

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TRİAZOL VE TİYADİAZOL TÜREVİ İÇEREN YENİ
BİSBENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA
YARDIMLI SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

ALİ BELDÜZ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUSA ÖZİL
TEZ JÜRİLERİ
PROF.DR. SELAMİ ŞAŞMAZ
PROF.DR. BAHİTTİN KAHVECİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

RİZE-2015

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRİAZOL VE TİYADİAZOL TÜREVİ İÇEREN YENİ
BİSBENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA YARDIMLI
SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Doç.Dr. Musa ÖZİL danışmanlığında, Ali BELDÜZ tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 03/07/2015 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.


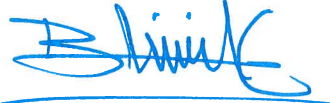

Jüri Üyeleri **Ünvanı Adı Soyadı**

Başkan : Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ

Üye : Prof. Dr. Bahittin KAHVECİ

Üye : Doç. Dr. Musa ÖZİL

İmzası


Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



ÖNSÖZ

Son zamanlarda benzimidazol bileşiklerinin sentezi önem kazanmaktadır. Farmakolojik ve biyolojik açıdan önemli özelliklere sahip olan benzimidazol bileşiklerinin mikrodalga ışıma kullanılarak tek-modmikrodalga cihazıyla daha sağlıklı ve güvenli ortamda çok daha kısa süredesentezlenmesini 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. Musa ÖZİL'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince yardımlarını gördüğüm Doç. Dr.Emre MENTEŞE'ye, IR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Arş.Gör. Fatih YILMAZ'a, kütle spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Uzman Adem DEMİR'e, biyolojik özelliklerin incelenmesindeki katkılarından dolayı biyoloji bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Serdar ÜLKER'e, laboratuvar çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Güven TACAL, Semiha YILMAZ ETLİK ve Cansu PARLAK'a lisans ve lisansüstü 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.

Bu tez çalışması, 113Z902 no'lu TÜBİTAK projesi kapsamında desteklenmiştir. Bu desteğinden ötürü TÜBİTAK'a da teşekkürlerimi sunarım.

Ali BELDÜZ

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarıfımdan hazırlanan Triazol Ve Tiyadiazol Türevi İçeren Yeni Bisbenzimidazol Bileşiklerinin Mikrodalga Yardımlı Sentezi Ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesibaşlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. .../.../...

Ali BELDÜZ

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

ÖZET

TRİAZOL VE TİYADİAZOL TÜREVİ İÇEREN YENİ BISBENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA YARDIMLI SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ali BELDÜZ

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Danışmanı: Doç. Dr. Musa ÖZİL

Bis-benzimidazol bileşikleri yapılarına farklı fonksiyonel grup bağlandığı zaman bu fonksiyonel gruplarda bulunan elektronik etkiler termal denaturasyon ve viskozite yöntemleri ile DNA ve nükleik asit homopolimerlerine bağlanma özelliklerini artırması nedeniyle son yıllarda önem kazanmıştır.

Bu tez çalışmasının ilk basamağında farklı türevlerden yola çıkılarak bis-benzimidazol bileşikleri sentezlenmiştir. İkinci basamakta ise bis-benzimidazol bileşiklerde bulunan N-3 azotuna bağlı iki asidik proton, eş zamanlı olarak klasik ve mikrodalga yöntemiyle etilbromoasetat ile yer değiştirilerek ester bileşikleri elde edilmiştir. Elde edilen ve N-3 konumunda bağlı olan ester yapıları, hidrazin hidrat ile eş zamanlı olarak klasik ve mikrodalga yöntemiyle etkileştirilerek hidrazit bileşikleri elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen hidrazit bileşikleri fenil ve benzil izotiyosiyanat ile klasik ve mikrodalga yöntemleriyle eş zamanlı olarak etkileştirilerek karbotiyoamid türevleri elde edilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda klasik ve mikrodalga yöntemlerinin verim karşılaştırılması yapılmıştır.

Çalışmanın son kısmında ise elde edilen farklı karbotiyoamid türevleri asidik ortamda eş zamanlı olarak halka kapanması tepkimesi sonucunda tiyadiazol halkası, bazik ortamda ise eş zamanlı olarak halka kapanması tepkimesi sonucunda triazol halkası elde edilmiştir.

Bu çalışma ile toplamda 16 yeni bileşik sentezlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin antimikrobiyal, antilipaz ve α -glukozidaz aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrometre yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

2015, 165 sayfa

Anahtar Kelimeler: Mikrodalga, Bis-benzimidazol, Triazol, Tiyadizaol, Antimikrobiyal, Antilipaz

ABSTRACT

MICROWAVE ASSISTANT SYNTHESIS OF NEW BISBENZIMIDAZOLES CONTAINING TRIAZOLE AND THIADIAZOLE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES

Ali BELDÜZ

Recep Tayyip Erdogan University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master Thesis
Supervisor: Assoc. Prof. Musa ÖZİL

Bisbenzimidazole compounds have gained importance in recent years owing to properties of their enhanced to link to DNA and nucleic acids homopolymers with different functional groups which have been in benzimidazole structure by electronic effects, thermal denaturation and viscosity methods.

At first stage of this study, bisbenzimidazole derivatives were synthesized from different *substituted N-3 nitrogen of this compound with substitution reaction in the presence of ethyl bromoacetate. Hydrazide compounds were obtained from ester compounds in the presence of hydrazine hydrate by hydrazination reaction. The next step, hydrazide compounds were reacted with phenyl and benzyl isothiocyanate, obtained to carbothioamide derivatives. All reactions were utilized by both microwave-assisted and conventional methods for comparing yields and reaction time.

Finally, thiadiazole derivatives obtained under acidic conditions and triazole derivatives obtained under basic conditions from carbothioamide derivatives with ring closure reactions, respectively.

Totally, 16 novel compounds were synthesized with in this study. All compounds obtained in this study were also investigated for antimicrobial, anti-lipase and anti-glucosidase activities. All structures of the obtained compounds were characterized by using spectroscopic techniques like IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and mass spectroscopy.

2015, 165 pages

Keywords: Microwave, Bisbenzimidazole, Triazole, Thiadiazole, Antimicrobial

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XII
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Mikrodalga Nedir?.....	1
1.2.1. Mikrodalga-Madde Etkileşimi.....	2
1.2.2. Mikrodalga Isıtma Mekanizması	3
1.2.3. Dipolar Polarizasyon	3
1.2.4. İyonik İletim	4
1.2.5. Mikrodalga Ortamında Organik Çözücüler ve Kayıp Açısı.....	5
1.3. Organik Sentezde Mikrodalğanın Sağladığı Yararlar.....	6
1.3.1. Hızlı Isıtma Kaynağı.....	7
1.3.2. Reaksiyon Hızında Artış – Yüksek Verim	7
1.3.3. Homojen Isıtma	8
1.3.4. Seçici Isıtma.....	9
1.3.5. Çevre Dostu Kimya	9
1.4. Kimyasal Sentez’de Kullanılan Mikrodalga Cihazları	10
1.4.1. Tek-Mod Mikrodalga Cihazı	10
1.4.2. Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı.....	11
1.5. Mikrodalga Destekli Organik Sentezlerin Klasik Yöntemden Üstünlükleri	12
1.6. Ev Tipi Mikrodalga Fırınlar-Çözücüsüz Reaksiyonlar.....	13
1.6.1. Kuru Ortamda Organik Sentez	14
1.7. Benzimidazoller.....	15
1.7.1. Adlandırma	15
1.7.2. Tautomerik Karakter.....	16
1.7.3. Erime Noktaları, Kaynama Noktaları, Ayrışma Derecesi	17

1.7.4. Baziklik ve Elektronik Yapı	17
1.7.5. Benzimidazollerin Asosiyasyonu (kaynaşması).....	18
1.7.6. Kimyasal Özellikleri.....	18
1.7.7. Benzen Halkasında Sübstitüsyon.....	19
1.7.8. Benzimidazollerin Kullanım Alanları.....	21
1.7.9. Benzimidazollerin Biyolojik Etkileri.....	21
1.8. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	22
1.8.1. Hoebrecker Yöntemi.....	22
1.8.2. Phillips Yöntemi	22
1.8.3. Karboksilik Asit Türevleri İle Reaksiyonlar.....	24
1.8.4. O-Fenilendiamin İle Siyanojenbromürün Reaksiyonuyla	25
1.8.5. Mikrodalga Yöntemi ile Benzimidazollerin Sentezi	27
1.9. Bis-Benzimidazol ve Türevlerinin Sentezi.....	28
1.9.1. Benzimidazolden Çıkarak.....	28
1.9.2. Benzen-1,2-diamin'den Hareketle.....	29
1.10. Benzimidazol ve Türevlerinin Kullanım Alanları	30
1.11. Antimikrobiyal Maddeler	33
1.11.1. Kimyasal Antimikrobiyal Maddeler.....	33
1.11.2. Doğal Antimikrobiyal Maddeler.....	33
1.12. Lipaz Enzimi.....	34
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	37
2.1. Materyal.....	37
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	37
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	38
2.2. Metod.....	40
2.2.1. 1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol (1a).....	40
2.2.2. Etil 1'-(2-etoksi-2-okzoetil)-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1-karboksilat (2a)...	41
2.2.3. 1'-(2-Hidrazinil-2-okzoetil)-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1-karboksilat (3a)...	42
2.2.4. 2,2'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diilbis(1-okzo-2,1-diil)]bis(<i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid) (4a).....	43
2.2.5. 5,5'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(<i>N</i> -fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin)(5a)	45
2.2.6. 5,5'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol) (6a)	46
2.2.7. 2,2'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diilbis(1-okzoetan-2,1-diil)]bis(<i>N</i> -benzilhidrazinkarbotiyoamid) (7a)	47

2.2.8.	5,5'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(N-benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin) (8a)	49
2.2.9.	5,5'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol) (9a)	50
2.2.10.	5,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol (1b)	51
2.2.11.	Dietil-2,2'-(6,6'-dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)diasetat (2b)	52
2.2.12.	2,2'-(6,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)diasetohidrazit (3b) ...	54
2.2.13.	2,2'-[(6,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)bis(1-okzoetan-2,1-diil)]bis(<i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid) (4b).....	55
2.2.14.	5,5'-[(6,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)di(metilen)]bis(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol) (5b)	57
2.2.15.	2,2'-[(6,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)bis(1-okzoetan-2,1-diil)]bis(<i>N</i> -benzilhidrazinkarbotiyoamid) (6b).....	58
2.2.16.	5,5'-[(6,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)di(metilen)]bis(4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol) (7b)	60
2.2.17.	Antimikrobiyal Aktivite Tayini	61
2.2.18.	Anti- α -Glukozidaz Aktivite Tayini	62
2.2.19.	Pankreatik Anti-Lipaz Tayini	62
3.	BULGULAR	64
3.1.	Biyolojik bulgular	119
3.1.1.	Antimikrobiyal Aktivite sonuçları	119
3.1.2.	Anti- α -Glukozidaz İnhibisyonu sonuçları	120
3.1.3.	Anti-Lipaz aktivite Sonuçları	120
4.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR	122
5.	ÖNERİLER.....	128
	KAYNAKLAR.....	129
	ÖZGEÇMİŞ.....	136

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Elektromanyetik spektrum	2
Şekil 2.Dipollerin değişen elektrik alana karşı gösterdikleri davranışlar.....	4
Şekil 3. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi.....	4
Şekil 4. Saf su ve musluk suyunun zamana karşı sıcaklık değişimleri	5
Şekil 5.Geleneksel ve mikrodalga ısıtmaya ilişkin farklı ısıtma mekanizmalar	9
Şekil 6.Sabit duran dalga deseni	10
Şekil 7.Bir tek-mod mikrodalga sistemi.....	11
Şekil 8.Bir çoklu-mod mikrodalga sistemi.....	12
Şekil 9.Ev tipi bir mikrodalga fırın	14
Şekil 10. Benzimidazol molekülünün yapısı.....	15
Şekil 11.Benzimidazolün genel yapısı	16
Şekil 12. 4-Metilbenzimidazol ve 7-Metilbenzimidazol Tautomerisi	16
Şekil 13.İmidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyon şeması+	18
Şekil 14.Benzimidazol'ün KMnO ₄ ile etkileştirilmesi	18
Şekil 15. 6-Nitrobenzimidazol eldesi	19
Şekil 16. 5-Kloro-2-metil-1H-benzimidazolün halojenürlenmesi reaksiyonu.....	19
Şekil 17. 2,5 ve 6. Konumlarında substitüent içeren benzimidazolün nitrolanması	20
Şekil 18.Hoebrecker yöntemi ile benzimidazol sentezi	22
Şekil 19.Phillips yöntemi ile benzimidazol ve bisbenzimidazol sentezi.....	23
Şekil 20.Antranilik ve p-amino benzoik asit ile 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu	24
Şekil 21.Karboksamitlerin 1,2-diaminobenzenin ile halka kapanması reaksiyonu	24
Şekil 22. Fenilendiamin ile Siyanojenbromürün Reaksiyonu Sonucu BenzimidazolEldesi	25
Şekil 23.Tiyabendazol sentezi.....	25
Şekil 24.Diamino benzoik asit ile aldehitlerin halka kapanması reaksiyonu.....	26
Şekil 25. Orto-fenilendiamin bileşiği ile çeşitli iminoester hidroklorürleriyle benzimidazol sentezi.....	26
Şekil 26. O-Fenilendiamin ile benzaldehitin reaksiyonu sonucu benzimidazol eldesi	27
Şekil 27.Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol sentezi	27
Şekil 28.Benzimidazol sentez reaksiyonu	28
Şekil 29. Benzimidazol sentezi	28
Şekil 30. Benzimidazolden Na metali ile <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu.....	29
Şekil 31.Karboksilik asitlerle polifosforik asitli ortamda <i>bis</i> -benzimidazol eldesi	29

Şekil 32. Diesterlerden <i>bis</i> -benzimidazol oluşumu.....	29
Şekil 33. B12 vitaminin yapısı	30
Şekil 34. 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazol.....	31
Şekil 35. Biyolojik açıdan etkin bazı benzimidazol bileşikleri.....	32
Şekil 36. Korozyon inhibitörleri: 2-merkaptobenzimidazol ve 2-aminobenzimidazol.....	32
Şekil 37. 1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	40
Şekil 38. Etil 1'-(2-etoksi-2-okzoetil)-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1-karboksilat bileşiğinin sentez reaksiyonu	41
Şekil 39. 1'-(2-Hidrazinil-2-okzoetil)-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1-karboksilat bileşiğinin sentez reaksiyonu	42
Şekil 40. 2,2'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diilbis(1-okzo-2,1-diil)]bis(<i>N</i> - fenilhidrazinkarbotiyoamid) sentez reaksiyonu	43
Şekil 41. 5,5'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(<i>N</i> -fenil-1,3,4- tiyadiazol-2-amin) bileşiğinin sentez reaksiyonu	45
Şekil 42. 5,5'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4- triazol-3-tiyol) sentez reaksiyonu	46
Şekil 43. 2,2'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diilbis(1-okzoetan-2,1-diil)]bis(<i>N</i> - benzil hidrazinkarbotiyoamid) sentez reaksiyonu	47
Şekil 44. 5,5'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(<i>N</i> -benzil-1,3,4- tiyadiazol-2-amin) sentez reaksiyonu	49
Şekil 45. 5,5'-[1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4- triazol-3-tiyol) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	50
Şekil 46. 5,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	51
Şekil 47. Dietil 2,2'-(6,6'-dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)diasetat sentez reaksiyonu	52
Şekil 48. 2,2'-(6,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)diasetohidrazit'in sentez reaksiyonu	54
Şekil 49. 2,2'-[(6,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)bis(1-okzoetan-2,1- diil)]bis(<i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid) bileşiğinin sentez reaksiyonu	55
Şekil 50. 5,5'-[(6,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)di(metilen bis(4- fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol) bileşiğinin sentez reaksiyon	57
Şekil 51. 2,2'-[(6,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)bis(1-okzoetan-2,1- diil)]bis(<i>N</i> -benzilhidrazinkarbotiyoamid) bileşiğinin sentez reaksiyonu	58
Şekil 52. 5,5'-[(6,6'-Dinitro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)di(metilen)]bis(4 benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol) bileşiğinin sentez reaksiyonu	60
Şekil 53. 1a nolu bileşiğin IR spektrumu	65
Şekil 54. 2a nolu bileşiğin IR spektrumu	66
Şekil 55. 2a nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	67
Şekil 56. 2a nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆)	68

Şekil 57. Bileşik 2a'nın kütle spektrumu	69
Şekil 58.3a nolu bileşiğin IR spektrumu	70
Şekil 59.3a nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	71
Şekil 60. 3a nolu bileşiğin ¹ H-NMR yerdeğiştirme (D ₂ O) spektrumu	72
Şekil 61. 3a nolu bileşiğin ¹³ C (APT) -NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆)	72
Şekil 62. Bileşik 3a'nın kütle spektrumu	73
Şekil 63. 4a nolu bileşiğin IR spektrumu	74
Şekil 64. 4a nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	75
Şekil 65. 4a nolu bileşiğin ¹³ C (APT) -NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	75
Şekil 66.Bileşik 4a'nın kütle spektrumu	76
Şekil 67. 5a nolu bileşiğin IR spektrumu	77
Şekil 68. 5a nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	78
Şekil 69. 5a nolu bileşiğin ¹³ C(APT)-NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆)	78
Şekil 70. Bileşik 5a'nın kütle spektrumu	79
Şekil 71. 6a nolu bileşiğin IR spektrumu	80
Şekil 72. 6a nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	81
Şekil 73. 6a nolu bileşiğin ¹³ C(APT)-NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆)	82
Şekil 74. Bileşik 6a'nın kütle spektrumu	82
Şekil 75.7a nolu bileşiğin IR spektrumu	83
Şekil 76.7a nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	84
Şekil 77.7a nolu bileşiğin ¹³ C (APT) –NMR spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆)	85
Şekil 78.Bileşik 7a'nın kütle spektrumu	86
Şekil 79.8a nolu bileşiğin IR spektrumu	87
Şekil 80.8a nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆)	88
Şekil 81.8a nolu bileşiğin ¹ H-NMR yerdeğiştirme (D ₂ O) spektrumu	89
Şekil 82.8a nolu bileşiğin ¹³ C (APT) –NMR spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆)	89
Şekil 83.Bileşik 8a'nın kütle spektrumu	90
Şekil 84. 9a nolu bileşiğin IR spektrumu	91
Şekil 85.9a nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	92
Şekil 86.9a nolu bileşiğin ¹³ C (APT) –NMR spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆)	93
Şekil 87.Bileşik 9a'nın kütle spektrumu	94
Şekil 88.1b nolu bileşiğin IR Spekturumu	95
Şekil 89. 1b nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	96
Şekil 90. 1b nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆)	96
Şekil 91.Bileşik 1b'nin kütle spektrumu.....	97

Şekil 92.2b nolu bileşiğin IR Spektrumu	98
Şekil 93.2b nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆).....	99
Şekil 94.2b nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	99
Şekil 95.Bileşik 2b'nin kütle spektrumu	100
Şekil 96.3b nolu bileşiğin IR Spektrumu	101
Şekil 97.3b nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	102
Şekil 98.3bnolu bileşiğin ¹³ C(APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	103
Şekil 99. Bileşik 3b'nin kütle spektrumu	104
Şekil 100.4b nolu bileşiğin IR spektrumu	105
Şekil 101.4b nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆).....	106
Şekil 102.4b nolu bileşiğin ¹³ C(APT)-NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆).....	106
Şekil 103.Bileşik 4b'nin kütle spektrumu	107
Şekil 104.5b nolu bileşiğin IR spektrumu	108
Şekil 105.5b nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆).....	109
Şekil 106.5b nolu bileşiğin ¹³ C(APT)-NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆).....	110
Şekil 107.Bileşik 5b'nin kütle spektrumu	111
Şekil 108.6b nolu bileşiğin IR spektrumu	112
Şekil 109.6b nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	113
Şekil 110.6b nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	114
Şekil 111.Bileşik 6b'nin kütle spektrumu	115
Şekil 112.7b nolu bileşiğin IR spektrumu	116
Şekil 113.7b nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	117
Şekil 114.7b nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	117
Şekil 115. Bileşik 7b'nin kütle spektrumu	118
Şekil 116.Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle verim olarak karşılaştırılması (a serisi)	125
Şekil 117.Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle verim olarak karşılaştırılması (b serisi).....	125

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp tanjant değerleri	6
Tablo 2. Klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtma ile yapılan bazı reaksiyonların reaksiyon sürelerinin (dakika) ve verimlerinin (%) karşılaştırılması	8
Tablo 3. Kullanılan çözücü ve kimyasallar	38
Tablo 3.1. Sentezlenen bileşiklerin 10 mg/mL konsantrasyonlarının test mikro organizmalarına karşı oluşturdukları inhibisyon zonları (mm)	119
Tablo 3.2. Sentezlenen bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda Pankreatik lipaz ve α-glukozidaza karşı inhibisyonları ve IC ₅₀ değerleri	121
Tablo 4.1. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle süre olarak karşılaştırılması	126

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ϵ_1	: Dielektrik sabiti
ϵ_{11}	: Dielektrik kayıp
δ	: Kayıp açısı
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
W	: Watt
%	: Yüzde
J	: Jiromanyetik sabit
ATC	: Anatomik Terapödik Kimyasal
CBTEA	: Benziltriethylamonyum klorür
D_2O	: Döteryum oksit
DMF	: N,N-dimetilformamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
g	: Gram
IR	: Infrared spektrometrisi
KSCN	: Potasyum Tiyosiyanat
M.D.	: Mikrodalga
mM	: Milimolar
MS	: Kütle spektrometrisi
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
P_2O_5	: Difosfor pentaoksit
Ph	: Fenil
POCl_3	: Fosfor oksiklorür
PPA	: Polifosforik asit
SOCl_2	: Tiyonil klorür
TMS	: Tetrametilsilan
μL	: Mikrolitre
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Geleneksel ısıtma yöntemlerinde kimyasal reaksiyonlar yağ banyosu, kum banyosu, ceketli ısıtıcı veya düz ısıtıcılarda gerçekleştirilmektedir. Bu tip ısıtıcılarla kimyasal dönüşümler çok uzun sürelerde gerçekleşir ve bölgesel ısınmadan dolayı reaktifin ve ürünün bozunmasına bağlı olarak verimde de azalmalar olabilmektedir. Ancak mikrodalga ısıtma ile bu bozunmaların önüne geçilerek daha yüksek verimde sentezler yapılabilir. Aynı zamanda birçok reaksiyon laboratuvar ve endüstriyel uygulamalarda saatler hatta günleri içerisinde gerçekleşirken, mikrodalga kullanıldığı zaman kimyasal reaksiyonlar çok kısa sürede tamamlanmaktadır.

Isıtma metodu olarak mikrodalga ısıtma elli yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Mikrodalga teknolojisi ilk olarak 1946 yılında ortaya çıktı. Dr. Percy Le Baron Spencermagnetron olarak adlandırılan yeni bir vakum tüpü için laboratuvar testleri yürütürken kazara mikrodalga ışımaya maruz kalan cebindeki çikolataların erimesiyle mikrodalga etkisini keşfetti. Dr. Spencer daha ileri fikirler geliştirdi ve mikrodalga'nın bir ısıtma metodu olarak kullanılabilirliğini tespit etti.

Mikrodalga kullanılarak sentezlenen bileşikler arasında benzimidazoller, birçok biyoaktif bileşiğin yapısını oluşturan temel bileşenlerdir. Doğal oluşumları, sentetik yolları, aynı zamanda kimya ve ilaç sanayileri gibi pek çok alanda kullanılması bu bileşiklerin önemini göstermektedir.

1.2. Mikrodalga Nedir?

Mikrodalga bir elektromanyetik radyasyondur. Elektromanyetik spektrumda mikrodalga radyasyon bölgesi infrared ve radyo dalgaları arasında bulunur. Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumun televizyon frekansları ile radyo frekansları arasında yer alır. Mikrodalga fırının frekans aralığı 300 MHz ile 30 GHz arasındadır.

Mikrodalgalar 0.01 metre ile 1 metre arasında dalga boyuna eşdeğerdir. Bu bölgede pek çok frekansta mikrodalga işlemi gerçekleşir. Bununla birlikte, laboratuvar reaksiyonlarında 2,45 GHz (dalga boyu olarak 12,2 cm) frekansı tercih edilir. Bunun nedeni kimyasal reaksiyon şartları için gerekli olan yani reaksiyon şartlarına etkiyen en uygun frekanstır (Kappe, 2004).



Şekil 1. Elektromanyetik spektrum

Mikrodalgaradyasyonu, 1mm ile 1 metre arasında dalga boylarına sahip ışınları kapsar. Radarlarda kullanılan, çok kısa dalga boyuna sahip radyo dalgalarıdır. Aynı zamanda mikrodalga fırınlarda ve kablo gerektirmeyen uzak mesafe iletişimlerde kullanılır.

1.2.1. Mikrodalga-Madde Etkileşimi

Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumda kızılötesi dalgaları ile radyo dalgaları arasında bulunmaktadır. Mikrodalgalar elektrik ve manyetik alandan oluşan, magnetron ile yayılan elektromanyetik dalgalarıdır. Frekans aralığı 300 MHz ile 30 GHz arasında değişir ve bu frekans aralığındaki elektromanyetik dalgalar 1 metre ile 0.01 metre arasında bir dalga boyuna karşılık gelir. Bununla birlikte, laboratuvar reaksiyonlarında 2.45 GHz (dalga boyu olarak 12.2 cm) frekans tercih edilir (Taylor vd., 2005).

Mikrodalga ışınlarıyla maddelerin etkileşimi farklı olmasına karşın bütün maddeler mikrodalga ısıtma için uygun değildir. Mikrodalgayla etkileşimine göre maddeler aşağıdaki gibi kabaca sınıflandırılabilir (Varma vd., 1999).

• **Mikrodalgaya karşı geçirgen olan maddeler;** mesela kükürt, teflon, cam, seramik, plastik, kâğıt. Bunlar mikrodalgaları geçirirler fakat ısınmazlar. Bunlardan teflon inert olduğundan, mikrodalga sistemleri için reaksiyonlarda en yaygın kullanılan geçirgen maddedir.

• **Mikrodalgayı yansıtan maddeler;** metaller mikrodalga enerjisi yansıtırlar ama ısınmazlar.

• **Mikrodalgayı absorbe eden maddeler;** polar çözücüler ve polar reaktiflerdir.

1.2.2. Mikrodalga Isıtma Mekanizması

Bütün elektromanyetik ışınlar gibi mikrodalga ışınlarının da iki bileşeni vardır. Bunlar manyetik alan ve ona 90° dik olarak yer alan elektrik alan bileşenleridir. Mikrodalga ışınlarla ısıtma işlemi için gereken enerji transferini elektrik alan sağlar. Burada manyetik alanla ilgili etkileşimler önemsizdir (Varma vd., 1999).

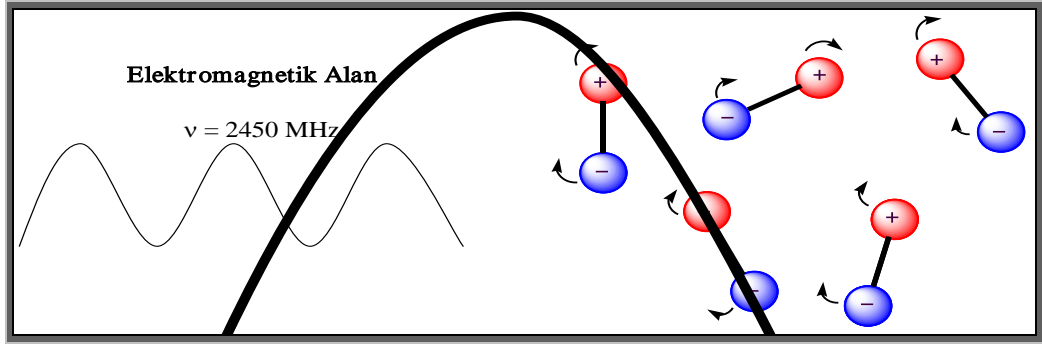
Mikrodalga ısıtmanın temel mekanizması polar molekül ya da iyonların uyarılmasını içerir. Bu uyarılma bir elektrik ve manyetik alan etkisi altındaki uyarılmadır. Mikrodalga ile enerji transferi, klasik ısıtmada olduğu gibi iletim yoluyla gerçekleşmez. Maddenin dielektrik özelliklerine bağlı olarak değişir (Varma vd., 1999). Dielektrik sabiti büyük olan maddeler mikrodalgaları daha iyi absorbe ederek kolayca ısınırlar. Kısaca sadece mikrodalga ışınımı absorbe eden maddeler mikrodalga ısıtma ile ilgilidir. Bu maddeler iki ısıtma mekanizmasına göre ısınırlar.

- Dipolar polarizasyon
- İletim mekanizması

1.2.3. Dipolar Polarizasyon

Bir dipol dış elektrik alana karşı duyarlıdır. Böylece elektrik alan etkisi ile dönme hareketi yaparak dipolün kendi kendine düzenlenmesi mümkündür. Uygulanan

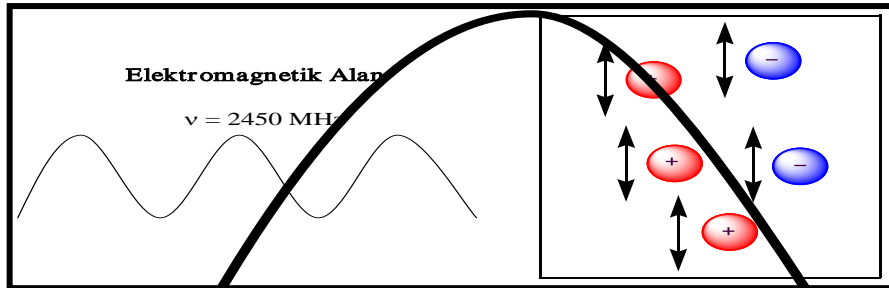
elektiriksel alan bu dönme için gerekli olan enerjiyi sağlar. Elektrik alan ile bir sıvının moleküllerinin düzenlenme yeteneği, farklı frekanslarda ve sıvının viskozitesi ile değişir. Bununla beraber uygulanan elektrik alan mikrodalga radyasyon bölgesinde ise bir fiziksel alan söz konusudur. Mikrodalga ışıma bölgesinde uygulanan radyasyonun frekansı yeterince düşüktür. Bu durumda dipollerin alternatif elektrik alanına tepki verecek zamanları olur ve böylece dönme gerçekleşir ve dönme sonucunda ısı meydana gelir (Lidström vd., 2001).



Şekil 2. Dipollerin değişen elektrik alana karşı gösterdikleri davranışlar

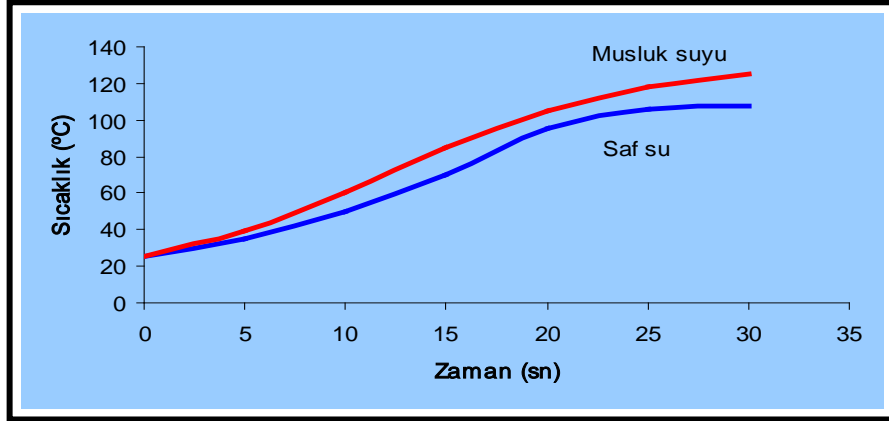
1.2.4. İyonik İletim

Madde ile mikrodalga elektrik alan bileşenlerinin ikinci büyük etkileşmesi iyonik iletimdir. İyonlar ya da iyonik türler içeren bir çözelti elektrik alanın etkisi altında iken çözelti boyunca bu iyonlar hareket eder. Bu esnada çarpışmaların sayısındaki artış sebebiyle enerji harcanır. Kinetik enerji ısıya dönüşür.



Şekil 3. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi

İyonik iletim ısı oluşturma kapasitesi bakımından dipolar polarizasyon mekanizmasından daha güçlü bir etkileşmedir (Lidström vd., 2001; Mingos ve Baghurst, 1991; Collins, 2001). Çünkü dipolar polarizasyon mekanizmasıyla oluşan ısı iletim mekanizmasına eklenir. Saf su ve musluk suyu sabit güç ve zamanda mikrodalga ile ısıtıldığında sonuçta musluk suyunun daha hızlı ısındığı görülecektir (Şekil 1.4).



Şekil 4. Saf su ve musluk suyunun zamana karşı sıcaklık değişimleri

1.2.5. Mikrodalga Ortamında Organik Çözücüler ve Kayıp Açısı

Mikrodalga ışıma ile çözücülü ortamda yapılan reaksiyonlarda, ortamın ısınma yeteneği çözücünün dielektrik özelliğine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, çözücünün polaritesi arttıkça (dielektrik sabiti büyüdükçe) mikrodalga absorpsiyonunun kolaylaştığı ve yüksek sıcaklıklara ulaşıldığı gözlenmiştir (Gedye, 1988). Ancak aseton ($\epsilon: 20.6 D$) ve etanol ($\epsilon: 24.3 D$) gibi dielektrik sabitleri birbirine yakın iki çözücü, aynı ışın gücünde ve aynı zaman aralığında ısıtıldığında; son sıcaklığın asetona göre etanolde çok daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Böylece farklı çözücülerin mikrodalga ışımasıyla ısınma yeteneklerinin karşılaştırılmasında, dielektrik sabitinin tek başına yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Bu sebeple kayıp tanjant ($\tan\delta$) olarak tanımlanan bir parametre kullanılmıştır (Liu, 2002).

Tablo 1. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp tanjant değerleri

Çözücü	k.n.(°C)	ϵ'	ϵ''	tan δ	Mikrodalga Absorbansı
Etilen glikol	197	37,0	49,950	1,350	Çok iyi
Dimetil sülfoksit	189	45,0	37,125	0,825	İyi
Etanol	78	24,3	22,866	0,941	İyi
Metanol	63	32,6	21,483	0,659	İyi
Su	100	80,4	9,889	0,123	Orta
1-Metil-2-pirolidin	204	32,2	8,855	0,275	Orta
N,N-dimetilformamid	154	37,7	6,070	0,161	Orta
1,2-diklorobenzen	180	9,9	2,772	0,280	Orta
Asetonitril	81	37,5	2,325	0,062	Orta
Diklorometan	40	9,1	0,382	0,042	Düşük
Tetrahidrofuran	66	7,4	0,348	0,047	Düşük

1.3. Organik Sentezde Mikrodalganın Sağladığı Yararlar

Genellikle çoğu organik reaksiyonlar yağ banyosu, kum banyosu ve ceketli geleneksel ısı transfer cihazları kullanılarak yapılmaktadır. Ancak bu ısıtma teknikleri oldukça yavaş ısıtma sağlar. Bundan başka bölgesel aşırı ısınmadan dolayı oluşacak ürünün, reaktifin ve reaktantların bozulmasına neden olabilir. Bunun aksine mikrodalga dielektrik ısıtmada, mikrodalga enerjisi kimyasal reaktöre doğrudan ulaşır. Yani mikrodalga enerjisi reaksiyon kabının duvarlarından geçerek hem reaksiyon kabını ısıtır hem de reaktant ve çözücüyü ısıtır. Eğer cihaz uygun bir şekilde dizayn edilmiş ise sıcaklık artışı numune üzerinden düzgün bir şekilde geçer. Bu nedenle daha az bozunma ürünü söz konusudur. Basınçlı sistem varlığında, sıcaklığın hızlı bir şekilde geleneksel yöntemle kullanılan çözücünün kaynama noktasından daha yüksek bir sıcaklığa ulaşılması mümkündür (Lidström vd., 2001).

Mikrodalga ısımanın kimyasal reaksiyonlarda etkili bir ısıtma kaynağı olduğu gözlenmiştir. Mikrodalga ısıtma, hem reaksiyon hızında hem de reaksiyon veriminde artış sağlamasının yanı sıra, çözücü kullanımını da azaltarak çevre dostu bir kimya ortaya çıkarmıştır. Mikrodalgaların organik senteze sağladığı yararlar aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir.

1.3.1. Hızlı Isıtma Kaynağı

Mikrodalga ısıtma ile ısıtma hızlı bir işlemdir ve önemli bir enerji tasarrufu sağlar. Çünkü mikrodalgalar reaksiyon kabını değil öncelikli olarak maddeyi ısıtır ve bu nedenle enerji tüketimi azdır.

1.3.2. Reaksiyon Hızında Artış – Yüksek Verim

Klasik ısıtmaya göre mikrodalga ısıtma kimyasal reaksiyonların hızını 10 ile 1000 kat arasında hızlandırabilir. Mesela floresein sentezi klasik ısıtma metotları ile yaklaşık 10 saatte gerçekleştirilirken mikrodalga ısıtmayla sadece 35 dakikada gerçekleştirilmiştir.

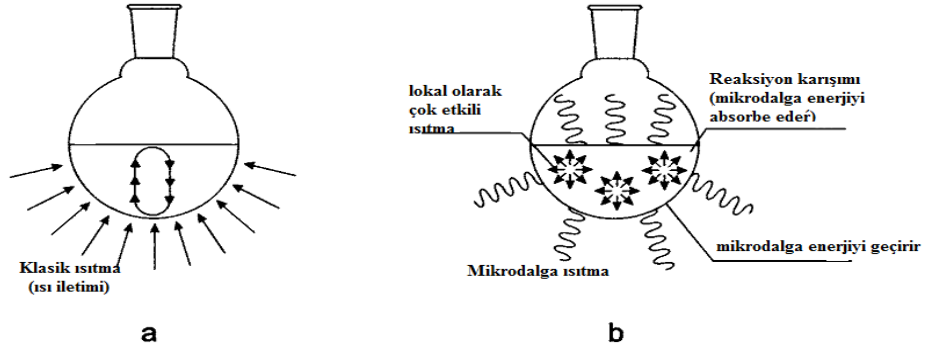
Mikrodalga ısıtma ile kimyasal reaksiyonlarda klasik ısıtma metotlarına göre daha yüksek verim elde edilir. Mesela floresein'in mikrodalga ile sentezinde reaksiyon verimi %70'den %82'ye artış gösterir.

Tablo 2. Klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtma ile yapılan bazı reaksiyonların reaksiyon sürelerinin(dakika) ve verimlerinin (%) karşılaştırılması

Reaksiyon	Klasik Isıtma		Mikrodalga Isıtma	
	Süre (dak.)	Verim (%)	Süre (dak.)	Verim (%)
Floresein sentezi	600	70	35	82
Benzoin ile üre kondensasyonu	60	70	8	73
Biginelli reaksiyonu	360	70	35	75
Aspirin sentezi	130	85	1	92

1.3.3. Homojen Isıtma

Mikrodalga ısıtma klasik ısıtma metotlarından farklı olarak karışımın her tarafına homojen ısıtma sağlar. Şekil1.5'te mikrodalga ısıtmanın klasik ısıtmaya göre homojen bir ısıtma sağladığı görülmektedir. Klasik ısıtmada ilk önce reaksiyon kabı ısınır, sonra karışım ısınır. Bunun sonucu reaksiyon kabı ve karışım arasında daima bir sıcaklık farkı vardır. Mikrodalga ısıtma durumunda sadece çözücü ve katı parçacıklarının uyarılmasıyla karışımın homojen ısınması gerçekleşir. Bu özellik bir mikrodalga fırında herhangi bir yere reaksiyon kaplarının konulmasında kimyacılar için kolaylık sağlar. Ayrıca eş zamanlı gerçekleştirilen çoklu reaksiyonlar ya da özdeş ısıtma şartları gerektiren büyük miktarlardaki reaksiyonlar için önemli bir katkı sağlar.



Şekil 5. Geleneksel ve mikrodalga ısıtmaya ilişkin farklı ısıtma mekanizmaları

1.3.4. Seçici Isıtma

Seçici ısıtma mikrodalga ışıma ile farklı şekilde etkileşen maddeler prensibine dayanmaktadır. Bazı maddeler mikrodalgalara karşı geçirgen iken bazıları mikrodalgaları absorblar. Bu yüzden, mikrodalgalar böyle maddelerin bir karışımını ısıtmak için kullanılabilir. Mesela kükürt buharlarının uçuculuğu yüzünden klasik ısıtma ile haftalar gerektiren metal kükürtün oluşumu.

Açık bir tüpte kükürt'ün hızlı ısınması kükürt'ün pis kokulu gazlarının oluşmasıyla sonuçlanır ve bir patlama meydana gelebilir. Mikrodalga ısıtmada kükürt mikrodalgalara karşı geçirgen olduğundan sadece kap ısınır. Bunun sonucunda reaksiyon bir patlama tehlikesi olmadan mikrodalga ısıtma ile çok daha hızlı gerçekleştirilebilir.

1.3.5. Çevre Dostu Kimya

Mikrodalga ile gerçekleştirilen reaksiyonlar klasik ısıtma metodlarından daha çevreci ve oluşan ürünler daha saftır. Mikrodalgalar direkt olarak bileşikleri ısıtır; bu yüzden kimyasal reaksiyonlarda çözücülerin kullanımı azaltılabilir ya da hiç kullanılmayabilir.

Ayrıca mikrodalgaların kullanımı toksik reaktifleri içeren kimyasal reaksiyonların son ürünleri için gerekli saflaştırma miktarının azalmasına da yol açar.

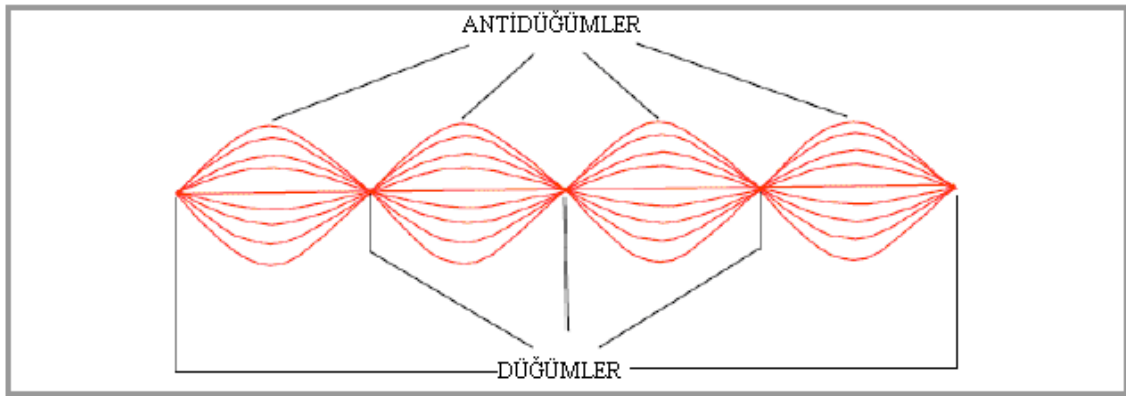
1.4. Kimyasal Sentez’de Kullanılan Mikrodalga Cihazları

Mikrodalga kullanımıyla gerçekleştirilen kimyasal sentezlerde pek çok öncü deneyler evlerde kullanılan mikrodalga fırınlarda gerçekleştirildi. Bununla birlikte, mikrodalga cihaz teknolojisindeki gelişmeler ve organik reaksiyonlar için tasarlanmış cihazların kullanımıyla araştırmalar kolaylaşmıştır. Kimyasal sentez’de kullanılan mikrodalga cihazları iki kategoridedir (Cuiling Liu).

- Tek-mod mikrodalga cihazı
- Çoklu-mod mikrodalga cihazı

1.4.1. Tek-Mod Mikrodalga Cihazı

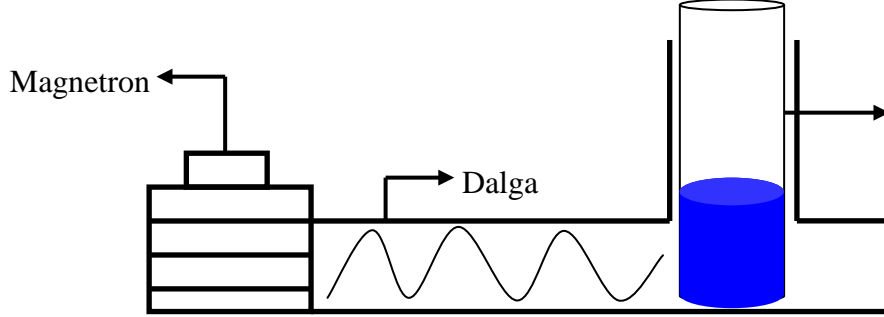
Tek-mod mikrodalga cihazının en önemli özelliği içerisinde bir sabit duran dalga deseni’nin oluşmasıdır. Sabit duran dalga deseni aynı genişliğe sahip farklı yönlere titreşen alanın engellenmesiyle gerçekleştirilir.



Şekil 6.Sabit duran dalga deseni

Bu dalga deseni mikrodalga enerji yoğunluğunun sıfır olduğu düğümler ve mikrodalga enerjinin en büyük olduğu antidüğümlerin bir düzeninden

oluşur. Mikrodalga enerji antidüğümünde en büyük olduğundan mikrodalga ışınlamaya maruz bırakılacak maddenin (çözücü karışımı, reaktifler) magnetron'dan uzaklığı iyi ayarlanmalı ve madde anti düğümlerle etkileşecek şekilde cihaz dizayn edilmelidir.

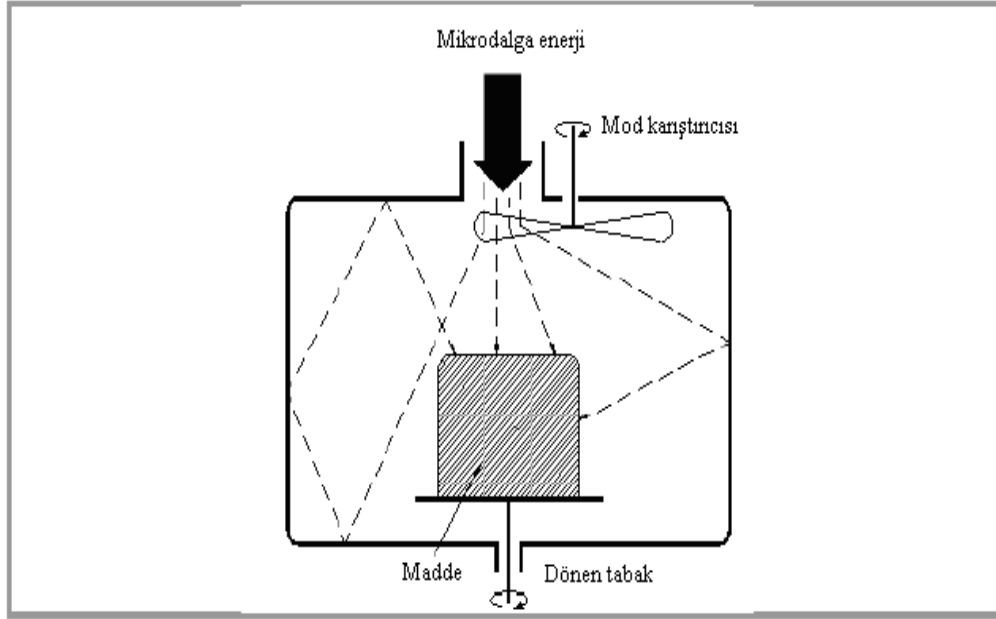


Şekil 7. Bir tek-mod mikrodalga sistemi

Tek-mod mikrodalga cihazları'nın belirli avantajları vardır. Bunlar bir tek-mod mikrodalga cihazı homojen enerji dağılımı sağlar. Yüksek güç yoğunluğu sağlayarak hızlı ısıtmaya sebep olur. Küçük miktarlarla çalışma olanağı sağlar. Parametrelerin kontrolü ve tekrarlanabilirlik sebebiyle kimyasal sentez uygulamaları için kolaylık sağlar. Avantajlarının yanı sıra tek-mod mikrodalga cihazlarının dezavantajları da bulunmaktadır. Madde miktarı için hassastır. Küçük miktarlarla sınırlıdır. Bir defada sadece bir reaksiyon kabı ışınlar maruz bırakılabilir.

1.4.2. Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı

Alan dağılımının düzensiz olduğu mikrodalga sistemleri çoklu-mod mikrodalga cihazı olarak adlandırılır. Bir çoklu-mod mikrodalga cihazında amaç mümkün olduğu kadar ışın kaosu üretmektir. Oluşan bu kaos ne kadar büyük olursa mikrodalga ışın dağılımı o kadar yüksek olur ve cihaz içinde ısıtma etkisine maruz kalan bölge sayısı o derece artar. Şekil 1.8'de bir çoklu-mod mikrodalga sistemi görülmektedir.



Şekil 8.Bir çoklu-mod mikrodalga sistemi

Tek-mod mikrodalga cihazlarının aksine çoklu-mod mikrodalga cihazları ile aynı anda birden fazla reaksiyon kabı mikrodalga ışınlarla etkileştirilebilir. Gerektiğinde çoklu-mod sistemlerinde büyük miktarlarla çalışılabilir. Bu sistemlerde ısınan madde etrafında yayılan ışımanın kontrol edilememesi, düzensiz mikrodalga alan dağılımının sonucunda sıcak ve soğuk noktaların oluşumu dezavantaj oluşturmaktadır.

Kontrol ve tekrarlanabilirlikteki sorunlar sebebiyle çoklu-mod mikrodalga sistemleri daha çok analitik uygulamalar için kullanılmaktadır.

1.5. Mikrodalga Destekli Organik Sentezlerin Klasik Yöntemden Üstünlükleri

- En önemli üstünlüğü, klasik yöntemlerle saatlerce hatta günlerce süren reaksiyonların mikrodalga yöntemiyle birkaç dakika içinde gerçekleşmesidir.
- Çoğu organik reaksiyonlar yağ banyosu, kum banyosu ve ceketli geleneksel ısı transfer cihazları kullanılarak yapılmaktadır. Ancak bu ısıtma teknikleri oldukça

yavaş ısıtma sağlar. Bundan başka bölgesel aşırı ısınmadan dolayı oluşacak ürünün, reaktifin ve reaktantların bozulmasına neden olabilir. Bunun aksine mikrodalga dielektrik ısıtmada, mikrodalga enerjisi kimyasal reaktöre doğrudan ulaşır. Doğrudan reaksiyon karışımı ısıtılır ve tamamen homojen bir ısıtma sağlanarak bölgesel ısınmayı önler.

- Klasik yöntemle oranla daha saf ve daha yüksek verimde ürünler elde edilir.
- Vakitten ve enerjiden tasarruf sağlar.
- Mikrodalgayla bileşikler doğrudan ısıtıldığından dolayı kimyasal reaksiyonlarda kullanılan çözücü miktarı azaltılır veya hiç kullanılmaz.
- Basınçlı sistemler varlığında, sıcaklığın hızlı bir şekilde artmasıyla geleneksel yöntemle kullanılan çözücünün kaynama noktasından daha yüksek bir sıcaklığa ulaşılması mümkündür.

1.6. Ev Tipi Mikrodalga Fırınlara-Çözücüsüz Reaksiyonlar

Şu ana kadar gerçekleştirilmiş olan yayınların çoğu ev tipi mikrodalga fırınlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bunun ana sebeplerinden biri elverişli bir ısıtma sayesinde kolaylıkla sentezin yapılabilmesi ve aynı zamanda bu tip fırınların çok ekonomik olmasıdır. Bununla beraber bu tür mikrodalga fırınları popülaritesinin büyük oranda artmadığı gözlenmiştir. Çünkü bu tip mikrodalga fırınların kullanılması kullanıcı açısından tamamen bir risk taşımakta ve kullanılan deney malzemesi bakımından da güvenilirliği yoktur.



Şekil 9.Ev tipi bir mikrodalga fırın

Ev tipi mikrodalga fırınların kontrol eksikliği nedeniyle mikrodalga organik sentezde kullanıldığı zaman çok sayıda patlamanın meydana geldiği daha önce rapor edilmiştir. Bu problemin önüne geçmek için reaksiyonlar, çözücü kullanmadan alüminyum oksit veya silika gibi çeşitli katı maddeler kullanılarak yapılmıştır.

Mikrodalga destekli kimyasal sentezde, organik sentez en önemli unsurdur. Organik sentez var olan başlangıç maddelerinden istenen organik bileşiklerin hazırlanmasını içerir. Mikrodalgayla yapılan ilk reaksiyon Richard Gedye ve çalışma arkadaşları tarafından benamidin asidik şartlarda benzoik aside hidroliz olmasını içerir.

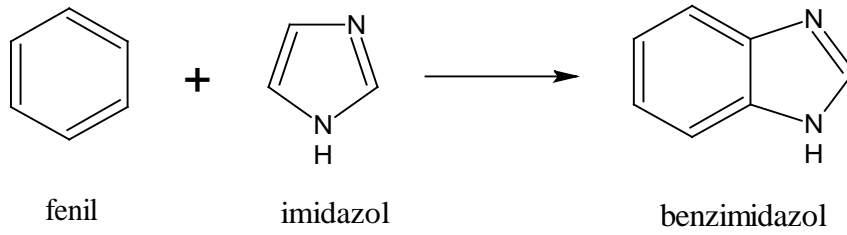
1.6.1. Kuru Ortamda Organik Sentez

Mikrodalgayla kuru ortamda, katı destekli (alumina, montmorille kil vb.) organik reaksiyonlar gerçekleştirilir. Yukarıda bahsedildiği gibi, ev tipi mikrodalga fırınların kontrol eksikliği nedeniyle mikrodalga organik sentezde kullanıldığı zaman çok sayıda patlamanın meydana geldiği daha önce rapor edilmiştir. Bu problemin önüne geçmek için reaksiyonlar çözücü kullanmadan alüminyum oksit veya silika gibi çeşitli katı maddeler kullanılarak reaksiyonlar yapılmıştır. Pek çok ilginç sentez, bu yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çözücüsüz tekniğin kullanılması özellikle çevre bakımından daha elverişlidir. Çeşitli Clay (killer) ve diğer katı maddeler yaygın bir şekilde hem çözücüsüz hem de çözücü varlığında gerçekleştirilen tekniklerde kullanılabilir. Çözücüsüz teknik kullanıldığı zaman katı madde yüzeyinde iyi bir

sıcaklık kontrolü gerçekleştirmek oldukça zordur. Bununla birlikte son zamanlarda çeşitli organik sentezler için kullanılmaktadır.

1.7. Benzimidazoller

Benzimidazol molekülü, imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarına benzen molekülünün bağlanmasıyla meydana gelmiştir (Tarı, 2011). Yapısında iki farklı azot atomu bulunmaktadır. Üzerinde hidrojen atomu taşıyan azot atomuna “imino azotu” veya “pirol azotu”, tersiyer yapıdaki diğer azot atomuna ise “piridin azotu” veya “tersiyer azot” denmektedir. İmino azotunun taşıdığı hidrojen atomuna ise “imino hidrojeni” denir (Hofmann, 1953).

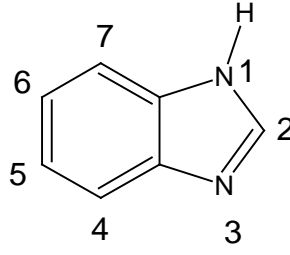


Şekil 10. Benzimidazol molekülünün yapısı

1.7.1. Adlandırma

Benzimidazol, imidazol'ün 4,5-konumunda bir benzen halkasının kaynaşmış olduğu halka sistemi olarak bilinir. Aynı zamanda 1,3-benzodiazol olarak bilirse de serinin ana bileşiğinin adı benzimidazoldür.

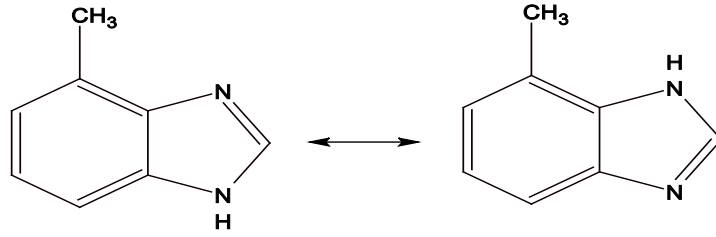
Benzimidazol halkasının değişik konumları imino grubuna 1 numara verilerek aşağıdaki gibi numaralandırılır.



Şekil 11.Benzimidazolün genel yapısı

1.7.2. Tautomerik Karakter

Bir simetri düzlemine sahip olmayan süstitüe benzimidazollerde imino hidrojeninin farklı konumlarda bulunduğu iki izomerik yapı yazmak mümkündür. Örneğin 4-Metilbenzimidazol, 7-Metilbenzimidazolün tautomeri olduğundan bu bileşik 4(7)-Metilbenzimidazol şeklinde adlandırılır.



4-Metilbenzimidazol

7-Metilbenzimidazol

Şekil 12. 4-Metilbenzimidazol ve 7-Metilbenzimidazol Tautomerisi

Benzimidazol türevi bileşiklerin bu özelliğinden dolayı 3-Nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-Nitro-3-asetamido-benzoik asitin indirgenmesiyle tek ve aynı benzimidazol ürünü elde edilmiştir (Green ve Day,1942).

Benzimidazol türevi bileşiklerin çözünürlük özelliklerine bakıldığında polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde ise az çözüldüğü bilinmektedir. (Hofmann, 1953). Molekülde bulunan tersiyer azottaki eşleşmemiş elektron çiftini reaksiyona girdiği gruba vermesinden dolayı bazik özellik gösterir. Diğer taraftan imino hidrojenin bulunması asidik özellikler göstermesine neden olmaktadır (Wright, 1951).

Benzimidazollerin imino hidrojeninin zayıf bazik özelliğinin yanı sıra, zayıf asit özelliğe de sahip 'amfoter' karakterde bileşiklerdir (Vogel vd.,1996).

Bazik karakterleri, asit karakterlerinden daha fazla olan benzimidazoller, bazik özelliklerini, üzerlerindeki ortaklanmamış elektron çiftini reaksiyona girdikleri atom ya da gruba verebilme özelliğinde olan tersiyer azot atomu nedeni ile gösterirler (Brown, 2008).

Asit özelliklerini, taşıdıkları imino hidrojenini ortama proton halinde vererek gösteren benzimidazoller, elektron çekici gruplar ile süstitüe edildiklerinde asit özelliklerini artırırlar (Wang, 2010).

1.7.3. Erime Noktaları, Kaynama Noktaları, Ayrışma Derecesi

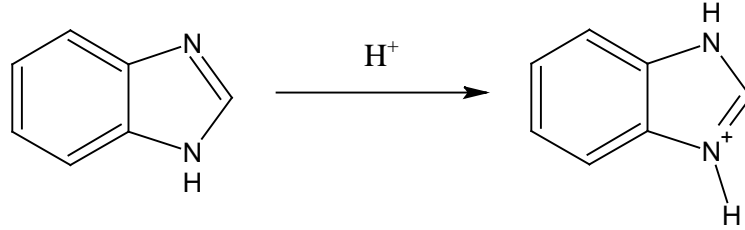
Benzimidazoller, genellikle kristal yapıda, yüksek erime ve kaynama noktasına sahip, polar çözücüler içinde çözünen, apolar çözücülerde çözünürlükleri sınırlı olan katı bileşiklerdir. Benzimidazoller, bir serbest imino hidrojeni bulunduran tautomerik sistemlerdir. İmino hidrojenindeki süstitüsyon erime ve kaynama noktasının düşmesine neden olur. Çünkü N-süstitüe benzimidazoller asosiyasyon yapamazlar.

Benzimidazoller ile imidazollerin pek çok açıdan benzerliği vardır. Her iki yapıda asidik ve bazik karakterlere sahiptir. Benzimidazoldeki -NH- grubu çok zayıf bazik ve görel olarak güçlü asidik özellik gösterir. Çoğu benzimidazoller sulu asit ve subazlıçözeltilerinde çözünürler. Benzimidazoller, imidazollere göre suda çok az çözünürler. Fakat bazı örneklerde görüleceği gibi sıcak suda kristallendirilebilirler.

1.7.4. Baziklik ve Elektronik Yapı

Benzimidazoller, asitlerle tuz oluşturabilecek kadar bazik bileşiklerdir. Bazik özellik tersiyer azottaki bir çift elektrondan ileri gelir ve bu azot proton kabul edebilir.

Benzimidazol ($pK_a=5.5$), imidazole ($pK_a= 7.0$) göre daha zayıf bir bazdır. Bunun sebebi imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondur(şekil1.12)



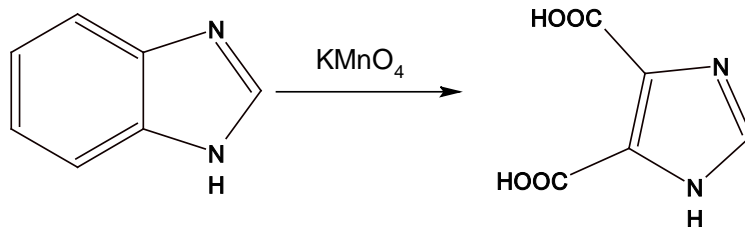
Şekil 13.İmidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyon şeması+

1.7.5. Benzimidazollerin Asosiyasyonu (kaynaşması)

1-Konumunda süstitüe grup bulundurmayan benzimidazoller asosiyе (kaynaşmış) halde bulunmaktadır. İmino hidrojeni yer değiştirdiği zaman ise bu asosiyasyon engellenmektedir. Bu durumda oluşan sonuç asosiyasyonun bir molekülün imino hidrojeni ile diğer bir molekülün tersiyer azotu arasında oluşan hidrojen bağlarıdır. Bu sebepten 1-süstitüe benzimidazoller imino hidrojeni bulundurmadıklarından dolayı daha düşük erime ve kaynama noktasına sahiptirler.

1.7.6. Kimyasal Özellikleri

Benzimidazollerin en belirgin olan kimyasal özelliği kimyasal kararlılıklarıdır. Asitler, bazlar ve yükseltgen maddelerle etkin şekilde muameleye bile direnç gösterirler. Benzimidazol $KMnO_4$ ile etkileştirildiğinde benzen halkası yükseltgenerek parçalanır ve 4,5-İmidazolkarboksiklik asit oluşur.

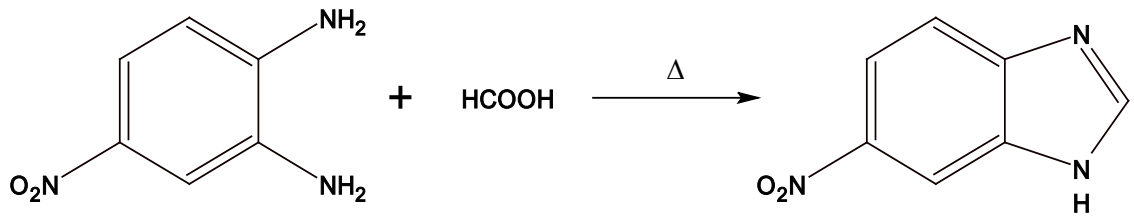


Şekil 14.Benzimidazol'ün $KMnO_4$ ile etkileştirilmesi

1.7.7. Benzen Halkasında Süstitüsyon

Benzimidazolün benzen halkasındaki süstitüsyon reaksiyonları pek yaygın değildir. Genellikle benzen kısmındaki süstitüentler benzimidazol hazırlanmadan önce benzimidazole katılır.

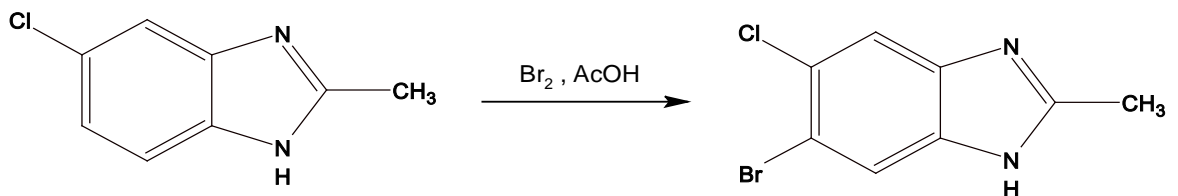
Benzimidazolün sülfirik asit katalizörlüğünde nitrik asit ile nitrolanması sonucu 5(6)-Nitrobenzimidazol oluşur. Van der Want formik asit ve 4-Nitro-o-fenilendiaminden 6-Nitrobenzimidazolü elde ederek nitro grubunun konumunu net olarak belirlemiştir (Rogers ve Clayton, 1972). 5(6)-Nitrobenzimidazolün nitrolanma ürünü ise 5,6-Dinitrobenzimidazoldür.



Şekil 15. 6-Nitrobenzimidazol eldesi

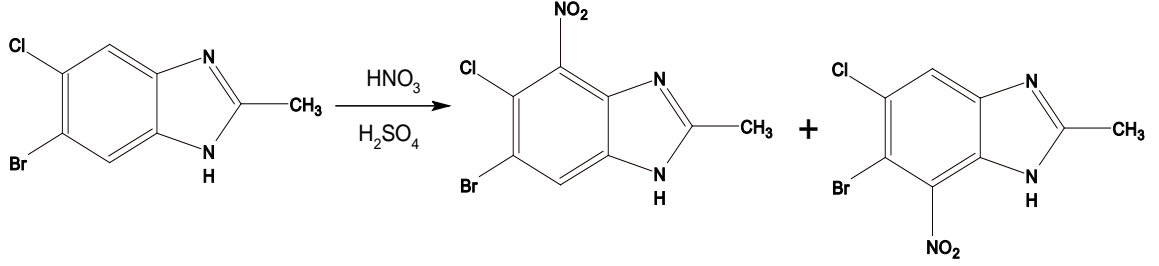
Benzen halkasının halojenürlenmesi ile ilgili yapılan çalışmaları incelediğimizde genel olarak 2 ve 5(6) konumunda süstitüe grup içeren benzimidazollerin 5(6) konumlarının halojenürlendirildiği gözümüze çarpmaktadır.

5-Kloro-2-metil-1H-benzimidazol buzlu asetik asit içerisinde Br_2 ile etkileştirildiğinde 6-Bromo-5-kloro-2-metil-1H-benzimidazol elde edilir (El Kihel, 1999).



Şekil 16. 5-Kloro-2-metil-1H-benzimidazolün halojenürlenmesi reaksiyonu

2,5 ve 6. konumlarında süstitüent içeren benzimidazollerin nitrolanması 4 ve 7. konumlarda gerçekleşir. 6-Bromo-5-kloro-2-metil-1H-benzimidazolün nitrolanmasıyla 6-Bromo-5-kloro-2-metil-4(7)-nitro-1H-benzimidazol oluşur (El Kihel, 1999).



Şekil 17. 2,5 ve 6. Konumlarında substitüent içeren benzimidazolün nitrolanması

Benzimidazollerin diğeri bir özelliği ise amfoterik karakter göstermeleridir. Bu yüzden sıcak sudaki benzimidazol çözeltisine AgNO₃ ilave edildiğinde suda az çözünen gümüş tuzu oluşur. Benzimidazollerin asidik karakterinin diğeri bir göstergesi ise grignard reaktifleriyle N-magnezyum tuzlarını vermesidir. Bu yöntemle benzimidazollerin imino hidrojeni süstitüedilebilir (Rogers ve Clayton, 1972).

Benzimidazoldeki imidazol ve benzen halkası indirgenmeye karşı da çok direnç gösterirler. Benzimidazollerin Ni ve hidrojenle indirgenmeleri mümkün olmazken, 1-Metil-2-etil ve 1,2-Dimetilbenzimidazol buzlu asetik asit içerisinde platin oksit üzerinde hidrojenlendiği zaman karşılık gelen tetrahidro türevlerine dönüşmektedir (Güven,2000).

Benzimidazollerin verdiği önemli kimyasal reaksiyonlar ise tuz oluşumu, açillendirme ve alkilendirme tepkimeleriyle benzen halkasının elektrofilik süstitüsyonudur.

1.7.8. Benzimidazollerin Kullanım Alanları

Benzimidazol ve türevleri sanayide pek çok farklı alanda kullanıma sahiptir. Örneğin; tekstil endüstrisinde ıslatma, emülgatör, köpürtme, yumuşatma ve sülfür ve azo boyalarının hazırlanması amacıyla; boya endüstrisinde dispersant olarak (Özel, 2006); fotoğraf endüstrisinde fotoğraftaki bulanıklığın azaltılması ve hızın artırılmasında; ultraviole ışınları adsorbe ederek deriyi koruduğu için güneş kremlerinde; yapısı bilinmeyen çeşitli maddelerin saptanmasında ayrıca olarak ve ayrıca optik kaydedici, lazer diskleri ve lazer boylarının hazırlanmasında da kullanılmaktadır (Wright, 1951).

1.7.9. Benzimidazollerin Biyolojik Etkileri

Benzimidazol ve türevlerinin çeşitli ortamlardaki biyolojik aktiviteleri üzerine literatürde pek çok çalışma yapılmıştır. Özellikle 1, 2, 5 ve 6. konumlarına yapılan süstitüsyonların daha önemli olduğuna dikkat çekilmiştir (Benito, 2001). Ama diğer konumlarla da molekül antibakteriyel (Klimesova, 2002), antihistaminik, antifungal, antihelmintik, antialerjik gibi aktivitelere sahiptir. Bu özelliğinden dolayı da pek çok ilaçta etken madde olarak kullanılmaktadır. Örneğin benzimidazol karbamatlar bağırsak solucanlarına karşı kullanılmış ve gastrointerstinal enfeksiyonların tedavisinde etkili olmuştur (Valdez, 2002). Bu moleküllere örnek olarak astemizol, mebendazol verilebilir (Güven, 2000).

Benzimidazol ve türevlerinin enzim sistemlerine bağlanabilmesi için imidazol yapısındaki N-H grubu son derece önemlidir. Çünkü hidrojen yerine başka bir grup geçtiğinde etkinlik azalmakta hatta yok olabilmektedir (Güven, 2000).

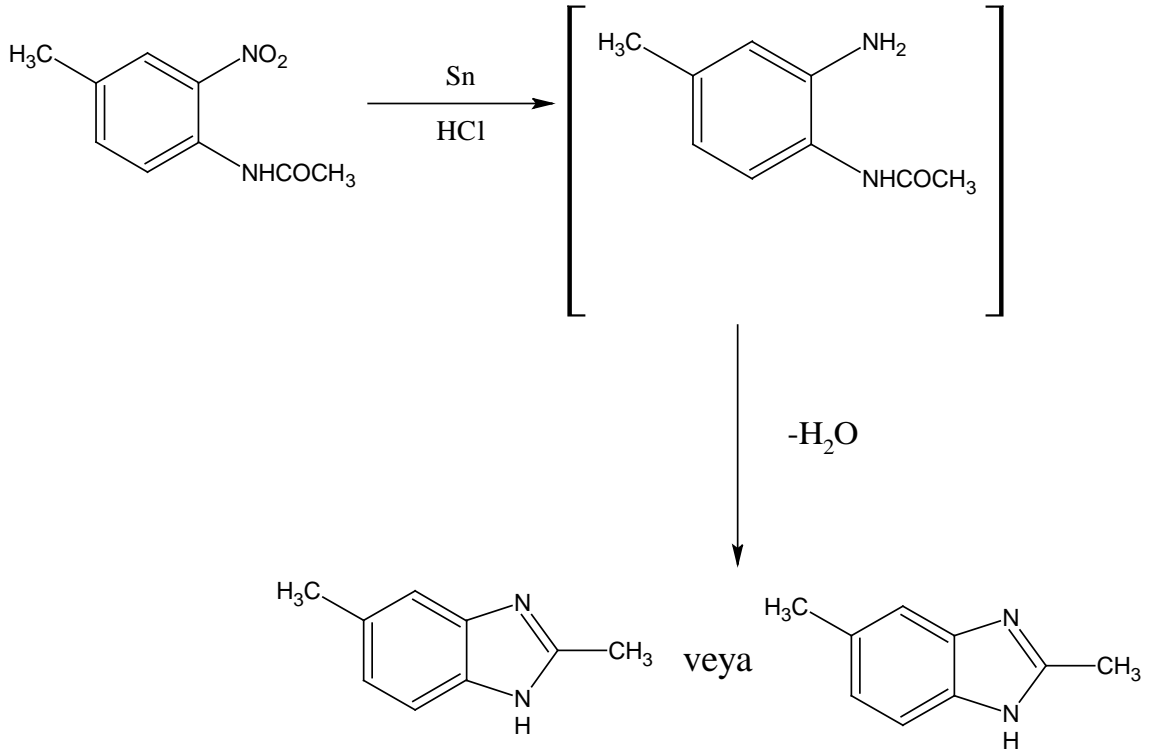
Canlı sistemlerde benzimidazol halkası B12 vitamini, triptofan ve serotonin gibi aminoasitlerin yapısında bulunmaktadır. Aynı zamanda DNA bazlarının temel yapılarının izosteri olduğundan pürin antimetaboliti olabilirler ve bu sayede canlı sistemlerdeki biyopolimerlerle daha kolay etkileşime girebileceği düşünülmektedir. Ayrıca vücutta

oksijen azlığı meydana geldiğinde oksijen oranını yükselttiğini de belirtilmiştir (Güven, 2000).

1.8. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

1.8.1. Hoebrecker Yöntemi

İlk benzimidazol 1872 yılında Hoebrecker tarafından sentezlenmiştir. Bu reaksiyonda 2-nitro-4-metil-asetanilitin indirgenmesiyle 2,5(2,6)-dimetil benzimidazol elde edilmiştir (Hoebrecker, 1872).

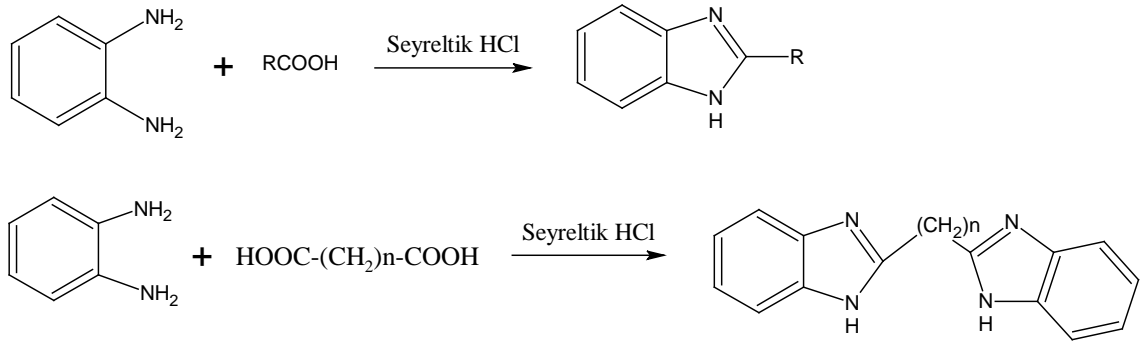


Şekil 18. Hoebrecker yöntemi ile benzimidazol sentezi

1.8.2. Phillips Yöntemi

1,2-Diaminobenzen ve karboksilik asitlerin, seyreltik HCl ile ısıtılması sonucu 2-sübstitüe benzimidazol türevleri meydana gelir. Bu yöntemde mono karboksilik asitlerin

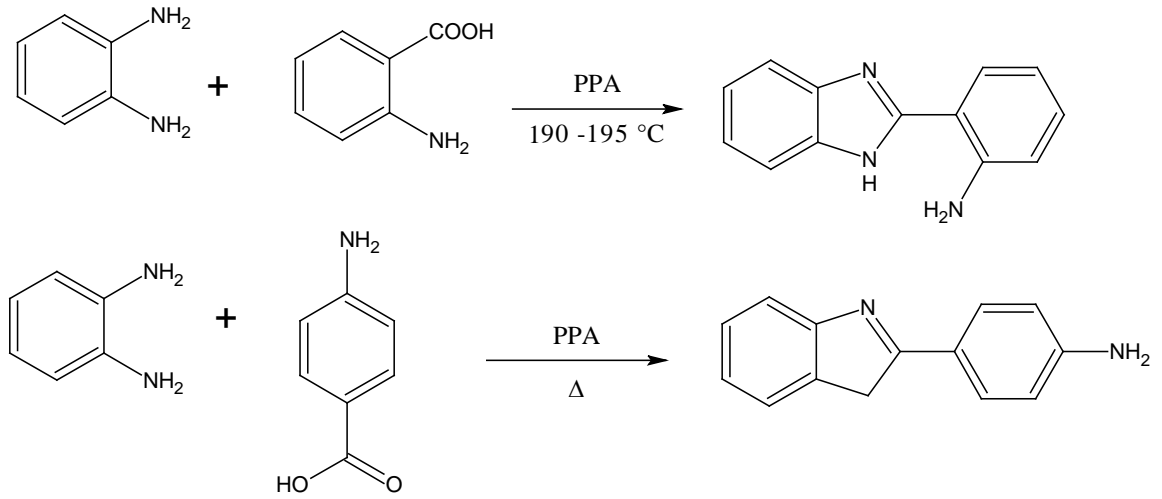
kullanılması ile 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazol, dikarboksilik asitlerin kullanılması durumunda ise bisbenzimidazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 1.18), (Phillips, 1942).



Şekil 19.Phillips yöntemi ile benzimidazol ve bisbenzimidazol sentezi

Phillips metodu 2-alkil benzimidazol türevlerinin elde edilmesinde iyi sonuç vermesine karşın, bu metot, 2-aril benzimidazollerin sentezinde genellikle başarısızlıkla sonuçlanmakta ya da reaksiyon verimi oldukça düşük olmaktadır. Sadece benzoik asitin eser miktarda 2-fenil benzimidazol verdiği bulunmuştur (Phillips, 1928).

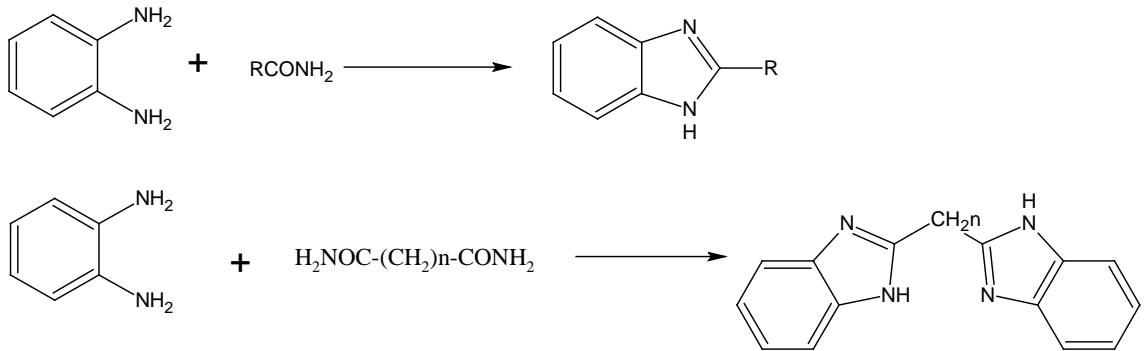
Chhonker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da 1,2-diaminobenzen, PPA eşliğinde antranilik ve p-amino benzoik asit ile etkileştirilmiş ve 2-sübstitüe benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 1.19), (Chhonker, 2009).



Şekil 20.Antranilik ve p-amino benzoik asit ile 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu

1.8.3. Karboksilik Asit Türevleri İle Reaksiyonlar

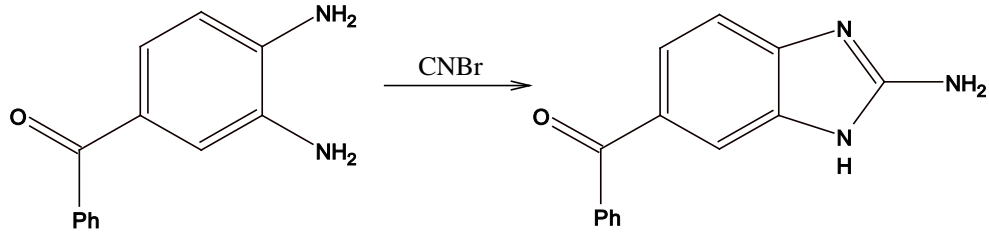
1,2-Diaminobenzen ve karboksamitlerin reaksiyonuyla 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazoller, dikarboksilikdiamitlerin kullanılmasıyla da bisbenzimidazoller elde edilebilmektedir (Şekil 1.20).



Şekil 21.Karboksamitlerin 1,2-diaminobenzenin ile halka kapanması reaksiyonu

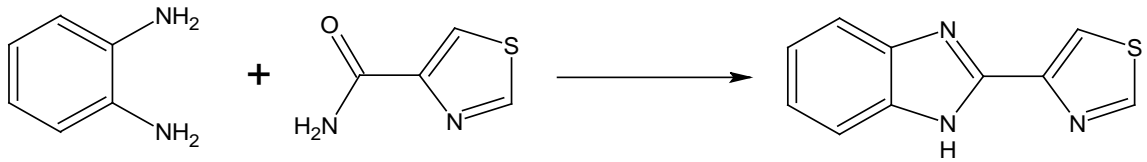
1.8.4. O-Fenilendiamin İle Siyanojenbromürün Reaksiyonuyla

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromürün sulu ortamda reaksiyonu sonucu 2-Amino-5(6)-1H-benzimidazol oluşur (Ohemeng ve Roth, 1991).



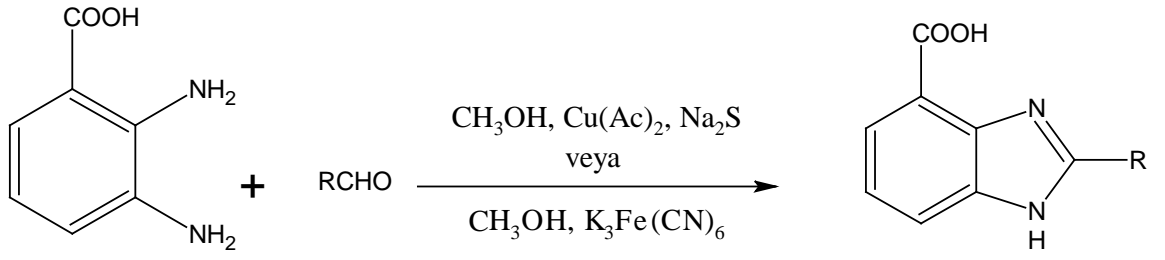
Şekil 22. Fenilendiamin ile Siyanojenbromürün Reaksiyonu Sonucu BenzimidazolEldesi

Yapılan bir çalışmada antihelmintik özellik gösteren tiyabendazol ve parabendazol bu yöntem kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 1.22), (Townsend ve Wise, 1990).



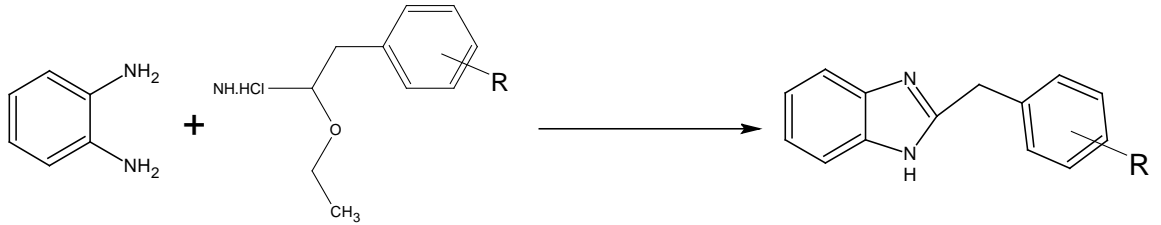
Şekil 23.Tiyabendazol sentezi

Aldehitlerden uygun bir yükseltgen vasıtasıyla da benzimidazoller elde edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 2,3-diamino benzoik asit çeşitli aldehitler ile etkileştirilerek benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 1.23), (Cheng, 2005; Varala, 2006).



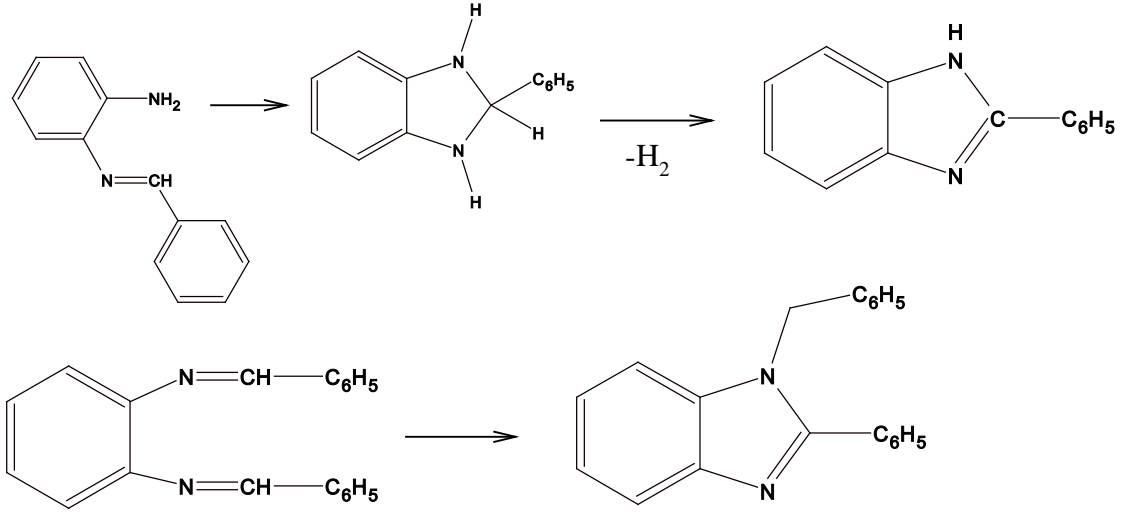
Şekil 24. Diamino benzoik asit ile aldehitlerin halka kapanması reaksiyonu

Yapılan bir çalışmada orto-fenilendiamin bileşiği farklı türevlerde iminoester hidroklorürleriyle oda sıcaklığında ılıman şartlar altında etkileştirilerek benzimidazol bileşikleri elde edilmiştir.



Şekil 25. Orto-fenilendiamin bileşiği ile çeşitli iminoester hidroklorürleriyle benzimidazol sentezi

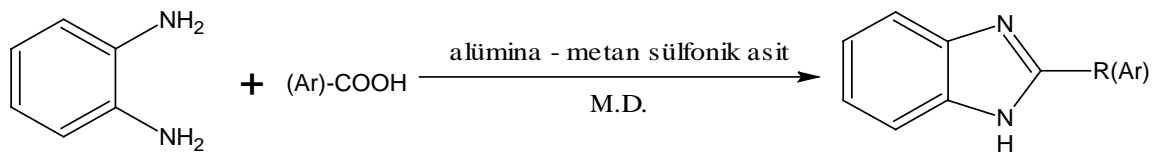
Benzaldehit ve o-Fenilendiaminin tepkimesi birçok araştırmacı grup tarafından incelenmiş olup, tepkimeye kullanılan aldehidin miktarına bağlı olarak 2-Fenilbenzimidazol ya da 1-Benzil-2-fenilbenzimidazol oluşmaktadır. Bu tepkimenin ara ürünü schiff bazlarıdır ve Benzal-o-fenilendiamin ile dibenzal türevleri ısıtıldığında benzimidazoller oluşur (Okuyucu, 2002).



Şekil 26. O-Fenilendiamin ile benzaldehitin reaksiyonu sonucu benzimidazol eldesi

1.8.5. Mikrodalga Yöntemi ile Benzimidazollerin Sentezi

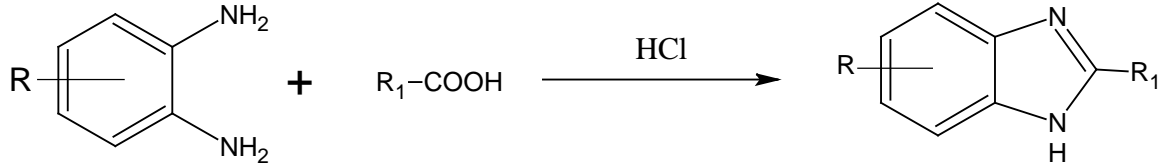
Bazı benzimidazol türevleri, mikrodalga titreşimlerinin yardımıyla siklokondensasyon reaksiyonu sonucunda, yüksek verimle elde edilebilmektedir (Bougrin ve Soufiaoui, 1995; Brain ve Brunton 2002). Bu yöntem konvansiyonel ısıtma yönteminden daha kolay ve kısa sürelidir. 2007 yılında yapılan bir çalışmada birçok benzimidazol türevi mikrodalga (MD) kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil1.26), (Niknam ve Raviz, 2007).



Şekil 27. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol sentezi

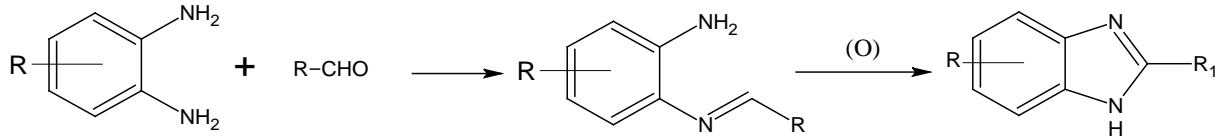
Benzimidazol türevi bileşikler, genellikle o-fenilendiamin ya da türevlerinin uygun karboksilik asit veya aldehit türevleri ile reaksiyonu sonucu elde edilirler (Tarı, 2011).

Benzimidazol yapısının sentezinde uygulanan en yaygın metod Phillips yöntemidir. Yönteme göre benzimidazol türevleri hidroklorik asit katalizörlüğünde 1,2-arildiamin türevinin karboksilik asit ile reaksiyonu sonucunda elde edilir (Wright, 1951).



Şekil 28. Benzimidazol sentez reaksiyonu

İkinci konumda heterosiklik grup taşıyan türevler elde etmek için yaygın olarak kullanılan bir diğer yöntem ise 1,2-arildiamin ile bir aldehitin Schiff bazı ara basamağından sonra bakır (II) asetat, kurşun (IV) asetat, sodyum bisülfid gibi oksitleyici madde etkisiyle kapatılmasıdır (Özel, 2006).

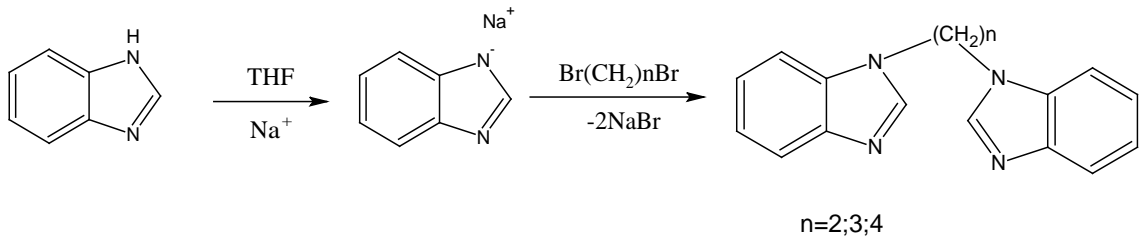


Şekil 29. Benzimidazol sentezi

1.9. Bis-Benzimidazol ve Türevlerinin Sentezi

1.9.1. Benzimidazolden Çıkarak

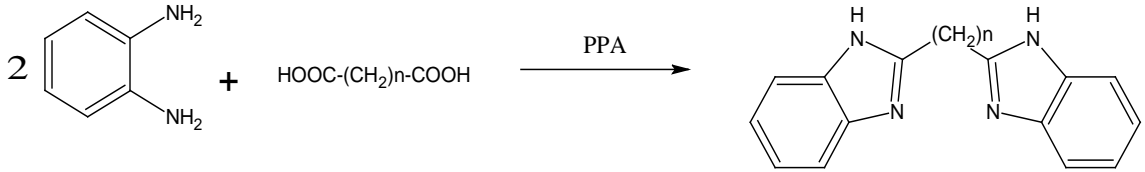
Benzimidazol veya 5-süstitübenzimidazolün kuru THF varlığında metalik Na ile etkileştirilmesinden bileşiğin Na tuzu oluşur. Oluşan benzimidazol veya 5- süstitübenzimidazolün Na tuzunun dibromalkanlar ile tepkimesinden bis-benzimidazoller oluşur (Şekil 2.4) (Küçükbay vd.,1995).



Şekil 30. Benzimidazolden Na metali ile *bis*-benzimidazol oluşumu

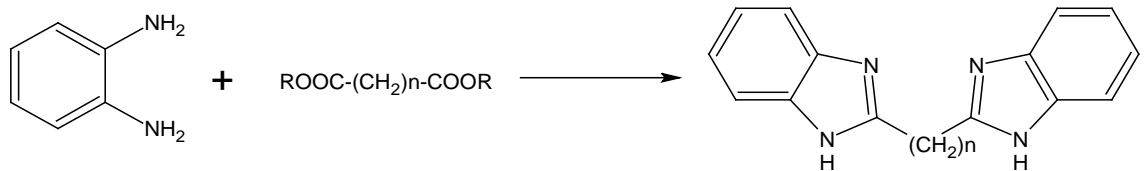
1.9.2. Benzen-1,2-diamin'den Hareketle

Bazı *bis*-benzimidazol türevi bileşikler, 1,2-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin polifosforik asit varlığında 200-250 °C'de 2-4 saat süreyle, siklokondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilebilir (Şekil 1.29) (Addison ve Burke, 1981; Dall'Oglio vd., 2002).



Şekil 31. Karboksilik asitlerle polifosforik asitli ortamda *bis*-benzimidazol eldesi

1,2-Fenilendiamin ve diesterlerin fosforik asit içinde azot altında yüksek sıcaklıkta ısıtılmasıyla *bis*-benzimidazoller elde edilmektedir (Şekil 1.30) (Chatterjee, 1966).

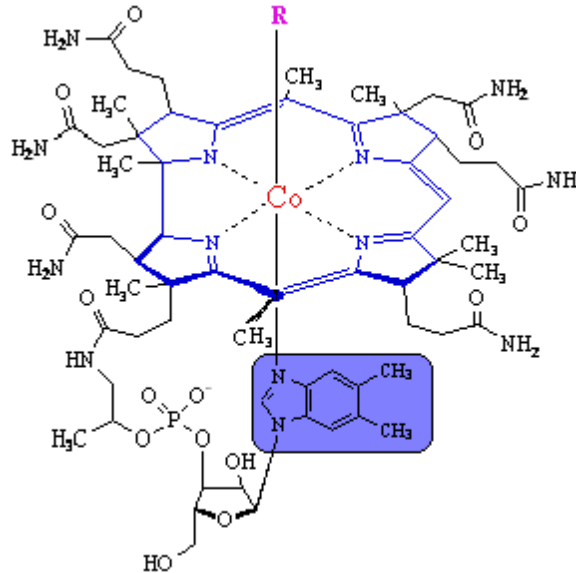


Şekil 32. Diesterlerden *bis*-benzimidazol oluşumu.

1.10. Benzimidazol ve Türevlerinin Kullanım Alanları

Benzimidazol bileşikleri çok sayıda doğal maddenin yapısında bulunduğu için bu bileşikler üzerine bütün dünyada çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bunun sonucu olarak benzimidazol bileşiklerinin kimyası hızlı bir şekilde gelişme göstermiştir (Verdasco vd. 1994). Yapılan araştırmalarda bu bileşiklerin, antidepresif, analjezik, antihistaminik, trankilizan, antifungal, nöroleptik, antimikrobiyal, antikanser, antiaritmik ve daha bir çok başka etkileri bulunmuştur. Bazı araştırmacılar benzimidazol bileşiklerinin antihipoksik etkiye sahip olduklarını ve vücudun akut oksijen azlığı durumunda oksijen oranını yükselttiğini belirlemişlerdir (Şekil 1.31), (Alamgir vd., 2007).

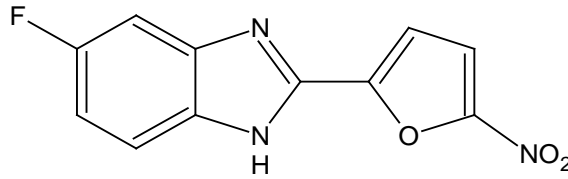
Benzimidazol halka sistemi üzerinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda, antimikrobiyal etkinlik açısından aromatik halkanın 1., 2. ve 5. konum sübstitüsyonlarının önemi dikkat çekmektedir. Özellikle B12 vitaminin molekül yapısında 5,6-dimetilbenzimidazolün belirlenmesiyle benzimidazol türevlerinin farmakolojik ve fizyolojik açıdan önemi artmıştır (Şekil 1.31).



Şekil 33. B₁₂ vitaminin yapısı

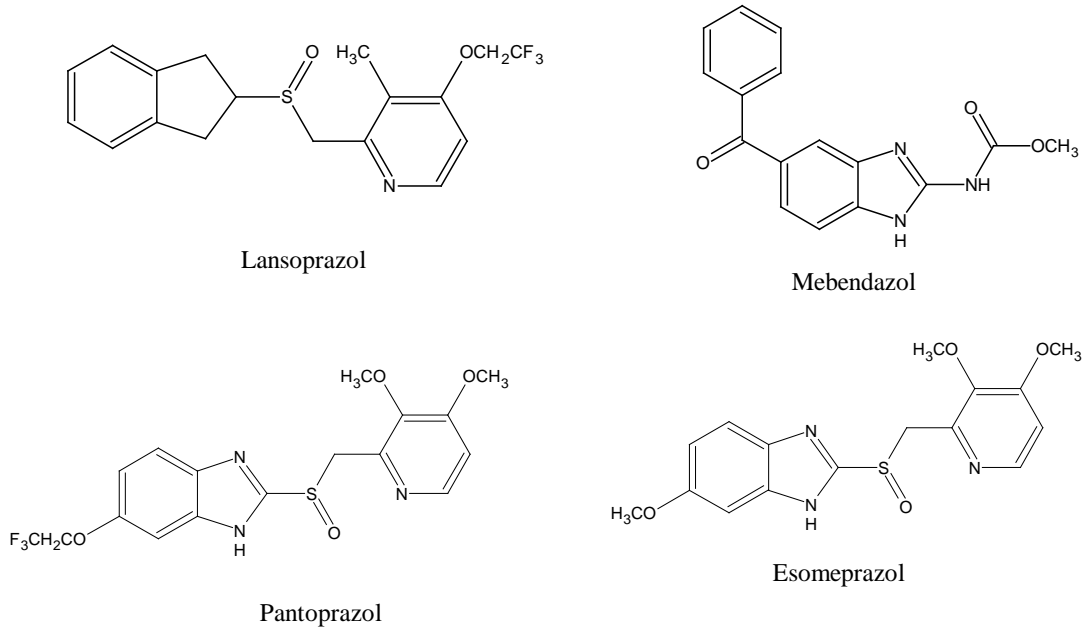
Abou-Shadi ve arkadaşları 1. ve 6. konumda alkil, 5. konumda nitro grubu taşıyan benzimidazol türevlerinin mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir (Abou-Shadi vd.,1979). Bir başka çalışmada 2., 5. ve 7. konumlarda çeşitli sübstitüentler içeren benzimidazol türevleri, antibakteriyel aktivite yönünden incelendiğinde 2. konumda 2-piridil grubunun, 5. konumda metoksi, etoksi, triflorometil, nitro ve klor gruplarının etki açısından önemli sübstitüentler olduğu belirlenmiştir (Hisano vd., 1982).

De Meo ve arkadaşları, 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazolün ve kendisine karşılık benzoksazol bileşiklerini antimikrobiyal ve antifungal aktiviteler yönünden karşılaştırmışlar; benzimidazol türevinin daha üstün olduğunu bulmuşlar ve sonuç olarak, imidazol halkasındaki -NH- grubunun bu sınıf bileşikler için biyolojik aktivitede önemli rol oynadığını bildirmişlerdir (Şekil1.32), (Meo vd.,1989).



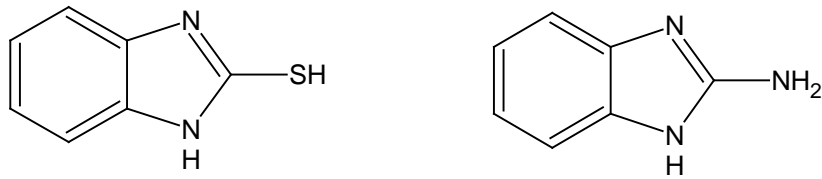
Şekil 34.5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazol

Günümüzde sübstitüe benzimidazol bileşiklerinden lansoprazol, pantoprazol ve benzeri bazı bileşikler proton pompası inhibitörü ve H₂ reseptör blokeri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (Şekil 1.33).



Şekil 35. Biyolojik açıdan etkin bazı benzimidazol bileşikleri

Bunun yanı sıra benzimidazol türevleri metal ve alaşım yüzeyler için korozyon inhibitörü olarak endüstriyel işlemlerde kullanılırlar. Benzimidazol halkasının elektronik yapısı incelenecek olursa, heteroatom üzerindeki elektronların metal yüzeyiyle koordinasyon bağı yaptığı görülür. Dolayısıyla azot üzerindeki elektron yoğunluğu nedeniyle tüm azotlu heterohalkalı bileşikler gibi, benzimidazoller de kuvvetli adsorpsiyon özelliğine sahip korozyon inhibitörleridir (Şekil1.34), (Popova vd., 2004).



Şekil 36. Korozyon inhibitörleri: 2-merkaptobenzimidazol ve 2- aminobenzimidazol

1.11. Antimikrobiyal Maddeler

Antimikrobiyal maddeler, mikroorganizmaların üremesini veya gelişimini engelleyen maddelerdir. Sentetik ambalaj sistemlerinde antimikrobiyal aktivite sağlamak için, organik asit ve tuzları, fungusidler, bakteriyosinler, antibiyotikler, enzimler ve alkoller gibi çok çeşitli antimikrobiyal maddeler kullanılmaktadır.

Antimikrobiyal maddeler, kimyasal ve doğal antimikrobiyal maddeler olarak gruplandırılabilir (Gennadios, 1994).

1.11.1. Kimyasal Antimikrobiyal Maddeler

Propiyonik asit, sorbik asit, benzoik asit, tartarik asit gibi zayıf organik asitler, sodyum benzoat, potasyum sorbat, propiyonat gibi organik asit tuzları gıdalarda en yaygın olarak kullanılan kimyasal koruyuculardır. Bunların bir kısmı fermente ürünlerde ve bitkilerde doğal olarak bulunmasına rağmen birçoğu kimyasal olarak sentezlenmektedir. Zayıf organik asitler, pH bağımlı koruyuculardır ve koruyucu etkilerini ayrışmamış formlarında gösterirler. Düşük pH'lı ortamlarda ayrışmamış formda bulduklarından maksimum inhibitör etkisi gösterirler.

Kimyasal koruyucular, gıda ile birlikte tüketildiğinden kullanımlarına birtakım sınırlamalar getirilmiş ve sınırlı miktarda antimikrobiyal madde yenilebilir film ve kaplamalarda kullanılmaya başlanmıştır (Gennadios, 1994; Acar, 1998; Appendini ve Hotckiss, 2002; Donhowe ve Fennema, 1994; Kester ve Fennema, 1986).

1.11.2. Doğal Antimikrobiyal Maddeler

Enzim, organik asit, yağ asitleri, pigmentler, flavonlar ve baharat yağları gibi bileşenler gıdalarda doğal olarak bulunan ve antimikrobiyal etkiye sahip olan doğal koruyuculardır. Kimyasal koruyucularda olduğu gibi sınırlı miktarda değil,

antimikrobiyal etkiyi sağladıkları kritik miktar ve üzerinde kullanıldıklarında etkili bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptirler.

Bakteriyosinler bakteriler üzerinde öldürücü etkiye sahip protein içeren makromoleküllerdir. Çeşitli bakterilerden elde edilmektedirler. Örneğin yaygın olarak bilinen kolisin *E. coli*'den, pediosin *Pediococcus*' dan, nisin *Lactococcus lactis*' ten elde edilir. Lizozim çok çeşitli kaynaklardan elde edilen ve gram (+) ve gram (-) bakterilerin hücre duvarlarında bulunan peptidoglikandaki β , 1-4 glukozit bağlarını kopararak antimikrobiyal etkiye sahip olan bir enzimdir (Gennadios, 1994; Acar, 1998; Appendini ve Hotkiss, 2002; Donhowe ve Fennema, 1994; Kester ve Fennema, 1986).

1.12. Lipaz Enzimi

Lipazlar, biyokatalizörler içerisinde önemli bir yer almakta ve biyoteknolojik uygulamalarda yüksek oranda kullanılmaktadırlar (Ghosh vd., 1996).

Triaçilgliserollerin hidroliziyle, yağ asitleri ve gliserol meydana getiren lipazlar (Chen vd., 2003), lipit-su ara yüzeyinde aktif olup (Sugihara vd., 1992; Lee ve Rhee, 1993; Telefoncu, 1993; Sharma vd., 2001; Chen vd., 2003), suda çözünmeyen uzun zincirli trigliseritlere karşı maksimum aktive gösterirler.

Lipaz enzimlerinin spesifikliği; enzimin moleküler özellikleri, substratın yapısıyla ilgilidir (Jensen vd., 1983). Genellikle lipazlar, yağ asidinin pozisyonel spesifikliği, stereospesifiklik (izomer seçicilik) gibi substratların özellikleri doğrultusunda sınıflandırılırlar (Jensen vd., 1983; Chen vd., 2003). Bu bakımdan, lipazlar üç gruba ayrılırlar (Jaeger vd., 1994). İlk grup, spesifik olmayan gruptur. Bu grup lipazlar, trigliseritleri tamamen hidrolizleyip yağ asitleri ve gliserol oluşumunu katalizlerler. İkinci grup lipazlar, 1,3-spesifik olup triaçilgliserol parçasının 1 ve 3 pozisyonunda hidroliz gerçekleştirirler (Jaeger vd.,1994; Telefoncu, 1997) ve 1,2-diaçilgliseroller, 2,3-diaçilgliseroller, 2-monogliseroller ve serbest yağ asitleri oluştururlar. Ancak bu ürünler kimyasal olarak kararsızdır ve açıl göçüne maruz kalmaktadırlar. Bunun sonucunda 1,3-

spesifik enzimlerin son ürünleri; 1,3-diaçilgliseroller, 1-monoaçilgliserol ve serbest yağ asitleri olabilir.

Triaçilgliserollerin hidrolizi devam ettiği sürece 1,3-spesifik lipazlar, triaçilgliserollerin tamamen serbest yağ asitleri ve gliserole dönüşmesine sebep olurlar (Chen vd., 2003). Üçüncü grup, yağ asidi spesifik lipazlardır. Bu grup lipazlar, bazı yağ asitlerine spesifik olup bu yağ asitlerinin oluşturduğu ester bağlarını parçalarlar. (Jaeger vd., 1994; Telefoncu, 1997).

Geçtiğimiz yıllarda lipazlar organik sentez, yağ modifikasyonu ve rasemik kararlılığından dolayı yeni kullanım alanları bulmuştur. Organik ortamda lipazlar tarafından, esterifikasyon, transesterifikasyon ve interesterifikasyonu (katı ve sıvı yağlardaki doğal yağ asit dağılımının değiştirilmesi) içine alan çeşitli reaksiyonlarla ürünlerdeki değişiklikler gözlenmiştir ve bunların yüksek oranlarda sentezlenmesi sağlanmıştır (Gao vd., 2000).

Organik çözücülerde birçok lipaz, esterifikasyon, transesterifikasyon, peptitlerin ve diğer kimyasalların sentezini içeren yararlı reaksiyonları katalizlemektedir. Lipazlar, doğal olarak triaçilgliserollerin ester bağlarını parçalayan hidrolitik aktiviteye sahip olsalar da, suyun az bulunduğu ortamlarda ester sentezini katalizleyebilirler. Karışımdaki suyun miktarı, lipaz katalizleme reaksiyonunun yönünü tayin eder (Sharma vd., 2001). Suyun çok az olması veya hiç bulunmaması halinde esterifikasyon ve transesterifikasyon reaksiyonları tercih edilmektedir. Suyun fazla olduğu durumlarda ise sadece hidroliz reaksiyonu meydana gelmektedir (Klibanov, 1997). Lipazlar, katalitik özelliklerine ek olarak regioselektif (bölgesel seçicilik) ve stereoselektif reaksiyonları da katalizler. Bu nedenle stabil lipazların gelecekte biyoteknolojik uygulamalarda öneminin son derece artacağı düşünülmektedir (Sugihara vd., 1992).

Organik sentezde katalizör olarak kullanılan lipazlar, substrat farklılıklarına göre etki göstermelerinden dolayı sentetik kimya için büyük avantaj sağlamaktadırlar (Ghosh vd., 1996). Lipazlar geniş bir çeşitlilik gösteren kemoselektif (kimyasal seçicilik),

regioselektif ve stereoselektif transformasyonları katalizlemede kullanılmaktadır. Organik kimyada katalizör olarak kullanılan lipazların büyük çoğunluğu mikrobiyal kaynaklıdır (Sharma vd., 2001). Bunlar, enantiyomerik bileşiklerin çözülmesinde kullanılırlar. Lipazın katalizlediği çözümler için organik çözücülerin kullanımı solvent olarak suya oranla dört temel avantaja sahiptir. Bunlardan ilki, alkol veya asitlerin rasemik karışımları enantiyomerlerinde çözülmeden önce esterifiye olmaya ihtiyaç duymamaları, ikincisi bu enzimlerin, organik solventlerde sudan daha kararlı olmaları, üçüncüsü organik çözücülerde çözünmemeleri nedeniyle iyileşme için immobilizasyona ihtiyaç duymamaları ve aktif durumlarındaki filtrasyonlarıyla toplanabilmeleri ve substrat ve ürünlerin çözeltilerde kararsız olmalarıyla bu durumda, organik çözücülerde reaksiyon ürününün oluşması ve izolasyonu için gerekli olmasıdır (Ghosh vd., 1996).

Lipaz inhibitörleri, gastrointestinal lumende gastrik ve pankreatik lipazların serin kalıntılarına kovalent bağlarla bağlanarak etkisini gösterir. Sonuçta monoasilgliserollerin ve serbest yağ asitlerinin oluşumunu önleyerek, diyetdeki yağın emilimini indirekt olarak bloke eder (Guerciolini, 1997).

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Mezürler, erlenmayerler, beherler, balonlar, nuçe erlenleri, huniler, bagetler, pipetler, pisetler, damlalıklar, süzgeç kağıtları, por-4 gooch krozeler,
- Karıştırma ve ısıtma işlemi için Heidolph MR Hei-Standart ve Stuart CC162 model manyetik karıştırıcılar,
- Tartımlar için Radwag As 220/C/2 model terazi,
- Kurutma işlemi için JSR JSOF-100 model etüv,
- Comecta N serisi model vakum pompası,
- Büchi R-200 model evaporatör,
- Stuart SMP30 model erime noktası tayin cihazı,
- CEM Discover Tek Modlu(2450 MHz)mikrodalga cihazı,
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum 100Spektroskopisi cihazı,
- Kütle kromatogramları için Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max. Cihazı (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları için Agilent Premium 400 MHz (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- Biyolojik incelemeler için Molecular Devices SpectraMax M5 model Spektroflorometre Cihazı (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- İnkübasyon işlemi için Thermo Shaker MS-100 Cihazı(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- Molekül çizimleri ve adlandırmalar için ACD/Labs Software 6.0 ChemSketch programı kullanıldı

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Reaktifler: Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasallar ve maddelerin temin edildikleri yerler Tablo 2.1.'de verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Tablo 3. Kullanılan çözücü ve kimyasallar

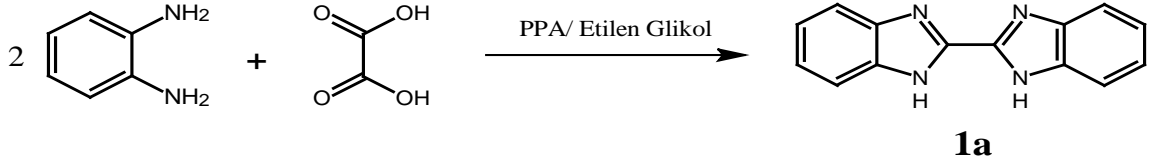
Bileşik İsmi	Ticari Firma İsmi
Amonyum klorür	Merck
Asetonitril	Merck
Dietileter	Merck
Etanol	Merck
Petrol eteri	Sigma
Etil bromo asetat	Merck
Aseton	Merck
Hidrazin hidrat	Merck
Potasyum hidroksit	Merck
Hidroklokrik asit	Merck
Sodyum asetat	Merck
Dimetil formamit	Merck
PPA	Merck
Okzalik asit	Merck
Ortofenilendiamin	Merck
Fenilizotiyosiyanat	Merck
Benzilizotiyosiyanat	Merck
Potasyum karbonat	Merck
Sülfirik asit	Sigma
4-Nitro- ortofenilendiamin	Merck

Çözücüler:Metanol, aseton, etanol, dietileter, etil asetat, petrol eteri, piridin, saf su, NMR spektrumlarının alımında DMSO-d₆, ve D₂O gibi döteryumlu çözücüler kullanıldı.

Kurutucular: P₂O₅, CaCl₂ ve silika jel.

2.2. Metod

2.2.1. 1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol (1a)



Şekil 37.1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

Çalışmanın ilk basamağında literatürde kayıtlı olan yöntem kullanılarak 5.4 g (50 mmol) orto-fenilendiamin ve 2.5 g (20 mmol) okzalik asit bileşiği alınarak katalitik miktarda polifosforik asit ile etilen glikol (50 ml) içinde 160 °C de 2 saat boyunca ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi ve bileşik **1a** olarak isimlendirildi (Liu J. vd. 2014). Elde edilen bileşiğe ilişkin spektral verilerin literatürde verilen ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

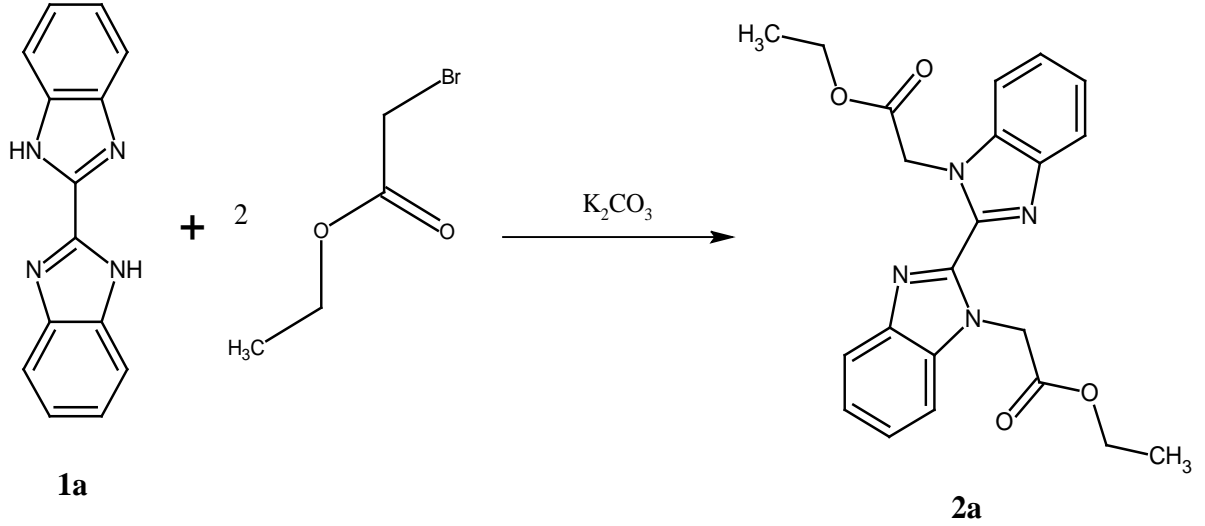
Verim: 3.6 g, % 78

Yöntem 2

0.54 g (5 mmol) orto-fenilendiamin bileşiği ve 0.25 g (2 mmol) okzalik asit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 10 ml etilen glikol ve katalitik miktarda polifosforik asit ilave edilip 300 W, 160 °C'de 25 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra sistem 60 °C'ye soğutulup su ile çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp 2 kez saf su ile yıkandı ve CaCl₂ üzerinde kurutuldu **1a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim : 0.38 g, % 83
E.n. : > 300 °C
IR Spektrumu : Şekil 3.1

2.2.2. Etil 1'-(2-etoksi-2-okzoetil)-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1-karboksilat (2a)



Şekil 38. Etil 1'-(2-etoksi-2-okzoetil)-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1-karboksilat bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

2.4 g (10 mmol) **1a** bileşiği ve 7 g (51 mmol) K_2CO_3 bir balona alınıp üzerine 20 ml mutlak aseton ilave edildi. Bir dakika boyunca karıştırıldı sonra karışımın üzerine 2.8 ml (24.5 mmol) etilbromo asetat ilave edilip oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Karışım buzlu suya ilave edilip çöktürüldü çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi ve $CaCl_2$ üzerinde kurutulup **2a** bileşiği olarak tanımlandı.

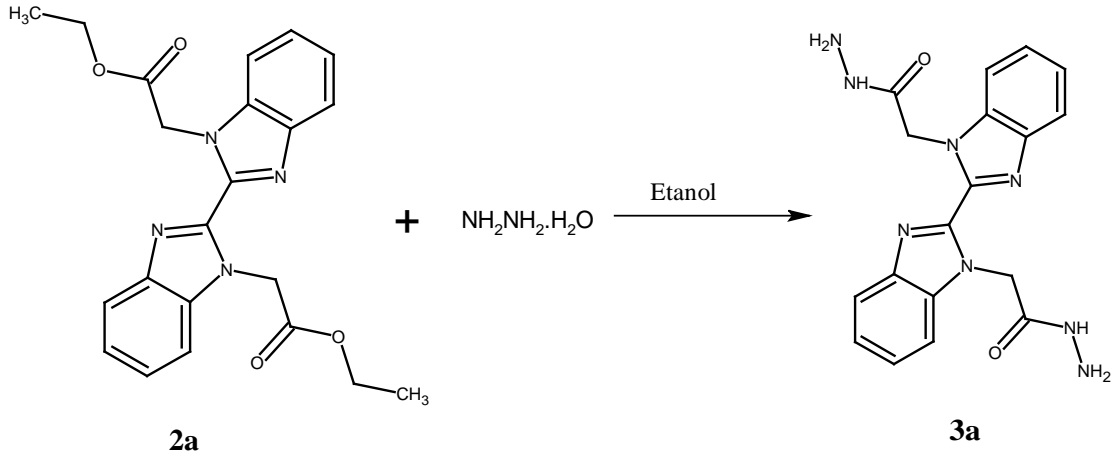
Verim: 2.6 g , % 65

Yöntem 2

1.2 g (5 mmol) **1a** bileşiği ve 3.5g(26 mmol) K_2CO_3 mikrodalga tüpüne konulup üzerine 10 ml mutlak aseton ilave edildi. Karışım üzerine 1.4 ml (12 mmol) etilbromo asetat ilave edilip kapalı sistemde 300 W, 100 °C'de 20 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım 60 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edildi. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi ve $CaCl_2$ üzerinde kurutulup **2a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	1.7g, % 85
E.n.	:	>300 °C
Kapalı Formülü	:	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄
Molekül Ağırlığı	:	406 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.2
H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.3
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.4
MS	:	Şekil 3.5

2.2.3. 1'-(2-Hidrazinil-2-okzoetil)-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1-karboksilat (**3a**)



Şekil 39. 1'-(2- Hidrazinil-2- okzoetil)-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1- karboksilat bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

4.06 g (10 mmol) **2a** bileşiği alınıp 20 ml mutlak etanol içinde çözüldü üzerine 9.5 ml (200 mmol) hidrazin hidrat ilave edilip oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **3a** bileşiği olarak tanımlandı.

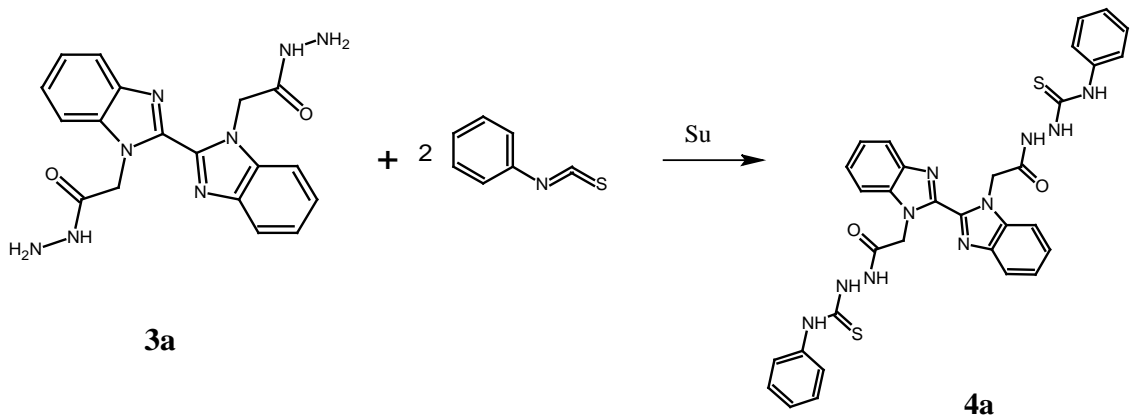
Verim:2.45 g,% 65

Yöntem 2

2.03 g (5 mmol) **2a** bileşiği yuvarlak dipli balona alınıp 10 ml mutlak etanol içinde çözüldü daha sonra üzerine 4.5 ml (100 mmol) hidrazin hidrat ilave edilip açık sistemde 300 W 75 °C'de 20 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulup çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **3a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	1.4 g , % 76
E.n.	:	>300 °C
Kapalı Formülü	:	C ₁₈ H ₁₈ N ₈ O ₂
Molekül Ağırlığı	:	378 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.6
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.7
¹H-NMR-D₂O Spektrumu	:	Şekil 3.8
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.9
MS	:	Şekil 3.10

2.2.4. 2,2'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diilbis(1-okzo-2,1-diil)]bis(*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid) (**4a**)



Şekil 40. 2,2'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diilbis(1-okzo-2,1-diil)]bis(*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid) sentez reaksiyonu

Yöntem 1

3.8 g (10 mmol) **3a** bileşiği alınıp üzerine 30 ml su ve 2.5 ml (25 mmol) fenilzotiyosiyanat ilave edilip bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Metanol). Daha sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulup çöken kısım süzüldü. Elde edilen katı madde sıcak su ile kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **4a** bileşiği olarak tanımlandı.

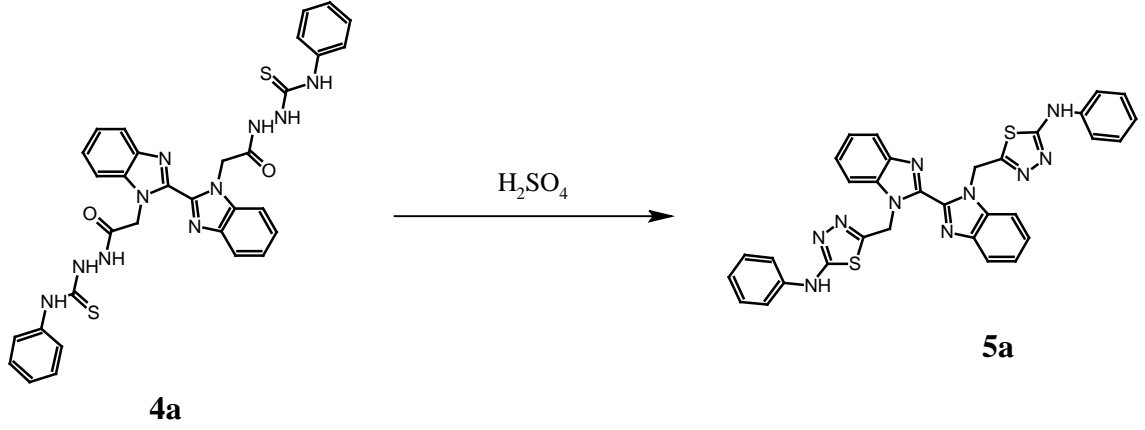
Verim: 4.5 g, % 70

Yöntem 2

1.89 g (5 mmol) **3a** bileşiği yuvarlak dipli balona alınıp üzerine 20 ml su ve 1.2 ml (12.5 mmol) fenilzotiyosiyanat ilave edilip 300 W, 75°C'de 15 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Metanol). Daha sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulup çöken kısım süzüldü. Elde edilen katı madde sıcak su ile kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **4a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	2.6g, % 81
E.n.	:	265-267 °C
Kapalı Formülü	:	C ₃₂ H ₂₈ N ₁₀ O ₂ S ₂
Molekül Ağırlığı	:	648 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.11
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.12
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.13
MS	:	Şekil 3.14

2.2.5. 5,5'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(*N*-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin)(5a)

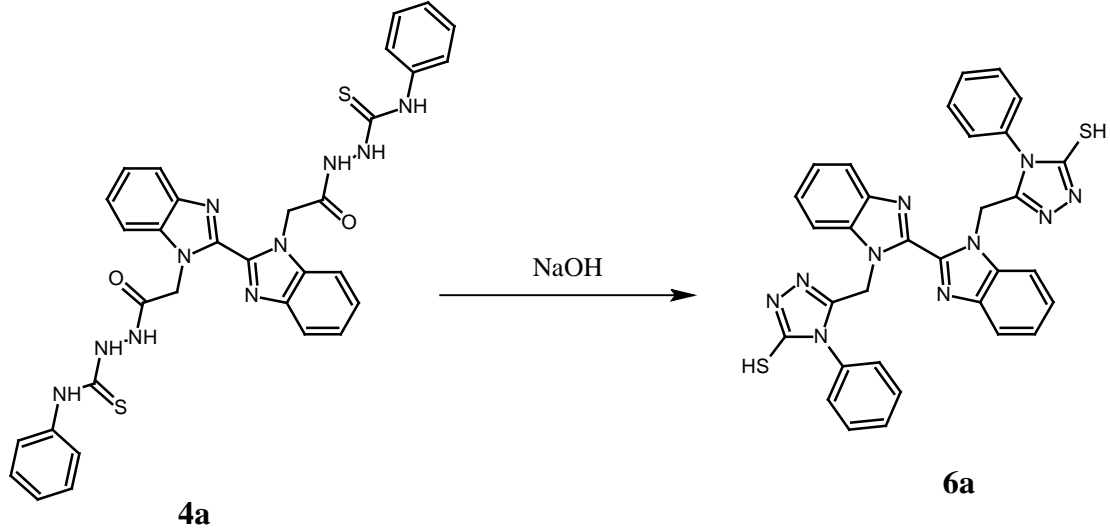


Şekil 41.5,5'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(*N*-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin) bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.62 g (2.5 mmol) **4a** bileşiği bir balona alınıp üzerine buz banyosu içinde damla damla 10 ml derişik sülfirik asit ilave edilip bir gece boyunca karıştırıldı. Daha sonra karışımın seyreltik amonyak ile pH'sı 7'ye ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **5a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	0.72 g , % 47
E.n.	:	> 300 °C
Kapalı Formülü	:	C ₃₂ H ₂₄ N ₁₀ S ₂
Molekül Ağırlığı	:	612 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.15
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.16
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.17
MS	:	Şekil 3.1

2.2.6. 5,5'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol) (6a)



Şekil 42. 5,5'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol) sentez reaksiyonu

Yöntem 1

1.62 g (2.5 mmol) **4a** bileşiği bir balona alınıp üzerine 0.41 g (10 mmol) NaOH'in 50 ml'lik sulu çözeltisi ilave edilip bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım soğutulup seyreltik HCl ile pH 7'ye ayarlandı çöken kısım süzülüp etilasetat ile kristallendirilip CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve bileşik **6a** olarak tanımlandı.

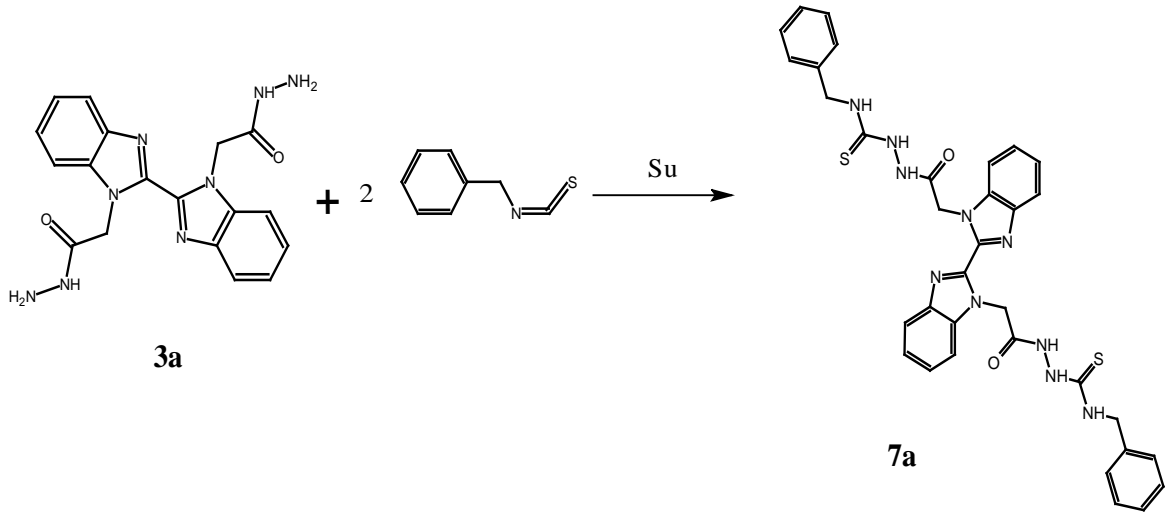
Verim:0.55 g, % 36

Yöntem 2

0.81 g (1.25 mmol) **4a** bileşiği mikrodalga tüpüne konulup üzerine 0.2 g (5 mmol) NaOH'in 10 ml sulu çözeltisi ilave edilip 300 W, 120 °C'de 25 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım soğutulup seyreltik HCl ile pH 7'ye ayarlandı çöken kısım süzülüp etilasetat ile kristallendirilip CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve bileşik **6a** olarak tanımlandı.

Verim	:	0.44 g, % 57
E.n.	:	202-204°C
Kapalı Formülü	:	C ₃₂ H ₂₄ N ₁₀ S ₂
Molekül Ağırlığı	:	612 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.19
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.20
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.21
MS	:	Şekil 3.22

2.2.7. 2,2'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diilbis(1-okzoetan-2,1-diil)]bis(N-benzilhidrazinkarbotiyoamid) (7a)



Şekil 43. 2,2'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diilbis(1-okzoetan-2,1-diil)]bis(N-benzil hidrazinkarbotiyoamid) sentez reaksiyonu

Yöntem 1

1.89 g (5 mmol) **3a** bileşiği alınıp üzerine 30 ml su ve 1.65 ml (12.5 mmol)benzilozotiyasiyanat ilave edilip bir gece geri soğutucu altında kaynatıldı.Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulup evaporedildi. Kalan kısım etanolde kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup**7a**bileşiği olarak tanımlandı.

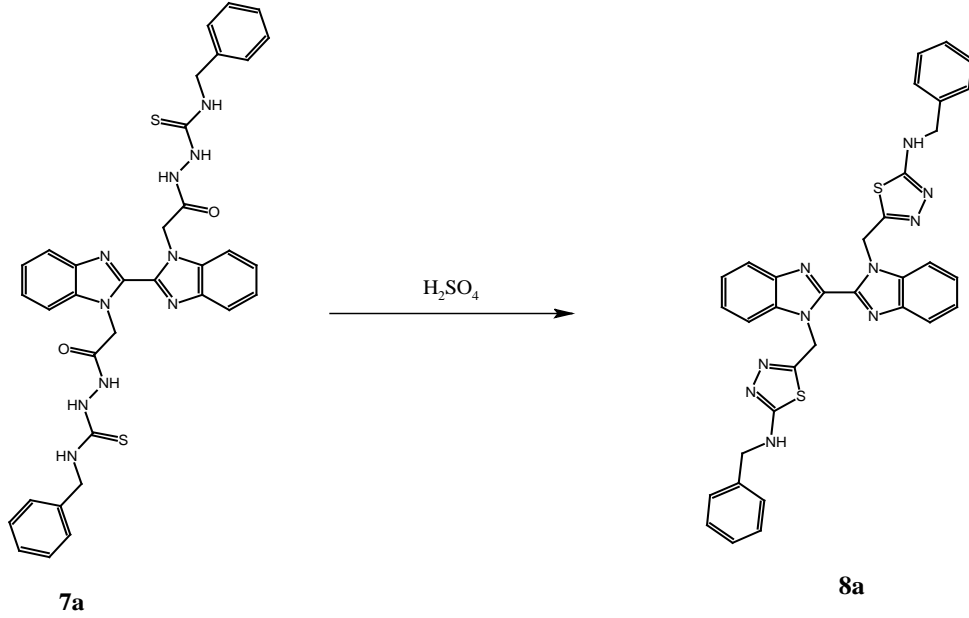
Verim:2.43 g, %72

Yöntem 2

0.95 g (2.5 mmol) **3a** bileşiği yuvarlak dipli balona alınıp üzerine 20 ml su ilave edildi. Daha sonra karışıma 0.83 ml (6.25 mmol) benzilzotiyasiyanat ilave edilip 300 W, 75 °C'de 15 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulup evapore edildi. Kalan kısım etanolde kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **7a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	1.43, % 85
E.n.	:	245-247°C
Kapalı Formülü	:	C ₃₄ H ₃₂ N ₁₀ O ₂ S ₂
Molekül Ağırlığı	:	676g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.23
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.24
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.25
MS	:	Şekil 3.26

2.2.8. 5,5'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(N-benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin) (8a)

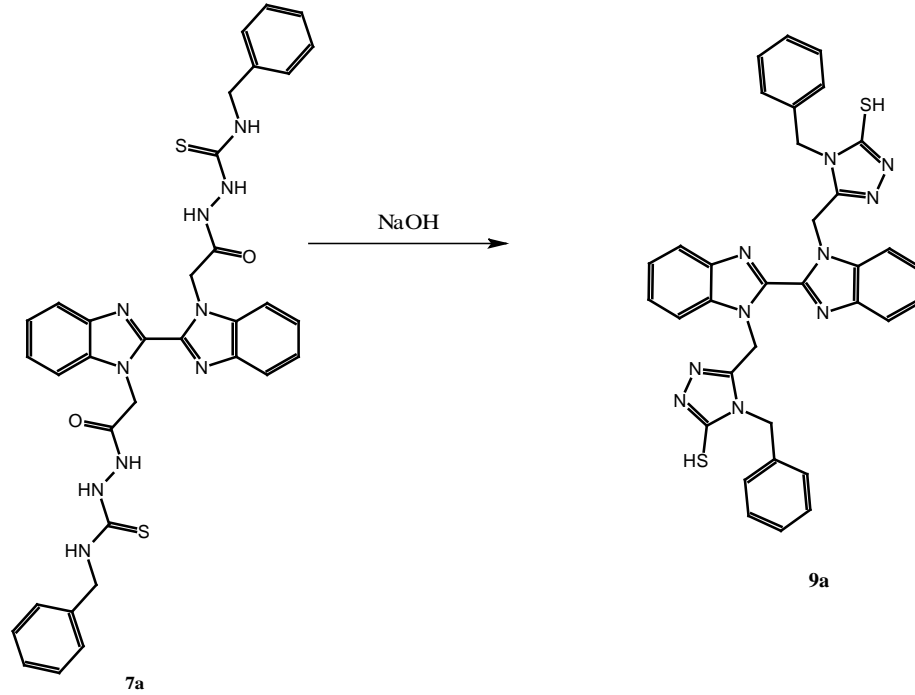


Şekil 44. 5,5'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(N-benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin) sentez reaksiyonu

1.69 g (2.5 mmol) **7a** bileşiği alınıp buz banyosu içinde üzerine damla damla derişik 10 ml derişik sülfirik asit ilave edilip bir gece boyunca karıştırıldı. Daha sonra karışım seyreltik amonyak ile pH'sı 7'ye ayarlandı. Çöken kısım süzölüp etanolde kristallendirildi ve $CaCl_2$ üzerinde kurutulup **8a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	1.15 g, % 72
E.n.	:	272-274 °C
Kapalı Formülü	:	$C_{34}H_{28}N_{10}S_2$
Molekül Ağırlığı	:	640 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.27
1H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.28
1H-NMR-D_2O Spektrumu	:	Şekil 3.29
^{13}C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.30
MS	:	Şekil 3.31

2.2.9.5,5'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol) (9a)



Şekil 45. 5,5'-[1*H*,1'*H*-2,2'-Bibenzimidazol-1,1'-diildi(metilen)]bis(4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol) bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

1.69 g (2.5 mmol) **7a** bileşiği alınıp bir balona konuldu üzerine 0.41 g (10 mmol)NaOH 'in 30 ml sulu çözeltisi ilave edilip bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1).Daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutulup seyreltik HCl ile pH=7'e ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. Daha sonra CaCl₂ üzerinde kurutulup **9a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim:1.01 g, % 63

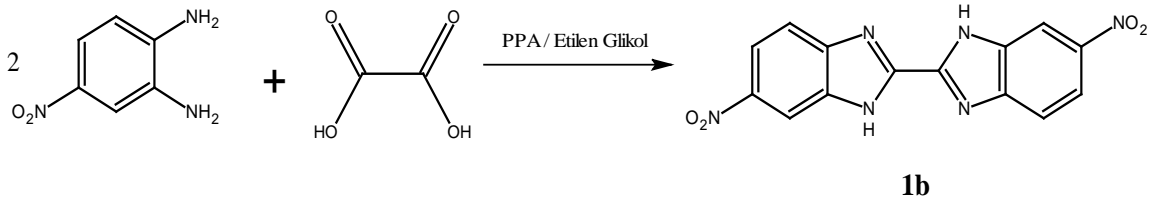
Yöntem 2

0.85 g (1.25 mmol)**7a** bileşiği alınıp bir balona konuldu üzerine 0.20 g (5 mmol)NaOH'in 10 ml sulu çözeltisi ilave edilip açık sistemde 300 W, 75 °C'de 30

dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi(Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra sistem 60'ye soğutulup karışımseyreltik HCl ile pH 7'e ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. Daha sonra CaCl₂ üzerinde kurutulup **9a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	0.62 g, % 78
E.n.	:	<300°C
Kapalı Formülü	:	C ₃₄ H ₂₈ N ₁₀ S ₂
Molekül Ağırlığı	:	640g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.32
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.33
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.34
MS	:	Şekil 3.35

2.2.10. 5,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol (**1b**)



Şekil 46.5,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

3.82 g (25 mmol) 4-nitroortofenilendiamin bileşiği ve 1.26 g (10 mmol) okzalik asit bir balona alınıp üzerine 50 ml etilen glikol ve katalitik miktarda polifosforik asit ilave edilip 160 °C de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi(Etilasetat/Hekzan3:1).Sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğulup buzlu suya döküldü çöken kısım süzülüp sıcak su ile 2 kez yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutuldu **1b** bileşiği olarak tanımlandı.

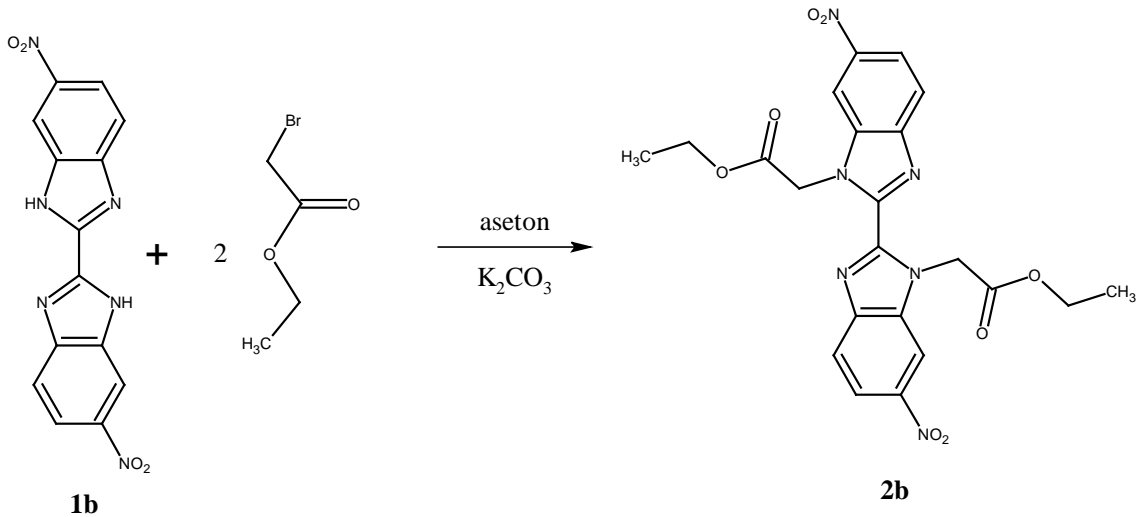
Verim:2.2 g, % 70

Yöntem 2

1.26 g (10 mmol) okzalik asit ve 3.82 g (25 mmol) 4-nitro ortofenilendiamin bileşiği mikrodalga tüpüne konulup üzerine 10 ml etilenglikol ve katalitik miktarda polifosforik asit ilave edilip 300 W, 160 °C'de 30 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım 60 °C'ye soğutulup su ile çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp 2 kez sıcak su ile yıkandı ve CaCl₂ üzerinde kurutuldu **1b** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	1.4 g, % 86
E.n.	:	> 300 °C
Kapalı Formülü	:	C ₁₄ H ₈ N ₆ O ₄
Molekül Ağırlığı	:	324 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.36
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.37
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.38
MS	:	Şekil 3.39

2.2.11. Dietil-2,2'-(6,6'-dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)diasetat (2b)



Şekil 47. Dietil 2,2'-(6,6'-dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)diasetat sentez reaksiyonu

Yöntem 1

3.2 g (10 mmol) **1b** bileşiği ve 7 g (50 mmol) K_2CO_3 alınıp üzerine 50 mutlak aseton ilave edilip karıştırıldıktan sonra 2.7 ml (24 mmol) etil bromoasetat ilave edilip bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü çöken kısım süzülüp etanol de kristallendirildi. Daha sonra $CaCl_2$ üzerinde kurutulup **2b** bileşiği olarak tanımlandı.

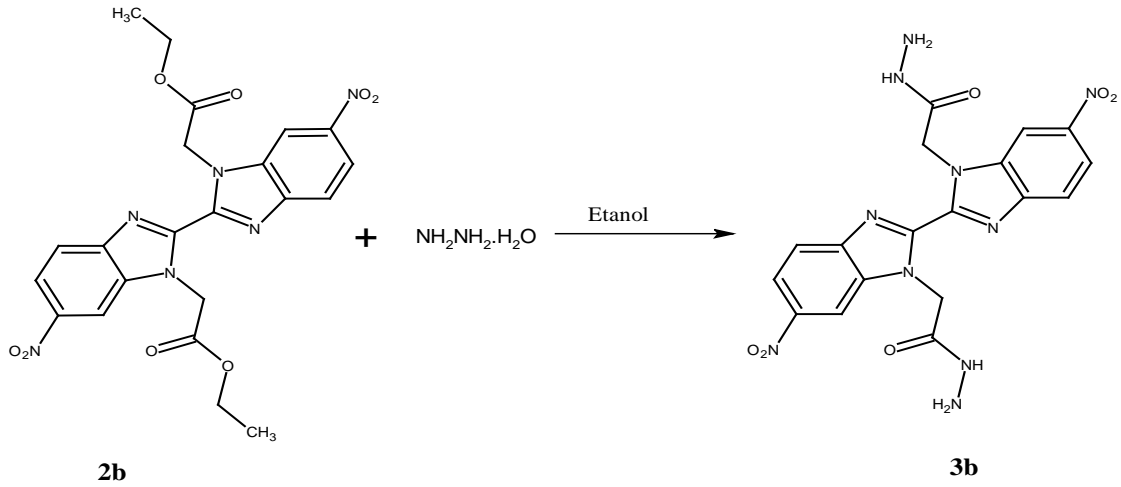
Verim: 3.5g, %72

Yöntem 2

1.6 g (5 mmol) **1b** bileşiği ve 3.5 g (25 mmol) K_2CO_3 mikrodalga tüpüne konulup üzerine 10 ml mutlak aseton ve 1.4 ml (12 mmol) etil bromoasetat ilave edilip 300 W, 100 °C'de 20 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. Daha sonra $CaCl_2$ üzerinde kurutulup **2b** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	2.2 g, % 88
E.n.	:	> 300 °C
Kapalı Formülü	:	$C_{22}H_{20}N_6O_8$
Molekül Ağırlığı	:	496 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.40
1H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.41
^{13}C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.42
MS	:	Şekil 3.43

2.2.12. 2,2'-(6,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)diasetohidrazit (**3b**)



Şekil 48. 2,2'-(6,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)diasetohidrazit'in sentez reaksiyonu

Yöntem 1

4.9 g (10 mmol) **2b** bileşiği 30 ml mutlak etanol içinde çözülüp üzerine 10 ml (200 mmol)hidrazin hidrat ilave edilip bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı.Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. CaCl_2 üzerinde kurutulup **3b** bileşiği olarak tanımlandı.

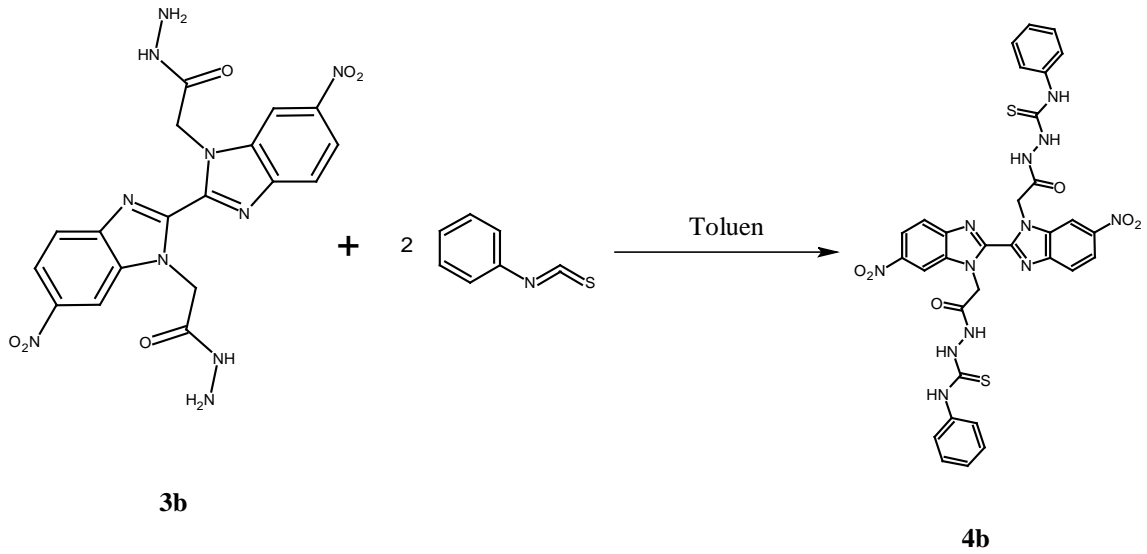
Verim: 3.01 g, % 65

Yöntem 2

2.45 g (5mmol) **2b** bileşiği yuvarlak dipli balona alınıp üzerine 20 ml mutlak etanol ve 5 ml (100 mmol) hidrazin hidrat ilave edilip 300 W, 75 °C' de 20 dakika boyunca mikrodalga uygulandı.Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulup çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. CaCl_2 üzerinde kurutulup **3b** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	1.8 g, %78
E.n.	:	324-326°C
Kapalı Formülü	:	C ₁₈ H ₁₆ N ₁₀ O ₆
Molekül Ağırlığı	:	468g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.44
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.45
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.46
MS	:	Şekil 3.47

2.2.13. 2,2'-[(6,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)bis(1-okzoetan-2,1-diil)]bis(*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid) (4b)



Şekil 49. 2,2'-[(6,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)bis(1-okzoetan-2,1-diil)]bis(*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid) bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

2.34 g (5 mmol) **3b** bileşiği alınıp 30 ml toluen içinde çözülüp üzerine 1.49 ml (12,5 mmol) fenilzotiyasiyanat ilave edilip bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/ Hekzan3:1). Daha sonra çözücü evapore edilip etanolde kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **4b** bileşiği olarak tanımlandı.

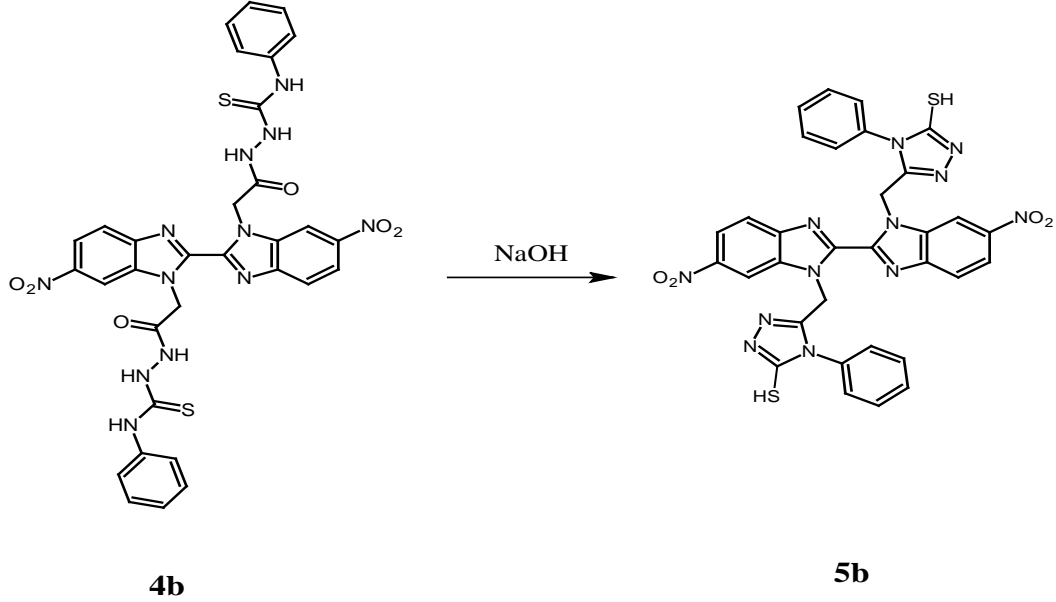
Verim: 3.06 g , % 83

Yöntem 2

1,17 g (2.5 mmol) hidrazit bileşiği mikrodalga tüpüne konulup üzerine 10 ml toluen ve 0.6 ml (12.5 mmol) fenilzotiyasiyanat ilave edilip kapalı sistemde 300 W, 75 °C' de 25 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra çözücü evapore edilip etanolde kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **4b** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	1.51 g , % 82
E.n.	:	<300 °C
Kapalı Formülü	:	C ₃₂ H ₂₆ N ₁₂ O ₆ S ₂
Molekül Ağırlığı	:	738 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.48
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.49
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.50
MS	:	Şekil 3.51

2.2.14. 5,5'-[(6,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)di(metilen)]bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol) (5b**)**



Şekil 50. 5,5'-[(6,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)di (metilen bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol) bileşiğinin sentez reaksiyon

Yöntem 1

1.85 g (2.5 mmol)**4b** bileşiği bir balona alınıp üzerine 0.41 g (10 mmol)NaOH'in 50 ml'lik sulu çözeltisi ilave edilip bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım soğutulup seyreltik HCl ile pH 7'ye ayarlandı çöken kısım süzülüp mutlak etanol ile kristallendirilip CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve bileşik **5b** olarak tanımlandı.

Verim:1.14 g, % 65

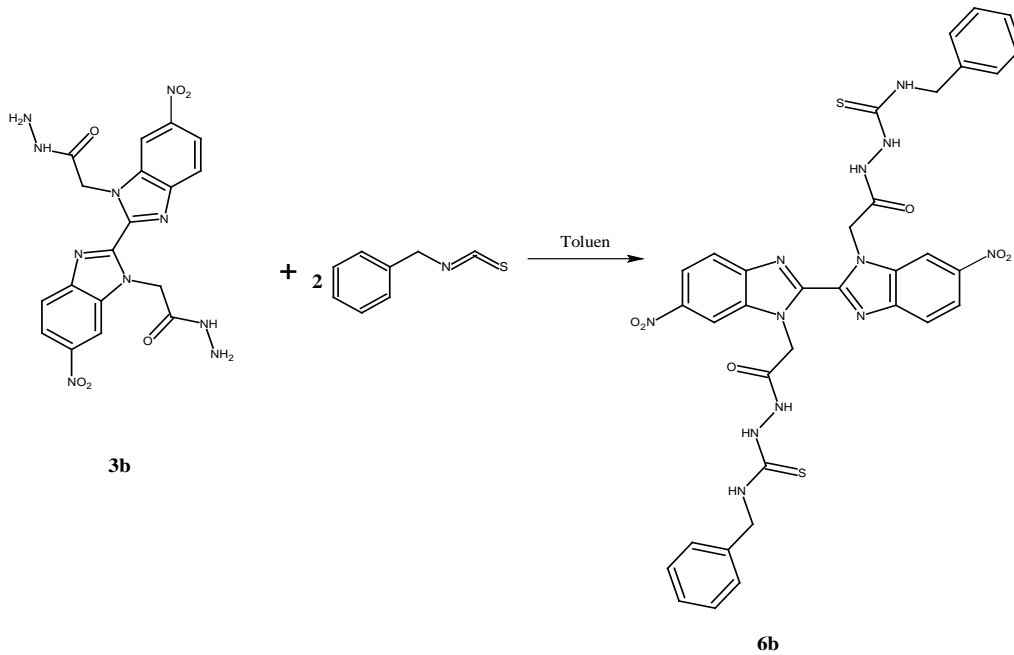
Yöntem 2

0.93 g (1.25 mmol)**4b**bileşiği mikrodalga tüpüne konulup üzerine 0.4 g (10 mmol)NaOH'in 10 ml sulu çözeltisi ilave edilip 300 W, 120 °C'de 25 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat /Hekzan3:1). Daha sonra karışım soğutulup seyreltik HCl ile pH 7'ye ayarlandı çöken

kısım süzülüp mutlak etanol ile kristallendirilip CaCl_2 üzerinde kurutuldu ve bileşik **5b** olarak tanımlandı.

Verim	:	0.66 g, % 75
E.n.	:	<320 °C
Kapalı Formülü	:	$\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$
Molekül Ağırlığı	:	702 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.52
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu	:	Şekil 3.53
$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu	:	Şekil 3.54
MS	:	Şekil 3.55

2.2.15. 2,2'-[(6,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)bis(1-okzoetan-2,1-diil)]bis(N-benzilhidrazinkarbotiyoamit) (6b**)**



Şekil 51. 2,2'-[(6,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)bis(1-okzo etan-2,1-diil)]bis(N-benzilhidrazinkarbotiyoamit) bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

4.7 g (10 mmol) **3b** bileşiği alınıp 30 ml toluen içinde çözüldü üzerine 2.5 ml (25 mmol) benzilzotiyasiyanat ilave edilip bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulup çöken kısım etanolde kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **6b** bileşiği olarak tanımlandı.

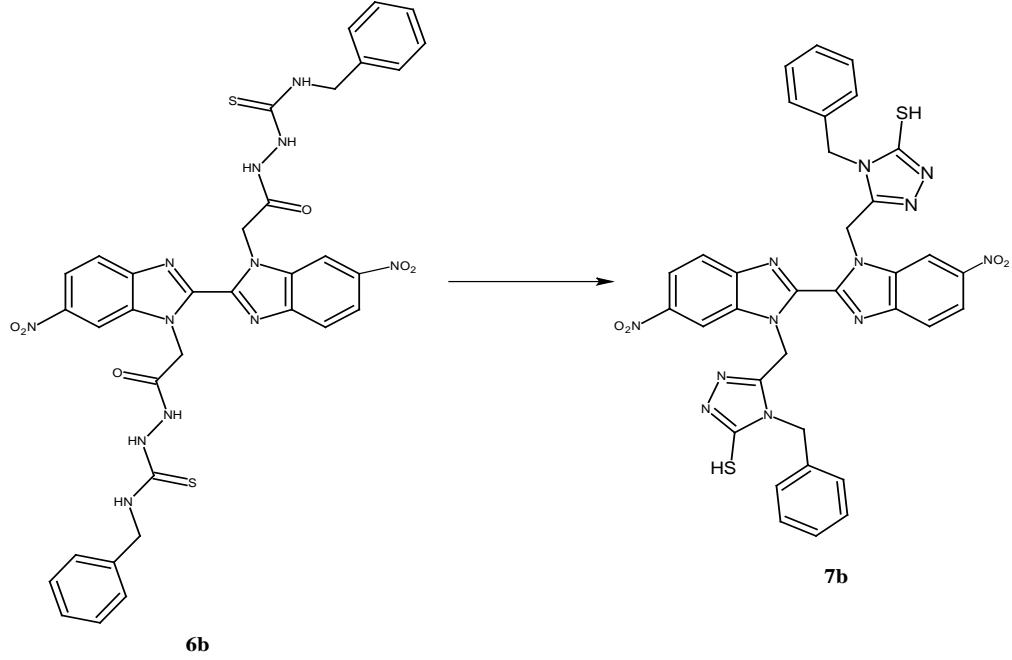
Verim: 4.2 g, %55

Yöntem 2

2.4 g (5 mmol) **3b** bileşiği yuvarlak dipli balona alınıp üzerine 10 ml toluen ilave edildi. Daha sonra karışıma 1.25 ml (12.5 mmol) benzilzotiyasiyanat ilave edilip 300 W, 75 °C'de 15 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulup evapore edildi. Kalan kısım etanolde kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **6b** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	:	2.7g, %70
E.n.	:	248-250°C
Kapalı Formülü	:	C ₃₄ H ₃₀ N ₁₂ O ₆ S ₂
Molekül Ağırlığı	:	766 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.56
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.57
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.58
MS	:	Şekil 3.59

2.2.16. 5,5'-[(6,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)di(metilen)]bis(4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol) (7b**)**



Şekil 52.5,5'-[(6,6'-Dinitro-1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol-1,1'-diil)di(metilen)]bis(4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol) bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

1.92 g (2.5 mmol) **6b** bileşiği bir balona alınıp üzerine 0.41 g (10 mmol) NaOH'in 50 ml'lik sulu çözeltisi ilave edilip bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım soğutulup seyreltik HCl ile pH 7'ye ayarlandı çöken kısım süzülerek mutlak etanol ile kristallendirilip CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve bileşik **7b** olarak tanımlandı.

Verim:1.04 g % 57

Yöntem 2

0.96 g (1.25 mmol) **6b** bileşiği mikrodalga tüpüne konulup 0.20 g (5 mmol) NaOH'in 10 ml sulu çözeltisi ilave edilip 300 W, 120 °C'de 25 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etilasetat /Hekzan3:1). Daha sonra karışım soğutulup seyreltik HCl ile pH 7'ye ayarlandı çöken

kısım süzülerek mutlak etanol ile kristallendirilip CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve bileşik **7b** olarak tanımlandı

Verim	:	0.66 g, % 72
E.n.	:	291-293 °C
Kapalı Formülü	:	C ₃₄ H ₂₆ N ₁₂ O ₂ S ₂ ,
Molekül Ağırlığı	:	730 g/mol
IR Spektrumu	:	Şekil 3.60
¹H-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.61
¹³C-NMR Spektrumu	:	Şekil 3.62
MS	:	Şekil 3.63

2.2.17. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı (Perez, C., vd 1990) (Ahmad, I., vd (1998) . Çalışmada bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* 702 Roma, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607, maya olarak *Candida albicans* ATCC 60193 ve *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251 suşları kullanıldı. Bileşikler 10 mg/mL konsantrasyonlarında DMSO'da çözülerek hazırlandı. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MHB) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 10⁶ kob/ml (koloni oluşturan birim) olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış MH agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstreli sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak 10⁷ kob/ml olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış Patates Dekstoz agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 50 µL damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petripler 24 saat, maya

ihativa eden petriler 48 saat 35 °C'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çapları ölçüldü. Standart kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (1 mg/mL) ve Streptomisin (1 mg/mL), mayalar için Flukonazol (1 mg/mL) ve çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

2.2.18. Anti- α -Glukozidaz Aktivite Tayini

Model enzim olarak *Saccharomyces cerevisiae* α -glukozidazı (Sigma, G0660) kullanılmıştır. α -Glukozidaz aktivite ölçümünde Yılmaz-Musa vd., (2012) tarafından modifiye edilen spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler DMSO ile çözülerek hazırlanmıştır. Örneklerden seri seyreltmeler hazırlanarak 20 μ L (20 mU) *S. cerevisiae* α -glukozidazı ile 135 μ L 20 mM potasyum-fosfat tamponu (pH 6.8) mikropalakada 37 °C'de 15 dakika ön inkübasyon yapılmıştır. Reaksiyon, substrat olarak 25 μ L 0.9 mM p-nitrofenil α -D-glukopiranosid (p-NPG) kullanılarak başlatılmıştır. α -glukozidaz aktivitesi sonucu p-NPG'den oluşan p-nitrofenolün miktarı 400 nm'de mikropalaka okuyucu (SpectraMax M5, Molecular Devices) ile ölçülmüştür. İnhibitör kontrolü olarak Akarboz kullanılmıştır. α -Glukozidaz aktivitesi, inhibitör içermeyen kontrol ile kıyaslanarak yüzde olarak ifade edilmiştir. Her ölçüm üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, farklı derişimlerde hazırlanan bileşiklerin maksimum aktiviteyi yarıya düşüren derişimi olarak ifade edilmiştir.

2.2.19. Pankreatik Anti-Lipaz Tayini

Sentezlenen bileşiklerin inhibitör etkisi Domuz Pankreatik Lipazına (DPL) karşı incelenmiştir. Lipaz aktive testi Kurihara vd., (2003) göre yapılmıştır. Lipaz aktivitesi, substrat olarak florojenik 4-metilumbelliferil oleat (4-MU Oleat, Sigma) kullanılarak ölçülmüştür. DPL 3.2 mg/mL olacak şekilde tamponda (13 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, ve 1.3 mM CaCl₂, pH 8.0) hazırlandı. Bileşikler DPL ile hacimce 1:3 oranında karıştırıldı ve 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Deneyler 96 kuyucuklu mikropalakada yapıldı. Her bir kuyucuk 50 μ L 0.1 mM 4-MU oleat, 25 μ L seyreltik bileşik-lipaz çözeltisi ve 25 μ L dH₂O'dan oluşmaktadır. Mikropalaka 37 °C de 20

dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyondan sonra, reaksiyonu durdurmak için reaksiyon karışımına 0.1 mL 0.1 M sitrat tamponu eklendi. Lipaz tarafından üretilen 4-metillumbelliferon miktarı, uyarılma dalgaboyu 355 nm ve emisyon dalgaboyu 460 nm'de spektrofloreometre (SpectraMax M5, Molecular Devices) kullanılarak belirlenmiştir. Bu bileşiklerin inhibitör etkisi ve pozitif kontrol olarak Orlistat (Xenical, Hoffman, La Roche) değişik konsantrasyonlarda pankreatik lipaza karşı test edilmiştir. Kalan aktivite, inhibitör içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplanmıştır. Analizler üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, farklı derişimlerde hazırlanan bileşiklerin maksimum aktiviteyi yarıya düşüren derişimi olarak ifade edilmiştir.

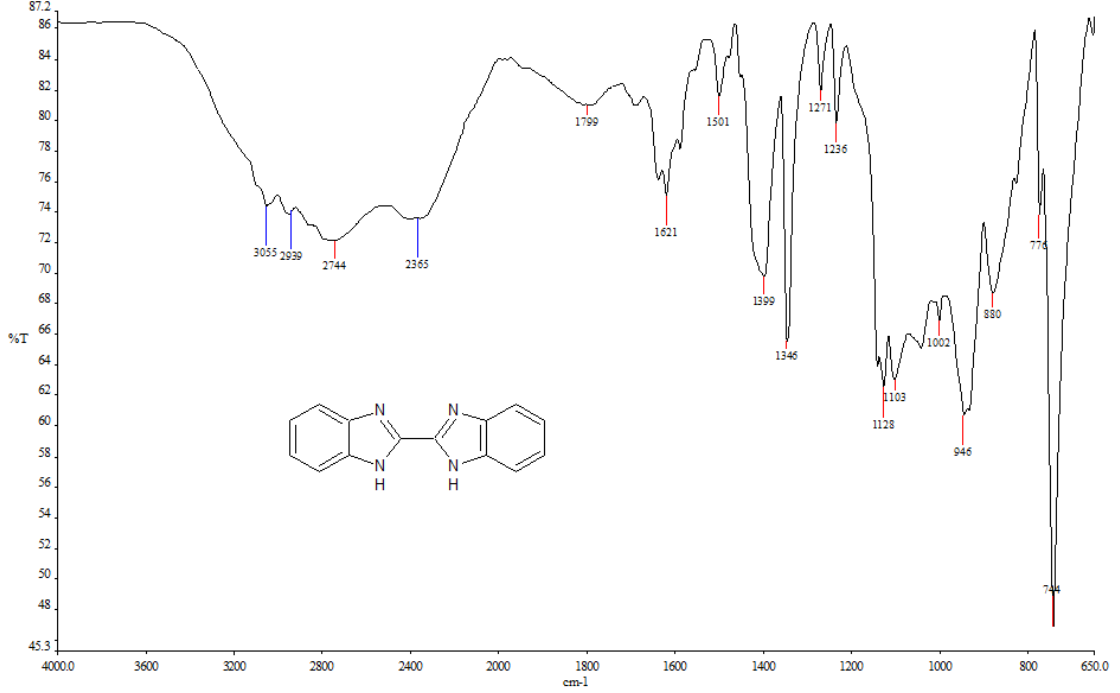
3. BULGULAR

Sentezlenen bileşiklerden orijinal nitelikte olan toplam 16 bileşiğin yapı aydınlatılmaları gerçekleştirmek üzere IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumları kaydedilmiştir. Spektrumlara ilişkin olarak elde edilen spektral veriler bileşiklerin kodlarının hemen altında verilmiştir. Tümü katı formda elde edilen orijinal bileşiklerin IR spektrumları ATR ile alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları DMSO-d₆'da alınmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil pikleri 2.49-2.56 ppm civarında, su pikleri ise 3.34-3.39 ppm aralığında gözlenmiştir. Bazı bileşiklere ilişkin olarak yapılarını daha iyi karakterize etmek için NMR spektrumları alınırken D₂O kullanılmıştır. HDO'dan ileri gelen pikin 4.72 ppm olduğu gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma değeri olarak dötero çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.

DeneySEL çalışmaların tümü Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvar'ında gerçekleştirilmiştir.

BİLEŞİK 1a

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3055 (NH), 2989 (Ar-CH), 1621 (C=N).



Şekil 53. 1a nolu bileşiğin IR spektrumu

1a nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde 3055 cm^{-1} de gelen sinyalin benzimidazol halkasındaki NH'lara ait olduğu ve 1621 cm^{-1} de gelen sinyalin ise benzimidazol halkasındaki C=N'lere ait olduğu görülmektedir. Bu bileşiğin IR spektrumu literatür (Liu J. vd. 2014) ile uyumludur.

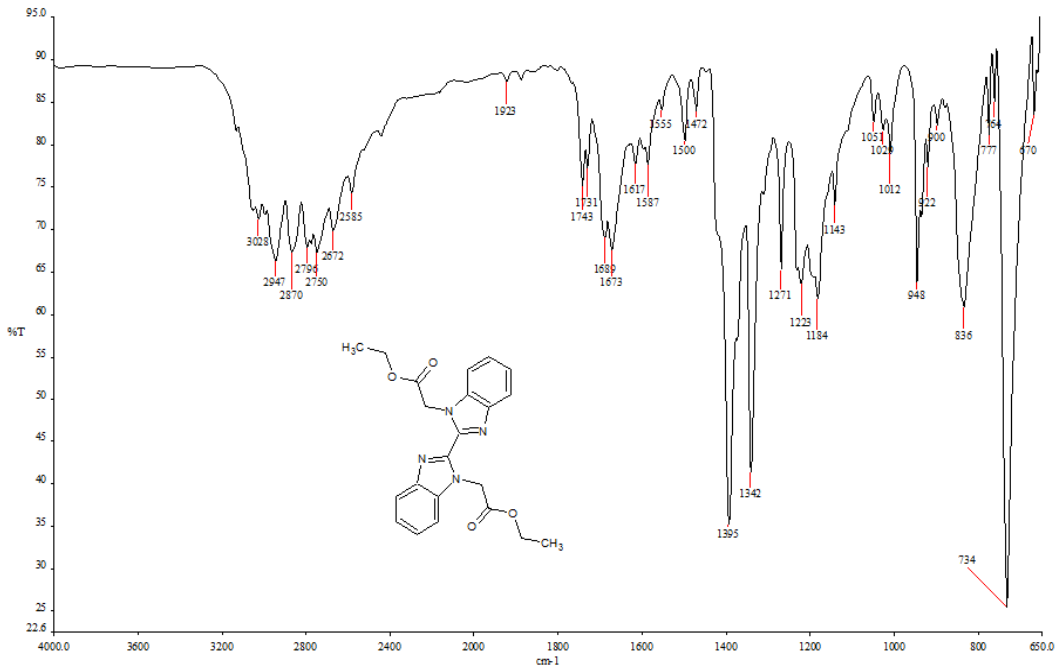
BİLEŞİK 2a

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$:3028 (Ar-CH), 2947 (Alifatik -CH), 1743, 1731 (C=O), 1689, 1673 (C=N), 1271,1223 (C-O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,20 (t, $J=8.0$ Hz, 6H, CH₃), 4,17 (q, $J=8.0$ Hz, 4H,CH₂), 5,03 (s, 4H, CH₂),7,25-7,64 (m, 8H, Ar-H).

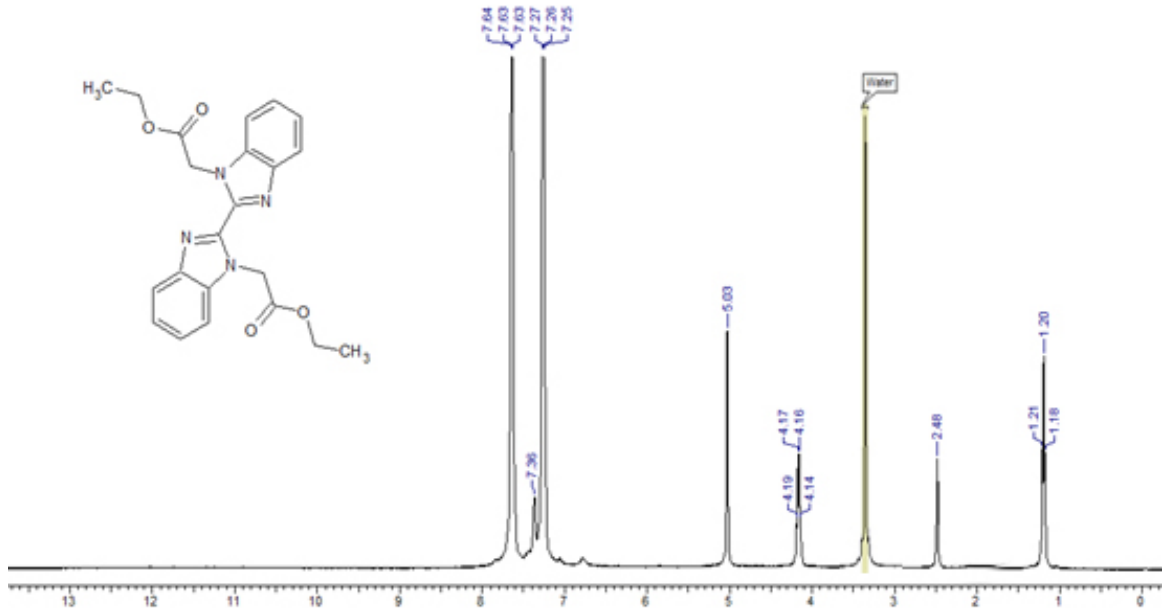
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:15,83 (CH₃), 46,35 (N-CH₂), 63,25 (O-CH₂), 117,30, 118,28, 123,06, 126,1, 128,12, 155,27 (C=N), 169,20 (C=O).

MS:407,53 [M+H]⁺.



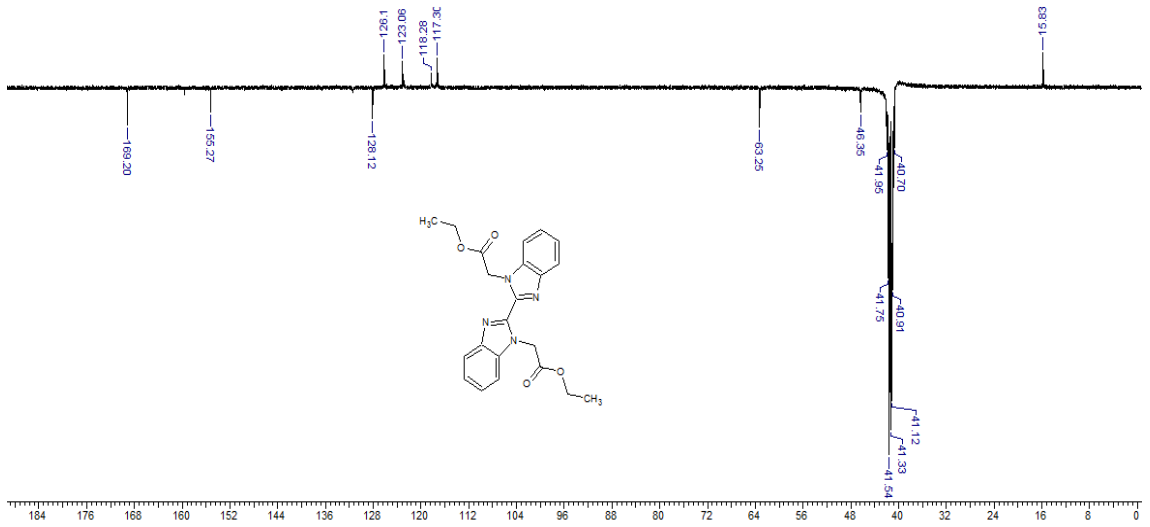
Şekil 54. 2a nolu bileşiğin IR spektrumu

2anolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde esterleşme sonucunda 3055 cm^{-1} de gelen N-H'a ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. Buna ilave olarak 1743 ve 1731 cm^{-1} de karbonillere ait sinyaller ortaya çıkmaktadır. Benzimidazol halkasına ait olan C=N gerilim sinyalleri ise 1689 ve 1673 cm^{-1} de görülmektedir. Ayrıca yine esterleşme sonucunda 1271 ve 1223 cm^{-1} de ise C-O gerilimlerine ait sinyaller görülmektedir.



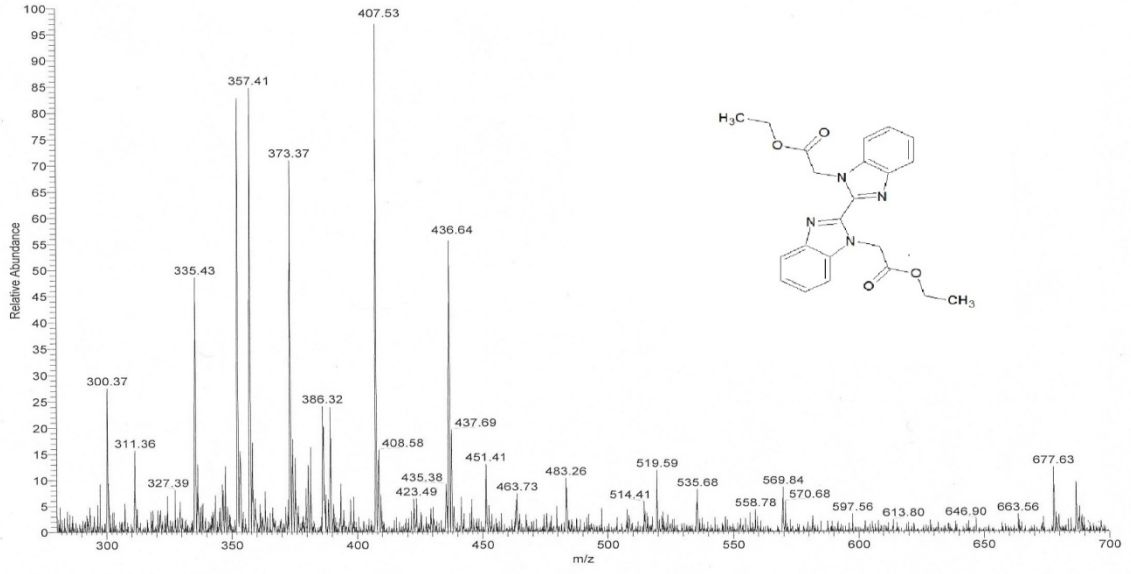
Şekil 55.2a nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2a**'ya ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 1,20 ppm'de gelen pikin – CH_3 protonlarına ait olduğu ve komşu metilen protonlarından dolayı triplete yarıldığı görülmektedir. Bunun yanında 4,17 ppm'de kuartet olarak gelen pikin ester yapısındaki metilen protonlarının komşu metil protonlarından dolayı yarıldığını gösterir. Ayrıca 5,03 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin ise benzimidazol halkasına bağlı – CH_2 'ye ait olduğunu göstermektedir.



Şekil 56.2a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu(DMSO-d_6)

2a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiği zaman 15,83 ppm'de gelen pikin metil karbonlarına ait olduğu görülmektedir. 46,35 ppm'de gelen sinyal ise benzimidazol halkasındaki azota bağlı olan metilen karbonuna ve 63,25 ppm'de gelen sinyal ise oksijene bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülüyor. 117,30 ppm ile 128,12 ppm arasında gelen sinyaller ise aromatik bölgeye ait sinyaller olduğunu göstermektedir. Ayrıca 155,27 ve 163,20 ppm'de ki sinyallerin sırasıyla imin ve karbonil karbonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 57. Bileşik 2a'nın kütle spektrumu

Bileşik 2a'nın kütle spektrumunda 407,53'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 2a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

BİLEŞİK 3a

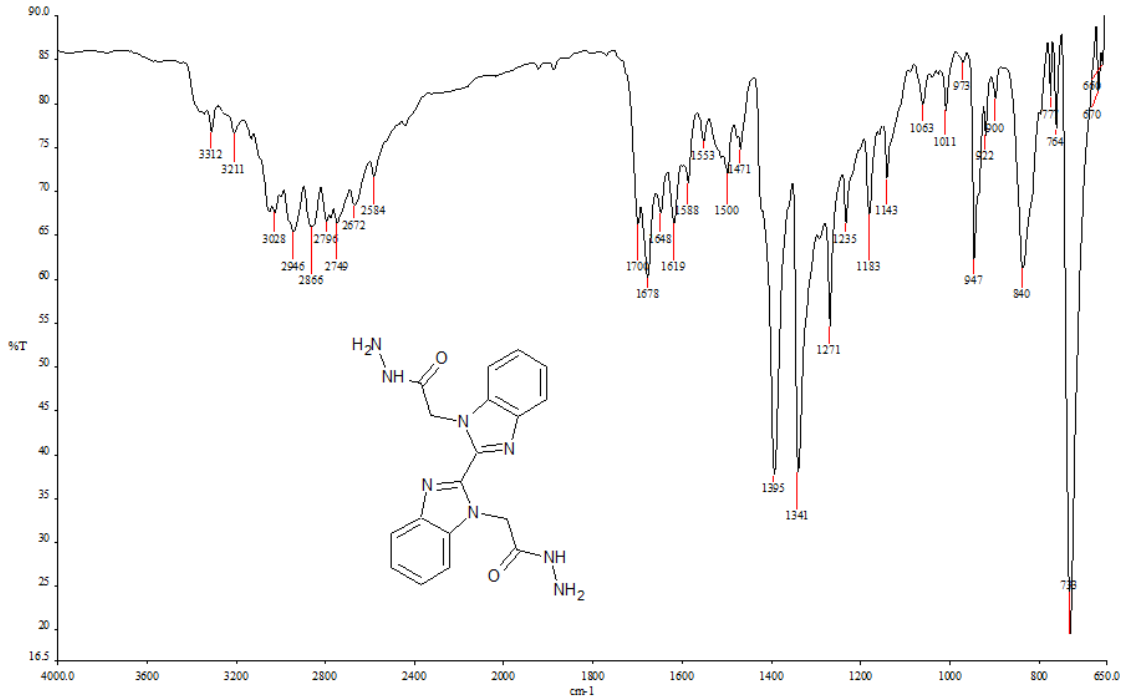
FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$:3312, 3211 (NH, NH₂) , 3028 (Ar-CH), 2946 (Alifatik -CH), 1700, 1678 (C=O) ,1648, 1619 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:4,61,4,87 (s, 4H, CH₂), 5,28 (s, 4H, NH₂), 7,23-7,81 (m, 8H, Ar-H), 9,82 (s, 4H, NH).

¹H NMR(D₂O) spektrum değerleri (δ , ppm):4,61,4,87 (s, 4H, CH₂), 7,23- 7,81 (m, 8H, Ar-H).

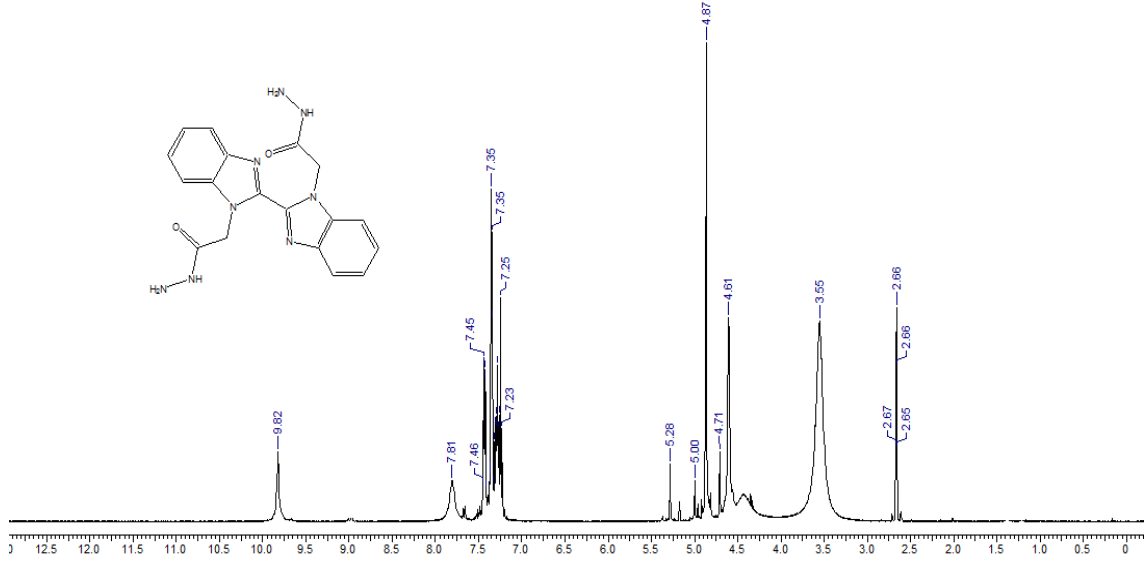
¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:45,17, 48,64 (CH₂), 115,69,117,03,124,21, 124,69,127,50,128,54,144,97, 154,41,155,52 (C=N), 166,61, 168,78 (C=O).

MS:379,36[M+H]⁺



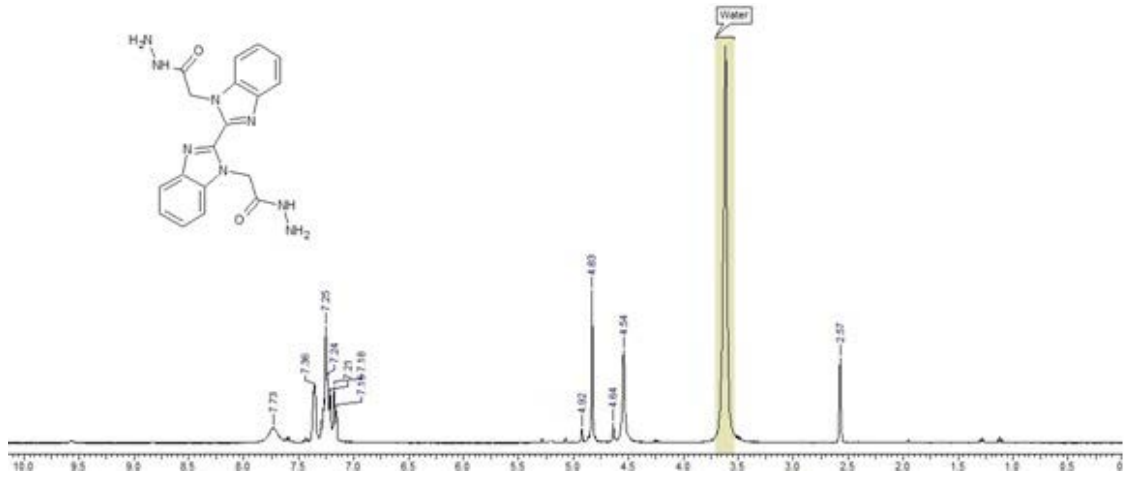
Şekil 58.3a nolu bileşiğin IR spektrumu

3a nolubileşğın IR spekturumu incelendiği zaman hidrazitleme sonucunda 3312 ve 3211 cm⁻¹ de görölen sinyallerin NH ve NH₂ ait olan pikleri göstermektedir. Ayrıca bir önceki bileşikte 1731 ve 1743 cm⁻¹ de gelen karbonil piklerinin hidrazitleme sonucunda 1700 ve 1678 cm⁻¹,ye kaydığı görölmektedir. Bunun yanında bir önceki bileşikte 1223cm⁻¹gelen C-O gerilimine ait olan piklerin kaybolduğu görölmektedir.



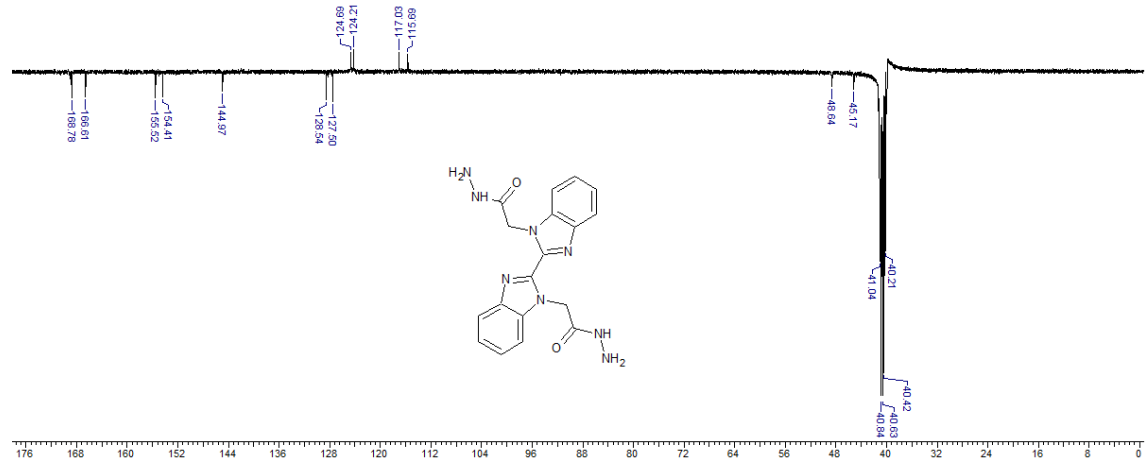
Şekil 59.3a nolubileşğın¹H NMR spekturumu (DMSO-d₆)

Bileşik **3a**'ya ait¹H NMR spekturumu incelendiğinde ilk olarak **2a** bileşiginde 1,20 ppm'degelen metilen sinyalinin ve 5,03 ppm'degelen CH₂'ye ait olan sinyalin kaybolduğu görölmektedir. Hidrazitleme sonucunda 5,28 ve 9,82 ppm'desinglet olarak gelen piklerin NH₂ veNH'a ait olduğu görölmektedir.



Şekil 60. 3a nolu bileşiğin ^1H -NMR yerdeğiştirme (D_2O) spektrumu

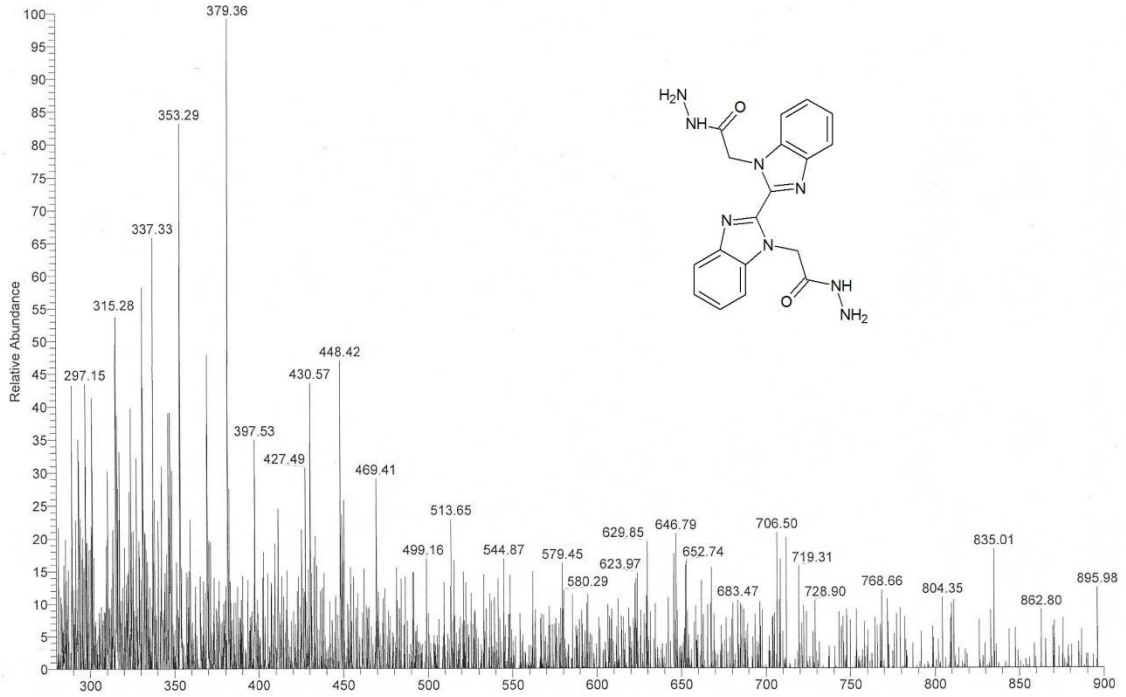
Bileşik **3a**'nın ^1H -NMR yerdeğiştirme spektrumu incelendiği zaman değişim yapılmadan önce 5,28 ppm'de ve 9,82 ppm'de NH_2 ve NH 'lara ait olan sinyallerin kaybolduğu görülmektedir.



Şekil 61. 3a nolu bileşiğin ^{13}C (APT) -NMR Spektrumu($\text{DMSO}-d_6$)

Bileşik**3a**'nın ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiği zaman **2a** nolu bileşikte 15,83 ppm'de ve 63,25 ppm'de gelen sinyallerin kaybolduğugörülmektedir. Bunun yanında ester bileşiğinde görülen 46.35 ppm'de N- CH_2 karbonlarının 45,17 ve 48,64 ppm'de geldiği görülmektedir.115,69 ppm ile 144,97 ppm arasında gelen sinyaller ise aromatik bölgeye ait karbonları göstermektedir. Yine ester bileşiğinde 169,20ppm'de

gelen karbonil karbonlarının hidrazitleme sonucunda 166,61 ve 168,78 ppm'e kaydı görülmektedir.



Şekil 62. Bileşik 3a'nın kütle spektrumu

Bileşik 3a'nın kütle spektrumunda 379,36'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 3a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

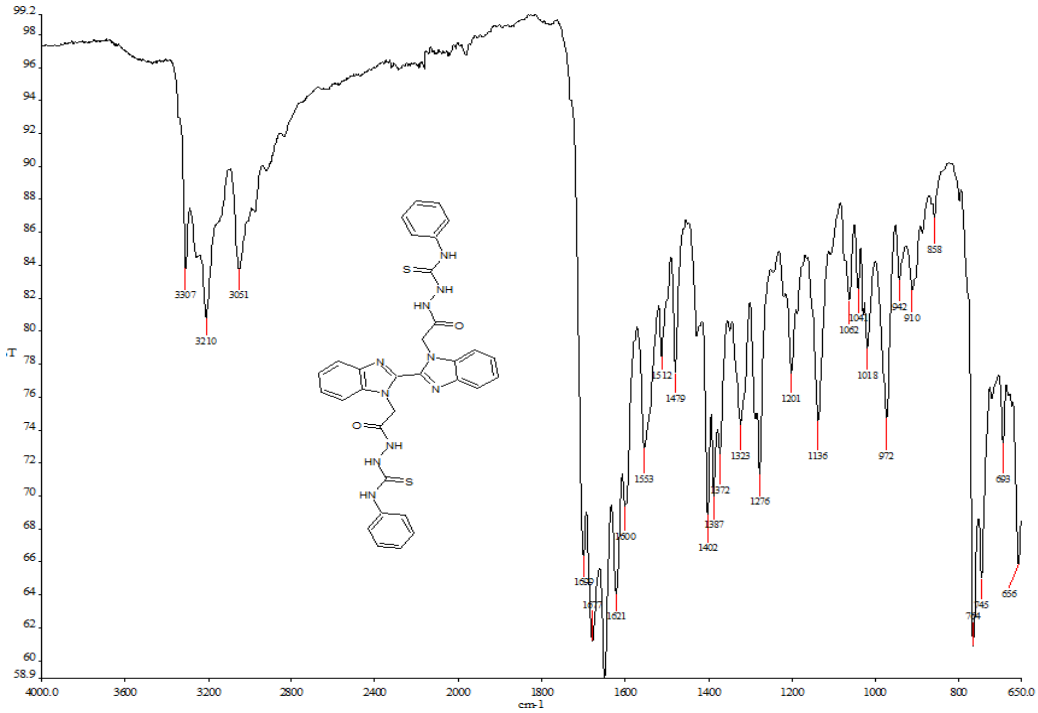
BİLEŞİK 4a

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$:3307 (NH), 3210 (Ar-CH), 1699 (C=O), 1553(C=N), 1136(C=S).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:5,01(s, 4H, CH₂), 7,18-7,47 (m, 18H, Ar-H), 9,76 (s, 4H, N-H), 10,48 (s, 2H, N-H).

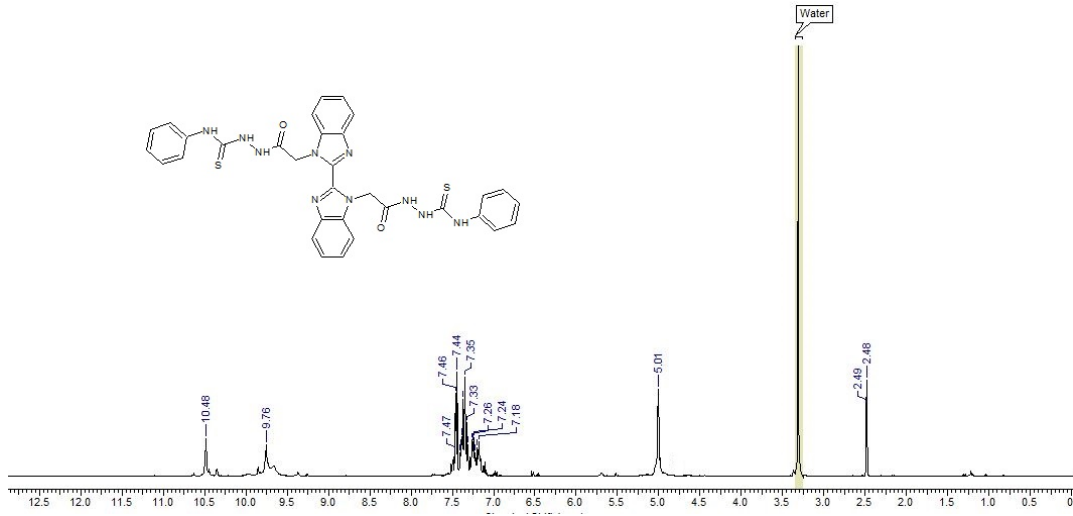
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:44,96(N-CH₂), 116,12, 124,07,124,48, 124,85, 127,19, 128,65, 128,87, 139,39, 150,04, 154,31 (C=N), 165,77 (C=O), 180,05 (C=S).

MS: 649,05[M+H]⁺.



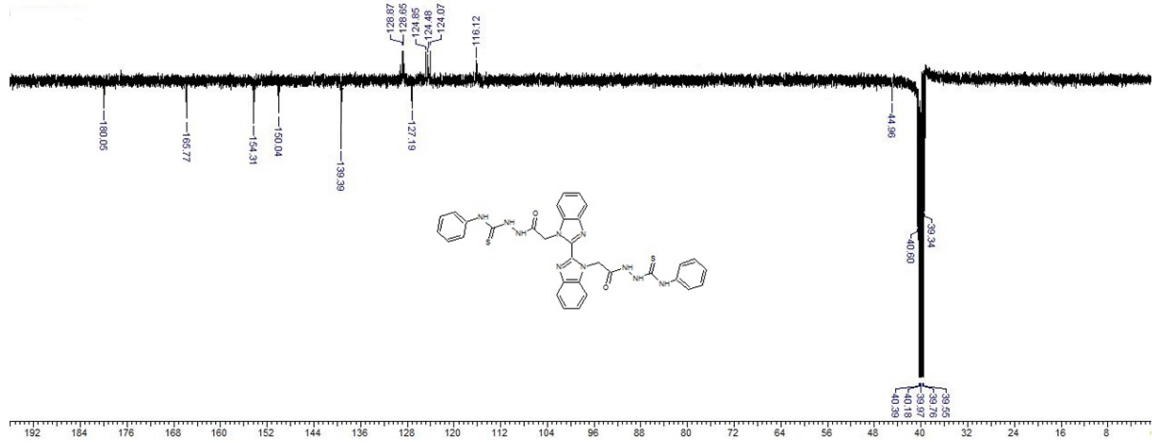
Şekil 63.4anolu bileşiğin IR spektrumu

Bileşik **4a**'ya ait IR spektrumu incelendiği zaman **3a** bileşiğindeki 3312 cm⁻¹'de NH₂'ye ait olan sinyalin kaybolduğu görülmektedir. Bunun yerine 3307 cm⁻¹'de N-H'lara ait olan sinyaller görülmektedir. Ayrıca **3a** bileşiğindeki 1700 ve 1678cm⁻¹ de karbonillere ait olan sinyaller **4a** bileşiğinde 1699 cm⁻¹'de gelmektedir. Yine karbotiyoamid oluşumu ile 1136 cm⁻¹'de ise C=S'lere ait sinyal gelmektedir.



Şekil 64. 4anolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

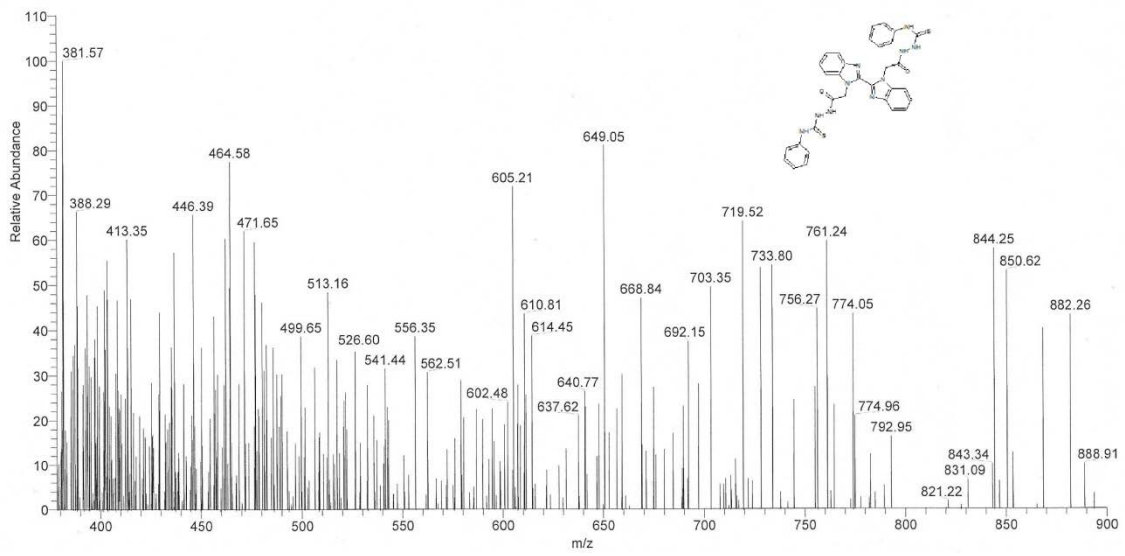
4anolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde bileşik **3a**'da 5,28 ppm'de görülen NH_2 fonksiyonel grubuna ait olan sinyalin kaybolduğu görülmektedir. Buna ilave olarak yine **3a** bileşiğinde 9,82 ppm'de gelen NH yapısına ait olan sinyalin yerine yapıda bulunan NH'lardan dolayı 9,76 ve 10,48 ppm'de sinyaller görülmektedir.



Şekil 65. 4a nolu bileşiğin ^{13}C (APT) -NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

4a bileşiğinin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde 44,96 ppm'de gelen sinyalin benzimidazol halkasına bağlı olan CH_2 ait olduğu görülmektedir. 116,12 ppm ile 139,39 ppm arasında gelen sinyaller ise aromatik bölgeye ait karbonları göstermektedir.

Ayrıca 154,31 ppm'de gelen sinyal ise benzimidazol halkasına ait C=N'lere ait sinyallerdir.165,77 ppm'de gelen sinyal ise karbonil grubuna ait olan karbona ait olduğu görülmektedir. Bunun yanında 180,05 ppm'de gelen sinyal ise C=S'e ait olduğu görülmektedir.



Şekil 66.Bileşik 4a'nın kütle spektrumu

Bileşik 4a'nın kütle spektrumunda 649,05'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 4a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

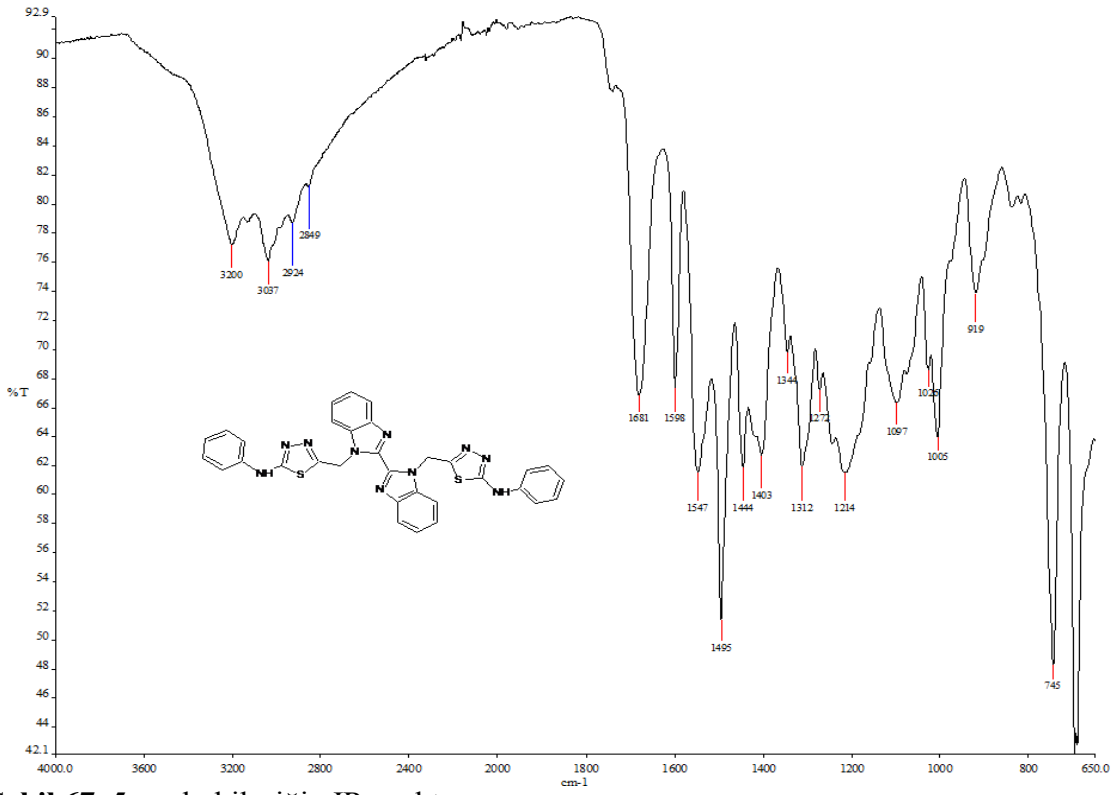
BİLEŞİK 5a

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3200(NH), 3037(Ar-CH), 1681(C=N), 1598 (C=N).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 5,22,5,55(s,4H,N- CH_2), 6,91-7,54(m,18H,Ar-CH), 9,79(s, 2H, NH).

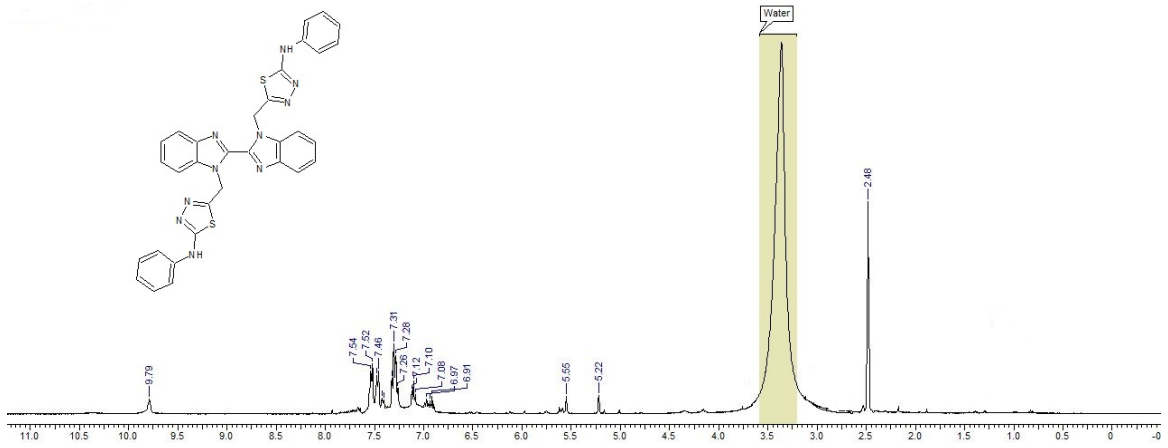
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm:56,47, 61,66(N- CH_2), 117,22,121,44, 124,09, 124,84, 126,53, 128,83, 129,16, 129,40, 139,89, 141,61(C=N_{triazol}), 156,13(C-S).

MS:613,35[M+H]⁺



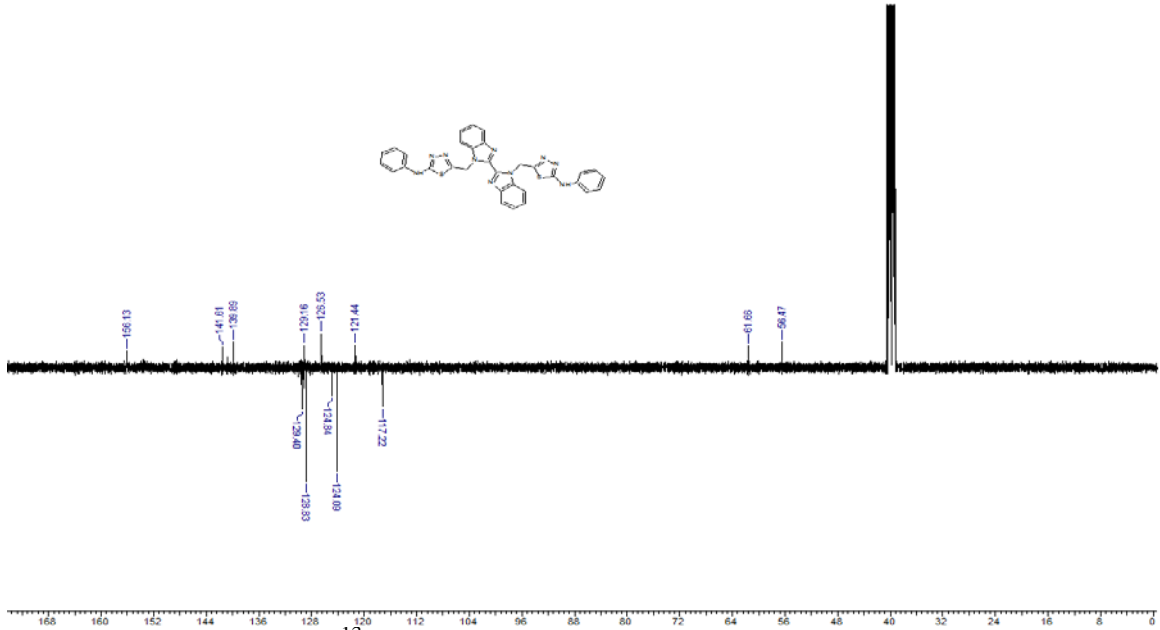
Şekil 67. 5a nolu bileşiğin IR spektrumu

5a nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiği zaman 3200 cm^{-1} 'de NH'lara ait sinyaller görülmektedir. Bunun yanı sıra 4a bileşiğinde 1699 cm^{-1} ' de karbonile ait sinyalin halka kapanması sonucunda kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca 4a bileşiğinde 1136 cm^{-1} 'de C=S bağına ait olan sinyalin kaybolduğu görülmektedir.



Şekil 68. 5a nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

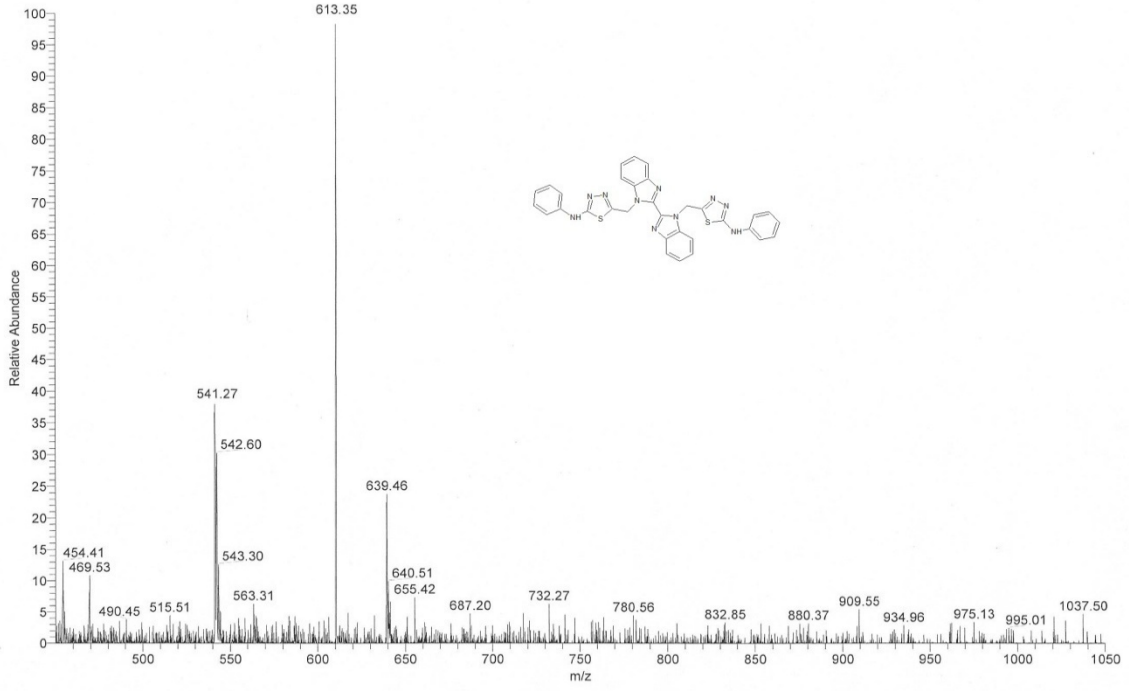
Bileşik **5a**'nın ^1H NMR spektrumu incelendiği zaman 5,22, 5,55 ppm'de gelen sinyaller benzimidazol halkasına bağlı olan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 9,79 ppm'de gelen sinyalin ise yapıda bulunan NH protonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 69. 5a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **5a**'nın ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu incelendiği zaman 56,47 ppm'de gelen sinyalin benzimidazol halkasına bağlı olan metilen karbonlarına ait olduğu görülmektedir. Bileşik **4a**'da 166,30ppm'de gelen karbonil karbonuna ait olan sinyalin

halka kapanması sonucunda kaybolduğu görülmektedir. Yine halka kapanması sonucunda 156,13 ppm'de tiyadiazol halkasındabulunan C-S karbonuna ait sinyalin geldiği görülmektedir.



Şekil 70. Bileşik 5a'nın kütle spektrumu

Bileşik 5a'nın kütle spektrumunda 613,35'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 5a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

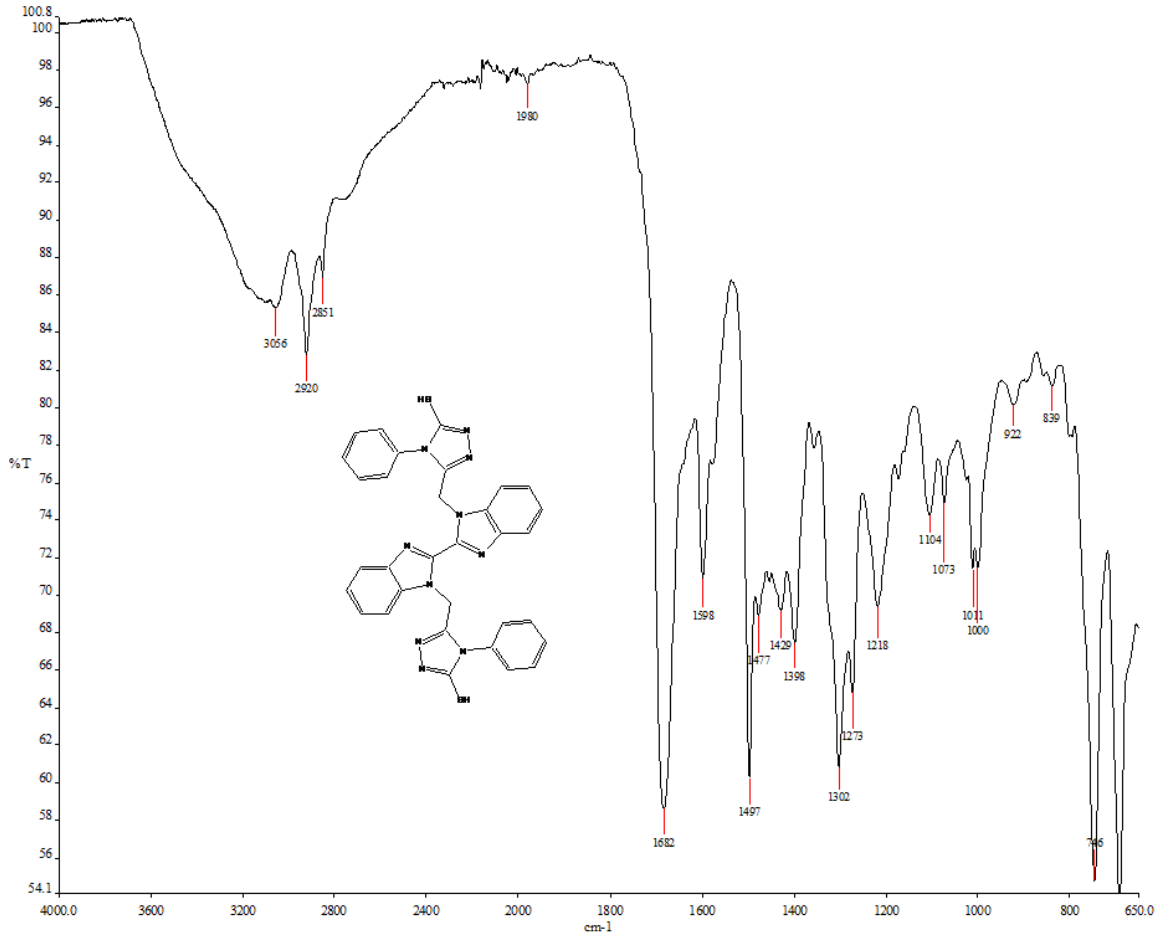
BİLEŞİK 6a

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3056(Ar-CH), 2920 (-SH), 1682(C=N), 1598 (C=N).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 5,14,5,17 (s,4H,CH₂), 7,12-7,79 (m,18H,Ar-H), 11,08 (s,2H, NH_{triazol}), 13,67-13,88(s, 2H, SH).

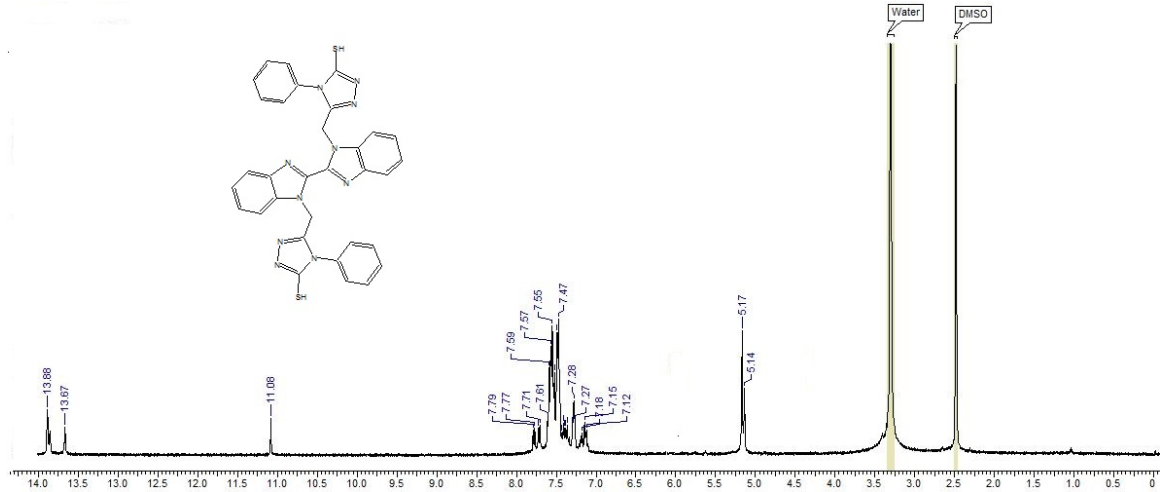
^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:56,47(N-CH₂), 111,89, 120,15,123,74, 124,72, 124,86, 126,62, 126,75,127,22,128,31, 129,78, 130,07, 130,31, 133,31,133,55, 136,26, 141,77, 147,48,147,82,149,30, 153,19,159,47(C=N), 168,48, 168,79(S-H).

MS:613,33[M+H]⁺



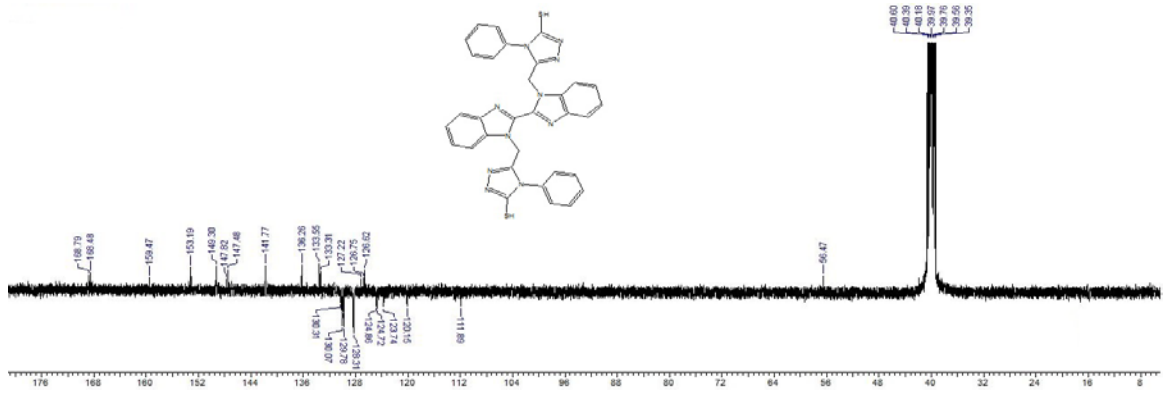
Şekil 71. 6a nolu bileşiğin IR spektrumu

6a nolu bileşiğin IR spekturumu incelendiği zaman halka kapanması sonucunda 2920 cm^{-1} 'de SH bağına ait sinyalin geldiği görülmektedir. Bunun yanısıra sıra **4a** bileşiğinde 1699 cm^{-1} de karbonil grubuna ait olan sinyalin ise kaybolduğu görülmektedir. 1682 cm^{-1} 'de gelen sinyal benzimidazol halkasına ait C=N, 1598 cm^{-1} 'de gelen sinyal ise triazol halkasında bulunan C=N grubuna ait olduğunu göstermektedir.



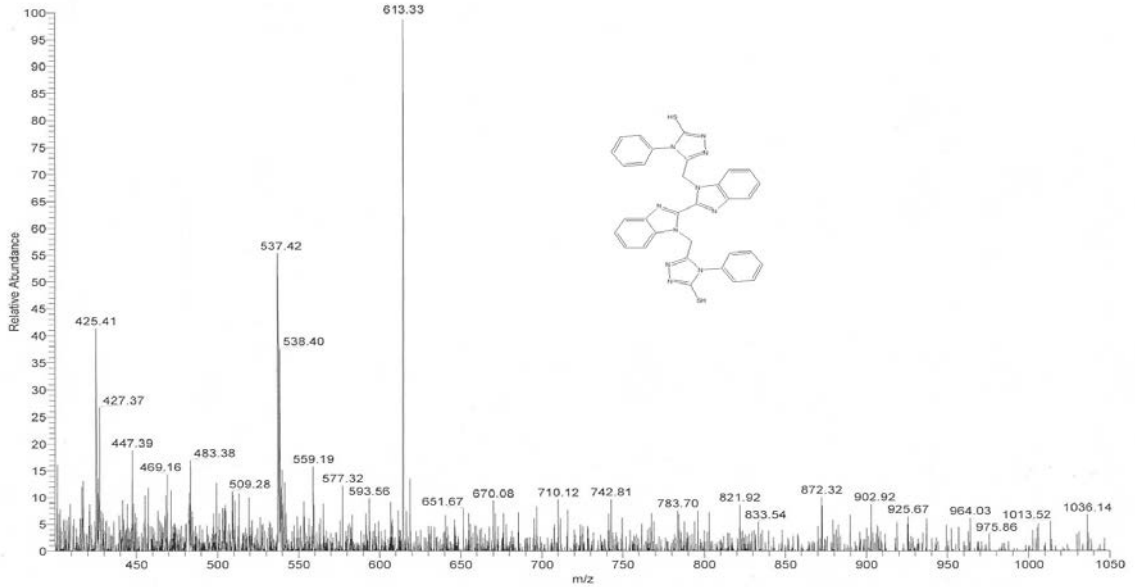
Şekil 72. 6a nolu bileşiğin ^1H NMR spekturumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **6a**'nın ^1H NMR spekturumu incelendiğinde 5,14-5,17 ppm'de singlet olarak gelen sinyallerin benzimidazol halkasına bağlı olan CH_2 'ye ait olduğu görülmektedir. 7,12-7,79ppm aralığında gelen sinyaller aromatik bölgeyi göstermektedir. 11,08 ppm'de gelen sinyal triazol halkasında tautomeriden kaynaklanan NH'lara ait olduğu görülmektedir. Bunun yanında 13,67-13,88 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise SH yapısını göstermektedir.



Şekil 73. 6a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu(DMSO- d_6)

6a bileşiğinin ^{13}C (APT) -NMR spektrumu incelendiğinde 56,47 ppm'de gelen sinyalin benzimidazol halkasına bağlı olan metilen karbonlarına ait olduğu görülmektedir. 111,89 ppm ile 129,78 ppm arasında gelen sinyaller ise aromatik bölgeye ait karbonları göstermektedir. 159,47 ppm'de gelen sinyalin triazol halkasındaki C=N karbonlarına ait olduğu görülmektedir. Halka kapanması sonucunda bileşik **4a**'da 166,30ppm'de karbonil karbonlarına ait olan sinyalin kaybolduğunu bunun yerine 168,48-168,79 ppm'de triazol halkasında bulunan C-SH karbonuna ait sinyaller görülmektedir.



Şekil 74. Bileşik 6a'nın kütle spektrumu

Bileşik **5a**'nın kütle spektrumunda 613,33'de $[\text{M}+\text{H}]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **5a**'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

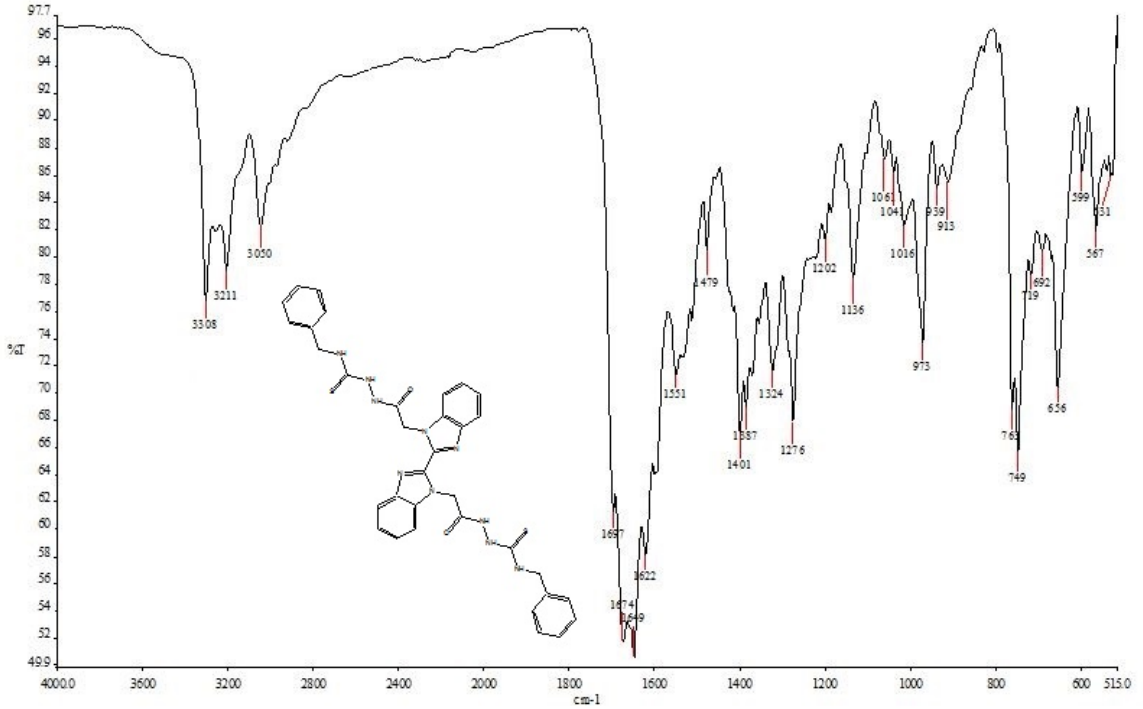
BİLEŞİK 7a

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3308-3211 (NH), 3050(Ar-CH), 1697(C=O),1553 (C=N), 1136 (C=S).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:5,29 (s, 4H, $\text{N}_{\text{benzimidazol-CH}_2}$), 6,15(s, 4H, N- CH_2), 7,67- 8,29 (m, 18H, Ar-H), 9,81 (s, 6H, NH).

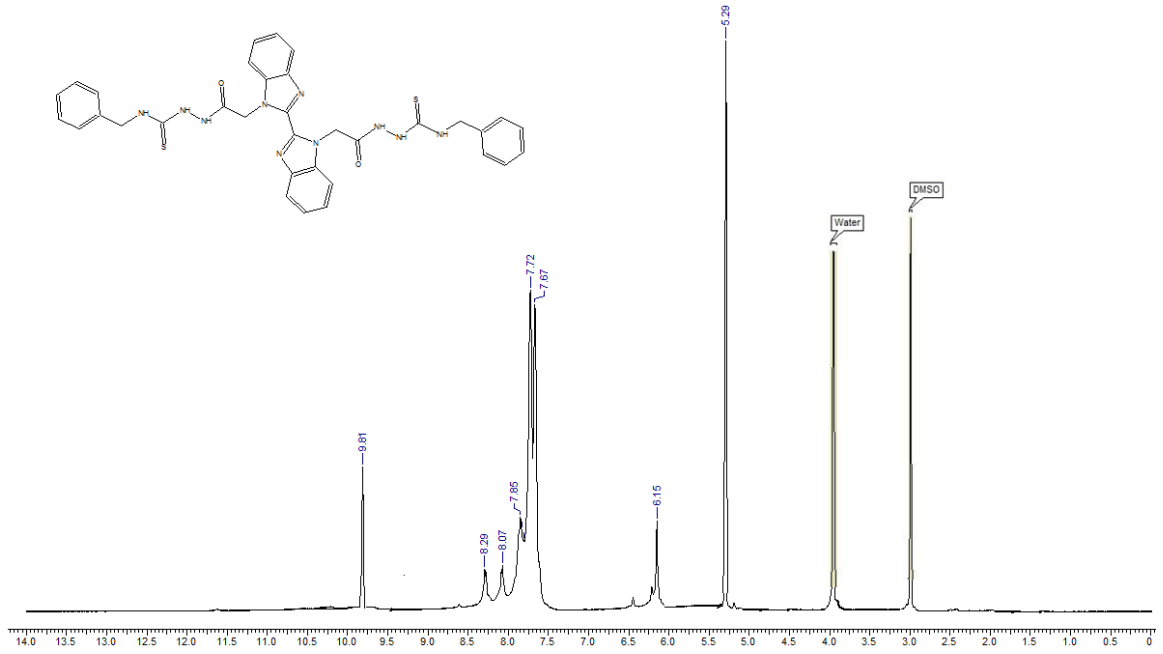
^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:45,84 (N- CH_2), 62,71(CH₂), 107,00, 112,39, 116,37, 125,23, 128,20, 129,56, 143,92, 155,19-155,47(C=N), 166,64(C=O), 183,84(C=S).

MS:677,66[M+H]⁺.



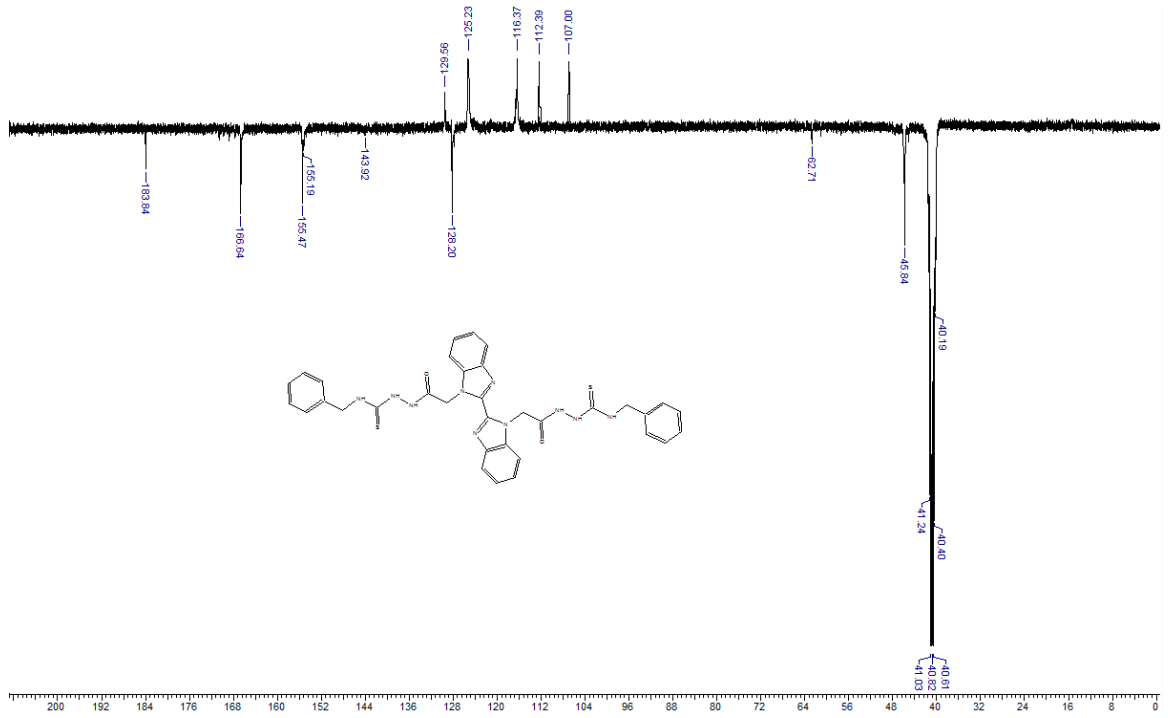
Şekil 75.7a nolu bileşiğin IR spektrumu

7a nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde 3312 cm^{-1} 'de gelen NH_2 'ye ait olan sinyalin kaybolduğu, bunun yerine 3308 ve 3211 cm^{-1} 'de NH'lara ait sinyallerin geldiği görülmektedir. 1700 ve 1678 cm^{-1} 'de karbonillere ait olan sinyaller ise 1697 cm^{-1} 'e kaydığı görülüyor. Buna ilave olarak da yapıya 1136 cm^{-1} 'de C=S'e ait olan sinyal gelmektedir.



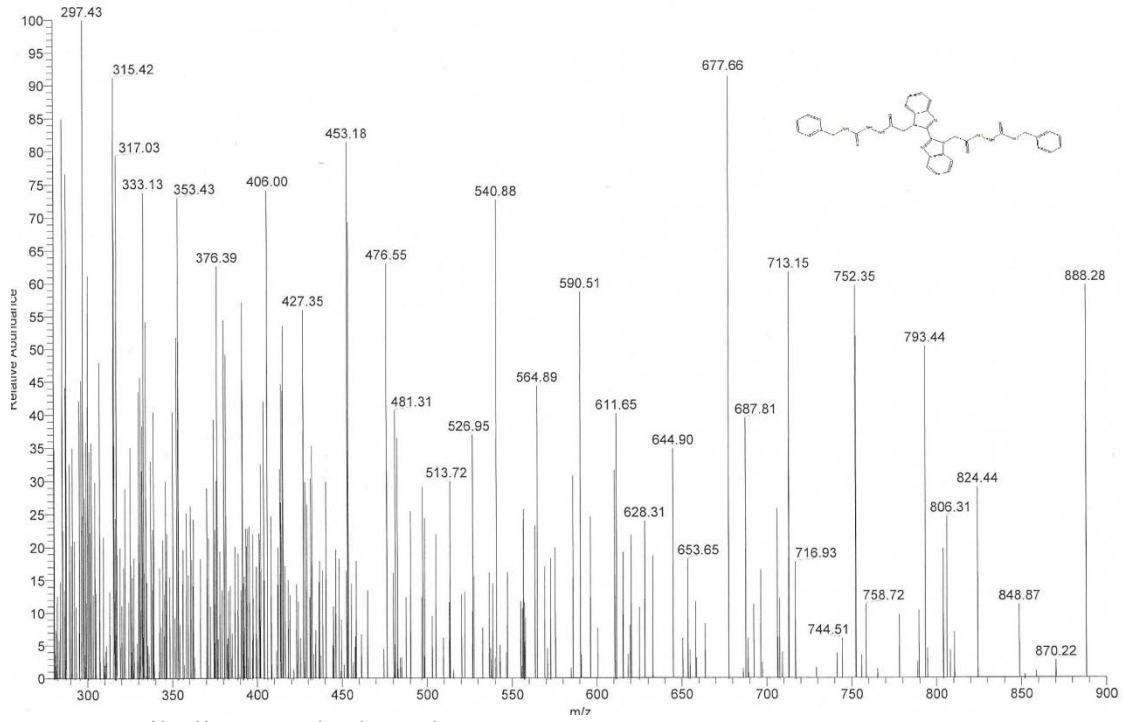
Şekil 76.7a nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (DMSO-*d*₆)

7a nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu incelendiği zaman 5,29 ppm'desinglet olarak gelen pikin benzimidazol halkasına bağlı olan CH₂'ye ait olduğu, 6,15 ppm'desinglet olarak gelen sinyalin N-H'e bağlı olan CH₂'e ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 9,81 ppm'desinglet olarak gelen sinyalin ise NH'lara ait olduğu görülmektedir.



Şekil 77.7a nolu bileşiğin ¹³C (APT) –NMR spektrumu(DMSO-*d*₆)

Bileşik **7a**'nın ¹³C(APT)–NMR spektrumu incelendiği zaman 45,84 ppm'de gelen sinyal benzimidazol halkasına bağlı metilen karbonuna, 62,71 ppm'de gelen sinyal ise fenil grubuna bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 107,00 ppm ile 143,92 pmm arasında gelen sinyaller ise aromatik karbonlara ait olan sinyalleri göstermektedir. 155,19 ve 155,47 ppm'de gelen sinyaller benzimidazol halkasına ait olan C=N'lere ait olduğu görülmektedir. Yine 166,64 ppm'de gelen sinyalin karbonil karbonuna ait olduğu görülmektedir. Bunun yanında 183,84 ppm'de gelen sinyalin ise C=S'ye ait olduğu görülmektedir.



Şekil 78. Bileşik 7a'nın kütle spektrumu

Bileşik 7a'nın kütle spektrumunda 677,66'de [M+H]⁺ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 7a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

BİLEŞİK 8a

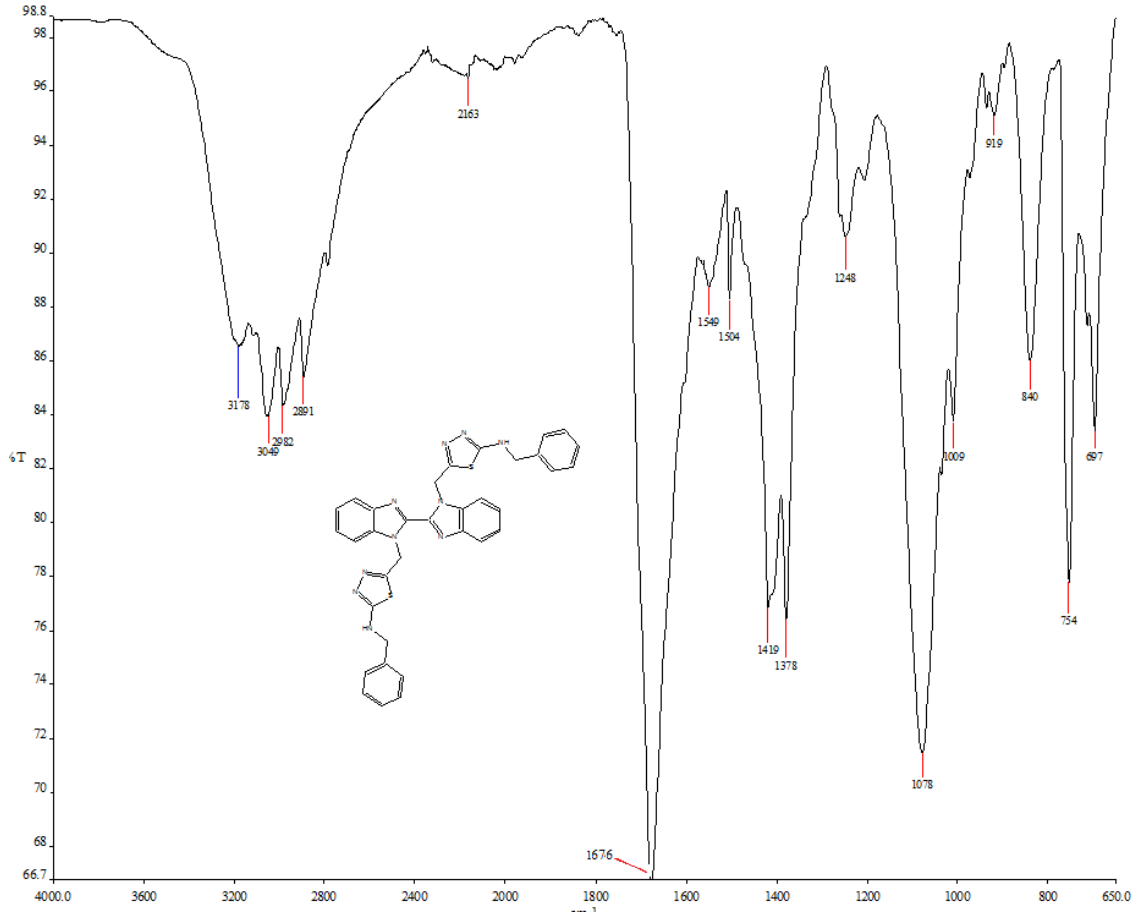
FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3178 (NH), 3049(Ar-CH), 2891(Alifatik CH), 1676, 1549 (C=N).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,23,4,25(s,4H,N-CH₂), 4,90(s, 4H, N-CH₂), 7,05-7,31(m,18H,Ar-CH), 8,02, 9,99, 11,68(s, 4H,NH).

$^1\text{H NMR}$ (D₂O) spektrum değerleri δ , ppm: 4.21 (s,4H,N-CH₂),4.90(s, 4H, N-CH₂), 7.05-8.02 (m,18H,Ar-CH).

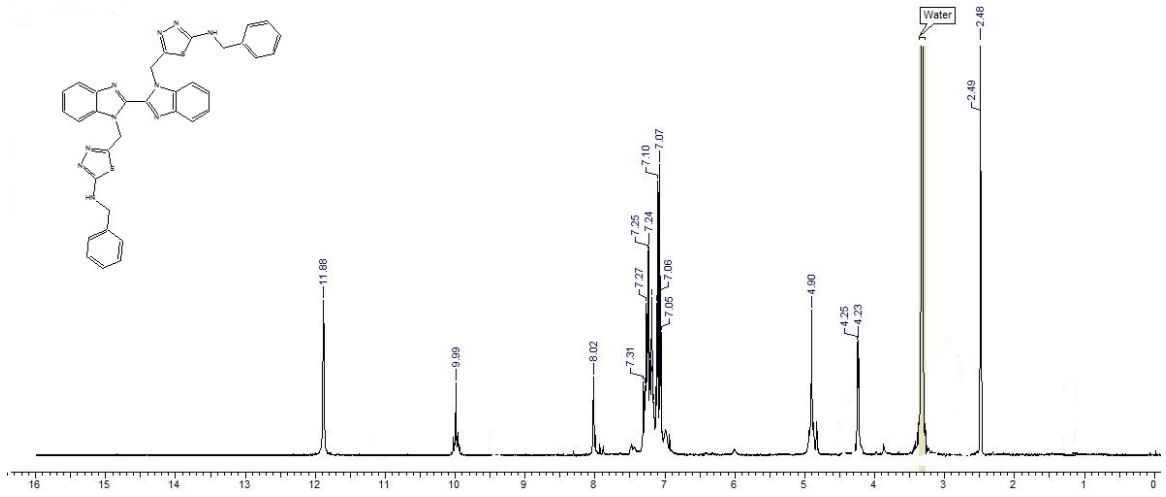
$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 42,99(N_{benzimidazol}-CH₂), 44,82(N-CH₂), 115,55, 115,87, 123,45, 126,02, 126,97, 127,25,128,57, 140,83 (C=N_{benzimidazol}), 154,31, 155,59, 158,39(C=N_{triazol}), 166,77(C-S).

MS:641,51[M+H]⁺



Şekil 79.8a nolu bileşiğin IR spektrumu

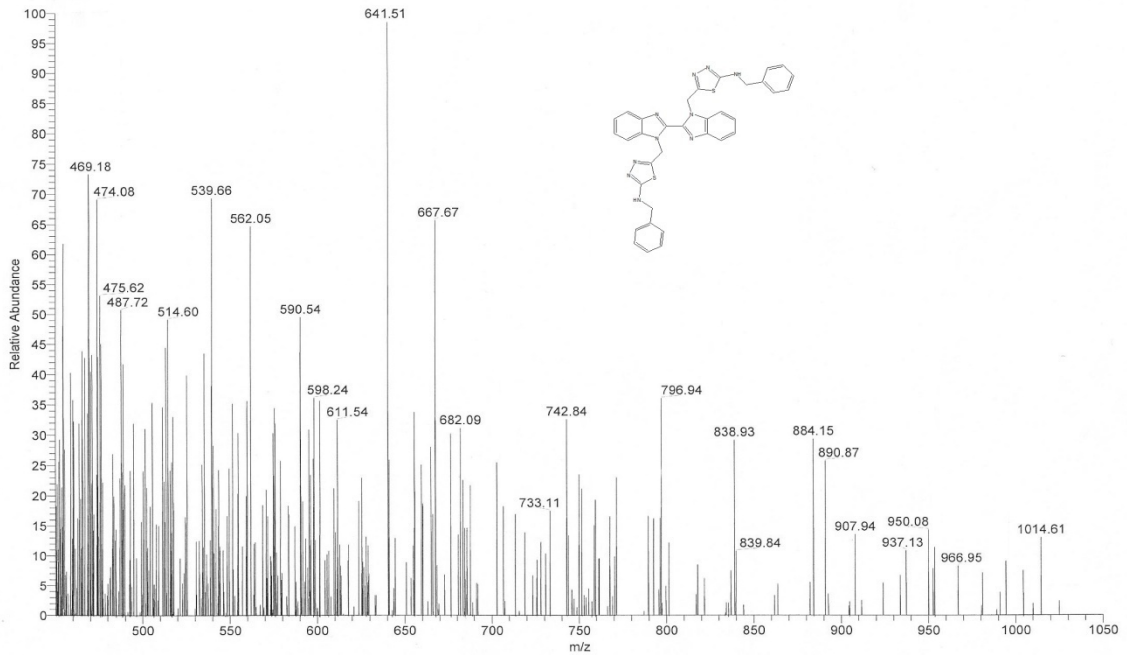
Bileşik **8a**'ya ait IR spektrumu incelendiğinde 3178 cm^{-1} 'de NH grubuna ait sinyal gelmektedir. **7a** nolu bileşikte 1697 cm^{-1} 'de karbonil grubuna ait sinyalin halka kapanması sonucunda kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca yine halkalanma sonucunda 1136 cm^{-1} ' de C=S grubuna ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. 1676 cm^{-1} 'de benzimidazol halkasına ait C=N, 1549 cm^{-1} 'de tiyadiazol halkasına ait C=N grublarına ait sinyaller görülmektedir



Şekil 80.8a nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **8a**'nın ^1H NMR spektrumu incelendiği zaman 4,23, 4,25 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin benzimidazol halkasına bağlı olan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 4,90 ppm'de singlet olarak gelen sinyal fenil halkasına bağlı olan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 8,02, 9,99 ve 11,68 ppm'lerde singlet olarak gelen sinyaller ise yapıda bulunan NH'lara ait olduğu görülmektedir

görülmektedir. 158,39 ppm'de gelen sinyalin triazol halkasına ait olan C=N karbonuna ait olduğu görülmektedir. 166,77 ppm'de gelen sinyal ise triazol halkasında bulunan C-S karbonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 83.Bileşik 8a'nın kütle spektrumu

Bileşik **8a**'nın kütle spektrumunda 641,51'de $[M+H]^+$ sinyal görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **8a**'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

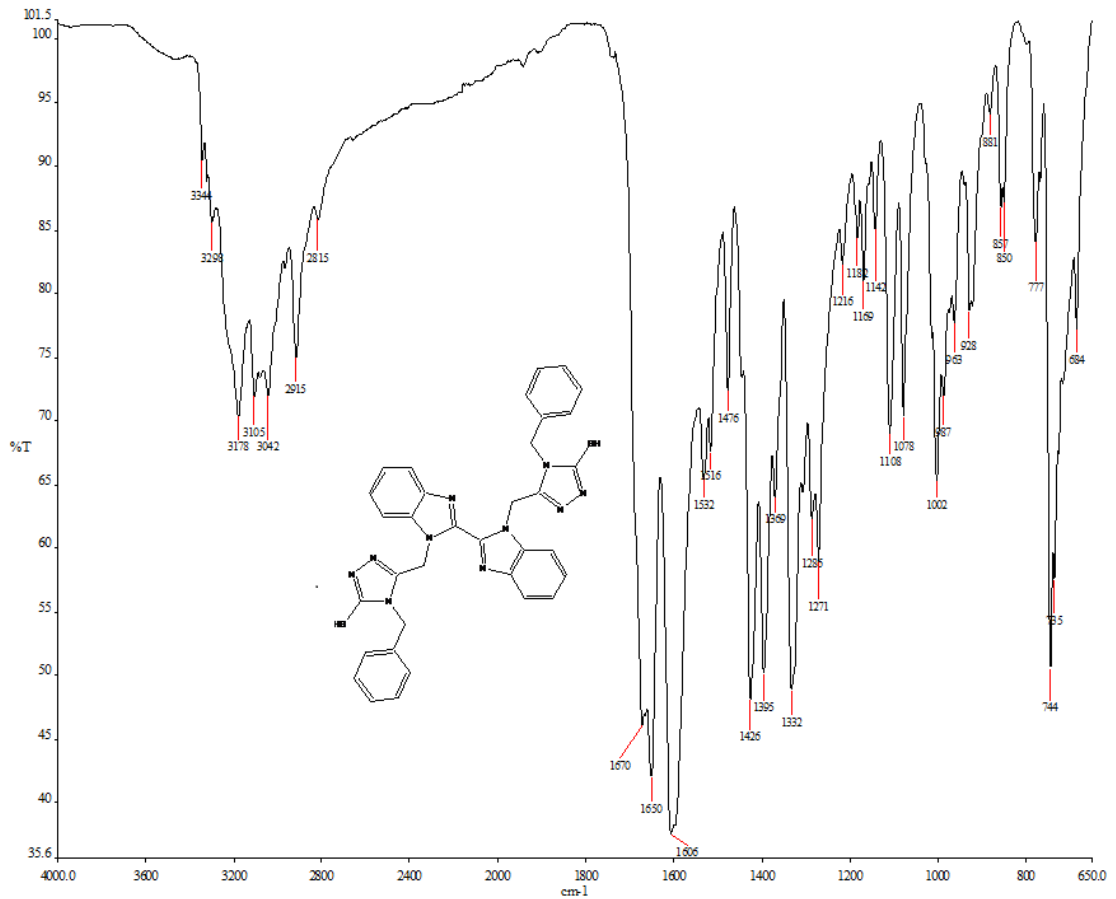
BİLEŞİK 9a

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3178 (NH), 3042(Ar-CH), 2815(SH), 1650 (C=N), 1606 (C=N).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,43,4.61 (s, 4H, N-CH₂), 5,81 (s, 4H, N-CH₂), 7,19-7,96 (m, 18H, Ar-H), 9,60(s, 2H, N-H), 11,27 (s, 2H, SH).

^{13}C -NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 43,42 (N_{benzimidazol}-CH₂), 56,47 (N_{triazol}-CH₂), 116,96,126,98, 127,42,128,40, 128,63, 132,76, 133,19, 135,13, 141,33, 154,03, 158,53(C=N_{triazol}), 171,58 (C-S).

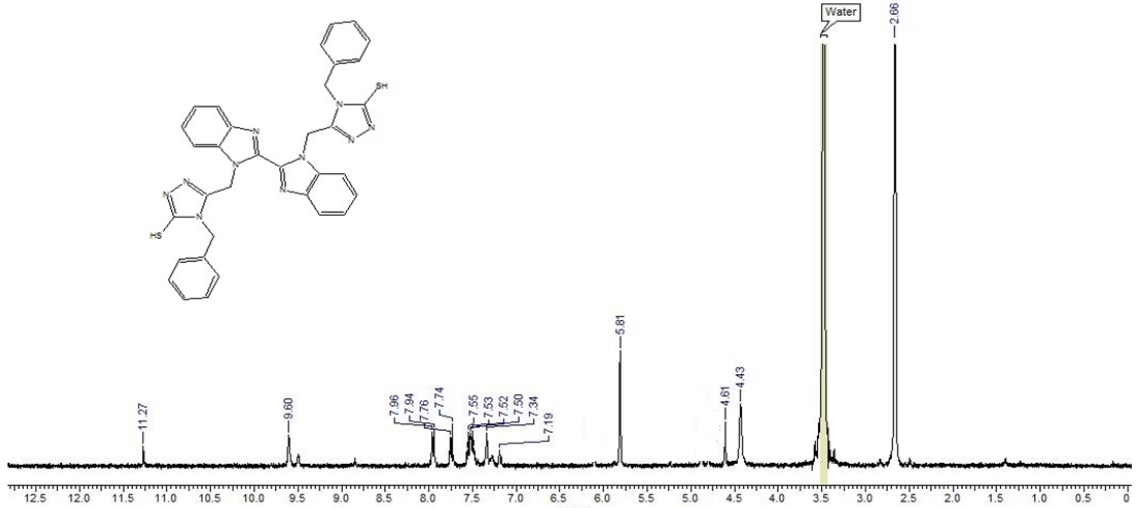
MS: 641,35[M+H]⁺



Şekil 84. 9a nolu bileşiğin IR spektrumu

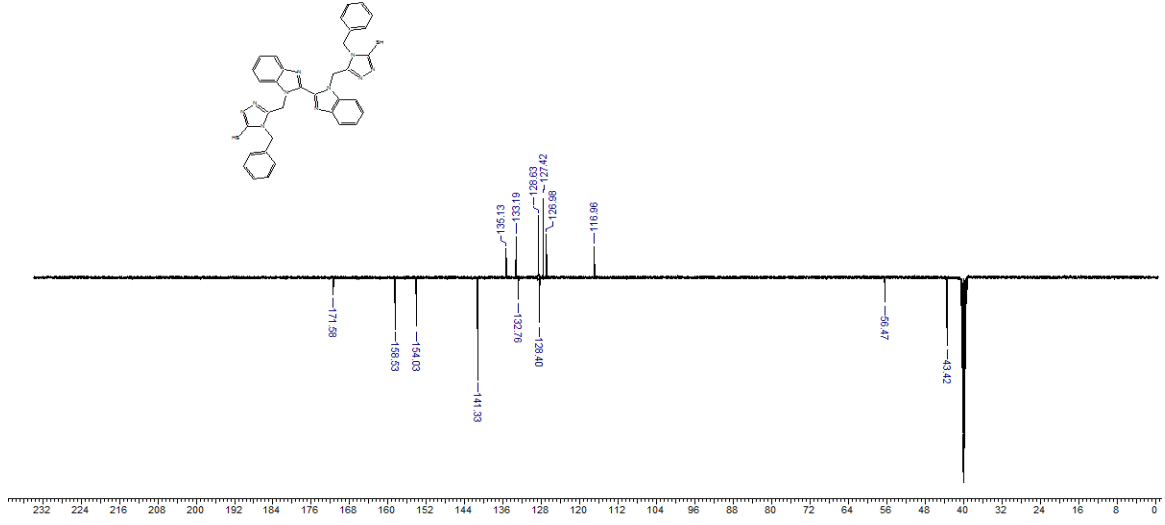
9a nolu bileşiği IR spektrumu incelendiği zaman 3178 cm^{-1} 'de yapıda tautomerden kaynaklanan NH yapısına ait sinyaller gelmektedir. 2815 cm^{-1} 'de halka

kapanması sonucunda -SH grubuna ait sinyale ait olduğu görülmektedir. Ayrıca **7a** nolu bileşikte 1697 cm^{-1} 'de karbonil grubuna ait sinyalin halka kapanması sonucunda kaybolduğu görülmektedir. **7a** nolu bileşikte 1136 cm^{-1} 'de C=S grubuna ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir.



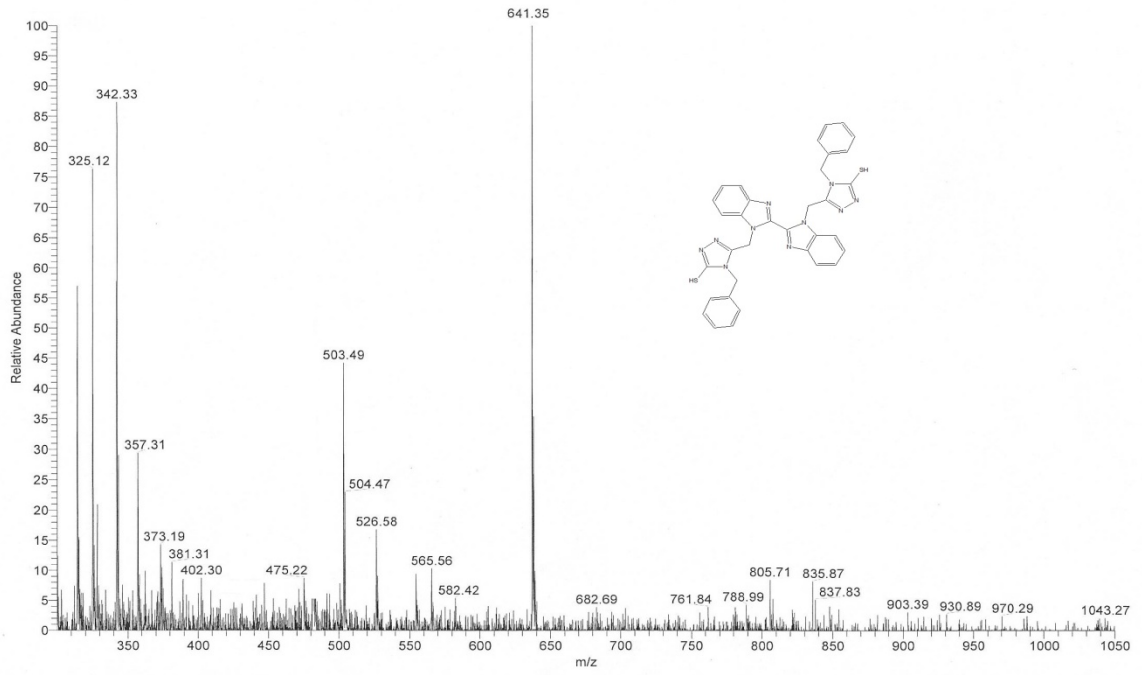
Şekil 85.9a nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (DMSO-*d*₆)

Bileşik **9a**'nın ¹H NMR spektrumu incelendiği zaman 4,43-4,61 ppm'desinglet olarak gelen pikin benzimidazol halkasına bağlı olan CH₂'ye ait olduğu görülmektedir. 5,81 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin ise triazol halkasının N atomuna bağlı olan CH₂'ye ait olduğu görülmektedir. **7a** nolu bileşiğin yapısında 9,81ppm'de singlet olarak gelen sinyal kaybolmuştur. 9,60 ppm'de gelen sinyal ise tautomeriden kaynaklanan N-H'lara ait olduğu görülmektedir. Bunun yanında 11,27 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise SH fonksiyonel grubuna aittir.



Şekil 86.9a nolubileşiğin ¹³C (APT) –NMR spektrumu(DMSO-*d*₆)

Bileşik **9a**'nın ¹³C-NMR Spektrumu incelendiği zaman 43,42 ppm'de gelen sinyalin benzimidazol halkasına bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu, 56,47 ppm'de gelen sinyal ise fenil halkasına bağlı olan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 158,53 ppm'de gelen sinyal triazol halkasına bağlı olan C=N karbonlarına ait olduğu görülmektedir. 171,58 ppm'de gelen sinyal ise triazol halkasında bulunan C-SH karbonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 87. Bileşik 9a'nın kütle spektrumu

Bileşik 9a'nın kütle spektrumunda 641,35'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 9a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

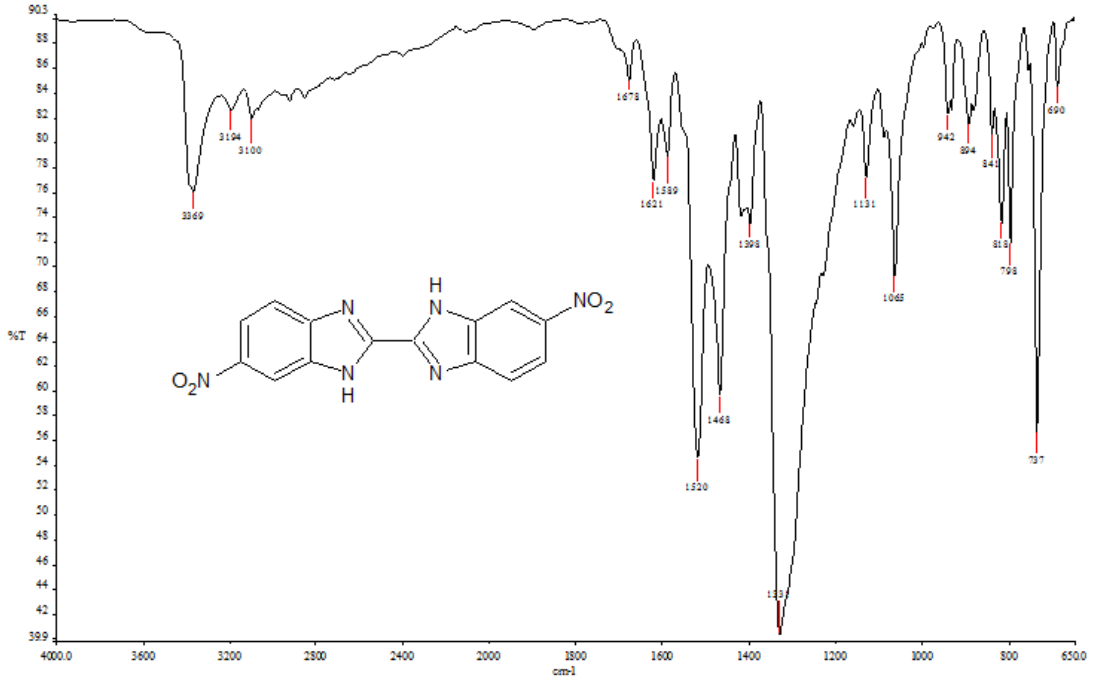
BİLEŞİK 1b

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$:3369 (NH), 3194(Ar-CH),1621,1589(C=N), 1520,1331(C-NO₂).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,21-7,96 (m, 6H, Ar-H), 12,14-12,33 (s, 2H, NH).

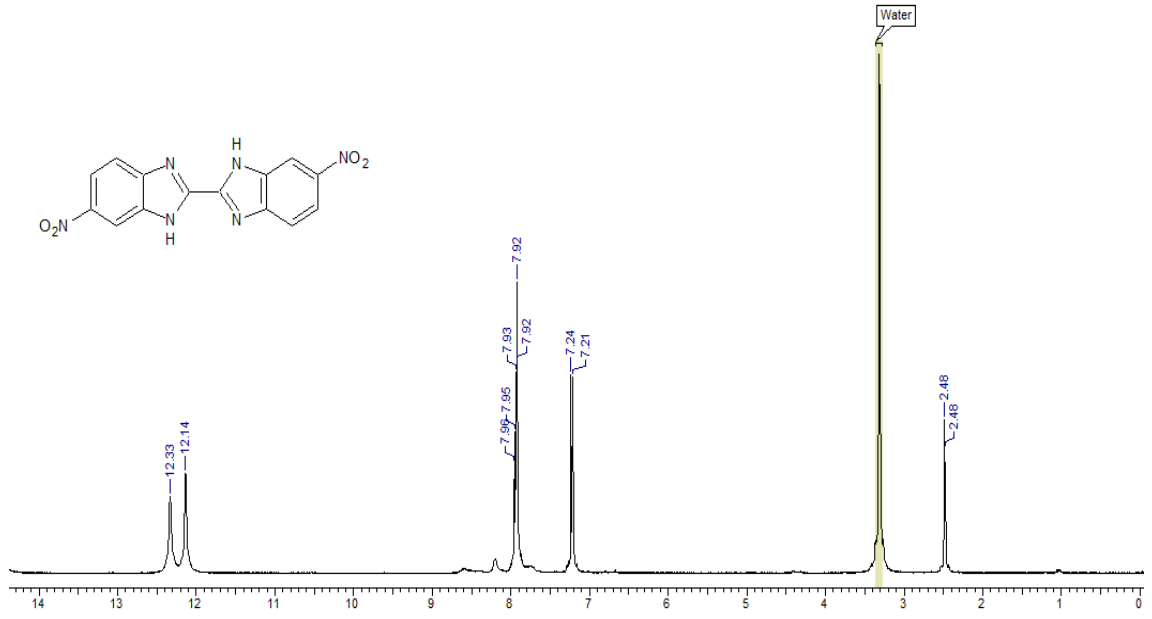
¹³C-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:110,75, 115,91, 119,00, 126,51, 132,06, 142,52, 155,14, 155,55

MS:325,38[M+H]⁺.



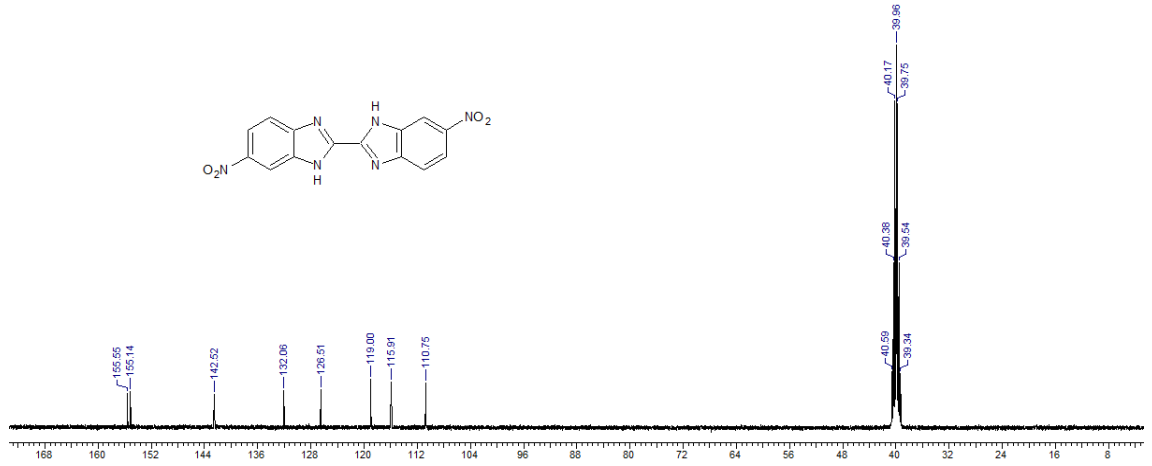
Şekil 88.1b nolu bileşiğin IR Spektrumu

1b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde 3369 cm^{-1} 'de benzimidazol halkasına ait NH sinyali görülmektedir. Yine benzimidazol halkasına ait olan C=N piki gerilmesi de 1621 cm^{-1} ve 1589 cm^{-1} 'de görülmektedir. Yapıda bulunan nitro grubunun gerilim pikleri de 1520 cm^{-1} ve 1331 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 89. 1b nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆)

Bileşik 1b'nin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde 12.33 ve 12.14 ppm'de piklerin yapıda bulunan benzimidazol halkasına ait olan N-H piklerine ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 7.21 ve 7.96 ppm arasında bulunan piklerin de aromatik bölgeye ait olduğu görülmektedir. Aromatik bölge piklerinin geniş ppm aralığında gelmesinin nedeni ise nitro grubunun varlığında dolaydır.



Şekil 90. 1b nolu bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu(DMSO-*d*₆)

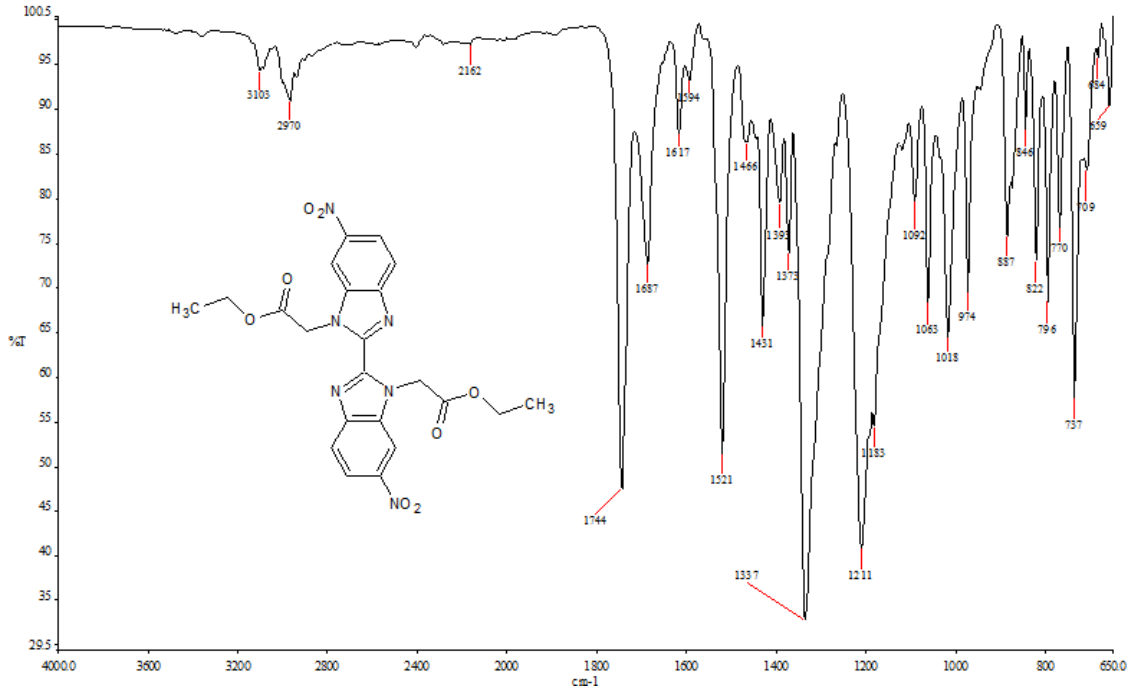
BİLEŞİK 2b

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$:3103(Ar-CH), 2970 (Alifatik C-H), 1744 (C=O), 1521(C=N), 1211,1183 (C-O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:1,22 (t, J=8.0 Hz, 6H, CH₃), 4,19 (q, J=8.0, Hz, 4H,CH₂), 5,10,5,16 (s, 4H, CH₂), 7,64-8,19 (m, 6H, Ar-H).

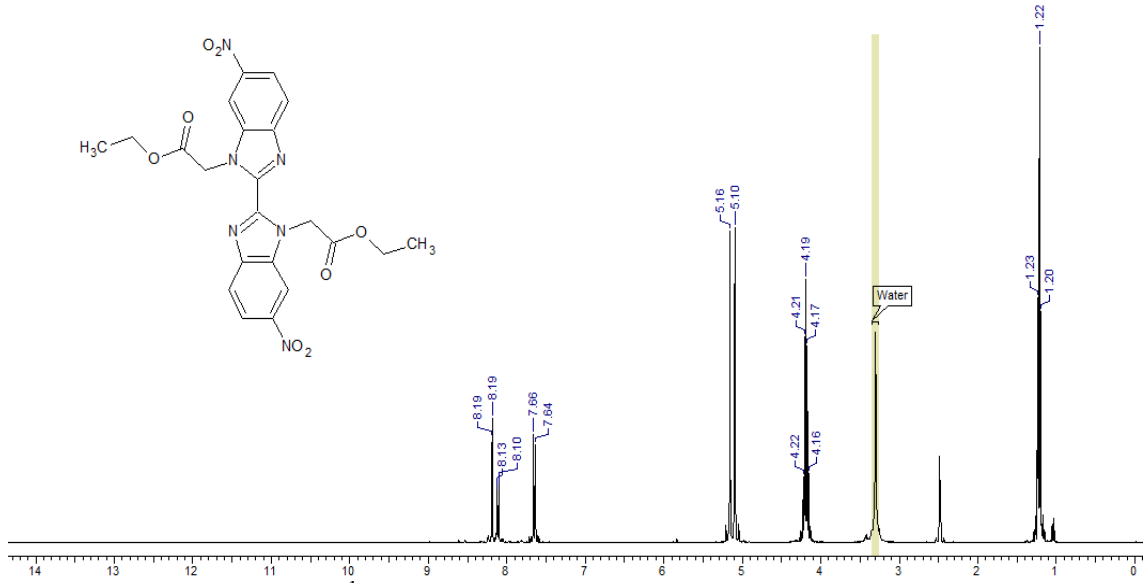
^{13}C -NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:14,45(CH₃), 56,46 (N-CH₂), 62,01(O-CH₂), 111,31,117,00, 119,85,127,31,132,10,143,67,153,48,153,73,167,46 ,167,68 (C=O).

MS:497,61[M+H]⁺ , 519,59[M+Na]⁺.



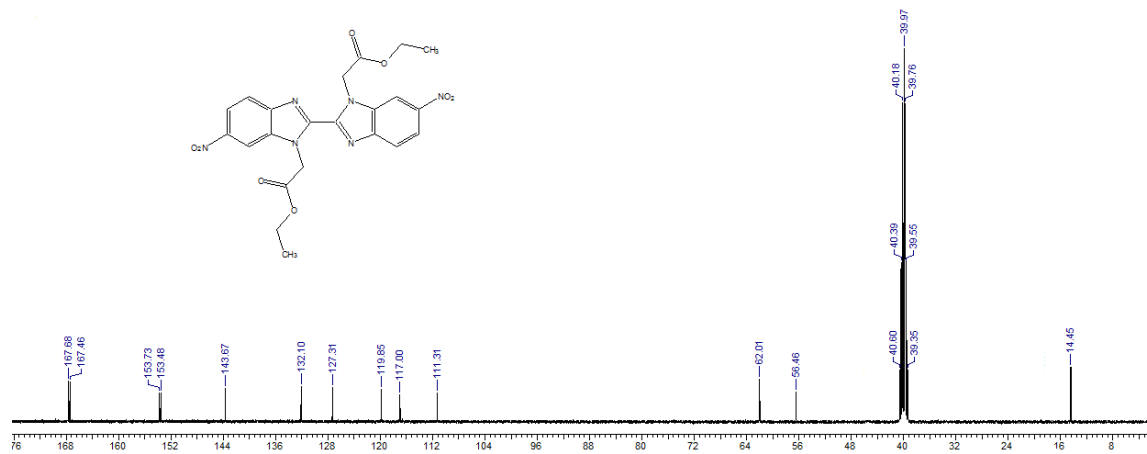
Şekil 92.2b nolu bileşiğin IR Spektrumu

2b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiği zaman bir önceki yapıda benzimidazol halkasına ait olan 3369 cm⁻¹ gelen NH sinyallerin kaybolduğu görülmektedir. Esterleşme sonucunda 1744 cm⁻¹'de karbonil grubuna olan sinyal görülmektedir. Ayrıca yine esterleşme sonucunda 1211 ve 1183 cm⁻¹'de C-O gerilimlerine ait sinyaller görülmektedir.



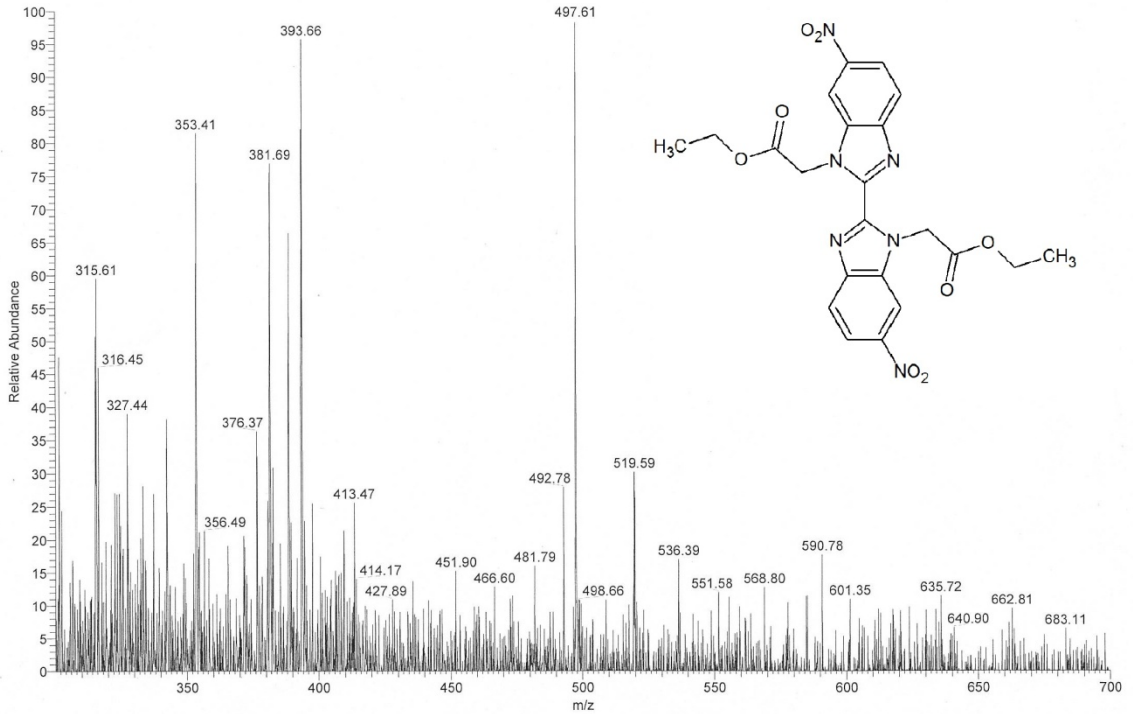
Şekil 93.2b nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu($\text{DMSO}-d_6$)

2b nolubileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde **1b** bileşiğinin yapısında var olan ve benzimidazol halkasına ait NH piklerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca esterleşme sonucunda 5,10 ve 5,16 ppm'desinglet olarak gelen pikin benzimidazole bağlı olan $-\text{CH}_2$ 'ye ait olduğu görülmektedir. 4,19 ppm'de kuartet olarak gelen pik komşu metil protonlarından dolayı yarılmaktadır. Bunun yanında 1,22 ppm'detriplet olarak gelen pikin komşusundaki etilen protonlarından dolayı yarıldığı görülmektedir.



Şekil 94.2b nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

2b nolubileşigin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiği zaman esterleşme sonucunda yapıya 3 farklı karbon atomunun dahil olduğu görülmektedir. Bunlardan 14,45 ppm'de gelen pikin CH_3 karbonuna ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 56,46 ppm'de gelen sinyalin ise benzimidazol halkasına bağlı olan CH_2 'ye ait olduğu görülmektedir. 62,01 ppm'de gelen sinyalin ise oksijen atomuna bağlı olan CH_2 'ye ait olduğu görülmektedir. 111,31 ve 153,73 ppm arasında görülen sinyallerin aromatik bölgeye ait olduğu görülmektedir. Son olarak 167,46 ve 167,68 ppm'de görülen sinyallerin karbonil grubunda bulunan karbona ait olduğu görülmektedir.



Şekil 95.Bileşik **2b**'nin kütle spektrumu

Bileşik **2b**'nin kütle spektrumunda 497,61'de $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 519,59 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ sinyaller görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **2b**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

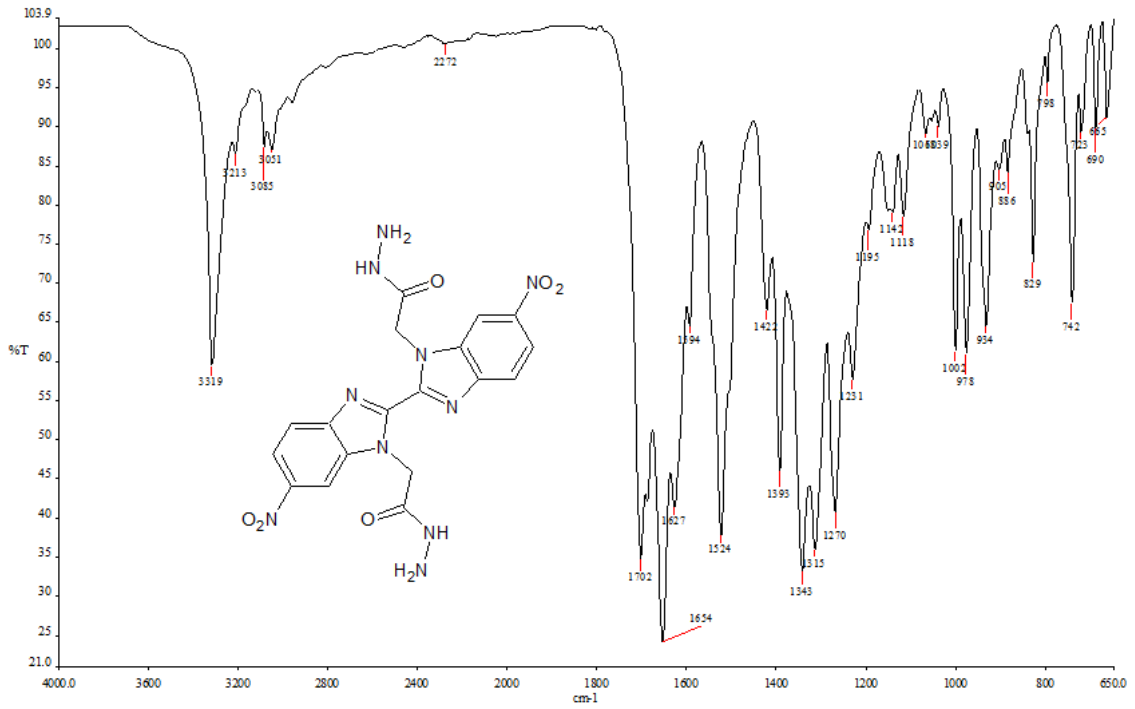
BİLEŞİK 3b

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$:3319-3213 (NH-NH₂), 3085 (Ar-CH), 3051 (Alifatik C-H), 1702 (C=O), 1524 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:4,20 (s, 4H, CH₂), 5,81, 5,88 (s, 4H, NH₂), 7,92-8,57 (m, 6H, Ar-H), 8,95 (s, 2H, NH).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 48,33 (N-CH₂), 109,25, 112,65, 116,57, 119,22, 120,43, 121,03,135,77, 140,37, 140,87, 144,39, 144,89, 144,93, 145,43, 145,80, 168,24,168,38 (C=O).

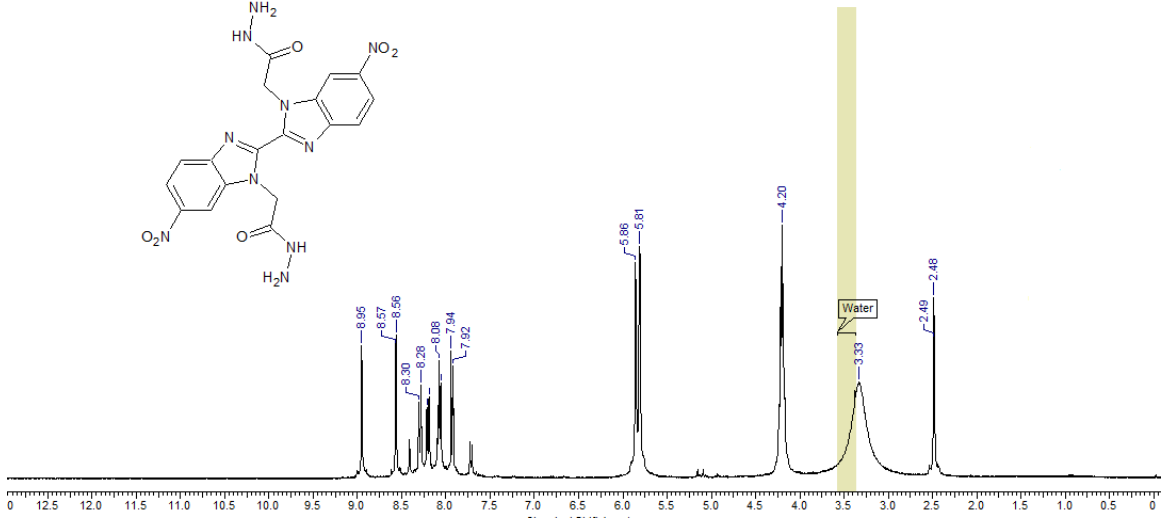
MS:468,91[M+H]⁺



Şekil 96.3b nolu bileşiğin IR Spektrumu

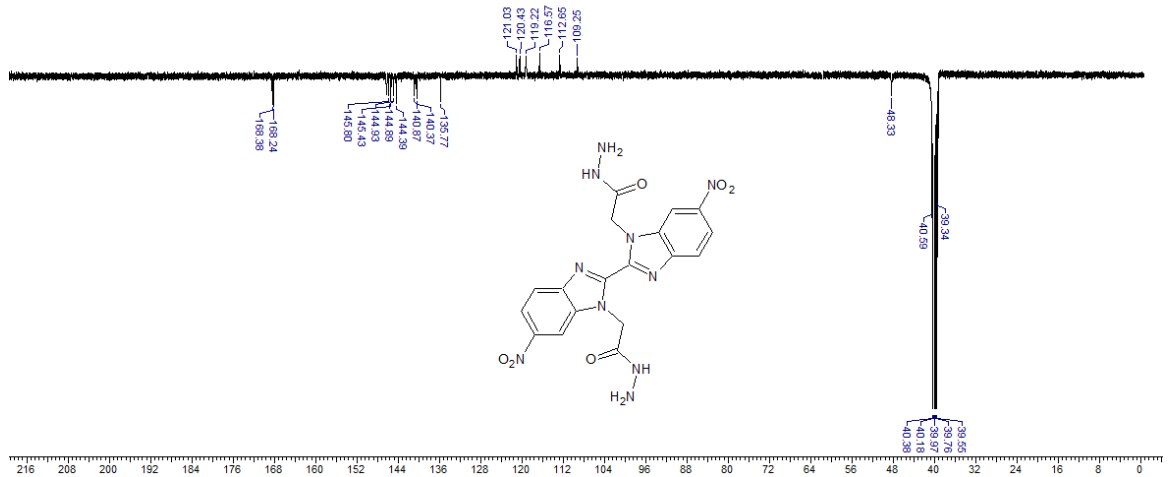
Bileşik **3b**'nin IR spektrumu incelendiği zaman hidrazitleme sonucunda 3319-3213 cm⁻¹'de NH₂ ve NH gruplarına ait olan sinyallerin geldiği görülmektedir. Bunun yanı sıra bileşik **2b**'de 1744 cm⁻¹'de gelen karbonil pikinin 1702 cm⁻¹'e kaydığı görülmektedir. 1524 cm⁻¹ de ise benzimidazol yapısına ait C=N gerilim pikleri

görülmektedir. Ayrıca ester yapısında 1211-1183 cm^{-1} 'de gelen C-O gerilimine ait olan sinyaller kaybolmuştur.



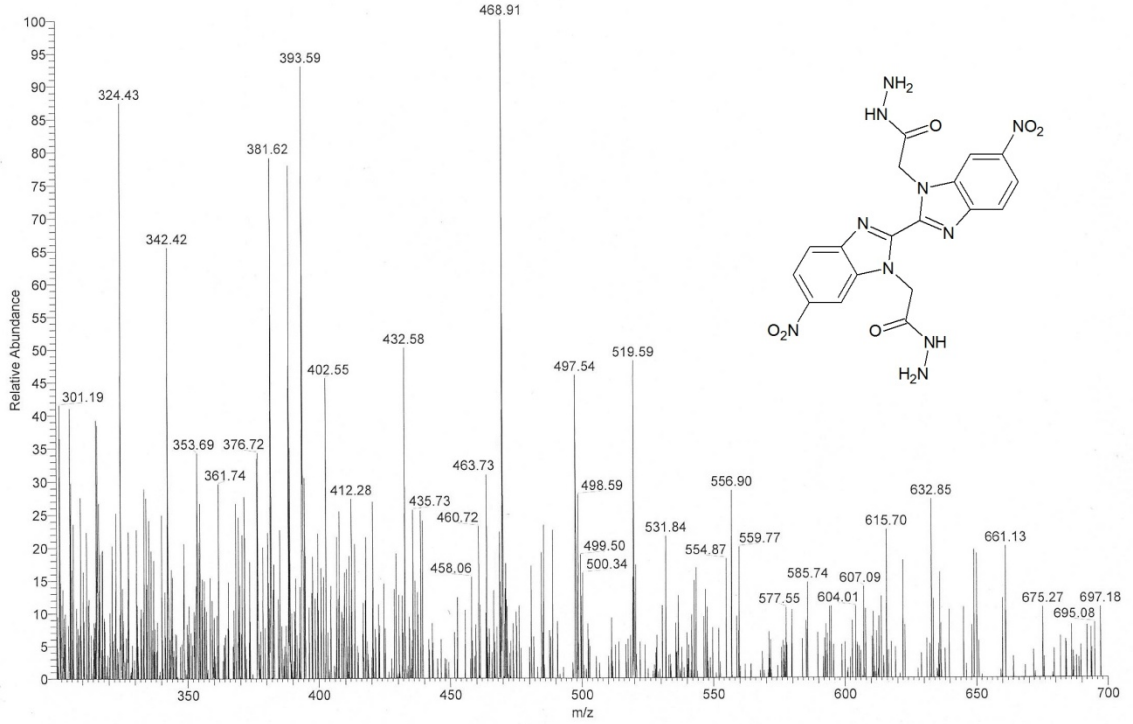
Şekil 97.3b nolubileşiğin ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

3b nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiği zaman **2b** bileşiğinin yapısında 1,22 ppm'de gelen metilen protonlarının kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca ester yapısına ait olan 5,10 ve 5,16 ppm'de gelen metilen protonları kaybolmuştur. Bunlara ilave olarak hidrazitleme sonucunda 5,81, 5,88 ppm'de NH_2 ve 8,95 ppm'de NH protonlarına ait olan sinyaller gelmektedir.



Şekil 98.3bnolu bileşiğin ¹³C(APT)-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆)

3b nolu bileşiğin ¹³C(APT)-NMR Spektrumu incelendiği zaman **2b** nolu bileşikte 14,45 ppm'de gelen metilen karbonunun kaybolduğu görülüyor. **2b** nolu bileşiğin yapısında 56,56 ppm'de gelen benzimidazol halkasının N atomuna bağlı CH₂'ye ait olan karbon sinyalinin bu bileşikte 48,33 ppm'e kaydığı görülmektedir. Ayrıca **2b** bileşiğinde ester yapısında olan ve 62,01 ppm'de gelen karbon sinyalinin kaybolduğu görülmektedir. Yapıda var olan karbonil karbonuna ait sinyalin 168,24 ve 168,38 ppm'de geldiği görülmektedir.



Şekil 99. Bileşik **3b'**'nin kütle spektrumu

Bileşik **3b'**'nin kütle spektrumunda 468,91'de $[M+H]^+$ sinyal görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **3b'**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

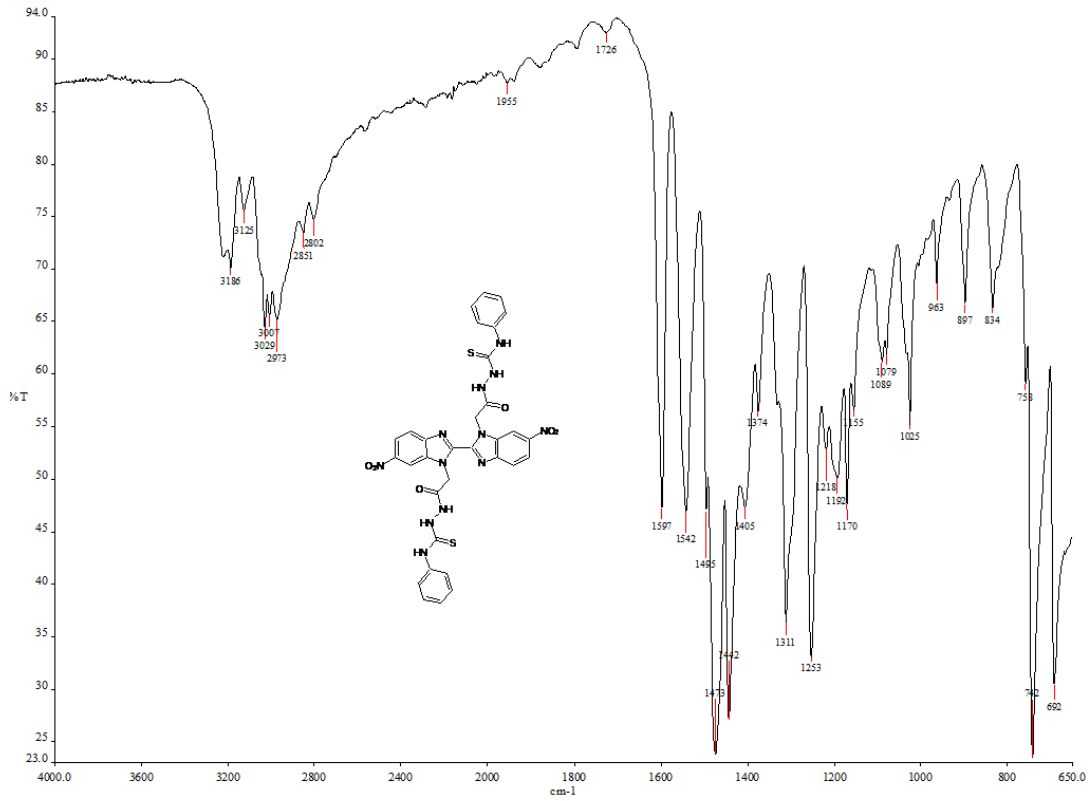
BİLEŞİK 4b

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3186 (NH), 3029 (Ar-CH), 2973 (alifatik CH), 1597(C=O), 1542 (C=N), 1311(C=S).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 5,82,5,88(s,4H, N-CH₂), 7,94-8,59(m,16H,Ar-H),8,97(s,6H,NH).

^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 56,47(N-CH₂),109,27, 112,70, 116,62, 119,26, 120,50, 121,09, 135,79, 140,39, 140,94, 144,44, 144,95, 145,48, 145,82, 145,86, 146,28, 168,26, 168,40 (C=O), 180,65 (C=S).

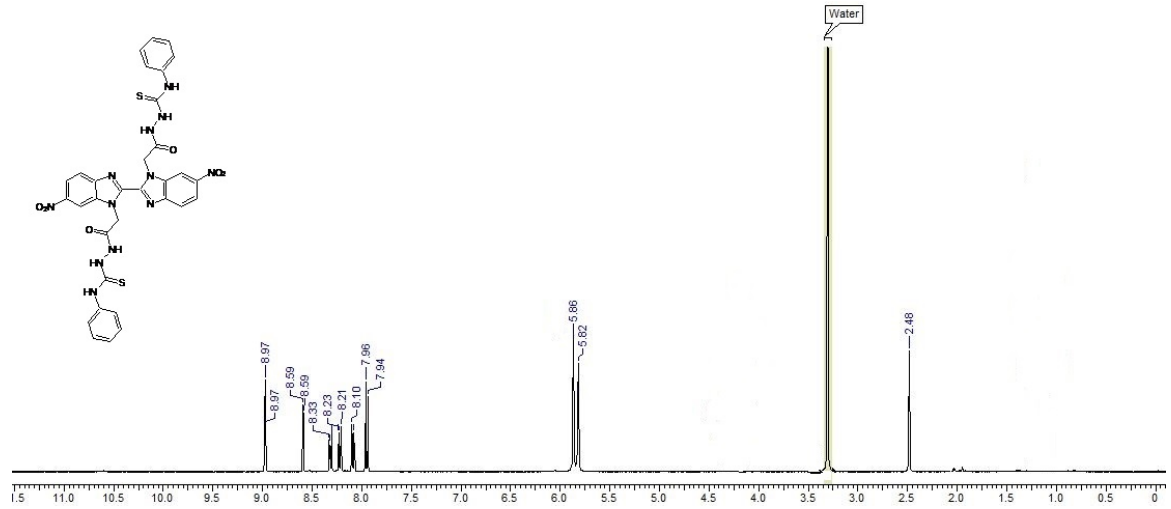
MS:739,93[M+H]⁺



Şekil 100.4b nolu bileşiğin IR spektrumu

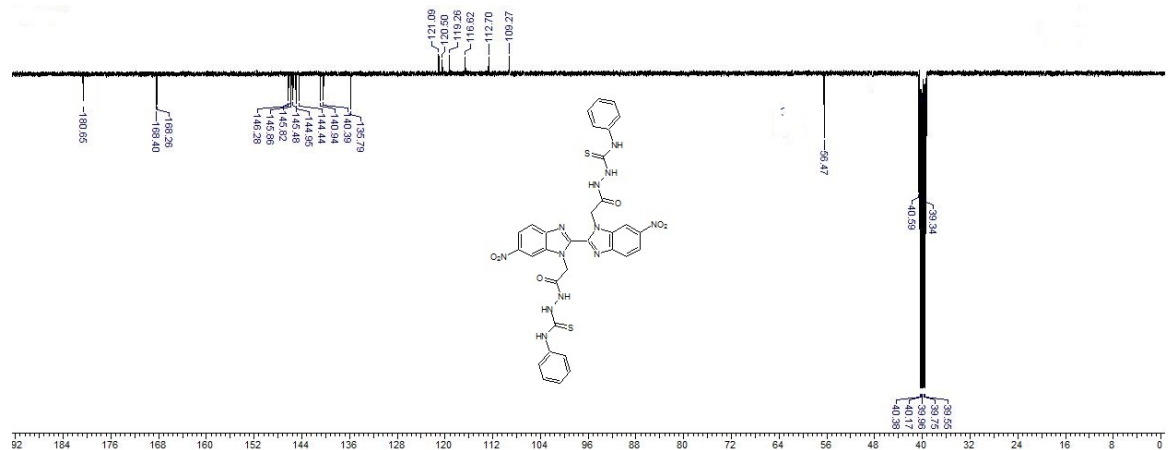
4b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde 3186 cm^{-1} 'de gelen sinyalin yapıda bulunan NH grubuna ait olduğunu göstermektedir. Ayrıca **3b** bileşiğinde 3319 cm^{-1} 'de gelen NH₂ grubuna ait olan sinyalin kaybolduğu görülmektedir. 1597 cm^{-1} 'de gelen sinyal ise yapıda bulunan karbonil grubuna ait olduğunu göstermektedir. Bunun yanı

sıra karbotiyoamidleme sonucunda yapıda görülen C=S grubuna ait sinyalin 1311 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir.



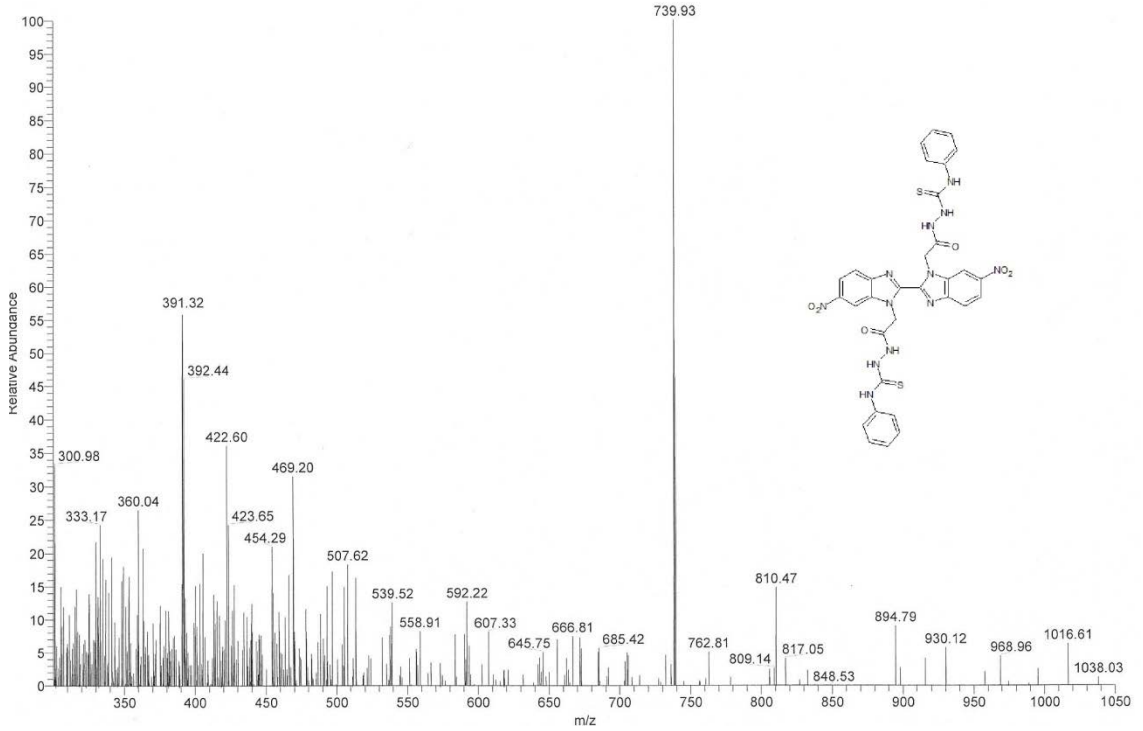
Şekil 101.4b nolubileşiğin ^1H NMR Spektrumu($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik 4b'nin ^1H NMR Spektrumu incelendiği zaman 5,82 ve 5,88 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin benzimidazol halkasına bağlı olan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 8,97 ppm'de singlet olarak sinyalin ise yapıda bulunan NH protonlarına ait olduğunu göstermektedir.



Şekil 102.4b nolu bileşiğin $^{13}\text{C(APT)}$ -NMR Spektrumu($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **4b**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiği zaman 56,47 ppm'de gelen sinyalin benzimidazol halkasına bağlı olan metilen karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 168,26-168,40 ppm'de gelen sinyaller ise yapıda bulunan karbonil karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. Ayrıca karbotiyoamidleme sonucunda yapıda görülen C=S grubuna ait sinyalin 180,65 ppm'de ortaya çıktığı görülmektedir.



Şekil 103. Bileşik **4b**'nin kütle spektrumu

Bileşik **4b**'nin kütle spektrumunda 739,93'de $[\text{M}+\text{H}]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **4b**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

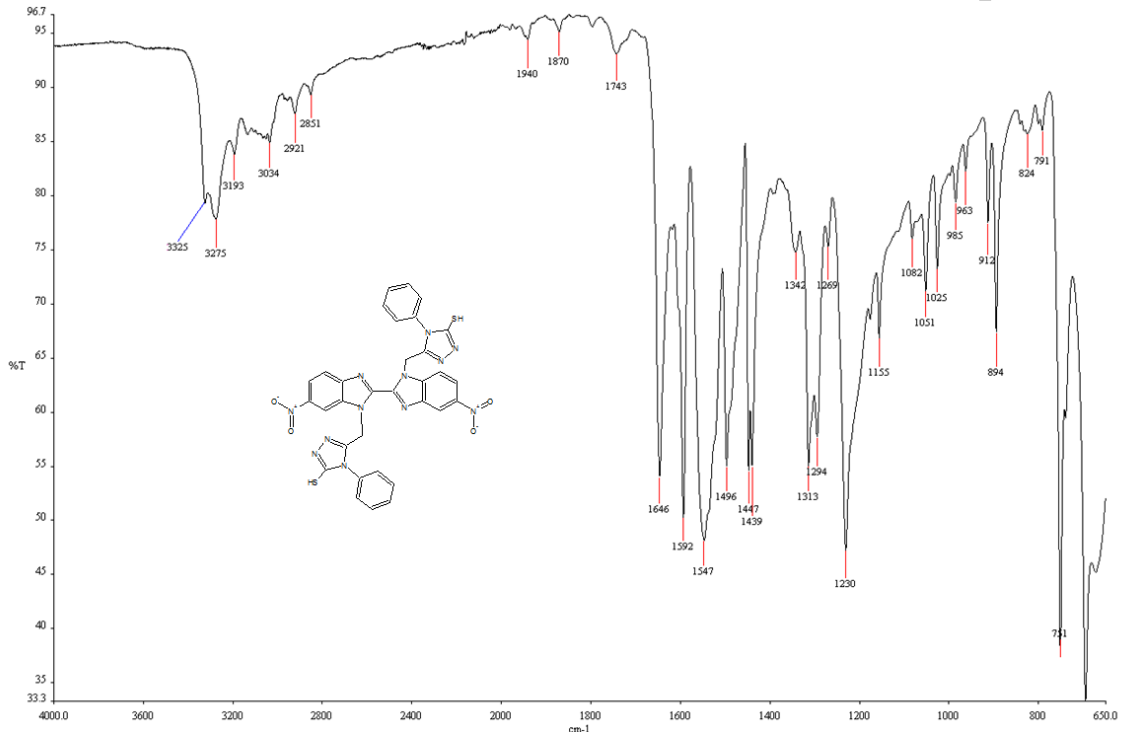
BİLEŞİK 5b

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$:3275 (NH), 3034 (Ar-CH), 2851 (S-H), 1230 (C=S), 1646, 1592 (C=N).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:5,49(s, 4H, N-CH₂), 7,37-8,64(m,18H, Ar-CH), 9,52(s,2H, NH).

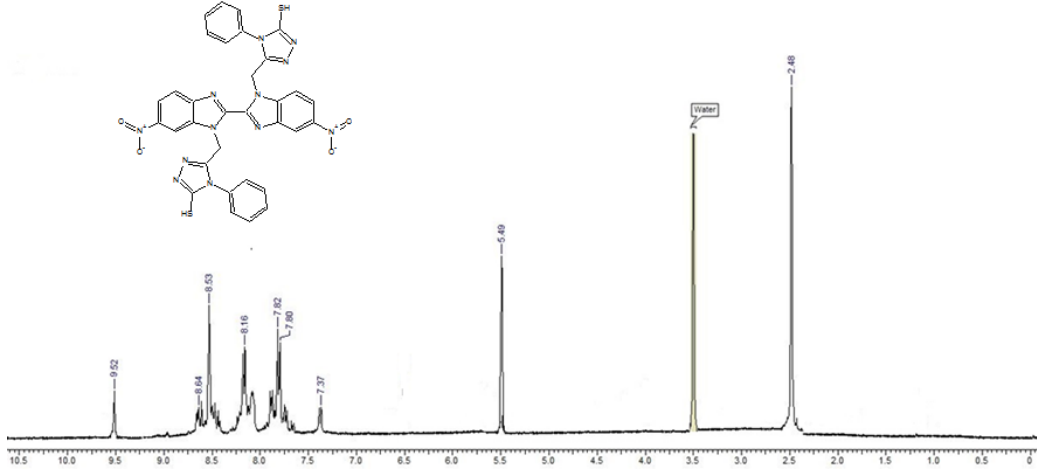
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 48,84(N-CH₂), 108,35, 109,26, 112,56, 116,45, 119,82, 120,93, 134,34, 140,52, 140,93, 143,93, 146,03 169,59 (C=S).

MS:703,31[M+H]⁺



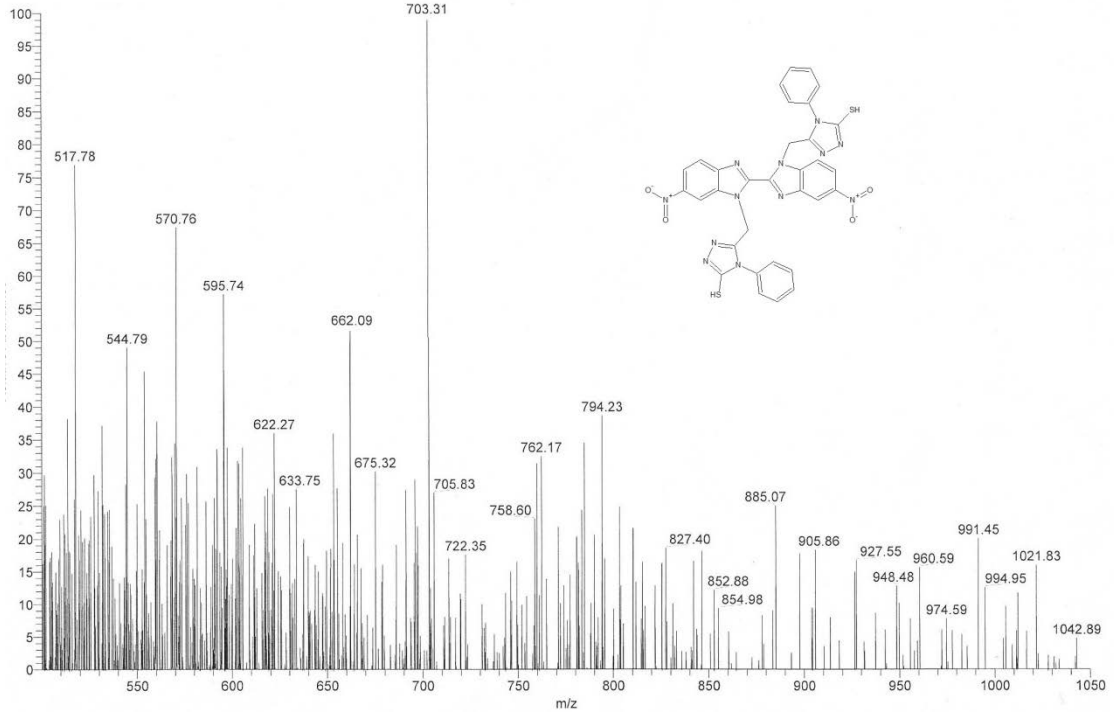
Şekil 104.5b nolu bileşiğin IR spektrumu

Bileşik **5b**'nin IR spektrumunda 3275 cm^{-1} 'de tautomeri sonucu gözlenen NH sinyalinin geldiği, 2851 cm^{-1} 'de SH grubuna ait sinyalin ve 1646 ile 1592 cm^{-1} 'de ise C=N grubuna ait sinyallerin geldiği görülmektedir.



Şekil 105.5b nolubileşiğın ¹H NMR Spektrumu(DMSO-*d*₆)

5b nolu bileşiğın ¹H NMR spektrumu incelendiğı zaman 5,49 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin benzimidazol halkasına ait olan metilen protonlarına ait olduğu görölmektedir. 7,37-8,64 ppmarasında multipler olarak gelen sinyaller ise aromatik bölgeye ait olan sinyalleri göstermektedir.9,52 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise yapıda bulunan NH grubuna ait olduğunu göstermektedir.



Şekil 107.Bileşik 5b'nin kütle spektrumu

Bileşik **5b**'nin kütle spektrumunda 703,31'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **5b**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

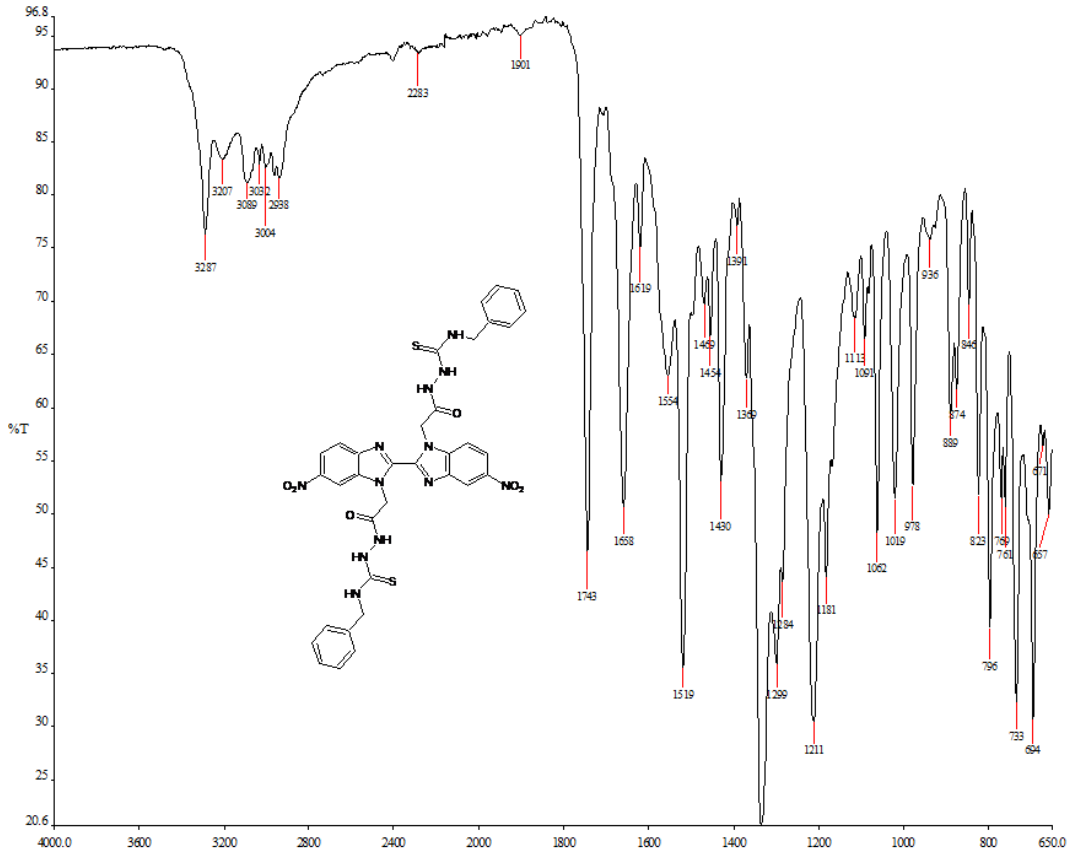
BİLEŞİK 6b

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3287 (N-H), 3089 (Ar-CH), 2938 (alifatik CH), 1743 (C=O), 1658 (C=N), 1211 (C=S).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,21, 4,23 (s, 4H, N_{benzimidazol}-CH₂), 4,70(s, 4H, N-CH₂), 6,93-8,95 (m, 16H, Ar-CH), 9,50, 9,51(s, 6H, NH).

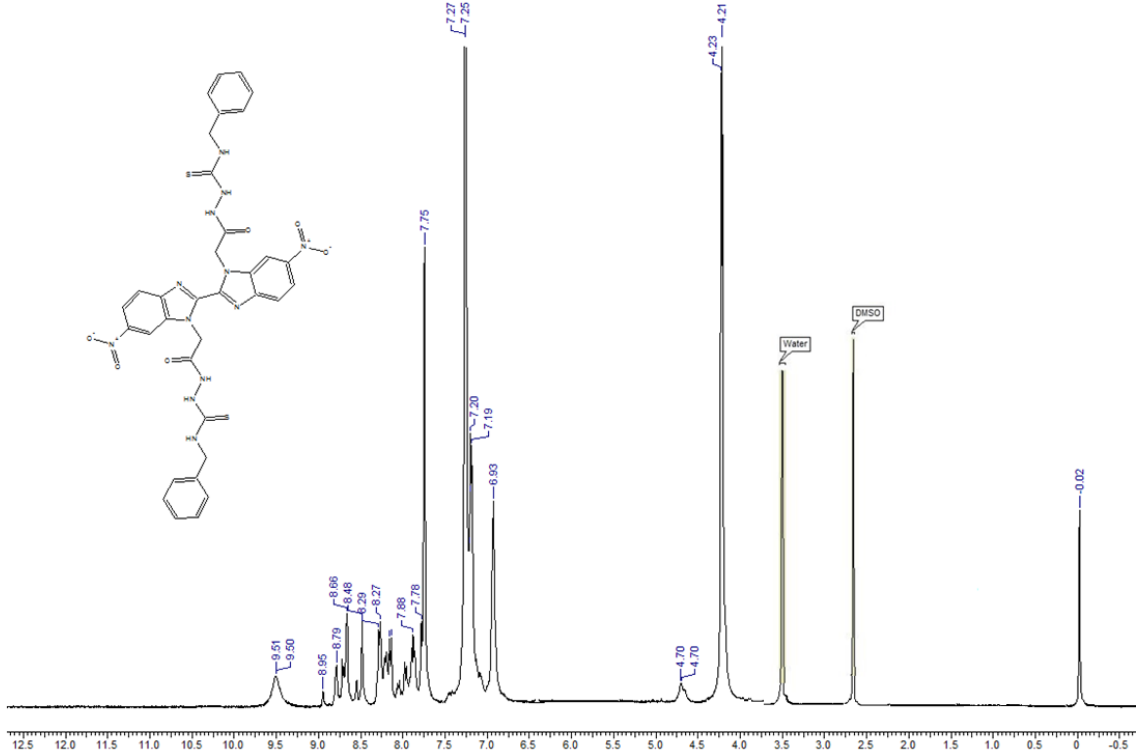
^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:43,06 (N_{benzimidazol}-CH₂), 47,59 (N-CH₂), 109,34, 112,85, 116,84, 119,29, 121,05, 126,88, 127,45, 128,48, 136,18, 141,02, 143,79, 146,06, 147,66, 159,20 (C=N), 166,41(C=O), 184,01(C=S).

MS:766,94[M+H]⁺



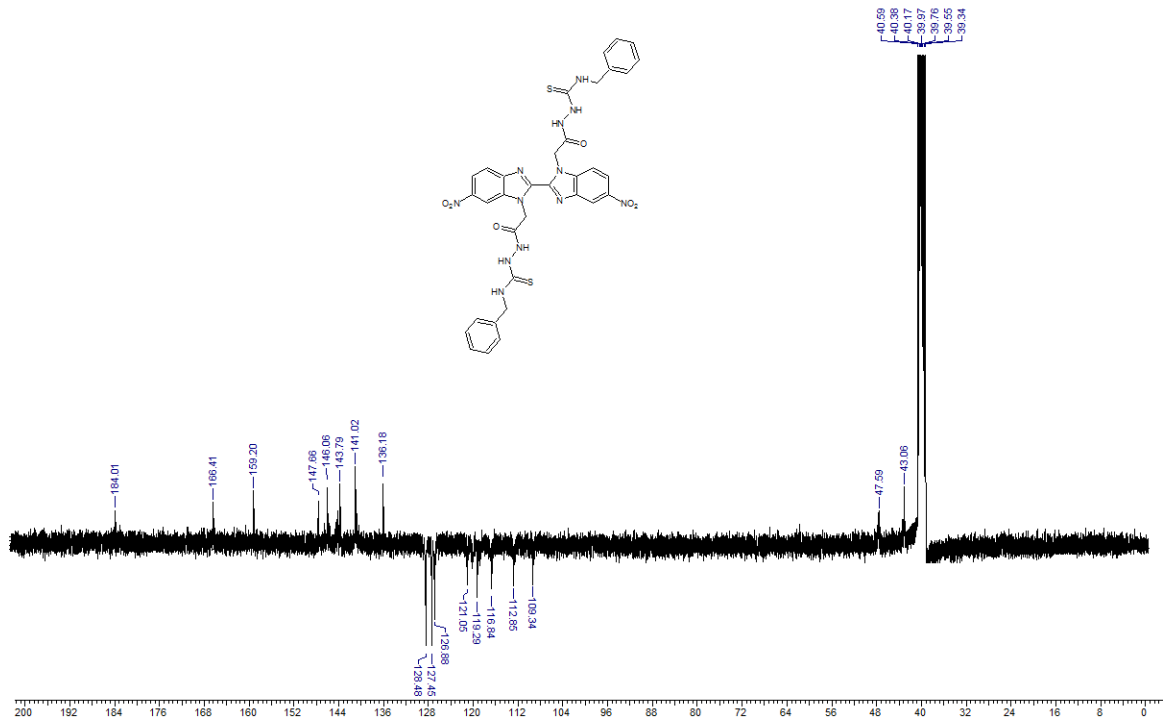
Şekil 108.6b nolu bileşiğin IR spektrumu

Bileşik **6b**'nin IR spektrumu incelendiği zaman 3287 cm^{-1} 'de gelen sinyalin yapıda bulunan NH grubuna ait olduğu görülmektedir. Ayrıca **3b** bileşiğinde 3319 cm^{-1} 'de gelen ve NH_2 grubuna ait olan sinyalin kaybolduğu görülmektedir. 1743 cm^{-1} 'de gelen sinyal ise yapıda bulunan karbonil grubuna ait olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra reaksiyon sonucunda ortaya çıkan C=S çifte bağına ait olan sinyalin 1211 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir.



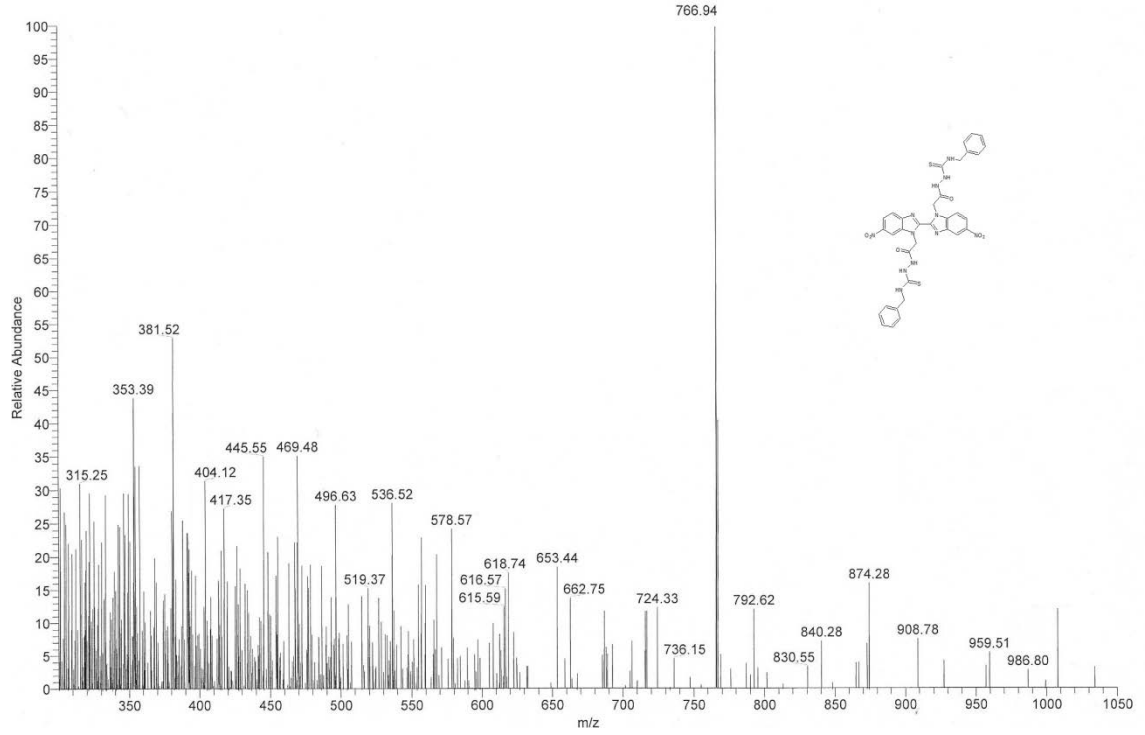
Şekil 109.6b nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **6b**'nin ^1H NMR spektrumu incelendiği zaman 4,21, 4,23 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin benzimidazol halkasına bağlı olan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 4,70 ppm'de singlet olarak sinyal ise fenil halkasına bağlı olan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. Aromatik bölgeye ait sinyaller ise 6,93-8,95 ppm arasında geldiği görülmektedir. 9,50, 9,51 ppm'de singlet olarak gelen pik yapıda bulunan NH grubuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 110.6b nolu bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)

Bileşik **6b**'nin bileşiğin ¹³C(APT)-NMRspektrumu incelendiği zaman 43,06 ppm'de gelen sinyal benzimidazol halkasına bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu, 47,59 ppm'de gelen sinyalin ise fenil halkasına bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 166,41 ppm'de gelen sinyal, yapıda bulunan karbonil karbonunu, 184,01 ppm'de gelen sinyal ise yapıda bulunan C=S yapısını desteklemektedir.



Şekil 111.Bileşik 6b'nin kütle spektrumu

Bileşik **6b**'nin kütle spektrumunda 766,94'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **6b**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

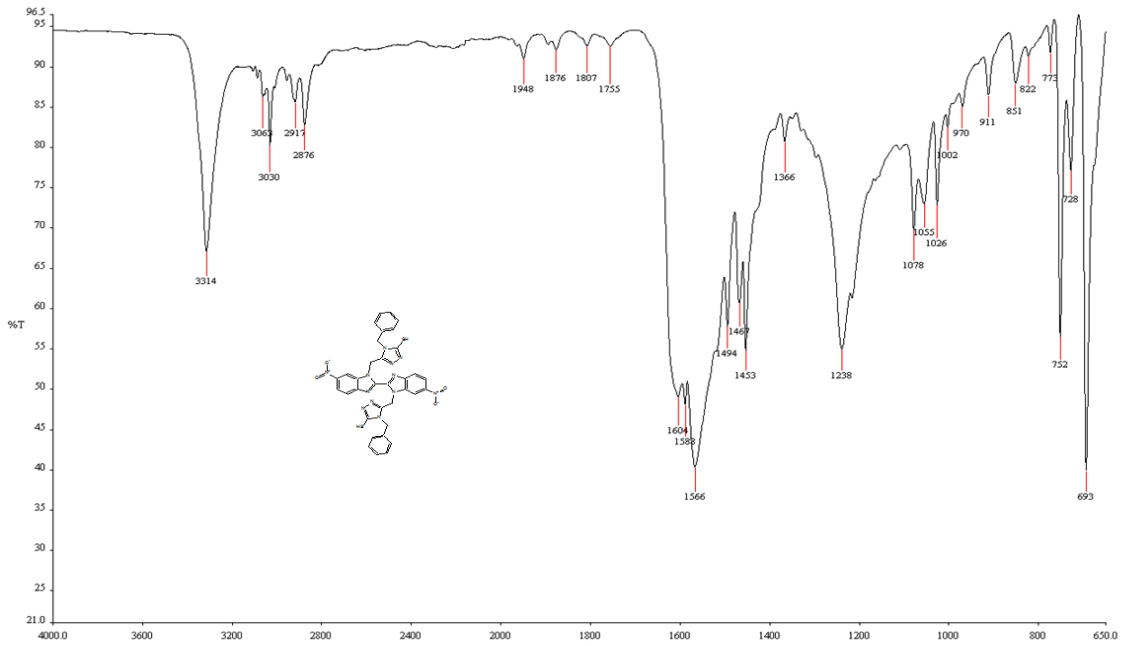
BİLEŞİK 7b

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3314(NH), 3030 (Ar-CH), 2876(S-H), 1604,1566 (C=N).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,20,4.22 (s, 4H, N-CH $_2$), 5,07 (s, 4H, N-CH $_2$), 6,66-7,52 (m, 18H, Ar-CH), 8,82 (s, 2H, NH), 11,67(s, 2H, SH).

^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d) δ ppm: 43,35(N-CH $_2$), 56,45(N-CH $_2$), 126,71, 126,93, 127,38, 126,61, 126,64, 128,96, 129,39, 134,52, 138,64, 139,86 141,36, 156,48, 158,70, 169,99 (C-SH).

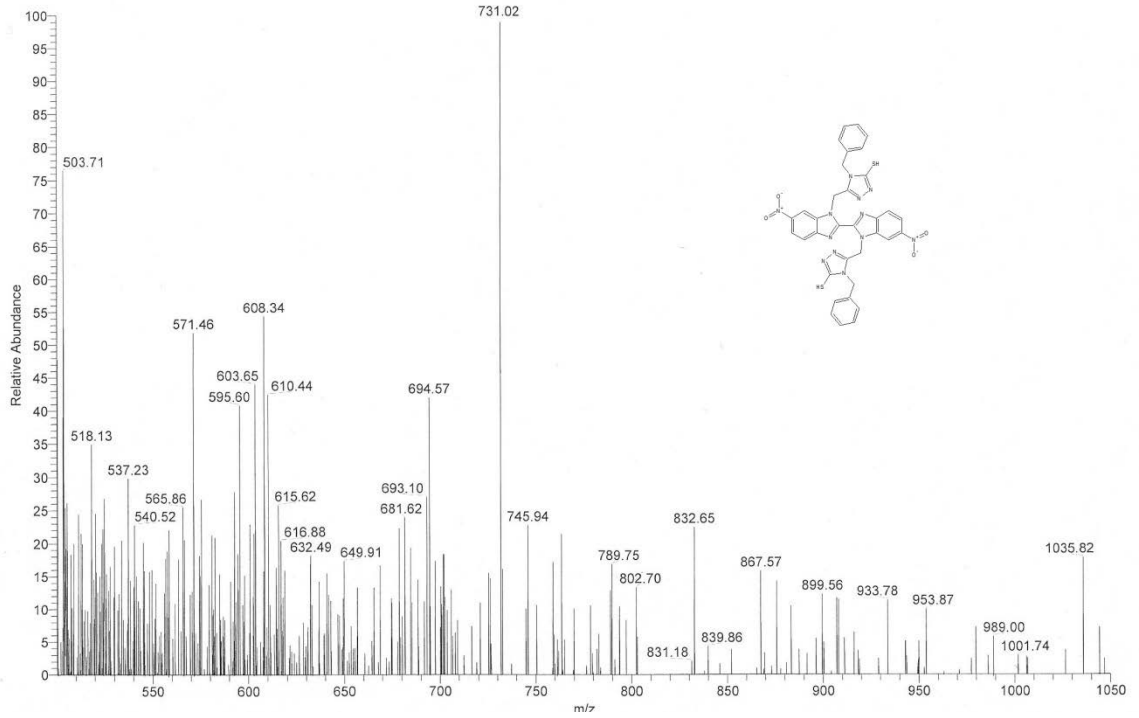
MS:731,02[M+H] $^+$



Şekil 112.7b nolu bileşiğin IR spektrumu

7b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiği zaman 3314 cm^{-1} 'de NH grubuna ait sinyal görülmektedir. SH grubuna ait sinyalin 2866 cm^{-1} 'de ve C=N gruplarına ait sinyallerin ise 1604,1566 cm^{-1} 'de geldiği görülmüştür. Ayrıca halka kapanması sonucunda 6b nolu bileşikte 1656 cm^{-1} 'de karbonil grubuna ait olan sinyalin kaybolduğu görülmektedir.

Bileşik **7b**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde 43,35 ppm'de gelen sinyal benzimidazol halkasına bağlı olan metilen karbonlarına ait olduğu görülmektedir. 56,45 ppm'de gelen sinyal ise triazol halkasına bağlı olan metilen karbonlarını göstermektedir. Bileşik **6b**'de 166,41 ppm'de karbonil grubuna ait olan sinyalin halka kapanması sonucunda kaybolduğu görülmektedir. Yine halka kapanması sonucunda 169,99 ppm'de C-SH grubuna ait olan sinyal görülmektedir.



Şekil 115. Bileşik **7b**'nin kütle spektrumu

Bileşik **7b**'nin kütle spektrumunda 731,02'de $[\text{M}+\text{H}]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **7b**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

3.1. Biyolojik bulgular

Sentezlenen maddelerin sırasıyla Antimikrobiyal Aktivite, α -Glukozidaz İnhibisyonu ve Lipaz İnhibisyonu aktiviteleri bakılmış ve sonuçlar aşağıda verilmiştir.

3.1.1. Antimikrobiyal Aktivite sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri 7 bakteri ve 2 mayaya karşı test edildi. Elde edilen sonuçlara göre **6a** ve **4b** numaralı bileşiklerin anti-fungal aktiviteye sahip olduğu gözlemlendi (30 ve 18 mm inhibisyon zonu). Test edilen maddeler arasında **4a**, **6a** ve **4b**'nin Gram pozitif *S. aureus* karşı etkili oldukları belirlendi. Bu maddelerden **4b**'nin aynı zamanda *M. smegmatis* karşı etkili olduğu tespit edildi (20 mm inhibisyon zonu).

Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin 10 mg/mL konsantrasyonlarının test mikroorganizmalarına karşı oluşturdukları inhibisyon zonları (mm)

Bileşik	E.c*	Y.p.	P.a.	E.f.	S.a.	B.c.	M.s.	C.a.	S.c.
1a						10			
2a									
3a									
4a				18		12	13		
5a									
6a				21			14		30
7a									
8a									
9a									
1b									
2b									
3b									
4b				28		9	20		18
5b									
6b							10		
7b									
Ampisillin	10	15	10	18	18	35	10		
Streptomisin								35	
Flukonazol									25

* E.c.: *Escherichia coli* ATCC 25922, Y.p.: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, P.a.: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, E.f.: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, B.c.: *Bacillus cereus* 702 Roma, S.a.: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, C.a.: *Candida albicans* ATCC 60193, S.c.: *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, M.s.: *Mycobacterium smegmatis* ATCC607.

3.1.2. Anti- α -Glukozidaz İnhibisyonu sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin anti- α -glukozidaz aktiviteleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. İncelenen bileşiklerin farklı seviyelerde α -glukozidaz inhibisyonuna sebep olduğu, bunlar arasında **6a**, **1b**, **2b**, **3b**, **4b** ve **6b** numaralı bileşiklerin çok iyi inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 3.1). Bunun yanı sıra, bu bileşiklerin α -glukozidaz inhibitörü olan Akarbozdan ($IC_{50}=13.34\pm 1.26 \mu M$) daha yüksek inhibisyon sağladığı tespit edilmiştir. **3a**, **4a**, **5a** ve **7b** numaralı bileşiklerin orta düzeyde inhibisyona neden oldukları belirlendi. α -glukozidaz (sükraz) karbohidratların sindiriminde ve glukoproteinlerin sentezinde önemli bir göreve sahiptir. Bundan dolayı bu enzimin inhibisyonu Tip II diyabet ve HIV enfeksiyonlarında önemli bir rol oynar. Bu inhibitörler diyabetle ilgili bazı şikayetlerin azaltılmasında kullanılabilir. Nişastanın sindirimi sonucu glukoz oluşumunun engellenmesi, glukoz emiliminin geciktirilmesi ve tokluk kan şekeri düzeyinin azaltılması sonucunu ortaya çıkaracaktır. Bunun yanı sıra, α -glukozidaz, viral enfeksiyonlar için temel proteinlerden olan virüs zarf proteinlerinin glikolizasyonunda görev aldığı için bu enzimin inhibisyonu yeni anti-HIV ajanlarının geliştirilmesinde umut vadetmektedir (Panahi vd., 2013). Ayrıca ilaç etken maddesi olarak kullanılan Akarboz'un bazı yan etkileri bulunmaktadır. Çalışmamızda sentezlenen bazı bileşiklerin Akarboz'dan daha etkin bulunması çalışmanın daha ileriye taşınması gerektiğini düşündürmektedir.

3.1.3. Anti-Lipaz aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin pankreatik lipaza karşı etkileri incelenmiştir. Bu bileşiklerden **5a**, **6a**, **1b**, **3b**, **4b**, **5b** ve **6b**'nin önemli derecede inhibisyona neden olduğu belirlenmiştir. Diğer bileşiklerde önemli bir inhibisyon gözlenmemiştir. Test edilen bileşikler arasında **4b** en yüksek inhibisyona neden olmuştur ($IC_{50}=0.63 \pm 0.06 \mu M$). Anti-obezite ilacı olarak kullanılan Orlistat $0.3 \mu M$ konsantrasyonda %99.1 inhibisyon sağlamıştır. Orlistat ve sentezlenen bileşiklerin IC_{50} değerleri Tablo 3.1'de verilmiştir. Orlistat anti-obezite ilacı olarak kullanılan onaylanmış tek ilaçtır fakat bazı yan etkileri vardır (Birari RB, Bhutani KK (2007) Drug Discov Today 12:879; Weigle

DS (2003) JClin Endocrinol Metab 88:2462). Bu bakımdan daha az yan etkilere sahip yeni bileşiklerin keşfedilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin 10 μM konsantrasyonda Pankreatik lipaz ve α -glukozidaza karşı inhibisyonları ve IC_{50} değerleri

Bileşik	Pankreatik Lipaz		α -Glukozidaz	
	% İnhibisyon (10 μM)	IC_{50} (μM)	% İnhibisyon (300 μM)	IC_{50} (μM)
1a	-	-	-	-
2a	17,0 \pm 6,1	-	-	-
3a	35,3 \pm 6,8	-	45,8 \pm 10,7	-
4a	57,7 \pm 10,5	-	39,6 \pm 2,5	-
5a	98,7 \pm 0,6	1,42 \pm 0,09	42,7 \pm 0,2	-
6a	83,3 \pm 2,0	5,89 \pm 1,41	100,0 \pm 5,0	3,01 \pm 0,30
7a	59,7 \pm 5,8	-	23,2 \pm 2,1	-
8a	36,5 \pm 5,0	-	-	-
9a	58,4 \pm 8,8	-	-	-
1b	76,4 \pm 1,6	7,89 \pm 0,58	100,0 \pm 14,0	0,54 \pm 0,01
2b	65,6 \pm 2,6	-	85,8 \pm 4,2	6,69 \pm 0,46
3b	96,8 \pm 1,0	1,05 \pm 0,16	100,0 \pm 2,3	0,44 \pm 0,04
4b	98,4 \pm 0,1	0,63 \pm 0,06	100,0 \pm 6,5	1,24 \pm 0,05
5b	73,2 \pm 3,5	6,53 \pm 1,87	23,7 \pm 1,6	-
6b	99,3 \pm 0,6	1,22 \pm 0,61	100,0 \pm 4,3	0,49 \pm 0,01
7b	70,1 \pm 0,2	-	35,8 \pm 6,6	-
Orlistat(0.3 μM)	99,1 \pm 0,3	0,85 \pm 0,04 nM		
Akarboz			83,3 \pm 1,5	13,34 \pm 1,26

4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Tez çalışmasının ilk basamağında literatürde var olan 1*H*,1'*H*-2,2'-bibenzimidazol (**1a**) bileşiği sentezlenmiş daha sonra aynı bileşik mikrodalga yöntemi kullanılarak çok daha kısa sürede ve daha yüksek verimde elde edilmiştir.

Bileşik **1a**'nın yapısında bulunan asidik protonlar eş zamanlı olarak etilbromoasetat ile etkileştirilerek yer değiştirme tepkimesi sonucunda bileşik **2a** elde edilmiştir. Bu yer değiştirme reaksiyonları iki farklı yöntem kullanılarak yapılmıştır. Klasik yöntemde % 65 verimle bir gece de gerçekleştirilen reaksiyon, mikrodalga yöntemiyle 20 dakikada ve %85 verimle elde edilmiştir.

Elde edilen bileşik **2a** eş zamanlı olarak hidrazin hidrat ile etkeleştirilerek bir yer değiştirme reaksiyonu sonucunda bileşik **3a** sentezlenmiştir. Bu yer değiştirme reaksiyonunda iki farklı yöntem kullanılmıştır. Klasik yöntemde bir gece boyunca süren reaksiyon sonucunda %65 verimle elde edilirken, mikrodalga yöntemi kullanılarak %76 verimle 20 dakikada elde edilmiştir.

Çalışmanın bir sonraki basamağında elde edilen bileşik **3a** eş zamanlı olarak fenilizotiyosiyanat ile etkileştirilerek bileşik **4a** yine aynı bileşik bu kez benzilizotiyosiyanat ile etkileştirilerek bileşik **7a** sentezlenmiştir. Bu katılma reaksiyonları iki farklı yöntemve çözücü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Etanol varlığında yapılan reaksiyonlarda oldukça düşük verimle elde edilirken saflaştırma aşamasında zorluklar yaşanmıştır. Fakat çözücü olarak su kullanıldığında yapılan reaksiyonlarda daha yüksek verim elde edilmiş, yine mikrodalga tekniği ile bu verim oldukça artırılmıştır. **4a** bileşiğinde reaksiyon verimi klasik yöntemde % 70 ile elde edilirken mikrodalga kullanıldığında verim % 81'e ulaşmıştır.

Elde edilen karbotiyamid türevli bileşikler eş zamanlı olarak H₂SO₄ ile etkileştirilerek halka kapanması sonucu tiyadiazol türevli bileşikler sentezlenmiştir. Yine karbotiyamid türevli bileşikler eş zamanlı olarak NaOH varlığında etkileştirilerek

halka kapanması sonucu triazol türevli bileşikler elde edilmiştir. Bu sentez sırasında hem klasik hem de mikrodalda yöntemi kullanılmıştır. Klasik yöntemde bileşik **6a** % 36, bileşik **9a** % 63 verimle elde edilirken mikrodalga yöntemi kullanılarak bileşik **6a** % 57, bileşik **9a** % 78 verimle elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında ise benzimidazol halkasının 6 pozisyonunda nitro grubu bulunduran bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ilk olarak 4-nitro-o-fenilendiamin bileşiği okzalik asit ile etkileştirilerek **1b** nolu bileşik sentezlenmiştir. Bu yöntemde iki farklı metod kullanılmıştır. Klasik yöntemde % 70 verimle 4 saatde elde edilen madde mikrodalga yöntemiyle % 86 verimle 30 dakikada elde edilmiştir.

Diğer basamakta ise yapısında asidik proton bulunan **1b** nolu bileşik, eş zamanlı olarak K_2CO_3 ve etil bromo asetat ile etkileştirilerek ester türevli bileşikler elde edilmiştir. Bu sentez sırasında iki farklı yöntem kullanılmıştır. Klasik yöntemde bir gece süren reaksiyon sonucunda %72 verimle elde edilen **2b**nolu bileşik, mikrodalga yöntemi kullanılarak 20 dakika %88 verimle elde edilmiştir.

Elde edilen ester türevli bileşik eş zamanlı olarak hidrazin hidrat ile etkileştirilerek hidrazit türevi bileşikler sentezlenmiştir. Klasik yöntemde bir gece boyunca süren reaksiyon sonucunda % 65 verimle elde edilen **3b** nolu bileşik, mikrodalga yöntemi kullanılarak 20 dakikada % 78 verimle elde edilmiştir.

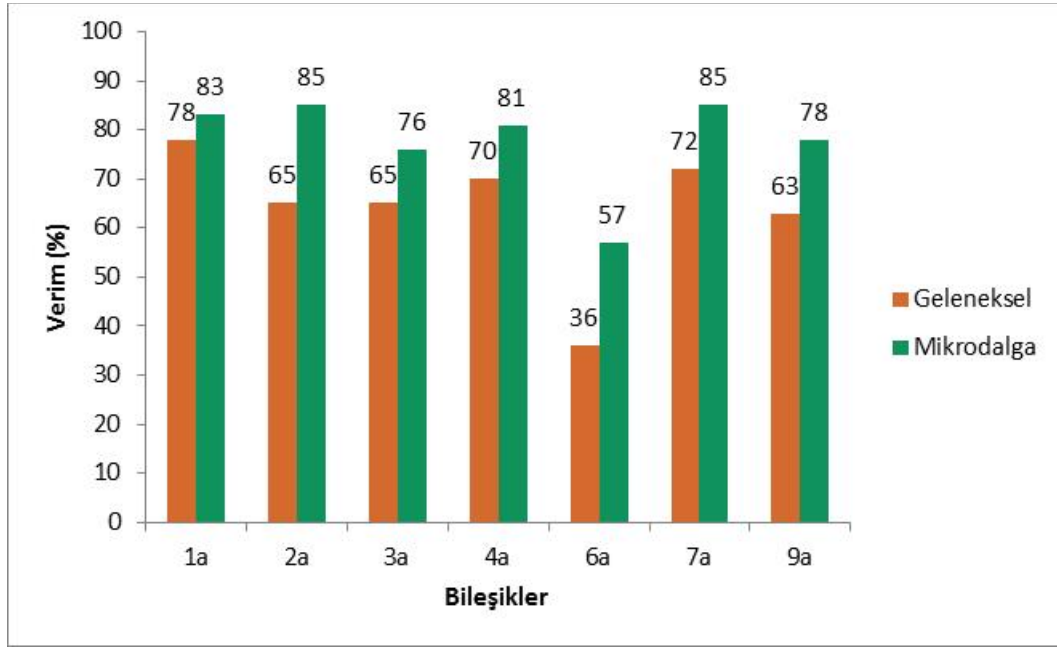
Bir sonraki basamakta, hidrazit türevli bileşikler eş zamanlı olarak fenilizotiyosiyanat ve benzilizotiyosiyanat ile etkileştirilerek karbotiyamid türevli bileşikler sentezlenmiştir. Bu reaksiyon ilk olarak etanol içinde gerçekleştirilmiştir ve sonuçta elde edilen bileşiklerin saflaştırılması ve elde edilmesi zor olduğu görülmüştür. Çözücü olarak toluen kullanıldığı zaman sentezlenen bileşiklerin daha saf ve daha yüksek verimle sentezlendiği görülmüştür. Bu sentez sırasında iki farklı metod kullanılmıştır. Klasik yöntemde fenilizotiyosiyanat ile bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda % 83 verim ile sentezlenen **4b** bileşiği, mikrodalga kullanılarak 25 dakikada % 82 verimle sentezlenmiştir. Bileşik **3b** benzilizotiyosiyanat

ile toluen içinde bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatılarak klasik yöntemde % 55, mikrodalga yöntemi ile 15 dakikada % 70 verimle bileşik **6b** elde edilmiştir.

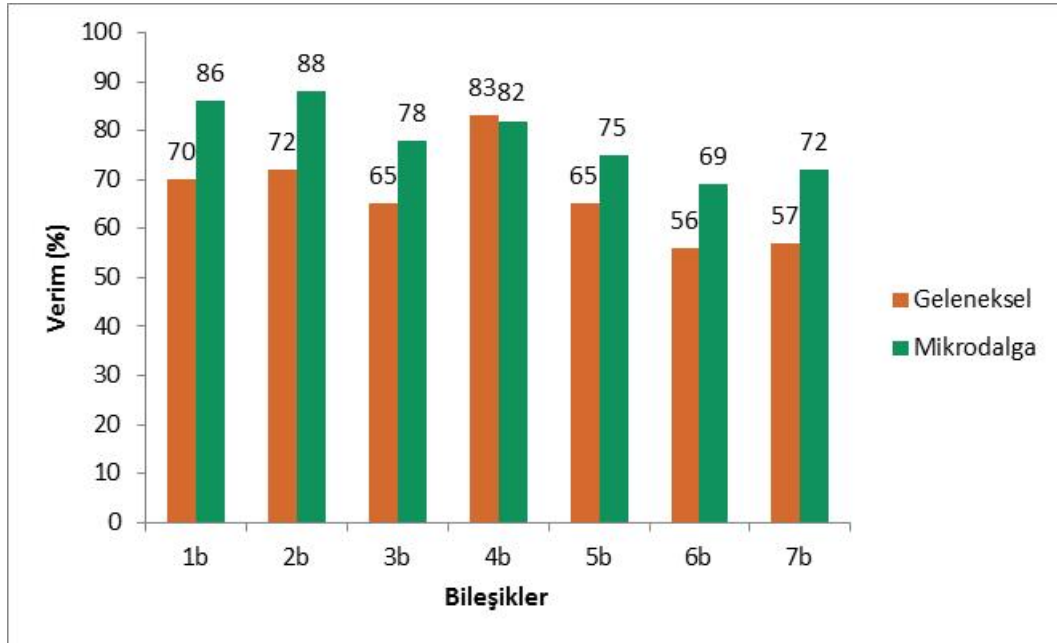
Elde edilen karbotiyoamid türevli bileşikler eş zamanlı olarak NaOH ile etkileştirilerek halka kapanması sonucunda triazol türevli bileşikler sentezlenmiştir. Bu sentez sırasında iki farklı yöntem kullanılmıştır. Fenil türevli karbotiyoamid bileşiğinin klasik yöntemde bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda % 65 verimle sentezlenen **5b** bileşiği, mikrodalga kullanılarak 25 dakikada % 75 verimle sentezlenmiştir. Benzil türevli karbotiyoamid bileşiği (7b) ise klasik yöntemde bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda % 57 verimle sentezlenirken, mikrodalga kullanılarak 25 dakikada % 72 verimle elde edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerden **1a** bileşiği literatüre kayıtlı olup (Liu J. vd. 2014), mikrodalga yöntemi ile ilk defa elde edilmiştir. Diğer tüm bileşikler orijinal niteliktedir. Tüm bileşikler çeşitli saflaştırma yöntemleri kullanılarak saflaştırılmış ayrıca birçok çözücü ile de yıkama yapılmıştır. Yapıları IR, MS, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen spektroskopik veriler önerilen yapılarla uyum içerisindedir.

Yapılan sentez çalışmalarının birçoğu, klasik yöntem olarak bilinen ısıtıcı yardımıyla ve mikrodalga ışıma metodu kullanılarak iki farklı sentez yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Mikrodalga yardımcı sentez metodunun kimyasal sentezlerde kullanılması klasik yöntemler nazaran daha yeni olmasına karşın, yöntemin sağladığı kısa sürede reaksiyon oluşumu ve yüksek verim alma avantajları sayesinde son zamanlarda kullanımının hızla arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler incelendiğinde bilinen bu gerçeği doğruladığı görülmektedir. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle verim olarak karşılaştırılması şekil 4.1 ve şekil 4.2'de, süre olarak karşılaştırılması ise Tablo 4.1 'de verilmiştir.



Şekil 116. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle verim olarak karşılaştırılması (a serisi)



Şekil 117. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle verim olarak karşılaştırılması (b serisi)

Tablo 4.1. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle süre olarak karşılaştırılması

Bileşik	Klasik Yöntem	Mikrodalga Yöntemi
1a	2 saat	25 dakika
2a	12 saat	20 dakika
3a	12 saat	20 dakika
4a	12 saat	15 dakika
5a	12 saat	-----
6a	12 saat	25 dakika
7a	12 saat	15 dakika
8a	12 saat	-----
9a	12 saat	30 dakika
1b	4 saat	30 dakika
2b	12 saat	20 dakika
3b	12 saat	20 dakika
4b	12 saat	25 dakika
5b	12 saat	25 dakika
6b	12 saat	15 dakika
7b	12 saat	25 dakika

Sentezlenen maddelerin antimikrobiyal aktivitesine, α -glukozidaz inhibisyonunavelipaz inhibisyonuna bakılarak biyolojik olarak etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin az olduğu gözlemlenirken α -glukozidaz ve lipaz inhibisyonunun oldukça yüksek değerde olduğu gözlenmiştir.

Elde edilen verilere göre genellikle yapısında nitro grubu bulunduran bileşiklerin biyolojik olarak daha etken olduğu gözlenmiştir. Bunlar içerisinde **6a**, **1b**, **2b**, **3b**, **4b** ve **6b** nolu bileşiklerin oldukça yüksek değerde α -glukozidaz inhibisyonugösterdiği görülmüştür. Elde edilen sonuçlar bu maddelerin tamamının tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan anti-diyabetik bir ilaç olan Akarboz'dan daha etkin aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bunun yanında **5a**, **6a**, **1b**, **3b**, **4b**, **5b** ve **6b** nolu bileşiklerin

önemli derecede lipaz inhibisyonuna neden olduğu belirlenmiştir.Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelendiğinde ise genel olarak yüksek aktivite göstermedikleri görülmüştür.

5. ÖNERİLER

Benzimidazol bileşikleri farmakolojik açıdan oldukça önemli bileşiklerdir. Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşiklerin, antimikrobiyal, antilipaz ve anti α -glukozidaz özelliklerinin dışında değişik biyolojik ve farmakolojik aktivitelerin araştırılmasına olanak sağlayacak özellikler taşıdıkları açıkça görülmektedir. -SH, -NH, NH₂ gibi aktif gruplar içermeleri nedeniyle farklı biyoaktif moleküller için de ara ürün olma potansiyeli taşıyan bileşiklerdir.

Ayrıca yapılarında bulunan serbest -NH₂ grubu içeren bileşik **3a** ve bileşik **3b** için Schiff bazlarına ve ardından Mannich bazlarına dönüştürülmek suretiyle imin bağı, morfolin veya metil piperazin halkası gibi farklı farmakofor gruplar moleküle sokulmak suretiyle muhtemel biyoaktif bileşikler elde edilmeye açık bileşiklerdir. Bunun yanında sentezlenen bileşikler arasında yapısında bulunan -NH ve -SH gibi gruplardan çeşitli bazlar kullanılarak bu asidik protonun koparılmasıyla daha ileri halka kapanmaları ve kaynaşmış halka sistemlerinin elde edilmeleri için sentezlere açık bileşiklerdir. Böylece biyolojik ve farmakolojik olarak etken gruplar, bu bileşiklere bağlanarak var olan etkileri arttırılabilir.

KAYNAKLAR

- Abou-Shadi, H., El-Taliawi, G., Nabih, I., Kamel, M. M., Zayed, A. and Faddah, L. M., 1979.** Synthesis and Antibacterial Activity of Some Nitrobenzimidazoles and 2(3H)-Benzimidazolones. *Pharmazie*, 34(9), 576.
- Acar, H.S., 1998.** Gıda ve Ambalaj. Gıda Mühendisliği Dergisi, 1, 10-12.
- Addison, A.W. and Burke P.J.,1981.**Synthesis of Some Imidazole and Pyrazole Derived Chelating Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 18(4), 803-805.
- Ahmad, I., Mehmood, Z. and Mohammed, F., 1998.** Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *Journla of Ethnopharmacology*, 62,183-193.
- Alamgir, M., Black, D.C. and Kumar, N., 2007.** Synthesis, Reactivity and biological activity of benzimidazoles. *Topics of Heterocyclic Chemistry*, 9, 87-118.
- Appendini, P. and Hotchkiss, J.H., 2002.** Review of Antimicrobial Food Packaging. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 3,113-126.
- Benito, J., Garcia, M., Blanco, J., Mettet C. and Fernandez J., 2001.** Carbohydrate-based Receptors with Multiple Thiourea Binding Sites. Multipoint Hydrogen Bond Recognition of Dicarboxylates and Monosaccharides. *Journal of Organic Chemistry*, 66, 1366-1372.
- Birari, R.B, and Bhutani, K.K., 2007.**Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discovery Today*, 12, 879-889.
- Bougrin, K. and Soufiaoui, M., 1995.** Nouvelle Voie de Synthèse des Arylimidazoles sous Irradiation Micro-ondes en "milieu sec". *Tetrahedron Letters*, 36, 3683-3686.
- Brain, C. T. and Brunton, S. A., 2002.** An Intramolecular Palladium-catalysed Aryl Amination Reaction to Produce Benzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, 43, 1893-1895.
- Brown D.J.,2008.**The Chemistry of Heterocyclic Compounds Introduction to the Series, John Wiley & Sons, Inc.
- Cantillo, D., Moghaddam, M. M. and Kappe, C. O., 2013.** Hydrazine-mediated Reduction of Nitro and Azide Functionalities Catalyzed by Highly Active and Reusable Magnetic Iron Oxide Nanocrystals. *Journal of Organic Chemistry*,78, 4530–4542.

- Chatterjee, S. and Wolski, J., 1966.** Heterocyclic Systems. I. Synthesis of Selected Bis (Benzimidazolyl)ethanes. *Journals of The Indian Chemical Society*, 43 (10),660-662.
- Chen, L., Daniel, R. M. and Coolbear, T., 2003.** Detection and impact of protease and lipase activities in milk powders. *International Dairy Journal*, 13, 255-275.
- Cheng, J., Xie, J. and Luo, X., 2005.** Synthesis and Antiviral Activity Against Coxsackie virus B3 of Some Novel Benzimidazole Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15, 267-269.
- Chhonker Y.S, Veenu B., Hasim S.R. and Kumar D., 2009.** Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some New 2-Phenyl benzimidazoles Derivatives and Their Schiff's Bases. *E-Journal of Chemistry*, 6, 342-346.
- Collins, M. J., 2001.** Drug discovery at the speed of light. *R&D Magazine*, 57–59.
- Dall'Oglio E., Caro M.B., Gesser J.C., Zucco, C. and Rezende, M.C.,2002.** The Influence of substituents on the Tautomerism of Symmetrically Substituted 2,2'-Bisbenzimidazoles. *Journal of the Brazilian Chemical Society*,13 (2), 251-259.
- Donhowe, F. and Fennema, O., 1994.** Edible Films and Coating: Characteristics, Formation, Definition, and Testing Methods, JM. Krochta, EA Baldwin, and MO. Nisperos-Carriedo(eds.), *Edible Coatings and Films to Improve Food Quality*, Technomic Publishing Company, USA., 1-24.
- El Kihel, A., Benchidmi, M., Essassi, E. M. and Danion-Bougot, R., 1999.** Halogenation of Substituted Benzimidazoles. Nitration of the Resulting Halobenzimidazoles. *Synthetic Communication*, 29,387-397.
- Fuente, T.,Fontecha, M. M., Sallander, J., Benhamu, B., Campillo, M., Medina, R. A., Pellissier, L.P., Claeysen, S., Dumuis, A., Pardo, L. and Rodriguez, M.L.L.,2010.** Benzimidazole Derivatives as New Serotonin 5-HT₆ Receptor Antagonists Molecular Mechanisms of Receptor Inactivation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 1357–1369.
- Gao, X. G., Cao, S. G. and Zhang, K. C., 2000.** Production, properties and application tononaqueous enzymatic catalysis of lipase from a newly isolated Pseudomonas strain. *Enzyme and Microbial Technology*, 27, 74-82.
- Gedye, R., Smith, F. E. and Westaway, K. C., 1988.** The rapid synthesis of organic compounds in microwave ovens. *Canadian Journal of Chemistry*, 66, 17-26.
- Gennadios, A., McHugh, TH., Weller, CL. and Krochta, JM., 1994.** Edible Coatings and Films Based on Proteins, JM. Krochta, EA. Baldwin, MO. Nisperos- Carriedo (eds.), *Edible Coatings and Films to Improve Food Quality*, Technomic Publishing Company, USA.,201-277.

- Ghosh, P.K., Saxena, R. K., Gupta, R., Yadav, R. P. and Davidson, S., 1996.** Microbial lipases: production and applications. *Science progress*. 79(2), 119-157.
- Green, H., and Day, A.R., 1942.** The Tautomeric Character of Imidazole Ring. *Journal of the American Chemical Society*, 64, 1167-1173.
- Guerciolini, R., 1997.** Mode of action of orlistat. *International Journal of Obesity*, 21(3),12-23.
- Güven M., 2000.** Benzimidazol Türevlerinin Sentezi Ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Hisano, T., Ichikawa, M., Tsumoto, K. and Tasaki, M. 1982.** Synthesis of Benzoxazoles Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of Their Antifungal Insecticidal and Herbicidal Activities. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 30, 2996 –3004.
- Hoebrecker, F., 1872.** Ueber Reductionsprodukte der Nitracetamidverbindungen, *Chemical Reviews*, 5, 920.
- Hofmann K., 1953.** Imidazole and its Derivatives. New York: Interscience Publishers.
- Jaeger, K-E., Ransac, S., Dijkstra, B. W., Colson, C., van Heuvel, M. and Missel, O., 1994.** Bacterial lipases. *FEMS Microbiology Reviews*, 15, 29-63.
- Jensen, R. G., deJong, F. A. and Clark, R. M., 1983.** Determination of lipase specificity. *Lipids*, 18 (3), 239-252.
- Kahveci B., Mentese E., Özil M., Ülker, S. and Ertürk M., 2013.** An efficient synthesis of benzimidazoles via a microwave technique and evaluation of their biological activities. *Monatshefte für Chemie*, 144 (7), 993-1001.
- Kahveci B., Sosan N., Mentese E., Yılmaz F. , 2013.** Microwave-Assisted Synthesis Of Some Novel Benzimidazole Compounds Containing Oxadiazole Moiety, *Revue Roumaine De Chimie*, 58, 511-515.
- Kappe C. O., 2004.** *Angew Chem Int Ed.*, 43, 6250-6284.
- Kester, J.J. and Fennema, O., 1986.** Edible Films and Coatings: A Review. *Food Technology*, 40(12), 47-59.
- Klibanov, A. M., 1997.** Why are enzymes less active in organic solvents than in water?. *Trends Biotechnology*, 15, 97-101.

- Klimesova, V., Koci J., Pour M., Stachel J., Waisser K. and Kaustová J., 2002.** Synthesis and Preliminary Evaluation of Benzimidazole Derivatives as Antimicrobial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 409-418.
- Kurihara, H., Asami, S., Shibata, H., Fukami, H. and Tanaka, T., 2003.** Hypolipemic effect of Cyclocarya paliurus (Batal) Iljinskaja in lipid-loaded mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26, 383–385.
- Küçükbay, H., Çetinkaya, E. and Durmaz, R., 1995.** Synthesis and Antimicrobial Activity of Substituted Benzimidazole, Benzothiazole and Imidazole Derivates. *Arzneim.-Forsch./Drug Research*, 45, 1331-1334.
- Lee, S. Y. and Rhee, J. S., 1993.** Production and partial purification of a lipase from *Pseudomonas putida* 3SK. *Enzyme and Microbial Technology*, 15, 617-623.
- Li, X. and Mobley, H. L. T., 2002.** Vaccines for *Proteus mirabilis* in urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 19(6), 461–465.
- Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B. and Westman, J., 2001.** Microwave assisted organic synthesis. *Tetrahedron*, 57, 9225–9283.
- Liu J., Qi Lin, Yao, H., Wang, M., Zhang, Y.M. and Wei, T. B., 2014.** Turn-on fluorescence sensing of cyanide ions in aqueous solution. *Chinese Chemical Letters*, 25, 35–38.
- Liu, C., 2002.** Microwave assisted organic synthesis. Literature Seminar, Lloyd Hall
- Maji, B., Kumar, K., Kaulage, Muniyappa, M. and Bhattacharya, K. S., 2014.** Design and Synthesis of New Benzimidazole–Carbazole Conjugates for the Stabilization of Human Telomeric DNA, Telomerase Inhibition, and Their Selective Action on Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 6973–6988.
- Mentese E., Kahveci B., 2014.** Microwave-Assisted Synthesis Of Some 2-Substituted Quinazolin-4(3h)-One Derivatives From Iminoester Hydrochlorides, *Revue Roumaine De Chimie*, 59, 147-150.
- Mentese E., Yılmaz F., Karaali N., Ülker S., Kahveci B., 2014.** Rapid Synthesis And Lipase Inhibition Activity of Some New Benzimidazole And Perimidine Derivatives, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 40, 336-342.
- Mentese E., Doğan S., Kahveci B., 2013.** Green Protocol: Solvent- And Catalyst-Free Synthesis Of Benzimidazole Derivatives Via Microwave Technique, *Chemistry Of Heterocyclic Compounds*, 49, 136-1140.

- Meo, D., Pedini, M. and Ricci, A., 1989.** Nuovi derivati eterociclici ad attività germicida. VI. Sintesi ed attività di nuovi 2-benzossalil-2'-furani e tiofeni, variamente sostituiti in 5 e 5'. *Farmaco*, 44, 475–482.
- Mingos, D. M. P. and Baghurst, D. R., 1991.** Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry. *Chemical Society Reviews*, 20, 1-47.
- Nguyen, T. B., Bescont, J. L., Ermolenko, L., Mourabit, A. 2013.** Cobalt- and Iron-Catalyzed Redox Condensation of o-Substituted Nitrobenzenes with Alkylamines: A Step- and Redox-Economical Synthesis of Diazaheterocycles. *Organic Letters*, 15 (24), 6218-6221.
- Niknam, K. and Raviz, A.F., 2007.** Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles and Bis-benzimidazoles by Microwave in the Presence of Alumina-Methanesulfonic Acid. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 4, 438-443.
- Ohemeng, K.A., and Roth, B., 1991.** Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors : Benzimidazole and Indole Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34,1383-1394.
- Okuyucu, N., 2002.** Bazı Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Özel S., 2006.** Halkalı Tiyöürelere ve N-Substitüe Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Panahi, F., Yousefi, R., Mehraban, M.H. and Nezhad, A.K., 2013.** Synthesis of new pyrimidine-fused derivatives as potent and selective antidiabetic α -glucosidase inhibitors. *Carbohydrate Research*, 380, 81-91.
- Perez, C., Pauli, M. and Bazerque, P., 1990.** An antibiotic assay by the well agar method. *Acta biologiae medicinalis experimentalis*, 15, 13-115.
- Pinner, A., 1892.** Die imidoether und ihre Derivate, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin.
- Phillips, M. A., 1928.** The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. *Journal of Chemical Society*, 2393-2399.
- Phillips, M. A., 1942.** Bis-Benzimidazoles. *Journal of the American Chemical Society*, 64, 187.
- Popova, A., Christov, M., Raicheva, S. and Sokolova, E. 2004.** Adsorption and inhibitive properties of benzimidazole derivatives in acid mild steel corrosion. *Corrosion Science*, 46, 1333-1350.

- Popovi'c, Z., Pavlocic, G., Roje, V., Doslic, N., Matkovic Calogovic', D. and Leban, I. 2004.** Nitroaniline Derivatives of 2-Oxo-1-naphthylideneamines. *Structural Chemistry*, 15 (6), 587-598.
- Rogers, K. S., and Clayton, C. C., 1972.**The Effects of Ph on benzimidazole Fluorescence. *Analytical Biochemistry*, 48,199-201.
- Sharma, R., Chisti, Y. and Banerjee, U. C., 2001.**Production, purification,characterization, and applications of lipases. *Biotechnology Advances*, 19, 627-662.
- Sharma, U., Verma, P.K., Kumar, N., Kumar, V. Bala, M. and Singh, B., 2011.**Phosphane-Free Green Protocol for Selective Nitro Reduction with an Iron-Based Catalyst, *European Journal of Chemistry*,17, 5903 – 5907.
- Sugihara, A., Ueshima, M., Shimada, Y. and Tsunasawa, S., 1992.** Purification andCharacterizationof a Novel Thermostable Lipase from *Pseudomonas cepacia*. *Journal of Biochemistry*, 112, 598-603.
- Tarı Ö., 2011.** Bazı Yeni Heterosiklik Yapı Taşıyan Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin Üniversitesi, Mersin.
- Taylor, M., Atri, B. and Minhas, S., 2005.** Developments in microwave chemistry. *Evalueserve*,1-50.
- Telefoncu, A., 1993.** Besin Kimyası. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları 149. İzmir. Sayfa 172.
- Telefoncu, A., 1997.** Enzimoloji. Lisansüstü Yaz Okulu. 21-27 Kusadası,Aydın-Türkiye.
- Townsend, L. B. and Wise, D. S.,1990.**The Synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles. *Parasitology Today*, 6, 107-112.
- Valdez J. C.,2002.** Synthesis and Antiparasitic Activity of 1H Benzimidazole Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2221-2224.
- Varala, R., Nasreen, A., Enugala, R. and Adapa, S. R., 2006.** L-Proline Catalyzed Selective Synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, 48, 69-75.
- Varma, R. S., Naicker, K. P., Kumar, D., Dahiya, R. and Liesen, P.J.J.,1999.** Microwave Power. *Electromagnetic Energy*, 34, 113.

- Vass, A., Dudas, J. Toth, J., Varma, R. S., 2001.** Solvent-free reduction of aromatic nitro compounds with alumina-supported hydrazine under microwave irradiation. *Tetrahedron Letters*, 42, 5347–5349.
- Verdasco, G., Martin, M. A., del Castillo, B., Lopez-Alvarado, P. and Menendez, J. C., 1994.** Solvent Effects on the Fluorescent Emission of Some New Benzimidazole Derivatives. *Analytica Chimica Acta*, 303, 73-78.
- Vogel A.I., Tatchell A.R., Furnis B.S., Hannaford A. J. and Smith P.W.G., 1996.** Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Prentice Hall, London. 1552
- Yilmaz F., Mentese E., Karaali N., Kahveci B., 2013.** Microwave-Assisted Synthesis Of Some 5(6)-Nitro-1h-Benzimidazoles And Their Hydrazide Derivatives ", *Bulletin Of The Chemical Society Of Ethiopia* , vol.27,265-271,
- Yilmazer-Musa M., Griffith A., Michels A.J., Schneider E., Frei B., 2012.** Grape seed and tea extracts and catechin 3-gallates are potent inhibitors of alpha-amylase and alpha-glucosidase activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60 (36), 8924–8929.
- Wang Z., 2010.** Phillips-Ladenburg Benzimidazole Synthesis, John Wiley & Sons, Inc
- Wasik, R., Lebska, M., Felczak, K., Poznanski, J. Shugar, D., 2010.** Relative Role of Halogen Bonds and Hydrophobic Interactions in Inhibition of Human Protein Kinase CK2 α by Tetrabromobenzotriazole and Some C(5)-Substituted Analogues. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114, 10601–10611.
- Weigle, D.S., 2003.** Pharmacological Therapy of Obesity: Past, Present, and Future. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 (6), 2462-2469.
- Wright J.B., 1951.** The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chemical Reviews*, 48: 397-547.
- Xiang, P., Zhou, T., Wang, L., Sun, C.Y. Hu, J., Zhao Y.L., Yang, L., 2012.** Novel Benzothiazole, Benzimidazole and Benzoxazole Derivatives as Potential Antitumor Agents: Synthesis and Preliminary in Vitro Biological Evaluation. *Molecules*, 17(1), 873-883.

ÖZGEÇMİŞ

Ali BELDÜZ, 11.02.1989 tarihinde Trabzon-Şalpazarı'nda doğdu. İlkokulu Mevlüt Selami Yardım İlköğretim okulu ve liseyi Akçaaabat Anadolu lisesinde okudu. 2008 yılında kazandığı Rize Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nden 2012 yılında mezun oldu. Aynı yıl Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.