

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Pd-*N*-HETEROSİKLİK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ, ÖZELLİKLERİ, KATALİTİK AKTİVİTELERİ ve
ANTİKANSER UYGULAMALARI

AYDIN AKTAŞ

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

MAYIS
2017

Tezin Başlığı : Pd-*N*-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi, Özellikleri, Katalitik Aktiviteleri ve Antikanser Uygulamaları.

Tezi Hazırlayan : Aydın AKTAş

Sınav Tarihi : 10 / 05 / 2017

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

Sınav Jüri Üyeleri:

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yetkin GÖK

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Gamze ERDOĞDU

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN

Atatürk Üniversitesi

Doç. Dr. Beyhan YİĞİT

Adıyaman Üniversitesi

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL

Enstitü Müdürü



Ailem'e

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum “Pd-*N*-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi, Özellikleri, Katalitik Aktiviteleri ve Antikanser Uygulamaları.” 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.

Aydın AKTAŞ

ÖZET

Doktora Tezi

Pd-N-HETEROSİKLİK KARBEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, ÖZELLİKLERİ, KATALİTİK AKTİVİTELERİ ve ANTİKANSER UYGULAMALARI

Aydın AKTAŞ

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

175 + xxvii sayfa

2017

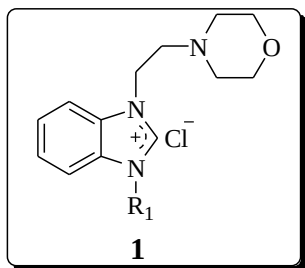
Danışman: Prof. Dr. Yetkin GÖK

Son yıllarda *N*-heterosiklik karbenler (NHC) ve onlardan hazırlanan geçiş metal kompleksleri, organometalik kimya alanında oldukça dikkat çekmektedir. Fosfin ligantları ile kıyaslandığında NHC'ler sadece güçlü σ verici, zayıf π alıcı özelliklerinden değil, aynı zamanda azot atomu üzerindeki süstitüentlerin sterik etkilerinin kontrol kolaylığından dolayı daha iyi katalitik aktivite gösterirler. NHC ler periyodik tablodaki metallerin büyük çoğunluğu ile kompleks oluşturabilirler. Bu özelliklerinden dolayı metal-NHC kompleksleri özellikle organometalik kimyada katalizör olarak kullanılırlar. Bu kompleksler metatez, furan sentezi, polimerizasyon, hidrosilasyon, hidrojenasyon ve eşleşme reaksiyonlarında oldukça iyi katalitik aktivite gösterirler.

Son zamanlarda, çevre dostu proseslere duyulan ihtiyaç ve yeşil kimya kavramı, NHC ligandlarının ve NHC geçiş metal komplekslerinin önemini artırmıştır. Ayrıca NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri üzerine de çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Antibakteriyel, antimikrobiyal, antioksidan, antifungal, enzim inhibisyonu ve antikanser uygulamaları bunlardan birkaçıdır.

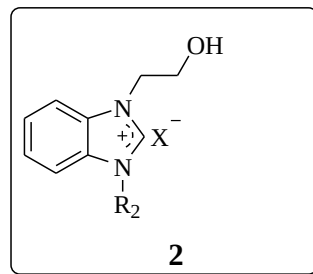
Bu tezde yapılan çalışmalar dokuz başlıkta özetlenebilir:

1) Bu tezde karben öncülü olarak 2-morfolinoetil ve 2-hidroksietil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları **1c** ve **2a-i** sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.



R₁

c: -CH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,4,6



R₂

a: -CH₂C₆H₅

f: -CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6

b: -CH₂C₆H₄CH₃-2

g: -CH₃

c: -CH₂C₆H₄CH₃-3

h: -C₂H₅

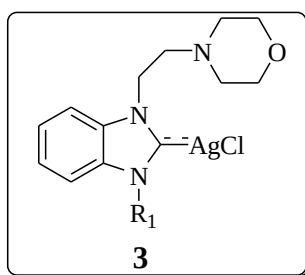
d: -CH₂C₆H₄CH₃-4

i: -CH(CH₃)₂

e: -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6

X: Cl, Br

2) Sentezlenen bütün karben öncülleri **1c** ve **2a-i** bileşikleri DCM içerisinde Ag₂O ile etkileştirilerek Ag(I)NHC kompleksleri **3b-d** ve **4a-i** sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.

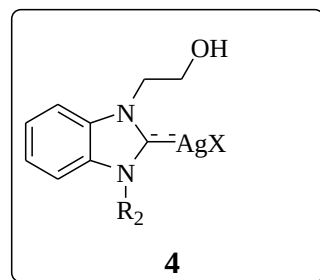


R₁

b: -C₄H₉

c: -CH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,4,6

d: -CH₂CH₂(C₆H₈NO)



R₂

a: -CH₂C₆H₅

f: -CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6

b: -CH₂C₆H₄CH₃-2

g: -CH₃

c: -CH₂C₆H₄CH₃-3

h: -C₂H₅

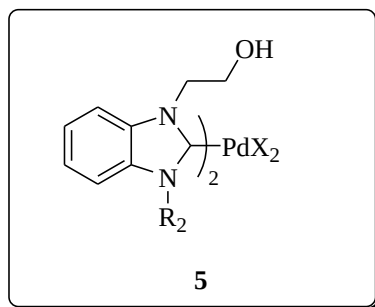
d: -CH₂C₆H₄CH₃-4

i: -CH(CH₃)₂

e: -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6

X: Cl, Br

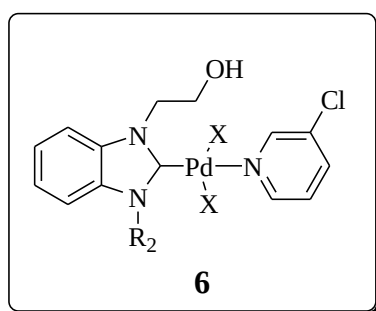
3) Hazırlanan 2-hidroksietil sübstitüentli NHC öncülleri **2a-ı** ile $[Pd(CH_3COO)_2]$ bileşiğinin tepkimesinden, bis-(NHC)Pd(II) kompleksleri **5a-ı** hazırlanmış ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



R₂

a: -CH ₂ C ₆ H ₅	f: -CH ₂ C ₆ (CH ₃) ₅ -2,3,4,5,6
b: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -2	g: -CH ₃
c: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -3	h: -C ₂ H ₅
d: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -4	i: -CH(CH ₃) ₂
e: -CH ₂ C ₆ H ₂ (CH ₃) ₃ -2,4,6	X: Cl, Br

4) Sentezlenen 2-hidroksietil sübstitüentli karben öncülleri **2a-ı**, PdCl₂ ve K₂CO₃ ile 3-kloropiridin içinde etkileştirilerek NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri **6a-ı** sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.

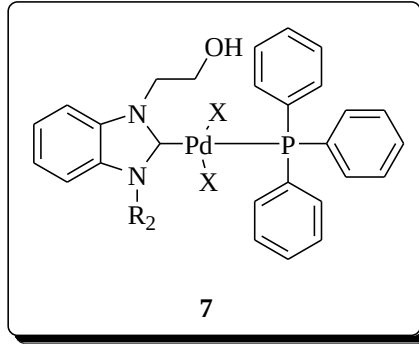


R₂

a: -CH ₂ C ₆ H ₅	f: -CH ₂ C ₆ (CH ₃) ₅ -2,3,4,5,6
b: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -2	g: -CH ₃
c: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -3	h: -C ₂ H ₅
d: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -4	i: -CH(CH ₃) ₂
e: -CH ₂ C ₆ H ₂ (CH ₃) ₃ -2,4,6	X: Cl, Br, I

5) Sentezlenen NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri **6a-ı** trifenilfosfin (PPh₃) bileşiği ile kloroform içerisinde etkileştirilerek NHC-Pd(II)-PPh₃

kompleksleri **7a-ı** hazırlanmış ve yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



R₂

a: -CH ₂ C ₆ H ₅	f: -CH ₂ C ₆ (CH ₃) ₅ -2,3,4,5,6
b: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -2	g: -CH ₃
c: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -3	h: -C ₂ H ₅
d: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -4	i: -CH(CH ₃) ₂
e: -CH ₂ C ₆ H ₂ (CH ₃) ₃ -2,4,6	X: Cl, Br, I

6) Sentezlenen 2-morfolinoetil sübstitüentli NHC öncülleri **1a-d** ve Ag(I)NHC komplekslerinin **3a-d** MCF-7 kanser hücrelerine karşı antikanser testleri incelenmiştir.

7) Sentezlenen bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin **5a-ı** direkt arilasyon metodu ile C-C bağ oluşum aktivasyonundaki katalitik tepkimeleri incelenmiştir.

8) NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin **6a-ı**, sulu ortamda Suzuki-Miyaura reaksiyonlarındaki katalitik tepkimeleri incelenmiştir.

9) NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri **7a-ı**, sulu ortamda Sonogashira reaksiyonlarındaki katalitik tepkimeleri incelenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: N-heterosiklik karben; Benzimidazol; Karben öncülleri; Gümüş-NHC kompleksi; bis-(NHC)Pd(II) kompleksi; NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksi; NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi; antikanser aktivite; C-C bağ aktivasyonu; Suzuki-Miyaura reaksiyonu; Sonogashira reaksiyonu; X-kristalografi.

ABSTRACT

Ph.D.Thesis

SYNTHESIS, PROPERTIES, CRYSTAL ATRUCTURES, CATALYTIC ACTIVITY and ANTICANCER APPLICATIONS OF Pd-N-HETEROCYCLIC CARBENE COMPLEXES

Aydın AKTAŞ

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

175 + xxvii pages

2017

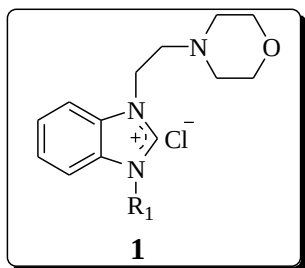
Supervisor: Prof. Dr. Yetkin GÖK

In recent years, N-heterocyclic carbenes (NHC) and transition metal complexes prepared from them attract attention in the field of organometallic chemistry. In comparasion, NHC showed better catalytic activity than the corresponding phosphine ligands, not only due to their strong σ donating and weak π accepting abilities but also the ease of controlling steric effects on nitrogen atoms. NHC's could form complexes with almost all metals in the periodic table. Because of these properties especially metal-NHC complexes used as catalysts. These complexes have showed high catalytic activity in metathesis, synthesis of furan, polymerization, hydrosilylation and cross-coupling reactions.

Nowadays, the concept of green chemistry and the need for environmentally friendly processes has increased the importance of NHC ligands and NHC transition metal complexes. There are also many studies on the biological activities of NHC complexes. Antibacterial, antimicrobial, antioxidant, antifungal and anticancer applications are some of these.

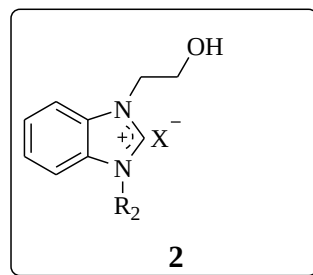
The results of this study could be summarized in nine main sections:

- 1) In the first chapter, carbene precursors 2-morpholinoethyl and 2-hydroxyethyl substituents benzimidazolium salts **1c** and **2a-i** were prepared and their structure were elucidated by spectroscopic techniques.



R₁

c: -CH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,4,6



R₂

a: -CH₂C₆H₅

f: -CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6

b: -CH₂C₆H₄CH₃-2

g: -CH₃

c: -CH₂C₆H₄CH₃-3

h: -C₂H₅

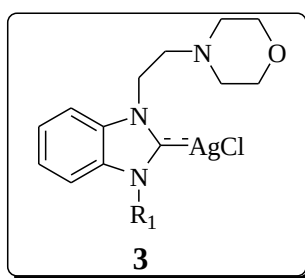
d: -CH₂C₆H₄CH₃-4

i: -CH(CH₃)₂

e: -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6

X: Cl, Br

- 2) Ag(I)NHC **3b-d** and **4a-i** complexes were synthesized from reaction of Ag₂O with the NHC precursors **1c** and **2a-i** via transmetallation metod. And the structural characterizations of all complexes were made by using spectroscopic techniques.

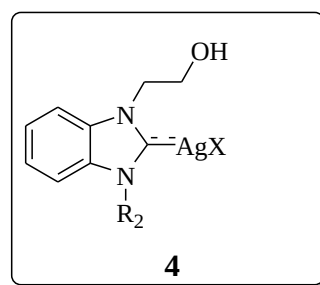


R₁

b: -C₄H₉

c: -CH₂C₆H(CH₃)₄-2,3,4,6

d: -CH₂CH₂(C₆H₈NO)



R₂

a: -CH₂C₆H₅

f: -CH₂C₆(CH₃)₅-2,3,4,5,6

b: -CH₂C₆H₄CH₃-2

g: -CH₃

c: -CH₂C₆H₄CH₃-3

h: -C₂H₅

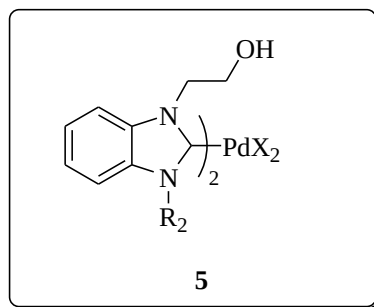
d: -CH₂C₆H₄CH₃-4

i: -CH(CH₃)₂

e: -CH₂C₆H₂(CH₃)₃-2,4,6

X: Cl, Br

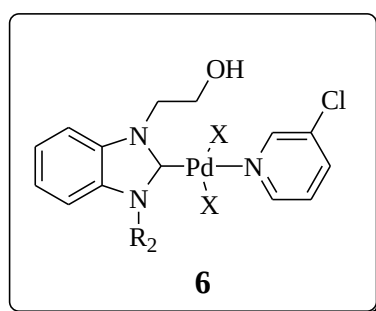
3) Bis-(NHC)Pd(II) complexes **5a-i** were synthesized from the reaction of NHC precursors **2a-i** and compound of $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2]$. And the structural characterizations of all complexes were made by using spectroscopic techniques.



R₂

a: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	f: $-\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5\text{-2,3,4,5,6}$
b: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-2}$	g: $-\text{CH}_3$
c: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-3}$	h: $-\text{C}_2\text{H}_5$
d: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-4}$	i: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
e: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3\text{-2,4,6}$	X: Cl, Br

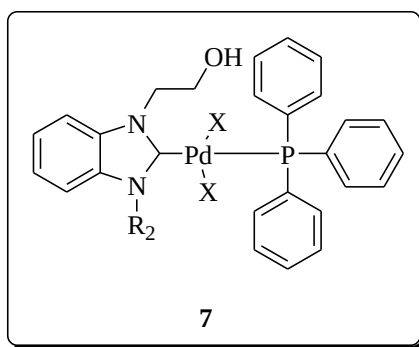
4) NHC-Pd(II)-3-chloropyridine (PEPPSI) complexes **6a-i** were synthesized from the reactions of 2-hydroxyethyl substituted carbene precursors **2a-i** and PdCl_2 in the 3-chloropyridine. And the structural characterizations of all complexes were made by using spectroscopic techniques.



R₂

a: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	f: $-\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5\text{-2,3,4,5,6}$
b: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-2}$	g: $-\text{CH}_3$
c: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-3}$	h: $-\text{C}_2\text{H}_5$
d: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-4}$	i: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
e: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3\text{-2,4,6}$	X: Cl, Br, I

5) NHC-Pd(II)-PPh₃ complexes **7a-i** were synthesized from the reaction of 2-hydroxyethyl substituted NHC-Pd(II)-3-chloropyridine (PEPPSI) complexes **6a-i** and triphenylphosphine (PPh₃) in CHCl₃. And the structural characterizations of all complexes were made by using spectroscopic techniques.



R_2	
a: -CH ₂ C ₆ H ₅	f: -CH ₂ C ₆ (CH ₃) ₅ -2,3,4,5,6
b: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -2	g: -CH ₃
c: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -3	h: -C ₂ H ₅
d: -CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -4	i: -CH(CH ₃) ₂
e: -CH ₂ C ₆ H ₂ (CH ₃) ₃ -2,4,6	X: Cl, Br, I

6) The cancer cell studies were examined to anticancer activity against MCF-7 that prepared 2-morpholinoethyl substituted carbene precursors **1a-d** and their Ag(I)NHC complexes **3a-d**.

7) The catalytic reactions of the synthesized bis-(NHC)Pd(II) complexes **5a-i** in the activation of C-C bond formation by direct arylation method have been investigated.

8) The catalytic reactions of NHC-Pd(II)-3-chloropyridine (PEPPSI) complexes **6a-i** have been investigated in the Suzuki-Miyaura reactions in aqueous media.

9) The catalytic reactions of NHC-Pd(II)-PPh₃ complexes **7a-i** have been investigated in the Sonogashira reactions in aqueous media.

KEYWORDS: *N*-heterocyclic carbene; Benzimidazole; Carbene precursors; Silver(I)NHC complexes; bis-(NHC)Pd(II) NHC-Pd(II)-3-chloropyridine (PEPPSI) complexes; NHC-Pd(II)-PPh₃ complexes; Anticancer activity; C-C bond activation; Suzuki-Miyaura reaction; Sonogashira reaction; X-crystallography.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın tez konusu olarak seçilmesinde, planlanmasında ve yürütülmesinde bana yön veren, her konuda destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve hoşgörüsünden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Yetkin GÖK'e;

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin bir kısmının kristal yapı tayinlerini tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle gerçekleştiren İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü Öğretim Üyesi sayın Yrd.Doç.Dr. Muhitin AYGÜN ve sayın Dr. Duygu BARUT CELEPCİ'ye

Bu çalışmada bazı karben öncüllerinin ve Ag(I)NHC komplekslerinin antikanser aktivitelerinin incelenmesi çalışmalarını yapan, üniversitemiz Fen Edebiyat Fakültesi Biyokimya Bölümü'nden Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Burhan ATEŞ, Arş. Gör. Dr. Ünzile KELEŞTEMÜR ve doktora öğrencisi Sevgi BALCIOĞLU'na;

Tezin deneysel aşamasında bana yardımcı olan yüksek lisans öğrencisi Fatoş ERDEMİR ve bölümümüz Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı ekibine;

Tezde yer alan çalışmaların, yayına dönüştürülmesinde İngilizce dil desteği ile bana yardımcı olan, Milli Eğitim Bakanlığı bünyesinde çalışan İngilizce Öğretmenleri Tevfik ÇAPAR ve Yusuf YILDIRIM'a;

Bugünlere gelene kadar hayatımın her aşamasında çok büyük emekleri olan, sürekli olarak bana destek vererek beni teşvik eden değerli aileme;

Bu zahmetli süreçte, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen eşim Ayfer'e, çocuklarım Ekrem, Erdem ve Eren'e;

teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	x
İÇİNDEKİLER.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xx
ŞEMALAR DİZİNİ.....	xxiii
TABLolar DİZİNİ.....	xxiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xxvii
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1 Karbenler.....	1
1.1.1 Singlet Karben.....	1
1.1.2 Triblet Karben.....	1
1.2. N-Heterosiklik Karbenler (NHC)	2
1.2.1 Metal-karben kompleksleri	6
1.2.2 Metal-NHC kompleksleri	8
1.2.2.1. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri	9
1.2.2.2. NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri	12
1.3. Metal-NHC komplekslerinin uygulama alanları	14
1.3.1. C-C Bağ Oluşum Reaksiyonları	14
1.3.1.1. Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi	15
1.3.1.2. Mizoroki-Heck Tepkimesi	16
1.3.1.3. Stille Tepkimesi	17
1.3.1.4. Negishi Tepkimesi	18
1.3.1.5. Aminasyon (C-N Bağ Oluşumu)	20
1.3.1.6. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi	21
1.3.2. Olefin Siklopropanasyonu	22
1.3.3. Furan Sentezi	23
1.3.4. Hidrosilasyon	24
1.3.5. Olefin Metatezi.....	25

1.4.	Metal-NHC komplekslerinin biyolojik uygulamaları	27
1.4.1	Metal-NHC Komplekslerinin Antikanserojen Özellikleri	27
1.4.1.1.	Pt-NHC Kompleksleri	27
1.4.1.2.	Au-NHC Kompleksleri	29
1.4.1.3.	Ag-NHC Kompleksleri	31
1.4.1.4.	Ru-NHC Kompleksleri	34
1.4.1.5.	Cu-NHC Kompleksleri	35
1.4.2.	Metal-NHC'lerinin Antikanserojen Etki Mekanizmaları	36
1.4.2.1.	TrxR İnhibisyonu	37
1.4.2.2.	DNA Mutasyonları	38
1.4.2.3.	ROT Üretimi	39
1.5.	Çalışmanın Amacı	40
2.	MATERYAL VE YÖNTEM.....	42
2.1	<i>N</i> -süstitüye Benzimidazollerin Sentezi	43
2.2	1,3-disüstitüye Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 1-2	44
2.2.1	1-(2-morfolinoetil)-3-(2,3,5,6-tetrametil)benzimidazolyum klorür, 1c	44
2.2.2.	1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum klorür, 2a	45
2.2.3.	1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2b	45
2.2.4.	1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2c	46
2.2.5.	1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2d	46
2.2.6.	1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2e	47
2.2.7.	1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2f	47
2.2.8.	1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazolyum klorür, 2g	48
2.2.9.	1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum bromür, 2h	48
2.2.10.	1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazolyum bromür, 2ı	49
2.3.	Fonksiyonel Grup İçeren Gümüş Komplekslerinin Sentezi, 3-4	49
2.3.1.	Kloro[1-bütil-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3b	49
2.3.2.	Kloro[1-(2-morfolinoetil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2- iliden]gümüş(I), 3c	50
2.3.3.	Kloro[1-(2-morfolinoetil)-3-bütilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3d	50
2.3.4.	Kloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4a	51
2.3.5.	Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]	

	gümüş(I), 4b	51
2.3.6.	Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 4c	52
2.3.7.	Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 4d	52
2.3.8.	Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 4e	53
2.3.9.	Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2- iliden]gümüş(I), 4f	53
2.3.10.	İyodo[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4g	54
2.3.11.	Bromo [1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4h	54
2.3.12.	Bromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4i	54
2.4.	Fonksiyonel Grup İçeren Bis-(NHC)Pd(II) Komplekslerinin Sentezi, 5 ..	55
2.4.1	Bis[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]dikloro palladyum(II), 5a	55
2.4.2.	Bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]dikloro palladyum(II), 5b	56
2.4.3.	Bis[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]dikloro palladyum(II), 5c	56
2.4.4.	Bis[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]dikloro palladyum(II), 5d	57
2.4.5.	Bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden] dikloropalladyum(II), 5e	57
2.4.6.	Bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2- iliden]dikloropalladyum(II), 5f	58
2.4.7.	Bis[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]dikloro palladyum(II), 5g	58
2.4.8.	Bis[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]dibromo palladyum(II), 5h	59
2.4.9.	Bis[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]dibromo palladyum(II), 5i	59
2.5.	Fonksiyonel Grup İçeren NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) Komplekslerinin Sentezi, 6	59

2.5.1.	Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6a	60
2.5.2.	Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II) 6b , ...	60
2.5.3.	Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6c	61
2.5.4	Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6d	61
2.5.5	Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6e	62
2.5.6	Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6f	62
2.5.7	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6g	63
2.5.8	Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6h	63
2.5.9	Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6i	64
2.6.	Fonksiyonel Grup İçeren NHC-Pd(II)-PPh ₃ Komplekslerinin Sentezi, 7 ..	64
2.6.1.	Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7a	64
2.6.2.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7b	65
2.6.3.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7c	65
2.6.4.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7d	66
2.6.5.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7e	66
2.6.6.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7f	67
2.6.7.	Diiodo[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7g	67

2.6.8.	Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7h	68
2.6.9.	Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II), 7i	68
2.7.	Direktarilasyon Tepkimeleri	69
2.8.	Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi	69
2.9.	Sonogashira Eşleşme Tepkimesi	70
2.10.	Tek Kristal X-ışını Kırınım Çalışmaları	70
2.11.	Antikanser Aktivite Çalışmaları	70
3.	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	72
3.1.	N-Fonksiyonelli Benzimidazollerin Sentezi ve Spektroskopik Özellikleri	74
3.2.	1,3-disüstitüye Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi	78
3.2.1	1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazolyum klorür sentezi 1c	78
3.2.1.1.	1-(2-morfolinoetil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum klorürün sentezi ve spektroskopik özellikleri, 1c	79
3.2.1.2.	1-(2-morfolinoetil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum klorür, kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri 1c	81
3.2.2.	2-hidroksietil süstitüyentli benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve spektroskopik özellikleri, (2a-i)	83
3.2.2.1.	1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorürün sentezi ve spektroskopik özellikleri, 2f	84
3.2.2.2.	1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum klorürün sentezi ve spektroskopik özellikleri, 2a	85
3.2.2.3.	1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorürün sentezi ve spektroskopik özellikleri, 2b	85
3.2.2.4.	1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorürün sentezi ve spektroskopik özellikleri, 2c	86
3.2.2.5.	1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorürün sentezi ve spektroskopik özellikleri, 2d	86
3.2.2.6.	1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorürün sentezi ve spektroskopik özellikleri, 2e	86
3.2.2.7.	1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazolyum klorürün sentezi, 2g	87

3.2.2.8.	1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum klorürün sentezi ve spektroskopik özellikleri, 2h	87
3.2.2.9.	1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazolyum klorürün sentezi ve spektroskopik özellikleri, 2i	87
3.2.2.10.	1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzimidazolyum klorürün kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları. 2e	88
3.2.2.11.	1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazolyum klorürün kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri. 2g	92
3.3.	Ag(I)NHC Komplekslerinin Sentezi	95
3.3.1.	2-morfolinoetil sübstitüentli Ag(I)NHC komplekslerinin sentezi ve spektroskopik özellikleri, (3b-d)	95
3.3.1.1.	Dikloro[1,3-bis(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 3d	96
3.3.1.2.	Dikloro[1-bütil-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 3b	97
3.3.1.3.	Dikloro[1-(2-morfolinoetil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 3c	98
3.3.1.4.	Dikloro[1-(2-morfolinoetil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in 3c kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri.	98
3.3.2.	2-hidroksietil sübstitüentli Ag(I)NHC komplekslerinin sentezi ve spektroskopik özellikleri, (4a-i)	100
3.3.2.1.	Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4h	101
3.3.2.2.	Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4a	102
3.3.2.3.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4b	102
3.3.2.4.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4c	103
3.3.2.5.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4d	103
3.3.2.6.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]	

	gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4e	103
3.3.2.7.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4f	104
3.3.2.8.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden](I)'in spektroskopik özellikleri, 4g	104
3.3.2.9.	Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4i	104
3.4.	Bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin sentezi. (5a-i)	104
3.4.1.	<i>cis/trans</i> -dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5d	105
3.4.2.	<i>cis/trans</i> -dikloro-bis[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5a	106
3.4.3.	<i>cis/trans</i> -dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5b	107
3.4.4.	<i>Cis/trans</i> -Dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5c	107
3.4.5.	<i>cis/trans</i> -dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5e ...	107
3.4.6.	<i>cis/trans</i> -dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5f ...	108
3.4.7.	<i>cis/trans</i> -dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5g	108
3.4.8.	<i>cis/trans</i> -dikloro-bis[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5h	108
3.4.9.	<i>cis/trans</i> -dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5i	109
3.5.	Pd(II)(NHC)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin sentezi. (6a-i)	109
3.5.1.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6f	110
3.5.2.	Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6a	111
3.5.3.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6b	111

3.5.4.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6c	112
3.5.5.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6d	112
3.5.6.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6e	112
3.5.7.	Diiyodo[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6g	113
3.5.8.	Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6h	113
3.5.9.	Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]-3-kloro piridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6i	113
3.5.10.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri. 6f	113
3.6.	Pd(II)(NHC)-PPh ₃ komplekslerinin sentezi. (7a-i)	118
3.6.1.	Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-trifenilfosfin palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7a	118
3.6.2.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7b	120
3.6.3.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7c	120
3.6.4.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7d	121
3.6.5.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7e	121
3.6.6.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7f	121
3.6.7.	Diiyodo[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]-trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7g	122
3.6.8.	Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7h	122
3.6.9.	Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]-	

	trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7i	122
3.6.10.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri. 7f	123
3.6.11.	Diiyodo[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin(II) kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri. 7g	127
3.7.	Direkt Arilasyon Eşleşme Tepkimesi	130
3.8.	Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi	136
3.9.	Sonogashira Eşleşme Tepkimesi	144
3.10.	Ag(I)-NHC Komplekslerinin Antikanser Aktiviteler	154
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER	157
5.	KAYNAKLAR	160
6.	ÖZGEÇMİŞ	175

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Karbenlerin temel hal çeşitliliği.....	2
Şekil 1.2.	Bir karben merkezi içeren beş üyeli N-heterosiklik karben türevlerinin rezonans yapıları ve elektronik konfigürasyonları.	3
Şekil 1.3.	NHC ve fosfin komplekslerinde ligantların metal üzerindeki sterik etkisi.	3
Şekil 1.4.	M-NHC bağının MO diyagram gösterimi.	4
Şekil 1.5.	Fischer ve Schrock karben kompleks örnekleri.	7
Şekil 1.6.	Schrock ve Fischer karbenin molekül orbital diyagramı.	8
Şekil 1.7.	Karben-metal komplekslerinin yapısal özellikleri.	9
Şekil 1.8.	β -H eliminasyonu allilik seçicilik tepkimesi.	17
Şekil 1.9.	İlk Olarak Keşfedilen Sisplatin İlaçları.	27
Şekil 1.10.	Antikanserojen Pt-NHC Kompleksleri 1,2a-d ve 3a-d	28
Şekil 1.11.	Antikanserojen Pt-NHC Kompleksleri 4 ve 5	29
Şekil 1.12.	Antikanserojen Au-NHC Kompleksleri 6a-d , 7 , 8 ve 9	30
Şekil 1.13.	Antikanserojen Au-NHC Kompleksleri 10a-g	30
Şekil 1.14.	Antikanserojen Au-NHC Kompleksleri 11 ve 12a-b	31
Şekil 1.15.	Antikanserojen Au-NHC Kompleksi 13	31
Şekil 1.16.	Antikanserojen Ag-NHC Kompleksi 14	32
Şekil 1.17.	Antikanserojen Ag-NHC Kompleksleri 15 , 16 ve 17	32
Şekil 1.18.	Tacle ve arkadaşları tarafından sentezlenen Antikanserojen Ag(I)-NHC kompleksleri 21a-b , 22 , 23a-b , 24 , 25a-b , 26 , 27a-b , 28 , 29a-b	33
Şekil 1.19.	İlaç olarak kullanılan ilk Rutenyum Kompleksleri	34
Şekil 1.20.	Antikanserojen Ru-NHC Kompleksleri 30 ve 31	35
Şekil 1.21.	Antikanserojen Ru-NHC Kompleksleri 32-35	35
Şekil 1.22.	Antikanserojen Cu-NHC Kompleksleri 36 ve 37	36
Şekil 1.23.	Antikanserojen Cu-NHC Kompleksleri 38 ve 39	36
Şekil 1.24.	Tiyoredoksin ve TrxR mekanizması	37
Şekil 1.25.	DNA çift sarmal helik yapısına Pt-komplekslerinin muhtemel bağlanma noktaları	39
Şekil 3.1.	<i>N</i> -morfolinoetilbenzimidazol bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrmları.	75

Şekil 3.2.	1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.	77
Şekil 3.3.	1-(2-morfolinoetil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil) benzimidazolyum klorür bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları. 1c	79
Şekil 3.4.	Karben öncülü 1c bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.....	81
Şekil 3.5.	1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil) benzimidazolyum klorür bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları. 2f	84
Şekil 3.6.	Karben öncülü 2e bileşiğine ait çizilmiş X-ışını kırınımı termal elipsoid görünümü.	88
Şekil 3.7.	Karben öncülü 2e bileşiğin b-ekseninden bakıldığında birim hücre içerisinde paketlenmiş gösterimi.	89
Şekil 3.8.	Karben öncülü 2g bileşiğine ait çizilmiş X-ışını kırınımı termal elipsoid görünümü.	92
Şekil 3.9.	Karben öncülü 2g bileşiğine ait birim hücre içerisinde paketlenmiş gösterimi.	93
Şekil 3.10.	Dikloro[1,3-bis(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I) bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları. 3c	96
Şekil 3.11.	Ag(I)NHC kompleksi 3c bileşiğinin atom numaralandırma şemasıyla moleküler yapısı.	98
Şekil 3.12.	Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I) bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları. 4h	101
Şekil 3.13.	<i>cis/trans</i> -dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden]palladyum(II) bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları. 5d	105
Şekil 3.14.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil) benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları. 6f	110
Şekil 3.15.	NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) 6f bileşiğine ait çizilmiş termal elipsoid görünümü.	114
Şekil 3.16.	NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) 6f bileşiğine ait birim hücre içerisinde hidrojen bağlarıyla oluşturduğu $R_2^2(4)$ motif.	115
Şekil 3.17.	Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-	

	trifenilfosfinpalladyum(II) bileşigine ait ^1H NMR spektrumu. 7a	118
Şekil 3.17.	Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]- trifenilfosfinpalladyum(II) bileşigine ait ^{31}P NMR ve ^{13}C NMR spektrumları. 7a	119
Şekil 3.18.	NHC-Pd(II)-PPh ₃ 7f bileşigine ait çizilmiş termal elipsoid görünümü.	123
Şekil 3.19.	NHC-Pd(II)-PPh ₃ 7f bileşigine ait hidrojen bağlarının birim hücre içerisindeki görünümü.	124
Şekil 3.20.	NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) 7g bileşigine ait çizilmiş termal elipsoid görünümü.	127
Şekil 3.21.	NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) 7g bileşigine ait birim hücre içerisinde paketlenmiş gösterimi.	127
Şekil 3.22.	Benzimidazolyum tuzlarının 1a-d MCF-7 hücre ağına karşı MTT test sonuçları.	155
Şekil 3.23.	Ag(I)-NHC 3a-d MCF-7 hücre ağına karşı MTT test sonuçları.....	155

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1.	Fosfin ve <i>N</i> -heterosiklik karben ligandları.....	4
Şema 1.2.	Pd-PEPPSI-IPent'in katalitik aktivitesi.	11
Şema 1.3.	NHC-Pd(II)-PPh ₃ komplekslerinin sentezi.	14
Şema 1.4.	C-C Bağ Oluşum Reaksiyonları.	15
Şema 1.5.	Stille tepkimesi genel gösterimi.	17
Şema 1.6.	Katalitik Stille Döngüsü	18
Şema 1.7.	Negishi tepkimesi genel gösterimi.	19
Şema 1.8.	Çinkonun LiCl içinde regioselektif yerleştirilmesi.	19
Şema 1.9.	Klor benzen ile morfolinin aminasyonu.	20
Şema 1.10.	Sonogashira Bağlanma Tepkime Mekanizması.	22
Şema 1.11.	Ir(TPP)CH ₃ ile EDA ve alkenlerin siklopropasyonu.	23
Şema 1.12.	Furan-2,5-dikarboksilat bileşikleşiminin sentezi.	24
Şema 1.13.	Hidrosilasyon genel gösterimleri.	24
Şema 1.14.	Alkinlerin titanosen-katalizli regioselektif syn-hidrosilasyonu.....	25
Şema 1.15.	Olefin metatezi tepkimesi.	25
Şema 1.16.	Ticari olarak temin edilebilen rutenyum öncü katalizörler.	26
Şema 1.17.	Caz-1 _F rutenyum öncü katalizör kopleksinin sentezi.	26
Şema 2.1.	<i>N</i> -süstitüye Benzimidazollerin Sentezi.	43
Şema 2.2.	Direkt Arilasyon Genel Gösterimi.	69
Şema 3.1.	Yeni NHC öncülleri, Ag(I)NHC kompleksleri ve antikanser aktiviteleri	72
Şema 3.2.	Yeni NHC öncüllerinden (2a-i) sentezlenen Ag(I)NHC (4a-i), bis-(NHC)Pd(II) (5a-i), NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) (6a-i) ve NHC-Pd(II)-PPh ₃ (7a-i) komplekslerinin katalitik aktiviteleri.	73
Şema 3.3.	Direkt Arilasyon Genel Gösterimi.	130
Şema 3.4.	Direkt arilasyon eşleşme reaksiyonlarında kullanılan 2-hidroksietil süstitüentli bis-(NHC)Pd(II) kompleksleri 5a-i	132
Şema 3.5.	Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonlarında kullanılan 2-hidroksietil süstitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri 6a-i ..	141
Şema 3.6.	Sonogashira eşleşme reaksiyonlarında kullanılan 2-hidroksietil süstitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ kompleksleri 7a-i	149
Şema 3.7.	2-morfolinoetil süstitüentli benzimidazol tuzları (1a-d) ve Ag(I)-NHC kompleksleri (3a-d).	154

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 3.1.	<i>N</i> -morfolinoetilbenzimidazol bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum verileri.	76
Tablo 3.2.	1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum verileri.	78
Tablo 3.3.	1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazolyum klorür 1f bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum verileri.	80
Tablo 3.4.	Karben öncülü 1c için kristal veriler ve yapı aydınlatma ayrıntıları.....	82
Tablo 3.5.	Karben öncülü 1c için seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)	83
Tablo 3.6.	1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil) benzimidazolyum klorür bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum verileri. 2f	85
Tablo 3.7.	2e bileşiğinin hidrojen bağları geometrisi (Å, °).	89
Tablo 3.8.	Karben öncülü 2e bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.	90
Tablo 3.9.	Karben öncülü 2e bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).	91
Tablo 3.10.	Karben öncülü 2g bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.	94
Tablo 3.11.	2g bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).	95
Tablo 3.12.	Dikloro[1,3-bis(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum verileri. 3c	97
Tablo 3.13.	Ag(I)NHC kompleksi 3c için kristal verileri ve yapı aydınlatma ayrıntıları.	99
Tablo 3.14.	Ag(I)NHC kompleksi 3c için seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)	100
Tablo 3.15.	Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I) bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum verileri. 4h	102
Tablo 3.16.	<i>cis/trans</i> -dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazol-2-iliden]palladyum(II) bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum verileri. 5d	106
Tablo 3.17.	Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)	

	benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri. 6f	111
Tablo 3.18.	NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) 6f bileşiğine ait hidrojen bağları geometrisi ($\text{\AA}$, $^\circ$).	115
Tablo 3.19.	NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) 6f bileşiğinin ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.	116
Tablo 3.20.	NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) 6f bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları ($\text{\AA}$, $^\circ$).	117
Tablo 3.21.	Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-trifenilfosfinpalladyum(II) bileşiğine ait ^1H NMR, ^{31}P NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri. 7a	120
Tablo 3.22.	NHC-Pd(II)-PPh ₃ 7f bileşiğine ait hidrojen bağları geometrisi ($\text{\AA}$, $^\circ$)..	124
Tablo 3.23.	NHC-Pd(II)-PPh ₃ 7f bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.	125
Tablo 3.24.	NHC-Pd(II)-PPh ₃ 7f bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları ($\text{\AA}$, $^\circ$).	126
Tablo 3.25.	NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) 7g bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.	128
Tablo 3.26.	NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) 7g bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları($\text{\AA}$, $^\circ$)	129
Tablo 3.27.	2-hidroksietil substitüentli bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin 5a-ı katalizörlüğünde, 2- <i>n</i> -bütilfuran ve aril bromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.	133
Tablo 3.28.	2-hidroksietil substitüentli bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin 5a-ı katalizörlüğünde, 2- <i>n</i> -bütiltiyofen ve aril bromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.	134
Tablo 3.29.	2-hidroksietil substitüentli bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin 5d ve 5h katalizörlüğünde, 2- <i>n</i> -bütilfuran ve aril klorürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.	135
Tablo 3.30.	2-hidroksietil substitüentli bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin 5d ve 5h katalizörlüğünde, 2- <i>n</i> -bütiltiyofen ve aril klorürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.	135
Tablo 3.31.	Farklı bazlar ile 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksinin 6d katalizör olarak kullanıldığı	

	Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları.	135
Tablo 3.32.	Farklı çözücüler ile 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksinin 6d katalizör olarak kullanıldığı Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları.	138
Tablo 3.33.	Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonlarında katalizör etkisi.	139
Tablo 3.34.	2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin 6a-ı katalizörlüğünde Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları.	142
Tablo 3.35.	2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin 6a-ı katalizörlüğünde Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları.	143
Tablo 3.36.	Farklı bazlar kullanılarak 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ kompleksinin 7g Sonogashira eşleşme reaksiyonları.	145
Tablo 3.37.	Farklı çözücüler kullanılarak 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ kompleksinin 7g Sonogashira eşleşme reaksiyonları.	146
Tablo 3.38.	Sonogashira eşleşme reaksiyonlarında katalizör etkisi.	147
Tablo 3.39.	2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ komplekslerinin 7a-ı katalizörlüğünde aril bromürlerin kullanıldığı Sonogashira eşleşme reaksiyonları.	150
Tablo 3.40.	2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ komplekslerinin 7a-ı katalizörlüğünde aril bromürlerin kullanıldığı Sonogashira eşleşme reaksiyonları.....	151
Tablo 3.41.	2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ komplekslerinin 7a-ı katalizörlüğünde iyodotoluenin kullanıldığı Sonogashira eşleşme reaksiyonları.	152
Tablo 3.42.	2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh ₃ komplekslerinin 7e, 7h katalizörlüğünde aril klorürlerin kullanıldığı Sonogashira eşleşme reaksiyonları.	153
Tablo 3.43.	2-morfolinoetil süstitüentli benzimidazol tuzları 1a-d ve Ag(I)-NHC komplekslerinin 3a-d inhibisyon yüzdeleri (IC ₃₀ ve IC ₅₀).	155

SİMGELER VE KISALTMALAR

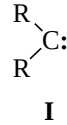
NHC	<i>N</i> -heterosiklik karben
THF	Tetrahidrofuran
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
MIC	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
PTC	Faz Transfer Şartları
Kat	Katalizör
Bü ^t	<i>ter</i> -Bütil
e.n.	Erime noktası
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
CFU	Koloni Oluşum Ünitesi
<i>p</i> -	Para
ezo	Elektronca zengin olefin
Ph	Fenil
PPh ₃	Trifenilfosfin
Ar	Aril
Me	Metil
K	Kelvin
°C	Santigrat derece
<i>p</i> -cym	para simen
s	singlet
d	dublet
t	triplet
k	kuartet
m	multiplet
PBS	fosfat tuzu tamponu
µL	mikro litre

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

Başlamış fakat yavaş ilerleyen kimyasal bir tepkimenin genel olarak hızlandırılması işlemine kataliz, bu işlem sırasında kullanılan kimyasal maddelere de katalizör adı verilir. Katalizörler, kimya sanayisinde, üretimde verimliliği arttırmak ve ham maddeyi tasarruflu kullanma açısından, vazgeçilmez endüstriyel maddeler olarak her alanda kullanılmaktadırlar. Ayrıca katalizörlerin kullanımı, enerji gereksinimini ve safsızlıkları azaltarak, yüksek seçicilik ve yüksek verimlilik elde edilmesini sağlar. Bir katalizörün, aktiflik, seçicilik ve kullanım süresi yönünden yeterli olması gerekir. Katalizörlerin endüstriyel araştırmalarda, tesis tasarımında, yöntem seçiminde ve tesis işletiminde önemli bir yeri vardır. Dolayısıyla kimya sanayisinin gelişmesi büyük oranda katalizör teknolojisine dayanır.

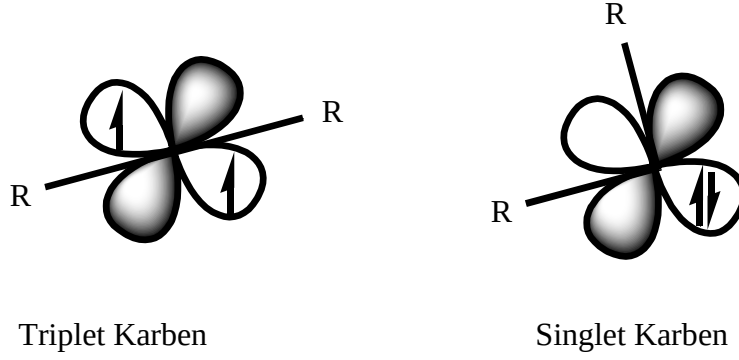
1.1. Karbenler

Değerlik kabuğunda altı elektron bulunduran, iki komşu gruba kovalent bağla bağlanan nötral türlere karben(**I**) denir. Karbenler yüksek enerjili, reaktif ve kısa ömürlü araürünlerdir. Organik ve organometalik sentezlerde çok kullanılan türlerdir [1]. Temel halde iki farklı spinli, iki tür karbenden sözedebilir. Bunlar; Singlet karben ve triplet karbendir.



1.1.1. Singlet Karben: Karben karbonunda, iki tane boş p orbitalin birinde iki elektronun ters spinli yerleşmesi sonucu oluşan karben türüne singlet karben denir. Singlet karbenler, sp^2 hibritleşmesi yapmış, karbokatyona benzeyen, düzlem üçgen geometriye sahip, elektrofilik karben türleridir (şekil 1.1).

1.1.2. Triplet Karben: İki tane boş p orbitaline, aynı spinde iki tek elektronun yer aldığı, diradikalik karben türüne denir. Triplet karbenler sp hibritleşmesi yapmış, doğrusal geometriye sahip nükleofilik karakterli karben türleridir (şekil 1.1).



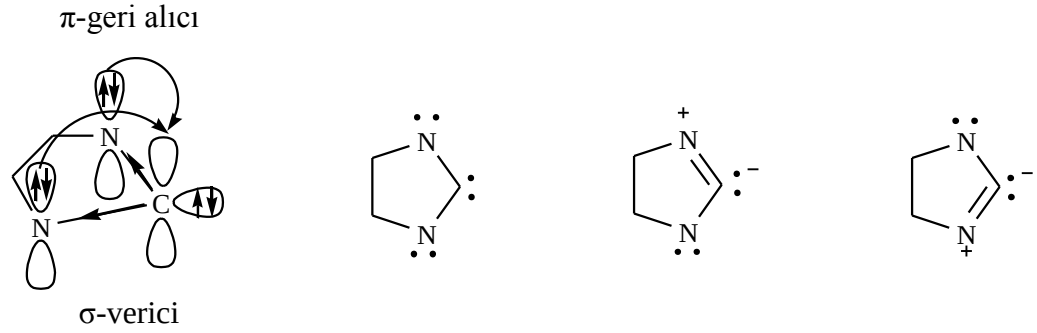
Şekil 1.1. Karbenlerin temel hal çeşitliliği.

Karbenlerin temel hali ve kararlılığını, molekülün sterik ve elektronik faktörleri belirlemektedir. Dolayısıyla karben merkezine bağlı bulunan gruplar, karbenlerin aktifliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Karben atomu üzerindeki gruplar O, N, S gibi heteroatom gruplar ise singlet hal, aril veya alkil grupları ise triplet hal meydana gelir.

1.2. *N*-Heterosiklik Karbenler (NHC)

N-heterosiklik karbenler (NHC), metal merkezine iki elektron sunabilen Lewis bazlarıdır. NHC'ler neredeyse periyodik tablodaki bütün metallerle kompleks oluşturabilen kararlı singlet karbenlerdir. NHC'ler; karben karbonuna komşu olan azot atomları ile iki tane sigma bağı (azotun elektronegatifliğine bağlı çekme kararlılığı) yapmış ve sp^2 orbitalinde kalan bir elektron çiftinin eşlik ettiği sp^2 hibritleşmesine uğramış karben yapılarıdır [2].

NHC'lerde bulunan iki azot atomu üzerindeki birer elektron çifti ($\pi_{N \rightarrow \pi_C}$) karben karbon atomunun boş p orbitaline sunularak, karben atomunun elektron konfigürasyonunu (itici kararlılık) tamamlar (Şekil 1.2). Bu durum NHC'nin kararlılığını artırır. Geleneksel karbenlerle kıyaslandığında NHC'ler, elektronca zengin, elektronik (yörünge örtüşme) ve sterik olarak kararlı karbenlerdir.



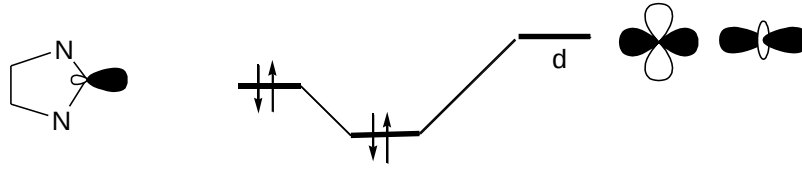
Şekil 1.2. Bir karben merkezi içeren beş üyeli N-heterosiklik karben türevlerinin rezonans yapıları ve elektronik konfigürasyonları.

NHC'ler her bir azot atomu üzerinde iki tane sübstitüent ile oluşturduğu wingtip (kanat ucu) tipi imidazol iskeletine sahiptir. Koni biçimli fosfinlerle karşılaştırıldığında çoğu NHC (planar), kama şeklinde düzlemseldir. Ligand düzleminin aşağı ve yukarısındaki metalin sterik olarak korunması bazen yetersizdir, fakat imidazol halkası üzerindeki hacimli sübstitüentler önemli ölçüde NHC'nin sterik hacmini artırabilmektedir (şekil 1.3) [3].

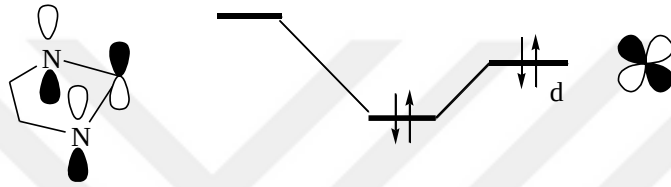


Şekil 1.3: NHC ve fosfin komplekslerinde ligantların metal üzerindeki sterik etkisi.

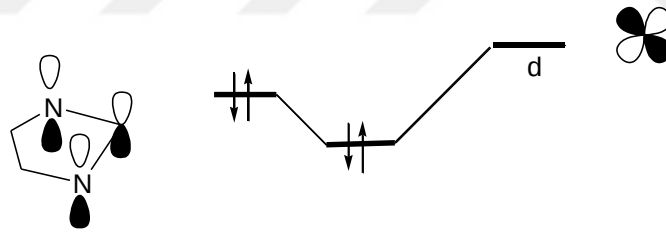
a) NHC $\rightarrow$ M σ -verici



b) M $\rightarrow$ NHC π^* -geri alıcı

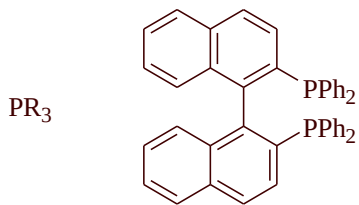


c) NHC $\rightarrow$ M π -verici

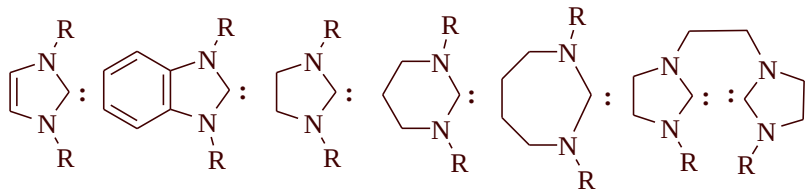


Şekil 1.4. NHC-M bağının MO diyagram gösterimi.

Fosfinler



NHC ler

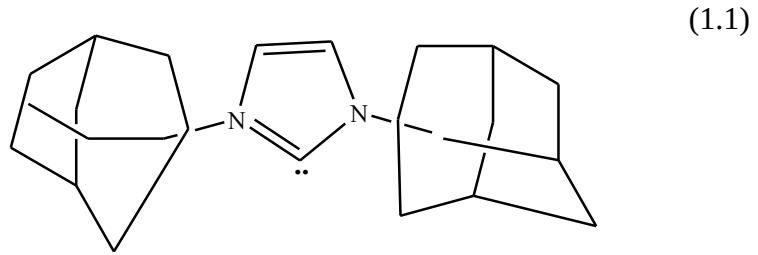


Şema 1.1. Fosfin ve N-heterosiklik karben ligandları.

Fosfin ve *N*-heterosiklik karben ligandları (şema 1.1.) genel olarak karşılaştırılırsa; her iki ligant türü de yüksek reaktivite gösterir. Ancak fosfin ligantlarında P-M bağı yüksek sıcaklıkta parçalanır, NHC'lerde kuvvetli σ -verici ve zayıf π -alıcı özelliklerinden dolayı M-C bağı yüksek sıcaklık ve hidrolize karşı karardır (şekil 1.4) [4-5]. Oksidasyona karşı NHC ler fosfinlerden daha karardır. Fosfin ligantlı katalizörler sentezlenirken ligandın aşırısı kullanılır. Bu durum maliyet artışı ve çevre kirliliğine sebep olur. Fosfin bileşiklerinin zehirli özellik göstermesi dezavantajları arasında yer alır. NHC lerin en önemli avantajlarından biri de yapısal çeşitliliğe fırsat vermesidir (şelat etki, kirallik, fonksiyonelleşme, immobilizasyon). NHC lerin bu özelliklerinden dolayı istenilen özelliklere sahip katalizörler sentezlenebilir. NHC'lerin fosfin ligantlarına göre daha avantajlı görünmelerine rağmen, yüksek verimliliğinden dolayı endüstride hala fosfin ligantları kullanılmaktadır.

N-heterosiklik karbenler yıllarca reaktif kararsız araürün olarak bilinirdi. Bu ligantların geçiş metal komplekslerinin kararl oluşu, NHC lerin karben kimyasını araştırmayı geciktirmiştir [6].

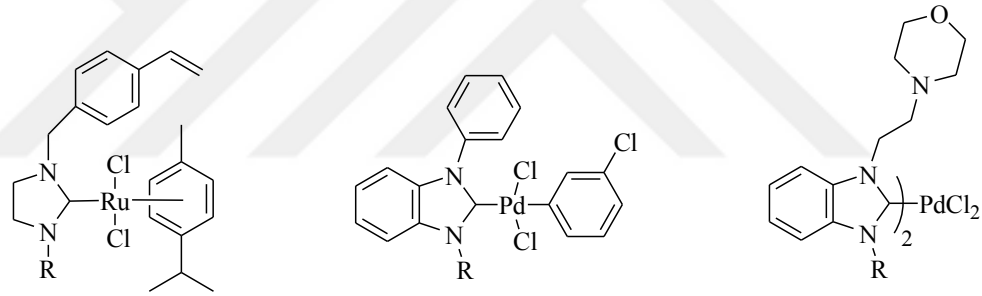
İlk olarak 1968 de Wanzlick ve Öfele tarafından bağımsız olarak metal kompleksler için NHC lerin ligant olarak kullanıldığı açıklanmıştır. 1991'de Arduengo, NHC kristallerinin izole edilebilen, kararl ve depolanabilir yapıda oldukları üzerine bir çalışma yayınlandıktan sonra (1.1) [3] organik ve organometalik kimyada, ligant olarak NHC'lerin önemi hızla artmıştır.



1991 den sonra Arduengo ve arkadaşları, azotlu halkalara, serbest karbenlerle ilgili çalışmalarını uygulayarak *N*-heterosiklik karbenleri elde etmişlerdir. Azotlara bağı süstitüyentler değıştirilerek farklı özellikteki NHC ler sentezlemişlerdir. Özellikle süstitüentler çok hacimliyse karbenin dimerleşmediğı görülmüştür.

Sonraki süreçte NHC ler ve asiklik karbenler gibi kararlı karbenler ile ilgili özellikle Hermann'ın dikkat çeken çalışmaları olmuştur. Metal-NHC komplekslerinin ilk olarak katalitik aktiviteleri bu dönemde incelenmiştir. İlk çalışmalar, Pd(II)NHC komplekslerinin birçok reaksiyon için mükemmel katalizörler olduğunu kanıtlamıştır. Sentezlenen Pd(II)NHC komplekslerinin katalitik aktivitelerinin yüksek ve uzun ömürlü katalizörler olduğu görülmüştür. Bu olumlu gelişmeler, NHC lerin fosfinlere alternatif olabileceği fikrini ortaya atmıştır. Böylece organometalik kimyada NHC kompleksleri çok çeşitli uygulama alanı bulmuştur [7].

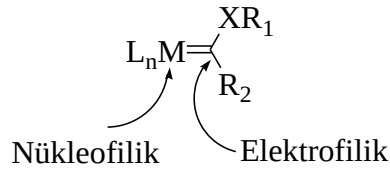
Son yıllarda bu konuda sayısız araştırmalar yapılmış, birçok NHC ligandı ve bunların farklı geçiş metalleriyle yaptığı kompleksler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu komplekslerin katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Çalışma grubumuz tarafından sentezlenen bazı M-NHC kompleksleri (1.2) aşağıda verilmiştir.



(1.2)

1.2.1. Metal-karben kompleksleri

Geçiş metal-karben kompleksleri (II) (alkiliden kompleksleri), geçiş metallerinin karbenlere kısmi çift bağ ile bağlanmasından oluşur.



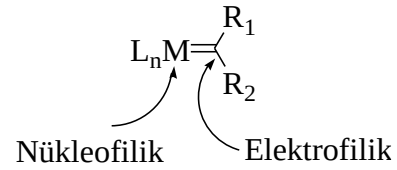
Fischer Karben Kompleksleri

M: Düşük değerlikli geçiş metali

L: Karben dışındaki bütün ligantlar

X: O, NR ve S

R₁ ve R₂: Alkil ya da H



Schrock Karben Kompleksleri

M: Yüksek değerlikli geçiş metali

L: Karben dışındaki bütün ligantlar

R₁ ve R₂: Alkil ya da H

II

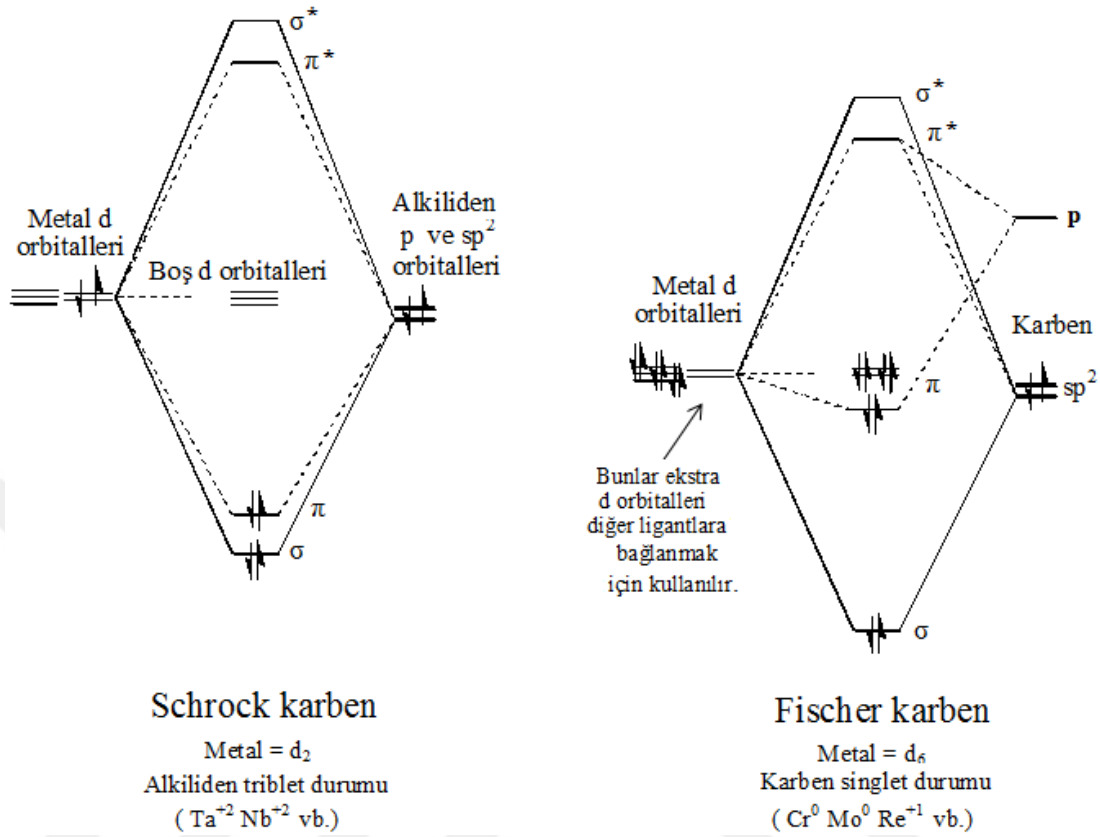
Geçiş metal-karben kompleksleri, Fischer karben kompleksleri ve Schrock karben kompleksleri olmak üzere ikiye ayrılır.

Singlet yapıda bulunan elektrofilik karbenlerden oluşan komplekslere Fischer karben kompleksleri denir. Bu tür karben komplekslerinde, karben karbonuna bağlı gruplardan en az bir tanesi heteroatom içermelidir [8]. Triplet yapıda bulunan nükleofilik karbenlerden oluşan komplekslere de Schrock karben kompleksleri denir. Bu tür karben komplekslerinde karben karbonuna süstitüe karbon ve hidrojen içeren gruplar yer alır (şekil 1.5).



Şekil 1.5. Fischer ve Schrock karben kompleks örnekleri.

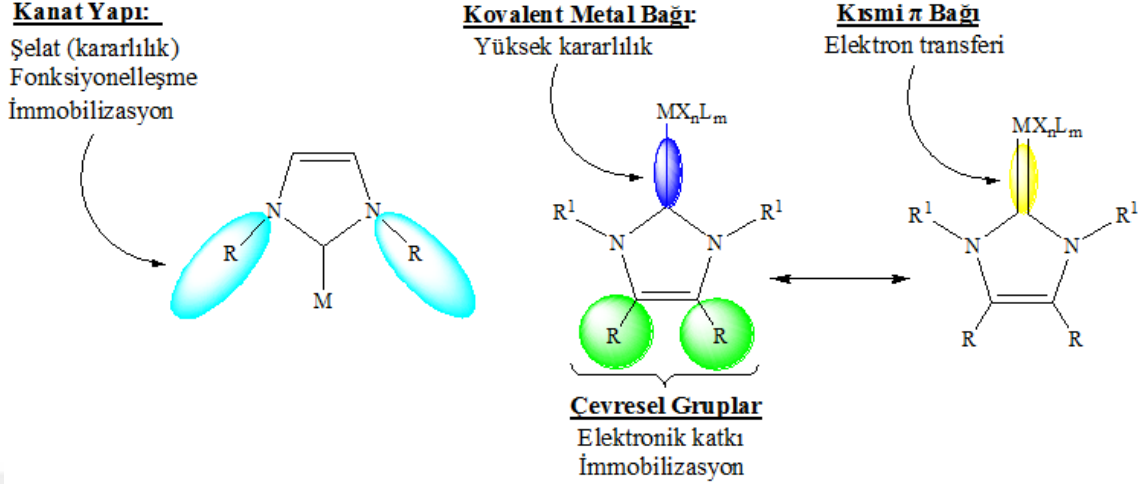
Şekil 1.6’de Fischer ve Schrock *N*-heterosiklik karben komplekslerinin molekül orbital diyagramı görülmektedir.



Şekil 1.6. Schrock ve Fischer karbenin molekül orbital diyagramı.

1.2.2. Metal-NHC kompleksleri

N-heterosiklik karbenler, yapısında heteroatom olarak azot atomu bulunduran, singlet temel halde, heterosiklik türlerdir. Bu bileşikler hemen hemen periyodik tablodaki bütün geçiş metallerine, iki elektron sunarak kimyasal bağ oluşturabilmektedirler. Donör olarak (σ -verici) iki elektron vererek sağlam sigma bağı ile birlikte, akseptör olarak (π -geri alıcı) zayıf bir pi bağı oluştururlar. Dolayısıyla NHC ligantları metallere, güçlü koordine olarak, metal merkezinden kolaylıkla ayrılmazlar. Moleküldeki azot atomları üzerinde bulunan bağ yapmayan elektron çiftleri π bağı yolu ile karben karbonuna geri verilirken, bunun sonucu sağlam metal-karben (M-C) bağının oluşmasına katkı sağlar [9]. NHC lerde azot atomuna bağlı fonksiyonel grupların değişimi ile *N*-heterosiklik karbenler sentetik esneklik (ayarlanabilirlik) gibi önemli bir özelliğe sahiptirler (şekil 1.7).



Şekil 1.7. Karben-metal komplekslerinin yapısal özellikleri.

Fosfin kompleksleri ile kıyaslandığında, NHC'ler elektron yoğunluğunun fazla olması nedeniyle geçiş metallerine daha güçlü koordine olurlar. Bu durum bazı katalitik aktiviteler için çok büyük bir öneme sahiptir.

Katalizör olarak kullanılan komplekslerin sentezinde genellikle geçiş metalleri tercih edilir. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi metallerin oksidasyon basamaklarının yüksek olması, ikincisi ise oksidasyon basamakları arasındaki geçişlerde düşük enerji gerektirmeleridir.

1.2.2.1. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri

Ligand olarak izole NHC'lerin ortaya çıkmasından sonra sentetik kimya üzerinde önemli gelişmeler devam etmiştir [10]. İlk NHC-destekli paladyum aracılı çapraz eşleşme reaksiyonu Herrmann [11] tarafından gerçekleştirildikten sonra bu kavramın önemi kanıtlanmıştır. Hemen hemen tüm standart paladyum aracılı C-C ve C-heteroatom bağı oluşturan metodolojiler bu yeni paradigmaya faydalı önerilerde bulunmuştur. N-heterosiklik karbenlerin homojen katalizde [12] ve Pd temelli katalizörlerin birçok önemli C-C bağ oluşumu reaksiyonlarında [13, 14] yani Hiyama[15], Kumada [16], Negishi [17], Suzuki [18] ve Stille [19] reaksiyonlarında, tartışmasız olarak son derece başarılı katalizörler olduğu ortaya konmuştur. Böylece Pd-NHC kompleksleri içeren rasyonel katalizörün tasarımı önemli rol almıştır.

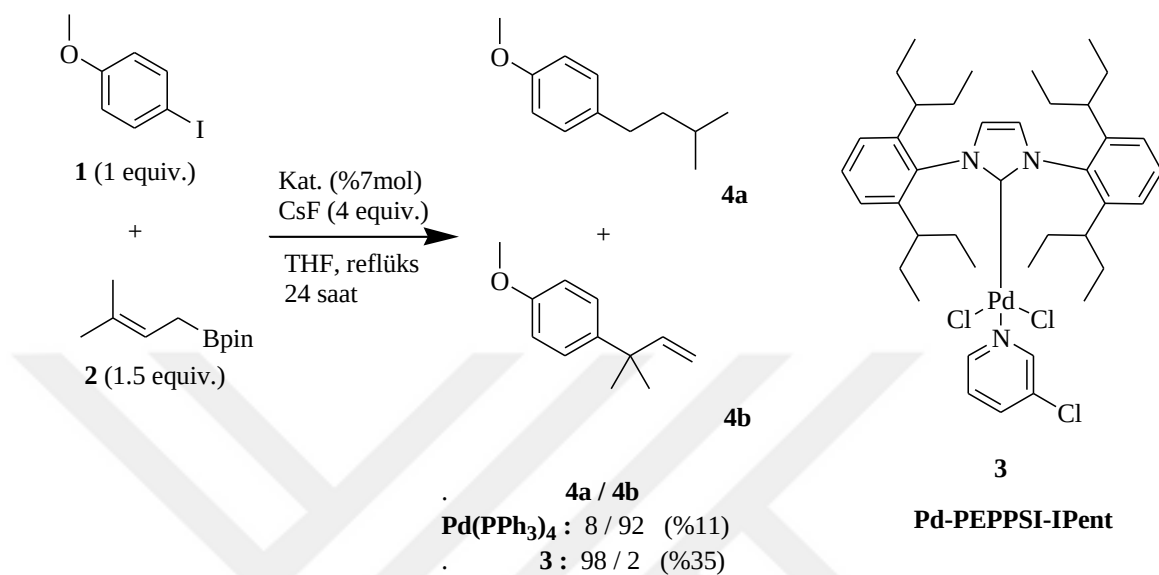
Son yıllarda katalizör geliştirme alanında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Temelde son derece güçlü, çapraz birleştirme reaksiyonları için etkin, kullanımı uygun, çeşitli Pd aracılı evrensel katalizörler geliştirilmiştir. Rasyonel katalizör tasarımının başarılı bir şekilde gerçekleşmesinde önemli temel kavramlar [20] ortaya atılmıştır. Olefin metatezi için Grubbs katalizöründe ligand olarak "değiştirilebilir " ifadesi bir tür başlangıç örneği olmuştur [21]. Spesifik olarak, zayıf piridin bağı ve bunun süstitüe tuzları, " değiştirilebilir " ligandlar kullanıldığında, daha sıkı bir şekilde bağlanan ikinci nesil Grubbs katalizörü, trisikloheksilfosfinin (PCy_3) değiştirilmesinin, daha yüksek bir aktiviteye sahip olan $[(\text{H}_2\text{IMes})(\text{PCy}_3)(\text{Cl})_2\text{RU}=\text{CHPh}]$ ligandına göre daha da zor bir asetonitril Çapraz Metatez (CM) reaksiyonları gözlenmiştir. Benzer bir konu, Organ ve çalışma arkadaşları tarafından, en son bulunan bir terim PEPPSI (Piridin ön katalizör, hazırlama, stabilizasyon, başlangıç ve gelişme) üzerinedir [22]. Pd temelli çeşitli PEPPSI komplekslerinin C-C çapraz eşleşme reaksiyonları için yüksek derecede aktif katalizörler olduğu keşfedilmiştir.

Organ ve arkadaşları düşük katalizör yükü ile (PEPPSI katalizörler ile) son derece zorlu dönüşümleri gerçekleştirebilmişlerdir [23]. Bundan başka, basit bir kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve açık havada saklanabilen kompleksler elde etmişlerdir. Bu kompleksler fosfin destekli komplekslerin bazılarının aksine yüksek kararlılıkla elde edilmiştir [24].

Sterik hacimli gruplar içeren, NHC ligandlarından sentezlenen $[\text{Pd-NHC-PEPPSI}]$ sistemlerinin çapraz eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri önemli ölçüde düşüktür [25]. Devam eden araştırmanın bir parçası olarak NHC ligandları içeren yeni katalizörler, serbest IPent izolasyonu ve karakterizasyonu ortaya çıkmıştır. Burada, hacimli ligandların sentezi, sterik ve elektronik karakterizasyonu rapor edilmektedir [26].

Bir başlangıç noktası olarak kullanılan, en aktif Pd-NHC kompleksi, 4-iyodoanisolin bağlanmasında (1) Pd-PEPPSI-IPent incelenmiş (3), 3 bileşiği $\text{sp}^2\text{-sp}^2$ ve $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ Suzuki-Miyaura ve Negishi çapraz eşleşme reaksiyonlarında iyi performans göstermiştir (Şema 1.2). Ancak aynı kompleksin aril ve / veya alkenil elektrofiller ile

allilik metalleri içeren sp^2-sp^3 eşleşme reaksiyonlarındaki uygulamaları henüz araştırılmamıştır [27].



Şema 1.2. Pd-PEPPSI-IPent'in katalitik aktivitesi.

Son yıllarda piridin-fonksiyonelleştirilmiş iki dişli karben ligandları organometalik komplekslerde sıklıkla çok yönlü yardımcı ligantlar olarak kullanılmıştır [28]. Rh [29], Ir [30], Ni [31], Pd [32], Cu [33] ve Ag [34] içeren iki dişli piridin-fonksiyonelleştirilmiş NHC kompleksleri hazırlanmış ve katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Bunlardan bazıları asetilenlerin hidrosilasyonu, asetilenik karboksilik asitlerin halkalaşması [35], ketonların hidrojen transferi [36, 37], nitro arenlerin indirgenmesi [38], C-C eşleşme reaksiyonları [39] ve olefin polimerizasyonu [40] gibi reaksiyonlardaki katalitik aktivitelerdir. Ancak iki dişli piridin-fonksiyonelleştirilmiş NHC ligandları içeren [41], Ru [42] ve Os kompleksleri ile ilgili ancak birkaç rapor yayınlanmıştır. Son zamanlarda piridin-fonksiyonelleştirilmiş NHC-Ru(II)nitrozil komplekslerinin sentezi, karakterizasyonunun yapılması ve ketonların hidrojen transferi reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri rapor edilmiştir [43].

Çok yönlülük ve verimlilik kombinasyonu en popüler azot stabilize PEPPSI kompleksleri, Pd-NHC komplekslerinin son ailesi gibi görünmektedirler [44]. Son derlemede Organ, hacimli ama esnek NHC ligandlarının çapraz eşleşme reaksiyonlarının çeşitli sınırlamaları aşabileceğini özetledi. Her ne kadar daha önce hazırlanan bu PEPPSI

kompleksleri, çeşitli C-C eşleşme reaksiyonlarında iyi performans göstermişse de [45], aril klorürlerin Heck reaksiyonundaki uygulamaları araştırılmamıştır [46].

1.2.2.2. NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri

Fosfin ligandlarının çoğu hava ve neme duyarlı, katalizörün yeniden kullanımını sınırlayan ve sulu reaksiyon koşulları altında, istenmeyen atıklara yol açan özelliğe sahiptir [48]. Ayrıca, fosfin ligandlarının sentezi genel olarak talep edilirken toksik araürünlerin oluşumu bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır [48]. Bu nedenle, daha kararlı ve daha az toksik ligandların kullanımı tercih edilmektedir. Son yıllarda kimya sanayisinde, kullanılabilirlik ve çevresel hususlara duyarlı, su gibi ucuz ve çevre dostu, daha güvenli reaksiyonlara olan ilgi artmıştır [49].

Paladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri, hassas kimyasalların sentezi için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. İşlevsel malzemeler ve endüstriyel başlangıç malzemeleri [50], sulu tepkime ortamında çapraz eşleşme tepkimeleri, yüksek verimli katalizörler olan Pd bileşiklerinin geliştirilmesi için uygulanan önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir [51]. İlk örneği 1990 yılında Calabrese ve arkadaşları tarafından yayınlandıktan sonra [52], özellikle geleneksel Pd-fosfin katalizörlerini değiştirerek, çapraz eşleşme tepkimeleri için suda çözünür Pd katalizörlerin geliştirilmesi gerçekleştirilmiştir [53].

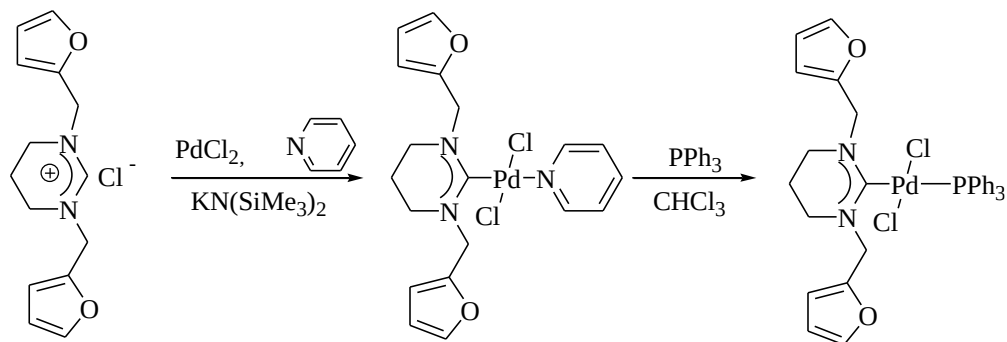
Çeşitli Pd-katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri için destek ligandlar olarak yer alan N-heterosiklik karbenler, fosfinlere karşı umut verici alternatif ligantlardır [54]. Örneğin güçlü σ asitlik özelliği, termal ve oksidatif kararlılığı, elektronik ve sterik ayarlanabilirliği suda çözünür katalizörlerin tasarımı ve daha birçok yönden NHC lerin fosfinlerden doğal avantaja sahip olduğu görülmektedir [55]. Bundan dolayı NHC tabanlı suda çözünür katalizörlerin geliştirilmesi son on yıl içinde oldukça dikkat çekmektedir [56].

Suzuki-Miyaura çapraz eşleşme tepkimeleri organik sentez için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir [57]. Bu yöntemin, enerji ve kaynak talebini önemli ölçüde azaltması, kullanılan Pd-NHC komplekslerinin oda sıcaklığında sulu çözelti içinde çözülebilmesi gibi avantajları vardır. Suda çözünür Pd-NHC katalizörlerinin su içinde

Suzuki Miyaura çapraz eşleşme tepkimeleri 2005 yılından beri yayınlanmasına rağmen [58], oda sıcaklığında bu reaksiyonu gerçekleştirmek bir sorun olmaya devam etmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, şimdiye kadar yayınlanan tek başarılı örnek, çeşitli aril klorürleri aktif hale getirmek için oda sıcaklığında mükemmel bir verimle mümkün olan suda-çözünür polimer Pd-NHC katalizörüdür [59]. Bununla birlikte, Pd-NHC polimerin sentezi nispeten karmaşıktır ve polimeri karakterize etmek kolay değildir. Buna ek olarak, sadece su içinde, oda sıcaklığında, aril halidlerin zayıf bağlanma ürünleri elde etmede, bildirilen yalnızca iki katalitik sistem vardır [60]. Bu durumda, oda sıcaklığında, kolayca hazırlanabilir ve suda çözülebilen, sulu Suzuki-Miyaura çapraz eşleşme tepkimeleri için iyi tanımlanmış Pd-NHC katalizörler büyük ilgi görmüştür. PEPPSI tipi Pd-NHC komplekslerinin [61] sulu Suzuki-Miyaura çapraz eşleşme tepkimeleri, sağlam ve erişilebilir katalizörlerin geliştirilmesi için ümit verici motifler göstermektedir. Ayrıca kolay sentezlenen birçok çapraz eşleşme tepkimelerinde etkili ve kararlı katalizörler olduğu kanıtlanmıştır [62]. Bunun sonucunda birkaç yıl önce çapraz eşleşme tepkimeleri koşullarının uygun ve / veya aktif olmayan substratların, şimdilerde giderek ılımlı reaksiyon koşullarında bile verimi artmıştır.

(NHC)PdX₂-piridin kompleksleri incelendiğinde, NHC metale kuvvetli elektron verir (σ verici) ve yine elektronları metalden zayıf bir şekilde çeker (π alıcı). Bu bağlamda yapılan hesaplamalarda, NHC-Pd bağı güçlendirilirken, N-Pd_{piridin} bağı zayıflar [63, 64]. (NHC)PdX₂-piridin kompleksleri üzerinde ayrıntılı hesaplamalar, Pd-N_{Pyrindine} bağ ayrışma enerjisinin (De) (30.99-34.44 kcal / mol) NHC-Pd bağ ayrışma enerjisinden (De) (74.21-83.94 kcal / mol) daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu hesaplamalar ışığında (NHC)PdX₂-PPh₃ kompleksleri, (NHC)PdX₂-piridin komplekslerinden piridin ayrımı ile deneysel olarak elde edilmektedir [65].

Pd temelli çift ligant komplekslerini kullanarak Anuj Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında, ligant değişimi yöntemini kullanarak NHC-Pd(II)-Piridin (PEPPSI) komplekslerinde yer alan piridin ligandı yerine trifenilfosfin ligandı geçirmiş ve etkinliği farklı yeni çift ligantlı kompleksler sentezlemişlerdir (Şema 1.3) [65].



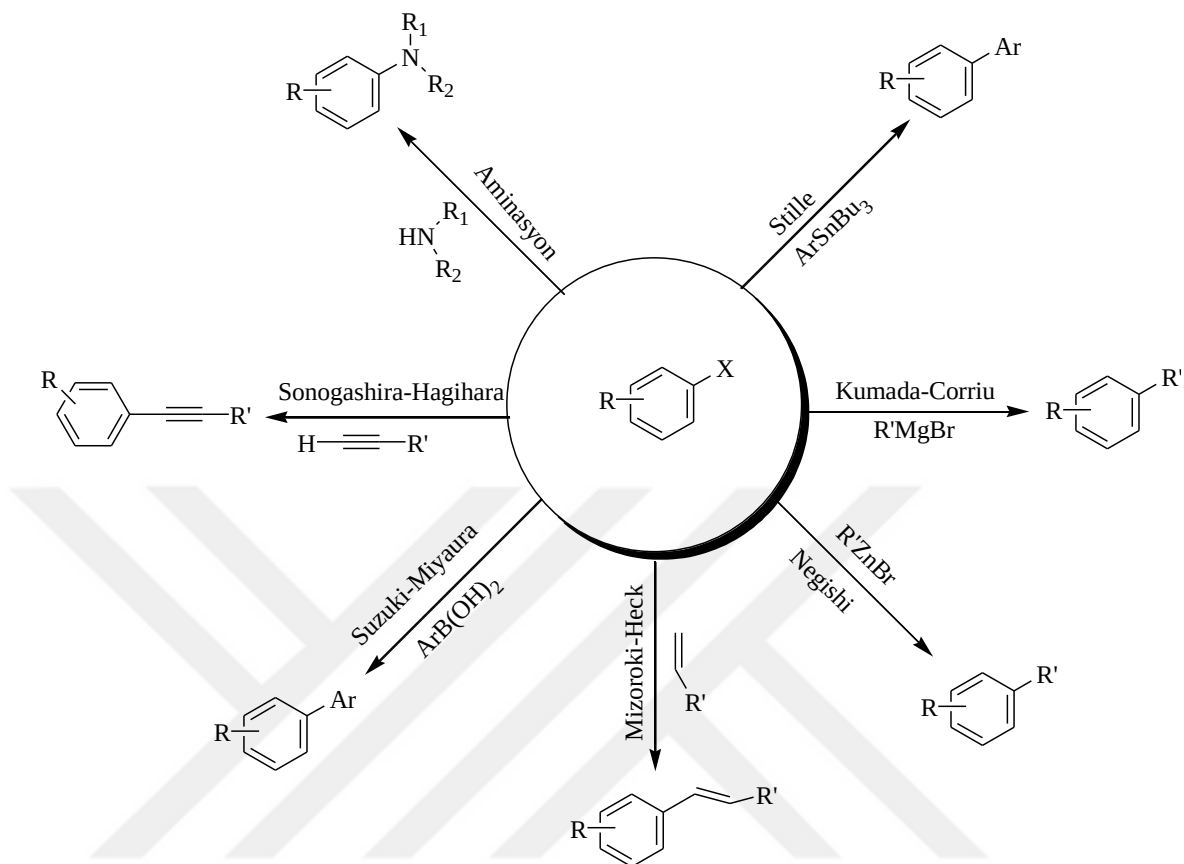
Şema 1.3. NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin sentezi.

1.3. Metal-NHC Komplekslerin Uygulama Alanları

NHC ligantlarının geçiş metal kompleksleri, organometalik ve koordinasyon kimyasında uzun süredir büyük ilgi görmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda NHC'ler, bazı katalitik dönüşümlerde yüksek katalitik aktiviteleri ile öne çıkmaktadır. NHC geçiş metal komplekslerinin bu gelişmiş katalitik aktiviteleri, yüksek σ -verici ve düşük π -geri alıcı gibi eşsiz elektronik özelliklerinden dolayıdır. Ayrıca azot atomuna bağlı N-sübstitüentlerin değiştirilmesiyle M-NHC komplekslerinin elektronik, sterik özellikleri, uygun aktiflik ve seçicilikleri ayarlanabilmektedir. Dolayısıyla M-NHC kompleksleri organometalik kimyada geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Bu bileşikler; C-C bağ oluşum reaksiyonları, olefin metatezi, siklopropanasyon, hidrosilasyon, hidrojenasyon, hidroformilasyon, arilasyon, furan sentezi ve C-H aktivasyonu gibi birçok reaksiyonda etkin katalizörler olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmaların yanında NHC bileşiklerinin medikal uygulamaları da dikkat çekmektedir [66, 67]. Antimikrobiyal, antikanser, antifungal, antitümör ve enzim inhibisyonu gibi birçok konuda çalışmalar yapılmıştır.

1.3.1. C-C Bağ Oluşum Reaksiyonları

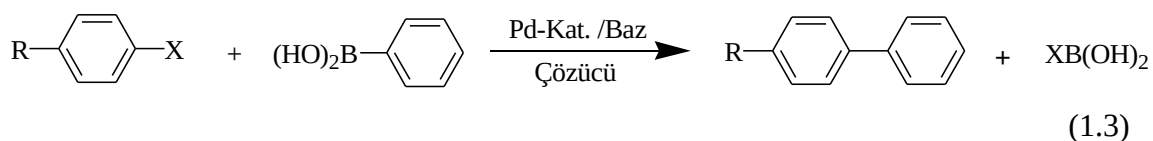
Organik ve organometalik kimyada C-C ve C-N bağların oluşum reaksiyonları, medikal uygulama, polimer malzeme, organik sentez ve optik cihazlar gibi birçok alanda ticari ürün sentezinde kullanılan oldukça önemli bir reaksiyon türüdür. C-C bağ oluşum reaksiyonları Kumada-Corriu, Suzuki-Miyaura, Mizoroki-Heck, Stille, Sonogashira-Hagihara, Negishi ve Hiyama eşleşme reaksiyonları olarak belirtilebilir. (Şema 1.4)



Şema 1.4. C-C Bağ Oluşum Reaksiyonları.

1.3.1.1. Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi

Suzuki-Miyaura eşleşmesi, organoboran türevlerinin çapraz eşleşme reaksiyonu olarak da bilinir [68]. Boronik asit türevleri ticari olarak kolay bulunabilir, hava ve neme karşı kararlı olma özelliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılır. Özellikle su ve alkol gibi çevreci çözücülerin yanında birçok çözücünün bu reaksiyonlarda kullanılmaları önemlidir. Genel reaksiyonda arilboronik asit türevleri ile aril halojenürlerin bazık ortamda katalizör eşliğindeki tepkimelerden aril fenillerin oluşması şeklindedir (1.3).

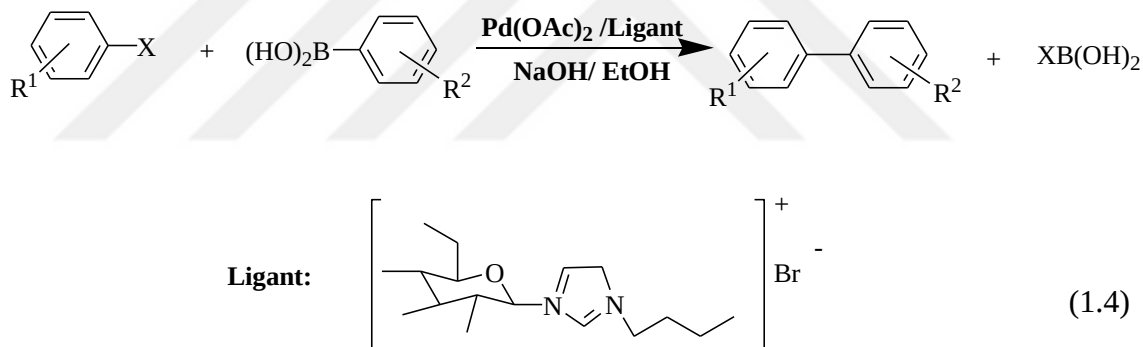


Geçmiş çalışmalarda, biaril bileşiklerinin sentezi için en etkili yöntemlerden biri olarak Pd metalini içeren katalizör sistemi ile Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları

kullanılmıştır. Özellikle 2015 yılından sonra sulu ortamda Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları üzerinde çok sayıda çalışma yayımlanmıştır [69-72]. Çevre dostu bir yöntem olması açısından önemli bir gelişmedir. Ayrıca bu reaksiyonlar iki yönden avantajlıdır. Biri kullanılan organoboranların toksik olmayışı diğeri ise fonksiyonel grup aralığının geniş olmasıdır.

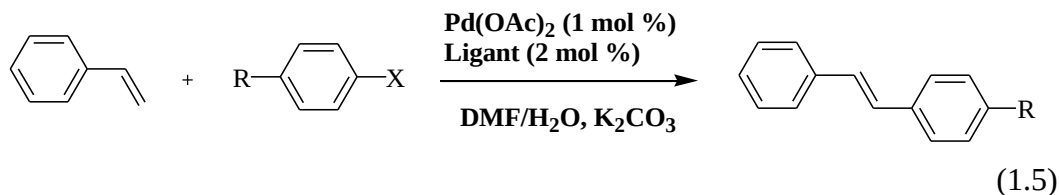
Li ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, katalizör olarak palladyum asetat kullanarak suda fenilboronik asitin 4-bromanisol ve 4-bromanilin ile Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları sonuçlarını incelemiş, farklı pH ve sıcaklıkta oldukça yüksek verimde sonuçlar elde etmişlerdir [73].

Zhou ve arkadaşları kiral imidazolium ligandı ve palladyum katalizörlüğünde in-sitü ortamda, bifenilleri % 96-99 verimle sentezlemişlerdir (1.4) [74].

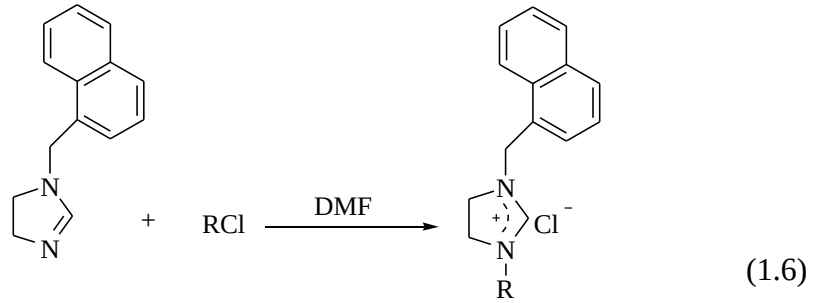


1.3.1.2. Mizoroki-Heck Tepkimesi

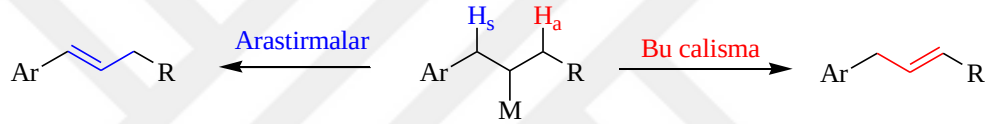
Aril halojenürün bazik ortamda bir alkenle, Pd katalizli reaksiyonundan süstitüye alkenler oluşur. Bu reaksiyon Mizoroki-Heck tepkimesi olarak bilinir (1.5).



Çalışma grubumuz, ılımlı koşullarda çeşitli imidazolidinyum tuzlarının (1.6) Heck eşleşmesindeki katalitik aktivitelerini incelemiş oldukça yüksek aktivitelerinin olduğunu yayımlamıştır [75].



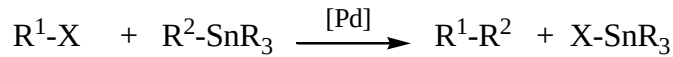
Ayrıca son yapılan bir çalışmada Maity ve arkadaşları tarafından alifatik olefinlerin bölgesel seçiciliği (regioselektif) farklı yönleri ile incelenmiştir. Daha önceki çalışmalarda β -H eliminasyonu stirenil seçicilik gösterirken, bu çalışmada allilik seçicilik gözlenmiştir [76]. (şekil 1.10)



Şekil 1.8. β -H eliminasyonu allilik seçicilik tepkimesi.

1.3.1.3. Stille Tepkimesi

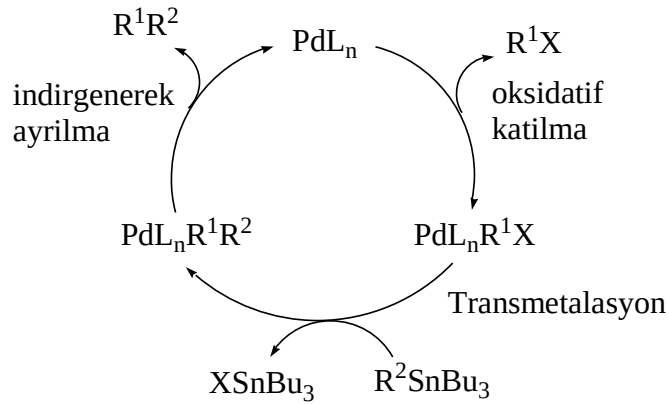
sp^3 hibriti yapmış bir alkil halojenürün organokalay bileşiği ile palladyum katalizörlüğündeki reaksiyonuna Stille reaksiyonu denir (Şema 1.5).



X: Cl, Br, I, trifilat

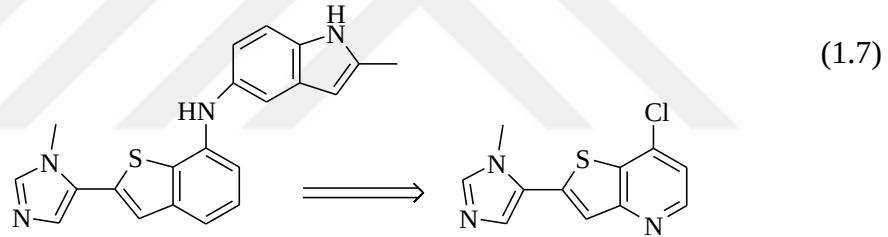
Şema 1.5. Stille Tepkimesi Genel Gösterimi.

1977 yılında John Kenneth Stille ve David Milstein tarafından bulunmuştur. Stille reaksiyonu özellikle organik sentez ve medikal uygulama açısından önemlidir. Reaksiyonun dezavantajı inert atmosfer ve kurutulmuş çözücü gerektirmesidir. Bunun sebebi atmosfer oksijeninin palladyum katalizörünün okside ederek ürün verimini düşürmesidir.

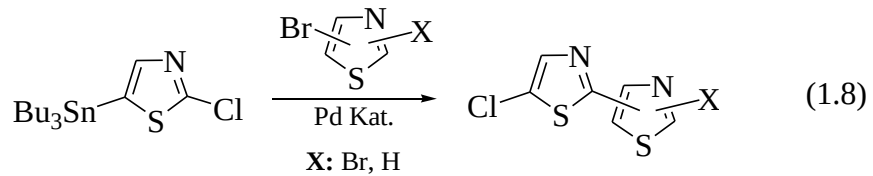


Şema 1.6. Katalitik Stille Döngüsü

Pfizer'de farmasötik amaçlar için imidazol-tienopiridin VEGFR kinaz inhibitörünün büyük ölçekli hazırlanmasında [77] ürün analizinin ara maddesi (1.7) Stille bağlanması ile elde edilmiştir.



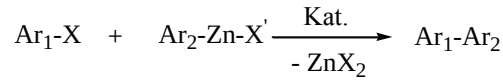
Bitiazollerin sentezinde kullanılan Pd-katalizli Stille reaksiyonunun, Negishi ve Suzuki eşleşme reaksiyonlarından daha üstün olduğu görülmüştür (1. 8) [78].



1.3.1.4. Negishi Tepkimesi

İlk defa 1977 yılında kullanılan aliminyum, çinko ve zirkonyumun organometalik bileşik türevlerinin eşleşme reaksiyonlarına Negishi Reaksiyonu denir [79]. Bu organometalik bileşikler organomagnezyum bileşikleri kadar yüksek reaktiviteye sahiptir. Dolayısıyla, hassas substratların ve komplekslerin hazırlanmasında Negishi

reaksiyonu büyük bir öneme sahiptir. Negishi eşleşmesinin genel gösterimi aşağıda belirtilmiştir



X : Cl, Br, I, OTf,

Ar₁: Alkenil, aril, alil, alkinil, propargil

X' : Cl, Br, I

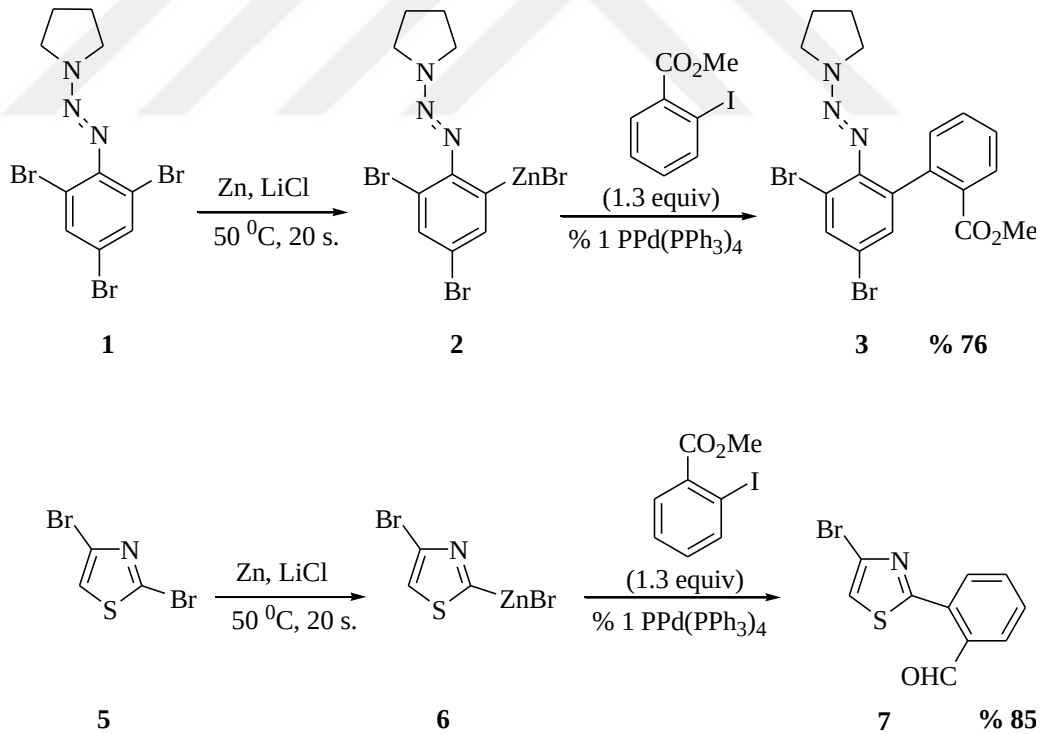
Ar₂: Alkenil, aril, alil, alkil

M : Ni veya Pd

L : Trifenilfosfin, dppe, BINAP

Şema 1.7. Negishi tepkimesi genel gösterimi.

Son yıllarda, organik ve organometalik kimyada regioselektiflik üzerine çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların birinde, Diana Haas ve arkadaşları LiCl içinde regioselektif çinko yerleştirmesi yaparak yüksek verimde ürün elde etmişlerdir (Şema1.8) [80].



Şema 1.8. Çinkonun LiCl içinde regioselektif yerleştirilmesi.

1.3.1.5. Aminasyon (C-N Bağ Oluşumu)

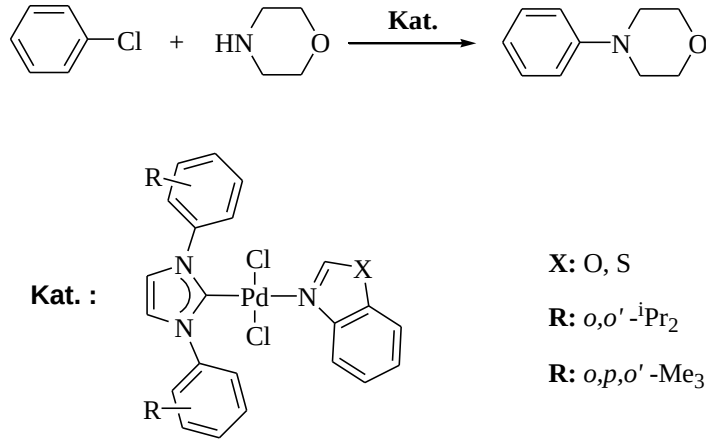
C-N bağının oluşumu, aminlerin sentezi için önemli bir reaksiyondur (1.9). Genellikle amin oluşumu baz varlığında, alkil halojenür kullanılarak gerçekleştirilir. Bu yöntem, daha büyük ölçekte iyi çalışmasına rağmen, genellikle halojenli substratların uygun olmayışı ve toksisitesi, kuvvetli bir baz kullanılması ve büyük miktarlarda yan ürünler olarak bunların tuzlarının üretimi olmak üzere tespit edilen önemli sakıncaları vardır [81].

(1.9)



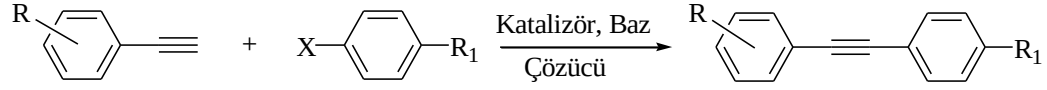
Çetinkaya ve çalışma arkadaşları 2004 yılında katalizör olarak imidazolidinium ve benzimidazol ligantlarından Pd komplekslerini sentezlemiş ve bu komplekslerin aminasyon tepkimelerindeki katalitik aktivitelerinin oldukça yüksek verimle elde etmişlerdir [82].

Wang ve arkadaşları Pd(II)-NHC katalizörleri kullanarak, aril klorürlerin Buchwald-Hartwig aminasyon tepkimelerinde, morfolin molekülünü aril klorürlere iyi bir verimle kenetlemiştir (Şema 1.9) [83].



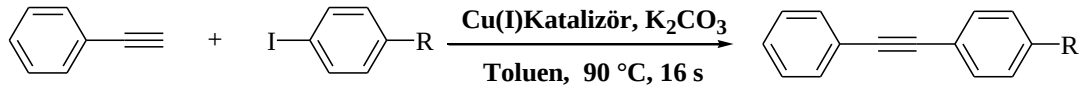
Şema 1.9. Klor benzen ile morfolinin aminasyonu.

1.3.1.6. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi

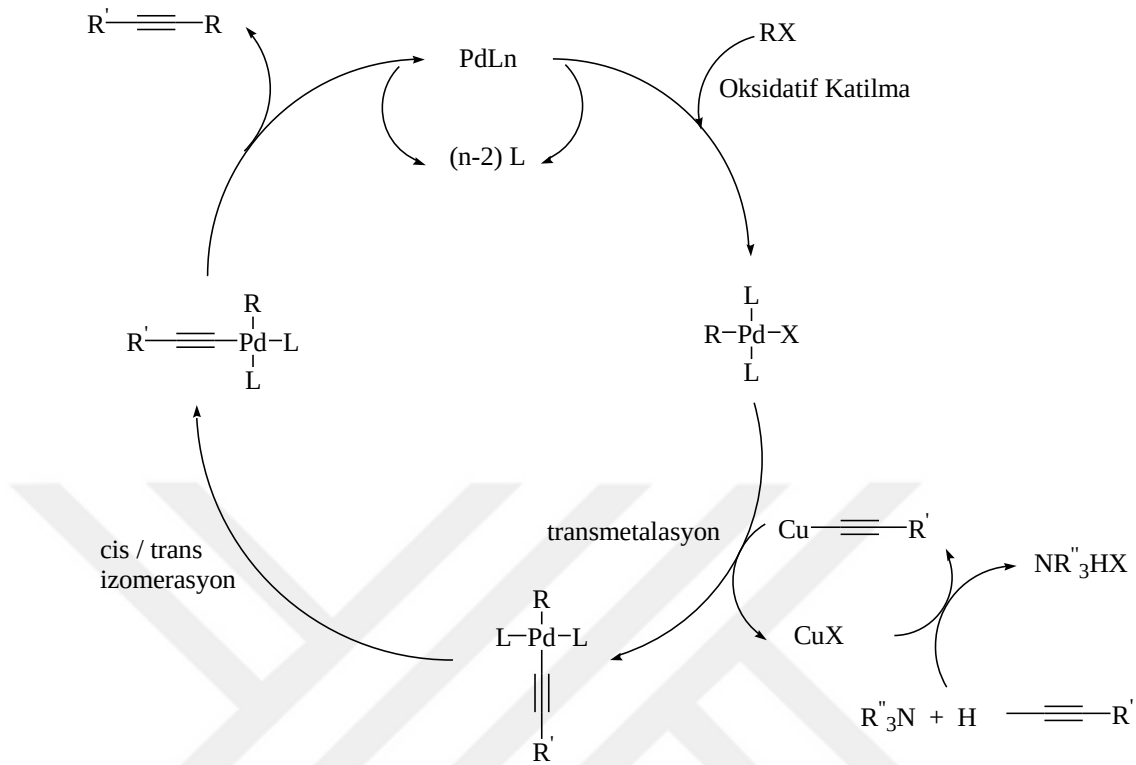


Sonogashira eşleşmesi, organik sentezdeki en önemli ve güçlü araçlardan biridir. Bu metot, stokiyometrik miktarda geçiş metali iyonu mevcudiyetinde terminal asetilenler ile aril, heteroaril veya vinil halojenürlerin birleştirilmesiyle alkinlerin üretimini içerir. Bu yöntem, doğal ürünler, zirai kimyasallar, moleküler materyaller, biyolojik aktif moleküller, lineer olmayan optik malzemeler, moleküler elektronikler, dendrimer ve polimerik malzemeler, asetilen bağlantılı makrosiklik ve polialkilenat moleküller gibi farklı alanlarda yaygın olarak uygulanmaktadır [84, 85]. Yaygın olarak kullanılan Sonogashira birleşme reaksiyonu birçok sentetik metodolojinin gelişimine yol açmıştır. Bunlar arasında, bakır temelli eşleşmenin [86] yanında, yakın zamanda geliştirilen Pd-katalizli aril eşleşme [87] reaksiyonlarında da yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Aril halojenürlerin Pd-katalizli bağlanması, son zamanlarda laboratuvar ölçekli sentez için en önemli yöntem haline gelmiş olsa da; bakır bağlantılı eşleşme ucuz fiyat ve çevre dostu doğası nedeniyle hala tercih edilen bir reaksiyondur [88].

Devkule ve arkadaşları, aşağıdaki yöntem ile fenilasetilen ile aril iyodür ve aril bromürlerden, bakır kompleksi katalizli Sonogashira reaksiyonları sonucu yüksek verimde fenil alkinler elde etmişlerdir [88].



R: H, NH₂, Br



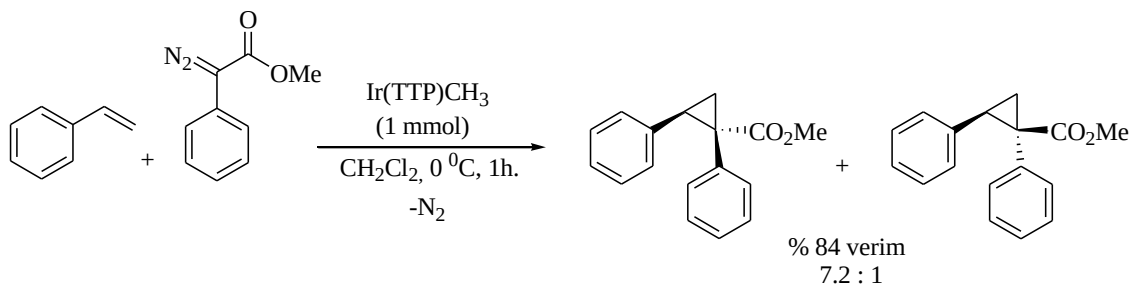
Şema 1.10. Sonogashira Bağlanma Tepkime Mekanizması.

1.3.2. Olefin Siklopropanasyonu

Siklopropanasyon, siklopropan halkaları oluşturan kimyasal bir süreçtir. Ancak siklopropanların yüksek halka gerginliğinden dolayı onları üretmek zorlu bir süreçtir. Bu dönüşüm için genellikle karbenler, ilidenler ve karbanyonlar gibi son derece reaktif türlerin kullanımını gerekmektedir [89]. Birçok yararlı bileşik (Siprofloksasin ve sparfloksasin gibi piretroid ve kinolon türevi antibiyotikler) bu motifi taşıyan modern kimyanın önemli bir sürecidir.

En son yapılan çalışmaların birinde, Batool Ahmed-Omer ve arkadaşları, gerçek zamanlı NMR spektroskopisi ile hipervalent iyot (III) aracılı siklopropanasyonu incelemenin hızlı ve etkin bir izleme aracı olduğunu kanıtlamıştır [90].

Anding ve arkadaşları tetratolilporpirinato (TTP) iridyum komplekslerinin siklopropanasyon aktivitesini incelemiştir. Tetratolilporpirinato (TTP) iridyum kompleksleri, karben kaynakları olarak diazo bileşiklerini kullanarak, olefinlerin siklopropanasyonunda son derece etkin ve sağlam katalizörler oldukları gösterilmiştir [91] (Şema 1.11)



Şema 1.11. Ir(TPP)CH₃ ile EDA ve alkenlerin siklopropasyonu.

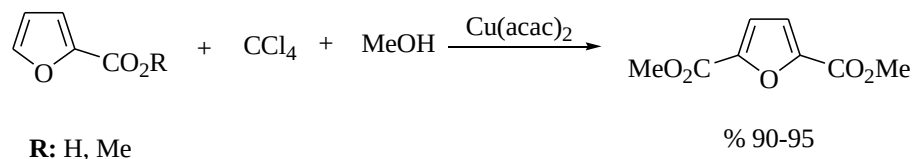
Çetinkaya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada katalizör olarak Rh(I)NHC ve Ru(II)NHC komplekslerini kullanarak, olefinlerle diazoalkanların siklopropanasyonunda, yüksek verimli siklopropanasyon ürünü elde etmişlerdir [92].

1.3.3. Furan Sentezi

Doğada yaygın görülmesi nedeniyle furan türevlerinin sentezi, tıbbi kimya ve ilaç sektöründe çok yönlü uygulamaları önemli hale gelmiştir [93]. Ayrıca, bu tür tetrahydrobenzofuran ve tetrahydro-naftofuranlar gibi halkalı furan türevleri, çok önemli doğal ürünler ve diğer heterosiklik bileşiklerin öncü sentezi için yaygın olarak kullanılan temel ara maddelerdir [94].

Furan sentezi ile ilgili ilk çalışmalardan birini Küçükbay ve arkadaşları gerçekleştirmişlerdir. Yeni NHC-Ru(II)-Aren kompleksleri kullanarak makul verimde furan sentezi gerçekleştirmişlerdir [95]. Ayrıca Çetinkaya ve arkadaşları NHC türevi imidazolidin-2-iliden ve benzimidazol-2-iliden rutenyum komplekslerinin katalizörlüğünde (Z)-3-metil-pent-en-4-in-1-ol bileşiğini 3,3-dimetilfurana bileşiğine dönüştürmüşlerdir [96].

R. I. Khusnutdinov ve arkadaşları ilaç kimyasında yaygın olarak kullanılan metil furan-2-karboksilat ve dimetil furan-2,5-dikarboksilat bileşiklerini bakır katalizlenmiş reaksiyonla CCl₄ ve MeOH içinde furan, furfural, 2-asetilfuran ve furan-2-karboksilik asit bileşiklerinden yüksek verimle elde edilmiştir (Şema 1.12) [97].

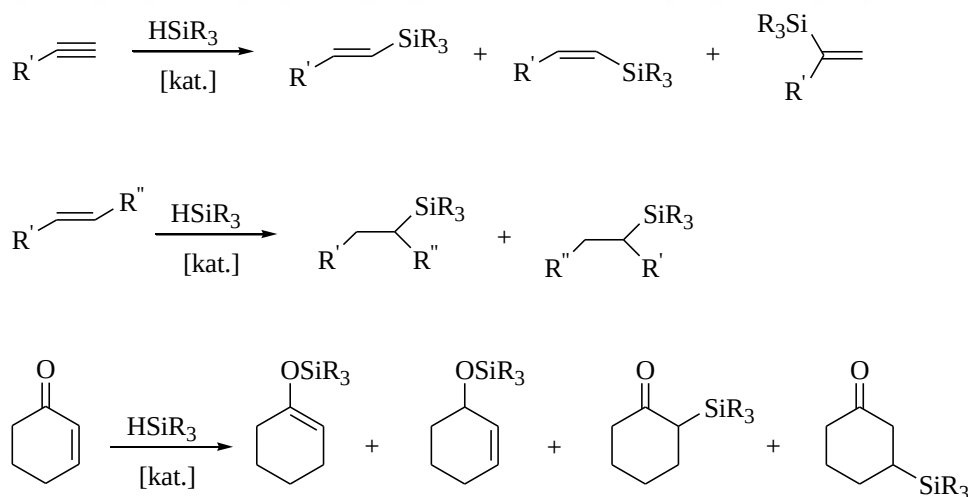


Şema 1.12. Furan-2,5-dikarboksilat bileşikleşiminin sentezi.

1.3.4. Hidrosilasyon

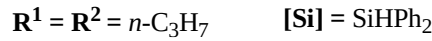
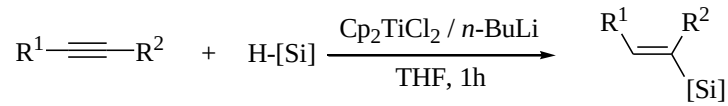
Hidrosilasyon reaksiyonları aldehitlerin primer alkollere, ketonların sekonder alkollere indirgenmesinde, organik kimya ve polimer kimyasında kullanılmaktadır. Diğer indirgenme tepkimeleri ile kıyaslandığında hidrosilasyon tepkimeleri daha ılımlı koşullarda gerçekleşir. Geçiş metal bazlı homejen katalizörler hidrosilasyon tepkimelerinin pratik uygulamalarında önemli bir yere sahiptir.

Olefinlerin hidrosilasyonu, silikon-karbon kimyasal bağlarının, hassas kimyasallar, kimyasal ara ürünler, monomerler, çapraz ara organosiloksan polimerlere dönüşümü için çok yönlü ve teknolojik olarak önemli bir reaksiyondur [98].



Şema 1.13. Hidrosilasyon genel gösterimleri.

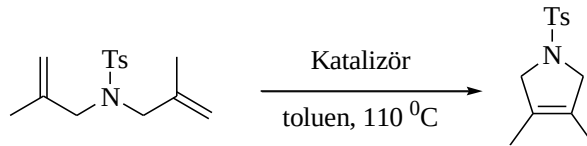
Tamotsu Takahash ve arkadaşları çalışmalarında, alkinlerin hidrosilasyonunu, titanosen diklorür ve butillityumdan in situ ortamda titanyum türleri ile etkin katalize olduğunu tespit etmişlerdir [99] (Şema 1.14).



Şema 1.14. Alkinlerin titanosen-katalizli regioselektif syn-hidrosilasyonu

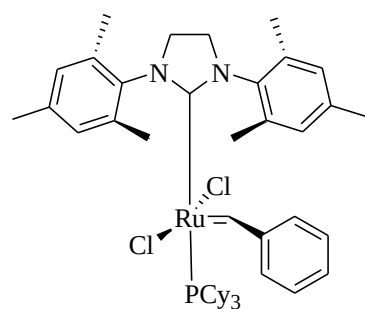
1.3.5. Olefin Metatezi

Olefin metatezi, karbon-karbon bağlarının oluşumunu temsil eden bir reaksiyondur [100]. Olefin metatezi yoluyla yeni C-C bağlarının oluşumu, endüstriyel dönüşümler de dahil olmak üzere modern kimyanın birçok alanda son derece önemli ve yararlı bir adımdır [101]. Bu tepkime ilk olarak gerçekleştirildikten sonra medikal ve polimer kimyasında geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Bilindiği gibi bu konu ile sentezledikleri katalizörleri metatezde kullanarak bu alandaki çalışmalarından dolayı 2005 yılı Nobel kimya ödülü Yves Chauvin, Robert H. Grubbs ve Richard R. Schrock'a verilmiştir [102].

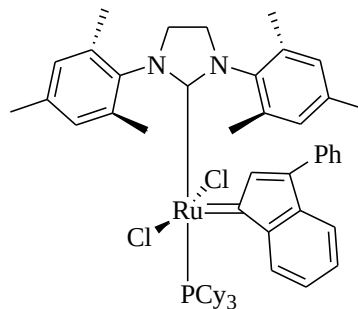


Şema 1.15. Olefin metatezi tepkimesi.

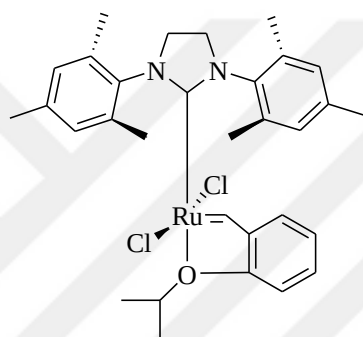
Olefin metatezinde kullanılan ve ticari olarak temin edilebilen rutenyum öncü katalizörler aşağıda verilmiştir.



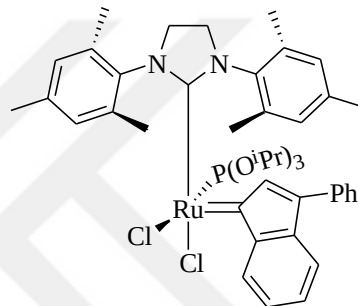
G-II



Ind-II



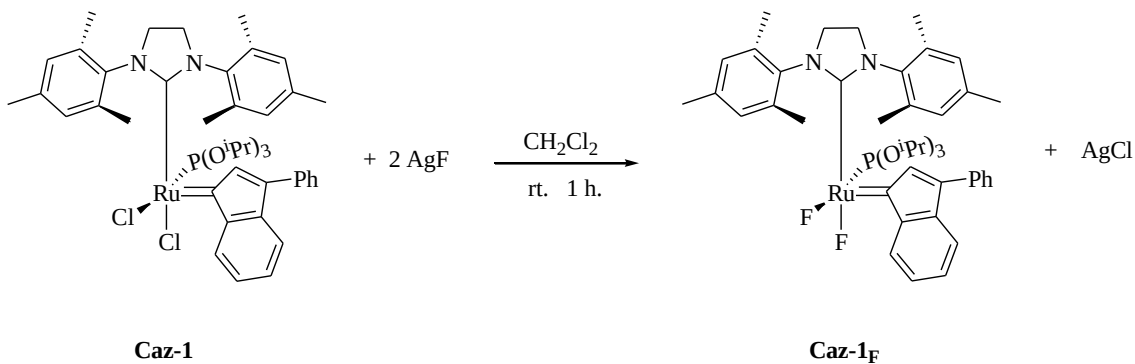
Hov-II



Caz-1

Şema 1.16. Ticari olarak temin edilebilen rutenyum öncü katalizörler.

Stefano Guidone ve arkadaşları Caz-1 kompleksini AgF ile etkileştirip halojen değişimi ile rutenyumun florlu komplekslerini elde etmişlerdir (şema 1.17). Hazırlanan komplekslerin olefin metatezi tepkimelerindeki aktiviteleri incelenmiştir[103].



Şema 1.17. Caz-1_F rutenyum öncü katalizör kompleksinin sentezi.

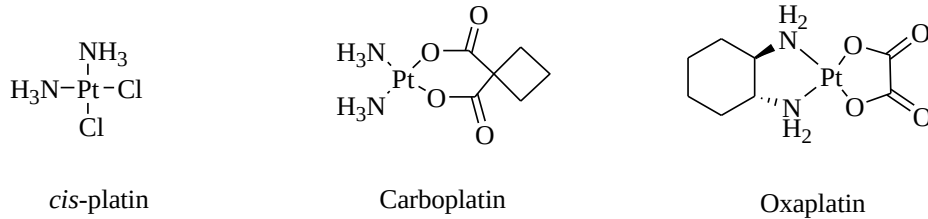
1.4. Metal-NHC komplekslerinin biyolojik uygulamaları

Metal-NHC kompleksleri uzun yıllardır organometalik kimyada katalitik aktivite gösteren bileşikler olarak ön plana çıkmaktadırlar. Son yıllarda bu bileşiklerin biyolojik özelliklerini ön plana çıkaran çalışmalar yoğun ilgi görmektedir. Kanser çağımızın önemli bir hastalığı olup tedavisinde kullanılacak ilaçların keşfi oldukça önemlidir. Bu nedenle metal-NHC komplekslerinin antikanser özellikleri ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır. Metal-NHC komplekslerinde en yaygın kullanılan metaller Pt, Ru Au, Ag ve Cu'dir. Ayrıca NHC'ye bağlı bulunan süstitüentlerin farklılaşması ile Metal-NHC komplekslerinin antikanserojen aktiviteler oldukça değişmektedir. Bu bileşiklerin antikanserojen etki mekanizmasında tiyoredoksin redüktaz (TrxR) inhibisyonu, DNA mutasyonları ve reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu önemli yer tutmaktadır. Bununla beraber Metal-NHC komplekslerinin antikanserojen etki mekanizmalarını tam olarak ortaya koyacak ve yeni sentezlenecek komplekslere yol gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.4.1. Metal-NHC Komplekslerinin Antikanserojen Özellikleri

1.4.1.1. Pt-NHC Kompleksleri

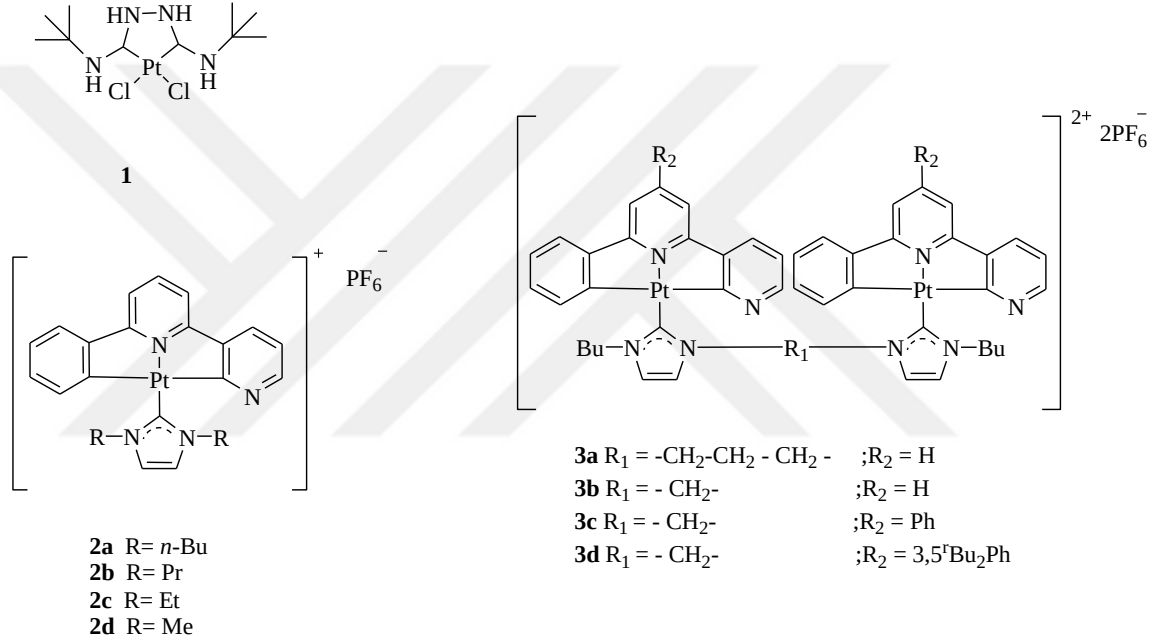
Antikanserojen ajan olarak Rosenberg ve arkadaşları tarafından keşfedilen *cis*-platin ya da *cis*-diamindikloroplatinyum(II) (DDP), bir metal temelli ilacın ilk başarılı tarihsel örneği olarak kabul edilmektedir (Şekil 1.11). Ancak, ciddi yan etkileri (nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisite) ve suda düşük çözünürlüğü nedeniyle uygulama alanı sınırlıdır. Ayrıca bazı tümörler, doğal *cis*-platin dirençli olabilir veya bazı tümörler DDP tedavi sırasında direnç geliştirebilirler.



Şekil 1.9. İlk Olarak Keşfedilen *cis*-platin İlaçları

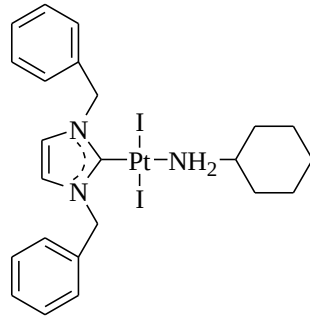
Son yıllarda *cis*-platinin yan etkilerine karşın Platin-NHC kompleksleri yoğun ilgi görmektedir. Yapılan çalışmada 1 no'lu Pt-NHC kompleksinin serbest –SH grubu içeren

peptit yapılarına ve DNA'ya bağlandığı ortaya konulmuştur. Ayrıca yapılan biyolojik aktivite çalışmalarında ksatin benzimidazol ve imidazol türevli NHC ligantlarının farklı özellikte oldukları ortaya konulmuştur [104]. Geleneksel Platin bazlı ilaçlar DNA'nın küçük oyuklarına kovalent bağla çapraz bağ oluşturarak (özellikle guanin ile bağlanıp) antikanserojen aktivite gösterirler. **2a-d** ve **3a-d** Pt-NHC komplekslerinin düzlemsel konfigürasyon nedeniyle, π - π istiflenme içeren DNA ile etkileşerek antikanserojen aktivite gösterdiği ortaya konmuştur [105].

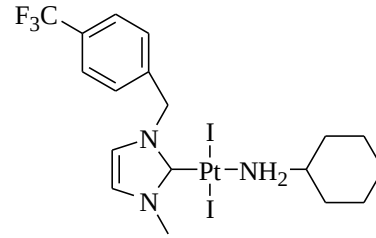


Şekil 1.10. Antikanserojen Pt-NHC Kompleksleri **1,2a-d** ve **3a-d**

Ayrıca, farklı bir çalışmada SK-OV-3 hücrelerine karşı *cis*-platin için 6,1 μ M olan IC₅₀ değeri **4** ve **5** kompleksleri için 2.8 ve 2.6 μ M olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar **4** ve **5** komplekslerinin *cis*-platin'den önemli ölçüde daha etkili olduğunu göstermektedir.



4

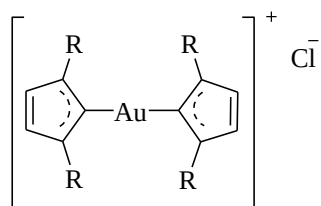


5

Şekil 1.11. Antikanserojen Pt-NHC Kompleksleri **4** ve **5**

1.4.1.2. Au-NHC Kompleksleri

Son yıllarda Au-NHC kompleksleri antikanserojen özellikleri ile ön plana çıkmaktadırlar. 2004 yılında Bernard ve arkadaşları bir çok dinukleer Au(I)NHC komplekslerinin mitokondriyal membranda geçebildiklerini ortaya koyması bu bileşiklerin antikanserojen olarak kullanılmalarındaki temel mihenk taşlarından biridir [106-109]. Özellikle Au(I)NHC komplekslerinin mitokondriye geçiş özelliği, NHC benzimidazol-2-iliden ligantları ile artış göstermektedir (Şekil 1.12 **7**, **9**). Ayrıca yapılan çalışmalarda katyonik türevlerin (Şekil 1.12 **6a**, **8** ve **9**) nötral kloroid türevlerine göre mitokondriye daha fazla geçebildikleri ortaya konmuştur. Yapılan farklı çalışmalardaki ortak sonuç birçok Au-NHC komplekslerinin güçlü antikanser etkisinde mitokondriyal TrxR inhibisyonun temel mekanizma olduğu ortaya konmuştur. TrxR inhibisyonunda altının kükürte karşı affinitesinin yüksek olması önemli role sahiptir. Ayrıca, Au-NHC komplekslerinin rekatif oksijen türevlerinin (ROT) oluşumunu arttırarak ve DNA'ya bağlanarak antikanserojen aktivitede etkili oldukları ortaya konulmuştur (kompleks **7**) [110-113].

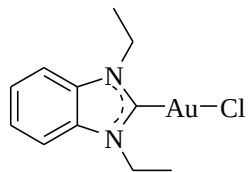


6a R = Prⁱ

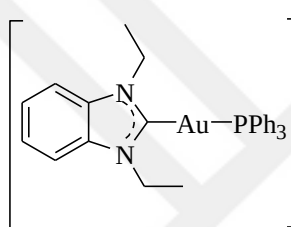
6b R = ^tBu

6c R = nBu

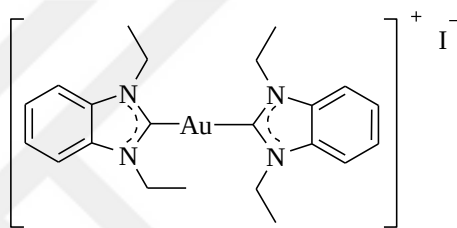
6d R = Cy



7



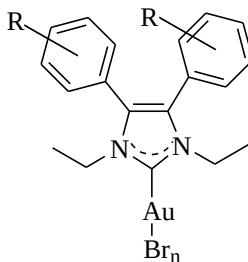
8



9

Şekil 1.12. Antikanserojen Au-NHC Kompleksleri **6a-d**, **7**, **8** ve **9**

Yine diarilimidazol-2-ilden’den türetilen **10a-g** kompleksleri için ana hedef noktaların östrojen reseptörü, siklooksijenaz ve DNA olduğu tespit edilmiştir [114, 115].



10a R= 2-F n=1

10b R= 3-F n=1

10c R= 4-F n=1

10d R= 4-OMe n=1

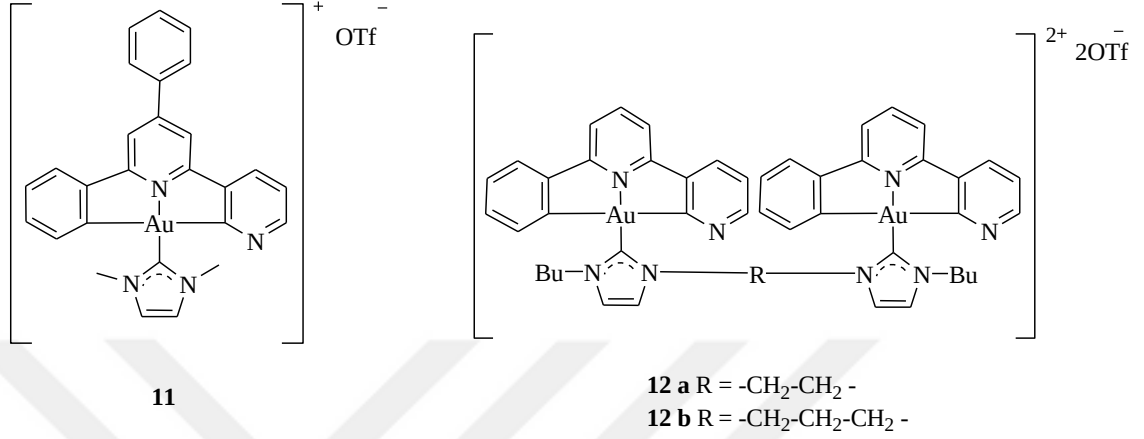
10e R= 4-OH n=1

10f R= 4-OMe n=3

10g R= 4-F n=3

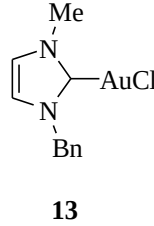
Şekil 1.13. Antikanserojen Au-NHC Kompleksleri **10a-g**

Au(III)-NHC kompleksleri **11-12b**'nin DNA'nın doğal formu olan topoizomerez I ile etkileşime geçerek DNA zincirinde kırılmalar oluşturduğu tespit edilmiştir [116].



Şekil 1.14. Antikanserojen Au-NHC Kompleksleri **11** ve **12a-b**

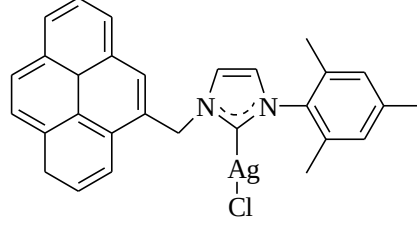
Farklı bir çalışmada ise Barrios ve arkadaşları, kükürt için altının yüksek afinitesinden yararlanarak, aktif bölgesinde sistein bulunan protein tirozin fosfataz (PTP) enziminin Au(I)NHC'nin **13** kompleksi tarafında inhibe edildiği ortaya konmuştur [117].



Şekil 1.15. Antikanserojen Au-NHC Kompleksi **13**

1.4.1.3. Ag-NHC Kompleksleri

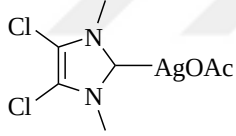
Ag-NHC komplekslerinin antikanser ajanı olarak kullanılabileceği ile ilgili son yıllarda çalışmalar ortaya konmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda Ag-NHC komplekslerinin özellikle mitokondri depolarizasyonuna yol açarak programlı hücre ölümü olan apoptozisi uyardığı ortaya konmuştur. Ayrıca Ag-NHC komplekslerinin DNA fragmentasyonunu teşvik ettiği de rapor edilmiştir [118]. İlk yapılan çalışmalarda Ag-NHC kompleksinin **14** antikanserojen olabileceği ile ilgili deliller ortaya konulmuştur.



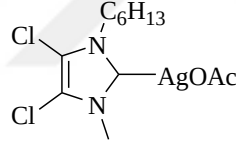
14

Şekil 1.16. Antikanserojen Ag-NHC Kompleksi 14

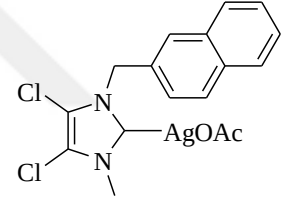
Young ve ark. yaptığı çalışmada 4,5-dikloroimidazolin çekirdeğine sahip bir seri Ag-NHC bileşiğinin antikanserojen özelliklerini değişik dokulara ait kanser hücreleri üzerinde araştırmıştır [119]. Test edilen 15, 16 ve 17 nolu Ag-NHC komplekslerinin OVCAR-3 (yumurtalık) ve MB157 (meme) hücreleri üzerinde etkili olduğu görülmüştür.



15



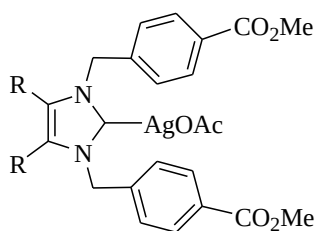
16



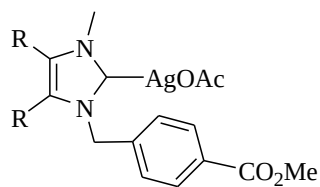
17

Şekil 1.17. Antikanserojen Ag-NHC Kompleksleri 15, 16 ve 17

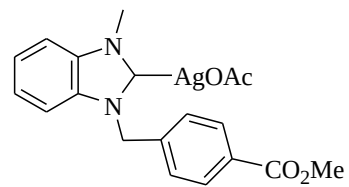
Son zamanlarda Tacke ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise simetrik ve asimetrik Ag-NHC'lerin [120-124] özellikle bir böbrek kanser hücresi olan Caki-1 hücre hattı üzerinde oldukça etkin oldukları ortaya konulmuştur (Şekil 1.18).



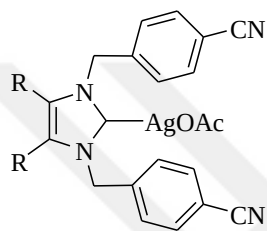
18a R=H
18b R=Cl



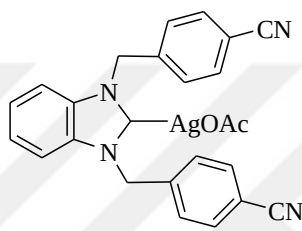
19a R=H
19b R=Cl



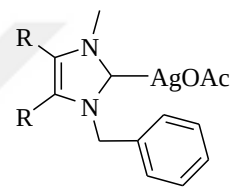
20



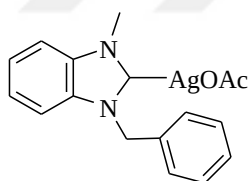
21a R=H
21b R=Cl



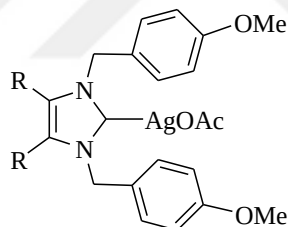
22



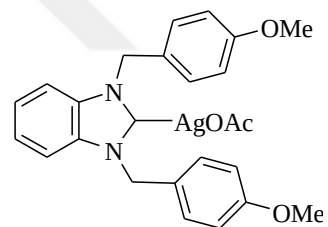
23a R=H
23b R=Cl



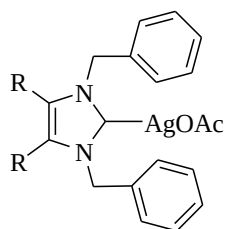
24



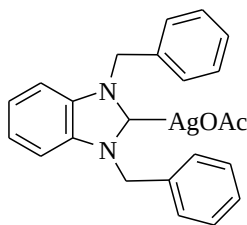
25a R=H
25b R=Cl



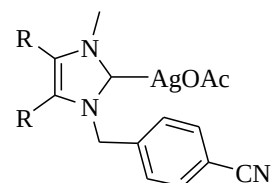
26



27a R=H
27b R=Cl



28

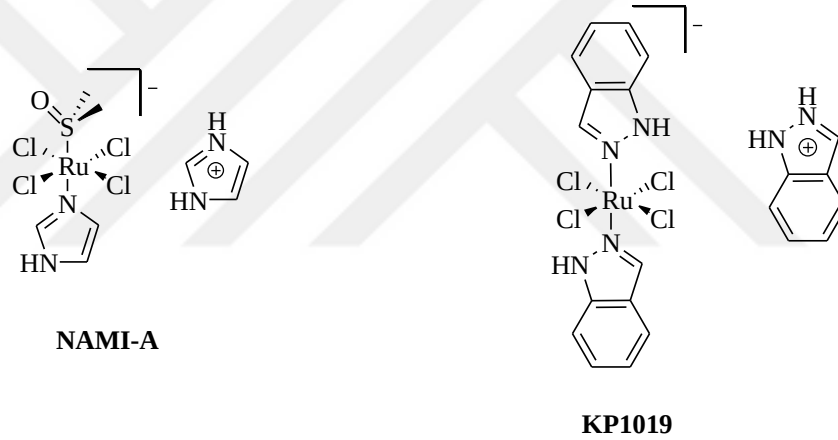


29a R=H
29b R=Cl

Şekil 1.18. Tacle ve arkadaşları tarafından sentezlenen Antikanserojen Ag(I)-NHC kompleksleri **21a-b**, **22**, **23a-b**, **24**, **25a-b**, **26**, **27a-b**, **28**, **29a-b**.

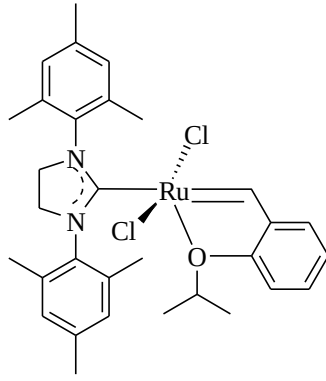
1.4.1.4. Ru-NHC Kompleksleri

Ru-NHC komplekslerinin özellikle katalitik aktiviteleri oldukça yoğun ilgi görmekle beraber son yirmi yılda antikanserojen özellikleri de araştırma konusudur. Ru-NHC kompleksleri, Pt temelli komplekslerin ortaya koyduğu DNA üzerinde etkin olma özelliği açısından benzerdir. Bununla beraber yapılan çalışmalarda Ru-NHC komplekslerinin sağlıklı hücreler üzerinde Pt-NHC komplekslerine göre daha az toksik olduğu rapor edilmiştir [125-134]. Rutenyum kompleksleri ile yapılan ilk çalışmada NAMI-A ve KP1019 (Şekil 1.19) bileşiklerinin tümör hücreleri DNA'sını etkileyerek apoptotik hücre ölümünü situmule edip, kemoterapötik özellik sergilediği ortaya konmuştur [135-139].

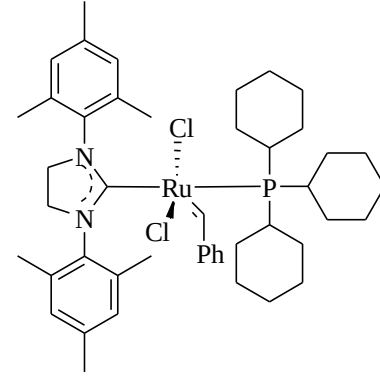


Şekil 1.19. İlaç olarak kullanılan ilk Rutenyum Kompleksleri

Ott ve ark. yaptıkları çalışmada ise **30** ve **31** nolu Ru-NHC komplekslerinin TrxR ve GR enzim aktivitesinin inhibisyonu yoluyla MCF-7 ve HT-29 hücre hatları üzerinde etkin oldukları ortaya konmuştur (Şekil 1.20).



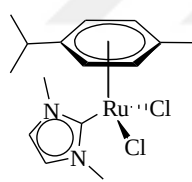
30



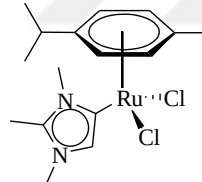
31

Şekil 1.20. Antikanserojen Ru-NHC Kompleksleri 30 ve 31

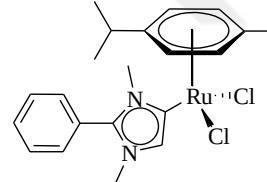
Ru-NHC'lerinin toksisiteleri ile ilgili bir araştırmada **32-35** nolu Ru-NHC komplekslerinin zebra balığı embriyoları üzerinde $LD_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$ olduğu saptanmıştır. Bu değerler normal hücreler üzerinde düşük bir toksisiteye sahip olduklarını göstermektedir (Şekil 1.21).



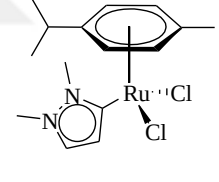
32



33



34



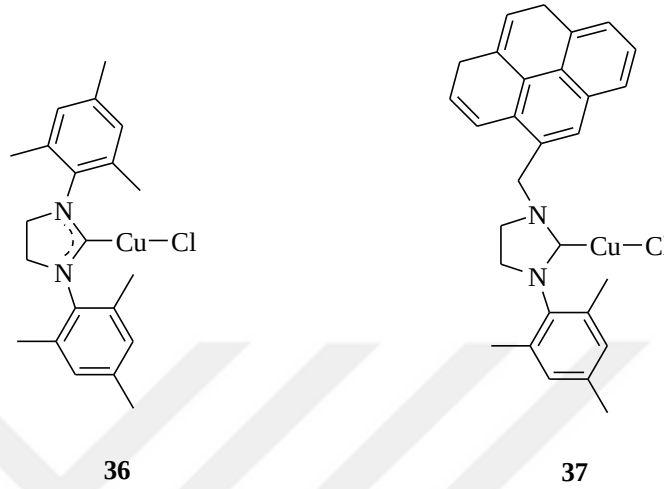
35

Şekil 1.21. Antikanserojen Ru-NHC Kompleksleri 32-35

1.4.1.5. Cu-NHC Kompleksleri

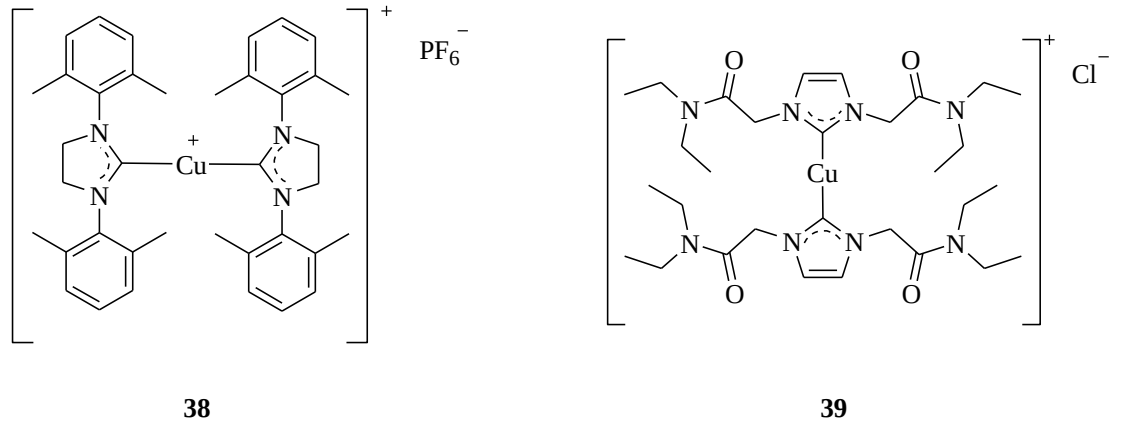
Cu elementi Pt, Ru ve Au ile karşılaştırıldığında hücre metabolizması açısından daha az toksik ve oldukça önemli rollere sahiptir [140-143]. Bu rollerin başında Cu'nun birçok enzimin kofaktörü olması ön plandadır. Bu nedenle Cu biyolojik özellikleri ile medikal alanda yoğun uygulama alanı bulmuştur [144-148]. Cu-NHC komplekslerinin antikanserojen özellikleri Pt, Ru ve Au-NHC komplekslerinden farklıdır. Özellikle Cu-NHC bileşiklerinin redoks döngüsü ve ROT oluşturma mekanizmaları ön plandadır [149, 150]. Gautier ve Morel grupları tarafından geliştirilen Cu(I)NHC

kompleksleri **36** ve **37** (Şekil 1.22) insan kanser hücrelerine karşı yüksek sitotoksosite gösterdiğini rapor etmişlerdir [151].



Şekil 1.22. Antikanserojen Cu-NHC Kompleksleri **36** ve **37**

Bakır ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada Cu(I)NHC kompleksleri **38** ve **39** ROT aracılığı ile kanser hücreleri üzerinde güçlü sitotoksosite gösterdiği saptanmıştır [148-150].



Şekil 1.23. Antikanserojen Cu-NHC Kompleksleri **38** ve **39**

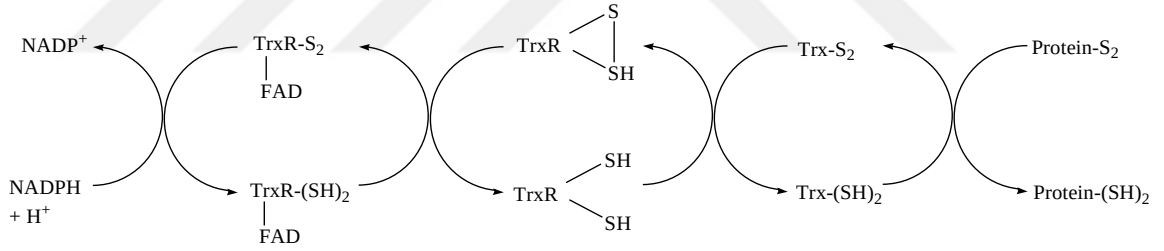
1.4.2. Metal-NHC'lerinin Antikanserojen Etki Mekanizmaları

NHC'lerin antikanser ajanı olarak kullanılmasında farklı etki mekanizmaları ortaya konmuş olup temel etki mekanizmaları aşağıdaki verilmiştir.

- TrxR İnhibisyonu
- DNA Mutasyonları
- ROT Üretimi

1.4.2.1. TrxR İnhibisyonu

NHC'ların etki mekanizmasında önemli bir mekanizma olan TrxR enzimi, tiyoredoksin olarak bilinen bir seri küçük protein yapılarının indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tiyoredoksin proteinleri birçok organizmada redoks sinyal mekanizmalarında önemli bir role sahiptir. Tiyoredoksin proteinleri sistein tiyol-disülfid değişimi yaparak diğer proteinleri indirgeyen bir antioksidan gibi davranırlar [152]. Bu indirgeme olayı sonrası kendisi disülfid bağı oluşumu ile okside forma geçen tiyoredoksin proteinleri, TrxR enzimi ile tekrar indirgenirler. TrxR enzimi indirgeme esnasında elektronları NADPH'dan alır ve tiyoredoksin proteininin aktif bölgesinde disülfid bağlarını redükte forma dönüştürmede kullanılır (Şekil 1.24).



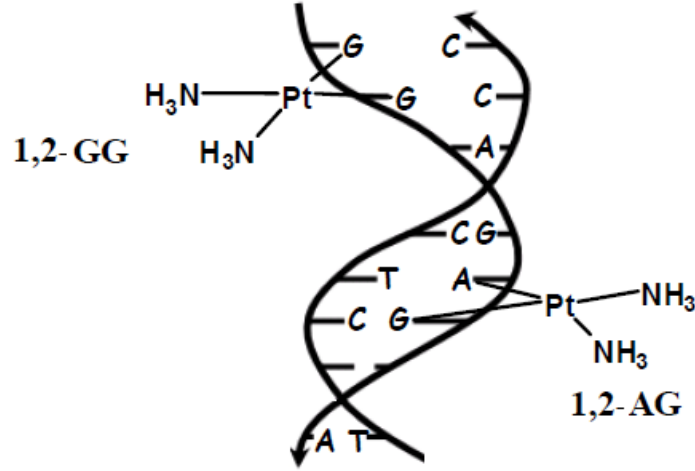
Şekil 1.24. Tiyoredoksin ve TrxR mekanizması.

Bu mekanizma özellikle oksidatif stresin serbest radikaller aracılığı ile hücredeki proteinler üzerindeki hasar etkisini ortadan kaldırma açısından önemli bir role sahiptir. Birçok metal-NHC kompleksleri TrxR enziminin aktivitesini inhibe ederek proteinlerin okside halde kalmaları ve dolayısı ile fonksiyonlarını yitirmelerine yol açar. Bir hücrenin, protein metabolizması ve trafiği çökertilmiş halde yaşaması mümkün değildir. Bu nedenle kanser hücresi kendini programlı ölüm dediğimiz apoptoze sevk ederek kendini yok eder. Bu yol M-NHC'lerin antikanser ajanı olarak kullanılmalarındaki temel mekanizmalardan biridir. Yapılan çalışmalarda özellikle Au(I)NHC komplekslerinin mitokondrial tiyoredoksin reduktaz (TrxR II) enzim

inhibisyonu sonucu mitokondrial fonksiyonların bozulması nedeniyle hücre ölümün gerçekleştiği rapor edilmiştir. Özellikle Au-NHC bağının oldukça kararlı olması diğer ligant tiplerine göre farmakolojik açıdan önemli bir avantajdır. $[\text{Au}(\text{NHC})_2]^+$ kompleksleri mitokondride birikerek TrxR inhibisyonuna neden olduğu ve p53 yolağı ile apoptosizi aktive ettiği kanıtlanmıştır [153, 154].

1.4.2.2. DNA Mutasyonları

DNA molekülü metal temelli ilaçların ilk hedef noktası olarak düşünülmektedir. Bunun en önemli örneğini platin temelli ilaçlar oluşturmaktadır [155]. Bu nedenle metal temelli yeni ilaçlar dizayn ederken en önemli parametrelerden bir de DNA ile etkileşim oluşturarak mutasyonlar meydana getirmesidir. Bu ilaçların yapısının çeşitlendirilmesi ve etkinliğinin artırılmasında, DNA ile etkileşimin yanında H-bağı yapabilmeleri ve aren halkasının açılmasını başlatacak hidrofobik etkileşimler yapabilmeleri önemlidir. DNA'ya bağlanma türüne göre ilaçlar iki tip olarak sınıflandırılırlar. Bunlardan birincisi koordinasyon bağlanması olup genellikle DNA'nın oyuklarına bağlanan, DNA zincirleri arasında şelat oluşturan ve DNA sarmalında yer alan fosfodiester köprüsüne bağlanan ajanlardır. İkinci sınıf ise koordinasyon bağlanması içermeyip elektrostatik etkileşimleri kapsamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Pt ve Ru komplekslerinin etki mekanizmasının DNA'nın çift sarmal heliks yapısı ile etkileşime girmeleri olduğu rapor edilmiştir. (Şekil 1.25) Pt komplekslerinin en sık şekilde DNA üzerinde bağlandığı 1-2, Guanin-Guanin (1,2-GG) ve 1-2, Adenin-Guanin(1,2-AG) bölgelerini göstermektedir [156]. Bu aynı zamanda birçok metal temelli antikanser ilaçları içinde muhtemel bağlanma noktasını temsil etmektedir.



Şekil 1.25. DNA çift sarmal helik yapısına Pt-komplekslerinin muhtemel bağlanma noktaları.

Özellikle guanin bazının 7. pozisyonundaki N atomu en muhtemel hedeftir. Metal merkezli antikanser ajanların DNA'ya bu şekilde bağlanarak oluşturdukları hasarlı DNA hücre bölünmesini inhibe ederek kanser hücrelerin çoğalmasını engellemektedir.

1.4.2.3. ROT Üretimi

Reaktif oksijen türleri (ROT), biyolojik sistemlerde, oksijenden oluşan en önemli serbest radikallerdir. Bilinen en önemli ROT'ler, hidroksil radikali, lipid peroksit, süperoksit anyonu, nitrik oksit, hidrojen peroksittir. ROT hücredeki hayati role sahip DNA, protein, lipidler gibi moleküllere saldırarak hücrede hasar oluştururlar. Özellikle DNA molekül oksidasyonu ile oluşan hasar sonucu hücre bölünmesi durdurularak apoptozis mekanizmaları etkin hale getirilir ve hücre ölüme gönderilir. Bu konuda yapılan çalışmalar ile metal-NHC bileşiklerinin hücrelerde ROT'ların üretimini artırarak kanser hücreleri üzerinde etkili olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmalarda özellikle Ru ve Cu-NHC bileşiklerinin redoks döngüsü ve ROT oluşturma mekanizmalarını oldukça aktif olarak kullandıkları rapor edilmiştir. Ayrıca oluşan serbest radikallerinin hücrede önemli görevlere sahip protein tiroksin fosfataz enzimlerin aktivitesini inhibe ederek hücrenin redoks döngüsü ve metabolik regülasyonunu bozduğu rapor edilmiş olup bu özelliklerin antikanserojen aktivitede etkili olduğu düşünülmektedir [148-150].

1.5. Çalışmanın Amacı

Günümüzde kullandığımız materyal ve malzemelerin tamamının kimyanın alt disiplinleri ile ilişkisi vardır. Organik ve organometalik kimya da bu alt disiplinler arasındadır. Kimya endüstrisinde özellikle organik maddeler büyük öneme sahiptir ve çok büyük ölçeklerde kullanılmaktadırlar. Örneğin; ilaç üretimi, tekstil, boya sanayisi, temizlik ürünleri, asfalt yapımı, kauçuk, lastik ve elektronik yapılar gibi birçok alanda organik bileşikler kullanılır.

Teknolojinin hayatımıza kazandırdığı bu konforun elbette bir olumsuz etkisi de vardır. Çevre kirliliği ve insan sağlığının olumsuz etkilenmesi bu etkilerden önemli iki tanesidir. Kimyasalların çevreye verdikleri zararı en aza indirmek günümüzdeki kimyacıların üzerinde durdukları en önemli meselelerden biridir. Bu çalışmalar paralelinde “Yeşil Kimya” kavramı gelişmiş ve günümüzde popüleritesi artarak devam etmektedir. Yeşil Kimya kavramı, üretim sürecinde kimyasalların meydana getirdikleri zararlı maddelerin oluşumunu azaltıcı yöntemlerin keşfedilmesi, planlanması ve geliştirilmesini hedefleyen bir slogan olarak algılanmaktadır. Kimyacılar, kimyasal ürün ve süreçlerin ekosisteme verdikleri zararı en aza indirmeyi amaçlanmaktadır. Bunun için daha güvenli tepkimeler ve kimyasallar, yenilenebilir kaynakların kullanımı, atıkların azaltılması, enerji verimliliği, çözücü değişimi ve katalizörler önemli çalışma alanlarını oluşturmaktadırlar. Katalizörlerin kullanımı, az enerji ile daha kısa sürede istenen ürün miktarındaki artışı sağlar. Diğer taraftan istenmeyen ürünleri minimize ettiği gibi, daha verimli bir hammadde kullanımı sağlar ve kirliliği azaltır. Bu nedenle katalizörler çevreyi koruma ve sınırlı kaynakların etkin kullanımı için çok önemlidir.

İnsan sağlığı ile ilgili de ilaç sanayisinde çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Son yıllarda bileşiklerin biyolojik özelliklerini ön plana çıkaran çalışmalar yoğun ilgi görmektedir. Özellikle kanser hastalıkları üzerinde çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Günümüzde de farmasötik kimya alanında bu çalışmalar artarak devam etmektedir. Kanser çağımızın önemli bir hastalığı olup tedavisinde kullanılacak ilaçların keşfi oldukça önemlidir. Bu nedenle metal-NHC komplekslerinin antikanser özellikleri ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır. Metal-NHC komplekslerinde en yaygın kullanılan metaller Pt, Ru, Au, Ag ve Cu'dir. Ayrıca NHC'ye bağlı bulunan süstituentlerin

farklılaşması ile metal-NHC komplekslerinin antikanserojen aktiviteleri değiştirilebilmektedir. Bu durum kanserli hücrenin yapısına uygun ilaç sentezini kolaylaştırmaktadır.

Son yıllarda katalizör olarak *N*-heterosiklik karben ligantlarının geçiş metalleri ile oluşturdukları M-NHC kompleksleri geniş bir kullanım alanına sahiptirler. *N*-heterosiklik karben kompleksleri; kuvvetli σ -verici ve zayıf π -alıcı özellikleri, yüksek sıcaklık ve hidrolize karşı metal-karbon kimyasal bağının kararlılığı, oksidasyona dayanıklılığı, neme ve hava bileşenlerine karşı kararlılığı ve yapısal olarak ayarlanabilirliği (kelat etki, kirallik, fonksiyonelleşme, immobilizasyon) gibi mükemmel özelliklerinden dolayı endüstride yaygın olarak kullanılan fosfin ligandlı katalizörlere alternatif gösterilmektedir.

Günümüzde özellikle su ve etil alkol gibi çevre dostu ve ekonomik özellikteki çözücülerde çözünebilen yeni bileşikler sentezlemek, kimyagerler tarafından büyük ilgi çekmektedir. Sentezlenen bileşiklerin sadece bir değil iki farklı ligant içermesi, bileşiklerin elektronik ve sterik özelliklerini daha esnek hale getirir. Dolayısıyla hem çevre dostu prosesler gerektiren hem de iki farklı ligant içeren komplekslerin önemi artmıştır.

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı bu çalışmada; 2-morfolinoetil sübstitüentli **1a-d** ve 2-hidroksietil sübstitüentli **2a-1** *N*-heterosiklik karben öncülleri ve bunlardan Ag(I)NHC komplekslerinin **3a-d** ve **4a-1** sentezlenmesi, 2-hidroksietil sübstitüentli *N*-heterosiklik karben öncüllerinden bis-(NHC)Pd(II) kompleksleri **5a-1** ve (NHC)Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin **6a-1** sentezlenmesi, (NHC)Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinden (NHC)Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin **7a-1** sentezlenmesi, 2-morfolinoetil sübstitüentli *N*-heterosiklik karben öncülleri **3a-d** ve bunlardan sentezlenen Ag(I)NHC **4a-1** bileşiklerinin MCF-7 kanser hücrelerine karşı antikanser aktivitelerinin incelenmesi ve bis-(NHC)Pd(II) kompleksleri **5a-1**, (NHC)Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri **6a-1** ile (NHC)Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin **7a-1** C-C eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmalarımızın büyük bir kısmı, sentezlenen maddelerin nemi ve havanın oksijene karşı hassas olmaları nedeniyle inert atmosferde gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla tepkimede kullanılan cam malzemeler tepkimeden önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırılıp kuru argon gazı ile doldurulmuştur. Çözücülerin çoğu ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemlere göre inert ortamda kurutuldu ve saflaştırıldı [157].

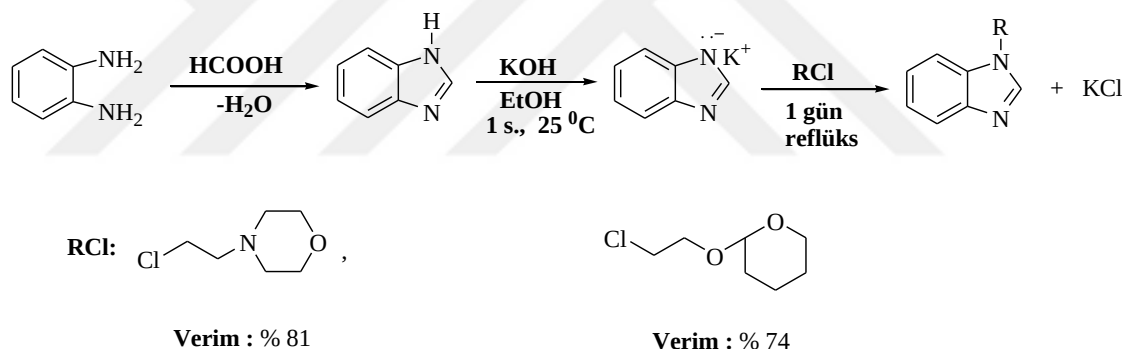
Tepkimelerde kullandığımız reaktiflerin bazıları laboratuarda sentezlendi. Bazıları ticari olarak Aldrich, Merk ve Fluka firmalarından satın alındı. Ticari olarak satın alınan kimyasallar; o-fenilendiamin, potasyum hidroksit, 2-morfolinoetil klorür, 2-(2-kloroetoksi)tetrahidro-2H-piran, trifenilfosfin, metil iyodür, etil bromür, izopropil bromür, benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2,4,6-trimetilbenzil klorür, 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorür, 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür, etil alkol, pentan, hekzan, dietileter, diklorometan, kloroform, dimetilsülfoksit ve dimetilformamit.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik cihazlar kullanılarak aydınlatıldı. NMR spektrumlarının bir kısmı İnönü Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda CDCl_3 ve DMSO-d_6 çözücülerini kullanarak Bruker Ultra Shield 300 MHz spektroskopisinde, bir kısmı ise İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde CDCl_3 ve DMSO-d_6 çözücülerini kullanarak Bruker Ultra Shield 400 MHz spektroskopisinde alındı. FT-IR spektrumları $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında Perkin Elmer Spectrum 100 spektrometresi kullanılarak alındı. Gaz kromatografisi analizleri Agilent 6890N Network GC Systemde kolon uzunluğu 30 m, kolon çapı 0,32 mm, kolon dolgu büyüklüğü $0,25\text{ }\mu\text{m}$ ve sıcaklık aralığı $-60\text{ }^\circ\text{C}$ 'den $325\text{ }^\circ\text{C}$ olan HP-5 kolonu ile GC-MS analizleri Shimadzu GCMS-QP2010 Plusda HP-5 kolonu kullanılarak yapıldı. Element analizleri CHNS-932 LECO cihazında İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde (İBTAM) yapıldı. Erime noktaları, elektrotermal erime noktası tayin cihazı Electrothermal-9200 ile belirlendi.

Bu çalışmada **1a-d** ve **3a-d** örneklerin anti kanser özellikleri MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı değerlendirildi. MCF-7 hücreleri, İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü anti kanser uygulama laboratuvarında %5 CO₂ atmosferinde 37 °C'de %10 sıgır fetüsü serumu ile takviye edilmiş RPMI ortamında büyütülmüştür. Antitanser aktivite ölçümleri MTT analizine göre gerçekleştirildi.

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

2.1. N-süstitüye Benzimidazollerin Sentezi



Şema 2.1. N-süstitüye Benzimidazollerin Sentezi.

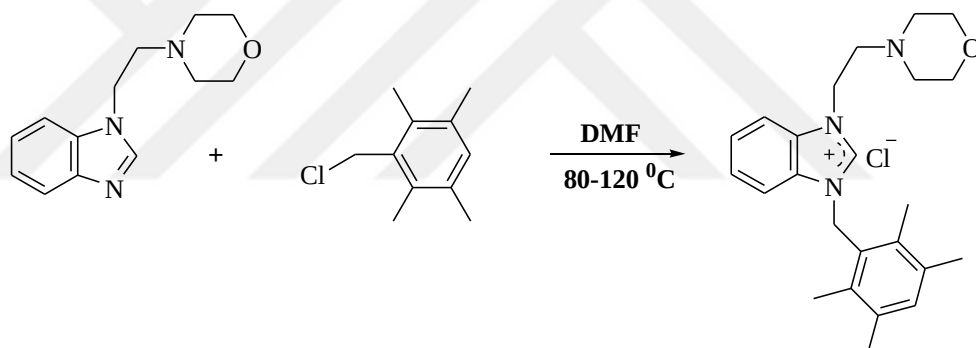
o-fenilendiamin (25 g. 231 mmol) içerisine 20 mL formik asit ve 2 mL su bir balona konularak 2 saat su banyosunda reflüks edildi. Reflüks işlemi bittikten sonra karışım bir behere alındı. 200 mL NaOH (14 g. 350 mmol) çözeltisi hazırlandı. Beherdeki karışım, NaOH çözeltisi ile nötralleştirildi. İşlem pH kâğıdı ile kontrol edilerek yapıldı. Açık krem renkli bir çökelek oluştu. Oluşan çökelti buzlu su ile birkaç defa yıkandı. Temizlenen çökelek 600 mL su içerisinde çözündü. Çözeltiye aktif kömür eklenerek yarım saat kaynatıldı. Karışım sıcakken süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntü kristallenmeye bırakıldı. Beyaz renkli benzimidazol kristalleri (e.n.: 174-176 °C) elde edildi.

25 mL etil alkol içerisinde benzimidazol (10 g. 85 mmol) çözüldü. Stokiyometrik hesaplara KOH (4.76 g. 85 mmol) ilave edilerek oda koşullarında 1 saat karıştırıldı. Alkil halojenür (85 mmol) ilave edilerek yağ banyosunda 1 gün reflüks edildi. Karışım soğutulup süzgeç kâğıdından süzüldü. Süzgeç kâğıdındaki katı (KCl tuzu) soğuk etil alkol ile yıkandı. Süzüntüdeki etil alkolün fazlası vakumda uçuruldu. Kalan kısım damıtılarak *N*-süstitüye benzimidazoller elde edildi.

2.2. 1,3-Disüstitüye Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi, 1-2

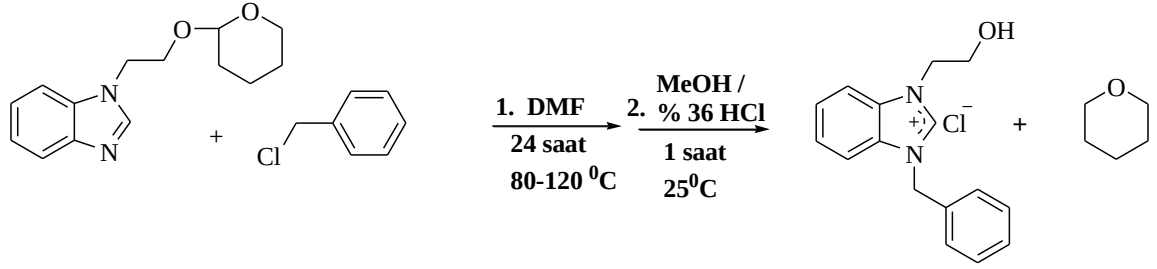
2-morfolinoetil ve 2-hidroksietil süstitüyentli benzimidazolyum tuzları **1c** ve **2a**-ı kuarternizasyon yöntemi ile sentezlendi.

2.2.1. 1-(2,3,5,6-tetrametil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazolyum klorür, **1c**



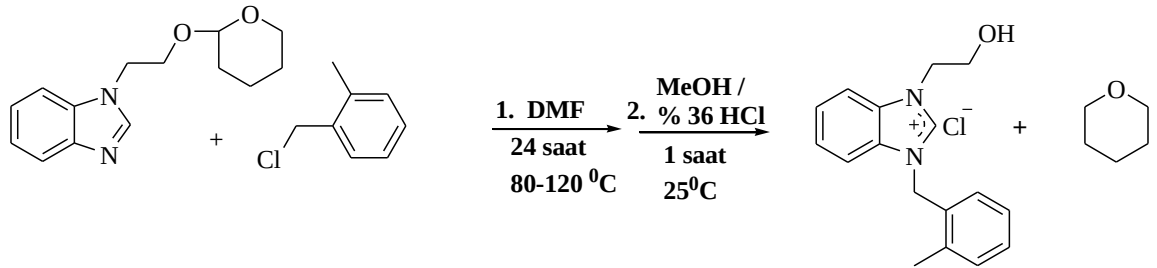
N-(2-morfolinoetil)benzimidazol (2.31 g, 10 mmol) ile 2,3,5,6-tetrametil klorür (1.87 g, 10 mmol) kuru DMF (4 mL) içerisinde 1 gün 70-80 °C 'de ve 3 saat 120 °C 'de yağ banyosunda ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan tepkime karışımı üzerine kuru eter ilave edilip çöken beyaz katı filtre edildi. Ham ürün etil alkol:dietil eter karışımında kristallendirildi. Verim: % 85 (3.5 g). e.n.: 105-107 °C; ν_{CN} : 1557 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{OCl}$: C: 69.65; H: 7.74; N: 10.16. Bulunan: C: 69.83; H: 7.80; N: 10.09.

2.2.2. 1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum klorür, 2a



1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol (2.46 g, 10 mmol) ile benzil klorürün (1.27 g, 10 mmol) kuru DMF içerisinde 1 gün 80 °C 'de ve son 2 saat 120 °C 'de yağ banyosunda karıştırıldı. DMF in fazlası vakumda uçuruldu. Kalan tepkime karışımı üzerine kuru eter ilave edilip çöken beyaz katı filtre edildi. Ürün piran halkasının ayrıldığı ve ayrılmadığı iki tuz karışımı halinde elde edildi ve bu halde saflaştırılamadı. Ürün karışımı 2 damla %36 luk HCl çözeltisi ile 25 mL metanol içerisinde 1 saat oda koşullarında karıştırıldı. Metanol tamamen uzaklaştırıldı. Ham ürün etilalkol-eter karışımında kristallendirildi. Sentezlenen bileşik 2-hidroksietil sübstitüentli tuz yapısına dönüştü [158]. Yapının bu şekilde olduğu spektroskopik yöntemlerle kanıtlanmıştır. Verim: % 87 (2.51 g); e.n: 105-107 °C; ν_{CN} : 1557 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3150-3628 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$: C: 66.55; H: 5.93; N: 9.70. Bulunan: C: 66.79; H: 6.11; N: 9.58.

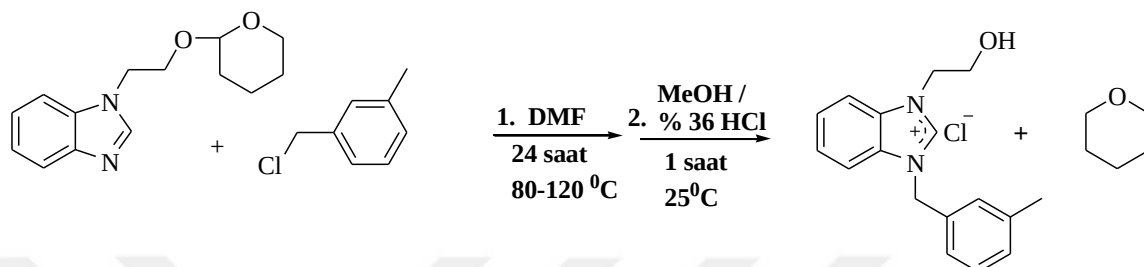
2.2.3. 1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2b



2b bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol (2.46 g, 10 mmol) ile 2-metilbenzil klorürden (1.41 g, 10 mmol) sentezlendi. Verim: % 85; (2.57 g); e.n: 147-149 °C; ν_{CN} : 1557 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3085-3556

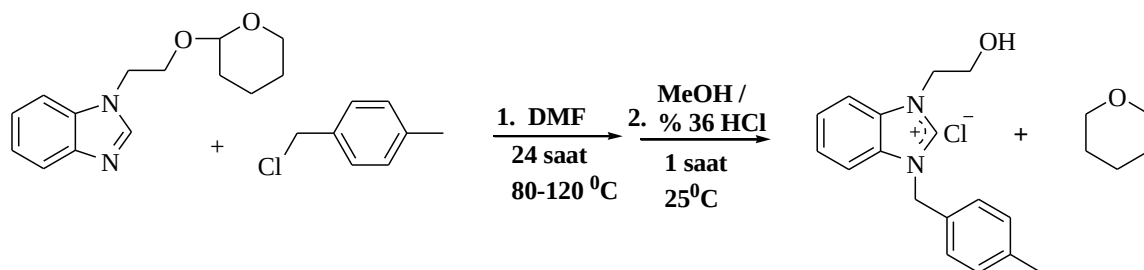
cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₁₇H₁₉ClN₂O: C: 67.43; H: 6.32; N: 9.25.
Bulunan: C: 67.65; H: 6.40; N: 9.18.

2.2.4. 1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2c



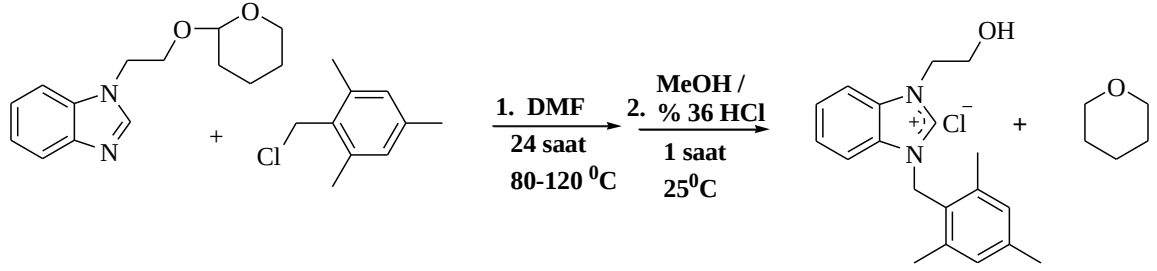
2c bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol (2.46 g, 10 mmol) ile 3-metilbenzil klorürden (1.41 g, 10mmol) sentezlendi. Verim: % 91 (2.75 g); e.n: 110-112 °C; ν_{CN} : 1559 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3082-3598 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₁₇H₁₉ClN₂O: C: 67.43; H: 6.32; N: 9.25.
Bulunan: C: 67.58; H: 6.41; N: 9.21.

2.2.5. 1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2d



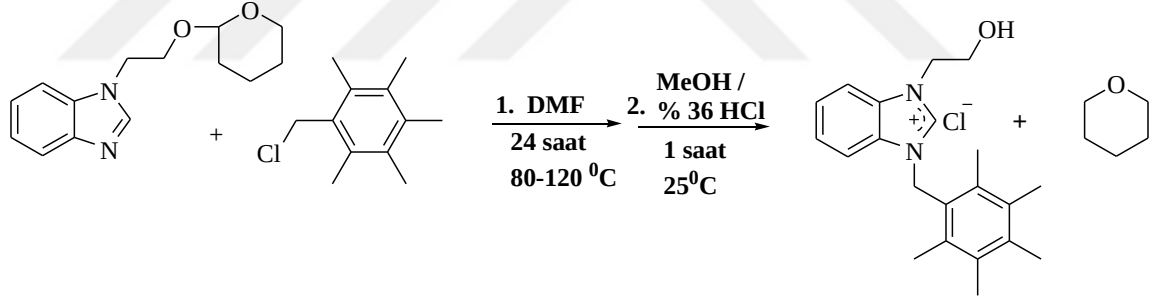
2d bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol (2.46 g, 10 mmol) ile 4-metilbenzil klorürden (1.41 g, 10mmol) sentezlendi. Verim: % 88 (2.66 g); e.n: 135-137 °C; ν_{CN} : 1562 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3076-3586 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₁₇H₁₉ClN₂O: C: 67.43; H: 6.32; N: 9.25.
Bulunan: C: 67.59; H: 6.42; N: 9.19.

2.2.6. 1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2e



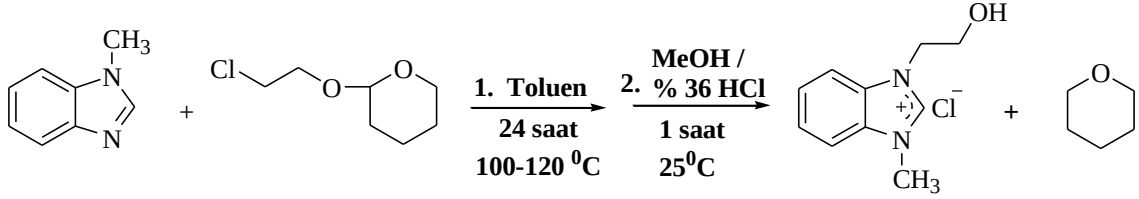
2e bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol (2.46 g, 10 mmol) ile 2,4,6-trimetilbenzil klorürden (1.69 g, 10 mmol) sentezlendi. Verim: % 83 (2.74 g); e.n: 181-183 °C; $\nu_{\text{(CN)}}$: 1557 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3077-3605 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$: C: 68.97; H: 7.01; N: 8.47. Bulunan: C: 69.09; H: 7.11; N: 8.51.

2.2.7. 1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür, 2f



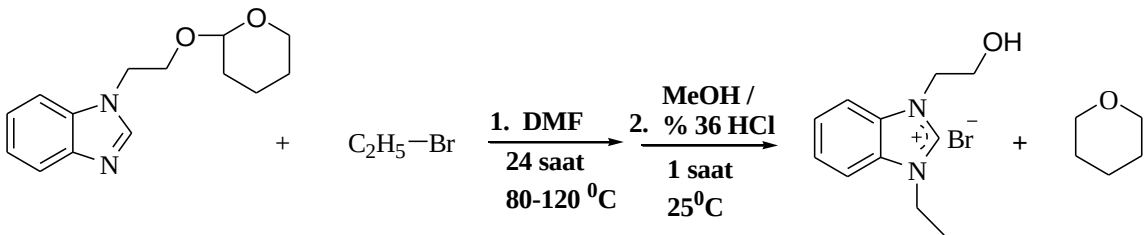
2f bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol (1.48 g, 8 mmol) ile 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorürden (1.58 g, 8 mmol) sentezlendi. Verim: % 85 (2.44 g); e.n: 224-226 °C; $\nu_{\text{(CN)}}$: 1554 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3074-3280 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$: C: 70.28; H: 7.78; N: 7.81. Bulunan: C: 70.38; H: 7.85; N: 7.78.

2.2.8. 1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazolyum klorür, 2g



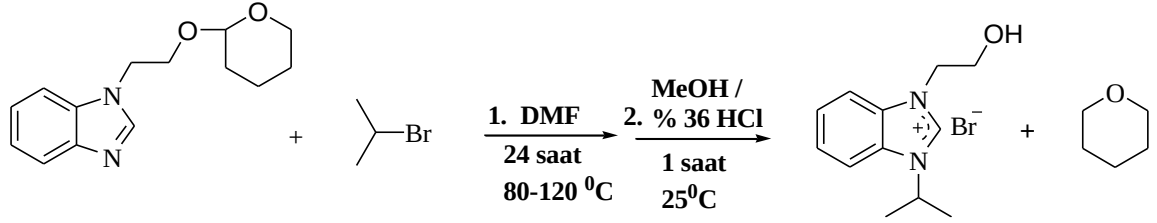
2g bileşiği 1-metilbenzimidazol (1.32 g, 10 mmol) ile 2-(2-kloroetoksi)tetrahidro-2H-piran (1.65 g, 10 mmol) tolüen (25 mL) içerisinde 1 gün 100 °C 'de ve 2 saat 120 °C 'de yağ banyosunda karıştırıldı. Tolüenin fazlası vakum altında uçuruldu. Kalan tepkime karışımı üzerine kuru eter ilave edilip çöken beyaz katı filtre edildi. Ürün piran halkasının ayrıldığı ve ayrılmadığı iki tuz karışımı halinde elde edildi ve bu halde saflaştırılamadı. Ürün karışımı 3 damla %36 luk HCl çözeltisi ile 25 mL metanol içerisinde 1 saat oda koşullarında karıştırıldı. Metanol tamamen uzaklaştırıldı. Ham ürün etil alkol/eter karışımında kristallendirildi. Sentezlenen bileşik 2-hidroksietil süstitüentli tuz yapısına dönüştü [158]. Yapının bu şekilde olduğu spektroskopik yöntemlerle ve tek X-kristal yapısı ile kanıtlanmıştır. Verim: % 90 (2.73 g); e.n: 159-161 °C; ν_{CN} : 1568 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3160-3641 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$: C: 39.49; H: 4.31; N: 9.21. Bulunan: C: 39.56; H: 4.28; N: 9.16.

2.2.9. 1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum bromür, 2h



2h bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol (2.46 g, 10 mmol) ile etil bromürden (1.1 g, 10 mmol) sentezlendi. Verim: % 88 (2.38 g); e.n: 96-98 °C ν_{CN} : 1560 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3160-3617 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$: C: 48.72; H: 5.58; N: 10.33. Bulunan: C: 48.79; H: 5.62; N: 10.31.

2.2.10. 1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazolyum bromür, 2i

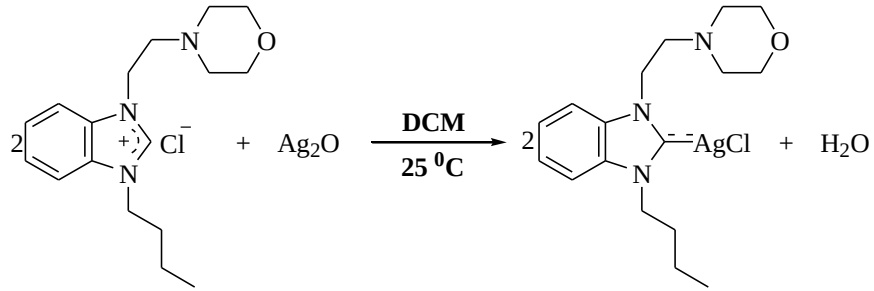


2i bileşiği, 2a bileşiğine benzer yöntemle, 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol (2.46 g, 10 mmol) ile izopropil bromürden (1.23 g, 10mmol) sentezlendi. Verim: % 79 (2.25 g); e.n: 146-147 °C; ν_{CN} : 1547 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3167-3670 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$: C: 50.54; H: 6.01; N: 9.82. Bulunan: C: 50.61; H: 6.06; N: 9.79.

2.3. Fonksiyonel Grup İçeren Gümüş Komplekslerinin Sentezi, 3-4

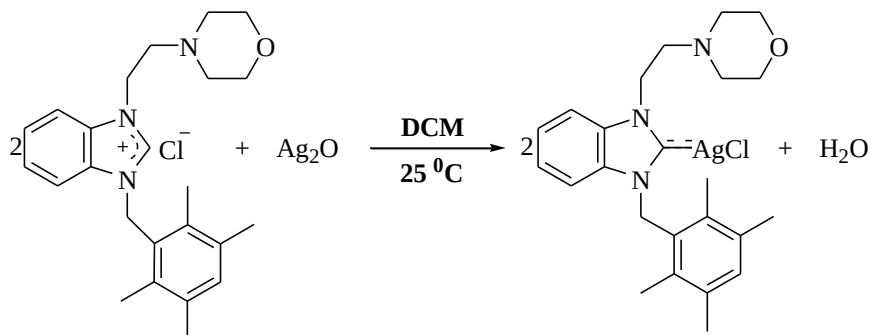
2-morfolinoetil ve 2-hidroksietil fonksiyonel gruplarını içeren Ag(I)NHC kompleksleri, karben öncülleri (1b-d, 2a-i) ve Ag_2O 'nun tepkimesinden sentezlendi.

2.3.1. Kloro[1-bütül-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3b



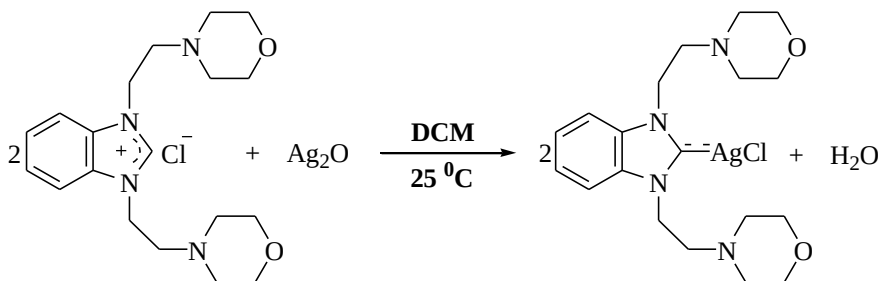
1-bütül-3-(2-morfolinoetil) benzimidazolyum klorür (0.5 g, 1.6 mmol), Ag_2O (0.185g, 0.8 mmol) ve moleküler elek (2-4 tane) DCM (30 mL) içerisinde 2 gün oda sıcaklığında alüminyum folyoya sarılı halde karıştırıldı. Bu süre sonunda, reaksiyon karışımı selit üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM / dietil eter karışımında kristallendirildi. Verim: % 88 (0.48 g). e.n.: 195-197 °C; ν_{CN} : 1605.3 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OAgCl}$: C: 47.39; H: 5.81; N: 9.76. Bulunan: C: 47.45; H: 5.65; N: 9.57.

2.3.2. Kloro[1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3c



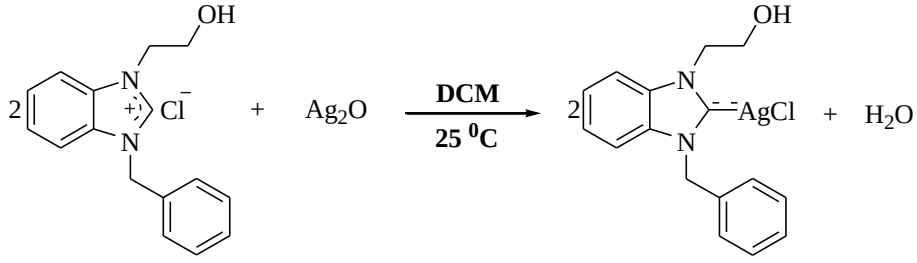
3c bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazolyum klorür (0.5 g, 1.2 mmol) ve Ag_2O 'den (0.139 g, 0.6 mmol) sentezlendi. Verim: % 87 (0.46 g). e.n.: 203-205 °C; ν_{CN} : 1603.9 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OAgCl}$: C: 55.33; H: 5.96; N: 8.07. Bulunan: C: 55.62; H: 5.31; N: 8.60.

2.3.3. Kloro[1,3-bis(2-morfolinoetil)benzimidazolyum-2-iliden]gümüş(I), 3d



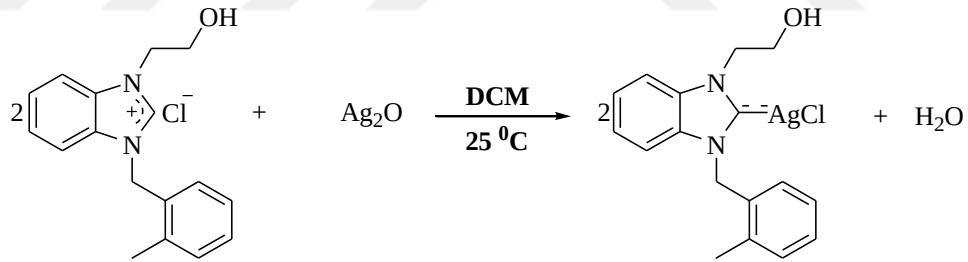
3d bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1,3-bis(2-morfolinoetil)benzimidazolyum klorür (0.5 g, 1.2 mmol) ve Ag_2O 'den (0.139 g, 0.6 mmol) sentezlendi. Verim: % 83 (0.44 g). e.n.: 211-213 °C; ν_{CN} : 1604.9 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{AgCl}$: C: 46.77; H: 5.74; N: 11.49. Bulunan: C: 46.59; H: 7.46; N: 11.65.

2.3.4. Kloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4a



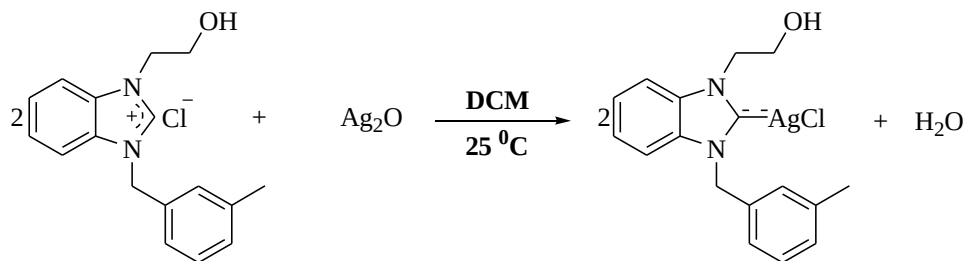
4a bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum klorür (0.4 g, 1.4 mmol) ve Ag_2O 'den (0.162 g, 0.7 mmol) sentezlendi. Verim: % 78 (0.43 g); e.n: $114\text{--}116^\circ\text{C}$; ν_{CN} : 1441 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: $3142\text{--}3568\text{ cm}^{-1}$. % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{AgClN}_2\text{O}$: C: 48.57; H: 4.08; N: 7.08. Bulunan: C: 49.03; H: 4.12; N: 7.10.

2.3.5. Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4b



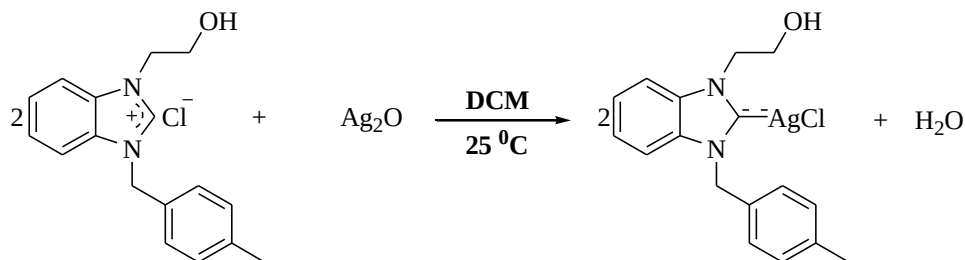
4b bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.42, 1.4 mmol) ve Ag_2O 'den (0.162 g, 0.7 mmol) sentezlendi. Verim: % 72 (0.41 g); e.n: $108\text{--}110^\circ\text{C}$; ν_{CN} : 1447 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: $3085\text{--}3677\text{ cm}^{-1}$. % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{AgClN}_2\text{O}$: C: 49.84; H: 4.43; N: 6.84. Bulunan: C: 49.92; H: 4.47; N: 6.88.

**2.3.6. Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I),
4c**



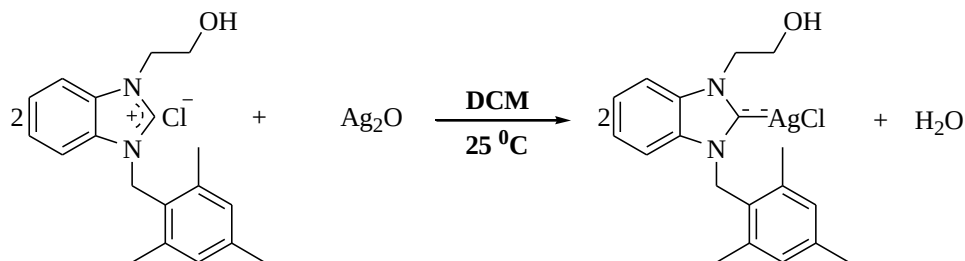
4c bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazolyum klorür (0.42 g, 1.4 mmol) ve Ag₂O'den (0.162 g, 0.7 mmol) sentezlendi. Verim: % 78 (0.45 g); e.n: 112-114 °C; ν_{CN} : 1447 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3108-3643 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₁₇H₁₈AgClN₂O: C: 49.84; H: 4.43; N: 6.84. Bulunan: C: 49.91; H: 4.47; N: 6.81.

**2.3.7. Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I),
4d**



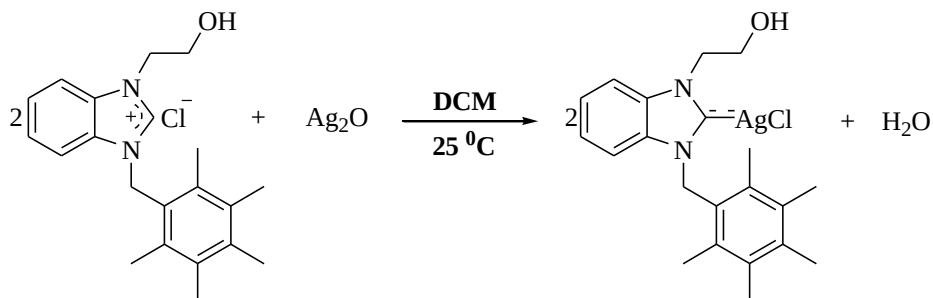
4d bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazolyum klorür (0.42 g, 1.4 mmol) ve Ag₂O'den (0.162 g, 0.7 mmol) sentezlendi. Verim: % 83 (0.408 g); e.n: 135-137 °C; ν_{CN} : 1440 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3131-3545 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₁₇H₁₈AgClN₂O: C: 49.84; H: 4.43; N: 6.84. Bulunan: C: 49.87; H: 4.46; N: 6.88.

2.3.8. Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4e



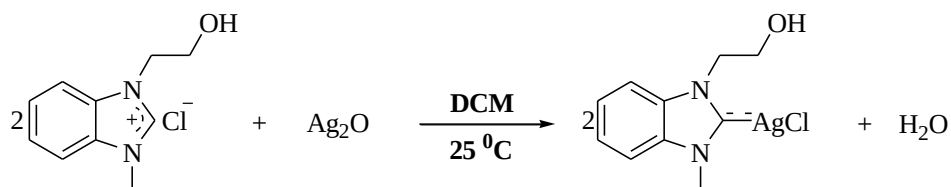
4e bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.396 g, 1.2 mmol) ve Ag₂O'den (0.139 g, 0.6 mmol) sentezlendi. Verim: % 79 (0.413 g); e.n: 195-196 °C; ν_{CN} : 1443 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3085-3563 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₁₉H₂₂AgClN₂O: C: 52.14; H: 5.07; N: 6.40. Bulunan: C: 52.19; H: 5.12; N: 6.45.

2.3.9. Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4f



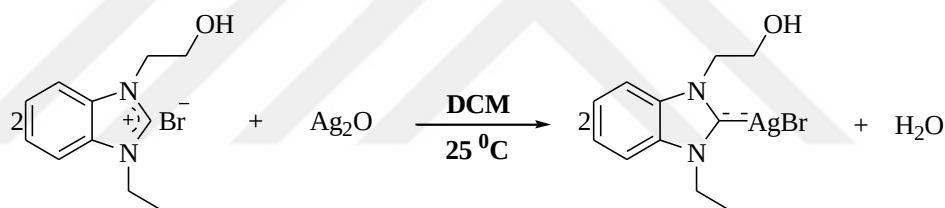
4f bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.413 g, 1.2 mmol) ve Ag₂O'den (0.139 g, 0.6 mmol) sentezlendi. Verim: % 81 (0.438 g); e.n: 236-238 °C; ν_{CN} : 1442 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3249-3564 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₁H₂₆AgClN₂O: C: 54.15; H: 5.63; N: 6.01. Bulunan: C: 54.21; H: 5.68; N: 6.04.

2.3.10. Kloro[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4g



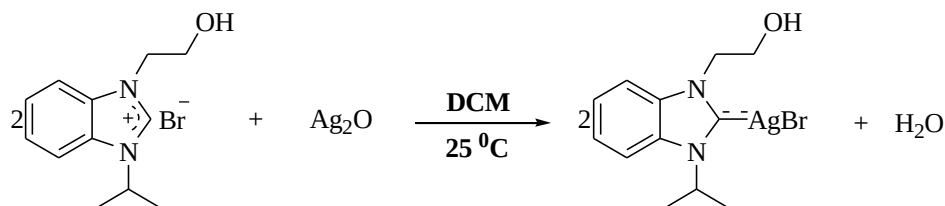
4g bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-morfolinoetil)-3-metil benzimidazolyum klorür (0.383 g, 1.8 mmol) ve Ag₂O'den (0.209 g, 0.9 mmol) sentezlendi. Verim: % 79 (0.454 g); e.n: 215-217 °C; ν_{CN} : 1442 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3165-3560 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₁₀H₁₂AgIN₂O: C: 29.22; H: 2.94; N: 6.82. Bulunan: C: 29.31; H: 3.01; N: 6.77.

2.3.11. Bromo [1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4h



4h bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-etil-3-(2-hidroksietil) benzimidazolyum bromür (0.379 g, 1.4 mmol) ve Ag₂O'den (0.162 g, 0.7 mmol) sentezlendi. Verim: % 80 (0.423 g); e.n: 158-159 °C; ν_{CN} : 1447 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3150-3541 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₁₁H₁₄AgBrN₂O: C: 34.95; H: 3.73; N: 7.41. Bulunan: C: 34.98; H: 3.75; N: 7.43.

2.3.12. Bromo[1-(2-hidroksietil)-3-(izopropilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 4i

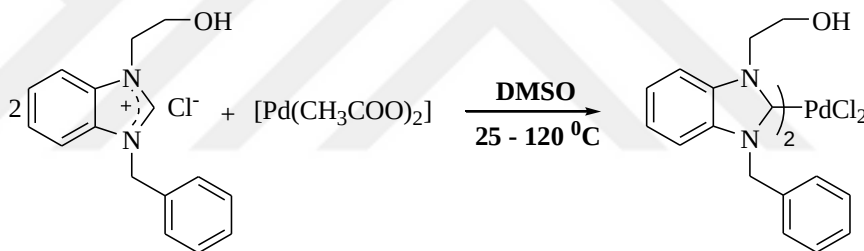


4a bileşiği, **3a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-izopropil benzimidazolyum bromür (0.342 g, 1.4 mmol) ve Ag₂O'den (0.15 g, 0.6 mmol) sentezlendi. Verim: % 83 (0.39 g); e.n: 141-143 °C; ν_{CN} : 1478 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3066-3677 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₁₂H₁₆AgBrN₂O: C: 36.76; H: 4.11; N: 7.15. Bulunan: C: 36.81; H: 4.14; N: 7.13.

2.4. Fonksiyonel Grup İçeren Bis-(NHC)Pd(II) Komplekslerinin Sentezi, 5

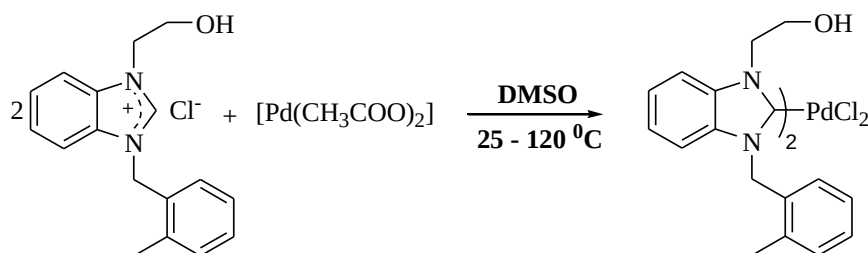
2-hidroksietil fonksiyonel grubunu içeren bis-(NHC)Pd(II) kompleksleri, benzimidazolyum tuzları **2a-ı** ve palladyum asetatın [Pd(CH₃COO)₂] tepkimesinden sentezlendi.

2.4.1. Bis[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]dikloropalladyum(II), **5a**



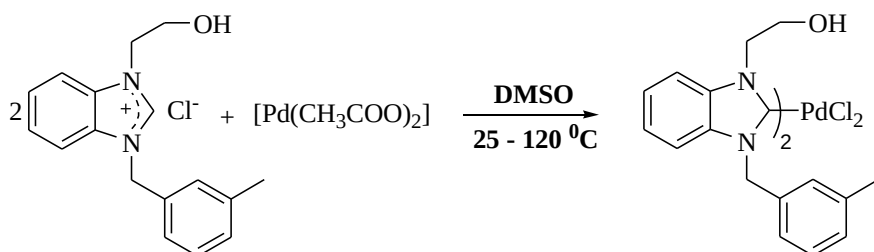
1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum klorür (0.144 g, 0.5 mmol) ile palladyum(II)asetat [Pd(CH₃COO)₂] (0.112 g, 0.25 mmol) DMSO (5 mL) içerisinde 1 gün aşamalı olarak 25 °C (3 saat), 50 °C (4 saat), 80 °C (4 saat), 100 °C (11 saat) ve 120 °C'de (2 saat) karıştırıldı. DMSO vakum altında çekildi. Reaksiyon karışımı DCM içerisinde çözünerek silika jel kolonundan geçirildi. DCM nin fazlası vakum altında uçurulduktan sonra diklorometan / *n*-pentan karışımında kristallendirildi. Krem renkte katı elde edildi. Verim: % 75 (0.128 g); e.n: 156-158 °C; ν_{CN} : 1447 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3158-3564 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₃₂H₃₂Cl₂N₄O₂Pd: C: 56.36; H: 4.73; N: 8.22. Bulunan: C: 56.40; H: 5.4.72; N: 8.27.

2.4.2. Bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]dikloro palladyum(II), 5b



5b bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazolyum klorür (0.151 g, 0.5 mmol) ve $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2]$ (0.112 g, 0.25 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 69 (0.122 g); e.n: 226-228 °C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1440 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{O-H})}$: 3173-3567 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$: C: 57.52; H: 5.11; N: 7.89. Bulunan: C: 57.50; H: 5.08; N: 7.90.

2.4.3. Bis[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]dikloro palladyum(II), 5c



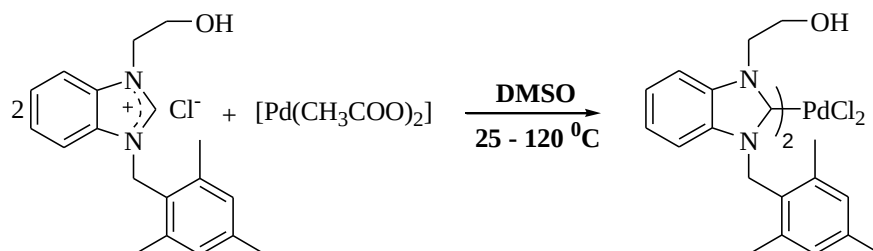
5c bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazolyum klorür (0.151 g, 0.5 mmol) ve $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2]$ (0.112 g, 0.25 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 74 (0.131 g); e.n: 175-177 °C; $\nu_{(\text{CN})}$: 1449 cm^{-1} ; $\nu_{(\text{O-H})}$: 3188-3518 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$: C: 57.52; H: 5.11; N: 7.89. Bulunan: C: 57.56; H: 5.14; N: 7.92.

2.4.4. Bis[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]dikloro palladyum(II), 5d



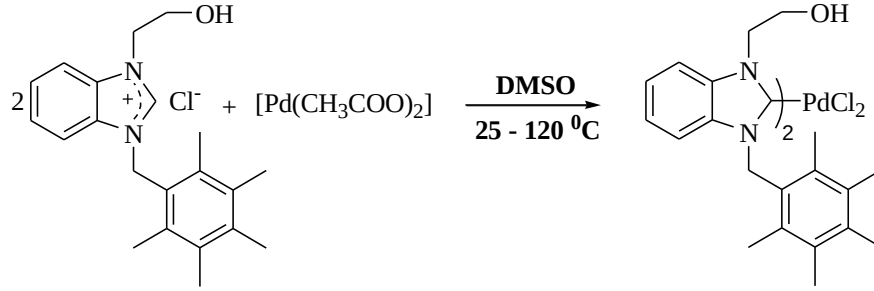
5d bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.151 g, 0.5 mmol) ve $[Pd(CH_3COO)_2]$ (0.112 g, 0.25 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 70 (0.124 g); e.n: 223-225 °C; $\nu_{(CN)}$: 1448 cm^{-1} ; $\nu_{(O-H)}$: 3127-3594 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2Pd$: C: 57.52; H: 5.11; N: 7.89. Bulunan: C: 57.51; H: 5.13; N: 7.86.

2.4.5. Bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]dikloro palladyum(II), 5e



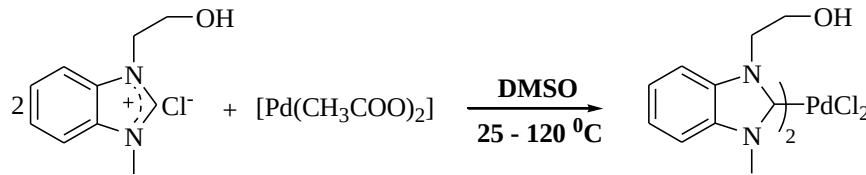
5e bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.165 g, 0.5 mmol) ve $[Pd(CH_3COO)_2]$ (0.112 g, 0.25 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 76 (0.146 g); e.n: 236-238 °C; $\nu_{(CN)}$: 1447 cm^{-1} ; $\nu_{(O-H)}$: 3123-3632 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $C_{38}H_{44}Cl_2N_4O_2Pd$: C: 59.57 H: 5.79; N: 7.31. Bulunan: C: 59.63; H: 5.82; N: 7.36.

2.4.6. Bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden] dikloropalladyum(II), 5f



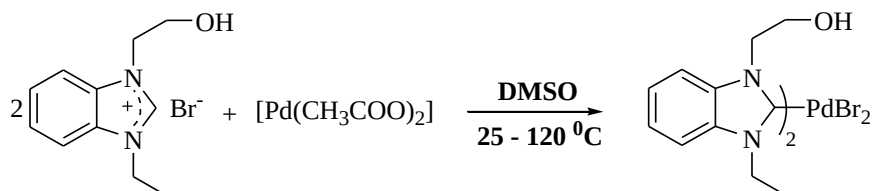
5f bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.180 g, 0.5 mmol) ve [Pd(CH₃COO)₂] (0.112 g, 0.25 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 71 (0.145 g); e.n: 245-247°C; $\nu_{\text{(CN)}}$: 1449 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3279-3552 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₄₂H₅₂Cl₂N₄O₂Pd: C: 61.35; H: 6.37; N: 6.81. Bulunan: C: 61.39; H: 6.40; N: 6.84.

2.4.7. Bis[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]dikloropalladyum(II), 5g



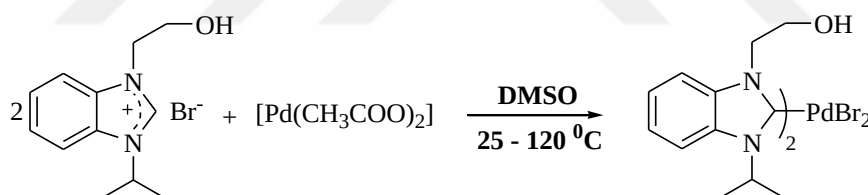
5g bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-metil benzimidazolyum klorür (0.106 g, 0.5 mmol) ve [Pd(CH₃COO)₂] (0.112 g, 0.25 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 78 (0.101 g); e.n: 236-238 °C; $\nu_{\text{(CN)}}$: 1458 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3218-3556 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₀H₂₄I₂N₄O₂Pd: C: 33.71; H: 3.39; N: 7.86. Bulunan: C: 33.75; H: 3.41; N: 7.91.

2.4.8. Bis[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]dibromopalladyum(II), 5h



5h bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle 1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum bromür (0.136 g, 0.5 mmol) ve $[Pd(CH_3COO)_2]$ (0.112 g, 0.25 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 72 (0.117 g); e.n: 176-178 °C; $\nu_{(CN)}$: 1448 cm^{-1} ; $\nu_{(O-H)}$: 3173-3590 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $C_{22}H_{28}Br_2N_4O_2Pd$: C: 40.86; H: 4.36; N: 8.66. Bulunan: C: 40.89; H: 4.41; N: 8.70.

2.4.9. Bis[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]dibromopalladyum(II), 5i

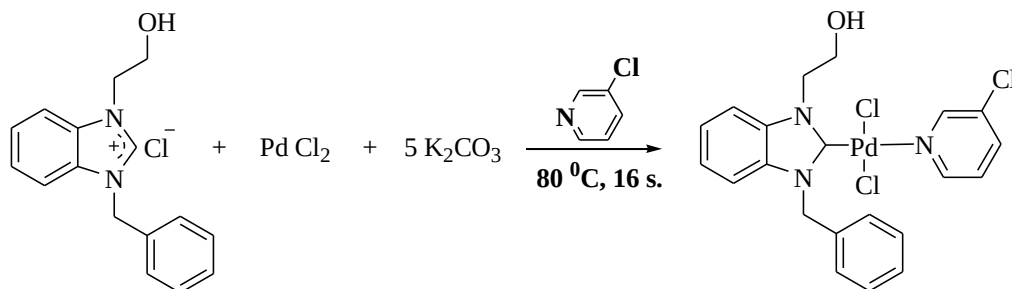


5i bileşiği, **5a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazolyum bromür (0.143 g, 0.5 mmol) ve $[Pd(CH_3COO)_2]$ (0.112 g, 0.25 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 71 (0.120 g); e.n: 168-170 °C; $\nu_{(CN)}$: 1445 cm^{-1} ; $\nu_{(O-H)}$: 3097-3613 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan: $C_{24}H_{32}Br_2N_4O_2Pd$: C: 42.72; H: 4.78; N: 8.30. Bulunan: C: 42.75; H: 4.84; N: 8.29.

2.5. Fonksiyonel Grup İçeren NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) Komplekslerinin Sentezi, 6

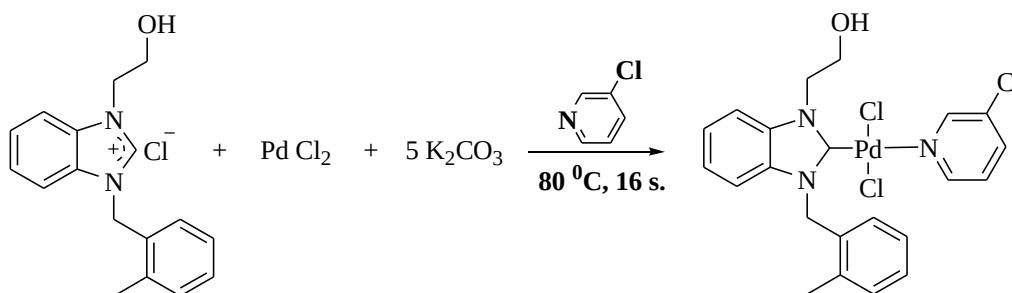
2-hidroksietil fonksiyonel gruplarını içeren NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri; karben öncülleri **2a-i**, $PdCl_2$ ve K_2CO_3 'ün tepkimesinden sentezlendi.

2.5.1. Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6a



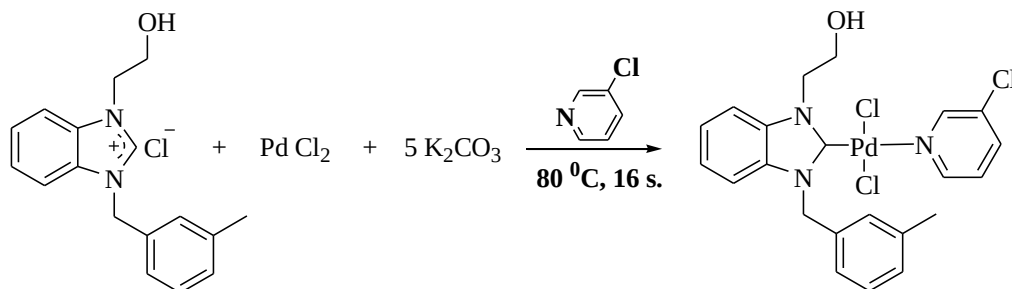
1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum klorür (0.230 g, 0.8 mmol), PdCl₂ (0.142 g, 0.8 mmol) ve K₂CO₃ (0,552 g, 4 mmol) 3-kloropiridin içerisinde (4 mL) 16 saat 80 C⁰ sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda, reaksiyon karışımı silika jel üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan / *n*-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 62 (0.27 g). e.n: 158-160 °C; $\nu_{\text{(CN)}}$: 1451 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3161-3597 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₁H₂₁Cl₃N₃OPd: C: 46.42; H: 3.98; N: 7.54. Bulunan: C: 46.55; H: 3.77; N: 7.80.

2.5.2. Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloro piridinpalladyum(II), 6b



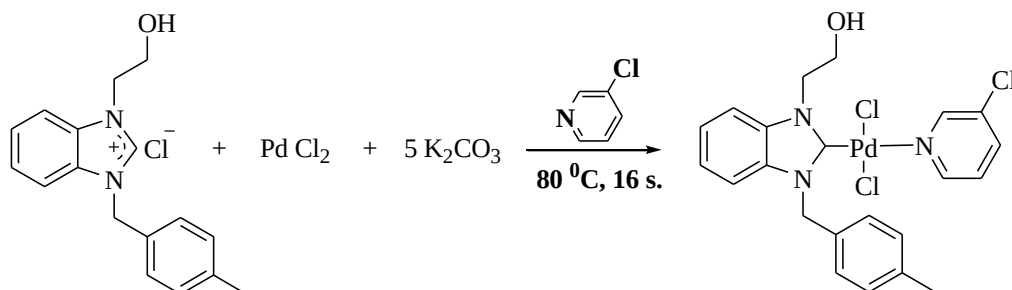
6b bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil) benzimidazolyum klorür (0,242 g, 0.8 mmol) ve PdCl₂ (0.142 g, 0.8 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 65 (0.29 g); e.n: 148-150 °C; $\nu_{\text{(CN)}}$: 1465 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3271-3564 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₂H₂₂Cl₃N₃OPd: C: 47.42; H: 3.98; N: 7.54. Bulunan: C: 47.38; H: 4.01; N: 7.60.

2.5.3. Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloro piridinpalladyum(II), 6c



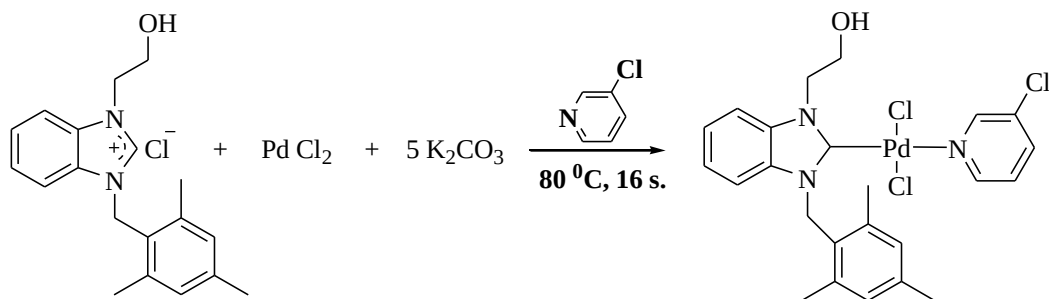
6c bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil) benzimidazolyum klorür (0,242 g. 0.8 mmol) ve PdCl₂ (0.142 g. 0.8 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 59 (0.26 g); e.n: 158-160 °C; ν_{CN} : 1449 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3108-3621 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₂H₂₂Cl₃N₃OPd: C: 47.42; H: 3.98; N: 7.54. Bulunan: C: 47.46; H: 4.03; N: 7.51.

2.5.4. Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloro piridinpalladyum(II), 6d



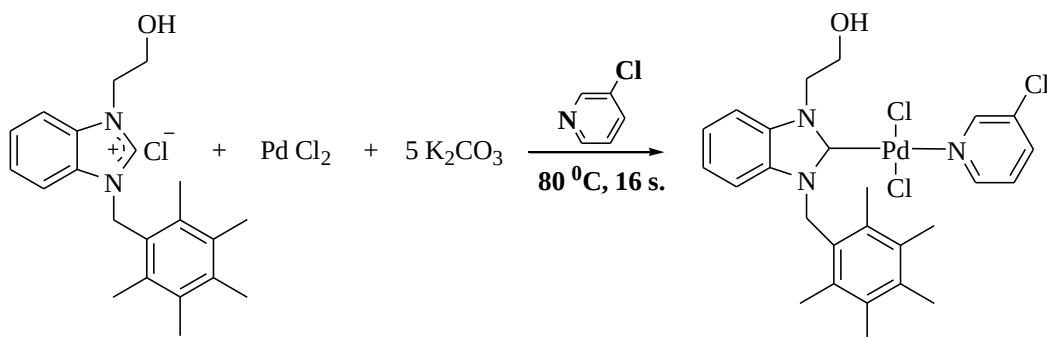
6d bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil) benzimidazolyum klorür (0,242 g. 0.8 mmol) ve PdCl₂ (0.142 g. 0.8 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 64 (0.28 g); e.n: 167-169 °C; ν_{CN} : 1450 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3138-3613 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₂H₂₂Cl₃N₃OPd: C: 47.42; H: 3.98; N: 7.54. Bulunan: C: 47.50; H: 4.02; N: 7.58.

2.5.5. Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II), 6e



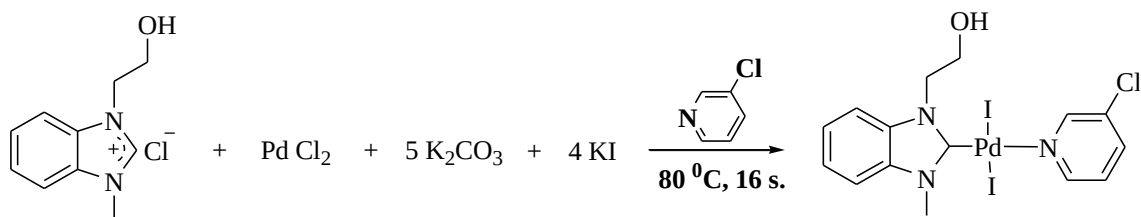
6e bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorür (0,264 g. 0.8 mmol) ve PdCl₂ (0.142 g. 0.8 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 58 (0.27 g); e.n: 186-187 °C; ν_{CN} : 1463 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3237-3564 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₄H₂₆Cl₃N₃OPd: C: 49.25; H: 4.48; N: 7.18. Bulunan: C: 49.29; H: 4.51; N: 7.24.

2.5.6. Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II), 6f



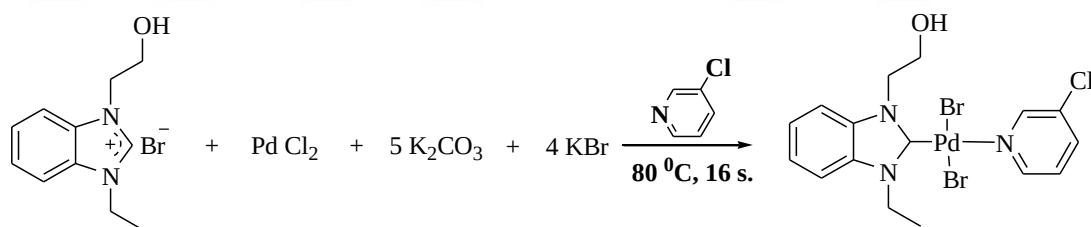
6f bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür (0,287 g. 0.8 mmol) ve PdCl₂ (0.142 g. 0.8 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 66 (0.32 g); e.n: 215-217 °C; ν_{CN} : 1464 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3238-3617 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₂₆H₃₀Cl₃N₃OPd: C: 50.92; H: 4.93; N: 6.85. Bulunan: C: 51.01; H: 4.98; N: 6.91.

2.5.7. Diyodo[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6g



6g bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-metil benzimidazolyum klorür (0,171 g. 0.8 mmol), PdCl₂ (0.142 g. 0.8 mmol) ve KI kullanılarak sentezlendi. Verim: % 68 (0.35 g); e.n: 139-141 °C; ν_{CN} : 1460 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3161-3537 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₁₅H₁₆ClI₂N₃OPd: C: 27.72; H: 2.48; N: 6.46. Bulunan: C: 27.77; H: 2.52; N: 6.49.

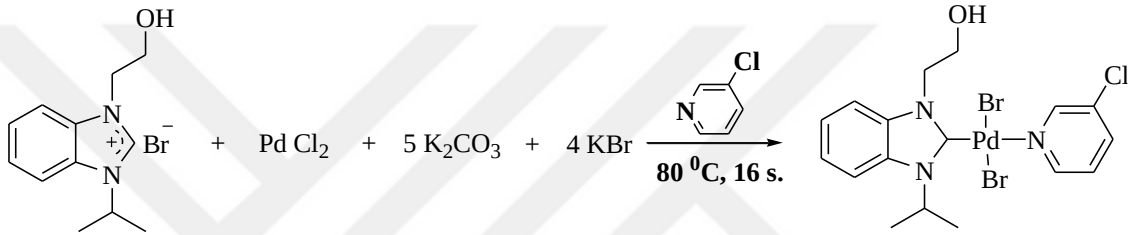
2.5.8. Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II), 6h



6h bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle 1-etil-3-(2-hidroksietil) benzimidazolyum bromür (0,217 g. 0.8 mmol) ve PdCl₂ (0.142 g. 0.8 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 65 (0.30 g); e.n: 169-171 °C; ν_{CN} : 1449 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3197-3613 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₁₆H₁₈ClBr₂N₃OPd: C: 33.71; H: 3.18; N: 7.37. Bulunan: C: 33.70; H: 3.16; N: 7.38.

2.5.9. Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]-3-kloro piridinpalladyum(II), 6ı

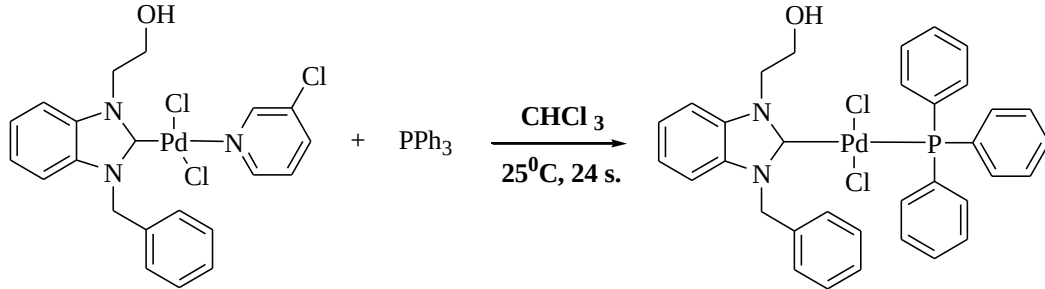
6ı bileşiği, **6a** bileşiğine benzer yöntemle 1-(2-hidroksietil)-3-izopropil benzimidazolyum bromür (0,228 g. 0.8 mmol) ve PdCl₂ (0.142 g. 0.8 mmol) kullanılarak sentezlendi. Verim: % 60 (0.28 g); e.n: 117-118°C; ν_{CN} : 1443 cm⁻¹; $\nu_{\text{O-H}}$: 3112-3564 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan: C₁₇H₂₁Br₂N₃OPd: C: 34.96; H: 3.45; N: 7.19. Bulunan: C: 34.99; H: 3.46; N: 7.22.



2.6. Fonksiyonel Grup İçeren NHC-Pd(II)-PPh₃ Komplekslerinin Sentezi, 7

2-hidroksietil fonksiyonel grubunu içeren NHC-Pd(II)-PPh₃; NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri ve PPh₃'ün tepkimesinden sentezlendi.

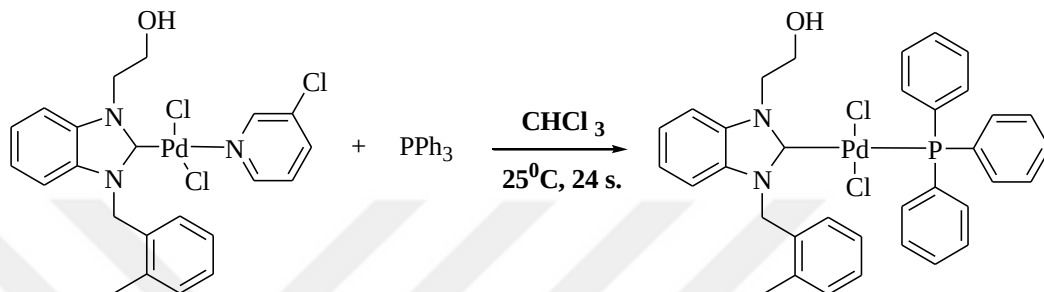
2.6.1. Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7a



Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II) (0,110 g. 0.2 mmol) ve PPh₃ (0.052 g. 0.2 mmol) kloroform içerisinde (20 mL) 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda, çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan / *n*-pentan karışımında kristallendirildi. Verim: % 87 (0.120 g); e.n: 198-200 °C; ν_{CN} : 1434 cm⁻¹; $\nu_{\text{O-H}}$: 3241-3556 cm⁻¹. % Element

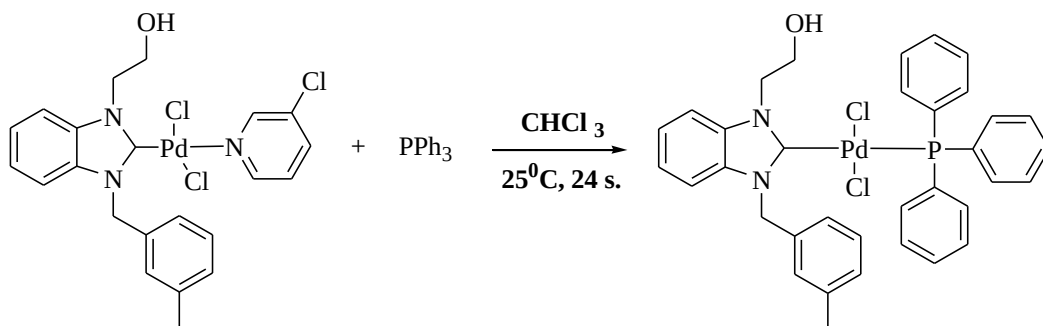
Analizi: Hesaplanan $C_{34}H_{31}Cl_2N_2OPPd$: C: 59.02; H: 4.52; N: 4.05. Bulunan: C: 59.07; H: 4.56; N: 4.07.

2.6.2. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II), 7b



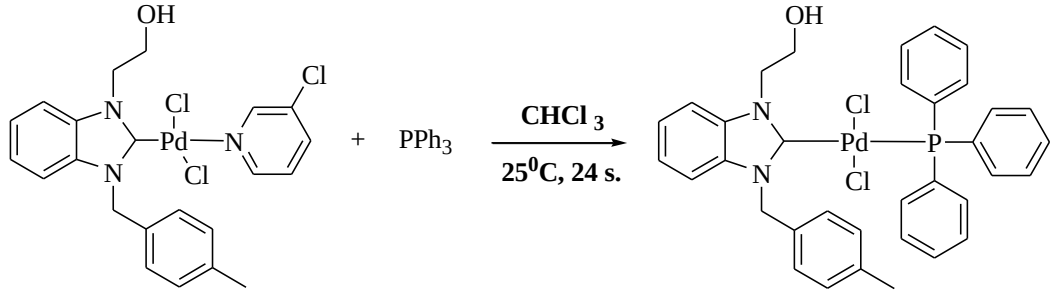
7b bileşiği, **7a** bileşiğine benzer yöntemle dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) (0.110 g. 0.2 mmol) ve PPh_3 'den (0.052 g. 0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 84 (0.118 g); e.n: 199-201 °C; $\nu_{(CN)}$: 1435 cm^{-1} ; $\nu_{(O-H)}$: 3199-3566 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $C_{35}H_{33}Cl_2N_2OPPd$: C: 59.55; H: 4.71; N: 3.97. Bulunan: C: 59.61; H: 4.75; N: 4.00.

2.6.3. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II), 7c



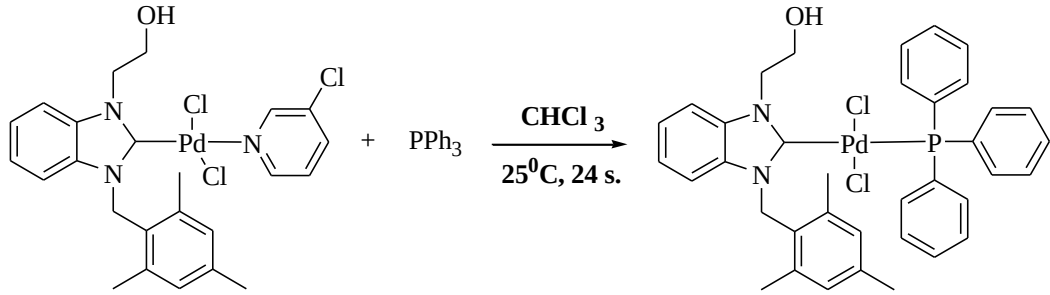
7c bileşiği, **7a** bileşiğine benzer yöntemle dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) (0.110 g. 0.2 mmol) ve PPh_3 'den (0.052 g. 0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 88 (0.124 g); e.n: 184-186 °C; $\nu_{(CN)}$: 1434 cm^{-1} ; $\nu_{(O-H)}$: 3180-3564 cm^{-1} . % Element Analizi: Hesaplanan $C_{35}H_{33}Cl_2N_2OPPd$: C: 59.55; H: 4.71; N: 3.97. Bulunan: C: 59.58; H: 4.73; N: 4.01.

2.6.4. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II), 7d



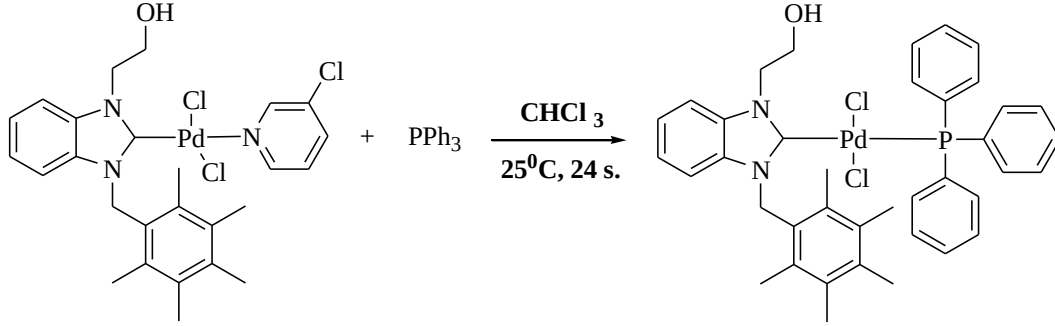
7d bileşiği, **7a** bileşiğine benzer yöntemle dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) (0.110 g. 0.2 mmol) ve PPh_3 'den (0.052 g. 0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 85 (0.120 g); e.n: $205\text{-}207^\circ\text{C}$; $\nu_{\text{(CN)}}$: 1435 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: $3207\text{-}3586\text{ cm}^{-1}$. % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OPPd}$: C: 59.55; H: 4.71; N: 3.97. Bulunan: C: 59.61; H: 4.75; N: 4.03.

2.6.5. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II), 7e



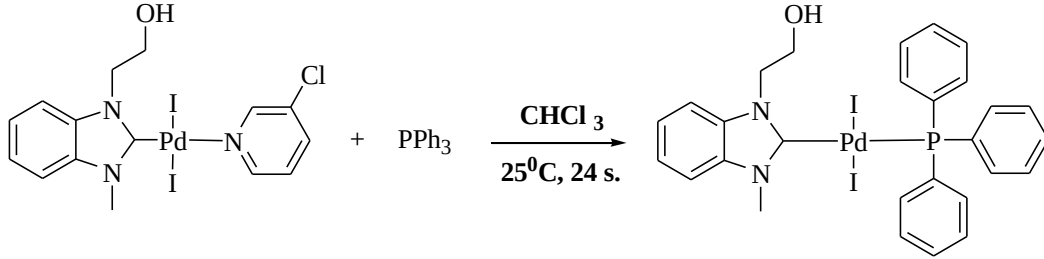
7e bileşiği, **7a** bileşiğine benzer yöntemle dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) (0.117 g. 0.2 mmol) ve PPh_3 'den (0.052 g. 0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 82 (0.120 g); e.n: $212\text{-}214^\circ\text{C}$; $\nu_{\text{(CN)}}$: 1435 cm^{-1} ; $\nu_{\text{(O-H)}}$: $3206\text{-}3571\text{ cm}^{-1}$. % Element Analizi: Hesaplanan $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OPPd}$: C: 60.54; H: 5.08; N: 3.82. Bulunan: C: 60.59; H: 5.12; N: 3.86.

2.6.6. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II), 7f



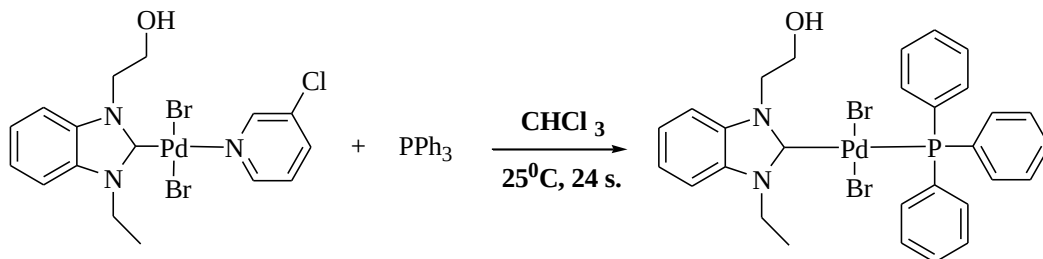
7f bileşiği, **7a** bileşiğine benzer yöntemle dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) (0.123 g. 0.2 mmol) ve PPh₃'den (0.052 g. 0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 83 (0.126 g); e.n: 233-235 °C; ν_{CN} : 1435 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3158-3556 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₃₉H₄₁Cl₂N₂OPPd: C: 61.47; H: 5.42; N: 3.68. Bulunan: C: 61.54; H: 5.46; N: 3.74.

2.6.7. Diyodo[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7g



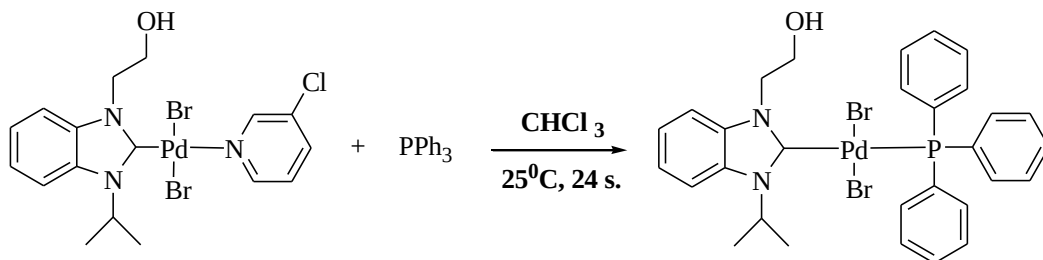
7g bileşiği, **7a** bileşiğine benzer yöntemle diiyodo[1-(2-hidroksietil)-3-metil benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) (0.130 g. 0.2 mmol) ve PPh₃'den (0.052 g. 0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 86 (0.137 g); e.n: 118-120 °C; ν_{CN} : 1435 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3146-3514 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₂₈H₂₇I₂N₂OPPd: C: 42.10; H: 3.41; N: 3.51. Bulunan: C: 42.08; H: 3.37; N: 3.53.

2.6.8. Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7h



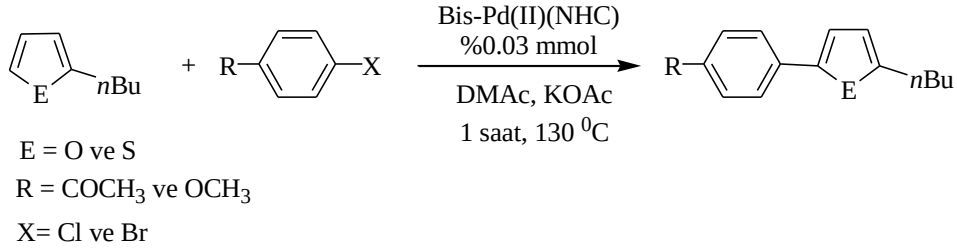
7h bileşiği, **7a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) (0.114 g. 0.2 mmol) ve PPh₃'den (0.052 g. 0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 87 (0.125 g); e.n: 140-142 °C; ν_{CN} : 1433 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3116-3548 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₂₉H₂₉Br₂N₂OPPd: C: 48.46; H: 4.07; N: 3.90. Bulunan: C: 48.52; H: 4.12; N: 3.94.

2.6.9. Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II), 7i



7i bileşiği, **7a** bileşiğine benzer yöntemle dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) (0.117 g. 0.2 mmol) ve PPh₃'den (0.052 g. 0.2 mmol) sentezlendi. Verim: % 81 (0.119 g); e.n: 202-204 °C; ν_{CN} : 1434 cm⁻¹; $\nu_{\text{(O-H)}}$: 3115-3564 cm⁻¹. % Element Analizi: Hesaplanan C₃₀H₃₁Br₂N₂OPPd: C: 49.17; H: 4.26; N: 3.82. Bulunan: C: 49.21; H: 4.30; N: 3.85.

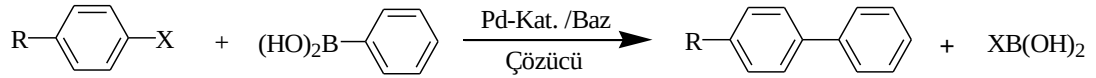
2.7. Direkt Arilasyon Tepkimeleri



Şema 2.2. Direkt Arilasyon Genel Gösterimi.

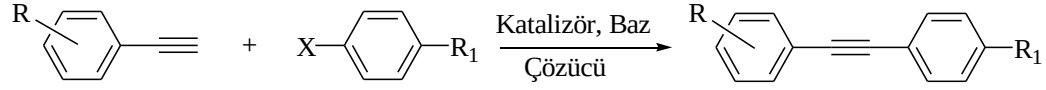
Bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin (**5a-ı**) direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelendi. Vakumlanmış Schlenk tüpünün içerisine bis-(NHC)Pd(II) (0,006 mmol), aril halojenür (0,20 mmol), 4-*n*-bütiltiyofen (0,25 mmol) veya 4-*n*-bütilfuran (0,25 mmol) ve KOAc (0,40 mmol) DMAc (2 mL) içerisinde 130°C’de bir saat karıştırıldı. Tepkime sonunda çözücü vakumda uzaklaştırılarak dietil eter / diklorometan (1:1) karışımında çözüldükten sonra silika jel üzerinden geçirilerek saflaştırıldı. Oluşan ürünlerin analizi GC ile yapıldı. Verim hesabı aril halojenlerin ürünlere dönüşümü şeklinde hesaplandı.

2.8. Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi



Sulu ortamda Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik aktivite çalışması için öncelikle optimum şartlar belirlendi. Bunun için fenilboronik asit (1.5 mmol), aril klorürler (1 mmol), NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksi (**6a-ı**) (0.01mmol) ve Cs₂CO₃ (2 mmol) H₂O/EtOH (4mL /2 mL) çözücü sisteminde havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 80 °C sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı. Verim hesabı aril halojenlerin ürünlere dönüşümü şeklinde hesaplandı.

2.9. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi



Sonogashira eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik aktivite çalışması için öncelikle optimum şartlar belirlendi. Bunu için fenilasetilen (1.5 mmol), aril halojenürler (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi (**7a-i**) (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) H₂O/DMF (6 mL) çözücü sisteminde havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C de 4 saat karıştırıldı. Verim hesabı, aril halojenlerin ürünlere dönüşümü şeklinde hesaplandı.

2.10. Tek Kristal X-ışını Kırınım Çalışmaları

Tek kristal X-ışını kırınım verileri oda sıcaklığında Crys AlisPro yazılımı ile grafit-monokromasyonlu Mo-K α radyasyonu ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) kullanan bir Eos-CCD dedektörü ile bir Rigaku-Oxford Xcalibur kırınım ölçerinde toplandı. Veri azaltma ve analitik soğurma düzeltmesi CrysAlisPro programı ile gerçekleştirildi. OLEX2'i kullanarak yapı SHELXT ile doğrudan yöntemlerle çözülmüş ve SHELXL'deki F2 üzerinde tam matris en küçük karelerle rafine edildi. Anizotropik termal parametreler hidrojen olmayan tüm atomlara uygulandı.

2.11. Antikanser Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen 2-morfolinoetil sübstitüentli NHC tuzları (**1a-d**) ve Ag(I)NHC komplekslerinin (**3a-d**) MCF-7 hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri incelendi. MCF-7 hücreleri, %5 CO₂ atmosferinde 37 °C'de %10 sıgır fetüsü serumu ile takviye edilmiş RPMI ortamında büyütülmüştür. % 70-80'lik bir birleşmeye ulaşmış hücreler, hücre kaplama amacı ile seçildi. Eski ortam atıldı ve hücreler steril PBS (pH 7.4) ile birkaç kez yıkandı. Daha sonra, tripsin eklendi ve hücre yüzeylerine eşit şekilde dağıtıldı. Tripsin ile 37 °C'de 5 dakika inkübe edildikten sonra, tripsin aktivitesi 5 mL taze ortam ilave edilerek engellendi. Çözelti, hücrelerde ayrılma elde etmek için hafifçe toz haline getirildi. Elde edilen solüsyon 1500 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüje tabi tutuldu. Daha sonra eski ortam 5 mL taze ortam ile değiştirildi. Hücreler sayıldı ve 1×10^5 hücre / mL'lik nihai konsantrasyon elde etmek için seyreltildi, ardından çözeltinin oyuklara (100 μ l hücre / çukur) tohumlanması yapıldı. Sonunda, hücreleri içeren plakalar, hücre

eklenmesine izin vermek için 24 saat boyunca %5 CO₂ atmosferi altında 37 °C'de inkübe edildi. Antitanser aktivite ölçümleri MTT testine göre gerçekleştirildi.

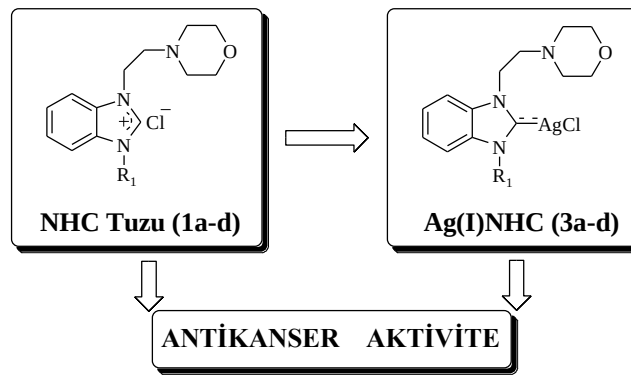
MTT Testi; MCF-7 hücreleri inkübe ederken, test maddesi stoktan istenen konsantrasyonu elde etmek için taze ortam ile seyreltilti. Eski ortam, MCF-7 hücreleri içeren oyuklardan aspire edildi ve oyuklara 100 µl test maddesi ilave edildi. Daha sonra, levhalar, tedavi için 37 °C'de % 5 CO₂'de 24 saat inkübe edildi. Bu süre sonunda, 10 µl'lik MTT (PBS içerisinde 5 mg / mL, pH 7.4) ve 90 µL'lik taze ortam, her bir oyuğa, 50 µg / oyuk MTT'nin nihai konsantrasyonunu vermek üzere ilave edildi. Bunu takiben 37 °C'de 4 saat süpernatant çıkarıldı ve formazan kristallerinin çözülmesi için her oyuğa DMSO eklendi. Optik yoğunluk, test maddesinin hücre yaşayabilirliği üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için lineer absorpsiyon temelinde bir ELISA okuyucu üzerinde 550 nm'de okundu. IC₅₀ ve IC₃₀ hücre yaşayabilirliğinden hesaplandı.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

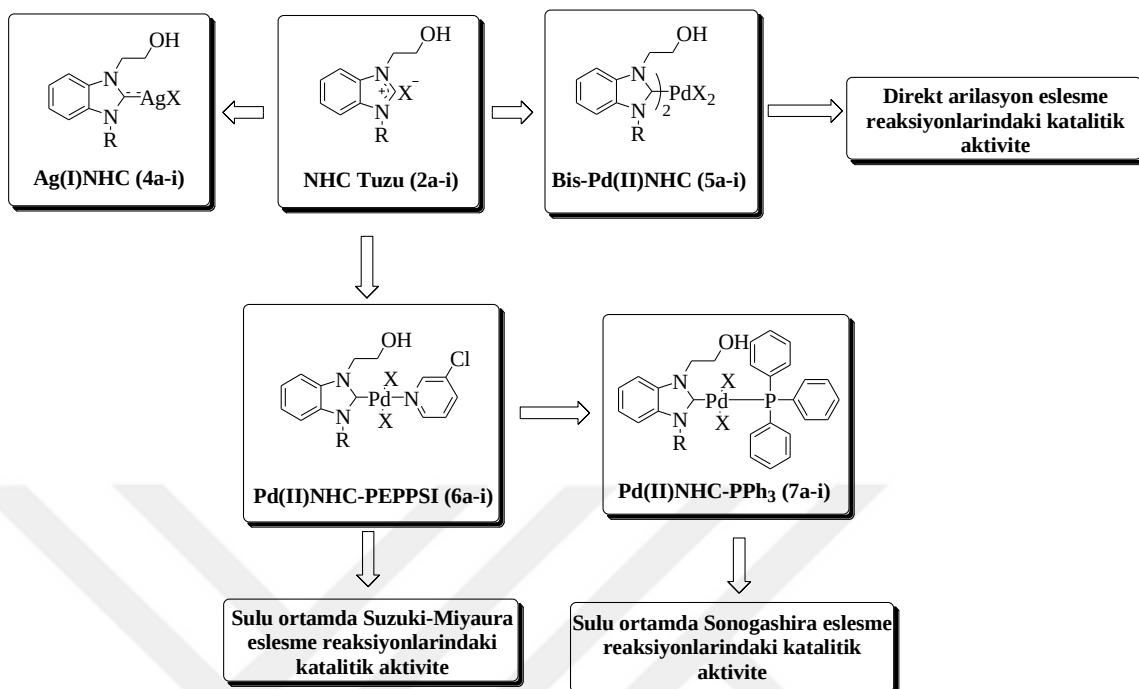
Son yıllarda organik ve organometalik bileşiklerin sentezi büyük oranda artmaktadır. Dolayısıyla organik maddelerin yüksek verimle, güvenli ve çevreye zarar vermeyecek şekilde üretilmeleri büyük önem arz etmektedir. Günümüzde, ekolojik ve ekonomik nedenlerden dolayı organik bileşiklerin sentezi üzerine farklı yöntemler geliştirilmektedir. Bu yöntemler sayesinde, endüstriyel atıklar minimize edilerek, insan sağlığına ve çevreye duyarlı teknolojiler geliştirilmiştir. Ayrıca bu yöntemler, hammadde kullanımını azaltıp, zamandan ve enerjiden tasarruf ederek ekonomik katkılar sağlamaktadır.

Organometalik bileşiklerin medikal uygulamaları da son zamanlarda dikkat çekmektedir. Özellikle antimikrobiyal, antifungal, antikanser vb. çalışmalarla ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Günümüzde kullanılan ilaçların birçoğu organometalik kökenli bileşiklerdir. Bu anlamda organometalik bileşikler büyük önem taşımaktadır.

Son yıllarda sentezlenen kimyasalların su ve alkol gibi çevreci ve ucuz çözücülerde çözünebilmeleri, bu ortamlarda kararlı olmaları kimyagerlerin temel hedefleri arasında yer almaktadır. Bundan dolayı çalışmamızda, hidroksi grubu içeren sübstitüyentler kullanarak bu özellikteki katalizörlerin sentezi gerçekleştirildi (Şema 3.2).



Şema 3.1. NHC tuzları (**1a-d**) ve Ag(I)NHC (**3a-d**) kompleksleri ve antikanser aktiviteleri.



Şema 3.2. Yeni NHC tuzları (**2a-i**), Ag(I)NHC (**4a-i**), bis-(NHC)Pd(II) (**5a-i**), NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) (**6a-i**) ve NHC-Pd(II)-PPh₃ (**7a-i**) kompleksleri ve 5, 6, 7 komplekslerin C-C eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri.

Yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar on bir başlık altında özetlenebilir:

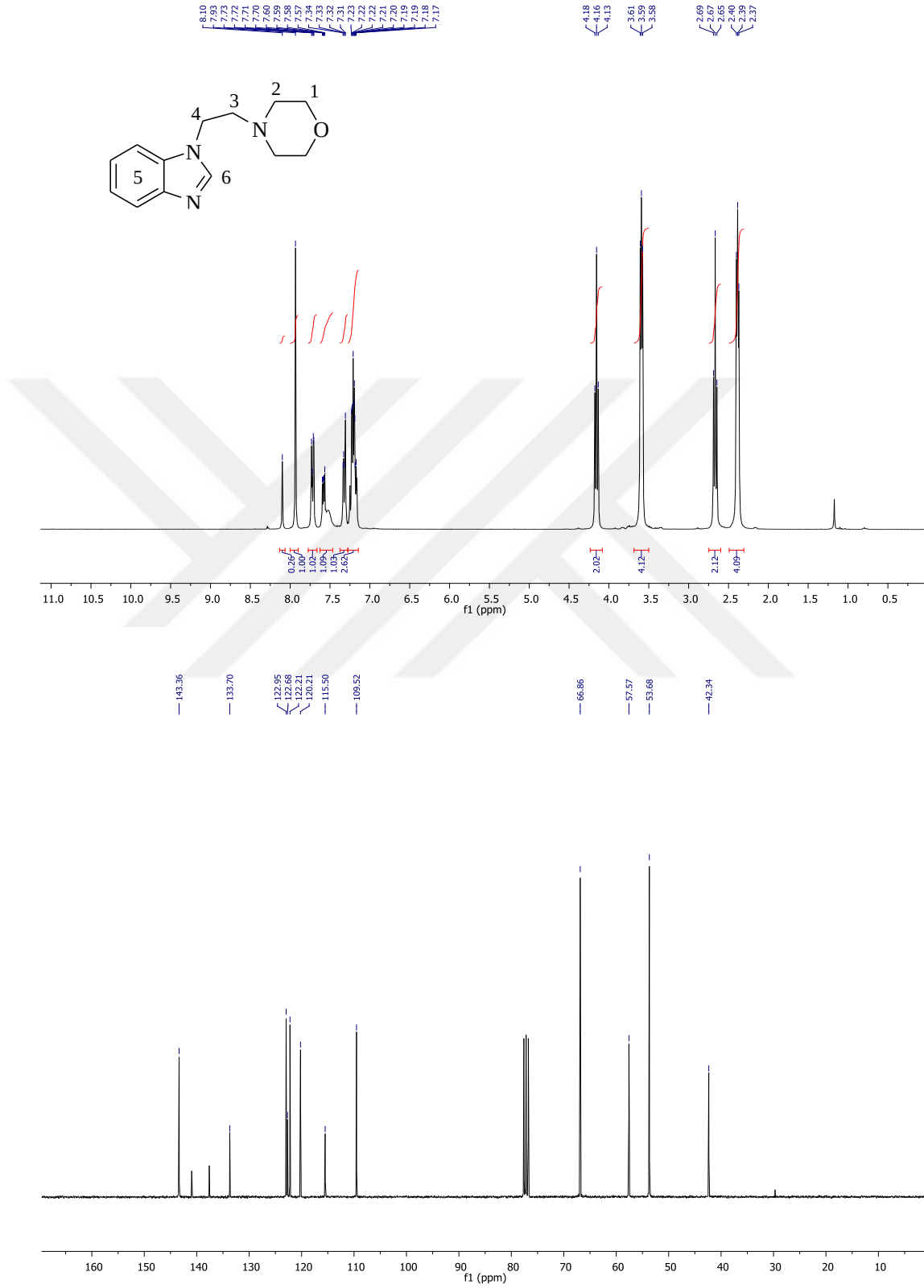
1. *N*-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazol tuzlarının (**1c**) sentezi.
2. *N*-hidroksietil sübstitüentli benzimidazol tuzlarının (**2a-i**) sentezi.
3. Sentezlenen *N*-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazol tuzlarından Ag(I)NHC komplekslerinin (**3b-d**) sentezi.
4. Sentezlenen *N*-hidroksietil sübstitüentli benzimidazol tuzlarından (**2a-i**) Ag(I)NHC komplekslerinin (**4a-i**) sentezi.
5. Sentezlenen *N*-hidroksietil sübstitüentli benzimidazol tuzlarından bis-(NHC)Pd(II) (**5a-i**) komplekslerinin sentezi.
6. Sentezlenen *N*-hidroksietil sübstitüentli benzimidazol tuzlarından NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin (**6a-i**) sentezi.
7. Sentezlenen NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinden (**6a-i**) NHC-Pd(II)-PPh₃ (**7a-i**) komplekslerinin sentezi.

8. *N*-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazol tuzlarının (**1a-d**) ve onlardan sentezlenen Ag(I)NHC komplekslerinin (**3a-d**), MCF-7 kanser hücrelerine karşı antikanser özelliklerinin incelenmesi.
9. Bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin (**5a-ı**) direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktivitelerinin incelenmesi.
10. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin (**6a-ı**) sulu ortamda Suzuki-Miyaura tepkimelerindeki katalitik aktivitelerinin incelenmesi.
11. NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (**7a-ı**) sulu ortamda Sonogashira tepkimelerindeki katalitik aktivitelerinin incelenmesi.

3.1. *N*-Fonksiyonelli Benzimidazollerin Sentezi ve Spektroskopik Özellikleri

Bu çalışmada; *o*-fenilendiamin bileşiğinden benzimidazol sentezlendi. Benzimidazol ile 4-(2-kloroetil)morfolinin tepkimesinden, *N*-morfolinoetilbenzimidazol sentezlendi. Ayrıca; benzimidazol ile 2-(2-kloroetoksi)tetrahidro-2H-piran'ın tepkimesinden, 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol sentezlendi.

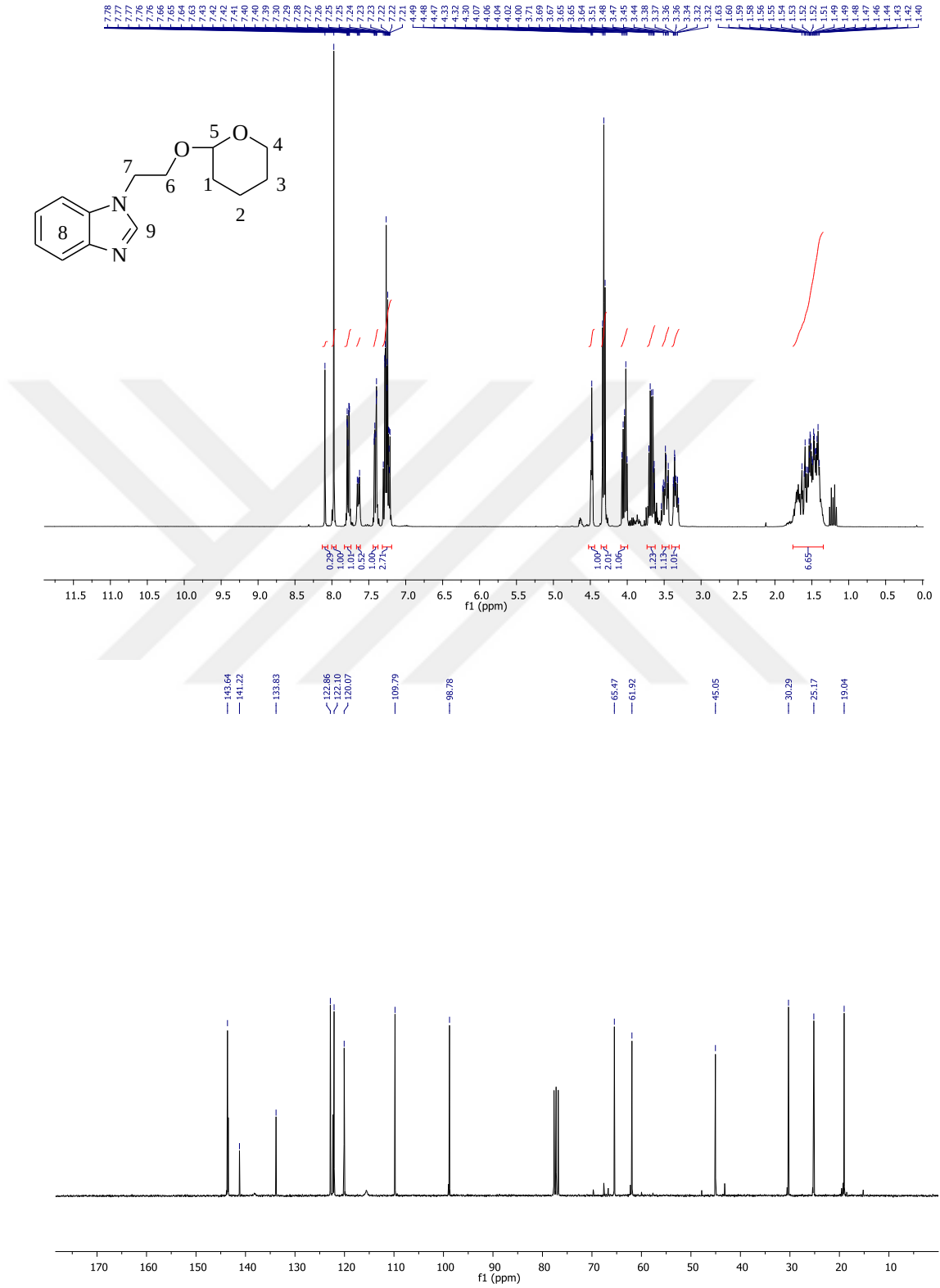
Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları, element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu bileşiklere ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.1 - 3.2'de ve spektrum verileri tablo 3.1 - 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.1. *N*-morfolinoetilbenzimidazol bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

Tablo 3.1. *N*-morfolinoetilbenzimidazol bileşğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz) NMR	^{13}C NMR (δ ppm)
1	3.59 (4H, t)	4.5	66.9
2	2.39 (4H, t)	4.5	53.7
3	2.67 (2H, t)	6.0	42.3
4	4.16 (2H, t)	7.5	57.6
5	7.17-7.73 (4H, m)	-	109.5 -115.5 – 120.2 – 122.2 – 122.7 – 123.0 – 133.7
6	7.93 (1H, s)		143.4



Şekil 3.2. 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

Tablo 3.2. 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz) NMR	^{13}C NMR (δ ppm)
1,2,3	1.38-1.66 (6H, m)	-	19.0 - 25.2 - 30.3
4	3.34-3.49 (2H, m)	-	65.5
6	3.66-4.04 (2H, m)	-	61.9
5	4.32 (2H, t)	4.5	98.8
7	4.48 (1H, t)	3	45.1
8	7.21-7.80 (4H, m)	-	109.8 -120.1 – 122.1 – 122.9 – 133.8 – 142.2
9	7.97 (1H, s)	-	143.6

3.2. 1,3-disübstitüye Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi.

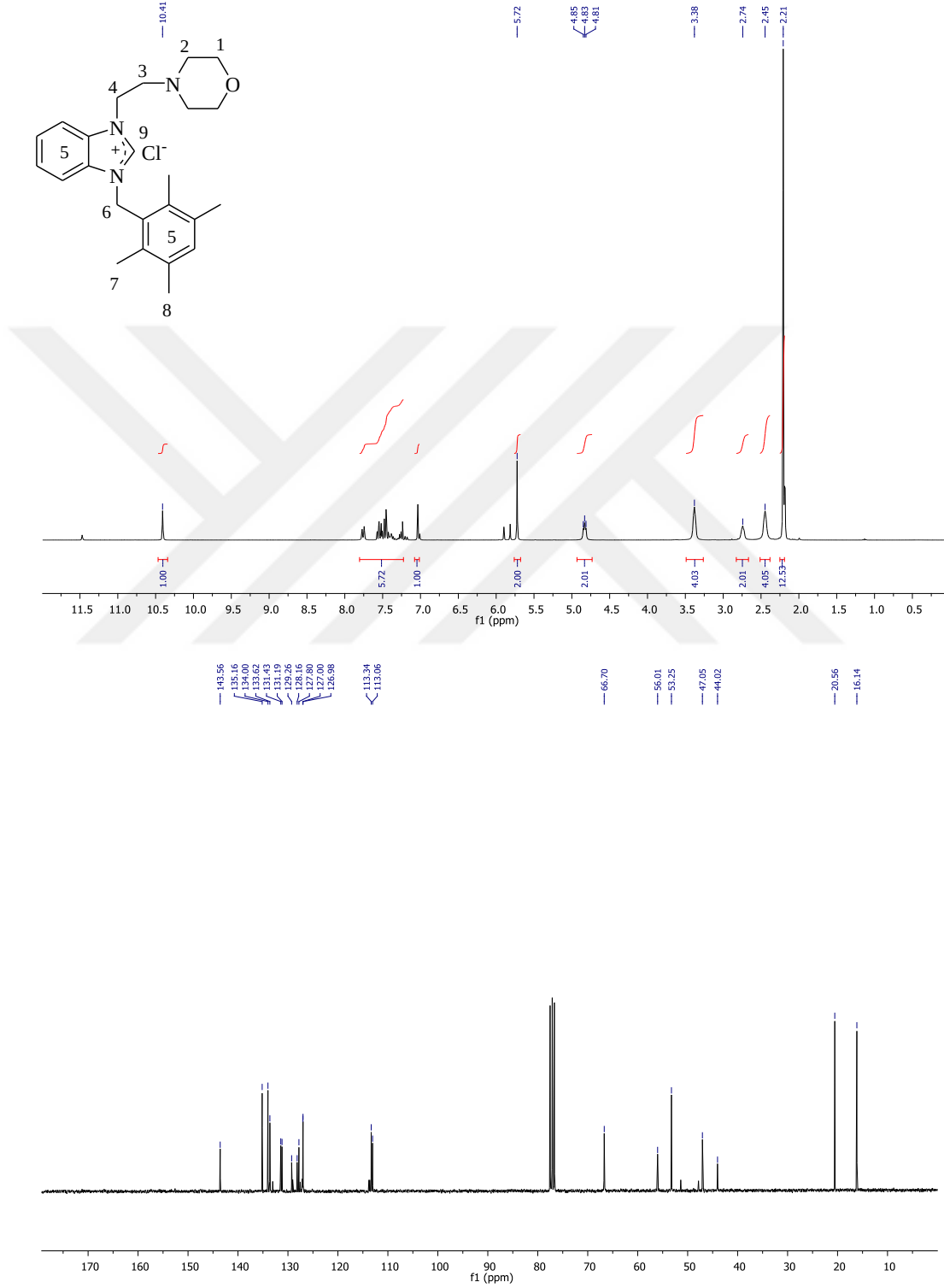
Sentezlenen N-sübstitüye benzimidazol bileşikleri ile çeşitli alkil halojenürlerin tepkimesinden 1,3-disübstitüye benzimidazolyum tuzları **1c** ve **2a-ı** sentezlendi.

3.2.1. 1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazolyum klorür, **1c**

Sentezlenen N-morfolinoetilbenzimidazol ile 2,3,5,6-tetrametilbenzil klorürün tepkimesinden 1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazolyum klorür tuzu **1c** sentezlendi.

Sentezlenen bileşiğin yapısı element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. **1c** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.3.'de ve spektrum verileri tablo 3.3.'de verilmiştir. Sentezlenen **1c**'nin yapısı tek X-kristal kırınımı ile aydınlatılmıştır (şekil 3.4). **1c** için kristal veriler ve yapı aydınlatma ayrıntıları tablo 3.4'te, seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları ($^\circ$) tablo 3.5'te verilmiştir.

3.2.1.1. 1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazolyum klorürün spektroskopik özellikleri, 1c



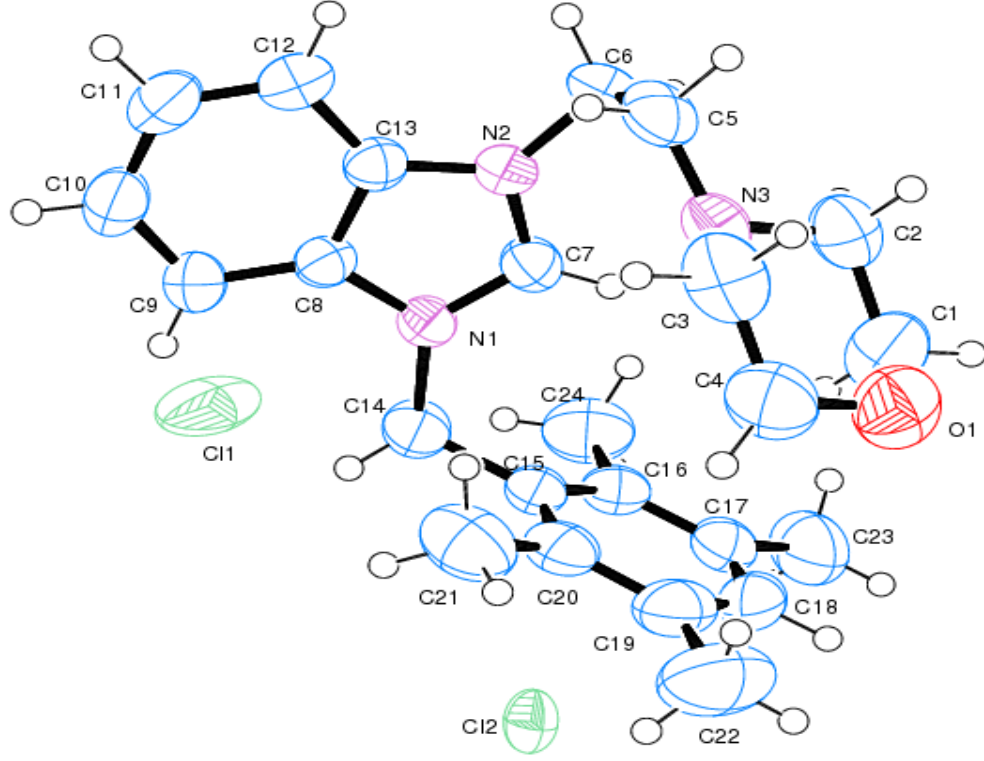
Şekil 3.3. 1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazolyum klorür **1c** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

Tablo 3.3. 1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazolyum klorür bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz) NMR	^{13}C NMR (δ ppm)
1	3.38 (4H, s)	-	66.7
2	2.45 (4H, s)	-	53.3
3	2.74 (2H, s)	-	44.0
4	4.83 (2H, t)	8	47.1
5	7.01-7.77 (5H, m)	-	113.1-113.3-127.0-127.8- 128.2-129.3-131.2 -131.4- 133.6-135.2
6	5.72 (2H, s)	-	56.0
7 ve 8	2.21(12H, s)	-	16.1 ve 20.6
9	10.41 (1H, s)	-	143.6

Bilinen diğer 2-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları **1a**, **1b** ve **1d** bileşikleri daha önce sentezlenmiş olup e.n., IR, ^1H ve ^{13}C NMR verileri ve ilgili karakterizasyon sonuçları literatürdeki ile uyumlu olarak elde edilmiştir [159-160].

3.2.1.2. 1-(2-morfolinoetil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazolyum klorür, 1c
kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri.



Şekil 3.4. Karben öncülü **1c** bileşiğinin atom numaralandırma şemasıyla moleküler yapısı.

Tablo 3.4. Karben öncülü **1c** için kristal veriler ve yapı aydınlatma ayrıntıları.

Deneysel Formül	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₃ O
Formül Ağırlığı	412.97
Sıcaklık / K	293(2)
Kristal Sistem	monoclinic
Uzay Grubu	P2 ₁ /c
a/Å	9.5329(17)
b/Å	10.6195(13)
c/Å	22.724(3)
α /°	90.00
β /°	99.021(17)
γ /°	90.00
Hacim/Å ³	2272.0(6)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.207
μ/mm^{-1}	0.187
F(000)	884.0
Kristal boyutu /mm ³	0.4412 × 0.2775 × 0.1439
Radyasyon	MoK α (λ = 0.71073)
Veri toplama aralığı 2 Θ /°	6.06 to 52.74
Dizin aralıkları	-11 ≤ h ≤ 11, -8 ≤ k ≤ 13, -28 ≤ l ≤ 17
Toplanan Yansımalar	11324
Bağımsız yansımalar	4626 [R_{int} = 0.0532, R_{sigma} = 0.0923]
Veri / sınırlayıcılar / parametreler	4626/0/269
F ² 'ye uygunluk	0.998
Son R indeksleri [$I \geq 2\sigma(I)$]	R_1 = 0.0650, wR_2 = 0.1498
Son R indeksleri [Tüm veriler]	R_1 = 0.1627, wR_2 = 0.1994
En büyük farklı pik / boşluk / e Å-3	0.29/-0.22

Tablo 3.5. Karben öncülü **1c** için seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)

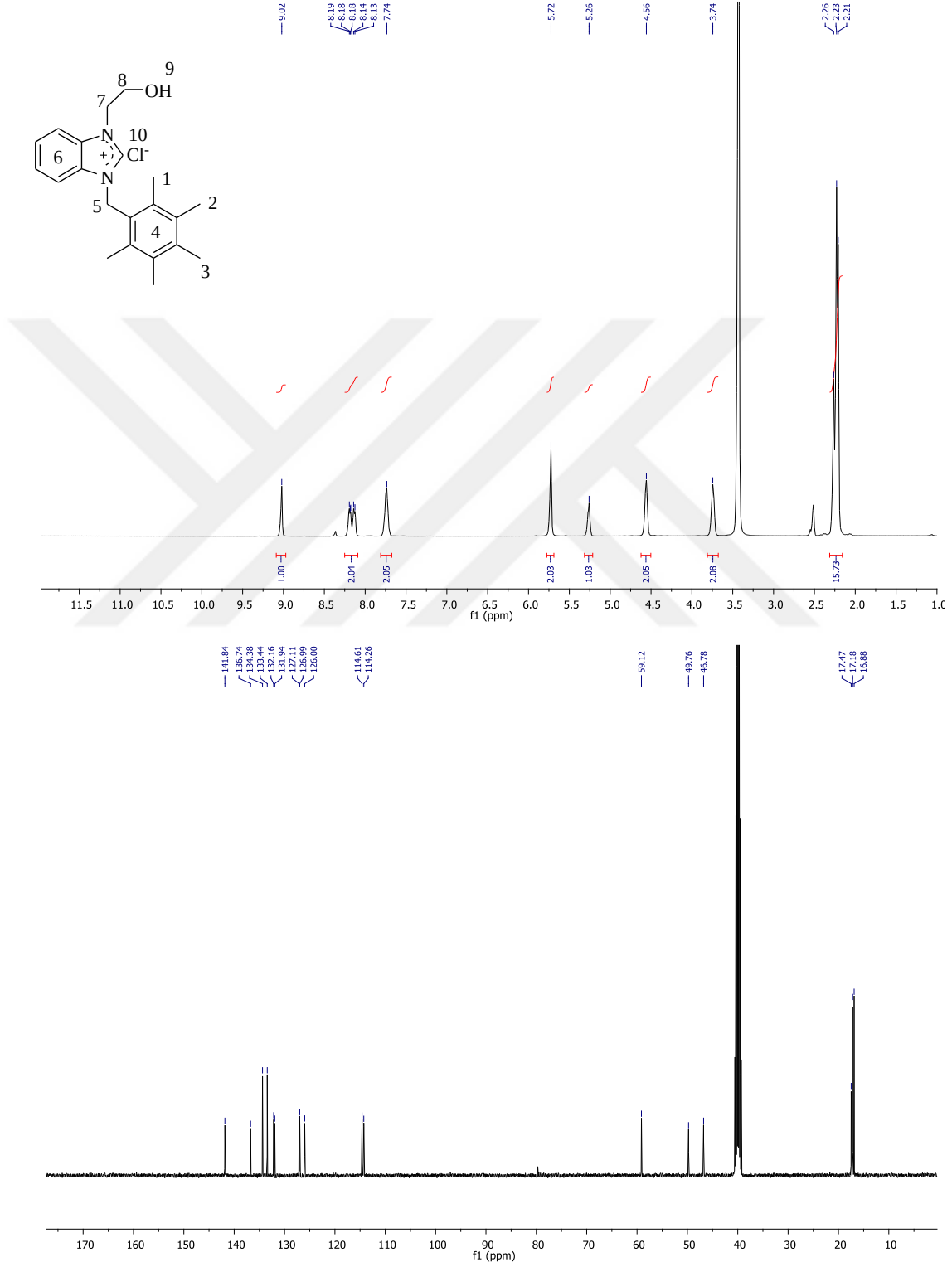
Atom	Atom	Uzunluk / Å		Atom	Atom	Uzunluk / Å		Atom	Atom	Uzunluk / Å	
N(1)	C(7)	1.329(3)		N(1)	C(14)	1.483(4)		N(2)	C(7)	1.317(3)	
N(1)	C(8)	1.391(3)		N(2)	C(6)	1.462(4)		N(2)	C(13)	1.385(3)	
								C(8)	C(13)	1.388(4)	
Atom	Atom	Atom	Açı / °		Atom	Atom	Atom	Açı / °			
C(7)	N(1)	C(8)	108.0(2)		N(2)	C(7)	N(1)	110.4(2)			
C(7)	N(1)	C(14)	127.1(2)		C(9)	C(8)	N(1)	131.4(3)			
C(8)	N(1)	C(14)	124.9(2)		C(13)	C(8)	N(1)	106.5(2)			
C(7)	N(2)	C(6)	124.2(2)		N(2)	C(13)	C(8)	106.3(2)			
C(7)	N(2)	C(13)	108.8(2)		N(2)	C(13)	C(12)	132.5(3)			
C(13)	N(2)	C(6)	126.7(2)		N(1)	C(14)	C(15)	111.3(2)			
N(2)	C(6)	C(5)	109.5(3)								

3.2.2. 2-hidroksietil sübstityentli benzimidazolyum tuzlarının sentezi, (2a-ı)

Sentezlenen 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil]-1H-benzimidazol ile çeşitli alkil halojenürlerin (etil bromür, izopropil bromür, benzil klorür, 2-metilbenzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2,4,6-trimetilbenzil klorür ve 2,3,4,5,6-pentametilbenzil klorür) tepkimesinden 1,3-disübstitye benzimidazolyum tuzları sentezlendi. Sentezlenen benzimidazolyum tuzları saflaştırılamadığı için asidik ortamda hidroliz edilerek 2-hidroksietil sübstityentli benzimidazolyum tuzlarına (**2a-ı**) dönüştürüldü.

Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerden **2e** ve **2g** nin tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle yapıları aydınlatıldı (şekil 3.6 - 3.7 - 3.8 - 3.9). **2e** ve **2g** bileşiklerinin hidrojen bağları geometrisi, yapı arıtımı, bağ açıları ve uzunlukları ile ilgili veriler verilmiştir (tablo 3.7 - 3.8 - 3.9 - 3.10 - 3.11). Bu bileşiklerden **2f** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.5'te ve spektrum verileri tablo 3.5'de verilmiştir.

3.2.2.1. 1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorürün spektroskopik özellikleri, 2f



Şekil 3.5. 1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür **2f** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

Tablo 3.6. 1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazolyum klorür **2f** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz) NMR	^{13}C NMR (δ ppm)
1,2,3	2.21-2.23-2.26 (15H, s)	-	16.9 – 17.1 – 17.5
4	-	-	131.9 – 132.2 – 133.4 – 134.4 – 136.7
5	5.72 (2H, s)	-	49.8
6	7.74-8.19 (4H, m)	-	114.3 – 114.6 – 126.0 – 127.0 – 127.1
7	4.56 (2H, s)	-	46.8
8	3.74 (2H, s)	-	59.1
9	5.26 (1H, s)	-	-
10	9.02 (1H, s)	-	141.8

Diğer 2-hidroksietil süstitüyenli benzimidazolyum tuzlarına (**2a-ı**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

3.2.2.2. 1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazolyum klorürün spektroskopik özellikleri, **2a**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 4.14 (t, 2H, $J = 4$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.77 (t, 2H, $J = 4$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.79 (s, 2H, - $\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 5.91 (s, 1H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.33-7.76 (m, 4H, Ar-H); 10.98 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 49.7 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 51.7 - $\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$; 58.7 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 113.1-113.6-117.0-128.2-128.3-129.2-129.4-131.2-131.9-132.6 (Ar-C); 143.6 (2-CH).

3.2.2.3. 1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorürün spektroskopik özellikleri, **2b**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.38 (s, 3H, - $\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 4.09 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.78 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.80 (s, 2H, - $\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 5.96 (s, 1H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.16-7.84 (m, 4H, - $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}$ - Ar-H); 10.68 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 21.4 (- $\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 49.7 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 51.6 (-

$\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$; 59.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 113.6-113.8-126.9-127.0-128.7-128.8-129.2-130.0-131.2-131.4-131.9-132.5-132.7-139.3 (Ar-C); 143.4 (2-CH).

3.2.2.4. 1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorürün

spektroskopik özellikleri, 2c

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.24 (s, 3H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 4.08 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.70 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.64 (s, 2H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 5.77 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.09-7.68 (m, 4H, $-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}$ - Ar-H); 10.90 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 21.2 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 49.6 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 51.5 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 58.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 113.0-113.7-113.8-127.0-128.2-128.3-129.5-129.7-130.1-131.2-131.9-139.3 ($-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}$ - Ar-C); 143.4 (2-CH).

3.2.2.5. 1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorürün

spektroskopik özellikleri, 2d

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.24 (s, 3H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 3.81 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.06 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.70 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.67 (s, 2H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 7.07-7.74 (m, 4H, $-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}$ - Ar-H); 10.81 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 21.4 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 49.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 51.7 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 59.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 113.4-113.7-125.2-127.0-128.8-129.2-130.0-131.2-131.9-132.6-139.3 ($-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}$ - Ar-C); 143.4 (2-CH).

3.2.2.6. 1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazolyum klorürün

spektroskopik özellikleri, 2e

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.20-2.23 (s, 9H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3)$); 3.40 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.94 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.67 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.63 (s, 2H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3)$); 7.07-7.74 (m, 6H, Ar-H); 9.87 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 20.1-21.1 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3)$); 46.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 49.9 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3)$); 59.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 113.4-113.6-124.8-126.2-126.3-127.1-128.8-129.2-130.1-131.1-131.4-131.9-138.0-138.1-139.8 ($-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}$ - Ar-C); 142.3 (2-CH).

3.2.2.7. 1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazolyum klorürün spektroskopik

özellikleri, 2g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 3.83 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.12 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$); 3.83 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.57 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.19 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.72-8.10 (m, 4H, $-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-\text{Ar}-\text{H}$); 9.69 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 33.6 ($-\text{NCH}_3$); 49.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 59.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 113.9-114.1-127.0-131.6-132.2. ($-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-\text{Ar}-\text{C}$); 143.1 (2-CH).

3.2.2.8. 1-etil-3-(2-hidroksietil)etilbenzimidazolyum bromürün spektroskopik

özellikleri, 2h

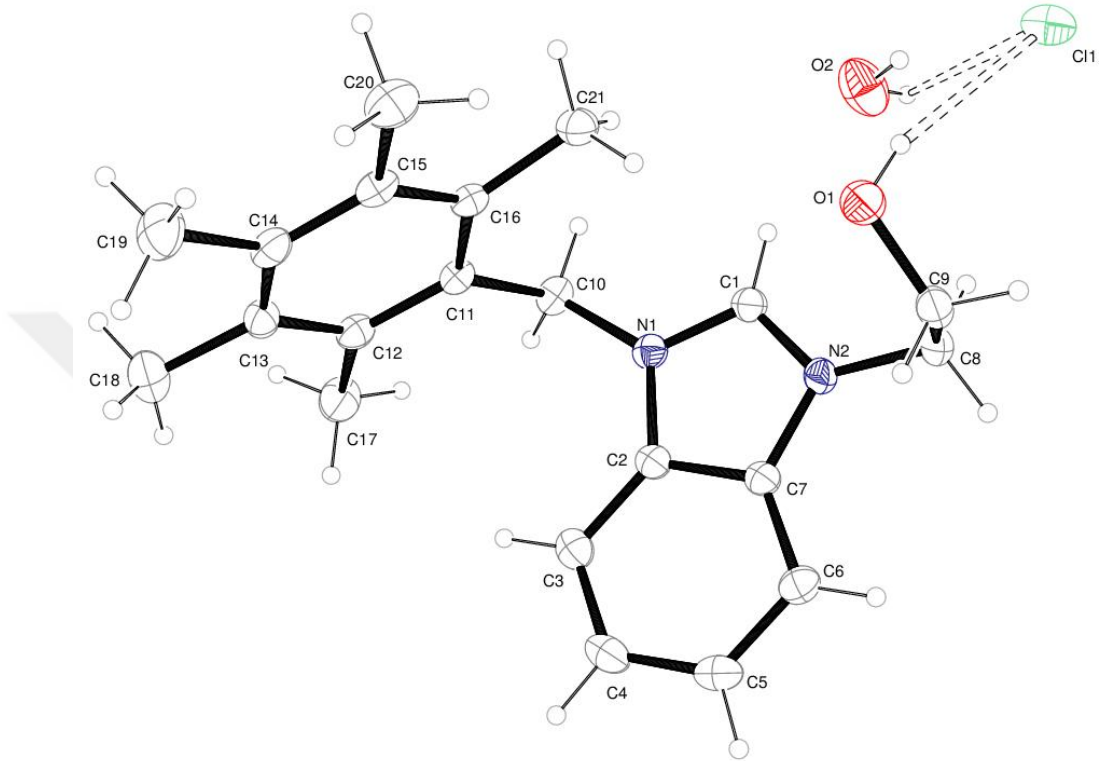
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.65 (t, 3H, $J = 8 \text{ Hz}$ $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 3.90 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.02 (t, 2H, $J = 6 \text{ Hz}$ $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.54 (t, 2H, $J = 6.7 \text{ Hz}$ $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 4.72 (t, 2H, $J = 4 \text{ Hz}$ $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.52-7.85 (m, 4H, $-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-\text{Ar}-\text{H}$); 10.42 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 14.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 43.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 59.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 49.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 113.0-114.0-127.0-127.1-127.8-131.0-131.2-131.9. ($-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-\text{Ar}-\text{C}$); 141.7 (2-CH).

3.2.2.9. 1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazolyum bromürün spektroskopik

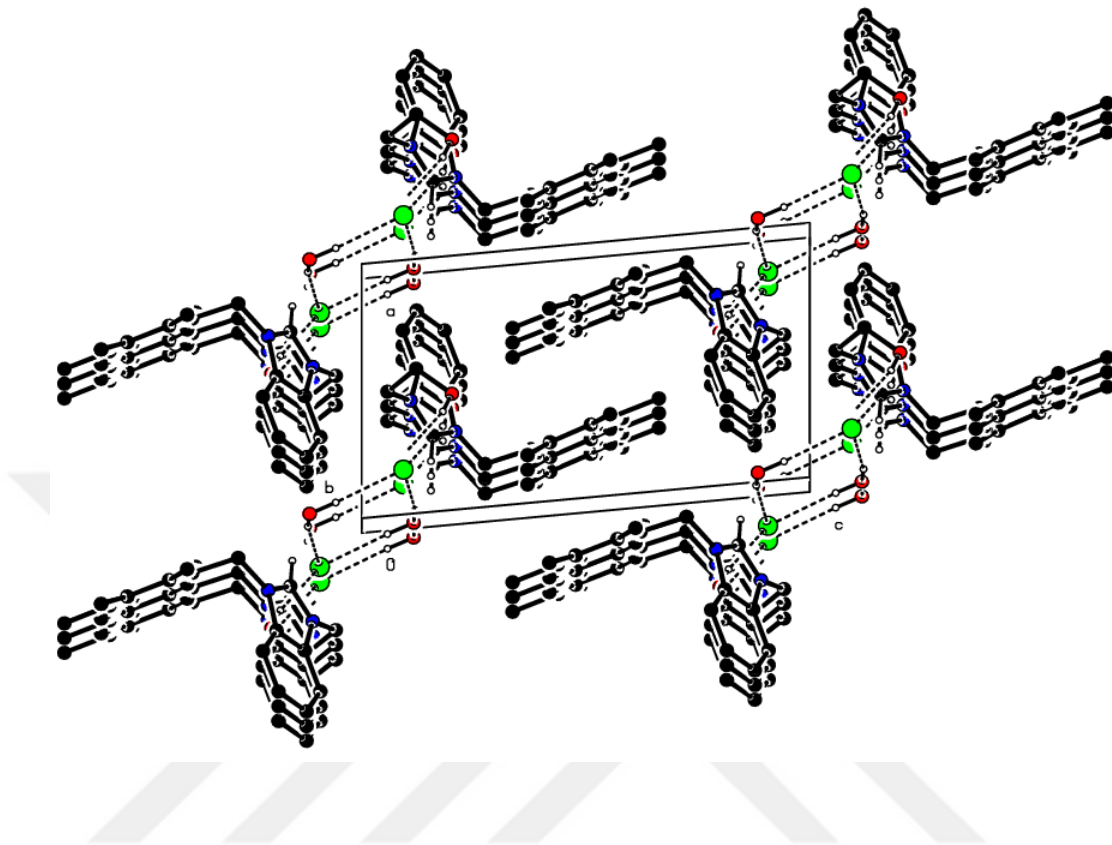
özellikleri, 2i

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.78 (d, 6H, $J = 4 \text{ Hz}$ $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 4.08 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.10 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.80 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.92 (m, 1H, $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 7.57-7.81 (m, 4H, $-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-\text{Ar}-\text{H}$); 10.36 (s, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 22.4 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 49.6 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 51.9 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 59.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 113.4-113.8-127.1-127.3-130.6-132.1. ($-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-\text{Ar}-\text{C}$); 140.4 (2-CH).

3.2.2.10. 1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametil)benzimidazolyum klorür (2e)
krystal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları.



Şekil 3.6. Karben öncülü **2e** bileşiğine ait çizilmiş X-ışını kırınımı termal elipsoid görünümü.



Şekil 3.7. Karben öncülü **2e** bileşiğın b-ekseninden bakıldığında birim hücre içerisinde paketlenmiş gösterimi.

Tablo 3.7. **2e** bileşiğının hidrojen bağları geometrisi (Å, °).

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
O1 - H1...Cl1 ⁱ	0.80	2.34	3.1331(2)	168
O2 - H2A...Cl1 ⁱⁱ	0,94	2,31	3.2295(2)	165
O2 - H2B...Cl1 ⁱⁱⁱ	0,89	2,36	3.2441(2)	177

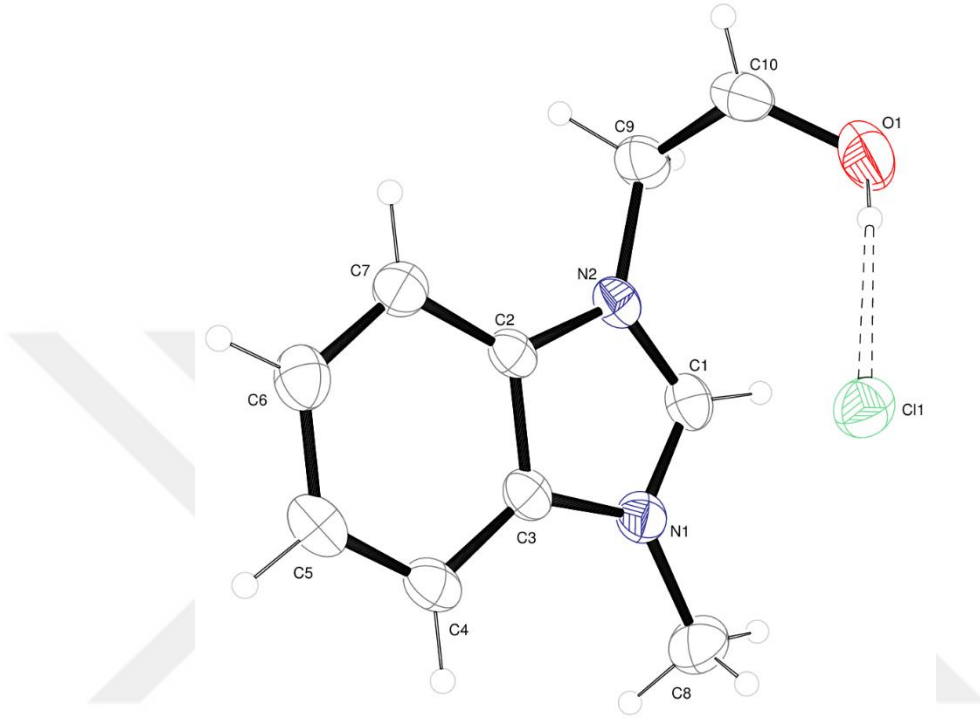
Tablo 3.8. Karben öncülü **2e** bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.

Formül	C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O ₂ Cl
M _r (g/mol ⁻¹)	376.91
Kristal rengi ve şekli	Renksiz, prizmatik
Kristal boyutları (mm)	0.453 × 0.436 × 0.251
Sıcaklık (K)	293 (2)
Dalgaboyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu, Z	<i>P</i> -1, 2
<i>a</i> (Å)	7.9523(5)
<i>b</i> (Å)	8.9192(5)
<i>c</i> (Å)	14.1623(8)
α (°)	83.527(5)
β (°)	84.794(5)
γ (°)	87.045(5)
Birim hücre hacmi (Å ³)	993.12(10)
ρ_c (mg m ⁻³)	1.260
μ (mm ⁻¹)	0.210
<i>F</i> (000)	404
<i>h</i>	-6,9
<i>k</i>	-10,10
<i>l</i>	-14,17
Toplam yansıma	3735
Bağımsız yansımalar	2776 [R (int) = 0.018]
Data/parameters	2776/296
GOF	1.040
<i>R</i> indisi [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.047, <i>wR</i> ₂ = 0.111
<i>R</i> indisi (tüm data)	<i>R</i> ₁ = 0.069, <i>wR</i> ₂ = 0.127
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	0.223/-0.305

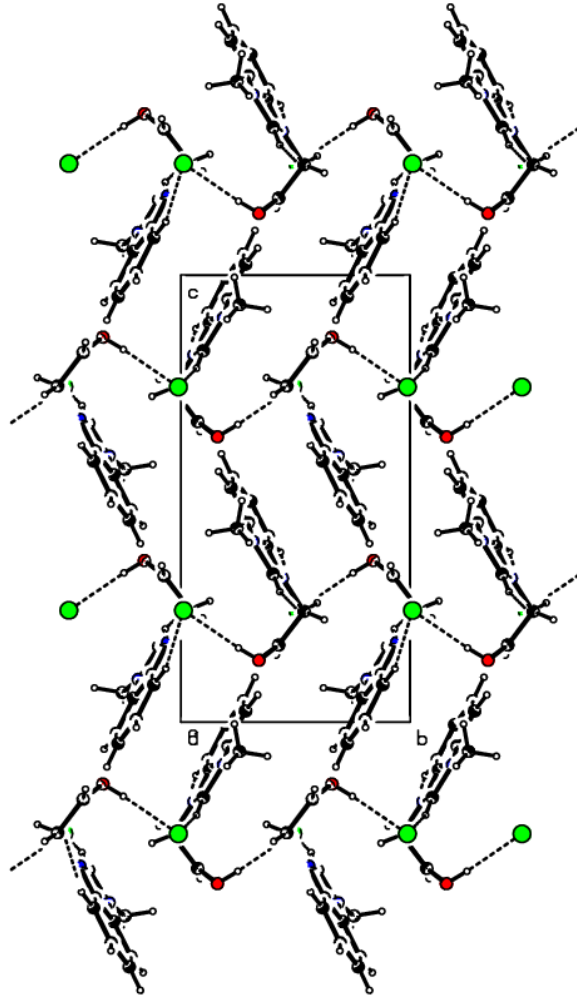
Tablo 3.9. Karben öncülü **2e** bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).

Bağ Uzunluğu (Å)			
O1-C9	1.4106(1)	N1-C1	1.3256(1)
N1-C2	1.3937(1)	N1-C10	1.4820(1)
N2-C7	1.3880(1)	N2-C8	1.4644(1)
N2-C1	1.3247(1)		
Bağ Açıları (°)			
C1-N1-C2	108.19(1)	C1-N1-C10	125.04(1)
C2-N1-C10	126.73(1)	C1-N2-C7	108.13(1)
C7-N2-C8	126.15(1)	C1-N2-C8	124.98(1)
N1-C1-N2	110.64(1)	N1-C2-C7	106.22(1)
N1-C2-C3	132.64(1)	N2-C7-C2	106.82(1)
N2-C7-C6	130.83(1)	N2-C8-C9	110.11(1)
O1-C9-C8	111.57(1)	N1-C10-C11	112.08(1)
Torsiyon Açıları (°)			
C2-N1-C1-N2	-0.37(1)	C7-N2-C1-N1	-0.07(1)
C10-N1-C1-N2	177.39(1)	C8-N2-C1-N1	-170.67(1)
C10-N1-C2-C3	3.77(1)	C8-N2-C7-C2	170.94(1)
C1-N1-C2-C7	0.65(1)	C1-N2-C8 -C9	90.20(1)
C1-N1-C2-C3	-178.52(1)	C7-N2-C8-C9	-78.72(1)
C1-N1-C10-C11	-111.90(1)	C1-N2-C7-C2	0.47(1)
C2-N1-C10-C11	65.44(1)	C1-N2-C7-C6	179.75(1)
C10-N1-C2-C7	-177.06(1)	C8-N2-C7-C6	-9.79(1)
N1-C2-C7-N2	-0.68(1)	C3-C2-C7-N2	178.61(1)
N1-C2-C7-C6	179.97(1)	C5-C6-C7-N2	-178.73(1)
N1-C2-C3-C4	179.30(1)	N2-C8-C9-O1	-62.27(1)

3.2.2.11. 1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazolyum klorür (2g) kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri.



Şekil 3.8. Karben öncülü **2g** bileşiğine ait çizilmiş X-ışını kırınımı termal elipsoid görünümü.



Şekil 3.9. Karben öncülü **2g** bileşiğine ait birim hücre içerisinde paketlenmiş gösterimi.

Tablo 3.10. Karben öncülü **2g** bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.

Formül	[C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OCl ₂]
M _r (g/mol ⁻¹)	211.67
Kristal rengi ve şekli	Renksiz, Prizmatik
Kristal boyutları (mm)	0.33 × 0.49 × 0.60
Sıcaklık (K)	293 (2)
Dalgaboyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu, Z	<i>P</i> 21/ <i>n</i> , 4
<i>a</i> (Å)	8.8576(5)
<i>b</i> (Å)	7.7935(5)
<i>c</i> (Å)	15.2385(8)
Birim hücre hacmi (Å ³)	1050.69(11)
ρ_c (mg m ⁻³)	1.338
μ (mm ⁻¹)	0.328
<i>F</i> (000)	444
θ (°)	3.484 – 25.682
<i>h</i>	-10,10
<i>k</i>	-9,8
<i>l</i>	-17,18
Toplam yansıma	1973
Bağımsız yansımalar	1558 [R (int) = 0.020]
Data/sınırlama/parametre	1558/0/129
GOF	1.058
<i>R</i> indisi [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.062, <i>wR</i> ₂ = 0.165
<i>R</i> indisi (tüm data)	<i>R</i> ₁ = 0.077, <i>wR</i> ₂ = 0.179

Tablo 3.11. **2g** bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).

Bağ Uzunluğu (Å)					
O1	-C10	1.3448(1)	N1	-C1	1.3258(1)
N1	-C3	1.3882(1)	N1	-C8	1.4571(1)
N2	-C2	1.3857(1)	N2	-C9	1.4750(1)
N2	-C1	1.3235(1)			
Bağ Açıları (°)					
C1	-N1	-C3	108.45(1)	C1	-N1 -C8 125.14(1)
C3	-N1	-C8	126.36(1)	C1	-N2 -C2 108.25(1)
C2	-N2	-C9	126.31(1)	C1	-N2 -C9 125.42(1)
N1	-C1	-N2	110.34(1)	N2	-C2 -C3 106.78(1)
N2	-C2	-C7	131.72(1)	N1	-C3 -C2 106.16(1)
N1	-C3	-C4	131.85(1)	N2	-C9 -C10 112.50(1)
O1	-C10	-C9	115.37(1)		

3.3. Ag(I)NHC Komplekslerinin Sentezi.

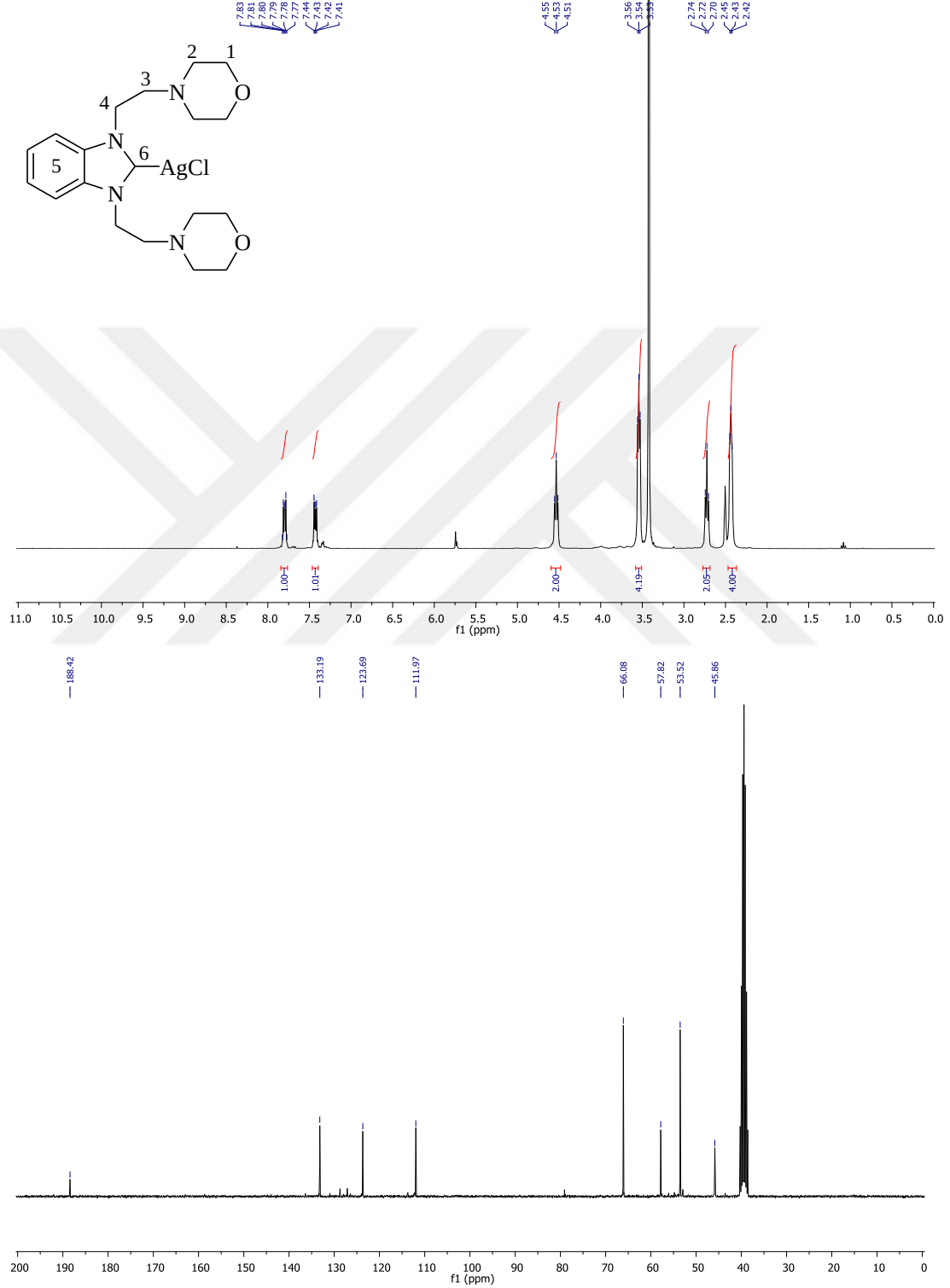
Ag(I)NHC kompleksleri; *N*-sübstitye benzimidazol tuzları (**3b-d**, **4a-ı**) ile Ag₂O nun tepkimesinden sentezlenmiştir.

3.3.1. 2-morfolinoetil sübstityentli Ag(I)NHC komplekslerinin sentezi (**3b-d**)

Sentezlenen 2-morfolinoetil sübstityentli benzimidazolyum tuzlarının **2b-d**, gümüş oksit (Ag₂O) ile etkileştirilmesinden 2-morfolinoetil sübstityentli Ag(I)NHC kompleksleri **3b-d** sentezlendi.

Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerden **3c** nin tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle yapısı aydınlatıldı (şekil 3.11 ve tablo 3.13 - 3.14). Bu bileşiklerden **3d** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.6.'da ve spektrum verileri tablo 3.6.'da verilmiştir.

3.3.1.1. Dikloro[1,3-bis(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 3d



Şekil 3.10. Dikloro[1,3-bis(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) **3c** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.

Tablo 3.12. Dikloro[1,3-bis(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz) NMR	^{13}C NMR (δ ppm)
1	3.54 (8H, t)	4.5	66.1
2	2.43 (8H, t)	4.5	53.5
3	2.74 (4H, t)	6.0	45.9
4	4.53 (4H, t)	6.0	57.8
			112.0-112.2-123.7-123.9-133.2-
5	7.41-7.83 (4H, m)	-	133.5
6	-	-	188.4

Diğer morfolinoetil süstitüentli Ag(I)NHC komplekslerine (**3a-c**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

Bilinen **3a** bileşiği daha önce sentezlenmiş olup e.n., IR, ^1H ve ^{13}C NMR verileri ile ilgili karakterizasyon sonuçları literatürdeki ile uyumlu olarak elde edilmiştir [159].

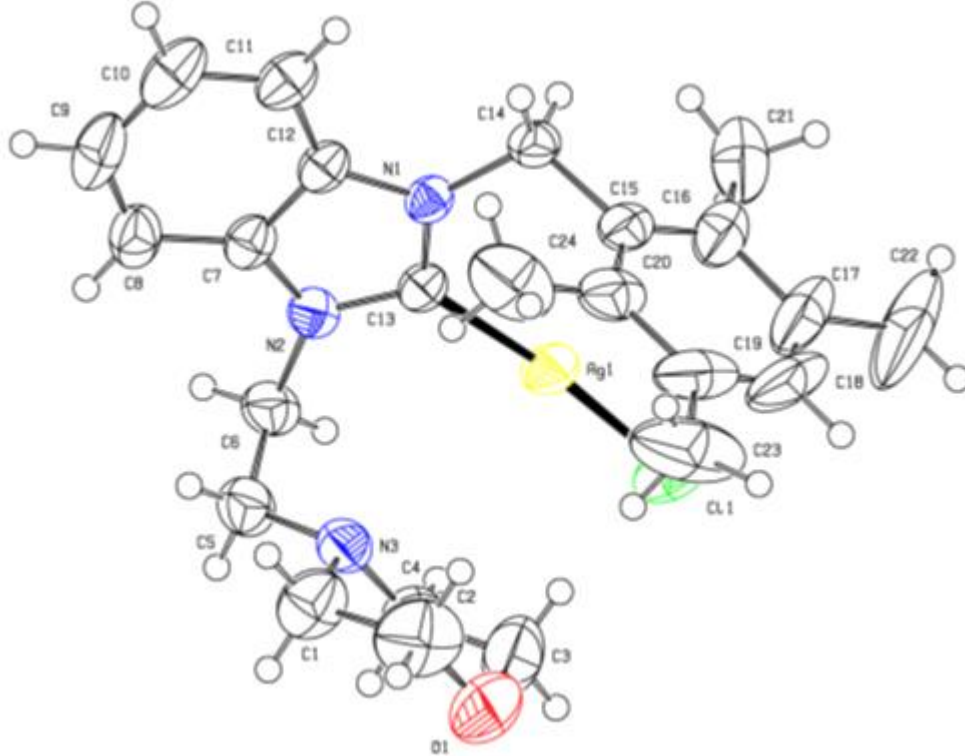
3.3.1.2. Dikloro[1-(bütil2-morfolinoetil)-3-benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, **3b**

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6); δ 0.89 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.29 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.82 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.42 (s, 4H, - $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 2.72 (s, 2H, - $(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -); 3.52 (s, 4H, - $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 4.54 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.46 (s, 2H, - $(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -); 7.44-7.80 (m, 4H, - $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}$ - Ar-H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6); δ 13.5 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 19.3 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 31.8 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 48.3 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 43.9 (- $(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -); 45.9 (- $(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -); 53.5 (- $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 57.7 (- $(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -); 66.1 (- $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 112.0-112.1-123.8-133.0-133.3 (- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}$ - Ar-C); 187.9 (2-C-Ag).

3.3.1.3. Dikloro[1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 3c

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6); δ 2.06 ve 2.18 (s, 12H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_1(\text{CH}_3)_4)$); 2.32 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 2.50 (s, 2H, Hz $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 2.63 ve 2.66 (s, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 4.43 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 5.53 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_1(\text{CH}_3)_4$); 7.02 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_1(\text{CH}_3)_4$ Ar-H); 7.45-7.91 (m, 4H, $-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-$ Ar-H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6); δ 15.9 ve 20.3 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_1(\text{CH}_3)_4)$); 46.0 ($-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 46.9 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_1(\text{CH}_3)_4$); 53.4 ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 57.2 ($-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 66.0 ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 111.8-112.0-123.0-124.0-131.4-132.0 ($-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-$ Ar-C); 132.8-133.2-133.0-134.0-134.1-134.2 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_1(\text{CH}_3)_4$ Ar-C); gözlenmedi (2-C-Ag).

3.3.1.4. Dikloro[1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri. 3c



Şekil 3.11. Ag(I)NHC kompleksi 3c bileşiğinin atom numaralandırma şemasıyla moleküler yapısı.

Tablo 3.13. Ag(I)NHC kompleksi **3c** için kristal verileri ve yapı aydınlatma ayrıntıları.

Deneysel Formül	C ₂₄ H ₃₁ AgClN ₃ O
Formül Ağırlığı	520.84
Sıcaklık / K	293(2)
Kristal Sistem	monoclinic
Alan Grubu	P2 ₁ /n
a/Å	9.7052(5)
b/Å	14.7175(7)
c/Å	16.8850(7)
α /°	90.00
β /°	99.751(4)
γ /°	90.00
Hacim/Å ³	2376.94(19)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.455
μ/mm^{-1}	0.980
F(000)	1072.0
Kristal boyutu /mm ³	0.6124 × 0.4478 × 0.1666
Radyasyon	MoK α (λ = 0.71073)
Veri toplama aralığı 2 Θ /°	5.94 to 52.74
Dizin aralıkları	-12 ≤ h ≤ 9, -18 ≤ k ≤ 18, -19 ≤ l ≤ 21
Toplanan Yansımalar	11603
Bağımsız yansımalar	4839 [R_{int} = 0.0252, R_{sigma} = 0.0374]
Veri / sınırlayıcılar / parametreler	4839/0/275
F ² 'ye uygunluk	1.219
Son R indeksleri [$I \geq 2\sigma(I)$]	R_1 = 0.0386, wR_2 = 0.1116
Son R indeksleri [Tüm veriler]	R_1 = 0.0640, wR_2 = 0.1586
En büyük farklı pik / boşluk / e Å-3	0.82/-1.07

Tablo 3.14. Ag(I)NHC kompleksi **3c** için seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)

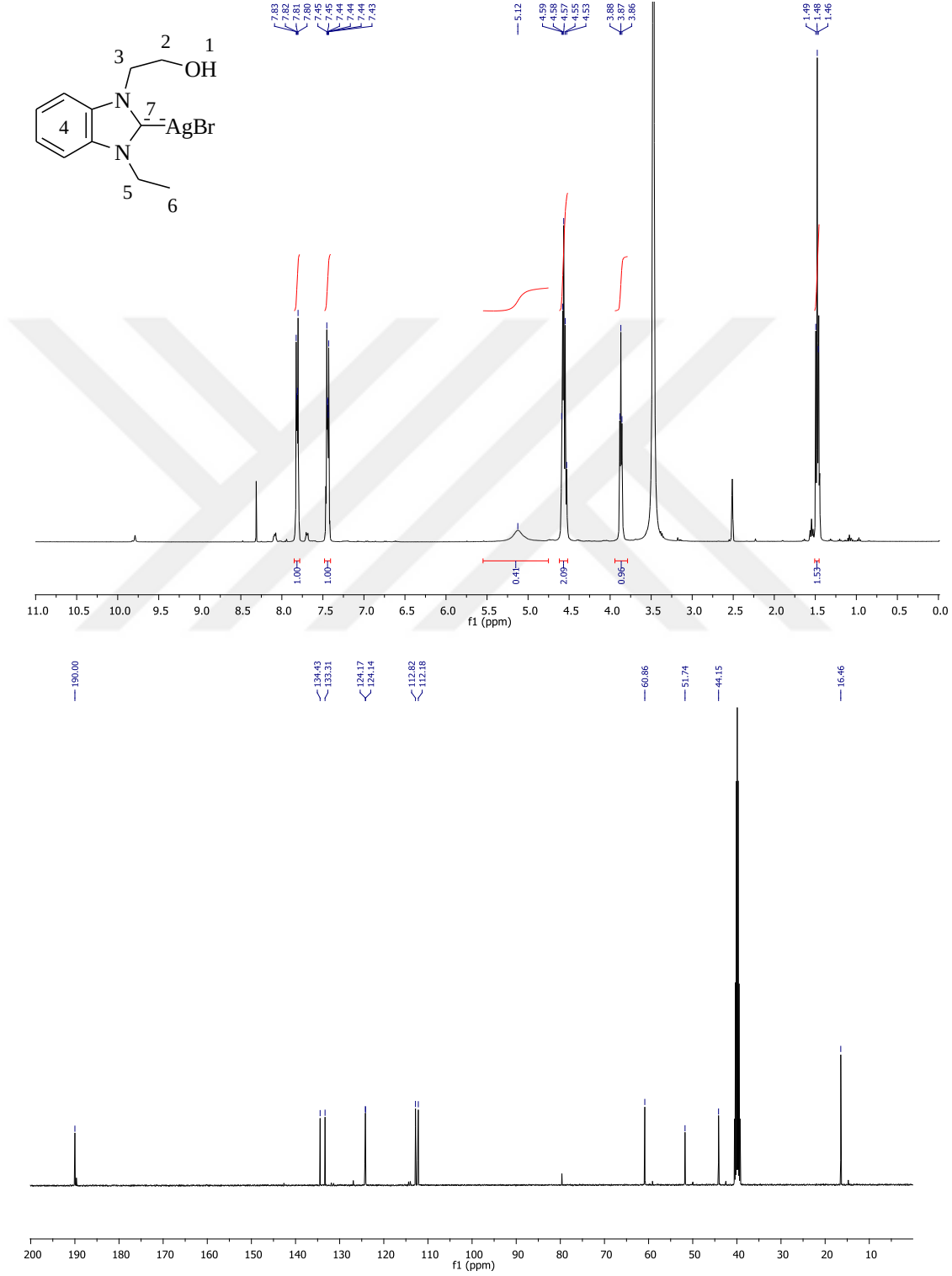
Atom	Atom	Uzunluk/Å	Atom	Atom	Uzunluk Å	Atom	Atom	Uzunluk /Å
Ag1	Cl1	2.307(12)	N1	C13	1.339(5)	N2	C7	1.373(5)
Ag1	C13	2.076(4)	N1	C14	1.479(5)	N2	C13	1.345(5)
N1	C12	1.390(5)	N2	C6	1.456(5)	C7	C12	1.388(6)
Atom	Atom	Atom	Açı / °		Atom	Atom	Atom	Açı / °
C13	Ag1	Cl1	172.27(11)		N2	C7	C8	132.3(4)
C12	N1	C14	124.3(3)		N2	C7	C12	106.3(3)
C13	N1	C12	110.9(3)		C7	C12	N1	105.6(3)
C13	N1	C14	124.8(3)		C11	C12	N1	133.1(4)
C7	N2	C6	124.8(3)		N1	C13	Ag1	128.9(3)
C13	N2	C6	123.9(3)		N1	C13	N2	106.2(3)
C13	N2	C7	111.1(3)		N2	C13	Ag1	124.9(3)
N2	C6	C5	112.8(4)		N1	C14	C15	112.2(3)

3.3.2. 2-hidroksietil sübstitüentli Ag(I)NHC komplekslerinin sentezi, (4a-ı)

Sentezlenen 2-hidroksietil sübstitüentli benzimidazolyum tuzlarının **2a-ı** , gümüş oksit (Ag₂O) ile tepkimesinden 2-hidroksietil sübstitüentli Ag(I)NHC kompleksleri **4a-ı** sentezlendi.

Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerden **4h** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları şekil 3.7.'de ve spektrum verileri tablo 3.7.'de verilmiştir.

3.3.2.1. Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4h



Şekil 3.12. Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) **4h** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

Tablo 3.15. Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz)	^{13}C NMR (δ ppm)
1	5.12 (1H, s)	-	-
2	3.87 (2H, t)	4	60.9
3	4.58 (2H, m)	-	44.2
4	7.43-7.83 (4H, m)	-	112.2-112.8-124.1-124.2-127.1-133.3-134.4
5	4.55 (2H, m)	-	51.7
6	1.47 (3H, t)	6	16.5
7	-	-	190.0

Diğer 2-hidroksietil süstitüentli Ag(I)NHC komplekslerine (**4a-i**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

3.3.2.2. Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, **4a**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 4.55 (t, 2H, $J = 4$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.86 (t, 2H, $J = 4$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.71 (s, 2H, - $\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 5.17 (s, 1H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.28-8.30 (m, 9H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 51.9 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 52.3 (- $\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 60.7 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 112.5-112.9-114.8-124.3-127.7-129.2-133.6-134.2-134.5-136.7-136.8. (Ar-C); 189.6 (2-C-Ag).

3.3.2.3. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, **4b**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.34 (s, 3H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 3.84 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.53 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.20 (s, 1H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.66 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 6.74-8.18 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 19.6 (- $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 48.8 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 52.0 (- $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 60.8 (- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 112.5-113.0-124.3-126.6-128.2-130.0-131.3-134.4-134.9-136.0. (Ar-C); 190.4 (2-C-Ag).

**3.3.2.4. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]
gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4c**

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 2.31 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 3.81 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.50 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.15 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.64 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 6.72-7.85 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6); δ 19.5 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 50.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 52.0 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 60.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 112.5-113.0-124.4-126.6-126.9-128.2-128.3-130.9-131.0-134.1-134.2-134.8-136.2. (Ar-C); 190.0 (2-C-Ag).

**3.3.2.5. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]
gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4d**

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 2.24 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 3.85 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.56 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.20 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.68 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 7.14-8.08 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6); δ 21.1 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 50.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 52.2 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 60.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 112.9-114.3-114.5-124.6-127.9-128.7-129.9-130.0-133.7-137.9-138.7. (Ar-C); 188.9 (2-C-Ag).

**3.3.2.6. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]
gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4e**

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 2.18 (s, 9H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 3.77 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.42 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.00 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.50 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 6.91 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ Ar-H); 7.39-7.82 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6); δ 20.5-21.1 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 46.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 52.4 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 60.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 112.2-113.0-124.4-128.6-130.1-134.2-134.5-137.9-138.3. (Ar-C); 187.9 (2-C-Ag).

3.3.2.7. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4f

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 2.14-2.19 ve 2.26 (s, 15H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 3.74 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.38 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.98 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.52 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 7.45-8.17 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6); δ 16.7-16.8 ve 17.0 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 49.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 52.0 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 60.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 111.7-112.5-123.7-123.9-126.5-126.6-128.0-131.4-132.8-132.9-133.8-135.3-136.3. (Ar-C); 189.4 (2-C-Ag).

3.3.2.8. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4g

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 3.87 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.10 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$); 4.60 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.25 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.47-7.83 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6); δ 35.9 ($-\text{NCH}_3$); 51.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 60.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 112.2-112.6-124.2-124.4-134.2-134.5. (Ar-C); 190.4 (2-C-Ag).

3.3.2.9. Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I)'in spektroskopik özellikleri, 4ı

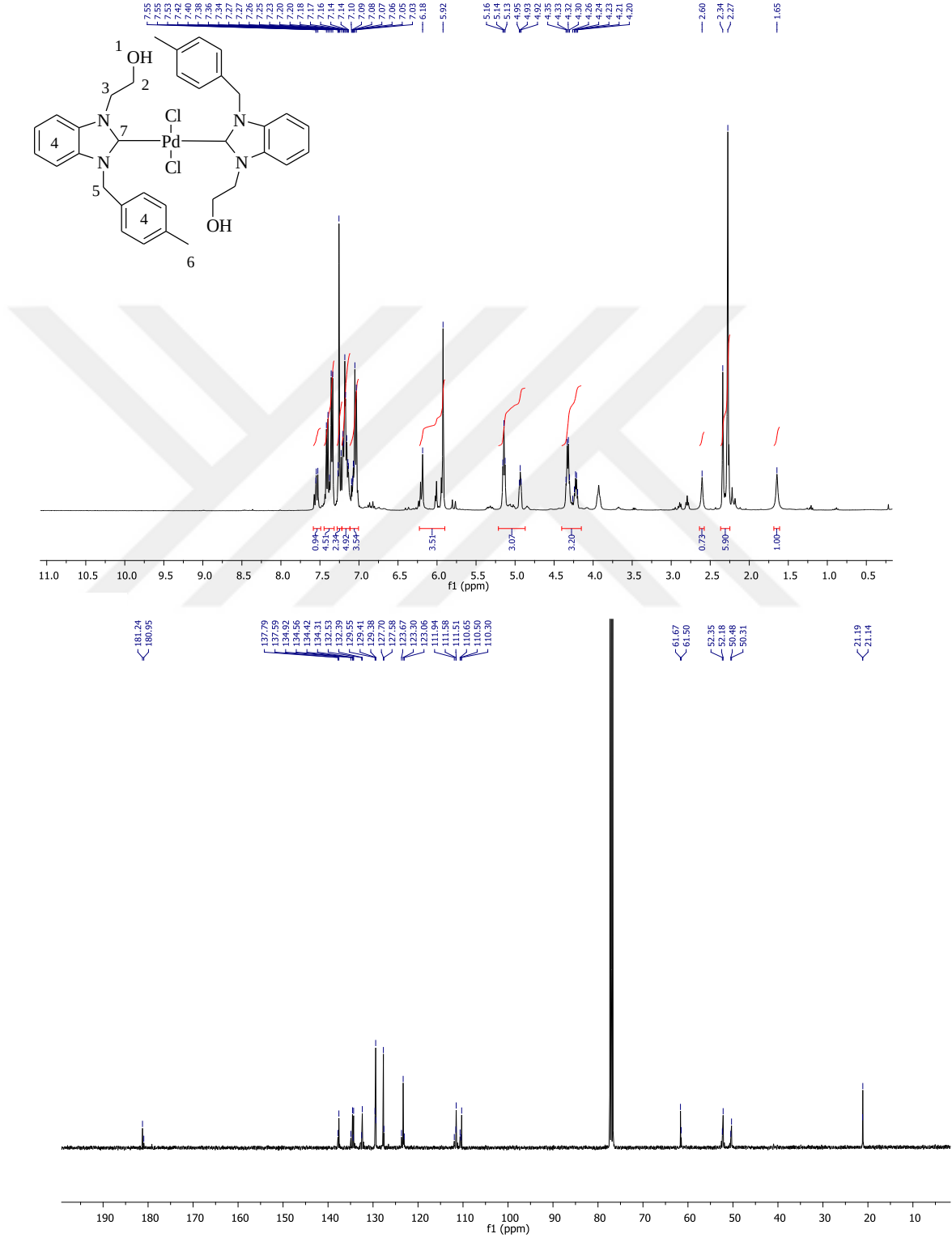
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 1.69 (d, 6H, $J = 4$ Hz $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 3.86 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.55 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.11 (s, 1H, $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 5.18 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.19-8.19 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6); δ 23.0 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 47.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 52.4 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 60.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 112.9-113.0-126.6-124.3-132.8-134.6. (Ar-C); 186.6 (2-C-Ag).

3.4. Bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin sentezi, (5a-ı)

Sentezlenen 2-hidroksietil sübstitüentli benzimidazolyum tuzları (**2a-ı**) ile Pd(OAc) $_2$ 'ın tepkimesinden bis-(NHC)Pd(II) kompleksleri (**5a-ı**) sentezlendi.

Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerden **5d** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 3.8.'de ve spektrum verileri tablo 3.9.'da verilmiştir.

3.4.1. *cis/trans*-dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5d



Şekil 3.13. *cis/trans*-dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II) 5d bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

Tablo 3.16. *cis/trans*-dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II) bileşğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz) NMR	^{13}C NMR (δ ppm)
1	1.65 ve 2.60 (2H, s)	-	-
2	4.93 ve 5.14 (4H, t)	6 ve 6	61.5 ve 61.7
3	4.22 ve 4.32 (4H, m)	-	50.3 ve 50.4
4	7.03-7.55 (16H, m)	-	110.3-110.5-120.7-111.5-111.6- 111.9-123.1-123.3-123.7-127.3- 127.7-129.4-129.6-132.4-132.5- 134.3-134.4-134.6-134.9-137.6- 137.8
5	5.92 ve 6.18 (4H, s)	-	52.2 ve 52.4
6	2.27 ve 2.34 (4H, s)	-	21.1 ve 21.2
7	-	-	181.0 ve 181.2

Diğer 2-hidroksietil süstitüyentli bis-(NHC)Pd(II) komplekslerine (**5a-ı**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

3.4.2. *cis/trans*-dikloro-bis[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden] palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.68 ve 2.60 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.86 ve 4.21 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.91 ve 5.14 (s, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 6.04 ve 6.34 (s, 4H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 7.23-8.49 (m, 18H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 47.8 ve 48.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 52.2 ve 53.1 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 60.7 ve 61.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.5-110.7-111.3-111.5-123.1-123.2-123.4-127.4-127.6-127.7-127.8-128.1-128.7-128.8-128.9-129.2-133.0-134.0-134.3-134.4-134.6-135.3-135.4-135.7. (Ar-C); 181.3 ve 182.0 (2-C-Pd).

3.4.3. *cis/trans*-dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.77 ve 2.60 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.22 ve 2.32 (s, 6H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$); 3.73 ve 3.87 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.23 ve 4.54 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.78 ve 5.91 (s, 4H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 6.76-7.64 (m, 16H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 19.5 ve 19.6 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$); 50.3 ve 50.6 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 52.0 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 60.1 ve 60.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 111.0-112.5-112.9-113.0-121.9-122.5-122.7-124.4-124.8-126.6-126.7-126.9-127.1-128.2-128.3-128.7-130.9-131.0-131.3-134.1-134.2-134.8-136.2-136.9-137.1. (Ar-C); 189.8 ve 190.0 (2-C-Pd).

3.4.4. *cis/trans*-dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5c

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.65 ve 2.60 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.55 ve 2.59 (s, 6H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$); 3.47 ve 3.82 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.17 ve 5.29 (s, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.83 ve 6.32 (s, 4H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 6.93-7.66 (m, 16H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 19.8 ve 22.3 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$); 31.6 ve 34.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 47.8 ve 50.4 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 60.6 ve 61.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 111.3-112.5-123.4-123.5-126.6-126.9-127.8-127.9-128.1-128.3-128.8-130.4-130.7-133.1-133.3-134.4-134.6-135.1-135.5. (Ar-C); 180.3 ve 180.7 (2-C-Pd).

3.4.5. *cis/trans*-dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5e

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.76 ve 2.59 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.25-2.29 ve 2.32-2.39 (s, 9H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 4.02 ve 4.28 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.10 ve 5.18 (t, 4H, $J = 6$ ve 6 Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.29 ve 5.32 (s, 4H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 6.33-7.39 (m, 12H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 20.9-21.0 22.3 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 30.4 ve 34.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 49.6 ve 50.2 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_3$); 61.2 ve 61.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.2-110.4-111.3-112.5-111.9-122.8-123.0-123.3-123.7-127.5-128.0-128.1-128.3-128.5-134.2-134.5-134.7-138.4-138.5. (Ar-C); 180.9 ve 182.3 (2-C-Pd).

3.4.6. *cis/trans*-dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5f

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.67 ve 2.61 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.11-2.13-2.20-2.23 ve 2.27 (s, 15H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 3.75 ve 4.44 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.10 ve 5.18 (t, 4H, $J = 6$ ve 6 Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 6.22 ve 6.32 (s, 4H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 6.94-7.81 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 16.5-16.6-16.8-17.0-17.1 ve 17.2 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 49.7 ve 50.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 64.7 ve 64.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$); 61.0 ve 61.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.9-111.8-122.5-122.5-122.8-127.8-128.2-132.5-132.7-132.9-133.3-133.4-133.7-135.0-135.1-135.4. (Ar-C); 181.8 ve 181.9 (2-C-Pd).

3.4.7. *cis/trans*-dikloro-bis[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.63 ve 2.60 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.84 ve 3.86 (s, 4H, $-\text{NCH}_3$); 4.41 ve 4.50 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.10 ve 5.15 (t, m 4H, $J = 6$ Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.25-8.51 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 31.6 ve 31.7 ($-\text{NCH}_3$); 34.6 ve 35.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 61.4 ve 61.6 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 109.8-110.1-110.6-120.7-123.4-123.5-124.2-133.6-134.8-135.0-140.4-144.3. (Ar-C); 164.3 ve 164.4 (2-C-Pd).

3.4.8. *cis/trans*-dibromo-bis[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 5h

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.59 ve 1.78 (t, 6H, $J = 6$ ve 6 Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 1.68 ve 2.61 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.24 ve 4.45 (m, 4H, Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 4.30 ve 4.56 (t, 4H, $J = 4$ ve 4 $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.96 ve 5.01 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.25-7.46 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 14.4 ve 14.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 43.8 ve 44.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 50.5 ve 50.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 61.2 ve 61.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.2-110.3-110.8-123.1-123.2-124.6-124.7-123.8-134.0-134.3-135.6-138.0-138.1. (Ar-C); 161.5 ve 163.8. (2-C-Pd).

3.4.9. *cis/trans*-dibromo-bis[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden] palladyum(II)’nin spektroskopik özellikleri, 5ı

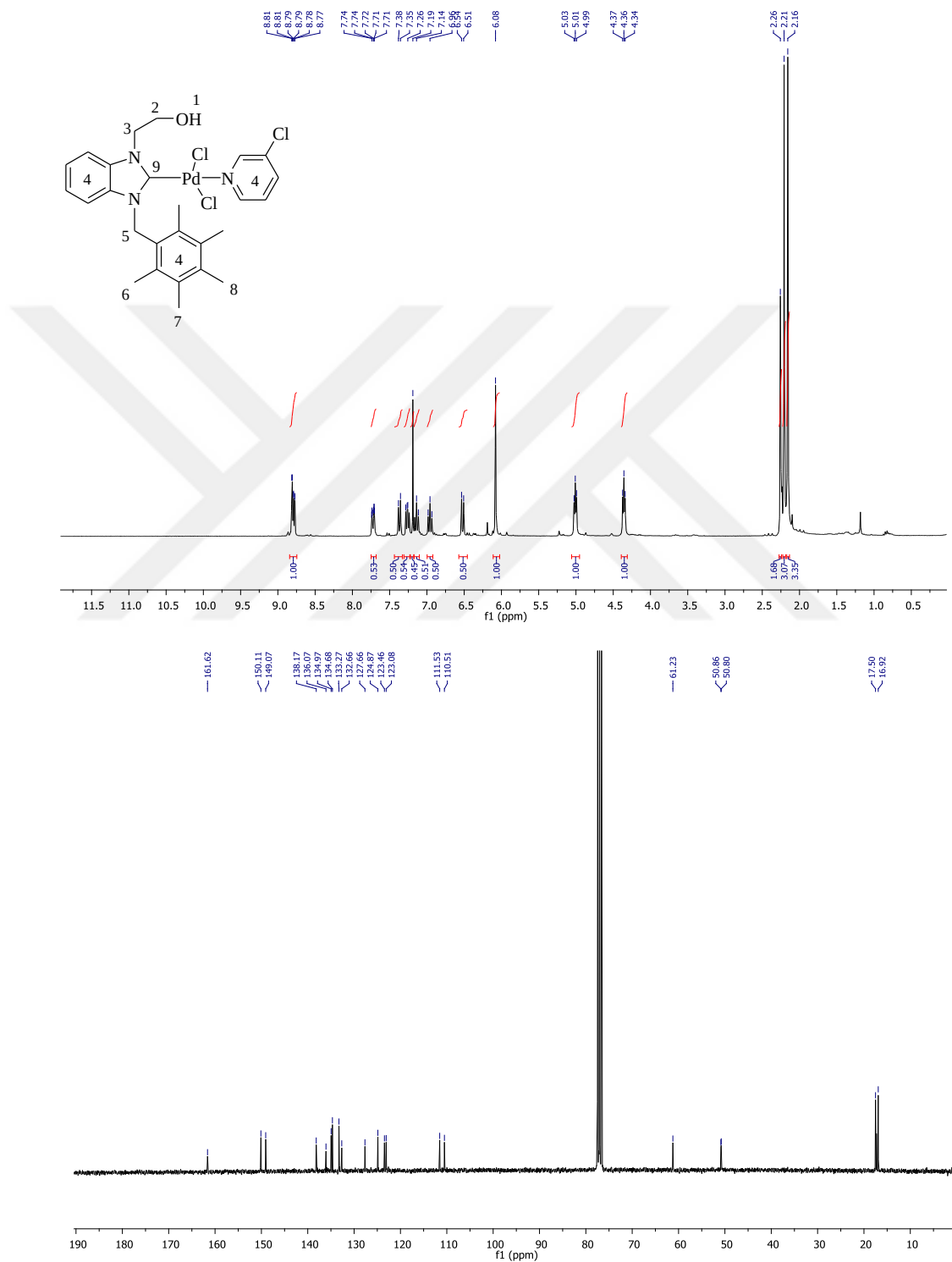
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.65 ve 2.61 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 1.80 ve 1.81 (d, 12H, $J = 4$ ve 4 Hz $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 4.33 ve 4.43 (t, 4H, $J = 6$ ve 6 Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.84 ve 4.93 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.92 ve 6.07 (m, 2H, Hz $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 7.26-7.60 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 20.5 ve 20.6 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 51.0 ve 51.4 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 54.5 ve 55.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 60.8 ve 61.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.6-110.9-111.0-112.5-112.6-122.6-122-8-123.3-132.6-132.7-135.1-135.7-136.3-136.8. (Ar-C); 178.9 ve 180.9. (2-C-Pd).

3.5. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin sentezi, (6a-ı)

Sentezlenen 2-hidroksietil süstitüentli benzimidazolyum tuzları (**2a-ı**), PdCl_2 ve 3-kloropiridin tepkimesinden NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri (**6a-ı**) sentezlendi.

Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerden **6f**’nin tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle yapısı aydınlatıldı (Şekil 3.15 - 3.16 ve tablo 3.18 - 3.19 - 3.20). Bu bileşiklerden **6f** bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3.6’da ve spektrum verileri tablo 3.6’da verilmiştir.

3.5.1. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6f



Şekil 3.14. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) **6f** bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.

Tablo 3.17. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) **6f** bileşğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz)	^{13}C NMR (δ ppm)
1	6.52 (1H, d)	6	-
2	4.36 (2H, t)	6	61.2
3	5.01 (2H, t)	8	50.8
4	6.94-8.73 (4H, m)	-	110.5-111.5-123.1-123.5-124.9-127.7-132.7-133.3-134.7-135.0-136.1-138.2-149.1-150.1
5	6.08 (2H, s)	-	50.9
6	2.16 (6H, s)	-	17.3
7	2.21 (6H, s)	-	17.5
8	2.26 (3H, s)	-	16.9
9	-	-	161.6

Diğer NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerine (**6a-i**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

3.5.2. Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, **6a**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.68 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.39 (t, 2H, $J = 6$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.01 (t, 2H, $J = 8$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 6.13 (s, 2H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 7.06-7.71 (m, 13H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 50.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 53.4 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 61.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.9-111.5-111.6-123.4-125.0-128.0-128.4-128.9-132.8-134.2-135.0-135.3-138.3-149.2. (Ar-C); 162.4 (2-C-Pd).

3.5.3. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, **6b**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.51 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 4.19 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.98 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.13 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 6.09 (s, 2H, -

NCH₂C₆H₄-); 6.99-8.94 (m, 12H, Ar-*H*). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 19.7 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 49.7 (-NCH₂CH₂OH); 50.8 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 61.0 (-NCH₂CH₂OH); 111.6-112.1-112.5-123.8-124.1-126.3-127.9-128.1-130.7-133.9-134.0-134.3-135.4-136.3-139.5-149.6. (Ar-C); 164.7 (2-C-Pd).

3.5.4. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6c

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃); δ 2.26 (s, 3H, -NCH₂C₆H₄(CH₃)); 4.17 (s, 2H, -NCH₂CH₂OH); 4.95 (s, 2H, -NCH₂CH₂OH); 5.14 (s, 1H, -NCH₂CH₂OH); 6.09 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 7.12-9.03 (m, 12H, Ar-*H*). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 21.4 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 51.1 (-NCH₂CH₂OH); 52.6 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 60.5 (-NCH₂CH₂OH); 111.7-112.5-123.7-125.8-127.4-128.9-129.1-129.3-131.9-135.7-138.2-151.6. (Ar-C); 165.5 (2-C-Pd).

3.5.5. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6d

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃); δ 2.28 (s, 3H, -NCH₂C₆H₄(CH₃)); 4.17 (s, 2H, -NCH₂CH₂OH); 4.94 (s, 2H, -NCH₂CH₂OH); 5.13 (s, 1H, -NCH₂CH₂OH); 6.13 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 7.15-8.96 (m, 12H, Ar-*H*). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 21.2 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 50.7 (-NCH₂CH₂OH); 52.1 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 61.0 (-NCH₂CH₂OH); 111.8-112.5-123.6-124.2-128.6-129.6-132.9-133.5-135.6-137.7-139.6-148.7-149.6-150.0. (Ar-C); 163.2 (2-C-Pd).

3.5.6. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6e

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃); δ 2.32 ve 2.34 (s, 9H, -NCH₂C₆H₂(CH₃)₃); 4.50 (t, 2H, *J* = 4 Hz -NCH₂CH₂OH); 5.01 (t, 2H, *J* = 4 Hz -NCH₂CH₂OH); 5.29 (s, 1H, -NCH₂CH₂OH); 6.07 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 6.97-9.01 (m, 10H, Ar-*H*). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 20.9-21.1 ve 21.3 (-NCH₂C₆H₂(CH₃)₃); 34.1 (-NCH₂CH₂OH); 51.0 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 61.2 (-NCH₂CH₂OH); 110.6-111.3-123.0-123.4-125.0-127.3-129.7-132.7-134.9-135.5-138.1-138.9-139.0-150.0-151.6. (Ar-C); 161.5 (2-C-Pd).

3.5.7. Diiodo[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 4.31 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$); 4.61 (t, 2H, $J = 4$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.94 (t, 2H, $J = 4$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.36 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.16-8.34 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 36.1 ($-\text{NCH}_3$); 49.1 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 60.6 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.5-122.1-123.6-124.5-128.6-129.5-132.5-135.3-141.3-141.4-143.3-145.2. (Ar-C); 163.6 (2-C-Pd).

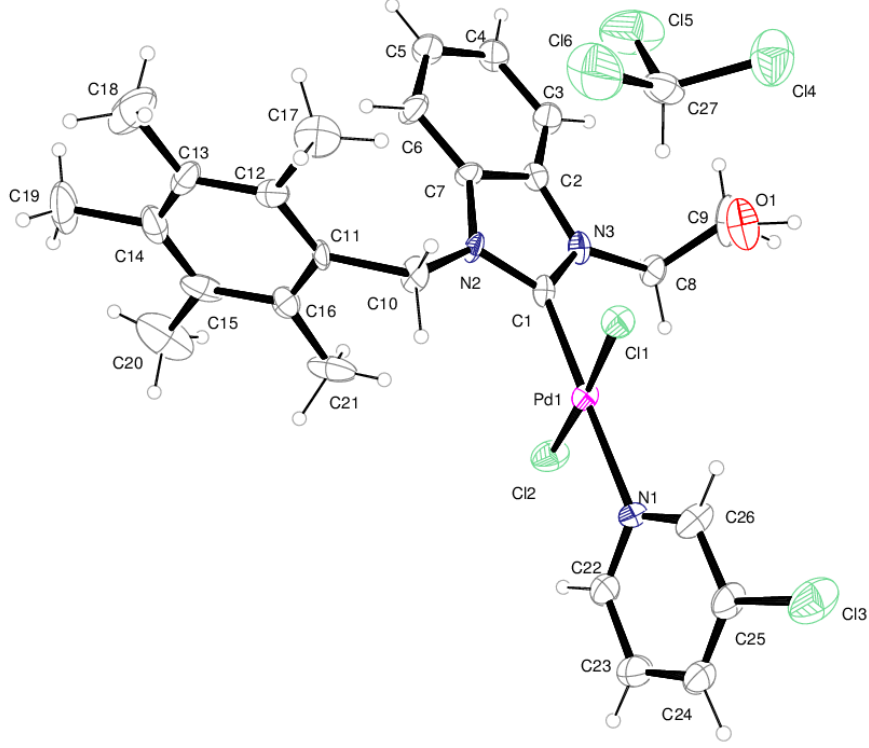
3.5.8. Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6h

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.67 (t, 3H, $J = 4$ Hz - NCH_2CH_3); 4.12 (t, 2H, $J = 6$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.88 (t, 2H, $J = 4$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.97 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 5.11 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.35-9.04 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 14.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 43.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 50.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 60.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 111.1-111.4-112.4-123.6-123.7-126.7-131.9-133.6-133.9-135.5-139.5-151.2. (Ar-C); 164.6 (2-C-Pd).

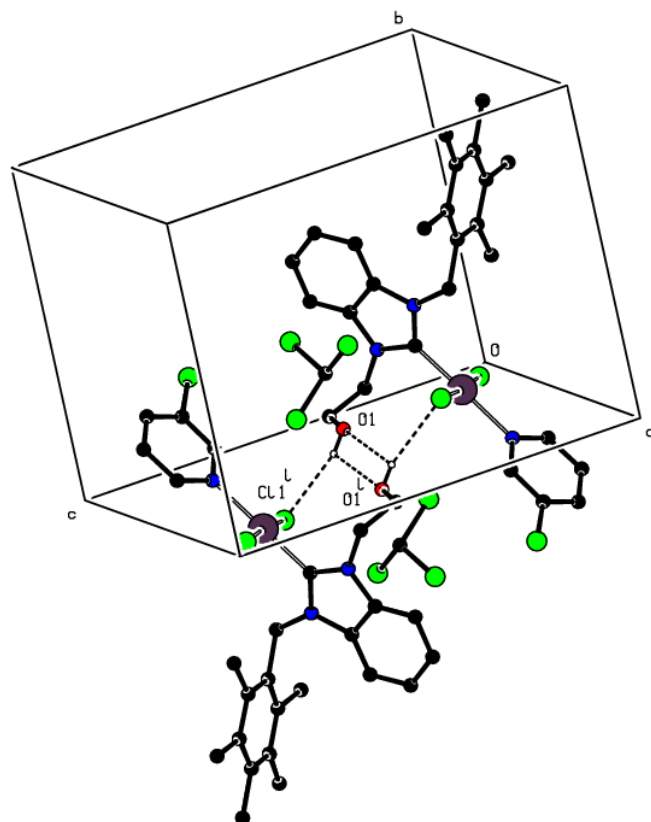
3.5.9. Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridin palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 6i

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.79 (d, 6H, $J = 8$ Hz - $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 4.48 (t, 2H, $J = 4$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.84 (t, 2H, $J = 4$ Hz - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 6.07 (m, 1H, $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 2.35 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 7.26-9.11 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 19.9 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 51.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 55.2 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 60.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 111.3-112.3-122.7-122.8-124.3-124.8-132.4-132.5-135.9-137.0-147.5-148.9-152.0-152.9. (Ar-C); 157.3 (2-C-Pd).

3.5.10. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]-3-kloropiridinpalladyum(II) (6f) kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri.



Şekil 3.15. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) **6f** bileşiğine ait çizilmiş termal elipsoid görünümü.



Şekil 3.16. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) **6f** bileşiğine ait birim hücre içerisinde hidrojen bağlarıyla oluşturduğu $R_2^2(4)$ motif.

Tablo 3.18. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) **6f** bileşiğine ait hidrojen bağları

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
O1-H1...Cl1 ⁱ	0.82	2.51	3.2739(9)	156
O1-H1...O1 ⁱ	0.82	2.52	2.8991(8)	109

geometrisi (Å, °).

Simetri kodu: (i) 1-x,-y,1-z

Tablo 3.19. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) **6f** bileşiğinin ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.

<i>Formül</i>	$[C_{26}H_{30}N_3OCl_3Pd].CHCl_3$
<i>M_r (g/mol⁻¹)</i>	732.65
<i>Kristal rengi ve şekli</i>	Sarı, Prizmatik
<i>Kristal boyutları (mm)</i>	0.246 × 0.143 × 0.105
<i>Sıcaklık (K)</i>	293 (2)
<i>Dalgaboyu (Å)</i>	0.71073
<i>Kristal sistemi</i>	Triklinik
<i>Uzay grubu, Z</i>	P-1, 2
<i>a (Å)</i>	8.595(2)
<i>b (Å)</i>	12.712(3)
<i>c (Å)</i>	14.656(4)
<i>α (°)</i>	77.93(2)
<i>β (°)</i>	89.48(2)
<i>γ (°)</i>	76.58(2)
<i>Birim hücre hacmi (Å³)</i>	1522.0(7)
<i>ρ_c (mg m⁻³)</i>	1.599
<i>μ (mm⁻¹)</i>	1.163
<i>F (000)</i>	740
<i>θ (°)</i>	3.10 – 25.68
<i>h</i>	-10,10
<i>k</i>	-15,15
<i>l</i>	-17,15
<i>Toplam yansıma</i>	7909
<i>Bağımsız yansımalar</i>	2073 [R (int) = 0.088]
<i>Data/parametre</i>	2073/349
<i>GOF</i>	0.954
<i>R indisi [I > 2σ(I)]</i>	R ₁ = 0.094, wR ₂ = 0.099
<i>R indisi (tüm data)</i>	R ₁ = 0.268, wR ₂ = 0.145
<i>Δρ_{max}/Δρ_{min} (eÅ⁻³)</i>	0.579/-0.558

Tablo 3.20. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) **6f** bileşigine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å,°).

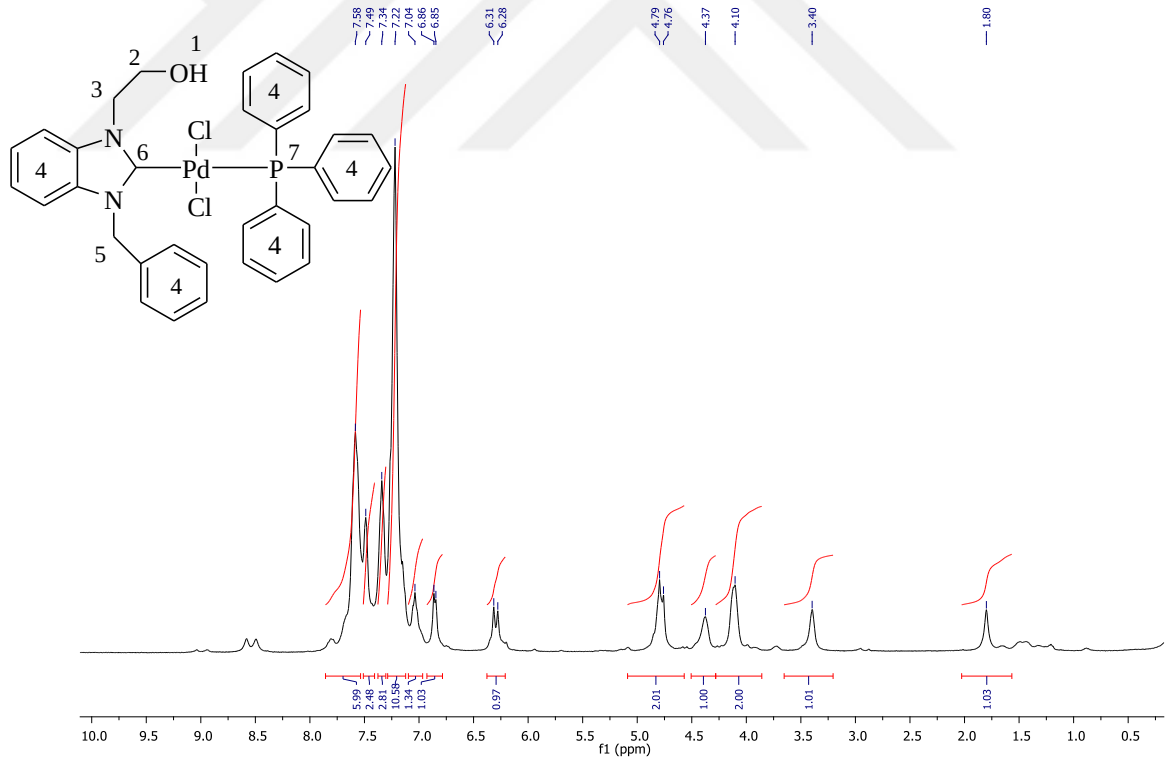
Bağ Uzunluğu (Å)			
Pd1-Cl1	2.3104(6)	N1-C22	1.3318(4)
Pd1-Cl2	2.2810(6)	N1-C26	1.3349(4)
Pd1-N1	2.1162(6)	N2-C1	1.3616(4)
Pd1-C1	1.9482(5)	N2-C7	1.4118(4)
Cl3-C25	1.7194(5)	N2-C10	1.4591(4)
Cl4-C27	1.7373(5)	N3-C1	1.3613(4)
Cl5-C27	1.7017(5)	N3-C2	1.3986(4)
Cl6-C27	1.6761(5)	N3-C8	1.4414(4)
O1-C9	1.3732(4)		
Bağ Açıları (°)			
Cl1-Pd1-Cl2	175.62(2)	C22-N1-C26	116.04(2)
Cl1-Pd1-N1	91.67(2)	C1-N2-C7	108.98(2)
Cl1-Pd1-C1	88.26(2)	C7-N2-C10	127.28(2)
Cl2-Pd1-N1	92.65(2)	C1-N2 -C10	123.70(2)
Cl2-Pd1 -C1	87.42(2)	C1 -N3-C8	125.17(2)
N1-Pd1-C1	179.45(2)	C2-N3 -C8	123.30(2)
Pd1 -N1-C22	121.47(2)	C1 -N3 -C2	111.49(2)
Pd1-N1-C26	122.49(2)	N3 -C2 -C7	104.69(2)
Pd1-C1-N3	126.98(2)	C3 -C2 -C7	122.48(2)
Pd1-C1-N2	125.75(2)	N3-C2 -C3	132.80(2)
N2 -C7-C2	107.52(2)	N2 -C7 -C6	132.95(2)
N3-C8 -C9	114.62(2)	O1-C9-C8	108.78(2)
Torsiyon Açıları (°)			
Cl1-Pd1-N1-C22	-154.76(2)	Cl2-Pd1-C1-N2	-112.18(2)
Cl2-Pd1-N1-C22	24.55(2)	Cl1-Pd1-C1-N3	-111.13(2)
Cl1-Pd1-N1-C26	25.13(2)	Cl2-Pd1-C1-N3	69.61(2)
Cl2-Pd1-N1-C26	-155.56(2)	Pd1-N1-C26-C25	179.28(2)
Cl1-Pd1-C1-N2	67.08(2)	C10-N2-C1-Pd1	1.31(2)
Pd1-N1-C22-C23	-178.81(2)	C7-N2-C1-Pd1	-176.58(2)
C8-N3-C1-Pd1	0.21(2)	C2-N3-C1-Pd1	177.75(2)

3.6. Pd(II)(NHC)-PPh₃ komplekslerinin sentezi. (7a-ı)

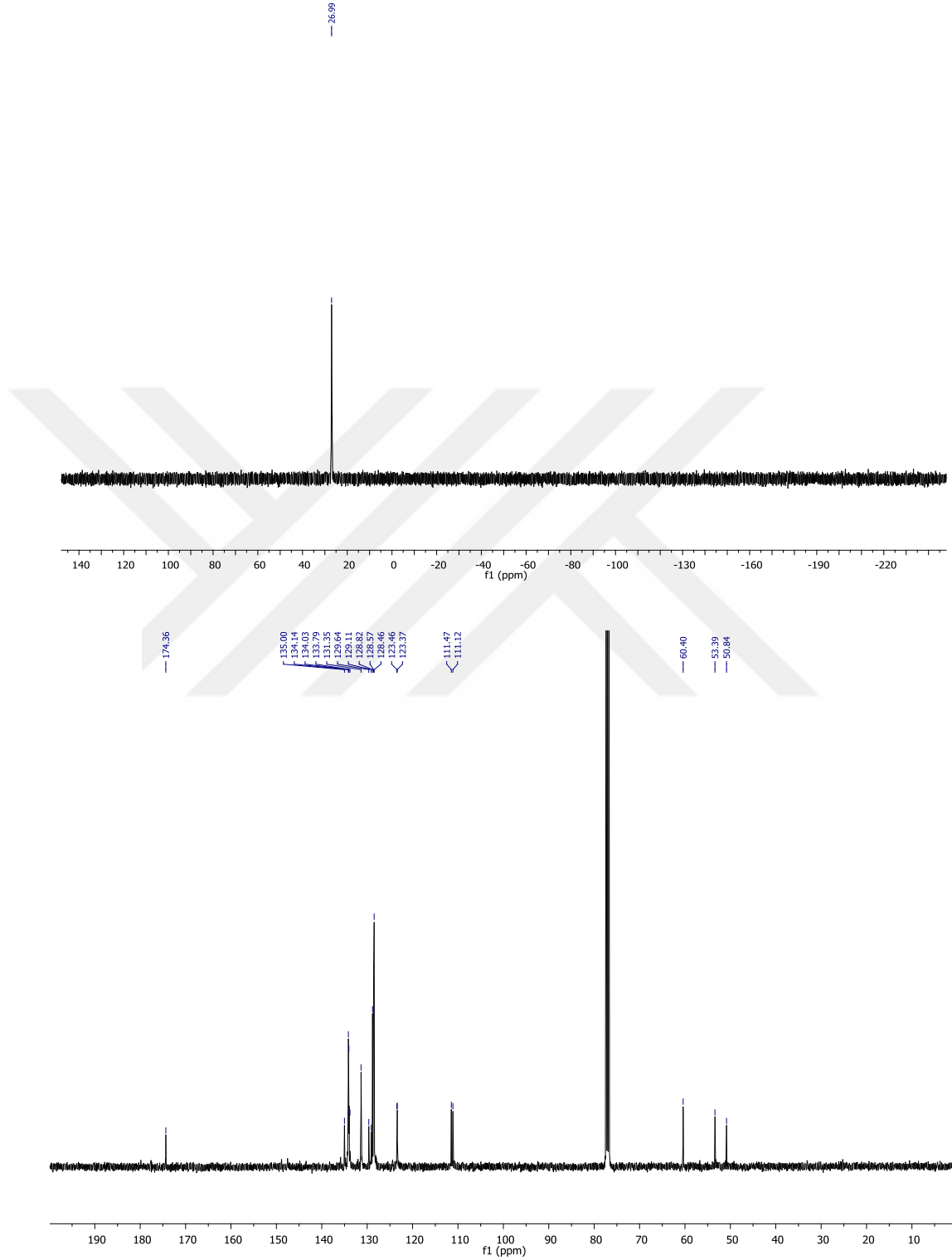
NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri (**6a-ı**) ile trifenilfosfinin (PPh₃) tepkimesinden Pd(II)(NHC)-PPh₃ kompleksleri (**7a-ı**) sentezlendi.

Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerden **6f**'nin tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle yapısı aydınlatıldı (Şekil 3.18 - 3.19 - 3.20 - 3.21 ve tablo 3.22 - 3.23 - 3.24 - 3.25 - 3.26). Bu bileşiklerden **7a** bileşiğine ait ¹H NMR, ³¹P NMR ve ¹³C NMR spektrumları Şekil 3.8'da ve spektrum verileri tablo 3.9'da verilmiştir.

3.6.1. Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7a



Şekil. 3.17. Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



Şekil. 3.17. Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II) bileşiğine ait ^{31}P NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.

Tablo. 3.21. Dikloro[1-benzil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin palladyum(II) bileşiğine ait ^1H NMR, ^{31}P NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri.

Konum	^1H NMR (δ ppm)	J (Hz) NMR	^{13}C NMR (δ ppm)
1	1.80 (1H, s)	-	-
2	4.10 (2H, s)	-	60.4
3	3.40 ve 4.37 (2H, s)	-	50.8
4	6.28-8.58 (24H, m)	-	111.1-111.4-123.4-123.5-128.5-128.6-128.8-129.1-129.6-131.4-133.8-134.0-134.1-135.0
5	4.78 (2H, d)	8	53.4
6	-	-	174.4
7	^{31}P NMR (δ ppm)	=	27.0

Diğer 2-morfolinoetil süstitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerine (**7b-i**) ait ^1H NMR, ^{31}P NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

3.6.2. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.67 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.37 ve 2.50 (d, 3H, $J = 6$ ve 6 Hz $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 3.30 ve 4.12 (t,m 2H, $J = 6$ Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.45 ve 4.92 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 6.13 ve 6.20 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 6.97-9.05 (m, 23H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 19.6 ve 19.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 50.4 ve 50.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 50.7 ve 50.8 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 60.3 ve 61.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.9-111.3-111.4-111.5-128.1-128.2-128.4-128.6-131.2-134.0-134.2-134.8-134.9-149.2-150.2. (Ar-C); 174.9 (2-C-Pd); 27.0 ve 29.7 (^{31}P).

3.6.3. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7c

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.66 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.53 (s, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 4.48 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.99 (t, 2H, $J = 6$ Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$);

6.01 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 6.53-8.26 (m, 23H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 20.0 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 51.9 (-NCH₂CH₂OH); 52.3 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 61.0 (-NCH₂CH₂OH); 110.6-111.3-111.4-114.0-123.3-123.4-126.4-128.1-128.7-130.5-132.2-134.9-138.4-148.2-149.3-157.4-158.0. (Ar-C); 166.9 (2-C-Pd). 26.9 (³¹P).

3.6.4. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7d

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.60 (s, 1H, -NCH₂CH₂OH); 2.29 ve 2.34 (s, 3H, -NCH₂C₆H₄(CH₃)); 4.40 (s, 2H, -NCH₂CH₂OH); 4.76 (t, 2H, *J* = 4 Hz -NCH₂CH₂OH); 5.84 (s, 2H, -NCH₂C₆H₄-); 6.67-8.00 (m, 23H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 21.2 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 51.2 (-NCH₂CH₂OH); 54.2 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 60.3 (-NCH₂CH₂OH); 110.8-111.8-122.9-123.0-127.9-128.0-128.2-128.3-128.4-129.4-130.3-131.0-131.7-131.9-132.4-134.4-134.5-134.6-135.1-135.3-137.8-138.2. (Ar-C); 171.7 (2-C-Pd); 15.9 ve 23.6 (³¹P).

3.6.5. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,4,6-trimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7e

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.58 (s, 1H, -NCH₂CH₂OH); 2.23 ve 2.30 (s, 9H, -NCH₂C₆H₂(CH₃)₃); 4.30 (m, 2H, -NCH₂CH₂OH); 4.76 (m, 2H, -NCH₂CH₂OH); 5.30 (s, 2H, -NCH₂C₆H₂-); 6.94-9.05 (m, 21H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 15.4 ve 19.8 (-NCH₂C₆H₂(CH₃)₃); 44.3 (-NCH₂CH₂OH); 54.6 (-NCH₂C₆H₂(CH₃)₃); 65.8 (-NCH₂CH₂OH); 111.7-124.9-128.1-128.2-128.9-129.4-131.2-132.7-134.8-134.9-138.2-149.6-150.7. (Ar-C); 173.8 (2-C-Pd); 29.6 (³¹P).

3.6.6. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7f

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.57 (s, 1H, -NCH₂CH₂OH); 1.93, 2.13 ve 2.23 (s, 15H, -NCH₂C₆(CH₃)₅); 4.42 (m, 2H, -NCH₂CH₂OH); 4.77 (t, 2H, *J* = 4 Hz -NCH₂CH₂OH); 5.93 (s, 2H, -NCH₂C₆(CH₃)₅); 7.00-7.76 (m, 19H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 15.4 ve 19.8 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 44.3 (-NCH₂CH₂OH); 54.6 (-NCH₂C₆H₄(CH₃)); 65.8 (-NCH₂CH₂OH); 110.5-111.1-111.6-122.4-122.9-123.2-127.7-127.9-128.0-128.3-

128.4-129.4-130.3-130.4-132.0-132.5-132.7-133.1-134.3-135.2-135.3-135.6-136.3.
(Ar-C); 173.4 (2-C-Pd); 15.9 ve 23.7 (^{31}P).

**3.6.7. Diiodo[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin
palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7g**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.60 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.84 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$); 4.41 (m, 2H, $J = 4$ Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.70 (t, 2H, $J = 4$ Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 6.76-8.10 (m, 19H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 35.7 ($-\text{NCH}_3$); 51.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 60.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 109.6-109.9-110.8-111.1-123.0-123.2-127.9-128.0-128.2-128.3-128.5-130.4-130.7-131.1-132.1-132.1-132.3-134.3-134.4-135.2-135.3. (Ar-C); 177.3 (2-C-Pd); 16.0 ve 23.8 (^{31}P).

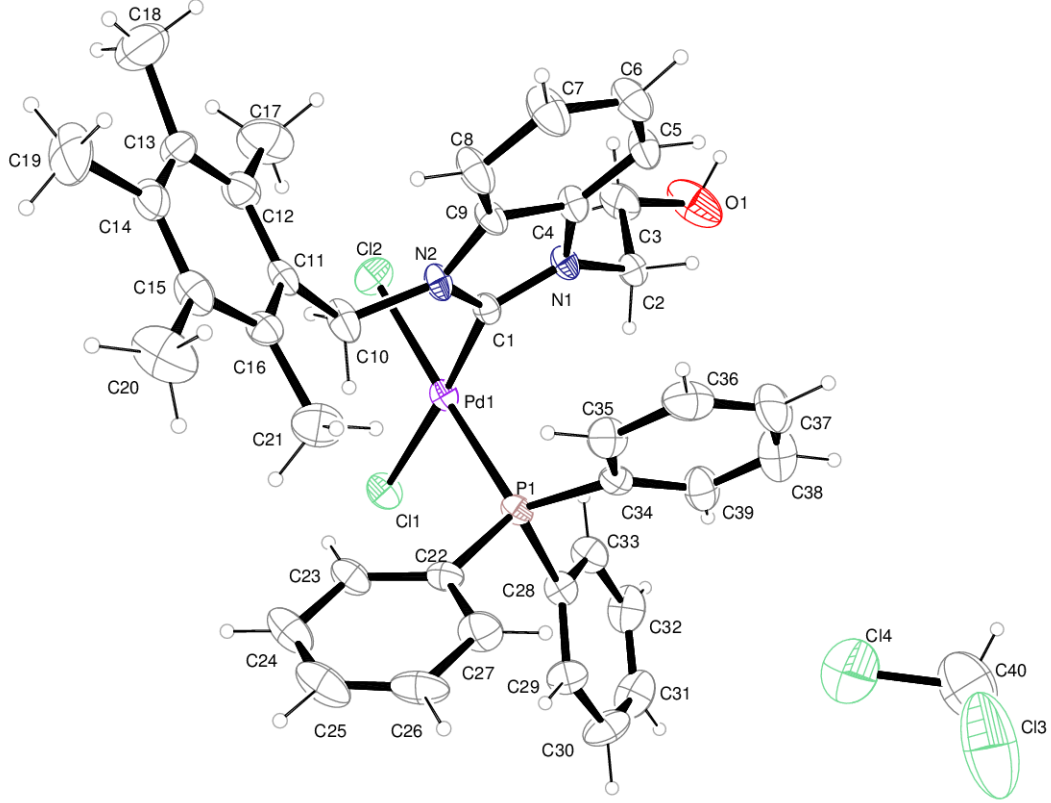
**3.6.8. Dibromo[1-etil-3-(2-hidroksietil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin
palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7h**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.32 (t, 3H, $J = 8$ Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 1.64 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.84 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.40 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.35 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 6.77-8.05 (m, 19H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 13.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 29.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$); 43.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 60.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.4-123.0-128.2-128.4-128.5-130.4-131.0-134.0-134.1-134.3-135.2. (Ar-C); 174.1 (2-C-Pd); 22.0 ve 26.8 (^{31}P).

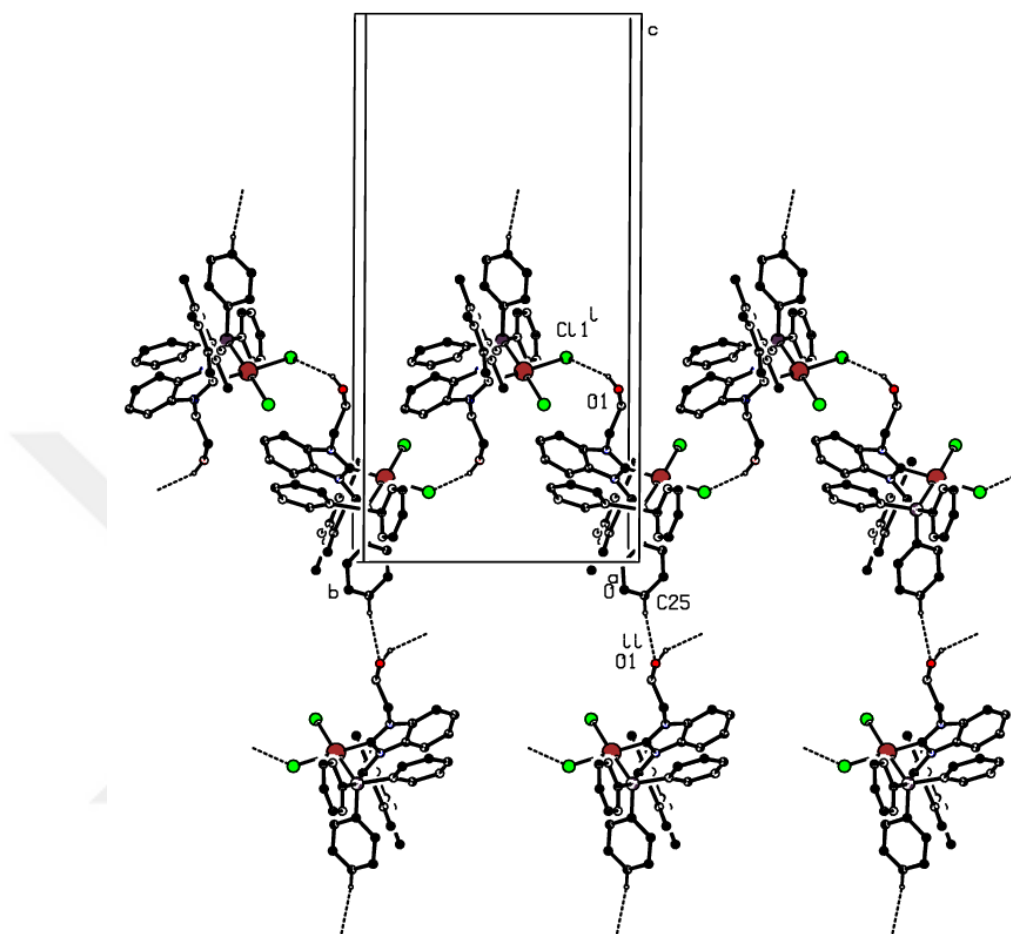
**3.6.9. Dibromo[1-(2-hidroksietil)-3-izopropilbenzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin
palladyum(II)'nin spektroskopik özellikleri, 7ı**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.69 ve 1.75 (d, 6H, $J = 8$ Hz $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 2.21 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.38 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.68 (t, 2H, $J = 6$ Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.85 (m, 1H, $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 7.26-9.11 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 20.1 ve 20.4 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 50.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 54.7 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 60.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 111.3-111.6-111.9-112.0-112.2-112.3-112.4-127.9-128.0-128.3-128.4-128.5-130.3-131.1-133.7-135.2-135.3-149.8. (Ar-C); 174.9 (2-C-Pd); 16.0 ve 24.4 (^{31}P).

3.6.10. Dikloro[1-(2-hidroksietil)-3-(2,3,4,5,6-pentametilbenzil)benzimidazol-2-iliden]trifenilfosfinpalladyum(II) (7f) kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri.



Şekil 3.18. (NHC)Pd(II)PPh₃ **7f** bileşiğine ait çizilmiş termal elipsoid görünümü.



Şekil 3.19. (NHC)Pd(II)PPh₃ **7f** bileşiğine ait hidrojen bağlarının birim hücre içerisindeki görünümü.

Tablo 3.22. (NHC)Pd(II)PPh₃ **7f** bileşiğine ait hidrojen bağları geometrisi (Å, °).

D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
O1–H1···Cl1 ⁱ	0.82	2.54	3.2674(4)	149
C25–H25···O1 ⁱⁱ	0.93	2.52	3.3727(4)	152

Simetri kodu: (i) 1/2–x, 1/2+y, 1/2–z, (ii) x, –y, –1/2+z

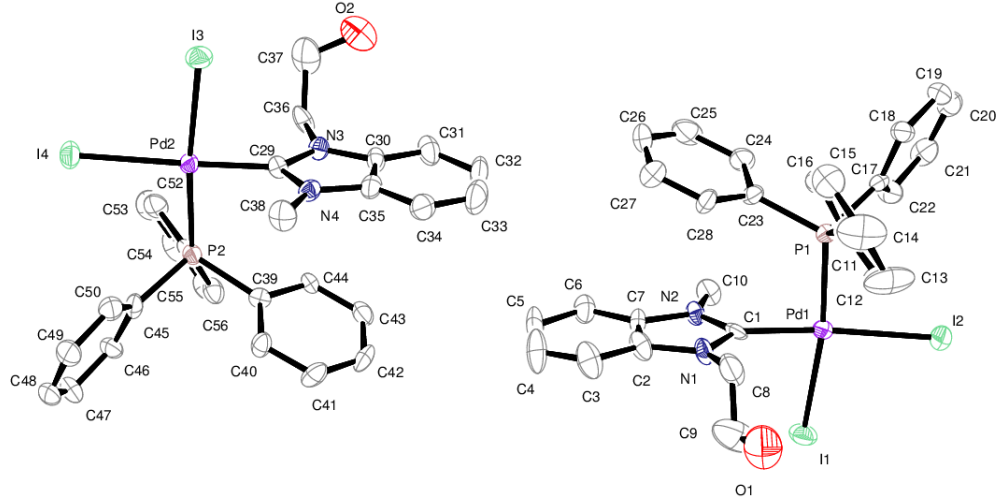
Tablo 3.23. (NHC)Pd(II)PPh₃ **7f** bileşiğine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.

Formül	[C ₃₉ H ₄₁ Cl ₂ N ₂ OPd].CH ₂ Cl ₂
M _r (g/mol ⁻¹)	1693.86
Kristal rengi ve şekli	Renksiz, Prizmatik
Kristal boyutları (mm)	0.246 × 0.143 × 0.105
Sıcaklık (K)	293 (2)
Dalgaboyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu, Z	<i>C</i> 12/ <i>c</i> 1, 4
<i>a</i> (Å)	23.2411(19)
<i>b</i> (Å)	13.4179(11)
<i>c</i> (Å)	27.157(3)
$\alpha(^{\circ})$	90
$\beta(^{\circ})$	100.465(9)
$\gamma(^{\circ})$	90
Birim hücre hacmi (Å ³)	8328.1(14)
ρ_c (mg m ⁻³)	1.351
μ (mm ⁻¹)	0.772
<i>F</i> (000)	3472
$\theta (^{\circ})$	3.08 – 25.68
<i>h</i>	-28,20
<i>k</i>	-13,16
<i>l</i>	-20,33
Toplam yansıma	7843
Bağımsız yansımalar	3838 [R (int) = 0.066]
Data/parametre	3838/448
GOF	0.996
<i>R</i> indisi [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.078, <i>wR</i> ₂ = 0.158
<i>R</i> indisi (tüm data)	<i>R</i> ₁ = 0.168, <i>wR</i> ₂ = 0.201
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	0.813/-0.758

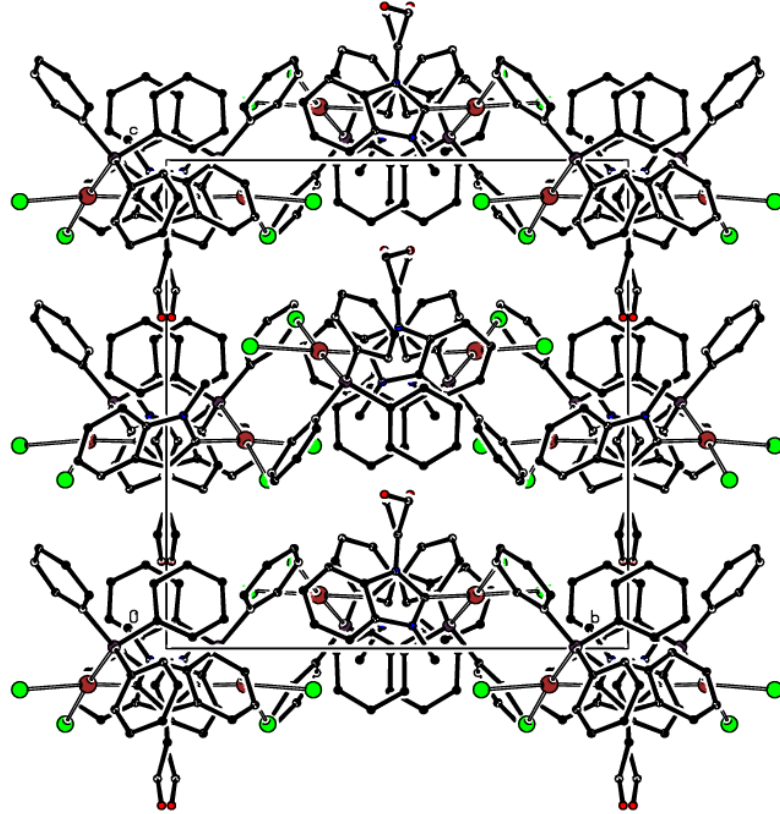
Tablo 3.24. (NHC)Pd(II)PPh₃ **7f** bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).

Bağ Uzunluğu (Å)			
Pd1 -Cl1	2.3400(3)	O1-C3	1.4254(2)
Pd1-Cl2	2.3498(3)	N1-C2	1.4490(2)
Pd1-P1	2.2576(2)	N1-C4	1.4066(2)
Pd1-C1	1.9655(2)	N1-C1	1.3372(1)
P1-C22	1.8070(2)	N2-C1	1.3522(1)
P1-C28	1.8365(2)	N2-C9	1.4008(2)
P1-C34	1.8113(2)	N2-C10	1.4891(2)
Bağ Açıları (°)			
Cl1-Pd1-Cl2	92.13(1)	C1-N2-C10	119.62(1)
Cl1-Pd1-P1	90.22(1)	C9-N2-C10	130.61(1)
Cl1-Pd1-C1	175.25(1)	C1-N2-C9	109.77(1)
Cl2-Pd1-P1	177.66(1)	Pd1-C1-N1	129.08(1)
Cl2-Pd1-C1	86.22(1)	Pd1-C1-N2	123.98(1)
P1-Pd1-C1	91.46(1)	N1-C1-N2	106.94(1)
Pd1-P1-C22	112.26(1)	N1-C2-C3	112.07(1)
Pd1-P1-C28	113.90(1)	O1-C3-C2	107.61(1)
Pd1-P1-C34	115.74(1)	N1-C4-C9	105.07(1)
C22-P1-C28	106.17(1)	N1-C4-C5	131.68(1)
C28-P1-C34	103.57(1)	N2-C9-C4	106.99(1)
C1-N1-C4	111.19(1)	P1-C22-C23	118.61(1)
Torsiyon Açıları (°)			
Cl1-Pd1-P1-C22	-80.59(1)	Cl2-Pd1-C1-N2	85.30(1)
C1-Pd1-P1-C22	94.96(1)	P1-Pd1-C1-N2	-94.99(1)
Cl1-Pd1-P1-C28	40.11(1)	Pd1-P1-C28-C29	-147.44(1)
C1-Pd1-P1-C28	-144.34(1)	Pd1-P1-C28-C33	35.12(1)
Cl1-Pd1-P1-C34	160.00(1)	Pd1-P1-C34-C35	72.11(1)
C1-Pd1-P1-C34	-24.44(1)	Pd1-P1-C34-C39	-101.02(1)
Cl2-Pd1-C1-N1	-94.72(1)	Pd1-P1-C22-C27	-155.82(1)
P1-Pd1-C1-N1	85.00(1)	Pd1-P1-C22-C23	27.28(1)
C2-N1-C1-Pd1	1.25(1)	C4-N1-C1-Pd1	-178.96(1)
C9-N2-C1-Pd1	178.12(1)	C10-N2-C1-Pd1	-1.95(1)

**3.6.11. Diiodo[1-(2-hidroksietil)-3-metilbenzimidazol-2-iliden]trifenilfosfin(II)
kristal yapısı, bağ uzunlukları ve bağ açıları verileri. 7g**



Şekil 3.20. (NHC)Pd(II)PPh₃ **7g** bileşiğine ait çizilmiş termal elipsoid görünümü.



Şekil 3.21. (NHC)Pd(II)PPh₃ **7g** bileşiğine ait birim hücre içerisinde paketlenmiş gösterimi.

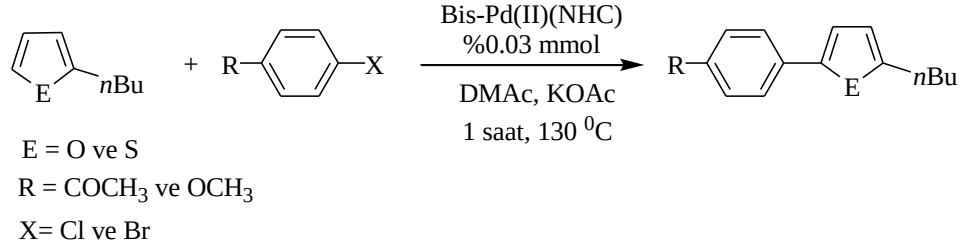
Tablo 3.25. (NHC)Pd(II)PPh₃ **7g** bileşigine ait X-ışını kırınımı ve yapı arıtım verileri.

Formül	[C ₂₈ H ₂₆ N ₂ OPI ₂ Pd]
M _r (g/mol ⁻¹)	1595.35
Kristal rengi ve şekli	Turuncu, Prizmatik
Kristal boyutları (mm)	0.224 × 0.206 × 0.171
Sıcaklık (K)	293 (2)
Dalgaboyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	Ortorombik
Uzay grubu, Z	<i>Pca</i> 21, 4
<i>a</i> (Å)	20.8462(10)
<i>b</i> (Å)	15.9951(8)
<i>c</i> (Å)	16.9526(8)
Birim hücre hacmi (Å ³)	5652.6(5)
ρ_c (mg m ⁻³)	1.875
μ (mm ⁻¹)	2.921
<i>F</i> (000)	3064
θ (°)	3.098 – 25.679
<i>h</i>	-25,25
<i>k</i>	-19,19
<i>l</i>	-20,14
Toplam yansıma	8762
Bağımsız yansımalar	6435 [R (int) = 0.049]
Data/sınırlama/parametre	6435/3/633
GOF	1.021
<i>R</i> indisi [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.046, <i>wR</i> ₂ = 0.080
<i>R</i> indisi (tüm data)	<i>R</i> ₁ = 0.074, <i>wR</i> ₂ = 0.091
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	0.96/-0.92

Tablo 3.26. (NHC)Pd(II)PPh₃ **7g** bileşiğine ait belirli bağ uzunlukları ve bağ açıları(Å, °).

Bağ Uzunluğu (Å)			
I1-Pd1	2.6502(1)	Pd1-C1	1.9478(1)
I2-Pd1	2.6399(1)	Pd1-P1	2.2892(1)
I3-Pd2	2.6478(1)	Pd2-P2	2.2849(1)
I4-Pd2	2.6514(1)	Pd2-C29	1.9797(1)
P1-C17	1.8398(1)	P1-C11	1.8017(1)
P1-C23	1.8264(1)	P2-C51	1.8194(1)
P2-C39	1.8398(1)	P2-C45	1.8049(1)
Bağ Açıları (°)			
I1-Pd1-I2	93.46	I1-Pd1-C1	82.96
I1-Pd1-P1	171.75	I2-Pd1-P1	94.38
I2-Pd1-C1	174.51	P1-Pd1-C1	89.40
I4-Pd2-C29	177.99	P2-Pd2 -C29	89.26
I3-Pd2-P2	172.93	I3-Pd2-C29	84.08
I3-Pd2-I4	93.94	I4-Pd2-P2	92.73
Pd1-P1-C23	113.07	Pd1-P1-C11	112.36
Pd1-P1-C17	115.62	Pd2-P2-C45	114.49
Pd2-P2 -C51	114.78	Pd1-C1-N1	128.14
Pd1-C1-N2	125.58	Pd2-C29 -N3	127.46
Torsiyon Açıları (°)			
I2-Pd1-P1-C11	-82.36	P1-Pd1-C1-N1	-91.17
C1-Pd1-P1-C11	93.66	I1-Pd1-C1-N2	-86.54
I2-Pd1-P1-C17	41.14	P1-Pd1-C1-N2	90.35
C1-Pd1-P1-C17	-142.83	I3-Pd2-C29-N3	-93.70
I2-Pd1-P1-C23	160.96	P2-Pd2-C29-N3	88.68
C1-Pd1-P1-C23	-23.02	I3-Pd2-C29-N4	87.80
I1-Pd1-C1-N1	91.94	P2-Pd2-C29-N4	-89.82
I4-Pd2-P2-C45	-43.69	I4-Pd2-P2-C39	-160.39
I4-Pd2-P2-C51	78.88	Pd1-P1-C23-C24	-95.07
C29-Pd2-P2-C51	-100.90	Pd1-P1-C11-C16	-149.17
Pd1-P1-C11-C12	27.33	Pd1-P1-C17-C22	31.01

3.7. Direkt Arilasyon Eşleşme Tepkimesi



Şema 3.3. Direkt Arilasyon Genel Gösterimi.

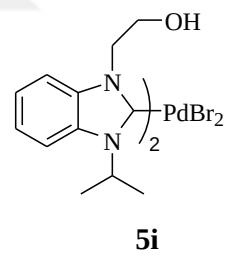
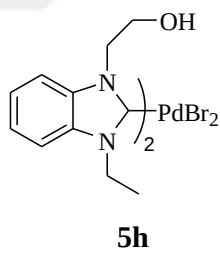
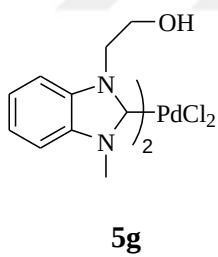
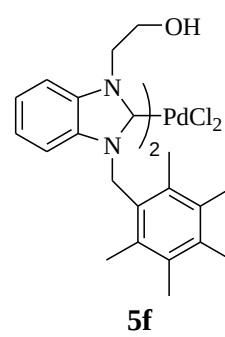
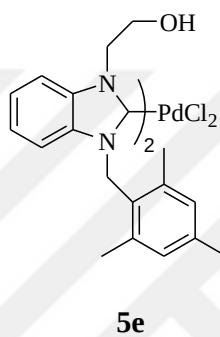
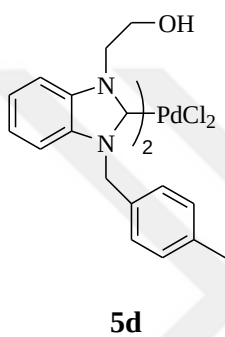
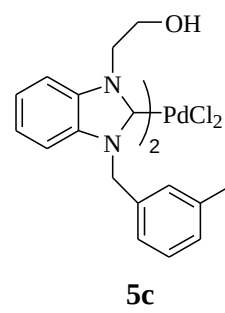
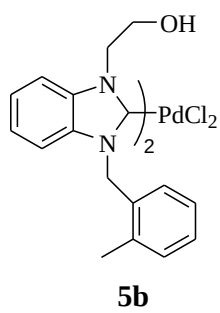
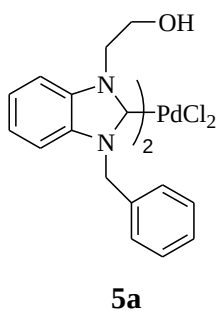
Bu çalışmada; bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin **5a-ı**, çeşitli heteroaromatik grupların çeşitli aril halojenürlerle direkt arilasyonunda çok etkili olduğu görüldü. Bu reaksiyon için daha önce kullanılan koşullarda [161], bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin **5a-ı** farklı aril bromürler ve aril klorürlerle doğrudan arillenmesi incelendi. Yüksek dönüşümler elde edildiğinden bu şartlarda çalışmalar yapıldı.

Tepkime şartları: bis-(NHC)Pd(II) kompleksi **5a-ı** (0.006 mmol), 2-*n*-bütilfuran(2-*n*-bütiltiyofen) (0.25 mmol), 4-bromoasetofenon (4-bromoanisol) (0.2 mmol) ve KOAc (0.4 mmol) N,N-dimetilasetamit (DMAc) (2 mL) içerisinde 130 °C'de 1 saat karıştırıldı. Deney sonucunda, DMAc vakumda uçurularak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına dietiler / diklorometan (1:1) eklendikten sonra reaksiyon karışımı silika jel kolonundan geçirildi. Çözücünün fazlası uçurulduktan sonra ürünlerin kontrolü GC ile tayin edildi. Dönüşüm hesabı aril halojenlerin ürünlere dönüşümü şeklinde hesaplandı. Dönüşümler % olarak tablo 3.27 ve tablo 3.28 de verilmiştir.

Kullanılan substratların elektronik etkilerinin, katalitik aktivite üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Aril bromürlerin sonuçları incelendiğinde –COCH₃ gibi elektron çekici gruplar içeren 4-bromoasetofenonun %100 e yakın dönüşüm gerçekleştirdiği, -OCH₃ gibi elektron verici gruplar içeren 4-bromoanisolun daha düşük dönüşümde dönüşümler gerçekleştirdiği gözlenmektedir (tablo 3.27 - 3.28). Bu durumu, aromatik halka üzerinde, *para* konumunda bulunan elektron çekici grubun, aromatik halkadaki karbon atomu ile brom atomu arasındaki (C-Br) bağına daha fazla polarlaştırdığına bağlayabiliriz.

Substrat olarak 2-*n*-bütilfuran ve 2-*n*-bütiltiyofen kullanıldığında; genel anlamda 2-*n*-bütilfuran ile yapılan deneylerde dönüşüm daha yüksek oranda gerçekleşmiştir (tablo 3.27 - 3.28). Bu durumu; kükürt atomuna göre elektronegatifliği daha fazla olan oksijen atomuna bağlayabiliriz. Dolayısıyla katalitik dönüşümün arttığını söyleyebiliriz.

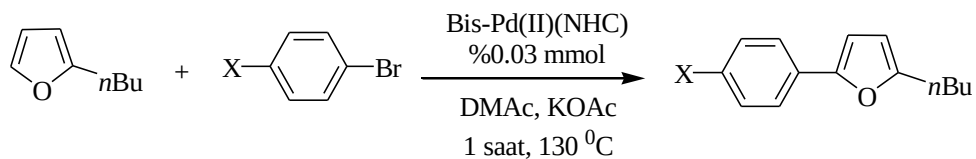
Klorlu substratlar, 4-kloroasetofenon ve 4-kloroanisol ile ilgili 2 farklı kompleks (**5d**, **5h**) ile katalitik çalışma yapıldı. Kullanılan komplekslerden **5d**, süstitüyent olarak aromatik grup içerirken, **5h** alifatik grup içermektedir. Her iki kompleks de genel anlamda klorlu substratlarla düşük katalitik aktivite sergilemişlerdir. Arilbromürlerde olduğu gibi arilklorürlerde de elektron çekici grup içeren 4-kloroasetofenon ile daha yüksek oranda dönüşümler gerçekleşmiştir (tablo 3.29 - 3.30).



Şema 3.4. Direkt Arilasyon eşleşme reaksiyonlarında kullanılan 2-hidroksietil substitüentli bis-(NHC)Pd(II) kompleksleri **5a-ı**

Tablo 3.27. 2-hidroksietil substitüyenli bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin **5a-ı**

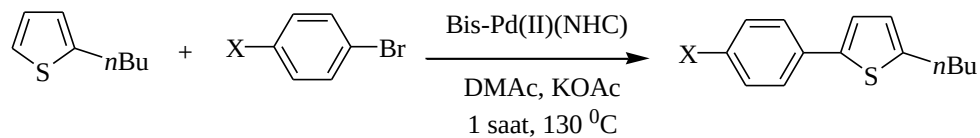
katalizörlüğünde, 2-*n*-bütilfuran ve aril bromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.



Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Dönüşüm (%)
1			5a	>99
2			5b	>99
3			5c	>99
4			5d	>99
5			5e	>99
6			5f	97
7			5g	91
8			5h	>99
9			5ı	>99
10			5a	94
11			5b	79
12			5c	82
13			5d	98
14			5e	66
15			5f	71
16			5g	63
17			5h	62
18			5ı	75

Reaksiyon şartları: 2-*n*-bütilfuran (0,25 mmol), 4-bromoasetofenon (0,2 mmol), bis-(NHC)Pd(II) kompleksi **5a-ı** (0,006 mmol), KOAc (0,4 mmol) ve DMAc (2 mL) inert atmosferde Schlenk tüpüne eklendi. 130 °C de 1 saat karıştırıldı.

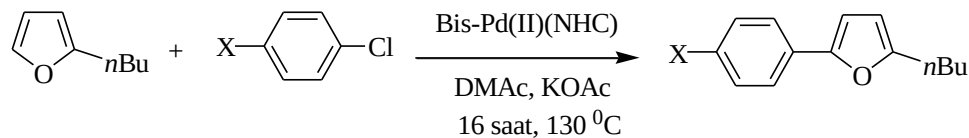
Tablo 3.28. 2-hidroksietil substitüentli bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin **5a-ı** katalizörlüğünde, 2-*n*-bütiltiyofen ve aril bromürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.



Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Dönüşüm (%)
1			5a	97
2			5b	>99
3			5c	>99
4			5d	94
5			5e	>99
6			5f	94
7			5g	89
8			5h	>99
9			5ı	>99
10			5a	54
11			5b	86
12			5c	83
13			5d	66
14			5e	93
15			5f	66
16			5g	63
17			5h	59
18			5ı	70

Reaksiyon şartları: 2-*n*-bütiltiyofen (0,25 mmol), 4-bromoasetofenon (0,2 mmol), bis-(NHC)Pd(II) kompleksi **5a-ı** (0.006 mmol), KOAc (0,4 mmol) ve DMAc (2 mL) inert atmosferde Schlenk tüpüne eklendi. 130 °C de 1 saat karıştırıldı.

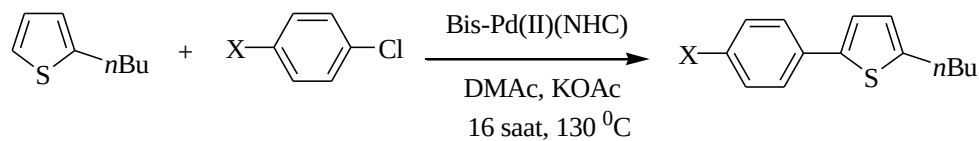
Tablo 3.29. 2-hidroksietil substitüentli bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin **5d** ve **5h** katalizörlüğünde, 2-*n*-bütilfuran ve aril klorürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.



Deney No	X	Ürün	Kat.	Dönüşüm(%)
1	-COCH ₃		5d	99
2	-OCH ₃		5d	66
3	-COCH ₃		5h	89
4	-OCH ₃		5h	63

Reaksiyon şartları: 2-*n*-bütilfuran (0,25 mmol), aril klorür (0,2 mmol), bis-(NHC)Pd(II) kompleksleri **5a** ve **5h** (0.006 mmol), KOAc (0,4 mmol) ve DMAc (2 mL) inert atmosferde Schlenk tüpüne eklendi. 130 °C de 16 saat karıştırıldı.

Tablo 3.30. 2-hidroksietil substitüentli bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin **5d** ve **5h** katalizörlüğünde, 2-*n*-bütiltiyofen ve aril klorürlerin direkt arilasyon eşleşme reaksiyonları.



Deney No	X	Ürün	Kat.	Dönüşüm(%)
1	-COCH ₃		5d	67
2	-OCH ₃		5d	51
3	-COCH ₃		5h	54
4	-OCH ₃		5h	41

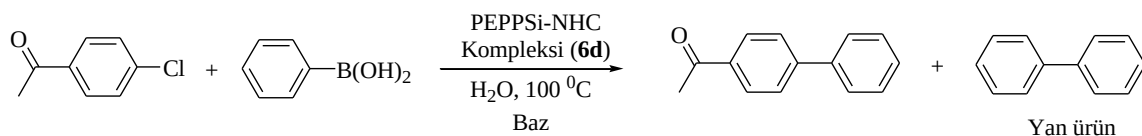
Reaksiyon şartları: 2-*n*-bütiltiyofen (0,25 mmol), aril klorür (0,2 mmol), bis-(NHC)Pd(II) kompleksleri **5a** ve **5h** (0.006 mmol), KOAc (0,4 mmol) ve DMAc (2 mL) inert atmosferde Schlenk tüpüne eklendi. 130 °C de 16 saat karıştırıldı.

3.8. Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi

Boronik asit türevlerinin aril halojenürlerle çapraz eşleşme reaksiyonlarına Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonu denir. Boronik asit türevleri, hava ve neme karşı kararlı ve ucuz olma özelliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılır. Birçok organik çözücünün yanı sıra özellikle su ve alkol gibi çevreci çözücülerin bu reaksiyonlarda kullanılmaları önemlidir. Genel reaksiyonda aril boronik asit türevleri ile aril halojenürlerin bazik ortamda katalizör eşliğindeki tepkimelerden aril fenillerin oluşması şeklindedir.

Optimum şartların oluşturulmasında öncelikle baz seçimi yapıldı. Bunun için; substratlarla beraber NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksi (**6d** nolu katalizör), K₂CO₃, KOH, NaOH, Na₂CO₃, KOAc, *t*-BuOK ve Cs₂CO₃ bazları 4 mL destile H₂O içinde havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklenerek 100 °C sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı. Karışım etilasetat / *n*-hekzan (1:5) ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutularak silica jel kolonundan geçirildi. Etil asetatın fazlası vakumda uzaklaştırıldı. Deney sonuçları GC ye verilip, 4-kloroasetofenonün bifenil ürüne dönüşümü hesaplandı. Dönüşümler % olarak tablo 3.31 de verilmiştir. Baz olarak Cs₂CO₃ kullanıldığında en yüksek dönüşümde ürün elde edildi. Bu veriler ışığında, bundan sonraki deneylerde baz olarak Cs₂CO₃ kullanılmıştır.

Tablo 3.31. Farklı bazlar ile 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksinin **6d** katalizör olarak kullanıldığı Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları.

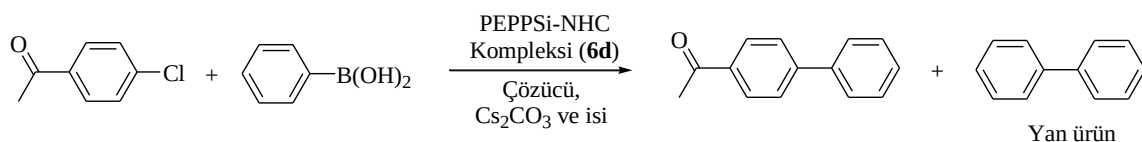


Deney	Çözücü	Baz	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Dönüşüm (%)
1	H ₂ O	K ₂ CO ₃	100	2	53
2	H ₂ O	KOH	100	2	67
3	H ₂ O	NaOH	100	2	54
4	H ₂ O	Na ₂ CO ₃	100	2	58
5	H ₂ O	KOAc	100	2	27
6	H ₂ O	<i>t</i> -BuOK	100	2	51
7	H₂O	Cs₂CO₃	100	2	91

Reaksiyon şartları: Fenilboronik asit (1.5 mmol), 4-klorasetofenon (1 mmol), NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksi **6d** (0.01mmol), baz (2 mmol) ve H₂O (3 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı.

Optimum şartların oluşturulmasında baz seçiminden sonra çözücü seçimi yapıldı. Bunun için; NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksi **6d**, Cs₂CO₃, 3 mL çözücü ve kaynama noktaları dikkate alınarak sıcaklık seçimi yapıldı. DMF, EtOH, CH₃CN, THF, C₆H₅CH₃ ve H₂O olmak üzere 6 farklı çözücü ile H₂O/DMF (2:1) ve H₂O/EtOH (2:1) şeklinde 2 çözücü karışımı kullanıldı. Deney sonuçları GC ye verilip, 4-klorasetofenonün bifenil ürüne dönüşümü hesaplandı. Dönüşümler % olarak Tablo 3.32’ de verilmiştir. Bu veriler ışığında çözücü olarak DMF, EtOH ve H₂O da yüksek dönüşümde dönüşüm gerçekleşmiştir. Ayrıca H₂O/EtOH (2:1) karışımı yan ürünleri azaltarak daha yüksek dönüşümde ürün oluşumunu gerçekleştirmiştir. Bu sonuçlar ışığında çözücü olarak H₂O/EtOH (2:1) karışımı kullanıldı. Bu çözgen sisteminin ucuz ve çevre dostu olması çalışmamızın en etkili yanı olmaktadır. Literatürde bu çözgen sistemi ile ılıman şartlarda bu kadar iyi sonuçlar elde edilememiştir.

Tablo 3.32. Farklı çözücüler ile 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksinin **6d** katalizör olarak kullanıldığı Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları.

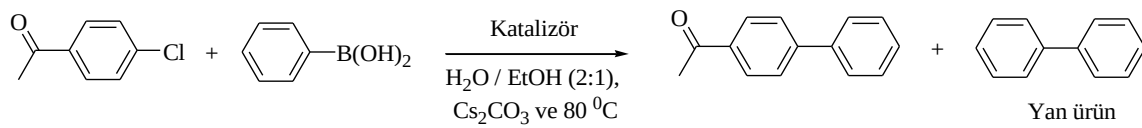


Deney	Çözücü	Baz	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Dönüşüm (%)
1	DMF	Cs ₂ CO ₃	100	2	98
2	EtOH	Cs ₂ CO ₃	78	2	95
3	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃	80	2	36
4	THF	Cs ₂ CO ₃	67	2	22
5	C ₆ H ₅ CH ₃	Cs ₂ CO ₃	100	2	49
6	H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	100	2	91
7	H ₂ O/EtOH (2:1)	Cs ₂ CO ₃	80	2	>99
8	H ₂ O/DMF (1:1)	Cs ₂ CO ₃	100	2	86

Reaksiyon şartları: Fenilboronik asit (1.5 mmol), 4-klorasetofenon (1 mmol), NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksi **6d** (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve çözücü (3 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. Uygun sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı.

Optimum şartların oluşturulmasından sonra katalizörlerin aktivitelerini anlamak için optimum şartlarda NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksi **6d**, Pd(OAc)₂ ve katalizörsüz deneyler yapıldı. Deney sonuçları Tablo 3.33’de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) **6d** kompleksinin yüksek katalitik aktiviteye sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 3.33. Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonlarında katalizör etkisi.



Deney	Katalizör	Çözücü	Baz	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Dönüşüm (%)
1	6d	H ₂ O/EtOH	Cs ₂ CO ₃	80	2	>99
2	Pd(OAc) ₂	H ₂ O/EtOH	Cs ₂ CO ₃	80	2	38
3	Katalizörsüz	H ₂ O/EtOH	Cs ₂ CO ₃	80	2	< 1

Sentezlendikten sonra yapıları aydınlatılan 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) (**6a-ı**) kompleksleri katalizörlüğünde, fenil boronik asit ve p-(*ter*-bütil)fenil boronik asit ile 4-kloroanisol ve 4-kloroasetofenonun tepkimesinden bifenil türevleri elde edilmiştir. Bu katalitik çalışmada özellikle toksit olmayan, çevre dostu ve ekonomik olan su ve etil alkol 2:1 oranında (3 mL) kullanılmıştır.

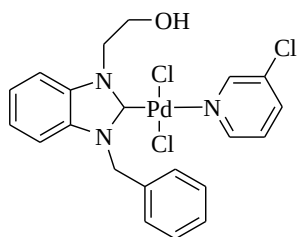
Optimum şartlar sağlandıktan sonra, hazırlanan NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin (**6a-ı**) bu şartlarda Suzuki-Miyaura reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri incelendi. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri (**6a-ı**) (0.01mmol), fenilboronik asit türevleri (1.5 mmol), aril klorürler (1 mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve H₂O/EtOH (2 mL /1 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 80 °C de 2 saat karıştırıldı. Tepkime sonrasında karışım etilasetat / *n*-hekzan (1:5) ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz ayrıldıktan sonra MgSO₄ ile kurutuldu. Etilasetatın fazlası uçuruldu. Ürünlerin kontrolü GC ile yapıldı. Dönüşüm hesabı aril klorürlerin ürünlere dönüşümü şeklinde hesaplandı. Dönüşümler % olarak tablo 3.34 ve tablo 3.35 te verilmiştir. Tepkime ortamında, fazla alınan fenil boronik asit türevlerinin kendi aralarındaki eşleşmelerinden bir miktar bifenil ürünü elde edilmiştir. Dönüşüm hesabında oluşan bu yan ürün dikkate alınmamıştır.

Tüm kompleksler oldukça yüksek katalitik aktivite göstermiştir. Özellikle aromatik sübstitüent içeren kompleksler **6a-f** çok yüksek katalitik aktivite gösterirken, alifatik sübstitüe içeren **6g-ı** komplekleri diğer komplekslere göre daha az aktivite göstermiştir (tablo 3.34.-3.35). Dolayısıyla komplekslerin sterik olmayan metil, etil ve

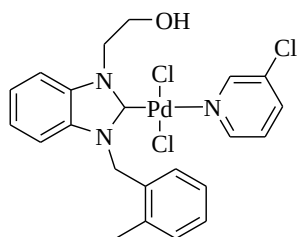
izopropil sübstitüent gruplarını içermelerinin, aktivite üzerinde etkili olduğu söylenebilir.

Komplekslerde yer alan hidroksietil sübstitüe grubu ile H₂O/EtOH çözücü sistemi arasındaki hidrojen bağı etkisi, komplekslerin çözücü sisteminde daha iyi çözünmesini sağlamıştır. Dolayısıyla çözücü sisteminin de komplekslerin katalitik aktivetelerini arttığını söyleyebiliriz.

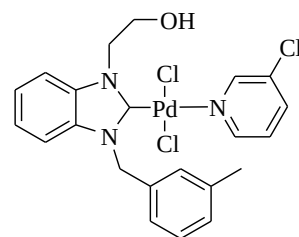
Kullanılan substratların elektronik etkilerinin katalitik aktivite üzerinde etkili olduğu fikri fenomen bir düşüncedir. Benzer çalışmalarda, genellikle –COCH₃ ve –NO₂ gibi elektron çekici gruplar içeren sübstitüentlerin, –OCH₃ ve –CH₃ gibi elektron verici gruplar içeren sübstitüentlerden daha aktif katalizörler olduğu görülmektedir [162]. Çalışmamızda da 4-kloroasetofenon ile 4-kloroanisol substratları karşılaştırılmıştır. Aromatik halka üzerinde elektron çekici –COCH₃ grup bulunduran 4-kloroasetofenon ile yapılan deneylerde büyük oranda dönüşüm gerçekleşirken, aromatik halka üzerinde elektron verici –OCH₃ grup bulunduran 4-kloroanisol bileşiğinin kullanıldığı deneylerde daha düşük oranda dönüşümler gerçekleşmiştir (tablo 3.34 - 3.35). Bu durum aromatik halka üzerinde para konumunda bulunan elektron çekici grubun, aromatik halkadaki karbon atomu ile klor atomu arasındaki (C-Cl) bağı daha fazla polarlaştırması ile ilgili olabilir. Benzer etki fenilboronik asit ile 4-(*t*-bütil)fenilboronik arasında da görülmektedir. Genellikle fenilboronik asit türevlerinin dönüşüm üzerinde belirgin bir etkisi gözlenmemektedir. Bununla beraber *t*-bütil gibi elektron verici grubu içeren 4-(*t*-bütil)fenilboronik ile yapılan deneylerde kısmen dönüşümün daha az olduğunu söyleyebiliriz (tablo 3.35.).



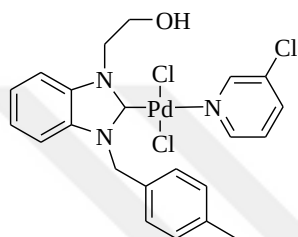
6a



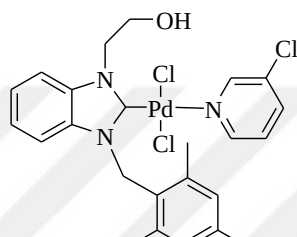
6b



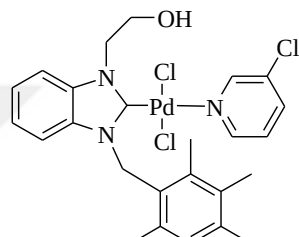
6c



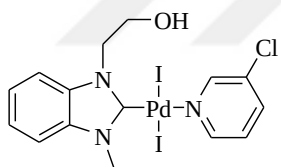
6d



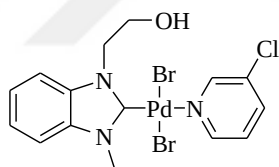
6e



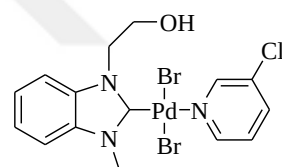
6f



6g



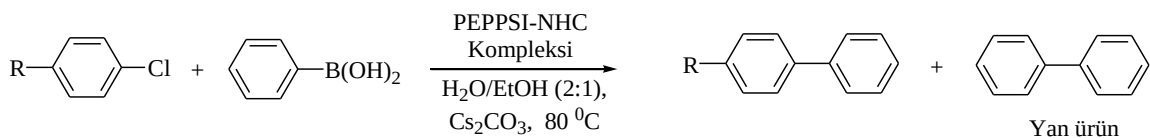
6h



6i

Şema 3.5. Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonlarında kullanılan 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri **6a-i**.

Tablo 3.34. 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin **6a-ı** katalizörlüğünde Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları.

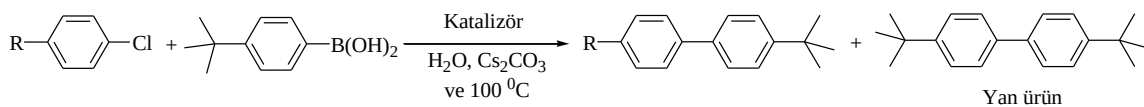


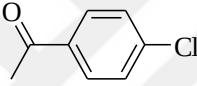
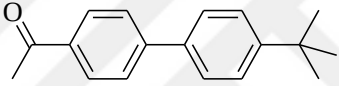
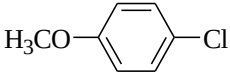
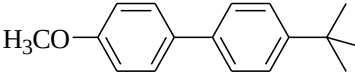
Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Dönüşüm(%)
1			6a	>99
2			6b	99
3			6c	95
4			6d	>99
5			6e	99
6			6f	>99
7			6g	92
8			6h	>99
9			6ı	91
10			6a	99
11			6b	98
12			6c	89
13			6d	99
14			6e	85
15			6f	97
16			6g	82
17			6h	87
18			6ı	83

Reaksiyon şartları: Fenilboronik asit (1.5 mmol), aril klorür (1 mmol), NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri **6(a-ı)** (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve H₂O/EtOH (2:1) (3 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 80 °C sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı.

Tablo 3.35. 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI)

komplekslerinin **6a-ı** katalizörlüğünde Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonları.



Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Dönüşüm(%)
1			6a	98
2			6b	99
3			6c	97
4			6d	95
5			6e	99
6			6f	99
7			6g	91
8			6h	98
9			6ı	93
10			6a	90
11			6b	93
12			6c	90
13			6d	95
14			6e	96
15			6f	98
16			6g	76
17			6h	87
18			6ı	79

Reaksiyon şartları: NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri **6(a-ı)** (0.01mmol), fenilboronik asit (1.5 mmol), aril klorür (1 mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve H₂O/EtOH (2:1) (6 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 80 °C sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı.

3.9. Sonogashira Eşleşme Tepkimesi

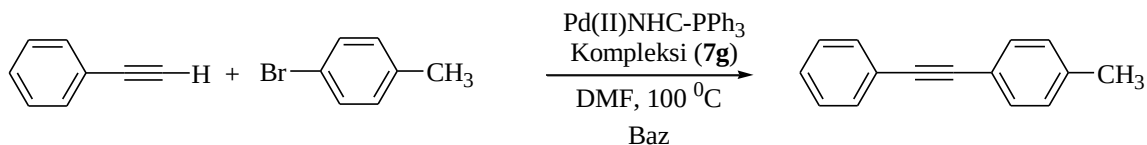
Sonogashira eşleşmesi, organik sentezde en önemli ve güçlü yöntemlerden biridir. Bu metot, stokiometrik miktarda geçiş metali iyonu mevcudiyetinde terminal asetilenler ile aril, heteroaril veya vinil halojenürlerin birleştirilmesiyle alkinlerin üretimini içerir. Yaygın olarak kullanılan Sonogashira birleşme reaksiyonu birçok sentetik metodolojinin gelişimine yol açmıştır. Bunlar arasında, bakır katalizli eşleşmenin yanında, son zamanlarda geliştirilen Pd katalizli aril eşleşme reaksiyonlarında da yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Aril halojenürlerin Pd-katalizli bağlanması, son zamanlarda laboratuvar ölçekli sentez için en önemli yöntem haline gelmiştir. Ancak bakır katalizli eşleşme ucuz fiyat ve çevre dostu doğası nedeniyle hala tercih edilen bir reaksiyondur. Yakın zamanda yayımlanmış bir çalışmalarında Borude ve arkadaşları bakır temelli polimer destekli PS-Cu(I)NHC komplekslerinin Sonogashira tepkimelerinde aktif katalizörler olduğunu açıklamışlardır [163]. Ayrıca Sarmah ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, Sonogashira tepkimelerinde, palladyum temelli katalizörlerinin aktif katalizörler olduğunu belirtmişlerdir [164].

Bu çalışmada NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerini kullanarak, çevre dostu bir yöntemle, sulu ortamda Sonogashira eşleşmesini gerçekleştirildi. Sentezlenen katalizörlerin palladyum(II) temelli olması ve PPh₃ ligandını içermesinin yanında NHC gibi eşsiz elektronik özelliklere sahip ligandları içermesi, etkin katalizörlerin sentezine önemli katkılar sağlamıştır. Son yapılan çalışmalarla kıyaslandığında, daha ılıman şartlarda ve daha kısa sürede, yüksek dönüşümde fenilasetilenin aril halojenürlerle tepkimesinden difenil asetilenler elde edilmiştir.

Optimum şartların oluşturulmasında öncelikle baz seçimi yapıldı. Bunun için; substratlarla beraber NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **7g**, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH ve KOH bazları kullanılarak, 4 mL DMF içerisinde 100 °C sıcaklıkta 4 saat süre ile karıştırıldı. Deney sonucunda DMF vakumda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat / *n*-hekzan (1:5) karışımında silika jel kolonundan geçirilerek saflaştırıldı. Çözücünün fazlası uçurulduktan sonra numune GC ye verildi. 4-bromotoluen ile fenilasetilenin, difenilasetilene dönüşümü hesaplandı. dönüşümler % olarak tablo 3.36 de verilmiştir.

Baz olarak Cs_2CO_3 kullanıldığında en yüksek dönüşümde ürün elde edildi. Bu veriler ışığında, sonraki deneylerde baz olarak Cs_2CO_3 kullanılmıştır.

Tablo 3.36. Farklı bazlar kullanılarak 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksinin **7g** Sonogashira eşleşme reaksiyonları.

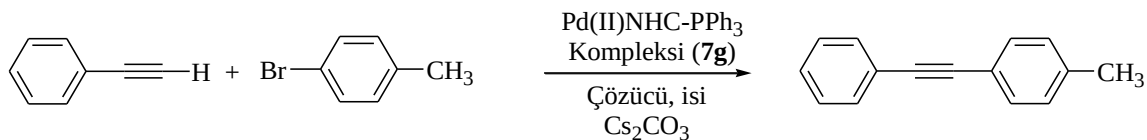


Deney	Çözücü	Baz	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Dönüşüm (%)
1	DMF	K ₂ CO ₃	100	4	53
2	DMF	Cs ₂ CO ₃	100	4	>99
3	DMF	NaOH	100	4	27
4	DMF	KOH	100	4	45

Reaksiyon şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), 4-bromotoluen (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **7g** (0.01mmol), baz (2 mmol) ve DMF (4 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C sıcaklıkta 4 saat karıştırıldı.

Optimum şartların oluşturulmasında, baz seçiminden sonra çözücü seçimi yapıldı. Bunun için; NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **7g**, Cs₂CO₃, 3 mL çözücü ve kaynama noktaları dikkate alınarak sıcaklık seçimi yapıldı. DMF, C₆H₅CH₃, EtOH, H₂O, THF, H₂O/EtOH (2:1) ve H₂O/DMF (2:1) şeklinde 5 farklı çözücü ve 2 çözücü karışımı kullanıldı. Deney sonuçları GC ye verilip, 4-bromotoluen ile fenilasetilenin, difenilasetilen ürününe dönüşümü hesaplandı. Dönüşümler % olarak tablo 3.37. de verilmiştir. Bu veriler ışığında çözücü olarak DMF ve H₂O/DMF (2:1) karışımında yüksek oranda dönüşüm gerçekleşti. Ancak H₂O nun ucuz ve çevreci yönü, göz önüne alındığında olmasından dolayı çözücü olarak H₂O/DMF (2:1) çözücü sistemi tercih edildi.

Tablo 3.37. Farklı çözücüler kullanılarak 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksinin **7g** Sonogashira eşleşme reaksiyonları.

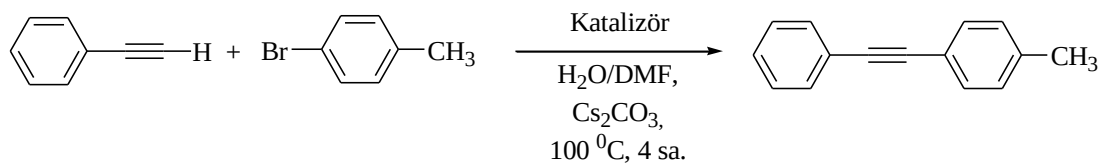


Deney	Çözücü	Baz	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Dönüşüm (%)
1	DMF	Cs ₂ CO ₃	100	4	>99
2	EtOH	Cs ₂ CO ₃	78	4	72
3	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃	80	4	48
4	THF	Cs ₂ CO ₃	67	4	61
5	C ₆ H ₅ CH ₃	Cs ₂ CO ₃	100	4	71
6	H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	100	4	77
7	H ₂ O/EtOH (2:1)	Cs ₂ CO ₃	80	4	83
8	H ₂ O/DMF (2:1)	Cs ₂ CO ₃	100	4	>99

Reaksiyon şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), 4-bromotoluen (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **7g** (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve Çözücü (3 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. Uygun sıcaklıkta 4 saat karıştırıldı.

Optimum şartların oluşturulmasından sonra katalizörün aktifliğini anlamak için optimum şartlarda NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **7g**, NHC-Pd(II)-PPh₃/CuBr karışımı, Pd(OAc)₂, CuBr ve katalizörsüz deneyler yapıldı. Deney sonuçları tablo 3.38’de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksinin **7g** yüksek katalitik aktiviteye sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 3.38. Sonogashira eşleşme reaksiyonlarında katalizör etkisi.



Deney	Katalizör	Çözücü	Baz	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Dönüşüm (%)
1	7g	H ₂ O/DMF	Cs ₂ CO ₃	100	4	>99
2	7g / CuBr	H ₂ O/DMF	Cs ₂ CO ₃	100	4	>99
3	Pd(OAc) ₂	H ₂ O/DMF	Cs ₂ CO ₃	100	4	61
4	CuBr	H ₂ O/DMF	Cs ₂ CO ₃	100	4	24
5	Katalizörsüz	H ₂ O/DMF	Cs ₂ CO ₃	100	4	7

Reaksiyon şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), 4-bromotoluen (1 mmol), Katalizör (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve H₂O/DMF (2:1) (3 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C de 4 saat karıştırıldı.

Optimum şartlar sağlandıktan sonra hazırlanan NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin **7a-ı** bu şartlarda Sonogashira reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri incelendi. Fenilasetilen (1.5 mmol), aril halojenürler (1 mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri **7a-ı** (0.01mmol) H₂O/DMF (2mL /1 mL) çözücü sisteminde, havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C de 4 saat karıştırıldı. Deney sonucunda, reaksiyon karışımına etil asetat eklenerek organik faz ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra MgSO₄ ile kurutuldu. Etil asetat: hekzan (1:5) çözücü karışımı kullanılarak silika jel kolonundan geçirildi. Çözücünün fazlası uçurulduktan sonra ürünlerin kontrolü GC ile yapıldı. Dönüşüm hesabı aril halojenlerin difenilasetilen ürünlerine dönüşümü şeklinde hesaplandı. Dönüşümler % olarak tablo 3.39-3.40-3.41’ de verilmiştir.

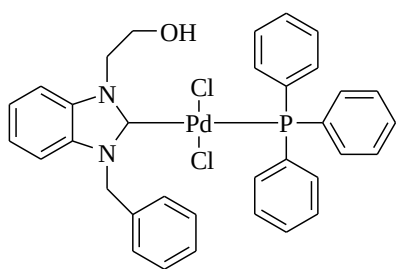
Dönüşüm incelendiğinde bütün kompleksler oldukça yüksek katalitik aktivite gösterdi. Sübstitüe grupların aromatik ya da alifatik olmasına bakmaksızın komplekslerin tamamının **7a-ı** oldukça aktif olduğu gözlemlendi (tablo 3.39).

Çözücü sisteminde suyun bulunması (H₂O/DMF çözücü sistemi), hidroksietil sübstitüe grubu içeren kompleksler ile çözücü sistemi arasında, moleküller arası hidrojen bağıını oluşturmuştur. Dolayısıyla komplekslerin çözücü sisteminde daha iyi çözünmesi sağlanmıştır. Bu durumun komplekslerin katalitik aktiviteleri üzerinde etkili olduğunu söyleyebiliriz.

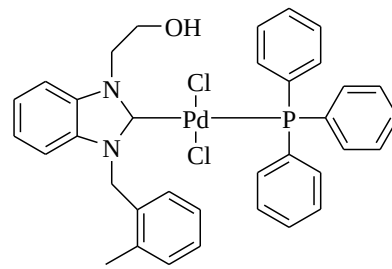
Çalışmamızda da aril halojenür olarak 4-bromutoluen, 4-bromoasetofenon ve 4-bromoanisol kullanıldı. Kullanılan substratların elektronik etkilerinin, katalitik aktivite üzerinde etkili olduğu gözlemlendi. Bromlu substratların sonuçları incelendiğinde, -COCH₃ gibi elektron çekici gruplar içeren substratların, -OCH₃ ve -CH₃ gibi elektron verici gruplar içeren substratlardan daha yüksek oranda dönüşüm verdiği görülmektedir. Aril halojenürler karşılaştırıldığında, aromatik halka üzerinde elektron çekici -COCH₃ grup bulunduran 4-bromoasetofenonun dönüşümü, aromatik halka üzerinde elektron verici -OCH₃ grup bulunduran 4-bromoanisoldan daha fazla olduğu görülmektedir. (tablo 3.39.) Metoksi (-OCH₃) grubunun elektron verici özelliği metil (-CH₃) grubundan daha fazla olduğu için metil (-CH₃) sübstitüe grubu içeren substratların da ürün dönüşümü, metoksi (-OCH₃) grubu içeren substratlardan daha yüksektir. Bu durum aromatik halka üzerinde para konumunda bulunan elektron çekici grubun, aromatik halkadaki karbon atomu ile brom atomu arasındaki (C-Br) bağıının daha fazla polarlaştırması ile ilgili olabilir.

Sonogashira eşleşme reaksiyonlarında iyotlu substratların kullanıldığı katalitik çalışmalar, ılıman şartlarda ve kısa sürede yüksek dönüşümle gerçekleştirildi. 4-İyodotoluen ile yapılan katalitik çalışmalar incelendiğinde, katalizörlerin aktifliği arasında bir fark gözlenmemiştir. Sentezlenen NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin **7a-ı** Sonogashira eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri, benzer çalışmalar [165] ile kıyaslandığında bu komplekslerin daha aktif olduğu gözlenmiştir. (tablo 3.40.)

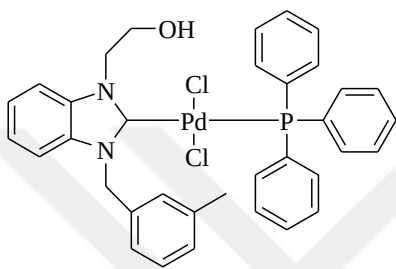
Aril klorürler ile yapılan çalışmalarda ise komplekslerin daha az aktif olduğu gözlemlendi. 8 saat, 100 °C de oldukça düşük dönüşümler gözlemlendi. 16 saat 100 °C de ise kısmen daha iyi dönüşümler gerçekleşti. Substrat olarak klorobenzen ve elektron çekici grup içeren 4-kloroasetofenon kullanıldı. Komplekslerden aromatik ve alifatik sübstitüent içeren **7e** ve **7h** kompleksleri kullanıldı. Aromatik sübstitüent içeren kompleks daha aktif görünse de belirgin bir aktivite farkı gözlenmedi. (tablo 3.41.)



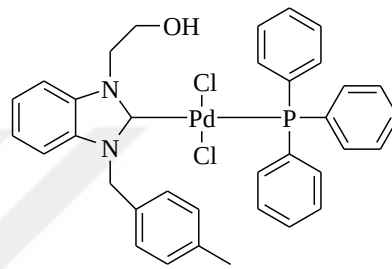
7a



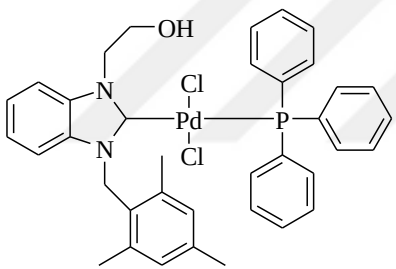
7b



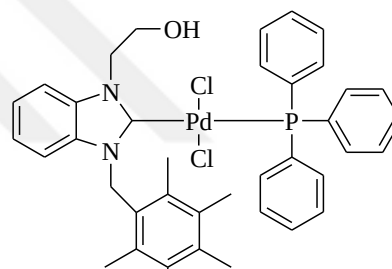
7c



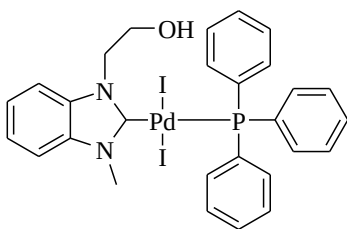
7d



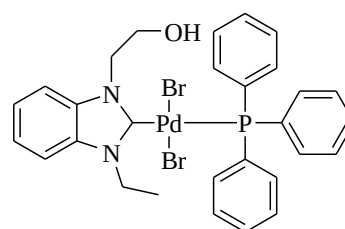
7e



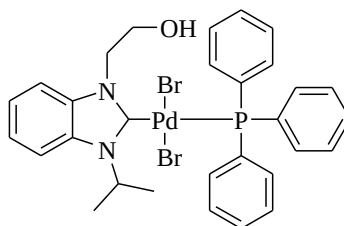
7f



7g



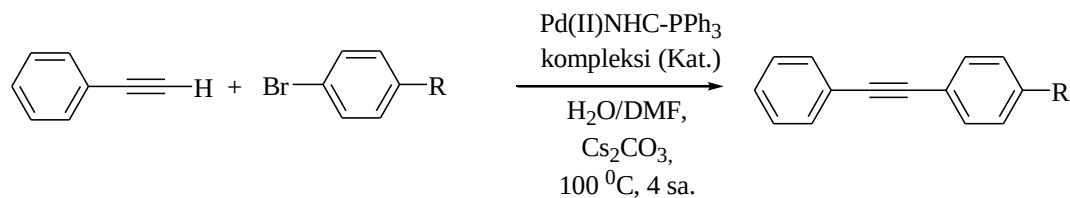
7h



7i

Şema 3.6. Sonogashira eşleşme reaksiyonlarında kullanılan 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri **7a-i**

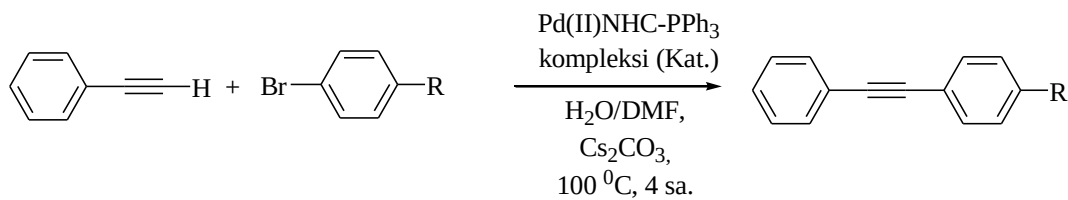
Tablo 3.39. 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin **7a-ı** katalizörlüğünde aril bromürlerin kullanıldığı Sonogashira eşleşme reaksiyonları.



Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Dönüşüm(%)
1			7a	95
2			7b	83
3			7c	96
4			7d	86
5			7e	97
6			7f	98
7			7g	98
8			7h	99
9			7ı	81
10			7a	71
11			7b	62
12			7c	66
13			7d	69
14			7e	73
15			7f	82
16			7g	67
17			7h	87
18			7ı	68

Reaksiyon şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), 4-bromotoluen (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **7a-ı** (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve H₂O/DMF (2:1) (3 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C de 4 saat karıştırıldı.

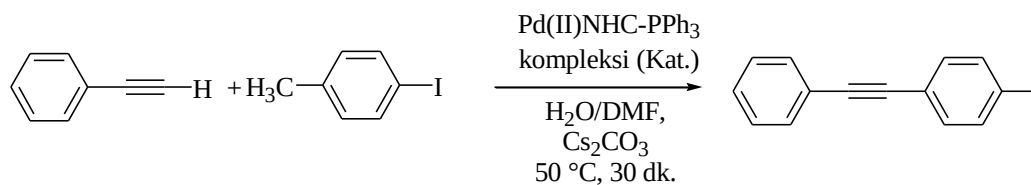
Tablo 3.40. 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin **7a-ı** katalizörlüğünde aril bromürlerin kullanıldığı Sonogashira eşleşme reaksiyonları.



Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Dönüşüm(%)
19			7a	94
20			7b	89
21			7c	98
22			7d	90
23			7e	98
24			7f	92
25			7g	>99
26			7h	97
27			7ı	>99

Reaksiyon şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), 4-bromotoluen (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **7a-ı** (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve H₂O/DMF (2:1) (3 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C de 4 saat karıştırıldı.

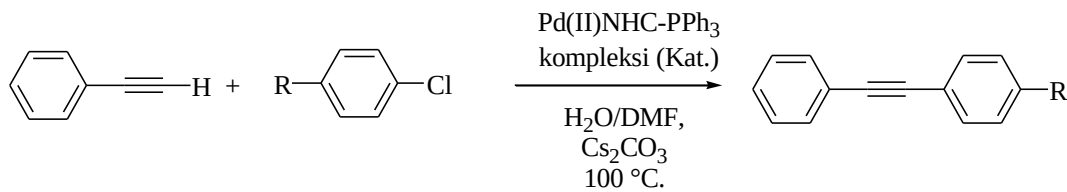
Tablo 3.41. 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin **7a-ı** katalizörlüğünde iyodotoluenin kullanıldığı Sonogashira eşleşme reaksiyonları.



Deney No	Substrat	Ürün	Kat.	Dönüşüm(%)
1			7a	95
2			7b	99
3			7c	97
4			7d	93
5			7e	98
6			7f	>99
7			7g	>99
8			7h	99
9			7ı	99

Reaksiyon şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), 4-iyodotoluen (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **7a-ı** (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve H₂O/DMF (2:1) (3 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 50 °C de 30 dk. karıştırıldı.

Tablo 3.42. 2-hidroksietil substitüentli NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin **7e**, **7h** katalizörlüğünde aril klorürlerin kullanıldığı Sonogashira eşleşme reaksiyonları.



Deney No	R	Ürün	Kat.	Dönüşüm(%)
1^a	H		7e	12
2^a			7h	17
1^b	-COCH ₃		7e	78
2^b			7h	80

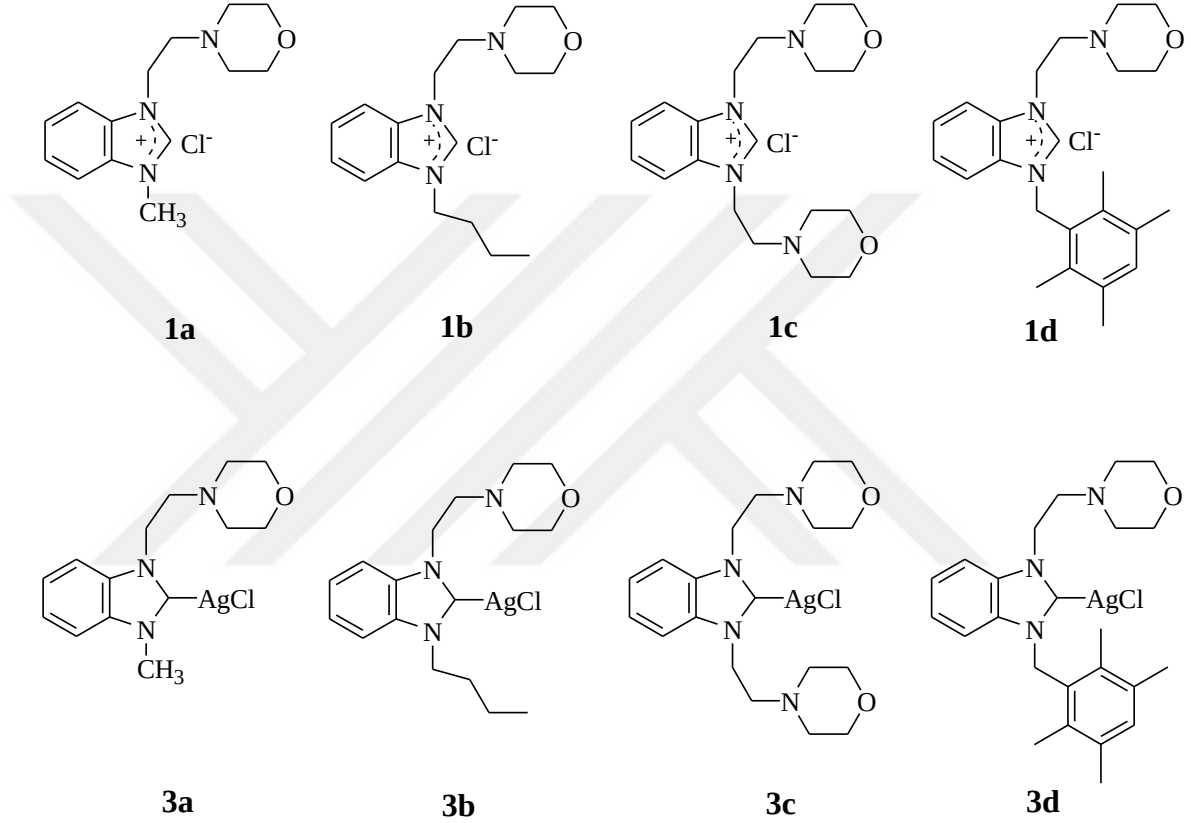
Reaksiyon şartları: Fenilasetilen (1.5 mmol), aril klorür (1 mmol), NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksi **7e**, **7h** (0.01mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) ve H₂O/DMF (2:1) (3 mL) havaya açık şekilde Schlenk tüpüne eklendi. 100 °C de

a: 8 saat karıştırıldı.

b: 16 saat karıştırıldı.

3.10. Ag(I)-NHC Komplekslerinin Antikanser Aktiviteleri

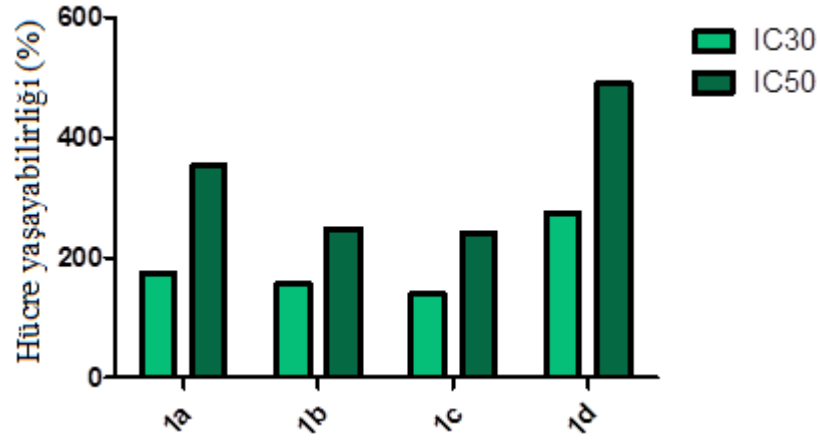
Hazırlanan ve yapıları aydınlatılan 2-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazol tuzları (**1a-d**) ve Ag(I)-NHC komplekslerinin (**3a-d**) MCF-7 hücre ağına karşı antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Bulunan sonuçlar tablo 3.42. de verilmiştir.



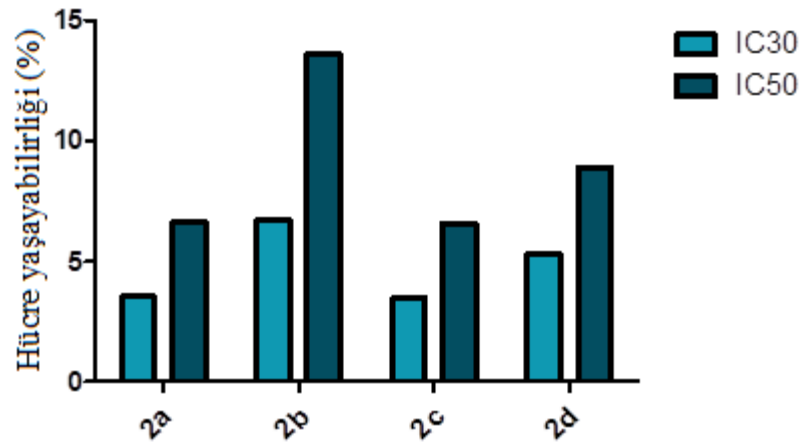
Şema 3.7. 2-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazol tuzları (**1a-d**) ve Ag(I)-NHC kompleksleri (**3a-d**).

Tablo 3.43. 2-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazol tuzları **1a-d** ve Ag(I)-NHC komplekslerinin **3a-d** MCF-7 hücre ağına karşı inhibisyon değerleri (IC₃₀ ve IC₅₀).

Numune Adı	IC ₃₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	Numune Adı	IC ₃₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
1a	173.05	352.74	3a	3.52	6.59
1b	155.87	248.37	3b	6.72	13.58
1c	139.31	241.04	3c	3.45	6.56
1d	273.46	489.68	3d	5.28	8.88



Şekil 3.22. Benzimidazolyum tuzlarının **1a-d** MCF-7 hücre ağına karşı MTT test sonuçları.



Şekil 3.23. Ag(I)-NHC **3a-d** MCF-7 hücre ağına karşı MTT test sonuçları.

Bulunan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- 2-morfolinoetil ikameli Ag(I)-NHC kompleksleri **3a-d**, 6.56-13.58 μM aralığında yüksek anti kanser aktivitesi ve düşük IC_{50} değeri gösterdi.
- Sırasıyla 241.04-489.68 μM aralığında yüksek IC_{50} değerlerine sahip olan 2-morfolinoetil ikameli benzimidazolyum tuzları **1a-d**, düşük anti kanser aktivitesi gösterdi.
- 2-morfolinoetil ikameli benzimidazolyum tuzlarının ve Ag(I)-NHC komplekslerinin **3a-d** IC_{30} değerleri sırasıyla 139.31-273.46 ve 3.45-6.72 μM aralığındaydı.
- Yeni sentezlenen Ag(I)-NHC kompleksleri **2a**, **2c** ve **2d**, standart ilaç 5-FU'dan [166] ($\text{IC}_{50} = 5.9 \mu\text{M}$, 5-FU) daha iyi olduğu kanıtlandı.
- Çalışmamızda, 2-morfolinoetil ikameli Ag(I)-NHC komplekslerinin **3a-d**, benzimidazolyum tuzlarına **1a-d** kıyasla kayda değer antikanser etkinlikleri gösterdiği de görüldü. Bunun nedeni, Ag(I)-NHC komplekslerinin **3a-d** diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında daha fazla esnekliğe sahip olması ve hidrojen bağı kabiliyetine sahip olmasıdır [167].
- Ligandları karşılaştırdığımızda, **b** ve **d** grupları **a** ve **c** gruplarına kıyasla belirgin olarak düşük aktivite gösterdi. Bunun nedeni, tetrametilbenzil gruplarının hücre yüzeyini daha iyi kapatabilmesi olabilir. Çünkü düzlemsel geometrisi, geniş yüzey alanı sağlayabilir. Metil ve bütıl grupları tetrahedral geometriye sahiptirler ve morfolinoetil grupları bükülmüş geometrilere sahiptir, böylece hücre içerisine çok iyi nüfuz edebilir. Bu nedenle tetrametilbenzil grupları daha fazla anti kanser aktivitesi gösterebilir.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaşadığımız yüzyılın en önemli gelişmelerden biri de kimyasalların günlük hayatımızı her alanına girmesidir. Hayatımızı kolaylaştıran kimyasallardan vazgeçmemiz mümkün değildir. Dolayısıyla insanların kimyasallardan en az zararı görecektir. Üretim yapması büyük öneme sahiptir. Ancak kimyasalların üretimi çevreyi ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Bunun sebebi, kimyasal sentez sırasında çevreye yayılan atıklardır. Kimyacılar, bu zararı minimize etmek amacıyla yeni sentez yöntemleri geliştirmektedir. Bunun için yenilenebilir kaynak kullanımı, daha güvenli kimyasallar ve tepkimeler, enerji ve zaman tasarrufu, çevreci çözümlerin kullanımı, atıkların azaltılması ve katalizörler önemli çalışma alanlarını oluşturmaktadırlar.

Günümüzde kimyacılar tarafından yapılan tüm çalışmaların en popüler yönü, kimyasal süreçlerin çevreye verdikleri olumsuz etkileri minimize etmektir. Bu noktada katalizörlerin önemi ortaya çıkmaktadır. Özellikle organik ve organometalik kimyada katalizörler üzerinde çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Enerji tasarrufu, istenmeyen ürünlerin en aza indirilmesi, daha dönüşümlü hammadde kullanımı ve zaman tasarrufu gibi etkenler katalizörlerin önemini arttırmaktadır.

Son yıllarda, katalizör olarak *N*-heterosiklik karben ligantlarından sentezlenen metal-NHC kompleksleri, geniş kullanım alanına sahiptirler. NHC komplekslerinin güçlü σ -asitlik, zayıf π -bazlık, M-C_{karben} bağının yüksek sıcaklık ve hidrolize karşı dayanıklılığı, hava ve nemle karşı kararlılığı en önemli özelliklerindendir. Ayrıca ligantların elektronik ve sterik özelliklerinin değiştirilebilirliği, yapısal çeşitlilik gibi eşsiz özellikler kazandırır. Bundan dolayı NHC kompleksleri endüstride yaygın olarak kullanılan fosfin ligandlı katalizörlere alternatif ligandlardır. Bu çalışmamızda 2-hidroksietil sübstitüentli bis-Pd(II)NHC(**5a-1**), NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI)(**6a-1**) ve NHC-Pd(II)-PPh₃ (**7a-1**) komplekslerinin C-C eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri incelenmiştir.

Bununla birlikte yüksek aktivitelerinden dolayı endüstride fosfin ligantlarının kullanımı hala büyük bir ilgi görmektedir. NHC ligantları ile fosfin ligantlarının aynı

metal ile oluşturdukları komplekslerin sentezi, fosfin ligantlarının avantajlarını arttırarak, daha seçici, çevreci ve etkin katalizörlerin sentezine katkı sağlayabilir.

Son yıllarda NHC komplekslerin katalitik aktivitelerinin yanında, biyolojik aktiviteleri üzerinde de çok önemli çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle Ag(I)-NHC, Ru(II)NHC, Au(I)NHC ve Pt(II)NHC komplekslerinin antikanser uygulamaları ile ilgili çok ciddi bulgular elde edilmiştir. Dolayısıyla sentezlenen 2-hidroksietil sübstitüentli NHC öncülleri ve Ag(I)NHC komplekslerinin antikanser özellikleri de araştırılacaktır.

Bu çalışmada;

1. *N*-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazol tuzları (**1c**) sentezlendi.
2. *N*-hidroksietil sübstitüentli benzimidazol tuzları (**2a-i**) sentezlendi.
3. Sentezlenen *N*-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazol tuzlarından Ag(I)NHC kompleksleri (**3b-d**) sentezlendi.
4. Sentezlenen *N*-hidroksietil sübstitüentli benzimidazol tuzlarından (**2a-i**) Ag(I)NHC kompleksleri (**4a-i**) sentezlendi.
5. Sentezlenen *N*-hidroksietil sübstitüentli benzimidazol tuzlarından bis-(NHC)Pd(II) kompleksleri (**5a-i**) sentezlendi.
6. Sentezlenen *N*-hidroksietil sübstitüentli benzimidazol tuzlarından NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) kompleksleri (**6a-i**) sentezlendi.
7. Sentezlenen NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinden (**6a-i**) NHC-Pd(II)-PPh₃ kompleksleri (**7a-i**) sentezlendi.
8. *N*-morfolinoetil sübstitüentli benzimidazol tuzlarının (**1a-d**) ve onlardan sentezlenen Ag(I)NHC komplekslerinin (**3a-d**), MCF-7 kanser hücrelerine karşı antikanser özelliklerinin incelendi.
9. Bis-(NHC)Pd(II) komplekslerinin (**5a-i**) direkt arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktivitelerinin incelendi.
10. NHC-Pd(II)-3-kloropiridin (PEPPSI) komplekslerinin (**6a-i**) sulu ortamda Suzuki-Miyaura tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelendi.
11. NHC-Pd(II)-PPh₃ komplekslerinin (**7a-i**) sulu ortamda Sonogashira tepkimelerindeki katalitik aktiviteleri incelendi.

Ayrıca;

1. 2-hidroksietil sübsititüentli benzimidazolyum tuzlarının (**2a-ı**) enzim inhibisyonu çalışmaları incelenecektir.
2. 2-hidroksietil sübsititüentli Ag(I)NHC komplekslerinin (**4a-ı**) antikanser aktiviteleri incelenecektir.



5. KAYNAKLAR

- [1] Matzingerand, S., Fulscher, M. P. (1995). Methyl Substitution in Carbenes. A Theoretica Prediction of the Singlet-Triplet Energy Separation of Dimethylcarbene. *J. Phys. Chem.* **99**, 10747-10751.
- [2] Nyulaszi, L., Szieberth, D., Rey, R., Veszpremi, T. (1998). H₂PCH: a phosphinocarbene or a phosphaacetylene? a revisited problem. *J. Mol. Struct. (Theochem)*. **453**, 91-95.
- [3] Wanzlick, H.W., Schönherr, H.J. (1968). Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex. *Angew. Chem.,Int. Ed. Engl.* **7**, 141-142.
- [4] Arduengo, A. J. III, Harlow, R. L., Kline, M. (1991). *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 361-363.
- [5] Nguyen, M. T., Nguyenand, T. L., Le, H. T. (1999) Theoretical Study of Dithioformic Acid, Dithiohydroxy Carbene and Their Radica Cations: Unimolecularand Assisted Rearrangements. *J. Phys. Chem. A.* **103**, 5758-5765.
- [6] Öfele, K. (1968). 1,3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex. *J. Organomet. Chem.* **12**, P42-P43.
- [7] Arduengo, A. J., Harlow, R. L. Kline, M. (1991). A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 361-363.
- [8] Cotton, F. A.;Wilkinson, G.; Murillo, C. A.; Bochmann, M. (1999). *Advanced InorganicChemistry*, **6th** ed. Wiley&Sons: New York. 677-678.
- [9] Kühn, O. (2010). *Functionalised N-HeterocyclicCarbeneComplexes*. John Wiley&Sons, Ltd. 7-8.
- [10] Diez-Gonzalez, S., Marion, N., Nolan, S. P. (2009). N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **109**, 3612-3676.
- [11] Herrmann, W. A., Elison, M., Fischer, J., Kocher, C., Artus, G. R. (1995). Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbenes-A New Structural Principle for Catalysts in Homogeneous Catalysis. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **34**, 2371-2374.
- [12] Crudden, C. M., Allen, D. P. (2004) Stability and reactivity of N-heterocyclic carbene complexes. *Coord. Chem. Rev.* **248**, 2247– 2273.
- [13] Corbet, J.P., Mignai, G. (2006) Selected Patented Cross-Coupling Reaction Technologies. *Chem. Rev.* **106**, 2651–2710.
- [14] Herrmann, W. A., Öfele, K., Preysing, D. V., Schneider, S. K. (2003). Phosphapalladacycles and N-heterocyclic carbene palladium complexes: efficient catalysts for CC-coupling reactions. *J. Organomet. Chem.* **687**, 229-248.

- [15] Hatanaka, Y., Hiyama, T. (1988). Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate. *J. Org. Chem.* **53**, 918–920.
- [16] Tamao, K., Sumitani, K., Kumada, M. (1972). Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4374–4376.
- [17] Negishi, E., Kingand, A.O., Okukado, N. (1977). Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. *J. Org. Chem.* **42**, 1821–1823.
- [18] Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A. (1979). A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.* **20**, 3437–3440.
- [19] Milstein, D., Stille, J. K. (1978). A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3636–3638.
- [20] Weskamp, T., Kohl, F.J., Hieringer, W., Gleich, D., Herrmann, W. A. (1999). Highly Active Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis: The Synergy of N-Heterocyclic Carbenes and Coordinatively Labile Ligands. *Angew. Chem., Int. Ed.* **38**, 2416–2419.
- [21] Love, J.A., Morgan, J.P., Trnkaand, T.M., Grubbs, R.H. (2002). A Practical and Highly Active Ruthenium-Based Catalyst that Effects the Cross Metathesis of Acrylonitrile. *Angew. Chem., Int. Ed.* **41**, 4035–4037.
- [22] Organ, M. G., Abdel-Hadi, M., Avola, S., Nasielski, N. H., O'Brien, C. J., Valente, C. (2007). Biaryls Made Easy: PEPPSI and the Kumada–Tamao–Corriu Reaction. *Chem. Eur. J.* **13**, 150–157.
- [23] Valente, C., Baglione, S., Candito, D., O'Brien, C. J., Organ, M. G. (2008). High yielding alkylations of unactivated sp^3 and sp^2 centres with alkyl-9-BBN reagents using an NHC-based catalyst: Pd-PEPPSI-IPr. *Chem. Commun.* **6**, 735–737.
- [24] Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* 2008, **41**, 1461–1473.
- [25] Hoi, K. H., Coggan, J. A., Organ, M. G. (2013). Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands *Chem. Eur. J.* **19**, 843–845.
- [26] Collado, A., Balogh, J., Meiries, S., Slawin, A. M. Z., Falivene, L. Cavallo, L. Nolan, S. P. (2013). Steric and Electronic Parameters of a Bulky yet Flexible

N- Heterocyclic Carbene: 1,3-Bis(2,6-bis(1ethylpropyl)phenyl)imidazol-2-ylidene (IPent). *Organometallics* **32**, 3249–3252.

- [27] Farmer, J. L., Hunter, H. N., Organ, M. G. (2012). Regioselective Cross-Coupling of Allylboronic Acid Pinacol Ester Derivatives with Aryl Halides via Pd-PEPPSI-IPent. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 17470–17473.
- [28] Lee, H. M., Lee, C. C., Cheng, P. Y. (2007). Recent Development of Functionalized N-heterocyclic Carbene Ligands: Coordination Chemistry and Catalytic Applications. *Curr. Org. Chem.*, **11**, 1491–1524.
- [29] Wang, X., Liu, S., Weng L. H., Jin, G. X. (2007). Preparation and Structure of Mono- and Binuclear Half-Sandwich Iridium, Ruthenium, and Rhodium Carbene Complexes Containing 1,2-Dichalcogenolao 1,2-Dicarba-*c*loso-Dodecaboranes
Chem. Eur. J. **13**, 188–195.
- [30] Xiaoand, X. Q., Jin,G.X. (2008). Functionalized N-heterocyclic carbene iridium complexes: Synthesis, structure and addition polymerization of norbornene. *J.Organomet. Chem.* **693**, 3363–3368.
- [31] Wang, X., Liu, S., Jin, G.-X. (2004). Preparation, Structure, and Olefin Polymerization Behavior of Functionalized Nickel(II) N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Organometallics*. **23**, 6002–6007.
- [32] Danopoulos, A., Tsoureas, A. N., Macgregor, S. A., Smith, C. (2007). Phosphine- and Pyridine-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Methyl and Allyl Complexes of Palladium. Unexpected Regiospecificity of the Protonation Reaction of the Dimethyl Complexes. *Organometallics*. **26**, 253–263.
- [33] Tulloch, A. A. D., Danopoulos, A. A., Kleinhenz, S., Light, M. E., Hursthouse, M. B., Eastham, G. (2001). Structural Diversity in Pyridine-*N*-Functionalized Carbene Copper(I) Complexes. *Organometallics*. **20**, 2027–2031.
- [34] Wang,C. Y., Liu,Y. H., Pengand,S. M., Liu, S. T. (2006). Rhodium(I) complexes containing a bulky pyridinyl N-heterocyclic carbene ligand: Preparation and reactivity. *J.Organomet.Chem.* **691**, 4012–4020.
- [35] Mas-Marz’a, E., Sana’u M., Peris, E. (2005). Coordination Versatility of Pyridine-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes: A Detailed Study of the Different Activation Procedures. Characterization of New Rh and Ir Compounds and Study of Their Catalytic Activity. *Inorg. Chem.* **44**, 9961– 9967.
- [36] Aktaş, A., Gök, Y. (2015). *N*-Propylphthalimide-Substituted Silver(I) *N*-Heterocyclic Carbene Complexes and Ruthenium(II) *N*-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis and Transfer Hydrogenation of Ketones. *Catal Lett.* **145**, 631–639

- [37] Aktaş, A., Gök, Y., (2014). 4-Vinylbenzyl-substituted silver(I) *N*-heterocyclic carbene complexes and ruthenium(II) *N*-heterocyclic carbene complexes: synthesis and transfer hydrogenation of ketones. *Transition Met Chem.* **39**, 925–931
- [38] Wang, C. Y., Fu, C. F., Liu, Y. H., Pengand, S. M., Liu, S. T. (2007). Synthesis of Iridium Pyridinyl *N*-Heterocyclic Carbene Complexes and Their Catalytic Activities on Reduction of Nitroarenes. *Inorg.Chem.* **46**, 5779–5786.
- [39] Loch, J. A., Albrecht, M., Peris, E., Mata, J., J. W., Crabtree, R. H. (2002). Palladium Complexes with Tridentate Pincer Bis-Carbene Ligands as Efficient Catalysts for C–C Coupling. *Organometallics.* **21**, 700–706 Faller
- [40] Wang, X., Liu, S., Wengand L. H., Jin, G.-X. (2006). A Trinuclear Silver(I) Functionalized *N*-Heterocyclic Carbene Complex and Its Use in Transmetalation: Structure and Catalytic Activity for Olefin Polymerization. *Organometallics.* **25**, 3565–3569.
- [41] Baya, M., Eguillor, B., Esteruelas, M. A., Oliv'an M., Oñate, E. (2007). *Organometallics.* **26**, 6556–6553.
- [42] Araki, K., Kuwata S., Ikariya, T. (2008). Isolation and Interconversion of Protic *N*-Heterocyclic Carbene and Imidazolyl Complexes: Application to Catalytic Dehydrative Condensation of *N*-(2-Pyridyl)benzimidazole and Allyl Alcohol. *Organometallics.* **27**, 2176–2178.
- [43] Cheng, Y., Sun, J. F., Yang, H. L., Xu, H. J., Li, Y. Z. Chen ,X.-T. and Xue, Z. L. (2009). Syntheses, Structures, and Catalytic Properties of Ruthenium(II) Nitrosyl Complexes with Pyridine-Functionalized *N*-Heterocyclic Carbenes. *Organometallics,* **28**, 819–823.
- [44] Colombel, V., Rombouts, F., Oehlrich, D., Molander, G. A. (2012). Suzuki Coupling of Potassium Cyclopropyl- and Alkoxyethyltrifluoroborates with Benzyl Chlorides. *J. Org. Chem.* **77**, 2966-2970.
- [45] Valente, C.; Çalimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. The Development of Bulky Palladium NHC Complexes for the Most-Challenging Cross-Coupling Reactions. (2012). *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 3314-3332.
- [46] Farmer, J. L., Hunter, H. N., Organ, M. G.(2012). *J. Am. Chem. Soc.* Regioselective Cross-Coupling of Allylboronic Acid Pinacol Ester Derivatives with Aryl Halides via Pd-PEPPSI-IPent. **134**, 17470-17473.

- [47] Azua, A., Sanz S., and Peris, E. (2010). Sulfonate-Functionalized NHC-Based Ruthenium Catalysts for the Isomerization of Allylic Alcohols in Water. Recyclability Studies. *Organometallics*. **29**, 3661–3664.
- [48] Valentine D. H., Hillhouse, J. H. (2003). Electron-rich phosphines in organic synthesis. II. Catalytic applications. *Synthesis*. **16**, 2437– 2460.
- [49] Simon M. O., Li, C. J. (2012). Green chemistry oriented organic synthesis in water. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 1415–1427.
- [50] Aravinda, R. P., Babul, R., A., Ramachandra, R.G., Subbarami, R. N. (2013). Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction of Naphthyl Triflate with Indole Boronic Acids Catalyzed by a Recyclable Polymer-Supported N-Heterocyclic Carbene–Palladium Complex Catalyst: Synthesis of Naphthalene-Linked Bis-Heterocycles. *J. Aravinda, Heterocycl. Chem.* **50**, 1451-1456
- [51] Shaughnessy, K. H., DeVasher, R. B. (2005). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling in Aqueous Media: Recent Progress and Current Applications. *Curr. Org. Chem.* **9**, 585-604.
- [52] Casalnuovo, A. L., Calabrese, J. C. (1990). Palladium-catalyzed alkylations in aqueous media. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 4324–4330.
- [53] Shaughnessy, K. H. (2006). Beyond TPPTS : New approaches to the development of efficient palladium- catalyzed aqueous-phase cross-coupling reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **8**, 1827-1835.
- [54] Diez-Gonzalez, S., Marion, N., Nolan, S. P. (2009). N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **109**, 3612–3676.
- [55] Crudden, C. M., Allen, D. P. (2004). Stability and reactivity of N-heterocyclic carbene complexes. *Coord. Chem. Rev.* **248**, 2247–2273.
- [56] Schaper, L. A., Hock, S. J., Herrmann, W. A., Kühn, F. E. (2013). Synthesis and Application of Water-Soluble NHC Transition-Metal Complexes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **52**, 270–289.
- [57] Kotha, S., Lahiri, K., Kashinath, D. (2002). Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron*. **58**, 9633–9695.
- [58] Schmid, T. E., Jones, D. C., Songis, O., Diebolt, O., Furst, M. R. L., Slawin, A. M. Z., Cazin, C. S. J. (2013). Mixed phosphine/N-heterocyclic carbene palladium complexes: synthesis, characterization and catalytic use in aqueous Suzuki–Miyaura reactions. *Dalton Trans.* **42**, 7345–7353.

- [59] Karimi, B., Akhavan, P. F., (2011). A novel water-soluble NHC-Pd polymer: an efficient and recyclable catalyst for the Suzuki coupling of aryl chlorides in water at room temperature. *Chem. Commun.* **47**, 7686–7688.
- [60] Turkmen, H., Can, R., Çetinkaya, B. (2009). Aqueous-phase Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions catalyzed by Pd-NHC complexes. *Dalton Trans.* **35**, 7039–7044.
- [61] O'Brien, C. J., Kantchev, E. A. B., Valente, C., Hadei, N., Chass, G. A., Lough, A., Hopkinson, A. C., Organ, M. G. (2006). Easily prepared air- and moisture-stable Pd-NHC (NHC=N-heterocyclic carbene) complexes: a reliable, user-friendly, highly active palladium precatalyst for the Suzuki-Miyaura reaction. *Chem. Eur. J.* **12**, 4743–4748.
- [62] Valente, C., Calimsiz, S., Hoi, K. H., Mallik, D., Sayah, M., Organ, M. G. (2012). The development of bulky palladium NHC complexes for the most-challenging cross-coupling reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**, 3314–3332.
- [63] M.G. Organ, G.A. Chass, D. Fang, A.C. Hopkinson, C. Valente. (2008). Pd-NHC (PEPPSI)Complexes: Synthetic Utility and Computational Studies into Their Reactivity. *Synthesis*. **17**, 2776-2797.
- [64] K.H. Hoi, S. Calimsiz, R.D.J. Froese, A.C. Hopkinson, M.G. Organ. (2011). Amination with Pd–NHC Complexes: Rate and Computational Studies on the Effects of the Oxidative Addition Partner. *Chem. Eur. J.* **17**, 3086-3090.
- [65] Kumar, A., Katari, M., Ghosh, P. (2013). Understanding the lability of trans bound pyridine ligand in a saturated six-membered N-heterocyclic carbene based (NHC)PdCl₂(pyridine) type complex: A case study. *Polyhedron*. **52**, 524–529.
- [66] Özdemir, İ., Temelli, N., Günal, S., Demir, S. (2010). Gold(I) Complexes of N-Heterocyclic Carbene Ligands Containing Benzimidazole: Synthesis and Antimicrobial Activity. *Molecules*. **15**, 2203-2210.
- [67] Özdemir, İ., Denizci, A., Öztürk, H. T., Çetinkaya, B. (2004). Synthetic and antimicrobial studies on new gold(I) complexes of imidazolidin-2-ylidenes. *Appl. Organomet. Chem.* **18**, 318–322.
- [68] Bellina, F., Carpita, A., Rossi, R. (2004). Palladium catalysed for the Suzuki cross-coupling reaction: An overview of recent advances. *Synthesis*. **15**, 2419-2440.
- [69] Li, Z., Gelbaum, C., Heaner, W. L., Fisk, J., Jaganathan, A., Holden, B., Pollet, P., Liotta, C. L. (2016). Palladium-Catalyzed Suzuki Reactions in Water with No Added Ligand: Effects of Reaction Scale, Temperature, pH of Aqueous Phase, and Substrate Structure. *Org. Process Res. Dev.* **20**, 1489–1499.
- [70] Sun, X., Zheng, Y., Sun, L., Su, H., Qi, C. (2015). Pd Nanoparticles Immobilized on Orange-Like Magnetic Polymer-Supported Fe₃O₄/PPy Nanocomposites: A

Novel and Highly Active Catalyst for Suzuki Reaction in Water. *Catal. Lett.* **145**,1047–1053.

- [71] Chatterjee, A., Ward, T. R., (2016). Recent Advances in the Palladium Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction in Water. *Catal. Lett.* **146**, 820–840.
- [72] Sabounchei, S. J., Hosseinzadeh, M., Panahimehr, M., Nematollahi, D., Khavasi, H. R., Khazalpour, S. (2015) A palladium–phosphine catalytic system as an active and recycable precatalyst for Suzuki coupling in water. *Transition Met. Chem.* **40**, 657–663.
- [73] Li, Z., Gelbaum, C., Heaner, W. L., Fisk, J., Jaganathan, A., Holden, B., Pollet, P., Liotta, C. L. (2016). Palladium-Catalyzed Suzuki Reactions in Water with No Added Ligand: Effects of Reaction Scale, Temperature, pH of Aqueous Phase, and Substrate Structure. *Organic Process Research & Development*, **20**, 1489-1499.
- [74] Zhou, Z., Qiu, J., Xie, L., Du, F., Xu, G., Xie, Y., Ling, Q. (2014). Synthesis of Chiral Imidazolium Salts from a Carbohydrate and Their Application in Pd-Catalyzed Suzuki–Miyaura Reaction. *Catal. Lett.* **144**, 1911–1918.
- [75] Aktaş A., Akkoç S., Gök Y. (2013). Palladium catalyzed Mizoroki–Heck and Suzuki–Miyaura reactions using naphthalenomethyl-substituted imidazolidin-2-ylidene ligands in aqueous media. *J. Coord. Chem.* **66**, 2901–2909.
- [76] Maity, S., Kancharla, R., Dhawa, U., Hoque, E., Pimparkar, S., Maiti, D. (2016). Switch to Allylic Selectivity in Cobalt-Catalyzed Dehydrogenative Heck Reactions with Unbiased Aliphatic Olefins. *ACS Catalysis*. **6**, 5493-5499.
- [77] Ragan, J. A., Raggon, J. W., Hill, P. D., Jones, B. P., McDermoot, R. E., Munchhof, M. J., Marx, M. A., Casavant, J. M., Copper, B. A., Doty, J. L., Lu, Y. (2003). Cross-Coupling Methods for the Large-Scale Preparation of an Imidazole–Thienopyridine: Synthesis of [2-(3-Methyl-3H-imidazol-4-yl)-thieno[3,2- b]pyridin-7-yl]-(2-methyl-1H-indol-5-yl)-amine. *Org. Process Res. Dev.* **7**, 676– 683.
- [78] Stanetty, P., Schnürch, M., Mihovilovic, M. D. (2006). Halogenated 2-Chlorobithiazoles via Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **71**, 3754-3761.
- [79] Knochel, P., Icalaza, M., Hupe, E. (2004). In metal-catalyzed crosscoupling reactions. Wiley-VCH, Weinheim. **2**, 619-670.
- [80] Haas, D., Hammann, J. M., Greiner, R., Knochel, P. (2016). Recent developments in Negishi cross-coupling reactions. *ACS Catalysis*, **6**, 1540-1552.

- [81] Yu, J. J., Wang, L. M., Guo, F. L., Liu, J. Q., Liu, Y., Jiao, N. (2011). Solvent-Free Amination of Secondary Benzylic Alcohols with N-Nucleophiles Catalyzed by FeCl₃. *Synthetic Communications*. **41**, 1609–1616.
- [82] Özdemir, İ. Demir, S. Gök, Y., Çetinkaya, E., Çetinkaya, B. (2004). Synthesis of novel palladium–carbene complexes as efficient catalysts for amination of aryl chlorides in ionic liquid. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **222**, 97–102
- [83] Wang, T., Xu, K., Liu, L., Xie, H., Li, Y., Zhao, W. X. (2016). An easily available *N*-heterocyclic carbene–palladium(II) catalyst for Buchwald–Hartwig amination of aryl chlorides *Transit Met Chem* **41**, 525–529.
- [84] So, C. M., Kwong, F.Y. (2011). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of aryl mesylates. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 4963–4972
- [85] S., Höger, Rosselli, S., Ramminger, A.D., Enkelmann, V. (2002). A Facile Synthesis of Large Extraannular-Functionalized Phenyl-Ethynyl Macrocycles Containing *m*-Terphenyl Units. *Org. Lett.* **4**, 4269–4272
- [86] Bolm, C., Legros, J., Paih, J. L., Zani, L. (2004) Iron-Catalyzed Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **104**, 6217–6254.
- [87] Seechurn, C.C.C.J., Kitching, M.O., Colacot, T.J., Snieckus, V. (2012). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize **51**, 5062–5085.
- [88] Devkule, S.S., More, M.S., Chavan, S.S. (2017). Synthesis, characterization, luminescence and catalytic properties of copper (I) complexes with *N*-(2-pyridylmethylene)-1,5-dimethyl-2-pyrazole-3-(2H)-one and triphenylphosphine as ligands. *Inorganica Chimica Acta*. **455**, 183–18
- [89] Pellissier, H. (2008). Recent developments in asymmetric cyclopropanation. *Tetrahedron*. **64**, 7041–7095.
- [90] Ahmed-Omer, B. Sliwinski, E., Cerroto, J. P., Ley, S. V. (2016). Continuous Processing and Efficient in Situ Reaction Monitoring of a Hypervalent Iodine(III) Mediated Cyclopropanation Using Benchtop NMR Spectroscopy. *Org. Process Res. Dev.* **20**, 1603–1614.
- [91] Anding, B. J., Ellern, A., Woo, L. K. (2012). Olefin Cyclopropanation Catalyzed by Iridium(III) Porphyrin Complexes *Organometallics*. **31**, 3628–3635.
- [92] Çetinkaya, B., Özdemir, İ., Dixneuf, P. H. (1997). Synthesis and catalytic properties of *N*-functionalized carbene complexes of rhodium(I) and ruthenium(II), *J. Organomet. Chem.* **534**, 153–158.

- [93] Zhou, L., Chow, M., Zuo, Z. (2006). Improved quality control method for Danshen products--consideration of both hydrophilic and lipophilic active components. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **41**, 744-750.
- [94] Dixit, M., Raghunandan, R., Kumar, B., Maulik, P. R. Goel, A. (2007). One-pot regioselective synthesis of dihydronaphthofurans and dibenzofurans *Tetrahedron*. **63**, 1610-1616.
- [95] Hasan Küçükbay, Bekir Çetinkaya, Salaheddine Guesmi and Pierre H. Dixneuf. (1996). New (Carbene) ruthenium-Arene Complexes: Preparation and Uses in Catalytic Synthesis of Furans. *Organometallics*. **15**, 2434-2439.
- [96] Çetinkaya, B., Özdemir, İ., Bruneau, C. (1997). Ruthenium-carbene catalysts for the synthesis of 2,3-dimethylfuran. *J. Mol. Catal A: Chem.* **118**, L1-L4.
- [97] Khusnutdinov, R. I., Bayguzina, A. R. Mukminov, R. R. (2013). Synthesis of methyl furan-2-carboxylate and dimethyl furan-2,5-dicarboxylate by copper-catalyzed reactions of furans with CCl₄ and MeOH. *Russian Chemical Bulletin International Edition*. **62**, 93-97.
- [98] Imlinger, N., Wurst, K., Buchmeiser, M. R. (2005) Novel Immobilized Hydrosilylation Catalysts Based on Rhodium 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylidenes. *Monatshefte für Chemie*. **136**, 47-57.
- [99] Takahashi, T., Bao, F., Gao, G., Ogasawara, M. (2003). Titanocene-Catalyzed Regioselective syn-Hydrosilylation of Alkynes. *Organic Letters*. **5**, 3479-3481.
- [100] Olszewski, T. K., Figlus, M., Bieniek, M. (2014). Olefin metathesis: a versatile synthetic tool for use in preparation of Active Pharmaceutical Ingredients. *Chimica Oggi*. **32**, 22-29.
- [101] Olszewski, T. K., Bieniek, M., Skowerski, K., Grela, K. (2013). A New Tool in the Toolbox: Electron-Withdrawing Group Activated π -Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis. *Synlett*. **24**, 903-919.
- [102] Chauvin, Y., Grubbs, R.H., Schrock, R.R. The Nobel Prize in Chemistry 2005.
http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/press.html.
- [103] Guidone, S., Songis, O., Falivene, L., Nohra, F., Slawin, A. M. Z., Jacobsen, H., Cavallo, L., Cazin, C. S. J. (2015). Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts Containing Fluoride. *ACS Catal.* **5**, 3932-3939.
- [104] Alves, G., Morel, L., El-Ghozzi, M., Avignant, D., Legeret, B., Nauton, L., Cisnetti, F., Gautier, A. (2011). A platinum Chugaev carbene complex as a potent anticancer agent. *Chem. Commun.* **47**, 7830-7832.

- [105] Sun, R. W. Y., Chow, A. L. F., Li, X. H. Yan, J. J. Chui, S. S. Y. Che, C. M. (2011). Luminescent cyclometalated platinum(II) complexes containing N-heterocyclic carbene ligands with potent in vitro and in vivo anti-cancer properties accumulate in cytoplasmic structures of cancer cells. *Chem. Sci.* **2**, 728–736.
- [106] Berners-Price, S. J., Filipovska, A. (2011). Gold compounds as therapeutic agents for human diseases. *Metallomics*. **3**, 863–873.
- [107] Hickey, J. L., Ruhayel, R. A., Barnard, P. J., Baker, M. V., Berners-Price S. J., and Filipovska, A. (2008). Mitochondria-Targeted Chemotherapeutics: The Rational Design of Gold(I) *N*-Heterocyclic Carbene Complexes That Are Selectively Toxic to Cancer Cells and Target Protein Selenols in Preference to Thiols. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 12570–12571.
- [108] Barnard, P. J., Baker, M. V., Berners-Price, S. J., Day, D. A. (2004). Mitochondrial permeability transition induced by dinuclear gold(I)-carbene complexes: potential new antimitochondrial antitumour agents. *J. Inorg. Biochem.* **98**, 1642–1647.
- [109] Barnard, P. J., Berners-Price, S. (2007). Targeting the mitochondrial cell death pathway with gold compounds. *J. Coord. Chem. Rev.* **251**, 1889–1902.
- [110] Rubbiani, R., Kitanovic, I., Alborzinia, H., Can, S., Kitanovic, A., Onambele, L. A., Stefanopoulou, M., Geldmacher, Y., Sheldrick, W. S., Wolber, G., Prokop, A., Wölfl, S., Ott, I. (2010). Benzimidazol-2-ylidene gold(I) complexes are thioredoxin reductase inhibitors with multiple antitumor properties. *J. Med. Chem.* **53**, 8608–8618.
- [111] Rubbiani, R., Can, S., Kitanovic, I., Alborzinia, H., Stefanopoulou, M., Kokoschka, M., Mönchgesang, S., Sheldrick, W. S., Wölfl, S., Ott, I. (2011). Comparative in vitro evaluation of N-heterocyclic carbene gold(I) complexes of the benzimidazolylidene type. *J. Med. Chem.* **54**, 8646–8657.
- [112] Köster, S. D., Alborzinia, H., Can, S., Kitanovic, I., Wölfl, S., Rubbiani, R. Ott, I., Riesterer, P., Prokop, A., Merz, K., Metzler-Nolte, N. (2011). A spontaneous gold (I)-azide alkyne cycloaddition reaction yields gold-peptide bioconjugates which overcome cisplatin resistance in a p53-mutant cancer cell line. *Chem. Sci.* **3**, 2062–2072.
- [113] Schuh, E., Pflüger, C., Citta, A., Folda, A., Rigobello, M. P., Bindoli, A., Casini, A., Mohr, F. (2012). Gold(I) carbene complexes causing thioredoxin 1 and thioredoxin 2 oxidation as potential anticancer agents. *J. Med. Chem.* **55**, 5518–5528.
- [114] Liu, W., Bendsdorf, K., Proetto, M., Abram, U., Hagenbach, A., Gust, R. (2011). NHC gold halide complexes derived from 4,5-diarylimidazoles: synthesis, structural analysis, and pharmacological investigations as potential antitumor agents. *J. Med. Chem.* **54**, 8605–8615.

- [115] Liu, W., Bendsdorf, K., Proetto, M., Hagenbach, A., Abram, U., Gust, R. (2012). Synthesis, characterization, and in vitro studies of bis[1,3-diethyl-4,5-diarylimidazol-2-ylidene]gold(I/III) complexes. *J. Med. Chem.* **55**, 3713–3724.
- [116] Yan, J. J., Chow, A. L. F., Leung, C. H., Sun, R. W. Y., Ma, D. L., Che, C. M. (2010). Cyclometalated gold(III) complexes with N-heterocyclic carbene ligands as topoisomerase I poisons. *Chem. Commun.* **46**, 3893–3895.
- [117] Krishnamurthy, D., Karver, M. R., Fiorillo, E., Orr'ú, V., Stanford, S. M., Bottini, N., Barrios, A. M. (2008). Gold(I)-mediated inhibition of protein tyrosine phosphatases: a detailed in vitro and cellular study. *J. Med. Chem.* **51**, 4790–4795.
- [118] Teyssot, M. L., Jarrousse, A. S., Manin, M., Chevy, A., Roche, S., Norre, F., Beaudoin, C., Morel, L., Boyer, D., Mahiou, R., Gautier, A. (2009). Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.* **35**, 6894–6902.
- [119] Ray, S., Mohan, R., Singh, J. K., Samantaray, M. K., Shaikh, M. M., Panda, D., Ghosh, P. (2007). Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 15042–15053.
- [120] Patil, S., Claffey, J., Deally, A., Hogan, M., Gleeson, B., Méndez, L. M., Müller-Bunz, H., Paradisi, F., Tacke, M. (2010). Synthesis, Cytotoxicity and Antibacterial Studies of p-Methoxybenzyl-Substituted and Benzyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene–Silver Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **7**, 1020–1031.
- [121] Patil, S., Deally, A., Gleeson, B., Hackenberg, F., Müller-Bunz, H., Paradisi, F., Tacke, M., (2011). Synthesis, Cytotoxicity and Antibacterial Studies of Novel Symmetrically and Non-Symmetrically p-Nitrobenzyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene–Silver(I) Acetate Complexes. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **637**, 386–396.
- [122] Patil, S., Deally, A., Gleeson, B., Müller-Bunz, H., Paradisi, F., Tacke, M. (2011). Novel benzyl-substituted N-heterocyclic carbene-silver acetate complexes: synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies. *Metallomics.* **3**, 74–88.
- [123] Patil, S., Deally, A., Gleeson, B., Müller-Bunz, H., Paradisi, F., Tacke, M., Appl. (2010). Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of symmetrically and non-symmetrically benzyl- or p-cyanobenzyl-substituted N-Heterocyclic carbene–silver complexes. *Organomet. Chem.* **24**, 781–793.
- [124] Patil, S., Dietrich, K., Deally, A., Gleeson, B., Müller-Bunz, H., Paradisi, F., Tacke, M. (2010). Synthesis, Cytotoxicity and Antibacterial Studies of Novel Symmetrically and Nonsymmetrically 4-(Methoxycarbonyl)benzyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene–Silver Acetate Complexes. *Helv. Chim. Acta*, **93**, 2347–2364.
- [125] Gasser, G., Ott, I., Metzler-Nolte, N. (2010). Organometallic Anticancer Compounds. *J. Med. Chem.* **54**, 3–25.

- [126] Ott, I., Gust, R. (2007). Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs
Arch. Pharm. 340, 117–126.
- [127] Liu, H. K., Sadler, P. (2011). Metal complexes as DNA intercalators. J. Acc. Chem. Res. **44**, 349–359.
- [128] Bergamo, A., Sava, G. (2011). Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs. Dalton Trans., **40**, 7817–7823.
- [129] Casini, A., Gabbiani, C., Sorrentino, Rigobello, F., M. P., Bindoli, A., Geldbach, T. J., Marrone, A., Re, N., Hartinger, C. G., Dyson, P. J., Messori, L. (2008). Emerging Protein Targets for Anticancer Metallodrugs: Inhibition of Thioredoxin Reductase and Cathepsin B by Antitumor Ruthenium(II)-Arene Compounds. J. Med. Chem., **51**, 6773–6781.
- [130] Mura, P., Camalli, M., Bindoli, A., Sorrentino, F., Casini, A., Gabbiani, C., Corsini, M., Zanello, P., Rigobello, M. P., Messori, L. (2007). Activity of Rat Cytosolic Thioredoxin Reductase Is Strongly Decreased by trans-[Bis (2 -amino - 5-methylthiazole)tetrachlororuthenate(III)]: First Report of Relevant Thioredoxin Reductase Inhibition for a Ruthenium Compound. J. Med. Chem. **50**, 5871–5874.
- [131] de Lima, R. G., Lever, A. B. P., Ito, I. Y., da Silva, R. S. (2003). Antifungal activity of novel catecholamine ruthenium(III) complexes. Transition. Met. Chem., **28**, 272–275.
- [132] Ang, W. H., Casini, A., Sava, G., Dyson, P. J. (2011). Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action. J. Organomet. Chem., **696**, 989–998.
- [133] Barry, N. P., Sadler, P. J. (2012). Dicarba-closo-dodecarborane-containing half-sandwich complexes of ruthenium, osmium, rhodium and iridium: biological relevance and synthetic strategies. Chem. Soc. Rev. **41**, 3264–3279.
- [134] Yan, Y. K., Melchart, M., Habtemariam, A., Sadler, P. J. (2005). Organometallic chemistry, biology and medicine : ruthenium arene anticancer complexes. Chem. Commun. **38**, 4764–4776.
- [135] Vacca, A., Bruno, M., Boccarelli, A., Coluccia, M., Ribatti, D., Bergamo, A., Garbisa, S., Sartor, L., Sava, G. (2002). Inhibition of endothelial cell functions and of angiogenesis by the metastasis inhibitor NAMI-A. Br. J. Cancer, **86**, 993-998.
- [136] Sava, G., Zorzet, S., Turrin, C., Vita, F., Soranzo, M. R., Zabucchi, G., Cocchietto, M., Bergamo, A., DiGiovine, S., Pezzoni, G., Sartor, L., Garbisa, S. (2003). Dual Action of NAMI-A in Inhibition of Solid Tumor Metastasis. Clin. Cancer Res. **9**, 1898-1905.

- [137] Sava, G., Frausin, F., Cocchietto, M., Vita, F., Podda, E., Spessotto, P., Furlani, A., Scarcia, V., Zabucchi, G., (2004). Actin-dependent tumour cell adhesion after short-term exposure to the antimetastasis ruthenium complex NAMI-A. *Eur. J. Cancer.* **40**, 1383-1396.
- [138] Kapitza, S., Jakupec, M. A., Uhl, M., Keppler, B. K., Marian, B. (2005). The heterocyclic ruthenium(III) complex KP1019 (FFC14A) causes DNA damage and oxidative stress in colorectal tumor cells. *Cancer Lett.* **226**, 115-121.
- [139] Kapitza, S., Pongratz, M., Jakupec, M. A., Heffeter, P., Berger, W., Lackinger, L., Keppler, B. K., Marian, B. J. (2005). Heterocyclic complexes of ruthenium(III) induce apoptosis in colorectal carcinoma cells. *Cancer Res. Clin. Oncol.* **131**, 101-110.
- [140] Tan, S. J., Yan, Y. K., Lee, P. P., Lim, K. H. (2010). Copper, gold and silver compounds as potential new anti-tumor metallodrugs. *Future Med. Chem.* **2**, 1591-1608.
- [141] Tisato, F., Marzano, C., Porchia, M., Pellei, M., Santini, C. (2010). Copper in Diseases and Treatments, and Copper-Based Anticancer Strategies. *Med. Res. Rev.* **30**, 708–749.
- [142] Wang, T., Guo, Z. (2006). Copper in Medicine: Homeostasis, Chelation Therapy and Antitumor Drug Design. *Curr. Med. Chem.* **13**, 525–537.
- [143] Marzano, C., Pellei, M., Tisato, F., Santini, C. (2009). Copper Complexes as Anticancer Agents. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **9**, 185–211.
- [144] Hindi, K. M., Panzner, M. J., Tessier, C. A., Cannon, C. L., Youngs, W. J. (2009). The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene Metal Complexes. *Chem. Rev.* **109**, 3859–3884.
- [145] Teyssot, M. L., Jarrousse, A. S., Manin, M., Chevry, A., Roche, S., Norre, F., Beaudoin, C., Morel, L., Boyer, D., Mahiou, R., Gautier, A. (2009). Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.* **35**, 6894–6902.
- [146] Ruiz-Azuara, L., Bravo-Gomez, M. E. (2010). Copper Compounds in Cancer Chemotherapy. *Curr. Med. Chem.* **17**, 3606–3615.
- [147] Bowen, R. J., Navarro, M., Shearwood, A. M., Healy, P. C., Skelton, B. W., Filipovska, A., Berners-Price, S. J. (2009). 1 : 2 Adducts of copper(I) halides with 1,2-bis(di-2-pyridylphosphino)ethane: solid state and solution structural studies and antitumour activity. *Dalton Trans.* **48**, 10861–10870.
- [148] Marzano, C., Pellei, M., Tisato, F., Santini, C. (2009). Copper Complexes as Anticancer Agents. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **9**, 185-211.

- [149] Teyssot, M. L., Jarrousse, A. S., Chevy, A., De Haze, A., Beaudoin, C., Manin, M., Nolan, S. P., Diez-Gonzalez, S., Morel, L., Gautier, A. (2009). Toxicity of Copper (I)–NHC Complexes Against Human Tumor Cells: Induction of Cell Cycle Arrest, Apoptosis, and DNA Cleavage. *Chem. Eur. J.* **15**, 314–318.
- [150] Gautier, A., Cisnetti, F. (2012). Advances in metal-carbene complexes as potent anti-cancer agents. *Metallomics*. **4**, 23–32.
- [151] Pellei, M., Gandin, V., Marinelli, M., Marzano, C., Yousufuddin, M., Dias, H. V. R., Santini, C. (2012). Synthesis and Biological Activity of Ester- and Amide-Functionalized Imidazolium Salts and Related Water-Soluble Coinage Metal N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Inorg. Chem.* **51**, 9873–9882.
- [152] Holmgren, A., Jun, L. (2010). Thioredoxin and thioredoxin reductase: Current research with special reference to human disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **396**, 120–124.
- [153] Rush, G. F., Smith, P. F., Hoke, G. D., Alberts, D. W., Snyder, R. M., Mirabelli, C. K., (1987). The mechanism of acute cytotoxicity of triethylphosphine gold(I) complexes. II. Triethylphosphine gold chloride-induced alterations in mitochondrial function. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **90**, 391–400.
- [154] Rush, G. F., Smith, P. F., Alberts, D. W., Mirabelli, C. K., Snyder, R. M., Crooke, S. T., Sowinski, J., Jones, H. B., Bugelski, P. J. (1987). The mechanism of acute cytotoxicity of triethylphosphine gold(I) complexes. I: Characterization of triethylphosphine gold chloride-induced biochemical and morphological changes in isolated hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **90**, 377–390.
- [155] Yang, P., Guo, M. (1999). Interactions of organometallic anticancer agents with nucleotides and DNA. *Coordination Chemistry Reviews*. **185–186**, 189–211.
- [156] Pizarro, A. M., Sadler, P. J. (2009). Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes. *Biochimie*. **91**, 1198–1211.
- [157] Perin, D. D., Armerago, W. F. F., Perrin, D. R. (1980). Purification of laboratory chemicals. Pergamon Pres. Ltd. Sec. Ed.
- [158] Srivastava R. R. and Kabalka G. W. (1997). Syntheses of 1-Amino-3-[2-(7-(2-hydroxyethyl)-1,7-dicarba-closododecaboran(12)-1-yl)ethyl]cyclobutane carboxylic Acid and Its nido-Analogue: Potential BNCT Agents. *J. Org. Chem.* **62**, 8730–8734.
- [159] Çekirdek, S., Yaşar, S., Özdemir, İ. (2014). Palladium(II)-N-heterocyclic carbene complexes: Sythesis, characterization and catalytic application. *Appl. Organometal. Chem.* **28**, 423–431.

- [160] Özdemir, İ., Gök, Y., Gürbüz, N., Çetinkaya, E., Çetinkaya, B. Benzimidazol-ylidene carbene-ligated palladium catalysis of the Heck reaction in aqueous media. (2004). *J. Heteroatom. Chem.* **15**, 419-423.
- [161] Akkoç, S., Gök, Y. (2015). Dichlorido(3-Chloropyridine-N)[1,3-Dialkyl benzimidazol-2-Ylidene]Palladium(II) Complexes: Synthesis, Characterization And Catalytic Activity In The Arylation Reaction", *Inorganica Chimica Acta.* **429**, 34-38.
- [162] Sevaa. L., Hwangb W., Sabiah S. (2016). Palladium biphenyl N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, structure and their catalytic efficiency in water mediated Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction. **418-419**, 125-131.
- [163] Borude, V. S., Shah, R. V., Shukla, S. R. (2013). Phosphine-free copper-mediated Sonogashira coupling reaction. *Monatsh. Chem.* **144**, 1663–1669.
- [164] Sarmah, M., Mondal, M., Gohain, S. B., Bora, U. (2017). Gallic-acid-derived palladium(0) nanoparticles as in situ-formed catalyst for Sonogashira cross-coupling reaction in ethanol under open air. *Catalysis Communications.* **90**, 31-34.
- [165] Devkule, S.S., More, M.S., Chavan, S.S. (2017). Synthesis, characterization, luminescence and catalytic properties of copper(I) complexes with N-(2-pyridylmethylene)-1,5-dimethyl-2-pyrazole-3-(2H-9-one and triphenylphosphine as ligands. *Inorganica Chimica Acta.* **455**, 183–189.
- [166] Haque, R. A., Nasri, S.F., Iqbal, M.A., (2013). A new dinuclear Ag(I)–N-heterocyclic carbene complex derived from *para*-xylyl linked *bis*-imidazolium salt: synthesis, crystal structure, and *in vitro* anticancer studies. *Journal of Coordination Chemistry.* **66**, 2679-2692.
- [167] Haque, R. A., Iqbal, M.A., Budagumpi, S., Ahamed, M.B.K., Abdul Majid, A.M.S., Hasanudin, N. (2013). Binuclear meta-xylyl-linked Ag(I)-N-heterocyclic carbene complexes of N-alkyl/aryl-alkylsubstituted bis-benzimidazolium salts: synthesis, crystal structures and in vitro anticancer studies. *Appl. Organometal Chem.* **27**, 214-223.

6. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Aydın AKTAŞ

Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya / 09.02.1979

Adres: Topsöğüt Sancaktar Mah. Kevser Sok. No:75/4 Yeşilyurt / MALATA

E-Posta: aydinaktash@hotmail.com

Lisans: Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü, 1997-2001

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Bölümü, 2010-2012

Mesleki Deneyim ve Ödüller: Milli Eğitim Bakanlığı bünyesinde 2002-2007 yılları arasında Diyarbakır'ın Çermik İlçesi'ne bağlı Saltepe İ.Ö.O.'nda, 2007-2008 eğitim öğretim yılında Malatya'nın Doğanşehir İlçesi'ne bağlı Gövdeli İ.Ö.O.'nda sınıf öğretmenliği yaptı. 2008-2012 yılları arasında Malatya'nın Yeşilyurt İlçesi'ne bağlı Kolukısa Anadolu Lisesi'nde kimya öğretmeni olarak görev yaptı. 2012 yılından bu yana aynı ilçede bulunan Akmercan Anadolu Lisesi'nde kimya öğretmeni olarak görev yapmaktadır.

Yayın Listesi:

1. Aktaş A., Akkoç S., Gök Y., Journal of Coordination Chemistry, 2013, 66, 2901–2909.
2. Aktaş A., Gök Y., Transition Met Chem., 2014, 39, 925–931
3. Aktaş A., Gök Y., Catal Lett., 2015, 145, 631–639
4. Aktaş A., Gök Y., Akkurt M., Özdemir N., Organic Chem.Curr. Res. 2015, 4, 149.
5. Aktaş A., Taslimi P., Gök Y., Gülçin İ., Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2017, 350, DOI 10.1002/ardp.201700045 (online)

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR