



T.C.
RİZE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI YENİ 1,3,4-OKSADİAZOL HALKASI İÇEREN
BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI

Nesibe SOSAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

RİZE-2011

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

**BAZI YENİ 1,3,4-OKSADİAZOL HALKASI İÇEREN
BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Nesibe SOSAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahittin KAHVECİ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

RİZE-2011

T.C.
RİZE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

BAZI YENİ 1,3,4-OKSADİAZOL HALKASI İÇEREN
BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI

Nesibe SOSAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :07/07/2011

Tezin Sözlü Savunma Tarihi :29/07/2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Bahittin KAHVECİ

Jüri Üyesi :Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ

Jüri Üyesi :Doç. Dr. Kemal SANCAK

Enstitü Müdürü : Doç. Dr. Fatih YILMAZ

RİZE-2011



ÖNSÖZ

Tez konusunu belirleyen, çalışmalarım sırasında karşılaştığım tüm zorlukların aşılmasında beni yönlendiren, her türlü desteği ve imkânı sağlayan değerli danışman hocam Doç. Dr. Bahittin KAHVECİ'ye teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda bana yardımcı olan sevgili hocam Arş. Gör. Emre MENTEŞE'ye teşekkürü borç bilirim. Ayrıca Arş. Gör. Kaan KARAOĞLU'na ve Arş. Gör. Fatih YILMAZ'a yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Çalışmalarım boyunca bana her türlü desteği sağlayan değerli arkadaşım Nesrin KARAALİ'ye teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen çok kıymetli aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Bu tez çalışması, 108T356 nolu TÜBİTAK projesi kapsamında desteklenmiştir. Bu desteğinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Nesibe SOSAN

RİZE, 2011

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	V
SUMMARY	VI
SEMBOLLER DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
EK ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Benzimidazoller.....	1
1.3. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri.....	3
1.3.1. o-Fenilendiamin ve karboksilli asitlerden sentezi	3
1.3.3. Açillenmiş o-nitroarilaminlerden sentezi	5
1.3.4. o-Fenilendiamin ile karboksamitlerden sentezi	6
1.3.5. o-Fenilendiamin ile nitrillerden sentezi	6
1.3.6. Diğer yöntemlerden sentezi	7
1.4. 1,3,4-Oksadiazoller.....	12
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	17
2.1. 2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol (2a)	19
2.2. Etil-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetat (3a)	19
2.3. 2-(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit (4a)	20
2.4. 5-[(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol(5a).....	20
2.5. 2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol (2b)	21
2.6. Etil-(2-etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetat (3b).....	21
2.7. 2-(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit (4b).....	22
2.8. 5-[(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (5b).....	22
2.9. 2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol (2c).....	23
2.10. Etil-(2-benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetat (3c).....	23

2.11. 2-(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit (4c)	24
2.12. 5-[(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (5c)	24
2.13. 2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol (2d).....	25
2.14. Etil-(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat (3d)	25
2.15. 2-(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit (4d)	26
2.16. 5-[(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (5d)	26
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA.....	34
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR.....	39
EKLER	43
ÖZGEÇMİŞ.....	92

ÖZET

Bu çalışmada potansiyel biyolojik özellikte 12'si orjinal ve 4'ü yeni bir yöntemle olmak üzere toplam 16 benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiştir.

Bu amaçla, öncelikle literatürde kayıtlı olan (2a-d) bileşikleri farklı bir yöntem olan 4-nitro-o-fenilendiaminin iminoester hidroklorürlerle (1a-d), metanol çözücüsünde, reaksiyonundan elde edilmiştir. Sonra bu bileşikler ayrı ayrı potasyum karbonat ve bromo etilasetat ile uygun şartlarda etkileştirilerek ester türevleri (3a-d) elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşikler hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak hidrazit türevlerine (4a-d) dönüştürülmüştür. Bunların bazik ortamda karbon sülfür ile reaksiyonu sonucunda ise 1,3,4-oksadiazol türevleri (5a-d) elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, Mikrodalga sentez, İminoester hidroklorür ve 1,3,4-oksadiazol

SUMMARY

Synthesis of some new benzimidazole derivatives including 1,3,4-oxadiazole ring and clarification of their structures

In this study, synthesis of twelve new benzimidazole derivatives that are expected to display biological activities has been synthesized. And four known compounds (2a-d) have been obtained by a new technic. The synthesis of compounds (2a-d) was performed with 4-nitro-o-phenyldiamine and iminoester hydrochlorides (1a-d) in methanol at room temperature. A mixture of compounds (2a-d), ethyl bromoacetate and K_2CO_3 in acetone resulted in compounds (3a-d). These compounds were converted to hydrazide derivatives (4a-d) with hydrazine hydrate in absolute ethanol. Reaction of these compounds with CS_2 in basic conditions resulted in 1,3,4-oxadiazole derivatives (5a-d).

The structure of synthesized compounds was determined by spectroscopic methods using IR, 1H -NMR and Mass Spectroscopy.

Key Words: Benzimidazole, Microwave synthesis, Iminoester hydrochlorides and 1,3,4-oxadiazole

SEMBOLLER DİZİNİ

HCl	: Hidroklorik asit
PPA	: Polifosforik asit
PhNO ₂	: Nitro benzen
In-(OTf) ₃	: İndiyum III triflorometansülfonat
POCl ₃	: Fosforoksiklorür
CS ₂	: Karbondisülfür
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
KOH	: Potasyum hidroksit
BrCN	: Siyanojen bromür
SOCl ₂	: Tiyonil klorür
KBr	: Potasyum Bromür
DMSO-d ₆	: Dötero dimetil sülfoksit
CDCl ₃	: Dötero kloroform
¹ H-NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans
MS	: Kütle spektroskopisi
IR	: Infrared
TMS	: Tetrametilsilan
m/z	: Kütle/yük
CaCl ₂	: Kalsiyum klorür

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Benzimidazol.....	2
Şekil 2. Protonlanmış benzimidazol yapısı	2
Şekil 3. 4(7)- Metil benzimidazol tautomerisi.....	2
Şekil 4. Benzimidazollerin o-fenilendiamin ve karboksilli asitlerden sentezi	3
Şekil 5. Bisbenzimidazollerin o-fenilendiamin ve karboksilli asitlerden sentezi.....	3
Şekil 6. PPA varlığında o-fenilendiamin ve karboksilli asitlerden benzimidazol sentezi.....	3
Şekil 7. Benzimidazollerin aldehitlerden sentezi	4
Şekil 8. PhNO ₂ varlığında o-fenilendiamin ve aldehitlerden benzimidazol sentezi.....	4
Şekil 9. In-(OTf) ₃ varlığında o-fenilendiamin ve aldehitlerden benzimidazol sentezi.....	5
Şekil 10. Benzimidazollerin ketonlardan sentezi	5
Şekil 11. Benzimidazollerin açillenmiş o-nitroarilaminlerden sentezi.....	6
Şekil 12. Benzimidazollerin asetik asit varlığında açillenmiş o-nitroarilaminlerden sentezi	6
Şekil 13. Benzimidazollerin fenilendiamin ile karboksamitlerden sentezi	6
Şekil 14. Benzimidazollerin o-Fenilendiamin ile nitrillerden sentezi	7
Şekil 15. Benzimidazollerin 2-metiltiyöre sülfat ve metilkloroformattan sentezi.....	7
Şekil 16. Benzimidazollerin 3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojen bromürden sentezi	7
Şekil 17. Tiyabendazolün yapısı.....	8
Şekil 18. Antihelmintik tedavide kullanılan ilaçlara bazı örnekler	8
Şekil 19. Mide hastalıklarında kullanılan bazı benzimidazol türevi ilaçlar	9
Şekil 20. Alzheimer hastalığının tedavisi için geliştirilen alternatif benzimidazol türevi bileşikler	10
Şekil 21. PARP inhibisyonu gösteren benzimidazol türevi bileşikler.....	10
Şekil 22. Kolon kanseri tedavisi için geliştirilmiş bazı benzimidazol türevi bileşikler	11
Şekil 23. Rahim kanseri tedavisi için geliştirilmiş bazı benzimidazol türevi bileşikler.....	11

Şekil 24. Göğüs kanseri tedavisi için geliştirilmiş bazı benzimidazol türevi bileşikler	12
Şekil 25. 1,3,4-oksadiazol	13
Şekil 26. 1,3,4-oksadiazollerin POCl ₃ varlığında hidrazin hidratlardan sentezi.....	13
Şekil 27. 2-amino-4-aril/alkil-1,3,4-oksadiazollerin eldesi	13
Şekil 28. Tiyoniklorür varlığında 1,3,4-oksadiazollerin sentezi	14
Şekil 29. 1,3,4-oksadiazollerin bazik ortamda hidrazin hidrattan CS ₂ ile sentezi.....	14
Şekil 30. Antibakteriyel aktiviteye sahip 1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler	14
Şekil 31. Antimikrobiyal aktivite gösteren 1,3,4-oksadiazol bileşiği	15
Şekil 32. 1,3,4-Oksadiazol yapısı içeren bazı ilaçlar.....	15
Şekil 33. Göğüs kanseri tedavisi için geliştirilmiş benzimidazol ve tiyadiazol bileşikleri .	16
Şekil 34. Benzimidazollerin (2a-d) sentezi.....	17
Şekil 35. Asetat esterlerinin (3a-d) sentezi.....	18
Şekil 36. Açıl hidrazit türevlerinin (4a-d) eldesi	18
Şekil 37. 1,3,4-oksadiazol türevi bileşiklerin (5a-d) sentezi	18
Şekil 38. 6-Nitro-2-alkil/aril-1H-benzimidazol bileşiğinin oluşum mekanizması	34
Şekil 39. Etil-(2-alkil/aril-6(5)-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat eldesi mekanizması	35
Şekil 40. 2-(2-Alkil/aril-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit eldesi mekanizması .	35
Şekil 41. 5-[(2-alkil/aril-6(5)-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol ...	36
Şekil 42. Hidrazid bileşiklerindeki E/Z konformer dengesi	37

EK ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Ek Şekil 1. 2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin IR spektrumu	47
Ek Şekil 2. 2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Ek Şekil 3. 2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin kütle spektrumu	49
Ek Şekil 4. Etil-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin IR spektrumu ..	50
Ek Şekil 5. Etil-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	51
Ek Şekil 6. Etil-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin kütle spektrumu.	52
Ek Şekil 7. 2-(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin IR spektrumu	53
Ek Şekil 8. 2-(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	54
Ek Şekil 9. 2-(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin kütle spektrumu	55
Ek Şekil 10. 5-[(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin IR spektrumu	56
Ek Şekil 11. 5-[(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	57
Ek Şekil 12. 5-[(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin kütle spektrumu	58
Ek Şekil 13. 2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin IR spektrumu	59
Ek Şekil 14. 2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	60
Ek Şekil 15. 2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin kütle spektrumu	61
Ek Şekil 16. Etil-(2-etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin IR spektrumu.....	62
Ek Şekil 17. Etil-(2-etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin H-NMR spektrumu	63
Ek Şekil 18. Etil-(2-etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin kütle spektrumu	64
Ek Şekil 19. 2-(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin IR spektrumu	65
Ek Şekil 20. 2-(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	66
Ek Şekil 21. 2-(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin kütle spektrumu	67

Ek Şekil 22. 5-[(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin IR spektrumu.....	68
Ek Şekil 23. 5-[(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin H-NMR spektrumu	69
Ek Şekil 24. 5-[(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin kütle spektrumu.....	70
Ek Şekil 25. 2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin IR spektrumu.....	71
Ek Şekil 26. 2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	72
Ek Şekil 27. 2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin kütle spektrumu.....	73
Ek Şekil 28. Etil-(2-benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin IR spektrumu. 74	
Ek Şekil 29. Etil-(2-benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	75
Ek Şekil 30. Etil-(2-benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin kütle spektrumu	76
Ek Şekil 31. 2-(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin IR spektrumu	77
Ek Şekil 32. 2-(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	78
Ek Şekil 33. 2-(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin kütle spektrumu	79
Ek Şekil 34. 5-[(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin IR spektrumu	80
Ek Şekil 35. 5-[(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	81
Ek Şekil 36. 5-[(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin kütle spektrumu	82
Ek Şekil 37. 2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin IR spektrumu.....	83
Ek Şekil 38. 2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	84
Ek Şekil 39. 2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin kütle spektrumu.....	85
Ek Şekil 40. Etil-(2-fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin IR spektrumu	86
Ek Şekil 41. Etil-(2-fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	8
Ek Şekil 42. Etil-(2-fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin kütle spektrumu	88
Ek Şekil 43. 2-(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin IR spektrumu	89

Ek Şekil 44. 2-(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	90
Ek Şekil 45. 2-(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin kütle spektrumu	91
Ek Şekil 46. 5-[(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin IR spektrumu.....	92
Ek Şekil 47. 5-[(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	93
Ek Şekil 48. 5-[(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin kütle spektrumu.....	94

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin formülleri	27
Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin IR spektrum verileri	30
Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin ¹ H-NMR spektrum verileri	31
Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrum verileri	33

1. GENEL BİLGİLER

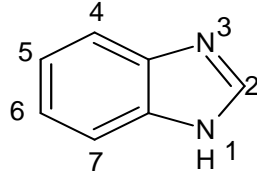
1.1. Giriş

Kanser, yüksek ölümcül özelliği nedeniyle en çok korkulan hastalıktır. Tedavisi için sayısız kemoterapötik madde geliştirilmiş ve kullanılmış olmasına rağmen, tümör hücrelerine karşı gelişen direnç bu hücrelerin yok edilmelerini çok zorlaştırır ve bu sebeple çoğu zaman hastalığın tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamaktadır. Buna rağmen ilaca dayalı tedavi yaklaşımları, hala en çok uygulanan yöntemleri oluşturmaktadır[1]. Bu kapsamda potansiyel biyolojik maddelerin sentezi ve bu türden maddeleri sentezlemek için etkili yöntemlerin geliştirilmesi günümüzün önemli bir çalışma alanıdır.

Heterosiklik sistemler birçok biyoaktif bileşiğin yapısını oluşturan temel bileşenlerdir. Bunlar arasında azot içeren heterosiklik sistemler değişik uygulama alanlarının varlığından dolayı bilim adamlarının ilgisini çekmektedir. Özellikle Biyolojik etki zenginliği, yapının organizmaya yabancı olmaması bakımından benzimidazoller önemli bir yer teşkil eder. Benzimidazoller gösterdikleri biyolojik aktiviteden dolayı birçok araştırmada farmakolojik hedef olarak düşünülmekte ve farklı ilaç gruplarının yapısında bulunmaktadır. Benzimidazol halkasının, yapılan biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalar ile çok çeşitli mikroorganizmalara karşı güçlü antimikrobiyal etkinliği bildirilmiş ve bu durum dikkat çekici olmuştur [2]. Son yıllarda benzimidazollerin antibakteriyel ve antitümör aktiviteleri ile ilgili çok sayıda patent içeren çalışma bulunmaktadır [3].

1.2. Benzimidazoller

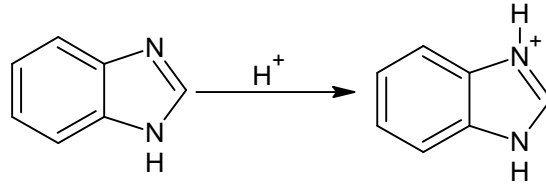
İmidazol halkasına 4,5- konumunda bir benzen halkasının kaynaşmış olduğu halkalı yapı benzimidazol olarak tanımlanır. Halkalı yapı için 1,3-benzodiazol denilse de serinin ana bileşiğinin adı benzimidazoldür. Bu bileşik iki farklı azot atomuna sahiptir. Üzerinde H taşıyan pirrol azotu veya imino azotu olarak, H taşımayan azot atomu ise piridin azotu olarak tanımlanır. Pirrol azotuna 1 ve piridin azotuna da 3 rakamı verilerek şekilde görüldüğü gibi numaralandırma yapılır.



Şekil 1. Benzimidazol

Benzimidazoller, genellikle kristal yapıda, yüksek erime noktasına sahip, polar çözücüler içinde çözünen, apolar çözücülerde çözünürlükleri sınırlı olan katı bileşiklerdir. İmino hidrojenindeki süstitüsyon erime noktasının düşmesine neden olur.

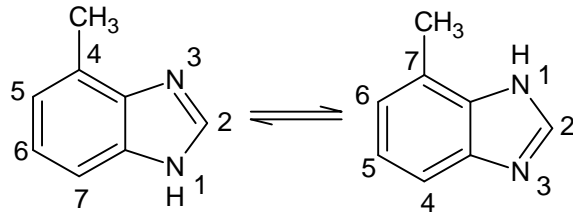
Benzimidazollerin asidik karakteri piridin azotu üzerindeki bir çift elektrondan ileri gelmektedir. Elektron çekici gruplar benzimidazollerin asitliğini arttırırken, elektron verici gruplar asiliği azaltmaktadır. Benzimidazoller asitlerle tuz oluşturabilecek kadar bazik bileşiklerdir. Bazik özellik tersiyer azottaki bir çift elektrondan ileri gelir ve bu azot proton kabul edebilir.



Şekil 2. Protonlanmış benzimidazol yapısı

Benzen halkası üzerindeki süstitüe gruplar da bazik gücü etkilemektedir. Elektron çekici gruplar bazik gücü azaltırken, elektron salıcı gruplar bazik gücü arttırmaktadır.

Benzimidazoller bir serbest imino hidrojenine sahip olduklarından aşağıdaki örneklerde görüldüğü gibi tautomeri gösterirler. Örneğin; Mono- ve polisüstitüe benzimidazoller bir simetri düzlemine sahip olmadıklarından bunlar için tek bir yapı formülü verilemez. 4-metil benzimidazol, 7-metil benzimidazolün tautomeri olduğundan bu bileşiği 4(7)- metil benzimidazol seklinde adlandırmak daha doğrudur.

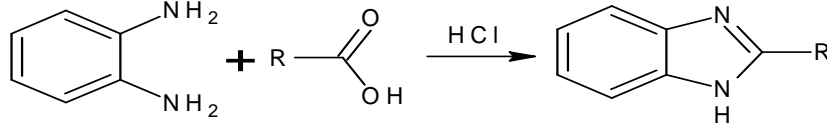


Şekil 3. 4(7)- Metil benzimidazol tautomerisi

1.3. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri

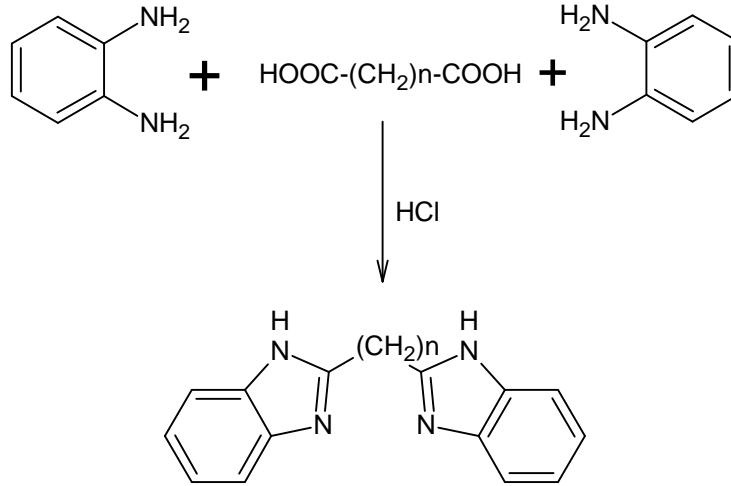
1.3.1. o-Fenilendiamin ve karboksilli asitlerden sentezi

2-Alkil benzimidazoller o- fenilendiamin ile karboksilli asitlerin reaksiyonu sonucunda elde edilir [4].



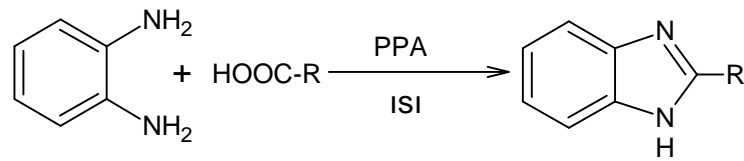
Şekil 4. Benzimidazollerin o-fenilendiamin ve karboksilli asitlerden sentezi

Bu yöntemde mono karboksilli asitlerin kullanılması ile 2-sübstitüe-1H-benzimidazol, dikarboksilli asitlerin kullanılması durumunda ise bisbenzimidazol türevleri elde edilmektedir [5].



Şekil 5. Bisbenzimidazollerin o-fenilendiamin ve karboksilli asitlerden sentezi

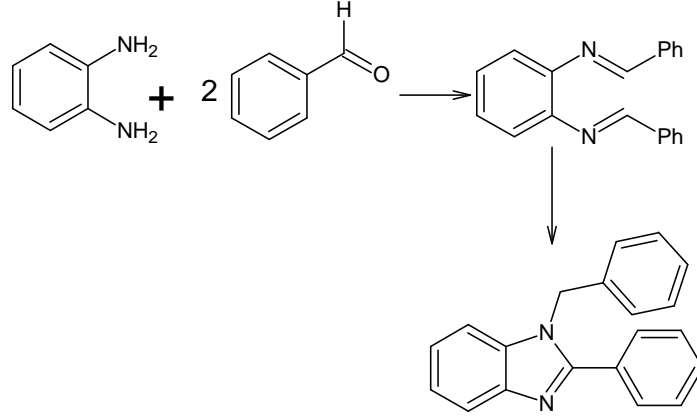
o-Fenilendiamin türevi bileşiklerin, polifosforik asit varlığında alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol türevlerinin elde edildiği literatürde kayıtlıdır [6].



Şekil 6. PPA varlığında o-fenilendiamin ve karboksilli asitlerden benzimidazol sentezi

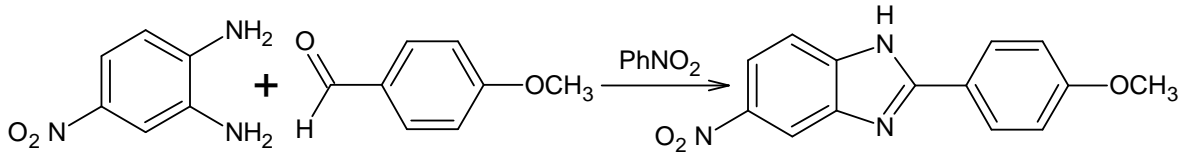
1.3.2. Aldehit ve ketonlardan sentezi

Bir mol o-fenilendiamin ile iki mol aldehit arasından Schiff bazını izleyerek, benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenil benzimidazol yapısı sentezlenmiştir [7].



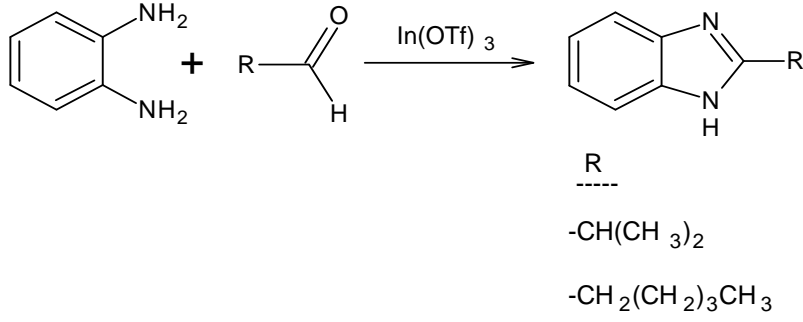
Şekil 7. Benzimidazollerin aldehitlerden sentezi

Weidenhagen (1936), aldehitlerle gerçekleştirilen reaksiyonlardaki verimin düşüklüğünü, katalizör olarak bakır asetat kullanımı ile gideren bir yöntem önermiştir. Birbirine eşit mol deki o-fenilendiamin ve aldehit türevlerinin nitro benzen varlığında 145-150 ° C de reaksiyona girmesiyle benzimidazol türevi bileşikleri elde etmiştir [8].



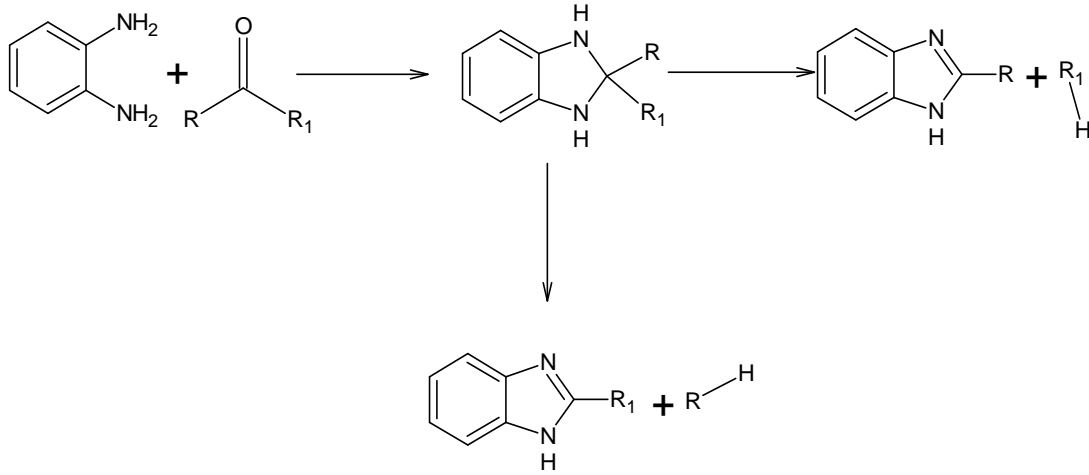
Şekil 8. PhNO₂ varlığında o-fenilendiamin ve aldehitlerden benzimidazol sentezi

o-Fenilendiamin ve türevleri ile çeşitli alifatik ya da aromatik aldehitlerin çözücüsüz ortamda indiyum III triflorometansülfonat [In-(CF₃SO₃)₃], indiyum triflat, In-(OTf)₃] katalizörlüğünde oda sıcaklığında reaksiyona girmesiyle, yüksek verimlerde 2-sübstütebenzimidazol türevi bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir. Mevcut sentez yöntemleriyle karşılaştırıldığında; bu yeni yöntemin kolay uygulanabilir olması, reaksiyon süresinin kısalığı, verimin yüksek oluşu ve katalizörün reaksiyon sonunda geri kazanılarak tekrar kullanılabilmesi gibi avantajlara sahip olduğu görülmektedir [9].



Şekil 9. In-(OTf)₃ varlığında o-fenilendiamin ve aldehitlerden benzimidazol sentezi

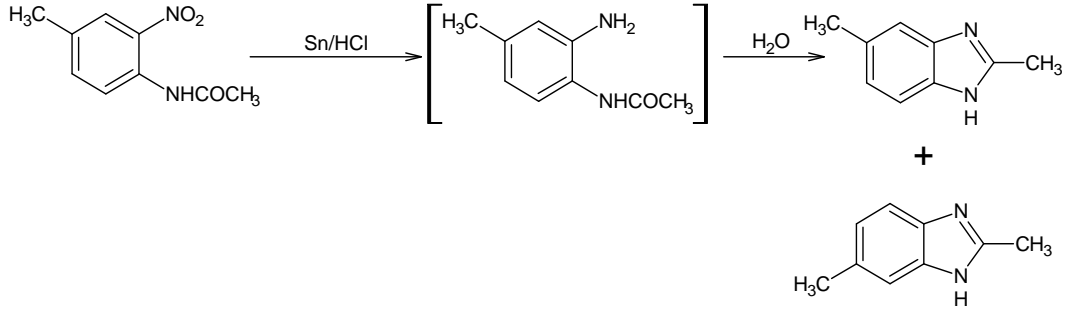
o-Fenilendiamin, ketonlarla muamele edildiğinde 2,2-disübstitüe benzimidazolinleri vermekte ve bu oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-sübstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek üzere parçalanmaktadır [10].



Şekil 10. Benzimidazollerin ketonlardan sentezi

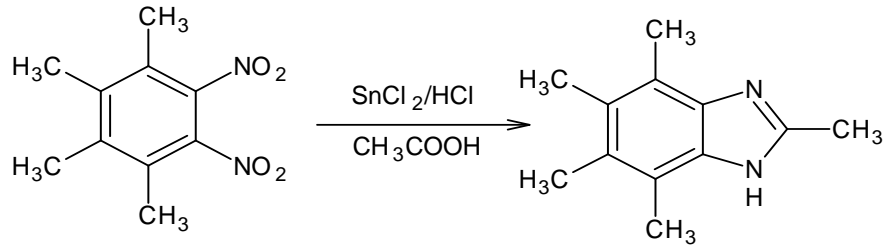
1.3.3. Açillenmiş o-nitroarilaminlerden sentezi

İlk benzimidazol sentezi, 1872 yılında 2-nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonu ile gerçekleştirilmiş ve 2,5 (2,6)-dimetilbenzimidazol türevi elde edilmiştir [11].



Şekil 11. Benzimidazollerin açillenmiş o-nitroarilaminlerden sentezi

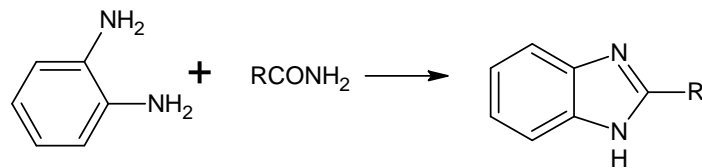
o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür, hidroklorik asit ve asetik asit varlığında indirgenmesi benzimidazol yapısının oluşmasına neden olmaktadır [12].



Şekil 12. Benzimidazollerin asetik asit varlığında açillenmiş o-nitroarilaminlerden sentezi

1.3.4. o-Fenilendiamin ile karboksamitlerden sentezi

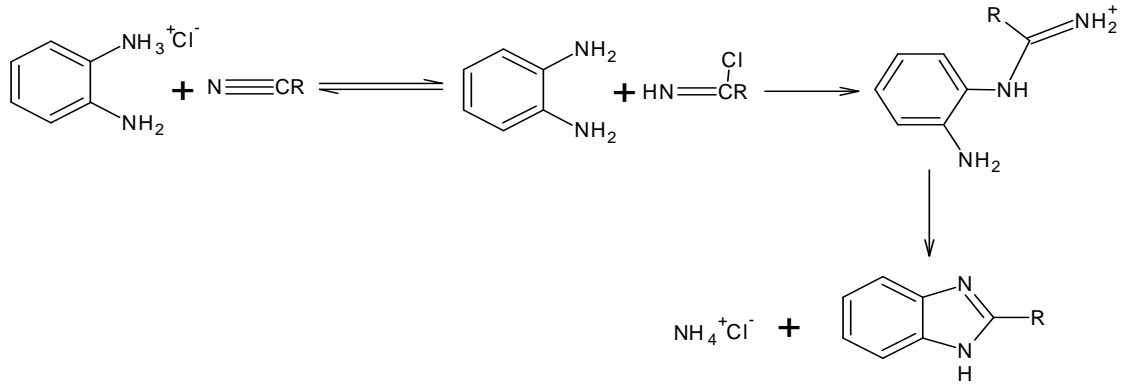
o-Fenilendiamin ile karboksamitlerin etkileşmesi sonucunda 2-sübstitüe-1H-benzimidazoller oluşmaktadır. Reaksiyon, etilen glikol içerisinde gerçekleşmektedir [13].



Şekil 13. Benzimidazollerin fenilendiamin ile karboksamitlerden sentezi

1.3.5. o-Fenilendiamin ile nitrillerden sentezi

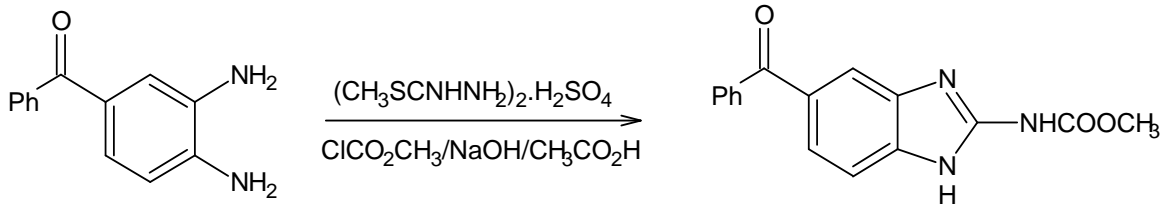
o-Fenilendiaminin mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-alkil/aril sübstitübenzimidazol yapısı elde edilmektedir [14].



Şekil 14. Benzimidazollerin o-Fenilendiamin ile nitrillerden sentezi

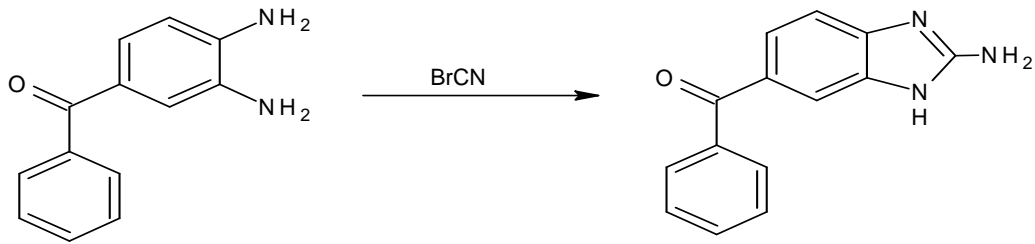
1.3.6. Diğer yöntemlerden sentezi

o-Fenilendiaminler ile 2-metiltiyöre sülfat ve metilkloroformat karışımından, bazik ortamda 1H-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmektedir. Antihelmentik etkili mebendazol bu yolla sentezlenmiştir [15].



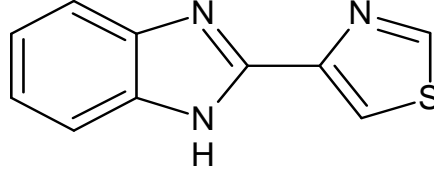
Şekil 15. Benzimidazollerin 2-metiltiyöre sülfat ve metilkloroformattan sentezi

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojen bromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoil-1H-benzimidazol elde edilir [16].



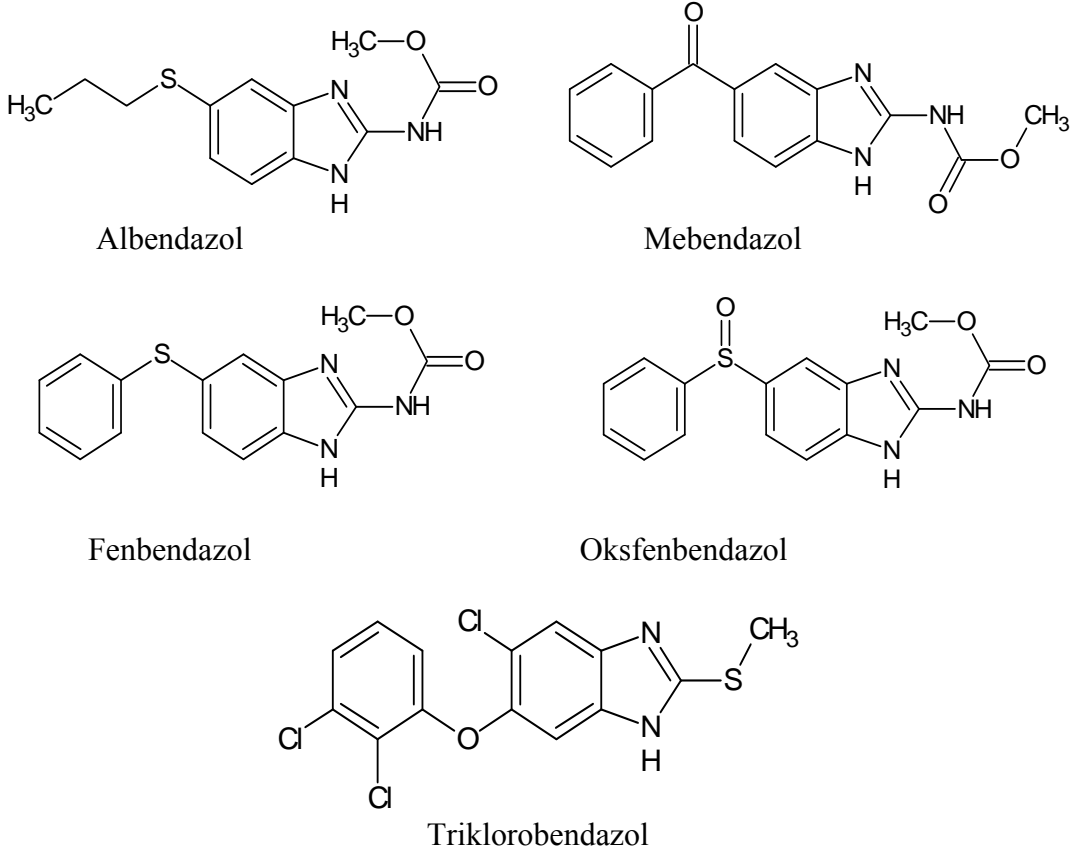
Şekil 16. Benzimidazollerin 3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojen bromürden sentezi

Literatürde kayıtlı olan birçok biyolojik aktif benzimidazol türevi bileşik vardır. Bunlardan bazıları günümüzde tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Örneğin 1961 yılında sentezi yapılan ve 2-konumundan tiyazol halkası süstitüe olmuş benzimidazol türevi olan tiyabendazol, yapısının aydınlatılmasından yaklaşık 30 yıl sonra antihelmintik olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır [17,18].



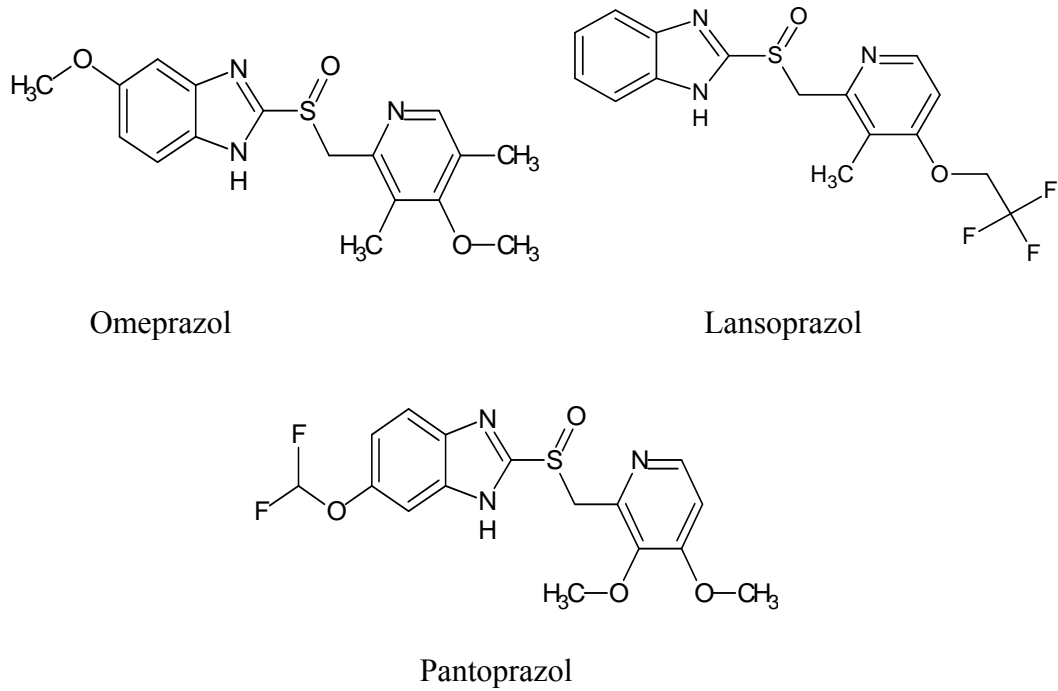
Şekil 17. Tiyabendazolün yapısı

Tiyabendazolden sonra albendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfenbendazol, triklorobendazol antihelmintik amaçla tedavide yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.



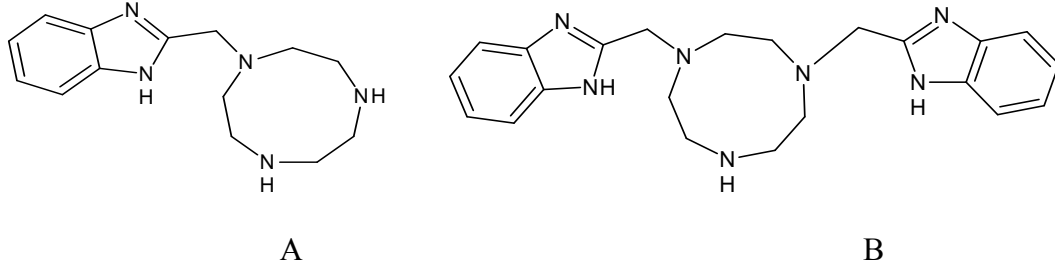
Şekil 18. Antihelmintik tedavide kullanılan ilaçlara bazı örnekler

Lansoprazol, Pantoprazol ve Omeprazol gibi proton pompası inhibitörü olan ve aynı zamanda *Helicobacter pylori*' e karşı da antimikrobiyal aktivite gösteren benzimidazol türevlerinden hareketle, bu yapıdaki bileşiklerin oral bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda bu bileşiklerin asit ortamda, *Fusobacterium nucleotum* ve *Prevotella intermedia* gibi oral bakterilere karşı da antimikrobiyal aktivite gösterdikleri ve bu bakterilerin ağızda yol açtığı çürük, yara gibi lezyonların ilerlemesini durdurdukları bildirilmiştir [19].



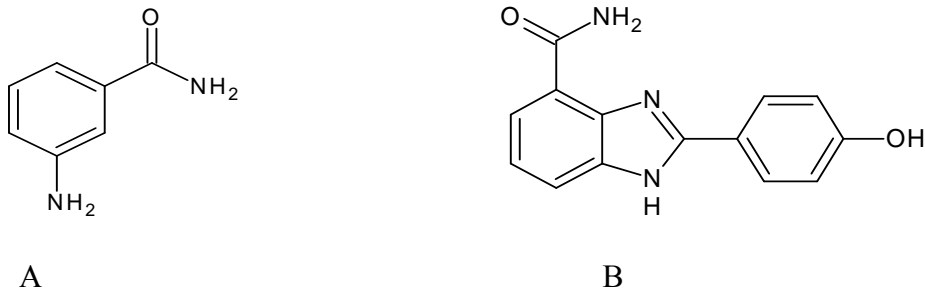
Şekil 19. Mide hastalıklarında kullanılan bazı benzimidazol türevi ilaçlar

Yine günümüzün önemli hastalıklarından biri olan Alzheimer hastalığının tedavisinde alternatif bir ilaç geliştirilmiştir. Alzheimer hastalığı, ilerleyen hafıza kaybı, konuşma yeteneklerinde azalma ve bilişsel yeteneklerde zayıflama ile karakterize edilmiş, yaşlı nüfus için önemli tehdit oluşturan bir hastalıktır. Bir grup araştırmacı tarafından iki yeni metal kelat türevi [1- (benzimidazol-2-ilmetil)-1,4,7-triazasiklononan] (A) ve 1,4-bis(benzimidazol-2-ilmetil)1,4,7-triazasiklononan (B) sentezlenmiş ve aktiviteleri test edilmiştir. (B) bileşiğinin tedavide kullanılan kliokinol'e benzer metal kelasyon kabiliyeti sergilediği ve bir geçiş metal iyonuna bağlandıktan sonra süper oksit dismutazı taklit ederek daha fazla avantaja sahip olabileceği belirtilmiştir [20].



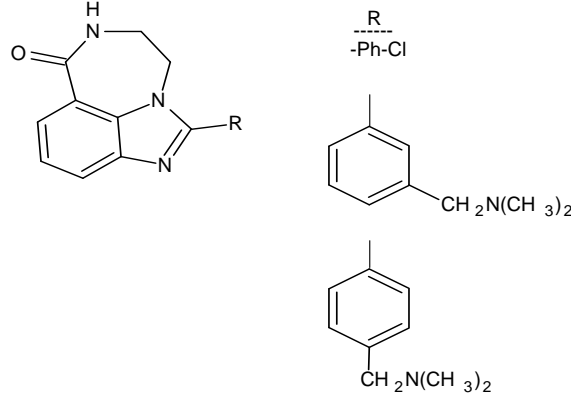
Şekil 20. Alzheimer hastalığının tedavisi için geliştirilen alternatif benzimidazol türevi bileşikler

Bilindiği gibi, Poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) DNA zincir kırıklarının onarılmasını kolaylaştıran ve kanser hücrelerinin DNA'ya zarar veren ajanlara gösterdiği direnci arttıran nükleer bir enzimdir. Tümör hücrelerindeki PARP'ın inhibisyonu DNA'yı hedef alan kanser kemoterapisini ve radyoterapisini potansiyelize edebilir. İlk PARP inhibitörleri 3-aminobenzamidlerdir (A). Ancak, aminobenzamid türevleri seçicilik yönünden ve aktivite açısından yetersiz bulunmuşlardır. Aminobenzamid türevlerinden sonra tasarlanan inhibitörlerde 1H-benzimidazol türevi bazı aromatik bileşikler kullanılarak aminobenzamidlerde yer alan karboksamid grubu, intermoleküler hidrojen bağlarıyla veya bir halka sisteminin içine dahil edilerek uygun olduğu pozisyona sabitlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla ilk olarak 2-aril-1H-benzimidazol-4-karboksamid türevleri sentezlenmiş ve 2- konumunda aril grubu olarak 4-hidroksifenil taşıyan türev (NU1085) (B) en aktif türev olarak bildirilmiştir. Aktivite çalışmaları NU1085'in sitotoksik ajan topotekan ve temozolamidin aktivitesini 3 kat arttırdığını göstermiştir. Klinik olarak olası bir ilaç kombinasyonu ile ilaçta doz azaltılarak ilaç direncinin azaltılması ve yüksek aktivitenin mümkün olabileceği bildirilmiştir [21].



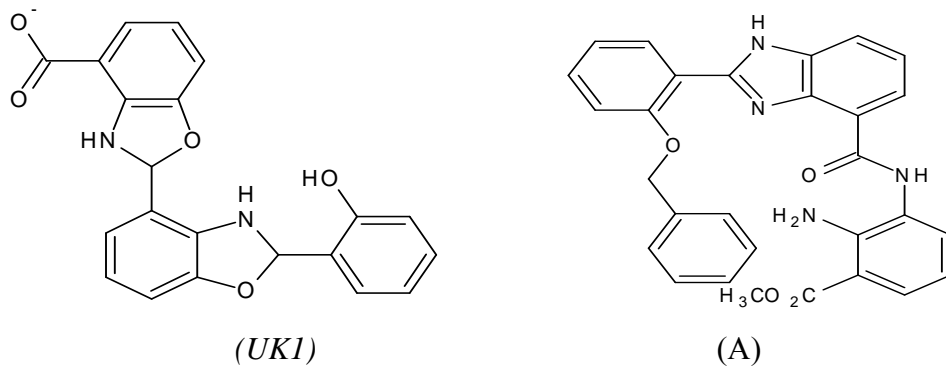
Şekil 21. PARP inhibisyonu gösteren benzimidazol türevi bileşikler

Karboksamit grubunun bir halka sistemi içinde sabitlendiği türevler olarak trisiklik benzimidazoller görülmektedir. Sentezlenen bir seri türev LoVo hücre dizisine (kolon kanser) karşı test edilmiştir. Bileşiklerden üçünün iyi derecede aktivite gösterdikleri ve 2-konumunda 4-(dimetilaminometil)fenil taşıyan türevin en aktif türev olduğu bildirilmiştir [22].



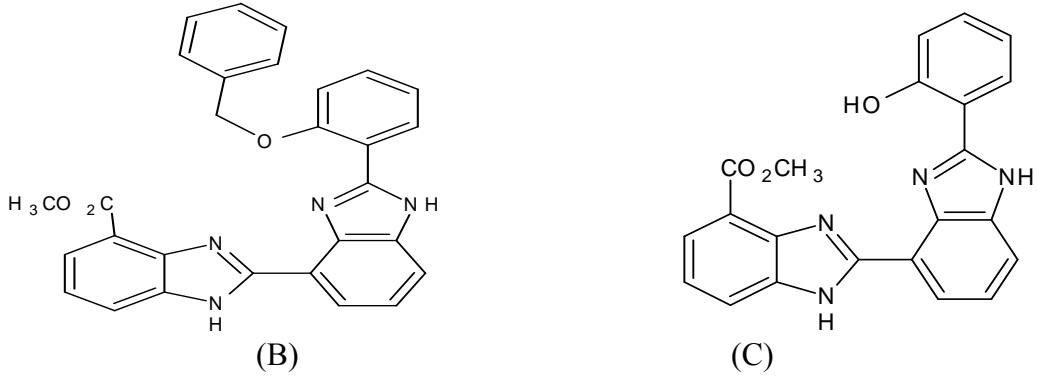
Şekil 22. Kolon kanseri tedavisi için geliştirilmiş bazı benzimidazol türevi bileşikler

Yapılan bir başka çalışmada ise Huang ve arkadaşları tarafından (UK-1) analogu dört grup bileşik sentezlemiş ve sitotoksisiteyi insan A-549, BFTC-905, RD, MES-SA ve HeLa karsinoma hücre dizilerine karşı araştırılmıştır. Elde edilen bileşiklerden bazılarının kanser hücre dizilerine karşı aktif oldukları gözlenmiştir. (B) ve (C) bileşiklerinin prekürsörü olan (A) bileşiğinin insan akciğer (A-549) ve epitelyal (HeLa) karsinoma hücrelerinde (UK-1)'den daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir [23].

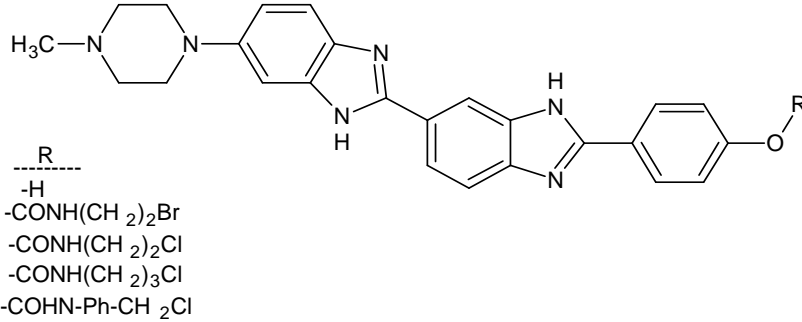


Şekil 23. Rahim kanseri tedavisi için geliştirilmiş bazı benzimidazol türevi bileşikler

Şekil 25' in devamı



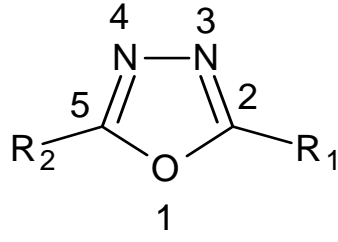
Diğer bir araştırmada Bielawska ve arkadaşları bisbenzimidazollerin göğüs kanser hücrelerindeki DNA sentezi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışma şekil 'de formülleri verilen bu bileşiklerin doza bağlı olarak DNA sentezini inhibe ettiğini göstermiştir. Bu potansiyel inhibitörler, hormona duyarlı ve duyarlı olmayan göğüs kanser hücreleri ile tedavide potansiyel farmakolojik ajanlar olarak açıklanmıştır [24].



Şekil 24. Göğüs kanseri tedavisi için geliştirilmiş bazı benzimidazol türevi bileşikler

1.4. 1,3,4-Oksadiazoller

1,3,4-Oksadiazoller biyolojik aktiviteleri açısından heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. Bu türden bileşiklerin sentezine ilişkin literatürde birçok çalışma mevcuttur. Özellikle anti-inflammatör [25], antikonvulsan, antibakteriyel [26], antifungal [27], tüberküloz [28] tedavisinde kullanılabilecek özellikleri ve antikanserojen ajan [29] oluşturmalarından dolayı organik kimyacılar tarafından sentezine ilgi duyulan önemli heterosiklik yapılarıdır. Oksadiazollerini adlandırmak için azoksim veya furazan gibi isimlendirmeler kullanılmıştır. Ancak sistematik isim olarak 1,3,4-oksadiazol yaygın olarak kullanılmaktadır.

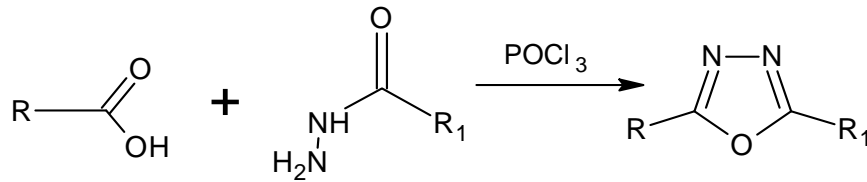


$R_1, R_2 = \text{alkil, aril}$

Şekil 25. 1,3,4-oksadiazol

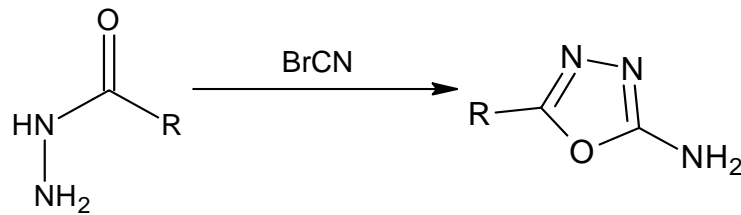
1,3,4-Oksadiazol aromatik bir bileşiktir ve rezonans enerjisinin 40 kcal/mol olduğu hesaplanmıştır. Genellikle, 1,3,4-oksadiazol halkası ısıya karşı çok dayanıklıdır fakat kimyasal reaktiflere karşı dayanıksızdır.

Literatürde kayıtlı 1,3,4-oksadiazol türevlerinin neredeyse tamamı hidrazit türevlerinden elde edilmiştir. Hidrazitlerin karboksilli asitler ile POCl_3 varlığında muamelesinden 1,3,4-oksadiazoller elde edilmiştir [30,31].



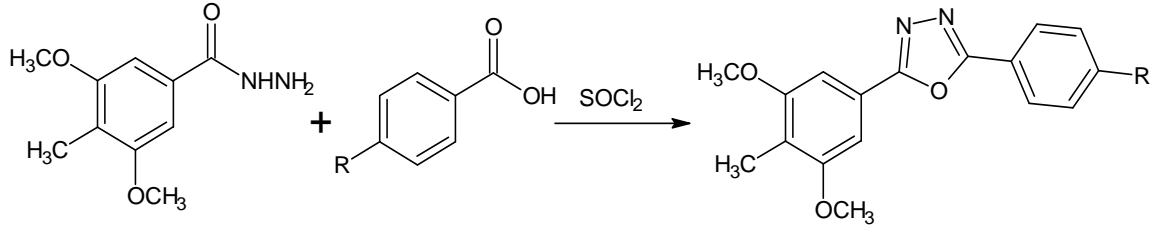
Şekil 26. 1,3,4-oksadiazollerin POCl_3 varlığında hidrazin hidratlardan sentezi

Literatürde kayıtlı olan diğer bir 1,3,4-oksadiazol türevi ise hidrazitin karbon disülfür yerine siyanojen bromür kullanılması ile 2-amino-1,3,4-oksadiazollerdir [30,32].



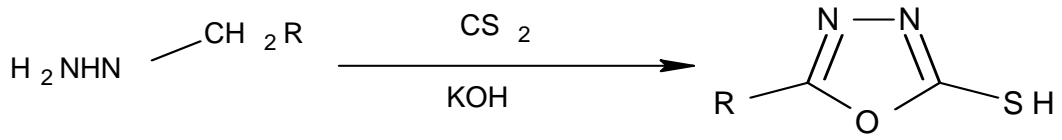
Şekil 27. 2-amino-4-aril/alkil-1,3,4-oksadiazollerin eldesi

Hidrazitlerin karboksilli asitler ile tanyoniklorür varlığında reaksiyonlarıyla da yüksek verimde oksadiazoller elde edilmiştir [33].



Şekil 28. Tiyoniklorür varlığında 1,3,4-oksadiazollerin sentezi

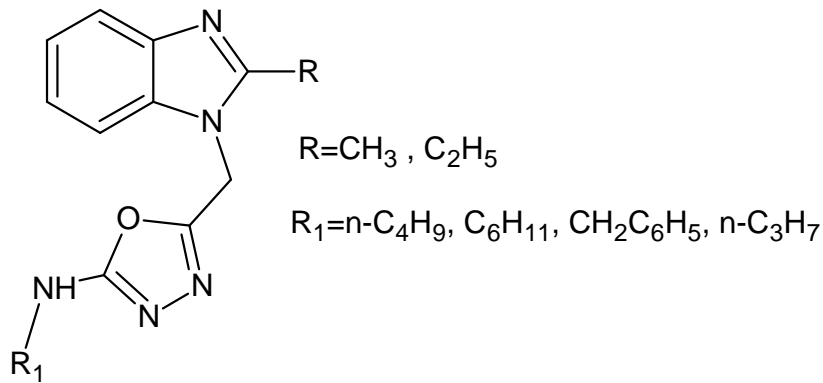
Bir başka yöntem ise hidrazitin CS_2 ve KOH ile reaksiyonundan 1,3,4 oksadiazoller elde edilmektedir[30].



Şekil 29. 1,3,4-oksadiazollerin bazik ortamda hidrazin hidrattan CS_2 ile sentezi

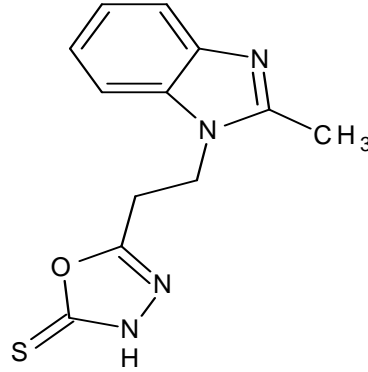
Oksadiazol çekirdeği farmasotik kimyada biyolojik aktifliği bakımından önemli heterosiklik yapılardan biridir. Literatürde kayıtlı olan bazı önemli biyolojik aktif 1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler aşağıda belirtilmiştir.

Habib ve arkadaşları bir seri oksadiazol-1-il-benzimidazol türevlerini sentezlemişler ve yaptıkları antimikrobiyal incelemeler sonucu 1-konumunda oksadiazol halkası taşıyan aşağıda genel formülü verilen bileşiklerin *S. aureus* ve *E. coli*' ye karşı antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [34].



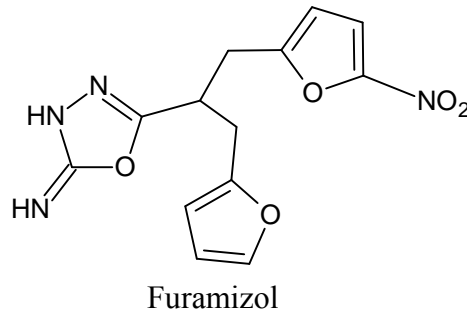
Şekil 30. Antibakteriyel aktiviteye sahip 1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler

El-Masry ve arkadaşları tarafından 5-[2-(2-metilbenzimidazol-1-il)etil]-[1,3,4]-oksadiazol-2-(3H)-tanyonun antimikrobiyal aktivitesi *B. cereus*, *E. coli*, *S. cerevisiae* ve *A. niger*'e karşı denenmiş ve *B. cereus*'a karşı çok iyi aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır [35].

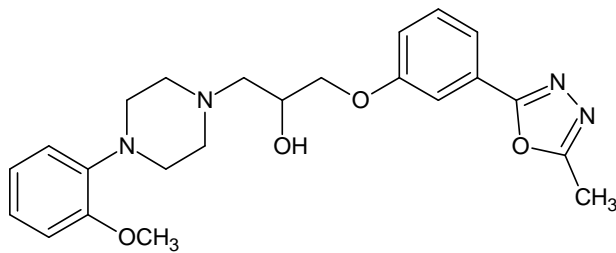


Şekil 31. Antimikrobiyal aktivite gösteren 1,3,4-oksadiazol bileşiği

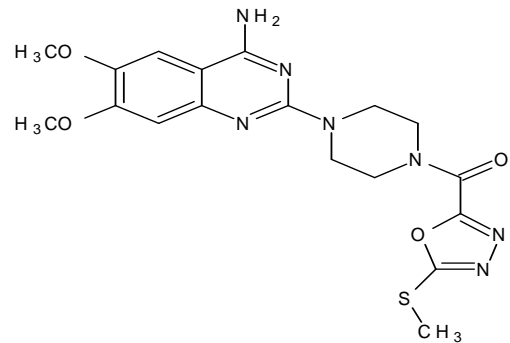
Ayrıca oksadiazol çekirdeği içeren furamizol gibi antibiyotikler, nesapidil ve tiodazosin gibi antidepresif haplar vardır.



Furamizol



Nesapidil

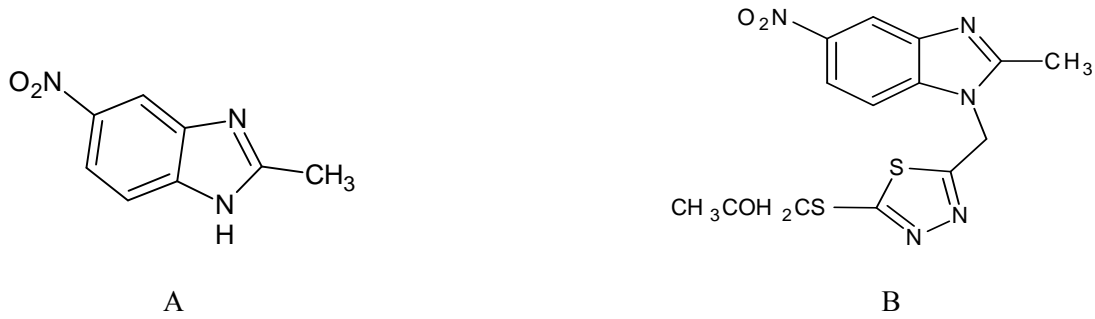


Tiodazosin

Şekil 32. 1,3,4-Oksadiazol yapısı içeren bazı ilaçlar

Ramla ve arkadaşları, 2-metil-5(6)-nitro-1H-benzimidazol'ün 1-konumuna değişik sübstitüentler ekleyerek farklı zincirlere sahip (tiyadiazol, tetrazol, triazol, tiyazol, triazin ve imidazol) heterosiklik bileşikler elde etmişlerdir. Bu bileşiklerin aktiviteleri göğüs kanserine etkileri açısından çalışılmış ve bileşiklerden iki tanesi aktif bulunmuştur.

Yapılan çalışmada bileşikler yapı-etki yönünden araştırılmıştır. 5- konumunda nitro grubu varlığının (A), benzimidazol halkasında serbest NH varlığının aktiviteyi arttırdığı (A), 1-substitüe-5-nitrobenzimidazoller arasında, 1-konumunun metilen köprüsüyle tiyadiazole bağlanması sonucunda elde edilen bileşikler arasında da tiyadiazol halkasının 2-konumunda 2-oksopropiltiyo grubu bulunmasının aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (B)[36].



Şekil 33. Göğüs kanseri tedavisi için geliştirilmiş benzimidazol ve tiyadiazol bileşikleri

2.YAPILAN ÇALIŞMALAR

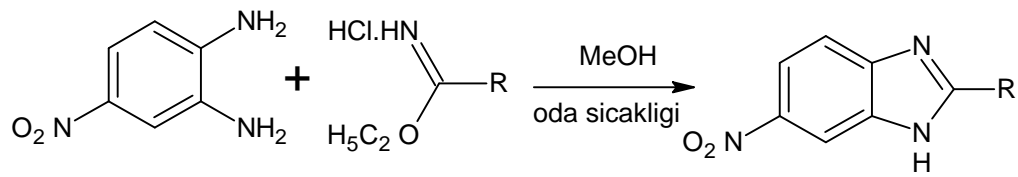
Bu tez çalışması Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IR ve Kütle spektrumları Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Kimya Bölümünde, ¹H-NMR spektrumları K.T.Ü Fen Fakültesi Kimya Bölümünde alınmıştır.

Çalışmamızda sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Büchi erime noktası cihazında tayin edilmiştir. Infrared spektrumları KBr tabletleri Perkin Elmer 100Series FTIR spektrofotometresinde kaydedilmiştir. ¹H-NMR spektrumları (DMSO-d₆, CDCl₃) ise Varian 200A spektrometresinde alınmıştır.

Çalışma için gerekli olan maddeler Fluka ve Merck firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yurt dışı ya da yerli kaynaklardan temin edilmiştir.

Bu tez çalışmasında yukarıdaki örneklerde de görüldüğü gibi biyolojik aktif benzimidazol halkası içeren potansiyel biyolojik aktif 1,3,4-oksadiazol türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Bu kapsamda biyolojik aktif benzimidazol halkası içeren 1,3,4-oksadiazol türevlerinin sentezi için ilk önce yeni bir yöntem kullanılarak literatürde kayıtlı olan 2a-d bileşikleri sentezlenmiştir [37-40].

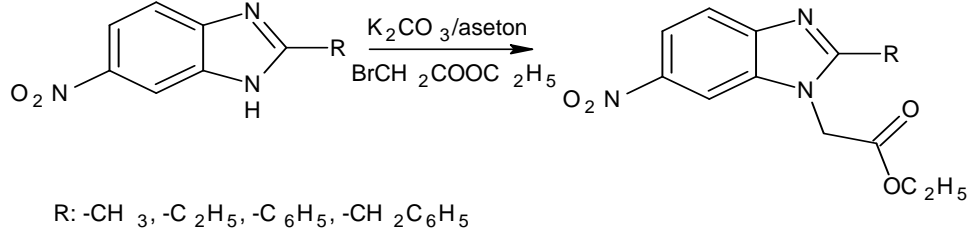
2a-d bileşiklerinin sentezi için literatürde kayıtlı olan yöntemlerden farklı olarak katalizöre gereksinim duyulmadan iminoesterhidroklorürler (1a-d) [41-43], 4-nitro-o-fenilendiamin ile metanol içerisinde oda sıcaklığında reaksiyona sokularak hedeflenen benzimidazol türevi bileşikler (2a-d) sentezlenmiştir.



R: -CH₃, -C₂H₅, -C₆H₅, -CH₂C₆H₅

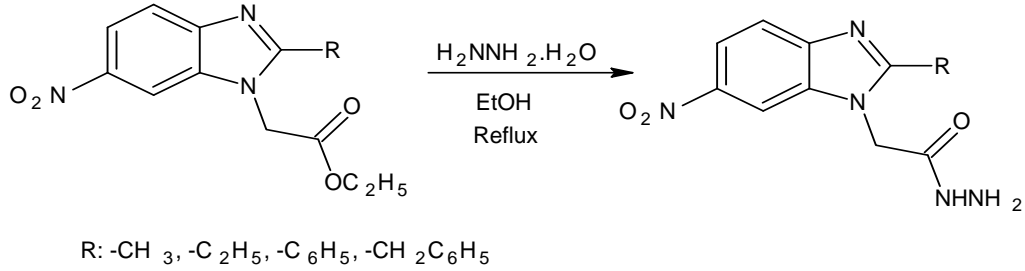
Şekil 34. Benzimidazollerin (2a-d) sentezi

Çalışmanın devamında, 2a-d bileşikleri bazik ortamda etilbromoasetat ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen asetat esterleri olan 3a-d bileşikleri elde edilmiştir.



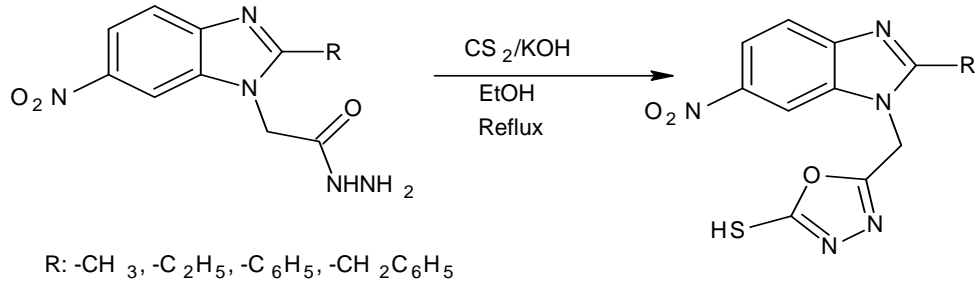
Şekil 35. Asetat esterlerinin (3a-d) sentezi

Çalışmanın bir sonraki basamağında ise elde edilen asetat esterleri(3a-d) hidrazin monohidrat ile etanol çözücüsünde reaksiyona sokulup hedeflenen 4a-d açıl hidrazit türevleri elde edilmiştir.



Şekil 36. Açıl hidrazit türevlerinin (4a-d) eldesi

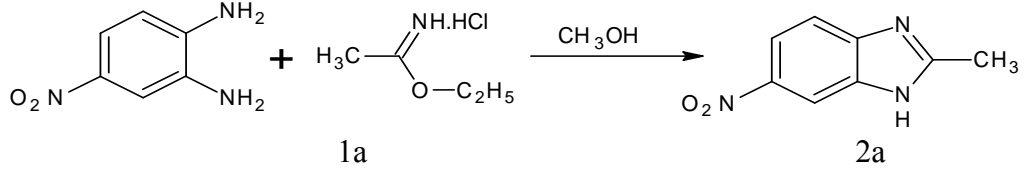
Son basamakta ise birer 1,3,4-oksadiazol türevi olan 5a-d bileşiklerinin sentezi, 4a-d açıl hidrazitlerinin bazik ortamda karbondisülfür ile muameleleri sonucu gerçekleştirilmiştir.



Şekil 37. 1,3,4-oksadiazol türevi bileşiklerin (5a-d) sentezi

Yukarıda verilen sentez basamaklarına ilişkin deneysel çalışmalar aşağıda tek tek sıralanmıştır.

2.1. 2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol (2a)



Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 4-nitro-o-fenilendiamin bileşiğinin (0.01 mol) 30 mL metanol içindeki çözeltisi üzerine 1a bileşiğinin (0.013 mol) metanoldeki çözeltisi ilave edilerek 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışım 2 saat geri soğutucu altında reflux edildi. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (etilasetat:heksan 3:1). Nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu, ürün su ile çöktürüldü. Elde edilen katı madde süzülerek etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Madde **2a** bileşiği olarak tanımlandı.

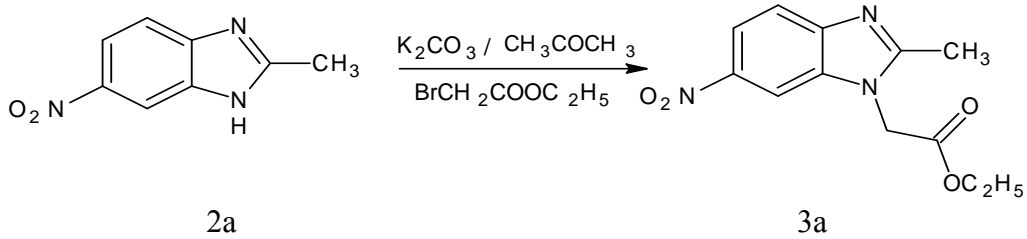
(Verim: %98, Erime noktası: 217-218°C)

IR Spektrumu: Ek şekil 1

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 2

MS: m/z: Ek şekil 3

2.2. Etil-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetat (3a)



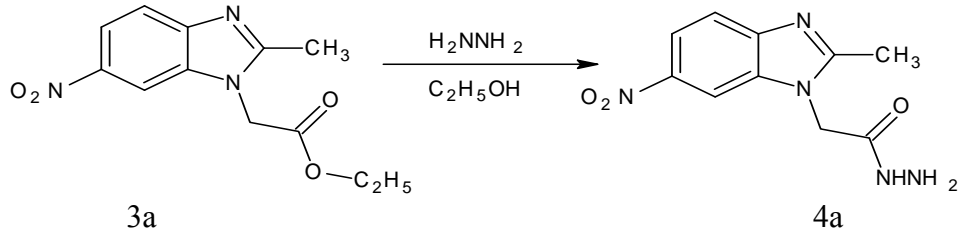
Yuvarlak dipli bir balonda 2a bileşiğinin (0.01 mol) 25 mL asetondaki çözeltisine K₂CO₃ (0.03 mol) ve etilbromoasetat (0.013mol) ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (etilasetat:heksan 4:1). Nihai karışıma su ilave edilerek oluşan ürün çöktürüldü. Çöken madde süzülerek etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. **3a** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: %84, Erime noktası: 127-128 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 4

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 5

MS: m/z: Ek şekil 6

2.3. 2-(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit (4a)



Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 3a bileşiğinin (0.01mol) 30 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine hidrazinmonohidrat(0.025mol) ilave edilerek 10 saat reflux edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çöken madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen madde 4a bileşiği olarak tanımlandı.

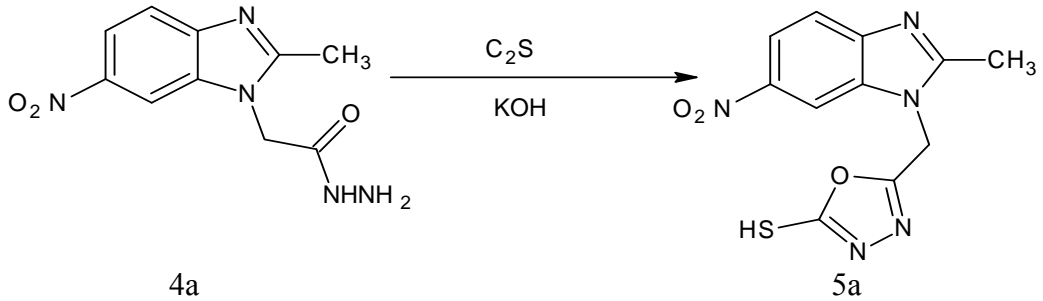
(Verim: %80, Erime noktası: 237-238 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 7

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 8

MS: m/z: Ek şekil 9

2.4. 5-[(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol(5a)



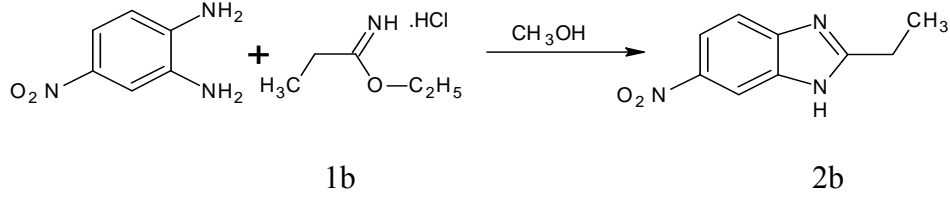
Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 4a bileşiğinin (0.01mol) 20 mL etanoldeki çözeltisi üzerine KOH (0.01mol)'in 20 mL sudaki çözeltisi ve CS₂ (0.01mol) ilave edilerek 8 saat refluks edildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan çözelti seyreltik HCl ile nötrleştirildi. Bir gece soğukta bekletildi, çöken madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 5a bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: %73, Erime noktası: 249-250 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 10

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 11

MS: m/z: Ek şekil 12

2.5. 2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol (2b)



Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 4-nitro-o-fenilendiamin bileşiğinin (0.01 mol) 30 ml metanol içindeki çözeltisi üzerine 1b bileşiğinin (0.013 mol) metanoldaki çözeltisi ilave edilerek 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışım 2 saat geri soğutucu altında reflux edildi. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (etilasetat:heksan 3:1). Nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu, ürün su ile çöktürüldü. Elde edilen katı madde süzülerek etanol-su karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Elde edilen madde **2b** bileşiği olarak tanımlandı.

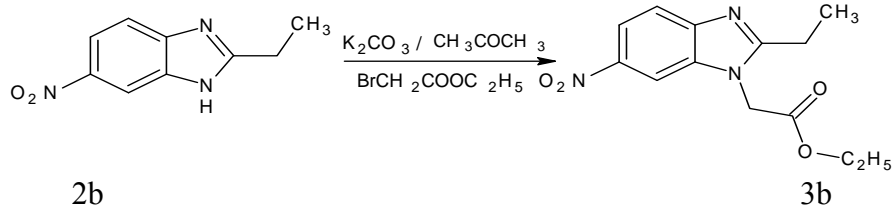
(Verim: %85, Erime noktası: 166-167 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 13

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 14

MS: m/z: Ek şekil 15

2.6. Etil-(2-etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetat (3b)



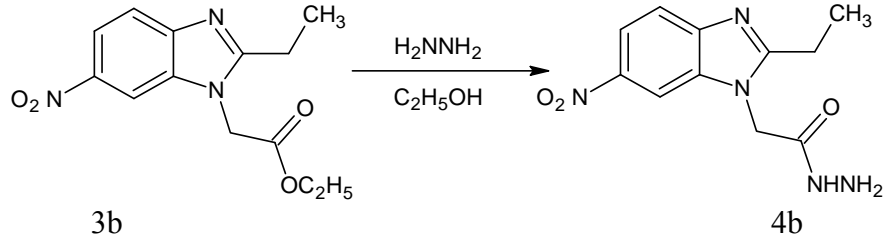
Yuvarlak dipli bir balonda 2b bileşiğinin (0.01 mol) 25 mL asetonadaki çözeltisine K₂CO₃ (0.03 mol) ve etilbromoasetat (0.013mol) ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (etilasetat:heksan 4:1). Nihai karışıma su ilave edilerek ürün çöktürüldü. Çöken madde süzülerek etilalkol-su karışımında saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **3b** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: %96, Erime noktası: 144-145 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 16

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 17

MS: m/z: Ek şekil 18

2.7. 2-(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit (4b)



Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 3b bileşiğinin (0.01mol) 30 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine hidrazinmonohidrat(0.025mol) ilave edilerek 10 saat reflux edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çöken madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen madde **4b** bileşiği olarak tanımlandı.

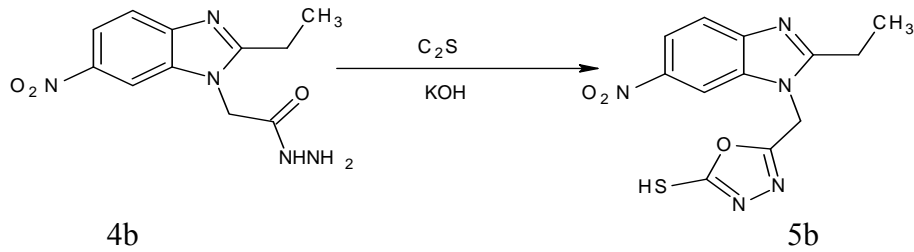
(Verim: %62, Erime noktası: 219-220 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 19

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 20

MS: m/z: Ek şekil 21

2.8. 5-[(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (5b)



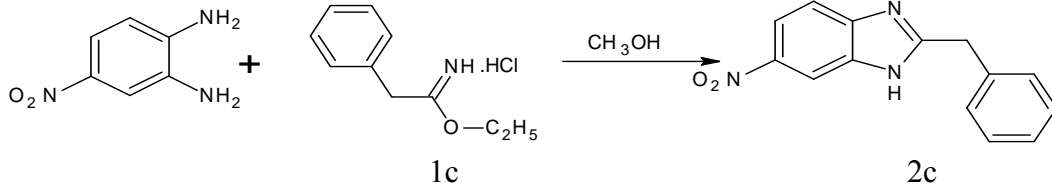
Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 4b bileşiğinin (0.01mol) 20 mL etanoldeki çözeltisi üzerine KOH (0.01mol)'in 20 mL sudaki çözeltisi ve CS₂ (0.01mol) ilave edilerek 8 saat reflüks edildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan çözelti seyreltik HCl ile nötrleştirildi. Bir gece soğukta bekletildi, çöken madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **5b** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: %65, Erime noktası: 262-263°C)

IR Spektrumu: Ek şekil 22

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 23

MS: m/z: Ek şekil 24

2.9. 2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol (2c)



Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 4-nitro-o-fenilendiamin bileşiğinin (0.01 mol) 30 ml metanol içindeki çözeltisi üzerine 1c bileşiğinin (0.013 mol) metanoldaki çözeltisi ilave edilerek 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışım 2 saat geri soğutucu altında reflux edildi. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (etilasetat:heksan 3:1). Nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu, ürün su ile çöktürüldü. Elde edilen katı madde süzülerek etanol-su karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Elde edilen madde **2c** bileşiği olarak tanımlandı.

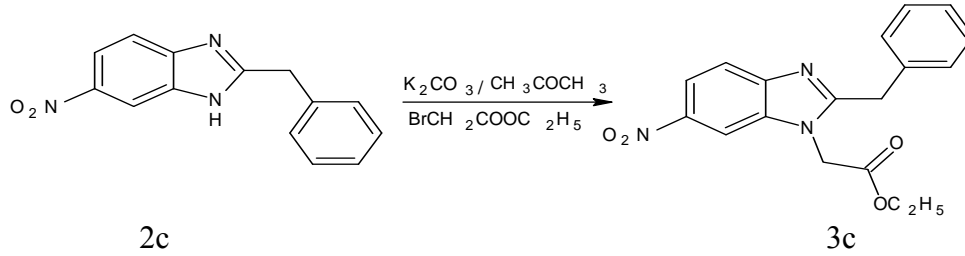
(Verim: %81, Erime noktası: 182-183°C)

IR Spektrumu: Ek şekil 25

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 26

MS: m/z: Ek şekil 27

2.10. Etil-(2-benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetat (3c)



Yuvarlak dipli bir balonda 2c bileşiğinin (0.01 mol) 25 mL asetondaki çözeltisine K₂CO₃ (0.03 mol) ve etilbromoasetat (0.013mol) ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (etilasetat:heksan 4:1). Nihai karışıma su ilave edilerek ürün çöktürüldü.

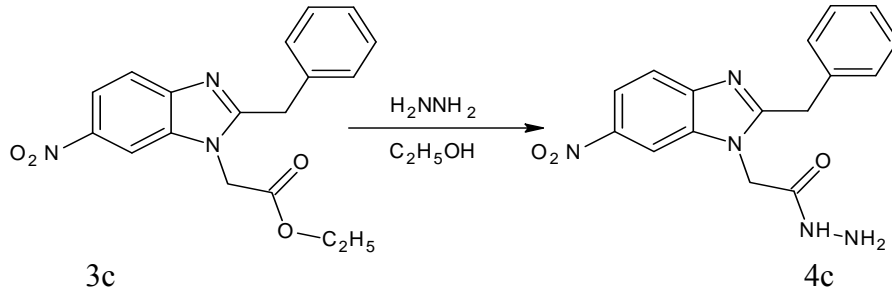
Çöken madde süzülerek etilalkol-su karışımında saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **3c** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: %96, Erime noktası:129-130 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 28

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 29

MS: m/z: Ek şekil 30

2.11. 2-(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit (4c)



Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 3c bileşiğinin (0.01mol) 30 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine hidrazinmonohidrat(0.025mol) ilave edilerek 10 saat reflux edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çöken madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen madde 4c bileşiği olarak tanımlandı.

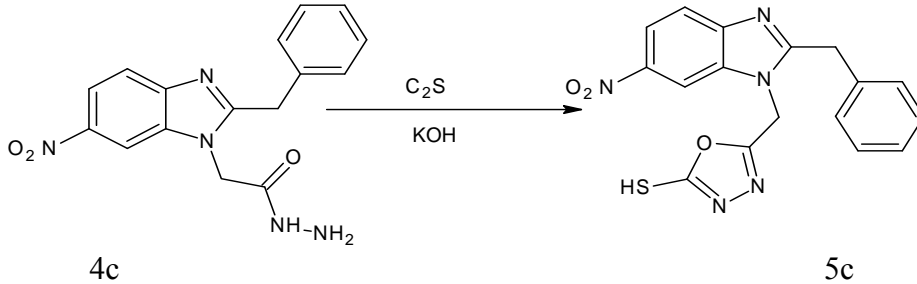
(Verim: %95, Erime noktası:235-236 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 31

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 32

MS: m/z: Ek şekil 33

2.12. 5-[(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (5c)



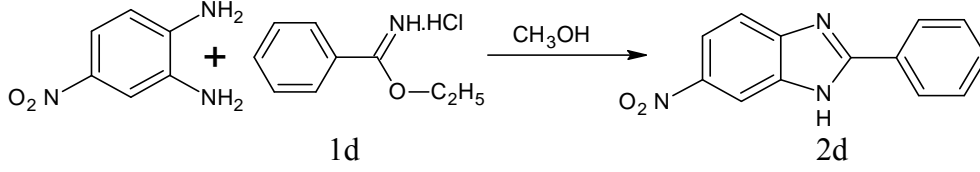
Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 4c bileşiğinin (0.01mol) 20 mL etanoldeki çözeltisi üzerine KOH (0.01mol)'in 20 mL sudaki çözeltisi ve CS₂ (0.01mol) ilave edilerek 8 saat reflüks edildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan çözelti seyreltik HCl ile nötrleştirildi. Bir gece soğukta bekletildi, çöken madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 5c bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: %70, Erime noktası:240-241°C)

IR Spektrumu: Ek şekil 34

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 35

MS: m/z: Ek şekil 36

2.13. 2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol (2d)



Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 4-nitro-o-fenilendiamin bileşiğinin (0.01 mol) 30 ml metanol içindeki çözeltisi üzerine 1d bileşiğinin (0.013 mol) metanoldaki çözeltisi ilave edilerek 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışım 2 saat geri soğutucu altında reflux edildi. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (etilasetat:heksan 3:1). Nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu, ürün su ile çöktürüldü. Elde edilen katı madde süzülerek etanol-su karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Elde edilen madde **2d** bileşiği olarak tanımlandı.

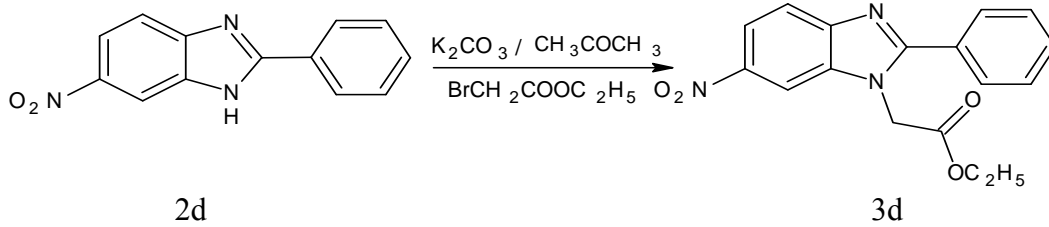
(Verim: %89, Erime noktası: 197-198°C)

IR Spektrumu: Ek şekil 37

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 38

MS: m/z (%):Ek şekil 39

2.14. Etil-(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat (3d)



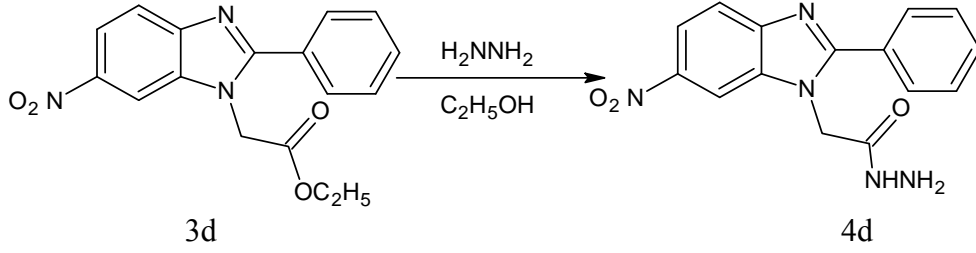
Yuvarlak dipli bir balonda 2d bileşiğinin (0.01 mol) 25 mL asetondeki çözeltisine K₂CO₃ (0.03 mol) ve etilbromoasetat (0.013mol) ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (etilasetat: haksan 4:1). Nihai karışıma su ilave edilerek ürün çöktürüldü. Çöken madde süzülerek etilalkol-su karışımında saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **3d** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim:%84, Erime noktası:84-85 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 40

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 41

MS: m/z: Ek şekil 42

2.15. 2-(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit (4d)



Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 3d bileşiğinin (0.01mol) 30 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine hidrazinmonohidrat (0.025mol) ilave edilerek 10 saat reflux edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çöken madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen madde **4d** bileşiği olarak tanımlandı.

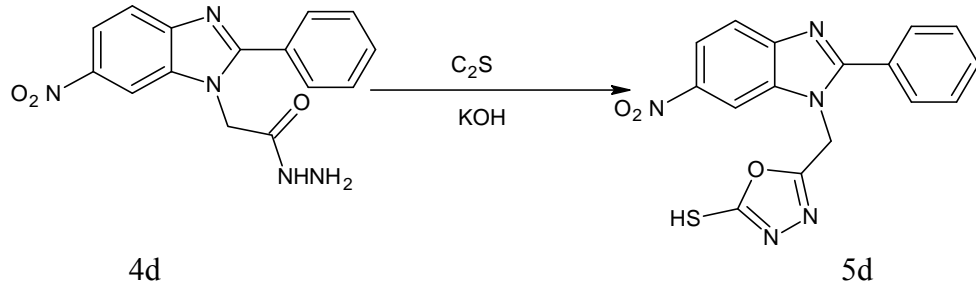
(Verim: %88, Erime noktası:255-256 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 43

¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 44

MS: m/z: Ek şekil 45

2.16. 5-[(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (5d)



Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 4d bileşiğinin (0.01mol) 20 mL etanoldaki çözeltisi üzerine KOH (0.01mol)'in 20 mL sudaki çözeltisi ve CS₂ (0.01mol) ilave edilerek 8 saat reflüks edildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan çözelti seyreltik HCl ile nötrleştirildi. Bir gece soğukta bekletildi, çöken madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **5d** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: % 62, Erime noktası: 267-269 °C)

IR Spektrumu: Ek şekil 36

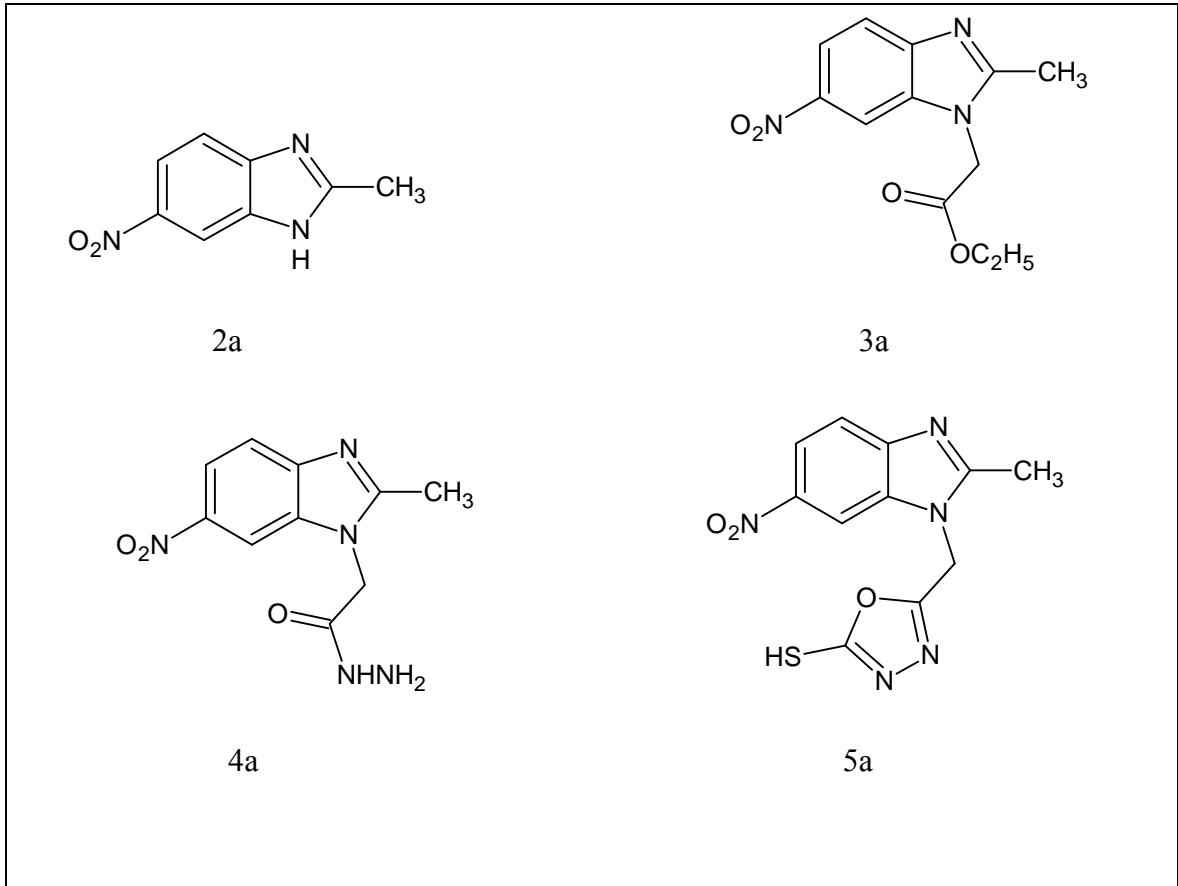
¹H-NMR Spektrumu: Ek şekil 47

MS: m/z: Ek şekil 48

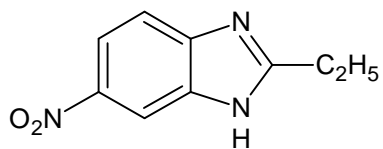
3. BULGULAR

Bu çalışma kapsamında 4'ü literatürde kayıtlı ve 12'si yeni olan toplam 16 bileşik sentezlenmiş olup bunların yapıları IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Spektrumlara ilişkin olarak elde edilen spektral veriler bileşiklerin kodlarının hemen altında verilmiştir. Tümü katı halde elde edilen bileşiklerin IR spektrumları KBr tabletleri halinde alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-*d*₆ ve CDCl₃ 'da alınmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma değeri olarak dötöro çözücülerde kullanılan TMS (tetrametilsilan) esas alınmıştır. Kütle spektrumları ise metanol içerisinde 1 ppm lik çözeltileri hazırlanarak alınmıştır.

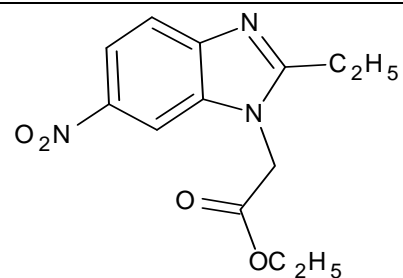
Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin formülleri



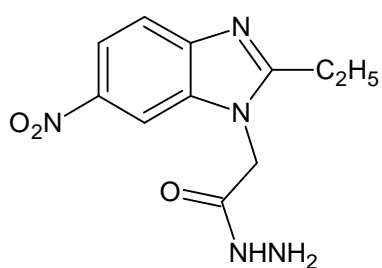
Tablo 1'in devamı



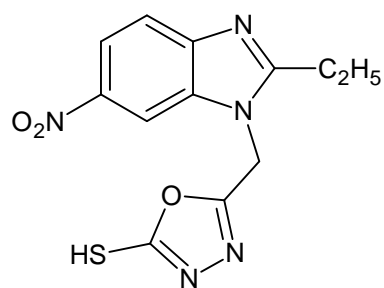
2b



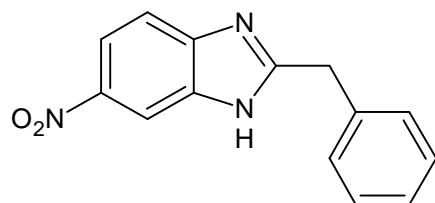
3b



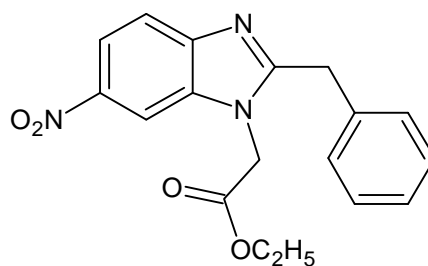
4b



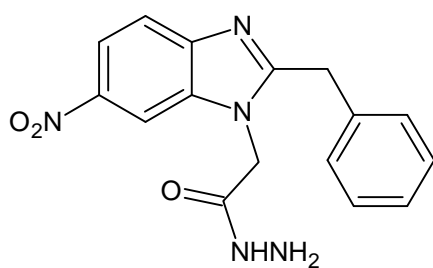
5b



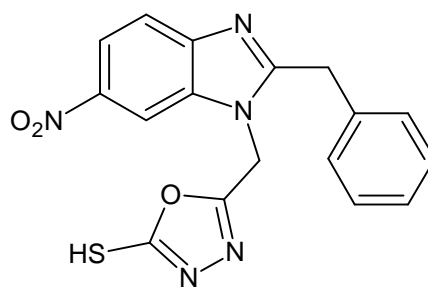
2c



3c

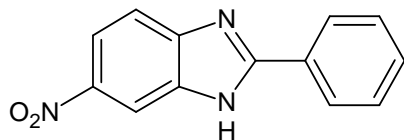


4c

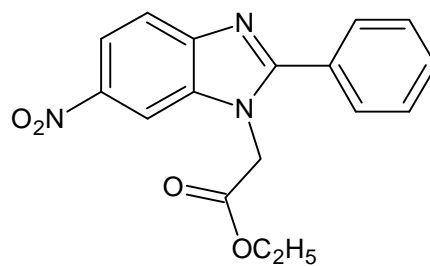


5c

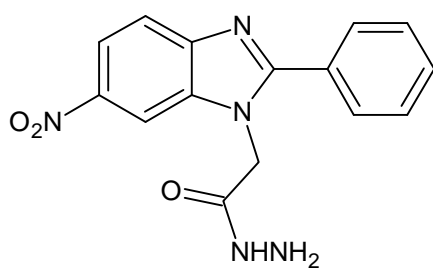
Tablo 1'in devamı



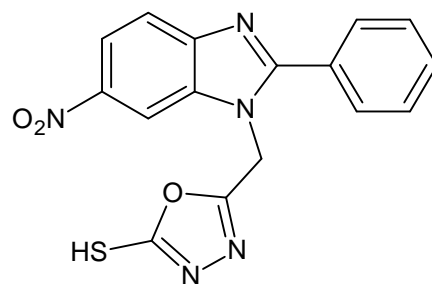
2d



3d



4d



5d

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin IR verileri(KBr, cm⁻¹)

Bileşik No	$\nu_{\text{NH}_2}, \nu_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{C=O}}, \nu_{\text{C-O}}$	$\nu_{\text{S-H}}, \nu_{\text{C-S}}$	ν_{NO_2}	$\nu_{\text{C=N}}$
2a	-	-	-	1513-1339	1630
3a	-	1749, 1211 ^b	-	1515-1337	1619
4a	3300, 3180 ^a	1654	-	1522-1340	1620
5a	-	1145 ^b	2698, 1250 ^c	1518-1343	1618
2b	-	-	-	1516-1341	1625
3b	-	1741, 1233 ^b	-	1520-1334	1619
4b	3298, 3101 ^a	1671	-	1522-1338	1621
5b	-	1155 ^b	2692, 1248 ^c	1523-1340	1619
2c	-	-	-	1511-1341	1625
3c	-	1741, 1217 ^b	-	1518-1341	1619
4c	3300, 3106 ^a	1671	-	1518-1350	1633
5c	-	1146 ^b	2717, 1245 ^c	1519-1341	1620
2d	-	-	-	1522-1338	1627
3d	-	1740, 1215 ^b	-	1528-1346	1617
4d	3302, 3091 ^a	1669	-	1527-1350	1626
5d	-	1141 ^b	2713, 1252 ^c	1521-1338	1617

a= NH, b= C-O, c= C-S

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin H-NMR verileri (DMSO-d₆, CDCl₃, δ, ppm)

Bileşik no	SH, NH, NH ₂	N-CH ₂	-CH ₃	-CH ₂ - , O-CH ₂ -	ArH
2a	12.5(s,1H,NH)	-	2.4(s,3H,CH ₃)	-	8.3-7.5 (m,3H,Ar-H)
3a	-	4.8(d,2H,CH ₂)	1.2(t,3H,CH ₃ , <i>J</i> :7,2 Hz), 2.6(s,3H,CH ₃)	4.2 ^b (q,2H,CH ₂ , <i>J</i> :7 Hz)	8.6-7.2 (m,3H,Ar-H)
4a	9.5(s,1H,NH), 4.3 ^a (s,2H,NH ₂)	4.9(d,2H,CH ₂)	2.4(s,3H,CH ₃)	-	8.5-7.6 (m,3H,Ar-H)
5a	14.2 ^c (s,1H,SH)	5.7(d,2H,CH ₂)	2.4(s,3H,CH ₃)	-	8.4-7.8 (m,3H,Ar-H)
2b	12.8(s,1H,NH)	-	1.2(t,3H,CH ₃ , <i>J</i> : 7,6 Hz)	2.8(q,2H,CH ₂ , <i>J</i> : 7,4 Hz)	8.4-7.6 (m,3H,Ar-H)
3b	-	4.9(d,2H,CH ₂)	1.2(t,3H,CH ₃ , <i>J</i> : 7 Hz), 1.4(t,3H,CH ₃ , <i>J</i> :7,4 Hz)	2.8,(q,2H,CH ₂ , <i>J</i> : 7.4 Hz) 4.2 ^b (q,2H,CH ₂ , <i>J</i> : 7 Hz)	8.2-7.2 (m,3H,Ar-H)
4b	9.5(s,1H,NH), 4.3 ^a (s,2H,NH ₂)	4.9(d,2H,CH ₂)	1.3(t,3H,CH ₃ , <i>J</i> : 7,2 Hz)	2.7(q,2H,CH ₂ , <i>J</i> : 7,4 Hz)	8.4-7.6 (m,3H,Ar-H)
5b	14 ^c (s,1H,SH), 10.6(s,1H,NH)	5.8(d,2H,CH ₂)	1.3(t,3H,CH ₃)	2.9(q,2H,CH ₂)	8.8-7.7 (m,3H,Ar-H)
2c	-	-	-	4.3(s,2H,CH ₂)	8.4-7.2 (m,8H,Ar-H)

3c	-	4.7(d,2H,CH ₂)	1.2(t,3H,CH ₃)	4.3(s,2H,CH ₂) 3.9 ^b (q,2H, CH ₂)	8.6-7.2 (m,8H,Ar-H)
4c	9.6(s,1H,NH), 4.3 ^a (s,2H,NH ₂)	5.0(d,2H,CH ₂)	-	4.2(s,2H,CH ₂)	8.5-7.3 (m,8H,Ar-H)
5c	14.2 ^c (s,1H,SH), 10.7(s,1H,NH)	5.8(d,2H,CH ₂)	-	4.3(s,2H,CH ₂)	8.7-7.2 (m,8H,Ar-H)
2d	10.6(s,1H,NH)	-	-	-	8.4-7.5 (m,8H,Ar-H)
3d	-	5.0(d,2H,CH ₂)	1.3(t,3H,CH ₃ , <i>J</i> : 7 Hz)	4.3 ^b (q,2H,CH ₂ , <i>J</i> : 7,2 Hz)	8.7-7.2 (m,8H,Ar-H)
4d	9.6(s,1H,NH), 4.3 ^a (s,2H,NH ₂)	5.0(d,2H,CH ₂)	-	-	8.9-7.6 (m,8H,Ar-H)
5d	-	5.8(d,2H,CH ₂)	-	-	8.8-7.6 (m,8H,Ar-H)

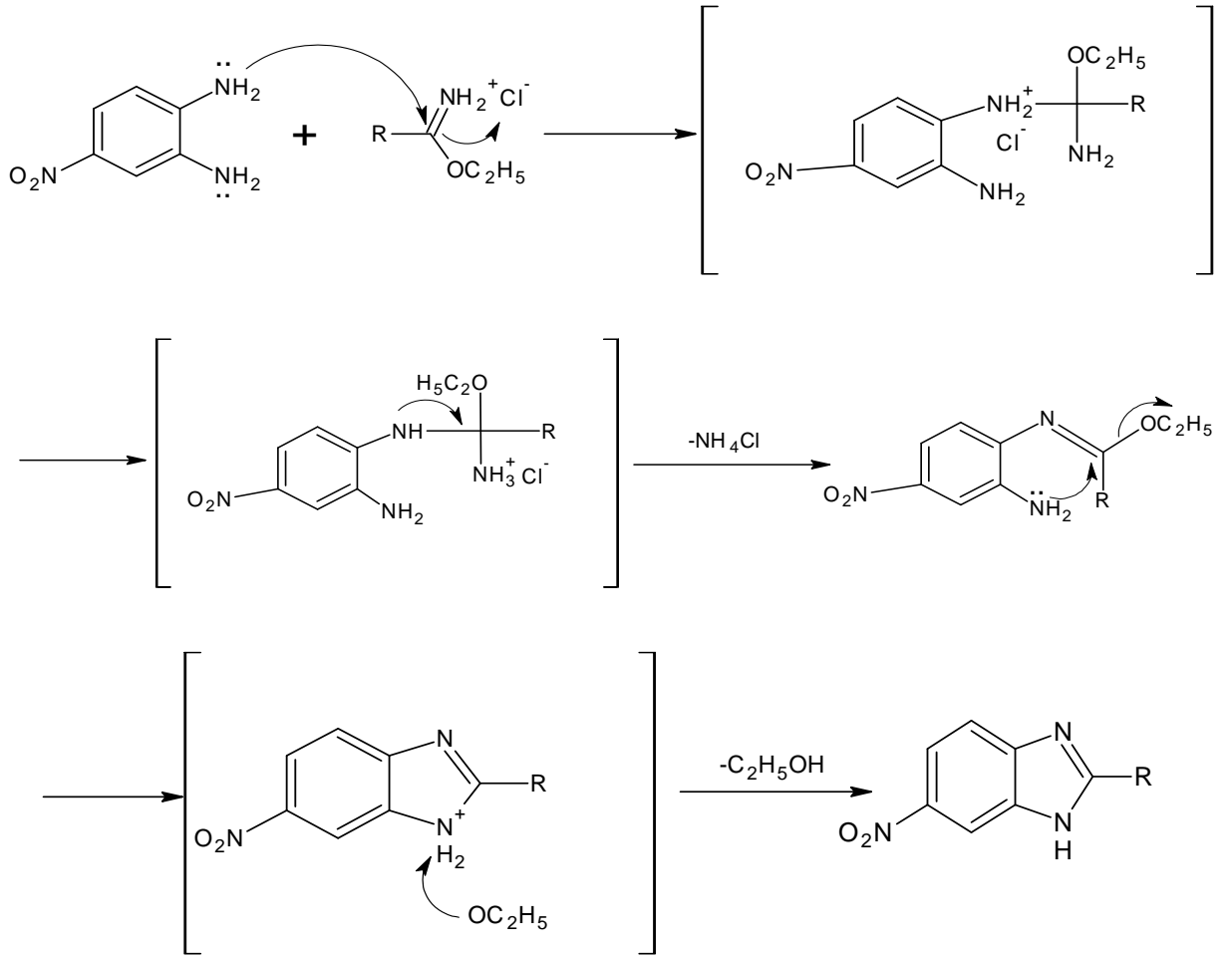
a=NH₂, b= -O-CH₂- c=SH

Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrum verileri

Bileşik no	$[M]^+$
2a	178 $[M]^+$
3a	264 $[M]^+$, 286 $[M+Na]^+$
4a	250 $[M]^+$
5a	292 $[M]^+$
2b	192 $[M]^+$, 214 $[M+Na]^+$
3b	278 $[M]^+$, 300 $[M+Na]^+$
4b	264 $[M]^+$, 286 $[M+Na]^+$
5b	306 $[M]^+$
2c	254 $[M]^+$, 276 $[M+Na]^+$
3c	340 $[M]^+$, 362 $[M+Na]^+$
4c	326 $[M]^+$, 348 $[M+Na]^+$
5c	353.99 $[M]^+$
2d	240 $[M]^+$
3d	326 $[M]^+$, 348 $[M+Na]^+$
4d	312 $[M]^+$, 334 $[M+Na]^+$
5d	368 $[M]^+$

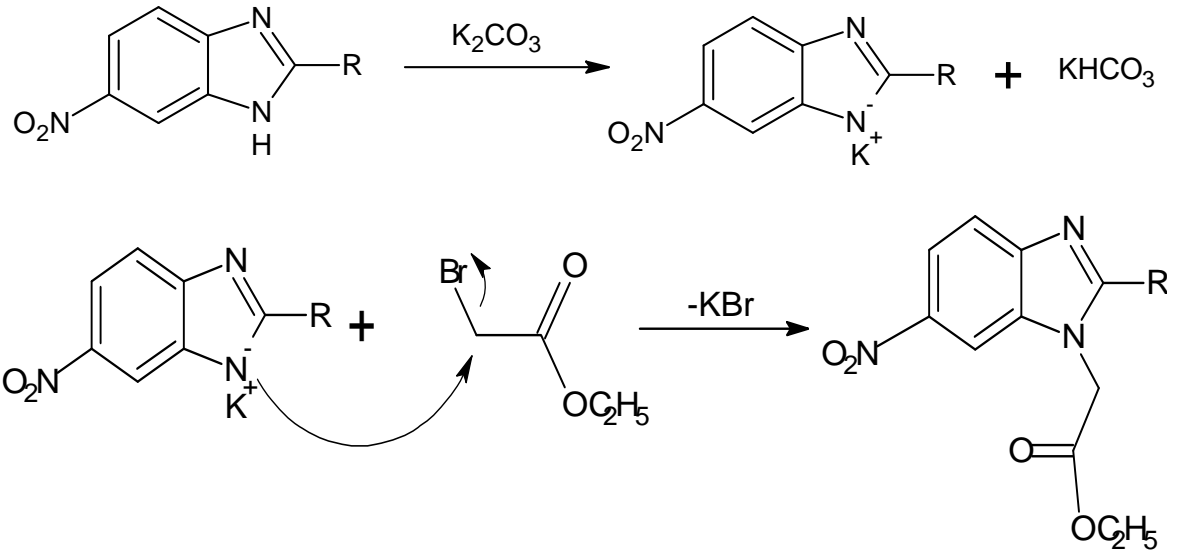
4. TARTIŞMA

Çalışmanın ilk kısmında sentezlenmiş olan imino ester ile 4-nitro-o-fenilendiaminin reaksiyonu sonucu 6-nitro-2-alkil/aril-1H-benzimidazol türevleri (2a-d) elde edilmiştir. Literatürde kayıtlı olan bu benzimidazoller yeni bir yöntemle katalizör kullanılmaksızın daha yüksek verimle elde edilmiştir.



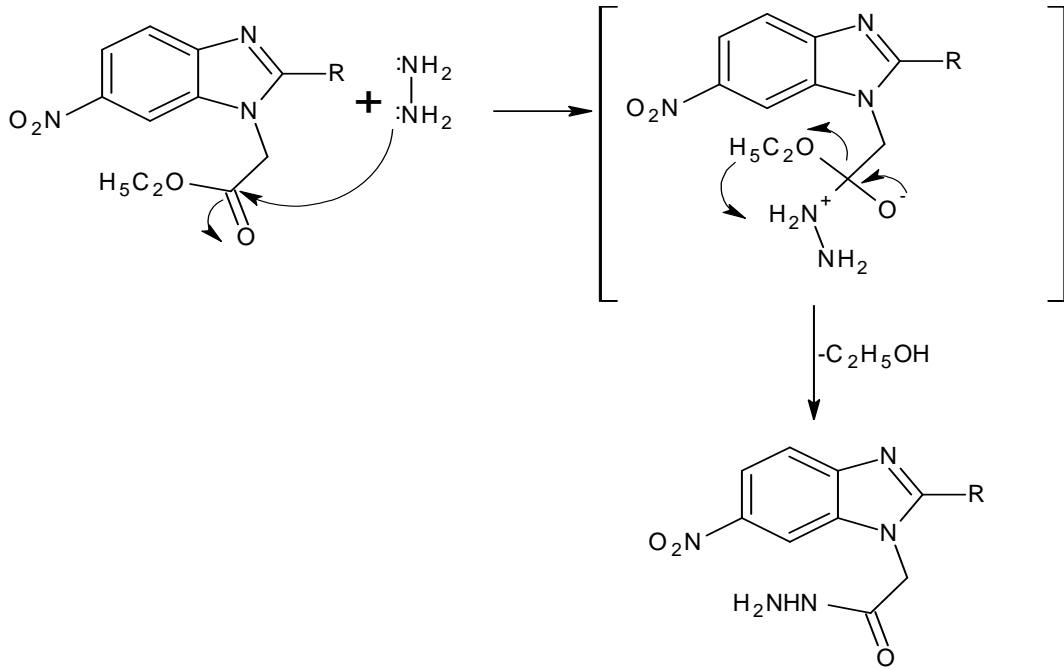
Şekil 38. 6-Nitro-2-alkil/aril-1H-benzimidazol bileşiğinin oluşum mekanizması

Elde edilen bu bileşiklerdeki azota bağlı olan protonun asidik özelliğinden dolayı bu proton zayıf bir baz olan K_2CO_3 ile kopartılıp sübstitüsyon reaksiyonu için nükleofil elde edilmiştir. Bu nükleofil ile etilbromoasetat etkileştirilerek etil-(2-alkil/aril-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat türevleri (3a-d) elde edilmiştir.



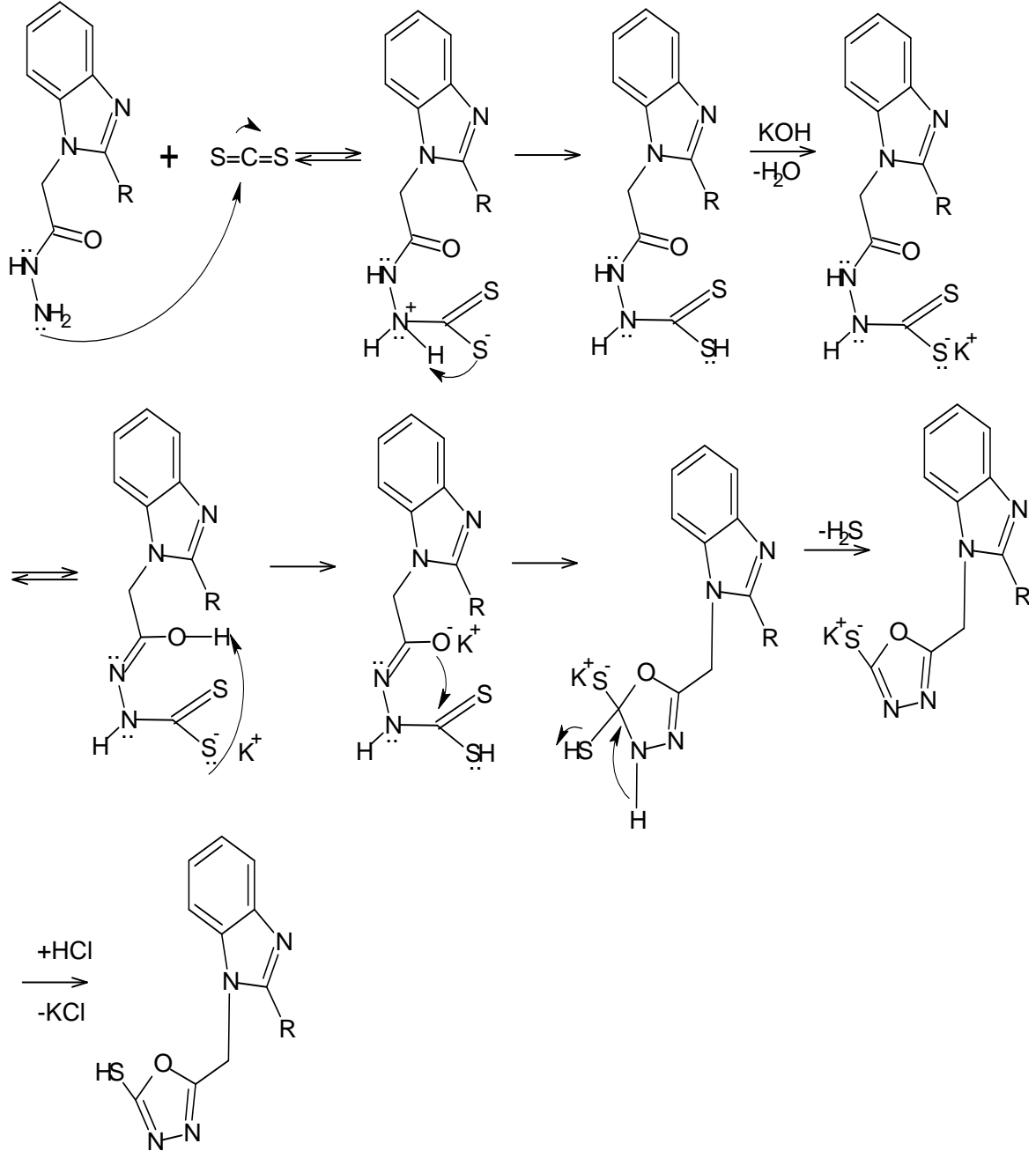
Şekil 39. Etil-(2-alkil/aryl-6(5)-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat eldesi mekanizması

Çalışmanın üçüncü basamağında elde edilen 2-(2-alkil/aryl-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit (4a-d), etil-(2-alkil/aryl-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin hidrazinhidrat ile etkileştirilmesi sonucunda elde edilmiştir.



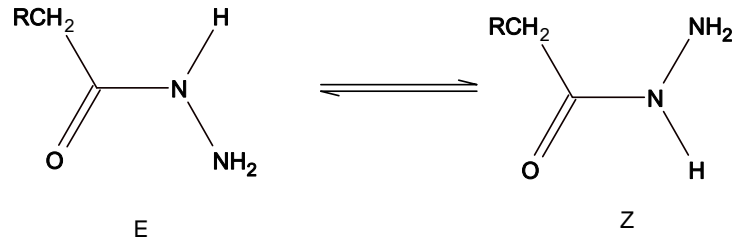
Şekil 40. 2-(2-Alkil/aryl-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit eldesi mekanizması

Çalışmanın dördüncü basamağında 2-(2-alkil/aril-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin KOH ve CS₂ ile reaksiyonundan 1,3,4-oksadiazol türevleri (5a-d) elde edilmiştir.



Şekil 41. 5-[(2-alkil/aril-6(5)-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol

Hidrazid bileşikleri, DMSO-*d*6 içerisinde çözündüğü zaman amit tek bağının etrafında serbest dönmeden kaynaklanan E/Z konformer dengesinin oluştuğu ve bu dengede Z konformerinin daha baskın olduğu bilinmektedir. Bu E/Z konformer dengesinden ötürü bazı protonların kimyasal çevresi değişmekte ve ¹H-NMR spektrumunda ikili setler halinde sinyaller görülmektedir [44-46]. Bu nedenle sentezlenen 4 a-d bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde özellikle N-CH₂, NH ve NH₂ protonlarına ait sinyallerin ikili setler halinde çıktığı görülmektedir. Bu sinyallerden yüksek şiddetli olanlar Z konformerine, düşük şiddetli olanlar ise E konformerine aittir.



Şekil 42. Hidrazid bileşiklerindeki E/Z konformer dengesi

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Benzimidazol iskeleti içeren bileşiklerin biyolojik özellikleri bakımından son derece önemli oldukları literatürde kayıtlıdır [17-19]. Bu bakımdan bu iskeleti içeren türev bileşiklerin sentezine ilişkin çalışmalar dikkat çekmektedir. Bu kapsamda özellikle 1,3,4-oksadiazol halkası içeren benzimidazol türevi bileşiklerin de önemli olduğu literatürde belirtilmiştir [34,35]. Bu nedenle bu çalışmada da uygun çıkış maddelerinden yola çıkılarak öncelikle farklı bir yöntemle hedeflenen benzimidazol bileşikleri yüksek verimde elde edilmiştir. Daha sonra bunlar ester türevlerine ve devamında hidrazit türevlerine dönüştürülmüştür. Son basamakta ise potansiyel biyolojik özellikte olan 1,3,4-oksadiazol halkası içeren benzimidazol türevleri elde edilmiştir.

Ayrıca, bu çalışma sonucunda literatürde kayıtlı olan 4 benzimidazol türevi madde yeni bir yöntemle sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında ise literatürde kayıtlı olmayan 12 madde sentezlenip yapıları aydınlatılmıştır. Elde edilen bileşiklerin erime noktaları belirlenmiş, yapıları IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Böyle sistemlerin türevlerinin sentezlenmesinin ve çeşitli biyolojik özellikleri bakımından incelenmesinin bu kapsamda yeni çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

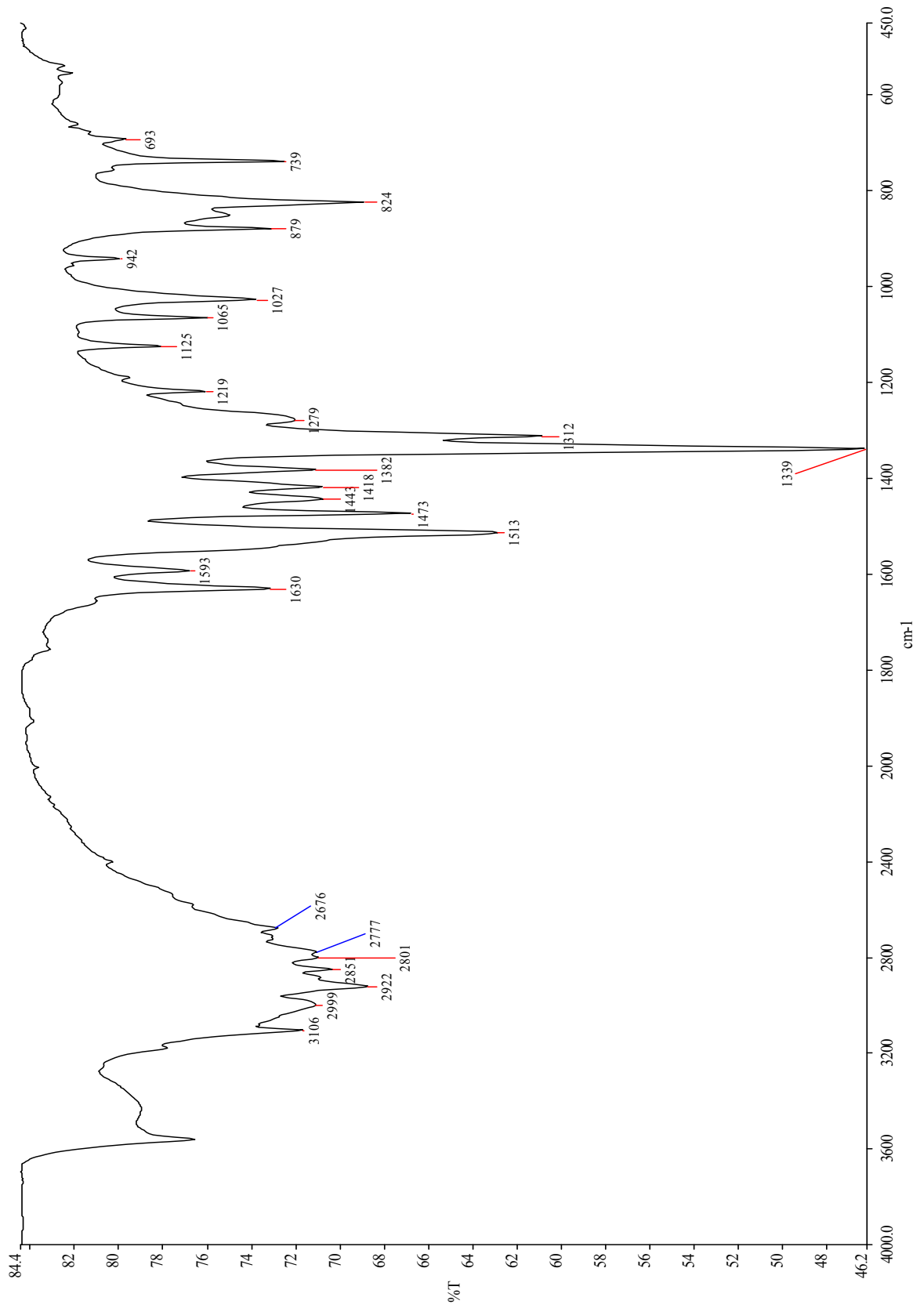
- [1] Foye, W.O., Cancer Chemotherapeutic Agents, American Chemical Society, Washington DC, 1995, 1-212.
- [2] Podunavac-Kuzmanovic, S.O., Cvetkovic, D.M. Antibacterial evaluation of Some Benzimidazole Derivatives and their Zinc(II) Complexes, J.Serb. Chem. Soc., 2007, 72 (5) : 459-466.
- [3] Göker, H. Tunçbilek, M., Süzen, S., Kuş, C., Altanlar, N. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 2-Phenyl-J-substituted Carboxamido-1H-benzimidazole Derivatives, Arch. Pharm. Pharm. Med.Chem., 2001, 334, 148-152.
- [4] Pool, W. O., Hardwood, H.J. Ralston, A.W., 2-Alkylbenzimidazoles as Derivatives for the Identification of Aliphatic Acids , J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 178 – 179.
- [5] Phillips, M.A., Bis-Benzimidazoles, J. Am.Chem. Soc., 1942, 64, 187.
- [6] Hein, D. W., Alheim, R.J., Levavitt, J. J., The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-alkyl-substitued benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 427-429.
- [7] Hinsberg, O., Ueber die Einwirkung einwerthiger Aldehyde der Fettreihe auf m- p-Toluyldiamin. Ber., 1887, 20 1585 –1591.
- [8] Kim, J. S., Yu, C., Liu, A., Liu L. F., Lavoie, E. J., Terbenzimidazoles: Influence of 2'', 4-, and 5- Substituents on Cytotoxicity and Relative Potency as Toposemerase I Poisons. J. Med. Chem., 1997, 40, 2818-2824.
- [9] Trivedir. DE, S. K, Gibbs, A., A Convenient One-pot Synthesis of 2-substitued Benzimidazoles, J. Mol. Catal. A. Chem., 2006, 245, 8-11.
- [10] Elderfield, R.C., Kreysa, F.J., The Reaction of o-Phenylenediamine and of 8-Amino-1,2,3,4- tetrahydroquinoline Derivatives with Carbonyl Compounds, J. Am.Chem. Soc., 1948, 70, 44-48.
- [11] Wright, J.B., The Chemistry of Benzimidazoles. Chem. Rev., 1951, 48, 397.
- [12] Smith, L.I., Harris, S.A., Studies on the Polymethylbenzenes. The Nitration of Pentamrthylbenzene and of Hexamethyl - and Hexaethylbenzene, J.Am.Chem.Soc., 1935, 57, 1289 –1292.
- [13] Çakır, B., Büyükbingöl, E., Uçucu, Ü., Abbasoğlu, U., Noyanalpan, N., 1988, Benzimidazole derivates: bis-benzimidazoles and their Antifungal Activites, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 5(1), 71-77.

- [14] Wagner, E.C., Some Reactions of Amidines as Ammono – Carboxylic Acids or Esters, J .Org Chem., 1940, 5, 133 – 141.
- [15] Raeymaekers, A .H .M., Van Gelder, J.L.H., Roevens, L.F.C., Janssen, P.A .J., Synthesis and Anthelmintic Activity of Alkyl–(5–acyl–1H–benzimidazol–2–yl) Carbamates, Arzneim.- Forsch /Drug Res., 1978, 28(1), 586 – 594.
- [16] Ohemeng, K. A., Roth, B., Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors : Benzimidazole and Indole Derivatives, J. Med. Chem., 1991, 34, 1383-1394.
- [17] Matthews, C. J., Broughton, V., Bernardinelli, G., Melich, X., Brand, G., Wills, A. C., Williams, A. F., Molecular Bricklaying: The Protonated Benzimidazole Moiety as a Synthon for Crystal Engineering, New Journal Chemistry, 2003, 27, 354- 358.
- [18] Roderick, W. R., Nordeen, C. W. Jr., Von Esch, A. M., Appell, R. N., Bisbenzimidazoles. Potent Inhibitors of Rhinoviruses, Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 655-658.
- [19] Nguyen, P.T.M., Baldeck, J.D., Olsson, J., Marquds, R.E., Antimicrobial Actions of benzimidazoles Against Oral Streptococci. Oral Microbiology Immunology, 2005, 20, 93-100.
- [20] Ji, H., Zhang, H., A New Strategy to Combat Alzheimer’s Disease. Combining Radical-Scavenging Potential with Metal-Protein-Attenuating Ability in One Molecule, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15, 21-24.
- [21] White, A. W., Almassy, R., Calvert, A. H., Curtin, N. J., Griffin, R. J., Hostomsky, Z., Maegly, K., Newell, D. R., Srinivassan, S., Golding, B. T., Resistance-Modifying Agents. 9. Synthesis and Biological Properties of Benzimidazole Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Poly(ADP-Ribose) Polymerase, Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, 4084- 4097.
- [22] Skalitzky, D. J., Marakovits, J. T., Maegley, K. A., Eker, A., Yu, X-H., Hostomsky, Z., Webber, S. E., Eastman, B. W., Almassy, R., Li, J., Tricyclic Benzimidazoles as Potent Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 210-213.
- [23] Huang, S., Hsei, I., Chen, C., Synthesis and Anticancer Evaluation of Bis(benzimidazoles), Bis(benzoxazoles), and Benzothiazoles, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14, 6106- 6119.
- [24] Bielawski, K., Wolczynski, S., Bielawska, A., Inhibition of DNA Topoisomerase I and II and Growth inhibition of MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells by Bis-Benzimidazole Derivatives with Alkylating Moiety, Polish Journal of Pharmacology, 2004, 56, 373- 378.

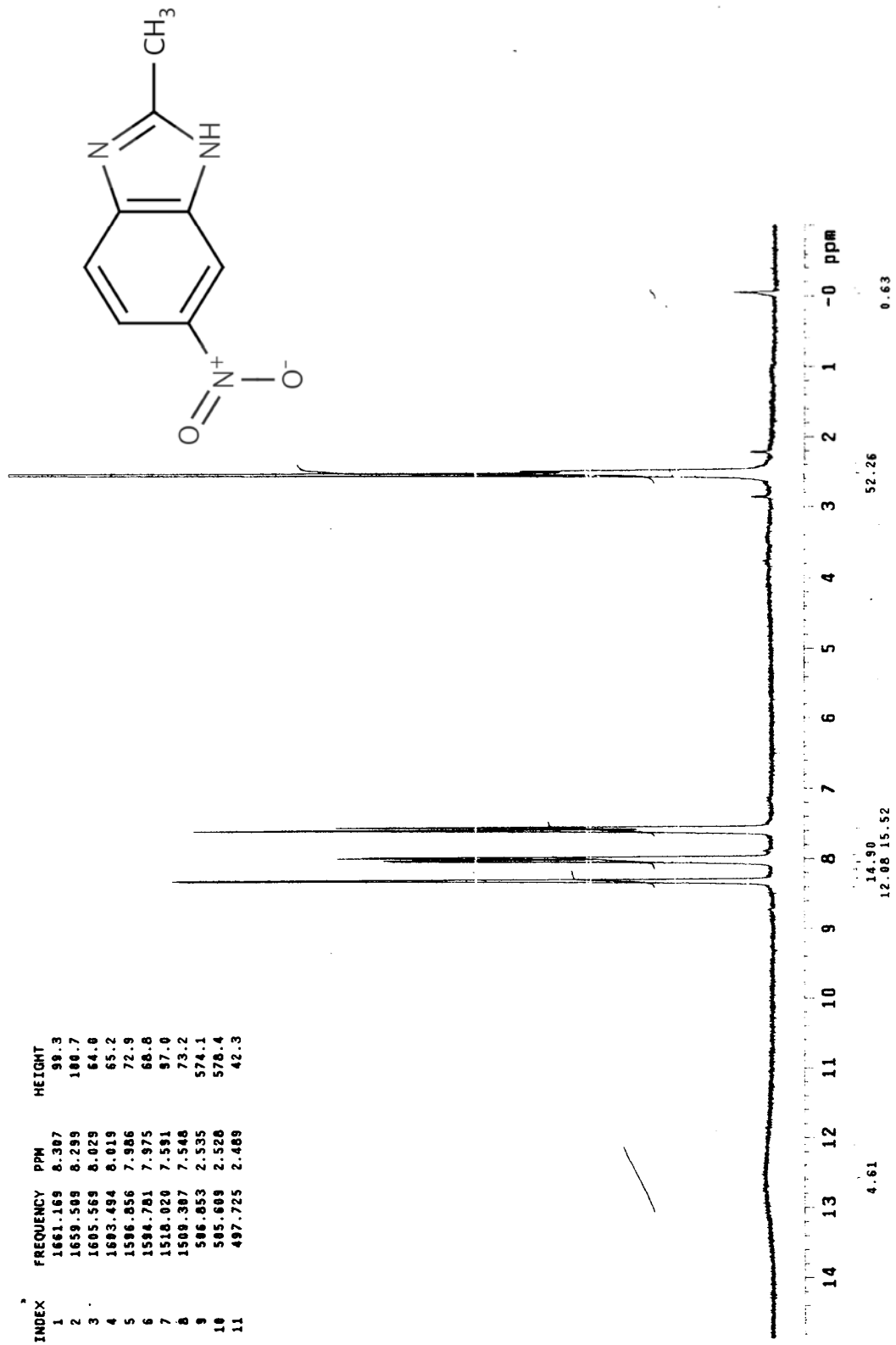
- [25] Amir, M., Kumar, S., Synthesis of some new 2,5-disubstitue 1,3,4-oxadiazole derivates and their antiinflammatory activity, Indian J. Heterocy. Ch., 2004, 14(1), 51-54 .
- [26] Bhat, M.A., Khan, S.A., Siddiqui, N., Synthesis and antibacterial activity of coumarin incorporated 1,3,4-oxadiazoles, Indian J. Heterocy. Ch., 2005, 14(3), 271-272 .
- [27] Singh, D.V., Mishra, A.R., Mishra, R.M., synthesis and antifungal activity of new 1,3,4-oxadiazolo [3,2-b]-s-triazine-5-ones and their thiones analogues, Indian J. Heterocy. Ch., 2005, 14(4), 289-292.
- [28] Dhol, S.R., Bhimani, A.S., Khunt, R.C., et al., Synthesis of certain 1,3,4-oxadiazoles as potential antitubercular and antimicrobial agents, Indian J. Heterocy. Ch., 2005, 15(1), 63-64.
- [29] Zhang, H.Z., Kasibhatla, S., Kuemmerle, J., et al., Discovery and structure-activity relationship of 3-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers and potential anticancer agents, J. Med. Chem., 2005, 48(16), 5215-5223.
- [30] Amir, M. ve Shikha, K., Synthesis and Anti-inflammatory, Analgesic, Ulserogenic and Lipid Peroxidation Activities of Some New 2-[(2,6-Dichloroanilino)phenyl]acetic acid Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 2004, 39, 535-545.
- [31] Kilburn, J. P., Lau, J. ve Jones, R. C. F., 1,3,4-Oksadiazole formation ; a Novel Solid Support Strategy, Tetrahedron Letters, 2001, 42, 2583-2586.
- [32] Almasirad, A., Tabatabai, S. A., Faizi, M., Kebriazeezadeh, A., Mehrabi, N., Dalvandi, A. ve Shafiee, A., Synthesis and Anticonvulsant Activity New 2-Substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles, Bioorg. Med. Chem., 2004, 14, 6057-6059.
- [33] Aamer Saeed , Amara Mumtaz Department of Chemistry, Quaid-I-Azam University, Islamabad 45320, Pakistan, 2007.
- [34] Habib, N.S., Soliman, R., Ashour, F.A., El-Taiebi, M.. Synthesis and Antimicrobial Testing of Novel Oxadiazolylbenzimidazole Derivatives. Pharmazie, 1997, 52, 746-749.
- [35] El-Masry, A.H., Fahmy, H.H., Abdelwahed, H.A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives, Molecules, 2000, 5, 1429-1438,
- [36] Ramla, M. M., Omar, M. A., El-Khamry, A. M., El-Diwani, H. I. Synthesis and Antitumor Activity of 1-substituted-2-methyl-5- nitrobenzimidazoles, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14, 7324-7332.
- [37] Mostafa M. Raml Mohamed A. Omar, Abdel Momen M. El-Khamry, Hoda-I.El-Diwani, Bioorganic & medicinal chemistry, 2006, 14, 7324-7332.

- [38] Visagaperumal, D. Et al, Synthesis & antimicrobial activity of 2-substituted-5-nitro benzimidazole, Acta ciencia indica chemistry, 2008, 34(1), 53-55.
- [39] Gumus, F. et al, In vitro tuberculostatic activities of some 2-benzylbenzimidazole and 2-phenoxyethylbenzimidazole derivatives, Journal de pharmacie de Belgique, 1989, 44(6), 398-402.
- [40] Murugulla A. Chari, D. Shobha, El- Refaie Kenawy, Salem S.Al-Deyab, B.V. Subba Reddy, Ajayan Viny, Tetrahedron Letters, 2010, 51, 5195-5199.
- [41] Pinner, A., Die imidoether und ihre Derivate, 1.Auflage, Oppenheim, Berlin , 1982.
- [42] Pesson, M., Dupin, S., Antoine, M., Emploi de l'hydrazinecarbonate d'ethyle pour la Synthese, des Hydroxy-3-triazoles-1,2,4, Bull.soc.chim.France, 1962, 4, 1364-1371.
- [43] Ün.R. and İvizler, A., Preparations of Aliphatic Amide Carboxyhydrazones, Aliphatic Amide carbonylhydrazones, Aliphatic Ester carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-alkyl ad 3,4-dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones, Chim.Acta.Turc., 1975, 3, 113-132.
- [44] Demirbas, A., Sahin D., Demirbas, N. ve Alpay Karaoglu, S., Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44, 2896–2903.
- [45] Bektas, H., Demirbas, A., Demirbas, N., and Karaoğlu, S.A., Synthesis of some new biheterocyclic triazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activity, Turkish Journal of Chemistry, 2010, 34, 165-180.
- [46] Bektaş, H., 1,2,4-triazol-3-on Halkası İçeren Poliheterosiklik Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon 2010.

EKLER

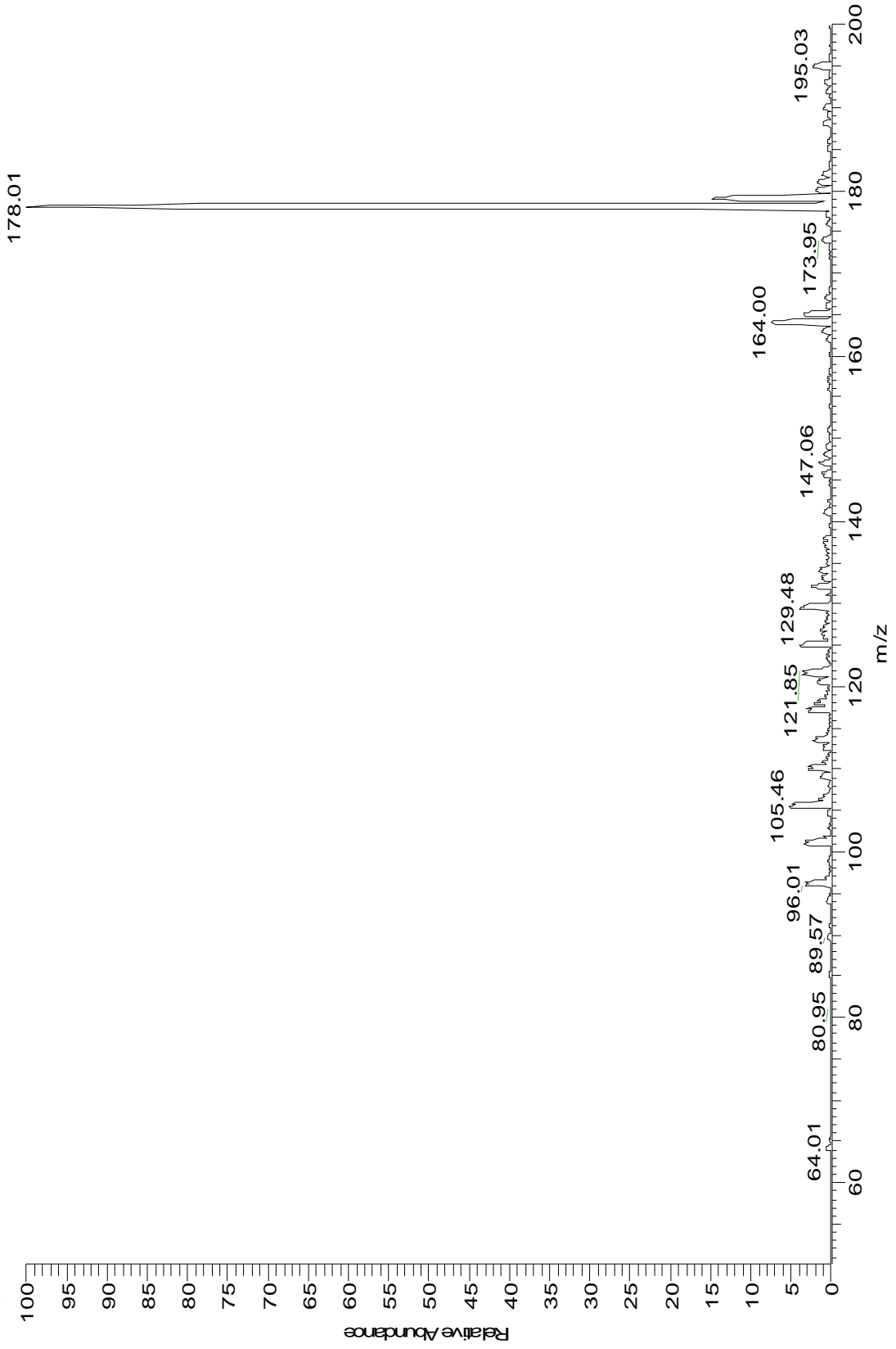


Ek Şekil 1. 2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşğinin IR spektrumu

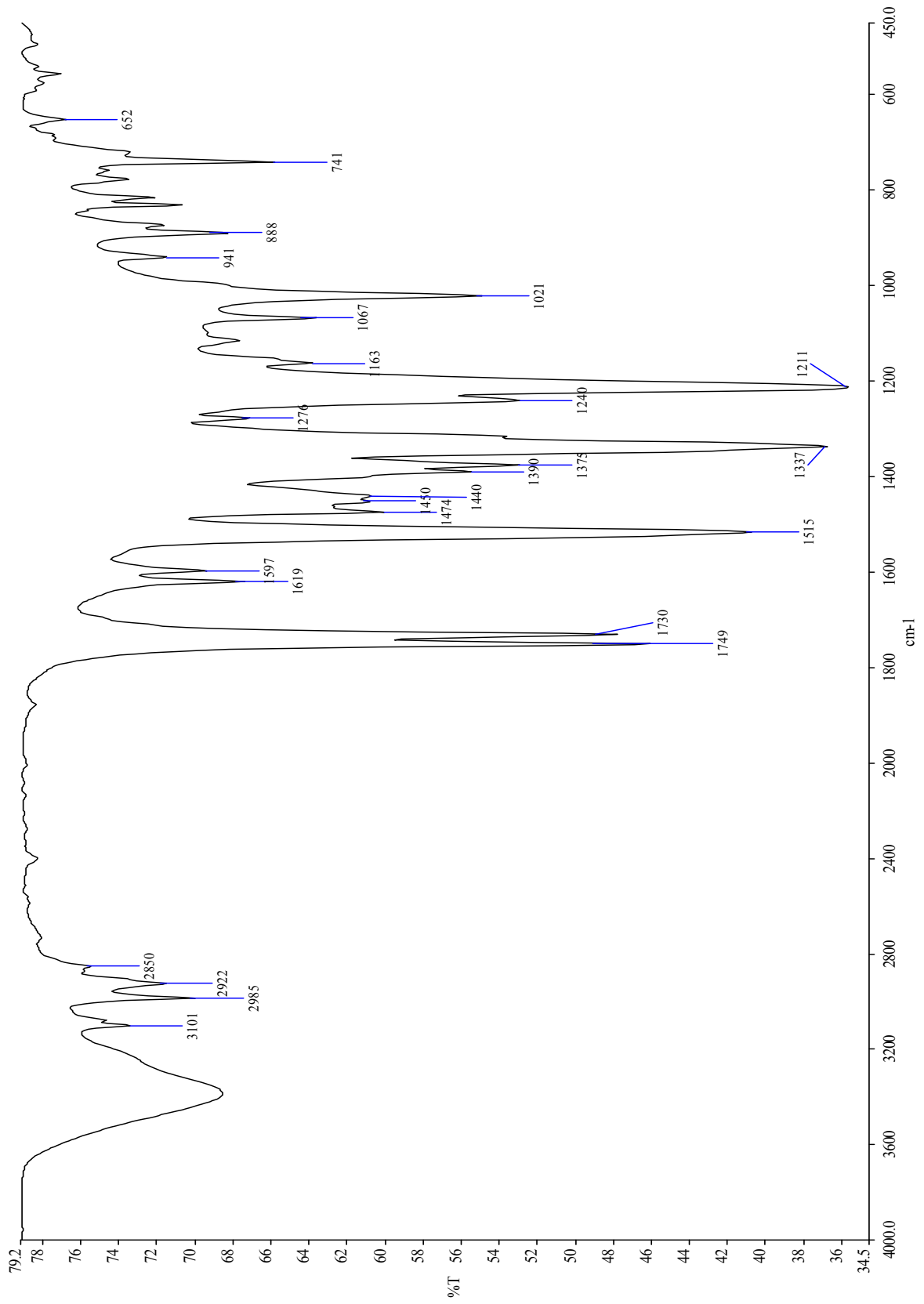


Ek Şekil 2. 2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆)

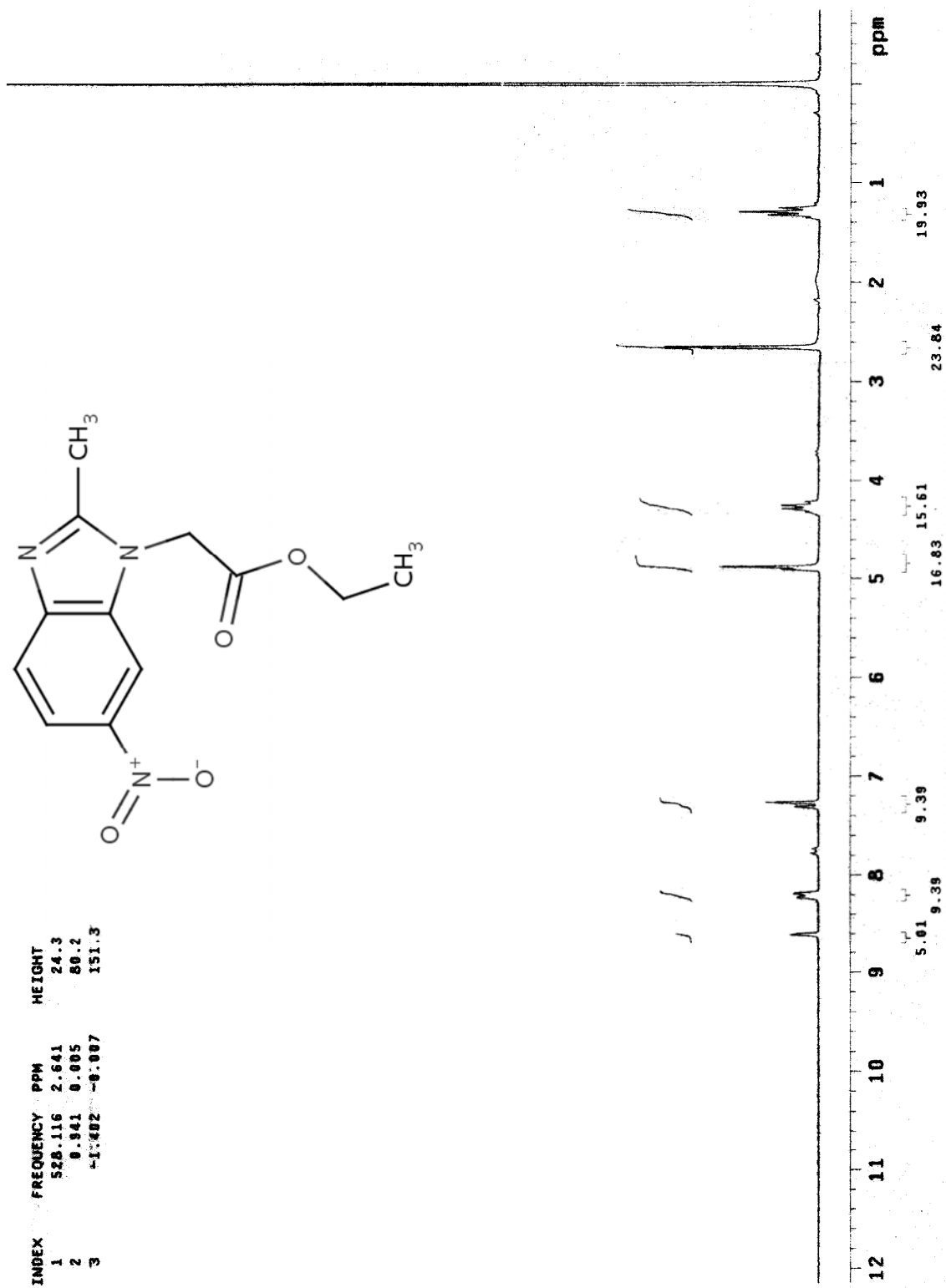
NN #613-736 RT: 5.29-6:35 AV: 124 SB: 340 0.31-3.22 NL: 1.50E7
T: + p ESI Q1MS [50.070-200.000]



Ek Şekil 3. 2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşğinin kütle spektrumu

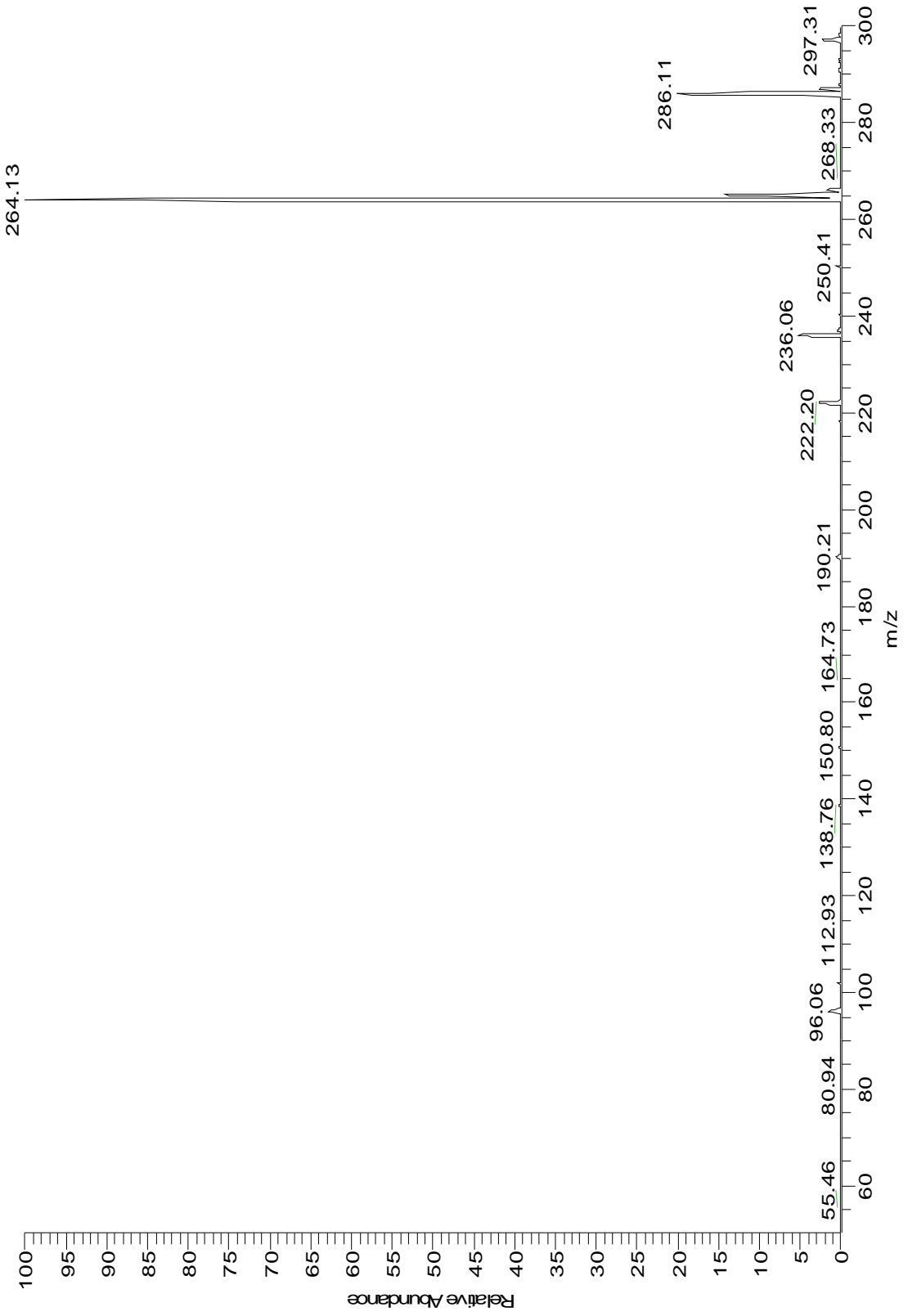


Ek Şekil 4. Etil-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşğinin IR spektrumu

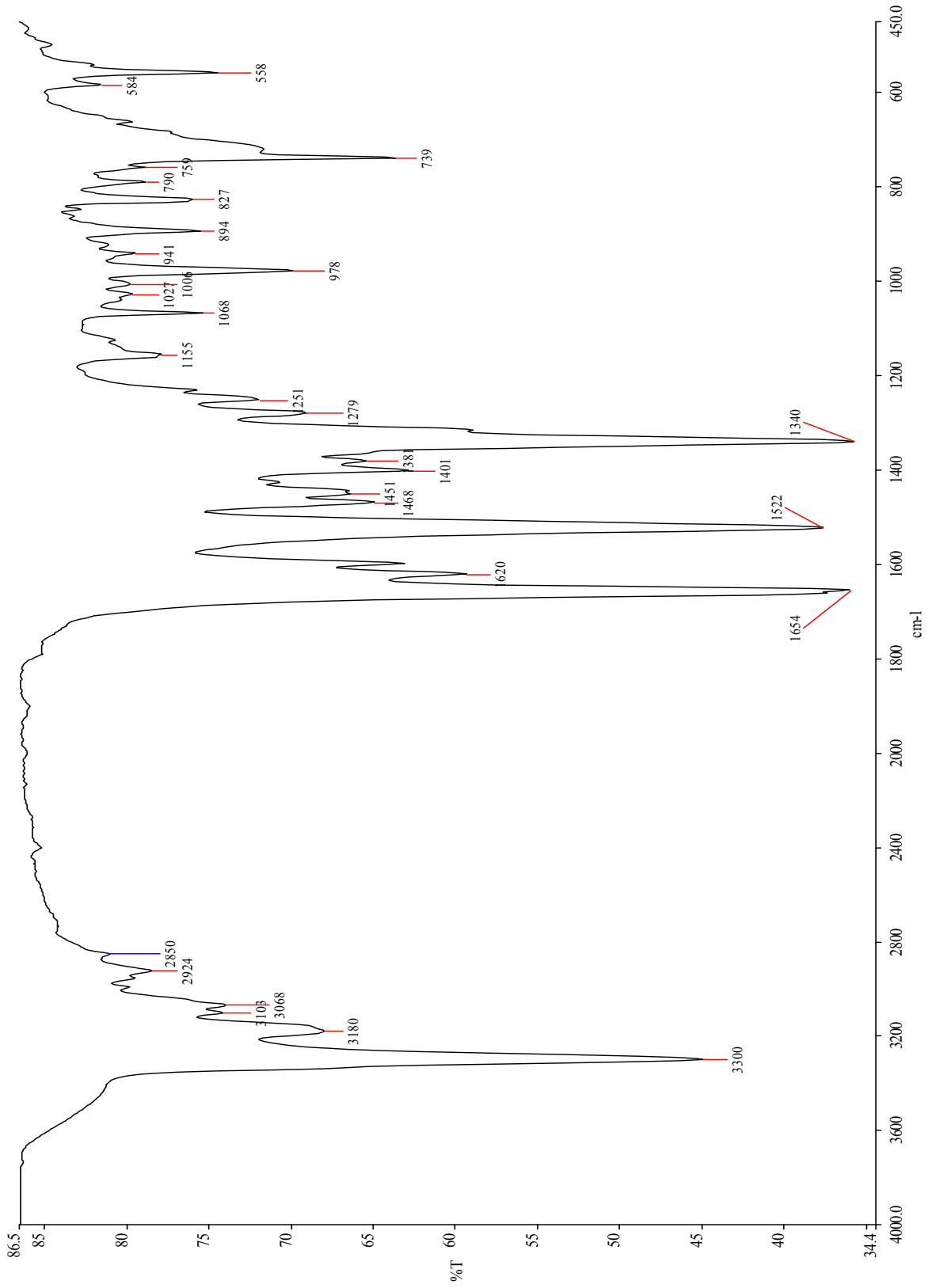


Ek Şekil 5. Etil-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

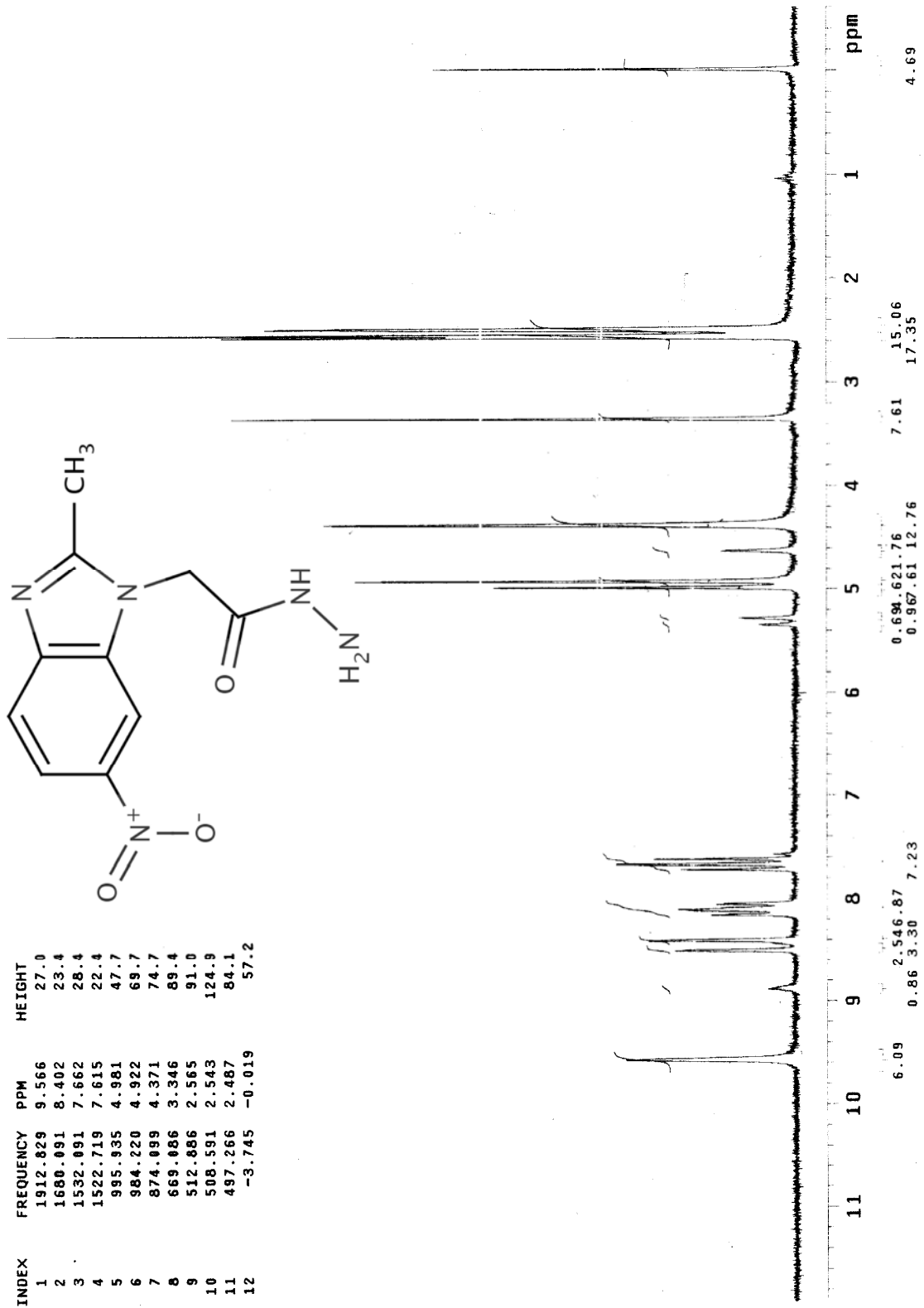
NN1 #380-417 RT: 3.29-3.61 AV: 38 SB: 271 0.73-3.07 NL: 2.03E7
T: + p ESI Q1MS [50.070-300.000]



Ek Şekil 6. Etil-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşığının kütle spektrumu

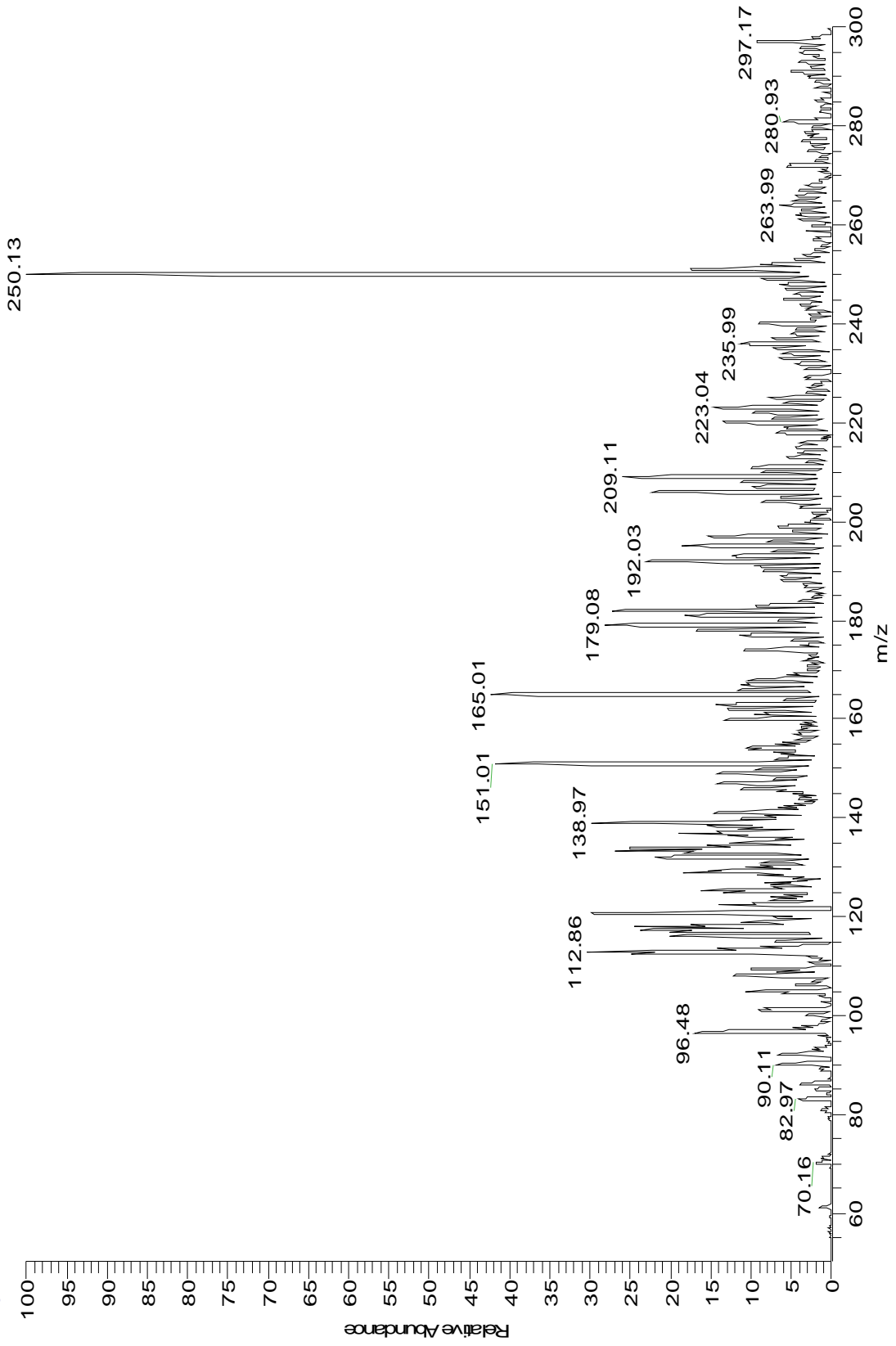


Ek Şekil 7. 2-(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin IR spektrumu

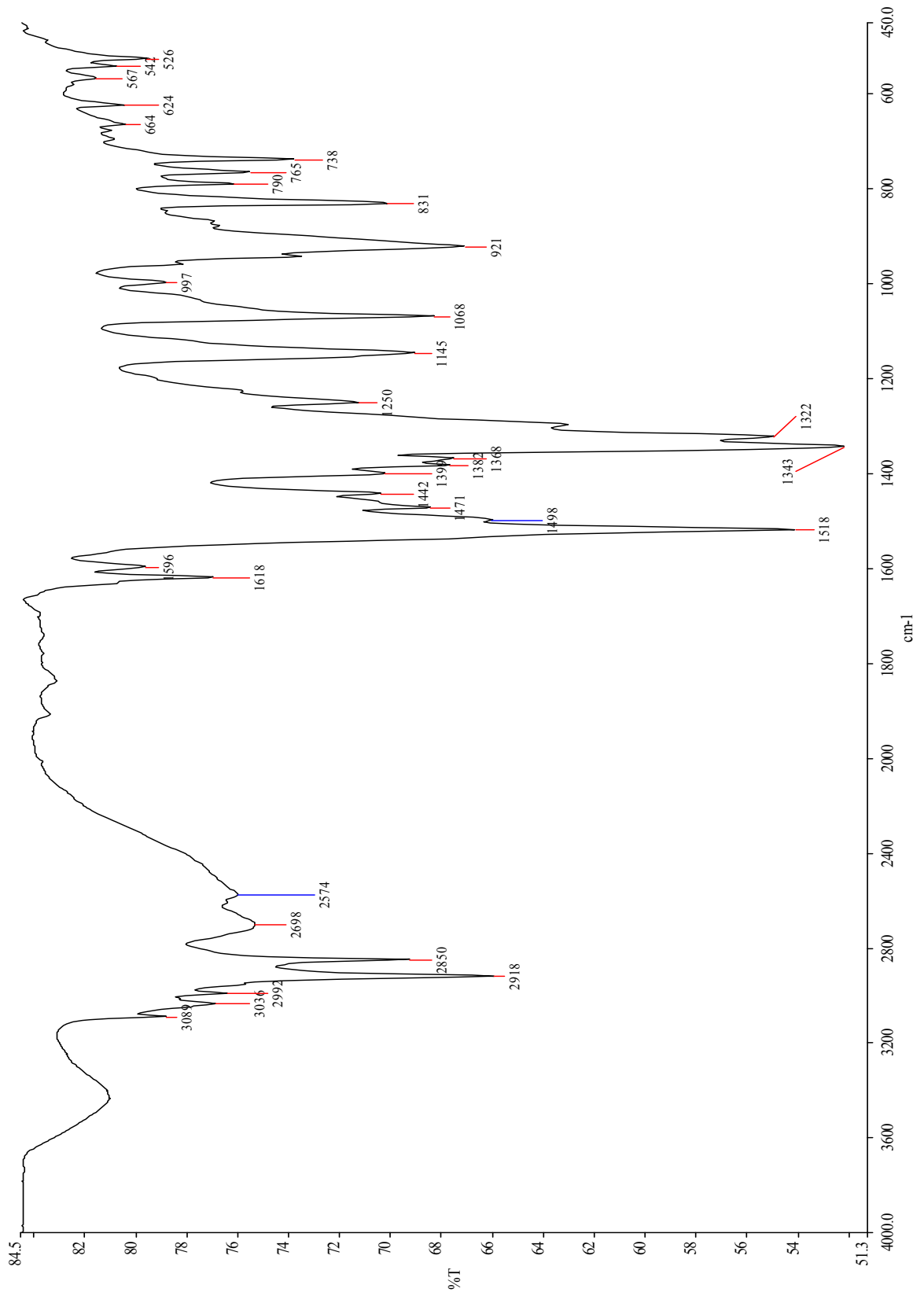


Ek Şekil 8. 2-(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)asetohidrazit bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

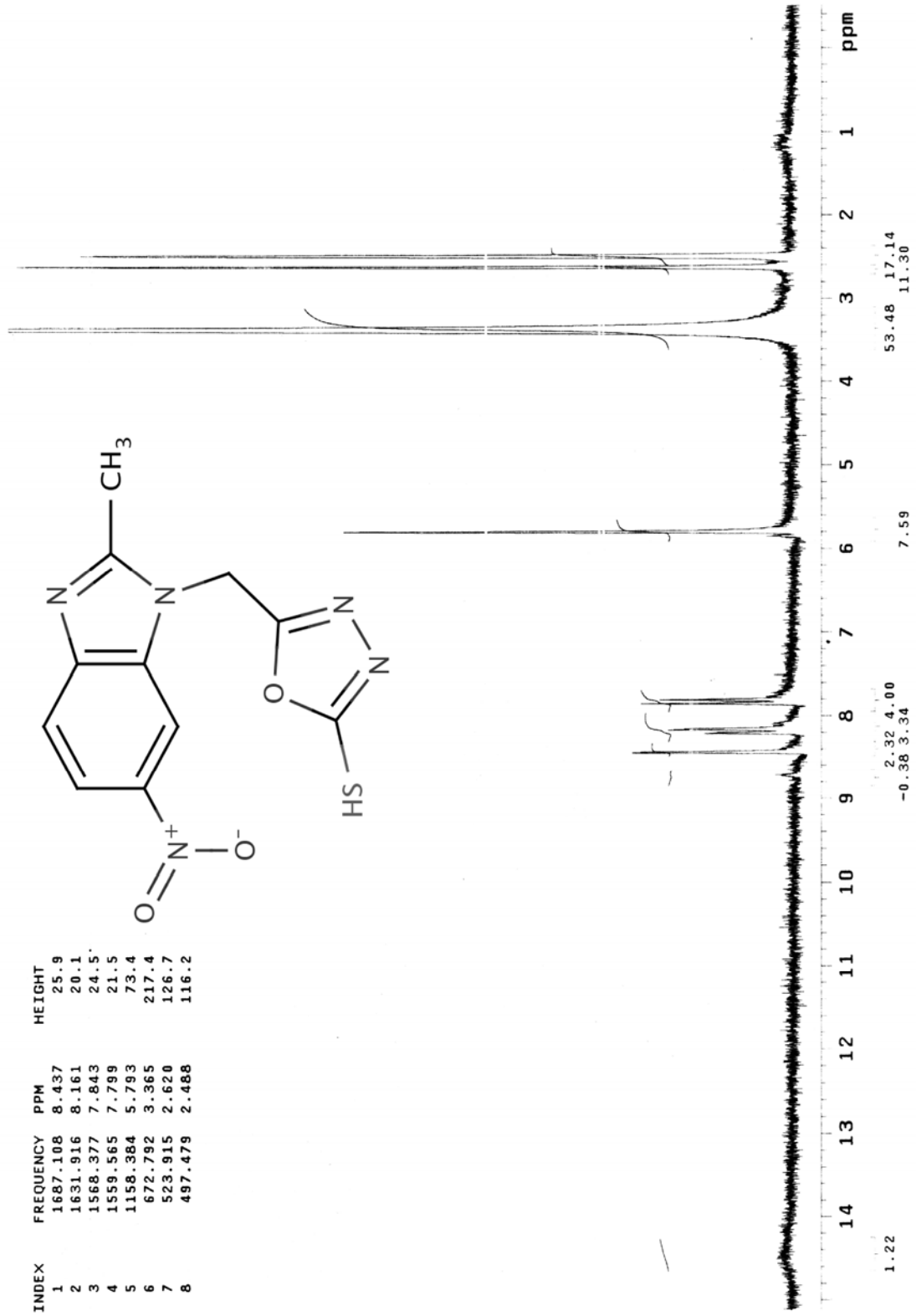
NN11 #456-526 RT: 4.00-4.60 AV: 71 SB: 184 5.62-7.20 NL: 1.77E6
T: + p ESIQ1MS [50.070-300.000]



Ek Şekil 9. 2-(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşığının kütle spektrumu

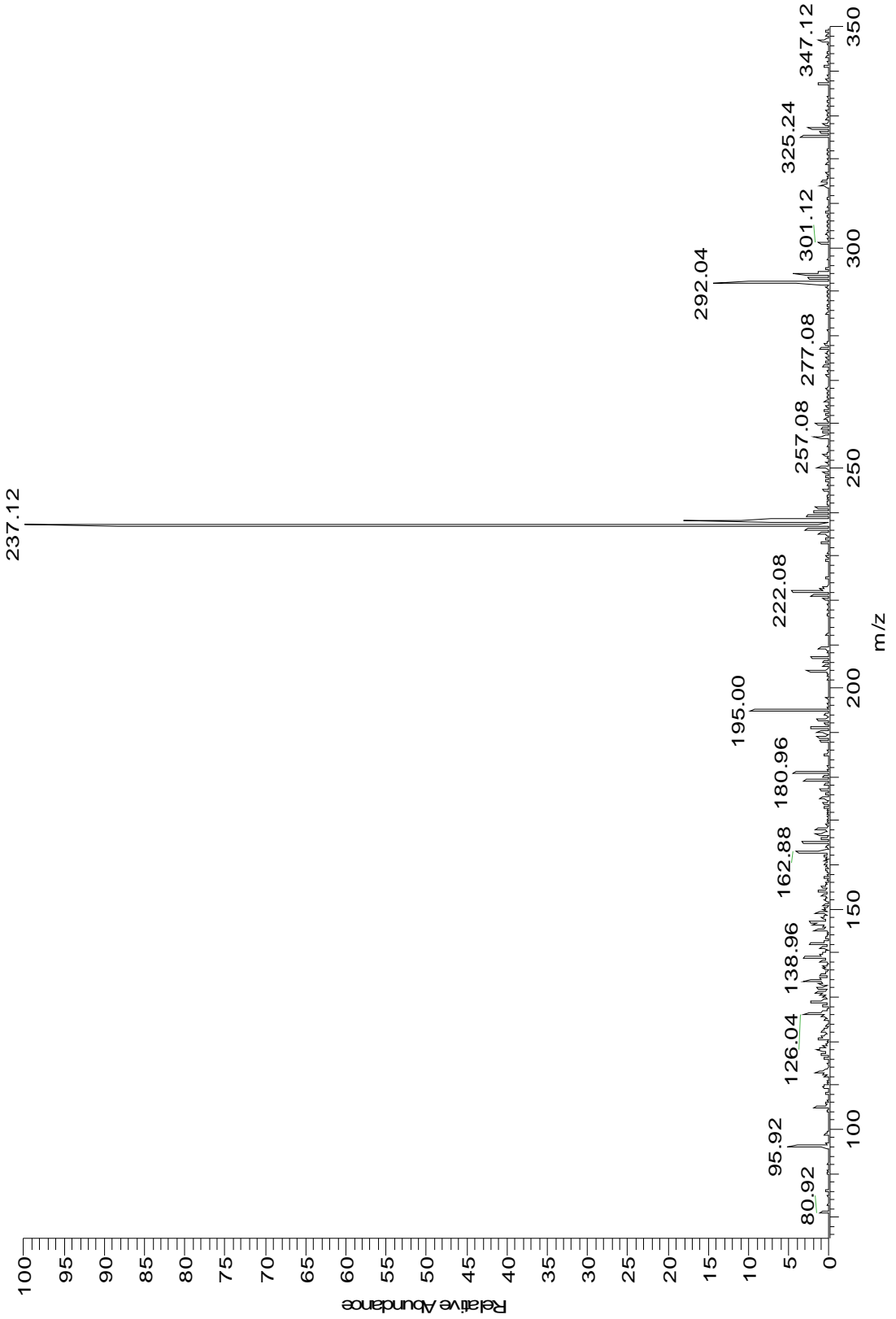


Ek Şekil 10. 5-[(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşğinin IR spektrumu

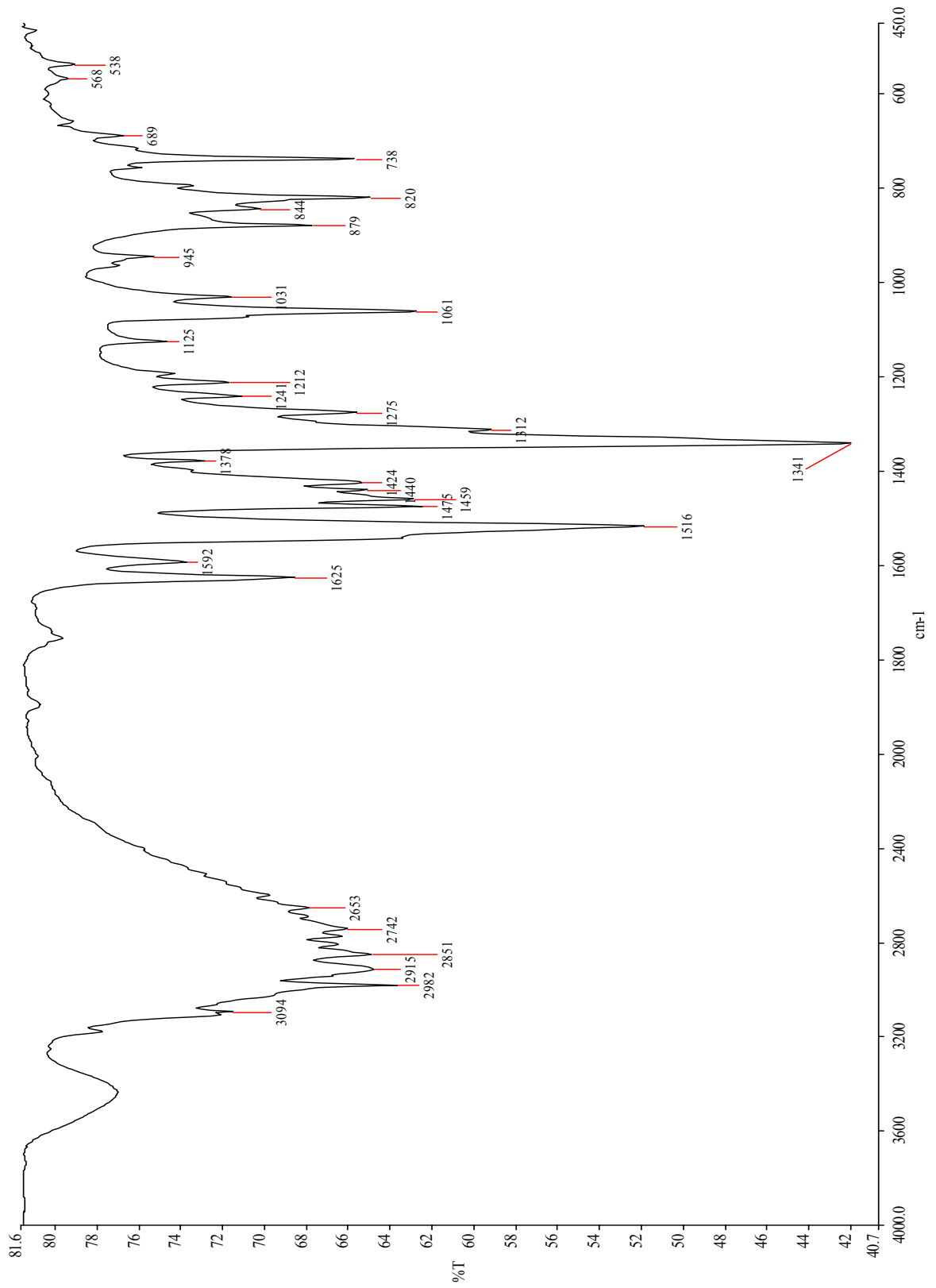


Ek Şekil 11. 5-[(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

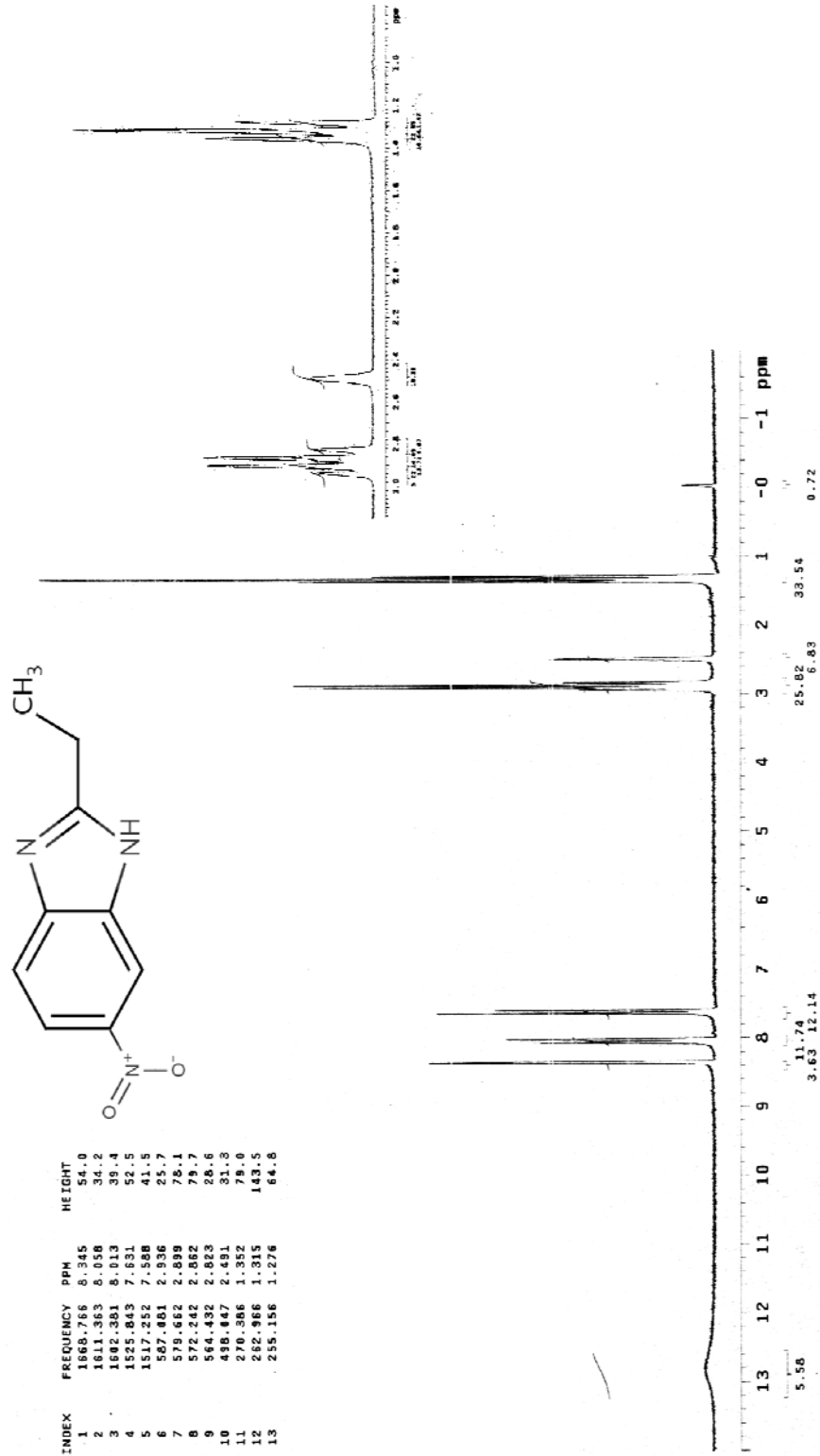
NN12-040411 #172-211 RT: 2.46-3.02 AV: 40 SB: 131 0.09-1.96 NL: 7.15E6
T: + p ESI Q1MS [75.040-350.000]



Ek Şekil 12. 5-[(2-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşığının kütle spektrumu

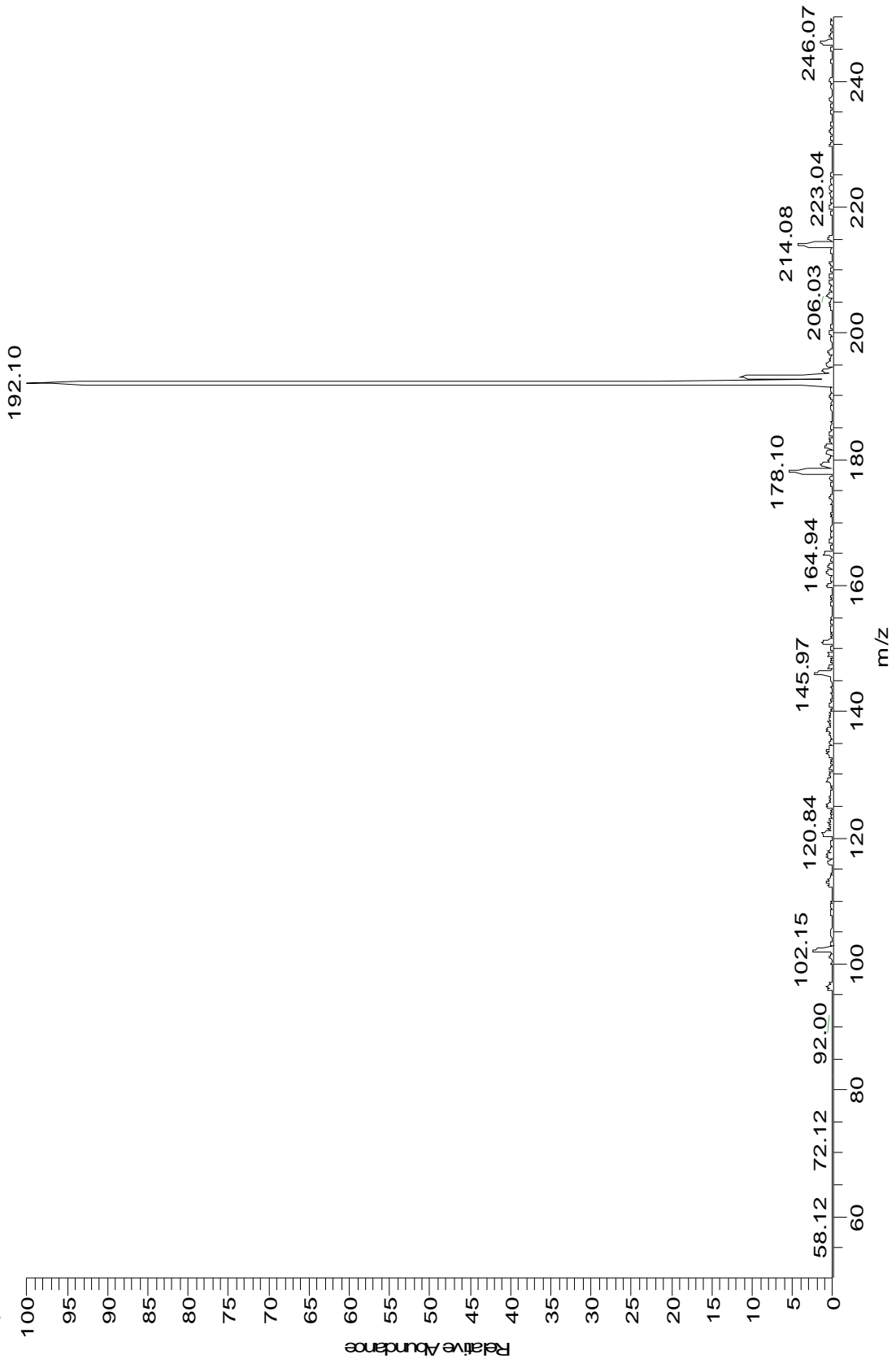


Ek Şekil 13. 2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin IR spektrumu

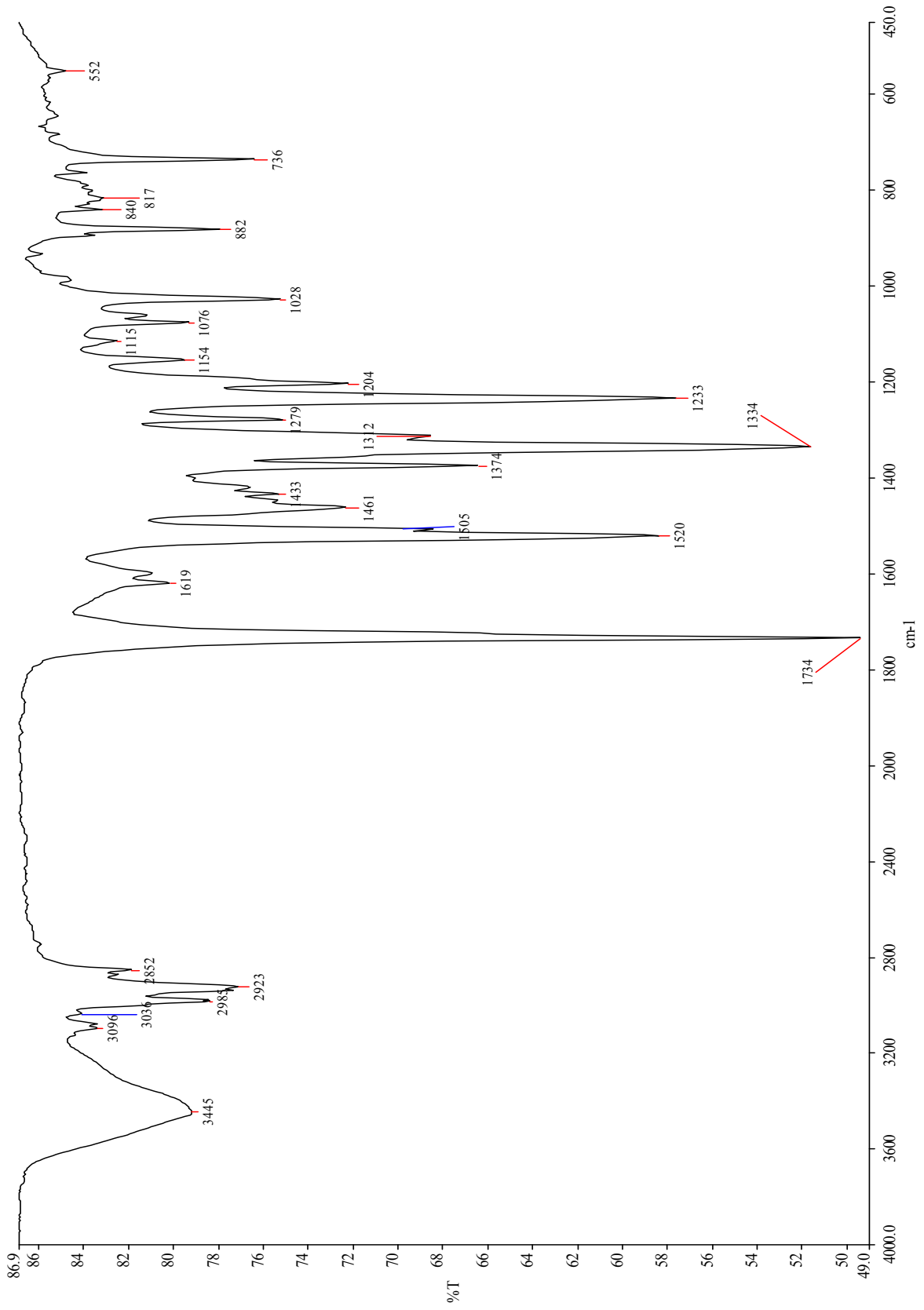


Ek Şekil 14. 2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6)

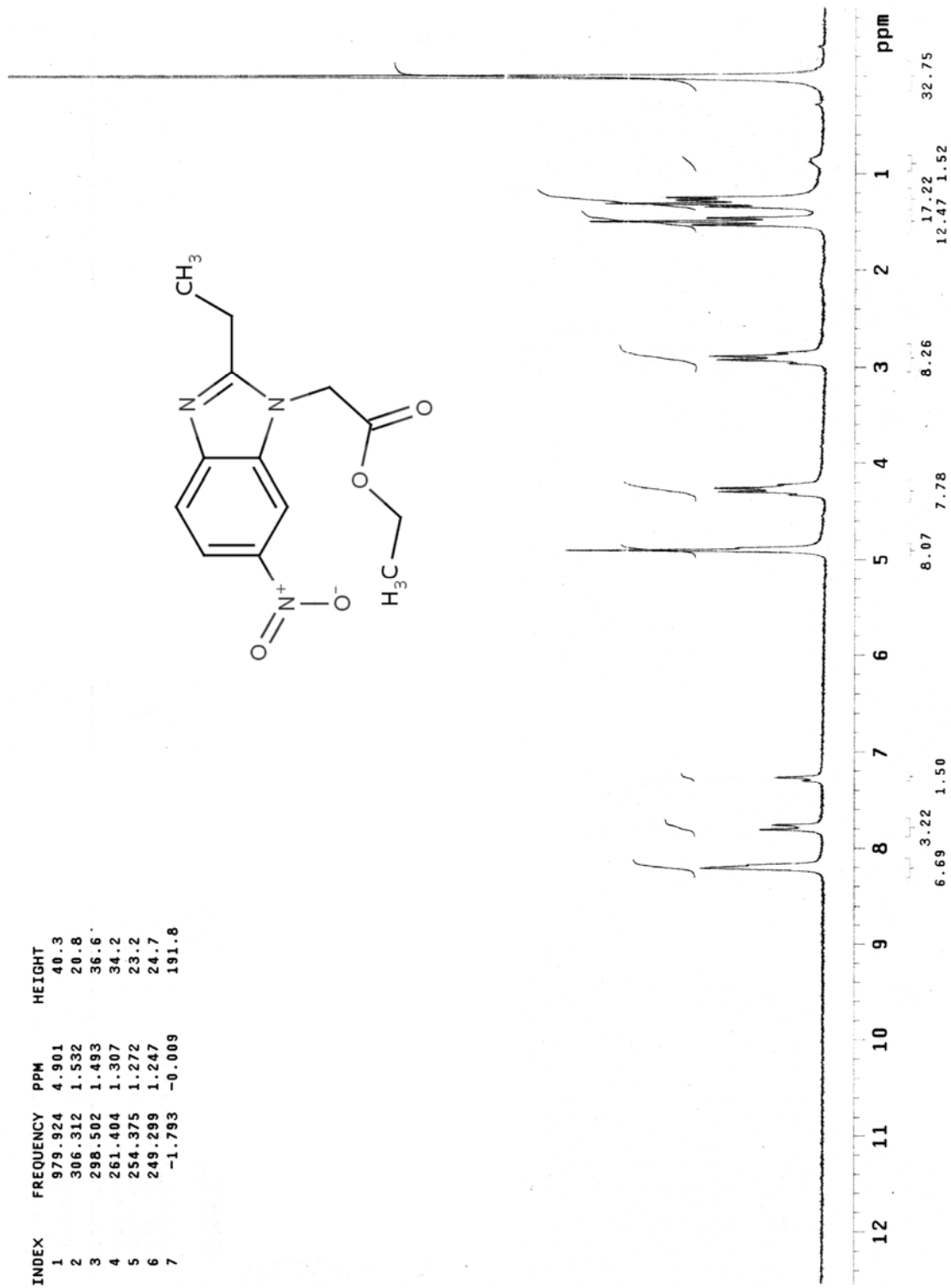
NN4 #276-308 RT: 2.40-2.68 AV: 33 SB: 241 0.05-2.14 NL: 2.94E7
T: + p ESI Q1MS [50.070-250.000]



Ek Şekil 15. 2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin kütle spektrumu

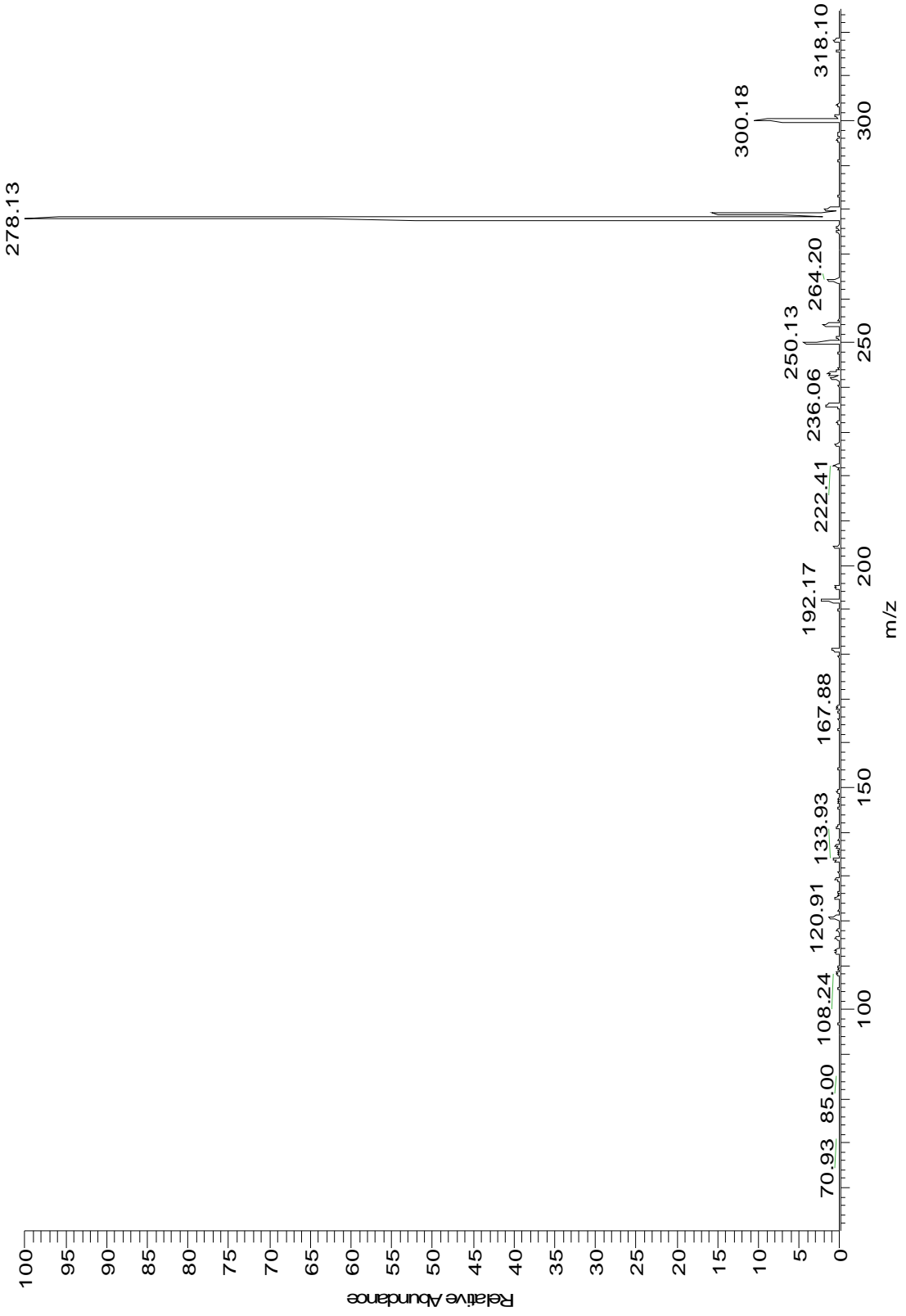


Ek Şekil 16. Etil-(2-etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin IR spektrumu

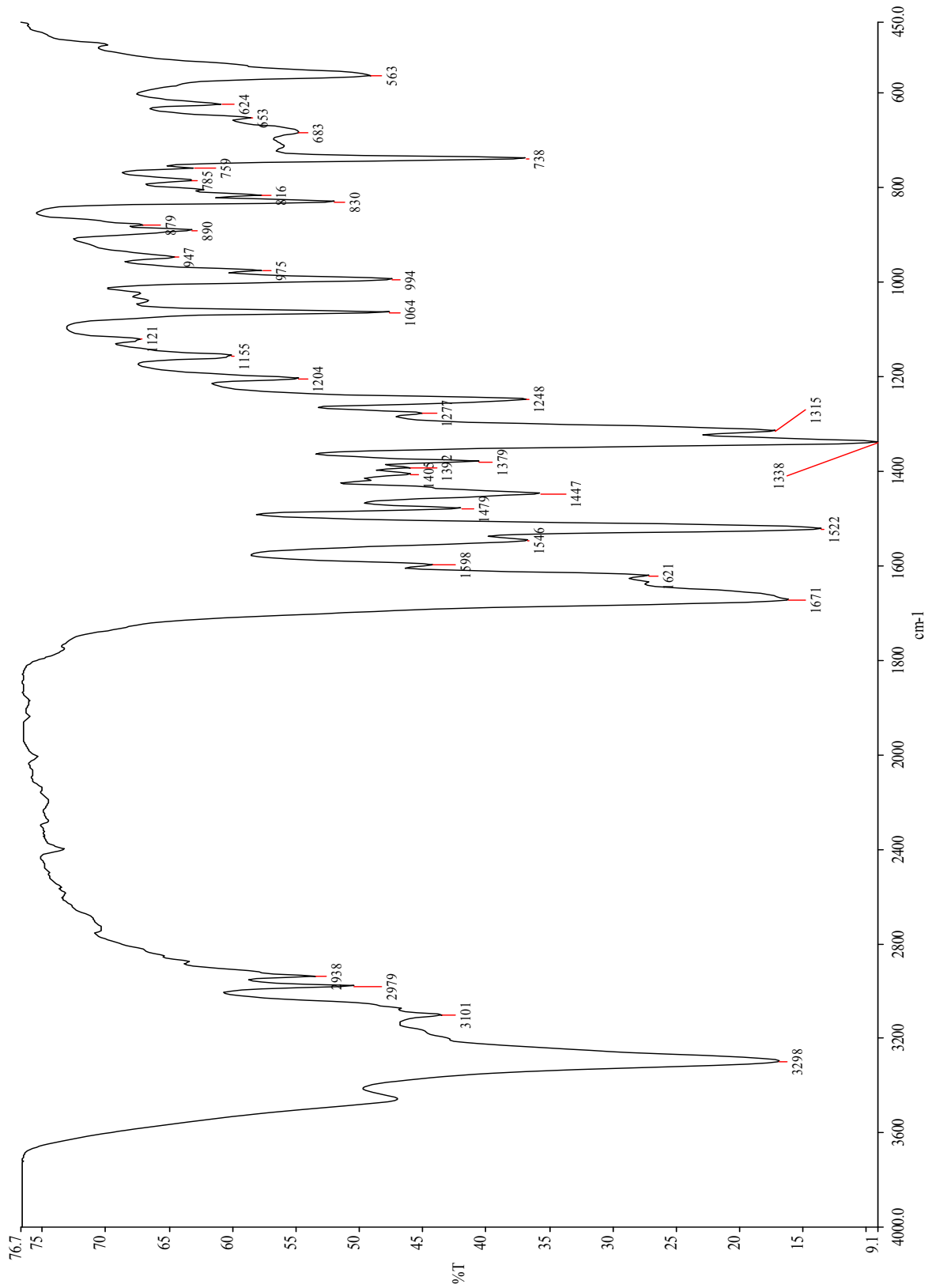


Ek Şekil 17. Etil-(2-etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin H-NMR spektrumu (CDCl₃)

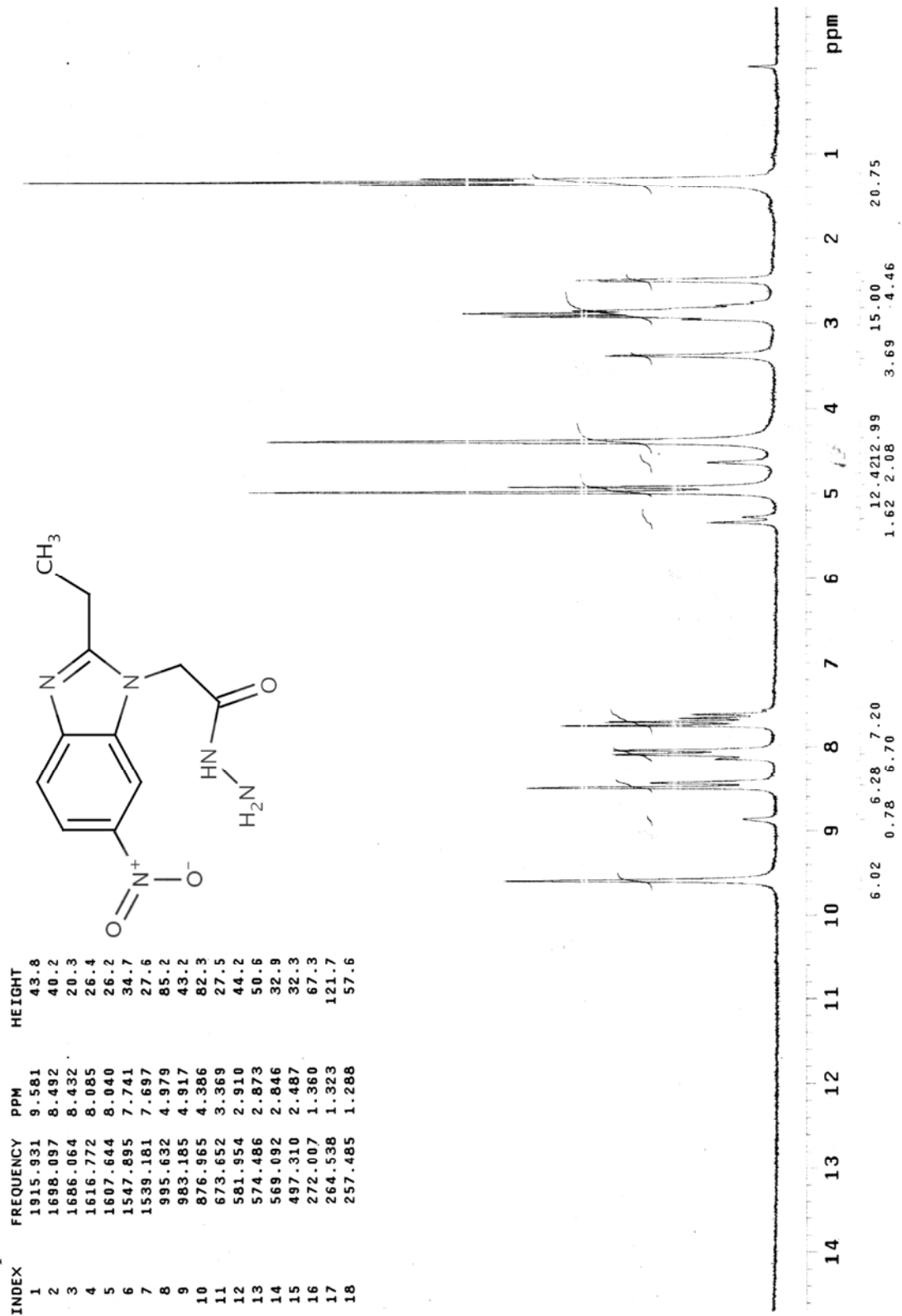
NN41 #274-323 RT: 2.37-2.80 AV: 50 SB: 255 0.00-2.21 NL: 1.59E7
T: + p ESI Q1MS [50.070-325.000]



Ek Şekil 18. Etil-(2-etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin kütle spektrumu

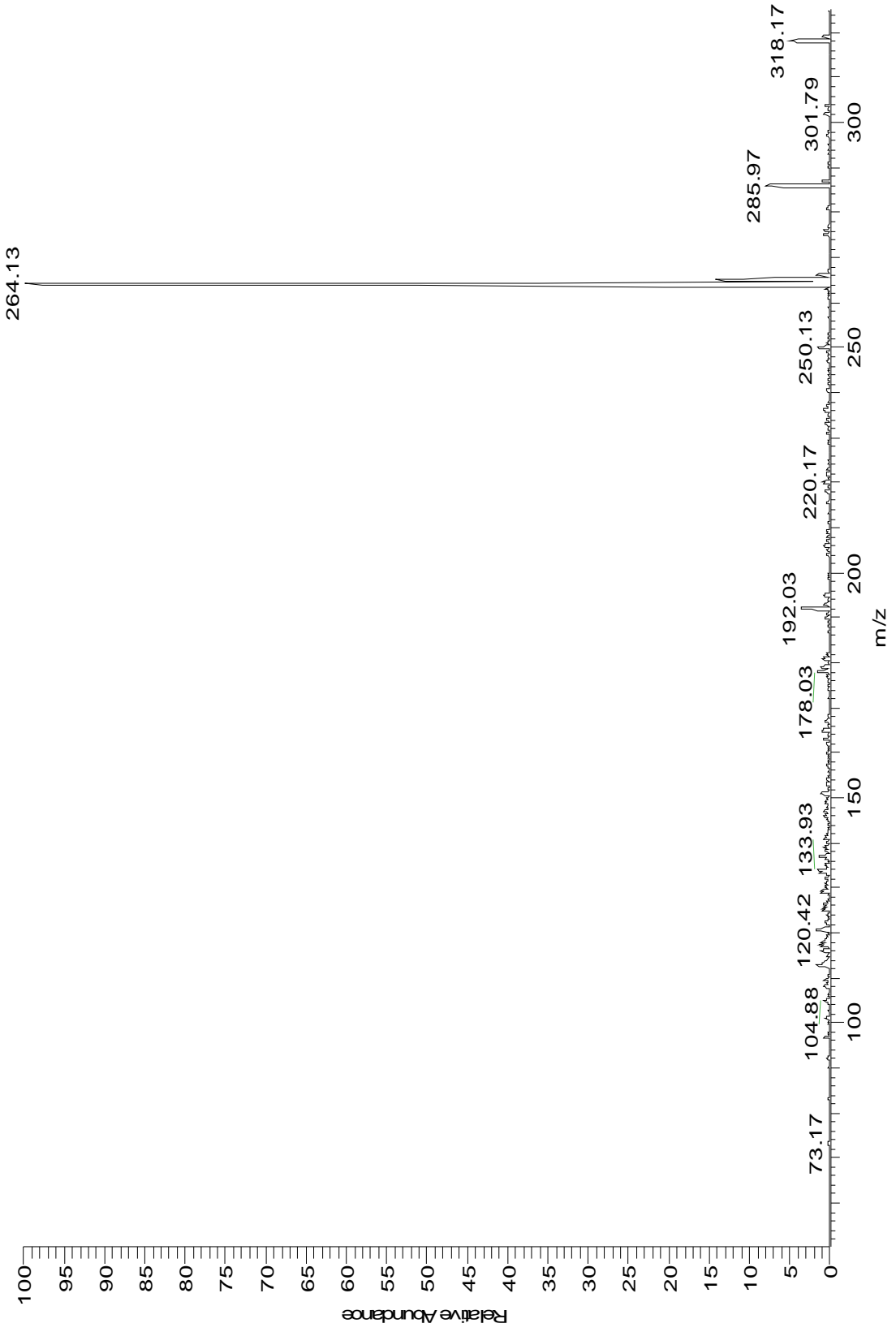


Ek Şekil 19. 2-(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit bileşiğinin IR spektrumu

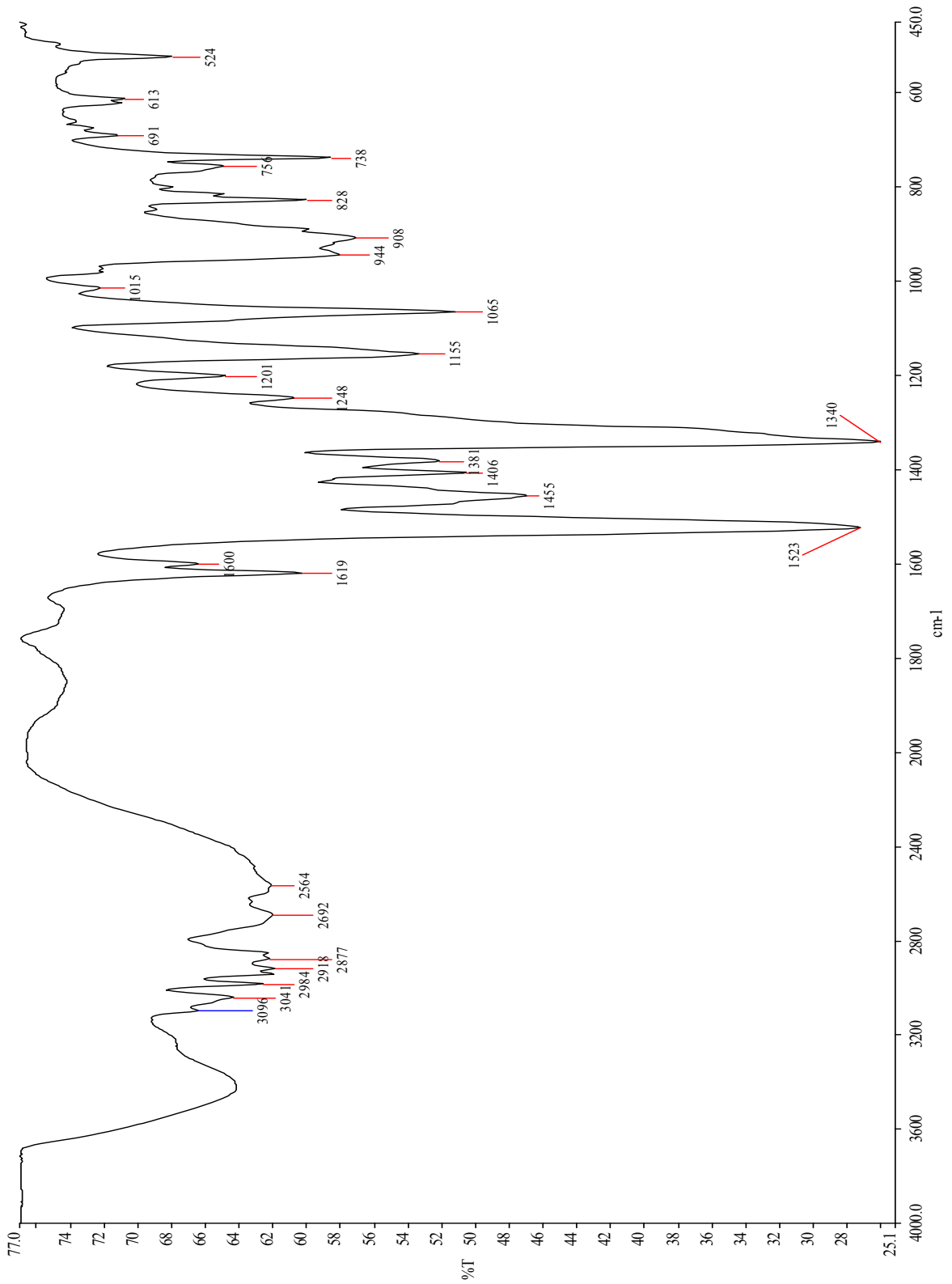


Ek Şekil 20. 2-(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6)

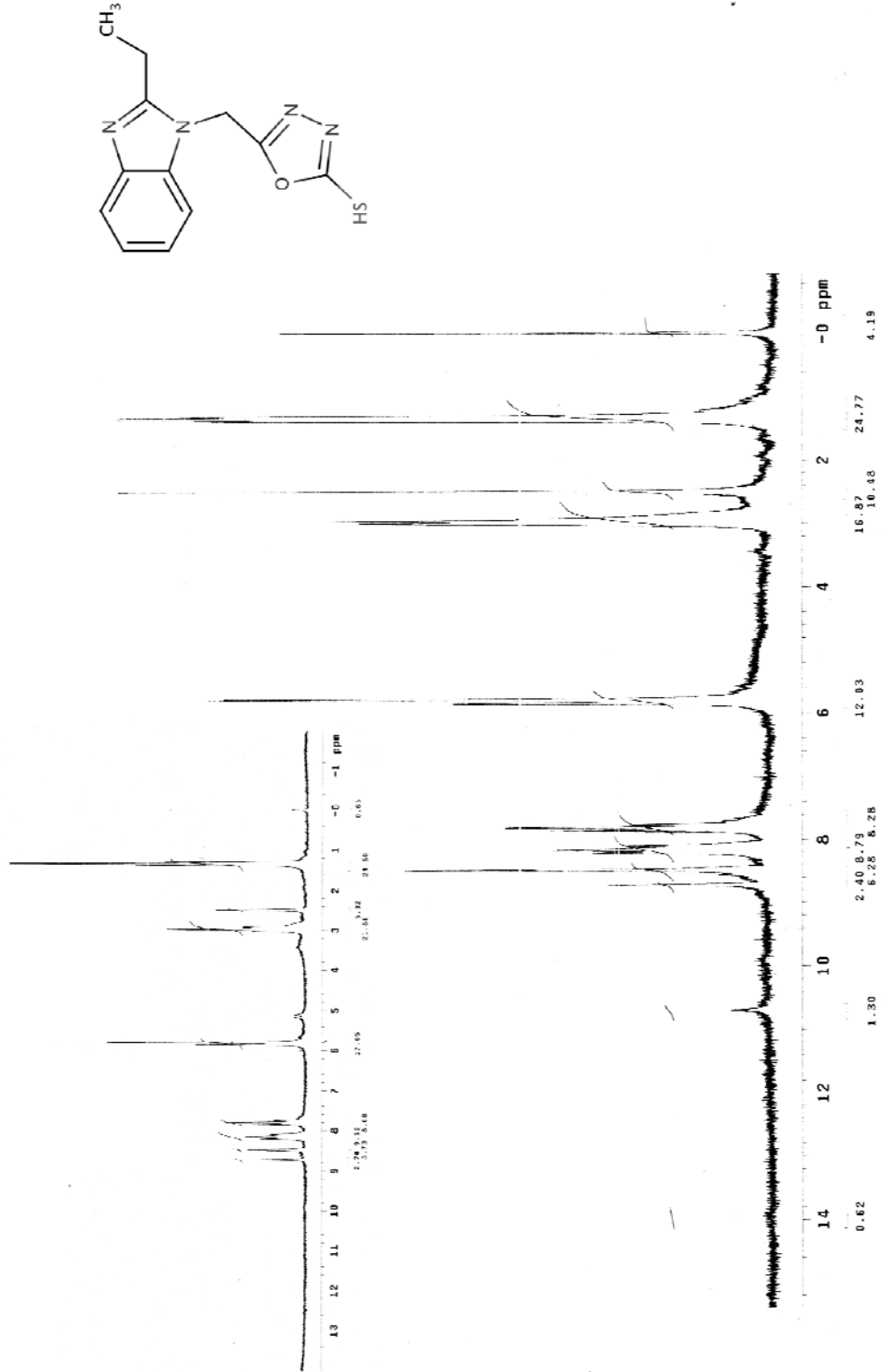
NN42 #298-343 RT: 2.59-2.98 AV: 46 SB: 261 0.02-2.28 NL: 1.33E7
T: + p ESI Q1MS [50.070-325.000]



Ek Şekil 21. 2-(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşığının kütle spektrumu

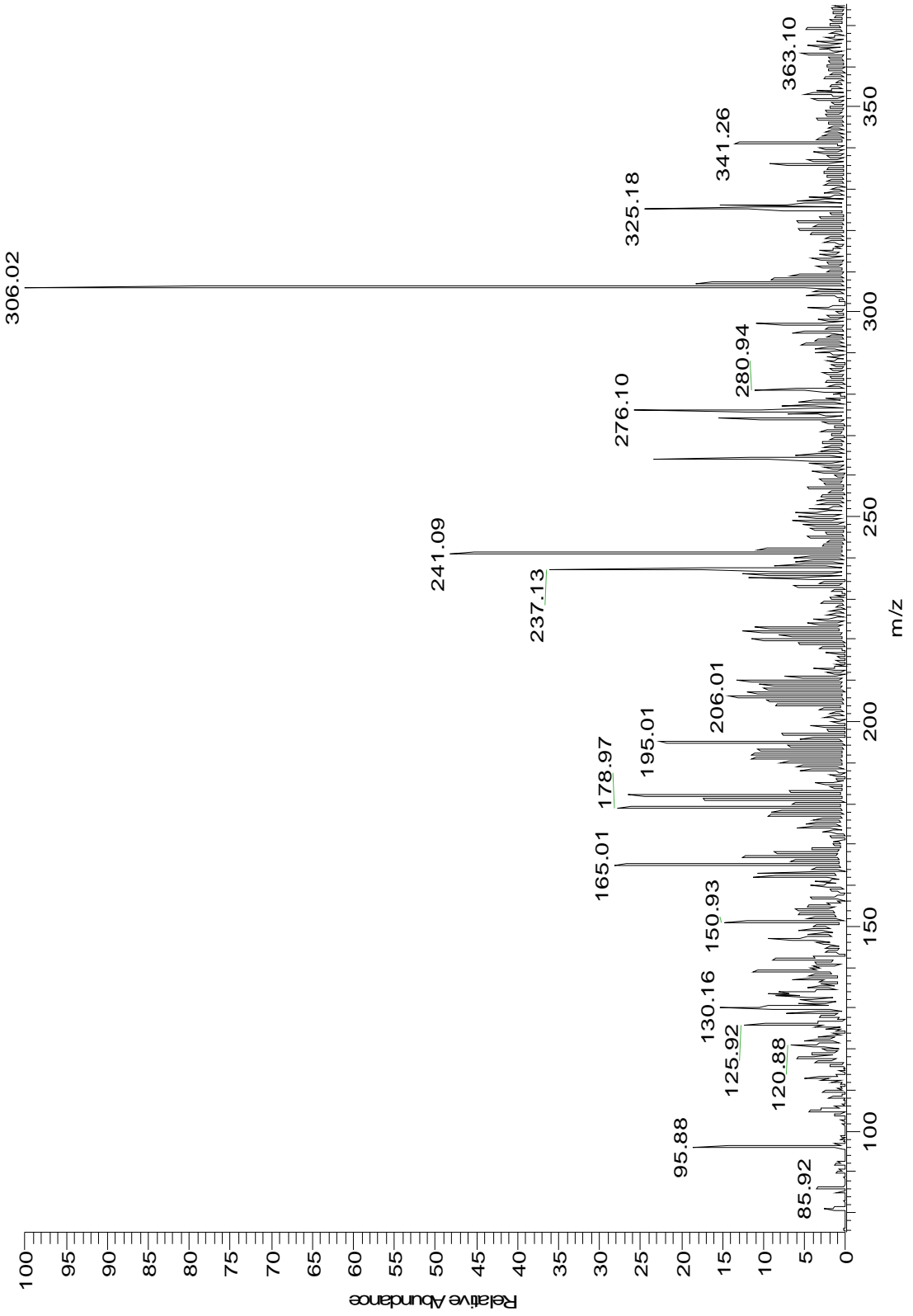


Ek Şekil 22. 5-[(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin IR spektrumu

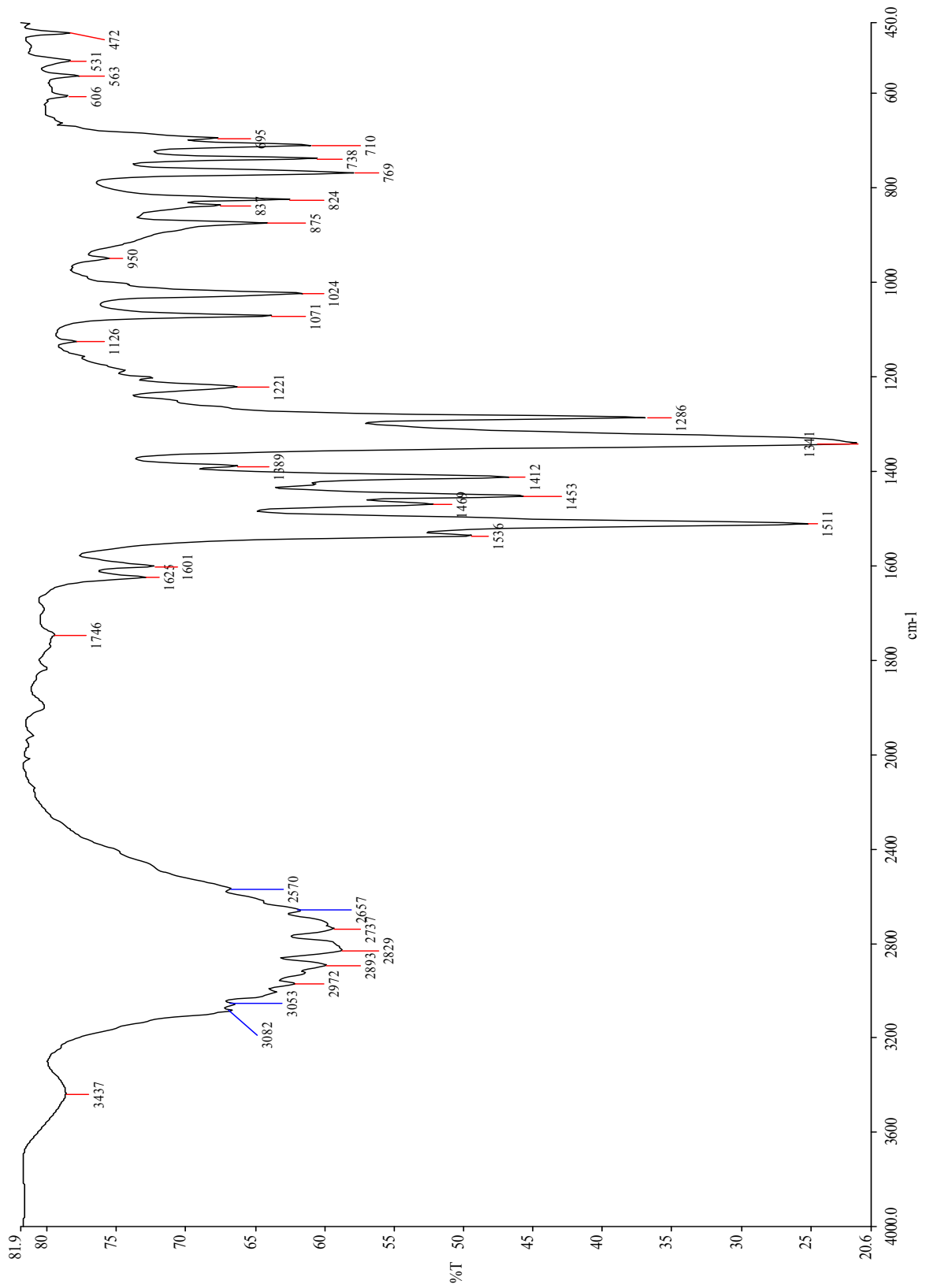


Ek Şekil 23. 5-[(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin H-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆)

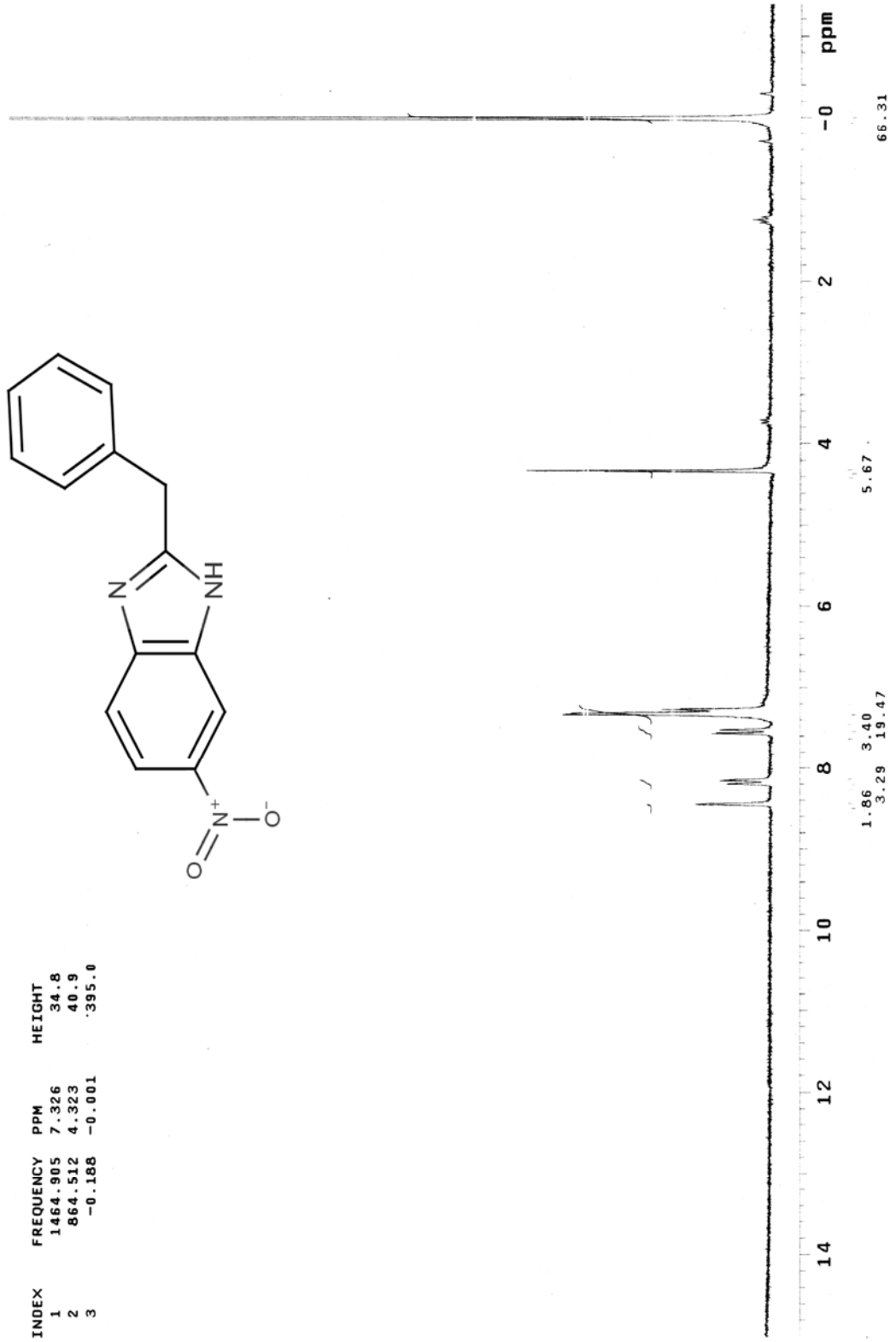
NN-43 #178-244 RT: 2.56-3.51 AV: 67 SB: 169 0.01-2.43 NL: 1.41E6
T: + p ESI Q1MS [75.040-375.000]



Ek Şekil 24. 5-[(2-Etil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşığının kütle spektrumu

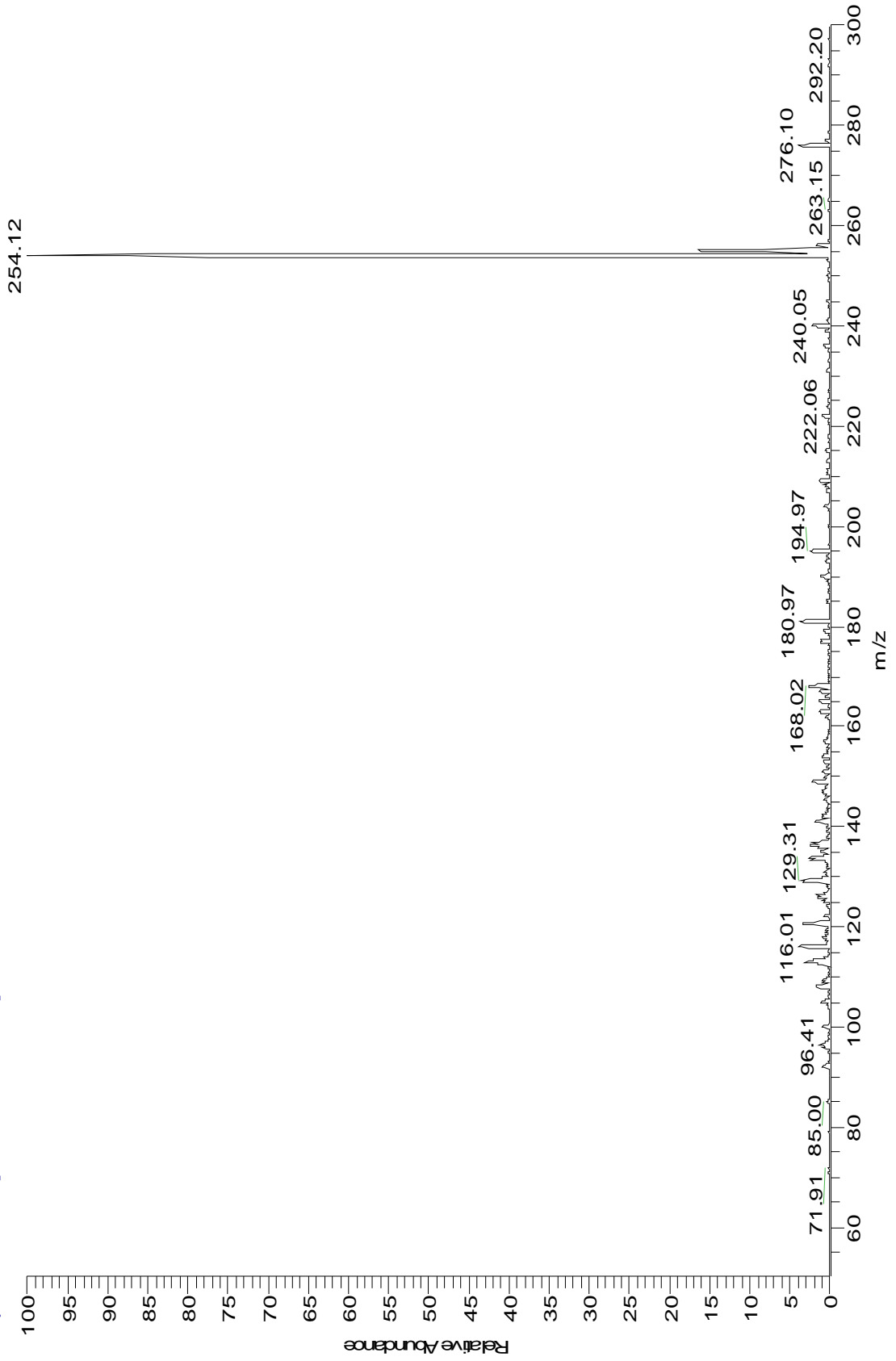


Ek Şekil 25. 2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin IR spektrumu

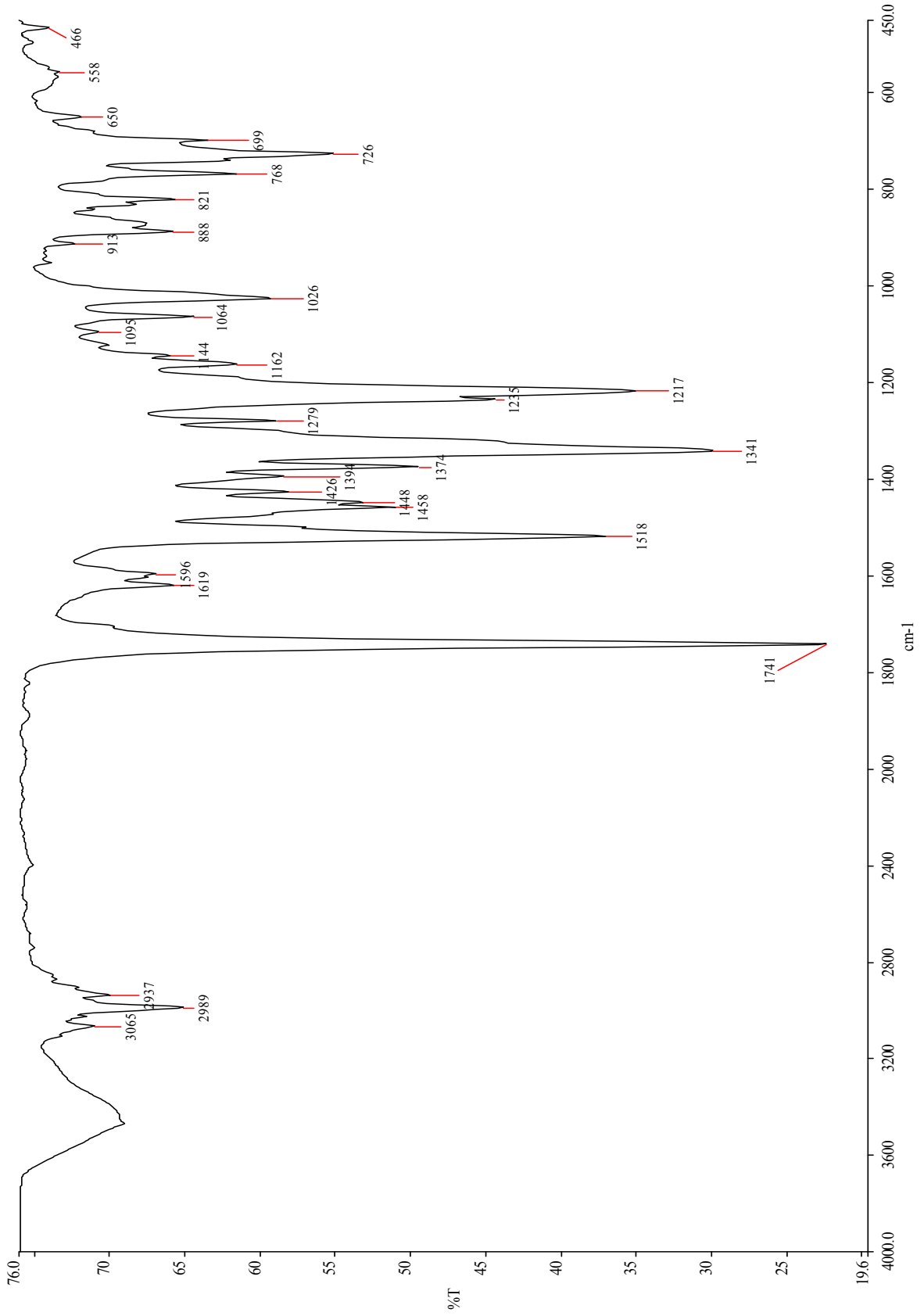


Ek Şekil 26. 2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

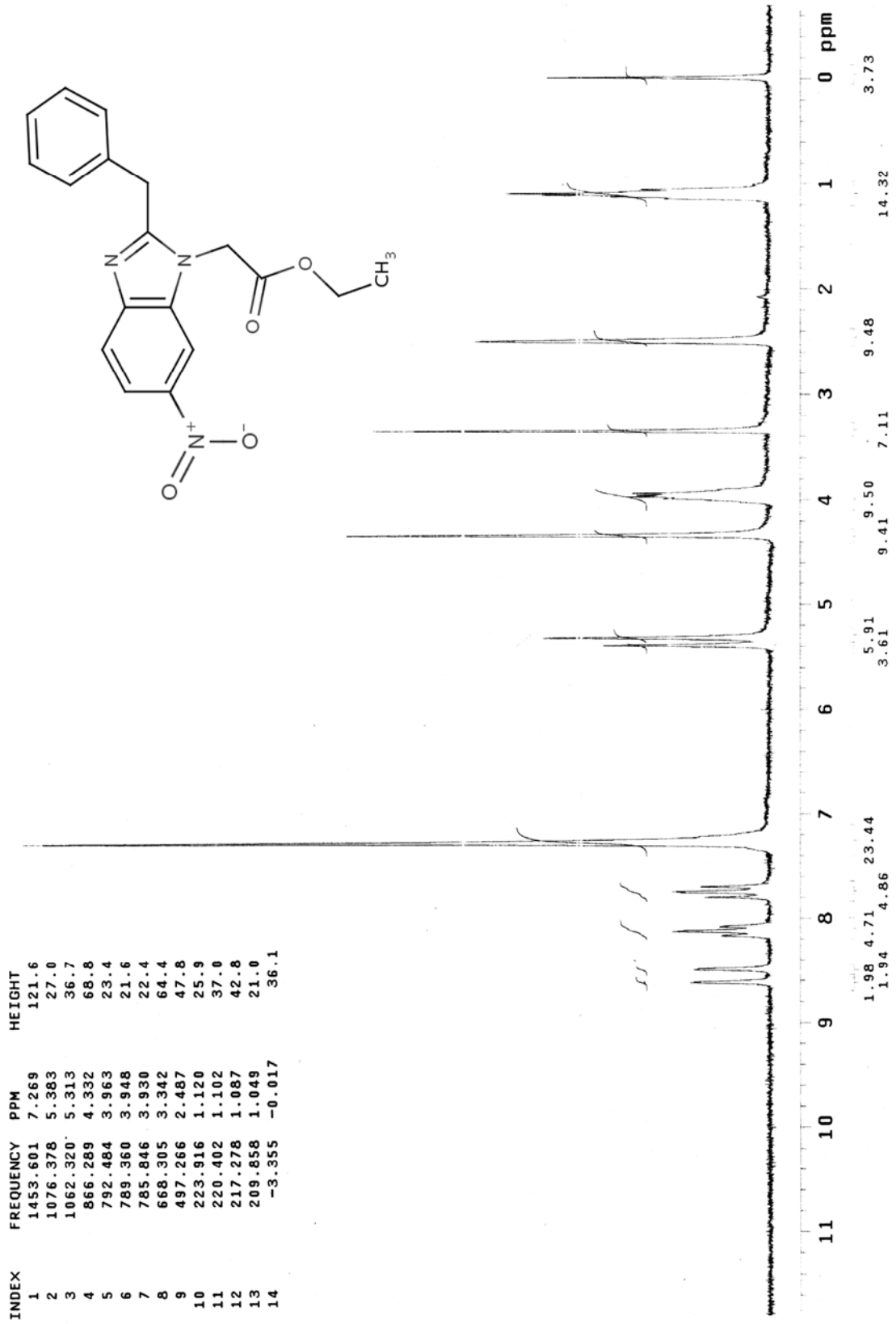
NN3 #444-550 RT: 3.91-4.83 AV: 107 SB: 191 0.49-2.14 NL: 1.35E7
T: + p ESI Q1MS [50.070-300.000]



Ek Şekil 27. 2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin kütle spektrumu

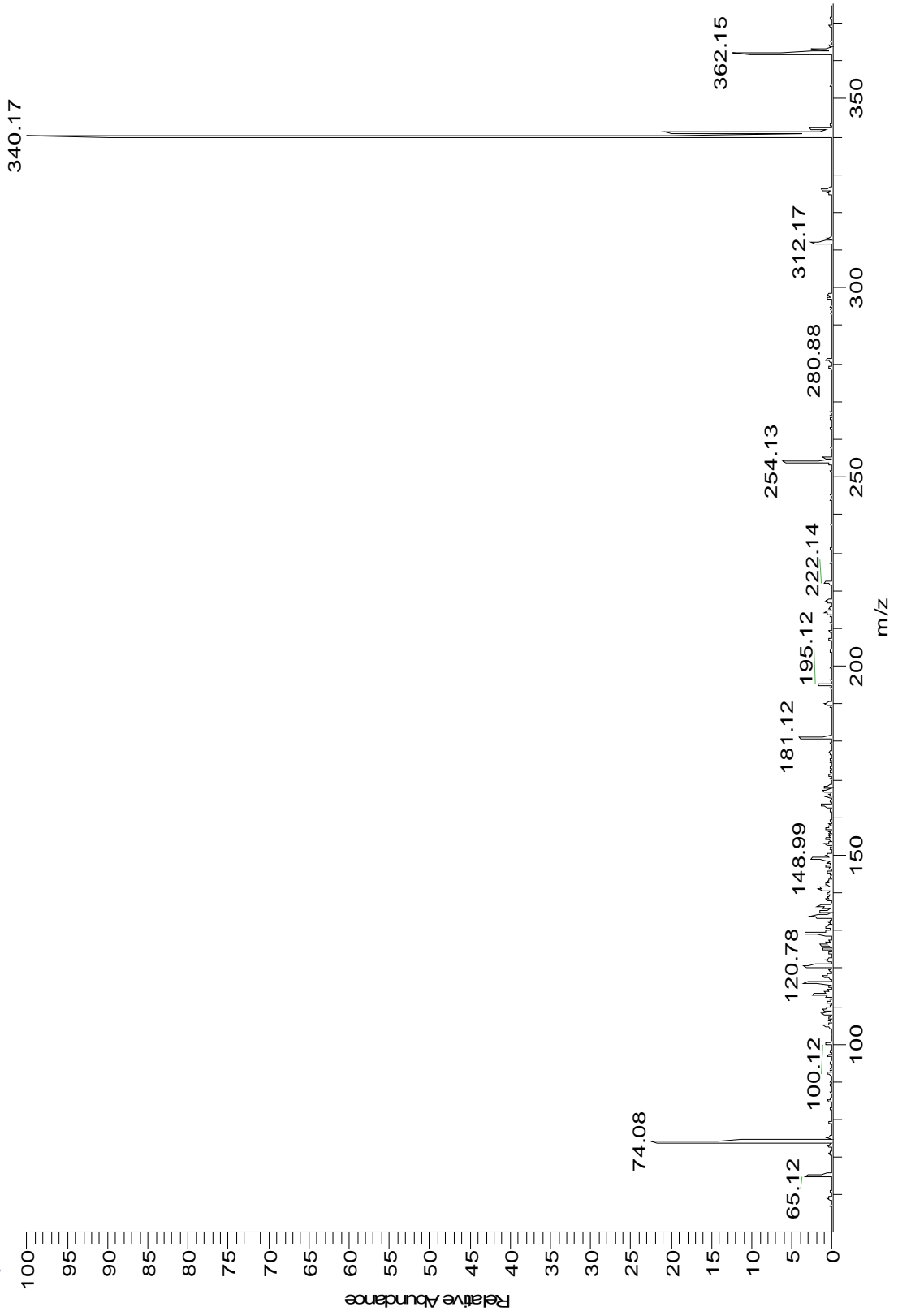


Ek Şekil 28. Etil-(2-benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin IR spektrumu

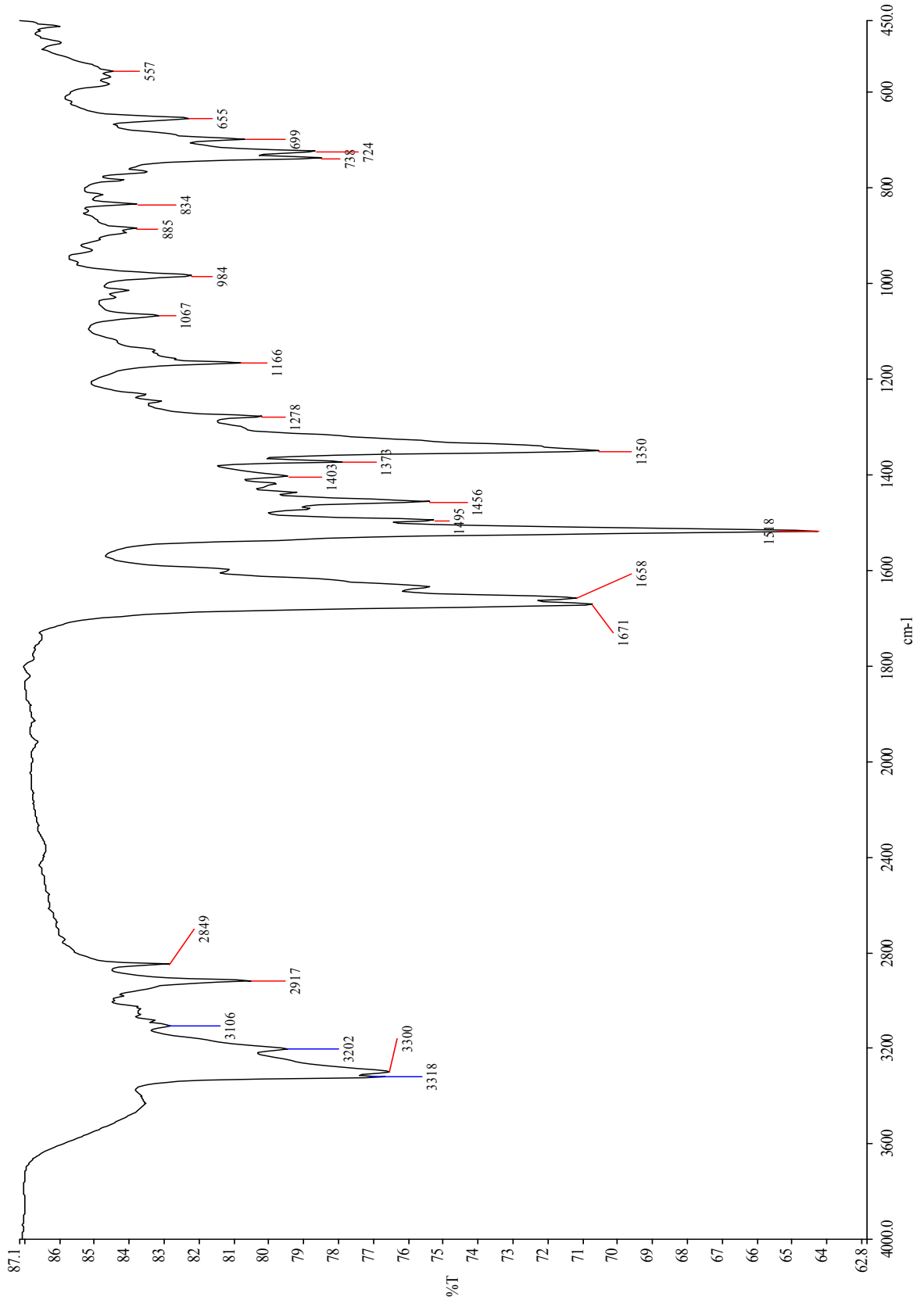


Ek Şekil 29. Etil-(2-benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşğinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

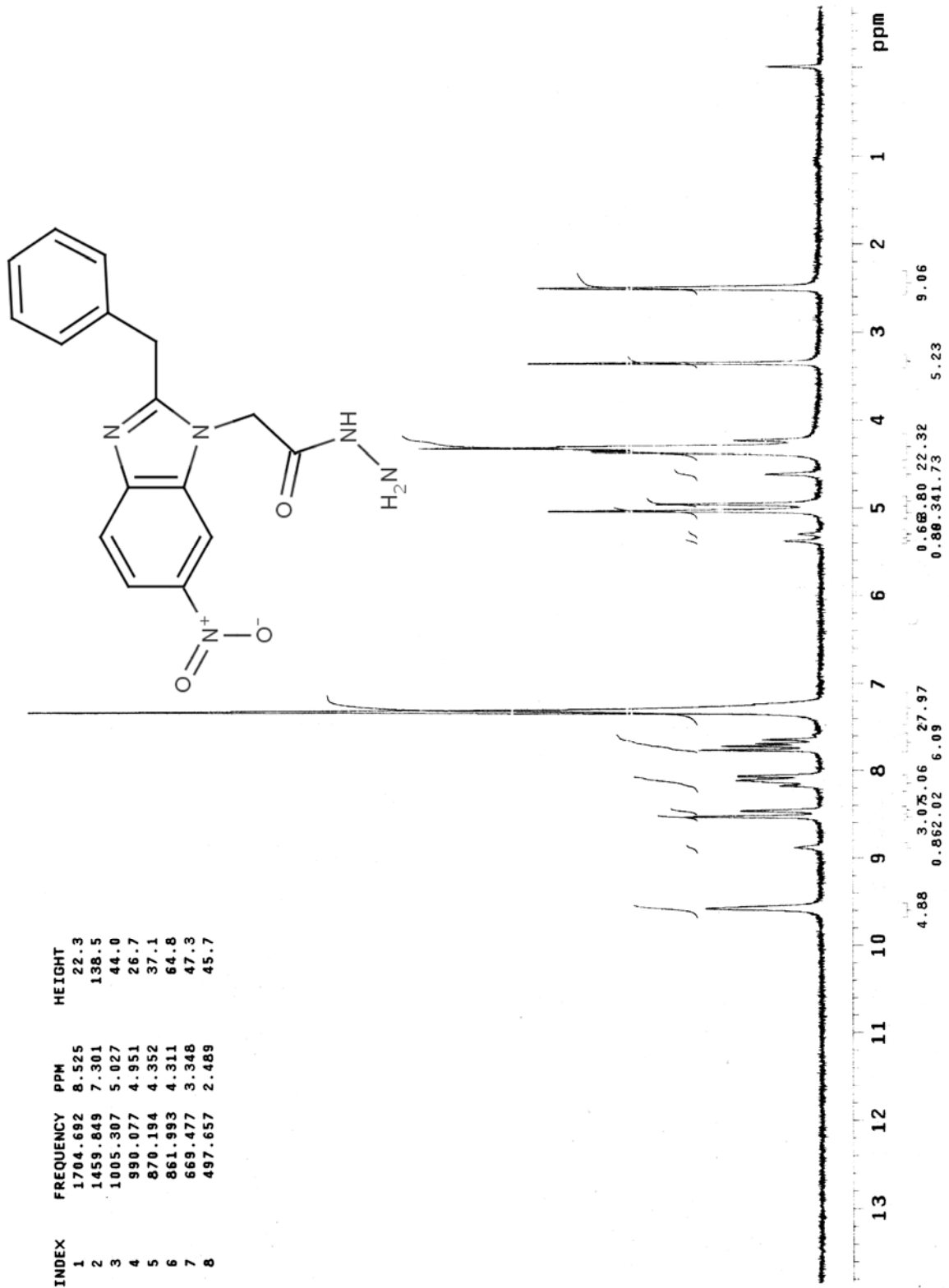
NN31 #302-424 RT: 2.64-3.70 AV: 123 SB: 254 0.08-2.30 NL: 8.60E6
T: + p ESI Q1MS [50.070-375.000]



Ek Şekil 30. Etil-(2-benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin kütle spektrumu

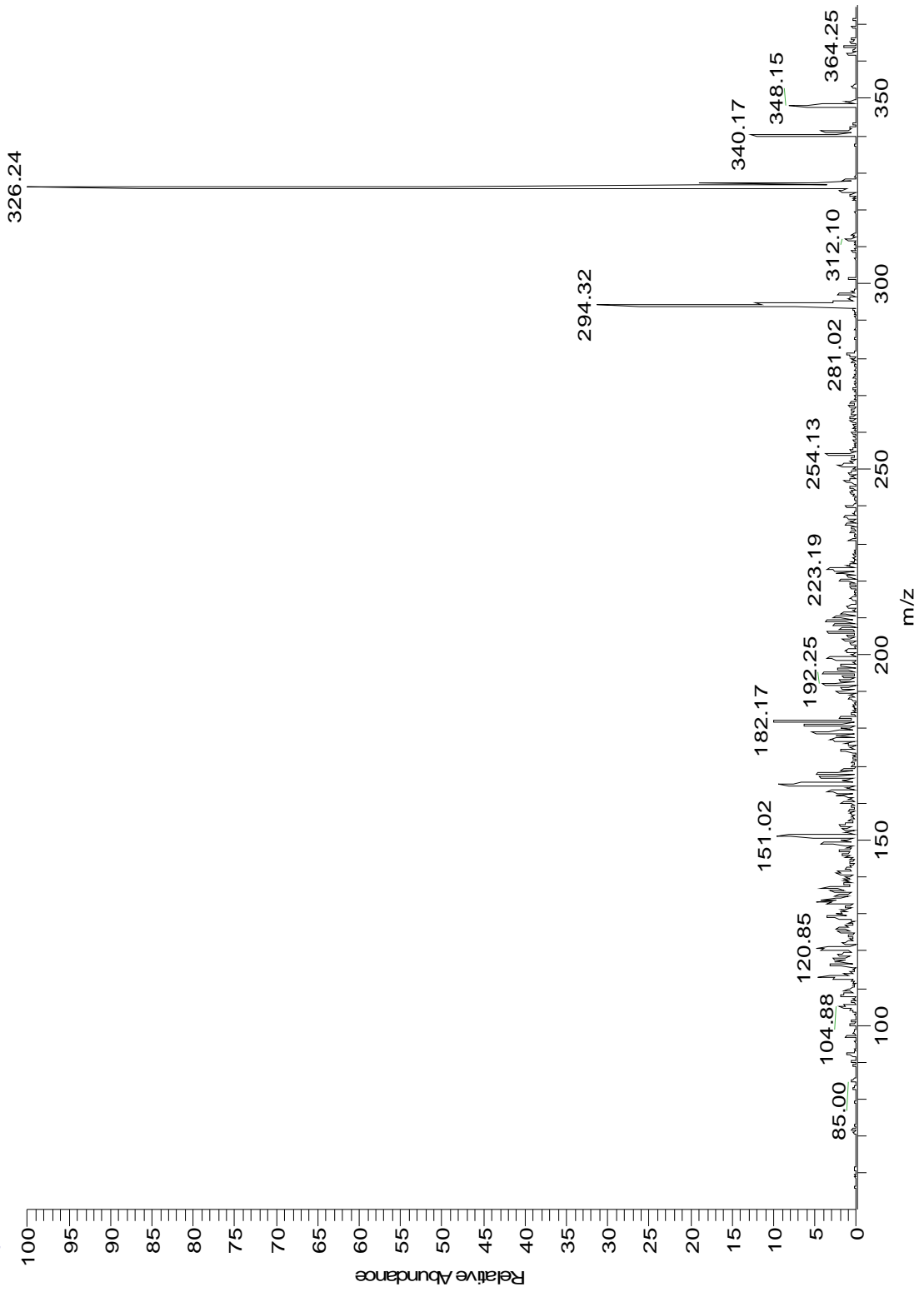


Ek Şekil 31. 2-(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit bileşiginin IR spektrumu

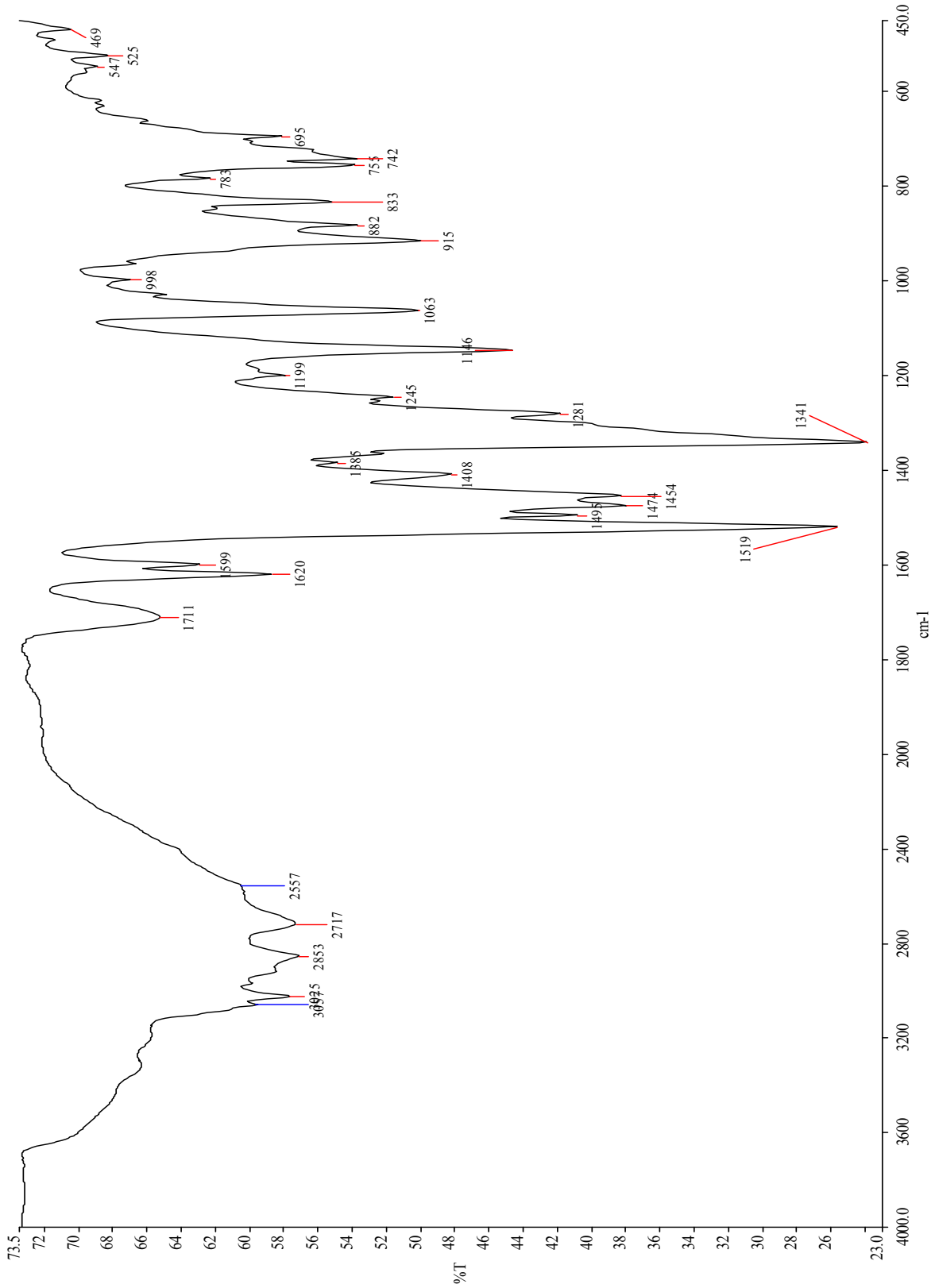


Ek Şekil 32. 2-(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6)

NN32 #280-351 RT: 2.44-3.05 AV: 72 SB: 246 0.05-2.19 NL: 5.40E6
T: + p ESI Q1MS [50.070-375.000]

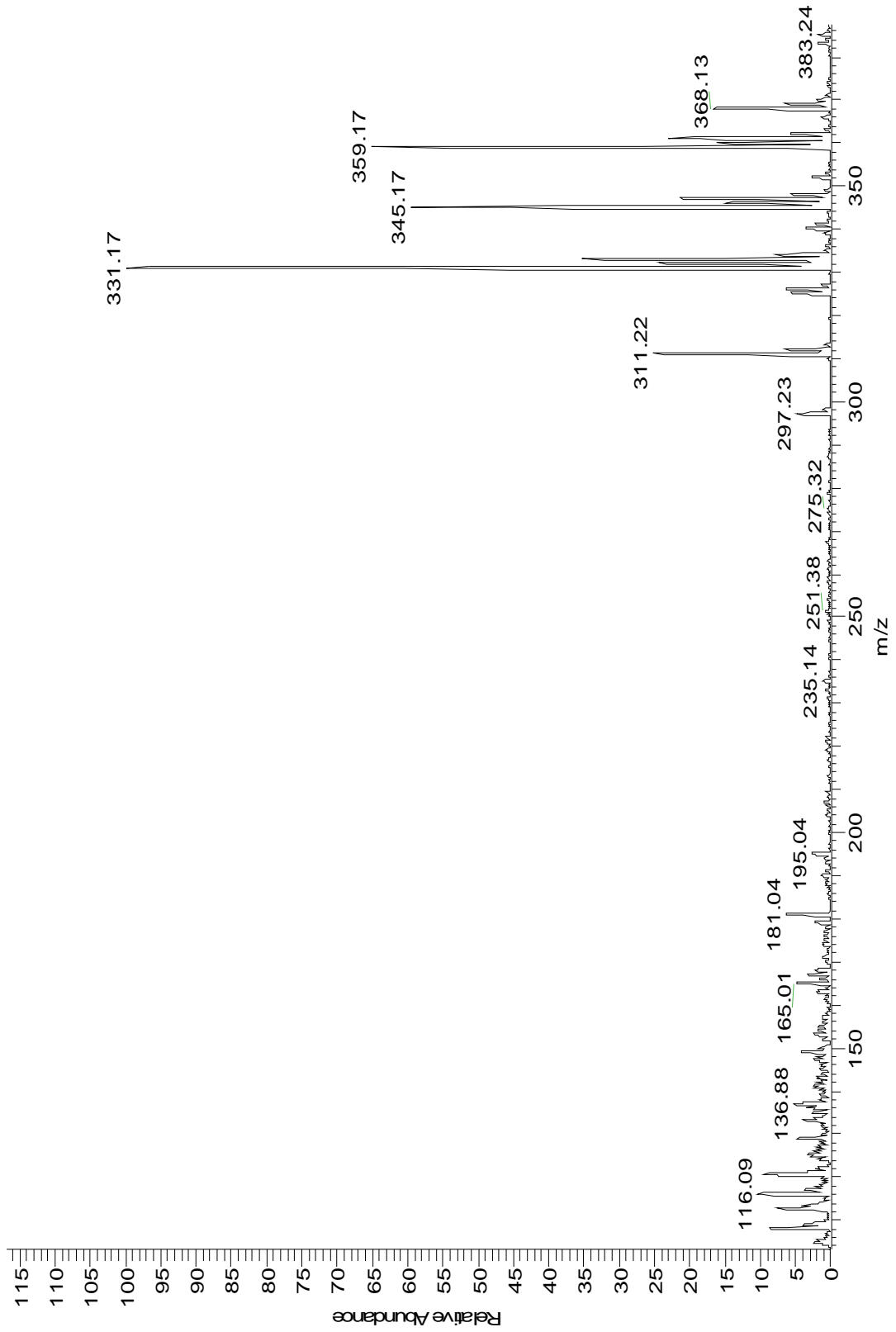


Ek Şekil 33. 2-(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin kütle spektrumu

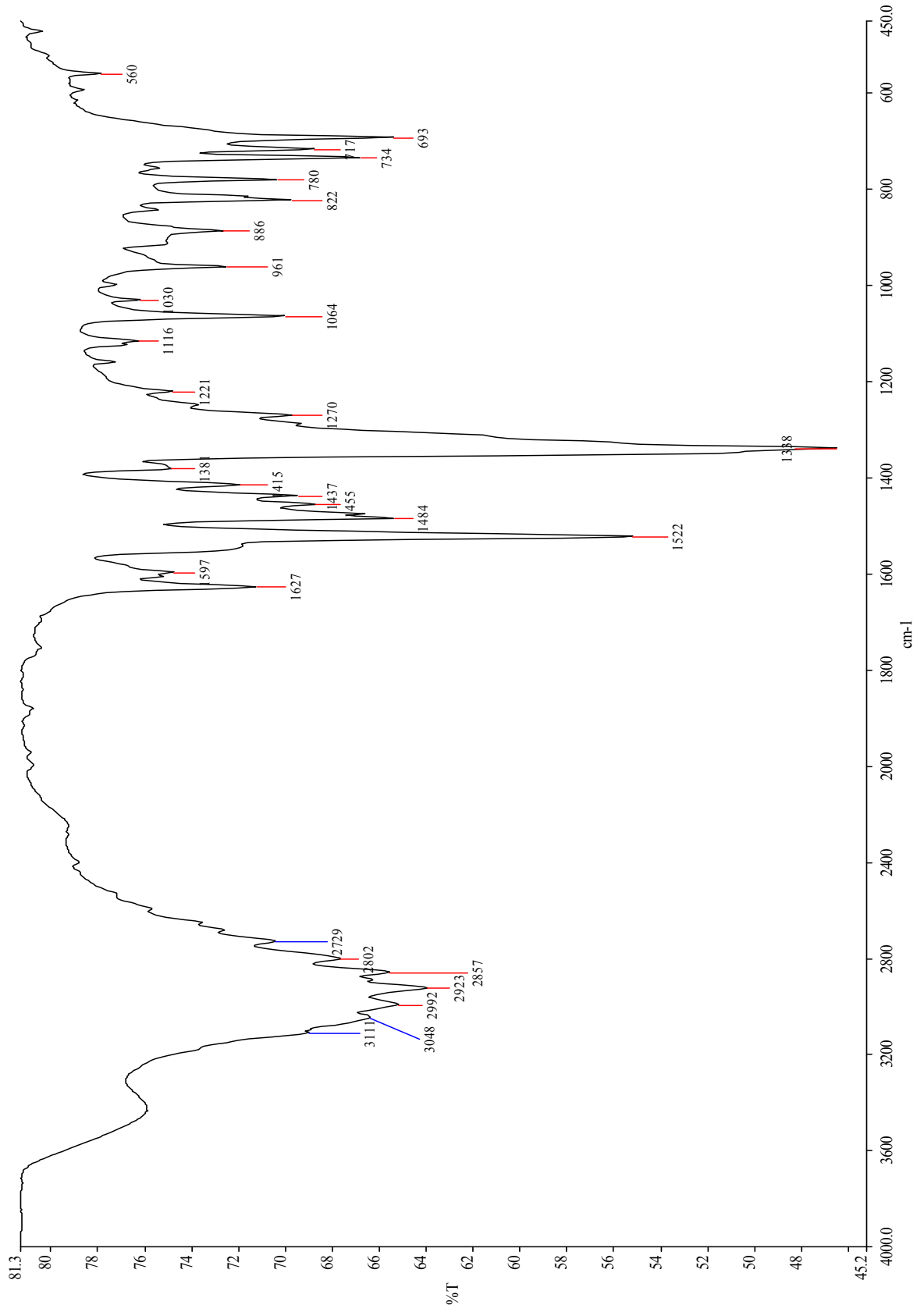


Ek Şekil 34. 5-[(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiminin IR spektrumu

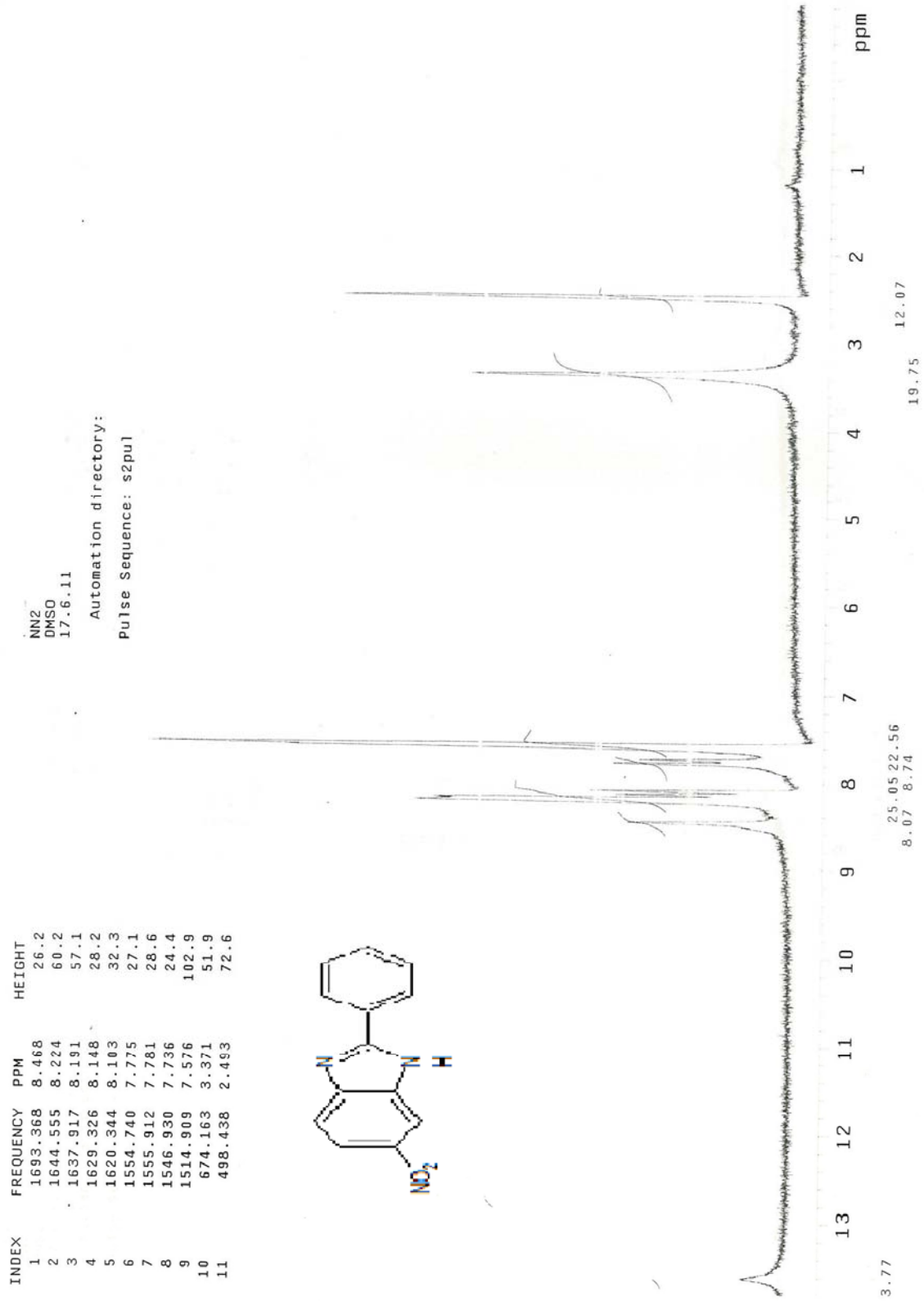
NN33-20062011 #295-406 RT: 2.66-3.63 AV: 112 SB: 259 0.06-2.40 NL: 5.67E6
T: + p ESI Q1MS [103.070-500.000]



Ek Şekil 36. 5-[(2-Benzil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin kütle spektrumu

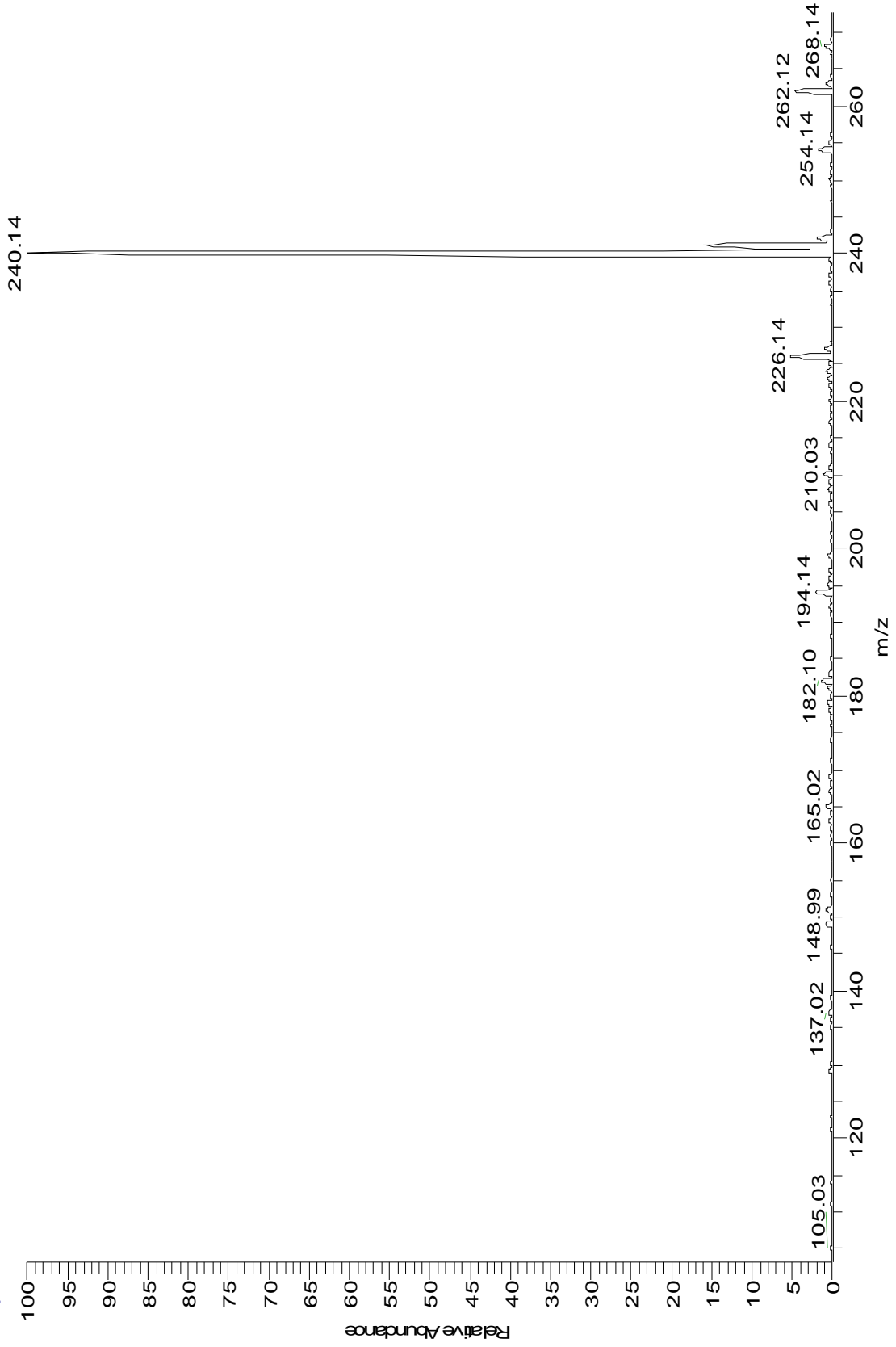


Ek Şekil 37. 2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin IR spektrumu

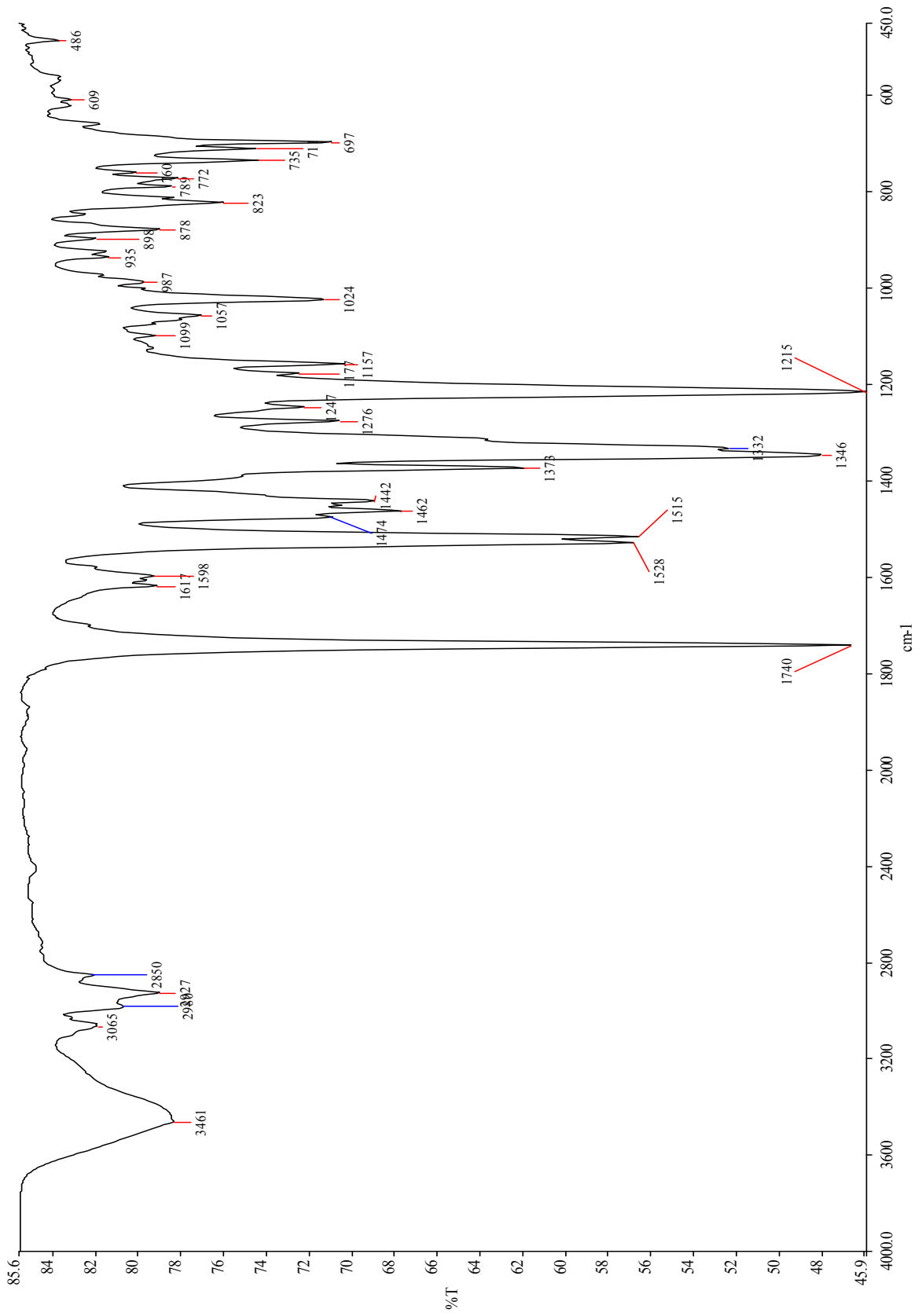


Ek Şekil 38. 2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6)

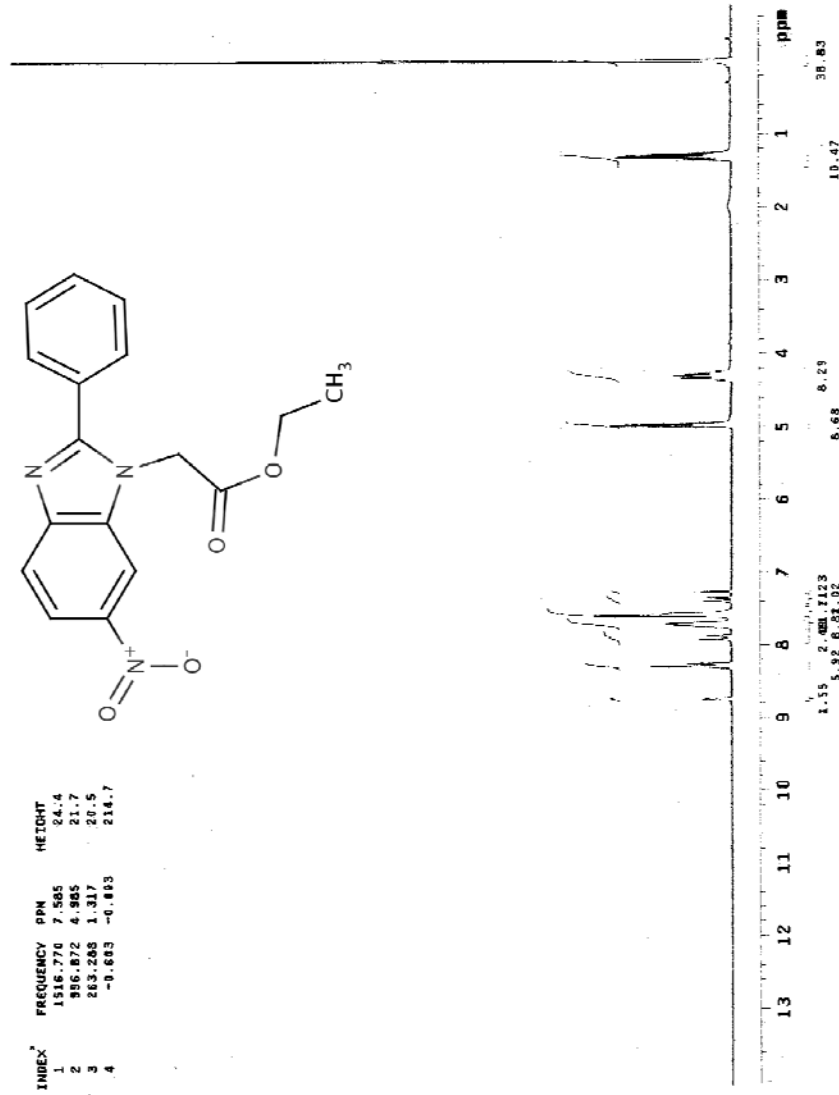
NN2-01062011 #915-1397 RT: 7.98-12.17 AV: 483 NL: 4.11E7
T: + p ESI Q1MS [103.070-400.000]



Ek Şekil 39. 2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin kütle spektrumu

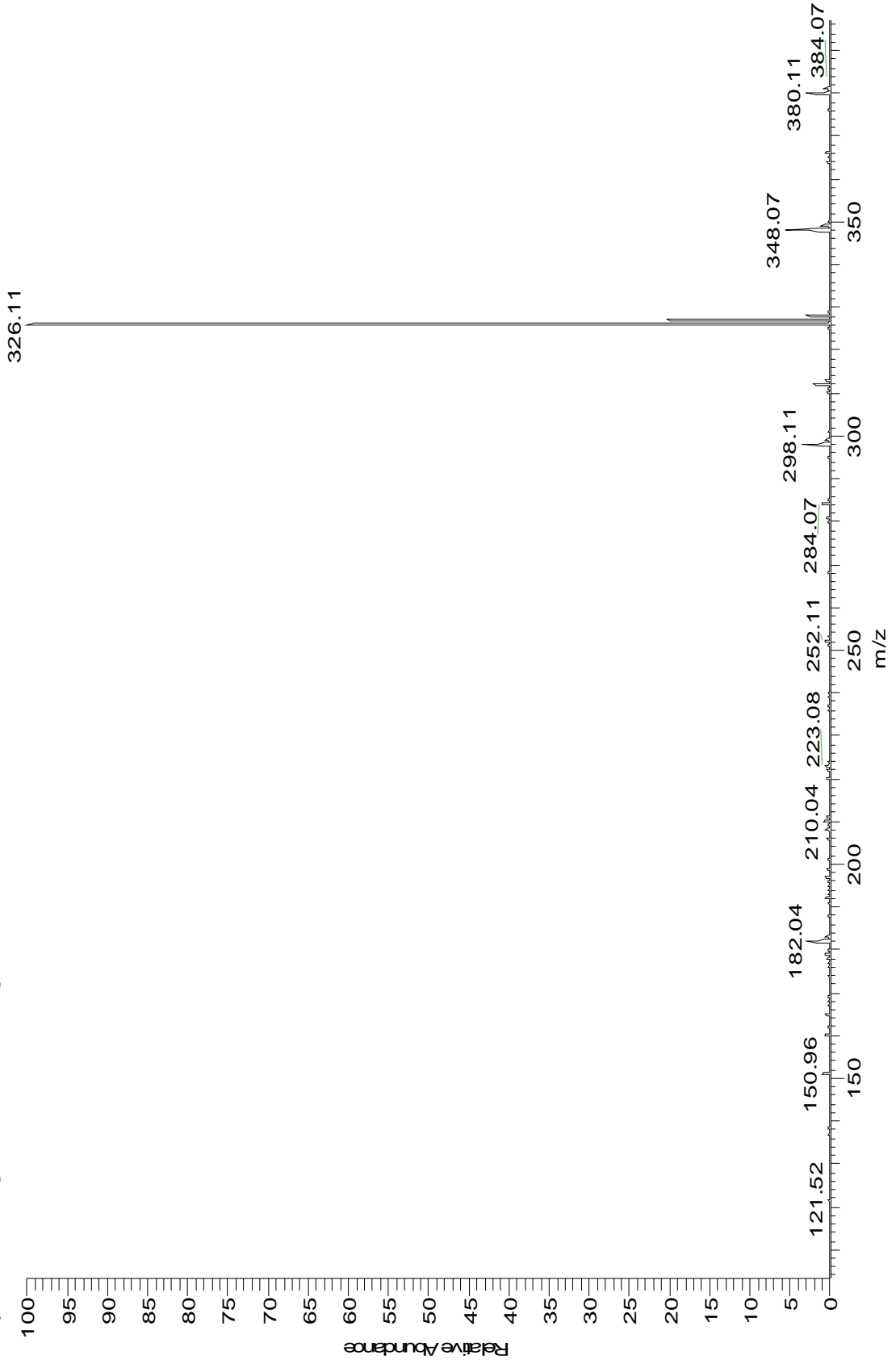


Ek Şekil 40. Etil-(2-fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin IR spektrumu

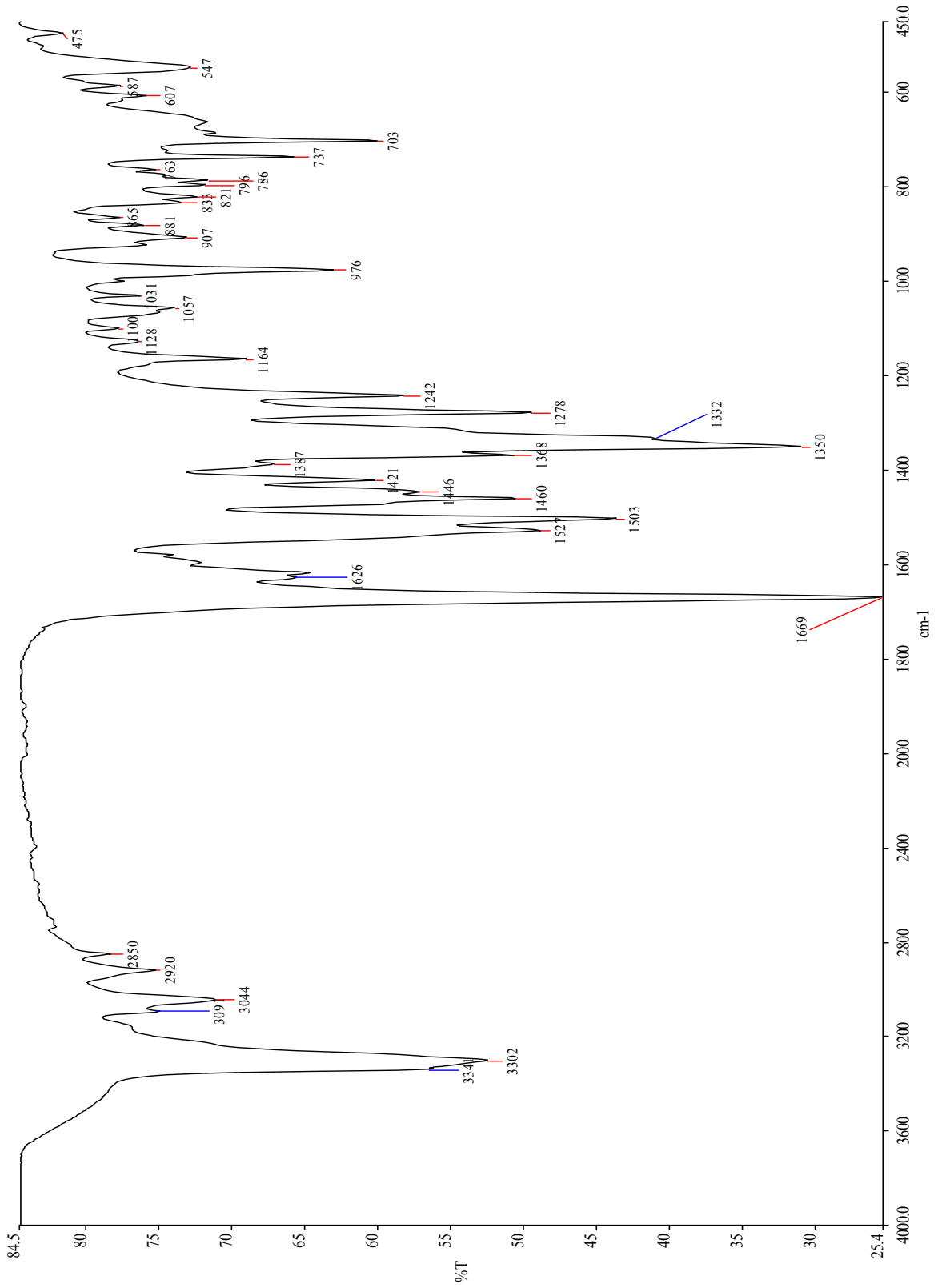


Ek Şekil 41. Etil-(2-fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

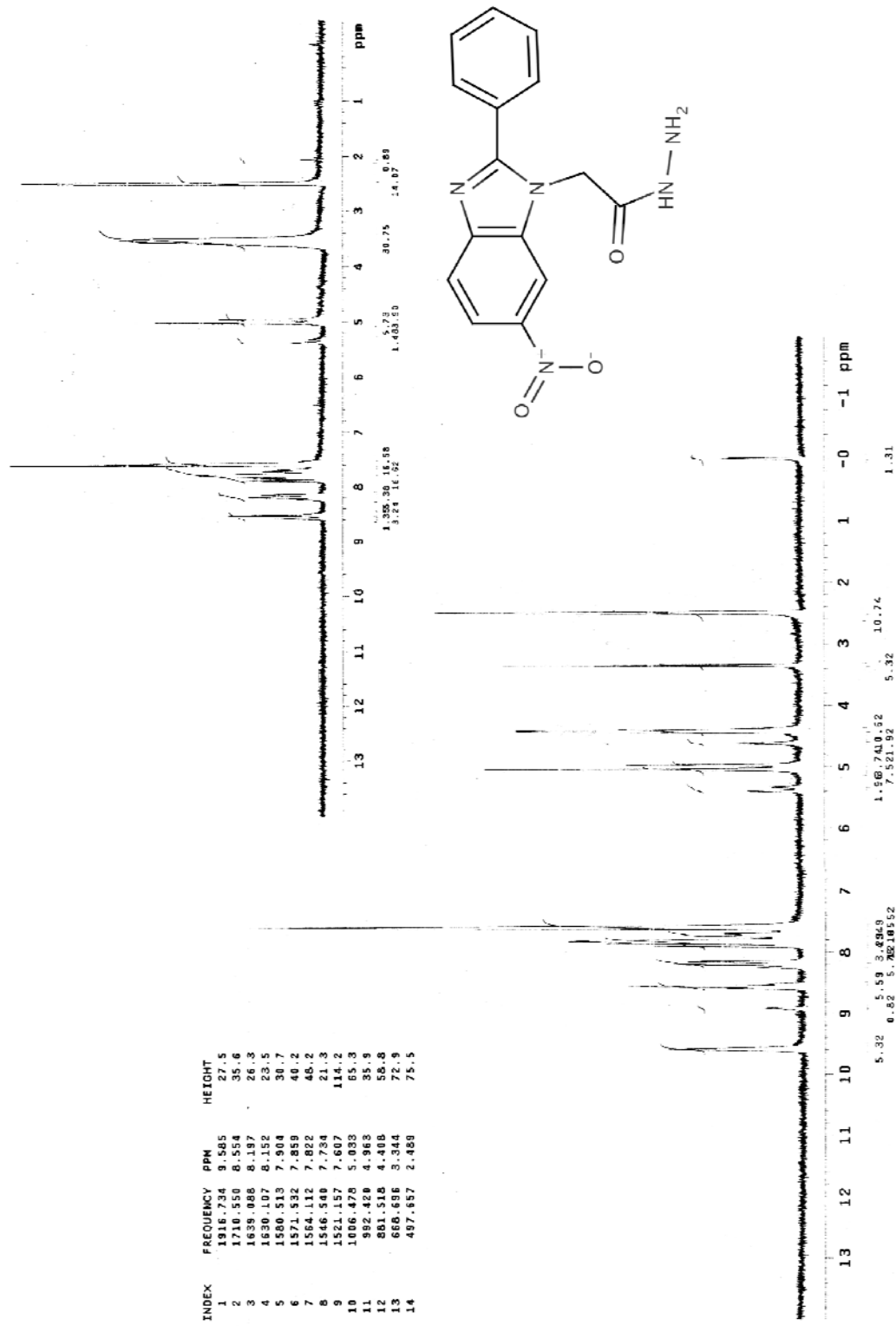
NN21-200411 #323-385 RT: 3.65-4.39 AV: 63 SB: 159 0.00-1.89 NL: 1.73E7
T: + p ESI Q1MS [103.040-450.000]



Ek Şekil 42. Etil-(2-fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetat bileşiğinin kütle spektrumu

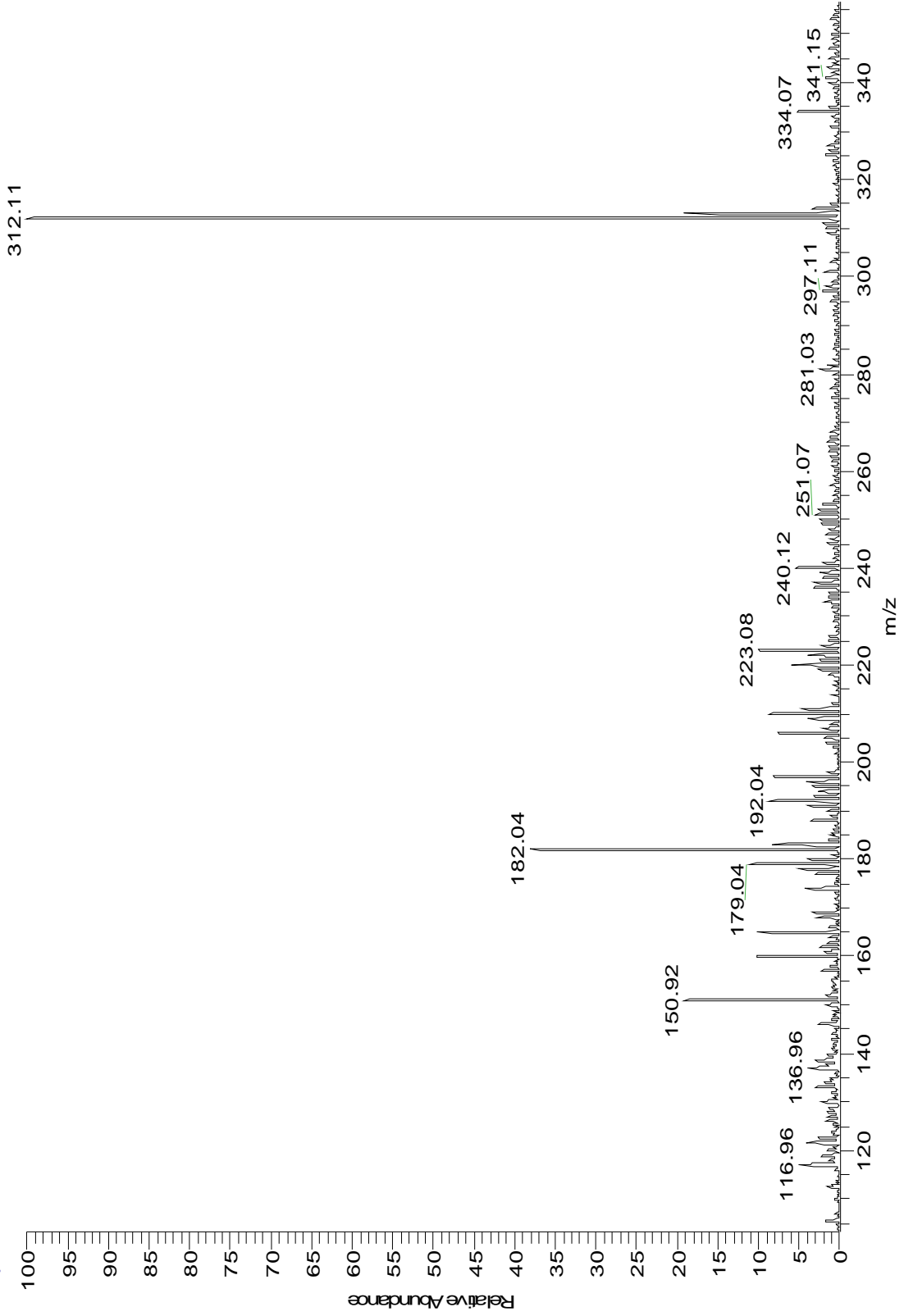


Ek Şekil 43. 2-(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiminin IR spektrumu

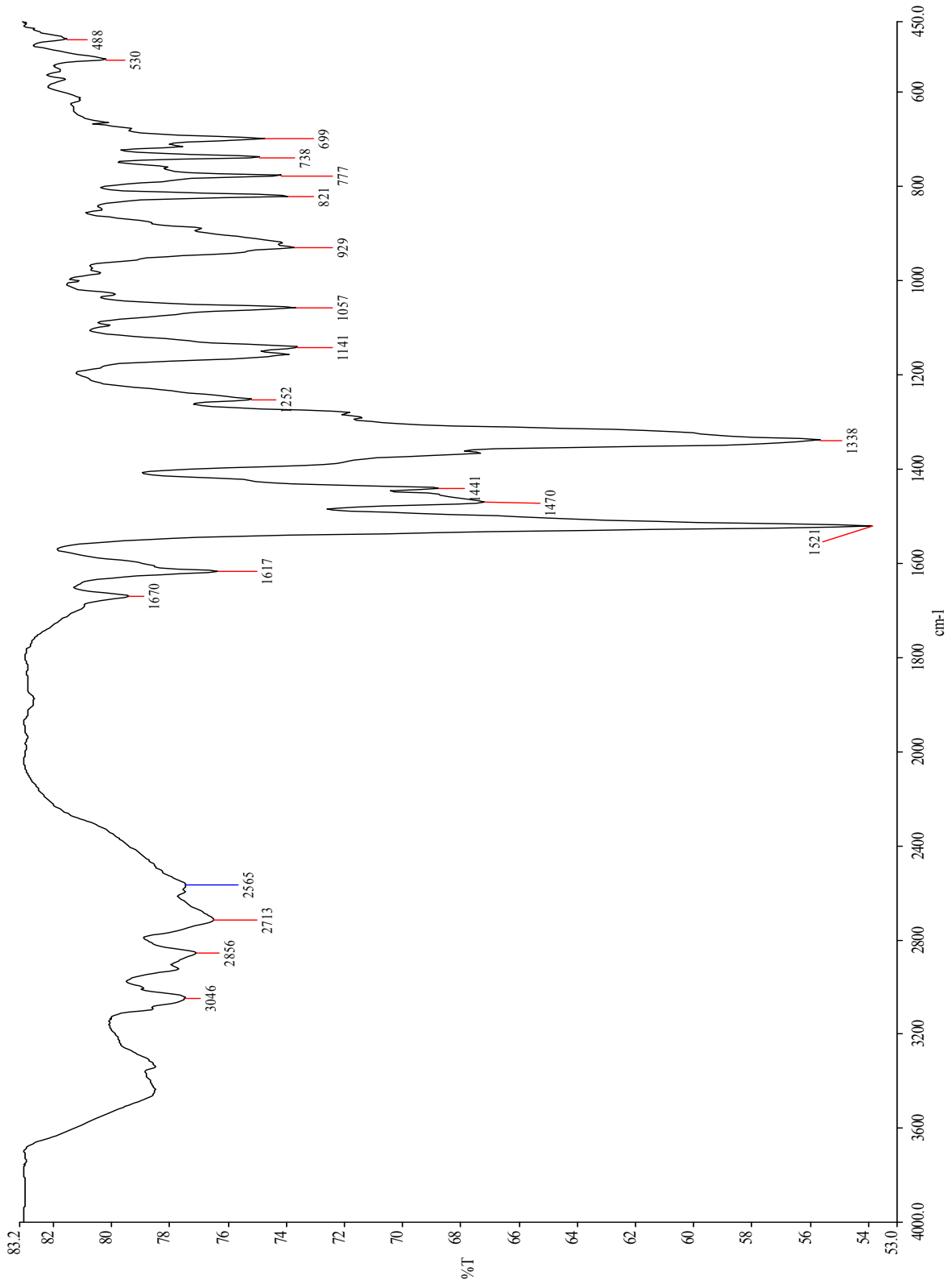


Ek Şekil 44. 2-(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)asetohidrazit bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

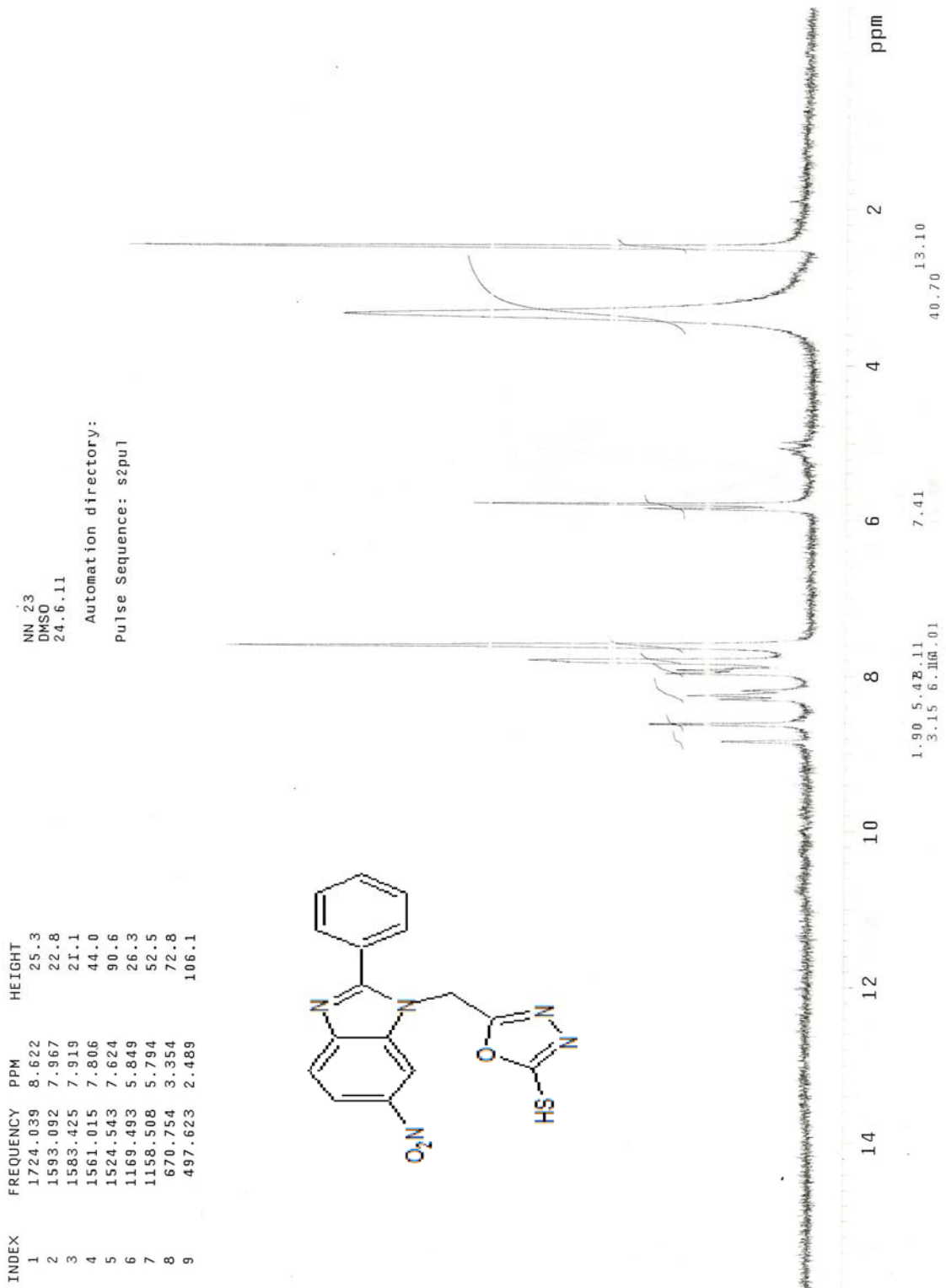
NN22-200411-tekrar #322-377 RT: 3.70-4.36 AV: 56 SB: 353 0.02-2.31 , 5.18-7.08 NL: 3.13E6
T: + p ESI Q1MS [103.040-450.000]



Ek Şekil 45. 2-(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)asetohidrazit bileşiğinin kütle spektrumu

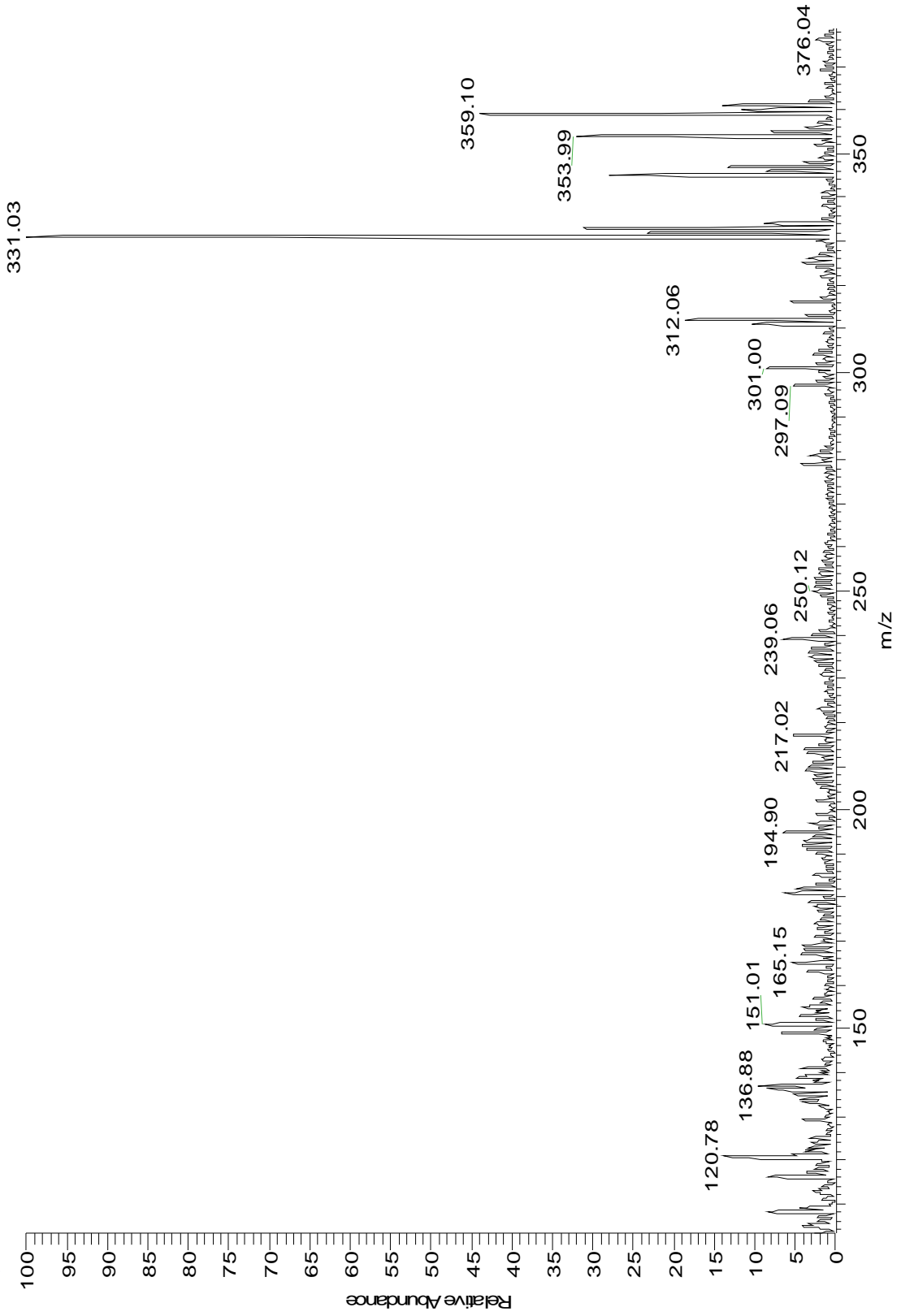


Ek Şekil 46. 5-[(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin IR spektrumu



Ek Şekil 47. 5-[(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiminin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆)

NN23-20062011 #261-384 RT: 2.28-3.36 AV: 124 NL: 3.18E6
T: + p ESI Q3MS [103.070-500.000]



Ek Şekil 48. 5-[(2-Fenil-6-nitro-1H-benzimidazol-1il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Muş merkezde doğan Nesibe SOSAN İlkokulu Bursa İnönü ilköğretim okulunda okuduktan sonra 2005 yılında Bursa Hürriyet Lisesinden mezun oldu. 2006 yılında K.T.Ü Rize Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2009 yılında Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat fakültesinden mezun oldu. 2009 yılında Rize üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde yüksek lisans yapmaya hak kazandı. Halen Rize Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde yüksek lisans yapmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir.