



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

**BENZİMİDAZOL-2-SELENON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ
KARAKTERİZASYONU VE ENZİM İNHİBİSYON ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Sultan ÖZEL**

Kimya Ana Bilimdalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aydın AKTAŞ

NİSAN 2025



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

**BENZİMİDAZOL-2-SELENON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ
KARAKTERİZASYONU VE ENZİM İNHİBİSYON ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sultan ÖZEL

(36223613940)

Kimya Ana Bilimdalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aydın AKTAŞ

NİSAN 2025

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemedi beni her konuda yönlendiren danışman hocam Doç. Dr. Aydın AKTAŞ'a,

Bu çalışmanın sentez aşamasında hem bilgi birikimi hem de tecrübesinden yararlandığım hocam Prof. Dr. Yetkin GÖK'e

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

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyon çalışmalarına katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN, ... ve Ardahan Üniversitesi Nihat Delibalta Göle Meslek Yüksekokulu öğretim üyesi Doç. Dr. Yeliz DEMİR'e;

Hayatımın her aşamasında büyük emeği bulunan, ilgisini, desteğini, teşviğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bütün varlıklarıyla zaman ve mekân dinlemeden hayatımın her aşamasında olduğu gibi yüksek lisans çalışmalarım süresince de yanımda olan aileme;

Çalışmalarım sırasında aynı laboratuvarında çalıştığımız ve desteklerini gördüğüm yüksek lisans öğrencisi Semih YILDIRIM'a

Tezin uygulama aşamasında FYL-2024-3659 no'lu “Benzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin Sentezi Karakterizasyonu ve Enzim İnhibisyon Etkileri” başlıklı proje ile maddi destekten dolayı, İnönü Üniversitesi BAP birimine teşekkür ederim.

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Benzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin Sentezi Karakterizasyonu ve Enzim İnhibisyon Etkileri” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Sultan ÖZEL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ.....	i
ONUR SÖZÜ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ŞEMALAR DİZİNİ.....	xi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1. Karbenler.....	1
1.1. Karben Türleri.....	2
1.1.1. Singlet Karbenler.....	2
1.1.2. Triplet Karbenler.....	3
1.1.3. Singlet-Triplet Boşluğu (Monomer mi Dimer mi?).....	4
1.1.4. C- C-Doymamış Karbenler.....	4
1.1.5. C-C Doymuş Karbenler.....	5
1.1.6. Triazol Türevi Karbenler.....	6
1.1.7. Tiazol Türevi Karbenler.....	6
1.1.8. Fonksiyonelleştirilmiş Kiral ve Çok Dişli Karbenler.....	8
1.2. N-Heterosiklik Karbenler	10
1.2.1. N-Heterosiklik Karbenlerin Sentezi.....	12
1.2.1.1. Deprotasyon Yöntemi.....	12
1.2.1.2. Tiyonların İndirgenmesi.....	13
1.2.1.3. Termoliz Yöntemi	13
1.2.1.4. Pentaflorbenzaldehit Termoliz Yöntemi.....	14
1.2.1. NHC Stabilitesi.....	16
1.2.2. N-Heterosiklik Karbenlerde π Delokalizasyonu.....	20
1.2.3. Aromatiklik	22
1.2.4. Manyetik Özellikler.....	23
1.2.5. Reaktivite.....	23

1.2.6.	Bertrand'ın Karbeni.....	24
1.2.7.	NHCH ⁺ /NHC Sisteminin Asidik ve Nükleofilik Özellikleri.....	25
1.2.8.	Karben bazikliği (protonlanmış karbenin asitliği).....	27
1.2.9.	Lewis Bazları Olarak NHC'ler	29
1.2.10.	Baziklik ve Nükleofiliklik.....	31
1.2.11.	Karben bazikliği ve kataliz özelliği.....	32
1.2.12.	NHC'ler ve Umpolung Kinetiği.....	32
1.2.13.	NHC'ler ve Brønsted bazikliği.....	36
1.3.	Geçiş Metal Kompleksleri	44
1.3.1.	Metal-NHC Kompleksleri.....	49
1.3.2.	Metal-NHC kompleksleri.....	50
1.3.3.	Metal-NHC komplekslerinin Elektronik Özellikleri.....	52
1.4.	Ana Grup Elementi ve Nadir Toprak Metal Kompleksleri.....	56
1.4.1.	Kükürt, Selenyum ve Tellür.....	56
1.5.	Organoselenyum Bileşikleri.....	57
1.5.1.	Organoselenyum Bileşiklerinin Sentezi.....	59
1.5.2.	Organoselenyum Bileşiklerinin Asimetrik Sentezi.....	60
1.6.	Orgonometalik Selenyumlar.....	61
1.6.1.	DFT çalışmalarıyla organoselenyumun Datif doğası.....	61
1.7.	Organoselenyum bileşiklerinin uygulamaları.....	63
1.7.1.	Antibakteriyel Aktivite.....	66
1.7.2.	Antioksidan Potansiyeli.....	68
1.7.3.	Organoselenyum Bileşiklerinin Toksisitesi.....	72
1.7.4.	Kanser karşıtı aktivite.....	73
1.7.5.	Enzim İnhibisyon Potansiyeli.....	74
1.7.5.1.	COX-1'e Karşı İnhibisyon	75

1.7.5.2.	EGF Reseptörüne Karşı İnhibisyon.....	75
1.7.5.3.	Asetilkolinesteraz ve Ksantinoksidaz Enzim İnhibisyonu.....	76
1.7.6.	BSA ile etkileşim.....	76
1.8.	Enzimler.....	77
1.8.1.	Karbonik Anhidraz (CA).....	78
1.8.2.	Asetilkolinesteraz (AChE).....	79
1.9.	Çalışmanın Amacı	80
2.	MATERYAL VE YÖNTEM	82
2.1.	1,3-Dialkilbenzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin (1) Genel Sentez Yöntemi	83
2.2.	1,3-Dialkilbenzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin Sentezi.....	84
2.2.1.	1-Benzil-3-hidroksietilbenzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 1d ...	84
2.2.2.	1-Hidroksietil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 1g	85
2.2.3.	1-Allil-3-metilbenzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 2a	85
2.2.4.	1-Allil-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 2e ...	86
2.2.5.	1-Allil-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 2f ...	86
2.2.6.	1-Allil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 2g ...	87
2.2.7.	1-Allil-3-naftilbenzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 2i	87
2.2.8.	1-izopropil-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 3b	88
2.2.9.	1-2-morfolinoetil-3-propilbenzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 3c	88
2.2.10.	1-(3-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 4f	89
2.2.11.	1-(4-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 4g	89
2.2.12.	1-(2-metilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 5e	90
2.2.13.	1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşiğinin Sentezi, 5h	90

2.2.14.	1-bütıl-3-(<i>N</i> -propılfıtalımıt)benzımıdazol-2-selenon Bıleşığının Sentezi, 6c	91
2.2.15.	1-(3-metilbenzil)-3-(<i>N</i> -propılfıtalımıt)benzımıdazol-2-selenon Bıleşığının Sentezi, 6f	91
2.2.16.	1-(2,4,6-trımetılbenzil)-3-(<i>N</i> -propılfıtalımıt)benzımıdazol-2-selenon Bıleşığının Sentezi, 6h	92
2.2.17.	1,3-dıbenzılbenzımıdazol-2-selenon Bıleşığının Sentezi, 7d	92
2.3.	Enzim İnhıbisyon Aktivite Tayini	93
2.3.1.	Asetılkolınesteraz Enzımının Aktivite Ölçümünde Kulanılan Çözeltıler ...	93
2.3.2.	CA I-II İzoenzımlerının Aktivite Ölçümlerinde Kulanılan Çözeltıler	93
2.3.3.	Asetılkolınesteraz ve CA I-II Enzımlerının Aktivıterının Belırlenmesi ve İnhıbisyon Çalışmaları.....	93
3.	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	95
3.1.	Benzımıdazol-2-selenon bıleşıklerının sentezi ve karakterizasyonu, 1-7 ...	97
3.1.1.	1-Benzıl-3-hıdoksietılbenzımıdazol-2-selenon Bıleşığının NMR Spektrumları 1d	98
3.1.2.	1-Hıdoksietıl-3-(4-metilbenzil)benzımıdazol-2-selenon Bıleşığının NMR Spektrumları, 1g	99
3.1.3.	1-Alıl-3-metilbenzımıdazol-2-selenon Bıleşığının NMR Spektrumları, 2a	101
3.1.4.	1-Alıl-3-(2-metilbenzil)benzımıdazol-2-selenon Bıleşığının NMR Spektrumları, 2e	102
3.1.5.	1-Alıl-3-(3-metilbenzil)benzımıdazol-2-selenon Bıleşığının NMR Spektrumları, 2f	104
3.1.6.	1-Alıl-3-(4-metilbenzil)benzımıdazol-2-selenon Bıleşığının NMR Spektrumları, 2g	105
3.1.7.	1-Alıl-3-naftılbenzımıdazol-2-selenon Bıleşığının NMR Spektrumları, 2i	107
3.1.8.	1-izopropıl-3-(2-morfolınoetil)benzımıdazol-2-selenon Bıleşığının NMR Spektrumları, 3b	108
3.1.9.	1-(2-morfolınoetil)-3-propılbenzımıdazol-2-selenon Bıleşığının NMR Spektrumları, 3c	110
3.1.10.	1-(3-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodıoksan)benzımıdazol-2-selenon	

	Bileşığının NMR Spektrumları, 4f	111
3.1.11.	1-(4-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazol-2-selenon Bileşığının NMR Spektrumları, 4g	113
3.1.12.	1-(2-metilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşığının NMR Spektrumları, 5e	114
3.1.13.	1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşığının NMR Spektrumları, 5h	116
3.1.14.	1-bütil-3-(<i>N</i> -propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon Bileşığının NMR Spektrumları, 6c	117
3.1.15.	1-(3-metilbenzil)-3-(<i>N</i> -propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon Bileşığının NMR Spektrumları, 6f	119
3.1.16.	1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(<i>N</i> -propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon Bileşığının NMR Spektrumları, 6h	120
3.1.17.	1,3-dibenzilbenzimidazol-2-selenon Bileşığının NMR Spektrumları, 7d ...	122
3.2.	NMR Spektroskopi Yorumları.....	123
3.3.1.	1-Benzil-3-hidroksietilbenzimidazol-2-selenon Bileşığının FTIR Spektrumu, 1d	128
3.3.2.	1-Hidroksietil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşığının FTIR Spektrumu, 1g	128
3.3.3.	1-Allil-3-metilbenzimidazol-2-selenon Bileşığının FTIR Spektrumu, 2a	129
3.3.4.	1-Allil-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşığının FTIR Spektrumu, 2e	129
3.3.5.	1-Allil-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşığının FTIR Spektrumu, 2f	130
3.3.6.	1-Allil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşığının FTIR Spektrumu, 2g	130
3.3.7.	1-Allil-3-naftilbenzimidazol-2-selenon Bileşığının FTIR Spektrumu, 2i ...	131
3.3.8.	1-izopropil-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-selenon Bileşığının FTIR Spektrumu, 3b	131
3.3.9.	1-(2-morfolinoetil)-3-propilbenzimidazol-2-selenon Bileşığının FTIR Spektrumu, 3c	132
3.3.10.	1-(3-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazol-2-selenon	

	Bileşğinin FTIR Spektrumu, 4f	132
3.3.11.	1-(4-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazol-2-selenon Bileşğinin FTIR Spektrumu, 4g	133
3.3.12.	1-(2-metilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşğinin FTIR Spektrumu, 5e	133
3.3.13.	1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon Bileşğinin FTR Spektrumu, 5h	134
3.3.14.	1-bütöl-3-(<i>N</i> -propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon Bileşğinin FTIR Spektrumu, 6c	134
3.3.15.	1-(3-metilbenzil)-3-(<i>N</i> -propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon Bileşğinin FTIR Spektrumu, 6f	135
3.3.16.	1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(<i>N</i> -propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon Bileşğinin FTIR Spektrumu, 6h	135
3.3.17.	1,3-dibenzilbenzimidazol-2-selenon Bileşğinin FTIR Spektrumu, 7d	136
3.4.	FTIR Spektrum Yorumları.....	136
3.5.	NHC-Se Komplekslerinin Enzim İnhibisyon Aktiviteleri.....	139
3.5.1.	AChE Enzim İnhibisyon Aktiviteleri.....	139
3.5.2.	CA Enzim İnhibisyon Aktiviteleri.....	141
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER	144
5.	KAYNAKLAR	146
6.	ÖZGEÇMİŞ	164

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Yan zincir fonksiyonelli, kiral ve çok dişli 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenler	8
Şekil 1.2	Ligand olarak üç dişli Hegzakarben kompleks IX ve serbest karben X	10
Şekil 1.3	Beş üyeli NHC türevlerinin rezonans yapıları ve elektronik konfigürasyonları	11
Şekil 1.4	Doymuş NHC'ler (soldakiler) ve doymamış NHC'ler (sağdakiler)	11
Şekil 1.5	İlk izole edilmiş serbest karbenin ve karşılık gelen imidazolium iyonunun geometrik ve spektroskopik parametreleri	19
Şekil 1.6	Erken NHC pKa Çalışmalarında İncelenen Yapılar.....	27
Şekil 1.7	NHC'nin DMSO'daki Çalışması.....	28
Şekil.1.8	O'Donoghue, Smith ve Arkadaşları Tarafından İncelenen Substratlar	33
Şekil 1.9	Rekabet Eden NHC Katalizli Yollar	38
Şekil 1.10	Farklı Temel Özelliklere Sahip NHC'ler.....	38
Şekil 1.11	Fischer ve Schrock karben kompleks örnekleri.....	49
Şekil 1.12	Karben-metal komplekslerinin yapısal özellikleri.....	49
Şekil 1.13	NHC'lerin Çeşitli Bağlanma Desenleri.....	50
Şekil 1.14	NHC Karbenlerinin Elektronik Konfigürasyonu.....	51
Şekil 1.15	Organoselenyum Bileşiklerin Uygulamaları	55
Şekil 1.16	Organoselenyum bileşiklerinin uygulamaları	57
Şekil 1.17	Organoselenyum bileşiklerinin iki kanonik formu.....	60
Şekil 1.18	Organoselenyum Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	61
Şekil 1.19	a ve b , azolium ünitesindeki ikame edicilerin pozisyonlarını ve geliştirilen bi-moleküler bileşikleri göstermektedir	62
Şekil 1.20	Piyasadaki azolium bazlı ilaçların yapılarını göstermektedir.....	63
Şekil 1.21	İlaç olarak kullanılan Se içeren organik bileşiklerin yapılarını göstermektedir	63
Şekil 1.22	Benzimidazol-2-selenon Bileşiklerinin Sentez Şeması	64
Şekil 1.23	Benzimidazolyum Tuzlarından Benzimidazol-2-selenon Bileşiklerinin Sentez Şeması.....	65
Şekil 3.1	1d Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	94
Şekil 3.2	1g Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları	95
Şekil 3.3	2a Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	97
Şekil 3.4	2e Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları	98
Şekil 3.5	2f Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	100
Şekil 3.6	2g Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	101
Şekil 3.7	2i Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	103
Şekil 3.8	3b Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	104
Şekil 3.9	3c Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	106
Şekil 3.10	4f Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	107
Şekil 3.11	4g Bileşiğine ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	109

Şekil 3.12	5e Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.....	110
Şekil 3.13	5h Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.....	112
Şekil 3.14	6c Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.....	113
Şekil 3.15	6f Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.....	115
Şekil 3.16	6h Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.....	116
Şekil 3.17	7d Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.....	118
Şekil 3.18	1d Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	123
Şekil 3.19	1g Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	124
Şekil 3.20	2a Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	124
Şekil 3.21	2e Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	125
Şekil 3.22	2f Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	125
Şekil 3.23	2g Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	126
Şekil 3.24	2i Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	126
Şekil 3.25	3b Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	127
Şekil 3.26	3c Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	127
Şekil 3.27	4f Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	128
Şekil 3.28	4g Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	128
Şekil 3.29	5e Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	129
Şekil 3.30	5h Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	129
Şekil 3.31	6c Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	130
Şekil 3.32	6f Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	130
Şekil 3.33	6h Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	131
Şekil 3.34	7d Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.....	131

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1	Serbest Karben Sentezi	3
Şema 1.2	Diazolyum tuzlarının sentezi.....	10
Şema 1.3	Diarilazolyum tuzlarının sentez yöntemi.....	11
Şema 1.4	Diarilazolyum tuzlarının sentezi.....	11
Şema 1.5	İmidazolinyum ve benzimidazolyum tuzları için uygun sentetik yollar.	12
Şema 1.6	Tiol-en/in kilik kimyası yoluyla imidazolyumun işlevselleştirilmesi.....	12
Şema 1.7	Deprotasyon Yöntemi ile NHC Sentezi.....	12
Şema 1.8	Tiyonların İndirgenmesi ile NHC Sentezi	13
Şema 1.9	Termoliz Yöntemi ile <i>N</i> -Heterosiklik Karben Sentezi	13
Şema 1.10	Pentaflorbenzaldehit Termoliz Yöntemi ile <i>N</i> -Heterosiklik Karben Sentezi ...	13
Şema 1.11	Karbonilmetalat Kullanılarak Hg(II)NHC Kompleksinin Sentezi	14
Şema 1.12	Metasetat Kullanılarak Hg(II)NHC Kompleksinin Sentezi.....	14
Şema 1.13	İmidazolium İyonunun Deprotonasyonu	15
Şema 1.14	Tiyonlardan NHC Sentezi.....	17
Şema 1.15	Olası Wanzlick Dengesi.....	18
Şema 1.16	İzoyapısal ve izodezmik reaksiyonların Gösterimi	21
Şema 1.17	Karben İzodezmik Reaksiyon Enerjisi.....	22
Şema 1.18	λ^3 -Fosfanil Karbenler ile λ^5 -Fosfaasetilenler Dengesi.....	24
Şema 1.19	NHCH ⁺ 'dan NHC Üretimi ve Baz Olarak Davranışı	25
Şema 1.20	Breslow'ın Çalışması	27
Şema 1.21	Doğrusal Katyonik bis(karben) Adüktlerinin Sentezi.....	29
Şema 1.22	Karben İyodopentaflurobenzen Adüktleri Dengesi.....	29
Şema 1.23	İmidazol-2-ilidenin Karşılık Gelen İmidazolyum Tuzuyla Reaksiyona Girmesine.....	30
Şema 1.24	İmidazol-2-iliden İzole Çift Bağı ile Osmiyum Tetraoksitin sis-osmilasyonu ile Eldesi	30
Şema 1.25	NHC Umpolung Kimyasını Gösteren Benzoin Yoğunlaşması	32
Şema 1.26	Döteryum Değişim Mekanizmaları.....	33
Şema 1.27	O'Donoghue, Smith ve Arkadaşları Tarafından Kullanılan Katalizörler	34
Şema 1.28	Brønsted ve Nükleofilik Mekanizma	35
Şema 1.29	Esterlerin Amidlere NHC Katalizli Dönüşümü	36
Şema 1.30	Transesterifikasyonda NHC Proton Soyutlaması.....	36
Şema 1.31	NHC Katalizli Silil Transferi	37
Şema 1.32	Coquerel ve Rodriguez'in NHC Katalizli Michael Eklenmesi Çalışmaları	39
Şema 1.33	Kiral NHC Tarafından Katalize Edilen Michael Eklenmesi için Önerilen Mekanizma.....	40
Şema 3.10	4-formilfenil Sübstitüentli NHC-Pd(II)-3-klorpiridin Kompleksleri (8a-e)....	40
Şema 1.34	Kiral NHC Katalizli Michael İlavesi için Gözlemlenen Enantioselektiflik	40
Şema 1.35	1,3-Ketoamidlerin <i>p</i> -kinon Metidlere Stereoselektif NHC Katalizli Reaksiyonları.....	41

Şema 1.36	α -(izokrom-1-il)ketonların β -(2-(aroylmetilen)fenil)- α,β -doymamış Ketonlara Triazoliliden Katalizli Dönüşümü.....	42
Şema 1.37	α -(izokrom-1-il)ketonların 1-aroylnaftalen Türevlerine İmidazoliliden Katalizli Dönüşümü.....	42
Şema 1.37	Geçiş metali karben komplekslerinin sentezi A) Azolium tuzlarının yerinde deprotonasyonu, B) Serbest NHC'lerle reaksiyon veya C) Anyonik metal-siyano kompleksleriyle reaksiyon.....	43
Şema 1.38	Yerinde deprotonlanarak koordineli NHC'ler elde edilebilen heteroaromatik azolium tuzları.....	44
Şema 1.39	Ofele'nin Krom(0) Kompleksinin Sentezi.....	44
Şema 1.40	Homoleptik Cıva(II) Karben kompleksinin Sentezi.....	45
Şema 1.41	Paladyum(II) Komplekslerinin Metal Asetattan Sentezi.....	45
Şema 1.42	Çeşitli rodyum ve iridyum kompleksleri, kolayca elde edilebilen μ -alkoksi komplekslerinden ve azolium tuzlarından sentezlendi.....	46
Şema 1.43	Heteroatomlu Asiklik Karbenler Metal Merkezli Bileşik Sentezi.....	47
Şema 1.44	Sikloadisyonla Geçiş Metallerine Bağlı Oksazolidin Türevi Karbenlerin Sentezi.....	48
Şema 1.44	Serbest NHC'lerin Oluşumu.....	51
Şema 1.45	NHC'lerin Sınıflandırılması.....	52
Şema 1.46	NHC Ligandları Aracılığıyla Farklı Geçiş Metallerinin Sentezi.....	53
Şema 1.47	2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenlerin EElemental Kükürt, Selenyum ve Tellür ile Reaksiyonları.....	54
Şema 1.48	Benzimidazolium tuzu ve kalkogenonun rezonans yapıları.....	67
Şema 2	Synthesis of Selenium-based N-heterocyclic Carbene Compounds (1a-3b).....	74
Şema 3.3	1,3-Dialkilbenzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin Sentezi, 1-7	81
Şema 3.1	1,3-Dialkilbenzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin (1-7) Sentezi ve Uygulamaları.....	92
Şema 3.4	1,3-Dialkilbenzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin Sentezi, 1-7	93

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

NHC	: <i>N</i> -heterosiklik karbon
DMF	: Dimetilformamit
Kat	: Katalizör
Bü^t	: <i>ter</i> -Bütil
e.n.	: Erime noktası
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	: Infrared Spektroskopisi
<i>p</i>-	: Para
Ar	: Aril
Me	: Metil
K	: Kelvin
°C	: Santigrat derece
s	: singlet
d	: dublet
t	: triplet
k	: kuartet
m	: multiplet
μL	: mikro litre

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BENZİMIDAZOL-2-SELENON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ KARAKTERİZASYONU VE ENZİM İNHİBİSYON ETKİLERİ

Sultan ÖZEL

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı
164 + xviii sayfa
2025

Danışman: Doç. Dr. Aydın AKTAŞ

Farmakofor, bir molekülün biyolojik aktivitesinin temelini oluşturan yapısal ve stereokimyasal unsurları ifade eder. İlaç keşif sürecinde, moleküler yapılarının belirli hedeflerle etkileşim potansiyelini anlamak, etkin ve güvenli tedavi edici maddelerin geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, organik ve organometalik bileşiklerin farmakofor özellikleri hem temel bilimler hem de uygulamalı araştırmalar açısından önemli bir yer tutmaktadır.

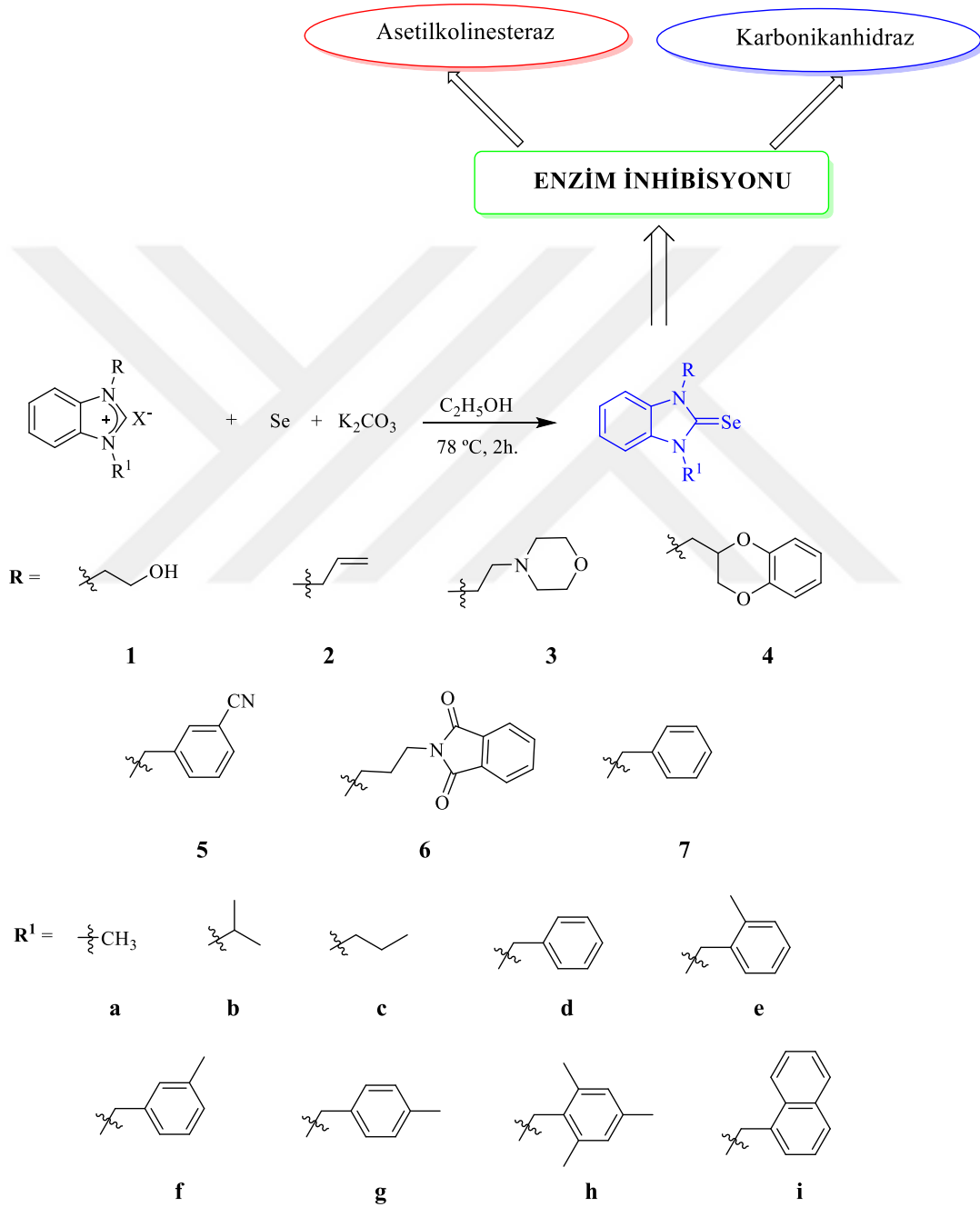
Organik bileşikler, karbon atomlarının çoğunlukla hidrojen, oksijen, azot ve diğer elementlerle birleşimiyle oluşan moleküllerdir. Farmakofor özellikleri, genellikle bileşikteki fonksiyonel grupların varlığı ve konumuna bağlıdır. Örneğin, hidrojen bağları kurabilen -OH grubu, birçok biyomolekülle etkileşime girerek organizmadaki spesifik hedeflere bağlanabilir. Aromatik bileşiklerin varlığı ise, moleküllerin hidrofobik etkileşimlerdeki rolünden dolayı farmakodinamik özelliklerini etkileyebilir.

Organoselen bileşikleri, selenyum atomlarının karbona bağlı olduğu moleküllerdir ve son yıllarda farmakoloji alanında önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir. Selenyum, biyolojik sistemlerde önemli roller oynayan bir elementtir ve organoselen bileşikleri, çeşitli biyolojik aktiviteleri sayesinde ilaç geliştirme süreçlerinde potansiyel taşımaktadır. Organoselen bileşikleri, farmakofor özellikleri açısından önemli bir yelpazeye sahip olup, biyolojik aktivite potansiyeli ile ilaç geliştirme süreçlerinde umut vaadeden bileşiklerdir. Antioksidan, antikanser, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri ile dikkate değer etkiler sunan bu bileşiklerin derinlemesine incelenmesi, önemli tıbbi uygulamalara ve tedavi stratejilerine yol açabilir. Gelecek araştırmalar, organoselen bileşiklerinin mekanizmalarını daha iyi anlamaya yönelik olmalı ve potansiyel farmasötik uygulamalarını keşfetmelidir. Bu sayede, organoselen bileşiklerinin sağlık alanındaki katkıları artırılabilir. Bu tez kapsamında, organoselen bileşiklerinin enzim inhibitör özellikleri ve bunların biyolojik aktivite üzerindeki etkileri ele alınacaktır.

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar:

- 1) 17 tane organoselen bileşiği olan bezimidazol-2-selenon (NHC-Se) bileşikleri (1-7) sentezlenmiş ve yapıları uygun spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir.

- 2) Tüm NHC-Se bileşiklerinin (1-7) yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FTIR spektroskopik yöntemlerin yanında elemental analiz tekniği kullanılarak karakterize edilmiştir.
- 3) Tüm NHC-Se bileşiklerinin (1-7) karbonik anhidraz (CA) enzim inhibisyon etkileri incelenmiştir.
- 4) Tüm NHC-Se bileşiklerinin (1-7) asetilkolinesteraz (AChE) enzim inhibisyon etkileri incelenmiştir.



ANAHTAR KELİMELER: Asetilkolinesteraz, Benzimidazol-2-selenon, Benzimidazolium tuzu, Enzim İnhibisyonu, Karbonik anhidraz, Organik Spektroskopi.

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ENZYME INHIBITION EFFECTS OF BENZIMIDAZOLE-2-SELENONE COMPOUNDS

Sultan ÖZEL

Inonu University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
164 + xviii pages
2025

Supervisor: Doç. Dr. Aydın AKTAŞ

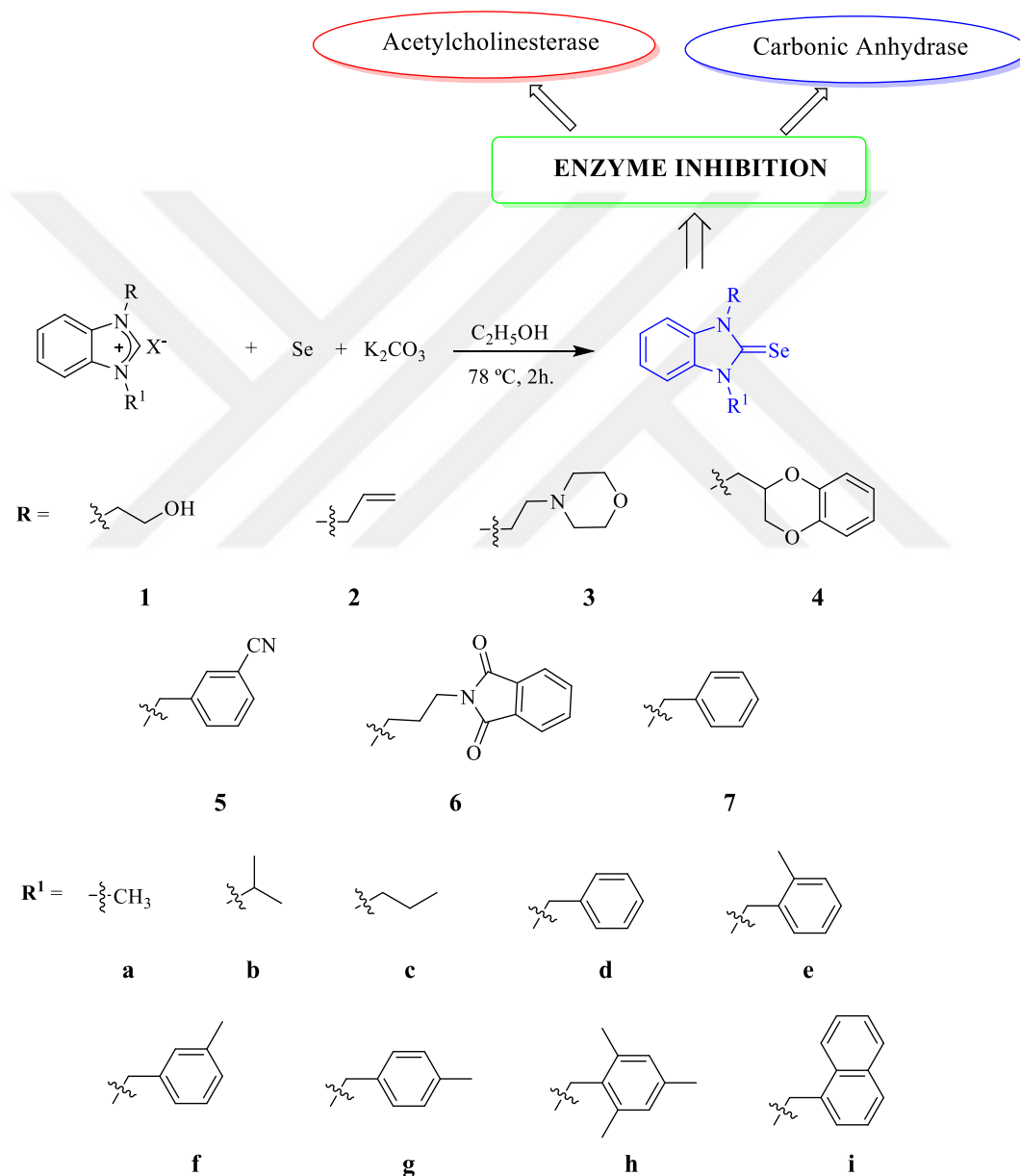
Pharmacophore refers to the structural and stereochemical elements that form the basis of a molecule's biological activity. In the drug discovery process, understanding the potential of molecular structures to interact with specific targets is critical to the development of effective and safe therapeutics. In this context, the pharmacophore properties of organic and organometallic compounds are important for both basic science and applied research.

Organic compounds are molecules formed by the combination of carbon atoms, mostly hydrogen, oxygen, nitrogen, and other elements. Pharmacophore properties are generally dependent on the presence and location of functional groups in the compound. For example, the -OH group, which can form hydrogen bonds, can interact with many biomolecules and bind to specific targets in the organism. The presence of aromatic compounds can affect the pharmacodynamic properties of molecules due to their role in hydrophobic interactions.

Organoselenene compounds are molecules in which selenium atoms are bonded to carbon and have become a significant focus of interest in the field of pharmacology in recent years. Selenium is an element that plays important roles in biological systems and organoselenene compounds have potential in drug development processes due to their various biological activities. Organoselenene compounds have a significant range in terms of pharmacophore properties and are promising compounds in drug development processes with their biological activity potential. An in-depth examination of these compounds, which offer remarkable effects with their antioxidant, anticancer, antibacterial, and antifungal activities, may lead to important medical applications and treatment strategies. Future research should be aimed at better understanding the mechanisms of organoselenene compounds and exploring their potential pharmaceutical applications. In this way, the contributions of organoselenene compounds to the field of health can be increased. In this thesis, the enzyme inhibitory properties of organoselenene compounds and their effects on biological activity will be discussed.

Studies carried out within the scope of this thesis:

- 1) 17 organoselenium compounds, bezimidazole-2-selenone (NHC-Se) compounds (**1-7**), were synthesized and their structures were characterized by appropriate spectroscopic methods.
- 2) The structures of all NHC-Se compounds (**1-7**) were characterized using ^1H NMR, ^{13}C NMR and FTIR spectroscopic methods as well as elemental analysis technique.
- 3) Carbonic anhydrase (CA) enzyme inhibition effects of all NHC-Se compounds (**1-7**) were investigated.
- 4) Acetylcholinesterase (AChE) enzyme inhibition effects of all NHC-Se compounds (**1-7**) were investigated.



KEY WORDS: Acetylcholinesterase, Benzimidazole-2-selenone, Benzimidazolium salt, Enzyme Inhibition, Carbonic anhydrase, Organic Spectroscopy.

GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

1. Karbenler

Karbenler, varlıklarının ilk kesin kanıtlarından bu yana organik kimyada önemli bir rol oynamıştır. Bu laboratuvar meraklarının erken kimyasının çoğu 1950'lerde Skell tarafından kurulmuş olsa da [1], karbenleri 1964'te inorganik ve organometalik kimyaya tanıtanlar Fischer ve öğrencileriydi [2,3]. Metal karbenlerin özellikle organik sentez, kataliz ve makromoleküler kimyada oldukça önemli hale geldiğini söylemek yeterlidir [4-7].

Karbenler, valans kabuğunda sadece altı elektron bulunan iki değerlikli bir karbon atomu içeren nötral bileşiklerdir [8,9]. Karben yapısının doğrusal eğimli geometrileri, karben karbon atomunun farklı olası hibridizasyonu ile ilişkilidir. Spin çokluğuna ve temel duruma bağlı olarak, belirli bir karbenin (elektronik) yapısı değişkenlik gösterir. Eğer karben sp^2 -hibridize karbon atomu ile doğrusal olmayan bir yapıya sahipse singlet temel durumdadır. Ayrıca triplet durum yapıları sırasıyla karbenyum iyonları $(CR_3)^+$ ve serbest radikaller $*(CR_3)$ ile karşılaştırılır. Triplet durum ve uyarılmış singlet durumlar için sp -hibridize karbon atomları ile doğrusal yapılar da dikkate alınmalıdır [10]. Çoğu karben için doğrusal olmayan triplet temel durum deneysel olarak oluşturulmuştur. Singlet durum dihalokarbenler ve oksijen, kükürt veya nitrojen ikameli karbenler istisnadır. İki enerjik olarak dejenere olmuş p orbitaliyle birleştirilmiş sp -hibrit orbitalleri (δ orbitalleri) ve bir p orbitaliyle ($p\pi$ orbitali) birleştirilmiş sp^2 -hibrit orbitalleri, sırasıyla doğrusal veya eğimli geometriyi destekler. Karbenin merkez atomundaki $2p$ orbitalinde bulunan elektronların dağılımı iki farklı şekilde olur. Bu sayede singlet ve triplet karbenler oluşur. Triplet karbenler, $2p$ orbitalinde bulunan ortaklanmamış elektronları aynı spinde farklı orbitallerde bulduğundan sp hibritleşmesi yapmıştır. Aksine, sp^2 hibritleşmesi yapan singlet karbenlerde ortaklanmamış elektronlar farklı spinlerde aynı orbitalde bulunmaktadır. Bununla birlikte, radikalik özellik gösteren triplet karbenler genel olarak nükleofilik karakter sergilerken, singlet karbenler hem boş p orbitaline elektron alabildiği için elektrofilik hem de aynı orbitalde ortaklanmamış iki elektron bulundurduğundan nükleofilik karakter sergilemektedir.

Singlet temel durumu, δ ve $p\pi$ orbitallerinin enerjileri arasındaki önemli bir farkla desteklenir ($>2,0$ eV) [8]. Singlet karbenlerin ambifilik davranışı (nükleofilik ve elektrofilik karakter), sp^2 -hibridize yalnız bir çiftin ve boş bir p -orbitalinin varlığından kaynaklanır.

1.1. Karben Türleri

1.1.1. Singlet karbenler

İki değerlikli karbondaki heteroatomlar karben merkezindeki heteroatom donör grupları, karbon üzerindeki başlangıçta bozulan orbitalleri enerji açısından eşitsiz hale getirir. Bu durum karbon atomunun nükleofilitesini ve termodinamik kararlılığını artırır. Preparatif kimya için kinetik kararlılık çok önemlidir. Bu nedenle, serbest karbenlerin ve homologlarının "kararlılığı" ve "aromatikliği" (6n-elektron sistemleri için) önemlidir.

Kararlı *N*-heterosiklik karbenler (NHC'ler) çeşitli nedenlerle incelenmektedir. Lewis bazı yani bilinen en güçlü nötr bazlardan biridir. Nükleofilik moleküllerin yapısı, reaktivitesi ve teorik anlaşılması başlı başına ilgi çekicidir. Dahası, kararlı iliden karbenler, serbest karbenleri veya eşdeğerlerini izole etmek zorunda kalmadan metal iliden komplekslerini sentezlemek için birkaç yerinde yöntem olmasına rağmen, bu yöntemler ana grup ve geçiş metal kompleksleri hazırlamak için de kullanılır.

CXY tipindeki karbenlerde π -donör ikame edicileri X ve Y'nin artan elektronegatifliğiyle ilişkilidir. Heteroatomların (O, S, N) birkaç kombinasyonu düşünülebilir olsa da şimdiye kadar sadece iki nitrojen atomu (amino grupları) olan singlet karbenler kristalin bileşikler olarak izole edilmiştir ("karbon diamidleri"). Bu singlet karbenler belirgin düşük enerjili bir HOMO'ya ve yüksek enerjili bir LUMO'ya sahiptir [11]. Karbonun daha düşük elektronegatifliği nedeniyle, aminlerden daha güçlü elektron çifti vericileridir.

Elektron alma yeteneği, boranlarınkinden daha önemlidir (elektronegatiflik!). Amino grupları n-verici (mezomerik) ve o-çekici (endüktif) olduğundan, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenler bir "itme-çekme" etkisinden yararlanır [12,13]. Metoksi ve triflorometil grupları da itme-çekme stabilizasyonu gösterse de, metoksi(triflorometil)-karben, $\text{CH}_3\text{O}(\text{CF}_3)\text{C}:$, oda sıcaklığında kararsızdır ve farklı alkenlerle reaksiyona girdiğinde elektronik olarak ayırt edilemez [14].

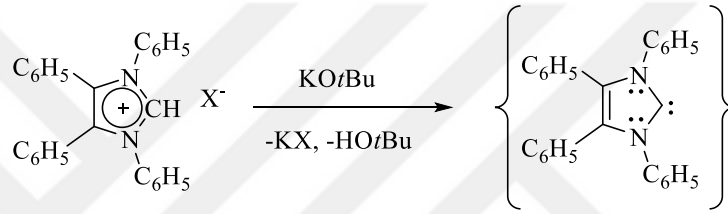
Dialkoksikarbenler, örneğin 2,2-dialkoksi- Δ^3 -1,3,4-oksadiazolinlerin termolizi ile yerinde üretilir [15]. Amino(kloro)karbenler, Vilsmeier klorometilen iminyum tuzları gibi reaktifler [16] ve bunların izolasyonuna yönelik girişimler dimerik veya oligomerik ürünlerle sonuçlandı. Farklı şekilde ikame edilmiş "dimerler" ile yapılan birleştirme deneyleri, bunların monomerleriyle dengede olmadıklarını gösterdi.

En önemlisi, Lappert ve arkadaşları, elektron açısından zengin (Wanzlick) olefinlerin kloro-tris(trifenilfosfan)rodyum(I) gibi geçiş metal kompleksleriyle işlenmesiyle metal-karben komplekslerinin genel bir sentezini geliştirdiler. İlginçtir ki bu

tetrafenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-iliden özel rodyum kompleksi elektron zengini olefinlerin metatetik ayrılmasını katalize eder. Çok sayıda beş ve altı üyeli heterosiklik katyon CH-asidik özellikler ve baz katalizli H-D değişimi gösterir [17].

Wanzlick, Vorsanger ve Hiinig tarafından gösterildiği gibi *N*-metilbenztiazolyum katyonu, en kolay şekilde *N,N*-dimetilformamid veya asetonda trietilaminden deprotonlandı. Bir kez daha, sadece elektron zengini olefin serbest karben, [18] yerine izole edilebilirdi ancak o zamandan beri çok sayıda geçiş metali kompleksi bilinmektedir.

Wanzlick ve arkadaşları, doymamış *N*-heterosiklik beş üyeli halkardaki aromatik rezonans yapılarının karben kararlılığına katkıda bulunduğunu kabul etti. 1,3,4,5-tetrafenil-2,3dihidro1H-imidazol-2-ilidin gibi serbest karbenler 1-H imidazolyum tuzlarının KOtBu ile deprotonasyonu ile sentezlendi (Şema 1.1.).



Şema.1.1. Serbest Karben Sentezi

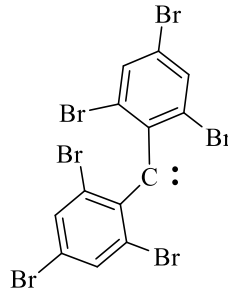
Wanzlick ve arkadaşları karbenlere çok yakın olmalarına rağmen, onları izole etmek için gereken şansa sahip değillerdi [19]. Gleiter ve Hoffmann, σ ve π orbitalleri arasındaki enerji farkı 2 eV'den büyükse bir karbenin temel halinin bir singlet hali olacağını ve bu bölünmenin boş karben p orbitalinin $(4n + 2)\pi$ elektronlu bir aromatik sistemle etkileşimi ile elde edilebileceğini belirttiler.

1.1.2. Triplet karbenler

R^1 ve R^2 ikameleri olan CR^1R^2 elektron vericisi olmayanlar başlangıçta izole edilemeyecek kadar reaktif olarak kabul edildi. Triplet karbenler termodinamik etkilerle stabilize edilemediğinden, sterik korumayla reaktif olmayan hale getirilmeleri gerekir. Tomioka ve arkadaşları tarafından, orto pozisyonlarında metil veya kloro ikameleri ile difenilkarbenleri stabilize eden önemli ilerlemeler kaydedildi.

Fenil1 (2,4,6- tris-tert-bütilfenil1)diazometanın lazer flaş fotolizi (LFP) ile, sistemler arası geçişten önce bir tert-bütil C-H bağına molekül içi olarak yerleştirilen yeni bir singlet karben elde edilirken, üçlü duyarlılaştırıcı benzofenon varlığında LFP, geçici bir triplet karben üretti [20]. 1995'te, yine ana diazo bileşiğinin fotolizi ile 2,2',4,4',6,6'-hekzabromodifenilkarben (**I**), üçlü karben (ESR spektroskopisi) sentezlediler [17].

Camsı (77 K) ve tamamen sıvı (120 K) 2-metiltetrahidrofuranda önemli bir ayrışma olmadan kararlıdır. Kristalin bileşik oda sıcaklığında saklanabilir [21].

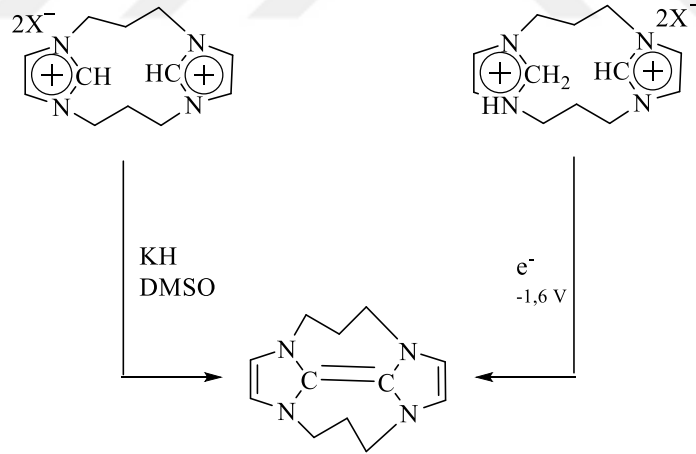


I

1.1.3. Singlet-triplet boşluğu (monomer mi dimer mi?)

1.1.4. C- C-doymamış karbenler

Karbonmonoksit ve izosiyanürlerden sonra, doymamış NHC'ler, herhangi bir divalent karbon bileşiğinin en büyük singlet-triplet boşluğuna sahiptir (yaklaşık 85 kcalmol⁻¹) [22]. C-C-doymuş analoglarının aksine, dimerleşme eğilimi göstermezler. Tetraazafulvalen için öngörülen (termodinamik) kararsızlığa rağmen, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenlerden (II), gerçek bir çift bağa sahip Chen ve arkadaşları tarafından çift trimetilen köprülü diimidazolyum tuzunun deprotonasyonu ile izole edildi.



II

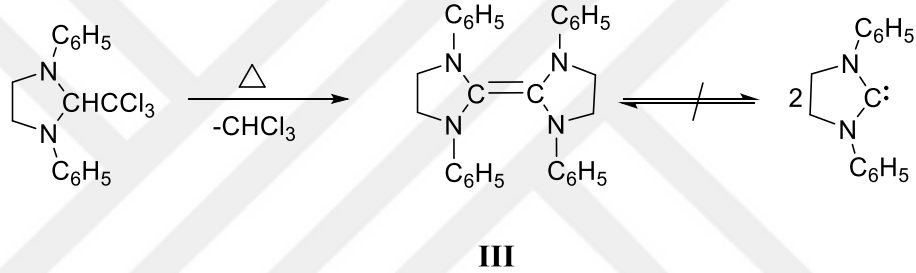
Yapısal olarak bağ enerjisi 4 +/-3 kcalmol⁻¹ olarak tahmin edilmiştir. Ancak tetrametilen köprülü analog, karşılık gelen di-karbene kolayca dönüşür. Monoköprülü ve bağlanmamış imidazolyum tuzları, deprotonasyondan sonra monomerik iliden formunda bulunur ve dimerleşme eğilimi göstermez. Thummel ve diğerleri, II'ün, aset-nitrildeki

karşılık gelen çift bağı diimidazolyum tuzunun toplu elektrolizi (-1,6 V) ile erişilebilir olduğunu bağımsız olarak bildirmiştir [17].

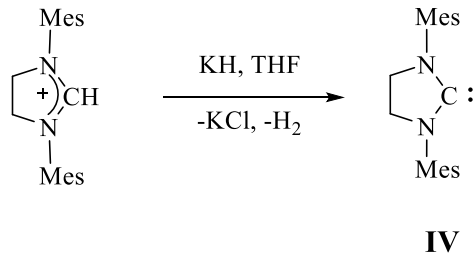
Çift bağı benzo- ve C-C bağı kopmasına uğramaya isteksiz olan nafto-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-iliden dimerleri de toplu elektroliz yoluyla elde edildi. Entetraminlerin güçlü indirgeyici ajanları olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Örneğin, 2,2'-dibenzo-2,3-dihidro-1H-imidazoliliden yaklaşık 6 eV'de ilk iyonlaşma potansiyelini gösterir ve kolayca karşılık gelen dikasyona oksitlenir [23].

1.1.5. C-C doymuş karbenler

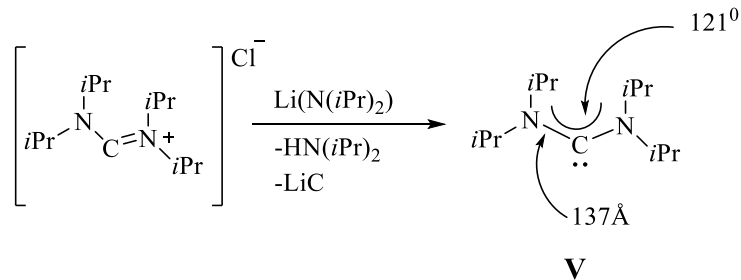
Singlet-triplet aralığı, C-C bağının doymasıyla küçülür, çünkü beş merkezli altı elektronlu (5c-6e) bir dengeleyici faktör olarak delokalizasyon artık mümkün değildir. Doymuş karbenlerin dimerleri olarak, elektron zengini olefinler **III**, Lappert ve arkadaşları tarafından imidazolidin-karben metal kompleksleri hazırlamak için kullanılmıştır.



1995 yılında Arduengo ve arkadaşları, elektron zengini olefinlerin kararlı ve kristalin bir monomeri olan imidazolidin-2-iliden **IV**'i sentezlemeyi başardılar [24].



2,3-Dihidro-1H-imidazol-2-ilidenler, iliden **IV** ve asiklik diaminokarben **V** amidinyum tuzlarının deprotonasyonu ile sentezlendi.

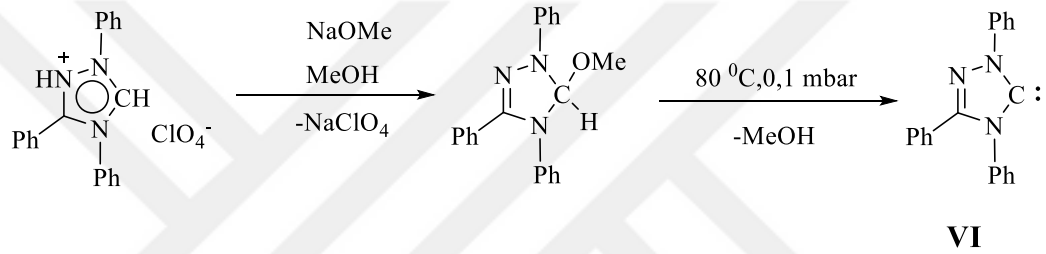


Bu, öncüldeki farklı aromatiklik derecesinin bu özel durumda deprotonasyon üzerinde birinci dereceden bir etkisinin olmadığını gösterdi. Yarı deneysel hesaplamalar, üç sistemin de benzer şekilde ikame edilmiş temsilcilerinin proton afinitelerinin mutlak değerlerin %1'inden daha az değiştiğini önermektedir.

1.1.6. Triazol türevi karbenler

İlk kristal triazol türevi karben, 1,3,4-trifenil-4,5dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-iliden, yüksek protik triazolyum tuzunun deprotonasyonu ile hazırlanmadı. Çünkü ikincisi NaOMe ile muamele edildiğinde imidazolyum tuzlarının aksine (izole edilebilir) 5-metoksitriazoller oluşturur [25].

4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-iliden 16, 80 °C'de ve 0,1 mbar'da, katı haldeki karşılık gelen 5-metoksitriazolden metanolün endotermik eliminasyonu ile **VI** elde edildi.



N1-C ve N3-C (1.351(3) ve 1.373(4) Å) bağ uzunlukları tek bir bağ için beklenenden çok daha kısadır. Bu sonuç, dolu azot 2p orbitallerinin boş karbon 2p orbitalleriyle güçlü etkileşimini gösterir.

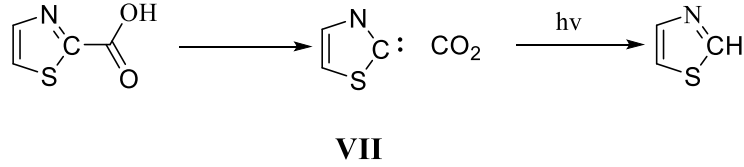
N'-C ve N3-C (1.351(3) ve 1.373(4) Å) bağ uzunlukları tek bir bağ için beklenenden çok daha kısadır. Bu sonuç, dolu azot 2p orbitallerinin boş karbon 2p orbitalleriyle güçlü etkileşimini gösterir.

İmidazol türevi karbenlerde olduğu gibi çözeltide dimer oluşmaz. İliden **VI**, 150 °C'nin üzerinde belirsiz bir şekilde ayrışır (diferansiyel taramalı kalorimetri/termogravimetri (DSC/TG) çalışmaları). 1,3,4-trifenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ylidene, ticari olarak temin edilebilen ilk karbendir (ACROS). Döngüsel voltametri ve ESR ölçümleri, **VI**'nın geri dönüşümlü olarak karşılık gelen radikal anyona indirgenebileceğini göstermiştir [26]. Radikal anyonun en kararlı yapısındaki spin yoğunluğuna ilişkin Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) hesaplamaları, tek elektronun N2-C3 çift bağı ile bitişik fenil ikamesi arasında delokalize olduğunu ileri sürmüştür.

1.1.7. Tiazol türevi karbenler

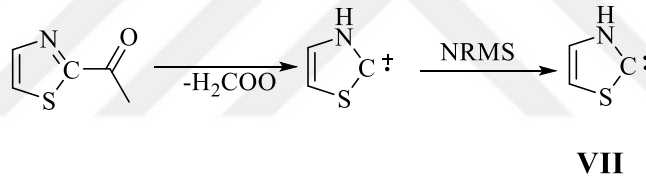
İkame edilmiş 2,3-dihidrotiazol-2-ilidenler ve tiyazol tautomeri olarak ikame edilmemiş ana bileşik, deneysel olarak ve kuantum kimyasal hesaplamalarla çok yakın bir zamanda araştırıldı. Bu bileşikler, tiamin (vitamin B12) tarafından katalize edilen

enzimatik C-C bağı oluşturma ve kırma dönüşümlerinde yer alan ara maddenin yakın analoglarıdır. Ana türler, gaz fazında matris izolasyon teknikleriyle karakterize edildi. Bir argon matrisinde (12 K) tiyazol-2-karboksilik asidin uzun süreli ışınlaması (254 nm), CO kaybıyla ikame edilmemiş 2,3-dihidrotiazol-2-iliden **VII** verdi [27].



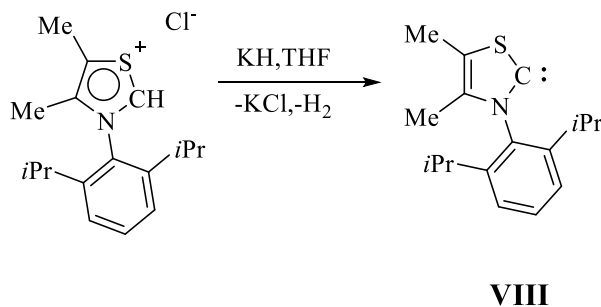
Hesaplanan ve ölçülen IR spektrumlarının ^{13}C etiketleme deneyleriyle birlikte analizi, 17CO_2 iliden **VII**'nin oluşumunu doğruladı. W. A. Herrmann ve C. Kocher muhtemelen moleküller arası bir yolla, daha fazla ışınlama altında veya 60 K'ye ısıtıldığında tiyazol'e izomerize edildi.

Asetil-2-tiyazolün ayrışmalı elektron iyonizasyonu (EI), nötr iliden **VII**'nin nötrleştirme-yeniden iyonizasyon kütle spektroskopisi ile üretildiği 2,3-dihidrotiyazol-2-iliden radikal katyonunu verdi [28].



Nötr tiyazol-2,3-dihidrotiyazol-2-iliden ve ona karşılık gelen radikal katyonların geometrik parametreleri ve enerjileri hibrit DFT seçeneği kullanılarak hesaplandı. İliden **VII**, tiyazolden $31,5 \text{ kcalmol}^{-1}$ daha az karardır; enerji bariyeri $72,4 \text{ kcalmol}^{-1}$ 'dir. Düzlemsel **VII**'nin (1A') [28] hesaplanan geometrisi, 3-(2,6-diizopropilfenil)-2,3-dihidrotiyazol-2-iliden **VIII**'in X-ışını kırınımı verileriyle mükemmel bir uyum içindedir.

İlk kararlı kristalin 2,3-dihidrotiyazol-2-iliden, Arduengo ve ark. tarafından THF'de karşılık gelen tiyazol klorürün potasyum hidrit ile deprotonasyonu yoluyla sentezlenmiştir [29].



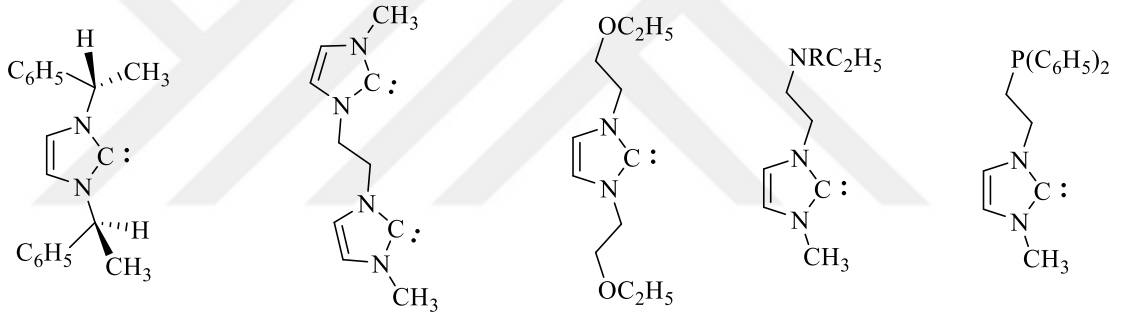
104.2° ile karben karbon **VIII**'in atomundaki açı (S-C_{carben}-N) yine azolium iyonundakinden daha küçüktür (112.0°). Diğer singlet karbenlerde olduğu gibi, C2 ile heteroatomlar arasındaki bağ uzunlukları azolium tuzlarındakinden daha büyüktür. Azot üzerinde sterik olarak daha az zorlayıcı gruplara sahip monomerik

2,3-dihidrotiazol-2-ilidenler düşük sıcaklıkta çözeltide gözlemlenebilir ancak hızlı dimerleşmeye meyillidir. **VIII**'in kararlı bir karben ile dimeri arasında bir denge ilk kez bir protik asit katalizörünün varlığında gözlemlendi.

1.1.8. Fonksiyonelleştirilmiş kiral ve çok dişli karbenler

NHC'ler, CH-asidik imidazolyum tuzlarının deprotonasyonu veya metal bağlı bazik ligandlar (örn. amitler, alkoksitler veya asetat) tarafından yerinde deprotonasyonla oluşan karbenler üzerinden çok sayıda metal kompleksi oluşturur.

Yan zincir(ler)inde oksijen, azot ve diarilalkilfosfino donörleri veya kiral kalıntıları olan serbest karbenler, özellikle yararlı sıvı-amonyak yolu kullanılarak sentezlendi (Şekil 1.1.) [30-32].



Şekil 1.1. Yan zincir fonksiyonelli, kiral ve çok dişli 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenler

İmidazolyum tuzları sıvı amonyak ve THF gibi aprotik polar çözücüler karışımında deprotone edilir. İstenen karben mükemmel verim ve saflıkta elde edildi. Çoğu durumda reaksiyon -400 °C'de yaklaşık 30 dakika içinde tamamlandı. Böylece başka türlü erişilemeyen birçok karben hazırlandı.

İki elektronlu ligandlar olarak karbenler, koordinasyon kimyaları açısından eterler, aminler, izonitriller ve fosfanlarla ilişkilidir. Şelat oluşturan türevler özel ilgi görmektedir.

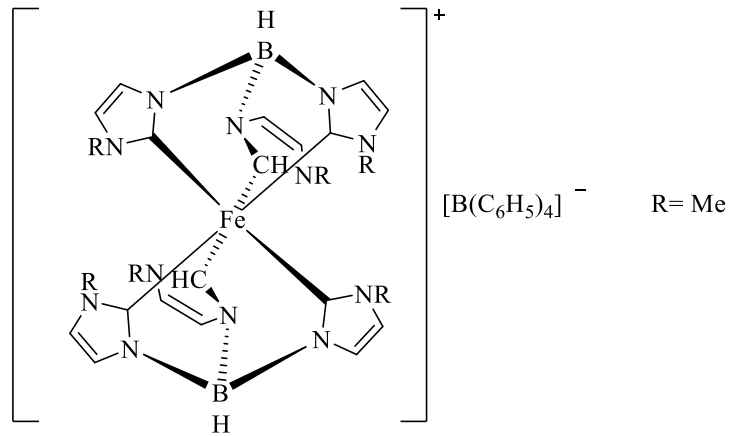
Asimetrik öncüller, %90'a varan verimlerle dört adımlı sentezlerde ticari olarak temin edilebilen başlangıç malzemelerinden erişilebilir [33]. Düzlemsel beş üyeli halkaların katı geometrisi nedeniyle, uygun bir şelat ligandı oluşturan optimum atom sayısı difosfanlar veya diaminlerde bulunan sayıyla uyuşmuyor. Metilen köprülü 2,3-dihidro-1

H-imidazol-2-ilidenler ve 1,2,4-1 H-triazol-5-ilidenler metal kompleksasyonu üzerine altı üyeli halkalar oluşturur. Ancak, bu ligandların geçiş metal komplekslerinde (W, Pd) bulunan 78-79° doğal ısırma açısı, tam olarak 1,1'-bis(difenilfosfino)metan (dört üyeli halka) ile aynıdır [33]. Rodyum merkezlerinde bu dikarben bir köprüleme koordinasyon modu sergiler [34]. Etilen köprülü 2,3-dihidro-1 H-imidazol-2-ilidenlerde etilen köprüsündeki hidrojen atomlarının olumsuz bir tutulma konformasyonu da dinükleer yapıları destekler [35].

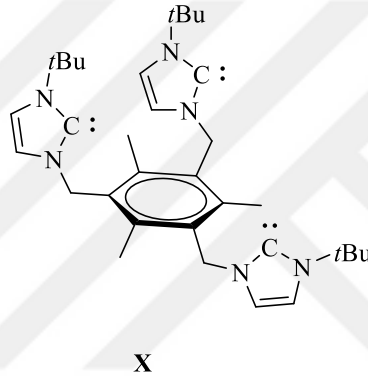
Bununla birlikte, bir o-ksilen omurgası (C₄) ile, Rh üzerindeki metal koordinasyonunu şelatlamak için oldukça uygun olan bidentat ligandlar elde edildi [36]. Fenil ve naftiletil-ikameli karbenlere ek olarak, diğer kirall 1,3-di-R-2,3-dihidroimidazol-2-ilidenler ve bunların kompleksleri hazırlandı [17].

Enantiyomerik olarak saf asetillenmiş 1,1'-bis(1-hidroksietil)ferrosen, psödobenzilik pozisyonlarda konfigürasyonun korunması altında imidazol ile reaksiyona sokuldu. Kirall diimidazolyum tuzları alkilasyondan sonra elde edildi. Diferrosenil-ikameli imidazolyum tuzları, enantiyomerik olarak saf I-ferrosenilamin'den bir halka-kapatma senteziyle sentezlendi [37]. Şelat oluşturan oksazolin/karben donörlerinin kompleksleri, 2-amino alkollerden basit bir genel yolla elde edilebilir [38].

Trofimenko tipinde bir tripodal karben ligandı olan tris(2,3-di-hidro-1H-imidazol-2-iliden)borat, nBuLi/n-hekzan ile karşılık gelen öncül tuzun deprotonasyonundan elde edildi. Homoleptik heksakarben-demir kompleksi **IX**, FeCl₂ ile daha sonraki işlemde elde edildi (Şekil 1.2.) [39].



IX



X

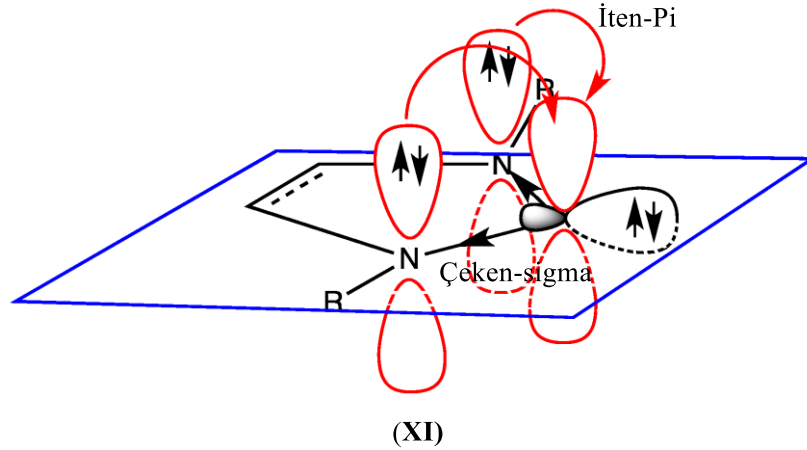
Şekil 1.2. Ligand olarak üç dişli Hegzakarben kompleks **IX** ve serbest karben **X**

Başka bir üç dişli karben ligandı, [1,3,5-{tris(3-tert-bütül-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-iliden)metil}-2,4,6-trimetil benzen] **X**, katı olarak izole edildi. Karben gruplarının birbirleriyle olan moleküller arası veya molekül içi etkileşimleri bulunamadı [40].

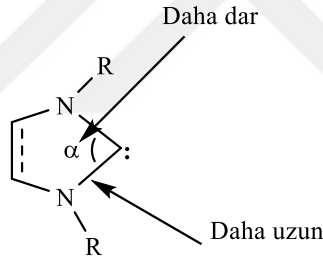
1.2. N-Heterosiklik Karbenler

NHC'ler, bir karben karbonu ve bir halka yapısı içinde en az bir bitişik azot atomu içeren nötr türlerdir. Azot atomuna ek olarak, NHC'ler diğer heteroatomların (kükürt ve oksijen) varlığıyla işaretlenebilir.

NHC'ler (imidazolyum, imidazolyum, pirimidinyum veya benzimidazolyum gibi) singlet karbenlerden oluşan ve içerisinde azot atomu bulunduran heterosiklik bileşiklerdir **XI**.

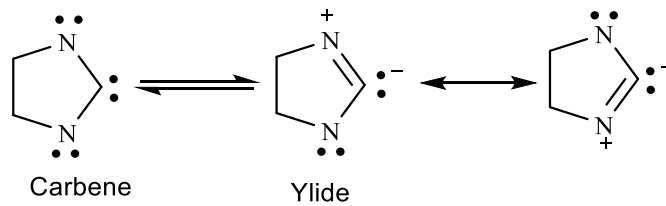


NHC'ler eşsiz elektronik yapılarından dolayı mükemmel kararlılığa sahiptirler. Karben karbon atomu bitişik azot atomları ile iki tane sigma bağının (azotun büyük elektronegatifliğine bağlı çekme kararlılığı) ve kalan sp^2 orbitalinde bir elektron çiftinin eşlik ettiği sp^2 hibritleşmesine uğramıştır. Karben durumunda N-C-N bağları, N-heterosiklik tuzlarındaki N-C-N bağından daha uzundur. Bağ açısı da daha küçüktür. Her iki duruma da sigma bağı karakterinde artışa neden olmaktadır **XII** [41].



NHC'lerde bulunan iki azot atomu üzerindeki birer elektron çifti ($\pi N \rightarrow \pi C$) karben karbon atomunun boş p orbitaline sunularak, karben atomunun elektron konfigürasyonunu (itici kararlılık) tamamlar. Bu durum NHC'nin kararlılığını artırır.

Karben merkezi içeren beş üyeli NHC türevlerinin rezonans yapıları ve elektronik konfigürasyonları aşağıdadır (Şekil 1.3.).



Şekil 1.3. Beş üyeli NHC türevlerinin rezonans yapıları ve elektronik konfigürasyonları

Doymuş NHC'ler doymamış NHC'lerden daha kuvvetli σ -verici ve metalle daha kuvvetli bağ oluşturur (Şekil 1.4.).



Şekil 1.4. Doymuş NHC'ler (soldakiler) ve doymamış NHC'ler (sağdakiler)

Başlangıçta, NHC'ler sadece merak konusu olarak incelendi. Bununla birlikte, 1968'deki Wanzlich'in araştırmalarından [42] sonraki çalışmalarından ve özellikle 1,3-di(adamantil)imidazol-2-ilidenin (Arduengo ve çalışma arkadaşları, 1991) [43] izolasyonu ve karakterizasyonu sayesinde, NHC'ler önemli organik yapılar olarak kabul edilmektedir.

Birçok yazar NHC'lerin katalitik aktivitesini tartışmış ve bunların uygun fonksiyonel grupta (örneğin aldehidik grup) umpolung'u indüklemeye yeteneklerini öne sürmüştür. Umpolung, bir elektrofilik NHC'ye (veya başka bir nükleofilik ajana) nükleofilik bir eklemeye ilgili ilgi çekici bir sorudur.

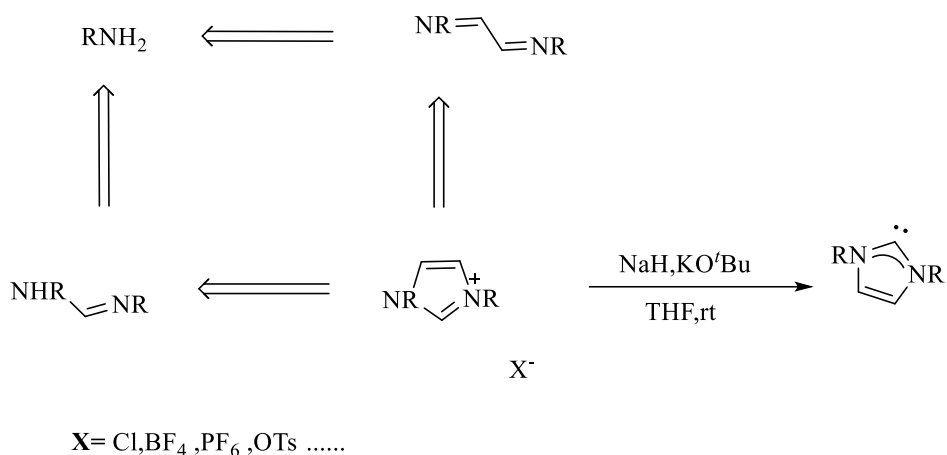
1.2.1. N-heterosiklik karbenlerin sentezi

Kararlı heterosiklik diaminokarbenlerin en geniş grubunu doymamış imidazol-2-iliden türleri oluşturur.

1.2.1.1. Deprotasyon yöntemi

Serbest karben eldesi için en çok kullanılan yöntem imidazolyum ya da formamidinyum tuzlarının deprotonasyonudur. İlk NHC'nin izole edilmesi, Arduengo ve çalışma grubu tarafından, DMSO ve K⁺O⁻tBu varlığında, THF çözgeninde NaH/KH kullanımı ile gerçekleştirilmiştir [44].

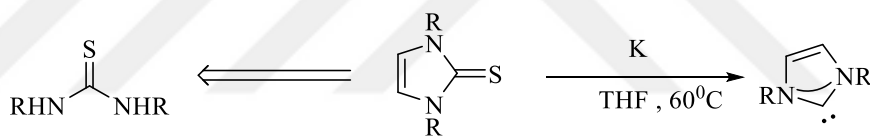
Herrmann daha ılıman koşullarda da deprotonasyonun etkili bir şekilde gerçekleşebileceğini göstermiştir [35]. pK_a değerinin 2'den 6'ya yükselmesiyle formamidinyum tuzları deprotone olmadan ortamdaki baz tarafından nükleofilik saldırıya uğramaktadır. Bu sorun lityumdiizopropilamid (LDA) ya da potasyumheksametildisilazenür (KHMDs) gibi hacimli alkali bazların kullanımı ile çözümlenmektedir (Sema 1.7.).



Sema 1.7. Deprotasyon Yöntemi ile NHC Sentezi

1.2.1.2. Tiyonların indirgenmesi:

1993 yılında, Kuhn ve Kratz metalik potasyum kullanarak tiyoürenin indirgenmesiyle imidazol-2-iliden sentezi için farklı bir metot geliştirmişlerdir (Sema 1.8.) [45].

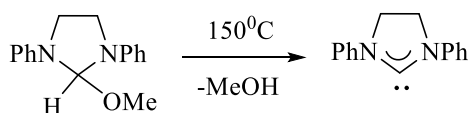


Şema 1.8. Tiyonların İndirgenmesi ile NHC Sentezi

1.2.1.3. Termoliz yöntemi:

Diğer bir etkili yöntem, Enders vd. tarafından geliştirilen metanol katılmış ürünün termolizidir [46].

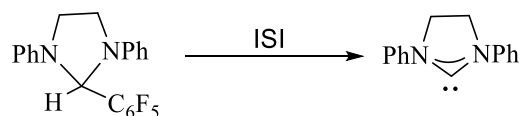
Bu yöntemin tek bir dezavantajı metanol katılımının oldukça duyarlı olmasıdır (Sema 1.9.).



Şema 1.9. Termoliz Yöntemi ile N-Heterosiklik Karben Sentezi

1.2.1.4. Pentaflorbenzaldehit termoliz yöntemi:

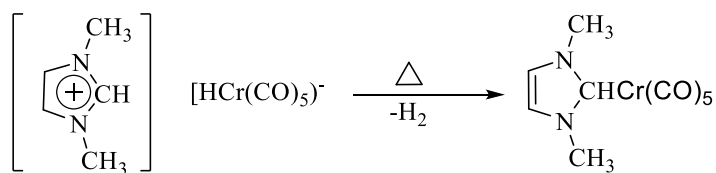
Son yöntem pentaflorbenzaldehit ve kloroform katılmış ürünün termolizidir. Bu metotun en avantajlı kısmı elde edilen karben öncülünün yüksek kararlılığa sahip olması ve hava ve neme karşı hassas olmamasıdır (Sema 1.10.) [42].



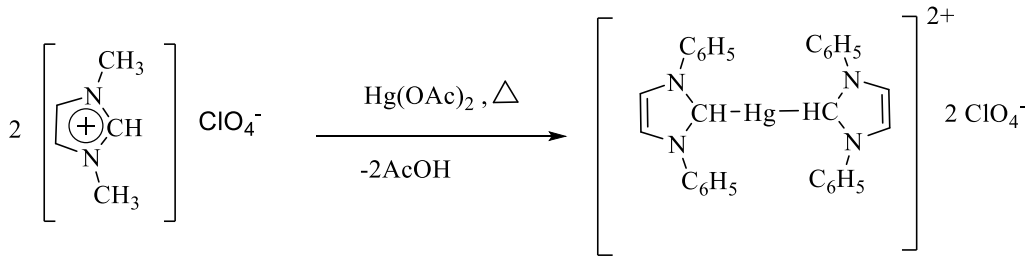
Şema 1.10. Pentaflorbenzaldehit Termoliz Yöntemi ile *N*-Heterosiklik Karben Sentezi

Kararlı heterosiklik diaminokarbenlerin en geniş grubunu doymamış imidazol-2-iliden türleri oluşturur. Ayrıca, imidazollerden ve triazollerden türetilen karbenlerin katalizde ligand olarak nasıl davrandığı da gösterilmiştir. NHClerin, birçok organometalik katalitik reaksiyonda ligand olarak yaygın fosfanları geride bıraktığını varsaymak makuldür.

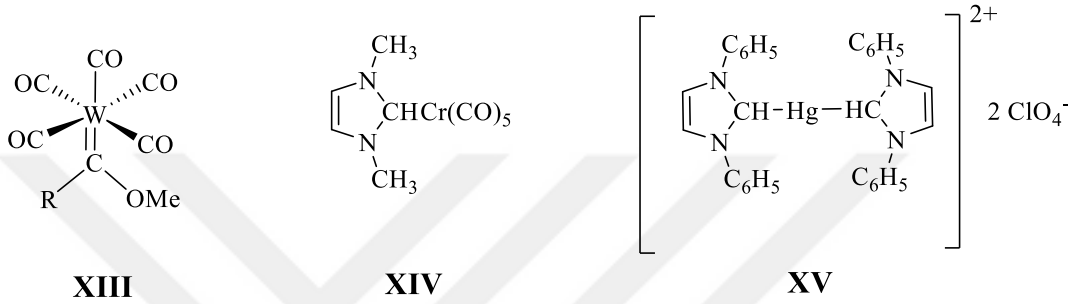
NHC'leri ligand olarak içeren **XIV** ve **XV** komplekslerini tanımladı. O zamanlar oldukça sıra dışı bileşikler olan bu kompleksler hem imidazolyum tuzlarından hem de organik substratı deproton etmek için yeterli bazikliğe sahip metal içeren öncüllerden elde edildi. İlk durumda bir karbonilmetalat kullanılırken, cıva kompleksi basitçe metal asetattan elde edildi (Şema 1.11. ve Şema 1.12.).



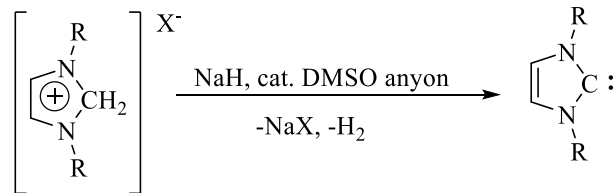
Şema 1.11. Karbonilmetalat Kullanılarak Hg(II)NHC Kompleksinin Sentezi



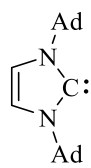
Şema 1.12. Metalasetat Kullanılarak Hg(II)NHC Kompleksinin Sentezi



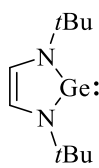
Ofele ve arkadaşları, Arduengo'nun 1991'de serbest, izole edilebilir NHC'lere erişimi açmasından önce bu kimyanın birkaç temel özelliğini ortaya koydular. Şema 1.13'e göre, imidazolium iyonunun deprotonasyonu NaH ve katalitik miktarda KOtBu veya DMSO anyonu tarafından gerçekleştirilir. Bu metodolojinin ikame edici R ile ilgili sınırlamaları olmasına rağmen, Arduengo'nun çalışması, tip **XVI**'teki bir karbenin prensipte termodinamik olarak kararlı olduğunu kanıtladı. Yaklaşık olarak aynı zamanda, diimin tBuN=CH-CH=NtBu, lityum ve germanyum(II)klorürden kristalin iki değerlikli germanyum(II) konjeneri **XVII** sentezlendi [47]. Bu keşfin bir sonucu olarak Denk ve arkadaşları ve Lappert ve arkadaşları potasyum ile karşılık gelen silisyum(IV) siklodiamidlerinin indirgenmesiyle kararlı sililenler **XVIII**'yı başarıyla sentezledi [48,49]. Bileşik **XVII** amorf germaniyumun kimyasal buhar biriktirme (CVD) için başarılı bir öncü olduğu kanıtlandı.



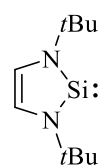
Şema 1.13. İmidazolium İyonunun Deprotonasyonu



XVI



XVII



XVIII

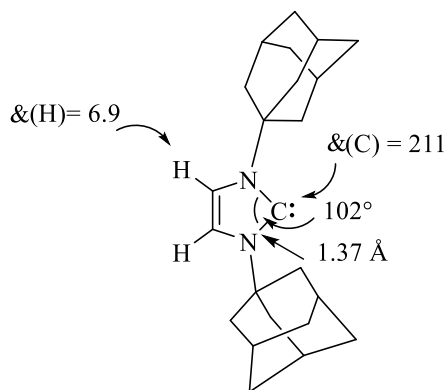
1.2.2. NHC stabilitesi

Kalıcı ara ürünlere olan ilgi Gomberg günlerinden beri devam etmekte ve artmaktadır. Ancak, karbenleri izole etmek için neredeyse hiç çaba sarf edilmemiştir ve kararlı"iliden karbenleri" ancak yakın zamanda izole edilmiştir [50].

Karbenler, iki değerlikli bir karbon atomu ve iki paylaşılmamış elektrona sahip yüksüz bileşiklerdir ve farklı şekillerde iki bağ yapmayan orbitale atanabilirler. Bu nedenle, karbenlerin, nitrenlerin ve arinlerin kimyası birçok açıdan benzerdir [1,51].

1895'te Nef, metilenin izolasyonunun bir sonraki meydan okuması olacağını duyurdu [52]. Kendisi ve diğer birçok kişi başarısız olduktan sonra, artık hiç kimse karbenlerin bir daha izole edilebileceğine inanmıyordu. Sadece Arduengo ve diğerlerinin dikkatli araştırmaları, neredeyse yüz yıl sonra kararlı, kristalin (ilidik) karbenlerin şaşkınlığını ortaya çıkardı [53].

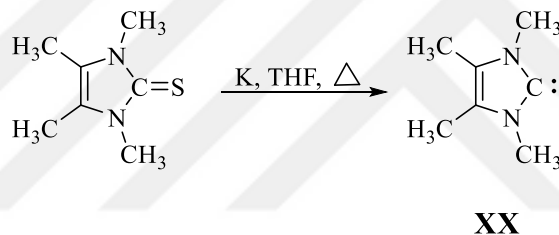
Katı **XIX**'in termal kararlılığı şaşırtıcıdır (erime noktası 240-241 °C, ayrışma olmadan). Buna karşılık, ayrışma çözeltide oda sıcaklığında oldukça hızlı gerçekleşir. Deprotonasyon için makul oranlar elde etmek için, sodyum hidrit ve potasyum hidrit (ve çoğu durumda imidazolyum tuzu da) TH'de çözünmediği için, katalitik miktarlarda K_{OT}Bu veya DMSO anyonunun uygulanması gerekir. Alternatif olarak, stokiyometrik miktarlarda K_{OT}Bu kullanılabilir, ancak hidrojen yerine daha az uçucu olan tert-bütill alkol üretilir.



XIX

Sentezde önemli ilerleme, çözücü olarak sıvı amonyak kullanılarak elde edildi. Sodyum hidrit veya potasyum amid ile deprotonasyon, homojen bir fazda hızlı ve niceliksel olarak gerçekleşti ve oksijen gibi daha önce erişilemeyen karbenler sağladı. Azot- ve diarilalkilfosfin-NO-fonksiyonelleştirilmiş veya kiral karben [30] Kuhn ve diğerleri, termal olarak kararlı, alkil-ikameli NHC'ler için çok yönlü iki adımlı bir yaklaşım bildirdiler [54].

Bir örnek vermek gerekirse, 1,3,4,5-tetrametilimidazol-2(3H)-tionun kaynar THF'de potasyumla indirgenmesi, vakum altında filtreleme ve çözücünün uzaklaştırılmasından sonra analitik olarak saf 1,3,4,5-tetrametil-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-iliden (Şema 1.14.) verdi. Tiyonlar, *N,N*-dialkiltiyörelerin 3-hidroksi-2-bütanon ile yoğunlaştırılması yoluyla erişilebilirdi.



Şema 1.14. Tiyonlardan NHC Sentezi

Yukarıda adı geçen kararlı, sterik olarak engelsiz ilidenlerin yapısından, kinetik (sterik engel) değil, termodinamik stabilizasyonun (elektronik yapı) temel özellik olduğu açıktır. İki elektronik etki dikkate alınmayı hak ediyor. İlk olarak, azot ve karbonun elektronegatifliğindeki fark, düzlem içi karben orbitalindeki paylaşılmamış elektron çiftini stabilize eden (-I) endüktif σ etkiyi açıklar. İkinci olarak, boş p orbitali bir π -rezonans etkileşimi üretir; ilidik rezonans yapılarında azot atomları yalnız çiftlerini karbona bağışlar (+ M etkisi). Sterik engel kesinlikle stabiliteye katkıda bulunur, ancak N-C-N kısmındaki elektronik durum kritik görünmektedir.

Bir NHC'nin katalitik gücü çoğunlukla substratı tetikleme yeteneğiyle ilişkilidir. Bu yetenek esas olarak NHC'nin tüm iskeleti tarafından şekillendirilir. Öte yandan, NHC'nin karmaşık reaktivitesi ayrıca kararlılığını önemli ölçüde etkileyebilir ve reaksiyon karışımında gerçekten mevcut olan serbest NHC'nin hızla azalmasına neden olabilir ve dolayısıyla katalitik verimliliği etkileyebilir.

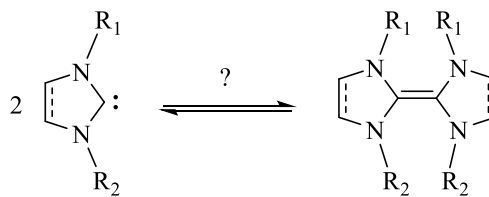
Gronert ve arkadaşları yakın zamanda yayınladıkları bir makalede çeşitli karben sınıflarının kararlılığını değerlendirme stratejilerini ve ayrıca kararlılığını önemli ölçüde etkileyebilecek ve reaksiyon karışımında gerçekten mevcut olan serbest NHC'nin hızla azalmasına neden olabilecek ve dolayısıyla katalitik verimliliği etkileyebilecek ilgili deneysel ve hesaplamalı prosedürleri tartışılar [55].

Genellikle, kararlı bir karben, saf formda izole edilebilen bir karbendir. Bunun yerine, kalıcı bir karben, deneysel tekniklerle (örneğin, spektroskopik analiz) gözlemlenebilen, ancak izole edilemeyen bir karbendir [56].

Arduengo; 1,3-di(adamantyl)imidazol 2-iliden ilk kez kararlı bir NHC [57]. Bu NHC izole edildi ve saklanabildi. Ancak, bu önemli sonuç genelleştirilemedi. Bazı yazarlar, NHC'lerin her durumda hassas türler olarak kabul edilmesi gerektiğini hatırlatıyor [58].

En sık kullanılan NHC'ler dialkilimidazol-2-ilidenler açısından, bunların önemli reaktivitesi (dioksijen ve nemin tamamen yokluğunda bile) sınırlı bir yaşam süresi içerir ve bunların izole edilmesini engeller. Aynı zamanda, karben ömrünün yalnızca kendine özgü yapılarından değil, aynı zamanda genel deneysel koşullardan da etkilendiğini aklımızda tutmalıyız. Çözücünün, karşı iyonun, ana azolium tuzunun, asidik substratların varlığı ve doğası önemli bir rol oynayabilir.

Birçok NHC'nin sınırlı ömrü, Wanzlick dengesine göre (Şema 1.15.) dimerik yapıların oluşumuyla ilişkilendirilebilir. Dimerleşme sürecindeki sterik ve elektronik etkiler tartışılmıştır [59]. Doymuş NHC'lerin dimerleşmesi, doymamış olanlara kıyasla, elektronik etkilerle ilişkilendirilmiştir [60,61].



Şema 1.15. Olası Wanzlick Dengesi

Bir katalizörün verimliliği, diğer her şey sabitken, ömründen etkilenir. Bu nedenle, NHC ömürlerinin ve deneysel koşulların bu değerler üzerindeki etkisinin bilgisi önemlidir. NHC katalizli bir sentezin optimum koşullarını tanımlamaya yardımcı olur.

Birkaç NHC'nin kararlılığı, yarı ömürlerini ($\tau_{1/2}$) voltametrik analizle tanımlayarak incelenmiştir [62,63,64]. NHC ömürlerinin ölçümü (farklı koşullarda: iskelet, çözücü, karşı iyon) basit elektrokimyasal prosedürlerle gerçekleştirilebilir. Yukarıda bildirildiği gibi, NHC içeren bir ortamda kaydedilen voltametrik eğriler, karşılık gelen oksidasyon zirvesini gösterir. Tepe akımı, NHC ömürlerinin ölçümü (farklı koşullarda: iskelet, çözücü, karşı iyon) basit elektrokimyasal prosedürlerle gerçekleştirilebilir. Tepe akımı, NHC konsantrasyonuyla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle bu tepe analizi, NHC'nin varlığını ve konsantrasyonunu doğrulamaya olanak tanır. NHC'ler, saf azolium tuzlarının elektrolizi veya organik çözücülerdeki azolium tuzlarının çözeltileri ile üretilmiştir. İyonik sıvı NHC ana maddesi ve çözücünün çift rolünü üstlenir. Bu nedenle, $\tau_{1/2}$ faktörü, o deneysel koşullarda NHC kararlılığının ölçüsü olarak düşünülebilir. Elektrokimyasal incelemelerden, bazı ön değerlendirmeler mümkündür:

1) Araştırılan NHC'ler (imidazol, triazol ve tiazol bazlı) dikkate değer bir bozunma sürecine dahildir.

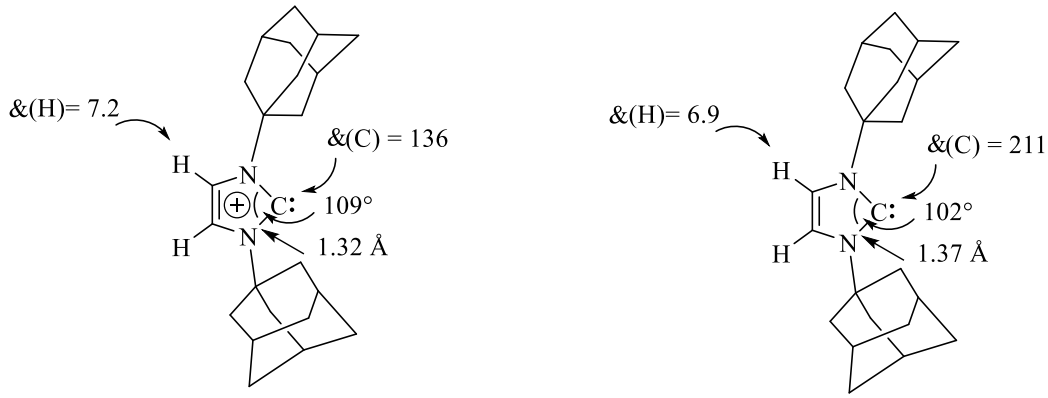
2) NHC yarı ömrü, NHC iskeletinden büyük ölçüde etkilenir [62].

3) NHC'nin yarı ömrü, ana azolyum tuzunun X karşı iyonunun doğası ve organik çözücülerin varlığı ve doğası tarafından etkilenir [63,64].

Aslında, bir NHC için $1/2$, iyonik sıvı veya organik çözücü içinde ölçüldüğünde oldukça farklıdır. Bu soruyla ilgili olarak, birçok yazar NHC, NHCH^+ veya X ile çözücü arasındaki hidrojen bağının rolünü araştırmıştır.

Yapılan deney ve ölçümlerde; $\tau_{1/2}$ ile NHC'nin katalizör olarak etkinliği arasındaki korelasyon, sinamaldehitin NHC katalizli umpolung'u yoluyla γ -bütirolaktonların sentezi dikkate alınarak belirlendi [64]. Aslında, izole edilmiş γ -bütirolaktonların verimleri, seçilen NHC'nin $\tau_{1/2}$ değerlerinin (voltammetrik analizden türetilmiştir) artmasıyla arttığı belirlenmiştir. Bu nedenle, basit bir voltametrik analiz, bir reaksiyonda NHC $\tau_{1/2}$ 'yi artırmak ve dolayısıyla sentezin verimliliğini artırmak için en iyi deneysel koşulları (sabit bir NHC için karşı iyon ve çözücü) önerebilir.

İki fazlı kataliz için umut vadeden çözücüler olan imidazolium tuzları [65,66] elektron açısından zengin heteroaromatik bileşiklerdir. Bu nedenle, N-C-N sp^2 karbonunun ^{13}C NMR kayması (daha sonra karben merkezi olur) $\sigma=137$ 'de görünür. H4(H5) halka protonları ve CH-asidik H2 protonu sırasıyla $\sigma= 7,9-7,3$ ve $8-10$ 'da rezonansa girer (Şekil 1.5.).



Şekil 1.5. İlk izole edilmiş serbest karbenin ve karşılık gelen imidazolium iyonunun geometrik ve spektroskopik parametreleri

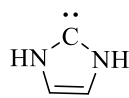
Serbest 2,3-dihidro-1 H-imidazol-2-ilidenler de diyamanyetikdir. İki değerlikli karbon atomları oldukça düşük alanda rezonansa girer ([DJTHF'de $\sigma = 210-220$). Azot üzerindeki ikame ediciler kimyasal kayma üzerinde çok az etki gösterir(!). H4(H5) halka protonları tipik olarak $\sigma = 6.9-7.0$ 'da rezonansa girer.

Ancak, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenlerde aril kalıntıları ile yaklaşık olarak eş düzlemli bir düzenleme (orto sübstitüentler yok!) benimseyerek, aril sübstitüentlerinin anizotropik etkileri $\sigma = 7.6-7.8$ 'deki kimyasal kaymalara neden olur [67]. İmidazolyum tuzlarının karşılık gelen 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenlere deprotonasyonu, N-alkil sübstitüsyonu durumunda H4(H5) proton rezonanslarının önemli bir yüksek alan kaymasını gerektirir.

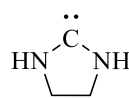
Bu, halka sisteminin farklı bir manyetik anizotropisini gösterir ve bu da 6π -elektron delokalizasyonundaki azalmayla tutarlıdır [68].

1.2.3. N-heterosiklik karbenlerde π delokalizasyonu

Dixon ve Arduengo ilk teorik çalışmalarında tekli-üçlü bölünme ve ikame edilmemiş 2,3-'ün proton ilgisi ab initio yöntemlerle dihidro-1H-imidazol-2-iliden (tekli: TCSCF, üçlü: ROHF) [69]. $79,4 \text{ kcalmol}^{-1}$ ile enerji boşluk: CF'nin neredeyse iki katıdır (hesaplanan: 45, bulunan: z 57 kcal mol^{-1}). Öte yandan proton ilgisi tahmin edilmektedir. Yaklaşık 250 kcalmol^{-1} olacak şekilde çiftleştirildi, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenlerden biri en güçlü organik Brmsted bazları bilinen. İlginç bir şekilde bu değer daha büyük Daha sonra O için: CH_2 (205 kcalmol^{-1}), oysa: CF_2 daha düşük proton afinitesine sahiptir (172 kcalmol^{-1}).



XXI



XXII

A'nın CF₂'ye benzediği ve ylid rezonans yapılarının baskın olmadığı sonucuna varıldı. MP₂ dalga fonksiyonunun yerelleştirilmiş yörünge yaklaşımı kullanılarak bir analizi benzer bir sonuca ulaştı [70]. **XXI**'nin kararlılığı σ azot atomlarına yük bağışından kaynaklanırken π geri bağış sadece küçük bir rol oynar. Bu bakış açısı bir kez daha doğrulandı [71]. Elektron dağılımı Perdeutere edilmiş tetrametil-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-'nin reaksiyonu ylıden deneysel olarak nötron ve X-ışını ile belirlendi kırınım. Ek olarak elektron yoğunluğu şu şekilde hesaplandı: Gradyan düzeltmeli fonksiyon kullanan DFT yöntemleri.

Deneysel ve teorik elektron dağılımları birbirleriyle W. A. Herrmann ve C. Kocher çok iyi uyuyordu. Yazarlar, elektron yoğunluğunun kontur çizgisi diyagramlarına dayanarak, CF₂ ve **XXI** arasındaki benzerlik resmini yeniden oluşturdular. Karben karbondaki "yumurta şeklindeki" yoğunluk, CF'nin yoğunluğuna benziyordu ve moleküler düzlemin üstünde ve altında önemli elektron eksikliği olarak yorumlandı. Buna göre, moleküler düzlemin 70 pm üzerindeki kontur çizimleri, iki azot atomu için ayrı maksimumlar ve C-C çift bağ için bir maksimum gösterdi ve bu, N-C-N parçasında delokalizasyonun eksikliği ve ayrılmış bir çift bağ olarak yorumlandı. Yazarlar, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenlerin kararlılığının, lokalize π elektron arasındaki elektrostatik itme ve saldıran bir nükleofil nedeniyle kinetik engellemeyle ilgili olması gerektiği sonucuna vardılar.

Yukarıda belirtilen teorik çalışmalar N-C-Nn delokalizasyonunun önemsiz olduğuna karar verdi. Ancak, **XXI**'daki 6 π elektronlu sistemde aromatik bir delokalizasyon türü için gerekli bir ön koşuldur. İzole edilmiş **XXI** ve **XXII**'nin kararlılığındaki belirgin fark, bu bakış açısına karşı şüpheciliğe yol açtı.

Aromatiklik sorusunu atlayarak, Thiel ve diğerleri **XXI** ve **XXII** arasındaki farkı, **XXI**'daki daha büyük singlet-üçlü ayırımına bağladılar ve bu da dimerleşmeye karşı daha yüksek bir bariyer gerektiriyordu. Ancak, doymamış sistem **XXII** daki daha yüksek singlet-üçlü aralığının nedeni açıklanamadı [72].

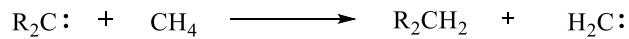
1.2.4. Aromatiklik

İzoyapısal ve izodezmik reaksiyonlar temelinde, belirli bir tür kümesinin bağlı termodinamik kararlılığı tahmin edilebilir. Bu nedenle Sauers, heterosiklik 6n-elektron karben'deki heteroatomların etkisini doğruladı. Aromatik stabilizasyon enerjisi (ASE), Şema 1.16.'teki izodezmik reaksiyon enerjisinin negatiftir (sıfır noktası enerji düzeltmesi dahil). 6 π elektronlu sistem için önemli stabilizasyon iki nitrojen atomuyla elde edilebilir. Buna karşılık, N ve S'den daha yüksek elektronegatifliğe sahip iki oksijen atomu en düşük stabilizasyonu sağlar. Bu, Cioslowki tarafından önerildiği gibi sadece o etkileriyle stabilizasyonu dışlar. Sonuç olarak, 6 π elektronlu delokalizasyonun bir rol oynadığı sürece, N-C-N π delokalizasyonu da mevcut olmalıdır.



Şema 1.16. İzoyapısal ve izodezmik reaksiyonların Gösterimi

Heinemann ve arkadaşları [73] ile Frenking ve Bohme [74] tarafından yapılan iki derin teorik çalışma esasen aynı sonuca varmıştır. Piridin veya pirol gibi sistemlerde bile, moleküler düzlemin 70 pm üzerindeki elektron yoğunluğu kontur çizimlerinin analizinin, bireyselelektron yoğunluğunun 71 pm üzerinde aynı "ayrılmış" özelliklerini sergilediği gösterilmiştir. Bu nedenle, Arduengo ve arkadaşları tarafından kullanılan yoğunluk haritalama yöntemi, elektron delokalizasyonunun varlığını analiz etmek için çok güvenilir değildir.



Şema 1.17. Karben İzodezmik Reaksiyon Enerjisi

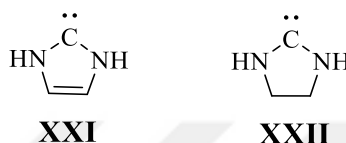
Şema 1.17. izodezmik reaksiyon enerjileri çok ilginçtir [73]. R= NH için, (NH düzlemi, Karben düzlemine diktir) yaklaşık 20 kcalmol⁻¹ olan reaksiyon enerjisi, azot atomlarının daha yüksek elektronegatifliği nedeniyle singlet metilene göre stabilizasyonu gösterir. Ancak, nitrojen yalnız çiftlerinden "boş" karben p-tipi orbitaline x delokalizasyonunun mümkün olduğu tamamen düzlemsel bir konformasyonda, bu stabilizasyon enerjisi 70 kcalmol⁻¹ kadar artar. Bu nedenle, x geri donasyonu karben stabilizasyonuna hakimdir. Bir CH₂-CH₂ köprüsünün eklenmesi stabilizasyonu sadece 6 kcalmol⁻¹ kadar artırırken, doymamış C'H=CH bağı düzlemsel aminokarbene göre 26 kcal mol⁻¹luk ek bir stabilizasyona neden olur.

Bu, çift bağı önemli bir stabilizasyon etkisini gösterir ve belirli bir derecede siklik elektron delokalizasyonunun varlığını gösterir. Öte yandan, bu stabilizasyon N-C-N π delokalizasyonundan kaynaklanan stabilizasyona kıyasla küçüktür.

Termodinamik hesaplamalar iki ana sonuca yol açtı:

a) Karben stabilizasyonuna en büyük katkı, iki nitrojen atomundan karben karbon atomuna $p\pi-p\pi$ elektron bağışından kaynaklanır ve

b) Doymamış siklik karben **XXI**, doymuş analog **XXII**'den yaklaşık 20 kcalmol⁻¹ daha kararlıdır.



1.2.5. Manyetik özellikler

Termodinamik hesaplamalar 6π -elektron sisteminin artan kararlılığını açıkça gösterdi. Ancak bu sadece aromatiklik için bir göstergeydi, kanıt değildi. Düzlem içi ve düzlem dışı manyetik duyarlılık arasındaki büyük bir anizotropinin halka akımları için iyi bir gösterge olduğu ve bu nedenle "aromatiklik" ile kastedilen şeyin iyi bir ölçüsü olduğu bilinmektedir. Burada en az iki uyumsuz aromatiklik ölçeğinin olduğu belirtilmelidir [83][75]. Heinemann ve arkadaşları ile Frenking ve Bohme manyetik duyarlılıkları hesapladılar. Duyarlılığın mutlak değerlerinin çok doğru olmadığını, ancak göreceli paralel ve dik bileşenlerin güvenilir olması gerektiğini belirttiler [74]. Piridin için $A_x = 50$ referans değeri verildi. Beklendiği gibi 6 elektronlu karben **XXI** piridinden "daha az aromatiktir" ve sadece 28'lik bir A_x anizotropisi vardır. Yine de **XXII** için $A_x = 9$ değerinden çok daha büyüktür. Protonlanmış imidazolyum katyonu, $A_x = 31$ 'lik biraz daha yüksek bir anizotropiye sahiptir. **XXI**'daki döngüsel elektron delokalizasyonunun, beş üyeli heteroaromatik halkalar için beklediği gibi, örneğin benzen veya piridin'deki kadar daha az gelişmiş olduğu sonucuna varmak mantıklıdır. Ancak, **XXI** ve **XXII** arasında belirgin bir fark vardır ve bu da döngüsel elektron delokalizasyonu ile artan termodinamik kararlılık arasında bir ilişki olduğunu önermektedir.

1.2.6. Reaktivite

Küçük HOMO-LUMO boşlukları nedeniyle karbenler çok reaktiftir. Üçlü karbenler radikal benzeri reaktivite sergilerken, tekli karbenlerin a tipi yalnız çift ve boş p orbitali nedeniyle nükleofilik ve elektrofilik reaktivite göstermesi beklenir.

2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenler, imidazolidin-2-iliden ve bis(diizopropilamino)ilidenin reaktivitesi ve kararlılığıyla ilgili en ilgi çekici ve tartışmalı sorulardan biri elektronik yapılarına odaklanır. Bununla birlikte, yukarıda tartışılan teorik araştırmalar, imidazol tipindeki doymamış ve doymuş NHC'lerin bitişik amino gruplarından çok iyi yararlandığı sonucuna varmıştır. Bu, iki ilidik mezomerik yapının diaminokarbenlerin elektronik yapısına katkısına eşdeğerdir.

Geçici, oldukça reaktif singlet karbenlerin davranışları hakkında kararlı olanları inceleyerek çok şey öğrenilebileceği şüphelidir. Geçici karbenler genellikle alkenler, asetilenler, arenler veya olefinler gibi doymamış nükleofillerle reaksiyona girer. Skell'in teorisini takiben karbenin spin çokluğu, olefinlere $[1+ 2]$ sikloadisyonlarından [76] kaynaklanan siklopropanların stereokimyasıyla ilişkilidir. Ancak, singlet durumunun boş π orbitalinin delokalize π sistemiyle etkileşimi ile stabilize edildiği nükleofilik karbenlerin nükleofilik olefinlerle (örn. heksen) değil, fumarik esterler gibi elektrofilik olefinlerle reaksiyona girdiği uzun zamandır bilinmektedir.

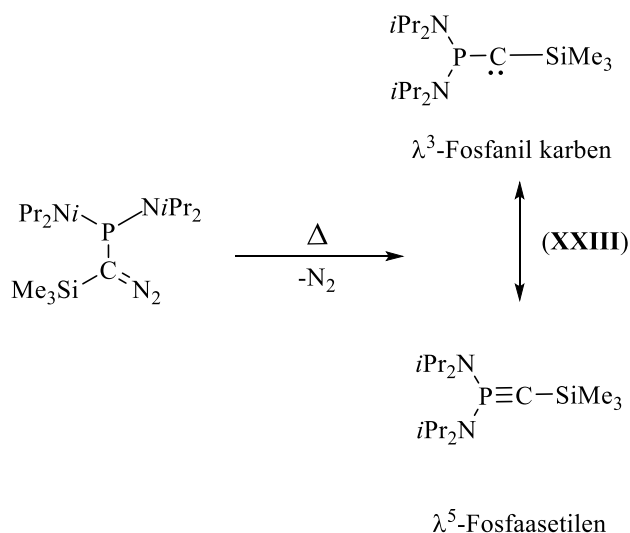
Bu kural 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenler tarafından doğrulanmıştır, eklemeler veya sikloadisyonlar gibi elektrofilik reaksiyonlara girmezler. Ayrıca, THF, sıvı amonyak veya asetonitril gibi tipik donör çözücülerde işlenebilirler.

2,3-Dihidro-1H-imidazol-2-iliden adüktleri de nükleofillere eklenmeye isteksizdir. Bu, $P\pi$ LUMO'nun nitrojen yalnız çift konjugasyonu sonucu oldukça yüksek enerjiye sahip olduğunu ve böylece karben karbon atomunun elektrofilik karakterinin azaldığını gösterir.

2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenlerin dimerizasyona (bir singlet karbenin diğer bir singlet karbenin boş düzlem dışı yörüngesine nükleofilik dik saldırısı) göre kararlılığı, "karben" teriminin yanıltıcı olduğunu düşündürmektedir [77].

1.2.7. Bertrand'ın karbeni

Ab initio hesaplamaları, Bertrand'ın fosfanil-sililkarbenleri $[(R_2N)_2P](SiMe_3)C:$ (R = iPr **XXIII**, c-C₆H₁₁) ve daha sıcaklığa duyarlı fosfanilfosfonyum-karbenleri $\{[(iPr_2N)_2P]\{P(iPr_2N)_2H\}C:]X\}$ 'in en iyi polar P^+-C^- çoklu bağları olan λ^5 fosfaasetilenler olarak kabul edildiğini göstermektedir (Şema 1.18.). Reaktivite tipik olarak λ^3 -fosfanilkarbenler $[(iPr_2N)_2PCP((iPr_2N)_2H)]^+$ (165°)'deki P-C-P açısı, singlet karbenler için beklenenden önemli ölçüde daha büyüktür [22,78].

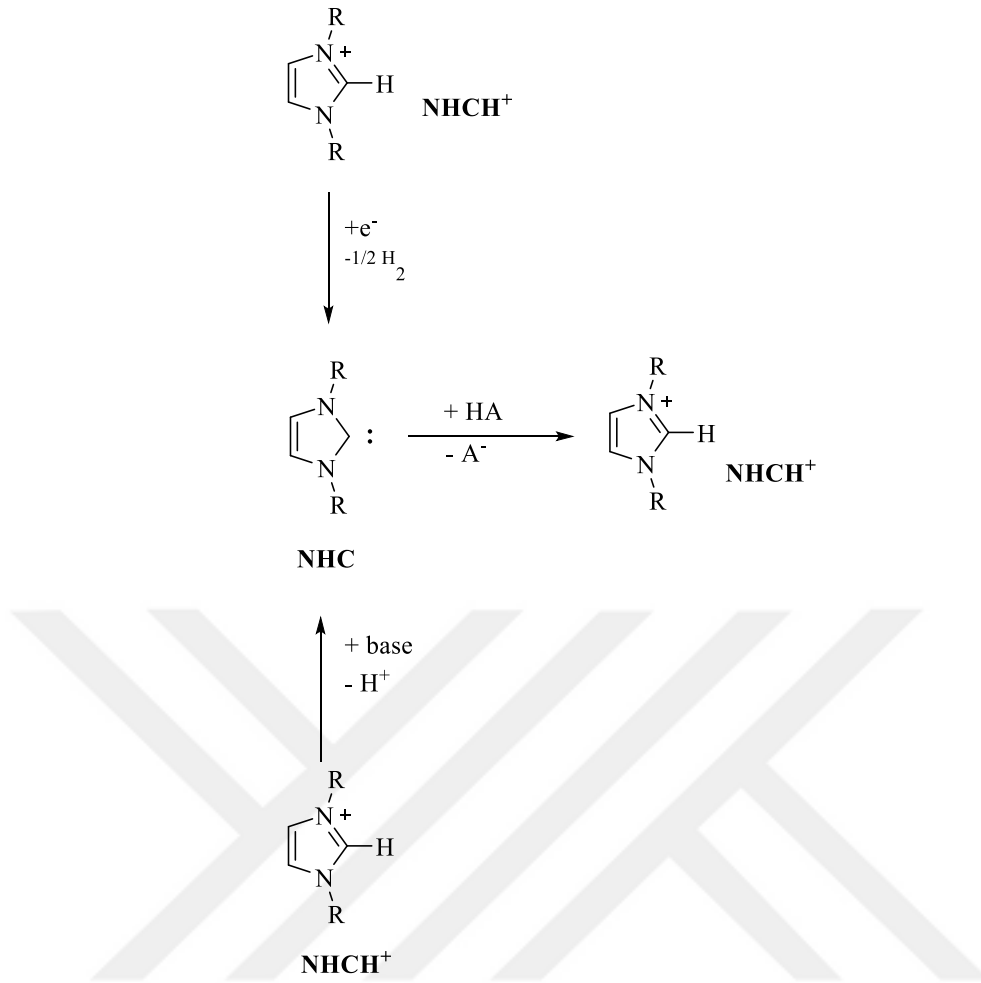


Şema 1.18. λ^3 -Fosfanil Karbenler ile λ^5 -Fosfaasetilenler Dengesi

Sadece 3 kcalmol⁻¹'lük bir singlet-triplet enerji ayrımı hesaplandı. Ancak, karben için tipik olan reaktivite, örneğin C-H bağlarına molekül içi ekleme, elektron-zayıf olefinlerle (dimetil fumarat) stereospesifik siklopropanasyon, oksiranlar elde etmek için aldehitlere ekleme, keten iminleri elde etmek için izosiyanürlere [1 + 1] ekleme ve sırasıyla 2H-azirinler ve 1,2- λ^5 -azafosfetler elde etmek için nitrillere uyumlu veya kademeli (siklo)eklemeler için bilinmektedir [79].

1.2.8. NHCH⁺/NHC sisteminin asidik ve nükleofilik özellikleri

NHC'ler, konjuge asitleri olan NHCH⁺'ların deprotonasyonu veya indirgenmesiyle üretilir. (Şema 1.19.).



Şema 1.19. NHCH^+ 'dan NHC Üretimi ve Baz Olarak Davranışı

Bu nedenle, NHC'nin (genellikle kararsız) kimyasal davranışı kısmen konjuge asidi NHCH^+ 'nın çalışmasından türetilir. NHCH^+ ve NHC'nin kimyası esas olarak 2-pozisyonundaki karbon atomuna, yani sırasıyla 2C-H grubuna ve NHCH^+ ve NHC için yalnız çifte odaklanır. NHCH^+ 'ın pK_a 'sı ve NHC'nin nükleofilitesi bu kimyanın önemli özellikleridir ve değerlendirilmelidir. Özellikle asitlik ve nükleofilite NHCH^+/NHC yapılarına bağlıdır, ancak çözücü de önemli bir rol oynar.

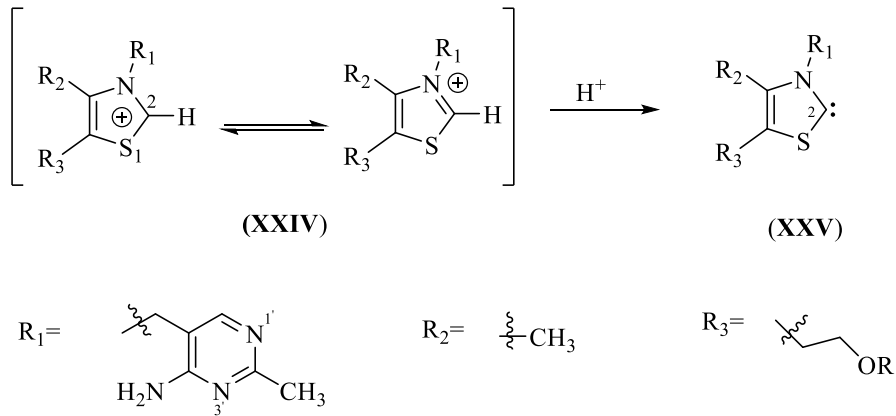
Azolyum bazlı katyon NHCH^+ 'nın pK_a 'sının değerlendirilmesiyle ilgili olarak, birçok yazar tarafından kapsamlı araştırmalar yürütülmüştür. Deneysel pK_a değerleri ve hesaplamalı yöntemlerle hesaplananlar tutarlıdır, örneğin, çözücü olarak DMSO'da: 1,3-dimetilimidazolyum triflorosülfonilimid, pK_a 22.0 (deney), pK_a 21.1 (hesaplanan); 1,3-dibütilimidazolyum triflorosülfonilimid, pK_a 23.2 (deney), pK_a 22.6 (hesaplanan). Bu deneysel ve teorik çalışmaların sonuçları O'Donoghue ve Massey tarafından çok kapsamlı bir incelemede bildirilmiştir [80].

NHCH^+ zayıf bir asit olduğundan, eşlenik baz NHC'nin denge konsantrasyonunun değerlendirilmesi sorunlu olabilir. Bu sorunu aşmak için sıklıkla örtüşen gösterge yöntemi kullanılır. Zayıf asit NHCH^+ (bilinmeyen pK_a) ile bir indikatör (bilinen pK_a) arasındaki asit-baz dengesi UV-vis veya ^1H NMR spektrometrisi ile araştırılır [81,82]. Bildirilen pK_a , NHCH^+ 'ın yapısı ve ikame edicilerinden, karşı iyondan, çözücünün doğasından etkilenir [83,84]. Zayıf asitlerin pK_a 'sı elektrokimyasal tekniklerle de belirlenebilir. Bu bağlamda, potansiyometrik ve voltametrik yaklaşımlar tanımlanmıştır [85]. Ancak, bildiğimiz kadarıyla, hiçbir durumda azolium kationlarının pK_a 'sı veya bunların konjugat bazları NHC'nin nükleofilikliği bildirilmemiştir.

Elektrokimyasal yollarla elde edilen azolium kationları için mutlak pK_a değerleri hiçbir zaman bildirilmemiş olsa da bazı yazarlar farklı NHCH^+ 'ları ve NHC'leri asitliklerine ve nükleofilikliklerine göre (sırasıyla) döngüsel voltametri ile sıraladılar [62]. Ele alınan yapılar Şema 1.19.'de gösterilmiştir.

1.2.9. Karben bazikliği (protonlanmış karbenin asitliği)

Çözelti fazı asitliği (pK_a) NHC'lerin termodinamik bazikliğinin ölçümü çoğunlukla konjugat asidin, protonlanmış NHC'nin asitliği olarak tartışılır. Protonlanmış NHC'lerin asitliğine olan ilgi ilk olarak 1958'de Breslow'un, konjugat asit **XXIV**'in C(2)'de deprotonasyonu ile oluşturulan tiamin konjugat baz **XXV**'nin, tiaminin dahil olduğu biyokimyasal ve organik dönüşümlerde aktif katalitik tür olduğu yönündeki yeni önerisini yapmasıyla ortaya çıktı (Şema 1.20.) [86].



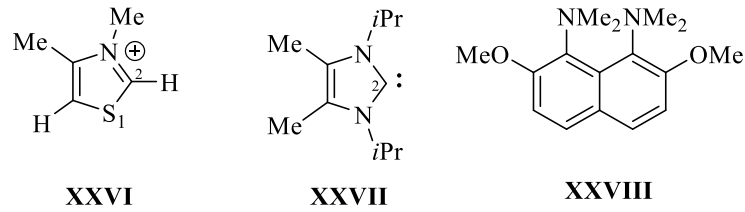
Şema 1.20. Breslow'ın Çalışması

O zamanlar, kararlı bir NHC izole edilmemişti (ve otuz yıldan fazla bir süre izole edilmeyecekti). Ancak Breslow, tiaminin deprotonlanmış "karben" veya "ilid" formunun

önemini fark etti. Sulu çözeltide protonlanmış NHC asitliğinin en erken ölçümü, 1988'de tiamin **XXIV**, N(1')-metiltiamin ve birkaç 3-ikameli-4-metiltiazolyum da dâhil olmak üzere bir dizi tiazolyum iyonu için C2-proton değişimini inceleyen Washabaugh ve Jencks'e atfedilebilir [87]. İncelenen tiazolyum iyonları için *pKa* değerlerinin suda 17-19 arasında düştüğünü belirlediler. Bu çalışma, tiamin bağımlı enzimlere olan ilgiden kaynaklanmıştır. Bu öncü ölçüm hem tiamin *pKa* için 12,7'lik önceki bir raporu çürüttü hem de 17–20'luk [88] tiamin *pKa*'nın birkaç önceki tahminine nicel destek sağladı. Bu erken çalışmadan bu yana, Amyes ve Diver ile O'Donoghue ve Smith grupları tarafından suda imidazolium ve triazolium katyonlarının asitliğinin dikkatli ve önemli ölçümleri gerçekleştirildi [89].

Sudan daha az asidik olan bir substratın asitliğinin ölçümü doğrudan denge asitliği ölçümünü engellediğinden, sulu ölçümler kinetik bir yöntem kullanır. Aprotik bir çözücüde NHC *pKa*'nın doğrudan ölçümü ilk olarak 1991'de Bordwell ve Satish tarafından gerçekleştirilmiştir [81].

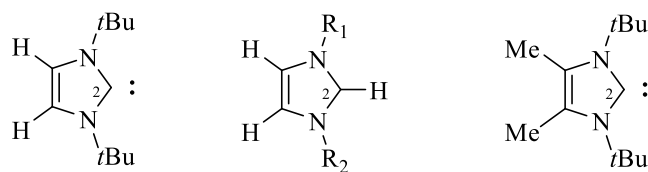
DMSO'daki tiamin analogu 3,4-dimetil tiyazolyum katyonunun *pKa*'sının ölçümü **XXVI** yukarıda belirtilen sudaki kinetik asitlik ölçümleriyle tutarlı olarak 16'dan büyük olarak tahmin edilmiştir (Şekil 1.6.).



Şekil 1.6. Erken NHC *pKa* Çalışmalarında İncelenen Yapılar

Kısa bir süre sonra Alder, döteryumlanmış DMSO'daki özellikle bazik, kararlı bir karben olan 1,3-diizopropil-4,5-dimetilimidazol-2-ilidenin **XXVII** eşlenik asidinin *pKa*'sını ölçmüş ve bunun DBU, DBN ve 24 *pKa*'lı proton sünger **XXVIII**'ten daha güçlü bir baz olduğunu bulmuştur (Şekil 1.6.) [82].

Kim ve Streitwieser, THF'deki *pKa*'yı ölçerek, oldukça bazik, kararlı bir karben olan 1,3-di-tert-bütilimidazol-2-iliden **XXIX**'y ele aldılar (Şekil 1.7.) [90].



XIX

XXX

XXXI

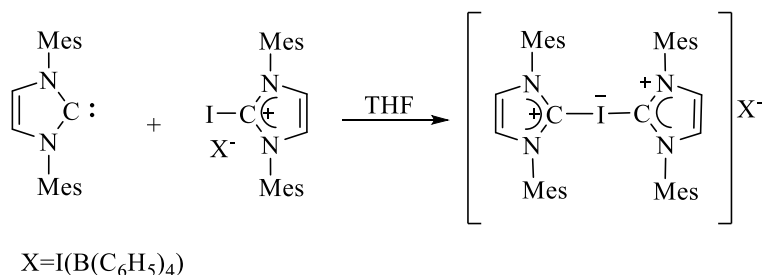
Sekil 1.7. NHC'nin DMSO'daki Çalışması

Karbenin DMSO'da THF'den birkaç pK_a birimi daha bazik olduğunu buldular. Bu 2002 çalışmasını, DMSO'daki bir dizi 1,3-dialkylimidazolium tuzunu **7** inceleyen Cheng ve iş arkadaşlarının çalışması izledi (Şekil 1.7.) [83]. Karşı iyonların asitliği etkilemediğini, ancak beklendiği gibi halka ikamesinin etkilediğini buldular. Bu seri için 19,7–23,4'lük bir pK_a aralığı gözlemlendi. 2011 yılında Grishina ve iş arkadaşları 1,3-di-tert-bütil-4,5-dimetil imidazoliliden **XXXI** için DMSO pK_a 'yı 24,8 olarak ölçtüler ve bu onu o zaman bildirilen en güçlü imidazol 2-iliden bazı yaptı (Şekil 1.7.) [84].

Çok yakın zamanda (2017), Dunn ve ark. ile Li ve ark. DMSO'daki imidazolyum ve triazolyum tuzlarının pK_a değerlerinin sistematik çalışmalarını yürüttüler [91,92]. Her iki çalışma da asitlik üzerindeki değişken ikame edicilerin etkisini araştırdı ve pK_a ile Hammett parametreleri arasında bir ilişki buldu. Son olarak, Xue, Ji ve iş arkadaşları, bazı 1,3-dialkil imidazolyumlar da dahil olmak üzere DMSO'daki iyonik sıvıların pK_a değerlerinin bir dizi hesaplamasını yayınladılar [93]. Daha fazla metodoloji ayrıntısı ve sulu NHC pK_a verilerinin derlemeleri, 2014 yılında O'Donoghue ve Massey tarafından yayınlanan iyi bir incelemede bulunabilir [80].

1.2.10. Lewis bazları olarak NHC'ler

2,3-Dihidro-1H-imidazol-2-ilidenler, karbenlerin, [94,45] tıpkı tersiyer fosfanlar gibi belirgin şekilde bazik σ donörler olarak hareket ettiği iyot gibi yumuşak ve zayıf Lewis asitleriyle kararlı adüktler oluşturur. İmidazol kısmının diğer yapısal ve spektroskopik verileriyle birlikte neredeyse doğrusal düzenleme, genişletilmiş I...I bağı ve hafifçe artırılmış π delokalizasyonu olan pozitif yüklü bir imidazol kısmı olan hipervalent (10e-I-2c) merkezi iyot atomu (I⁺) olduğunu düşündürmektedir. 2-iyodo-1,3-dimesitylimidazolium iyodür, 1,3-dimesityl-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-iliden ile daha fazla reaksiyona girerek hipervalent iyodinin sadece biraz farklı C-I bağ mesafelerine sahip neredeyse doğrusal katyonik bis(karben) adüktlerini verdi. (Şema 1.21.) [95].



Şema 1.21. Doğrusal Katyonik bis(karben) Adüktlerinin Sentezi

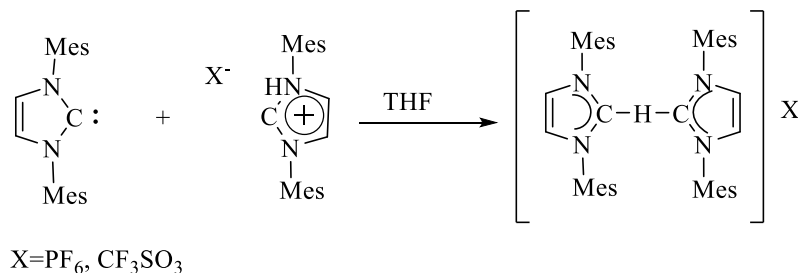
2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenlerin iyodopentaflurobenzen'un [94] (1:1) adüktleri de karakteristik bir doğrusal düzenleme gösterir. (Şema 1.22.) R = adamantil].



Şema 1.22. Karben İyodopentaflurobenzen Adüktleri Dengesi

İmidazol halkasındaki artan π delokalizasyonu, halonyum metilürlerindeki tam tersi bir resmi yük atamasını gösterir. Küçük bir C-X-C açısına sahip bu halonyum metilürler ($RX^+ \leftarrow ^-CR_2$) tipik olarak elektrofilik karbenlerin halojen merkezleriyle reaksiyonlarından oluşur.

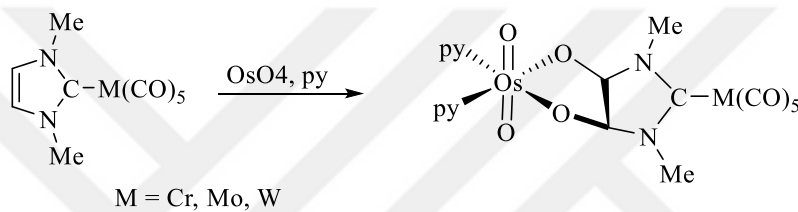
Bir Lewis asidine kompleksleşme üzerine, C2'deki elektron yoğunluğu azalır ve ylid mezomerik yapılar daha önemli hale gelir. Bu anlamda (hetero)aromatik bir imidazolyum tuzu, en güçlü Lewis asidi olan bir protonla serbest karbenin bir adüktüdür. 1,3-dimesitil-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenin karşılık gelen imidazolyum tuzuyla reaksiyona girmesine izin verilerek, doğrusal bir 3c-4e C-H-C hidrojen köprüsü oluşur. (172.5⁰; Şema 1.23.) [96].



Şema 1.23. İmidazol-2-ilidenin Karşılık Gelen İmidazolyum Tuzuyla Reaksiyona Girmesine

Bu "proton kompleksi" iki önemli ölçüde farklı C-H bağı uzunluğuna sahiptir (202.6(45) ve 11 5.9(45) pm, X-ışını kırınımı). Mesityl ikamelerinin 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenin yapısında görülen "boşluk" nedeniyle homoleptik bis(karben) adüktlerinin oluşumunu desteklediği öne sürülmüştür.

NHC'lerin omurga fonksiyonelleşmesinin yalnızca bir örneği vardır. Yeni bir bimetalik kompleks türü, 1,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenin izole çift bağı $[M(CO)_5- (karben)]$ ($M = Cr, Mo, W$) ile osmiyum tetraoksit ve sis-osmilasyonu ile elde edildi (Şema 1.24.). Oksidasyon üzerine iliden ligandı biraz daha nükleofilik hale gelir. Siklik voltametriden görüldüğü gibi Os^{IV} ve Cr^0 arasında etkileşim yoktur [97].



Şema 1.24. İmidazol-2-iliden İzole Çift Bağı ile Osmiyum Tetraoksitin sis-osmilasyonu ile Eldesi

1.2.11. Baziklik ve nükleofiliklik

Bronsted-Lowry kavramını izleyen baziklik ve 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenlerin nükleofilikliği Alder ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. $pK_a=24$ ile $[D_6]$ DMSO (flororen: $pK_a= 22,9$; 2,3-benzofluoren: $pK_a = 23,5$) 1,3-diizo-propil-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-iliden 1,5-diazabisiklo[4.3.0]non-5-en (DBN) 1,8-diazabisiklo [5.4.0]undek-7-en (DBU) ve proton süngerlerinden daha güçlü bir bazdır ancak fosfazen bazlarından daha zayıftır [82].

Serbest bir karben ile onun eşlenik asidi arasındaki proton transfer oranı oda sıcaklığında değişim sınırına yakındır, ancak karben çok tercih edilen sıkışık konformerden sadece biraz daha yüksek enerjiye sahip sterik olarak engellenmemiş bir konformer nedeniyle sentetik uygulamalar için nükleofiliktir. 2-bromopropan ile reaksiyonda eliminasyon ile ikame oranı (20:80) DBN ve DBU için olana benzerdir.

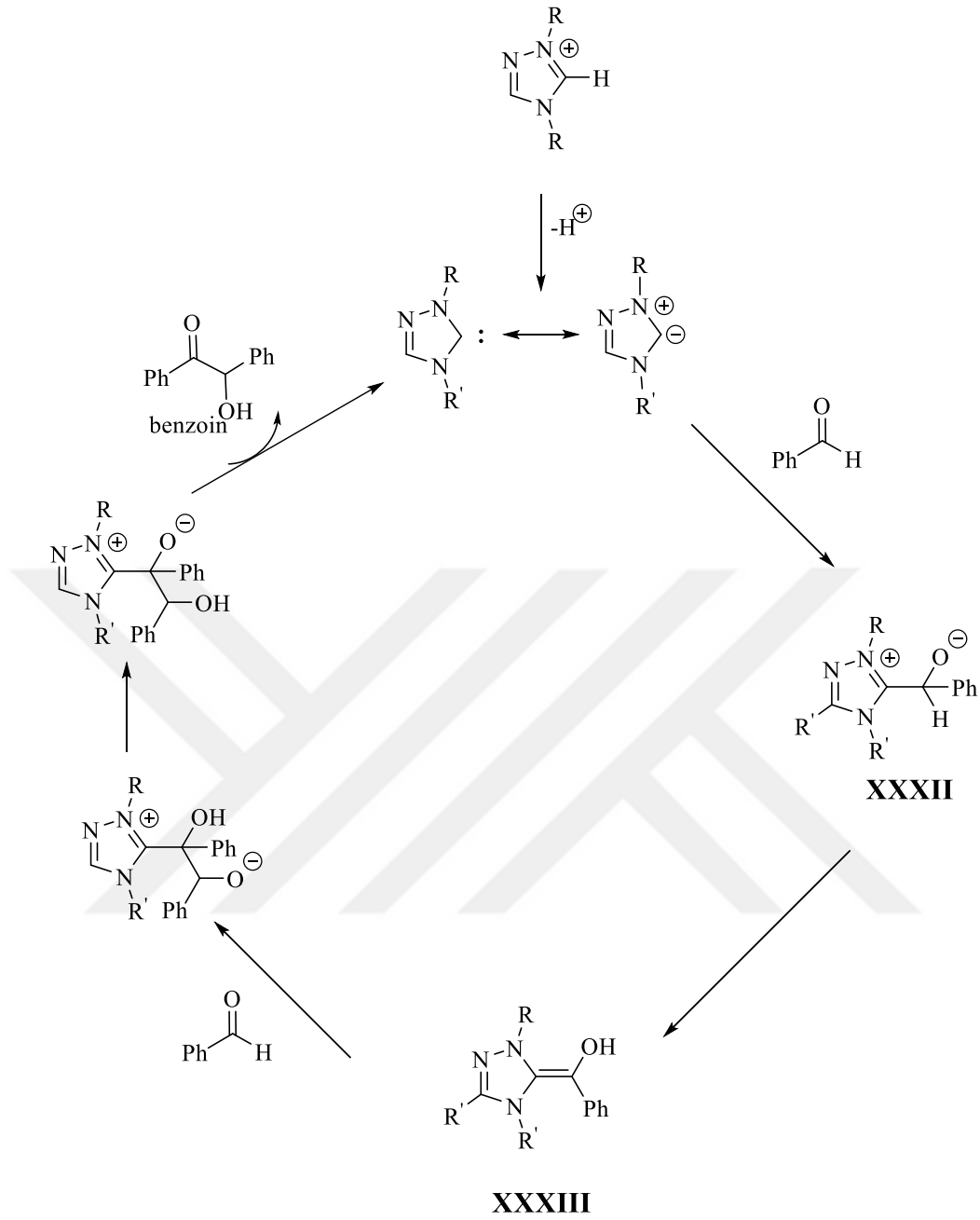
Asiklik bis(diizopropilamino)karben ile konjugat asidi arasındaki proton değişimi sterik engel nedeniyle çok daha yavaştır; bu ayrıca asiklik karbenin örneğin dimerleşmeye karşı kararlılığını da açıklayabilir.

1.2.12. Karben bazikliği ve kataliz özelliği

NHC bazikliği ve reaktivitesi kaçınılmaz olarak bağlantılıdır. Örneğin, NHC'leri ligand olarak kullanan rutenyum katalizörlerini geliştirirken, Grubbs, “ligantların hem σ bazikliği hem de π asiditesinin katalizör aktivitesinde rol oynadığını” belirtti [98]. Burada, NHC bazikliğinin katalizle birlikte incelendiği çalışmaları vurguluyoruz. Bu bölümü iki ana kısma ayırıyoruz: Umpolung reaksiyonları için katalizör olarak NHC'ler ve Brønsted baz katalizörleri olarak NHC'ler [99].

1.2.13. NHC'ler ve umpolung kinetiği

NHC asitliği ve Umpolung kinetiği 2013 yılında, O'Donoghue, Smith ve iş arkadaşları triazoliliden katalizli Stetter ve benzoin reaksiyonlarını incelediler [100]. Bu reaksiyonlar, NHC'nin bir karbonil merkezindeki polaritenin tersine dönmesini tetiklediği klasik NHC Umpolung kimyasını gösterir. Benzoin yoğunlaşması için önerilen mekanizmada (Şema 1.25.).

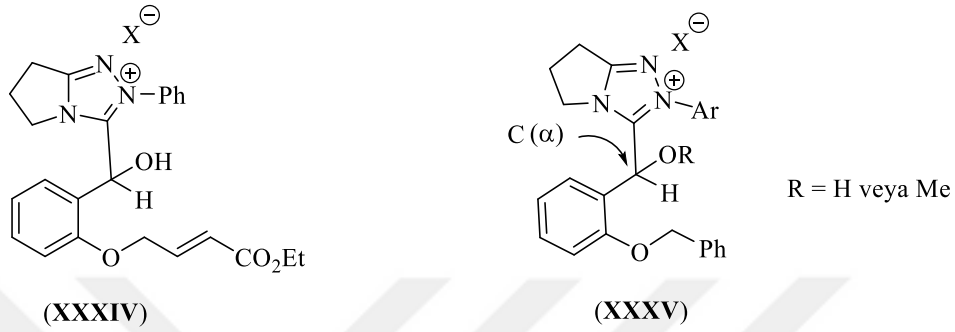


Şema 1.25. NHC Umpolung Kimyasını Gösteren Benzoin Yoğunlaşması.

NHC benzaldehite saldırır ve ara ürün **XXXII**'yi oluşturur, bu da proton transferi yoluyla iyi bilinen Breslow ara ürünü **XXXIII**'e dönüşür. Başlangıçtaki benzaldehit merkezi artık nükleofiliktir ve ikinci bir benzaldehite saldırabilir. Daha sonraki proton transferi ve katalizörün salınması benzoin ürününü verir. Stetter tepkimesinin ilk adımı aynıdır (bir karbonil merkezinin NHC saldırısı), ancak ikinci ekleme bir enona 1,4

konjugat eklemesidir. Stetter'in mekanizması, benzoinle benzer olduğu varsayılırken, aslında iyi çalışılmamıştır [101].

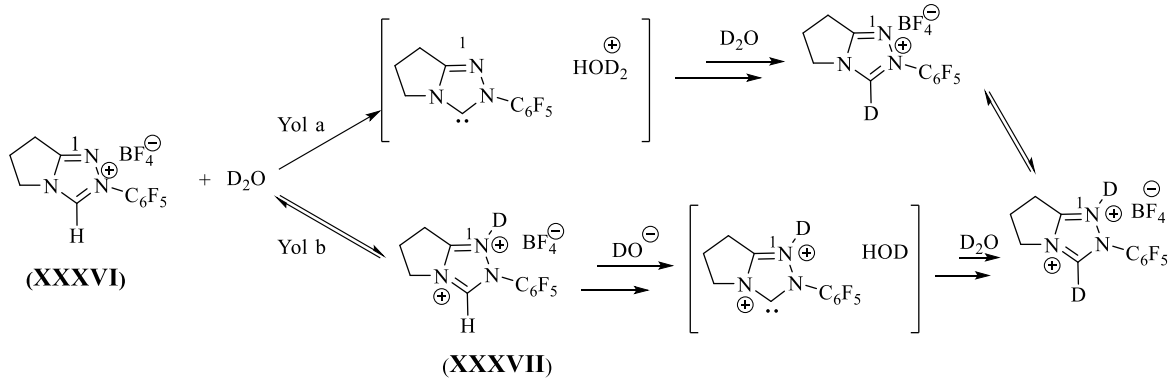
O'Donoghue, Smith ve çalışma arkadaşları, triazoliliden katalizli Stetter reaksiyonlarından (Şekil 1.8.) kaynaklanan ara ürün 3-(hidroksibenzil)azolium tuzları **XXXIV**'ü izole ettiler. Bu ara ürünler geri dönüşümlü olarak oluşur ve Stetter ürününü elde etmek için yavaşça ilerler.



Şekil 1.8. O'Donoghue, Smith ve Arkadaşları Tarafından İncelenen Substratlar

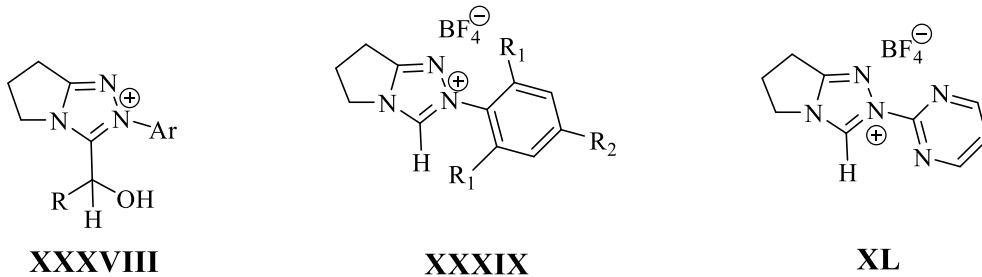
Bu grup NHC'nin asitliğini incelememiş olsa da ara tuzların H/D değişim deneyleri yoluyla bağlı asitliklerini incelediler. Değişen *N*-aril ikamelerine sahip bir dizi 3-(hidroksi) ve 3-(metoksibenzil)azolium tuzunu sentezlediler (**XXXV**, Şekil 1.8.). Elektron çeken *N*-aril ikamelerine sahip katalizörlerin daha asidik olan ve Stetter ürününe daha hızlı ilerleyen 3-(oksibenzil)azolium tuzları verdiğini buldular. Hem kendi sonuçlarına hem de Rovis'in önceki çalışmalarına dayanarak, C(α) bölgesindeki deprotonasyonun hız belirleyici olduğunu, bu nedenle bölge ne kadar asidikse, ileri reaksiyonun o kadar hızlı gerçekleştiğini öne sürdüler [101].

O'Donoghue, Smith ve iş arkadaşları bu çalışmayı, aril grupları orto ikame edicilere sahip triazolilidenlere odaklanan çalışmalarla takip ettiler [89]. Yazarlar, triazolium **XXXVI** için asidik koşullar altında döteryum değişiminin dikatik bir ara madde (yol a yerine yol b, (Şema 1.26.) yoluyla gerçekleşebileceğini öne sürdüler.



Şema 1.26.Döteryum Değişim Mekanizmaları

N₁'in protonlandığı yol b'nin, N₁'deki proton ile *N*-aril ikame edicisindeki orto florinler arasındaki bir etkileşim tarafından tercih edilebileceğini varsayıyorlar. Bu nedenle, bir C₆F₅ ikame edicisinin elektron çekmesi ve XXXVI'nın protonlanmasını XXXVII'yi oluşturmak için) reddetmesi beklenirken, yazarlar protonasyonun aslında dengeleyici bir orto N₁-H...F etkileşimi nedeniyle tercih edildiğini öne sürüyorlar. NHC katalizi açısından, yazarlar bir benzoin veya Stetter reaksiyonundaki XXXVIII ara ürünün, "X" in *N*-aril üzerinde orto bir ikame edici olduğu bir O-H...X etkileşimi ile stabilize edilebileceğini öne sürdüler. Bu hipotez, *N*-aril-orto X-heteroatom ikame edicilerinin, bu tür ikame edicilerden yoksun diğer katalizörlere kıyasla XXXVIII'in oluşumu için hız ve denge sabitlerini artırdığı gözlemleriyle desteklenmektedir (Şema 1.27.).



a) R₁ = R₂ = Br b) R₁ = Cl, R₂ = H

Şema 1.27. O'Donoghue, Smith ve Arkadaşları Tarafından Kullanılan Katalizörler

XXXIX ve XL'un çalışmaları bu hipotezi destekledi, çünkü döteryum değişim reaksiyonları 2,6 heteroatom ikameli triazolyumların pKa N₁ üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını gösteriyor (Şema 1.27.). Böylece, bu yazarlar, belirli triazolyum NHC'lerdeki *N*-aril-orto-X heteroatom ikamelerinin bir asidik protonla birlikte dengeleyebileceğini gösterebildiler. Bu sonuç, benzer triazolilidenlerle NHC katalizli Umpolung

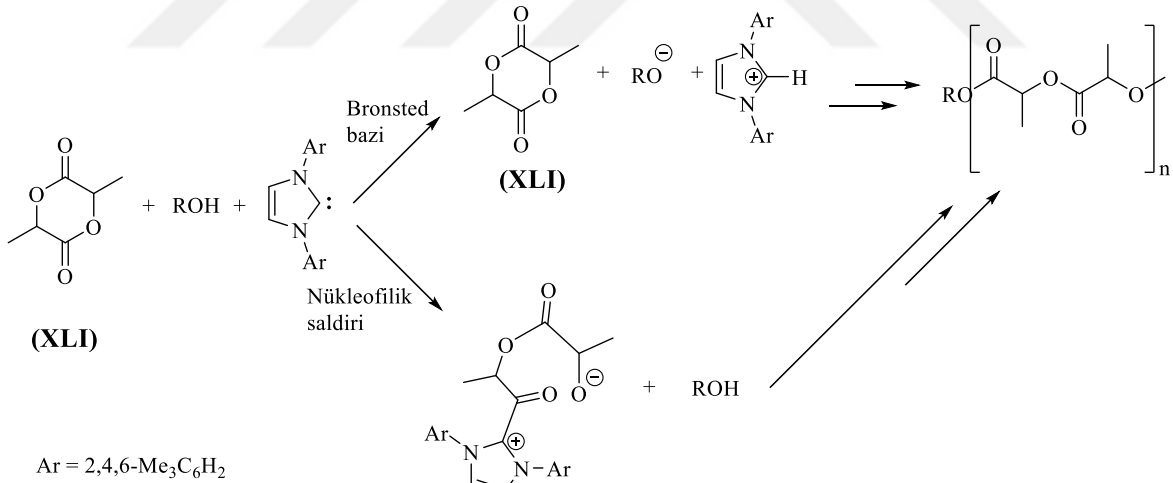
reaksiyonlarının ilk adımında gözlemlenen ivmelenmeyi açıklamak için genişletilebilir, çünkü *N*-aril-orto-*X* heteroatom ikameleri, ilk ara ürünlerdeki **XXXVIII** OH'yi dengeleyebilir ve reaksiyonu ileriye doğru yönlendirebilir.

1.2.14. NHC'ler ve Brønsted bazikliği

NHC'ler ayrıca giderek artan bir şekilde Brønsted baz katalizörleri olarak kullanılmaktadır. Doğal olarak NHC bazikliği, bir NHC'nin Brønsted baz katalizörü olduğu herhangi bir mekanizmada rol oynar. Lupton ve çalışma arkadaşları, NHC'lerin Brønsted baz katalizörleri olarak katalize ettiği reaksiyonların güzel bir özetini yayınladılar [99].

NHC'lerin transesterifikasyon için Brønsted baz katalizörleri olarak faydasını gösteren en erken çalışma, ilk olarak 2002 yılında Hedrick ve Nolan tarafından bağımsız olarak bildirilmiştir [102]. Hedrick ve iş arkadaşları, laktitlerin ve laktonların NHC katalizli canlı halka açma polimerizasyonunu incelemiştir [102].

Laktid **XLI**'in bir alkol ve bir diaril imidazolidinden (Ar=2,4,6-Me₃C₆H₂) ile reaksiyonu, öngörülebilir molekül ağırlığına sahip polimerlerle sonuçlandı (Şema 1.28.).



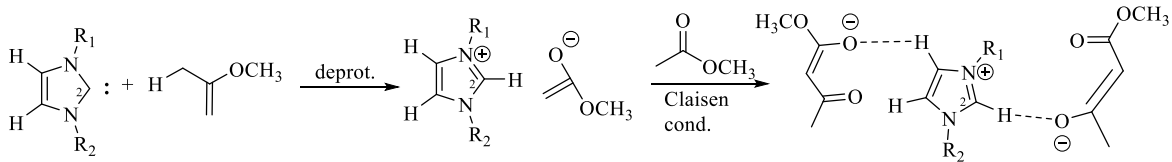
Şema 1.28. Brønsted ve Nükleofilik Mekanizma

Hem bir Brønsted bazı hem de bir nükleofilik mekanizma düşünüldü. NHC'nin *pK*_a'sı 24 iken, alkol *pK*_a değeri 29 olduğundan, yazarlar nükleofilik mekanizmaya yöneldiler.

XLII

Burada, X-ışını kristalografisi yoluyla, kararlı bir karben alkol kompleksini (**XLII**'da gösterilen formda, ancak metanol ile) karakterize edebildi. Brønsted bazlı bir katalizör olarak NHC ile Şema 1.29.'de gösterilen mekanizma önerildi.

Nolan ve çalışma arkadaşlarının önemli erken ve devam eden çalışmaları, NHC'lerin transesterifikasyon için katalizör olarak rolünü derinlemesine incelemiştir. [105] 1-adamantil ikamesi ile imidazoliliden **XLIII**'ün etkili bir katalizör olduğu bulunmuştur. Alkoller ve esterlerle transesterifikasyon için, oda sıcaklığında kantitatif dönüşüm gözlemlenmiştir. **XLIII**'ün metil asetat ile reaksiyonunda, Nolan ve çalışma arkadaşları kompleks **XLIV**'ün tek kristal X-ışını kırınımı yapısını elde edebildiler (Şema 1.30.)



XLIII

XLIV

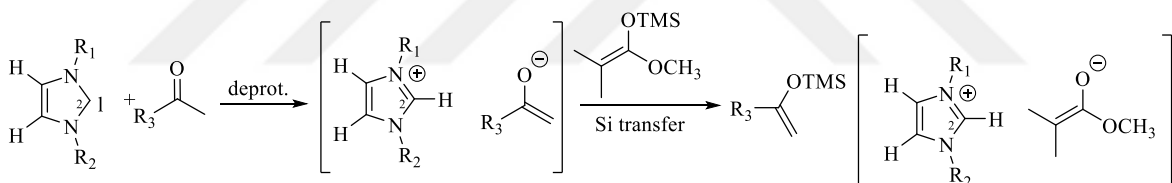
R₁ = R₂ = 1-adamantil

Şema 1.30. Transesterifikasyonda NHC Proton Soyutlaması.

NHC karbon 2'deki proton ayrıca ¹H NMR ile doğrulandı. Yazarlar, C2-H'ye hidrojen bağına ek olarak, C5 pozisyonunda da alışılmadık bir hidrojen bağı olduğunu ve komşu bir adüktün Claisen karbanyonundan gelen karbonil oksijenin C5-H ile etkileşime girdiğini belirtmişlerdir.

Böyle bir yapının varlığı yazarları NHC'nin metil asetattan bir proton soyutladığı bir mekanizma önermeye yöneltti. Yazarlar böyle bir mekanizmanın karbenin bazikliği nedeniyle uygulanabilir olduğunu belirttiler [105].

NHC'lerin güçlü bazikliği, Song ve çalışma arkadaşları tarafından bildirilen bir silil transfer reaksiyonunda da çağrıldı. (Şema 23) [106].



XLIII

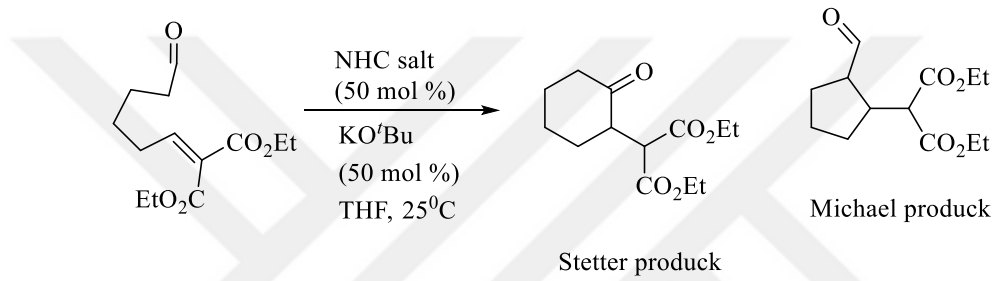
Şema 1.31. NHC Katalizli Silil Transferi

Diadamantil imidazolidinden **XLIII**, bir dizi ketonun deprotonasyonunu etkiler ve karşılık gelen silil enol eterlerine dönüşüme izin verir. NHC için bir Brønsted baz rolünü kanıtlamak için özel bir çalışma yürütülmemiştir. Ancak yazarlar, *N*-*t*-bütil ikameleriyle imidazolidindenin *p*Ka'sının THF'de 20 ve DMSO'da 22,7 olduğunu ve bunun karşılık gelen enolatı oluşturmak için reaktant ketonu deprotonlamak için yeterince güçlü olması gerektiğini belirtmektedir. Bir trialkilsilil ketene asetalden sonraki silil transferi, yaklaşık 25'lik bir *p*Ka ile imidazolyumu deprotonlayarak serbest karbeni yeniden üretebilen bir ester enolat verir.

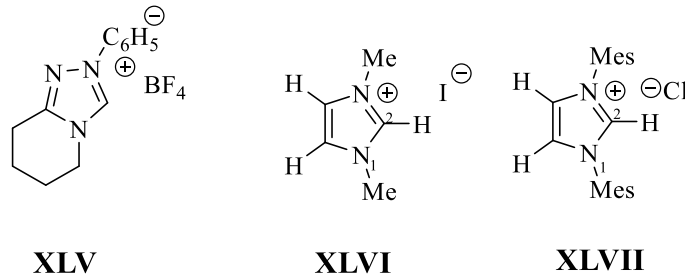
2011 yılında Hong ve arkadaşları, alifatik aldehit enolatların molekül içi Michael reaksiyonlarını gerçekleştirmek için NHC'lerin kullanımını araştırdılar [107]. Hong ve

arkadaşları, aldehit enolatların α,β doymamış bileşiklerle reaksiyon örneklerinin, normalde doğrudan aldehit enolat üretmek için kullanılan asidik veya bazik koşullar altında formil grubunun yüksek reaktivitesi nedeniyle sınırlı olduğunu belirttiler.

Şekil 1.9.'te gösterilen reaksiyon için, bu yazarlar protonlanmış NHC **XLV** kullanıldığında, yalnızca Stetter ürününün gözlemlendiğini buldular. Protonlanmış NHC **XLVI** katalizörse, yalnızca Michael adüktü gözlemlendi. Aril grupları olan protonlanmış imidazolyum, örneğin **XLVII**, kullanıldığında, ana ürün bir Aldol adüktüydü. Yazarlar, reaktivite farklılıklarının karben katalizörünün bazikliğinden kaynaklandığı sonucuna vardılar. İmidazolyum **XLVI** hem imidazolyum **XLVII**'den hem de triazolyum **XLV**'ten daha baziktir, bu da Michael yolunu destekliyor gibi görünmektedir (Şekil 1.10.).



Şekil 1.9. Rekabet Eden NHC Katalizli Yollar

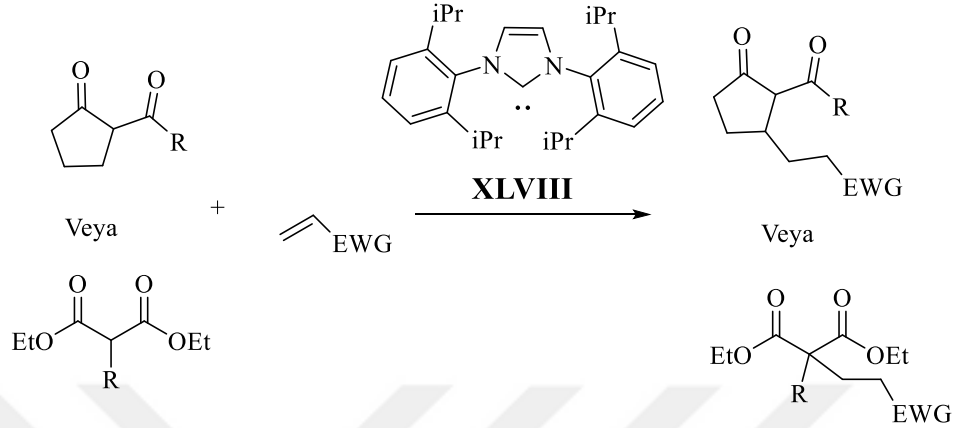


Şekil 1.10. Farklı Temel Özelliklere Sahip NHC'ler.

Yazarlar ayrıca, **XLVI**'dan türetilen imidazolidinin çalışılan NHC'lerin en baziği olduğunu ve bu nedenle Michael adüktü oluşumu için en iyi katalizör olduğunu, ancak yine de bu tür dönüşümler için yaygın olarak kullanılan bazlara kıyasla hafif bir Brønsted bazı olduğunu belirtiyorlar. Bu, daha hafif koşullar umut vadeden bir sentetik stratejidir.

NHC'ler tarafından Brønsted baz katalizörleri olarak katalize edilen Michael eklemeleri yıllar boyunca çeşitli gruplar tarafından incelenmiştir. NHC bazikliğinin özel olarak incelendiği önemli noktalar aşağıdadır. Coquerel ve Rodriguez'in erken dönem

çalışmaları bir Michael ekleme spiro siklizasyonunu araştırmıştır. Yazarlar NHC'nin bir Brønsted bazı gibi davrandığını ileri sürmüşlerdir [108]. Çeşitli 1,3-dikarbonil bileşikleriyle yapılan sonraki çalışmalar (Şema 1.32.)



Şema 1.32. Coquerel ve Rodriguez'in NHC Katalizli Michael Eklenmesi Çalışmaları

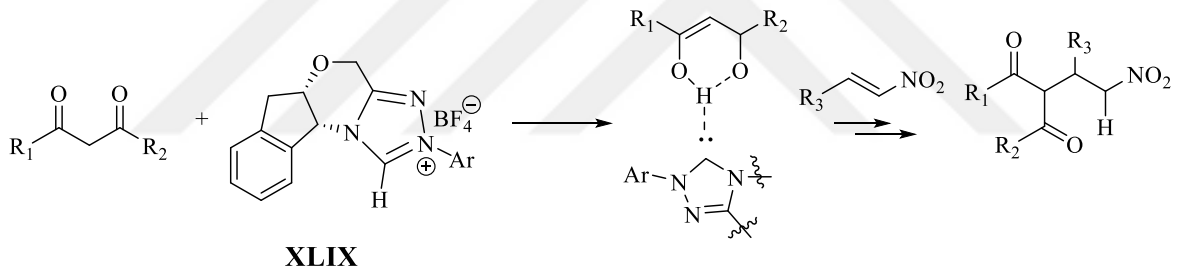
NHC **XLVIII**'in en etkili katalizör olduğunu göstermiştir [109]. Nükleofilik katkı maddeleri içeren ve içermeyen diğer bazlar etkisiz katalizörlerdi; yazarlar NHC'nin hem bir Brønsted bazı (Nolan'ın önerdiği gibi nükleofili aktive ederek, bkz. Şema 1.30.) hem de muhtemelen bir Lewis asidi gibi davrandığını ve C₂'nin elektrofilini aktive ettiğini ileri sürmektedir. Coquerel ve Rodriguez daha sonra bu çalışmayı, nükleofiller olarak RSH ve R₂P (OH) türleri ile hetero Michael eklemelerini de içerecek şekilde genişlettiler [110].

Diğer hetero Michael ekleme çalışmaları arasında, alkollerin α,β -doymamış karbonil bileşiklerine oksa-Michael eklemesini bildiren Scheidt'in çalışmaları da yer almaktadır [111]. Enantiyoselektif bir versiyon denemelerini de içeren Scheidt'in çalışmaları, NHC'nin alkol nükleofilini deprotonladığı ve ilk olarak Movassaghi ve Nolan'ın daha önceki çalışmalarında (Şema 1.29. ve 1.30.) önerdiği gibi hidrojen bağlı bir NHC-alkol kompleksi oluşturduğu bir Brønsted baz mekanizmasına da işaret etmektedir [103,105,111]. NHC'ler tarafından katalize edilen Aza-Michael eklemeleri, NHC ile nükleofil amin arasında bir hidrojen bağlı kompleksin oluşumunu da bir aktivasyon adımı olarak çağıran Zhang tarafından bildirilmiştir [112].

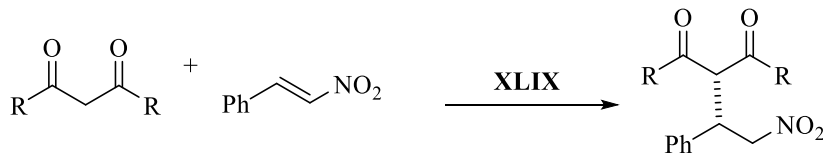
O ve iş arkadaşları yıllar içinde birkaç NHC katalizli Michael ilavesini de incelediler. Tiyoller ve enaller arasındaki sülf Michael reaksiyonu üzerine yaptıkları çalışmada, triazolium ve tiazolium NHC katalizörlerinin kullanılmasının, muhtemelen düşük Brønsted bazlığından dolayı, hiçbir reaksiyona yol açmadığını kaydetti;

imidazolidenler, (1,3-bis(diizopropilfenil)-imidazol-2-iliden) **XLVIII** [113] dahil olmak üzere en iyi katalizörler olduğunu kanıtladı. Huang'ın çalışmasının ardından (aşağıya bakın), bu yazarlar ayrıca hekzafloroizopropanol (HFIP) ilavesinin, muhtemelen bir proton mekiği rolünden dolayı, ürün verimini artırdığını buldular [114]. Diğer ilgili çalışmalarda olduğu gibi, He ve arkadaşları, NHC'nin tiyolün asidik protonuna saldırmak için bir Brønsted bazı gibi davranarak, hidrojen bağlı bir kompleks oluşturduğu bir mekanizma önerdiler. Kendisi ve çalışma arkadaşları ayrıca, α,β -doymamış esterler ve nitriller ile dekonjuge bütanolitlerin vinilog Michael ilavesi; α,β -doymamış ketonlar, esterler, amidler, sülfonlar ve nitriller ile sülfamichael çalışmaları ve Michael akseptörleri olarak alkenil halojenürler ve fluorenler ile dienonlar arasındaki çift Michael ilaveleri dahil olmak üzere diğer NHC katalizli Michael ilavelerini de incelediler [115].

Huang ve iş arkadaşları, NHC'leri kiral Brønsted bazları olarak kullanarak enantiyoselektif Michael eklemesini bildiren ilk kişilerdi [114]. Triazolium **XLVIX** 'nin Şema 1.33. ve 1.34.'de gösterilen reaksiyon için etkili bir katalizör olduğu bulundu. İlginçtir ki, *N,N*-dialkilimidazolidenler gibi daha bazik NHC'ler etkili katalizörler değildi.



Şema 1.33. Kiral NHC Tarafından Katalize Edilen Michael Eklenmesi için Önerilen Mekanizma



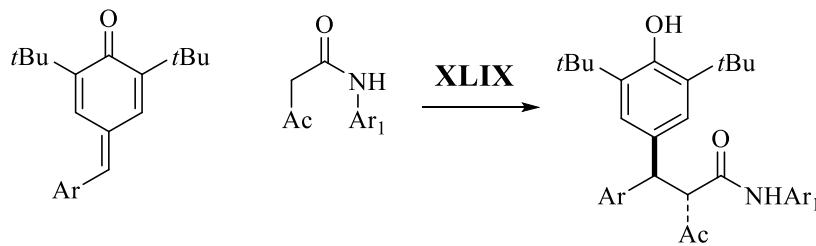
Şema 1.34. Kiral NHC Katalizli Michael İlavesi için Gözlemlenen Enantiyoselektiflik

Yazarlar, imidazoliden NHC'lerinin çok bazik olduğunu ve diketonun tamamen deprotonasyonunu sağladığını, bunun da reaksiyonun durmasına neden olduğunu ileri sürüyorlar. Göreceli *pKa* değerlerini hassas bir şekilde ayarlayarak, NHC'nin *pKa*'sının ürünün *pKa*'sından daha büyük olmasını sağladılar, bu da dikarbonilin *pKa*'sından daha

büyük olurdu. Daha az bazik *N,N*-diarilimidazolium ve triazolium ön katalizörleri işe yarıyor. Yazarlar, NHC'nin bir hidrojen bağlayıcı olduğunu ileri sürüyorlar (Şema 1.33.). Yazarlar ayrıca NHC'nin bir proton mekik promotörü olarak hareket edebileceğine inanıyorlar ve ayrıca HFIP'nin eklenmesinin hem reaksiyon hızlarını hem de enantiyoselektifliği artırdığını buldular. HFIP'nin karbon-karbon bağı oluşturma adımında geçiş durumunu stabilize eden bir hidrojen bağı bağlayıcısı olduğunu varsayıyorlar.

Huang ve arkadaşları bu ilk çalışmayı genişleterek, β -CF₃ β -aril nitroalken akseptörleri [116] kullanarak asimetrik bir sülfamichael reaksiyonu geliştirdiler (reaksiyonun diğer basit enonlarla da çalıştığı bulundu). Hammett çalışmaları, NHC'nin asidik merkaptan nükleofilini aktive ederek bir Brønsted baz katalizörü olarak hareket ettiği bir mekanizmayı destekliyor; enantioseçicilik, nitroolefinin çift bağı ile NHC heterosikli arasındaki pi-pi istiflenme etkileşiminden kaynaklanır ve tercih edilen geometrisi steriklerden etkilenir [116]. Bu çalışmayı, reaksiyonun doymamış ester ve amid alıcılarına uygulanabilirliğini gösteren çalışmalar izledi [117]. Kiral NHC katalizörünün **XLIX** ayrıca alkil aminler ve β -triflorometil- β -aril-nitroolefinler arasındaki aza-Michael eklemelerini katalize ettiği bulunmuştur [118]. Amin nükleofilleri özellikle asidik olmadığından, Huang ve iş arkadaşları NHC'nin muhtemelen amini hidrojen bağı bir kompleks aracılığıyla aktive ettiğini öne sürüyorlar [118].

Son zamanlarda Guin ve arkadaşları, 1,3 ketoamidlerin *p*-kinon metidlerine diastereoselektif ve enantiyoselektif 1,6-ekleme reaksiyonlarını katalize etmek için kiral NHC katalizörü **XLIX**'u (Ar = mesitil) kullandılar (Şema 1.35.) [119].



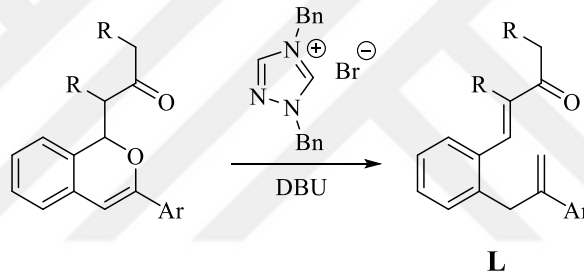
Şema 1.35. 1,3-Ketoamidlerin *p*-kinon Metidlere Stereoselektif NHC Katalizli Reaksiyonları

N-alkil amidlerle reaksiyonlar ilerlemez, bu da yazarları NHC'nin N-H'yi deprotonatladığını ve bunun sonucunda kiral bir iyon çifti oluştuğunu öne sürmeye yöneltti. Yazarlar, ketoamidin (**10–12**) NHC'ye (**17–19**) göre göreceli *p*Ka değerleri

nedeniyle hidrojen bağı aktivasyonundan ziyade deprotonasyonu tercih etmektedir. Kataliz için substratın NHC'den daha düşük pK_a 'ya sahip olması gerektiğini belirtmektedirler.

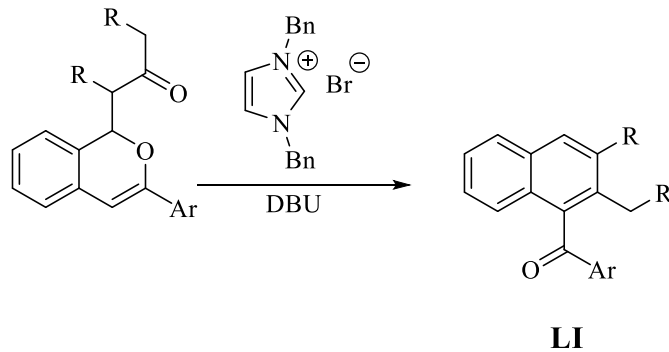
Anand ve çalışma arkadaşları, *p*-kinon metidlerle kiral olmayan reaksiyonları da rapor ettiler. Bu kişiler, dialkilfosfitlerin *p*-kinon metidlerle vinilog Michael reaksiyonlarını rapor ettiler ve bu da diarilmetil fosfonatlara yol açtı. NHC'lerin Brønsted baz katalizörleri olduğu diğer çalışmalarda olduğu gibi, yazarlar NHC'nin dialkilfosfitten asidik bir proton soyutladığını öne sürüyorlar [120]. Bu yazarlar ayrıca NHC'lerin *p*-kinon metidlere 2-naftol eklenmesini katalize edebildiğini buldular [121].

NHC'lerin Brønsted baz katalizörleri olarak kullanıldığı ve yazarların baziklik ile kataliz arasındaki ilişkiyi incelediği son bir ilginç dönüşüm, Fan ve Cheng tarafından bildirilen α -(izokrom-1-il)ketonların reaksiyonudur [122]. Bu yazarlar, bir triazolyum ön katalizörü kullanıldığında, ürünün izomerize edilmiş β -(2-(aroylmetilen)fenil)- α,β -doymamış ketonlar olduğunu bulmuşlardır (Şema 1.36.).



Şema 1.36. α -(izokrom-1-il)ketonların β -(2-(aroylmetilen)fenil)- α,β -doymamış Ketonlara Triazoliliden Katalizli Dönüşümü.

Buna karşılık, bir imidazolyum ön katalizörü kullanıldığında, 1-aroyl naftalin türevleri yüksek verimle üretilir (Şema 1.37.).



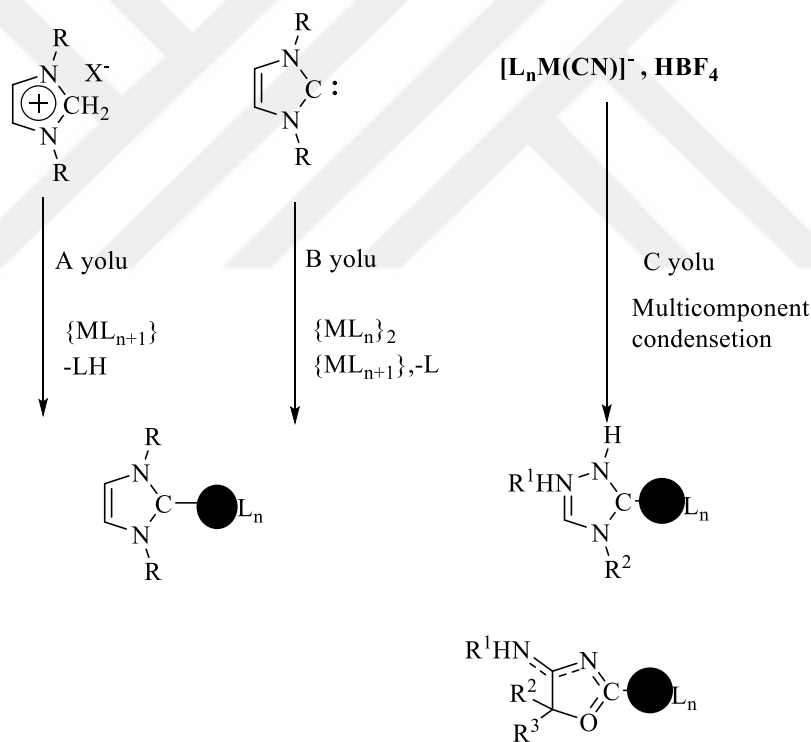
Şema 1.37. α -(izokrom-1-il)ketonların 1-aroylnaftalen Türevlerine İmidazoliliden Katalizli Dönüşümü

Yazarlar, reaktivitedeki değişimi, triazolilidenin imidazoliliden NHC katalizörlerine göre göreceli bazikliğine bağlamaktadır. Her iki reaksiyon da NHC'nin bir Brønsted baz katalizörü olarak hareket etmesiyle başlar ve ketonun α -protonunu deprotonlaştırır. Ancak, daha bazik imidazoliliden, L'nin LI'i oluşturmak için molekül içi aldol yoğunlaşmasını teşvik eder.

Bu bölümün başında belirtildiği gibi, Brønsted bazları olarak NHC'leri kullanan diğer reaksiyonlar incelenmiştir [99]. Burada, NHC'nin bazikliğinin kataliz bağlamında özel olarak ele alındığı örneklere odaklanıldı.

1.3. Geçiş Metal Kompleksleri

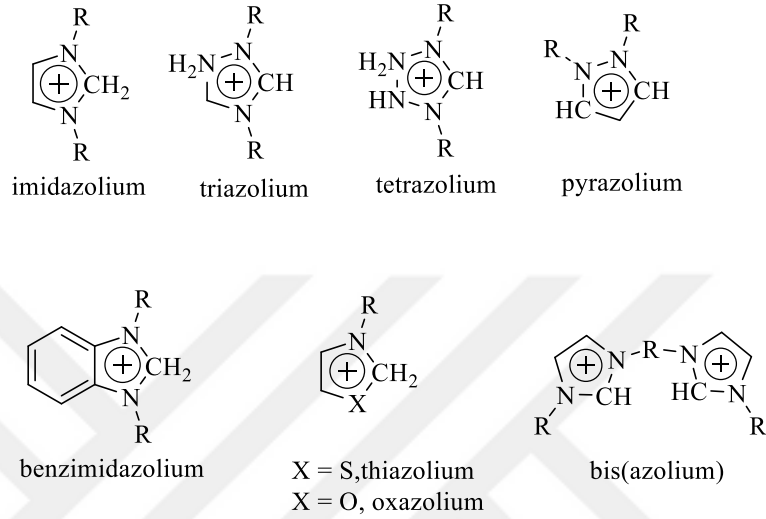
Heterosiklik karbenlerin geçiş metal komplekslerine üç farklı yolla ulaşılabilir (Şema 1.37). En yaygın olanı basit metal tuzlarının veya koordinasyon bileşiklerinin (nötr, katyonik veya anyonik) azolium öncülleriyle işlenmesidir (yol A).



Şema 1.37. Geçiş metali karben komplekslerinin sentezi A) Azolium tuzlarının yerinde deprotonasyonu, B) Serbest NHC'lerle reaksiyon veya C) Anyonik metal-siyano kompleksleriyle reaksiyon

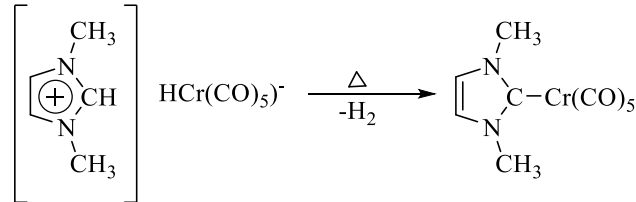
X⁻ anyonunun koordinasyon özellikleri, oluşan karben kompleksinin iç koordinasyon küresine girip girmediğini belirler; en yaygın kullanılan azoller diğer ligandların (örneğin klorür, bromür, asetat, karbon monoksit) yerini almıştır.

Bu, örneğin tetrafenilborat veya hekzaflorofosfat gibi koordinasyonsuz veya zayıf koordinasyonlu anyonlar kullanıldığında kesinlikle böyle değildir. Bazı durumlarda metal kompleksleri imidazolyum tuzları için bir indirgeyici madde olarak işlev görür (hidrojenin evrimi). Metal merkezlerinde doğrudan üretilebilen heterosiklik karbenlerin kapsamı, geniş çeşitlilikteki CH-asidik, katyonik heteroaromatik bileşikler nedeniyle A yolunu takiben daha çeşitlidir (Şema 1.38) [17].

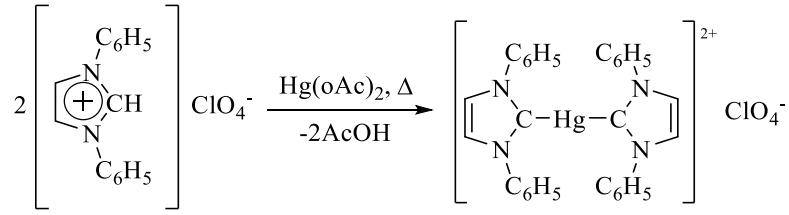


Şema 1.38. Yerinde deprotonlanarak koordineli NHC'ler elde edilebilen heteroaromatik azolium tuzları.

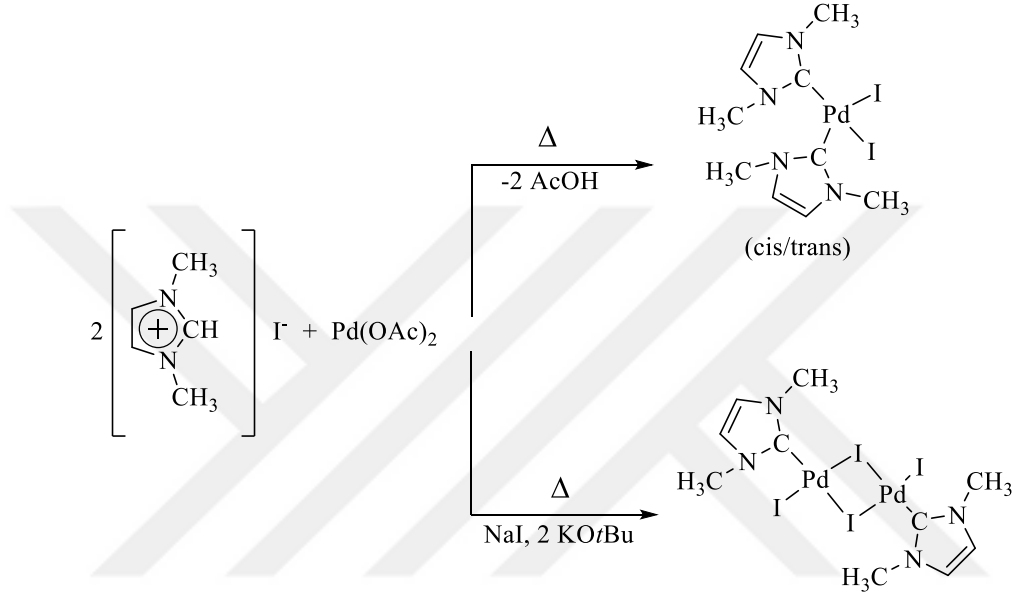
Öncülde azolium tuzunun deprotonasyonunu etkileyen bir bazik ligandın bulunması yararlıdır. Azolium tuzlarının C-Deprotonasyonu, normalde tipik Hieber baz reaksiyonları yoluyla üretilen (anyonik) karbonilmetalatlarla da uygulanabilir. Öncülde azolium tuzunun deprotonasyonunu etkileyen bir bazik ligandın bulunması yararlıdır. Azolium tuzlarının C-Deprotonasyonu, normalde tipik Hieber baz reaksiyonları yoluyla üretilen (anyonik) karbonilmetalatlarla da uygulanabilir. Homoleptik cıva(II) karben kompleksi ve Ofele'nin krom(0) kompleksi daha önce belirtilmişti (Şema 1.39. ve Şema 1.40.). Paladyum(II) kompleksleri benzer şekilde metal asetatın hazırlandı (Şema 1.41.) [123].



Şema 1.39. Ofele'nin Krom(0) Kompleksinin Sentezi



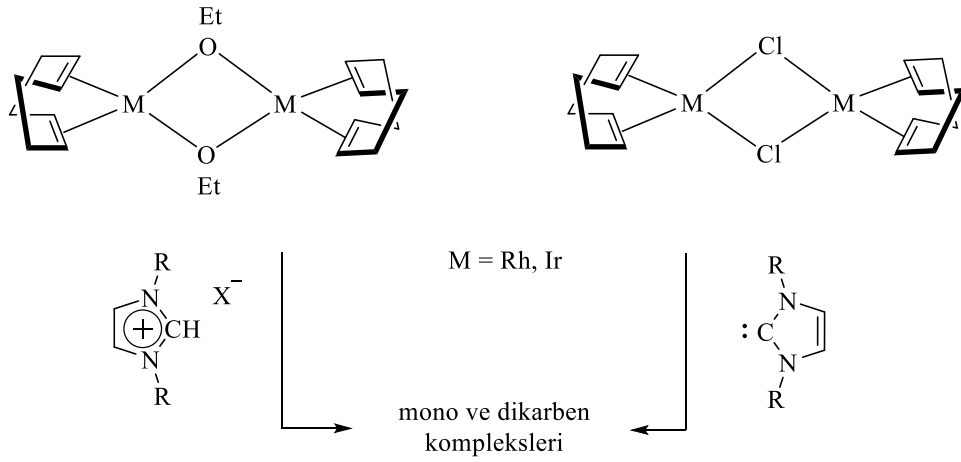
Şema 1.40. Homoleptik Cıva(II) Karben kompleksinin Sentezi



Şema 1.41. Paladyum(II) Komplekslerinin Metal Asetattan Sentezi

Ofele, bu prosedürün imidazolium tuzlarıyla sınırlı olmadığını belirtti. Ayrıca triazolium, tetrazolyum, benzimidazolium ve hatta daha az asidik pirazolium tuzları, ilgili NHC ligandlarının komplekslerini üretir.

Çeşitli rodyum ve iridyum kompleksleri, kolayca elde edilebilen μ -alkoksi komplekslerinden ve azolium tuzlarından sentezlendi. Karben-kompleks oluşumu yalnızca metal bağlı etoksi grubuna proton transferi ile gerçekleştirilir (Şema 1.42.).

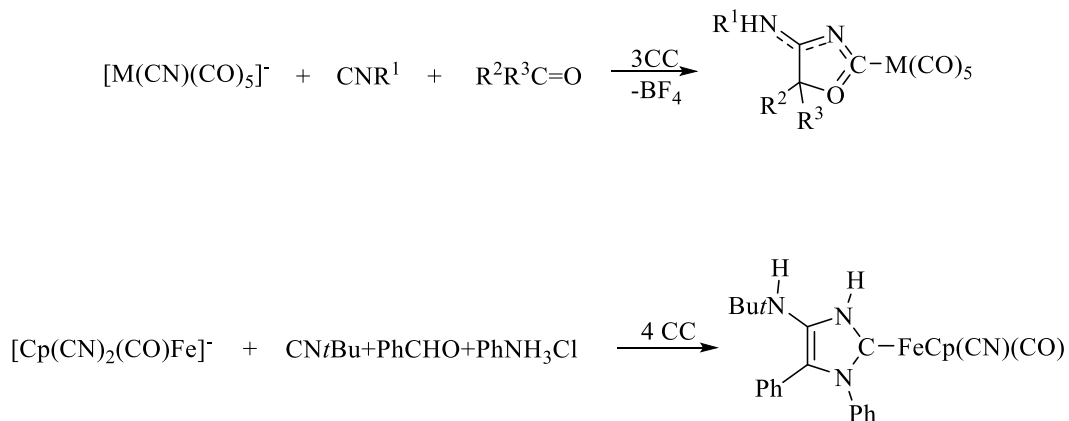


Şema 1.42. Çeşitli rodyum ve iridyum kompleksleri, kolayca elde edilebilen μ -alkoksi komplekslerinden ve azolium tuzlarından sentezlendi.

Şema 1.37.'deki B yoluna göre, nükleofilik NHC'ler, kompleksteki iki elektronlu bir ligand (örneğin halojenür, karbon monoksit veya asetonitril) gibi diğer ligandların yerini alabilir.

$[M(CO)_6]$ ($M = Cr, Mo, W$), $[Fe(CO)_5]$ veya $[Ni(CO)_4]$ gibi karbonil komplekslerinden bir veya iki karbon monoksit molekülü yer değiştirir. Daha fazla ikame, fotolitik koşullar gerektirir [124,125,126].

İki elektron donörleri, $[(Me_2S)MCl]$ ($M = Cu, Ag, Au$), $[MCl_4(thf)_2]$ ($M = Ti, Zr, Hf$), $[MCl_4(py)_2]$ ($M = Nb, Ta$) ve $[VCl_2(tmeda)_2]$ adüktlerinden gelen düzgün reaksiyonlarda 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenler tarafından yer değiştirir [127]. Serbest NHC bu nedenle geleneksel iki elektron donörleri gibi davranır ve çok çeşitli öncüllerle reaksiyona girer. Dinükleer öncül komplekslerinin köprüleme kısımları karben tarafından bölünür. Ru, Os, Rh, Ir ve Pd'nin dinükleer halo veya asetato köprülü kompleksleri, mükemmel verimlerde mononükleer karben kompleksleri üretir [30,31,35]. Heteroatomlu asiklik karbenler, diğer C-bağlı ligandları, örneğin izonitrilleri dönüştürerek metal merkezlerinde üretilebilir (Şema 1.43.).

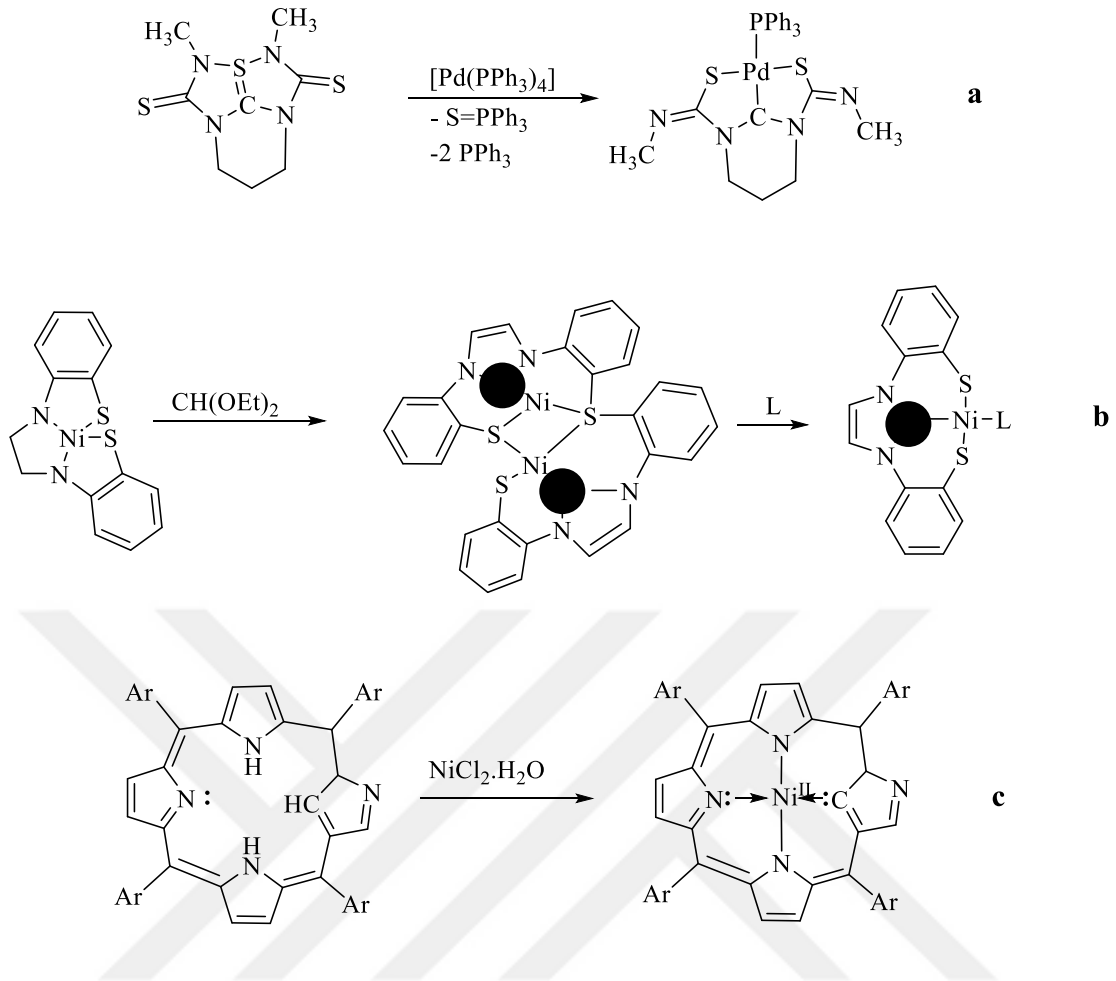


Şema 1.43. Heteroatomlu Asiklik Karbenler Metal Merkezli Bileşik Sentezi

Bir alkolün veya bir aminin elektrofilik karbon atomuna nükleofilik saldırısı, reaksiyon dizisini başlatır [128].

Fehhammer ve arkadaşları tarafından oluşturulan C yolunu izleyen dört bileşenli yoğuşma (4CC), 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenin ligand çerçevesini verdi. Hidrojen siyanürün metal kompleksleri, (halka-ikameli) NHC kompleksleri oluşturmak için bir aldehit, bir izosiyanür ve bir aminle ardışık olarak işlendi. Bir oksijen atomu ile bir ML_5d_6 geçiş metali kompleks parçası arasındaki izolobal analogi nedeniyle, bu yol Ugi'nin 4CC reaksiyonunun hidantoinlere organometalik analogunu temsil eder [129]. Aynı prensip, hidrojen izosiyanür metal komplekslerinin, izosiyanürlerin ve karbonil bileşiklerinin 3CC $[2+1+2]$ sikloadisyonuyla geçiş metallerine bağlı oksazolidin türevi karbenler üretmek için kullanılabilir (Şema 1.43.) [38].

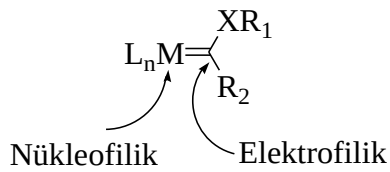
Son literatürde daha az genel rotalardan bahsedildi. Örneğin, Matsumara, altı üyeli 2,6-diazokarbenlerin paladyum ve rodyum komplekslerinin 10-S-3-tetraazapentalen türevlerinden çok özel bir şekilde sonuçlandığını bildirdi (Şema 1.44.a) [130]. Sellmann ve diğerleri, Şema 1.44.b'ye göre üç dişli dibenzentiyoilat-imidazolidin-2-iliden ligandları ile nikel ve platin kompleksleri elde ettiler [131]. Ayrıca, Ghosh "N-düzensiz porfirinler" [Şema 1.44.c, Ar = p-Tolil] ve Arduengo karbenleri arasındaki analogiyi tartıştı [132].



Şema 1.44. Sikloadisyonla Geçiş Metallerine Bağlı Oksazolidin Türevi Karbenlerin Sentezi

1.3.1. Metal-NHC kompleksleri

Geçiş metallerinin karbenlere kısmi çift bağ ile bağlanmasıyla M-NHC kompleksleri oluşur.



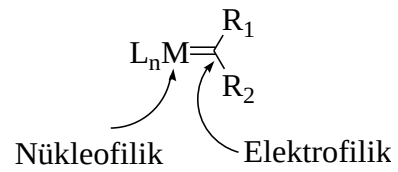
Fischer Karben Kompleksleri

M: Düşük değerlikli geçiş metali

L: Karben dışındaki bütün ligantlar

X: O, NR ve S

R₁ ve R₂: Alkil ya da H



Schrock Karben Kompleksleri

M: Yüksek değerlikli geçiş metali

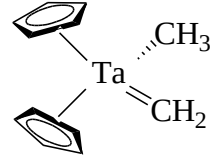
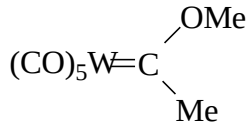
L: Karben dışındaki bütün ligantlar

R₁ ve R₂: Alkil ya da H

II

Bu kompleksler singlet yapıdaki elektrofilik karbenlerden oluşmuşsa buna Fischer Karben Kompleksi denir. Bu komplekslerde C_{karben} atomuna bağlı gruplardan en az bir tanesi heteroatom içermelidir.

Triplet yapıdaki nükleofilik karbenlerden ise geçiş metal-karben kompleksleri olan Schrock Karben kompleksi oluşur. Bu komplekslerde ise C_{karben} atomuna dallanmış C ve H atomu içeren gruplar yer almalıdır (şekil 1.11.).



Fischer karben kompleksi

Schrock karben kompleksi

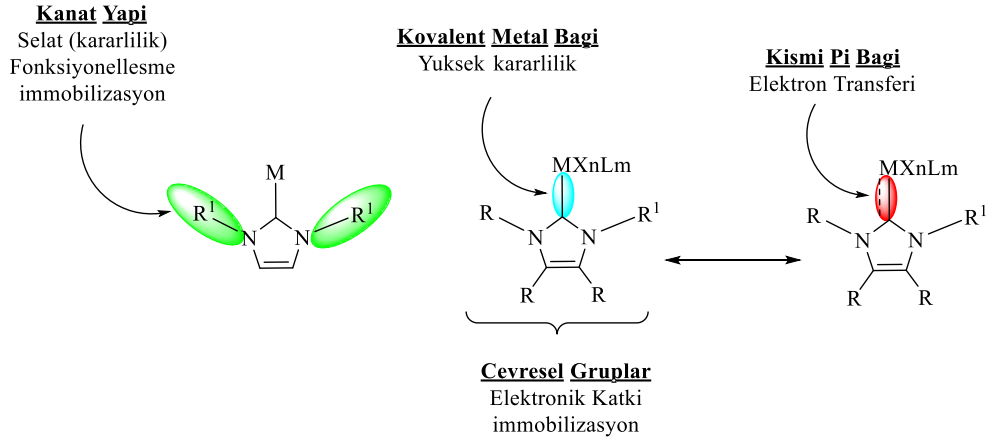
Şekil 1.11. Fischer ve Schrock karben kompleks örnekleri.

Şekil 1.11.'de Fischer ve Schrock NHC komplekslerinin molekül orbital diyagramı görülmektedir.

1.3.2. Metal-NHC kompleksleri

NHC ler güçlü sigma bağışlayıcı olarak bilinirler ve yüksek esneklik ayarlama potansiyeline sahiplerdir. Kolayca hazırlanabilen ucuz ligandlardır.

Metal NHC kompleksleri bir ya da daha fazla NHC ligandı içeren metal kompleksleridir. Metal-NHC bağı NHC nin güçlü sigma bağışlayıcısı ile metalin merkezi olarak oluşan elektrostatik çekim etkileşimidir. Aynı zamanda kısmen kovalent karakterli bir bağıdır. Bu bağıın gücü ve kuvveti metalin türüne ve NHC ligandının metal yüzeyine olan sterik etkisine bağlıdır. (şekil 1.12.).

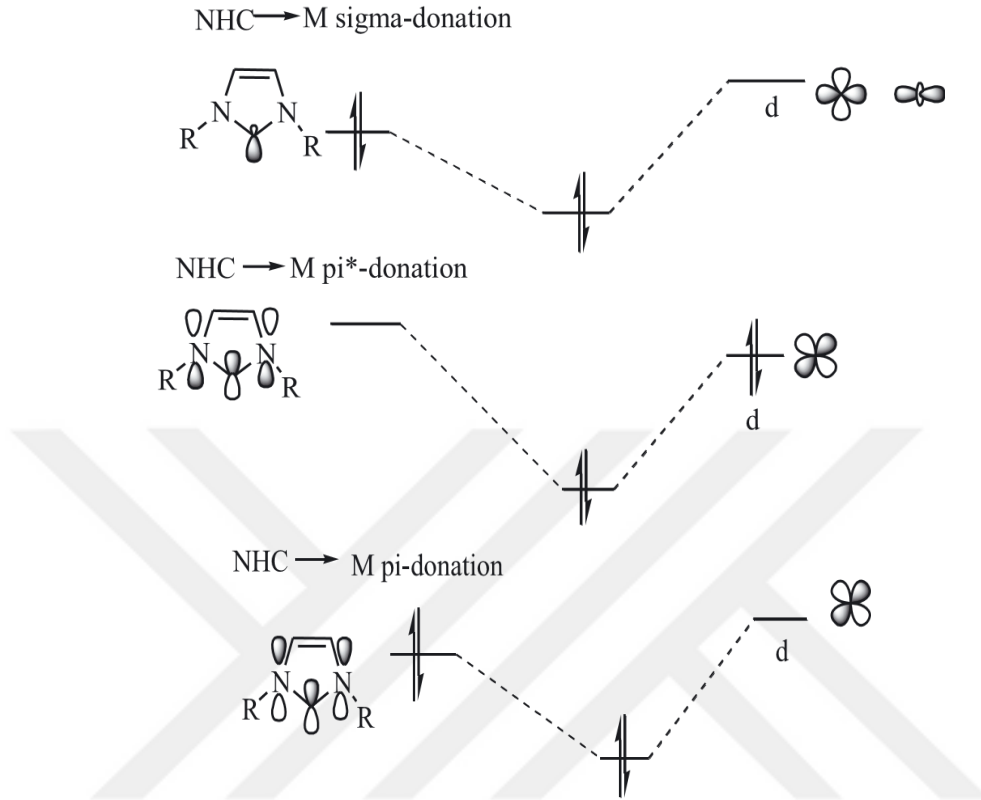


Şekil 1.12. Karben-metal komplekslerinin yapısal özellikleri.

M–NHC komplekslerinin güçlü koordine olmaları katalitik özelliklerini de güçlü kılmaktadır. M–NHC komplekslerinin katalitik tercih edilmesi, yüksek reaktivite, stabilite, geniş spektrum, asimetrik kataliz avantajları, düşük oksijen duyarlılık ve hafif metal transmetallasyon özellikleri gibi faktörlere dayanmaktadır. Bu özellikler, modern organometallic kimyada ve katalizde M–NHC komplekslerinin önemli bir yere sahip olmasına katkıda bulunmuştur.

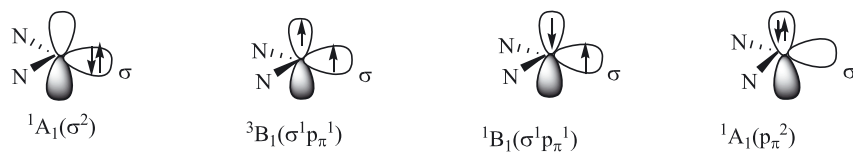
1.3.3. Metal-NHC komplekslerinin elektronik özellikleri

M–NHC bağı elektronik olarak Şekil 1.13.'de gösterildiği gibi üç odak bileşeni ile açıklanabilir [133].



Şekil 1.13. NHC'lerin Çeşitli Bağlanma Desenleri.

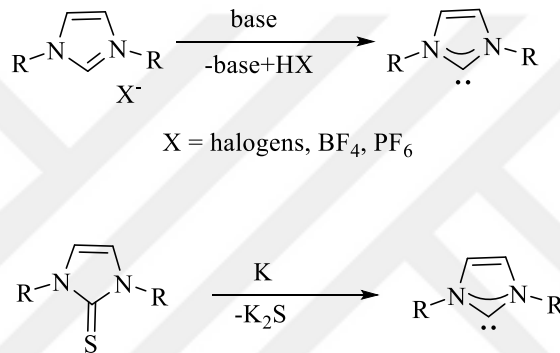
Şekil 1.13.'de imidazol halkasının metal merkezinden ve N'ye bağlı gruplardan uzağa doğru yönlendirildiği ve koordinasyon küresinde mevcut oldukları gösterilmiştir. NHC'ler bükülmüş karbenlerdir, bu da sınır orbitallerinin sp²-hibridize orbitaller olduğu ve bir p orbitalinin sp² düzlemine ortogonal olduğu anlamına gelir. NHC'ler muhtemelen Şekil 3'te gösterilen dört elektronik konfigürasyonla temsil edilir. NHC'lerin kararlılığının tekli-üçlü -p boşluğuna, ES–T, dayandığı bildirilmiştir.



Şekil 1.14. NHC Karbenlerinin Elektronik Konfigürasyonu.

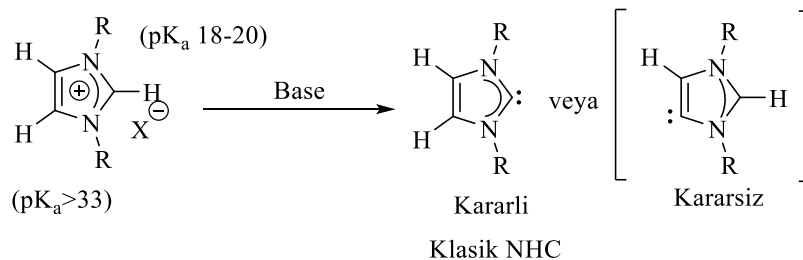
Apeloig ve çalışma arkadaşları tarafından, elektron delokalizasyonunun imidazolin-2-iliden NHC halkasında mevcut olduğu ve bunun da $p\pi$ 'nin karben C atomuna N atomlarından bağışlanması sağladığı sonucuna varılmıştır [134].

Deprotonasyon 1,3-imidazol-2-ilidenlerin oluşumuna yol açar. Bunlar, mezomerik etki nedeniyle ona dikkate değer bir kararlılık sağlayan iki nitrojen atomu arasında yer alan karbon atomu (C2) ile koordine oldukları için klasik NHC'ler olarak bilinir. 2. pozisyonundaki imidazolyum tuzunun deprotonasyonu, esas olarak hidrojen atomlarının C4-H veya C5-H'ye kıyasla daha yüksek asidik yapısı nedeniyle meydana gelir. NHC komplekslerinin, imidazol halkasının C4 ve C5 karbon atomları aracılığıyla metal merkeze bağlanmasıyla da oluşabileceği bildirilmiştir (Şema 1.44.).



Şema 1.44. Serbest NHC'lerin Oluşumu

Çalışmalar, C4'teki bağlanmanın, Şema 1.45.'te tasvir edilen klasik NHC'lere kıyasla NHC'lerin güçlü bir donör karakterine yol açtığını göstermiştir [135].



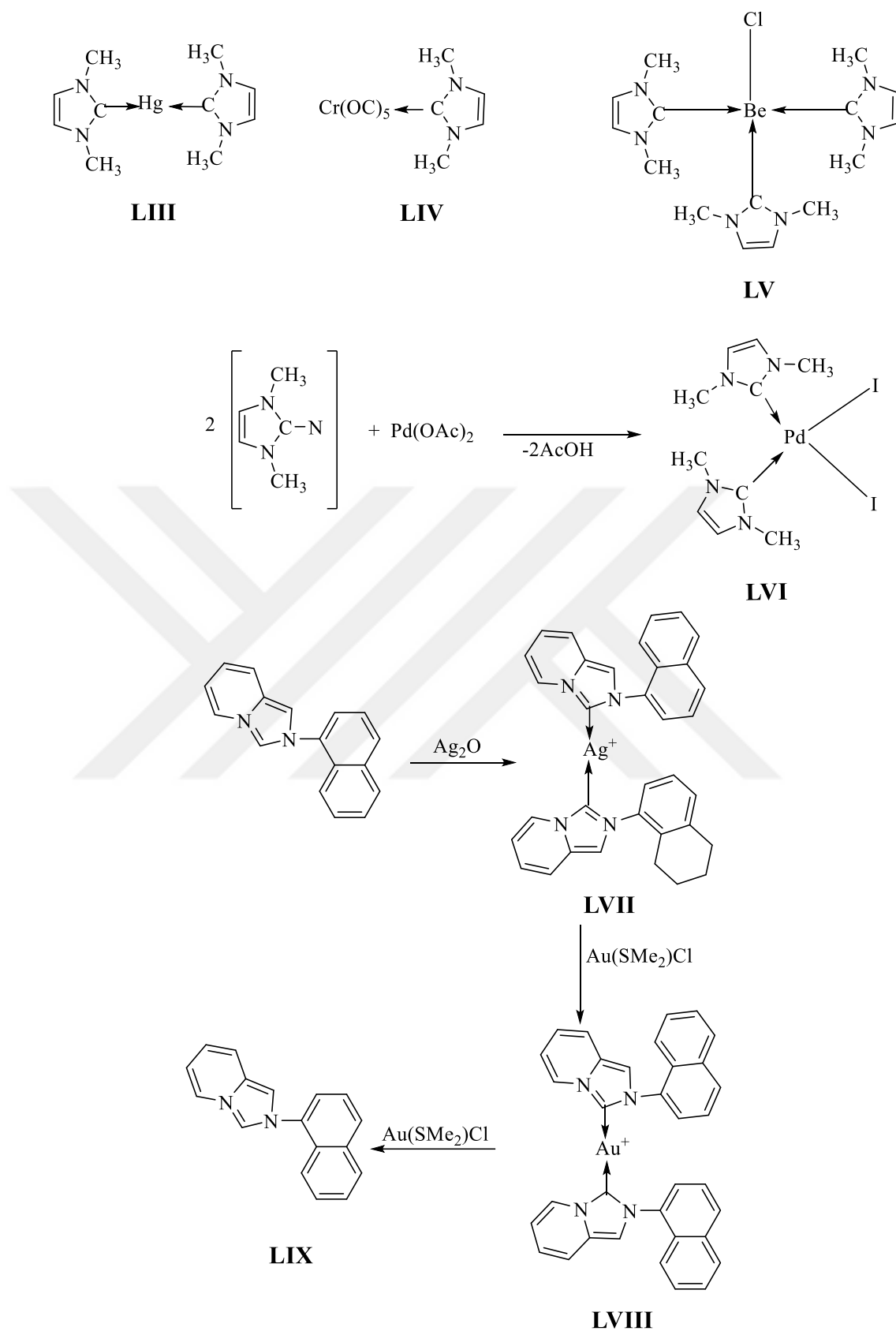
Şema 1.45. NHC'lerin Sınıflandırılması

Karbon atomunun NHC'de neden bir elektron çifti donörü olarak davrandığı sorgulanmıştır. Bu elektron çifti sadece kovalent bağlara katılmalıdır. Bunun arkasındaki sebep, konjugat sistemin, bitişik elektronegatif N (azot) atomları tarafından sağlanan π

çerçevesine atfedilen karbon üzerindeki yalnız çifti koruması hilesidir. Bu faktör, karbenin bir donör olarak güçlü σ -datif bağlar yapmasını sağlar. Klasik karbenlerdeki C4 ve C5 pozisyonlarındaki elektron veren veya elektron çeken gruplar, NHC'lerin daha yüksek σ -donör kapasitesine katkıda bulunur [136]. Bu şekilde datif bağ oluşumu karbenler ve metal merkez arasında gerçekleşir.

Geçişleri güçlü bir şekilde bağlayan ve stabilize eden NHC kompleksleri yardımcı ligandı, güçlü M–C σ -bağları oluşturmak için daha fazla dikkat gösterir ve iyi tanımlanmış katalitik sistemin kapsayıcı bir varyasyonuna yol açar. Özellikle, işlevselleştirilmiş NHC'nin geç geçiş metal kimyası, en az bir NHC ligandı içeren karışım liganlarına sahip komplekslerin geliştirilmesi ve tasarımı inanılmaz ilgi görmüştür [137].

1,3-dimetilimidazolin2-iliden NHC ligandının, Şema 1.46.'da gösterilen üç NHC kompleksini **LIII–LV** oluşturmak için M–C tek bağı aracılığıyla üç farklı geçiş metaliyle (Hg, Cr ve Be) koordine olduğu bildirilmiştir. NHC imidazolyum tuzu, bileşik **LVI**'yı oluşturmak için Pd ile tek bir bağ oluşturur [35].



Şema 1.46. NHC Ligandları Aracılığıyla Farklı Geçiş Metallerinin Sentezi

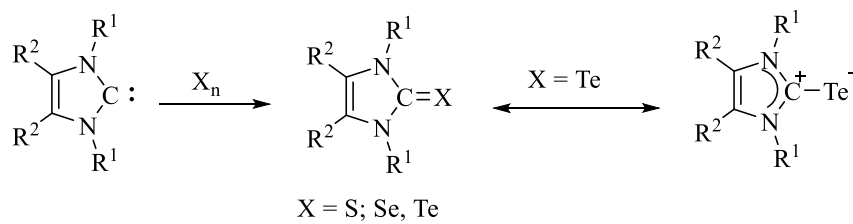
1-naftil-2-piridin-2-il-2H-imidazol[1,5]piridin-4ilyumhekzaflorofosfat NHC proligandı, Şema 1.46.'da aşağıda bildirilen farklı NHC ligandlarıyla diğer NHC komplekslerini **LVII–LIX** oluşturmak için gümüş ve altın metalleriyle tek bağ ilekoordine olur [138]. Benzer tipte altın ve gümüş kompleksleri **LVII**, **LVIII** ligand 1,3-Disikloheksilbenzimidazolyum klorürle de bildirilmiştir [139]. Başka bir gümüş kompleksi de nitril fonksiyonelleştirilmiş benzimidazol-2-ilidenlerle M-C tek bağı yoluyla bildirilmiştir [140]. Yukarıda belirtilen tüm kanıt parçalarından, geçiş metallerinin yalnızca farklı NHC ligandlarıyla tek bağ yoluyla koordine olduğu kanıtlanmıştır.

1.4. Ana Grup Elementi ve Nadir Toprak Metal Kompleksleri

Bu arka planla, π geri bağlama yeteneği olmayan metallerin de bu NHC'leri nükleofilik iki elektronlu ligandlar olarak koordine etmesi şaşırtıcı değildir. Bu açıdan bunlar uzak akrabaları olan aminler ve eterlere benzer. Hem bu komplekslerin oluşumu hem de yapısal verileri, bunların tıpkı amonyak ve eter kompleksleri gibi donör adüktler olarak görülebileceğini düşündürmektedir [17].

1.4.1. Kükürt, selenyum ve tellür

Pozitif yüklü imidazolyum grubu olan ylid yapıları organotellür kimyasında yeni bir bakış açısına ışık tutmuştur. Genel olarak tellürokarbonil bileşiklerinin örneğin tellüroaldehitler veya tellüroketonlar sadece metallerle stabilizasyon yoluyla kanıtlanabilir. Bunun aksine, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenler elemental kükürt, selenyum ve tellür ile kolayca reaksiyona girerek stabil adüktler oluşturur (Şema 1.47.) [141].



Şema 1.47. 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidenlerin Elemental Kükürt, Selenyum ve Tellür ile Reaksiyonları

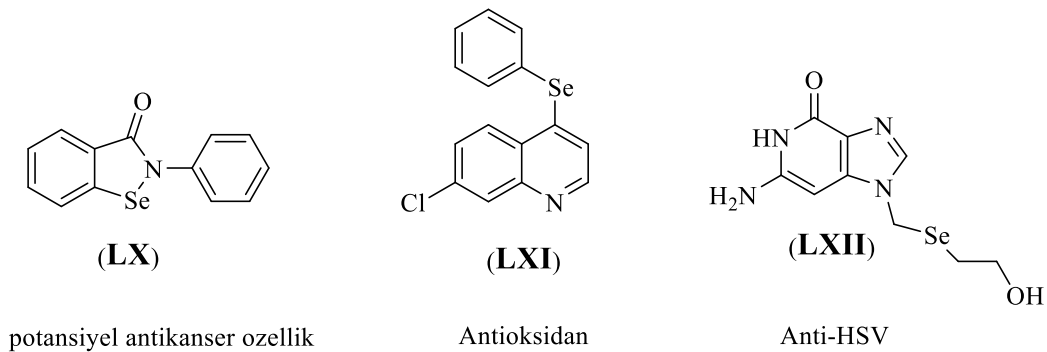
Kristal yapı analizine göre, resmi $C_{yliden} -Te$ çift bağı neredeyse tek bir bağ kadar uzundur (2.087(4) Å). Bu bileşiğin kararlılığı, analog selenyum bileşiğinin aksine, çift bağ karakterindeki azalmadan kaynaklanır. Sırasıyla telluro- ve selenoimidazolinlerin ^{125}Te ve ^{77}Se NMR spektrumlarındaki sinyaller, diğer kalkokarbonil bileşiklerine göre yukarı alanda rezonansa girer. Bu kalkanlama π delokalizasyonu ile açıklanır [17].

Kükürt imidazolinin iyotla oksidasyonu bir yük transfer kompleksi verir. Ancak seleno ve telluroimidazolinler durumunda kovalent bağlara sahip yapılar oluşur. İkincisi bir dimer olarak bulunur. Kalkojenoimidazolinler ayrıca geçiş metali organik moleküllerinde ligand olarak görev yapar [142].

1,3,4-Trifenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-iliden benzer şekilde oksijen, kükürt ve selenyum gibi kalkogenlerle reaksiyona girerek ilgili triazolinon, triazotyon ve triazoselenonu verir. Serbest triazoliliden ayrıca alkollerin, aminlerin ve tiyollerin O-H, N-H ve S-H bağlarına da eklenir, ancak henüz C-H bağlarına eklenme vakası bildirilmemiştir [143]. Protonasyon veya alkilasyonla reaksiyon sırasıyla asitler ve trialkiloksinyum tuzlarıyla meydana gelir. Fumarik ve maleik esterler, amidler ve nitriller gibi aktif çift bağlarla reaksiyondan oluşan ürünler, sonraki 1,2-hidrojen kayması ile [2+ 1] sikloadisyonunu önermektedir. Aktif olmayan çift bağlar saldırıya uğramaz. Heterokümülenler (örn. CS₂ C₆H₅ N=C=O ve C₆ H₅ N=C=S) ayrıca triazol türevi karben tarafından nükleofilik saldırıya dayanıklıdır.

1.5. Organoselenyum Bileşikleri

Selenyum, İsveçli kimyager Berzelius tarafından 1818'de keşfedilen metal olmayan bir elementtir [144]. Genellikle toprakta Se (Se⁰), selenid (Se²⁺), selenat (SeO₄²⁻) veya selenit (SeO₃²⁻) olarak farklı inorganik formlarda bulunur [145]. Selenyum insan sağlığı için önemlidir ve insan vücudunda selenosistein formunda bir eser element olarak bulunur [146]. Son yıllarda [147] yapılan çalışmalar organoselenyumun antiviral, antiinflamatuvar, antitümör, antidepresan, antioksidan ve antikonvülsan aktivitelere sahip olduğunu bulmuştur (Şekil 1.15.).



Şekil 1.15. Organoselenyum Bileşiklerin Uygulamaları

Selenyum, serbest radikal temizleme yetenekleri ve DNA, proteinler ve lipidlerin oksidatif stresten korunmasındaki rolü ve tiroid bezi ve spermatogenez homeostazındaki

rolü nedeniyle insan sağlığında önemli bir rol oynar [148]. Bazı çalışmalar ayrıca selenyumun ağır metallerin zararlı etkilerine karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir [149]. Fizyolojik süreçlerde selenyum, yapıda gömülü selenoaminoasitler bulunan selenoproteinlere katılımı yoluyla katılır [150]. Selenoproteinler tarafından aracılık edilen biyokimyasal süreçler, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı hastalıkların önlenmesinde ve sonuçlarının ayarlanmasında önemli bir rol oynar [151]. Öte yandan, selenyumun organik moleküllere dahil edilmesi, umut verici farmakolojik uygulamaya sahip moleküllerin tasarımı ve sentezi için tanınabilir bir kavram olmuştur. Bu alandaki ilk bilimsel çabalar, esas olarak hidroperoksit türlerinin azaltılmasında ve hücre zarlarının oksidatif hasardan korunmasında önemli işlevi olan selenoenzim glutatyon peroksidaz GPx'in taklitçisi olarak hizmet edebilecek organoselenyum moleküllerinin geliştirilmesine adanmıştır [152]. Başlangıçlar GPx taklitlerine dayansa da daha sonra bu alan antimikrobiyal, antiviral, anti-enfektif ve antimalaryal bileşikler gibi farklı farmakolojik uygulamalara sahip daha geniş çeşitlilikte selenyum içeren organik bileşiklere yayıldı [153,154]. Ek olarak, organoselenyum preparatif kimya tasarımının uygulanması, ayarlanabilir fizikokimyasal özelliklere sahip uygun ligand bileşiklerine yaklaşım için bir dizi sentetik yaklaşım sunmaktadır [155]. Organoselenyum bileşikleri için çeşitli sentetik yaklaşımlar ve fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerinin ince yapısal modifikasyonla kolayca ayarlanabilmesi, bu alanda kullanılmalarının başlıca nedenlerindendir. Ek olarak, son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, organoselenyum kısmının kanıtlanmış farmakolojik aktiviteleri olan başka bir moleküler iskelete dahil edilmesinin, gözlemlenen başlangıç bileşiklerinden daha iyi terapötik potansiyele sahip bileşikler mümkün kılabilceğini göstermiştir [156].

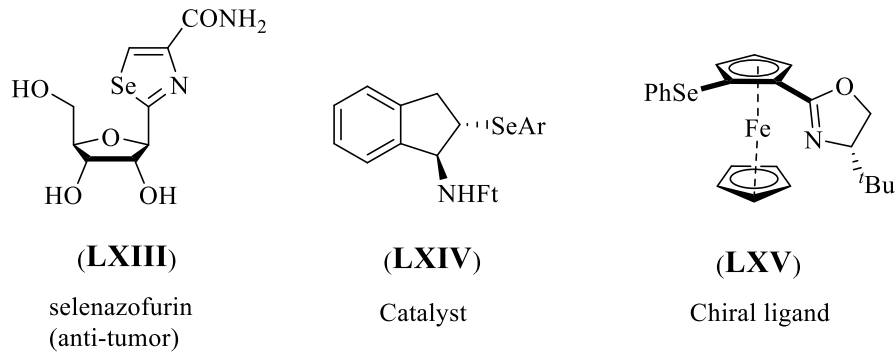
Löwig 1836'da organoselenyum alanındaki araştırmalarına dietil selenidin sentezlenmesiyle başladı [157]. Bu bileşik 33 yıl sonra Rathke tarafından izole edildi ve saflaştırıldı [158,159]. Organoselenyum bileşikler çok kötü kokulu ve saflaştırılması zor olduğundan, bu dönemde organoselenyumun geliştirilmesi yavaştı [158]. Bu süre zarfında sadece selenol (RSeH), selenid (RSeR) ve diselenid (RSeSeR) gibi birkaç basit alifatik organoselenyum bileşiğı tanımlandı. 1970'lerden itibaren, farklı organoselenyum bileşiklerinin keşfi ve tanımlanması arttı ve bilim insanlarının dikkatini çekti [160,161]. Organoselenyum bileşikler, ortaya çıkan bir araştırma alanı haline geldi.

Organoselenyum bileşikler supramoleküler kimyada kullanılır. Supramoleküler kimya, kimyanın dört temel disiplinini (organik, inorganik, analitik ve fiziksel) bir araya

getirir. Supramoleküler davranış, anyonlar ve kationlar arasındaki elektrostatik etki veya hidrojen bağı yoluyla sergilenir [162,163]. Selenyumun benzersiz reaktivitesi, regioselektivite ve stereoselektivitenin elde edilmesini sağlar. Selenyum, genellikle organik sentezde nükleofilik selenofiller, elektrofilik selenofilik reaktifler ve serbest radikal selenyum reaktifi olarak kullanılır [164,165]. Selenyum, periyodik tabloda aynı gruba ait olan kükürttten daha düşük bir bağ enerjisine ve elektronegatifliğe sahiptir.

Redoks özellikleri nedeniyle, bir reaksiyonda selenyum atomlarını çıkarmak ve ikame etmek kolaydır. Bu nedenle, mevcut araştırmalar çoğunlukla kiral olmayan organik selenyum bileşiklerinin sentezine odaklanmıştır. Ana sebep, kiral organik selenyum bileşiğinin oluşumunu engelleyen ara maddelerin hızlı rasemizasyonudur.

Organoselenyum bileşiklerinin, özellikle kiral organoselenyum bileşiklerinin önemi odak noktası olmuştur ve birkaç grup kiral organoselenyum bileşiklerinin sentezi için yeni stratejiler geliştirmeye kendini adanmıştır. Organoselenyum bileşikleri, malzeme kimyasında önemli yapı taşlarıdır [166,167]. Kiral organoselenyum bileşikleri, bir ilacın temel omurgası olarak hizmet edebilen vazgeçilmez ara maddelerdir [168,169]. Ayrıca organik asimetrik sentezde önemli bir rol oynarlar, örneğin kiral katalizörler ve kiral ligandlar, Şekil 1.16.'de gösterildiği gibi enantiyos seçiciliğini düzenlemek için kullanılır. Kiral organoselenyum bileşiklerinin çeşitli hazırlama yöntemleri ve uygulamaları hakkında kapsamlı araştırmalar yapılmış olsa da kiral organoselenyum bileşiklerinin incelenmesiyle ilgili birkaç inceleme vardır.



Şekil 1.16. Organoselenyum bileşiklerinin uygulamaları

1.5.1. Organoselenyum bileşiklerinin sentezi

2007'nin başlarında Zhu [170], asimetrik organoselenyum bileşiklerinin sentez stratejisini ayrıntılı olarak bildirdi. Ancak, son yıllarda asimetrik sentezin hızla

gelişmesiyle birlikte, asimetrik organoselenyum bileşiklerinin sentetik stratejisi de büyüdü. Asimetrik organik selenyum bileşiklerinin incelemesinin güncellenmesi gerekiyor ve sınıflandırma daha kapsamlı olmalı. Zeng [171] ve Back [172] yakın zamanda bu konuda literatürü bir araya getirdiler. Buna kiral selenyum bazlı reaktifler, yardımcılar ve katalizörler tarafından katalize edilen asimetrik prosesler dahildir. Selenyum içeren katalizörler çok sayıda reaksiyonda önemli bir rol oynar. Örnekler arasında Heck reaksiyon katalizörleri olarak selenyum-bağlı paladyum(II) kompleksleri, Michael-Tipi reaksiyonlarda organoselenyum katalizi ve organik asimetrik sentezi katalize eden organoselenyum bileşikleri yer alır. Rodríguez [155], katalizde selenyum kullanımını tartışmış ve reaksiyon mekanizmaları önermiştir. Kiral organik selenyum bileşiklerinin sentezi için üç genel yöntem vardır: (a) kiral substrat kontrollü yöntemler; (b) kiral ligand kontrollü yöntemler, kiral bir yardımcı madde, kiral ligandlar ve metaller arasındaki karmaşık etkileşimler yoluyla enantiyoseçiciliği öncelikle kontrol eder [173]. (c) kiral katalizör kontrollü yöntemler: enantiyoseçicilik, elektronik etkiler ve sterik engeller yoluyla kontrol edilir [174]. Ancak, sıklıkla kiral ligandlar veya kiral katalizörler tarafından desteklenen asimetrik olefin ilavesi ve siklizasyon gibi görünür sınırlar yoktur [174]. Ancak, asimetrik olefin eklenmesi ve siklizasyon gibi görünür sınırlar yoktur. Organoselenyum bileşikleri çeşitli uygulamalarda ve endüstrilerde kullanılmıştır. 2022'de, çeşitli fonksiyonelleştirilmiş organoselenyum bileşiklerini sentezlemek için diselenidler kullanılarak oksim esterlerinin radikal siklizasyonunun ve halka açılmasının ilk örneğini bildirilmiştir [165]. Asimetrik hidrojenasyona ve organoselenyum bileşiklerinin basit sentezi için asimetrik bir radikal stratejiye yönelenmiştir.

1.5.2. Organoselenyum bileşiklerinin asimetrik sentezi

C-Se, Se-Se, Se-O ve Se-N bağlarını içeren stereoselektif işlemler çeşitlilik, verimlilik ve uygulanabilirlik açısından büyümüştür [164,175]. Genel olarak, kiral organoselenyum bileşikleri üç yolla sentezlenir. Bu bölümde, substrat manipülasyonu, kiral katkı maddeleri ve kiral katalizörler kullanılarak organoselenyum bileşiklerinin asimetrik sentezini açıklanacaktır ve bu da bir dizi optik olarak aktif organoselenyum türeviyle sonuçlanıyor.

Kiral organoselenyum bileşiklerinin sentezi ve son on yılda asimetrik sentezde katalizör olarak uygulamaları dikkat çekicidir. Yaygın yaklaşım, asimetrik sentez için enantiyoselektiviteyi düzenlemek için kiral katalizörler veya kiral ligandlar kullanmaktır.

Başka bir yöntem, reaksiyon sürecinin stereoselektivitesini kontrol etmek için ham maddenin kiral yapısını kullanmaktır. Son yıllarda, kiral organoselenyum bileşikleri asimetrik sentezde katalizör olarak geliştirilmiş ve yüksek enantioselektiviteye sahip çeşitli hedef ürünlerin sentezini kolaylaştırmıştır [176].

Kiral organoselenyum bileşiklerinin sentezi önemli ilerlemeler kaydetmiş olsa da kiral katalizörlerin veya kiral ligandların kullanımı için sınırlı reaksiyonlar vardır. Bu reaksiyonlar için sentetik yol karmaşıktır veya ticarileştirilmemiştir. Bu da bu yöntemin bir başka sınırlamasını temsil eder. Şu anda, kiral katalizörler veya kiral ligandlar aracılığıyla enantioselektifliği kontrol etmek hala asimetrik sentezdeki temel yöntemidir. Bu nedenle, kiral selenyum bileşiklerinin hazırlanması ve sentezi için yeşil ve ekonomik bir yöntemin [177] geliştirilmesi büyük bir öneme sahiptir.

1.6. Orgonometalik Selenyumlar

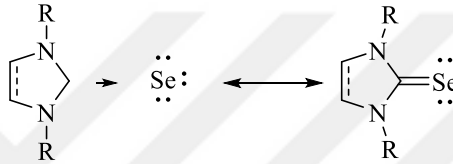
NHC'ler, iki değerlikli bir karbon atomunun doğrudan bir azot atomuna bağlı olduğu heterosiklik bir halkaya sahip olan seçkin bir karben sınıfıdır. NHC'lerde, yalnız elektron çifti bağışı, datif bağlanmada bir diğer önemli araştırmadır. Sadece NHC'lerde değil, datif bağ, yilidones $L \rightarrow E \leftarrow L$ ve karbones $L \rightarrow C \leftarrow L$ gibi diğer kompleks oluşum sınıflarında da fonksiyonel bir rol oynar. M–NHC bağı L–M σ -datif bağıdır. NHC'ler güçlü σ -donör ligandlar olarak kabul edilir. M–NHC bağının net resmi, M–NHC π -etkileşimi ile daha iyi anlaşılabilir. M–L π -etkileşimi iki adımdan oluşur. Biri $L \rightarrow M$ σ -bağışı ve $M \rightarrow L$ π^* geri bağlanmasıdır. NHC'nin bu datif donör doğası ve ayrıca organoselenyumdaki davranışı, optimize edilmiş yapısı, bağ uzunlukları, moleküler titreşimlerinin hesaplandığı DFT aracılığıyla incelenir [178].

1.6.1. DFT çalışmalarıyla organoselenyumun Datif doğası

NHC güçlü bir σ -donör ligandı olarak kabul edilir [179]. NHC'lerin belirgin σ -donör yeteneği katalitik aktivitelerini artırır. Bu nedenle çok zorlu bir sentetik kimya sınıfı nedeniyle teorik olarak çalışmalar yapılmıştır [180]. Hesaplamalı çalışmalar, sentezinin ve sonuçlarının uygulanabilirliğini bulmanın önemli ve güvenilir bir yoludur [181]. Bunların hepsi DFT çalışmaları aracılığıyla gerçekleşir. Yapının enerjisinden ve optimizasyonundan sonuçlarına ve hatta biyolojik potansiyeline kadar tüm hesaplamaları gerçekleştirir. Bu teori kuantum hesaplamalarına dayanır ve araştırmacılara yardımcı olmak için yapısal kimyaya olağanüstü bir değişim getirmiştir [182].

Piridilselenyum bileşiklerinin DFT çalışmaları literatürde kayıtlıdır [183], bunlar yarı iletken malzemedeki sinyallerin en iyi kaynağıdır. Bileşiklerin yapı özelliği ilişkisini incelemek için bir kuantum moleküler modeli geliştirilmiştir.

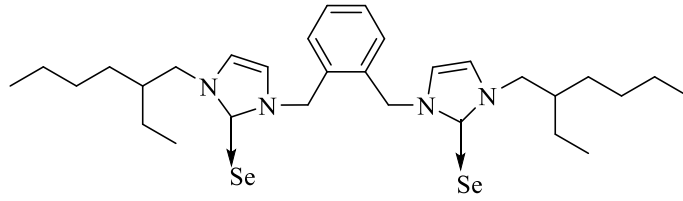
Bileşiklerin Mulliken yükleri de hesaplanarak ısı atomlarının titreşimsel özellikleri açıklanmıştır. NBO analizinden C–C, C–N, C–Se vb.'nin kararlılığı, NHC ligandının selenyum metaliyle olan özgül doğasını açıklayabilen bağlarının kararlılığını kontrol etmek için yapılmıştır [180]. Literatürde selenyumun NHC'lerle bağlanmasının iki kanonik formda mevcut olduğu, bir formda Se–C tek bağı, yani koordine kovalent (datif bağ) gösterdiği, ikinci formda ise Şekil 1.17'de gösterildiği gibi selenyum-NHC arasında çift bağ gözlemlendiği bildirilmiştir [184].



Şekil 1.17. Organoselenyum bileşiklerinin iki kanonik formu

Selenonların moleküler orbitalleri analiz edildiğinde, bu molekülün HOMO'larının selenyumun p-karakterinde daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu, LUMO'larının ise C–Se bağındaki π -bağlanmasıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösterdiler. C–Se'nin σ bağında yer alan MO'lar iç enerji seviyeleridir ve dıştaki yüksek oranda işgal eden MO'lar C–Se'deki π -bağlanmasından sorumludur [185]. Bağ mesafesi indatif bağı C–Se, tipik tek bağ uzunluğundan (1,937 Å) daha kısa ve çift bağ uzunluğundan (1,795 Å) daha büyük olan 1,831 Å'dir. Bu nedenle DFT hesaplaması, karbon ve selenyum arasında kısmi bir çift bağ, muhtemelen bir π -geri bağış olduğunu göstermektedir. Teorik hesaplamaların karşılaştırılmasında, literatürden alıntılanan deneysel kanıtlar vardır, C–Se bağının bağ uzunluğu 1,884 Å'dir, bu da C–Se₂'deki izole çift bağdan (1,698 Å) önemli ölçüde daha büyüktür. Ancak tek bağ uzunluğuna (1,94 Å) daha yakındır [185].

Elde edilen sonuçlar, ortama bağlı olarak C–Se arasında çift veya tek (datif) bağ olabileceği sonucuna varmaktadır. C=Se bağında çok sayıda kanıt vardır. Bu da Şekil 1.18.'de gösterildiği gibi bazı durumlarda kısmi π -geri bağışla koordineli kovalent bir bağ (datif bağ) olabileceğini gösterir [182].



Şekil 1.18. Organoselenyum Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

^{13}C NMR verilerinden, C–Se bağının (datif bağ olabilir) 190–195 ppm aralığında tepeler gösterdiği, C=Se bağının ise çeşitli grupların bağlanması nedeniyle değişen 150–185 ppm aralığında tepeler gösterdiği gözlemlenmiştir. Datif karakterin, C=Se bağına katkıda bulunan geri bağışa kıyasla kimyasal kaymayı aşağı alana doğru kaydıracağı sonucuna varılabilir. Bileşik, kimyasal yapısı Şekil 1.18.'de gösterilmiştir. Ayrıca 1.84 Å'luk bir bağ uzunluğuna sahip adaptif bir bağ olan C-Se tek bağındaki davranışı da desteklemektedir [186,182].

NHC'ler, alüminyum, magnezyum ve selenyum gibi ana grup elementleri ve nadir toprak metalleriyle kararlı bir bileşik oluştururlar. Güçlü donör davranışının 4. pozisyonda karben (imidazolyum tuzu) tarafından sergilendiği araştırılmıştır. Ayrıca NHC komplekslerinin çoğunun C2'deki bağlanmadan kaynaklandığı bildirilmiştir. DFT hesaplamasıyla, NHC'deki karben karbonunun selenyumla datif bağ oluşturarak birçok alanda çok önemli ve çok yönlü olan organoselenyum bileşiklerini oluşturduğu kanıtlanmıştır [178].

1.7. Organoselenyum Bileşiklerinin Uygulamaları

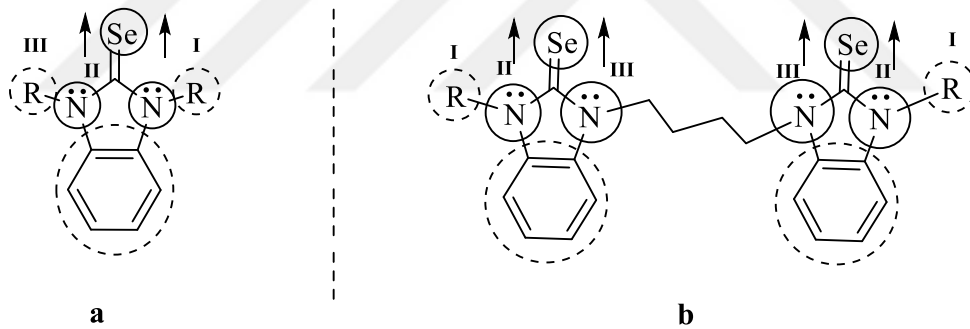
Selenyum bazlı NHC bileşikleri etkili oksijen direnci ve iyi korozyon önleme yeteneği gösterir ve ayrıca kükürt ve tellürün yerini almıştır. Selenyumun yüksek sigma bağışlama yeteneği nedeniyle, kükürt ve oksijene kıyasla bağ içinde bazı kimyasal etkileşimlere neden olur. Literatürde belirtildiği gibi organoselenyum bileşikleri çok iyi antikanser ve terapötik ajanlardır. Ayrıca anti-inflamatuar ajanlar olarak da etki ederler [187,188].

İstenilen elektronik özellikler nedeniyle organoselenyum bileşikleri çeşitli katalitik reaksiyonlarda etkili bir şekilde kullanılır [186,187]. Biyokimya, malzeme bilimi ve tıbbi kimya alanında organoselenyum bileşikleri hayati bir rol oynar. Hem elektrofil türü hem de nükleofil olarak hareket ederler ve organik sentezde bir ligand ve katalizör görevi görürler

[189]. Organoselenyum bileşiklerinin kimyası, farklı tipteki organik dönüşümlerde ve ayrıca birçok sentetik reaksiyonda önemli ara maddelerin güçlü kaynaklarını sunar [190].

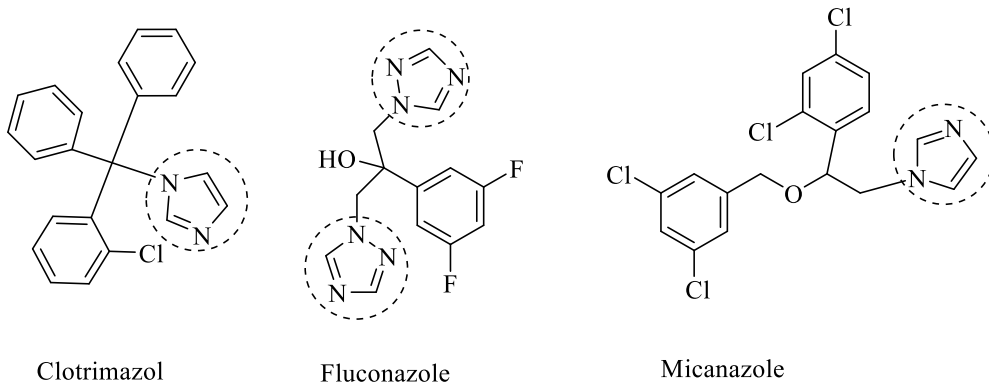
NHC bazlı bi-nükleer organoselenyum bileşikleri, ligandlarına kıyasla hafif bir biyosidal potansiyel sağlar: Sentez, karakterizasyon, hesaplamalı çalışmalar NHC bazlı bileşikler şaşırtıcı biyolojik potansiyelleriyle dikkat çekici bir şekilde bilinmektedir. Bu bileşiklerle metal merkezinin koordinasyonu, daha iyi etkinlik için biyolojik potansiyeli önemli ölçüde iyileştirebilir.

NHC ligandlarının en önemli parametreleri, koordinasyon güçleri, metal komplekslerinin kararlılığı, tasarlanmış ürünlerin lipofilitesi ve tampon çözeltilerdeki çözünürlükleridir. Bu özellikler, azol azotundaki uygun ikameler yoluyla kolayca özelleştirilebilir ve bu da bu ligandları tıbbi kullanım için akıllıca bir seçim haline getirir [191]. Şekil 1.19a'da, azol ünitesinin I, II ve III pozisyonlarındaki ikamelerin, NHC'lerin önemli bir donör yeteneğini tanımladığı ve bunun nihayetinde II pozisyonundaki karben karbonu ile Selenyum arasındaki bağın gücünü ve ayrıca Se'nin kalıcı salınımını etkileyebileceği görülebilir.



Şekil 1.19. a ve b, azolium ünitesindeki ikame edicilerin pozisyonlarını ve geliştirilen bi-moleküler bileşikleri göstermektedir

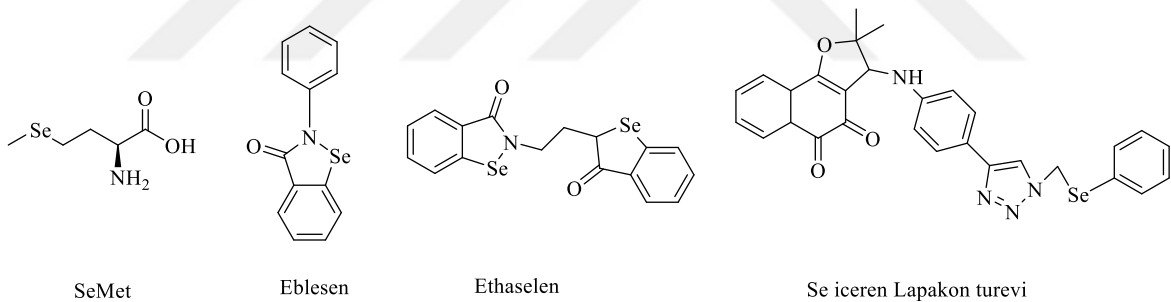
Klotrimazol, flukonazol, mikonazol gibi azolyum bazlı ilaçlar iyi antimikrobiyal ajanlar olarak pazarlanmıştır. Bu ilaçların biyolojik özellikleri, umut verici biyoaktivite elde etmek için metal merkezinin eklenmesiyle iyileştirilebilir veya kontrol edilebilir. Kimyasal yapıları Şekil 1.20.'de çizilmiştir, bunlar azol kısmı içeren ve pazarlanan ilaçlardır [192].



Şekil 1.20. Piyasadaki azolium bazlı ilaçların yapılarını göstermektedir

Paladyum, gümüş, bakır, altın, rutenyum vb. gibi geçiş metalleriyle özellikle çok sayıda NHC metal kompleksi çeşitli biyolojik aktivite için bildirilmiştir. Ancak selenyum bazlı NHC bileşikler nadiren bildirilmiştir [193].

Selenyum biyoyumludur ve genellikle kontrollü miktarda sağlandığında düşük konsantrasyonlarda toksik olmayan olarak bilinir. Organik bileşikler içeren Se antioksidan, antibakteriyel ve antiviral etkilere sahiptir. Ebselen, SeMet, Ethaselen vb. antioksidan, antikanser ve antiviral etkilere sahiptir [194]. Şekil 1.21.'de birkaç bileşik listelenmiştir.

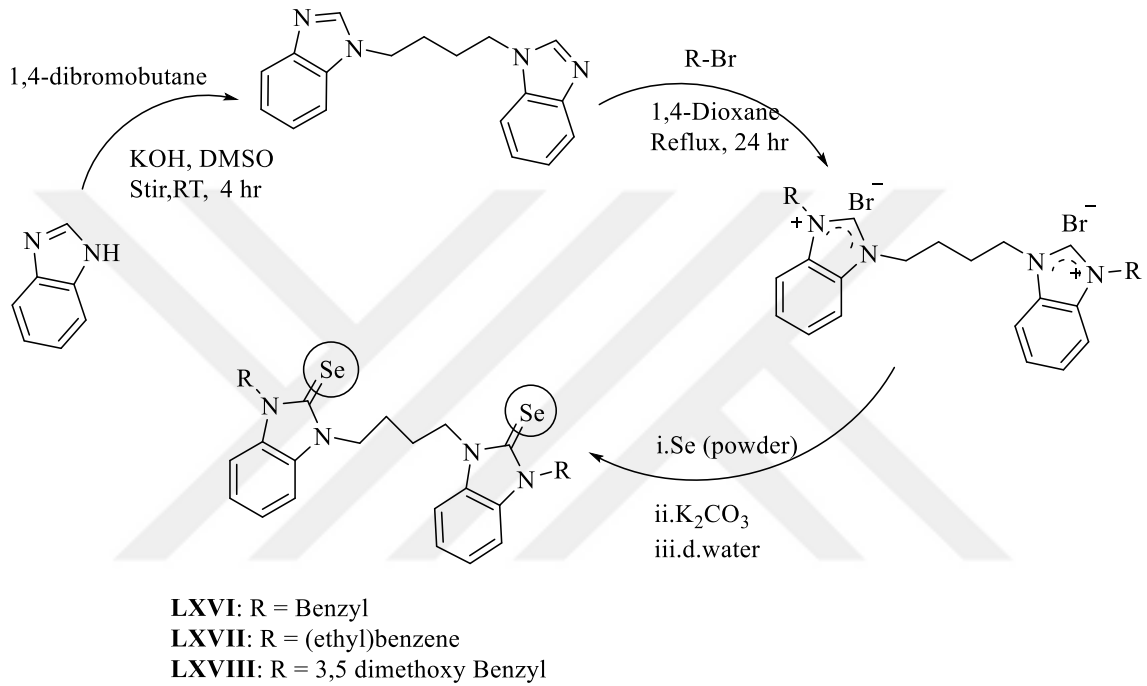


Şekil 1.21. İlaç olarak kullanılan Se içeren organik bileşiklerin yapılarını göstermektedir [168].

Mevcut çalışmada, iki benzimidazol molekülünü birbirine bağlayan bir R-grubu ortak olan üç bimoleküler tuz ve ikinci R-grupları değiştirilerek, üç farklı tuz ve bunlara karşılık gelen Se- adüktleri tasarlanmış ve Şekil 1.19b'de gösterildiği gibi başarıyla sentezlenmiştir. Biyolojik etkinlikleri simülasyon, hesaplamalı olarak ve ayrıca bakteri kültürüne karşı in vitro olarak değerlendirilmiştir. Daha fazla antioksidan, toksisite ve mutajenik potansiyel ölçülmüştür [186].

1.7.1. Antibakteriyel aktivite

Antibakteriyel ilaçların önemli bir özelliği, bakteri suşlarının biyofilm inhibitörü olarak önemli potansiyelleridir. NHC=Se bileşikler E. coli ve S. Aureus gibi biyofilmlerine karşı pozitif kontrol siprofloksasin ile karşılaştırıldığında biyofilm inhibisyon potansiyelleri açısından değerlendirilir. Sentezlenen NHC=Se bileşikler, bakteri suşuna karşı standart ilaç siprofloksasin ile karşılaştırıldığında MİK değerleri açısından NHC=Se bileşiklerinin etkili olduğu görülür.



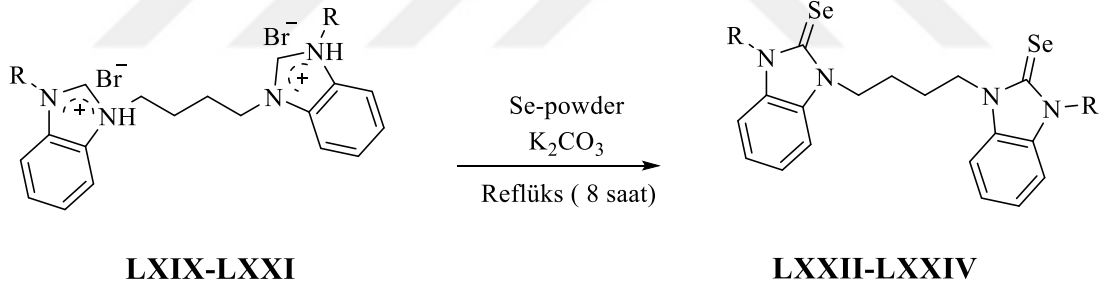
Şekil 1.22. Benzimidazol-2-selenon Bileşiklerinin Sentez Şeması

Hassan ve arkadaşları sentezledikleri benzimidazolyum tuzlarını NHC=Se bileşikler **LXVI-LXVIII** ile karşılaştırdığında daha düşük MİK değerlerine sahip olduğunu gördüler. Bu durum S. Aureus için daha düşük konsantrasyonlarda bakteri büyümesini engellemeye daha az duyarlı olduğunu gösterdi.

Hassan ve arkadaşları; çalışmalarındaki tüm tuzlar ve NHC=Se bileşikler askorbik aside kıyasla uygun antioksidan ajanlar olduğu ve DPPH serbest radikallerine karşı temizleme potansiyeli gösterdiğini buldular. Test bileşiklerinin, standart ilaç siprofloksasine benzer veya biraz daha düşük MİK değerleri gösteren hem gram pozitif hem de gram negatif bakteri suşlarına karşı konsantrasyona bağlı yanıtta iyi antibakteriyel ajanlar olduğu bulundu. Ayrıntılı antibakteriyel aktiviteyi ayrıca biyofilm testi yoluyla

değerlendirdiler ve sentezlenen tuzların, NHC=Se bileşiklerinin **LXVI-LXVIII** daha iyi film inhibisyonuna yanıt gösterdiği bulundu. Test bileşiklerinin hemolitik ve ames analizleri de dahil olmak üzere toksikoloji analizleri, incelenen bu bileşiklerin en az toksisitesini ortaya koydu. HOMO-LUMO enerji değerleri, PDSO ve moleküler yerleştirme, bu bileşiklerin vücut protein molekülü (EGF) ile etkileşimde daha az serbest bağlanma enerjisi ile iyi stabilite ve reaktiviteye sahip olduğunu gösteren sonuçlar sağlar [195].

Başka bir çalışmalarında, Hassan ve arkadaşları, yeni sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel potansiyeli iki bakteri suşu *S. aureus* (gram-pozitif suş) ve *E. coli* (gram-negatif suş) karşısında değerlendirdiler. İncelenen bileşiklerin antimikrobiyel potansiyelini, kuyu difüzyon yöntemi ile zon inhibisyonu açısından değerlendirdiler. Bu bileşiklerin, standart ilaç siprofloksasine kıyasla incelenen bakteri suşlarına karşı duyarlılığını ölçmek için sabit konsantrasyonda uyguladılar [196]. Genel olarak, bileşiklerin çoğu, pozitif kontrol siprofloksasine benzer, orta ve iyi antimikrobiyel potansiyel gösterdi. Çalışılan tuzların ve NHC=Se bileşiklerinin inhibisyon bölgelerini karşılaştırdığımızda, NHC=Se bileşiklerinin daha az antimikrobiyal potansiyel gösterdi [197].



LXIX, LXXII R = 1-bromo3-methyl butane

LXX, LXXIII R = 1-bromohexane

LXXI, LXXIV R = 1-bromopropone

Şekil 1.23. Benzimidazolyum Tuzlarından Benzimidazol-2-selenon Bileşiklerinin Sentez Şeması

Sentezlenen NHC=Se bileşiklerinin **LXXII-LXXIV** aktivitesi, mikrobiyal fosfolipid çift katmanlı membran bariyerlerini geçmelerini sağlayan doğal lipofilik karakterlerinden [198] kaynaklanıyor olabilir [199].

Ligandların **LXIX-LXXI** daha iyi antimikrobiyal potansiyeli, NHC=Se bileşiklerinden daha yüksek lipofilik karaktere sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bulgular, selenyum bileşiklerinin ilgili ligandlarından daha zayıf antibakteriyel potansiyel gösterdiğini ortaya koyan önceki raporlarla desteklenmektedir. Genel olarak sentezlenen bileşikler, pozitif kontrol siprofloksasine kıyasla seçili suşlara karşı ortalama ila iyi antimikrobiyal potansiyel göstermiştir.

1.7.2. Antioksidan potansiyeli

Organoselenyum bileşikleri, kükürt analoglarına kıyasla geliştirilmiş serbest radikal temizleme yeteneğine sahip yeni bir antioksidan sınıfı olarak ortaya çıkmaktadır [200]. Son zamanlarda, selenyum biyokimyası üzerine araştırmalar hızla artmaktadır. Özellikle memelilerde 30'dan fazla selenoprotein tanımlanması ve yeni sentetik yöntemlerin kullanılabilirliği ile [201] GPx, tüm selenoproteinler arasında en çok çalışılan antioksidan selenoenzim olan ve tiyolün kofaktör olarak kullanılmasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesini katalize ettiği bilinen bir tanesidir. Yıllar boyunca, çok sayıda organoselenyum bileşiği farklı sentetik yöntemlerle sentezlenmiş ve GPx benzeri katalitik aktiviteyi taklit etmek üzere test edilmiştir. GPx benzeri aktiviteyi taklit eden ve serbest radikal temizleme aktivitesi gösteren organoselenyum bileşikleri, yeni bir antioksidan/radyoprotektif sınıfı olarak kabul edilir. Daha önceki çalışmalardan elde ettiğimiz sonuçlar, en yüksek işgal edilen moleküler orbital (HOMO) enerji seviyesindeki artışın, organoselenyum bileşiklerinin serbest radikal temizleme yeteneğini ve GPx benzeri katalitik aktivitesini artırdığını göstermiştir [202].

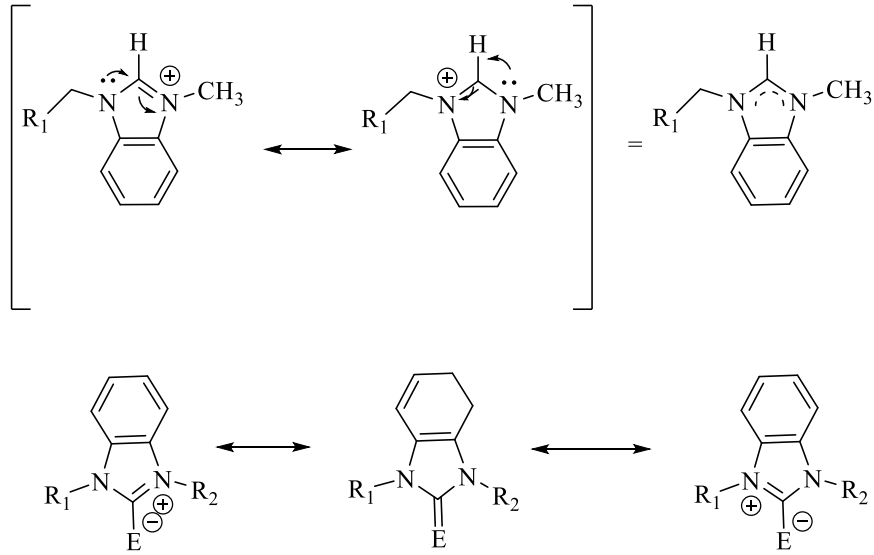
Organoselenyum bileşiklerini antioksidan olarak değerlendirmeyi amaçlayarak, daha önce farklı sınıflarda, -COOH, -NH₃ ve -OH gibi farklı fonksiyonel gruplar içeren, farklı uzunluklardaki alkil zincirlerinde bir dizi organoselenyum bileşikleri sentezlendi. Son çalışmalar, selenyum atomu veya karboksilat fonksiyonel grubu ve siklik selenid içeren organoselenyum bileşiğinin yakınında bir elektron verici fonksiyonel grubun varlığının HOMO enerji seviyesini daha da yükselttiğini ve bunun da daha yüksek antioksidan aktivite ile sonuçlandığını göstermiştir [203]. Ayrıca, teorik hesaplamalar selenyumun oksidasyonunun bu bileşiklerin antioksidan aktivitesine karar vermede en önemli faktör olduğu hipotezini desteklemektedir. Bunun için organoselenyum bileşikleri üç farklı sınıfa ayrılır, yani farklı fonksiyonel gruba sahip alifatik selenoeterler, farklı halka boyutu ve fonksiyonel gruba sahip siklik selenidler ve selenyum ile heteroatom arasında farklı güçte bağ oluşturmeyan etkileşime sahip aromatik selenidler. Alifatik selenoeterler

durumunda, peroksil radikal temizleme yeteneği üç karbon atomu olan bileşiklerde daha yüksektir. Peroksil radikali, yakındaki heteroatomla iki merkezli üç elektron bağı oluşturarak stabilize olma yeteneğine sahip selenyum merkezli radikal oluşturmak için organoselenyum bileşikleri ile reaksiyona girer. Karboksilat ve alkolik fonksiyonel grup durumunda, selenyum merkezli radikal katyonlar oksijen atomuyla koordine olarak stabilize edilebilir. Propil zincirine sahip bileşikler durumunda, karboksilat veya alkolün oksijen atomu, termodinamik olarak kararlı beş üyeli bir halka oluşturmak için selenyum merkezli radikal katyonuyla koordine olabilir ve bu nedenle SePA daha yüksek peroksil radikal temizleme yeteneği göstermiştir [203].

Hassan arkadaşları, sentezledikleri $NHC=Se$ bileşiklerinin **LXXII-LXXIV** antioksidan potansiyelini DPPH radikal temizleme testi ile incelendiler. Tüm bileşiklerinin pozitif kontrole kıyasla önemli antioksidan potansiyel gösterdiğini ortaya koydular. Çalışılan bileşikler arasında azolium tuzları, ilgili $NHC=Se$ bileşiklerine kıyasla daha iyi antioksidan aktivite gösterdi [197]. Literatürde ayrıca tuzların iyi antioksidan ajanlar olduğunu beyan eden bazı benzer bulgular da mevcuttur [204].

Hesaplamalı yaklaşım ayrıca test bileşiklerinin HOMO-LUMO enerjisini antioksidan potansiyeli ile ilişkilendirir [205]. Daha küçük HOMO-LUMO enerji boşluğu (ΔE) daha fazla kimyasal kararlılığa karşılık gelir ve yük transferi daha kolay gerçekleşir. Bu durum bileşiklerin biyolojik aktivitelerini artırır [206].

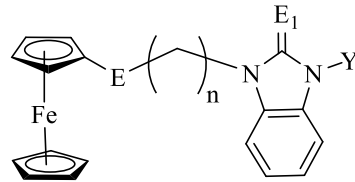
González ve arkadaşları, 1-(2-(fenilkalkogenil)etil) benzimidazolün ilgili analoglarını sentezlediler (Şema 1.48.) [207].



E = S ve Se

Şema 1.48. Benzimidazolium tuzu ve kalkogenonun rezonans yapıları [208,185].

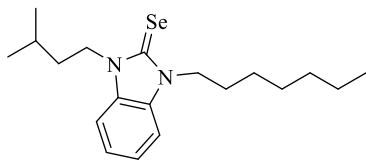
İki değerlikli organo-kalkojenlerin dört değerlikli duruma oksidasyonu, bu bileşikler hidrogen peroksit, hipoklorit ve peroksil radikalleri gibi ROS'un çekici temizleyicileri haline getirir ve kimyasal ve biyolojik sistemlerde lipid peroksidasyonunun inhibitörleri olarak etki edebilir [209,210].



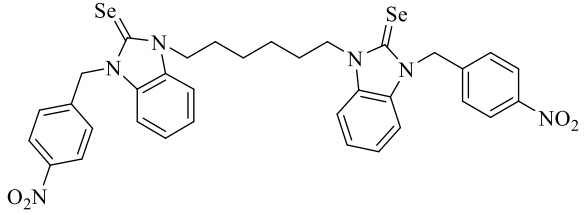
$n = 1$ veya 2
 $E = \text{Se}$
 $E_1 = \text{S}$ veya Se

LXXV $n = 2$ $E = \text{Se}$ $E_1 = \text{S}$ $Y = \text{CH}_3$
LXXVI $n = 2$ $E = \text{Se}$ $E_1 = \text{Se}$ $Y = \text{CH}_2\text{Fe}$

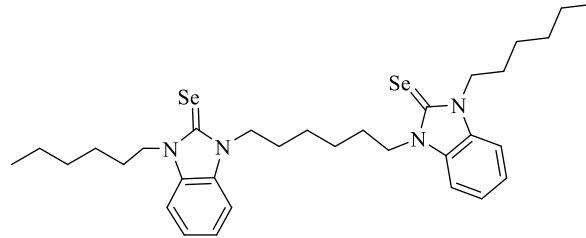
Tion **LXXV** ve selenon **LXXVI** bileşikler $1 \mu\text{M}$ ve $10 \mu\text{M}$ 'de toksisite göstermedi. Bununla birlikte, $100 \mu\text{M}$ 'de, Tion **LXXV** bileşiği %12,12'lik bir öldürücülük oranı gösterirken, selenon **LXXVI** bileşiği %3,03'lük bir değere sahipti. Bu durum tionun selenondan daha toksik olduğunu ve bu bileşiklerin her ikisinin de kendi benzimidazolium tuzlarından daha az toksik olduğunu gösteriyor [207].



LXXVII



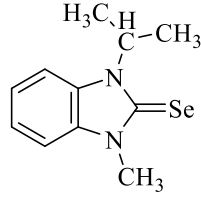
LXXVIII



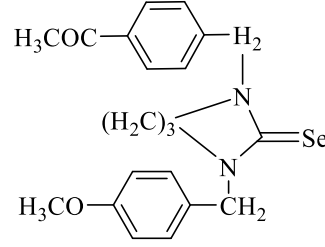
LXXIX

Altat ve arkadaşları sentezledikleri benzimidazolyum tuzları ve NHC=Se bileşiklerinin, antioksidan potansiyellerini değerlendirdiler. Deneyisel verilere göre, **LXXVII**'nin öncülü benzimidazolyum tuzu diğer bileşiklere kıyasla DPPH radikallerini temizlemede en yüksek etkinliği gösterdi. Benzimidazol halkasında çeşitli alkil ikamelerinin varlığı, umut verici antioksidan özellikler gösterdi. Tüm benzimidazolyum tuzları, ilgili NHC=Se bileşiklerinden daha büyük temizleme yetenekleri sergilediler. Bu farklılık, daha büyük temizleme yeteneğine yol açan benzimidazol tuzları asidik bir protonun varlığına atfedilebilir [211].

Gök ve arkadaşları, yeni sentetik organoselenyum bileşiklerinin **LXXX**, **LXXXI** antioksidan potansiyelini değerlendirdiler. alışmalarında, yetişkin dişi Wistar sıçanları, belirlenen dozlarda DMBA ve yeni organoselenyum bileşikleri [1-izopropil-3-metilbenzimidazol-2 selenon **LXXX** ve 1,3-di-p-metoksibenzilpirimidin-2-selenon **LXXXI** ile tedavi edildi. Hem **LXXX** hem de **LXXXI**'in sıçan akciğeri ve böbreğinde DMBA'nın neden olduğu oksidatif strese karşi antioksidan etki sağladığı ve bu organoselenyum bileşikleri tarafından lipid peroksidasyonunun da azaltıldığı bulundu [212].



(LXXX)



(LXXXI)

Selenyum içeren moleküllerin klasik antioksidanlardan daha iyi nükleofiller (ve dolayısıyla antioksidanlar) oluşturabileceği kavramı, sentetik organoselenyum bileşiklerinin tasarlanmasına yol açmıştır [213]. İz element selenyum, selenyum tarafından oksidatif stresin azaltılması nedeniyle kemopreventif ve antioksidan ajan olarak adlandırılır. Selenyumun, alt hücre zarlarındaki doymamış yağ asitlerinde serbest radikallerin varlığı nedeniyle lipid peroksidasyonu tarafından gerçekleştirilen hasarı önlediği düşünülmektedir [214].

1.7.3. Organoselenyum bileşiklerinin toksisitesi

Selenyum bileşiklerinin biyolojik tepkisini etkileyen başlıca faktörlerden biri hücresel tiyol ile reaksiyonudur [215]. Tiyol hücreler içerisinde indirgenmiş (GSH) ve oksitlenmiş (GSSG) formlarda bulunur. GSSG ve GSH oranı hücresel redoks homeostazının göstergesidir. Hem inorganik formun (selenit gibi) hem de organik formun (selenoaminoasitler ve diselenidler gibi) hücreler içerisinde GSH ile anında reaksiyona girerek hücresel redoks durumunun oksitleyici ortama doğru kaymasına yol açtığı bildirilmiştir [201,215]. Bu tür tepkiler pro-oksidan etkiler olarak adlandırılır ve selenyum bileşiklerinin toksik etkilerinin başlıca nedeni olarak nitelendirilir. Selenyum bileşiğinin toksisitesini belirleyen bir diğer faktör de metabolik stabiliteleridir [216].

Hem inorganik hem de organik selenyum bileşiklerinin hidrojen selenid oluşumuna yol açan indirgeyici metabolizmaya uğradığı bilinmektedir [215]. Hidrojen selenid daha sonra selenoproteinlerin sentezine dahil edilir. Ancak, hidrojen selenidin aşırı birikimi O₂ radikalleri oluşturarak hücresel ROS seviyesini yükseltir [215]. Bu da oksidatif strese ve toksisiteye neden olur. Hücrelerdeki hidrojen selenid konsantrasyonu inorganik havuzu temsil eder. Selenit ve alifatik organoselenyum gibi daha hızlı metabolizmaya uğrayan bileşiklerin hücrenin inorganik selenyum havuzunu artırdığı ve bu nedenle konsantrasyon açısından çok dar bir pencere sergileyerek faydalı ve toksik etkilere neden olduğu

bilinmektedir [216]. Öte yandan, aromatik organoselenyum bileşikleri metabolik olarak daha karardır ve bu nedenle farmakoforlar tasarlamak için daha iyi modeller olmaları beklenmektedir [217]. Ek olarak, metabolik ara ürünlerin reaktivitesi de organoselenyum bileşiklerinin toksisitesini belirler [218].

Selenyum bazlı bileşiklerin, özellikle organo-selenyumun, inorganik formlarına kıyasla daha az toksik olduğu gözlemlenmiştir [219]. Şu anda, selenyum bileşiklerinin biyolojik potansiyeli, hedef bölgedeki biyoyararlanımına atfedilebilir [220]. Tüm bu raporlar, selenyum bileşiklerinin iyi bir ilaç adayı olabileceğini, ancak etkinliğinin hedef bölgedeki biyoyararlanımına ve selenyum salınımına çok bağlı olduğunu göstermektedir. Biyoyararlanım ve etkinlik, lipofilisiteyi ve dağıtım yolunu etkileyebilecek uygun ligandın seçilmesiyle özelleştirilebilir [220]. Bu nedenle, selenyum aduktlerinin NHC ligandlarıyla oluşumu, selenyumun yapısal Skelton'a dahil edilmesiyle iyileşebilecek NHC'nin doğal biyolojik rolü nedeniyle sinerjik olarak etki edebilir [221].

Son yıllarda, ana grup elementleri ile NHC komplekslerinin kimyası, Se(II) [221] ve Te(II) [222] gibi yüksek yüklü merkezleri elde etmek için yeniden canlandırılmıştır. Bununla birlikte, 13 ve 15 grup elementlerinin karben türevleriyle karşılaştırıldığında, son zamanlarda araştırmacılar, özellikle biyolojik çalışmalarda farklı uygulamalar için 16. grubun karben türevlerini (kalkogenonlar) keşfetmektedir [223].

Genel olarak, organo-selenyum ve -tellür bileşikleri de büyüleyici ligandlardır ve organometalik kimyada kullanımları düşük toksisiteleri, hava ve nem duyarlılıkları, daha yüksek termal kararlılıkları ve molekül içi ve moleküller arası etkileşimler sunma kapasiteleri nedeniyle özel ilgi görmüştür [224].

1.7.4. Kanser karşıtı aktivite

Selenyum, son derece biyoyumlu bir metal olarak kabul edilir. İnsanlarda, selenyumun günlük alımı 400 µg'a kadardır [225]. Antimikrobiyal [226], kanser karşıtı [227] ve antioksidan [226] dahil olmak üzere birçok ilginç özelliğe sahiptir.

Son yıllarda, selenyumun çeşitli inorganik ve organik formları olası kanser kemopreventif ajanları olarak incelenmiştir [157]. Formların, DMBA (7,12-dimetilbenz[a]antrasen) gibi kimyasal karsinojenler tarafından indüklenen karsinogenez sürecini engelleyebildiği veya geciktirebildiği bulunmuştur [228]. Kanser kemopreventif çabaları şu anda doğal olarak oluşan veya sentetik ajanların uygulanmasıyla karsinogenez

sürecini inhibe ederek baskılama veya tersine çevirme yoluyla kanser kontrolü ve önlenmesi yollarına odaklanmış ve bunları araştırmıştır [212]. Kanser önlemeye yönelik bu yaklaşım, insan kanserinin çok faktörlü bir etiyolojiye sahip olduğu ve karsinojenlere maruziyetten sonraki yıllar boyunca meydana gelen çeşitli moleküler ve hücresele olaylarla evrimleştiği kabulüne dayanmaktadır [228]. Rutin olarak tüketilen gıdalarda kanser gelişimini engelleyebilecek optimal diyetleri ve doğal olarak oluşan ajanları aramak, zorlu olsa da kanseri kontrol altına alma ve önleme yolları bulmak için değerli ve makul bir yaklaşım oluşturur. Bugüne kadar, mikro besin selenyumunun insan klinik deneylerinde kullanımı sınırlıdır, ancak bu araştırmaların sonuçları selenyumun en umut verici ajanlardan biri olduğunu göstermektedir [229].

NHC bazlı ligandların ve bunlara karşılık gelen selenyum komplekslerinin **LXXVII-LXXIX** antikanser aktivitesi, insan meme adenokarsinomu hücre hattı olan güçlü MCF-7'ye karşı standart referans olarak 5-Florourasil kullanılarak MTT analizi ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar, bileşiklerin sitotoksitesini ve antikanser aktivitesini sergileyerek, yapıdaki farklı varyasyonların etkinlikleri üzerinde nasıl bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir [221]. NHC=Se bileşikleri ile kıyaslandığında ligandların aktiviteleri daha az sitotoksiste gösterdi [186]. Bu durum komplekslerin ligandlara kıyasla düşük iyonik kuvvetinden kaynaklanıyor olabilir [211].

Hassan ve arkadaşları, sentezledikleri ligandları (**LXIX-LXXI**) ve NHC=Se bileşiklerini (**LXXII-LXXIV**) (Şekil 1.23.), iki kanser hücre hattına (HepG2 ve HEK-293) karşı sitotoksik etkileri açısından incelediler. Test edilen bileşiklerinin konsantrasyonu arttıkça her iki kanserli suşa karşı da doğrusal olarak daha yüksek toksisiteyi yansıttığını gösterdi [230]. Çalışılan bileşikler arasında, ligandlar NHC=Se bileşiklerine kıyasla daha fazla kanser hücresi canlılığı ve tersine daha düşük toksisite gösterdi. Test bileşikleri her iki kanser suşuna karşı çok iyi sitotoksiste göstermesine rağmen, HepG2'ye kıyasla HEK-293 için çok daha üstün bir aktivite gözlemlendi [197].

1.7.5. Enzim inhibisyon potansiyeli

Organoselen bileşiklerinin biyoaktif oldukları ile ilgili çok sayıda çalışma rapor edilmiştir. Biyouyumlulukları ve düşük toksisiteeleri nedeniyle, selenyum içeren heterosiklik bileşikler son zamanlarda dikkat çekmiştir [231,232] Se-NHC'lerin sentezinde bir reaktan olarak element selenyumun kullanımı da bildirilmiştir [232]. Se-NHC bileşikleri, elektriksel ve yapısal uyumlulukları ve sentez kolaylıkları nedeniyle tıbbi

alandaki birçok uygulamada tercih edilmektedir [233,234]. Organoselenyum bileşiklerinin yakın zamanda çeşitli enzimlerin güçlü inhibitörleri olduğu keşfedilmiştir [235,236].

1.7.5.1. COX-1'e karşı inhibisyon

Hassan ve arkadaşlarının sentezledikleri imidazol türevleri, test bileşiklerinin sitotoksitesini ilişkilendirebilecek COX enzime potansiyel bağlayıcı olarak gözlemlenmiştir [237]. Sentezlenen test bileşikler **LXXII-LXXIV** (Şekil 1.23.), COX-1 enziminin inhibisyon potansiyeli açısından incelenmiş ve etkileyici sonuçlar elde edildi.

Sonuçlar, test bileşiği **LXXII**'in hem 50 hem de 100 µM konsantrasyonlarda diğer test bileşikler **LXXIII** ve **LXXIV**'ten daha iyi inhibisyon gösterdiğini ortaya koydu. Bununla birlikte, inhibisyon potansiyeli test bileşiklerinin konsantrasyonuna bağlıdır. Yapısal özelliklerin, test bileşiklerinin COX enzimiyle bağlanma ve inhibisyon potansiyeli için katkıda bulunan bir faktör olduğunu belirtmek ilginçtir. Heterosiklik merkez etrafında doğrusal alkil grubu zincirine sahip bileşiklerin, aynı substratta dallanan alkilasyon içeren yapılardan daha güçlü olduğu bulunmuştur. Dahası, kısa zincir içeren bileşiğin incelenen enzimleri hedeflemek için daha yüksek afinitesi vardır [197]. Bu gözlemler bir araya getirildiğinde, COX inhibisyonu için ilaç adayı tasarlanırken, enzim inhibisyonu için optimum olan bazı yapısal gereksinimlerin çekici bir faktör olduğu öne sürülebilir [238].

1.7.5.2. EGF reseptörüne karşı inhibisyon

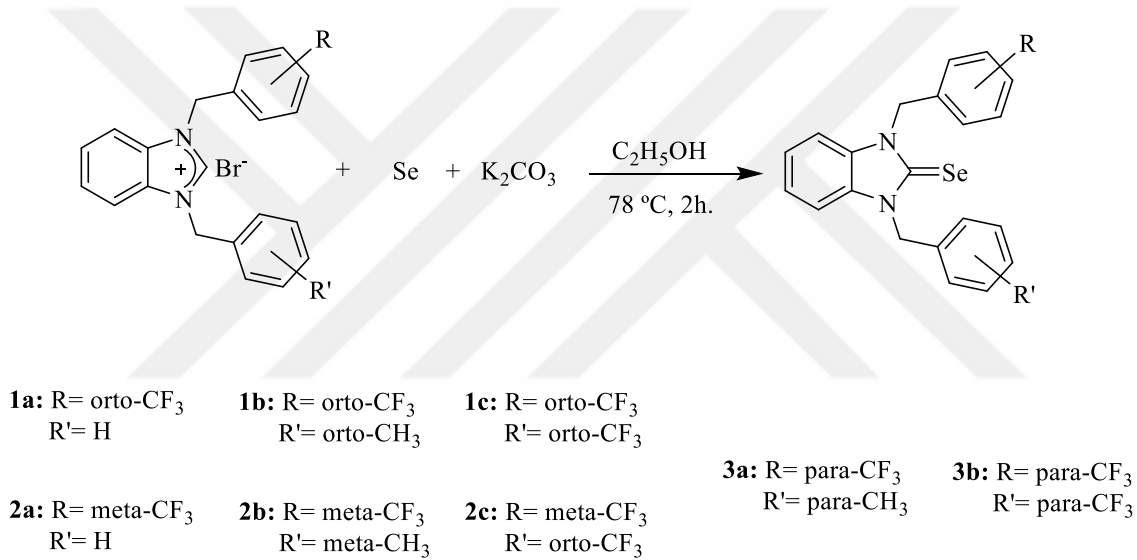
Moleküler yerleştirme hesaplamaları, test bileşikler ve EGF reseptörü arasında iyi bağlanma afinitesi öngördü ve bu, *in vitro* çalışmalarla daha da güvence altına alındı. Test bileşiklerinin enzim inhibisyon potansiyeli, kinaz inhibisyon testi ile belirlendi.

In nitro çalışmalarının bulguları, *in silico* çalışmaları tarafından öngörülen, test bileşikleriyle çeşitli konsantrasyonlarda inkübe edildiğinde EGF reseptörünün inhibisyonunun, tüm bileşikler **LXXII-LXXIV** (Şekil 1.23.) için 100 µM'de daha iyi inhibisyon gösterdiği iddiasının doğruluğunu desteklemektedir. Sonuçlar, benzer bağlanma afinitesi ile moleküler yerleştirmenin tahminiyle oldukça tutarlıdır. Daha önceki raporlar, tasarlanmış bileşiklerin biyolojik potansiyelinin benzer şekilde tahmin edildiğini ve bunun moleküler yerleştirme ile tahmin edilen test bileşiklerinin bağlanma potansiyelinin, *in vitro* analizlerle ölçülen bileşiklerin etkinliğini gerçekten yansıttığını doğruladığını ortaya koydu [239]. Bu şekilde, test bileşiklerinin protein hedefleriyle bağlanma afinitesinin moleküler

yerleştirme ve *in vitro* analizler yoluyla tahmini, incelenen bileşiklerin sitotoksitesini taklit edebilir [197].

1.7.5.3. Asetilkolinesteraz ve ksantinoksidaz enzim inhibisyonu

Kaya ve arkadaşları, sekiz yeni NHC bazlı selenoüre türevi sentezlediler. Tüm bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve ksantinoksidaz (XO) enzimlerine karşı oldukça güçlü inhibitörler olduğunu belirlediler. Bu bileşiklerin pozitif kontrollerle karşılaştırıldığında ilaç benzerliği özellikleri ADMET analizi ile tahmin edildi ve değerlendirildi. Ayrıca, yerleştirme çalışmalarının doğruluğunu anlamak için moleküler dinamik simülasyonları uygulandı. Bu bulgular ve tanımlanan bileşikler, gelecekte AChE ve XO için etkili ilaç(lar)ın keşfi ve ilerlemesi için potansiyel adaylar olabilir [236].



Scheme 2. Synthesis of Selenium-based *N*-heterocyclic Carbene Compounds (**1a-3b**)

1.7.6. BSA ile etkileşim

İnsan serum albümini (HSA), kan akışında ilaç taşıyıcısıdır ve insan vücudundaki ilaçların ADME mekanizmasına önemli ölçüde katılır. İlaç adaylarının serum albüminle afinitesi, kandaki ilaç dağılımıyla kritik bir şekilde ilişkilendirilebilir ancak sığır serum albümini (BSA), *in vitro* çalışmaları için HSA'yı taklit eder. Seçilen bileşikler **LXXII** ve **LXXIII** (Şekil 1.23.) biyomolekül BSA ile olası etkileşimi araştırmak için spektroskopi yoluyla araştırıldı. Çözelti karışımındaki artan BSA konsantrasyonu ile çözeltinin absorbansı arasında doğrudan bir ilişki gözlemlendi. Artan BSA konsantrasyonu ile yanıtındaki kademeli artış, biyomolekülün (BSA) test bileşikleriyle kompleks oluşumunu gösterir [220]. BSA konsantrasyonu ile reaksiyon karışımının yanıtı, uv-görünür

spektrofotometrede absorbans arasında bir grafik çizildiğinde, bağlanma sabiti K_b 'nin tahmini için kullanılan belirgin eğime sahip doğrusal bir eğri elde edilir [206]. Hem incelenen bileşikler **LXXII** hem de **LXXIII** (Şekil 1.23.) iyi bağlanma potansiyeli gösterdi. İlginç bir şekilde incelenen bileşiklerin standart ilaç sisplatinden daha iyi bağlanma potansiyeline sahip olduğu bulundu. Çalışmalar, ilaç adaylarının bağlanma afinitesinin hedef bölgede bağlanmaya katkıda bulunan yapısal iskelete çok bağlı olduğunu doğruladı [240].

Hassan ve arkadaşları çalışmalarında, binükleer tuzlar için bütül köprüsü içeren NHC ligandları ve selenyum bileşikler olan yeni selenyum bileşikler **LXXII-LXXIV** (Şekil 1.23.) sentezlediler. Simülasyon çalışması ve hesaplamalı hesaplamalar, serbest bağlanma enerjisine sahip test bileşiklerinin önemli biyolojik ve protein bağlanma potansiyelini tahmin ediyor. Fizikokimyasal çalışmalar ve uv spektrofotometrik titrasyonlar, bu bileşiklerin **LXXII** ve **LXXIII** (Şekil 1.23.) için protein BSA ile bağlanma potansiyeline sahip olduğunu doğruladı [197].

1.8. Enzimler

Enzimler, hücrelerdeki kimyasal reaksiyonları hızlandıran biyolojik katalizörlerdir. Genellikle protein yapısında olan bu moleküller, yaşamın temel işlevlerini sürdürebilmesi için kritik öneme sahiptirler. Her enzimin belirli bir substrat ile etkileşime girme yeteneği, onun özel yapısı ve fonksiyonuyla ilgilidir.

Enzimleri bazı özelliklerini şu şekilde sıralayabiliriz:

Spesifiklik: Her enzim, belirli bir kimyasal reaksiyonu veya substratı tanır. Bu özellik, enzimlerin belirli bir işlevi yerine getirmesine olanak tanır.

Aktivasyon Enerjisi: Enzimler, gerekli aktivasyon enerjisini düşürerek reaksiyonların daha hızlı gerçekleşmesini sağlarlar. Bu özellik, hücresel metabolizmanın hızını artırır.

Reversibilite: Birçok enzimatik reaksiyon, tersine çevrilebilir özellikte olup substratların, ürünlere ve tersi yönde dönüşümünü sağlar.

Denatürasyon: Enzimler, yüksek sıcaklıklar veya aşırı pH gibi olumsuz koşullardan etkilenecek denatüre olabilir. Bu durum, enzimin yapısını bozarak işlevini kaybetmesine yol açar.

Bununla birlikte, enzimlerin çalışma mekanizması dikkat çekicidir. Enzimler, substrat ile etkileşime girdiğinde aktif bölge adı verilen bir bağlanma yerinde birbirlerine bağlanırlar. Substrat, enzimle etkileşime girdiğinde, enzimin yapısı değişebilir ve bu,

reaksiyonun gerçekleşmesine yardımcı olur. Bu sürece "induced fit" modeli denir. Substratın enzimle etkileşimi, enzimin şekil değiştirmesi için bir tetikleyici görevi görür. Enzimler, organizmalardaki biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesinde hayati bir rol oynarlar. Örneğin, Besin maddelerinin parçalanması için gerekli olan enzimler (proteazlar, amilazlar gibi), sindirim sisteminde bulunur. Hücresel respirasyonda glikozun parçalanması gibi süreçler, enzimlerin etkinliğine bağlıdır.: Enzimler, DNA replikasyonu gibi genetik materyalin kopyalanması ve onarımı gibi kritik süreçlerde görev alır.

Enzimlerin endüstriyel uygulamaları da vardır. Enzimler, sağlık, gıda, temizlik ve biyoteknoloji gibi birçok sektörde yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, gıda endüstrisinde peynir yapımında laktaz enzimleri, hamur işlerinde ise amilazlar kullanılır. Biyoteknolojide, enetik mühendislikte, restriksiyon enzimleri DNA üzerinde kesimler yaparak gen yönetimini sağlar. Deterjanlar gibi temizlik ürünlerinde bulunan enzimler, kirleri ve lekeleri daha etkili bir şekilde çıkarmak için kullanılır.

Sonuç olarak; enzimler, hayatın temel dinamiklerini yönlendiren ve organize eden karmaşık biyolojik moleküllerdir. Bu araçların işlevselliği hem organik sistemlerin sağlığını hem de endüstriyel uygulamaların etkinliğini artırmak için kritik öneme sahiptir. Enzim araştırmaları, gelecekte yeni tedavi yöntemleri ve biyoteknolojik uygulamalar geliştirmek için potansiyel taşımaktadır.

1.8.1. Karbonik anhidraz (CA)

Karbonik anhidraz (CA), biyolojik sistemlerde bikarbonat (HCO_3^-) ve bir proton (H^+) elde etmek için iki aşamalı reaksiyonda karbondioksit (CO_2) ve suyun (H_2O) geri dönüşümlü hidrasyonunu katalize eder. Bu enzimler çoğu canlı organizmada ifade edilir ve α -, β -, γ -, δ -, ζ - ve n-CA'lar dahil olmak üzere altı ayrı gen ailesi tarafından kodlanır [241,242]. Bu CA aileleri, aktif bölgede bulunan katalitik metal iyonlarına olan tercihlerinde değişiklikler gösterir ve aynı CO_2 hidrasyon reaksiyonunu katalize eder. Bununla birlikte, her CA ailesi birincil amino asit dizisinde uygun spesifik özellikler gösterir. α -CA'lar baskın olarak omurgalılarda ifade edilir ve insanlarda gözlemlenen tek sınıftır [243]. Dahası, doku konumu ve dağılımında farklılıklar vardır; sitosolik (CA I, CA II, CA III, CA VII ve CA XIII), zarla bağlı (CA IV, CA IX, CA XII ve CA XIV), mitokondriyal (CA VA ve CA VB) ve salgılanan (CA VI) formlar tanımlanmıştır. CA IX ve XII izoenzimleri kanserlerle ilişkili zar CA'ları olarak bilinir. Her iki izoenzim de gastrointestinal mukoza ve ilgili yapılar gibi çok sınırlı sayıda normal dokuda bulunmuştur [244]. Genetik araştırmalarda CA IX ve CA XII'nin majör tümör prosurvival pH

düzenleyici enzimler olarak önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. CA VIII, X ve XI, bir veya daha fazla koordine edici histidin kalıntısının yokluğu nedeniyle katalitik değildir ve CA ile ilişkili proteinler (CARP'ler) olarak adlandırılırlar. α -CA'lar insan fizyolojisi ve hastalık patolojisindeki rolleri nedeniyle kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Canlı organizmalarda CA izoenzimleri, dokular ve solunum yüzeyleri arasında CO_2 ve HCO_3^- taşınması, pH homeostazi, kemik rezorpsiyonu, çeşitli epitellerde elektrolit taşınması, kalsifikasyon ve glukoneogenez, üreagenezi ve lipogenez dahil olmak üzere biyosentetik reaksiyonlar dahil olmak üzere birçok biyokimyasal ve fizyolojik süreçte önemli bir rol oynar. İki önemli CA izoenzimi (CA I ve CA II), eritrositlerdeki sitozolde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. CA inhibitörleri (CAI'ler), CA aktivitesini baskılayan bir kimyasal veya ilaç sınıfıdır. Bunlar, glokom ve kanser dahil olmak üzere bazı hastalıkların tedavisi için klinik olarak kullanılır. Ek olarak, son zamanlarda anti-obezite, diüretik ve anti-enfeksiyon ilaçları olarak potansiyele sahip oldukları gösterilmiştir [245].

1.8.2. Asetilkolinesteraz (AChE)

Asetilkolinesteraz (E.C. 3.1.1.7, AChE), nörotransmitter asetilkolini (ACh) asetat ve koline (Ch) hidrolize ederek kolinerjik iletimde önemli bir rol oynar [246]. Kolinerjik nöronlarda, kaslarda ve beyinde zarla çevrili bir enzimdir. Birden fazla alt birimden oluşur. Memeli beyinde, AChE'nin çoğu zarla çevrili G4 formunda bulunur, ancak nöronlar dejenerasyona uğradıkça seviyesi düşer [247]. Öte yandan, karaciğer, bağırsak, kalp, böbrek, serum ve akciğerde bulunan nöroglia da ifade edilen BChE [248]. Ester içeren bileşiklerin metabolizmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca ACh'yi hidrolize edebilir ve seviyeleri düşmez, hatta AD'de artabilir [249]. Normalde beyinde AChE baskındır ancak BChE aktivitesi artarken AChE aktivitesi AD hastalarının beyinde değişmeden kalır veya azalır [250]. Her iki enzim de ACh'yi hidrolize ederek kolinerjik sinyalleme sonlandırılmasından sorumludur. Bu nedenle, her iki enzimi de inhibe eden bir ilaç, seçici ChE inhibitörlerine (ChEI'ler) tercih edilebilir. Geçtiğimiz birkaç yıl boyunca, galantamin, rivastigmin, takrin ve donepezil dahil olmak üzere sentetik ChEI'ler AD'nin klinik tedavisinde kullanılmıştır. Son zamanlarda, bu ilaçların kullanımı hepatotoksisite ve gastrointestinal rahatsızlık gibi yan etkileri nedeniyle sınırlı kalmıştır [251]. Sentetik ChEI'lerin olumsuz yan etkileri nedeniyle, sentetik ilaçlara alternatif olarak toksik olmayan ChEI'lerin geliştirilmesi araştırmacılar arasında büyük ilgi görmektedir. Bu amaçla, birçok doğal ChEI doğal biyolojik kaynaklardan izole edilmiş veya sentezlenmiştir [252]. Bu

nedenle, AD'yi tedavi etmek için yeni bileşiklerin araştırılması önemli olmaya devam etmektedir [253].

1.9. Çalışmanın Amacı

İlaç etken maddesi sentezi, bir ilacın kimyasal yapısını oluşturan ve onun farmakolojik etkilerini sağlayan bileşiklerin laboratuvar ortamında üretilmesini ifade eder. Bu süreç, modern tıbbın temel taşlarından biridir ve çeşitli aşamalardan oluşur.

Organoselen bileşikleri, selenyum atomu içeren ve organik moleküllerle bağlanan kimyasal bileşenlerdir. Bu bileşiklerin önemi, çeşitli alanlarda ve uygulamalarda artan ilgi ile birlikte özellikle sağlık, kimya ve malzeme bilimleri alanlarında söz konusudur.

Organoselen bileşikleri, kanser hücrelerinin büyümesini inhibe eden özelliklere sahip olabilir. Özellikle bazı selenyum içeren bileşiklerin anti-tümör aktivitesine dair bilimsel araştırmalar rapor edilmiştir. Bununla birlikte bu bileşikler, vücutta serbest radikalleri nötralize eden güçlü antioksidanlar olarak işlev görür. Böylece hücre hasarı azaltabilir ve yaşlanma süreçlerini yavaşlatabilir. Organoselen bileşikleri, iltihabi durumların tedavisinde de potansiyel kullanımlara sahiptir.

Organoselen bileşikleri, selenyumun pek çok biyokimyasal süreçteki rolü nedeniyle diyetle alım için önemli bir kaynaktır. Selenyum vücutta antioksidan savunma sisteminin çalışmasına yardımcı olur. Selenyumun bağışıklık sistemini destekleme ve bakteri enfeksiyonlarına karşı koruma görevleri de vardır.

Organoselen bileşikleri, sağlık sektörü dışında pestisitler ve bitki koruma ürünleri olarak da kullanılabilir. Bitkilerin stres koşullarına karşı dayanıklılığını artırmak için kullanılabilirler.

Bu tür selen içeren bileşikler, yarı iletken malzemelerde, özellikle de güneş pilleri ve diğer elektronik cihazların üretiminde kullanılmaktadır. Mikro ve nano ölçekte uygulamalarda, çeşitli özellikler kazandırmak amacıyla organoselen bileşikleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Organoselen bileşikleri, hücre metabolizmasının izlenmesinde ve analizlerinde de kullanılır. Selenyumun düzeylerini ölçmede ve diğer kimyasal analizlerde yararlı olabilir. Selenyumun, DNA metilasyonu ve gen ifadesi üzerindeki etkileri araştırılmakta olup, genetik sağlık üzerinde önemli sonuçları olabilir.

Böyle geniş bir yelpazede uygulama alanı bulabilen organoselen bileşikleri, özellikle sağlık ve çevresel bilimlerde önemli bir yere sahiptir. Gelecekte bu bileşiklerin araştırma ve uygulamaları devam ettikçe daha geniş bir yelpazede kullanımlara ulaşması beklenmektedir. Ayrıca, bu bileşiklerin potansiyel faydaları üzerine yapılan araştırmalar,

toplum sağlığını iyileştirmek ve çeşitli endüstriyel uygulamalarda yenilikçi özömler sunmak adına önemli bir katkı sağlayabilir.

Tüm bu önemli özelliklerinden dolayı bu tez kapsamında organoselen bileşiklerin enzim inhibitörleri olarak etkilerini incelemeyi amaçladık. Daha önce çalışma grubumuz bu konuda bir çalışma rapor etmişti. Bu alışma ile çerçeveyi geliştirerek organoselen bileşiklerinin farmakofor özelliklerini araştırmayı amaçladık. Yeni, seçici ve daha düşük yan etkilere sahip ilaçların sentezlenmesi ve geliştirilmesini amaçladık.

Bu alışma kapsamında benzimidazolyum çekirdekli on yedi organoselen bileşiği sentezledik. Tüm bileşikleri ^1H NMR, ^{13}C NMR, FTIR spektroskopik ve elemental analiz teknikleri kullanarak karakterize ettik. Sentezi tamamlanmış on yedi organoselen bileşiğinin asetilkolinestera ve ksantinoksidaz enzimlerine karşı inhibisyon etkilerini inceledik.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

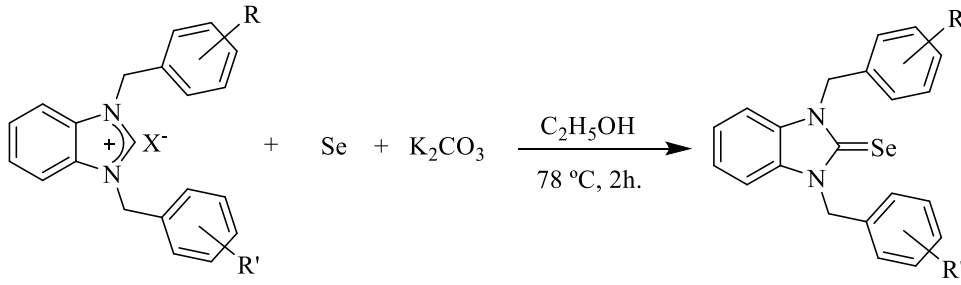
Bu tez kapsamında sentezlenen maddelerin çoğu havadaki neme ve oksijene karşı hassas oldukları için inert atmosferde gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla sentezlerden önce tepkimede kullanılan Schlenk'ler (cam malzeme) vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırılıp kuru argon gazı ile doldurulmuştur. Deneyler için ticari olarak temin edilen standart kimyasallar ve çözücüler herhangi bir işlemine tabii tutulmadan kullanıldı.

Tepkimelerde kullandığımız benzimidazolyum tuzlarının bazıları daha önce İnönü üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında sentezlendi. Bazıları ticari olarak Sigma Aldrich, ACROS, Tekkim ve Isolab firmalarından satın alındı. Ticari olarak satın alınan kimyasallar; selenyum, potasyum karbonat, etil alkol, pentan, dietileter ve diklorometan.

Bu tez kapsamında sentezlenen benzimidazol-2-selenon bileşiklerinin yapıları NMR (^1H ve ^{13}C), FTIR (ATR) spektroskopik yöntemler ve elemental analiz teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi'nde CDCl_3 ve DMSO-d_6 çözücülerini kullanılarak 100 MHz (^{13}C) veya 400 MHz (^1H) hızında çalışan Bruker Avance III 400 MHz NMR spektrometresi kullanılarak kaydedildi. FTIR spektrumları 400-4000 cm^{-1} aralığında Perkin Elmer Spectrum 100 spektrometresi kullanılarak alındı. Element analizleri CHNS-932 LECO cihazında İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde (İBTAM) yapıldı. Bileşiklerin erime noktaları, Electrothermal-9200 cihazı kullanılarak atmosferik hava altında cam kılcallarda ölçüldü.

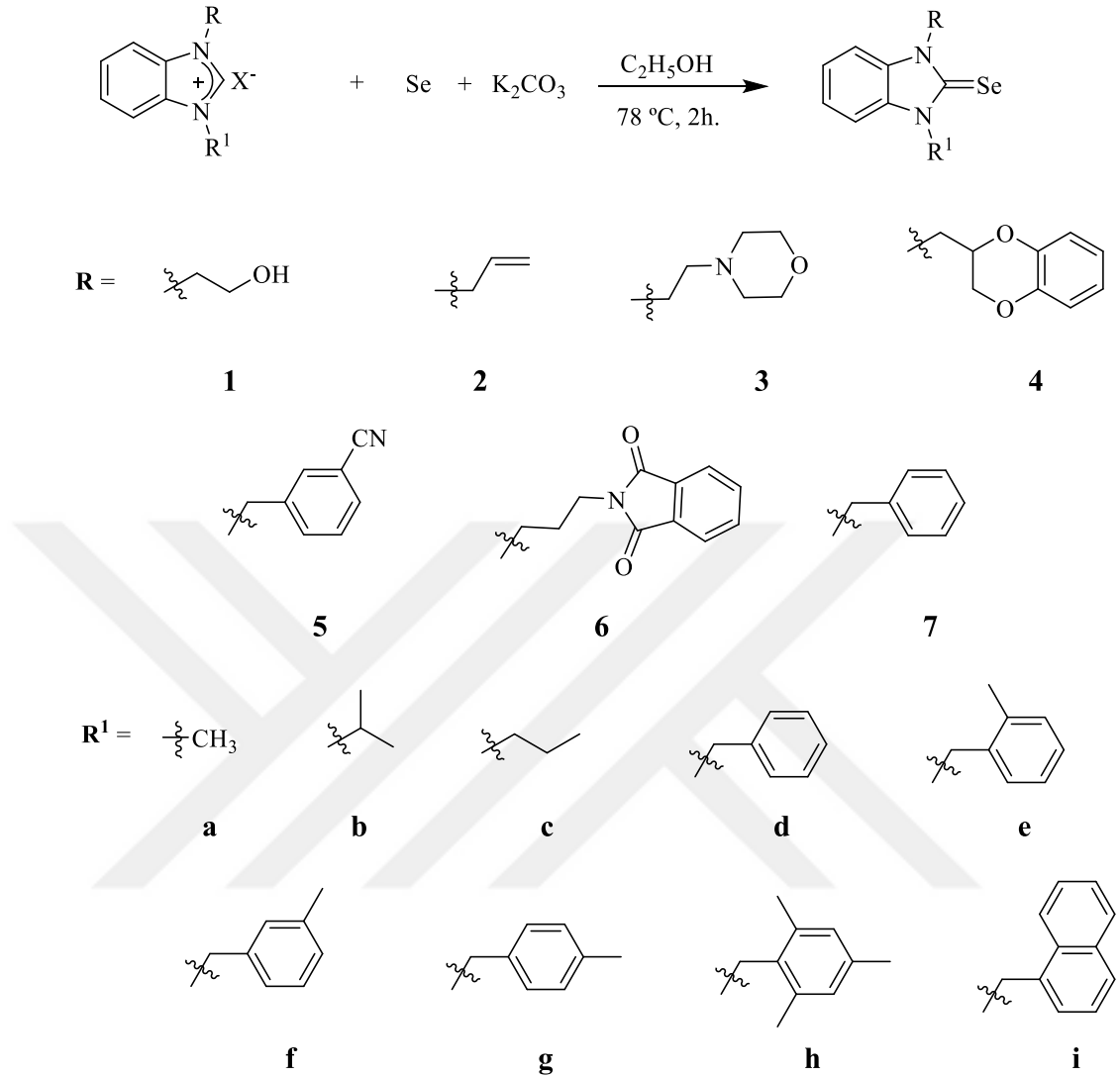
Bu tez kapsamında sentezlenen benzimidazol-2-selenon bileşiklerinin asetilkolinesteraz (AChE) ve insan karbonik anhidraz (CA) izoformları olan hCA I ve hCA II enzimlerine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri Atatürk Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında spektrofotometre kullanılarak incelenmiştir.

2.1. 1,3-Dialkilbenzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin (1) Genel Sentez Yöntemi



NHC=Se bileşiklerinin sentezi için; başlangıç malzemesi benzimidazolyum tuzları (60 mmol), K₂CO₃ (72 mmol) ve Selenyum tozu (72 mmol) eklendi ve 25 mL etanolde 78 °C'de 2 saat reflüks edildi. Daha sonra etanol buharlaştırıldı ve elde edilen gri renkli katı diklorometanda çözündü. Madde, tepkimeye girmeyen Selen tozunu çıkarmak için bir silika kolondan geçirildi. Daha sonra çözücü tamamen uzaklaştırıldı. Ürün pentan ile yıkandı ve vakumla kurutuldu. Elde edilen katı diklorometan/pentan içerisinde kristallendirildi.

2.2. 1,3-Dialkilbenzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin Sentezi

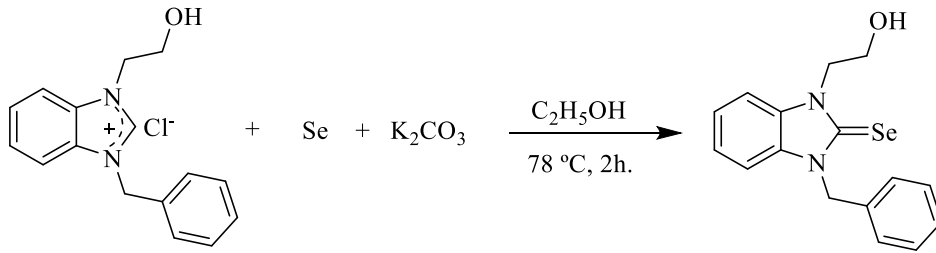


Şema 3.3. 1,3-Dialkilbenzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin Sentezi, 1-7

2.2.1. 1-Benzil-3-hidroksietilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 1d

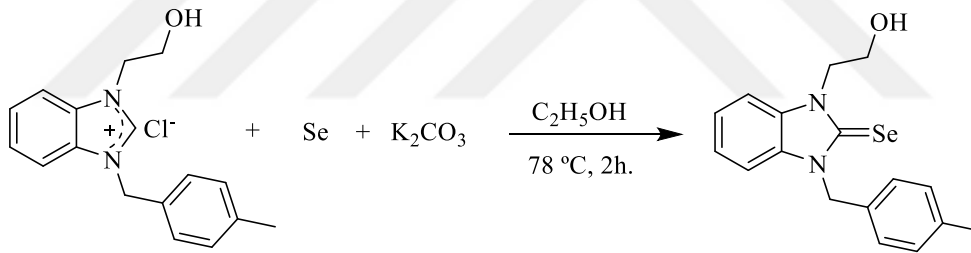
1-Benzil-3-hidroksietilbenzimidazol-2-selenon **1d** bileşiğinin sentezi için kurutulmuş bir Şhlenke argon atmosferi altında, 1-benzil-3-hidroksietilbenzimidazolyum klorür [254] (289 mg, 1 mmol), selenyum (95 mg, 1.2 mmol) ve potasyum karbonat (166 mg, 1.2 mmol) eklendi. Karışım 10 mL etanol içinde 8 saat reflüks edildi. Bu süre sonunda etanol vakum altında tamamen uçuruldu. Kalan katıya saf su ilave edildi. Karışım saf sudayken diklorometan ile ekstakte edildi. Diklprpmetan fazı susuz magnezyum sülfat (MgSO₄) ile kurutulduktan sonra süzüldü. Süzüntü 1 cm kalınlığındaki silika-jel kolondan geçirildi. Diklorometan vakum altında uçuruldu. Son ürün diklorometan / Pentan

karışımında kristallendirildi. Verim: %79 (262 mg). e.n.: 153-154 °C. % Element Analizi: Hesaplanan C₁₆H₁₆N₂OSe: C: 58.01; H: 4.87; N: 8.46. Bulunan: C: 57.96; H: 4.91; N: 8.42.



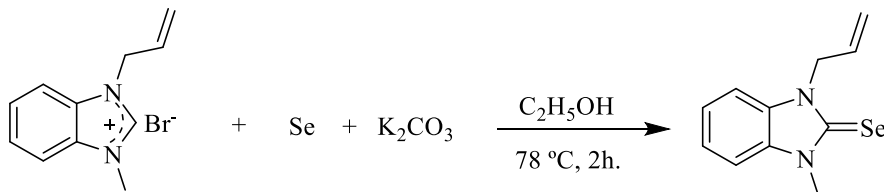
2.2.2. 1-Hidroksietil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 1g

1g bileşiği, **1d** bileşiğinin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-hidroksietil-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum klorür [255] (303 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %82 (283 mg); e.n: 94-95 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₁₇H₁₈N₂OSe: C: 63.01; H: 5.75; N: 8.64. Bulunan: C: 63.05; H: 5.71; N: 8.69.



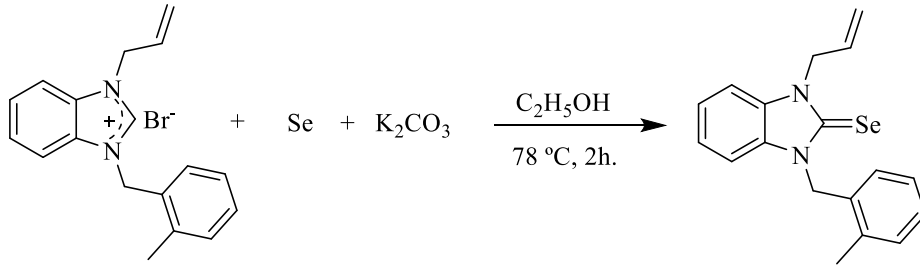
2.2.3. 1-Allil-3-metilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 2a

2a bileşiği, **1d** bileşiğinin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-allil-3-metilbenzimidazolyum bromür (253 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %85 (213 mg); e.n: 92-93 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₁₁H₁₂N₂Se: C: 52.60; H: 4.82; N: 11.15. Bulunan: C: 52.65; H: 4.78; N: 11.19.



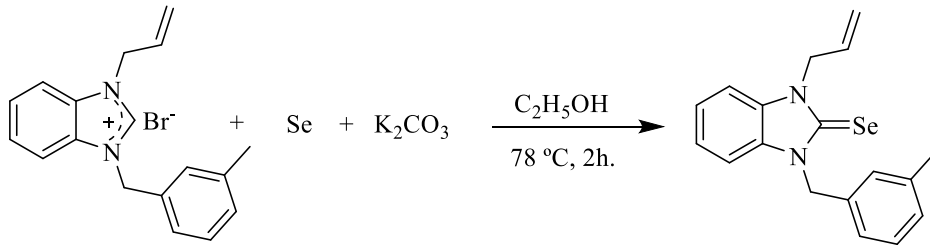
2.2.4. 1-Allil-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 2e

2e bileşiği, **1d** bileşiğinin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-allil-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (343 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %77 (263 mg); e.n: 103-104 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₁₈H₁₈N₂Se: C: 63.34; H: 5.32; N: 8.21. Bulunan: C: 63.39; H: 5.37; N: 8.16.



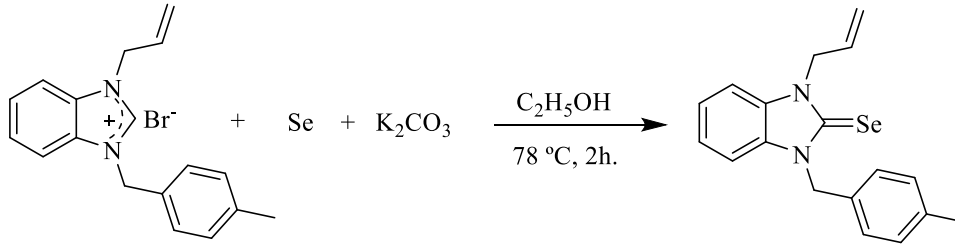
2.2.5. 1-Allil-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 2f

2f bileşiği, **1d** bileşiğinin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-allil-3-(3-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (343 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %81 (276 mg); e.n: 82-83 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₁₈H₁₈N₂Se: C: 63.34; H: 5.32; N: 8.21. Bulunan: C: 63.28; H: 5.37; N: 8.25.



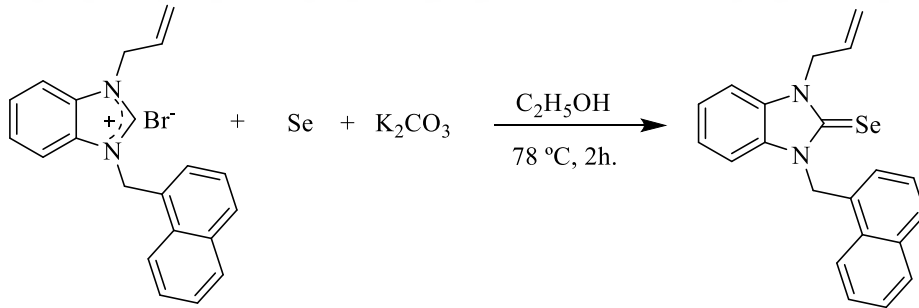
2.2.6. 1-Allil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşığının sentezi, 2g

2g bileşığı, **1d** bileşığının sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-allil-3-(4-metilbenzil)benzimidazolyum bromür (343 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %75 (257 mg); e.n: 93-94 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₁₈H₁₈N₂Se: C: 63.34; H: 5.32; N: 8.21. Bulunan: C: 63.38; H: 5.35; N: 8.18.



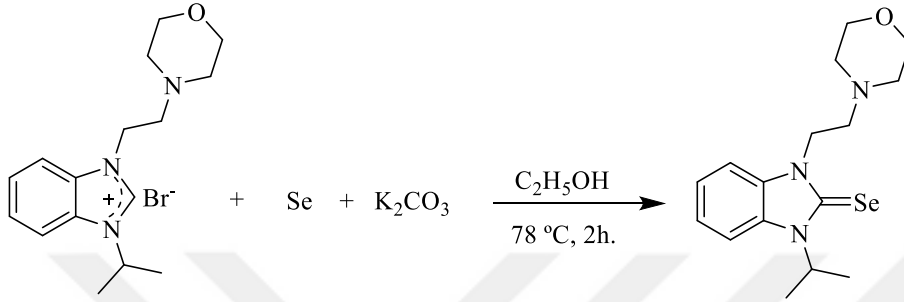
2.2.7. 1-Allil-3-naftilbenzimidazol-2-selenon bileşığının sentezi, 2i

2i bileşığı, **1d** bileşığının sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-allil-3-naftilbenzimidazolyum bromür (379 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %80 (302 mg); e.n: 126-127 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₂₁H₁₈N₂Se: C: 66.84; H: 4.81; N: 7.42. Bulunan: C: 66.79; H: 4.84; N: 7.46.



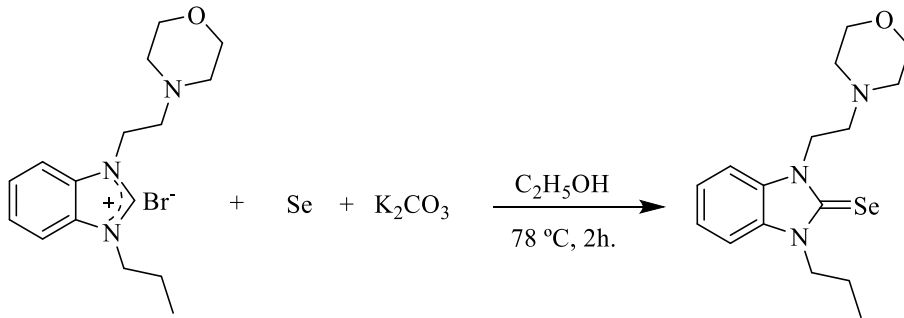
2.2.8. 1-izopropil-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 3b

3b bileşiği, **1d** bileşiğinin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-izopropil-3-(2-morfolinoetil)benzimidazolyum bromür [256] (354 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %80 (282 mg); e.n: 79-80 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₁₆H₂₃N₃OSe: C: 54.54; H: 6.58; N: 11.93. Bulunan: C: 54.59; H: 6.52; N: 11.87.



2.2.9. 1-2-morfolinoetil)-3-propilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 3c

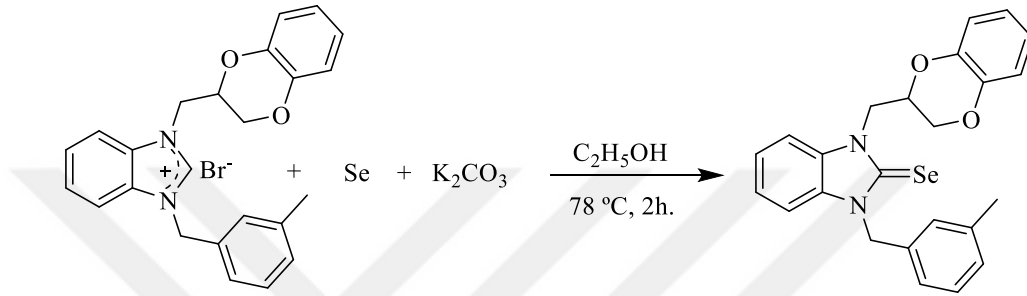
3c bileşiği, **1d** bileşiğinin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-(2-morfolinoetil)-3-propilbenzimidazolyum bromür [256] (354 g, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %78 (285 mg); e.n: 113-114 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₁₇H₂₅N₃OSe: C: 55.73; H: 6.88; N: 11.47. Bulunan: C: 55.78; H: 6.85; N: 11.52.



2.2.10. 1-(3-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazol-2-selenon

bileşiminin sentezi, 4f

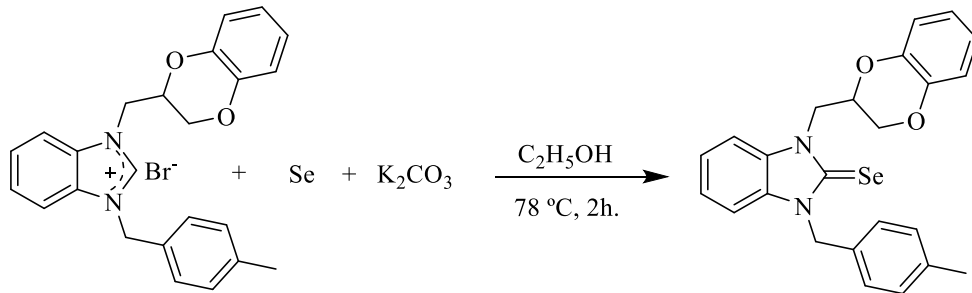
4f bileşiği, **1d** bileşiminin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-(3-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazolyum klorür [257] (407 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %72 (323 g); e.n: 138-139 °C; % Element Analizi: Hesaplanan $C_{24}H_{22}N_2O_2Se$: C: 64.14; H: 4.93; N: 6.23. Bulunan: C: 64.09; H: 4.97; N: 6.19.



2.2.11. 1-(4-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazol-2-selenon

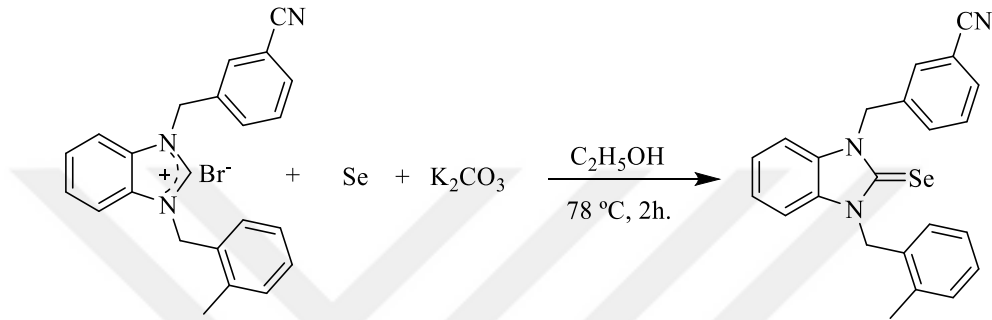
bileşiminin sentezi, 4g

4g bileşiği, **1d** bileşiminin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-(3-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazolyum klorür [257] (407 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %76 (341 g); e.n: 171-172 °C; % Element Analizi: Hesaplanan $C_{24}H_{22}N_2O_2Se$: C: 64.14; H: 4.93; N: 6.23. Bulunan: C: 64.19; H: 4.89; N: 6.28.



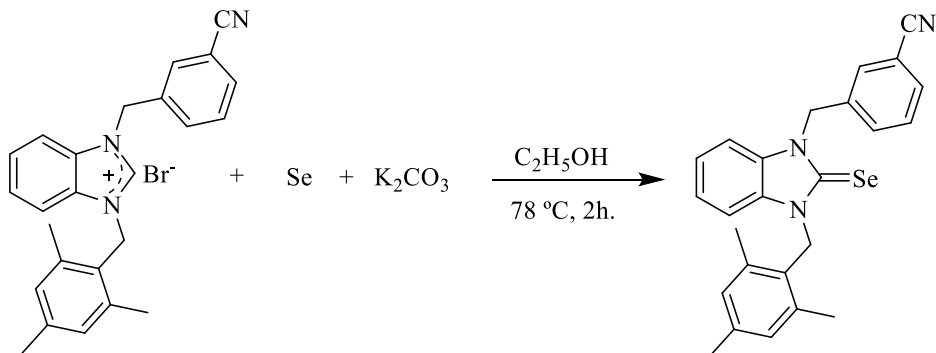
2.2.12. 1-(2-metilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 5e

5e bileşiği, 1d bileşiğinin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-(2-metilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazolyum bromür [257] (418 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %71 (295 mg); e.n: 205-206 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₂₃H₁₉N₃Se: C: 66.35; H: 4.60; N: 10.09. Bulunan: C: 66.41; H: 4.63; N: 10.03.



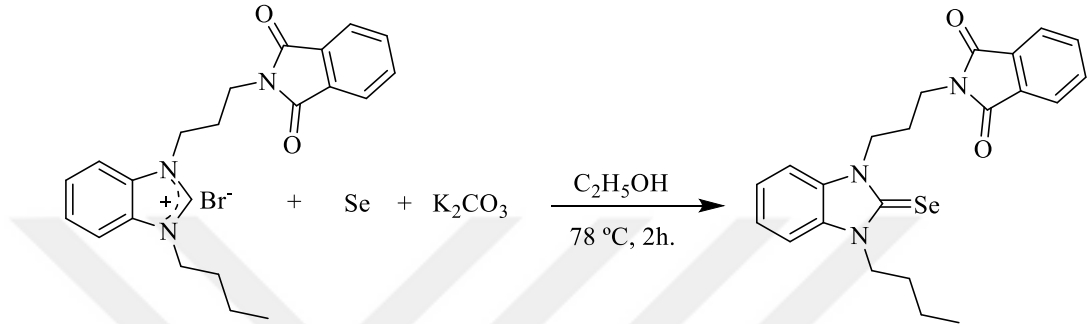
2.2.13. 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 5h

5h bileşiği, 1d bileşiğinin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazolyum bromür [257] (446 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %74 (327 mg); e.n: 193-194 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₂₃H₁₉N₃Se: C: 67.56; H: 5.22; N: 9.45. Bulunan: C: 67.61; H: 5.18; N: 9.48.



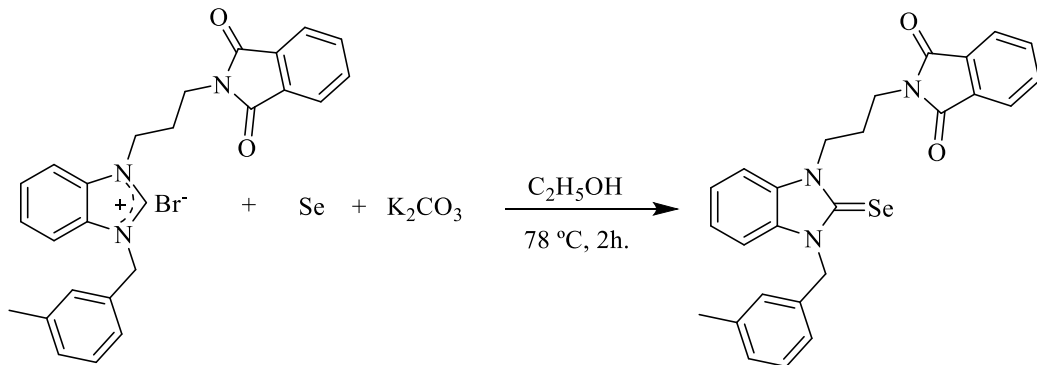
2.2.14. 1-bütıl-3-(*N*-propılfıtalımıt)benzımıdazol-2-selenon bileşığının sentezi, 6c

6c bileşığı, **1d** bileşığının sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-bütıl-3-(*N*-propılfıtalımıt)benzimidazolyum bromür [258] (442 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %70 (308 mg); e.n: 88-89 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₂₂H₂₃N₃O₂Se: C: 60.00; H: 5.26; N: 9.54. Bulunan: C: 59.94; H: 5.30; N: 9.49. FT-IR (ATR, cm⁻¹): $\nu_{\text{(CH)}}$: 2956, $\nu_{\text{(C=O)}}$: 1707, $\nu_{\text{(CN)}}$: 1440, $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1209.



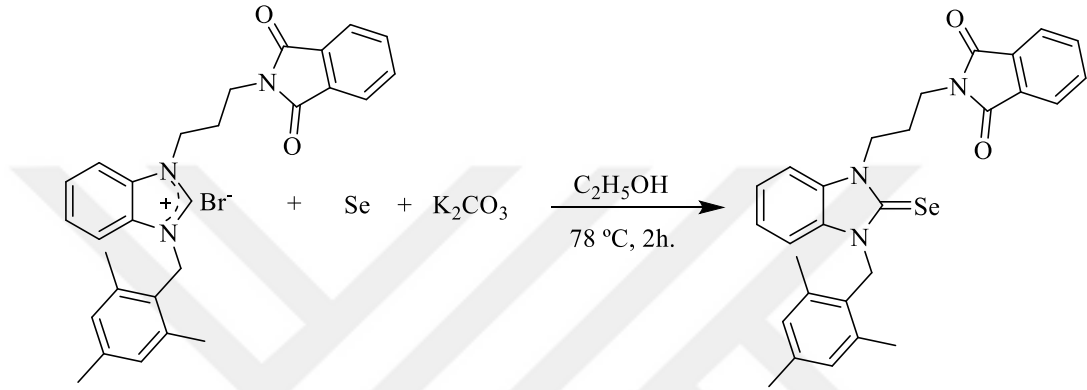
2.2.15. 1-(3-metılbenzil)-3-(*N*-propılfıtalımıt)benzımıdazol-2-selenon bileşığının sentezi, 6f

6f bileşığı, **1d** bileşığının sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-(3-metılbenzil)-3-(*N*-propılfıtalımıt)benzimidazolyum bromür [258] (490 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %72 (351 mg); e.n: 152-153 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₂₅H₂₁N₃O₂Se: C: 63.93; H: 4.75; N: 8.60. Bulunan: C: 63.88; H: 4.80; N: 8.56.



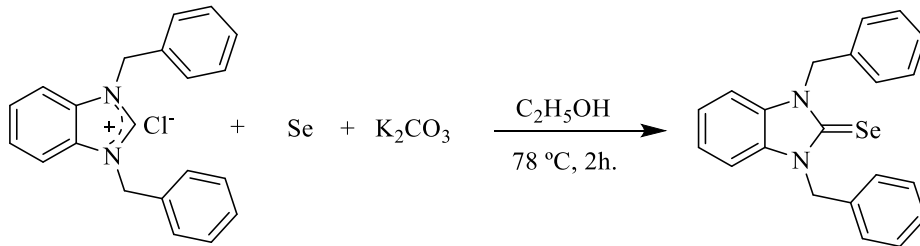
2.2.16. 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(N-propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 6h

6h bileşiği, **1d** bileşiğinin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(N-propilfitalimit)benzimidazolyum bromür [258] (518 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %68 (351 mg); e.n: 1194-195 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₂₈H₂₇N₃O₂Se: C: 65.11; H: 5.27; N: 8.14. Bulunan: C: 65.05; H: 5.32; N: 8.18.



2.2.17. 1,3-dibenzilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin sentezi, 7d

7d bileşiği, **1d** bileşiğinin sentezi için kullanılan yöntemle sentezlendi. Ancak, benzimidazolyum tuzu olarak 1,3-dibenzilbenzimidazolyum klorür [259,260] (335 mg, 1 mmol) kullanıldı. Verim: %83 (313 mg); e.n: 209-210 °C; % Element Analizi: Hesaplanan C₂₁H₁₈N₂Se: C: 66.84; H: 4.81; N: 7.42. Bulunan: C: 66.91; H: 4.76; N: 7.48. FT-IR (ATR, cm⁻¹): ν_(CH): 2946, ν_(CN): 1447, ν_(C=Se): 1218.



2.3. Enzim İnhibisyon Aktivite Tayini

2.3.1. Asetilkolinesteraz enziminin aktivite ölçümünde kullanılan çözeltiler

Tris-HCl tamponu (1 M, pH:8): 30,28 g Tris ve 0,370 g EDTA 200 mL saf suda çözülerek pH'sı 8'e ayarlandı. Son hacim 250 mL'ye tamamlandı.

Asetiltiyokoliniyodat çözeltisi (10 mM): 0,145 g asetiltiyokoliniyodat alınıp 50 mL saf suda çözülmesiyle elde edildi.

DTNB (5,5'-Ditiyo-bis(2-Nitrobenzoik Asit) çözeltisi (0,5 mM): 0,01 g DTNB ve 0,5 g sodyum sitratın 50 mL saf suda çözülmesiyle hazırlandı.

2.3.2. CA I-II izoenzimlerinin aktivite ölçümlerinde kullanılan çözeltiler

0,05 M Tris/SO₄ (pH: 7,4): 6,055 g tris 950 mL saf suda çözöldü ve pH'sı 1 N H₂SO₄ ile 7,4'e ayarlandıktan sonra hacmi 1 L'ye tamamlandı.

p-nitrofenilasetat (PNF) çözeltisinin hazırlanması: 0,0135 gr PNF 1 mL asetonda çözölerek 24 mL saf suya yavaşça eklendi.

2.3.3. Asetilkolinesteraz ve CA I-II enzimlerinin aktivitelerinin belirlenmesi ve inhibisyon çalışmaları

AChE için asetilkolin iyodat substrat olarak kullanıldı. Asetiltiyokolin iyodürün hidrolizi sonucu açığa çıkan tiyokolin, Ellman reaktifi olarak adlandırılan DTNB (5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)) ile sarı bir bileşik oluşturur. Bu sarı bileşik (5-tiyo-2-nitrobenzoik asit) spektrofotometrede 412 nm'de değerlendirilerek enzim aktivitesi hesaplandı [261].

İnsan eritrosit hücrelerinden elde edilen karbonik anhidraz (hCA I-II) izoenzimlerinin aktivitesinin belirlenmesi için esteraz yöntemi kullanıldı [262]. Bu yöntem göre, hCA I-II izoenzimlerinin enzim aktivitesi substrat olarak 3 mM PNF (p-nitrofenilasetat), 0,05 M Tris-SO₄ tamponu (pH 7,4) ve su ile oluşturulan reaksiyon karışımının absorbands değişimi 348 nm'de spektrofotometrik olarak izlenmesi ile belirlendi [263].

Moleküllerinin AChE ve CA I-II enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerinin belirlenmesi amacıyla aktivite ölçüm ortamına 5 farklı inhibitör konsantrasyonları eklenerek belirlenen aktivitedeki değişim % Aktivite-Konsantrasyon grafiğı ile gösterildi. IC₅₀ değeri enzim aktivitesini %50 oranında azaltan inhibitör konsantrasyonu elde edilen grafikten belirlendi. hCA inhibisyonunda klinik olarak kullanılan Asetazolamid (AAZ) standart inhibitör olarak incelenirken AChE için takrin kullanıldı. Daha sonra 3 farklı

inhibitör ve 5 farklı substrat konsantrasyonuna denk gelen inhibisyon değerleri belirlenerek Linewaver–Burk grafikleri çizildi, K_i değerleri hesaplandı.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

İlaç etken maddeler, sentezlenmiş bir bileşiğin biyolojik aktivitesinin temelini oluşturan yapısal ve stereokimyasal unsurları ifade eder. İlaç keşfedilirken, onların moleküler yapılarının vücutta belirli hedeflerle etkileşim potansiyelini anlamak, etkin ve güvenli tedavi edici maddelerin geliştirilmesinde ne kadar önemli olduğuna bakılır. Bu bağlamda, organik ve organometalik bileşiklerin ilaç etken maddesi olma potansiyelleri hem temel bilimler hem de uygulamalı araştırmalar açısından önemli bir yer tutmaktadır.

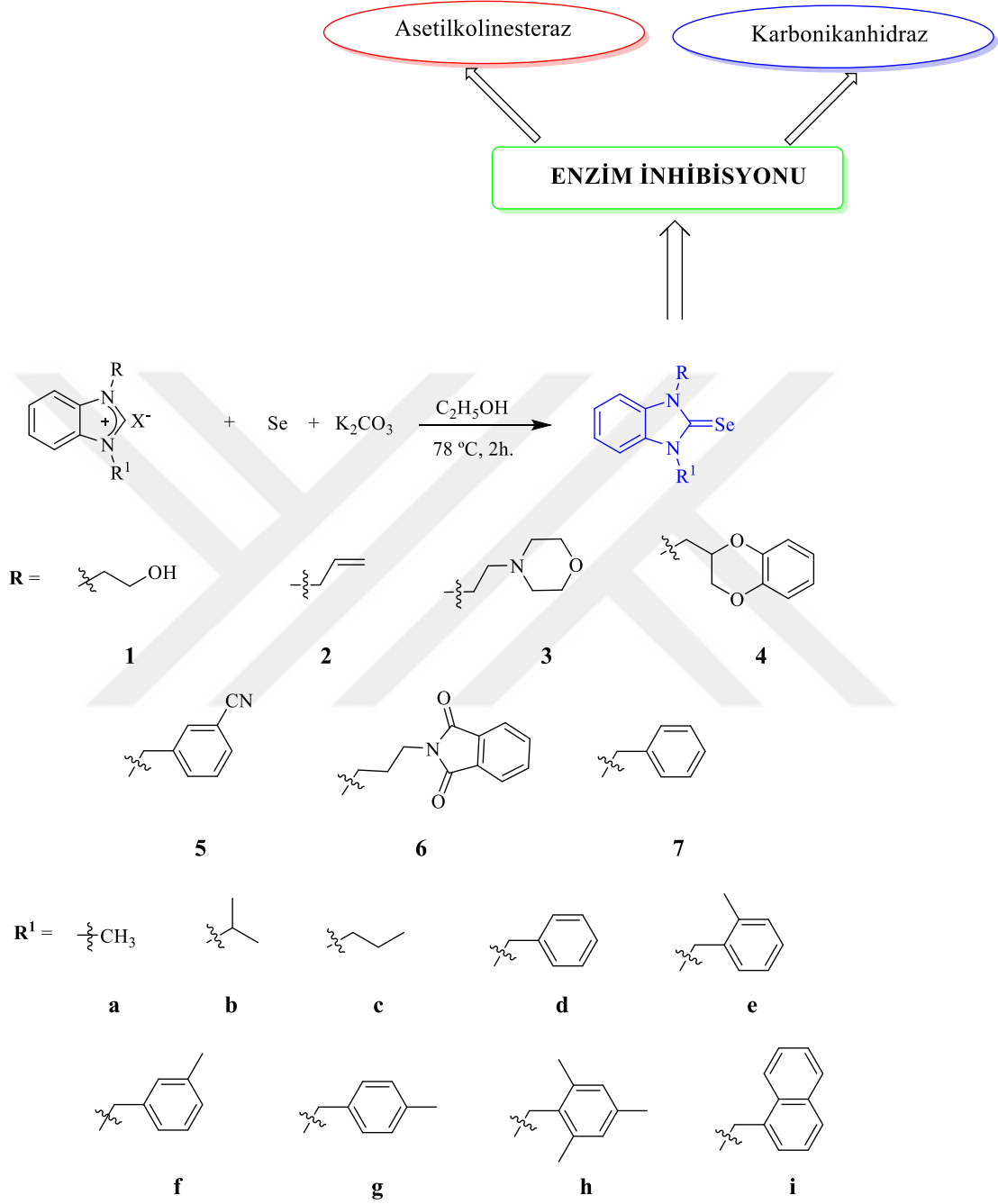
Organik bileşiklerin ilaç etken maddesi olma özellikleri, genellikle sentezlenen bileşiklerin yapısındaki fonksiyonel grupların varlığı ve konumuna bağlıdır. Örneğin, hidrojen bağları kurabilen -OH grubu, birçok biyomolekülle etkileşime girerek organizmadaki spesifik hedeflere bağlanabilir. Aromatik veya alifatik bileşiklerin varlığı ise moleküllerin hidrofobik etkileşimlerdeki rolünden dolayı farmakodinamik özelliklerini etkileyebilir.

Selenyum içeren organoselen bileşikleri, selenyum atomlarının karbona bağlı olduğu önemli bileşiklerdir. Son zamanlarda farmakoloji alanında yapılan çalışmalar organoselen bileşiklerinin ne kadar önemli bileşikler olduğunu kanıtlamaktadır. Selenyum, biyolojik sistemlerde önemli roller oynayan bir elementtir. Bu elementi içeren organoselen bileşikleri, çeşitli biyolojik aktiviteleri sayesinde ilaç geliştirme süreçlerinde potansiyel bir öneme sahiptir. Organoselen bileşikleri, ilaç etken madde olma özellikleri açısından önemli bir yelpazeye sahip olup, biyolojik aktivite potansiyeli ile ilaç geliştirme süreçlerinde umut vaadeden bileşiklerdir. Antioksidan, antikanser, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri ile dikkate değer etkiler sunan bu bileşiklerin derinlemesine incelenmesi, önemli tıbbi uygulamalara ve tedavi stratejilerine önemli katkılar sunacaktır. Yakın gelecekte yapılacak araştırmalar, organoselen bileşiklerinin mekanizmalarını daha iyi anlamaya yönelik olmalı ve potansiyel farmasötik uygulamalarını keşfetmelidir. Bu sayede, organoselen bileşiklerinin sağlık alanındaki katkıları artırılabilir.

Bu tez kapsamında, yeni benzimidazol-2-selenon (NHC-Se) bileşikleri sentezlenecektir. Tüm organoselen bileşiklerinin yapıları yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FTIR spektroskopik yöntemlerin yanında elemental analiz tekniği kullanılarak karakterize edilecektir. Tüm NHC-Se bileşikleri CA ve AChE enzimlerine karşı inhibitör özellikleri ve bunların biyolojik aktivite üzerindeki etkileri ele alınacaktır. Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar dört başlık altında özetlenebilir:

1) Benzimidazol-2-selenon bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu

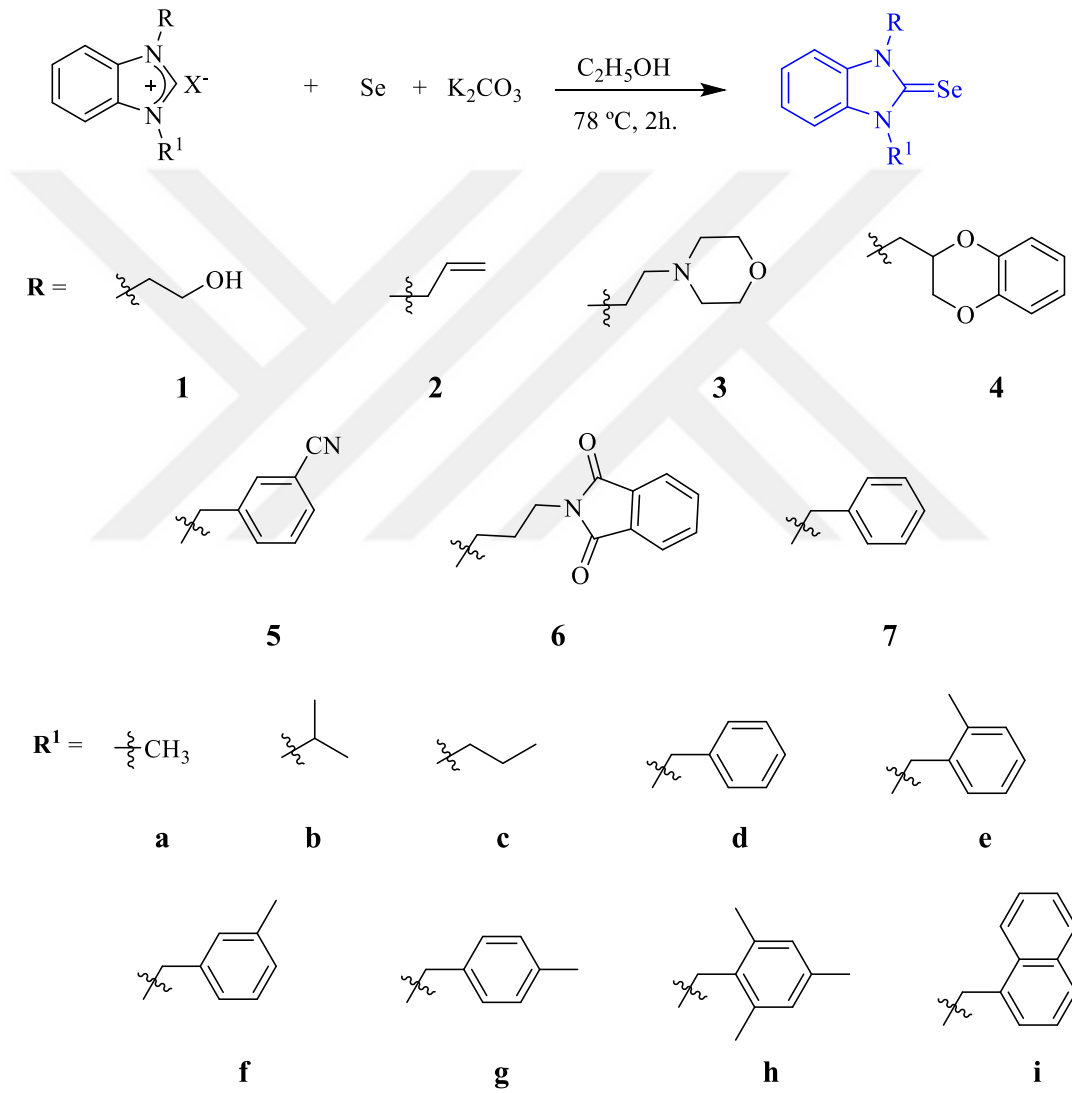
- 2) Benzimidazol-2-selenon bileşiklerinin karakterizasyonu
- 3) Benzimidazol-2-selenon bileşiklerinin CA enzim inhibisyon etkileri
- 4) Benzimidazol-2-selenon bileşiklerinin AChE enzim inhibisyon etkileri



Şema 3.1. 1,3-Dialkilbenzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin (1-7) Sentezi ve Uygulamaları.

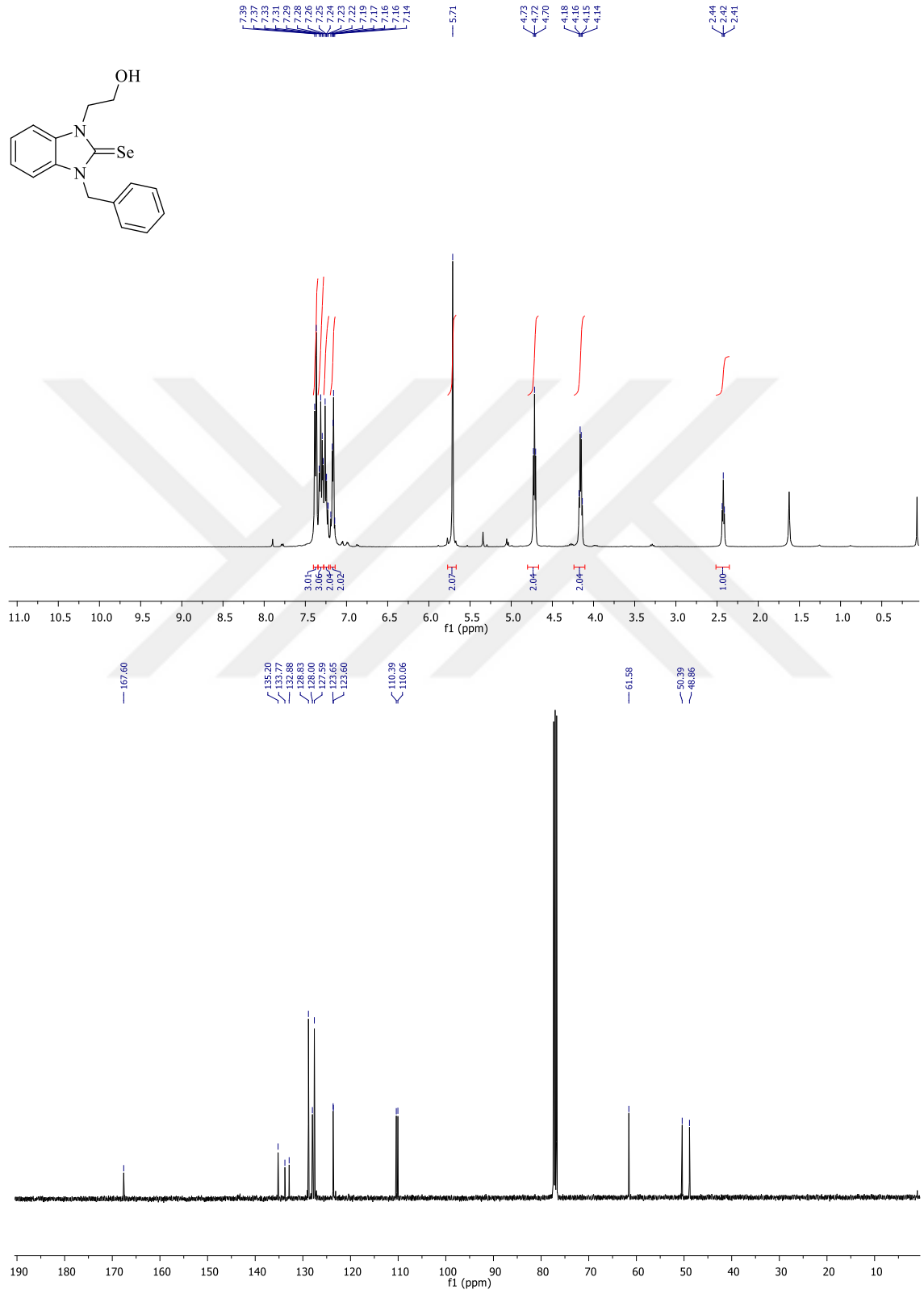
3.1. Benzimidazol-2-selenon Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, 1-7

1,3-Dialkilbenzimidazol-2-selenon bileşikleri **1-7**, benzimidazol yapısında 1 nolu N (azot) atomuna; etanol (**1**), alilil (**2**), morfolinoetil (**3**), 2-metil-1,4-benzodioksan (**4**), 3-siyanobenzil (**5**), *N*-propilfitalimit (**6**), benzil (**7**) süstitüe grupları ve 3 nolu N (azot) atomuna; metil (**a**), izopropil (**b**), propil (**c**), benzil (**d**), 2-metilbenzil (**e**), 3-metilbenzil (**f**), 4-metilbenzil (**g**), 2,4,6-trimetilbenzil (**h**), naftil (**i**) süstitüe grupları bağı bulunan benzimidazolyum tuzları selenyum ve potasyum karbonat ile tepkimesinden sentezlendi (Şema 3.4).



Şema 3.4. 1,3-Dialkilbenzimidazol-2-Selenon Bileşiklerinin Sentezi, 1-7

3.1.1. 1-Benzil-3-hidroksietilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, 1d

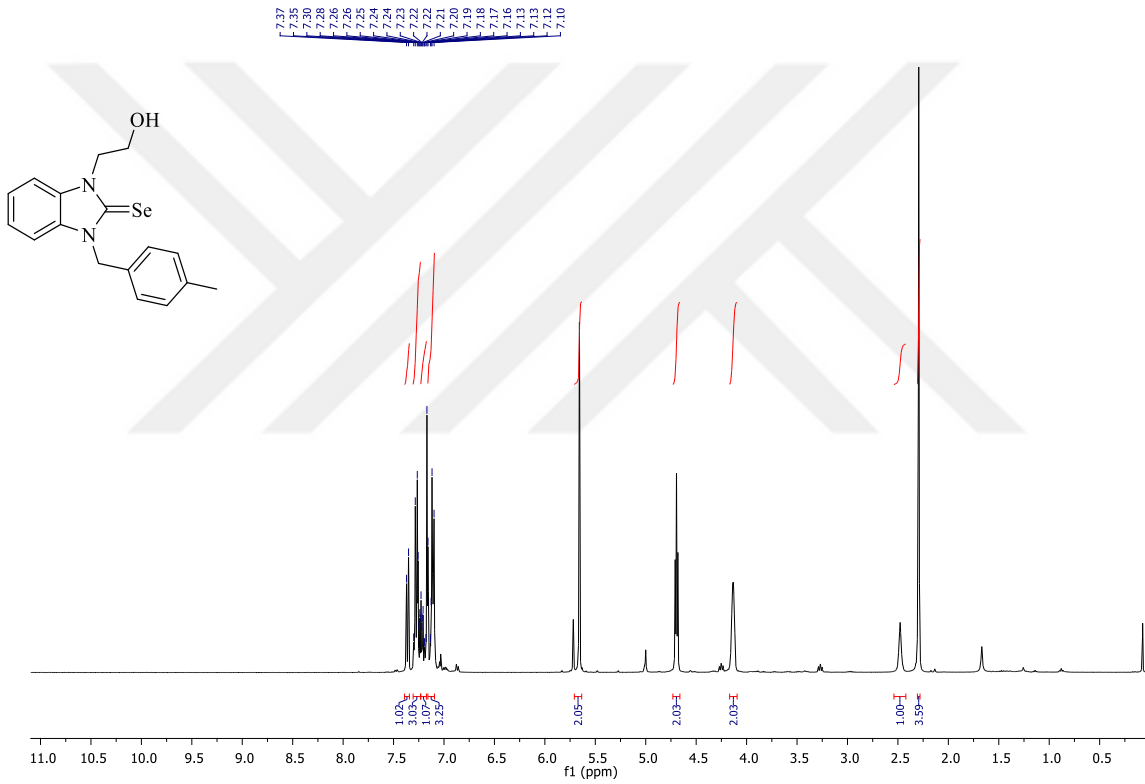


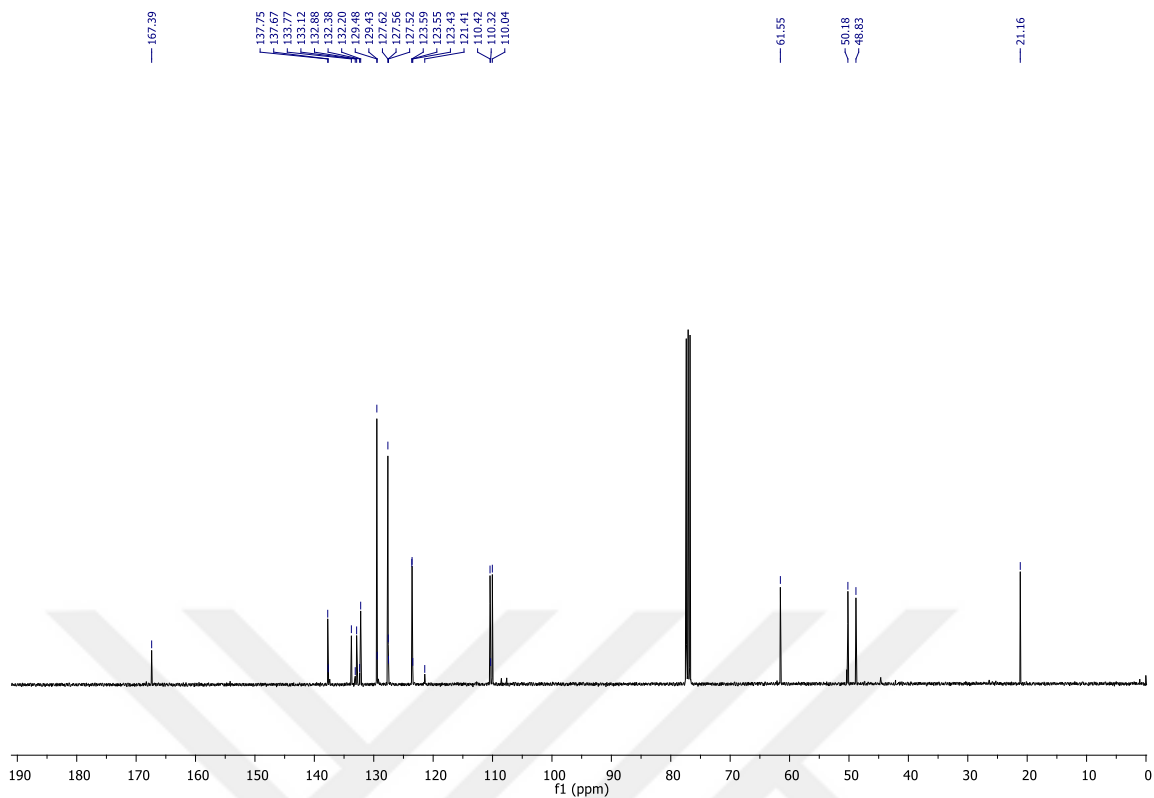
Şekil 3.1. 1d Bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları.

1-Benzil-3-hidroksietilbenzimidazol-2-selenon bileşiğine (**1d**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 5.3 (t, 1H, $J = 4$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.16 (q, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.72 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.71 (s, 2H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 7.14-7.39 (m, 9H, Ar-**H**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ; 48.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 50.4 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$); 61.6 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.1, 110.4, 123.6, 123.7, 127.1, 127.6, 128.0, 128.8, 132.9, 133.8, 135.2 (Ar-**C**); 167.6 (2-**C-Se**).

3.1.2. 1-Hidroksietil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, **1g**



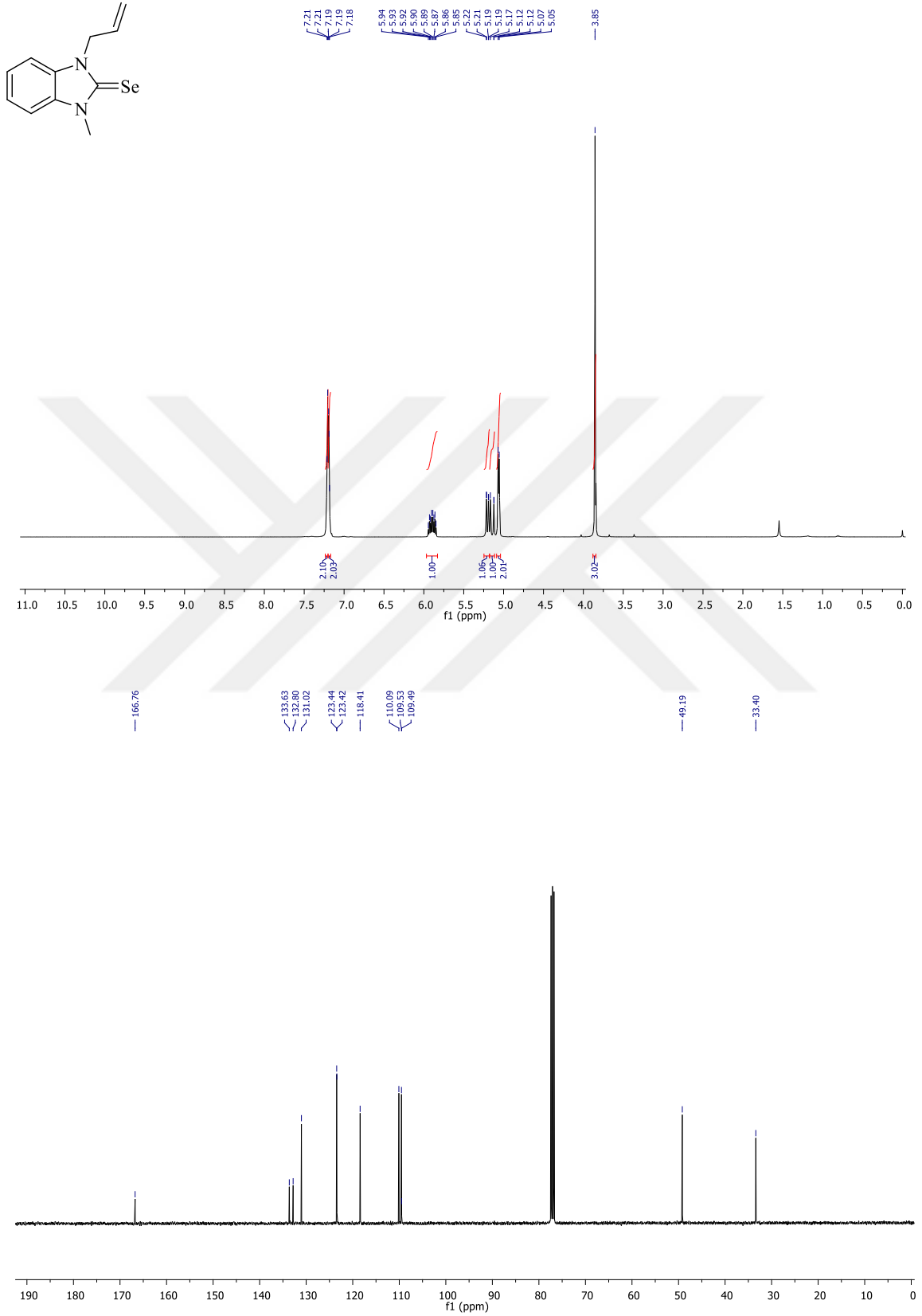


Şekil 3.2. **1g** Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.

1-Hidroksietil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (**1g**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.29 (s, 3H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 2.42 (s, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.15 (t, 2H, $J = 10.5$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.69 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.66 (s, 2H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 7.10-7.37 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ; 21.2 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 48.8 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 50.2 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 61.6 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110.0, 110.4, 123.6, 127.6, 129.4, 129.5, 132.2, 132.9, 133.8, 137.8 (Ar-C); 167.4 (2-C-Se).

3.1.3. 1-Alil-3-metilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, 2a

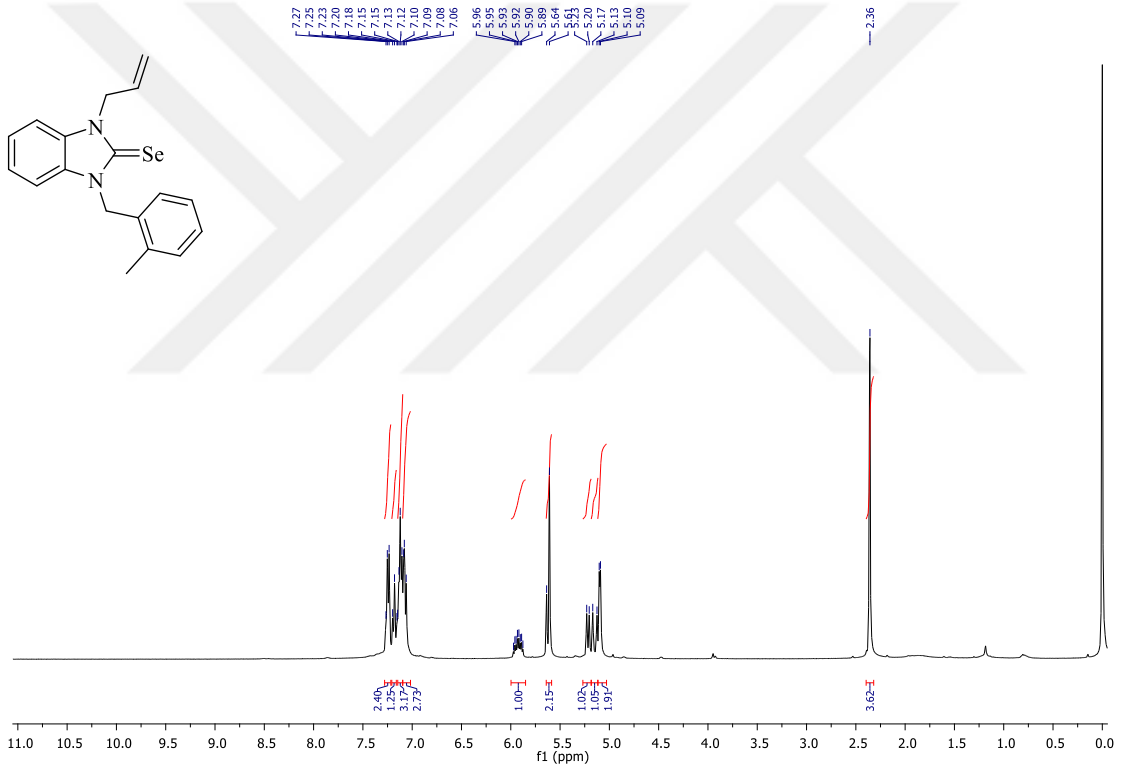


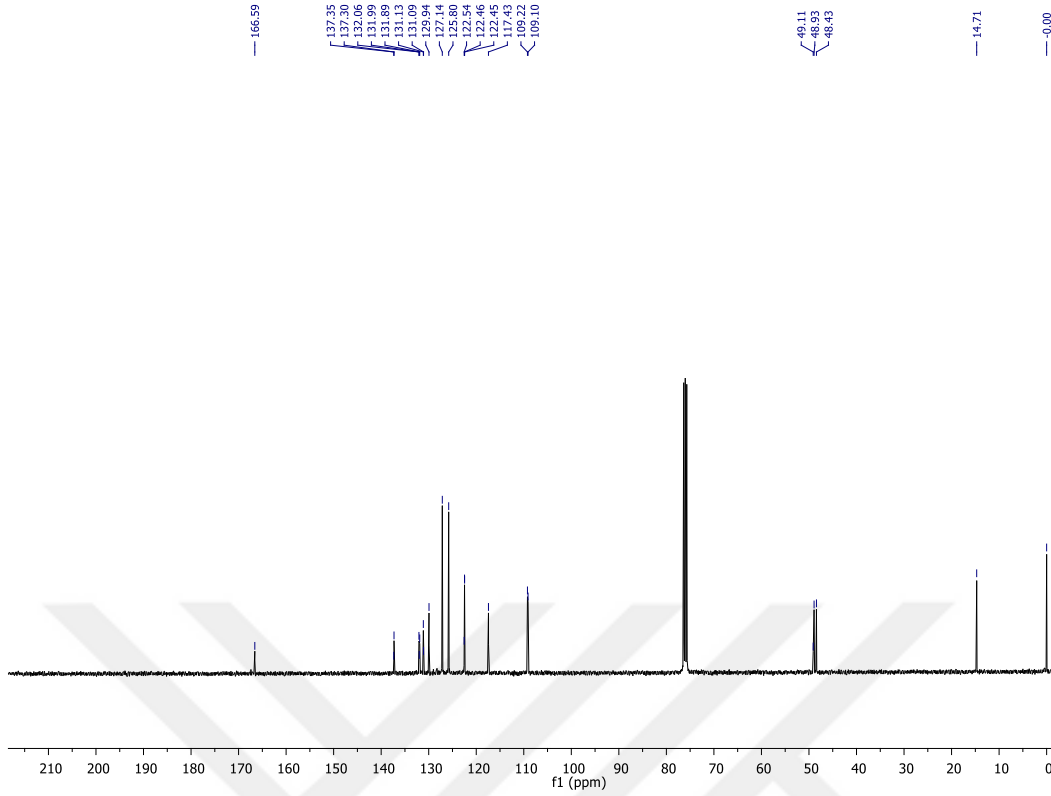
Şekil 3.3. 2a Bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları.

1-Allil-3-metilbenzimidazol-2-selenon bileşiğine (2a) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 3.85 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$); 5.06 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.14 ve 5.20 (m ve dd, 2H, $J = 10.5, 0.8$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.90 (m, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.19-7.21 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 33.4 ($-\text{NCH}_3$); 49.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 118.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 131.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 109.5, 110.1, 123.4, 132.8, 133.6 (Ar-C); 166.8 (2-C-Se).

3.1.4. 1-Allil-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, 2e





Şekil 3.4. **2e** Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.

1-Allil-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (**2e**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

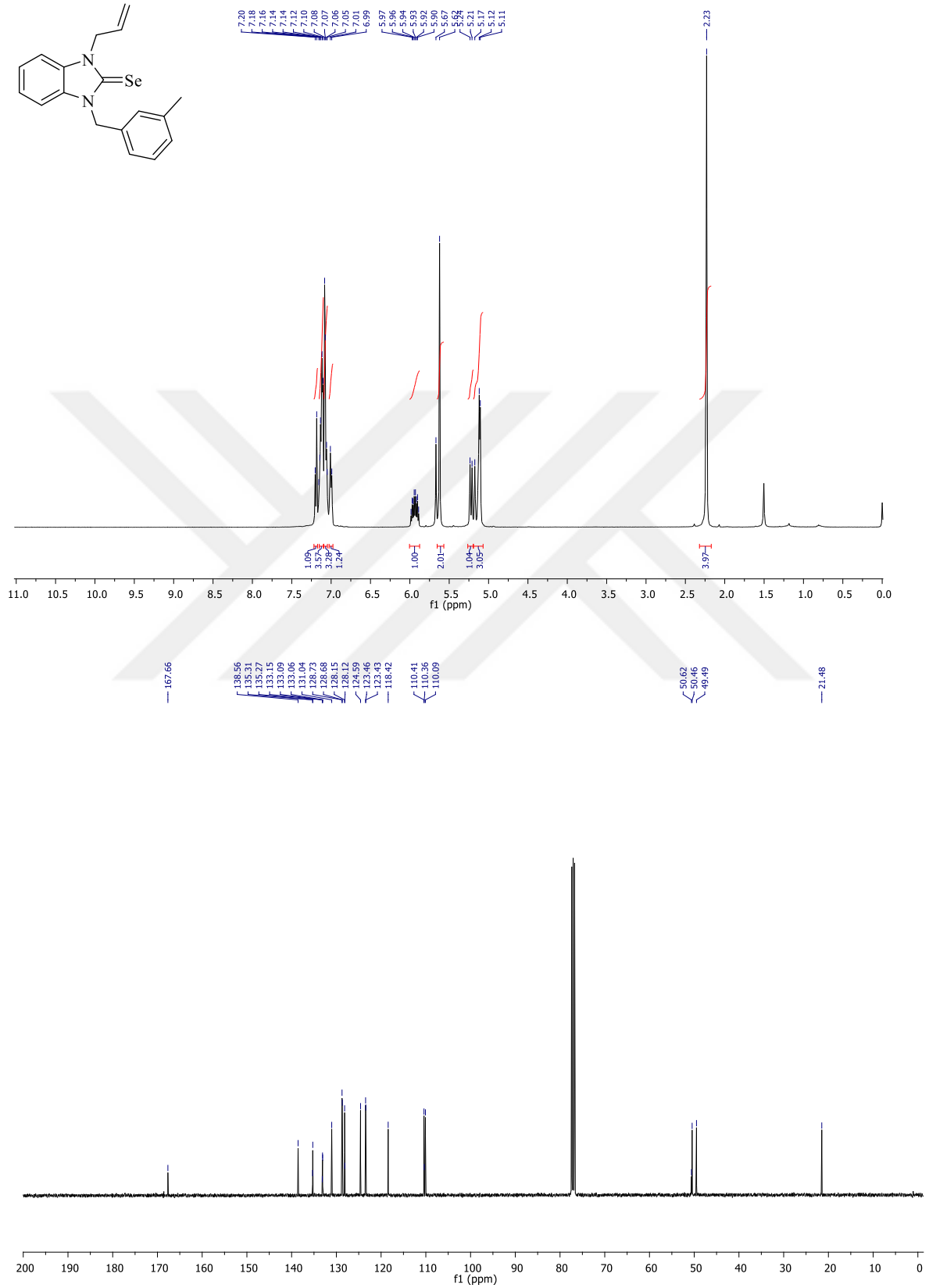
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.36 (s, 3H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 5.10 (s, 2H, $J = 5.1$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.15 ve 5.22 (d ve d, 2H, $J = 17.2$ Hz ve 10.2 Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.61 ve 5.64 (s, 2H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 5.99 (m, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.06-7.27 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.7 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 48.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 48.9 ve 49.1 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 117.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 129.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 109.1, 109.2, 117.4, 122.5, 125.8, 127.1, 131.1, 131.1, 131.9, 132.0, 132.1, 137.3, 137.4 (Ar-C); 166.6 (2-C-Se).

3.1.5. 1-Allil-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon

bileşiğinin

NMR

spektrumları, 2f

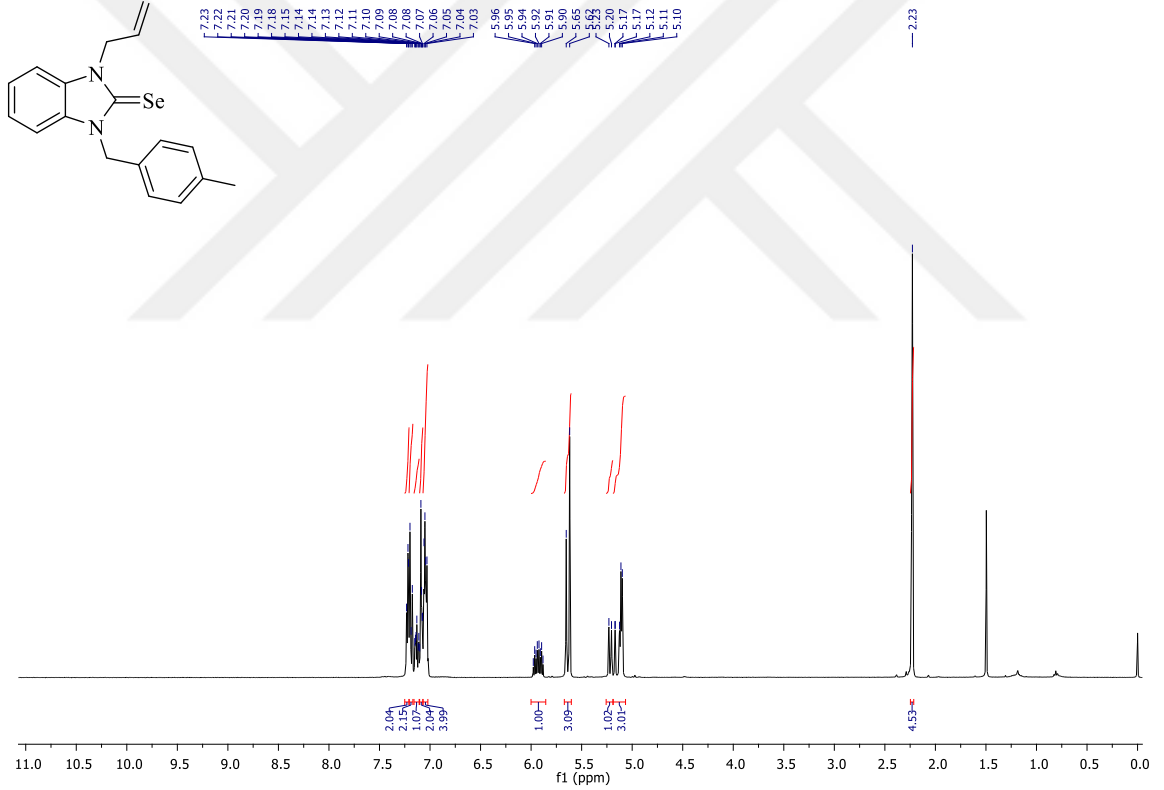


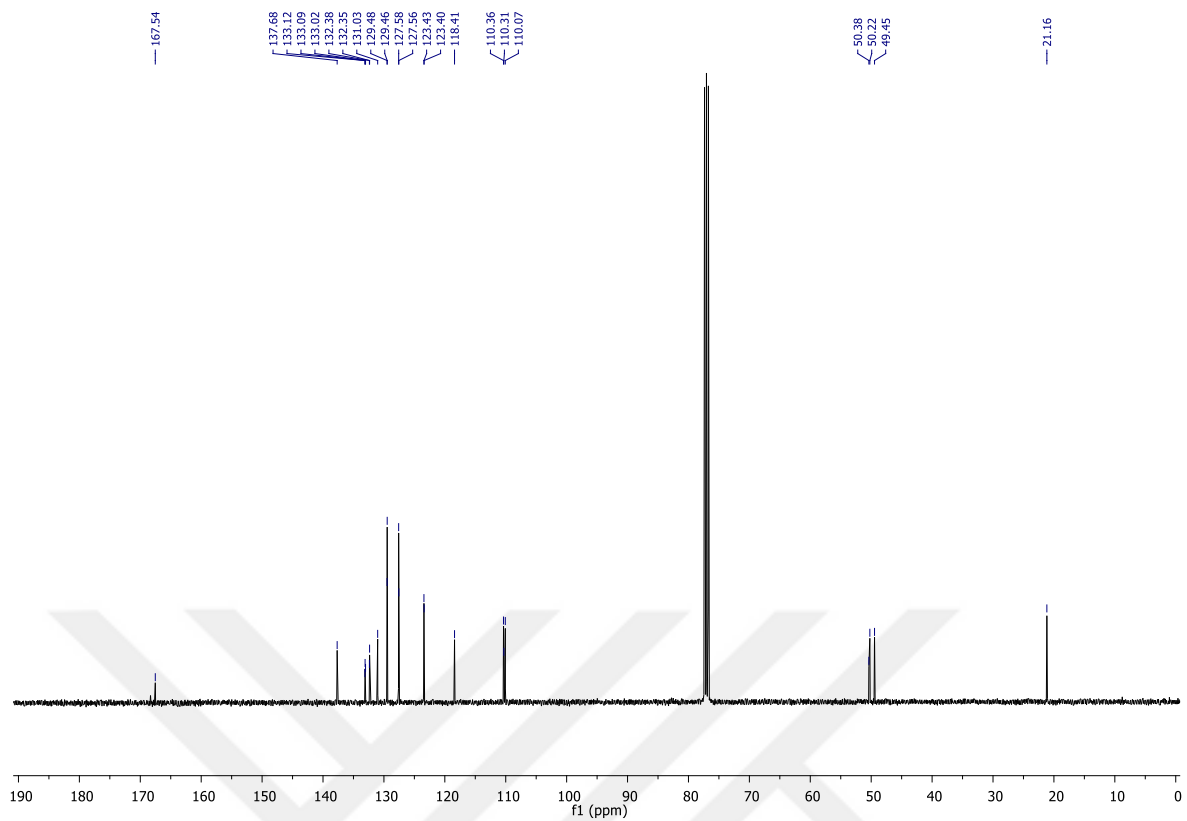
Şekil 3.5. 2f Bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları.

1-Allil-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (**2f**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.23 (s, 3H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 5.11 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.15 ve 5.22 (d ve d, 2H, $J = 19.1$ Hz ve 10.2 Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.62 ve 5.67 (s, 2H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 5.94 (m, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.99-7.20 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ; 21.5 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 49.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 50.5 ve 50.6 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 118.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 131.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 110.1, 110.4, 123.4, 123.5, 124.6, 128.1, 128.7, 133.1, 133.2, 135.3, 138.6 (Ar-C); 167.7 (2-C-Se).

3.1.6. 1-Allil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, 2g



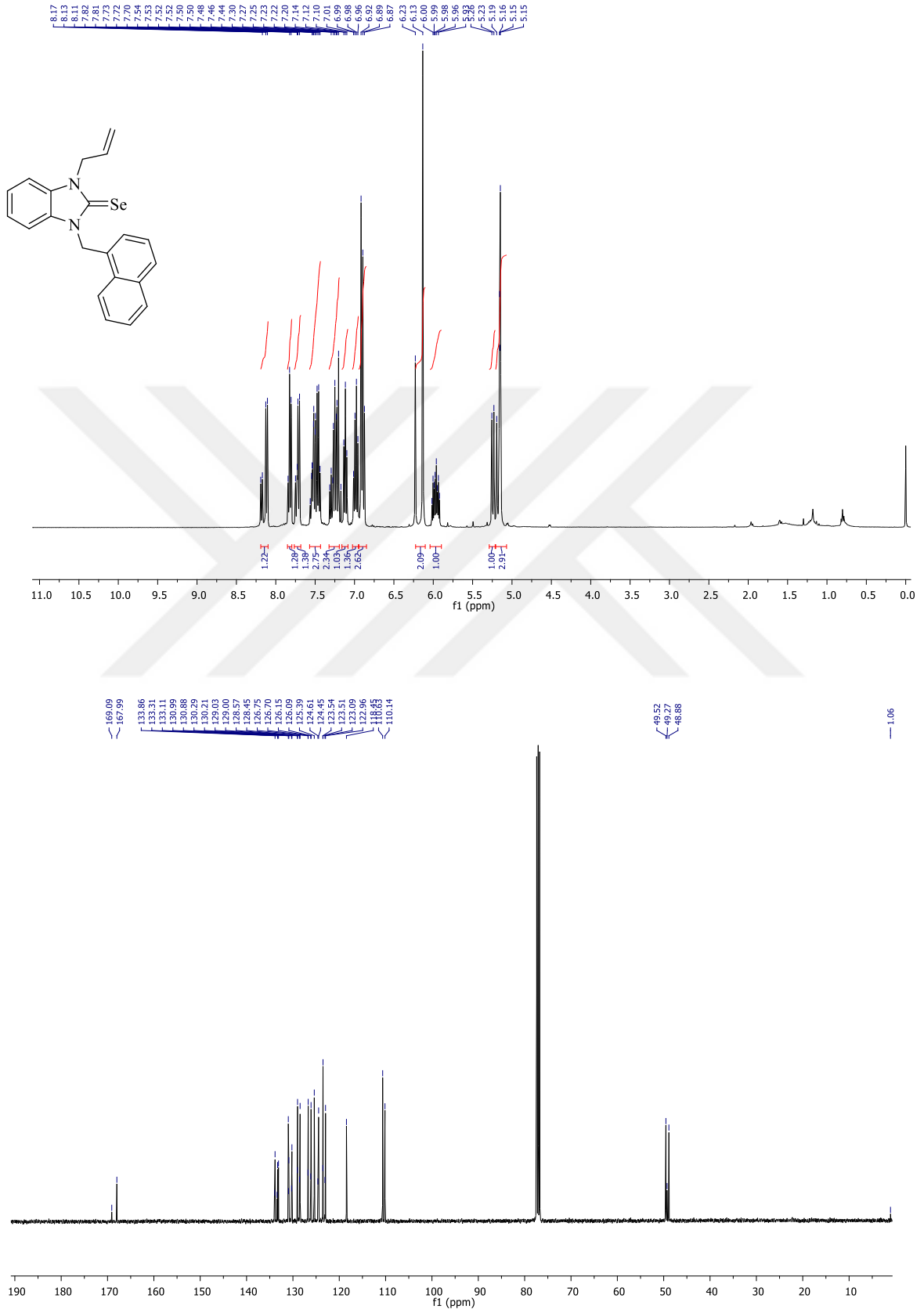


Şekil 3.6. 2g Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.

1-Allil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (2g) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 2.23 (s, 3H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 5.10 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.15 ve 5.22 (m ve d, 2H, $J = 10.3$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.62 ve 5.65 (s, 2H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 5.93 (m, 1H, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.03-7.23 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ; 21.2 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 49.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 50.2 ve 50.4 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$); 118.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 131.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 110.1, 110.3, 110.4, 123.4, 127.6, 129.5, 132.4, 133.0, 133.1 (Ar-C); 167.5 (2-C-Se).

3.1.7. 1-Alil-3-naftilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, 2i

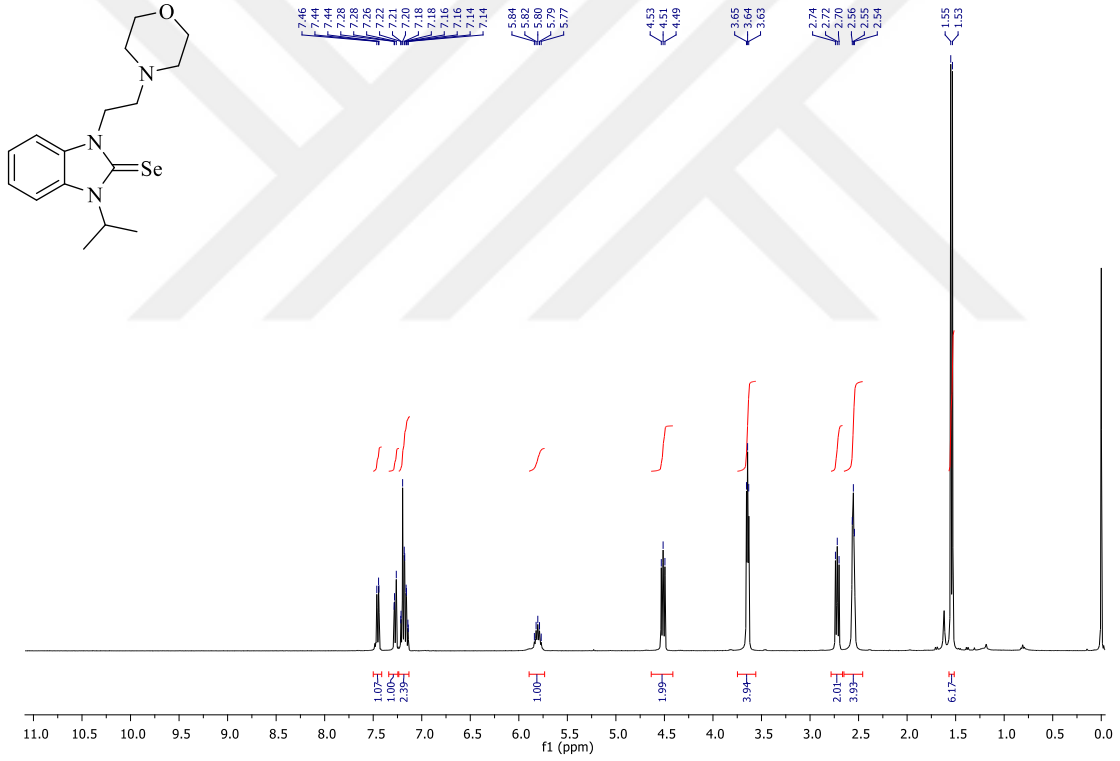


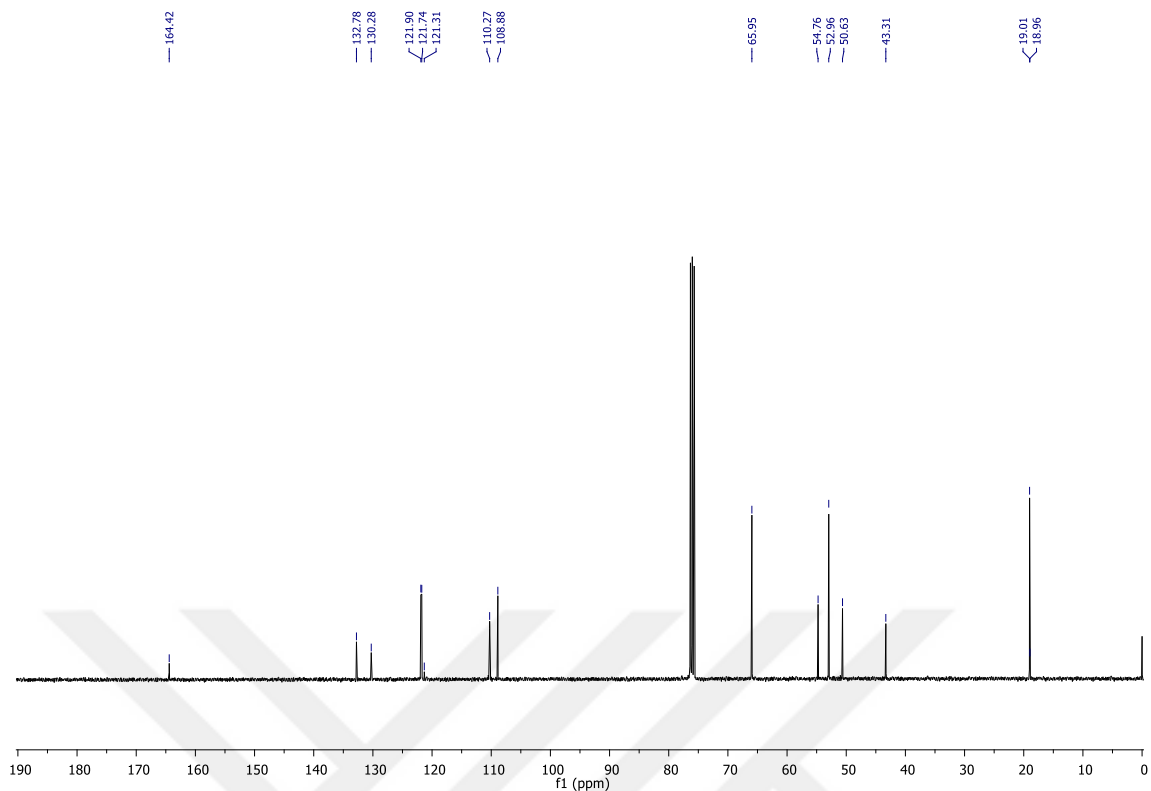
Şekil 3.7. 2i Bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları.

1-Allil-3-naftilbenzimidazol-2-selenon bileşiğine (**2i**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.15 (d, 2H, $J = 2.6$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.18 ve 5.24 (d ve d, 2H, $J = 14.4$ Hz ve 10.3 Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.97 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.13 ve 6.23 (s, 2H, $-\text{NCH}_2(\text{C}_{10}\text{H}_7)$); 6.87-8.19 (m, 11H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 48.9 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 49.3 ve 49.5 ($-\text{NCH}_2(\text{C}_{10}\text{H}_7)$); 118.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 131.0 ($-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 110.1, 110.6, 123.0, 123.1, 123.5, 124.5, 124.6, 125.4, 126.1, 126.2, 126.7, 126.8, 128.5, 128.6, 129.0, 130.2, 130.3, 130.9, 133.1, 133.3, 133.9 (Ar-C); 168.0 ve 169.1 (2-C-Se).

3.1.8. 1-izopropil-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, **3b**





Şekil 3.8. **3b** Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.

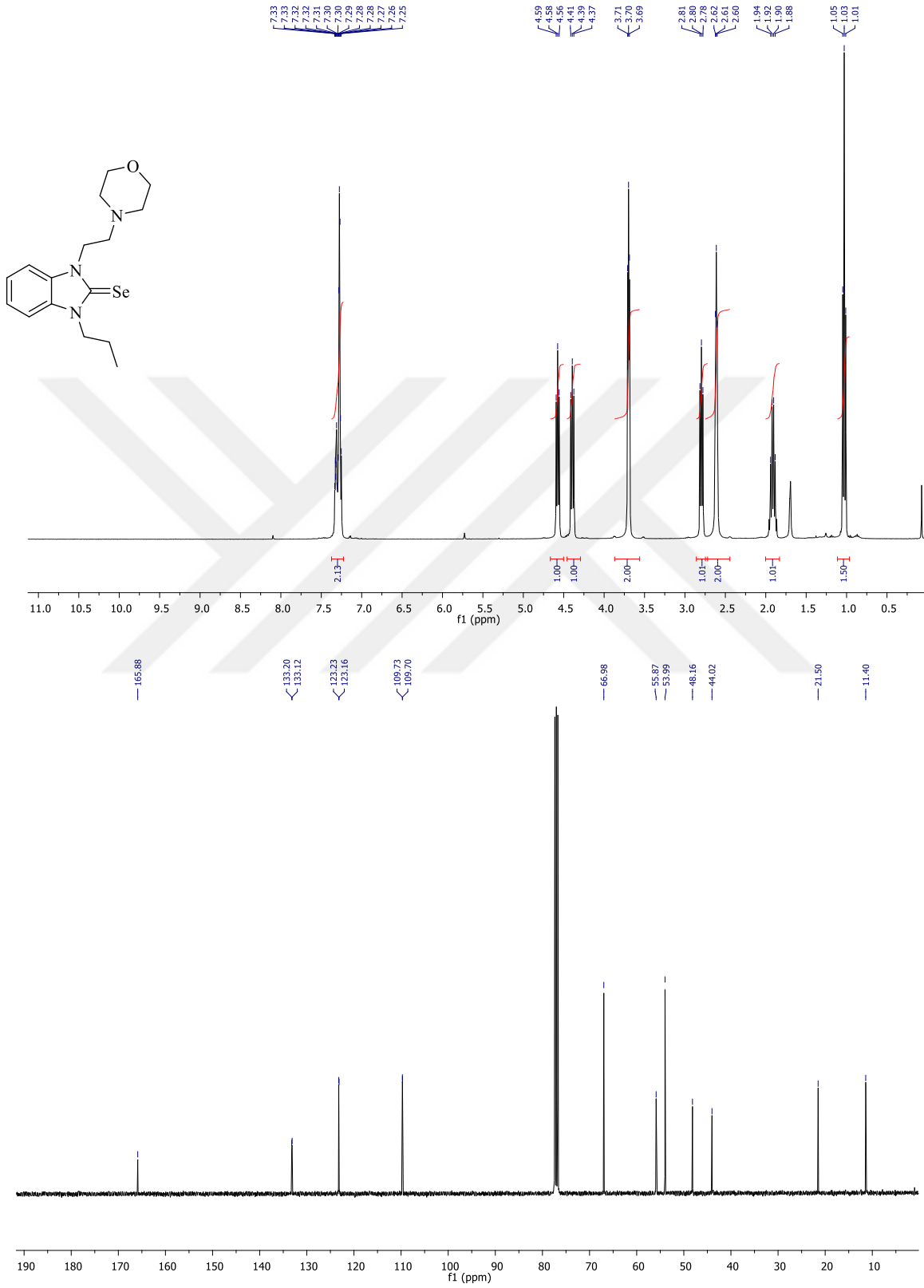
1-izopropil-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (**3b**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.54 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 2.55 (t, 4H, $J = 4.0$ Hz, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 2.72 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 3.64 (t, 4H, $J = 4.0$ Hz, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 4.51 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 5.82 (m, 1H, $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 7.14-7.46 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 19.0 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 43.3 ($-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 50.6 ($-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 53.0 ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 54.8 ($-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 66.0 ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 108.9, 110.3, 121.7, 121.9, 130.3, 132.8 (Ar-C); 164.4 (2-C-Se).

**3.1.9. 1-(2-morfolinoetil)-3-propilbenzimidazol-2-selenon
spektrumları, 3c**

bileşiğinin

NMR

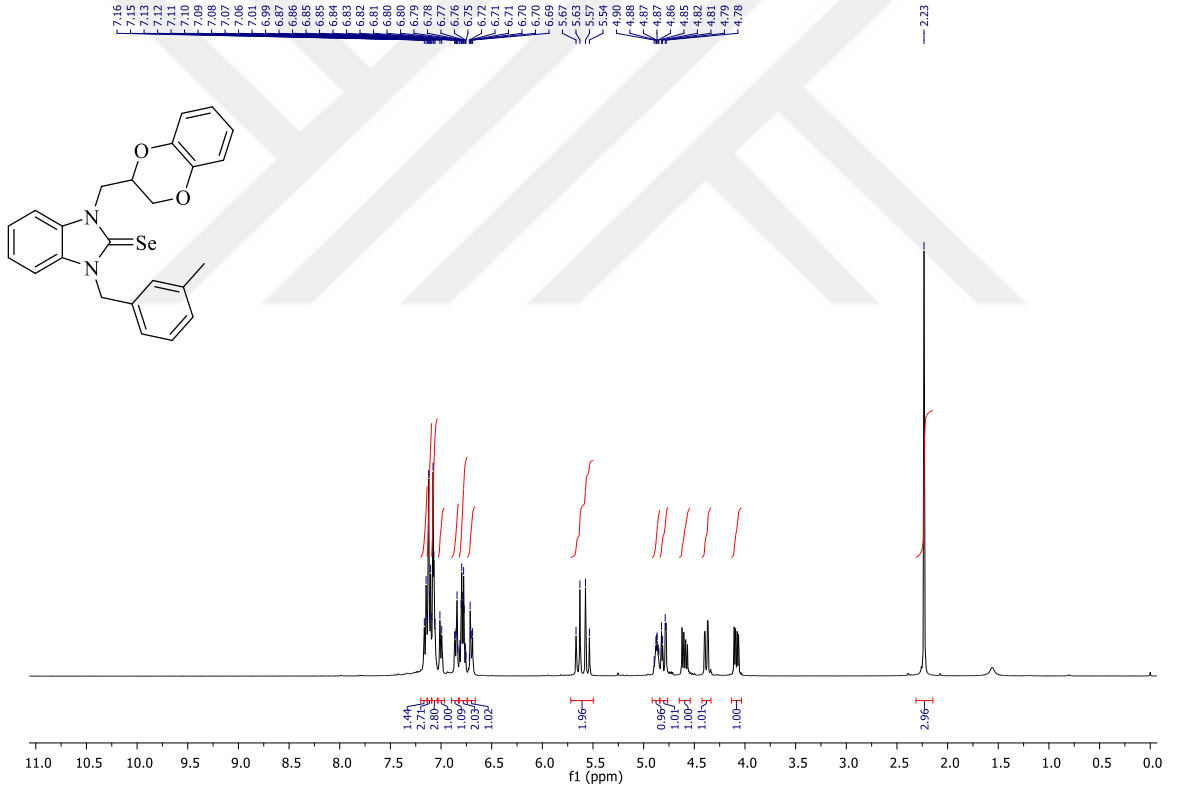


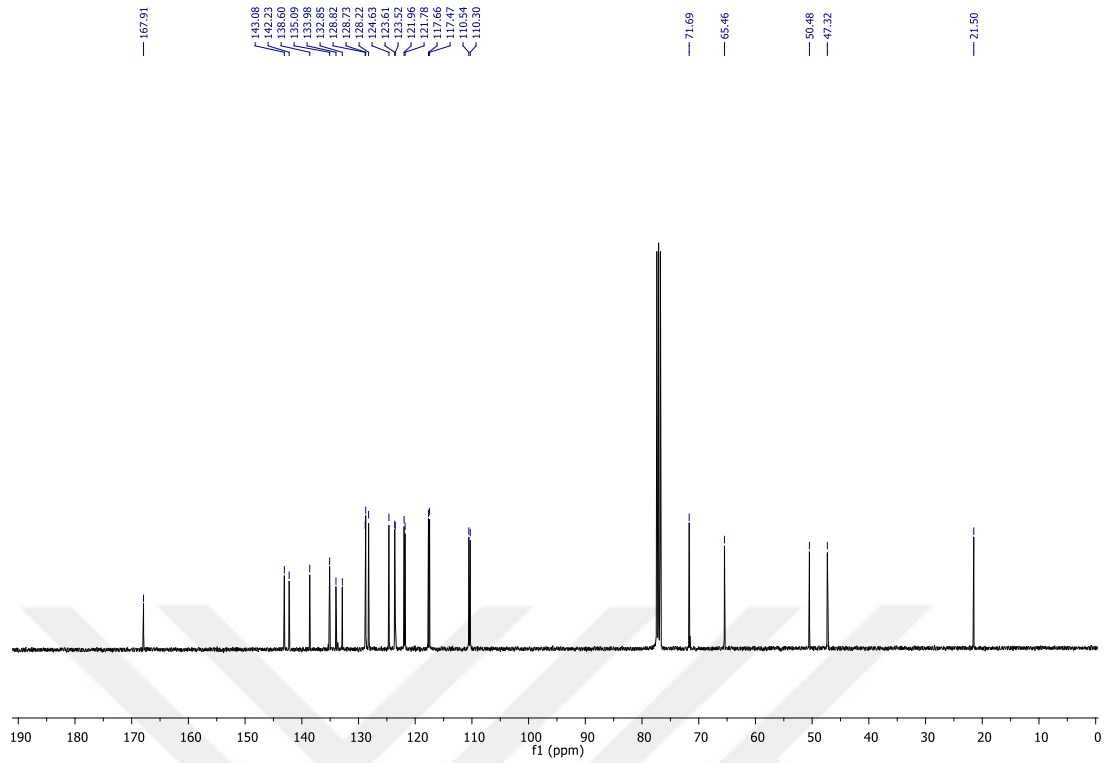
Şekil 3.9. 3c Bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları.

1-(2-morfolinoetil)-3-propilbenzimidazol-2-selenon bileşiğine (**3c**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.03 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.91 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.61 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 2.80 (m, 2H, $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 3.70 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 4.39 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.57 (s, 2H, $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 7.25-7.33 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); δ 11.4 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 21.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 44.0 ($-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 48.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 54.0 ($-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 55.9 ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 67.0 ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 109.7, 123.2, 133.1, 133.2 (Ar-C); 165.9 (2-C-Se).

3.1.10. 1-(3-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, 4f





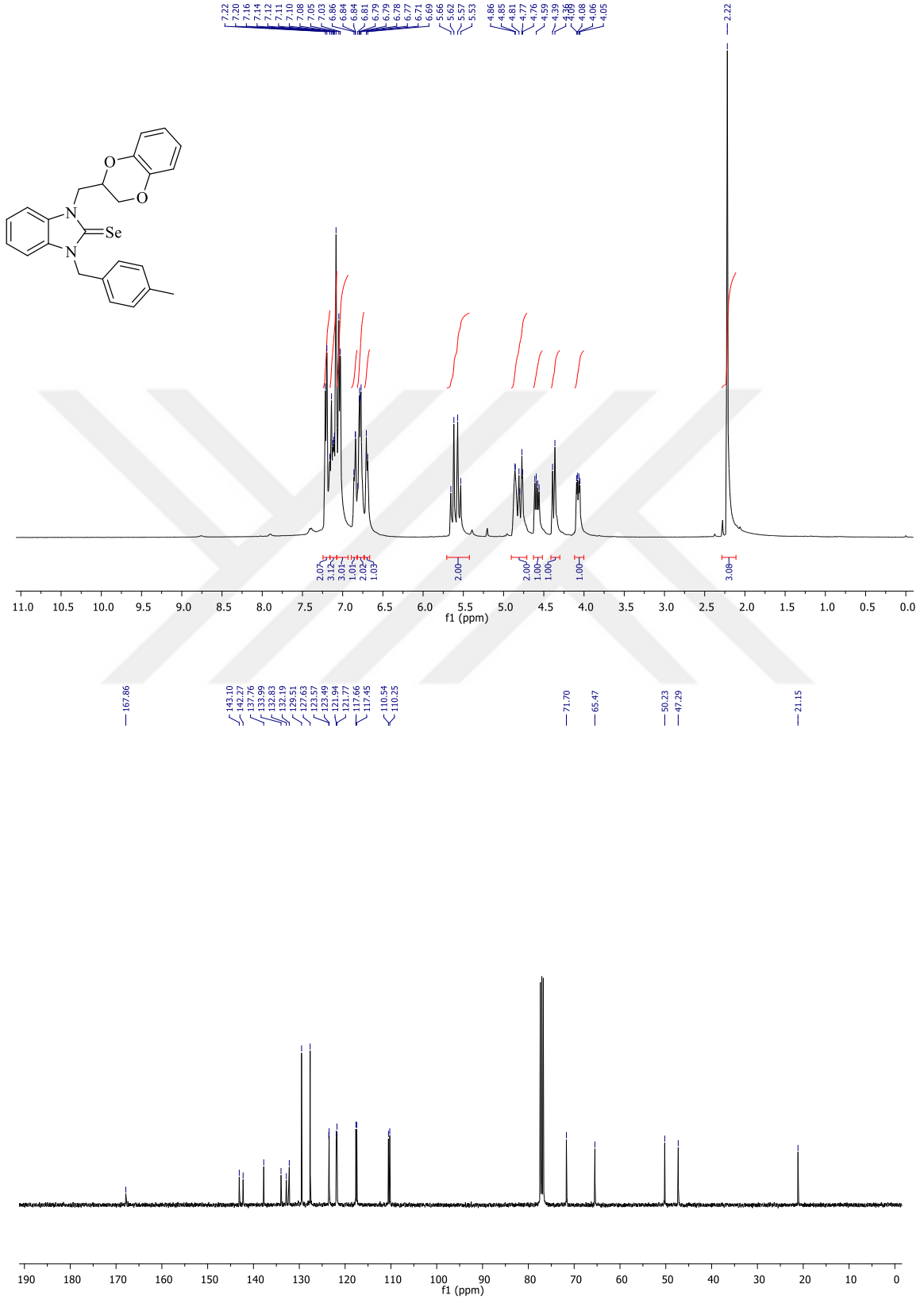
Şekil 3.10. **4f** Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.

1-(3-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodiyoksan)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (**4f**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); 2.25 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 4.09 ve 4.59 (dd ve m, 2H, $J=11.7, 5.3$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{O}$); 4.38 ve 4.79 (dd ve dd, 2H, $J=11.7, 2.3$ Hz ve $J=10.3, 5.2$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{O}$); 4.87 (m, 1H, OCH_2CHO); 5.60 (dd, 2H, $J=37.4, 15.4$ Hz $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 6.99-7.16 (m, 12H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); 21.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 47.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{O}$); 50.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 65.5 ($\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{O}$); 71.7 ($\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{O}$); 110.3, 110.5, 117.5, 117.7, 121.8, 122.0, 123.5, 123.6, 124.6, 128.2, 128.7, 128.8, 132.9, 134.0, 135.1, 138.6, 142.2 ve 143.1 (Ar-C); 167.9 (2-C-Se).

3.1.11. 1-(4-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioxan)benzimidazol-2-selenon

bileşiginin NMR spektrumları, 4g

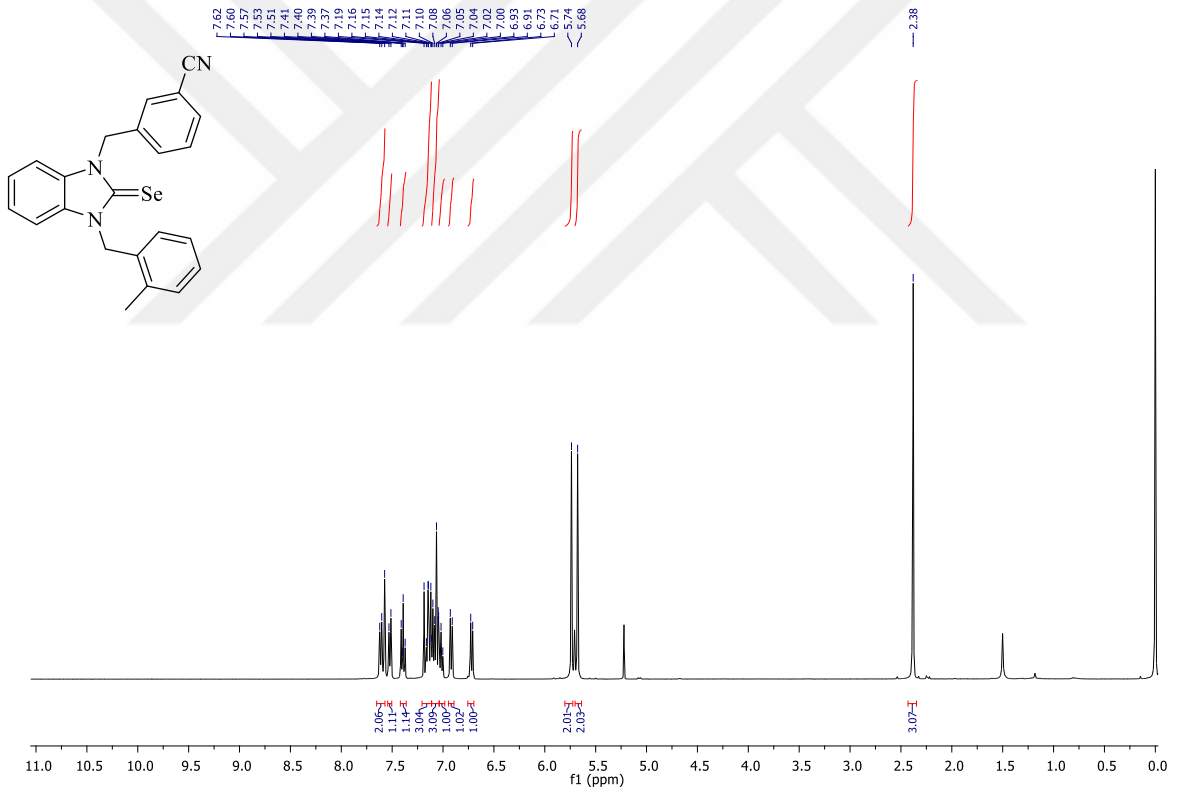


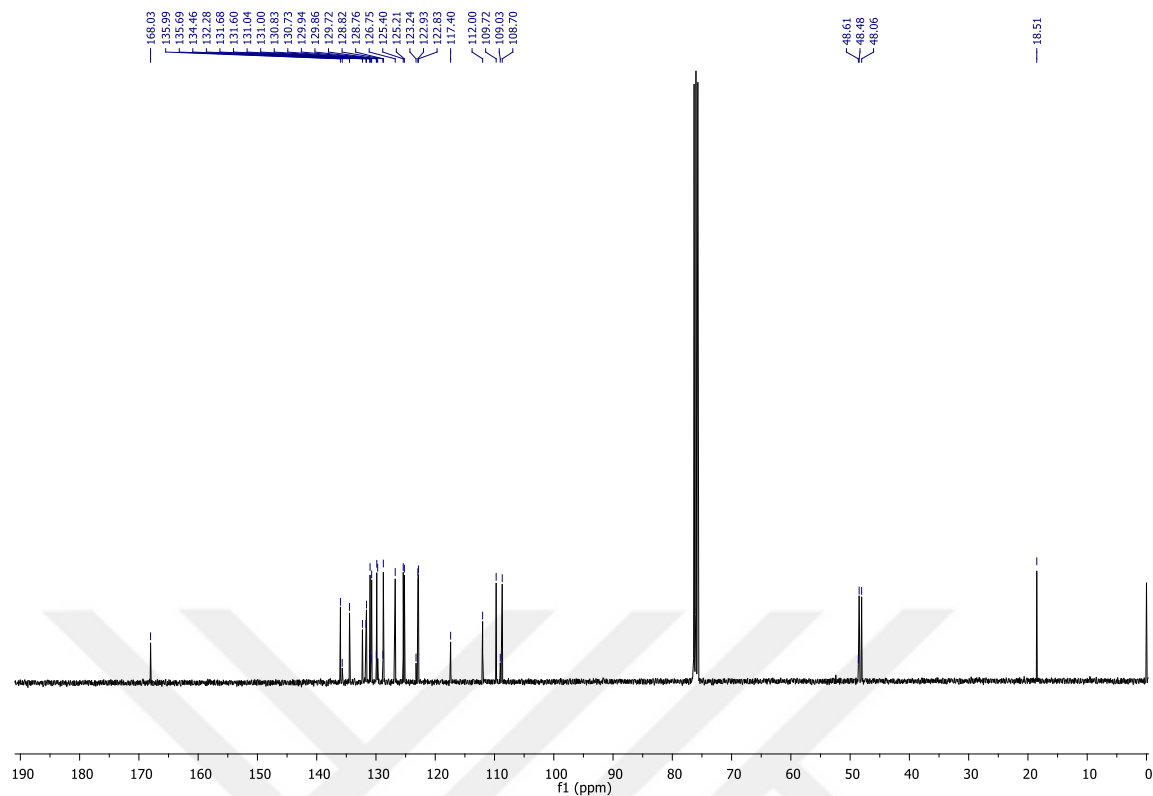
Şekil 3.11. 4g Bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları.

1-(4-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodiyoksan)benzimidazol-2-selenon bileşigine (4g) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); 2.25 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 4.07 ve 4.58 (dd ve dd, 2H, $J=11.6, 5.0$ Hz ve $J=14.4, 7.1$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{O})$); 4.38 ve 4.79 (dd ve dd, 2H, $J=11.6$ Hz ve $J=14.5, 3.7$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{O})$); 4.86 (m, 1H, OCH_2CHO); 5.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 6.69-7.22 (m, 12H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3); 21.2 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 47.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{O})$); 50.2 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 65.5 ($\text{OCH}(\text{CH}_2\text{O})$); 71.7 ($\text{OCH}(\text{CH}_2\text{O})$); 110.3, 110.5, 117.5, 117.7, 121.8, 121.9, 123.5, 123.6, 127.6, 129.5, 132.2, 132.8, 134.0, 137.8, 142.3 ve 143.1 (Ar-C); 167.9 (2-C-Se).

3.1.12. 1-(2-metilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiginin NMR spektrumları, 5e





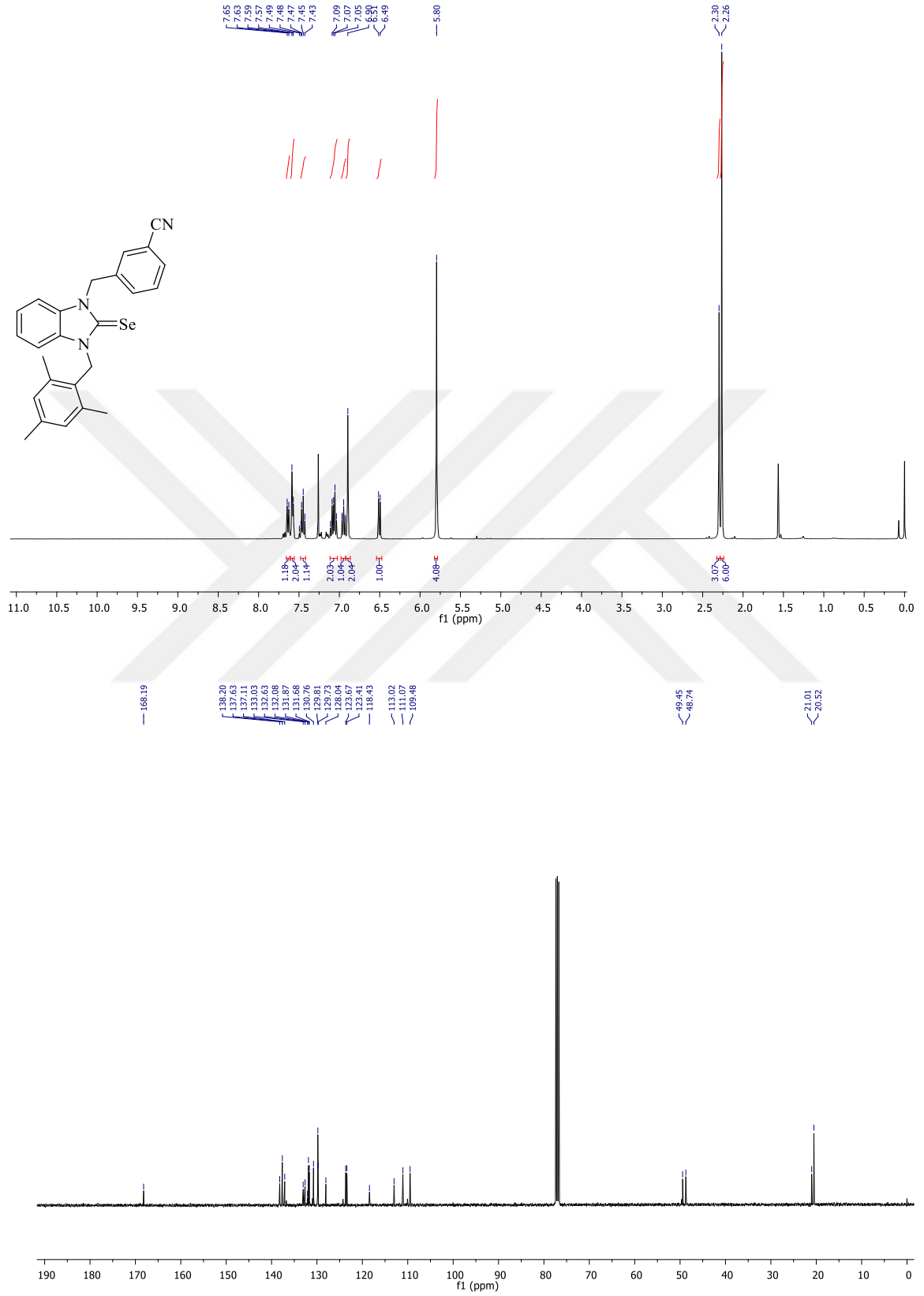
Şekil 3.12. 5e Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.

1-(2-metilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (**5e**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.38 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 5.68 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 5.74 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CN})$); 6.71-7.62 (m, 12H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 18.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 48.1 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 48.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CN})$); 117.4 (Ar-CN); 108.7, 109.0, 112.0, 122.8, 122.9, 123.2, 125.2, 125.4, 126.8, 128.8, 129.7, 129.9, 130.0, 130.7, 130.8, 131.0, 131.6, 131.7, 132.3, 134.5, 135.7 ve 136.0 (Ar-C); 168.0 (2-C-Se).

3.1.13. 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon bileşığının

NMR spektrumları, 5h

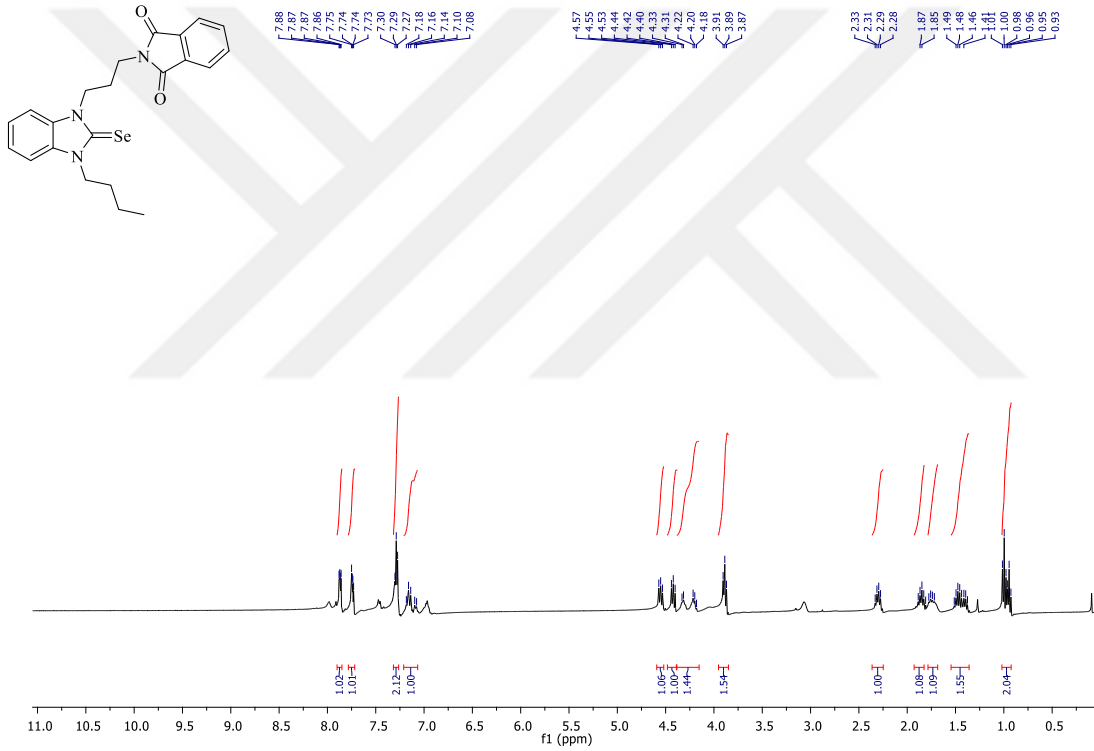


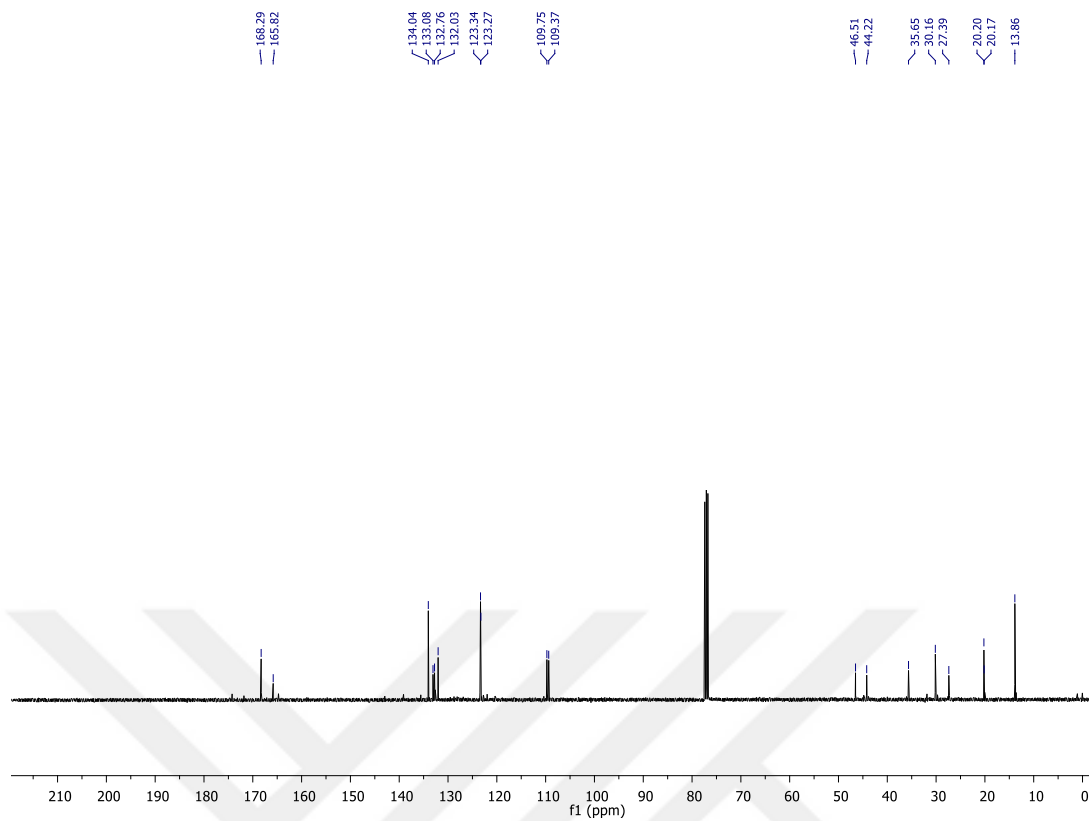
Şekil 3.13. 5h Bileşığıne ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları.

1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (**5h**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 2.26 ve 2.30 (s, 9H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 5.80 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_3$); 5.80 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CN})$); 6.50 (d, 2H, $J= 8.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$); 6.90-7.65 (m, 12H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 20.5 ve 21.0 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_3$); 48.7 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_3$); 49.5 ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CN})$); 118.4 (Ar-CN); 109.5, 111.1, 113.0, 123.4, 123.7, 128.0, 129.7, 129.8, 130.8, 131.7, 131.9, 132.1, 132.6, 133.0, 137.1, 137.6 ve 138.2 (Ar-C); 168.2 (2-C-Se).

3.1.14. 1-bütül-3-(N-propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, 6c



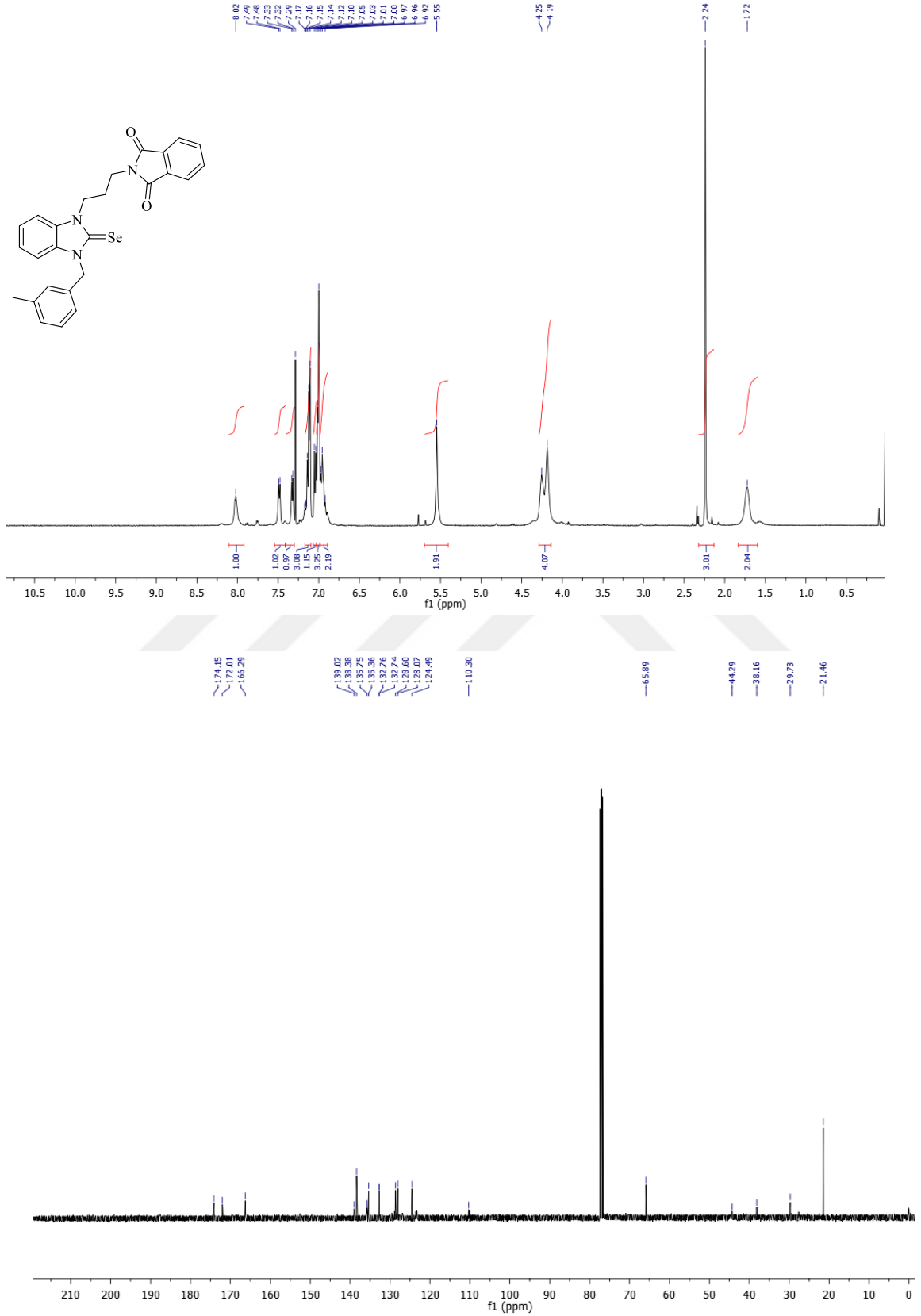


Şekil 3.14. 6c Bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları.

1-bütül-3-(N-propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (6c) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 0.96 (m, 3H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.42 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.81 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.29 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.87 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.25 ve 4.48 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 7.08-7.88 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 13.9, 20.2, 30.2 ve 44.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 27.4, 35.7 ve 46.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 109.4, 109.8, 123.3, 132.0, 132.8, 133.1 ve 134.0 (Ar-C); 165.8 (2-C-Se); 168.3 (C=O).

3.1.15. 1-(3-metilbenzil)-3-(*N*-propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, 6f

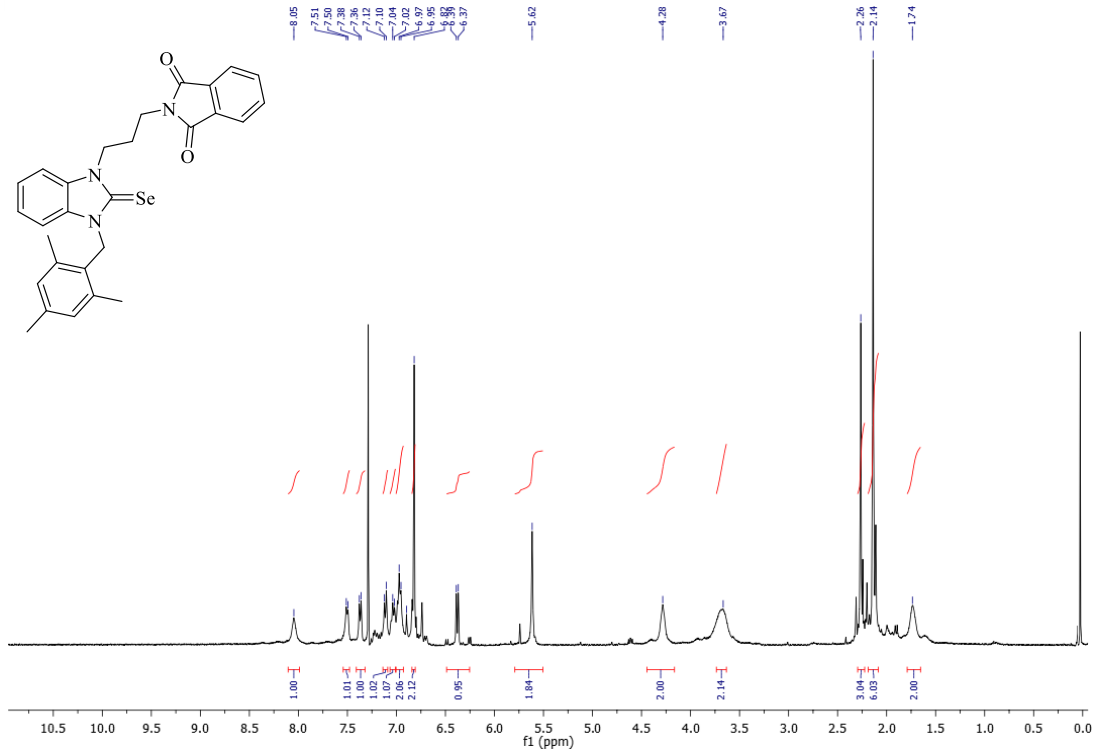


Şekil 3.15. 6f Bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları.

1-(3-metilbenzil)-3-(N-propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (**6f**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ; 1.72 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 2.24 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 4.19 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 4.25 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 5.55 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 7.92-8.02 (m, 12H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ ; 21.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$); 29.7 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 38.2 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 44.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 65.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$), 110.3, 124.5, 128.1, 128.6, 132.7, 132.8, 135.4, 135.6, 138.4 ve 139.0 (Ar-C); 166.3 (2-C-Se); 172.0 ve 174.2 (C=O).

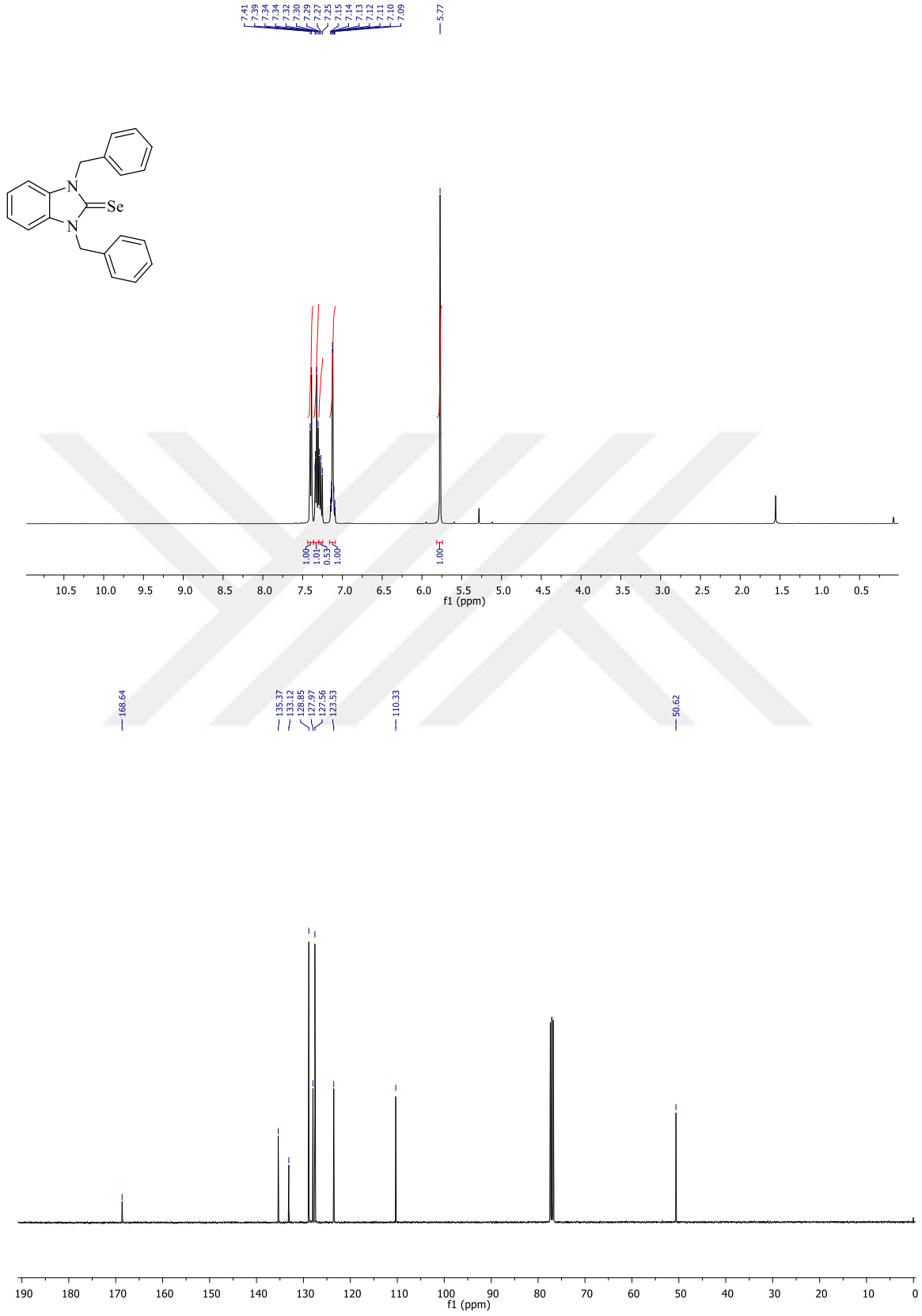
3.1.16. 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(N-propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, 6h





¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ; 1.74 (s, 2H, -NCH₂C**H**₂CH₂N-); 2.14 ve 2.26 (s, 9H, CH₂C₆H₂(C**H**₃)₃); 3.67 (s, 2H, -NCH₂CH₂C**H**₂N-); 4.28 (s, 2H, -NCH₂C**H**₂CH₂N-); 5.62 (s, 2H, C**H**₂C₆H₂(CH₃)₃); 6.38 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz, CH₂C₆**H**₂(CH₃)₃); 6.82-8.05 (m, 10H, Ar-*H*). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ; 20.5 ve 21.0 (CH₂C₆H₂(C**H**₃)₃); 36.0, 40.7 ve 48.1 (NCH₂C**H**₂CH₂N); 65.9 (CH₂C₆H₂(CH₃)₃); 118.0, 123.1, 123.2, 123.4, 126.0, 128.3, 129.7, 132.6 ve 137.5 (Ar-C); 165.8 (2-C-Se); 172.1 ve 174.2 (C=O).

3.1.17. 1,3-dibenzilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin NMR spektrumları, 7d



Şekil 3.17. 7d Bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları.

1,3-dibenzilbenzimidazol-2-selenon bileşiğine (**7d**) ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 5.77 (s, 4H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.09-7.41 (m, 10H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ; 50.6 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 110.3, 123.5, 128.0, 128.9, 133.1 ve 135.4 (Ar-C); 168.6 (2-C-Se).

3.2. NMR Spektroskopi Yorumları

Bileşiklerin NMR spektrumları incelendiğinde; **1d** bileşiğinin ^1H NMR spektrumu için etanol grubuna ait hidroksi (OH) proton piki 2.42 ppm'de triblet, etanol grubunun metilen (CH_2) pikleri 4.16 ve 4.72 ppm'de sırasıyla kuartet ve triblet olarak gözlemlendi. Benzilik CH_2 proton piki 5.71 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. **1d** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu için azot atomuna bağlı etilen (CH_2) karbon piki 48.9 ppm'de oksijene bağlı etilen (CH_2) karbon piki 61.6 ppm'de ve benzilik (CH_2) karbon piki 50.4 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon piki 167.6 ppm'de gözlemlendi.

1g bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; benzen halkası üzerinde para konumundaki metil (CH_3) proton piki 2.29 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Etanol grubuna ait hidroksi (OH) proton piki 2.42 ppm'de singlet, etanol grubunun metilen pikleri (CH_2) 4.15 ve 4.69 ppm'de triblet olarak gözlemlendi. Benzilik CH_2 proton pikleri 5.66 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. **1g** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; benzen halkası üzerinde para konumundaki metil (CH_3) karbon piki 21.2 ppm'de, azot atomuna bağlı etilen (CH_2) karbon piki 48.8 ppm'de, oksijene bağlı etilen (CH_2) karbon piki 61.6 ppm'de ve benzilik (CH_2) karbon piki 50.2 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon piki 167.4 ppm'de gözlemlendi.

2a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; benzimidazol halkasında azot atomu üzerindeki metil (CH_3) proton piki 3.85 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Allil grubuna ait metilen (CH_2) proton pikleri 5.06 ppm'de singlet, 5.14 ve 5.20 ppm'de multiblet ve dubletin dubleti olarak gözlemlendi. Allil grubuna ait tek proton piki ise 5.90 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. **2a** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; benzimidazol halkasında azot atomu üzerindeki metil (CH_3) karbonu 33.4 ppm'de, diğer azot atomuna bağlı olan allil grubu karbon atomuna ait pik 49.2 ppm'de gözlemlendi. Allil grubundaki diğer 2 karbon pikleri 118.4 ve 131.0 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon piki 166.8 ppm'de gözlemlendi.

2e bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; benzen halkası üzerinde orto konumundaki metil (CH_3) proton pikleri 2.36 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Allil grubuna ait metilen (CH_2) proton pikleri 5.10 ppm'de singlet, 5.15 ve 5.22 ppm'de dublet olarak gözlemlendi. Allil grubuna ait tek proton piki ise 5.99 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. Benzilik CH_2 proton pikleri 5.66 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. **2e** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; benzen halkası üzerinde orto konumundaki metil (CH_3) karbon piki 14.7 ppm'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan allil grubu karbon atomu piki 48.3 ppm'de gözlemlendi. Allil grubundaki diğer 2 karbon pikleri 117.4 ve 129.9 ppm'de gözlemlendi. Benzilik karbon atomu 48.8 ve 49.1 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon piki 166.6 ppm'de gözlemlendi.

2f bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; benzen halkası üzerinde meta konumundaki metil (CH_3) proton pikleri 2.23 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Allil grubuna ait metilen (CH_2) proton pikleri 5.11, 5.15 ve 5.22 ppm'de dublet olarak gözlemlendi. Allil grubuna ait tek proton piki ise 5.94 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. Benzilik CH_2 proton pikleri 5.62 ve 5.67 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. **2f** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; benzen halkası üzerinde meta konumundaki metil (CH_3) karbonu 21.5 ppm'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan allil grubu karbon atomu piki 49.5 ppm'de gözlemlendi. Allil grubundaki diğer 2 karbon pikleri 118.4 ve 131.0 ppm'de gözlemlendi. Benzilik karbon atomu pikleri 50.5 ve 50.6 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbonu piki 167.7 ppm'de gözlemlendi.

2g bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; benzen halkası üzerinde para konumundaki metil (CH_3) proton pikleri 2.23 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Allil grubuna ait metilen (CH_2) proton pikleri 5.10 ppm'de dublet, 5.15 ve 5.22 ppm'de sırasıyla multiblet ve dublet olarak gözlemlendi. Allil grubuna ait tek proton piki ise 5.93 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. Benzilik CH_2 proton pikleri 5.62 ve 5.65 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. **2g** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; benzen halkası üzerinde para konumundaki metil (CH_3) karbon piki 21.2 ppm'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan allil grubu karbon atomu piki 49.5 ppm'de gözlemlendi. Allil grubundaki diğer 2 karbon atomu pikleri 118.4 ve 131.0 ppm'de gözlemlendi. Benzilik karbon atomu pikleri 50.2 ve 50.4 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbonu piki 167.5 ppm'de gözlemlendi.

2i bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; allil grubuna ait metilen (CH_2) proton pikleri 5.15, 5.18 ve 5.24 ppm'de dublet olarak gözlemlendi. Allil grubuna ait tek proton piki ise 5.97 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Naftil grubuna ait benzik CH_2 proton pikleri 6.13 ve 6.23 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. **2i** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan allil grubu karbon atomu piki 48.9 ppm'de gözlemlendi. Allil grubundaki diğer 2 karbon pikleri 118.5 ve 131.0 ppm'de gözlemlendi. Naftil grubuna ait benzik karbon atomu 49.3 ve 49.5 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon atomu piki 169.1 ppm'de gözlemlendi.

3b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; izopropil grubuna ait metil (CH_3) proton pikleri 1.54 ppm'de dublet olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan izopropil grubuna ait tek proton piki ise 5.82 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. Morfolin grubuna ait metilen (CH_2) proton pikleri 2.55 ve 3.64 ppm'de triblet olarak gözlemlendi. Morfolin ve benzimidazol arasındaki etil grubunun (CH_2) proton pikleri 2.72 ve 4.51 ppm'de triblet olarak gözlemlendi. **3b** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan izopropil grubuna ait metil (CH_3) karbon atomu piki 19.0 ppm'de ve bu gruptaki CH karbonu piki 54.8 ppm'de gözlemlendi. Morfolin ve benzimidazol arasındaki etil grubunun (CH_2) karbon pikleri 43.3 ve 50.6 ppm'de gözlemlendi. Morfolin grubuna ait metilen (CH_2) karbon pikleri 53.0 ve 66.0 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon atomu piki 164.4 ppm'de gözlemlendi.

3c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; propil grubuna ait metil (CH_3) proton pikleri 1.03 ppm'de triblet olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan propil grubuna ait diğer metilen (CH_2) proton pikleri 1.91 ve 4.39 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. Morfolin grubuna ait metilen (CH_2) proton pikleri 2.61 ve 3.70 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. Morfolin ve benzimidazol arasındaki etil grubunun (CH_2) proton pikleri 2.80 ve 4.57 ppm'de triblet olarak gözlemlendi. **3c** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan propil grubuna ait metil (CH_3) karbon atomu piki 11.4 ppm'de ve bu gruptaki diğer (CH_2) karbon pikleri 21.5 ve 48.2 ppm'de gözlemlendi. Morfolin ve benzimidazol arasındaki etil grubunun (CH_2) karbon pikleri 44.0 ve 54.0 ppm'de gözlemlendi. Morfolin grubuna ait metilen (CH_2) karbon pikleri 55.9 ve 67.0 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon atomu piki 165.9 ppm'de gözlemlendi.

4f bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; benzen halkası üzerinde meta konumundaki metil (CH_3) proton pikleri 2.25 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan benzodioksan grubuna ait proton

pikleri 4.09, 4.38, 4.59, 4.79 ve 4.87 ppm'de gözlemlendi. Benzik CH₂ proton pikleri 5.60 ppm'de dubletin dubleti olarak gözlemlendi. **4f** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda; benzen halkası üzerinde meta konumundaki metil (CH₃) karbon atomu piki 21.5 ppm'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan benzodiyoksan grubuna ait karbon atom pikleri 47.3, 50.5, 65.5 ve 71.7 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon atomu piki 167.9 ppm'de gözlemlendi.

4g bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; benzen halkası üzerinde para konumundaki metil (CH₃) proton pikleri 2.25 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan benzodiyoksan grubuna ait proton pikleri 4.07, 4.38, 4.58, 4.79 ve 4.86 ppm'de gözlemlendi. Benzik CH₂ proton pikleri 5.60 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. **4g** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda; benzen halkası üzerinde meta konumundaki metil (CH₃) karbon piki 21.2 ppm'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan benzodiyoksan grubuna ait karbon atom pikleri 47.3, 50.2, 65.5 ve 71.7 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon atomu piki 167.9 ppm'de gözlemlendi.

5e bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; benzen halkası üzerinde orto konumundaki metil (CH₃) proton pikleri 2.38 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan benzik proton pikleri 5.68 ve 5.74 ppm'de gözlemlendi. **5e** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda; benzen halkası üzerinde orto konumundaki metil (CH₃) karbon atomu piki 18.5 ppm'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan benzik karbon atom pikleri 48.1 ve 48.5 ppm'de gözlemlendi. Benzen halkası üzerindeki siyano (nitril) grubu karbon piki 117.4 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon atomu piki 168.0 ppm'de gözlemlendi.

6c bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; benzen halkası üzerindeki bütül grubu metil (CH₃) proton pikleri 0.96 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. Bütül grubuna ait diğer metilen (CH₂) proton pikleri 1.42, 2.29 ve 3.87 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkası ile fitalimit grubu arasında bulunan propil grubuna ait metilen (CH₂) proton pikleri 1.81, 4.25 ve 4.48 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. **6c** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda; bütül grubuna ait karbon pikleri 13.9, 20.2, 30.2 ve 44.2 ppm'de gözlemlendi. Benzimidazol halkası ile fitalimit grubu arasında bulunan propil grubuna ait karbon atom pikleri 27.4, 35.7 ve 46.5 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon atomu piki 168.3 ppm'de gözlemlendi.

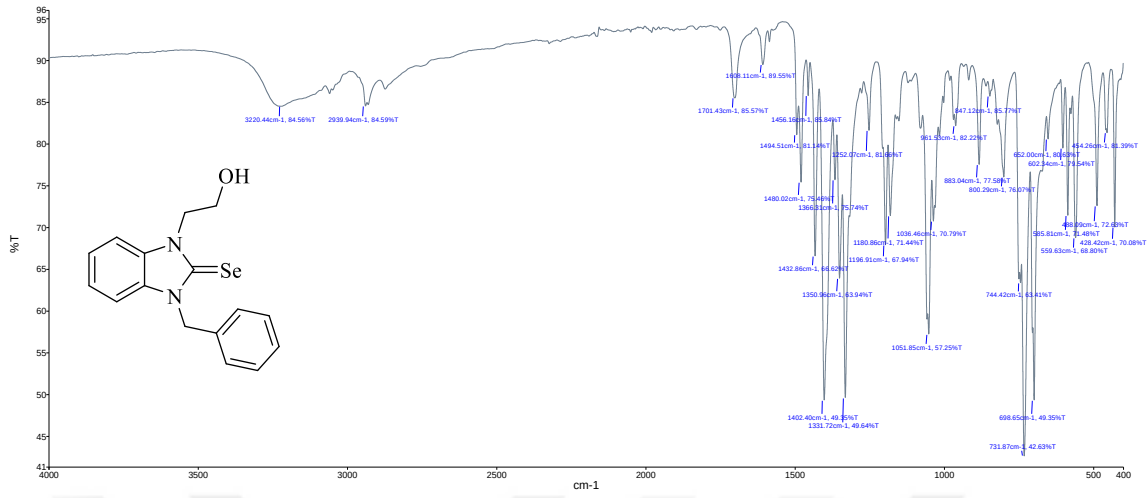
6f bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; benzen halkası üzerinde meta konumundaki metil (CH₃) proton piki 2.24 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Benzimidazol

halkasındaki azot atomuna bağı olan benzilik proton pikleri 5.55 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkası ile fitalimit grubu arasında bulunan propil grubuna ait metilen (CH₂) proton pikleri 1.72, 4.19 ve 4.25 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. **6f** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda; benzen halkası üzerinde meta konumundaki metil karbon piki 21.5 ppm'de gözlemlendi. Benzilik karbon piki 65.9 ppm'de gözlemlendi. Benzimidazol halkası ile fitalimit grubu arasında bulunan propil grubuna ait karbon atomu pikleri 29.7, 38.2 ve 44.3 ppm'de gözlemlendi. Fitalimit grubundaki karbonil (C=O) karbon pikleri 172.0 ve 174.2 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon piki 166.3 ppm'de gözlemlendi.

6h bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; benzen halkası üzerinde orto ve para konumundaki metil (CH₃) proton pikleri 2.14 ve 2.26 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağı olan benzilik proton pikleri 5.62 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkası ile fitalimit grubu arasında bulunan propil grubuna ait metilen (CH₂) proton pikleri 1.74, 3.67 ve 4.28 ppm'de multiblet olarak gözlemlendi. 3 tane metil grubu taşıyan benzen halkasının üzerindeki 2 proton piki 6.38 ppm'de dublet olarak gözlemlendi. **6h** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda; benzen halkası üzerinde orto ve para konumundaki metil karbon pikleri 20.5 ve 21.0 ppm'de gözlemlendi. Benzilik karbon piki 65.9 ppm'de gözlemlendi. Benzimidazol halkası ile fitalimit grubu arasında bulunan propil grubuna ait karbon atomu pikleri 36.0, 40.7 ve 48.1 ppm'de gözlemlendi. Fitalimit grubundaki karbonil (C=O) karbon pikleri 172.1 ve 174.2 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon piki 165.8 ppm'de gözlemlendi.

7d bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; benzimidazol halkasındaki azot atomuna bağı olan benzilik proton pikleri 5.77 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. **7d** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda; benzilik karbon piki 50.6 ppm'de gözlemlendi. Bu bileşikte karakteristik 2-C-Se karbon piki 168.6 ppm'de gözlemlendi.

3.3.1. 1-Benzil-3-hidroksietilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR spektrumu, 1d

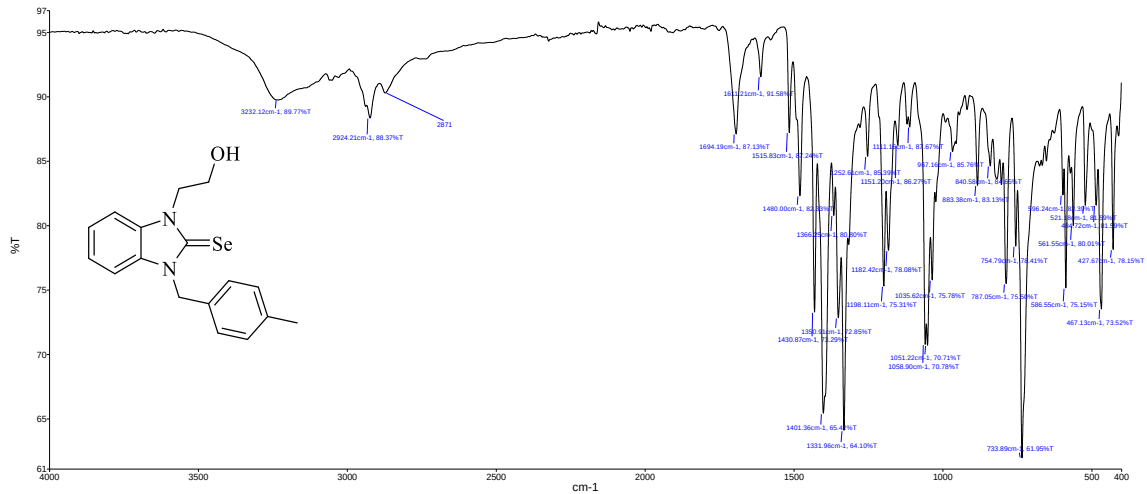


Şekil 3.18. 1d Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-Benzil-3-hidroksietilbenzimidazol-2-selenon bileşiğine (1d) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$: 3220, $\nu(\text{CH})$: 2939 $\nu(\text{CN})$: 1433, $\nu(\text{C=Se})$: 1197, $\nu(\text{C-O})$: 1052

3.3.2. 1-Hidroksietil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR spektrumu, 1g

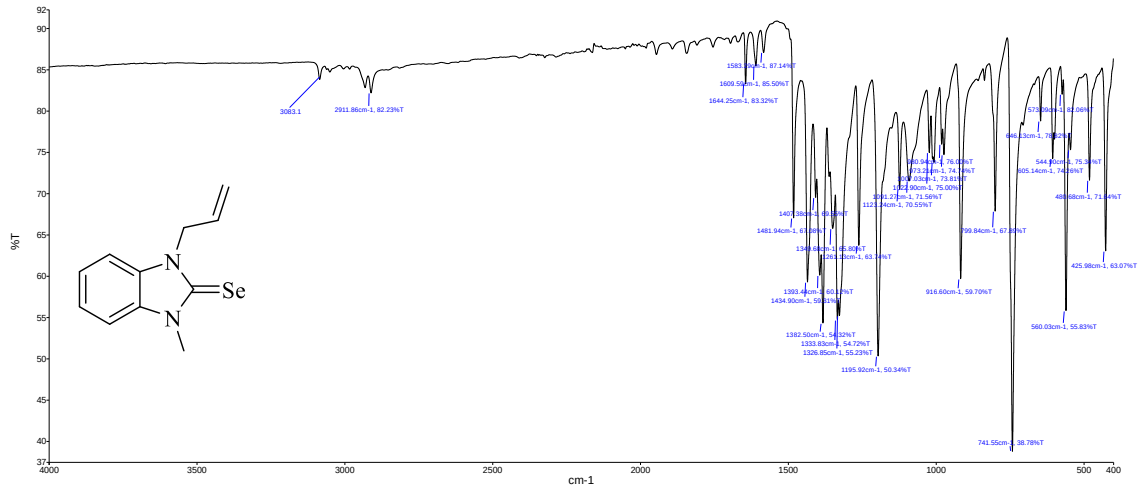


Şekil 3.19. 1g Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-Hidroksietil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (1g) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$: 3232, $\nu(\text{CH})$: 2924 $\nu(\text{CN})$: 1431, $\nu(\text{C=Se})$: 1198, $\nu(\text{C-O})$: 1059

3.3.3. 1-Allil-3-metilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR spektrumu, 2a

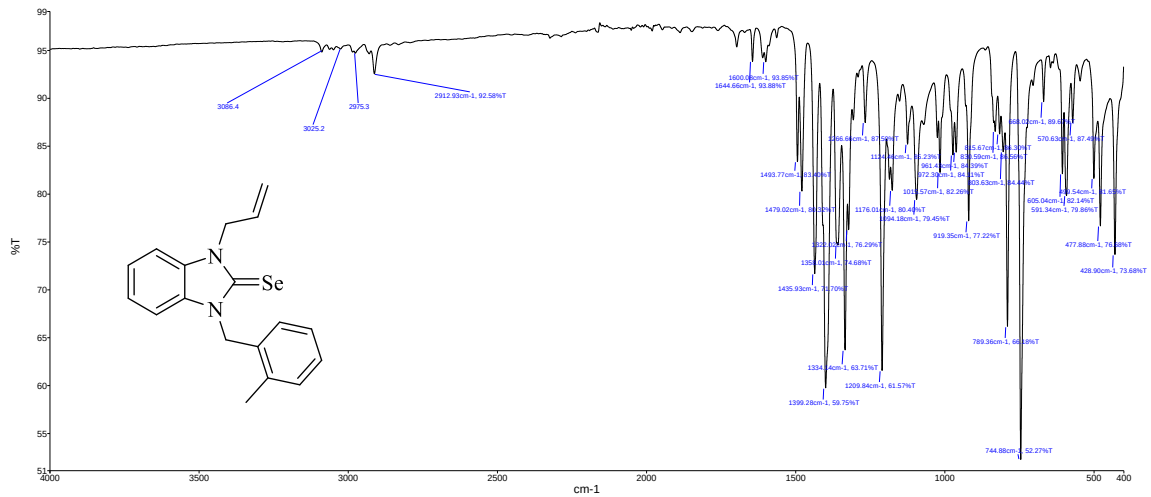


Şekil 3.20. 2a Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-Allil-3-metilbenzimidazol-2-selenon bileşiğine (2a) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm⁻¹): $\nu_{(=CH)}$: 3083, $\nu_{(CH)}$: 2912 $\nu_{(CN)}$: 1435, $\nu_{(C=Se)}$: 1196.

3.3.4. 1-Allil-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR spektrumu, 2e

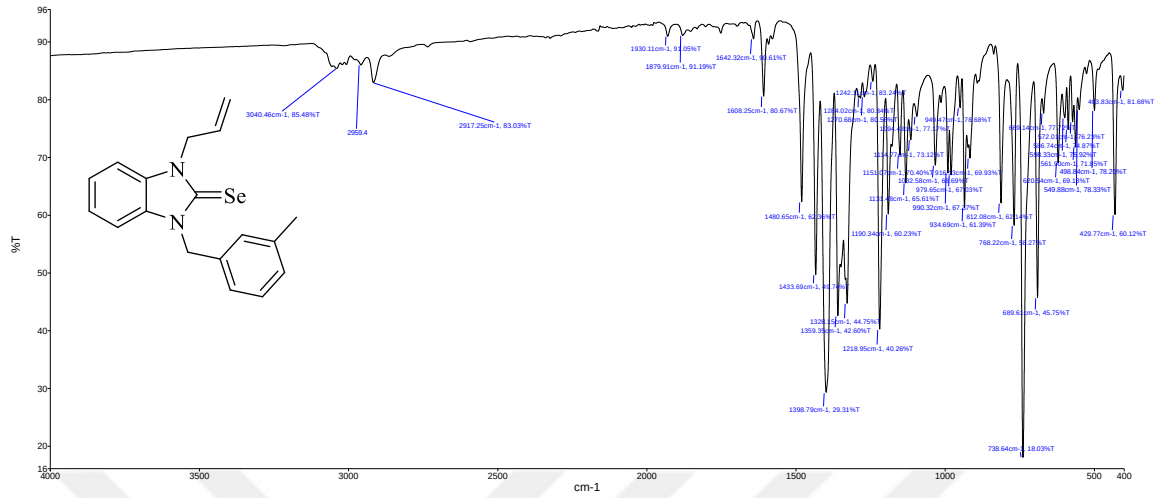


Şekil 3.21. 2e Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-Allil-3-(2-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (2e) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm⁻¹): $\nu_{(=CH)}$: 3086, $\nu_{(CH)}$: 2975 $\nu_{(CN)}$: 1436, $\nu_{(C=Se)}$: 1210.

3.3.5. 1-Allil-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR spektrumu, 2f

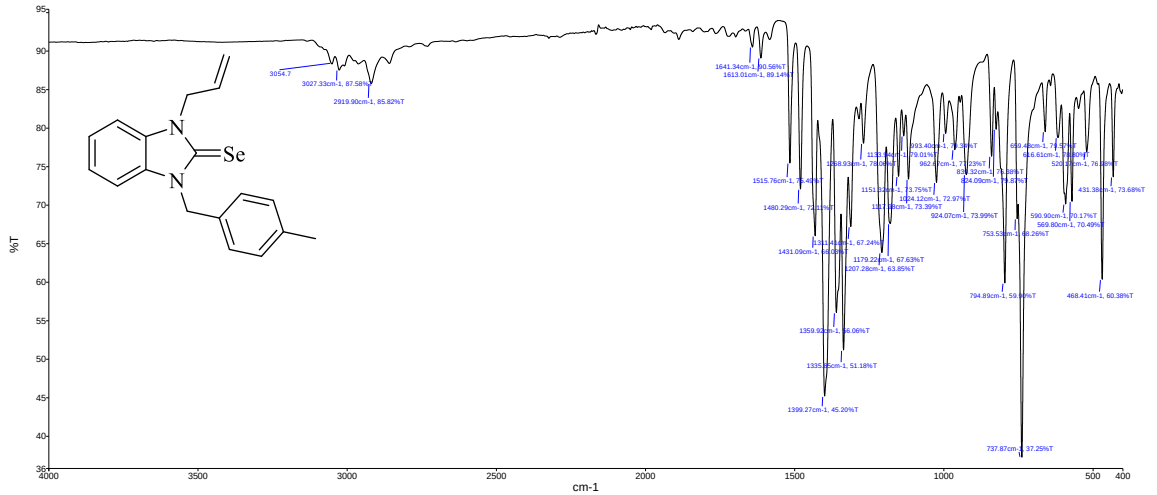


Şekil 3.22. 2f Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-Allil-3-(3-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (2f) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm^{-1}): $\nu_{(\text{=CH})}$: 3040, $\nu_{(\text{CH})}$: 2917 $\nu_{(\text{CN})}$: 1434, $\nu_{(\text{C=Se})}$: 1219.

3.3.6. 1-Allil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR spektrumu, 2g

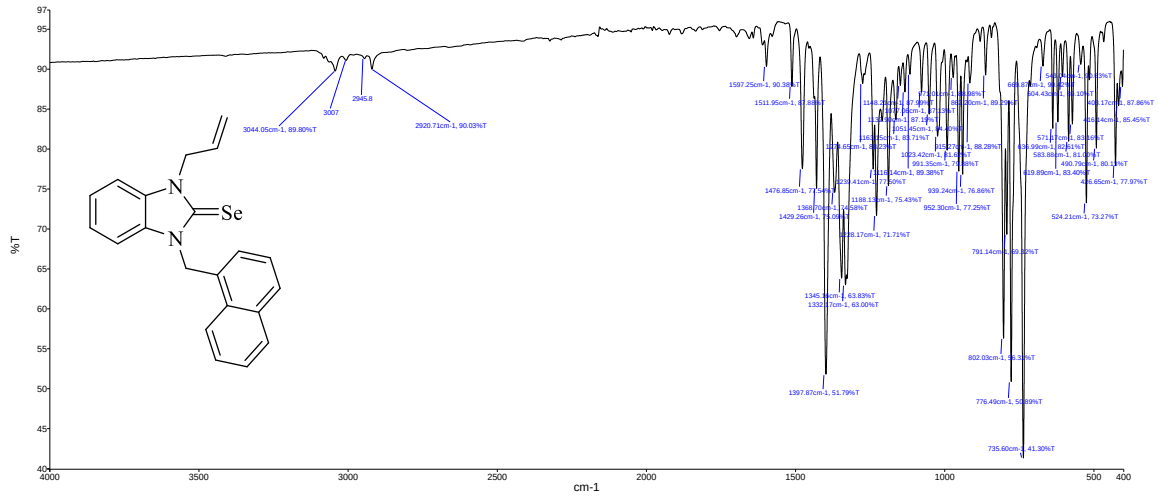


Şekil 3.23. 2g Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-Allil-3-(4-metilbenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (2g) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm^{-1}): $\nu_{(\text{=CH})}$: 3055, $\nu_{(\text{CH})}$: 2920 $\nu_{(\text{CN})}$: 1431, $\nu_{(\text{C=Se})}$: 1207.

3.3.7. 1-Allil-3-naftilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR spektrumu, 2i

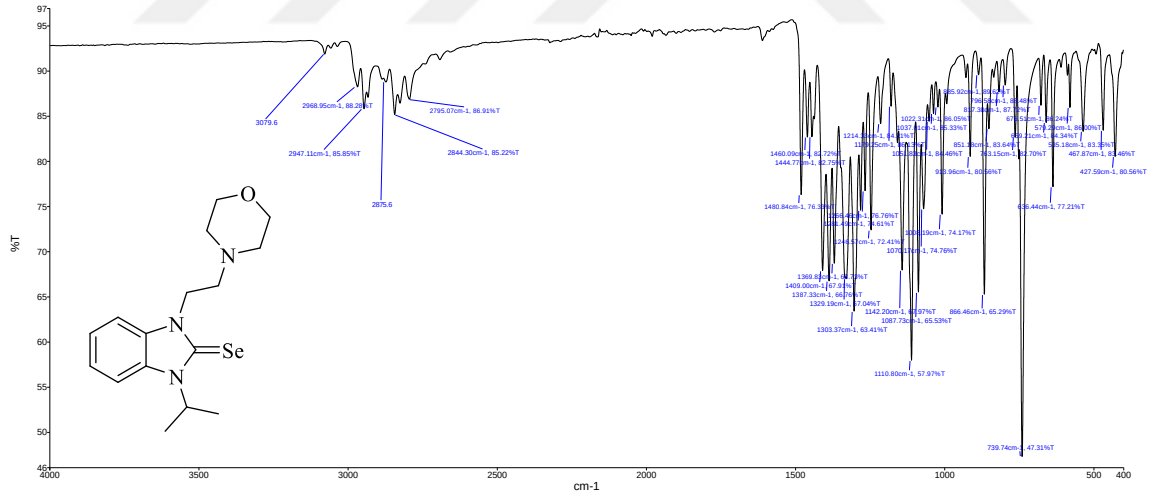


Şekil 3.24. 2i Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-Allil-3-naftilbenzimidazol-2-selenon bileşiğine (2i) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm⁻¹): $\nu_{(=CH)}$: 3044, $\nu_{(CH)}$: 2921 $\nu_{(CN)}$: 1429, $\nu_{(C=Se)}$: 1228.

3.3.8. 1-izopropil-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR spektrumu, 3b



Şekil 3.25. 3b Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-izopropil-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (3b) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

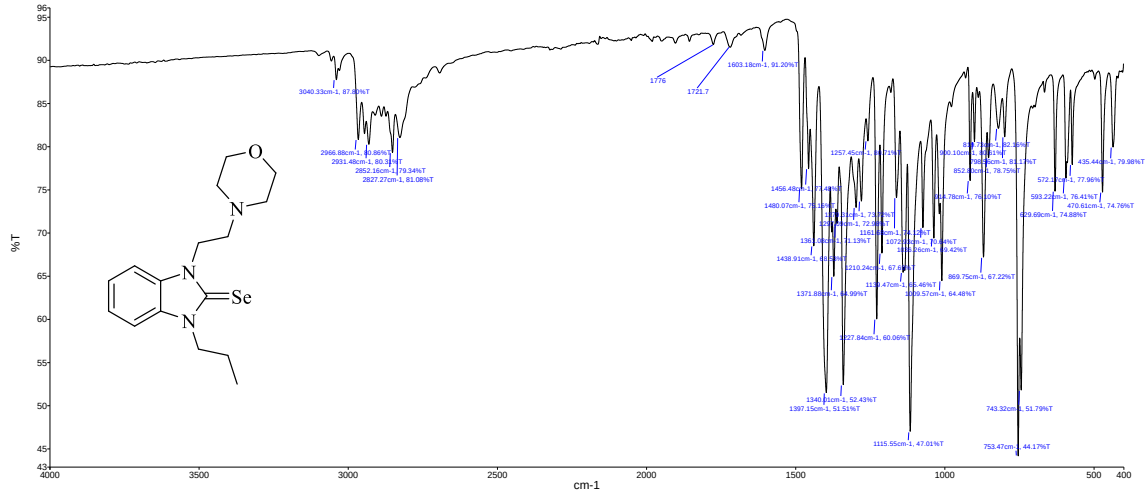
FT-IR (ATR, cm⁻¹): $\nu_{(CH)}$: 2968, 2947, 2844 $\nu_{(CN)}$: 1481, $\nu_{(CN)}$: 1409, $\nu_{(C=Se)}$: 1246, $\nu_{(C-O)}$: 1111.

3.3.9. 1-(2-morfolinoetil)-3-propilbenzimidazol-2-selenon

bileşığinin

FTIR

spektrumu, 3c



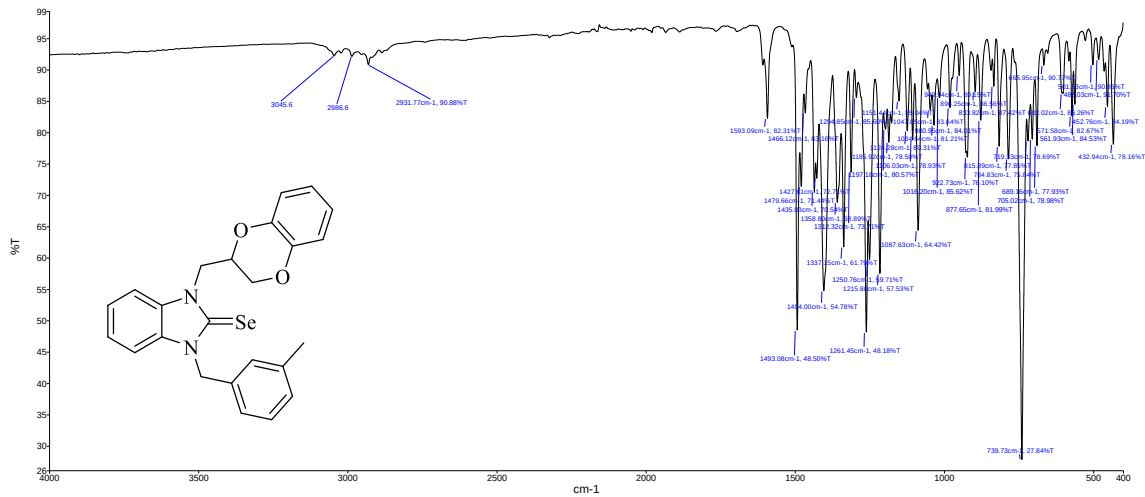
Şekil 3.26. 3c Bileşığıne ait FTIR Spektrumu.

1-bütıl-3-(2-morfolinoetil)benzimidazol-2-selenon bileşığıne (3c) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm⁻¹): ν_{CH} : 2967, 2931, 2852, 2827 ν_{CN} : 1480, ν_{CN} : 1439, $\nu_{\text{C=Se}}$: 1228, $\nu_{\text{C-O}}$: 1116.

3.3.10. 1-(3-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazol-2-selenon

bileşığinin FTIR spektrumu, 4f



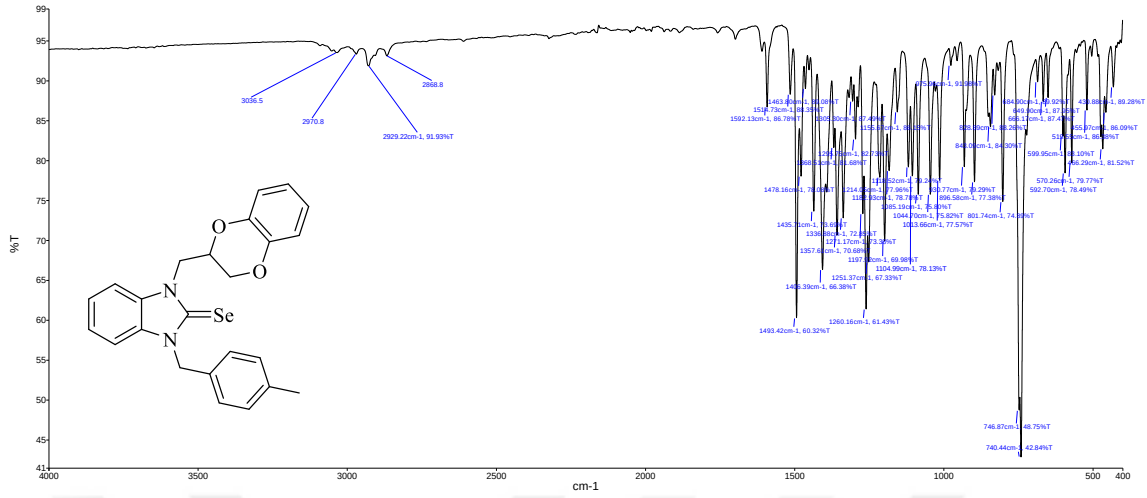
Şekil 3.27. 4f Bileşığıne ait FTIR Spektrumu.

1-(3-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodioksan)benzimidazol-2-selenon bileşığıne (4f) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm⁻¹): ν_{CH} : 2987, 2932, ν_{CN} : 1436, $\nu_{\text{C=Se}}$: 1215, $\nu_{\text{C-O}}$: 1088.

3.3.11. 1-(4-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodiyoksolan)benzimidazol-2-selenon

bileşiminin FTIR spektrumu, 4g

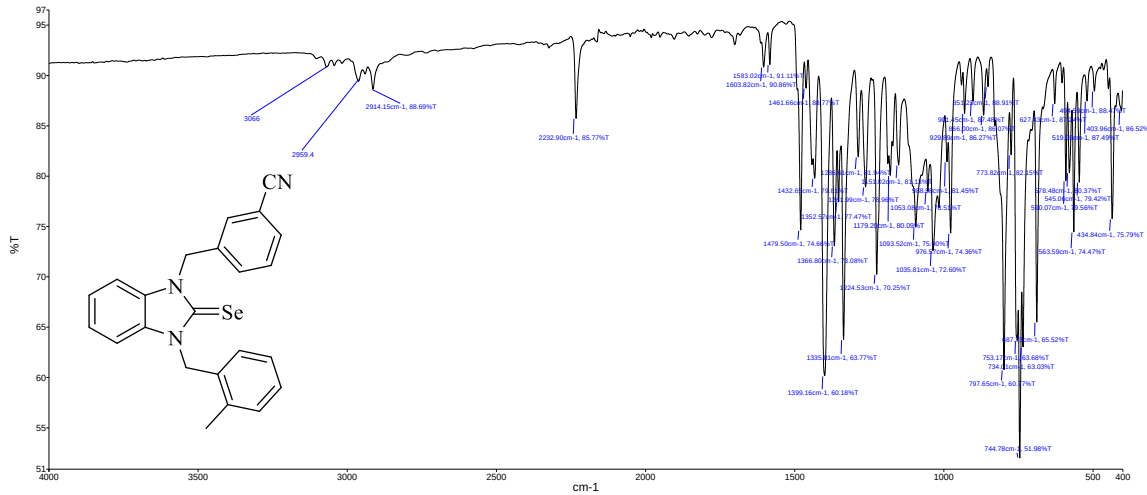


Şekil 3.28. 4g Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-(4-metilbenzil)-3-(2-metil-1,4-benzodiyoksolan)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (4g) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm^{-1}): $\nu_{\text{(CH)}}$: 2925, 2929, $\nu_{\text{(CN)}}$: 1436, $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1198, $\nu_{\text{(C-O)}}$: 1105.

3.3.12. 1-(2-metilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiminin FTIR spektrumu, 5e



Şekil 3.29. 5e Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-(2-metilbenzil)-3-(3-siyanobenzil)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (5e) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm^{-1}): $\nu_{\text{(CH)}}$: 2959, 2914, $\nu_{\text{(CN)}}$: 2233, $\nu_{\text{(CN)}}$: 1433, $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1225.

FTIR spektrumu, 5h



FT-IR (ATR, cm^{-1}): $\nu_{(\text{CH})}$: 2918, $\nu_{(\text{CN})}$: 2228, $\nu_{(\text{CN})}$: 1431, $\nu_{(\text{C}=\text{Se})}$: 1227.

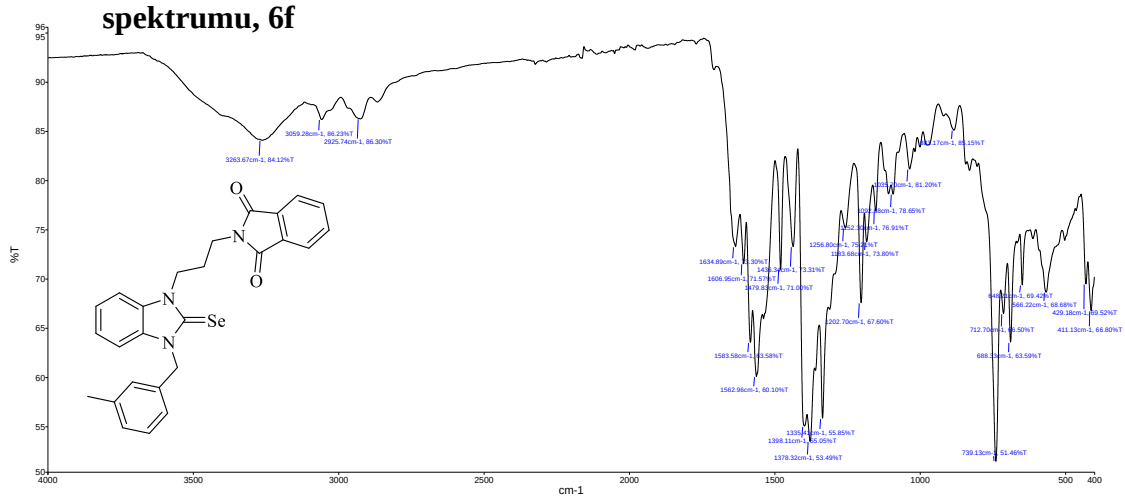
Chemical structure of compound 10 is shown as an inset. The IR spectrum displays characteristic absorption bands for the compound, including C-H stretching around 2900 cm⁻¹, C=O stretching around 1700 cm⁻¹, and various fingerprint region peaks.

Wavenumber (cm ⁻¹)	Assignment
3278.52	N-H stretch
2955.52	C-H stretch
2932.04	C-H stretch
1770.18	C=O stretch
1600.81	Aromatic C=C
1562.29	C=C stretch
1508.24	C-N stretch
1460.14	C-H bend
1378.51	C-N stretch
1337.54	C-N stretch
1287.79	C-N stretch
1259.64	C-N stretch
1238.38	C-N stretch
1206.11	C-N stretch
1182.11	C-N stretch
1161.94	C-N stretch
1121.94	C-N stretch
1087.58	C-N stretch
1062.06	C-N stretch
1036.14	C-N stretch
992.40	C-N stretch
952.40	C-N stretch
912.40	C-N stretch
882.40	C-N stretch
852.40	C-N stretch
812.40	C-N stretch
772.40	C-N stretch
752.40	C-N stretch
732.40	C-N stretch
717.80	C-N stretch
690.40	C-N stretch
648.24	C-N stretch
622.24	C-N stretch
582.24	C-N stretch
552.24	C-N stretch
530.00	C-N stretch
475.99	C-N stretch
452.24	C-N stretch
432.24	C-N stretch
412.24	C-N stretch
392.24	C-N stretch

Şekil 3.31. 6c Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): $\nu_{(\text{CH})}$: 2956, $\nu_{(\text{C=O})}$: 1707, $\nu_{(\text{CN})}$: 1440, $\nu_{(\text{C=Se})}$: 1209.

3.3.15. 1-(3-metilbenzil)-3-(N-propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR

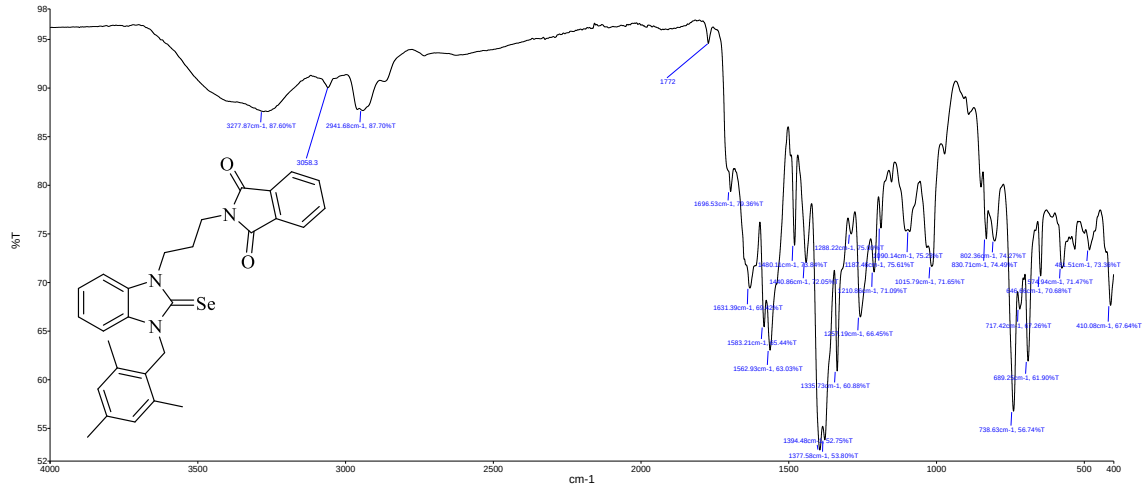


Şekil 3.32. 6f Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-(3-metilbenzil)-3-(N-propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (6f) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm⁻¹): $\nu_{\text{(CH)}}$: 2956, $\nu_{\text{(C=O)}}$: 1635, $\nu_{\text{(CN)}}$: 1436, $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1203.

3.3.16. 1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(N-propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR spektrumu, 6h

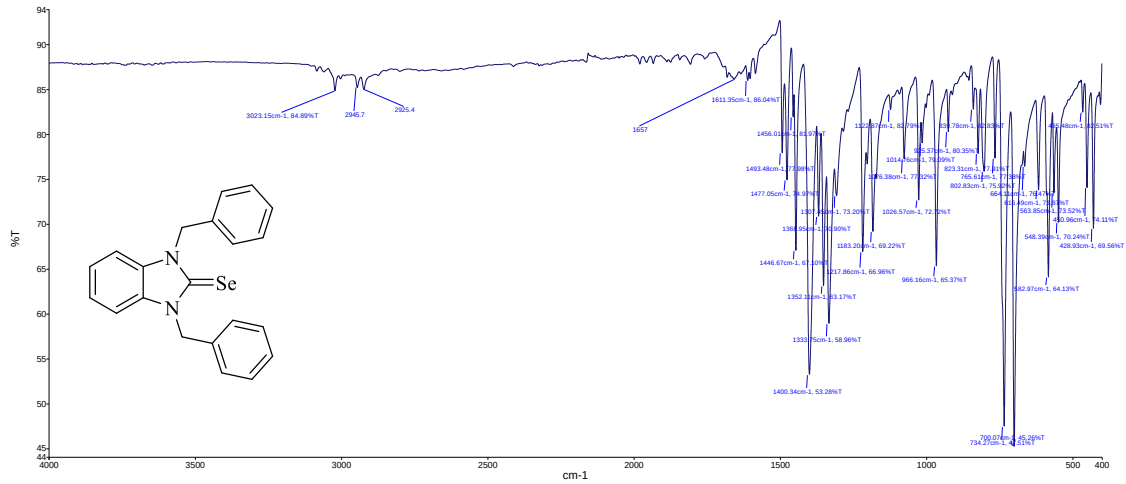


Şekil 3.33. 6h Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1-(2,4,6-trimetilbenzil)-3-(N-propilfitalimit)benzimidazol-2-selenon bileşiğine (6h) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm⁻¹): $\nu_{\text{(CH)}}$: 2942, $\nu_{\text{(C=O)}}$: 1697, $\nu_{\text{(CN)}}$: 1441, $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1211.

3.3.17. 1,3-dibenzilbenzimidazol-2-selenon bileşiğinin FTIR spektrumu, 7d



Şekil 3.34. 7d Bileşiğine ait FTIR Spektrumu.

1,3-dibenzilbenzimidazol-2-selenon bileşiğine (7d) ait bazı karakteristik FTIR spektrum verileri aşağıda verilmiştir:

FT-IR (ATR, cm⁻¹): $\nu_{\text{(CH)}}$: 2946, $\nu_{\text{(CN)}}$: 1447, $\nu_{\text{(C=Se)}}$: 1218.

3.4. FTIR Spektrum Yorumları

1d bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 3220 cm⁻¹'de gözlenen yayvan pik etanol grubundaki O-H gerilimine aittir. 2939 cm⁻¹'de gözlenen pik C-H gerilmelerine aittir. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1433 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2 nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1197 cm⁻¹'de gözlemlendi. Etanol grubundaki C-O gerilmesi ise 1052 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi.

1g bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 3232 cm⁻¹'de gözlenen yayvan pik etanol grubundaki O-H gerilimine aittir. 2924 cm⁻¹'de gözlenen pik C-H gerilmelerine aittir. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1431 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2 nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1198 cm⁻¹'de gözlemlendi. Etanol grubundaki C-O gerilmesi ise 1059 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi.

2a bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde allil grubundaki alifatik =C-H (sp² karbon atomu içeren) gerilimi 3083 cm⁻¹'de karakteristik bir pik olarak gözlemlendi. 2912 cm⁻¹'de gözlenen pik C-H gerilmelerine aittir. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1435 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2 nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1196 cm⁻¹'de gözlemlendi.

2e bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde allil grubundaki alifatik =C-H (sp² karbon atomu içeren) gerilimi 3086 cm⁻¹'de karakteristik bir pik olarak gözlemlendi. 2975 cm⁻¹'de gözlenen pik C-H gerilmelerine aittir. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1436 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2 nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1210 cm⁻¹'de gözlemlendi.

2f bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde allil grubundaki alifatik =C-H (sp² karbon atomu içeren) gerilimi 3040 cm⁻¹'de karakteristik bir pik olarak gözlemlendi. 2917 cm⁻¹'de gözlenen pik C-H gerilmelerine aittir. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1434 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2 nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1219 cm⁻¹'de gözlemlendi.

2g bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde allil grubundaki alifatik =C-H (sp² karbon atomu içeren) gerilimi 3055 cm⁻¹'de karakteristik bir pik olarak gözlemlendi. 2920 cm⁻¹'de gözlenen pik C-H gerilmelerine aittir. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1431 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2 nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1207 cm⁻¹'de gözlemlendi.

2i bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde allil grubundaki alifatik =C-H (sp² karbon atomu içeren) gerilimi 3044 cm⁻¹'de karakteristik bir pik olarak gözlemlendi. 2921 cm⁻¹'de gözlenen pik C-H gerilmelerine aittir. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1429 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2 nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1228 cm⁻¹'de gözlemlendi.

3b bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 2968, 2947 ve 2844 cm⁻¹'de gözlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. Morfolin halkasındaki C-N gerilmesi 1481 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1409 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2 nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1228 cm⁻¹'de gözlemlendi. Morfolin halkasındaki C-O gerilmesi 1111 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi.

3c bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 2967, 2931, 2852 ve 2827 cm⁻¹'de gözlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. Morfolin halkasındaki C-N gerilmesi 1480 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1432 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2 nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1228 cm⁻¹'de gözlemlendi. Morfolin halkasındaki C-O gerilmesi 1116 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi.

4f bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 2987 ve 2932 cm⁻¹'de gözlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1436 cm⁻¹

¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2. nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1215 cm⁻¹'de gözlemlendi. Benzodioksan halkasındaki C-O gerilmesi 1088 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi.

4g bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 2925 ve 2929 cm⁻¹'de gözlemlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1436 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2. nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1198 cm⁻¹'de gözlemlendi. Benzodioksan halkasındaki C-O gerilmesi 1105 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi.

5e bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 2959 ve 2914 cm⁻¹'de gözlemlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. Benzonitril grubundaki C≡N (nitril) gerilmesi 2233 cm⁻¹'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1433 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2. nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1225 cm⁻¹'de gözlemlendi.

5h bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 2918 cm⁻¹'de gözlemlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. Benzonitril grubundaki C≡N (nitril) gerilmesi 2228 cm⁻¹'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1431 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2. nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1227 cm⁻¹'de gözlemlendi.

6c bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 2956 cm⁻¹'de gözlemlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. Fitalimit grubundaki C=O (karbonil) gerilmesi 1707 cm⁻¹'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1440 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2. nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1209 cm⁻¹'de gözlemlendi.

6f bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 2956 cm⁻¹'de gözlemlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. Fitalimit grubundaki C=O (karbonil) gerilmesi 1635 cm⁻¹'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1436 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2. nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1203 cm⁻¹'de gözlemlendi.

6h bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 2942 cm⁻¹'de gözlemlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. Fitalimit grubundaki C=O (karbonil) gerilmesi 1697 cm⁻¹'de gözlemlendi. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1441 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2. nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1211 cm⁻¹'de gözlemlendi.

7d bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde 2946 cm⁻¹'de gözlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. Benzimidazol halkasındaki karakteristik C-N gerilmesi 1447 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak gözlemlendi. 2. nolu karbon atomu ile selenyum arasındaki C=Se gerilmesi 1218 cm⁻¹'de gözlemlendi.

3.5. NHC-Se Komplekslerinin Enzim İnhibisyon Aktiviteleri

3.5.1. AChE enzim inhibisyon aktiviteleri

AChE aktivitesine bağlı olarak azalan nörotransmitter asetilkolin, AD patofizyolojisinde çok önemli bir rol oynar. Bu nedenle, terapötik yaklaşımlardan biri ACh'nin bozunmasını sınırlamak için AChE inhibitörlerinin kullanımını içerir. AChE inhibitörleri, ACh konsantrasyonunu artırarak nöral hücrelerin işlevini iyileştirir. Bu nedenle, birçok çalışma AD tedavisinde kullanılabilecek seçici ve etkili AChE inhibitörlerini belirlemeye odaklanmıştır [264]. Bu çalışmada, Se-NHC bileşikleri (**1-7**) AChE'ye karşı IC₅₀ değerleri de Tablo 1 ve Grafik 2'de gösterilmiştir. Se-NHC bileşiklerinin (**1-7**) IC₅₀ değerleri 37 ila 99 nM aralığında bulunmuş ve IC₅₀ sonuçları pozitif kontrol olan Takrin'den (IC₅₀:15 nM) biraz yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, Se-NHC bileşikleri (**1-7**), ikame pozisyonundan bağımsız olarak AChE'ye karşı benzer inhibisyon özellikleri gösterdi. Bu durum, Se-NHC bileşiklerinin (**1-7**) bileşiklerinin toplu yapısının inhibisyon özelliklerinde belirleyici olduğu anlamına gelir [236].

Yeni sentezlenen Se-NHC bileşiklerinin (**1-7**) AChE üzerindeki inhibisyon etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Burada araştırılan Se-NHC bileşiklerinin (**1-7**) AChE inhibisyon profilleri oldukça ilginçti. Genel olarak, yeni sentezlenen Se-NHC bileşiklerinin (**1-7**) 7 ± 0.9 nM ile 47 ± 11 nM arasında değişen K_i değerleriyle oldukça iyi inhibitör etkiye sahipti Tablo 1 ve Grafik 4'de. Sonuçların gösterdiği gibi, Se-NHC bileşiklerinin (**1-7**), standart ilaç Takrine (2,59 ± 0,91 nM) yakın AChE inhibisyon etkilerine sahipti. Bazı yeni Se-NHC bileşiklerinin (**1-7**) AChE inhibisyonuna sahip olduğu ve orta düzeyde aktiviteler gösterdiği bildirildi [236].

Tablo 1. Se-NHC (1-7) AChE ve hCA I, hCAII izoformları üzerindeki inhibisyon verileri.

Bileşikler	hCA I	IC ₅₀ (nM)					K _i (nM)		
		r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
1d	529	0.9921	790	0.9779	74	0.9065	492 ± 023	442 ± 52	37 ± 18
1g	569	0.9889	722	0.9927	60	0.9764	213 ± 87	806 ± 105	29 ± 15
2a	890	0.9687	856	0.9398	96	0.9281	535 ± 147	618 ± 47	47 ± 10.9
2e	559	0.9920	490	0.9273	48	0.9925	422 ± 110	273 ± 105	35 ± 6
2f	471	0.9939	744	0.9657	99	0.9131	194 ± 25	493 ± 50	44 ± 11
2g	367	0.9928	752	0.9889	73	0.9920	359 ± 65	282 ± 43	27 ± 2
2i	457	0.9875	511	0.9953	76	0.9888	340 ± 72	330 ± 101	7 ± 0.9
3b	591	0.9979	500	0.9935	61	0.9215	173 ± 46	465 ± 80	32 ± 3
3c	504	0.9421	440	0.9315	82	0.9149	272 ± 59	446 ± 5	24 ± 8
4f	347	0.9943	605	0.9935	48	0.9229	267 ± 24	378 ± 30	23 ± 4
4g	630	0.9984	598	0.9032	88	0.9744	524 ± 106	730 ± 134	33 ± 8
5e	524	0.9678	614	0.9979	81	0.9419	233 ± 74	506 ± 39	36 ± 1
5h	407	0.9672	639	0.9949	52	0.9661	302 ± 74	337 ± 094	25 ± 3
6c	500	0.9916	716	0.9469	77	0.9216	142 ± 39	680 ± 216	34 ± 11
6f	496	0.9187	764	0.9870	37	0.9128	479 ± 56	237 ± 037	30 ± 10
6h	415	0.9917	619	0.9779	46	0.9422	74 ± 17	218 ± 44	17 ± 8
7d	440	0.9609	687	0.9902	66	0.9066	366 ± 61	638 ± 130	27 ± 4
AZA	82. 50	0,9850	116	0.9683	-	-	81 ± 14	258 ± 92	-
TACRINE	-	-	-	-	15,065	0.9974	-	-	2,59 ± 0,91

3.5.2. CA enzim inhibisyon aktiviteleri

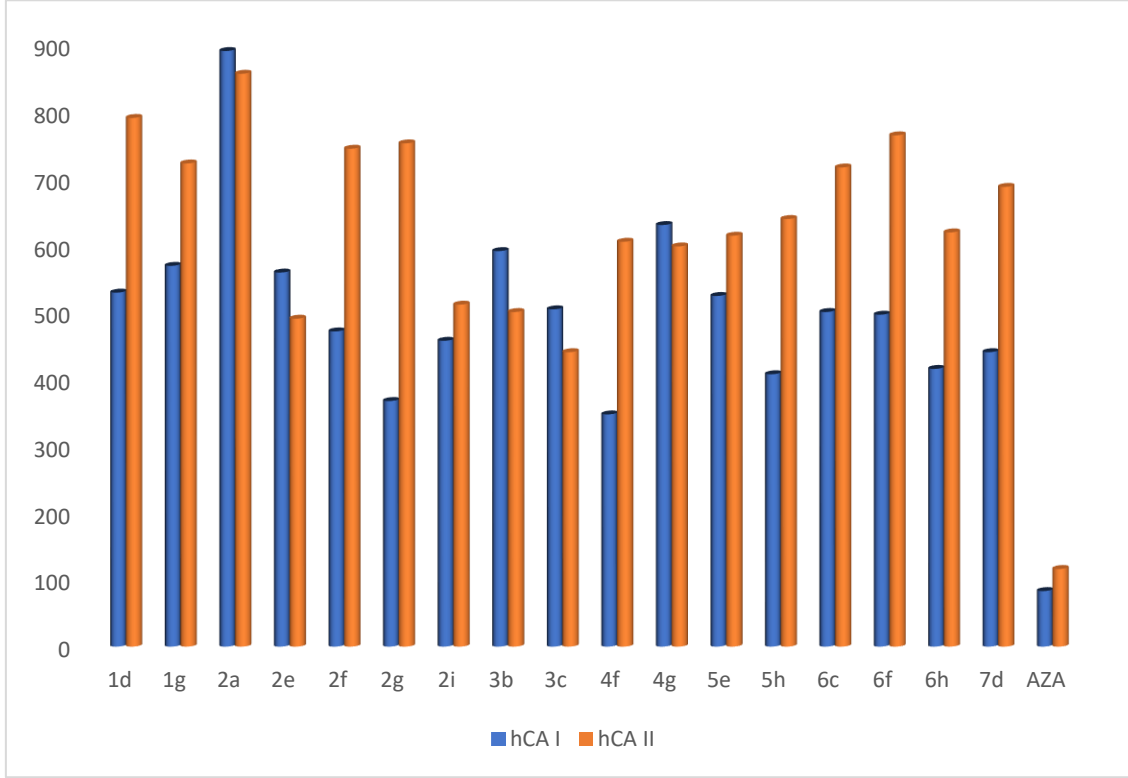
Son zamanlarda, bazı çalışmalar CA'nın periferik anyonik bölgesinin AD'deki nörodejeneratif etkilerden sorumlu olan β -amiloid peptidin agregasyonunu teşvik etmede öne sürüldüğünü göstermiştir. Dahası, AChE'lerin AD tedavisinde biliş ve davranışsal semptomlar üzerinde iyileştirici etkiye sahip olduğu klinik çalışmalarla bildirilmiştir [265,266,267]. Dahası, periferik anyonik bölgeyle etkileşime giren yeni AChEI'lerin tasarlanması AD tedavisi için son derece önemlidir [268,269].

Yeni sentezlenen tüm Se-NHC bileşikleri (**1-7**), standart CA inhibitörü AZA ile birlikte, in vitro CA inhibitör testi kullanılarak test edildi. Amaç, sitozolik izoformlar hCA I ve hCA II'ye karşı aktivitelerini değerlendirmek ve test edilen bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisine dair fikir edinmekti. Test edilen bileşiklerin ve AZA'nın hCA I ve hCA II enzimlerine karşı IC_{50} ve K_i değerleri (nM) Tablo 1'de gösterilmiştir.

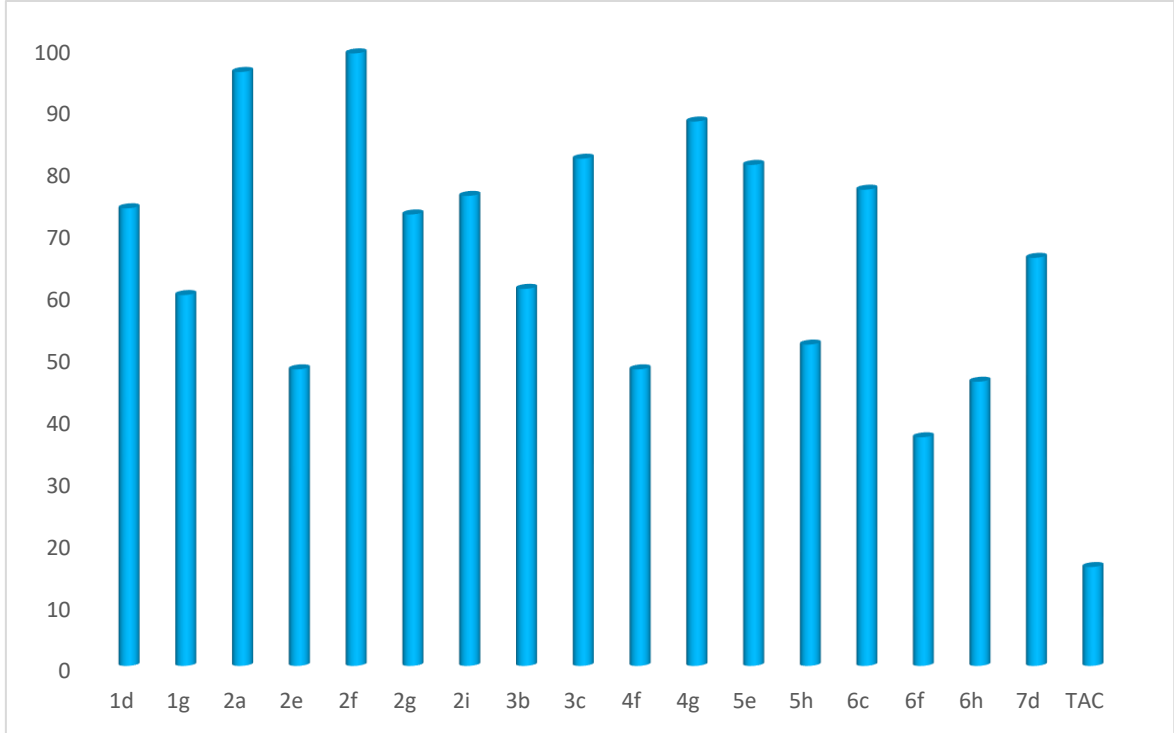
Tüm Se-NHC bileşikleri (**1-7**) hCA I'in inhibisyonu ile ilgili olarak, 347 ile 890 nM arasında değişen IC_{50} değerleriyle inhibitör etki gösterdi. Özellikle, allil bağlı Se-NHC bileşikleri **2f**, **2g**, ve **2i** sırasıyla 471, 367 ve 457 nM arasında değişen IC_{50} değerleriyle hCA I üzerinde ümit verici inhibitör etki gösterdi. Bunlar arasında, bileşik **6h**, AZA'nın ($K_i = 81 \pm 14$ nM) potansiyeline benzer şekilde 74 ± 17 nM'lık bir K_i ile en etkili inhibitör olarak öne çıktı (Tablo 1). Allil grubu kısımlarının ikame edilmesi, inhibitör değerinin azalmasına neden oldu. Aksine, benzodioksan ve 3-metilbenzil grubunun bağlı olduğu bileşik **4g** ($K_i = 524 \pm 106$ nM), diğerlerinden daha az inhibisyon etkisi gösterdi. Bunun nedeni, bağlı bulunan grupların enzimle etkileşiminde sterik bir engel oluşturması olabilir.

Yeni Se-NHC bileşiklerinden **4f** ve **2g** bileşikleri, hCA I için sırasıyla 347 nM ve 367 nM; hCA II için sırasıyla 440 nM ve 490 nM IC_{50} değerleri gösterdi. Bu değerlerin hem hCA I hem de hCA II enzim izoformlarını inhibe etmede standart ilaç AZA'dan daha etkili olmadığı bulundu. Ek olarak, hCA I ve hCA II için K_i değerine sahip bileşik **6f** (sırasıyla 74 ± 17 nM ve 218 ± 44 nM), hCA I ve II'yi inhibe etmede AZA'dan (sırasıyla 81 ± 14 nM ve 258 ± 92 nM) daha etkili olduğu görüldü (Tablo 1).

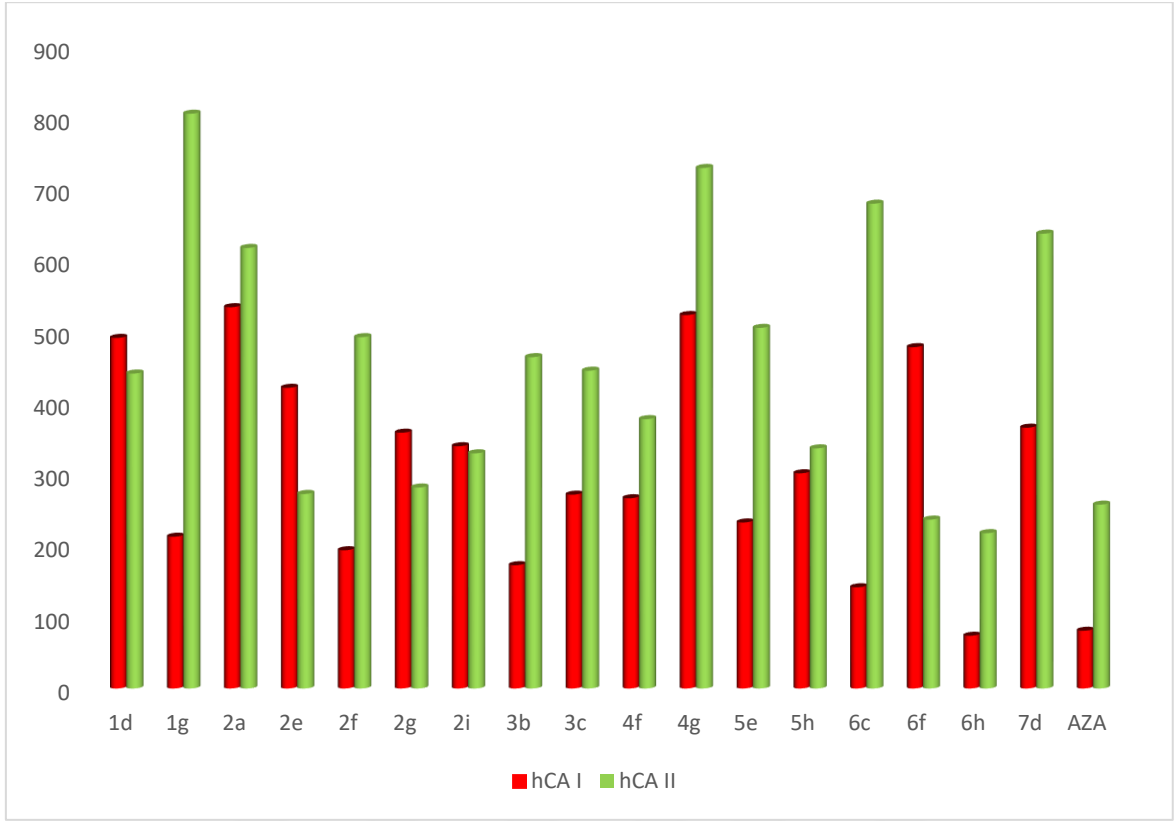
Grafik 3.1. hCA I ve hCA II Enzim İnhibisyon Konsantrasyonları (IC₅₀ değerleri) (nM)



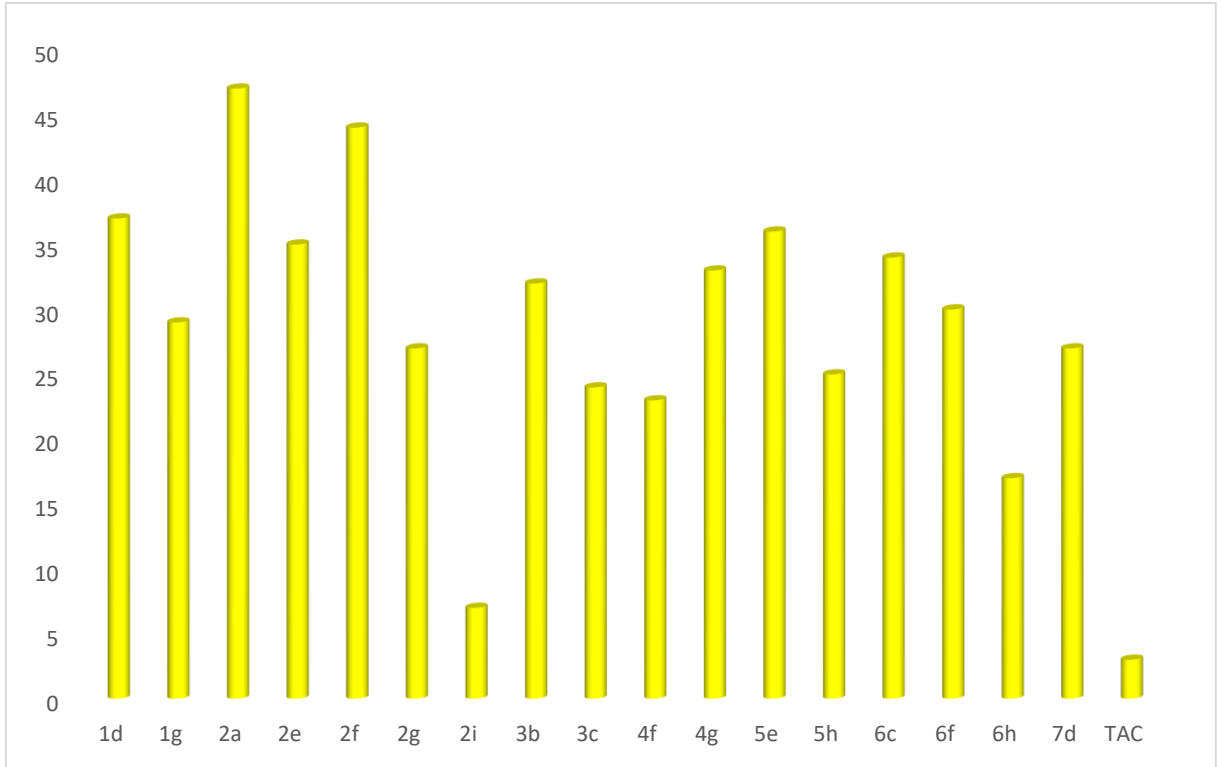
Grafik 3.2. AChE Enzim İnhibisyon Konsantrasyonları (IC₅₀ değerleri) (nM)



Grafik 3.3. hCA I ve hCA II Enzim İnhibisyon Konsantrasyonları (K_i değerleri) (nM)



Grafik 3.4. AChE Enzim İnhibisyon Konsantrasyonları (K_i değerleri) (nM)



4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında bir seri organoselen bileşikleri sentezlendi. Bu bileşikler, selenyum atomlarının karbona bağlı olduğu organik moleküllerdir ve son yıllarda farmakoloji alanında önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir. Selenyumun kendisi, biyolojik sistemlerde önemli roller oynayan bir elementtir. Organik yapılar ile bir araya geldiğinde oluşan organoselen bileşikleri, çeşitli biyolojik aktiviteleri sayesinde ilaç geliştirme süreçlerinde oldukça etkili olmaktadır. Organoselen bileşikleri, farmakofor özellikleri açısından önemli bir yelpazeye sahip olup, biyolojik aktivite potansiyeli ile ilaç geliştirme süreçlerinde umut vaadeden bileşiklerdir. Antioksidan, antibakteriyel antikanser ve antifungal aktiviteleri ile dikkate değer etkiler sunan bu bileşiklerin derinlemesine incelenmesi, gerektiği fikri oluştu. Bununla birlikte bu tür bileşiklerin önemli tıbbi uygulamalara ve tedavi stratejilerine yol açabileceği düşünüldü. Bu çerçevede yeni 17 tane NHC-Se bileşikleri sentezlendi. Bileşiklerin bir kısmının sentezinde kullanılan benzimidazolyum tuzları, İnönü Üniversitesi Organik ve Organometalik Araştırma Laboratuvarında daha önce sentezlenmişti. Bileşiklerin sentezinde benzimidazolyum tuzları, selenyum tozu ve potasyum karbonat, etanol içerisinde reflüks edildi. Tüm bileşikler ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FTIR spektroskopik tekniklerle karakterize edildi. Ayrıca tüm yeni bileşiklerin elemental analizleri gerçekleştirildi. Spektrumlardan elde edilen veriler hem önerilen formüllerle hem de literatürle uyumluydu.

Sentez ve karakterizasyonu tamamlanan bileşikler CA ve AChE enzimlerine karşı inhibitör olarak kullanıldı. AC enzimine karşı inhibisyon etkileri araştırılan bileşikler genel olarak standart ilaç AZA'ya göre yüksek IC_{50} konsantrasyonlarında etkiler gösterdiler. Ancak birkaç bileşik standart ilaç AZA'ya yakın inhibisyon etkisi sergiledi. Bununla birlikte tüm bileşiklerin AChE enzimine karşı da inhibisyon etkileri incelendi. CA ile kıyaslandığında NHC-Se bileşiklerinin AChE enzimine karşı daha iyi inhibitörler oldukları söylenebilir. Bileşiklerin çoğu standart ilaç Takrin ile kıyaslandığında, Takrine kısmen daha yakın IC_{50} konsantrasyonlarında aktivite sergilediler. Hatta bazı NHC-Se bileşiklerin standart ilaç Takrin kadar etkili olduğu gözlemlendi. Tüm NHC-Se bileşiklerinin K_i konsantrasyon değerleri onların IC_{50} değerlerinden daha düşük gözlemlendi. Bu durum NHC-Se bileşiklerinin potansiyel ilaç etken maddesi olabileceğini göstermektedir.

Gelecek araştırmalar, organoselen bileşiklerinin mekanizmalarını daha iyi anlamaya yönelik olmalı ve potansiyel farmasötik uygulamalarını keşfetmelidir. Bu sayede, organoselen bileşiklerinin sağlık alanındaki katkıları artırılabilir. Bu tez kapsamında,

organoselen bileşiklerinin enzim inhibitör özellikleri ve bunların biyolojik aktivite üzerindeki etkileri ele alınacaktır.



5. KAYNAKLAR

1. **SKELL, Philip S.; SANDLER, Stanley R.** Reactions of 1, 1-dihalocyclopropanes with electrophilic reagents. Synthetic route for inserting a carbon atom between the atoms of a double bond. *Journal of the American Chemical Society*, 1958, 80.8: 2024-2025.
2. **HERRMANN, Wolfgang A., ve diğerleri.** N-Heterosiklik karbenler: Hafif koşullar altında üretim ve katalizle ilgili grup 8-10 geçiş metal komplekslerinin oluşumu. *Chemistry—A European Journal*, 1996, 2.7: 772-780.
3. **FISCHER, Ernst Otto.** Auf dem Weg zu Carben-und Carbin-Komplexen (Nobel-Vortrag). *Angewandte Chemie*, 1974, 86.18: 651-663.
4. **HERRMANN, Wolfgang A.; KÖCHER, Christian.** N-Heterocyclic carbenes. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1997, 36.20: 2162-2187.
5. Grubbs R. H. Comprehensive Organometallic Chemistry, (Eds.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, 1982, Yol. 8, 499.
6. **BROOKHART, Maurice; STUDABAKER, William B.** Cyclopropanes from reactions of transition metal carbene complexes with olefins. *Chemical Reviews*, 1987, 87.2: 411-432.
7. **HERRMANN, Wolfgang A.** High Oxidation State Organometallic Chemistry, A Challenge—the Example of Rhenium. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1988, 27.10: 1297-1313.
8. **BOURISSOU, Didier, et al.** Stable carbenes. *Chemical Reviews*, 2000, 100.1: 39-92.
9. **HAHN, F. Ekkehardt; JAHNKE, Mareike C.** Heterocyclic carbenes: synthesis and coordination chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, 47.17: 3122-3172.
10. **KIRMSE, Wolfgang.** Carbene chemistry. Elsevier, 2013.
11. **ARDUENGO III, Anthony J., et al.** Photoelectron spectroscopy of a carbene/silylene/germylene series. *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116.15: 6641-6649.
12. **CARTER, Emily A.; GODDARD III, William A.** Relation between singlet-triplet gaps and bond energies. *The Journal of Physical Chemistry*, 1986, 90.6: 998-1001.
13. **KRISHNAMURTHY, S. S.** Carbenes in a bottle—from reactive intermediates to isolable species. *Current Science (Bangalore)*, 1991, 60.11: 619-620.
14. **HERRMANN, Wolfgang A.; KÖCHER, Christian.** N-Heterocyclic carbenes. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1997, 36.20: 2162-2187.
15. **EL-SAIDI, Manal, et al.** 2, 2-Dialkoxy-. DELTA. 3-1, 3, 4-oxadiazolines: convenient thermal sources of dialkoxy carbenes. *Journal of the American Chemical Society*, 1992, 114.22: 8751-8752.

16. **CHENG, Ying; GOON, Simon; METH-COHN, Otto.** POCl₃'teki bazların etkisiyle vilsmeier reaktiflerinden karbenler; vilsmeier reaktiflerinin umpolung'u. *Kimyasal İletişim* , 1996, 11: 1395-1396.
17. **HERRMANN, Wolfgang A.; KÖCHER, Christian.** N-Heterocyclic carbenes. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1997, 36.20: 2162-2187.
18. **QUAST, H.; HÜNIG, S.** Nachweis eines heterocyclischen nucleophilen Carbens [1, 1a]. *Angewandte Chemie*, 1964, 76.24: 989-990.
19. **GLEITER, Rolf; HOFFMANN, Roald.** Stabilizing a singlet methylene. *Journal of the American Chemical Society*, 1968, 90.20: 5457-5460.
20. **HIRAI, Katsuyuki; KOMATSU, Kazunori; TOMIOKA, Hideo.** (2, 4, 6-Tri-tert-bütilfenil) fenilkarbenin reaksiyonları ve kinetiği. *Kimya mektupları*, 1994, 3: 503-506.
21. **HERRMANN, Wolfgang A.; KÖCHER, Christian.** N-Heterocyclic carbenes. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1997, 36.20: 2162-2187.
22. **DIXON, David A., ve diğerleri.** Lambda. 5-fosfaasetilenin elektronik yapısı ve karşılık gelen üçlü metilenler. *Amerikan Kimya Derneği Dergisi*, 1991, 113.23: 8782-8785.
23. **CETINKAYA, E.; HITCHCOCK, P. B. Kü çü kbay, H.; Lappert, MF; Al-Juaid, S. J.** *Organomet. Chem*, 1994, 481: 89-95.
24. **ARDUENGO III, Anthony J.; GOERLICH, Jens R.; MARSHALL, William J.** A stable diaminocarbene. *Journal of the American Chemical Society*, 1995, 117.44: 11027-11028.
25. **ENDERS, Dieter, et al.** Darstellung, Struktur und Reaktivität von 1, 3, 4-Triphenyl-4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-5-yliden, einem neuen stabilen Carben. *Angewandte Chemie*, 1995, 107.9: 1119-1122.
26. **WANZLICK, Hans Werner.** Aspects of nucleophilic carbene chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1962, 1.2: 75-80.
27. **MAIER, Günther; ENDRES, Jörg; REISENAUER, Hans Peter.** 2, 3-Dihydrothiazol-2-ylidene. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1997, 36.16: 1709-1712.
28. **MCGIBBON, Graham A., et al.** The Thiazole Ylide: A Frequently Invoked Intermediate Is a Stable Species in the Gas Phase. *Chemistry–A European Journal*, 1997, 3.2: 232-236.
29. **ARDUENGO III, Anthony J.; GOERLICH, Jens R.; MARSHALL, William J.** A Stable Thiazol-2-ylidene and Its Dimer. *Liebigs Annalen*, 1997, 1997.2: 365-374.
30. **HERRMANN, Wolfgang A., et al.** Heterocyclic carbenes: A high-yielding synthesis of novel, functionalized N-heterocyclic carbenes in liquid ammonia. *Chemistry–A European Journal*, 1996, 2.12: 1627-1636.
31. **HERRMANN, Wolfgang A., et al.** Metal complexes of chiral imidazolin-2-ylidene ligands. *Organometallics*, 1997, 16.11: 2472-2477.
32. **KOCHER, C. Dissertation, Technische Universität München**, 1997.
33. **MİCHALİOS, D. Dissertation, Technische Universität München**, 1992.

34. **KÖCHER, Christian; HERRMANN, Wolfgang A.** Heterocyclic carbenes. One-pot synthesis of rhodium and iridium carbene complexes. *Journal of organometallic chemistry*, 1997, 532.1-2: 261-265.
35. **HERRMANN, W. A. ELİSON, M. FİSCHER, J. KOCHER, C.** *Chem. Eur.* 1996, 2, 772
36. **HERRMANN, W. A.; WESKAMP, T.;** *unpublished results*, 1997
37. **HERRMANN, W. A.; WESKAMP, T.; ECKL, R.** *unpublished results*, 1996.
38. **RİEGER, D. LOTZ, S. D. KERNBACH, U. ANDRE, C. BERTRAN-NADAL, J. FEHLHAMMER, W. P.** *J Organornet. Chem.* 1995, 491, 135.
39. **KERNBACH, Ulrich, et al.** A chelate-forming triscarbene ligand and its hexacarbene iron complex. *Angewandte Chemie International Edition English*, 1996, 35.3: 310-312.
40. **DIAS, HV Rasika; JIN, Wiechang.** A stable tridentate carbene ligand. *Tetrahedron letters*, 1994, 35.9: 1365-1366.
41. **ÖFELE, K.** 1, 3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1968, 12.3: P42-P43.
42. **NYCE, Gregory W., ve diğerleri.** Termal olarak üretilen N-heterosiklik karbenlere genel ve çok yönlü bir yaklaşım. *Kimya–Bir Avrupa Dergisi*, 2004, 10.16: 4073-4079.
43. **PANG, Kok-Lun; CHIN, Kok-Yong.** Emerging anticancer potentials of selenium on osteosarcoma. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20.21: 5318.
44. **ARDUENGO III, Anthony J.; HARLOW, Richard L.; KLINE, Michael.** A stable crystalline carbene. *Journal of the American Chemical Society*, 1991, 113.1: 361-363.
45. **KUHN, Norbert; KRATZ, Thomas; HENKEL, Gerald.** A stable carbene iodine adduct: Secondary bonding in 1, 3-diethyl-2-iodo-4, 5-dimethylimidazolium iodide. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1993, 23: 1778-1779.
46. **ENDERS, Dieter; NIEMEIER, Oliver; HENSELER, Alexander.** N-heterosiklik karbenler ile organokataliz. *Kimyasal İncelemeler*, 2007, 107.12: 5606-5655.
47. **HERRMANN, Wolfgang A., et al.** Stabile, cyclische Germandiyle („Cyclogermylene”): Herstellung, Molekülstruktur, Metallkomplexe und Thermolysen. *Angewandte Chemie*, 1992, 104.11: 1489-1492.
48. **DENK, Michael, et al.** Synthesis and structure of a stable silylene. *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116.6: 2691-2692.
49. **GEHRHUS, Barbara, et al.** Synthesis, structures and oxidative addition reactions of new thermally stable silylenes; crystal structures of [Si {N (CH₂tBu)} 2C₆H₄-1, 2] and [(Si {N (CH₂tBu)} 2C₆H₄-1, 2)(μ-E)] 2 (E= Se or Te). *Journal of organometallic chemistry*, 1996, 521.1-2: 211-220.
50. **FORRESTER, Alexander R.; HAY, John McKay; THOMSON, Ronald Hunter.** Organic chemistry of stable free radicals. (*No Title*), 1968.

51. **SEYFERTH, Dietmar.** Phenyl (trihalomethyl) mercury compounds. Exceptionally versatile dihalocarbene precursors. *Accounts of Chemical Research*, 1972, 5.2: 65-74.
52. **NEF, J. V. Justus Lzebig's Ann. Chem.** 1895, 287, 359.
53. **ARDUENGO III, Anthony J.; HARLOW, Richard L.; KLINE, Michael.** Kararlı bir kristalin karben. *Amerikan Kimya Derneği Dergisi*, 1991, 113.1: 361-363.
54. **KUHN, Norbert, et al.** Derivate des Imidazols, XIII. Carben-Komplexe des Siliciums und Zinns. *Chemische Berichte*, 1995, 128.3: 245-250.
55. **GRONERT, Scott; KEEFFE, James R.; MORE O'FERRALL, Rory A.** Carbene stability. *Contemporary Carbene Chemistry*, 2013, 1-39.
56. **MOERDYK, Jonathan P.; BIELAWSKI, Christopher W.** Stable carbenes. *Contemporary Carbene Chemistry*, 2013, 40-74.
57. **ARDUENGO III, Anthony J.; HARLOW, Richard L.; KLINE, Michael.** A stable crystalline carbene. *Journal of the American Chemical Society*, 1991, 113.1: 361-363.
58. **DRÖGE, Thomas; GLORIUS, Frank.** Tüm halkaların ölçüsü—N-heterosiklik karbenler. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 49.39: 6940-6952.
59. **DENK, Michael K.; HEZARKHANI, Azardokht; ZHENG, Feng-Lan.** Steric and electronic effects in the dimerization of Wanzlick carbenes: The alkyl effect. 2007.
60. **POATER, Albert, ve diğerleri.** N-heterosiklik karben dimerizasyonunun termodinamiği: sterik ve elektronik dengesi. *Organometalikler*, 2008, 27.12: 2679-2681.
61. **LIU, Yufa; LEMAL, David M.** 'Wanzlick dengesi' ile ilgili. *Tetrahedron Mektupları*, 2000, 41.5: 599-602.
62. **FEROCI, Marta, et al.** N-Heterocyclic Carbenes and Parent Cations: Acidity, Nucleophilicity, Stability, and Hydrogen Bonding—Electrochemical Study and Ab Initio Calculations. *ChemElectroChem*, 2016, 3.7: 1133-1141.
63. **FEROCI, Marta, et al.** Stability and CO₂ Capture Ability of Electrogenenerated N-Heterocyclic Carbene in Parent 1-Butyl-3-methylimidazolium Ionic Liquid (BMIm-X): The Role of X⁻. *ChemElectroChem*, 2014, 1.8: 1407-1414.
64. **FEROCI, Marta, et al.** Stability and organocatalytic efficiency of N-heterocyclic carbenes electrogenerated in organic solvents from imidazolium ionic liquids. *Electrochimica Acta*, 2015, 153: 122-129.
65. **CHAUVIN, Yves; MUßMANN, Lothar; OLIVIER, Hélène.** Flüssige 1, 3-Dialkylimidazoliumsalze als Lösungsmittel für die Katalyse in Zweiphasensystemen: durch Rhodiumkomplexe katalysierte Hydrierung, Isomerisierung und Hydroformylierung von Alkenen. *Angewandte Chemie*, 1995, 107.23-24: 2941-2943.
66. **CHAUVIN, Yves; OLIVIER-BOURBIGOU, H.** Nonaqueous ionic liquids as reaction solvents. *Chemtech*, 1995, 25.9: 26-30.
67. **ARDUENGO III, Anthony J., et al.** Electronic stabilization of nucleophilic carbenes. *Journal of the American Chemical Society*, 1992, 114.14: 5530-5534.

68. **ARDUENGO III, Anthony J., et al.** Chemical shielding tensor of a carbene. *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116.14: 6361-6367.
69. **DIXON, David A.; ARDUENGO III, Anthony J.** Electronic structure of a stable nucleophilic carbene. *The Journal of Physical Chemistry*, 1991, 95.11: 4180-4182.
70. **CIOŚŁOWSKI, Jerzy.** Rigorous interpretation of electronic wavefunctions. IV. Origins of the unusual stability of the 1, 3-dimethylimidazol-2-ylidene carbene. *International Journal of Quantum Chemistry*, 1993, 48.S27: 309-319.
71. **ARDUENGO III, Anthony J., et al.** Electron distribution in a stable carbene. *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116.15: 6812-6822.
72. **HEINEMANN, Christoph; THIEL, Walter.** Diaminokarbenlerin kararlılığı üzerine ab initio çalışma. *Kimyasal fizik mektupları*, 1994, 217.1-2: 11-16.
73. **HEINEMANN, Christoph, et al.** On the question of stability, conjugation, and “aromaticity” in imidazol-2-ylidenes and their silicon analogs. *Journal of the American Chemical Society*, 1996, 118.8: 2023-2038.
74. **BOEHME, Christian; FRENKING, Gernot.** Electronic structure of stable carbenes, silylenes, and germylenes. *Journal of the American Chemical Society*, 1996, 118.8: 2039-2046.
75. **KATRITZKY, Alan R.; KARELSON, Mati; MALHOTRA, Nageshwar.** Heterocyclic aromaticity. *Heterocycles (Sendai)*, 1991, 32.1: 127-161.
76. **HOFFMANN, Roald.** Trimethylene and the addition of methylene to ethylene. *Journal of the American Chemical Society*, 1968, 90.6: 1475-1485.
77. **REGITZ, Manfred.** Stable Carbenes—Illusion or Reality?. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1991, 30.6: 674-676.
78. **ALCARAZ, G., et al.** Synthesis of a 2H-Azirine by (1+ 2)-Cycloaddition of a Phosphinocarbene and a Nitrile Followed by Ring Enlargement to a 1, 2. lambda. 5-Azaphosphete. *ChemInform*, 1995, 26.38: no-no.
79. **DYER, Philip; BACEIREDO, Antoine; BERTRAND, Guy.** Synthesis of stable multifunctional C-phosphonio phosphorus vinyl ylides. *Inorganic chemistry*, 1996, 35.1: 46-50.
80. **O'DONOGHUE, AnnMarie C.; MASSEY, Richard S.** Acid–Base Chemistry of Carbenes. *Contemporary Carbene Chemistry*, 2013, 75-106.
81. **BORDWELL, Frederick G.; SATISH, A. V.** Acidities of C2 hydrogen atoms in thiazolium cations and reactivities of their conjugate bases. *Journal of the American Chemical Society*, 1991, 113.3: 985-990.
82. **ALDER, Roger W.; ALLEN, Paul R.; WILLIAMS, Stuart J.** Stable carbenes as strong bases. *Journal of the Chemical society, Chemical communications*, 1995, 12: 1267-1268.
83. **CHU, Yuan; DENG, Hui; CHENG, Jin-Pei.** An acidity scale of 1, 3-dialkylimidazolium salts in dimethyl sulfoxide solution. *The Journal of organic chemistry*, 2007, 72.20: 7790-7793.
84. **GRISHINA, Anastasia A., et al.** 4, 5-Disubstituted N, N'-di-tert-alkyl imidazolium salts: New synthesis and structural features. *Chemistry*, 2011, 17.1: 96-100.

85. **ZHANG, Tingting, et al.** Substituent effect on the oxidation peak potentials of phenol derivatives at ordered mesoporous carbons modified electrode and its application in determination of acidity coefficients (pKa). *Electrochimica Acta*, 2014, 115: 283-289.
86. **BRESLOW, Ronald.** On the mechanism of thiamine action. IV. 1 Evidence from studies on model systems. *Journal of the American Chemical Society*, 1958, 80.14: 3719-3726.
87. **WASHABAUGH, Michael W.; JENCKS, William P.** Thiazolium C (2)-proton exchange: structure-reactivity correlations and the pKa of thiamin C (2)-H revisited. *Biochemistry*, 1988, 27.14: 5044-5053.
88. **KEMP, Daniel S.; O'BRIEN, J. T.** Base catalysis of thiazolium salt hydrogen exchange and its implications for enzymic thiamine cofactor catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, 1970, 92.8: 2554-2555.
89. **TUCKER, David E., et al.** Proton transfer reactions of N-aryl triazolium salts: unusual ortho-substituent effects. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 2015, 28.2: 108-115.
90. **KIM, Yeong-Joon; STREITWIESER, Andrew.** Basicity of a Stable Carbene, 1, 3-Di-tert-butylimidazol-2-ylidene, in THF. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, 124.20: 5757-5761.
91. **DUNN, Michelle H., et al.** Targeted and systematic approach to the study of p K a values of imidazolium salts in dimethyl sulfoxide. *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, 82.14: 7324-7331.
92. **LI, Zhen; LI, Xin; CHENG, Jin-Pei.** An acidity scale of triazolium-based NHC precursors in DMSO. *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, 82.18: 9675-9681.
93. **WANG, Zhen, et al.** A systematic theoretical study on the acidities for cations of ionic liquids in dimethyl sulfoxide. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2018, 122.26: 5750-5755.
94. **ARDUENGO III, Anthony J., et al.** Synthesis of a reverse ylide from a nucleophilic carbene. *Journal of the American Chemical Society*, 1991, 113.25: 9704-9705.
95. **ARDUENGO III, Anthony J.; TAMM, Matthias; CALABRESE, Joseph C.** A bis (carbene) adduct of iodine (1+). *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116.8: 3625-3626.
96. **ARDUENGO, Anthony J. III, et al.** A bis (carbene)-proton complex: structure of a CHC hydrogen bond. *Journal of the American Chemical Society*, 1995, 117.1: 572-573.
97. **HERRMANN, Wolfgang A., et al.** Oxy Functionalization of Metal-Coordinated Heterocyclic Carbenes. *Organometallics*, 1995, 14.3: 1085-1086.
98. **TRNKA, Tina M.; GRUBBS, Robert H.** The development of L2X2Ru CHR olefin metathesis catalysts: an organometallic success story. *Accounts of Chemical Research*, 2001, 34.1: 18-29.
99. **RYAN, Sarah J.; CANDISH, Lisa; LUPTON, David W.** Acyl anion free N-heterocyclic carbene organocatalysis. *Chemical Society Reviews*, 2013, 42.12: 4906-4917.

100. COLLETT, Christopher J., et al. Mechanistic insights into the triazolylidene-catalysed Stetter and benzoin reactions: role of the N-aryl substituent. *Chemical Science*, 2013, 4.4: 1514-1522.
101. MOORE, JL; SILVESTRI, AP Read de Alaniz, J.; DiRocco, DA; Rovis, T. *Org. Lett* , 2011, 13.7: 1742-1745.
102. CONNOR, Eric F., et al. First example of N-heterocyclic carbenes as catalysts for living polymerization: organocatalytic ring-opening polymerization of cyclic esters. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, 124.6: 914-915.
103. MOVASSAGHI, Mohammad; SCHMIDT, Michael A. N-heterocyclic carbene-catalyzed amidation of unactivated esters with amino alcohols. *Organic Letters*, 2005, 7.12: 2453-2456.
104. LAI, Chun-Liang; LEE, Hon Man; HU, Ching-Han. Theoretical study on the mechanism of N-heterocyclic carbene catalyzed transesterification reactions. *Tetrahedron letters*, 2005, 46.37: 6265-6270.
105. GRASA, Gabriela A., et al. Reactivity of a N-heterocyclic carbene, 1, 3-di-(1-adamantyl) imidazol-2-ylidene, with a pseudo-acid: structural characterization of Claisen condensation adduct. *Chemical communications*, 2004, 24: 2890-2891.
106. SONG, Jinhua J., et al. N-heterocyclic carbene-catalyzed silyl enol ether formation. *Organic Letters*, 2008, 10.5: 877-880.
107. KIM, Hyongsu, et al. Intramolecular Michael reactions of aliphatic aldehyde enolates generated by imidazolium carbenes. *Tetrahedron Letters*, 2011, 52.19: 2468-2470.
108. BODDAERT, Thomas; COQUEREL, Yoann; RODRIGUEZ, Jean. Organocatalytic Activity of N-Heterocyclic Carbenes in the Michael Addition of 1, 3-Dicarbonyl Compounds: Application to a Stereoselective Spirocyclization Sequence. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2009, 351.11-12: 1744-1748.
109. BODDAERT, Thomas; COQUEREL, Yoann; RODRIGUEZ, Jean. 1, 3-Dikarbonil Bileşiklerinin N-Heterosiklik Karben Katalizli Michael İlaveleri. *Kimya-Bir Avrupa Dergisi* , 2011, 17.7: 2266-2271.
110. HANS, Morgan, et al. N-heterocyclic carbene catalyzed carba-, sulfa-, and phospho-Michael additions with NHC· CO₂ adducts as precatalysts. *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79.6: 2758-2764.
111. PHILLIPS, Eric M.; RIEDRICH, Matthias; SCHEIDT, Karl A. N-heterocyclic carbene-catalyzed conjugate additions of alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132.38: 13179-13181.
112. KANG, Qiang; ZHANG, Yugen. N-Heterocyclic carbene-catalyzed aza-Michael addition. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2011, 9.19: 6715-6720.
113. CONG, Zi-Song, et al. N-Heterocyclic carbene-catalyzed sulfa-Michael addition of enals. *Chemical Communications*, 2017, 53.98: 13129-13132.
114. CHEN, Jiean; HUANG, Yong. Asymmetric catalysis with N-heterocyclic carbenes as non-covalent chiral templates. *Nature communications*, 2014, 5.1: 3437.
115. LI, Yuan-Zhen, et al. N-Heterocyclic-Carbene-Catalyzed Sulfa-Michael additions. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2015, 4.4: 327-332.

116. **CHEN, Jiean ve diğerleri.** Kovalent olmayan bir organokatalizör olarak N-heterosiklik karben kullanan yüksek derecede enantiyoselektif sülfamichael ekleme reaksiyonları. *Kimyasal Bilimler*, 2015, 6.7: 4184-4189.
117. **YUAN, Pengfei, et al.** Asymmetric sulfa-michael addition of α , β -unsaturated esters/amides using a chiral N-heterocyclic carbene as a noncovalent organocatalyst. *Synlett*, 2016, 27.07: 1068-1072.
118. **WANG, Leming; CHEN, Jiean; HUANG, Yong.** Highly Enantioselective Aza-Michael Reaction between Alkyl Amines and β -Trifluoromethyl β -Aryl Nitroolefins. *Angewandte Chemie*, 2015, 127.51: 15634-15638.
119. **SANTRA, Surojit, et al.** N-Heterocyclic carbenes as chiral Brønsted base catalysts: A highly diastereo-and enantioselective 1, 6-addition reaction. *Chemical Science*, 2018, 9.30: 6446-6450.
120. **ARDE, Panjab; ANAND, Ramasamy Vijaya.** N-Heterocyclic carbene catalysed 1, 6-hydrophosphonylation of p-quinone methides and fuchsones: an atom economical route to unsymmetrical diaryl-and triarylmethyl phosphonates. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2016, 14.24: 5550-5554.
121. **ARDE, Panjab; ANAND, Ramasamy Vijaya.** Expedient access to unsymmetrical triarylmethanes through N-heterocyclic carbene catalysed 1, 6-conjugate addition of 2-naphthols to para-quinone methides. *RSC advances*, 2016, 6.81: 77111-77115.
122. **FAN, Xing-Wen; CHENG, Ying.** NHC Brønsted base-catalyzed transformations of isochromene derivatives: regulation of products by the structures of carbene catalysts. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2012, 10.45: 9079-9084.
123. **ENDERS, Dieter, et al.** Synthesis and Stereochemistry of the First Chiral (Imidazolinylidene)-and (Triazolinylidene) palladium (ii) Complexes. *Chemische Berichte*, 1996, 129.12: 1483-1488.
124. **OFELE, K.; HERBERHOLD, M.;** 2. Naturforsch. 1973, 28b, 306.
125. **ÖFELE, K., et al.** Multiple bonds between Main-Group elements and transition metals. CXXVI. Heterocyclene-carbenes as phosphine-analog ligands in metal complexes. *J. Organomet. Chem*, 1993, 459: 177-184.
126. **HAHN, F. Ekkehardt; IMHOF, Lutz.** Reactions of 2-(Trimethylsiloxy) phenyl Isocyanide with Complexes of Rhenium in the + 1, + 3, and + 5 Oxidation States. *Organometallics*, 1997, 16.4: 763-769.
127. **HERRMANN, Wolfgang A., et al.** Nucleophilic cyclocarbenes as ligands in metal halides and metal oxides. *Journal of organometallic chemistry*, 1994, 480.1-2: c7-c9.
128. **FEHLHAMMER, Wolf Peter, et al.** Metallkomplexe funktioneller Isoeyanide, VI [1] Tosylmethyl-, Benzyl-und Benzhydrylisocyanid-Metallverbindungen und ihre Reaktionen mit Nucleophilen und 1.3-Dipolarophilen/Metal Complexes of Functional Isocyanides, VI [1] Tosylmethyl-, Benzyl-and Benzhydrylisocyanide Metal Complexes and Their Reactions with Nucleophiles and 1, 3-Dipolarophiles. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 1982, 37.8: 1044-1053.
129. **UGI, I.; OFFERMANN, K.** *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, London, 1971, 20.

130. **MATSUMURA, Noboru, et al.** Synthesis of New Transition Metal Carbene Complexes from π -Sulfurane Compounds: Reaction of 10-S-3 Tetraazapentalene Derivatives with Pd (PPh₃)₄ and RhCl (PPh₃)₃. *Journal of the American Chemical Society*, 1995, 117.12: 3623-3624.
131. **SELLMANN, Dieter, et al.** Transition-metal complexes with sulfur ligands. 94. Synthesis and reactivity of nickel, palladium, and platinum complexes with the thiolate carbene ligand S₂C²⁻. X-ray structure determinations of [Ni (PMe₃)(S₂C)], [Ni (PPh₃)(S₂C)], [Ni (SC)₂], [Pt (PMe₃)(S₂C)], and (S₂CO)₂. *Inorganic Chemistry*, 1993, 32.5: 538-546.
132. **GHOSH, A.** *Angew. Chem.* 1995, 107, 1117.
133. **SUZUKI, Akira.** Organik sentezde çapraz bağlanma reaksiyonları temalı sayı. *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40: 4912-4924.
134. **JACOBSEN, Heiko, et al.** Understanding the M (NHC)(NHC= N-heterocyclic carbene) bond. *Coordination Chemistry Reviews*, 2009, 253.5-6: 687-703.
135. **GHADWAL, Rajendra S.** Carbon-based two electron σ -donor ligands beyond classical N-heterocyclic carbenes. *Dalton Transactions*, 2016, 45.41: 16081-16095.
136. **MERSCHER, Arne, et al.** Quantifying the electronic and steric properties of 1, 3-imidazole-based mesoionic carbenes (iMICs). *Organometallics*, 2020, 39.10: 1719-1729.
137. **DODDI, Adinarayana; PETERS, Marius; TAMM, Matthias.** N-heterocyclic carbene adducts of main group elements and their use as ligands in transition metal chemistry. *Chemical reviews*, 2019, 119.12: 6994-7112.
138. **SAMANTA, Tapastaru, et al.** Silver (I), Gold (I) and Gold (III)-N-Heterocyclic carbene complexes of naphthyl substituted annelated ligand: Synthesis, structure and cytotoxicity. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2015, 791: 183-191.
139. **KUMAR, Pramod; CISAROVA, Ivana.** Gümüş ve altın NHC komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu: kristal yapılar ve kütle spektral çalışmaları. *Organometalik Kimya Dergisi*, 2013, 735: 32-37.
140. **HAQUE, Rosenani A., et al.** Synthesis, crystal structures, characterization and biological studies of nitrile-functionalized silver (I) N-heterocyclic carbene complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 2015, 433: 35-44.
141. **KUHN, Norbert; HENKEL, Gerald; KRATZ, Thomas.** Beiträge zur Chemie des Imidazols, III. 2-Telluroimidazoline—stabile Tellurocarbonyl-Verbindungen. *Chemische Berichte*, 1993, 126.9: 2047-2049.
142. **KUHN, Norbert; KRATZ, Thomas.** Gerald Henkelb. *Z. Naturforsch.*, 1996, 51: 295-297.
143. **ENDERS, D.** *Liebigs Ann.* 1996, 2019; d) **D. Enders, K. Breuer, JH Teles, K. Ebel.** *J. Prakt. Chem.*, 1997, 339: 397.
144. **BERZELIUS, J. J.** Undersökning af en ny Mineral-kropp, funnen i de orenare sorterna af det i Falun tillverkade svaflet. *Afhandlingar i fysik, kemi och mineralogi*, 1818, 6: 42-144.
145. **WINKEL, Lenny HE, et al.** Environmental selenium research: from microscopic processes to global understanding. 2012.

146. **LENARDÃO, Eder João, et al.** *New frontiers in organoselenium compounds*. Cham, Switzerland: Springer, 2018.
147. **CHUAI, Hongyan, et al.** Small molecule selenium-containing compounds: Recent development and therapeutic applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 223: 113621.
148. **JAIN, Vimal Kumar; PRIYADARSINI, K. Indira (ed.).** *Organoselenium compounds in biology and medicine: synthesis, biological and therapeutic treatments*. Royal Society of Chemistry, 2017.
149. **BROWN, K. M.; ARTHUR, J. R.** Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public health nutrition*, 2001, 4.2b: 593-599.
150. **PIECZYŃSKA, Joanna; GRAJETA, Halina.** Selenyumun insan gebe kalma ve gebelikteki rolü. *Tıp ve biyolojideki eser elementler dergisi* , 2015, 29: 31-38.
151. **STEINBRENNER, Holger; SPECKMANN, Bodo; KLOTZ, Lars-Oliver.** Selenoproteins: Antioxidant selenoenzymes and beyond. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2016, 595: 113-119.
152. **BARCIELLI, Giulia; CAPPERUCCI, Antonella; TANINI, Damiano.** The role of selenium in pathologies: an updated review. *Antioxidants*, 2022, 11.2: 251.
153. **JAIN, Vimal K.; PRIYADARSINI, K. Indira.** Selenium compounds as promising antiviral agents. *New Journal of Chemistry*, 2024, 48.15: 6534-6552.
154. **ZEPPILLI, Davide, ve diğerleri.** Santi Reaktifleri ile H₂O₂'nin İndirgenmesinde Grup 12 Metallerinin Rolü: Hesaplamalı Mekanik Bir Araştırma. *İnorganik Kimya* , 2023, 62.42: 17288-17298.
155. **SONEGO, Juan M., et al.** Organoselenium compounds: Chemistry and applications in organic synthesis. *Chemistry—A European Journal*, 2023, 29.52: e202300030.
156. **HOU, Wei, ve diğerleri.** Selenyum, heterosikllerde ve doğal ürün modifikasyonunda ortaya çıkan çok yönlü bir oyuncu olarak. *Drug Discovery Today* , 2022, 27.8: 2268-2277.
157. **MUGESH, Govindasamy; DU MONT, Wolf-Walther; SIES, Helmut.** Biyolojik açıdan önemli sentetik organoselenyum bileşiklerinin kimyası. *Kimyasal incelemeler* , 2001, 101.7: 2125-2180.
158. **RATHKE, Bernh.** Beiträge zur Kenntniss des Selens. *Journal fuer praktische Chemie*, 1869, 108.1: 321-356.
159. **FOSTER, Duncan Graham; BROWN, Stanley F.** Organic selenium compounds. Some derivatives of aromatic seleno-ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 1928, 50.4: 1182-1188.
160. **CHIVERS, Tristram.** *A guide to chalcogen-nitrogen chemistry*. World Scientific, 2005.
161. **BACK, Thomas G. (ed.).** *Organoselenium chemistry: a practical approach*. OUP Oxford, 1999.
162. **DJERIBI, Malek, et al.** Synthesis of novel supramolecular selenomolybdate as anticancer agents: An experimental and DFT computational analysis. *Journal of Molecular Structure*, 2024, 1306: 137880.

163. **CESTER BONATI, Federica ve diğerleri.** Selenoureido Calix [6] arenes: Psödorotaksan Sentezi için Yeni Bir Platform. *Avrupa Organik Kimya Dergisi* , 2024, 27.27: e202400237.
164. **VYHIVSKYI, Oleksandr, et al.** Ullmann-type C–Se Cross-Coupling in the Hydantoin Family: Synthesis, Mechanistic Studies, and Tests of Biological Activity. *The Journal of Organic Chemistry*, 2020, 85.5: 3160-3173.
165. **LIU, Linpeng, et al.** Ni and Fe catalyzed cascade radical reactions of oxime esters with diselenides. *Organic Chemistry Frontiers*, 2022, 9.13: 3480-3485.
166. **CHEN, Zijian, et al.** Highly Efficient Purely Organic Phosphorescence Light-Emitting Diodes Employing a Donor–Acceptor Skeleton with a Phenoxaselenine Donor. *Advanced Science*, 2023, 10.12: 2207003.
167. **CAO, Li-Ming, et al.** Molecule-enhanced electrocatalysis of sustainable oxygen evolution using organoselenium functionalized metal–organic nanosheets. *Journal of the American Chemical Society*, 2022, 145.2: 1144-1154.
168. **ALI, Wesam, et al.** The innovative potential of selenium-containing agents for fighting cancer and viral infections. *Drug Discovery Today*, 2021, 26.1: 256-263.
169. **FROST, Douglas V.; OLSON, Oscar E.** The two faces of selenium-can selenophobia be cured?. *CRC critical reviews in toxicology*, 1972, 1.4: 467-514.
170. **ZHU, Chengjian; HUANG, Yijun.** Asymmetric Synthesis of Chiral Organoselenium Compounds. *Current Organic Chemistry*, 2006, 10.15: 1905-1920.
171. **LAI, Shuyan; LIANG, Xiayu; ZENG, Qingle.** Recent Progress in Synthesis and Application of Chiral Organoselenium Compounds. *Chemistry–A European Journal*, 2024, 30.16: e202304067.
172. **STADEL, Jessica T.; BACK, Thomas G.** Asymmetric Synthesis with Organoselenium Compounds–The Past Twelve Years. *Chemistry–A European Journal*, 2024, 30.21: e202304074.
173. **BELETSKAYA, Irina P.; ANANIKOV, Valentine P.** Transition-metal-catalyzed C–S, C–Se, and C–Te bond formations via cross-coupling and atom-economic addition reactions. Achievements and challenges. *Chemical Reviews*, 2022, 122.21: 16110-16293.
174. **LEI, Tao, et al.** Asymmetric Photoaerobic Lactonization and Aza-Wacker Cyclization of Alkenes Enabled by Ternary Selenium–Sulfur Multicatalysis. *ACS catalysis*, 2023, 13.24: 16240-16248.
175. **THANNA, Sandeep, et al.** Thermal and Photoinduced Copper-Promoted C–Se Bond Formation: Synthesis of 2-Alkyl-1, 2-benzisoselenazol-3 (2 H)-ones and Evaluation against Mycobacterium tuberculosis. *The Journal of organic chemistry*, 2017, 82.7: 3844-3854.
176. **JIAN, Yanyu ve diğerleri.** Kiral Organoselenyum Bileşiklerinin Asimetrik Sentezi ve Uygulamaları: Bir İnceleme. *Moleküller* , 2024, 29.15: 3685.
177. **TIAN, Hu; ZHANG, Hong-Ming; YIN, Liang.** Copper (I)-Catalyzed Conjugate Addition/Enantioselective Protonation with Selenols and α -Substituted α , β -Unsaturated Thioamides. *Angewandte Chemie*, 2023, 135.24: e202301422.

178. **YAQOOB, Munazzah, et al.** Dative behavior of N-heterocyclic carbenes (NHCs) with selenium in Se-NHC compounds. *Reviews in Inorganic Chemistry*, 2022, 42.3: 229-238.
179. **AMANULLAH, et al.** Benchmark study of benzamide derivatives and four novel theoretically designed (L1, L2, L3, and L4) ligands and evaluation of their biological properties by DFT approaches. *Journal of molecular modeling*, 2019, 25: 1-9.
180. **ZACCARIA, Francesco, et al.** Insights on selenium and tellurium diaryldichalcogenides: A benchmark DFT study. *Journal of Computational Chemistry*, 2016, 37.18: 1672-1680.
181. **DE CARVALHO, Lucelma P., et al.** Chemoselective oxidation of unsaturated organosulfur, selenium and phosphorus compounds by molybdenum oxodiperoxo complexes: a computational investigation. *Inorganica Chimica Acta*, 2017, 467: 351-357.
182. **YAQOOB, Munazzah, et al.** Theoretical calculation of selenium N-heterocyclic carbene compounds through DFT studies: Synthesis, characterization and biological potential. *Journal of Molecular Structure*, 2020, 1204: 127462.
183. **SHARMA, Neha, ve diğerleri.** FT-IR, NMR, moleküler yapı ve HOMO-LUMO çalışmaları, yoğunluk fonksiyonel teorisine göre 3, 5-dimetil-2-piridilselenyum bileşikleri. *Fosfor, Kükürt ve Silisyum ve İlgili Elementler*, 2017, 192.3: 368-375.
184. **SHAVES, Chloe L.** *Rigid, Dianionic Carbene Scaffolds for Phosphenium Catalysis*. 2019. Master's Thesis. University of Kent (United Kingdom).
185. **YADAV, Sangeeta; DEKA, Rajesh; SINGH, Harkesh B.** Recent developments in the chemistry of NHC-based selones: syntheses, applications and reactivity. *Chemistry Letters*, 2019, 48.2: 65-79.
186. **IQBAL, Muhammad Adnan ve diğerleri.** Mono- ve di-selenyum-N-heterosiklik karben adüktlerinin yeşil sentezi: Karakterizasyonlar, kristal yapılar ve insan kolorektal kanserine karşı pro-apoptotik aktiviteler. *Organometalik Kimya Dergisi*, 2016, 801: 130-138.
187. **ARORA, Aayushi, et al.** Organoselenium ligands for heterogeneous and nanocatalytic systems: development and applications. *Dalton Transactions*, 2021, 50.25: 8628-8656.
188. **MORENO-MARTIN, Gustavo, et al.** In vivo quantification of volatile organoselenium compounds released by bacteria exposed to selenium with HS-SPME-GC-MS. Effect of selenite and selenium nanoparticles. *Talanta*, 2021, 224: 121907.
189. **WANG, Xin, et al.** An organoselenium-catalyzed N 1-and N 2-selective aza-Wacker reaction of alkenes with benzotriazoles. *Chemical Communications*, 2020, 56.32: 4436-4439.
190. **NAZ, Nimra, et al.** Synthesis of new organoselenium compounds: characterization and biological studies. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 2020, 39.1: 1-10.

191. **RUFINO-FELIPE, Ernesto, et al.** Fluorinated N-Heterocyclic carbene complexes. Applications in catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2020, 921: 121364.
192. **RIAZ, Ayesha, et al.** Synthesis of sandwich type acyclic tetra-nuclear silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes for wound healing applications. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 2020, 75.9-10: 369-376.
193. **SLIMANI, Ichraf, ve diğerleri.** Gümüş (I)-NHC komplekslerinin sentezi, yapısal karakterizasyonu ve antimikrobiyal, antioksidan ve antitümör aktiviteleri. *King Saud Üniversitesi-Bilim Dergisi* , 2020, 32.2: 1544-1554.
194. **DAI, Xurui, et al.** Potential of selenium compounds as new anticancer agents for cholangiocarcinoma. *Anticancer Research*, 2016, 36.11: 5981-5988.
195. **HASSAN, Ahmad, ve diğerleri.** N-heterosiklik karben bazlı Bi-nükleer organoselenyum bileşikleri, ligandlarına kıyasla hafif bir biyosidal potansiyel sağlar: Sentez, karakterizasyon, hesaplamalı çalışmalar. *Hesaplamalı Biyoloji ve Kimya* , 2023, 107: 107963.
196. **STRECIWILK, Wojciech, ve diğerleri.** 4, 5-di-p-diizopropilfenil-veya 4, 5-di-p-klorofenil-1H-imidazol'den türetilen p-benzil-ikameli NHC-gümüş (I) asetat bileşiklerinin sentezi, sitotoksik ve antibakteriyel çalışmaları. *Organometalik Kimya Dergisi* , 2014, 749: 88-99.
197. **HASSAN, Ahmad, et al.** Synthesis, characterization and molecular docking of benz-imidazolium Se-adducts: Antimicrobial and anticancer studies. *Journal of Molecular Structure*, 2024, 1299: 137160.
198. **SHAABAN, Saad, et al.** Cytotoxic symmetrical thiazolediselenides with increased selectivity against MCF-7 breast cancer cells. *International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences*, 2015, 4.4: 1654-1668.
199. **KUHN, Kevin M., et al.** Effects of NHC-backbone substitution on efficiency in ruthenium-based olefin metathesis. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131.14: 5313-5320.
200. **INDIRA PRIYADARSINI, K.; G SINGH, Beena; KUNWAR, Amit.** Current developments on synthesis, redox reactions and biochemical studies of selenium antioxidants. *Current Chemical Biology*, 2013, 7.1: 37-46.
201. **PAPP, Laura Vanda, et al.** From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants & redox signaling*, 2007, 9.7: 775-806.
202. **KUMAKURA, Fumio, et al.** A Water-Soluble Cyclic Selenide with Enhanced Glutathione Peroxidase-Like Catalytic Activities. 2010.
203. **SINGH, Beena G.; KUNWAR, Amit.** Redox reactions of organoselenium compounds: Implication in their biological activity. *Free Radical Research*, 2021, 55.8: 873-886.
204. **HAQUE, Rosenani A., et al.** Synthesis, structure, anticancer, and antioxidant activity of para-xylyl linked bis-benzimidazolium salts and respective dinuclear Ag (I) N-heterocyclic carbene complexes (Part-II). *Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22: 4663-4676.

205. **BORGES, Rosivaldo S., et al.** Density functional theory (DFT) study of edaravone derivatives as antioxidants. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13.6: 7594-7606.
206. **XU, Shu; ROUZER, Carol A.; MARNETT, Lawrence J.** Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB life*, 2014, 66.12: 803-811.
207. **GONZÁLEZ, Rodary, et al.** New ferrocenyl chalcogenated (Se, Te) benzimidazoles, benzimidazolium salts and chalcogenones: Structure, electrochemistry, thermal investigation and antioxidant activity. *Journal of Molecular Structure*, 2025, 1323: 140735.
208. **RONG, Yi, et al.** Structural characterization of 2-imidazolones: Comparison with their heavier chalcogen counterparts. *Inorganic Chemistry*, 2013, 52.12: 7172-7182.
209. **ANDERSSON, Carl-Magnus, et al.** Glutathione peroxidase-like activity of diaryl tellurides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1993, 3.12: 2553-2558.
210. **ANDERSSON, Carl-Magnus, et al.** Diaryl tellurides as inhibitors of lipid peroxidation in biological and chemical systems. *Free radical research*, 1994, 20.6: 401-410.
211. **ALTAF, Areeba, ve diğerleri.** Benzimidazolyum bazlı N-heterosiklik karbenler ve selenyum adüktlerinin hazırlanması, karakterizasyonu, DFT hesaplamaları, biyolojik değerlendirmeleri ve moleküler yerleştirme çalışmaları. *Inorganica Chimica Acta*, 2025, 574: 122348.
212. **TALAS, Zeliha Selamoglu, et al.** Antioxidative effects of novel synthetic organoselenium compound in rat lung and kidney. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2009, 72.3: 916-921.
213. **ARTEEL, Gavin E.; SIES, Helmut.** The biochemistry of selenium and the glutathione system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2001, 10.4: 153-158.
214. **SIEJA, Krzysztof; TALERCZYK, Malgorzata.** Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecologic oncology*, 2004, 93.2: 320-327.
215. **NOGUEIRA, Cristina W.; ROCHA, João BT.** Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. *Archives of Toxicology*, 2011, 85: 1313-1359.
216. **KUNWAR, Amit, et al.** Toxicological safety evaluation of 3, 3'-diselenodipropionic acid (DSePA), a pharmacologically important derivative of selenocystine. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2018, 99: 159-167.
217. **VERMA, Prachi, ve diğerleri.** Dihidroksi-1-selenolan (DHS) ile radyoproteksiyonun mekanizması: Yağ asidi konjugasyonunun etkisi ve glutatyon peroksidazın (GPx) rolü. *Biochimie*, 2018, 144: 122-133.
218. **GANDHI, Vishwa V.; PRIYADARSINI, K. I.; KUNWAR, A.** Paradoxical behavior of organodiselenides: pro-oxidant to antioxidant. *Chemistry Proceedings*, 2020, 2.1: 6.

219. **RADHAKRISHNA, P. M., et al.** Synthesis and antibacterial activity of novel organoselenium compounds. *International journal of chemistry*, 2010, 2.2: 149.
220. **FLORES VILLAVICENCIO, Lérida Liss, et al.** Human Lung Cancer Cell Line A-549 ATCC Is Differentially Affected by Supranutritional Organic and Inorganic Selenium. *Bioinorganic chemistry and applications*, 2014, 2014.1: 923834.
221. **HAYAT, Khizar, vd.** Selenyum bazlı N-heterosiklik karben bileşiklerinin yeşil sentezi; yapısal, in-vitro antikanser ve moleküler yerleştirme çalışmaları. *Hesaplamalı Biyoloji ve Kimya* , 2021, 94: 107567.
222. **SAAB, Marina, et al.** Straightforward access to chalcogenoureas derived from N-heterocyclic carbenes and their coordination chemistry. *Dalton Transactions*, 2020, 49.34: 12068-12081.
223. **IQBAL, Nida, ve diğerleri.** Selenyum-N-Heterosiklik Karben bileşiklerinin Biyolojik ve Hesaplamalı değerlendirmeleriyle birlikte sentezi. *Hesaplamalı ve Teorik Kimya* , 2021, 1197: 113135.
224. **SHARMA, Pankaj, et al.** 1, 2-Disubstituted ferrocenyl water-soluble selenoether and telluroether ligands and their palladium (II) complexes: CV and variable temperature NMR studies. *Polyhedron*, 2022, 227: 116081.
225. **CHENG, Wen-Hsing; PRABHU, K. Sandeep.** Special issue of “Optimal selenium status and selenoproteins in health”. *Biological trace element research*, 2019, 192: 1-2.
226. **SORIANO-GARCIA, M.** Organoselenium compounds as potential therapeutic and chemopreventive agents: a review. *Current medicinal chemistry*, 2004, 11.12: 1657-1669.
227. **LEE, Sang Kook, ve diğerleri.** Kültürlü insan kolon kanseri hücrelerinde 1, 4-fenilenbis (metilen) selenosiyanat ile apoptozis indüksiyonu. *Antikanser araştırması*, 2002, 22.1A: 97-102.
228. **DAS, R. K., et al.** Inhibition of DMBA/croton oil-induced two-stage mouse skin carcinogenesis by diphenylmethyl selenocyanate. *European journal of cancer prevention*, 2004, 13.5: 411-417.
229. **EL-BAYOUMY, Karam; SINHA, Raghu.** Organoselenyum bileşikleri ile meme kanseri kemoprevansiyonunun mekanizmaları. *Mutasyon Araştırması/Mutagenezin Temel ve Moleküler Mekanizmaları* , 2004, 551.1-2: 181-197.
230. **ASHRAF, Rizwan, et al.** Synthesis, molecular docking and anticancer potential of azolium based salts and their silver complexes: DNA/BSA interaction studies and cell cycle analysis. *Journal of Molecular Liquids*, 2023, 369: 120921.
231. **BOCKFELD, Dirk, et al.** N-heterocyclic carbene adducts of phenyldioxophosphorane and its heavier sulfur and selenium analogues. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2017, 2017.28: 3452-3458.
232. **ZHANG, Kexin ve diğerleri.** Arsenik trioksit, horozların karaciğerlerindeki NF- κ B ve sitokin mRNA düzeylerini zayıflatır. *Biyolojik eser element araştırması* , 2016, 170: 432-437.
233. **AKTAŞ, Aydın, et al.** 2-Hydroxyethyl-Substituted (NHC) Pd (II) PPh₃ Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Its Application on

- Sonogashira Cross-Coupling Reactions in Aqueous Media. *ChemistrySelect*, 2018, 3.39: 10932-10937.
234. **EZUGWU, Chizoba I., ve diğerleri.** N-heterosiklik karbenler ve öncüllerini içeren metal-organik çerçeveler. *Koordinasyon Kimyası İncelemeleri*, 2016, 307: 188-210.
 235. **YİĞİT, Murat, et al.** Selenourea and thiourea derivatives of chiral and achiral enetetramines: Synthesis, characterization and enzyme inhibitory properties. *Bioorganic Chemistry*, 2022, 120: 105566.
 236. **KAYA, Gülşen, et al.** Design, synthesis, spectroscopic characterizations, single crystal X-ray analysis, in vitro xanthine oxidase and acetylcholinesterase inhibitory evaluation as well as in silico evaluation of selenium-based N-heterocyclic carbene compounds. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2023, 41.21: 11728-11747.
 237. **ALGHAMDI, Sahar S., et al.** Imidazole as a promising medicinal scaffold: current status and future direction. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021, 3289-3312.
 238. **ABDELAZEEM, Ahmed H., et al.** Design, synthesis and analgesic/anti-inflammatory evaluation of novel diarylthiazole and diarylimidazole derivatives towards selective COX-1 inhibitors with better gastric profile. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2017, 25.2: 665-676.
 239. **AL-ANAZI, Menier, et al.** Synthesis, anticancer activity and docking studies of pyrazoline and pyrimidine derivatives as potential epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Arabian Journal of Chemistry*, 2022, 15.7: 103864.
 240. **CHATURVEDI, Sumit Kumar, et al.** Elucidating the interaction of limonene with bovine serum albumin: a multi-technique approach. *Molecular BioSystems*, 2015, 11.1: 307-316.
 241. **GÜLÇİN, İlhami, et al.** Rosmarinic acid inhibits some metabolic enzymes including glutathione S-transferase, lactoperoxidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase isoenzymes. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2016, 31.6: 1698-1702.
 242. **MUJUMDAR, Prashant, et al.** An unusual natural product primary sulfonamide: synthesis, carbonic anhydrase inhibition, and protein X-ray structures of Psammaphin C. *Journal of medicinal chemistry*, 2016, 59.11: 5462-5470.
 243. **SUPURAN, Claudiu T.** Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature reviews Drug discovery*, 2008, 7.2: 168-181.
 244. **SUPURAN, Claudiu T.; SCOZZAFAVA, Andrea; CASINI, Angela.** Carbonic anhydrase inhibitors. *Medicinal research reviews*, 2003, 23.2: 146-189.
 245. **SCOZZAFAVA, Andrea, et al.** Carbonic anhydrase inhibitors: guaiacol and catechol derivatives effectively inhibit certain human carbonic anhydrase isoenzymes (hCA I, II, IX and XII). *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2015, 30.4: 586-591.
 246. **GÜLÇİN, İlhami, et al.** Rosmarinic acid inhibits some metabolic enzymes including glutathione S-transferase, lactoperoxidase, acetylcholinesterase,

- butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase isoenzymes. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2016, 31.6: 1698-1702.
247. **GOCER, Hulya, et al.** Acetylcholinesterase and carbonic anhydrase isoenzymes I and II inhibition profiles of taxifolin. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2016, 31.3: 441-447.
 248. **SCHETINGER, Maria RC, et al.** New benzodiazepines alter acetylcholinesterase and ATPDase activities. *Neurochemical Research*, 2000, 25: 949-955.
 249. **SCOZZAFAVA, Andrea, et al.** 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*, 2015, 30.6: 941-946.
 250. **ÖZTAŞKIN, Necla, et al.** Antioxidant and acetylcholinesterase inhibition properties of novel bromophenol derivatives. *Bioorganic chemistry*, 2015, 60: 49-57.
 251. **AKINCIOĞLU, Akın, et al.** Discovery of potent carbonic anhydrase and acetylcholine esterase inhibitors: Novel sulfamoylcarbammates and sulfamides derived from acetophenones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2015, 23.13: 3592-3602.
 252. **AHMED, Ejaz, et al.** Isolation and cholinesterase-inhibition studies of sterols from *Haloxylon recurvum*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2006, 16.3: 573-580.
 253. **KÖSE, Leyla Polat, et al.** LC–MS/MS analysis, antioxidant and anticholinergic properties of galanga (*Alpinia officinarum* Hance) rhizomes. *Industrial crops and products*, 2015, 74: 712-721.
 254. **ERDEMİR, Fatoş, et al.** 2-Hydroxyethyl substituted NHC precursors: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase, α -glycosidase, butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties. *Journal of molecular structure*, 2018, 1155: 797-806.
 255. **AKTAŞ, Aydın, et al.** New 2-hydroxyethyl substituted N-Heterocyclic carbene precursors: Synthesis, characterization, crystal structure and inhibitory properties against carbonic anhydrase and xanthine oxidase. *Journal of Molecular Structure*, 2019, 1184: 487-494.
 256. **YILDIRIM, Işıl, et al.** Synthesis, characterization, crystal structure, and antimicrobial studies of 2-morpholinoethyl-substituted benzimidazolium salts and their silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes. *Research on Chemical Intermediates*, 2017, 43: 6379-6393.
 257. **ALBAYRAK, Sevil, et al.** Benzimidazolium salts bearing 2-methyl-1, 4-benzodioxane group: synthesis, characterization, computational studies, in vitro antioxidant and antimicrobial activity. *vitro Antioxidant and Antimicrobial Activity. Biointerface Res. Appl. Chem*, 2021, 11.5: 13333-13346.
 258. **ERDOĞAN, Hülya, İşlevsel Grup İçeren N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi ve Özellikleri.** Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, 2017.
 259. **VAN THONG, Pham, et al.** Synthesis and structure of some azolium salts. *Vietnam Journal of Chemistry*, 2017, 55.2: 248-248.

260. AKTAŞ, Aydın, et al. The palladium-based complexes bearing 1, 3-dibenzylbenzimidazolium with morpholine, triphenylphosphine, and pyridine derivate ligands: Synthesis, characterization, structure and enzyme inhibitions. *Heliyon*, 2022, 8.9.
261. ELLMAN, George L., et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 1961, 7.2: 88-95.
262. KUCUKOGLU, Kaan, et al. Investigation of inhibitory properties of some hydrazone compounds on hCA I, hCA II and AChE enzymes. *Bioorganic chemistry*, 2019, 86: 316-321.
263. TUGRAK, Mehtap, et al. Synthesis and in vitro carbonic anhydrases and acetylcholinesterase inhibitory activities of novel imidazolinone-based benzenesulfonamides. *Archiv der Pharmazie*, 2021, 354.4: 2000375.
264. PASHAEI, Haniyeh, et al. Synthesis and molecular dynamic simulation studies of novel N-(1-benzylpiperidin-4-yl) quinoline-4-carboxamides as potential acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 2021, 1244: 130919.
265. DE FERRARI, Giancarlo V., et al. A structural motif of acetylcholinesterase that promotes amyloid β -peptide fibril formation. *Biochemistry*, 2001, 40.35: 10447-10457.
266. GÖÇER, Hülya, et al. Carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitory effects of carbamates and sulfamoylcarbamates. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2015, 30.2: 316-320.
267. POLAT KÖSE, Leyla, et al. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2016, 31, 1213-1218.
268. KAMAL, Ahmed, et al. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of (E)-2-aryl-5-styryl-1, 3, 4-oxadiazole derivatives as acetylcholine esterase inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 2014, 23: 2080-2092.
269. YILMAZ, Süleyman, et al. Synthesis and inhibitory properties of some carbamates on carbonic anhydrase and acetylcholine esterase. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2016, 31.6: 1484-1491.

6. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Sultan ÖZEL

ÖĞRENİM DURUMU:

Lisans: 2004, İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü (Organik Kimya), Devam ediyor.

MESLEKİ DENEYİM:

Milli Eğitim Bakanlığı bünyesinde 2005-2014 yılları arasında özel kurumlarda, 2014-2015 yılları arasında Çelikhan ÇPAL'nde görev yaptı. 2015 yılından itibaren Malatya'da görevine devam etmektedir.

Ulusal kongreler ve sempozyumlar sunulan poster bildiriler (Reports in the national congresses and symposiums.) (published in the abstract book)

1. **Sultan Özel**, Semih Yıldırım, Aydın Aktaş. *Yeni NHC-E (E= S ve Se) Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*. **35. Ulusal Kimya Kongresi**. 09-12 Eylül 2024. Diyarbakır/Turkey.