

ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

YENİ AZOLYUM TUZLARININ SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ali ARINÇ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat YİĞİT

ADİYAMAN, 2024

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen. FEFYL/2020-0004 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir

ÖZET

YENİ AZOLYUM TUZLARININ SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ali ARINÇ

Kimya Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran/2024, Sayfa: 94

Danışman: Prof. Dr. Murat YİĞİT

Bu çalışmada, imidazolyum, kinoksalin köprülü imidazolyum, ve benzimidazolyum klorür veya bromür tuzlarını içeren üç seri azolyum tuzları sentezlendi. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, kütle gibi spektroskopik teknikler ve element analizi ile belirlendi. Ayrıca, bu tuzlardan ikisinin yapısı X-Ray tek kristal yöntemi ile de aydınlatıldı. İmidazolyum ve kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının hCA I, hCA II izoenzimleri ve AChE enzimine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi. Bu tuzlar iyi derecede enzim inhibisyon aktivitesi sergiledi. Benzimidazolyum tuzlarının antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri incelendi. Test edilen tuzlar iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterdi. Tuzların mantarlara karşı daha aktif olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: N-Heterosiklik karben; Benzimidazolyum tuzu; İmidazolyum tuzu; Kinoksalin; Enzim inhibisyonu; Antimikrobiyal

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NEW AZOLIUM SALTS AND INVESTIGATION OF THEIR PROPERTIES

Ali ARINÇ

Department of Chemistry

Adıyaman University, Graduate Education Institute, June/2024 Page: 94

Supervisor: Prof. Dr. Murat YİĞİT

In this study, three series of azolium salts including imidazolium, quinoxaline bridged imidazolium, and benzimidazolium chloride or bromide salts were synthesized. The structure of all synthesized compounds were determined by using spectroscopic techniques such as ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR, mass, and elemental analyses. Also, the structure of two salts were elucidated by X-Ray single crystal method. The enzyme inhibition activities of imidazolium and quinoxaline bridged imidazolium salts against hCA I, hCA II isoenzymes and AChE enzymes were investigated. These salts exhibited good enzyme inhibition activities. The antibacterial and antifungal activities of benzimidazolium salts were investigated. The tested salts showed good antimicrobial activity. It was observed that the salts to be more active against fungi.

Keywords: N-Heterocyclic carbene; Benzimidazolium salt; Imidazolium salt; Quinoxaline; Enzyme inhibition; Antimicrobial

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın tez konusu olarak seçilmesinde, planlanmasında ve yürütülmesinde bana yön veren, çalışma süresince her an benden destek, bilgi, ilgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışman hocam, sayın Prof. Dr. Murat YİĞİT'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Beyhan YİĞİT'e, Prof. Dr. Nihat ŞİRECI'ye, Prof. Dr. Murat KOCA'ya ve Dr. Öğretim Üyesi Muhittin ÖNDERCI'ye teşekkürlerimi sunarım.

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

Bu çalışmada imidazolyum tuzlarının enzim inhibisyon özelliklerinin incelenmesinde emeği geçen, Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN'e ve Doç. Dr. Yeliz DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

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

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

Tez çalışmalarım esnasında çok fazla yardımlarını aldığım, 6 şubat 2023 depreminde kaybettiğimiz hocam sayın Zeynep DAĞDEVİREN'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bütün eğitim hayatım boyunca sürekli arkamda duran, ilgi, destek ve teşviklerini eksik etmeyen aileme ve eşim İncigül ARINÇ'a saygı, sevgi ve gönül dolusu teşekkürlerimi sunarım.

Ali ARINÇ
Haziran 2024

25/06/2024

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

.....
(İmza)

Ali ARINÇ

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	(İÇ KAPAK)	Sayfa
SAYFASI.....		i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....		ii
ÖZET.....		iii
ABSTRACT.....		iv
TEŞEKKÜR.....		v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....		vi
İÇİNDEKİLER.....		vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....		x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....		xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....		xiii
1. GİRİŞ.....		1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....		2
2.1. İmidazol.....		2
2.2. Benzimidazol.....		3
2.3. Kinoksalin.....		4
2.3.1. Kinoksalin halkası içeren azolyum tuzları.....		6
2.4. Azolyum Tuzları.....		8
2.4.1. Nötral azollerin N-alkilasyonu.....		8
2.4.2. Çok bileşenli kondenzasyon reaksiyonları.....		9

2.4.3.				Diaminlerin
halkalaşması.....	12			
2.4.4.				Formamidinlerin
halkalaşması.....	14			
2.5.	Azolyum	Tuzlarının		Biyolojik
Özellikleri.....	15			
3.	MATERYAL			VE
YÖNTEM.....	18			
3.1.	İmidazolyum			Tuzlarının
Sentezi.....	19			
3.1.1.	1-(3-(Ftalimido)propil)-3-metilimidazolyum			bromür,
1a.....	19			
3.1.2.	1-(3,4-Dimetilbenzil)-3-metilimidazolyum			klorür,
1b.....	20			
3.1.3.	1-(3,4-Dimetilbenzil)-3-vinilimidazolyum			klorür,
1c.....	20			
3.1.4.	1-(Difenilmetil)-3-vinilimidazolyum bromür, 1d.....			20
3.1.5.	1-(2-(Ftalimido)etil)-3-vinilimidazolyum			bromür,
1e.....	21			
3.1.6.	1-(2-(Ftalimido)etil)-2,3-dimetilimidazolyum			bromür,
1f.....	21			
3.1.7.	1-(3-(Ftalimido)propil)-2,3-dimetilimidazolyum bromür, 1g.....			22
3.2.	Kinoksalin	Köprülü	Bis-imidazolyum	Tuzlarının
Sentezi.....	23			
3.2.1.	2,3-Bis(bromometil)kinoksalin, 2.....			23
3.2.3.	2,3-Bis(bromometil)-6-metilkinoksalin, 2.....			23

3.2.4. 1,1'-[Kinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[3-(bütıl)-1H-imidazolyum] dibromür,	
3a.....	23
3.2.5. 1,1'-[Kinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[3-(vinil)-1H-imidazolyum] dibromür, 3b.....	24
3.2.6. 1,1'-[Kinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[2,3-(dimetil)-1H-imidazolyum] dibromür,	
3c.....	24
3.2.7. 1,1'-[6-Metilkinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[3-(metil)-1H- imidazolyum] dibromür, 3d.....	25
3.2.8. 1,1'-[6-Metilkinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[3-(bütıl)-1H- imidazolyum] dibromür, 3e.....	25
3.2.9. 1,1'-[6-Metilkinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[3-(vinil)-1H- imidazolyum]	dibromür,
3f.....	26
3.2.10. 1,1'-[6-Metilkinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[2,3-(dimetil)-1H- imidazolyum] dibromür, 3g.....	26
3.3.	Benzimidazolyum Tuzlarının
Sentezi.....	27
3.3.1.	1-(Dimetilvinilsilil)metilbenzimidazol,
4.....	27
3.3.2.	1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-benzilbenzimidazolyum klorür,
5a.....	27
3.3.3.	1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(2-metil)benzilbenzimidazolyum klorür,
5b...	28
3.3.4.	1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(3-metil)benzilbenzimidazolyum klorür,
5c...	28
3.3.5.	1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(4-metil)benzilbenzimidazolyum klorür,
5d...	29
3.3.6. 1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(3,4-dimetil)benzilbenzimidazolyum klorür,	
5e.....	29
3.3.7. 1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(4-ter-butıl)benzilbenzimidazolyum bromür, 5f.....	30

3.3.8.	1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(2-feniletıl)benzimidazolyum	klorür,
5g.....	30	
3.3.9.	1,3-Bis(dimetilvinilsililmetil)benzimidazolyum	klorür,
5h.....	31	
3.4.		Enzim
İnhibisyonu.....	31	
3.5.	Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları.....	31
4.	BULGULAR	VE
TARTIŞMA.....	33	
4.1.	Sentez	ve
Karakterizasyon.....	33	
4.1.1.	İmidazolyum tuzlarının sentezi ve karakterizasyon (1a-g).....	34
4.1.2.	Kinoksalin köprölü imidazolyum tuzlarının sentezi ve karakterizasyon (3a-g).....	47
4.1.3.	Benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve karakterizasyon (5a-h).....	56
4.2.	Biyolojik Çalışmalar.....	68
4.2.1	İmidazolyum ve kinoksalin köprölü tuzların enzim inhibisyon aktiviteleri	68
4.2.2.	Benzimidazolyum tuzlarının antimikrobiyal aktiviteleri.....	70
5.	SONUÇ, TARTIŞMA	ve
ÖNERİLER.....	73	
KAYNAKÇA.....	74	
ÖZGEÇMİŞ		

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 4.1. İmidazolyum tuzlarına ait fiziksel ve spektroskopik veriler.....	35
Çizelge 4.2. Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarına ait fiziksel ve spektroskopik Veriler.....	48
Çizelge 4.3. Benzimidazolyum tuzlarına ait fiziksel ve spektroskopik veriler.....	57
Çizelge 4.4. İmidazolyum tuzlarının (1a-g) karbonik anhidraz izoenzimleri I ve II, ve AChE enzim inhibisyon değerleri.....	69
Çizelge 4.5. Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının (3a-g) karbonik anhidraz izoenzimleri I ve II, ve AChE enzim inhibisyon değerleri.....	70
Çizelge 4.6. Benzimidazolyum tuzlarının (5a-h) minimal inhibitör konsantrasyonları (µg/mL).....	72



ŞEKİLLER DİZİNİ

						Sayfa
Şekil	2.1.	İmidazol	halkası	içeren	bazı	doğal
bileşikler.....						2
Şekil	2.2.	İmidazol	halkası	içeren	bazı	
ilaçlar.....						3
Şekil	2.3.	Benzimidazol	halkası	içeren	bazı	
ilaçlar.....						4
Şekil	2.4.			Kinoksalin		ve
izomerleri.....						5
Şekil	2.5.	Azolyum		tuzlarının		başlangıç
azolleri.....						8
Şekil	3.1.	İmidazolyum		tuzlarının	sentezi	ve
formülleri.....						19
Şekil	3.2	Kinoksalin	köprülü	bis-imidazolyum	tuzlarının	sentezi
formülleri.....						23

Şekil	3.3.	Benzimidazolyum	tuzlarının	sentezi	ve
formülleri.....					27
Şekil	4.1.	İmidazolyum	tuzlarının		
formülleri.....					34
Şekil	4.2.	1a	Bileşiğinin	NMR	
spektrumu.....					36
Şekil	4.3.	1b	Bileşiğinin	NMR	
spektrumu.....					37
Şekil	4.4.	1c	Bileşiğinin	NMR	
spektrumu.....					38
Şekil	4.5.	1d	Bileşiğinin	NMR	
spektrumu.....					39
Şekil	4.6.	1e	Bileşiğinin	NMR	
spektrumu.....					40
Şekil	4.7.	1f	Bileşiğinin	NMR	
spektrumu.....					41
Şekil	4.8.	1g	Bileşiğinin	NMR	
spektrumu.....					42
Şekil	4.9.	1a	Bileşiğinin	kütle	
spektrumu.....					43
Şekil	4.10.	1b	Bileşiğinin	kütle	
spektrumu.....					43
Şekil	4.11.	1c	Bileşiğinin	kütle	
spektrumu.....					44
Şekil	4.12.	1d	Bileşiğinin	kütle	
spektrumu.....					44
Şekil	4.13.	1e	Bileşiğinin	kütle	
spektrumu.....					45
Şekil	4.14.	1f	Bileşiğinin	kütle	
spektrumu.....					45
Şekil	4.15.	1g	Bileşiğinin	kütle	
spektrumu.....					46

Şekil	4.16.	1e	Bileşiğinin	kütle
spektrumu.....				46
Şekil	4.17.	Kinoksalin	köprülü	imidazolyum
formülleri.....				47
Şekil	4.18.	3a	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				49
Şekil	4.19.	3b	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				50
Şekil	4.20.	3c	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				51
Şekil	4.21.	3d	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				52
Şekil	4.22.	3e	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				53
Şekil	4.23.	3f	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				54
Şekil	4.24.	3g	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				55
Şekil	4.25.	Benzimidazolyum	tuzlarının	
formülleri.....				56
Şekil	4.26.	5a	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				58
Şekil	4.27.	5b	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				59
Şekil	4.28.	5c	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				60
Şekil	4.29.	5d	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				61
Şekil	4.30.	5e	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				62
Şekil	4.31.	5f	Bileşiğinin	NMR
spektrumu.....				63

Şekil	4.32.	5g	Bileşiğinin		NMR
spektrumu.....				64	
Şekil	4.33.	5h	Bileşiğinin		NMR
spektrumu.....				65	
Şekil	4.34.	5c	Bileşiğinin	²⁹ Si	NMR
spektrumu.....				66	
Şekil	4.35.	5f	Bileşiğinin	²⁹ Si	NMR
spektrumu.....				66	
Şekil	4.36.	5c	Bileşiğinin	X-ışını	kristal
yapısı.....				67	



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C : Santigrat derece
CDCl₃ : Dötero kloroform

DMSO	: Dimetilsülfoksit
e.n.	: Erime noktası
k.n	: Kaynama noktası
FT-IR	: Infrared Spektroskopisi
Mes	: Mesitil
Ad	: Adamantil
NHC	: N-Heterosiklik Karben
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
s	: singlet
d	: dublet
t	: triplet
pent	: pentet
m	: multiplet
dd	: dubletin dubleti

1. GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler Organik Kimyanın önemli bileşik sınıflarından biri olup, halkalarında karbondan farklı en az bir heteroatom içerirler. Bu bileşiklerdeki en yaygın heteroatomlar azot, oksijen ve kükürt'tür. Heterosiklik bileşiklerin sentezi muhtemelen Organik Kimyanın en eski ve aynı zamanda en genç disiplinlerinden biridir. Temelde kondenzasyon reaksiyonları ile heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan deneysel ilkeler 19 yüzyılın başlarında belirlendi ve o yıllarda geliştirilen klasik reaksiyonların çoğu bugün hala değerini korumaktadır. 21 Yüzyılda, heterosiklik bileşiklere yönelik sentetik metodoloji oldukça zengindir, özellikle yeşil ve sürdürülebilir kimyanın temel prensiplerinden biri olarak kataliz bu gelişmelere büyük ölçüde katkıda bulunmuştur [1].

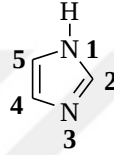
N-heterosiklik karbenler (NHC), heterohalka içerisinde karben karbonunun en az bir azot atomuna bağlı olduğu elektronca zengin nükleofilik türlerdir. NHC ligantları metale bağlandığında kuvvetli σ -sunucu ve zayıf π -alıcı özellik sergiler [2]. N-heterosiklik karbenlerin ligant olarak kullanımı ilk olarak 1968 yılında bir birinden bağımsız olarak Öfele ve Wanzlick tarafından yayınlanmıştır [3, 4]. 1970'li yıllarda Lappert bu tür kompleksleri geliştirdi ve ilk kararlı N-heterosiklik karben 1991 yılında Arduengo tarafından izole edildi [5, 6]. O tarihten itibaren, imidazol-2-iliden, benzimidazol-2-iliden, imidazolidin-2-iliden ve 1,2,4-tiriazol-3-iliden gibi N-heterosiklik karbenlerin bir çok değişik türü hazırlanmıştır [7-10]. Bu tür ligantlar genellikle azolyum tuzlarının deprotonasyonu ile hazırlanır. N-heterosiklik karbenler üzerine yapılan yoğun çalışmalar azolyum tuzlarının geliştirilmesine önemi katkı sunmuştur.

Azolyum tuzlarının özelliklerini N-heterosiklik halka büyüklüğü ve yapısı, halkada bulunan heteroatomların türü ve sayısı, ve azot atomu üzerinde bulunan sübstitüentlerin yapısı belirler. Özellikle, fonksiyonel grup içeren sübstitüentlerin azota bağlanması, bu tuzların özelliklerini önemli derecede değiştirmiştir. Son yıllardaki çalışmalar fonksiyonel grup içeren sübstitüentlere sahip N-heterosiklik karben kompleksleri üzerine odaklanmıştır. Bu nedenlerden dolayı, bu tez kapsamında azot atomlarına değişik fonksiyonelli sübstitüentlerin bağlı olduğu azolyum tuzlarının sentezi ve özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

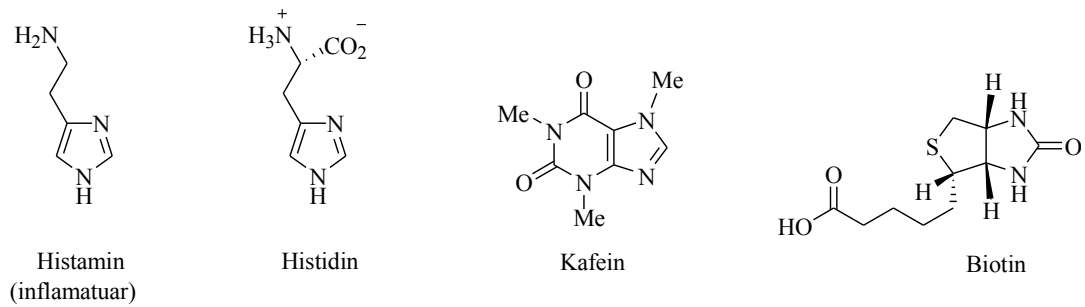
2.1. İmidazol

İmidazol, iki çift bağa sahip 1,3-pozisyonlarında iki azot atomu ve üç karbon atomundan oluşan düzlemsel, beş üyeli, doymamış heterosiklik bir bileşiktir. İmidazolün, ilk sentezi glioksal ve amonyaktan yapıldığı için önceleri glioksalin olarak adlandırılmıştır. İmidazol adı ilk defa 1887'de Arthur Rudolf Hantzsch tarafından kullanılmıştır. İmidazol, 1,3-diazol olarak da adlandırılır. İmidazolde hidrojenin bağlı olduğu azot atomu pirol tipi, diğeri ise piridin tipi azottur.



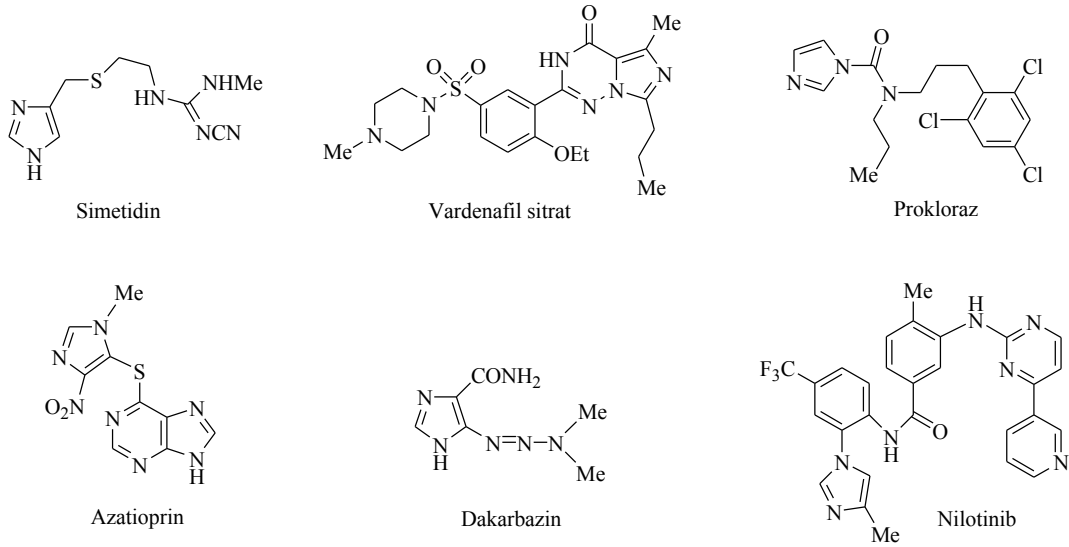
İmidazol amfoterik özellik gösterir, yani hem asit hem de baz gibi davranabilir. Amonyak benzeri bir kokuya sahip higroskopik beyaz kristalli bir katıdır. Su, benzen, eter, aseton, petrol eteri, kloroform, piridin gibi çözücülerde çok iyi çözünür.

İmidazol halkası, doğal amino asit olan histamin ve histadin gibi çeşitli doğal ürünlerde izole formda, ayrıca kafein ve biotin gibi kaynaşmış halka sistemlerinde ise alt birim olarak bulunur (Şekil 2.1) [11].



Şekil 2.1. İmidazol halkası içeren bazı doğal bileşikler.

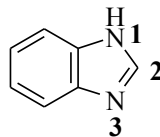
İmidazol ve türevleri antibakteriyel, antiinflamatuvar, antitümör, antidiyabetik, antialerjik, antiviral, antioksidan, antihelmintik, antifungal ve ülserojenik özellikler göstermektedir. İmidazoller, klinik olarak önemli birçok farmasötik bileşiğin sentezinde öncüller olarak kullanılır. Örneğin, simetidin, vardenafil sitrat, prokloraz, azatioprin, dakarbazin, nilotinib ticari olarak kullanılan ilaçlardan bazılarıdır (Şekil 2.2) [12].



Şekil 2.2. İmidazol halkası içeren bazı ilaçlar.

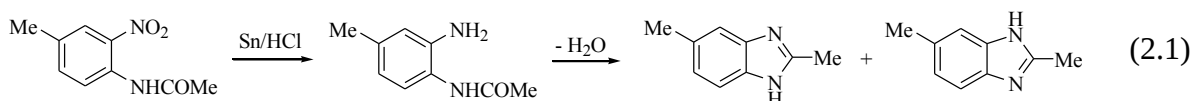
2.2. Benzimidazol

Benzimidazol, benzen halkası ile imidazol halkasının (imidazol'ün 4 ve 5 konumlarından) kaynaşması sonucu oluşan bisiklik aromatik bir bileşiktir. Benzimidazoldeki her iki azot atomunun da doğası farklıdır. 1-Konumundaki azot pirol tipi, 3-konumundaki azot ise asitler ile tuz oluşturabilen piridin-benzeri azottur. Benzimidazol amfoter bir bileşiktir. 12.8 pKa değeri yeterince asit, eşlenik asidinin 5.58 pKa değeri imidazolden daha zayıf baz olduğunu gösterir.

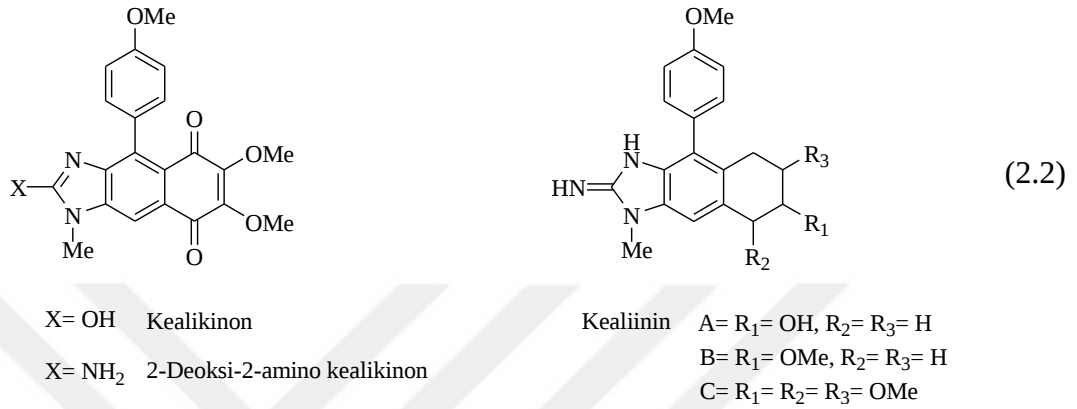


Benzimidazol, erime noktası; 171 °C ve kaynama noktası; 360 °C olan renksiz kristal bir katıdır. Benzimidazol, genellikle suda kristallendirilerek saflaştırılır, sıcak su ve etanolde çözünür; eter, hekzan, benzen gibi çözücülerde çözünmez. Benzimidazol halkasına polar bir sübstitüyentin bağlanması, apolar çözücülerdeki çözünürlüğünü azaltırken, apolar bir sübstitüyentin varlığı, apolar çözücülerdeki çözünürlüğü artırır [11].

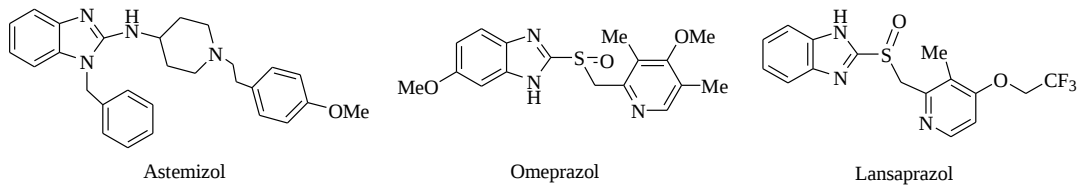
İlk benzimidazol türevi, 2,6-dimetilbenzimidazol, 1872 yılında 2-nitro-4-metilasetanilidin indirgen siklizasyonu yoluyla sentezlendi (2.1) [13].



Benzimidazol azot içeren heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur ve benzimidazol halkası, doğal olarak bulunan heterosiklik ve sentetik biyoaktif heterosiklik bileşiklerdeki önemli bir yapısal motiftir. Örneğin, bu halka vitamin B12 ve deniz süngerinden izole edilen kealikinonların yapısında bulunur (2.2) [14, 15].



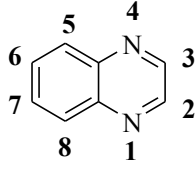
Benzimidazol ve türevleri antibakteriyel, antidiyabetik, antiviral ve antikanser gibi çok sayıda farmakolojik aktiviteye sahiptir. Dolayısıyla bazı benzimidazol türevleri ilaç olarak kullanılmaktadır. Örneğin, astemizol, klemizol, benperidol, omeprazol, lansaprazol, pantoprazol, benomil günümüzde ilaç olarak kullanılan bazı benzimidazol türevleridir (Şekil 2.3) [16].



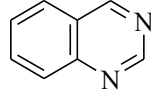
Şekil 2.3. Benzimidazol halkası içeren bazı ilaçlar.

2.3. Kinoksalin

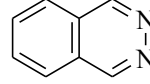
Kinoksalin, pirazin halkasının benzen halkasıyla kaynaşması sonucu oluşan bisiklik bir heterosiklik bileşiktir. Bu nedenle kinoksalin, Benzo[a]pirazin, Benzopirazin, Benzoparadiazin ve 1,4-Benzodiazin olarak da adlandırılır. Kinazolin, ftalazin ve sinnolin, kinoksalinin izomerleridir (Şekil 2.4) [17].



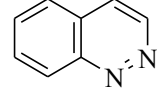
Kinoksalin



Kinazolin



Ftalazin

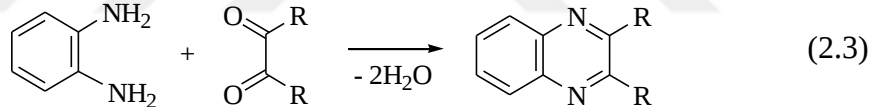


Sinnolin

Şekil 2.4. Kinoksalin ve izomerleri

Kinoksalinler, çeşitli doğal ve sentetik bileşiklerin yapısında bulunan N-heterosikliklerin önemli bir sınıfıdır. Yeni heterosiklik yapı iskeletlerinin sentezlenmesinde çok yönlü bir yapı taşı görevi görürler ve birçok biyoaktif bileşiğin sentezinde kullanılan önemli başlangıç maddeleridir. Çeşitli kinoksalin türevlerini elde etmek için farklı sentetik yöntemler geliştirilmiştir.

1,2-Diaminobenzen ile 1,2-dikarbonil bileşiklerinin kondenzasyon ürünü olan kinoksalin, ilk olarak 1884 yılında birbirinden bağımsız bir şekilde Hinsberg ve Körner tarafından sentezlendi (2.3). Hinsberg, kinolinler ve serinin ilk temsilcisinin elde edildiği dikarbonil bileşiği olan glioksal ile olan ilişkilerine işaret etmek için bu bileşik sınıfına kinoksalin adını önerdi (Quinoxaline: Quin(oline) + (gly)oxal + ine) [18].



Kinoksalin, erime noktası; 29-30 °C ve kaynama noktası; 108-111 °C/12 mmHg olan beyaz kristalli bir katıdır. Kinoksalin, genellikle damıtma yoluyla saflaştırılır. Kinoksalinler suda çözünür. Kinoksalinin 20 °C'de suda pKa'sı 0.60'dır; bu nedenle izomeri diazanaftalinlerden, yani kinolin (pKa 2.42), ftalazin (pKa 3.47) ve kinazolin'den (pKa 1.95) önemli derecede daha zayıf bir bazdır.

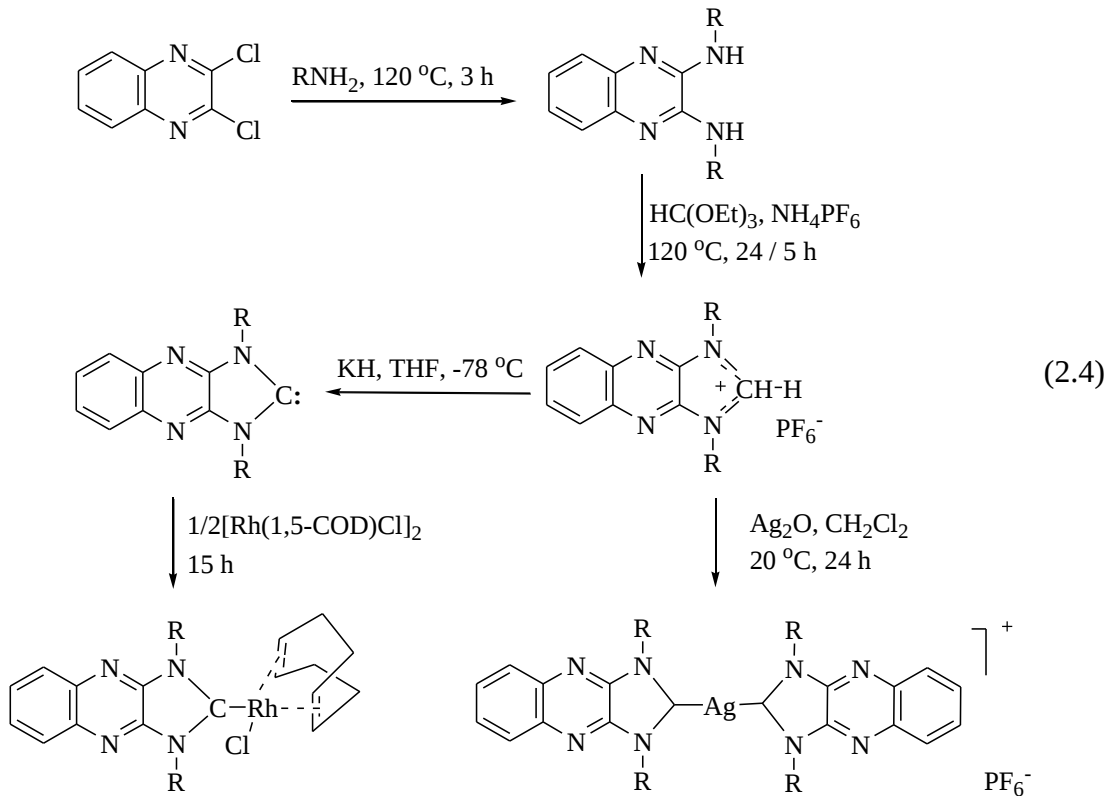
Kinoksalinin dipol momenti 0,51 Debye'dir ve foto elektron spektroskopisi ile ölçülen birinci ve ikinci iyonlaşma potansiyelleri sırasıyla 8.99 ve 10.72 eV'dir. Bununla birlikte, en yüksek dolu p-orbitali ve bağlanmaya katılmayan orbitallerin enerjileri çok yakın olduğundan, ilk elektronun hangi orbitalden uyarıldığı belli değildir. Moleküler orbital hesaplamaları, π -elektron yoğunluğunun karbon halkasının 5 ve 8 konumlarında en yüksek, ardından C-6 ve C-7 konumlarının geldiğini ve C-2 ve C-3 konumlarında ise daha düşük olduğunu göstermiştir [19].

Kinoksalin halkası uygun sübstitüentler taşıdığında antikanser, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiprotozoal aktiviteler göstermektedir. Örneğin gram-pozitif bakterilerin büyümesini engelleyen ve çeşitli transplante edilebilir tümörlere karşı aktif olan echinomycin, levomycin ve actinoleutin gibi antibiyotiklerin yapısında kinoksalin birimi bulunmaktadır. Kinoksalin halkası, bu özelliklerinden dolayı biyoaktif bileşiklerde önemli bir yapısal birimdir [20-22].

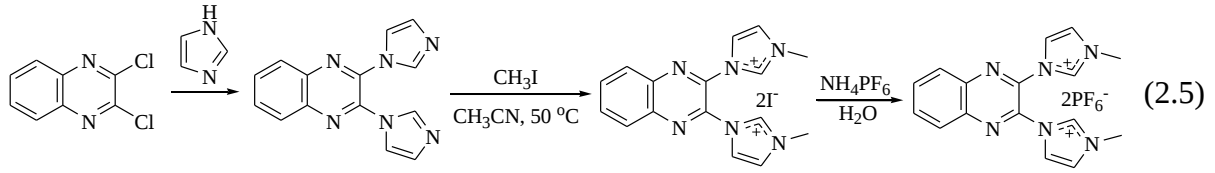
2.3.1 Kinoksalin halkası içeren azolyum tuzları

Kinoksalin türevlerinin bazı önemli örnekleri, N-heterosiklik karben (NHC) öncülü olarak kullanılan kinoksalin-kaynaşık ve kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarıdır. π -Elektron sisteminin genişlemesi ve elektron çekiciliğin artması N-heterosiklik karbenleri kararsız kılar. Dolayısıyla, kinoksalin türevli N-heterosiklik karbenler ve bunların öncülleri olan azolyum tuzları üzerine sınırlı sayıda çalışma vardır.

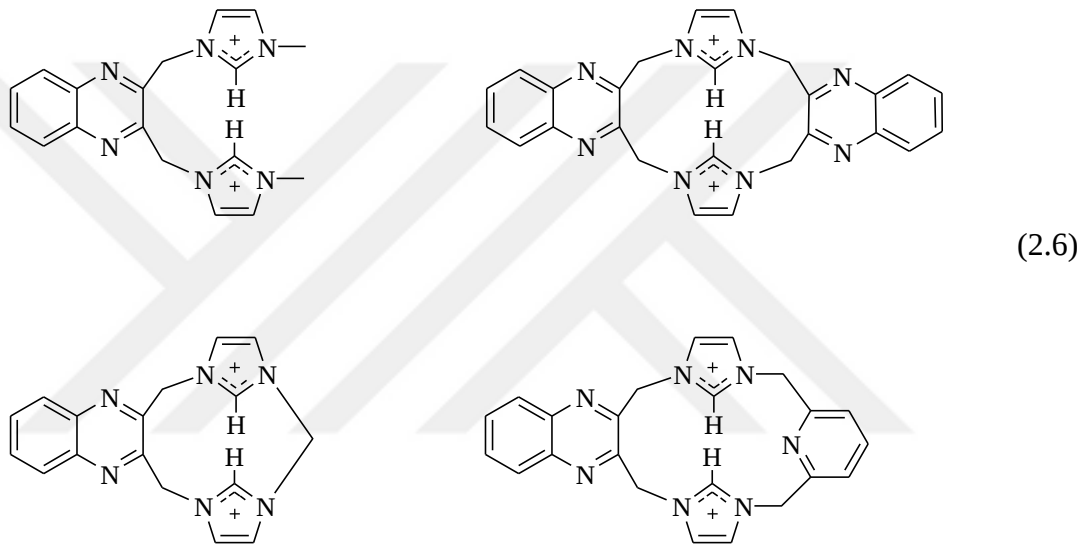
Örneğin, Heinicke ve arkadaşları dineopentil- ve diizopropil-2,3-diaminokinoksalin'i trietil ortoformat ve NH_4PF_6 ile etkileştirerek kinoksalin-kaynaşık imidazolyum tuzlarını sentezlediler. Bu tuzlardan hazırlanan kinoksalin-kaynaşık imidazol-2-iliden'ler kararsızdır, ancak bunların Rh(I) ve Ag(I) kompleksleri kararlıdır (2.4) [23].



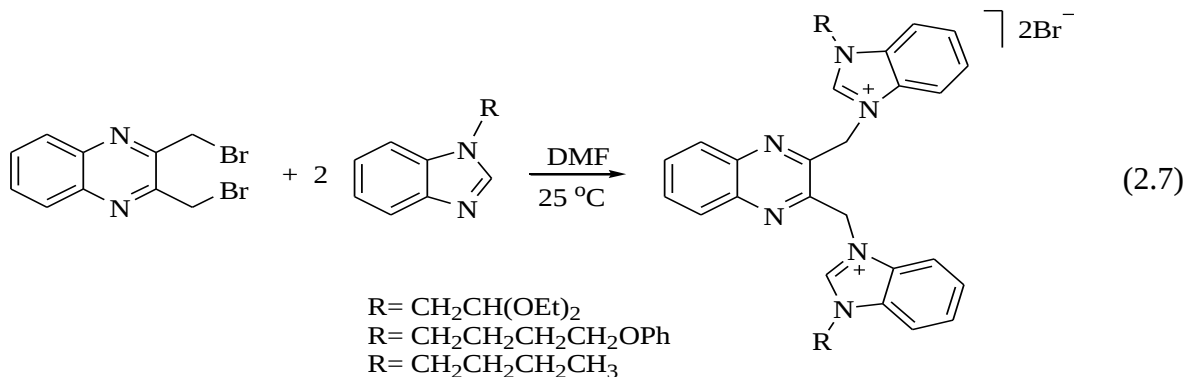
Xia ve arkadaşları ise kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarını ve bunların Ni(II) ve Ag(I) komplekslerini sentezlediler (2.5) [24].



Bir başka çalışmada, Hwang ve arkadaşları kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarını sentezleyip, bu tuzların anyon bağlama özelliklerini incelediler (2.6) [25].



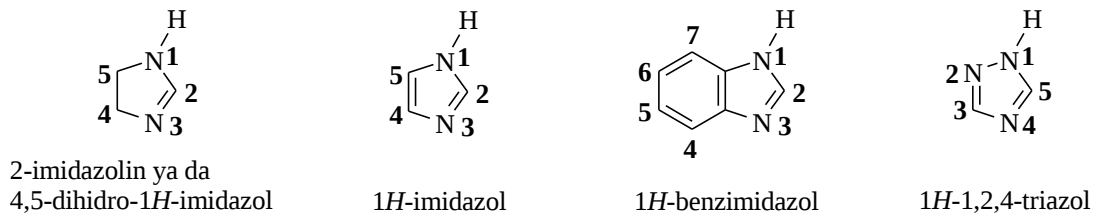
Özdemir ve arkadaşları ise kinoksalin köprülü benzimidazolyum tuzlarını sentezleyip, bunlardan in situ olarak hazırladıkları palladyum komplekslerinin heteroarenlerin direk arilasyon tepkimelerindeki katalitik aktivitelerini incelediler (2.7) [26].



2.4. Azolyum Tuzları

Azolyum tuzları, kuvaterner amonyum bileşikleridir. Koordinasyon, materyal ve farmasötik kimyadaki farklı uygulamalarından dolayı bu bileşikler üzerine son yıllarda oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Bu tuzlar, N-heterosiklik karben öncüllerinin önemli bir sınıfını oluşturur ve N-heterosiklik karben kimyasının gelişimine önemli katkı sağlamıştır. Azolyum tuzlarının 2-konumundaki hidrojeninin aprotik çözücü içerisinde uygun bir baz ile uzaklaştırılmasıyla N-heterosiklik karben açığa çıkar. N-heterosiklik karbenler, nötral iki elektron sunucu ligantlardır. Kuvvetli σ -sunucu ve zayıf π -alıcı özelliklerinden dolayı geçiş metalleriyle kararlı metal karben kompleksleri oluştururlar. Azolyum tuzları antibakteriyel, antitümör, antibiofilm, antidiyabetik, antioksidan, antifungal ve enzim inhibitör özellikler gösterirler. Ayrıca, bu tuzlar iyonik sıvılar, kataliz, floresans sensörler, bataryalar ve güneş hücreleri gibi farklı alanlarda kullanılırlar [27-30]. Dolayısıyla azolyum tuzlarının sentezi oldukça önemlidir. Bunun için literatürde bir çok yöntem tanımlanmıştır. En yaygın kullanılan yöntemler; (i) Nötral azollerin N-alkilasyonu, (ii) Çok bileşenli kondenzasyon reaksiyonları, (iii) Diaminlerin halkalaşması, (iv) Formamidinlerin halkalaşması. Bu yöntemler kullanılarak simetrik ve asimetrik çok sayıda azolyum tuzu sentezlenmiştir.

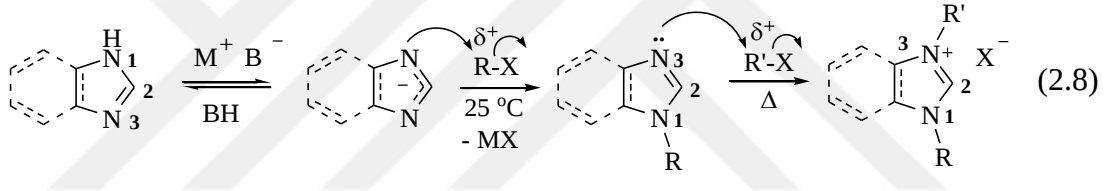
2.4.1. Nötral azollerin N-alkilasyonu



Şekil 2.5. Azolyum tuzlarının başlangıç azolleri.

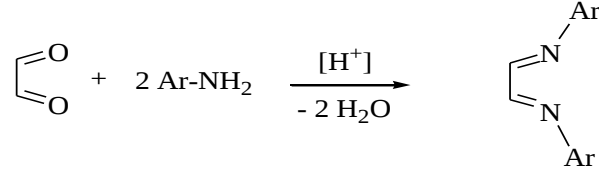
Azolyum tuzlarını hazırlamanın en kolay yöntemlerden birisi, azol halkasının N-alkilasyonudur. 1,3-Dialkilazolyum tuzunu sentezlemek için her iki azot atomunda alkillenmesi gereklidir. Denklem 2.8’de gösterildiği gibi, birinci basamakta asetonitril, tetrahidrofuran gibi aprotik polar bir çözücü içerisinde, NaOH ve Na₂CO₃ gibi bir baz yardımıyla azota bağlı hidrojen atomu uzaklaştırılır ve kuvvetli bir nükleofil olan azolat iyonu oluşur. Hidrojenin uzaklaştırılmasıyla oluşan negatif yük başlangıç N3=C2 ikili bağı ile rezonansa girer ve bu delokalizasyon sonucu her iki azot atomuda eşdeğer olur. Azolat

iyonu ile uygun bir alkil halojenürün tepkimesiyle nötral 1-alkilazol bileşiği oluşur. Aynı zamanda ayrılan grup X^- iyonu ile bazın metal atomu MX tuzunu oluşturur. Bu baz yardımcı tepkime kolaydır ve genellikle oda sıcaklığında gerçekleşir. Geleneksel olarak yeni sübstitüe olmuş azot atomu heterosiklik halkanın 1 numaralı atomu olacaktır. N3-Azotunun, aynı veya farklı elektrofil ($R'-X$) ile ikinci nükleofilik sübstitüsyona girebilecek hala bir elektron çifti vardır. Bununla birlikte azolat iyonuyla karşılaştırıldığında nötral heterohalkanın N-nükleofililiğinin azalmasından dolayı ikinci aşamada kuvaternerleşmeyi kolaylaştırmak için ısı gerekir. İkinci aşamada 1-alkilazol ve elektrofil çözebilecek, ancak istenen ürünü çözmeyecek, yüksek kaynama noktalı polaritesi düşük bir çözücü seçilmelidir. Tepkime sonunda, pozitif yükü ayrılan grubun (X^-) negatif yükü ile dengelenmiş bir dialkilazolyum katyonu elde edilir. İdeal durumda bu organik tuz reaksiyon ortamında çöker ve bu durum büyük ölçüde ayırma ve saflaştırmayı kolaylaştırır [31].

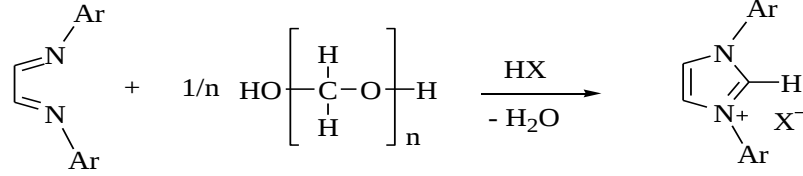


2.4.2. Çok bileşenli kondenzasyon reaksiyonları

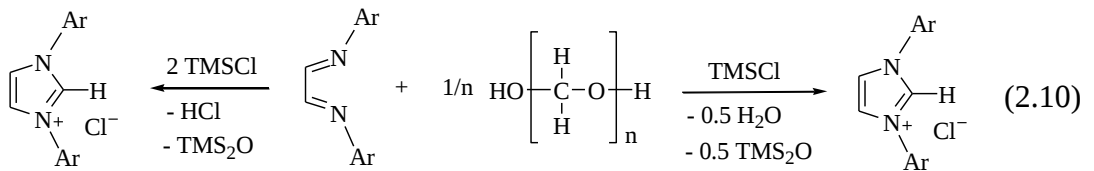
Doymamış imidazolin-2-ilidenler, tüm N-heterosiklik karbenler arasında en popüler olanlardır ve imidazolyum tuzları bunların en yaygın kaynağıdır. İmidazollerin N,N'-dialkilasyonunun yanında, imidazolyum tuzları 1,2-dikarbonil bileşiği (glioksal veya bütan-2,3-dion), primer aminler ve paraformaldehidin çok bileşenli kondenzasyonunu takiben asidik çalışmayı içeren iki basamaklı tepkime sonucu elde edilebilir (2.9). Bu oldukça faydalı bir yöntemdir, çünkü nükleofilik sübstitüsyonla bağlanması zor olan aromatik grupların azot atomlarına bağlanmasına izin verir.



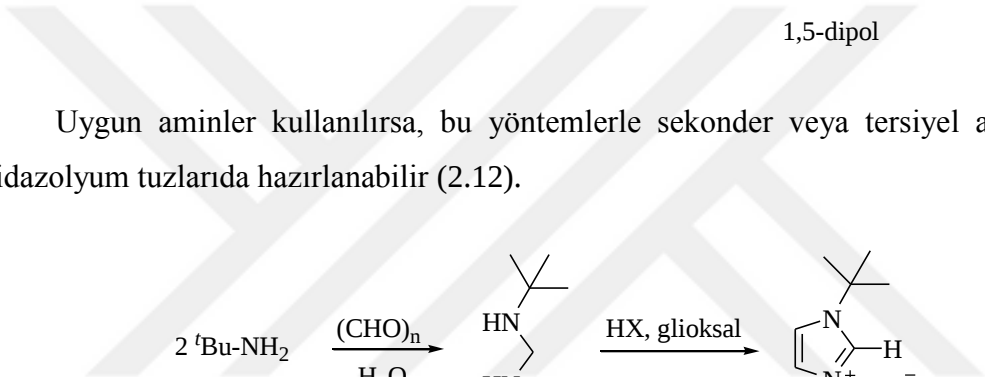
(2.9)



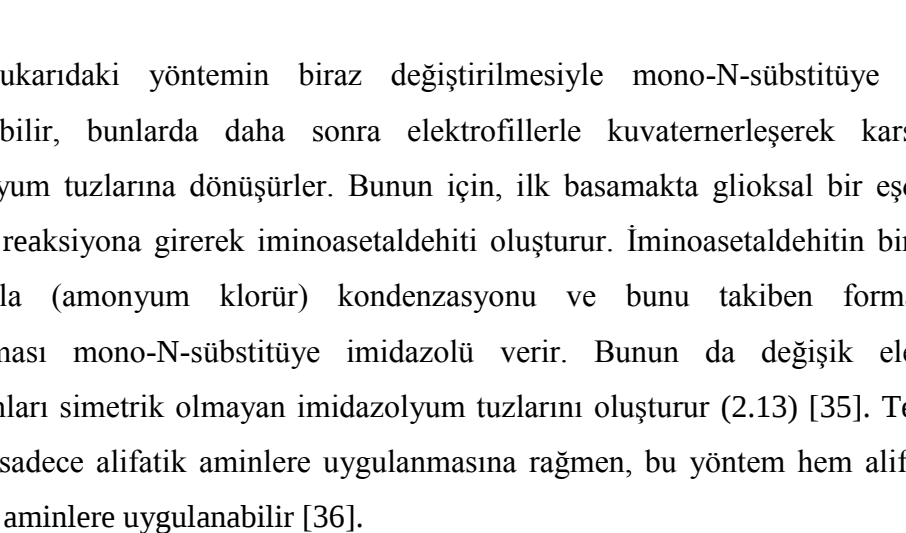
Burada, ilk olarak glioksalinin iki eşdeğer gram anilinler ile kondenzasyonu sonucu diiminler (diazabütadienler) oluşur ve iki mol H₂O açığa çıkar. Bu tepkime alkolik çözücüler içerisinde gerçekleşir, tepkime sonunda diiminler çöker, reaksiyon hızı formik veya asetik asit ilavesiyle artırılabilir, çünkü imin oluşumu tersinirdir. Simetrik olmayan iminleri oluşturma girişimleri karışımların oluşmasıyla sonuçlanır, bu da yöntemin çok yönlü kullanılabilirliğini sınırlar. İkinci basamakta simetrik diiminler asidik ortamda paraformaldehit ile kondenzasyona girerek 1,3-diarilimidazolyum tuzunu oluşturur [32]. İmidazolyum tuzundaki anyonu (X⁻) asit (HX) belirler. Dolayısıyla asit seçimi önemlidir. Çoğu durumda, kuru dioksan içinde 4 M HCl çözeltisi kullanılır ve reaksiyon ürünleri olarak imidazolyum klorürler elde edilir. Farklı anyonlar istenirse, bu tuzlar anyon metatezine tabi tutulabilir. Klorür kaynağı olarak HCl çözeltisi yerine daha ucuz olan klorotrimetilsilan'da (TMSCl) kullanılabilir. Bir eşdeğer gramdan fazla TMSCl kullanıldığında, karışım asidik (HCl) hale gelirken, yalnızca bir eşdeğer gramın kullanılması reaksiyon ortamını nötr hale getirir ve istenmeyen yan reaksiyonları azaltır. Ancak, yan ürün TMS₂O'da kuvvetli Si-O bağlarının oluşması ilave bir sürükleyici güç sağlar ve imidazolyum tuzları daha iyi verimlerle elde edilebilir [33].



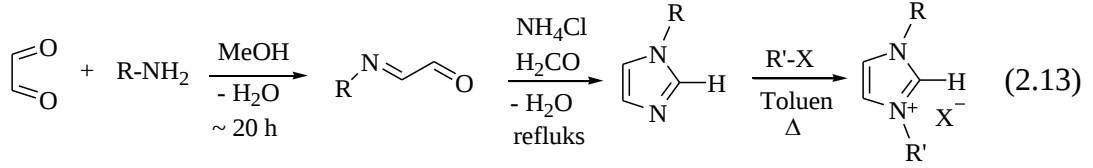
En popüler doymamış NHC (IMes ve IPr) öncülleri glioksal ve 2,4,6-trimetilanilin veya 2,6-diizopropilanilin kullanılarak bu yöntemlerden birisiyle elde edilebilir. 1,5-dipolar 6π elektrosiklizasyon yoluyla imidazolyum tuzu oluşumu için önerilen bir mekanizma denklem 2.11'de gösterilmektedir [34].


$$2 \text{ }^t\text{Bu-NH}_2 \xrightarrow[\text{- H}_2\text{O}]{(\text{CHO})_n} \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \xrightarrow{\text{HX, glioksal}} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}^+ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{H} \text{X}^-$$

in situ



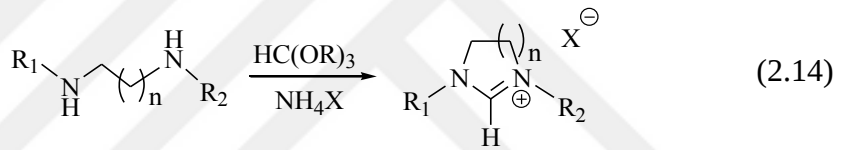
11



2.4.3. Diaminlerin halkalaşması

Sekonder diaminler, asidik ortamda trialkil ortoformat (trietyl ortoformat veya trimetil ortoformat) ile kolaylıkla halkalaşarak azolyum tuzlarını oluşturur. N,N'-disübstitüye etilendiaminler kullanıldığında, bu yöntem ile imidazolidin-2-iliden'lerin öncülleri olan imidazolinyum tuzları elde edilir. N,N'-disübstitüye orto-fenilendiaminler kullanıldığında ise benzimidazol-2-iliden'lerin öncülleri olan benzimidazolyum tuzları elde edilir.

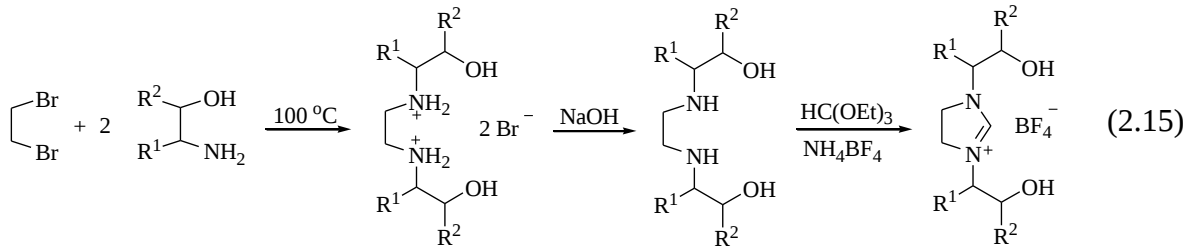
Bu yöntem kullanılarak tetrahidropirimidinyum ve tetrahidro-1,3-diazepinyum tuzları da sentezlenebilir (2.14) [37].



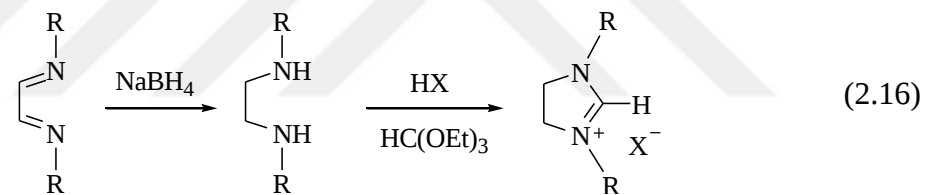
Sekonder diaminlerin sentezi bu yöntemin en önemli basamağıdır. Bu nedenle aşağıda sekonder diaminlerin bazı önemli sentez yöntemleri verilmiştir.

Sübstitüye diaminleri hazırlamanın en basit yöntemi; (i) etilendiamin ile iki eşdeğer gram alkil halojenürün veya (ii) 1,2-dihaloetan ile iki eşdeğer gram birincil aminlerin reaksiyonudur. Bununla birlikte, her iki yöntemde uygun stokiyometri ve diğer reaksiyon şartlarına (çözgen, baz seçimi) dikkat edilmez ise aşırı alkilasyon ile tersiyel aminler oluşabilir [38].

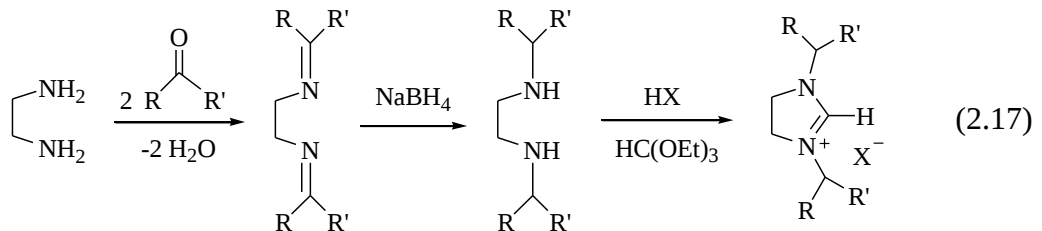
Bir eşdeğer gram 1,2-dibromoetan iki eşdeğer gram amino alkoller ile çözücüsüz ortamda, yüksek sıcaklık ve basınç altında etkileştirilirse katı halde etilendiamonyum tuzları oluşur. Bu tuzlar sodyum hidroksit çözeltisiyle etkileştirilirse serbest diamin elde edilir, bunlarda son basamakta trietilorto format ve bir proton kaynağıyla halkalaşarak alkol fonksiyonlu kiral imidazolinyum tuzlarına dönüşürler (2.15) [39].



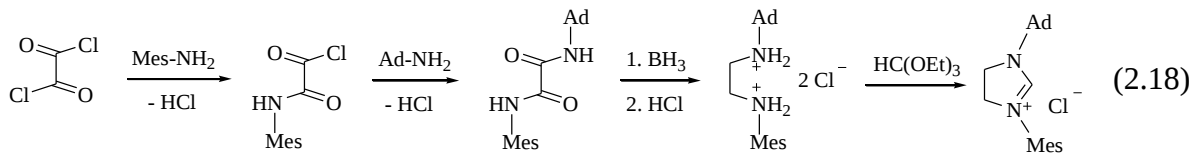
Sekonder diaminleri hazırlamanın bir başka yöntemi ise glioksal ile iki eşdeğer gram primer aminin kondenzasyonu ile oluşan diazabütadienlerin indirgenmesidir. Diazabütadien LiAlH_4 veya NaBH_4 ile diaminlere indirgenir. Son basamakta süstitüye etilendiaminler trietil ortoformat ve bir proton kaynağıyla halkalaşarak karşılık gelen imidazolinyum tuzlarına dönüşürler (2.16). Bu yöntem azot atomuna aromatik grupların bağlanmasında oldukça kullanışlıdır. Bu üç basamaklı kondenzasyon-indirgenme-siklizasyon yöntemini kullanarak, Arduengo ve arkadaşları en popüler SIMes ve SIPr N-heterosiklik karben ligantlarını hazırladılar, ve bu hala imidazolinyum tuzlarının hazırlanmasında kullanılan en yaygın yöntemdir [40].



Süstitüye diaminler, düşük maliyetli bir başlangıç maddesi olan etilendiaminin indirgemeli aminasyonu yoluyla da hazırlanabilir. Burada, etilendiaminin aldehitler veya ketonlarla reaksiyonu karşılık gelen etilendiiminleri verir, bunlarında indirgenmesi ve sonra da halkalaşması imidazolinyum tuzlarını oluşturur (2.17). Diazobütan yönteminin aksine, bu yöntem ile azot atomlarına alifatik wing-tip gruplar bağlanır [41].



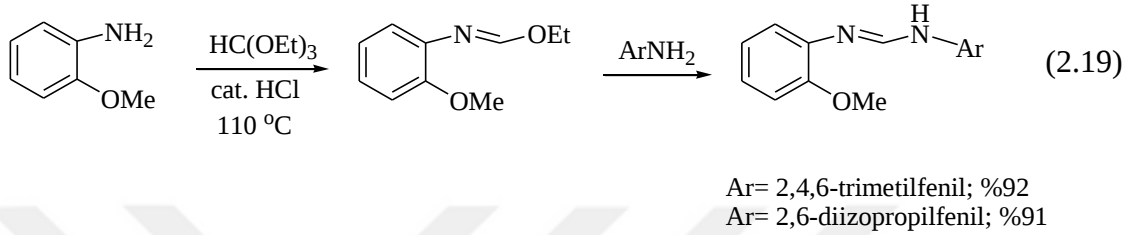
İmidazolinyum tuz öncülleri olan diaminleri hazırlamanın üçüncü yöntemi diamitlerin indirgenmesidir. Yukarıda açıklanan indirgemeli aminasyon işlemine benzer şekilde, başlangıç maddesi olarak bir dikarbonil bileşiği veya bir birincil diamin kullanılabilir. Genel olarak, bir baz varlığında (Et_3N) iki eşdeğer gram primer amin ile oksazil klorürün reaksiyonu kolaylıkla $\text{N,N}'$ -dialkil- veya $\text{N,N}'$ -diaril-oksalamiti oluşturur. Burada bazın görevi yan ürün olarak oluşan hidroklorik asidi nötralleştirmektir, aksi takdirde hidroklorik asit primer amini deaktive edebilir ve ürün verimini düşürür. Oluşan diamit LiAlH_4 veya BH_3 gibi kuvvetli bir indirgen ile diamine indirgenir, diaminin de trietilorto format ile reaksiyonu imidazolinyum tuzlarını oluşturur. İminlerdeki $\text{C}=\text{N}$ bağının aksine, amitlerdeki $\text{C}-\text{N}$ bağları kararlıdır ve kolaylıkla hidroliz olmazlar. Bu, iki farklı birincil aminin kademeli olarak bağlanmasıyla simetrik olmayan imidazolinyum tuzlarının hazırlanmasına imkan sağlar. Simetrik olmayan 1-adamantil-3-mezitilimidazolinyum klorürün sentezi denklem 2.18 de verilmiştir. Denkleme göre ilk basamakda oksazil klorür bir eşdeğer gram mezitil amin ile etkileşerek monoamit'i oluşturur. Mezitil aminin hızlı ilavesi simetrik diamit oluşumuna neden olabilir, bunu önlemek için amin diklorüre yavaş ilave edilmelidir. Monoamit daha sonra adamantil amin ilavesiyle simetrik olmayan diamite dönüşür. Diamitin indirgenmesi, asitlendirilmesi ve son olarakda siklizasyonu 1-adamantil-3-mezitilimidazolinyum klorürü oluşturur (2.18) [42].



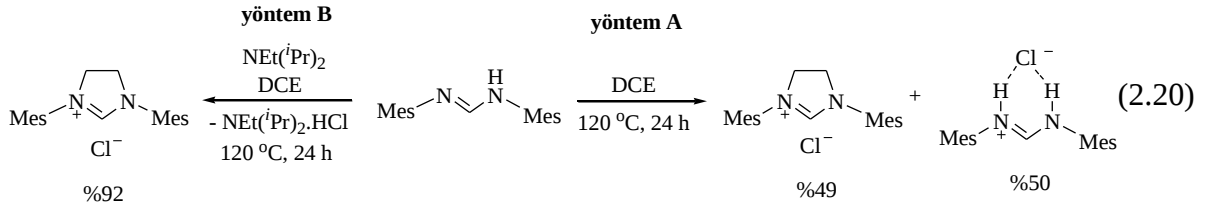
2.4.4. Formamidinlerin halkalaşması

Yukarıda ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, trialkil ortoformatlar genellikle imidazolinyum veya benzimidazolyum tuzlarının hazırlanmasının son aşamasında bir asitle birlikte bir siklizasyon reaktifi olarak kullanılır. Bu yöntemde, trialkil ortoformatlar iki eşdeğer gram birincil amin ile reaksiyona girerek formamidinleri oluşturur. Formamidinlerin daha sonra dihalojenür gibi bir bis-elektrofil ile halkalaşma reaksiyonu azolyum tuzlarını oluşturur. Genel olarak, bir mol trietil ortoformat ile iki eşdeğer gram primer aminin kondenzasyonu asetik asit katalizörlüğünde kolaylıkla gerçekleşir ve üç mol etanol ayrılır. Bu genel reaksiyon dinamik dengede iki ayrı aşamaya ayrılabilir. Birinci

basamakta, aminin trietil ortoformat ile asit katalizli reaksiyonu formamidatı oluşturur. Amine göre ortoformatın aşırısı kullanılırsa formamidat izole edilebilir. İkinci basamakta amin eklenmesi, formamidatı kolaylıkla formamidine dönüştürür (2.19). Simetrik aromatik formamidinlerin sentezi asit katalizörlüğünde tek basamakta gerçekleştirilebilir [43]. Diğer taraftan, alkil sübstitüye formamidinleri hazırlamak zordur, iyi verimler elde etmek için stokiometrik oranda asit kullanmak gerekir.



Doymuş SImes ligandının tuz öncülünü elde etmek için, N,N'-dimesitilformamidin, denklem 2.20'de yöntem A'ya göre saf dikloroetan (DCE) içinde uzun süreli ısıtılırsa 1,3-dimesitilimidazolyum klorür %49 verimle elde edilir. Verimin düşük olmasının nedeni formamidinin yarısı açığa çıkan hidroklorik asidin nötralleştirilmesinde kullanılır. Yöntem B'ye göre baz olarak diizopropiletilamin ilavesiyle, reaksiyon kolaylıkla gerçekleşir ve imidazolyum klorür kantitatifte yakın verimle elde edilir (2.20) [44].

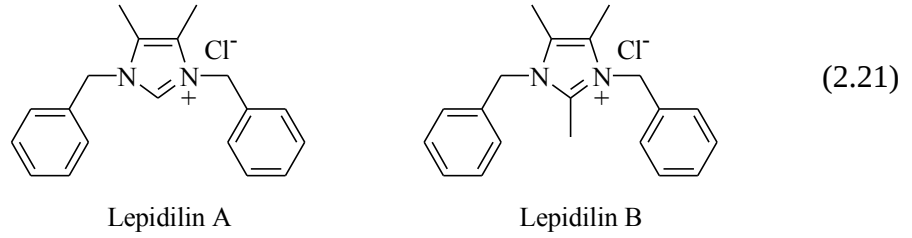


2.5. Azolyum Tuzlarının Biyolojik Özellikleri

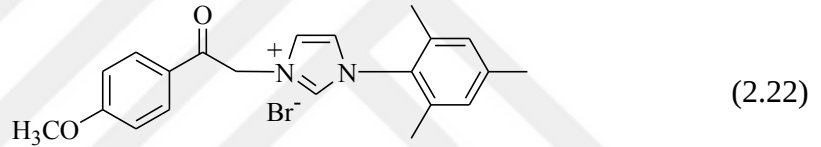
Azolyum tuzlarının büyük çoğunluğu imidazol ve benzimidazol halka azotlarının alkilenmesi veya arillenmesiyle hazırlanır. Bu tuzlar antibakteriyel, antifungal, antikanser, antitümör, antidiyabetik, antioksidan, antibiofilm ve enzim inhibisyon gibi birçok biyolojik aktivite gösterirler. Azolyum tuzlarının biyolojik özellikleri arasında en fazla antimikrobia ve antikanser özellikleri üzerine çalışma yapılmıştır.

İmidazollerin iyonik türevleri olan imidazolyum tuzları bir imidazol katyonu ve bir inorganik anyondan oluşur. İmidazolyum tuzları değişik biyolojik özelliklere sahiptir. Örneğin, Lepidilin A ve Lepidilin B doğal olarak bulunan ve *Lepidium meyenii* bitkisinin

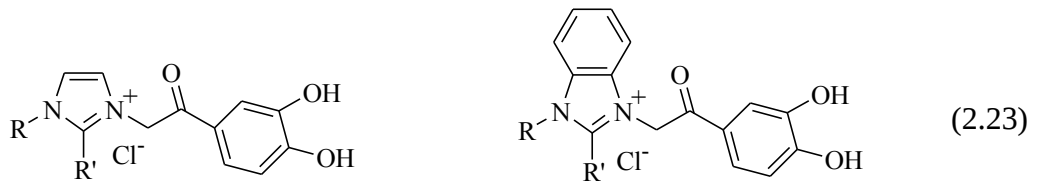
köklerinden izole edilen imidazolyum tuzlarıdır (2.21). Bu tuzlar birçok insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik özellik sergiler [45].



Yang ve arkadaşları imidazol halkasının 1-konumunda alkil yada aril grupları, 3-konumunda fenaçil grubu bulunan bir seri imidazolyum tuzunun insan tümör hücrelerine karşı aktivitelerini incelediler. İnceledikleri tuzlar arasında 1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(4-metoksifenilaçil)imidazolyum bromür bileşiğinin cisplatinden daha iyi aktivite sergilediğini gözlediler (2.22) [46].

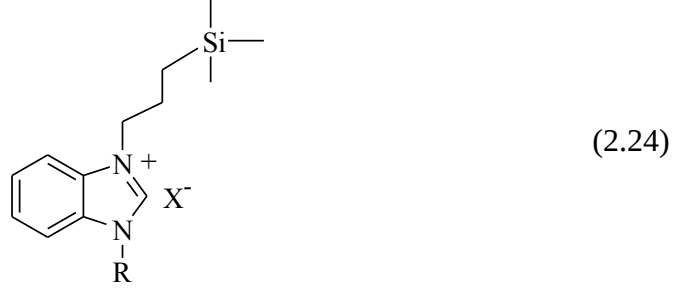


Bir başka çalışmada, Karataş ve arkadaşları katekol grubu taşıyan bir seri imidazolyum ve benzimidazolyum tuzlarını sentezlediler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelediler (2.23). Sentezledikleri bileşiklerin bütün bakteri ve mantar suşlarının çoğalmasını inhibe ettiğini, benzimidazolyum tuzlarının imidazolyum tuzlarından daha aktif olduğunu gözlediler [47].

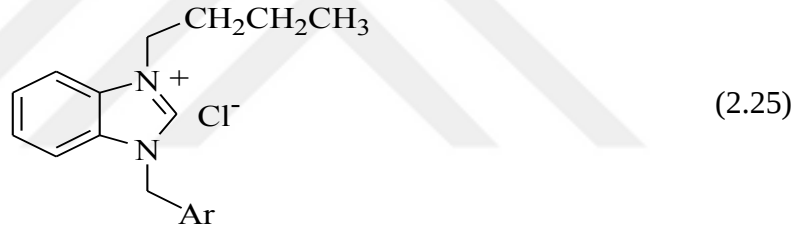


Benzimidazolyum tuzları, 2-konumunda asidik hidrojeni bulunan 1,3-disübstitüye iyonik benzimidazol türevleridir. Bu tuzlar genellikle N-heterosiklik karben öncülleri olarak kullanılmalarına rağmen, son yıllarda biyolojik özellikleri üzerine de oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Örneğin, Lukevics ve arkadaşları silil sübstitüye benzimidazolyum tuzlarını sentezlediler ve antitümör aktivitelerini incelediler. Sentezledikleri tuzların tümör hücrelerin karşı iyi dercede sitotoksik aktivite sergilediğini, azot atomuna bağlı alkil zinciri

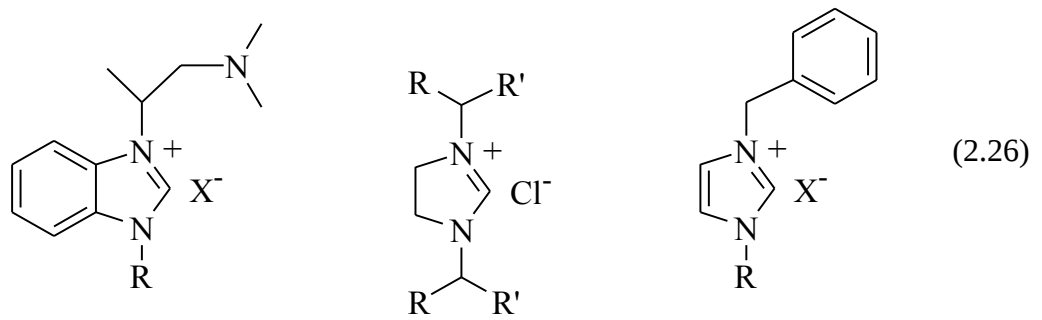
içerisine silisyum atomlarının yerleştirilmesinin sitotoksik aktiviteyi önemli derecede artırdığını gözlediler (2.24) [48].



Bir başka çalışmada, Özdemir ve arkadaşları benzil ve alkil grubu taşıyan bir seri benzimidazolyum tuzu ve bu tuzların gümüş komplekslerini sentezlediler. Sentezledikleri bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelediler. Benzimidazolyum tuzlarının orta derecede, gümüş komplekslerinin ise iyi derecede aktivite sergilediğini gözlediler (2.25) [49].



Gülçin ve arkadaşları, benzimidazolyum, imidazolyum ve imidazolinyum tuzlarının enzim inhibisyon özelliklerini incelediler (2.26). Bu tuzların karbonik anhidraz, bütirikolinesteraz, α -glukosidaz, asetilkolinesteraz gibi metabolik enzimleri inhibe ettiğini gözlediler [50-52].



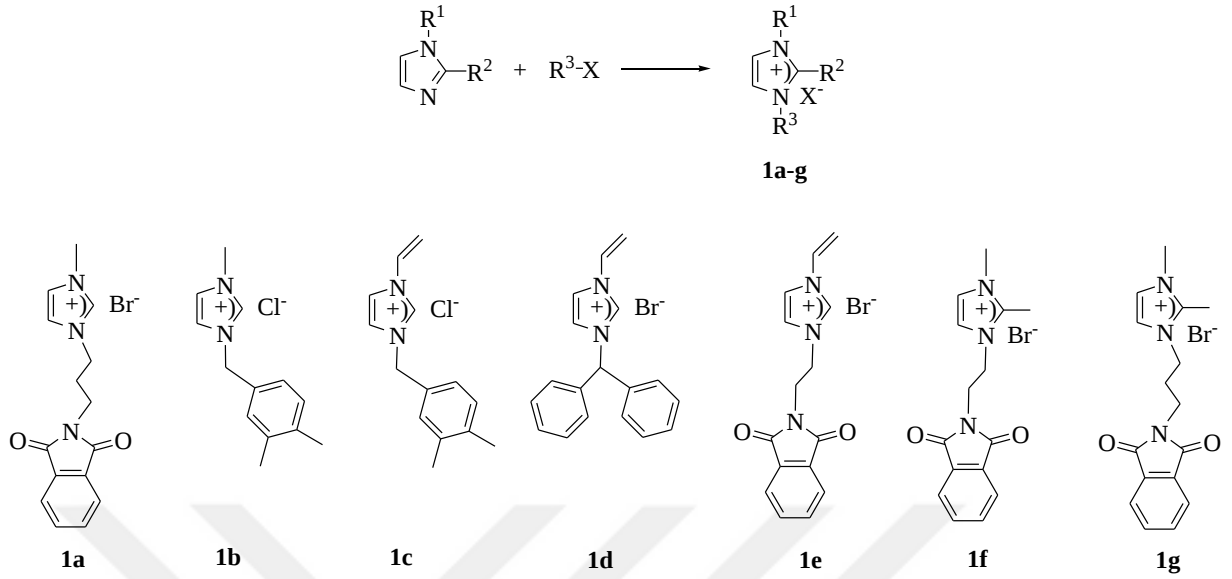
3. MATERYAL VE YÖNTEM

Sentezlenen bileşiklerin kararlı olmasından dolayı bütün deneyler havaya açık ortamda yapıldı. Tepkimelerde kullanılan kimyasalların bir kısmı laboratuvarımızda sentezlenirken, bir kısmı ise ticari olarak satın alındı. Satın alınan kimyasallar herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanıldı.

Ticari olarak satın alınan reaktifler ve çözücüler: Etanol, diklorometan, dietil eter, N,N-dimetilformamit, formik asit, o-fenilendiamin, 1-süstitüye imidazoller ve değişik alkil halojenürler. 2,3-Bis(bromometil)kinoksalin ve 2,3-bis(bromometil)-6-metilkinoksalin literatüre göre sentezlendi [53].

Bütün bileşiklerin ^1H (400 MHz) ve ^{13}C NMR (100 MHz) spektrumları İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Bruker Ascend 400 Avance III HD marka spektrometre kullanılarak alındı. Çözücü olarak d-DMSO, CDCl_3 ve iç standart olarak TMS kullanıldı. IR spektrumları Perkin Elmer (Spektrum 100) FTIR spektrometre cihazında ATR ünitesi kullanılarak $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında ölçüldü. Kütle spektrumları Thermo Scientific Exactive Plus Benchtop Full-Scan Orbitrap Mass Spectrometer LC-MS/MS analiz cihazı kullanılarak alındı. Erime noktaları Stuart-30 erime noktası tayin cihazı ile belirlendi. Tek kristal X-ışını kırınimleri Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü'nde Rigaku Oxford Xclabur ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü'nde STOE IPDS II marka difraktometreler kullanılarak yapıldı. Antimikrobiyal çalışmaları İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde, enzim inhibisyon çalışmaları ise Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesinde yapıldı.

3.1. İmidazolyum Tuzlarının Sentezi



Şekil 3.1. İmidazolyum tuzlarının sentezi ve formülleri

3.1.1. 1-(3-(Ftalimido)propil)-3-metilimidazolyum bromür, 1a

1-Metilimidazol (3.0 mmol), N,N-dimetilformamit (5 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine 3-ftalimidopropil bromür (3.0 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 80 °C’de 12 saat ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutulduktan sonra, üzerine dietileter (30 mL) eklendi. Çöken katı süzüldü, dietileter (3x10 mL) ile yıkandı. Katı vakum altında kurutuldu. Ham ürün etil alkol/dietileter karışımında kristallendirildi.

Verim: 0.93 g, % 89, e.n.: 199-200 °C; IR, $\nu_{\text{(NCN)}}$ = 1566 cm⁻¹, $\nu_{\text{(C=O)}}$ = 1713 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 10.59 (s, 1H, NCHN), 7.87-7.75 (m, 4H, CH_{ftalimit}), 7.66 ve 7.36 (t, 2H, J = 4.0 Hz, NCH=CHN), 4.43 (t, 2H, J = 8.0 Hz, İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit), 3.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz, İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit), 2.40 (pent, 2H, J = 8.0 Hz, İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit), 1.25 (s, 3H, İmidazolN-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 168.5 (NCO), 138.4 (NCHN), 134.4, 131.8 ve 123.6 (CH_{ftalimit}), 122.9 ve 122.5 (NCH=CHN), 47.5 (İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit), 36.9 (İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit), 34.3 (İmidazolN-CH₃), 29.8 (İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit).

Element Analizi: C₁₅H₁₆N₃O₂Br; Hesaplanan: C, 51.44; H, 4.60; N, 12.00. Bulunan: C, 51.13; H, 4.68; N, 12.16.

HR-AM (m/z): C₁₅H₁₆N₃O₂ [M-Br]⁺; Hesaplanan: 270.1243, bulunan: 270.1218.

3.1.2. 1-(3,4-Dimetilbenzil)-3-metilimidazolyum klorür, 1b

1b Bileşiği, **1a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-metilimidazol ve 3,4-dimetilbenzil klorürden elde edildi.

Verim: 0.50 g, % 71, e.n.: 139-140 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1561 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 10.63 (s, 1H, NCHN), 7.58 ve 7.29 (s, 2H, NCH=CHN), 7.32-7.10 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$), 5.46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$), 4.08 (s, 3H, N- CH_3), 2.25 ve 2.23 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 138.2 (NCHN), 137.9, 137.8, 130.5, 130.4, 130.0 ve 126.4 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$), 123.7 ve 121.6 (NCH=CHN), 53.2 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$), 36.6 (N- CH_3), 19.7 ve 19.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$).

Element Analizi: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Cl}$; Hesaplanan: C, 65.95; H, 7.24; N, 11.83. Bulunan: C, 65.84; H, 7.26; N, 11.69.

HR-AM (m/z): $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2 [\text{M}-\text{Cl}]^+$; Hesaplanan: 201.1392, bulunan: 201.1372.

3.1.3. 1-(3,4-Dimetilbenzil)-3-vinilimidazolyum klorür, 1c

1c Bileşiği, **1a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-vinillimidazol ve 3,4-dimetilbenzil klorürden elde edildi.

Verim: 0.55 g, % 74, e.n.: 159-160 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1549 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 11.13 (s, 1H, NCHN), 8.01 and 7.46 (s, 2H, NCH=CHN), 7.49-7.43 (m, 1H, N-CH=CH $_2$), 7.23-7.10 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$), 6.04, 6.00 ve 5.33, 5.31 (dd, 2H, $J = 4.0 \text{ Hz}$, N-CH=CH $_2$), 5.52 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$), 2.22 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 138.3 (NCHN), 137.9, 136.1, 130.6, 130.2 ve 128.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$), 130.1 (N-CH=CH $_2$), 122.3 ve 119.6 (NCH=CHN), 109.6 (N-CH=CH $_2$), 53.4 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$), 19.7 ve 19.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_{2-3,4}$).

Element Analizi: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Cl}$; Hesaplanan: C, 67.60; H, 6.89; N, 11.26. Bulunan: C, 67.73; H, 6.75; N, 11.35.

HR-AM (m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2 [\text{M}-\text{Cl}]^+$; Hesaplanan: 213.1386, bulunan: 213.1370.

3.1.4. 1-(Difenilmetil)-3-vinilimidazolyum bromür, 1d

1d Bileşiği, **1a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-vinilimidazol ve difenilmetil bromürden elde edildi.

Verim: 0.78 g, % 77, e.n.: 209-210 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1541 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 10.75 (s, 1H, NCHN), 8.23 ve 7.63 (s, 2H, NCH=CHN), 7.49 ve 7.45 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, N-CH=CH $_2$), 7.38-7.28 (m, 10H, NCH(C $_6$ H $_5$) $_2$), 7.26 (s, 1H, NCH(C $_6$ H $_5$) $_2$), 6.07, 6.03 ve 5.34, 5.32 (dd, 2H, $J = 4.0$ Hz, N-CH=CH $_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 136.1 (NCHN), 135.8, 129.3, 128.3 ve 128.2 (NCH(C $_6$ H $_5$) $_2$), 129.4 (N-CH=CH $_2$), 121.8 ve 120.2 (NCH=CHN), 110.4 (N-CH=CH $_2$), 66.9 (NCH(C $_6$ H $_5$) $_2$).

Element Analizi: C $_{18}$ H $_{17}$ N $_2$ Br; Hesaplanan: C, 63.35; H, 5.02; N, 8.21. Bulunan: C, 63.48; H, 5.07; N, 8.33.

HR-AM (m/z): C $_{18}$ H $_{17}$ N $_2$ [M-Br] $^+$; Hesaplanan: 261.1392, bulunan: 261.1365.

3.1.5. 1-(2-(Ftalimido)etil)-3-vinilimidazolyum bromür, 1e

1e Bileşiği, **1a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-vinilimidazol ve 2-ftalimidoetil bromürden elde edildi.

Verim: 0.89 g, % 86; e.n.: 218-219 °C; IR, $\nu_{\text{NCHN}} = 1545 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1712 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.64 (s, 1H, NCHN), 8.23 ve 8.04 (s, 2H, NCH=CHN), 7.86 (s, 4H, CH $_{\text{ftalimit}}$), 7.33 ve 7.29 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, N-CH=CH $_2$), 5.97, 5.93 ve 5.41, 5.42 (dd, 2H, $J = 4.0$ Hz, N-CH=CH $_2$), 4.50 (t, 2H, $J = 4.0$ Hz, İmidazolN-CH $_2$ CH $_2$ -Nftalimit), 4.07 (t, 2H, $J = 4.0$ Hz, İmidazolN-CH $_2$ CH $_2$ -Nftalimit).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 168.2 (NCO), 136.5 (NCHN), 135.0, 132.0 ve 123.7 (CH $_{\text{ftalimit}}$), 129.3 (N-CH=CH $_2$), 124.3 ve 119.6 (NCH=CHN), 109.4 (N-CH=CH $_2$), 48.9 (İmidazolN-CH $_2$ CH $_2$ -NPth), 38.4 (İmidazolN-CH $_2$ CH $_2$ -Nftalimit).

Element Analizi: C $_{15}$ H $_{14}$ N $_3$ O $_2$ Br; Hesaplanan: C, 51.74; H, 4.05; N, 12.07. Bulunan: C, 51.63; H, 4.08; N, 12.01.

HR-AM (m/z): C $_{15}$ H $_{14}$ N $_3$ O $_2$ [M-Br] $^+$; Hesaplanan: 268.1086, bulunan: 268.1060.

3.1.6. 1-(2-(Ftalimido)etil)-2,3-dimetilimidazolyum bromür, 1f

1f Bileşiği, **1a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1,2-dimetilimidazol ve 2-ftalimidoetil bromürden elde edildi.

Verim: 0.98 g, % 94; e.n.: 329-330 °C; IR, $\nu_{\text{NCHN}} = 1538 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1705 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.90-7.85 (m, 4H, CH $_{\text{ftalimit}}$), 7.68 ve 7.59 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz, NCH=CHN), 4.44 (t, 2H, $J = 4.0$ Hz, İmidazolN-CH $_2$ CH $_2$ -Nftalimit), 3.96 (t, 2H, $J = 4.0$ Hz, İmidazolN-CH $_2$ CH $_2$ -Nftalimit), 3.78 (s, 3H, NCH $_3$), 2.64 (s, 3H, NC(CH $_3$)N).

^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ : 168.1 (NCO), 145.3 (NC(CH₃)N), 135.1, 131.9 ve 123.8 (CH_{ftalimit}), 122.8 ve 122.1 (NCH=CHN), 46.7 (İmidazolN-CH₂CH₂-Nftalimit), 37.4 (İmidazolN-CH₂CH₂-Nftalimit), 35.3 (NCH₃), 9.7 (NC(CH₃)N).

Element Analizi: C₁₅H₁₆N₃O₂Br; Hesaplanan: C, 51.44; H, 4.60; N, 12.00. Bulunan: C, 51.28; H, 4.63; N, 12.13.

HR-AM (m/z): C₁₅H₁₆N₃O₂ [M-Br]⁺; Hesaplanan: 270.1243, bulunan: 270.1218.

3.1.7. 1-(3-(Ftalimido)propil)-2,3-dimetilimidazolyum bromür, 1g

1g Bileşiği, **1a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1,2-dimetilimidazol ve 3-ftalimidopropil bromürden elde edildi.

Verim: 1.00 g, % 92; e.n.: 240-241 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1541 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{(\text{C=O})} = 1699 \text{ cm}^{-1}$.

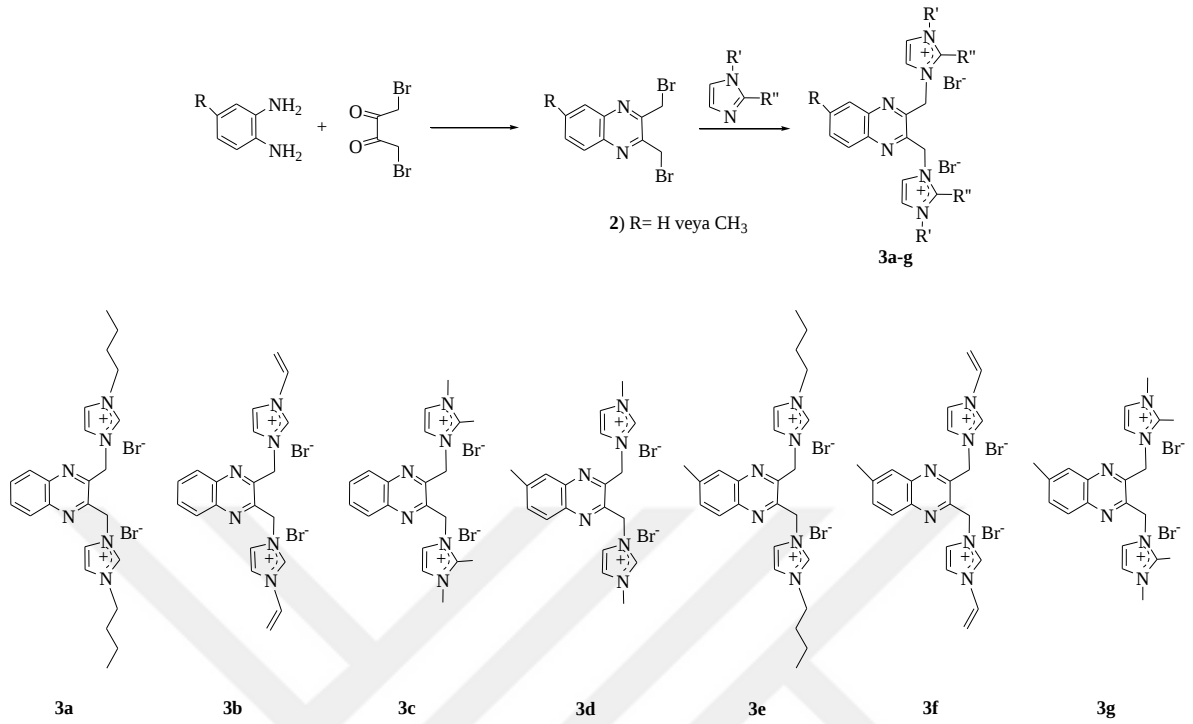
^1H NMR (DMSO-*d*6) δ : 7.91-7.85 (m, 4H, CH_{ftalimit}), 7.71 ve 7.68 (d, 2H, NCH=CHN), 4.42 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit), 3.78 (s, 3H, NCH₃), 3.65 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit), 2.62 (s, 3H, NC(CH₃)N), 2.10 (pentet, 2H, *J* = 8.0 Hz, ImN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit).

^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ : 168.6 (NCO), 145.0 (NC(CH₃)N), 134.9, 132.2 ve 123.5 (CH_{ftalimit}), 122.8 ve 122.2 (NCH=CHN), 45.8 (İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit), 35.2 (İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit), 35.0 (İmidazolN-CH₃), 28.7 (İmidazolN-CH₂CH₂CH₂-Nftalimit), 9.8 (NC(CH₃)N).

Element Analizi: C₁₆H₁₈N₃O₂Br; Hesaplanan: C, 52.76; H, 4.98; N, 11.54. Bulunan: C, 52.61; H, 4.85; N, 11.42.

HR-AM (m/z): C₁₆H₁₈N₃O₂ [M-Br]⁺; Hesaplanan: 284.1399, bulunan: 284.1384.

3.2. Kinoksalin Köprülü Bis-imidazolyum Tuzlarının Sentezi



Şekil 3.2. Kinoksalin köprülü bis-imidazolyum tuzlarının sentezi ve formülleri

3.2.1. 2,3-Bis(bromometil)kinoksalin, 2

o-Fenilendiamin'in (10 g, 0.09 mol) etanol'deki (40 mL) çözeltisi 0 °C'ye soğutuldu ve üzerine 1,2-dibromo-2,3-bütandion'un (23 g, 0.09 mol) 0 °C'ye soğutulmuş etanol'deki (40 mL) çözeltisi ilave edildi. Karışım 30 dk karıştırıldı. Bu esnada kahverengi katı çıktı. Çöken kısım süzüldü, soğuk su ile yıkandı. Ürün etanolde kristallendirildi. Verim: 16 g, % 67, e.n.: 150-151 °C; (Lit. e.n.: 151-152 °C).

3.2.3. 2,3-Bis(bromometil)-6-metilkinkoksalin, 2

2,3-Bis(bromometil)kinoksalin'in sentez metoduna benzer şekilde, 1,2-dibromo-2,3-bütadion ve 4-metil-o-fenilendiamin'den elde edildi.

3.2.4. 1,1'-[Kinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[3-(bütil)-1H-imidazolyum] dibromür, 3a

2,3-Bis(bromometil)kinoksalin (3.0 mmol), N,N-dimetilformamit (5 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine 1-bütilimidazol (6.0 mmol) eklendi. Karışım 80 °C'de 12 saat ısıtıldı. Isıtma esnasında kahverengi katı çıktı. Karışım oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu,

katı süzülerek ayrıldı, dietileter (3x15 mL) ile yıkandı ve vakumda kurutuldu. Ham ürün etanolde (20 mL) kristallendirildi.

Verim: 1.45 g, % 86, e.n.: 246-248 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1563 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.53 (s, 2H, NCHN), 7.99 ve 7.96 (s, 4H, NCH=CHN), 7.86-7.90 (m, 4H, kinoksalin-H), 6.20 (s, 4H, kinoksalin-CH₂N), 4.37 (t, 4H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.89 (pentet, 4H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.36 (hekstet, 4H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.97 (t, 6H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, NCH₂CH₂CH₂CH₃).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 138.2 (NCHN), 148.5, 140.6, 131.5 ve 128.8 (kinoksalin-C), 124.4 ve 122.8 (NCH=CHN), 50.9 (kinoksalin-CH₂N), 49.2 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 31.9 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 19.2 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (NCH₂CH₂CH₂CH₃).

Element Analizi: C₂₄H₃₂N₆Br₂; Hesaplanan: C, 51.06; H, 5.67; N, 14.89. Bulunan: C, 51.12; H, 5.71; N, 14.82.

3.2.5. 1,1'-[Kinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[3-(vinil)-1H-imidazolyum] dibromür, 3b

3b Bileşiği, **3a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 2,3-bis(bromometil)kinoksalin ve 1-vinylimidazolden elde edildi.

Verim: 1.24 g, % 82, e.n.: 266-267 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1543 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.84 (s, 2H, NCHN), 8.42 ve 8.12 (s, 4H, NCH=CHN), 7.99-7.87 (m, 4H, kinoksalin-H), 7.55 ve 7.51 (dd, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, NCH=CH₂), 6.25 (s, 4H, kinoksalin-CH₂N), 6.12 ve 5.53 (dd, 4H, $J = 12$ ve 8.0 Hz , NCH=CH₂).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 137.4 (NCHN), 148.1, 140.6, 131.5 ve 129.0 (kinoksalin-C), 125.2 ve 119.3 (NCH=CHN), 129.4 (NCH=CH₂), 109.6 (NCH=CH₂), 51.2 (kinoksalin-CH₂N).

Element Analizi: C₂₀H₂₀N₆Br₂; Hesaplanan: C, 47.61; H, 3.96; N, 16.66. Bulunan: C, 47.65; H, 3.99; N, 16.61.

3.2.6. 1,1'-[Kinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[2,3-(dimetil)-1H-imidazolyum] dibromür, 3c

3c Bileşiği, **3a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 2,3-bis(bromometil)kinoksalin ve 1,2-dimetilimidazolden elde edildi.

Verim: 1.35 g, % 82, e.n.: 323-325 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1545 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.93-7.83 (m, 4H, kinoksalin-*H*), 7.81 ve 7.75 (s, 4H, NCH=CHN), 6.22 (s, 4H, kinoksalin- CH_2N), 3.95 (s, 6H, NCH₃), 2.67 (s, 6H, NC(CH₃)N).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 147.0 (NC(CH₃)N), 148.0, 140.4, 131.0 ve 129.0 (kinoksalin-C), 123.0 ve 122.5 (NCH=CHN), 50.1 (kinoksalin- CH_2N), 35.5 (NCH₃), 10.4 (NC(CH₃)N).

Element Analizi: C₂₀H₂₄N₆Br₂; Hesaplanan: C, 47.24; H, 7.72; N, 16.53. Bulunan: C, 47.19; H, 7.75; N, 16.48.

3.2.7. 1,1'-[6-Metilkinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[3-(metil)-1H-imidazolyum] dibromür, 3d

3d Bileşiği, **3a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 2,3-bis(bromometil)-6-metilkinoksalin ve 1-metilimidazolden elde edildi.

Verim: 1.15 g, % 78, e.n.: 236-237 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1567 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.44 (s, 2H, NCHN), 7.94-7.86 (m, 3H, kinoksalin-*H*), 7.84 ve 7.74 (s, 4H, NCH=CHN), 6.19 ve 6.16 (s, 4H, kinoksalin- CH_2N), 4.02 ve 4.01 (s, 6H, NCH₃), 2.53 (s, 3H, kinoksalin- CH_3 -6).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 138.4 (NCHN), 148.2, 147.3, 141.8, 140.7, 139.1, 133.4, 128.6 ve 127.8 (kinoksalin-C), 124.2 ve 124.0 (NCH=CHN), 50.9 ve 50.8 (kinoksalin- CH_2N), 36.5 (NCH₃), 21.6 (kinoksalin- CH_3 -6).

Element Analizi: C₁₉H₂₂N₆Br₂; Hesaplanan: C, 46.15; H, 4.53; N, 17.00. Bulunan: C, 46.11; H, 4.56; N, 17.06.

3.2.8. 1,1'-[6-Metilkinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[3-(bütil)-1H-imidazolyum] dibromür, 3e

3e Bileşiği, **3a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 2,3-bis(bromometil)-6-metilkinoksalin ve 1-bütilimidazolden elde edildi.

Verim: 1.31 g, % 76, e.n.: 259-260 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1561 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.46 (s, 2H, NCHN), 7.97-7.72 (m, 3H, kinoksalin-*H*), 7.76 ve 7.65 (s, 4H, NCH=CHN), 6.12 ve 6.11 (s, 4H, kinoksalin- CH_2N), 4.38-4.34 (m, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.54 (s, 3H, kinoksalin- CH_3 -6). 1.92-1.85 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.40-1.31 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.00-0.95 (m, 6H, NCH₂CH₂CH₂CH₃).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 138.2 (NCHN), 148.3, 147.4, 141.8, 140.7, 139.1, 133.5, 128.4 ve 127.6 (kinoksalin-C), 124.4 ve 122.8 (NCH=CHN), 50.9 ve 50.7 (kinoksalin-CH₂N), 49.3 ve 49.2 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 31.9 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 21.7 (kinoksalin-CH₃-6), 19.2 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (NCH₂CH₂CH₂CH₃).

Element Analizi: C₂₅H₃₄N₆Br₂; Hesaplanan: C, 51.90; H, 5.88; N, 14.53. Bulunan: C, 51.96; H, 5.90; N, 14.45.

3.2.9. 1,1'-[6-Metilkinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[3-(vinil)-1H-imidazolyum] dibromür, 3f

3f Bileşiği, **3a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 2,3-bis(bromometil)-6-metilkinoksalin ve 1-vinilimidazolden elde edildi.

Verim: 1.13 g, % 73, e.n.: 261-262 °C; IR, $\nu_{\text{(NCN)}}$ = 1546 cm⁻¹.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.82 (s, 2H, NCHN), 8.42, 8.41, 8.11 ve 8.10 (s, 4H, NCH=CHN), 7.88-7.71 (m, 3H, kinoksalin-H), 7.56-7.49 (m, NCH=CH₂), 6.22 ve 6.20 (s, 4H, kinoksalin-CH₂N), 6.13-6.09 ve 5.54-5.51 (m, 4H, NCH=CH₂), 2.53 (s, 3H, kinoksalin-CH₃-6).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 137.4 (NCHN), 147.9, 147.0, 142.0, 140.7, 139.1, 133.6, 128.6 ve 127.8 (kinoksalin-C), 125.2 ve 119.3 (NCH=CHN), 129.4 (NCH=CH₂), 109.5 (NCH=CH₂), 51.2 ve 51.1 (kinoksalin-CH₂N), 21.6 (kinoksalin-CH₃-6).

Element Analizi: C₂₁H₂₂N₆Br₂; Hesaplanan: C, 48.64; H, 4.24; N, 16.21. Bulunan: C, 48.58; H, 4.27; N, 16.15.

3.2.10. 1,1'-[6-Metilkinoksalin-2,3-diilbis(metilen)]bis[2,3-(dimetil)-1H-imidazolyum] dibromür, 3g

3g Bileşiği, **3a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 2,3-bis(bromometil)-6-metilkinoksalin ve 1,2-dimetilimidazolden elde edildi.

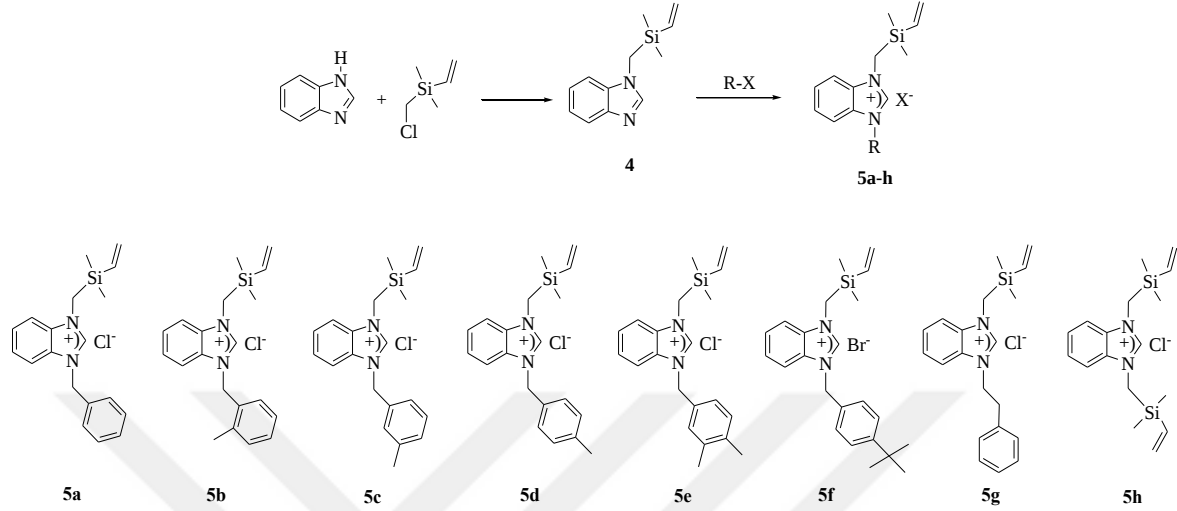
Verim: 1.33 g, % 82, e.n.: 320-322 °C; IR, $\nu_{\text{(NCN)}}$ = 1545 cm⁻¹.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.33-7.68 (m, 7H, kinoksalin-H ve NCH=CHN), 6.17-6.11 (m, 4H, kinoksalin-CH₂N), 3.96 ve 3.94 (s, 6H, NCH₃), 2.68 ve 2.65 (s, 6H, NC(CH₃)N), 2.53 (s, 3H, kinoksalin-CH₃-6).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 147.0 (NC(CH₃)N), 147.8, 141.4, 140.4, 133.1, 128.5 ve 127.8 (kinoksalin-C), 123.0 ve 122.5 (NCH=CHN), 49.9 (kinoksalin-CH₂N), 35.5 (NCH₃), 21.6 (kinoksalin-CH₃-6), 10.4 (NC(CH₃)N).

Element Analizi: C₂₁H₂₆N₆Br₂; Hesaplanan: C, 48.27; H, 4.98; N, 16.09. Bulunan: C, 48.21; H, 5.01; N, 16.13.

3.3. Benzimidazolyum Tuzlarının Sentezi



Şekil 3.3 Benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve formülleri

3.3.1. 1-(Dimetilvinilsilil)metilbenzimidazol, 4

Benzimidazol'ün (6.00 g, 50.84 mmol) etanol'deki (60 mL) çözeltisine KOH (2.90 g, 51.78 mmol) ilave edildi. Karışım 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine klorometildimetilvinilsilan (6.83 g, 50.84 mmol) eklendi ve karışım 6 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu, çöken KCl süzülerek ayrıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Yağimsı ürün vakum altında damıtıldı. Sarı yağimsı ürün elde edildi.

Verim: 9.88 g, %90; k.n.: 89 °C/5 mmHg; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1492 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.83 ppm (s, 1H, NCHN), 7.81-7.75 (m, 1H, NC₆H₄N), 7.35-7.19 (m, 3H, NC₆H₄N), 6.16-6.00 (m, 2H, SiCH=CH₂), 5.82-5.67 (d, 1H, SiCH=CH₂), 3.69 (s, 2H, CH₂Si), 0.15 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 143.2 (NCHN), 142.9, 135.3, 134.9, 134.6, 122.6 ve 121.8 (NC₆H₄N), 110.1 (SiCH=CH₂), 109.9 (SiCH=CH₂), 35.0 (CH₂Si), -4.1 (Si(CH₃)₂).

3.3.2. 1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-benzilbenzimidazolyum klorür, 5a

1-(Dimetilvinilsilil)metilbenzimidazol (10.00 mmol), N,N-dimetilformamit (5 mL) içerisinde çözöldü ve üzerine benzil klorür (10.15 mmol) ilave edildi. Karışım 80 °C'de 18 saat ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu, üzerine dietileter (30 mL) ilave edildi.

Çöken beyaz katı süzüldü, dietileter (3x15 mL) ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu. Ürün etanol/dietileter karışımında kristallendirildi.

Verim: 2.88 g, % 84; e.n.: 213 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1556 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 11.47 (s, 1H, NCHN), 7.64-7.47 (m, 4H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$), 7.37-7.33 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.21-6.00 (m, 2H, $\text{SiCH}=\text{CH}_2$), 5.90 (s, 2H, CH_2Ar), 5.72 ve 5.67 (d, 1H, $J = 4.0 \text{ Hz}$, $\text{SiCH}=\text{CH}_2$), 4.34 (s, 2H, CH_2Si), 0.28 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$, $J_{\text{Si-H}} = 120 \text{ Hz}$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 142.6 (NCHN), 136.2, 134.2, 133.3, 132.6, 130.9, 129.2, 129.0, 128.2, 128.2, 127.0 ve 126.6 (Ar-C), 113.6 ($\text{SiCH}=\text{CH}_2$), 113.4 ($\text{SiCH}=\text{CH}_2$), 51.1 (CH_2Ar), 38.3 (CH_2Si), -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

Element Analizi: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{ClSi}$; Hesaplanan: C 51.52, H 5.19, N 6.32. Bulunan: C, 51.43; H, 5.25; N, 6.28.

3.3.3. 1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(2-metil)benzilbenzimidazolyum klorür, 5b

5b Bileşiği, **5a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-(dimetilvinilsilil)metilbenzimidazol ve 2-metilbenzil klorürden elde edildi.

Verim: 2.78 g, % 78; e.n.: 188 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1553 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 11.30 (s, 1H, NCHN), 7.68-7.41 (m, 4H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$), 7.32-7.05 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$), 6.22-6.01 (m, 2H, $\text{SiCH}=\text{CH}_2$), 5.91 (s, 2H, CH_2Ar), 5.75 ve 5.70 (d, 1H, $J = 4.0 \text{ Hz}$, $\text{SiCH}=\text{CH}_2$), 4.39 (s, 2H, CH_2Si), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$), 0.29 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$, $J_{\text{Si-H}} = 120 \text{ Hz}$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 143.0 (NCHN), 136.5, 136.2, 134.2, 131.9, 131.2, 131.2, 130.9, 129.1, 128.0, 126.9, 126.6 ve 126.6 (Ar-C), 113.6 ($\text{SiCH}=\text{CH}_2$), 113.4 ($\text{SiCH}=\text{CH}_2$), 49.8 (CH_2Ar), 38.3 (CH_2Si), 19.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

Element Analizi: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{ClSi}$; Hesaplanan: C 67.32, H 7.01, N 7.85. Bulunan: C, 67.23; H, 7.12; N, 7.72.

3.3.4. 1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(3-metil)benzilbenzimidazolyum klorür, 5c

5c Bileşiği, **5a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-(dimetilvinilsilil)metilbenzimidazol ve 3-metilbenzil klorürden elde edildi.

Verim: 2.96 g, % 83; e.n.: 230 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1553 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 11.74 (s, 1H, NCHN), 7.64-7.52 (m, 4H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$), 7.25-7.13 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$), 6.23-6.01 (m, 2H, $\text{SiCH}=\text{CH}_2$), 5.89 (s, 2H, CH_2Ar), 5.74 ve

5.69 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, SiCH=CH₂), 4.34 (s, 2H, CH₂Si), 2.31 (s, 3H, CH₂C₆H₄(CH₃)-3), 0.30 (s, 6H, Si(CH₃)₂, $J_{\text{Si-H}} = 120$ Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 142.8 (NCHN), 139.1, 136.1, 134.1, 134.0, 131.9, 130.9, 129.8, 129.1, 128.6, 126.9, 126.5 ve 125.1 (Ar-C), 113.5 (SiCH=CH₂), 113.3 (SiCH=CH₂), 51.1 (CH₂Ar), 38.3 (CH₂Si), 21.3 (CH₂C₆H₄(CH₃)-3), -4.2 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si NMR (CDCl₃) δ : -6.9 (CH₂Si).

Element Analizi: C₂₀H₂₅N₂ClSi; Hesaplanan: C 67.32, H 7.01, N 7.85. Bulunan: C, 67.25; H, 7.08; N, 7.81.

3.3.5. 1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(4-metil)benzilbenzimidazolyum klorür, 5d

5b Bileşiği, **5a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-(dimetilvinilsilil)metilbenzimidazol ve 4-metilbenzil klorürden elde edildi.

Verim: 3.07 g, % 86; e.n.: 208 °C; IR, $\nu_{\text{(NCN)}} = 1555 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 11.48 (s, 1H, NCHN), 7.63-7.53 (m, 4H, NC₆H₄N), 7.36 ve 7.15 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂C₆H₄(CH₃)-4), 6.21-6.00 (m, 2H, SiCH=CH₂), 5.83 (s, 2H, CH₂Ar), 5.72 ve 5.67 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, SiCH=CH₂), 4.34 (s, 2H, CH₂Si), 2.30 (s, 4H, CH₂C₆H₄(CH₃)-4), 0.28 (s, 6H, Si(CH₃)₂, $J_{\text{Si-H}} = 120$ Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 142.6 (NCHN), 139.0, 136.1, 134.2, 132.0, 130.9, 130.2, 129.9, 128.2, 126.9 ve 126.5 (Ar-C), 113.6 (SiCH=CH₂) ve 113.4 SiCH=CH₂, 51.0 (CH₂Ar), 38.3 (CH₂Si), 21.2 (CH₂C₆H₄(CH₃)-4), -4.3 (Si(CH₃)₂).

Element Analizi: C₂₀H₂₅N₂ClSi; Hesaplanan: C 67.32, H 7.01, N 7.85. Found: C, 51.43; H, 5.25; N, 6.28.

3.3.6. 1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(3,4-dimetil)benzilbenzimidazolyum klorür, 5e

5e Bileşiği, **5a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-(dimetilvinilsilil)metilbenzimidazol ve 3,4-dimetilbenzil klorürden elde edildi.

Verim: 2.78 g, % 75; e.n.: 232 °C; IR, $\nu_{\text{(NCN)}} = 1556 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 11.71 (s, 1H, NCHN), 7.67-7.42 (m, 4H, NC₆H₄N), 7.21-7.09 (CH₂C₆H₃(CH₃)₂-3,4), 6.23-6.01 (m, 2H, SiCH=CH₂), 5.78 (s, 2H, CH₂Ar), 5.74 ve 5.69 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, SiCH=CH₂), 4.34 (s, 2H, CH₂Si), 2.21 (s, 6H, CH₂C₆H₃(CH₃)₂-3,4), 0.29 (s, 6H, Si(CH₃)₂, $J_{\text{Si-H}} = 108$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 142.7 (NCHN), 137.7, 136.1, 134.2, 132.0, 130.9, 130.4, 130.3, 129.2, 126.9, 126.5, ve 125,6 (Ar-C), 113.6 (SiCH=CH₂), 113.3 (SiCH=CH₂), 51.1 (CH₂Ar), 38.3 (CH₂Si), 19.8 ve 19.5 (CH₂C₆H₃(CH₃)_{2-3,4}), -4.2 (Si(CH₃)₂).

Element Analizi: C₂₁H₂₇N₂ClSi; Hesaplanan: C 68.01, H 7.28, N 7.55. Bulunan: C, 68.07; H, 7.40; N, 7.42.

3.3.7. 1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(4-ter-butil)benzilbenzimidazolyum bromür, 5f

5f Bileşiği, **5a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-(dimetilvinilsilil)metilbenzimidazol ve 4-ter-bütilbenzil klorürden elde edildi.

Verim: 3.68 g, % 83; e.n.: 233 °C; IR, $\nu_{\text{NCN}} = 1562 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 11.27 (s, 1H, NCHN), 7.68-7.54 (m, 4H, NC₆H₄N), 7.41 ve 7.37 (d, 4H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, CH₂C₆H₄(CH₃)₃C-4), 6.21-5.99 (m, 2H, SiCH=CH₂), 5.83 (s, 2H, CH₂Ar), 5.71-5.66 (d, 1H, $J = 4.0 \text{ Hz}$, SiCH=CH₂), 4.36 (s, 2H, CH₂Si), 1.27 (s, 9H, CH₂C₆H₄(CH₃)₃C-4), 0.29 (s, 6H, Si(CH₃)₂, $J_{\text{Si-H}} = 124 \text{ Hz}$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 152.2 (NCHN), 141.7, 136.2, 134.1, 131.9, 130.9, 130.01, 127.9, 127.0, 126.6 ve 126.2 (Ar-C), 113.6 (SiCH=CH₂), 113.4 (SiCH=CH₂), 50.8 (CH₂Ar), 38.3 (CH₂Si), 34.6 (CH₂C₆H₄(CH₃)₃C-4), 31.1 (CH₂C₆H₄(CH₃)₃C-4), -4.2 (Si(CH₃)₂). ^{29}Si NMR (CDCl_3) δ : -4.3 (CH₂Si).

Element Analizi: C₂₃H₃₁N₂BrSi; Hesaplanan: C 63.31, H 6.99, N 6.32. Bulunan: C, 63.48; H, 7.14; N, 6.19.

3.3.8. 1-(Dimetilvinilsililmetil)-3-(2-feniletıl)benzimidazolyum klorür, 5g

5g Bileşiği, **5a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-(dimetilvinilsilil)metilbenzimidazol ve fenetil klorürden elde edildi.

Verim: 3.10 g, % 87; e.n.: 156-157 °C; IR, $\nu_{\text{NCN}} = 1556 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 11.01 (s, 1H, NCHN), 7.58-7.53 (m, 4H, NC₆H₄N), 7.21-7.12 (m, 5H, CH₂CH₂C₆H₅), 6.11-6.00 (m, 2H, SiCH=CH₂), 5.73-5.68 (d, 1H, $J = 4.0 \text{ Hz}$, SiCH=CH₂), 4.98 (t, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$ CH₂CH₂C₆H₅), 4.25 (s, 2H, CH₂Si), 3.36 (t, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$ CH₂CH₂C₆H₅), 0.18 (s, 6H, Si(CH₃)₂, $J_{\text{Si-H}} = 120 \text{ Hz}$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 142.3 (NCHN), 136.1, 136.0, 134.1, 131.6, 131.0, 128.9, 128.8, 127.3, 126.8 ve 126.4 (Ar-C), 113.3 (SiCH=CH₂), 112.7 (SiCH=CH₂), 48.4 (CH₂CH₂C₆H₅), 38.1 (CH₂Si), 35.6 (CH₂CH₂C₆H₅), -4.4 (Si(CH₃)₂).

Element Analizi: C₂₀H₂₅N₂ClSi; Hesaplanan: C 67.32, H 7.01, N 7.85. Bulunan: C, 67.43; H, 7.06; N, 7.76.

3.3.9. 1,3-Bis(dimetilvinilsililmetil)benzimidazolyum klorür, 5h

5h Bileşiği, **5a** bileşiğinin sentez metoduna benzer şekilde, 1-(dimetilvinilsilil)metilbenzimidazol ve klorometildimetilvinilsilan'dan elde edildi.

Verim: 2.84 g, % 81; e.n.: 218 °C; IR, $\nu_{(\text{NCN})} = 1556 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 10.78 ppm (s, 1H, NCHN), 7.36-7.32 (m, 4H, NC₆H₄N), 5.93-5.75 (m, 4H, SiCH=CH₂), 5.50 ve 5.45 (d, 2H, $J = 4.0 \text{ Hz}$, SiCH=CH₂), 4.06 (s, 4H, CH₂Si), 0.28 (s, 12H, Si(CH₃)₂, $J_{\text{Si-H}} = 120 \text{ Hz}$).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 141.6 (NCHN), 136.0, 134.2, 131.6 ve 126.3 (NC₆H₄N), 113.2 (SiCH=CH₂ ve SiCH=CH₂), 38.0 (CH₂Si), -4.2 (Si(CH₃)₂).

Element Analizi: C₁₇H₂₇N₂ClSi₂; Hesaplanan: C 58.20, H 7.70, N 7.98. Bulunan: C, 58.07; H, 7.82; N, 7.87.

3.4. Enzim İnhibisyonu

Kinoksalin köprülü bis-imidazolyum (**2a-g**) ve imidazolyum (**3a-g**) tuzlarının CA inhibisyon aktiviteleri Verpoorte yöntemiyle [54] *p*-nitrofenilasetat kullanılarak 348 nm'de, AChE ve BChE inhibisyon aktiviteleri Ellman yöntemiyle [55] asetiltiyokolin iyodür kullanılarak 412 nm'de ölçüldü. Her iki kolinerjik enzimin (AChE ve BChE) aktivitelerinin ölçümü için 5,5'-Dithio-bis(2-nitrobenzoik) asit bileşiği kullanıldı. **2a-g** ve **3a-g** tuzlarının α -glukosidaz üzerindeki inhibisyon aktivitesi, Tao yöntemiyle *p*-nitrofenil-D-glukopiranosid kullanılarak ölçüldü [56]. Bunun için, fosfat tamponu (200 μL , pH = 7.4) 40 μL homojenat çözeltisi ile karıştırıldı. Fosfat tamponuna (pH = 7.45, 5 mM) 50 μL *p*-nitrofenil-D-glukopiranosid ilave edildi ve karışım 30 °C de inkübe edildi. α -glukosidaz aktivitesi spektrofotometrede 405 nm dalga boyunda ölçüldü [57, 58].

3.5. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Benzimidazolyum tuzlarının antimikrobiyal aktiviteleri, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri içinde izole edilen suşların, Amerikan tip standart kültür koleksiyonlarına karşı 1000-1,56 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarında testleri yapıldı.

Mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak, steril 96 kuyucuklu mikropiplaklarda analizler gerçekleştirildi [59].

Bunun için, 1000 µl DMSO içerisinde 10 mg numune eklenerek stok çözeltisi hazırlandı. Test kuyucuklarına 100 µl Müller-Hinton Broth besiyerinden dağıtıldı. Bileşiklerin stok çözeltisinden 100 µl alındı ve ilk kuyucuktan onuncu kuyucuğa kadar seri dilüsyon yapıldı. Son iki kuyucuk kontrol olarak kullanıldı. Mac Farland 0.5 bulanıklık eşeline göre hazırlanmış bakteri süspansiyonlarından kontrol kuyucuklarına ve tüm örneklerle 10'ar µL eklendi [60]. Bakteri ve bileşiklerin tamamen karışması için orbital shakerda 5 dakika bekletildikten sonra mikropiplağın kapağı kapatıldı ve 35 °C de 18- 20 saat inkübe edilmesi sağlandı. Üremenin belirlenmesi için Müller-Hinton Agar plaklarına steril plastik halka öze kullanılarak her bir kuyucuktan pasaj alındı ve aynı şartlarda inkübe edildi. Üremenin olduğu sulandırımın bir öncesi o maddenin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak belirlendi [61-63]. Antifungal aktivite için Sabouraud dekstroz broth ve agar besiyeri aynı şartlarda kullanıldı. Mantarlar için inkübasyon süremiz 48 saattir [64]. Ayrıca bu çalışmada her bakteri grubu (ampicillin, amikacin, ciprofloxacin, teicoplanin, tigecycline ve colistin) ve mantarları temsilen referans ilaçlar (fluconazole) bileşiklerimizle aynı şartlarda test edildi.

Test edilen bakteri suşları: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 19606.

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

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

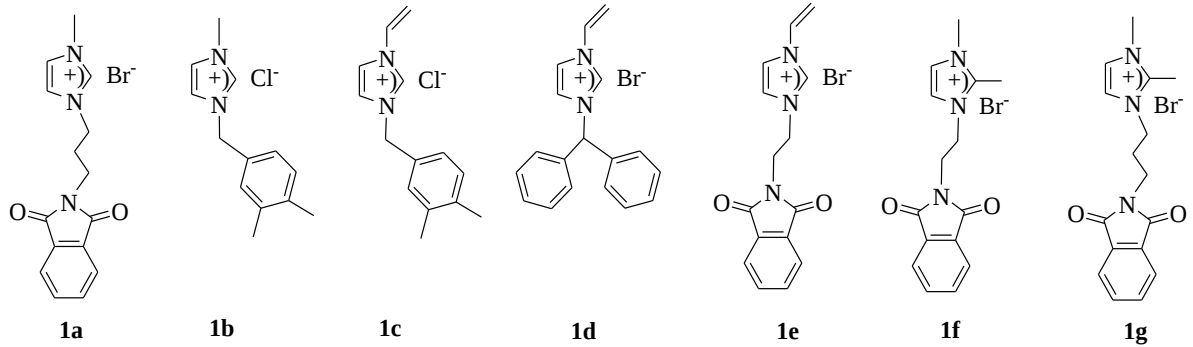
4.1. Sentez ve Karakterizasyon

Son otuz yıl içerisinde çok sayıda azolyum (imidazolyum, benzimidazolyum ve imidazolinyum) tuzu ve bunlardan türeyen metal kompleksleri hazırlanmış ve bunların katalitik aktivitelerinin incelenmesinin yanında medikal uygulamaları üzerinde de yoğun çalışmalar yapılmıştır. Son yıllarda katalizörlerin, yüksek katalitik aktiviteye sahip olmalarının yanında farklı deneysel şartlarda da aktivite göstermeleri ve çalışma kolaylığına sahip olmaları hedeflenmektedir. Bunlar katalizörlerin fonksiyonlandırılmasıyla sağlanabilir. Ayrıca, bileşiklerin farmakolojik özelliklerini bileşiğin yapısı ve bileşiminde bulunan fonksiyonel gruplar belirler. Dolayısıyla, bu tez kapsamında farklı fonksiyonel gruplara sahip imidazolyum, kinoksalin köprülü imidazolyum ve benzimidazolyum tuzları sentezlendi. Sentezlenen tuzların enzim inhibisyon, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelendi.

Bu tez kapsamında bulunan sonuçlar

- i) İmidazolyum tuzlarının sentezi (**1a-g**)
 - ii) Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının sentezi (**3a-g**)
 - iii) Benzimidazolyum tuzlarının sentezi (**5a-h**)
 - iv) **1a-g** ve **3a-g** Bileşiklerinin enzim inhibisyon aktivitelerinin belirlenmesi
 - v) **5a-h** Bileşiklerinin antimikrobial aktivitelerinin belirlenmesi
- olarak beş başlık altında özetlenebilir.

4.1.1. İmidazolyum tuzlarının sentezi ve karakterizasyon (1a-g)



Şekil 4.1. İmidazolyum tuzlarının formülleri.

İmidazolyum tuzları, 1-alkilimidazoller ve 1,2-dimetilimidazolün alkil halojenürler ile dimetilformamit içerisinde 80 °C’de 12 saat ısıtılması sonucu yüksek verimlerle beyaz kristaller olarak elde edildi. İmidazolyum tuzları etanol/eter karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Bu tuzlar katı halde ve çözelti içerisinde havaya ve neme karşı son derece kararlıdır; su, etanol, dimetilsülfoksit, diklorometan ve kloroform gibi polar çözücülerde çözünürler; pentan, hekzan ve dietil eterde çözünmezler. Bileşiklerin sentezlenmesinden sonra ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR spektroskopisi, kütle ve elemental analiz gibi teknikler kullanılarak yapıları aydınlatıldı (Materyal ve Yöntem, Çizelge 4.1). Ayrıca, **1e** bileşiğinin yapısı X-ışını kırınım yöntemiyle belirlendi.

İmidazolyum tuzlarının (**1a-g**) ^1H -NMR spektrumlarında, **1a-e**’nin (**1f** ve **1g**’de hidrojen atomu yerinde metil grubu bağlı) C-2 konumundaki karbonuna bağlı karakteristik hidrojenlerin piki $\delta = 10.59$ ppm (**1a**), 10.63 ppm (**1b**), 11.13 ppm (**1c**), 10.75 ppm (**1d**) ve 9.64 ppm (**1e**) de singlet olarak gelmektedir. **1f** ve **1g** Bileşiklerinde, imidazol halkasının N-atomuna bağlı metil hidrojenleri $\delta = 3.78$ ppm’de gelirken, imidazol halkasının C-2 konumundaki metil hidrojenleri $\delta = 2.64$ ppm (**1f**) ve 2.62 ppm’de (**1g**) singlet olarak gelmektedir. Benzilik hidrojenler, **1b** bileşiğinde $\delta = 5.46$ ppm’de, **1c** bileşiğinde $\delta = 5.52$ ppm’de singlet olarak gelmektedir. İmidazol tuzlarının asimetrik yapılarına bağlı olarak, imidazol halka hidrojenleri, **1a** bileşiğinde 7.36 ve 7.66 ppm’de triplet, **1b-e** bileşiklerinde 7.29-8.23 ppm aralığında singlet, **1f** ve **1g** bileşiklerinde 7.59-7.71 ppm aralığında dublet olarak gelmektedir.

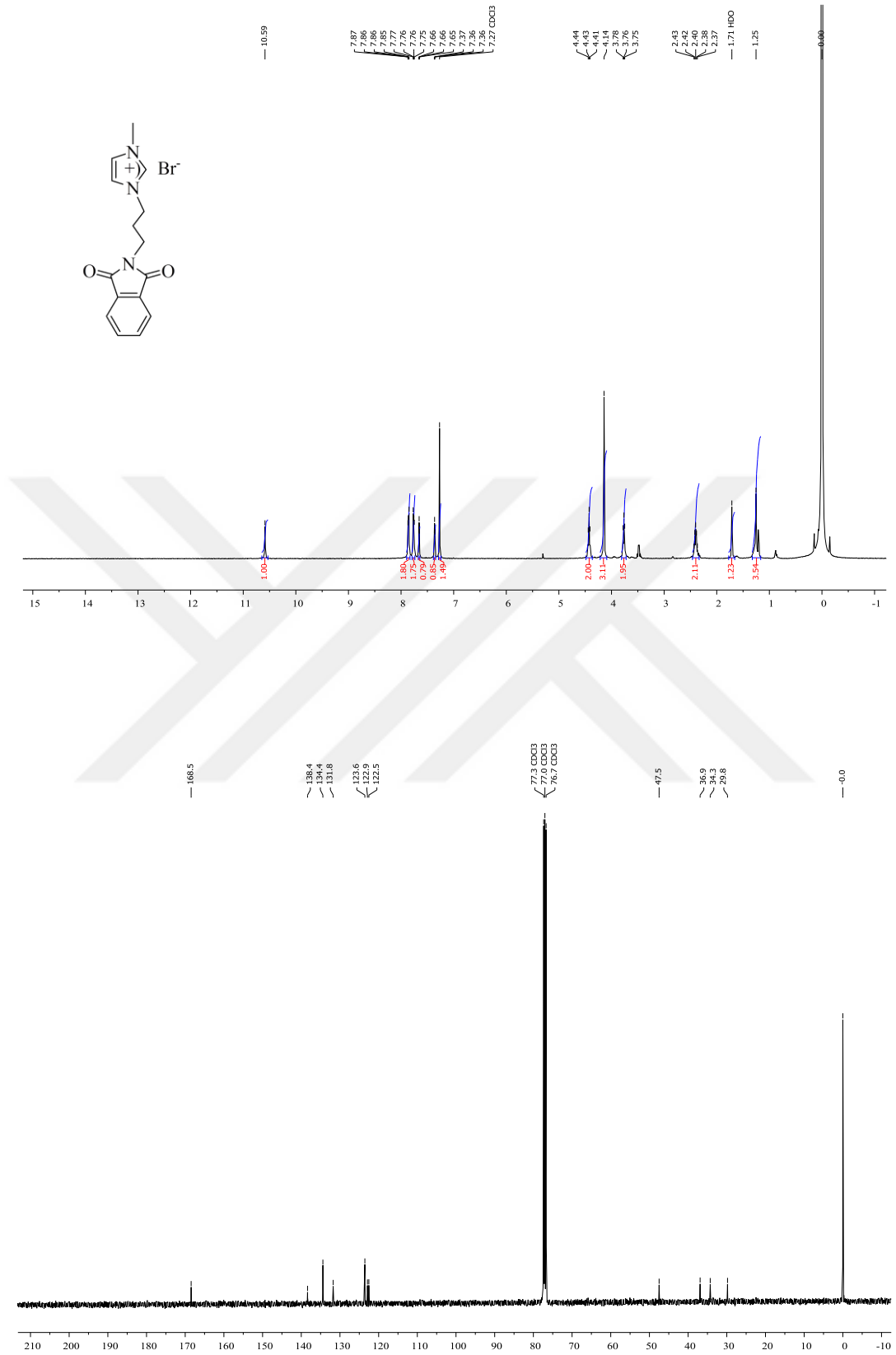
İmidazolyum tuzlarının (**1a-g**) ^{13}C -NMR spektrumlarında karakteristik C-2 karbon piki, **1a** bileşiğinde 138.4 ppm, **1b** bileşiğinde 138.2 ppm, **1c** bileşiğinde 138.3 ppm, **1d** bileşiğinde 136.1 ppm, **1e** bileşiğinde 136.5 ppm, **1f** bileşiğinde 145.3 ppm, **1g** bileşiğinde

145.0 ppm; Ftalimit halkasındaki karbonil (C=O) karbon pikleri, **1a** bileşiğinde 168.5 ppm, **1e** bileşiğinde 168.2 ppm, **1f** bileşiğinde 168.1 ppm, **1g** bileşiğinde 168.6 ppm; Benzilik karbonlar, **1b** bileşiğinde 53.2 ppm, **1c** bileşiğinde 53.4 ppm; İmidazol halkasının N-atomuna bağlı metil karbonları, **1a** bileşiğinde 34.3 ppm, **1b** bileşiğinde 36.6 ppm, **1f** bileşiğinde 35.3 ppm, **1g** bileşiğinde 35.0 ppm; İmidazol halkasının C-2 konumundaki metil karbonları, **1f** bileşiğinde 9.7 ppm, **1g** bileşiğinde 9.8 ppm; İmidazol halka karbonları 119.6-124.3 ppm aralığında gelmektedir.

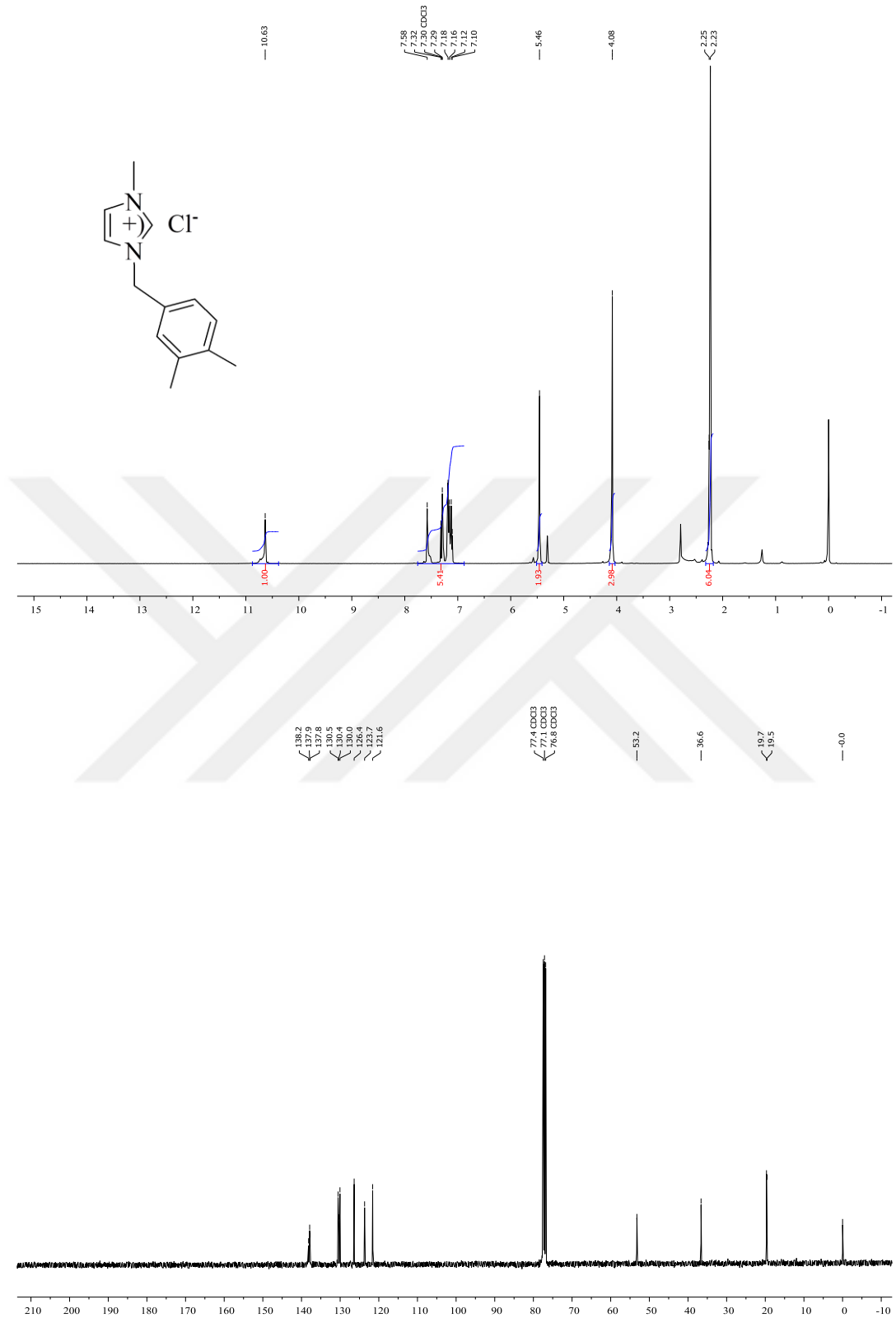
İmidazolyum tuzlarının IR spektrumlarında C=N gerilme titreşimleri 1538-1566 cm^{-1} ; C=O gerilme titreşimleri 1699-1713 cm^{-1} aralığında gelmektedir. Bileşiklerin kütle spektrumlarında sadece imidazolyum katyonlarına karşılık gelen pik gözlenmiştir. Ayrıca, bileşiklerin elemental analiz sonuçları teorik değerlerle uyumludur. Tuzların ^1H -NMR spektrumlarında 9.64-11.13 ppm aralığında C-2 hidrojen piklerinin ve ^{13}C -NMR spektrumlarında 136.1-145.3 ppm aralığında C-2 karbon piklerinin gözlenmesi imidazolyum tuzlarının oluştuğunun kanıtıdır. Bütün bu veriler imidazolyum tuzlarının yapılarını doğrulamakla birlikte literatürdeki verilerle de uyum içerisindedir [65-68].

Çizelge 4.1 İmidazolyum tuzlarına ait fiziksel ve spektroskopik veriler

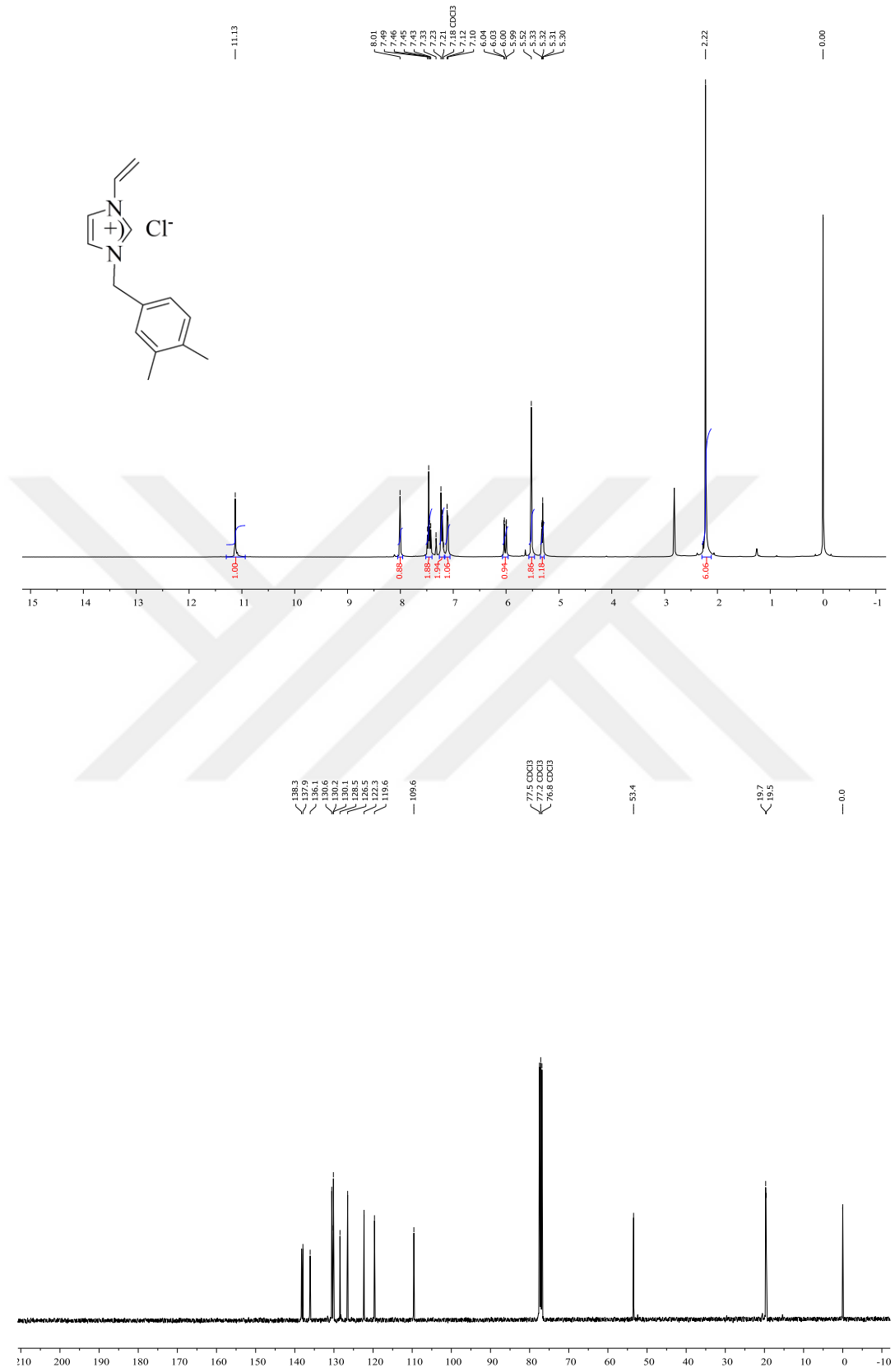
Bileşik No	e.n (°C)	Verim (%)	ν (N=C) cm^{-1}	NCHN (ppm)		NCHN (ppm)
1a	199-200	89	1566	10.59		138.4
1b	139-140	71	1561	10.63		138.2
1c	159-160	74	1549	11.13		138.3
1d	209-210	77	1541	10.75		136.1
1e	218-219	86	1545	9.64		136.5
1f	329-330	94	1538	-		145.3
1g	240-241	92	1541	-		145.0



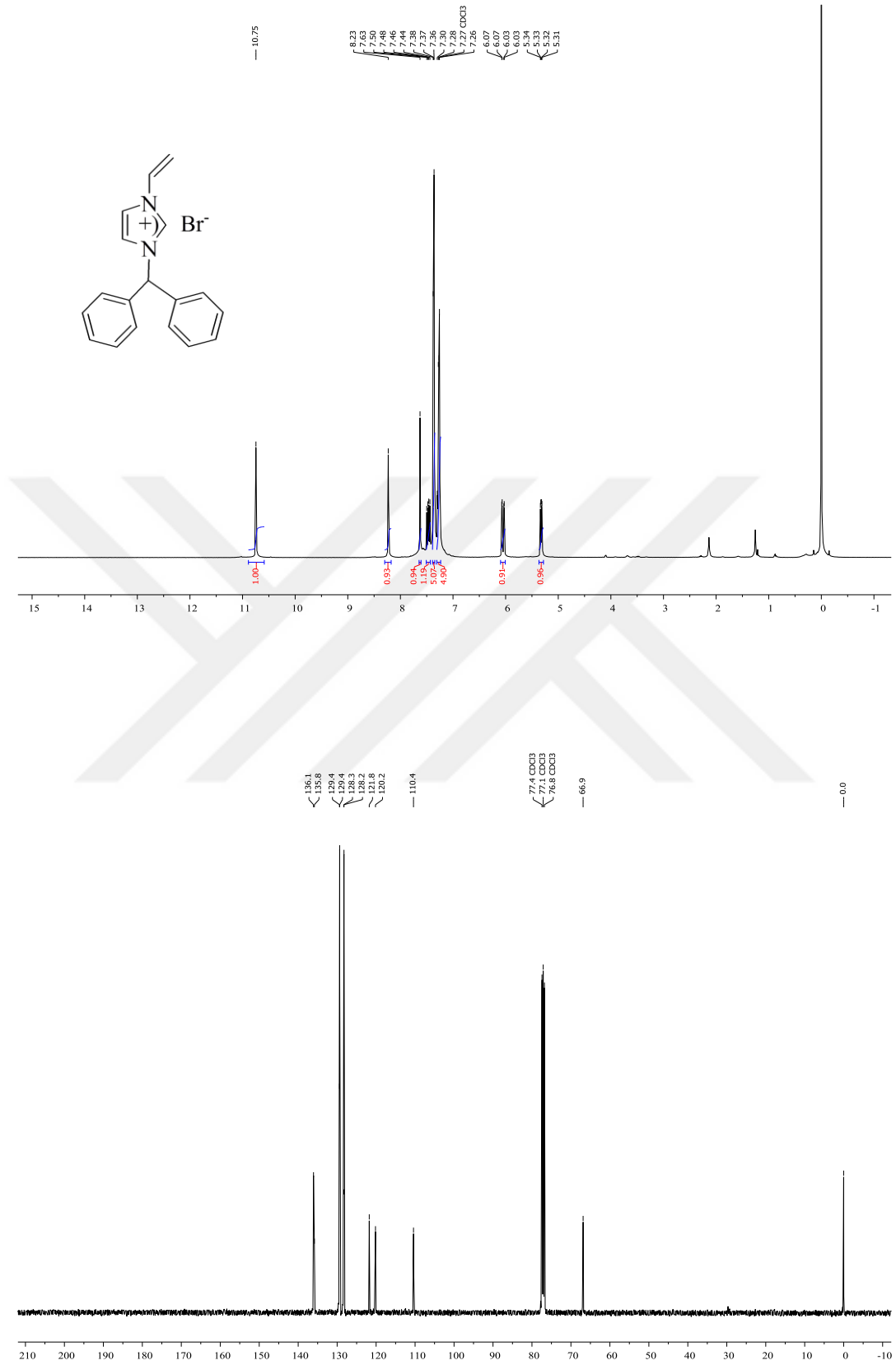
Şekil 4.2. **1a** Bileşiğinin NMR spektrumu.



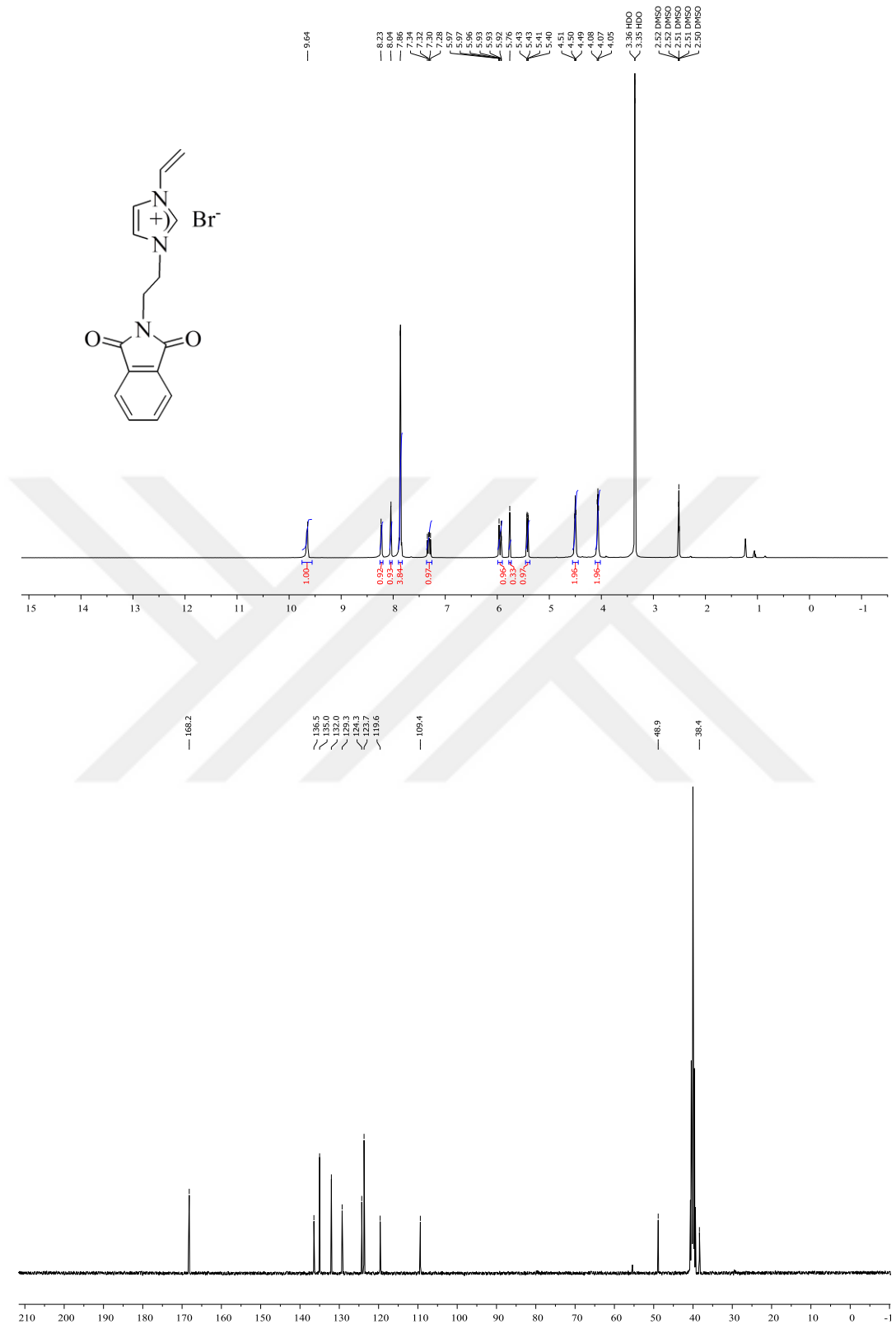
Şekil 4.3. **1b** Bileşiğinin NMR spektrumu.



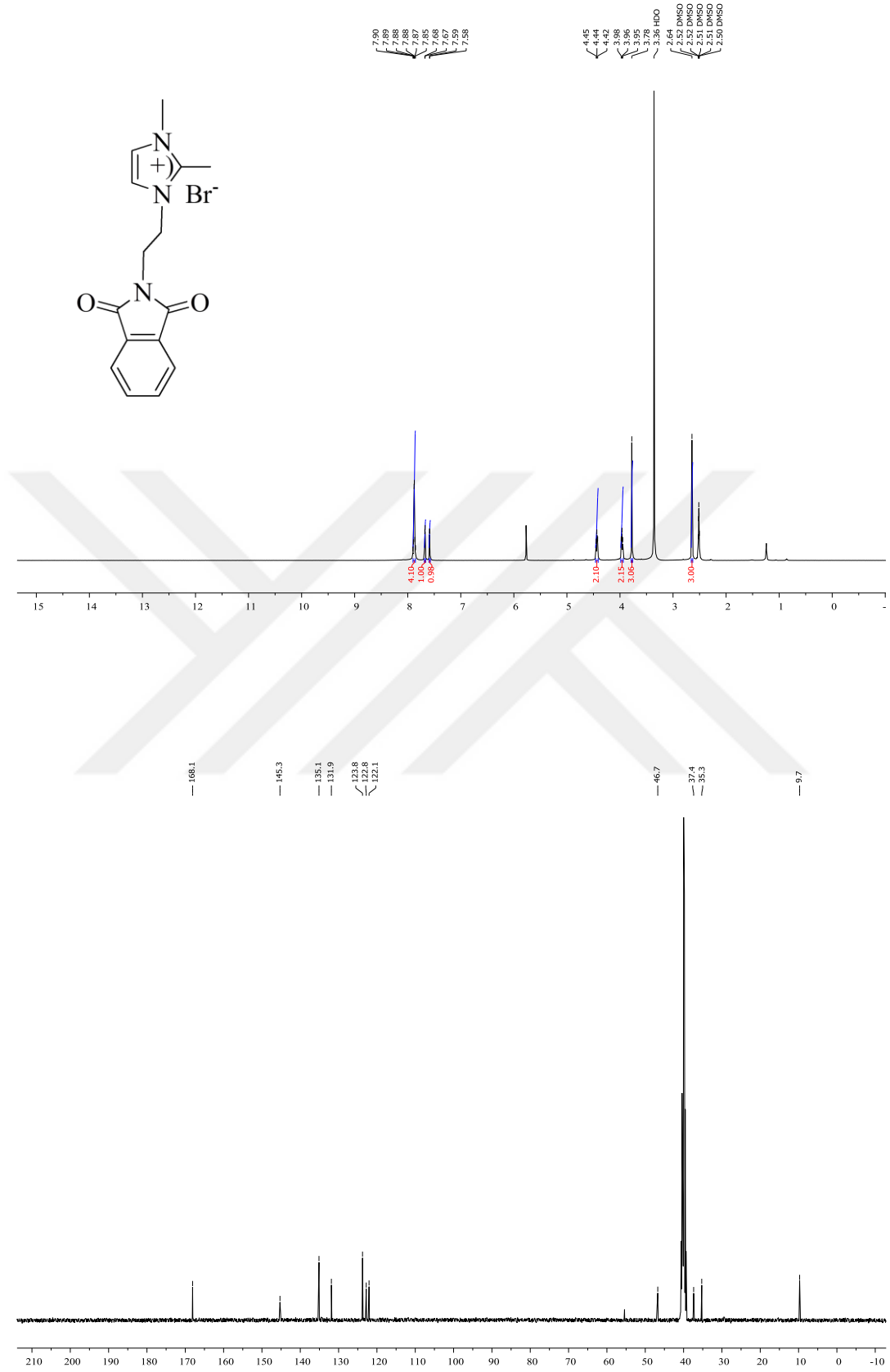
Şekil 4.4. 1c Bileşiğinin NMR spektrumu.



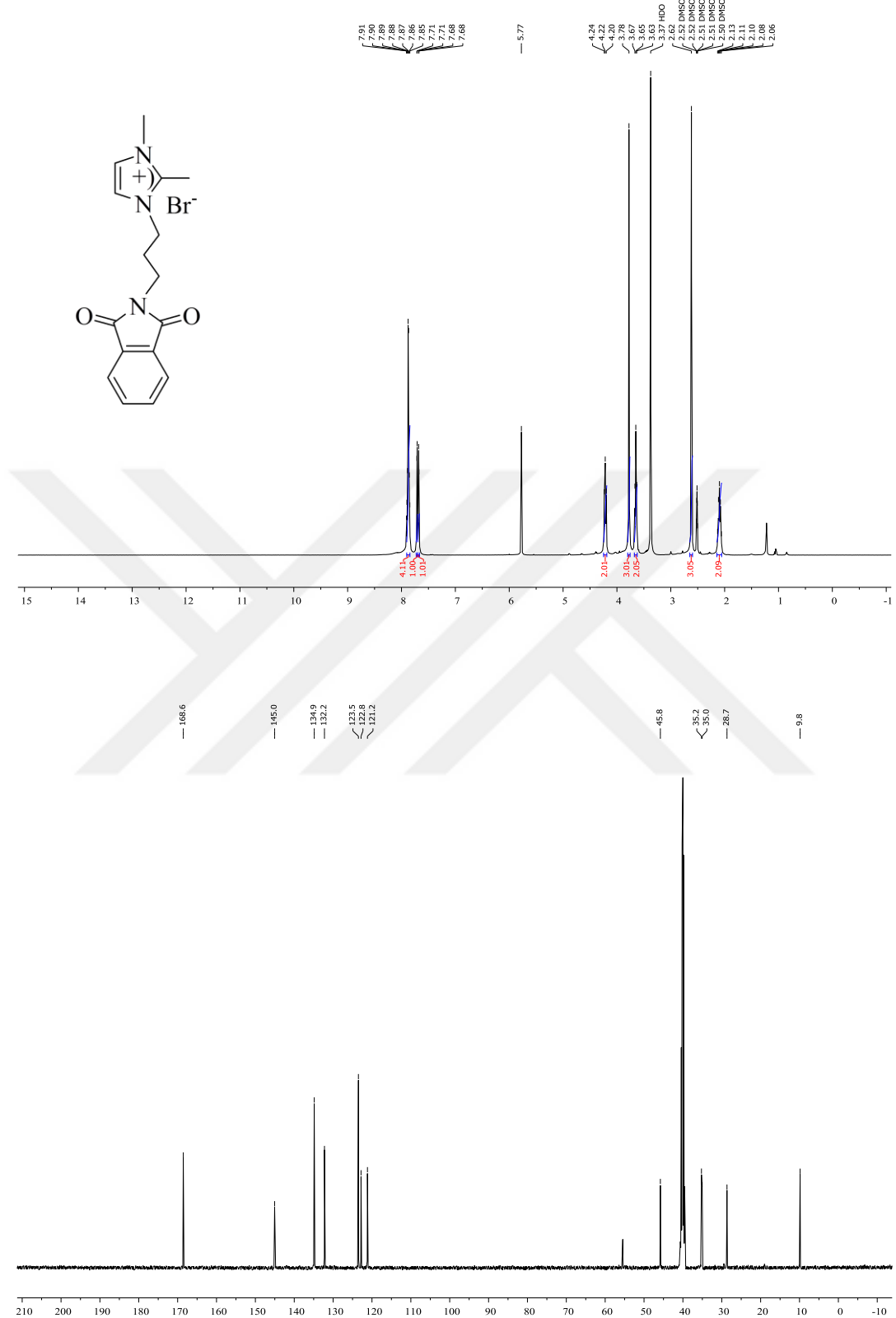
Şekil 4.5. **1d** Bileşiğinin NMR spektrumu.



Şekil 4.6. **1e** Bileşiğinin NMR spektrumu.

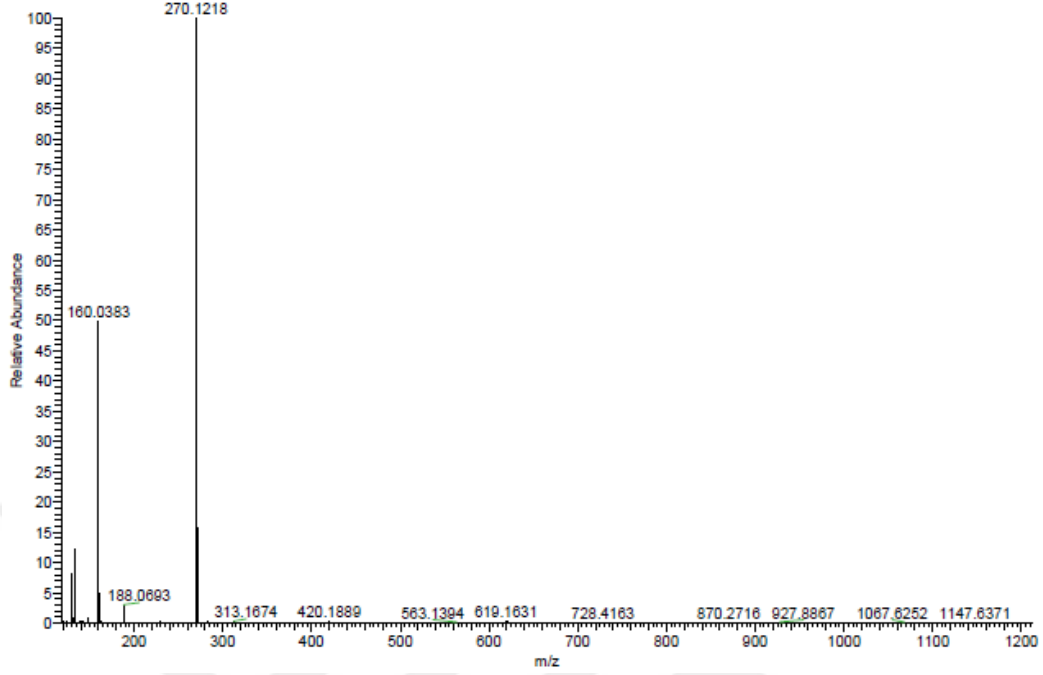


Şekil 4.7. **1f** Bileşiğinin NMR spektrumu.



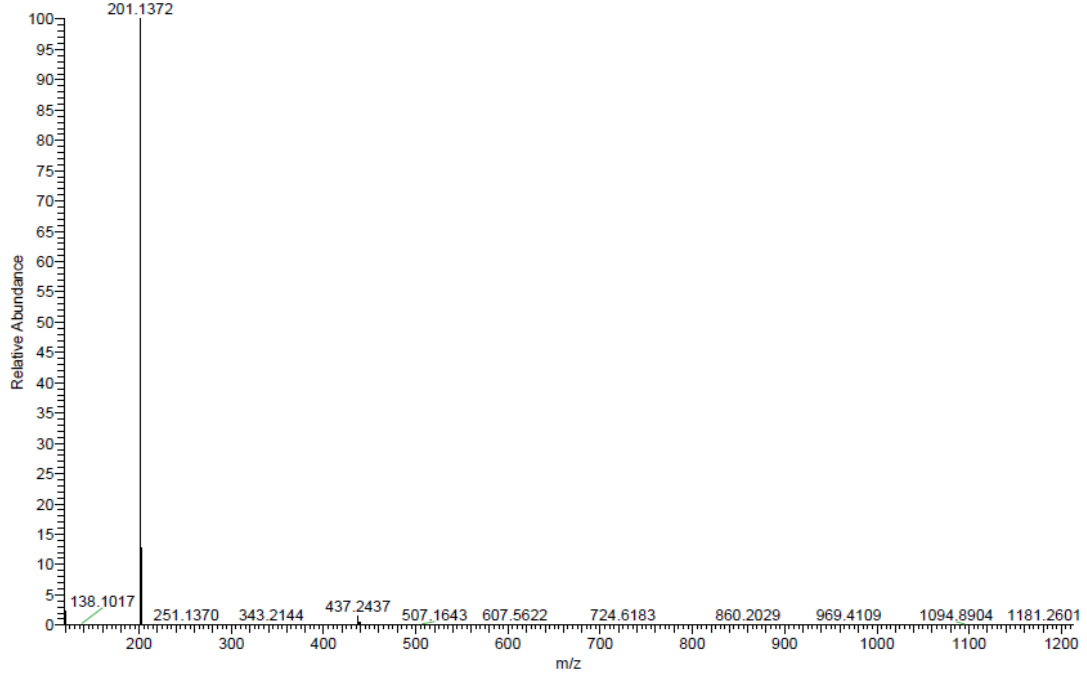
Şekil 4.8. **1g** Bileşiğinin NMR spektrumu.

AA-4 #33-70 RT: 0.16-0.32 AV: 38 NL: 1.10E9
T: FTMS + p ESI Full ms [120.0000-1200.0000]



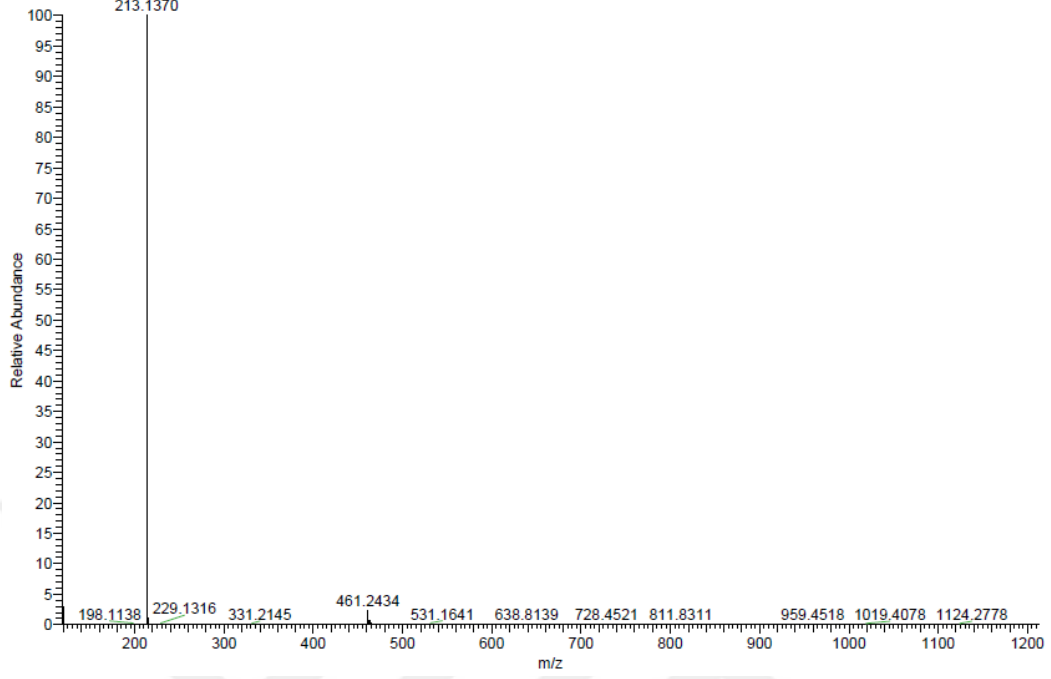
Şekil 4.9. 1a Bileşiğinin kütle spektrumu.

AA-30 #29-75 RT: 0.14-0.34 AV: 47 NL: 2.30E9
T: FTMS + p ESI Full ms [120.0000-1200.0000]



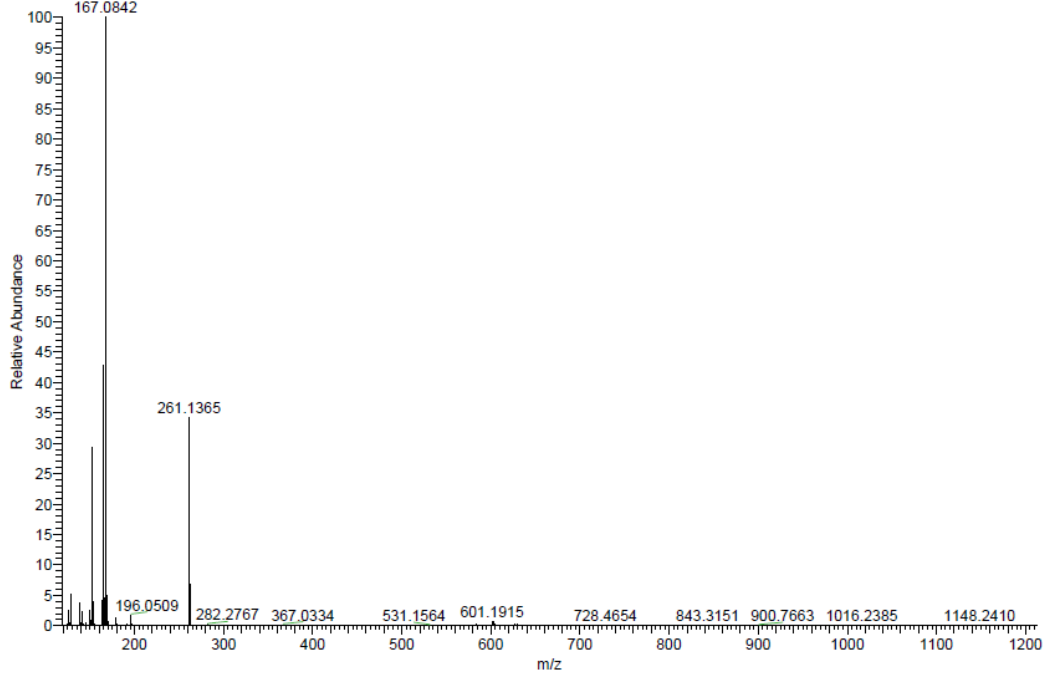
Şekil 4.10. 1b Bileşiğinin kütle spektrumu.

AA-23 #28-72 RT: 0.14-0.33 AV: 45 NL: 3.26E9
T: FTMS + p ESI Full ms2 1000.0000@hcd45.00 [120.0000-1200.0000]



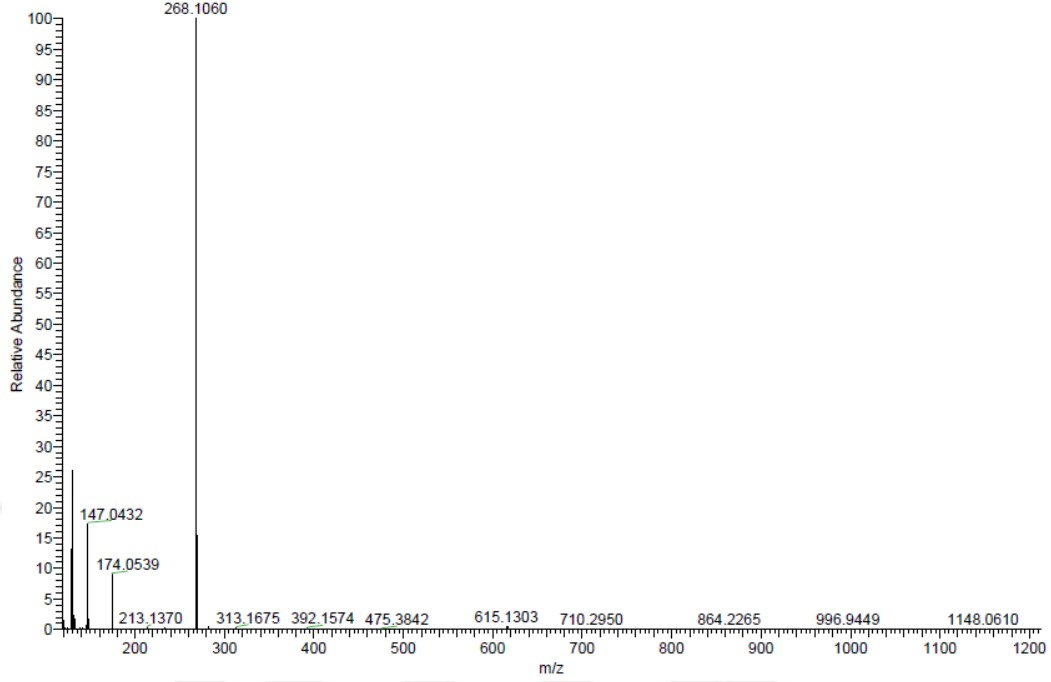
Şekil 4.11. 1c Bileşiğinin kütle spektrumu.

AA-22 #28-73 RT: 0.13-0.33 AV: 46 NL: 1.30E9
T: FTMS + p ESI Full ms2 1000.0000@hcd45.00 [120.0000-1200.0000]



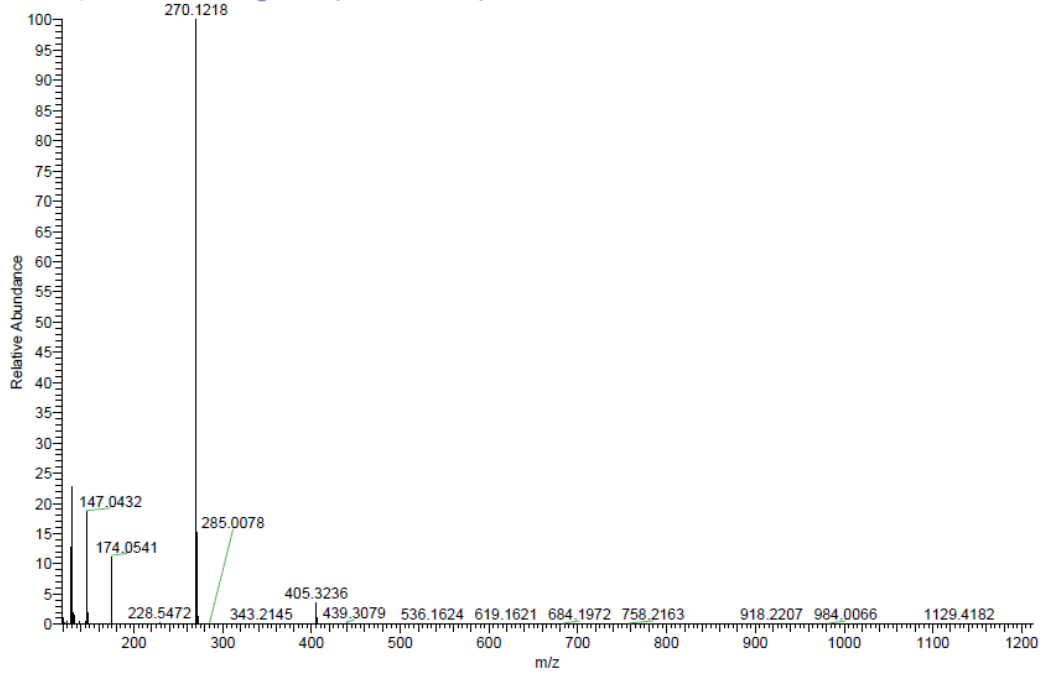
Şekil 4.12. 1d Bileşiğinin kütle spektrumu.

AA-18 #31-60 RT: 0.15-0.28 AV: 30 NL: 1.27E9
T: FTMS + p ESI Full ms [120.0000-1200.0000]



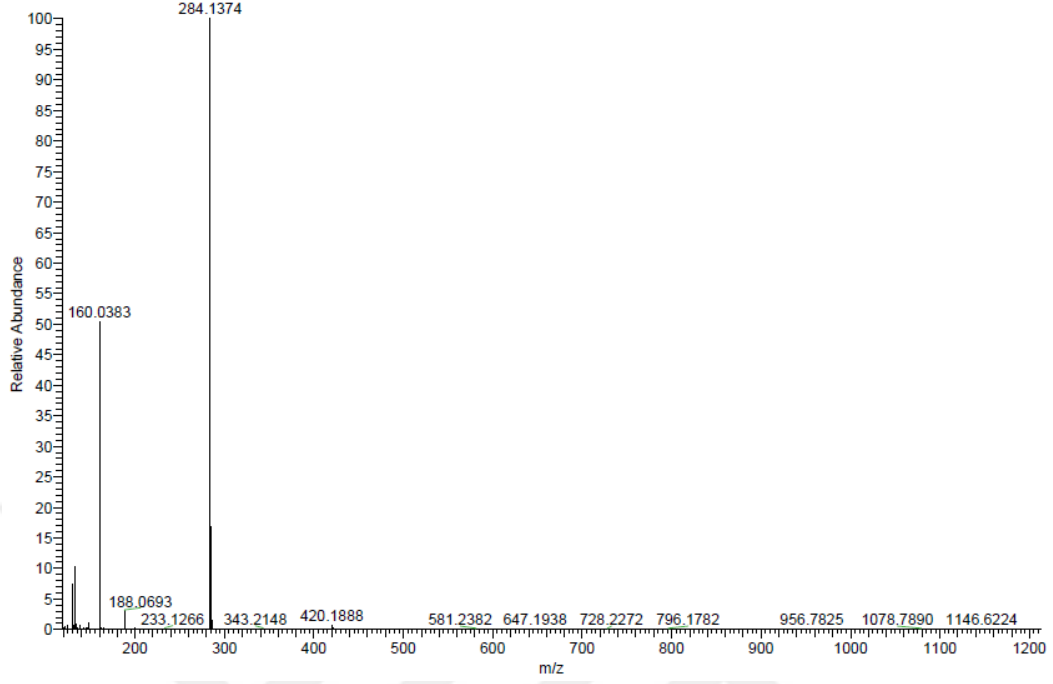
Şekil 4.13. 1e Bileşiğinin kütle spektrumu.

AA-20 #28-69 RT: 0.14-0.32 AV: 42 NL: 7.88E8
T: FTMS + p ESI Full ms2 1000.0000@hcd45.00 [120.0000-1200.0000]

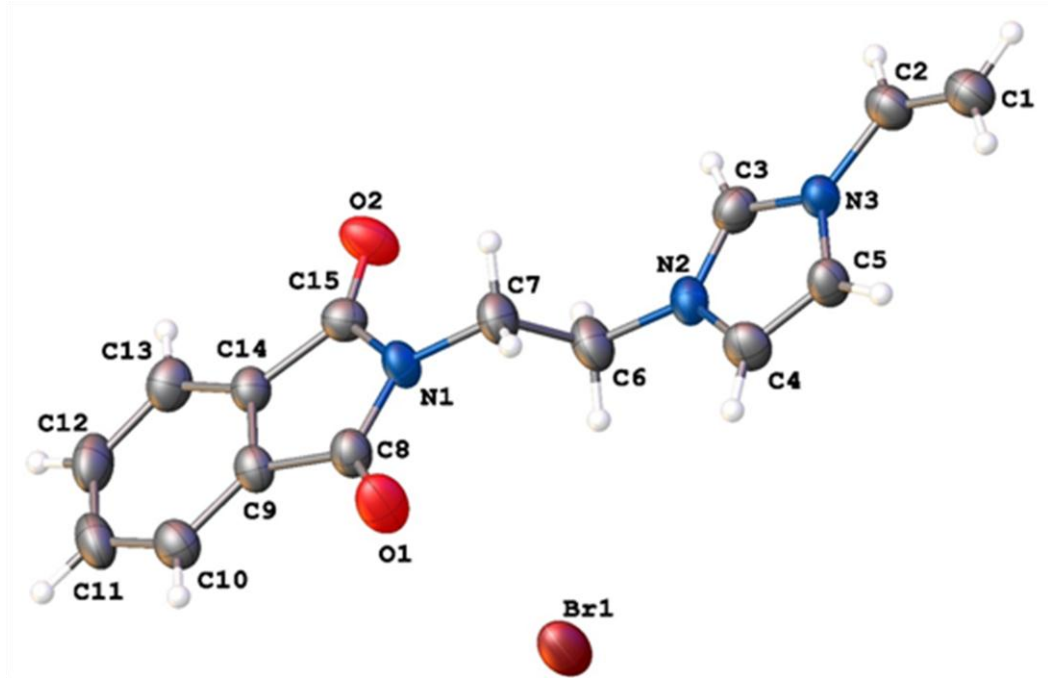


Şekil 4.14. 1f Bileşiğinin kütle spektrumu.

AA-21 #27-79 RT: 0.13-0.37 AV: 53 NL: 5.43E8
T: FTMS + p ESI Full ms [120.0000-1200.0000]

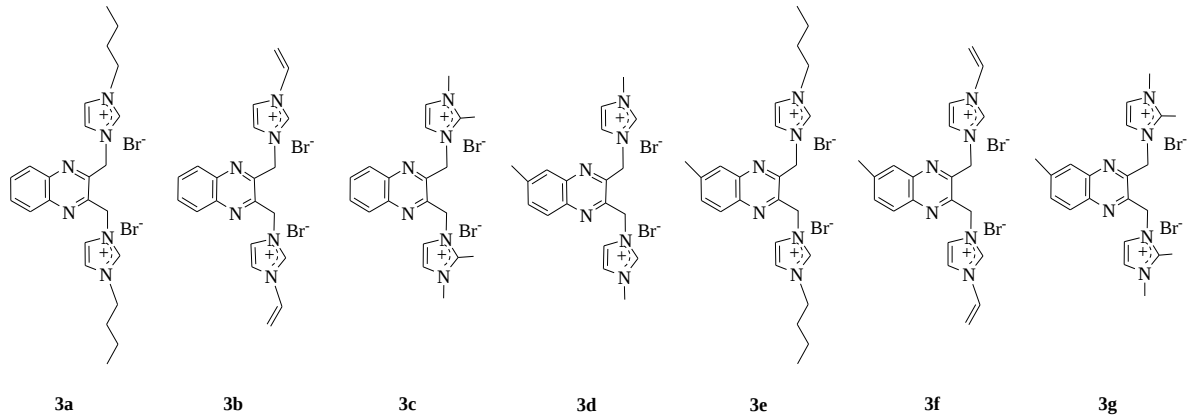


Şekil 4.15. 1g Bileşiğinin kütle spektrumu.



Şekil 4.16. 1e Bileşiğinin X-ışını kristal yapısı

4.1.2. Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının sentezi ve karakterizasyon (3a-g)



Şekil 4.17. Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının formülleri.

Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının sentezi iki basamakta gerçekleştirildi. İlk olarak, 1,2-dibromo-2,3-bütandion ve uygun o-fenilendiamin'in etanol içerisinde 0 °C de etkileştirilmesi sonucu yüksek verimlerle köprü bileşikleri 2,3-bis(bromometil)kinoksalinler (2) sentezlendi. 2,3-Bis(bromometil)kinoksalinlerin 1,2-dimetilimidazol ve 1-alkilimidazoller ile dimetilformamit içerisinde 80 °C'de 12 saat ısıtılması sonucu kinoksalin köprülü imidazolyum tuzları (3a-g) kahverengi katılar olarak elde edildi. Bu tuzlar etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Köprülü tuzlar katı halde ve çözelti içerisinde havaya ve neme karşı son derece kararlıdır; sıcak etanol ve dimetilsülfoksit içerisinde çözünürler; su, diklorometan, dimetilformamit, pentan, hekzan ve dietil eter gibi çözücülerde çözünmezler. Bileşiklerin sentezlenmesinden sonra ¹H NMR, ¹³C NMR, IR spektroskopisi ve elemental analiz gibi teknikler kullanılarak yapıları aydınlatıldı (Materyal ve Yöntem, Çizelge 4.2).

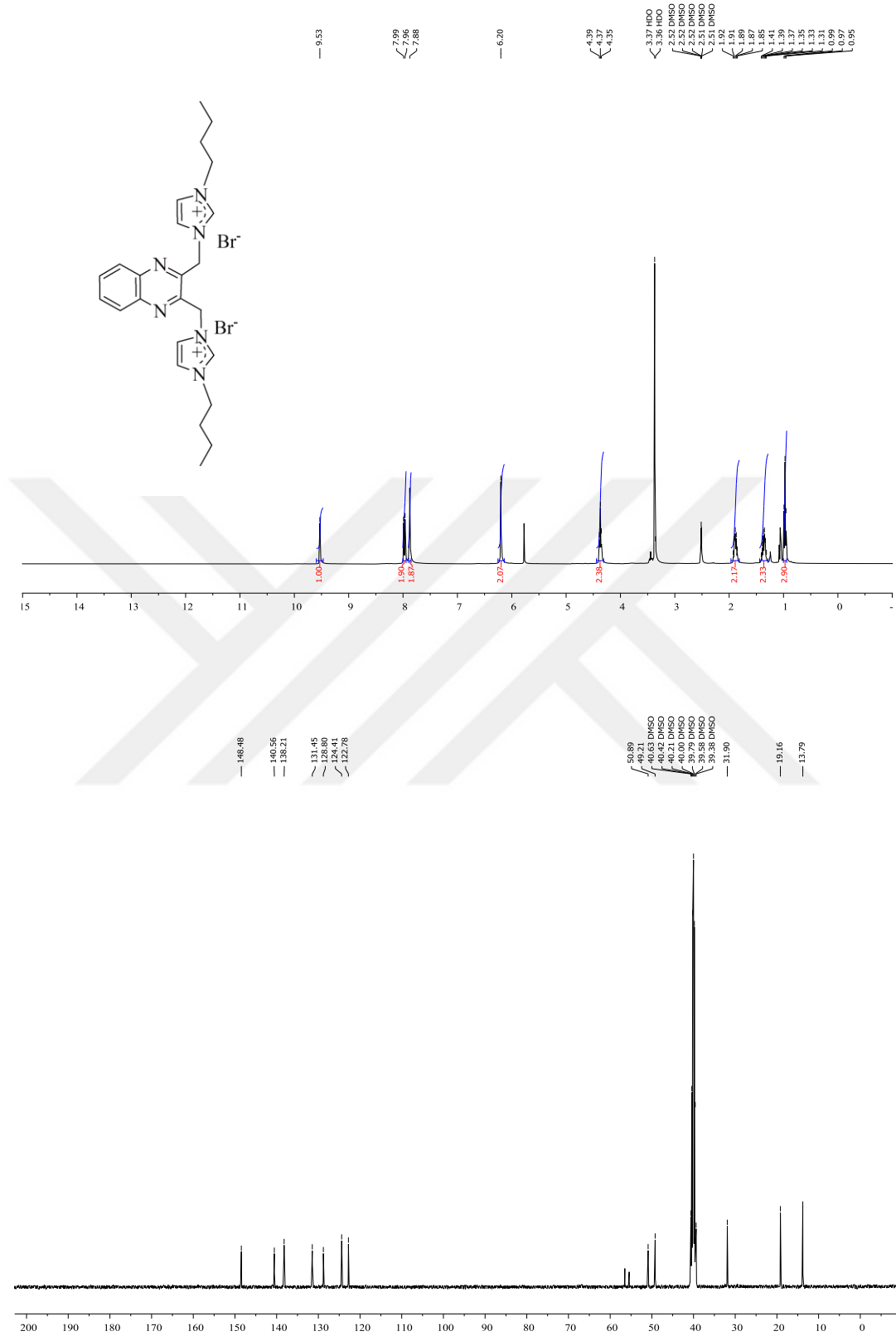
Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının (3a-g) ¹H-NMR spektrumlarında, 3a, 3b ve 3d-f'nin (3c ve 3g bileşiklerinde hidrojen atomu yerinde metil grubu bağlı) C-2 karbonuna bağlı karakteristik hidrojen piki $\delta = 9.53$ ppm (3a), 9.84 ppm (3b), 9.44 ppm (3d), 9.46 ppm (3e) ve 9.82 ppm (3f) de singlet olarak gelmektedir. Simetrik tuzların (3a-c) köprü metilen hidrojenleri $\delta = 6.20-6.25$ ppm aralığında singlet olarak gelirken, aynı sinyaller asimetrik tuzlarda (3d-g) $\delta = 6.11-6.22$ ppm aralığında iki ayrı singlet olarak gelmektedir. İmidazol halka hidrojenleri, 3a-e bileşiklerinde $\delta = 7.10-7.80$ ppm aralığında iki ayrı singlet olarak gelirken, 3f ve 3g bileşiklerinde $\delta = 7.33-7.68$ ppm aralığında multiyet olarak gelmektedir.

Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının (**3a-g**) ^{13}C -NMR spektrumlarında karakteristik C-2 karbon piki, **3a** bileşiğinde 138.2 ppm, **3b** bileşiğinde 137.1 ppm, **3c** bileşiğinde 147.0 ppm, **3d** bileşiğinde 138.4 ppm, **3e** bileşiğinde 138.2 ppm, **3f** bileşiğinde 137.4 ppm, **3g** bileşiğinde 147.0 ppm'de gelmektedir. Simetrik tuzların köprü metilen karbonları **3a** bileşiğinde 50.9 ppm, **3b** bileşiğinde 51.2 ppm, **3c** bileşiğinde 50.1 ppm'de tek pik olarak gelirken, Asimetrik tuzların köprü metilen karbonları (**3d-g**), 49.9-51.2 ppm aralığında iki ayrı pik olarak gelmektedir.

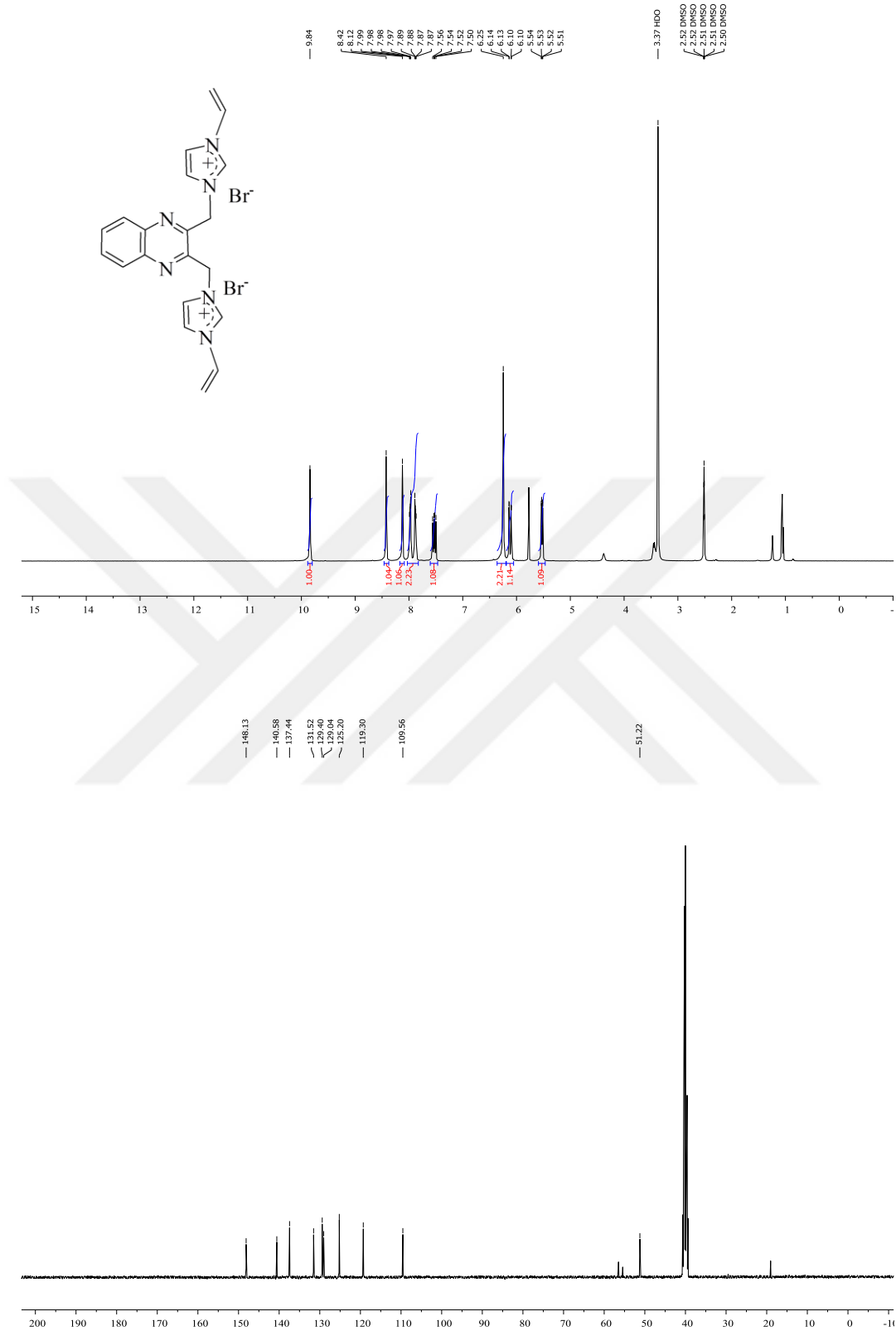
Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının IR spektrumlarında C=N gerilme titreşimleri 1543-1567 cm^{-1} aralığında gelmektedir. Ayrıca, bileşiklerin elemental analiz sonuçları teorik değerlerle uyumludur. Tuzların ^1H -NMR spektrumlarında 9.44-9.84 ppm aralığında karakteristik C-2 hidrojen piklerinin ve ^{13}C -NMR spektrumlarında 137.4-147.0 ppm aralığında C-2 karbon piklerinin gözlenmesi kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının oluştuğunun kanıtıdır. Bütün bu veriler kinoksalin köprülü tuzların yapılarını doğrulamakla birlikte literatürdeki verilerle de uyum içersindedir [69, 26].

Çizelge 4.2 Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarına ait fiziksel ve spektroskopik veriler

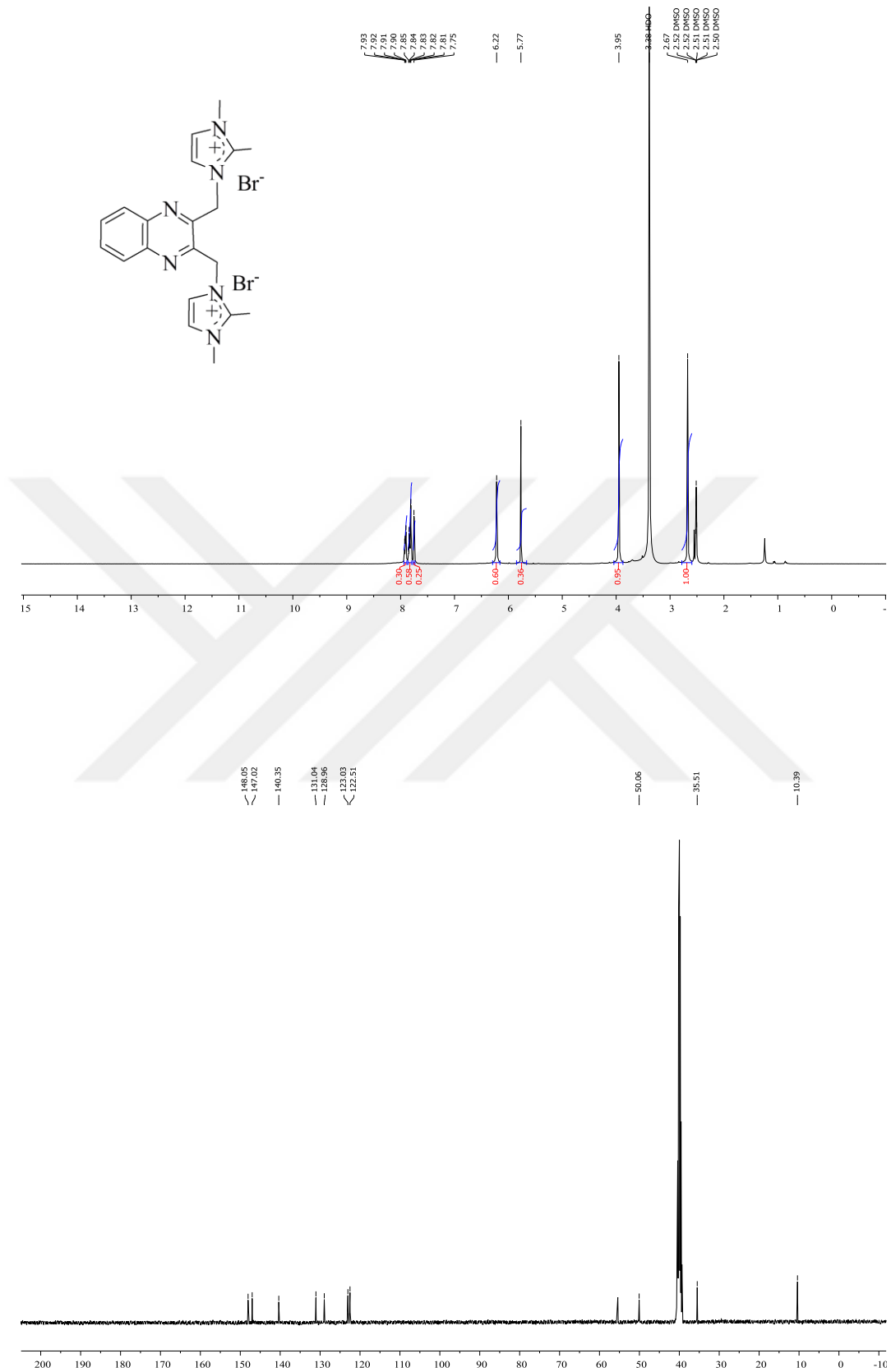
Bileşik No	e.n ($^{\circ}\text{C}$)	Verim (%)	ν (N=C) cm^{-1}	NCHN (ppm)	NCHN (ppm)
3a	246-248	86	1536	9.53	138.2
3b	266-267	82	1543	9.84	137.4
3c	323-325	83	1545	-	147.0
3d	236-237	78	1567	9.44	138.4
3e	259-260	76	1561	9.46	138.2
3f	261-262	73	1546	9.82	137.4
3g	320-322	81	1545	-	147.0



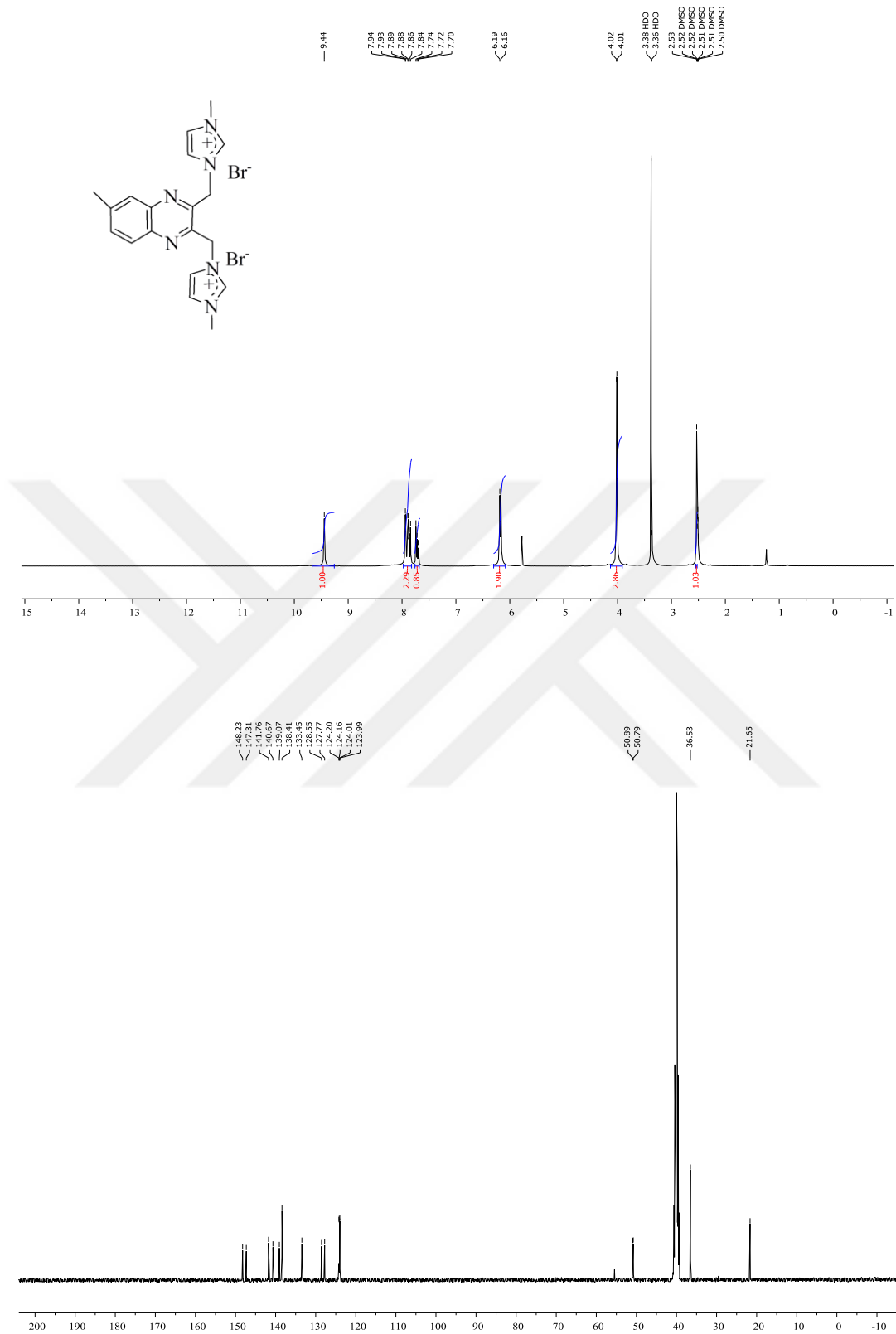
Şekil 4.18. 3a Bileşiğinin NMR spektrumu.



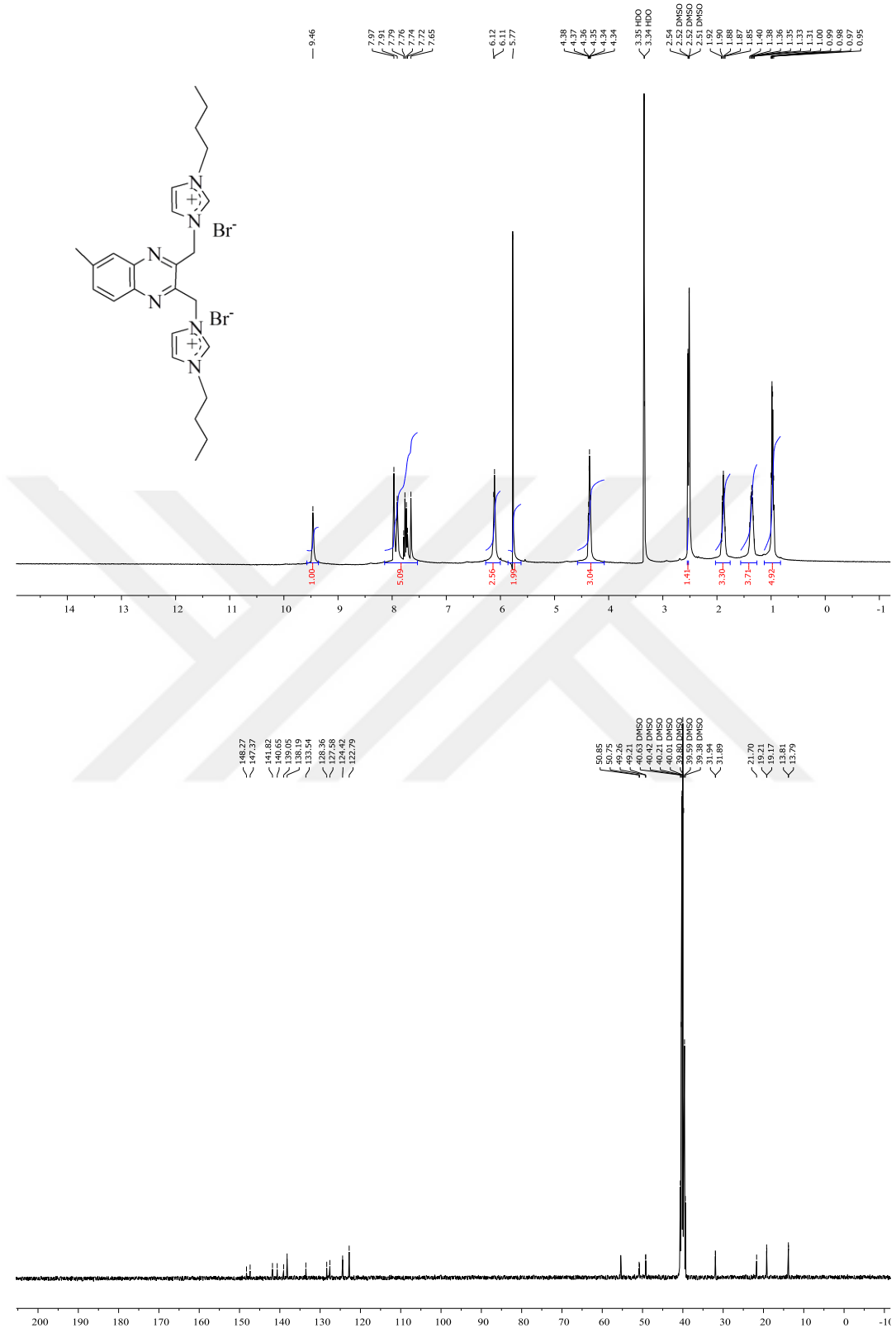
Şekil 4.19. 3b Bileşiğinin NMR spektrumu.



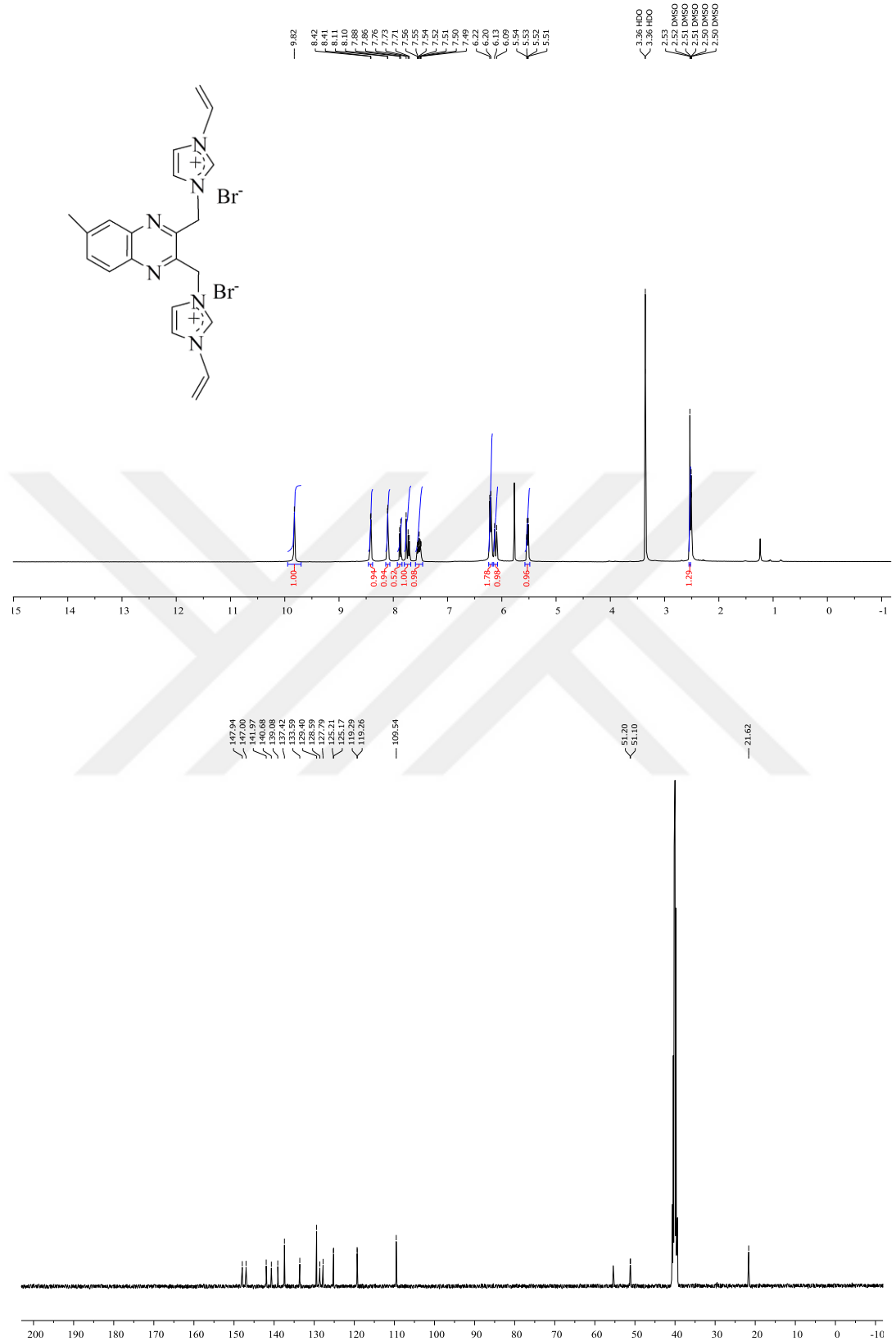
Şekil 4.20. 3c Bileşiğinin NMR spektrumu.



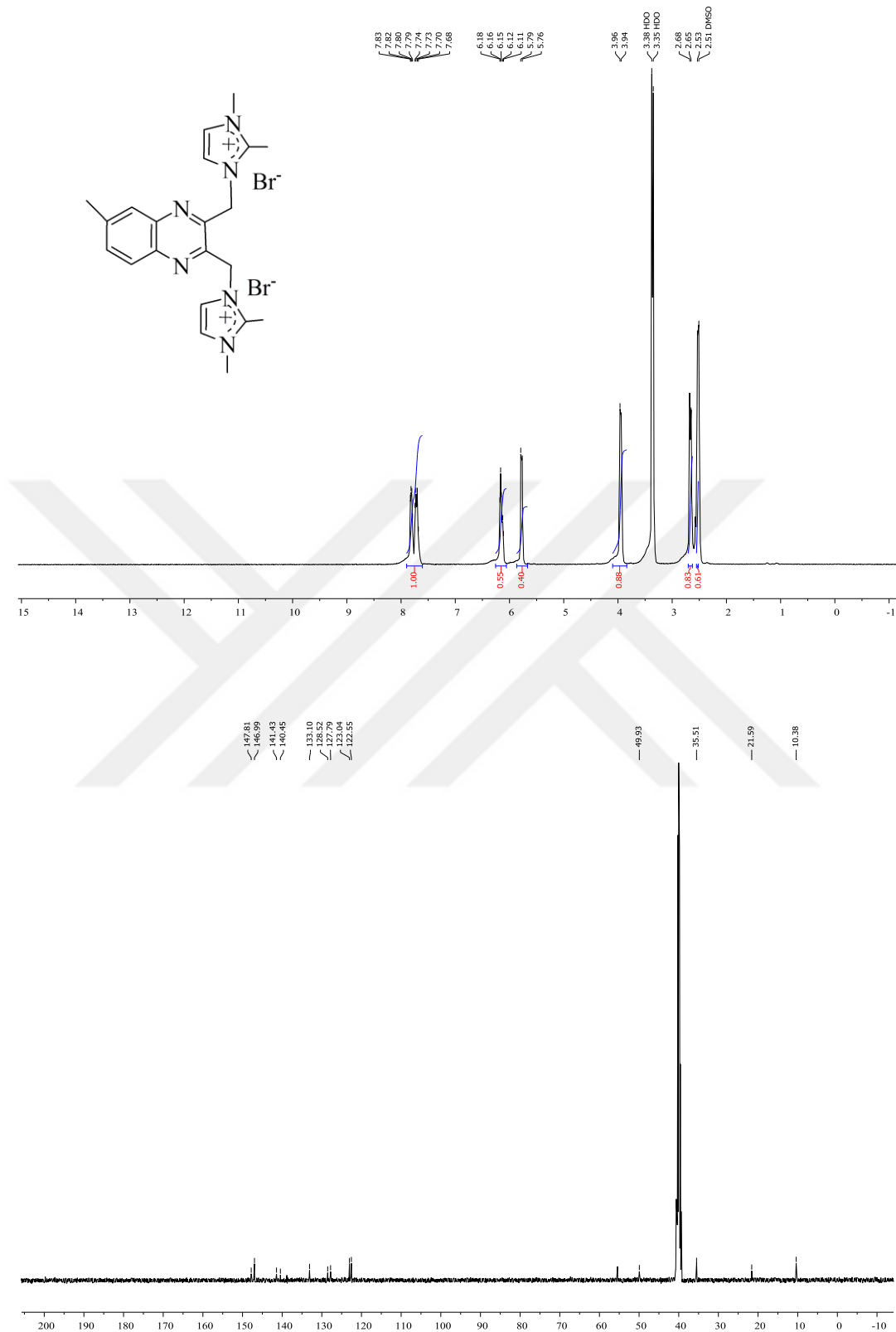
Şekil 4.21. 3d Bileşiğinin NMR spektrumu.



Şekil 4.22. 3e Bileşiğinin NMR spektrumu.

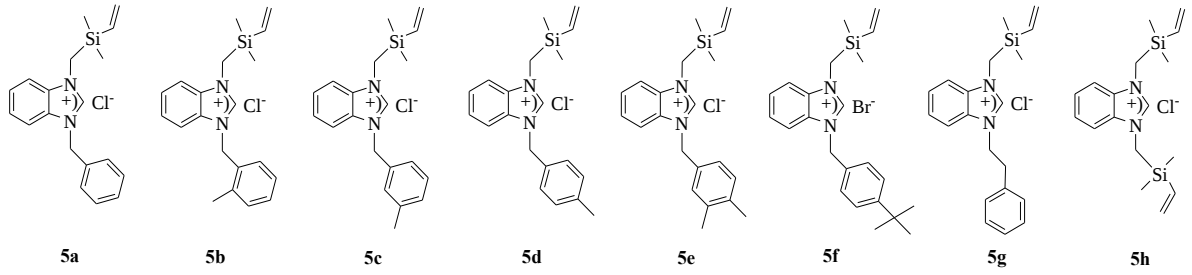


Şekil 4.23. 3f Bileşiğinin NMR spektrumu.



Şekil 4.24. 3g Bileşiğinin NMR spektrumu.

4.1.3. Benzimidazolyum tuzlarının sentezi ve karakterizasyon (5a-h)



Şekil 4.25. Benzimidazolyum tuzlarının formülleri.

Benzimidazolyum tuzlarının sentezi iki basamakta gerçekleştirildi. İlk olarak benzimidazol bazık ortamda etanol içerisinde klorometildimetilvinilsilan ile etkileştirilerek dimetilvinilsililmetil)benzimidazol (4) elde edildi. 1-(Dimetilvinilsililmetil)benzimidazolün alkil halojenürler ile dimetilformamit içerisinde 80 °C’de 12 saat ısıtılması sonucu benzimidazolyum tuzları (5a-h) yüksek verimlerle beyaz kristaller olarak elde edildi. Benzimidazolyum tuzları etanol/eter karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Bu tuzlar katı halde ve çözelti içerisinde havaya ve neme karşı son derece kararlıdır; su, etanol, dimetilsülfoksit, diklorometan ve kloroform gibi polar çözücülerde çözünürler; pentan, hekzan ve dietil eterde çözünmezler. Bileşiklerin sentezlenmesinden sonra ¹H NMR, ¹³C NMR, ²⁹Si NMR, IR spektroskopisi ve elemental analiz gibi teknikler kullanılarak yapıları aydınlatıldı (Materyal ve Yöntem, Çizelge 4.3). Ayrıca, 5c bileşiğinin yapısı X-ışını kırınım yöntemiyle belirlendi.

Benzimidazolyum tuzlarının (5a-h) ¹H-NMR spektrumlarında, 5a-h’nin C-2 karbonuna bağlı karakteristik hidrojen piki $\delta = 11.47$ ppm (5a), 11.30 ppm (5b), 11.74 ppm (5c), 11.48 ppm (5d), $\delta = 11.71$ ppm (5e), 11.27 ppm (5f), 11.01 ppm (5g) ve 10.78 ppm (5h) de singlet olarak gelmektedir. Silisyum atomuna bağlı metilen hidrojenleri 4.06-4.39 ppm aralığında gelirken, metil hidrojenleri daha yüksek alanda 0.18-0.30 ppm aralığında gelmektedir. Benzilik protonlar, 5g bileşiğinde 4.98 ppm’de triplet olarak gelirken, 5a-f bileşiklerinde 5.78-5.91 ppm aralığında singlet olarak gelmektedir. Vinil grubunun CH hidrojenleri 5.66-5.75 ppm aralığında iki ayrı dublet olarak gelirken, metilen CH₂ hidrojenleri 5.99-6.21 ppm aralığında multipler olarak gelmektedir.

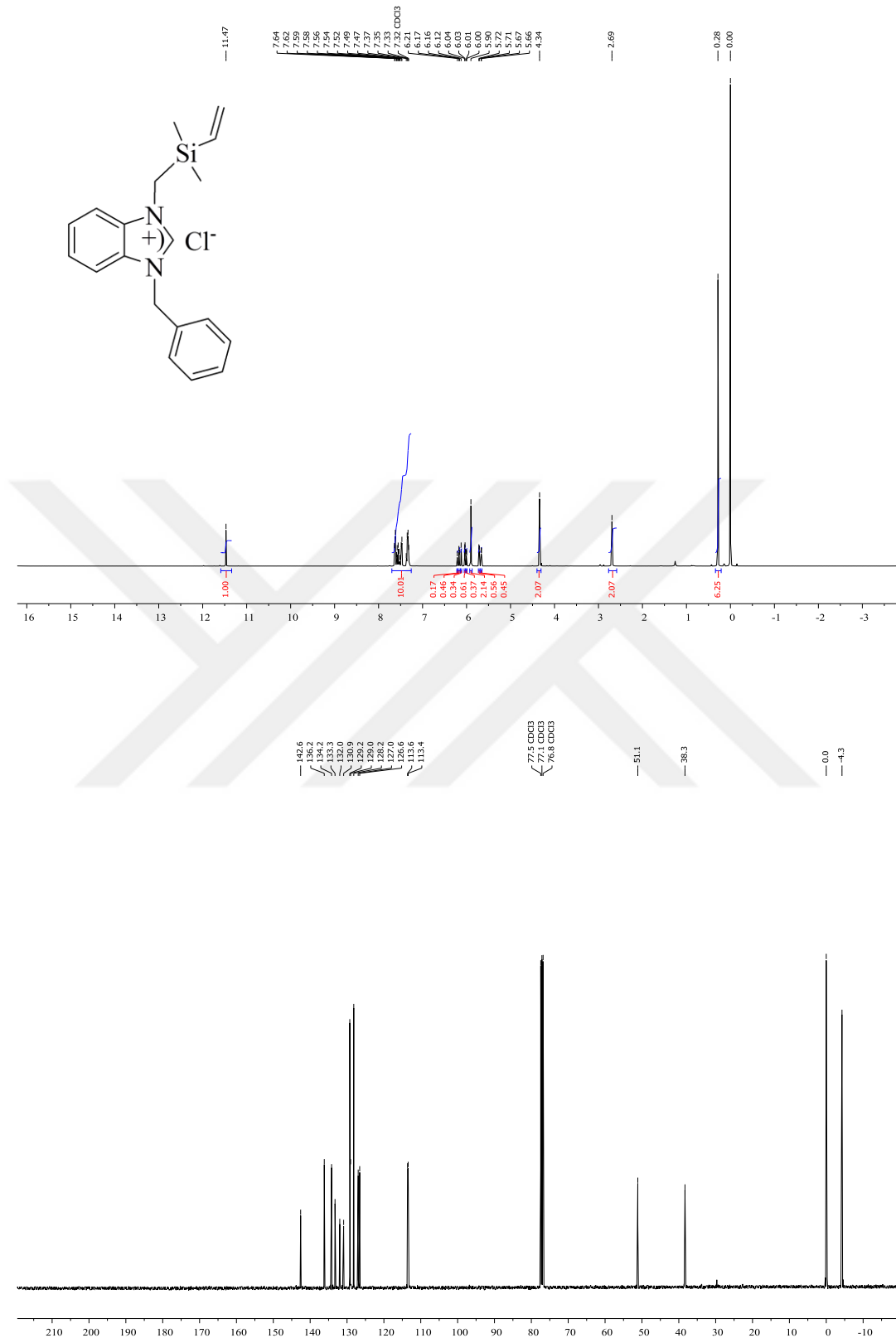
Benzimidazolyum tuzlarının (5a-h) ¹³C-NMR spektrumlarında karakteristik C-2 karbon piki, 5a bileşiğinde 142.6 ppm, 5b bileşiğinde 143.0 ppm, 5c bileşiğinde 142.8 ppm, 5d bileşiğinde 142.6 ppm, 5e bileşiğinde 142.7 ppm, 5f bileşiğinde 152.2 ppm, 5f

bileşiğinde 142.3 ppm, **5h** bileşiğinde 141.6 ppm; Benzilik karbonlar, **5a-g** bileşiklerinde 48.4-51.0 ppm aralığında; Silisyum atomuna bağlı metilen karbonları (CH₂) 38.0-38.3 ppm aralığında gelirken metil karbonları (CH₃) -4.2 ve -4.6 ppm aralığında gelmektedir. Ayrıca **5c** ve **5f** bileşiklerinin ²⁹Si-NMR spektrumları alındı. ²⁹Si piki, **5c** bileşiğinde -6.9 ppm, **5f** bileşiğinde -4.3 ppm’de gözlemlendi.

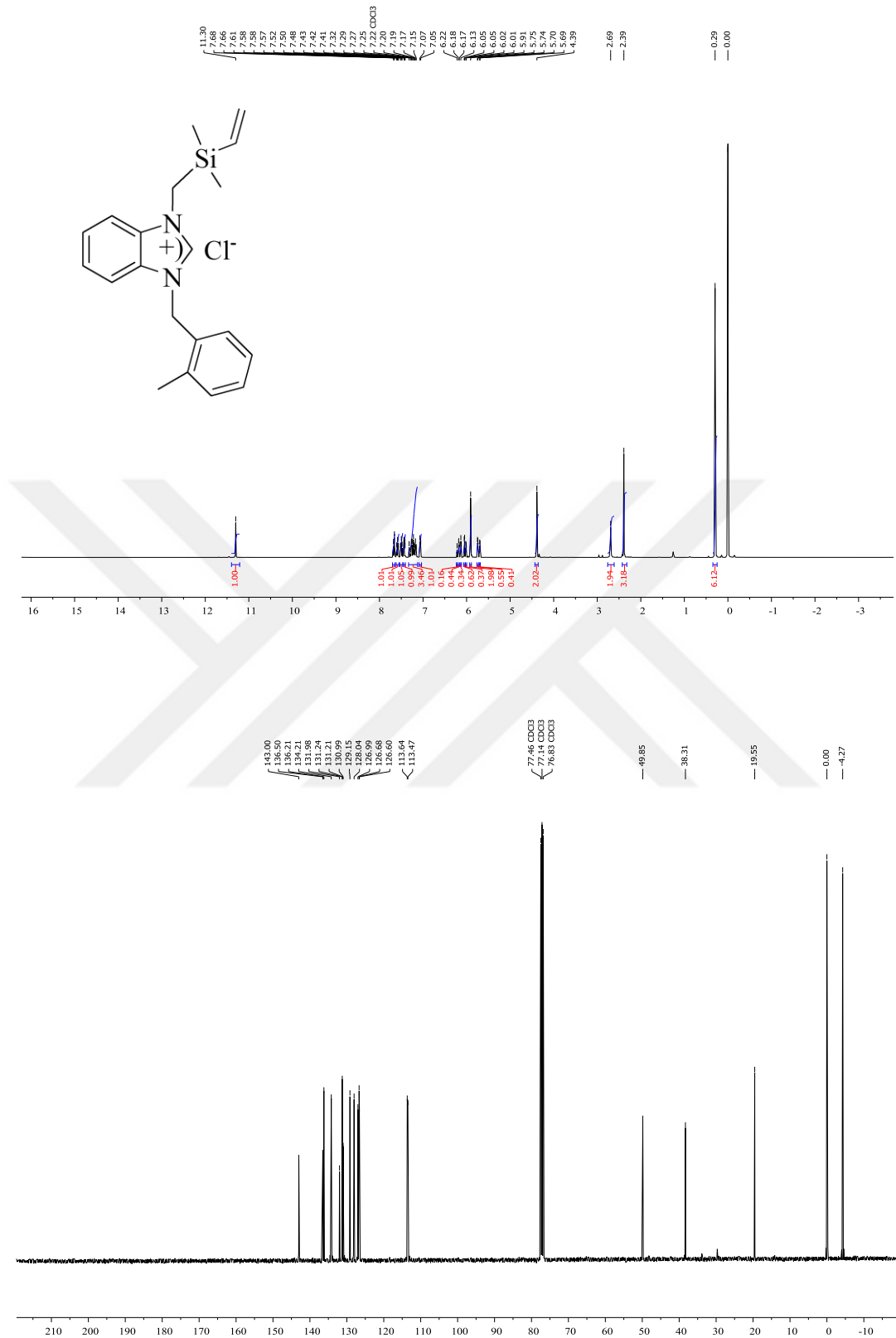
Benzimidazolyum tuzlarının IR spektrumlarında C=N gerilme titreşimleri 1553-1562 cm⁻¹ aralığında gelmektedir. Ayrıca, bileşiklerin elemental analiz sonuçları teorik değerlerle uyumludur. Tuzların ¹H-NMR spektrumlarında 10.78-11.74 ppm aralığında karakteristik C-2 hidrojen piklerinin ve ¹³C-NMR spektrumlarında 14.6-152.2 ppm aralığında C-2 karbon piklerinin gözlenmesi benzimidazolyum tuzlarının oluştuğunun kanıtıdır. Bütün bu veriler benzimidazolyum tuzların yapılarını doğrulamakla birlikte literatürdeki verilerle de uyum içerisindedir [70, 71, 48].

Çizelge 4.3. Benzimidazolyum tuzlarına ait fiziksel ve spektroskopik veriler

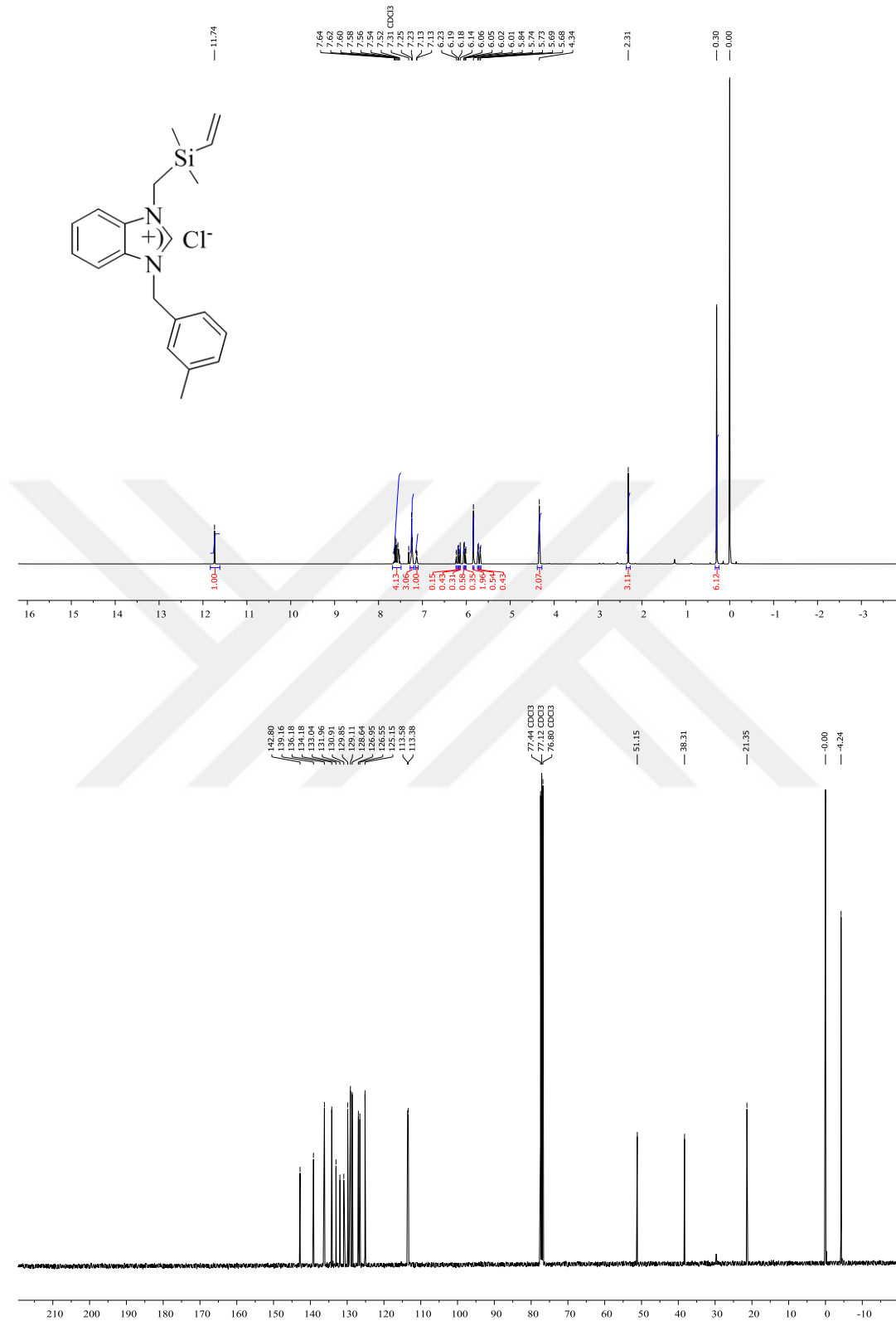
Bileşik No	e.n (°C)	Verim (%)	ν (N=C) cm ⁻¹	NCHN (ppm)	NCHN (ppm)
5a	213	84	1556	11.47	142.6
5b	188	78	1553	11.30	143.0
5c	230	83	1553	11.74	142.8
5d	208	86	1555	11.48	142.6
5e	232	75	1556	11.71	142.7
5f	233	83	1562	11.27	152.2
5g	157	87	1556	11.01	142.3
5h	218	81	1556	10.78	141.6



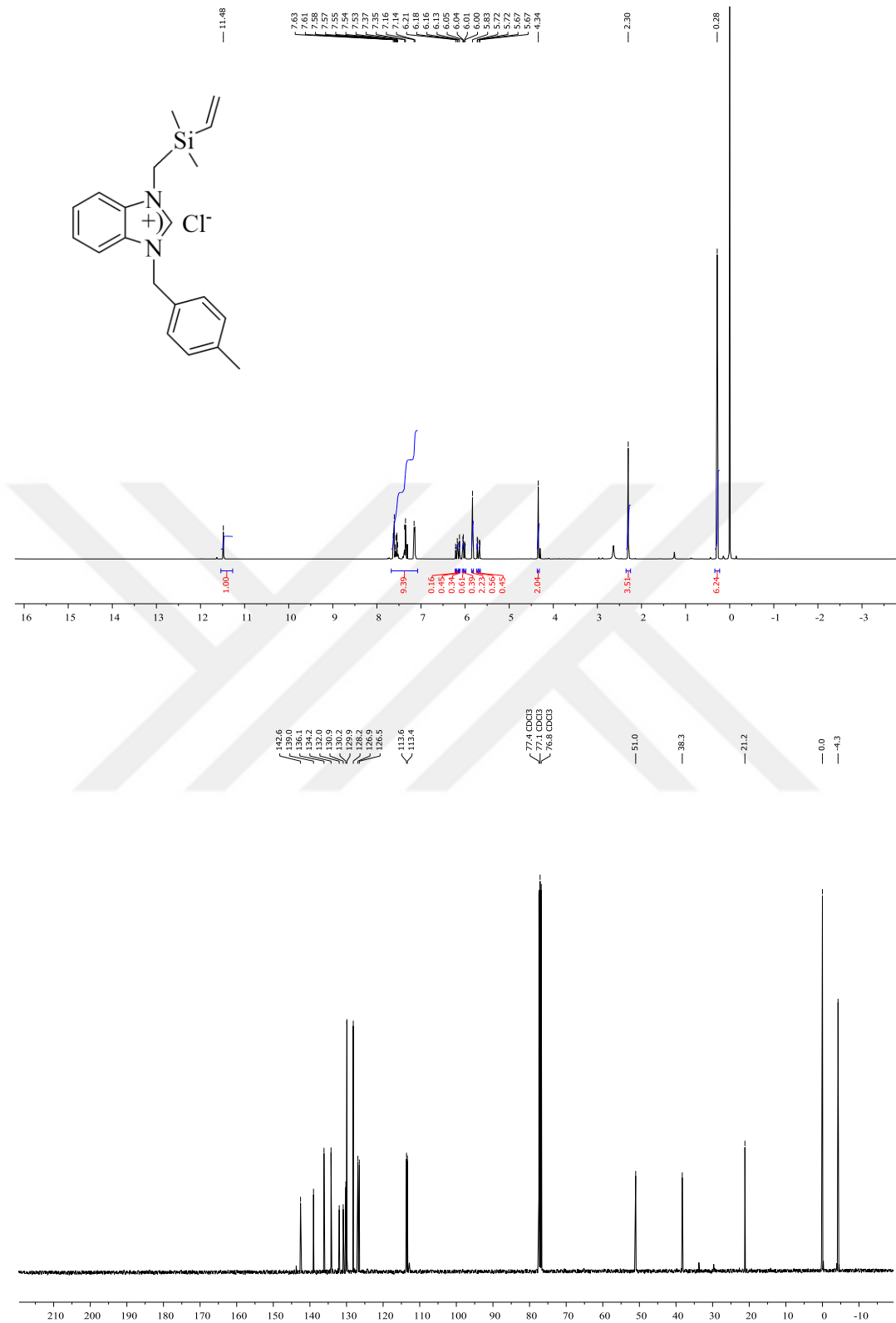
Şekil 4.26. 5a Bileşiğinin NMR spektrumu.



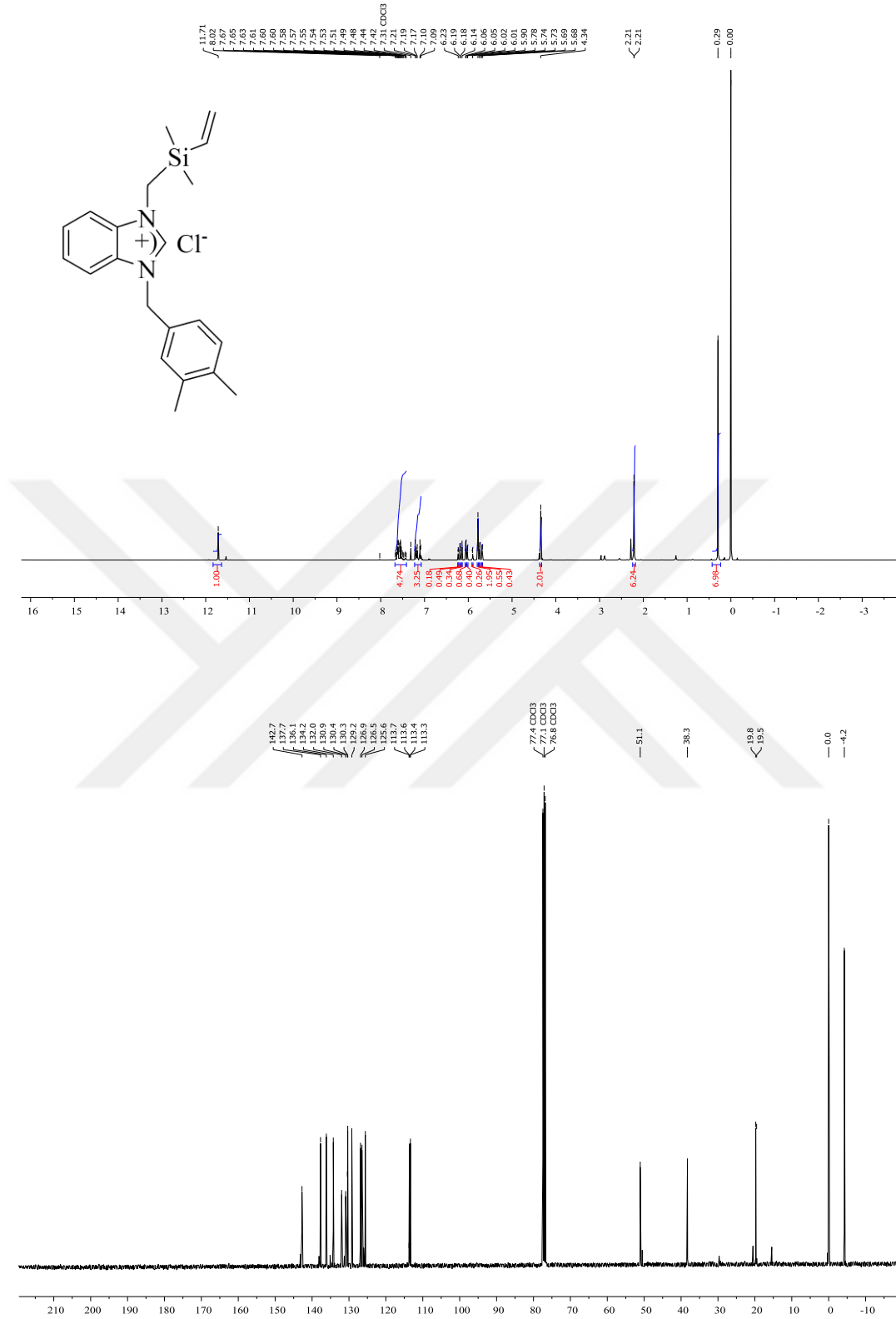
Şekil 4.27. 5b Bileşiğinin NMR spektrumu.



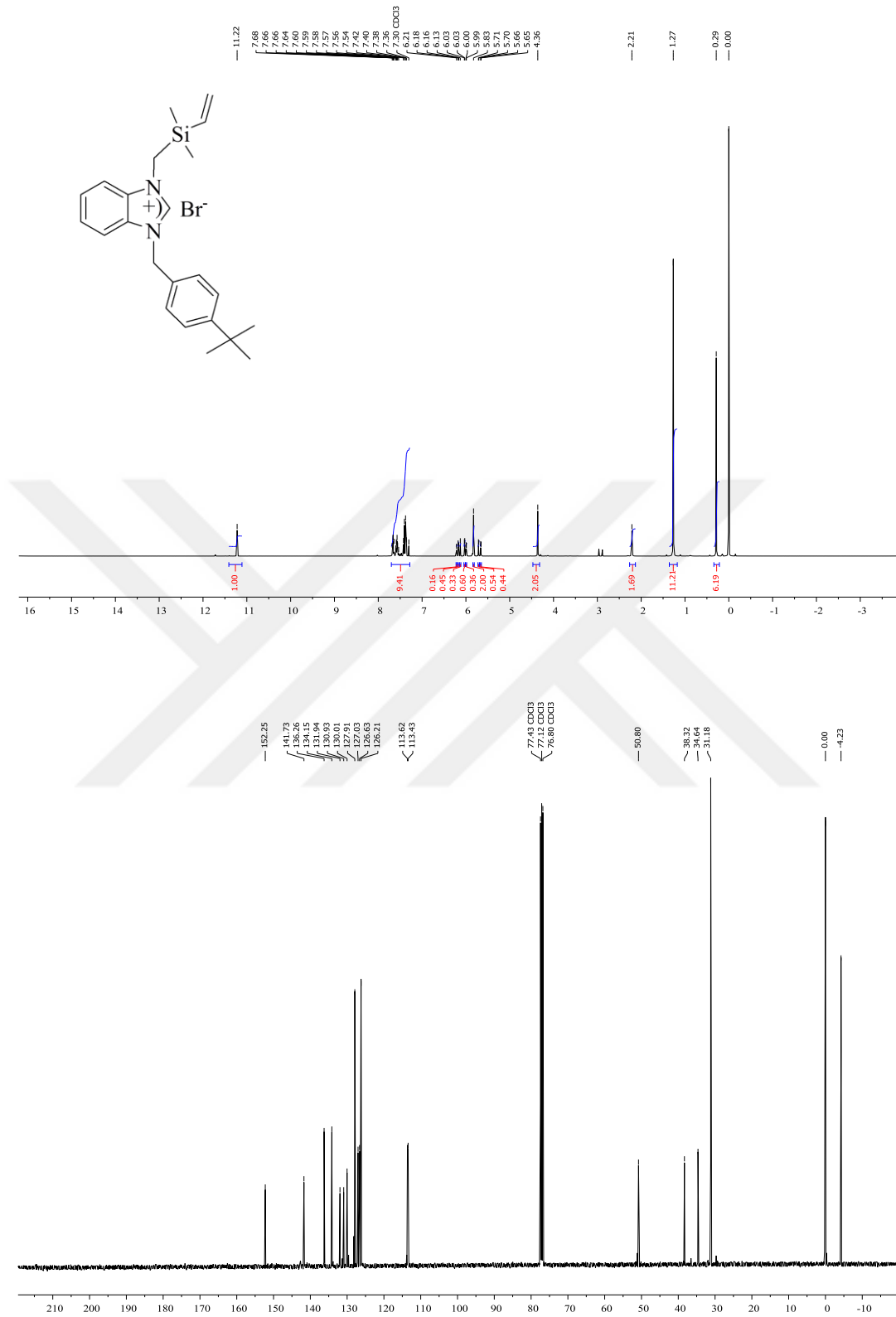
Şekil 4.28. 5c Bileşiğinin NMR spektrumu.



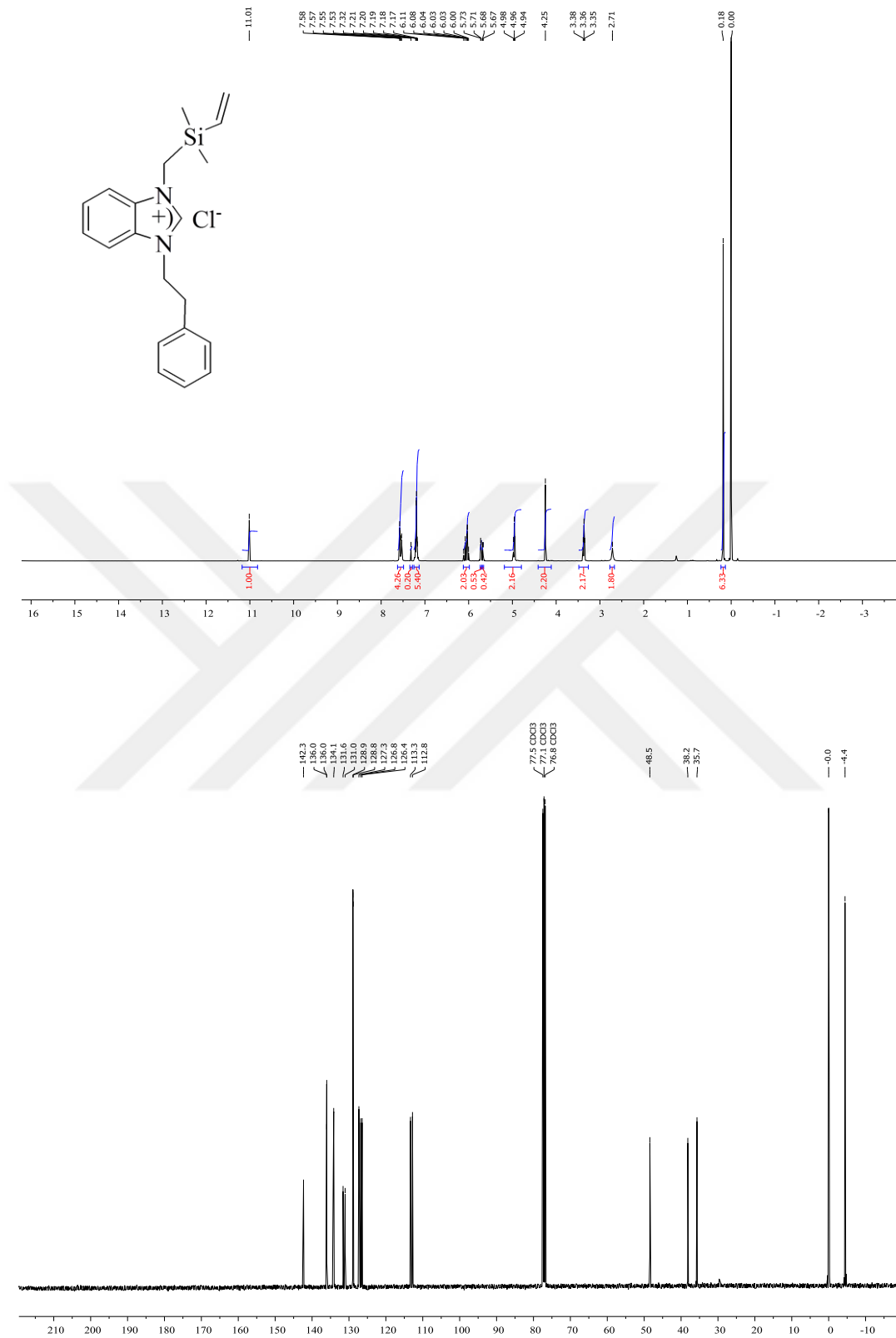
Şekil 4.29. 5d Bileşiğinin NMR spektrumu.

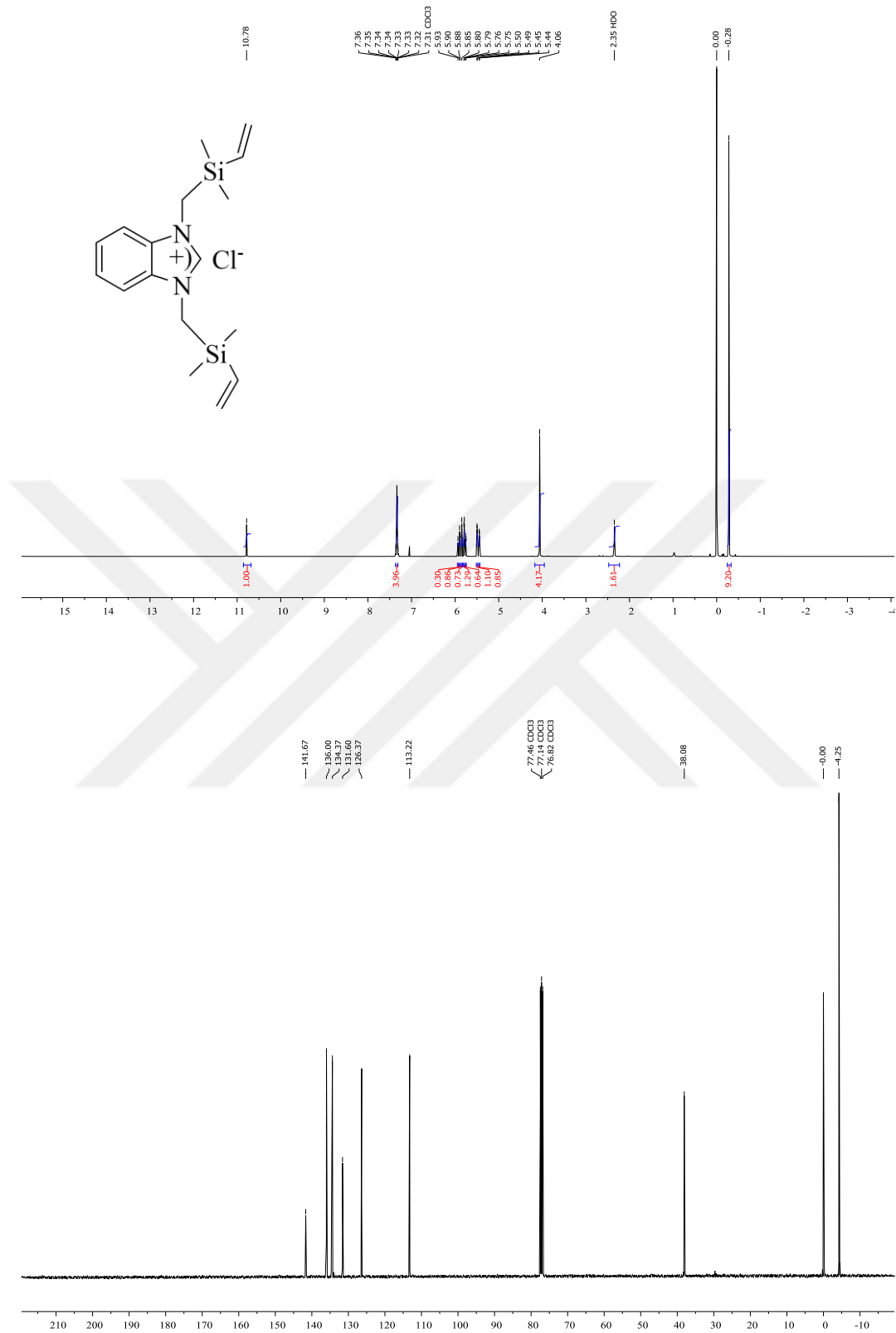


Şekil 4.30. 5e Bileşiğinin NMR spektrumu.

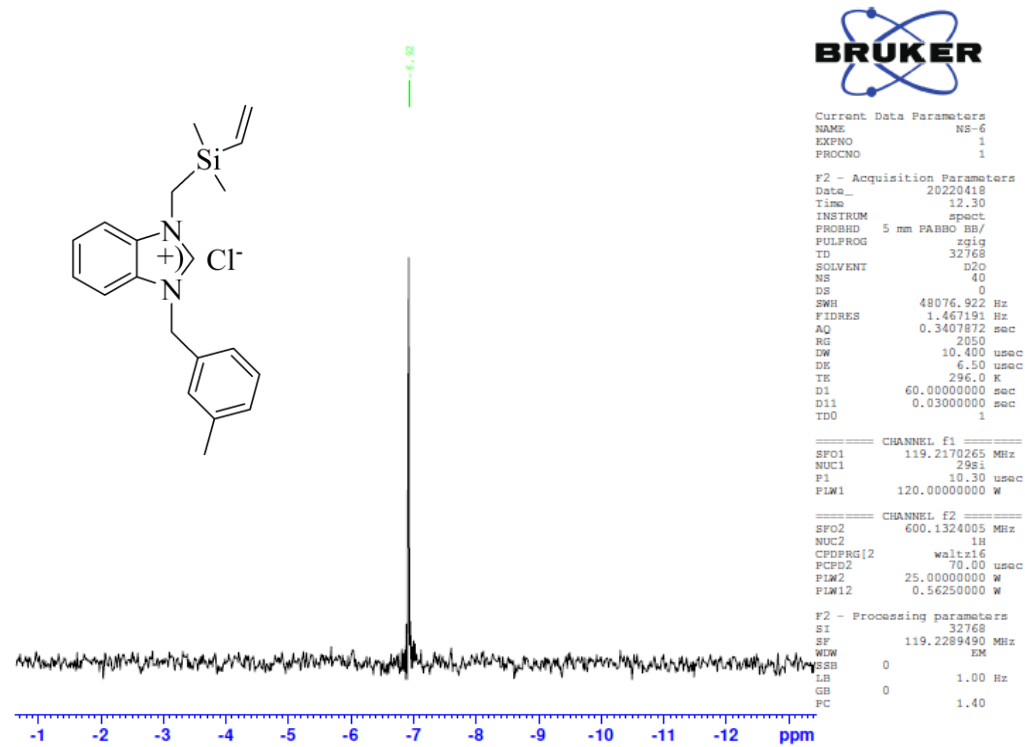


Şekil 4.31. 5f Bileşiğinin NMR spektrumu.

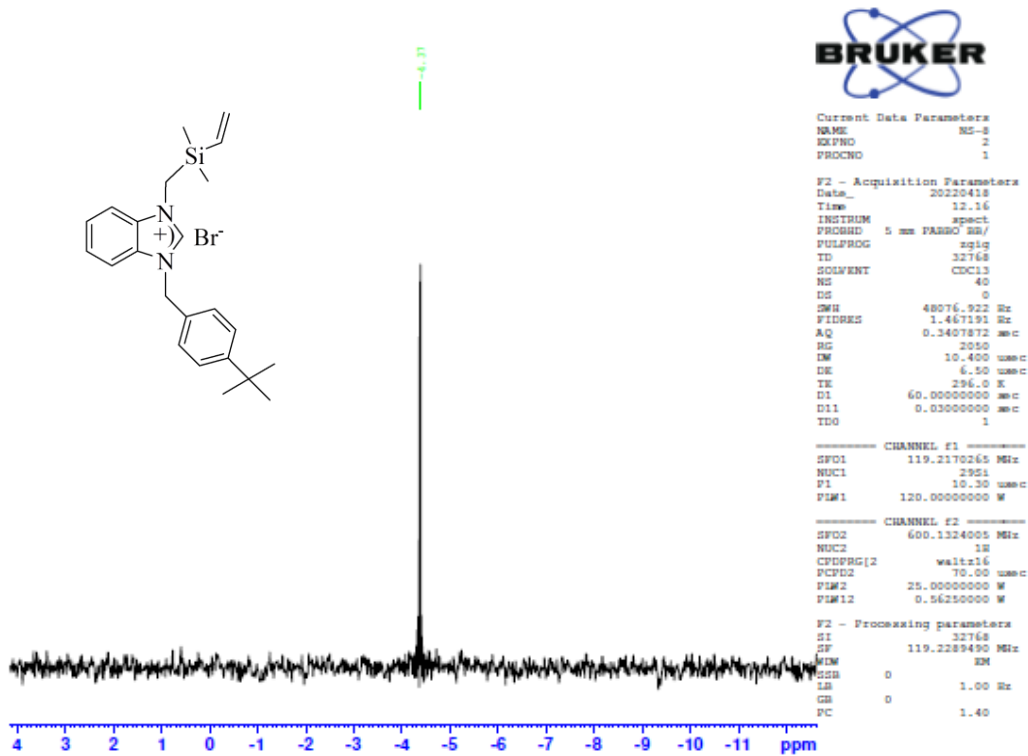




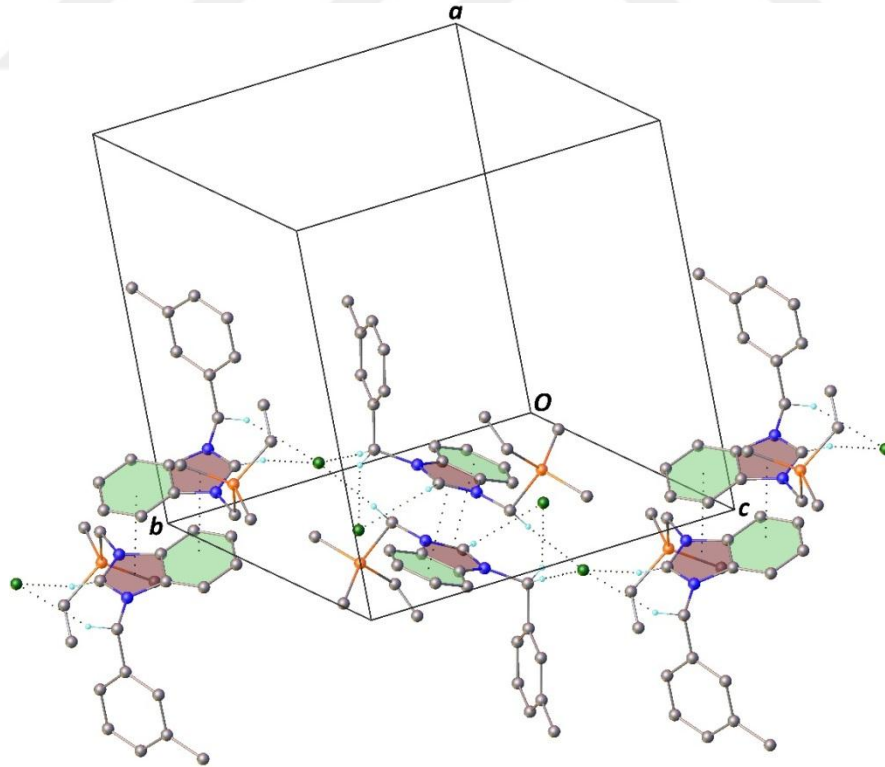
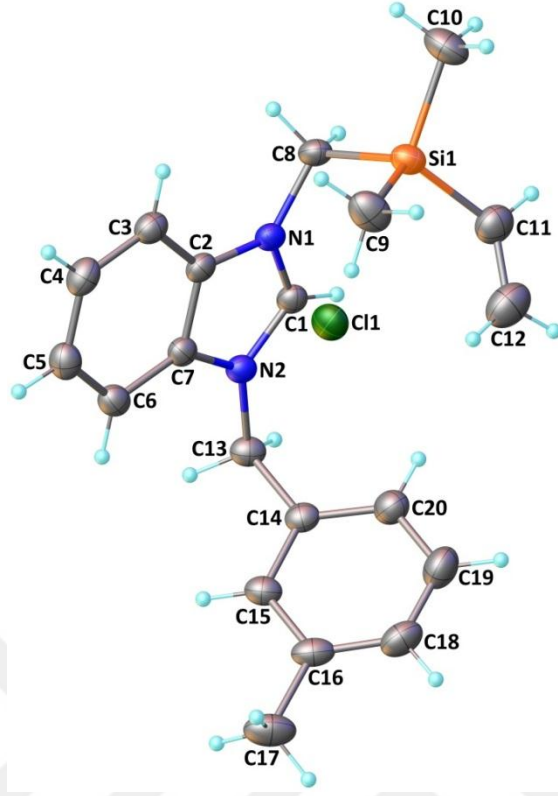
Şekil 4.33. 5h Bileşiğinin NMR spektrumu.



Şekil 4.34. 5c Bileşiğinin ^{29}Si NMR spektrumu



Şekil 4.35. 5f Bileşiğinin ^{29}Si NMR spektrumu



Şekil 4.36. 5c Bileşiğinin X-ışını kristal yapısı

4.2. Biyolojik Çalışmalar

4.2.1 İmidazolyum ve kinoksalin köprülü tuzların enzim inhibisyon aktiviteleri

Sentezlenen imidazolyum ve kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının hCA I, hCA II izoenzimleri ve AChE enzimine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi. İnhibitör konsantrasyonuna karşı % aktivite grafikleri çizilerek enzimin aktivitesini yarıya indiren inhibitör konsantrasyonları (IC₅₀ değerleri) hesaplandı ve sonuçlar çizelge 4.4 ve çizelge 4.5’de verildi.

İmidazolyum tuzları (**1a-g**) hCA I enzimini IC₅₀: 86.63-194.13 nM ve K_i: 44.05±2.93-218.01±25.21 nM değerleri aralığında inhibe etti. Çizelge 4.4 incelendiğinde, test edilen bileşikler içerisinde metil ve 3,4-dimetilbenzil gruplarını taşıyan **1b** bileşiği en yüksek aktiviteyi gösterdi. Ftalamido grubunu taşıyan 2,3-dimetilimidazolyum tuzlarında, propilen zincirine sahip tuz (**1g**) etilen zincirine sahip tuzdan (**1f**) daha iyi inhibisyon aktivitesi gösterdi. Vinil grubu taşıyan tuzlar karşılaştırıldığında, ftalamidoetil grubu taşıyan tuz (**1e**) 3,4-dimetilbenzil (**1c**) ve benzhidril (**1d**) gruplarını taşıyan tuzlardan daha iyi aktivite sergiledi.

İmidazolyum tuzları (**1a-g**) hCA II enzimini IC₅₀: 66.78-208.56 nM ve K_i: 17.75±0.96-308.67±22.36 nM değerleri aralığında inhibe etti. Test edilen bileşikler içerisinde 2,3-dimetil ve ftalamidopropil gruplarını taşıyan **1g** bileşiği en yüksek aktiviteyi gösterdi. N-Metil grubunu taşıyan tuzlarda, ftalamidopropil grubunu taşıyan tuz (**1a**) 3,4-dimetilbenzil gruplu tuzdan (**1b**) daha iyi inhibisyon aktivitesi gösterdi. Vinil gruplu tuzlar karşılaştırıldığında, benzhidril grubunu taşıyan tuz (**1d**) 3,4-dimetilbenzil (**1c**) ve ftalamidoetil (**1e**) grubunu taşıyan tuzlardan daha iyi aktivite sergiledi.

İmidazolyum tuzları (**1a-g**) AChE enzimini IC₅₀: 55.19-165.21 nM ve K_i: 52.10±2.62-305.51±35.98 nM değerleri aralığında inhibe etti. Test edilen bileşikler içerisinde vinil ve ftalamidoetil gruplarını taşıyan **1e** bileşiği en yüksek aktiviteyi gösterdi. N-Metil grubunu taşıyan tuzlarda, ftalamidopropil grubunu taşıyan tuz (**1a**) 3,4-dimetilbenzil gruplu tuzdan (**1b**) daha iyi inhibisyon aktivitesi sergiledi. Ftalamido grubunu taşıyan 2,3-dimetilimidazolyum tuzlarında, etilen zincirine sahip tuz (**1f**) propilen zincirine sahip tuzdan (**1g**) daha iyi inhibisyon aktivitesi gösterdi. Ayrıca, test edilen bileşikler arasında, hCA I ve AChE enzimlerine karşı **1c** bileşiği, hCA II enzimine karşı **1b** bileşiği en düşük enzim inhibisyonu aktivitelerini gösterdi.

Çizelge 4.4 İmidazolyum tuzlarının (1a-g) karbonik anhidraz izoenzimleri I ve II, ve AChE enzim inhibisyon değerleri

	IC ₅₀ (nM)				K _i (nM)				
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
1a	86.63	0.9808	66.78	0.9751	92.13	0.9744	67.02±8.21	52.39±3.80	104.77±19.12
1e	92.13	0.9833	88.44	0.9765	55.19	0.9813	56.32±4.42	223.45±17.91	52.10±2.62
1d	122.70	0.9841	99.00	0.9744	85.23	0.9721	91.71±18.40	41.82±2.93	150.87±19.15
1c	194.13	0.9765	166.89	0.9821	122.70	0.9743	218.01±25.21	138.82±22.36	305.51±35.98
1b	173.25	0.9744	208.56	0.9876	165.21	0.9777	44.05±6.89	308.67±13.73	266.49±24.38
1f	99.00	0.9813	85.78	0.9845	78.67	0.9867	186.53±12.61	64.11±4.81	85.97±15.21
1g	89.11	0.9887	77.13	0.9767	62.50	0.9821	52.13±8.36	17.75±0.96	123.48±22.18
AZA	165.15	0.9855	110.78	0.9832	-	-	191.13±12.41	135.21±14.56	-
TAC	-	-	-	-	201.13	0.9721	-	-	192.13±21.56

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

** Takrin (TAC) AChE ve BChE enzimleri için standart inhibitor olarak kullanıldı

Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzları (**3a-g**) hCA I enzimini IC₅₀: 50-116 nM ve K_i: 6±1-187±22 nM, hCA II enzimini IC₅₀: 23-46 nM ve K_i: 6±10-165±26 nM ve AChE enzimini IC₅₀: 69-123 nM ve K_i: 45±15-125±25 nM değerleri aralığında inhibe etti. Çizelge 4.5 incelendiğinde, test edilen bileşikler içerisinde hCA I enzime karşı **3d**, hCA II ve AChE enzimlerine karşı **3a** bileşikler en yüksek enzim inhibisyon aktivitelerini gösterdi. En düşük aktiviteyi ise hCA I enzime karşı **3b**, hCA II ve AChE enzimlerine karşı **3c** bileşiği sergiledi.

Köprü bileşikler 2,3-bis(bromometil)kinoksalin **2 (R: H)** ve 2,3-bis(bromometil)-6-metilkinoksalinin **2 (R: CH₃)** köprülü tuzlara karşı aktiviteleri karşılaştırıldığında, 2,3-bis(bromometil)kinoksalin **2 (R: H)** tuzlara göre hCA I ve AChE enzimlerine karşı düşük aktivite sergilerken, hCA II enzime karşı ise **3c** ve **3e** bileşiklerinden iyi aktivite gösterirken diğerlerine göre daha düşük aktivite sergiledi. 2,3-bis(bromometil)-6-metilkinoksalin **2 (R: CH₃)** ise hCA I enzime karşı tuzlardan daha yüksek aktivite sergilerken, hCA II ve AChE enzimlerine karşı daha düşük aktivite gösterdi. Genel olarak kinoksalin köprülü imidazolyum tuzları (**3a-g**), imidazolyum (**1a-g**) tuzlarına göre daha iyi aktivite gösterdi. Literatürdeki imidazolinyum ve benzimidazolyum tuzlarıyla karşılaştırıldığında, imidazolyum tuzlarının hCA I, hCA II ve AChE enzimlerine karşı daha düşük enzim inhibisyon aktivitesi sergilediği gözlemlendi [72-74, 50].

Çizelge 4.5 Kinoksalin köprülü imidazolyum tuzlarının (**3a-g**) karbonik anhidraz izoenzimleri I ve II, ve AChE enzim inhibisyon değerleri

Bileşikler	IC ₅₀ (nM)						K _i (nM)		
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	hCA I	hCA II	AChE
2 (R: H)	139	0.9935	58	0.9782	173	0.9797	169±28	44±2	289±43
2 (R: CH₃)	97	0.9817	42	0.9872	139	0.9944	24±5	151±23	133±18
3a	69	0.9986	37	0.9931	99	0.9831	61±10	6±1	45±15
3b	86	0.9760	29	0.9967	104	0.9735	187±22	19±1	99±21
3c	104	0.9828	46	0.9891	119	0.9819	54±7	165±26	125±25
3d	99	0.9840	41	0.9712	120	0.9864	24±1	27±2	90±28
3e	77	0.9922	39	0.9911	123	0.9922	60±9	95±14	92±9
3f	116	0.9919	23	0.9982	77	0.9858	122±29	17±3	47±6
3g	50	0.9926	30	0.9725	69	0.9708	138±4	40±11	95±24
AZA*	125	0.9817	99	0.9857	-	-	118±13	88±10	-
TAC*	-	-	-	-	159	0.9891	-	-	146±17

*Asetazolamid (AZA) hCA I ve II isoenzimleri için standart inhibitor olarak kullanıldı.

** Takrin (TAC) AChE ve BChE enzimleri için standart inhibitor olarak kullanıldı

4.2.2. Benzimidazolyum tuzlarının antimikrobiyal aktiviteleri

Benzimidazolyum tuzlarının (**5a-h**) antimikrobial aktiviteleri, farklı konsantrasyonlarda dört Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, ve *Staphylococcus aureus* MRSA, *Bacillus cereus*), dört Gram-negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Acinetobacter baumannii*), and iki mantar (*Candida glabrata* and *Candida albicans*) suşlarına karşı test edildi. Bileşiklerin önemli derecede antibakteriyel ve antifungal aktiviteler sergilediği gözlemlendi ve bulunan sonuçlar Çizelge 4.6'da verildi. Tüm bileşikler, 6.25 ile 100 µg/mL MIC değerleri aralığında antibakteriyel ve antifungal aktiviteler sergiledi. Bileşikler genel olarak Gram-pozitif bakterilere karşı yüksek antibakteriyel aktivite sergilerken, mantarlara karşı en yüksek aktiviteyi gösterdi. Çalışılan bileşiklerin tümü *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, and *Staphylococcus aureus* MRSA bakterilerine karşı 12.5 µg/mL MIC değeri gösterdi. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumonia* bakterilerine karşı en iyi aktiviteyi 25 µg/mL MIC değeri ile **5e**, **5d** ve **5g** bileşikler gösterdi. *Bacillus cereus*'a karşı **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e** ve **5h** bileşikler 25 µg/mL MIC değeri verirken, **5f** ve **5g**

bileşikleri MIC (50 µg/mL) değeri verdi. Bileşiklerin en düşük MIC değerleri mantarlara karşı kaydedildi. **5c**, **5d**, **5e** ve **5f** Bileşikleri hem *Candida albicans* hemde *Candida glabrata*'ya karşı en düşük MIC (6.25 µg/mL) değeri verdi. **5f** ve **5h** Gram-negatif bakterilere karşı en yüksek MIC (100 µg/mL) değerini verirken, Gram-pozitif bakteriler ve mantarlara karşı düşük MIC değerlerini verdi. Test edilen bileşikler arasında, **5d** ve **5e** bileşikleri Gram-negatif bakterilere, Gram-pozitif bakterilere ve mantarlara'a karşı en düşük MIC değerlerine sahipti. Ayrıca , **5b** ve **5c**, **5d** ve **5e**, **5f** ve **5h** tüm bakterilere karşı aynı antibakteriyel aktiviteleri gösterdi. *p*-Metil-süstitüye benzimidazolyum tuzu **5d**, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumonia* bakterilerine karşı *o*- ve *m*-izomerlerinden (**5b** ve **5c**) daha aktiftir. Bu sonuçlar literatürde bulunan benzyl-süstitüye benzimidazolyum tuzlarıyla karşılaştırıldığında, silil gruplarının benzimidazole bağlanması, antibakteriyel ve antifungal aktiviteyi önemli derecede artırmıştır [75-77, 47].

Çizelge 4.6 *Benzimidazolyum tuzlarının (5a-h) minimal inhibitor konsantrasyonları (µg/mL)*

Compound	Gram-negative bacteria				Gram-positive bacteria				Fungi	
	Escherichia Coli	Pseudomonas aeruginosa	Acinetobacter baumannii	Klebsella pneumonia	Staphylococcus aureus	Enterococcus faecalis	Staphylococcus aureus MRSA	Bacillus cereus	Candida glabrata	Candida albicans
5a	50	100	100	50	12.5	12.5	12.5	25	12.5	12.5
5b	50	50	50	50	12.5	12.5	12.5	25	12.5	12.5
5c	50	50	50	50	12.5	12.5	12.5	25	6.25	6.25
5d	25	50	50	25	12.5	12.5	12.5	25	6.25	6.25
5e	25	50	50	25	12.5	12.5	12.5	25	6.25	6.25
5f	100	100	100	100	12.5	12.5	12.5	50	6.25	6.25
5g	25	50	50	25	12.5	12.5	12.5	25	12.5	12.5
5h	100	100	100	100	12.5	12.5	12.5	50	12.5	12.5
Ampicillin	3.12	-	-	1.56	1.56	1.56	-	-	-	-
Amikacin	-	1.56	3.12	1.56	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	1.56	-	-	1.56	-	-	-	1.56	-	-
Teikoplanin	-	-	-	-	-	-	1.56	1.56	-	-
Tigecycline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kolistin	-	1.56	1.56	-	-	-	-	-	-	-
Flucanazole									3.12	1.56

5. SONUÇ, TARTIŞMA ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, farklı azolyum tuzlarını sentezlemek amacıyla yapılan bu çalışmada; imidazolyum, kinoksalin köprülü imidazolyum ve benzimidazolyum klorür veya bromür tuzları iyi verimler ile sentezlendi. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ve elemental analiz ile aydınlatıldı. Ayrıca, **1e** ve **5c** bileşiklerinin yapısı X-ışını kırınım yöntemiyle belirlendi.

Sentezlenen imidazolyum (**1a-g**) ve kinoksalin köprülü imidazolyum (**3a-g**) tuzlarının hCA I, hCA II izoenzimleri ve AChE enzimine karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi. Bütün bileşikler iyi derecede enzim inhibisyon aktivitesi sergiledi. En yüksek aktiviteyi hCA I enzimine karşı **3d**, hCA II ve AChE enzimlerine karşı **3a** bileşikler gösterdi.

Benzimidazolyum tuzlarının (**5a-h**) sekiz bakteri ve iki mantar suşlarına karşı antimikrobial aktiviteleri incelendi. Bileşikler iyi derecede antimikrobiyal aktivite sergiledi. Bileşiklerin mantarlara karşı daha aktif olduğu gözlemlendi.

Bundan sonraki aşamada, bu tuzlardan Ag-, Pd- ve Ru-N-heterosiklik karben kompleksleri sentezlenecek, komplekslerin katalitik ve biyolojik özellikleri araştırılacaktır.

KAYNAKÇA

- [1] Cabrele, C., ve Reiser, O. (2016). "The modern face of synthetic heterocyclic chemistry". *The Journal of Organic Chemistry*, 81(21), 10109-10125.
- [2] Hopkinson, M. N., Richter, C., Schedler, M., ve Glorius, F. (2014). "An overview of N-heterocyclic carbenes". *Nature*, 510(7506), 485-496.
- [3] Öfele, K. (1968). "1, 3-Dimethyl-4-imidazolinylliden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex". *Journal of Organometallic Chemistry*, 12(3), 42-43.
- [4] Wanzlick, H. W., ve Schönherr, H. J. (1968). "Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex". *Angewandte Chemie International Edition in English*, 7(2), 141-142.
- [5] Cardin, D. J., Cetinkaya, B., Lappert, M. F., Manojlović-Muir, L., ve Muir, K. W. (1971). "An electron-rich olefin as a source of co-ordinated carbene; synthesis of trans-PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]PEt₃". *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, (8), 400-401.
- [6] Arduengo III, A. J., Harlow, R. L., ve Kline, M. (1991). "A stable crystalline carbene". *Journal of the American Chemical Society*, 113(1), 361-363.
- [7] Tanase, A. D., Frey, G. D., Herdtweck, E., Hoffmann, S. D., ve Herrmann, W. A. (2007). "Preparation of NHC-substituted phosphitepalladacycles. *Journal of Organometallic Chemistry*", 692(16), 3316-3327.
- [8] Gök, Y., Yiğit, B., Özeroğlu Çelikal, Ö., ve Yiğit, M. (2018). "Anti-Markovnikov hydroaminations of styrene catalyzed by palladium (II) N-heterocyclic carbene complexes under conventional and microwave heating". *Transition Metal Chemistry*, 43, 591-596.
- [9] Yiğit, B., Yiğit, M., Dağdeviren, Z., ve Özdemir, İ. (2016). "Synthesis of silver (I) and palladium (II) N-heterocyclic carbene complexes and their use as catalysts for the direct C5 arylation of heteroaromatic compounds". *Transition Metal Chemistry*, 41, 751-757.
- [10] Sato, T., Yoshioka, D., Hirose, Y., ve Oi, S. (2014). "Characterization of Rh (I) complexes bearing N-2-nitrobenzenesulfonyl substituted, N-heterocyclic carbenes". *Journal of Organometallic Chemistry*, 753, 20-26.
- [11] Ram, V. J., Sethi, A., Nath, M., ve Pratap, R. (2019). "Five-membered heterocycles". *The Chemistry of Heterocycles*, 149-478.
- [12] Siwach, A., ve Verma, P. K. (2021). "Synthesis and therapeutic potential of imidazole containing compounds". *BMC Chemistry*, 15, 1-69.
- [13] Wright, J. B. (1951). "The chemistry of the benzimidazoles". *Chemical Reviews*, 48(3), 397-541.

- [14] Barker, H. A., Smyth, R. D., Weissbach, H., Toohey, J. I., Ladd, J. N., ve Volcani, B. E. (1960). "Isolation and properties of crystalline cobamide coenzymes containing benzimidazole or 5, 6-dimethylbenzimidazole". *Journal of Biological Chemistry*, 235(2), 480-488.
- [15] Nakamura, S., Tsuno, N., Yamashita, M., Kawasaki, I., Ohta, S., ve Ohishi, Y. (2001). "Synthesis of a regio-isomer of kealiquinone, a marine benzimidazole alkaloid. *Journal of the Chemical Society*", *Perkin Transactions 1*, (4), 429-436.
- [16] Gaba, M., ve Mohan, C. (2016). "Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions". *Medicinal Chemistry Research*, 25, 173-210.
- [17] Maikhuri, V. K., Prasad, A. K., Jha, A., ve Srivastava, S. (2021). "Recent advances in the transition metal catalyzed synthesis of quinoxalines: a review." *New Journal of Chemistry*, 45(30), 13214-13246.
- [18] V. A. Mamedov, *Quinoxalines: Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure*, Springer, Switzerland, 2016.
- [19] Pereira, J. A., Pessoa, A. M., Cordeiro, M. N. D., Fernandes, R., Prudêncio, C., Noronha, J. P., ve Vieira, M. (2015). "Quinoxaline, its derivatives and applications: A State-of-the-Art review". *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 664-672.
- [20] Kong, D., Park, E. J., Stephen, A. G., Calvani, M., Cardellina, J. H., Monks, A., Fisher, R. J., Shoemaker, R. H., ve Melillo, G. (2005). "Echinomycin, a small-molecule inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 DNA-binding activity". *Cancer Research*, 65(19), 9047-9055.
- [21] K. Katagiri, T. Yoshida ve K. Sato, "Quinoxaline antibiotics. In: *Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents*", Springer Berlin Heidelberg, 1975, 234-251.
- [22] Dell, A., Williams, D. H., Morris, H. R., Smith, G. A., Feeney, J., ve Roberts, G. C. (1975). "Structure revision of the antibiotic echinomycin". *Journal of the American Chemical Society*, 97(9), 2497-2502.
- [23] Saravanakumar, S., Kindermann, M. K., Heinicke, J., ve Köckerling, M. (2006). Influence of anellation in N-heterocyclic carbenes: "Novel quinoxaline-anellated NHCs trapped as transition metal complexes". *Chemical Communications*, (6), 640-642.
- [24] Xia, C., Yang, K., Sun, W., Lu, X., ve Xie, J. (2017). "Silver (I), nickel (II) N-heterocyclic carbene complexes based on bidentate bis-imidazolium salt with a quinoxaline linker: syntheses, structures, and characterization". *Journal of Coordination Chemistry*, 70(4), 615-625.
- [25] Singh, N. J., Jun, E. J., Chellappan, K., Thangadurai, D., Chandran, R. P., Hwang, I. C., Yoon, J., ve Kim, K. S. (2007). "Quinoxaline-imidazolium receptors for unique sensing of pyrophosphate and acetate by charge transfer". *Organic Letters*, 9(3), 485-488

- [26] Kaloğlu, M., Şahan, M.H., Düşünceli, S. D., ve Özdemir, İ., (2021). "Synthesis of Quinoxaline-Linked Bis(Benzimidazolium) Salts and Their Catalytic Application in Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Heteroarenes", *Catalysis Letters*, 152, 2012-2024.
- [27] Benhamou, L., Chardon, E., Lavigne, G., Bellemin-Laponnaz, S., ve César, V. (2011). "Synthetic routes to N-heterocyclic carbene precursors". *Chemical Reviews*, 111(4), 2705-2733.
- [28] Xia, M., Shi, C., Sun, R., Cai, M., ve Liu, Z. (2010). "Solvent-free synthesis of alkylbenzimidazolium iodides and their applications in dye-sensitized solar cells". *Solar Energy*, 84(10), 1828-1832.
- [29] De Fremont, P., Marion, N., ve Nolan, S. P. (2009). "Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry". *Coordination Chemistry Reviews*, 253(7-8), 862-892.
- [30] Gravel, J., ve Schmitzer, A. R. (2017). "Imidazolium and benzimidazolium-containing compounds: from simple toxic salts to highly bioactive drugs". *Organic and Biomolecular Chemistry*, 15(5), 1051-1071.
- [31] Huynh, H. V. (2017). *The organometallic chemistry of N-heterocyclic carbenes*. John Wiley ve Sons.
- [32] Arduengo III, A. J. (1991). U.S. Patent No. 5,077,414. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [33] Hintermann, L. (2007). "Expedient syntheses of the N-heterocyclic carbene precursor imidazolium salts $\text{IPr}^+\cdot\text{HCl}$, $\text{IMes}^+\cdot\text{HCl}$ and $\text{IXy}^+\cdot\text{HCl}$ ". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 3(1), 22.
- [34] Nolan, S. P. (2008). "Synthesis of 1,3- Disubstituted Imidazolium Salts", U.S. Patent 7,109,348,
- [35] Liu, J., Chen, J., Zhao, J., Zhao, Y., Li, L., ve Zhang, H. (2003). "A modified procedure for the synthesis of 1-arylimidazoles". *Synthesis*, 2003(17), 2661-2666.
- [36] Gridnev, A. A., ve Mihaltseva, I. M. (1994). "Synthesis of 1-alkylimidazoles". *Synthetic Communications*, 24(11), 1547-1555.
- [37] Saba, S., Brescia, A., ve Kaloustian, M. K. (1991). "One-pot synthesis of cyclic amidinium tetrafluoroborates and hexafluorophosphates; the simplest models of N^5 , N^{10} -methenyltetrahydrofolate coenzyme". *Tetrahedron Letters*, 32(38), 5031-5034.
- [38] Salvatore, R. N., Yoon, C. H., ve Jung, K. W. (2001). "Synthesis of secondary amines". *Tetrahedron*, 57(37), 7785-7811.
- [39] Jurčík, V., Gilani, M., ve Wilhelm, R. (2006). "Easily Accessible Chiral Imidazolinium Salts Bearing Two Hydroxy-Containing Substituents as Shift Reagents and Carbene Precursors" *European Journal of Organic Chemistry*, 5103-5109.

- [40] Arduengo III, A. J., Krafczyk, R., Schmutzler, R., Craig, H. A., Goerlich, J. R., Marshall, W. J., ve Unverzagt, M. (1999). "Imidazolyliidenes, imidazolinylidenes and imidazolidines". *Tetrahedron*, 55(51), 14523-14534.
- [41] Yiğit, B. (2012). "The synthesis and catalytic properties of imidazolinium salts and their palladium (II) complexes". *Transition Metal Chemistry*, 37, 183-188.
- [42] Waltman, A. W., ve Grubbs, R. H. (2004). "A new class of chelating N-heterocyclic carbene ligands and their complexes with palladium". *Organometallics*, 23(13), 3105-3107.
- [43] DeWolfe, R. H. (1962). "Reactions of Aromatic Amines with Aliphatic Ortho Esters. A Convenient Synthesis of Alkyl N-Arylimidic Esters". *The Journal of Organic Chemistry*, 27(2), 490-493.
- [44] Kuhn, K. M., ve Grubbs, R. H. (2008). "A facile preparation of imidazolinium chlorides". *Organic Letters*, 10(10), 2075-2077.
- [45] Cui, B., Zheng, B. L., He, K., ve Zheng, Q. Y. (2003). "Imidazole alkaloids from *lepidium m eyenii*". *Journal of Natural Products*, 66(8), 1101-1103.
- [46] Yang, X. D., Zeng, X. H., Zhang, Y. L., Qing, C., Song, W. J., Li, L., ve Zhang, H. B. (2009). "Synthesis and cytotoxic activities of novel phenacylimidazolium bromides". *Bioorganic ve Medicinal Chemistry Letters*, 19(7), 1892-1895.
- [47] Karataş, M. O., Günal, S., Mansur, A., Alıcı, B., ve Özdemir, İ. (2020). "Catechol-bearing imidazolium and benzimidazolium chlorides as promising antimicrobial agents". *Archiv der Pharmazie*, 353(6), 2000013.
- [48] Lukevics, E., Arsenyan, P., Shestakova, I., Domracheva, I., Nesterova, A., ve Pudova, O. (2001). "Synthesis and antitumour activity of trimethylsilylpropyl substituted benzimidazoles". *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36(6), 507-515.
- [49] Günal, S., Kaloğlu, N., Özdemir, İ., Demir, S., ve Özdemir, İ. (2012). "Novel benzimidazolium salts and their silver complexes: Synthesis and antibacterial properties". *Inorganic Chemistry Communications*, 21, 142-146.
- [50] Yiğit, M., Yiğit, B., Taslimi, P., Özdemir, İ., Karaman, M., ve Gulcin, I. (2020). "Novel amine-functionalized benzimidazolium salts: Synthesis, characterization, bioactivity, and molecular docking studies". *Journal of Molecular Structure*, 1207, 127802.
- [51] Bal, S., Kaya, R., Gök, Y., Taslimi, P., Aktaş, A., Karaman, M., ve Gülçin, İ. (2020). "Novel 2-methylimidazolium salts: Synthesis, characterization, molecular docking, and carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitory properties". *Bioorganic Chemistry*, 94, 103468.
- [52] Yiğit, B., Kaya, R., Taslimi, P., Işık, Y., Karaman, M., Yiğit, M., Özdemir, İ., ve Gülçin, İ. (2019). "Imidazolinium chloride salts bearing wingtip groups: Synthesis,

molecular docking and metabolic enzymes inhibition". *Journal of Molecular Structure*, 1179, 709-718.

[53] Roland, M. M., ve Anderson, R. C. (1977). "Benzo [f] isoindole analogs II. Thieno [3, 4-b] quinoxaline". *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 14(4), 541-543.

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

[55] Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V., ve Featherstone, R. M. (1961). "A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity". *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88-95.

[56] Tao, Y., Zhang, Y., Cheng, Y., ve Wang, Y. (2013). "Rapid screening and identification of α -glucosidase inhibitors from mulberry leaves using enzyme-immobilized magnetic beads coupled with HPLC/MS and NMR". *Biomedical Chromatography*, 27(2), 148-155.

[57] Taslimi, P., Caglayan, C., ve Gulcin, İ. (2017). "The impact of some natural phenolic compounds on carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and α -glycosidase enzymes: An antidiabetic, anticholinergic, and antiepileptic study". *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 31(12), e21995.

[58] Erdemir, F., Celepci, D. B., Aktaş, A., Taslimi, P., Gök, Y., Karabıyık, H., ve Gülçin, İ. (2018). "2-Hydroxyethyl substituted NHC precursors: Synthesis, characterization, crystal structure and carbonic anhydrase, α -glycosidase, butyrylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibitory properties". *Journal of Molecular Structure*, 1155, 797-806.

[59] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. M100-S23, Wayne, PA 2013.

[60] J. Hindler, L. Hochstein, A. Howell, In *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, Vol. 1, Part 1 (Ed.: H. D. Isenberg). McFarland Standards, Part 1. American Society for Microbiology: Washington, DC, 1992, pp. 5.19.1–5.19.6

[61] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline Second Edition. CLSI document M 45 A2 Wayne, PA: 2010.

[62] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA:2012.

[63] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. <http://www.eucast.org>.

[64] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeast 1.st ed CLSI supplement M60 Wayne PA 2017.

[65] Harjani, J. R., Frišćić, T., MacGillivray, L. R., & Singer, R. D. (2008). "Removal of metal ions from aqueous solutions using chelating task-specific ionic liquids". Dalton Transactions, (34), 4595-4601.

[66] Rodríguez-Cruz, M. A., Hernández-Ortega, S., Valdés, H., Rufino-Felipe, E., ve Morales-Morales, D. (2020). "CS cross-coupling catalyzed by a series of easily accessible, well-defined Ni (II) complexes of the type [(NHC) Ni (Cp)(Br)]". Journal of Catalysis, 383, 193-198.

[67] El-Sayed, W. N., Alkabli, J., Althumayri, K., Elshaarawy, R. F., ve Ismail, L. A. (2021). "Azomethine-functionalized task-specific ionic liquid for diversion of toxic metal ions in the aqueous environment into pharmacological nominates". Journal of Molecular Liquids, 322, 114525.

[68] Goh, S. L., Högerl, M. P., Jokić, N. B., Tanase, A. D., Bechlars, B., Baratta, W., Mink, J., ve Kühn, F. E. (2014). "Synthesis and Characterization of a Cationic Phthalimido-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Complex of Palladium (II) and Its Catalytic Activity". European Journal of Inorganic Chemistry, 2014(7), 1225-1230.

[69] Siddiqui, M. M., Waheed, M., Bhat, S. A., ve Balakrishna, M. S. (2015). "Application of quinoxaline based diimidazolium salt in palladium catalyzed cross-coupling reactions". Journal of Chemical Sciences, 127, 879-884.

[70] Ignatovich, L., Starkova, O., Romanovs, V., Sleiksha, I., Shestakova, I., Popelis, J., ve Lukevics, E. (2013). "Novel trialkylsilyl (germyl)-substituted thienyl-and furylbenzimidazoles and their N-substituted derivatives-synthesis, structure and cytotoxic activity". Comptes Rendus Chimie, 16(6), 621-627.

[71] Yılmaz, Ü., Küçükbay, H., Şireci, N., Akkurt, M., Günel, S., Durmaz, R., ve Nawaz Tahir, M. (2011). "Synthesis, microwave- promoted catalytic activity in Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions and antimicrobial properties of novel benzimidazole salts bearing trimethylsilyl group". Applied Organometallic Chemistry, 25(5), 366-373.

[72] Yiğit, B., Yiğit, M., Barut Celepci, D., Gök, Y., Aktaş, A., Aygün, M., Taslimi, P., ve Gülçin, İ. (2018). "Novel benzylic substituted imidazolinium, tetrahydropyrimidinium and tetrahydrodiazepinium salts: potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors". ChemistrySelect, 3(27), 7976-7982.

[73] Yiğit, B., Kaya, R., Taslimi, P., Işık, Y., Karaman, M., Yiğit, M., Özdemir, İ., ve Gülçin, İ. (2019). "Imidazolinium chloride salts bearing wingtip groups: Synthesis, molecular docking and metabolic enzymes inhibition". Journal of Molecular Structure, 1179, 709-718.

[74] Yiğit, B., Taslimi, P., Celepci, D. B., Taskin-Tok, T., Yiğit, M., Aygün, M., Özdemir, İ., ve Gülçin, İ. (2023). "Novel PEPPSI-type N-heterocyclic carbene palladium (II)

complexes: Synthesis, characterization, in silico studies and enzyme inhibitory properties against some metabolic enzymes”. *Inorganica Chimica Acta*, 544, 121239.

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

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

[77] Kaloğlu, M., Kaloğlu, N., Özdemir, İ., Günal, S., ve Özdemir, İ. (2016). “Novel benzimidazol-2-ylidene carbene precursors and their silver (I) complexes: Potential antimicrobial agents”. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24(16), 3649-3656.