

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GÜMÜŞ VE ALTIN *N*-HETEROSİKLİK KARBEN
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

NAZAN TEMELLİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

MALATYA
2010

Tezin Başlığı: **Gümüş ve Altın *N*-heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi ve Özellikleri**

Tezi Hazırlayan: Nazan Temelli

Sınav Tarihi: 02.08.2010

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek KİMYA Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jürisi Üyeleri

Prof. Dr. Bülent ALICI

Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR

Doç. Dr. Nevin GÜRBÜZ

İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Asım KÜNKÜL
Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Gümüş ve Altın *N*-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi ve Özellikleri” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Nazan Temelli

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

GÜMÜŞ VE ALTIN *N*-HETEROSİKLİK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

Nazan TEMELLİ

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

xiii + 79 sayfa

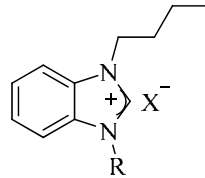
2010

Danışman: Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR

Son yıllarda *N*-heterosiklik karbenler ve bunlardan sentezlenen geçiş metal kompleksleri organometalik kimyada çok geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu bileşikler güçlü σ -donör zayıf π -akseptör özelliklerinden dolayı analogları olan fosfin ligantlarından daha iyi aktivite göstermektedir. Ayrıca metallerle oluşturdukları bağlar fosfinlerinkinden daha kuvvetlidir. M-NHC bağı yüksek sıcaklıkta bile bozunmadığı için katalitik reaksiyonlarda oldukça aktiftir. Bu tür bileşikler C-C eşleşme reaksiyonları, hidroformilasyon, olefin metatezi, C-H aktivasyonu ve polimerizasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra M-NHC kompleksleri tıp alanında da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra eklem iltihabı ve kansere karşı aktif olduğu görülmüştür. Bu nedenle imidazolidin ve benzimidazol karben öncülleri, geçiş metal kompleksleri hazırlanmış ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

Bulunan sonuçlar üç başlıkta özetlenebilir;

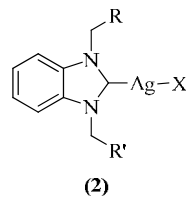
- 1) Tezde 1,3-dialkilbenzimidazolyum tuzları sentezlenmiş (**1a-1d**), yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

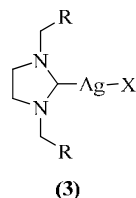


(1)

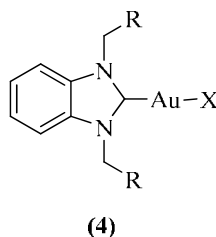
	R	X
a	R=CH ₂ C ₆ H ₄ -4-(C(CH ₃) ₃)	Br ⁻
b	R=CH ₂ C ₆ (CH ₃) ₅ -2,3,4,5,6	Cl ⁻
c	R=CH ₂ C ₆ H(CH ₃) ₄ -2,3,5,6	Cl ⁻
d	R=CH ₂ C ₆ H ₄ (CH ₃)-4	Cl ⁻

- 2) Karben öncülleri Ag₂O ile etkileştirilerek Ag(I)-benzimidazolidin (**2a-h**) ve Ag(I)-imidazolidin kompleksleri (**3a-b**) hazırlanmıştır ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

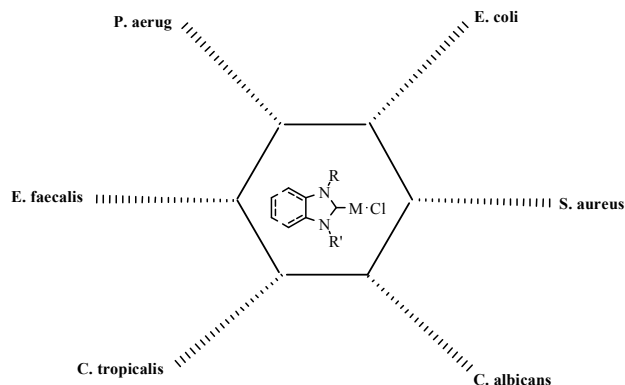
	R	R'	X
 (2)	a 2,3,4-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	2,3,4-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	Cl ⁻
	b 2,4,5-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	2,4,5-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	Cl ⁻
	c 2-C ₆ H ₄ (OCH ₂ CH ₃)	2-C ₆ H ₄ (OCH ₂ CH ₃)	Cl ⁻
	d 3,5-(OCH ₃) ₂ -4-(OCOCH ₃)C ₆ H ₂	3,5-(OCH ₃) ₂ -4-(OCOCH ₃)C ₆ H ₂	Cl ⁻
	e C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-(C(CH ₃) ₃)	Br ⁻
	f C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ (CH ₃) ₅ -2,3,4,5,6	Cl ⁻
	g C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H(CH ₃) ₄ -2,3,5,6	Cl ⁻
	h C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₄ (CH ₃) ₄	Cl ⁻

	R	X
 (3)	a 2,3,5-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	Cl ⁻
	b 3-(OCH ₃) ₂ -4-(OCH ₂ CH ₃)C ₆ H ₃	Cl ⁻

Ayrıca hazırlanan bu Ag(I)-karben kompleksleri [AuCl(PPh₃)] bileşiği ile etkileştirilerek Au-NHC kompleksleri (**4a-c**) hazırlanarak yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

	R	X
 (4)	a 2,3,4-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	Cl ⁻
	b 2-C ₆ H ₄ (OCH ₂ CH ₃)	Cl ⁻
	c 3,5-(OCH ₃) ₂ -4-(OCOCH ₃)C ₆ H ₂	Cl ⁻

- 3) Elde edilen Ag ve Au-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.



ANAHTAR KELİMELELER: N-heterosiklik karben, Ag, Au, imidazolidin, benzimidazol, antimikrobiyal aktivite

ABSTRACT

M.Sc.Thesis

SYNTESIS OF SILVER AND GOLD *N*-HETEROCYCLIC CARBENE COMPLEXES AND THEIR PROPERTIES

Nazan TEMELLİ

İnönü University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Department

xiii + 79 pages

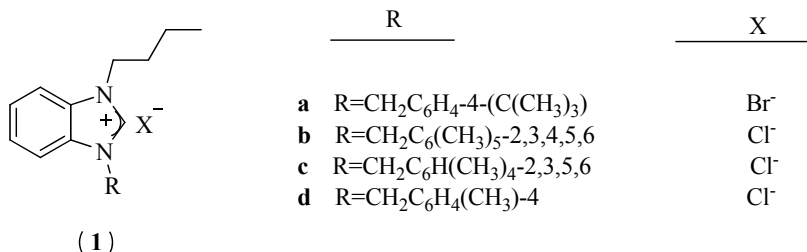
2010

Supervisor: Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR

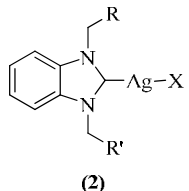
Recently, *N*-heterocyclic carbenes and their transition metal complexes have a wide application area in the organometallic chemistry. These complexes showed better catalytic activity than the corresponding phosphine ligands due to their strong σ -donating and weak π -accepting abilities. In addition, the complexes formed between NHC ligands and metals are more stable than the corresponding analogues phosphine complexes. Since M-NHC bond could stand high temperatures, these complexes could be highly active catalyst. These types of catalytic complexes could act as used in C-C coupling reactions, hydroformylation, olefin metathesis, C-H activation and polymerization. Besides, M-NHC complexes are used widely in medical field. In addition to the antimicrobial effects of these compounds, they were found to be effective against arthritis and cancer. In this study imidazolidine and benzimidazole carbene precursors and transition metal complexes have been prepared and their antimicrobial activities were investigated.

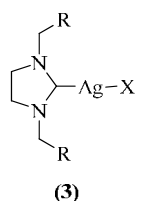
The results of this study could be summarized in three main sections:

1) In the first chapter, 1,3-dialkylbenzimidazolium salts (**1a-1d**) were prepared and their structure were elucidated by spectroscopic techniques.

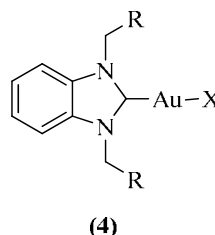


2) In the second part, Ag (I)-benzimidazolidine (**2a-h**) and Ag (I)-imidazolidine (**3a-b**) complexes were synthesized from reaction of Ag₂O with the NHC precursors, and all complexes were structurally elucidated by means of spectroscopy.

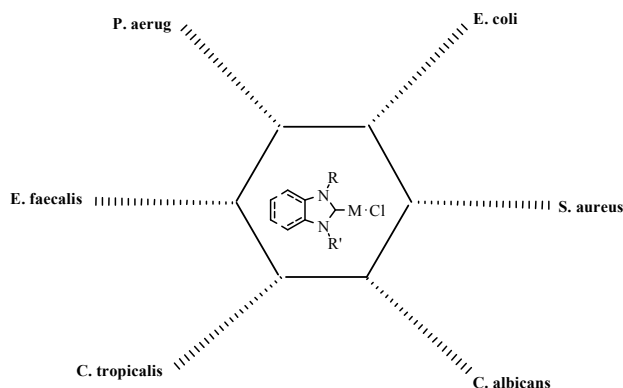
	R	R'	X
 (2)	a 2,3,4-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	2,3,4-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	Cl ⁻
	b 2,4,5-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	2,4,5-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	Cl ⁻
	c 2-C ₆ H ₄ (OCH ₂ CH ₃)	2-C ₆ H ₄ (OCH ₂ CH ₃)	Cl ⁻
	d 3,5-(OCH ₃) ₂ -4-(OCOCH ₃)C ₆ H ₂	3,5-(OCH ₃) ₂ -4-(OCOCH ₃)C ₆ H ₂	Cl ⁻
	e C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-(C(CH ₃) ₃)	Br ⁻
	f C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ (CH ₃) ₅ -2,3,4,5,6	Cl ⁻
	g C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H(CH ₃) ₄ -2,3,5,6	Cl ⁻
	h C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₄ (CH ₃) ₄	Cl ⁻

	R	X
 (3)	a 2,3,5-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	Cl ⁻
	b 3-(OCH ₃) ₂ -4-(OCH ₂ CH ₃)C ₆ H ₃	Cl ⁻

Also synthesized Ag(I)-carbene complexes have been interacted with [AuCl(PPh₃)] and Au-NHC complexes (**4a-c**) have been prepared and the structural characterizations were made by using conventional techniques.

	R	X
 (4)	a 2,3,4-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	Cl ⁻
	b 2-C ₆ H ₄ (OCH ₂ CH ₃)	Cl ⁻
	c 3,5-(OCH ₃) ₂ -4-(OCOCH ₃)C ₆ H ₂	Cl ⁻

3) In the last chapter, the antimicrobial activities of prepared Ag and Au-NHC complexes were investigated.



KEYWORDS: N-Heterocyclic carbene, Ag, Au, imidazolidine, benzimidazole, antimicrobial activity.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın tez konusu olarak seçilmesinde, planlanmasında ve yürütülmesinde bana yön veren, her konuda destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve hoşgörüsünden yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelene kadar hayatımın her aşamasında çok büyük emekleri olan, sürekli olarak destek vererek beni teşvik eden değerli aileme teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Bu çalışmada her konuda bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım sayın Doç. Dr. Nevin GÜRBÜZ , Yrd. Doç. Dr. Serpil Demir, Yrd. Doç. Dr. İlknur ÖZDEMİR, ve Yrd. Doç. Dr. Selami GÜNAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen Arş. Gör. Murat Kaloğlu, Arş. Gör. Sümeyya Alataş, Uzm. Öznur Doğan ve Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı gerçekleştirmemde 2009/45 nolu ve “Gümüş ve altın *N*-heterosiklik karben komplekslerinin sentezi ve özellikleri” başlıklı proje ile finansal destek sunan, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ŞEMALAR DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1 <i>N</i> -Heterosiklik Karbenler.....	3
1.2 NHC İçeren Geçiş Metal Komplekslerinin Oluşumu.....	4
1.2.1. Metal Öncülleri ile Serbest NHC’lerin Reaksiyonu.....	5
1.2.2. Elektronca Olefinlerin Organometalik Bileşikler ile Reaksiyonu.....	6
1.2.3. Diazolyum Tuzlarının Deprotanasyonu.....	7
1.2.4. Transmetalasyon.....	8
1.3. NHC’lerin Uygulama Alanları.....	10
1.3.1. C-C Bağ Oluşum Reaksiyonları	10
1.3.1.1. Suzuki-Miyaura Eşleşmesi.....	11
1.3.1.2. Mizoroki-Heck Eşleşmesi.....	12
1.3.1.3. Stille Reaksiyonu.....	13
1.3.1.4. Negishi Reaksiyonu.....	14
1.3.1.5. Aminasyon (C-N Bağ Oluşumu).....	14
1.3.2. Olefin Siklopropanasyonu.....	15
1.3.3. Furan Sentezi.....	15
1.3.4. Hidrosilasyon.....	16
1.3.5. Olefin Metatezi.....	16
1.4. NHC’LERİN TIBBİ UYGULAMALARI	17
1.4.1. Azolyum Tuzlarının Antimikrobiyal Özellikleri.....	17
1.4.2. Gümüş Kompleksleri ve Özellikleri.....	19

1.4.2.1.	Gümüş Komplekslerinin Tıbbi Kullanımları	19
1.4.2.2.	Gümüş-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Özellikleri.....	20
1.4.3.	Altın Kompleksleri ve Özellikleri.....	24
1.4.3.1.	Altın Komplekslerinin Tıbbi Kullanımı.....	24
1.4.3.2.	Altın-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Aktivitesi.....	25
1.5.	Çalışmanın Amacı.....	27
2.	MATERYAL VE YÖNTEM.....	28
2.1.	<i>n</i> -Bütil Sübsitüye Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi.....	28
2.1.1.	Bütilbenzimidazol.....	28
2.1.2.	1-(<i>n</i> -bütil)-3-(4-(<i>t</i> -bütil)benzil)benzimidazolyum bromür, 1a	29
2.1.3.	1-(<i>n</i> -bütil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür, 1b	29
2.1.4.	1-(<i>n</i> -bütil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum klorür, 1c	30
2.1.5.	1-(<i>n</i> -bütil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 1d	30
2.2.	Ag-Benzimidazolyum Komplekslerinin Sentezi.....	31
2.2.1.	Kloro [1,3-bis(2,3,4-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2a	31
2.2.2.	Kloro[1,3-bis(2,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2b	31
2.2.3.	Kloro [1,3-bis(2-etoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2c	32
2.2.4.	Kloro [1,3-bis(4-asetoksi-3,5-dimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2d	32
2.2.5.	Bromo[1-(<i>n</i> -bütil)-3-(4-(<i>t</i> -bütil)benzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2e	33
2.2.6.	Kloro [1-(<i>n</i> -bütil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2- iliden] gümüş(I), 2f	33
2.2.7.	Kloro [1-(<i>n</i> -bütil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2g	34
2.2.8.	Kloro [1-(<i>n</i> -bütil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden], 2h	34
2.3.	Ag-İmidazolidin Komplekslerinin Sentezi.....	35
2.3.1.	Kloro[1,3-bis(2,4,5-trimetoksibenzil)imidazol-2-iliden] gümüş(I), 3a	35
2.3.2.	Kloro[1,3-bis(4-etoksi-3-metoksibenzil)imidazol-2-iliden] gümüş(I), 3b	35
2.4.	Au-Benzimidazolyum Komplekslerinin Sentezi.....	36

2.4.1.	Kloro[1,3-bis(2,3,4-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]altın(I), 4a	36
2.4.2.	Kloro [1,3-bis(2-etoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] altın(I), 4b	37
2.4.3.	Kloro[1,3-bis(4-asetoksi-3,5-dimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] altın(I), 4c	37
2.5.	Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	38
3.	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	39
3.1.	Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi.....	40
3.2.	Ag(NHC) Komplekslerinin Sentezi.....	47
3.3.	Benzimidazolyum Au(NHC) Komplekslerinin Sentezi.....	63
4.	Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi.....	68
4.1.	Ag(I)-NHC ve Au(I)-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Aktivitesi.....	68
4.1.1.	Ag(I)-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Sonuçları.....	68
4.1.2.	Au(I)-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Sonuçları	71
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
6.	KAYNAKLAR.....	74
	ÖZGEÇMİŞ.....	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Karbenlerin temel hal çeşitliliği.....	1
Şekil 1.2.	Bazı karben türleri.....	2
Şekil 1.3.	Rh-NHC Kkompleksleri.....	7
Şekil 1.4.	Olefin metatezinde kullanılan bazı Ru ve Pd kompleksleri.....	17
Şekil 3.1.	1a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	41
Şekil 3.2.	1b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	42
Şekil 3.3.	1c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	44
Şekil 3.4.	1d Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	45
Şekil 3.5.	2a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	48
Şekil 3.6.	2b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	49
Şekil 3.7.	2c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	50
Şekil 3.8.	2d Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	52
Şekil 3.9.	2e Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	54
Şekil 3.10.	2f Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	55
Şekil 3.11.	2g Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	57
Şekil 3.12.	2h Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	58
Şekil 3.13.	3a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	60
Şekil 3.14.	3b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	61
Şekil 3.15.	4a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	64
Şekil 3.16.	4b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	65
Şekil 3.17.	4c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları	66

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1.	NHC-metal Komplekslerinin Sentez Yöntemleri	5
Şema 1.2.	Ag-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	5
Şema 1.3.	Au-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	6
Şema 1.4.	Ag-NHC Komplekslerinin Sentezi.....	8
Şema 1.5.	Trasmetalasyon ve Direkt Metallasyonla Pd(II)-NHC Sentezi.....	9
Şema 1.6.	C-C Bağ Oluşum Reaksiyonları.....	11
Şema 1.7.	Özdemir ve Grubu tarafından Heck Tepkimesinde Kullanılan Karben Öncülleri.....	13
Şema 1.8.	Au-NHC komplekslerinin genel sentezi.....	26
Şema 3.1.	Sentezlenen Karben Öncülleri ve Metal Komplekslerinin Genel Gösterimi.....	39
Şema 3.2.	Sentezlenen Benimidazolyum Tuzları.....	40

ÇİZELGELER DİZİNİ

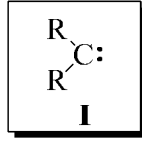
Çizelge 3.1.	1a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri.....	41
Çizelge 3.2.	1b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri.....	42
Çizelge 3.3.	1c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri.....	44
Çizelge 3.4.	1d Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri.....	45
Çizelge 3.5.	2a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri.....	48
Çizelge 3.6.	2b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri.....	49
Çizelge 3.7.	2c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	50
Çizelge 3.8.	2d Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	52
Çizelge 3.9.	2e Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	54
Çizelge 3.10.	2f Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	55
Çizelge 3.11.	2g Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	57
Çizelge 3.12.	2h Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	58
Çizelge 3.13.	3a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	60
Çizelge 3.14.	3b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	61
Çizelge 3.15.	4a Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	64
Çizelge 3.16.	4b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	65
Çizelge 3.17.	4c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri	66
Çizelge 4.1.	Benzimidazolyum Ag(I)-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivite verileri.....	69
Çizelge 4.2.	İmidazolidin Ag(I)-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivite verileri.....	70
Çizelge 4.3.	Benzimidazolidin Au(I)-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivite verileri.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

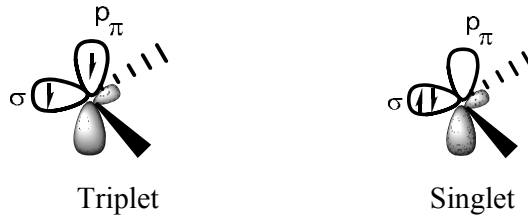
NHC	<i>N</i> -heterosiklik karben
THF	Tetrahidrofuran
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
MIC	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
PTC	Faz Transfer Şartları
Kat	Katalizör
ROM	Halka Açılma Metatezi
RCM	Halka Kapanma Metatezi
ROMP	Halka Açılma Metatez Polimerizasyonu
ADMET	Asiklik Dien Metatez Polimerizasyonu
Bü ^t	<i>ter</i> -Bütil
e.n.	Erime noktası
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
CFU	Koloni Oluşum Ünitesi
<i>p</i> -	Para
<i>o</i> -	Orto
ezo	Elektronca zengin olefin
Ph	Fenil
Ar	Aril
Me	Metil
K	Kelvin
°C	Santigrat Derece

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

Karbenler (**I**), değerlik kabuğunda altı elektron içeren ve üzerinde bir çift eşleşmemiş elektronu bulunan iki değerlikli nötral bileşiklerdir. s, p hibritleşmesinin derecesine bağlı olarak karbenler doğrusal ya da açısallı geometride olabilirler.



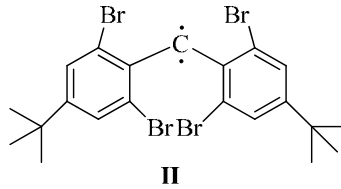
Karbenlerin singlet ve triplet olmak üzere iki farklı elektronik yapısı vardır.



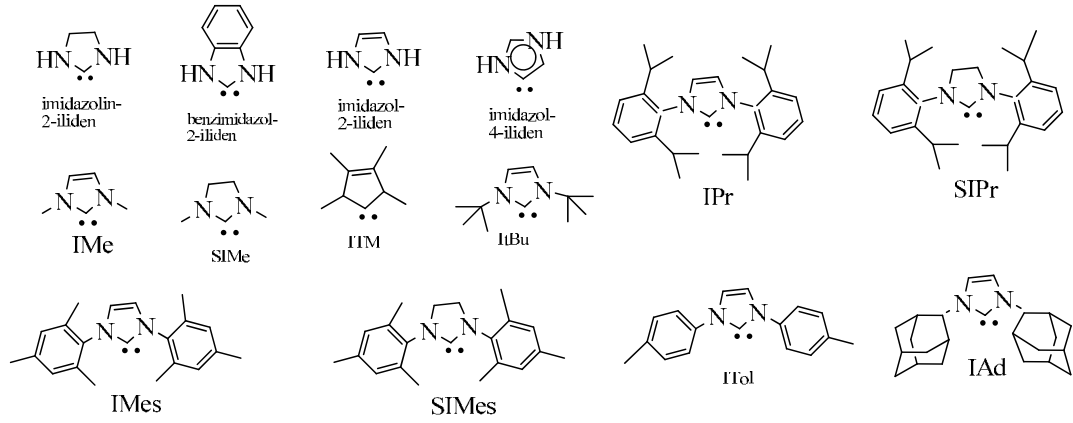
Şekil 1.1 Karbenlerin temel hal çeşitliliği

Karbenlerin aktivitesi ve kararlılığı temel hal çeşitliliklerinden etkilenmektedir. Triplet karbenler, radikallerden beklenildiği gibi tepkimeye girerken, singlet karbenler bağlanmamış elektron çifti sayesinde nükleofil olarak ya da boş orbitalleri ile elektron yoğunluğunu üstlenerek elektrofil olarak davranabilirler.

Triplet karbelerin düşük termodinamik kararlılıklarından dolayı ortam koşullarında kararlı halde sentezlenmeleri güçtür. Tomioka ve ekibi bu alanda büyük bir ilerleme sağlamışlar ve 130 K'de çözeltide katı halde kararlı triplet karbeni, **II**, sentezlemişlerdir[1]. Bu, karbenin kinetik kararlılığı sterik engelle sağlanmıştır ve eşleşmemiş elektronlar komşu aromatik sistemde delokalizasyona girmiştir.



Günümüzde kullanılan bazı singlet ve triplet karbenler Şekil 1.2’de verilmiştir.



Şekil 1.2 Bazı karben türleri

Karbenlerin geçiş metallerine bir çift bağla bağlanmasıyla metal karben kompleksleri (alkiliden kompleksleri) oluşur.



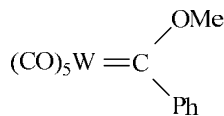
Ln= Karben dışındaki ligantların tümünü

M= Geçiş metalini

X ve Y= Karben karbonundaki Ca sübstüentleri göstermektedir.

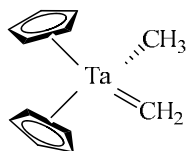
Karben kompleksleri Fisher ve Schrock karben kompleksleri olmak üzere iki temel grupta incelenmektedir.

- 1- Karben karbonunda bir veya iki heteroatom içeren kompleksler (X= alkil, aril; Y= O, N, S veya X=Y=O, N, S) Fischer karben kompleksleri adını alır.
- 2- Karben karbonunda yalnız C ve H bulunan kompleksler (X=Y=H, alkil, aril) Schrock karben kompleksleri adını alır.



Fischer türü

III



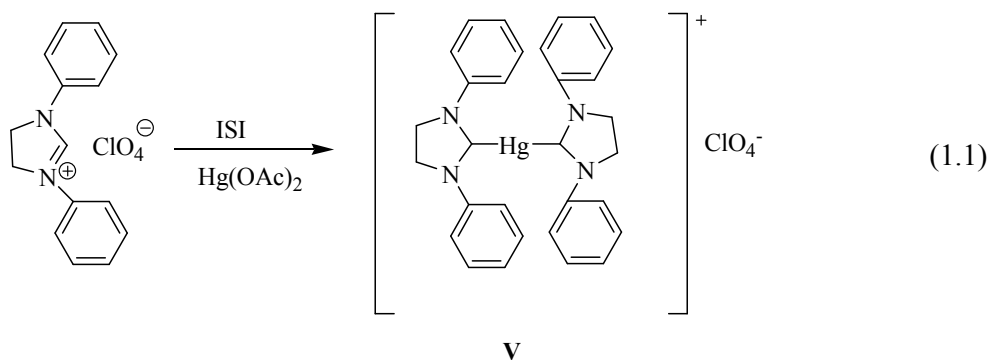
Schrock türü

IV

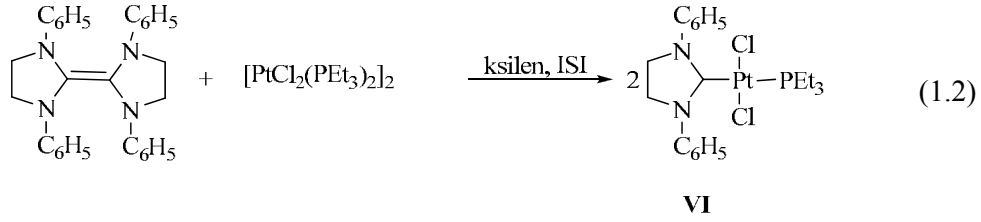
1.1. *N*-Heterosiklik Karbenler

NHC ligantları güçlü σ -donör etkisine sahiptir ve güçlü metal-karben bağlı M-NHC'leri oluşturmuşlardır. Bu sebepten dolayı M-NHC'ler bir çok kimyasal geçiş reaksiyonu için seçici katalizör olarak kullanılmış ve yüksek reaktivite gösterdiğinden çok geniş kullanım alanına sahip olmuştur. Bu katalizörler, çoğu durumda fosfin tabanlı katalizörlerle karşılaştırıldığında daha iyi aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Örneğin; olefinlerin Ru katalizli metatez alanında [2], Ir katalizli hidrojenasyonda [3], Pd katalizli C-C eşleşme reaksiyonlarında [4], Au katalizli reaksiyonlarda [5] daha iyi etki gösterdiği gözlenmiştir. Doymuş imidazol-2-iliden halkasının 4,5 konumundaki H atomları kiral NHC'lerin asimetrik sentezinde kullanılan çalışmaların gelişmesinde anahtar özelliği taşımaktadır [6]. Aynı zamanda NHC'ler tıbbi uygulamalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır [7].

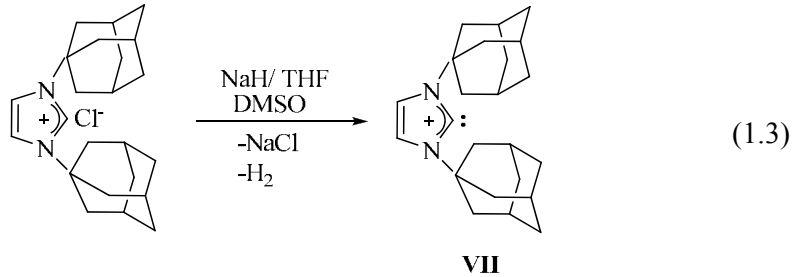
1968'de Wanzlick ve Öfele ilk NHC-metal kompleksini (**V**) sentezlemişlerdir (1.1) [8].



Lappert elektronca zengin entatraaminlerle geçiş metal komplekslerini ısıtarak **VI** bileşğini sentezlemiştir (1.2) [9].

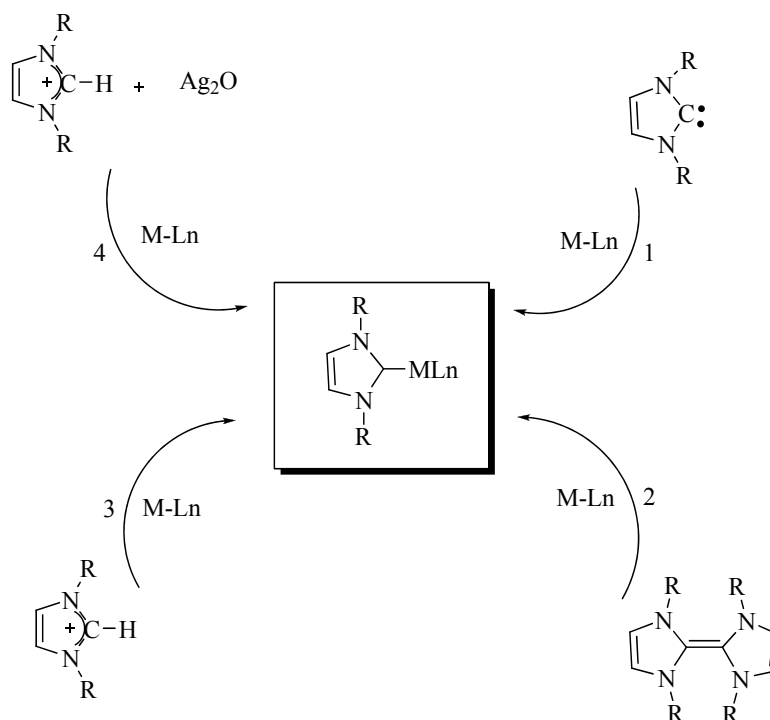


1991 yılında Arduengo ve arkadaşları ilk serbest karbeni sentezlemişlerdir. Arduengo tarafından 1991 yılında kararlı kristal serbest karben sentezlenene kadar yüksek kararlılıkta izole edilebilen diaminokarben sentezlenememiştir. İlk kararlı NHC kompleksi, N atomları üzerinde sübsititüent olarak adamantil grubu bulunan imidazol-2-iliden yapısındadır. Bu karben kompleksi nem ve oksijen varlığında kinetik kararlılığa sahip olduğu kadar termodinamik kararlılığada sahiptir [10]. Adamantil gruplarının sterik engeli dimerizasyonda serbest NHC'lerin korunmasında bir anahtar rolü oynamıştır. Sonuçta 1,3-dimetilimidazol-2-iliden ve 1,2,4,5-tetrametilimidazol-2-iliden NHC kompleksleri sentezlenmiştir (1.3) [11].



1.2. NHC İçeren Geçiş Metal Komplekslerinin Oluşumu

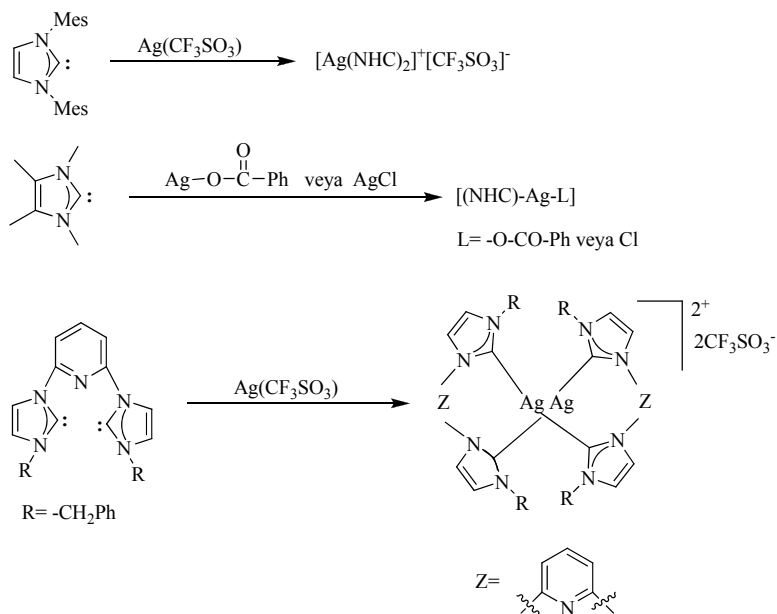
- 1- Metal öncülleri ile serbest NHC'lerin reaksiyonu [12]
- 2- Elektronca zengin olefin dimerlerinin organometalik bileşikler ile reaksiyonu [13]
- 3- İmidazolyum tuzlarının uygun geçiş metal tuzları ile reaksiyonu [14]
- 4- Transmetalasyon [15]



Şema 1.1 NHC-metal Komplekslerinin Sentez Yöntemleri

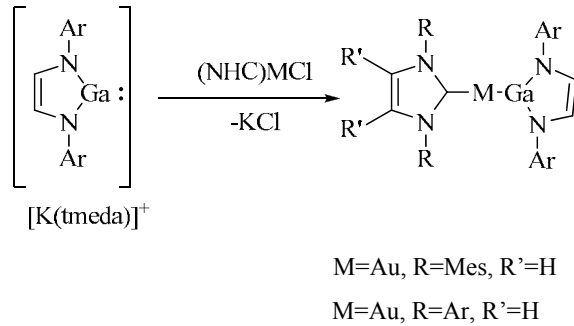
1.2.1. Metal öncülleri ile Serbest NHC'lerin Reaksiyonu

Lin ve arkadaşları bu yöntemi kullanarak farklı Ag (I)-NHC kompleksleri sentezlemişlerdir (Şema 1.2) [16].



Şema 1.2 Ag-NHC Komplekslerinin Sentezi

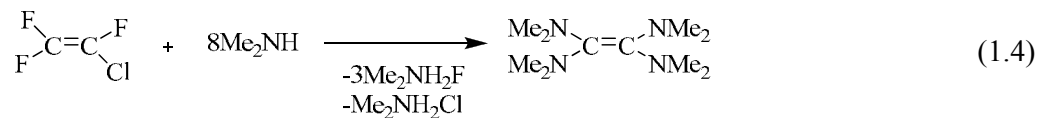
Diğer bir yöntem ise 6. grup bileşiklerden NHC'lerin Au(I) kaynağına transferidir (Şema 1.3)[17].



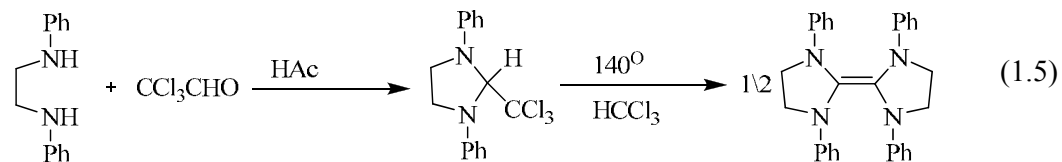
Şema 1.3 Au-NHC Komplekslerinin Sentezi

1.2.2. Elektronca Zengin Olefinlerin Organometalik Bileşikler İle Reaksiyonu

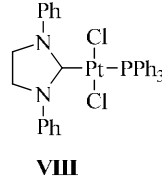
1950 yılında Pruett ve arkadaşları triflorokloroetilen ve dimetilaminden yola çıkarak ilk kez tetrakis(dimetilamino)etilen (TDAE)'i hazırlamışlardır (1.4)[18].



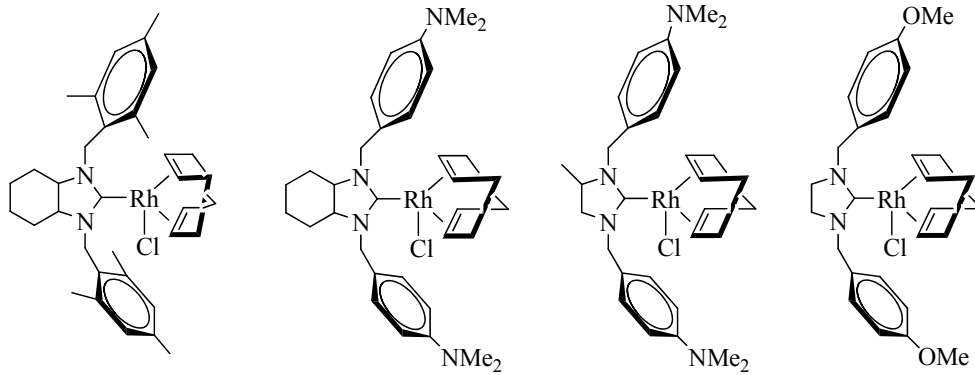
Elektronca zengin olefinlerle ilgili ilk sistematik çalışma 1960 yılında Wanzlick ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır (1.5) [19].



Elektronca zengin olefinlerin bölünmesi yöntemini ilk kez 1971’de Çetinkaya kullanarak **VIII** nolu platin kompleksini sentezlemiştir [20].

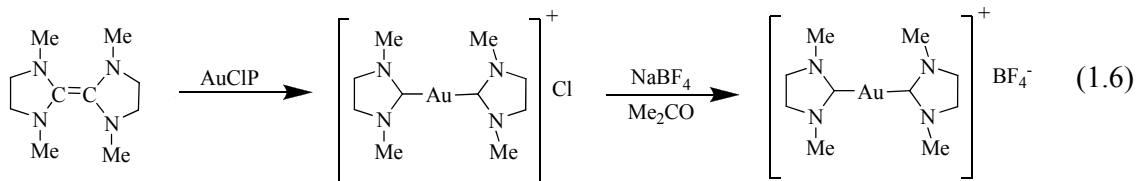


2005 yılında Çetinkaya ve arkadaşları elektronca zengin olefinlerin bölünmesi yöntemiyle rodyum-karben komplekslerini sentezlemiştir [21]. Bu çalışmada sentezlenen rodyum kompleksleri asetofenon türevlerinin hidrosilasyonda katalizör olarak kullanılmış ve yüksek oranda verim elde edilmiştir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3 Rh-NHC Kompleksleri

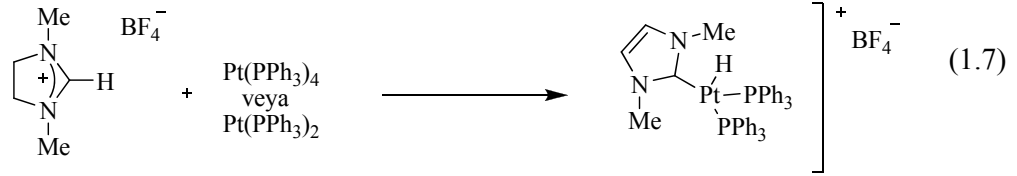
İlk Au-NHC kompleksi 1974 yılında Lappert tarafından elektronca zengin olefinler kullanılarak iyonik $[\text{Au}(\text{NHC})_2][\text{anyon}]$ tipi kompleksler hazırlanmıştır (1.6) [22].



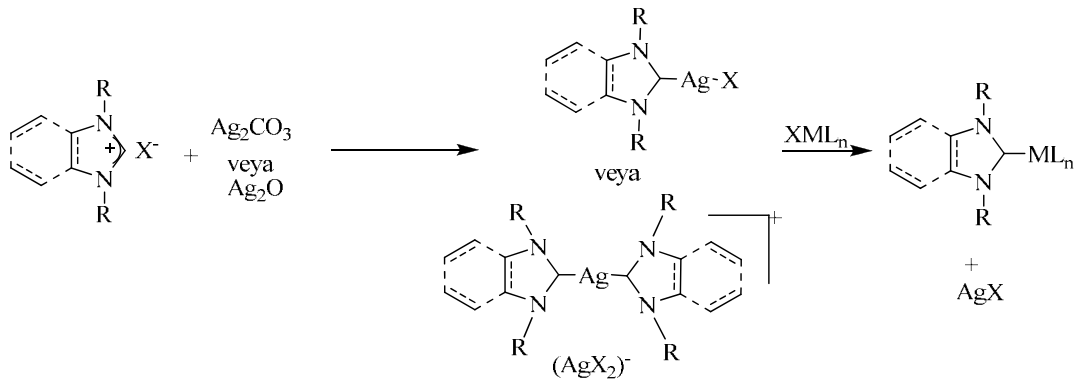
1.2.3. Diazolyum Tuzlarının Deprotanasyonu

İmidazolyum öncüllerinin geçiş metaller ile reaksiyonu serbest karbeni oluşturmadan geçiş metal NHC komplekslerini sentezlemede etkin bir yoldur.

İmidazolyum tuzları, $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ gibi elektronca zengin d^{10} kompleksleri ile oksidatif katılım vermektedir (1.7)[23].



Azolyum tuzlarının Ag_2O veya Ag_2CO_3 ile etkileştirilmesiyle Ag(I) katı ve kompleksleri elde edilmektedir (Şema 1.4).



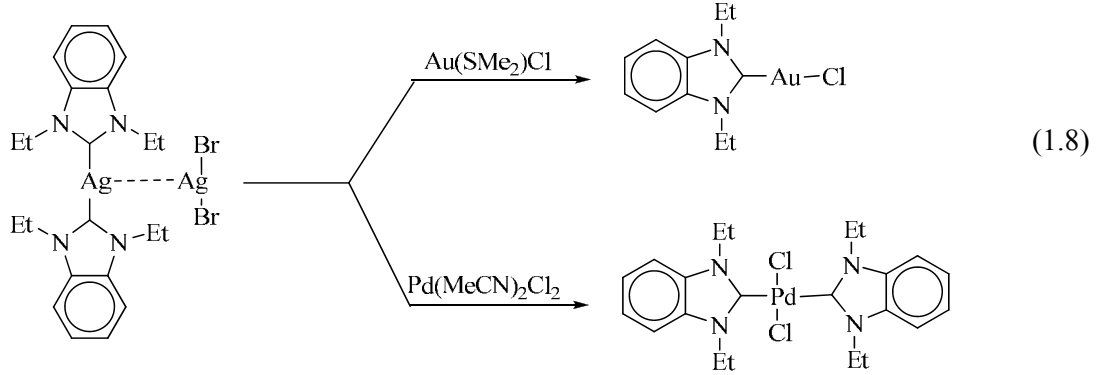
Şema 1.4 Ag-NHC Komplekslerinin Sentezi

B. Çetinkaya, E. Çetinkaya, İ. Özdemir, B. Alıcı ve H. Küçükbay tarafından yürütülmüş lisansüstü çalışmalar kapsamında yukarıda belirtilen sentez yöntemleri kullanılarak pek çok imidazol, pirimidin, perimidin ve benzimidazol kompleksleri sentezlenmiştir [24-45].

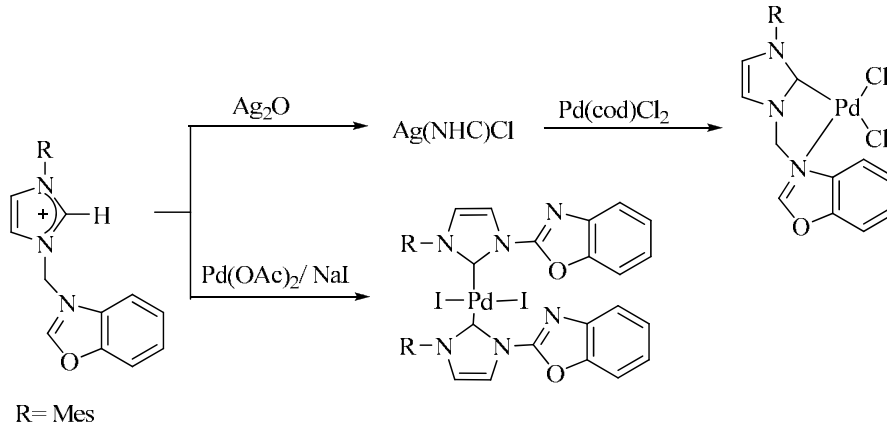
1.2.4. Transmetalasyon

Son yıllarda metal-NHC kimyasında, Ag(I) -NHC kompleksleri diğer önemli metal-NHC'lerin gelişiminde NHC-transfer ajanı olarak rol alması nedeniyle yoğun ilgi görmektedir. Metal-NHC'lerin diğer sentez yöntemlerindense bu yöntemin kullanılması hem pratik hem de kolay bir yol olarak görülmektedir. Au(I) , Pd(II) , Cu(I) , Cu(II) , Ni(II) , Pt(II) , Ir(I) , Ir(III) , Rh(I) , Rh(III) , Ru(II) , Ru(III) ve Ru(IV) gibi bir çok metali içeren NHC ligandı Ag(I) -NHC'lerden transfer yöntemiyle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.

1998’de Lin ve arkadaşları Ag(I)-NHC’den Au(I) ve Pd(II)-NHC’lerin ilk başarılı transferini gerçekleştirmişlerdir (1.8) [46].

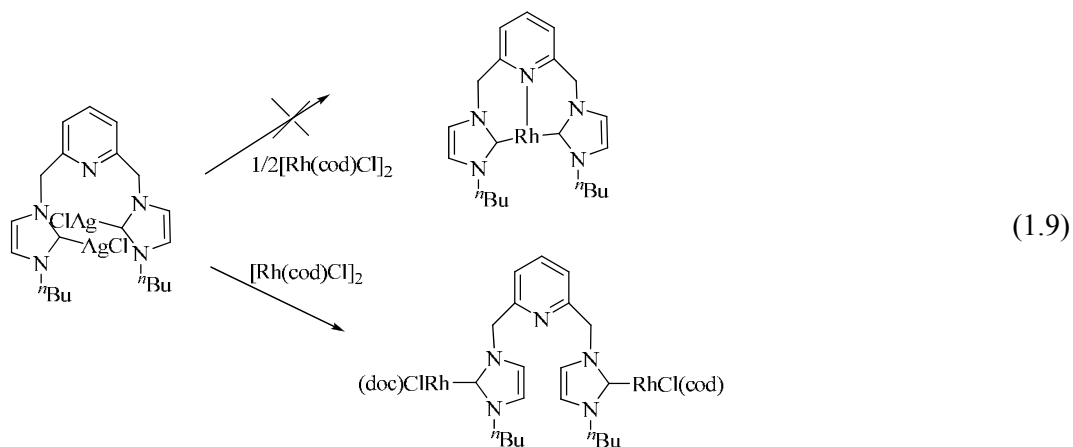


Poyatos bir *N*-oksazol halkası içeren imidazolyum tuzunun transmetalasyonla kelat bir Pd(II)-NHC oluştururken direkt metallasyonla kelat olmayan bir Pd(II)-NHC kompleksi oluşturduğunu göstermiştir (Şema 1.5) [47]. Reaksiyonda kullanılan farklı halojenürler farklı kelat davranışlarına neden olabilir.

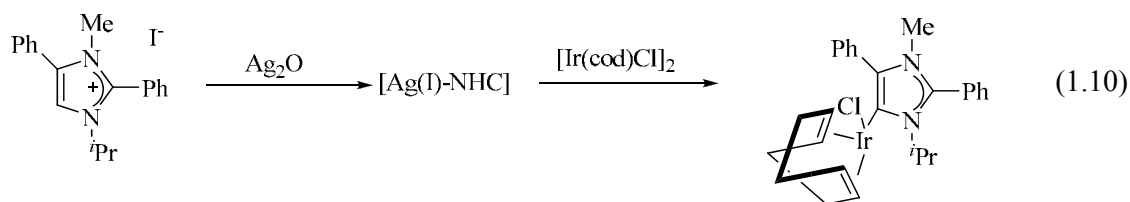


Şema 1.5 Transmetalasyon ve Direkt Metallasyonla Pd(II)-NHC Sentezi

Youngs ve arkadaşları dinükleer Ag(I)-NHC komplekslerinden kelat olmayan dinükleer Rh(I)-NHC kompleksleri elde etmişlerdir (1.9) [48].



Crabtree ve Laselatta abnormal Ag(I)-NHC yoluyla Ir(I)-NHC kompleksleri sentezlemişlerdir (1.10)[49].



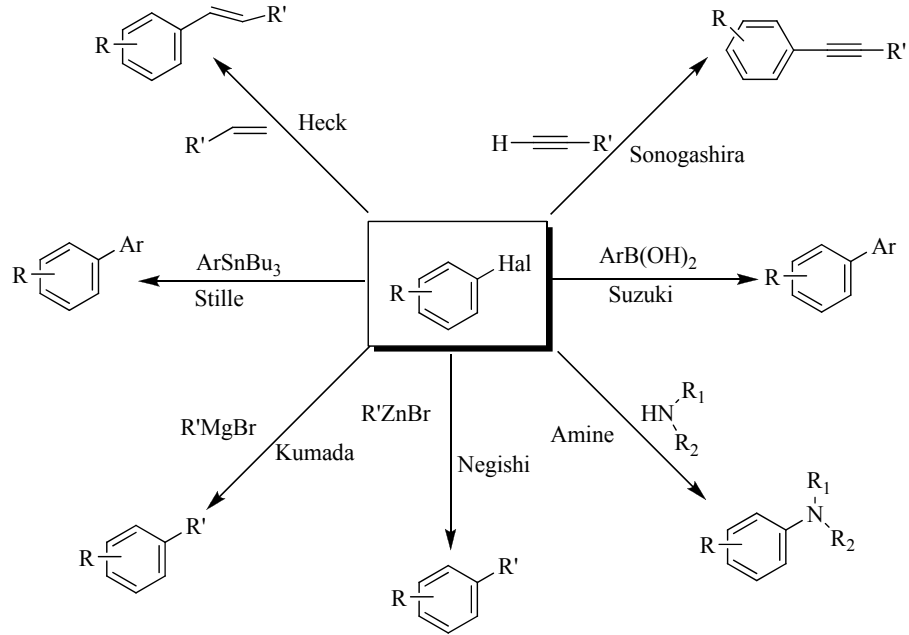
1.3. NHC'lerin Uygulama Alanları

Son yıllarda *N*-heterosiklik karbenler ve bunlardan sentezlenen geçiş metal kompleksleri organometalik kimyada çok geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu bileşikler güçlü σ -donör zayıf π -akseptör özelliklerinden dolayı analogları olan fosfin ligantlarından daha iyi aktivite göstermektedir. Ayrıca metallerle oluşturdukları bağlar fosfinlerinkinden daha kuvvetlidir. M-NHC bağı yüksek sıcaklıkta bile bozunmadığı için katalitik reaksiyonlarda oldukça aktiftir. Bu tür bileşikler C-C eşleşme reaksiyonları, hidroformilasyon, olefin metatezi, C-H aktivasyonu ve polimerizasyon reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra M-NHC kompleksleri tıp alanında da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra eklem iltihabı ve kansere karşı aktif olduğu görülmüştür.

1.3.1. C-C Bağ Oluşum Reaksiyonları

İlaç, materyal ve optik cihazlar gibi birçok ticari ürün aromatik C-C ve C-N bağlarına sahiptir ve bu nedenle bu bağların oluşum reaksiyonları organik kimyada oldukça önemlidir. Suzuki-Miyaura, Kumada-Corriu, Stille, Sonogashira-Hagihara,

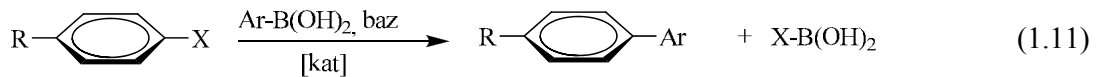
Mizoroki-Heck, Negishi ve Hiyama eşleşme reaksiyonları C-C bağ oluşturma reaksiyonlarıdır (Şema 1.6).



Şema 1.6 C-C Bağ Oluşturma Reaksiyonları

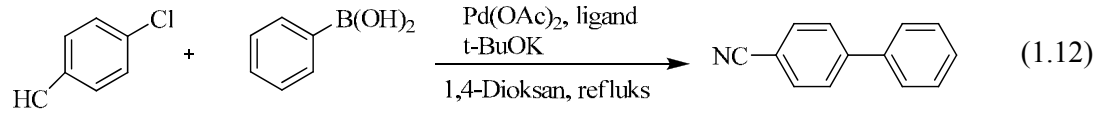
1.3.1.1. Suzuki-Miyaura Eşleşmesi

Organoboran türevlerinin çapraz eşleşmesi (Suzuki Miyaura reaksiyonu) (1.11), çapraz eşleşme reaksiyonlarında en fazla çalışılan türdür [50]. Ticari olarak rahat bulunması, havada kararlı olması, nemi tolere edebilme özelliklerinden dolayı boronik asit türevleri en fazla kullanılan bileşiklerdir. Ayrıca oluşan ürünlerin toksik olmamasının yanında reaksiyonun su ve alkol de dahil çok geniş bir çözgen yelpazesinde gerçekleşmesi önemlidir.

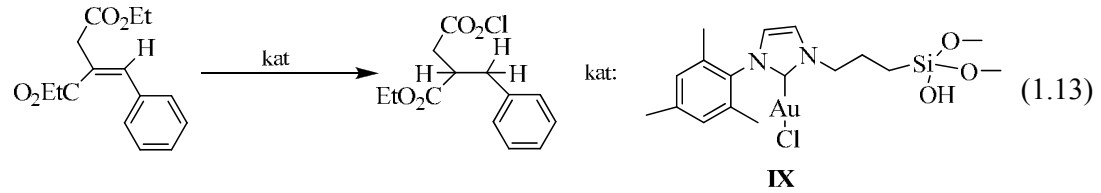


Pd katalizli Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları uygun ve toksit olmayan organoborlar kullanıldığından ve geniş fonksiyonel grup avantajı sağladığından dolayı biaryl bileşiklerinin hazırlanması için en etkili metodlardan biridir.

Cho ve arkadaşları PN₂ ligandı ile paladyum katalizörlüğünde sübstitüveli bifenilleri sentezlemişlerdir (1.12) [51].



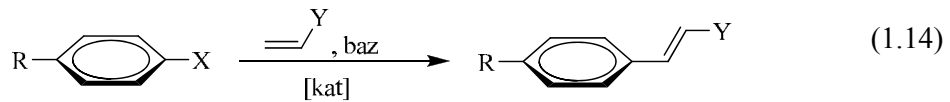
Gama ve arkadaşları üzerinde polimerleşebilecek grup taşıyan Au(I)-NHC komplekslerini sentezlemiş ve daha sonra bu kompleksi heterojenleştirmiştir. Heterojen Au(I)-NHC kompleksi hidrojenasyon ve Suzuki eşleşme tepkimesinde katalizör olarak kullanılmıştır (1.13) [52].



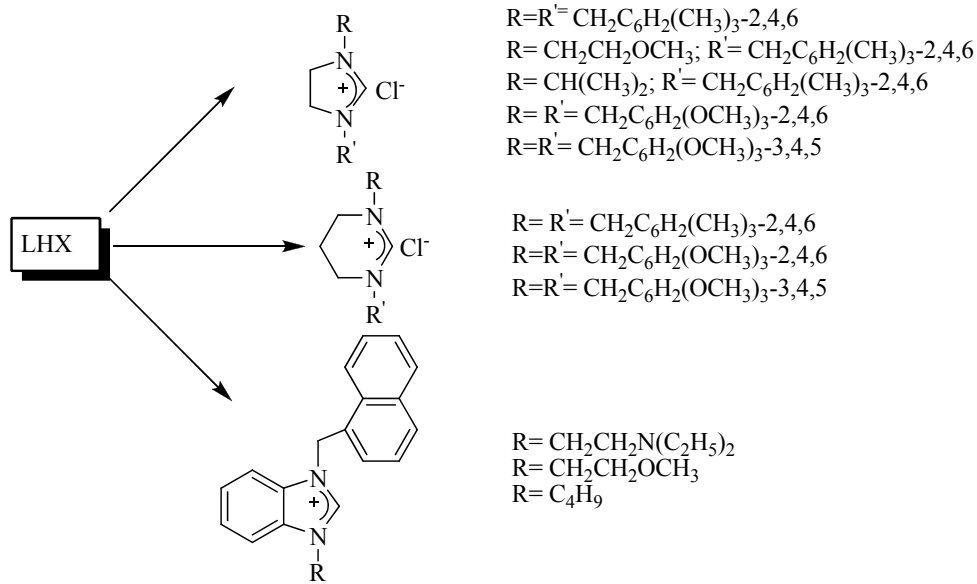
Katalizör tepkimede 4 kez kullanılmış ve aktif olduğu görülmüştür.

1.3.1.2 Mizoroki-Heck Reaksiyonu

Heck tepkimesi doymamış bir halojenür veya trifilatlarla bir alkenin baz varlığında palladyum katalizörlüğünde sübstitüye alkenleri oluşturma reaksiyonudur (Şema 1.14).



Özdemir ve grubu ılımlı koşullarda çeşitli azolyum tuzlarının Heck eşleşmesindeki katalitik aktivitelerini incelemiştir [53]. Kullanılan karben öncülleri Şema 1.7’de gösterilmiştir.



Şema 1.7 Özdemir ve Grubu Tarafından Heck Tepkimesinde Kullanılan Karben Öncülleri

1.3.1.3. Stille Reaksiyonu

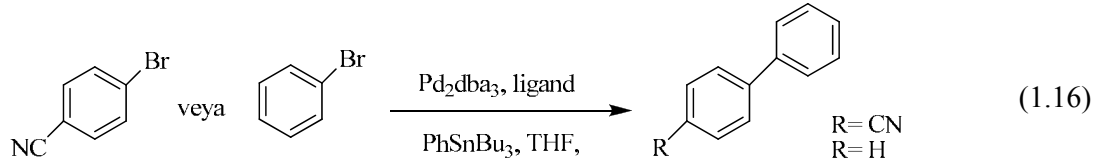
Stille reaksiyonu bir organokalay bileşiği ile sp^3 hibriti yapmış organik bir halojenürün palladyum katalizörlüğünde eşleşme reaksiyonudur (1.15).



Burada $\text{X}=\text{Cl}$, Br , I gibi tipik bir halojenür olabileceği gibi trifilat gibi bir psedohalojenür de olabilir.

Stille reaksiyonu 1977'de John Kenneth Stille ve David Milstein tarafından bulunmuştur. Bu reaksiyon endüstriyel ve farmasötik açıdan önemlidir. Reaksiyon genellikle inert atmosferde ve kurutulmuş çözenlerle yapılır. Çünkü havanın oksijeni palladyum katalizörünün oksidasyonuna neden olur ki bu da ürün veriminin düşmesine neden olur.

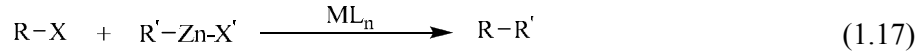
Williams ve Pretorius fosfin-N ligandlarıyla brombenzen veya brombenzonitrilin $\text{Pd}(0)$ varlığındaki reaksiyonundan yüksek verimde ürünler elde etmişlerdir (1.16) [54].



1.3.1.4. Negishi Reaksiyonu

Organo çinko, organo alüminyum ya da organozirkonyum türevlerinin eşleşmeleri (Negishi reaksiyonu) çok yönlü reaksiyonlardır [55]. Bunların reaktiviteleri analogları olan organomagnezyum bileşikleri kadar yüksektir. Çünkü gruplar oldukça geniş fonksiyonel grupları tolere edebilmektedir. Bu yüzden, Negishi reaksiyonu komplekslerin ve hassas substratların hazırlanmasında en iyi yoldur.

Negishi eşleşmesi ilk defa 1977 yılında kullanılmış ve yüksek verimle simetrik olmayan biarillerin sentezi gerçekleştirilmiştir (1.17).



X= Cl, Br, I, OTf,

R= alkenil, aril, alil, alkinil, propargil

X'= Cl, Br, I

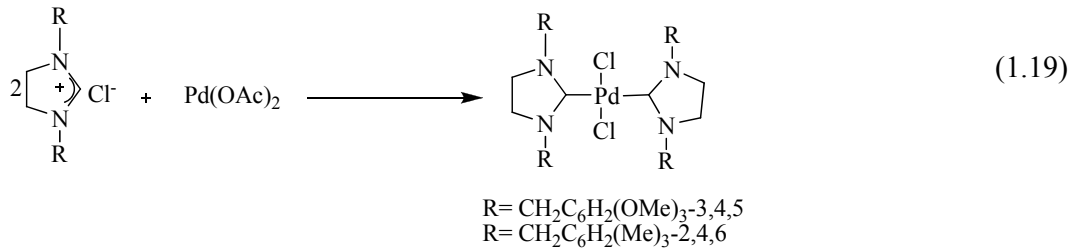
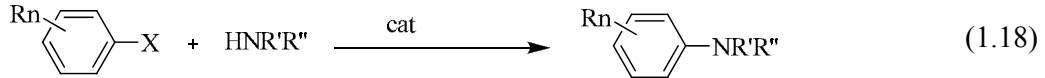
R'= alkenil, aril, alil,alkil

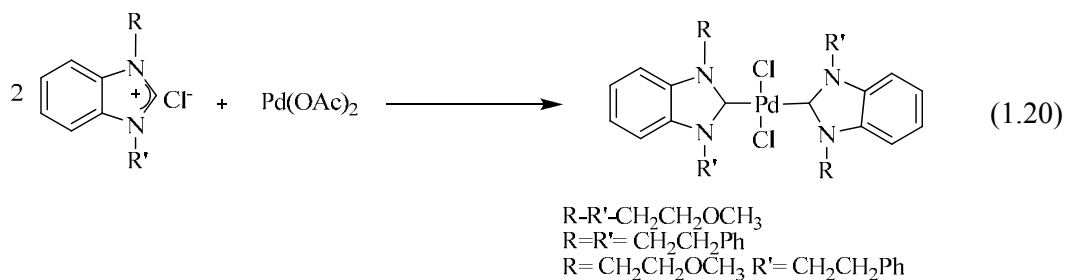
M= Ni veya Pd

L= Trifenilfosfin, dppe, BINAP

1.3.1.5. Aminasyon (C-N Bağ Oluşumu)

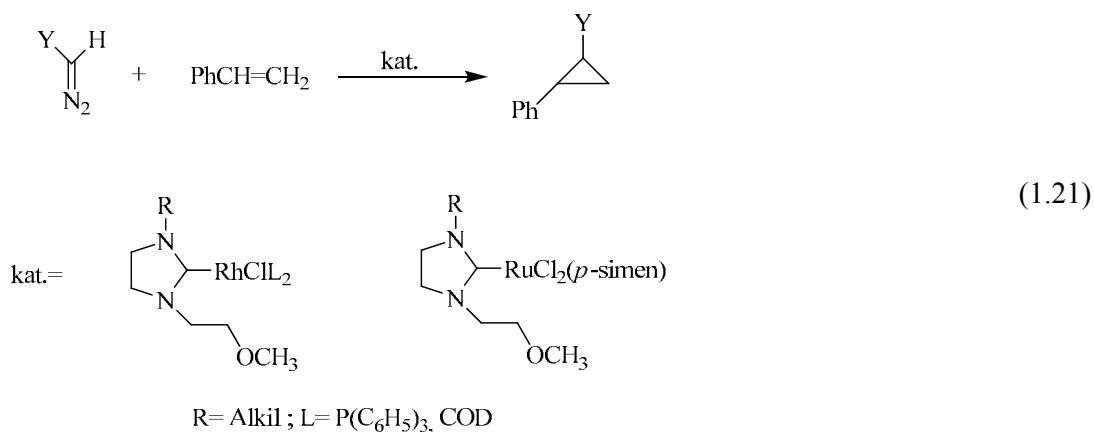
2004 yılında Çetinkaya ve çalışma arkadaşları imidazol ve benzimidazol tuzlarından sentezlenen Pd komplekslerini aminasyonda katalizör olarak kullanmış ve yüksek oranda verim elde etmişlerdir (1.18-1.20)[56].





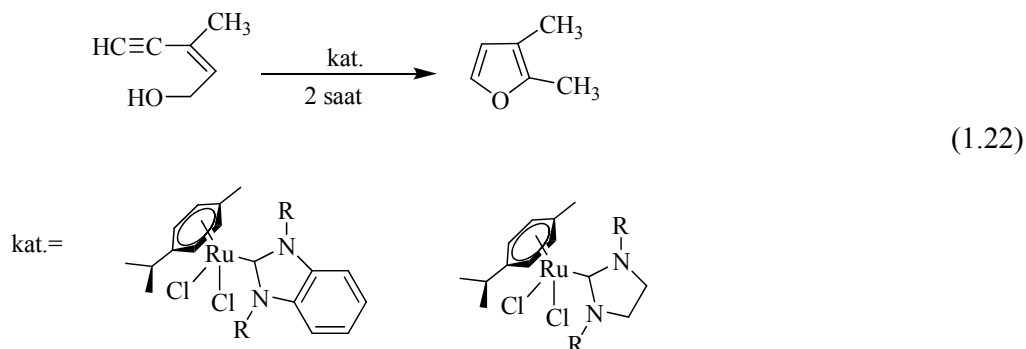
1.3.2. Olefin Siklopropanasyonu

Çetinkaya ve arkadaşları azot üzerinde metoksietil grubu içeren *N*-heterosiklik karbenlerin Rh(I) ve Ru(II) komplekslerini, diazoalkanlarla olefinlerin siklopropanasyonunda katalizör olarak kullandıklarında yüksek verimli siklopropanasyon ürünü elde etmişlerdir (1.21) [57].



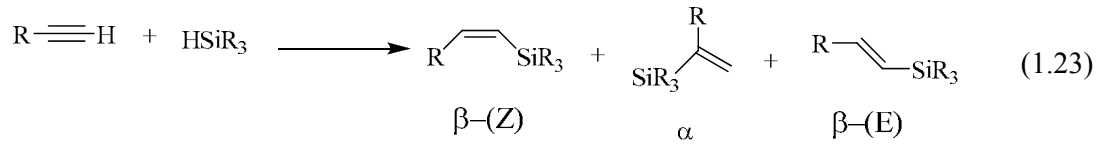
1.3.3. Furan Sentezi

Çetinkaya ve arkadaşları imidazolidin-2-iliden ve benzimidazolin-2-iliden rutenyum kompleksleri ile NHC'lere yeni bir katalitik uygulama kazandırarak, (Z)-3-metil-pent-en-4-in-1-ol'ü 3,3-dimetilfurana dönüştürmüşlerdir (1.22) [58].

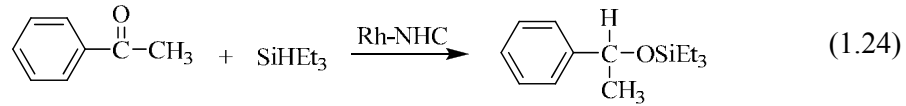


1.3.4. Hidrosilasyon

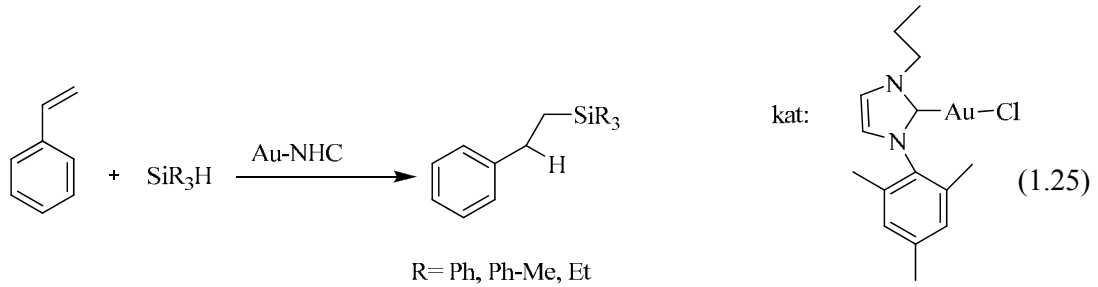
Hidrosilasyon reaksiyonları dendrimer, organik kimya, polimer kimyasında ve ketonların sekonder alkollere indirgenmesinde de kullanılmaktadır. Hem Z hem de E alkenilsilanların sentezi için yeni katalizörlerin hazırlanması hidrosilasyon reaksiyonları açısından önemlidir (1.23).



Çetinkaya ve grubu tarafından çeşitli kiral Rh kompleksleri hazırlanmış ve bu komplekslerin trietilsilanın ketonlara katılım reaksiyonlarındaki aktiviteleri incelenmiştir (1.24) [59].

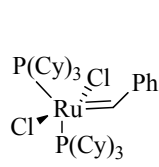


Altın NHC kompleksleri stirenin hidrosilasyonunda katalizör olarak kullanılmıştır. Altın-NHC katalizörü ile PhSiH_2 kullanıldığında 2 saatte %100 dönüşüm elde edilmiştir. PhMe_2SiH ve Et_3SiH 'da dönüşüm azdır (1.25) [60]

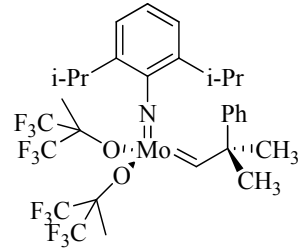


1.3.5. Olefin Metatezi

Olefin metatezi; olefinik (alken) bağların yer değiştirme tepkimesidir. Bu tepkimenin keşfi, ilaç ve polimer gibi ürünlerin hazırlanmasında geniş bir uygulama alanı olmuştur. Yves Chauvin, Robert H. Grubbs (IX) ve Richard R. Schrock (X) sentezledikleri katalizörleri metatezde kullanarak bu alanda başarılarından ötürü 2005 yılı Nobel kimya ödülünü almaya hak kazanmışlardır [61].

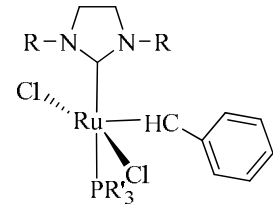
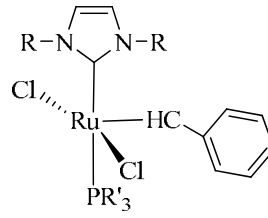
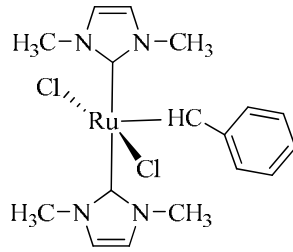


IX



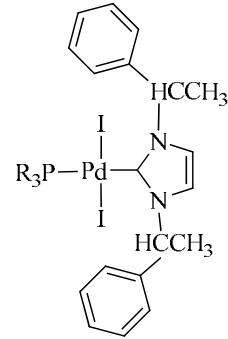
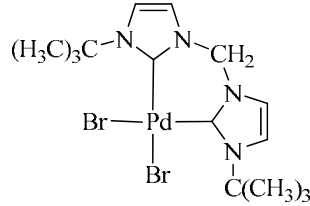
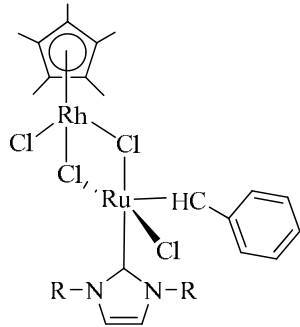
X

Olefin metatezinde kullanılan bazı Ru ve Pd kompleksleri aşağıda verilmiştir (Şekil 1.4) [62].



R= alkil, aril

R'= CH₃, sikloheksil



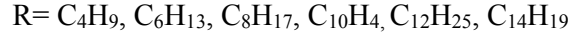
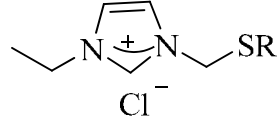
Şekil 1.4 Olefin metatezinde kullanılan bazı Ru ve Pd kompleksleri

1.4. NHC'LERİN TIBBİ UYGULAMALARI

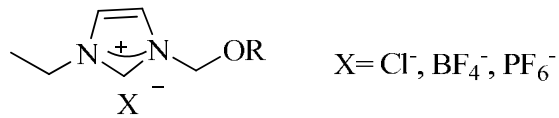
1.4.1. Azolyum Tuzlarının Antimikrobiyal Özellikleri

NHC-metal komplekslerini metalofarmasötikler olarak değerlendirmeden önce imidazolyum tuzu öncüllerini tıbbi uygulamalarını gözden geçirmek gerekir. İmidazolyum tuzları metal-NHC komplekslerinin öncülleri olarak sıklıkla kullanılır ve NHC-metal komplekslerinin bozunmasından oluşan yan ürünlerden biridir. N-

sübsititüentli imidazolyum tuzlarının antimikrobiyal ve antifungal özellikleri çok az incelenmiştir. Pernak ve arkadaşları 3-alkiliyometil-1-etilimidazolyum klorürlerin özelliklerini incelemiştir. [63].

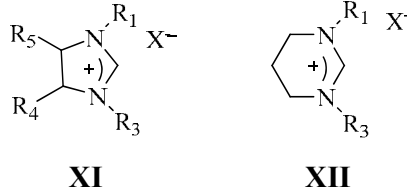


Tuzlar 1-etilimidazol ile uygun klorometilalkilsülfürün susuz benzende 4 saat refluks edilmesiyle sentezlenmiştir. Ürünler sıcak heksanda eksrakte edilerek %90 verimle izole edilmiştir. Antimikrobiyal aktivite, bakteriler bir gece üremeye bırakıldıktan sonra bakterinin üremesini inhibe eden bileşiğin konsantrasyonu minimum inhibisyon miktarı (MIC) olarak belirlenmiştir. Antimikrobiyal aktivite *Staphylococcus Aureus*, *Gaffkya tetragena*, *Sarcina Lutea*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Serratia, Marcescens*, *Rhodothorula Glutinis* ve *Bacillus Subtilis*'e karşı incelenmiştir. Antimikrobiyal aktivite farklı alkil sübsititüentli imidazolyum tuzlarının hidrofobik özellikleri dikkate alınarak karşılaştırılmıştır. En iyi aktivite alkil zinciri uzun olan C₁₄H₁₉ ve C₁₂H₂₅ bileşiklerine gözlenmiştir. C₁₀H₂₁ sübsititüenti için MIC değeri 1.13-11.9 µg/mL, C₁₂H₂₅ bileşiği için ise bu değer 0.69-46 µg/mL olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak alkil zinciri uzun olan bileşikler daha fazla antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Daha sonra Pernak PF₆⁻, BF₄⁻ ve Cl⁻ olmak üzere üç farklı anyon taşıyan 3-alkoksümetil-1-metilimidazolyum tuzlarının bir serisini incelemiştir [64].

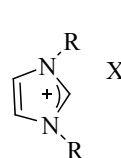


Bütün tuzlar antibakteriyal ve antifungal aktivite göstermesine rağmen, alkil zinciri uzun olan tuzlar diğerlerinden daha fazla aktivite göstermiştir. Buna karşılık anyon değişikliği tuzların antimikrobiyal aktivitesini değiştirmemiştir. Benzer çalışma Çetinkaya ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [65]. Pirimidinyum tuzlarında halka büyüklüğünün, 1,3-imidazolyum tuzlarında ise iskelette bulunan sübsititüentlerin, anyonların ve lipofilik sübsititüentlerin antimikrobiyal aktiviteye etkisini araştırmışlardır. Tuzlar *E.coli*, *Staph. Epidermis*, *Staph. Aureus*, *Enterococcus Faecalis*,

Enterobacter Cloacae, *P. Aeruginosa* ve *C. Albicans* bakteri organizmalarına karşı test edilmiştir. Bulunan sonuçları bakteri enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan β -lactam ve ampicillin antibiyotikleri ile karşılaştırmışlardır. Bileşikler arasından en iyi aktivite gösteren **XI** bileşiklerinin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite arttırdığı gözlenmiştir. X^- , PF_6^- ya da BF_4^- ile değiştirildiğinde aynı türevlerin tamamıyla antimikrobiyal aktiviteyi kaybettiği gözlenmiştir.



İmidazolyum tuzları pirimidinyum tuzlarından (**XII**) daha fazla antimikrobiyal etki göstermiştir. Bu komplekslerin aktivite mekanizması bilinmemektedir fakat lipofilik yan zincirlerin molekül içi etkileşime engel olması sonucu bakteri hücrelerinin hücre membranlarından ayrılmasına sebep olduğu söylenmiştir. Son yıllarda Huen Lee ve arkadaşları kuaterner imidazolyum tuzlarının (**XIIIa-f**) bir serisini sentezlemiş ve bu tuzların antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir [74]. Bileşiklerin antimikrobiyal etkileri *Bac.Subtillis*, *Staph. Aureus*, *E. Coli* ve *Salmonella Typhimurium* bakteri suşlarına karşı ve *C.albicans* mantar suşlarına karşı test edilmiştir. En iyi aktivite gösteren bileşikler karbon zinciri uzun olan **XIIIc-f** bileşikleridir.

	R	X ⁻
 XIII	XIIIa C ₈ H ₁₇	Br ⁻
	XIIIb C ₁₀ H ₂₁	Cl ⁻
	XIIIc C ₁₂ H ₂₅	Br ⁻
	XIIId C ₁₄ H ₂₉	Cl ⁻
	XIIIe C ₁₄ H ₂₉	Br ⁻
	XIIIf C ₁₆ H ₃₃	Br ⁻

1.4.2. Gümüş Kompleksleri ve Özellikleri

1.4.2.1. Gümüş Komplekslerinin Tıbbi Kullanımları

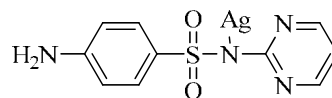
17 ve 18. yüzyıldan beri, gümüş, özellikle gümüş nitrat etkili bir antimikrobiyal ajan olarak bilinir. 19. yüzyılın sonlarında kronik deri cilt ülserlerinin, açık yaraların tedavisinde gümüş nitrattan yararlanılmıştır. Gümüşün bir çok bakteriye karşı etkili

olmasının anlaşılmasından sonra 1880 yılında Alman C.F.Crede yeni doğanlarda ophthalmia neonatorumu engellenmek için profilaktik %2'lik gümüş nitrat göz solüsyonunu geliştirmiştir. 1968 yılında Fox tarafında gümüş sulfadiazin geliştirilmiş ve bu yanık tedavilerinde en çok kullanılan ve en etkili olan maddelerden biri olmuştur [67].

Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı gümüşün sitotoksik etkisi uzun zamandır bilinmesine rağmen aktivitenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Gümüş insanlar için toksit olmamasına rağmen, gümüşe uzun süre maruz kalan insanlarda göz, deri yada her ikisindeki pigmentlere zarar verebilir. Bu karakteristik mavi-siyah yara gümüş sülfür vermek için yaralardaki proteinler ve membran ile gümüş iyonlarının etkileşimi ile oluşur [68]. Argyria, yaralardaki gümüş bileşiklerinin uygulamasından sonra ya da gümüşün ağızdan alınmasıyla, kana direk olarak enjekte edilmesiyle, direk içe çekilmesiyle yada mukozal yüzey uygulamalarıyla meydana gelir. Bu durumdan sonra gümüş absorplanır ve vücudun farklı yerlerine yani gözde, iç organlarda, el, ayak yüz, tırnak gibi güneşe maruz kalan yerlerine taşınır. Gümüşün birikmesi vücuttaki iç organlarda ve farklı dokularda gösterilmesine rağmen, gümüşün toksit etkisi sadece birkaç durumda gözlenmiştir. Sonuçta, gümüşün diğer metallerle karşılaştırıldığında en az toksit metallerden biri olduğu görülmektedir.

1.4.2.2. Gümüş-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Özellikleri

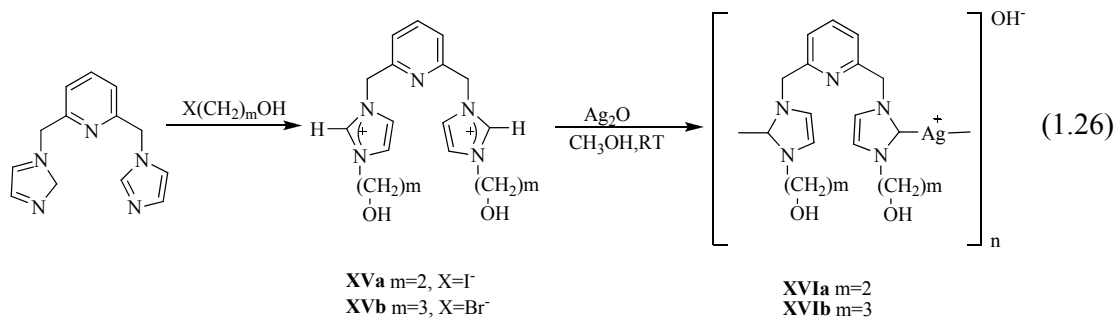
Antimikrobiyal olarak gümüşün kullanımı eski zamanlara dayanmaktadır. İlk medeniyetler içme sularının depolanmasında ve saflaştırılmasında gümüş metalini kullanmışlardır. Gümüş nitratın antimikrobiyal özelliği 1800'li yıllardan daha önce bilinmekteydi ve 200 yıldan daha fazla süredirde yaraların tedavisinde antiseptik olarak kullanılmaktadır. Crede 1881 yılında yeni doğmuşlarda göz enfeksiyonunu önlemek için %1'lik gümüş nitrat çözeltisini kullanmaya başlamıştır ve bu yöntem hala kullanılmaktadır [69]. Gümüş bileşiklerinin penisilin ve diğer yeni antibiyotiklerin keşfedilmesiyle kullanımı azalmıştır. Moyer tarafından yanık yaraların tedavisi için %5'lik gümüş nitrat çözeltisinin kullanımı tekrardan gümüş bileşiklerinin kullanımını arttırmıştır [70]. Fakat gümüş antibiyotiklerinin tekrar kullanılması Fox tarafından gümüş sülfadiazinlerin keşfedilmesi ile başlamıştır [71]. Gümüş sülfadiazin (**XIV**) yanık yaralarının tedavisinde kullanılmıştır



XIV

Gümüş sülfadiazin suda çözünebilir bir komplekstir ve katı halde polimeriktir. Gümüş sülfadiazin gram negatif ve gram pozitif bakterine karşı etkilidir ve %1 Silvadene kremi olarak satılmaya başlamıştır. Gümüş; gümüş metali olarak, organik ve inorganik bileşik formlarında yaraların pansumanında da kullanılmıştır

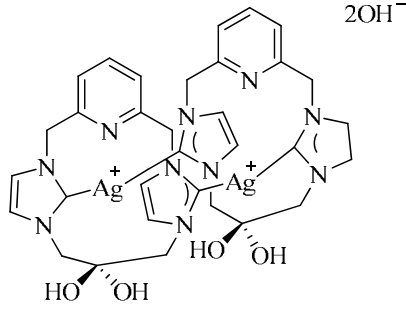
İlk Ag(I)-NHC kompleksinin *E.Coli*, *Staph. Aureus* ve *P. Aeruginosa* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktivitesi Youngs tarafından 2004 yılında yayınlanmıştır [72]. Pincer ligantlar (**XVa** ve **XVb**) 3-bromopropanol yada 2-iyodoetanol ile 2,6-bis(imidazolmetil)piridin'in reaksiyonu ile hazırlanmıştır. **XVIa** ve **XVIb** gümüş kompleksleri su yada sulu metanolda Ag₂O ile **XVa** ve **XVb**'nin reaksiyonu ile elde edilmiştir (1.26).



XVIa ve **XVIb** komplekslerinin minimum inhibitör konsantrasyonu *E.coli*, *Staph. Aureus* ve *P. Aeruginosa* suşlarına karşı etkisine bakılmıştır. AgNO₃ referans olarak kullanılmıştır.

Gümüş kompleksleri Luria broth(LB) kültüründe çözülmüştür. LB Broth içinde çözülmüş gümüş komplekslerinin seri dilüsyonu hazırlanmıştır ve büyüyen organizmaların 20 µL miktarı rutin olarak eklenmiştir. Sonuçlara bakıldığında, AgNO₃ ile karşılaştırıldığında **XVIa** ve **XVIb** komplekslerinin en iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.

NHC siklopan *gem*-diol tuzu 1,3-dikloroaseton[2,6-bis(imidazolmetil)piridin]'in reaksiyonu ile hazırlanmıştır [73]. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün asit katalizli *via* ile gerçekleşmiştir. Bu ürünün Ag₂O ile reaksiyonu sonucunda gümüş kompleksi (**XVII**) oluşmuştur.

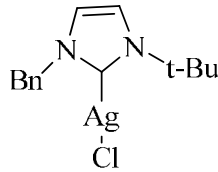


XVII

Kompleks **XVII** tıbbi türde bir polimere (tecophilic) yerleştirilmiştir. Tecophilic su içerisinde kendi ağırlığının %150'sinin üzerinde bir absorblama yeteneğine sahiptir. Bu gümüş kompleksi yara olan yerlere sürmek için hidrofilik polimerler kaplanmış, su içerisinde polimer matrisinden gümüş iyonlarının serbest kalmasını sağlamıştır. Techophilic yara yerlerine nem sağlayarak bakım yapmıştır, bunun sonucunda yaranın iyileşmesi hızlanmıştır. Bunların yanı sıra bu polimer hidrofilik yeteneğene sahiptir.

Gümüş kompleksi ile kaplanmış polimerin antimikrobiyal aktivitesi *E.Coli*, *Staph. Aureus* ve *P. Aeruginosa* bakterilerine karşı incelenmiştir. Gümüş ile kapsüllenmiş polimerin antimikrobiyal aktivitesinin, gümüş ile kapsüllenmemiş kompleksin aktivitesinden daha iyi olduğu gözlenmiştir.

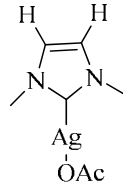
Youngs ve arkadaşları tıpta Ag(I)-NHC'lerin kullanılmasına öncülük etmişlerdir. Ag(I)-NHC'ler çözelti içinde serbest Ag iyonlarının hareketini yavaşlatır. Suda çözünebilen NHC kompleksleri çözelti içinde serbest iyonları hareketini yavaşlattığı için bakteriyel aktivite gösterirler. Kafein türevli Ag(I)-NHC kompleksleri antimikrobiyal aktivite göstermiştir. *Bacillus Subtilis* ve *Escherichia Coli* bakterilerine karşı **XVIII** kompleksinin antimikrobiyal aktivitesi farklı zamanlarda bakteriler büyütülerek ölçülmüştür.



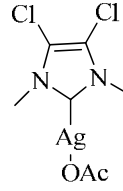
XVIII

Gram pozitif *Bacillus Subtilis* bakterisinin üremesini **XVIII** kompleksi inhibe etmiştir fakat Gram negatif *Escherichia coli* bakterisine karşı antimikrobiyal aktivite göstermemiştir. **XVI** kompleksinin rahim kanserini inhibe etmek için herhangi bir aktivite gösterdiği gözlenmemiştir. Suda çözünen **XIX-XX** kompleksinin kararlılığı ve

bu kompleksin kronik akciğer enfeksiyonu ve safra kesesi dokuları ile ilgili bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

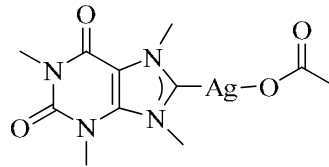


XIX



XX

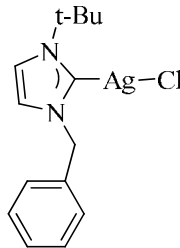
Ksantinler, siklik adenozin monofosfat fosfodiesterazların (cAMP) inhibe etmesi sonucu düz kasların dinlenme süresini artırır, merkezi sinir sistemini uyarır ve diüretik olarak tıpta kullanılır. Metilenmiş kafein türevleri DMF içerisinde metil iyot ürününün aşırısı ile reaksiyonu sonucu oluşmuştur. Oluşan bu imidazolyum tuzu suda çözünebilir ve havaya karşı hassas değildir. Bu tuzun metanol içerisinde AgOAc ile reaksiyona girmesiyle gümüş kompleksi (**XXI**) oluşmuştur.



XXI

Bu gümüş kompleksinin antimikrobiyal aktivitesi incelenmiş ve sonuçta *E.Coli* bakterisine ve mantarlara karşı aktif olduğu görülmüştür.

Grosh ve arkadaşları (NHC)AgCl (**XXII**) komplekslerinin sentezlemiş ve bu komplekslerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Kompleks **XXII** 1-benzil-3-*t*-bütilimidazolyum klorür tuzunun diklormetan içinde Ag₂O ile tepkimesi sonucunda sentezlenmiştir. Kompleks **XXII**'in antimikrobiyal aktivitesi farklı dilüsyonlar kullanılarak *Bac.Subtilis* ve *E.Coli* bakterisi üzerinde test edilmiştir .



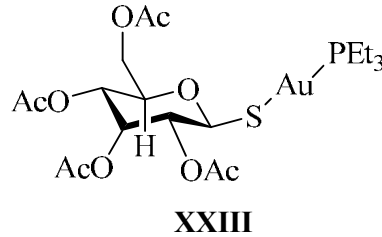
XXII

Gram pozitif *Bac.Subtilisin* çoğalmasını inhibe etmiş fakat Gram negatif *E.Coli* bakterisinin üremesine etki göstermemiştir.

1.4.3. Altın Kompleksleri ve Özellikleri

1.4.3.1. Altın Komplekslerinin Tıbbi Kullanımı

1890’da Robert Koch tarafından altın siyanürün, $K[Au(CN)_2]$, bakteriler üzerindeki özelliklerinin keşfi modern tıpta tubercle bacillus tipi bakterilere karşı bu bileşiklerin kullanımını başlatmıştır. 1920’lere kadar tüberküloza karşı bir tedavi metodu olarak çeşitli altın tuzlarının kullanımı yaygındı. İltahaplı romatizmaya tüberkülozun değişik bir türünün yol açtığına inanılıyordu ve bu hastalığın tedavisi için altın (I) tuzları kullanılıyordu. 1930’ların başlarına kadar altın terapisinin (krisoterapi), etkisiz olduğu düşünüldüğünden tüberküloz için bir tedavi metodu olarak fazla kullanılmamıştır; fakat halen iltihaplı romatizma için en etkili ve uygulanabilir tedavi metodu olarak sayılmaktadır. Bu alanda; 1980’lerin başlarında sentezlenen ve kireçlenmeyi önleyici olarak kullanılan altın bileşiği, auranofin (**XXIII**) , hariç önemli bir tedavi yöntemi yer almamıştır.



Altın bileşiklerinin antiarthritic uygulamalarına ek olarak göz doktorları metalik altını, göz kapağını tamamen kapatamama olarak bilinen ve lagophthalmos olarak adlandırılan bir hastalığın tedavisi için kullanmışlardır. Bu, göz kapağını tamamen kapatmaya yardımcı olmak amacıyla cerrahi olarak göz kapağının üstüne metalik altın yerleştirilmesiyle yapılmıştır..

Altın bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitesi, Robert Koch tarafından, *Tubercle Bacillus*’a karşı aktif olduklarının kanıtlanması ışığında araştırılmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; MRSA, methicillin-duyarlı *Staph. Aureus*, *Ec. Faecalis*, *Coagulase-negatif Staphylococci* ve *Streptococci* içeren belirli sayıda Gram-pozitif bakterisi üzerindeki altın(I) tiyosiyanat kompleksinin, $Au(SCN)(PMe)_3$, etkisine bakılmıştır [74].

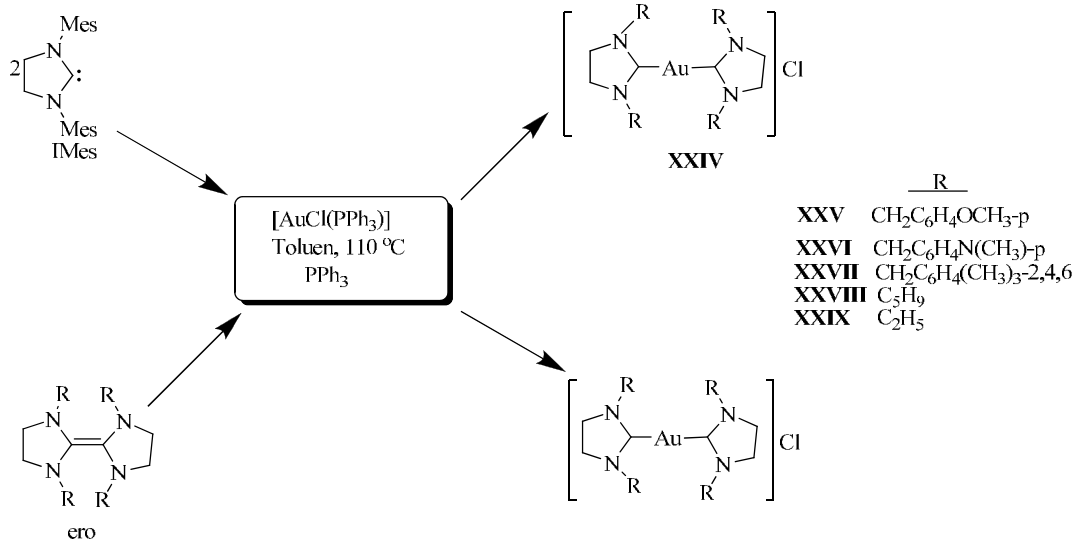
Her iki kompleks Gram-pozitif ve E. Coli bakterilerine karşı yeteri kadar aktif olmalarına rağmen suda daha fazla çözünebilen $\text{Au}(\text{OAc})_2(\text{sulu})$ kompleksinin, *Ec. Faecalis* ve *Staph. Aureus* bakterilerine karşı güçlü bir seçicilik göstermiştir .

Diğer önemli ve güncel bir çalışma alanı kanser tedavisinde altının kullanımını içerir. Auranofinin, HeLa hücrelerine (rahim kanser) karşı antitümör aktiviteyi kısıtlayıcı bir rolünün olduğu bulunmuştur. Bis(difenilfosfino)etan (dppe) ligandının kendisi antitümör aktivite göstermiştir. Bununla birlikte dppe'nin antitümör aktivitesini karşılaştırmak için geniş kapsamlı çalışmalar yapılmıştır ve yalnızca $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ ve diğer $\text{Au}(\text{I})$, $\text{Ag}(\text{I})$, $\text{Cu}(\text{I})$ fenil-sübstitüye difosfin komplekslerinin antitümör aktivitesinin karşılaştırılabilir olduğu, fakat metal komplekslerinin 20 kat daha güçlü olduğu görülmüştür [75]. $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ altın kompleksi, iyi bir antitümör aktiviteye sahip olmasına rağmen, yan etkilerinden dolayı klinik deneyler için asla kullanılmamıştır.

Altın, yaklaşık 80 yıldır klinik çalışmalarda kullanılmasına rağmen altının sitotoksit mekanizmaları tamamiyle anlaşılamamıştır. Altın kompleksleri, farklı geometrileri nedeniyle farklı şekillerde etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Örneğin; kireçlenmeyi önleyici özelliği olan monomerik lineer kompleks auranofin, hem ligantlarının değiştiği hem de farklı metabolitlerin olduğu ligant değişim reaksiyonlarını gerçekleştirme yeteneğine sahiptir. Antitümör aktiviteye sahip olan auranofinin, aynı zamanda antimitokondrial bir mekanizma ile tümör hücrelerinin büyümesini engellediği de bulunmuştur.

1.4.3.2. Altın-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Aktivitesi

Çetinkaya ve arkadaşları ilk olarak altı Au-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir [76]. 1,3-dimezitolimidazolidin-2-iliden yada uygun bis(1,3-dialkilimidazolidin-2-iliden) ve $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ toluende 2 saat reflux altında ısıtılmıştır. Daha sonra çözelti oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutulup hekzan eklenerek beyaz katı bir madde elde edilmiştir. Bu madde diklormetanda çözülüp eterde kristallendirilmiştir. Oluşan kristaller ayırıp tekrar eterde yıkanmıştır ve vakum altında kurutulmuştur (Şema 1.8).



Şema 1.8 Au-NHC Komplekslerinin Genel Sentezi

Sentezlenen bu altı bileşik seri dilisyon metodu kullanılarak *Candida Albicans*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Enterococcus Faecalis*, *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis* ve *E.Coli* bakterisine karşı antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir. Ampicillin ve flucytosine karşılaştırmak için standart ilaç olarak kullanılmıştır.

Özellikle **XXV-XXVII** bileşiğinin Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Test edilmiş altı bileşik arasından sadece **XXV** bileşiği *C.Albicans* ve mantarlara karşı düşük aktivite göstermiştir. **XXVII** bileşiği bu çalışmada test edilmiş bakterilerin büyümesine karşı en az etki göstermiştir. Antimikrobiyal aktivitenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmadaki sonuçlar yorumlanacak olursa; NHC ligandının azot üzerindeki sübsititüentleri antimikrobiyal aktiviteyi etkilediği gözlenmiştir. En iyi antimikrobiyal aktiviteyi **XXIV**, **XXV** ve **XXVI** bileşikler göstermiştir. Bu fark azot atomları üzerindeki farklı para-sübsititüye benzil gruplarından kaynaklanmaktadır. Bu bileşiklerin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerine karşı farklı aktivite göstermesini bu durum sebep olmaktadır.

1.5. Çalışmanın Amacı

1991 yılında Arduengo'nun ilk serbest karbeni izole etmesi ile karben kimyası gelişmeye başlamıştır. Homojen katalizde uzun süre fosfin ligantları kullanılmıştır. Kolay dissosiyasyon olmaları, havaya ve neme karşı hassas olmaları ve yüksek sıcaklıklarda P-C bağının kopması gibi nedenlerden dolayı fosfin ligantları inert ortamda çalışmayı zorunlu kılmıştır. NHC'lerin benzerleri olan fosfin ligantlarından daha iyi kimyasal davranış sergilemeleri, kolay sentezlenebilir olmaları, metal merkezine güçlü bağlanmalarından dolayı metal merkezinden kolay ayrılmamaları, güçlü σ -donör zayıf π -akseptör karakterine sahip olmaları, yeşil kimyası, toksit olmamaları ve fosfinlere alternatif olarak kullanılmalarından dolayı homojen kataliz kimyasına yenilik getirmiştir. Bu nedenlerden dolayı endüstriyel ve farmasotik kimyada önemli uygulama alanları bulmuştur.

Ag(I) kompleksleri antimikrobiyal özellikleri yoğunlaşırken Au(I) daha çok eklem iltihapları ve antitümör uygulamalarda kullanılır. Altın komplekslerinin medikal uygulamalarda antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi yenidir. Elementel gümüş ve gümüş tuzları antimikrobiyal madde olarak yıllardır ilaç sanayinde kullanılmaktadır. Yanık tedavisindeki uygulamalarda kolaylık, hasta rahatı ve yara yüzeyinde artan konsantrasyonlarda gümüşün bırakılması elde edilmiştir. Bunlar gümüşle emdirilmiş kumaşların geliştirilmesine neden olmuştur. Böylece yeni bir gümüş teknolojisi geliştirilmiş ve enfeksiyona karşı koruyucu bariyerlerle antimikrobiyal etki sağlanmıştır.

Azolyum tuzlarından NHC'lerin sistematik modifikasyonunun kolaylığı, NHC ve fosfin arasındaki benzerlikten dolayı Au(I)-NHC ve Ag(I)-NHC'lerin tıbbi uygulamalarını çekici hale getirmiştir.

Yukarıda açıklanan özelliklerden dolayı bu çalışmada karben öncülleri ve bunların metal kompleksleri sentezlenerek antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Sentezlenen bazı bileşikler havanın nemi ve oksijenine karşı hassas olduklarından dolayı tüm deneyler inert atmosferde gerçekleştirildi. Schelenk tekniği kullanıldı. Tepkimelerde kullanılan cam malzemeler kullanılmadan önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki hava ve nem uzaklaştırılıp argon gazıyla dolduruldu. Çözücüler ve reaktifler, kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemler esas alınarak kurutulup inert ortamda saflaştırıldı.

Tepkimelerde kullanılan reaktiflerin bir kısmı laboratuvarımızda sentezlenirken bir kısmı da ticari olarak satın alındı. Ticari olarak satın alınan reaktifler ve çözücüler: *n*-Bütilklorür, potasyum hidroksit, 4-tertiyerbütülbenzil bromür, 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür, 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, saf altın, trifenilfosfin, *o*-fenilendiamin, formik asit, etanol, diklorometan, tetrahidrofur, hekzan, dietil eter, RPMI 1640 Broth besiyeri, Muller Hilton Broth Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

NMR spektrumları Bruker Ultra Shield 300 MHz NMR' sinde İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma laboratuvarında alındı. FT-IR spektrumları KBr ile hazırlanarak Pye Unicam spektrometresinde 400-4000 cm⁻¹ aralığında alındı. Erime noktaları elektrotermal erime noktası tayin cihazıyla belirlendi. Sterilizasyon Hiyama 50 marka otoklavda yapıldı.

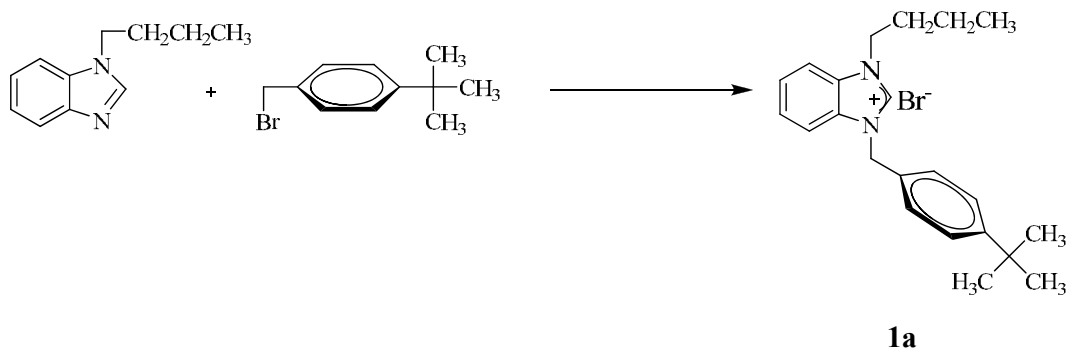
2.1. *n*-Bütil Sübsititüye Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi

2.1.1. Bütilbenzimidazol



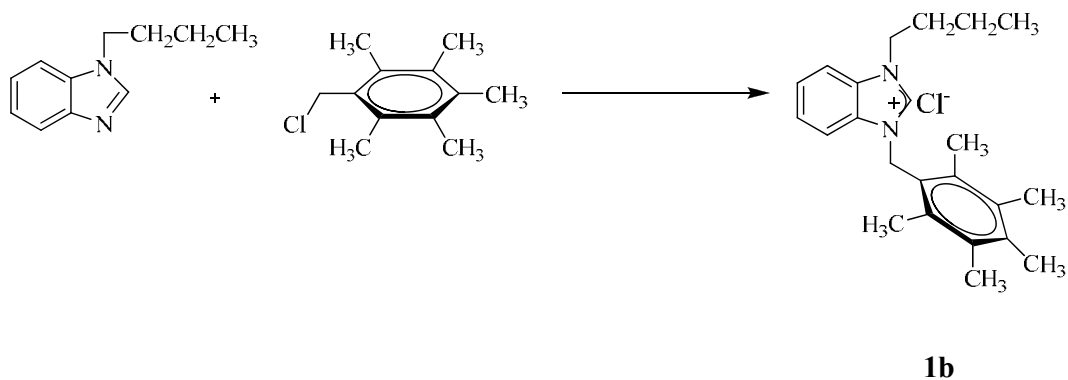
Benzimidazol (5g 10 mmol) EtOH ile çözüldükten sonra KOH (2.37g; 10 mmol) eklenerek oda sıcaklığında iki saat karıştırıldı. Üzerine *n*-bütilklorür (4.31g; 1.1 mmol) eklendi ve balona soğutucu takılıp 80 °C'de su banyosunda bir gün refluks edildi. Çöken KCl süzüldü ve EtOH vakumda uzaklaştırıldı. Ürün vakumda damıtılarak saflaştırıldı. Verim: %65 (4.8 g)

2.1.2. 1-(*n*-Bütil)-3-(4-(*t*-bütil)benzil)benzimidazolyum bromür, 1a



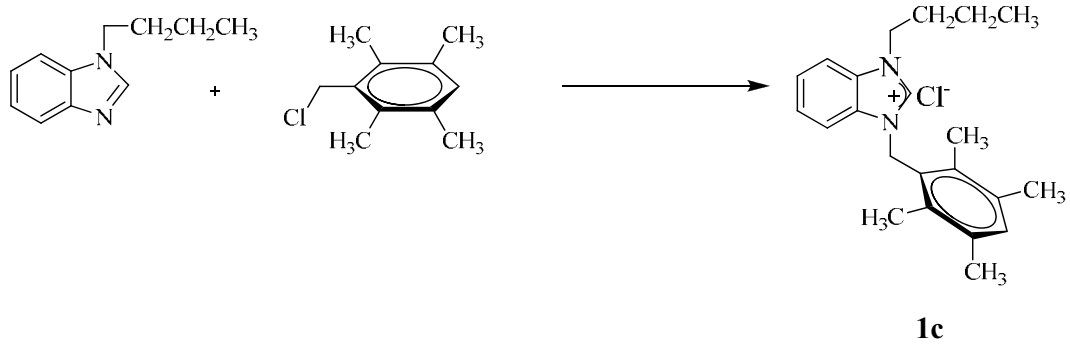
1-*n*-Bütilbenzimidazolün (1.97g; 10 mmol) DMF(10 mL) içerisindeki çözeltisine 4-*t*-bütilbenzil bromür (2.57 g; 10 mmol) eklendi ve bir gün oda sıcaklığında on iki saatte 80°C de karıştırıldı. Dietil eter (15 mL) eklenerek ürün çöktürüldü. Elde edilen katı süzülüp dietileterle yıkandı ve vakumda kurutuldu. Etanol/ Et_2O 'da kristallendirildi. Verim: % 80 (3.63 g), e.n.: 183-185 °C, $\nu_{\text{CN}}=1455\text{ cm}^{-1}$, % Element Analizi $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2$ Br: Hesaplanan C: 65.83, H: 7.28, N: 6.98, bulunan C: 65.75, H: 7.29, N: 6.95.

2.1.3. 1-(*n*-Bütil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür, 1b



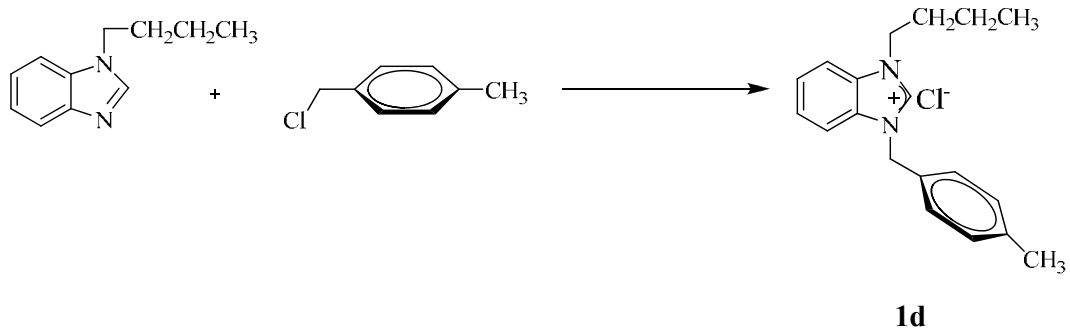
1b Bileşiği 1-*n*-bütilbenzimidazol (1.7 g; 10 mmol) ve 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorürün (1.78 g; 10 mmol) etkileşiminden **1a**'ya benzer olarak sentezlendi. Verim: % 85 (3.1 g), e.n.: 217-220°C, $\nu_{\text{CN}}=1459\text{ cm}^{-1}$. % Element Analizi $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{Cl}$: Hesaplanan C: 74.47, H: 8.42, N: 7.55, bulunan C: 74.45, H: 8.39, N: 7.53

2.1.4. 1-(*n*-Bütil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum klorür, 1c



1c Bileşiği 1-*n*-bütilbenzimidazol (1.5 g; 10 mmol) ve 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorürün (1.6 g, 10 mmol) etkileşiminden **1a**'ya benzer olarak sentezlendi. Verim: % 83 (2.5 g), e.n.: 175-177 °C, $\nu_{\text{CN}} = 1458 \text{ cm}^{-1}$. % Element Analizi $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{Cl}$: Hesaplanan C: 74.03, H: 8.19, N: 7.85, bulunan C: 74.0, H: 8.16, N: 7.81.

2.1.5. 1-(*n*-bütil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 1d

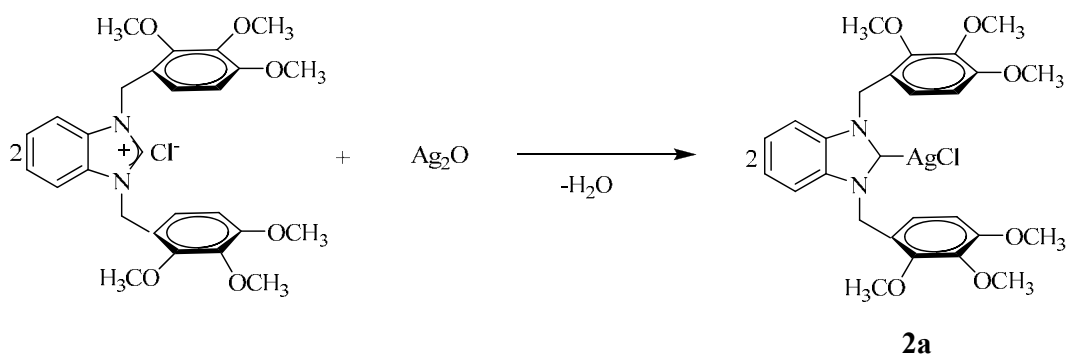


1d Bileşiği 1-*n*-bütilbenzimidazol (1.71 g; 10 mmol) ve 4-metilbenzil klorürün (1.37 g; 10 mmol) etkileşiminden **1a**'ya benzer olarak sentezlendi. Verim: % 87 (2.7 g), e.n.: 195-197 °C, $\nu_{\text{CN}} = 1465 \text{ cm}^{-1}$. % Element Analizi $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$: Hesaplanan C: 72.48, H: 7.36, N: 8.90, bulunan C: 72.44, H: 7.35, N: 8.87.

2.2. Ag-Benzimidazolyum Komplekslerinin Sentezi

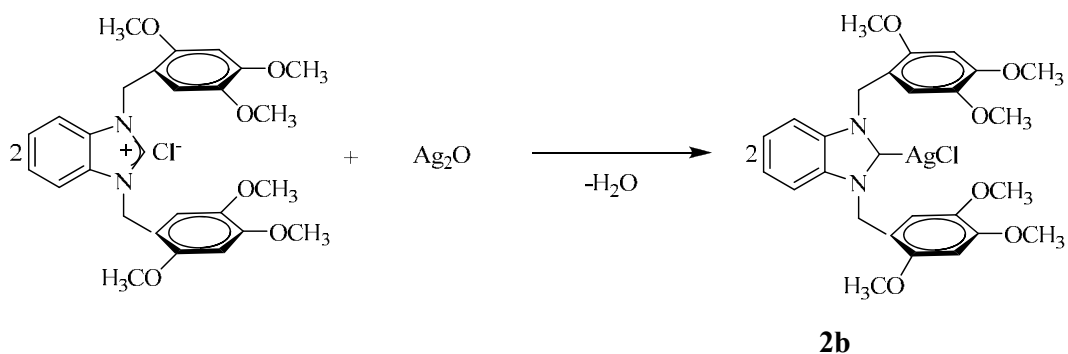
Ag-Benzimidazolyum kompleksleri (**2a-h**) sentezlenirken kullanılan tuzlar literatüre göre hazırlandı [41].

2.2.1. Kloro [1,3-bis(2,3,4-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2a**



1,3-Bis(2,3,4-trimetoksibenzil)benzimidazolyum klorür, (0.5 g, 1 mmol) ile Ag_2O (0.12 g, 0.55 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH_2Cl_2 / Et_2O 'de kristallendirildi. Verim: % 88 (0.53 g), e.n.: 232-234 °C, $\nu_{\text{CN}} = 1466 \text{ cm}^{-1}$ % Element Analizi $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{AgClN}_2$ Hesaplanan C: 51.65, H: 5.27, N:4.21, bulunan C:51.60, H: 5.25, N: 4.15

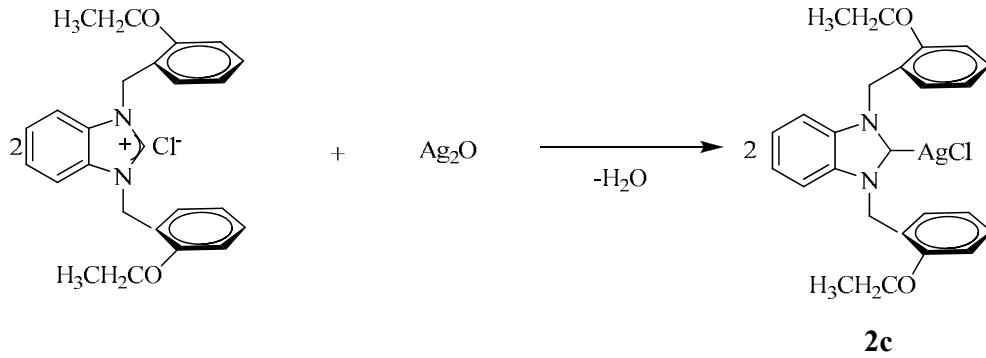
2.2.2. Kloro [1,3-bis(2,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), **2b**



1,3-Bis(2,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazolyum klorür, (0.5 g, 1 mmol) ile Ag_2O (0.12 g, 0.55 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün

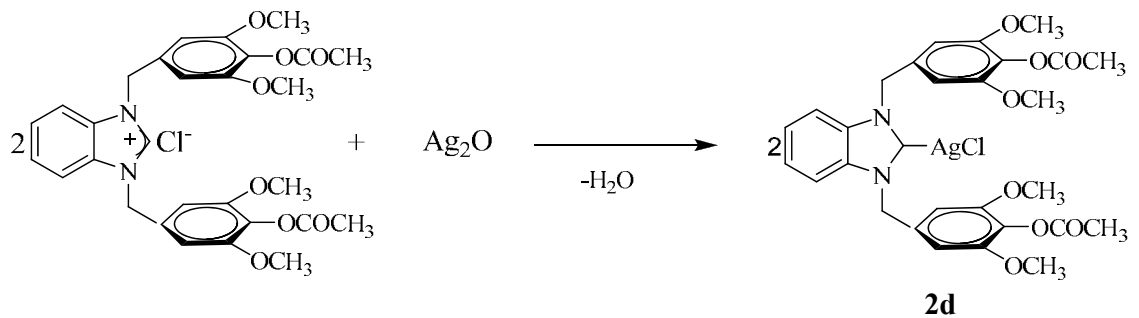
CH₂Cl₂ / Et₂O'de kristallendirildi. Verim: % 81 (0.49 g), e.n.: 155-157°C, $\nu_{\text{CN}}=1451$ cm⁻¹ % Element Analizi C₂₇H₃₀O₆AgClN₂ Hesaplanan C: 51.65, H: 5.27, N:4.21, bulunan C:51.60, H: 5.22, N: 4.18

2.2.3. Kloro [1,3-bis(2-etoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2c



1,3Bis(2-etoksibenzil)benzimidazolyum klorür, (0.5 g, 1 mmol) ile Ag₂O (0.14 g, 0.55 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH₂Cl₂ / Et₂O'de kristallendirildi. Verim: % 92 (0.58 g), e.n.: 216-218 °C, $\nu_{\text{CN}}=1448$ cm⁻¹ % Element Analizi C₂₅H₂₆O₂AgClN₂ Hesaplanan C: 56.67, H: 4.95, N:5.29, bulunan C:56.60, H: 4.92, N: 5.25.

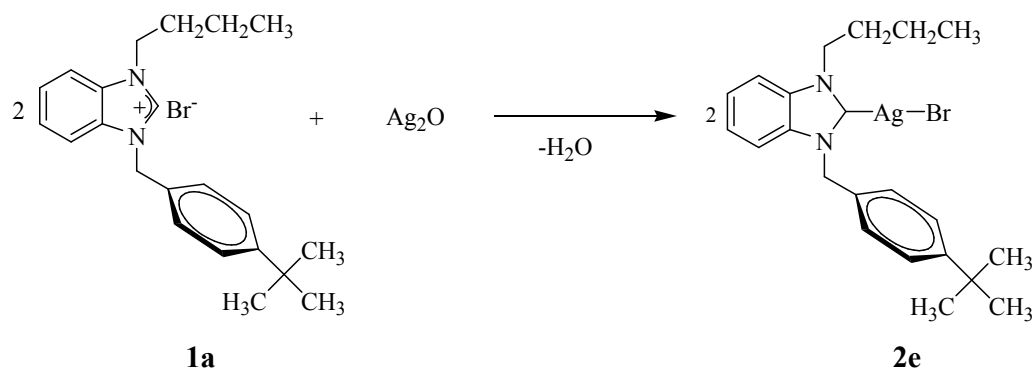
2.2.4. Kloro[1,3-bis(4-asetoksi-3,5-dimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2d



1,3-Bis(4-asetoksi-3,5-dimetoksibenzil)benzimidazolyum klorür, (0.5 g, 1 mmol) ile Ag₂O (0.11 g, 0.55 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve iki gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve

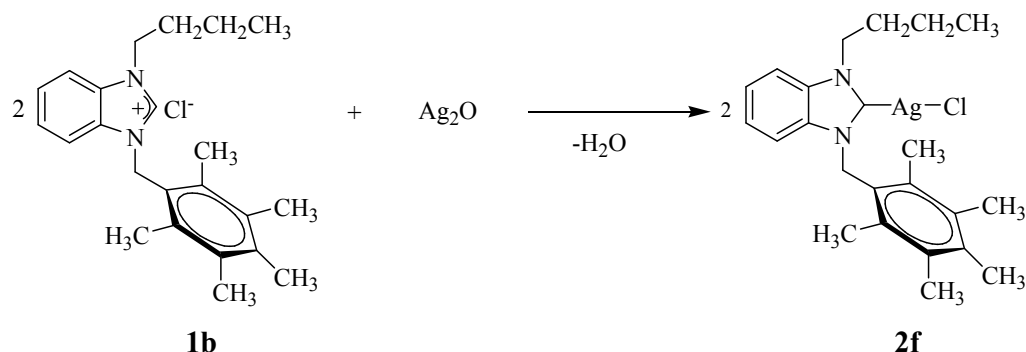
ham ürün $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{Et}_2\text{O}$ 'de kristallendirildi. Verim: % 81 (0.48 g), e.n.: 172-174 °C, $\nu_{(\text{CN})} = 1463 \text{ cm}^{-1}$ % Element Analizi $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{AgClN}_2$ Hesaplanan C: 48.36, H: 4.70, N:3.80, bulunan C:48.34, H: 4.65, N: 3.77

2.2.5. Bromo [1-(*n*-bütil)-3-(4-(*t*-bütil)benzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2e



1-*n*-Bütil-3-(4-(*t*-bütilbenzil)benzimidazolyum bromür, (0.5 g, 1 mmol) ile Ag_2O (0.14 g, 0.55 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{Et}_2\text{O}$ 'de kristallendirildi. Verim: % 80 (0.35), e.n.:198-200 °C, $\nu_{(\text{CN})} = 1397 \text{ cm}^{-1}$ Element Analizi $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{AgBrN}_2$ Hesaplanan C: 51.89, H: 5.74, N:5.50, bulunan C:51.85, H: 5.75, N: 5.52.

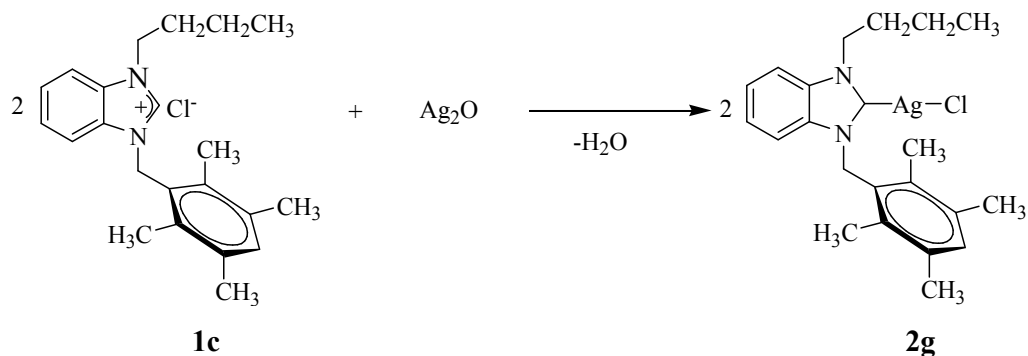
2.2.6. Kloro [1-(*n*-bütil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 2f



1-*n*-Bütil-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür, (0.5 g, 1 mmol) ile Ag_2O (0.14 g, 0.55 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve

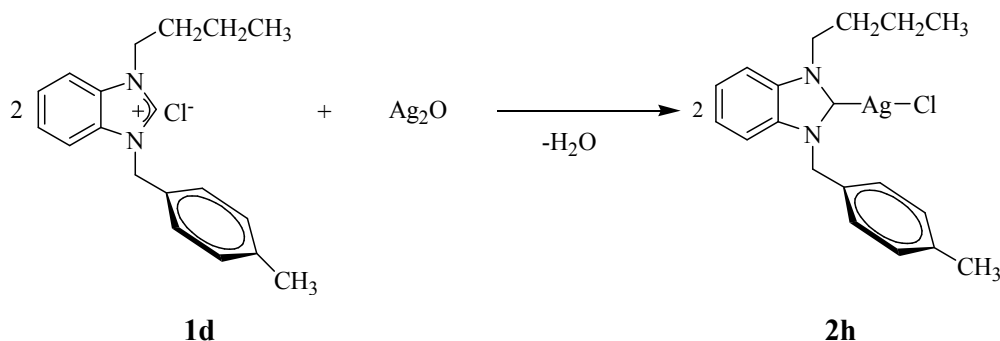
ham ürün CH_2Cl_2 / Et_2O 'de kristallendirildi. Verim: % 86 (0.37), e.n.: 234-236°C, $\nu_{(\text{CN})}=1401 \text{ cm}^{-1}$ % Element Analizi $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{AgClN}_2$ Hesaplanan C: 57.69, H: 6.53, N:5.85, bulunan C:57.55, H: 6.49, N: 5.81

2.2.7. Kloro [1-(*n*-bütil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2g



1-*n*-Bütil-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum klorür, (0.5 g, 1 mmol) ile Ag_2O (0.14 g, 0.55 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH_2Cl_2 / Et_2O 'de kristallendirildi. Verim: % 75 (0.3), e.n.: 244-246°C, $\nu_{(\text{CN})}=1423 \text{ cm}^{-1}$ % Element Analizi $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{AgClN}_2$ Hesaplanan C: 56.85, H: 6.29, N:6.03, bulunan C:56.80, H: 6.27, N: 6.04

2.2.8. Kloro [1-(*n*-bütil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2h



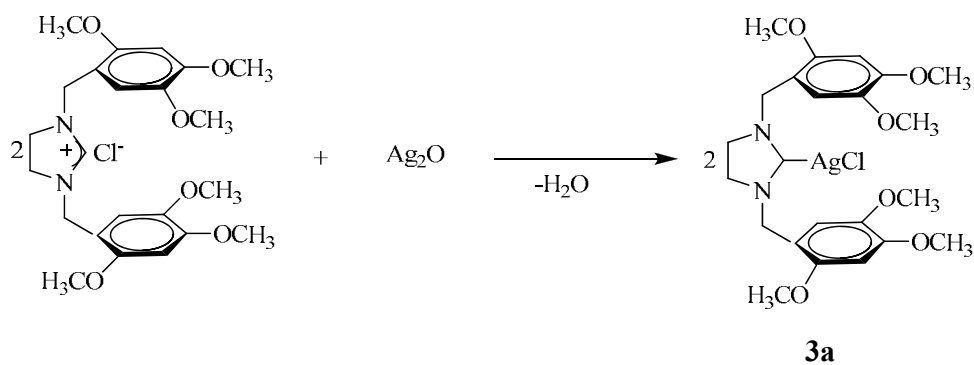
1-*n*-Bütil-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, (0.5 g, 1 mmol) ile Ag_2O (0.14 g, 0.55 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün

CH₂Cl₂ / Et₂O'de kristallendirildi. Verim: % 90 (0.42), e.n.:250-252 °C, $\nu_{\text{CN}}=1428$ cm⁻¹ % Element Analizi C₁₉H₂₃AgClN₂ Hesaplanan C: 53.98, H: 5.48, N:6.63, bulunan C:53.95, H: 5.44, N: 6.60.

2.3. Ag-İmidazolidin Komplekslerinin Sentezi

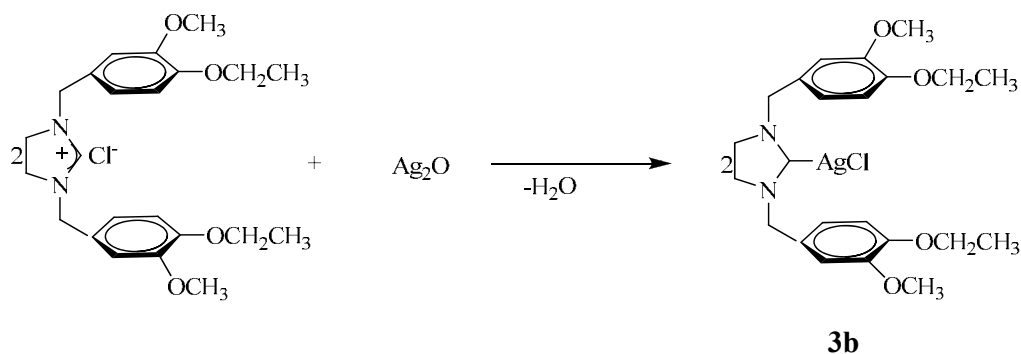
Ag-İmidazolidin kompleksleri (**3a-b**) sentezlenirken kullanılan tuzlar literatüre göre hazırlandı [41].

2.3.1. Kloro [1,3-bis(2,4,5-trimetoksibenzil)imidazol-2-iliden] gümüş(I), **3a**



1,3-Bis(2,4,5-trimetoksibenzil)imidazolidinyum klorür, (0.5 g; 1 mmol) ile Ag₂O (0.12 g; 0.55 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH₂Cl₂ / Et₂O'de kristallendirildi. Verim: % 82 (0.49 g), e.n.: 141-143 °C, $\nu_{\text{CN}}=1440$ cm⁻¹ % Element Analizi C₂₃H₃₀O₆AgClN₂ Hesaplanan C: 48.14, H: 5.27, N:4.88, bulunan C:48.12, H: 5.22, N: 4.79.

2.3.2. Kloro [1,3-bis(4-etoksi-3-metoksibenzil)imidazol-2-iliden] gümüş(I), **3b**

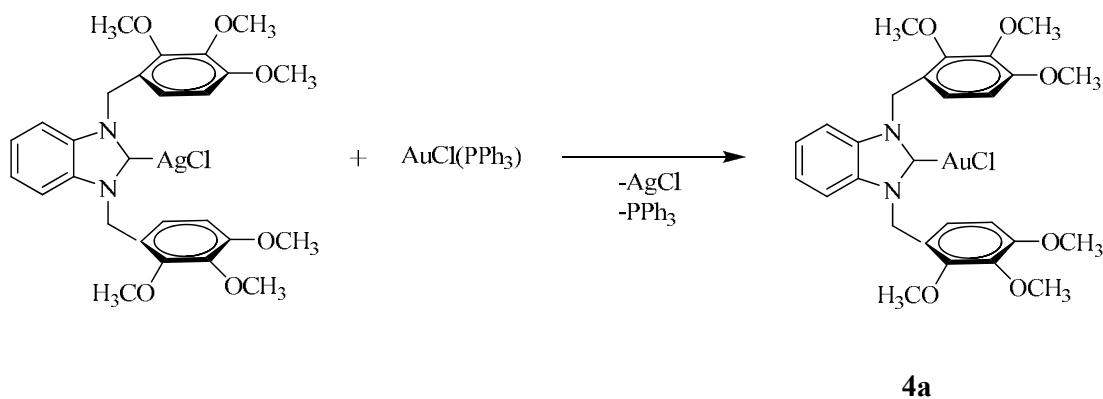


1,3-Bis(4-etoksi-3-metoksibenzil)imidazolidinyum klorür, (0.5 g; 1 mmol) ile Ag_2O (0.13 g; 0.55 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH_2Cl_2 / Et_2O 'de kristallendirildi. Verim: % 88 (0.55 g), e.n.: 140-142 °C, $\nu_{\text{CN}} = 1417 \text{ cm}^{-1}$ % Element Analizi $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{AgClN}_2$ Hesaplanan C: 50.99, H: 5.58, N: 5.17, bulunan C: 50.92, H: 5.52, N: 5.11.

2.4. Au-Benzimidazolyum Komplekslerinin Sentezi

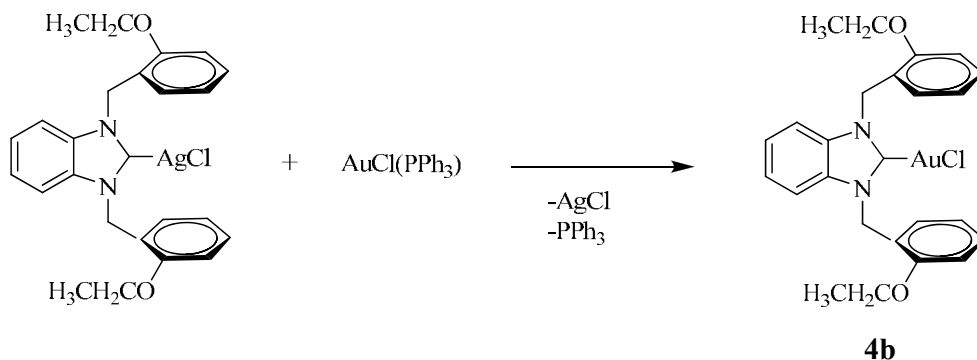
Sentezlenen Ag(I)-NHC (**2a,2b-2d**) kompleksleri transmetalasyon yöntemi ile $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ ile etkileştirilip Au(I)-NHC (**4a-c**) kompleksleri sentezlendi.

2.4.1. Kloro[1,3-bis(2,3,4-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] altın(I), **4a**



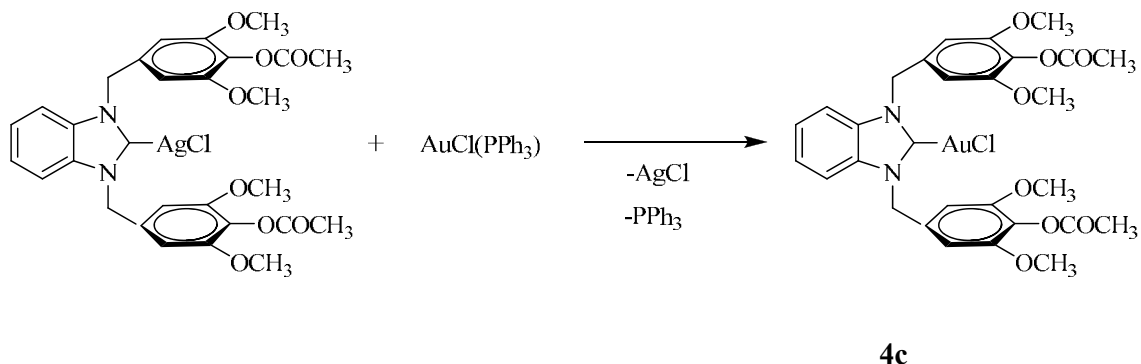
Kloro[1,3-bis(2,3,4-trimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (0.35g; 1mmol) ile $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ (0.28g; 1 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH_2Cl_2 /hekzan'da kristallendirildi. Verim: % 86 (0.34 g), e.n.: 220-222 °C, $\nu_{\text{CN}} = 1408 \text{ cm}^{-1}$ % Element Analizi $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{AuClN}_2$ Hesaplanan C: 45.61, H: 4.25, N: 3.94, bulunan C: 45.60, H: 4.31, N: 3.89

2.4.2. Kloro [1,3-bis(2-etoksibenzil)benzimidazol-2-iliden] altın(I), 4b



Kloro[1,3-bis(2-etoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (0.24g; 1mmol) ile AuCl(PPh₃) (0.22g; 1 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH₂Cl₂ /hekzan'da kristallendirildi. Verim: % 88 (0.25 g) , e.n.: 180-182 °C, $\nu_{\text{CN}} = 1408 \text{ cm}^{-1}$ % Element Analizi C₂₅H₂₆O₂AgClN₂ Hesaplanan C:48.52, H: 4.23, N:4.53, bulunan C:48.50, H: 4.16, N: 4.49.

2.4.3. Kloro [1,3-bis(4-asetoksi-3,5-dimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]altın(I), 4c



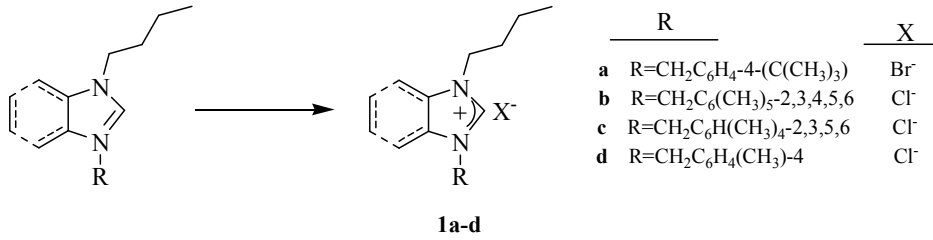
Kloro[1,3-bis(4-asetoksi-3,5-dimetoksibenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (0.26g; 1mmol) ile AuCl(PPh₃) (0.2g; 1 mmol) üzerine kurutulmuş diklorometan (15 mL) eklendi ve iki gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çökelek süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH₂Cl₂ /hekzan'da kristallendirildi. Verim: % 80 (0.23 g) , e.n.: 185-187 °C, $\nu_{\text{CN}} = 1418 \text{ cm}^{-1}$ % Element Analizi C₂₉H₃₀O₈AuClN₂ Hesaplanan C:49.95, H: 4.90, N:3.91, bulunan C:49.90, H: 4.86, N: 3.95

2.5. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

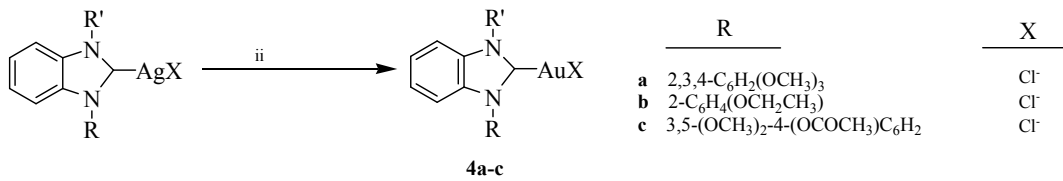
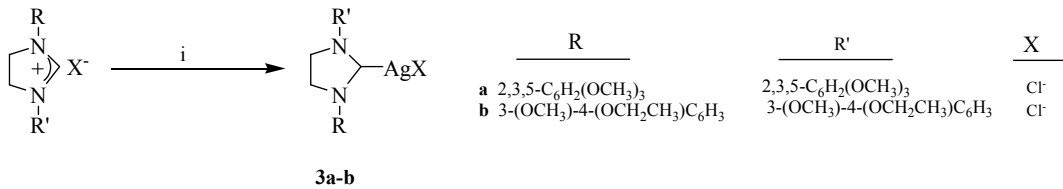
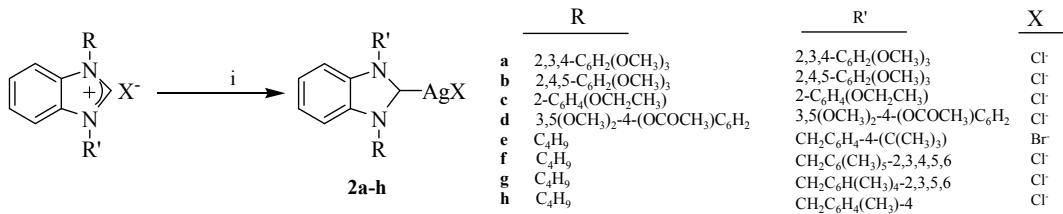
Sentezlenen gümüş ve altın kompleksleri 2 mL DMSO’da çözöldü. Sulandırılma distile su ile yapıldı. Bu bileşiklerin derişimleri 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12.5 ve 6.25 µg/mL’e kadar seyreltildi. Bakteri ve mantarların (10^6 CFUs/mL) standart inoculumları (ekim yapılan miktar) steril plastik halka uçlu öze ile (0.01 mL) agar plaklarına ekim yapıldı. Ekim yapılan tüm plaklar 35 °C’de etüvde bakteriler için 16-20 saat, mantarlar için 48 saat bekletildikten sonra değeriendirildi. Bakteri ve mantarların çoğalmasını önleyen en düşük derişimleri minimal inhibitor konsantrasyonu (MİK) olarak belirlendi.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Birinci bölümde *N*-heterosiklik karbenler ve metal komplekslerinin sentezinde kullanılan yöntemler ve bu komplekslerin uygulama alanları açıklandı. Bu çalışmada tez konusuna uygun olarak karben öncülleri sentezlendi.



Karben öncülleri ile bazı gümüş kompleksleri ve bu kompleksler kullanılarak transmetalasyon yöntemi ile altın kompleksleri sentezlenmiştir.



Reaktif ve şartları: i) Ag₂O, DCM ii) AuCl(PPh₃), DCM

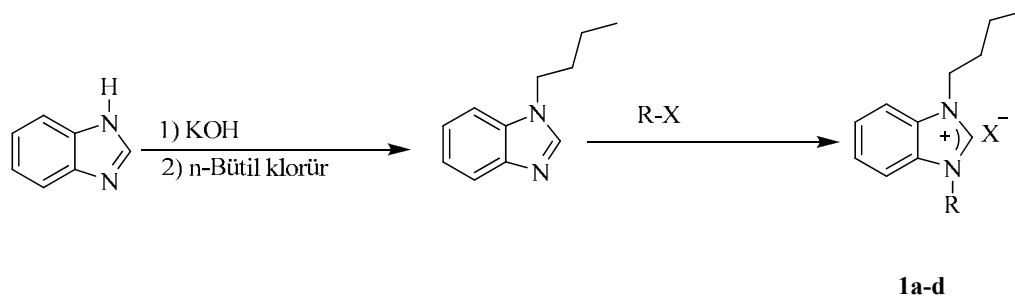
Şema 3.1 Sentezlenen Karben Öncülleri ve Metal Komplekslerinin Genel Gösterimi

Bulunan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- i) *N*-üzerinde *n*-bütil grubu içeren karben öncüllerinin sentezi
- ii) Karben öncüllerinden Au ve Ag-NHC komplekslerinin sentezi
- iii) İmidazol ve benzimidazol çekirdeği içeren karben komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi

3.1. Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi

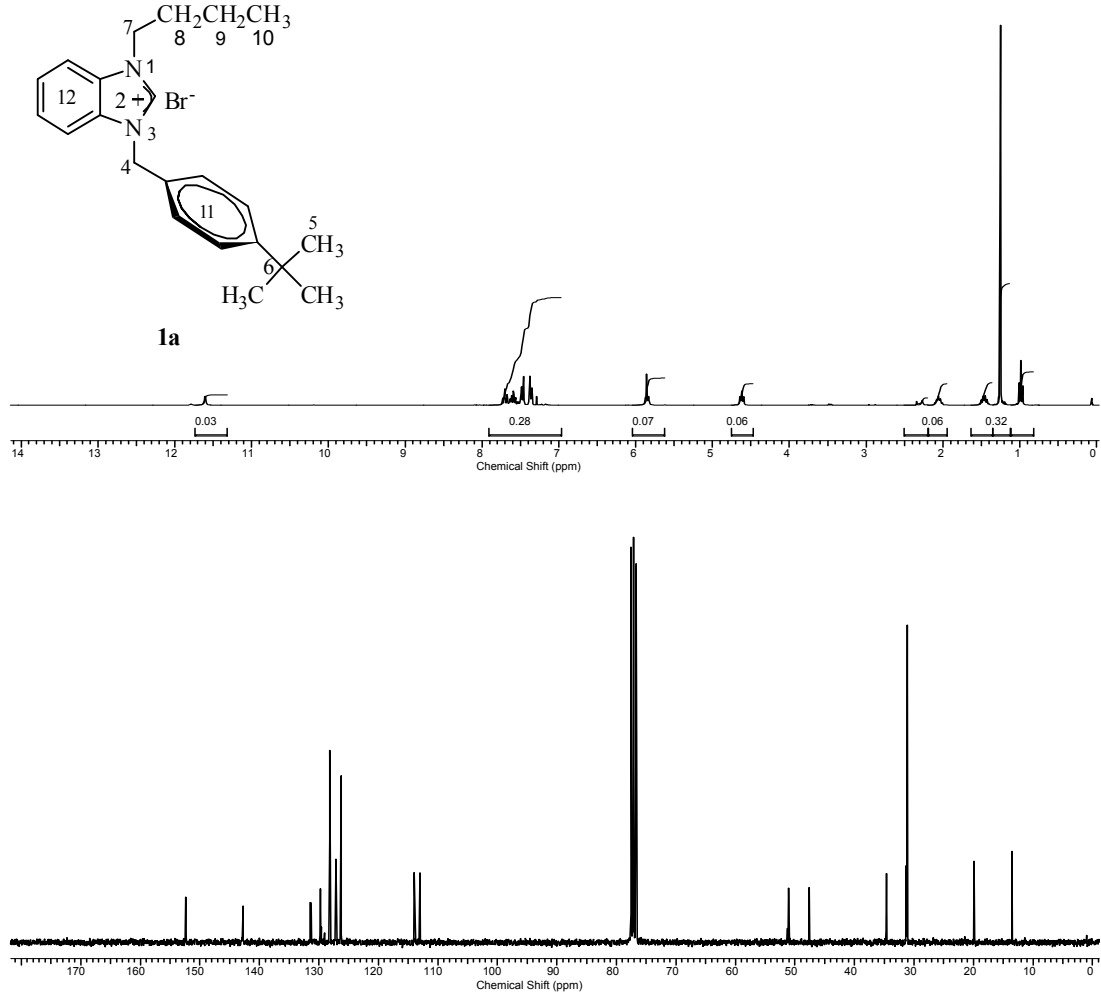
Benzimidazol KOH ile etkileştirilerek hidrojeni alınıp *n*-bütil klorür ile tepkime tamamlandıktan sonra oluşan ürün saflaştırılıp farklı alkil halojenür ilave edilerek benzimidazolyum tuzları (**1a-d**) sentezlendi (Şema 3.2).



R	X
R=CH ₂ C ₆ H ₄ -4-(C(CH ₃) ₃)	Br ⁻
R=CH ₂ C ₆ (CH ₃) ₅ -2,3,4,5,6	Cl ⁻
R=CH ₂ C ₆ H(CH ₃) ₄ -2,3,5,6	Cl ⁻
R=CH ₂ C ₆ H ₄ (CH ₃)-4	Cl ⁻

Şema 3.2. Sentezlenen Benzimidazolyum Tuzları

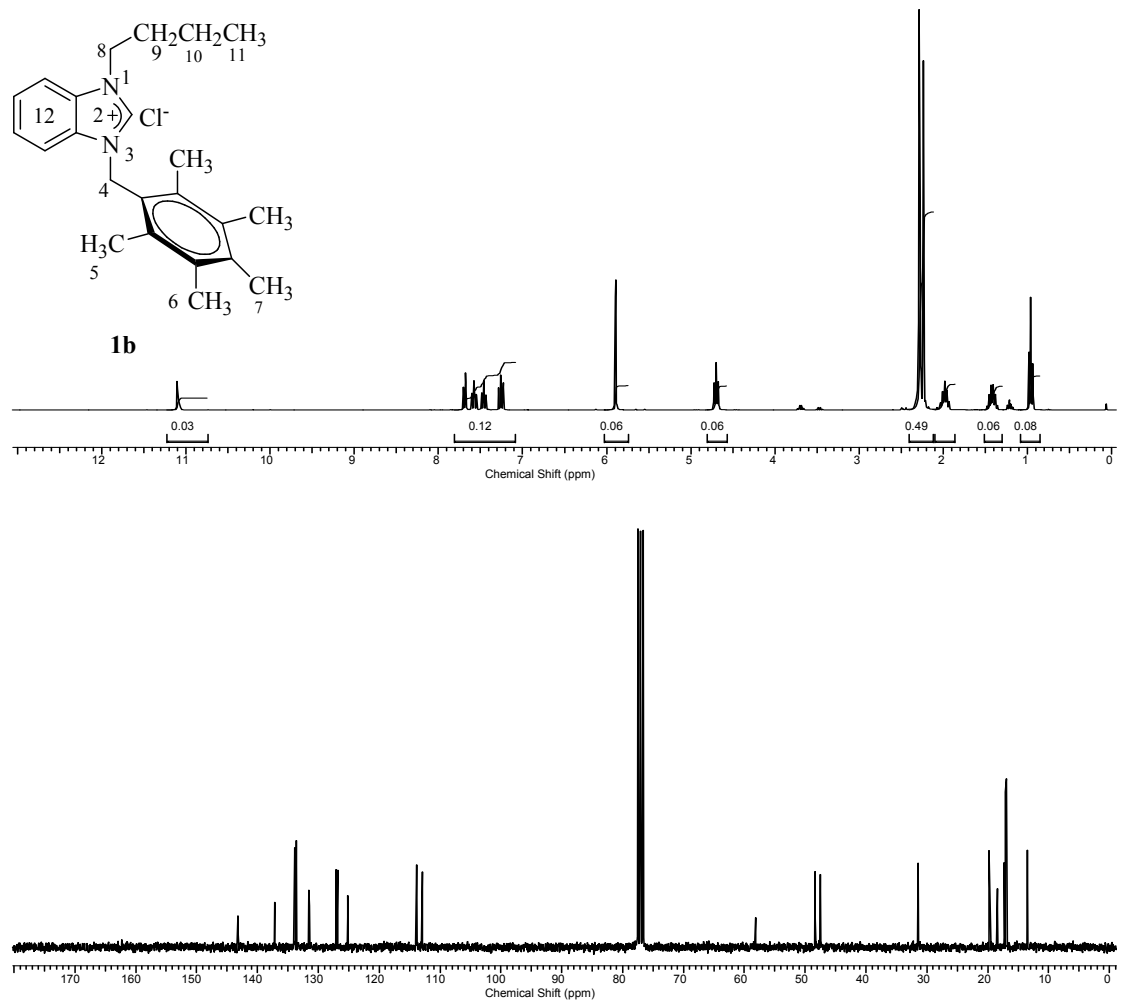
Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarına ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.1-3.4'de verilmiştir. Bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre bileşiklerin NMR verileri Çizelge 3.1-3.4'de sunulmuştur.



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

Çizelge 3.1. 1a Bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR verileri

Konum	¹ H NMR (δ ppm)	¹³ C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	11.60	142.7	-
4	5.84 (s, 2H)	51.1	-
5	1.25 (s, 9H)	31.2	-
6	-	34.7	-
7	4.62 (t, 2H)	47.6	7.5
8	2.06(pent, 2H)	31.3	7.5
9	1.46 (heks, 2H)	19.9	7.5
10	0.98 (t, 3H)	13.5	7.2
11,12	7.53 ve 7.56 (d, 2H) 7.31-7.58 (m, 4H)	113.0, 113.9, 126.3, 127.1, 128.2, 129.8, 131.3, 131.4, 142.8	4.5



Şekil 3.2. 1b Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

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

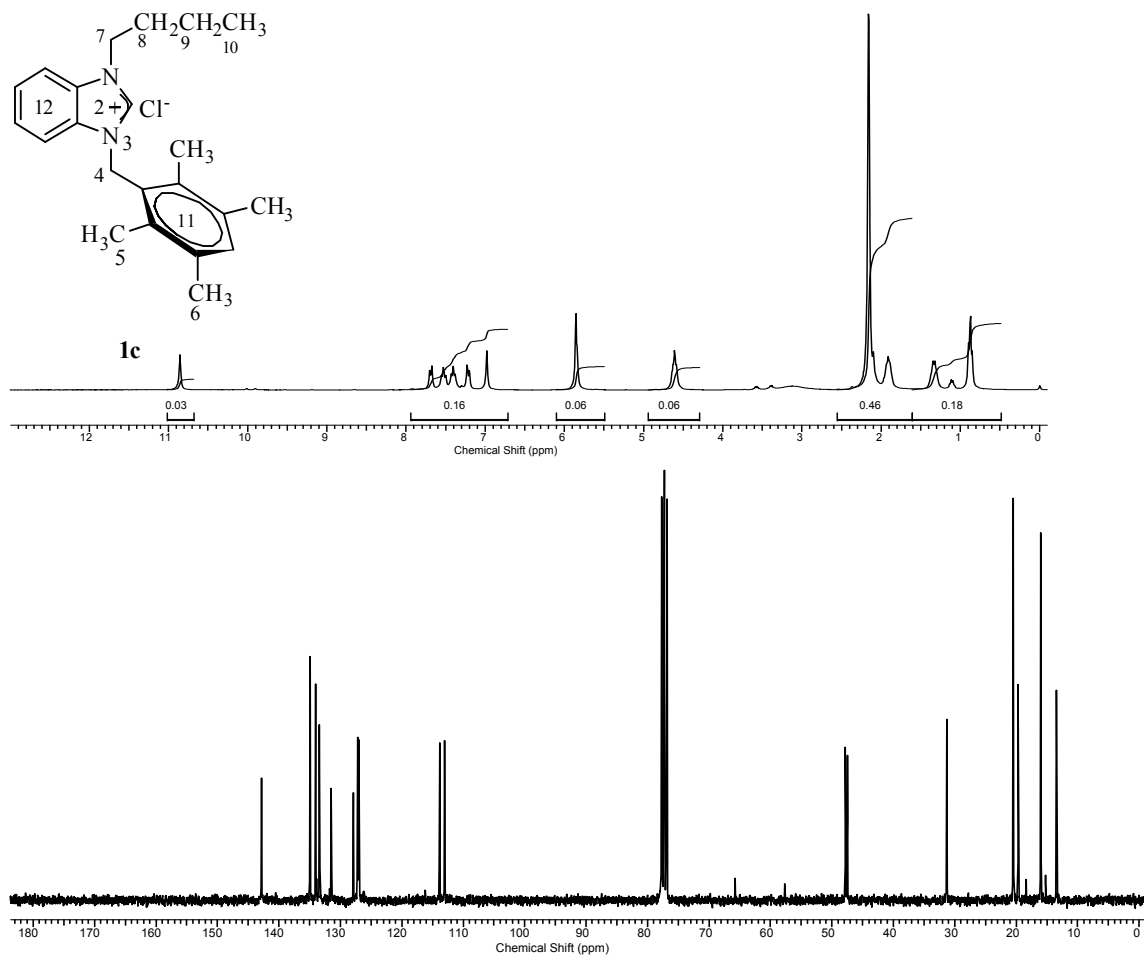
Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	11.10	143.3	-
4	5.89 (s, 2H)	47.5	-
5, 6	2.23 ve 2.28 (s, 12H)	16.9, 17.1	-
7	2.27 (s, 3H)	18.4	-
8	4.69 (t, 2H)	47.5	7.5
9	1.98 (pent, 2H)	19.8	7.5
10	1.42 (heks, 2H)	33.1	7.5
11	0.96(t, 3H)	13.5	7.5
12	7.23-7.70 (m, 4H)	112.9, 113.8, 125.1, 126.8, 127.0, 131.5, 131.6, 133.6, 133.8, 137.2	

1a Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.1) ^2C 'ye bağlı asidik hidrojen ^2CH $\delta=11.60$ ppm'de singlet olarak gelirken, benzilik 4-(C(CH₃)₃)C₆H₄ - CH₂ hidrojenleri $\delta=5.84$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 4-(C(CH₃)₃)C₆H₄ - CH₂ grubundaki metil hidrojenlerinden 4-(C(CH₃)₃)C₆H₄ - CH₂ hidrojenleri $\delta=1.25$ ppm'de singlet; aromatik 4-(C(CH₃)₃)C₆H₄ - CH₂ hidrojeni ise $\delta=7.53$ ve 7.56 ppm'de dublet ($J= 4.5$ Hz) olarak gözlenmektedir. NCH₂CH₂CH₂CH₃ hidrojeni 4.62 ppm'de triplet ($J= 7.5$ Hz); NCH₂CH₂CH₂CH₃ hidrojenleri $\delta=2.06$ ppm'de pentet ($J= 7.5$); NCH₂CH₂CH₂CH₃ hidrojenleri $\delta=1.46$ ppm'de hektet ($J= 7.5$); NCH₂CH₂CH₂CH₃ hidrojenleri ise $\delta=0.98$ ppm'de triplet ($J= 7.2$ Hz) olarak gözlenmektedir.

1a Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.1) asidik hidrojenin bağlı olduğu ^2CH karbonu $\delta=142.7$ ppm'de; benzilik 4-(C(CH₃)₃)C₆H₄ - CH₂ karbonu $\delta=51.1$ ppm'de; 4-(C(CH₃)₃)C₆H₄ - CH₂ karbonu $\delta=31.2$ ppm'de gözlenir. 4-(C(CH₃)₃)C₆H₄ - CH₂ karbonu $\delta=34.7$ ppm'de gözlenmiştir. NCH₂CH₂CH₂CH₃ karbonları sırasıyla $\delta=47.6$, 31.3 , 19.9 ve 13.5 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik halkalara ait 4-(C(CH₃)₃)C₆H₄ - CH₂ ve C₆H₄ karbonları $\delta=113.0$, 113.9 , 126.3 , 127.1 , 128.2 , 129.8 , 131.3 , 131.4 , 142.8 ppm'de sinyal vermektedir.

1b Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.2) ^2C ye bağlı asidik hidrojen ^2CH $\delta=11.10$ ppm'de singlet olarak gelirken, benzilik 2,3,4,5,6-(CH₃)₅C₆-CH₂ hidrojenleri $\delta=5.89$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 2,3,4,5,6-(CH₃)₅C₆-CH₂ grubundaki metil hidrojenleri sırasıyla $\delta=2.23$, 2.27 ve 2.28 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. NCH₂CH₂CH₂CH₃ grubundaki metilen hidrojeni $\delta= 4.69$ ppm triplet ($J=7.4$ Hz), NCH₂CH₂CH₂CH₃ grubundaki metilen hidrojeni $\delta=1.98$ ppm'de pentet ($J=7.5$ Hz), NCH₂CH₂CH₂CH₃ $\delta=1.42$ ppm'de hektet ($J=7.5$ Hz), NCH₂CH₂CH₂CH₃ $\delta=0.96$ ppm'de triplet ($J=7.5$ Hz), benzimidazol C₆H₄ aromatik hidrojenleri $\delta=7.23$ - 7.70 ppm'de multiplet olarak sinyal vermektedir.

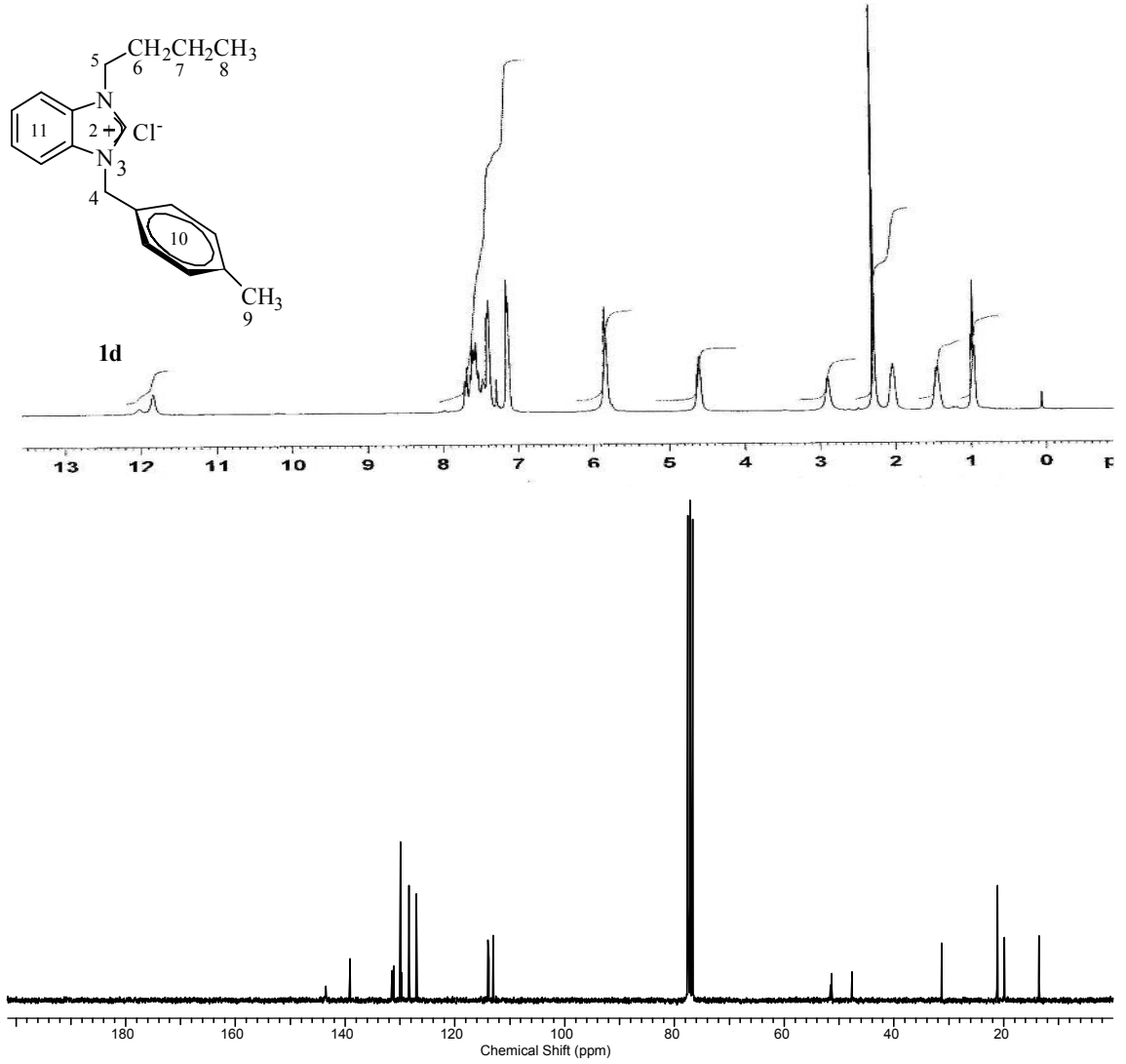
1b Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.2) asidik hidrojenin bağlı olduğu ^2CH karbonu $\delta=143.3$ ppm'de; benzilik 2,3,4,5,6-(CH₃)₅C₆-CH₂ karbonu $\delta=47.5$ ppm'de; 2,3,4,5,6-(CH₃)₅C₆ karbonu $\delta=16.9$ ve 17.1 ppm'de, gözlenir. NCH₂CH₂CH₂CH₃ grubundaki karbonları sırasıyla $\delta=47.5$, 19.8 , 33.1 , 13.5 ppm'de sinyal verir. Aromatik halkalara ait 2,3,4,5,6-(CH₃)C₆ ve C₆H₄ karbonları $\delta=112.9$, 113.8 , 125.1 , 126.8 , 127.0 , 131.5 , 131.6 , 133.6 , 133.8 , 137.2 ppm'de sinyal vermektedir.



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

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

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	10.85	142.9	-
4	5.85 (s, 2H)	47.8	-
5, 6	2.09 ve 2.16 (s, 12H)	15.9 ve 20.5	-
7	4.61 (t, 2H)	47.5	6.3
8	1.92 (m, 2H)	31.3	-
9	1.32 (m, 2H)	19.7	-
10	0.87 (t, 3H)	13.5	7.4
11, 12	6.98 (s, 1H) 7.21-7.68 (m, 4H)	113.1, 113.8, 127.0, 127.2, 127.8, 131.4, 131.5, 131.7, 133.4, 133.8, 134.0, 134.9	-



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

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

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	11.8	143.5	-
4	5.80 (s, 2H)	51.4	-
5	4.60 (t, 2H)	47.6	7.3
6	2.03 (m, 2H)	31.3	-
7	1.44 (m, 2H)	19.9	-
8	0.97 (t, 3H)	13.5	10.2
9	2.30 (s, 3H)	21.2	-
10, 11	7.12-7.70 (m, 8H)	113.0, 113.8, 127.0, 128.4, 129.7, 129.9, 131.2, 131.3, 131.5, 139.1, 139.2	-

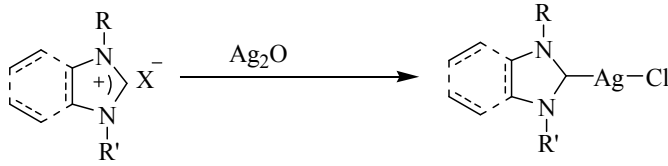
1c Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.3) ^{13}C ye bağlı asidik hidrojen ^2CH $\delta=10.85$ ppm'de singlet olarak gelirken, benzilik 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}-\text{CH}_2$ hidrojenleri $\delta=5.85$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}-\text{CH}_2$ grubundaki metil hidrojenleri $\delta=2.09$ ve 2.16 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metil hidrojeni $\delta=4.61$ ppm'de triplet ($J=6.3$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metil hidrojen $\delta=1.92$ ppm'de multipler, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\delta=1.32$ ppm'de multipler, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\delta=0.87$ ppm'de triplet ($J=7.4$ Hz), benzimidazol 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}$ aromatik hidrojenleri $\delta=6.98$ ppm'de singlet, benzimidazol C_6H_4 aromatik hidrojeni $\delta=7.21-7.68$ multipler olarak sinyal vermektedir.

1c Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.3) asidik hidrojenin bağlı olduğu ^2CH karbonu $\delta=142.9$ ppm'de; benzilik 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}-\text{CH}_2$ karbonu $\delta=47.8$ ppm'de; 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}$ karbonu $\delta=16.0, 18.4, 19.7, 20.5$ ppm'de, gözlenir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metil karbonları sırasıyla $\delta=47.5, 13.5, 15.2$ ve 15.9 ppm'de sinyal verir. Aromatik halkalara ait 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}$ ve C_6H_4 karbonları $\delta=113.1, 113.8, 127.0, 127.2, 127.8, 131.4, 131.5, 131.7, 133.4, 133.8, 134.0, 134.9$ ppm'de sinyal vermektedir.

1d Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.4) ^{13}C ye bağlı asidik hidrojen ^2CH $\delta=11.8$ ppm'de singlet olarak gelirken, benzilik 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ hidrojenleri $\delta=5.80$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ grubundaki metil hidrojenleri $\delta=2.30$ ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metilen hidrojeni $\delta=4.60$ ppm'de triplet ($J=7.3$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metilen hidrojeni $\delta=2.03$ ppm'de multipler, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\delta=1.44$ ppm'de multipler, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\delta=0.97$ ppm'de triplet ($J=10.2$ Hz), benzimidazol C_6H_4 ve 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$ aromatik hidrojenleri $\delta=7.12-7.70$ ppm'de multipler olarak sinyal vermektedir.

1d Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.4) asidik hidrojenin bağlı olduğu ^2CH karbonu $\delta=143.5$ ppm'de; benzilik 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ karbonu $\delta=51.4$ ppm'de; 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$ karbonu $\delta=21.2$ ppm'de gözlenir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metil karbonları sırasıyla $\delta=47.6, 31.3, 19.9$ ve 21.2 ppm'de sinyal verir. Aromatik halkalara ait 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$ ve C_6H_4 karbonları $\delta=113.0, 113.8, 127.0, 128.4, 129.7, 129.9, 131.2, 131.3, 131.5, 139.1, 139.2$ ppm'de sinyal vermektedir.

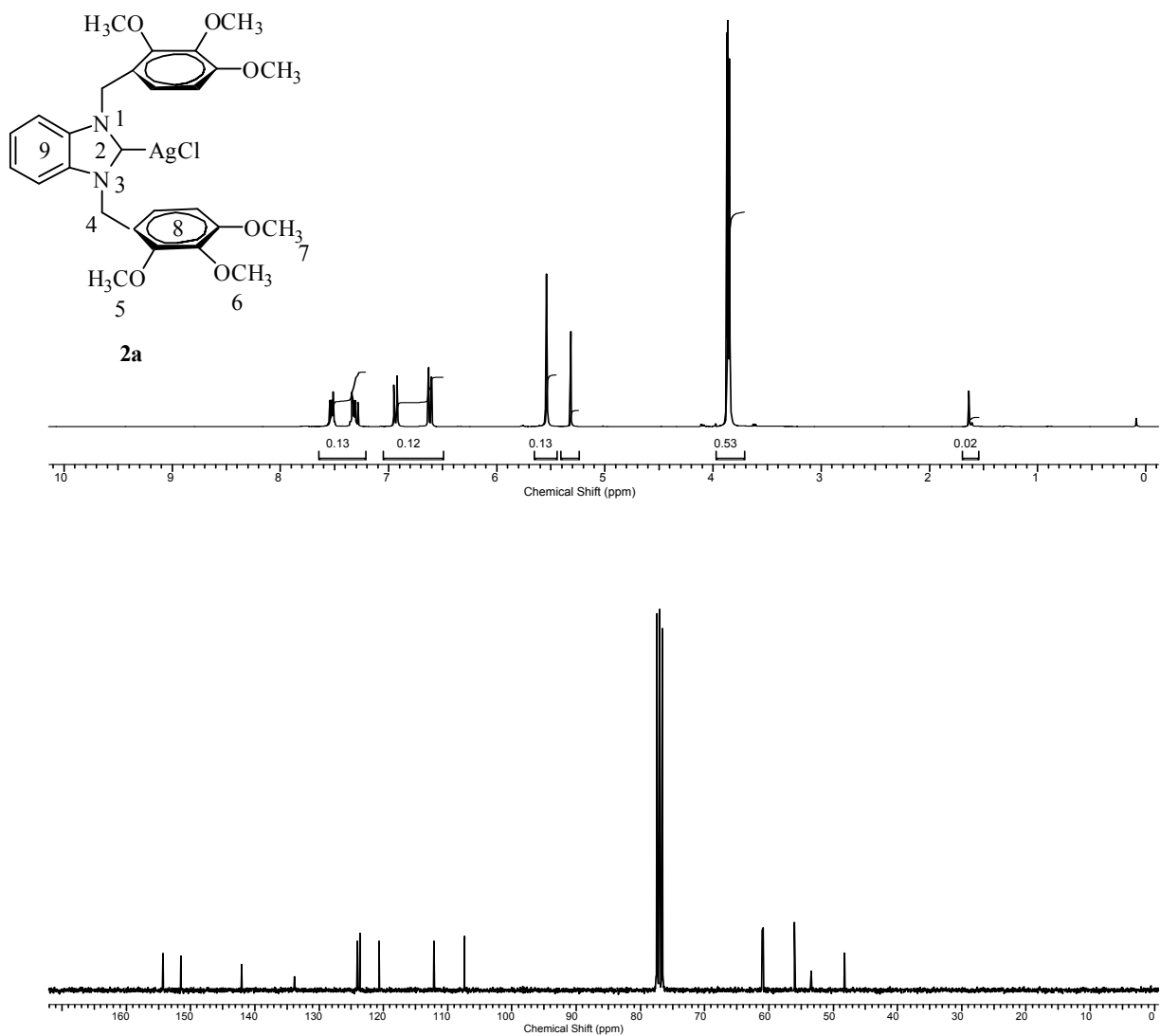
3.2. Ag(NHC) Komplekslerinin Sentezi



Benzimidazol ve imidazol tuzlarından yararlanılarak Ag-NHC kompleksleri sentezlendi. Azolyum tuzları diklormetan içerisinde Ag₂O ile karanlık ortamda etkileştirilerek benzimidazolidin (**2a-h**) ve imidazolidin (**3a-b**) Ag-NHC kompleksleri hazırlanmıştır. Sentezlenen komplekslerin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Şekil 3.5-3.14’de verilmiştir. Bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre bileşiklerin NMR verileri Çizelge 3.5-3.14’de sunulmuştur.

2a Gümüş kompleksinin ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 3.5) OCH₃ hidrojenleri δ= 3.87; 3.86 ve 3.84 ppm’de singlet olarak, CH₂C₆H₂(OCH₃)₃-2,3,4 hidrojenleri δ= 5.54 ppm’de singlet olarak, CH₂C₆H₂(OCH₃)₃-2,3,4 hidrojenleri δ= 6.60-6.63 ve 6.92-6.94 ppm’de dublet (J= 8.7 Hz) olarak gelmektedir. Aromatik gruba ait benzimidazol C₆H₄ hidrojenleri δ= 7.28-7.55 ppm’de multipler olarak sinyal vermektedir.

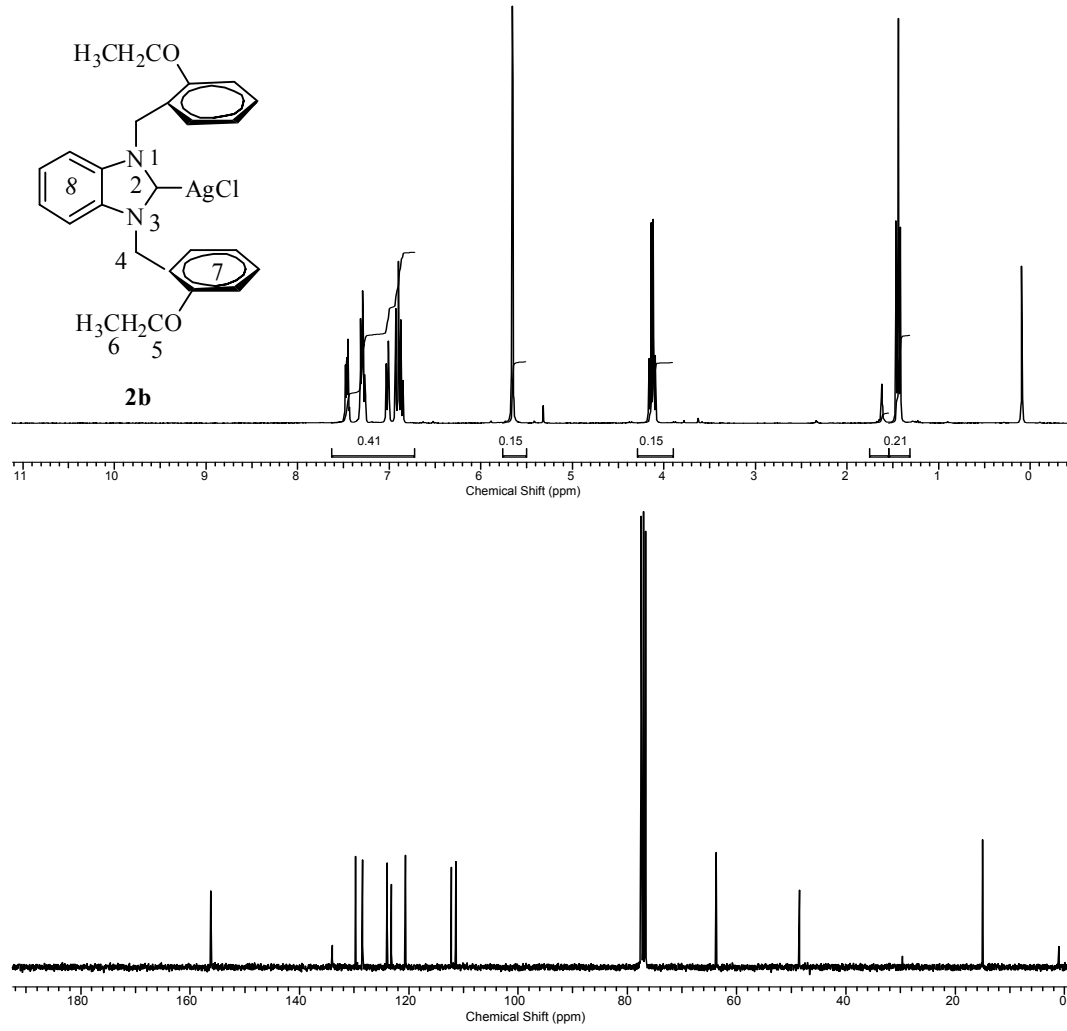
2a Gümüş kompleksinin ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 3.5) OCH₃ karbonları δ= 56; 60.8; 61.8 ppm’de; CH₂C₆H₂(OCH₃)₃-2,3,4 karbonu δ= 48.3 ppm’de; CH₂C₆H₂(OCH₃)₃-2,3,4 karbonları δ= 120.6, 124.1, 142.1, 151.2, 154.3 ppm’de gözlenmektedir. Benzimidazol C₆H₄ karbonları δ= 107.4, 112.1, 123.7, 133.9 ppm’de gözlenmektedir. Ag-C_{karben} ait karben piki gözlenmemiştir. Fakat literatüre bakıldığında Ag-C_{karben} karbonuna ait pikin bazen görülmediği görülmektedir [77]. Aynı zamanda karben öncülündeki asidik C-H pikinin kaybolması karben kompleksinin oluştuğunu göstermektedir.



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

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

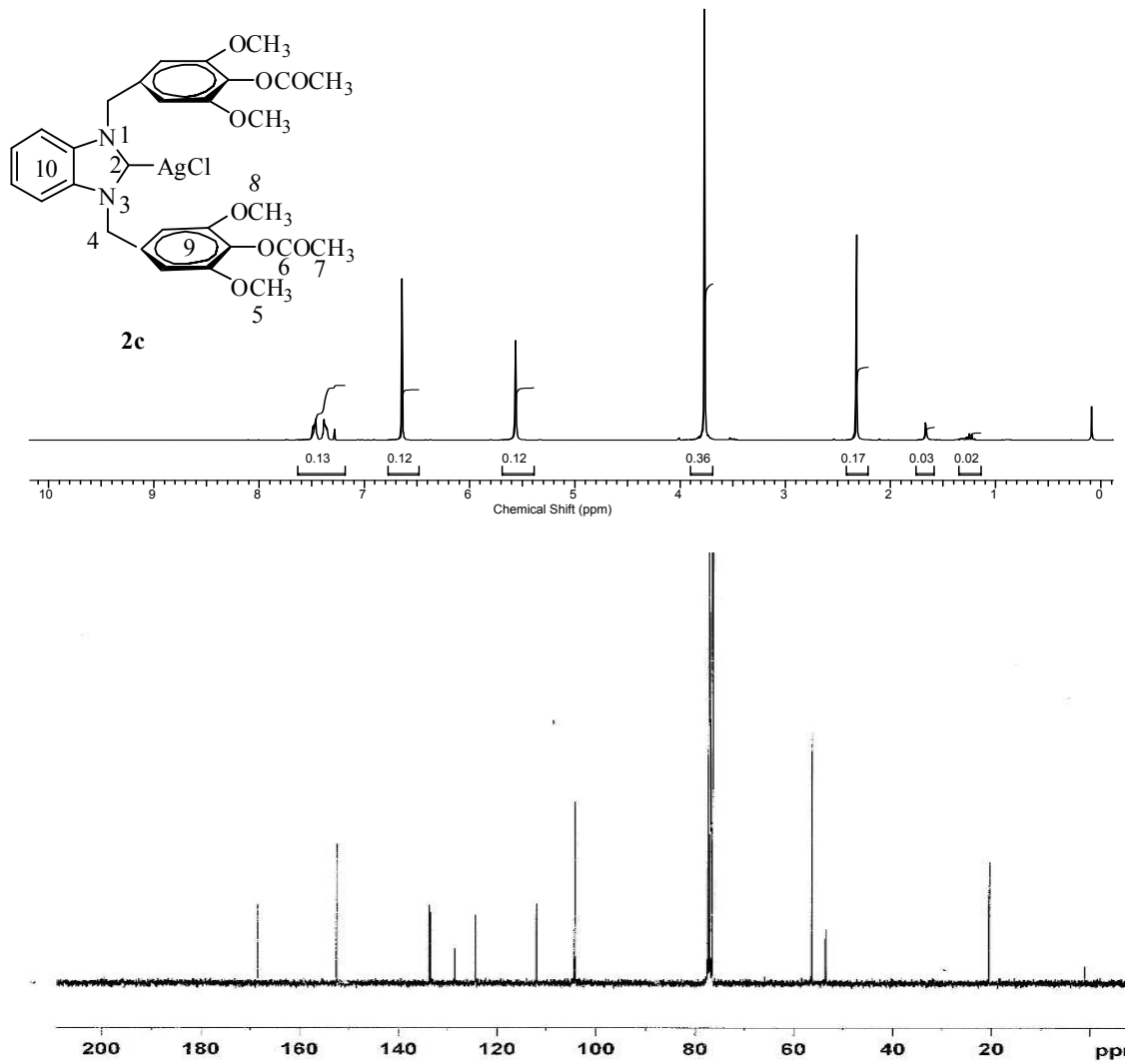
Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	5.54 (s, 4H)	48.3	-
5, 6, 7	3.87, 3.86, 3.84 (s, 18 H)	56.0, 60.8, 61.8	-
8	6.60-6.63 (d, 2H) 6.92-6.94 (d, 2H)	154.3, 151.2, 142.1, 124.1, 120.6	8.7
9	7.28-7.55(m, 4H)	133.9, 123.7, 112.1, 107.4	-



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

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

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	5.65 (s, 4H)	49.6	-
5	4.12 (q, 4H)	63.7	6.6
6	1.44 (t, 6H)	15.0	6.9
7, 8	7.26-7.43 (m, 12H)	156.2, 134.0, 129.7, 128.5, 123.9, 123.2, 120.6, 112.2, 111.4	-



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

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

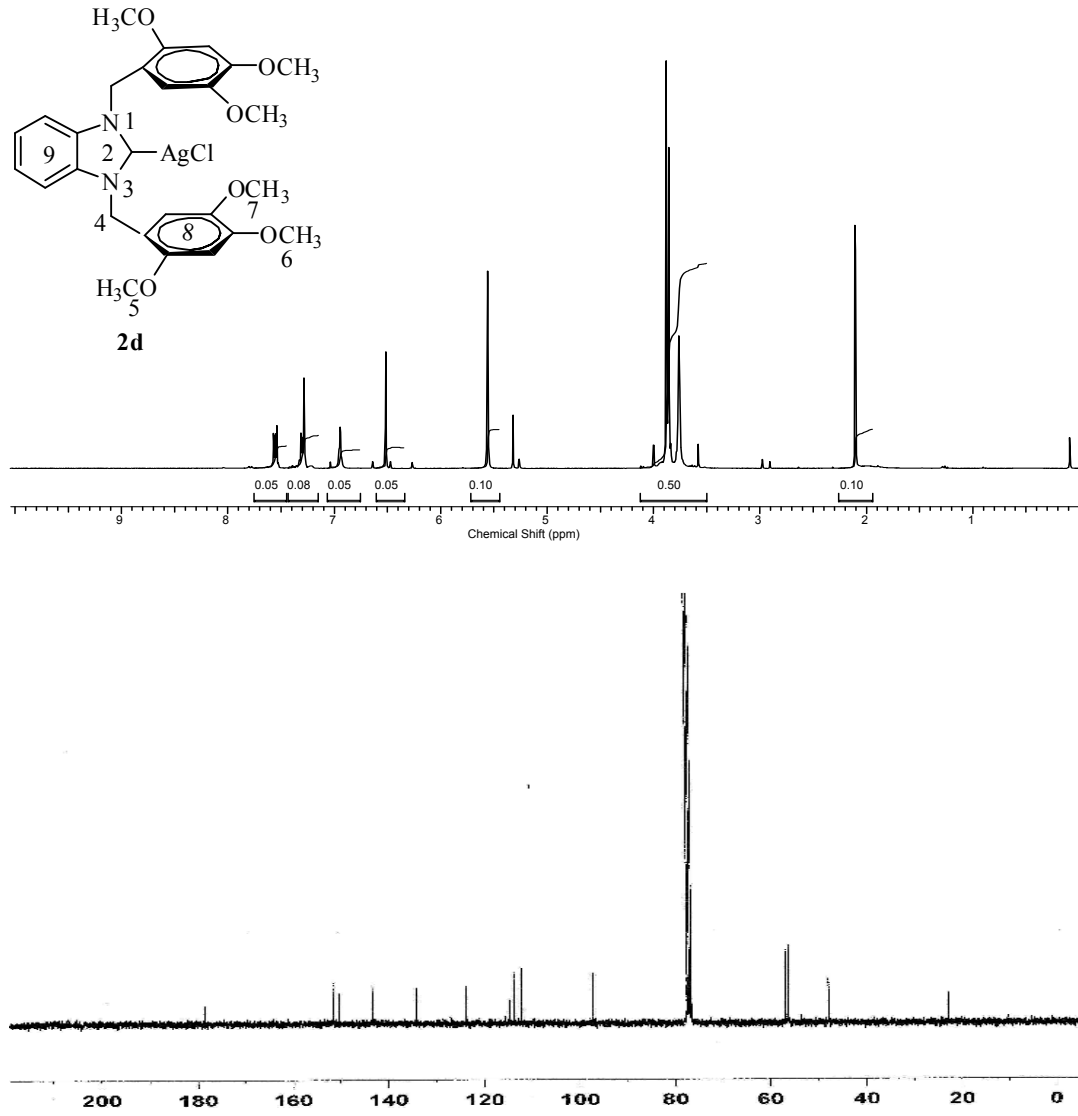
Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)
2	-	-
4	5.56 (s, 4H)	53.6
5, 8	3.76 (s, 12H)	56.4
6	-	168.6
7	2.32 (s, 6H)	20.5
9	6.64(s, 4H)	152.6, 133.5, 128.7
10	7.28-7.49 (m, 4H)	133.9, 124.5, 112.0, 104.3

2b Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.6) OCH_2CH_3 hidrojenleri $\delta = 1.44$ ppm'de triplet ($J = 6.9$ Hz) olarak, OCH_2CH_3 hidrojenleri $\delta = 4.12$ ppm'de quartet ($J = 6.6$ Hz), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ hidrojenleri $\delta = 5.65$ ppm'de singlet olarak, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (OCH_2CH_3)-2 hidrojenleri ve aromatik gruba ait benzimidazol C_6H_4 hidrojenleri $\delta = 7.26$ - 7.43 ppm'de multipleret olarak sinyal vermektedir.

2b Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.6) OCH_2CH_3 karbonu $\delta = 15.0$ ppm'de; OCH_2CH_3 karbonu $\delta = 63.7$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ karbonu $\delta = 49.6$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ve benzimidazol C_6H_4 karbonları $\delta = 111.4$, 112.2 , 120.6 , 123.2 , 123.9 , 128.5 , 129.7 , 134.0 , 156.2 ppm'de gözlenmektedir. Ag- C_{karben} ait karben piki gözlenmemiştir. Fakat literatüre bakıldığında Ag- C_{karben} karbonuna ait pikin bazen görülmediği görülmektedir [77]. Aynı zamanda karben öncülündeki asidik C-H pikinin kaybolması karben kompleksinin oluştuğunu göstermektedir.

2c Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.7) OCH_3 hidrojenleri $\delta = 3.76$ ppm'de singlet olarak; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$ -3,5-(OCOCH_3)-4 hidrojenleri 2.32 ppm'de singlet olarak; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$ -3,5-(OCOCH_3)-4 hidrojenleri $\delta = 5.56$ ppm'de singlet olarak, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$ -3,5-(OCOCH_3)-4 hidrojenleri $\delta = 6.64$ ppm'de singlet olarak gelmektedir. Aromatik gruba ait benzimidazol C_6H_4 hidrojenleri $\delta = 7.28$ - 7.49 ppm'de multipleret olarak sinyal vermektedir.

2c Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.7) OCH_3 karbonları $\delta = 56.4$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$ -3,5-(OCOCH_3)-4 karbonu $\delta = 53.6$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$ -3,5-(OCOCH_3)-4 karbonları $\delta = 128.7$, 133.5 , 152.6 ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$ -3,5-(OCOCH_3)-4 karbonu $\delta = 168.6$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$ -3,5-(OCOCH_3)-4 karbonu $\delta = 20.5$ ppm'de gözlenmektedir. Benzimidazol C_6H_4 karbonları $\delta = 104.3$, 112.0 , 124.5 , 133.9 ppm'de gözlenmektedir. Ag- C_{karben} ait karben piki gözlenmemiştir. Fakat literatüre bakıldığında Ag- C_{karben} karbonuna ait pikin bazen görülmediği görülmektedir [77]. Aynı zamanda karben öncülündeki asidik C-H pikinin kaybolması karben kompleksinin oluştuğunu göstermektedir.



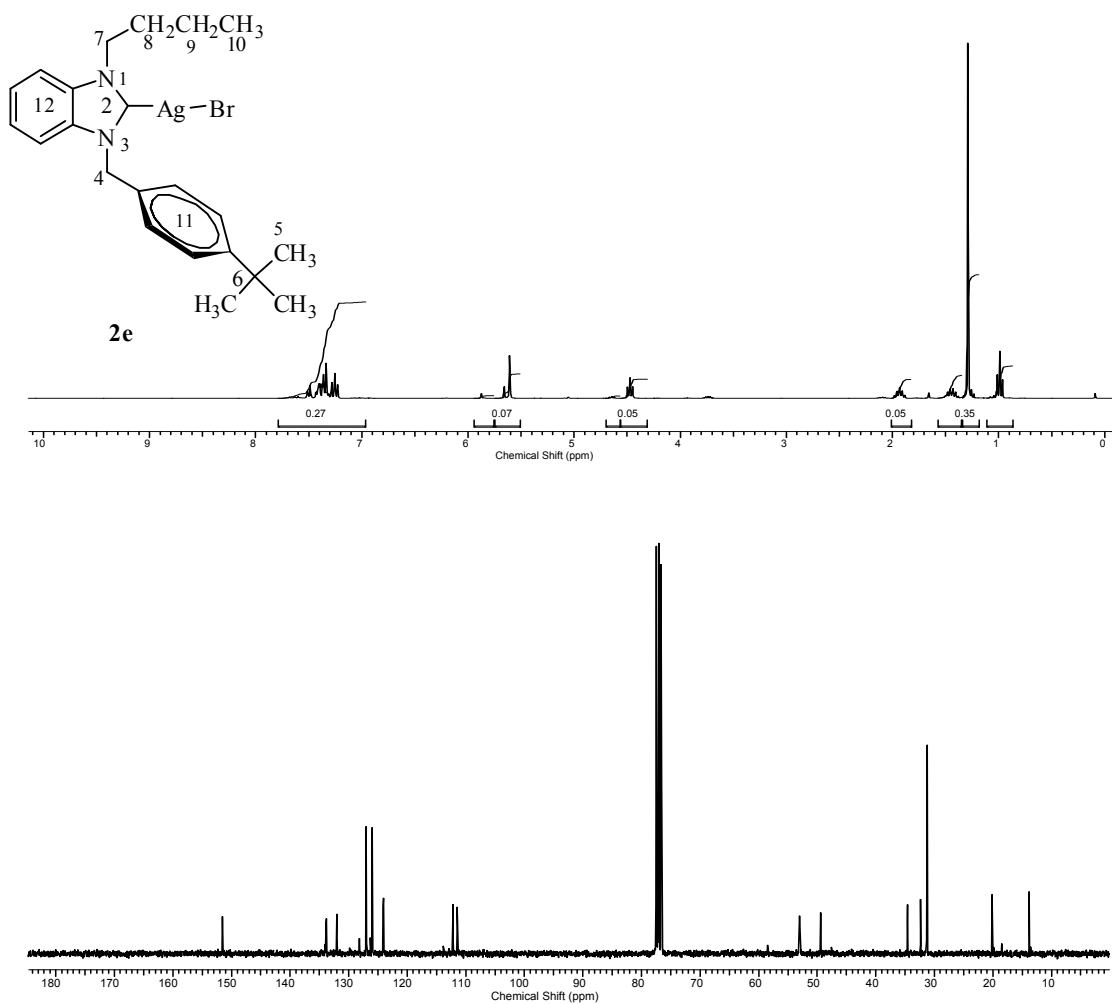
Şekil 3.8. 2d Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

Çizelge 3.8. 2d Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)
2	-	178.6
4	5.55 (s, 4H)	47.8
5, 6, 7	3.86, 3.87, 3.88 (s, 18H)	56.1, 56.2, 56.8
8	6.52 (s, 4H)	151.5, 150.1, 143.2, 114.7, 97.2
9	7.28-7.57 (m, 4H)	134.0, 123.7, 113.6, 112.1

2d Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.8) OCH_3 hidrojenleri $\delta = 3.86$; 3.87 ve 3.88 ppm'de singlet olarak, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -2,4,5 hidrojenleri $\delta = 5.55$ ppm'de singlet olarak, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -2,4,5 hidrojenleri $\delta = 6.52$ ppm'de singlet olarak gelmektedir. Aromatik gruba ait benzimidazol C_6H_4 hidrojenleri $\delta = 7.28$ - 7.57 ppm'de multipl olarak sinyal vermektedir.

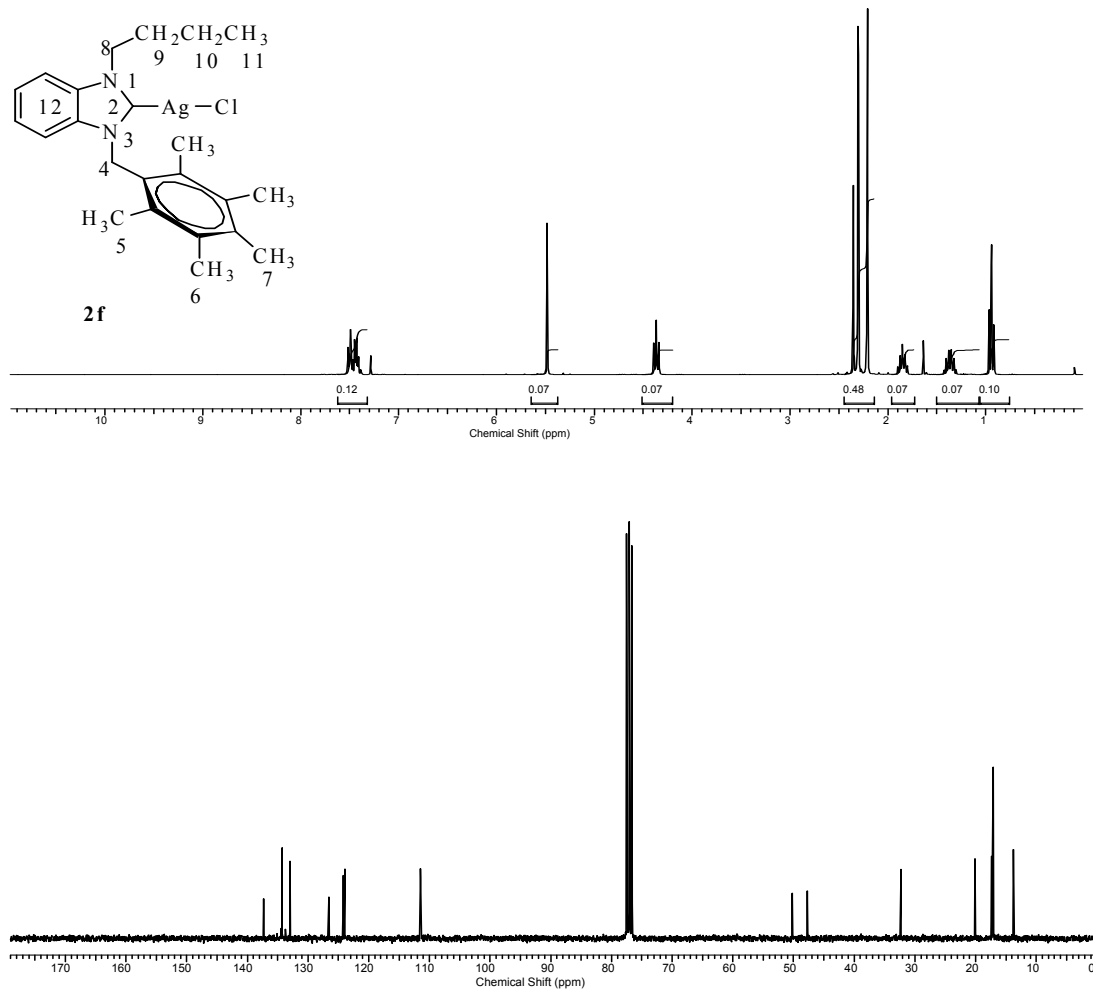
2d Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.8) gümüşün bağlı olduğu ^2C karben karbonu $\delta = 178.6$ ppm'de gözlenmektedir. OCH_3 karbonları $\delta = 56.1$; 56.2 ; 56.8 ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -2,4,5 karbonu $\delta = 47.8$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -2,4,5 karbonları $\delta = 97.2$, 114.7 , 143.2 , 150.1 , 151.5 ppm'de gözlenmektedir. Benzimidazol C_6H_4 karbonları $\delta = 112.1$, 113.6 , 123.7 , 134.0 ppm'de gözlenmektedir. Ag- C_{karben} ait karben piki gözlenmemiştir. Fakat literatüre bakıldığında Ag- C_{karben} karbonuna ait pikin bazen görülmediği görülmektedir [77]. Aynı zamanda karben öncülündeki asidik C-H pikinin kaybolması karben kompleksinin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 3.9. 2e Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

Çizelge 3.9. 2e Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	5.60 (s, 2H)	52.90	-
5	1.29 (s, 9H)	31.24	-
6	-	34.6	-
7	4.47 (t, 2H)	49.4	7.0
8	1.93 (pent, 2H)	32.4	7.5
9	1.44 (heks, 3H)	20.2	7.5
10	0.98 (t, 3H)	13.8	7.3
11,12	7.39 ve 7.22 (m, 8H)	111.4, 112.2, 124.0, 124.1, 125.9, 127.0, 132.0, 133.8 ve 133.9	-



Şekil 3.10. 2f Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

Çizelge 3.10. 2f Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri

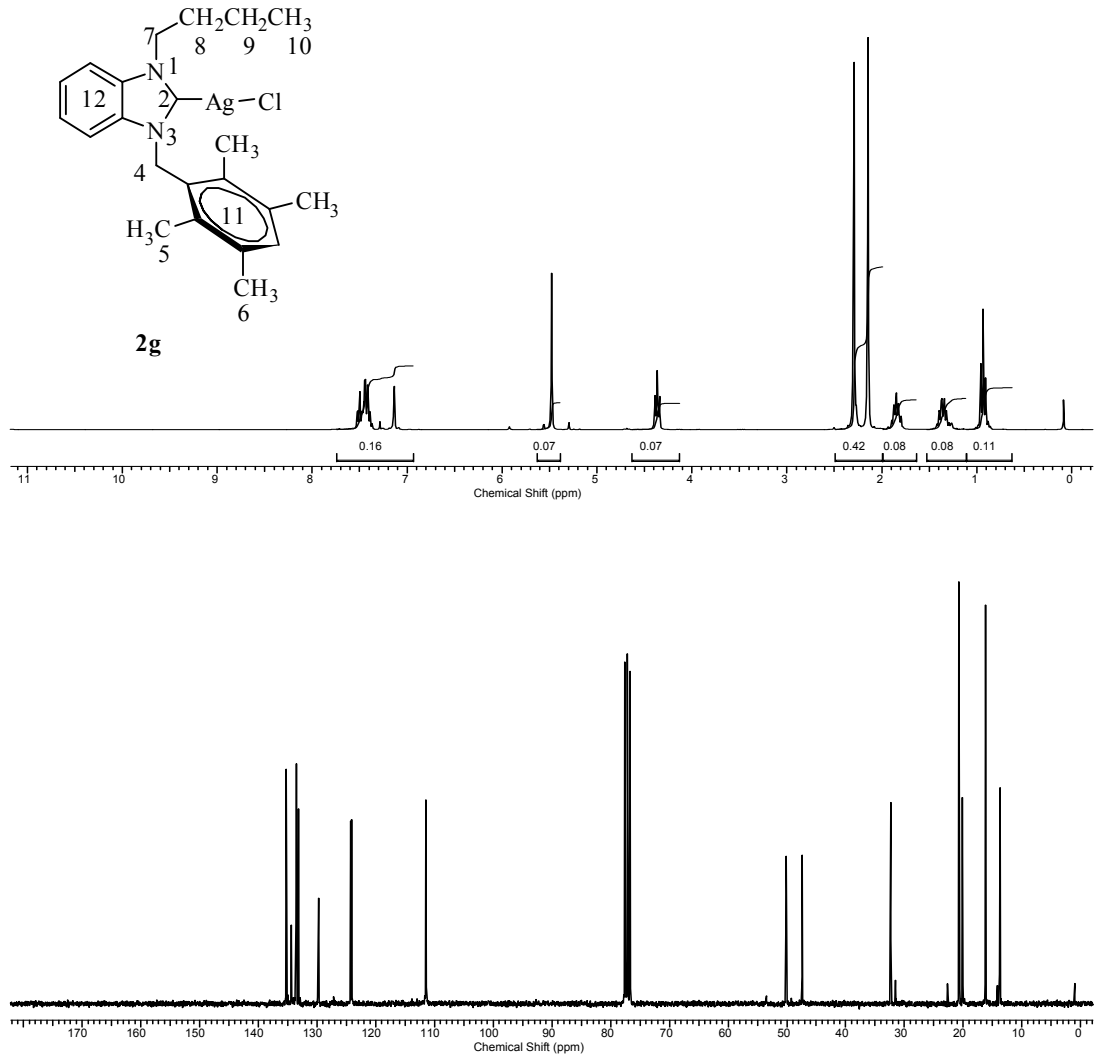
Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	5.48 (s, 2H)	50.22	-
5,6	2.20 ve 2.35 (s, 12H)	17.14 ve 17.16	-
7	2.30(s, 3H)	13.75	-
8	4.36 (t, 2H)	47.72	7.3
9	1.85 (pent, 2H)	32.33	7.5
10	1.36 (heks, 2H)	20.12	7.5
11	0.94 (t, 3H)	17.40	7.3
12	7.50-7.28 (m, 4H)	111.4, 111.5, 123.9, 124.2, 126.5, 132.9, 134.2 ve 137.30	-

2e Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.9), benzilik 4- $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{C}_6\text{H}_4$ - CH_2 hidrojenleri $\delta=5,60$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 4- $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{C}_6\text{H}_4$ - CH_2 grubundaki metil hidrojenlerinden 4- $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{C}_6\text{H}_4$ - CH_2 hidrojenleri 1.29 ppm'de singlet; aromatik 4- $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{C}_6\text{H}_4$ - CH_2 hidrojenleri ve aromatik halka hidrojenleri ise 7.22 ve 7.39 ppm'de multipler olarak gözlenmektedir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojeni 4.47 ppm'de triplet ($J=7.0$ Hz); $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojenleri 1.93 ppm'de pentet ($J=7.5$ Hz); $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojenleri 1.44 ppm'de hekstet ($J=7.5$ Hz); $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hidrojenleri ise 0.98 ppm'de triplet ($J=7.3$ Hz) olarak gözlenmektedir.

2e Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.9) benzilik 4- $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{C}_6\text{H}_4$ - CH_2 karbonu $\delta=52.90$ ppm'de; 4- $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{C}_6\text{H}_4$ - CH_2 karbonu $\delta=31.24$ ppm'de gözlenir. 4- $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{C}_6\text{H}_4$ - CH_2 karbonu $\delta=34.6$ ppm'de gözlenmiştir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ karbonları sırasıyla $\delta=49.4, 32.4, 20.2$ ve 13.8 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik halkalara ait 4- $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{C}_6\text{H}_4$ - CH_2 ve C_6H_4 karbonları $\delta=111.4, 112.2, 124.0, 124.1, 125.9, 127.0, 132.0, 133.8$ ve 133.9 ppm'de sinyal vermektedir. Ag- C_{karben} ait karben piki gözlenmemiştir. Fakat literatüre bakıldığında Ag- C_{karben} karbonuna ait pikin bazen görülmediği görülmektedir [77].

2f Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.10) benzilik 2,3,4,5,6- $(\text{CH}_3)_5\text{C}_6$ - CH_2 hidrojenleri $\delta=5,48$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 2,3,4,5,6- $(\text{CH}_3)_5\text{C}_6$ - CH_2 grubundaki metil hidrojenleri sırasıyla $\delta=2.20, 2.35$ ve 2.30 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metilen hidrojeni $\delta=4.36$ ppm'de triplet ($J=7.3$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metilen hidrojeni $\delta=1.85$ ppm'de pentet ($J=7.5$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\delta=1.36$ ppm'de hekstet ($J=7.5$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\delta=0.94$ ppm'de triplet ($J=7.3$ Hz), benzimidazol C_6H_4 aromatik hidrojenleri $\delta=7.28-7.50$ ppm'de multipler olarak sinyal vermektedir.

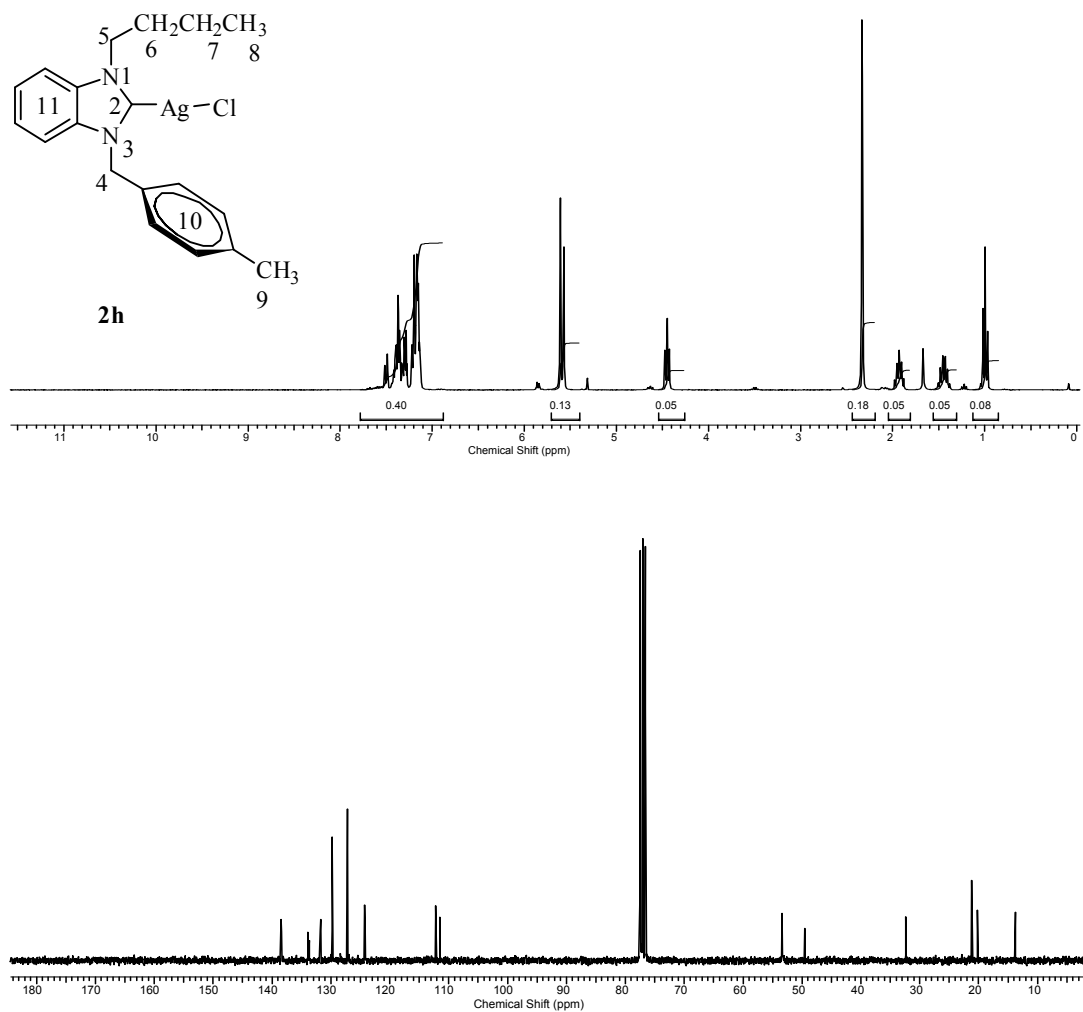
2f Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.10) benzilik 2,3,4,5,6- $(\text{CH}_3)_5\text{C}_6$ - CH_2 karbonu $\delta=50.2$ ppm'de; 2,3,4,5,6- $(\text{CH}_3)_5\text{C}_6$ karbonu $\delta=17.14, 17.16$ ve 13.75 ppm'de, gözlenir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki karbonlar sırasıyla $\delta=47.72, 32.33, 20.12$ ve 17.40 ppm'de sinyal verir. Aromatik halkalara ait 2,3,4,5,6- $(\text{CH}_3)_5\text{C}_6$ ve C_6H_4 karbonları $\delta=111.4, 111.5, 123.9, 124.2, 126.5, 132.9, 134.2$ ve 137.30 ppm'de sinyal vermektedir. Ag- C_{karben} ait karben piki gözlenmemiştir. Fakat literatüre bakıldığında Ag- C_{karben} karbonuna ait pikin bazen görülmediği görülmektedir [77].



Şekil 3.11. 2g Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

Çizelge 3.11. 2g Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	5.47 (s, 2H)	50.1	-
5,6	2.14 ve 2.29 (s, 12H)	16.2, 20.7	-
7	4.36 (t, 2H)	47.4	7.3
8	1.84 (pent, 2H)	32.33	7.5
9	1.35 (heks, 2H)	20.1	7.5
10	0.90 (t, 3H)	13.7	7.3
11,12	7.13, 7.37 ve 7.47 (m, 5H)	111.4, 111.5, 124.1, 124.2, 129.7, 133.1, 133.5, 133.6, 134.4, 135.2	-



Şekil 3.12. 2h Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

Çizelge 3.12. 2h Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri

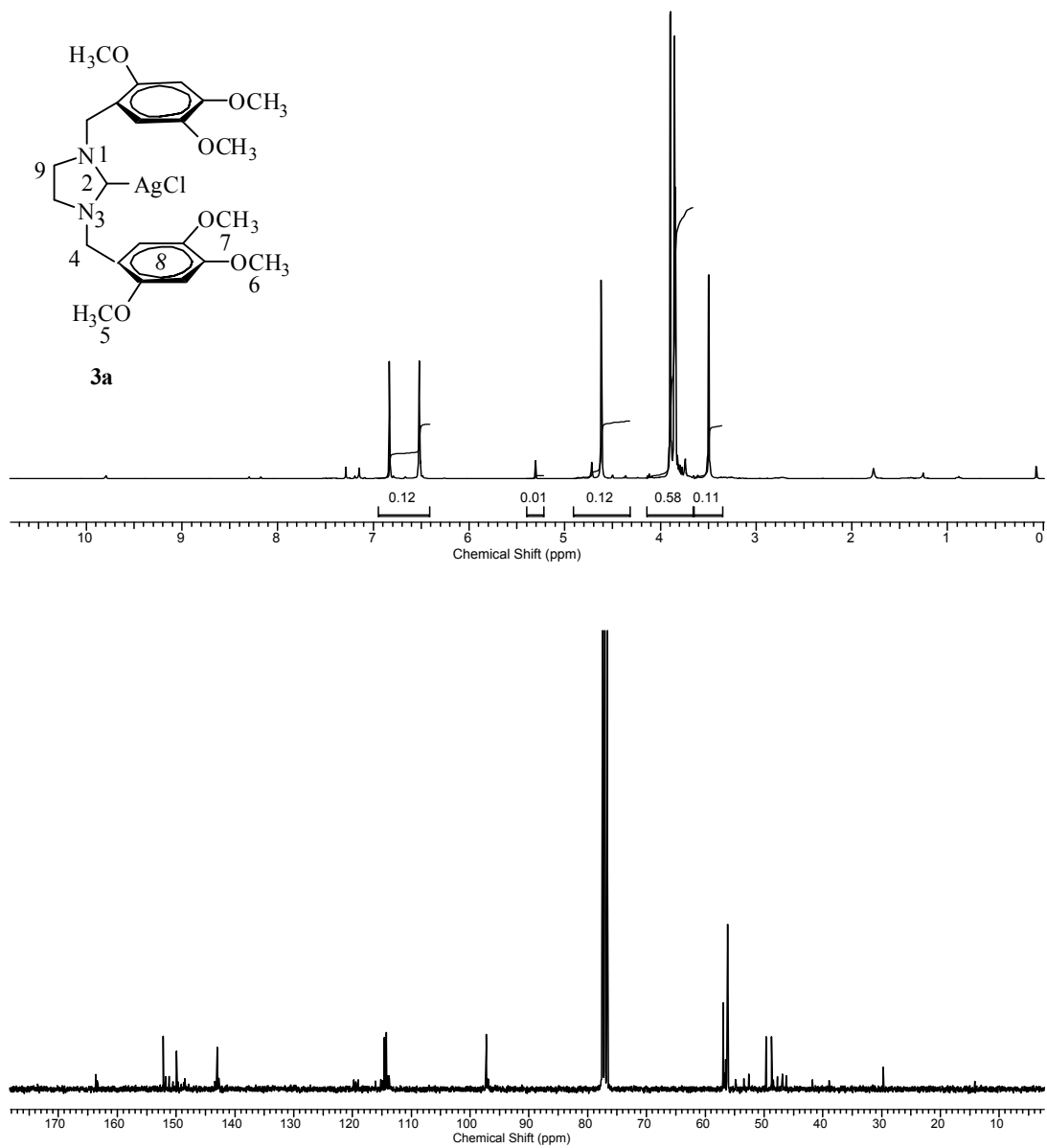
Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	5.61 (s, 2H)	53.4	-
5	4.44 (t, 2H)	49.56	7.3
6	1.93 (pent, 2H)	32.4	7.5
7	1.44 (heks, 2H)	20.2	7.5
8	0.99 (t, 3H)	13.8	7.3
9	2.33 (s, 3H)	21.1	-
10, 11	7.12 ve 7.39 (m, 8H)	111.4, 112.1, 112.2, 124.1, 124.2, 124.3, 127.2, 129.7, 129.8, 131.7, 138.4, 138.5	-

2g Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.11) benzilik 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}-\text{CH}_2$ hidrojenleri $\delta=5,47$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}-\text{CH}_2$ grubundaki metilen hidrojenleri $\delta=2,14$ ve $2,29$ ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metilen hidrojeni $\delta= 4,36$ ppm'de triplet ($J=7,3$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metil hidrojeni $\delta=1,84$ ppm'de pentet ($J=7,5$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\delta=1,35$ ppm'de hekstet ($J=7,5$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\delta=0,90$ ppm'de triplet ($J=7,3$ Hz), benzimidazol 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}$ aromatik hidrojenleri $\delta=7,13$ ppm'de singlet, benzimidazol C_6H_4 aromatik hidrojeni $\delta=7,37$ - $7,47$ multipler olarak sinyal vermektedir.

2g Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.11) benzilik 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}-\text{CH}_2$ karbonu $\delta=50,1$ ppm'de; 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}$ karbonu $\delta=16,2$ ve $20,7$ ppm'de, gözlenir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metil karbonları sırasıyla $\delta=47,4$, $32,33$, $20,1$ ve $13,7$ ppm'de sinyal verir. Aromatik halkalara ait 2,3,5,6- $(\text{CH}_3)_4\text{C}_6\text{H}$ ve C_6H_4 karbonları $\delta=111,4$, $111,5$, $124,1$, $124,2$, $129,7$, $133,1$, $133,5$, $133,6$, $134,4$ ve $135,2$. Ag- C_{karben} ait karben piki gözlenmemiştir. Fakat literatüre bakıldığında Ag- C_{karben} karbonuna ait pikin bazen görülmediği görülmektedir [77].

2h Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.12) benzilik 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ hidrojenleri $\delta=5,61$ ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ grubundaki metil hidrojenleri $\delta=2,33$ ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metil hidrojeni $\delta= 4,44$ ppm'de triplet ($J=7,3$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metil hidrojeni $\delta=1,93$ ppm'de pentet ($J=7,5$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\delta=1,44$ ppm'de hekstet ($J=7,5$ Hz), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\delta=0,99$ ppm'de triplet ($J=7,3$ Hz), benzimidazol C_6H_4 ve 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$ aromatik hidrojenleri $\delta=7,12$ - $7,39$ ppm'de multipler olarak sinyal vermektedir.

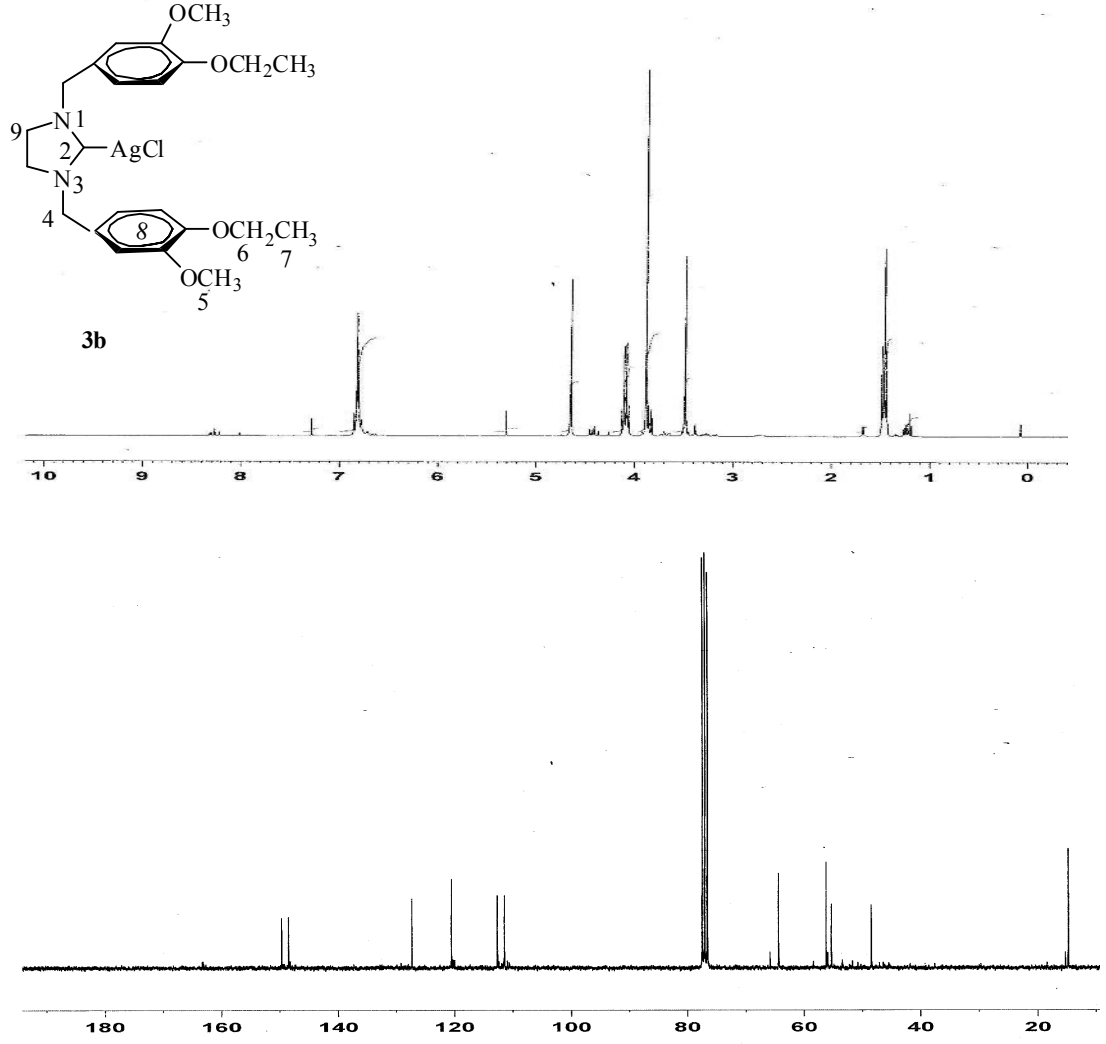
2h Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.12) benzilik 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ karbonu $\delta=53,4$ ppm'de; 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$ karbonu $\delta=49,56$ ppm'de gözlenir. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metil karbonları sırasıyla $\delta=32,4$, $20,2$, $13,8$ ve $21,1$ ppm'de sinyal verir. Aromatik halkalara ait 4- $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$ ve C_6H_4 karbonları $\delta=111,4$, $112,1$, $112,2$, $124,1$, $124,2$, $124,3$, $127,2$, $129,7$, $129,8$, $131,7$, $138,4$, $138,5$ ppm'de sinyal vermektedir. Ag- C_{karben} ait karben piki gözlenmemiştir. Fakat literatüre bakıldığında Ag- C_{karben} karbonuna ait pikin bazen görülmediği görülmektedir [77].



Şekil 3.13. 3a Bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

Çizelge 3.13. 3a Bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR verileri

Konum	¹ H NMR (δ ppm)	¹³ C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	-	-
4	4.62 (s, 4H)	49.6	-
5, 6, 7	3.84, 3.85, 3.89 (s, 18H)	57.0, 56.5, 56.2	-
8	6.52-6.83 (s, 4H)	152.3, 152.2, 150.0, 148.7, 143.4, 143.0	-
9	3.89 (s, 4H)	48.7	-



Şekil 3.14. **3b** Bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

Çizelge 3.14. **3b** Bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR verileri

Konum	¹ H NMR (δ ppm)	¹³ C NMR (δ ppm)	<i>J</i> (Hz)
2	-	-	-
4	4.65 (s, 6H)	48.4	-
5	3.89 (s, 18H)	64.4	-
6	4.07 (q, 4H)	56.2	5.0
7	1.47 (t, 6H)	14.8	8.0
8	6.76-6.85 (m, 6H)	149.7, 148.5, 127.3, 120.5, 112.7, 111.4	-
9	3.49 (s, 4H)	55.3	-

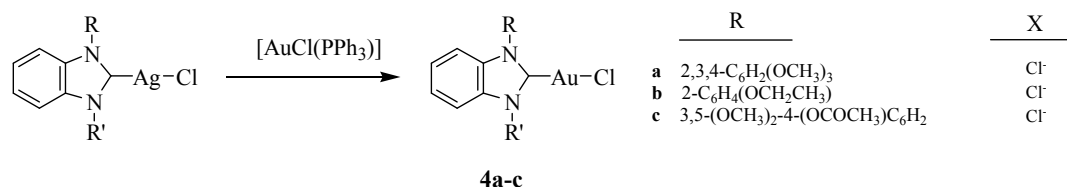
3a Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.13) OCH_3 hidrojenleri $\delta = 3.84$; 3.85 ve 3.89 ppm'de singlet olarak, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -2,4,5 hidrojenleri $\delta = 4.62$ ppm'de singlet olarak, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -2,4,5 hidrojenleri $\delta = 6.52$ ve 6.83 ppm'de singlet olarak gelmektedir. İmidazol halkasına ait NCH_2CH_2 hidrojenleri $\delta = 3.89$ ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.

3a Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.13) OCH_3 karbonları $\delta = 57.0$; 56.5 ; 56.2 ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -2,4,5 karbonu $\delta = 49.6$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -2,4,5 karbonları $\delta = 143.0$, 143.4 , 148.7 , 150.0 , 152.2 , 152.3 ppm'de gözlenmektedir. İmidazol NCH_2CH_2 karbonu $\delta = 48.7$ ppm'de gözlenmektedir. Ag- C_{karben} ait karben piki gözlenmemiştir. Fakat literatüre bakıldığında Ag- C_{karben} karbonuna ait pikin bazen görülmediği görülmektedir [77]. Aynı zamanda karben öncülündeki asidik C-H pikinin kaybolması karben kompleksinin oluştuğunu göstermektedir.

3b Gümüş kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.14) OCH_3 hidrojenleri $\delta = 3.89$ ppm'de singlet olarak; OCH_2CH_3 hidrojenleri $\delta = 1.47$ ppm'de triplet ($J = 8$ Hz) olarak; OCH_2CH_3 hidrojenleri $\delta = 4.07$ ppm'de quartet ($J = 5$ Hz) olarak; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)$ -3-(OCH_2CH_3)-4 hidrojenleri $\delta = 4.65$ ppm'de singlet olarak, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)$ -3-(OCH_2CH_3)-4 hidrojenleri $\delta = 6.76$ ve 6.85 ppm'de multiplet olarak gelmektedir. İmidazol halkasına ait NCH_2CH_2 hidrojenleri $\delta = 3.49$ ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.

3b Gümüş kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.14) OCH_3 karbonu $\delta = 64.4$ ppm'de; OCH_2CH_3 karbonu $\delta = 14.8$ ppm'de; OCH_2CH_3 karbonu $\delta = 56.2$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)$ -3-(OCH_2CH_3)-4 karbonu $\delta = 48.4$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)$ -3-(OCH_2CH_3)-4 karbonları $\delta = 111.4$, 112.7 , 120.5 , 127.3 , 148.5 , 149.7 ppm'de gözlenmektedir. İmidazol halkasına ait NCH_2CH_2 karbonu $\delta = 55.3$ ppm'de gözlenmektedir. Ag- C_{karben} ait karben piki gözlenmemiştir. Fakat literatüre bakıldığında Ag- C_{karben} karbonuna ait pikin bazen görülmediği görülmektedir [77]. Aynı zamanda karben öncülündeki asidik C-H pikinin kaybolması karben kompleksinin oluştuğunu göstermektedir.

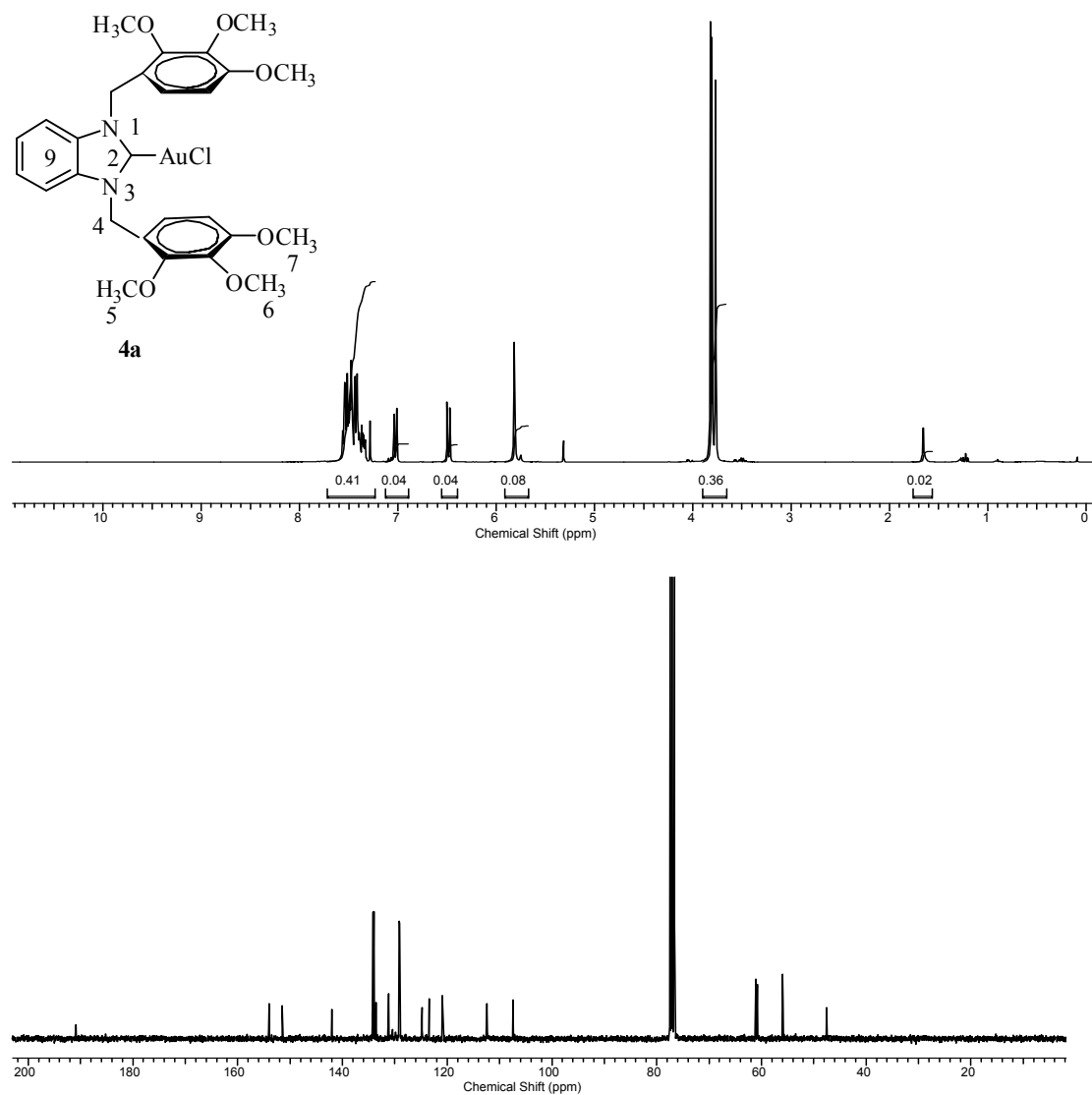
3.3. Benzimidazol Au(NHC) Komplekslerinin Sentezi



Au-benzimidazoliden komplekslerinin sentezinde transmetalasyon yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla sentezlenen ve yapıları aydınlatılan Ag-NHC kompleksleri (**2a-c**) diklorometan içerisinde AuCl(PPh₃) bileşiğiyle etkileştirilmiştir. Ag-karbendeki, karben altına transfer olarak Au-NHC (**4a-c**) kompleksleri hazırlanmıştır. Sentezlenen **4a-c** komplekslerinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Şekil 3.15-3.17’de verilmiştir. Bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre bileşiklerin NMR verileri Çizelge 3.15-3.17’de sunulmuştur.

4a Altın kompleksinin ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 3.15) OCH₃ hidrojenleri δ= 3.76; 3.82 ve 3.83 ppm’de singlet olarak, CH₂C₆H₂(OCH₃)₃-2,3,4 hidrojenleri δ= 5.81 ppm’de singlet olarak, CH₂C₆H₂(OCH₃)₃-2,3,4 hidrojenleri δ= 6.48 ve 7.03 ppm’de dublet (*J*= 8.7 Hz) olarak gelmektedir. Aromatik gruba ait benzimidazol C₆H₄ hidrojenleri δ= 7.28-7.36 ppm’de multipler olarak sinyal vermektedir.

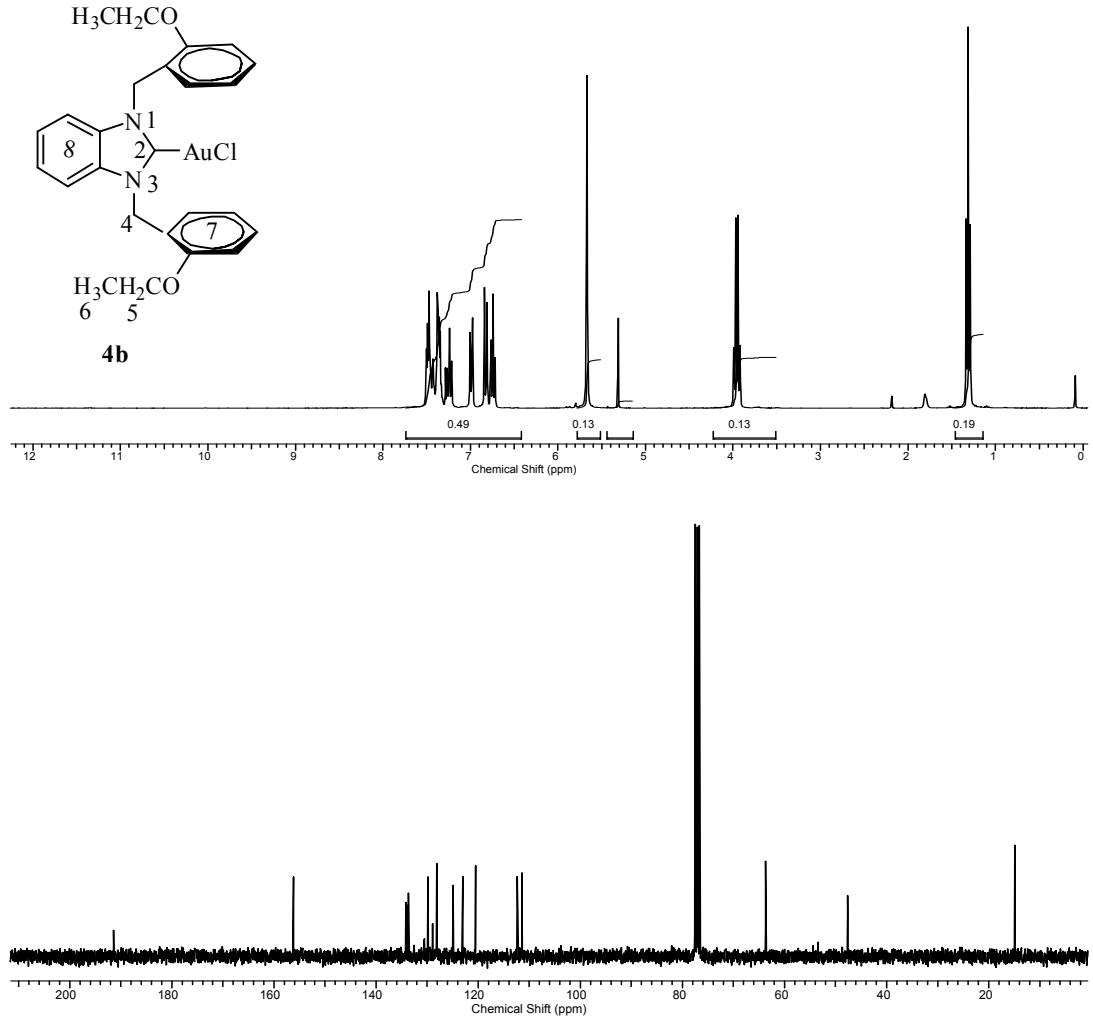
4a Altın kompleksinin ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 3.15) altının bağlı olduğu ²C karben karbonu δ= 190.9 ppm’de gözlenmektedir. OCH₃ karbonları δ= 55.9; 60.8; 61.1 ppm’de; CH₂C₆H₂(OCH₃)₃-2,3,4 karbonu δ= 47.6 ppm’de; CH₂C₆H₂(OCH₃)₃-2,3,4 karbonları δ= 129.2, 130.4, 142.0, 151.5, 154.0, 154.1 ppm’de gözlenmektedir. Benzimidazol C₆H₄ karbonları δ= 107.4, 112.4, 124.0, 129.0, 134.2 ppm’de gözlenmektedir. Bu değerler literatürle uyum içerisindedir [79].



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

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

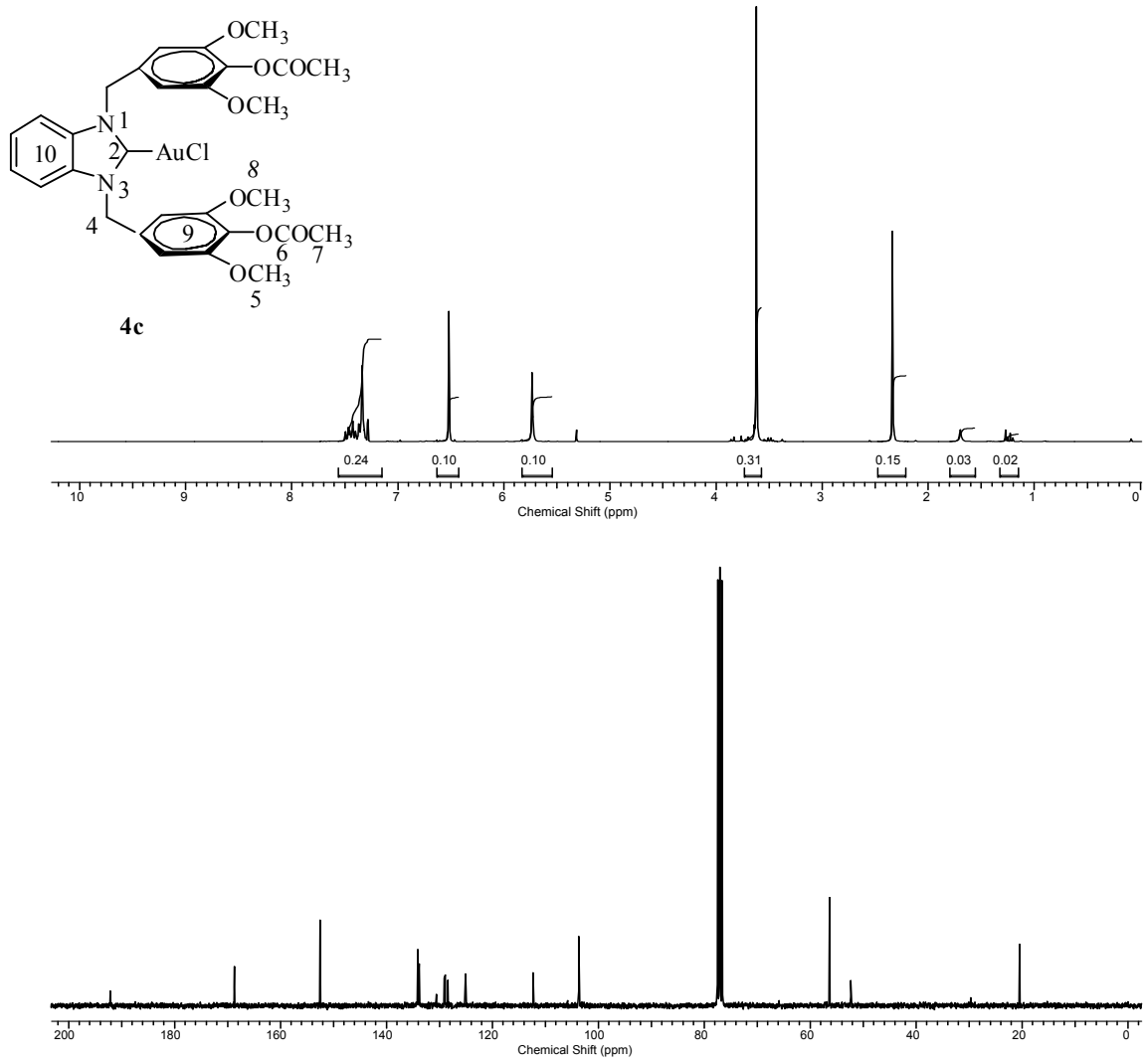
Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	190.9	-
4	5.81 (s, 4H)	47.6	-
5, 6, 7	3.76, 3.82, 3.83 (s, 18H)	55.9, 60.8, 61.1	-
8	6.48 (d, 2H) 7.03(d, 2H)	154.1, 154.0, 151.5, 142.0, 130.4, 129.2	8.7
9	7.28-7.36 (m, 4H)	134.2, , 129.0, 124.0, 112.4, 107.4	-



Şekil 3.16. **4b** Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

Çizelge 3.16. **4b** Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	-	191.4	-
4	5.67 (s, 4H)	47.6	-
5	3.95 (q, 4H)	63.7	6.6
6	1.31 (t, 6H)	14.9	6.9
7,8	6.71-7.28 (m, 8H) 7.34-7.50 (m, 4H)	111.4, 112.3, 120.5, 123.0, 124.9, 128.2, 128.9, 129.8, 133.6, 133.9, 134.1, 156.2	-



Şekil 3.17. 4c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

Çizelge 3.17. 4c Bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR verileri

Konum	^1H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)
2	-	192.1
4	5.73 (s, 4H)	49.6
5, 8	3.62 (s, 12H)	56.4
6	-	168.7
7	2.33 (s, 6H)	20.5
9	6.52 (s, 4H)	152.6, 134.1, 129.1, 128.9, 128.4, 125.0
10	7.28-7.36 (m, 4H)	133.8, 129.1, 112.3, 103.6

4b Altın kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.16) OCH_2CH_3 hidrojenleri $\delta = 1.31$ ppm'de triplet ($J = 6.9$ Hz) olarak, OCH_2CH_3 hidrojenleri $\delta = 3.95$ ppm'de quartet ($J = 6.6$ Hz), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ hidrojenleri $\delta = 5.67$ ppm'de singlet olarak, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ hidrojenleri ve aromatik gruba ait benzimidazol C_6H_4 hidrojenleri $\delta = 6.71$ - 7.50 ppm'de multipler olarak sinyal vermektedir.

4b Altın kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.16) altının bağlı olduğu ^2C karben karbonu $\delta = 191.4$ ppm'de gözlenmektedir. OCH_2CH_3 karbonu $\delta = 14.9$ ppm'de; OCH_2CH_3 karbonu $\delta = 63.7$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ karbonu $\delta = 47.6$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ve benzimidazol C_6H_4 karbonları $\delta = 111.4, 112.3, 120.5, 123.0, 124.9, 128.2, 128.9, 129.8, 133.6, 133.9, 134.1, 156.2$ ppm'de gözlenmektedir.

4c Altın kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 3.17) OCH_3 hidrojenleri $\delta = 3.62$ ppm'de singlet olarak, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2\text{-}3,5\text{-(OCOCH}_3\text{)-}4$ hidrojenleri $\delta = 5.73$ ppm'de singlet olarak, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2\text{-}3,5\text{-(OCOCH}_3\text{)-}4$ hidrojenleri $\delta = 6.52$ ppm'de singlet olarak; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2\text{-}3,5\text{-(OCOCH}_3\text{)-}4$ hidrojenleri 2.33 ppm'de singlet olarak gelmektedir. Aromatik gruba ait benzimidazol C_6H_4 hidrojenleri $\delta = 7.28$ - 7.36 ppm'de multipler olarak sinyal vermektedir.

4c Altın kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3.17) altının bağlı olduğu ^2C karben karbonu $\delta = 192.1$ ppm'de gözlenmektedir. OCH_3 karbonları $\delta = 56.4$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2\text{-}3,5\text{-(OCOCH}_3\text{)-}4$ karbonu $\delta = 49.6$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2\text{-}3,5\text{-(OCOCH}_3\text{)-}4$ karbonları $\delta = 125.0, 128.4, 128.9, 129.1, 134.1, 152.6$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2\text{-}3,5\text{-(OCOCH}_3\text{)-}4$ karbonu $\delta = 168.7$ ppm'de; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2\text{-}3,5\text{-(OCOCH}_3\text{)-}4$ karbonu $\delta = 20.5$ ppm'de gözlenmektedir. Benzimidazol C_6H_4 karbonları $\delta = 103.6, 112.3, 129.1, 133.8$ ppm'de gözlenmektedir.

4. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi

4.1. Ag(I)-NHC ve Au(I)-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Aktivitesi

Ag(I) ve Au(I) *N*-Heterosiklik karben komplekslerinin antimikrobiyal aktivite tayinleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından tavsiye edilen agar dilüsyon yöntemi kullanılarak elde edilmiştir [80-81]. Her bileşik için minimal inhibitor konsantrasyonları (MİK) standart bakteri ve mantar suşlarına karşı test edilmiştir. Bakteri suşları; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 American Type Culture Collection (ATCC) Rockville, MD tarafından elde edilmiştir.

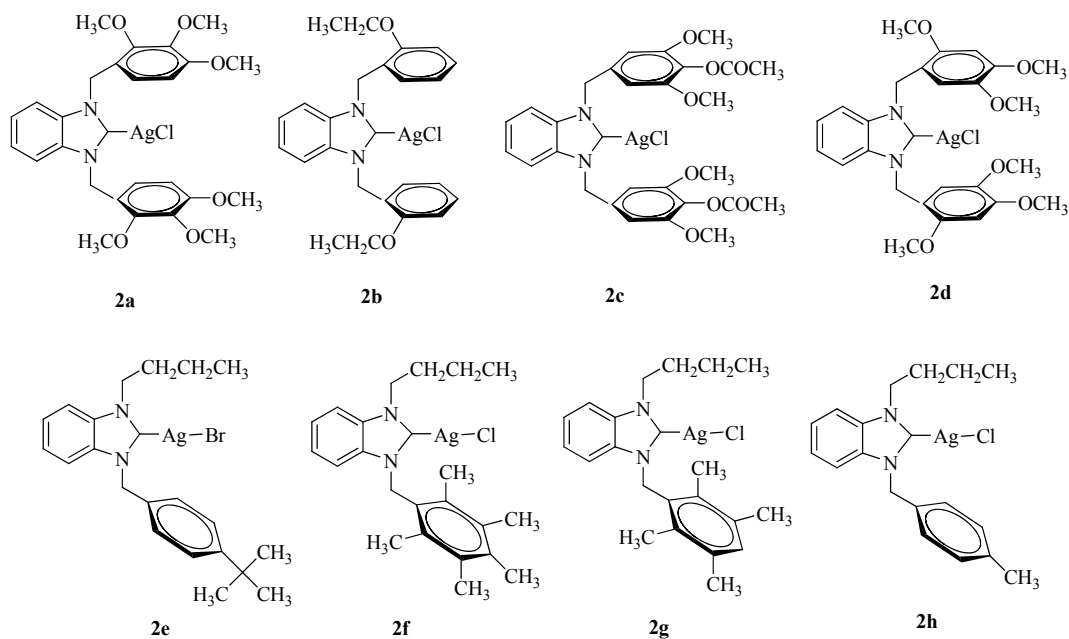
Mantar suşları; *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* ise Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı tarafından tanımlanan suşlar kullanılmıştır. Bakteri suşları Muller Hinton Broth (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd. Mumbai-India) besiyerine, mantar suşları ise RPMI 1640 Broth (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Taufkirchen, Germany) besiyerinde üretilmişlerdir. Standart inoculum elde etmek için bakteri ve mantarların bulanıklığı Mcfarland no. 0.5 eşeline göre hazırlanmıştır [82]. Bütün bileşiklerin çözeltileri DMSO'de hazırlanmıştır. Sulandırılmaların hepsi distile su ile yapılmıştır. Test bileşiklerinin derişimleri 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12.5 ve 6.25 µg/mL değerlerindedir.

Flukonazole mantarlar için Ampicillin ve Ciprofloxacin bakteriler için standart ilaç olarak kullanıldı. Bakteri ve mantarların (10^6 CFUs/mL) standart inoculumları (ekim yapılan miktar) steril plastik halka uçlu öze ile (0.01 mL) agar plaklarına ekim yapıldı. Ekim yapılan tüm plaklar 35 °C'de etüvde bakteriler için 16-20 saat, mantarlar için 48 saat bekletildikten sonra değerlendirildi. Bakteri ve mantarların çoğalmasını önleyen en düşük derişimleri minimal inhibitor konsantrasyonu (MİK) olarak belirlendi.

4.1.1. Ag(I)-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Sonuçları

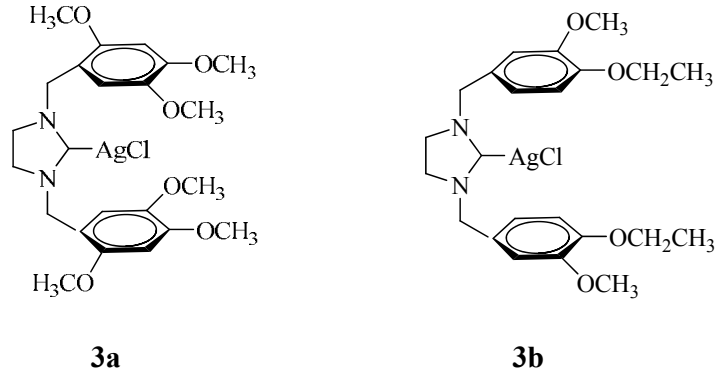
Hazırlanan ve yapıları aydınlatılan Ag-benzimidazolyum (**2a-h**) ve Ag-imidazolidin (**3a-b**) komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bulunan sonuçlar Çizelge 4.1 ve 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Benzimidazolyum Ag(I)-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivite verileri



Ag(I) kompleksleri	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aerug</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>
2a	100	100	100	100	50	50
2b	100	50	100	50	25	12.5
2c	100	100	100	100	50	50
2d	100	100	100	100	100	100
2e	50	50	50	50	25	25
2f	100	100	100	100	50	50
2g	50	100	50	50	50	50
2h	50	100	100	50	50	25
Ampicillin	3.12	3.12	1.56	-	-	-
Ciprofloxacin	1.56	0.39	0.78	3.12	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	3.12	3.12

Çizelge 4.2. İmidazolidin Ag(I)-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivite verileri



Ag(I) kompleksleri	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aerug</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>
3a	200	200	200	200	100	100
3b	100	100	100	100	50	50
Ampicillin	3.12	3.12	1.56	-	-	-
Ciprofloxacin	1.56	0.39	0.78	3.12	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	3.12	3.12

Bulunan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- Benzimidazol Ag kompleksleri 12.5-100 µg/ml aralığında MİK değerine sahiptir.
- **2a**, **2c**, **2f** ve **2g** kompleksleri mantarlara karşı daha etkili olduğu gözlenmiştir (50 µg/ml).
- **2d** kompleksi tüm bakterilere karşı aynı etkiyi göstermiştir (100 µg/ml).
- **2b** kompleksi mantarlara karşı daha etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca **2b** kompleksi (50 µg/ml) Gram pozitif bakterilere karşı da etkilidir.
- **2e**, **2f**, **3a**, ve **3b** kompleksleri bakterilere ve mantarlara karşı etki göstermiştir. Gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı aynı etkiyi gösterirken, mantarlara karşı daha fazla etki göstermiştir.
- **3a** kompleksi **2d** kompleksi ile aynı süstitüent içermesine rağmen azolyum halkasındaki farklanma mikrobiyal aktiviteyi etkilemektedir.. Benzimidazol grubu içeren **2d** kompleksi aynı süstitüent içeren imidazol halkalı **3a** kompleksinden

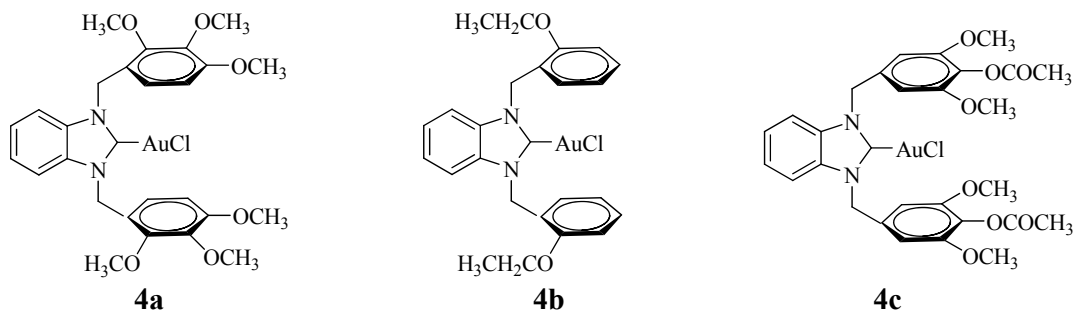
Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı daha aktifken, mantarlara karşı aynı etkiyi göstermiştir.

- **3b** kompleksi Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı etkili olmasına rağmen (100 µg/ml), mantarlara karşı daha fazla etki göstermiştir (50 µg/ml).
- Kompleksler farklı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Bu sonuçlardan en fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olan kompleksin **2b** olduğu görülmektedir. İmidazolidin-Ag kompleksleri, benzimidazol türevlerinden daha az etkilidir.

4.1.2. Au(I)-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Sonuçları

Hazırlanan ve yapıları aydınlatılan Au-benzimidazoliden (**4a-c**) komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bulunan sonuçlar Çizelge 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Benzimidazol Au(I)-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivite verileri



Au(I) kompleksleri	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aerug</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>
4a	100	12.5	12.5	100	12.5	12.5
4b	200	25	25	25	25	6.25
4c	50	50	100	100	50	50
Ampicillin	3.12	3.12	1.56	-	-	-
Ciprofloxacin	1.56	0.39	0.78	3.12	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	3.12	3.12

Bulunan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- **4c** kompleksinin Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı belirgin bir seçicilik göstermemesine rağmen mantarlara karşı etkili olduğu gözlenmiştir.
- **4a** kompleksinin seçici olarak gram pozitif bakterilere ve mantarlara karşı etkili olduğu gözlenmiştir.
- **4b** kompleksinin Gram pozitif bakterilere karşı seçici olarak etkili, Gram negatif bakterilere karşı ise sadece bir tür bakteriye (*P. aerug* 25µg/ml) karşı etkili olduğu gözlenmiştir ve yine mantarlara karşı da aktif olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu kompleks mantarlardan *C. tropicalis* karşı çok düşük konsantrasyonda bile (6.25 µg/ml) aktivite göstermiştir.
- Aynı grupları taşıyan Ag kompleksleriyle (**2a**, **2b-2d**) karşılaştırıldıklarında Au-NHC'lerin (**4a-c**) daha yüksek aktivite gösterdiği gözlenmiştir.
- Çalışılan gümüş ve altın komplekslerinin mikrobiyal sonuçları karşılaştırıldığında karben ligantı tamamen aynı olmasına rağmen metalin farklanması sonucunda antimikrobiyal etkilerinin değiştiği gözlenmiştir.
- **2a** ve **4a** komplekslerinden gümüş kompleksi sadece mantarlara karşı daha etkili iken aynı karben grubu içeren altın kompleksi hem Gram negatif bakterilere, hemde mantarlara karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Örneğin aynı süstititüentli **2a** ve **4a** kompleksleri karşılaştırıldığında; **2a** kompleksi mantarlara karşı 50 µg/ml MİK değerine sahipken **4a** kompleksi 12.5 µg/ml MİK değeri göstermiştir. Aynı sonuç **2b** ve **4a** kompleksleri içinde geçerlidir. **2b** kompleksi Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı belirgin bir seçicilik göstermemekle beraber sadece mantarlara karşı etkilidir. Oysa aynı karben grubunu içeren altın kompleksi seçici olarak Gram pozitif bakterilere ve mantarlara karşı daha düşük konsantrasyonda bile etkili oldukları gözlenmiştir.
- **2a** ve **2d** komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri karşılaştırıldığında azolyum grubu ve metal ortak olmasına rağmen azota bağlı olan fenil halkasındaki metoksi gruplarının konumlarındaki farklılıklar antimikrobiyal aktiviteyi azda olsa etkilemiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

NHC'ler organik kimya ve homojen katalizde önemli bir liganttır. M-NHC bağı yüksek sıcaklıkta bile bozunmadığı için katalitik reaksiyonlarda oldukça aktiftir. NHC'lerin yapısı, sayısı ve halkadaki azot atomlarındaki sübsititüentlerin pozisyonuna bağlı olarak katalitik aktivitede farklılıklar meydana gelmektedir.

Bu nedenlerden ötürü endüstriyel ve farmasötik kimyada önemli uygulama alanları bulmuştur.

Bu çalışmada,

1. *N*-sübsititüye benzimidazolyum tuzları (**1a-d**) sentezlenerek yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.
2. Karben öncülleri bazik özellikteki Ag₂O ile etkileştirilerek Ag-NHC kompleksleri (**2a-h**) hazırlandı.
3. Ag-NHC komplekslerinden çıkarak transmetalasyonla [AuCl(PPh₃)] ile etkileştirilerek Au-NHC kompleksleri (**4a-c**) hazırlandı. Sentezlenen komplekslerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.
4. Sentezlenen Ag ve Au-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesi test edildi. Sonuçta Au(I)-NHC komplekslerinin Ag(I)-NHC komplekslerinden daha aktif olduğu görüldü.

Ayrıca;

- i) Sentezlenen karben öncüllerinden yeni Au(I)-NHC kompleksleri hazırlanacaktır.
- ii) Hazırlanan Au(I)-NHC komplekslerinin antimikrobiyal özellikleri ve katalitik özellikleri araştırılacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] CC. Scarborough, MJW Grady, IA Guzei, BA Gandhi, EE Bunel, SS Stahl, *Pd^{II} Complexes Possessing a Seven-Membered N-Heterocyclic Carbene Ligand*, **Angew. Chem Int Ed.**, 44 (2005) 5269-527.
- [2] T.Weskamp, W.C. Schattenmann, M. Spiegler, W.A. Herrmann, *A Novel Class of Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 37 (1998) 2490-2493.
- [3] L.D. Vázquez-Serrano, B.T. Owens, J.M. Buriak, *Catalytic olefin hydrogenation using N-heterocyclic carbene-phosphine complexes of iridium*, **Chem. Commun.**, 21 (2002) 2518-2519.
- [4] G.A. Grasa, M.S. Viciu, J. Huang, S.P. Nolan, *Amination Reactions of Aryl Halides with Nitrogen-Containing Reagents Mediated by Palladium/Imidazolium Salt Systems*, **J. Org. Chem.**, 66 (2001) 7729-7737.
- [5] N. Marion, P. de Frémont, G. Lemiére, E.D. Stevens, L. Fensterbank, M. Malacria, S.P. Nolan, *Au^I-catalyzed cycloisomerization of 1,5-enynes bearing a propargylic acetate: formation of unexpected bicyclo[3.1.0]hexene*, **Chem. Commun.** 19 (2006) 2048-2050.
- [6] J.J. Van Veldhuizen, S.B. Garber, J.S. Kingsbury, A.H. Hoveyda, *A Recyclable Chiral Ru Catalyst for Enantioselective Olefin Metathesis. Efficient Catalytic Asymmetric Ring-Opening/Cross Metathesis in Air*, **J. Am. Chem. Soc.**, 124 (2002) 4954-4955.
- [7] H.W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, *Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex* **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 7 (1968) 141-142.
- [8] T.E. Taylor, M.B. Hall, *Theoretical comparison between nucleophilic and electrophilic transition metal carbenes using generalized molecular orbital and configuration interaction methods*, **J. Am. Chem. Soc.**, 106 (1984) 1576-1584.
- [9] D.J. Cardin, B. Çetinkaya, M.F. Lappert, L.J.M. Muir, K.W. Muir, *An electron-rich olefin as a source of coordinated carbene; synthesis of trans-PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]PEt₃*, **Chem. Commun.**, 8 (1971) 400-401.
- [10] A.J. Arduengo III, R.L. Harlow, M. Kline, *A stable crystalline carbene*, **J. Am. Chem. Soc.**, 113 (1991) 361-363.
- [11] A.J. Arduengo, H.V.R. Dias, R.L. Harlow, M. Kline, *Electronic stabilization of nucleophilic carbenes*, **J. Am. Chem. Soc.** 114 (1992) 5530-5534.
- [12] W.A. Hermann, C. Köcher, L.J. GooBen, G.R.J. Artus, *Heterocyclic Carbenes: A High-Yielding Synthesis of Novel, Functionalized N-Heterocyclic in Liquid Ammonia*, **Chem. Eur. J.**, 12 (1996) 1627-1636.
- [13] M. F. Lappert, *The coordination chemistry of electron-rich alkenes (ennetetramines)*, **J. Org. Chem.**, 358 (1988) 141-148.
- [14] H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, *Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex*, **Ang. Chem. Int. Ed. Engl.**, 7 (1968) 5457-5461.
- [15] H. M. J. Wang, Ivan J. B. Lin, *Facile synthesis of silver(I)-carbene complexes. Useful carbene transfer agents*, **Organometallics**, 17 (1998) 972-975.
- [16] I.J.B. Lin, C.S. Vasam, *Preparation and application of N-heterocyclic carbene complexes of Ag(I)*, **Coord. Chem. Rev.**, 691 (2006) 2645-2478.
- [17] P. Frémont, R. Singh, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Synthesis, Characterization and Reactivity of N-Heterocyclic Carbene Gold(III) Complexes*, **Organometallics**, 26 (2007) 1376-1385.

- [18] R.Pruett, J.T.Barr, K. E. Rapp, L.T.Bahner, J.D. Gibson, R.H. Lafferty, *Reactions of Polyfluoro Olefins. II.¹ Reactions with Primary and Secondary Amines*, **J.Am.Chem. Soc.**, 72 (1950) 3646-3650.
- [19] H. W.Wanzlick, W. Schikora, *Ein neuer Zugang zur Carben-Chemie*, **Angew. Chem.**, 72 (1960) 494-500.
- [20] D.J. Cardin, B. Çetinkaya, M.F. Lappert, L. J. M. Muir, K.W. Muir, *An electron-rich olefin as a source of coordinated carbene; synthesis of trans-PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]PEt₃*, **Chem. Commun.**, 8 (1971) 400-401.
- [21] M. Yiğit, İ. Özdemir, B. Çetinkaya, E. Çetinkaya, *Novel N-heterocyclic-carbene-rhodium complexes as hydrosilylation catalysts*, **J. Mol. Catal. A: Chem.**, 241(2005) 88-92.
- [22] B. Çetinkaya, P. Dixneuf, M. F. Lappert, *Carbene complexes. Part VIII. Chromium(0), iron(0), rhodium(I), iridium(I), nickel(II), palladium(II), platinum(II) and gold(I) mono- and oligo-carbene species from electron-rich olefins*, **J. Chem. Soc., Dalton Trans.** 16 (1974) 1827-1833.
- [23] D.S.Mc Guinness, K.J. Cavell, B. F. Yates, B. W. Skelton, A. H. White, *Oxidative addition of the imidazolium cation to zerovalent Ni, Pd, and Pt: A combined density functional and experimental study*, **J.Am.Chem.Soc**, 123 (2001) 8317-8320.
- [24] H. Küçükbay, *Tetraaminoalkenler (elektronca zengin olefinler)*, Doktora tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 1993.
- [25] İ. Özdemir, *Azot üzerinde işlevsel grup taşıyan tetraaminoalkenler ve bunlardan türeyen karben kompleksleri*, Doktora tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 1995.
- [26] B. Alıcı, *Pirimidin çekirdeği içeren tetraaminoalkenlerin sentezi ve özellikleri*, Doktora tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 1995.
- [27] N. Gürbüz, *Geçiş metal karben komplekslerinin sentezi ve katalitik özelliklerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 1995.
- [28] B. Binbaşoğlu, *p-süstitüye benzil grubu içeren tetraaminoalkenler ve bunlardan türeyen karben kompleksleri*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 1998.
- [29] Y. Gök, *İşlevsel tetraaminoalkenlerin sentezi ve özellikleri*, Doktora tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 1999.
- [30] M. Yiğit, *Kiral merkezli entetraaminlerin sentezi ve özellikleri*, Doktora tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2002.
- [31] N. Gürbüz, *Polimer destekli karben kompleksleri ve özellikleri*, Doktora tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 1995.
- [32] S. Demir, *Hacimli benzil grubu içeren diaminokarben komplekslerinin sentezi ve özellikleri*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2001.
- [33] S. Yaşar, *İşlevsel grup içeren diaminokarben kompleksleri ve özellikleri*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2004.
- [34] K. Karaaslan, *1-süstitüye ve 1,3-disüstitüye perimidinlerin sentezi ve tepkimeleri*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2003.
- [35] Y. Arıkan, *İyonik sıvı katalizörlüğünde bazı organik tepkimeler ve özellikleri*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2005.
- [36] B. Yiğit, *Bazik fonksiyonlu N-heterosiklik karben kompleksleri*, Doktora tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2005.
- [37] E. Orhan, *Benzimidazolidin çekirdeği içeren elektronca zengin olefinlerin sentez ve özellikleri*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2001.
- [38] M. Güven, *Benzimidazol türevlerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2000.

- [39] S. Çelik, *Heterosiklik sübstitüe bisbenzimidazolidin türevlerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2006.
- [40] S. Demir, *Kelat yapılı N-heterosiklik karben öncüllerinin sentezi ve katalitik özellikleri*, Doktora tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2007.
- [41] S. Yaşar, *Karbon-halojenür bağlarının N-heterosiklik karben katalizörleriyle aktivasyonu*, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2008.
- [42] Ö. Doğan, *N-Heterosiklik Karben Katalizli C-H Aktivasyonu*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2008.
- [43] E. Özge Özcan, *Karben Katalizörlüğünde Ketonların İndirgenmesi*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2009.
- [44] M.Akkoç, *N-Heterosiklik Karben Katalizörlüğünde Eterifikasyon*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2009.
- [45] Ö. Özeroğlu, *İyonik Sıvıda Amin Ve Ester Oluşumu*, Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2009.
- [46] H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Facile synthesis of silver(I)-carbene complexes. Useful carbene transfer agents*, **Organometallics**, 17 (1998) 972-975.
- [47] M. Poyatos, A. M. François, S. B. Laponnaz, L. H. Gade, *Coordination Chemistry of a Modular N,C-Chelating Oxazole-Carbene Ligand and Its Applications in Hydrosilylation Catalysis*, **Organometallics**, 25 (10) (2006) 2634-2641.
- [48] R.S. Simons, P. Custer, C.A. Tessier, W.J. Youngs, *Formation of N-Heterocyclic Complexes of Rhodium and Palladium from a Pincer Silver(I) Carbene Complex*, **Organometallics**, 22 (2003) 1979-1982.
- [49] M. Alcarazo, S.J. Roseblade, A.R. Cowley, R. Fernandez, J.M. Brown, J.M. Lassaletta, *Imidazo[1,5-a]pyridine: A Versatile Architecture for Stable N-Heterocyclic Carbenes*, **J. Am. Chem. Soc.** 127 (2005) 3290-3291.
- [50] F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Palladium catalyzed Suzuki cross-coupling reaction: An overview of recent advances*, **Synthesis**, (2004) 2419-2440.
- [51] S. Cho, H. Kim, H. Yim, M. Kim, J. Lee, J. Kim, Y. Yoon, *Suzuki-Miyaura coupling reaction of aryl chlorides using di(2,6-dimethylmorpholino)phenylphosphine as ligand*, **Tetrahedron**, 63 (2007) 1345-1352.
- [52] L. Ray, M. Shaikh, M. Ghosh, *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*, **P. Inorg. Chem.**, 47(2008) 230-240.
- [53] İ. Özdemir, S. Demir, B. Çetinkaya, *Use of tetrahydropyrimidinium salts for highly efficient palladium-catalyzed cross-coupling reactions of aryl bromides and chlorides*, **Tetrahedron**, 61 (2005) 9791-9798.
- [54] D. B. G. Williams, M. Pretorius, *Synthesis and evaluation of phosphine-N ligands in transition metal-catalyzed C-C bond forming reactions*, **J. Mol. Catal.**, 284 (2008) 77-84.
- [55] P. Knochel, M. I. Calaza, E. Hupe, *in metal-catalyzed crosscoupling reactions*, Vol. 2, 2nd ed. (Eds.: A. De Meijere, F. Diederich), **Wiley-VCH, Weinheim**, 2004, pp. 619-670.
- [56] İ. Özdemir, S. Demir, Y. Gök, E. Çetinkaya, B. Çetinkaya, *Synthesis of novel palladium-carbene complexes as efficient catalysts for amination of aryl chlorides in ionic liquid*, **J. Mol. Catal. A: Chem.**, 222 (2004) 97-102.
- [57] B. Çetinkaya, İ. Özdemir, P. H. Dixneuf, *Synthesis and catalytic properties of N-functionalized carbene complexes of rhodium(I) and ruthenium(II)*, **J. Organomet. Chem.**, 534 (1997) 153-158.

- [58] B. Çetinkaya, İ. Özdemir, C. Bruneau, *Ruthenium-carbene catalysts for the synthesis of 2,3-dimethylfuran*, **J. Mol. Catal. A: Chem.**, 118 (1997) L1-L4.
- [59] M. Yiğit, İ. Özdemir, B. Çetinkaya, E. Çetinkaya, *Novel N-heterocyclic-carbene-rhodium complexes as hydrosilylation catalysts*, **J. Mol. Catal. A: Chem.**, 241 (2005) 88-92.
- [60] L. Ray, M. Shaikh, M. Ghosh, "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." **P. Inorg. Chem.**, 47 (2008) 230-240.
- [61] Y. Chauvin, R.H. Grubbs, R.R. Schrock, The Nobel prize in Chemistry 2005. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/press.html.
- [62] D. Albagli, G.C. Bazan, M. Wrighton, R.R. Schrock, *Well-defined redox-active polymers and block copolymers prepared by living ring-opening metathesis polymerisation*, **J. Am. Chem. Soc.**, 114 (1992) 4150-4158.
- [63] J. Pernak, J. Skrzypczak, *3-Alkylthiomethyl-1-ethylimidazolium chlorides. Correlation between critical micelle concentrations and minimum inhibitory concentrations*, **A. Eur. J. Med. Chem.**, 31 (1996) 901-903.
- [64] J. Pernak, K. Sobaszkiewicz, M. Mirska, *Anti-microbial activities of ionic liquids*, **Green Chem.**, 5 (2003) 52-56.
- [65] E. Çetinkaya, A. Denizci, İ. Özdemir, H.T. Öztürk, I. Karaboz, B. Çetinkaya, *Remarkable Substituent Effects on Antimicrobial Activities of 1,3-diorganylimidazolium Salts*, **J. Chemother.**, 14 (2002) 241-245.
- [66] Demberelnyamba, D.; Kim, K.-S.; Choi, S.; Park, S.-Y.; Lee, H.; Kim, C.-J.; Yoo, I.-D., *Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidinium salts*, **Bioorg. Med. Chem.**, 12 (2004) 853-857.
- [67] Melaiye, A.; Youngs, W. *Silver and its application as an antimicrobial agent*. **Expert Opin. Ther. Pat.**, 15 (2005) 125-130.
- [68] Lansdown, A. B. Silver.: *Toxicity in mammals and how its products aid wound repair*. **J. Wound Care**, 11 (2002) 173-177.
- [69] A.B.G. Lansdown, *A review of the use of silver in wound care; facts and fallacies*. **Br. J. Nurs.**, 13 (2004) S6-19.
- [70] C.A. Moyer, *Treatment of large human burns with 0.5 per cent silver nitrate solution*, **Arch. Surg.**, 90 (1965) 812-867.
- [71] 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, *Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: Methodologic, biologic, and prognostic considerations*, **A. H. Journal**, 113 (1987) 1265-1280.
- [72] A. Melaiye, R.S. Simons, A. Milsted, F. Pingitore, C. Wesdemiotis, C.A. Tessier, Youngs, *Formation of Water-Soluble Pincer Silver(I)-Carbene Complexes: A Novel Antimicrobial Agent*, **W. J. J. Med. Chem.**, 47 (2004) 973-977.
- [73] A. Melaiye, Z. Sun, K. Hindi, A. Milsted, D.H. ElyReneker, C.A. Tessier, Youngs, *Silver(I)-imidazole cyclophane particles and antimicrobial activity*. **W. J. J. Am. Chem. Soc.**, 127 (2005) 2285-2291.
- [74] A.M. Elsome, A. M. Hamilton-Miller, J. M. T. Brumfitt, W.; Noble, *Antimicrobial activities in vitro and in vivo of transition element complexes containing gold(I) and osmium(VI)*, **W. C. J. Antimicrob. Chemother**, 37 (1996) 911-918.
- [75] G. D Hoke, R. A. Macia, P. C. Meunier, P. J Bugelski, C. K. Mirabelli, G. F Rush, Matthews, *In vivo and in vitro cardiotoxicity of a gold-containing antineoplastic drug candidate in the rabbit*, **W. D. Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 100 (1989) 293-306.

- [76] İ. Özdemir, A. Denizci, H. T. Öztürk, B. Çetinkaya, "Synthetic and antimicrobial studies on new gold (I) complexes of imidazolidin-2-ylidenes", **Appl. Organometal. Chem.**, 18 (2004) 318-322.
- [77] Samantaray, M. K. Pang, K. Shaikh, M. M. Ghosh, *Unprecedented long-range 1,7-bromination in gold complexes of N-(aryl)imino functionalized N-heterocyclic carbenes.*, **P. Dalton Trans.**, (2008) 4893-4902.
- [78] İ. Özdemir, E. Ö. Özcan, S. Günal, N. Gürbüz, *Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Ag-N-Hetero-cyclic Carbene Complexes*, **Molecules**, 15 (2010) 2499-2508.
- [79] İ. Özdemir, N. Temelli, S. Günal, S. Demir, *Gold(I) Complexes of N-Heterocyclic Carbene Ligands Containing Benzimidazole: Synthesis and Antimicrobial Activity*, **Molecules**, 15 (2010) 2203-2210.
- [80] National Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: Approved Standard, 7 ed. CLSI Document M7-A7; National Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, USA, 2003.
- [81] Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard, 2nd ed. NCCLS document M27-A2; National Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, USA, 2002.
- [82] J. Hindler, L. Hochstein, A. Howell, Preparation of routine media and reagents used in antimicrobial susceptibility testing. Part 1. McFarland standards. In *Clinical Microbiology Procedures Handbook*; Isenberg, H.D., Ed.; American Society for Microbiology: Washington, D.C., USA, 1992; Volume 1, pp. 5.19.1–5.19.6.

ÖZGEÇMİŞ

Nazan Temelli, 1986 yılında Malatya’da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Malatya’da tamamladı. 2004-2005 öğretim yılında İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünü kazandı. 2007-2008 öğretim yılında bu bölümden mezun oldu. 2008 yılında İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya anabilim dalında yüksek lisansa başladı.