

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

**KUMARİN GRUBU İÇEREN PALADYUM-N-HETEROSİKLİK KARBEN
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ceren AKPUNAR

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent ALICI

ŞUBAT 2021

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

**KUMARİN GRUBU İÇEREN PALADYUM-N-HETEROSİKLİK KARBEN
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ceren AKPUNAR

(13617130403)

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent ALICI

Eş Danışman: Doç. Dr. Mert Olgun KARATAŞ

ŞUBAT 2021



Balam'a...

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Tez konumun belirlenmesinde ve yürütülmesinde bana yol gösteren, her konuda desteğini gördüğüm danışman hocam Prof. Dr. Bülent ALICI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve özverisi ile desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eş danışman hocam Doç. Dr. Mert Olgun KARATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımın her aşamasında desteklerini gördüğüm hocalarım Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR ve Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen komplekslerin kristal yapılarını belirleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi öğretim üyesi Doç. Dr. Namik Özdemir'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her konuda yanımda olan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım sürecinde yardımını ve manevi desteğini esirgemeyen Mustafa KOCABEY'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında desteklerini gördüğüm Özgül KARLIK İMİK ve Ümran KIZRAK'a teşekkür ederim

ONUR SÖZÜ

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

Ceren AKPUNAR



İÇİNDEKİLER

	TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
	ONUR SÖZÜ	ii
	İÇİNDEKİLER	iii
	ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
	ŞEMALAR DİZİNİ	v
	ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
	SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
	ÖZET	viii
	ABSTRACT	x
1	GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER	1
1.1	N-Heteroksiklik Karben Kompleksleri	1
1.1.1	Pd-NHC Kompleksleri	3
1.1.1.1	Pd-NHC Komplekslerinin Sentezi	3
1.1.1.2	Pd-NHC Komplekslerinin Katalitik Uygulamaları	5
1.2	Kumarinler	10
1.2.1	Kumarin ve Türevlerinin Sentezi	11
1.2.1.1	Perkin Sentezi	11
1.2.1.2	Pechmann-Duisberg Sentezi	11
1.2.1.3	Knoevenagel Tepkimesi ile Kumarin Sentezi	11
1.2.1.4	Reformatsky Tepkimesi ile Kumarin Sentezi	11
1.2.1.5	Metal Katalizli Kumarin Sentezi	12
1.2.1.6	Orgonokataliz ile Kumarin Sentezi	13
1.2.2	Kumarin Türevlerinin Biyolojik Özellikleri	13
1.2.3	Kumarin İçeren NHC Kompleksleri	15
1.3	Çalışma Amacı	19
2	MATERYAL YÖNTEM	20
2.1	Paladyum N-Heterosiklik Karben komplekslerinin (6-10) Sentezi	20
2.1.1	Dikloro[1-Benzil-3-((6-metil-2H-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](piridin)paladyum(II) (6)	20
2.1.2	Dikloro[1-Benzil-3-((6-etil-2H-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](piridin)paladyum(II) (7)	21
2.1.3	Dikloro[1-Benzil-3-((6-etoksi-2H-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](piridin)paladyum(II) (8)	22
2.1.4	Dikloro[1-Benzil-3-((6-isopropil-2H-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](piridin)paladyum(II) (9)	23
2.1.5	Dikloro[1-Benzil-3-((6-(tert-bütül)-2H-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](piridin)paladyum(II) (10)	24
2.2	Sizuki-Miyaura Tepkimesi için Genel Yöntem	25
3	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	26
4	SONUÇ VE ÖNERİLER	36
5	KAYNAKLAR	37
	ÖZGEÇMİŞ	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Fischer ve Schrock tipi karben kompleksleri	1
Şekil 1.2	Singlet ve triplet karbenlerinin elektronik konfigürasyonu	2
Şekil 1.3	Bazı öncü karbenler ve karben kompleksleri	2
Şekil 1.4	Suzuki tepkimesinde sıkça kullanılmış Pd-NHC çeşitleri	7
Şekil 1.5	Kumarinin yapısı ve temel bileşenleri	10
Şekil 1.6	Warfarin ve Dikumaral bileşiklerinin yapıları	14
Şekil 1.7	Anti-HIV etkiye sahip bazı kumarin türevleri	14
Şekil 1.8	Enzim inhibisyonu etkisi olan bazı iyonik kumarin türevleri	15
Şekil 1.9	Kumarin içeren Ag-NHC kompleksleri	17
Şekil 1.10	Kumarin içeren Rh-NHC kompleksleri	17
Şekil 1.11	Kumarin içeren Ni-NHC kompleksleri	18
Şekil 1.12	Kumarin içeren Pd-NHC kompleksleri	18
Şekil 3.1	6 numaralı komplekse ait ^1H NMR (üst), ^{13}C NMR (orta) ve IR (alt) spektrumları	28
Şekil 3.2	7 numaralı komplekse ait ^1H NMR (üst), ^{13}C NMR (orta) ve IR (alt) spektrumları	29
Şekil 3.3	8 numaralı komplekse ait ^1H NMR (üst), ^{13}C NMR (orta) ve IR (alt) spektrumları	30
Şekil 3.4	9 numaralı komplekse ait ^1H NMR (üst), ^{13}C NMR (orta) ve IR (alt) spektrumları	31
Şekil 3.5	10 numaralı komplekse ait ^1H NMR (üst), ^{13}C NMR (orta) ve IR (alt) spektrumları	32
Şekil 3.6	Tüm komplekslere ait X-ışını tek kristal yapıları	33

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1	Pd-NHC komplekslerinin genel sentez yöntemleri	3
Şema 1.2	Heteroaromatik bileşiklerin Pd-NHC katalizli direkt arilasyonu	9
Şema 1.3	Kumarin içeren antikanser etkili Au(I)-NHC kompleksleri	16
Şema 3.1	Kumarin içeren Pd-NHC komplekslerinin sentezi ve genel gösterimi	26



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1	Karben öncülleri ve Pd-NHC komplekslerine ait bazı fiziksel ve spektroskopik veriler.	33
Çizelge 3.2	Komplekslerin X-ışını tek kristal yapılarına ait bazı seçilmiş bağ uzunlukları	33
Çizelge 3.3	Suzuki tepkimesi için optimasyon testleri	34
Çizelge 3.4	Pd-NHC (6-10) katalizli aril bromürlerin Suzuki-Miyaura tepkimesi	35



SİMGELER VE KISALTMALAR

Å	Angström ($1\text{Å}=10^{-10}\text{ m}$)
°C	Santigrat derece
^{13}C NMR	Karbon NMR
CA	Karbonik anhidraz
DCM	Diklorometan
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleit Asit
e.n.	Erime noktası
Et	Etil
Et ₂ O	Dietil eter
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrumu
^1H NMR	Hidrojen NMR
Hz	Hertz
IUPAC	Uluslar arası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
m	Multiplet
Me	Metil
NHC	<i>N</i> -Heterosiklik karben
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
<i>o</i>	Orto
Ph	Fenil
pK _a	Asitlik sabitinin p-fonksiyonu
ppm	Part Per Million (Milyonda Bir Kısım)
s	Singlet
T	Sıcaklık
THF	Tetrahidrofuran
TMS	Tetrametilsilan
ν	Dalga sayısı
δ	Kimyasal kayma
σ	Sigma
μ	Mikro

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KUMARİN GRUBU İÇEREN PALADYUM-*N*-HETEROSİKLIK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ceren AKPUNAR

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

xi+40 Sayfa

2021

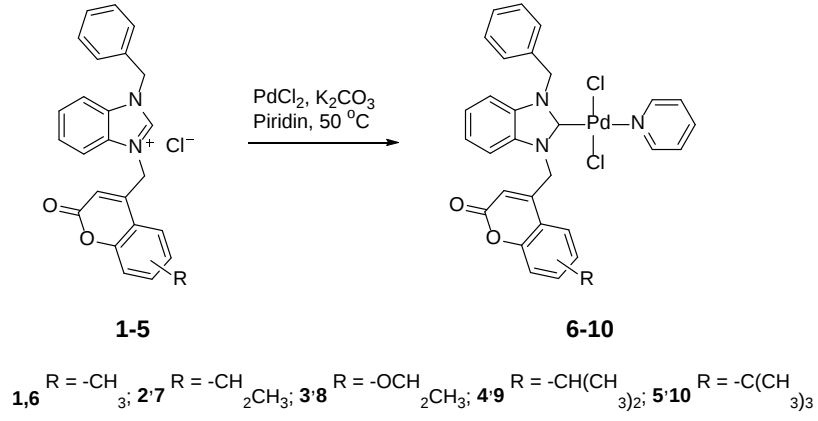
Danışman: Prof. Dr. Bülent ALICI

Eş Danışman: Doç. Dr. Mert Olgun KARATAŞ

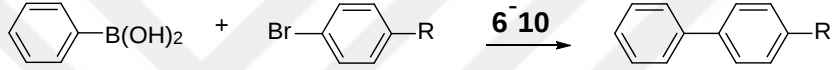
Günümüzde, kataliz kimyası, organometalik kimya ve bio-organometalik kimyada en fazla incelenen organometalik yapılar *N*-heterosiklik karben kompleksleridir. Güçlü elektron verici özellikleri ve karbon iskeletinin istenildiği gibi ayarlanabilir olması *N*-heterosiklik karben ligantlarının en önemli avantajlarıdır. Pd-*N*-heterosiklik karben kompleksleri ise kataliz alanında en fazla araştırılan *N*-heterosiklik karben kompleksleridir ve onlarca organik tepkimede başarılı şekilde uygulanmıştır.

Kumarin ve türevleri uzun yıllardır çeşitli biyolojik aktivitelerinde dolayı ilgi ile araştırılmaktadır. Anti-koagülant etkileri nedeni ile klinik uygulamalarda ticari olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, bazı foto-fiziksel özellikleri nedeniyle de çeşitli alanlarda araştırılmaktadır.

Bu tez kapsamında, özelliklerinin araştırılması amacıyla kumarin grubu içeren benzimidazol temelli beş yeni Pd-*N*-heterosiklik karben kompleksi sentezlenmiştir. Sentezlenen kompleksler, tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi, NMR ve IR spektroskopisi ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir.



Tüm komplekslerin fenilboronik asit ve arilbromür türevlerinin Suzuki tepkimesindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir.



ANAHTAR KELİMELER: Kumarin, *N*-Heterosiklik Karben, Benzimidazol, Suzuki Tepkimesi, Kataliz.

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS AND EXAMINATION OF THE PROPERTIES OF COUMARIN-BEARING PALLADIUM-*N*-HETEROCYCLIC CARBENE COMPLEXES

Ceren AKPUNAR

İnönü University

Science Institute

Department of Chemistry

xi+40 Page

2021

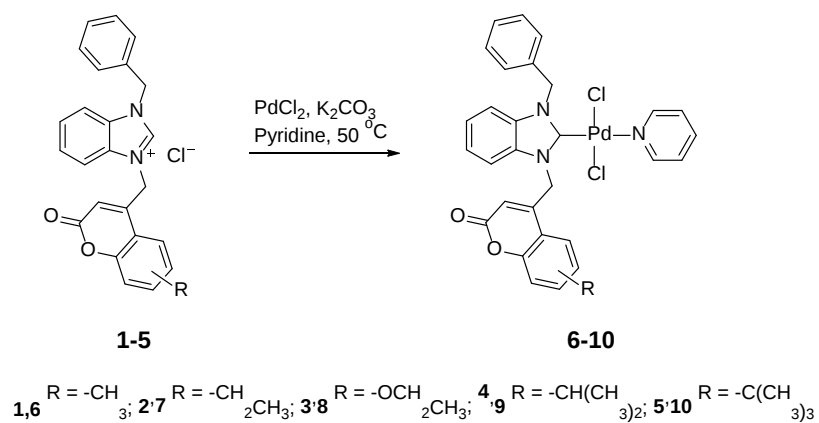
Supervisor: Prof. Dr. Bülent ALICI

Co-Supervisor: Doç. Dr. Mert Olgun KARATAŞ

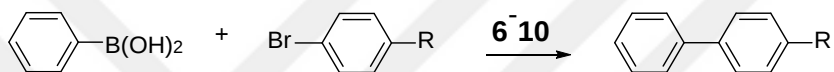
Today, *N*-heterocyclic carbene complexes are the most investigated organometallic structures in the research areas of catalysis, organometallic chemistry and bio-organometallic chemistry and catalysis. Strong electron donor properties and tunability of carbon scaffold are the most important advantages of *N*-heterocyclic carbene ligands. Pd-*N*-heterocyclic carbenes are the most intensely investigated *N*-heterocyclic carbenes and have been applied successfully in dozens of organic reactions.

Coumarin and its derivatives have been investigated for many years due to their various biological properties. They have been used commercially in clinical applications due to their anti-coagulant effects. In addition, they have been investigated in various fields due to some of their photophysical properties.

Within the scope of this thesis, coumarin-bearing and benzimidazole-based five novel Pd-*N*-heterocyclic carbene complexes have been synthesized to evaluate their properties. The structures of complexes have been established by X-ray single crystal diffraction, NMR and IR spectroscopic methods and elemental analyses.



Catalytic activities of all complexes have been tested in Suzuki reaction of phenylboronic acid and arylbromide derivatives.



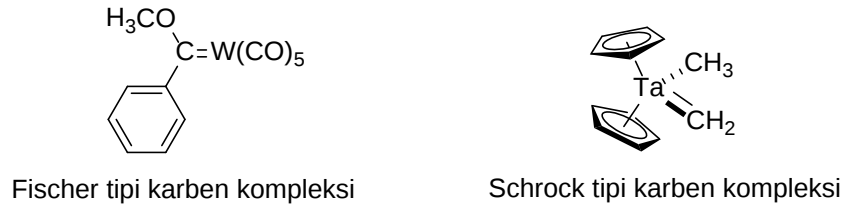
KEYWORDS: Coumarin, *N*-Heterocyclic carbene, Benzimidazole, Suzuki reaction, Catalysis.

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

N-heterosiklik karben (NHC) kompleksleri organometalik kimya ve kataliz alanında oldukça yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. NHC ligantlarının yapısal modifikasyonu ile farklı elektronik ve yapısal özelliklere sahip kompleksler elde etmek mümkün olduğundan, NHC iskeletinin işlevselleştirilmesine yönelik çalışmalar son yıllarda artmıştır. Diğer taraftan, organik ve tıbbi kimyacıların kumarin ve kumarin türevlerine olan ilgileri uzun yıllardır devam etmektedir. Kumarin türevleri birçok biyolojik ve fotofiziksel özellik göstermektedir. Bu tez kapsamında öncelikle NHC kompleksleri, daha sonra kumarin türevleri hakkında bilgi verilecektir.

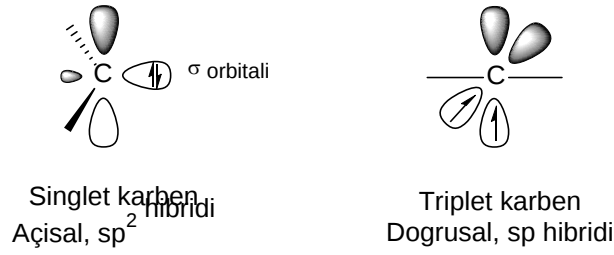
1.1. *N*-Heterosiklik Karben Kompleksleri

Karbenler değerlik kabuğunda altı elektron bulunduran ve oldukça reaktif olan nötral bileşiklerdir. Karben kompleksleri, karben karbonuna bağlı atomlara göre Fischer tipi veya Schrock tipi karben kompleksleri olarak ikiye ayrılabilir (Şekil 1.1). Bilinen ilk metal-karben kompleksi 1964 yılında Fischer tarafından sentezlenmiştir [1]. Fischer tipi karbenlerde, karben karbonuna bağlı atomlardan her ikisi veya sadece biri heteroatom (OR veya NR₂) olmalıdır. Schrock tipi ilk karben kompleksi ise 1974 yılında Schrock tarafından sentezlenmiştir [2]. Bu tip komplekslerde ise karben karbonuna sadece hidrojen veya alkil grupları bağlıdır.



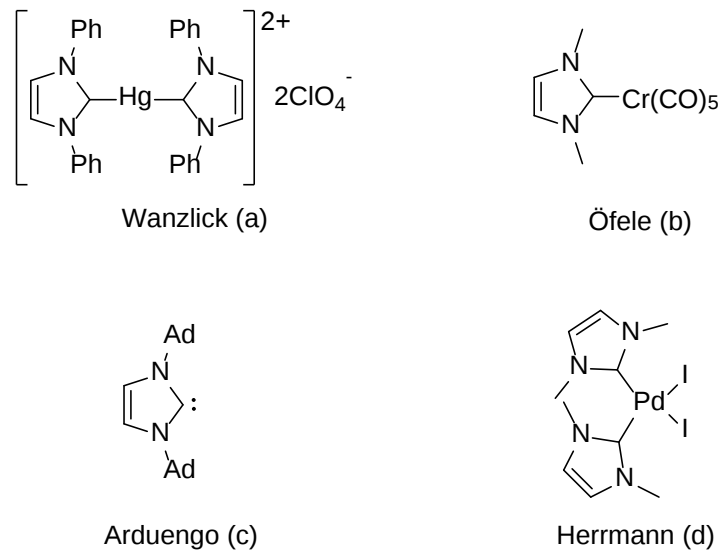
Şekil 1.1 Fischer ve Schrock tipi ilk karben kompleksleri.

Karbenleri elektronların p orbitallerinde bulunma durumlarına göre ise singlet veya triplet karbenler olarak ikiye ayırmak mümkündür (Şekil 1.2). Singlet karbenler sp² hibritleşmesi yaparlar ve açısaldırlar. Triplet karbenler ise sp hibritleşmesi yaparlar ve doğrusaldırlar. İki serbest elektron farklı iki p orbitalinde eşleşmemiş halde bulunduğundan dolayı triplet karbenler singlet karbenlere göre daha yüksek enerjili ve daha reaktiftir. [3].



Şekil 1.2 Singlet ve triplet karbonların elektronik konfigürasyonu.

İlk NHC komplekslerinin sentezi Wanzlick [4] ve Öfele [5] tarafından 1968 yılında birbirlerinden bağımsız şekilde bildirilmiştir (Şekil 1.3). İki araştırmacı da karbon iskeleti olarak imidazol halkasını kullanırken, Wanzlick civa, Öfele ise krom metalini kullanmıştır. Ancak bu alandaki çalışmalar 1991 yılında ilk serbest kararlı karbon bileşiğinin yayınlanmasına kadar oldukça sınırlı kalmıştır [6]. Hacimli adamantil grupları içeren serbest karbon bileşiğinin Arduengo tarafından izole edilmesinin ardından bu alana ilgi hızlı bir şekilde artmaya başlamıştır. Bu çalışmaların ardından, 1995 yılında bir Pd-NHC kompleksinin Heck reaksiyonunu oldukça etkin bir şekilde katalizlediği ve kararlılığını reaksiyon ortamında yüksek sıcaklıklarda dahi koruyabildiğinin Herrmann tarafından ortaya konması, NHC komplekslerinin kataliz alanında yoğun bir şekilde araştırılmasına neden olmuştur [7].



Şekil 1.3 Bazı karbon ve karbon kompleksleri ve Arduengo karbonu. (a) Wanzlick tarafından sentezlenen ilk NHC kompleksi, (b) Öfele tarafından sentezlenen ilk NHC kompleksi, (c) Arduengo tarafından ilk olarak izole edilen serbest NHC, (d) Herrmann tarafından katalizde kullanılan ilk NHC kompleksi.

Günümüzde NHC ligantları, organometalik kimya ve kataliz alanında en sık araştırılan ligant konumuna gelmiştir. Bunun temel olarak iki nedeni olduğu söylenebilir: (i) Analogları olan fosfin ligantlarına göre daha güçlü σ -donör özelliğe sahip oldukları ve metal-karbon π -geri bağlanmanın daha yüksek olduğu ortaya konmuştur [3]. Ayrıca sterik açıdan oldukça hacimli olduklarından dolayı komplekslerin daha kararlı yapıda olmalarını sağlamaktadırlar. (ii) Karbon iskeleti ve azot atomları üzerinde bulunan sübstituentlerin istenildiği gibi değiştirilerek kompleksin özelliklerini ayarlanabilir. Bu özellik nedeni ile, çeşitli katalitik tepkimelerde yüksek aktivite ve seçiciliğe sahip işlevselleştirilmiş çok sayıda metal-NHC kompleksleri sentezlenmiştir [8].

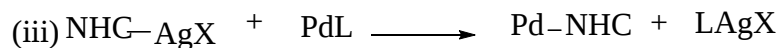
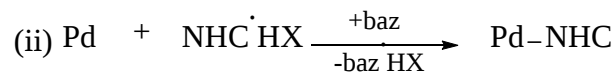
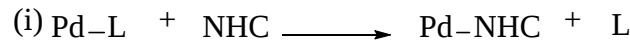
Günümüzde neredeyse tüm metal atomları ile NHC kompleksleri sentezlenmiş olsa da bu tez çalışmasının konusu olduğu için Pd-NHC kompleksleri hakkında daha detaylı bilgi verilecektir.

1.1.1 Pd-NHC Kompleksleri

Paladyum metali, NHC kimyasının gelişim sürecinde en çok kullanılan metallerden biridir. Bu nedenle Pd-NHC kimyasının gelişimi, NHC kimyasının gelişimi ile paralellik göstermektedir.

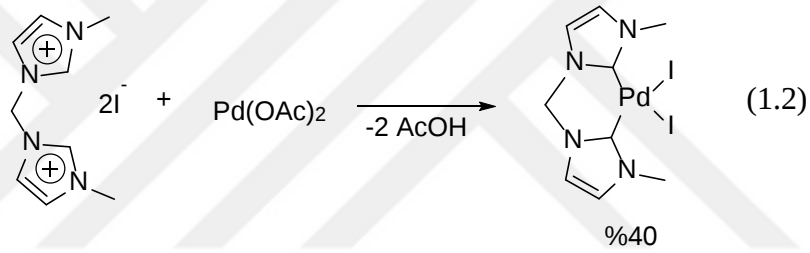
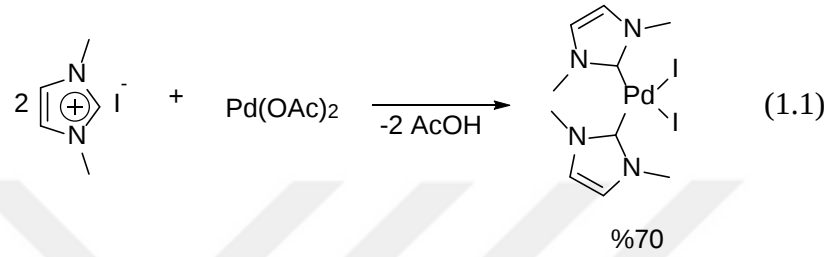
1.1.1.1 Pd-NHC Komplekslerinin Sentezi

Günümüzde oldukça farklı yapılarda Pd-NHC komplekslerinin kendilerine özgü sentez yöntemleri olsa da kullanılan yöntemleri genel olarak üç başlık altında toplamak mümkündür (Şema 1.1): (i) azolyum tuzlarının in situ deprotonasyonu, (ii) serbest karbenlerin kullanımı, (iii) transmetalasyon yöntemi [9].

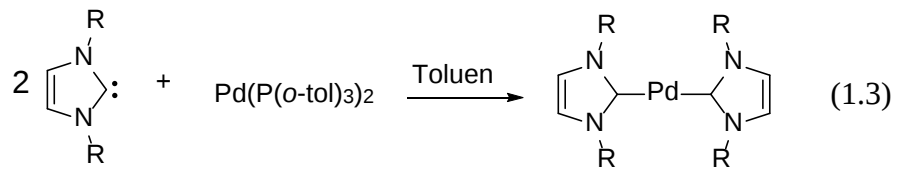


Şema 1.1 Pd-NHC komplekslerinin genel sentez yöntemleri.

Gerek serbest karben kullanılarak gerekse de azolyum tuzlarının deprotonasyonu yöntemi ile Pd-NHC komplekslerinin sentezine dair ilk örnekler Herrmann ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır. 1995 Yılında yapılan çalışmada, *N,N*-dimetil imidazolyum ve metilen köprülü bis-imidazolyum iyodür tuzlarının Pd(OAc)₂ ile etkileştirilmesi ile Pd-NHC kompleksleri %70 ve %40 verimler ile elde edilmiştir (1.1 ve 1.2) [7].



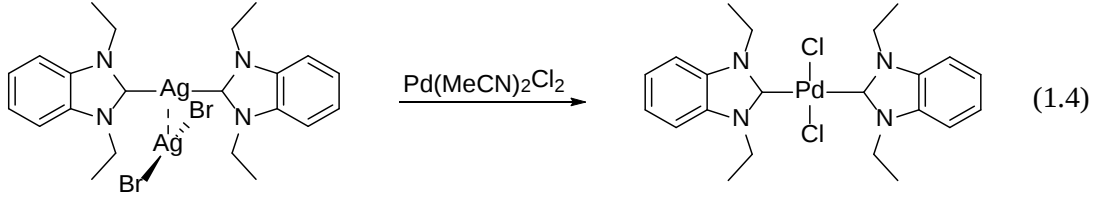
Aynı araştırma grubu, 2002 yılında farklı sübstitüentler içeren serbest karbenler ile Pd(P(*o*-tol)₃)₂ bileşiğini etkileştirerek farklı Pd(0)-NHC kompleksleri elde etmiştir (1.3) [10].



R = mesitil, sikloheksil, *t*-butil, *i*-propil

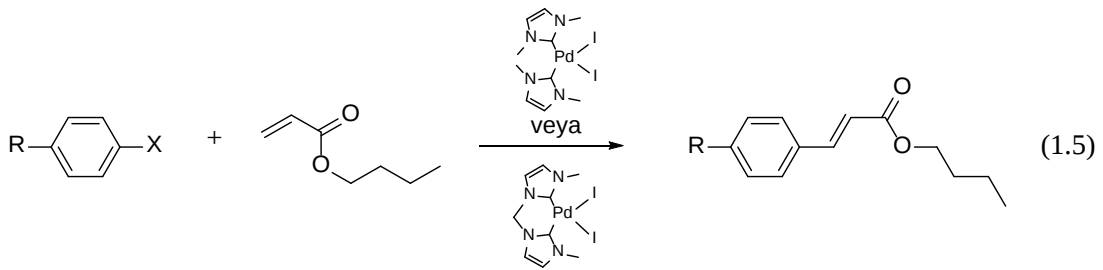
Günümüzde paladyum dışında birçok geçiş metalinin de NHC komplekslerinin sentezi için kullanılan Ag-NHC ile transmetalasyon yöntemi 1998 yılında Wang ve Lin

tarafından geliştirilmiştir. Bu çalışmalarında, benzimidazol temelli bir Ag-NHC kompleksi $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ ile etkileştirilerek bis-NHC-Pd kompleksi elde etmişlerdir (1.4) [11].



1.1.1.2 Pd-NHC Komplekslerinin Katalitik Uygulamaları

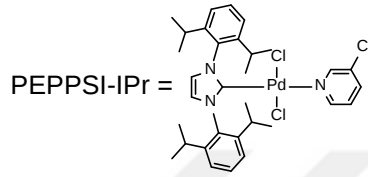
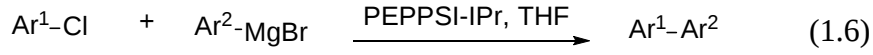
Yukarıda da belirtildiği gibi kataliz alanında uygulanan ilk kompleksler (1.1) ve (1.2) numaralı denklemlerde elde edilen komplekslerdir. Herrmann ve arkadaşları bu iki kompleksin de katalitik aktivitelerini Heck tepkimesinde incelemişlerdir. Komplekslerin bu tepkimeyi etkin bir şekilde katalizlemesine ek olarak fosfin komplekslerine göre daha yüksek termal ve hidrolitik kararlılık gösterdiklerini belirlemişlerdir. Ayrıca fosfin ligantı kullanılarak gerçekleştirilen katalitik tepkimelerde yapıldığı gibi ligantın fazlasının kullanılmasına gerek olmadığı da ortaya konmuştur [7].



Bu çalışmadan sonra günümüze kadar çok sayıda Pd-NHC kompleksi sentezlenmiş ve Heck, Kumada, Negishi, Suzuki, Sonogashira, Stille, Hiyama tepkimeleri gibi birçok C-C bağ oluşumu ve çapraz eşleşme tepkimelerinde katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Ayrıca direk arilasyon ve Buchwald-Hartwig aminasyonu gibi tepkimelerde de Pd-NHC kompleksleri katalizör olarak kullanılmıştır [12,13].

Organ ve arkadaşları 2007 yılında NHC olarak *N,N*-(diisopropilfenil)imidazol-2-iliden içeren PEPPSI (Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation) tipi Pd-NHC kompleksini Kumada tepkimesinde katalizör olarak kullanmışlardır.

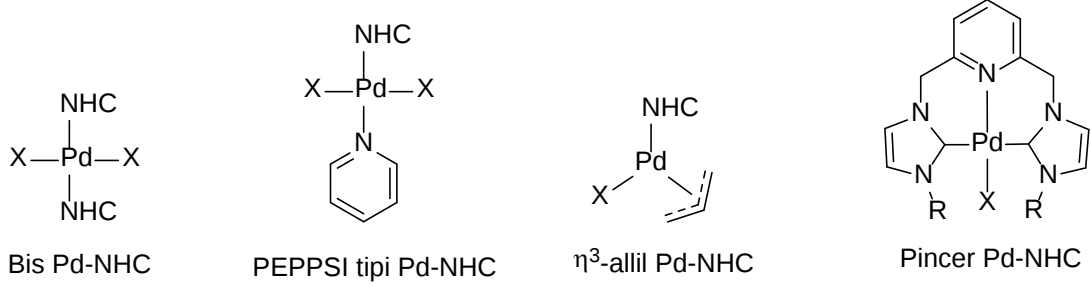
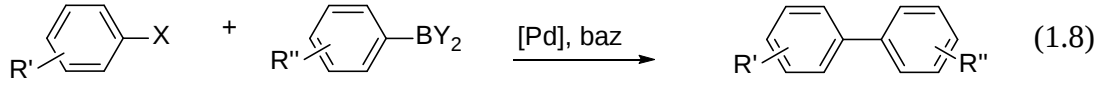
Bu kompleksin aril halojenürler ile Grignard reaktiflerinin eşleşmesinde çok etkin bir katalizör olduğu görülmüş ve sterik engelli substratların eşleşmelerinde dahi kullanılabileceği gösterilmiştir (1.6). Tepkime oda sıcaklığında THF içerisinde ve %2 mol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tepkime çok sayıda heteroaromatik grup ile gerçekleştirilmiş ve %18-99 aralığında verimler ile ürünler elde edilmiştir [14].



Aynı araştırma grubu, 2006 yılında alkil çinko tepkenleri ve alkil halojenürlerin Negishi tepkimesinde de PEPPSI-IPr karben kompleksinin etkin bir katalizör olduğunu ortaya koymuştur [15]. Tepkime oda sıcaklığında veya 60 °C'de, THF-NMP içerisinde %1 mol katalizör kullanımı ile gerçekleştirilmiştir. Çeşitli fonksiyonel gruplar içeren tepkenler de kullanılmış ve ürünler %70-98 aralığında verimler ile elde edilmiştir (1.7).

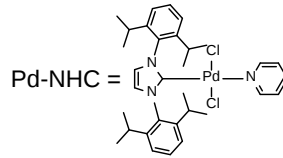
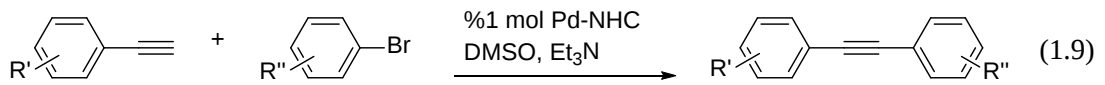


Pd-Katalizli Suzuki çapraz eşleşme tepkimesi literatürde en yoğun şekilde incelenmiş tepkimelerden biridir. Suzuki, bu tepkimesinden dolayı Heck ve Negishi ile birlikte 2010 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür. Çok fazla sayıda Pd-NHC kompleksi bu tepkimede kullanılmış ve oldukça tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllardaki çalışmalar özellikle ticari olarak daha önemli olan ancak aktivitesi brom ve iyot türevlerine göre daha düşük olan aril klorür türevlerinin tepkimesi üzerine yoğunlaşmıştır. Suzuki tepkimesinin genel gösterimi (1.8) ve bu tepkimede sıkça kullanılan bazı Pd-NHC komplekslerinin yapıları aşağıda verilmiştir (Şekil 1.4) [16].

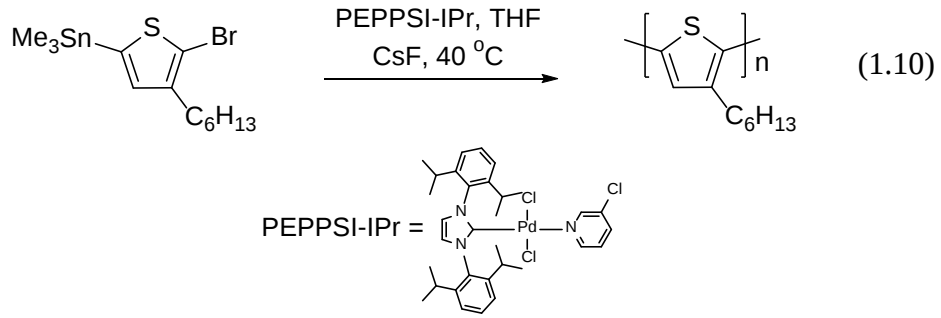


Şekil 1.4 Suzuki tepkimesinde kullanılan Pd-NHC türleri.

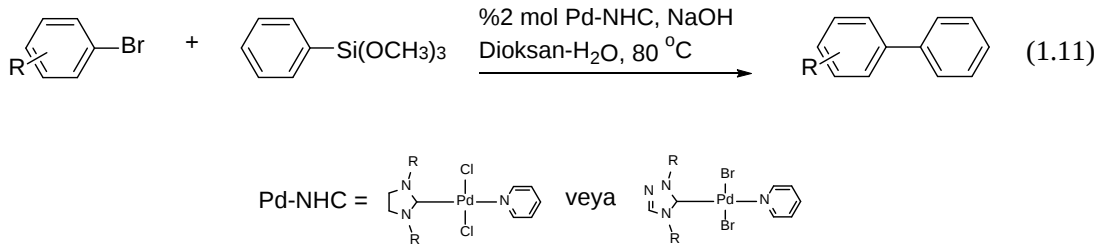
Sonogashira tepkimesi, alkil halojenürlerin uç alkinler ile paladyum-katalizli eşleşme tepkimesidir. Tepkimede ayrıca bakır co-katalizörü ve baz kullanılır. Birçok araştırmacı Pd-NHC komplekslerini bu tepkimede kullanmış ve oldukça yüksek aktiviteler elde etmişlerdir. 2014 Yılında, Lu ve arkadaşları PEPSI tipi bir Pd-NHC kompleksi kullanarak aril bromürler ile fenilasetilen türevlerinin Sonogashira tepkimesini bakır kullanmadan gerçekleştirmişlerdir. Tepkime DMSO içerisinde, baz olarak trietilamin kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Katalizör %1 mol oranında kullanılmış ve %60-89 aralığında verimler ile ürünler elde edilmiştir (1.9) [17].



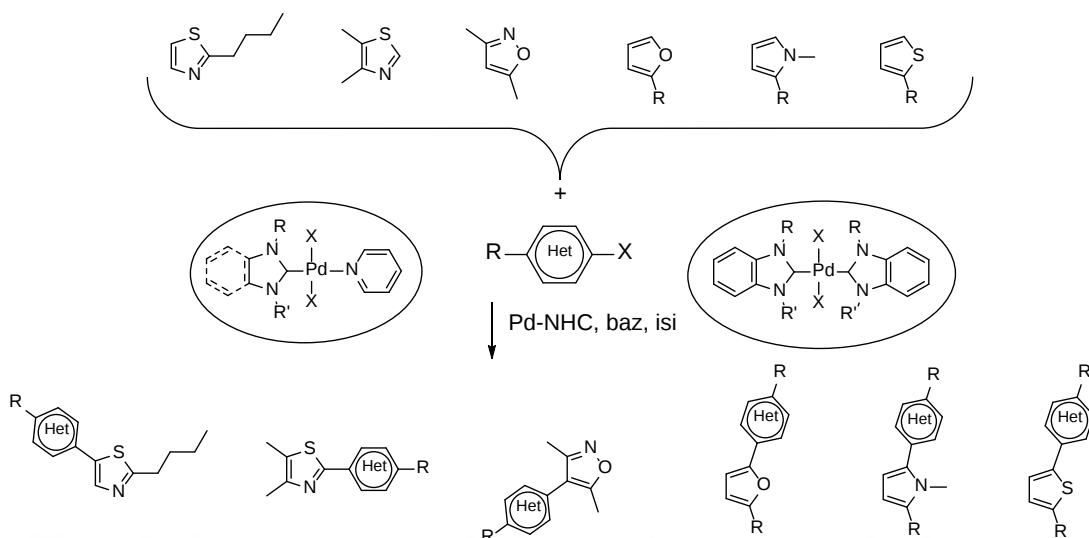
Pd-NHC komplekslerinin uygulandığı diğer bir çapraz eşleşme tepkimesi Stille tepkimesidir. Bu tepkimede aril halojenürler Pd katalizörlüğünde organokalay bileşikleriyle tepkimeye girerek biaril türevleri oluştururlar. Ayrıca, bu iki fonksiyonel grup aynı aromatik yapı üzerinde bulundurularak polimerler de elde edilmektedir. 2015 Yılında, Qiu ve arkadaşları PEPSI tipi [IPrPdCl₂(3-ClPy)] kompleksi kullanarak 2-bromo-3-hekzil-5-trimetilkalaytiyofen bileşiğinin polimerizasyonunu gerçekleştirmişlerdir (1.10) [18].



Hiyama tepkimesi, Stille tepkimesinde toksisitesi yüksek olan organokalay bileşikleri yerine, düşük toksisiteye sahip olan ve daha ekonomik olan organosilan bileşiklerinin kullanıldığı bir çapraz eşleşme tepkimesidir. Bu tepkimede C ve Si atomlarının elektronegatifliklerinin yakın olmasından dolayı, organosilan bileşiğini aktive etmek amacıyla florür anyonu reaksiyon ortamına eklenir. Ancak, 2009 yılında Dash ve arkadaşları bazı çevre sorunlarına neden olan florür yerine hidroksit kullanarak da aynı tepkimeyi gerçekleştirmeyi başarmışlardır. Katalizör olarak PEPPSI tipi Pd-NHC kompleksleri %2 mol oranında kullanılmış ve tepkime dioksan-H₂O karışımında 80 °C’de gerçekleştirilmiştir (1.11) [19].

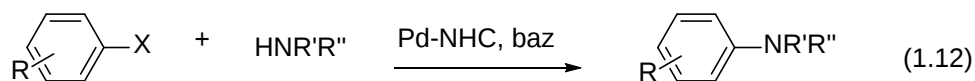


Buraya kadar verilen çapraz eşleşme tepkimeleri C-C bağ oluşumu için uzun yıllardır büyük bir başarı ile uygulanmıştır. Ancak, her tepkime için özel tepkenlerin gerekliliği ve bu tepkenlerin bazılarının toksik özelliklere sahip olmaları hem ticari hem de çevre açısından bazı dezavantajlar oluşturmaktadır. Bu nedenle, Pd-katalizli organik sentez son yıllarda daha çok direk arilasyona kayma göstermiştir. Birçok heteroaromatik bileşiğin aril halojenürler ile direk etkileşimi ile biaril türevleri etkin şekilde elde edilebilmektedir. Pd-NHC kompleksleri de bu tepkimede başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Özdemir ve arkadaşları tiyofen, tiyazol, furan, pirol ve oksazol gibi heteroaromatik bileşiklerin direkt arilasyonunu PEPPSI tipi veya bis-Pd-NHC kompleksleri ile başarılı şekilde gerçekleştirmiştir [20-24].



Şema 1.2 Heteroaromatik bileşiklerin Pd-NHC katalizli direk arilasyonu.

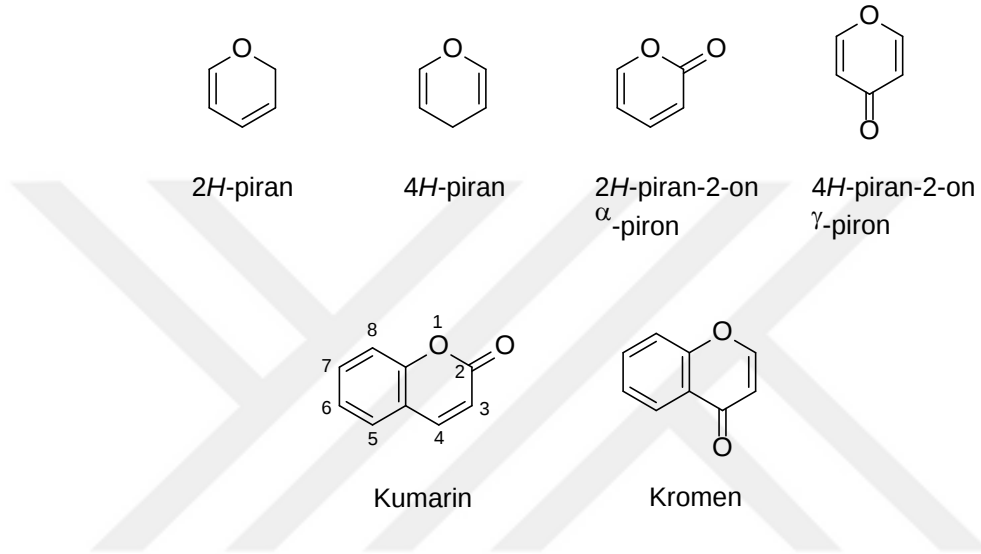
Pd-NHC kompleksleri karbon-heteroatom bağ oluşumu tepkimelerinde de katalizör olarak kullanılmıştır ve bu tepkimelerden en çok bilineni Buchwald-Hartwig aminasyonudur. Aminasyon tepkimelerinde de tıpkı Suzuki ve Heck tepkimelerinde olduğu gibi farklı yapılarda Pd-NHC kompleksleri başarılı şekilde kullanılmıştır. Bu tepkimede aril klorür veya aril bromürler, baz varlığında sekonder aminler ile etkileştirilerek tersiyer aminler elde edilir (1.12) [12,13].



1.2 Kumarinler

Kumarin hoş kokulu ve beyaz bir katıdır. İlk olarak 1820 yılında Vogel tarafından “*Dipterixodorata (Coumarounaodorata)*” isimli ağacın tohumlarından izole edilmiş ve adını da bu ağaçtan almıştır. Kumarinin kimyasal yapısı için çeşitli öneriler ortaya atılmış olsa da doğru yapı Strecker, Fitting ve Tiemann tarafından önerilmiştir. Kumarin, α -piron halkasının benzen halkası ile birleşiminden oluşan bir flavanoiddir (Şekil 1.5). IUPAC tarafından 2H-1-benzopiran-2-on veya 2H-kromen-2-on isimlendirmeleri kabul edilmektedir. Kapalı

formülü $C_9H_6O_2$ ve molekül ağırlığı 149.1 g.mol^{-1} 'dir. Erime noktası $70-71^\circ\text{C}$, kaynama noktası ise $300-301^\circ\text{C}$ 'dir [25,26]. Kumarinin kullanımı kanserojen etki gösterdiğinden dolayı sınırlandırılmış olsa da bazı kumarin türevleri tıp ve endüstri alanlarında ticari olarak kullanılmaktadır [27]. Günümüzde binlerce kumarin türevi tamamen karakterize edilmiştir ve biyolojik ve fotofiziksel özellikleri nedeniyle bu alandaki araştırmalar artarak devam etmektedir.

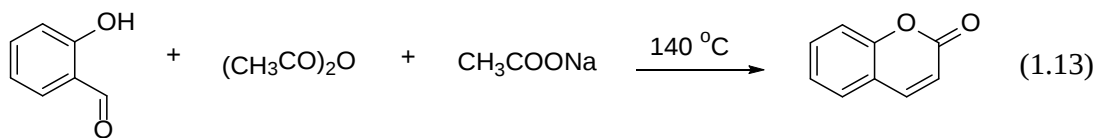


Şekil 1.5 Kumarinin yapısı ve temel bileşenleri.

1.2.1 Kumarin ve Türevlerinin Sentezi

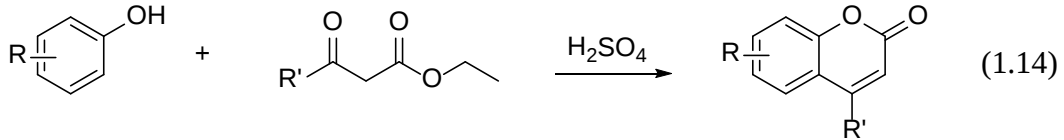
1.2.1.1 Perkin Sentezi

Kumarinin ilk sentezi 1868 yılında Perkin tarafından gerçekleştirilmiştir ve bu nedenle ilk ve en çok bilinen sentez yöntemidir. Salisilaldehit, asetik anhidrit ve kuru sodyum asetat ile 140°C 'de ısıtılarak kumarin elde edilmiştir (1.13). Tepkime şartlarının zorlayıcı olması ve sübstitüye kumarin türevlerini elde edilmesinin zor olması nedeniyle günümüzde nadiren kullanılmaktadır [25].



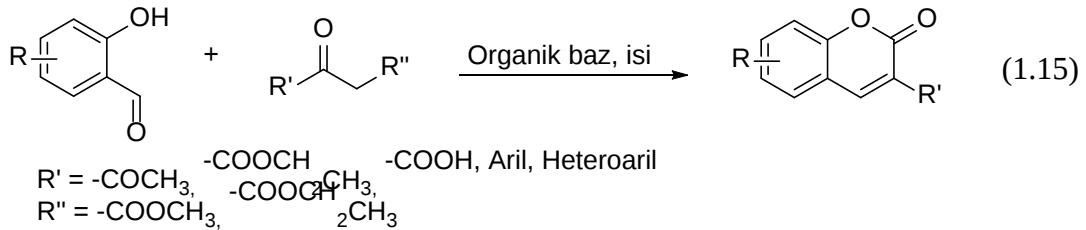
1.2.1.2 Pechmann-Duisberg Sentezi

Bu tepkime ile benzen halkası ve piron halkası üzerinde (4-pozisyonunda) sübstitüentler içeren kumarin türevleri sentezlenebilmektedir. Tepkime, derişik sülfürik asit içerisinde, sübstitüe fenollerin β -ketonik esterler ile etkileşimi ile gerçekleşmektedir (1.14). Günümüzde en sık kullanılan kumarin türevi sentez yöntemlerinden biridir [25].



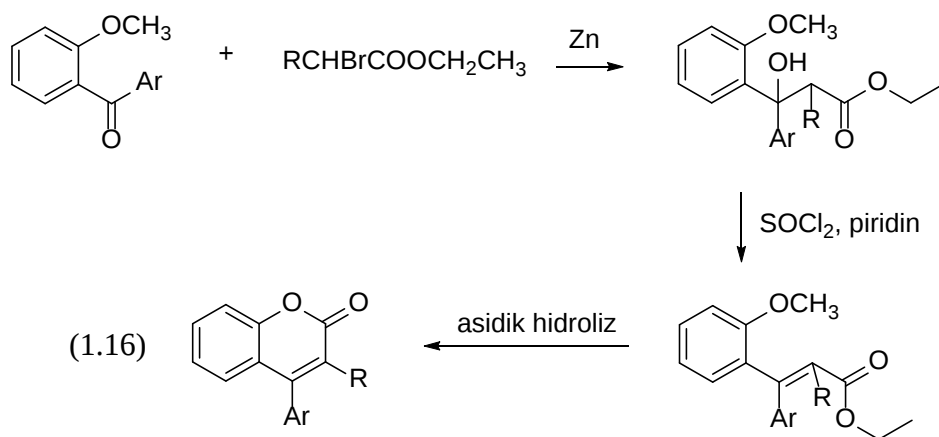
1.2.1.3 Knoevenagel Tepkimesi ile Kumarin Sentezi

Bu tepkimede, *o*-hidroksibenzaldehit türevleri etil malonat veya etilaseto asetat ile tepkimeye sokulur. Tepkime piperidin veya piridin gibi bir organik baz varlığında ısıtılarak gerçekleştirilir (1.15). Bu tepkime ile benzen halkası ve piron halkası üzerinde (3-pozisyonunda) sübstitüentler içeren kumarin türevleri sentezlenebilmektedir [25, 28].



1.2.1.4 Reformatsky Tepkimesi ile Kumarin Sentezi

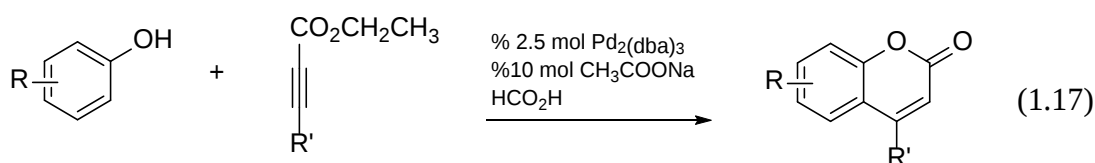
Bu tepkime ile hem 3- hem de 4-konumunda sübstitüent içeren kumarin türevleri sentezlenebilmektedir. Bu tepkimede, *o*-metoksiarilketonlar α -bromoesterler ile çinko katalizörlüğünde tepkimeye sokulur (1.16). Tepkimede oluşan ara ürün *cis*-sinnamik esterlerin asidik hidrolizi ile kumarin türevleri elde edilir. Bu tepkime için en önemli husus oluşan sinnamik ester türevlerinin *cis* yapıda olmalarıdır, aksi takdirde ürünün oluşmadığı bilinmektedir [25].



1.2.1.5 Metal Katalizli Kumarin Sentezi

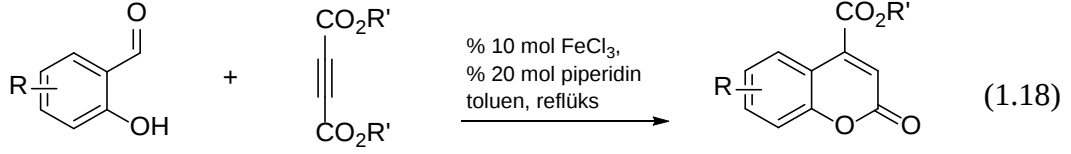
Buraya kadar verilen sentez yöntemleri geleneksel olarak en çok bilinen ve sıkça kullanılan yöntemlerdir. Ancak, tepkime şartlarının zorlayıcı olması, yüksek oranda asit veya baz kullanılması gerek çevre gerekse de ticari açıdan dezavantaj oluşturmaktadır. Son yıllarda yeşil kimya ve atom ekonomisi açısından getirdiği avantajlar sayesinde yüksek önem kazanan metal katalizli organik sentez kumarin türevlerine de uygulanmış ve oldukça tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir.

Bu uygulamanın öncülerinden biri 1996 yılında Trost ve Toste tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, sübstitüe fenol türevleri ve etilpropiyonat bileşiklerini %2.5 mol oranında $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris(dibenzalaseton)dipaladyum) katalizörlüğünde, formik asit ve sodyum asetat varlığında tepkimeye sokmuştur (1.17). Benzen ve 4-konumunda sübstitüent içeren kumarin türevleri %46-79 verim aralığında elde edilmiştir [29].



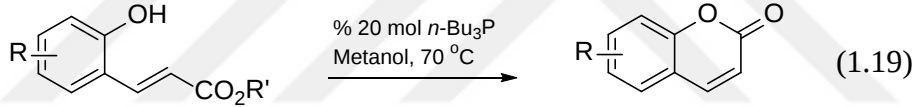
Kullanılan diğer bir metal ise paladyuma göre çok daha ucuz olan demir metalidir. 2012 Yılında Maiti ve arkadaşları hidroksibenzaldehit ve asetilenik esterleri %10 mol FeCl_3 katalizörlüğünde tepkimeye sokmuş ve 4-konumunda ester içeren kumarin türevleri elde

etmiştir (1.18). Tepkime toluen içerisinde ve baz olarak piperidin varlığında gerçekleştirilmiş ve ürünler %40-87 verim aralığında elde edilmiştir [30].



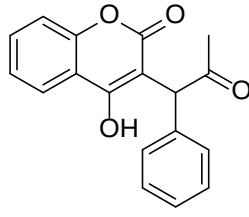
1.2.1.6 Organokataliz ile Kumarin Sentezi

2012 Yılında Boeck ve arkadaşları tri-*n*-bütilfosfin (*n*-Bu₃P) katalizörlüğünde sübstitüe kumarin türevlerinin sentezini gerçekleştirmiştir. Tepkimede *o*-hidroksisinnamik ester türevleri %20 mol *n*-Bu₃P katalizörlüğünde metanol içerisinde ısıtarak ürünler %75-99 verim aralığında elde edilmiştir (1.19) [31].

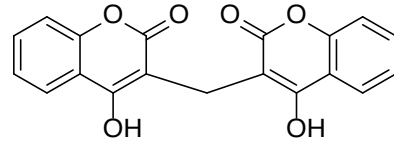


1.2.2 Kumarin Türevlerinin Biyolojik Özellikleri

Kumarin türevleri hakkında literatürde gerçekleştirilmiş çalışmaların büyük bölümü biyolojik özelliklerinin incelenmesi hakkında olan çalışmalardır. Farklı kumarin türevlerinin onlarca farklı biyolojik etkiye sahip olduğu bildirilmiş olsa da en çok bilinen özellikleri anti-koagülant etkiye sahip olmalarıdır. 4-Hidroksi kumarin türevleri olan *Warfarin* ve *Dikumarol* (Şekil 1.6) bileşikler ticari olarak anti-koagülant olarak kullanılmıştır. Dikumarol bileşiğinin hayvanlarda kanama sonrası ölüme neden olduğu tespit edilmiş ve kullanımı durdurulmuştur ancak *Warfarin* günümüzde hala klinik anti-koagülant olarak kullanılmaktadır. Kumarin türevi bu bileşikler oral anti-koagülantlardır (ağız yolu ile alınan). Kanama anında etki göstermezler. Kanama üzerinde etkili olmaları için en az 24 saat önce alınmış olmaları gerekmektedir [32].



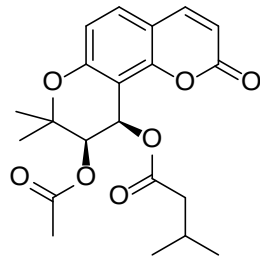
Warfarin



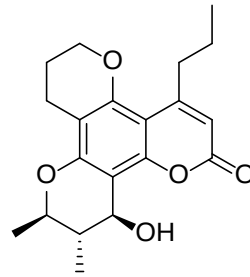
Dikumarol

Şekil 1.6 Warfarin ve Dikumarol bileşiklerinin yapıları.

Kumarin türevlerin klinik olarak araştırılan diğer bir önemli özelliği anti-HIV (Human Immunodeficiency Virus) etkiye sahip olmalarıdır. *Khellactone* ailesinin bir üyesi olan *Suksdorfin* (Şekil 1.7) en yüksek anti-HIV etki gösteren kumarin türevlerinden biridir. Bu bileşik *Lomatimsuksdorfi* bitkisinden izole edilmiş ve adını da buradan almıştır. Farklı lenfosit hücreleri içerisinde, HIV virüsünün replikasyonunu 2.6 μM EC_{50} değeri seviyesinde inhibe etmiştir. Bu bileşiğin etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Diğer bir etkili kumarin türevi anti-HIV bileşik (+)-*Calanolide*'dir (Şekil 1.7). Bu bileşik *Calophyllum lanigerum* bitkisinden izole edilmiştir ve adını da bu bitkiden almıştır. Bu bileşik aktivitesini HIV-1 reverse transkriptaz enzimini inhibe ederek göstermektedir [33].



Suksdorfin

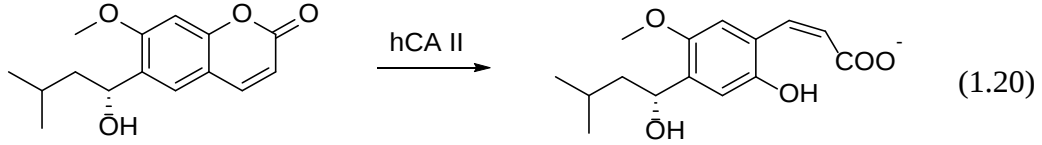


(+)-Calanolide

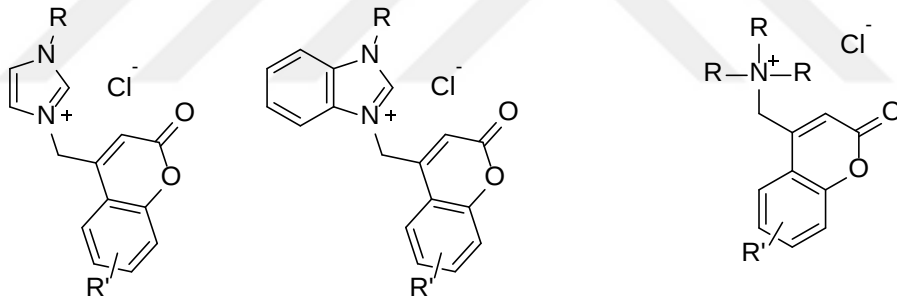
Şekil 1.7 Anti-HIV etkiye sahip bazı kumarin türevleri.

Kumarin türevleri, anormal seviyesi insanlarda bazı hastalıklara neden olan bazı enzimlerin inhibisyonu için de yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu alandaki öncü çalışmalardan biri Supuran ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Yüksek aktivitesi insanlarda glukoma hastalığına neden insan karbonik anhidraz II (hCA II) enziminin aktivitesinin 6-(1S-hidroksi-3-metilbütül)-7-metoksi-2H-kromen-2-on bileşiği tarafından etkin bir şekilde inhibe edildiği ortaya konmuştur. Yapılan kristalografik çalışmalar bu

bileşiğin enzimin aktif bölgesinde hidroliz olduğunu ve bu hidroliz ürününün enzimin aktivitesini inhibe ettiğini ortaya koymuştur (1.20) [34].



Supuran ve arkadaşları tarafından yapılan bu öncü çalışmanın ardından birçok kumarin türevinin karbonik anhidraz başta olmak üzere farklı enzimler üzerindeki etkileri incelenmeye başlanmıştır. Karataş ve arkadaşları imidazolyum, benzimidazolyum veya kuaterner amonyum yapıları içeren (Şekil 1.8) ve suda çözünebilir kumarin türevleri sentezlemiş ve karbonik anhidraz, paraoksonaz ve ksantin oksidaz enzimleri üzerinde etkilerini incelemişlerdir ve oldukça yüksek inhibisyon etkileri gözlenmiştir [35-37].

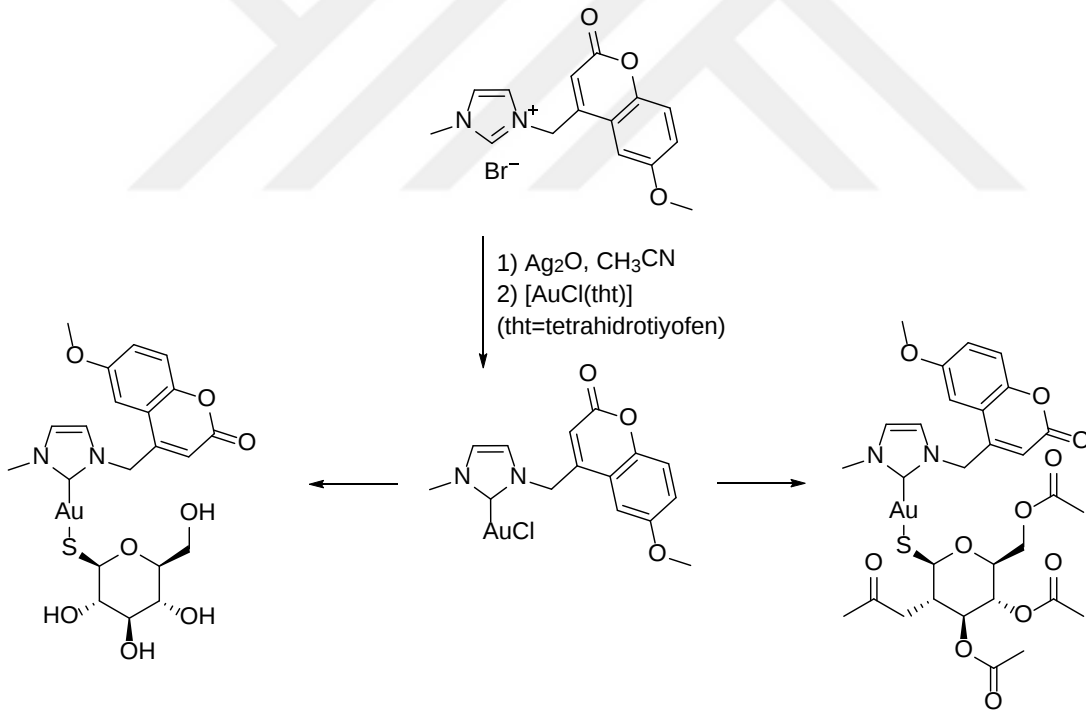


Şekil 1.8 Enzim inhibisyonu etkisi olan bazı iyonik kumarin türevleri.

1.2.3 Kumarin İçeren NHC Kompleksleri

NHC ligantlarının karbon iskeletinin modifikasyonu ile kataliz, biyo-organometalik kimya ve materyal kimyası alanında farklı özelliklere sahip komplekslerin elde edilebilmesi adına yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır [8,38,39]. Kumarin grubu da bu amaçla kullanılmaya başlanmış ve yukarıda sayılan tüm alanlarda bu hibridizasyonunu etkili sonuçlar doğurduğu gözlenmiştir. Kumarin grubunun özellikle biyo-aktivite çalışmalarında kompleks yapının hücre içerisine alınmasını ve biyo-konjugasyonu arttırdığı gözlenmiştir [40].

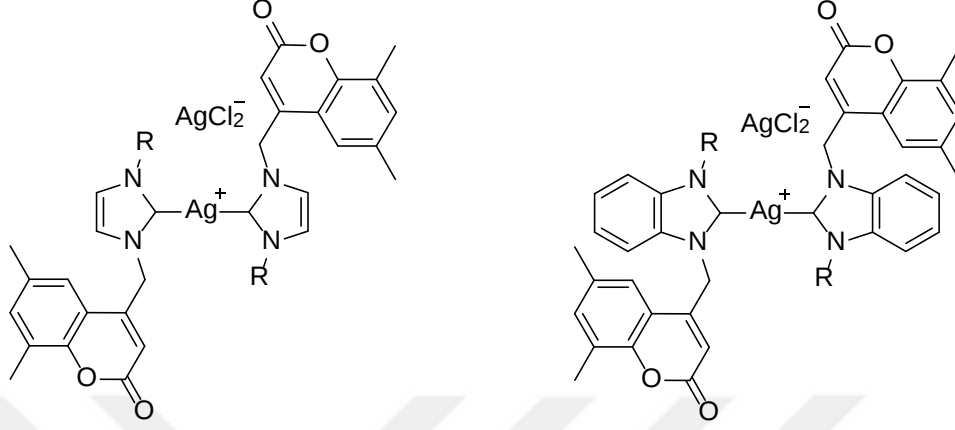
Bu alandaki ilk çalışma 2014 yılında Bertrand ve arkadaşları tarafından altın metali kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak $[\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}]$ tipi kompleks, imidazolyum tuzu ve Ag_2O kullanılarak transmetalasyon yöntemi ile sentezlenmiştir. Elde edilen bu kompleks, tetra-*O*-asetil-1-tiyo- β -*D*-glukopiranozid (*O*-ATG) ve 1-tiyo- β -*D*-glukopiranozid (TG) içeren türevlerine dönüştürülmüştür (Şema 1.3). Sentezlenen komplekslerin insan yumurtalık, göğüs ve karaciğer kanser hücrelerinde sitotoksik özellikleri incelenmiştir. *O*-ATG ligantı içeren kompleksin yumurtalık ve göğüs kanseri hücrelerine karşı cisplatin'den daha etkin olduğu gözlenmiştir. *O*-ATG ve TG ligantları içeren iki kompleksin de kanser hücrelerinden ekstrakte edilmiş tiyoredoksin reduktaz (TrxR) enzimini inhibi ettiği tespit edilmiştir. Floresans mikroskopisi çalışmaları *O*-ATG içeren kompleksin kanser hücrelerinin çekirdeğine kadar ulaştığını ortaya koymuştur. Yazarlar bu ligantın Au(I)-NHC yapısının hücre içerisine alınmasını kolaylaştırdığını öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada kumarin grubu tarafından komplekse floresans özellik kazandırılması mekanistik çalışmaları kolaylaştırması açısından oldukça önemlidir [41].



Şema 1.3 Kumarin içeren antikanser etkili Au(I)-NHC kompleksleri.

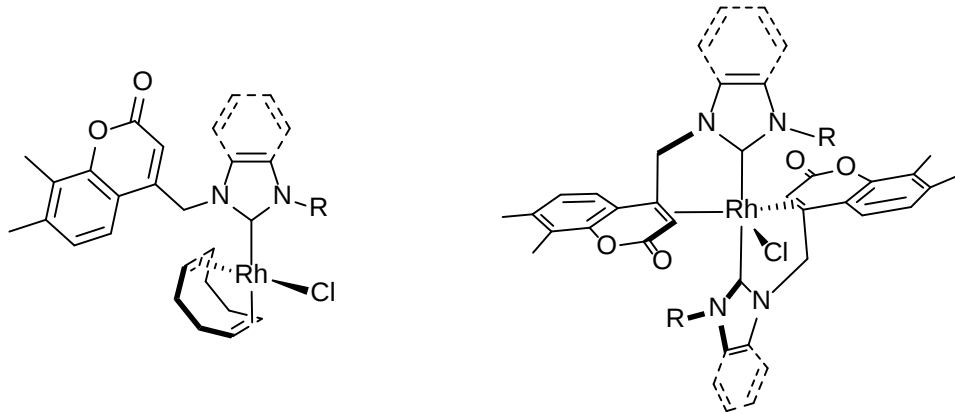
Bu çalışmadan sonra Karataş ve arkadaşları tarafından kumarin grubu içeren Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlenmiş ve bazı bakteri ve mantar türlerine karşı etkileri incelenmiştir (Şekil 1.9). Çalışmada, benzimidazol üzerinde naftalin grubu içeren

kompleksin diğer komplekslere göre çok daha aktif olduğu gözlenmiş ve kompleksin artan apolar karakterinin aktivitede belirleyici olduğu öne sürülmüştür [42].



Şekil 1.9 Kumarin içeren Ag(I)-NHC kompleksleri.

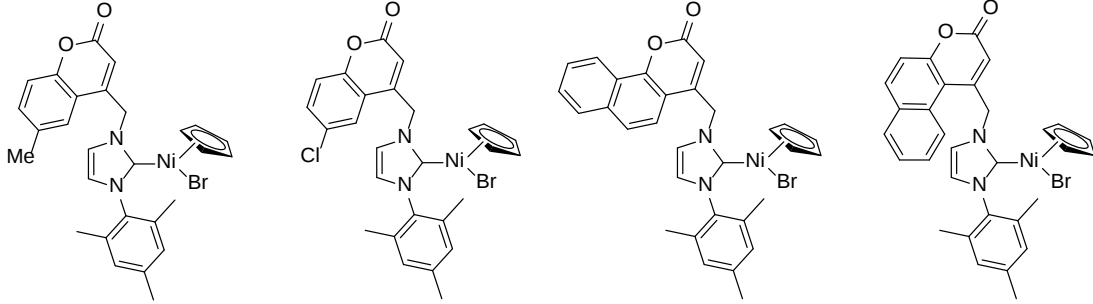
2018 Yılında Karataş ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kumarin grubunun imidazol çekirdeğine bağlandıktan sonra α -piron halkasına ait çift bağ vasıtası ile kelat etkiye sebep olabileceği ortaya konmuştur. Bu özellik nedeni ile oldukça nadir gözlenen penta-koordine rodium(I)-NHC kompleksleri elde edilmiştir (Şekil 1.10) [43].



Şekil 1.10 Kumarin içeren Rh(I)-NHC kompleksleri.

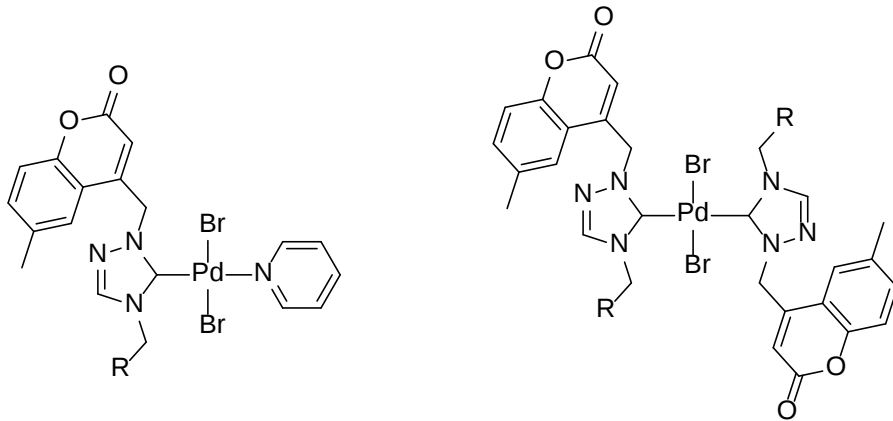
2019 yılında Brinda ve arkadaşları bir seri kumarin içeren Ni(II)-NHC kompleksleri sentezlemiş ve camı karbon elektrod üzerine immobilize etmiştir (Şekil 1.11). Hazırlanan bu elektrodun glukoz miktarının tayini için oldukça seçici olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca,

askorbik asit, dopamin ve ürik asit gibi kan bileşenlerinin varlığında da bu seçiciliğin korunduğu ortaya konmuştur [44].



Şekil 1.11 Kumarin içeren Ni-NHC kompleksleri.

Son olarak, bu tez çalışmasının hazırlanması sürecinde Achar ve arkadaşları tarafından kumarin içeren 1,2,4-triazol-5-iliden Pd(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen kompleksler bis-NHC ve PEPPSI tipi NHC olmak üzere iki sınıftır. Elde edilen komplekslerin Suzuki tepkimesinde ve tiyofenin arilasyonunda katalitik etkileri incelenmiş oldukça yüksek aktivite gözlenmiştir. Ayrıca, PEPPSI tipi komplekslerin bis-NHC komplekslere göre daha aktif katalizörler olduğu belirtilmiştir (Şekil 1.12) [45].



Şekil 1.12 Kumarin içeren Pd(II)-NHC kompleksleri.

1.3 Çalışmanın Amacı

Buraya kadar verilen bilgileri özetlersek;(i) NHC ligantları kataliz alanında en yoğun şekilde araştırılan ligantlardır. Bu ligantların yapılarının değiştirilmesi ile farklı özelliklere sahip kompleksler elde edilebilmektedir. Pd-NHC kompleksleri ise en sık kullanılan NHC komplekslerinden biridir. Onlarca organik tepkimede bugüne kadar başarı ile uygulanmıştır. (ii) Diğer taraftan, kumarin türevleri biyolojik özellikleri başta olmak üzere çeşitli özellikleri nedeniyle ilgi ile araştırılmaktadır. Ayrıca kumarin bileşiğinin metaller ile piron halkasına ait doymamış bağ üzerinden etkileşmesi sonucu farklı yapılarda komplekslerin oluşumu gözlenmiştir. Bu tez çalışmasında, kumarin türevlerinin bu özellikleri göz önüne alınarak, kumarin içeren PEPPSI tipi Pd-NHC komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu amaçlanmıştır. Ayrıca, elde edilen komplekslerin Suzuki tepkimesinde katalizör özelliklerinin incelenmesi de planlanmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

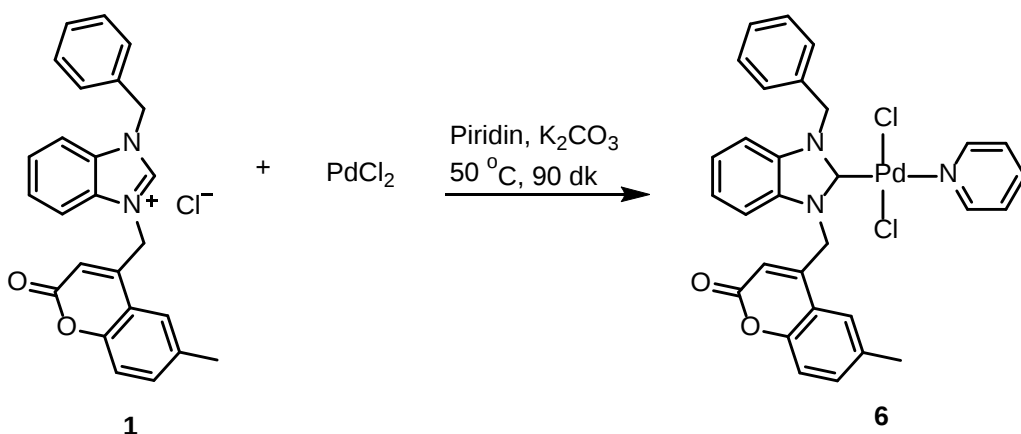
Hedeflenen Pd-NHC komplekslerinin sentezi için gerekli olan, benzimidazolyum tuzları (1-5) [46] literatüre uygun şekilde laboratuvarımızda sentezlenmiştir. Tüm bileşiklerin sentezi için gerekli olan başlangıç kimyasalları ticari olarak temin edilmiştir. Ticari olarak satın alınan reaktifler ve çözücüler: *o*-Fenilendiamin, formik asit, benzil klorür, 4-metilfenol, 4-etilfenol, 4-etoksifenol, 4-isopropilfenol, 4-tertiyerbütilfenol, etil-4-kloroasetoasetat, potasyum hidroksit, potasyum karbonat, sezyum karbonat, fenilboronik asit, bromobenzen, 4-bromoasetofenon, 4-bromoanisol, etanol, diklorometan, hekzan, dimetilformamit, piridin ve paladyum(II) klorür kimyasalları Sigma-Aldrich ve Alfa Aesar firmalarından temin edilmiştir.

6-10 Numaralı Pd-NHC kompleksleri **1-5** numaralı tuzlar kullanılarak havaya açık koşullarda sentezlenmiştir. Erime noktalarının belirlenmesi için Elektrotermal 9200 model erime noktası tayin cihazı kullanılmıştır. NMR spektrumları Bruker AscendTM 400 Avance III HD cihazında İnönü Üniversitesi Kimya Bölümü'nde kaydedilmiştir. Çözücü olarak CDCl₃ kullanılmıştır. NMR sinyallerinin yarımları için şu semboller kullanılmıştır: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kuartet, sep = septet, tt = tripletin tripleti m=multiplet. IR spektrum ölçümleri Perkin Elmer Spektrum 100 spektrometresi ile 450-4000 cm⁻¹ aralığında kaydedilmiştir. Mikroanaliz değerleri İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan LECO CHNS-932 model elementel analiz cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Suzuki-Miyaura tepkimesinde verimlerin belirlenmesi için Shimadzu marka GC-2025 model gaz kromatografisi cihazı kullanılmıştır.

2.1 Paladyum *N*-heterosiklik karben komplekslerinin (6-10) sentezi

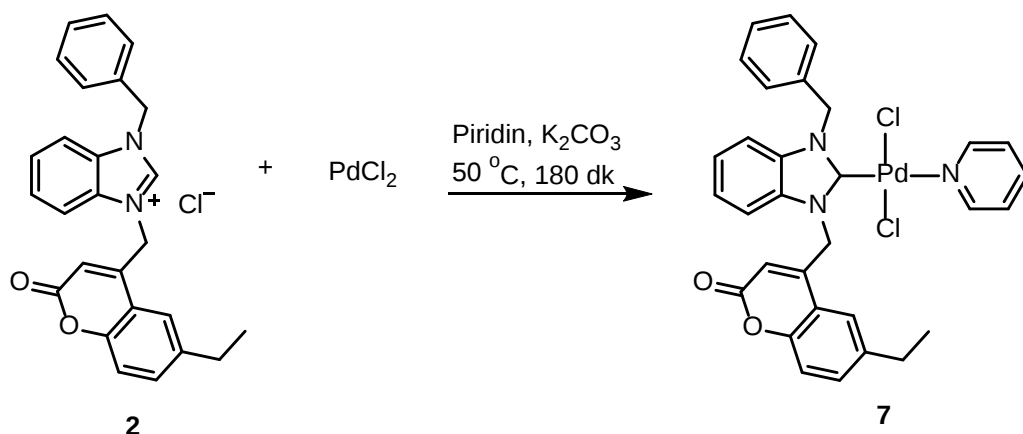
Hedeflenen kompleksler, 0.56 mmol (100 mg) PdCl₂ ve 0.56 mmol benzimidazolyum klorürün piridin (5 mL) içerisinde 250 mg potasyum karbonat varlığında 50 °C'de ısıtılması ile sentezlendi. Tepkime sonrası piridin vakum altında uzaklaştırıldı, ham ürün diklormetan içinde çözüldü ve silikajel kolonundan geçirildi. Elde edilen çözelti deriştirildi ve diklormetan *n*-hekzan karışımında ile kristallendirme yapılarak kompleksler saf olarak elde edildi.

2.1.1 Dikloro[1-Benzil-3-((6-metil-2*H*-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](piridin)paladyum(II) (6)



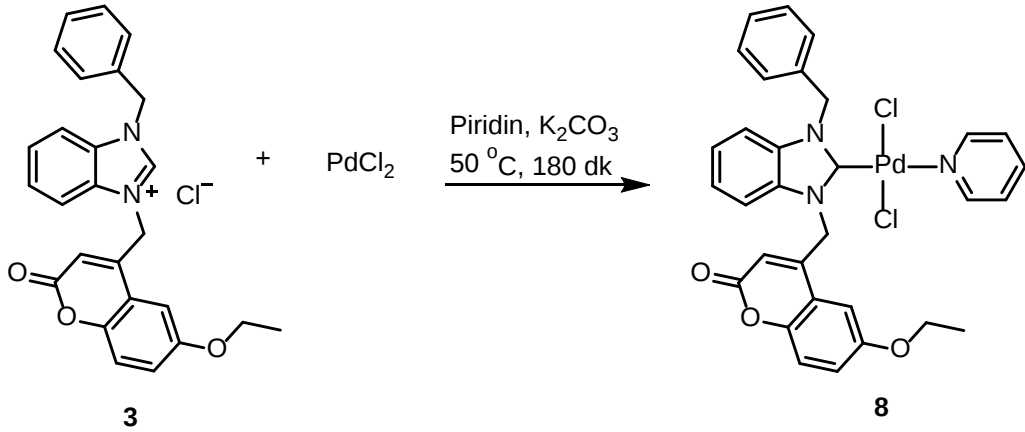
6 Numaralı Pd-NHC kompleksi, 235 mg **1** numaralı benzimidazolyum klorür tuzu kullanılarak ve karışım 90 dakika karıştırılarak yukarıda verilen yönteme göre sentezlendi. Sarı kristal, verim %38 (137 mg), e.n.: 255-258 °C (bozunma). $\nu_{\text{(C=O)}}$: 1716 cm^{-1} , $\nu_{\text{(C=C)}}$: 1602 cm^{-1} , $\nu_{\text{(C=N)}}$: 1575 cm^{-1} . Elementel analiz, $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$ için hesaplanan: C, 56.58; H, 3.96; N, 6.60. Bulunan: C, 56.92; H, 4.10; N, 6.43. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K): δ 8.86 (m, 2H, Py-o), 7.67 (tt, 1H, Py-p, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 7.58-7.56 (m, 2H, ArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.37-7.22 (m, 7H, ArH), 7.16-7.09 (m, 4H, ArH), 6.30 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 6.20 (s, 2H, NCH_2Ph), 5.96 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 2.41 (s, 3H, ArCH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K): δ 167.0 (Pd-C), 160.2 (C=O), 151.8, 151.2, 147.4, 138.3, 134.7, 134.5, 134.29, 134.28, 133.3, 129.1, 128.4, 128.0, 124.5, 124.13, 124.08, 123.3, 117.33, 117.30, 114.7, 112.1, 110.5, 53.5 ($\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 48.4 (NCH_2Ph), 21.1 (ArCH_3).

2.1.2 Dikloro[1-Benzil-3-((6-etil-2H-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](piridin)paladyum(II) (7)



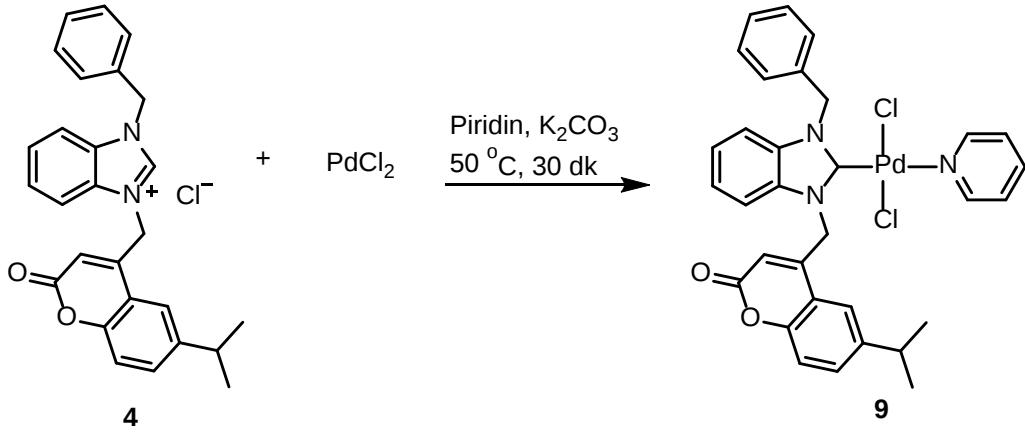
7 Numaralı Pd-NHC kompleksi, 244 mg 2 numaralı benzimidazolyum klorür tuzu kullanılarak ve karışım 180 dakika karıştırılarak yukarıda verilen yönteme göre sentezlendi. Sarı kristal, verim %61 (225 mg), e.n.: 244-247 °C (bozunma). $\nu_{\text{(C=O)}}$: 1723 cm^{-1} , $\nu_{\text{(C=C)}}$: 1604 cm^{-1} , $\nu_{\text{(C=N)}}$: 1570 cm^{-1} . Elementel analiz, $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$ için hesaplanan: C, 57.20; H, 4.18; N, 6.46. Bulunan: C, 57.47; H, 4.23; N, 6.40. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K): δ 8.86 (m, 2H, Py-o), 7.67 (tt, 1H, Py-p, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 7.56 (m, 2H, ArH), 7.54 (m, 1H, ArH), 7.41-7.22 (m, 7H, ArH), 7.16-7.09 (m, 4H, ArH), 6.31 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 6.21 (s, 2H, NCH_2Ph), 5.96 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 2.71 (q, 2H, ArCH_2CH_3 , $J = 7.6$ Hz), 1.23 (t, 3H, ArCH_2CH_3 , $J = 7.6$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K): δ 167.1 (Pd-C), 160.2 (C=O), 152.0, 151.2, 147.5, 140.9, 138.3, 134.7, 134.3, 132.2, 129.1, 128.4, 128.0, 124.5, 124.12, 124.06, 122.1, 117.5, 117.4, 114.7, 112.1, 110.5 (Ar-C ve Py-C), 53.5 ($\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 48.3 (NCH_2Ph), 28.5 (ArCH_2CH_3), 15.8 (ArCH_2CH_3).

2.1.3 Dikloro[1-Benzil-3-((6-etoksi-2H-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](piridin)paladyum(II) (8)



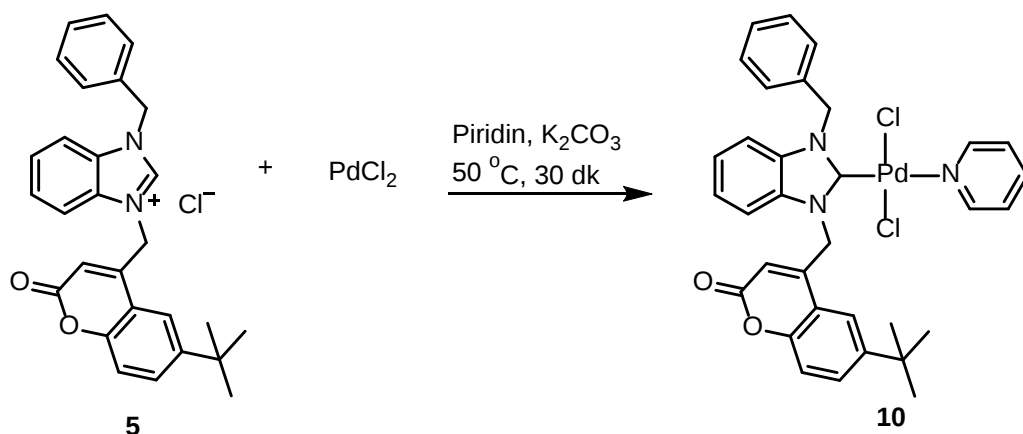
8 Numaralı Pd-NHC kompleksi, 244 mg **3** numaralı benzimidazolyum klorür tuzu kullanılarak ve karışım 180 dakika karıştırılarak yukarıda verilen yöntemle sentezlendi. Sarı kristal, verim %65 (248 mg), e.n.: 234-237 °C. $\nu_{\text{C=O}}$: 1733 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C}}$: 1607 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=N}}$: 1573 cm^{-1} . Elementel analiz, $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Pd}$ için hesaplanan: C, 55.83; H, 4.08; N, 6.30. Bulunan: C, 56.21; H, 4.14; N, 6.27. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K): δ 8.84 (m, 2H, Py-o), 7.67 (tt, 1H, Py-p, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 7.57-7.52 (m, 2H, ArH), 7.35-7.22 (m, 6H, ArH), 7.17-7.09 (m, 6H, ArH), 6.25 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 6.19 (s, 2H, NCH_2Ph), 6.01 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 4.00 (q, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 6.9$ Hz), 1.37 (t, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K): 167.2 (Pd-C), 160.1 (C=O), 155.6, 151.2, 148.1, 147.3, 138.3, 134.7, 134.29, 134.25, 129.1, 128.4, 128.0, 124.5, 124.13, 124.09, 119.9, 118.5, 118.0, 115.3, 112.1, 110.4 (Ar-C ve Py-C), 107.1, 64.5 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 53.3 ($\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 48.1 (NCH_2Ph), 14.8 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$).

2.1.4 Dikloro[1-Benzil-3-((6-(*iso*-propil)-2H-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](piridin)paladyum(II) (**9**)



9 Numaralı Pd-NHC kompleksi, 251 mg **4** numaralı benzimidazolyum klorür tuzu kullanılarak ve karışım 30 dakika karıştırılarak yukarıda verilen yöntemle sentezlendi. Sarı kristal, verim %38 (142 mg), e.n.: 243-246 °C. $\nu(\text{C=O})$: 1726 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C})$: 1604 cm^{-1} , $\nu(\text{C=N})$: 1568 cm^{-1} . Elementel analiz, $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$ için hesaplanan: C, 57.80; H, 4.40; N, 6.32. Bulunan: C, 58.14; H, 4.57; N, 6.22. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K): δ 8.85 (m, 2H, Py-o), 7.67 (tt, 1H, Py-p, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 7.56 (m, 2H, ArH), 7.54 (m, 1H, ArH), 7.45-7.42 (m, 1H, ArH), 7.35-7.21 (m, 6H, ArH), 7.17-7.09 (m, 4H, ArH), 6.31 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 6.21 (s, 2H, NCH_2Ph), 5.98 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 2.98 (sep, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.9$ Hz), 1.24 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K): δ 167.1 (Pd-C), 160.2 (C=O), 152.1, 151.2, 147.5, 145.5, 138.3, 134.7, 134.28, 134.26, 130.6, 129.1, 128.4, 128.0, 124.5, 124.11, 124.06, 120.8, 117.5, 117.3, 114.8, 112.1, 110.5 (Ar-C ve Py-C), 53.5 ($\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 48.2 (NCH_2Ph), 33.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

2.1.5 Dikloro[1-Benzil-3-((6-(*tert*-butil)-2*H*-kromen-2-on-4-il)metil)benzimidazol-2-iliden](piridin)paladyum(II) (**10**)



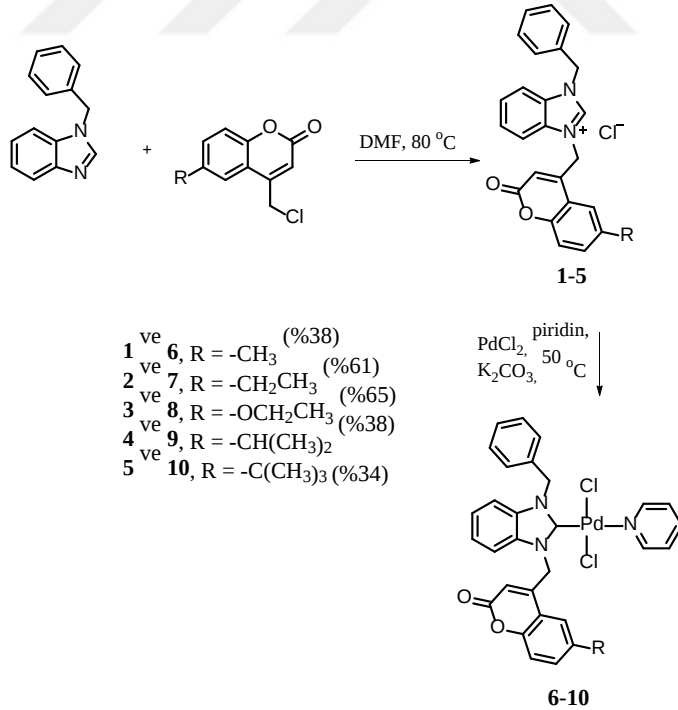
10 Numaralı Pd-NHC kompleksi, 260 mg **5** numaralı benzimidazolyum klorür tuzu kullanılarak ve karışım 30 dakika karıştırılarak yukarıda verilen yöntemle sentezlendi. Sarı kristal, verim %34 (131 mg), e.n.: 226-229 °C. $\nu_{\text{C=O}}$: 1723 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C}}$: 1606 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=N}}$: 1565 cm^{-1} . Elementel analiz, $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$ için hesaplanan: C, 58.38; H, 4.60; N, 6.19. Bulunan: C, 58.62; H, 4.72; N, 6.03. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K): δ 8.84 (m, 2H, Py-o), 7.69-7.65 (m, 2H, Py-p ve ArH), 7.61-7.59 (m, 1H, ArH), 7.56-7.52 (m, 2H, ArH), 7.35-7.21 (m, 6H, ArH), 7.16-7.10 (m, 4H, ArH), 6.30 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 6.21 (s, 2H, NCH_2Ph), 6.03 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K): δ 167.1 (Pd-C), 160.2 (C=O), 151.8, 151.2, 147.82, 147.76, 138.3, 134.7, 134.3, 134.2, 130.0, 129.0, 128.4, 128.0, 124.5, 124.12, 124.06, 119.3, 117.2, 117.0, 115.0, 112.1, 110.5 (Ar-C ve Py-C), 53.6 ($\text{NCH}_2\text{kumarin}$), 48.0 (NCH_2Ph), 34.9 ($\text{ArC}(\text{CH}_3)_3$), 31.9 ($\text{ArC}(\text{CH}_3)_3$).

2.2 Suzuki-Miyaura tepkimesi için genel yöntem

0.2 mmol Aril bromür ve 0.3 mmol fenilboronik asit ve Çizelge 3.2 ve 3.3'te belirtilen baz (0.5 mmol), çözücü (toplam hacim 5 mL), ve katalizör (%1 mol) bir Schlenk tüpüne alındı ve karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Tepkime sonunda ürünler etil asetat ile ekstrakte edildi ve organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu. Karışım mikro silikajel kolonundan geçirildi ve verimler gaz kromatografisi ile aril bromür temel alınarak belirlendi.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

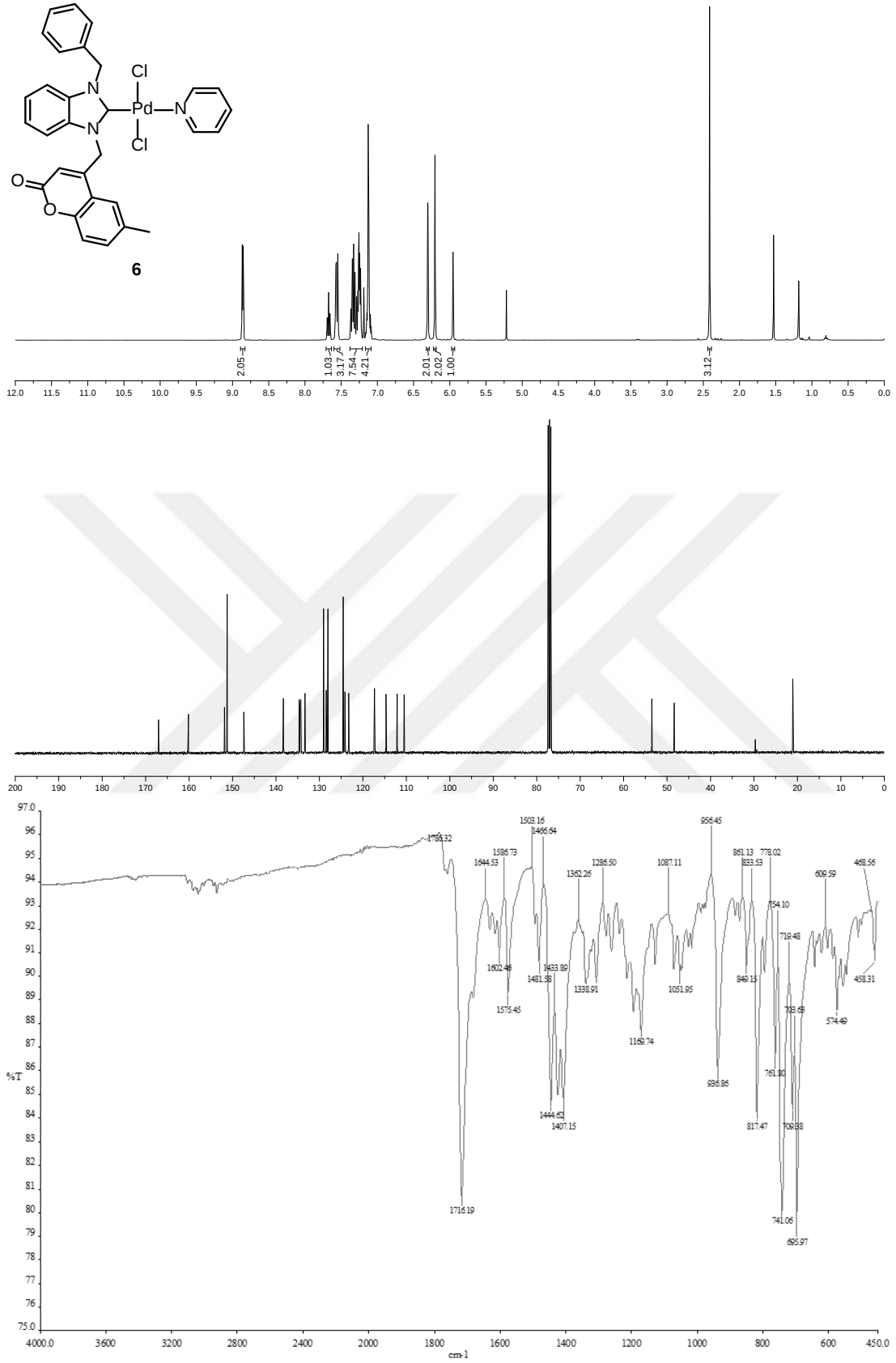
“Giriş ve Kuramsal Temeller” bölümünde gerek kumarin türevlerinin gerekse de Pd-NHC komplekslerinin özellikleri hakkında bilgi verilmiştir. Ancak, kumarin grubu içeren Pd-NHC veya diğer yapılardaki paladyum komplekslerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi alanındaki çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır ve bu kompleksler hakkında da “Giriş ve Kuramsal Temeller” bölümünde bilgiler verilmiştir. Bu alandaki çalışmalar, kumarin grubunun NHC iskeletine eklenmesi, bu ligant öncüllerinin paladyum komplekslerinin sentezinin ve bu komplekslerin özelliklerinin incelenmesinin oldukça ilginç ve farklı uygulamalar için umut verici olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında kumarin grubu içeren PEPPSI tipi beş yeni Pd-NHC kompleksi sentezlendi ve komplekslerin yapıları Şema 3.1’de verilmiştir. Elde edilen kompleksler, NMR ve IR spektroskopisi ve elementel analiz teknikleri ile tamamen karakterize edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen tüm komplekslerin kristal yapıları yapıları Doç. Dr. Namık Özdemir tarafından belirlenmiştir. Sentezlenen tüm komplekslerin aril bromür türevlerinin fenilboronik asit ile Suzuki çapraz eşleşme tepkimesinde katalizör özellikleri incelendi.



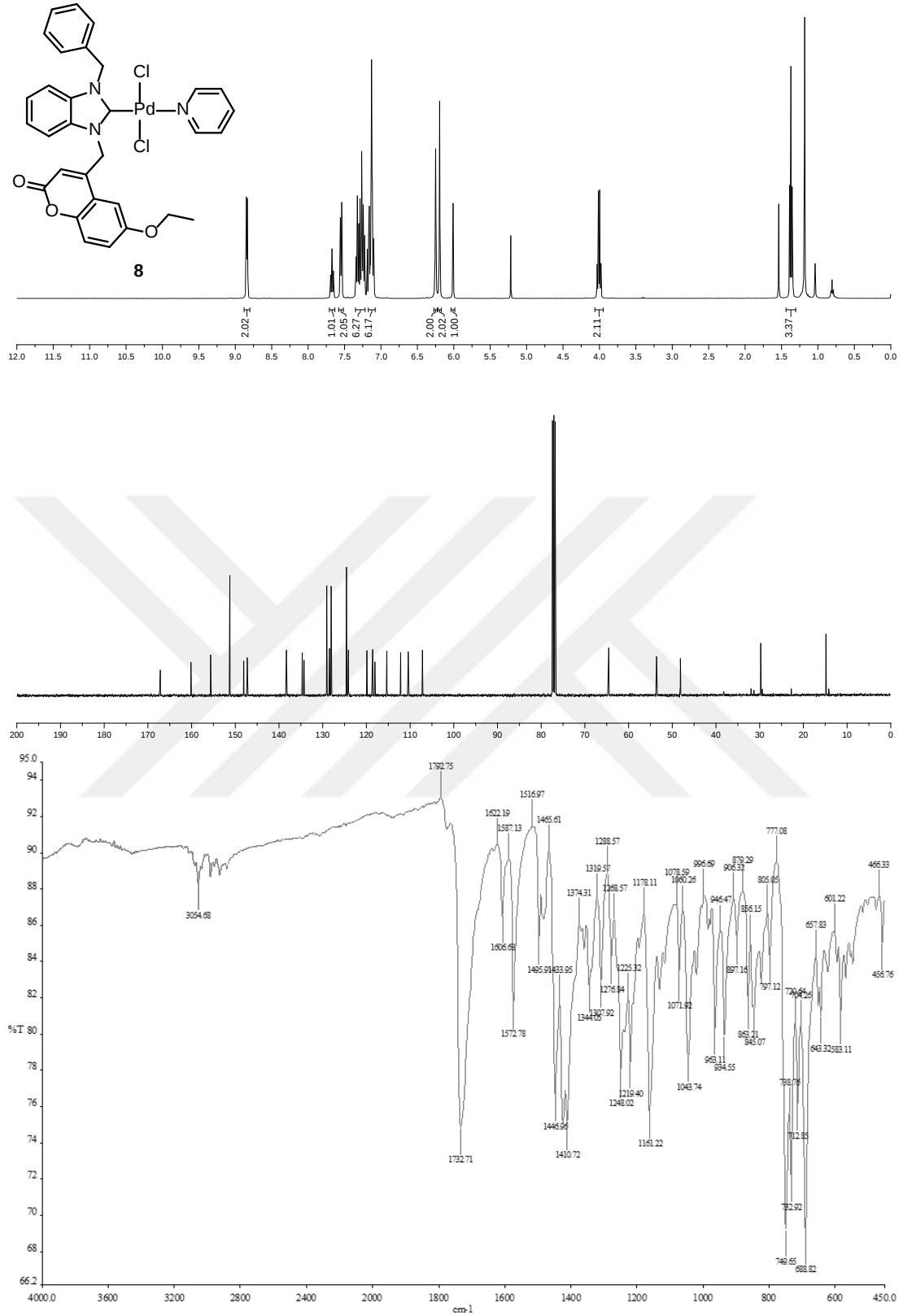
Şema 3.1 Kumarin içeren Pd-NHC komplekslerinin sentezi ve genel gösterimi.

Sentezlenen kompleksler 50 °C’de farklı sürelerde ısıtılarak elde edilmiştir. Bunun nedeni her kompleksin, piridin ve potasyum karbonat varlığında, bu sıcaklıkta belirli bir süreden fazla tutulduktan sonra bozunmaya başlamasıdır. Ancak, kompleksler kristallendirilerek izole edildikten sonra katı halde oldukça kararlıdır ve havanın nemi ve oksijeninden etkilenmeden muhafaza edilebilmektedir. Kompleksler belirtilen süreler içinde %34-65 verim aralığında elde edilmiştir.

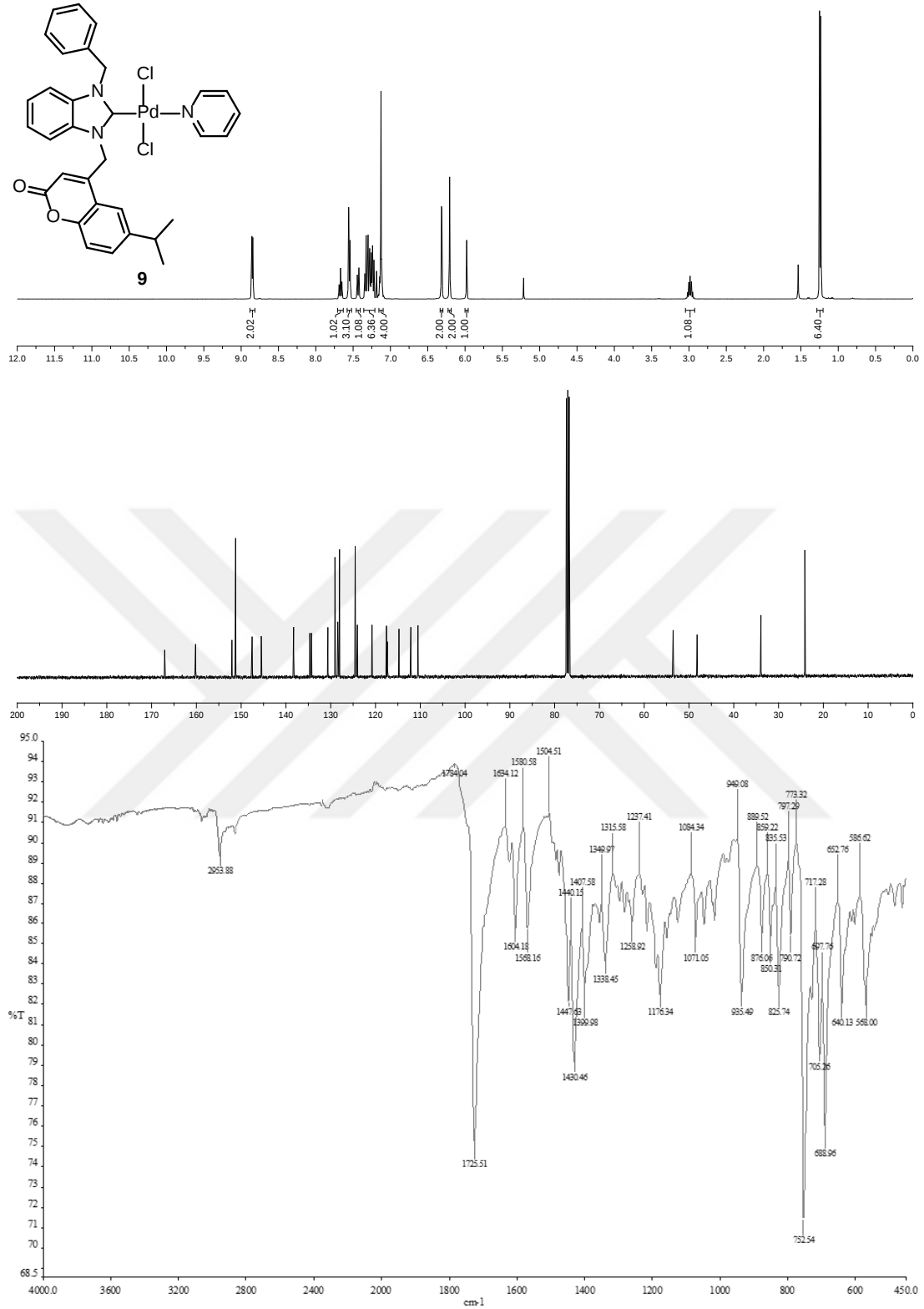
Komplekslere ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri “Materyal ve Yöntem” bölümünde detaylıca verilmiştir. Elde edilen tüm sinyaller önerilen yapılar ile uyum içerisindedir. Komplekslerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, benzimidazolyum tuzlarına ait 10.10-10.18 ppm aralığında gözlenen asidik -NCHN- hidrojenlerine ait sinyallerin tamamen kaybolduğu gözlenmektedir. Benzimidazolyum tuzlarına ait ^1H NMR spektrumlarında, 6.32-6.23 ve 6.03-6.08 ppm aralıklarında singlet olarak gözlenen, sırası ile benzimidazol ve kumarin arasındaki metilen hidrojenleri ve olefinik hidrojenler, komplekslere ait ^1H NMR spektrumlarında, 6.25-6.31 ve 5.96-6.03 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmektedir. Benzimidazolyum tuzlarına ait ^1H NMR spektrumlarında 5.83-5.84 ppm aralığında singlet olarak gözlenen benzimidazol ve fenil grupları arasında bulunan metilen hidrojenleri 6.19-6.21 ppm aralığında singlet olarak gözlenmektedir. Komplekslerin yapılarında farklı olarak kumarin grubunun 6-konumunda bulunan metil, etil, etoksi, isopropil ve tersiyer-butil gruplarının hidrojenlerine ait sinyaller beklenen integral değerlerinde ve eşleşme şekilleri ile gözlenmektedir. Komplekslerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, benzimidazolyum tuzlarının ^{13}C NMR spektrumlarında 143.6 ppm’de gözlenen 2-konumunda bulunan imin karbonlarına ait sinyaller tamamen kaybolmuştur ve paladyuma bağlı karben karbonlarına ait sinyaller 167.0-167.2 ppm aralığında gözlenmektedir. Kumarin grubuna ait piron halkasında bulunan karbonil karbonlarına ait sinyaller ise 160.1-160.2 ppm aralığında gözlenmektedir. Komplekslere ait IR spektrumlarında ise karbonil grubuna ait $1716\text{-}1733\text{ cm}^{-1}$, olefin grubuna ait $1602\text{-}1607\text{ cm}^{-1}$ ve karbon-azot bağına ait $1565\text{-}1575\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında önerilen yapılar ile uyum haline absorpsiyon bantları gözlenmektedir. Komplekslere ait ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Şekil 3.1-3.5’te verilmiştir. Karben öncülleri ve komplekslere ait bazı önemli fiziksel spektroskopik veriler Çizelge 3.1’de verilmiştir. Komplekslerin kristal yapıları Şekil 3.6’da ve seçilmiş bağ uzunlukları Çizelge 3.2’de verilmiştir.



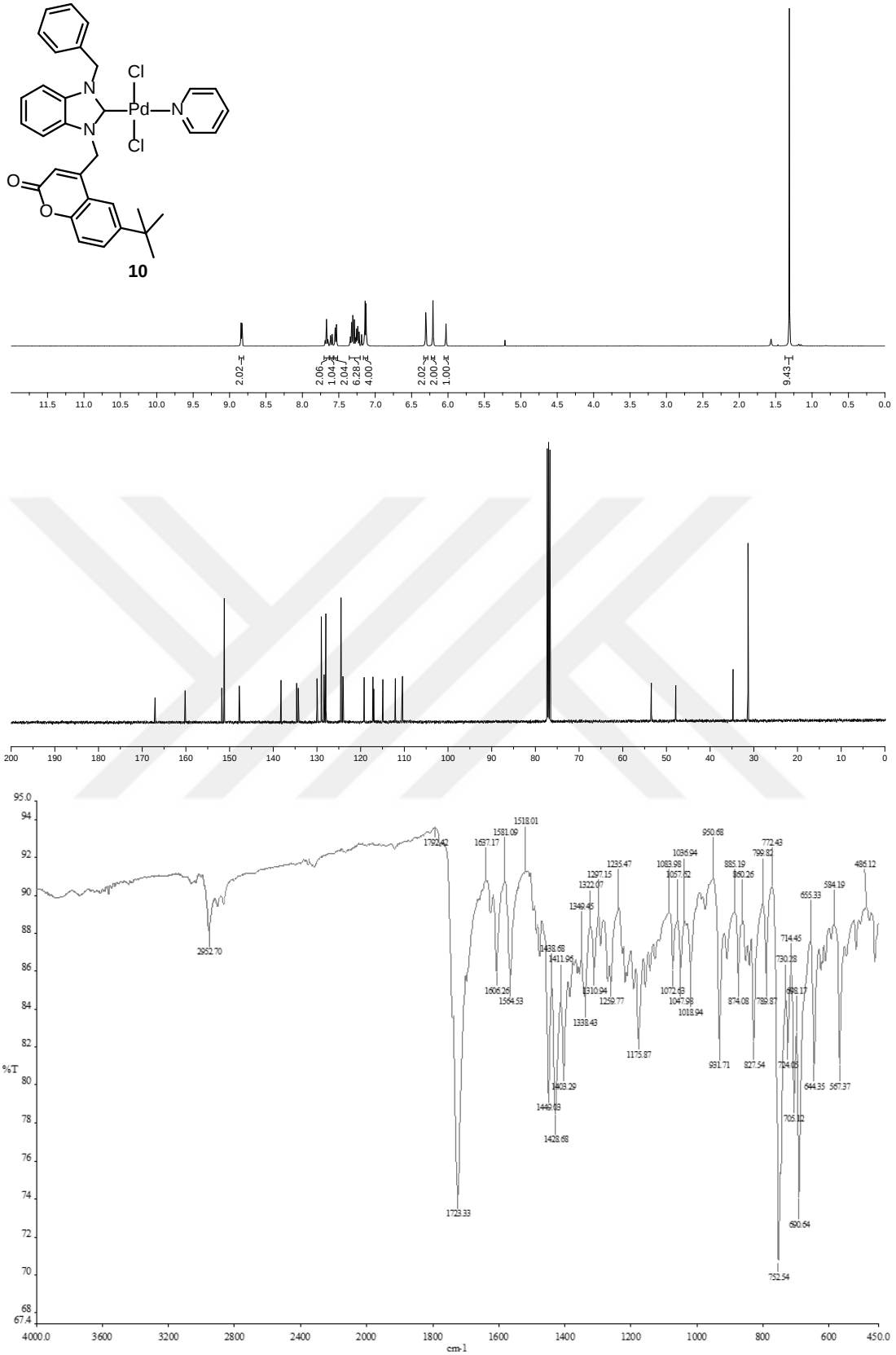
Şekil 3.1 6 Numaralı komplekse ait ¹H NMR (üst), ¹³C NMR (orta) ve IR (alt) spektrumları.



Şekil 3.3 8 Numaralı komplekse ait ¹H NMR (üst), ¹³C NMR (orta) ve IR (alt) spektrumları.



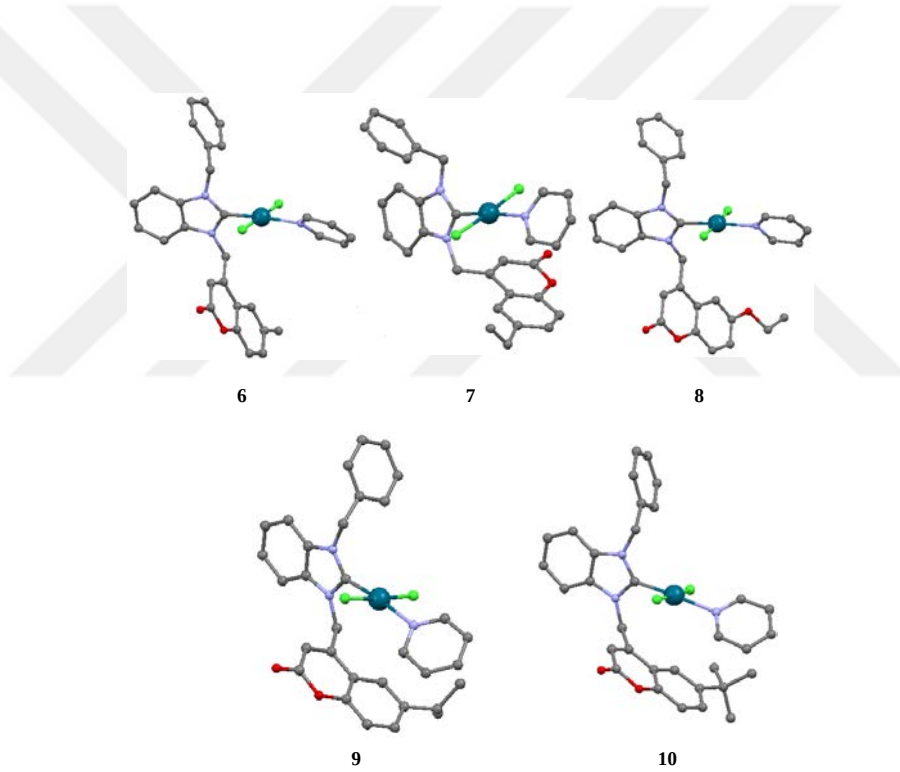
Şekil 3.4 9 Numaralı komplekse ait ^1H NMR (üst), ^{13}C NMR (orta) ve IR (alt) spektrumları.



Şekil 3.5 10 Numaralı komplekse ait ¹H NMR (üst), ¹³C NMR (orta) ve IR (alt) spektrumları.

Çizelge 3.1 Karben öncülleri ve Pd-NHC komplekslerine ait bazı fiziksel ve spektroskopik veriler.

Bileşik	e.n (°C)	Verim (%)	IR (cm ⁻¹)			¹ H-NMR (ppm)			¹³ C-NMR (ppm)		
			C=O	C=C	C=N	-NCHN-	NCH ₂ kumarin	-CH=C-	-NCHN-	Pd-C	C=O
1	248-249	78	1702	1617	1557	10.18	6.23	6.03	143.6	-	159.5
2	181-183	36	1704	1613	1558	10.18	6.26	6.04	143.6	-	159.5
3	245-247	31	1729	1613	1561	10.17	6.23	6.08	143.6	-	159.5
4	219-221	52	1720	1610	1562	10.13	6.28	6.05	143.6	-	159.5
5	220-222	79	1721	1612	1563	10.10	6.32	6.07	143.6	-	159.5
6	255-258	38	1716	1602	1575	-	6.30	5.96	-	167.0	160.2
7	244-247	61	1723	1604	1570	-	6.31	5.96	-	167.1	160.2
8	234-239	65	1733	1607	1573	-	6.25	6.01	-	167.2	160.1
9	243-246	38	1726	1604	1568	-	6.31	5.98	-	167.1	160.2
10	226-229	34	1723	1606	1565	-	6.30	6.03	-	167.1	160.2



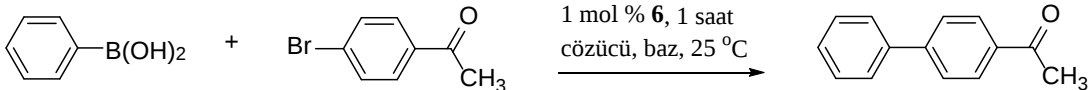
Şekil 3.6 Tüm komplekslere ait X-ışını tek kristal yapıları.

Çizelge 3.2 Komplekslerin X-ışını tek kristal yapılarına ait bazı seçilmiş bağ uzunlukları.

Kompleks	Bağ uzunlukları (Å)		
	Pd-Karben	Pd-N (piridin)	Pd-Cl
6	1.961(2)	2.107(2)	2.2897(9) ve 2.284(1)
7	1.95(1)	2.11(2)	2.291(5) ve 2.315(5)
8	1.961(5)	2.111(6)	2.298(1) ve 2.280(2)
9	1.947(7)	2.097(6)	2.301(2) ve 2.293(2)
10	1.961(6)	2.097(5)	2.305(1) ve 2.294(2)

Komplekslerin katalitik aktiviteleri aril bromür türevlerinin fenilboronik asit ile Suzuki çapraz-eşleşme tepkimesinde incelendi. Elde edilen tüm sonuçlar Çizelge 3.3 ve 3.4'te verilmiştir ve tüm değerler iki test sonucu elde edilen değerlerin ortalamasıdır. İlk olarak, **6** numaralı kompleks katalizli 4-bromoasetofenon ve fenilboronik asit tepkimesi model tepkime olarak seçildi ve en yüksek verimin elde edildiği çözücü sistemi ve baz belirlendi. Görüldüğü üzere tepkime sadece H₂O, H₂O-DMF ve H₂O-etanol içerisinde gerçekleştirildi ve en yüksek verim H₂O-DMF çözücü sisteminde elde edildi. Daha sonra bu çözücü sistemi içerisinde KOH ve Cs₂CO₃ gibi farklı bazlar denendi ancak K₂CO₃ ile elde edilen verimlere ulaşamadı. Bu testlerin sonucunda tepkime için optimum koşullar H₂O-DMF çözücü sistemi, K₂CO₃ baz, oda sıcaklığı, 1 saat tepkimesi süresi ve %1 mol katalizör kullanımı olarak belirlendi. Bu koşullar altında iki farklı aril bromür türevi daha kullanılarak diğer komplekslerin de katalitik aktiviteleri test edildi (Çizelge 3.4). Çizelge 3.4'ten görüldüğü gibi, tüm kompleksler 4-bromoasetofenon kullanıldığında tepkimeyi oldukça etkin bir şekilde katalizlerken, bromobenzen ve 4-bromoanisol bileşikleri kullanıldığında aynı aktivite gözlenmemektedir.

Çizelge 3.3 Suzuki tepkimesi için optimizasyon testleri.

				
No	Çözücü (5 mL)	Baz	Dönüşüm (%)	Verim (%)
1	H ₂ O	K ₂ CO ₃	47	25
2	H ₂ O-Etanol (1:1)	K ₂ CO ₃	99	93
3	H₂O-DMF (1:1)	K₂CO₃	97	97
4	H ₂ O-DMF (4:1)	K ₂ CO ₃	21	16
5	H ₂ O-DMF (1:1)	KOH	13	10
6	H ₂ O-DMF (1:1)	Cs ₂ CO ₃	41	41

Çizelge 3.4 Pd-NHC (**6-10**) katalizli aril bromürlerin Suzuki-Miyaura tepkimesi.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{B(OH)}_2 + \text{Br-C}_6\text{H}_4\text{-R} \xrightarrow[1 \text{ saat, } 25^\circ\text{C}]{1 \text{ mol \% Pd-NHC, DMF-H}_2\text{O, K}_2\text{CO}_3} \text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}$				
No	Katalizör	R	Dönüşüm (%)	Verim (%)
1	6	H	40	40
2		OCH ₃	12	12
3		C(O)CH ₃	97	97
4	7	H	69	68
5		OCH ₃	52	47
6		C(O)CH ₃	97	92
7	8	H	27	27
8		OCH ₃	11	11
9		C(O)CH ₃	99	99
10	9	H	46	45
11		OCH ₃	18	15
12		C(O)CH ₃	70	70
13	10	H	42	42
14		OCH ₃	39	34
15		C(O)CH ₃	99	99

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pd-NHC kompleksleri kataliz alanında çok yoğun bir şekilde kullanılmıştır ve oldukça etkin katalizörler geliştirilmiştir. Diğer taraftan, kumarin türevleri uzun yıllardır biyolojik ve fotofiziksel özellikleri nedeniyle çok yoğun bir şekilde incelenmektedir. Son yıllarda temel NHC iskeletinin bir takım farklı elektronik etkiler gösterebilecek veya biyolojik açıdan önem taşıyan grupların kullanımı ile fonksiyonelize edilmesi sonucu gerek katalizör olarak gerekse de biyolojik veya fotofiziksel olarak farklı özelliklere sahip metal-NHC kompleksleri sentezlenmiştir. Kumarin grubu da bu amaçla son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır ancak kumarin içeren paladyum komplekslerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi amacıyla yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında temel amaç kumarin grubu içeren Pd-NHC komplekslerinin sentezlenmesi ve tamamen karakterize edilmesidir. Elde edilen beş yeni Pd-NHC kompleksinin gerek spektroskopik, gerek mikroanalitik gerekse de X ışını kırınımı teknikleri ile karakterizasyonu oldukça başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen komplekslerin Suzuki tepkimesinde katalitik etkinlikleri incelenmiş ancak literatürde bilinen Pd-NHC komplekslerinin bir kısmından daha düşük aktivite gözlenmiştir. İlerleyen çalışmalarda bu komplekslerin farklı katalitik tepkimelerdeki katalizör özellikleri, biyolojik aktiviteleri, antikanser ve DNA etkileşim özelliklerinin incelenmesi planlanmaktadır.

5. KAYNAKLAR

- [1] E. O. Fischer, A. Maasböl, *On the Existence of Tungsten Carbonyl Carbene Complex*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 3:8 (1964) 580-581.
- [2] R. R. Schrock, *Comprehensive Alkylcarbene complex of tantalum by intramolecular. alpha. – Hydrogen Abstraction*, **J. Am. Chem. Soc.** 96:21 (1974) 6796-6797.
- [3] H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Isolation Understanding the M-(NHC) (NHC=N-heterocyclic carbene) band*, **Coord. Chem. Rev.**, 253 (2009) 687-703.
- [4] H. W. Wanzlick, H. J. Schönher, *Direct Synthesis of a Mercury Salt – Carbene Complex*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 7:2 (1968) 141-142.
- [5] K. Öfele, *1,3 Dimethyl-4-Imidazolinylliden-(2)-pentacarbonyl chrom ien neuer über gangsmetall-carben- compelx*, **J. Organomet Chem.**, 12:3 (1968) 42-43.
- [6] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Klinck, *A stable crystalline carbene*, **J. Am. Chem. Soc.**, 113:1 (1991) 361-363.
- [7] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischers, C. Kocher, G. R. J. Artus, *Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbenes- A New Structural Principle for Catalysis in Homogeneous Catalysis*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 34 (1995) 2371-2374.
- [8] E. Peris, *Smart N-Heterocyclic Carbene Ligands in Catalysis*, **Chem. Rev.**, 118 (2018) 9988-10031.
- [9] G. C. Fortman, S. P. Nolan, *N-Heterocyclic Carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: a perfect union*, **Chem. Soc. Rev.**, 40 (2011) 5151-5169.
- [10] C. W. K. Gstottmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *A Defined N-Heterocyclic Carbene Complex for the Palladium-Catalyzed Suzuki Cross-coupling of Aryl Chlorides at Ambient Temperatures*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 41:8 (2002) 1363-1365.
- [11] H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Facile Synthesis of Silver(I)-Carbene complexes. Useful Carbene Transfer Agents*, **Organometallics**, 17 (1998) 972-975.
- [12] E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Palladium Complexes of N-Heterocyclic Carbenes as Catalysts for Cross-Coupling Reactions-A Synthetic Chemist's Perspective*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 46 (2007) 2768-2813.
- [13] N. Gürbüz, E. Ö. Karaca, İ. Özdemir, B. Çetinkaya, *Cross coupling reactions catalyzed by (NHC)Pd(II) complexes*, **Turk. J. Chem.**, 39 (2015) 1115-1157.
- [14] M. G. Organ, M. Abdel-Hadi, G. Avola, N. Hadei, J. Nasielski, C. J. O'Brien, C. Valente, *Biaryls Made Easy: PEPSI and the Kumada- Tamao-Corriu Reaction*, **Chem. Eur. J.**, 13 (2007) 150-157.
- [15] M. G. Organ, G. Avola, I. Dubouyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *A User-Friendly, All-Purpose Pd-NHC (NHC=N-Heterocyclic Carbene) Precatalyst for the Negishi Reaction: A Step Towards a Universal Cross-Coupling Catalyst*, **Chem. Eur. J.**, 12 (2006) 4749-4755.
- [16] I. P. Beletskaya, F. Alonso, V. Tyurin, *The Suzuki-Miyaura reaction after the Nobel prize*, **Coord. Chem. Rev.**, 385 (2019) 137-173.
- [17] H. Lu, L. Wang, F. Yang, R. Wu, W. Shen, *Cross-Coupling reactions catalyzed by an N-Heterocyclic carbene-Pd(II) complex under aerobic and Cu(I)-free conditions*, **RSC Adv.**, 4 (2014) 30447-30452.
- [18] Y. Qiu, J. Mohin, C. H. Tsai, S. Tristram-Nagle, R. R. Gil, T. Kowalewski, K. J. T. Noonan, *Stille Catalyst-Transfer Polycondensation Using Pd-PEPSI-IPr for High-Molecular-Weight Regioregular Poly(3-hexylthiophene)*, **Macromol. Rapid. Commun.**, 36 (2015) 840-844.

- [19] C. Dash, M. M. Shaikh, P. Ghosh, *Fluoride-Free Hiyama and Copper and Amine-Free Sonogashira Coupling in Air in a Mixed Aqueous Medium by a Series of PEPPSI-Themed Precatalysts*, **Eur. J. Inorg. Chem.**, (2009) 1608-1618.
- [20] M. Kaloğlu, İ. Özdemir, *Palladium(II)-N-heterocyclic carbene-catalyzed direct C2-or C5-arylation of thiazoles with aryl bromides*, **Tetrahedron**, 74 (2018) 2837-2845.
- [21] M. Kaloğlu, İ. Özdemir, *Palladium(II)-N-Heterocyclic carbene complexes: Efficient catalysts for the Direct C-H Bond Arylation of Furans with Aryl Halides*, **Appl. Organomet. Chem.**, (2018) e4399, doi:10.1002/aoc.4399.
- [22] M. Kaloğlu, N. Gürbüz, İ. Yıldırım, N. Özdemir, İ. Özdemir, *Well-defined PEPPSI-themed palladium-NHC complexes: synthesis and catalytic application in the direct arylation of heteroarenes*, **Appl. Organomet. Chem.**, (2019) e5387, doi:10.1002/aoc.5387.
- [23] M. Kaloğlu, S. D. Düşünceli, İ. Özdemir, *The first used butylene linked bis (N-heterocyclic carbene)-palladium-PEPPSI complexes in the direct arylation of furan and pyrrole*, **J. Organomet. Chem.**, 915 (2020) 121236, doi:10.1016/j.jorganchem.2020.121236.
- [24] M. Kaloğlu, İ. Özdemir, *The direct C4-arylation of 3,5-dimethylisooxazole with aryl bromides catalyzed by imidazolidin-2-ylidene based palladium-PEPPSI complexes*, **Inorganica. Chim. Acta**, 504 (2020), 119454, doi:10.1016/j.ica.2020.119454.
- [25] S. M. Sethna, N. M. Shah, *The chemistry of coumarins*, **Chem. Rev.**, 36 (1945) 1-62.
- [26] A. Lacy, R. O'Kennedy, *Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of cancer*, **Curr. Pharm. Des.**, 10(2004), 3797-3811.
- [27] B.G. Lake, *Coumarin Metabolism, Toxicity and Carcinogenicity-Relevance for Human Risk Assessment*, **Food Chem. Toxicol.**, 37(1999), 423-453.
- [28] R. H. Vekeriya, H. D. Patel, *Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation: A Review*, **Synth. Commun.**, 44 (2014) 2756-2788.
- [29] B. M. Trost, F. D. Toste, *A New Palladium-Catalyzed Addition: A mild method for the Synthesis of Coumarins*, **J. Am. Chem.**, 118 (1996) 6305-6306.
- [30] G. Maiti, R. Karmakar, U. Kayal, R. N. Bhattacharya, *An efficient route to coumarin derivatives under dual catalysis and organo- and a Lewis acid catalyst*, **Tetrahedron**, 268 (2012) 8817-8822.
- [31] F. Boeck, M. Blazejack, M. R. Anneser, L. Hintermann, *Cyclization of ortho-hydroxycinnamates to coumarins under mild conditions: A nucleophilic organocatalysis approach*, **Beilstein J. Org. Chem.**, 8 (2012) 1630-1636.
- [32] P. M. Monnuccio, M. Franchini, *Old and new anticoagulant drugs: A mini review*, **Annals of Medicine**, 43(2011) 116-123.
- [33] D. Yu, M. Suzuki, L. Xie, S. L. Morris-Natschke, K. H. Lee, *Recent Progress in the Development of coumarin Derivatives as Potent Anti-HIV Agents*, **Med. Res. Rev.**, 23:3 (2003) 322-345
- [34] A. Maresca, C. Temperini, H. Vu, N. B. Pham, S. A. Poulsen, A. Scozzafava, R. J. Quinn, C. T. Supuran, *Non-Zinc Mediated Inhibition of Carbonic Anhydrases: Coumarins are a new class of suicide inhibitors*, **J. Am. Chem. Soc.**, 131 (2009) 3057-3062.
- [35] M. O. Karataş, B. Alici, U. Cakir, E. Cetinkaya, D. Demir, A. Ergün, N. Gencer, O. Arslan, *Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel coumarin derivatives*, **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.**, 28:2 (2013) 299-304.
- [36] M. O. Karatas, H. Uslu, B. Alici, B. Gökçe, N. Gencer, O. Arslan, N. B. Arslan, N. Özdemir, *Functionalized imidazolium and benzimidazolium salts as paraoxonase 1 inhibitors: Synthesis, characterization and molecular docking studies*, **Bioorg Med. Chem.**, 24 (2016) 1392-1401.

- [37] M. O. Karataş, S. A. A. Noma, C. Gürses, S. Balcıoğlu, B. Ateş, B. Alıcı, Ü. Çakır, *Water Soluble Coumarin Quaternary Ammonium Chlorides: Synthesis and Biological Evaluation*, **Chem. Biodiversity**, 17 (2020) e2000258 doi:10.1002/cbdv.202000258.
- [38] F. Cisnetti, C. Gibard, A. Gautier, *Past-Functionalization of metal-NHC complexes: A useful toolbox for biorganometallic chemistry and beyond?*, **J. Organomet. Chem.**, 782 (2015) 22-30.
- [39] C. A. Smith, M. R. Narouz, P. A. Lummis, I. Singh, A. Nazemi, C. H. Li, C. M. Crudden, *N-Heterocyclic Carbenes in Materials Chemistry*, **Chem. Rew.**, 119 (2019) 4986-5056.
- [40] S. Balcıoğlu, M. O. Karataş, B. Ateş, B. Alıcı, İ. Özdemir, *Therapeutic potential of coumarin bearing metal complexes: Where are we headed?*, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 30 (2020) 126805, doi:10.1016/j.bmcl.2019.126805.
- [41] B. Bertrand, A. De Almeida, E. P. M. Van der Burgt, M. Picquent, A. Citta, A. Folda, M. P. Rigobella, P. LE Gendre, E. Bodio, A. Casini, *New Gold(I) Organometallic Compounds with Biological Activity in Cancer Cells*, **Eur. J. Inorg. Chem.**, (2014) 4532-4536.
- [42] M. O. Karataş, B. Olgundeniz, S. Günel, İ. Özdemir, B. Alıcı, E. Çetinkaya, *Synthesis, characterization and antimicrobial activities of novel silver(I) complexes with coumarin substituted N-Heterocyclic carbene ligands*, **Bioorg. Med. Chem.**, 24 (2016) 643-650.
- [43] M. O. Karataş, A. Di Giuseppe, V. Passarelli, B. Alıcı, J. J. Perez-Torrente, L. A. Oro, İ. Özdemir, R. Castarlenas, *Pentacoordinated Rhodium(I) Complexes Supported by Coumarin-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Ligands*, **Organometallics**, 37 (2018) 191-202.
- [44] K. N. Brinda, G. Achar, J. G. Malecki, S. Budagumpi, D. H. Nagaraju, V. Suvina, R. G. Balakrishna, *Glucose oxidase mimicking half-sandwich nickel(II) complexes of coumarin substituted N-Heterocyclic carbenes a novel molecular electrocatalysts for ultrasensitive and selective determination of glucose*, **Biosens. Bioelectron.**, 134 (2019) 24-28.
- [45] G. Achar, C. R. Shahini, S. A. Patil, J. G. Malecki, B. Hemauathi, T. N. Ahipa, S. Budagumpi, *Palladium complexes of coumarin substituted 1,2,4-triazol-5-ylidenes for catalytic C-C cross-coupling and C-H activation reactions*, **J. Organomet. Chem.**, 934 (2021) 121540 doi:10.1016/j.jorganchem.2020.121540.
- [46] M. O. Karataş, S. Tekin, B. Alıcı, S. Sandal, *Cytotoxic effects of coumarin substituted benzimidazolium salts against human prostate and ovarian cancer cells*, **J. Chem. Sci.**, 131:69 (2019), doi:10.1007/s12039-019-1647-0

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Ceren AKPUNAR

Lisans: İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 2016

İş Tecrübesi: Kimyager, Çalık Denim Tekstil San. Ve Tic. A.Ş. , 2018-2020

