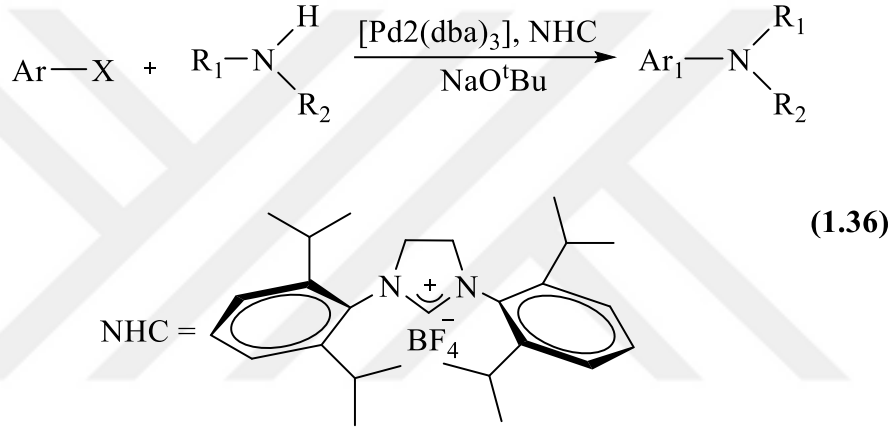
Nolan ve çalışma arkadaşlarının *in situ* ortamda silisyum bileşikleriyle yaptığı eşleşme tepkimesinde yüksek verimli ürünler elde etmişlerdir (1.34) [110].



Karbon hetero atom bağ oluşumlarının da gerçekleştiği palladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri arasında en önemlisi Buchwald-Hartwing aminasyonudur. Bu aminasyon yöntemiyle arilaminlerin sentezi; arilklorürler, primer ya da sekonder aminler, amidler, sülfonamitler, N-H bağı içeren iminler ve amonyak gibi substratlarla direkt olarak sentezlenebilmektedir. Ayrıca bu tepkime endüstriyel olarak önemli bir yere sahiptir (1.35) [111].



Azolyum tuzları ile tepkime ortamında oluşturulan Pd NHC kompleksleri Buchwald-Hartwing aminasyon tepkimesi için en uygun ve etkili katalizördür. Frisch ve çalışma arkadaşları yaptıkları çalışmada imidazolyum tuzları ligant olarak oldukça yüksek reaktivite göstermiştir (1.36) [112].



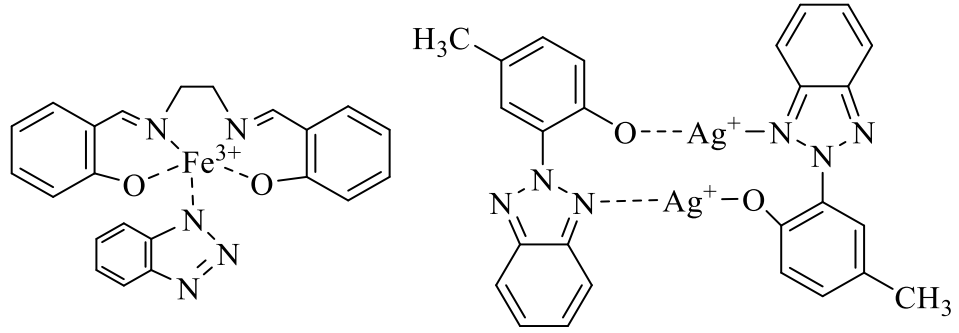
1.7 Benzotriazol ve özellikleri

Triazoller sadece bir çekirdek yapısı değil işlevselleştirilmiş heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır, triazollerin ilgi çekici biyolojik aktivitelerinden dolayı onunla ilgili bir çok çalışma sonucu patent alınmıştır ve geniş bir biyolojik aktivite sergilemektedir [113].

Benzotriazol ise benzen halkasının triazol ile kaynaşması sonucu oluşan bir yapıdır. Benzotriazoller ve türevleri medikal ilaçlar, korozyon önleyiciler, insan yapımı malzemeler, supromoleküler ligantlar gibi potansiyel uygulama alanlarındaki birçok araştırmada kullanılmışlardır. Özellikle, biyoaktif benzotriazol bazlı bileşikler kanser gibi şaşırtıcı hastalıkların farklı türlerini tedavi etmek için tüm dünyada derin bir biçimde araştırılıyor ve tıbbi kimyadaki benzotriazol türevlerinin güncel araştırmaları büyük ilerleme sağlamıştır. Benzotriazol bileşikleri, benzotriazol ihtiva

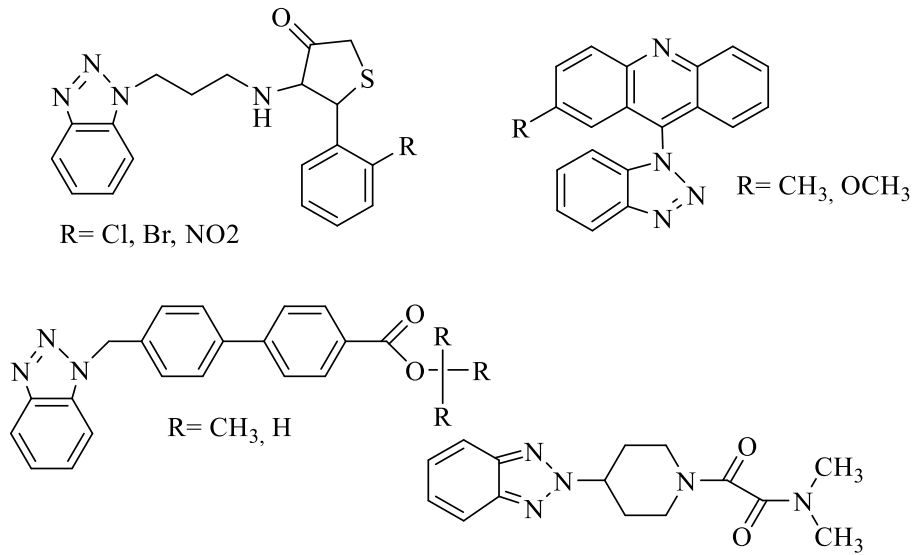
eden metal kompleksleri üretmek için farklı metal iyonlarıyla bağlanabilir ve bu da hem kendiliğinden hem de supramoleküler ajanların biyo-aktivitelerine sahip olabilir ve böylece ilaç direncini aşmak için çift etkili mekanizmalar gösterebilir. Özellikle, vorozol ve TBB gibi bazı antikanser benzotriazol türevleri klinik kullanımda veya denenmektedir. Son zamanlarda, etkili farmakolojik özellikler, düşük toksisite, az yan etki, az çoklu ilaç direnci, suda iyi çözünürlük, umut verici biyoyararlanım, ilaç verme çeşitliliği ve geniş biyoaktif spektruma sahip daha fazla sayıda benzotriazol türevleri sıklıkla keşfedilmiştir.

Birçok benzotriazol türevinin güçlü antikanser etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur, örneğin antineoplastik ajan vorozol, klinik denemedir ve 4,5,6,7-tetrabromobenzotriazol (TBB)protein kinaz CK2'ye karşı seçici inhibisyona sahip ticari açıdan yüksek bir anti kanserli ilaçtır. Günümüzde mevcut klinik ilaçların çeşitli dezavantajlarının üstesinden gelmek için artan sayıda yeni yapısal benzotriazol türevlerinin yanı sıra benzotriazol içeren metal kompleksleri önemli bir potansiyel sergilemiştir (Şema 1.7).



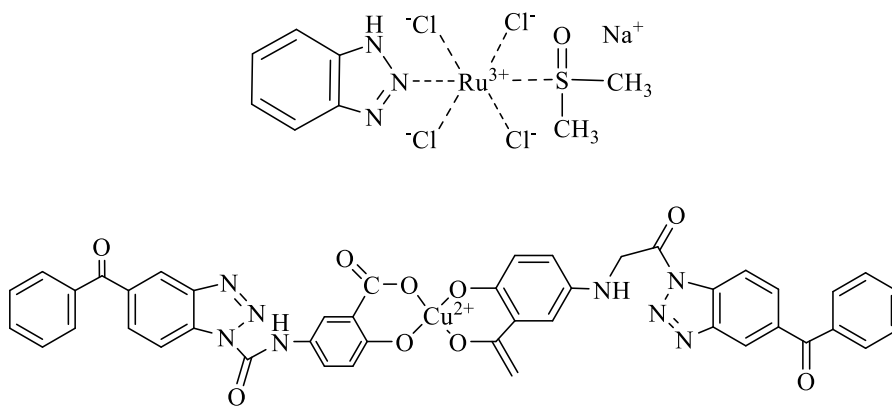
Şema 1.7 Antikanser için kullanılan benzotriazol içeren metal kompleksleri.

Antikanser özelliklerinin yanı sıra benzotriazoller antibakteriyel özelliğede sahiptirler. Tiyazolidinonlar, *N*-alkil benzotriazoller, *s*-triazin türevleri, acridin ve piperidinin benzotriazol içeren bileşikleri ile yapılan antibakteriyal çalışmalarında yüksek verimler elde edilmiştir. Bununla birlikte benzotriazol içeren metal kompleksleri ile yapılan çalışmalarda da yapıların çok iyi oranlarda antibakteriyal özellik sergilediği gözlemlenmiştir (Şema 1.8).



Şema 1.8 Antibakteriyal ajanlar olarak kullanılan benzotriazol içeren bileşikler.

Benzotriazol ihtiva eden metal kompleksleri, sadece bakteriyel veya fungal suşlara karşı mükemmel etkinlik için değil aynı zamanda oksidatif stres ve kanser hücre hatlarına yönelik ön etkinlik açısından tıbbi ajanlar olarak büyük potansiyellerini de ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, benzotriazol bazlı metal komplekslerini diğer hastalıklara karşı tıbbi ajanlar olarak araştırmak ve benzotriazol kimyasını yeni bir olasılık haline getirmek için giderek daha fazla araştırmacı çekmektedir (Şema 1.9) [114].



Şema 1.9 Benzotriazol içeren antibakterial metal kompleksleri.

1.8 Çalışmanın Amacı

Heterosiklik bileşikler ailesinin İmidazol ve benzimidazol bu bileşik sınıfının en çok bilinen ve en önemli üyelerindendir. Doğal veya sentetik birçok biyoaktif bileşiğin yapısında bulunan benzimidazol, imidazol ve benzen halkalarının birleşmesi ile elde edilen heterosiklik bir bileşik türü iken imidazol ise beş üyeli bir heterosiklik bileşik türüdür. Ayrıca benzimidazol ve imidazol türevlerinin antimikrobiyal, antikanser, antiviral ve çeşitli enzimler üzerinde inhibisyon özelliklerinin bilinmesi bu bileşiklerin tıbbi uygulamalarda kullanımını arttırmaktadır.

1968 yılında Öfele ve Wanzlick tarafından ilk kararlı metal-*N*-heterosiklik karben sentezlenmiştir. Metal-karbenlerin kuvvetli metal-ligand bağına sahip olmalarından ötürü son yıllarda bu komplekslerin katalitik uygulamalarının yanı sıra antimikrobiyal, antikanser ve antiviral ajanlar olarak kullanımlarının giderek arttığı görülmektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda farklı metaller ve farklı NHC ligandları kullanılarak metal NHC komplekslerinin medikal uygulamalarda sıklıkla kullanıldığı görülmektedir.

Bu çalışma kapsamında benzotriazol grubu içeren gümüş, palladyum ve rutenyum *N*-heterosiklik karben komplekslerinin sentezi amaçlanmıştır. Elde edilecek yeni komplekslerin yapıları enstrümental ve spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin antikanser aktivitelerinin incelenmesi planlanmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Karben komplekslerinin sentezi için karben öncülleri olarak kullanılan 1,2,3-triazol grubu içeren imidazolyum ve benzimidazolyum tuzları (**1a-f**) literatüre göre sentezlendi [115]. Hazırlanan bu azolyum tuzları, Ag(I)-NHC kompleksleri ve Pd(II)-NHC kompleksleri havanın nemine ve oksijenine karşı hassas olmadıkları için açık havada sentezlendi ve kullanılan çözücüler için ek bir saflaştırma ve kurutma işlemi yapılmadı. Ru(II)-NHC kompleksleri havanın oksijenine ve nemine karşı hassas olmaları sebebiyle bu komplekslere ait tüm deneyler inert atmosferde gerçekleştirildi. Bundan dolayı reaksiyonda kullanılan cam malzemeler kullanılmadan önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırılıp, argon gazı ile dolduruldu. Ru(II)-NHC komplekslerinin sentezi için kullanılan diklorometan (DCM) P_2O_5 ve kristallendirme aşamasında kullanılan *n*-hekzan metalik sodyum üzerinden kurutuldu. Tepkimeler sırasında gerekli olan reaktiflerin bir kısmı laboratuvarımızda sentezlenirken, bir kısmı ise ticari olarak satın alınmıştır. Ticari olarak satın alınan reaktifler ve çözücüler: Ag_2O Alfa Aesar firmasından, $PdCl_2 \cdot 1-(\text{klorometil})-1H\text{-benzotriazol}$ TCI firmasından, dikloro(*p*-simen)rutenyum(II)dimer Acros firmasından, piridin, *n*-hekzan, DCM, dietileter ve pentan Aldrich ve Merck firmalarından alınmıştır. Bütün bileşiklerin saflıkları kullanılmadan önce spektroskopik olarak kontrol edilmiştir.

NMR spektrumları Bruker Ultra Shield 300 MHz NMR cihazında İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda ve Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü bünyesinde bulunan Bruker AscendTM 400 Avance III HDspektrumları kullanılarak alındı. Çözücü olarak $CDCl_3$ ve $DMSO-d_6$ iç standart olarak ise TMS kullanıldı. FT-IR spektrumları Perkin Elmer Spektrum 100 spektrometresinde 400-4000 cm^{-1} aralığında alındı. Erime noktaları Electrothermal 9600 model erime noktası tayin cihazıyla belirlendi.

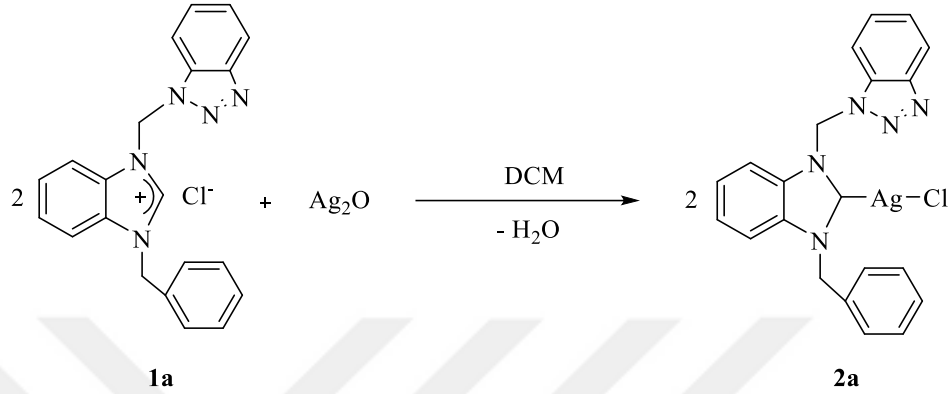
Literatüre göre sentezlenen benzimidazol ve imidazol tuzlarının (**1a-f**) erime noktaları ve asidik proton değerleri literatürdeki değerler ile karşılaştırılarak (Çizelge 2.1) sentezlenen tuzların aynı olduğu belirlendi ve kullanıldı.

Çizelge 2.1 (1a-f) tuzlarının erime noktaları ve asidik proton değerlerinin literatüre göre karşılaştırılması.

Bileşik	Erime Noktası / Literatür, °C	² CH / Literatür, ppm
1a	216 – 220 / 217 – 219	9.82 / 9.82
1b	174 – 176 / 177 – 178	9.90 / 9.92
1c	195 – 197 / 194 – 196	10.92 / 10.93
1d	194 – 198 / 193 – 195	10.68 / 10.72
1e	76 – 80 / 77 – 78	10.98 / 10.99
1f	198 – 201 / 197 – 198	11.30 / 11.30

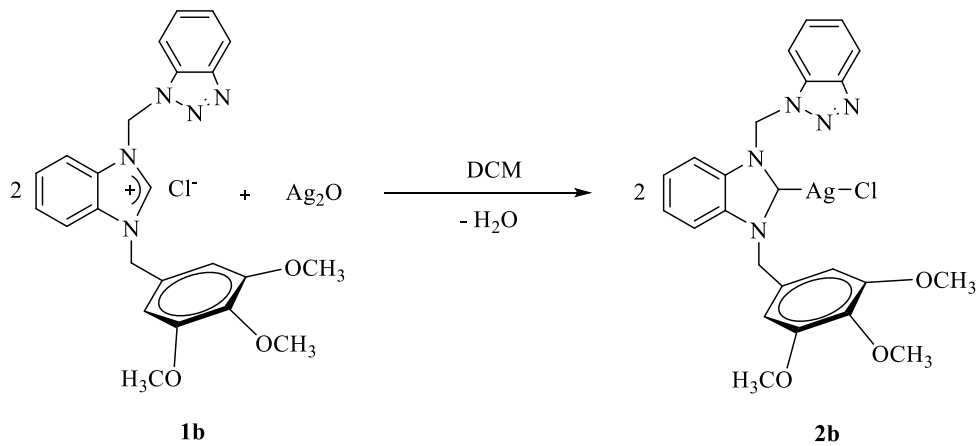
2.1 Ag(I)-NHC Komplekslerinin Sentezi

2.1.1 Kloro[1-((1*H*-Benzo[d]1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-(benzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 2a



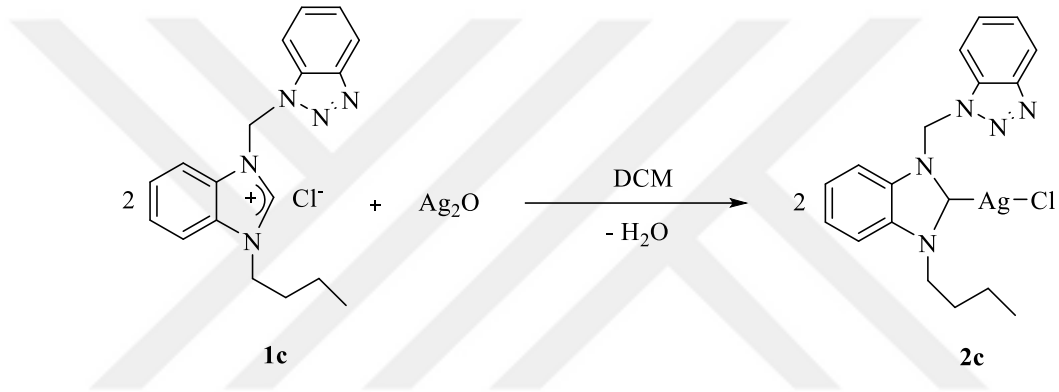
1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(benzil)benzimidazolyum klorür, (0.281 g, 0.7 mmol) ile Ag_2O (0.09 g, 0.38 mmol) üzerine diklorometan (20 mL) eklendi ve iki gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,16 g; %50. E.n: 240-243°C; $\nu_{\text{CN}} = 1441 \text{ cm}^{-1}$ Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{AgCl}$; C: 52.22, H: 3.61, N: 14.87; bulunan C:52.21, H: 3.59, N: 14.83.

2.1.2 Kloro[1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)-3-(3,4,5 trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 2b



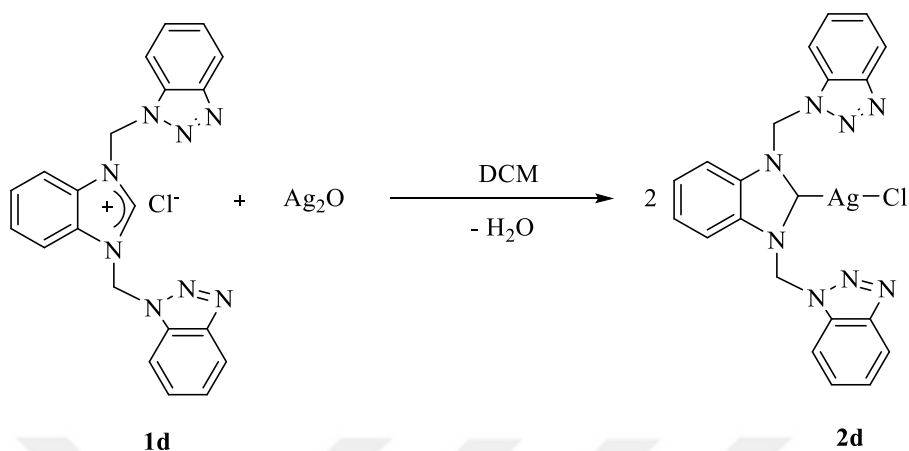
1-(1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolyum klorür, (0.35 g, 0.82 mmol) ile Ag₂O (0.09 g, 0.38 mmol) üzerine diklorometan (20 mL) eklendi ve iki gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,2 g; %50. e.n: 120-124°C; $\nu_{\text{CN}}= 1453 \text{ cm}^{-1}$ Hesaplanan C₂₄H₂₃AgO₃ClN₅; C: 50.30, H: 4.11, N: 12.22; bulunan C: 50.26.80, H: 4.10, N: 12.21.

2.1.3 Kloro[1-(1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)-3-(*n*-bütil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 2c



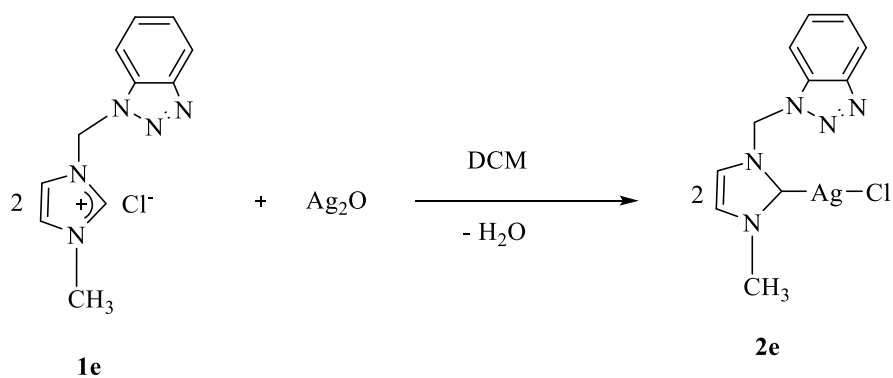
1-(1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)-3-(*n*-bütil)benzimidazolyum klorür, (0.26 g, 0.77 mmol) ile Ag₂O (0.09 g, 0.38 mmol) üzerine diklorometan (20 mL) eklendi ve iki gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,15; %50. e.n: 168-170°C; $\nu_{\text{CN}}= 1432 \text{ cm}^{-1}$ Hesaplanan C₁₈H₁₉AgClN₅; C: 40.13, H: 4.23, N: 15.60; bulunan C: 40.10, H: 4.21, N: 15.58

2.1.4 Kloro[1,3-Di((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 2d



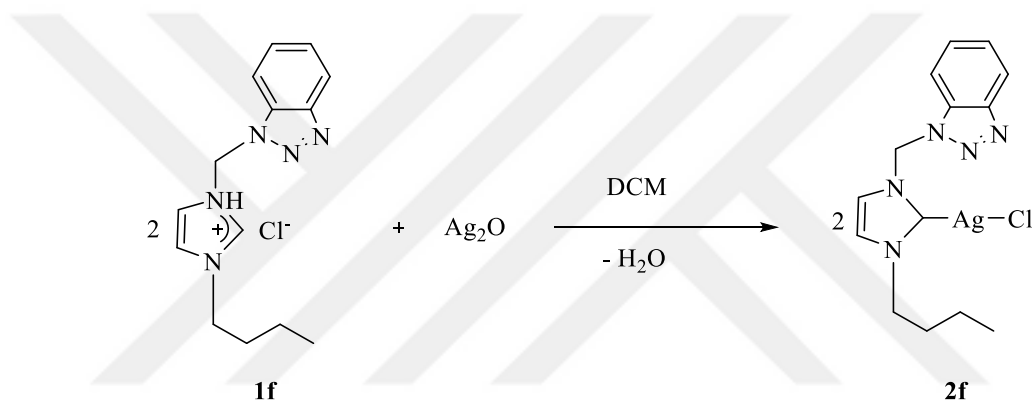
1,3-Di((1*H*-benzo[d]triazol-1-il)metil)benzimidazolyum klorür, (0.1 g, 0.24 mmol) ile Ag₂O (0.02 g, 0.12 mmol) üzerine diklorometan (20 mL) eklendi ve iki gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,1g ; %50 e.n: 167-170°C; $\nu_{\text{CN}} = 1477 \text{ cm}^{-1}$ Hesaplanan C₂₁H₁₆AgClN₈; C: 40.11, H:3.05, N: 21.39; bulunan C: 40.09, H: 3.00, N: 21.35.

2.1.5 Kloro[1-(Metil)-3-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 2e



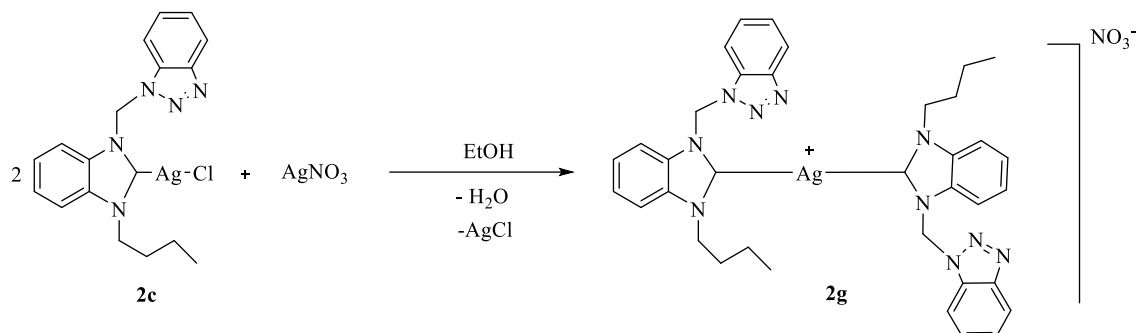
1-(Metil)-3-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazolyum klorür, (0.2 g, 0.78 mmol) ile Ag₂O (0.09 g, 0.38 mmol) üzerine diklorometan (20 mL) eklendi ve iki gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,1g; %60. e.n: 157-159°C; $\nu_{\text{(CN)}}$ = 1440 cm⁻¹Hesaplanan C₁₁H₁₁AgClN₅; C: 37.02, H: 3.08, N: 19.63; bulunan C: 37.00, H: 3.00, N: 19.60.

2.1.6Kloro[1-(*n*-Bütil)-3-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden]gümüş(I) sentezi, 2f



1-(*n*-Bütil)-3-(1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazolyum klorür, (0.23 g, 0.77 mmol) ile Ag₂O (0.09 g, 0.38 mmol) üzerine diklorometan (20 mL) eklendi ve iki gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,17 g; %70. e.n: 151-153°C; $\nu_{\text{(CN)}}$ = 1434 cm⁻¹Hesaplanan C₁₄H₁₇AgClN₅; C: 42.15, H: 4.26, N: 17.56; bulunan C: 42.14, H: 4.24, N: 17.54.

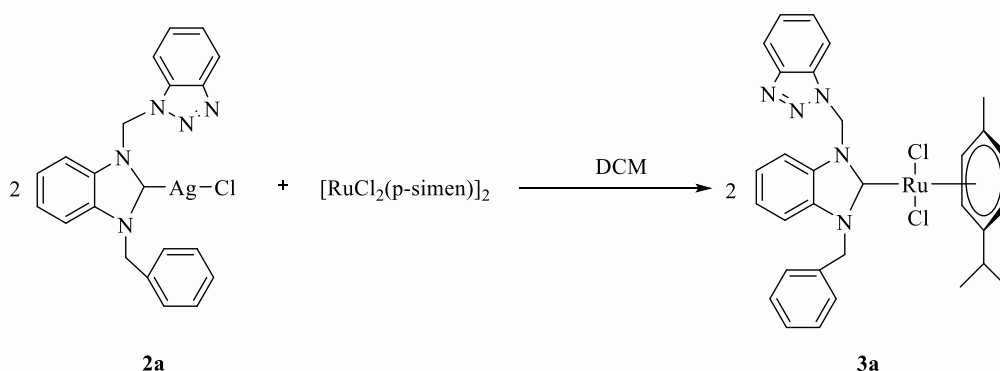
2.1.7 Bis[1-(1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)-3-(*n*-bütül)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) nitrat sentezi, 2g



Kloro[1-(1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)-3-(*n*-bütül)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), (0.27 g, 0.77 mmol) ile AgNO₃ (0.03 g, 0.26 mmol) üzerine kuru etanol (20 mL) eklendi ve bir gün 60°C’de karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün CH₂Cl₂/*n*-hekzan’da kristallendirildi. Verim: 0,15 g; %80. e.n: 146-149°C; $\nu_{\text{(CN)}}$ = 1465 cm⁻¹ Hesaplanan C₃₆H₃₈AgN₁₁O₃; C: 56.39, H: 4.96, N: 18.27; bulunan C: 56.37, H: 4.94, N: 18.25.

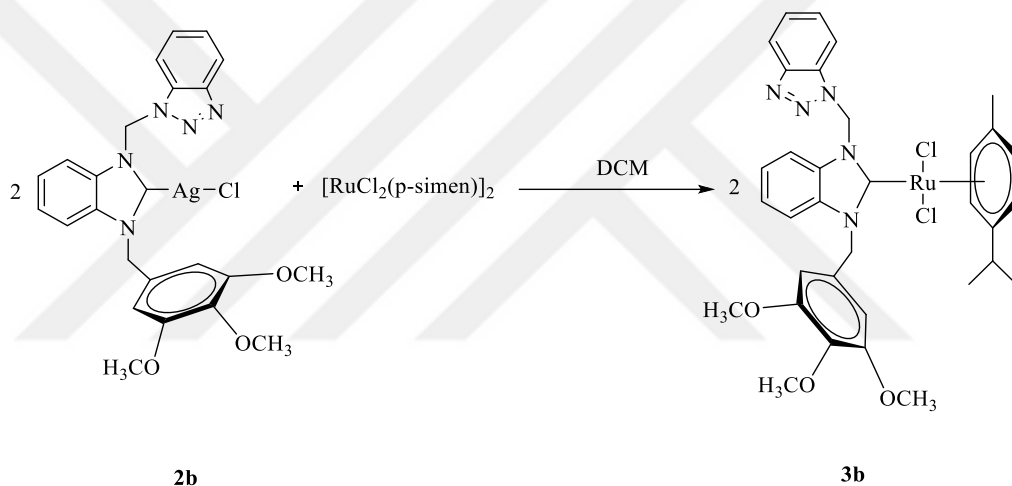
2.2 Ru(II)-NHC Komplekslerinin Sentezi

2.2.1 Dikloro[1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(benzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II) sentezi, 3a



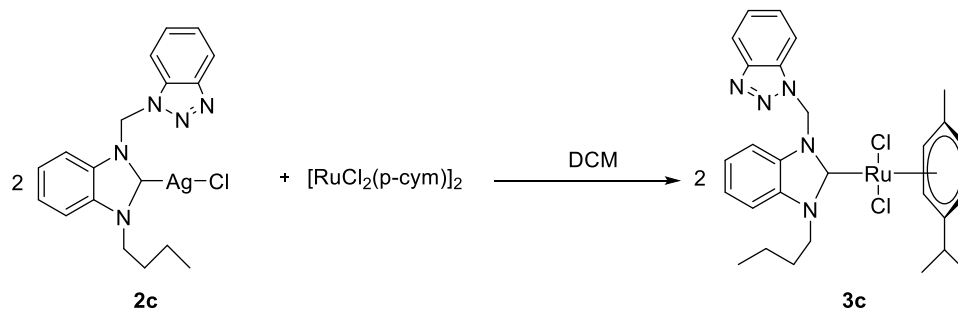
Kloro[1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(benzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) , (0.1 g, 0.20 mmol) ile [RuCl₂(*p*-simen)]₂ (0.06 g, 0.10 mmol) üzerine kuru diklorometan (20 mL) eklendi ve iki gün oda sıcaklığında daha sonra 40°C de karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün kuru CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,12 g; %60. B.s: 163-165°C; $\nu_{\text{CN}}=1478 \text{ cm}^{-1}$ Hesaplanan RuC₃₂H₃₂Cl₂N₅; C: 58.35, H: 4.86, N: 10.63; bulunan C:58.31, H: 4.84, N: 10.61.

2.2.2 Dikloro[1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II) sentezi, 3b



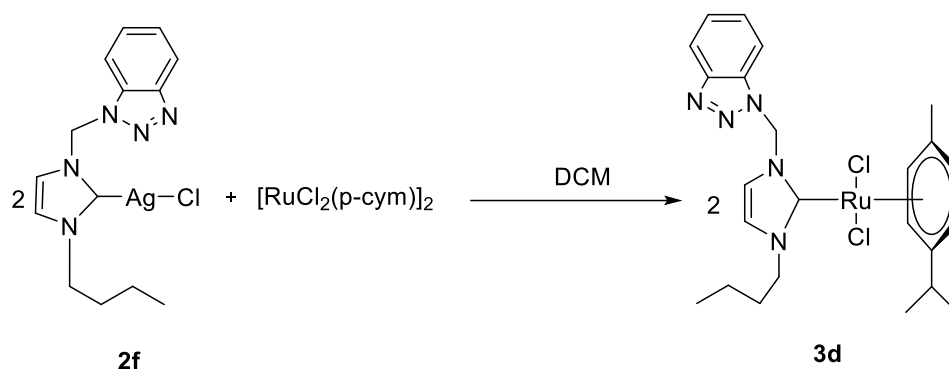
Kloro[1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) , (0.09 g, 0.15 mmol) ile [RuCl₂(*p*-simen)]₂ (0.05 g, 0.08 mmol) üzerine kuru diklorometan (20 mL) eklendi ve iki gün oda sıcaklığında daha sonra 40°C de karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün kuru CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,48 g; %80. B.s: 142-144°C; $\nu_{\text{CN}}=1441 \text{ cm}^{-1}$ Hesaplanan RuC₃₄H₃₆Cl₂O₃N₅; C: 55.58, H: 4.90, N: 9.53; bulunan C:55.56, H: 4.89, N: 9.51.

2.2.3 Dikloro[1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(*n*-bütil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II) sentezi, 3c



Kloro[1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(*n*-bütil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), (0.1 g, 0.22 mmol) ile $[\text{RuCl}_2(\text{p-simen})]_2$ (0.07 g, 0.11 mmol) üzerine kuru diklorometan (20 mL) eklendi ve iki gün oda sıcaklığında daha sonra 40°C de karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün kuru $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hekzan}$ 'da kristallendirildi. Verim: 0,05 g; %70. b.s: 154-156°C; $\nu_{\text{CN}} = 1424 \text{ cm}^{-1}$ Hesaplanan $\text{RuC}_{29}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5$; C: 55.50, H: 5.90, N: 11.16; bulunan C:55.49, H: 5.88, N: 11.14.

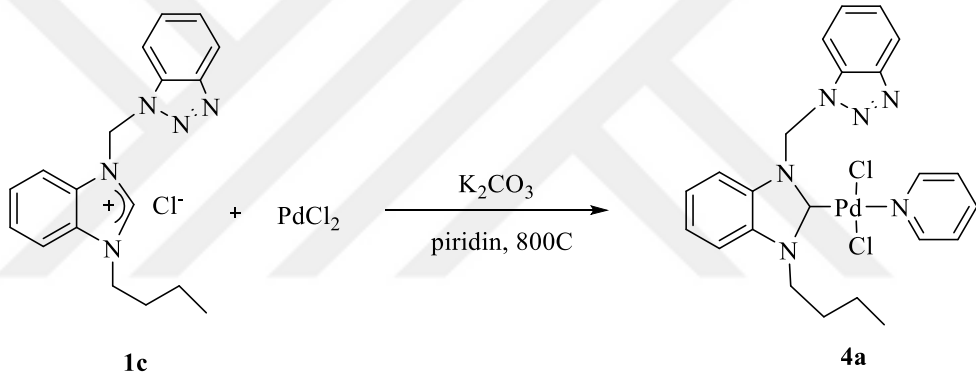
2.2.4 Dikloro[1-(*n*-bütil)-3-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden](*p*-simen)rutenyum(II) sentezi, 3d



Kloro[1-(*n*-bütül)-3-(1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden]gümüş(I), (0.1 g, 0.25 mmol) ile [RuCl₂(*p*-simen)]₂ (0.07 g, 0.11 mmol) üzerine kuru diklorometan (20 mL) eklendi ve iki gün oda sıcaklığında daha sonra 40°C de karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün kuru CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,06 g; %50. b.s: 158-160°C; $\nu_{(CN)}$ = 1451 cm⁻¹ Hesaplanan RuC₂₅H₃₅Cl₂N₅; C: 51.99, H: 6.05, N: 12.13; bulunan C:51.97, H: 6.02, N: 12.11.

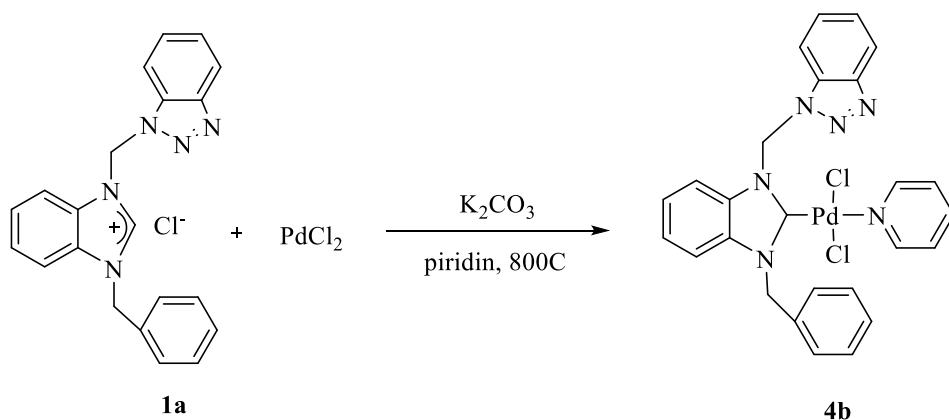
2.3 Pd(II)-NHC Komplekslerinin Sentezi

2.3.1 Dikloro[[(1-metil-1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil]-3-(*n*-bütül)imidazol-2-iliden]piridin palladyum(II) sentezi, 4a



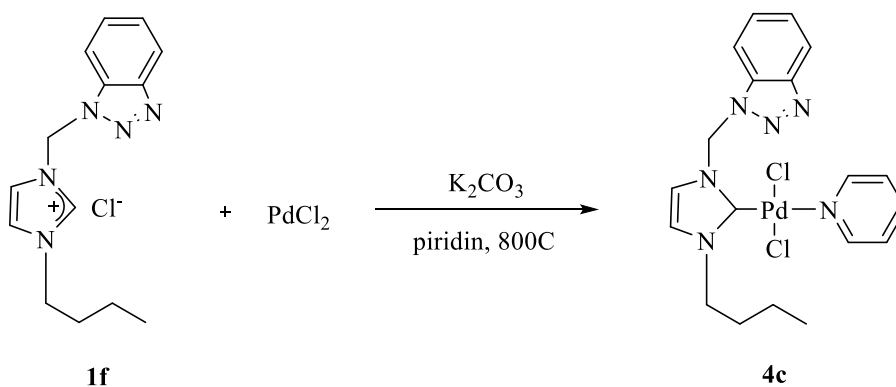
1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(*n*-bütül)benzimidazolyum klorür (0.17 g, 0.50 mmol) ile PdCl₂ (0.09 g, 0.50 mmol) üzerine piridin (5 mL) eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında 3 saat 80°C de karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra selitli filtreden süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün kuru CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,07 g; %75. E.n: 241-243°C; $\nu_{(CN)}$ = 1426 cm⁻¹ Hesaplanan PdC₂₃H₂₅Cl₂N₆; C: 49.02, H: 4.44, N: 14.92; bulunan C:49.00, H: 4.41, N: 14.90.

2.3.2 Dikloro[1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(benzil)benzimidazol-2-iliden]piridin palladyum(II) sentezi, 4b



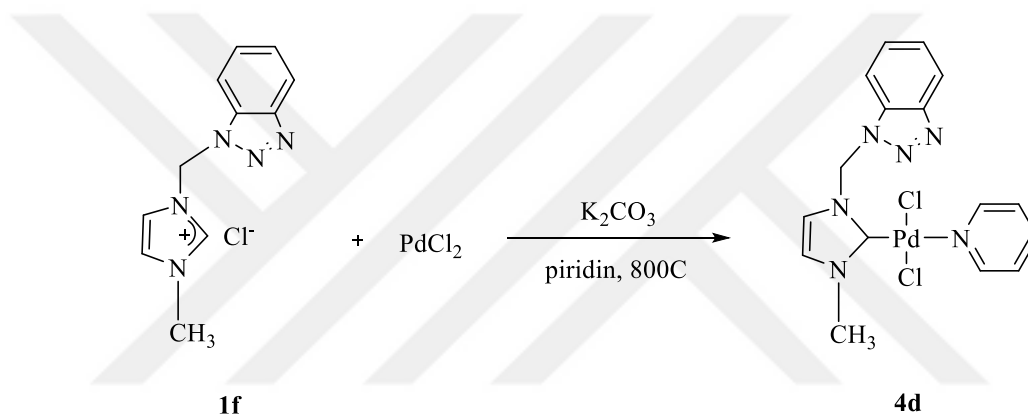
1-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)-3-(benzil)benzimidazolyum klorür (0.2 g, 0.55 mmol) ile PdCl₂ (0.1 g, 0.56 mmol) üzerine piridin (5 mL) eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında 3 saat 80⁰C de karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra selitli filitreden süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün kuru CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,09 g; %80. e.n: 212-215⁰C; $\nu_{\text{(CN)}}$ = 1431 cm⁻¹ Hesaplanan PdC₂₆H₂₃Cl₂N₆; C: 52.27, H: 3.85, N: 14.06; bulunan C:52.25, H: 3.83, N: 14.02.

2.3.3Dikloro[1-(*n*-bütil)-3-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden]piridin palladyum(II) sentezi, 4c



1-(*n*-bütül)-3-((1-metil-1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazolyum klorür (0.15 g, 0.50 mmol) ile PdCl₂ (0.09 g, 0.50 mmol) üzerine piridin (5 mL) eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında 3 saat 80⁰C de karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra selitli filitreden süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün kuru CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,09 g; %77. b.s: 173-175⁰C; $\nu_{(CN)}$ = 1470 cm⁻¹ Hesaplanan PdC₁₉H₂₃Cl₂N₆; C: 44.46, H: 4.48, N: 16.38; bulunan C:44.43, H: 4.45, N: 16.35.

2.3.4 Dikloro[1-(Metil)-3-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazol-2-iliden] piridin palladyum(II) sentezi, 4d



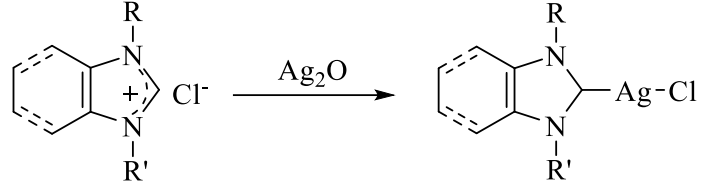
1-(Metil)-3-((1*H*-benzo[d]1,2,3triazol-1-il)metil)imidazolyum klorür (0.25 g, 0.56 mmol) ile PdCl₂ (0.1 g, 0.56 mmol) üzerine piridin (5 mL) eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında 3 saat 80⁰C de karıştırıldı. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra selitli filitreden süzme işlemi gerçekleştirilerek çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün kuru CH₂Cl₂/*n*-hekzan'da kristallendirildi. Verim: 0,06 g; %50. e.n: 240-244⁰C; $\nu_{(CN)}$ = 1472 cm⁻¹ Hesaplanan PdC₁₆H₁₇Cl₂N₆; C: 40.83, H: 3.64, N: 17.86; bulunan C:40.80, H: 3.61, N: 17.83.

2.4 Antikanser Aktivite Çalışması

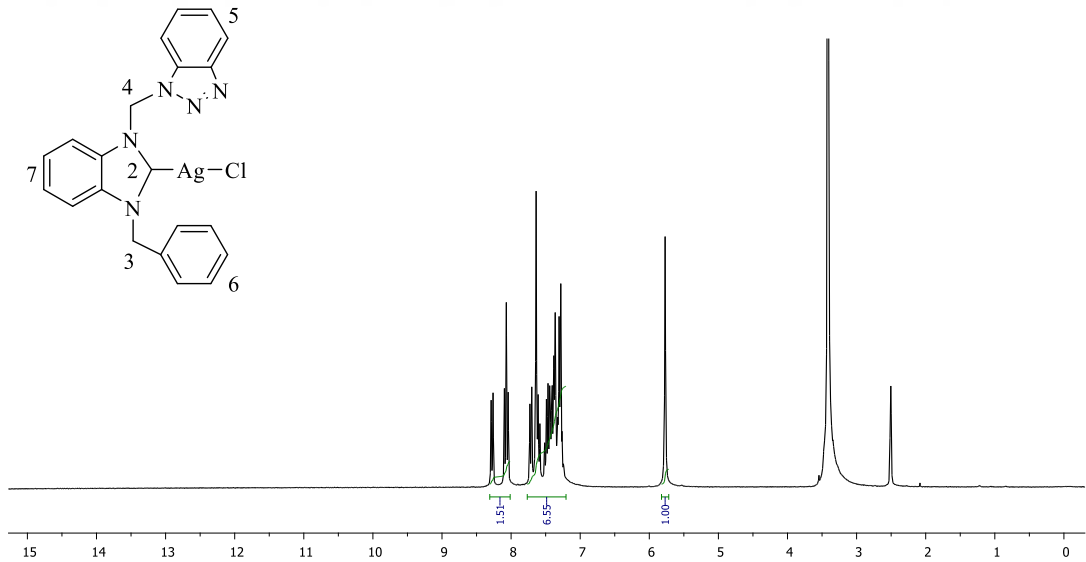
Deney için kullanılan MCF-7, Caco-2 ve L-929 hücre hatları DMEM besiyerinde %80 konfluent olana kadar 37 °C'de %5'lik CO₂ atmosferi altında inkübe edilmiştir. Daha sonra hücreler tripsin yardımıyla kaldırılarak thoma lamında sayılmıştır. MCF-7 için 7000 hücre/kuyu, Caco-2 için 8000 hücre/kuyu ve L-929 için 7000 hücre/kuyu olacak şekilde ekim yapılmıştır. 24 saat aynı koşullarda inkübe edilen hücrelere belirtilen konsantrasyonlarda bileşik çözeltileri eklenmiş ve 24 saat daha inkübe edilmiştir. Sürenin sonunda Juli FL hücre analizörü ile hücreler fotoğraflanmıştır. Bileşik çözeltileri hücrelerden kaldırılarak yerine besiyeri/MTT (5 mg/ml PBS'de) karışımı (9:1) eklenmiştir. 4 saat karanlıkta aynı koşullarda inkübe edildikten sonra karışım hücrelerden kaldırılarak 100 mL DMSO eklenmiştir. Daha sonra EON C marka mikropate okuyucuda 550 nm'de absorbanslar alınmış ve % canlılık ve IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Kontrol kuyuları %100 canlı olarak kabul edilmiştir.

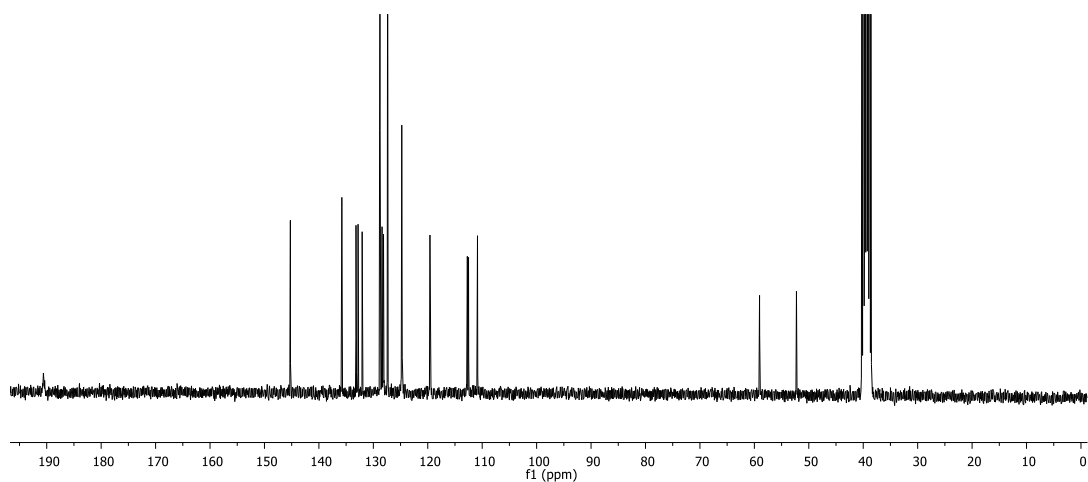
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

3.1 Ag(I)-NHC Komplekslerinin Sentezi



Literatüre göre sentezlenerek kullanılan 1,2,3-benzotriazol grubu içeren imidazolyum ve benzimidazolyum tuzlarından (**1a-g**) yola çıkılarak Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlenmiştir. Karanlık ortamda diklormetan içerisinde Ag_2O ile etkileştirilmesi sonucu benzimidazolidin (**2a-d**) ve imidazolidin (**2e-f**) Ag(I)-NHC kompleksleri elde edilmiştir. Sentezlenen komplekslerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları (Şekil 3.1-3.7) de verilmektedir. Spekturumlardan elde edilen bilgiler doğrultusunda komplekslerin NMR verileri (Çizelge 3.1-3.7) de verilmiştir.





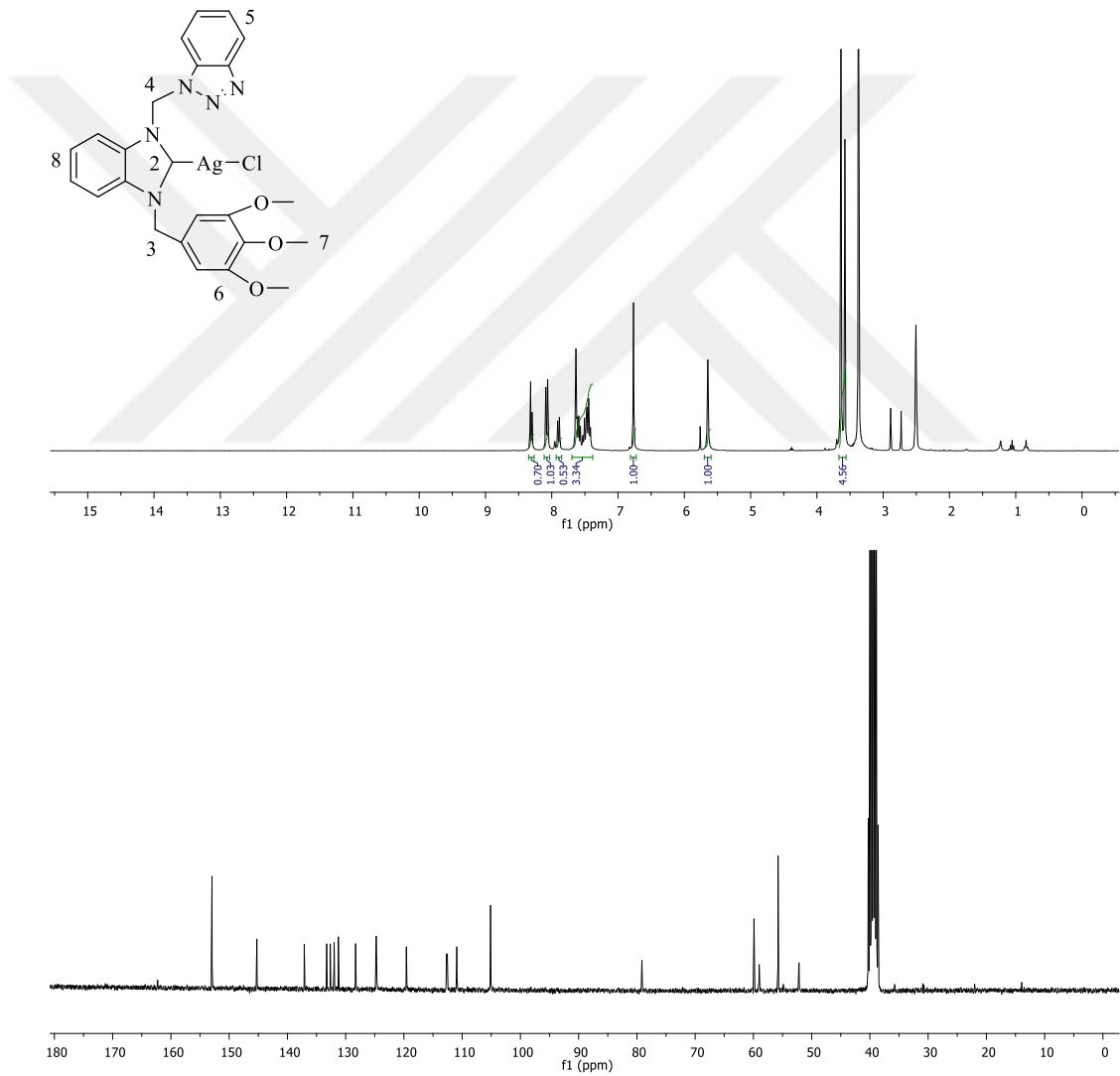
Şekil 3.1 2a Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 3.1 2a Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	190.6	-
3	5.76 (s, 2H)	52.3	-
4,5,6,7	7.30-8.46 (m, 13H ve s, 2H, -NCH ₂ N-)	145.2, 135.8, 133.2, 132.8, 132.0, 128.8, 128.4, 128.1, 127.4, 124.8, 124.7, 119.6, 112.7, 112.5, 110.9, 59.0	-

2a Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.1.) benzilik $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$ hidrojenleri $\delta = 5.76$ ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ grubundaki metilen hidrojenleri iki azot arasında bulunmaktadır ve azot atomlarının elektron çekici özelliklerinden dolayı bu hidrojenlere ait pikler aşağı alana kaymaktadır ve hidrojenlerin pikleri $\delta = 7.30\text{-}8.96$ ppm aralığındaki multiplet sinyaller içerisinde gözlemlenmektedir. Benzimidazol, benzil ve 1,2,3-benzotriazol gruplarında bulunan benzen halkalarına ait aromatik hidrojenler $\delta = 7.30\text{-}8.96$ ppm’de multiplet olarak 13 hidrojen değerinde sinyal vermektedirler.

2a Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.1.) Ag-karben bağına ait sinyal 190.6 ppm’de gözlenmektedir. Benzilik $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$ karbonu $\delta = 52.3$ ppm’de, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ grubundaki metilen karbonu $\delta = 59.0$ ppm’de sinyal vermiştir. Moleküle ait tüm aromatik karbonlar $\delta = 145.2, 135.8, 133.2, 132.8, 132.0, 128.8, 128.4, 128.1, 127.4, 124.8, 124.7, 119.6, 112.7, 112.5, 110.9, 59.0$ ppm’de sinyal vermektedir. **2a** Kompleksinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, asidik karaktere sahip ^2CH hidrojenine ait sinyalin kaybolması ve Ag-karben karbonuna ait sinyalin gözlenmesi hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır.



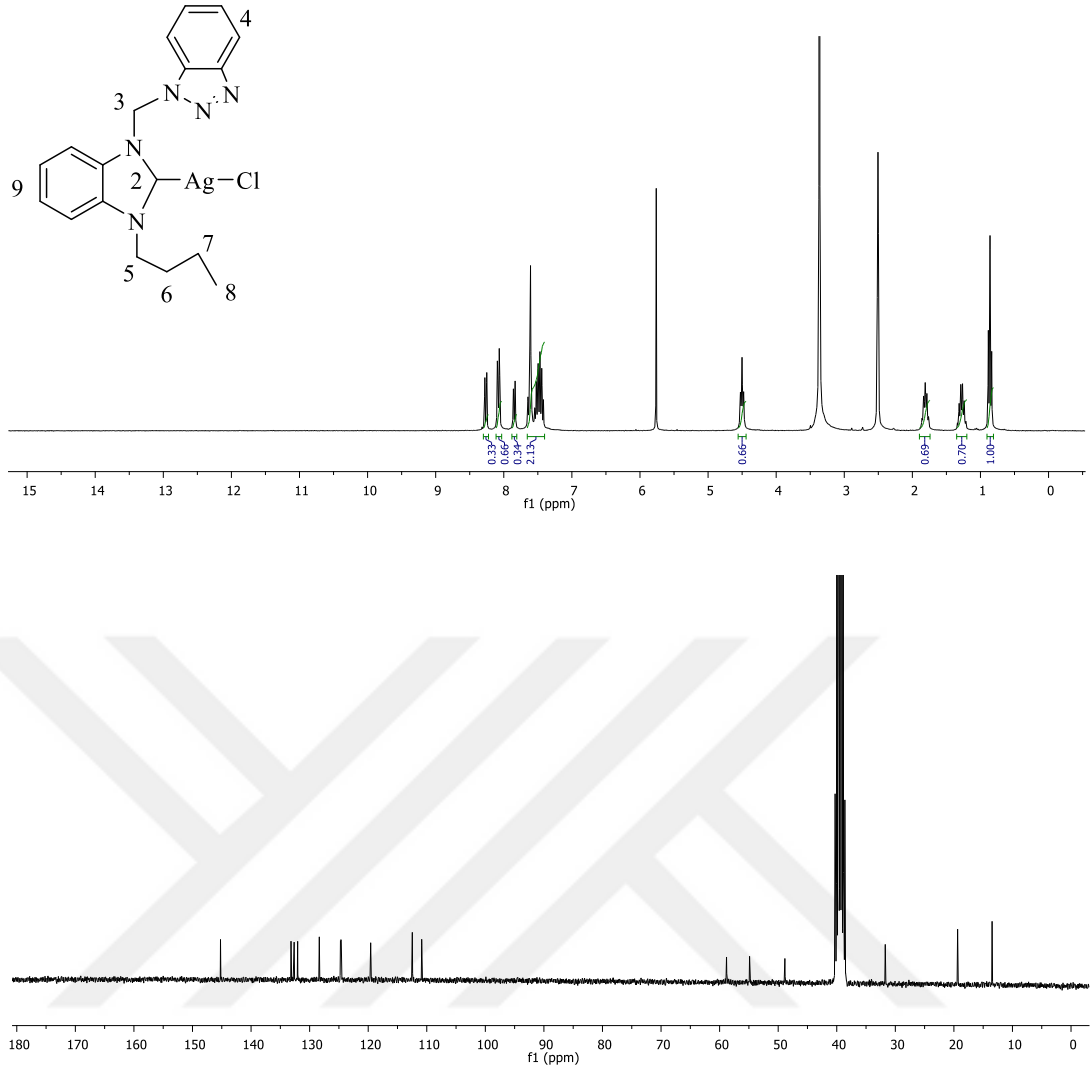
Şekil 3.2 **2b** Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumla

Çizelge 3.2 2b Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
3	5.64 (s, 2H)	52.2	-
7	3.77 (s, 9H)	59.9, 55.8	-
		152.9, 145.2, 137.1, 133.3, 132.6, 132.0,	-
4,5,6,8	6.77-8.31 (m, 10H ve 2H, -NCH ₂ N-)	131.0, 128.3, 124.79, 124.74, 124.69, 119.6, 112.7, 112.5, 110.9, 59.0	

2b Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spekturumunda (Şekil 3.2.) $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,4,5}$ benzilik hidrojenleri $\delta = 5.64$ ppm'de singlet sinyal vermektedir. OCH_3 hidrojenleri $\delta = 3.77$ ppm'de singlet olarak sinyal vermiştir. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ gruplarındaki metilen hidrojenleri aromatik hidrojenler arasında gözlenmektedir. Moleküle ait tüm aromatik hidrojenler $\delta = 6.77\text{-}8.31$ ppm aralığında 10 hidrojen değerinde multipler olarak sinyal vermektedir.

2b Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spekturumunda (Şekil 3.2.) benzilik $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_{3-3,4,5}$ karbonu $\delta = 52.1$ ppm'de, OCH_3 karbonları $\delta = 55.8, 59.9$ ppm'de sinyal verirken $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ gruplarındaki metilen karbonu $\delta = 59.0$ ppm'de sinyal vermektedir. Moleküle ait tüm aromatik karbon atomları $\delta = 152.9, 145.2, 137.1, 133.3, 132.6, 132.0, 131.0, 128.3, 124.79, 124.74, 124.69, 119.6, 112.7, 112.5, 110.9, 59.0$ ppm' de sinyal vermektedir. Ag-karben bağına ait sinyal bu kompleks için gözlenmemiştir. Ag-NHC komplekslerinin çözelti ortamında bulundukları bis- ve mono-NHC kompleksleri arasındaki dengeden dolayı Ag-karben bağı değilken bir yapıdadır. Ag-karben bağına ait sinyalin gözlenmemiş olmasının nedenini bu şekilde açıklayabilir [116]. Ayrıca 162.2 ppm'de zayıf olarak gözlenen sinyalin karben öncüsünün yapısında adsorplanan az miktardaki DMF bileşiğinin karbonil karbonuna ait olduğu bilinmektedir. **2b** Kompleksinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolduğu, böylece Ag-karben kompleksinin oluştuğu görülmüştür.



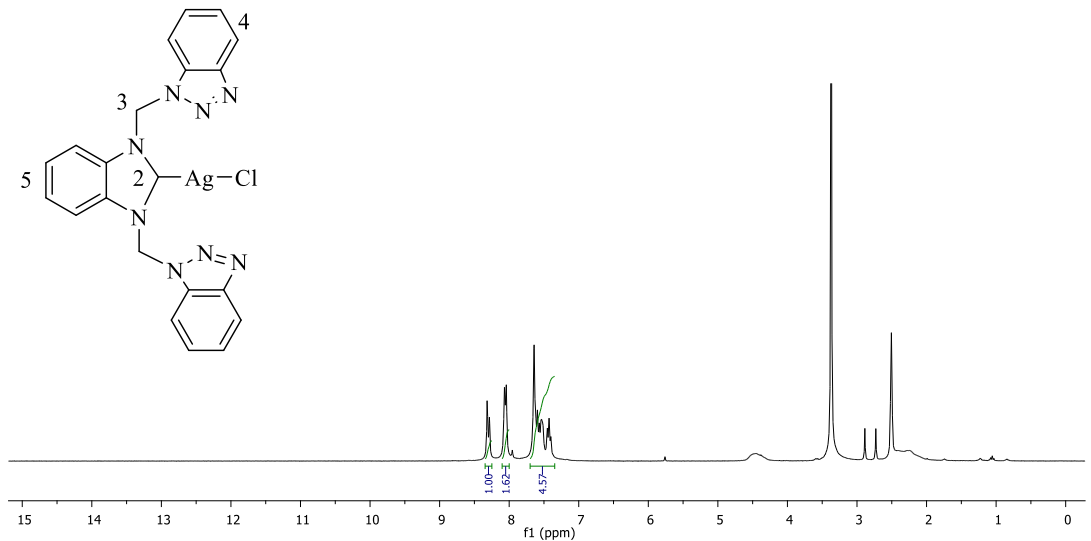
Şekil 3.3 2c Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

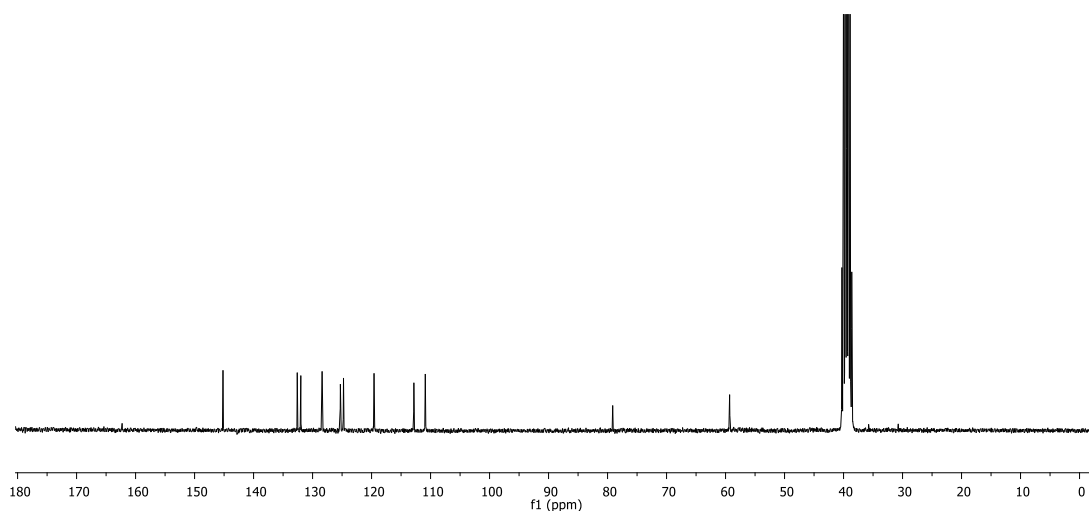
Çizelge 3.3 2c Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
5	4.51 (t, 2H)	48.8	7.0
6	1.80 (quin, 2H)	31.7	7.4
7	1.28 (sex, 2H)	19.3	7.7
8	0.86 (t, 3H)	13.4	7.3
		145.2, 133.2, 132.6, 133.0, 128.3, 124.74,	-
3,4,9	7.42- 8.28 (m, 8H- s, 2H)	124.66, 124.61, 119.6, 112.49, 112.47, 110.9, 58.8	

2c Gümüş kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spekturumunda (Şekil 3.3.) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 4.51$ ppm'de triplet ($J = 7.0$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.80$ ppm'de quintet ($J = 7.4$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.28$ ppm'de sextet ($J = 7.7$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 0.86$ ppm'de triplet ($J = 7.3$ Hz) sinyal vermektedir. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ gruplarındaki metilen hidrojenleri iki azot atomuna bağlı durumdadır ve azot atomlarının elektron çekici özelliklerinden dolayı bu hidrojenlere ait pikler aşağı alana kaymaktadır ve hidrojenlerin pikleri $\delta = 7.42\text{-}8.28$ ppm aralığındaki multipler sinyaller içerisinde gözlemlenmektedir, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3$ aromatik ve benzimidazol C_6H_4 aromatik hidrojenleri $\delta = 7.42\text{-}8.28$ ppm'de multipler sinyal vermektedir. Ayrıca 5.76 ppm'de 1 hidrojen değerinde DCM çözücüsüne ait sinyal gözlenmiştir.

2c Gümüş kompleksinin $^{13}\text{C-NMR}$ spekturumunda (Şekil 3.3.) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ karbonları sırasıyla $\delta = 48.9, 31.7, 19.4$ ve 13.5 ppm'de gözlenmiştir. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ grubundaki benzilik karbon $\delta = 58.8$ ppm'de sinyal vermektedir. C_6H_5 ve $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3$ aromatik karbonları $\delta = 145.2, 133.2, 132.6, 133.0, 128.3, 124.74, 124.66, 124.61, 119.6, 112.49, 112.47, 110.9, 58.8$ ppm'de sinyal vermektedir. Çözelti ortamında yapı mono ve di yapıları arasında değişmektedir, bu değişim gümüşün bağlı olduğu karben karbonundaki bağın zayıf olduğunu göstermektedir, bu sebeple bazı gümüş komplekslerin de bu bağ $^{13}\text{C-NMR}$ spekturumunda sinyal gözlenmemektedir [116]. **2c** Kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spekturumu incelendiğinde, asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolduğu, böylece Ag-karben kompleksinin oluştuğu görülmüştür.





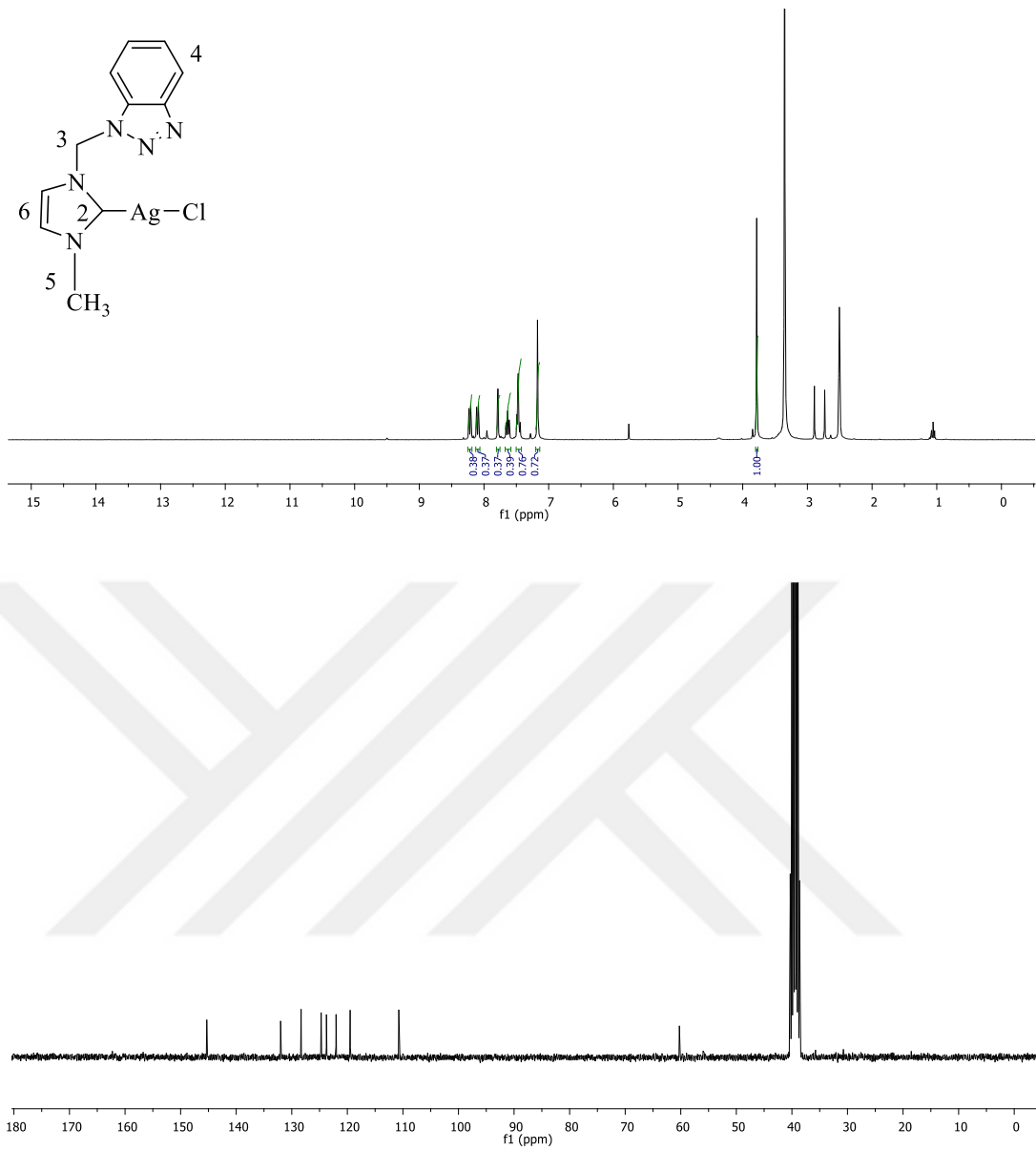
Şekil 3.4 2d Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 3.4 2d Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
3	7.64 (s, 4H)	59.3	-
4,5	7.45-8.31 (m, 8H)	145.2, 132.6, 132.0, 128.4, 125.3, 124.8, 119.6, 112.8, 110.9	-

2d Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spekturumunda (Şekil 3.4.), $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ gruplarındaki metilen hidrojenleri iki azot atomuna bağlı durumdadır ve azot atomlarının elektron çekici özelliklerinden dolayı bu hidrojenlere ait pikler aşağı alana kaymaktadır ve hidrojenlerin pikleri $\delta = 7.64$ ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. Moleküle ait tüm aromatik hidrojenler $\delta = 7.45\text{-}8.31$ ppm’de multipler olarak sinyal vermektedir.

2d Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spekturumunda (Şekil 3.4.) $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ gruplarındaki metilen karbonu $\delta = 59.3$ ppm’de sinyal vermektedir. Moleküle ait tüm aromatik karbon atomları $\delta = 145.2, 132.6, 132.0, 128.4, 125.3, 124.8, 119.6, 112.8, 110.9$ ppm’de gözlenmektedir. **2d** Kompleksinin ^1H -NMR spekturumu incelendiğinde, asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolduğu, böylece Ag-karben kompleksinin oluştuğu görülmüştür.



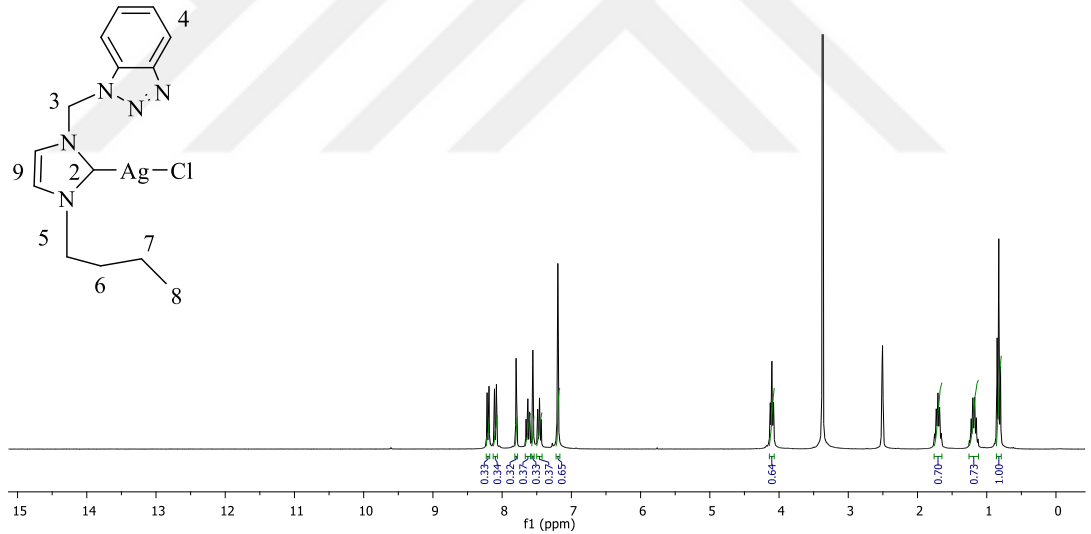
Şekil 3.5 2e Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

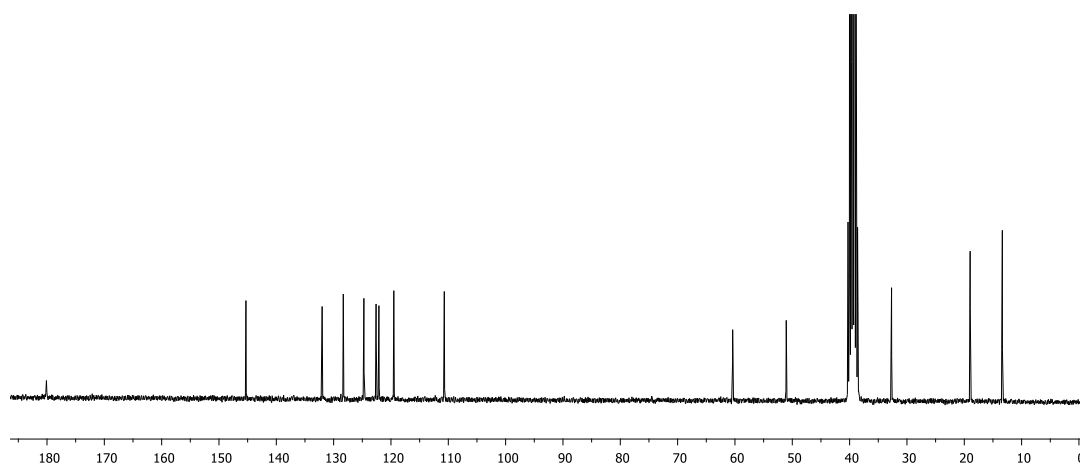
Çizelge 3.5 2e Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
3	7.17 (s, 2H)	60.2	-
4, 6	7.44-8.21 (m, 4H), 7.79, 7.48 (d, 2H)	145.3, 132.0, 128.3, 124.7, 123.8, 122.0, 119.5, 110.7	1.7
5	3.78 (s, 3H)	39.5	-

2e Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spekturumunda (Şekil 3.5.), $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ grubundaki metilen hidrojenleri $\delta = 7.17$ ppm'de singlet olarak sinyal vermiştir. $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3$ aromatik hidrojenleri $\delta = 7.44\text{-}8.31$ ppm'de multipleret olarak sinyal vermektedir. NCH_3 hidrojenleri $\delta = 3.78$ ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. İmidazol halkasına ait olefinik hidrojenler ise $\delta = 7.79\text{-}7.48$ ppm'de dublet ($J = 1.7$ Hz) sinyal vermektedir.

2e Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spekturumunda (Şekil 3.5.), $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ grubundaki metilen karbonu $\delta = 60.2$ ppm'de sinyal vermiştir. Moleküldeki benzen ve imidazol halkalarına ait aromatik ve olefik karbon atomları $\delta = 145.3, 132.0, 128.3, 124.7, 123.8, 122.0, 119.5, 110.7$ ppm'de sinyal vermektedir. -NCH_3 karbonu $\delta = 39.5$ ppm'de sinyal vermektedir. **2e** Kompleksinin ^1H -NMR spekturumu incelendiğinde, asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolduğu, böylece Ag-karben kompleksinin oluştuğu görülmüştür.





Şekil 3.6 2f Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

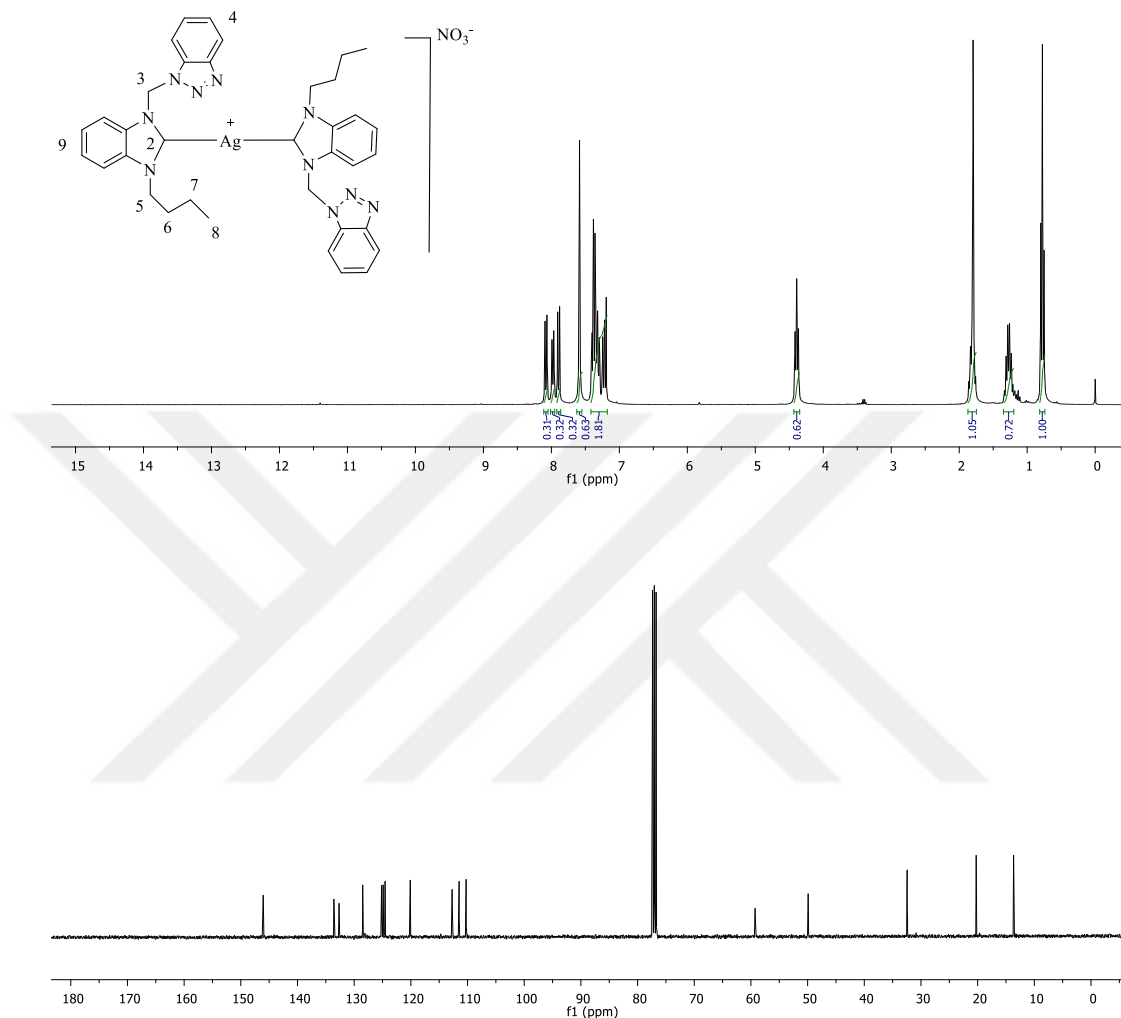
Çizelge 3.6 2f Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	180.1	-
3	7.19 (s, 2H)	60.6	-
4,9	7.44-8.22 (m, 4H), 7.80, 7.55 (d, 2H)	145.3, 132.0, 128.3, 124.7, 122.6, 122.1, 119.5, 110.7	1.7
5	4.10 (t, 2H)	51.0	7.1
6	1.72 (quin, 2H)	32.6	7.3
7	1.19 (sex, 2H)	23.3	7.5
8	0.83 (t, 3H)	13.8	7.3

2f Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spektrogramunda (Şekil 3.6.) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 4.10$ ppm'de triplet ($J = 7.1$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.72$ ppm'de quintet ($J = 7.3$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.19$ ppm'de sextet ($J = 7.5$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 0.83$ ppm'de triplet ($J = 7.3$ Hz) sinyal vermektedir, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ grubundaki metilen hidrojenleri $\delta = 7.19$ ppm'de singlet olarak sinyal vermiştir. $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3$ aromatik hidrojenleri $\delta = 7.44\text{-}8.22$ ppm'de multipler ve imidazol halkasına ait olefinik hidrojenler ise $\delta = 7.80$ ve 7.55 ppm'de iki ayrı dublet ($J = 1.7$ Hz) olarak sinyal vermektedirler.

2f Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spektrogramunda (Şekil 3.6.) Ag-karben bağına ait sinyal 180.1 ppm'de gözlenmektedir. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ grubundaki metilen karbonu $\delta = 60.6$ ppm'de sinyal vermektedir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ karbonları sırasıyla $\delta = 51.0, 32.6, 23.3$ ve 13.8 ppm'de gözlenmiştir. Moleküler ait aromatik ve olefinik karbon atomları $145.3, 132.0, 128.3, 124.7, 122.6, 122.1, 119.5, 110.7$ ppm'de sinyal

vermektedir. **2f** Kompleksinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolması ve Ag-karben sinyalinin oluşması Ag-karben kompleksinin oluştuğu ispatlamaktadır.



Şekil 3.7 **2g** Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

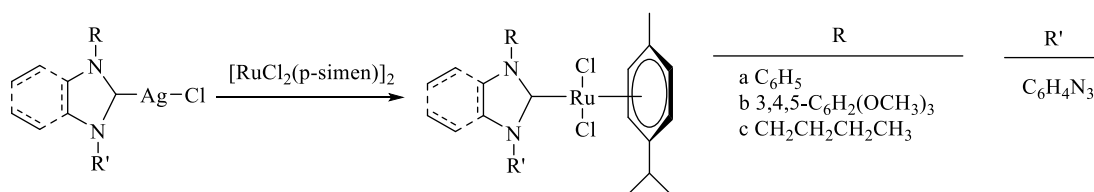
Çizelge 3.7 **2g** Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
5	4.39 (t, 4H)	49.9	7.0
6	1.76 (quin, 4H)	32.4	7.4
7	1.26 (sex, 4H)	20.2	7.7
8	0.78 (t, 6H)	13.6	7.3
		59.2, 110.2,	-
		111.4, 112.7, 124.5,	
3,4,9	7.19- 8.09 (m, 16H- s, 4H)	124.8, 125.1 128.5, 132.6, 133.5, 146.0	

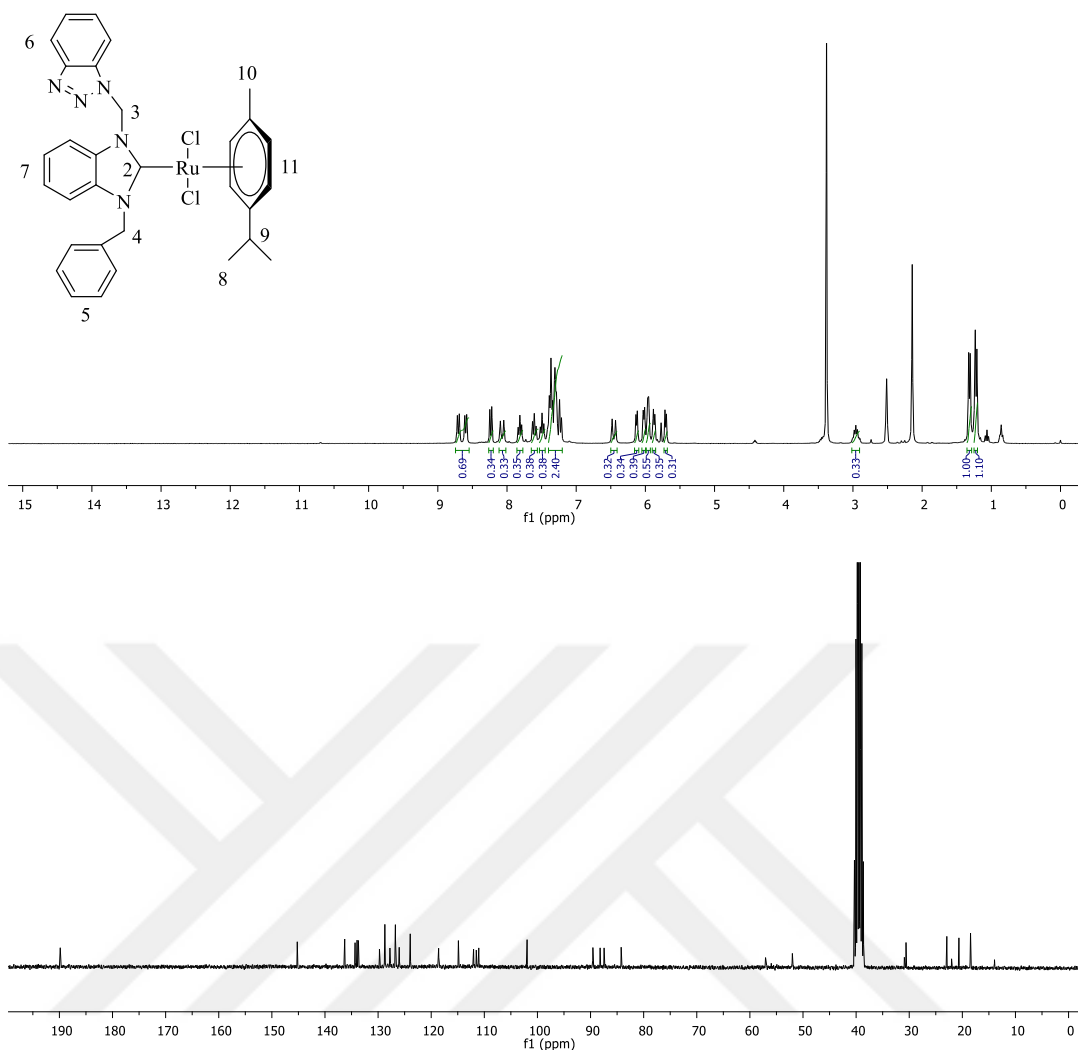
2g Gümüş kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spekturumunda (Şekil 3.7.) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 4.39$ ppm'de triplet ($J = 7.0$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.76$ ppm'de quintet ($J = 7.4$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.26$ ppm'de sextet ($J = 7.7$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 0.78$ ppm'de triplet ($J = 7.3$ Hz) sinyal vermektedir. Benzotriazol grubuna ait metilen hidrojenler $\delta = 7.19$ - 8.09 ppm aralığındaki multiplet sinyaller içerisinde gözlemlenmektedir. Moleküle ait tüm aromatik hidrojenler $\delta = 7.19$ - 8.09 ppm aralığında multiplet olarak 16 hidrojen değerinde sinyal vermektedir.

2g Gümüş kompleksinin $^{13}\text{C-NMR}$ spekturumunda (Şekil 3.7.) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ karbonları sırasıyla $\delta = 49.9$, 32.4 , 20.2 ve 13.6 ppm'de gözlenmiştir. Benzotriazol grubuna ait metilen karbonu $\delta = 59.2$ ppm'de sinyal vermektedir. Molekülün tüm aromatik karbonları $\delta = 110.2$, 111.4 , 112.7 , 124.5 , 124.8 , 125.1 , 128.5 , 132.6 , 133.5 , 146.0 ppm'de sinyal vermektedir. **2g** Kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spekturumu incelendiğinde, asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolduğu, böylece Ag-karben kompleksinin oluştuğu görülmüştür.

3.2. Ru(II)-NHC Komplekslerinin Sentezi



Rutenyum-NHC kompleksleri (**3a-d**) Ag-NHC kompleksleri (**2a-c,f**) ve rutenyum p-simen bileşiklerinin transmetalasyon tepkimeleri ile sentezlenmiştir. Tepkimeler Ag-NHC komplekslerinin gün ışığı ile etkileşimlerini önlemek için karanlık ortamdan gerçekleştirildi. Elde edilen rutenyum-NHC komplekslerine ait $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Şekil 3.8-3.11'de, spektrumların analizi ile elde edilen veriler Çizelge 3.8-3.11'de verilmiştir.



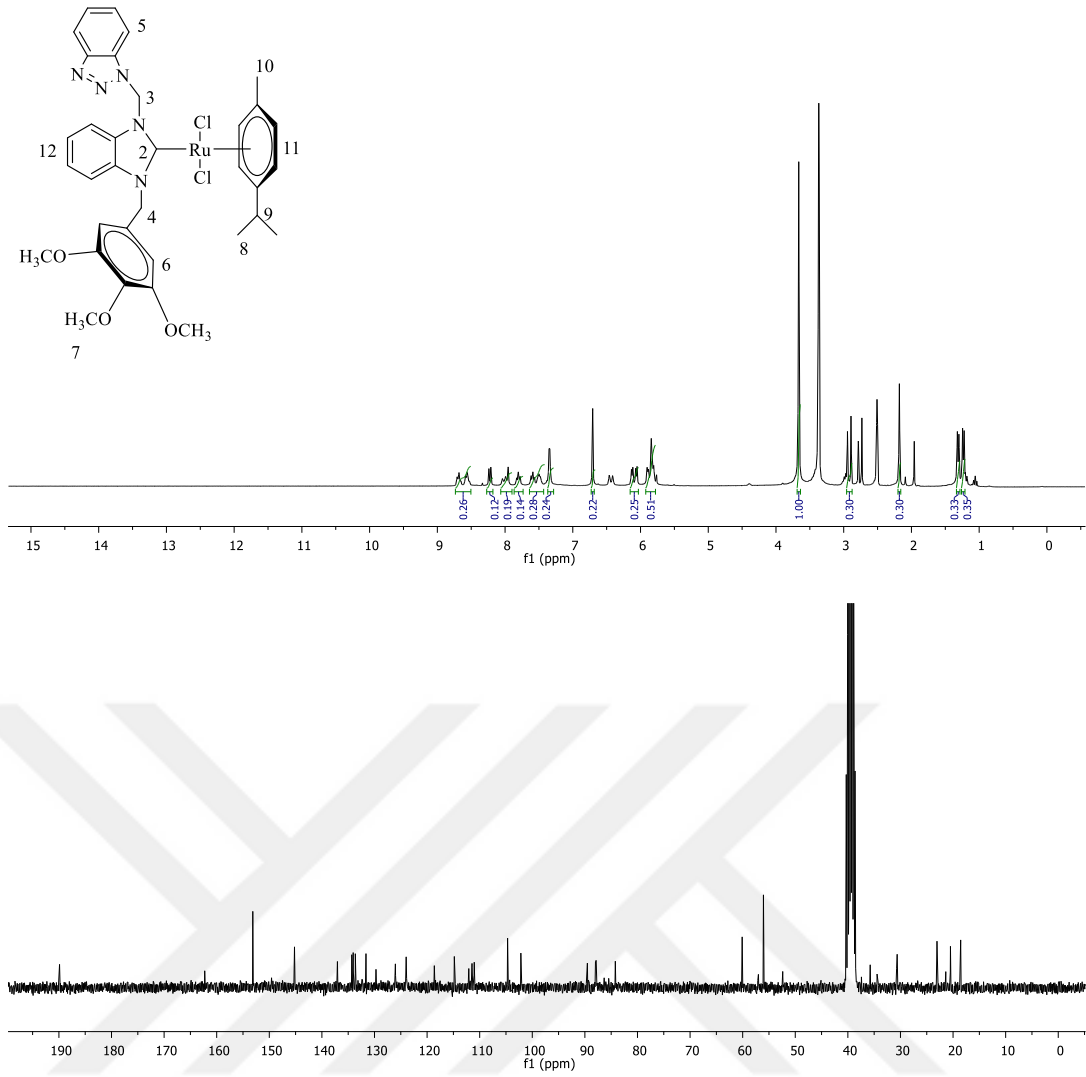
Şekil 3.8 3a Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 3.8 3a Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	189.8	-
4	5.96 (d, 2H)	57.1	4.0
3	8.07 (d, 1H), 6.45(d, 1H)	52.0	14.6
		-	
5,6,7	7.21-8.70 (m, 13H)	102.0, 111.0, 111.5, 114.8, 118.6, 123.9, 126.0, 126.7, 127.7, 128.7, 129.7, 133.7, 133.9, 134.3, 136.2, 145.2	-
8	1.30 (d, 6H)	18.33	13.8
9	2.96 (hep, 1H)	30.7	6.7
10	2.14 (s, 3H)	20.54	-
11	5.67-6.15 (m, 4H)	83.9, 87.2, 88.1, 89.2	-

3a Rutenyum kompleksinin ^1H -NMR spekturumunda (Şekil 3.8.) benzilik hidrojenler ve benzotriazol grubuna ait metilen hidrojenleri rutenyum metalinin etkisi ile singlet olarak sinyal verme özelliklerini kaybetmiştir. Benzotriazol grubuna ait metilen hidrojenleri farklı elektronik çevrelerinden dolayı iki farklı dublet olarak gözlenmektedir. Bu iki hidrojen birbirleri ile geminal etkileşim içerisinde olup eşleşme sabitleri $J = 14.6$ Hz olarak tespit edilmiştir. Benzimidazol, benzil ve benzotriazol gruplarına ait aromatik hidrojenler 7.21-8.70 ppm aralığında 13 hidrojen değerinde multipler olarak gözlenmektedir. *p*-Simen grubna ait aromatik hidrojenler ise 5.67-6.15 ppm aralığında 4 hidrojen değerinde gözlenmektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ *p*-simen grubunun metil hidrojenleri $\delta = 2.14$ ppm'de singlet sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ izopropil grubunun hidrojeni $\delta = 2.95$ ppm'de heptet olarak ($J = 6.7$ Hz) sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ izopropil grubunun metil hidrojenleri $\delta = 1.30$ ppm'de iki farklı dublet olarak ($J = 6.7$ Hz) sinyal vermektedir.

3a Rutenyum kompleksinin ^{13}C -NMR spekturumunda (Şekil 3.8.) Ru-C_{karben} bağına ait sinyal 189.8 ppm'de gözlenmektedir. Bu sinyal hedeflenen karben kompleksinin oluştuğunu göstermektedir. benzilik C₆H₅-CH₂ karbonu Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ aromatik karbonları $\delta = 52.0, 83.9, 87.2, 88.1, 89.2$ ppm'de, benzotriazol grubuna ait metilen karbonu $\delta = 57.0$ 'de gözlenmektedir. Benzotriazol, benzil ve benzimidazol gruplarına ait 16 farklı karbon atomu $\delta = 102.0, 111.0, 111.5, 114.8, 118.6, 123.9, 126.0, 126.7, 127.7, 128.7, 129.7, 133.7, 133.9, 134.3, 136.2, 145.2$ ppm'de sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ metil karbonu $\delta = 20.5$ ppm'de sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ *i*-propil karbonu $\delta = 30.7$ ppm'de sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ metil karbonları $\delta = 18.3$ ppm'de sinyal vermektedir.



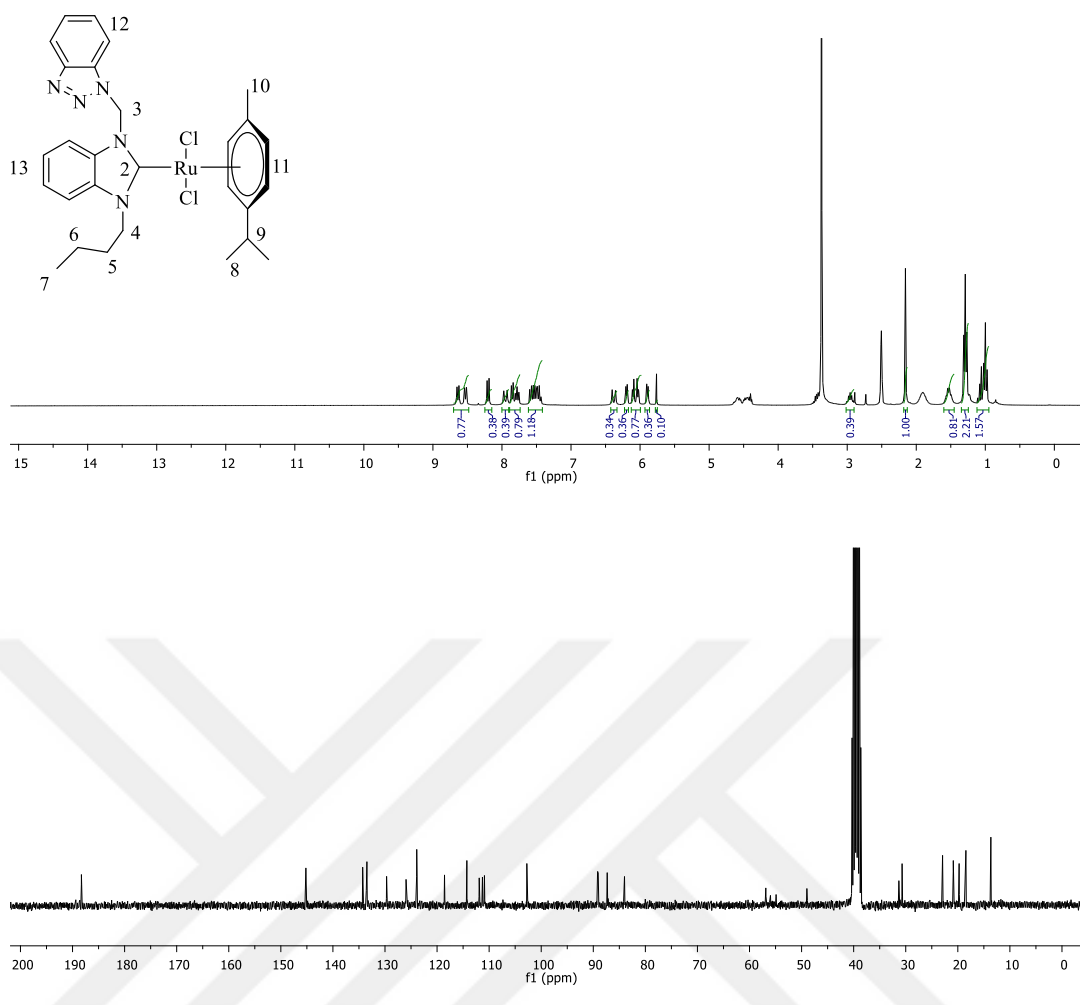
Şekil 3.9 3b Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 3.9 3b Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	189.9	-
3	8.02 (d, 1H), 6.44 (d, 1H)	57.0	14.6
4	5.84 (s, 2H)	52.2	-
11	5.81-6.13 (m, 4H)	89.5, 88.0, 87.9, 84.2	
7	3.66 (s, 9H)	60.1, 56.0	-
8	1.31 (d, 3H), 1.23 (d, 3H)	23.5, 18.4	6.7
9	2.97 (hep, 1H)	30.7	6.7
10	2.17 (s, 3H)	20.5	-
5,6,12	7.30-8.74 (m, 8H) ve 6.71 (s, 2H)	102.1, 104.5, 110.9, 111.1, 112.1, 114.8, 118.5, 124.0, 125.7, 129.7, 131.6, 133.6, 134.0, 134.3, 145.2, 152.8	-

3b Rutenyum kompleksinin ^1H -NMR spekturumunda (Şekil 3.9.) Benzilik CH_2Ph -3,4,5-(OCH_3)₃ hidrojenleri 5.84 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzotriazol grubuna ait metilen hidrojenleri **3a** kompleksinde olduğu gibi iki farklı geminal hidrojen olarak 8.02 ve 6.44 ppm'de iki farklı dublet olarak gözlenmektedir ($J = 14.6$ Hz). OCH_3 hidrojenleri $\delta = 3.66$ ppm'de 9 hidrojen değerinde singlet sinyal vermektedir. $\text{Ru-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ metil hidrojenleri $\delta = 1.31$ ve 1.23 ppm'de üçer hidrojen değerinde iki farklı dublet olarak sinyal vermektedir ($J = 6.7$ Hz)). $\text{Ru-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ metil hidrojenleri $\delta = 2.17$ ppm'de singlet sinyal vermektedir. $\text{Ru-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ i-propil hidrojeni $\delta = 2.94$ ppm'de heptet sinyal vermektedir ($J = 6.7$ H). p-Simen halkasına ait aromatik hidrojenler 5.81-6.13 ppm aralığında 4 hidrojen değerinde gözlenmektedir. Moleküle ait diğer aromatik hidrojenler $\delta = 7.30$ -8.74 ve 6.71 ppm'de toplam 10 hidrojen değerinde sinyal vermektedir.

3b Rutenyum kompleksinin ^{13}C -NMR spekturumunda (Şekil 3.9.) $\text{Ru-C}_{\text{karben}}$ bağına ait sinyal 189.9 ppm'de gözlenmektedir. Bu sinyal hedeflenen karben kompleksinin oluştuğunu ispatlamaktadır. Benzotriazol grubuna ait metilen karbon $\delta = 57.0$ ppm'de sinyal vermektedir. $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -3,4,5 benzilik karbonu ve $\text{Ru-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ aromatik karbonları $\delta = 52.2, 84.2, 87.0, 88.0$ ve 89.5 ppm'de sinyal vermektedir OCH_3 karbonları $\delta = 60.1$ ve 56.0 ppm'de sinyal vermektedir. $\text{Ru-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ metil karbonları $\delta = 18.4$ ppm'de sinyal vermektedir. $\text{Ru-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ metil karbonu $\delta = 23.5$ ve 18.4 ppm'de sinyal vermektedir. $\text{Ru-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ i-propil karbonu $\delta = 30.7$ ppm'de sinyal vermektedir. Moleküle ait diğer aromatik karbon atomları $\delta = 102.1, 104.5, 110.9, 111.1, 112.1, 114.8, 118.5, 124.0, 125.7, 129.7, 131.6, 133.6, 134.0, 134.31, 145.2, 152.8$ ppm'de gözlenmektedir.



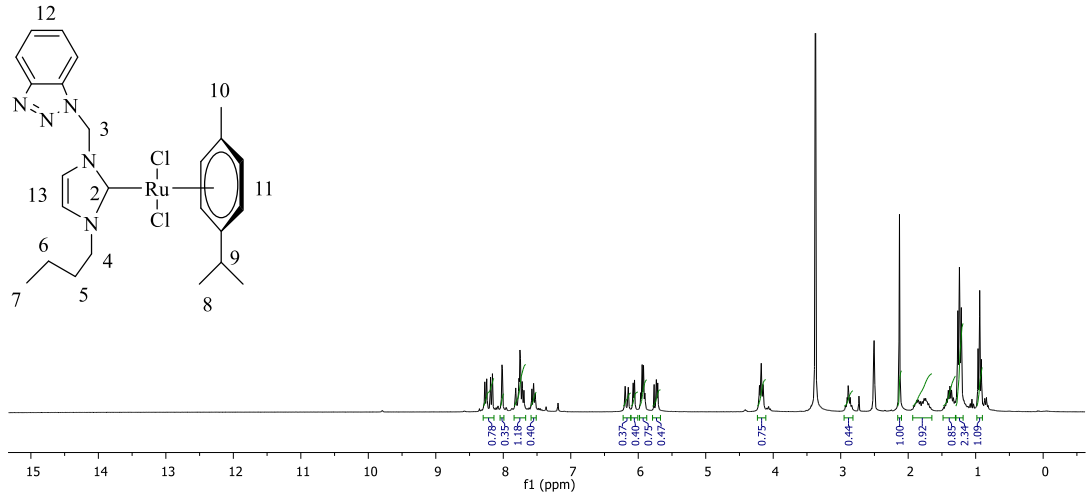
Şekil 3.10 3c Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

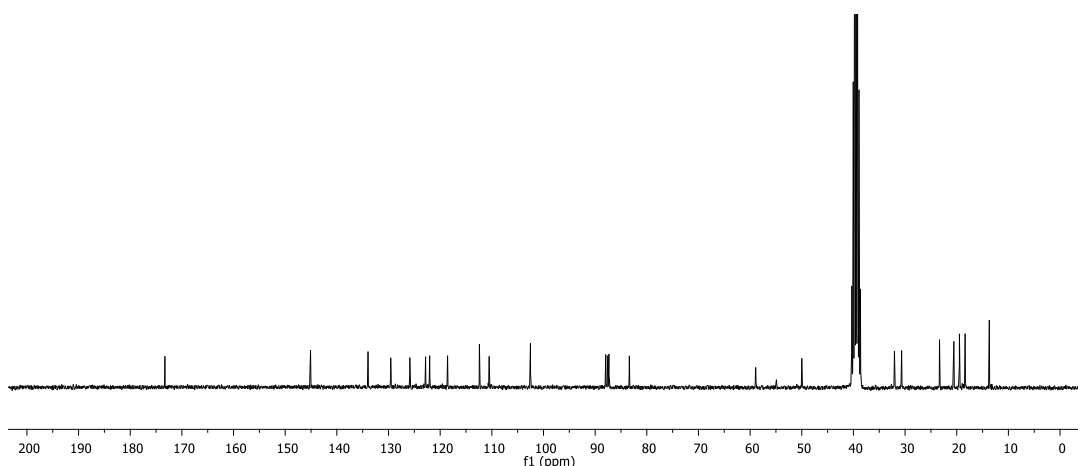
Çizelge 3.10 3c Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	187.3	-
4	4.38-4.66 (m, 2H)	49.0	-
11	5.76-6.41 (m, 6H)	89.2, 89.1, 87.3, 84.0	-
5	2.00-1.80 (m, 2H)	30.4	-
6	1.53 (sex, 2H)	18.4	6.7
7	1.00 (t, 3H)	13.6	7.3
8	1.29 (t, 6H)	22.7	6.7
9	2.96 (hep, 1H)	31.0	6.8
10	2.15 (s, 3H)	20.9	-
3	7.95 (d, 1H), 6.48 (d, 1H)	57.0	14.6
12,13	7.41-8.70 (m, 8H)	102.7, 110.7, 111.3, 111.6, 114.2, 118.4, 123.5, 125.6, 129.6, 133.3, 134.2, 145.4	-

3c Rutenyum kompleksinin ^1H -NMR spekturumunda (Şekil 3.10.) Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ metil hidrojenleri $\delta = 2.15$ ppm'de singlet sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ *i*-propil hidrojeni $\delta = 2.96$ ppm'de heptet olarak sinyal vermektedir ($J = 6.9$ Hz). Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ metil hidrojeni $\delta = 1.29$ ppm'de triplet ($J = 6.7$ Hz) sinyal vermektedir. Benzotriazol grubuna ait metilen hidrojenleri **3a** ve **3b** komplekslerinde gözleendiği gibi 7.95 ve 6.46 ppm'de geminal iki farklı dublet olarak gözlenmektedir ($J = 14.6$ Hz). P-Simen halkasına ait 4 hidrojen 5.76-6.41 ppm aralığında sinyal vermektedir. Moleküle ait diğr aromatik hidrojenler 7.41-8.70 ppm aralığında 8 hidrojen değrnde multiplet olarak gözlenmektedir. *n*-Bütıl grubuna ait hidrojen atomları sırasıyla 4.38-4.66 ppm multiplet, 2.00-1.80 ppm multiplet, 1.53 ppm sextet ve 1.00 triplet olarak gözlenmektedir.

3c Rutenyum kompleksinin ^{13}C -NMR spekturumunda (Şekil 3.10.) Ru-C_{karben} bağına ait sinyal 187.3 ppm'de gözlenmektedir. Bu sinyal hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır. NCH₂CH₂CH₂CH₃ karbonları sırasıyla $\delta = 49.0, 30.4, 18.4$ ve 13.6 ppm'de gözlenmiştir. Benzotriazol grubuna ait metilen karbonu ve Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ aromatik karbonları $\delta = 57.0, 89.2, 89.1, 87.3, 84.0$ ppm'de sinyal vermektedir Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ metil karbonları $\delta = 22.7$ ppm'de sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ metil karbonu $\delta = 20.9$ ppm'de sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ *i*-propil karbonu $\delta = 31.0$ ppm'de sinyal vermektedir. Moleküle ait diğr aromatik karbon atomları $\delta = 102.7, 110.7, 111.3, 111.6, 114.2, 118.4, 123.5, 125.6, 129.6, 133.3, 134.2, 145.4$ ppm'de sinyal vermektedir.





Şekil 3.11 **3d** Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

Çizelge 3.11 **3d** Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

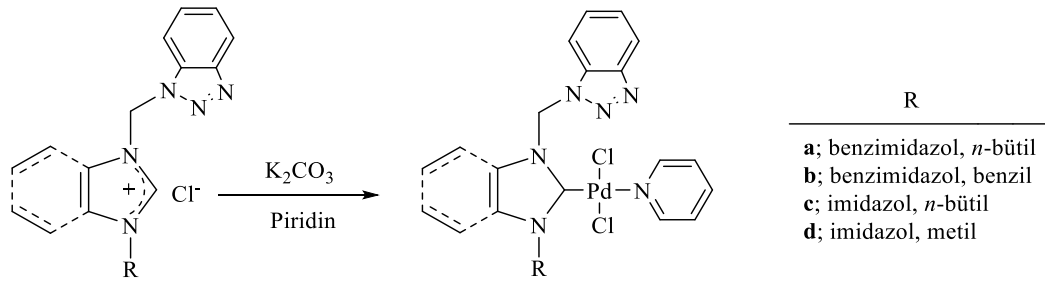
Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	173.3	-
4	4.18 (t, 2H)	50.0	7.9
5	1.80 (m, 2H)	32.0	-
6	1.38 (sex, 2H)	23.3	7.2
7	0.94 (t, 3H)	13.6	7.3
8	1.24 (m, 6H)	20.5	-
9	2.88 (hep, 1H)	30.6	6.7
10	2.12 (s, 3H)	19.4	-
11	5.71-6.08 (m, 4H)	83.3, 87.3, 87.5, 87.8	-
3	7.80 (d, 1H), 6.17 (d, 1H)	58.8,	-
12,13	7.52-8.27 (m, 6H- s, 2H)	102.4, 110.4, 112.4, 118.5, 122.0, 122.8, 125.8, 129.4, 133.9, 145.0	14.1

3d Rutenyum kompleksinin ^1H -NMR spekturumunda (Şekil 3.11.) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 4.18$ ppm'de triplet ($J = 7.9$ Hz), ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.80$ ppm'de multiplet, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.38$ ppm'de sextet ($J = 7.2$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 0.94$ ppm'de triplet ($J = 7.3$) sinyal vermektedir. $\text{Ru-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ metil hidrojenleri $\delta = 2.12$ ppm'de singlet sinyal vermektedir. $\text{Ru-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ *i*-propil hidrojeni $\delta = 2.88$ ppm'de multiplet sinyal vermektedir. $\text{Ru-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ metil hidrojeni $\delta = 1.24$ ppm'de multiplet sinyal vermektedir. *p*-Simen grubuna ait aromatik hidrojenleri $\delta = 5.71$ - 6.08 ppm'de multiplet sinyal

vermektedir. Benzotriazol grubuna ait metilen hidrojenleri diğer rutenyum kompleksleri gibi 7.80 ve 6.17 ppm'de geminel olarak iki farklı dublet olarak gözlenmektedir ($J = 14.1$ Hz). Benzotriazol grubuna ait aromatik hidrojenler ve imidazol halkasına ait olefinik hidrojenler $\delta = 7.52-8.27$ ppm'de 8 hidrojen değerinde multiyet olarak sinyal vermektedir.

3d Rutenyum kompleksinin ^{13}C -NMR spekturumunda (Şekil 3.11.) Ru-C_{karben} bağına ait sinyal 173.3 ppm'de gözlenmektedir. NCH₂CH₂CH₂CH₃ karbonları sırasıyla $\delta = 50.0, 32.0, 23.3$ ve 13.6 ppm'de sinyal vermiştir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ aromatik karbonları $\delta = 83.3, 87.3, 87.5, 87.8$ ppm'de sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ metil karbonları $\delta = 20.5$ ppm'de sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ metil karbonu $\delta = 19.4$ ppm'de sinyal vermektedir. Ru-C₆H₄(CH₃)CH(CH₃)₂ *i*-propil karbonu $\delta = 30.6$ ppm'de sinyal vermektedir. Benzotriazol grubuna ait metilen karbonu $\delta = 58.8$, moleküle ait diğer aromatik ve imidazol halkasının olefinik karbonları ise $\delta = 102.4, 110.4, 112.4, 118.5, 122.0, 122.8, 125.8, 129.4, 133.9, 145.0$ ppm'de sinyal vermektedir.

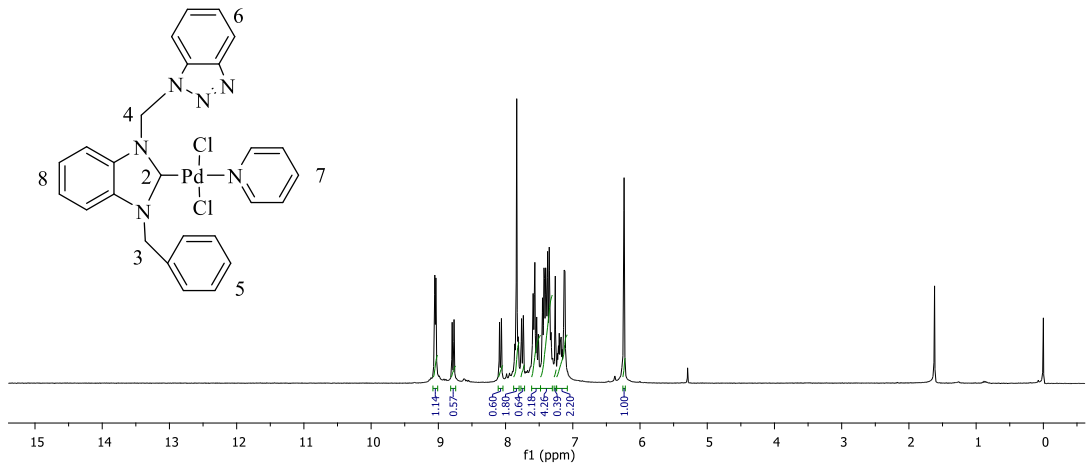
3.3. Pd(II)-NHC Komplekslerinin Sentezi

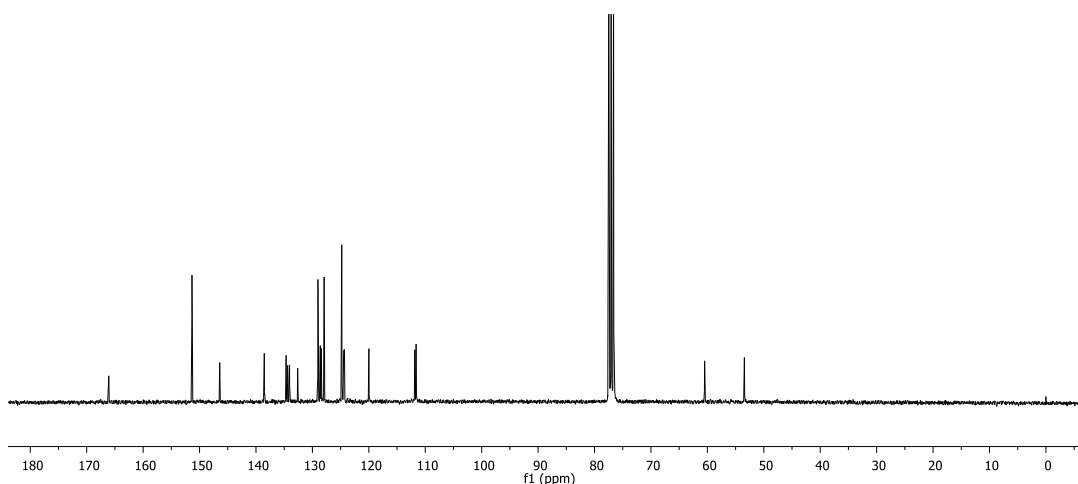


Literatüre göre sentezlenerek kullanılan 1,2,3-triazol grubu içeren imidazolyum ve benzimidazolyum tuzlarından (**1a-g**) yola çıkılarak Pd(II)-NHC kompleksleri sentezlenmiştir. Tuzların piridin içerisinde PdCl₂ ve K₂CO₃ ile etkileştirilmesi sonucu benzimidazol (**4a-b**) ve imidazol temelli (**4c-d**) Pd(II)-NHC kompleksleri elde edilmiştir. Sentezlenen komplekslerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları (Şekil 3.12.-3.15.)'de verilmektedir. Spekturumlardan elde edilen bilgiler doğrultusunda komplekslerin NMR verileri (Çizelge 3.12.- 3.15.)'de verilmiştir.

4a Palladyum kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.12.) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 4.93$ ppm'de triplet ($J = 7.3$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 2.24$ ppm'de quintet ($J = 7.4$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.62$ ppm'de sextet ($J = 7.3$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.13$ ppm'de triplet ($J = 7.3$ Hz) sinyal vermektedir. Benzotriazol grubundaki metilen hidrojenleri 7.78 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Moleküle ait tüm aromatik hidrojenler $\delta = 7.15$ -9.19 ppm'de multipler olarak ve 13 hidrojen değerinde gözlenmektedir.

4a Palladyum kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.12.) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ karbonları sırasıyla $\delta = 48.4$, 31.52, 19.9 ve 13.6 ppm'de gözlenmiştir. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ grubundaki benzilik karbon $\delta = 60.2$ ppm'de sinyal verirken, C_6H_5 , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ve $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3$ aromatik karbonları $\delta = 151.3$, 146.4, 138.5, 134.6, 133.8, 132.6, 128.5, 124.8, 124.7, 124.3, 124.2, 119.9, 111.9, 111.6, 110.7 ppm'de sinyal vermektedir. Pd-C_{karben} karbonu ise $\delta = 164.6$ ppm'de sinyal vermiştir. **4a** Kompleksinin ^1H -NMR ve ^{13}C NMR spektrumları birlikte incelendiğinde asidik CH hidrojenin kaybolması ve Pd-karben sinyalinin gözlenmesi hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır.





Şekil 3.13 4b Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

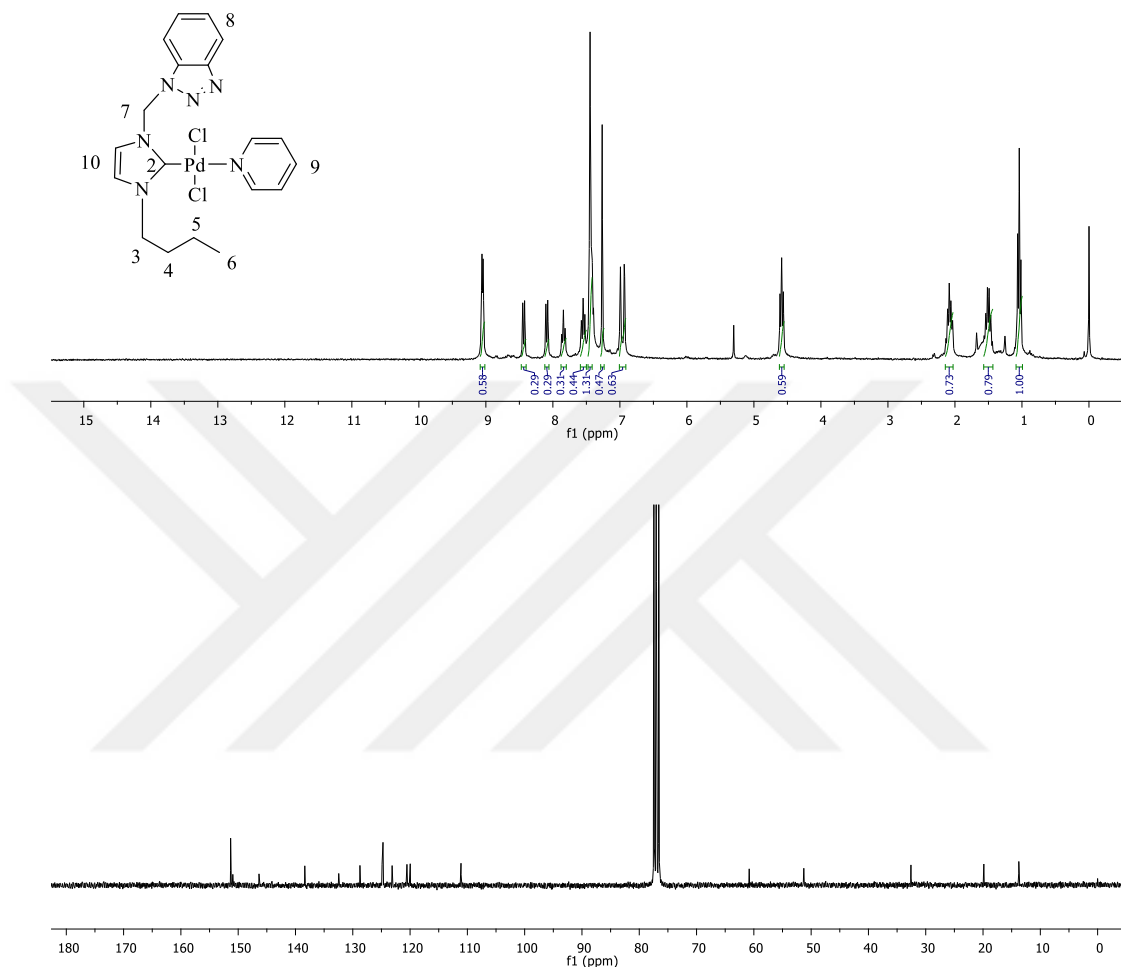
Çizelge 3.13 4b Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	165.9	-
3	6.23 (s, 2H)	52.2	-
4	7.83 (s, 2H)	60.3	-
5,6,7,8	7.02-9.10 (m, 18H)	151.3, 146.4, 134.7, 134.4, 134.0, 132.6, 129.0, 128.6, 128.4, 127.9, 124.8, 124.5, 124.3, 120.0, 111.9, 111.7, 111.6	-

4b Palladyum kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.13.) benzilik $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$ hidrojenleri $\delta = 6.23$ ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir. Benzotriazole grubundaki metilen hidrojenler 7.83 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. Moleküle ait tüm aromatik hidrojenler $\delta = 7.02\text{-}9.10$ ppm’de multipler olarak ve 18 hidrojen değerinde sinyal vermektedir.

4b Palladyum kompleksinin ^{13}C -NMR spekturumunda (Şekil 3.13.) benzilik $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$ karbonu $\delta = 52.2$ ppm’de, Benzotriazol grubundaki metilen karbonu $\delta = 60.3$ ppm’de sinyal vermiştir. Tüm aromatik karbon atomları $\delta = 151.3, 146.4, 134.7, 134.4, 134.0, 132.6, 129.0, 128.6, 128.4, 127.9, 124.8, 124.5, 124.3, 120.0, 111.9, 111.7, 111.6$ ppm’de sinyal vermektedir. $\text{Pd-C}_{\text{karben}}$ karbonu ise $\delta = 165.9$ ppm’de sinyal vermiştir. **4b** Kompleksinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları

incelendiğinde, asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolması ve Pd-karben sinyalinin oluşması hedeflenen kompleksin oluştuğunu ispatlamaktadır.



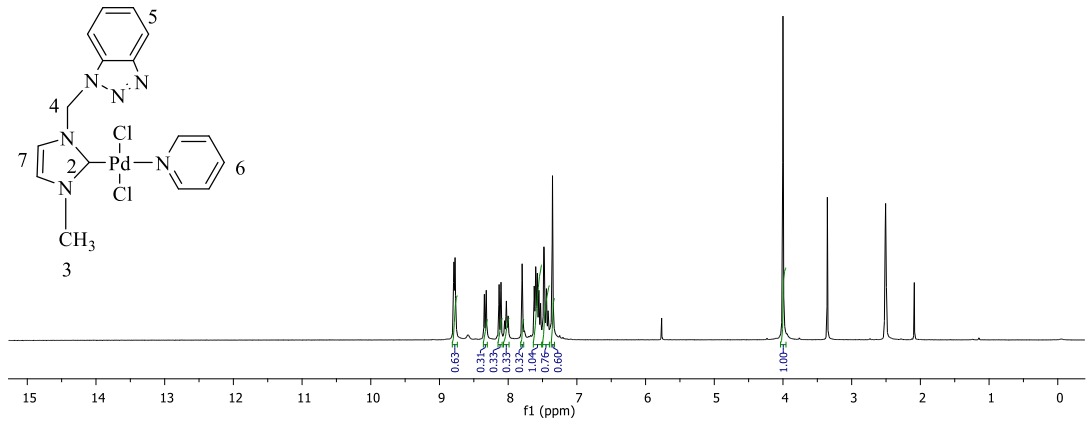
Şekil 3.14 4c Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

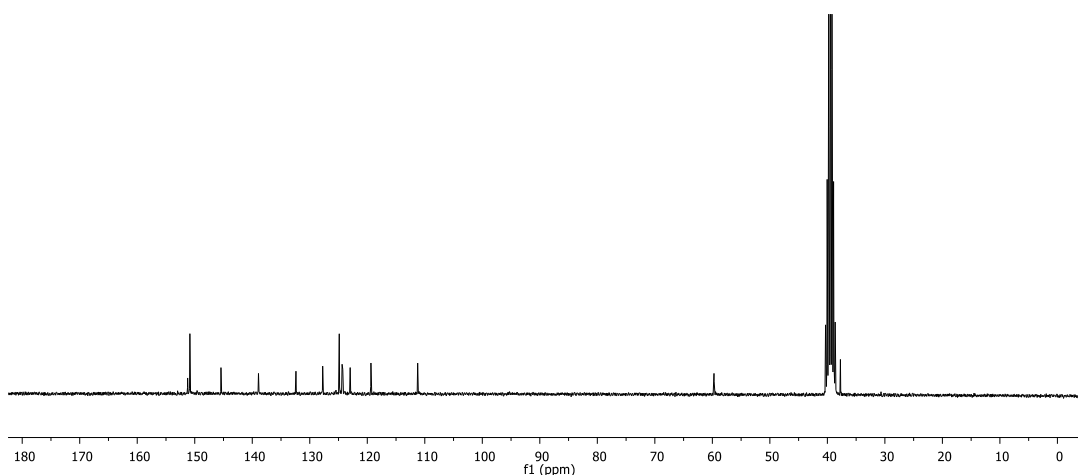
Çizelge 3.14 4c Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	150.9	-
3	4.59 (t, 2H)	51.2	7.5
4	2.09 (sex, 2H)	32.5	7.6
5	1.49 (quin, 2H)	19.8	7.3
6	1.04 (t, 3H)	13.7	7.3
7	7.44	60.8	-
8,9,10	6.88-9.10 (m, 11H)	111.1, 119.9, 120.5, 123.1, 124.7, 124.8, 128.7, 132.4, 138.3, 146.3, 151.3	

4c Palladyum kompleksinin ^1H -NMR spekturumunda (Şekil 3.14.) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 4.59$ ppm'de triplet ($J = 7.5$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.49$ ppm'de quintet ($J = 7.3$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 2.09$ ppm'de sextet ($J = 7.6$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni $\delta = 1.04$ ppm'de triplet ($J = 7.3$ Hz) sinyal vermektedir, Benzotriazol grubuna ait metilen hidrojenleri 7.44 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Moleküle ait tüm aromatik hidrojenler ve imidazol halkasına ait iki olefinik hidrojen $\delta = 6.88$ -9.10 ppm'de 11 hidrojen değerinde multipleret olarak sinyal vermektedir.

4c Palladyum kompleksinin ^{13}C -NMR spekturumunda (Şekil 3.14.) $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ grubundaki benzilik karbon $\delta = 60.8$ ppm'de sinyal vermektedir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ karbonları sırasıyla $\delta = 51.2, 32.5, 19.8$ ve 13.7 ppm'de gözlenmiştir. $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3$ ve benzimidazol C_6H_4 aromatik karbonları aromatik karbonları $\delta = 111.1, 119.9, 120.5, 123.1, 124.7, 124.8, 128.7, 132.4, 138.3, 146.3, 151.3$ ppm'de sinyal vermektedir Pd- C_{karben} karbonu ise $\delta = 150.9$ ppm'de sinyal vermiştir. **4c** Kompleksinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları birlikte incelendiğinde asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolması ve Pd-karben sinyalinin gözlenmesi hedeflenen kompleksin elde edildiğini göstermektedir.





Şekil 3.15 **4d** Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.

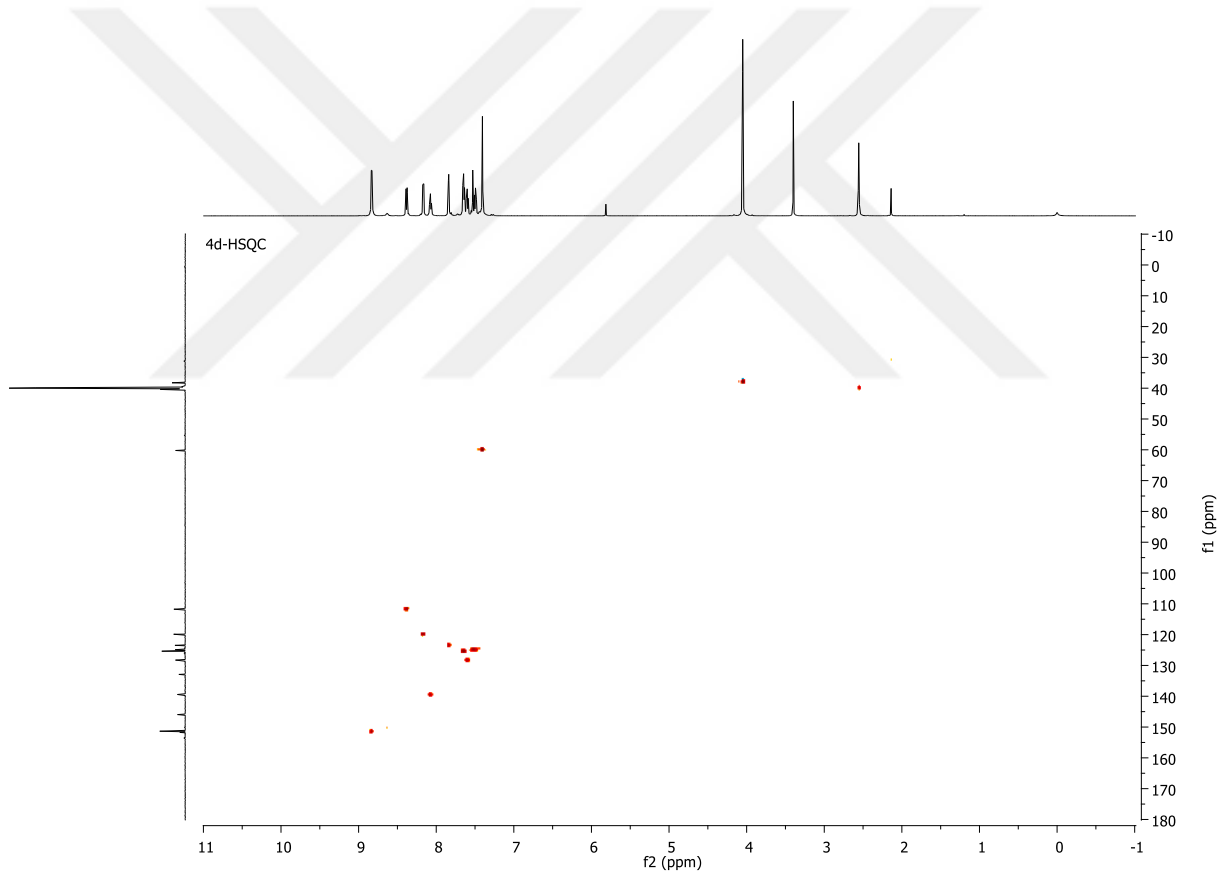
Çizelge 3.15 **4d** Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri.

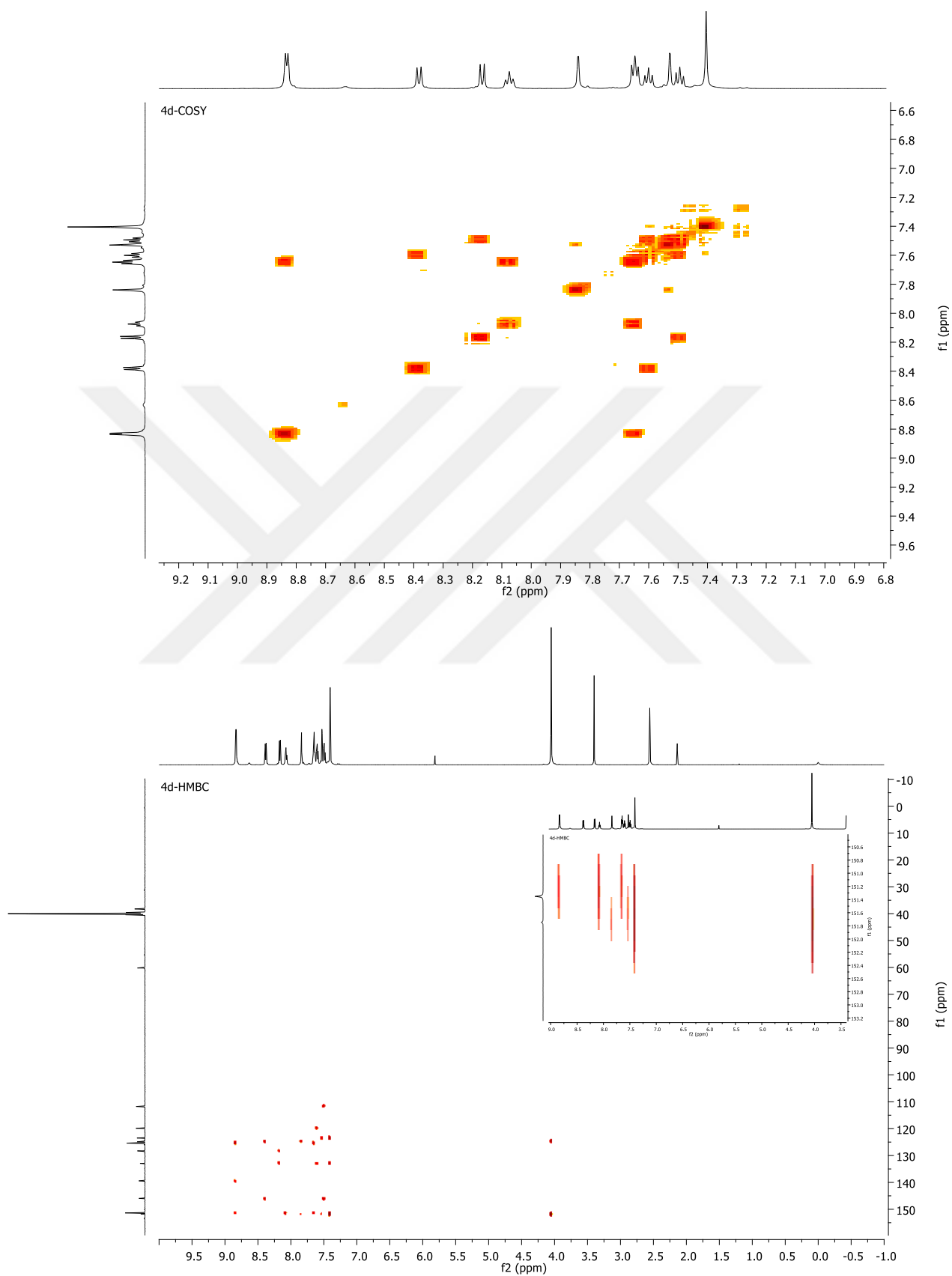
Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	151.2	-
3	4.00 (s, 3H)	37.7	-
4	7.36 (s, 2H)	59.7	-
5,6,7	7.28-8.79 (m, 11H)	111.2, 119.3, 122.9, 123.5, 124.3, 124.8, 127.7, 132.4, 138.9, 145.4, 150.8	-

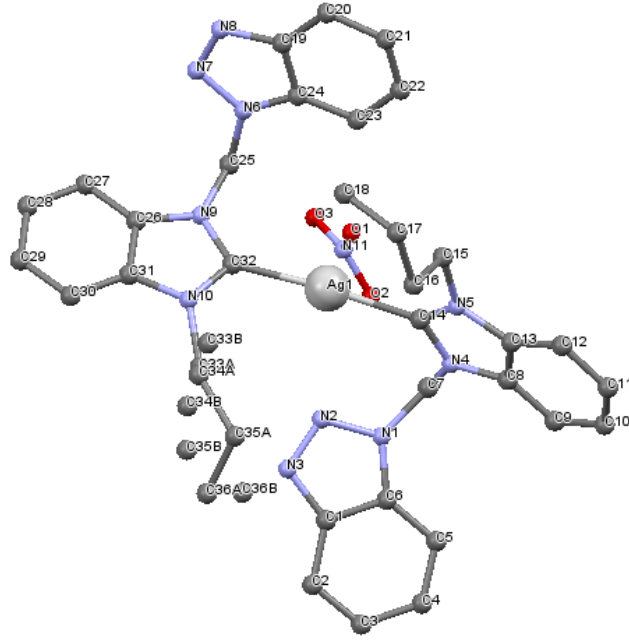
4d Palladyum kompleksinin ^1H -NMR spekturumunda (Şekil 3.15.), NCH_3 hidrojenleri $\delta = 4.00$ ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. Benzotriazol grubuna ait metilen hidrojenleri 7.44 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Tüm aromatik hidrojenler ve imidazol halkasına ait olefinik hidrojenler $\delta = 7.28-8.79$ ppm'de 11 hidrojen değerinde multipler olarak sinyal vermektedir.

4d Palladyum kompleksinin ^{13}C -NMR spekturumunda (Şekil 3.15.), -NCH_3 karbonu $\delta = 37.7$ ppm'de sinyal vermektedir. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{-CH}_2$ gruplarındaki benzilik karbon $\delta = 59.7$, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3$ ve imidazol C_3H_3 aromatik karbonları ise $\delta = 111.2, 119.3, 122.9, 123.5, 124.3, 124.8, 127.7, 132.4, 138.9, 145.4, 150.8$ ppm'de sinyal vermektedir. $\text{Pd-C}_{\text{karben}}$ karbonu ise $\delta = 151.2$ ppm'de sinyal vermiştir. **4a** Kompleksinin ^1H -NMR spekturumu incelendiğinde, asidik karaktere sahip ^2CH hidrojeninin kaybolduğu, böylece Pd-karben kompleksinin oluştuğu görülmüştür. İmidazol temelli Pd-NHC komplekslerinin karben karbonlarına ait sinyaller beklenenden yüksek alanda gözlemlendiği için komplekslerin daha ileri

karakterizasyonun yapılması adına **4d** kompleksinin iki boyutlu COSY, HSQC ve HMBC spektrumları ölçülmüştür. HSQC spektrumu yardımı ile N-CH₃ karbonuna ait sinyal 37.7 ppm'de, -NCH₂N- karbonuna ait sinyal ise 59.7 ppm'de gözlenmiştir. İmidazol halkasına ait iki olefinik karbon atomuna ait sinyaller ise 123.5 ve 124.8 ppm'de gözlenmiştir. Karben karbonuna ait hidrojen atomu olmadığı için COSY ve HSQC spektrumları direkt kullanılamamaktadır. Bu neden uzak mesafe ¹H-¹³C etkileşimini ölçen HMBC spektrumu kullanılmıştır. Karben karbonu çevresinde bulunan N-CH₃, NCH₂N ve imidazol karbonlarına ait hidrojen atomlarının karben karbonu ile etkileşim içerisinde olması beklenmektedir. **4d** Bileşiğine ait HMBC spektrumu bunu doğrulamaktadır.







Şekil 3.16 2g kompleksinin X-ışını kristal yapısı.

Çizelge 3.16 2g kompleksine ait bağ uzunluğu ve bağ açısı değerleri.

Parametre	2g	Parametre	2g
Bağ uzunluğu (Å)		Bağ açısı (°)	
Ag1—C14	2.102(4)	C14—Ag1—C32	167.73(16)
Ag1—C32	2.105(4)	N4—C14—Ag1	127.4(3)
N1—N2	1.354(5)	N5—C14—Ag1	126.3(3)
N2—N3	1.292(6)	N9—C32—Ag1	129.8(3)
N1—C7	1.444(5)	N10—C32—Ag1	124.6(3)
N4—C7	1.445(4)	N3—N2—N1	109.3(4)
N4—C14	1.358(5)	N2—N1—C7	118.7(3)
N5—C14	1.344(5)	N1—C7—N4	113.2(3)
N5—C15	1.472(5)	N5—C14—N4	105.6(3)
N6—N7	1.366(6)	N7—N6—C25	119.3(5)
N7—N8	1.306(8)	N9—C25—N6	112.3(3)
N6—C25	1.465(6)	N8—N7—N6	107.1(6)
N9—C25	1.448(6)	N10—C32—N9	105.3(4)
N9—C32	1.356(5)	C32—N9—C25	124.8(4)
N10—C32	1.325(6)	N5—C15—C16	111.0(4)
		C15—C16—C17	110.3(5)
		C16—C17—C18	112.1(4)

Şekil 3.17 4a kompleksinin X-ışını kristal yapısı.

Çizelge 3.17 4a kompleksine ait bağ uzunluğu ve bağ açısı değerleri.

Parametre	4a	Parametre	4a
Bağ uzunluğu (Å)		Bağ açısı (°)	
Pd1—C14	1.955(2)	C14—Pd1—N6	176.50(10)
Pd1—N6	2.085(2)	C11—Pd1—Cl2	179.52(3)
Pd1—Cl1	2.2931(8)	C14—Pd1—Cl1	91.15(7)
Pd1—Cl2	2.3055(8)	C14—Pd1—Cl2	88.41(7)
N1—N2	1.358(3)	N6—Pd1—Cl1	91.79(7)
N3—N2	1.298(4)	N6—Pd1—Cl2	88.64(7)
N1—C6	1.364(3)	N1—C7—N4	113.3(2)
N3—C1	1.378(5)	N4—C14—N5	106.9(2)
N1—C7	1.440(3)	N2—N1—C7	119.7(2)
N4—C7	1.450(3)	N3—N2—N1	108.5(2)
N4—C14	1.355(3)	C19—N6—Pd1	120.4(2)
N5—C14	1.344(3)	N5—C14—Pd1	126.91(19)
N4—C8	1.397(3)	N4—C14—Pd1	125.94(17)
N5—C13	1.396(3)	C14—N5—C15	125.5(2)
N6—C19	1.308(4)		
N6—C23	1.326(4)		
N5—C15	1.457(4)		

3.4 Ag(I)-NHC, Ru(II)-NHC ve Pd(II)-NHC Komplekslerinin Antitümör Aktiviteleri

Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan Ag(I)-NHC (**2a-g**), Pd(II)-NHC (**3a-d**) ve Ru(II)-NHC (**4a-d**) komplekslerinin antikanser aktiviteleri incelenmiştir ve elde edilen sonuçlar (Çizelge 3.18) 'de verilmiştir.

Çizelge 3.18 Ag(I)-NHC, Ru(II)-NHC ve Pd(II)-NHC komplekslerinin IC₅₀ değerleri.

Kompleksler	Caco-2	MCF-7	L-929
Cisplatin	310,63±19,36	139,72±5,54	112,93±1,89
2a	13,82±0,63	32,17±0,25	38,08±2,33
2b	26,70±0,65	56,06±2,17	-
2c	61,66±1,13	124,13±6,29	-
2d	18,08±2,30	30,90±0,57	-
2e	13,86±1,06	38,32±0,09	-
2f	11,64±0,21	34,43±0,61	109,82±9,51
2g	14,93±0,33	46,01±0,17	-
3a	99,57±6,78	137,34±2,16	TE*
3b	90,10±0,93	269,73±12,07	TE*
3c	157,74±10,88	256,48±39,05	-
3d	200,85±10,96	406,94±66,17	-
4a	218,68±27,18	192,33±8,07	TE*
4b	161,59±5,32	409,65±4,50	-
4c	TE*	210,23±41,47	-
4d	376,4±51,98	530,15±1,54	-

*Tespit edilmedi.

Bulunan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- Komplekslerin aktiviteleri Cisplatine göre değerlendirilmiştir.
- Caco-2 kanserli hücrelerinde yapılan çalışmada **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2g** Ag(I)-NHC komplekslerinin cisplatinden daha etkili olduğu gözlemlenirken **3a**, **3b**, **3c**, **3d** Pd(II)-NHC kompleksleri gümüş komplekslerine oranla daha az etki ettiği gözlemlenmiştir. Ru(II)-NHC komplekslerinden **4a** ile **4b** kompleksleri cisplatine göre çok daha az etki ettiği gözlemlenirken, **4d** kompleksinin etki düzeyi çok düşük olup **4c** kompleksinin etkisi belirlenememiştir.
- MCF-7 kanserli hücrelerinde yapılan çalışmada **2a**, **2b**, **2d**, **2e**, **2g** Ag(I)-NHC komplekslerinin cisplatinden daha etkili olduğu gözlemlenirken **2c** gümüş

kompleksinin diğer gümüş komplekslerine oranla etkisinin daha az olduğu gözlemlenmiştir. **3a**, **3b**, **3c**, Pd(II)-NHC kompleksleri gümüş komplekslerine oranla daha az etki ettiği gözlemlenirken **3d** kompleksinin etki düzeyinin çok düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ru(II)-NHC komplekslerinden **4a** ile **4c** kompleksleri cisplatine göre çok daha az etki ettiği gözlemlenirken, **4b** ve **4d** komplekslerinin etki düzeyinin çok düşük olduğu gözlemlenmiştir.

- L-929 sağlıklı hücrede yapılan çalışmada **2a** Ag(I)-NC kompleksinin cisplatinden daha etkili olduğu gözlemlenirken **2f** gümüş kompleksi diğer gümüş kompleksine oranla daha az etki gösterdiği gözlemlenmiştir. **3a**, **3b** Pd(II)-NHC kompleksleri ve **4a** Ru(II)-NHC kompleksinin etkisi belirlenemezken diğer komplekslerle çalışma yapılmamıştır.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

N-Heterosiklik karbenlerin organometalik kimyada ligant olarak kullanımının yanı sıra son yıllarda antimikrobiyal, antikanser ve antiviral ajanlar olarak kullanımları giderek artmaktadır. Kullanılan metal ve NHC ligantlarının farklılığı farmösotik ve medikal uygulamalar için daha geniş bir yelpaze sunmaktadır.

Bu çalışmada;

- i. Karben öncülleri olarak kullanılan 1,2,3-benzotriazol grubu içeren imidazolyum ve benzimidazolyum tuzları Ag₂O ile etkileştirilerek (**2a-f**) Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlendi ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Ayrıca sentezlenen Ag(I)-NHC kompleksi (**2c**) AgNO₃ ile etkileştirilerek bis Ag(I)-NHC kompleksi (**2g**) sentezlendi ve yapısı uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.
- ii. Sentezlenen Ag(I)-NHC kompleksleri [RuCl₂(p-simen)]₂ ile etkileştirilerek Ru(II)-NHC kompleksleri (**3a-d**) sentezlendi ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.
- iii. Karben öncülleri olarak kullanılan 1,2,3-benzotriazol grubu içeren imidazolyum ve benzimidazolyum tuzları PdCl₂ ve piridin ile etkileştirilerek Pd(II)-NHC PEPSI kompleksleri (**4a-d**) sentezlendi ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.
- iv. Elde edilen Ag(I)-NHC, Ru(II)-NHC ve Pd(II)-NHC komplekslerinin antikanser aktiviteleri incelendi. Sonuçta Ag(I)-NHC komplekslerinin cisplatine ve diğer komplekslere göre daha aktif olduğu belirlenirken Pd(II)-NHC komplekslerinin ise Ru(II)-NHC komplekslerine göre daha aktif olduğu belirlendi. Ag(I)-NHC kompleksleri içerisinde bütün hücrelere karşı **2a** kompleksinin en aktif olduğu belirlendi, fakat sağlıklı hücrede aktif olması kanserli hücrelerdeki aktivitesinin faydalı olmayacağı sonucuna varıldı. Pd(II)-NHC kompleksleri içerisinde kanserli hücrelerde **3a** ve **3b** kompleksleri en aktif olurken sağlıklı hücredeki etkilerinin olmaması kanserli hücrelerdeki aktivitesinin faydalı olacağı sonucuna varıldı. Ru(II)-NHC kompleksleri içerisinde en aktif **4a** kompleksinin kanserli hücrelerde en aktif olurken sağlıklı hücredeki etkisinin olmaması kanserli hücrelerdeki aktivitesinin faydalı olacağı

sonucuna varıldı. Bütün komplekslerin karşılaştırılmasında **2a** en aktif olarak belirlenirken sonrasında **3a**, **3b** ve **4a** komplekslerini aktivite sırasında verebiliriz.

Ayrıca;

- i. Sentezlenen Ru-NHC ve Pd-NHC komplekslerinin katalitik aktiviteleri araştırılacaktır.
- ii. Sentezlenen Ag-NHC, Ru-NHC ve Pd-NHC komplekslerinin antimikrobiyal özellikleri araştırılacaktır.

5. KAYNAKLAR

- [1]W. Kirmse, (1971). *Carbene Chemistry, 2nd Ed., Academic Press*, New York,
- [2]E. Buchner, L. Feldmann. (1903). Diazoessigester und Toluol. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **36**, 3509-3516.
- [3]H. Staudinger, O. Kupfer. (1912) Über Reaktionen des Methylens III. Diazomethan. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **45**, 501-522.
- [4]E. Von, W. Doering, A. K. Hoffmann. (1954). The Addition of Dichlorocarbene to Olefin. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 6162-6165
- [5]C. A. Richard, Jr., S .J. Kim, Y. Yamaguchi ve H. F. Schaefer. (1995). *J. Am.Chem. Soc.* **10104**, 117.
- [6]B. Smith, M. T. Nguyen, W. Bouma and L. Radom. (1991). *J. Am. Chem. Soc.* **6452**, 91.
- [7]M. T. Nguyen, T. L. Nguyen ve H. T. Le. (1999). Theoretical Study of Dithioformic Acid, Dithiohydroxy Carbene and Their Radica Cations: Unimolecular and Assisted Rearrangements, *J. Phys. Chem. A*. **5758**, 103.
- [8]H. T. Le, T. L. Nguyen, D. Lahem, R. Flammang ve M. T.N guyen. (1999). Potential energy surfaces related tothioxy-hydroxy-carbene (HSvCvOH) and its radical cation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **755**, 1.
- [9]L. Nyulaszi, D. Szieberth ve T. Veszpremi. (1995). Phosphinin-2-ylidene: An Isomer of Phosphinine with a Phosphino carbene Unit. *J. Org. Chem.* **1647**, 60.
- [10]L. Nyulaszi, D. Szieberth, R. Rey ve T. Veszpremi. (1998). H2PCH: a phosphino carbene or a phospho acetylene a revisited problem. *J. Mol.Struct. (T heochem)*. **453**, 91.
- [11]E. O. Fischer, A. Maasböl. (1964). On the existence of a tungsten carbonyl carbene complex. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **3**, 580-581
- [12]D. Astruc. (2007). Organometallic Chemistry and Catalysis. *Springer, 1st. Ed.* 11-14.
- [13]P. De Fremont, N. Marion, S. P. Nolan. (2009). Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **253**, 862-892.
- [14]P. Bazinet, T. G. Ong, J. S. O'Brien, N. Lavoie, E. Bell, G. P. A. Yap, I. Korobkov, D. S. Richerson. (2007). Design of Sterically Demanding, Electron-Rich Carbene Ligands With The Perimidine. *Scaffold Organometallics*. **26**, 2885-2895.
- [15]O. Köhl. (2010). Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complexes. *John Wiley & Sons, Ltd.* 7-8.
- [16]K. Öfele. (1968). 1,3-Dimethyl-4-imidazolidinyliden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer übergangsmetall-carben-complex. *J. Organomet. Chem.* **12**, 42-44.
- [17]H. Wanzlick, H. Schönherr. (1968). Passivation of Raney Nickel by Nitriles – Hydrogenation in Acid Solution. *Angew. Chem.* **80**, 141-142.
- [18]D. J. Cardin, B. Çetinkaya, M. F. Lappert, L. J. M. Muir, K. W. Muir. (1971). An electron-rich olefin as a source of coordinated carbene; synthesis of trans-PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]PEt₃. *Chem. Commun.* **8**, 400-401.
- [19]A.J. Arduengo III, R.L. Harlow, M. Kline. (1991). A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 361-363.
- [20]A. J. Arduengo III, J. R. Goerlich, W. J. Marshall. (1995). A Stable Diaminocarbene. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 11027-11028.
- [21]C. Boehme, G. Frenking. (1996). Electronic Structure of Stable Carbenes, Silylenes, and Germylenes. *J. Am. Chem. Soc.***118**, 2039-2046.

- [22]C. Heinemann, T. Müller, Y. Apeloig, H. Schwarz. (1996). On the Question of Stability, Conjugation, and “Aromaticity” in Imidazol-2-ylidenes and Their Silicon Analogs. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 2023-2038.
- [23]M. Tafipolsky, W. Scherer, K. Öfele, G. Artus, B. Pedersen, W. A. Herrmann, G. S. McGrady. (2002). Electron Delocalization in Acyclic and N-Heterocyclic Carbenes and Their Complexes: A Combined Experimental and Theoretical Charge-Density Study. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 5865-5880.
- [24]Caballero, A.; Diez-Barra, E.; Jalo’n, F. A.; Merino, S.; Tejada. (2001). Distinct reactivity of mono- and bis-NHC silver complexes carbene donors versus carbene-halide Exchange reagents. *J. Organomet. Chem.* **395**, 617-618.
- [25]Caballero, A.; Diez-Barra, E.; Jalo’n, F. A.; Merino, S.; Rodriguez, A. M.; Tejada, (2001). New Ruthenium (II) CNC-pincer bis(carbene) complexes synthesis and catalytic activity. *J. J. Organomet. Chem.* **263**, 627.
- [26]Fox, M. A.; Mahon, M. F.; Patmore, N. J.; Weller, A. S. (2002). Solution and solid-state structure of the anion [Ag(2)[closo-CB(11)H(12)](4)](2-). *Inorg. Chem.* **45**, 41.
- [27]Chung, M. C. Bull. (2002). *Korean Chem. Soc.* 921, 23.
- [28]Arduengo, A. J., III; Dias, H. V. R.; Calabrese, J. C.; Davidson, F. (1993). Homoleptic carbene-silver(I) and carbene-copper(I) complexes. *Organometallics.* **34**, 12.
- [29]Guerret, O.; Sole’, S.; Gornitzka, H.; Trinquier, G.; Bertrand, G. (2000). *J. Organomet. Chem.* **600**, 112.
- [30]Ce’sar, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. (2002). Direct Coupling of Oxazolines and N-Heterocyclic Carbenes: A Modular Approach to a New Class of C–N Donor Ligands for Homogeneous Catalysis. *Organometallics.* **21**, 5204.
- [31]Chen, W.; Wu, B.; Matsumoto, K. (2002). *J. Organomet. Chem.* **654**, 233.
- [32]Wang, X.; Liu, S.; Jin, G.-X. (2004). Preparation, Structure, and Olefin Polymerization Behavior of Functionalized Nickel(II) N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Organometallics.* **23**, 6002.
- [33]Hu, X.; Castro-Rodriguez, I.; Olsen, K.; Meyer, K. (2004). Group 11 Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbene Ligands: Nature of the Metal – Carbene Bond. *Organometallics.* **23**, 755.
- [34]Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. (1998). Facile Synthesis of Silver(I)–Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallics.* **17**, 972.
- [35]Guerret, O.; Sole’, S.; Gornitzka, H.; Teichert, M.; Trinquier, G.; Bertrand, G. (1997). 1,2,4-Triazole-3,5-diylidene: A Building Block for Organometallic Polymer Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 6668.
- [36]Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Winston, S.; Kleinhenz, S.; Eastham. (2000). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 4499.
- [37]Herrmann, W. A.; Schneider, S. K.; Ofele, K.; Sakamoto, M.; Herdtweck, E. (2004). *J. Organomet. Chem.* **2441**, 689.
- [38]Mayr, M.; Wurst, K.; Ongania, K.-H.; Buchmeiser, M. R. (2004). *Chem.s Eur. J.* **10**, 1256.
- [39]Arnold, P. L. (2002). Organometallic chemistry of silver and copper N-heterocyclic carbene complexes. *Heteroat. Chem.* **13**, 534.
- [40]Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. (2004). *Silver(I) N-Heterocyclic carbenes Comments Inorg. Chem.* **25**, 75.
- [41]Samantaray, M. K.; Roy, D.; Patra, A.; Stephen, R.; Saikh, M.; Sunoj R. B.; Ghosh, P. (2006). Experimental and theoretical studies of a silver complex of O-functionalized N-heterocyclic carbene. *J. Organomet. Chem.* **691**, 3797–3805.

- [42] Samantaray, M. K.; Katiyar, V.; Roy, D.; Pang, K.; Nanavati, H.; Stephen, R.; Sunoj, R. B.; Ghosh, P. A. (2006). Cationic (N-Heterocyclic carbene) silver Complex as Catalyst for Bulk Ring-Opening Polymerization of L-Lactides. *Eur. J. Inorg. Chem.* **122**, 2975–2984.
- [43] Ray, L.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. (2007). Air-stable, convenient to handle Pd based PEPPSI (pyridine enhanced precatalyst preparation, stabilization and initiation) themed precatalysts of N/O-functionalized N-heterocyclic carbenes and its utility in Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction. *Dalton Trans.* **156**, 4546–4555.
- [44] Ray, L.; Barman, S.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. (2008). Highly Convenient Amine-Free Sonogashira Coupling in Air in a Polar Mixed Aqueous Medium by trans- and cis- [(NHC)₂PdX₂] (X=Cl, Br) Complexes of N/O-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Sci. Eur. J.* **186**, 6646–6655.
- [45] Ray, L.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. (2008). Shorter Argentophilic Interaction than Auophilic Interaction in a Pair of Dimeric {(NHC)MCl}₂ (M = Ag, Au) Complexes Supported over a N/O-Functionalized N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligand. *Inorg. Chem.* **47**, 230–240.
- [46] Samantaray, M. K.; Pang, K.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. (2008). From Large 12-Membered Macrometallacycle to Ionic (NHC)₂M⁺Cl[−] Type Complexes of Gold and Silver by Modulation of the N-Substituent of Amido-Functionalized N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligands. *Inorg. Chem.* **47**, 4153–4165.
- [47] H. M. J. Wang, I. J. B. Lin. (1998). Facile Synthesis of Silver(I)-Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallics*, **17**, 972–975.
- [48] A. B. G. Lansdown. (2004). A review of the use of silver in wound care; facts and fallacies. *Br. J. Nurs.* **13**, 6–19.
- [49] C. A. Moyer. (1965). Treatment of large human burns with 0.5 per cent silver nitrate solution. *Arch. Surg.* **90**, 812–867.
- [50] B. Richard, M. D. Devereux, M. S. Randi, Kramer-Fox, M. K. Shear M. D., P. Kligfield M. D., Riccardo Pini M. D. and Daniel D. Savage M. D. Ph.D. (1987). Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: Methodologic, biologic, and prognostic considerations. *A. H. Journal.* **113**, 1265–1280.
- [51] A. Melaiye, R. S. Simons, A. Milsted, F. Pingitore, C. Wesdemiotis, C. A. Tessier, W. J. Youngs. (2004). Novel Antimicrobial Agent Formation of Water-Soluble Pincer Silver(I)-Carbene Complexes. *A. W. J. J. Med. Chem.* **47**, 973–977.
- [52] A. Melaiye, Z. Sun, K. Hindi, A. Milsted, D. H. Ely, Reneker, C. A. Tessier, W. J. Youngs. (2005). Silver(I)-imidazole cyclophane particles and antimicrobial activity. *W. J. J. Am. Chem. Soc.* **127**, 2285–2291.
- [53] S. Ray, R. Mohan, J. K. Singh, M. K. Samantaray, M. M. Shaikh, D. Panda, P. Ghosh. (2007). Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 15042–15053.
- [54] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Monsour. (1969). Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature.* **222**, 385–386.
- [55] A. Melaiye, R. S. Simons, A. Milsted, F. Pingitore, C. Wesdemiotis, C. A. Tessier, W. J. Youngs. (2004). Biological Screening of Newly Synthesized BIAN N-Heterocyclic Gold Carbene Complexes in Zebrafish Embryos. *J. Med. Chem.* **47**, 973–977.
- [56] A. Melaiye, Z. Sun, K. Hindi, A. Milsted, D. Ely, D. H. Reneker, C. A. Tessier, W. J. Youngs. (2005). N-heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 2285–2291.

- [57] A. Kascatan-Nebioglu, A. Melaiye, K. Hindi, S. Durmus, M.J. Panzner, L.A. Hogue, R.J. Mallet, C.E. Hovis, M. Coughenour, S.D. Crosby, A. Milsted, D.L. Ely, C.A. Tessier, C.L. Cannon, W.J. Youngs. (2006). Synthesis from caffeine of a mixed N-heterocyclic carbene-silver acetate complex active against resistant respiratory pathogens. *J. Med. Chem.* **49**, 6811-6818.
- [58] K.M. Hindi, T.J. Siciliano, S. Durmus, M.J. Panzner, D.A. Medvetz, D.V. Reddy, L.A. Hogue, C.E. Hovis, J.K. Hilliard, R.J. Mallet, C.A. Tessier, C.L. Cannon, W.J. Youngs. (2008). Shell crosslinked nanoparticles carrying silver antimicrobials as therapeutics. *J. Med. Chem.* **51**, 1577-1583.
- [59] K.M. Hindi, M.J. Panzner, C.A. Tessier, C.L. Cannon. (2009). The medicinal applications of imidazolium carbene-metal complexes. *W.J. Youngs, Chem. Rev.* **109**, 3859-3884.
- [60] M.-L. Teyssot, A.-S. Jarrousse, M. Manin, A. Chevy, S. Roche, F. Norre, C. Beaudoin, L. Morel, D. Boyer, R. Mahiou, A. Gautier. (2005). Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.* **35**, 6894-6902.
- [61] B. Thati, A. Noble, B.S. Creaven, M. Walsh, M. McCann, K. Kavanagh, M. Devereux, D.A. Egan. (2007). Frontiers in Medicinal Chemistry. *Cancer Lett.* **248**, 321-331.
- [62] H.-L. Zhu, X.-M. Zhang, X.-Y. Liu, X.-J. Wang, G.-F. Liu, H.-K. Fun. (2003). N-Heterocyclic Carbenes: Effective Tools for Organometallic Synthesis. *Inorg. Chem. Commun.* **6**, 1113-1116.
- [63] J.J. Liu, P. Galettis, A. Farr, L. Maharaj, H. Samarasinha, A.C. McGeachan, B.C. Baguley, R.J. Bowen, S. Berners-Price, M.J. McKeage. (2008). *J. Inorg. Biochem.* **102**, 303-310.
- [64] D.A. Medvetz, K.M. Hindi, M.J. Panzner, A.J. Ditto, Y.H. Yun, W.J. Youngs. (2008). Anticancer Activity of Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from 4,5-Dichloro-1H-Imidazole. *Met Base Drugs.* **2008**, 384010.
- [65] T. J. Siciliano, M.C. Deblock, K. M. Hindi, S. Durmus, M. J. Panzner, C. A. Tessier, W. J. Youngs. (2011). *Journal of Organometallic Chemistry.* **696**, 1066-1071.
- [66] Ramí'rez, J.; Corbera'n, R.; Sanau', M.; Peris, E.; Fernandez. (2005). Unprecedented use of silver(I) N-heterocyclic carbene complexes for the catalytic preparation of 1,2-bis(boronate) esters. *E. Chem. Commun.* **134**, 3056.
- [67] Sentman, A. C.; Csihony. S.; Nyce, G. W.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. (2004). Organocatalytic Ring-Opening Polymerization. *Polym. Prepr.* **45**, 299.
- [68] Sentman, A. C.; Csihony, S.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. (2005). *J. Org. Chem.* **70**, 2391.
- [69] S. Demir, I. Ozdemir, B. Cetinkaya. (2009). Synthesis and catalytic properties of novel ruthenium N-heterocyclic-carbene complexes. *Journal of Organometallic Chemistry.* **694**, 4025-4031.
- [70] S. P. Reade, D. Nama, M. F. Mahon, P. S. Pregosin, M. K. Whittlesey. (2007). Synthesis and Reactivity of Ru(PPh₃)₃(CO)HF and the N-Heterocyclic Carbene Derivatives Ru(NHC)(PPh₃)₂(CO)HF. *Organometallics.* **26**, 3484-3491.
- [71] C. J. E. Davies, J. P. Lowe, M. F. Mahon, R. C. Poulten, M. K. Whittlesey. (2013). Synthesis and Small Molecule Reactivity of trans-Dihydride Isomers of Ru(NHC)₂(PPh₃)₂H₂ (NHC = N-Heterocyclic Carbene), *Organometallics.* **32**, 4927-4937.
- [72] B. Çetinkaya, I. Özdemir, P. H. Dixneuf. (1997). Synthesis and catalytic properties of N-functionalized carbene complexes of rhodium(I) and ruthenium(II), *J. Organomet. Chem.* **534**, 153-158.

- [73]C. del Pozo, M. Iglesias, F. Sanchez. (2011). Pincer-type Pyridine-Based N-Heterocyclic Carbene Amine Ru(II) Complexes as Efficient Catalysts for Hydrogen Transfer Reactions, *Organometallics*. **30**, 2180–2188.
- [74]D. Jantke, M. Cokoja, A. Pöthig, W. A. Herrmann, F. E. Kühn. (2013). Synthesis and Characterization of Highly Water Soluble Ruthenium(II) and Osmium(II) Complexes Bearing Chelating Sulfonated N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Organometallics*. **32**, 741–744.
- [75]S. A. Reindl, A. Pöthig, M. Drees, B. Bechlars, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, F. E. Kühn. (2013). Pyrazolato-Bridged Dinuclear Complexes of Ruthenium(II) and Rhodium(III) with N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis, Characterization, and Electrochemical Properties, *Organometallics*. **32**, 4082–4091.
- [76]O. Ciftci, I. Ozdemir, O. Cakir, S. Demir, The determination of oxidative damage in heart tissue of rats caused by ruthenium(II) and gold(I) N-heterocyclic carbene complexes, *Toxicology and Industrial Health*. **27**, 735–741.
- [77]F. Hackenberg, H. Müller-Bunz, R. Smith, W. Streciwilk, X. Zhu, M. Tacke. (2013). Novel Ruthenium(II) and Gold(I) NHC Complexes: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Their Anticancer Properties, *Organometallics*. **32**, 5551–5560.
- [78]M. Schuster, S. Blechert. (1997). Olefin metathesis in organic chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36**, 2036.
- [79]H. W. Wanzlick. (1962). Aspects of nucleophilic carbene chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1**, 75.
- [80]G. Maas. (2004). Ruthenium-catalysed carbenoid cyclopropanation reactions with diazo compounds, *Chem. Soc. Rev.* **33**, 183.
- [81]A. Demonceau, A. F. Noels, E. Saive, A. J. Hubert. (1992). Ruthenium-catalysed ring-opening metathesis polymerization of cycloolefins initiated by diazoesters, *J. Mol. Catal.* **76**, 123.
- [82]L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels. (2006). Synthesis and application of new N-heterocyclic carbene ruthenium complexes in catalysis: A case study. *Curr. Org. Chem.* **10**, 203–215.
- [83]C. Song, C. Ma, Y. Ma, W. Feng, S. Ma, Q. Chai, M. B. Andrus. (2005). Bis- π -cyclophane N-heterocyclic carbene–ruthenium catalyzed asymmetric ketone hydrosilylation. *Tetrahedron Lett.* **46**, 3241.
- [84]K. Everaere, A. Mortreux, J.-F. Carpentier. (2003). Ruthenium(II)-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of carbonyl compounds with 2-propanol and ephedrine-type ligands, *Adv. Synth. Catal.* **345**, 67.
- [85]İ. Özdemir, S. Yasar, B. Çetinkaya. (2005). Ruthenium(II) N-heterocyclic carbene complexes in the transfer hydrogenation of ketones, *Trans. Metal Chem.* **30**, 831.
- [86]W. Baratta, J. Schütz, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, P. Rigo. (2005). Fast transfer hydrogenation using a highly active orthometalated heterocyclic carbene ruthenium catalyst. *J. Organomet. Chem.* **690**, 5570.
- [87]P. Csabai and F. Joó. (2004). Synthesis and catalytic properties of new water-soluble ruthenium(II)-N-heterocyclic carbene complexes, *Organometallics*. **23**, 5640.
- [88]W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus. (1995). Metal complexes of N-heterocyclic carbenes—A new structural principle for catalysts in homogeneous catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 2371.
- [89]D. Yuan, Q. Teng, H. Vinh Huynh. (2014). Template-Directed Synthesis of Palladium(II) Sulfonate-NHC Complexes and Catalytic Studies in Aqueous Mizoroki–Heck Reactions. *Organometallics*. **33**, 1794–1800.

- [90] Kai-Ting Chan, Yi-Hua Tsai, Wu-Shien Lin, Jia-Rong Wu, Shih-Jung Chen, Fu-Xing Liao, Ching-Han Hu, H. Man Lee. (2010). Palladium Complexes with Carbene and Phosphine Ligands: Synthesis, Structural Characterization, and Direct Arylation Reactions between Aryl Halides and Alkynes, *Organometallics*. **29**, 463–472.
- [91] A.M. Magill, D.S. McGuinness, K.J. Cavell, G.J.P. Britovsek, V.C. Gibson, A.J.P. White, B.W. Skelton. (2001). Palladium (II) complexes containing mono-, bi- and tridentate carbeneligands. Synthesis, characterisation and application as catalysts in C-C coupling reactions. *J. Organomet. Chem.* **617-618**, 546-560.
- [92] D. S. McGuinness, K. J. Cavell. (2000). Donor-functionalized heterocyclic carbene complexes of palladium(II): Efficient catalysts for C-C coupling reactions, *Organometallics*. **19**, 741.
- [93] X. Zhang, Y. Qiu, B. Rao, M. Luo. (2009). Palladium(II)-N-Heterocyclic Carbene Metallacrown Ether Complexes: Synthesis, Structure, and Catalytic Activity in the Suzuki-Miyaura Reaction, *Organometallics*. **28**, 3093–3099.
- [94] A. S. Abu-Surrah and M. Kettunen. (2006). *Curr. Med. Chem.* **13**, 1337–1357.
- [95] E. J. Gao, C. Liu, M. C. Zhu, H. K. Lin, Q. Wu and L. Liu. (2009). Anti-Cancer Agents *Med. Chem.* **9**, 356–368.
- [96] A. Kumar, A. Naaz, A. P. Prakasham, M. Kumar Gangwar, R. J. Butcher, D. Panda, P. Ghosh. (2017). Potent Anticancer Activity with High Selectivity of a Chiral Palladium N-Heterocyclic Carbene Complex. *ACS Omega*. **2**, 4632–4646.
- [97] S. Yaşar, I. Özdemir, B. Çetinkaya. (2008). Heck and Suzuki Reactions of Aryl Halides Catalyzed by 1,3-Dialkylimidazolium / Palladium, *Chin. J. Catal.* **29**, 185–190.
- [98] F. Godoy, C. Segarra, M. Poyatos, E. Peris. (2011). Palladium Catalysts with Sulfonate-Functionalized-NHC Ligands for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions in Water. *Organometallics*. **30**, 684-688.
- [99] E. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, M. Qian, G. Wang. (2005). Palladium-Catalyzed Alkenylation by the Negishi Coupling. *Aldrichimica Acta*. **38**, 71-87.
- [100] R. F. Heck, E. Negishi, A. Suzuki, The Nobel Prize in Chemistry 2010. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010.
- [101] M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. Assen, B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente. (2006). A User-Friendly, All-Purpose Pd–NHC (NHC=N-Heterocyclic Carbene) Precatalyst for the Negishi Reaction: A Step Towards a Universal Cross-Coupling Catalyst. *Chem. Eur. J.* **12**, 4749 – 4755.
- [102] K. Sonogashira, in: F. Diederich, P.J. Stang (Eds.). (1998). Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Wiley-VCH. New York. **5**, 203-207.
- [103] R. A. Batey, M. Shen, A. J. Lough. (2002) Carbamoyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium(II): Application to Sonogashira Cross-Coupling Reactions. *Organic Letters*. **4**, 1411-1414.
- [104] P. Espinet, A. M. Echavarren. (2004). The Mechanisms of the Stille Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 4704 – 4734.
- [105] T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann. (2001) Combining N-heterocyclic carbenes and phosphines: improved palladium(II) catalysts for aryl coupling reactions. *J. Organomet. Chem.* **585**, 348-352.
- [106] R. J. P. Corriu, J. P. Masse. (1972). Activation of Grignard reagents by transition-metal complexes. A new and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **3**, 144-145. 108
- [107] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada. (1972). Phosphine–Nickel Complex Catalyzed Cross-Coupling of Grignard Reagents With Aryl and Alkenyl Halides: 1,2-dibutylbenzene. *Organic Syntheses*. **6**, 407-410.

- [108]J. Huang and S. P. Nolan. (1999). Efficient cross-coupling of aryl chlorides with aryl Grignard Reagents (Kumada Reaction) mediated by a palladium/imidazolium chloride system. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 9889-9890.
- [109]T. Hiyama. (1998). In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Wiley-VCH, New York. **10**, 178-179
- [110]H. M. Lee, S. P. Nolan. (2000). Efficient Cross-Coupling Reactions of Aryl Chlorides and Bromides with Phenyl- or Vinyltrimethoxysilane Mediated by a Palladium/Imidazolium Chloride System. *Organic Letters*. **2**, 2053-2055.
- [111]B. Schlummer, U. Scholz. (2004). Palladium-catalyzed C- N and C-O coupling-A practical guide from an industrial vantage point. *Adv. Synth. Catal.* **346**, 1599-1626
- [112]A. C. Frisch, A. Zapf, O. Briel, B. Kayser, N. Shaikh, M. Beller. (2004). Comparison of palladium carbene and palladium phosphine catalysts for catalytic coupling reactions of aryl halides. *J. Mol. Cat. A*. **214**, 231-239.
- [113]A. Moulin, M. Bibian, A.L. Blayo, S. El Habnoui, J. Martinez, and J.A. Fehrentz. (2010). Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted-1,2,4-triazoles. *Chem. Rev.* **110**, 1809-1827.
- [114]Y. Ren, L. Zhang, C.-He Zhou and R.-Xia Geng. (2014). Recent Development of Benzotriazole-based Medicinal Drugs. *Med chem.* **4**, 640-662.
- [115]M. O. Karatas, H. Uslu, B. Alıcı, B. Gökçe, N. Gencer, O. Arslan, N. B. Arslan, N. Özdemir. (2016). Functionalized imidazolium and benzimidazolium salts as paraoxonase 1 inhibitors: Synthesis, characterization and molecular docking studies. *Bioorg. Med. Chem.* **24**, 1392-1401.
- [116]Harrison M. J. Wang, Ivan J. B. Lin. (1998). Facile Synthesis of Silver(I)-Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallics*. **17**, 972-975.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Gülnihân ONAR

Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya / 09.08.1987

Adres: Bostanbaşı Mah. Çiftlik Sok. Armahayat Sitesi E Blok No:45

E-Posta: nhanonar@gmail.com

Lisans: Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 2004 – 2008

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Bölümü, 2009 - 2011

Mesleki Deneyim ve Ödüller: Güç-Ar İnşaat Firmasında 2014 – 2016 yılları arasında C sınıfı iş güvenliği uzmanlığı yaptı.

Yayın Listesi:

1. Onar G., Karatas M. O., Alici B., Cetinkaya E., Chemistry of Heterocyclic Compounds., 2015, 51 (6), 563–567

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR