

ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**N-SÜBSTİTÜYE KARBEN-METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ
VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hasan AKDAN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Beyhan YİĞİT

ADİYAMAN, 2024

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen. FEFYL 2021-0009 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ÖZET

N-SÜBSTİTÜYE KARBEN-METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Hasan AKDAN

Kimya Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran/2024, Sayfa: 123

Danışman: Prof. Dr. Beyhan YİĞİT

Bu çalışmada, bir seri benzimidazolyum tuzu ve bu tuzlardan palladyum(II)-, gümüş(I)- ve rutheniyum(II)-N-heterosiklik karben kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR, kütle gibi spektroskopik teknikler ve element analizi ile belirlendi. Bu komplekslerden üç tanesinin yapısı X-Ray tek kristal yöntemi ile de aydınlatıldı. Palladyum kompleksleri aril bromürler ile 2-asetil furan ve 2-asetiltiyofenin C5 arilasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanıldı. Arilasyon reaksiyonları seçici olarak heteroaromatik bileşiklerin C5 konumunda gerçekleşti. Gümüş komplekslerinin antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri incelendi. Test edilen kompleksler iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterdi. Ayrıca, rutheniyum komplekslerinin hCA I, hCA II izoenzimleri ve AChE enzimine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi. Bu kompleksler iyi derecede enzim inhibisyon aktivitesi sergiledi.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazolyum tuzu; N-heterosiklik karben; Palladyum; Gümüş; Rutheniyum; Arilasyon; Enzim inhibisyonu; Antimikrobiyal

ABSTRACT

Synthesis of N-Substituted Carbene-Metal Complexes and Investigation of Their Properties

Hasan AKDAN

Department of Chemistry

Adıyaman University, Graduate Education School, June/2024, Page: 123

Supervisor: Prof. Dr. Beyhan YİĞİT

In this study, a series of benzimidazolium salts and their palladium (II)-, silver(I)- and ruthenium (II)-N-heterocyclic carbene complexes were synthesized. The structure of all synthesized compounds were determined by using spectroscopic techniques such as ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR, mass and elemental analyses. The structure of three complexes were elucidated by X-Ray single crystal method. The palladium complexes were used as catalysts in the direct C5 arylation of 2-acetylfuran and 2-acetylthiophene with aryl bromides. The arylation reactions proceeded selectively at the C5 position of the heteroaromatic compounds. The antibacterial and antifungal activities of silver complexes were investigated. The tested complexes showed good antimicrobial activity. Also, the enzyme inhibition activities of ruthenium complexes against hCA I, hCA II isoenzymes and AChE enzymes were investigated. These complexes exhibited good enzyme inhibition activities.

Keywords: Benzimidazolium salt; N-Heterocyclic carbene; Palladium; Silver; Ruthenium; Arylation; Enzyme inhibition; Antimicrobial

TEŞEKKÜR

Öncelikle, akademik hayatım boyunca danışmanlığımı üstlenen, tez çalışmalarımı gerçekleştirmemde bana her türlü desteği sağlayan, 6 Şubat deprem felaketinin ardından bile sürecimi tamamlamam için yüreklendirmeye devam eden ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Beyhan Yiğit hocama sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam boyunca bilgisi ve tecrübesi ile çalışmalarına yön veren hocam Sayın Prof. Dr. Murat Yiğit ve Dr. Öğretim Üyesi Muhittin ÖNDERCI'ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarımın bir kısmını yapabilmek için laboratuvarlarını kullandığım İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada karben komplekslerinin enzim inhibisyon özelliklerinin incelenmesinde emeği geçen, Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN'e ve Dr. Adem ERTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada benzinimidazolyum tuzlarının antimikrobial özelliklerinin incelenmesinde emeği geçen, İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Selami GÜNAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden üç tanesinin kristal yapı tayinini tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle gerçekleştiren, İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Muhittin AYGÜN'e ve Doç. Dr. Duygu Barut CELEPCI'ye teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında bana destek olan ve büyük emekler veren aileme ve dostum, meslektaşım, yoldaşım, hayat arkadaşım sevgili eşim Fatma Gül AKDAN' a her şey için sonsuz teşekkürler..

Hasan AKDAN

Haziran 2024

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

“N-Süstitüye Karben-Metal Komplekslerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Hasan AKDAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ŞEMALAR DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
1. GİRİŞ.....	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	2
2.1. NHC'lerin Kısa Bir Tarihçesi.....	4
2.2. NHC'lerin Ana Sınıfları ve Özellikleri	5
2.3. Geliştirilen NHC Sınıfları	7
2.4. Geçiş Metallerine Koordinasyon	8
2.4.1. NHC öncüllerinin, NHC'lerin ve M-NHC'lerin sentezi	9
2.5. Metal Katalizinden Toprakta Bol Miktarda Bulunan Metallere	10
2.6. Metal Yüzeylere Koordinasyonu	12
2.7. NHC'lerin Ana Grup Elementlerine Koordinasyonu	14
2.7.1. Yüksek reaktiviteye sahip türlerin kararlılığı.....	15
2.8. M-NHC Kompleksleri ve Uygulama Alanları.....	18
2.8.1. M-NHC komplekslerinin katalitik uygulamaları.....	18
2.8.1.1. Pd-PEPSI kompleksleri.....	18
2.8.2. N-heterosiklik karben kompleksleriyle katalizlenen çapraz eşleşme reaksiyonları.....	19
2.8.2.1. Pd-PEPSI katalizli Buchwald-Hartwig aminasyon reaksiyonları.....	20
2.8.2.2. Suzuki-Miyaura (SM) reaksiyonu ile Pd-PEPSI katalizli çapraz	

C-C bağ oluşumu.....	22
2.8.2.3. Pd-PEPPSI katalizli Sonogashira çapraz eşleşme reaksiyonu.....	23
2.8.2.4. Pd-PEPPSI kompleksleri ile heterosikliklerin direkt C5 arilasyon reaksiyonları (C-H fonksiyonelleştirilmeleri).....	25
2.8.2.5. Pd-PEPPSI kompleksleri ile karbonil bileşiklerinin α -arilasyonu.....	27
2.8.2.6. Heck-Mizoroki reaksiyonu ile Pd-PEPPSI katalizli çapraz C-C bağ oluşumu.....	28
2.8.3. M-NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri	29
2.8.3.1. NHC komplekslerinin antimikrobiyal özellikleri.....	29
2.8.3.2. Ru-NHC komplekslerinin enzim inhibisyon özelliklerinin incelenmesi.....	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM	34
3.1. Benzimidazolyum Klorür Tuzlarının Genel Sentez Yöntemi (1)	35
3.1.1. 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazolyum klorür (1f)	35
3.1.2. 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3,4-dimetilbenzil)benzimidazolyum klorür (1g)	36
3.2. N-Heterosiklik Karben Pd-PEPPSI Komplekslerinin Sentezi (2).....	36
3.2.1. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 2a	36
3.2.2. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 2b	37
3.2.3. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3,4-dimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 2c	38
3.2.4. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 2d	38
3.2.5. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(feniletil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 2e	39
3.3. Gümüş(I)-NHC Komplekslerinin Sentezi (3)	40
3.3.1. Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3a	40
3.3.2. Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3b	41

3.3.3. Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 3c.....	41
3.3.4. Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 3d	42
3.3.5. Bromo[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-tert-bütilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 3e.....	42
3.3.6. Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden] gümüş(I), 3f.....	43
3.4. Rutenyum(II)-NHC Komplekslerinin Sentezi (4)	43
3.4.1. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](p-simen) rutheniyum(II), 4a.....	43
3.4.2. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutheniyum (II), 4b.....	44
3.4.3. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutheniyum (II), 4c	45
3.4.4. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutheniyum (II), 4d.....	45
3.4.5. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-tert-bütilbenzil)benzimidazol-2-iliden] (p-simen)rutheniyum (II), 4e	46
3.4.6. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden](p-simen)rutheniyum (II), 4f	47
3.5. Katalitik Çalışmalar.....	48
3.6. Benzimidazolyum Tuzları Ve NHC-Ag(I) Komplekslerinin Aktibakteriyel Aktivitesinin İncelenmesi	48
3.7. Enzim İnhibisyon Çalışmaları	49
3.7.1. Karbonik anhidraz izoenzimlerinin saflaştırılması	49
3.7.2. Asetilkolinesteraz inhibisyon deneyi	49
3.7.3. Enzim inhibisyon kinetiği	50
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	51
4.1. Sentez Ve Karakterizasyon	51
4.1.1. Benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve karakterizasyonu (1a-h).....	53
4.1.2. N-Heterosiklik karben Pd-PEPPSI komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu (2a-e).	58

4.1.3. NHC-Gümüş(I) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu (3a-f).	72
4.1.4. NHC-Rutenyum(II) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu (4a-f).	81
4.2. Katalitik Çalışmalar	96
4.2.1. NHC-PdCl ₂ (piridin) komplekslerinin (2a-e), furan ve tiyofenlerin direkt C5 arilasyonunda katalitik aktivitesinin belirlenmesi	96
4.3. Biyolojik Çalışmalar	100
4.3.1. NHC-Ag(I) komplekslerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerinin belirlenmesi	100
4.3.2. NHC-Ru(II) komplekslerinin (4a-f) enzim inhibisyon aktivitelerinin belirlenmesi	101
5. SONUÇ, TARTIŞMA ve ÖNERİLER	103
KAYNAKÇA.....	104
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Son on yılda N-heterosiklik karbenleri (NHC'ler) içeren önemli gelişmeler ve gelecek perspektifleri.....	5
Çizelge 2.2. Fischer, Schrock ve NHC karben komplekslerinin özellikleri.....	8
Çizelge 4.1. Benimidazolyum tuzlarının fiziksel ve spektroskopik verileri.....	55
Çizelge 4.2. NHC-Pd(II)-PEPPSI komplekslerinin fiziksel ve spektroskopik verileri.....	60
Çizelge 4.3. NHC-Pd(II)-PEPPSI komplekslerinin elementel analiz sonuçları	60
Çizelge 4.4. NHC-Pd(II)-PEPPSI komplekslerinin kütle spektrum sonuçları	60
Çizelge 4.5. 2c ve 2d bileşiklerinin X-ışını kırınımı yapı arıtım verileri.....	71
Çizelge 4.6. NHC-Ag(I) komplekslerinin fiziksel ve spektroskopik verileri.....	74
Çizelge 4.7. NHC-Ag(I) komplekslerinin kütle spektrum sonuçları.....	74
Çizelge 4.8. NHC-Ru(II) komplekslerinin fiziksel ve spektroskopik verileri.....	84
Çizelge 4.9. NHC-Ru(II) komplekslerinin elementel analiz sonuçları.....	84
Çizelge 4.10. NHC-Ru(II) komplekslerinin kütle spektrum sonuçları	84
Çizelge 4.11. 4f bileşiğinin X-ışını kırınımı yapı arıtım verileri.....	95
Çizelge 4.12. Direct C5 arilasyon reaksiyon koşullarının belirlenmesi.....	97
Çizelge 4.13. 2-asetilfuran ile aril bromürlerin direkt C5 arilasyonu.....	98
Çizelge 4.14. 2-asetiltiyofen ile aril bromürlerin direkt C5 arilasyonu.....	99
Çizelge 4.15. Benimidazolyum tuzları ve NHC-Ag(I) bileşiklerinin minimal inhibitor konsantrasyonları (µg/mL).....	101
Çizelge 4.16. NHC-Ru(II) bileşiklerinin karbonik anhidraz izoenzimleri I ve II, ve AChE enzim inhibisyon değerleri.....	102

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. N-heterosiklik karbenlerin sentez ve uygulamalarının zaman çizelgesi.....	4
Şekil 2.2. Yüzeylerin NHC bazlı modifikasyonundaki son gelişmelerin temel özellikleri...	12
Şekil 2.3. NHC'lerin yüzey uygulamaları.....	13
Şekil 4.1. 1f bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	56
Şekil 4.2. 1f bileşiğinin kütle spektrumu.....	57
Şekil 4.3. 1g bileşiğinin kütle spektrumu.....	57
Şekil 4.4. 2a bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	61
Şekil 4.5. 2b bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	62
Şekil 4.6. 2c bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	63
Şekil 4.7. 2d bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	64
Şekil 4.8. 2e bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	65
Şekil 4.9. 2a bileşiğinin kütle spektrumu.....	66
Şekil 4.10. 2b bileşiğinin kütle spektrumu.....	66
Şekil 4.11. 2c bileşiğinin kütle spektrumu.....	67
Şekil 4.12. 2d bileşiğinin kütle spektrumu.....	67
Şekil 4.13. 2e bileşiğinin kütle spektrumu.....	68
Şekil 4.14 2c bileşiğinin X-ışını kristal yapısı ve birim hücre içerisinde gösterimi.....	69
Şekil 4.15 2d bileşiğinin X-ışını kristal yapısı ve birim hücre içerisinde gösterimi.....	70
Şekil 4.16. 3a bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	75
Şekil 4.17. 3b bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	76
Şekil 4.18. 3e bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	77
Şekil 4.19. 3f bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	78
Şekil 4.20. 3a bileşiğinin kütle spektrumu.....	79
Şekil 4.21. 3b bileşiğinin kütle spektrumu.....	79
Şekil 4.22. 3e bileşiğinin kütle spektrumu.....	80
Şekil 4.23. 3f bileşiğinin kütle spektrumu.....	80
Şekil 4.24. 4a bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	85
Şekil 4.25. 4b bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	86
Şekil 4.26. 4c bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	87
Şekil 4.27. 4d bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	88

Şekil 4.28. 4e bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	89
Şekil 4.29. 4f bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	90
Şekil 4.30. 4a bileşiğinin kütle spektrumu.....	91
Şekil 4.31. 4b bileşiğinin kütle spektrumu.....	91
Şekil 4.32. 4c bileşiğinin kütle spektrumu.....	92
Şekil 4.33. 4d bileşiğinin kütle spektrumu.....	92
Şekil 4.34. 4e bileşiğinin kütle spektrumu.....	93
Şekil 4.35. 4f bileşiğinin kütle spektrumu.....	93
Şekil 4.36. 4f bileşiğinin X-ışını kristal yapısı	94



ŞEMALAR DİZİNİ

	Sayfa
Şema 2.1. Metal-NHC komplekslerinin genel sentez yöntemleri.....	9
Şema 4.1. Benzimidazolyum tuzlarının ve Metal-NHC komplekslerinin sentezi.....	52
Şema 4.2. Benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve formülleri.....	53
Şema 4.3. NHC-Pd(II)-PEPPSI komplekslerinin sentezi ve formülleri.....	58
Şema 4.4. NHC-Ag(I) komplekslerinin sentezi ve formülleri.....	72
Şema 4.5. NHC-Ru(II) komplekslerinin sentezi ve formülleri.....	81



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

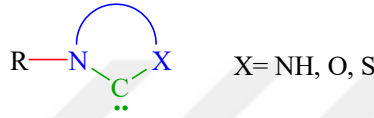
°C	: Santigrat derece
Ar	: Aril
bs	: yayvan singlet
CDCl ₃	: Dötero kloroform
d	: dublet
dd	: dubletin dubleti
DMSO	: Dimetilsülfoksit
e.n.	: Erime noktası
FT-IR	: Infrared Spektroskopisi
HR-AM	: Kütle Spektroskopisi
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital
m	: multiplet
Mes	: Mesitil
NHC	: N-Heterosiklik Karben
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PEPPSI	: Piridin ile Genişletilmiş Prekatalizörlerin Hazırlanması, Kararlılığı ve Başlatıcılığı
Py	: Piridin
s	: singlet
sept	: septet
t	: triplet

1. GİRİŞ

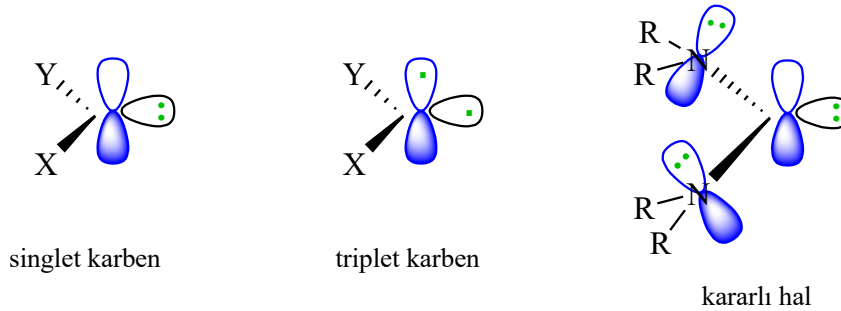
Modern organik sentezdeki gelişmelerle katalitik reaksiyonlar yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Üretimde hammadde kaynaklarının sınırlı olması ve çevre bilincinin artmasıyla yeşil teknolojiye yönelme, katalizörlerin önemini oldukça arttırmıştır. Son yıllarda etkin katalizörlerin aktif olarak kullanılması, kimya endüstrisindeki farklı hedef moleküllerin daha basit yollarla ve minimum çalışma maliyeti ile sentezlenmesini sağlamıştır. Ayrıca katalizörler çevre dostu, seçimli, ekonomik ve etkin olmaları nedeniyle akademik ilgi ve endüstriyel öneme de sahiptirler. Metal-NHC kompleksleri ile ilgili çalışmalar katalitik aktiviteler üzerine yoğunlaştıysa da son yıllarda medikal uygulamalar üzerine hızlı bir gelişme vardır. Metal-NHC kompleksleri biyolojik özellikler gösteren çok önemli ve ilginç organometalik bileşiklerdendir. İlaçların başarısında etken madde olan fonksiyonel grupların önemi büyüktür. Günümüzde kullanılan ilaçlardan çok daha etkili ve yan etkisi en az olabilecek fonksiyonel grup içeren ilaç olabilme potansiyeline sahip bileşikler sentezlemek gün geçtikçe değer kazanmaktadır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

N-Heterosiklik karbenler (NHC'ler), bir azotlu heterosiklik sistemde değerlik kabuğunda sadece altı elektron bulunan iki değerli bir karbon atomuna sahip (dolayısıyla karben olan) organik bileşikler olarak sınıflandırılır. Doğal olarak kararsız olan ve herhangi ek bir kararlılık sağlayıcı özelliğinin olmaması durumunda, yalnızca organik süreçlerde (örneğin siklopropanasyonlar ve C-H katılmaları) [1] geçici ara maddeler olarak bulunan çoğu karbenik sistemle karşılaştırıldığında, NHC'ler genellikle izole edilebilen ve saklanabilen kararlı bileşiklerdir.



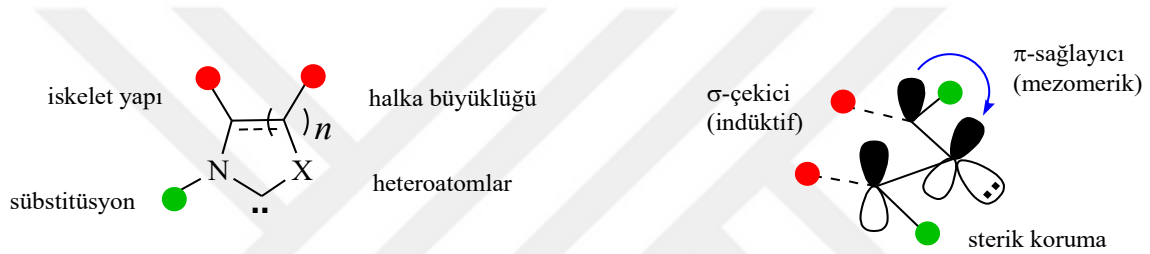
Genel olarak, NHC'lerin değerlik kabuğunda bulunan iki bağ yapmamış elektron karbenin singlet veya triplet halini belirtir. Singlet karbenlerde, iki elektron spin eşleşmiştir (toplam spin sıfırdır) ve diyamanyetiktir, sp^2 hibritleşmesi yapmış ve açısız geometriye sahiptir. Triplet karbenlerde ise iki elektron eşleşmemiştir (toplam spin 1 olabilir) ve paramanyetiktir, sp hibritli doğrusal geometrik yapı sergiler. Bunlar elektronik özelliklerine bağlı olarak elektrofilik veya nükleofiliktir. Azot üzerinde bulunan paylaşılmamış elektron çifti, halka düzlemine dik olarak bulunan karbenin boş p-orbitaline katkıda bulunur ve böylece 6π aromatik kararlılığa neden olurken, karben etrafındaki σ -elektron yoğunluğunun artması ise σ -elektronların azot atomuna geri akışıyla azalacak ve karbenin termodinamik kararlılığının artmasına neden olur.



Öte yandan, N-atomu üzerinde bulunan sübstitüentler, karbenlerin kararlılığı ve izolasyonunda önemlerini belirleyebilecek sterik ve elektronik özelliklere sahip olacaktır

[2]. Bu durum 1980 yılında Pauling ideal süstitüyentlerin karben merkezi etrafındaki elektro-nötrlüğü koruyarak singlet karbeni kararlı edebileceğini bildirmiştir [3].

Karben bileşikleri olarak N-heterosiklik karbenler de reaktif yapılardır, ancak siklik yapısı ve heteroatomların varlığı diğer karben türlerine kıyasla daha yüksek seviyede kararlılık sunar. Heteroatomlar ve daha belirleyici olarak azot atomları karbenlere yüksek kararlılık sağlar. N-heterosiklik karbenlerin birçok yapısal özelliği kinetik ve termodinamik kararlılıkları ve de karakteristik reaktivite/bağlanma modellerine katkıda bulunur. Genel olarak, NHC yapıya dört temel özelliği katkı sağlar. a) heteroatomların (azot ve diğerleri) varlığı ve konumu; b) karben karbonuna yakın konumlardaki süstitüentler; c) iskelet yapısı (örneğin doymamışlık) ve süstitüentler; (d) halka büyüklüğü.

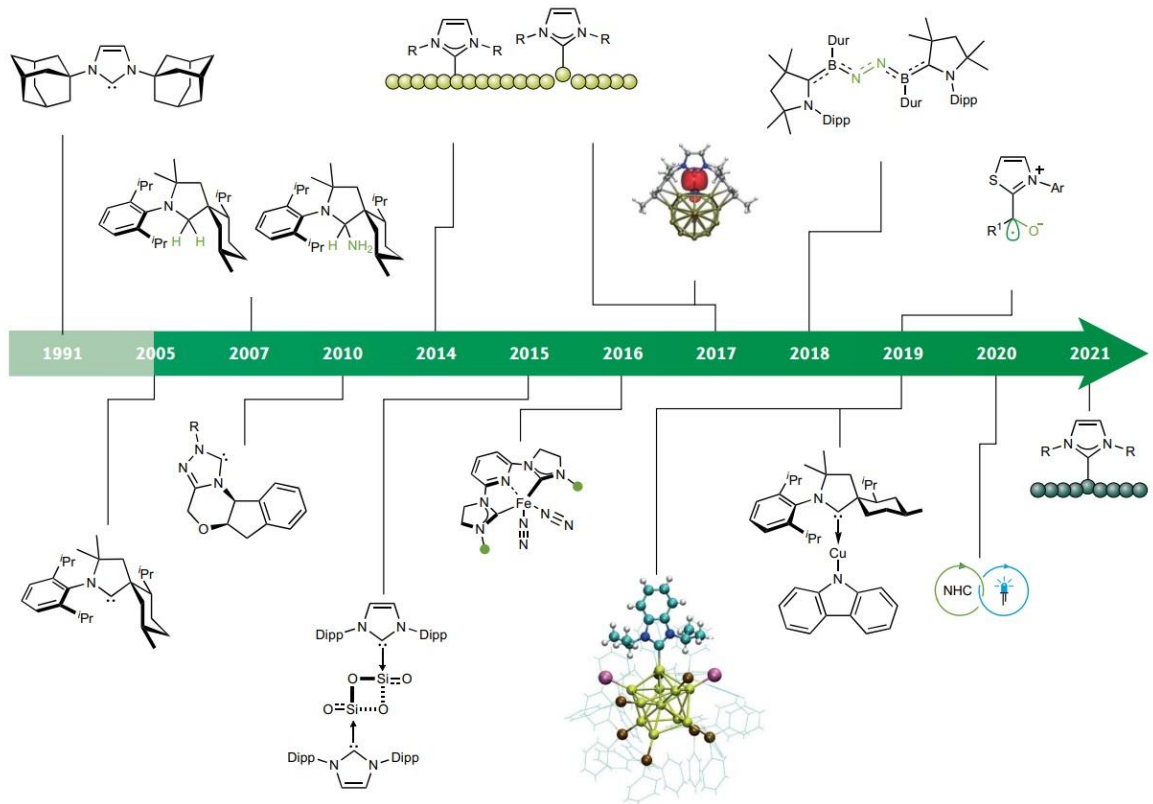


Daha spesifik olarak, komşu azot atomları, yüksek elektronegatiflikleri nedeniyle, elektron yoğunluğunu karbenik karbonundaki bağ yapmayan elektron çiftinden çekerken (HOMO, σ -elektron çekme), mevcut ortaklanmamış çiftler boş p-orbitaliyle örtüşür. (LUMO, π -elektron verici) [4]. Daha da önemlisi N-süstitüentleri üzerindeki sterik hacim (örneğin NHC' deki adamantil) [5] reaktif merkezi potansiyel dimerizasyondan veya diğer ayrışma yollarından (kinetik koruma) korur. Halkanın doymamışlığı heterosiklik sistemin aromatik karakterine katkıda bulunabilir, böylece gelişmiş termodinamik kararlılık oluşturur (karşılık gelen imidazolin-2-ilidenler ile karşılaştırıldığında imidazol-2-ilidenler için yaklaşık 25 kcal/mol) [6]. Karben sisteminin elektronikliği, farklı süstitüent kalıpları kullanılarak ayarlanabilir. Farklı halka büyüklüklerine sahip birçok NHC sınıfının test edildiği gibi elektronik özellik singlet temel hal için tercihi ve sterik ve elektronik özellikler üzerindeki etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu özellikler kataliz ve malzeme bilimi gibi birçok alandaki kritik özelliklerdir. Yukarıda bahsedilen kurallar birçok durumda uygulanırken karbenik merkeze komşu heteroatomların [7] veya çekirdek sistemi içindeki iki heteroatomun yokluğu izole edilebilir türleri oluşturmak için kesinlikle gerekli değildir [8-10]. Molekül içindeki elektron dağılımının sonucu olarak NHC'nin karbenik karbon atomu oldukça nükleofiliktir ve karbeni diğer sınıflarından ayrı tutar [11]. Bu durum metal

merkezlerine bağlanma eğiliminin yüksek olmasına ve NHC ile bağlı metal türlerinin katalitik çevrimlerde yaygın olarak kullanılmasına yol açmaktadır.

2.1. NHC'lerin Kısa Bir Tarihçesi

Altı değerlik elektronlu karbon türleri, onları hazırlamaya yönelik ilk başarısız girişimlerin ardından uzun süre ayrıcalıklı ancak zorlu sentetik hedefler olarak kaldı [12]. 1988'de Bertrand ve arkadaşları karbon merkezine komşu olan fosfor veya silisyum gibi heteroatomların varlığının karbenik türlerin kararlılığını büyük ölçüde artırdığını ilk kez fark ettiler [13]. Wanzlick, Schönherr ve Öfele'nin [14, 15] metal bağlı karben ligandları hakkındaki raporlarına dayanarak, Arduengo ve arkadaşları karbenik karbon atomunun hacimli süstituentler bağlı azotlu heterosiklik içine dahil edilmesinin katı halde NHC'lere kararlılık sağladığını gösterdi [5]. 1991'deki bu çıkış açan keşiften sonra hem NHC'lerin davranışının iyice anlaşılması hem de bu türlerin doğa bilimlerindeki temel uygulamalarıyla alan hızla genişledi (Şekil 1).



Şekil 2.1. N-heterosiklik karbenlerin sentez ve uygulamalarının zaman çizelgesi [16].

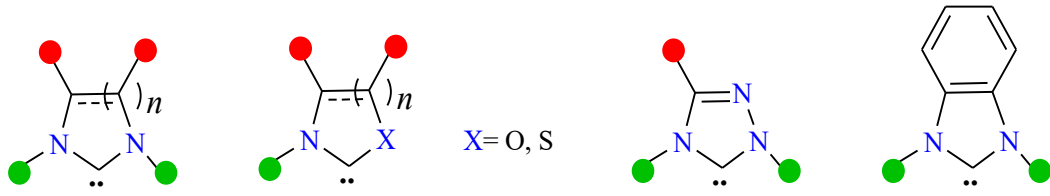
İlginç bir şekilde, NHC'ler için yeni kullanım alanları bulunmaya devam etmektedir. Örneğin, katalitik olarak aktif geçiş metal türlerinde ligandlar olarak NHC'lerin kullanılması daha yüksek kararlılık ve yüksek verim elde etme hedefiyle fosfinlerin basit bir şekilde yer değiştirilmesiyle, benzeri görülmemiş reaktivitenin oluşması sağlandı [17, 18]. NHC'lerin yeni ana uygulamaları ve bunların sağladığı yenilikler çizelge 2.1 de özetlenmiştir. NHC'ler daha sürdürülebilir ve verimli katalitik sistemler sağlayarak, biyotransformasyonda yeni yaklaşımlara olanak tanıyarak veya yeni sentetik zorlukların aşılmasını hedefleyerek, akademi ve endüstri için yeni yollar açmaya devam eden etkili ve modüler kilit noktaları olarak hizmet etmektedir [19].

Çizelge 2.1. Son on yılda N-heterosiklik karbenleri (NHC'ler) içeren önemli gelişmeler ve gelecek perspektifleri

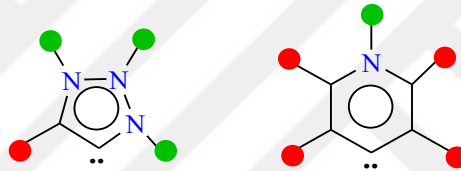
Temel keşifler	Geçiş metal katalizi	Yüzey kimyası	Temel grup kimyası	Organokataliz
Yeni NHC sınıflarının geliştirilmesi	Toprakta bol bulunan metallere doğru	Zorlu nanoparçacık /nanoküme sistemlerinin kararlılığı	Diğer ana grup elemanlarına NHC'lerin özelliklerinin aktarılması	Saf organokatalizden ikili katalize
NHC'lerin yüzey bağlamasına ilişkin görüşler	Yeni dönüşümleri etkinleştirme	Biyotransformasyon uygulamaları Metalik olmayan yüzeylere doğru	Katalitik uygulamalarda geçiş metal sistemlerinin değiştirilmesi	İki elektronlu kimyanın ötesi
Yeni analitik tekniklerin geliştirilmesi	Stratejik kopuklukların giderilmesi	Kemoseçicilik, bölgesel seçicilik ve enantioseçicilik hedefleme	Yüksek düzeyde reaktif türlerin (radikaller vb.) kararlılığı	Egzotik ara ürünleri hedefleme

2.2. NHC'lerin Ana Sınıfları ve Özellikleri

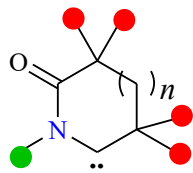
Arduengo'nun katkısından yola çıkarak imidazoliden NHC'ler, bunların doymuş (imidazoliniliden) ve benzo-kaynaşmış (benzimidazoliden) türevleri kapsamlı çalışmalara konu olmuştur [5]. Örneğin tiamin pirofosfatın gösterdiği gibi, kükürt ve oksijen gibi diğer heteroatomları içeren NHC'ler, farklı elektron verici-alıcı yeteneklerinden dolayı farklı elektronik özellikler sergileyebilir.



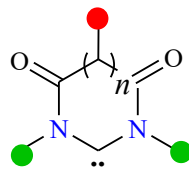
Karakteristik özelliklerin daha fazla ayarlanması, halka substitüentlerini ve halka büyüklüğünün kontrolüyle farklı parçaların dahil edilmesiyle isteğe bağlı elde edilebilir. NHC'lere giden sentetik yolların değişkenliği, standart bir yaklaşım kullanılarak çeşitli örnek kalıplarının hazırlanabileceğini gösterir. Bir şekilde elektronik sextetin indirgenmiş kararlılığını sağlayan heterosiklik çekirdeklerin kullanılmasıyla, NHC'lerin elektron verme yetenekleri heteroatom sayılarının yükseltgenmiş (örneğin triazoliden) ya da indirgenmiş (örneğin 4-piridil sistemleri) olmasına bakılmaksızın artırılabilir [7, 20].



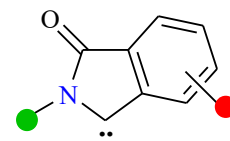
Oysa amido karbenlerdeki karboniller gibi, halkaya elektron çeken grupların bağlanması π -asitliğini ve dolayısıyla sistemin elektrofiliğini etkileyebilir [21-23].



Alkil(amido) karben



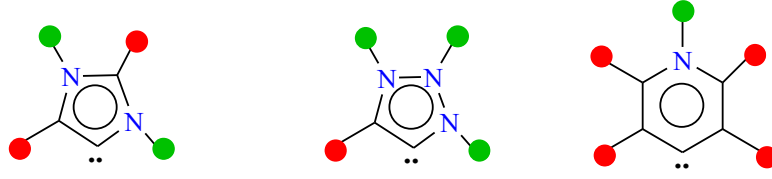
N,N'-diamidokarben



Aril(amido) karben

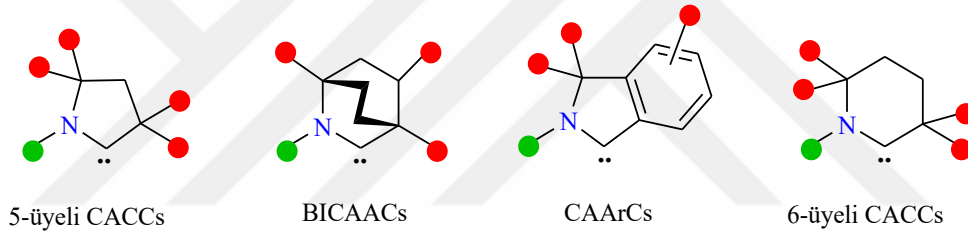
Reaktif NHC sınıflar, diğer zorlu süreçleri kolaylaştırabilen eşsiz elektron verme yetenekleri sayesinde basit kimyasal merakın çok ötesine geçer, özellikle amonyak (stokiyometrik olarak) [24] ve karbon monoksit (katalitik olarak) [25] gibi inert moleküller NHC'ler tarafından aktive edilebilir.

Tek bir nötr kovalent yapı ile temsil edilemeyen karben türleri mezoionik karbenler denir (biraz belirsiz bir şekilde “abnormal” karbenler olarak da adlandırılır). Uzak karbenler ise karbenik merkezin azot atomuna komşu olmadığı türleri olarak sınıflandırılabilir [7].



2.3. Geliştirilen NHC Sınıfları

NHC'ler üzerine uzun süredir devam eden araştırmalara rağmen, NHC'lerin dikkat çekici modülerliği ve neredeyse sonsuz modifikasyon olanakları, günümüzde bile giderek zorlaşan kimyasal problemlerin üstesinden gelmek için geniş bir alan sunmaktadır. Bertrand ve arkadaşları tarafından 2005 yılından bu yana geliştirilen siklik (alkil)(amino)karbenler (CAAC'ler), nispeten daha elektronca zengin bir karbenik karbon atomu sunarken komşu kuaterner karbon atomunun sağladığı büyük sterik hacim sayesinde ayrışmaya karşı yeterli kararlılık gösterir [8-10, 26].



CAACs: siklik(alkil)(amino)karbenler

BICAACs: bisiklik(alkil)(amino)karbenler

CAACs: siklik(amino)(aril)karbenler

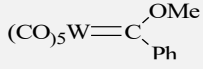
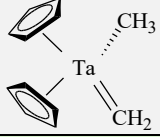
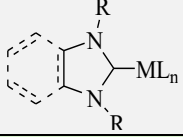
Bu türler, p_z -orbitaline π -vericiliğinin azalması nedeniyle artan elektrofiliklikten de yararlanırlar. Bu özgün özellikler hem diyamanyetik hem de paramanyetik ana grup türlerine üstün kararlılık sağlamanın yanında, geçiş metali katalizinde ve hatta yüzeylerde ligand olarak oldukça etkili olduklarını kanıtlar [27]. Örneğin, çoklu bağların Au(I)-CAAC-katalizli hidroaminasyonu, CAAC ligandları tarafından verilen katalitik türlerin olağanüstü kararlılığından yararlandı ve Ru-NHC bazlı metatez katalizörleri 3.4×10^5 'e kadar turnover sayısına ulaşmıştır [8-10]. Bertrand grubu 2015 yılında pirolidinil (siklik (amino)(aril)karbenler (CAACs)) sistemine bir aril grubunun kaynaştırılmasıyla elektrofilik karakterin daha da artırılabilirliğini ve böylece sıkıştırılmış bir singlet-triplet aralığına sahip olunabileceği [28] veya karbenik merkez etrafında geometriyi ayarlayan köprülü bir sistem oluşturulacağını göstermiştir [29]. Görünür bölgede yer alan $n \rightarrow \pi^*$ geçişinin kanıtladığı

gibi, son zamanlarda geliştirilen 6 üyeli CAAC'ler halka büyüklüğünün sistemin elektronik özellikleri üzerine ne kadar etkili olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla bu türler serinin hem en nükleofilik hem de en elektrofilik türleridir [30].

2.4. Geçiş Metallerine Koordinasyon

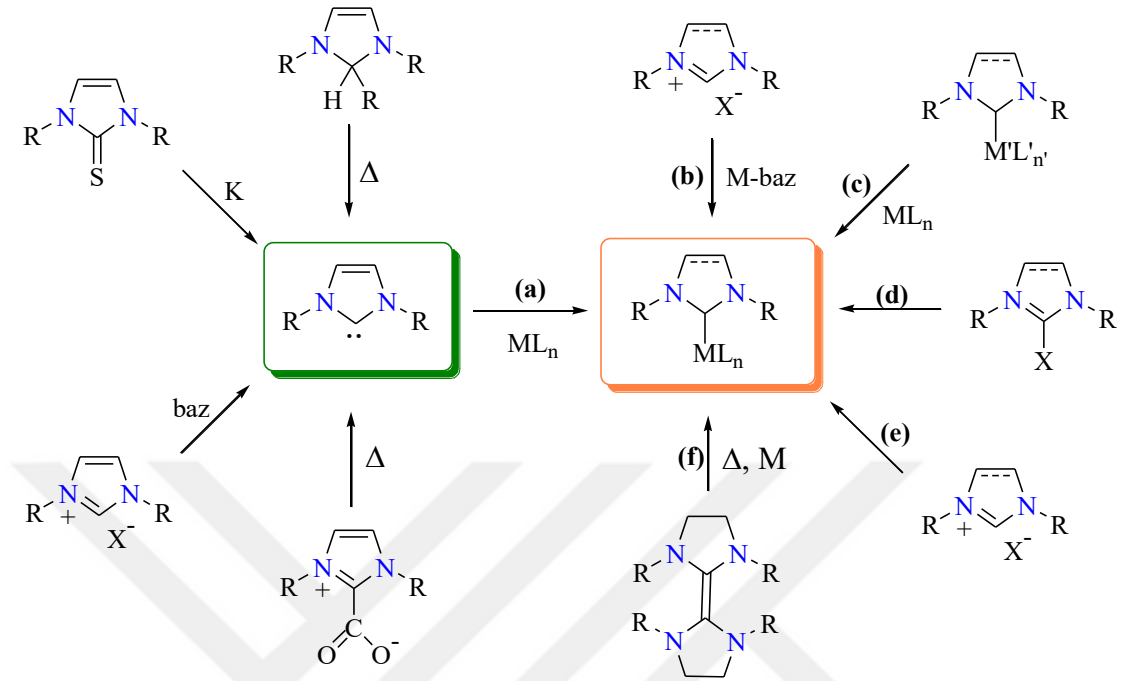
Güçlü σ -verici özelliği nedeniyle, NHC'ler geçiş metal komplekslerinin sentezinde kullanılan en yaygın kullanılan ligandlar arasında yer alır ve kararlı kompleksleri serbest NHC'lerin izole edilmesinden önce hazırlanmıştır [14, 15, 31]. Nolan ve arkadaşları [32-34], Grubbs ve arkadaşları [35, 36] tarafından belirtildiği gibi, geçiş metal katalizli C-H aktivasyonu, C-C bağ oluşum prosesleri ve olefin metatezi reaksiyonlarında ligand olarak kullanılması NHC'lerin gelişimine önemli katkılar sunmuştur. π -asitliği üzerinde baskın olan α -verici özelliği NHC'leri önemli ölçüde Schrock karbenleri ve Fischer karbenlerinden farklı kılar.

Çizelge 2.2. Fischer, Schrock ve NHC karben komplekslerinin özellikleri*

Karakter	Fischer	Schrock	NHC
			
Metal türü (yükseltgenme basamağı)	Geçiş metalleri Fe(0), Mo(0), Cr(0)	Geçiş metalleri Ti(IV), Ta(V), Mo(VI)	Değişken
C _{karben} 'e bağlı süstitüentler	O, N gibi en az bir elektronegatif heteroatom	H veya alkil	Genellikle siklik yapıda iki N atomu
Metale bağlı tipik ligantlar	İyi π -alıcı. Ör; CO	İyi α - veya π -verici. Ör; Cp, Cl, alkil, O-alkil, PR ₃	Değişken
Elektron sayısı	18 elektron	10-18 elektron	Değişken, ancak kompleksler koordinatif olarak doymuştur.
Tipik kimyasal davranış	C _{karben} 'e nükleofilik saldırı	C _{karben} 'e elektrofilik saldırı	Genellikle C _{karben} reaktif değildir. NHC destekleyici ligandlar olarak görev yapar.
Ligand tipi	Karbon metale iki elektron bağışlayan L-tipi bir ligandır. Metale serbest karben katıldığında, metalin oksidasyon durumu değişmeden kalır.	Karbon, metal üzerinde +2 oksidasyon durumu değişikliğine neden olan X ₂ -tipi bir ligandır.	L-tipi
M-C bağ derecesi	1-2	2	1

* Bu tablo sınırlayıcı durumları açıklamaktadır. Bu üç karben kompleksinden herhangi birine tam olarak uymayan birçok metal karben kompleksi vardır.

2.4.1. NHC öncüllerinin, NHC'lerin ve M-NHC'lerin sentezi



Şema 2.1. Metal-NHC komplekslerinin genel sentez yöntemleri

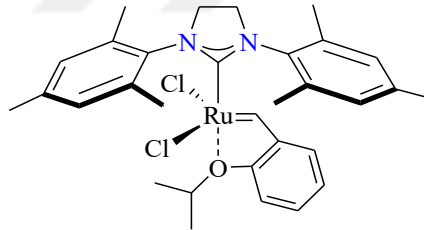
NHC komplekslerinin sentezinde kullanılan yöntemler şema 2.1. de verilmiştir. Verilen yöntemler imidazolidiniliden ve imidazoliliden ligantları ile gösterilmiştir, ancak diğer NHC'lere de uygulanabilir [37, 38].

Metal-NHC kompleksi;

- Karşılık gelen tuzun deprotonasyonu, indirgen desülfürizasyon veya uygun NHC öncüllerinden termal α -eliminasyon yoluyla oluşan serbest NHC'nin metal merkezine koordinasyonu ile oluşur.
- Ligant olarak bir baz içeren metal öncülünün kullanılmasıyla oluşur. Baz, imidazol(idin)yum tuzunu deprotonize ederek NHC'nin metale koordinasyonuna neden olur.
- Transmetalasyon yoluyla bir karben transfer reaktifi (genellikle Ag-kompleksi) kullanarak NHC'nin diğer metale bağlanmasıyla oluşur.
- d, e) Azol bileşiğindeki C-X veya C-H bağlarının düşük oksidasyonlu metal öncülüne oksidatif katılmasıyla oluşur. Bu yöntem diğerlerine oranla daha az tercih edilir.
- f) Dimerize imidazolidiniliden'in geçiş metali varlığında C=C bağ aktivasyonu ile oluşur.

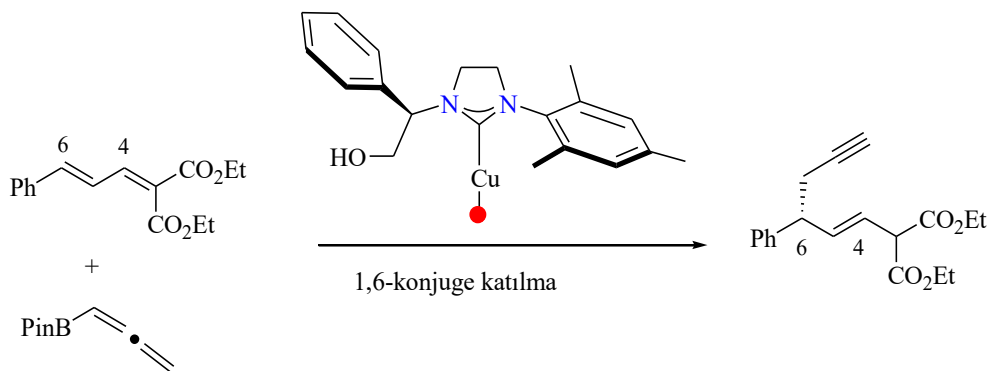
2.5. Metal Katalizinden Toprakta Bol Miktarda Bulunan Metallere

4d ve 5d geçiş metallerini içeren katalitik süreçler, sırasıyla olefin metatezi ve çapraz eşleşme reaksiyonlarının sentetik organik kimyadaki en önemli gelişmeler arasında olduğu 2005 ve 2010 Nobel Kimya Ödülleri'nin verilmesiyle kanıtlandı [39, 40-42]. Diğer yandan, bu elementlerin yeterince bulunmaması ve fiyatlarının dalgalı olmasından aktif farmasötik bileşenler gibi kimyasallardaki varlıkları sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Daha yaygın olarak bulunabilen, ucuz ve daha az toksik 3d metallere geçiş daha çevresel ve ekonomik olarak sürdürülebilir katalize doğru ilerlemeyle ilişkilidir [43]. Ne yazık ki, çoğunlukla karşılanmamış olan asıl zorluk, substrat kapsamı, oluşturulabilecek bağlar ve ılımlı reaksiyon koşulları açısından yüksek türdeşlerin reaktivitesini eşleştirmek olmaya devam etmektedir. NHC'ler Grubbs-Hoveyda rutenyum katalizli olefin metatezinde [35, 36] ligandlar [44] olarak yaygın şekilde kullanılmış olsa da, son örnekler NHC'lerin toprakta bol miktarda bulunan metallerle kombinasyonunun hem daha önce benzeri görölmemiş mekanik yolları [17] hem de aminasyon süreçleri [45] ve izotopik etiketleme [18] gibi modern sentezde büyük önem taşıyan süreçleri mümkün kılabileceğini göstermektedir.

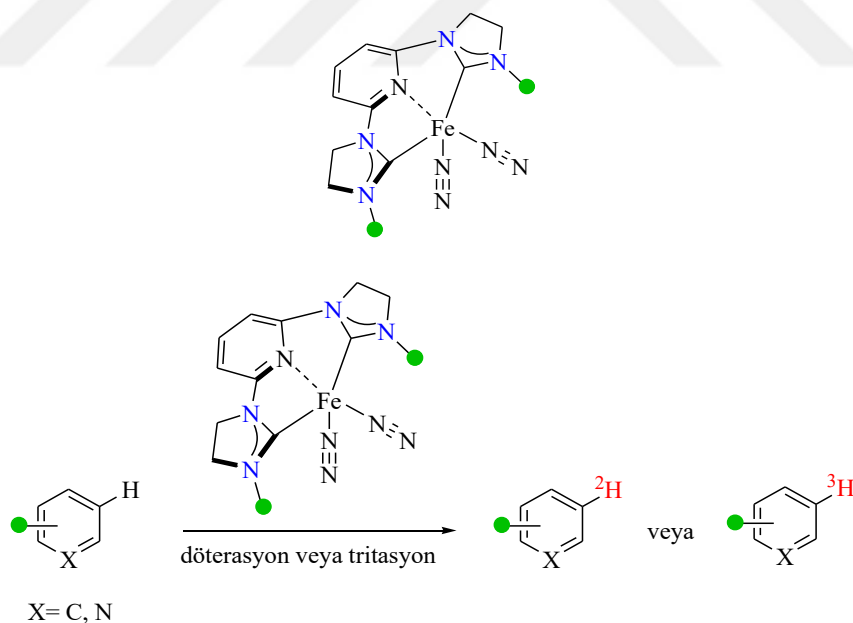


Grubbs-Hoveyda katalizörü

Örneğin, Hoveyda ve arkadaşları tarafından rapor edilen Cu-NHC kompleksi, enantiyoseici bir şekilde uzak bir konuma propargil grupları yerleştirmek için allenilboronik asit pinakol esterin konjuge alkenlerle nadiren gözlenen 1,6- katılmasını verimli bir şekilde katalize edebilir [17].

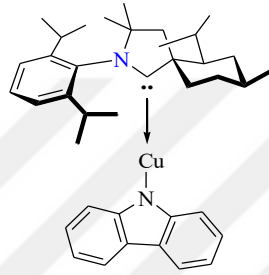


Benzer şekilde sülfonat bazlı NHC-bakır kompleksleri, C-C, C-B, C-H ve C-Si bağlarının enantioseçici olarak şekillendirilmesinde önceliğe sahiptir ve bağlı proksimal grupların metal merkezi üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir [46]. Farmasötik olarak aktif bileşenlerin radyoizotopla etiketlenmesi, bu türlerin in vitro ve in vivo metabolik çalışmalarda kullanılmasından dolayı önemli bir sentetik amaç haline gelmiştir. 2016'da Chirik ve arkadaşları, $^2\text{H}_2$ veya $^3\text{H}_2$ ile sp^2 C-H bağlarının döterasyonunu ve tritasyonunu katalizleyen Fe-NHC pincer kompleksi geliştirdiler [18].



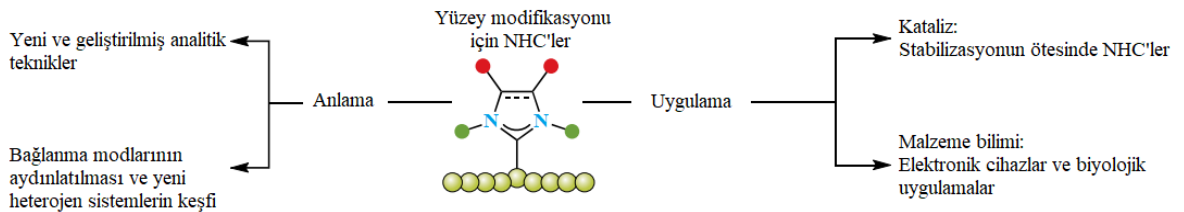
Fe-NHC pincer kompleksi Crabtree katalizörüyle ($[\text{Ir}(\text{COD})(\text{py})(\text{PCy}_3)]^+$) karşılaştırıldığında, *meta* ve *para* pozisyonlarına yönelik ortogonal bölgesel seçicilik elde edilebilir. Bu da dikkatle tasarlanmış yeni metal-ligand sistemlerinin iyi kurulmuş teknikleri tamamlayabileceğini ve daha önce erişilemeyen reaktivitelere ve seçiciliklere erişim

sağlayabileceğini göstermektedir [18]. NHC komplekslerinin uygulamaları homojen katalizin çok ötesine geçmektedir. Örneğin organik ışık yayan diyot cihazlarında kullanımları; palladyum, iridyum ve rutenyuma benzer performanslar elde etmek için CAAC bazlı Cu(I) kompleksleri kullanan Thompson ve arkadaşları tarafından sergilenmiştir. Çarpıcı bir şekilde, CAAC'ler bakır merkezine bağlı diğer ligandlardan daha iyi performans göstermiştir. Bu işlemler sonucunda organik ışık yayan diyot ışık üretiminde başarıyla uygulanan %99'dan daha yüksek kuantum verimliliğine sahip organik bir materyal elde edilmiştir [47].



2.6. Metal Yüzeylere Koordinasyonu

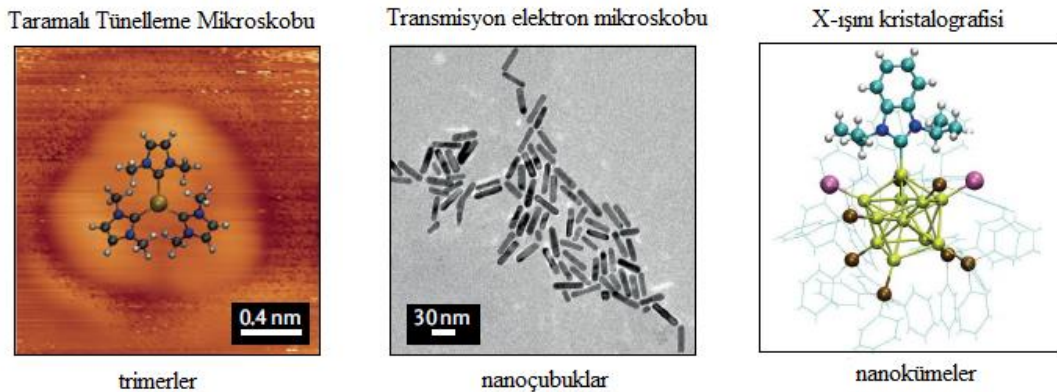
NHC'lerin gelişimi sadece organometalik kimyayı olumlu etkilemekle kalmadı, aynı zamanda yüzeylerin modifikasyonuna yönelik yeni yaklaşımlara da yol açtı [48-50].



Şekil 2.2. Yüzeylerin NHC bazlı modifikasyonundaki son gelişmelerin temel özellikleri

Son yıllarda imidazolyum bazlı iyonik sıvılarda nanopartiküllerin kararlılığına ilişkin oldukça tesadüfi gözlemlerden bağımsız bir araştırma alanı gelişti. Bir yandan çalışmalar, klasik organometalik komplekslerden önemli ölçüde farklılık gösterebilen NHC'lerin metalik yüzeylere bağlanmasının anlaşılmasını genişletmeyi amaçlamıştır. Diğer yandan, NHC-koordineli metal yüzeylerin kataliz ve malzeme biliminde önemli uygulamaları bulunmuştur. Düz yüzeylerde NHC'ler, umut verici elektrokimyasal ve biyoalgılama uygulamaları [51, 52] gösteren ultra kararlı tek tabakalar oluşturabilir. Taramalı tünelleme

mikroskopisi (STM), X-ışını fotoelektron spektroskopisi, kızılötesi spektroskopisi, katı hal NMR ve diğer tekniklerin kombinasyonuyla farklı bağlama şekilleri önerilmiştir; ayrıca klasik NHC komplekslerinde olduğu gibi dikey bir bağlanmanın yanı sıra düz-yatay ya da eğimli bir düzenleme önerilmiştir. Ayrıca, üzerinde dikey bir bağlantının yanı sıra dimer veya trimer oluşumu yoluyla yatay bir bağlanmanın da mümkün olduğu NHC-adatomlarının oluşabileceği gösterildi [51-56]. Güçlü ligand-metal etkileşimine rağmen, NHC'ler hareketlilikleri sayesinde yüzeyde moleküler araçlar olarak çalışabilirler [53, 57]. Örneğin, atomik olarak hassas altın nanoçubuklar, yüzey atom ayrılması ve tek atomik varlıkların yer değiştirmesi yoluyla yüzeyde oluşturulabilir [57]. Geçiş metallerinin düz yüzeyleri üzerinde yapılan bu çalışmalara ek olarak NHC'ler, (destekli) nanoparçacıklar [58-62], nanoçubuklar [63] ve nanokümeler gibi daha karmaşık fakat uygulamaya özel yüzeyler üzerinde araştırıldı [64, 65]. NHC'ler, örneğin tek moleküllü elektrik bağlantıları gibi kimya alanından farklı uygulamaları olan oldukça spesifik yüzey analiz teknikleri için önemli araştırma konusu olarak da kullanılabilir [66, 67].



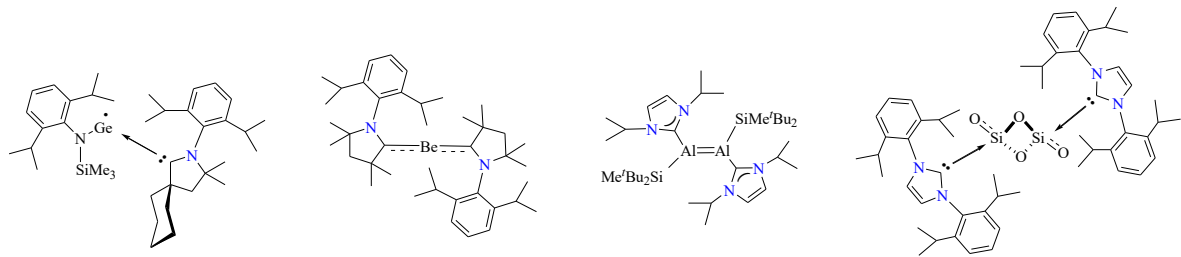
Şekil 2.3. NHC'lerin yüzey uygulamaları

Katalizde NHC ile modifiye edilmiş yüzeyler üzerine yapılan ilk çalışmaların odak noktası bu yüzeylerin kararlılığına yönelik iken, daha yeni çalışmalar aktivite veya seçicilik gibi parametreler de NHC'lerden etkilenmektedir [50]. Glorious ve arkadaşları, destekli katalizörler için NHC'lerin yüzeyler üzerinde aktive edici bir etkisinin olduğunu göstermişlerdir [61]. Palladyum katalizli Buchwald-Hartwig eşleşmesinin NHC modifikasyonu ile etkinleştirildiği gösterilmiştir. Yang ve Chang, Wen ve Chang grupları, NHC-modifiye yüzeylerle CO₂ azaltımında faradaik verimliliğin ve akım yoğunluğunun arttığını kanıtladılar [68, 69].

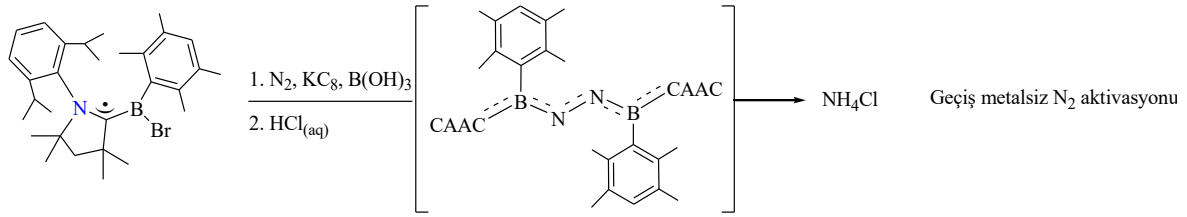
Metal yüzeyler, biyoloji ve elektronik cihazlarda yaygın uygulamalar bulmuştur. NHC'ler ile modifikasyon son zamanlarda malzeme bilimi alanında çok sayıda araştırma çabasını teşvik etmiştir. Johnson ve arkadaşları, NHC omurgasına bir polar zincirin katılmasıyla altın nanoparçacıkların biyolojik olarak uygun ortamlarda kararlı hale getirilebileceğini göstermişlerdir. Crudden ve Horton grupları NHC ile modifiye edilmiş yüzeylerin, yüzey modifikasyonu için en yerleşik fonksiyonel gruplardan biri olan tiyol bazlı değiştiricilere kıyasla biyosensörler olarak üstün davranışa sahip olduğunu göstermişlerdir [52]. NHC'lerin yüksek yapısal çeşitliliği, temas direnci, iletkenlik, iş fonksiyonu ve ıslanabilirlik gibi yüzey özelliklerinin ayarlanmasını sağlamakla [48,49] birlikte bunların tersinir değişimlerini de sağlar [70]. Son araştırmalar, NHC'lerin yarı iletken teknolojileriyle oldukça uyumlu olan silikon gibi metalik olmayan yüzeylerin kontrollü modifikasyonu için de kullanılabileceğini ve hatta metalik yüzeylere kıyasla önemli ölçüde farklı davranış gösterdiğini ortaya koymuştur [71, 72].

2.7. NHC'lerin Ana Grup Elementlerine Koordinasyonu

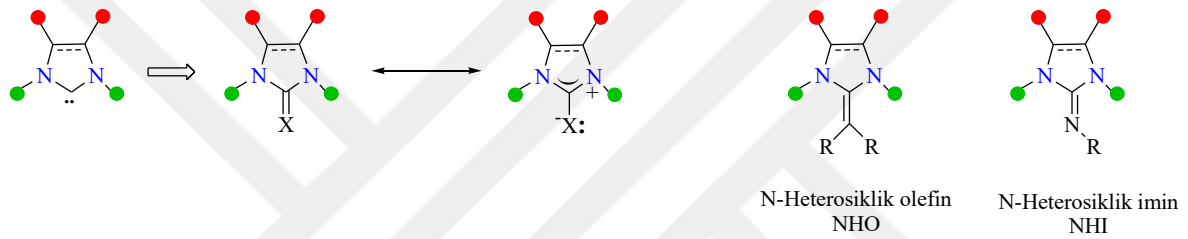
Kataliz ve malzeme biliminde oldukça önemli uygulamalarda yer alan NHC-geçiş metali bileşiklerinin yanı sıra, NHC'ler ana grup bileşikleri için önemli ligandlar olarak da ortaya çıkmıştır [73-75].



Ayrıca, NHC'lerin ve karşılık gelen ana grup eklentilerinin, geçiş metali katalizörlerinin tipik temel adımlarını taklit edebildiği gösterilmiştir ve önümüzdeki yıllarda katalitik uygulamalarla ilgili belirleyici atılımların elde edileceği öngörülmektedir [76-78].

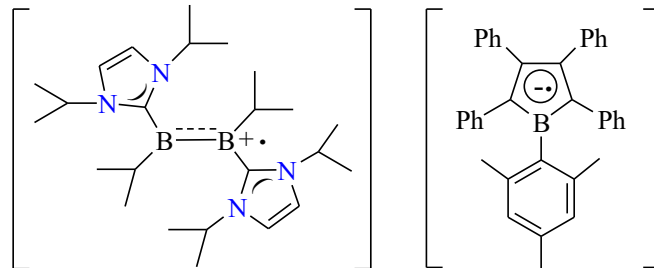


Sonuç olarak, NHC'lerin ana grup elementlerine bağlanmasıyla, bağlı ana grup elementlerine donör kapasitesinin aktarımı gerçekleşebilir ve bu da farklı özelliklere sahip bağımsız ligand sınıflarıyla sonuçlanabilir [79, 80].



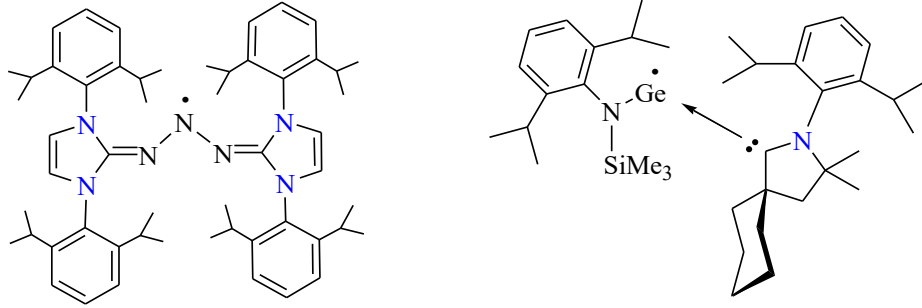
2.7.1. Yüksek reaktivliğe sahip türlerin kararlılığı

Dış yörüngelerinde elektron boşluğu olan reaktif türlere radikaller denir. Bu özelliklerinden dolayı çeşitli kimyasal reaksiyonlara girerler. Son yıllarda, çeşitli ana grup elementlerinin paramanyetik türleri kararlılaştırılmıştır [81]. Braunschweig ve arkadaşları, diborenin yükseltgenmesi ile bor merkezli bir radikal-anyon/radikal-kasyon çifti sentezlemişlerdir.

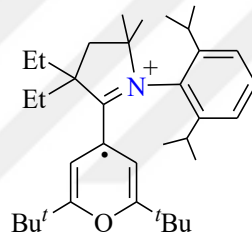


Oldukça reaktif iyon çiftleri genellikle reaksiyonlarda ara ürünler olarak kabul edildiğinden bu türün izolasyonu ve karakterizasyonu sistematik bir araştırmaya konu

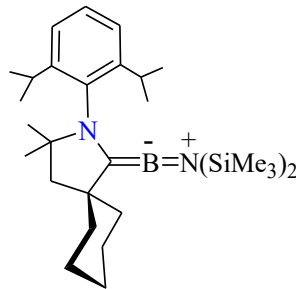
olmuştur [82]. Bor bileşiklerinden başka, triazenil ve germanyum radikalleri de NHC'ler tarafından kararlı hale getirilebilir ve bu nedenle ayrıntılı olarak araştırılabilirler [83, 84].



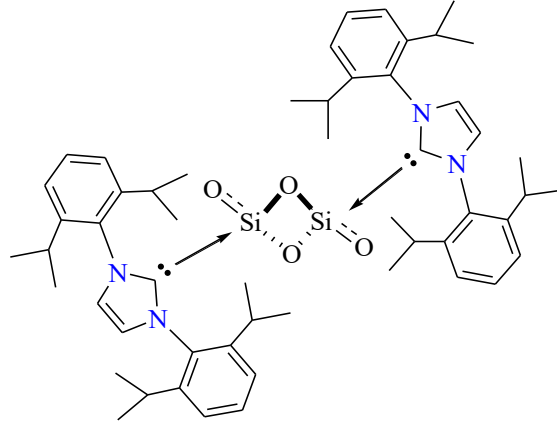
NHC'ler çeşitli yeni karbon radikallerini kararlı hale getirmek için de kullanılmıştır [85-87].



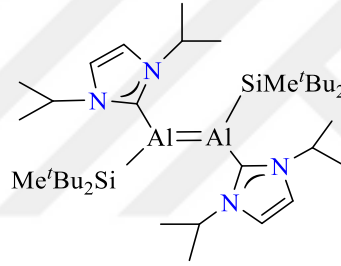
Stephan, Bertrand ve arkadaşları heteroallenleri de içeren oldukça reaktif bileşikleri izole etmişlerdir [88].



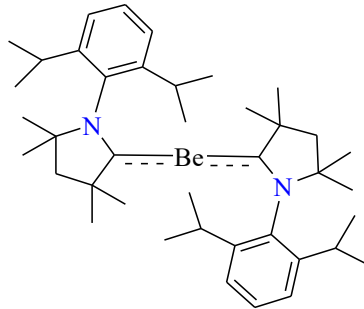
Robinson'un grubu, kararlı NHC ve disilikonun moleküler oksijen ile yükseltgenmesi sonucu oluşan moleküler silikon oksidin izolasyonunu araştırmışlardır [89].



Inoue grubu tarafından NHC-dialümenler (bir Al=Al çift bağına sahip bileşikler) sentezlenmiş, olefinler ve alkinler ile [2+2] halka katılması reaksiyonundaki aktivitesi araştırılmıştır [90].



NHC koordineli bileşiklerin *p*-blok elementleri ile sınırlı olmadığı da görülmüştür. NHC'ler ile koordine moleküler *s*-blok elementlerini de hazırlanmıştır [91]. Braunschweig ve arkadaşları, homoleptik berilyum(0) bileşiğini hazırlamışlardır [92]. Bu CAAC içeren türlerde, kısmi bir çift bağ karakterini gösteren son derece kısa bir C-Be bağı olduğu görülmüştür.



2.8. M-NHC Kompleksleri ve Uygulama Alanları

Güçlü σ -verici özelliklere sahip oldukları için N-heterosiklik karben (NHC) ligandları birçok geçiş metali ile kararlı kompleksler oluşturabilir. Metal NHC komplekslerinin kimyasal kataliz alanında çok sayıda uygulaması geliştirilmiştir. Çok sayıda yapısal olarak çeşitli NHC ligandları ve bunların kararlı kompleksler oluşturmaları M-NHC'leri inorganik tıbbi kimya için de çekici hedef bileşikler haline getirmiştir.

M-NHC bileşiklerinin katalizör olarak yaygın kullanılmasının temelinde yüksek sıcaklıklarda bile güçlü metal-karbon bağının kopmaması ve katalitik dönüşümde yüksek aktivite göstermesidir [93]. Böylece reaksiyon ortamında kararlı kalabilen katalizörün organik üründen kolayca ayrılması endüstriyel uygulamalarda aranan önemli bir özelliktir.

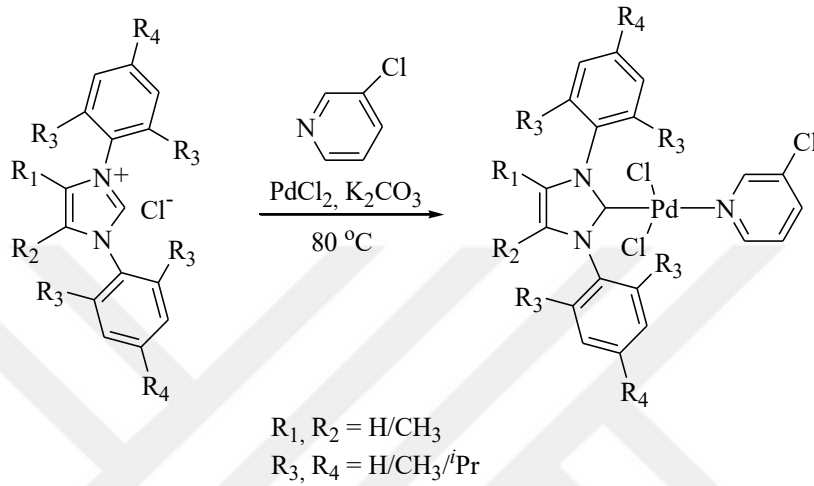
2.8.1 M-NHC komplekslerinin katalitik uygulamaları

Homojen veya heterojen katalizdeki çeşitli katalizörler, aktivasyon enerjisi (AE) bariyerini düşürerek, seçiciliği kontrol ederek ve çevresel etki yaratarak geleneksel olmayan reaksiyon yollarını kullanır ve böylece ekonomik uygulanabilirlik sağlar. Palladyum katalizli reaksiyonlar ılımlı reaksiyon koşulları altında çeşitli organik dönüşümlerde ilginç uygulamaları motive etmektedir. Fosforlu ligantlar ya da katalizörler kullanılsada onların pahalı ve hassas olmaları çapraz eşleşme reaksiyonları için NHC-Pd kompleksi katalizörlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. NHC-Pd organometalik kimyada en başarılı katalizör sınıfı olarak ortaya çıkan nükleofilik bileşiklerdir. Aynı sınıfta yer alan NHC-Pd-PEPSI kompleksleri de mükemmel katalitik aktiviteleri nedeniyle Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig, Sonogashira, Negishi, Heck-Mizoroki, direct C2 arilasyonu, C5 arilasyonu, O-C(O) bölünmesi, karbonil bileşiklerinin α -arilasyon/alkilasyon ve *trans*-amidasyon gibi reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmaktadır.

2.8.1.1 Pd-PEPSI kompleksleri

Artan ilgi nedeniyle, farklı organik dönüşümler için basitten hacimliye mono, di, tri, tetranükleer ve pincer tipi NHC-M komplekslerinin hazırlanmasına odaklanan birçok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, bu komplekslerin bazılarının hassasiyeti susuz şartlar gerektirir ve bu nedenle bu kompozitlerin *in situ* hazırlanması ve uygulamaları son yıllarda baskın bir strateji olarak ortaya çıkmıştır. Ancak katalitik olarak aktif bileşenin stokiometrisindeki belirsizliğin tanımlanması zordur. Bu da sonuçların aydınlatılmasında

ve katalizör verimliliğinin belirlenmesinde önemli dezavantajlardır. Organ 2006 yılında bir NHC ligandı, bir metal atomu, iki anyonik ligand (OAc, Br, Cl) ve dördüncü ligand olarak da kolay uzaklaştırılabilen Piridin ligantını içeren PEPPSI (pyridine enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation) model katalizörler olarak adlandırılan kullanımı kolay, neme dayanıklı, kararlı NHC-Pd kompleksini geliştirmiştir [94].



2006 yılından beri çapraz eşleşme reaksiyonlarını katalize etmek için çeşitli Pd-PEPPSI kompleksleri hazırlanmıştır [95-99].

Daha sterik Pd-PEPPSI-IPr katalizörü daha az sterik Pd-PEPPSI-Et/Mes komplekslerine kıyasla yüksek verimle aktivite göstermiştir ve sterik etki hesaplama teknikleri kullanılarak incelenmiştir [100]. Farklı çalışma grupları da ikinci nesil Pd-PEPPSI kompleksleri olarak adlandırılan Pd-PEPPSI-IBu, -IPent ve -Pent komplekslerini hazırlamak için NHC'nin N-fenil halkasının 2-konumuna sterik etki uygulamışlardır [101]. Bu kompleksler daha ılımlı reaksiyon şartlarında yüksek verimlerle dönüşümleri sağlamışlardır. Benzimidazol aromatikliği nedeniyle basit imidazol biriminden daha kararlı bir molekül olarak kabul edildiğinden, benzimidazolyum-NHC ligandlı Pd-PEPPSI kompleksleri de hazırlanmıştır [102]. Bu durum benzimidazol içeren Pd-PEPPSI komplekslerinin aktif olarak araştırılmasına yol açmıştır.

2.8.2. N-heterosiklik karben kompleksleriyle katalizlenen çapraz eşleşme reaksiyonları

Çapraz eşleşme reaksiyonları, iki veya daha fazla farklı grubun yeni bileşikler oluşturmak üzere kovalent olarak bağlandığı reaksiyonlardır. Geçiş metali kompleksleri ve

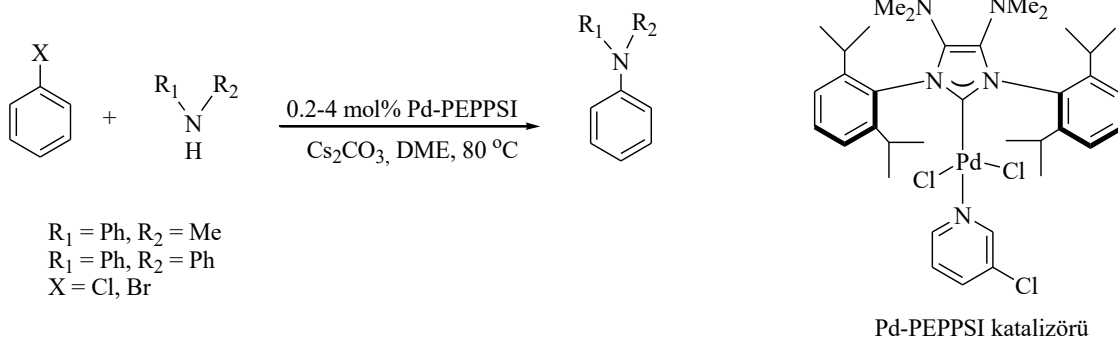
daha spesifik olarak palladyum katalizörleri ile C-C ve C-heteroatom bağ oluşumları, 1970 yılından beri organik sentezin bir parçası olarak büyük önem kazanmıştır. Negishi, Suzuki ve Heck, palladyum katalizli çapraz bağlanma reaksiyonları üzerine yapmış oldukları çalışmaları ile 2010 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü almışlardır.

Haloalkanlar/arenler ya da pseudo halojenler ile diğer reaktifler arasındaki çapraz eşleşme reaksiyonları gerekli geçiş metal komplekslerinin türüne bağlıdır. Bu tür reaksiyonlar fosfin bazlı ligandlar veya katalizörler tarafından katalizlenebilirken, NHC'lerin nispeten yüksek nükleofilik doğası ve kararlı katalizör oluşturma yetenekleri, başarılı katalizörler olarak kullanılmalarını sağlar. Ayrıca daha hacimli sübstitüentlerin sterik ve elektronik etkileri çapraz eşleşme reaksiyonlarında büyük değer kazanmalarını sağlar. Tarihsel açıdan bakıldığında Nolan [103] ve Hermann [104] Suzuki-Miyaura, Mizoroki-Heck, Sonogashira ve benzeri homo/hetero molekül bağlanma reaksiyonlarındaki [105-109] rollerini belirlemek için yeni NHC katalizörleri geliştirmiştir.

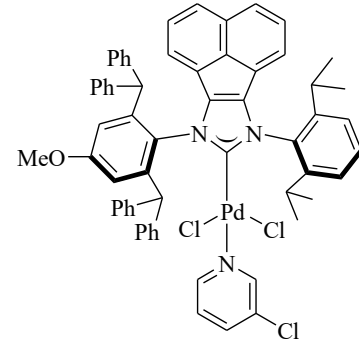
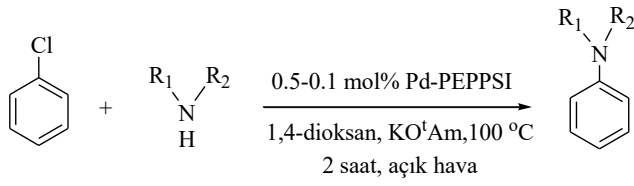
2.8.2.1. Pd-PEPPSI katalizli Buchwald-Hartwig aminasyon reaksiyonları

Pd-NHC komplekslerinin [110-113] yanı sıra, Organ [94] Buchwald-Hartwig aminasyon reaksiyonlarına etkili bir şekilde katılabilen, çevresel açıdan daha güvenli ve oldukça kararlı Pd-PEPPSI komplekslerinin belirli bir sınıfında devrim yarattı.

Zhang ve arkadaşları 2015 yılında imidazolil palladyum kompleksi varlığında aril halojenürler ve aminler arasındaki reaksiyonu açıklamıştır [114].

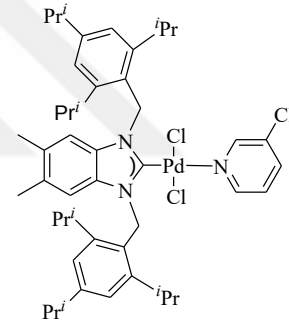
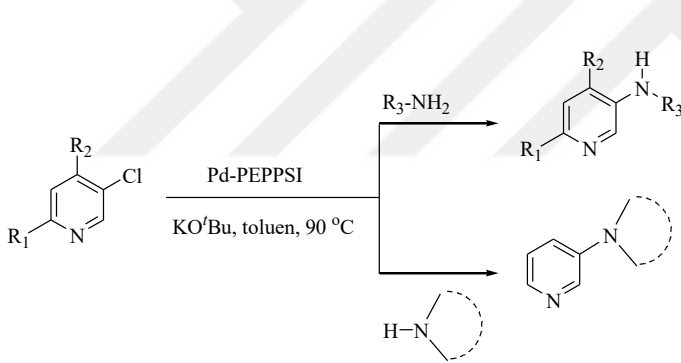


2017 yılında Lan ve arkadaşları inert olmayan atmosferde aminlerin arilasyonu için oldukça kararlı, hacimli ve esnek Pd-PEPPSI-asenaftil kompleksini kullanmışlardır [115].



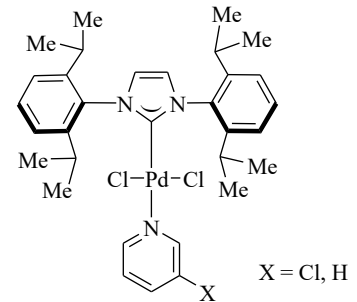
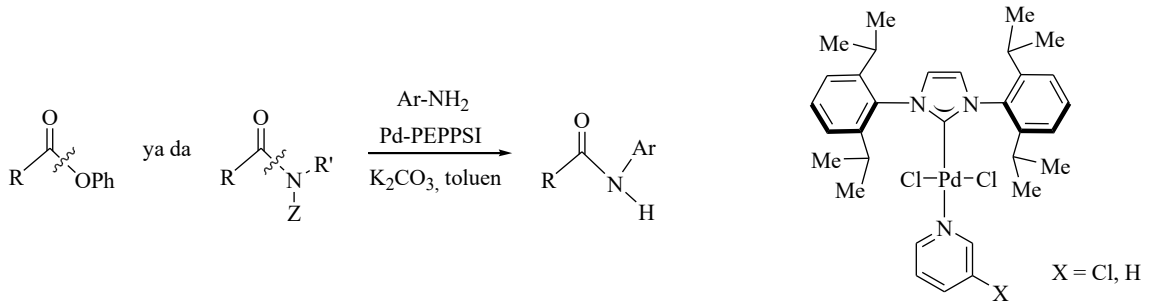
Pd-PEPPSI katalizörü

Aromatik halojenürlerle Buchwald-Hartwig aminasyonuna yönelik Pd-PEPPSI katalizörlerinin hazırlanması ve uygulamaları için çeşitli çalışmalar yapılmış olsada, elektronca zayıf heteroaril halojenürlerle ilgili az çalışma bulunmaktadır [115]. Heterosiklik klorürler ile aminlerin eşleşme reaksiyonlarında da Pd-PEPPSI kompleksleri katalizör olarak kullanılmıştır [116].



Pd-PEPPSI katalizörü

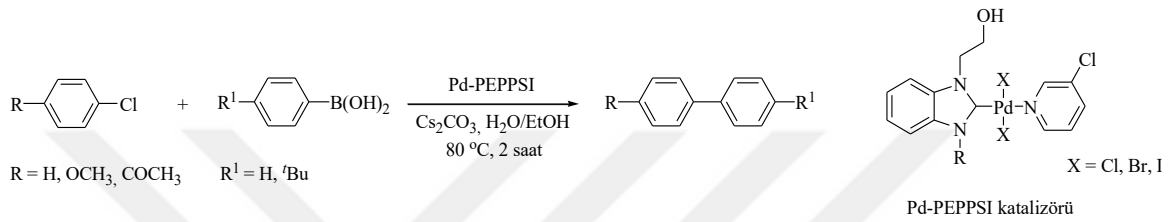
Trans amidasyon farklı aktif amidlerin hazırlanması için çok yönlü bir tekniktir. Szostak ve arkadaşları seçici açıl C-X bölünmesi ve Buchwald-Hartwig aminasyonu yoluyla aminlere bağlanma için Pd-PEPPSI kompleksi hazırlamıştır [117].



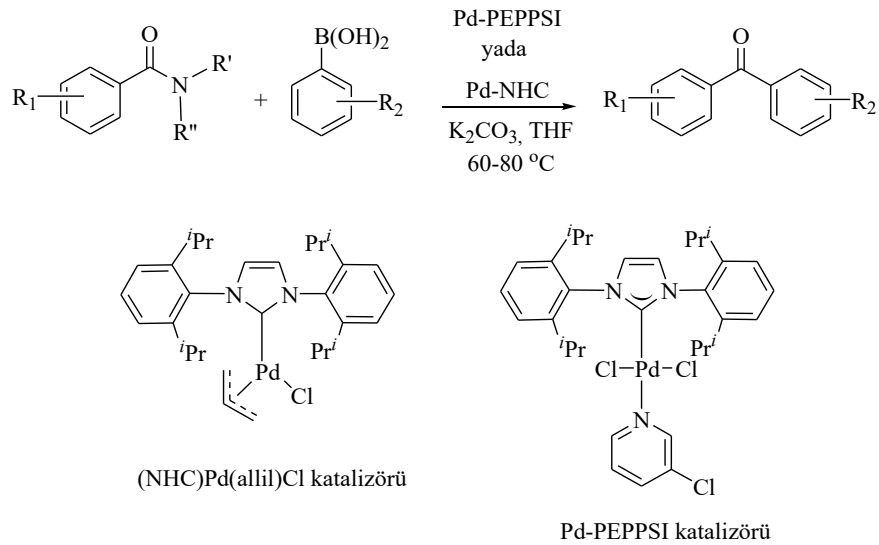
Pd-PEPPSI katalizörü

2.8.2.2. Suzuki-Miyaura (SM) reaksiyonu ile Pd-PEPPSI katalizli çapraz C-C bağ oluşumu

Çapraz eşleşme yoluyla C-C bağ oluşumunun önemli bir örneği Suzuki reaksiyonudur. Organoboran ve alkil/aril halojenürler arasında gerçekleşen ve Pd-PEPPSI kompleksleri katalizörlüğünde çapraz eşleşmiş ürünlerin elde edildiği reaksiyonlar mevcuttur. 2018 yılında Aktaş ve arkadaşları 2-hidroksietil sübstitüentli Pd-PEPPSI komplekslerini katalizör olarak kullanmış ve çeşitli bifenil türevlerini yüksek verimlerle elde etmişlerdir [118].

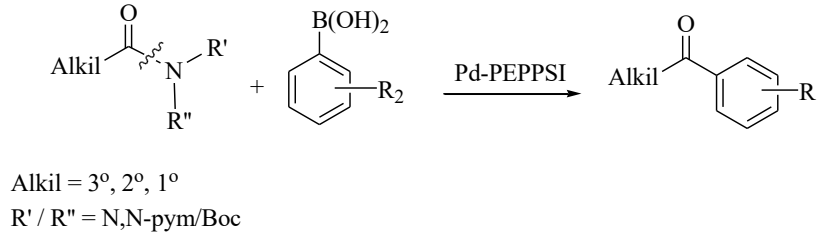


Szostak ve arkadaşları C-N bağ aktivasyonu ile boronik asitler ve amidlerin eşleşmesinde katalizör olarak Pd-PEPPSI veya (R-allil)Pd(NHC) kompleksini kullanmışlardır [119,120].

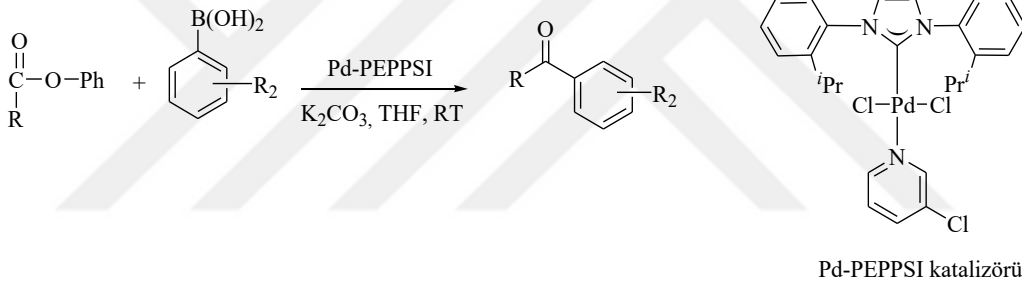


Benzer şekilde Wang ve arkadaşları Pd-PEPPSI komplekslerinin alifatik amidlerin Suzuki-Miyaura çapraz eşleşmesini katalizlediğini, N,N-pym/Boc amidlerin kolay erişilebilir amid bazlı reaktifler sınıfı olduğunu bildirmiştir [121]. Yöntemin 1°, 2°, 3° alifatik

amid türevlerinin çapraz eşleşmesi için etkili olduğu gösterilmiş ve katalizörün kolay sentezi, havaya / neme karşı kararlı olması nedeniyle çevre dostu olarak kabul edilmiştir.

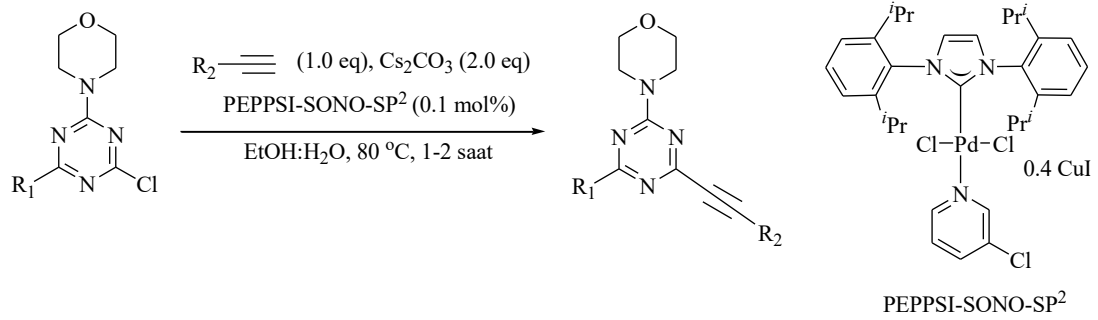


Li ve arkadaşları, 2018 yılında oda sıcaklığında Pd-PEPPSI kompleksleri varlığında C-O bağ bölünmesi yoluyla esterler ve boronik asitler arasında çapraz reaksiyonu bildirmişlerdir. Bu, ilk kez en iyi TON>1000 (TON = devir sayısı) değerini ortaya çıkarmıştır [122].

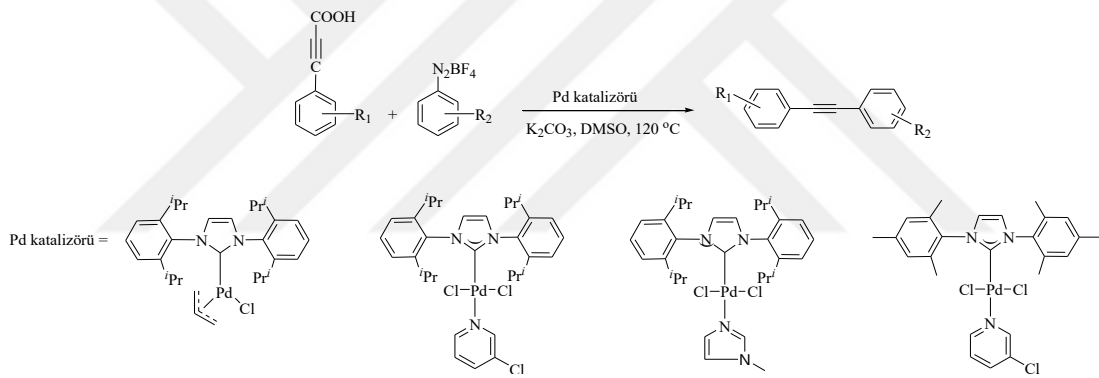


2.8.2.3. Pd-PEPPSI katalizli Sonogashira çapraz eşleşme reaksiyonu

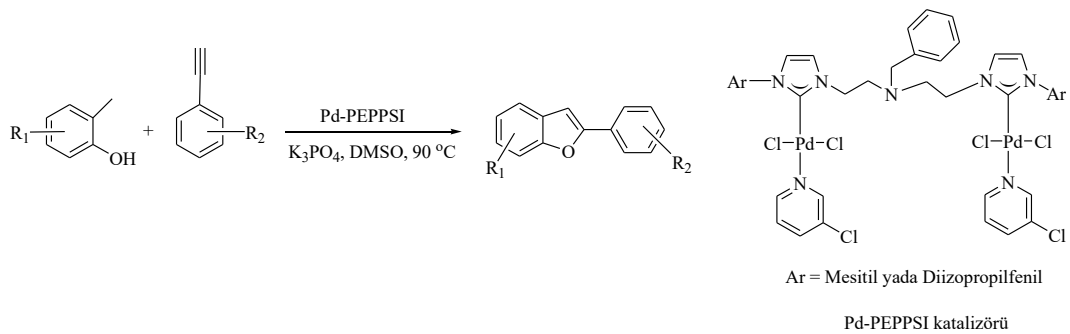
Sonogashira çapraz eşleşmesi doğal ürünler, biyomoleküller, heterosiklik bileşikler, konjuge polimerler hazırlamak için yaygın olarak kullanılmıştır. Cu-NHC kompleksleri Sonogashira eşleşme reaksiyonlarında C-C bağ oluşumlarına yönelik birçok katalitik uygulamaya sahiptir. Bu reaksiyon için Pd-NHC-PPh₃ katalizörleri mevcutken, Pd-PEPPSI katalizörleri sınırlıdır. 2016 yılında Reddy ve arkadaşları, uç alkinlerin disüstitüetriazinlere (4-(4'-kloro-6'-aril-1,3,5-triazin-2-il)morfolinler) Sonogashira çapraz eşleşme reaksiyonu yoluyla bağlanması için yeni bir NHC katalizörü PEPPSI-SONO-SP² hazırlamışlardır. Sonuç olarak %0.1 mol katalizör ile iyi verimler elde edilmiştir. [123].



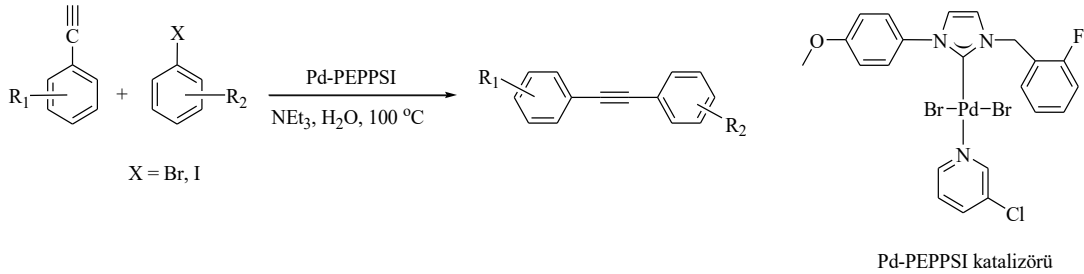
Nagarkar ve arkadaşları, uç karboksilik asit taşıyan alkinler ile aril diazonatların DMSO içerisinde 120 °C de K₂CO₃, tetrabutyl amonyum iyodür (TBAI) ve Pd-PEPPSI kompleksi varlığında dekarboksilasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Farklı NHC-Pd katalizörler eşliğinde yapılan çalışmada en iyi aktiviteyi hacimli gruplara sahip Pd-PEPPSI-ⁱPr vermiştir [124].



2019 yılında Dash ve arkadaşları, iki yeni Pd-PEPPSI kompleksi sentezlemiş ve bunları ardışık Sonogashira eşleşme ve siklizasyon reaksiyonları yoluyla 2-arilbenzofuranların sentezinde katalizör olarak kullanmışlardır [125].



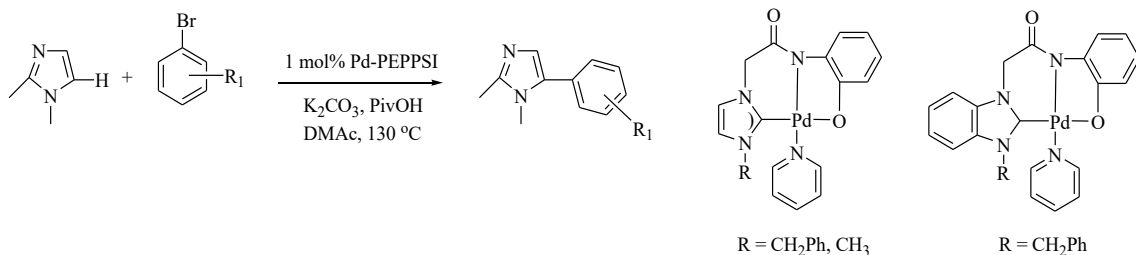
Borah ve arkadaşları Pd-PEPPSI katalizörlerini sentezlemiş ve bunları aril bromürler ile uç alkinler arasındaki reaksiyondan çok yönlü alkinlerin üretiminde kullanmışlardır [126].



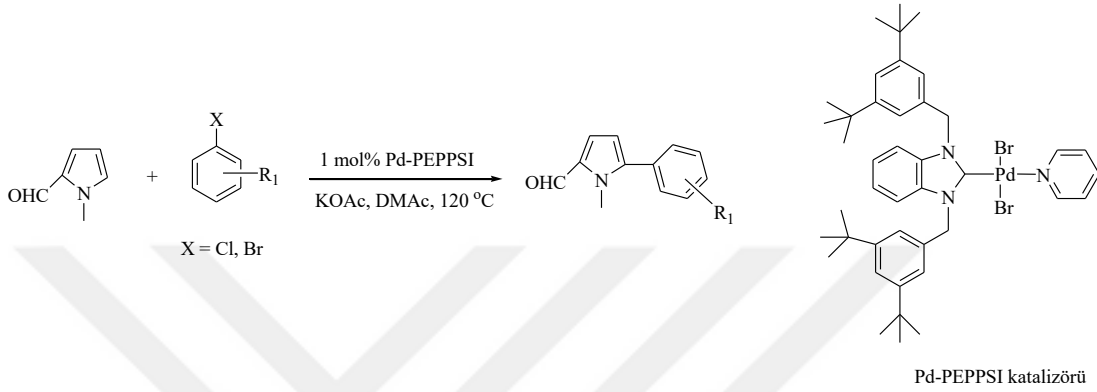
2.8.2.4. Pd-PEPPSI kompleksleri ile heterosikliklerin direkt C5 arilasyon reaksiyonları (C-H fonksiyonelleştirmeleri)

Geçiş metal komplekslerinin katalizör olarak kullanıldığı C-H bağ aktivasyonu ile halojenürler ile heterosiklik bileşiklerin arilasyonu / heteroarilasyonu iyi bilinen Negishi, Stille, Suzuki-Miyaura tipi çapraz eşleşmelere alternatif olarak dikkat çekmiştir. Her ne kadar çeşitli gelişmeler bu tür çapraz eşleşme reaksiyonlarını beraberinde getirmiş olsa da, her iki eşleşme reaksiyonunda ön aktivasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da çözücü ve reaktiflerden kaynaklanan kimyasal atıkların oluşmasına neden olmaktadır. Bu olumsuzlukları en aza indirmek için C-H bağının direkt aktivasyonu ve ardından arilasyon heteroaren türevlerinin hazırlanması için etkili bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Bu C-H arilasyon reaksiyonu ön aktive edici eşleşme reaktifinden birini basit heteroarenler ile değiştirebilir ve metal atıklarının azaltılmasına yardımcı olabilir.

2018 yılında Lee ve arkadaşları palladyum pincer benzeri tridentat NHC / amid / fenoksit kompleksleri olarak çeşitli Pd-PEPPSI kompleksleri sentezlemiş ve bunları 140 °C de 18 saat DMAc içerisinde aril halojenürlerle 1,2-dimetilimidazolün direct arilasyon reaksiyonunda yeni katalizörler olarak uygulamışlardır. Geliştirilen üç katalizör arasında benzimidazol ligantı içeren katalizörün en aktif olduğu belirlenmiştir [127].

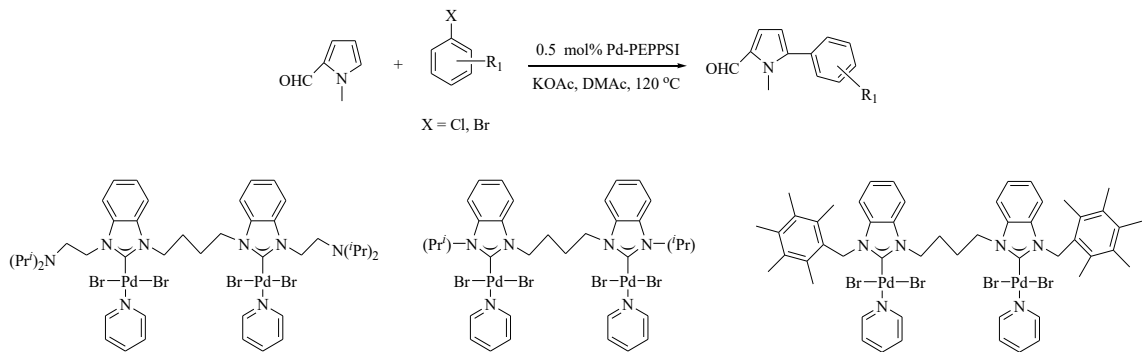


Özdemir ve arkadaşları, 1-metil-pirol-karbaldehit üzerinde C5-arilasyon reaksiyonu için simetrik ve simetrik olmayan benzimidazolyum palladyum-PEPPSI komplekslerinin sentezlemişlerdir. Katalizörlerin yapısı NMR, HRMS ve tek kristal X-ışını difraktometresi ile doğrulanmıştır. C-H arilasyon reaksiyonlarında hacimli katalizörün diğer katalizörlere kıyasla daha aktif olduğu belirlenmiştir [128].



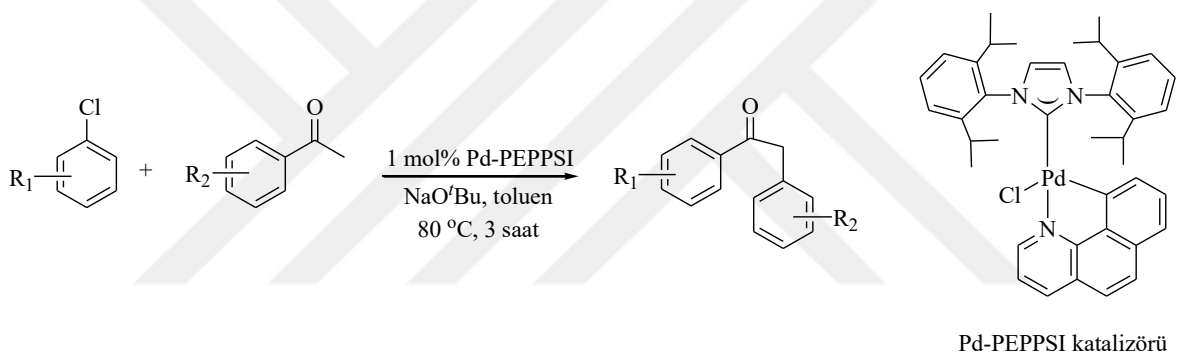
Aynı zamanda Aktaş ve arkadaşları farklı aril halojenürler ile 2-*n*-bütil furan ve tiyofenlerin direkt arilasyonunu katalize eden *meta*-siyanobenzil süstitüye NHC-Pd-PEPPSI komplekslerini bildirmişlerdir [129].

Özdemir ve arkadaşları 1-metilpirol-2-karbaldehit ve 2-asetil furanın farklı halojenürler ile C5 arilasyonunu katalize etmek için üç tane yeni bütülen körülü bis benzimidazolyum Pd-PEPPSI komplekslerini hazırlamışlardır. Bu üç kompleks arasında en iyi aktiviteyi ise diizopropilaminoetil grupları içeren Pd-PEPPSI katalizörü vermiştir. Ayrıca bis benzimidazol içeren Pd-PEPPSI kompleksleri mono benzimidazol türevli Pd-PEPPSI komplekslere kıyasla mükemmel aktivite göstermiştir [130].

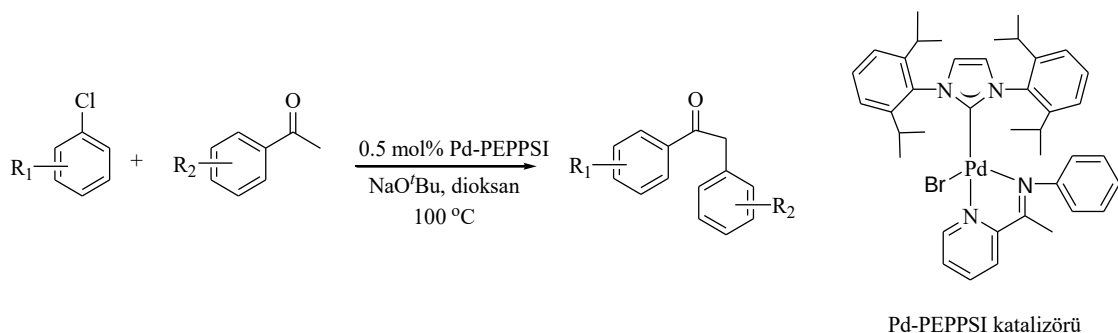


2.8.2.5. Pd-PEPSI kompleksleri ile Karbonil bileşiklerinin α -arilasyonu

Son otuz yılda α -arillenmiş karbonil bileşiklerinin ilaç endüstrisinde önemli ara ürünler olarak hayati bir rol oynadığı bildirilmiştir. Bu durum araştırmacıları; aril bor, aril kadmiyum, aril bakır, aril bizmut ve diğer tuzlar gibi çeşitli metalleri kullanarak α -arilketonların sentezine yöneltmiştir. Bu tür karbonil bileşiklerinin hazırlanması için gereken zaman ve maliyet bu yöntemin temel zorluğunu oluşturmuştur. Daha sonra fosfin bazlı ligandlar ve geçiş metalleri karışımının uygulanması arilasyon reaksiyonlarındaki sorunları kısmen çözmüştür. 2002 yılında Nolan ve arkadaşları karbonil bileşiklerinin arilasyonu için homojen katalizör olarak Pd-NHC'leri hazırlamışlardır [131]. 2018 yılında Liu ve arkadaşları sentezledikleri Pd-PEPSI kompleksleri ile farklı karbonillerin α -arilasyon ürünlerini yüksek verimlerle hazırlamayı başarmışlardır [132].

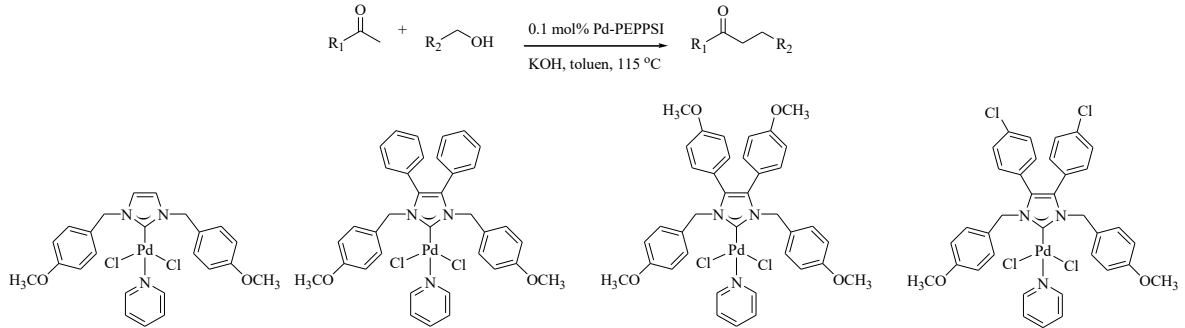


2020 yılında Shen ve arkadaşları palladyum-imin bazlı PEPPSI kompleksini sentezleyerek karbonillerin α -arilasyonunda katalizör olarak kullanmışlar ve iyi verimler elde etmişlerdir [133].



Gülcemal ve arkadaşları tetrasüstitüye imidazol içeren Pd-PEPPSI komplekslerini hazırlayarak alkoller ile ketonların α -arilasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen tüm

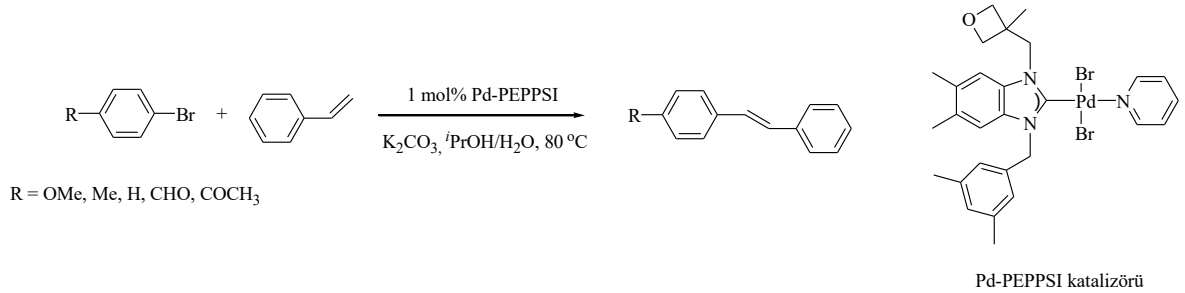
kompleksler arasında, imidazol halkasının 4 ve 5. konumunda 4-metoksifenil sübstitüyenti içeren kompleks %95 verime kadar mükemmel bir aktivite sağlamıştır [134].



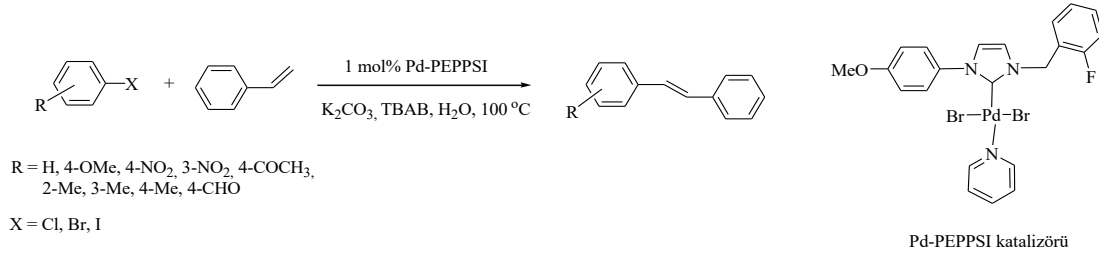
2.8.2.6 Heck- Mizoroki reaksiyonu ile Pd-PEPPSI katalizli çapraz C-C bağ oluşumu

Biariller doğal ürünler, ilaç, zirai kimyasal, fonksiyonel malzemeler ve ligand olarak kullanılan önemli bir organik bileşik sınıfıdır [135-139]. Biaril bileşiklerini sentezlemenin birçok yolu olmasına rağmen en verimli yol homojen katalizör kullanarak yapılan sentezdir.

Özdemir ve arkadaşları sentezledikleri benzimidazolyum Pd-PEPPSI komplekslerini aril bromürler ve stiren arasındaki reaksiyonda katalizör olarak kullanmışlardır ve biaril ürünlerini iyi verimlerle elde etmişlerdir [140].

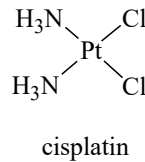


Das ve arkadaşları hem elektron çekici hem de elektron sağlayıcı *para* ve *meta* sübstitüe aril bromürlerin / iyodürlerin stiren ile reaksiyonunda, sentezledikleri Pd-PEPPSI kompleksini katalizör olarak kullanmışlar ve karşılık gelen biaril ürünlerini iyi verimlerle elde etmişlerdir. Ancak *orto*-sübstitüe aril halojenürler ile 2-iyodotoluen arasındaki eşleşme reaksiyonunda ürün verimi oldukça düşüktür. Genellikle aril iyodürler, aril bromürlerle göre daha kısa sürede reaksiyona girmiştir. Aril klorürler ise reaksiyon vermemiştir [141].



2.8.3. M-NHC komplekslerinin biyolojik aktiviteleri

Metal bazlı ilaçların terapötik kullanımına ilişkin mevcut anlayışı şekillendiren ve inorganik tıbbi kimya alanının gelişmesine yol açan en önemli olay kuşkusuz 1970'lerin başında Rosenberg ve arkadaşlarınca cisplatin'in antikanser aktivitesinin keşfedilmesi ve bu metallodrug ilacın piyasaya sürülmesidir [142, 143]. Bununla birlikte kullanımları nörotoksisite, nefrotoksisite ve bulantı gibi doz sınırlayıcı yan etkilerle ilişkilendirilmiştir [144]. Bu sorunların üstesinden gelmek için metal çeşitliliği ve yeni ligandların geliştirilmesiyle yeni sitotoksik komplekslerin sentezlenmesi gerekmektedir. Bu ligandlar kolayca erişilebilir olmalı ve biyolojik ortamda reaktivitelerinin geniş bir varyasyonuna izin vermelidir. N-heterosiklik karben ligandları tüm bu gereklilikleri yerine getirir. Metal NHC komplekslerinin tıbbi uygulamaları üzerine ilk çalışmalar Çetinkaya ve arkadaşlarının rutenyum(II) ve rodyum(I) NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri hakkındaki araştırmalarıdır [145, 146]. Doğal olarak NHC ligandlarını kullanarak çok kararlı organometalik kompleksler sentezleme seçeneği inorganik tıbbi kimyagerlerin ilgisini çekerek, NHC'leri günümüzde yeni metallodruglar için sıklıkla kullanılan ligandlar haline getirmiştir.



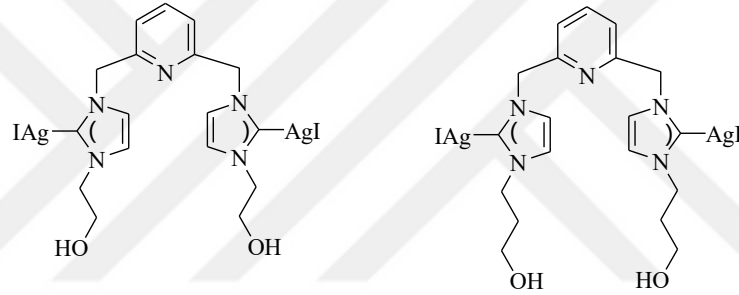
2.8.3.1 NHC komplekslerinin antimikrobiyal özellikleri

Bakteri ve mantarların neden olduğu bulaşıcı hastalıklar dünya çapında son derece yaygın olup, insan nüfusu üzerinde ciddi sonuçlar doğurmakta ve ayrıca ağır ekonomik yükü neden olmaktadır. Bulaşıcı hastalıkların tedavisinde bazen de önlenmesinde antimikrobiyal ajanlar hayati bir role sahiptir. Farklı yapı ve etki mekanizmalarına sahip antibiyotikler

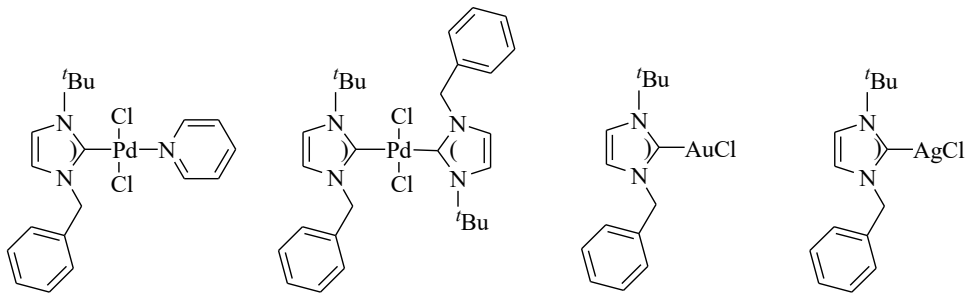
yıllardır kullanılmakta ve yüz milyonlarca insanın hayatını kurtarmaktadır. Bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç kazanabilmesi ve antibiyotiklere dirençli bakteri sayısının artması toplum sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Birkaç nesil antibiyotik üretilmesine rağmen direnç sorunu, hastalık oranının artması hatta ölümle sonuçlanan bakteriyel hastalıklarla mücadelede önemli bir engel olarak kalmaya devam etmektedir [147]. Antimikrobiyal direnç tehlikesinin üstesinden gelmek amacıyla yeni bileşiklerin geliştirilmesi ve test edilmesi için yeni stratejilere ihtiyaç vardır.

N-heterosiklik karbenler ve metal kompleksleri son yirmi yılda tıbbi uygulamalar için yoğun bir şekilde çalışılmıştır.

Young ve arkadaşları Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip Ag-NHC komplekslerini rapor etmişlerdir [148].

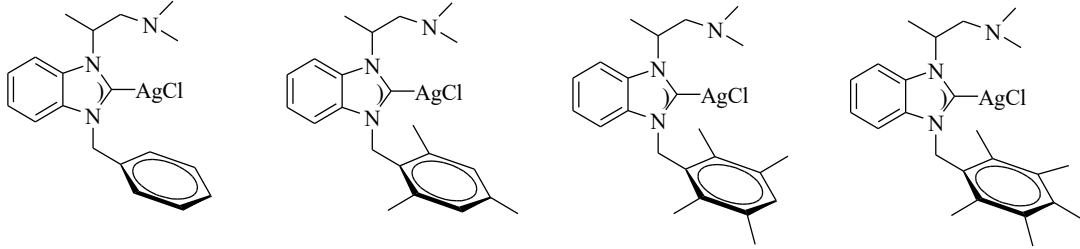


Ghosh ve arkadaşlarının hazırladıkları NHC-Pd(piridin)Cl₂ ve (NHC)₂PdCl₂ komplekslerinin güçlü antikanser aktivite sergilediği, NHC-AuCl ve NHC-AgCl komplekslerinin ise antimikrobiyal aktivite sergilediği bulunmuştur. Özellikle (NHC)₂PdCl₂ kültürdeki HeLa, MCF-7 ve HCT 116 hücrelerinin çoğalmasını düşük mikromolar konsantrasyonlarda inhibe etmiş ve bunun cisplatinin inhibitör konsantrasyonundan daha güçlü olduğu belirtilmiştir [149].

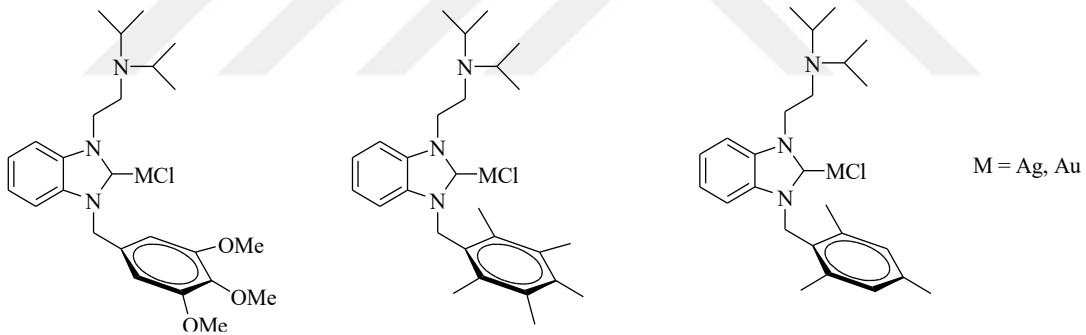


Yiğit ve arkadaşları 1-metil-2-dimetilaminoetil sübstitüe benzimidazol içeren Ag-NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir ve Ag-NHC

komplekslerinin, bakteri ve mantarlara karşı karben öncüllerinden daha iyi aktivite sergilediklerini belirtmişlerdir [150].



Özdemir ve arkadaşları diizopropilamin süstitüye benzimidazol içeren Ag-NHC ve Au-NHC komplekslerini sentezleyerek insan kanser hücrelerine (SHSY5Y, HTC116, HEP3B) ve sağlıklı hücreye (HF) karşı özelliklerini araştırmışlardır. Hem Ag-NHC hem de Au-NHC komplekslerinin test edilen üç kanser hücresine karşı sitotoksik aktiviteye sahiptir ve Au-NHC komplekslerinin Ag-NHC komplekslerine göre sitotoksik olarak daha aktif olduğunu rapor etmişlerdir [151].

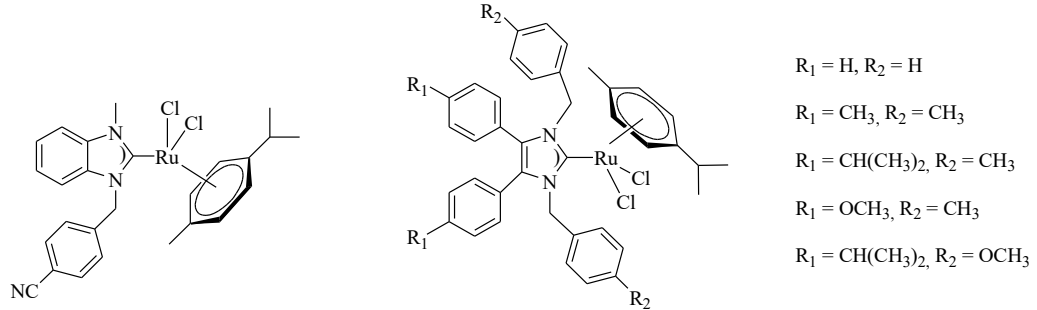


2.8.3.2. Ru-NHC komplekslerinin enzim inhibisyon özelliklerinin incelenmesi

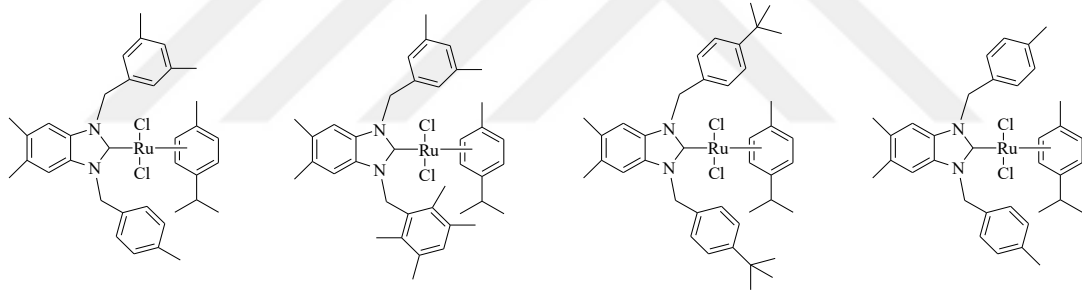
NHC ligandlarının rutenyum kompleksleri çoğunlukla olefin metatezi, C-H bağ aktivasyonu, aminlerin alkilasyonu ve transfer hidrojenasyon gibi katalitik uygulamalarda önkatalizör olarak kullanılmıştır [152-155]. Bununla birlikte son zamanlarda Ru(II)-NHC kompleksleri antikanser [156-160], antimikrobiyal [161] ve enzim inhibisyon [162-164] gibi biyolojik uygulamalarda kullanılmaktadır.

Tacke ve arkadaşları Ru(II)-NHC komplekslerini Caki-1 (böbrek) ve MCF-7 (meme) gibi insan kanser hücrelerine karşı in vitro biyolojik değerlendirmelerini incelemişlerdir. Bu

komplekslerin her iki kanser hücresine karşı cisplatinden daha düşük ve daha iyi aktivite gösterdiğini bulmuşlardır [160].



Hamdi ve arkadaşları benzimidazol-NHC-Ru(II)-(p-simen)Cl₂ komplekslerinin asetilkolinesteraz (AChE) ve tirozinaz (TyrE) enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktivitesini incelemişlerdir ve bu bileşikler iyi derecede inhibisyon özellikleri sergilemişlerdir [164].



Biyolojik sistemlerdeki kimyasal reaksiyonları katalizleyen protein yapısındaki bileşiklere enzim denir. Bazı bileşiklerin tarafından enzimlerin in vivo ve in vitro aktivitelerinin azaltması ya da yok edilmesine inhibisyon denir. Karbonik anhidrazlar su ve karbondioksitin (CO₂) bikarbonat (HCO₃⁻) ve protona (H⁺) dönüşümünü katalize eden, doku ve sıvılardaki asit-baz dengesinde önemli rol oynayan metaloenzimlerdir [165-167]. α -, β -, γ -, δ -, ζ -, η -, θ - ve t-CA olarak sınıflandırılan ve genetik olarak çeşitlilik gösteren bu aileden α -CA ailesine ait 16 tane CA izoenzimi tanımlanmıştır [168, 169]. Yalnızca α -CA izoenzimleri insanlarda bulunur ve spesifik bir hücresel lokalizasyona sahiptir; α -CA izoenzimleri arasında sitozolik izoenzimler olan CA I ve CA II en çok çalışılan CA izoformlarıdır [170, 171]. CA I izoenziminin ödemle ilişkili olduğu, CA II izoformunun ise glokom, epilepsi ve ödemle ilişkili olduğu bulunmuştur. Hem hCA I hem de hCA II izoenzimleri vücut sıvılarında ve dokularında değişen oranlarda ve miktarlarda bulunur. Bu

izoenzimler lipogenez ve üreagenezde aktif ve önemli bir rol oynarlar [172, 173]. Her iki izoform da laboratuvar koşullarında afinite kromatografisi ile kolaylıkla saflaştırılabilir ve inhibisyon çalışmalarında sıklıkla birlikte kullanılır [174, 175]. Farklı ilaç veya maddelerin CA izoenzimleri üzerindeki inhibitör yetenekleri değişebilir [176]. CA inhibitörlerinin ayrıca lösemi, kistik fibroz, diyabet (DM), epilepsi ve nörolojik hastalıklar gibi diğer bazı hastalıkların tedavisinde de kullanıldığı belirtilmektedir [177-179].

Asetilkolinesteraz sağlıklı bir insanın diğer dokularında özellikle de beyinde bulunur ve bir nörotransmitter olarak asetilkolini hidrolize eder [180]. AChE merkezi sinir sistemi, pankreas, kan, karaciğer, eritrosit zarı, kas, sinirler ve diğer periferik dokularda bulunur [181, 182]. Kolinerjik nöronların hasar görmesi sonucu AChE aktivitesinin artmasına bağlı olarak Alzheimer hastalığı (AH) dahil olmak üzere bazı nörodejeneratif bozukluklar ortaya çıkar [183]. Günümüzde AH tüm dünyada hızla artmakta ve bu nedenle en büyük sağlık tehditlerinden biri olarak görülmektedir [184]. Ayrıca AChE aktivitesinin artması ve amiloid- β senil plakların oluşumu da hastalığın diğer bir nedenidir. Bu nedenle AChE'nin inhibisyonunun AH için hala yaygın ve etkili bir tedavi olduğu düşünülmektedir [185-187]. AH'daki bazı bilişsel problemler kolinesteraz inhibisyonuyla (ChE) beyinde artan ACh seviyesi ile azaltılabilir [188-190].

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

Tez kapsamındaki bileşikler havanın nemi ve oksijenine karşı hassas olmaları nedeniyle inert atmosferde Schlenk tekniği kullanılarak hazırlanmıştır. Bundan dolayı tepkimelerde kullanılan cam malzemeler vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırılmış ardından kuru argon gazı ile doldurulmuştur. Sentezlerde kullanılan çözücü ve reaktifler ise literatürde verilen yöntemlerden yararlanılarak inert ortamda kurutularak saflaştırıldı [191].

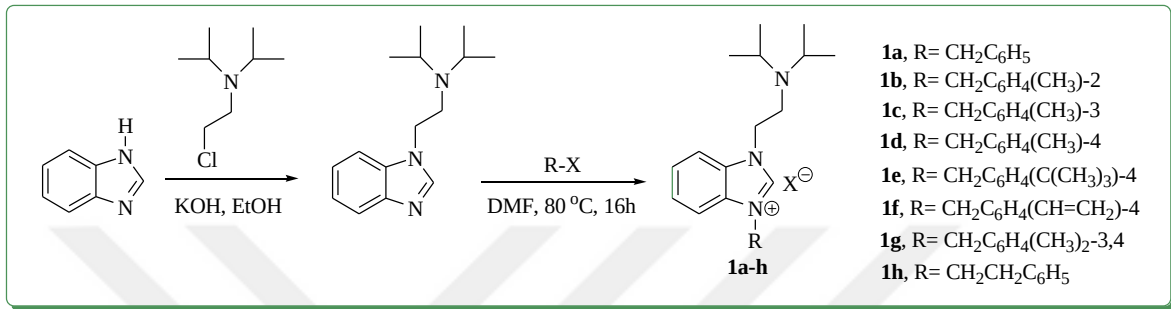
Tepkimelerde kullanılan reaktifler ve çözücüler Aldrich, Isolab, Honeywell firmalarından satın alındı. Satın alınan reaktifler ve çözücüler: *o*-fenilendiamin, formik asit, alkil halojenürler, N,N-dimetilformamit, hekzan, dietileter, etanol, diklormetan, piridin, K₂CO₃, PdCl₂, Ag₂O, [RuCl₂(*p*-simen)]₂.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları değişik spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı.

- NMR spektrumları, Malatya İnönü Üniversitesi Kataliz Araştırma Merkezi bünyesinde bulunan Bruker Avance III 400 MHz cihaz kullanılarak alındı. Çözücü olarak d-DMSO ve CDCl₃ kullanıldı.
- IR spektrumları Perkin Elmer (Spektrum 100) FT-IR spektrometre cihazında ATR ünitesi kullanılarak 400-4000 cm⁻¹ aralığında ölçüldü.
- Stuart SMP 40 erime noktası tayin cihazı ile bileşiklerin erime noktaları açık kapiler tüplerde ölçülmüş ve düzeltilmemiştir.
- Kütle spektrometrik analizleri İnönü Üniversitesi Kataliz Araştırma Merkezinde Thermo Scientific Exactive Plus Benchtop Full-Scan Orbitrap Mass Spectrometer LC-MS cihazı ile yapıldı.
- Tek kristal X-ışını kırınım verileri İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü'nde Agilent Xcalibur Eos Difraktometre kullanılarak yapıldı.
- Katalitik çalışmalarda elde edilen ürünlerin karakterizasyonu, dönüşüm ve verimleri Agilent 6890N Network GC System de 30 metre kolon uzunluğu, 0.32 mm kolon çapı ve 0.25µm kolon dolgu büyüklüğü, 60-325 °C sıcaklık aralığındaki HP-5 kolonu ile yapıldı.
- Deneysel çalışmalardaki tartım işlemlerinin tümü, “Ohaus Pionerr” marka analitik hassas terazide yapılmıştır.

- Enzim inhibisyon çalışmaları Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde yapıldı.
- Antimikrobiyal çalışmalar İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde yapıldı.

3.1. Benzimidazolyum Klorür Tuzlarının Genel Sentez Yöntemi (1)



1a-1e, 1h Bileşikleri literatürde verilen yöntemlere göre hazırlanmıştır [192, 193].

3.1.1. 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazolyum klorür (1f)

1-(2-diisopropilaminoetil)benzimidazol (2.45 g, 10.00 mmol) N,N'-dimetilformamit (5 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine 4-vinilbenzil klorür (1.55 g, 10.15 mmol) eklendi. Karışım oda sıcaklığında 2 saat, 80 °C de 18 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve üzerine dietileter (10 mL) ilave edildi. Çöken beyaz katı inert atmosferde süzülerek, vakum altında kurutuldu. Ürün etilalkol/dietileter (1:3) içerisinde yeniden kristallendirildi.

Verim: 3.54 g, 89%; e.n.: 127-128 °C; IR, $\nu_{\text{NCN}} = 1558.9 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (δ , CDCl₃): 11.61 (s, 1H, NCHN), 7.72-7.37 (m, 8H, NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄(vinil)-4), 6.70-6.63 (m, 1H, Ar-CH=CH₂), 5.88 (s, 2H, CH₂-Ar) 5.74 ve 5.28 (d, 2H, $J = 12.0 \text{ Hz}$, Ar-CH=CH₂), 4.59-4.57 (m, 2H, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 3.03-3.00 (m, 2H, NCH(Me)₂), 2.98-2.94 (m, 2H, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 0.78 (d, 12H, $J = 4.0 \text{ Hz}$, NCH(Me)₂).

¹³C NMR (δ , CDCl₃): 144.10 (NCHN), 138.42, 135.85, 132.34, 131.68, 130.93, 128.76, 126.97, 126.82, 126.74, 115.13, 113.58 ve 113.12 (NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4), 50.94 (CH₂-Ar), 47.73 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 47.41 (NCH(Me)₂), 44.09 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 20.66 (NCH(Me)₂).

HR-AM (m/z): Hesaplanan C₂₄H₃₂N₃ [M-Cl]⁺: 362.2596, bulunan: 362.2553.

3.1.2. 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3,4-dimetilbenzil)benzimidazolyum klorür (1g)

1g bileşiği, **1f** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre 1-(2-diisopropilaminoetil)benzimidazol (2.45 g, 10.00 mmol) ve 3,4-dimetilbenzil klorür (1.57 g, 10.15 mmol)'den sentezlendi.

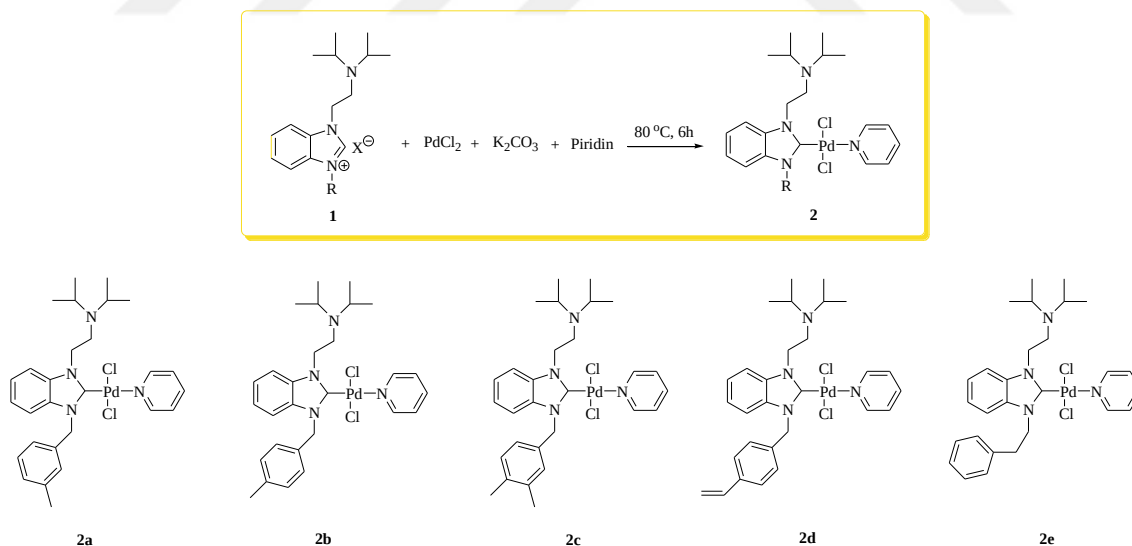
Verim: 2.95 g, 74%; e.n.: 217-218 °C; IR, $\nu_{\text{NCN}} = 1556.7 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (δ , CDCl_3): 11.65 (s, 1H, NCHN), 7.70-7.12 (m, 7H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{Me})_{2-3,4}$), 5.62 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.96 (bs, 2H, $\text{NCH}(\text{Me})_2$), 3.76 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 2.24 ve 2.23 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{Me})_{2-3,4}$), 1.58 (bs, 12H, $\text{NCH}(\text{Me})_2$).

^{13}C NMR (δ , CDCl_3): 143.60 (NCHN), 138.30, 138.08, 131.55, 130.79, 130.62, 129.36, 128.10, 127.54, 126.47, 125.70, 114.90, 113.36 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ve $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{Me})_{2-3,4}$), 53.45 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$), 51.77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 44.79 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 42.96 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 20.55 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 19.76, 19.54 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{Me})_{2-3,4}$).

HR-AM (m/z): Hesaplanan $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_3$ $[\text{M-Cl}]^+$: 364.2753, bulunan: 364.2620.

3.2. N-Heterosiklik Karben Pd-PEPSI Komplekslerinin Sentezi (2)



3.2.1. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]piridinpalladyum(II), 2a

1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.31 g, 0.80 mmol), PdCl_2 (0.14 g, 0.80 mmol) ve K_2CO_3 (0.55 g, 4.00 mmol) piridin (5 mL) içerisinde 80°C de 6 saat ısıtıldı. Süre sonunda piridin vakumda uzaklaştırıldı ve kalan katıya

diklorometan (20 mL) eklendi. Karışım silica jel üzerinden süzöldükten sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ürün diklorometan/heksan (1:3) karışımında kristallendirildi.

Verim: 0.39 g, 81%, e.n.: 148-150 °C, IR: $\nu_{(\text{NCN})} = 1411.7 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.99 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz, piridin-*H*), 7.77 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, piridin-*H*), 7.49-7.10 (m, 10H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -3 ve piridin-*H*), 6.16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -3), 4.88 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.27 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.16 (septet, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{NCH}(\text{Me})_2$), 2.31 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -3), 1.16 (d, 12H, $J = 4.0$ Hz, $\text{NCH}(\text{Me})_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 163.75 (Pd- C_{karben}), 153.34, 151.22, 138.57, 138.07, 135.09, 134.96, 134.05, 128.89, 128.65, 124.99, 124.96, 124.48, 123.20, 123.07, 123.03, 111.44, 110.51 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -3 ve piridin-*C*), 53.10 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -2), 49.99 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 49.86 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 44.90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 21.38 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 21.15 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -3).

Element analizi $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Pd}$ (605.94 g/mol); Hesaplanan (%): C, 55.50 H, 5.99; N, 9.25. Bulunan (%): C, 55.63; H, 5.89; N, 9.20.

HR-AM(m/z): Hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{Pd}$ [M-Py-2Cl-H] $^+$: 454.1553, bulunan: 454.1356.

3.2.2. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-ilidene] piridinpalladyum(II), 2b

2b bileşiği, **2a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.31 g, 0.80 mmol), PdCl_2 (0.14 g, 0.80 mmol), K_2CO_3 (0.55 g, 4.00 mmol) ve piridin (5 mL) den sentezlendi.

Verim: 0,38 g, 79%, e.n.: 127-129 °C, IR: $\nu_{(\text{NCN})} = 1405.7 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.99 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz, piridin-*H*), 7.77 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, piridin-*H*), 7.51-7.09 (m, 10H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4 ve piridin-*H*), 6.17 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4), 4.87 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.26 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.16 (septet, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{NCH}(\text{Me})_2$), 2.31 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4), 1.17 (d, 12H, $J = 8.0$ Hz, $\text{NCH}(\text{Me})_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 163.69 (Pd- C_{karben}), 151.22, 138.07, 137.82, 135.10, 134.52, 134.00, 131.97, 129.54, 129.50, 127.91, 127.87, 124.48, 123.07, 123.01, 111.52, 111.47, 110.46 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4 ve piridin-*C*), 53.00 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4), 49.99

(CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 49.89 (NCH(Me)₂), 44.85 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 21.18 (NCH(Me)₂), 21.16 CH₂C₆H₄(Me)-4).

Element analizi C₂₈H₃₆N₄Cl₂Pd (605.94 g/mol); Hesaplanan (%): C, 55.50 H, 5.99; N, 9.25. Bulunan (%): C, 55.71; H, 5.95; N, 9.31.

HR-AM(*m/z*): Hesaplanan C₂₃H₃₁N₃Pd [M-Py-2Cl-H]⁺: 454.1553, bulunan: 454.1356.

3.2.3. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3,4-dimetilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridinpalladyum(II), 2c

2c bileşiği, 2a bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3,4-dimetilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.32 g, 0.80 mmol), PdCl₂ (0.14 g, 0.80 mmol), K₂CO₃ (0.55 g, 4.00 mmol) ve piridin (5 mL) den sentezlendi.

Verim: 0.37 g, 77%, e.n.: 168-170 °C, IR: ν_(NCN) = 1408.3 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.99 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz, piridin-*H*), 7.77 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, piridin-*H*), 7.44-7.09 (m, 9H, NC₆H₄N, CH₂C₆H₃(Me)₂-3,4, piridin-*H*), 6.13 (s, 2H, CH₂C₆H₃(Me)₂-3,4), 4.88 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 3.26 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 3.16 (septet, 2H, *J* = 8.0 Hz, NCH(Me)₂), 2.22 (s, 6H, CH₂C₆H₃(Me)₂-3,4), 1.17 (d, 12H, *J* = 8.0 Hz, NCH(Me)₂).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 163.56 (Pd-C_{karben}), 151.23, 138.05, 137.12, 136.46, 135.10, 134.06, 132.37, 129.90, 129.20, 125.34, 124.47, 123.01, 122.98, 111.52, 110.46 (NC₆H₄N, CH₂C₆H₃(Me)₂-3,4 ve piridin-C), 52.94 (CH₂C₆H₃(Me)₂-3,4), 49.98 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 49.87 (NCH(Me)₂), 44.87 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 21.16 (NCH(Me)₂), 19.75, 19.49 (CH₂C₆H₃(Me)₂-3,4).

Element analizi C₂₉H₃₈N₄Cl₂Pd (619.96 g/mol); Hesaplanan (%): C, 56.18 H, 6.18; N, 9.04. Bulunan (%): C, 56.11; H, 6.15; N, 9.12.

HR-AM(*m/z*): Hesaplanan C₂₄H₃₃N₃Pd [M-Py-2Cl-H]⁺: 468.1709, bulunan: 468.1468.

3.2.4 Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden] piridinpalladyum(II), 2d

2d bileşiği, 2a bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.32 g, 0.80 mmol), PdCl₂ (0.14 g, 0.80 mmol), K₂CO₃ (0.55 g, 4.00 mmol) ve piridin (5 mL) den sentezlendi.

Verim: 0.37 g, 76%, e.n.: 161-163 °C, IR: $\nu_{(\text{NCN})} = 1408.1 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.99 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz, piridin-*H*), 7.78 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, piridin-*H*), 7.54-7.07 (m, 10H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}=\text{CH}_2)$ -4 ve piridin-*H*), 6.68 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}=\text{CH}_2)$ -4), 6.20 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}=\text{CH}_2)$ -4), 5.72 ve 5.23 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}=\text{CH}_2)$ -4), 4.88 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.26 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.16 (septet, 2H, $J = 4.0$ Hz, $\text{NCH}(\text{Me})_2$), 1.17 (d, 12H, $J = 8.0$ Hz, $\text{NCH}(\text{Me})_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 163.87 (Pd- C_{karben}), 151.22, 138.10, 137.42, 136.34, 135.10, 134.52, 133.94, 128.11, 126.67, 124.50, 123.15, 123.08, 114.16, 111.43, 110.53 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}=\text{CH}_2)$ -4 ve piridin-*C*), 52.92 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}=\text{CH}_2)$ -4), 50.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 49.88 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 44.87 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 21.16 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$).

Element analizi $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Pd}$ (617.95 g/mol); Hesaplanan (%): C, 56.37 H, 5.87; N, 9.07. Bulunan (%): C, 56.44; H, 5.79; N, 9.14.

HR-AM(m/z): Hesaplanan $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{Pd}$ $[\text{M-Py-2Cl-H}]^+$: 466.1553, bulunan: 466.1342.

3.2.5. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(feniletil)benzimidazol-2-iliden]piridin palladyum(II), 2e

2e bileşiği, **2a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(feniletil)benzimidazolyum klorür (0.31 g, 0.80 mmol), PdCl_2 (0.14 g, 0.80 mmol), K_2CO_3 (0.55 g, 4.00 mmol) ve piridin (5 mL) den sentezlendi.

Verim: 0.39 g, 81%, e.n.: 180-182 °C, IR: $\nu_{(\text{NCN})} = 1410.00 \text{ cm}^{-1}$.

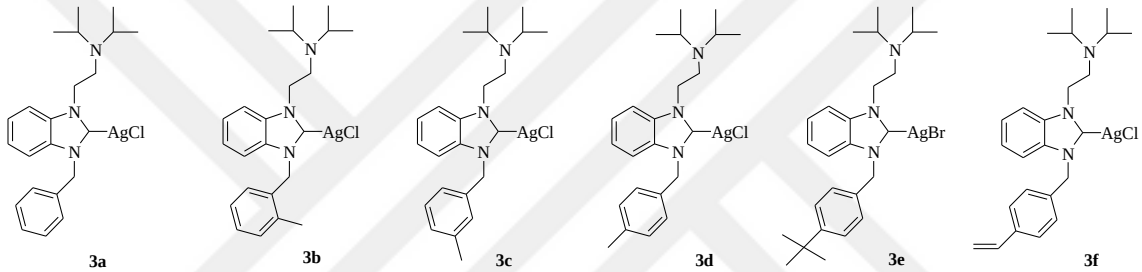
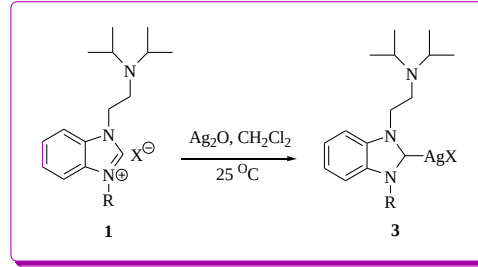
^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.96 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz, piridin-*H*), 7.74 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, piridin-*H*), 7.35-6.99 (m, 11H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ve piridin-*H*), 5.01 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.77 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.51 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.16 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.08 (septet, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{NCH}(\text{Me})_2$), 1.09 (d, 12H, $J = 8.0$ Hz, $\text{NCH}(\text{Me})_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 162.98 (Pd- C_{karben}), 151.21, 138.33, 138.19, 134.46, 134.33, 129.08, 128.68, 126.73, 124.64, 122.93, 110.49, 110.18 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ve piridin-*C*), 50.07 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 49.94 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 44.84 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 36.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 21.16 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$).

Element analizi $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Pd}$ (605.94 g/mol); Hesaplanan (%): C, 55.50 H, 5.99; N, 9.25. Bulunan (%): C, 55.57; H, 5.88; N, 9.29.

HR-AM(*m/z*): Hesaplanan C₂₃H₃₁N₃Pd [M-Py-2Cl-H]⁺: 454.1553, bulunan: 454.1355.

3.3. Gümüş(I)-NHC Komplekslerinin Sentezi (3)



3.3.1. Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3a

1-(2-diisopropilaminoetil)-3-benzilbenzimidazolyum klorür (0.42 g, 1.12 mmol), Ag₂O (0.13 g, 0.56 mmol) ve aktive edilmiş moleküler elek (4Å) üzerine diklorometan (25 mL) eklendi. Şilenk alüminyum folyo ile sarıldı. Çözelti oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı selit kullanılarak süzüldü ve çözücü hacmi vakumda değiştirilerek yaklaşık 3 mL kalınca üzerine hekzan (12 mL) ilave edilip oda sıcaklığında kristallendirildi.

Verim: 0.38 g, 72%, e.n.: 185-186 °C, IR: $\nu_{\text{NCN}} = 1477.3 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (δ , CDCl₃): 7.45-7.18 (m, 9H, NC₆H₄N ve CH₂C₆H₅), 5.53 (s, 2H, CH₂C₆H₅), 4.31 (t, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 2.95 (septet, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, NCH(Me)₂), 2.85 (t, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 0.86 (d, 12H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, NCH(Me)₂).

¹³C NMR (δ , CDCl₃): 134.89, 134.35, 133.46, 129.06, 128.52, 127.18, 124.13, 124.08, 112.09 ve 111.68 (NC₆H₄N ve CH₂C₆H₅), 53.45 (CH₂Ar), 50.68 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 48.84 (NCH(Me)₂), 45.50 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 20.94 (NCH(Me)₂).

HR-AM (*m/z*): Hesaplanan C₂₂H₃₀N₃ [M-Ag-Cl+H]⁺: 336.2440, bulunan: 336.2395.

3.3.2. Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3b

3b bileşiği, **3a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.43 g, 1.12 mmol) ve Ag₂O'den (0.13 g, 0.56 mmol) sentezlendi.

Verim: 0.41 g, 74%, e.n.: 143-144 °C, IR: $\nu_{\text{(NCN)}}$ = 1478.4 cm⁻¹.

¹H NMR (δ , DMSO-*d*₆): 7.85-6.67 (m, 8H, NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄(Me)-2), 5.70 (s, 2H, CH₂Ar), 4.43 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 2.96 (septet, 2H, *J* = 4.0 Hz, NCH(Me)₂), 2.87 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 2.38 (s, 3H, CH₂C₆H₄(Me)-2), 0.81 (d, 12H, *J* = 4.0 Hz, NCH(Me)₂).

¹³C NMR (δ , DMSO-*d*₆): 136.05, 134.94, 134.03, 134.00, 130.90, 128.15, 126.49, 124.38, 112.76 ve 112.70 (NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄), 50.17 (CH₂Ar), 50.09 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 48.12 (NCH(Me)₂), 44.87 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 21.12 (NCH(Me)₂), 19.56 (s, 3H, CH₂C₆H₄(Me)-2).

HR-AM (m/z): Hesaplanan C₂₃H₃₂N₃ [M-Ag-Cl+H]⁺: 350.2596, bulunan: 350.2550.

3.3.3. Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3c

3c bileşiği, **3a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.43 g, 1.12 mmol) ve Ag₂O'den (0.13 g, 0.56 mmol) sentezlendi.

Verim: 0.38 g, 69%, e.n.: 156-157 °C, IR: $\nu_{\text{(NCN)}}$ = 1468.7 cm⁻¹.

¹H NMR (δ , DMSO-*d*₆): 8.16-7.18 (m, 8H, NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄(Me)-3), 5.78 (s, 2H, CH₂Ar), 4.54 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 2.95 (septet, 2H, *J* = 4.0 Hz, NCH(Me)₂), 2.81 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 2.28 (s, 3H, CH₂C₆H₄(Me)-3), 0.67 (d, 12H, *J* = 4.0 Hz, NCH(Me)₂).

¹³C NMR (δ , DMSO-*d*₆): 138.73, 134.44, 131.63, 131.14, 129.88, 129.31, 127.08, 127.05, 126.09, 114.38 ve 114.33 (NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄), 50.07 (CH₂Ar), 47.12 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 46.78 (NCH(Me)₂), 43.32 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 21.38 (NCH(Me)₂), 20.80 (CH₂C₆H₄(Me)-3).

3.3.4. Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3d

3d bileşiği, **3a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.43 g, 1.12 mmol) ve Ag₂O'den (0.13 g, 0.56 mmol) sentezlendi.

Verim: 0.35 g, 64%, e.n.: 166-167 °C, IR: $\nu_{(\text{NCN})} = 1476.1 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (δ , DMSO-*d*₆): 8.15-7.15 (m, 8H, NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄(Me)-4), 5.77 (d, 2H, *J*=15 Hz, CH₂Ar), 4.52 (t, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 2.94 (septet, 2H, *J* = 4.0 Hz, NCH(Me)₂), 2.81 (t, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 2.29 (s, 3H, CH₂C₆H₄(Me)-4), 0.68 (d, 12H, *J* = 8.0 Hz, NCH(Me)₂).

¹³C NMR (δ , DMSO-*d*₆): 138.67, 131.49, 131.08, 130.02, 129.91, 128.94, 128.85, 127.88, 127.19, 127.03, 114.52 ve 114.36 (NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄), 50.29 (CH₂Ar), 49.92 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 47.21 (NCH(Me)₂), 43.39 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 21.20 (NCH(Me)₂), 20.82 (s, 3H, CH₂C₆H₄(Me)-4).

3.3.5. Bromo[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-*tert*-bütilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3e

3e bileşiği, **3a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-*tert*-bütilbenzil)benzimidazolyum bromür (0.53 g, 1.12 mmol) ve Ag₂O'den (0.13 g, 0.56 mmol) sentezlendi.

Verim: 0.46 g, 71%, e.n.: 192-193 °C, IR: $\nu_{(\text{NCN})} = 1477.1 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (δ , CDCl₃): 7.44-7.14 (m, 8H, NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄(Me)₃-4), 5.50 (s, 2H, CH₂Ar), 4.30 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 2.95 (septet, 2H, *J* = 4.0 Hz, NCH(Me)₂), 2.84 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 1.20 (s, 9H, CH₂C₆H₄(Me)₃-4), 0.86 (d, 12H, *J* = 8.0 Hz, NCH(Me)₂).

¹³C NMR (δ , CDCl₃): 134.29, 133.55, 131.99, 127.01, 125.95, 124.04, 123.98, 112.14 ve 111.58 (NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄(Me)₃-4), 53.01 (CH₂Ar), 50.64 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 48.90 (NCH(Me)₂), 45.51 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 34.59 (CH₂C₆H₄C(Me)₃-4), 31.25 (CH₂C₆H₄C(Me)₃-4), 20.99 (NCH(Me)₂).

HR-AM (*m/z*): Hesaplanan C₂₆H₃₈N₃ [M-Ag-Br+H]⁺: 392.3066, bulunan: 392.3015.

3.3.6. Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 3f

3f bileşiği, 3a bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre 1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazolyum klorür (0.45 g, 1.12 mmol) ve Ag₂O'den (0.13 g, 0.56 mmol) sentezlendi.

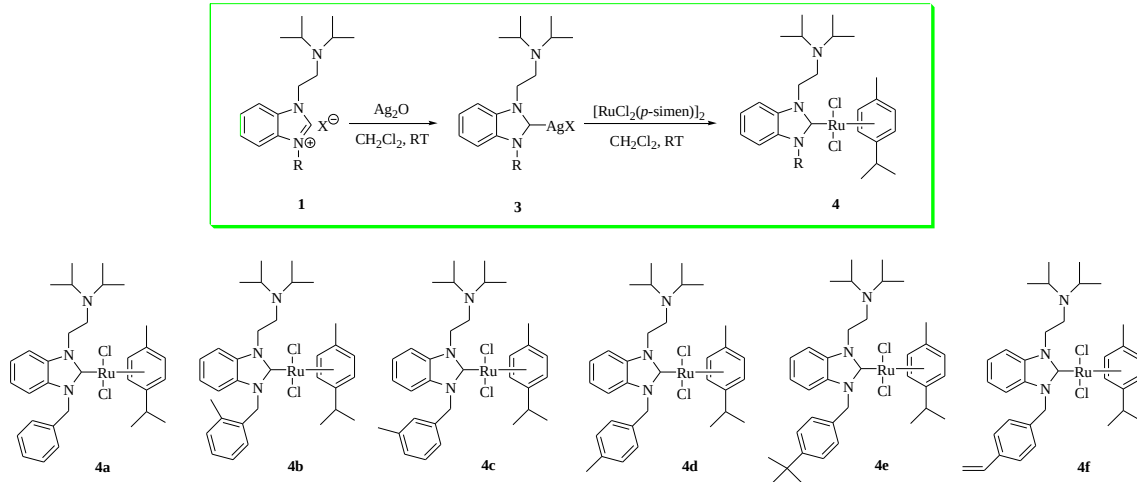
Verim: 0.44 g, 78%; e.n.: 202-203 °C; IR, $\nu_{\text{NCN}} = 1477.5 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (δ , CDCl₃): 7.45-7.15 (m, 8H, NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄(vinil)-4), 6.59 (dd, 1H, $J = 12.0 \text{ Hz}$, Ar-CH=CH₂), 5.65 ve 5.18 (d, 2H, $J = 16.0 \text{ Hz}$, Ar-CH=CH₂), 5.52 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.30 (t, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 2.95 (septet, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, NCH(Me)₂), 2.84 (t, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 0.86 (d, 12H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, NCH(Me)₂).

¹³C NMR (δ , CDCl₃): 137.84, 135.99, 134.35, 134.31, 133.41, 127.45, 126.82, 124.14, 124.09, 114.72, 112.10, 111.69 (NC₆H₄N ve CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4), 53.27 (CH₂-Ar), 50.67 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 48.84 (NCH(Me)₂), 45.49 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 20.94 (NCH(Me)₂).

HR-AM (m/z): Hesaplanan C₂₄H₃₂N₃ [M-Ag-Cl+H]⁺: 362.2596, bulunan: 362.2548.

3.4. Rutenyum(II)-NHC Komplekslerinin Sentezi (4)



3.4.1. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden](*p*-simen) ruthenyum(II), 4a

Kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (0.18 g; 0.38 mmol) ve [RuCl₂(*p*-simen)]₂ (0.12 g; 0.19 mmol) kuru diklorometan (20 mL) içerisinde çözüldü. Karışım 24 saat oda sıcaklığında ve karanlıkta karıştırıldıktan sonra selit üzerinden

süzüldü. Çözgen vakum altında uzaklaştırıldı. Ürün diklorometan/dietileter (1:2) karışımında oda sıcaklığında kristallendirildi. Turuncu-kahve kristaller filtreden süzülde, dietileter (3x10 mL) ile yıkanarak vakum altında kurutuldu.

Verim: 0.21 g, 84%, e.n.: 187-188 °C, IR: $\nu_{(\text{NCN})} = 1479.9 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.62-7.03 (m, 9H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.52 ve 5.80 (d, 2H, $J = 16.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.44-4.92 (m, 4H, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 5.13 ve 4.29 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.37 ve 2.89 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.23 (septet, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $\text{NCH}(\text{Me})_2$), 2.93 (septet, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.98 (s, 3H, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4(\text{Me})_2$), 1.25 (d, 6H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.09 (bs, 12H, $\text{NCH}(\text{Me})_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 190.05 ($\text{Ru-C}_{\text{karben}}$), 137.59, 135.66, 135.58, 128.80, 127.41, 126.10, 123.00, 122.76, 111.59, 111.30 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 109.09, 98.87, 87.28, 85.71, 83.89, 82.25 ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 52.69 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 51.35 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 48.00 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 45.00 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 30.68 ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 22.06 ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 21.68, 20.65 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 18.60 ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$).

Element analizi $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{Ru}$ (641.19 g/mol); Hesaplanan (%): C, 59.90; H, 6.75; N, 6.55. Bulunan (%): C, 59.94; H, 6.77; N, 6.52.

HR-AM(m/z): Hesaplanan $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{ClN}_3\text{Ru}[\text{M-Cl}]^+$: 606.2069, bulunan: 606.2054.

3.4.2. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)ruthenyum (II), 4b

4b bileşiğı, **4a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(2-metilbenzilbenzimidazol-2-iliden)gümüş(I) (0.19 g; 0.38 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$ (0.12 g; 0.19 mmol)'den sentezlendi.

Verim: 0.19 g, 76%, e.n.: 208-209 °C, IR: $\nu_{(\text{NCN})} = 1481.2 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.66-7.00 (m, 8H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})_2$), 6.38 ve 5.40 (d, 2H, $J = 4.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})_2$), 5.18-4.89 (m, 4H, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 5.40 ve 4.29 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.38 ve 2.96 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.23 (septet, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $\text{NCH}(\text{Me})_2$), 2.93-2.83 (m, 1H, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 2.52 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})_2$), 1.97 (s, 3H, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4(\text{Me})_2$), 1.24 (d, 6H, $J = 4.0 \text{ Hz}$, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.09 (d, 12H, $J = 12.0 \text{ Hz}$, $\text{NCH}(\text{Me})_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 189.99 ($\text{Ru-C}_{\text{karben}}$), 135.82, 135.74, 135.44, 135.04, 130.75, 127.13, 125.96, 123.12, 122.81, 111.42, 111.37 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})_2$), 108.19, 98.96, 87.02, 85.67, 84.28, 81.99 ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 51.35 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})_2$), 50.37

(CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 47.97 (NCH(Me)₂), 44.94 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 30.70 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 22.11 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 21.63, 20.62 (NCH(Me)₂), 19.53 (CH₂C₆H₄(Me)-2), 18.48 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂).

Element analizi C₃₃H₄₅Cl₂N₃Ru (655.20 g/mol); Hesaplanan (%): C, 60.45; H, 6.92; N, 6.41. Bulunan (%): C, 60.48; H, 6.90; N, 6.44.

HR-AM(m/z): Hesaplanan C₃₃H₄₅ClN₃Ru[M-Cl]⁺: 620.2245, bulunan: 620.2230.

3.4.3. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)ruthenyum (II), 4c

4c bileşiği, **4a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(3-metilbenzilbenzimidazol-2-iliden)]gümüş(I) (0.19 g; 0.38 mmol) ve [RuCl₂(*p*-simen)]₂ (0.12 g; 0.19 mmol)'den sentezlendi.

Verim: 0.17 g, 65%, e.n.: 176-177 °C, IR: ν_(NCN) = 1479.8 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.25-6.80 (m, 8H, NC₆H₄N, CH₂C₆H₄(Me)-3), 6.49 ve 5.73 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz, CH₂C₆H₄(Me)-3), 5.33 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, *p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 5.07 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz, *p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 5.46 ve 4.90 (bs, 2H, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 4.27 ve 3.79 (bs, 2H, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 3.36-3.23 (m, 2H, NCH(Me)₂), 2.94 (septet, 1H, *J* = 8.0 Hz, *p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 2.31 (s, 3H, CH₂C₆H₄(Me)-3), 1.99 (s, 3H, *p*-MeC₆H₄(Me)₂), 1.25 (d, 6H, *J* = 8.0 Hz, *p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 1.09 (bs, 12H, NCH(Me)₂).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 191.65 (Ru-C_{karben}), 138.58, 137.57, 135.70, 135.56, 128.75, 128.19, 126.60, 123.08, 122.99, 122.75, 111.60 (NC₆H₄N, CH₂C₆H₄(Me)-3), 107.85, 98.98, 96.88, 85.62, 85.16, 84.89 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 52.80 (CH₂C₆H₄(Me)-3), 52.65 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 48.00 (NCH(Me)₂), 45.03 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 30.70 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 22.47 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 21.58, 20.64 (NCH(Me)₂), 21.50 (CH₂C₆H₄(Me)-2), 18.61, 18.18 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂).

Element analizi C₃₃H₄₅Cl₂N₃Ru (655.20 g/mol); C, 60.45; H, 6.92; N, 6.41. Bulunan: C, 60.49; H, 6.89; N, 6.45.

HR-AM(m/z): Hesaplanan C₃₃H₄₅ClN₃Ru[M-Cl]⁺: 620.2245, bulunan: 620.2249.

3.4.4. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)ruthenyum (II), 4d

4d bileşiği, **4a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-metilbenzilbenzimidazol-2-iliden)]gümüş(I) (0.19 g; 0.38 mmol) ve [RuCl₂(*p*-simen)]₂ (0.12 g; 0.19 mmol)'den sentezlendi.

Verim: 0.21 g, 81%, e.n.: 189-190 °C, IR: $\nu_{(\text{NCN})} = 1480.9 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.62-7.01 (m, 4H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$), 7.11 ve 6.97 (d, 4H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4), 6.48 ve 5.73 (d, 2H, $J = 16.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4), 5.45, 5.30, 5.07 ve 4.93 (s, 4H, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 5.14 ve 4.28 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.37 ve 2.89 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.23 (septet, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $\text{NCH}(\text{Me})_2$), 2.94 (septet, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4), 1.98 (s, 3H, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4(\text{Me})_2$), 1.25 (d, 6H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.09 (bs, 12H, $\text{NCH}(\text{Me})_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 189.95 (Ru-C_{karben}), 137.06, 135.69, 135.59, 134.50, 129.57, 129.46, 125.99, 125.83, 122.95, 122.70, 111.67, 111.26 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4), 109.09, 98.85, 87.27, 85.75, 83.95, 82.16 ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 52.53 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4), 51.34 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 48.01 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 45.01 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 30.68 ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 22.07 ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 21.69, 20.66 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 21.08 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})$ -4), 18.60 ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$).

Element analizi $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{Ru}$ (655.20 g/mol); C, 60.45; H, 6.92; N, 6.41. Bulunan: C, 60.50; H, 6.88; N, 6.43.

HR-AM(m/z): Hesaplanan $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{ClN}_3\text{Ru}[\text{M-Cl}]^+$: 620.2245, bulunan: 620.2231.

3.4.5. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-*tert*-bütilbenzil)benzimidazol-2-iliden] (*p*-simen)ruthenyum (II), 4e

4e bileşiği, **4a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-*tert*-bütilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (0.22 g; 0.38 mmol) ve $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$ (0.12 g; 0.19 mmol)'den sentezlendi.

Verim: 0.20 g, 74%, e.n.: 269-270 °C, IR: $\nu_{(\text{NCN})} = 1480.3 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.62-7.06 (m, 4H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$), 7.32 ve 7.00 (d, 4H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{Me})_3$ -4), 6.54 ve 5.70 (d, 2H, $J = 16.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{Me})_3$ -4), 5.44, 5.28, 5.08 ve 4.91 (s, 4H, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 5.13 ve 4.28 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.37 ve 2.86 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 3.23 (septet, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $\text{NCH}(\text{Me})_2$), 2.91 (septet, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.99 (s, 3H, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4(\text{Me})_2$), 1.29 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{Me})_3$ -4), 1.24 (bs, 6H, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.09 (d, 12H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $\text{NCH}(\text{Me})_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 189.91 (Ru-C_{karben}), 135.76, 135.56, 134.49, 125.69, 125.64, 122.95, 122.69, 111.72, 111.22 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{Me})_3$ -4), 108.98, 98.91, 87.40, 85.49, 83.82, 82.27 ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})_2$), 52.36 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{Me})_3$ -4), 51.33 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 47.99 ($\text{NCH}(\text{Me})_2$), 44.97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-}i)_2$), 34.50 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{Me})_3$ -4), 31.32

(CH₂C₆H₄C(Me)₃-4), 30.65 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 22.10 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 21.60, 20.64 (NCH(Me)₂), 18.60 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂).

Element analizi C₃₆H₅₁Cl₂N₃Ru (697.25 g/mol); C, 61.97; H, 7.37; N, 6.02. Bulunan: C, 61.91; H, 7.40; N, 6.05.

HR-AM(m/z): Hesaplanan C₃₆H₅₁ClN₃Ru[M-Cl]⁺: 662.2715, bulunan: 662.2712.

3.4.6. Dikloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden](*p*-simen)ruthenyum (II), 4f

4f bileşiği, **4a** bileşiğinin hazırlanma yöntemine göre kloro[1-(2-diisopropilaminoetil)-3-(4-vinilbenzil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (0.19 g; 0.38 mmol) ve [RuCl₂(*p*-simen)]₂ (0.12 g; 0.19 mmol)'den sentezlendi.

Verim: 0.18 g, 69%, e.n.: 178-179 °C, IR: ν(NCN) = 1479.3 cm⁻¹.

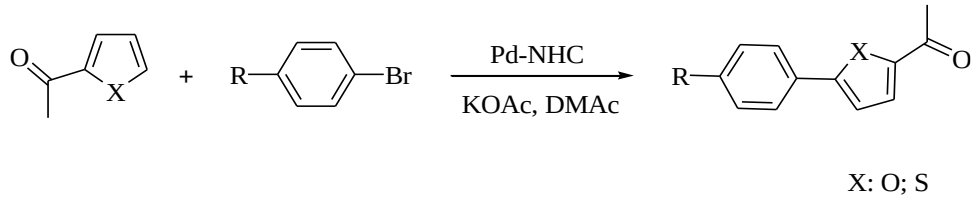
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.62-7.02 (m, 4H, NC₆H₄N), 7.36 ve 7.06 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4), 6.68 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4), 6.48 ve 5.81 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4), 5.73 ve 5.25 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4), 5.45-4.96 (m, 4H, *p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 5.14 ve 4.28 (bs, 2H, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 3.37 ve 2.87 (bs, 2H, CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 3.23 (septet, 2H, *J* = 8.0 Hz, NCH(Me)₂), 2.94 (septet, 1H, *J* = 8.0 Hz, *p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 1.99 (s, 3H, *p*-MeC₆H₄(Me)₂), 1.25 (d, 6H, *J* = 4.0 Hz, *p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 1.09 (d, 12H, *J* = 8.0 Hz, NCH(Me)₂).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 190.07 (Ru-C_{karben}), 137.07, 136.75, 136.13, 135.61, 135.58, 126.61, 126.34, 123.01, 122.79, 111.61, 111.31 (NC₆H₄N, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4, CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4), 114.13 (CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4), 109.18, 98.86, 87.25, 85.82, 83.98, 82.22 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 52.64 (CH₂C₆H₄(CH=CH₂)-4), 51.35 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 48.01 (NCH(Me)₂), 45.00 (CH₂CH₂N(Pr-*i*)₂), 30.70 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 22.08 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂), 20.64 (NCH(Me)₂), 18.63 (*p*-MeC₆H₄CH(Me)₂).

Element analizi C₃₄H₄₅Cl₂N₃Ru (667.20 g/mol); C, 61.16; H, 6.79; N, 6.29. Bulunan: C, 61.12; H, 6.82; N, 6.26.

HR-AM(m/z): Hesaplanan C₃₄H₄₅ClN₃Ru[M-Cl]⁺: 632.2245, bulunan: 632.2235.

3.5. Katalitik Çalışmalar



Sentezlenen NHC-palladyum(II) kompleksleri (**2a-e**), 2-asetilfuran veya 2-asetiltiyofenin aril bromürlerle doğrudan arilasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanıldı. NHC-Pd kompleksleri (**2a-e**) (0.01 mmol), 2-asetilfuran yada 2-asetiltiyofen (1.3 mmol), aril bromür (1 mmol), KOAc (1.3 mmol), DMAc (2 mL) inert atmosferde Schlenk tüpe eklendi. 120 °C de 2 saat ısıtıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutularak silika kolondan geçirildi. Ürünlerin saflıkları GC ile kontrol edilerek, verimler ve dönüşümler aril bromür türevlerine göre hesaplandı.

3.6. Benzimidazolyum Tuzları Ve NHC-Ag(I) Komplekslerinin Antibakteriyel Aktivitesinin İncelenmesi

Benzimidazolyum tuzları (**1a-b**, **1e-f**) ve bunların gümüş(I) kompleksleri (**3a-b**, **3e-f**) “Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI)” önerileri doğrultusunda toplumda en sık izole edilen suşların standart kültür koleksiyonlarına karşı 1000-1,56 µg/mL konsantrasyonda steril 96 kuyucuklu mikroparka okuyucular (PLT mikrotitre plakası ESP) kullanarak mikrodilüsyon yöntemiyle test edildi [194]. Stok çözeltiler 10 miligram benzimidazolyum tuzları ve NHC-Ag(I) bileşiklerinin 1000 µL dimetilsülfoksit içerisinde çözülmesiyle hazırlandı. Test kuyucuklarına 100 µL Müller-Hinton Broth (Merck 110293) besiyerinden dağıtıldı. Bileşiklerin stok çözeltilerinden 100 µL alınarak 1. kuyucuktan başlayarak 10. kuyucuğa kadar seri dilüsyonlar yapıldı ve son iki kuyucuk kontrol grubu olarak kullanıldı. Mc Farland 0.5 bulanıklık eşeline göre hazırlanan 10 µL bakteri süspansiyonları kontrol kuyucukları dahil tüm numunelere dağıtıldı [195]. Bakterilerin ve örneklerin karışması için Orbital Shakerda (PST 60HL Thermo USA) 5 dakika bekletildi. Mikroparkanın kapağı kapatılarak 35 °C’de 18-20 saat inkübasyona bırakıldı. Bakteri üremesini kontrol etmek için, her kuyucuktan alınan kültür, steril bir plastik halka öze kullanılarak Müller-Hinton Agar plakasına ekildi ve aynı koşullar altında inkübe edildi. Büyümenin ön dilüsyonu, o maddenin minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) olarak

belirlendi [196]. Antifungal aktivite, aynı koşullar altında Sabouraud Dextrose Broth ve Agar besiyeri (CM0147, CM0041, USA) kullanılarak belirlendi [197]. Gentamisin, sefazolin, amikasin, teikoplanin ve meropenem gibi antibakteriyel ilaçlar ve antifungal bir ilaç olan itrakonazol, antibakteriyel ve antifungal aktivite için standart kontrol ilaçları olarak kullanıldı.

Test edilen bakteriyel suşlar: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 196 06.

Test edilen mantar suşlar: *Candida albicans* ATCC 14053, *Candida glabrata* ATCC 90030.

3.7. Enzim İnhibisyon Çalışmaları

3.7.1. Karbonik anhidraz izoenzimlerinin saflaştırılması

hCA I ve hCA II izoenzimleri, kromatografik Sefaroz-4B-L-Tirozin-sülfanilamid afinite tekniği kullanılarak saflaştırıldı [198]. Bu amaçla saflaştırılmamış izoenzimleri içeren protein karışımı kolona yüklendi ve Tris-Na₂SO₄/HCl (22/25 mM, pH 8.7) ile dengelendi. CA II, oda sıcaklığında 0,5 M MeCOONa/NaClO₄ (pH 5,6) ile elüt edildi. hCA aktivitesi Verpoorte'nin yöntemine göre [199] ve önceki çalışmalarda verildiği gibi [200, 201] gerçekleştirildi. Absorbans değişiklikleri *p*-nitrofenilasetat (PNA) substratı kullanılarak 348 nm'de 3 dakika boyunca kaydedildi [202, 203]. Ayrıca tüplerdeki proteinin varlığı Bradford testine göre 280 nm'de kaydedildi [204]. Ayrıca protein miktarı spektrofotometrik olarak 595 nm'de kaydedildi [205]. Her iki hCA izoformunun saflığının kontrol edilmesi için SDS-PAGE kullanıldı [206, 207].

3.7.2. Asetilkolinesteraz inhibisyon deneyi

NHC-rutenyum(II)*p*-simen komplekslerinin (4a-f) asetilkolinesteraz inhibisyon yetenekleri, önceki çalışmalarda [208-210] bildirildiği gibi Ellman testine [211] göre değerlendirildi. Enzimatik reaksiyon için 5,5'-ditiyobis(2-nitro-benzoik asit) (DTNB) ve asetiltiyokolin iyodür (AChI) substrat çifti kullanıldı [212]. Yapılan çalışmayı kısaca açıklamak gerekirse, test tüpüne bir miktar tampon (1 mL, Tris/HCl, 1.0 M, pH 8.0), NHC-rutenyum(II)*p*-simen komplekslerinin (4a-f) çeşitli konsantrasyonlarından 50 µL ve 50 µL

AChE çözeltisi eklenerek 25 °C’de 25 dakika inkübe edildi. Ardından 50 µL DTNB çözeltisi (0,5 mM,) eklendi. Son olarak 50 µL AChI çözeltisi (10 mM) aktarılarak kolinerjik reaksiyon başlatıldı ve örneklerin absorbens değerleri 412 nm’de ölçüldü [213].

3.7.3. Enzim inhibisyon kinetiği

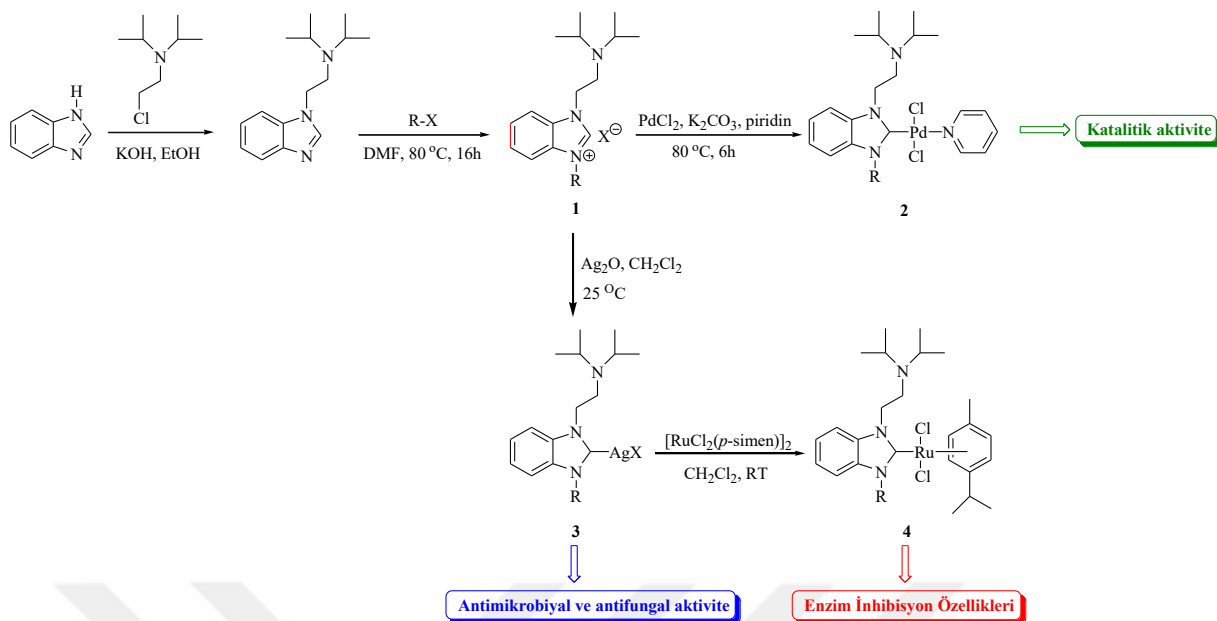
Yarı maksimum inhibisyon konsantrasyonunun yarısı (IC_{50}), NHC-rutenyum(II)*p*-simen komplekslerine (**4a-4f**) karşı aktivite (%) grafiklerinden alınmıştır [214]. K_i ve diğer parametreler için Lineweaver-Burk grafikleri kullanıldı [215].



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentez ve Karakterizasyon

Son yıllarda organometalik bileşikler özellikle de geçiş metal-N-heterosiklik karben kompleksleri katalizör ve tıp alanındaki uygulamalarından dolayı dikkat çekmektedir. Bu komplekslerdeki NHC ligantının heterosiklik halkasında bulunan süstitüentlerin işlevselleştirilmesi karben karbonunu sterik ve elektronik olarak etkiler. Böylece N-heterosiklik karben kompleksleri çeşitli C-C eşleşme tepkimelerinde aktif katalizör olarak rol oynar. Çünkü kimyasal sentezlerde istenen en önemli özelliklerden biri de tepkimelerde kullanılan çözenlerin su gibi ucuz ve çevreye duyarlı olmasıdır. Fonksiyonel ve yararlı kimyasallar ile endüstriyel başlangıç malzemelerinin sentezinde uygun çözen ve katalizörlere ihtiyaç vardır. Etkin bir katalizör hammadde kaynaklarını, toksik çözenleri ve ana ürün yanında oluşabilecek yan ürün oluşumunu engelleyerek ya da minimuma indirgeyerek işletim masraflarını azaltacak özellikte olmalıdır. Dolayısıyla su veya düşük toksisiteli çözenlerle kullanılabilecek M-NHC katalizörlerinin gelişimi önemli bir araştırma konusu olmuştur. Ayrıca M-NHC kompleksleri antibakteriyel, antimikrobiyal, antiviral ve enzim inhibisyonu gibi biyolojik olarak değerlendirilmiş ve medikal uygulamalarda umut veren sonuçlara ulaşılmıştır. Günümüzde ilaç çalışmaları ile ilgili yapılan çalışmalarda enzim inhibisyonları üzerine yoğunlaşmaktadır ve hastalıkların tedavilerinde enzim inhibisyonları giderek daha çok yaygınlaşmıştır. Dolayısıyla yeni enzim inhibitörlerinin geliştirilmesinin önemi artmıştır. Böylece performans beklenen ilaçların yapısında bulunan fonksiyonel gruplar içeren moleküllerin önemi büyüktür. Günümüzde kullanılan ilaçlara oranla daha etkin, yan etkisi daha düşük işlevsel gruba sahip ve ilaç olma özelliği taşıyabilen bileşiklerin hazırlanmasının önemi gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle, tez kapsamında biyolojik aktivitesi ile de ilgi odağı olan M-NHC komplekslerinin sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyon, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri, katalitik özellikleri incelendi.

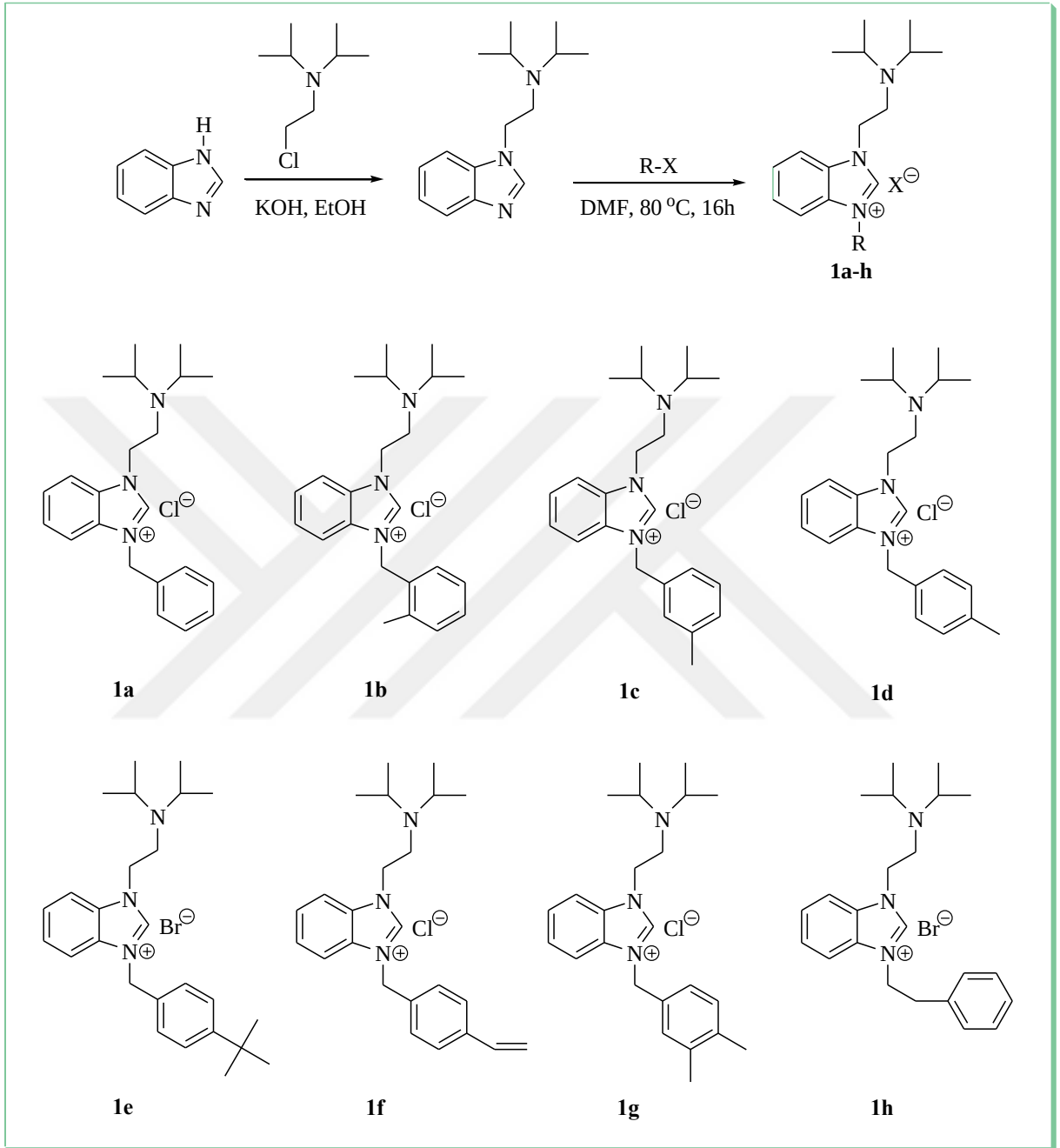


Şema 4.1. Benzimidazolyum tuzlarının ve Metal-NHC komplekslerinin sentezi

Bu tez içeriğinde yapılan çalışmalar;

- Benzimidazolyum tuzlarının sentezi (**1a-h**).
 - Sentezlenen karben öncüllerinden iki farklı ligand içeren Py-Pd-NHC komplekslerinin (Pd-PEPPSI) sentezi (**2a-e**).
 - Karben öncüllerinin Ag₂O ile tepkimesinden NHC-Ag(I) komplekslerinin sentezi (**3a-f**).
 - NHC-Ag(I) (**3a-f**) kompleksleri kullanılarak transmetalasyon yoluyla NHC-Ru(II) komplekslerinin sentezi (**4a-f**).
 - NHC-Pd(II) bileşiklerinin furan ve tiyofenlerin direkt C5 arilasyonunda katalitik aktivitesinin belirlenmesi
 - NHC-Ag(I) bileşiklerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerinin belirlenmesi
 - NHC-Ru(II) bileşiklerinin enzim inhibisyon aktivitelerinin belirlenmesi
- olarak yedi başlık altında özetlenebilir.

4.1.1. Benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve karakterizasyonu (1a-h)



Şema 4.2. Benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve formülleri.

Benzimidazolyum tuzları, 1-(2-diizopropilaminoetil)benzimidazol ve alkil halojenürlerin dimetilformamit içerisinde 80 °C’de 18 saat ısıtılması sonucu yüksek verimlerle beyaz kristaller olarak elde edildi. Benzimidazolyum tuzları etilalkol/dietileter karışımında tekrar kristallendirilerek saflaştırıldı. Bu tuzlar katı halde ve çözelti içerisinde havaya ve neme karşı son derece kararlıdır. Sentezlenen yeni bileşiklerin (**1f**, **g**) yapıları ¹H

NMR, ^{13}C NMR, FT-IR spektroskopisi ve kütle analizi gibi teknikler kullanılarak aydınlatıldı (Materyal ve Yöntem, Çizelge 4.1). **1a-1e** ve **1h** bileşiklerinin karakterizasyonu ise literatürde verilen değerlerle uyumludur [192, 193].

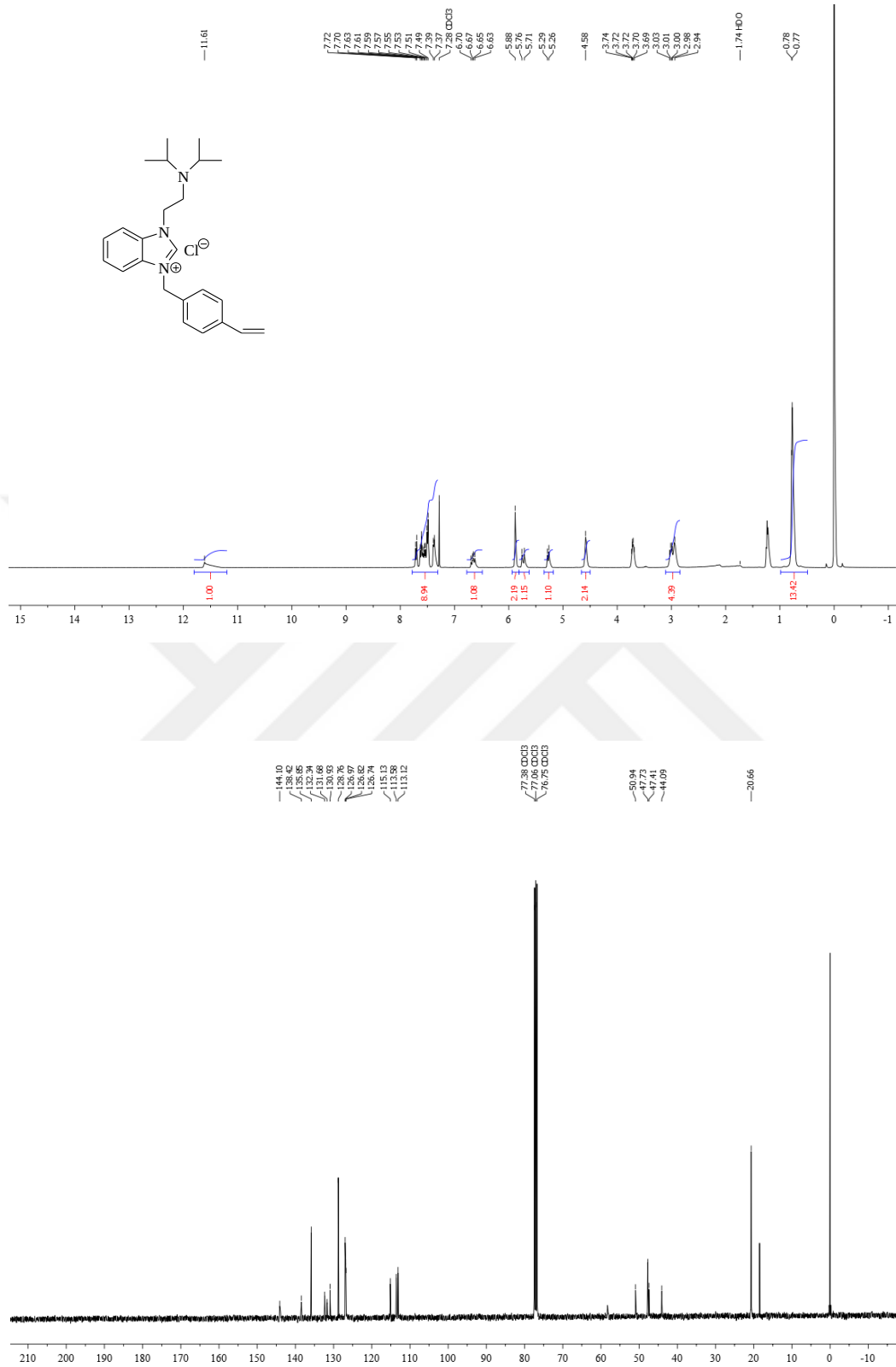
Benzimidazolyum tuzlarının (**1f** ve **1g**) ^1H -NMR spektrumlarında C2 karbonuna bağlı karakteristik hidrojen piki 11.61 ppm (**1f**) ve 11.65 ppm (**1g**)’de singlet olarak gelmektedir. Aromatik halka hidrojenleri 7.72-7.37 ppm (**1f**) ve 7.70-7.12 ppm (**1g**)’de multiplet gelirken, benzilik hidrojenler **1f** bileşiğinde 5.88 ppm’de, **1g** bileşiğinde 5.62 ppm’de singlet olarak gelmektedir. Benzil halkasına bağlı süstitüentlerden vinil grubu içeren **1f** bileşiğindeki vinil hidrojenleri 6.70-6.63 ppm de multiplet, 5.74 ve 5.28 ppm de dublet; 3,4-dimetil içeren **1g** bileşiğindeki metil hidrojen pikleri 2.24 ve 2.23 ppm’de singlet gelmektedir. **1f** bileşiğinin aminoetil grubundaki metilen hidrojenleri 4.59-4.57 ppm ve 2.98-2.94 ppm’de multiplet, **1g** bileşinin aminoetil grubundaki metilen hidrojenleri ise 5.62 ppm’de singlet ve 3.76 ppm’de yayvan singlet olarak gelmektedir. İzopropil grubunun CH hidrojenleri **1f** bileşiğinde 3.03-3.00 ppm’de multiplet, metil hidrojenleri 0.78 ppm’de dublet; **1g** bileşiğinde CH hidrojenleri 3.96 ppm’de yayvan singlet, metil hidrojenleri 1.58 ppm’de yayvan singlet gelmektedir.

Benzimidazolyum tuzlarının (**1f** ve **1g**) ^{13}C -NMR spektrumlarında karakteristik C2 karbon piki **1f** bileşiğinde 144.10 ppm, **1g** bileşiğinde 143.60; benzilik karbonlar **1f** bileşiğinde 50.94 ppm, **1g** bileşiğinde 53.45 ppm; aromatik halka karbonları ve vinil karbonları **1f** bileşiğinde 138.42-113.12 ppm aralığında gelmektedir. **1g** bileşiğinin aromatik halka karbonları da 138.30-113.36 ppm aralığındadır. **1f** bileşiğinin aminoetil grubundaki metilen karbonları 47.73, 44.09 ppm; **1g** bileşiğinin aminoetil grubundaki metilen karbonları 51.77, 42.96 ppm; İzopropil grubunun CH ve metil karbonları **1f** bileşiğinde 47.41, 20.66 ppm, **1g** bileşiğinde 44.79, 20.55 ppm; 3,4-dimetil içeren **1g** bileşiğindeki metil karbon pikleri 19.76, 19.54 ppm’de gelmektedir.

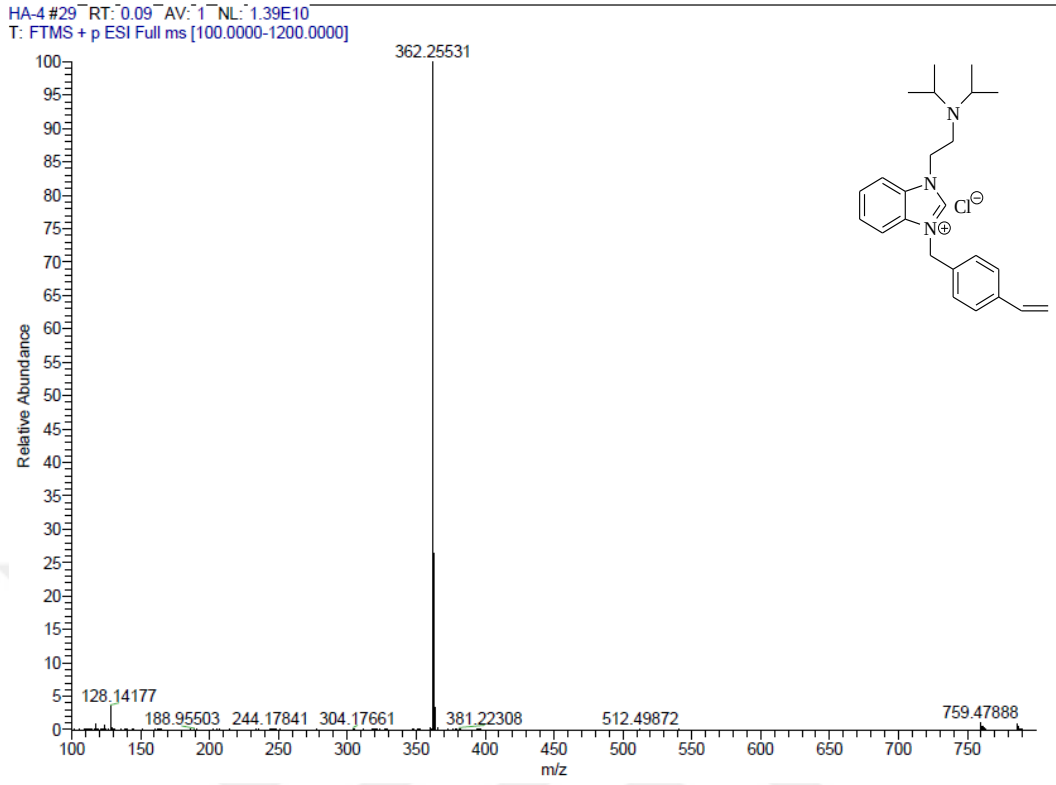
Benzimidazolyum tuzlarının FT-IR spektrumlarında C=N gerilme titreşimleri **1f** bileşiği için 1558.9, **1g** 1556.7 cm^{-1} de gelmektedir. Bileşiklerin kütle spektrumlarında sadece benzimidazolyum katyonlarına karşılık gelen pik gözlenmiştir. ^1H -NMR spektrumlarında 11.61-11.65 ppm aralığında C2 hidrojen piklerinin ve ^{13}C -NMR spektrumlarında 144.10-143.60 ppm aralığında C2 karbon piklerinin gözlenmesi benzimidazolyum tuzlarının yapılarını doğruluyor. Bu sonuçlar literatürdeki verilerle uyum içerisindedir [192, 193].

Çizelge 4.1 *Benzimidazolyum tuzlarının fiziksel ve spektroskopik verileri*

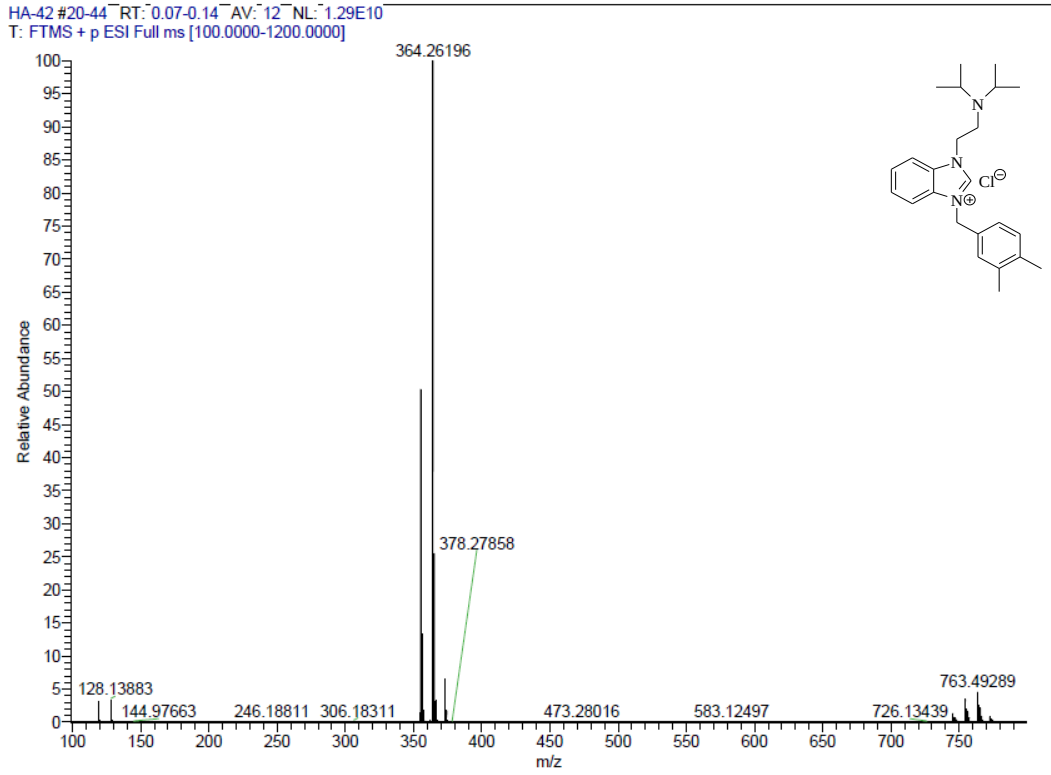
Bileşik No	e.n (°C)	Verim (%)	ν (N=C) cm^{-1}	NCHN (ppm)	NCHN (ppm)
1a ^[192]	194-195	81	1556	11.36	144.28
1b ^[192]	198-199	82	1565	11.20	144.40
1c ^[192]	191-192	84	1554	11.14	143.90
1d ^[192]	188-189	80	1560	11.18	143.90
1e ^[192]	227-228	84	1557	11.06	152.40
1f	127-128	89	1559	11.61	144.10
1g	217-218	74	1557	11.65	143.60
1h ^[193]	196-197	72	1562	10.92	143.24



Şekil 4.1. **1f** bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

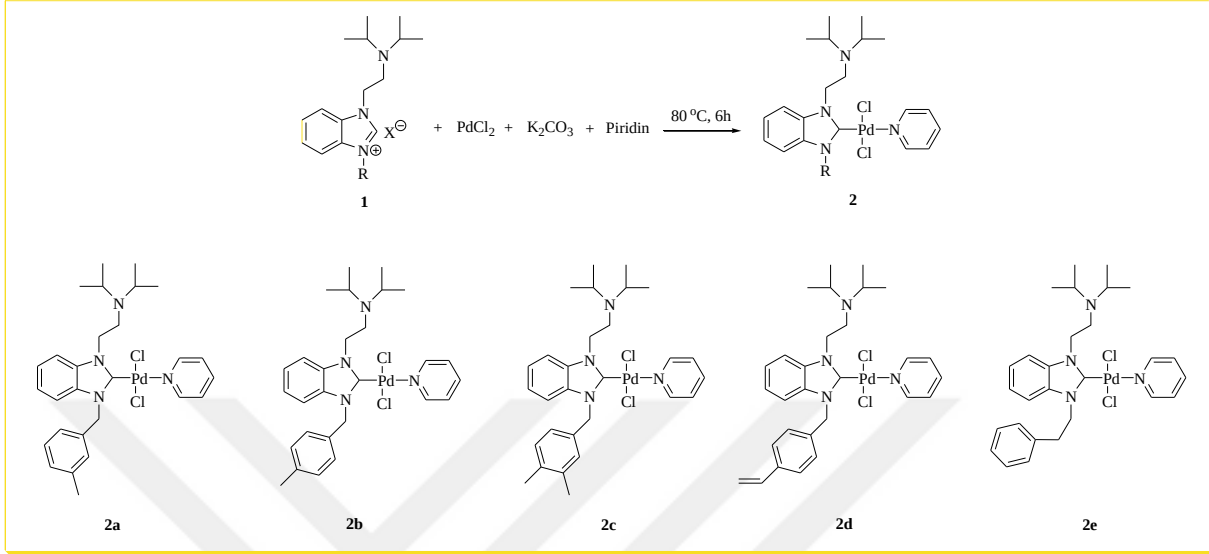


Şekil 4.2. **1f** bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.3. **1g** bileşiğinin kütle spektrumu

4.1.2. N-Heterosiklik karben Pd-PEPPSI komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu (2a-e).



Şema 4.3. NHC-Pd(II)-PEPPSI komplekslerinin sentezi ve formülleri.

NHC-PdCl₂(piridin) kompleksleri (**2a-e**), benzimidazolyum tuzlarının (**1**) 80 °C’de piridin içerisinde baz olarak K₂CO₃ varlığında PdCl₂ ile reaksiyonu sonucunda sentezlendi. Piridin hem ligant hem de çözücü olarak kullanıldı. Isıtma işlemi sonunda piridin vakumda uzaklaştırıldı ve kalan katıya diklorometan eklenerek karışım silica jel üzerinden süzüldü. Diklorometanın fazlası vakumda uzaklaştırıldı. Kompleksler oda sıcaklığında diklorometan/heksan karışımında kristallendirildi. %76-81 arasında değişen yüksek verimlerle hazırlanan kompleksler DMSO, CH₂Cl₂ ve CHCl₃’te kolaylıkla çözünebilmekte, hem çözelti halinde hem de katı halde havaya ve neme karşı oldukça karardır. Sentezlenen komplekslerin (**2a-e**) yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, IR spektroskopisi ve kütle analizi gibi teknikler kullanılarak aydınlatıldı. Ayrıca, **2c** ve **2d**’nin yapısı tek kristal X-ışını kırınım analizi ile doğrulandı. Analiz için uygun kristal, komplekslerin diklorometan/dietileter çözücülerinde faz oluşturularak elde edilmiştir (Materyal ve Yöntem, Çizelge 4.2-4.4).

FT-IR spektrumlarında komplekslerin ν(CN) gerilme frekansı pikleri **2a-e** için sırasıyla 1411.7, 1405.7, 1408.3, 1408.1 ve 1410.0 cm⁻¹’de gözlemlendi. **2a-e** komplekslerinin NMR analizleri, hem N-heterosiklik karben hem de piridin ligandlarının palladyuma koordine olduğunu göstermektedir. Palladyum kompleksleri **2a-e**’nin oluşumu, benzimidazolyum tuzlarının asidik hidrojen (NCHN) pikinin ¹H-NMR’da kaybolması ve

piridin ligandına ait yeni aromatik piklerin ortaya çıkmasıyla doğrulandı. Ayrıca, palladyum kompleksleri **2a-e**'nin ^{13}C -NMR spektrumlarında benzimidazolyum tuzlarının C2 karbon sinyallerinin daha düşük alana kayması kompleks oluşumunu kanıtlamaktadır. **2a-e**'nin ^1H -NMR spektrumunda piridin protonları 8.99-8.96 ppm aralığında dublet, 7.78-7.74 ppm aralığında triplet ve 7.54-6.99 ppm aralığında multipler olarak gözlemlendi. Benzilik protonlar **2a-d** için sırasıyla 6.16, 6.17, 6.13, 6.20 ppm'de singlet olarak gelmektedir. **2e** bileşiğinde feniletil grubuna ait hidrojenler 5.01 ve 3.51 ppm de triplet vermektedir. NHC ligandları üzerindeki izopropil grubunun metil sinyalleri, 1.16 ppm (**2a**), 1.17 ppm (**2b-d**) ve 1.09 ppm'de (**2e**) dublet gelmektedir. Ayrıca izopropil grubunun CH protonları **2a-d** için 3.16 ppm'de ve **2e** için 3.08 ppm'de septet olarak gözlemlendi. **2a-e** bileşiklerinin aminoetil grubundaki metilen hidrojenleri 4.88-4.77 ve 3.27-3.16 aralığında triplet vermektedir. **2a** kompleksinin benzil halkasının 3-konumundaki metil hidrojenleri ve **2b** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki metil hidrojenleri 2.31 ppm, **2c** kompleksinin benzil halkasının 3,4-konumundaki metil hidrojenleri 2.22 ppm'de singlet gelmektedir. **2d** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki vinil hidrojenleri 6.68 ppm'de dubletin dubleti, 5.72 ve 5.23 ppm'de dublet olarak gelmektedir.

^{13}C NMR kimyasal kaymaları bu tür metal karben komplekslerinin yapı aydınlatılmasında oldukça önemlidir. Karben karbonunun karakteristik rezonansı, **2a-e** için sırasıyla 163.75, 163.69, 163.56, 163.87 ve 162.98 ppm'de gözlemlendi. Bu değerler literatürdeki benzimidazol bazlı Pd-PEPPSI komplekslerinin ^{13}C -NMR verileriyle uyumludur [216]. **2a-e** komplekslerine ait aromatik halka karbonları 153.34-110.18 ppm aralığında, benzilik karbonlar **2a-d** için sırasıyla 53.10, 53.00, 52.94, 52.92 ppm'de, **2e** bileşiğinde feniletil grubuna ait karbonlar 50.07 ve 36.02 ppm'de gelmektedir. **2a-e** bileşiklerinin aminoetil grubundaki metilen karbonları 50.07-49.98 ppm aralığında ve 44.90-44.84 ppm aralığında, izopropil grubunun CH karbonları 49.94-49.86 ppm aralığında ve metil karbonları 21.38-21.16 ppm aralığında gelmektedir. **2a** kompleksinin benzil halkasının 3-konumundaki metil karbonu 21.15 ppm, **2b** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki metil karbonu 21.16 ppm, **2c** kompleksinin benzil halkasının 3,4-konumundaki metil karbonları 19.75, 19.49 ppm'de gelmektedir. **2d** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki vinil karbonları ise aromatik halka karbonları bölgesindedir.

Ayrıca **2a-e** komplekslerinin element ve kütle analiz sonuçları teorik verilerle oldukça uyumludur.

Çizelge 4.2 NHC-Pd(II)-PEPPSI komplekslerinin fiziksel ve spektroskopik verileri

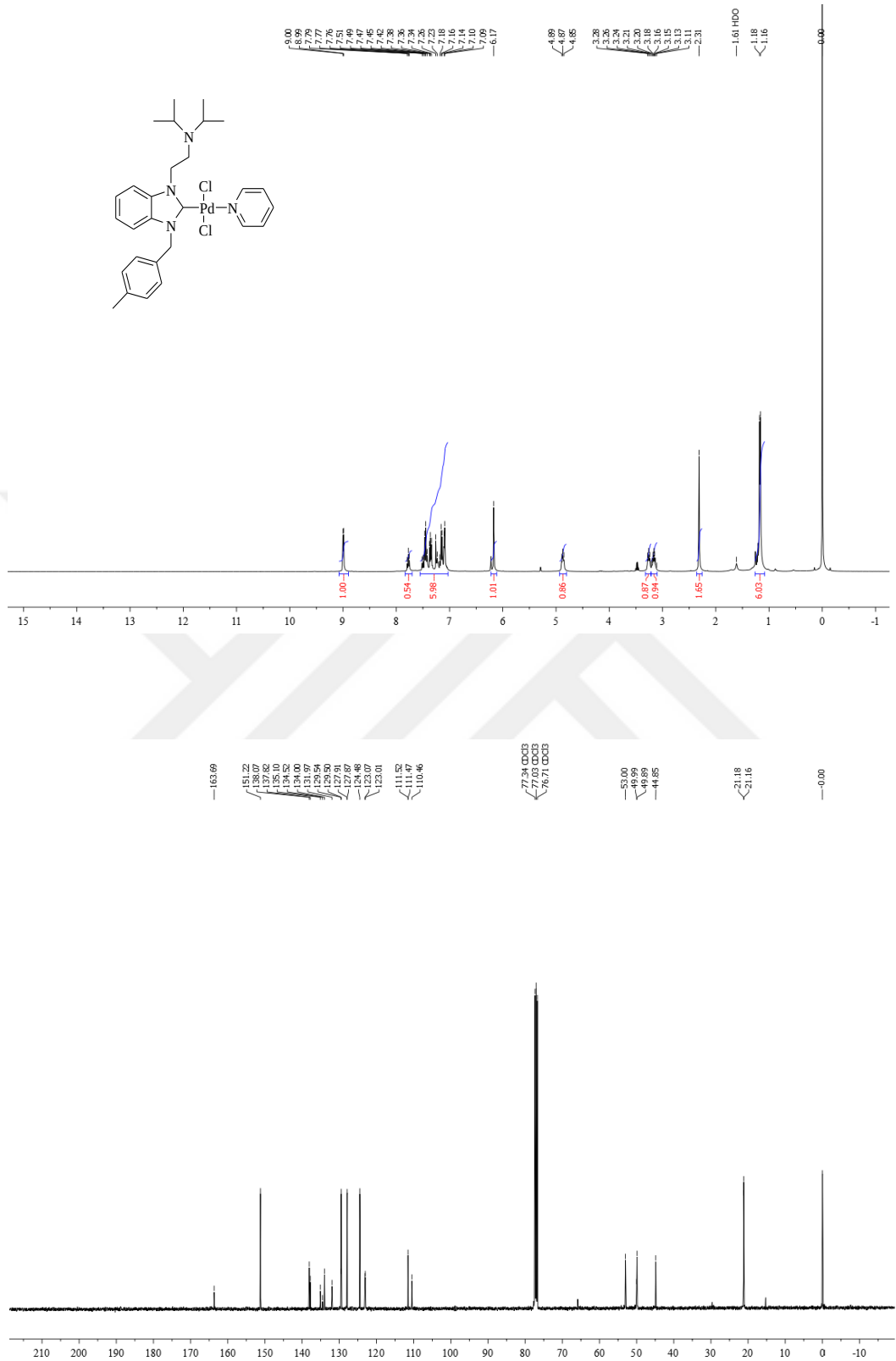
Bileşik No	e.n (°C)	Verim (%)	ν (N=C) cm^{-1}	Pd-C (ppm)
2a	148-150	81	1411.7	163.75
2b	127-129	79	1405.7	163.69
2c	168-170	77	1408.3	163.56
2d	161-163	76	1408.1	163.87
2e	180-182	81	1410.0	162.98

Çizelge 4.3 NHC-Pd(II)-PEPPSI komplekslerinin elementel analiz sonuçları

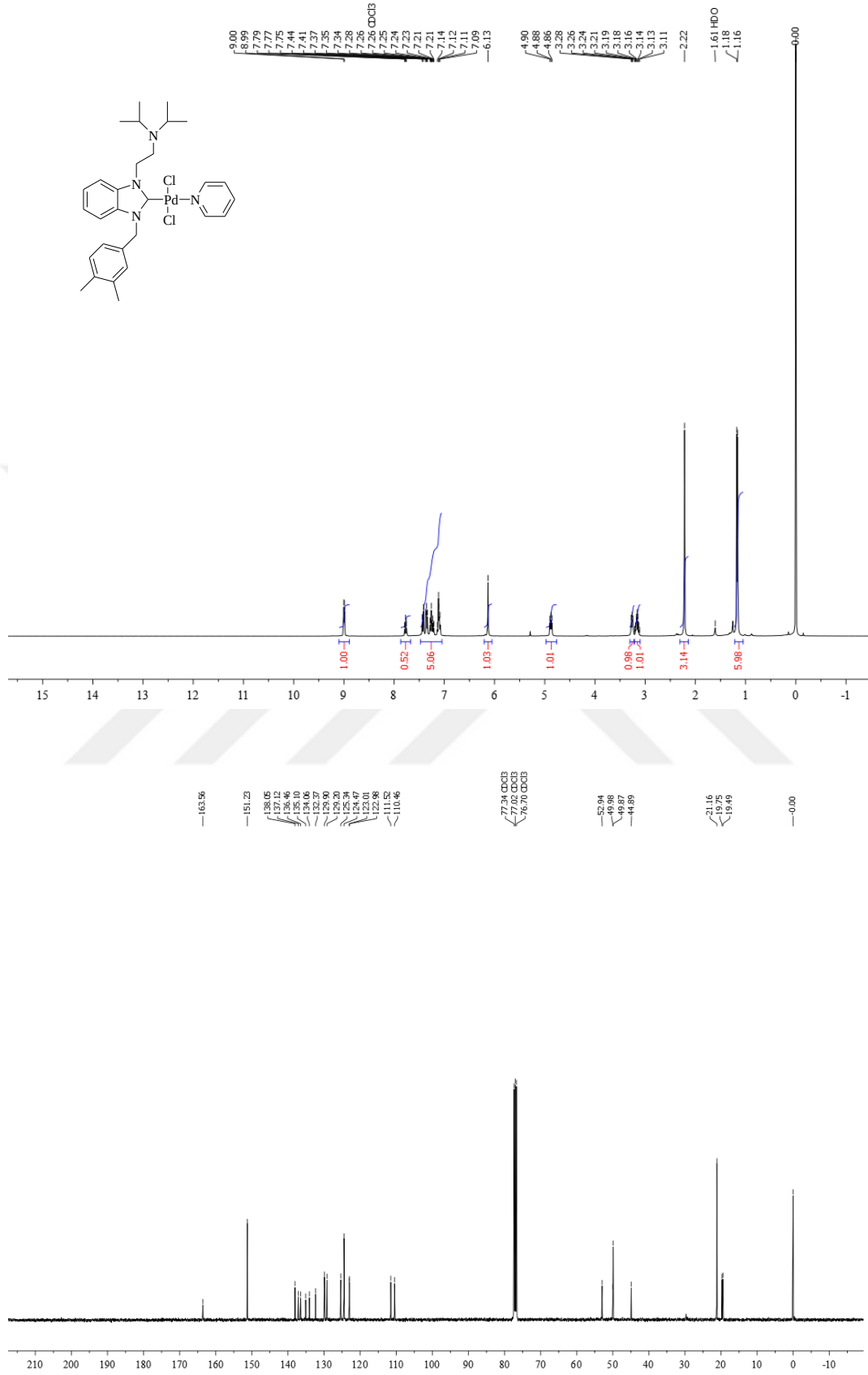
Bileşik No	Molekül formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Element Analizi (%) Hesaplanan/Bulunan		
			C	H	N
2a	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ Cl ₂ Pd	605.94	55.50 / 55.63	5.99 / 5.89	9.25 / 9.20
2b	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ Cl ₂ Pd	605.94	55.50 / 55.71	5.99 / 5.95	9.25 / 9.31
2c	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ Cl ₂ Pd	619.96	56.18 / 56.11	6.18 / 6.15	9.04 / 9.12
2d	C ₂₉ H ₃₆ N ₄ Cl ₂ Pd	617.95	56.37 / 56.44	5.87 / 5.79	9.07 / 9.14
2e	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ Cl ₂ Pd	605.94	55.50 / 55.57	5.99 / 5.88	9.25 / 9.29

Çizelge 4.4 NHC-Pd(II)-PEPPSI komplekslerinin kütle spektrum sonuçları

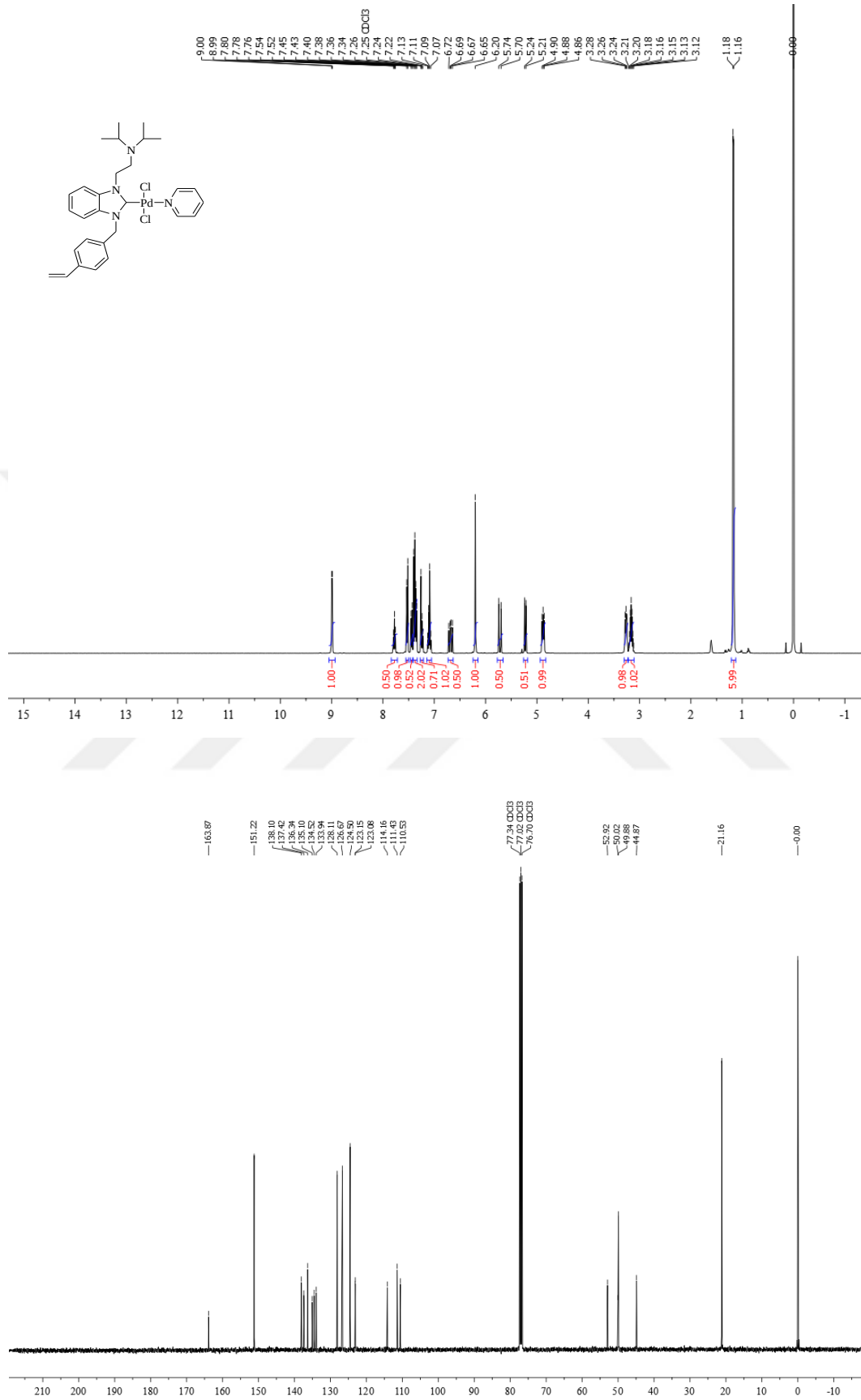
Bileşik No	Molekül formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	HR-AM(m/z)	Hesaplanan	Bulunan
2a	$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Pd}$	605.94	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{Pd}[\text{M-Py-2Cl-H}]^+$	454.1553	454.1356
2b	$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Pd}$	605.94	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{Pd} [\text{M-Py-2Cl-H}]^+$	454.1553	454.1356
2c	$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Pd}$	619.96	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{Pd} [\text{M-Py-2Cl-H}]^+$	468.1709	468.1468
2d	$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Pd}$	617.95	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{Pd} [\text{M-Py-2Cl-H}]^+$	466.1553	466.1342
2e	$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Pd}$	605.94	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{Pd} [\text{M-Py-2Cl-H}]^+$	454.1553	454.1355



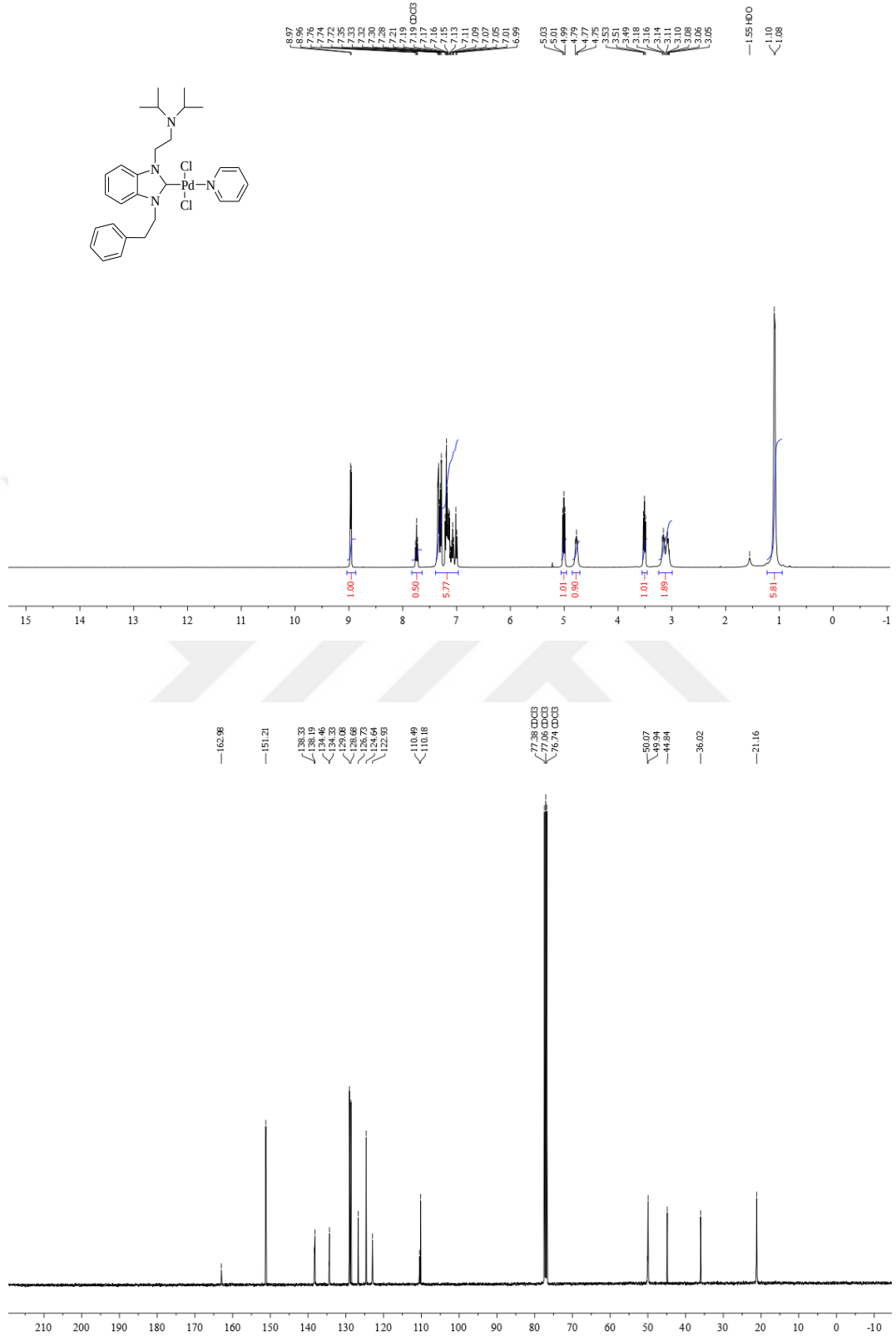
Şekil 4.5. **2b** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



Şekil 4.6. 2c bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

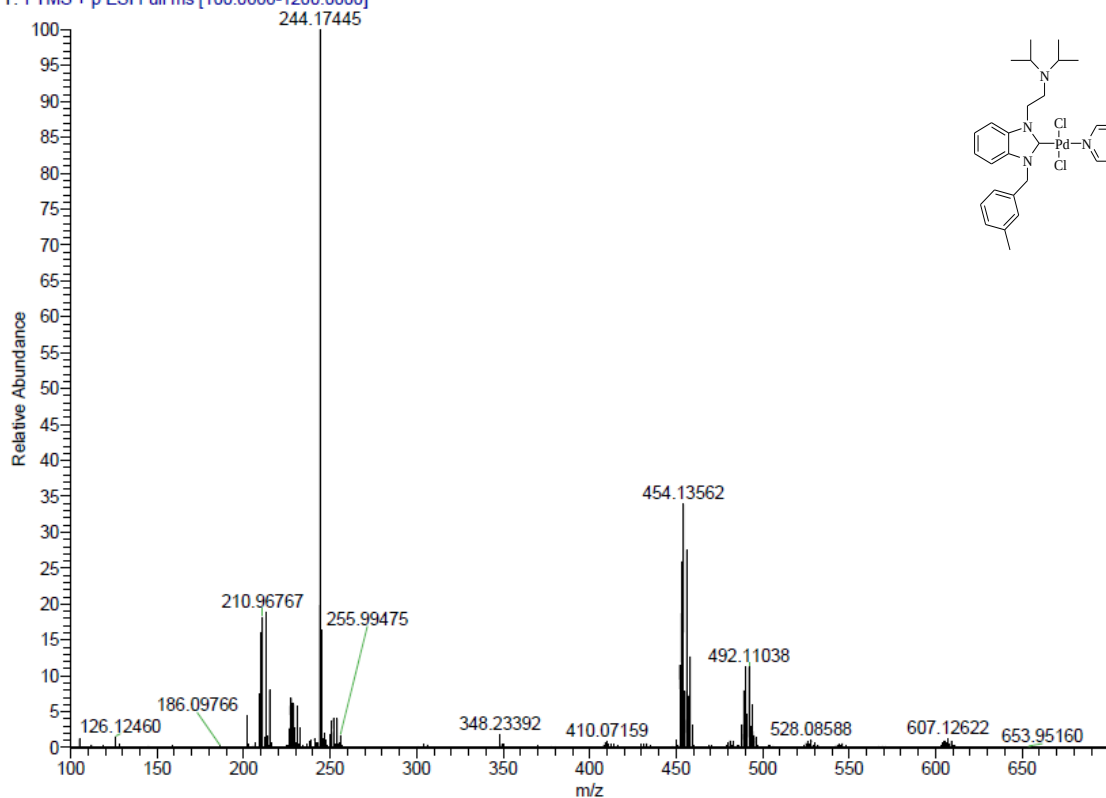


Şekil 4.7. **2d** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



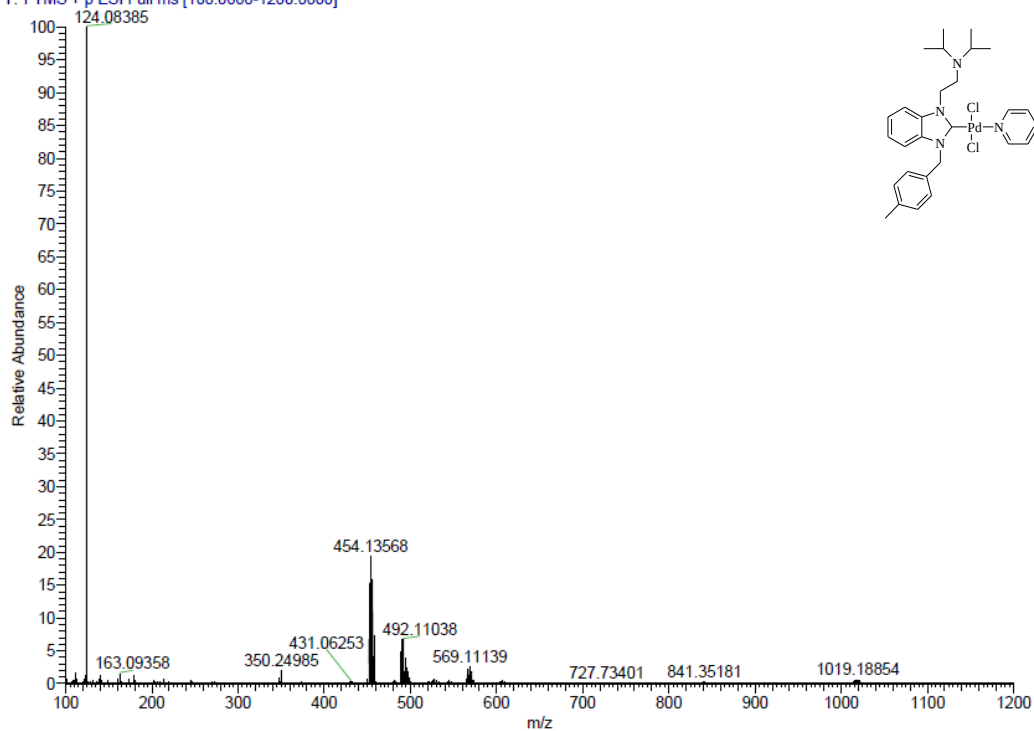
Şekil 4.8. **2e** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

YY-41_20221110115829 #333 RT: 1.18 AV: 1 NL: 3.88E9
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1200.0000]



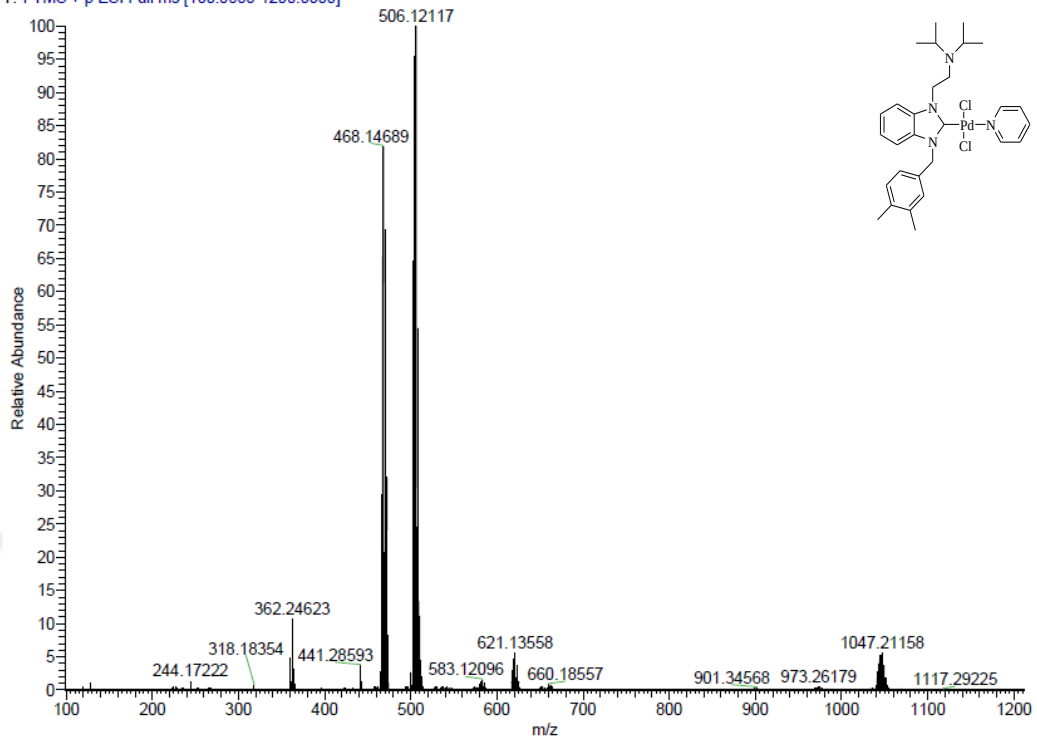
Şekil 4.9. 2a bileşiğinin kütle spektrumu

YY-38 #33 RT: 0.11 AV: 1 NL: 1.08E9
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1200.0000]



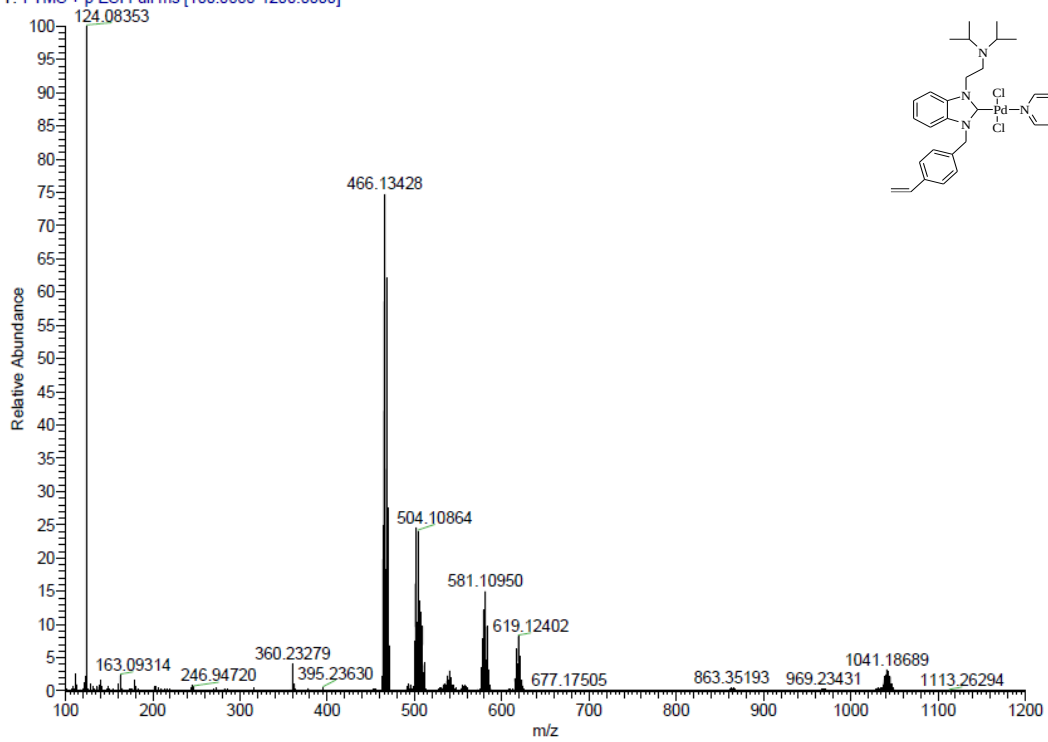
Şekil 4.10. 2b bileşiğinin kütle spektrumu

HA-41 #19-37 RT: 0.06-0.12 AV: 10 NL: 2.46E9
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1200.0000]



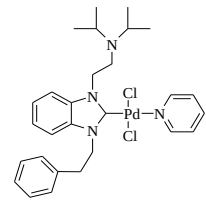
Şekil 4.11. 2c bileşiğinin kütle spektrumu

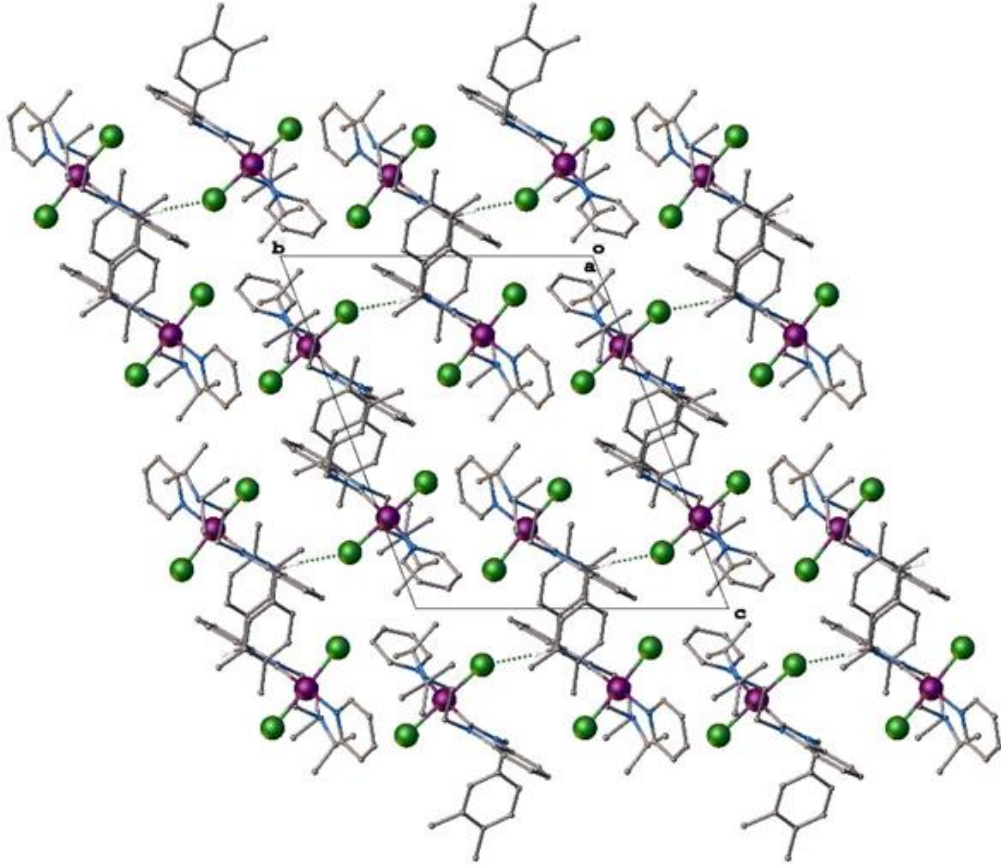
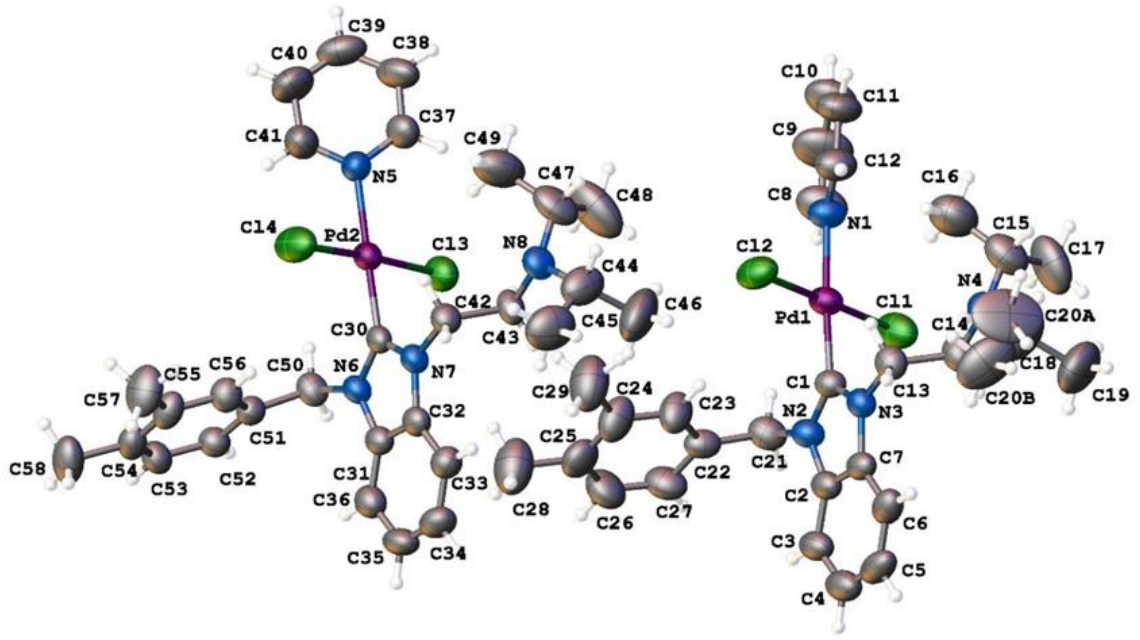
HA-10 #23 RT: 0.08 AV: 1 NL: 6.54E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1200.0000]



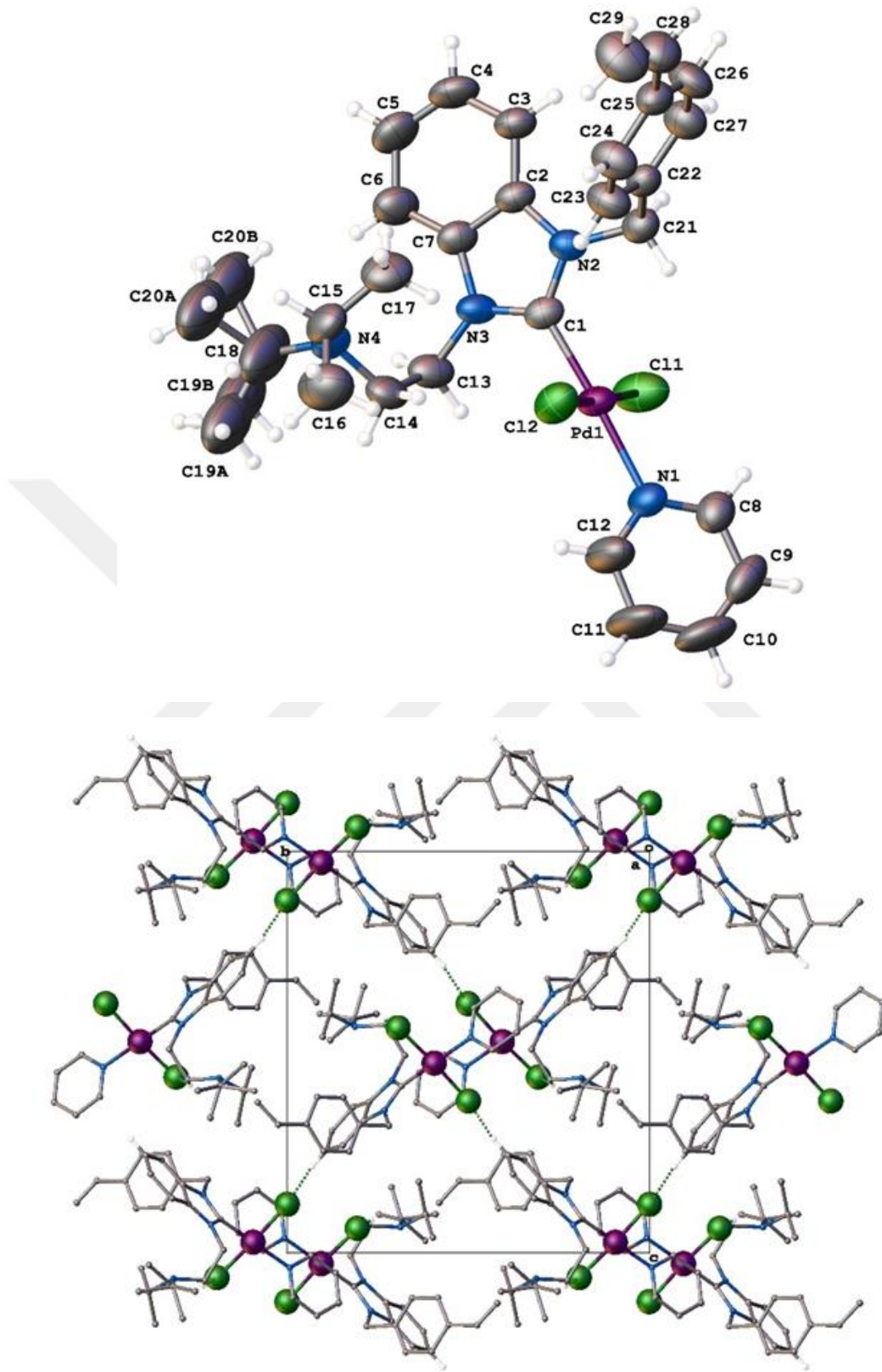
Şekil 4.12. 2d bileşiğinin kütle spektrumu

101.00000





Şekil 4.14 2c bileşiğinin X-ışını kristal yapısı ve birim hücre içerisinde gösterimi

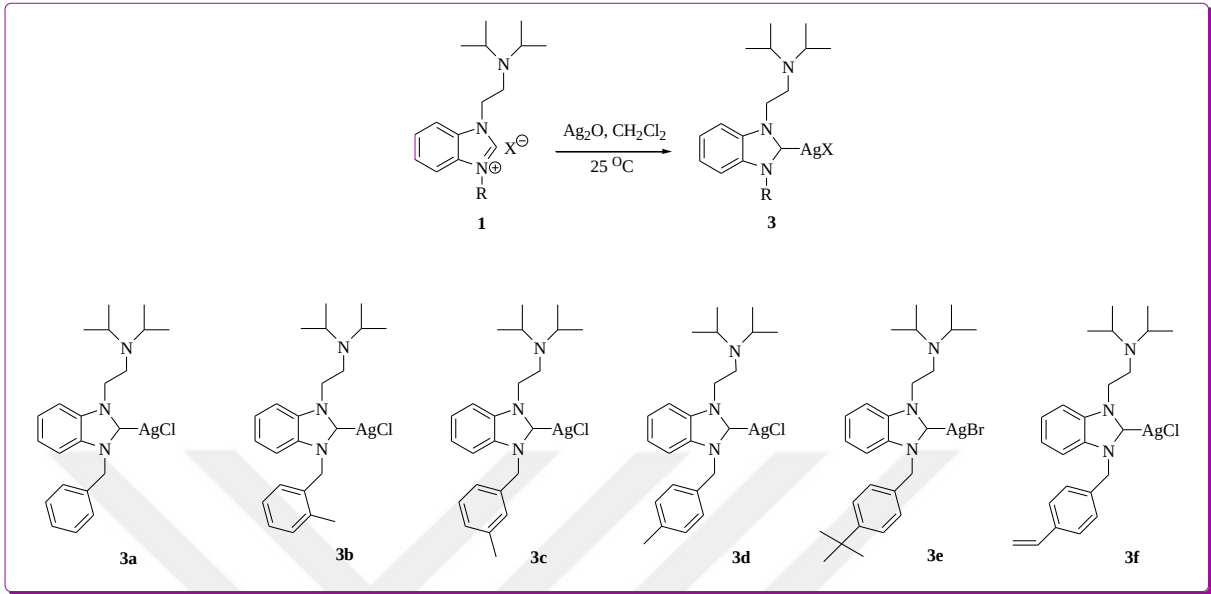


Şekil 4.15 2d bileşiğinin X-ışını kristal yapısı ve birim hücre içerisinde gösterimi

Çizelge 4.5. 2c ve 2d bileşiklerinin X-ışını kırınımı yapı arıtım verileri

	2c	2d
Molekül formülü	C ₂₉ H ₃₈ Cl ₂ N ₄ Pd	C ₂₉ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ Pd
Formül ağırlığı (g/mol)	619.93	617.92
Kristal sistemi	Triclinic	Monoclinic
Uzay grubu, Z	<i>P</i> -1, 4	<i>P</i> 2 ₁ /c, 4
<i>a</i> (Å)	13.6802(11)	11.1978(11)
<i>b</i> (Å)	14.5057(12)	15.4022(13)
<i>c</i> (Å)	17.5094(13)	17.105(3)
α, β, γ (°)	104.001(7), 106.650(7), 107.431(7)	90, 93.433(11), 90
Birim hücre hacmi (Å ³)	2964.8(4)	2944.9(6)
ρ_{calc} (mg m ⁻³)	1.389	1.394
μ (mm ⁻¹)	0.830	0.835
<i>F</i> (000)	1280	1272
Kristal boyutu (mm ³)	0.4 × 0.32 × 0.23	0.35 × 0.19 × 0.17
Veri toplama için 2 θ aralığı (°)	5.614 - 51.364	5.804 - 51.362
Dizin aralıkları (<i>h, k, l</i>)	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 16, -17 ≤ <i>k</i> ≤ 15, -21 ≤ <i>l</i> ≤ 15	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -18 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -17 ≤ <i>l</i> ≤ 20
Toplam yansıma	20149	10419
Bağımsız yansımalar	11144 [<i>R</i> _{int} =0.0346, <i>R</i> _{sigma} =0.0733]	5546 [<i>R</i> _{int} =0.0365, <i>R</i> _{sigma} =0.0757]
Parametreler	666	332
GOF	1.043	1.030
Final <i>R</i> indisi [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ =0.0563, <i>wR</i> ₂ =0.1147	<i>R</i> ₁ = 0.0553, <i>wR</i> ₂ = 0.1067
<i>R</i> indisi (tüm veri)	<i>R</i> ₁ =0.1025, <i>wR</i> ₂ =0.1384	<i>R</i> ₁ = 0.0958, <i>wR</i> ₂ = 0.1277
Δρ _{max} /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.72/-0.56	0.74/-0.69

4.1.3. NHC-Gümüş(I) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu (3a-f).



Şema 4.4. NHC-Ag(I) komplekslerinin sentezi ve formülleri.

NHC-Ag(I) kompleksleri **3a-f**, benzimidazolyum tuzlarının Ag₂O ile *in situ* deprotonasyonu yoluyla hazırlandı. Benzimidazolyum tuzlarının diklorometan içerisinde Ag₂O ile oda sıcaklığında 24 saat karanlıkta reaksiyonu sonucunda NHC-Ag(I) (**3a-f**) kompleksleri sentezlendi. NHC-Ag(I) kompleksleri **3a-f**, halojenli çözücülerde çözünebilen beyaz katılar halinde yüksek verimlerle elde edildi. Bu kompleksler havada kararludur ancak ışığa duyarlıdır. Gümüş(I) komplekslerinin yapıları, önerilen yapıları destekleyen ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FTIR spektroskopisi ve kütle spektrometresi ile belirlendi. FT-IR spektrumlarında komplekslerin (**3a-f**) ν(CN) gerilme frekansı pikleri 1468.7-1478.4 cm⁻¹ aralığında gözlemlendi. NHC-Ag(I) kompleksleri **3a-f**'nin oluşumu, ¹H-NMR spektrumlarında 10.72-11.61 ppm bölgesinde benzimidazolyum (NCHN) protonunun ve ¹³C-NMR spektrumlarında 144.10-152.40 ppm bölgesinde benzimidazolyum (NCN) karbonunun rezonans sinyallerinin yokluğu ile doğrulandı. NHC-Ag(I) kompleksleri **3a-f**'de de karben karbonu için rezonans gözlenmedi. Bu durum literatürde de belirtilmiş ve NHC-Ag'lerin değişken davranışının bir nedeni olarak verilmiştir [217] (Materyal ve Yöntem, Çizelge 4.6-4.7).

3a-f'nin ¹H-NMR spektrumunda aromatik halka hidrojenleri 7.45-7.18 ppm (**3a**), 7.85-6.67 ppm (**3b**), 8.16-7.18 ppm (**3c**), 8.15-7.15 ppm (**3d**), 7.44-7.14 ppm (**3e**), 7.45-7.15 ppm (**3f**)'de multiplet gelirken, benzik hidrojenler 5.53 ppm (**3a**), 5.70 ppm (**3b**), 5.78 ppm

(**3c**), 5.77 ppm (**3d**), 5.50 ppm (**3e**), 5.52 ppm (**3f**)’de singlet olarak gelmektedir. **3a-f** bileşiklerinin aminoetil grubundaki metilen hidrojenleri 4.54-4.30 ve 2.87-2.81 aralığında triplet vermektedir.

3b kompleksinin benzil halkasının 2-konumundaki metil hidrojenleri 2.38 ppm, **3c** kompleksinin benzil halkasının 3-konumundaki metil hidrojenleri 2.28 ppm, **3d** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki metil hidrojenleri 2.29 ppm, **3e** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki *t*-butil grubunun metil hidrojenleri 1.20 ppm’de singlet gelmektedir. **3f** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki vinil hidrojenleri 6.59 ppm’de dubletin dubleti, 5.65 ve 5.18 ppm’de dublet olarak gelmektedir. NHC ligandları üzerindeki izopropil grubunun metil sinyalleri, 0.86 ppm (**3a, e, f**), 0.81 ppm (**3b**), 0.67 ppm (**3c**), 0.68 ppm (**3d**) dublet gelmektedir. Ayrıca izopropil grubunun CH protonları 2.95 ppm (**3a, c, e, f**), 2.96 ppm (**3b**), 2.94 ppm (**3d**)’de septet olarak gözlemlendi.

NHC-Ag(I) komplekslerinin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde **3a-f**’de karbon karbonu için rezonans gözlenmedi. **3a-f** komplekslerine ait aromatik halka karbonları 138.73-111.58 ppm aralığında, benzilik karbonlar **3a-f** için sırasıyla 53.45, 50.17, 50.07, 50.29, 53.01, 53.27 ppm’de, aminoetil grubundaki metilen karbonları 50.68-47.12 ppm aralığında ve 45.51-43.32 ppm aralığında, izopropil grubunun CH karbonları 48.90-46.78 ppm aralığında ve metil karbonları 21.38-20.82 ppm aralığında gelmektedir. **3b** kompleksinin benzil halkasının 2-konumundaki metil karbonu 19.56 ppm, **3c** kompleksinin benzil halkasının 3-konumundaki metil karbonu 20.80 ppm, **3d** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki metil karbonu 21.20 ppm, **3e** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki *t*-butil grubunun kuvaterner karbonu 34.59 ppm ve metil karbonları 31.25 ppm’de gelmektedir. **3f** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki vinil karbonları ise aromatik halka karbonları bölgesindedir.

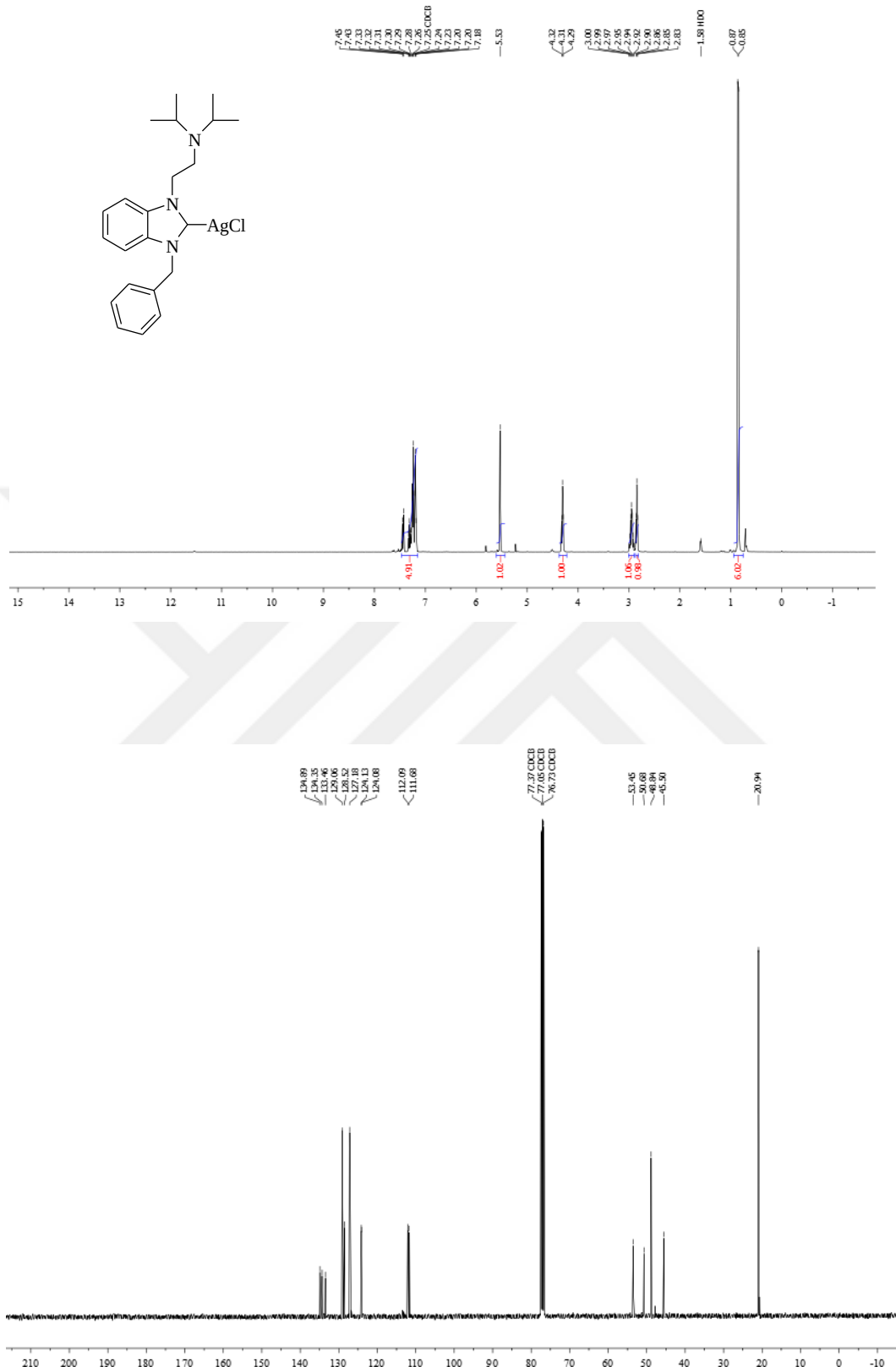
Ayrıca **3a-f** komplekslerinin kütle analiz sonuçları teorik verilerle uyum içerisindedir.

Çizelge 4.6. *NHC-Ag(I) komplekslerinin fiziksel ve spektroskopik verileri*

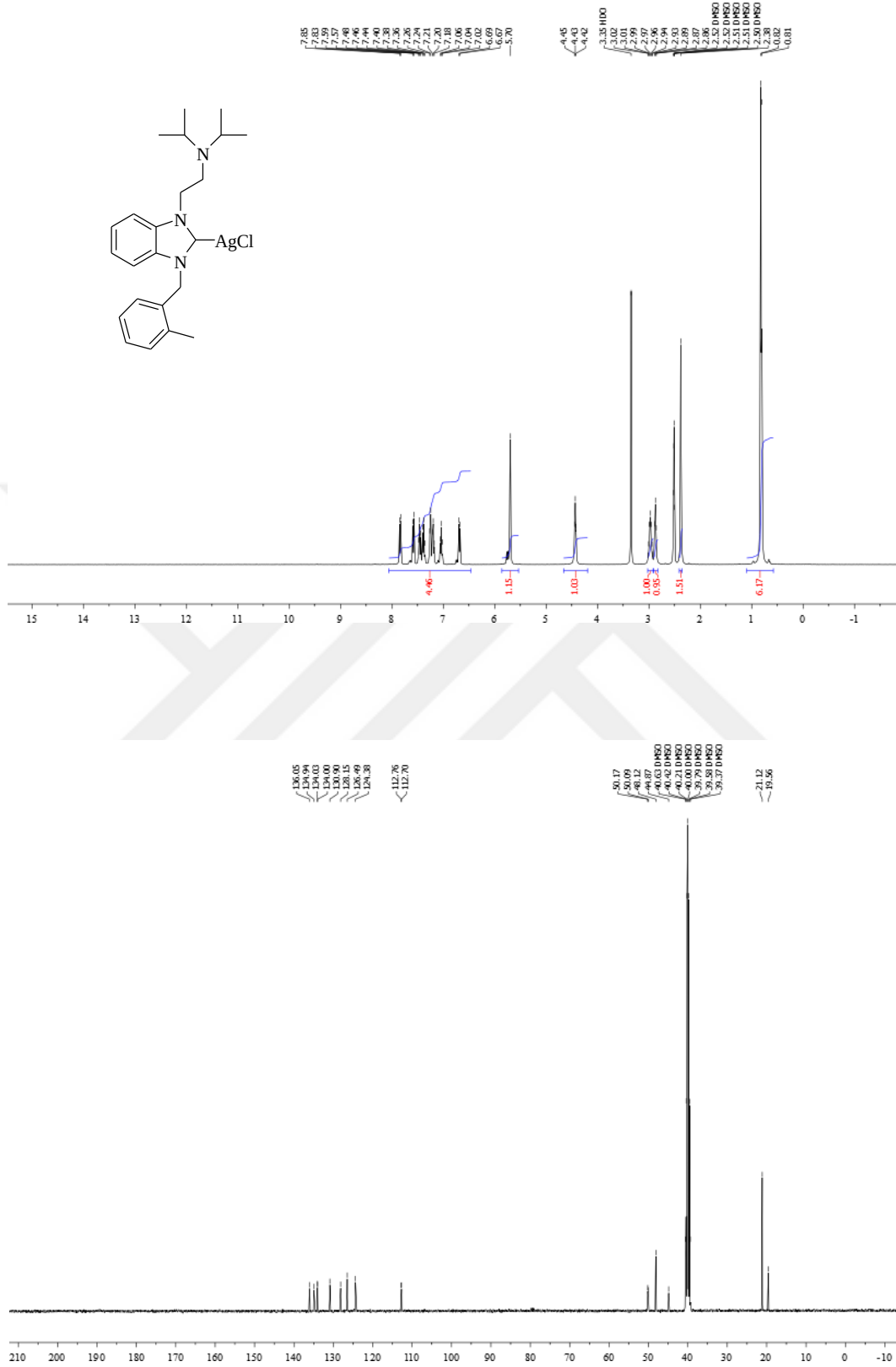
Bileşik No	e.n (°C)	Verim (%)	ν (N=C) cm^{-1}	Ag-C (ppm)
3a	185-186	72	1477.3	---
3b	143-144	74	1478.4	---
3c	156-157	69	1468.7	---
3d	166-167	64	1476.1	---
3e	192-193	71	1477.1	---
3f	202-203	78	1477.5	---

Çizelge 4.7 *NHC-Ag(I) komplekslerinin kütle spektrum sonuçları*

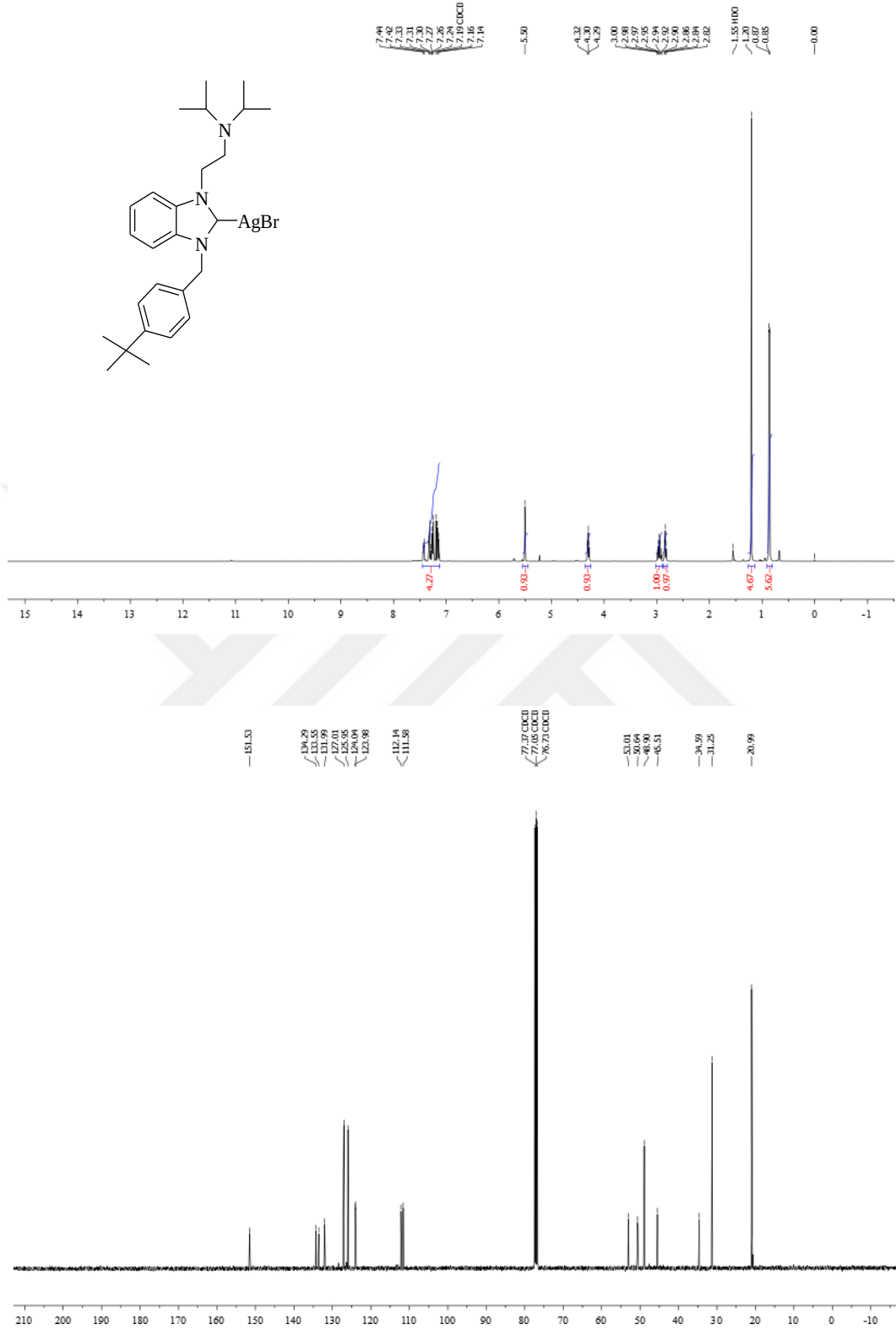
Bileşik No	Molekül Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	HR-AM(m/z)		
				Hesaplanan	Bulunan
3a	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{Ag}$	477.11	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3[\text{M-Ag-Cl+H}]^+$	336.2440	336.2395
3b	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{Ag}$	491.13	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3[\text{M-Ag-Cl+H}]^+$	350.2596	350.2550
3e	$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrN}_3\text{Ag}$	577.12	$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_3[\text{M-Ag-Br+H}]^+$	392.3066	392.3015
3f	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{Ag}$	503.12	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3[\text{M-Ag-Cl+H}]^+$	362.2596	362.2548



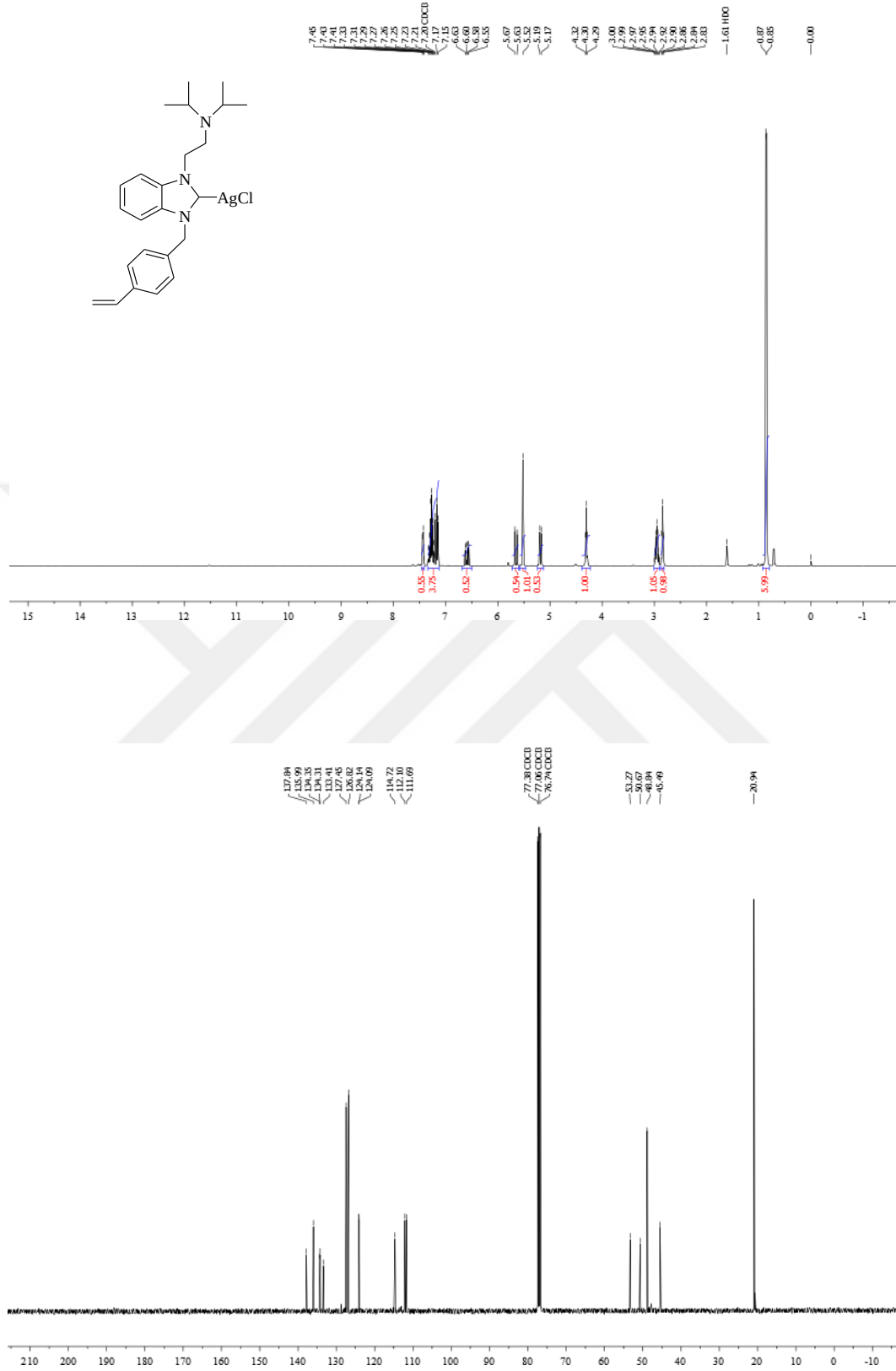
Şekil 4.16. **3a** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



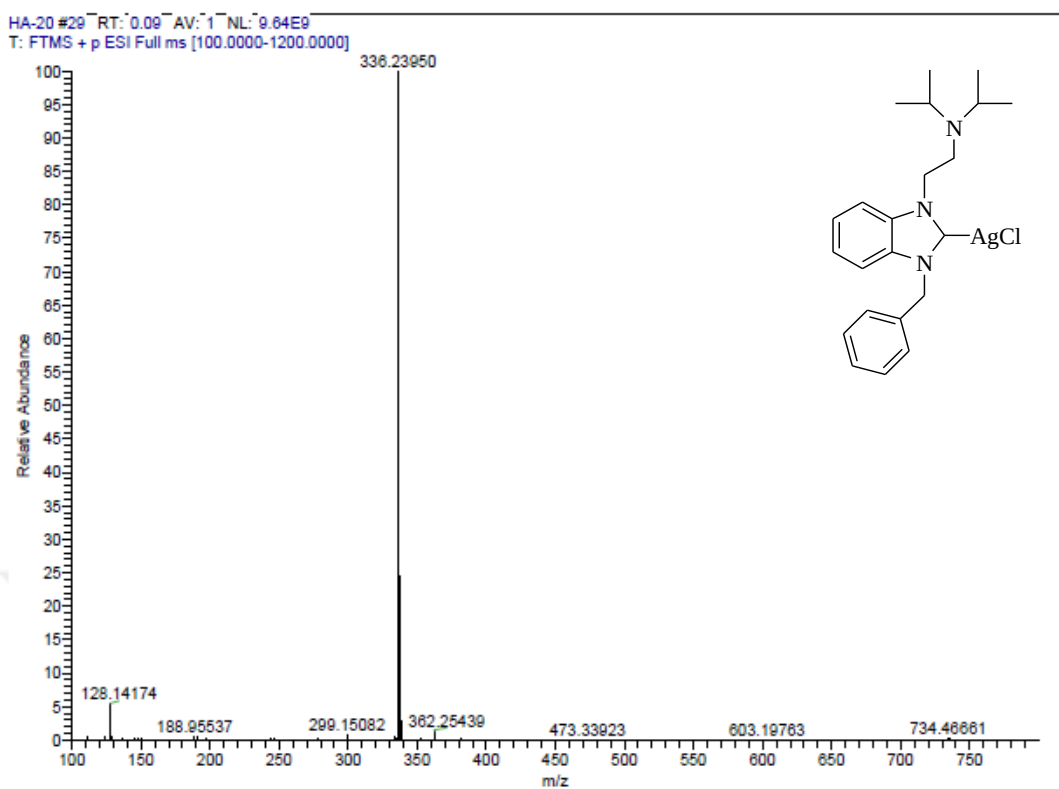
Şekil 4.17. **3b** bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları



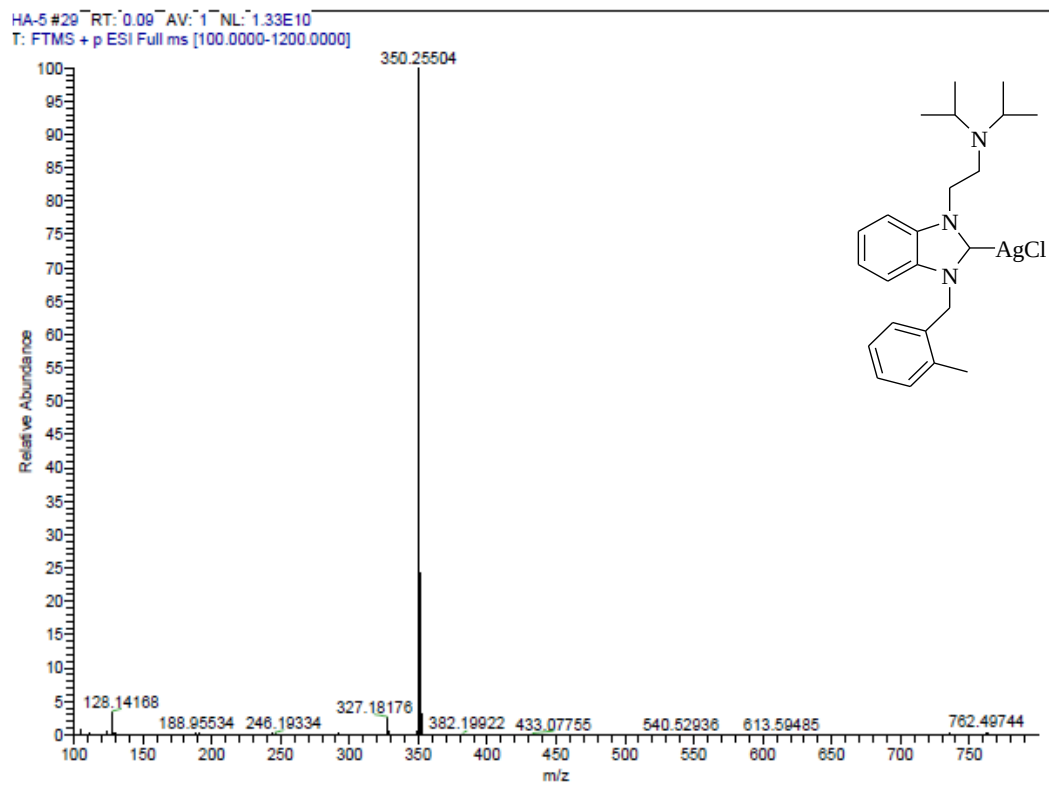
Şekil 4.18. **3e** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



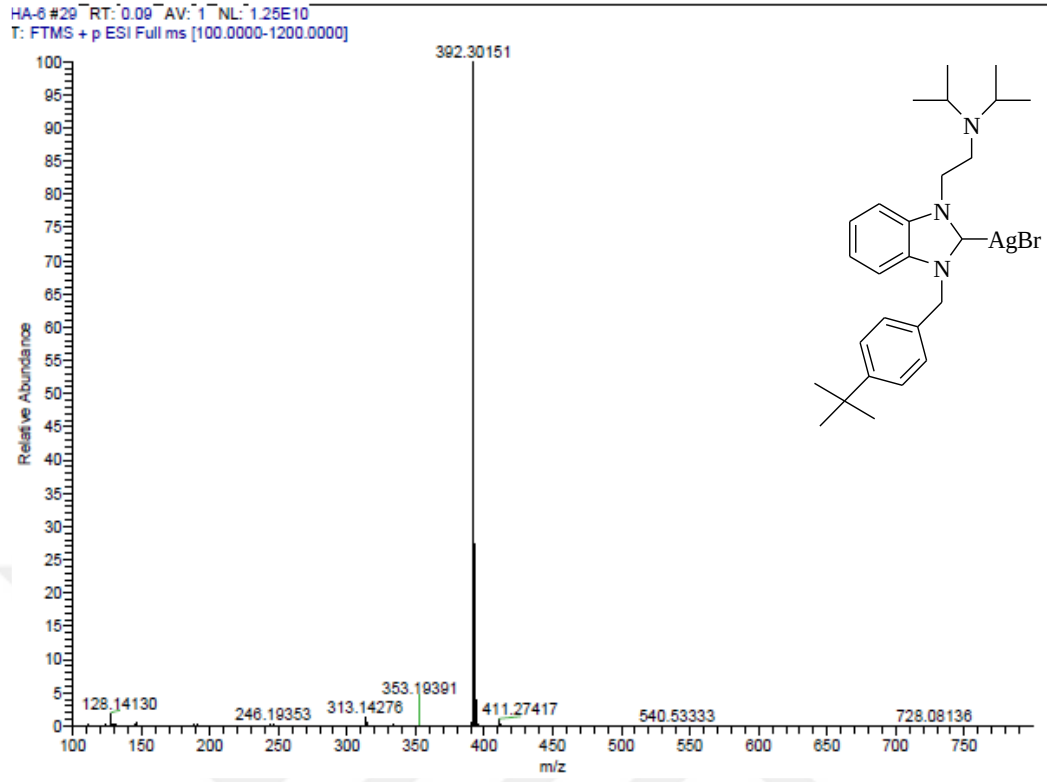
Şekil 4.19. 3f bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



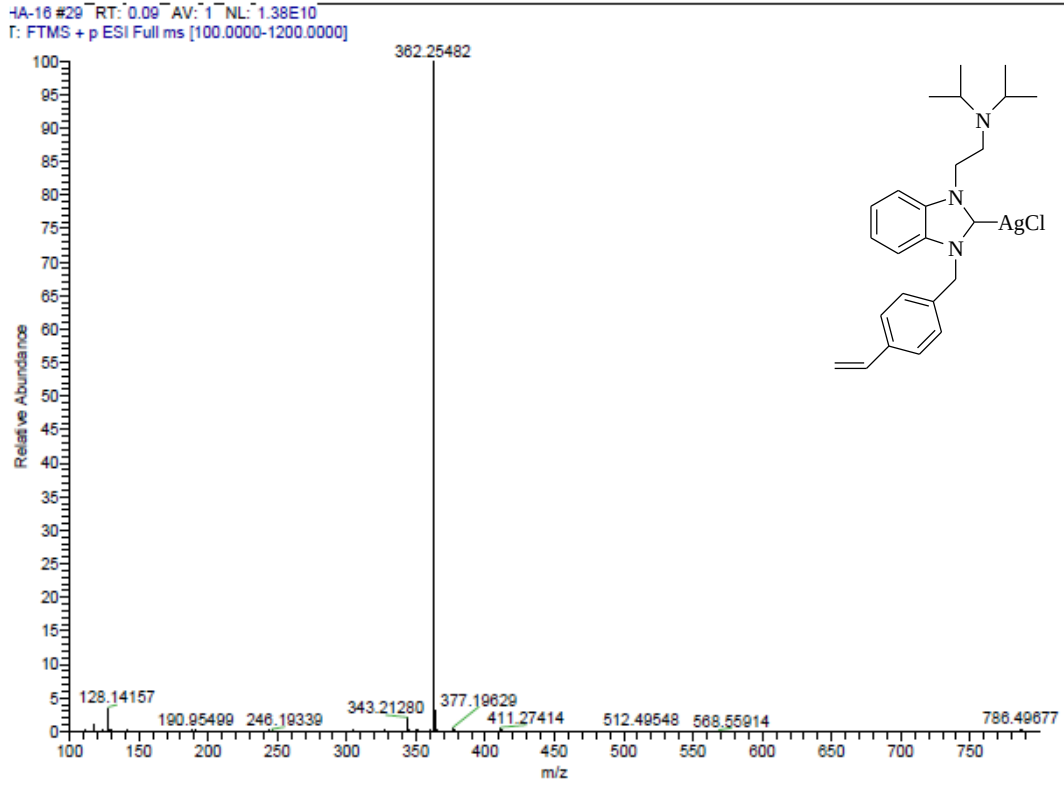
Şekil 4.20. **3a** bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.21. **3b** bileşiğinin kütle spektrumu

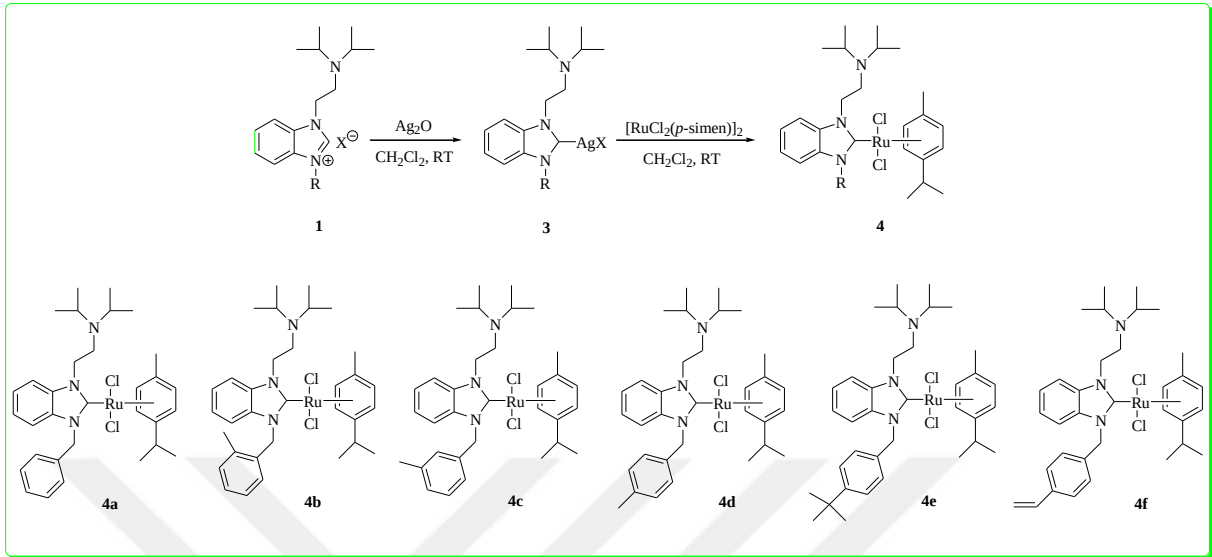


Şekil 4.22. 3e bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.23. 3f bileşiğinin kütle spektrumu

4.1.4. NHC-Rutenyum(II) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu (4a-f).



Şema 4.5. NHC-Ru(II) komplekslerinin sentezi ve formülleri.

NHC-Rutenyum(II) kompleksleri (**4a-f**)'nin sentezi transmetalasyon reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında diklorometan içindeki gümüş(I) kompleksleri (**3a-f**) çözeltisine dimerik $\text{RuCl}_2(p\text{-simen})$ eklenmesi, karşılıklı gelen (*p*-simen)-rutenyum(II)-NHC komplekslerini verdi. Ham ürünler diklorometan/dietil eterde yeniden kristallendirildi ve turuncu-kahverengi kristaller %65-84 verimle izole edildi. X-ışını kırınım analizi için uygun kristal, **4f**'nin diklorometan çözeltisine dietileterin oda sıcaklığında yavaş buhar difüzyonu yoluyla elde edildi. Hazırlanan kompleksler dimetilsülfoksit, diklorometan ve kloroform gibi polar organik çözücülerde kolayca çözünürken, pentan, heksan, dietil eter ve toluende çözünmez. Bu kompleksler katı haldeyken havaya ve neme karşı çok karardır. Sentezlenen rutenyum kompleksleri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FTIR spektroskopileri, kütle spektrometrisi, element analizleri ve önerilen yapıları destekleyen tek kristal X-ışını kırınım çalışmaları ile karakterize edildi. **4a-f**'nin FTIR spektrumlarında komplekslerin $\nu(\text{CN})$ gerilme frekansı pikleri **4a-f** için sırasıyla 1479.6, 1481.2, 1479.8, 1480.9, 1480.3 ve 1479.3 cm^{-1} 'de gözlemlendi. **4a-f** NMR spektrumunda N-heterosiklik karben ve *p*-simen ligandlarına ait sinyaller gözlemlendi, bu da N-heterosiklik karben ligandlarının gümüş komplekslerinden rutenyum merkezine transfer olduğunu göstermektedir (Materyal ve Yöntem, Çizelge 4.8-4.10).

NHC-Ru(II) komplekslerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, benzimidazol ve benzil halkasının aromatik hidrojenleri 7.66-6.80 ppm aralığında multiyet gelirken, **4d-f**

bileşiklerinin 4-konumundaki sübstitüentler nedeniyle benzil halkasının aromatik hidrojenleri bu aralıklar içinde dublet olarak sinyal vermektedir. N-heterosiklik karben ligandlarının benzilik proton sinyalleri 6.56-5.40 ppm aralığında iki dublet olarak gelmektedir. *p*-simen halkasının aromatik hidrojenleri 5.44-4.92 ppm'de multiplet (**4a**), 5.18-4.89 ppm'de multiplet (**4b**), 5.33 ve 5.07 ppm'de dublet (**4c**), 5.45, 5.30, 5.07 ve 4.93 ppm'de singlet (**4d**), 5.44, 5.28, 5.08 ve 4.91 ppm'de singlet (**4e**), 5.45-4.96 ppm'de multiplet (**4f**) gelmektedir. **4a-f** bileşiklerinin aminoetil grubundaki metilen hidrojenleri 5.46-4.28 ve 4.27-2.86 aralığında yayvan singlet vermektedir. NHC ligandları üzerindeki izopropil grubunun metil sinyalleri, 1.09 ppm'de yayvan singlet (**4a, c, d**), 1.09 ppm (**4b, e, f**) ppm'de dublet gelirken, izopropil grubunun CH protonları 3.23 ppm'de septet (**4a, b, d, e, f**), 3.36-3.23 ppm'de multiplet (**4c**) olarak gözlemlendi. *p*-simen ligantının izopropil CH protonları 2.93 ppm'de septet (**4a**), 2.93-2.83 ppm'de multiplet (**4b**), 2.94 ppm'de septet (**4c, d, f**), 2.91 ppm'de septet (**4e**), metil protonları ise 1.25 ppm'de dublet (**4a, c, d, f**), 1.24 ppm'de dublet (**4b**), 1.24 ppm'de yayvan singlet (**4e**) vermektedir. *p*-simen ligantının *p*-metil protonları 1.99-1.97 ppm aralığında singlet (**4a-f**) gelmektedir. **4b** kompleksinin benzil halkasının 2-konumundaki metil hidrojenleri 2.52 ppm, **4c** kompleksinin benzil halkasının 3-konumundaki metil hidrojenleri 2.31 ppm, **4d** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki metil hidrojenleri 2.32 ppm, **4e** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki *t*-butil grubunun metil hidrojenleri 1.29 ppm'de singlet, **4f** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki vinil hidrojenleri 6.68 ppm'de dubletin dubleti, 5.73 ve 5.25 ppm'de dublet olarak gelmektedir.

¹³C-NMR spektrumunda karben karbonunun karakteristik rezonansı, **4a-f** için sırasıyla 190.05, 189.99, 191.65, 189.95, 189.91 ve 190.07 ppm'de gelmektedir. Komplekslerin NHC ligandlarının aromatik karbonlarının rezonansları 138.58-111.27 ppm aralığında, *p*-simen ligandlarının aromatik karbonlarının rezonansları 109.09-81.99 ppm aralığındadır. Benzilik karbonlar **4a-f** için sırasıyla 52.69, 51.35, 52.80, 52.53, 52.36, 52.64 ppm'de, aminoetil grubundaki metilen karbonları 52.65-50.37 ppm aralığında ve 45.03-44.94 ppm aralığında, izopropil grubunun CH karbonları 48.01-47.97 ppm aralığında ve metil karbonları 21.69-20.62 ppm aralığında gelmektedir. **4b** kompleksinin benzil halkasının 2-konumundaki metil karbonu 19.53 ppm, **4c** kompleksinin benzil halkasının 3-konumundaki metil karbonu 21.50 ppm, **4d** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki metil karbonu 21.08 ppm, **4e** kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki *t*-butil grubunun kuvaterner karbonu 34.50 ppm ve metil karbonları 31.32 ppm'de gelmektedir. **4f**

kompleksinin benzil halkasının 4-konumundaki vinil karbonları ise aromatik halka karbonları bölgesindedir. **4a-f** için *p*-simen ligandlarının izopropil grubunun CH karbonu 30.70-30.65 ppm aralığında, metil karbonları 18.63-18.18 ppm aralığında, *p*-metil karbonları 22.47-22.06 ppm aralığında gelmektedir. Bu değerler literatürdeki (*p*-simen)-Rutenyum(II)-NHC kompleksleri için bulunanlara benzerdir [218, 164].

Ayrıca **4a-f** komplekslerinin element ve kütle analiz sonuçları teorik verilerle oldukça uyumludur. Komplekslerin HR-AM kütle spektrumu, **4a** için $m/z = 606.2054$, **4b** için $m/z = 620.2230$, **4c** için $m/z = 620.2249$, **4d** için $m/z = 620.2231$ 'de güçlü bir pik sergilemektedir. **4e** için $m/z = 662.2712$ ve **4f** için $m/z = 632.2235$, $[M-Cl]^+$ katyonlarına karşılık gelmektedir.

Çizelge 4.8 *NHC-Ru(II)* komplekslerinin fiziksel ve spektroskopik verileri

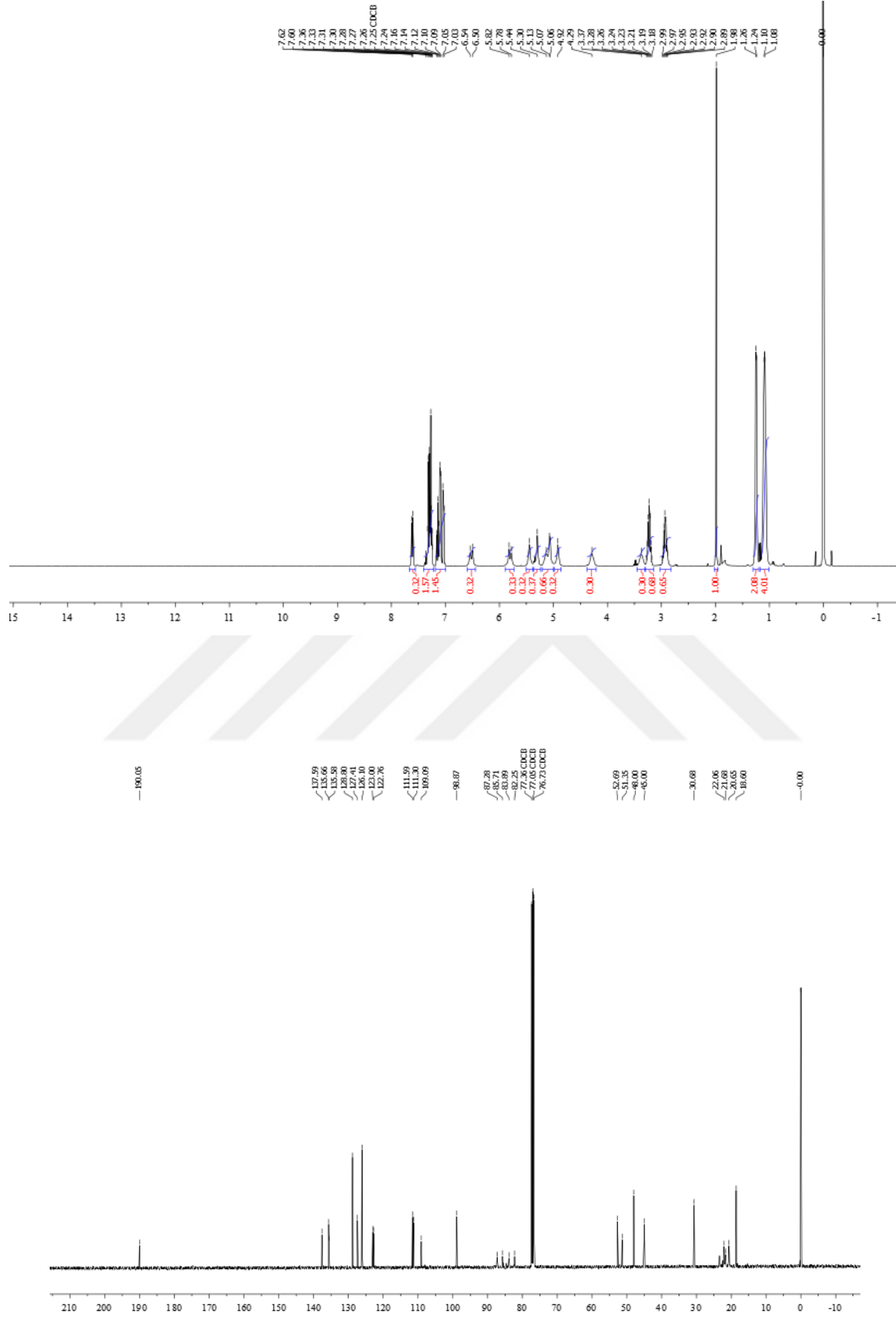
Bileşik No	e.n (°C)	Verim (%)	ν (N=C) cm^{-1}	Ru-C (ppm)
4a	187-188	84	1479.9	190.05
4b	208-209	76	1481.2	189.99
4c	176-177	65	1479.8	191.65
4d	189-190	81	1480.9	189.95
4e	269-270	74	1480.3	189.91
4f	178-179	69	1479.3	190.07

Çizelge 4.9 *NHC-Ru(II)* komplekslerinin elementel analiz sonuçları

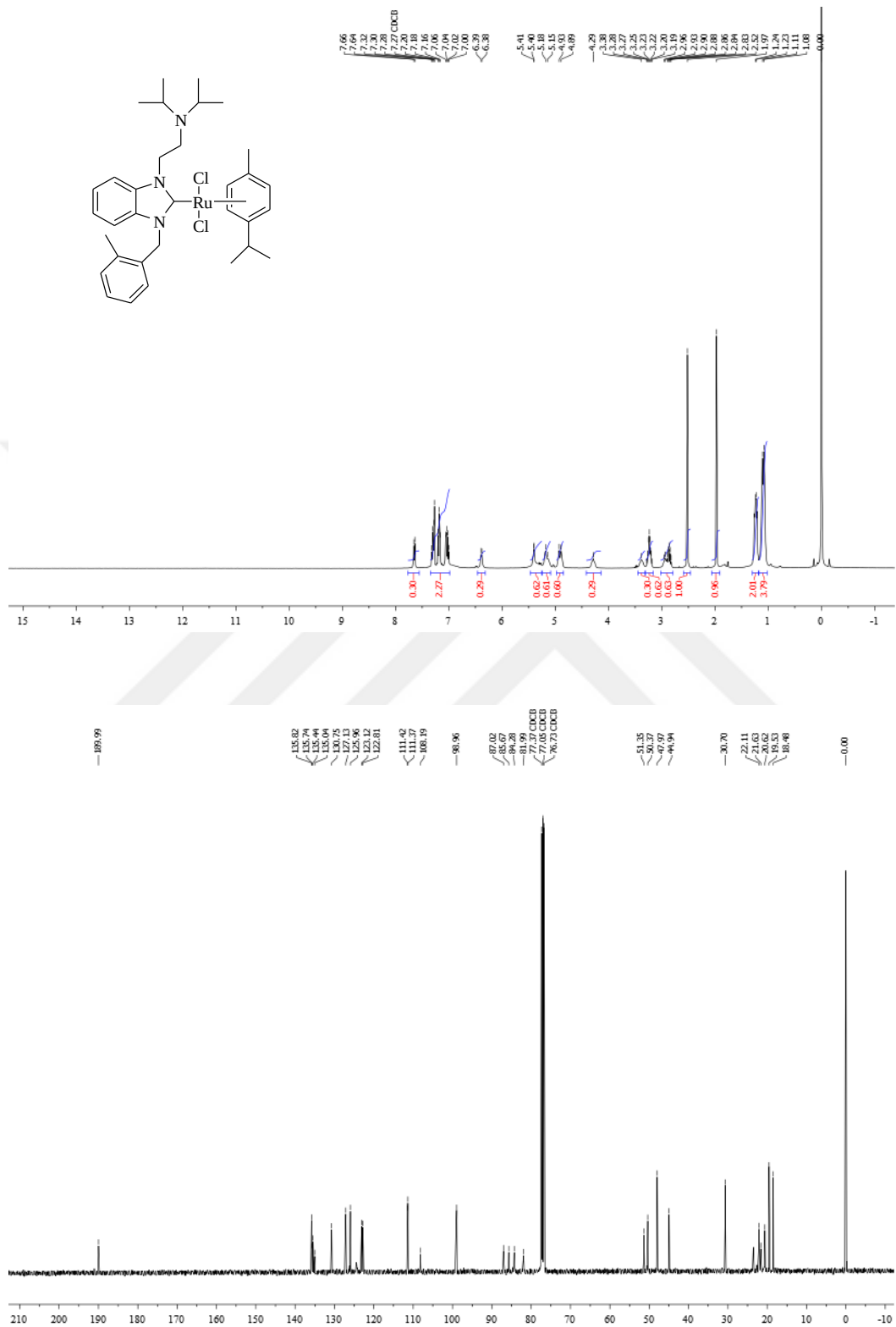
Bileşik No	Molekül Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Element Analizi (%) Hesaplanan/Bulunan		
			C	H	N
4a	C ₃₂ H ₄₃ Cl ₂ N ₃ Ru	641.19	59.90 / 59.94	6.75 / 6.77	6.55 / 6.52
4b	C ₃₃ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ Ru	655.20	60.45 / 60.48	6.92 / 6.90	6.41 / 6.44
4c	C ₃₃ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ Ru	655.20	60.45 / 60.49	6.92 / 6.89	6.41 / 6.45
4d	C ₃₃ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ Ru	655.20	60.45 / 60.50	6.92 / 6.88	6.41 / 6.43
4e	C ₃₆ H ₅₁ Cl ₂ N ₃ Ru	697.25	61.97 / 61.91	7.37 / 7.40	6.02 / 6.05
4f	C ₃₄ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ Ru	667.20	61.16 / 61.12	6.79 / 6.82	6.29 / 6.26

Çizelge 4.10 *NHC-Ru(II)* komplekslerinin kütle spektrum sonuçları

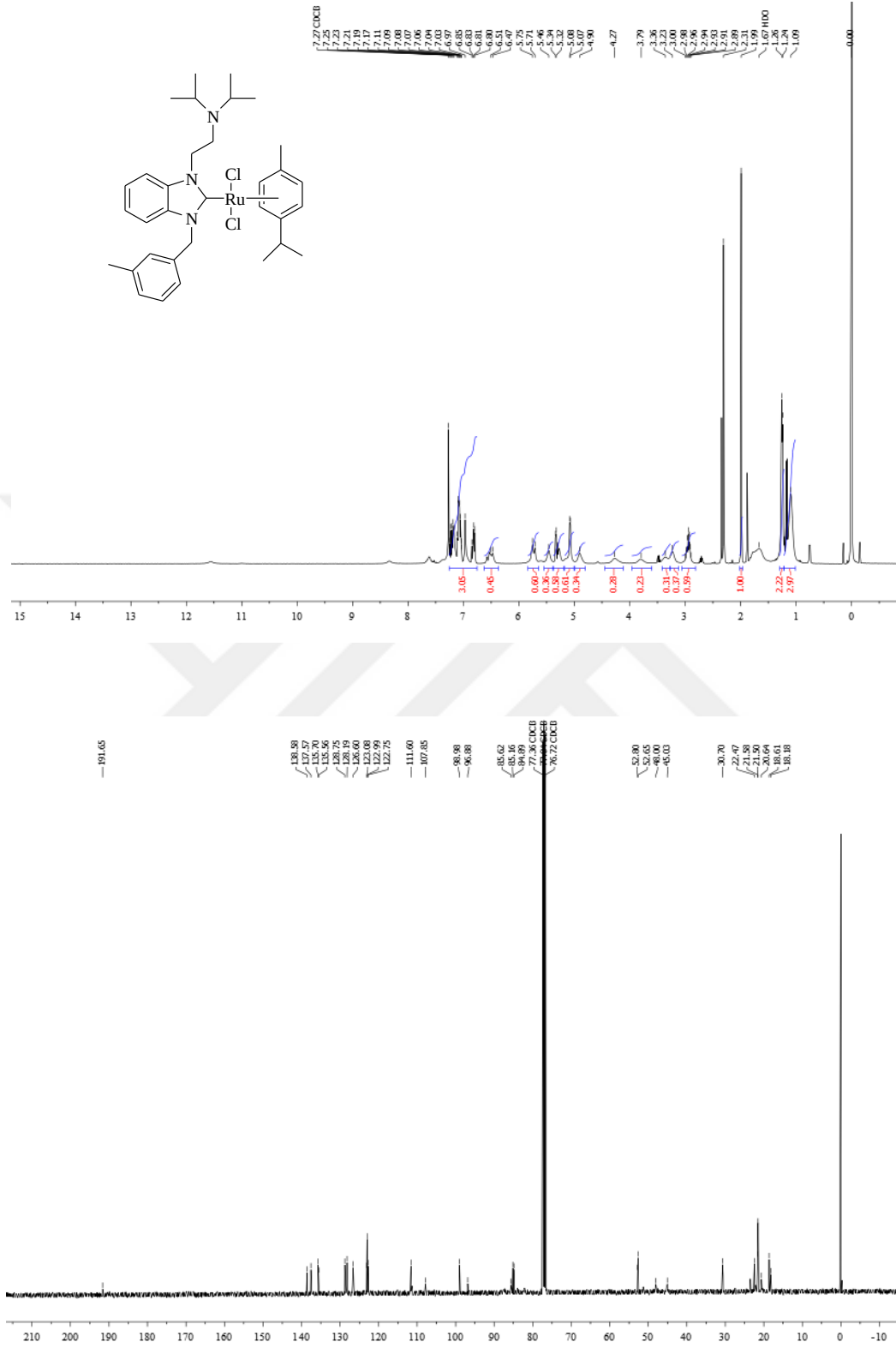
Bileşik No	Molekül Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	HR-AM(m/z)		
				Hesaplanan	Bulunan
4a	C ₃₂ H ₄₃ Cl ₂ N ₃ Ru	641.19	C ₃₂ H ₄₃ ClN ₃ Ru[M-Cl] ⁺	606.2069	606.2054
4b	C ₃₃ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ Ru	655.20	C ₃₃ H ₄₅ ClN ₃ Ru[M-Cl] ⁺	620.2245	620.2230
4c	C ₃₃ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ Ru	655.20	C ₃₃ H ₄₅ ClN ₃ Ru[M-Cl] ⁺	620.2245	620.2249
4d	C ₃₃ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ Ru	655.20	C ₃₃ H ₄₅ ClN ₃ Ru[M-Cl] ⁺	620.2245	620.2231
4e	C ₃₆ H ₅₁ Cl ₂ N ₃ Ru	697.25	C ₃₆ H ₅₁ ClN ₃ Ru[M-Cl] ⁺	662.2715	662.2712
4f	C ₃₄ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ Ru	667.20	C ₃₄ H ₄₅ ClN ₃ Ru[M-Cl] ⁺	632.2245	632.2235



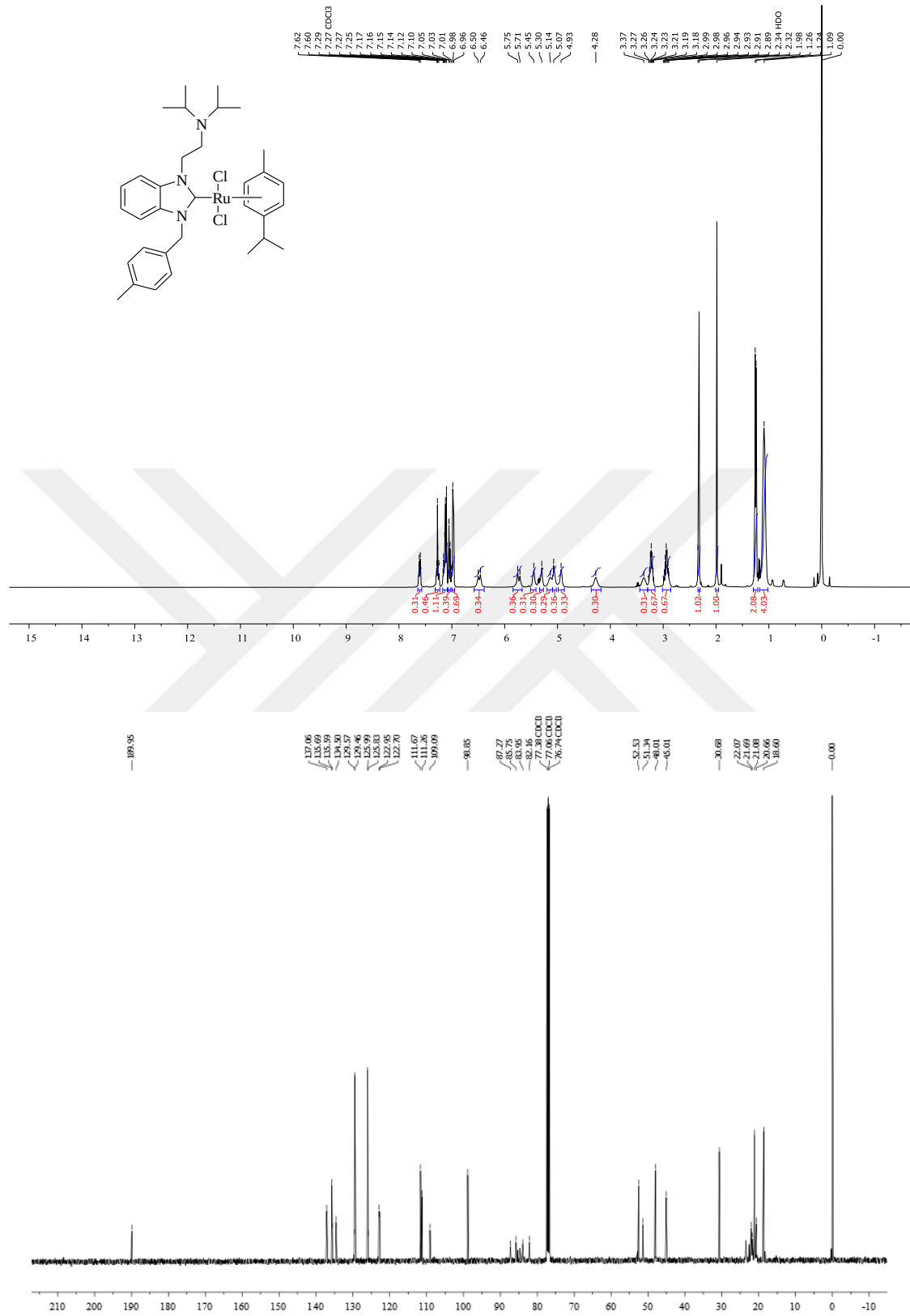
Şekil 4.24. 4a bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



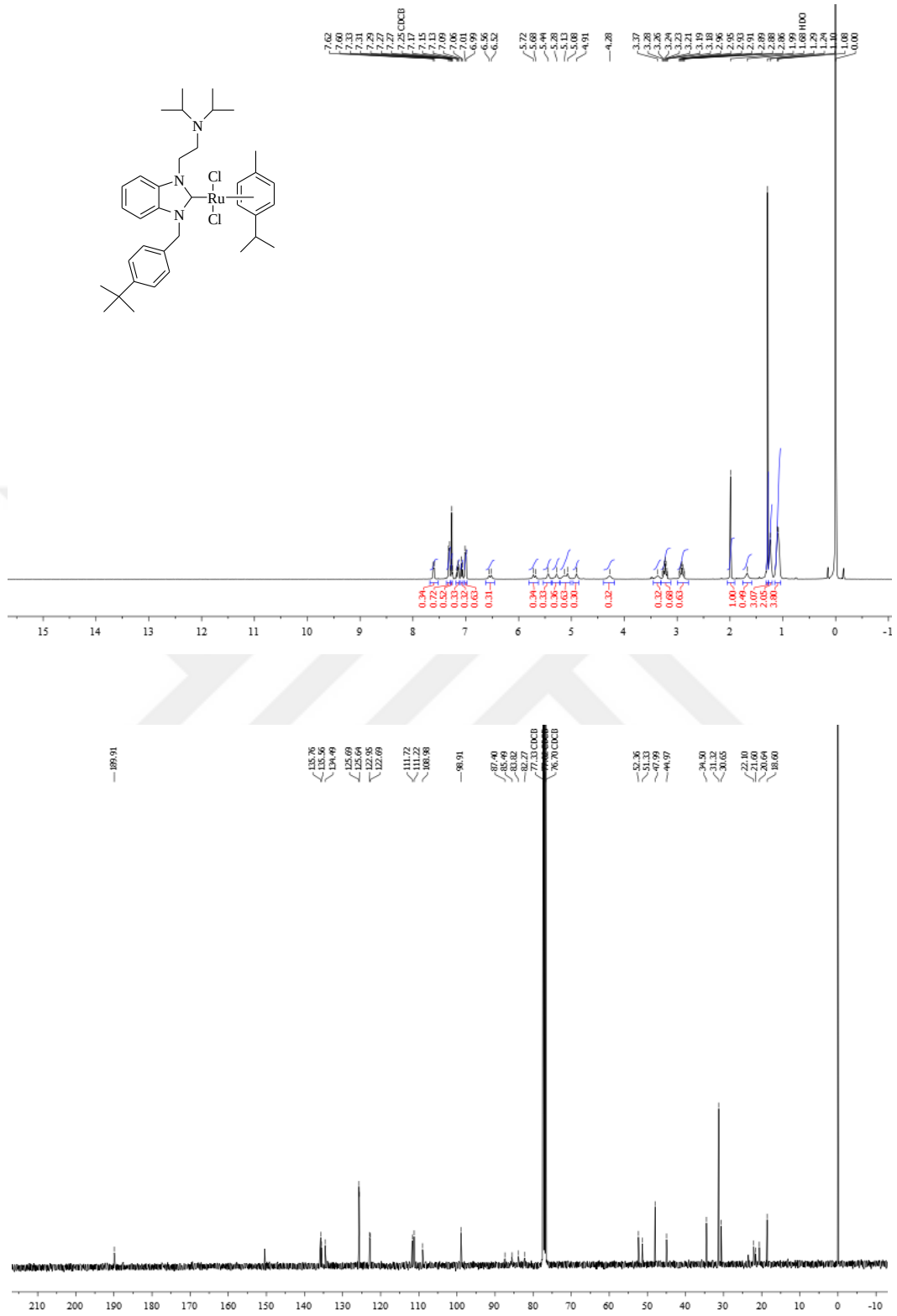
Şekil 4.25. **4b** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



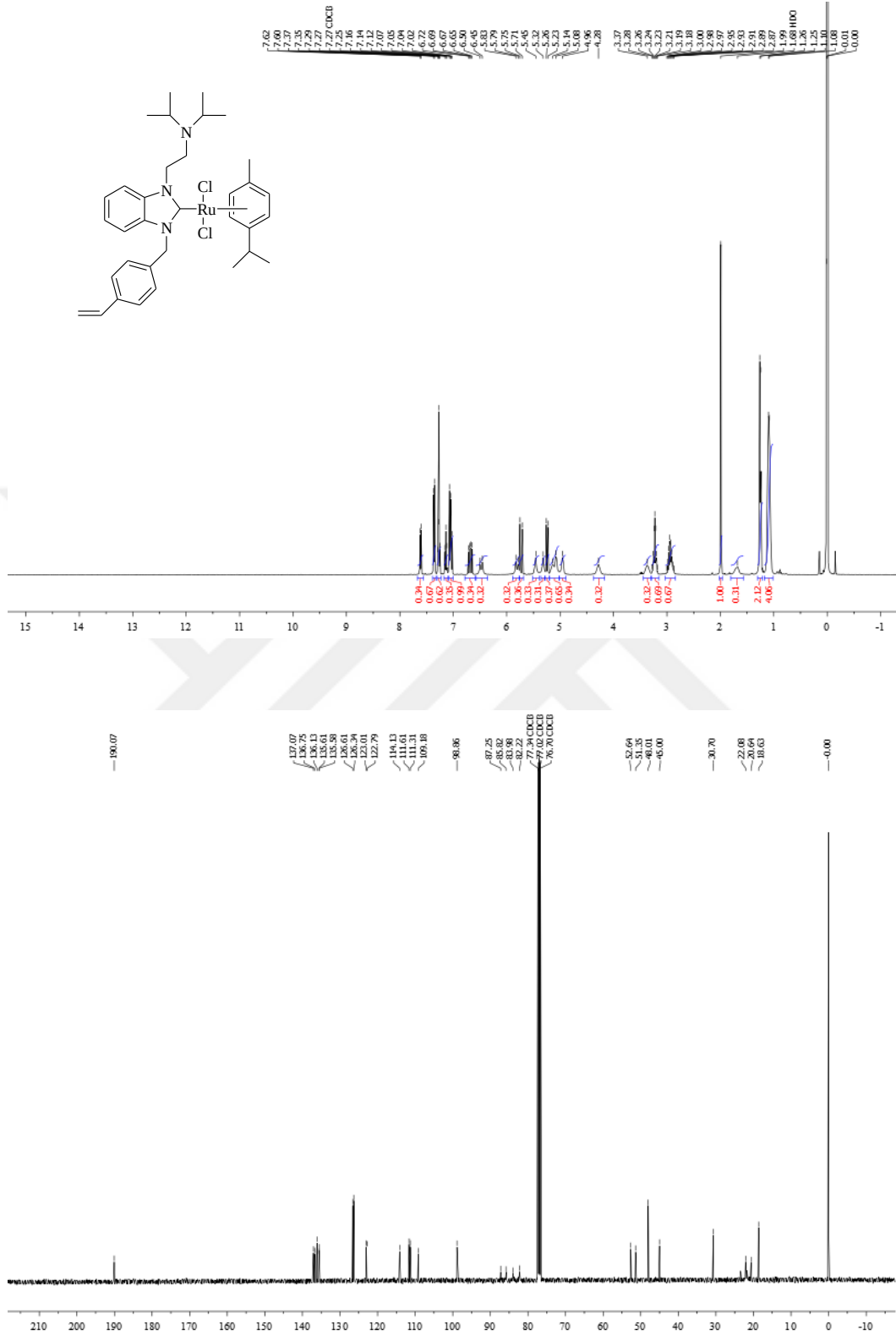
Şekil 4.26. 4c bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları



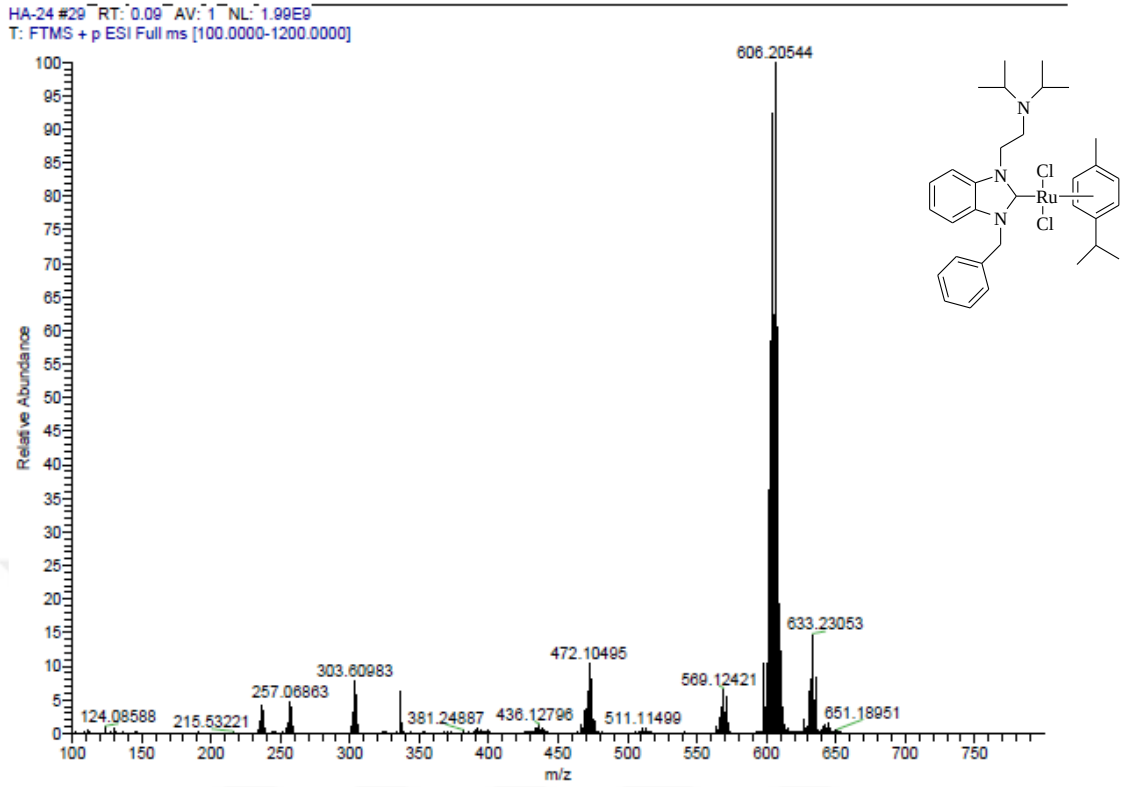
Şekil 4.27. 4d bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları



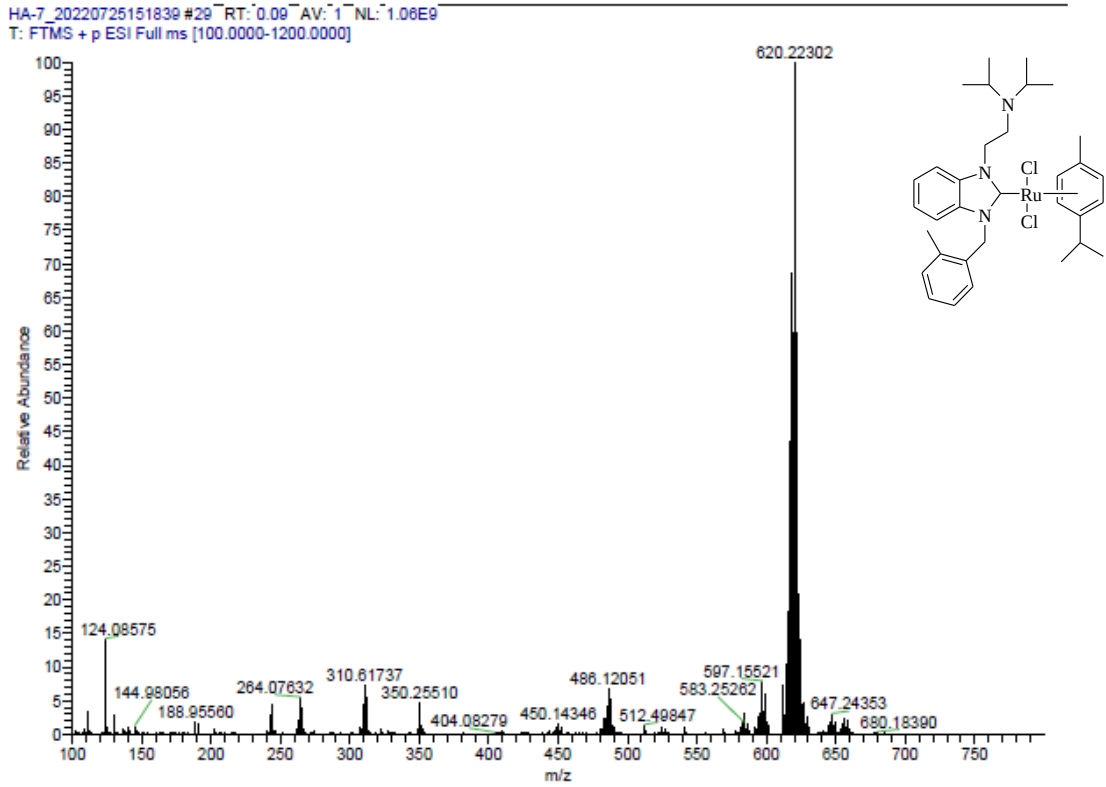
Şekil 4.28. **4e** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



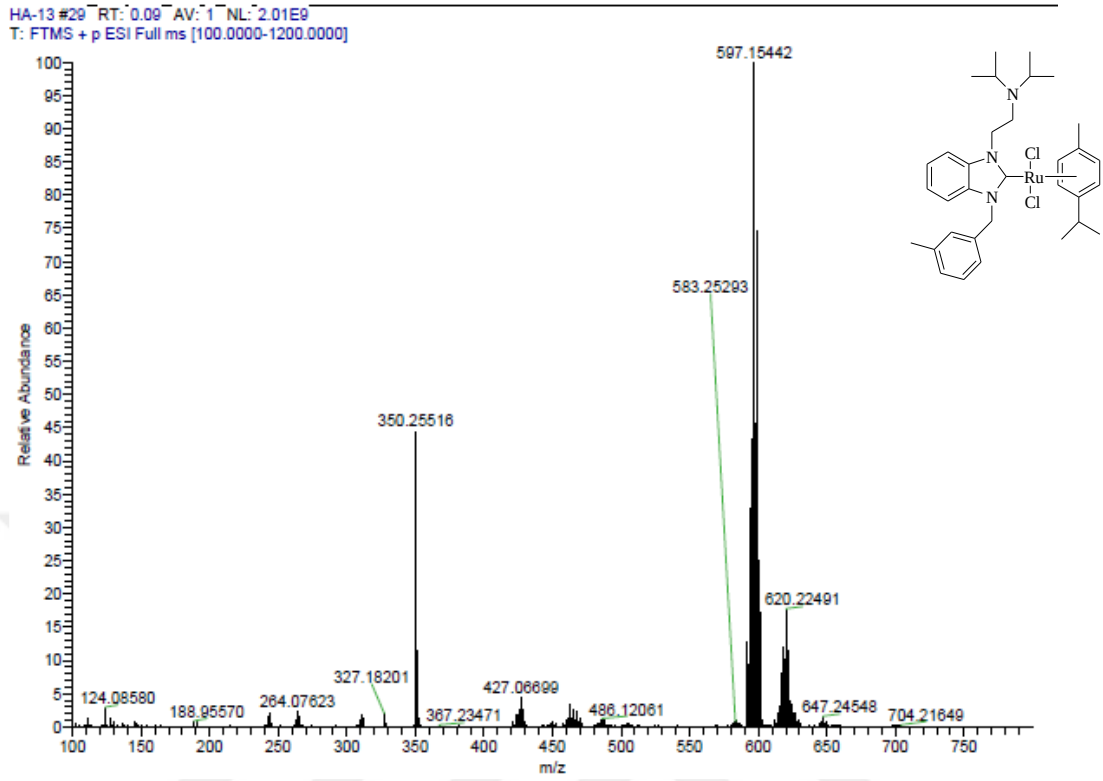
Şekil 4.29. 4f bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları



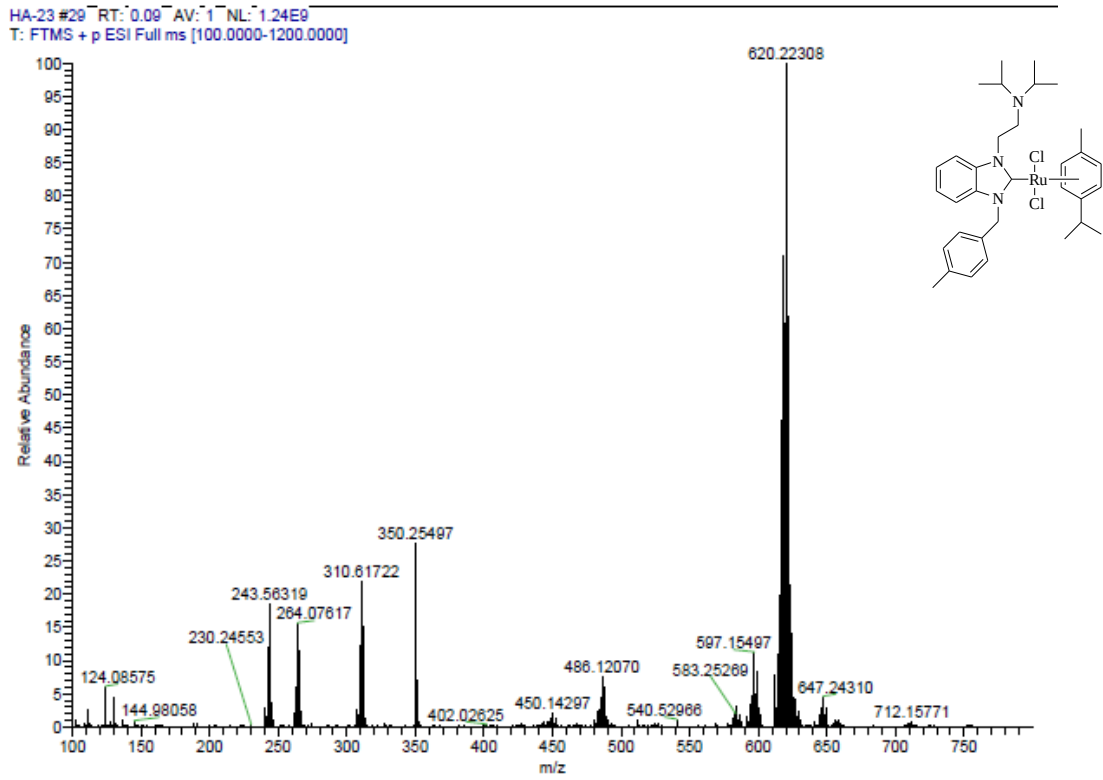
Şekil 4.30. **4a** bileşiğinin kütle spektrumu



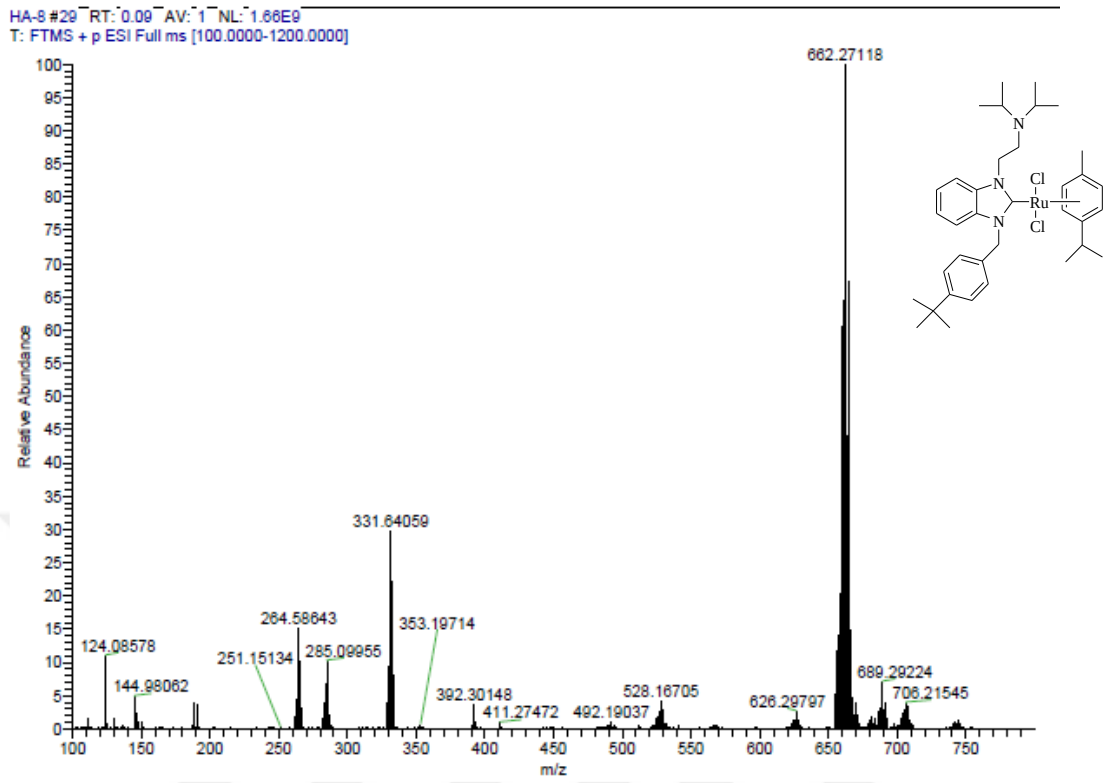
Şekil 4.31. **4b** bileşiğinin kütle spektrumu



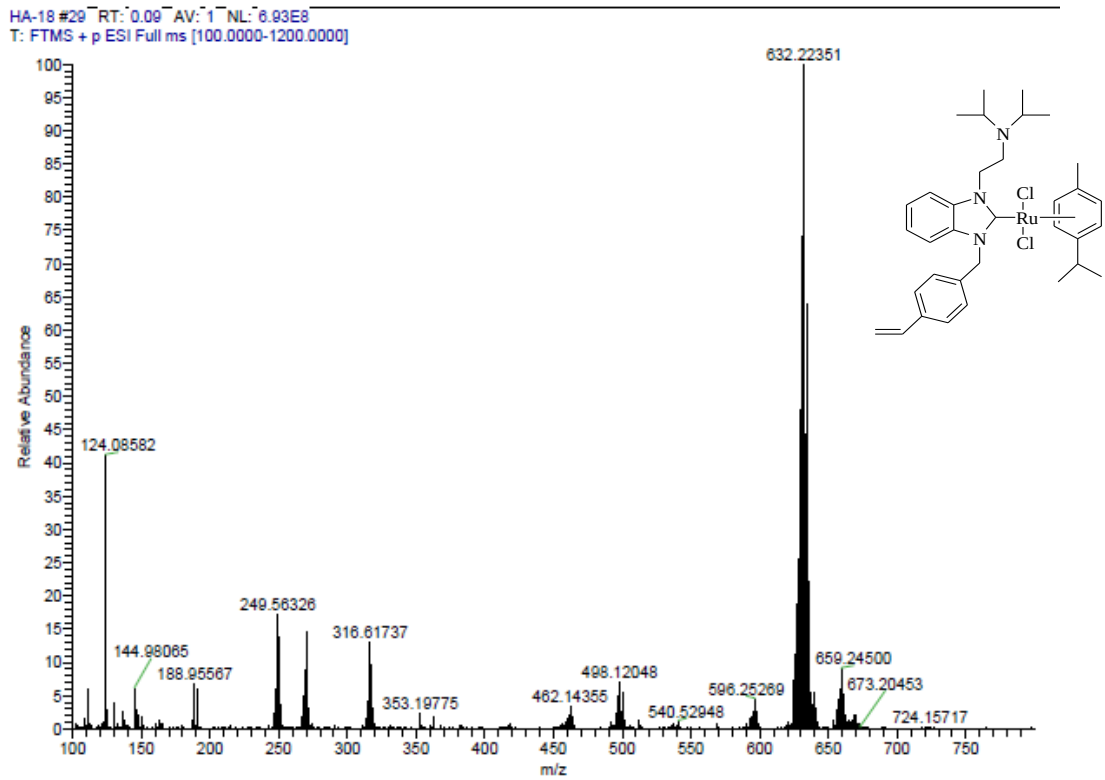
Şekil 4.32. 4c bileşiğinin kütle spektrumu



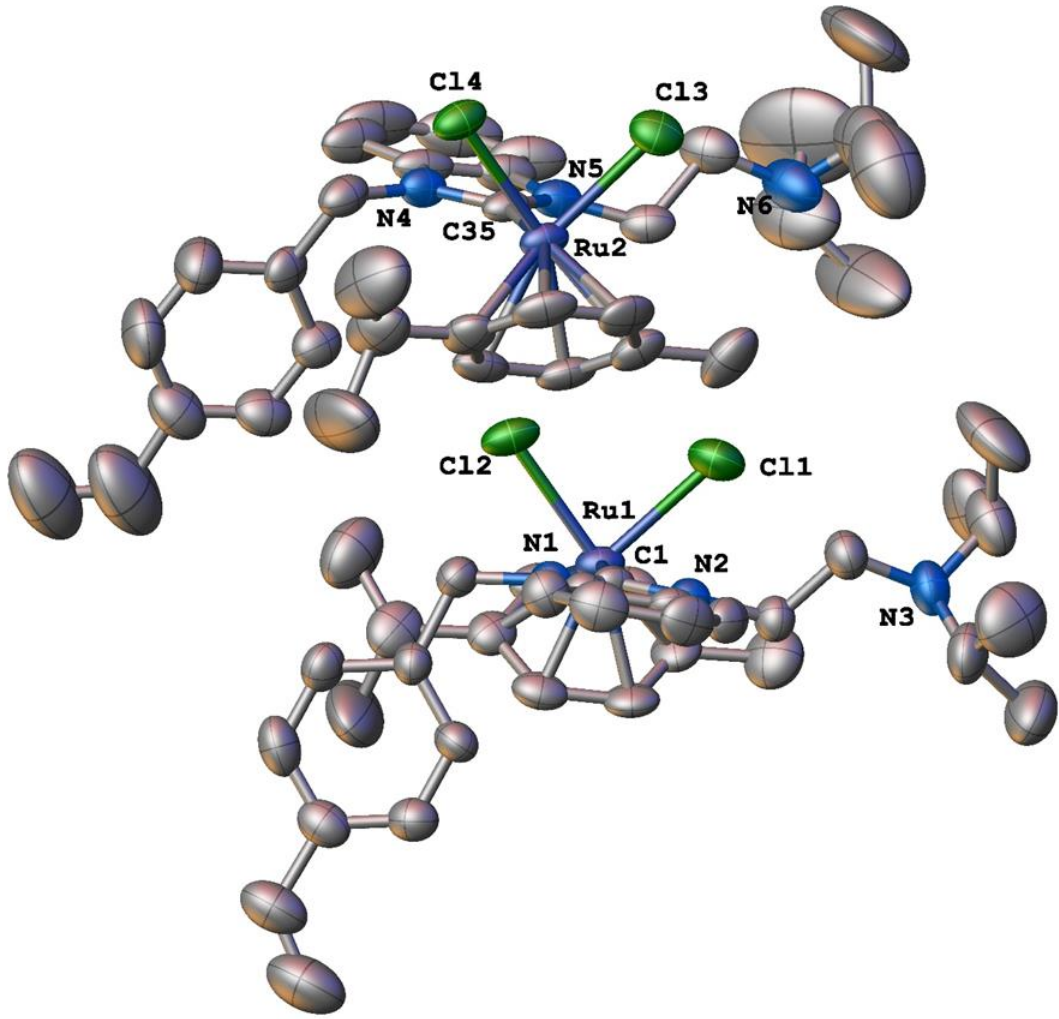
Şekil 4.33. 4d bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.34. 4e bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.35. 4f bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.36 *4f* bileşiğinin X-ışını kristal yapısı

Çizelge 4.11. *4f bileşiğinin X-ışını kırınımı yapı arıtım verileri*

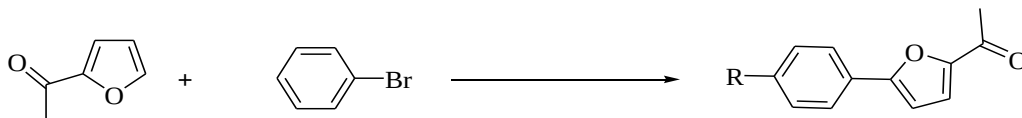
Molekül formülü	C ₃₄ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ Ru
Formül ağırlığı (g/mol)	667.20
Sıcaklık (K)	293(2)
Kristal sistemi, Uzay grubu	monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Kristal boyutu (mm ³)	0.59 × 0.26 × 0.14
Kristal şekli, rengi	Prizma, kahverengi
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	11.9254(4), 20.3051(11), 27.5818(13)
<i>α</i> , <i>β</i> , <i>γ</i> (°)	90, 91.631(4), 90
Birim hücre hacmi (Å ³)	6676.1(5)
<i>Z</i>	8
Hesaplanan yoğunluk (g/cm ³)	1.329
Soğurma katsayısı (mm ⁻¹)	0.656
<i>F</i> (000)	2784
2 θ aralığı (°)	5.874 – 50.054
Toplam yansıma	21125
Bağımsız yansımalar	11718 [<i>R</i> _{int} = 0.047, <i>R</i> _{sigma} = 0.100]
Parametreler	729
GOF	1.079
Final <i>R</i> indisi [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.071, <i>wR</i> ₂ = 0.115
Final <i>R</i> indisi [tüm data]	<i>R</i> ₁ = 0.122, <i>wR</i> ₂ = 0.135
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.56, -1.02

4.2. Katalitik Çalışmalar

4.2.1. NHC-PdCl₂(piridin) komplekslerinin (2a-e), furan ve tiyofenlerin direkt C5 arilasyonunda katalitik aktivitesinin belirlenmesi

Yeni palladyum kompleksleri **2a-e**'nin, 2-asetilfuran ve 2-asetiltiyofenin aril bromürlerle direkt C5 arilasyon reaksiyonlarında katalitik aktivitesi incelendi. İlk olarak, 2-asetilfuranın bromobenzen ile reaksiyonu, katalizör olarak **2a** ile optimum katalitik koşulları belirlemek için bir test reaksiyonu olarak seçildi. Etkili bir direkt arilasyon reaksiyonunun elde edilmesinde çözücü seçimi genellikle önemlidir. Heteroaromatiklerin direkt arilasyonu için iyi bir çözücü olduğu bilinen DMAc (dimetilasetamid) çözücü olarak belirlendi. Bazın etkisi, reaksiyon süresi, sıcaklık ve katalizör incelendi. Sonuçlar çizelge 4.12'de verilmiştir. Baz olarak Cs₂CO₃, K₂CO₃, KOBu^t ve KOAc 120 °C'de 2 saat süreyle test edildi. Bunların arasında KOAc en yüksek reaktiviteyi sergiledi (çizelge 4.12, deney no 4). KOBu^t daha az etkiliydi (çizelge 4.12, satır 3), alkali metal karbonatlar Cs₂CO₃ ve K₂CO₃ ise etkisizdi (çizelge 4.12, deney no 1 ve 2). Daha sonra reaksiyon süresinin etkisini incelendi, 2 veya 4 saat sonra daha yüksek verimler elde edildi (çizelge 4.12, deney no 6 ve 4), 0.5 saat %25'lik daha düşük bir verime yol açtı (Tablo 1, giriş 8). Reaksiyon sıcaklığı DMAc'deki KOAc varlığında 160 °C'den 120 °C'ye düşürüldüğü zaman verim üzerinde kayda değer bir etki gözlenmedi (çizelge 4.12, deney no 5). Aynı koşullarda reaksiyon sıcaklığı 90 °C'ye düşürüldüğünde verim %46'ya düştü (çizelge 4.12, deney no 7). Son olarak katalizör yüklemesinin etkisi incelendi. Palladyum kompleksinin yokluğunda herhangi bir reaksiyonun gerçekleşmemesi dikkat çekicidir (çizelge 4.12, deney no 10). Katalizör yüklemesi %0.5 mole düşürüldüğünde verim önemli ölçüde azaldı (çizelge 4.12, deney no 9). %1 mol **2a** (deney no 6) kullanılarak mükemmel verim elde edildi. Bu ön denemelerin ardından optimum katalitik koşullar belirlenerek, 1.30 mmol 2-asetiltiyofen veya 2-asetilfuran, 1.00 mmol aril bromür, 1.30 mmol KOAc, 1 mol %**2a-e**, 2 mL DMAc kullanılarak deneyler 1 veya 2 saat boyunca 120 °C'de gerçekleştirildi. Optimum koşullar altında, 2-asetilfuran ve 2-asetiltiyofenin, 4-konumunda metil, metoksi, formil ve asetil grupları bulunan çeşitli aril bromürlerle palladyum katalizli arilasyon incelendi; iyi verimlerde C5-arillenmiş ürünler elde edildi (çizelge 4.13 ve çizelge 4.14).

Çizelge 4.12. Direct C5 arilasyon reaksiyon koşullarının belirlenmesi



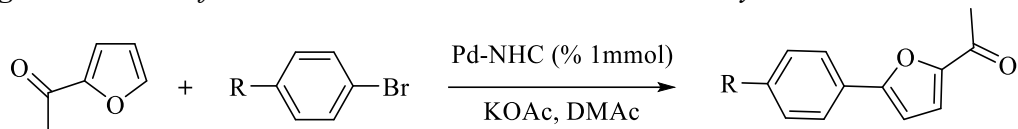
Deney No	Katalizör (mol%)	Baz	Süre (h)	Sıcaklık (°C)	Verim (%) ^a
1	2a (1 mol%)	CS ₂ CO ₃	4	160	6
2	2a (1 mol%)	K ₂ CO ₃	4	160	4
3	2a (1 mol%)	KOBu ^t	4	160	28
4	2a (1 mol%)	KOAc	4	160	94
5	2a (1 mol%)	KOAc	4	120	92
6	2a (1 mol%)	KOAc	2	120	89
7	2a (1 mol%)	KOAc	2	90	46
8	2a (1 mol%)	KOAc	0.5	120	34
9	2a (0.5 mol%)	KOAc	2	120	53
10	-	KOAc	2	120	- ^b

Reaksiyon şartları: 2-asetilfuran (1.3 mmol), brombenzene (1 mmol), DMAc (2 mL). ^aVerimler brombenzene göre GC ile hesaplandı. ^bKatalizörsüz reaksiyon.

İlk olarak, 2-asetilfuranın çeşitli aril bromürler (bromobenzen, 4-metilbromobenzen, 4-bromoanisol, 4-bromobenzaldehit ve 4-bromoasetofenon) ile direkt C5 arilasyonu incelendi ve C5 arillenmiş furan türevleri, orta ve iyi verimlerle elde edildi (çizelge 4.13). **2a-e** katalizörlüğünde 2-asetilfuran ile bromobenzenin reaksiyonunda 2-asetil-5-fenilfuran, 2 saat sonra %79-92 verimle elde edildi (çizelge 4.13, deney no 1-5). Aynı şartlarda 2-asetilfuranın, 4-metilbromobenzen ve 4-bromoanisol gibi elektron verici aril bromürlerle reaksiyonunda sırasıyla %79-87 ve %75-86 arasında verimle C5 arillenmiş furanları verdi (çizelge 4.13, deney no 6-10 ve 11-15). **2a-e** katalizörlüğünde 4-bromobenzaldehit ve 4-bromoasetofenon gibi elektron çekici aril bromürler, 2-asetilfuran ile etkileştirildiğinde karşılık gelen C5 arilasyon ürünleri 1 saat sonra sırasıyla %85-96 ve %87-97 arasında verimle elde edildi (çizelge 4.13, deney no 16-20 ve 21-25). 2-asetilfuranın elektronca fakir aril bromürlerle reaksiyonunda mükemmel verimler elde edilirken, elektronca zengin aril bromürler ile reaksiyonunda daha düşük verimler elde edildi. Bu da reaksiyonun aril bromürler üzerindeki elektron yoğunluğuna duyarlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca 2-asetilfuranın elektron-nötr brombenzen ile reaksiyonunda C5 arile edilmiş ürün yüksek

verimle oluştu. Bu sonuçlar, tüm NHC-Pd(II)PEPPSI kompleksleri **2a-e**'nin, 2-asetilfuranın aril bromürlerle direkt C5 arilasyonunda çok etkili olduğunu göstermektedir. Ancak NHC kısımlarının benzer doğasından dolayı **2a-e** reaktivitelerinde küçük farklılıklar gözlemlendi.

Çizelge 4.13. 2-asetilfuran ile aril bromürlerin direkt C5 arilasyonu



Deney No	Aril bromür	Pd-NHC	Ürün	Dönüşüm (%)	Verim ^a (%)
1		2a		94	89
2		2b		92	90
3		2c		96	92
4		2d		91	79
5		2e		94	91
6		2a		93	81
7		2b		90	84
8		2c		96	87
9		2d		87	79
10		2e		88	83
11		2a		88	79
12		2b		90	80
13		2c		92	86
14		2d		76	75
15		2e		88	82
16		2a		100	92 ^b
17		2b		100	91 ^b
18		2c		100	96 ^b
19		2d		100	85 ^b
20		2e		100	89 ^b
21		2a		100	94 ^b
22		2b		100	92 ^b
23		2c		100	97 ^b
24		2d		100	87 ^b
25		2e		100	95 ^b

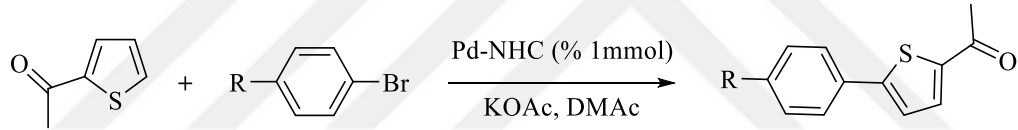
Reaksiyon şartları: 2-asetilfuran (1.3 mmol), aril bromür (1 mmol), **2a-e** (0.01 mmol), KOAc (1.3 mmol), DMAc (2 mL), 120 °C, 2h. ^aVerimler ve dönüşümler aril bromürlere göre GC ile hesaplandı. ^b120 °C, 1h.

Benzer reaksiyon koşulları altında 2-asetiltiyofenin aril bromürler ile reaksiyonunda C5 arillenmiş tiyofenler seçici olarak yüksek verimlerle elde edildi (çizelge 4.14). Bu reaksiyonlarda C3 arillenmiş ve C4 arillenmiş ürünlerin oluşumu tespit edilmedi. **2a-e**

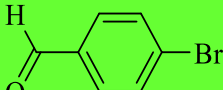
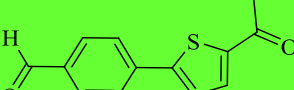
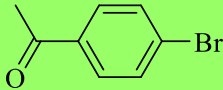
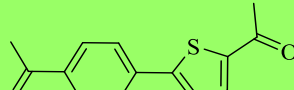
katalizörlüğünde 2-asetiltiyofen ile bromobenzenin reaksiyonunda 2-asetil-5-feniltiyofen 2 saat sonra %89-96 verimle elde edildi (çizelge 4.14, deney no 1-5). **2a-e** katalizörlüğünde 2-asetiltiyofenin 4-metilbrom benzen ve 4-metoksibrom benzen gibi elektron verici aril bromürler ile reaksiyonunda 2 saat sonra sırasıyla %79-88 ve %70-80 arasında verimle C5 arillenmiş tiyofenler elde edildi (çizelge 4.14, deney no 6-10 ve 11-15). Elektron çekici sübstitüyente (4-formil, 4-asetil) sahip aril bromürlerin 2-asetiltiyofen ile reaksiyonundan karşılık gelen C5 arilasyon ürünleri 1 saatlik süre sonunda %89-98 ile %90-99 arasındaki verimlerle elde edildi (çizelge 4.14, deney no 16-20 ve 21-25).

2-asetilfuranda olduğu gibi elektronca fakir aril bromürler diğerleriyle karşılaştırıldığında yüksek verimlerle ürüne dönüşürken, elektronca zengin aril bromürlerin bromobenzenden daha düşük verimlerle ürüne dönüşümü gerçekleşti. 2-asetiltiyofenin **2a-e** kompleksleri ile katalitik aktiviteleri 2-asetilfuranın direkt C5 arilasyon reaksiyonuna benzerdir.

Çizelge 4.14. 2-asetiltiyofen ile aril bromürlerin direkt C5 arilasyonu



Deney No	Aril bromür	Pd-NHC	Ürün	Dönüşüm (%)	Verim ^a (%)
1		2a		94	89
2		2b		95	91
3		2c		100	96
4		2d		95	90
5		2e		92	92
6		2a		90	84
7		2b		88	82
8		2c		92	88
9		2d		84	79
10		2e		88	83
11		2a		85	79
12		2b		87	75
13		2c		89	80
14		2d		80	70
15		2e		82	77
16		2a		100	93 ^b
17		2b		100	90 ^b

18		2c		100	98 ^b
19		2d		100	89 ^b
20		2e		100	94 ^b
21		2a		100	96 ^b
22		2b		100	95 ^b
23		2c		100	99 ^b
24		2d		100	90 ^b
25		2e		100	97 ^b

Reaksiyon şartları: 2-asetiltiyofen (1.3 mmol), aril bromür (1 mmol), **2a-e** (0.01 mmol), KOAc (1.3 mmol), DMAc (2 mL), 120 °C, 2h. ^aVerimler ve dönüşümler aril bromürlere göre GC ile hesaplandı. ^b120 °C, 1h.

Palladyum (II) komplekslerinin katalitik aktiviteleri, 2-asetilfuran ve 2-asetiltiyofenin *para* konumunda elektron verici veya çekici gruplar taşıyan aril bromürlerle doğrudan C5 arilasyonunda araştırıldı. Tüm kompleksler bu reaksiyonlarda mükemmel katalitik aktiviteler gösterdi. Ayrıca, benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında katalizör miktarı ve reaksiyon sıcaklığı hem daha düşük hem de reaksiyon süresi daha kısaydı. Bu arilasyon reaksiyonlarının çok seçici olduğu ve her durumda yalnızca C5 arillenmiş ürünlerin oluştuğuna dikkat edilmelidir. 3- veya 4-arile edilmiş ürünler reaksiyon karışımlarının GC analizi ile tespit edilmedi.

4.3. Biyolojik Çalışmalar

4.3.1 NHC-Ag(I) komplekslerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerinin belirlenmesi

Benzimidazolyum tuzlarının (**1a, b, e, f**) ve NHC-Ag(I) komplekslerinin (**3a, b, e, f**) antimikrobiyal aktiviteleri farklı konsantrasyonlardaki dört Gram negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*), üç Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus* MRSA) ve iki mantar (*Candida glabrata* ve *Candida albicans*) suşlarına karşı test edildi (Çizelge 4.15). Tüm bileşiklerin, 100 µg/mL'nin altındaki konsantrasyonlarda test edilen türlere karşı ve altı bileşiğin mantar türlerine karşı önemli antibakteriyel aktiviteler sergilediği gözlemlendi. **1e** ve **1f** Gram pozitif bakterilere karşı yüksek antibakteriyel aktivite sergiledi. NHC-Ag(I) kompleksleri (**3a, b, e, f**) ise hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı benzer aktivite gösterdi. Bakteri suşları arasında *Staphylococcus aureus*, 25 ve 12,5 µg/mL MIC değerlerinde tüm bileşiklere en duyarlı suş oldu. 4-*tert*-bütilbenzil grubu taşıyan **3e**, 12,5 µg/mL MIC değerleriyle tüm bakteri suşlarına karşı en yüksek aktiviteyi gösterdi. 4-vinilbenzil süstitüye bileşik **1f**, Gram negatif bakterilere karşı yüksek MIC değeri (25

$\mu\text{g/mL}$ 'nin üzerinde) gösterirken Gram pozitif bakterilere karşı düşük MIC değeri ($12,5 \mu\text{g/mL}$) gösterdi. Maya suşları için en etkin bileşikler **3b** ve **3f** en düşük MIC değerleriyle tespit edildi [219]. Bu sonuçlar literatürde bulunan benzil sübstitüye benzimidazolyum tuzları ve bunların gümüş kompleksleri ile karşılaştırıldığında, 2-diizopropilaminoetil'in benzimidazole bağlanması antibakteriyel ve antifungal aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığını gösterdi [150, 220-222].

Çizelge 4.15. Benzimidazolyum tuzları ve NHC-Ag(I) bileşiklerinin minimal inhibitör konsantrasyonları ($\mu\text{g/mL}$).

Bileşik	Gram-negatif bakteri				Gram-pozitif bakteri			Mantar	
	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida albicans</i>
1a	25	50	50	50	25	50	50	100	100
1b	25	25	25	25	25	25	50	50	50
1e	50	50	25	25	12.5	25	25	50	50
1f	25	50	50	50	12.5	12.5	12.5	50	50
3a	25	25	25	25	25	25	25	100	25
3b	12.5	50	12.5	12.5	25	12.5	12.5	25	25
3e	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	25	50
3f	12.5	12.5	25	25	25	25	25	25	25
Gentamicin	3.12		3.12	1.56	1.56	1.56			
Sefazolin	1.56	1.56		1.56					
Amikacin	1.56	1.56	3.12	1.56	1.56				
Itrakonazol								1.56	3.12
Teikoplanin					1.56	1.56	1.56		
Meropenem				1.56	1.56		1.56		

4.3.2 NHC-Ru(II) komplekslerinin (4a-f) enzim inhibisyon aktivitelerinin belirlenmesi

Diizopropilaminoetil ve benzil grupları içeren yeni NHC-rutenyum(II) komplekslerinin (**4a-f**), hCA I, hCA II izoenzimleri ve AChE enzimi üzerine inhibisyon özellikleri incelendi [223]. Yeni bileşiklerin her iki CA inhibisyon etkisi esteraz deneyi ile belirlenerek [224] epilepsi, glokom, irtifa hastalığı, periyodik felç, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, alkali idrar ve kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan bir ilaç olan Asetazolamid (AZA) ile karşılaştırıldı. [225]. Öte yandan, **4a-f** komplekslerinin AChE'ye karşı inhibitör etkisini belirlemek için Ellman'ın prosedürü [211] kullanıldı ve elde edilen sonuçlar merkezi etkili AChE inhibitörü olan Tacrine ile karşılaştırıldı. Tacrine, AH tedavisi için onaylanan ilk merkezi etkili kolinesteraz inhibitörüdür [226]. Sonuçlar çizelge 4.16'da verildi.

Çizelge 4.16 NHC-Ru(II) bileşiklerinin karbonik anhidraz izoenzimleri I ve II, ve AChE enzim inhibisyon değerleri

Bileşik	IC ₅₀ (μM)						K _i (μM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
4a	14.15	0.9915	26.66	0.9956	2.77	0.9885	2.80±0.05	20.20±2.28	0.42± 0.03
4b	25.67	0.9918	8.56	0.9900	3.63	0.9904	15.07±4.47	4.52 ±0.24	0.47 ±0.08
4c	25.67	0.9896	11.18	0.9923	3.89	0.9908	35.46±9.07	8.57±2.70	0.61 ±0.16
4d	11.18	0.9891	38.51	0.9982	1.84	0.9889	5.61±0.89	15.303±3.15	0.39±0.21
4e	20.39	0.9922	10.83	0.9935	20.39	0.9922	15.54±4.65	5.59±2.92	0.55 ±0.05
4f	23.11	0.9936	7.07	0.9897	4.20	0.9887	13.89±0.33	4.89±0.62	1.31 ±0.03
AZA*	46.21	0.9922	24.75	0.9850	-	-	36.39±9.01	16.60±1.29	-
TAC**	-	-	-	-	15.06	0.9965	-	-	2.59±0.90

* hCA I ve II izoenzimleri için Asetazolamid (AZA) standart inhibitör olarak kullanıldı.

** AChE enzimi için Tacrine (TAC) standart inhibitör olarak kullanıldı.

Yeni kompleksler **4a-f**, 2,80±0,05-35,46±9,07 μM aralığında K_i değerleri ile sitozolik ve yaygın hCA I'e karşı etkili inhibisyon etkileri sergiledi. Bu seride tüm kompleksler AZA'dan daha etkili inhibisyona (K_i: 36,39±9,01 μM) sahipken, en yüksek inhibisyon benzil grubu olan kompleks **4a**'da (K_i: 2,80±0,05 μM) gözlemlendi. Rutenyum kompleksleri **4a-f** sitozolik ve dominant hCA II izoenzimini K_i değerleri 4,52 ±0,24-20,20±2,28 μM arasında inhibe etti (çizelge 4.16). En yüksek inhibisyon etkisi K_i 4,52 ±0,24 μM değeriyle 2-metilbenzil grubunu taşıyan kompleks **4b** tarafından gözlemlendi. Sonuçlar değerlendirildiğinde **4a-f** komplekslerinin inhibisyon etkisinin glokom, epilepsi, idiyopatik intrakranyal hipertansiyon, periyodik felç ve irtifa hastalığı tedavisinde kullanılan bir ilaç olan AZA'ya (K_i: 18.72±1.67 nM) göre daha güçlü olduğu görüldü. [170]. Ayrıca ortalama seçicilik indeksi değerlendirildiğinde rutenyum kompleksleri **4a-f**'nin CA II izoenzimi için daha fazla afiniteye sahip olduğu gösterdi.

Elde edilen sonuçlar tüm yeni rutenyum kompleksleri **4a-f**'nin AChE'ye karşı Tacrine'den daha güçlü olduğunu gösterdi. Çizelge 4.16'da özetlendiği gibi, tüm **4a-f** komplekslerinin IC₅₀ değerleri saniyede yaklaşık 25.000 ACh'yi asetat ve koline dönüştüren AChE'ye karşı 0,39±0,21 μM ile 1,31±0,03 μM aralığında düşük mikromolar inhibisyon sergiledi [171, 172]. Bununla birlikte, tüm **4a-f** kompleksleri Tacrine (2,59±0,90 μM) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir AChE inhibisyon özelliği gösterdi.

5. SONUÇ, TARTIŞMA ve ÖNERİLER

Diizopropilaminoetil ve benzil grupları içeren N-heterosiklik karben komplekslerini sentezlemek ve özelliklerini incelemek amacıyla yapılan bu tez kapsamında hazırlanan bileşikler iyi verimlerle elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları NMR, HR-AM ve FTIR gibi farklı spektroskopik teknikler ile aydınlatılmıştır. Ayrıca **2c**, **2d** ve **4f** bileşiklerinin yapıları X-ışını kırınım yöntemi ile de belirlendi.

Sentezlenen NHC-PdCl₂(piridin) komplekslerinin (**2a-e**) katalitik aktiviteleri, 2-asetilfuran ve 2-asetiltiyofenin *para* konumunda elektron verici veya çekici gruplar taşıyan aril bromürlerle direkt C5 arilasyonunda incelendi. NHC-Pd(II) kompleksleri bu reaksiyonlarda mükemmel katalitik aktiviteler gösterdi. Ayrıca daha az katalizör, düşük sıcaklık ve düşük reaksiyon süresinde sadece C5-arillenmiş ürünler oluştu. 3- veya 4-arile edilmiş ürünler, reaksiyon karışımlarının GC analizi ile tespit edilmedi.

Sentezlenen benzimidazolyum tuzları (**1a, b, e, f**) ve NHC-Ag(I) (**3a, b, e, f**) komplekslerinin bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere ve iki mantar türüne karşı antibakteriyel aktiviteleri incelendi. Tüm bileşikler 12,5-50 µg/mL aralığında MIC değerleriyle antibakteriyel aktivite ve 25-100 µg/mL aralığında MIC değerleriyle antifungal aktivite gösterdi. **3e**, Staphylococcus aureus MRSA suşu da dahil olmak üzere test edilen tüm Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı 12,5 µg/mL gibi oldukça düşük bir MIC değerine sahip antibakteriyel aktivite sergilemiştir.

Sentezlenen NHC-Ru(II) komplekslerinin (**4a-f**) hCA I, hCA II izoenzimleri ve AChE enzimine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi. Bütün bileşikler iyi derecede enzim inhibisyon aktivitesi sergiledi. En yüksek aktiviteyi hCA I enzimine karşı **4a**, hCA II enzimine karşı **4b** ve AChE enzimine karşı ise **4a-f**'nin hepsi gösterdi.

KAYNAKÇA

- [1] Davies, H. M., ve Manning, J. R. (2008). "Catalytic C–H functionalization by metal carbenoid and nitrenoid insertin". *Nature*, 451(7177), 417-424.
- [2] Jahnke, M. C., ve Hahn, F. E. (2016). "Introduction to N-heterocyclic carbenes: synthesis and stereoelectronic parameters".
- [3] Pauling, L. (1980). "The structure of singlet carbene molecules". *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (15), 688-689.
- [4] Dröge, T., ve Glorius, F. (2010). "The measure of all rings N-heterocyclic carbenes". *Angewandte Chemie International Edition*, 49(39), 6940-6952.
- [5] Arduengo III, A. J., Harlow, R. L., ve Kline, M. (1991). "A stable crystalline carbene". *Journal of the American Chemical Society*, 113(1), 361-363.
- [6] Heinemann, C., Müller, T., Apeloig, Y., ve Schwarz, H. (1996). On the question of stability, conjugation, and "aromaticity" in imidazol-2-ylidenes and their silicon analogs. *Journal of the American Chemical Society*, 118(8), 2023-2038.
- [7] Vivancos, A., Segarra, C., ve Albrecht, M. (2018). "Mesoionic and related less heteroatom-stabilized N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, catalysis, and other applications". *Chemical reviews*, 118(19), 9493-9586.
- [8] Jazzar, R., Soleilhavoup, M., ve Bertrand, G. (2020). "Cyclic (alkyl)-and (aryl)-(amino) carbene coinage metal complexes and their applications". *Chemical reviews*, 120(9), 4141-4168.
- [9] Melaimi, M., Jazzar, R., Soleilhavoup, M., ve Bertrand, G. (2017). "Cyclic (alkyl)(amino) carbenes (CAACs): recent developments". *Angewandte Chemie International Edition*, 56(34), 10046-10068.
- [10] Soleilhavoup, M., ve Bertrand, G. (2015). "Cyclic (alkyl)(amino) carbenes (CAACs): stable carbenes on the rise". *Accounts of Chemical Research*, 48(2), 256-266.
- [11] Nelson, D. J., ve Nolan, S. P. (2013). "Quantifying and understanding the electronic properties of N-heterocyclic carbenes". *Chemical Society Reviews*, 42(16), 6723-6753.
- [12] Bourissou, D., Guerret, O., Gabbai, F. P., ve Bertrand, G. (2000). "Stable carbenes". *Chemical Reviews*, 100(1), 39-92.
- [13] Igau, A., Grutzmacher, H., Baceiredo, A., ve Bertrand, G. (1988). "Analogous. alpha., alpha.'-bis-carbenoid, triply bonded species: synthesis of a stable. lambda. 3-phosphino carbene-. lambda. 5-phosphaacetylene". *Journal of the American Chemical Society*, 110(19), 6463-6466.

- [14] Wanzlick, H. W., ve Schönherr, H. J. (1968). "Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex". *Angewandte Chemie International Edition in English*, 7(2), 141-142.
- [15] Öfele, K. (1968). "1, 3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex". *Journal of Organometallic Chemistry*, 12(3), 42-43.
- [16] Bellotti, P., Koy, M., Hopkinson, M. N., ve Glorius, F. (2021). "Recent advances in the chemistry and applications of N-heterocyclic carbenes". *Nature Reviews Chemistry*, 5(10), 711-725.
- [17] Meng, F., Li, X., Torker, S., Shi, Y., Shen, X., ve Hoveyda, A. H. (2016). "Catalytic enantioselective 1, 6-conjugate additions of propargyl and allyl groups". *Nature*, 537(7620), 387-393.
- [18] Pony Yu, R., Hesk, D., Rivera, N., Pelczar, I., ve Chirik, P. J. (2016). "Iron-catalysed tritiation of pharmaceuticals". *Nature*, 529(7585), 195-199.
- [19] Hindi, K. M., Panzner, M. J., Tessier, C. A., Cannon, C. L., ve Youngs, W. J. (2009). "The Medicinal applications of imidazolium carbene-metal complexes". *Chemical reviews*, 109(8), 3859-3884.
- [20] Schuster, O., Yang, L., Raubenheimer, H. G., ve Albrecht, M. (2009). "Beyond conventional N-heterocyclic carbenes: abnormal, remote, and other classes of NHC ligands with reduced heteroatom stabilization". *Chemical Reviews*, 109(8), 3445-3478.
- [21] Moerdyk, J. P., Schilter, D., ve Bielawski, C. W. (2016). "N, N'-diamidocarbenes: isolable divalent carbons with bona fide carbene reactivity". *Accounts of Chemical Research*, 49(8), 1458-1468.
- [22] McCarty, Z. R., Lastovickova, D. N., ve Bielawski, C. W. (2016). "A cyclic (alkyl)(amido) carbene: synthesis, study and utility as a desulfurization reagent". *Chemical Communications*, 52(31), 5447-5450.
- [23] Gildner, M. B., ve Hudnall, T. W. (2019). "Cyclic (aryl)(amido) carbenes: pushing the π -acidity of amidocarbenes through benzannulation". *Chemical Communications*, 55(82), 12300-12303.
- [24] Frey, G. D., Lavallo, V., Donnadieu, B., Schoeller, W. W., ve Bertrand, G. (2007). "Facile splitting of hydrogen and ammonia by nucleophilic activation at a single carbon center". *Science*, 316(5823), 439-441.
- [25] Peltier, J. L., Tomás-Mendivil, E., Tolentino, D. R., Hansmann, M. M., Jazzar, R., ve Bertrand, G. (2020). "Realizing metal-free carbene-catalyzed carbonylation reactions with CO". *Journal of the American Chemical Society*, 142(43), 18336-18340.
- [26] Lavallo, V., Canac, Y., Präsang, C., Donnadieu, B., ve Bertrand, G. (2005). "Stable cyclic (alkyl)(amino) carbenes as rigid or flexible, bulky, electron-rich ligands for transition-metal catalysts: a quaternary carbon atom makes the difference". *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 44(35), 5705-5709.

- [27] Bakker, A., Freitag, M., Kolodzeiski, E., Bellotti, P., Timmer, A., Ren, J., Schulze Lammers, B., Moock, D., Roesky, H. W., Mönig, H., Amirjalayer, S., Fuchs, H., ve Glorius, F. (2020). "An Electron-Rich Cyclic (Alkyl)(Amino)Carbene on Au(111), Ag(111), and Cu(111) Surfaces". *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 59(32), 13643–13646.
- [28] Rao, B., Tang, H., Zeng, X., Liu, L. L., Melaimi, M., ve Bertrand, G. (2015). "Cyclic (Amino)(aryl) carbenes (CAArCs) as Strong σ -Donating and π -Accepting Ligands for Transition Metals". *Angewandte Chemie International Edition*, 54(49), 14915-14919.
- [29] Tomás-Mendivil, E., Hansmann, M. M., Weinstein, C. M., Jazzar, R., Melaimi, M., ve Bertrand, G. (2017). "Bicyclic (alkyl)(amino) carbenes (BICAACs): stable carbenes more ambiphilic than CAACs". *Journal of the American Chemical Society*, 139(23), 7753-7756.
- [30] Weinstein, C. M., Junor, G. P., Tolentino, D. R., Jazzar, R., Melaimi, M., ve Bertrand, G. (2018). "Highly ambiphilic room temperature stable six-membered cyclic (alkyl)(amino) carbenes". *Journal of the American Chemical Society*, 140(29), 9255-9260.
- [31] Herrmann, W. A. (2002). "N-heterocyclic carbenes: a new concept in organometallic catalysis". *Angewandte Chemie International Edition*, 41(8), 1290-1309.
- [32] Fortman, G. C., ve Nolan, S. P. (2011). "N-Heterocyclic carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: a perfect union". *Chemical Society Reviews*, 40(10), 5151-5169.
- [33] Zhao, Q., Meng, G., Nolan, S. P., ve Szostak, M. (2020). "N-Heterocyclic carbene complexes in C–H activation reactions". *Chemical reviews*, 120(4), 1981-2048.
- [34] De Fremont, P., Marion, N., ve Nolan, S. P. (2009). "Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry". *Coordination Chemistry Reviews*, 253(7-8), 862-892.
- [35] Vougioukalakis, G. C., ve Grubbs, R. H. (2010). "Ruthenium-based heterocyclic carbene-coordinated olefin metathesis catalysts". *Chemical reviews*, 110(3), 1746-1787.
- [36] Ogba, O. M., Warner, N. C., O'leary, D. J., ve Grubbs, R. (2018). "Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis". *Chemical Society Reviews*, 47(12), 4510-4544.
- [37] Hahn, F. E., ve Jahnke, M. C. (2008). "Heterocyclic carbenes: synthesis and coordination chemistry". *Angewandte Chemie International Edition*, 47(17), 3122-3172.
- [38] De Fremont, P., Marion, N., ve Nolan, S. P. (2009). "Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry". *Coordination Chemistry Reviews*, 253(7-8), 862-892.
- [39] Schrock, R. R. (2006). "Multiple metal–carbon bonds for catalytic metathesis reactions (Nobel lecture)". *Angewandte Chemie International Edition*, 45(23), 3748-3759.
- [40] Chauvin, Y. (2006). "Olefin metathesis: The early days (Nobel lecture)". *Angewandte Chemie International Edition*, 45(23), 3740-3747.

- [41] Grubbs, R. H. (2006). "Olefin-metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials (Nobel lecture)". *Angewandte Chemie International Edition*, 45(23), 3760-3765.
- [42] Johansson Seechurn, C. C., Kitching, M. O., Colacot, T. J., ve Snieckus, V. (2012). "Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize". *Angewandte Chemie International Edition*, 51(21), 5062-5085.
- [43] Cheng, J., Wang, L., Wang, P., ve Deng, L. (2018). "High-oxidation-state 3d metal (Ti–Cu) complexes with N-heterocyclic carbene ligation". *Chemical reviews*, 118(19), 9930-9987.
- [44] Janssen-Müller, D., Schlepphorst, C., ve Glorius, F. (2017). "Privileged chiral N-heterocyclic carbene ligands for asymmetric transition-metal catalysis". *Chemical Society Reviews*, 46(16), 4845-4854.
- [45] Jang, H., Romiti, F., Torker, S., ve Hoveyda, A. H. (2017). "Catalytic diastereo- and enantioselective additions of versatile allyl groups to N–H ketimines". *Nature chemistry*, 9(12), 1269-1275.
- [46] Hoveyda, A. H., Zhou, Y., Shi, Y., Brown, M. K., Wu, H., ve Torker, S. (2020). "Sulfonate N-Heterocyclic Carbene–Copper Complexes: Uniquely Effective Catalysts for Enantioselective Synthesis of C–C, C–B, C–H, and C–Si Bonds". *Angewandte Chemie International Edition*, 59(48), 21304-21359.
- [47] Hamze, R., Peltier, J. L., Sylvinson, D., Jung, M., Cardenas, J., Haiges, R., Soleilhavoup, M., Jazzar, R., Djurovich, P., Bertrand, G., ve Thompson, M. E. (2019). "Eliminating nonradiative decay in Cu (I) emitters:> 99% quantum efficiency and microsecond lifetime". *Science*, 363(6427), 601-606.
- [48] Zhukhovitskiy, A. V., MacLeod, M. J., ve Johnson, J. A. (2015). "Carbene ligands in surface chemistry: from stabilization of discrete elemental allotropes to modification of nanoscale and bulk substrates". *Chemical Reviews*, 115(20), 11503-11532.
- [49] Smith, C. A., Narouz, M. R., Lummis, P. A., Singh, I., Nazemi, A., Li, C. H., ve Crudden, C. M. (2019). "N-heterocyclic carbenes in materials chemistry". *Chemical reviews*, 119(8), 4986-5056.
- [50] Koy, M., Bellotti, P., Das, M., ve Glorius, F. (2021). "N-Heterocyclic carbenes as tunable ligands for catalytic metal surfaces". *Nature Catalysis*, 4(5), 352-363.
- [51] Crudden, C. M., Horton, J. H., Ebralidze, I. I., Zenkina, O. V., McLean, A. B., Drevniok, B., She, Z., Kraatz, H. B., Mosey, N. J., Seki, T., Keske, E. C., Leake, J. D., Rousina-Webb, A., ve Wu, G. (2014). "Ultra stable self-assembled monolayers of N-heterocyclic carbenes on gold". *Nature chemistry*, 6(5), 409–414
- [52] Crudden, C. M., Horton, J. H., Narouz, M. R., Li, Z., Smith, C. A., Munro, K., Baddeley, C. J., Larrea, C. R., Drevniok, B., Thanabalasingam, B., McLean, A. B., Zenkina, O. V., Ebralidze, I. I., She, Z., Kraatz, H. B., Mosey, N. J., Saunders, L. N., ve Yagi, A. (2016). "Simple direct formation of self-assembled N-heterocyclic carbene monolayers on gold and their application in biosensing". *Nature communications*, 7, 12654.

- [53] Wang, G., Rühling, A., Amirjalayer, S., Knor, M., Ernst, J. B., Richter, C., Gao, H. J., Timmer, A., Gao, H. Y., Doltsinis, N. L., Glorius, F., ve Fuchs, H. (2017). “Ballbot-type motion of N-heterocyclic carbenes on gold surfaces”. *Nature chemistry*, 9(2), 152–156.
- [54] Bakker, A., Timmer, A., Kolodzeiski, E., Freitag, M., Gao, H. Y., Mönig, H., Amirjalayer, S., Glorius, F., ve Fuchs, H. (2018). “Elucidating the Binding Modes of N-Heterocyclic Carbenes on a Gold Surface”. *Journal of the American Chemical Society*, 140(38), 11889–11892.
- [55] Jiang, L., Zhang, B., Médard, G., Seitsonen, A. P., Haag, F., Allegretti, F., Reichert, J., Kuster, B., Barth, J. V., ve Papageorgiou, A. C. (2017). N-Heterocyclic carbenes on close-packed coinage metal surfaces: bis-carbene metal adatom bonding scheme of monolayer films on Au, Ag and Cu. *Chemical science*, 8(12), 8301–8308.
- [56] Lovat, G., Doud, E. A., Lu, D., Kladnik, G., Inkpen, M. S., Steigerwald, M. L., Dean Cvetko, D., Hybertsen, M. S., Morgante, A., Roy X., ve Venkataraman, L. (2019). “Determination of the structure and geometry of N-heterocyclic carbenes on Au (111) using high-resolution spectroscopy”. *Chemical Science*, 10(3), 930-935.
- [57] Amirjalayer, S., Bakker, A., Freitag, M., Glorius, F., ve Fuchs, H. (2020). “Cooperation of N-Heterocyclic Carbenes on a Gold Surface”. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(47), 21230-21235.
- [58] Lara, P., Rivada-Wheelaghan, O., Conejero, S., Poteau, R., Philippot, K., ve Chaudret, B. (2011). “Ruthenium nanoparticles stabilized by N-heterocyclic carbenes: ligand location and influence on reactivity”. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 50(50), 12080-12084.
- [59] Baquero, E. A., Tricard, S., Flores, J. C., de Jesús, E., ve Chaudret, B. (2014). “Highly stable water-soluble platinum nanoparticles stabilized by hydrophilic N-heterocyclic carbenes”. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 53(48), 13220-13224.
- [60] Ernst, J. B., Muratsugu, S., Wang, F., Tada, M., ve Glorius, F. (2016). “Tunable heterogeneous catalysis: N-heterocyclic carbenes as ligands for supported heterogeneous Ru/K-Al₂O₃ catalysts to tune reactivity and selectivity”. *Journal of the American Chemical Society*, 138(34), 10718-10721.
- [61] Ernst, J. B., Schwermann, C., Yokota, G. I., Tada, M., Muratsugu, S., Doltsinis, N. L., ve Glorius, F. (2017). “Molecular adsorbates switch on heterogeneous catalysis: induction of reactivity by N-heterocyclic carbenes”. *Journal of the American Chemical Society*, 139(27), 9144-9147.
- [62] Man, R. W. Y., Li, C. H., MacLean, M. W. A., Zenkina, O. V., Zamora, M. T., Saunders, L. N., Rousina-Webb, A., Nambo, M., ve Crudden, C. M. (2018). “Ultrastable Gold Nanoparticles Modified by Bidentate N-Heterocyclic Carbene Ligands”. *Journal of the American Chemical Society*, 140(5), 1576–1579.

- [63] MacLeod, M. J., Goodman, A. J., Ye, H. Z., Nguyen, H. V. T., Van Voorhis, T., ve Johnson, J. A. (2019). "Robust gold nanorods stabilized by bidentate N-heterocyclic-carbene–thiolate ligands". *Nature Chemistry*, 11(1), 57-63.
- [64] Narouz, M. R., Osten, K. M., Unsworth, P. J., Man, R. W. Y., Salorinne, K., Takano, S., Tomihara, R., Kaappa, S., Malola, S., Dinh, C. T., Padmos, J. D., Ayoo, K., Garrett, P. J., Nambo, M., Horton, J. H., Sargent, E. H., Häkkinen, H., Tsukuda, T., ve Crudden, C. M. (2019). "N-heterocyclic carbene-functionalized magic-number gold nanoclusters". *Nature chemistry*, 11(5), 419–425.
- [65] Narouz, M. R., Takano, S., Lummis, P. A., Levchenko, T. I., Nazemi, A., Kaappa, S., Malola, S., Yousefalizadeh, G., Calhoun, L. A., Stamplecoskie, K. G., Häkkinen, H., Tsukuda, T., ve Crudden, C. M. (2019). "Robust, Highly Luminescent Au₁₃ Superatoms Protected by N-Heterocyclic Carbenes". *Journal of the American Chemical Society*, 141(38), 14997–15002.
- [66] Wu, C. Y., Wolf, W. J., Levartovsky, Y., Bechtel, H. A., Martin, M. C., Toste, F. D., ve Gross, E. (2017). "High-spatial-resolution mapping of catalytic reactions on single particles". *Nature*, 541(7638), 511-515.
- [67] Doud, E. A., Inkpen, M. S., Lovat, G., Montes, E., Paley, D. W., Steigerwald, M. L., Vázquez, H., Venkataraman, L., ve Roy, X. (2018). "In Situ Formation of N-Heterocyclic Carbene-Bound Single-Molecule Junctions". *Journal of the American Chemical Society*, 140(28), 8944–8949.
- [68] Cao, Z., Kim, D., Hong, D., Yu, Y., Xu, J., Lin, S., Wen, X., Nichols, E. M., Jeong, K., Reimer, J. A., Yang, P., ve Chang, C. J. (2016). "A Molecular Surface Functionalization Approach to Tuning Nanoparticle Electrocatalysts for Carbon Dioxide Reduction". *Journal of the American Chemical Society*, 138(26), 8120–8125
- [69] Cao, Z., Derrick, J. S., Xu, J., Gao, R., Gong, M., Nichols, E. M., Smith, P. T., Liu, X., Wen, X., Copéret, C., ve Chang, C. J. (2018). "Chelating N-Heterocyclic Carbene Ligands Enable Tuning of Electrocatalytic CO₂ Reduction to Formate and Carbon Monoxide: Surface Organometallic Chemistry". *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 57(18), 4981–4985.
- [70] Nguyen, D. T., Freitag, M., Gutheil, C., Sotthewes, K., Tyler, B. J., Böckmann, M., Das, M., Schlüter, F., Doltsinis, N. L., Arlinghaus, H. F., Ravoo, B. J., ve Glorius, F. (2020). "An Arylazopyrazole-Based N-Heterocyclic Carbene as a Photoswitch on Gold Surfaces: Light-Switchable Wettability, Work Function, and Conductance". *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 59(32), 13651–13656.
- [71] Zhukhovitskiy, A. V., Mavros, M. G., Queeney, K. T., Wu, T., Van Voorhis, T., ve Johnson, J. A. (2016). "Reactions of persistent carbenes with hydrogen-terminated silicon surfaces". *Journal of the American Chemical Society*, 138(27), 8639-8652.
- [72] Franz, M., Chandola, S., Koy, M., Zielinski, R., Aldahhak, H., Das, M., Freitag, M., Gerstmann, U., Liebig, D., Hoffmann, A. K., Rosin, M., Schmidt, W. G., Hogan, C., Glorius,

F., Esser, N., ve Dähne, M. (2021). "Controlled growth of ordered monolayers of N-heterocyclic carbenes on silicon". *Nature chemistry*, 13(9), 828–835.

[73] Nesterov, V., Reiter, D., Bag, P., Frisch, P., Holzner, R., Porzelt, A., ve Inoue, S. (2018). "NHCs in main group chemistry". *Chemical reviews*, 118(19), 9678-9842.

[74] Wang, Y., ve Robinson, G. H. (2014). "N-Heterocyclic Carbene Main-Group Chemistry: A Rapidly Evolving Field". *Inorganic Chemistry*, 53(22), 11815-11832.

[75] Kim, Y., ve Lee, E. (2018). "Stable Organic Radicals Derived from N-Heterocyclic Carbenes". *Chemistry—A European Journal*, 24(72), 19110-19121.

[76] Chu, T., ve Nikonov, G. I. (2018). "Oxidative addition and reductive elimination at main-group element centers". *Chemical reviews*, 118(7), 3608-3680.

[77] Martin, D., Soleilhavoup, M., ve Bertrand, G. (2011). "Stable singlet carbenes as mimics for transition metal centers". *Chemical Science*, 2(3), 389-399.

[78] Weetman, C., ve Inoue, S. (2018). "The road travelled: after main-group elements as transition metals". *ChemCatChem*, 10(19), 4213-4228.

[79] Ochiai, T., Franz, D., ve Inoue, S. (2016). "Applications of N-heterocyclic imines in main group chemistry". *Chemical Society Reviews*, 45(22), 6327-6344.

[80] Doddi, A., Peters, M., ve Tamm, M. (2019). "N-heterocyclic carbene adducts of main group elements and their use as ligands in transition metal chemistry". *Chemical reviews*, 119(12), 6994-7112.

[81] Martin, C. D., Soleilhavoup, M., ve Bertrand, G. (2013). "Carbene-stabilized main group radicals and radical ions". *Chemical science*, 4(8), 3020-3030.

[82] Bissinger, P., Braunschweig, H., Damme, A., Hörl, C., Krummenacher, I., ve Kupfer, T. (2015). "Boron as a Powerful Reductant: Synthesis of a Stable Boron-Centered Radical-Anion Radical-Cation Pair". *Angewandte Chemie International Edition*, 54(1), 359-362.

[83] Back, J., Park, J., Kim, Y., Kang, H., Park, M. J., Kim, K., ve Lee, E. (2017). "Triazenyl Radicals Stabilized by N-Heterocyclic Carbenes". *Journal of the American Chemical Society*, 139(43), 15300-15303.

[84] Siddiqui, M. M., Sarkar, S. K., Sinhababu, S., Ruth, P. N., Herbst-Irmer, R., Stalke, D., Ghosh, M., Fu, M., Zhao, L., Casanova, D., Frenking, G., Schwederski, B., Kaim, W., ve Roesky, H. W. (2019). "Isolation of Transient Acyclic Germanium(I) Radicals Stabilized by Cyclic Alkyl(amino) Carbenes". *Journal of the American Chemical Society*, 141(5), 1908–1912.

[85] Mahoney, J. K., Martin, D., Thomas, F., Moore, C. E., Rheingold, A. L., ve Bertrand, G. (2015). "Air-persistent monomeric (amino)(carboxy) radicals derived from cyclic (alkyl)(amino) carbenes". *Journal of the American Chemical Society*, 137(23), 7519-7525.

- [86] Antoni, P. W., ve Hansmann, M. M. (2018). "Pyrilenes: a new class of tunable, redox-switchable, photoexcitable pyrylium-carbene hybrids with three stable redox-states". *Journal of the American Chemical Society*, 140(44), 14823-14835.
- [87] Gallagher, N. M., Ye, H. Z., Feng, S., Lopez, J., Zhu, Y. G., Van Voorhis, T., Shao-Horn, Y., ve Johnson, J. A. (2020). "An N-Heterocyclic-Carbene-Derived Distonic Radical Cation". *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 59(10), 3952-3955
- [88] Dahcheh, F., Martin, D., Stephan, D. W., ve Bertrand, G. (2014). "Synthesis and reactivity of a CAAC-aminoborylene adduct: a hetero-allene or an organoboron isoelectronic with singlet carbenes". *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 53(48), 13159-13163.
- [89] Wang, Y., Chen, M., Xie, Y., Wei, P., Schaefer III, H. F., Schleyer, P. V. R., ve Robinson, G. H. (2015). "Stabilization of elusive silicon oxides". *Nature chemistry*, 7(6), 509-513.
- [90] Bag, P., Porzelt, A., Altmann, P. J., ve Inoue, S. (2017). "A stable neutral compound with an aluminum-aluminum double bond". *Journal of the American Chemical Society*, 139(41), 14384-14387.
- [91] Bellemin-Laponnaz, S., ve Dagorne, S. (2014). "Group 1 and 2 and early transition metal complexes bearing N-heterocyclic carbene ligands: coordination chemistry, reactivity, and applications". *Chemical Reviews*, 114(18), 8747-8774.
- [92] Arrowsmith, M., Braunschweig, H., Celik, M. A., Dellermann, T., Dewhurst, R. D., Ewing, W. C., Hammond, K., Kramer, T., Krummenacher, I., Mies, J., Radacki, K., ve Schuster, J. K. (2016). "Neutral zero-valent s-block complexes with strong multiple bonding". *Nature chemistry*, 8(9), 890-894.
- [93] Herrmann, W. A., ve Köcher, C. (1997). "N-Heterocyclic carbenes". *Angewandte Chemie International Edition in English*, 36(20), 2162-2187.
- [94] O'Brien, C. J., Kantchev, E. A., Valente, C., Hadei, N., Chass, G. A., Lough, A., Hopkinson, A. C., ve 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". *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 12(18), 4743-4748.
- [95] Tsimmerman, M., Mallik, D., Matsuo, T., Otani, T., Tamao, K., ve Organ, M. G. (2012). "Sterically demanding imidazolium salts through the activation and cyclization of formamides". *Chemical communications*, 48(83), 10352-10354.
- [96] Izquierdo, F., Manzini, S., ve Nolan, S. P. (2014). "The use of the sterically demanding IPr* and related ligands in catalysis". *Chemical communications*, 50(95), 14926-14937.
- [97] Zhang, C., Liu, J., ve Xia, C. (2015). "Palladium-N-heterocyclic carbene (NHC)-catalyzed synthesis of 2-ynamides via oxidative aminocarbonylation of alkynes with amines". *Catalysis Science ve Technology*, 5(10), 4750-4754.

- [98] Zhang, Y., Han, F., Zhang, M., Zhang, H., Li, Y., Wang, R., Zeng, Y., ve Liu, G. (2020). "Highly active Pd-PEPPSI complexes for Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl chlorides: an investigation on the effect of electronic properties". *Chemical Research in Chinese Universities*, 36(5), 859-864.
- [99] Lan, X. B., Chen, F. M., Ma, B. B., Shen, D. S., ve Liu, F. S. (2016). "Pd-PEPPSI Complexes Bearing Bulky [(1,2-Di-(tert-butyl)acenaphthyl](DtBu-An) on N-Heterocarbene Backbones: Highly Efficient for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling under Aerobic Conditions". *Organometallics*, 35(22), 3852-3860.
- [100] Chass, G. A., O'Brien, C. J., Hadei, N., Kantchev, E. A., Mu, W. H., Fang, D. C., Hopkinson, A. C., Csizmadia, I. G., ve Organ, M. G. (2009). "Density functional theory investigation of the alkyl-alkyl Negishi cross-coupling reaction catalyzed by N-heterocyclic carbene (NHC)-Pd complexes". *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 15(17), 4281-4288.
- [101] Organ, M. G., Çalimsiz, S., Sayah, M., Hoi, K. H., ve Lough, A. J. (2009). "Pd-PEPPSI-IPent: An Active, Sterically Demanding Cross-Coupling Catalyst and Its Application in the Synthesis of Tetra-Ortho-Substituted Biaryls". *Angewandte Chemie*, 121(13), 2419-2423.
- [102] Akkoc, S., ve Gök, Y. (2015). "Dichlorido (3-chloropyridine-N)[1,3-dialkylbenzimidazol-2-ylidene] palladium (II) complexes: Synthesis, characterization and catalytic activity in the arylation reaction". *Inorganica Chimica Acta*, 429, 34-38.
- [103] Navarro, O., Kaur, H., Mahjoor, P., ve Nolan, S. P. (2004). "Cross-coupling and dehalogenation reactions catalyzed by (N-heterocyclic carbene) Pd (allyl) Cl complexes". *The Journal of organic chemistry*, 69(9), 3173-3180.
- [104] Herrmann, W. A., Elison, M., Fischer, J., Köcher, C., ve Artus, G. R. (1995). "Metal complexes of N-heterocyclic carbenes a new structural principle for catalysts in homogeneous catalysis". *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(21), 2371-2374.
- [105] Wolfe, J. P., Singer, R. A., Yang, B. H., ve Buchwald, S. L. (1999). "Highly active palladium catalysts for Suzuki coupling reactions". *Journal of the American Chemical Society*, 121(41), 9550-9561.
- [106] Liang, Y., Xie, Y. X., ve Li, J. H. (2006). "Modified palladium-catalyzed Sonogashira cross-coupling reactions under copper-, amine-, and solvent-free conditions". *The Journal of Organic Chemistry*, 71(1), 379-381.
- [107] Kosugi, M., Kameyama, M., ve Migita, T. (1983). "Palladium-catalyzed aromatic amination of aryl bromides with N, N-di-ethylamino-tributyltin". *Chemistry Letters*, 12(6), 927-928.
- [108] Åhman, J., ve Buchwald, S. L. (1997). "An improved method for the palladium-catalyzed amination of aryl triflates". *Tetrahedron letters*, 38(36), 6363-6366.

- [109] Vo, G. D., ve Hartwig, J. F. (2009). "Palladium-catalyzed coupling of ammonia with aryl chlorides, bromides, iodides, and sulfonates: A general method for the preparation of primary arylamines". *Journal of the American Chemical Society*, 131(31), 11049-11061.
- [110] Marion, N., Navarro, O., Mei, J., Stevens, E. D., Scott, N. M., ve Nolan, S. P. (2006). "Modified (NHC) Pd (allyl) Cl (NHC= N-heterocyclic carbene) complexes for room-temperature Suzuki–Miyaura and Buchwald–Hartwig reactions". *Journal of the American Chemical Society*, 128(12), 4101-4111.
- [111] Cawley, M. J., Cloke, F. G. N., Fitzmaurice, R. J., Pearson, S. E., Scott, J. S., ve Caddick, S. (2008). "Development of a practical Buchwald–Hartwig amine arylation protocol using a conveniently prepared (NHC) Pd (R-allyl) Cl catalyst". *Organic ve Biomolecular Chemistry*, 6(15), 2820-2825.
- [112] Le Duc, G., Meiries, S., ve Nolan, S. P. (2013). "Effect of Electronic Enrichment of NHCs on the Catalytic Activity of [Pd (NHC)(acac) Cl] in Buchwald–Hartwig Coupling". *Organometallics*, 32(24), 7547-7551.
- [113] Xia, Q., Shi, S., Gao, P., Lalancette, R., Szostak, R., ve Szostak, M. (2021). "[[(NHC) PdCl₂ (Aniline)] Complexes: Easily Synthesized, Highly Active Pd (II)–NHC Precatalysts for Cross-Coupling Reactions". *The Journal of organic chemistry*, 86(21), 15648-15657.
- [114] Zhang, Y., César, V., ve Lavigne, G. (2015). "Efficient and Versatile Buchwald–Hartwig Amination of (Hetero) aryl Chlorides Using the Pd–PEPPSI-IPr (NMe₂)₂ Precatalyst in the Presence of Carbonate Base". *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(9), 2042-2050.
- [115] Lan, X. B., Li, Y., Li, Y. F., Shen, D. S., Ke, Z., ve Liu, F. S. (2017). "Flexible steric bulky bis (imino) acenaphthene (BIAN)-supported N-heterocyclic carbene palladium precatalysts: catalytic application in Buchwald–Hartwig amination in air". *The Journal of Organic Chemistry*, 82(6), 2914-2925.
- [116] Reddy, M. V. K., Anusha, G., ve Reddy, P. V. G. (2020). "Sterically enriched bulky 1, 3-bis (N, N'-aralkyl) benzimidazolium based Pd-PEPPSI complexes for Buchwald–Hartwig amination reactions". *New Journal of Chemistry*, 44(27), 11694-11703.
- [117] Shi, S., ve Szostak, M. (2017). "Pd–PEPPSI: a general Pd–NHC precatalyst for Buchwald–Hartwig cross-coupling of esters and amides (transamidation) under the same reaction conditions". *Chemical communications*, 53(76), 10584-10587.
- [118] Aktaş, A., Celepci, D. B., Gök, Y., ve Aygün, M. (2018). "2-Hydroxyethyl-Substituted Pd-PEPPSI Complexes: Synthesis, Characterization and the Catalytic Activity in the Suzuki–Miyaura Reaction for Aryl Chlorides in Aqueous Media". *ChemistrySelect*, 3(35), 9974-9980.
- [119] Lei, P., Meng, G., Ling, Y., An, J., ve Szostak, M. (2017). "Pd-PEPPSI: Pd-NHC precatalyst for Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions of amides". *The Journal of Organic Chemistry*, 82(13), 6638-6646.

[120] Lei, P., Meng, G., ve Szostak, M. (2017). "General method for the Suzuki–Miyaura cross-coupling of amides using commercially available, air-and moisture-stable palladium/NHC (NHC= N-heterocyclic carbene) complexes". *Acs Catalysis*, 7(3), 1960-1965.

[121] Wang, C. A., Rahman, M. M., Bisz, E., Dziuk, B., Szostak, R., ve Szostak, M. (2022). "Palladium-NHC (NHC= N-heterocyclic carbene)-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling of alkyl amides". *ACS Catalysis*, 12(4), 2426-2433.

[122] Li, G., Shi, S., Lei, P., ve Szostak, M. (2018). "Pd-PEPPSI: Water-Assisted Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of Aryl Esters at Room Temperature using a Practical Palladium-NHC (NHC= N-Heterocyclic Carbene) Precatalyst". *Advanced Synthesis ve Catalysis*, 360(7), 1538-1543.

[123] Reddy, M. V. K., Reddy, P. V. G., ve Reddy, C. S. (2016). "PEPPSI-SONO-SP2: a new highly efficient ligand-free catalyst system for the synthesis of tri-substituted triazine derivatives via Suzuki–Miyaura and Sonogashira coupling reactions under a green approach". *New Journal of Chemistry*, 40(6), 5135-5142.

[124] Bhojane, J. M., Jadhav, V. G., ve Nagarkar, J. M. (2017). "Pd (NHC) PEPPSI-diazonium salts: an efficient blend for the decarboxylative Sonogashira cross coupling reaction". *New Journal of Chemistry*, 41(14), 6775-6780.

[125] Yadav, S., Singh, A., Mishra, I., Ray, S., Mobin, S. M., ve Dash, C. (2019). "Well-Defined N-Heterocyclic Carbene-Palladium Complexes as Efficient Catalysts for Domino Sonogashira Coupling/Cyclization Reaction and C-H bond Arylation of Benzothiazole". *Applied Organometallic Chemistry*, 33(7), e4936.

[126] Borah, D., Puzari, A., ve Das, P. (2021). "Highly efficient aqueous-phase Sonogashira coupling catalyzed by Pd-PEPSI/PPh 3 under aerobic condition". *Journal of Chemical Sciences*, 133, 1-8.

[127] Li, H. H., Maitra, R., Kuo, Y. T., Chen, J. H., Hu, C. H., ve Lee, H. M. (2018). "A tridentate CNO-donor palladium (II) complex as efficient catalyst for direct C—H arylation: Application in preparation of imidazole-based push–pull chromophores". *Applied Organometallic Chemistry*, 32(1), e3956.

[128] Kaloğlu, N., Kaloğlu, M., Tahir, M. N., Arıcı, C., Bruneau, C., Doucet, H., Dixneuf, P. H., Çetinkaya, B., ve Özdemir, İ. (2018). "Synthesis of N-heterocyclic carbene-palladium-PEPPSI complexes and their catalytic activity in the direct CH bond activation". *Journal of Organometallic Chemistry*, 867, 404-412.

[129] Türker, F., Bereket, İ., Celepci, D. B., Aktaş, A., ve Gök, Y. (2020). "New Pd-PEPPSI complexes bearing meta-cyanobenzyl-Substituted NHC: Synthesis, characterization, crystal structure and catalytic activity in direct C–H arylation of (Hetero) arenes with aryl bromides". *Journal of Molecular Structure*, 1205, 127608.

[130] Kaloğlu, M., Düşünceli, S. D., ve Özdemir, İ. (2020). "The first used butylene linked bis (N-heterocyclic carbene)-palladium-PEPPSI complexes in the direct arylation of furan and pyrrole". *Journal of Organometallic Chemistry*, 915, 121236.

[131] Viciu, M. S., Germaneau, R. F., Navarro-Fernandez, O., Stevens, E. D., ve Nolan, S. P. (2002). "Activation and reactivity of (NHC) Pd (allyl) Cl (NHC= N-heterocyclic carbene) complexes in cross-coupling reactions". *Organometallics*, 21(25), 5470-5472.

[132] Liu, F., Hu, Y. Y., Li, D., Zhou, Q., ve Lu, J. M. (2018). "N-Heterocyclic carbene-palladacyclic complexes: synthesis, characterization and their applications in the CN coupling and α -arylation of ketones using aryl chlorides". *Tetrahedron*, 74(39), 5683-5690.

[133] Lu, H. Y., Shen, A., Li, Y. Q., Hu, Y. C., Ni, C., ve Cao, Y. C. (2020). "N-heterocyclic carbene-palladium-imine complex catalyzed α -arylation of ketones with aryl and heteroaryl chlorides under air atmosphere". *Tetrahedron Letters*, 61(29), 152124.

[134] Ovezova, M., Eroğlu, Z., Metin, Ö., Çetinkaya, B., ve Gülcemal, S. (2021). "Unveiling the catalytic nature of palladium-N-heterocyclic carbene catalysts in the α -alkylation of ketones with primary alcohols". *Dalton Transactions*, 50(31), 10896-10908.

[135] Bringmann, G., Price Mortimer, A. J., Keller, P. A., Gresser, M. J., Garner, J., ve Breuning, M. (2005). "Atroposelective synthesis of axially chiral biaryl compounds". *Angewandte Chemie International Edition*, 44(34), 5384-5427.

[136] Kozłowski, M. C., Morgan, B. J., ve Linton, E. C. (2009). "Total synthesis of chiral biaryl natural products by asymmetric biaryl coupling". *Chemical Society Reviews*, 38(11), 3193-3207.

[137] Bringmann, G., Gulder, T., Gulder, T. A., ve Breuning, M. (2011). "Atroposelective total synthesis of axially chiral biaryl natural products". *Chemical reviews*, 111(2), 563-639.

[138] Wencel-Delord, J., Panossian, A., Leroux, F. R., ve Colobert, F. (2015). "Recent advances and new concepts for the synthesis of axially stereoenriched biaryls". *Chemical Society Reviews*, 44(11), 3418-3430.

[139] Seth, K., Garg, S. K., Kumar, R., Purohit, P., Meena, V. S., Goyal, R., Banerjee, U. C., ve Chakraborti, A. K. (2014). "2-(2-Arylphenyl)benzoxazole As a Novel Anti-Inflammatory Scaffold: Synthesis and Biological Evaluation". *ACS medicinal chemistry letters*, 5(5), 512-516

[140] Nawaz, Z., Gürbüz, N., Zafar, M. N., Özdemir, N., Habib, U., Jan, K., ve Özdemir, I. (2021). "Synthesis of new Pd (NHC)-PEPPSI type complexes as catalysts toward CC cross-coupling reactions". *Journal of Molecular Structure*, 1243, 130883.

[141] Borah, D., Saha, B., Sarma, B., ve Das, P. (2020). "A new PEPPSI type N-heterocyclic carbene palladium (II) complex and its efficiency as a catalyst for Mizoroki-Heck cross-coupling reactions in water". *Journal of Chemical Sciences*, 132, 1-10.

[142] Rosenberg, B., Vancamp, L., Trosko, J. E., ve Mansour, V. H. (1969). "Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents". *nature*, 222(5191), 385-386.

[143] Muggia, F. M., Bonetti, A., Hoeschele, J. D., Rozenzweig, M., ve Howell, S. B. (2015). "Platinum antitumor complexes: 50 years since Barnett Rosenberg's discovery". *J. Clin. Oncol*, 33(35), 4219-4226.

[144] Jamieson, E. R., ve Lippard, S. J. (1999). "Structure, recognition, and processing of cisplatin– DNA adducts". *Chemical reviews*, 99(9), 2467-2498.

[145] Çetinkaya, B., Çetinkaya, E., Küçükbay, H., ve Durmaz, R. (1996). "Antimicrobial activity of carbene complexes of rhodium (I) and ruthenium (II)". *Arzneimittelforschung*, 46(8), 821-823.

[146] Cetinkaya, B., Özdemir, I., Binbaşoğlu, B., Durmaz, R., ve Günel, S. (1999). "Antibacterial and antifungal activities of complexes of ruthenium (II)". *Arzneimittelforschung*, 49(06), 538-540.

[147] Zhen, X., Lundborg, C. S., Sun, X., Hu, X., ve Dong, H. (2019). "Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review". *Antimicrobial Resistance ve Infection Control*, 8, 1-23.

[148] Melaiye, A., Simons, R. S., Milsted, A., Pingitore, F., Wesdemiotis, C., Tessier, C. A., ve Youngs, W. J. (2004). "Formation of water-soluble pincer silver (I)– carbene complexes: a novel antimicrobial agent". *Journal of medicinal chemistry*, 47(4), 973-977.

[149] Ray, S., Mohan, R., Singh, J. K., Samantaray, M. K., Shaikh, M. M., Panda, D., ve Ghosh, P. (2007). "Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes". *Journal of the American Chemical Society*, 129(48), 15042-15053.

[150] Yiğit, B., Gök, Y., Özdemir, İ., ve Günel, S. (2012). "Synthesis and antimicrobial studies of 1-methyl-2-dimethylaminoethyl-substituted benzimidazolium salts and N-heterocyclic carbene–silver complexes". *Journal of Coordination Chemistry*, 65(3), 371-379.

[151] Kızrak, Ü., Çiftçi, O., Özdemir, İ., Gürbüz, N., Düşünceli, S. D., Kaloğlu, M., Mansour, L., Zaghrouba, F., Hamdi, N., ve Özdemir, İ. (2019). Amine-functionalized silver and gold N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization and antitumor properties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 882, 26-32.

[152] Colacino, E., Martinez, J., ve Lamaty, F. (2007). "Preparation of NHC–ruthenium complexes and their catalytic activity in metathesis reaction". *Coordination Chemistry Reviews*, 251(5-6), 726-764.

[153] Özdemir, I., Demir, S., Cetinkaya, B., Gourlaouen, C., Maseras, F., Bruneau, C., ve Dixneuf, P. H. (2008). "Direct arylation of arene C– H bonds by cooperative action of NHC–ruthenium (II) catalyst and carbonate via proton abstraction mechanism". *Journal of the American Chemical Society*, 130(4), 1156-1157.

[154] Shan, S. P., Xiaoke, X., Gnanaprakasam, B., Dang, T. T., Ramalingam, B., Huynh, H. V., ve Seayad, A. M. (2015). "Benzimidazolin-2-ylidene N-heterocyclic carbene complexes of ruthenium as a simple catalyst for the N-alkylation of amines using alcohols and diols". RSC advances, 5(6), 4434-4442.

[155] Yoshimura, M., Kamisue, R., ve Sakaguchi, S. (2013). "Synthesis of Ru (II) complexes containing N-heterocyclic carbenes functionalized with secondary donor groups: Catalytic activity toward enantioselective transfer hydrogenation". Journal of Organometallic Chemistry, 740, 26-32.

[156] Rodríguez-Prieto, T., Michlewska, S., Hołota, M., Ionov, M., de la Mata, F. J., Cano, J., Bryszewska, M., ve Gómez, R. (2021). "Organometallic dendrimers based on Ruthenium(II) N-heterocyclic carbenes and their implication as delivery systems of anticancer small interfering RNA". Journal of inorganic biochemistry, 223, 111540.

[157] Chen, C., Xu, C., Li, T., Lu, S., Luo, F., ve Wang, H. (2020). "Novel NHC-coordinated ruthenium (II) arene complexes achieve synergistic efficacy as safe and effective anticancer therapeutics". European journal of medicinal chemistry, 203, 112605.

[158] Lam, N. Y. S., Truong, D., Burmeister, H., Babak, M. V., Holtkamp, H. U., Movassaghi, S., Ayine-Tora, D. M., Zafar, A., Kubanik, M., Oehninger, L., Söhnle, T., Reynisson, J., Jamieson, S. M. F., Gaidon, C., Ott, I., ve Hartinger, C. G. (2018). "From Catalysis to Cancer: Toward Structure-Activity Relationships for Benzimidazol-2-ylidene-Derived N-Heterocyclic-Carbene Complexes as Anticancer Agents". Inorganic chemistry, 57(22), 14427–14434

[159] Lv, G., Guo, L., Qiu, L., Yang, H., Wang, T., Liu, H., ve Lin, J. (2015). "Lipophilicity-dependent ruthenium N-heterocyclic carbene complexes as potential anticancer agents". Dalton Transactions, 44(16), 7324-7331.

[160] Hackenberg, F., Müller-Bunz, H., Smith, R., Streciwilk, W., Zhu, X., ve Tacke, M. (2013). "Novel ruthenium (II) and gold (I) NHC complexes: Synthesis, characterization, and evaluation of their anticancer properties". Organometallics, 32(19), 5551-5560.

[161] Burmeister, H., Dietze, P., Preu, L., Bandow, J. E., ve Ott, I. (2021). "Evaluation of ruthenium (II) N-heterocyclic carbene complexes as antibacterial agents and inhibitors of bacterial thioredoxin reductase". Molecules, 26(14), 4282.

[162] Oehninger, L., Stefanopoulou, M., Alborzinia, H., Schur, J., Ludewig, S., Namikawa, K., Muñoz-Castro, A., Köster, R. W., Baumann, K., Wölfl, S., Sheldrick, W. S., ve Ott, I. (2013). "Evaluation of arene ruthenium(II) N-heterocyclic carbene complexes as organometallics interacting with thiol and selenol containing biomolecules". Dalton transactions (Cambridge, England : 2003), 42(5), 1657–1666

[163] Karataş, M. O., Çalgın, G., Alıcı, B., Gökçe, B., Genç, N., Taşkın Tok, T., Arslan, O., Kılıç, I., ve Özdemir, N. (2019). "Inhibition of paraoxonase 1 by coumarin-substituted N-heterocyclic carbene silver (I), ruthenium (II) and palladium (II) complexes". Applied Organometallic Chemistry, 33(10), e5130.

[164] Boubakri, L., Chakchouk-Mtiba, A., Naouali, O., Mellouli, L., Mansour, L., Özdemir, I., Yaser, S., Sauthier, M., ve Hamdi, N. (2022). "Ruthenium (II) complexes bearing benzimidazole-based N-heterocyclic carbene (NHC) ligands as potential antimicrobial, antioxidant, enzyme inhibition, and antiproliferative agents". *Journal of Coordination Chemistry*, 75(5-6), 645-667.

[165] Huseynova, M., Taslimi, P., Medjidov, A., Farzaliyev, V., Aliyeva, M., Gondolova, G., Şahin, O., Yalçın, B., Sujayev, A., Orman, E. B., Özkaya, A. R., ve Gülçin, İ. (2018). "Synthesis, characterization, crystal structure, electrochemical studies and biological evaluation of metal complexes with thiosemicarbazone of glyoxylic acid". *Polyhedron*, 155, 25-33.

[166] Alterio, V., Di Fiore, A., D'Ambrosio, K., Supuran, C. T., ve De Simone, G. (2012). "Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: how to design specific drugs targeting 15 different isoforms". *Chemical reviews*, 112(8), 4421-4468.

[167] Kocyigit, U. M., Budak, Y., Gürdere, M. B., Ertürk, F., Yencilek, B., Taslimi, P., Gülçin, İ., ve Ceylan, M. (2018). "Synthesis of chalcone-imide derivatives and investigation of their anticancer and antimicrobial activities, carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles". *Archives of physiology and biochemistry*, 124(1), 61-68.

[168] Göksu, S., Naderi, A., Akbaba, Y., Kalın, P., Akıncioğlu, A., Gülçin, I., Durdagi, S., ve Salmas, R. E. (2014). "Carbonic anhydrase inhibitory properties of novel benzylsulfamides using molecular modeling and experimental studies". *Bioorganic chemistry*, 56, 75-82.

[169] Hisar, O., Beydemir, Ş., Gülçin, İ., Küfrevioğlu, Ö. İ., ve Supuran, C. T. (2005). "Effects of low molecular weight plasma inhibitors of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) on human erythrocyte carbonic anhydrase-II isozyme activity in vitro and rat erythrocytes in vivo". *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 20(1), 35-39.

[170] Abdulkadir Çoban, T., Beydemir, Ş., Gülçin, İ., ve Ekinci, D. (2008). "The effect of ethanol on erythrocyte carbonic anhydrase isoenzymes activity: an in vitro and in vivo study". *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 23(2), 266-270.

[171] Yamali, C., Gul, H. I., Ece, A., Taslimi, P., ve Gulcin, I. (2018). "Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of 4-[5-aryl-3-(thiophen-2-yl)-4, 5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamides toward acetylcholinesterase, carbonic anhydrase I and II enzymes". *Chemical biology ve drug design*, 91(4), 854-866.

[172] Ozgun, D. O., Gul, H. I., Yamali, C., Sakagami, H., Gulcin, I., Sukuroglu, M., ve Supuran, C. T. (2019). "Synthesis and bioactivities of pyrazoline benzenesulfonamides as carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors with low cytotoxicity". *Bioorganic chemistry*, 84, 511-517.

[173] Taslimi, P., Akıncioğlu, H., ve Gülçin, İ. (2017). "Synephrine and phenylephrine act as α -amylase, α -glycosidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and carbonic anhydrase enzymes inhibitors". *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 31(11), e21973.

[174] Lolak, N., Akocak, S., Türkeş, C., Taslimi, P., Işık, M., Beydemir, Ş., Gülçin, İ., ve Durgun, M. (2020). "Synthesis, characterization, inhibition effects, and molecular docking studies as acetylcholinesterase, α -glycosidase, and carbonic anhydrase inhibitors of novel benzenesulfonamides incorporating 1,3,5-triazine structural motifs". *Bioorganic chemistry*, 100, 103897.

[175] Gülçin, İ., ve Taslimi, P. (2018). "Sulfonamide inhibitors: a patent review 2013-present". *Expert opinion on therapeutic patents*, 28(7), 541-549.

[176] Sujayev, A., Garibov, E., Taslimi, P., Gülçin, İ., Gojayeve, S., Farzaliyev, V., Alwasel, S. H., ve Supuran, C. T. (2016). "Synthesis of some tetrahydropyrimidine-5-carboxylates, determination of their metal chelating effects and inhibition profiles against acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase". *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 31(6), 1531–1539.

[177] Gul, H. I., Mete, E., Taslimi, P., Gulcin, I., ve Supuran, C. T. (2017). "Synthesis, carbonic anhydrase I and II inhibition studies of the 1, 3, 5-trisubstituted-pyrazolines". *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 32(1), 189-192.

[178] Supuran, C. T. (2012). "Structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors". *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 27(6), 759-772.

[179] Cetinkaya, Y., Göçer, H., Menzek, A., ve Gülçin, İ. (2012). "Synthesis and antioxidant properties of (3, 4-dihydroxyphenyl)(2, 3, 4-trihydroxyphenyl) methanone and its derivatives". *Archiv der Pharmazie*, 345(4), 323-334.

[180] Durmaz, L., Kiziltas, H., Guven, L., Karagecili, H., Alwasel, S., ve Gulcin, İ. (2022). "Antioxidant, antidiabetic, anticholinergic, and antiglaucoma effects of magnofluorine". *Molecules*, 27(18), 5902.

[181] Gümüş, M., Babacan, Ş. N., Demir, Y., Sert, Y., Koca, İ., ve Gülçin, İ. (2022). "Discovery of sulfadrag–pyrrole conjugates as carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors". *Archiv Der Pharmazie*, 355(1), 2100242.

[182] Scozzafava, A., Kalın, P., Supuran, C. T., Gülçin, İ., ve Alwasel, S. H. (2015). "The impact of hydroquinone on acetylcholine esterase and certain human carbonic anhydrase isoenzymes (hCA I, II, IX, and XII)". *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 30(6), 941-946.

[183] Cetin Cakmak, K., ve Gülçin, İ. (2019). "Anticholinergic and antioxidant activities of usnic acid-an activity-structure insight". *Toxicol Rep* 6: 1273–1280.

[184] Türkan, F., Taslimi, P., Cabir, B., Ağırtaş, M. S., Erden, Y., Celebioglu, H. U., Tuzun, B., Bursal, E., ve Gülçin, İ. (2022). "Co and Zn metal phthalocyanines with bulky substituents: anticancer, antibacterial, activities and their inhibitory effects on some metabolic enzymes with molecular docking studies". *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42, 4475–4486.

- [185] Topal, F., Gulcin, I., Dastan, A., ve Guney, M. (2017). "Novel eugenol derivatives: Potent acetylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitors". *International journal of biological macromolecules*, 94, 845-851.
- [186] Yiğit, B., Kaya, R., Taslimi, P., Işık, Y., Karaman, M., Yiğit, M., Özdemir, İ., ve Gulçin, İ. (2019). Imidazolinium chloride salts bearing wingtip groups: Synthesis, molecular docking and metabolic enzymes inhibition. *Journal of molecular structure*, 1179, 709-718.
- [187] Wright, C. I., Geula, C., ve Mesulam, M. M. (1993). "Neuroglial cholinesterases in the normal brain and in Alzheimer's disease: relationship to plaques, tangles, and patterns of selective vulnerability". *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 34(3), 373-384.
- [188] Zahedi, N. A., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Rezaei, P., Askarzadeh, M., Alikhani, M., Adib, M., Mahdavi, M., Larijani, B., Niakan, S., Tehrani, M. B., Taslimi, P., ve Gulçin, I. (2023). "Dual functional cholinesterase and carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: Design, synthesis, in vitro, and in silico evaluations of coumarin-dihydropyridine derivatives". *Journal of Molecular Structure*, 1276, 134767.
- [189] Bilgicli, H. G., Kestane, A., Taslimi, P., Karabay, O., Bytyqi-Damoni, A., Zengin, M., ve Gulcin, I. (2019). "Novel eugenol bearing oxypropanolamines: Synthesis, characterization, antibacterial, antidiabetic, and anticholinergic potentials". *Bioorganic chemistry*, 88, 102931.
- [190] Aktaş, A., Taslimi, P., Gülçin, İ., ve Gök, Y. (2017). "Novel NHC precursors: Synthesis, characterization, and carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitory properties". *Archiv der pharmazie*, 350(6), e201700045.
- [191] D.D. Perrin, W.F.F. Armerago ve D.R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*. 2.baskı, Pergamon Press Ltd., 1980.
- [192] Yigit, B., Yigit, M., Özdemir, I., ve Cetinkaya, E. (2010). "The synthesis of some benzimidazolium salts and use as carbene precursors in the Heck and Suzuki reactions". *Heterocycles*, 81(4).
- [193] Celepci, D. B., Yiğit, B., Yiğit, M., Özdemir, İ., ve Aygün, M. (2021). "Amine-functionalized benzimidazolium salts: Synthesis, structural characterization, hirshfeld surface analysis and theoretical studies". *Journal of Molecular Structure*, 1239, 130460.
- [194] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement M100-S23*. Wayne, PA 2013
- [195] J. Hindler, L. Hochstein, and A. Howell, in *McFarland Standards*, 1, ed. By H. G. Isenberg, American Society for Microbiology, Washington, DC 1992, bölüm.1, 5.19.1-5.19.6.

[196] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline Second Edition. CLSI Document M45-A2. Wayne, PA 2010.

[197] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. 1 st ed. CLSI supplement60. Wayne, PA 2017.

[198] Boztas, M., Taslimi, P., Yavari, M. A., Gulcin, I., Sahin, E., ve Menzek, A. (2019). "Synthesis and biological evaluation of bromophenol derivatives with cyclopropyl moiety: Ring opening of cyclopropane with monoester". *Bioorganic Chemistry*, 89, 103017.

[199] Verpoorte, J. A., Mehta, S., ve Edsall, J. T. (1967). "Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C". *Journal of biological chemistry*, 242(18), 4221-4229.

[200] Burmaoglu, S., Yilmaz, A. O., Taslimi, P., Algul, O., Kilic, D., ve Gulcin, I. (2018). "Synthesis and biological evaluation of phloroglucinol derivatives possessing α -glycosidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, carbonic anhydrase inhibitory activity". *Archiv Der Pharmazie*, 351(2), 1700314.

[201] Gulçin, İ., Abbasova, M., Taslimi, P., Huyut, Z., Safarova, L., Sujayev, A., Farzaliyev, V., Beydemir, Ş., Alwasel, S. H., ve Supuran, C. T. (2017). "Synthesis and biological evaluation of aminomethyl and alkoxyethyl derivatives as carbonic anhydrase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors". *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 32(1), 1174–1182.

[202] Behcet, A., Çağlılar, T., Celepci, D. B., Aktaş, A., Taslimi, P., Gök, Y., Aygün, M., Kaya, R., ve Gülçin, İ. (2018). "Synthesis, characterization and crystal structure of 2-(4-hydroxyphenyl) ethyl and 2-(4-nitrophenyl) ethyl Substituted Benzimidazole Bromide Salts: Their inhibitory properties against carbonic anhydrase and acetylcholinesterase". *Journal of Molecular Structure*, 1170, 160-169.

[203] Bradford, M. M. (1976). "A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding". *Analytical biochemistry*, 72(1-2), 248-254.

[204] Sepehri, N., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Asemanipoor, N., Hosseini, S., Biglar, M., Larijani, B., Mahdavi, M., Hamedifar, H., Taslimi, P., Sadeghian, N., Norizadehtazehkand, M., ve Gulcin, I. (2022). Novel quinazolin–sulfonamid derivatives: synthesis, characterization, biological evaluation, and molecular docking studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(8), 3359-3370.

[205] Durmaz, L., Erturk, A., Akyüz, M., Polat Kose, L., Uc, E. M., Bingol, Z., Saglamtas, R., Alwasel, S., ve Gulcin, İ. (2022). "Screening of Carbonic Anhydrase, Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase, and α -Glycosidase Enzyme Inhibition Effects and Antioxidant Activity of Coumestrol". *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(10), 3091.

[206] Aggul, A. G., Uzun, N., Kuzu, M., Taslimi, P., ve Gulcin, I. (2022). "Some phenolic natural compounds as carbonic anhydrase inhibitors: An in vitro and in silico study". *Archiv der Pharmazie*, 355(6), 2100476.

- [207] Anil, D. A., Polat, M. F., Saglamtas, R., Tarikogullari, A. H., Alagoz, M. A., Gulcin, I., Algul, O., ve Burmaoglu, S. (2022). "Exploring enzyme inhibition profiles of novel halogenated chalcone derivatives on some metabolic enzymes: Synthesis, characterization and molecular modeling studies". *Computational biology and chemistry*, 100, 107748.
- [208] Aktaş, A., Yakalı, G., Demir, Y., Gülçin, İ., Aygün, M., ve Gök, Y. (2022). "The palladium-based complexes bearing 1, 3-dibenzylbenzimidazolium with morpholine, triphenylphosphine, and pyridine derivate ligands: Synthesis, characterization, structure and enzyme inhibitions". *Heliyon*, 8(9).
- [209] Kiziltas, H., Goren, A. C., Alwasel, S. H., ve Gulcin, İ. (2022). "Sahlep (*dactylorhiza osmanica*): Phytochemical analyses by LC-HRMS, molecular docking, antioxidant activity, and enzyme inhibition profiles". *Molecules*, 27(20), 6907.
- [210] Kiziltas, H., Bingol, Z., Goren, A. C., Pinar, S. M., Ortaakarsu, A. B., Alwasel, S. H., ve Gulcin, İ. (2022). "Comprehensive metabolic profiling of *Acantholimon caryophyllaceum* using LC-HRMS and evaluation of antioxidant activities, enzyme inhibition properties and molecular docking studies". *South African Journal of Botany*, 151, 743-755.
- [211] Ellman, G. L., ve Courtney, K. D. (1961). "Andres VJr, and Feather-Stone RM". *Biochem. Pharmacol*, 7, 88-95.
- [212] Topal, M., ve Gulcin, İ. (2022). "Evaluation of the in vitro antioxidant, antidiabetic and anticholinergic properties of rosmarinic acid from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.)". *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 43, 102417.
- [213] Kuzu, B., Tan, M., Taslimi, P., Gülçin, İ., Taşpınar, M., ve Menges, N. (2019). "Mono- or di-substituted imidazole derivatives for inhibition of acetylcholine and butyrylcholine esterases". *Bioorganic chemistry*, 86, 187-196.
- [214] Gulcin, İ., ve Alwasel, S. H. (2022). "Metal ions, metal chelators and metal chelating assay as antioxidant method". *Processes*, 10(1), 132.
- [215] Lineweaver, H., ve Burk, D. (1934). "The determination of enzyme dissociation constants". *Journal of the American chemical society*, 56(3), 658-666.
- [216] Yiğit, B., Taslimi, P., Celepci, D. B., Taskin-Tok, T., Yiğit, M., Aygün, M., Özdemir, İ., ve Gülçin, İ. (2023). "Novel PEPPSI-type N-heterocyclic carbene palladium (II) complexes: Synthesis, characterization, in silico studies and enzyme inhibitory properties against some metabolic enzymes". *Inorganica Chimica Acta*, 544, 121239.
- [217] Garrison, J. C., ve Youngs, W. J. (2005). Ag (I) "N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, structure, and application". *Chemical Reviews*, 105(11), 3978-4008.
- [218] Oehninger, L., Stefanopoulou, M., Alborzinia, H., Schur, J., Ludewig, S., Namikawa, K., Muñoz-Castro, A., Köster, R. W., Baumann, K., Wölfl, S., Sheldrick, W. S., ve Ott, I. (2013). "Evaluation of arene ruthenium(II) N-heterocyclic carbene complexes as

organometallics interacting with thiol and selenol containing biomolecules". Dalton transactions (Cambridge, England : 2003), 42(5), 1657–1666.

[219] Düşünceli, S. D., Ayaz, D., Üstün, E., Günal, S., Özdemir, N., Dinçer, M., ve Özdemir, İ. (2020). "Synthesis, antimicrobial properties, and theoretical analysis of benzimidazole-2-ylidene silver (I) complexes". Journal of Coordination Chemistry, 73(13), 1967-1986.

[220] Özdemir, İ., Gürbüz, N., Doğan, Ö., Günal, S., ve Özdemir, İ. (2010). "Synthesis and antimicrobial activity of Ag (I)-N-heterocyclic carbene complexes derived from benzimidazol-2-ylidene". Applied Organometallic Chemistry, 24(11), 758-762.

[221] Günal, S., Kaloğlu, N., Özdemir, İ., Demir, S., ve Özdemir, İ. (2012). "Novel benzimidazolium salts and their silver complexes: Synthesis and antibacterial properties". Inorganic Chemistry Communications, 21, 142-146.

[222] Kaloğlu, M., Kaloğlu, N., Özdemir, İ., Günal, S., ve Özdemir, İ. (2016). "Novel benzimidazol-2-ylidene carbene precursors and their silver (I) complexes: Potential antimicrobial agents". Bioorganic ve medicinal chemistry, 24(16), 3649-3656.

[223] Tokalı, F. S., Taslimi, P., Sadeghian, N., Taskin-Tok, T., ve Gülçin, İ. (2023). "Synthesis, characterization, bioactivity impacts of new anthranilic acid hydrazones containing aryl sulfonate moiety as fenamate isosteres". ChemistrySelect, 8(13), e202300241.

[224] Şenol, H., Çelik Turgut, G., Şen, A., Sağlamtaş, R., Tuncay, S., Gülçin, İ., ve Topçu, G. (2023). "Synthesis of nitrogen-containing oleanolic acid derivatives as carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors". Medicinal Chemistry Research, 32(4), 694-704.

[225] Smith, S. V., ve Friedman, D. I. (2017). "The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: a review of the outcomes". Headache: The Journal of Head and Face Pain, 57(8), 1303-1310.

[226] Karagecili, H., İzol, E., Kirecci, E., ve Gulcin, İ. (2023). "Determination of antioxidant, anti-alzheimer, antidiabetic, antiglaucoma and antimicrobial effects of zivzik pomegranate (punica granatum) a chemical profiling by LC-MS/MS". Life, 13(3), 735.