

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KROMEN-2-ON HALKASI İÇEREN TETRA-SUBSTİTÜE
BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI

FATİH MUTLU

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. EMRE MENTEŞE

TEZ JÜRİLERİ
PROF. DR. BAHİTTİN KAHVECİ
YRD. DOÇ. DR. NESRİN KARAALİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI



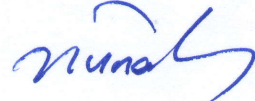
RİZE-2016

Her Hakkı Saklıdır

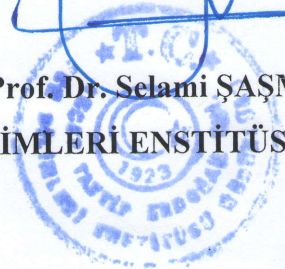
T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KROMEN-2-ON HALKASI İÇEREN TETRA-SUBSTİTÜE BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Doç. Dr. Emre MENTEŞE danışmanlığında, Fatih MUTLU tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 27/06/2016 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı Adı Soyadı	İmzası
Başkan	: Prof. Dr. Bahittin KAHVECİ	
Üye	: Doç. Dr. Emre MENTEŞE	
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Nesrin KARAALI	


Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



ÖNSÖZ

Hastalıklara neden olan mikroplar, mevcut antibiyotiklere direnç kazanmalarından dolayı dünyada büyük bir sorun haline gelmektedir. Bu güçlükle savaşmanın çözüm yolu yeni kemoterapik ajanlar sentezlemektir. Benzimidazol bileşiklerinin bu kapsamda önemli bir yer tutması nedeniyle son zamanlarda bu bileşiklerin sentezi önem kazanmaktadır. Farmakolojik ve biyolojik açıdan önemli özelliklere sahip olan benzimidazol bileşiklerinin daha sağlıklı ve güvenli ortamda çok daha kısa sürede sentezlenmesini amaçlayan bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde yapıp, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalında "Yüksek Lisans Tezi" olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince beni yönlendiren, her türlü desteği ve imkânı sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, hoşgörüsünden yararlandığım, değerli danışman hocam Doç.Dr. Emre MENTEŞE'ye sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.


Çalışmalarım süresince yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Emre MENTEŞE'ye, IR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Arş. Gör. Fatih YILMAZ'a ve eğitimlerim süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde pay sahibi olan bütün hocalarıma ayrıca büyük bir sabırla beni her koşulda destekleyen ve bana tüm imkanlarını sunan sevgili aileme teşekkür ederim.

Hazırlanan bu yüksek lisans tezi, 115Z047 no'lu TÜBİTAK ve 2014.102.02.05 no'lu R.T.E.Ü. BAP projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Fatih MUTLU

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Kromen-2-On Halkası İçeren Tetra-Substitüe Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması” başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etięi Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemleri kabul ettiğimi beyan ederim. 27/06/2016



Fatih MUTLU

***Uyarı:** Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğın kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.*

ÖZET

KROMEN-2-ON HALKASI İÇEREN TETRA-SUBSTİTÜE BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Fatih MUTLU

**Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Danışmanı: Doç. Dr. Emre MENTEŞE**

Bu çalışma üç basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta, iminoester hidroklorür bileşikleri (1-5) literatürdeki yöntemlere göre sentezlenmiştir. Elde edilen 1-5 bileşikleri 4,5-dimetil-*o*-fenilendiamin bileşiği ile reaksiyona sokularak 1-benzimidazol türevlerine (6-10) dönüştürüldü. Elde edilen 1H-benzimidazol (6-10) bileşikleri metil bromoasetat ile reaksiyona sokularak ester türevlerine (11-15) ve ester türevleri (11-15) ise hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak karşılıklı gelen hidrazid türevlerine (16-20) dönüştürüldü. İkinci basamakta, 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit (21) ve 3-(1H-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2H-kromen-2-on (22) literatürdeki yöntemlere göre sentezlenmiştir. Çalışmanın son basamağında ise 16-20 bileşikleriyle 3-(1H-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2H-kromen-2-on (22) bileşikleriyle reaksiyona sokularak 5 farklı kumarin ve benzimidazol halkalarını bir arada içeren yeni hibrit bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR (APT) ve kütle spektroskopisiyle aydınlatılmıştır.

2016, 75 sayfa

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, Kumarin, Meldrum asit

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TETRA-SUBSTITUED BENZIMIDAZOLE DERIVETIES CONTAINING CHROMEN-2-ON CYCLE

Fatih MUTLU

Recep Tayyip Erdoğan University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master Thesis
Supervisor: Assoc. Dr. Emre MENTEŞE

This study has taken place in three steps. In the first step, iminoester hydrochlorides (**1-5**) were synthesized according to the literature. The obtained **1-5** compounds were reacted with 4,5-dimethyl-o-phenylenediamine and they were converted to their corresponding 1H-benzimidazole (**6-10**) derivatives. Then, the obtained 1-benzimidazole derivatives were converted to their ester derivatives (**11-15**) with the reaction of **6-10** and methyl bromoacetate, and ester derivatives (**11-15**) were reacted with hydrazine monohydrate to synthesize their corresponding hydrazide derivatives (**16-20**). In the second step, 2-oxo-2H-chromen-3-carboxylic acid (**21**) and 3-(1H-benzotriazol-1-ylkarbonyl)-2H-chromen-2-one (**22**) were prepared according to the literature. In the last step of this work, the obtained **16-20** compounds and 3-(1H-benzotriazol-1-ylkarbonyl)-2H-chromen-2-one (**22**) were taken in reaction and 5 different molecules, which include coumarin and benzimidazole cycles in their structure, were obtained. The structure of synthesized compounds were identified by ¹H NMR, ¹³C NMR (APT) ve mass spectroscopic data.

2016, 75 pages

Keywords: Benzimidazole, Coumarin, Meldrum acid

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
1. GENELBİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	11
2.1. Materyal.....	11
2.2. Metot.....	11
2.2.1. İminoesterlerin Eldesi.....	11
2.2.2. 5,6-Dimetil-2-(4-metilbenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (6).....	13
2.2.3. 5,6-Dimetil-2-(4-florbenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (7).....	13
2.2.4. 5,6-Dimetil-2-(4-klorbenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (8).....	14
2.2.5. 5,6-Dimetil-2-(4-metoksibenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (9).....	14
2.2.6. 5,6-Dimetil-2-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10).....	15
2.2.7. Metil [5,6-dimetil-2-(4-metilbenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il] asetat (11).....	15
2.2.8. Etil [5,6-dimetil-2-(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il] asetat (12).....	16
2.2.9. Metil [5,6-dimetil-2-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il] asetat (13).....	16
2.2.10. Metil [5,6-dimetil-2-(4-metoksibenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il] asetat (14).....	17
2.2.11. Metil [5,6-dimetil-2-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il] asetat (15).....	17
2.2.12. 2-[5,6-Dimetil-2-(4-metilbenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetohidrazid (16).....	18
2.2.13. 2-[5,6-Dimetil-2-(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetohidrazid (17).....	18
2.2.14. 2-[5,6-Dimetil-2-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetohidrazid (18).....	19
2.2.15. 2-[5,6-Dimetil-2-(4-metoksibenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetohidrazid (19).....	19
2.2.16. 2-[5,6-Dimetil-2-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetohidrazid (20).....	20
2.2.17. 2-Okso-2 <i>H</i> -kromon-3-karboksilik asit (21).....	20
2.2.18. 3-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-ilkarboil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (22).....	21
2.2.19. 2-(4-Metilbenzil)-5,6-dimetil- <i>N'</i> -[(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-il)karboil]-1 <i>H</i> -benzimidazol -1-karbohidrazid (23).....	21

2.2.20. 2-(4-Florobenzil)-5,6-dimetil- <i>N'</i> -[(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-il)karboil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-karbohidrazid (24)	22
2.2.21. 2-(4-Klorobenzil)-5,6-dimetil- <i>N'</i> -[(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-il)karboil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-karbohidrazid (25)	22
2.2.22. 2-(4-Metoksibenzil)-5,6-dimetil- <i>N'</i> -[(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-il)karboil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-karbohidrazid (26)	23
2.2.23. 2-(4-Bromobenzil)-5,6-dimetil- <i>N'</i> -[(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-il)karboil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-karbohidrazid (27)	23
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	36
5. ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41
EKLER	45
ÖZGEÇMİŞ	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Benzimidazol ve Adenin'in yapısı.....	3
Şekil 2.	Bazı benzimidazol türevi ilaçlar.....	3
Şekil 3.	Astemizol, Pimozid, Emedastin'in yapısı.....	4
Şekil 4.	Antiviral özellik gösteren bazı benzimidazol türevleri.....	5
Şekil 5.	Antifungal aktif benzimidazol türevleri.....	5
Şekil 6.	Antioksidan aktivite gösteren benzimidazol türevleri.....	5
Şekil 7.	Askorbik asit ve Troloks bileşiklerinden daha yüksek antioksidan aktivite gösteren benzimidazol türevleri.....	6
Şekil 8.	Antioksidan aktivite gösteren bazı benzimidazol türevleri.....	6
Şekil 9.	Lipaz inhibisyon özellik gösteren flor içeren benzimidazol türevleri.....	7
Şekil 10.	Tiyazol, tiyadiazol, oksadiazol ve morfolin halkaları içeren benzimidazol türevleri.....	7
Şekil 11.	Rahim kanserine karşı etkili bazı benzimidazol türevleri.....	8
Şekil 12.	Göğüs kanserinin tedavisi için geliştirilen benzimidazol türevi bileşikler.....	8
Şekil 13.	Antiülser etkiye sahip benzimidazoller.....	8
Şekil 14.	4-Hidroksikumarin, Warfarin, Dicoumarol ve Aminometilkumarin asetik asit (AMCA) Yapısı.....	9
Şekil 15.	Antikanser Özelliği Gösteren Kumarin Türevleri.....	9
Şekil 16.	Antioksidan ve anti-inflamatuar ajanlar olan benzimidazol türevleri.....	10
Şekil 17.	Antikanser aktivite gösteren kumarin içeren benzimidazoller.....	10
Şekil 18.	Hepatit C virüsüne karşı etkili benzimidazol-kumarin türevleri.....	10
Şekil 19.	İminoesterin sentezi (1-5).....	12
Şekil 20.	İminoester hidroklorür sentez düzeneği.....	12
Şekil 21.	6 nolu bileşiğin eldesi.....	13
Şekil 22.	7 nolu bileşiğin eldesi.....	13
Şekil 23.	8 nolu bileşiğin eldesi.....	14
Şekil 24.	9 nolu bileşiğin eldesi.....	14
Şekil 25.	10 nolu bileşiğin eldesi.....	15
Şekil 26.	11 nolu bileşiğin eldesi.....	15
Şekil 27.	12 nolu bileşiğin eldesi.....	16
Şekil 28.	13 nolu bileşiğin eldesi.....	16
Şekil 29.	14 nolu bileşiğin eldesi.....	17

Şekil 30.	15 nolu bileşiğin eldesi	17
Şekil 31.	16 nolu bileşiğin eldesi	18
Şekil 32.	17 nolu bileşiğin eldesi	18
Şekil 33.	18 nolu bileşiğin eldesi	19
Şekil 34.	19 nolu bileşiğin eldesi	19
Şekil 35.	20 nolu bileşiğin eldesi	20
Şekil 36.	2-Okso-2 <i>H</i> -kromon-3-karboksilik asit (21) bileşiğinin eldesi	20
Şekil 37.	3-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (22) bileşiğinin eldesi	21
Şekil 38.	23 nolu bileşiğin eldesi	21
Şekil 39.	24 nolu bileşiğin eldesi	22
Şekil 40.	25 nolu bileşiğin eldesi	22
Şekil 41.	26 nolu bileşiğin eldesi	23
Şekil 42.	27 nolu bileşiğin eldesi	23
Şekil 43.	7 Nolu bileşiğin formülü	26
Şekil 44.	9 Nolu bileşiğin formülü	26
Şekil 45.	10 Nolu bileşiğin formülü	27
Şekil 46.	11 Nolu bileşiğin formülü	27
Şekil 47.	12 Nolu bileşiğin formülü	28
Şekil 48.	13 Nolu bileşiğin formülü	28
Şekil 49.	14 Nolu bileşiğin formülü	29
Şekil 50.	15 Nolu bileşiğin formülü	29
Şekil 51.	16 Nolu bileşiğin formülü	30
Şekil 52.	17 Nolu bileşiğin formülü	30
Şekil 53.	18 Nolu bileşiğin formülü	31
Şekil 54.	19 Nolu bileşiğin formülü	31
Şekil 55.	20 Nolu bileşiğin formülü	32
Şekil 56.	23 Nolu bileşiğin formülü	32
Şekil 57.	24 Nolu bileşiğin formülü	33
Şekil 58.	25 Nolu bileşiğin formülü	33
Şekil 59.	26 Nolu bileşiğin formülü	34
Şekil 60.	27 Nolu bileşiğin formülü	35
Şekil 61.	6-10 Bileşiklerinin sentez mekanizması	37
Şekil 62.	16-20 Bileşiklerinin sentez mekanizması	38

Şekil 63. 23-27 bileşiklerinin sentez mekanizması39



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMCA	: Aminometilkumarin asetikasit
ATR	: Hafifletilmiş toplam yansıma
DMF	: N,N-Dimetilformamit
D ₂ O	: Döteryum oksit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
FT-IR	: Fourier dönüşümlü infrared spektrometrisi
g	: Gram
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
LC-MS	: Sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
SOCl ₂	: Tiyonil klorür
TMS	: Tetrametilsilan

1. GENELBİLGİLER

1.1. Giriş

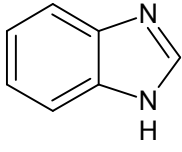
Organik Kimya, 1850'li yıllara kadar canlı varlıklardan elde edilen bileşiklerin kimyası olarak tanımlanmış ve bu tanım 1900'lü yıllara kadar kullanılmıştır. Ancak bu yıllarda kimyacılar birçok yeni organik bileşiği laboratuarda sentezlemeyi başarmışlardır. Sentezlenen bu bileşiklerin birçoğunun canlı varlıklarla bir bağlantısının olduğu tespit edildikten sonra çalışmalara ayrı bir yön verilmiştir. Özellikle azot atomu içeren heterosiklik sistemler değişik uygulama alanları, güvenilirlikleri ve terapötik etkilerinin yüksek olmasından dolayı geçmişten günümüze en çok sentezlenen ve biyolojik özellikleri incelenen bileşikler olmuştur (Langer vd., 2002). Günümüzde ise heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi, her 10000 bileşikten bir tanesinin ilaç etken maddesi olabilme gerçeği dikkate alındığında daha bir önem taşımaktadır. Günümüz dünyasının ölümcül hastalıklarının tedavisi için sayısız kemoterapik madde geliştirilmiş ve kullanılmış olmasına rağmen, tümör hücrelerine karşı gelişen direnç bu hücrelerin yok edilmesini zorlaştırmıştır. Bu sebeple çoğu zaman hastalığın tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamaktadır. Buna rağmen ilaca dayalı tedavi yaklaşımları hala en çok uygulanan yöntemleri oluşturmaktadır. Bu kapsamda potansiyel biyolojik özellikte maddelerin sentezi için etkili yöntemlerin geliştirilmesi günümüzün önemli bir çalışma sahasıdır.

Geniş bir skalada biyolojik aktivite göstermesinden dolayı dünya genelinde en çok çalışılan heterosiklik sistemlerden biride benzimidazol türevi bileşiklerdir. Benzimidazol halka sistemi; imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzen halkasına kaynaşması ile meydana gelmiş düzlemsel ve aromatik bir yapıdır. Benzimidazol halka sistemi iki farklı yapıda azot atomuna sahiptir. Bunlardan biri üzerinde hidrojen atomu taşımakta ve 'pirol azotu' ya da 'imino azotu' olarak adlandırılmaktadır. Hidrojen atomu taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan diğer azot ise 'piridin azotu' ya da 'tersiyer azot' olarak adlandırılmaktadır. Benzimidazol halkasının numaralandırılmasına hidrojen atomu taşıyan yani imino azotundan başlanır ve 3 numara diğer azota verilecek şekilde devam edilir. Benzimidazoller, oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip bileşiklerdir. 1 nolu azot atomundan substitusyon

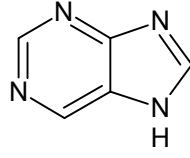
genellikle benzimidazollerin erime noktalarının düşmesine neden olur. Bu bileşikler polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde ise az çözünürler (Keurulainen vd., 2010 - Lyakhova vd., 2009).

Benzimidazolün yapısında bulunan sp^2 hibrit azot atomu bir proton alıcısı, sp^3 hibritleşmiş azot atomu ise bir proton verici olarak iki aktif merkezi oluşturur. Benzimidazol halkası biyolojik aktivite gösteren ve azot içeren heterosiklik bileşiklerin en iyi bilinenlerinin başında gelmektedir. Bu ilginin nedeni benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik etki göstermesidir. Bu farmakolojik aktiviteler arasında antihelmintik (Habernickel, 1992), antibakteriyel (Chornous vd., 2001), antiviral (Keurulainen vd., 2010), H_2 reseptör blokeri, antifungal (Lyakhova vd., 2009), antihistaminik (Meanwellvd., 2007), antiprotozol (Kazimierczuk vd., 2002), antiülser (Patil vd., 2008), antikanser (Elhazabi, 2011), antitüberküloz (Khairnar vd., 1981), antikonvülzan (antiepileptik) (Ramya vd., 2010), antidiyabetik (Hemalatha vd., 2006), antihipertansif (Wiedemann vd., 1985), antioksidan (Kuş vd., 2008), analjezik (Kulkarni vd., 1981), anti-inflamatuar (Savall vd., 2010), antilipaz, anti-alfaglukozidaz ve tirozin kinaz inhibitörü (McBride vd., 2006) özellikleri sayılabilir. Bazı benzimidazol türevleri de hepatit B, hepatit C, HIV ve HSV-1 (uçuk) gibi çeşitli virüslere karşı da etkilidir (Zhu vd., 1995).

Biyolojik etki zenginliği, yapının organizmaya yabancı olmamasından kaynaklanmaktadır. Önemli biyolojik etkinlikleri olan histidin ve histaminin yapısının imidazol, B_{12} vitamininin yapısında ise 5,6-dimetilbenzimidazol bulunmaktadır. 1944'de benzimidazolün adenine yapısal olarak benzerliğinin belirlenmesi, bakteri ve mantarların çoğalmasına karşı inhibisyon etkisi göstermesi bu bileşiklere olan ilginin artmasına neden olmuştur (Wolley, 1944). Bu durum yeni benzimidazol türevi bileşiklerin sentezine ve biyolojik özelliklerinin incelenmesine büyük teşvik olmuştur. Bu kapsamda son yıllarda farklı heterosiklik halkalar içeren benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi dikkat çekici bir çalışma alanı olmuştur.



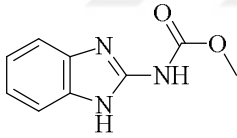
Benzimidazole



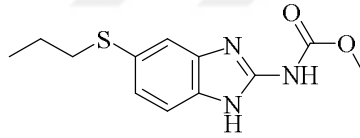
Adenin

Şekil 1. Benzimidazol ve Adenin yapısı

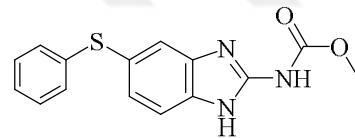
Hastalıklara neden olan mikroplar mevcut antibiyotiklere direnç kazanmalarından dolayı dünyada büyük bir sorun haline gelmektedir. Bu güçlük savaşmanın çözüm yolu yeni kemoterapik ajanlar sentezlemektir (Metwally vd., 2006). Antifungal etki olarak ilk rapor edilen benzimidazol türevi benomyldir. 1961 yılında sentezi yapılan ve 2-konumundan tiyazol halkası substitüe olmuş benzimidazol türevi olan tiyabendazol, yapısının aydınlatılmasından yaklaşık 30 yıl sonra antihelmintik olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Tiyabendazolden sonra albendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfenbendazol, triklobendazol antihelmintik amaçla tedavide yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşikler Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan oluşturulan ilaç sınıflandırılma sisteminde kayıtlıdır.



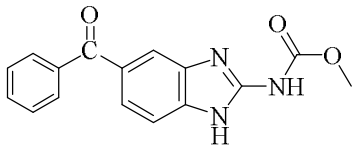
Carbazin



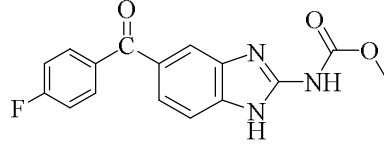
Albendazole



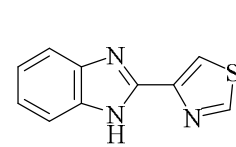
Fenbendazole



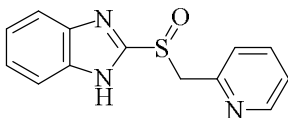
Mebendazole



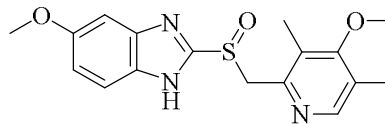
Flubendazole



Thiabendazole



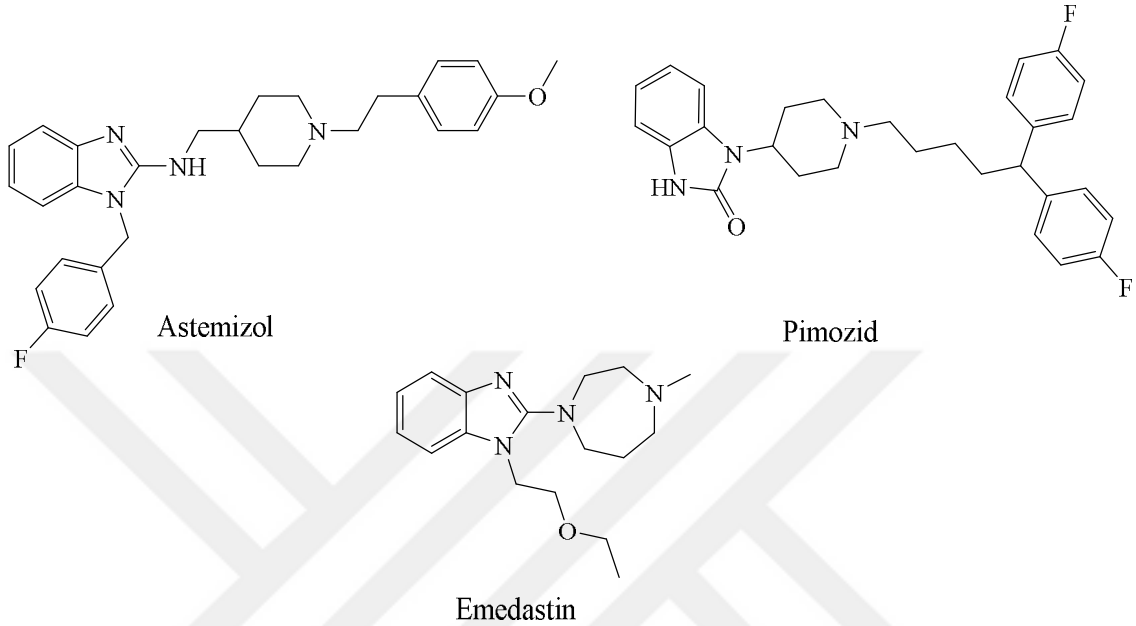
Timoprazole



Omeprazole

Şekil 2. Bazı benzimidazol türevi ilaçlar.

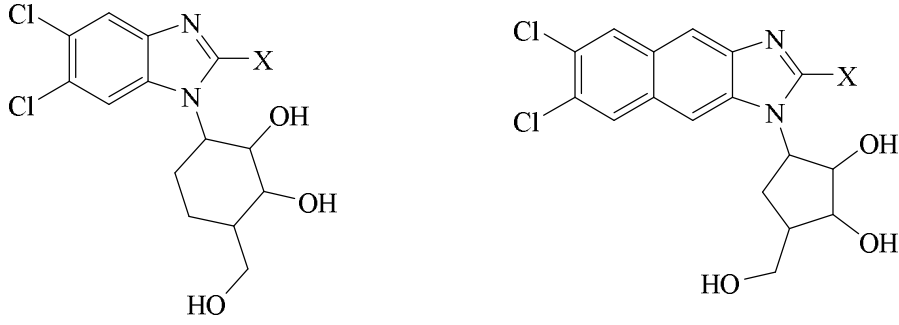
Bazı farklı ilaç gruplarının etken maddesi olarak da benzimidazoller karşımıza çıkmaktadır. Örneğin astemizol (antimistaminik), pimozyd (nöroleptik), emedastine difumarat (antiallerjik) gibi maddeler ülkemizde de ruhsatlı ilaç olarak kullanılmaktadır.



Şekil 3. Astemizol, Pimozyd, Emedastin'in yapısı

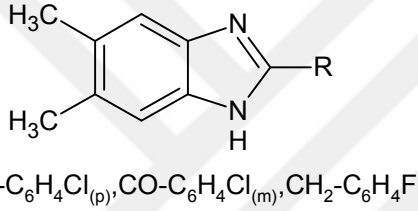
Farklı konumlardaki substitüentler, benzimidazol halkasının fiziko kimyasal özellikleri ve biyolojik aktivitesinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. İlaç etken bileşiği olan benzimidazollerin genellikle 2-, 5- ve 6- konumlarından substitüe olmaları dikkat çekicidir. 5 veya 5,6-dikloro-2-substitüebenzimidazol türevlerinin grip, sitomegalovirüs, Hepatit C ve HIV 1 gibi bazı virüslere karşı etkili olduğu literatürde kayıtlıdır. Ayrıca bu bileşiklerin meme ve prostat kanserine karşıda etkili oldukları rapor edilmiştir (Budow vd., 2009). 2010 yılında yapılan bir çalışmada 5 -pozisyonunda klor içeren bir seri benzimidazol türevi sentezlenmiş ve yüksek derecede antitümör özellik gösterdikleri tespit edilmiştir (Refaat, 2010).

Benzimidazol ribonükleotidler olarak sentezlenen antiviral özellikte benzimidazol türevleri de önemlidir. (Zhiajian vd., 2010).



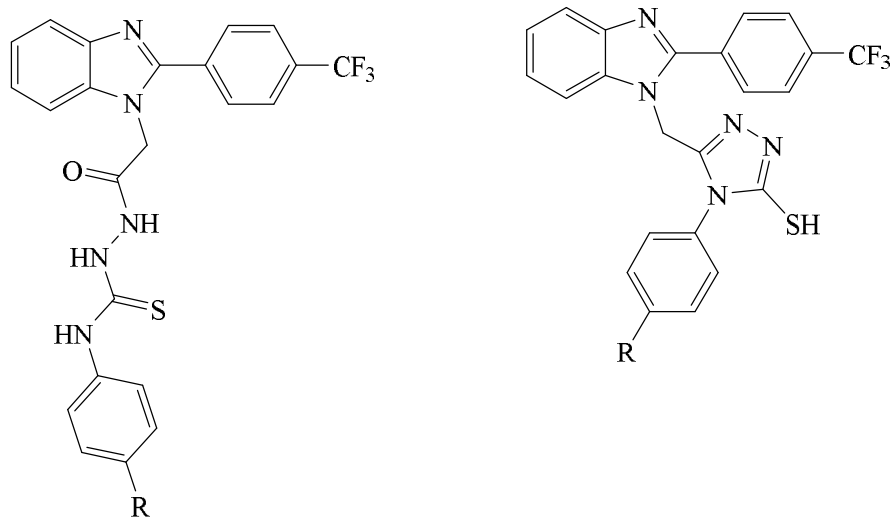
Şekil 4. Antiviral özellik gösteren bazı benzimidazol türevleri

Yapılan bir çalışmada, bir seri 5,6-dimetil benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş ve bunların antifungal aktivite gösterdiği tespit (Kalajdzija vd., 2013)



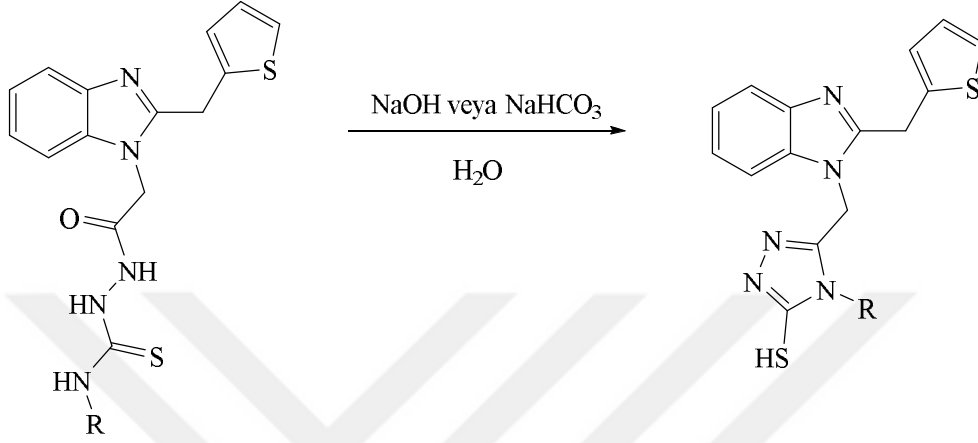
Şekil 5. Antifungal aktif benzimidazol türevleri

Triazol halkası içeren benzimidazol türevlerinin antioksidan aktivitelerine yönelik bir çalışmada literatürde rapor edilmiştir (Menteşe, 2013).



Şekil 6. Antioksidan aktivite gösteren benzimidazol türevleri

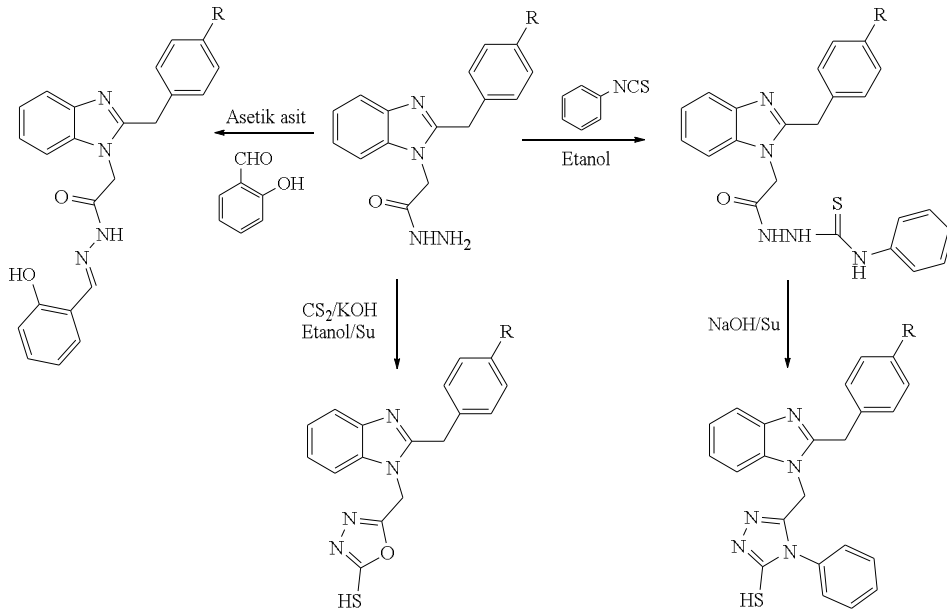
2015 yılında yapılan bir çalışmada ise benzimidazol, triazol ve tiyofen halkası içeren bir seri triheterosiklik bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bazı bileşiklerin referans antioksidant olan askorbik asit ve troloks'dan daha aktif olduğu belirtilmiştir (Menteşe vd., 2013).



R: -CH₃, -CH₂CH₃, p-NO₂C₆H₄-, p-ClC₆H₄-, p-FC₆H₄-, p-CH₃C₆H₄

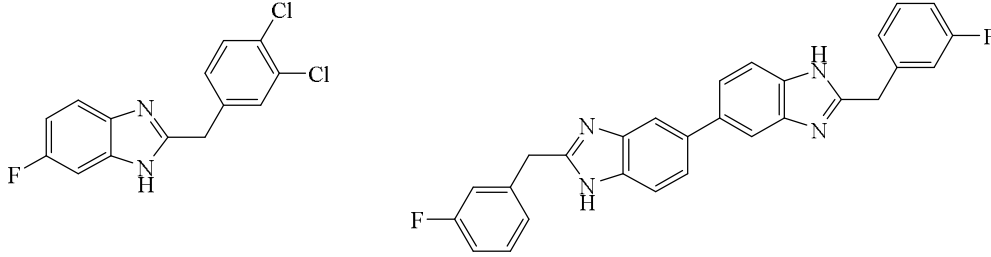
Şekil 7. Askorbik asit ve Troloks bileşiklerinden daha yüksek antioksidan aktivite gösteren benzimidazol türevleri

Yakın zamanda rapor edilen başka bir benzimidazol çalışmasında farklı heterohalkalar ve schiff bazları içeren bazı türevleri sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir (Usta vd., 2015).



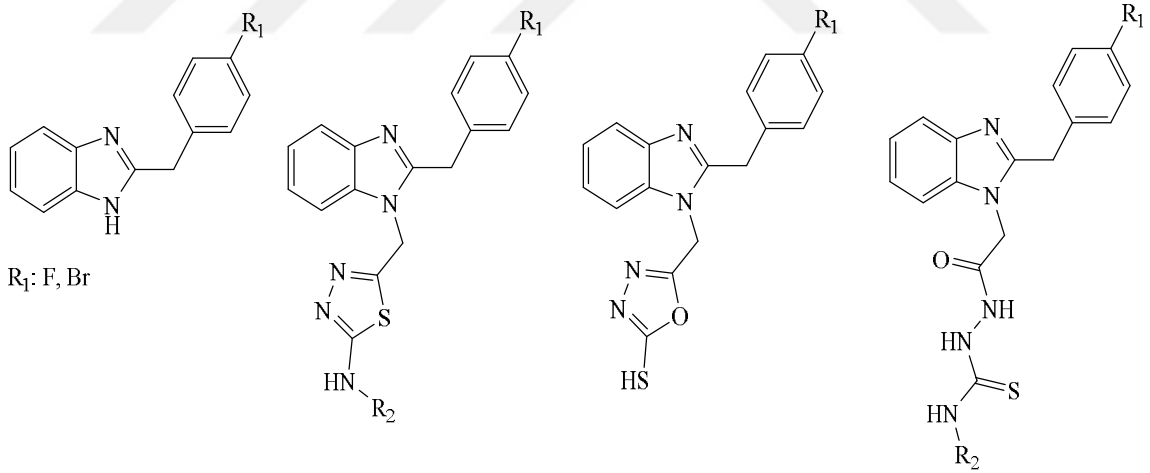
Şekil 8. Antioksidan aktivite gösteren bazı benzimidazol türevleri

2015 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise flor atomu içeren benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin lipaz inhibisyon özellikleri bildirilmiştir. Bu çalışmada anti-lipaz aktivite gösteren benzimidazol türevlerinin molekülleri aşağıda verilmiştir (Menteşe vd., 2015a).



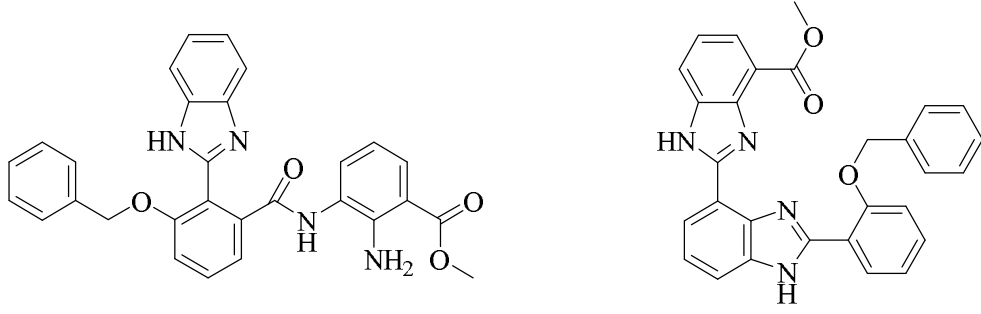
Şekil 9. Lipaz inhibisyon özellik gösteren flor içeren benzimidazol türevleri

2015 yılında rapor edilen bir başka çalışmada triazol, tiyadiazol, oksadiazol ve morfolin halkaları içeren benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal ve α -glukozidaz inhibisyon aktiviteleri bildirilmiştir (Menteşe vd., 2015b).



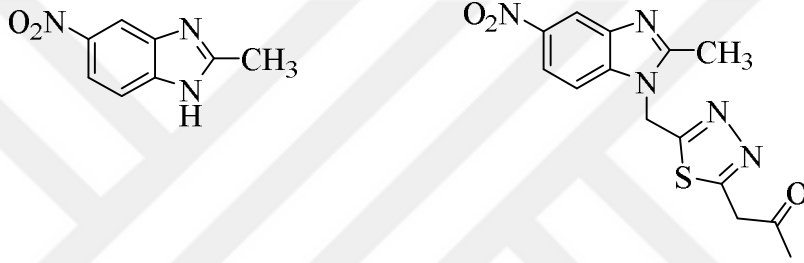
Şekil 10. Tiyazol, tiyadiazol, oksadiazol ve morfolin halkaları içeren benzimidazol türevleri

Yapılan başka bir çalışmada da rahim kanserine karşı etkili benzimidazol bileşikleri sentezlenmiştir (Huang vd., 2005).



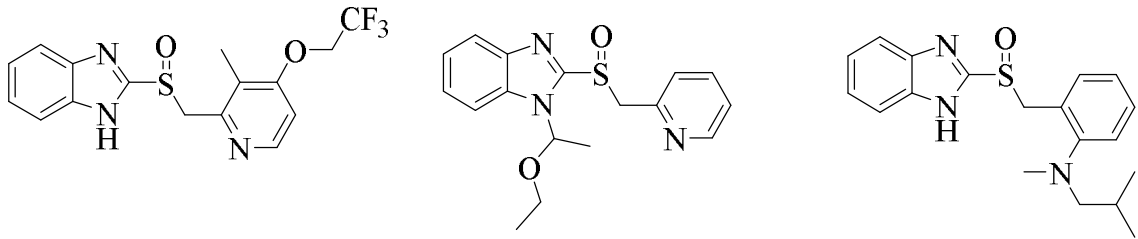
Şekil 11. Rahim kanserine karşı etkili bazı benzimidazol türevleri

Ramla ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise göğüs kanserinin tedavisi için etkili benzimidazol türevleri geliştirilmiştir (Ramla vd., 2006).



Şekil 12. Göğüs kanserinin tedavisi için geliştirilen benzimidazol türevi bileşikler

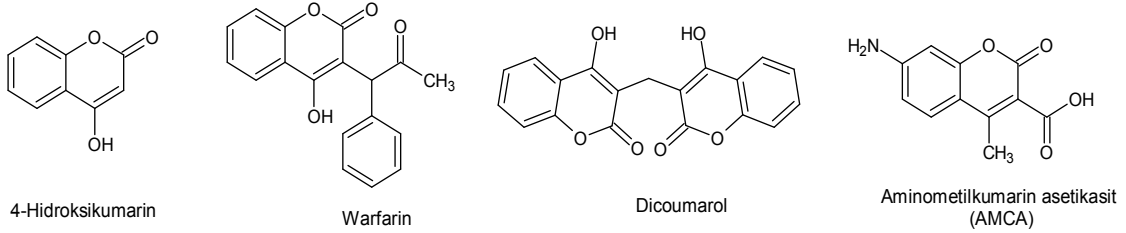
Yüksek antiülser etkiye sahip bazı benzimidazol türevleride literatürde bildirilmiştir (Kubo vd., 1990).



Şekil 13. Antiülser etkiye sahip benzimidazoller

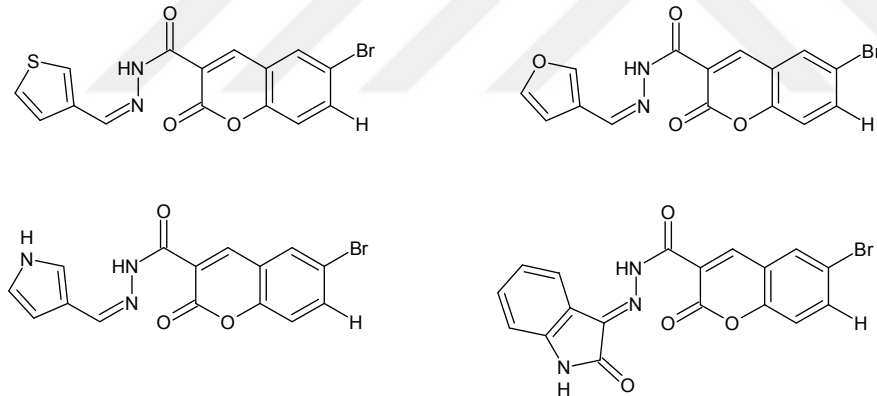
Kumarin türevleri; yüksek derecede biyoaktiviteye sahip moleküller olmaları sebebiyle ilaç sektöründe kullanılmaktadırlar (Macher vd., 1993; Finn vd., 2005; Sharma vd., 1994; Finn vd., 2005a; Hayes vd., 1998; Finn vd., 2004). Ayrıca kozmetik, gıda, plastik ve boya endüstrisinde de kullanım alanları vardır (Rabahi vd., 2014).

4-Hidroksikumarin Warfarin ve Dicoumarol'un yapısını oluşturmaktadır. Aminometilkumarin-asetik asit (AMCA) antikorların belirlenmesinde ve lektinlerin boyanmasında kullanılmaktadır (Zhou vd., 2010).



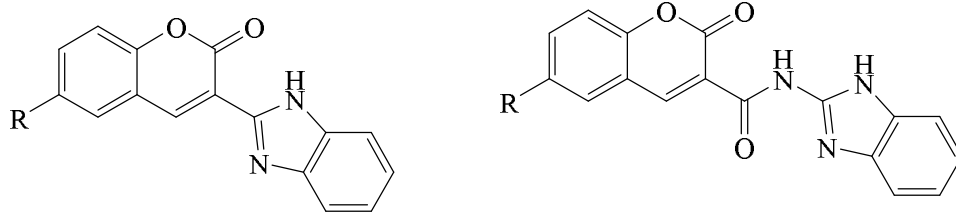
Şekil 14. 4-Hidroksikumarin, Warfarin, Dicoumarol ve Aminometilkumarin asetikasit (AMCA) Yapısı

2014 yılında yapılan bir çalışmada farklı heterosiklik yapılar içeren bir seri kumarin türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerden bir kısmının antikanser özellik gösterdiği rapor edilmiştir (Nasr vd., 2014).



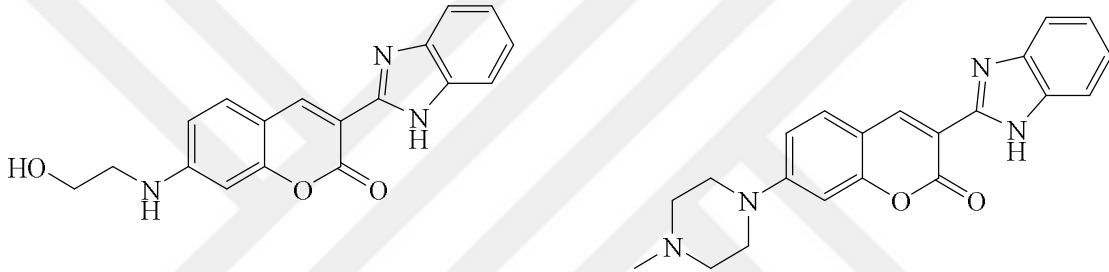
Şekil 15. Antikanser Özelliği Gösteren Kumarin Türevleri

Yine 2014 yılında yapılan bir çalışmada kumarin-benzimidazol türevi bileşikler antioksidan ve anti-inflamatuar ajanlar olarak bildirilmiştir (Jiang, 2014).



Şekil 16. Antioksidan ve anti-inflamatuar ajanlar olan benzimidazol türevleri

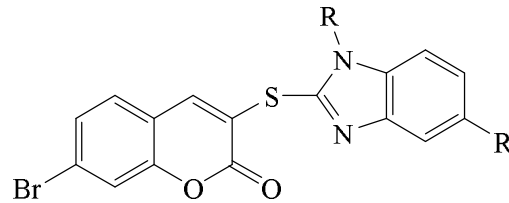
Kumarin-benzimidazol hibrit moleküllerinin biyolojik önemine yönelik rapor edilen başka bir çalışmada 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(substitüe amino)-2H-kromen-2-on türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerinden bazılarının yüksek seçicilikte antikanser aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Paul vd., 2013) .



Şekil 17. Antikanser aktivite gösteren kumarin içeren benzimidazoller

Kumarin halkası içeren benzimidazol türevi bileşiklerin enzim inhibisyon özelliklerine yönelik bazı çalışmalarda ise bu türden bileşiklerin karbonik anhidraz inhibisyon özellikleri incelenmiştir (Karataş vd., 2013; karataş vd., 2015)

Benzimidazol-kumarin hibrit türevlerinin Hepatit C virüsüne karşı etkili olduğunu gösteren bir çalışmada 2008 yılında rapor edilmiştir (Antiviral Research, 77 (2008) 157–162).



Şekil 18. Hepatit C virüsüne karşı etkili benzimidazol-kumarin türevleri

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Fluka, Merck, Aldrich, Alfa Easer ve Lancaster firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

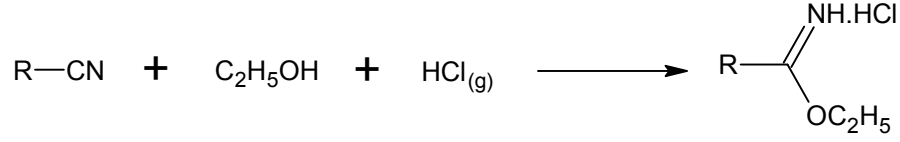
Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Stuart SMP model erime noktası tayin cihazında belirlenmiştir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, Varian Mercury marka 400 MHz'lik NMR cihazında DMSO-*d*₆ ile alınmıştır. Kütle spektrumları Termo Kuantum Mars H-Esi Prop cihazında alınmıştır. Çalışmamız sırasında tüm reaksiyonlar, TLC plakalarda kontrol edilerek reaksiyon süreleri tespit edilmiş ve sonuç bileşiklerinin saflığı yine TLC ile kontrol edilmiştir.

Deneysel çalışmaların tümü, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Yapı aydınlatılmasına ilişkin spektroskopik çalışmalar Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

2.2. Metot

2.2.1. İminoesterlerin Eldesi

Bu tez çalışmasında başlangıç bileşiği olarak kullanılan iminoester hidroklorürler (1-5) literatürde kayıtlı olan Pinner metoduna göre sentezlenmiştir. Bu yöntemde nitril ve mutlak etanol, susuz eter çözücüsü içinde HCl_(g) ile reaksiyona sokularak kullanılan nitrilin karşılığı olan iminoesterler elde edilmiştir.

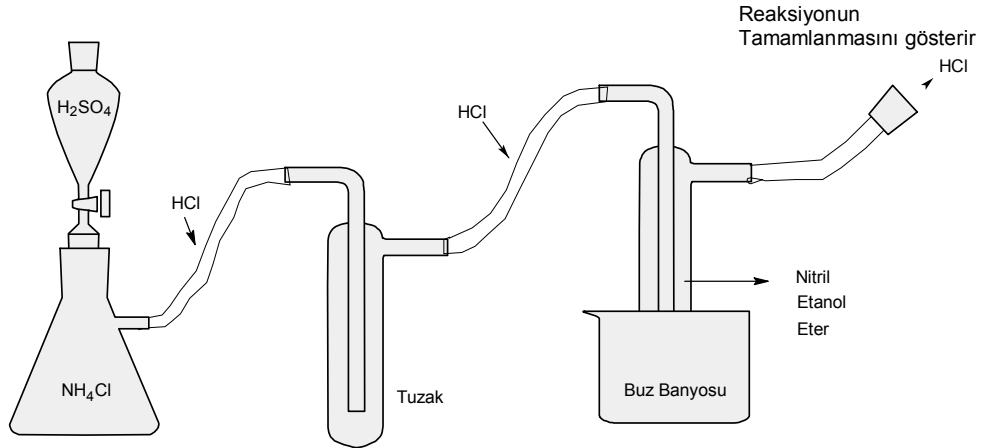


1-5

Bileşik	R
1	-CH ₂ C ₆ H ₅ (p-CH ₃)
2	-CH ₂ C ₆ H ₅ (p-F)
3	-CH ₂ C ₆ H ₅ (p-Cl)
4	-CH ₂ C ₆ H ₅ (p-OMe)
5	--CH ₂ C ₆ H ₅ (p-Br)

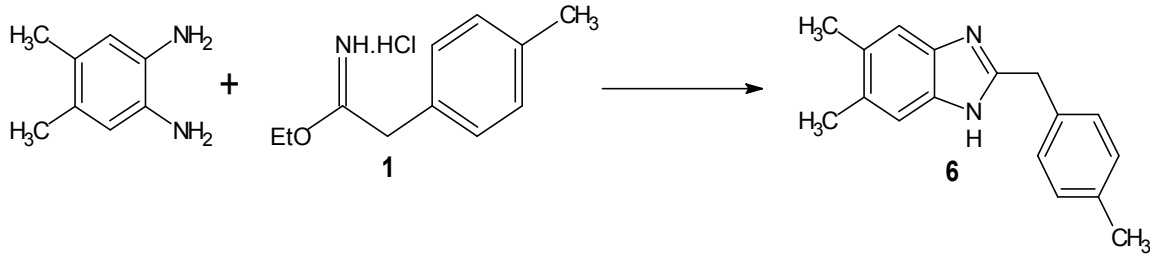
Şekil 19. İminoesterin sentezi (1-5)

Bunun için tuzak şeklindeki düzenek içine eşdeğer miktarda nitril bileşiği ve etil alkol (susuz) ilave edildikten sonra çözücü olarak dietil eter (20 mL) kullanılır. Karışım buz banyosunda 0-5°C'ye soğutulur. Çözelti ortamından kuru HCl gazı geçirilir. Reaksiyonun düzeneginin son kısmından çıkan HCl gazı reaksiyonun bittiğini işaret eder. Ele geçen madde 48 saat derin donduruda bekletilir, çöken madde süzülür ve dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutulur. Başlangıç maddelerinin sentezine ilişkin deney düzeneği aşağıda verilmiştir (Şekil 20).



Şekil 20. İminoester hidroklorür sentez düzeneği

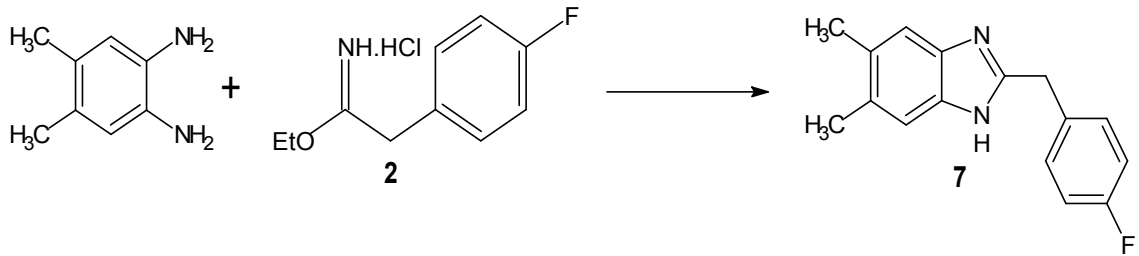
2.2.2. 5,6-Dimetil-2-(4-metilbenzil)-1H-benzimidazol (6)



Şekil 21. 6 nolu bileşiğin eldesi

1,36 g (0.01 mol) 4,5-dimetil-*o*-fenilendiamin, 0,012 mol **1** bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra **6** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 200-201 °C (200 °C (Hoffman vd., 1961), Verim: 2,22 g, % 89.

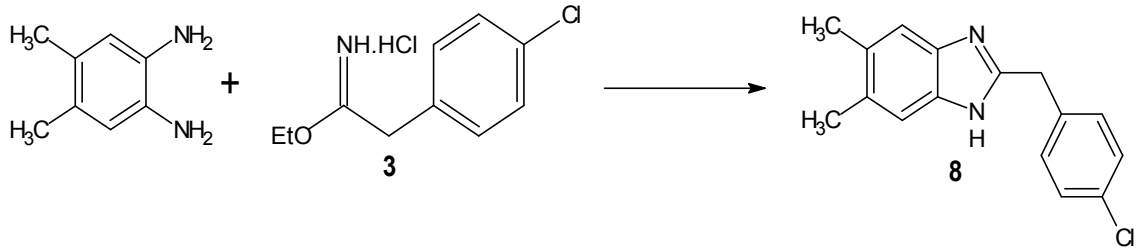
2.2.3. 5,6-Dimetil-2-(4-florbenzil)-1H-benzimidazol (7)



Şekil 22. 7 nolu bileşiğin eldesi

1,36 g (0.01 mol) 4,5-dimetil-*o*-fenilendiamin, 0,012 mol **2** bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra **7** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 178-179 (Cas No: 1176128-02-1), Verim: 1,93 g, % 76.

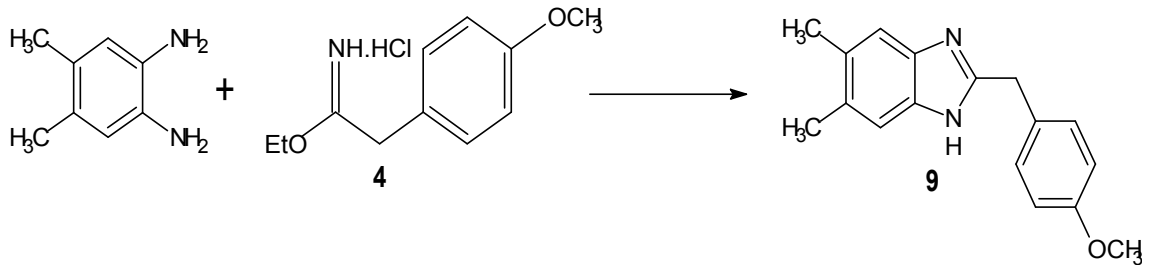
2.2.4. 5,6-Dimetil-2-(4-klorbenzil)-1H-benzimidazol (8)



Şekil 23. 8 nolu bileşiğin eldesi

1,36 g (0.01 mol) 4,5-dimetil-*o*-fenilendiamin, 0,012 mol **3** bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra **8** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 200-201 °C (199-200 °C (She vd., 2009), Verim: 2,22 g, % 89 .

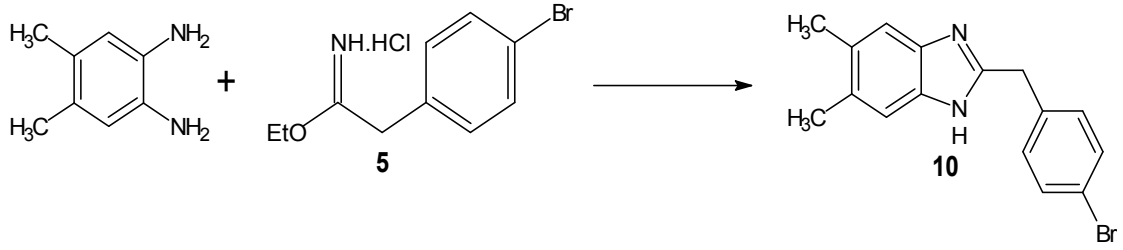
2.2.5. 5,6-Dimetil-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol (9)



Şekil 24. 9 nolu bileşiğin eldesi

1,36 g (0.01 mol) 4,5-dimetil-*o*-fenilendiamin, 0,012 mol **4** bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra **9** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 195-196 °C (Cas No:1175987-50-4), Verim: 2,21 g, % 83.

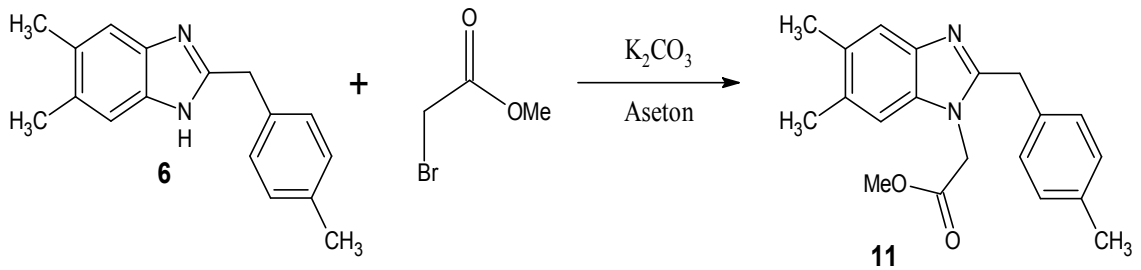
2.2.6. 5,6-Dimetil-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol (10)



Şekil 25. 10 nolu bileşiğin eldesi

1,36 g (0,01 mol) 4,5-dimetil-*o*-fenilendiamin, 0,012 mol **5** bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra **10** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 215-216 (Cas No: 1272924-42-1), Verim: 2,46 g, % 78.

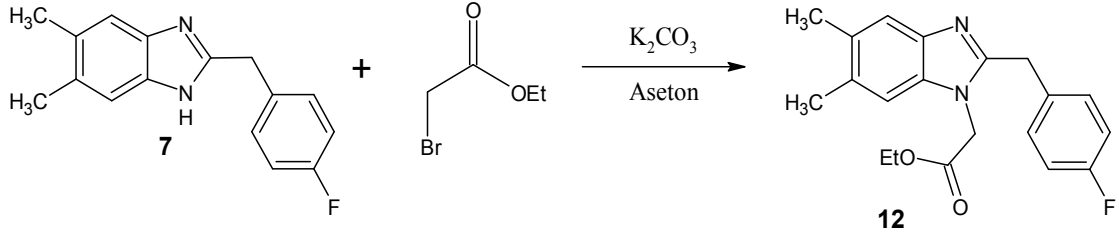
2.2.7. Metil [5,6-dimetil-2-(4-metilbenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat (11)



Şekil 26. 11 nolu bileşiğin eldesi

0,01 mol **6** bileşiği, 0,011 mol metil 2-bromoasetat, 0,03 mol K₂CO₃ ve 30 mL aseton bir balona kondu ve oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve alkol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **11** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 134-135 °C, Verim: 2,64 g, %82 .

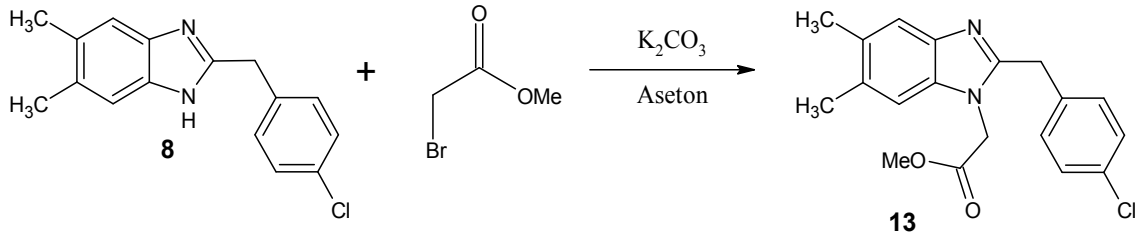
2.2.8. Etil [5,6-dimetil-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat (12)



Şekil 27. 12 nolu bileşiğin eldesi

0,01 mol 7 bileşiği, 0,011 mol etil 2-bromoasetat, 0,03 mol K_2CO_3 ve 30 mL aseton bir balona kondu ve oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve alkol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde $CaCl_2$ üzerinde kurutuldu ve 12 bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 147-148 °C, Verim: 2,41 g, %74 .

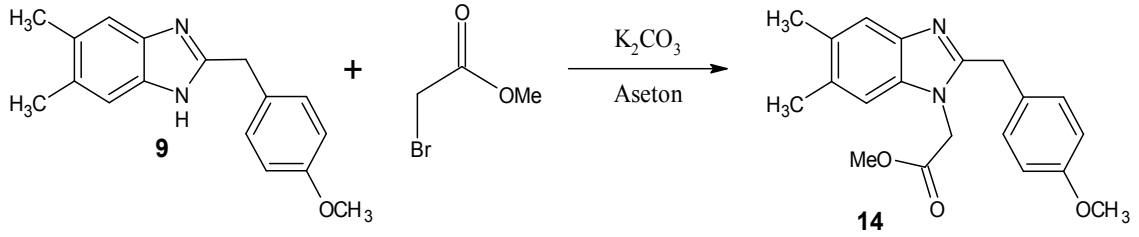
2.2.9. Metil [5,6-dimetil-2-(4-klorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat (13)



Şekil 28. 13 nolu bileşiğin eldesi

0,01 mol 8 bileşiği, 0,011 mol metil 2-bromoasetat, 0,03 mol K_2CO_3 ve 30 mL aseton bir balona kondu ve oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve alkol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde $CaCl_2$ üzerinde kurutuldu ve 13 bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 140-141 °C, Verim: 2,90 g, %85.

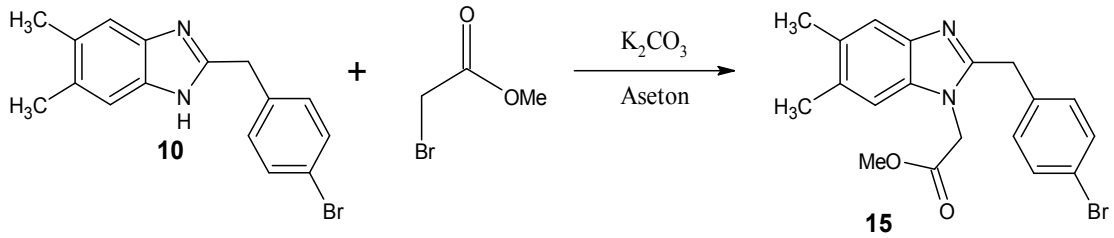
2.2.10. Metil [5,6-dimetil-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat (14)



Şekil 29. 14 nolu bileşiğin eldesi

0,01 mol **9** bileşiği, 0,011 mol metil 2-bromoasetat, 0,03 mol K_2CO_3 ve 30 mL aseton bir balona kondu ve oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve alkol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde $CaCl_2$ üzerinde kurutuldu ve **14** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 121-122 °C, Verim: 2,84 g, %84.

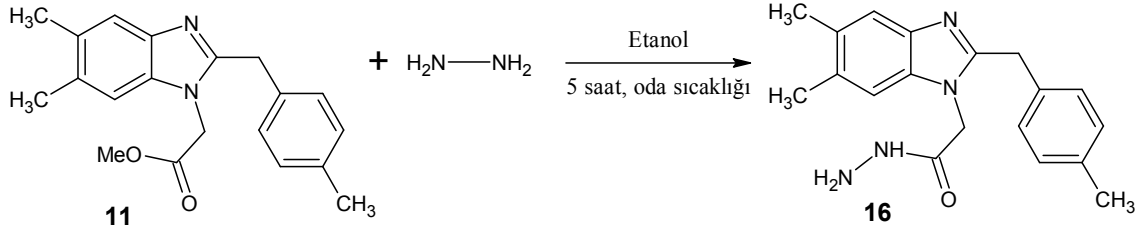
2.2.11. Metil [5,6-dimetil-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat (15)



Şekil 30. 15 nolu bileşiğin eldesi

0,01 mol **10** bileşiği, 0,011 mol metil 2-bromoasetat, 0,03 mol K_2CO_3 ve 30 mL aseton bir balona kondu ve oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve alkol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde $CaCl_2$ üzerinde kurutuldu ve **15** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 139-140 °C, Verim: 2,94 g, %76.

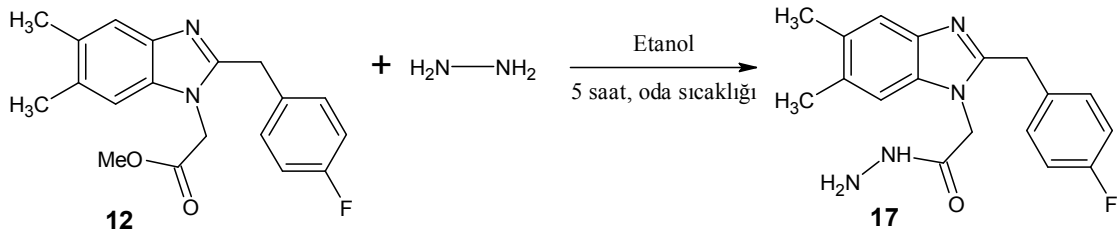
2.2.12. 2-[5,6-Dimetil-2-(4-metilbenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetohidrazid (16)



Şekil 31. 16 nolu bileşiğin eldesi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,01 mol **11** bileşiği ve 15 mL etanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 0,05 mol hidrazin monohidrat ilave edilip 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Çöken madde süzüldü ve etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde CaCl_2 üzerinde kurutuldu ve **16** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 200-201 °C, Verim: 2,32 g, %72.

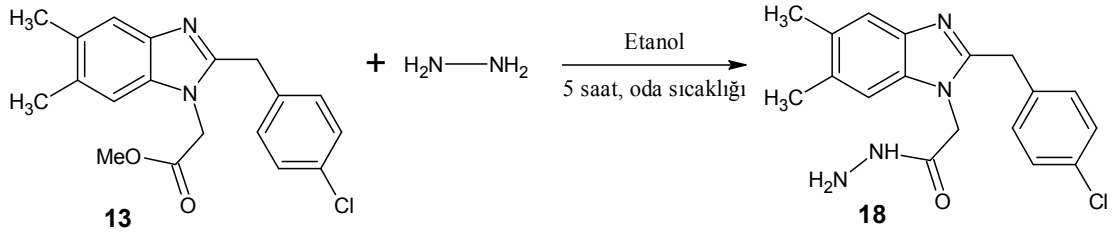
2.2.13. 2-[5,6-Dimetil-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetohidrazid (17)



Şekil 32. 17 nolu bileşiğin eldesi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,01 mol **12** bileşiği ve 15 mL etanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 0,05 mol hidrazin monohidrat ilave edilip 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Çöken madde süzüldü ve etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde CaCl_2 üzerinde kurutuldu ve **17** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 220-221 °C, Verim: 2,54 g, %78 .

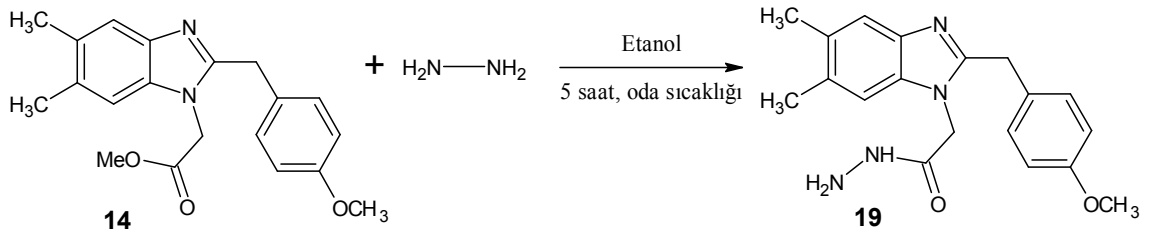
2.2.14. 2-[5,6-Dimetil-2-(4-klorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetohidrazid (18)



Şekil 33. 18 nolu bileşiğin eldesi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,01 mol **13** bileşiği ve 15 mL etanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 0,05 mol hidrazin mono hidrat ilave edilip 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Çöken madde süzüldü ve etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **18** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 190-191 °C, Verim: 2,53 g, %74 .

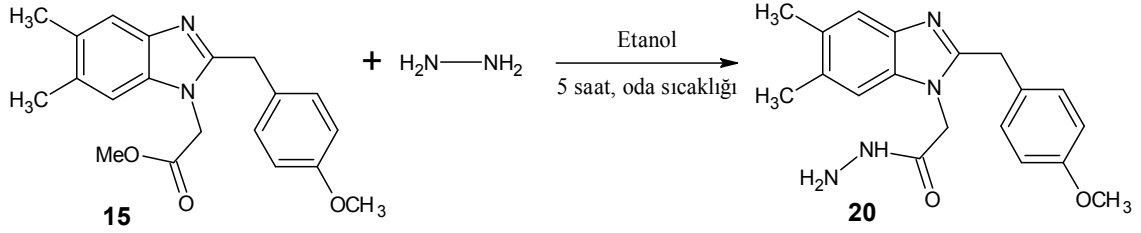
2.2.15. 2-[5,6-Dimetil-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetohidrazid (19)



Şekil 34. 19 nolu bileşiğin eldesi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,01 mol **14** bileşiği ve 15 mL etanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 0,05 mol hidrazin monohidrat ilave edilip 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Çöken madde süzüldü ve etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **19** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 179-180 °C, Verim: 2,47 g, %73 .

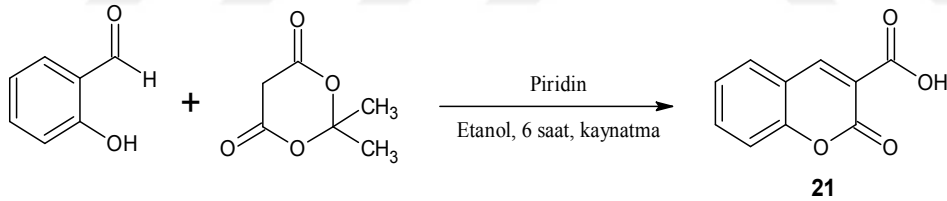
2.2.16. 2-[5,6-Dimetil-2-(4-bromobenzil)-1*H*-benzimidazol-1-il]asetohidrazid (20)



Şekil 35. 20 nolu bileşiğin eldesi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,01 mol **15** bileşiği ve 15 mL etanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 0,05 mol hidrazin monohidrat ilave edilip 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Çöken madde süzüldü ve etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde CaCl_2 üzerinde kurutuldu ve **20** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 192-193 °C, Verim: 3,09 g, %80.

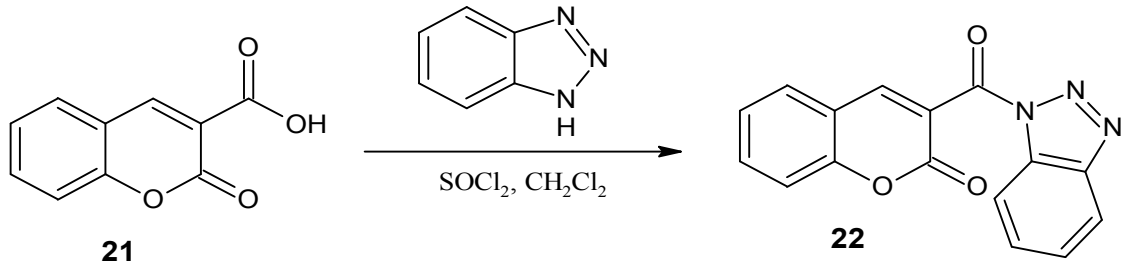
2.2.17. 2-Okso-2*H*-kromon-3-karboksilik asit (21)



Şekil 36. 2-Okso-2*H*-kromon-3-karboksilik asit (21) bileşiğinin eldesi

Bu bileşik literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiştir. E.N.: 190-191 °C (190 °C, Thai vd., 2007), Verim: 1,63 g, %86 .

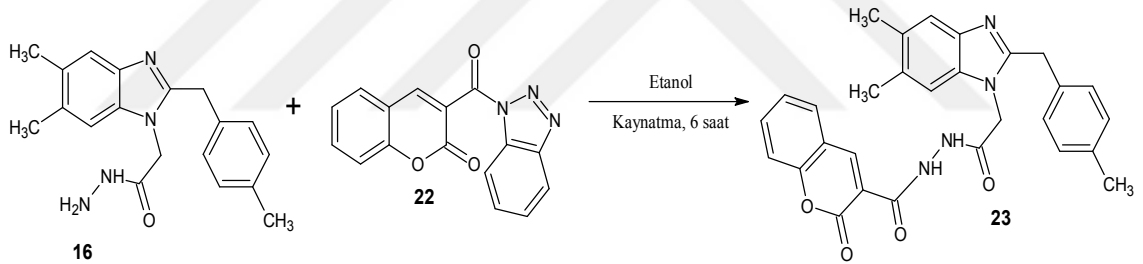
2.2.18. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarboil)-2*H*-kromen-2-on (22)



Şekil 37. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromen-2-on (22) bileşiğinin eldesi

Bu bileşik literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiştir. E.N.: 185-186 °C (186-187 °C, Katritzky vd., 2008), Verim: 2,21 g, %76 .

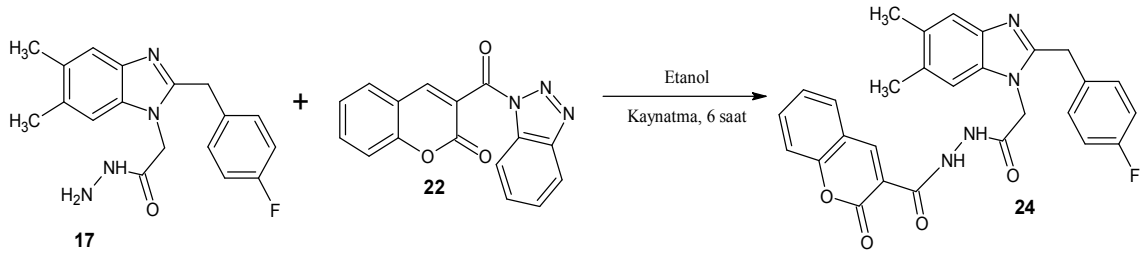
2.2.19. 2-(4-Metilbenzil)-5,6-dimetil-*N'*-[(2-okso-2*H*-kromen-3-il)karboil]-1*H*-benzimidazol-1-karbohidrazid (23)



Şekil 38. 23 nolu bileşiğin eldesi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,01 mol **16** bileşiği ve 15 mL etanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 0,012 mol **22** bileşiği ilave edilip 6 saat geri-soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandığında, karışım soğutulmuş bir süre oda sıcaklığında bekletildi. Çöken ürün süzüldü ve sıcak etil alkol ile yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **23** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 215-216 °C, Verim: 3,06 g, %62.

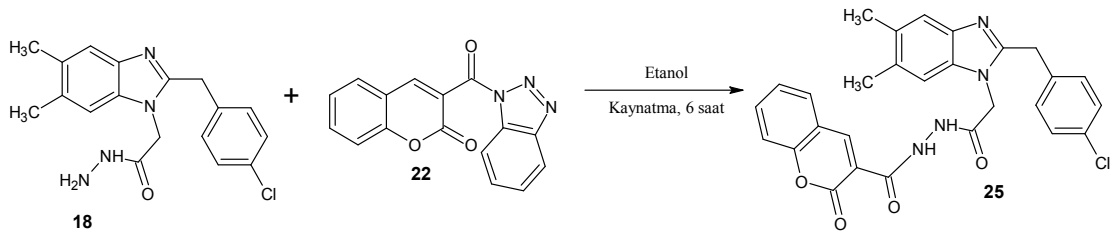
2.2.20. 2-(4-Florobenzil)-5,6-dimetil-*N'*-[(2-okso-2*H*-kromen-3-il)karboil]-1*H*-benzimidazol-1-karbohidrazid (24)



Şekil 39. 24 nolu bileşiğin eldesi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,01 mol **17** bileşiği ve 15 mL etanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 0,012 mol **22** bileşiği ilave edilip 6 saat geri-soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandığında, karışım soğutularak bir süre oda sıcaklığında bekletildi. Çöken ürün süzüldü ve sıcak etil alkol ile yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **24** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 273-274 °C, Verim: 2,64 g, %53.

2.2.21. 2-(4-Klorobenzil)-5,6-dimetil-*N'*-[(2-okso-2*H*-kromen-3-il)karboil]-1*H*-benzimidazol-1-karbohidrazid (25)

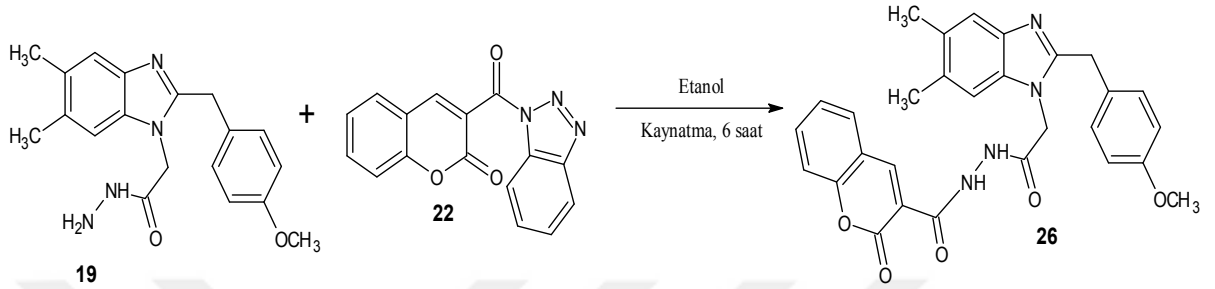


Şekil 40. 25 nolu bileşiğin eldesi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,01 mol **18** bileşiği ve 15 mL etanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 0,012 mol **22** bileşiği ilave edilip 6 saat geri-soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandığında, karışım soğutularak bir süre oda sıcaklığında bekletildi. Çöken ürün süzüldü ve sıcak etil alkol ile yıkanarak saflaştırıldı.

Desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **25** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 261-262 °C, Verim: 3,16 g, %61.

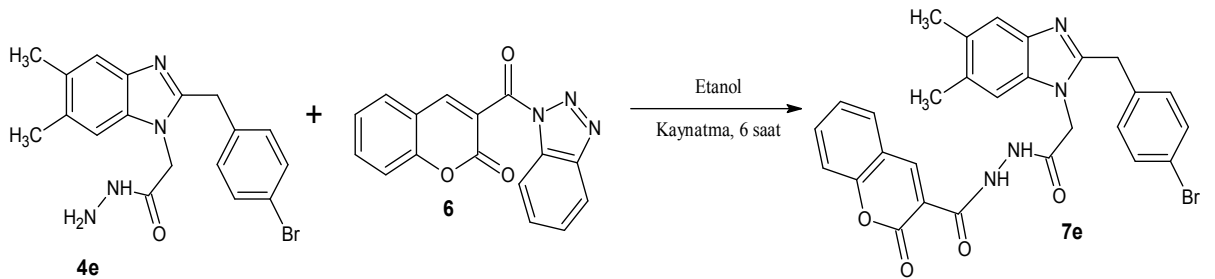
2.2.22. 2-(4-Metoksibenzil)-5,6-dimetil-N'-[(2-okso-2H-kromen-3-il)karboil]-1H-benzimidazol-1-karbohidrazid (**26**)



Şekil 41. 26 nolu bileşiğin eldesi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,01 mol **19** bileşiği ve 15 mL etanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 0,012 mol **22** bileşiği ilave edilip 6 saat geri-soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandığında, karışım soğutularak bir süre oda sıcaklığında bekletildi. Çöken ürün süzüldü ve sıcak etil alkol ile yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **26** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 228-229 °C, Verim: 2,96 g, %58 .

2.2.23. 2-(4-Bromobenzil)-5,6-dimetil-N'-[(2-okso-2H-kromen-3-il) karboil]-1H-benzimidazol-1-karbohidrazid (**27**)



Şekil 42. 27 nolu bileşiğin eldesi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,01 mol **20** bileşiği ve 15 mL etanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 0,012 mol **22** bileşiği ilave edilip 6 saat geri-soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK (etil asetat/hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandığında, karışım soğutularak bir süre oda sıcaklığında bekletildi. Çöken ürün süzöldü ve sıcak etil alkol ile yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **27** bileşiği olarak tanımlandı. E.N.: 260-261 °C, Verim: 3,74 g, %67.



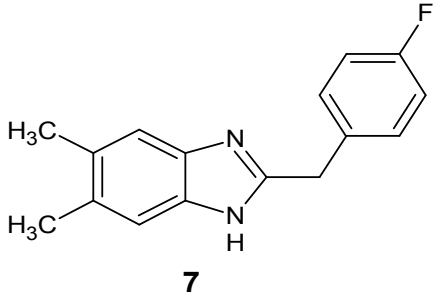
3. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 18 orijinal olmak üzere toplam 22 madde sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin 5'i 5,6-dimetil-benzimidazol türevi bileşikler olup (6-10), metilbromoasetat ile etkileştirilmesi sonucu 1 nolu azot atomundaki asidik proton ile yer değiştirmesiyle oluşan 5 yeni 5,6-dimetil benzimidazol'ün ester türevi (11-15) bileşikler ve bunların hidrazin hidrat ile etkileşmesi sonucu ise 5 yeni 5,6-dimetil benzimidazol'ün hidrazid türevi (16-20) bileşiklerdir.

Çalışmanın diğer sentez kısmında ise 2-okso-2*H*-kromon-3-karboksilik asit (21) ve 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromen-2-on (22) bileşikleri literatürde kayıtlı olan yöntemle göre sentezlenmiştir (Thai vd., 2007; Katritzky vd., 2008). Ardından elde edilen 22 nolu bileşik 5,6-dimetil benzimidazol'ün hidrazid türevleri (16-20) ile reaksiyona sokularak benzimidazol halkası içeren kumarin türevleri (23-27) elde edilmiştir.

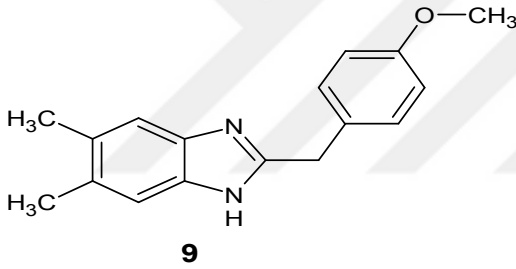
Sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR (APT) ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle doğrulandı. Spektrumlara ilişkin olarak elde edilen spektral veriler her bir bileşik için aşağıda verilmiştir. Ele geçen benzimidazol türevi bileşiklerin NMR spektrumları DMSO-*d*₆ alınmıştır. ¹H NMR spektrumlarında DMSO-*d*₆'dan ileri gelen metil pikleri 2,45-2,53 ppm civarında, su pikleri ise 3,30-3,40 ppm aralığında, ¹³C-NMR spektrumlarında DMSO-*d*₆'dan ileri gelen metil pikleri 38,08-40,65 ppm civarında gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma noktası olarak dötoro çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.

Sentezlenen bileşiklere ait spektrum verileri:



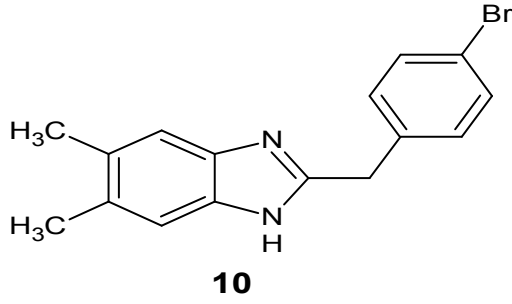
Şekil 43. 7 Nolu bileşiğin formülü

^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,25 (s, 6H, 2CH₃), 4,09 (s, 2H, CH₂), 7,109-7,13 (m, 2H, Ar-H), 7,21 (s, 2H, Ar-H), 7,30-7,33 (m, 2H, Ar-H), 11,97 (s, 1H, NH). LC-MS: 255,23 - 256,21 [M+1].



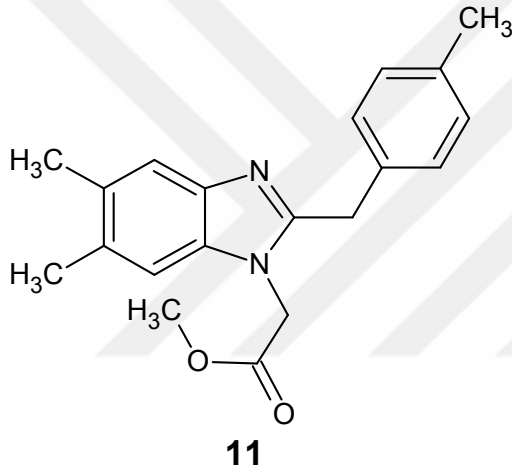
Şekil 44. 9 Nolu bileşiğin formülü

^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,25 (s, 6H, 2CH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,04 (s, 2H, CH₂), 6,85 (d, $J=8,8$ Hz, 2H, Ar-H), 7,19-7,22 (m, 4H, Ar-H). LC-MS: 267,34 [M+1].



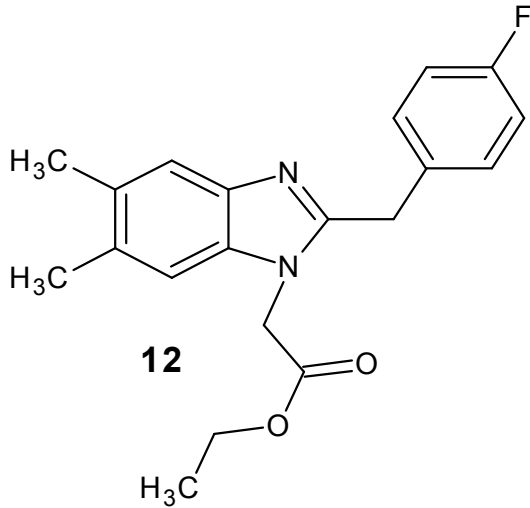
Şekil 45. 10 Nolu bileşiğin formülü

^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,25 (s, 6H, 2CH₃), 4,08 (s, 2H), 7,21-7,25 (m, 4H), 7,46 (d, $J=8.4$, 2H), 12,00 (s, 1H, NH). LC-MS: 315,22- 317-25 [M+1].



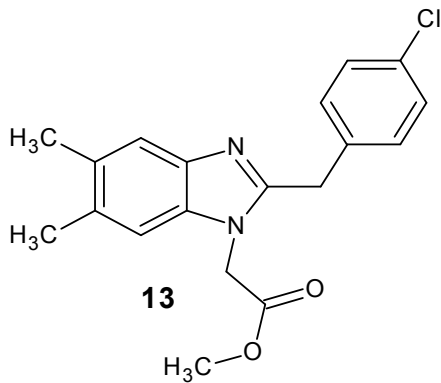
Şekil 46. 11 Nolu bileşiğin formülü

^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,23 (s, 6H, 2CH₃), 2,27 (s, 3H, CH₃), 3,49 (s, 3H, OCH₃), 4,13 (s, 2H, CH₂), 5,03 (s, 2H, NCH₂), 7,07 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, Ar-H), 7,09 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, Ar-H), 7,18 (s, 1H, Ar-H), 7,33 (s, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,26- 20,48- 21,04 (CH₃), 32,91 (CH₂), 44,77 (NCH₂), 52,54 (OCH₃), 110.56- 119,20-129,09 (2C), 129,36 (2C), 130.18- 130,84- 133,95- 134,66, 135,94-141,18 (Ar-C), 153,33 (C=N), 168,75 (C=O). LC-MS: 323,34 [M+1].



Şekil 47. 12 Nolu bileşiğin formülü

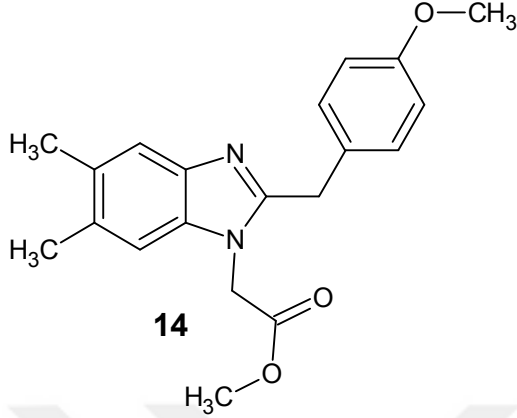
^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 1,09 (t, 3H, $J=7,6$ Hz, CH_3), 2,27 (s, 6H, 2 CH_3), 3,98 (s, 2H, $J=7,6$ Hz, OCH_2), 4,17 (s, 2H, CH_2), 5,09 (s, 2H, NCH_2), 7,06-7,11 (m, 2H, Ar-H), 7,18 (s, 1H, Ar-H), 7,25-7,29 (m, 2H, Ar-H), 7,32 (s, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 14,32-20,25 - 20,48 (CH_3), 32,32 (CH_2), 44,74 (NCH_2), 61,51 (OCH_2), 110,59- 115,37- 115,58- 119,21- 130,25- 130,92- 131,07-133,26- 134,63- 141,13 (Ar-C), 153,08 (C=N), 161,45 (C-F, $J_{\text{C-F}}=240,5$ Hz), 168,28 (C=O). LC-MS: 327,40 [M+1].



Şekil 48. 13 Nolu bileşiğin formülü

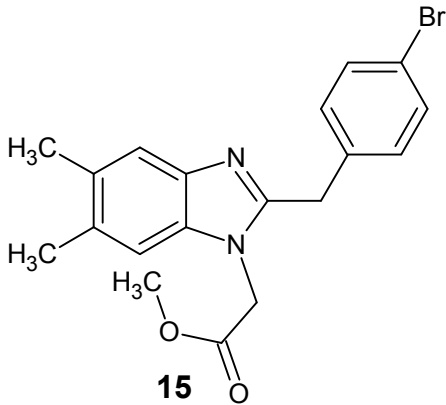
^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,27 (s, 6H, CH_3), 3,32 (s, 3H, OCH_3), 4,18 (s, 2H, CH_2), 5,09 (s, 2H, NCH_2), 7,19 (s, 1H, Ar-H), 7,24-7,30 (m, 2H, Ar-H), 7,31-7,34 (m, 3H, Ar-H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,25-20,48 (CH_3), 32,42 (CH_2), 44,74 (NCH_2), 52,57 (OCH_3), 110,60- 119,22- 128,70 (2C), 130,33- 131,05- 131,61 (2C),

134,58- 136,14- 141,09 (Ar-C), 152,85 (C=N), 168,79 (C=O). LC-MS: 343,29- 345,32 [M+1].



Şekil 49. 14 Nolu bileşiğin formülü

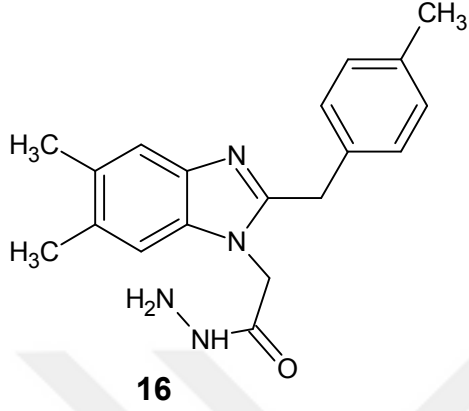
^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,25 (s, 6H, 2CH₃), 3,51 (s, 3H, OCH₃), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 4,13 (s, 2H, CH₂), 5,03 (s, 2H, NCH₂), 7,81 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7,12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7,18 (s, 1H, Ar-H), 7,36 (s, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,26- 20,49 (CH₃), 32,41 (CH₂), 44,75 (NCH₂), 52,57-55,48 (OCH₃), 110,54- 114,23- 119,17- 128,87 (2C), 130,17- 130,23- 130,84 (2C), 134,65- 141,13- 153,52 (Ar-C), 158,37 (C=N), 168,77 (C=O). LC-MS: 339,37 [M+1].



Şekil 50. 15 Nolu bileşiğin formülü

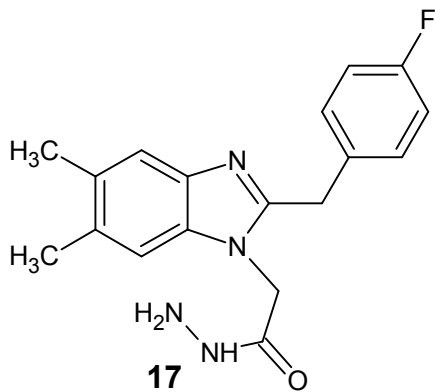
^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,26 (s, 6H, 2CH₃), 3,51 (s, 3H, OCH₃), 4,16 (s, 2H, CH₂), 5,09 (s, 2H, NCH₂), 7,18-7,21 (m, 3H, Ar-H), 7,32 (s, 1H, Ar-H), 7,45 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,26- 20,49 (CH₃), 32,49 (CH₂),

44,74 (NCH₂), 52,58 (OCH₃), 110,60- 119,21- 120,10- 130,32- 131,02- 131,57 (2C), 131,63 (2C), 134,57- 136,58- 141,09 (Ar-C), 152,78 (C=N), 168,78 (C=O). LC-MS: 387,32- 389,28 [M+1].



Şekil 51. 16 Nolu bileşiğin formülü

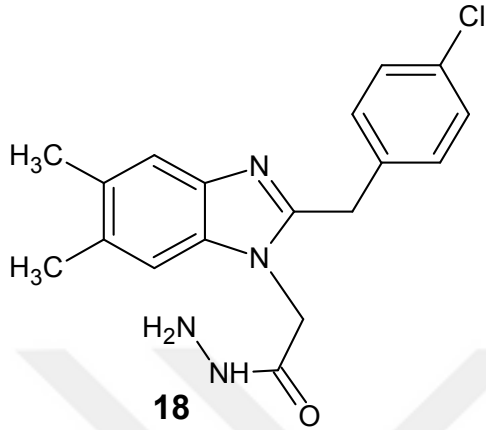
¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2,24 (s, 3H, CH₃), 2,27 (s, 6H, 2CH₃), 4,14 (s, 2H, CH₂), 4,29 (s, 2H, NCH₂), 4,66 (s, 2H, NH₂), 7,07-7,15 (m, 5H, Ar-H), 7,29 (s, 1H, Ar-H), 9,42 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 20,28- 20,54- 21,06 (CH₃), 32,98 (CH₂), 44,82 (NCH₂), 110,54- 119,13- 129,03 (2C), 129,10 (2C), 129,41-130,55- 134,34- 134,59- 135,90- 141,25 (Ar-C), 153,66 (C=N), 166,47 (C=O). LC-MS: 323,34 [M+1].



Şekil 52. 17 Nolu bileşiğin formülü

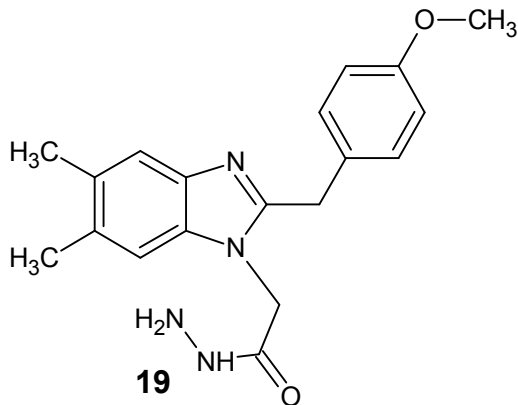
¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,27 (s, 3H, CH₃), 4,19 (s, 4H, CH₂ + NCH₂), 4,72 (s, 2H, NH₂), 7,12-7,38 (s, 6H, Ar-H), 9,47 (s, 1H, NH). ¹³C NMR

(DMSO-*d*₆), δ , ppm: 20,28- 20,54 (CH₃), 32,42 (CH₂), 44,85 (NCH₂), 110,56-115,37 (2C), 119,16- 130,06- 130,66- 131,16 (2C), 133,63- 134,53- 141,26 (Ar-C), 153,48 (C=N), 161,44 (C-F, $J_{C-F}=240,5$ Hz), 166.48 (C=O). LC-MS: 327,42 [M+1].



Şekil 53. 18 Nolu bileşiğin formülü

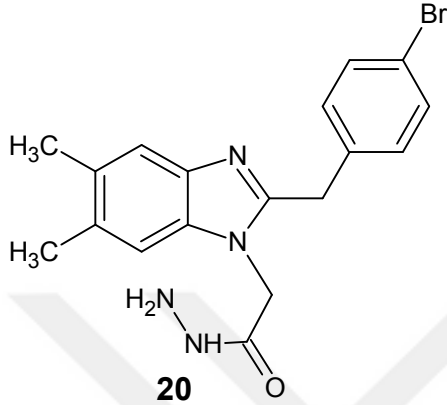
¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 2,28 (s, 3H, CH₃), 2,29 (s, 3H, CH₃), 4,19 (s, 2H, CH₂), 4,24 (s, 2H, NCH₂), 4,75 (s, 2H, NH₂), 7,11 (s, 1H, Ar-H), 7,21-7,38 (m, 5H, Ar-H), 9,44 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 20,28-20,25 (CH₃), 32,55 (CH₂), 44,86 (NCH₂), 110,57- 119,16-128,70 (2C), 130,08- 130,69- 131,19 (2C), 131,25- 134,51- 136,57- 141,22 (Ar-C), 153,20 (C=N), 166,45 (C=O). LC-MS: 343,40-345,36 [M+1].



Şekil 54. 19 Nolu bileşiğin formülü

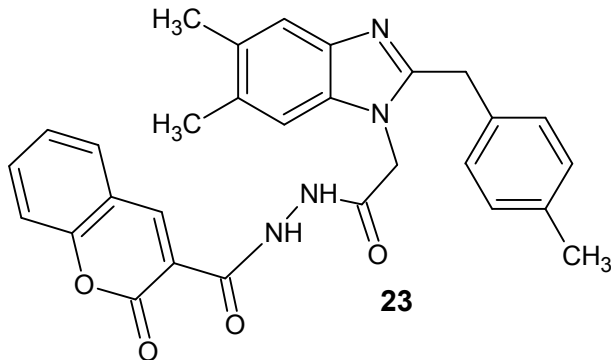
¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 2,13 (s, 3H, CH₃), 2,14 (s, 3H, CH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,03 (s, 2H, CH₂), 4,37 (s, 2H, NCH₂), 4,65 (s, 2H, NH₂), 6,75-6,89 (m, 2H, Ar-

H), 7,11-7,23 (m, 3H, Ar-H), 7,31 (s, 1H, Ar-H), 9,41 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,29- 20,54 (CH₃), 32,51 (CH₂), 44,81 (NCH₂), 55,46 (OCH₃), 110,52-114,26 (2C), 119,12- 129,27-129,94-130,25 (2C), 130,53-134,59- 144,24 (Ar-C), 153,86 (C=N), 158,35 (C-O, Ar-C), 166,49 (C=O). LC-MS: 339,46 [M+1].



Şekil 55. 20 Nolu bileşiğin formülü

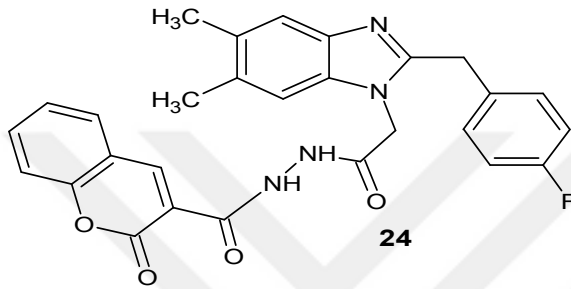
^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,27 (s, 3H, CH₃), 4,18 (s, 2H, CH₂), 4,34 (s, 2H, NCH₂), 4,71 (s, 2H, NH₂), 7,15 (s, 1H, Ar-H), 7, 22 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7,21 (s, 1H, Ar-H), 7,45 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 9,42 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,28- 20,56 (CH₃), 32,63 (CH₂), 44,86 (NCH₂), 110,56-119,17-120,04- 130,09-131,58-131,63 (2C), 131,66 (2C), 134,51137,0-141,21 (Ar-C), 153,14 (C=N), 166,45 (C=O). LC-MS: 387,32-389,28 [M+1].



Şekil 56. 23 Nolu bileşiğin formülü

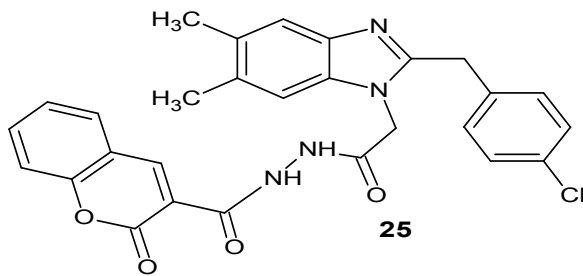
^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,27 (s, 3H, CH₃), 2,29 (s, 3H, CH₃), 4,16 (s, 2H, CH₂), 4,91 (s, 2H, NCH₂), 7,07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7,14 (d,

$J=8,0$ Hz, 2H, Ar-H), 7,24 (s, 1H, Ar-H), 7,31 (s, 1H Ar-H), 7,43 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,48 (d, $J=8,8$ Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J=8,0$ Ar-H, $J=1,6$ Ar-H, 1H, Ar-H), 8,98 (s, 1H, Ar-H (kumarin H-4)), 10,63 (s, 1H, NH), 11,22 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,28-20,55-21,06 (CH₃), 32,98 (CH₂), 44,50 (NCH₂), 110,63-116,70-118,31-119,15-125,69-129,14-129,43-130,06-130,71-130,83-134,22-134,71-134,93-135,95-141,21 (Ar-C), 148,59 (CH_{kumarin-C4}), 153,64 (C=N), 154,40 (C_{kumarin-C3}), 159,21 (C=O_{kumarin-C2}), 160,29-164,74 (C=O). LC-MS: 495,23 [M+1].



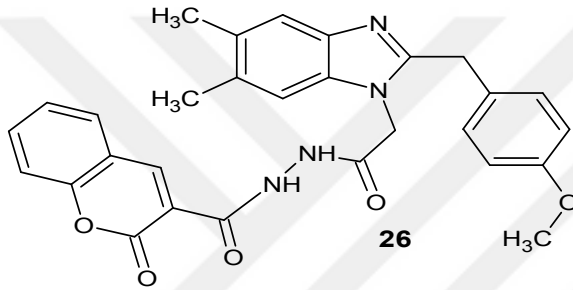
Şekil 57. 24 Nolu bileşiğin formülü

^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,29 (s, 3H, CH₃), 4,21 (s, 2H, CH₂), 4,96 (s, 2H, NCH₂), 7,06-7,13 (m, 2H, Ar-H), 7,25 (s, 1H, Ar-H), 7,28-7,35 (m, 3H, Ar-H), 7,43 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,49 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 8,00 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 8,90 (s, 1H, Ar-H (kumarin H-4)), 10,65 (s, 1H, NH), 11,25 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,28-20,56 (CH₃), 32,40 (CH₂), 44,52 (NCH₂), 110,64-115,40-115,62-118,35-118,75-119,19-125,70-130,13-130,78-131,18-131,26-133,55-134,65-134,93-141,22 (Ar-C), 148,58 (CH_{kumarin-C4}), 153,45 (C=N), 154,41 (C_{kumarin-C3}), 159,22 (C=O_{kumarin-C2}), 160,28 (C=O), 161,46 (C-F, $J_{\text{C-F}}=241,2$ Hz), 164,75 (C=O). LC-MS: 499,20-500,19 [M+1].



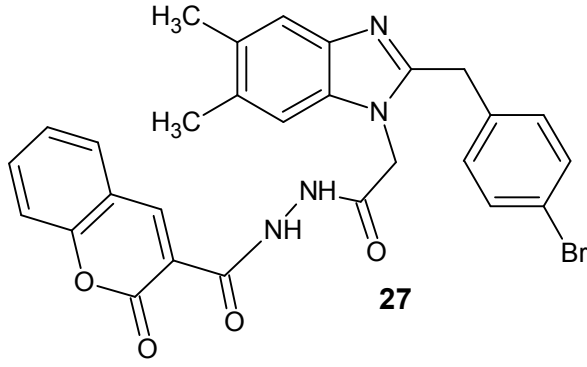
Şekil 58. 25 Nolu bileşiğin formülü

^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,29 (s, 3H, CH₃), 4,22 (s, 2H, CH₂), 4,95 (s, 2H, CH₂), 7,26 (s, 1H, Ar-H), 7,27-7,33 (m, 5H, Ar-H), 7,44 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,50 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 8,00 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 8,90 (s, 1H, Ar-H (kumarin H-4)), 10,66 (s, 1H, NH), 11,26 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,29-20,56 (CH₃), 32,55 (CH₂), 44,53 (NCH₂), 110,66- 116,71- 118,34- 118,75- 119,19- 125,70- 128,73 (2C), 130,17-130,85- 131,27 (2C), 131,61- 134,65- 134,93- 136,45- 141,20 (Ar-C), 148,58 (CH_{kumarin-C4}), 153,16 (C=N), 154,41 (C_{kumarin-C3}), 159,17 (C=O_{kumarin-C2}), 160,28 (C=O), 164,70 (C=O). LC-MS: 515,17- 517,16 [M+1].



Şekil 59. 26 Nolu bileşiğin formülü

^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,26 (s, 3H,CH₃), 2,29 (s, 3H, CH₃), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 4,13 (s, 2H, CH₂), 4,91 (s, 2H, NCH₂), 6,83 (dd, $J=6,8$ Hz, $J=2,0$ Hz, 2H, Ar-H), 7,20 (d, $J=8,2$ Hz, 2H, Ar-H), 7,23 (s, 1H, Ar-H), 7,31 (s, 1H, Ar-H), 7,46 (t, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,50 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,76 (t, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar-H), 8,00 (dd, $J=6,8$ Hz, $J=2,0$ Hz, 1H, Ar-H), 8,90 (s, 1H, Ar-H (kumarin H-4)), 10,64 (s, 1H, NH), 11,22 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,29- 20,56 (CH₃), 32,51 (CH₂), 44,48 (NCH₂), 55,44 (OCH₃), 110,62- 114,28 (2C), 116,71- 118,35-118,75- 119,15- 125,70- 129,15- 130,03- 130,29 (2C), 130,67- 130,84- 134,72- 134,93- 141,23 (Ar-C), 148,57 (CH_{kumarin-C4}), 153,82 (C=N), 154,41 (C_{kumarin-C3}), 158,37 (Ar-C, C-O), 159,18 (C=O_{kumarin-C2}), 160,29 (C=O), 164,74 (C=O). LC-MS: 511,22- 512,21 [M+1].



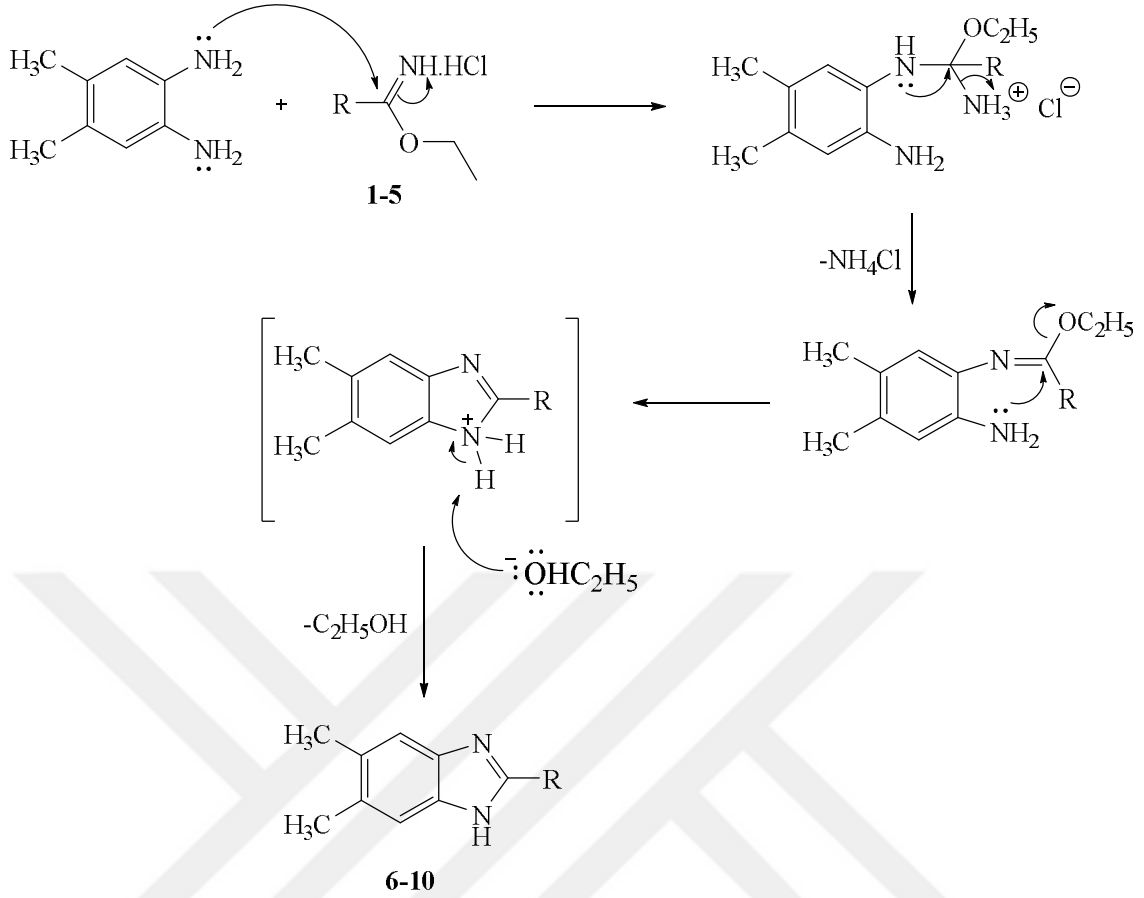
Şekil 60. 27 Nolu bileşiğin formülü

^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,29 (s, 3H, CH_3), 4,20 (s, 2H, CH_2), 4,96 (s, 2H, NCH_2), 7,21-7,26 (m, 3H, Ar-H), 7,30 (s, 1H, Ar-H), 7,41-7,53 (m, 4H, Ar-H), 7,75 (t, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar-H), 8,00 (dd, $J=8,2$ Hz, $J=1,2$ Hz, 1H, Ar-H), 8,90 (s, 1H, Ar-H (kumarin H-4)), 10,66 (s, 1H, NH), 11,26 (s, 1H NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 20,29- 20,58 (CH_3), 32,62 (CH_2), 44,53 (NCH_2), 110,65-116,70-118,334- 118,75- 119,19- 120,10- 125,70- 130,17- 130,85- 131,66- 134,66- 134,94-136,88- 141,20 (Ar-C), 148,57 ($\text{CH}_{\text{kumarin-C4}}$), 153,09 ($\text{C}=\text{N}$), 154,41 ($\text{C}_{\text{kumarin-C3}}$), 159,15 ($\text{C}=\text{O}_{\text{kumarin-C2}}$), 160,28 ($\text{C}=\text{O}$), 164,69 ($\text{C}=\text{O}$). LC-MS: 559,11- 561,11 [$\text{M}+1$].

4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında biyolojik aktivite bakımından önemli sistemlerden olan benzimidazol ve kumarin halkalarını yapısında ihtiva eden bir seri 2- (substitüe)- 5,6-dimetil- N'- [(2-okso-2H-kromen-3-il)karbonil]-1H-benzimidazol- 1- karbohidrazid türevi bileşikler sentezlenmiştir. Çalışmanın ilk basamağında benzimidazollerin sentezi için gerekli olan iminoester hidroklorürler (**1-5**) Pinner metoduna göre sentezlenmiştir (Pinner, 1982). Daha sonra elde edilen iminoesterler daha önce çalışma grubumuz tarafından geliştirilen yöntemle 4,5-dimetil-*o*-fenilendiamin ile etkileştirilerek 5,6-dimetil-2-(substitüe)-1H-benzimidazol (**6-10**) türevlerine dönüştürülmüştür. Elde edilen benzimidazol türevleri (**6-10**), K₂CO₃ varlığında metilbromo asetat ile reaksiyona sokularak metil [5,6-dimetil-2-(substitüe)-1H-benzimidazol-1-il] asetat (**11-15**) türevleri elde edildi. **11-15** tipi bileşikler etanol içerisinde hidrazin hidrat ile etkileştirilerek asetohidrazit (**16-20**) türevlerine dönüştürüldü. Çalışmanın bir sonraki basamağında ise kumarin-3-karboksilik asit literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiş ve ardından SOCl₂ varlığında 1H-benzotriazol ile reaksiyona sokularak 3-(1H-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2H-kromen-2-on sentezlenmiştir. Çalışmanın son basamağında ise kumarin halkası içeren benzimidazol türevlerinin eldesi için **16-20** tipi bileşikler 3-(1H-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2H-kromen-2-on (**22**) ile etanol içerisinde reaksiyona sokularak hedef bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen benzimidazol-kumarin hibrit bileşikleri bu alanda literatürde kısıtlı çalışma olması bakımından önemlidir. Sentezlenen orjinal bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

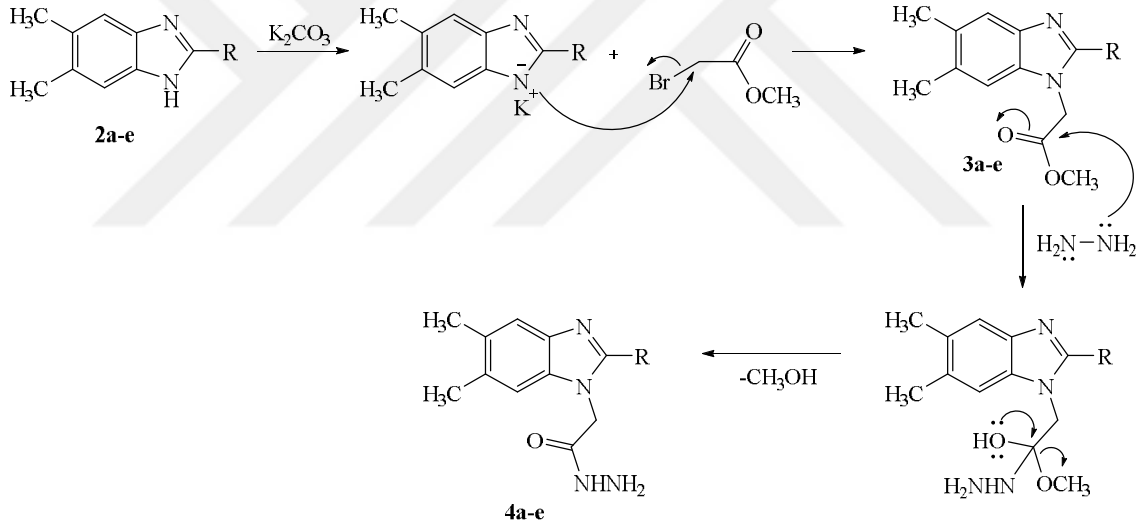
Çalışma kapsamında sentezlenen 5,6-dimetilbenzimidazol türevlerinin (**6-10**) ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde bu bileşiklerde bulunan 1 nolu azota bağlı asidik NH piklerinin 11,97-12,00 ppm aralığında, benzimidazol halkasının 5. ve 6. konumlarında bulunan CH₃ gruplarına ait piklerin 2,25 ppm civarında ve CH₂ sinyalinin ise 4,04-4,09 ppm aralığında çıktığı gözlenmiştir. Benzimidazol türevi ana bileşiklerin sentezine ilişkin reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir (Menteşe, 2012).



Şekil 61. 6-10 Bileşiklerinin sentez mekanizması

11-15 bileşiklerinin NMR ve kütle spektrumları incelendiğinde bileşiklerin yapılarıyla uyumlu oldukları gözlenmiştir. Bu yapıların $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, **6-10** tipi bileşiklerde 11,97-12,00 ppm de gözlenen NH pikinin kaybolduğu, bunun yerine OCH_3 ve N-CH_2 gruplarından kaynaklanan sinyallerin yaklaşık olarak 5,03-5,09 ppm ve 3,32-3,74 ppm aralığında gözlenmiştir. Bu bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelendiğinde ise, 168 ppm civarında yeni C=O , 44 ppm civarında N-CH_2 ve 52-55 ppm aralığında ise OCH_3 pikine ait kimyasal kayma değeri gözlenmiştir. Benzimidazol halkasındaki C=N ikili bağına ilişkin kimyasal kayma değeri 152,85-158,37 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Aromatik sisteme ait pikler ise beklenen sayıda ve önerilen yapıları destekler niteliktedir. Ayrıca **11-15** bileşiklerinin kütle spektrum değerleri yapılarıdaki halojen atomlarının izotopları da dikkate alındığında yapılar uyumlu $[\text{M}+\text{H}]^+$ sinyallerine sahip oldukları görülmektedir. Elde edilen spektral veriler önerilen yapıları tamamen destekler niteliktedir.

Elde edilen **11-15** bileşiklerinin ayrı ayrı etanol içerisinde hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi sonucu **16-20** bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, **11-15** bileşiklerinde 5,00 ppm civarında gözlenen OCH_3 pikinin kaybolduğu, bunun yerine $-\text{NH}$ protonuna ait sinyalin 9,40 ppm civarında tekli pik olarak ve $-\text{NH}_2$ grubuna ait sinyalin ise 4,65-4,74 ppm aralığında tekli pik olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Bu piklerin $-\text{NHNH}_2$ grubuna ait olduğu D_2O ilavesi ile ispatlanmıştır. Bu bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelendiğinde yapılarla uyumlu pikler verdiği gözlenmiştir. **11-15** Bileşiklerinde 168,00 ppm civarında çıkan $\text{C}=\text{O}$ grubuna ait sinyallerin **16-20** bileşiklerinde 166,00 ppm civarına kaydığı görülmüştür. Ayrıca bu bileşiklerin kütle spektrum verileri halojen atomlarının izotopları da dikkate alınarak verildiğinde $[\text{M}+\text{H}]^+$ sinyallerinin elde edilen spektrum verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

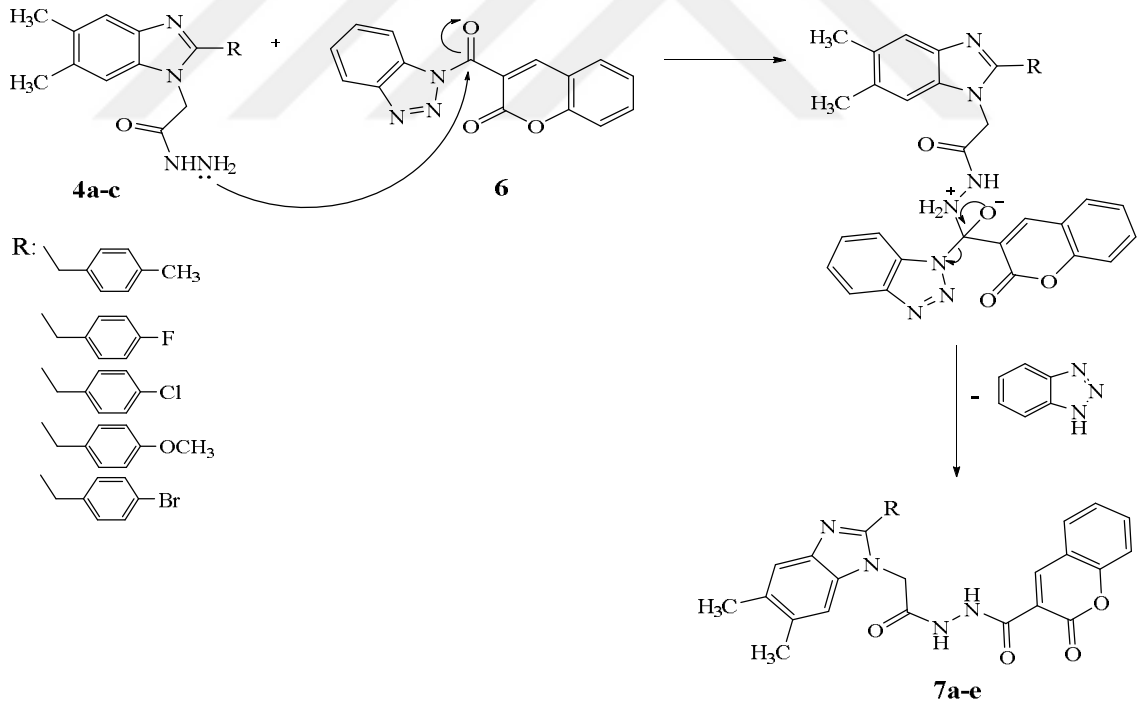


Şekil 62. 16-20 Bileşiklerinin sentez mekanizması

Çalışmanın bir sonraki basamağında meldrumik asitin etanol içerisinde piridin katalizöründe salisil aldedit ile reaksiyonundan kumarin-3-karboksilik asit (**21**) elde edilmiştir. Daha sonra **21** nolu bileşiğin SOCl_2 varlığında 1H-benzotriazol ile reaksiyonu sonucu **22** nolu bileşik elde edilmiştir.

Çalışmanın son basamağında ise **16-20** bileşiklerinin 3-(1H-benzotriazol-1-ilkarboil)-2H-kromen-2-on ile etanol içerisindeki reaksiyonu sonucu kromen-2-on halkası içeren benzimidazol türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$

spektrumları incelendiğinde NH protonlarına ait sinyallerin 10,65-11,26 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Kromen-2-on iskeletinde bulunan H-4 protonuna ait sinyal 8,90 ppm civarında tekli pik olarak ortaya çıkmıştır. Yapıdaki aromatik halka hidrojen pikleri yapıyla uyumlu olduğu gözlenmiştir. Bu yapılarıdaki N-CH₂ grubuna ait sinyaller 4,90 ppm civarında tekli pik olarak görülmüştür. **23-27** Bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrum verileri incelendiğinde bu bileşiklerde bulunan N-CH₂ grubuna ait sinyallerin 44,48-44,53 ppm aralığında, benzimidazol halkasındaki C=N grubuna ait sinyalin 153,09-153,82 ppm aralığında ortaya çıktığı görülmüştür. Ayrıca kumarin halkasının C-4 karbonunun 159,15-159,22 ppm aralığında, diğer C=O gruplarının ise 160,29-164,70 ppm aralığında ortaya çıktığı görülmüştür. Kumarin çekirdeği üzerinde bulunan C-3 kuarterner karbon atomunun ise 154,40 ppm civarında sinyal vermiştir. Bu bileşiklere ilişkin elde edilen kütle spektrumları incelendiğinde yapılarla uyumlu oldukları görülmüştür. Bu basamakta sentezlenen bileşiklere ilişkin reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekilde verilmiştir.



Şekil 63. 23-27 bileşiklerinin sentez mekanizması

Bu tez çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşikler SCI indeksinde taranan kendi alanında etkili bir dergide yayınlanmıştır (Menteşe vd., 2015d).

5. ÖNERİLER

Benzimidazol ve kumarin halkası doğal bileşiklerden olup geniş bir skalada biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı potansiyel biyoaktif bileşiklerin sentezinde sıklıkla kullanılan önemli farmakofor gruplardandır. 5,6-Dimetilbenzimidazol yapısının B₁₂ vitamininin ana iskeletinde yer alması ve benzimidazol halkasının pürin bazlarına yapısal olarak benzerliği, bu yapıları medisinada önemli kılmaktadır. Doğal bir bileşik olan kumarin halkasında yeni ilaç adayları bileşiklerin sentezinde yoğun bir kullanım alanına sahiptir. Yeni potansiyel biyoaktif bileşiklerin sentezinde etkinliği ispatlanmış farmakofor grupları içeren yeni hibrit bileşiklerin sentezi önemli bir çalışma sahasıdır. Bu çalışmada potansiyel biyoaktif benzimidazol-kumarin hibrit bileşikleri sentezlenmiştir. Literatürdeki kumarin veya benzimidazol halkası içeren hibrit bileşikler üzerine yapılan çalışmalar dikkate alındığında bu tür bileşiklerin antitümör, antilipaz, anti- α -glukozidaz ve antimikrobiyal aktivite gibi çeşitli özelliklere sahip oldukları görülmektedir ((Menteşe vd., 2015a; Mentese vd., 2015b; Mentese vd., 2015c; Chen vd., 2013). Bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerde bu tür biyolojik incelemelere açık potansiyel biyoaktif molekül adaylarıdır. Ayrıca bu bileşiklerde çeşitli heterosiklik sistemlerin sentezine imkan sağlayan -NH, -NHNH₂, -CONHNHCO- gibi gruplar içermeleri nedeniyle farklı biyoaktif moleküller için de ara ürün olma potansiyelleri vardır.

KAYNAKLAR

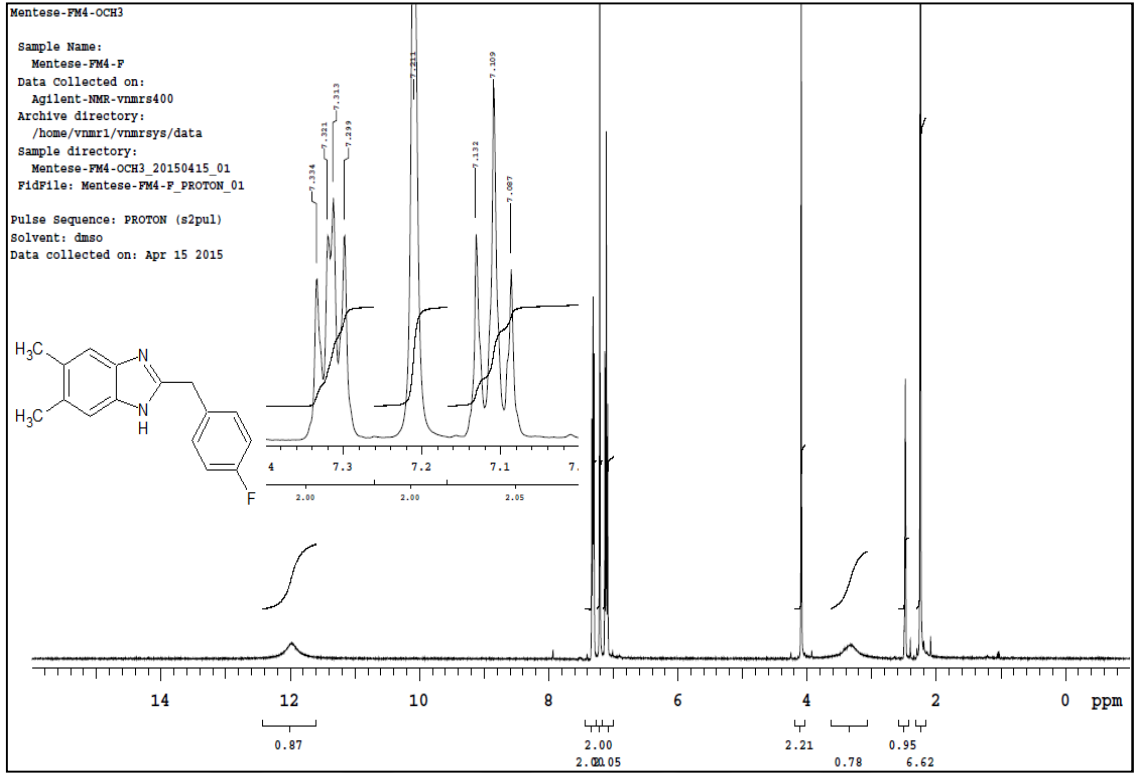
- Arora, K., Kaur, R., Bansal, N., and Bansal, G. 2014.** Novel coumarin–benzimidazole derivatives as antioxidants and safer anti-inflammatory agents. *Acta Pharmaceutia Sinica B*, 4(5), 268-375.
- Budow, S., Kozłowska, M., Gorska, A., Kazimierczuk, Z., Eickmeier, H., LaColla, P., Gosselin, G. and Seela, F. 2009.** Substituted Benzimidazoles: Antiviral Activity and Synthesis of Nucleosides, *Arkivoc*, 3, 225-250.
- Chornous, V. A., Bratenko, M. K. and Vovk, M. V. 2001.** Synthesis and antimicrobial activity of pyrazole-4-carboxylic acid hydrazides and *N*-(4-pyrazoyl) hydrazones of aromatic and heteroaromatic aldehydes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 35(4), 203-205.
- Elhazabi, H. S. A. 2011.** Synthesis, Characterization of some benzazoles bearing pyridine moiety: search for novel anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 4025-4034.
- Habernickel, V. J. 1992.** Alkyl-5-heterocyclic-benzimidazolyl-carbamate derivatives. *Drugs made in Germany*, 1, 35-97.
- Hemalatha, S., Ayyappan, T., Shanmugam, S., Nagavalli, S. and Kurubha, T. S. 2006.** Evaluation of antidiabetic and diuretic activity of polyherbal formulation. *Indian Journal of Trade Knowledge*, 5, 468-470.
- Hoffmann, K., Hunger, A. and Rossi, A. 1961.** Basically substituted benzimidazoles. US Patent, Patent No: 2980690.
- Kalajdzija, N.D., Podunavac-Kuzmanovic, S.O., Chetkovic, Lidija, D.D. and Kovacevic, S. Z. 2013.** Application of multiple linear regression analysis to predict antifungal activity of some benzimidazole derivatives using adme parameters. *Acta Periodica Technologies*, 44, 239-247.
- Katritzky, A. R., Narindoshvili, T. and Angrish, P. 2008.** Chiral *N*-(Coumarin-3-ylcarbonyl)- α -amino Acids: Fluorescent Markers for Amino Acids and Dipeptides Synthesis - Stuttgart, 13, 2013-2022.
- Kazimierczuk, Z., Upcroft, J. A., Upcroft, P., Gorska, A., Starosciak, B. and Agnieszka, L. 2002.** Synthesis, antiprotozoal and antibacterial activity of nitro- and halogeno-substituted benzimidazole derivatives. *Acta Biochimica Polonica*, 49, 185-195.
- Keurulainen, L., Salin, O., Siiskonen, A., Kern, J. M., Alvesalo, J., Kiuru, P. and Maass, M. 2010.** Design and synthesis of 2-arylbenzimidazoles and evaluation of their inhibitory effect against chlamydia pneumoniae. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 7664-7674.

- Khairnar, V. L., Lockhande, S. R. and Khadse, B. G. 1981.** Synthesis and antifungal and anti tubercular properties of some benzimidazole derivatives. Chemical Abstract, 95, 203-233.
- Kubo, K., Oda, K., Kaneko, T., Satoh, H. and Nohara, A. 1990.** Synthesis of 2-[[4-fluoroalkoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1*h*-benzimidazoles as anti-ulcer agents. Chemical Pharmaceutical Bulletin, 38, 2853-2858.
- Kulkarni, M. V. and Patil, V. D. 1981.** Synthesis, spectral studies and anti-inflammatory activity of some new 2-aryloxybenzimidazoles. Arch Pharmaceuticals, 314, 440-447.
- Kuş, C., Ayhan, K. G., Ozbey, S., Kaynak, F. B., Kaya, M., Coban, T. and Can, E. B. 2008.** Synthesis and antioxidant properties of novel n-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-amino and 4-methyl-2*h*-1,2,4-triazole-3(4*h*)-thione derivatives of benzimidazole class. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 16, 4294-4303.
- Langer, P. and Doring, M. 2002.** Efficient synthesis of nitrogen heterocycles by cyclization of bis(nucleophiles) with oxaldiimidoyl dichlorides. European Journal of Organic Chemistry, 2, 221-234.
- Lyakhova, E. A., Gusyeva, Y. A., Nekhoroshkova, J. V., Shafran, L. M. and Lyakhov, S.A. 2009.** Synthesis and affinity to dna of phenylbenzimidazoles and benzoimidazo [1,2-*c*] quinazolines. European Journal of Medicinal Chemistry, 44, 3305-3312.
- McBride, C. M., Renhowe, P. A., Heise, C., Jansen, J. M., Lapointe, G., Ma, S., Pineda, R., Vora, J., Wiesmann, M. and Shafer, C. M. 2006.** Design and structure-activity relationship of 3-benzimidazol-2-yl-1*h*-indazoles as inhibitors of receptor tyrosine kinases. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16, 3595-3599.
- Meanwell, N. A. and Krystal, M. 2007.** Respiratory syncytial virus: the discovery and optimization of orally bioavailable fusion inhibitors. Drugs Future, 32, 441-445.
- Menteşe, E. 2012.** Yeni bir yöntem kullanılarak benzimidazol bileşiklerinin mikrodalga ışına ile sentezlenmesi ve bu bileşiklerin bazı biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, Türkiye, 2015, 1-40.
- Menteşe, E., Karaali, N., Yılmaz, F., Ülker, S. and Kahveci, B. 2013,** Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of some benzimidazole derivatives containing 1,2,4-triazol ring. Archive der Pharmazie, 346, 556-561.
- Mentese, E., Yılmaz, F., Ülker, S. and Kahveci, B. 2015a.** Microwave assisted synthesis and anti-lipase activity of some new fluorine-containing benzimidazoles. Drug Research, 65, 40-45.

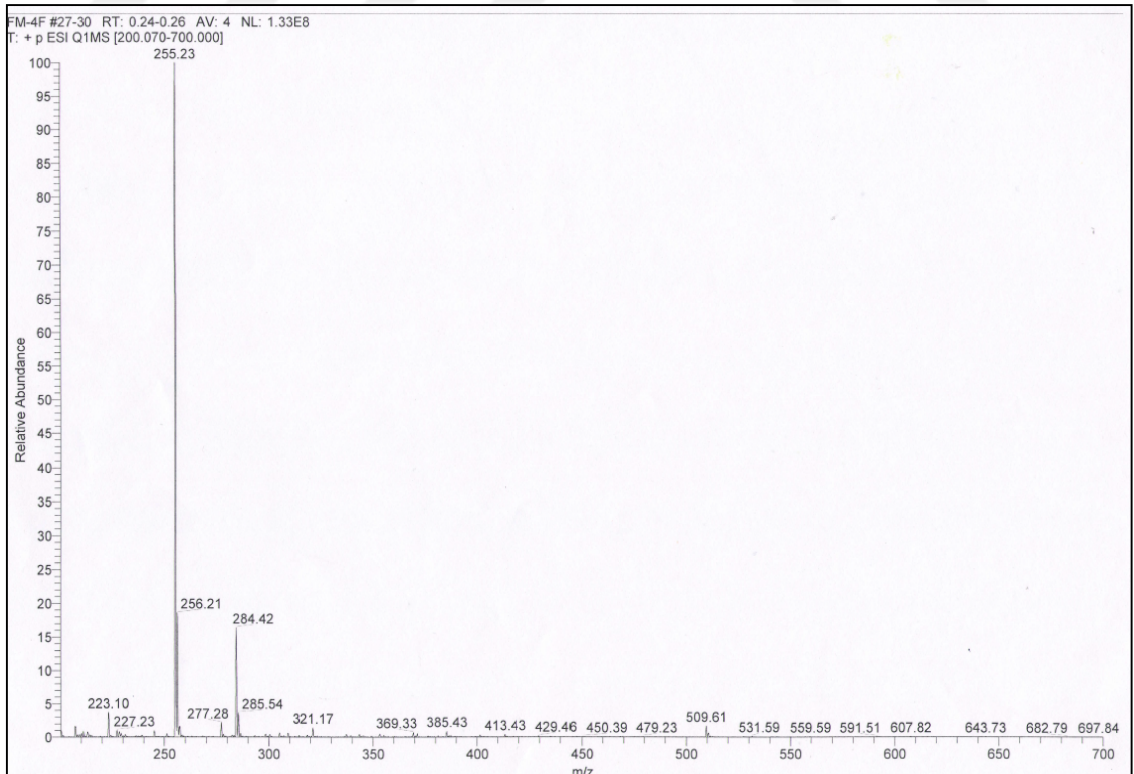
- Menteşe, E., Yılmaz, F., Balta, N., Bekircan, O. and Kahveci, B. 2015b.** Synthesis and antioxidant activities of some new triheterocyclic compounds containing benzimidazole, thiophene and 1,2,4-triazole rings. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(3), 435-441.
- Mentese, E., Ülker, S. and Kahveci, B. 2015c.** Synthesis and study of α -glucosidase inhibitory, antimicrobial and antioxidant activities of some benzimidazole derivatives containing triazole, thiadiazole, oxadiazole and morpholine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50, 1671-1682.
- Menteşe, E., Yılmaz, F., Mutlu, F. and Kahveci, B. 2015d.** Synthesis of new coumarin containing benzimidazole derivatives. *Journal of Chemical Research*, 8, 645-648.
- Metwally, K. A., Abdel-aziz, L. M., Lashine-el, S. M., Husseiny, M. I. and Badawy, R. H. 2006.** Hydrazones of 2-aryl-4-carboxylic acid hydrazides: synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 14, 24, 8675-8682.
- Migawa, M. T., Giradet, J. L., Walker, J. A., Koszalka, G. W., Chamberlain, S. D., Drach, J. C. and Townsend, L. B. 1998.** Design, synthesis, and antiviral activity of α -nucleosides: d- and l-isomers of lyxofuranosyl- and (5-deoxylyxofuranosyl) benzimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 1242-1251.
- Patil, A., Ganguly, S. and Surana, S. 2008.** A systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent. *Rasayan Journal of Chemistry*, 1(3), 447-460.
- Paul, K., Bindal, S. and Luxami, V. 2013.** Synthesis of new conjugated coumarin-benzimidazole hybrids and their anticancer activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(12), 3667-3672.
- Ramya, V. S., Kallappa, M. H. and Keri, S. 2010.** Derivatives of benzimidazole pharmacophore: synthesis, anticonvulsant. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1753-1759.
- Refaat, H. M. 2010.** Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2949-2956.
- Savall, B. M., Edwards, J. P., Venable, J. D., Buzard, D. J., Thurmond, R., Hack, M. and McGovern, P. 2010.** Agonist/antagonist modulation in a series of 2-aryl benzimidazole h₄ receptor ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 3367-3371.
- She, J., Jiang, Z. and Wang, Y. 2009.** One-pot synthesis of functionalized benzimidazoles and 1*h*-pyrimidines via cascade reactions of *o*-aminoanilines or naphthalene-1,8-diamine with alkynes and *p*-tolylsulfonyl azide. *Synlett*, 12, 2023-2027.

- Thai, B., Noble, A., Rowan, R., Creaven, B.S., Walsh, M., Mccann, M., Egan D. and Kavanagh. K. 2007.** Mechanism of action of coumarin and silver(I)-coumarin complexes against the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Toxicol in Vitro*, 21(5), 801-805.
- Usta, A., Yilmaz, F., Kapucu, G., Baltas N., and Mentese, E. 2015.** Synthesis of some new benzimidazole derivatives with their antioxidant activities. *Letters in Organic Chemistry*, 12, 227-232.
- Wiedemann, I., Peli, H., Justus, H., Adamus, S., Brantl, V. and Lohmann, H. 1985.** Pharmacokinetics of adimolol after single and multiple dose administration in healthy volunteers. *Arzneim Forsch-Drug Research*, 36, 964-969.
- Wolley, D. W. 1944.** Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *Journal of Biological Chemistry*, 152, 225-232.
- Zhijian, Z., Blaise, L., Johndrach, C. and Leroy, B. T., 2000.** Design, synthesis, and biological evaluation of tricyclic nucleosides as analogues of certain antiviral polyhalogenated benzimidazole ribonucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2430-2437.
- Zhu, Z., Lippa, B., Drach, J. C. and Townsend, L. B. 2000.** Design, synthesis, and biological evaluation of tricyclic nucleosides (dimensional probes) as analogues of certain antiviral polyhalogenated benzimidazole ribonucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2430-2437.

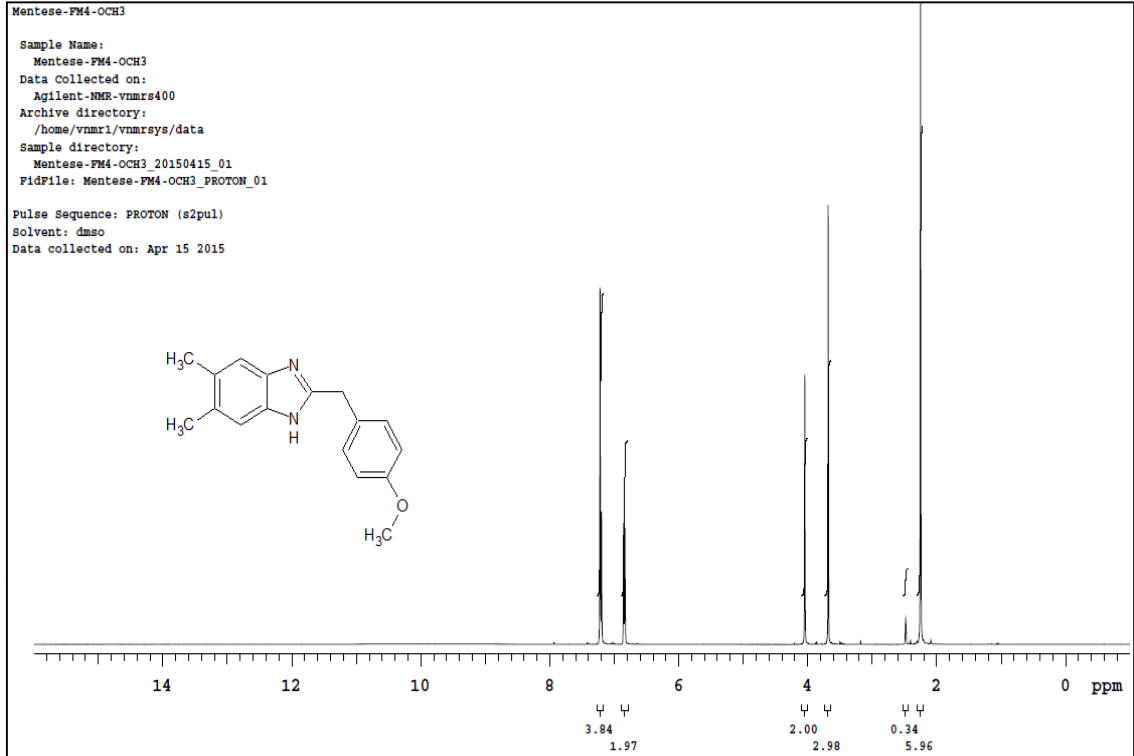
EKLER



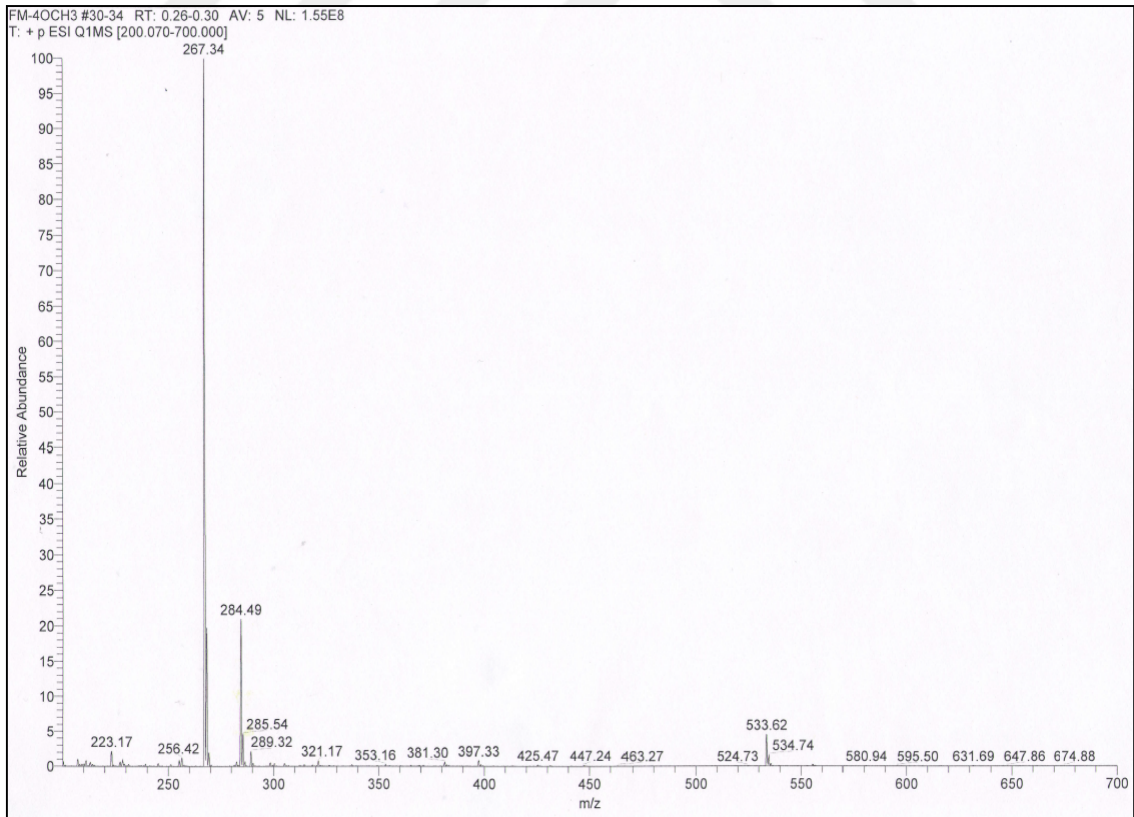
Ek Şekil 1. 7 Bileşığının ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



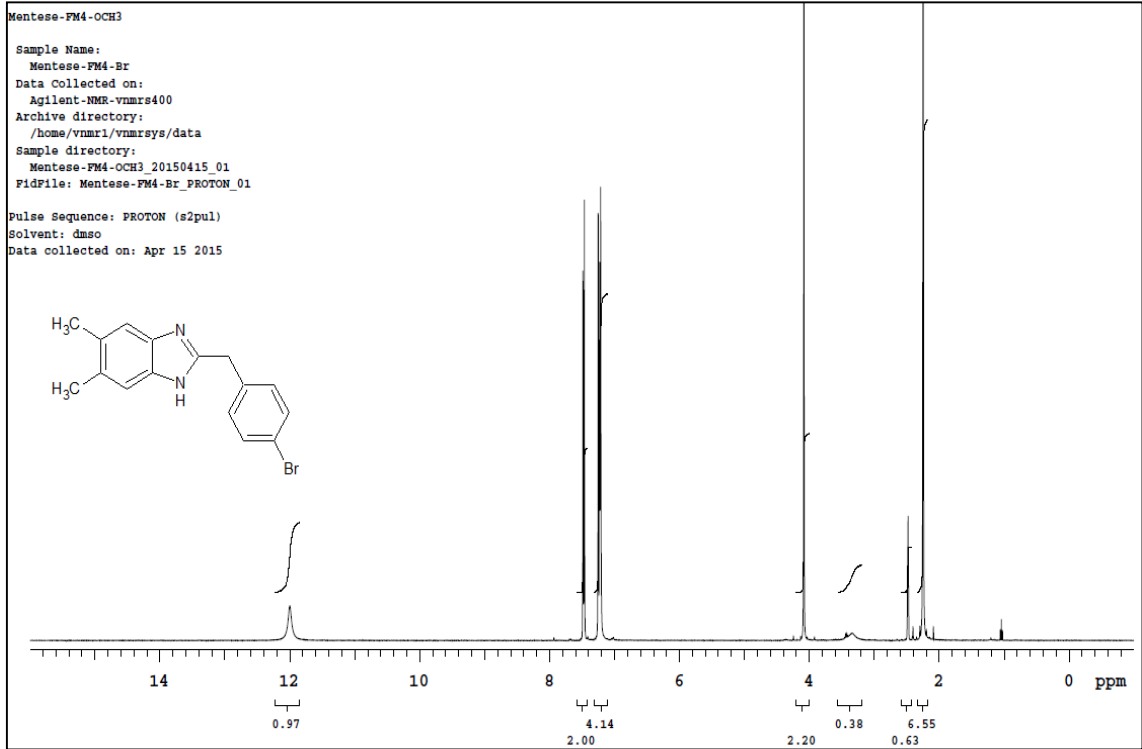
Ek Şekil 2. 7 Bileşığının LC-MS Spektrumu



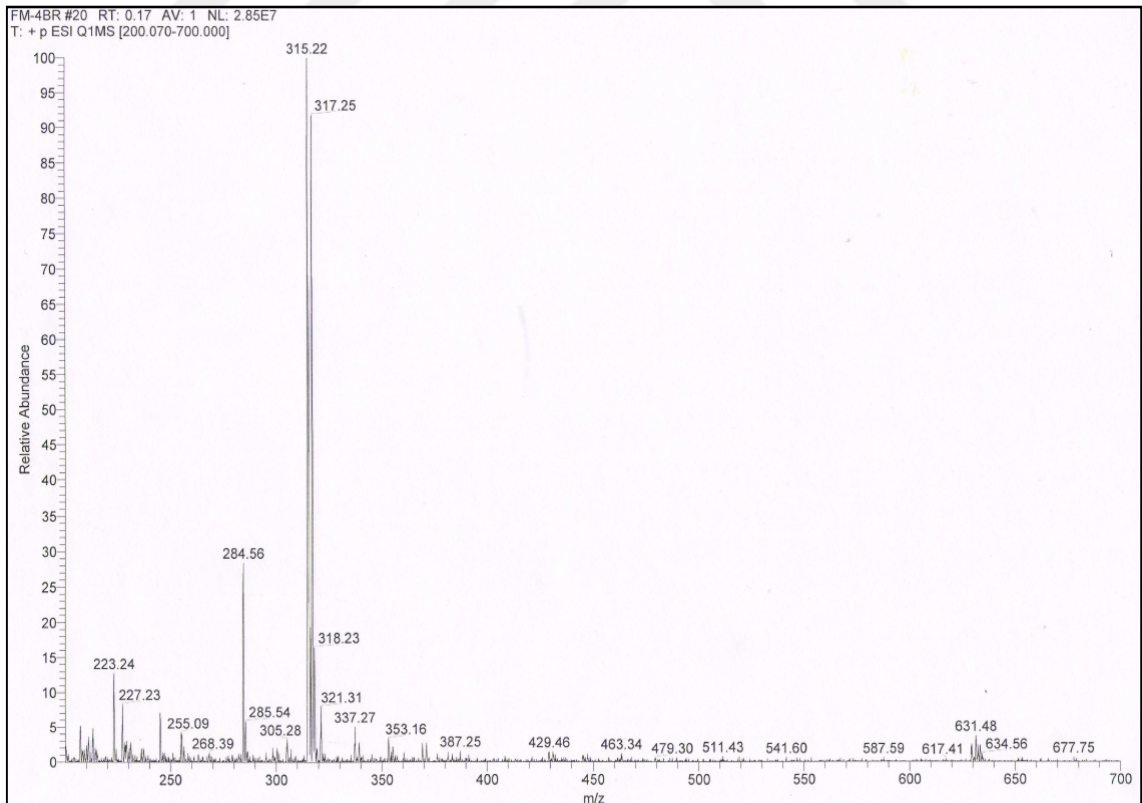
Ek Şekil 3. 9 Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO-d₆



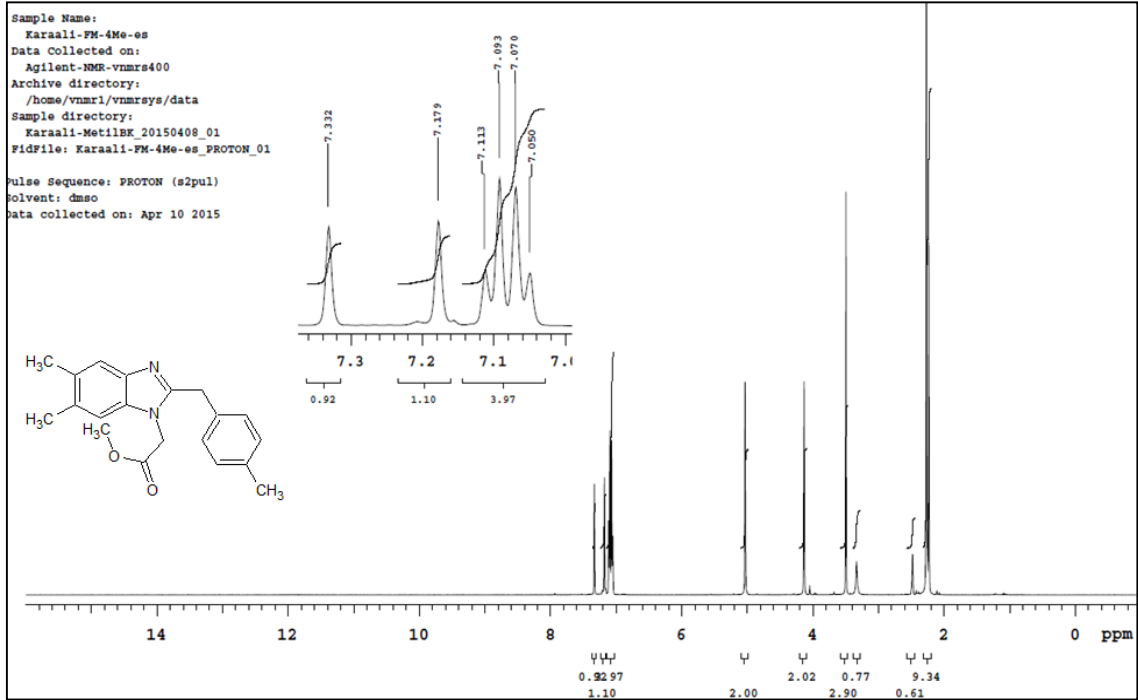
Ek Şekil 4. 9 Bileşiminin LC-MS Spektrumu



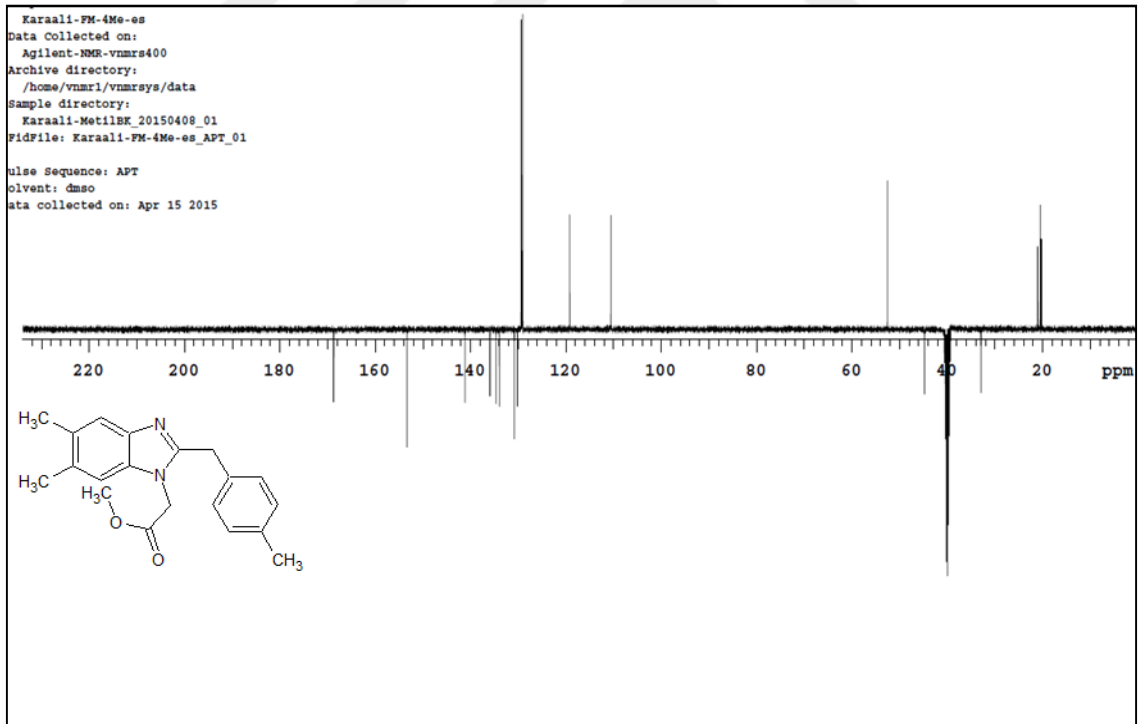
Ek Şekil 5. 10 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



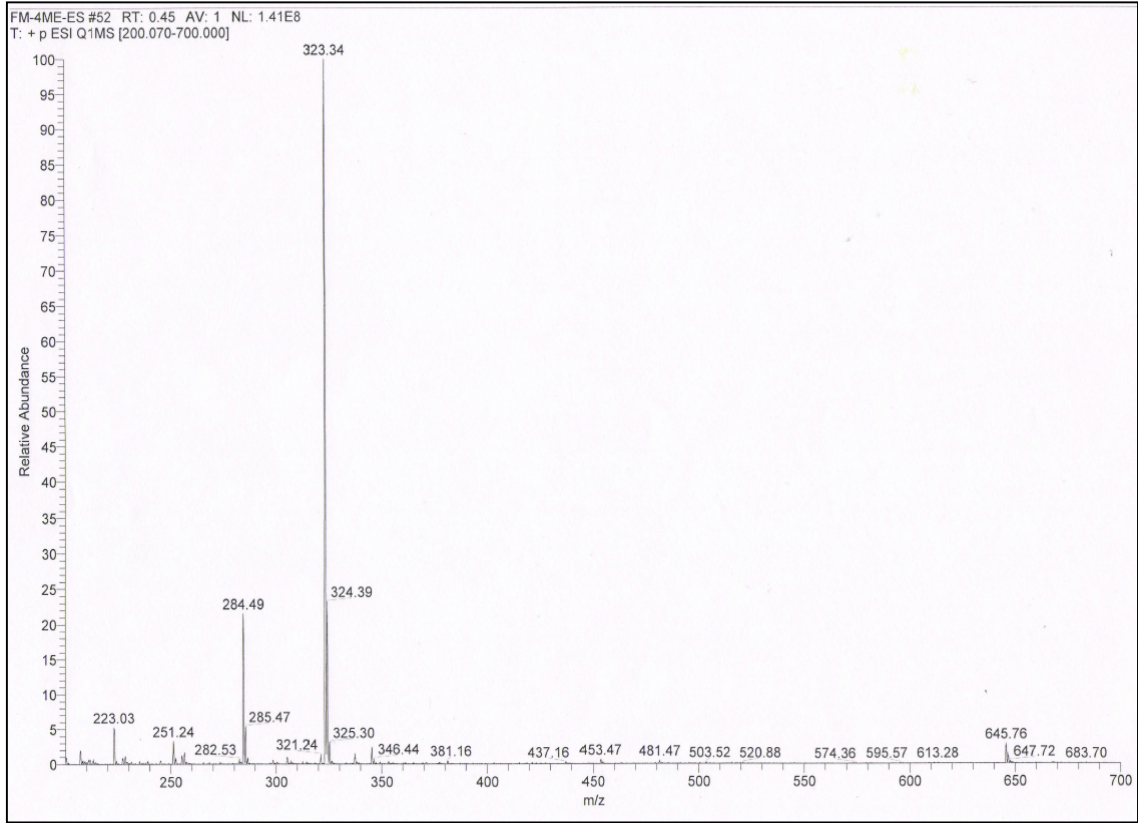
Ek Şekil 6. 10 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



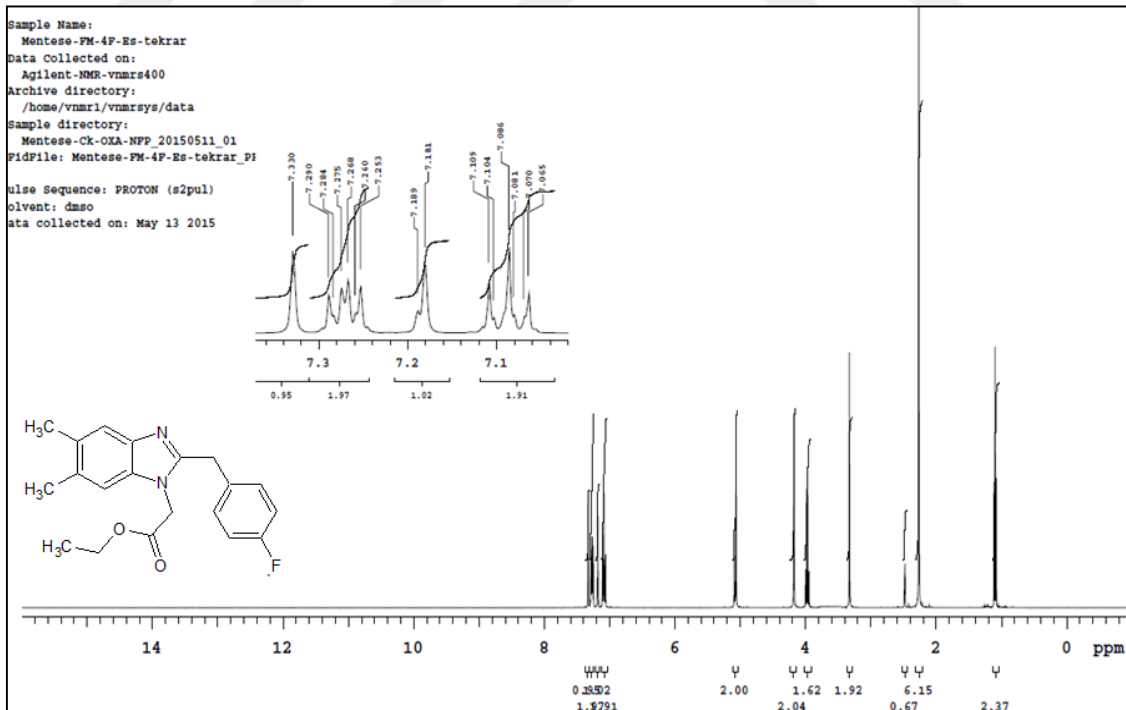
Ek Şekil 7. 11 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



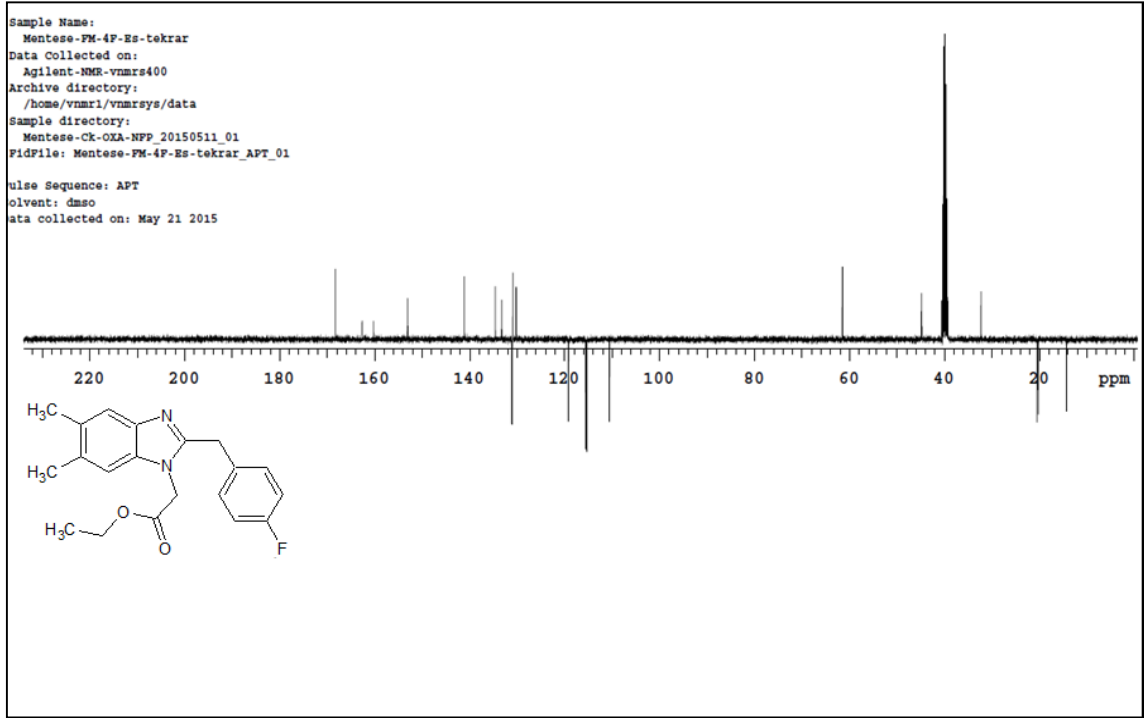
Ek Şekil 8. 11 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



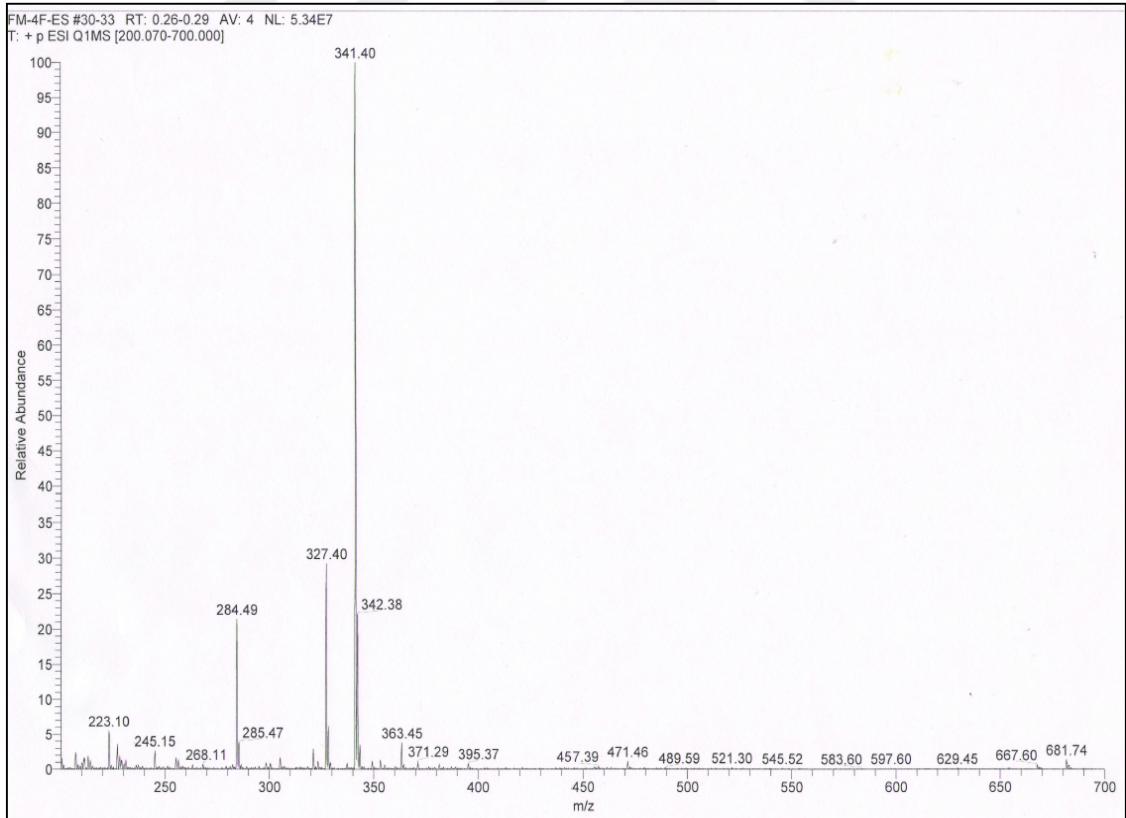
Ek Şekil 9. 11 Bileşiminin LC-MS Spektrumu



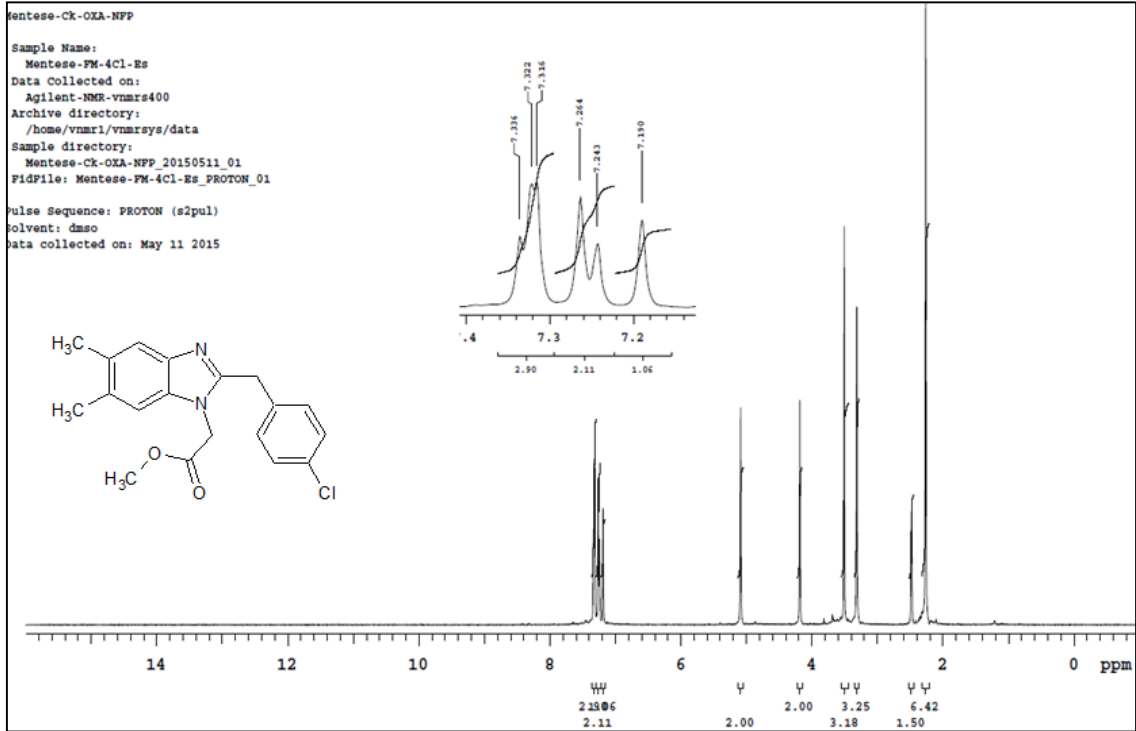
Ek Şekil 10. 12 Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



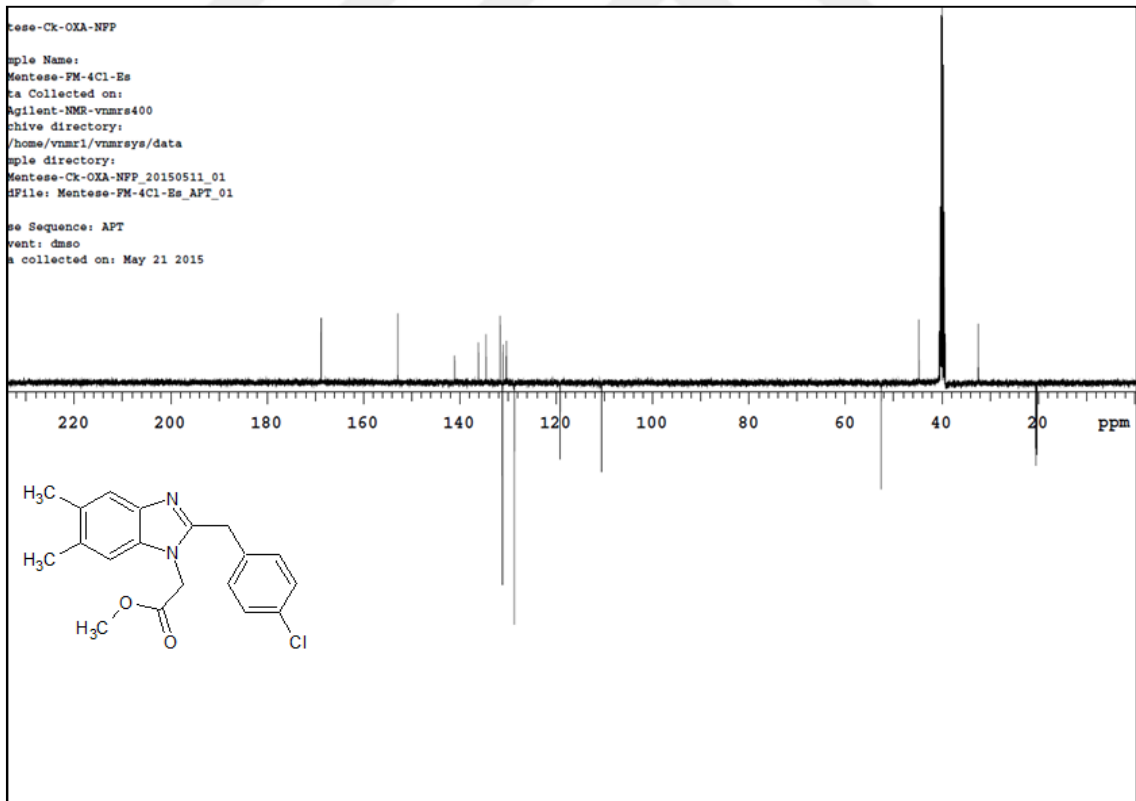
Ek Şekil 11. 12 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



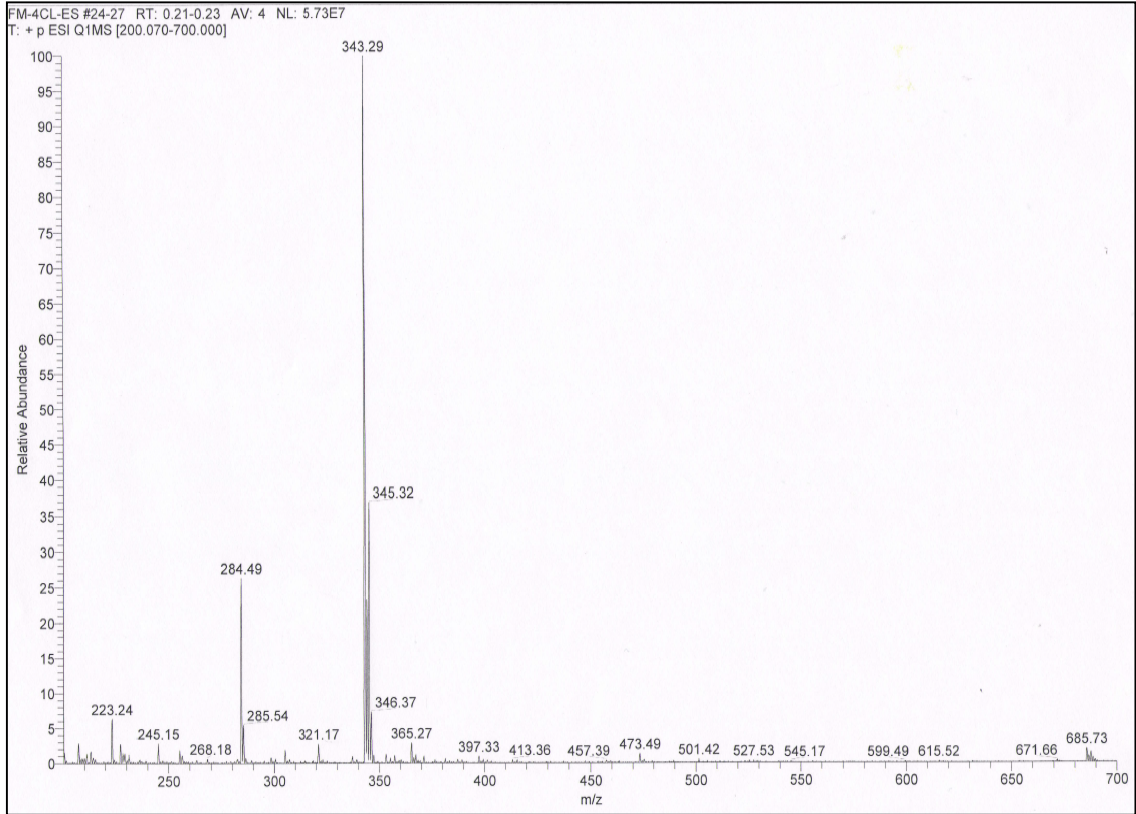
Ek Şekil 12. 12 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



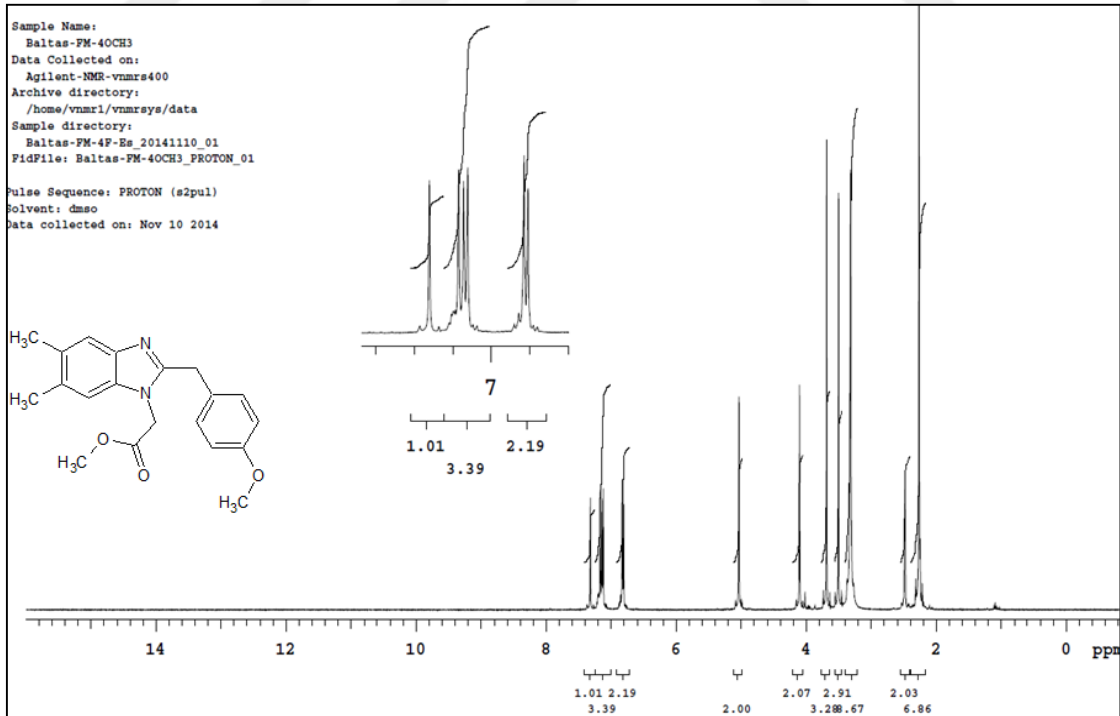
Ek Şekil 13. 13 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



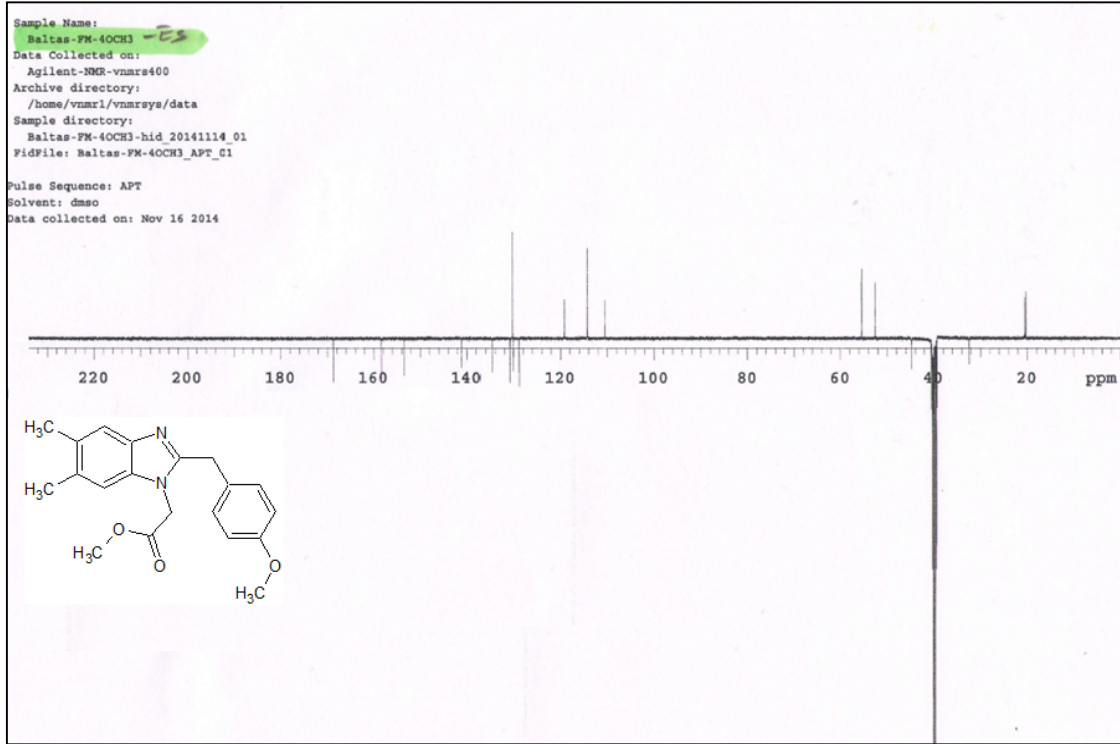
Ek Şekil 14. 13 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



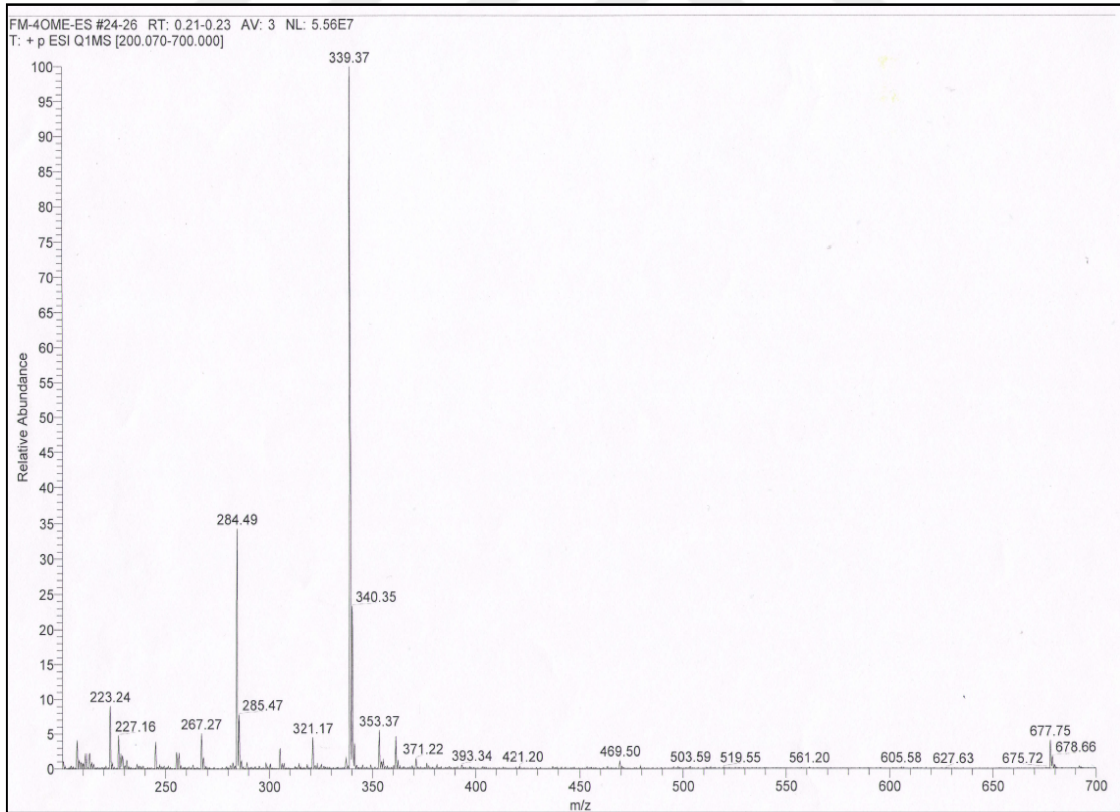
Ek Şekil 15. 13 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



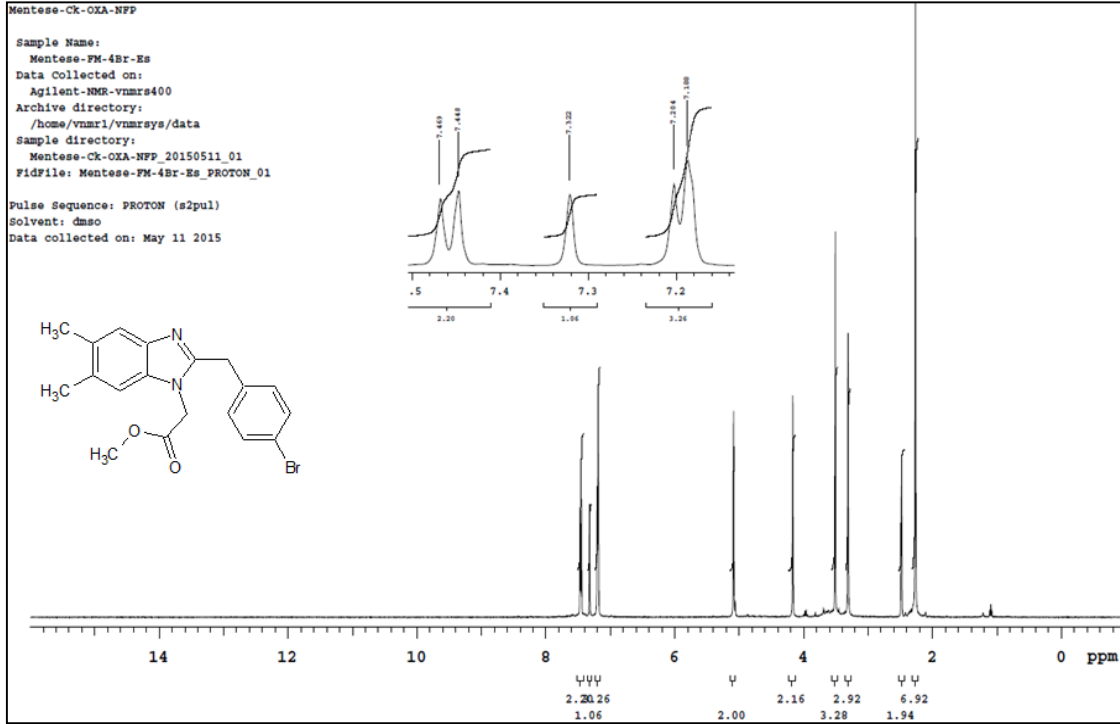
Ek Şekil 16. 14 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



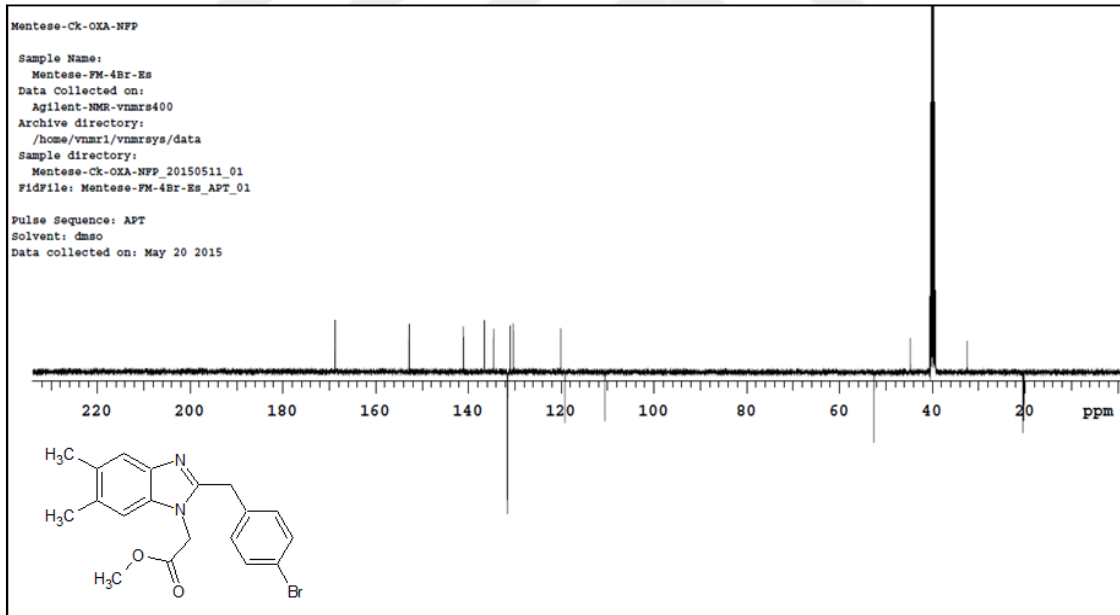
Ek Şekil 17. 14 Bileşiminin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



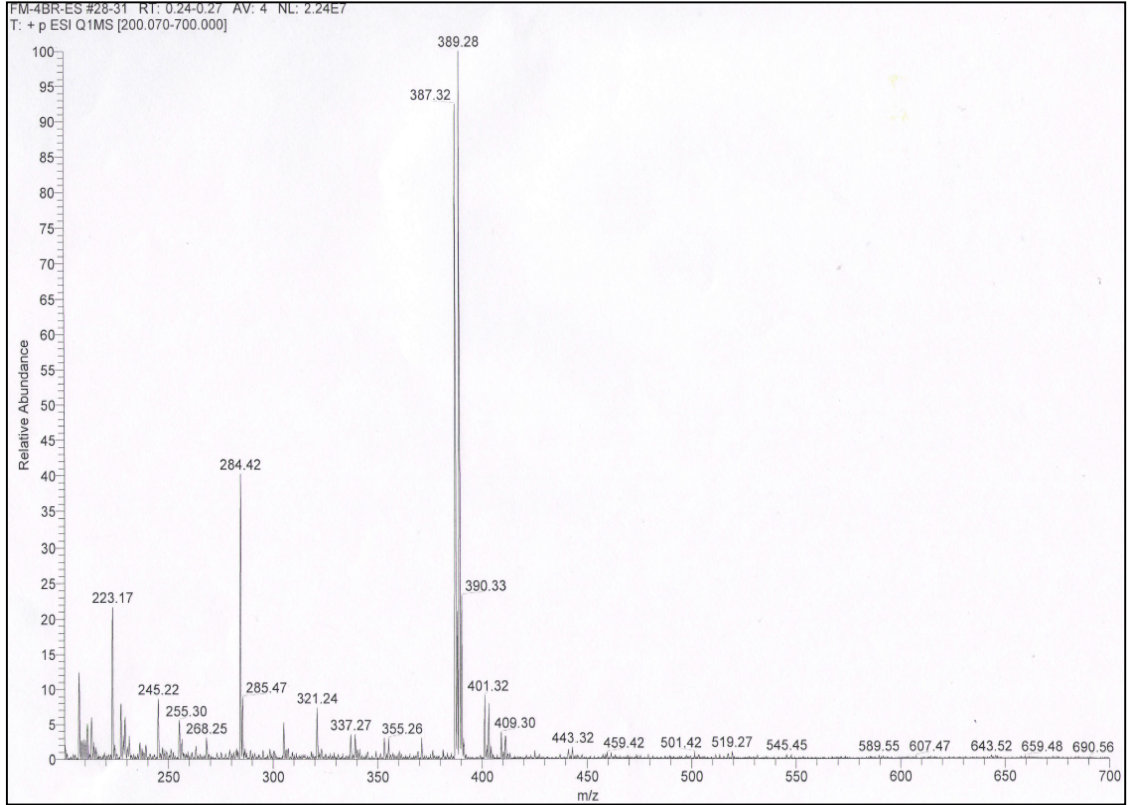
Ek Şekil 18. 14 Bileşiminin LC-MS Spektrumu



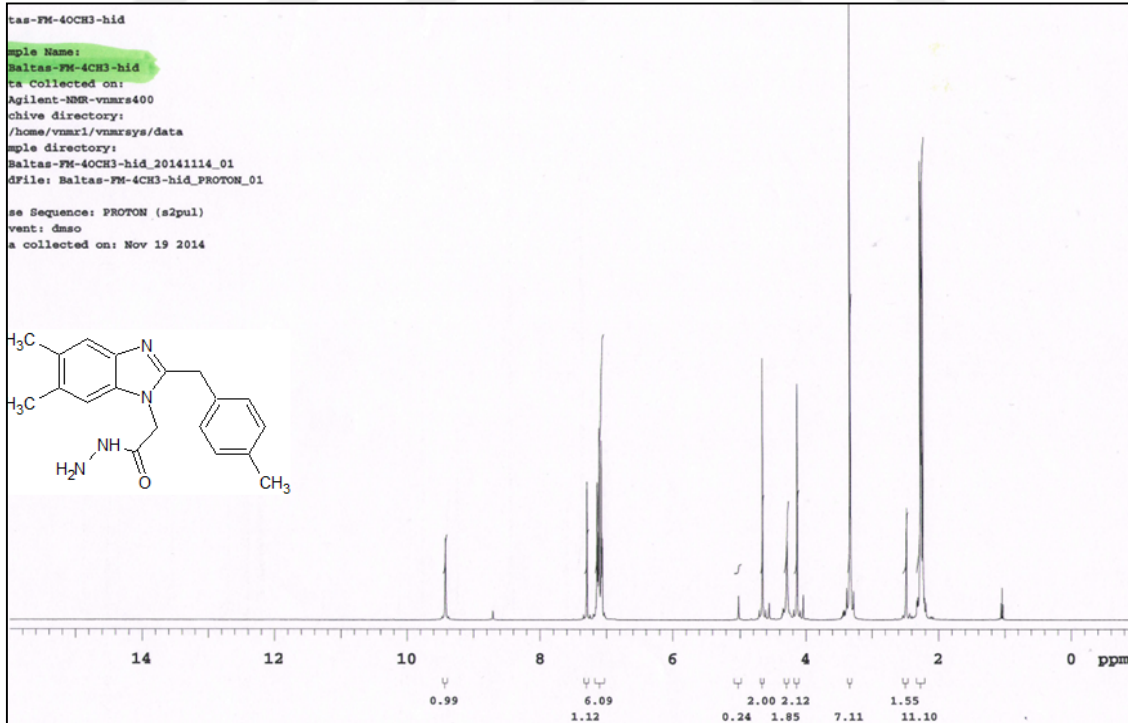
Ek Şekil 19. 15 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



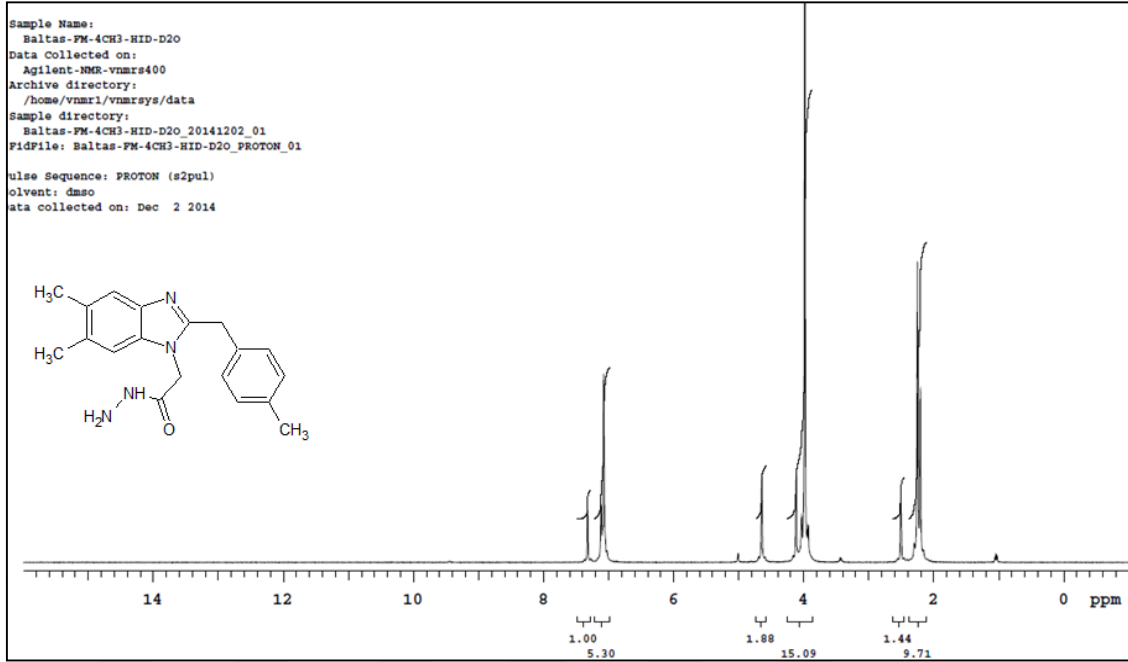
Ek Şekil 20. 15 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



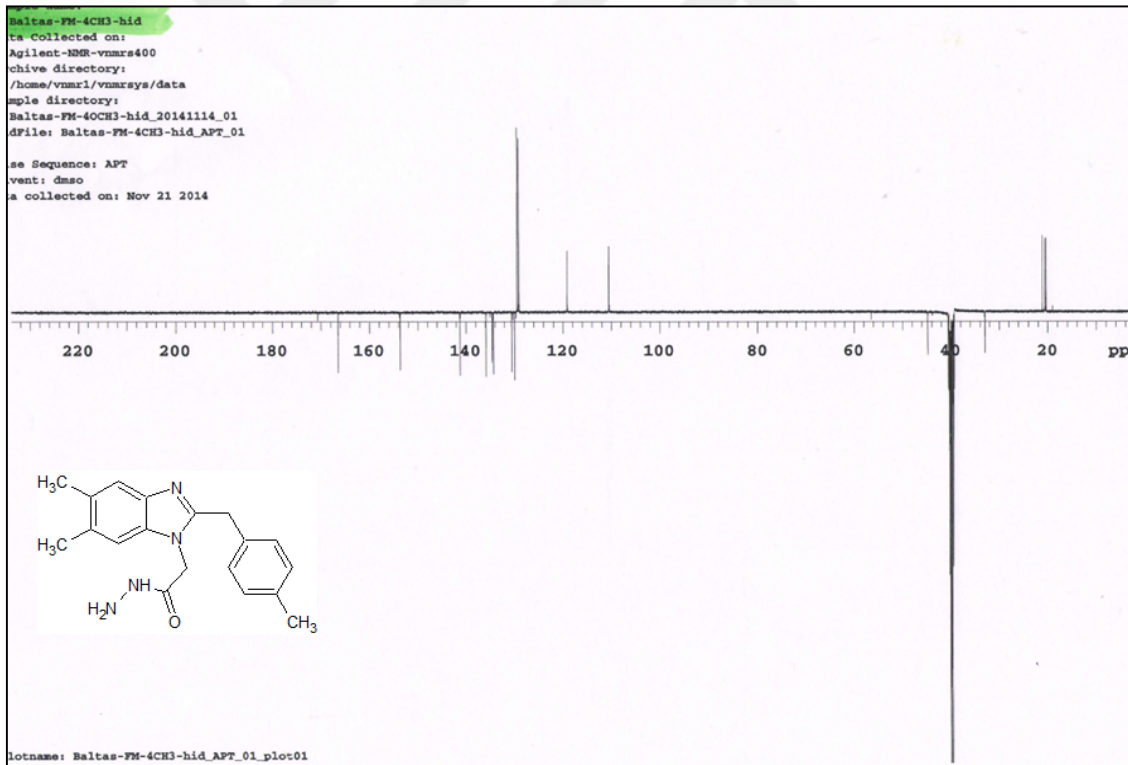
Ek Şekil 21. 15 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



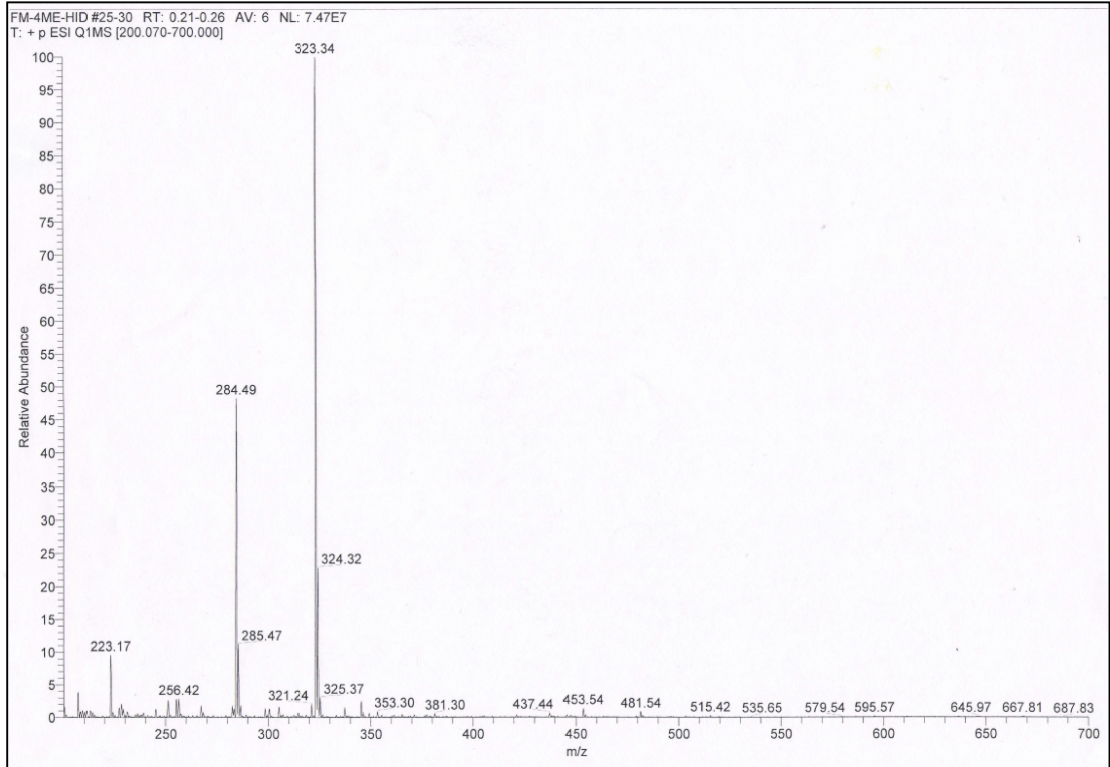
Ek Şekil 22. 16 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



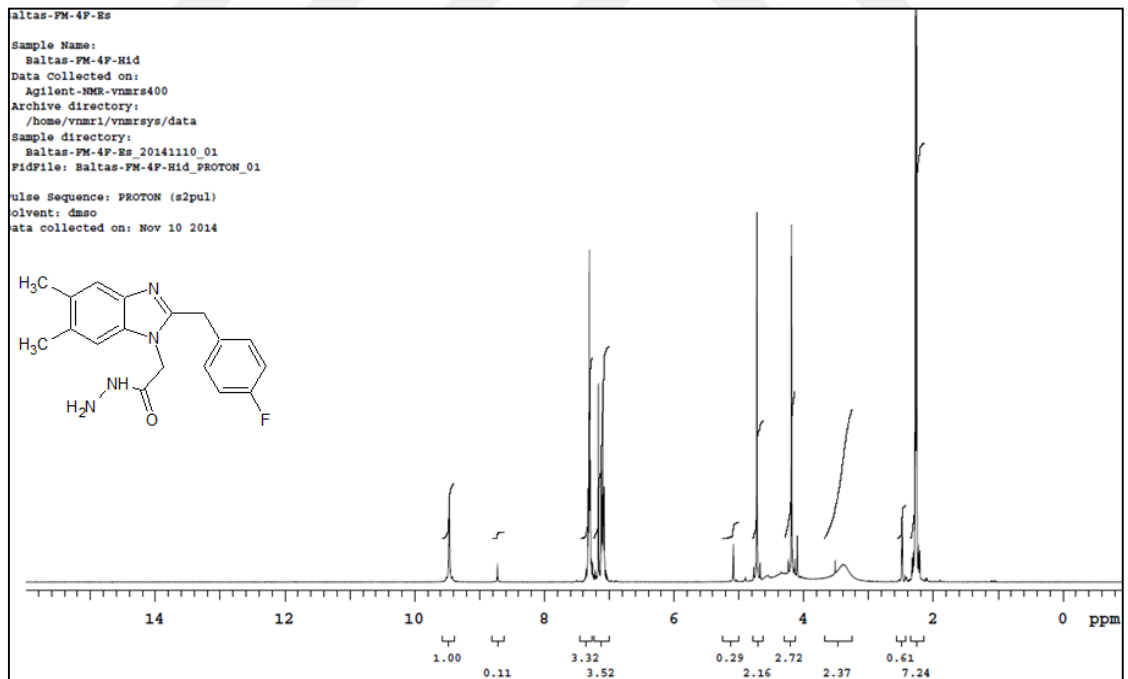
Ek Şekil 23. 16 Bileşiğinin ^1H NMR+D₂O Spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*₆



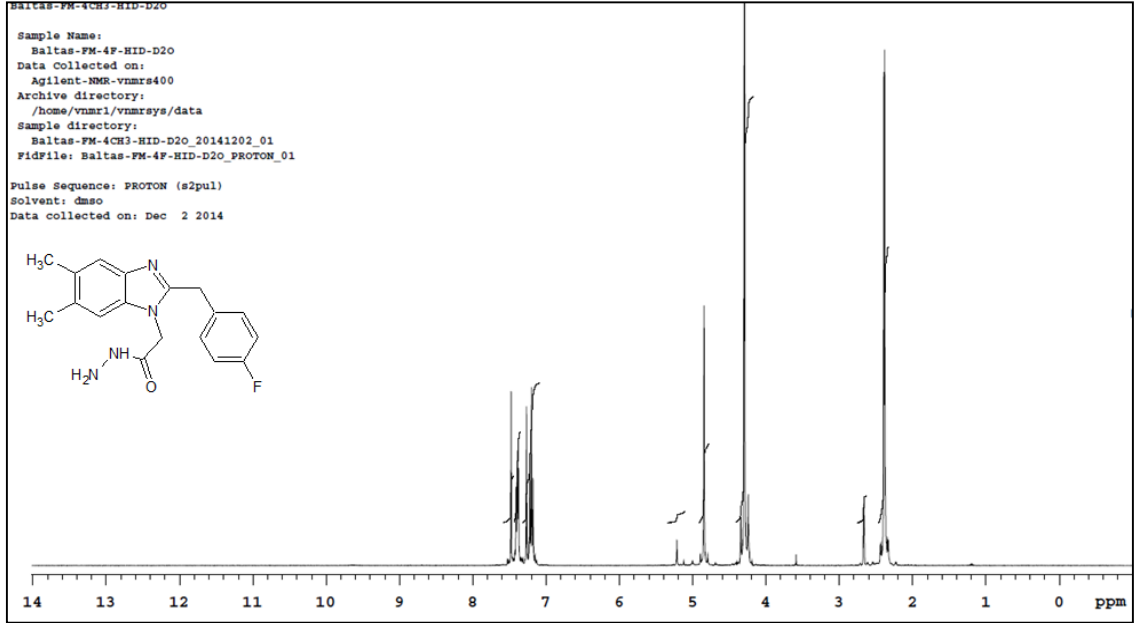
Ek Şekil 24. 16 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-*d*₆



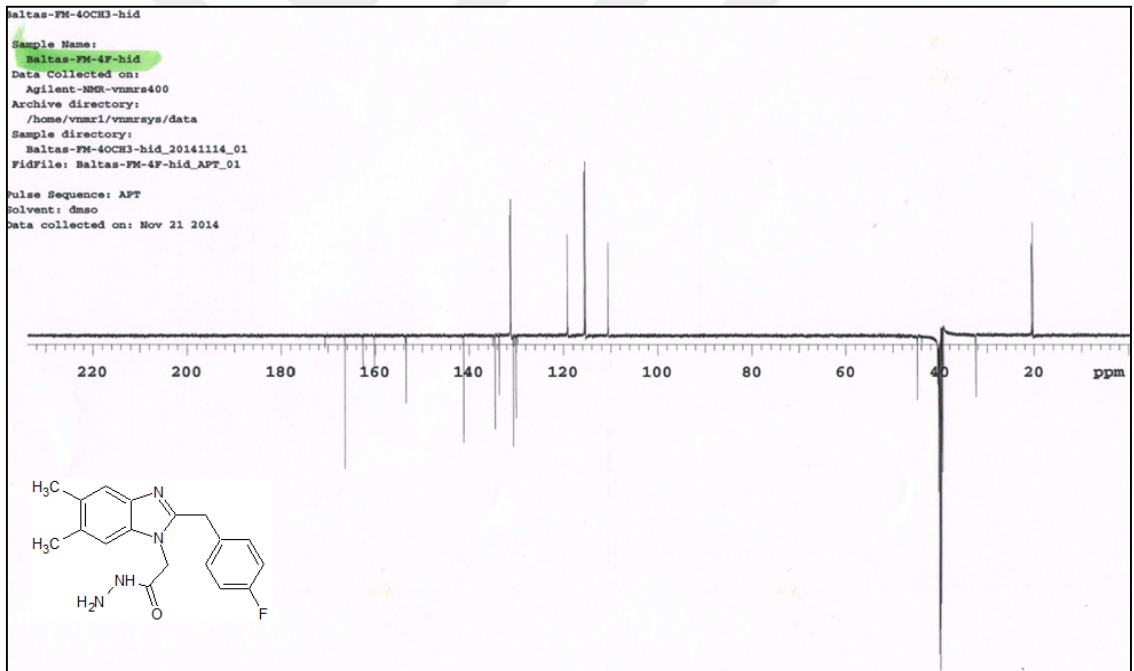
Ek Şekil 25. 16 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



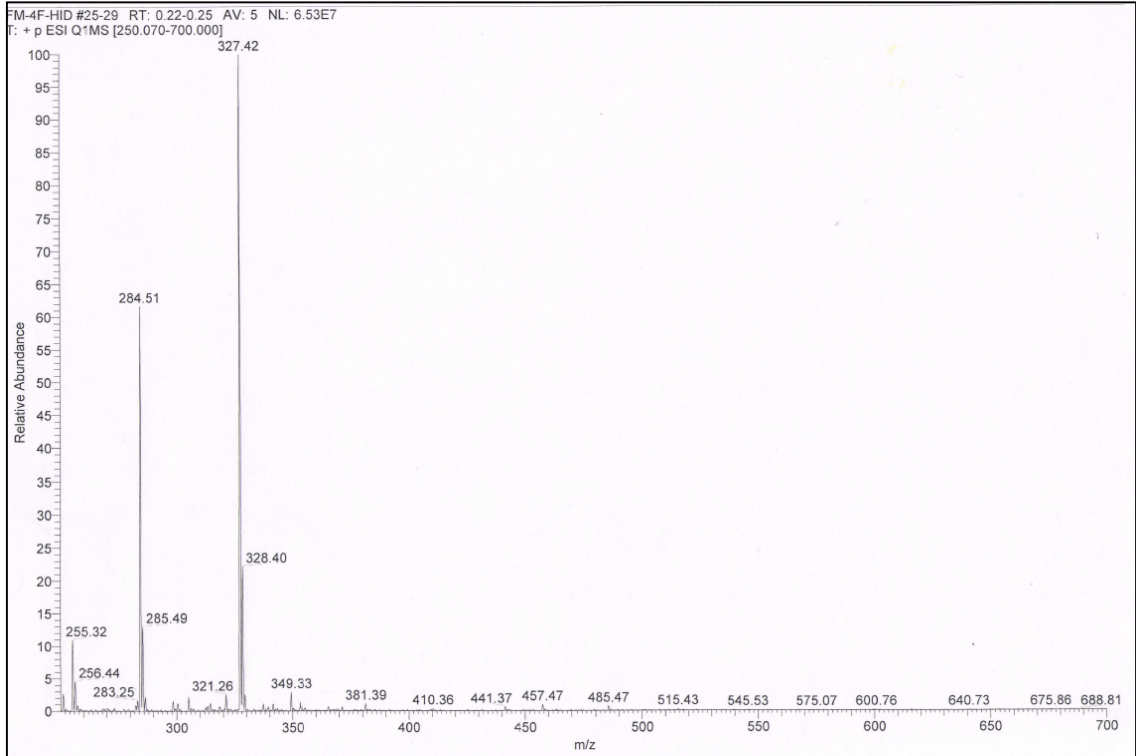
Ek Şekil 26. 17 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



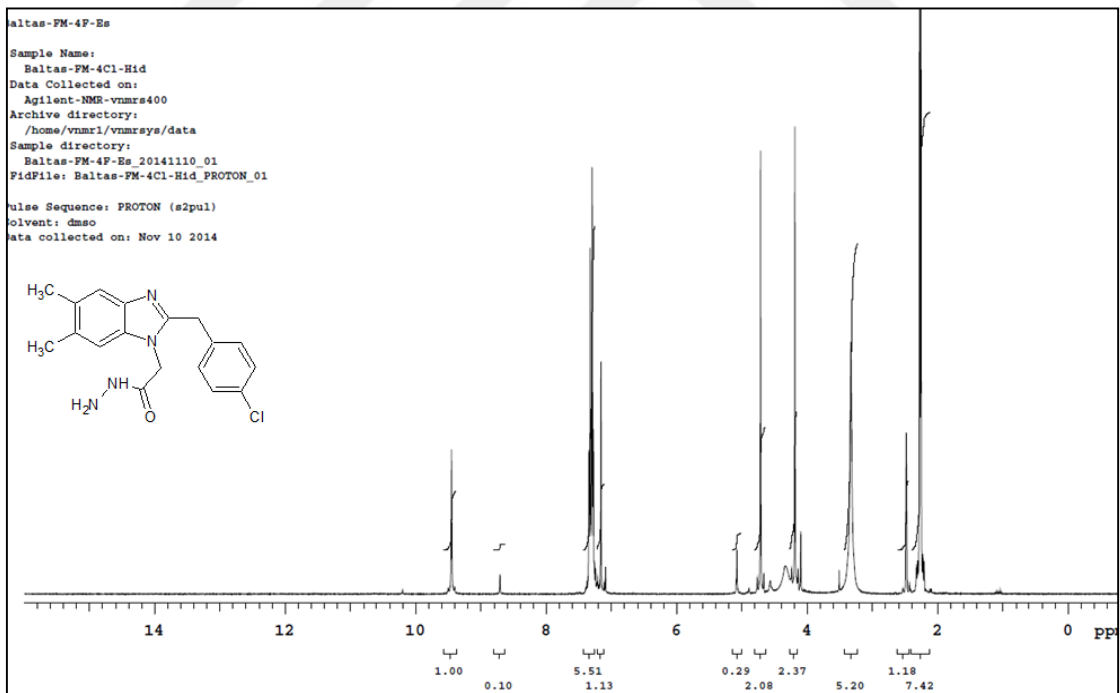
Ek Şekil 27. 17 Bileşiğinin ^1H NMR+D₂O Spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*₆



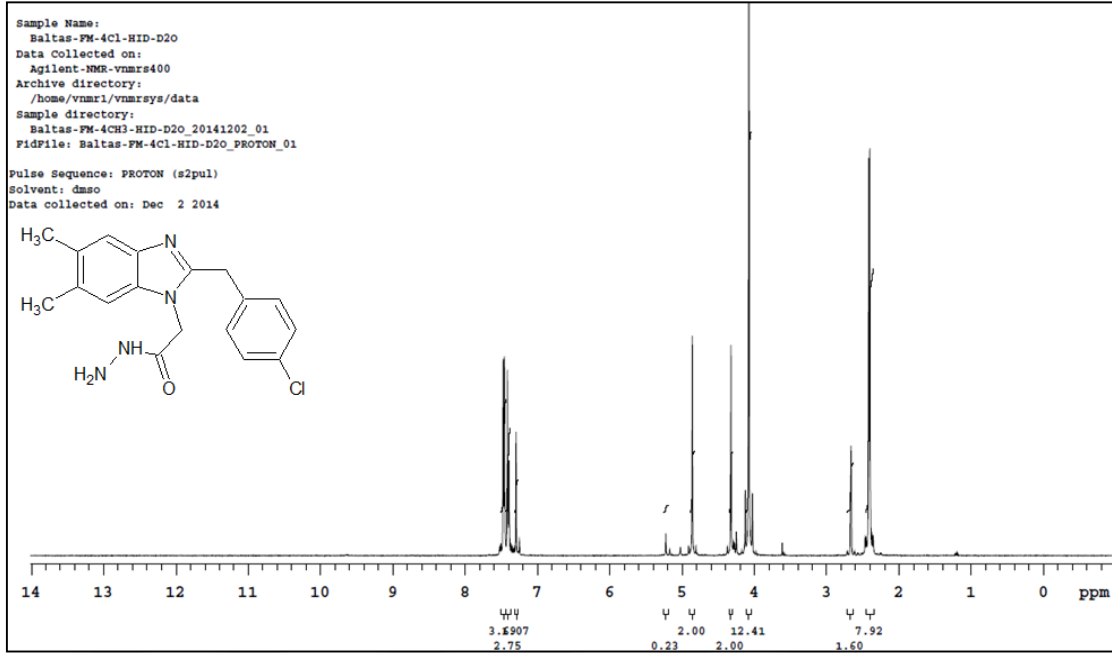
Ek Şekil 28. 17 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-*d*₆



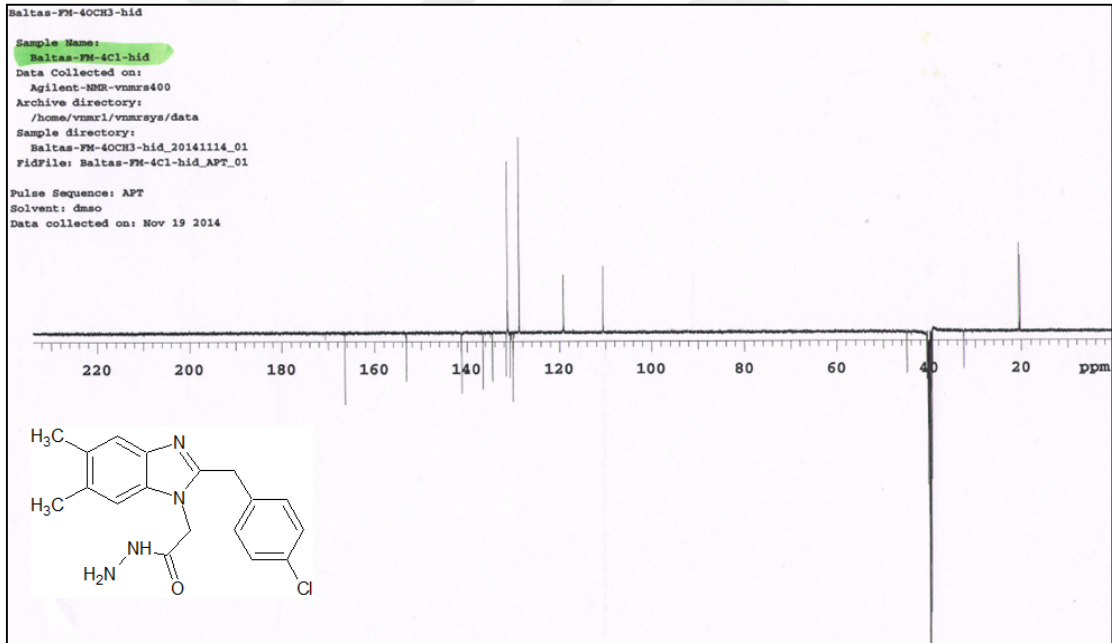
Ek Şekil 29. 17 Bileşğinin LC-MS Spektrumu



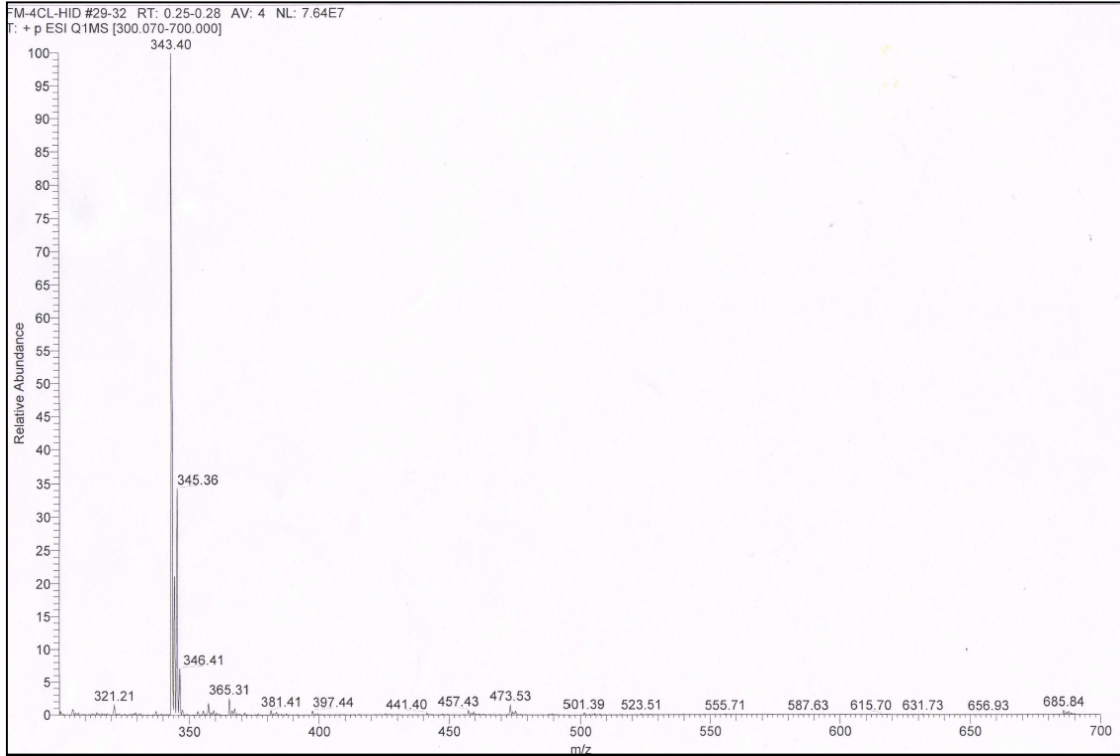
Ek Şekil 30. 18 Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



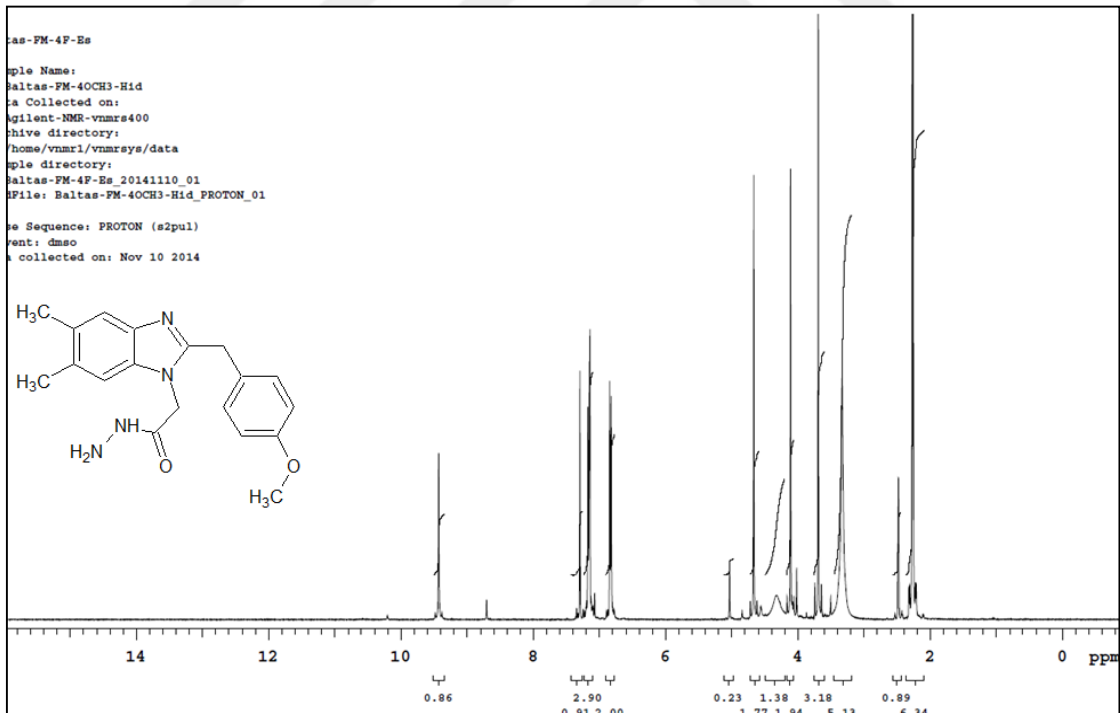
Ek Şekil 31. 18 Bileşiğinin ^1H NMR+D₂O Spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*₆



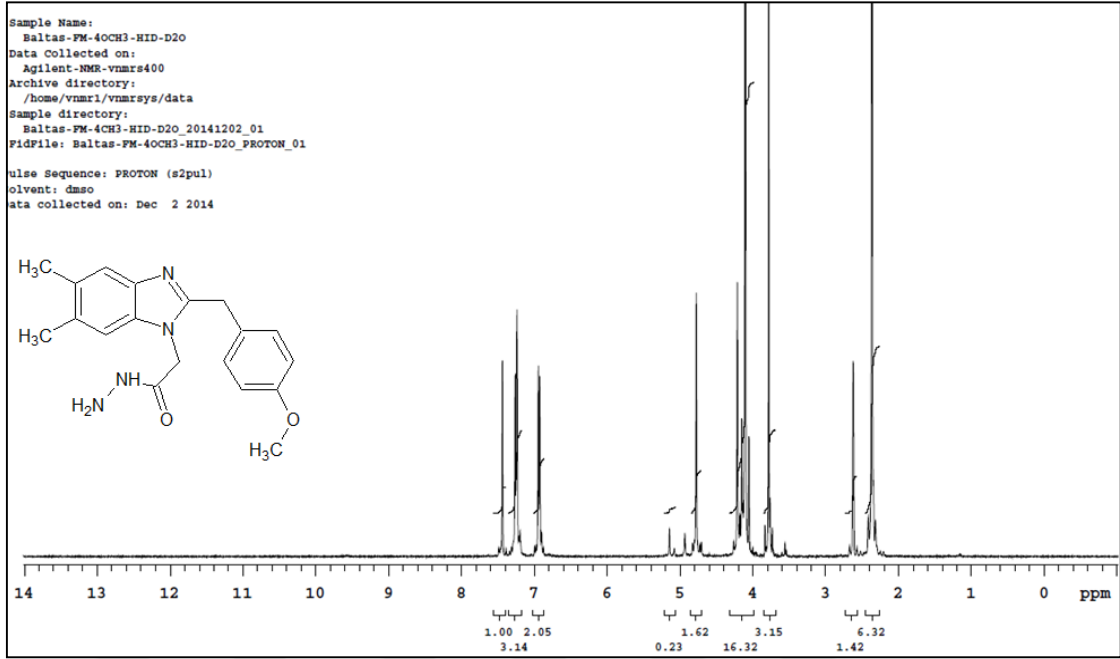
Ek Şekil 32. 18 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-*d*₆



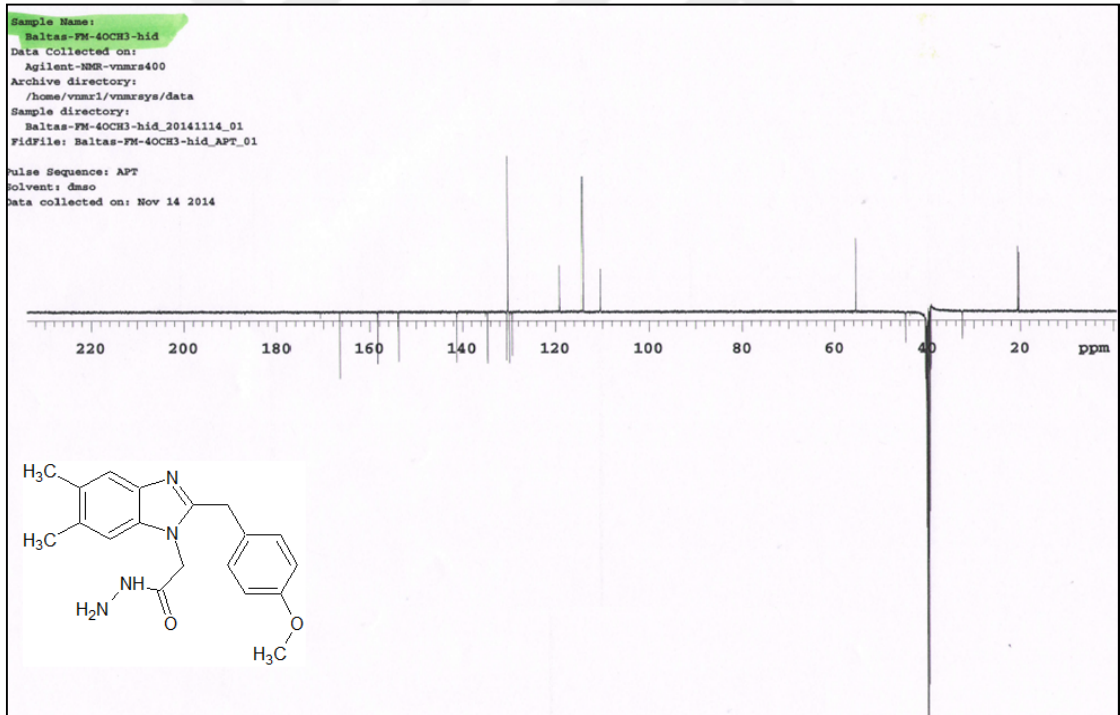
Ek Şekil 33. 18 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



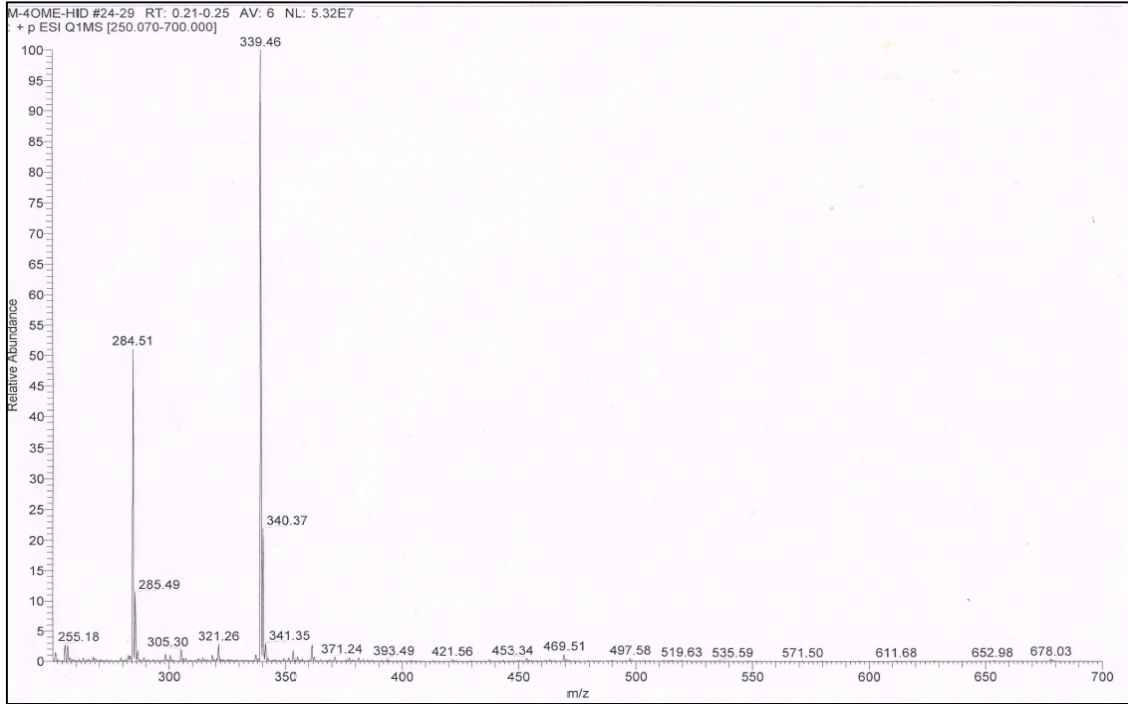
Ek Şekil 34. 19 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



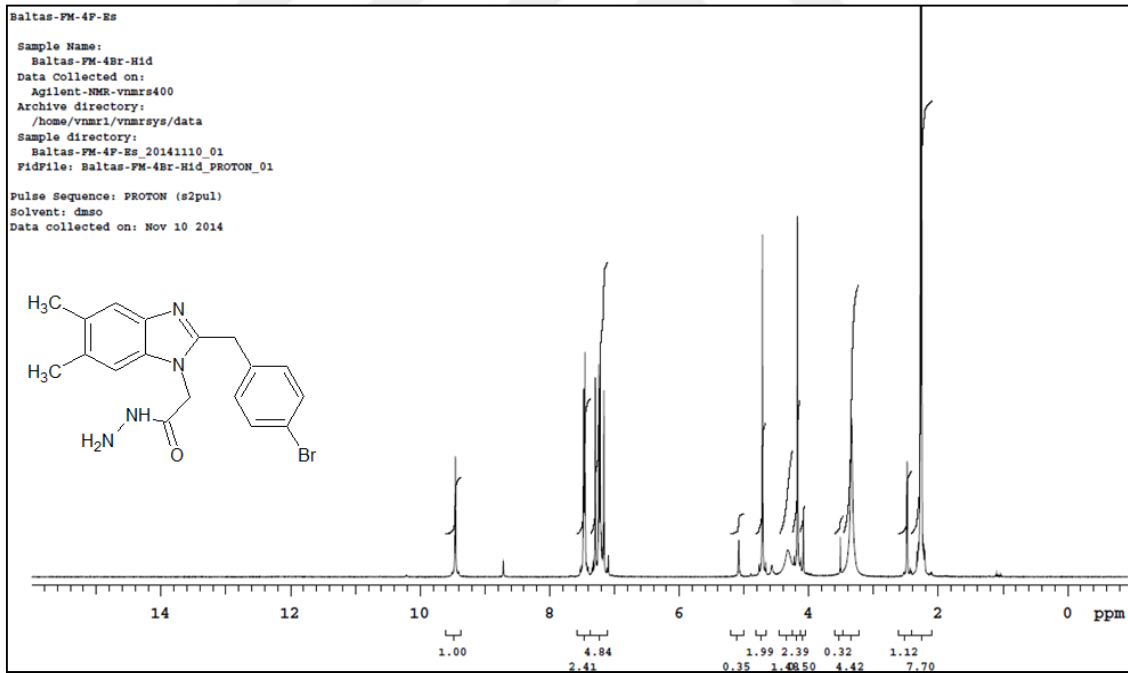
Ek Şekil 35. 19 Bileşiğinin ^1H NMR+ D_2O Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



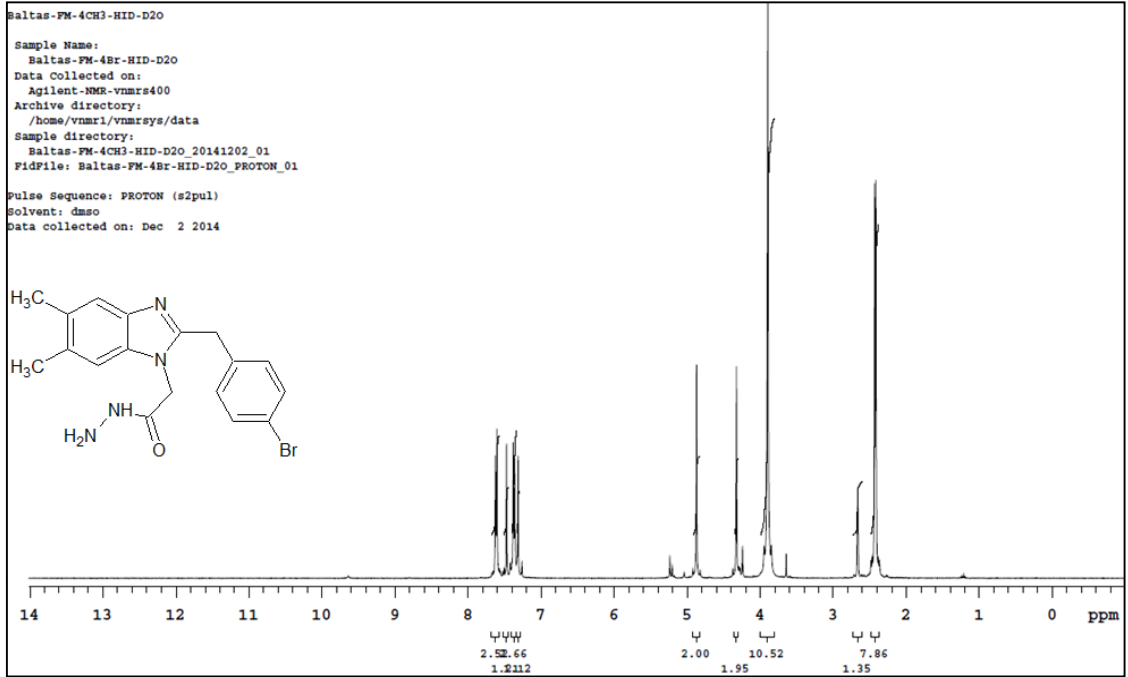
Ek Şekil 36. 19 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



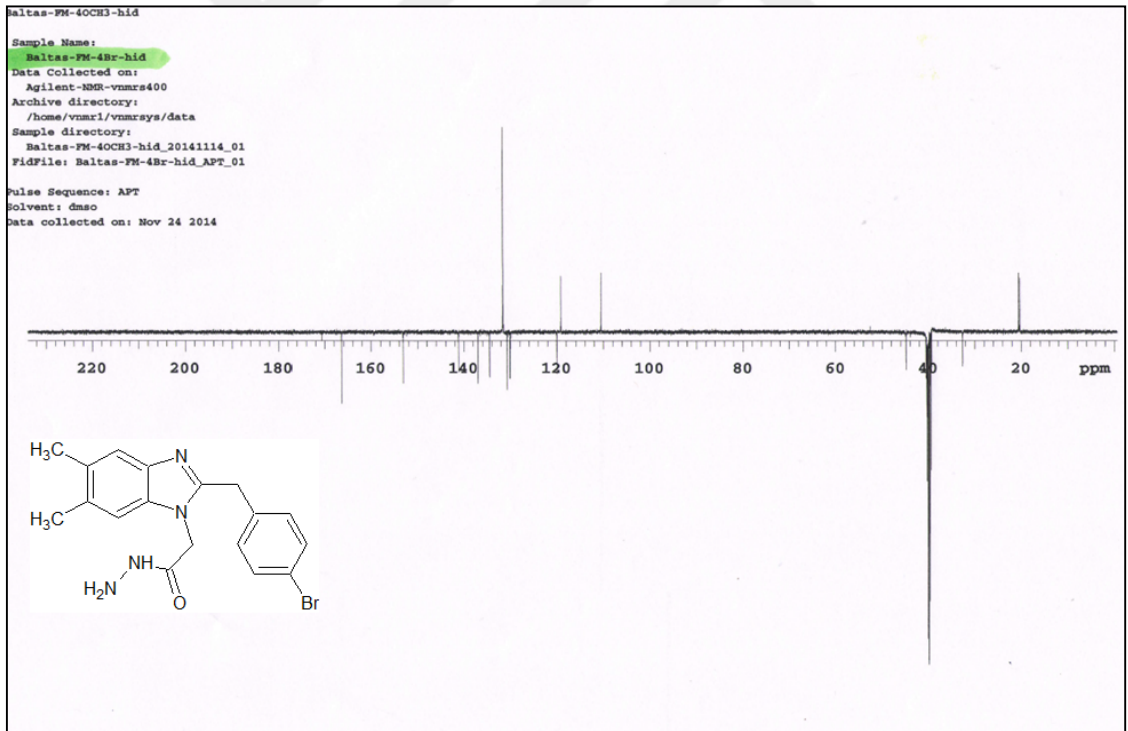
Ek Şekil 37. 19 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



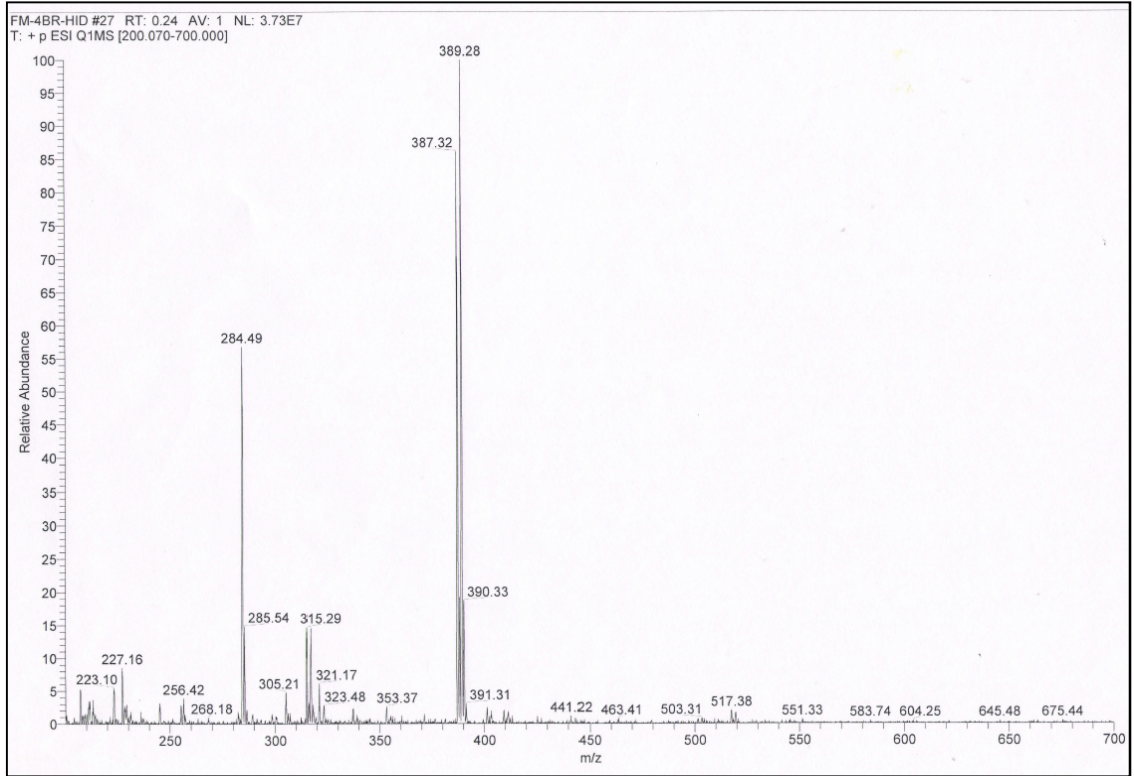
Ek Şekil 38. 20 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



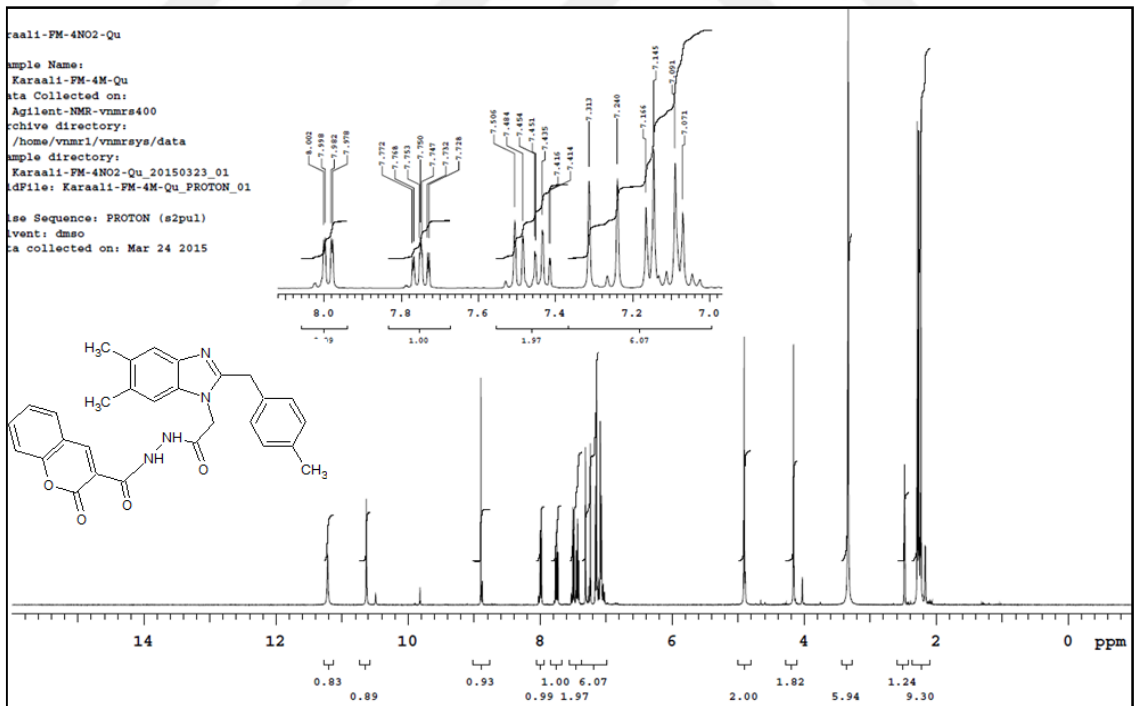
Ek Şekil 39. 20 Bileşiğinin ^1H NMR+ D_2O Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



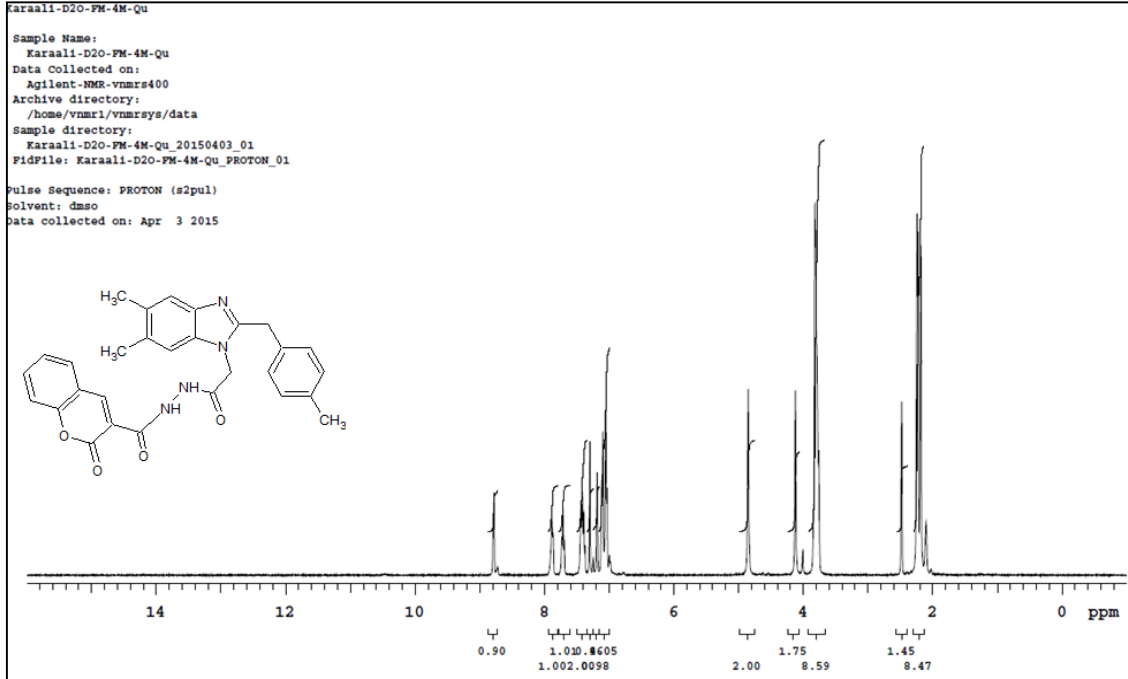
Ek Şekil 40. 20 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



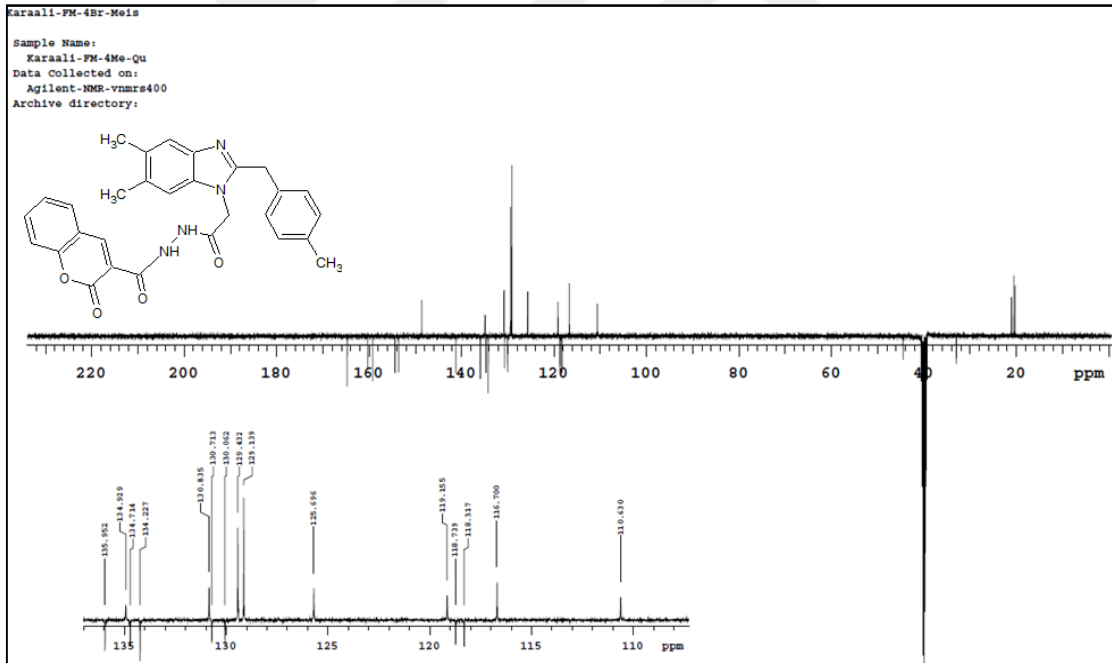
Ek Şekil 41. 20 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



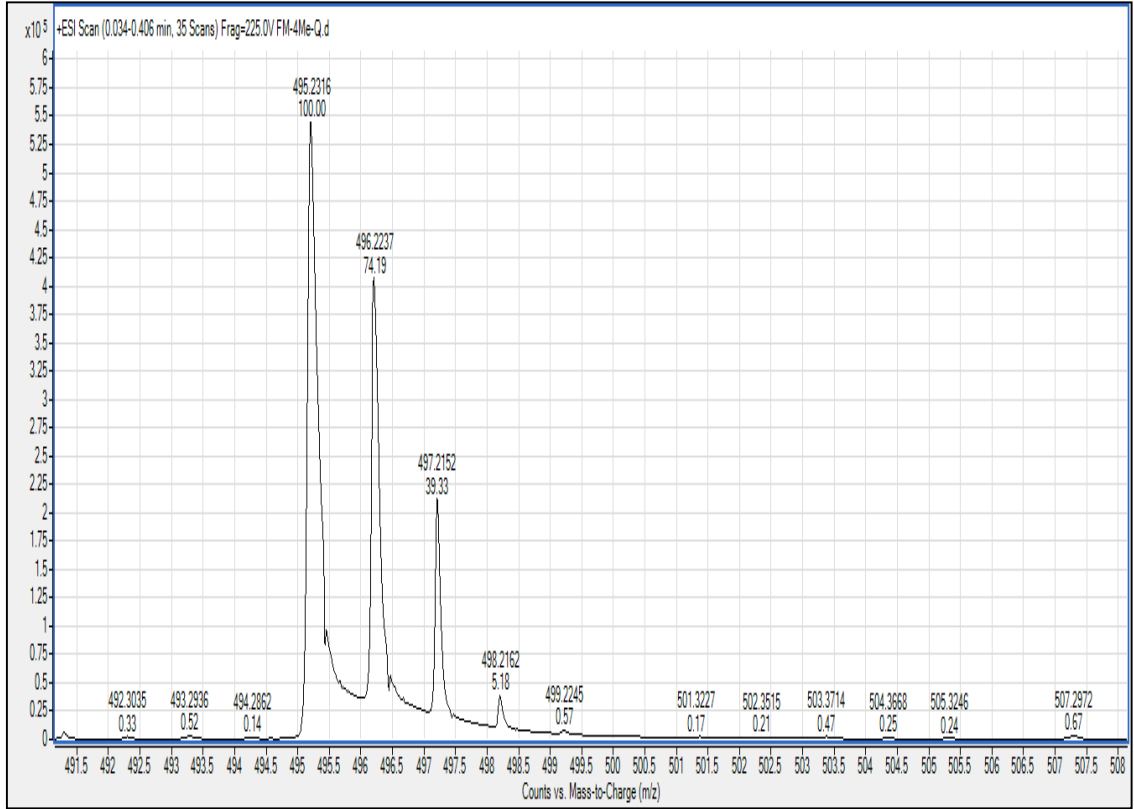
Ek Şekil 42. 23 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



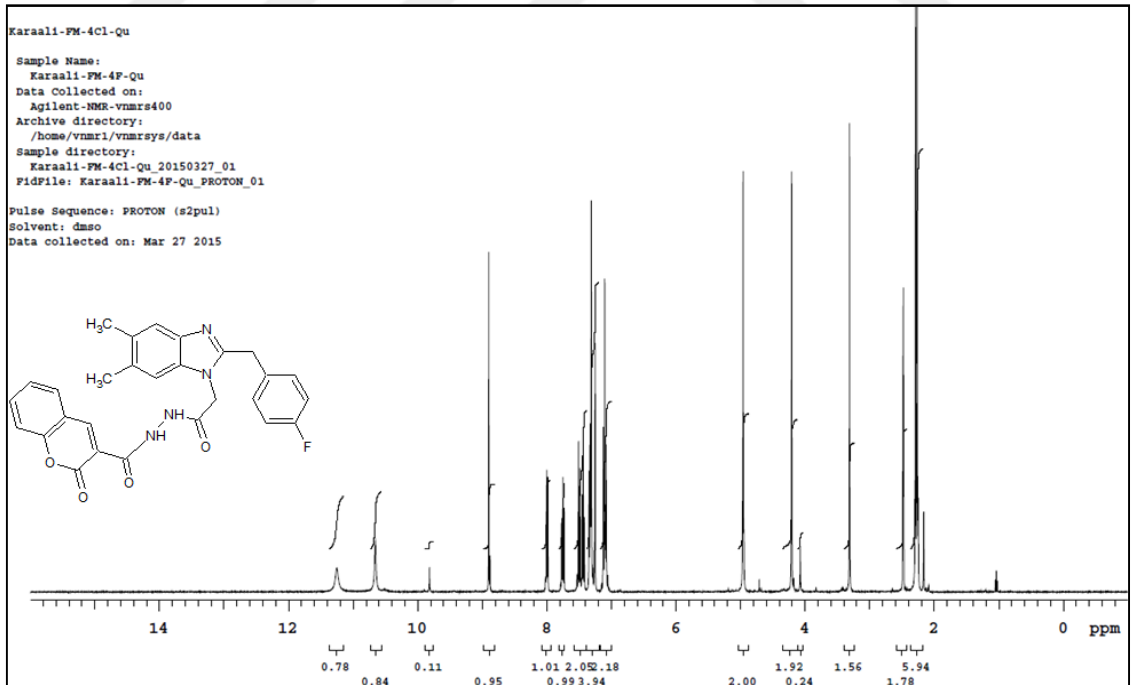
Ek Şekil 43. 23 Bileşiğinin ^1H NMR+D₂O Spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*₆



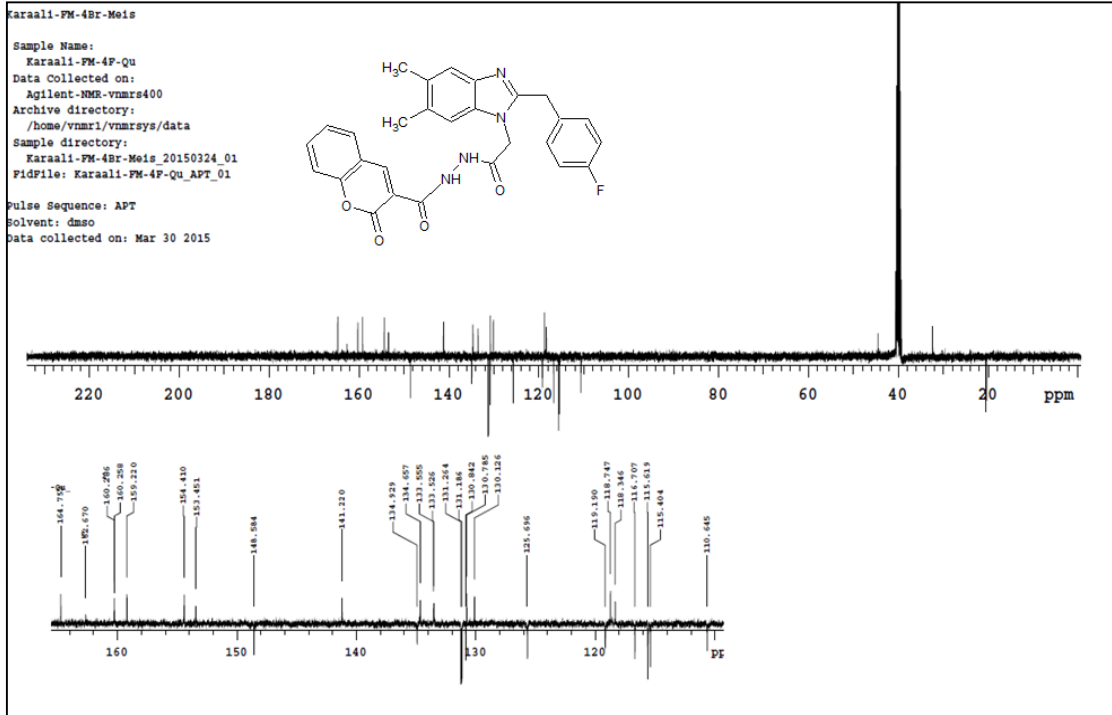
Ek Şekil 44. 23 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-*d*₆



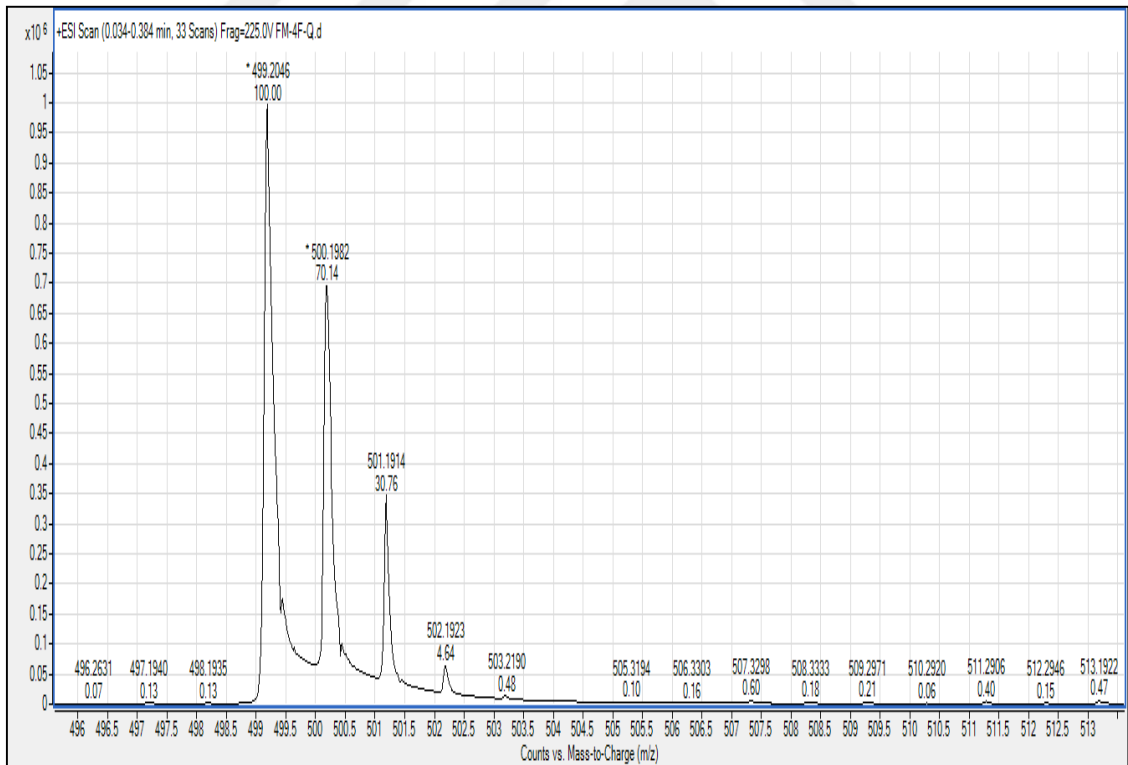
Ek Şekil 45. 23 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



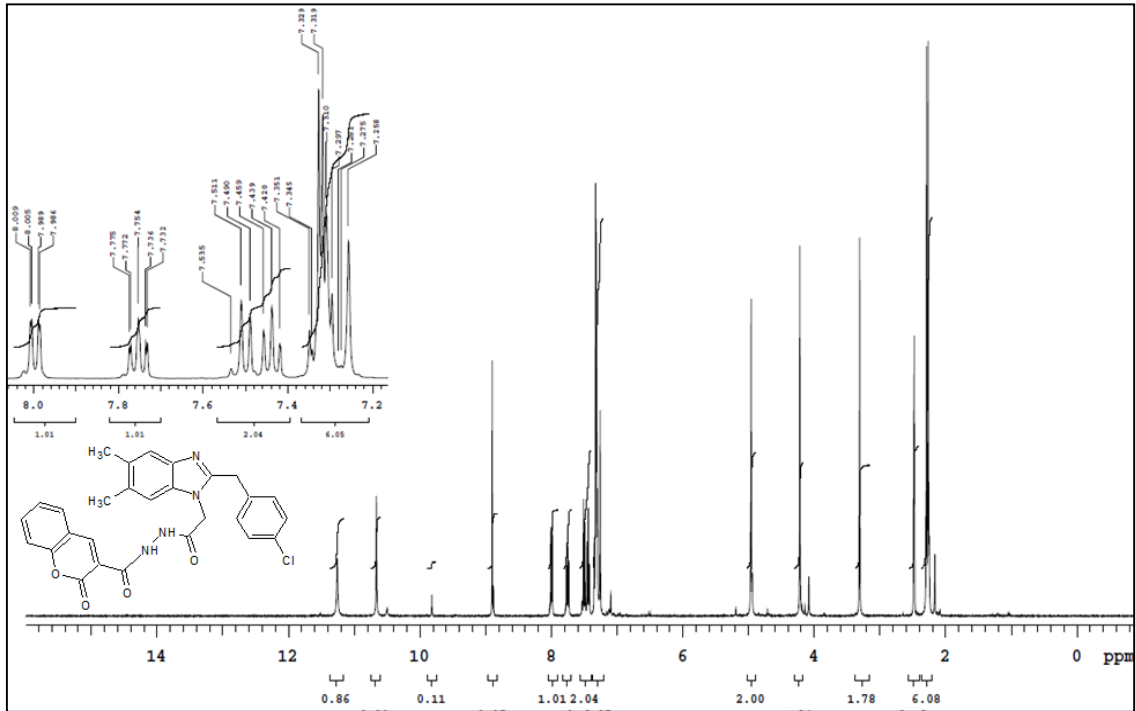
Ek Şekil 46. 24 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



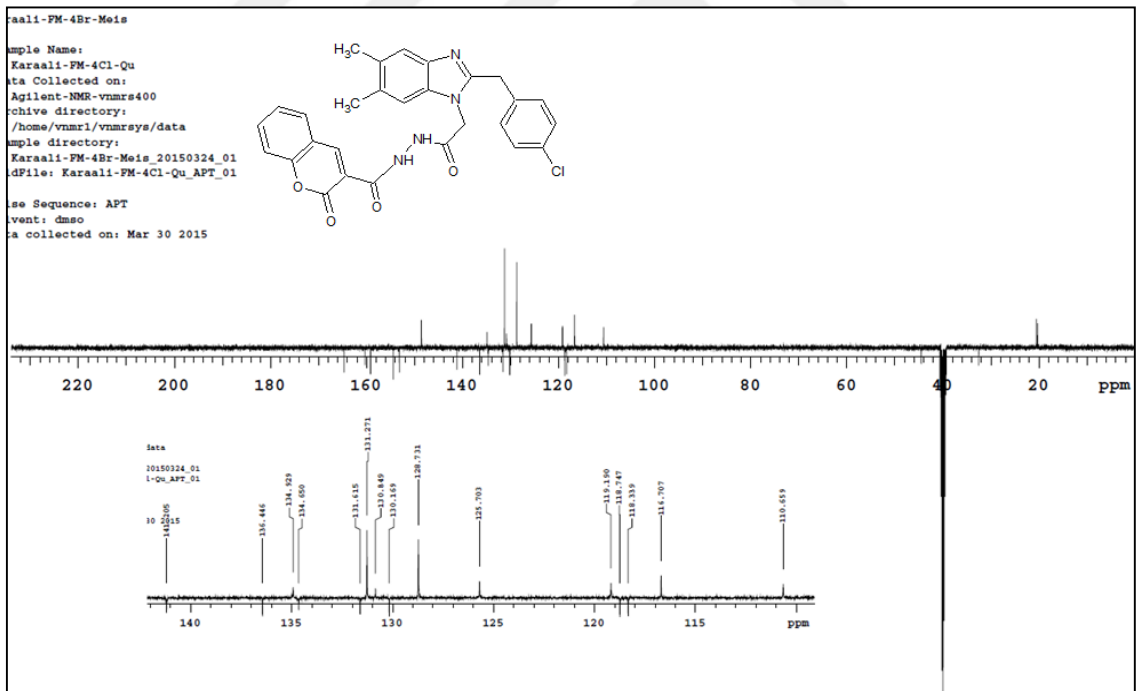
Ek Şekil 47. 24 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



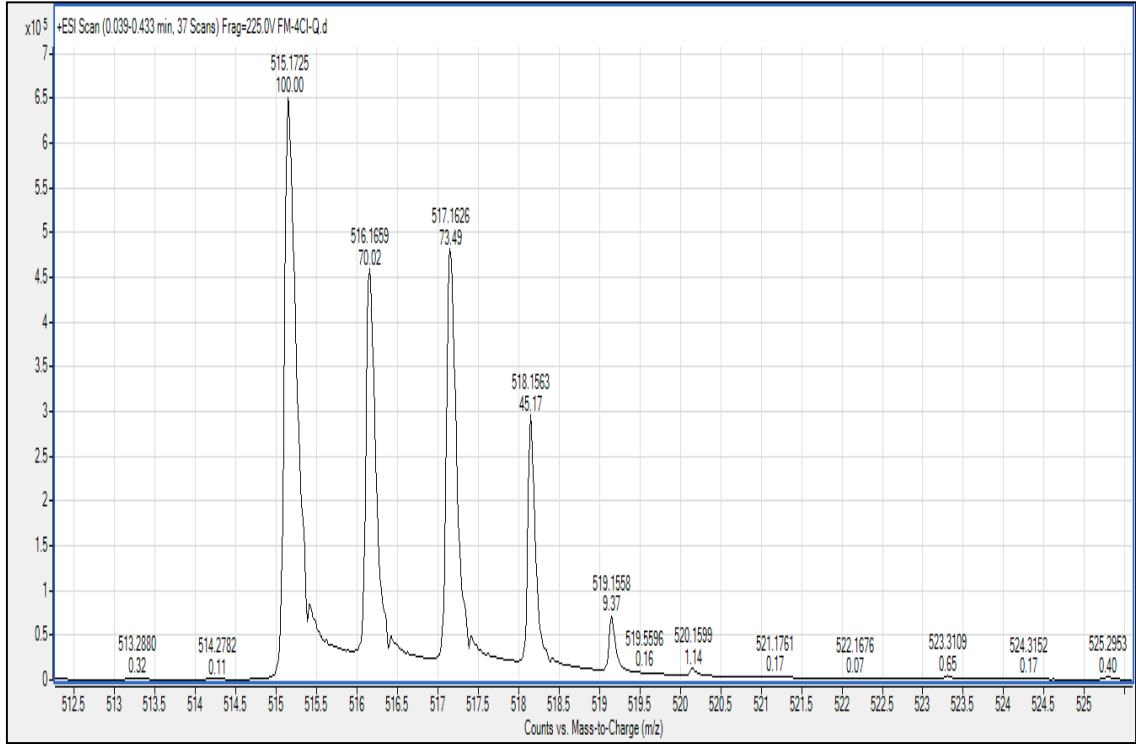
Ek Şekil 48. 24 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



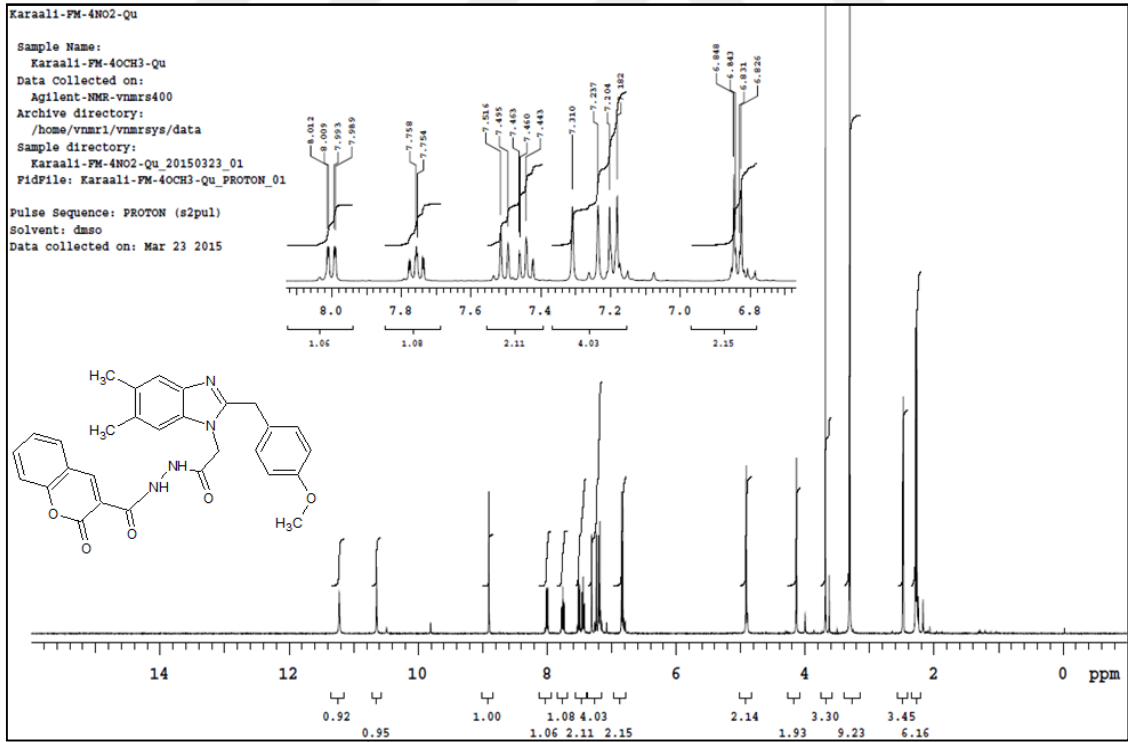
Ek Şekil 49. 25 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*₆



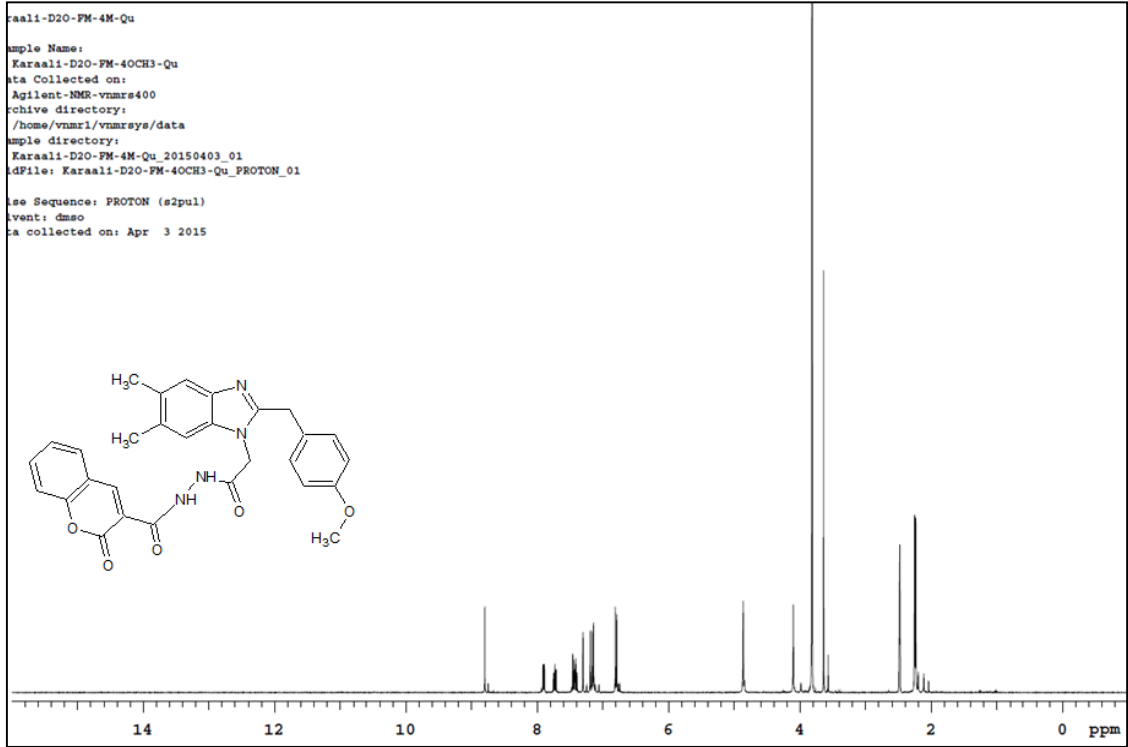
Ek Şekil 50. 25 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-*d*₆



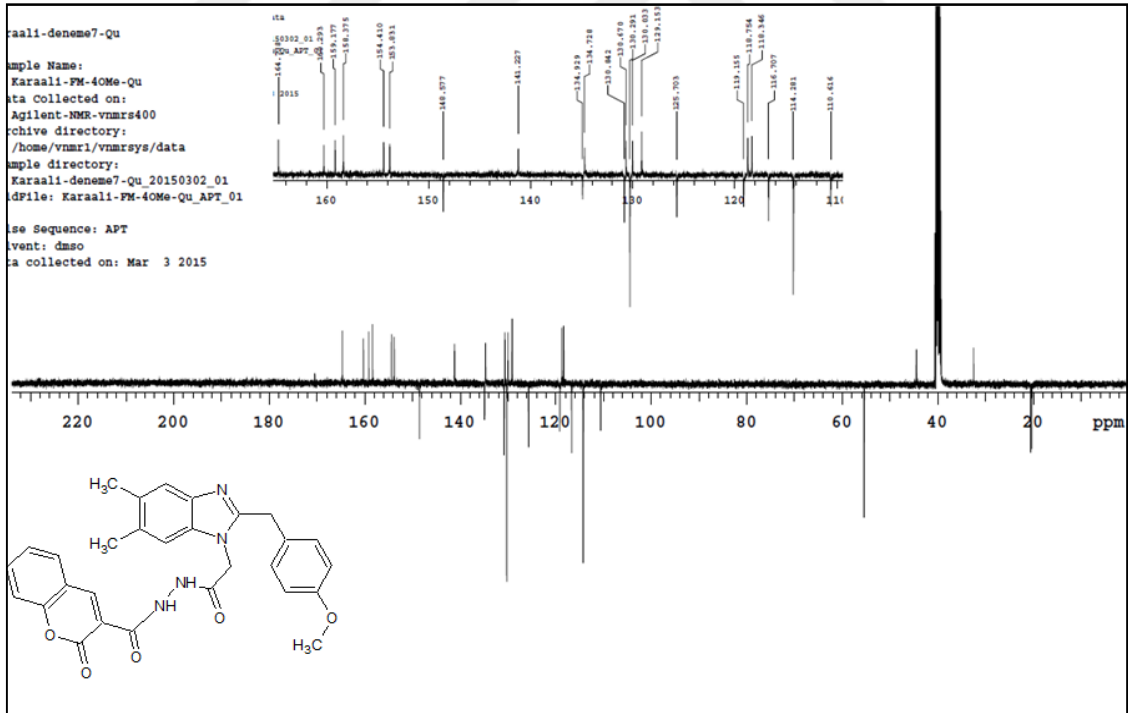
Ek Şekil 51. 25 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



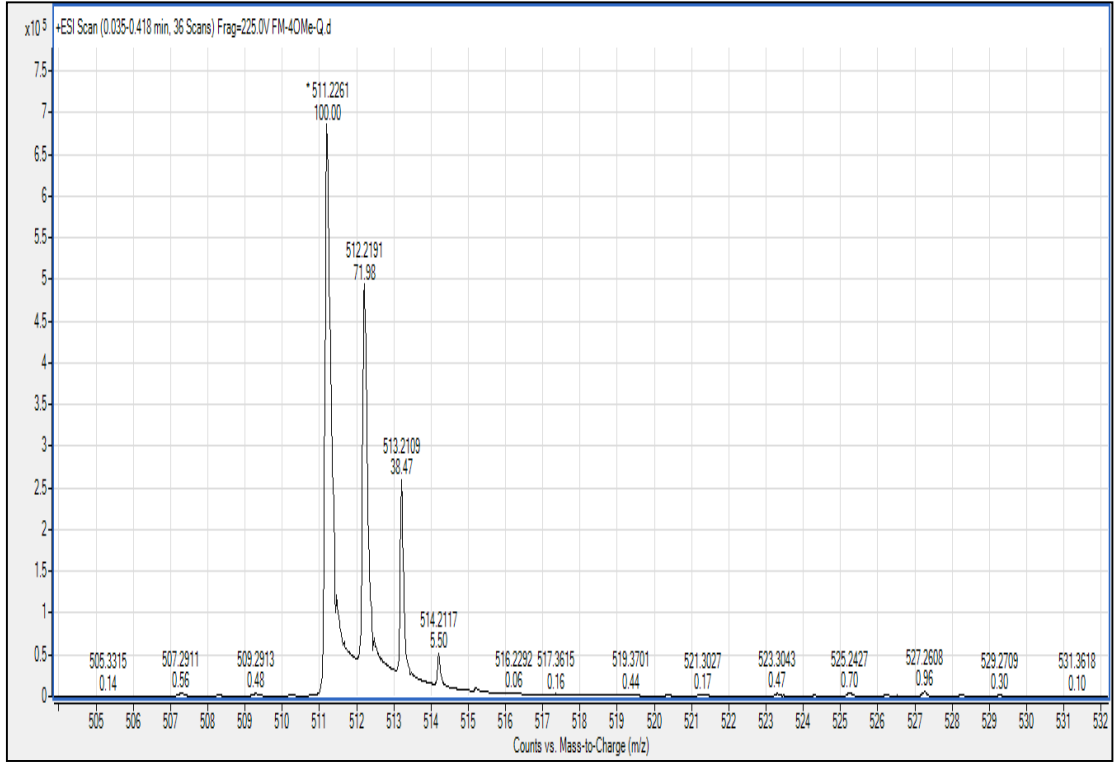
Ek Şekil 52. 25 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



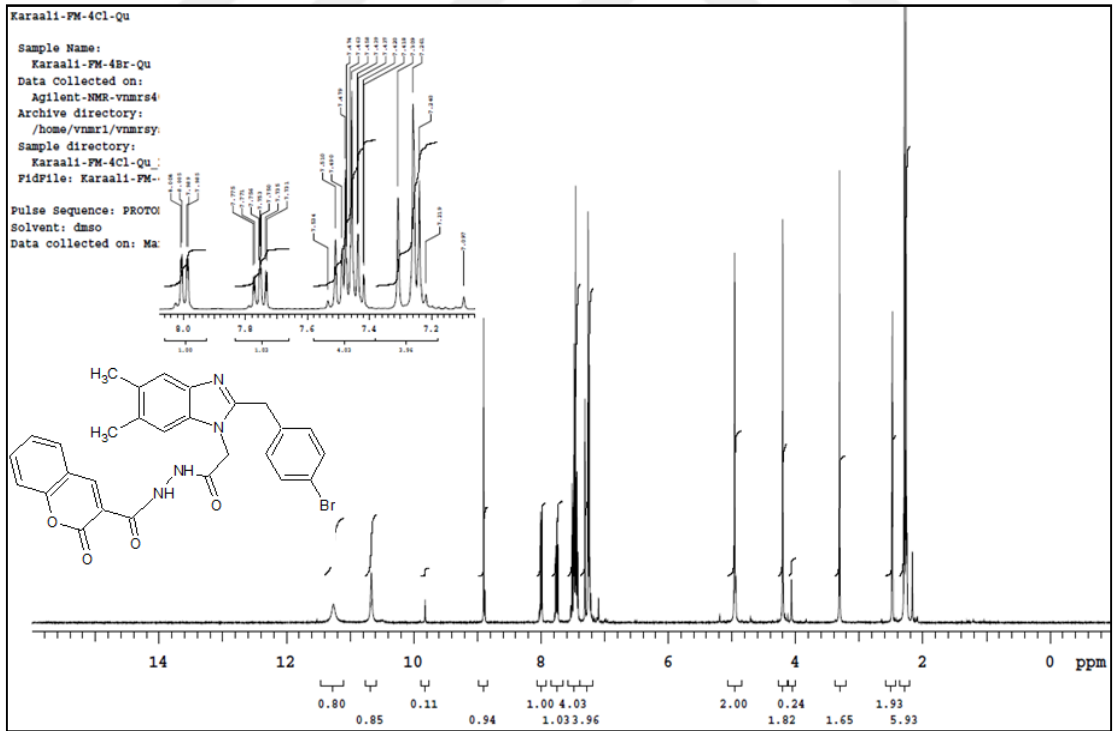
Ek Şekil 53. 26 Bileşiğinin ^1H NMR+D₂O Spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*₆



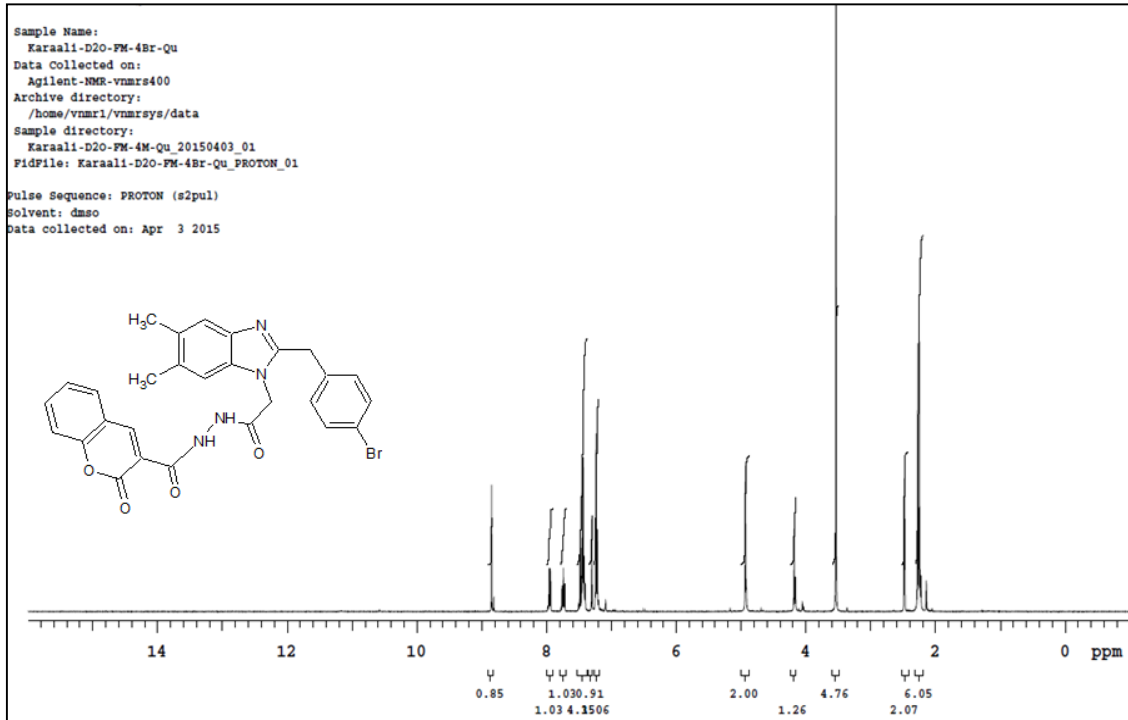
Ek Şekil 54. 26 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-*d*₆



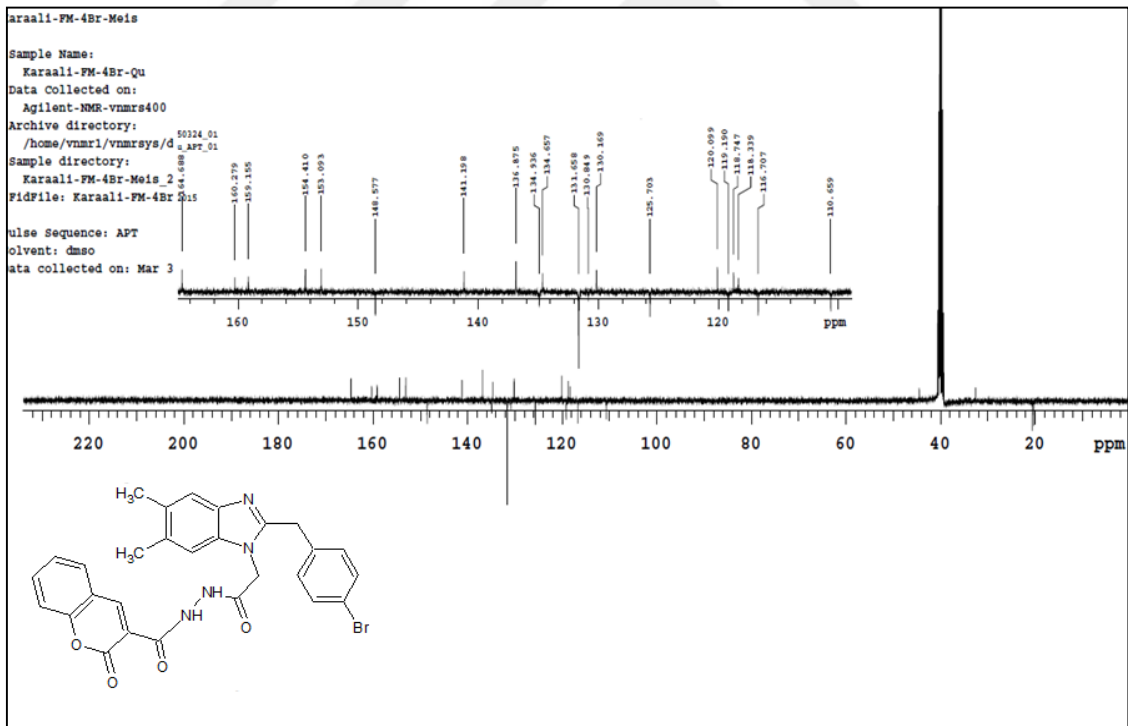
Ek Şekil 55. 26 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu



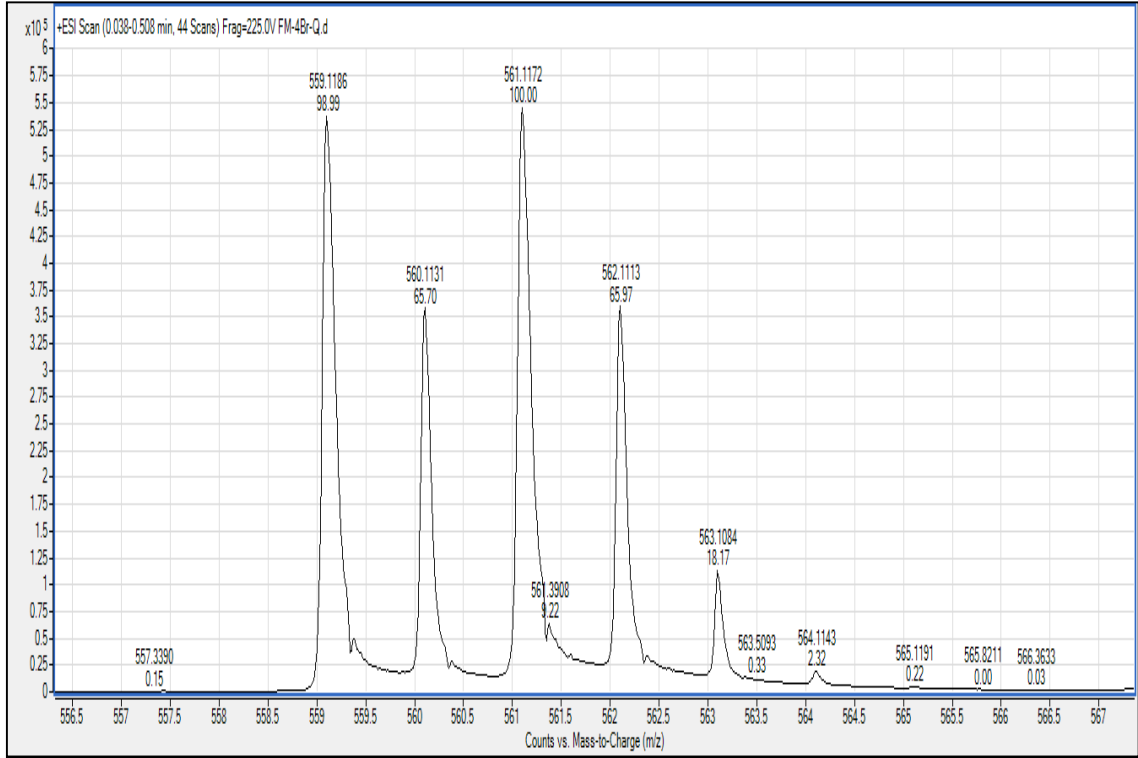
Ek Şekil 56. 27 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



Ek Şekil 57. 27 Bileşiğinin ^1H NMR+ D_2O Spektrumu, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



Ek Şekil 58. 27 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$



Ek Şekil 59. 27 Bileşiğinin LC-MS Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Fatih MUTLU, 01/01/1987 tarihinde Rize’de doğdu. İlk ve ortaöğretimini 2001 yılında Güneysu ilçesi Merkez İlköğretim Okulu’nda ve Lise öğretimini 2004 yılında Güneysu ilçesi Yavuz Selim Lisesi’nde tamamladı. 2005 yılında başladığı lisans eğitimini 2011 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nü 2,41 derecesi ile tamamladı. 2013 yılında Rize Adalet Sarayında Zabıt Katibi olarak çalışmaya başladı. Aynı yıl yapılan İş Sağlığı ve İş Güvenliği Uzmanlığı sınavında başarılı olarak C Sınıfı İş Güvenliği Uzmanı olmaya hak kazandı. 2014 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü’nde başladığı yüksek lisans öğrenimini ve Rize Adalet Sarayında Zabıt Katibi görevini halen devam ettirmektedir. Orta seviyede İngilizce bilen Fatih MUTLU evlidir.