

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARKLI HETEROHALKALAR İÇEREN BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

RİDVAN ATİK

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SELAMİ ŞAŞMAZ

TEZ JÜRİLERİ
PROF. DR. BAHATTİN KAHVECİ
DR. ÖĞR. ÜYESİ NESRİN KARAALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

RİZE-2019
Her Hakkı Saklıdır

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI HETEROHALKALAR İÇEREN BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ danışmanlığında, Rıdvan ATİK tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 13/05/2019 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı Adı Soyadı	İmzası
Başkan	: Prof. Dr. Bahittin KAHVECİ	
Üye	: Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Nesrin KARAALI	


Doç. Dr. Ferhat KALAYCI
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



ÖNSÖZ

Benzimidazoller biyolojik etkinlikleri ispatlanmış ve geniş bir skalada aktivite gösteren önemli heterosiklik bileşiklerdendir. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nde yapılp, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında “Yüksek Lisans Tezi” olarak hazırlanan bu tez çalışması, farklı heterosiklik yapıları içeren benzimidazol türevlerinin sentezi ve bu bileşiklerin bazı biyolojik özelliklerinin incelenmesini içermektedir.

Bu tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince beni yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ'a ve laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Nesrin KARAALİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Rıdvan ATİK

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Farklı Heterohalkalar İçeren Benzimidazol Türevlerinin Sentezi Ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı 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. 13/05/2019

Rıdvan ATİK

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

ÖZET

FARKLI HETEROHALKALAR İÇEREN BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Rıdvan ATİK

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Danışmanı: Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ

Bu çalışmada başlangıç bileşiği olan iminoester hidroklorür literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiş ve sonra 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin ile reaksiyonundan 5,6-dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1*H*-benzimidazol (**2**) elde edilmiştir. **2** nolu bileşiğin etilbromoasetat ile reaksiyonu sonucu **3** bileşiği ve bununda hidrazin hidratla reaksiyonundan 2-(5,6-dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1*H*-benzimidazol-1-il)asetohidrazid (**4**) sentezlenmiştir. Çalışmanın bir sonraki basamağında **4** nolu bileşik çeşitli izotiyosiyanatlar ile reaksiyona sokularak önce tiyosemikarbazit türevlerine dönüştürüldü (**9**, **10**, **11**) ve ardından bu bileşiklerin 2N NaOH ile reaksiyonundan triazol halkası içeren benzimidazol türevleri elde edildi (**12**, **13**, **14**). Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR (APT) spektroskopisiyle aydınlatılmıştır. Ayrıca bileşiklerin antioksidan ve üreaz inhibisyon özellikleri de incelenmiştir.

2019, 64 sayfa

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, tiyosemikarbazit, triazol, shiff bazı, antioksidant.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF DIFFERENT HETEROCYCLE BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL PROPERTIES

Rıdvan ATİK

Recep Tayyip Erdogan University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master Thesis
Supervisor: Prof.Dr. Selami ŞAŞMAZ

In this work, Iminoester hydrochloride, which is a starting compound, was synthesized according to the literature and then, it was reacted with 4,5-dichloro-o-phenylenediamine to obtain 5,6-dichloro-2-(4-methoxybenzyl)-1H-benzimidazole (**2**). Ethyl [5,6-dichloro-2-(4-trioxidanylbenzyl)-1H-benzimidazol-1-yl]acetate (**3**) was synthesized by the reaction of compound **2** and ethyl bromoacetate and 2-(5,6-dichloro-2-(4-methoxybenzyl)-1H-benzimidazol-1-yl)acetohydrazide (**4**) was obtained by the reaction of compound **3** and hydrazine hydrate. In the next step of this work, compound **4** was reacted with different isothiocyanates to obtain corresponding isothiocyanate derivatives (**9**, **10**, **11**) and then, corresponding benzimidazoles which are containing triazole cycles were obtained by the reaction of isothiocyanate derivatives (**12**, **13**, **14**) and 2N NaOH. The structure of newly synthesized compounds were identified by IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR (APT) spectroscopy data. The antioxidant and urease inhibition properties of the synthesized compounds were also investigated.

2019, 64 pages

Keywords: Benzimidazole, thiosemicarbazide, triazole, schiff base, antioxidant.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	I V
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ.....	X
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XI
1. GENELBİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Benzimidazol Türevlerinin Biyolojik önemi.....	1
1.3. Benzimidazol Türevlerinin Sentezi.....	14
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	17
2.1. Materyal	17
2.2. Metod	17
2.2.1. 5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol (2)	17
2.2.2. 2-(5,6-dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetat (3).....	18
2.2.3. 2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazid (4)....	18
2.2.4. 5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (5).....	19
2.2.5. 2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)-N'-(2-hidroksibenziliden)asetohidrazid (6).....	19
2.2.6. N'-(5-Kloro-2-hidroksibenziliden)-2-(5,6-dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazid (7).....	20
2.2.7. 2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)-N'-(3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)asetohidrazid (8).....	20
2.2.8. 2-(2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-metilhidrazin-1-karbotiyoamid (9).....	21
2.2.9. 2-(2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-otiyoamid (10).....	21

2.2.10. 2-(2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (11).....	22
2.2.11. 5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (12)	22
2.2.12. 5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (13)	23
2.2.13. 5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (14)	23
2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi.....	24
2.4. Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC)	24
2.5. DPPH• Radikal Temizleme Aktivitesi	24
2.6. Sentezlenen Bileşiklerin Üreaz İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi	25
3. BULGULAR	26
3.1. Biyolojik Bulgular	47
3.1.1. Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Sonuçları.....	47
3.1.2. Üreaz İnhibasyon Sonuçları	48
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	49
5. ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Pürin bazların benzimidazol yapısına benzerliği.....	1
Şekil 2.	Benzimidazol çekirdeği içeren benzimidazol ilaçlarına ilişkin heterosiklik bileşiklerin bazıları.....	2
Şekil 3.	Ülkemizde ruhsatlı ilaç olarak kullanılan bazı benzimidazol bileşikleri	3
Şekil 4.	Antiülser aktiviteye sahip bazı benzimidazol bileşikleri.....	4
Şekil 5.	Antitümör etkili benzimidazol yapısı	4
Şekil 6.	Benzimidazolün antikanser ve antimikrobiyal ajan yapısı	4
Şekil 7.	Bazı 2-süstitüe yapılı benzimidaol bileşikleri	5
Şekil 8.	Antiviral aktiviteye sahip bazı benzimidazol türevleri.....	6
Şekil 9.	Yüksek antioksidan aktiviteli benzimidazol türevleri	7
Şekil 10.	Antioksidan aktiviteli benzimidazol türevi	7
Şekil 11.	Antioksidan ajanı en yeni benzimidazol türevi	7
Şekil 12.	Antioksidan aktiviteli en yeni benzimidazol türevi.....	8
Şekil 13.	Alzheimer hastalığının tedavisinde benzimidazol çekirdeği içeren ilaç	8
Şekil 14.	Antidiyabetik etkiye sahip benzimidazol türevi	8
Şekil 15.	Adenin ve guaninin yapısı	9
Şekil 16.	Antimikrobiyal etkiye sahip benzimidazol türevi	9
Şekil 17.	Antimikrobiyal etkiye sahip benzimidazol türevi	10
Şekil 18.	Antibakteriyal potansiyele sahip benzimidazol türevleri	10
Şekil 19.	Antibakteriyal potansiyele sahip benzimidazol türevleri	11
Şekil 20.	Antikonvülsan etkiye sahip benzimidazol türevleri	12
Şekil 21.	Anti-lipaz etkiye sahip benzimidazol türevleri	13
Şekil 22.	Triazol ve tiyofen halkası içeren benzimidazol türevi	13
Şekil 23.	Potansiyel üreaz inhibisyon özellikteki benzimidazol türevi bileşik	14
Şekil 24.	Phillips yöntemiyle benzimidazol sentezi	15
Şekil 25.	Polifosforik asit varlığında benzimidazol sentezi	15
Şekil 26.	Aldehit ve ketonlardan benzimidazol sentezi.....	15
Şekil 27.	<i>o</i> -Fenilendiaminler iminoesterler ile reaksiyonu.....	16
Şekil 28.	Mikrodalga ışıma ile benzimidazolün sentezi.....	16
Şekil 29.	1 bileşiğinin reaksiyon denklemi	17

Şekil 30.	2 bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	17
Şekil 31.	3 bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	18
Şekil 32.	4 bileşiğinin reaksiyon denklemi	18
Şekil 33.	5 bileşiğinin reaksiyon denklemi	19
Şekil 34.	6 bileşiğinin reaksiyon denklemi	19
Şekil 35.	7 bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	20
Şekil 36.	8 bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	20
Şekil 37.	9 bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	21
Şekil 38.	10 bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	21
Şekil 39.	11 bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	22
Şekil 40.	12 bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	22
Şekil 41.	13 bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	23
Şekil 42.	14 bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	23
Şekil 43.	2 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrum.....	26
Şekil 44.	3 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	27
Şekil 45.	3 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	27
Şekil 46.	3 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrum.....	27
Şekil 47.	4 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	28
Şekil 48.	4 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	29
Şekil 49.	4 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrum.....	29
Şekil 50.	5 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	30
Şekil 51.	5 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	30
Şekil 52.	5 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrum	31
Şekil 53.	6 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	32
Şekil 54.	6 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	32
Şekil 55.	6 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrum.....	32
Şekil 56.	7 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	34
Şekil 57.	7 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	34
Şekil 58.	7 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrumu.....	34
Şekil 59.	8 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	35
Şekil 60.	8 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu.....	36
Şekil 61.	8 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrumu.....	36

Şekil 62.	9 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	37
Şekil 63.	9 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	37
Şekil 64.	9 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrumu	38
Şekil 65.	10 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	39
Şekil 66.	10 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	39
Şekil 67.	10 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrumu	39
Şekil 68.	11 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	40
Şekil 69.	11 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	41
Şekil 70.	11 nolu bileşiğin 13C -NMR (APT) spektrumu	41
Şekil 71.	12 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	42
Şekil 72.	12 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	42
Şekil 73.	12 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrumu	43
Şekil 74.	13 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	44
Şekil 75.	13 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	44
Şekil 76.	13 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrumu	44
Şekil 77.	14 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi	45
Şekil 78.	14 nolu bileşiğin 1H-NMR spektrumu	46
Şekil 79.	14 nolu bileşiğin 13C-NMR (APT) spektrumu	46
Şekil 80.	3 ve 4 nolu bileşiklerin sentezi	49
Şekil 81.	Oksadiazol halkası içeren benzimidazol türevi	50
Şekil 82.	Schiff bazlarının sentez mekanizması	51
Şekil 83.	E/Z geometrik izomerler ve cis-trans konformerleri	52
Şekil 84.	9-11 nolu benzimidazol türevlerinin sentez mekanizması	52
Şekil 85.	Triazol halkasının oluşum mekanizması	53

TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1.** Sentezlenen bileşiklerin ve standartların 6.0, 3.0, 1.5, 0.75 ve 0.375 µg/mL nihai konsantrasyonlarda % ABTS^{·+} radikal temizleme aktiviteleri47
- Tablo 2.** Sentezlenen bileşiklerin CUPRAC yöntemi kullanılarak elde edilen antioksidan aktivite sonuçları48
- Tablo 3.** Sentezlenen bileşiklerin DPPH yöntemine göre SC₅₀ değerleri 48
- Tablo 4.** Sentezlenen bileşiklerin ve standartların IC₅₀ değerleri.48

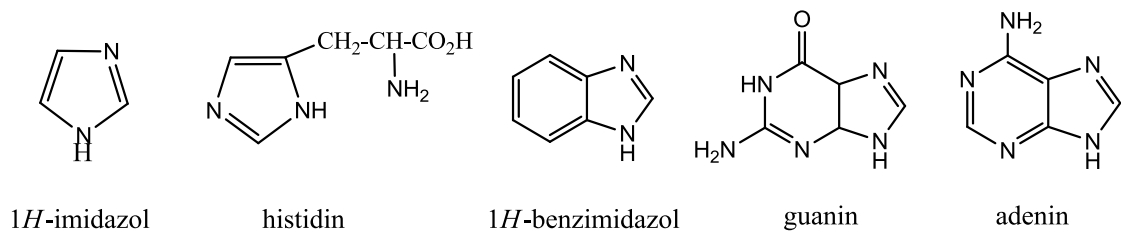
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABTS	2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit)
CUPRAC	Antioksidan Kapasite Tayin Yöntemi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
PPA	Polifosforik Asit
E.N.	Erime Noktası
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik
TEAC	Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite
MD	Mikrodalga
ppm	Milyonda Bir
Bht	Bütillenmiş Hidroksitoluen
mg	Miligram
nm	Nanometre
mL	Mililitre
%	Yüzdeler
°C	Santigrat Derece
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
µL	Mikrolitre
IR	İnfrared Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
¹ H-NMR	Proton Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
¹³ C-NMR	Karbon 13 Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
APT	Attached Proton Test/Bağlanmış Proton Testi
DMSO	Dimetil Sülfoksit

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Benzimidazoller önemli biyolojik aktiviteye sahip heterosiklik bileşiklerdir. Farmasötik kimya alanında ayrıcalıklı bir yere sahiptir. Benzimidazol, benzen ve imidazol'ün kaynaşmasından meydana gelmiş aromatik heterosiklik bir bileşiktir (Barker vd., 1960). Benzimidazol türevleri çok sayıda doğal maddelerin (ferment, nükleik asit, alkaloid) yapısına girdiği için, bu bileşikler üzerine dünyada her yıl çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Doğada en belirgin benzimidazol bileşiği B₁₂ vitamininde bulunan N-ribozil-dimetilbenzimidazol yapısıdır (Shilcrat vd., 1997). 1944'de benzimidazolün adenine yapısal olarak benzerliğinin belirlenmesi, bakteri ve mantarların çoğalmasına karşı inhibisyon etkisi göstermesi bu bileşiklere olan ilginin artmasına neden olmuştur (Wolley, 1944; Brown vd., 1953). Bu durum benzimidazol türevlerinin potansiyel antiviral ilaçlar olarak sentezlenmesine de önemli bir teşvik olmuştur (Brown vd., 1961; Hoff vd., 1970) Birçok tabii bileşiğin yapısında da imidazol ve benzimidazol çekirdeklerine rastlanmaktadır. 1*H*-İmidazol çekirdeği, bir çok enzim tepkimesinde önemli rol oynayan histidin amino asidinde bulunurken, pürinler olarak adlandırılan nükleik asit bazlarından Adenin ve Guanin benzimidazol yapısındadır (Şekil 1) (İkizler, 1985).



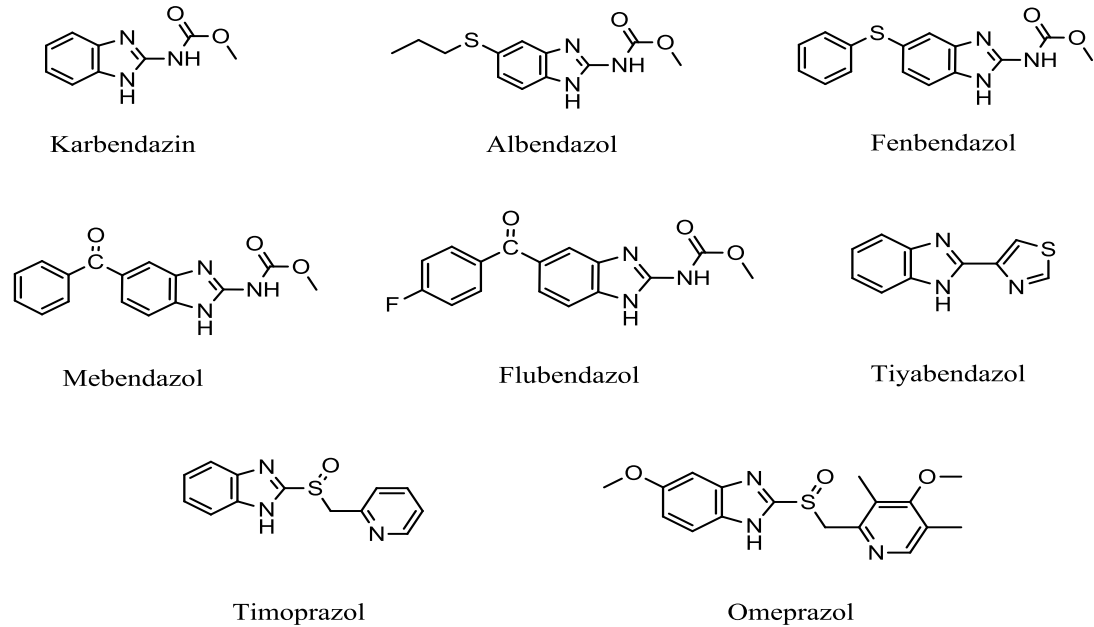
Şekil 1. Pürin bazların benzimidazol yapısına benzerliği.

1.2. Benzimidazol Türevlerinin Biyolojik Önemi

Benzimidazollerin kullanılması yıllar öncesine dayanır. 1990 da tetrahidrokinon, propilen ve florin substitüe guruplarıyla ve artırılmış stabilite, biyoelverişlilik ve önemli biyolojik aktiviteler ile sonuçlandırılmış benzimidazol türevleri sentezlenmiştir (Kubo vd., 1990; Uchida vd., 1990)

Son yıllarda bulaşıcı mikrobiyal hastalıklar evrensel problemlere sebep olmaktadır. Çünkü antimikrobiyal ürünlerin çokluğu mikroorganizmalara direnç kazandırmıştır. Mikroorganizmaların klinik özelliklerindeki çeşitlilik global olarak önemli sağlık problemlerini beraberinde getirmiştir (Yun vd., 2003). Bu farklılaşma ile mücadelenin bir yolu kemoterapik olarak pazarlanan antibiyotiklerin uygun kullanımı, diğer yolu ise yeni anti-mikrobiyal yapıların keşfedilmesidir. Yapılmakta olan kemoterapinin işleyiş sürecinin ideal kısalıkta olması ve mikroorganizmalara bağışıklıkla başa çıkılması için yeni yapıların ortaya çıkarılmasına daima ihtiyaç duyulacaktır.

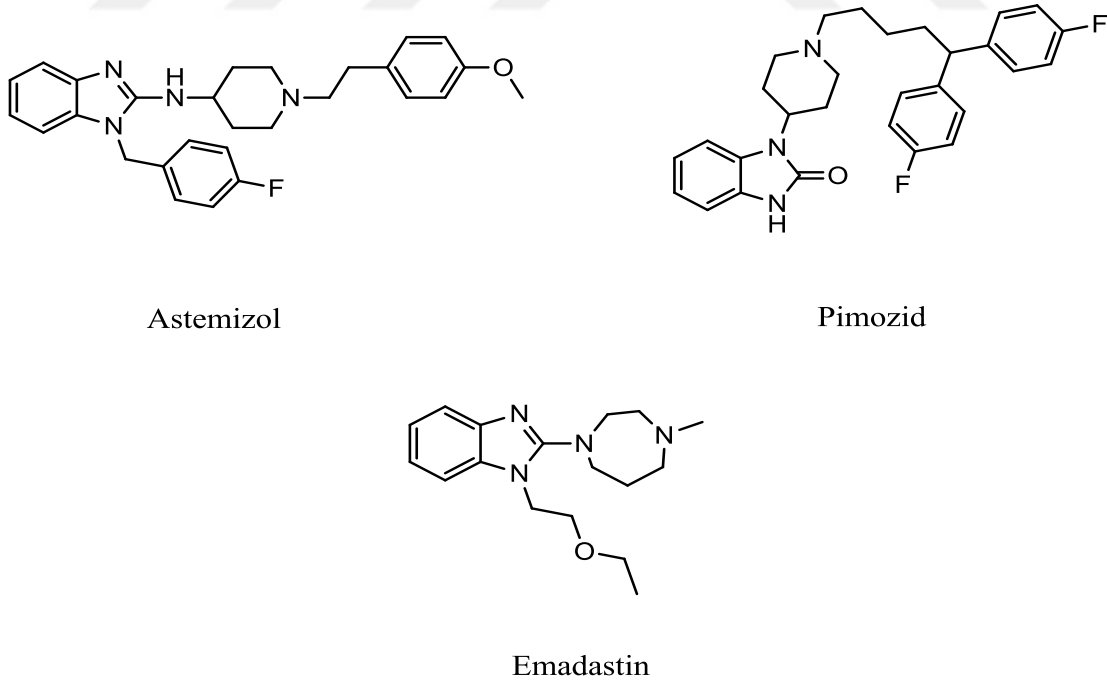
Benzimidazol çekirdeği içeren benzimidazol ilaçlarına ilişkin heterosiklik bileşiklerin bazıları Şekil 2’de verilmiştir (İkizler, 1985; Velik vd., 2004; Asteinza vd., 2000; Backlund vd., 1999; Baggot vd., 1994; Baliharova vd., 2003; Bapiro vd., 2002; Zomorodi ve Houston, 1995; Jiang vd., 2002; Friendship vd., 2000; Dzeletovic vd., 1997; Guslandi, 1985). Bu yapılar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ATC ve (ATC: Dünya sağlık örgütü tarafından oluşturulan ilaç sınıflandırılma sistemi, ilaç rehberi) grubu olarak sınıflandırılmıştır. ATC ve Vademecum’ a ait online formlardan da ulaşılabilirler.



Şekil 2. Benzimidazol çekirdeği içeren benzimidazol ilaçlarına ilişkin heterosiklik bileşiklerin bazıları.

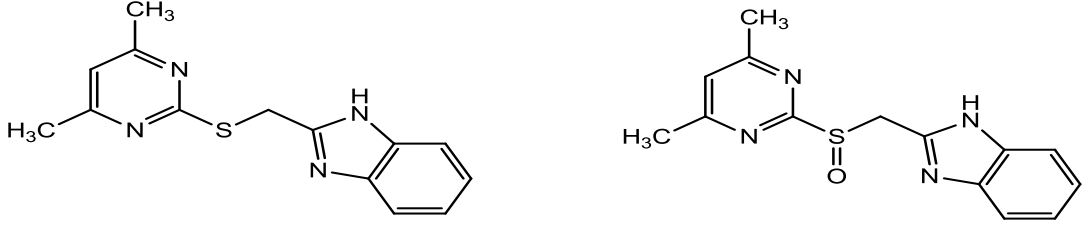
Hastalıklara neden olan mikroplarla savaş, mevcut antibiyotiklere direnç kazanmalarından dolayı dünyada büyük bir sorun haline gelmektedir. Bu güçlükle savaşmanın bir yolu yeni kemoterapik ajanlar sentezlemektir (Metwally vd., 2006). Benzimidazolün yapısal olarak pürine benzemesi bu tür yapıları bakterilere karşı etkili kılmaktadır ve benzimidazol türevlerinin sentezine karşı dünya genelinde ilgiyi artırmaktadır (Spasov vd., 1999). Antifungal etki olarak ilk rapor edilen benzimidazol türevi benomildir (Tomlin, 1994). 1961 yılında sentezi yapılan ve 2-konumundan tiyazol halkası substitüe olmuş benzimidazol türevi olan tiyabendazol, yapısının aydınlatılmasından yaklaşık 30 yıl sonra antihelmintik olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Tiyabendazolden sonra albendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfenbendazol, triklobendazol antihelmintik amaçla tedavide yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Bazı farklı ilaç gruplarının etken maddesi olarak da benzimidazoller karşımıza çıkıyor. Örneğin astemizol (antihistaminik), pimozid (nöroleptik), emadastin difumarat (antialerjik) sayılabilir. Bunlar ülkemizde de ruhsatlı ilaç olarak kullanılmaktadır (Şekil 3).



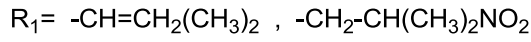
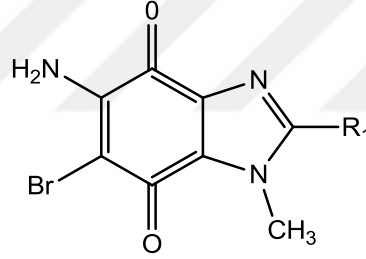
Şekil 3. Ülkemizde ruhsatlı ilaç olarak kullanılan bazı benzimidazol bileşikleri.

Benzimidazol bileşiği elektron gurubu bulduran piridin türevleriyle de yüksek aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. 1991’de benzimidazollerin elektron gurubu bulduran N-H türevleri, propilin uzun zincirleriyle substitüe, tiyoazol-amino, tiyo, asetamido, tetrametil piperidin sentezlenmiş ve piridinli yapının antiülser aktivite olarak iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Şekil 4) (Ozkay vd., 2010; Kamal vd., 2010; Wee vd., 2009).



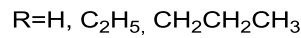
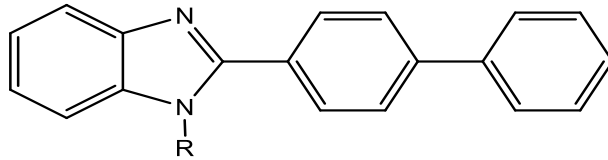
Şekil 4. Antiülser aktiviteye sahip bazı benzimidazol bileşikleri.

2009 da yapılan bir çalışmada oluşturulan yapının (Şekil 5) antitümör etkisinin bulunduğu rapor edilmiştir (Saeed vd., 2010).



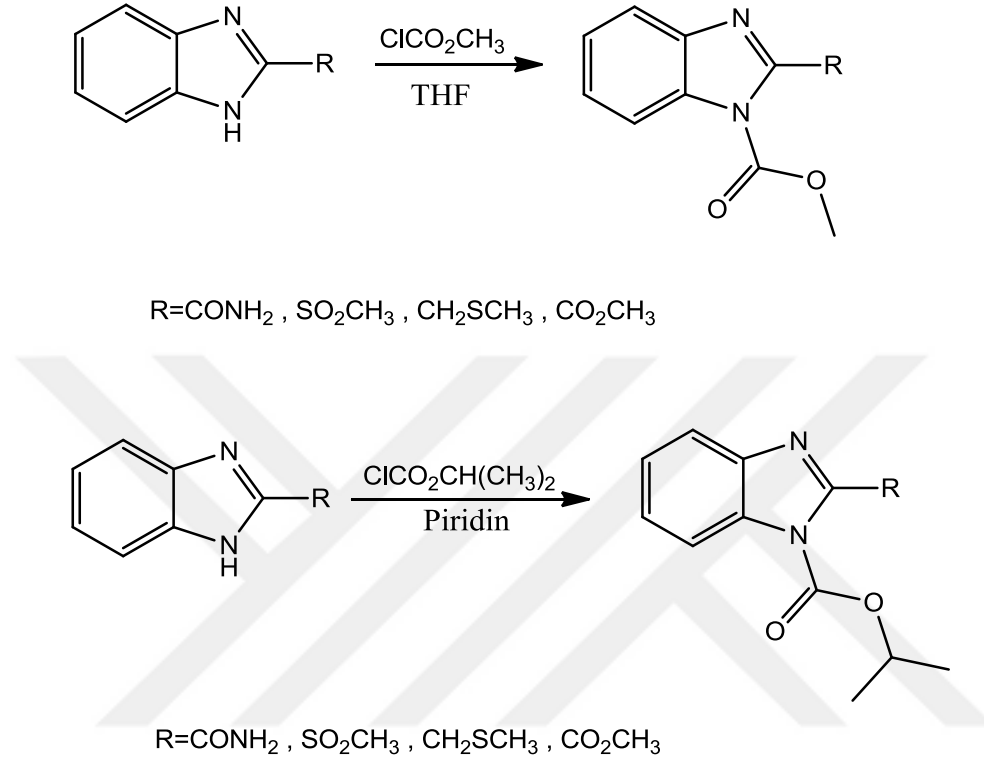
Şekil 5. Antitümör etkili dion bulduran benzimidazol yapısı.

Yine antikanser ve antimikrobiyal ajan olarak etki gösteren benzimidazol türevi bileşikler de literatürde yer almaktadır (Şekil 6) (Preston , 1980).



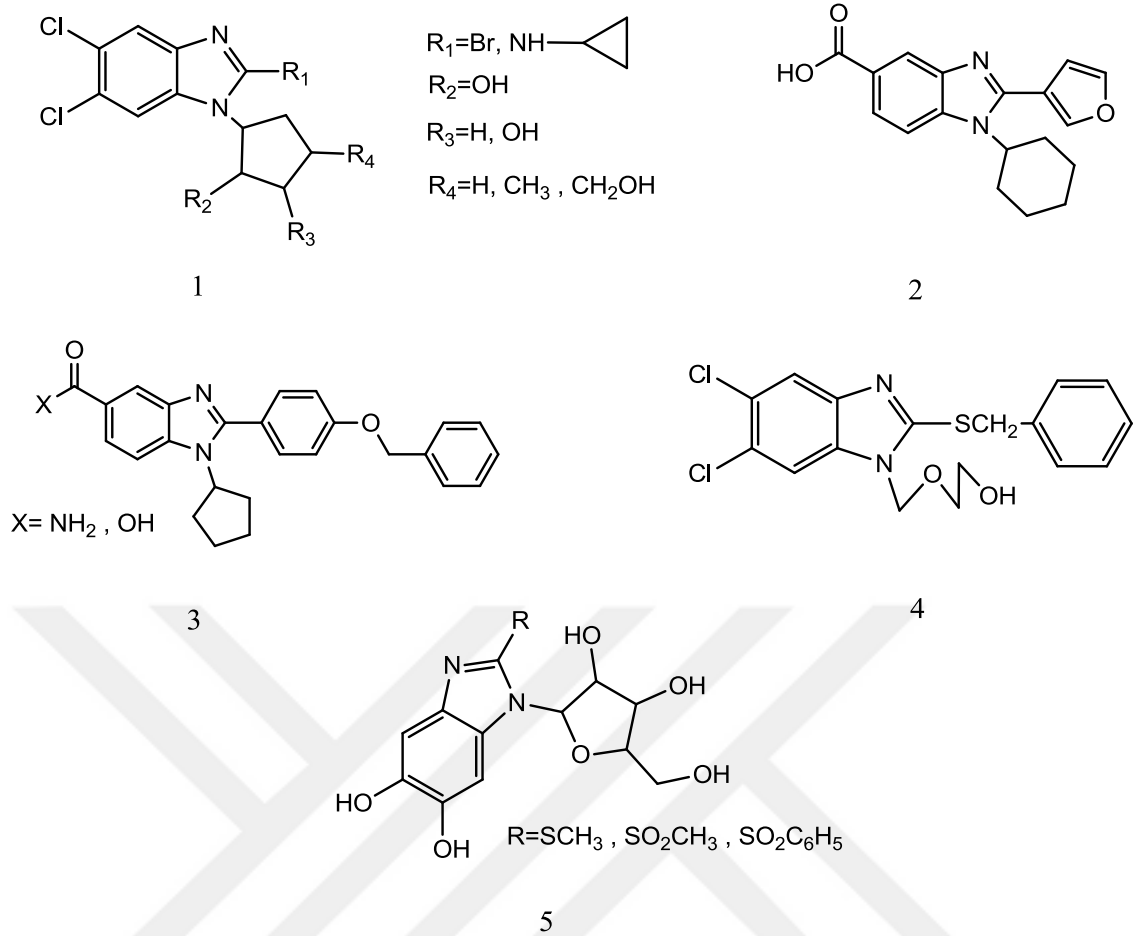
Şekil 6. Benzimidazolün antikanser ve antimikrobiyal ajan yapılı formülü.

Yapılan çalışmalar, 2-sübstitüe benzimidazollerin biyolojik etki bakımından daha fazla potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bundan dolayı benzimidazollerin 2-substitue yapıları (Şekil 7) araştırmacılar için daha dikkat çekici olmuştur (Foks vd., 2006; Ansari ve Lal, 2009; Garutı vd., 2000; Daluge, 1995).



Şekil 7. Bazı 2-sübstitüe yapılı benzimidazol bileşikleri.

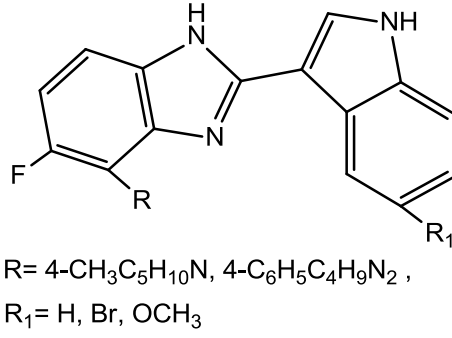
Nükleozit ve nonnükleozit yapısında çok sayıda antiviral aktiviteye sahip olan bileşik sentezlenmiştir. Bunlardan nükleozit türevlerinde baz olarak adenin veya guanin yerine biyoizosteri olan benzimidazol halkası yer alırken, nonnükleozit bileşikler arasında doğrudan bu halkayı içeren türevler mevcuttur. Bunlar arasında, anti-HBV aktivite gösteren Şekil 8’ de gösterilen 1 nolu bileşik (Townsend, 1996; Beaulieu, 2004); anti-HCV aktiviteye sahip 2 nolu bileşik ve amid türevleri (Ishida vd., 2006; Garuti vd., 2001) ile 3 nolu bileşik ve 4-diarilmetoksi türevleri; anti-HCMV aktiviteye sahip 4 nolu bileşik 2-tiyobenzil türevi (Bartlett vd., 1992) antiviral aktiviteye sahip 5 nolu bileşik (Wang vd., 2011) sayılabilir.



Şekil 8. Antiviral aktiviteye sahip bazı benzimidazol türevleri.

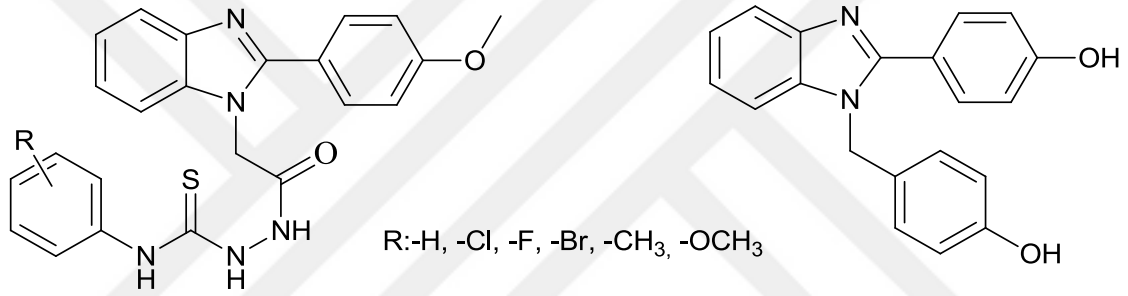
Günümüzde halen tedavide kullanılan ve antihelmentik etkinliği kanıtlanmış olan mebendazol, tiyabendazol ve albendazol benzimidazol halka sistemi içeren ilaçlardır. Bu bileşiklerin özellikle immün yetersizlik durumlarında ortaya çıkan *Pneumocystis carinii*'ye bağlı enfeksiyonlarda, bu mikroorganizmayı *in vitro* (Bartlett vd., 1994) ve *in vivo* (Otelo vd., 1990) ortamlarda inhibe ettiği de bildirilmektedir. Albendazol ayrıca *Cycticercosis and Echinococcosis* (Saimont vd., 1983; Solomon vd., 2009) tedavisinde de terapötik olarak kullanılmaktadır.

2011 yılında yapılan bir çalışmada içerisinde indol ve 1,4,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro naftalen bulunduran benzimidazol türevlerinin yüksek antioksidan aktivitelerine sahip oldukları rapor edilmiştir (Şekil 9) (Kuş vd., 2008).



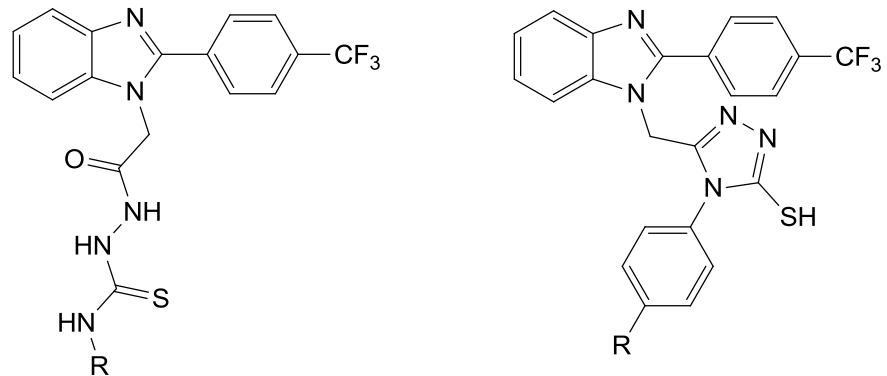
Şekil 9. Yüksek antioksidan aktiviteli benzimidazol türevleri.

Literatürde benzimidazol türevlerinin antioksidan özelliklerine ilişkin birçok çalışma da bulunmaktadır (Kilcigil vd., 2004; Mentеше vd., 2013). Antioksidan özelliği olan bazı benzimidazol türevi bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir (Şekil10).



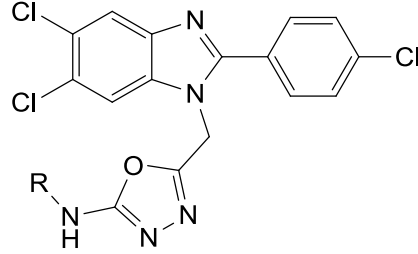
Şekil 10. Antioksidan aktiviteli benzimidazol türevi.

Özellikle benzimidazollerin tiyosemikarbazit ve triazol türevlerinin antioksidan ajan olarak etkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla daha da önem kazanmıştır (Şekil 11) (Kilcigil vd., 2014).



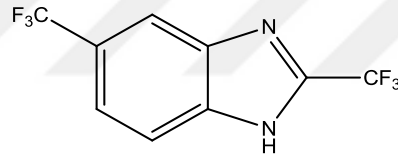
Şekil 11. Antioksidan ajan etkili benzimidazoller.

2014 yılında yapılan bir çalışmada ise oksadiazol halkası içeren bir seri benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Bu bileşiklerden bazılarının iyi derecede antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 12) (Ji ve Zhang, 2005).



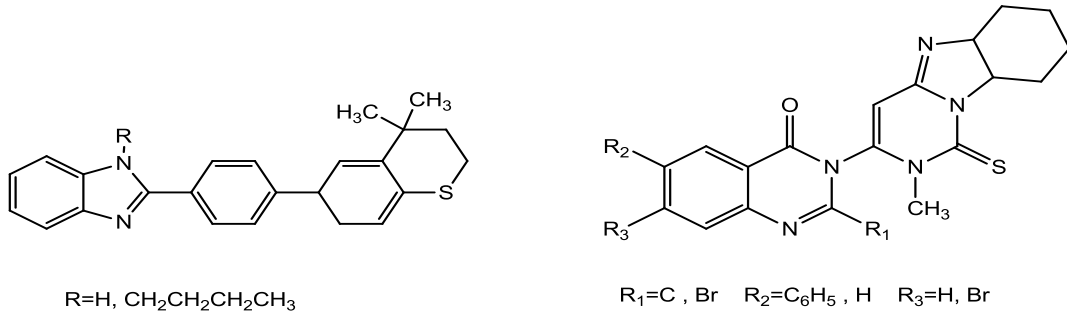
Şekil 12. Antioksidan etkili benzimidazol türevi.

Günümüzün önemli hastalıklarından biri olan Alzheimer hastalığının tedavisi için de benzimidazol çekirdeği içeren alternatif bir ilaç geliştirilmiştir (Şekil 13) (Ge vd., 1997). Ayrıca bu yapının antiprotozoal etkiye de sahip olduğu rapor edilmiştir (Sin vd., 2009).



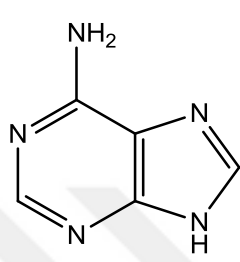
Şekil 13. Antiprotozoal etkili benzimidazol türevi.

Yine yapılan farklı araştırmalarda (Şekil 14) benzimidazolün antidiyabetik aktivitelere sahip oldukları gösterilmektedir (Siddiqui vd., 2007; Temiz-Arpacı vd., 2006).

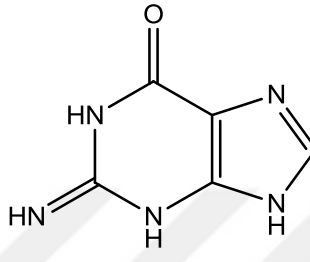


Şekil 14. Antidiyabetik etkiye sahip benzimidazol türevleri.

Araştırmalar heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların oldukça güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Benzimidazol ve bezoksazol halka sistemi nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik bazların (Şekil 15) yapısal benzeri oldukları için, bu grup bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini bu yolla gösterebilecekleri düşünülmektedir (Yogeeswari vd., 2005). Antimikrobiyal aktivite çalışmaları sonucunda benzimidazol türevi bileşiklerin yüksek potansiyele sahip oldukları rapor edildi (Deshmukh vd., 2009; Pawar vd., 2004).



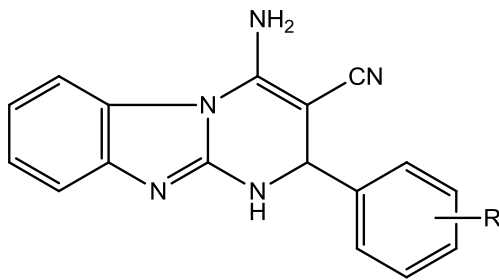
Adenin



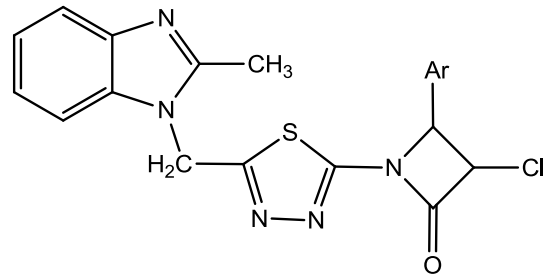
Guanin

Şekil 15. Adenin ve guaninin yapısı.

Benzimidazol bileşikleri sistemik aktiviteye sahip fungusitlerin en önemli grubudur. Fungal hastalıkların büyük bir bölümü benzimidazoller tarafından kontrol altına alınabilmektedir (Özden vd., 2005). Literatürde mevcut olan antimikrobiyal aktiviteye sahip bazı benzimidazol türevlerine Şekil 16'da ve Şekil 17 'de yer verilmiştir (Ateş-Alagöz vd., 2006).



R= -OCH₃ , -OH

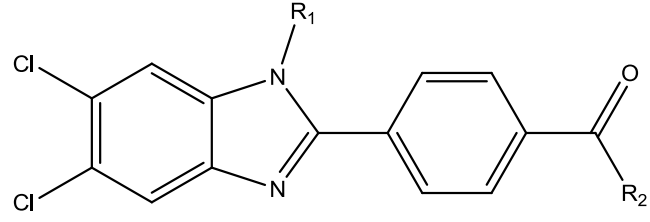


Ar= 2-C₆H₅Cl, 2-C₆H₅OH

Şekil 16. Antimikrobiyal aktiviteye sahip benzimidazol türevleri.

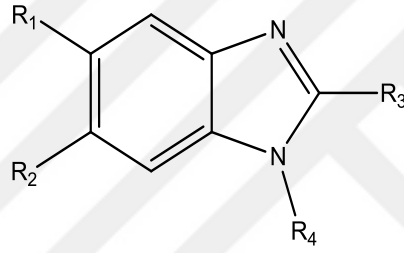
R₁= p-klorobenzil

R₂= -HNCH₂CH₂NCH(CH₃)₂ ,
-HNCH₂CH₂NCH₂CH₃



Şekil 17. Antimikrobiyal aktiviteye sahip benzimidazol türevi.

Yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip bazı benzimidazol türevleri Şekil 18 ve Şekil 19’da verilmiştir (Sharma vd., 2009; Tuncbilek vd., 2009; Gupta vd., 2010; Dinakaran vd., 2009).



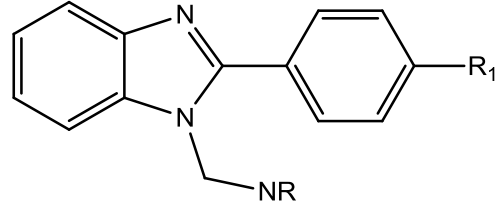
R₁=Cl

R₂=H, Cl, OCH₂H₅

R₃=H,Cl, Br, NH₂, NHCH(CH₃)₂ , p-F-C₆H₄ , p-Cl-C₆H₄ , p-OCH₃-C₆H₄ , p-(OCOCH₃)-C₆H₄ , m-NO₂-C₆H₄ , p-C(CH₃)₃-C₆H₄ , p-CN-C₆H₄ , p-N(CH₃)₂-C₆H₄ , 2-naftil

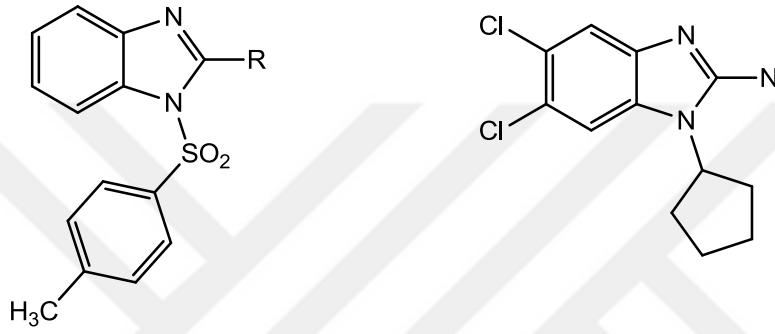
R₄=H, C₅H₉

Şekil 18. Antibakteriyel potansiyele sahip diğer benzimidazol türevleri.



NR= Morfin, piperidin, piperazin, imidazol, difenilamin, dimetilamin, dietanolamin, dietilamin, 4-metilpiperazin, 4-etilpiperazin

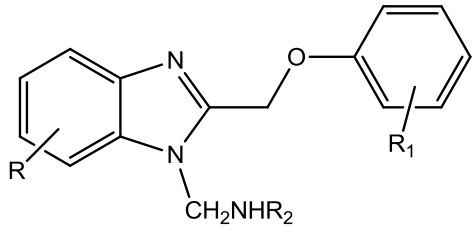
R₁= 4-Cl, 4-NH₂, 4-OCH₃



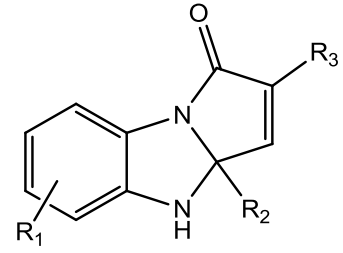
R₁=C₆H₅, 2-CH₃C₆H₅, 3-CH₃C₆H₅, 4-CH₃C₆H₅, 2-OCH₃C₆H₅, 3-OCH₃C₆H₅, 4-OCH₃C₆H₅,

Şekil 19. Antibakteriyal potansiyele sahip benzimidazol türevleri.

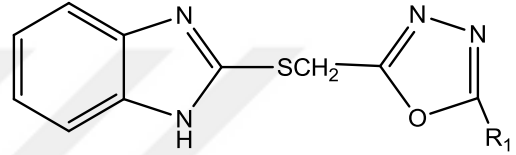
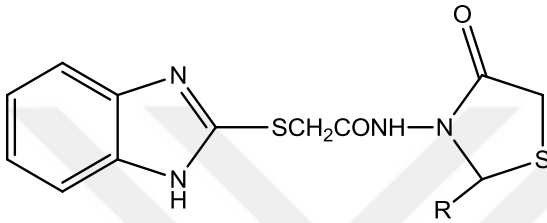
2010 yılında yapılan araştırmalar sonucu elde edilen antikonvülsan etkiye sahip benzimidazol türevleri Şekil 20' de görülmektedir (Patel vd., 2010; Shingalapur vd., 2010; N Siddiqui vd., 2010).



R=H, Cl, F
R₁=H, CH₃, C₂H₅
R₂=H, C₆H₅

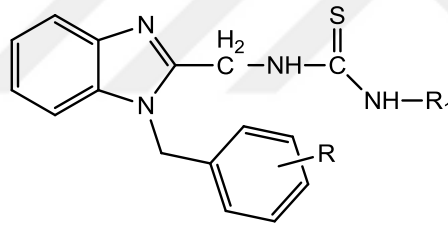


R₁=Cl, F, H
R₂=C₆H₅, CH₃
R₃=H



R=C₆H₅, 4-C₆H₄Cl, 2-C₆H₄OH, 4-C₆H₄OH, 4-C₆H₄CH₃, 4-C₆H₄OCH₃

R₁=C₆H₅, 4-C₆H₄Cl, 2-C₆H₄OH, 4-C₆H₄OH, 3-C₆H₄OH, 4-C₆H₄CH₃, 4-C₆H₄OCH₃

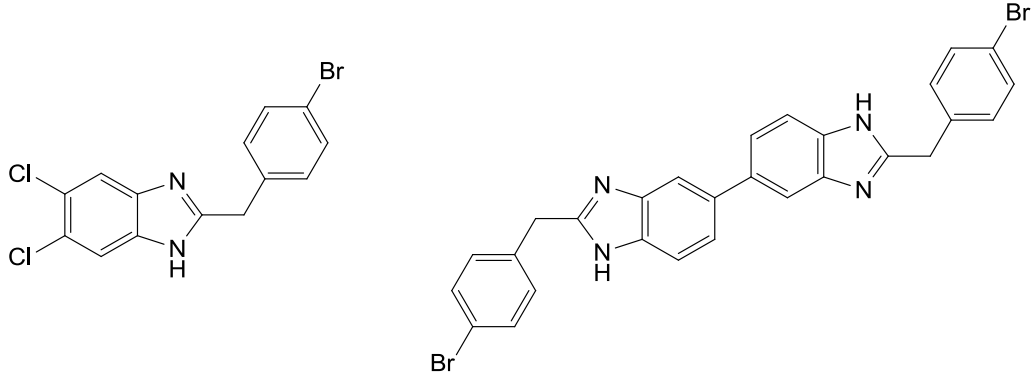


R=H, Cl

R₁=C₆H₅, 2-CH₃C₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 2-OCH₃C₆H₄, 3-OCH₃C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄,

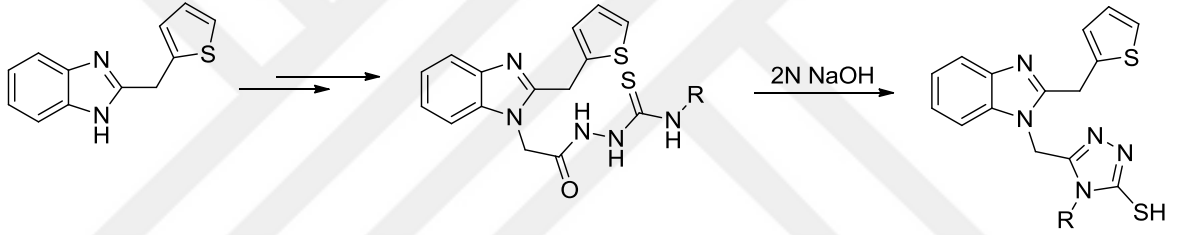
Şekil 20. Antikonvülsan etkiye sahip benzimidazol türevleri.

2014 Yılında yapılan bir çalışmada ise benzimidazol türevi bileşiklerin anti-lipaz aktivite bakımından etkili olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada Şekil 21'deki bileşiklerin Orlistat'a alternatif olabilecek düzeyde inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir (Menteşe vd., 2014).



Şekil 21. Anti-lipaz etkiye sahip benzimidazol türevleri

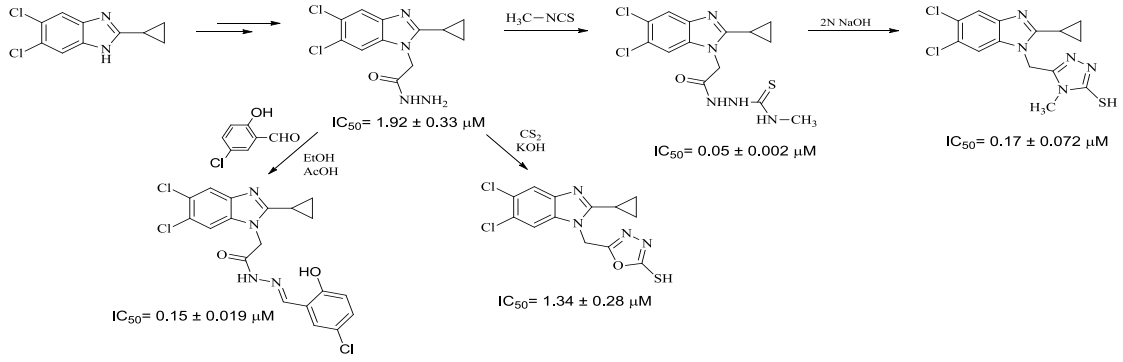
2015 yılında yapılan bir çalışmada triazol ve tiyofen halkası içeren benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiştir. Benzimidazol halkasına bu tip heterosiklik yapıların ilavesiyle antioksidan özellikte artma olduğu bildirilmiştir (Menteşe vd., 2015).



Şekil 22. Triazol ve tiyofen halkası içeren benzimidazol türevleri

2017 yılında rapor edilen bir başka çalışmada da yine triazol ve tiyosemikarbazit fonksiyonel yapıları içeren benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri ABTS ve CUPRAC yöntemleriyle tayin edilmiştir (Yılmaz vd., 2017). Yukarıdaki çalışmalar dikkate alındığında benzimidazol halkasına triazol, oksadiazol ve tiyosemikarbazit gibi yapıların ilave edilmesi sonucu etkili antioksidan bileşiklerin elde edildiği görülmektedir.

Benzimidazol türevi bileşiklerin biyolojik önemine yönelik yapılan bir başka çalışmada ise bu türden bileşiklerin potansiyel üreaz inhibisyon özellikleri bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada yapılan teorik hesaplamalar H-bağı yapabilen yapıların benzimidazol halkasına eklenmesi sonucu daha etkili bileşiklerin elde edilebileceğini göstermektedir (Menteşe vd., 2017).



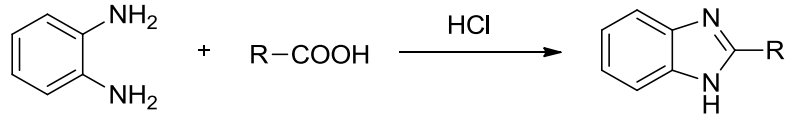
Şekil 23. Potansiyel üreaz inhibisyon özellikteki benzimidazol türevi bileşikler.

Karaali ve çalışma arkadaşlarının 2013 yılında bildirdiği bir çalışmada ise triazol, tiyadiazol, oksadiazol ve imin fonksiyonel yapıları içeren bazı 1,2-disüstitüe benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antioksidan, antiüreaz ve anti ksantinoksidaz aktiviteleri bildirilmiştir (Karaali vd., 2013). Ayrıca, yakın zamanda yapılan çalışmalar benzimidazol yapısı içeren bazı metal komplekslerinin de antimikrobiyal ve anti üreaz gibi biyolojik özellikler gösterdiği rapor edilmiştir (Kantar vd., 2018; Demirbaş vd., 2018).

Tüm bu çalışmalar benzimidazol türevi bileşiklerin biyolojik etki bakımından geniş bir skalaya sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca dünya sağlık örgütü ilaç indeksinde birçok benzimidazol türevi bileşiğin bulunması bu alana olan ilgiyi daha da artırmaktadır. Benzimidazol çekirdeğinin insan fizyolojisinin yabancı olmadığı pürin bazlarının yapısal bir analogu olduğu da göz önünde bulundurulduğunda bu tip heterohalkalı bileşiklerin önemi daha da artmaktadır. Benzimidazol halkası günümüzde en çok çalışılan farmakofor gruplardan birisidir. Bu alana olan büyük ilgi tez çalışmamızda farklı heterosiklik yapılar içeren benzimidazol türevlerinin sentezi ve biyolojik özelliklerinin incelenmesine bizi yönlendirmiştir.

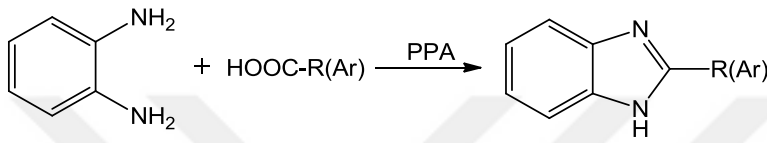
1.2. Benzimidazol Türevlerinin Sentezi

Benzimidazol türevlerinin sentezi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Ancak, bu yöntemler içinde en çok bilineni Phillips yöntemidir. Bu yöntemde 1,2-diaminobenzen seyreltik HCl içinde karboksilik asitler ile ısıtılması sonucu hedeflenen bileşikler elde edilir (Phillips, 1928).



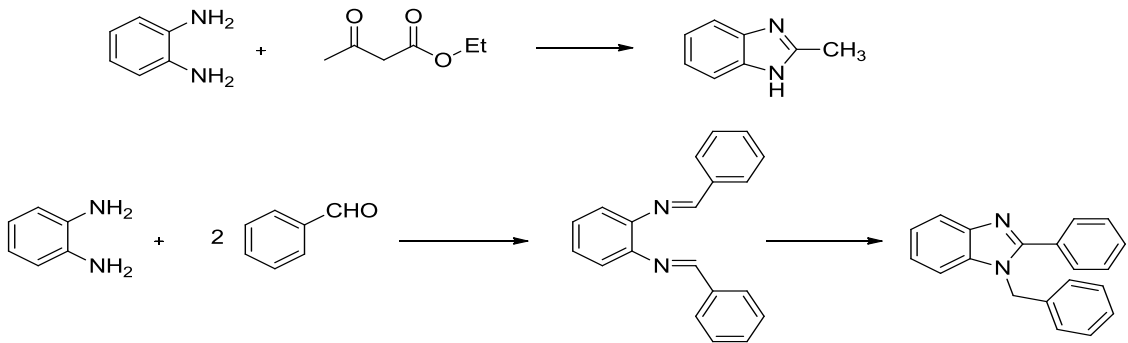
Şekil 24. Phillips yöntemiyle benzimidazol sentezi.

Phillips yöntemi alifatik karboksilik asitler ile iyi sonuç verirken aromatik bileşiklerde verim çok düşük olmuştur. Bu yüzden aromatik karboksilik asitler ile olan reaksiyonlarda HCl yerine polifosforik asit (PPA) kullanılmış ve yüksek verimle 2-aril benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Şekil. 24) (Hein vd., 1957).



Şekil 25. Polifosforik asit varlığında benzimidazol sentezi.

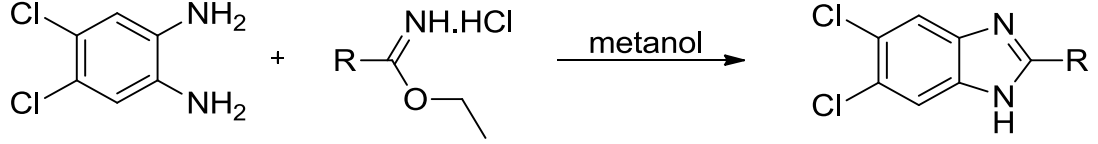
o-Fenilendiamin türevlerinin çeşitli aldehitlerle reaksiyonu sonuca benzimidazol türevleri elde edilmektedir. Bu reaksiyonlarda ara ürün bir Schiff bazıdır. Keton türevlerinde aldehitler gibi *o*-fenilendiaminler ile reaksiyonu sonucu benzimidazollerin oluştuğunun gösteren bazı çalışmalarda bildirilmiştir (Alaqael, 2017).



Şekil 26. Aldehit ve ketonlardan benzimidazol sentezi.

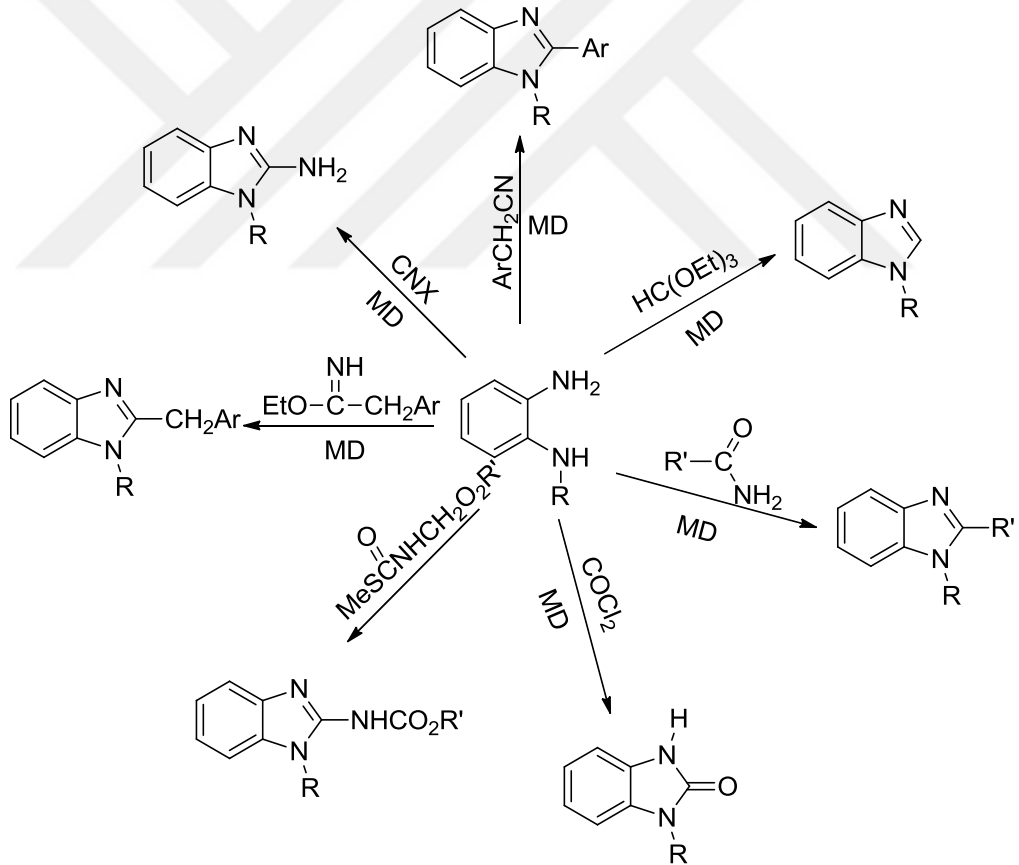
Son zamanlarda benzimidazoller türevi bileşiklerin sentezi için geliştirilen en etkili yöntemlerden biri *o*-fenilendiamin türevlerinin iminoesterle ile metanol içerisinde olan reaksiyonudur. Bu yöntem özellikle 2 konumunda benzilik yapı içeren benzimidazol türevlerinin sentezinde oldukça etkili olmuştur. Ayrıca 1,2-diaminobenzen türevinin 4 ve 5 konumunda elektron çekici gruplar olduğu zaman

aldehit ve karboksilli asitler ile reaksiyon sonucu düşük verimde benzimidazoller elde edilmektedir. Ancak, bu tür *o*-fenilendiaminler iminoesterler ile reaksiyona sokulduğunda yüksek verimle benzimidazoller elde edilmektedir (Menteşe, 2012).



Şekil 27. *o*-Fenilendiamin bileşiğinin iminoesterler ile reaksiyonu.

Benzimidazol türevlerinin kısa sürede yüksek verimle sentezine ilişkin mikrodalga destekli birçok yöntem literatürde bildirilmiştir. Bu tür bileşiklerin mikrodalga ışına ile sentezine yönelik kapsamlı bir derleme çalışması 2017 yılında Kahveci tarafından rapor edilmiştir (Kahveci ve Mentşe, 2017).



Şekil 28. Mikrodalga ışına ile benzimidazollerin sentezi.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

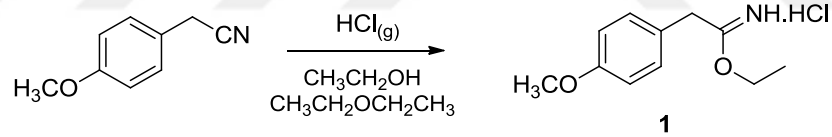
2.1. Materyal

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasallar Fluka, Merck, Aldrich, Alfa Easer ve Lancaster firmalarından temin edilmiş, çözücüler ise Merck ve Tekkimden sağlanmıştır. Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının belirlenmesi ve yapı tayinlerinde aşağıdaki cihazlar kullanılmıştır.

- Stuart SMP30 model erime noktası tayin cihazı
- Perkin Elmer Spectrum 100 Spektroskopisi cihazı
- Agilent Premium 400 MHz NMR cihazı

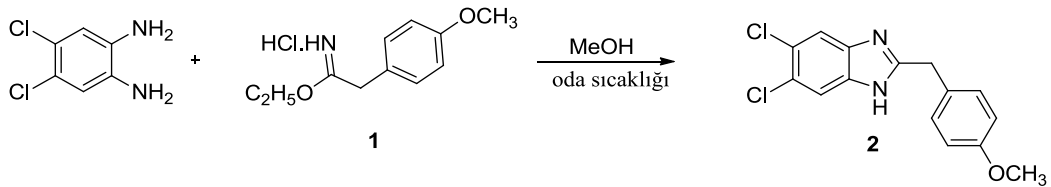
2.2. Metod

Başlangıç bileşiği (1) literatürde belirtilen yöntemle göre sentezlenmiştir. Reaksiyona ilişkin denklem Şekil 29' da verilmiştir (Tonelli vd., 2014).



Şekil 29. 1 bileşiğinin reaksiyon denklemi.

2.2.1. 5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol (2)

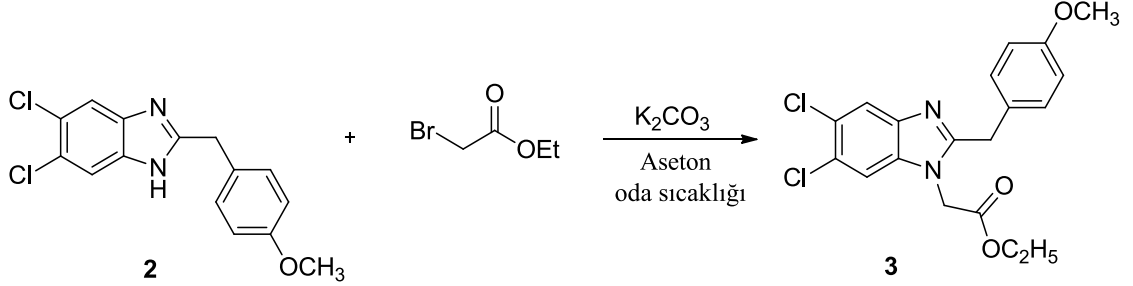


Şekil 30. 2 bileşiğinin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (1,77g) 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin ve 0.012 mol 1 bileşiği 20 mL mutlak metanol içerisinde 10 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi.

Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 30). Verim: % 88 (2,70g); E.N.: 198-199 °C

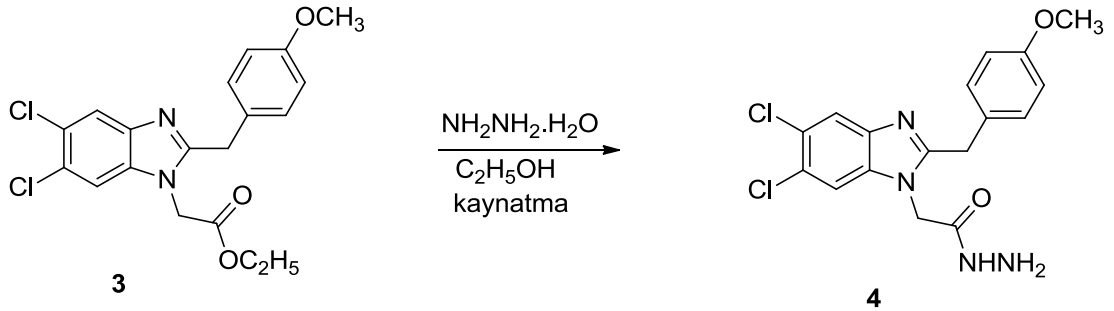
2.2.2. Etil 2-(5,6-dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetat (3)



Şekil 31. 3 bileşiğinin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (3,07g) 2 bileşiği, 0.01 mol etilbromoasetat, 0.03 mol K₂CO₃ ve 30 mL aseton bir balona kondu ve oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 2:1) ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: % 81 (3,18g); E.N.: 177-178 °C

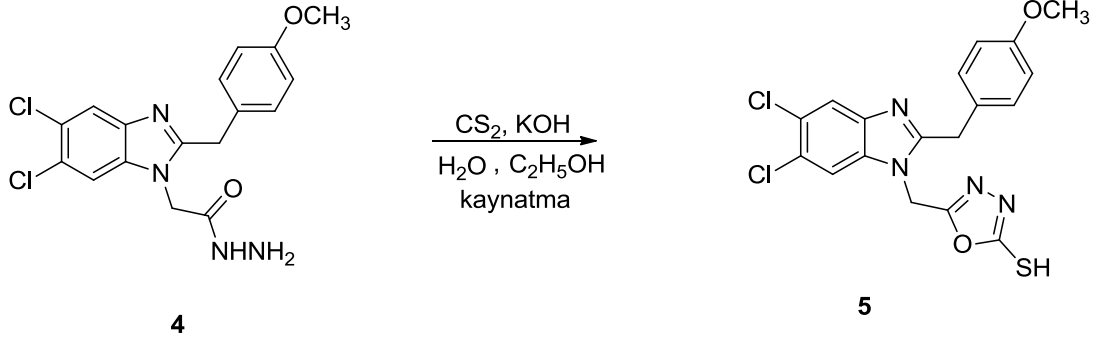
2.2.3. 2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazid (4)



Şekil 32. 4 bileşiğinin reaksiyon denklemi.

Bir balon içerisine 0.01 mol (3,93g) 3 bileşiği, 0.025 mol hidrazin monohidrat ve 10 mL mutlak etanol koyularak 7 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 2:1) ile kontrol edildi. Daha sonra nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu, çöken madde süzüldü ve alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: % 65 (2,46g); E.N.: 213-214 °C

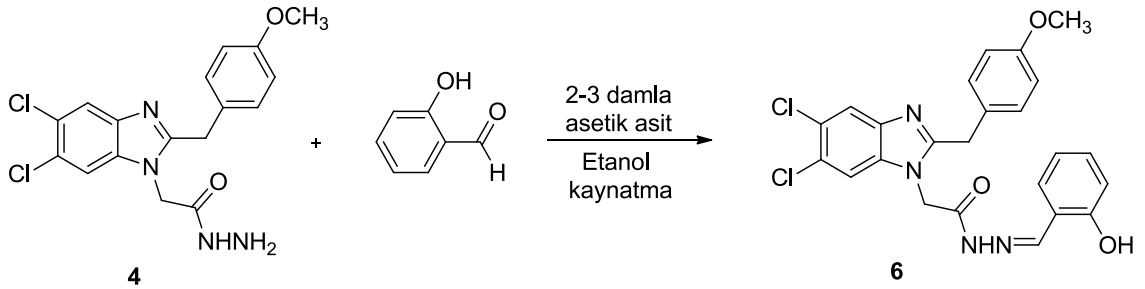
2.2.4. 5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (5)



Şekil 33. 5 bileşiğinin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (3,79g) **4** bileşiği ve CS₂ (0.011 mol) KOH varlığında 20 mL etanol-su (1:1) karışımı içerisinde 5 saat kaynatıldı. Daha sonra nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve % 37'lik HCl ile pH' sı 5-6 ya ayarlandı. Çöken madde süzüldü ve bol su ile yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim : % 80 (3,37g); E.N.: 248-249 °C

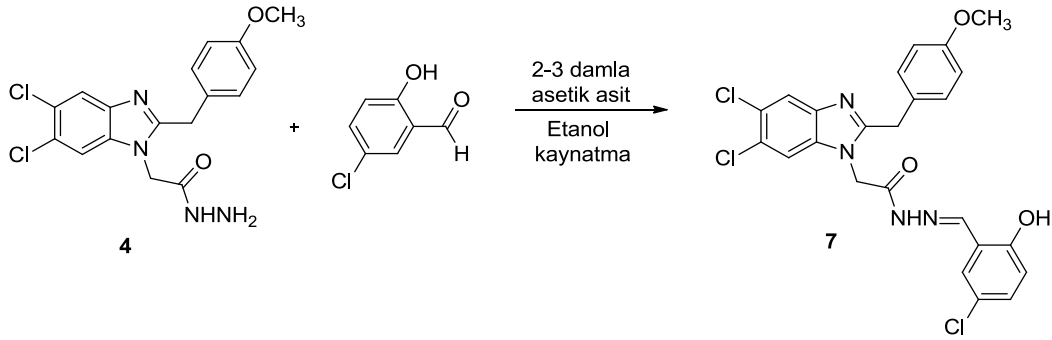
2.2.5. 2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)-N'-(2-hidroksibenziliden)asetohidrazid (6)



Şekil 34. 6 bileşiğinin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (3,79g) **4** nolu bileşik ve 0.01 mol salisilaldehit asetik asit varlığında (2-3 damla) 10 mL etanol içerisinde 3 saat kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilavesiyle çöken beyaz madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 72 (3,48g); E.N.: 274-275 °C

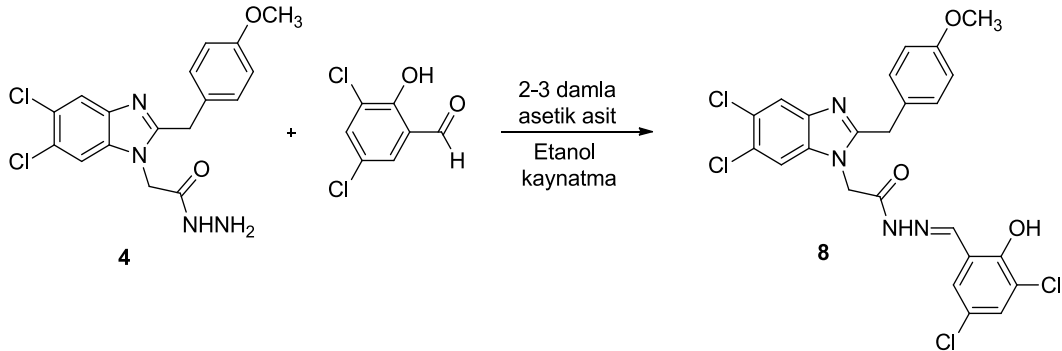
2.2.6. *N'*-(5-Kloro-2-hidroksibenziliden)-2-(5,6-dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1*H*-benzimidazol-1-il)asetohidrazid (7)



NŞekil 35. 7 bileşğinin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (3,79g) 4 nolu bileşik ve 0.01 mol 5-klorosalisilaldehit asetik asit varlığında (2-3 damla) 10 mL etanol içerisinde 3 saat kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilavesiyle çöken beyaz madde süzöldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 80 (4,14g); E.N.: 278-279 °C.

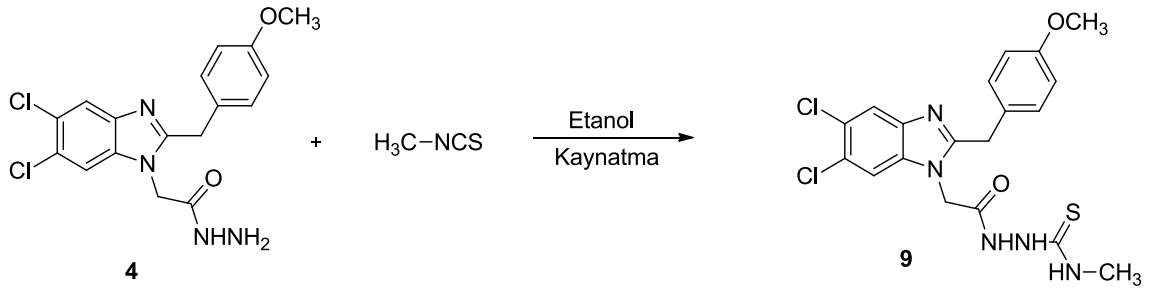
2.2.7. 2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N'*-(3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)asetohidrazid (8)



Şekil 36. 8 bileşğinin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (3,79g) 4 nolu bileşik ve 0.01 mol 3,5-diklorosalisilaldehit asetik asit varlığında (2-3 damla) 10 mL etanol içerisinde 3 saat kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilavesiyle çöken beyaz madde süzöldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 78 (4,31g); E.N.: 280-281 °C

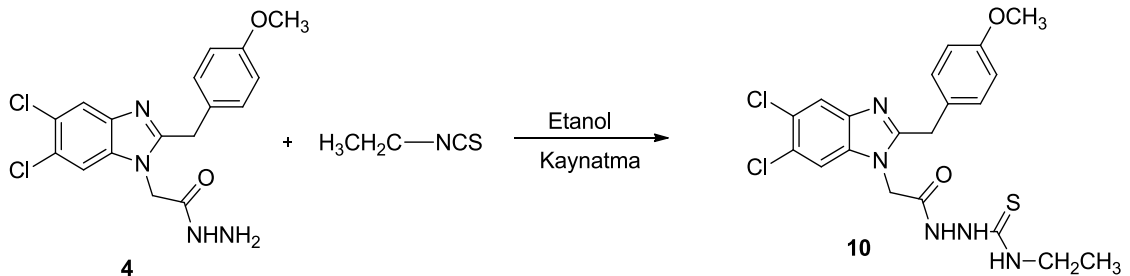
2.2.8. 2-(2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-metilhidrazin-1-karbotiyoamid (9)



Şekil 37. 9 bileşiğinin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (3,79g) **4** nolu bileşik ve 0.01 mol metilizotiyosiyanatın 15 mL etanol içerisindeki karışımı 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 1:1) ile kontrol edildi. Nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzüldü. Ele geçen ürün etanol-su (2:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 85 (3,84g); E.N.: 225-226 °C

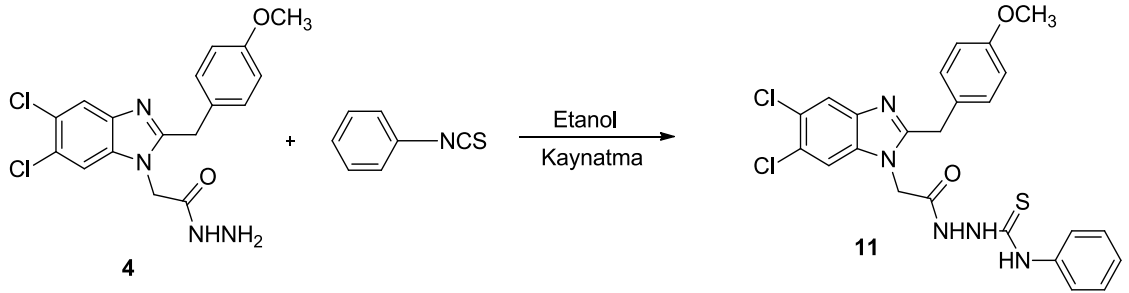
2.2.9. 2-(2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-etilhidrazin-1-karbotiyoamid (10)



Şekil 38. 10 bileşiğinin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (3,79g) **4** nolu bileşik ve 0.01 mol etilizotiyosiyanatın 15 mL etanol içerisindeki karışımı 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 1:1) ile kontrol edildi. Nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzüldü. Ele geçen ürün etanol-su (2:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 88 (4,10g); E.N.: 231-232 °C

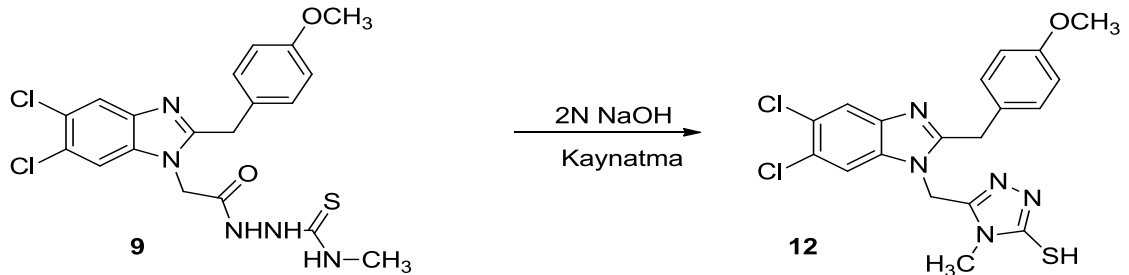
2.2.10. 2-(2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (11)



Şekil 39. 11 bileşiğinin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (3,79g) 4 nolu bileşik ve 0.01 mol fenilizotiyosiyanatın 15 mL etanol içerisindeki karışımı 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 1:1) ile kontrol edildi. Nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzüldü. Ele geçen ürün etanol-su (2:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 78 (4,01g); E.N.: 196 °C

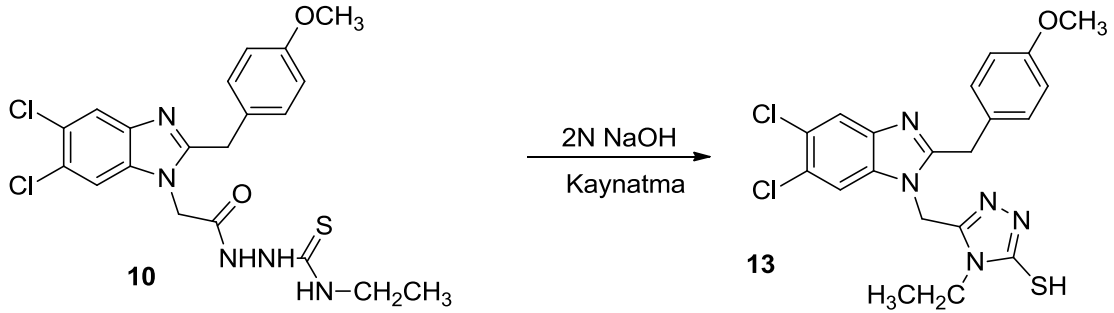
2.2.11. 5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (12)



Şekil 40. 12 bileşiğinin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (4,52g) 9 nolu bileşik 2N 15 mL NaOH varlığında 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Nihai karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra % 37' lik HCl ile pH' sı yaklaşık 6' ya ayarlandı. Çöken beyaz madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 80 (3,47g); E.N.: 260-261 °C

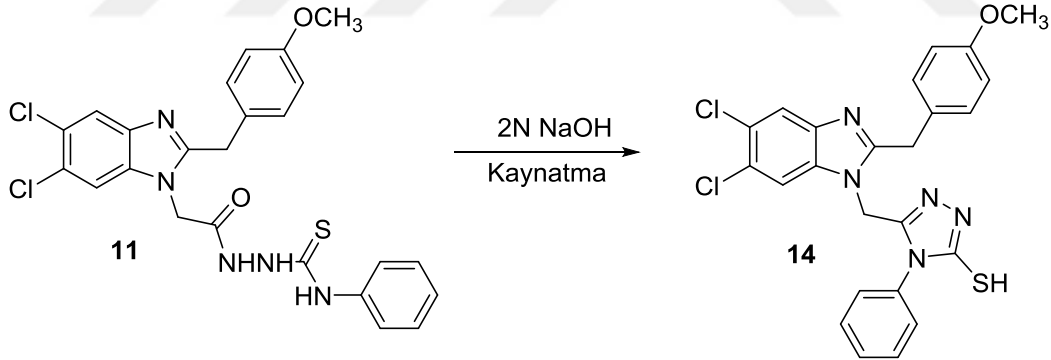
2.2.12. 5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (13)



Şekil 41. 13 bileşiminin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (4,66g) **10** nolu bileşik 2N 15 mL NaOH varlığında 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Nihai karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra % 37' lik HCl ile pH' sı yaklaşık 6'ya ayarlandı. Çöken beyaz madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 68 (3,04g); E.N.: 271-272 °C

2.2.13. 5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (14)



Şekil 42. 14 bileşiminin reaksiyon denklemi.

0.01 mol (5,14g) **11** nolu bileşik 2N 15 mL NaOH varlığında 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Nihai karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra % 37'lik HCl ile pH'sı yaklaşık 6'ya ayarlandı. Çöken beyaz madde süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 76 (3,77g); E.N.: 277-278 °C

2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasitelerini değerlendirmek amacıyla bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi kullanıldı. Radikal temizleme aktivitelerini incelemek amacıyla DPPH^{*} (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve ABTS^{*} (2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit) radikal temizleme metodları kullanıldı. Bütün denemeler üç tekrarlı yapıldı.

2.4. Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC)

Metod, bakır(II)-neokuproin kompleksinin ortama antioksidan çözeltisi ilave edilmesi sonucunda bakır(I)-neokuproine indirgenmesi esasına dayanır (Apak vd., 2004). Deney tüpü içerisine, 10 mM Cu(II) klorür (Sigma Chemical Co, USA), 7.5 mM neokuproin (Sigma Chemical Co, USA), ve 1 M pH sı 7.0 Amonyum asetat tamponu çözeltilerinin herbirinden 1mL pipetlendi. Her bir maddenin çözeltisinden kendi deney tüpüne 5 µL ilave edildi ve vortekslendi. Son hacmi 4.1 mL ye tamamlamak için 1.095 mL saf su ilave edildi ve tekrar vorteklendi. Aynı işlemler Troloks[®] standardı içinde gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 50 dakika inkübasyona bırakılan deney tüplerinin absorbansı 450 nm de ölçüldü ve standart Troloks eğrisinden her bir madde için mg madde başına düşen mg troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (mg TEAC/mg madde) hesaplandı. Aynı işlemler 0.015625-2 mg/mL aralığında değişen konsantrasyonlarda hazırlanan troloks standartları için de uygulandı ve standart grafik çizildi.

2.5. DPPH^{*} Radikal Temizleme Aktivitesi

DPPH^{*} radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ticari olarak satın alınabilen bir radikal olup Brand-Williams vd., (2002) tarafından geliştirilen metod modifiye edilerek kullanıldı (Brand-Williams vd., 1995). Çalışmamızda 4 mg/100 ml olacak şekilde DPPH^{*} radikalinin metanolik çözeltisi hazırlandı. Numuneler ve standartlar (Kateşin, Bütillenmiş hidroksitoluen (Bht) ve Troloks[®]) değişik konsantrasyonlar da hazırlandı. 300 µL değişen konsantrasyonlardaki ekstraktlar ve 1200 µL metanolik DPPH^{*} çözeltisine eklendi ve 50 dakikalık inkübasyondan sonra 517 nm'de absorbans ölçüldü. Absorbanslar konsantrasyona karşı grafiğe geçirildi ve % 50 DPPH miktarını scavenge (temizleyen) eden madde miktarı (SC₅₀) belirlendi. SC₅₀ değeri ne kadar düşük ise

DPPH temizleme değeri o kadar yüksektir. DPPH radikali stok çözeltisi taze ve günlük olarak hazırlandı. Çalışma her bir madde ve standart için üç tekrarlı yapıldı.

2.6. Sentezlenen Bileşiklerin Üreaz İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

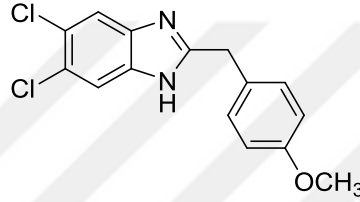
Üreaz enzimi inhibisyon çalışmaları, Weatherburn (1967) tarafından geliştirilen fenol-hipoklorit metoduna göre yapıldı (Weatherburn, 1967). Enzimin substratı olan üreyi içeren, pH sı 8.2 olan tampon ortamında enzim-substrat etkileşimi sonucu oluşan amonyum iyonu, fenol reaktifi (% 1 fenol + % 0.005 sodyum nitropürisit) ve alkali reaktif (% 0.5 NaOH+% 0.1 sodyum hipoklorit) ilavesiyle birlikte mavi-lacivert renk oluşmaktadır. 5 U/mL *Jack Bean* üreaz enziminden 200 µL ve 500 µL tampon (100 mM üre, 0.01 M K₂HPO₄, 1 mM EDTA and 0.01 M LiCl, pH 8.2) içeren deney tüpüne 100 µL test bileşiği (etil alkol içerisinde) ilave edildi ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra herbir deney tüpüne 550 µL fenol reaktifi (1 % w/v fenol ve 0.005 % w/v sodyum nitroprusside) ve 650 µL alkali reaktif (0.5 % w/v sodyum hidroksit ve 0.1 % v/v NaOCl) ilave edildi, 50 dakika inkübasyona bırakıldı. Oluşan mavi-lacivert renkli karışımın spektrofotometrede (1601UV-Shimadzu, Australia) 625 nm dalga boyunda absorbans değerleri kaydedildi. Pozitif kontrol olarak üreazın bilinen inhibitörü olan tiyoüre kullanıldı. % inhibisyon değerleri aşağıdaki formülden hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(OD_{\text{kontrol}} - OD_{\text{test}}) / (OD_{\text{kontrol}})] \times 100].$$

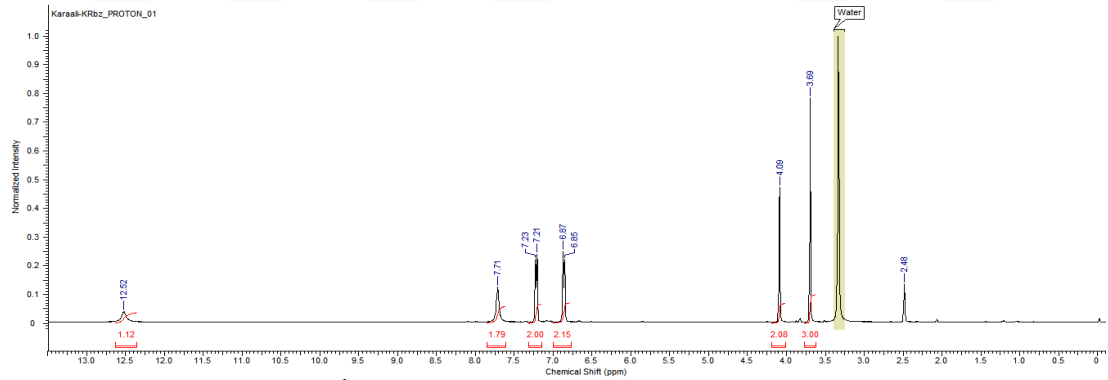
3. BULGULAR

Bu çalışmada, 13 tanesi orjinal olmak üzere toplam 14 benzimidazol türevi sentezlenmiştir. Literatürde kayıtlı olmayan bileşiklerin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ yöntemleriyle doğrulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları ATR tekniğiyle, NMR spektrumları ise DMSO- d_6 ve CDCl_3 çözücülerinde alınmıştır. Tez kapsamında sentezlenen orjinal moleküllere ilişkin spektral veriler aşağıda verilmiştir.

5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol (2)

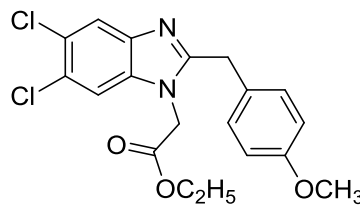


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 3.69 (3H, s, OCH_3), 4.09 (2H, s, CH_2), 6.86 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.12 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.71 (2H, s, ArH), 12.52 (1H, s, NH).

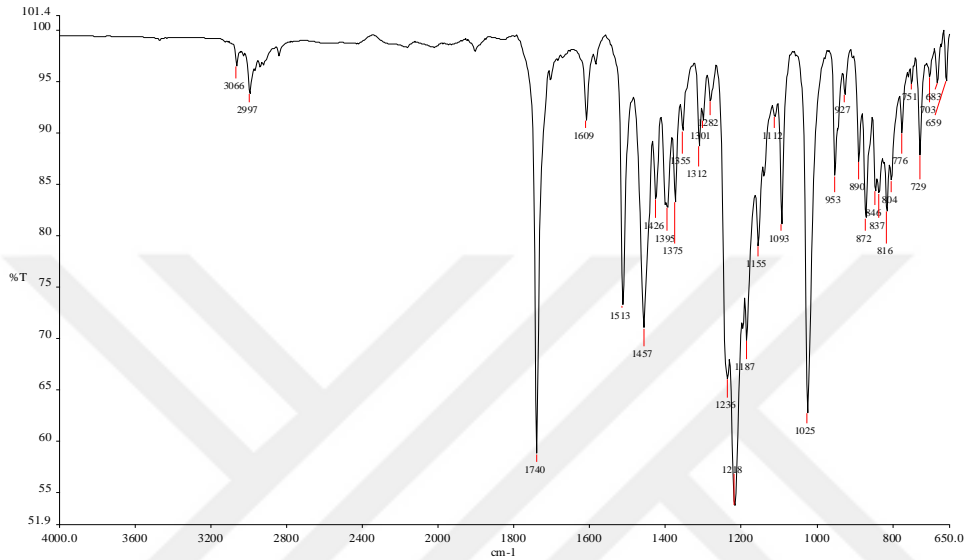


Şekil 43. 2 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

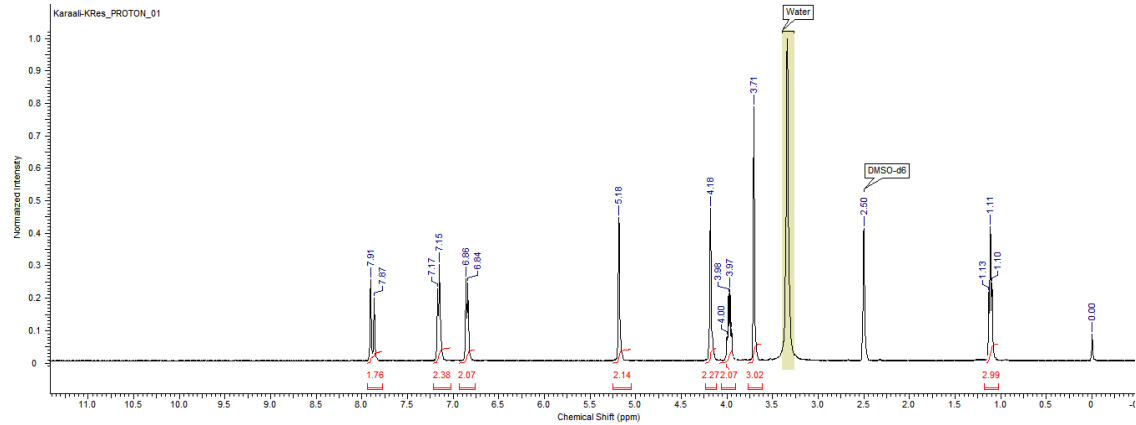
Etil 2-(5,6-dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetat (3)



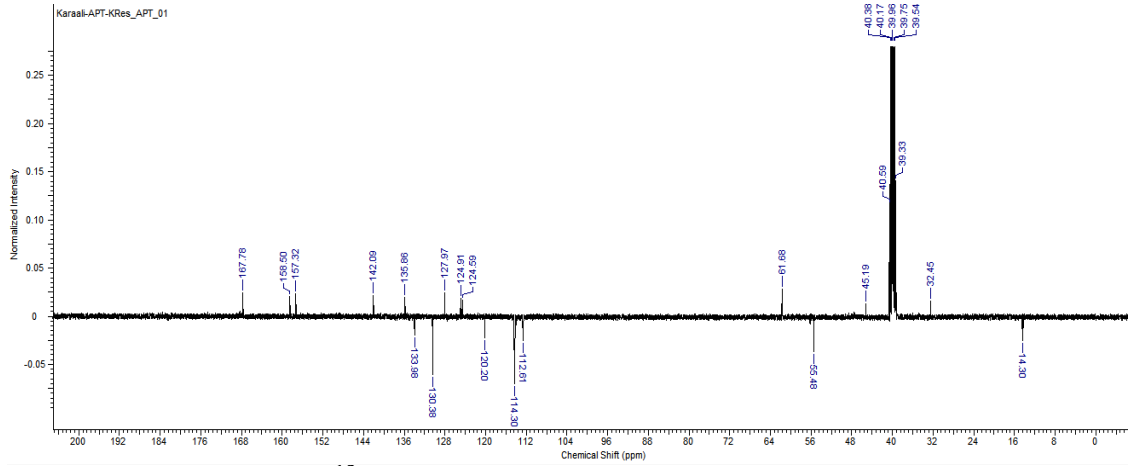
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1740 (C=O); 1609 (C=N), 1218 (C-O). ^1H NMR (DMSO) δ : 1.10 (3H, t, CH_3 , $J = 8$ Hz), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.95 (2H, q, CH_2 , $J = 8$ Hz), 4.18 (2H, s, CH_2), 5.16 (2H, s, CH_2), 6.83 (2H, d, ArH, $J = 8$ Hz), 7.16 (2H, d, ArH, $J = 8$ Hz), 7.87 (1H, s, ArH), 7.91 (1H, s, ArH); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 14.30 (CH_3), 32.45 (CH_2), 45.19 (CH_2), 55.48 (OCH_3), 61.68 (OCH_2), ArC [112.61, 114.30, 120.20, 124.59, 124.91, 127.97, 130.38, 135.86, 142.09, 157.32, 158.50, 167.78] ppm.



Şekil 44. 3 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi.

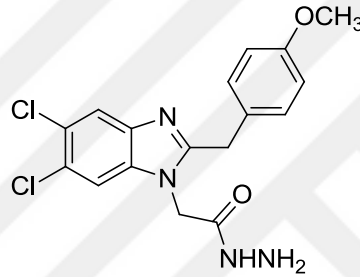


Şekil 45. 3 nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu.

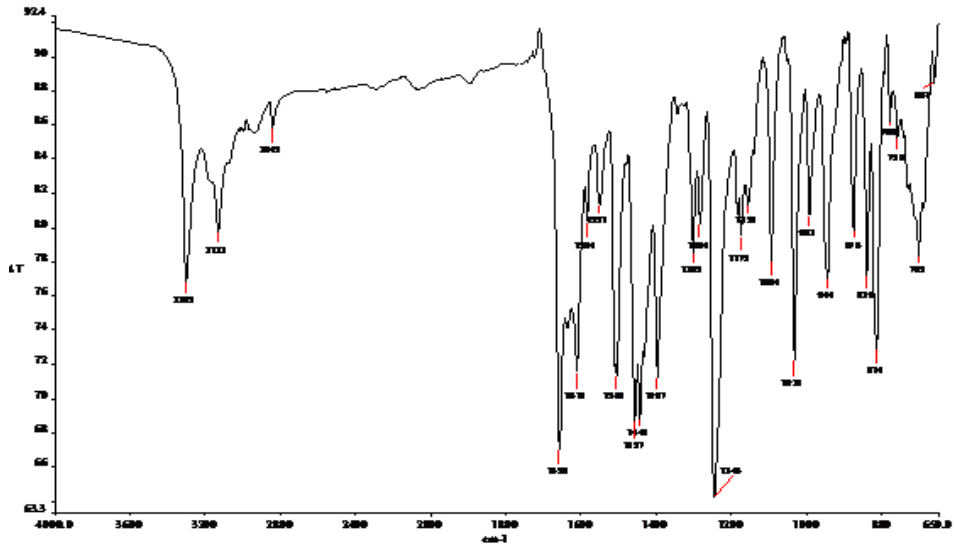


Şekil 46. 3 nolu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu.

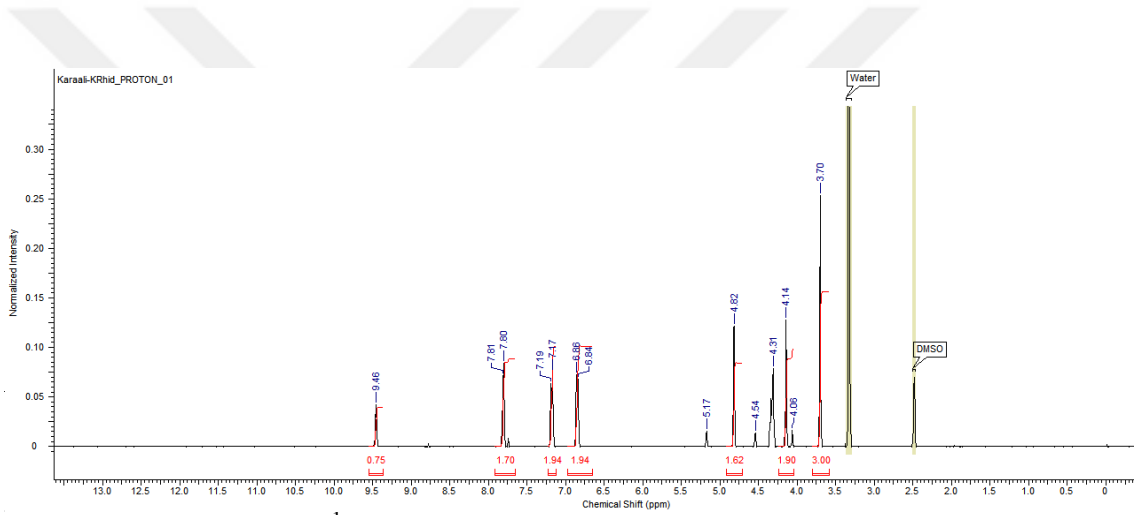
2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1*H*-benzimidazol-1-il)asetohidrazid (4)



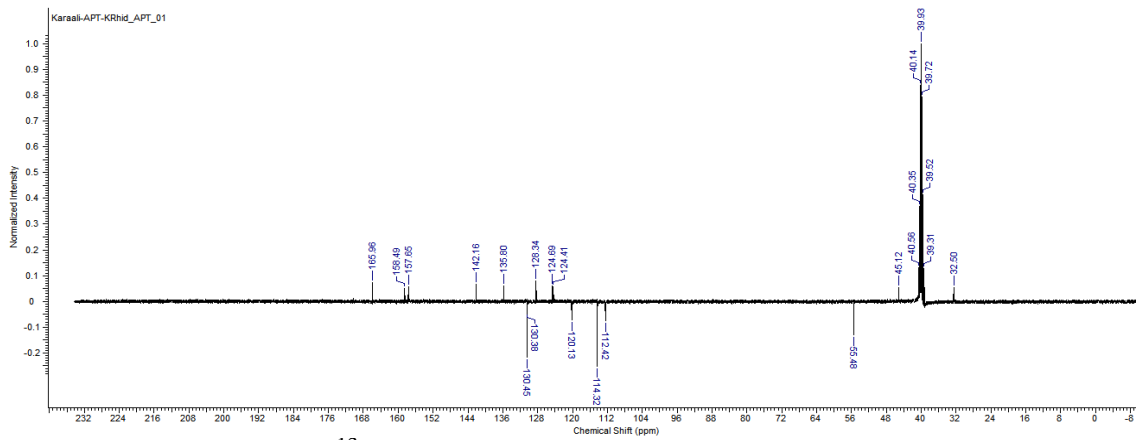
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3303, 3132 (NHNH_2), 1658 ($\text{C}=\text{O}$); 1611 ($\text{C}=\text{N}$), 1246 ($\text{C}-\text{O}$).
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 3.70 (3H, s, OCH_3), 4.06 and 4.14 (2H, s, CH_2), 4.31 and 4.54 (1H, s, NH), 4.82 and 5.17 (2H, s, CH_2), 6.85 (2H, d, ArH , $J = 8$ Hz), 7.18 (2H, d, ArH , $J = 8$ Hz), 7.80 (2H, d, ArH , $J = 4$ Hz), 9.46 (1H, s, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO) δ : 32.50 (CH_2), 45.12 (NCH_2), 55.48 (OCH_3), ArC [112.42, 114.32, 120.13, 124.41, 124.69, 128.34, 130.45, 135.80, 142.16, 157.65, 158.49, 165.96] ppm.



Şekil 47. 4 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi.

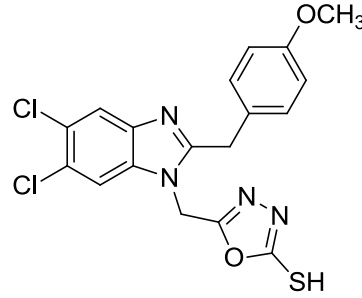


Şekil 48. 4 nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu.

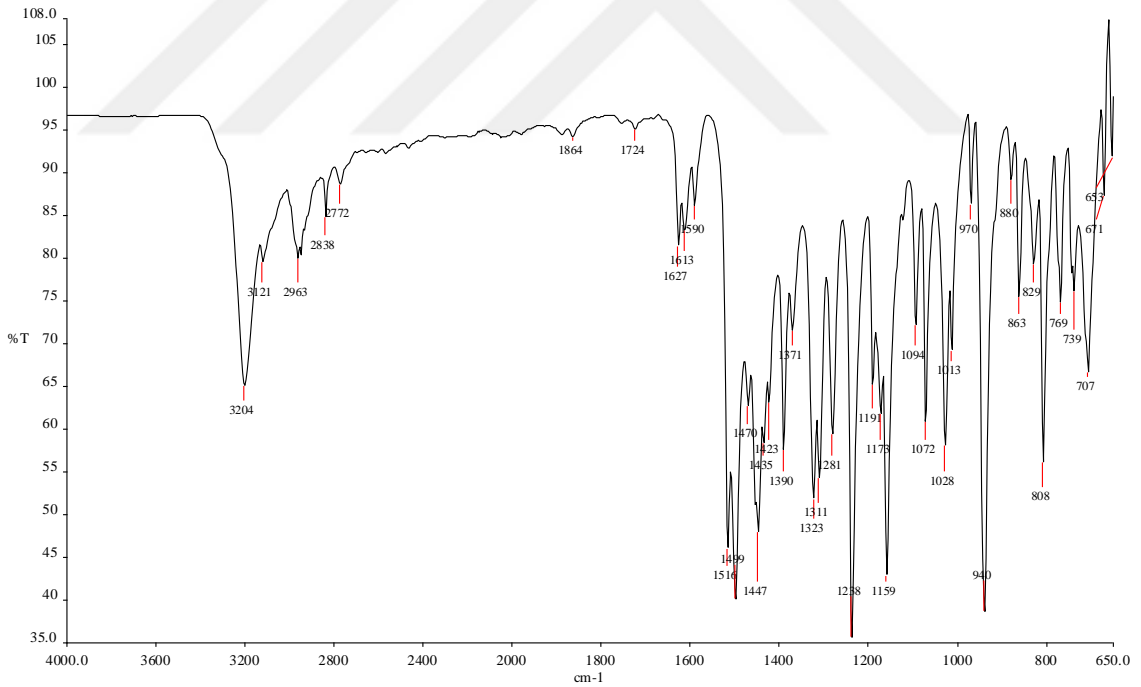


Şekil 49. 4 nolu bileşiğin ¹³C-NMR (APT) spektrumu.

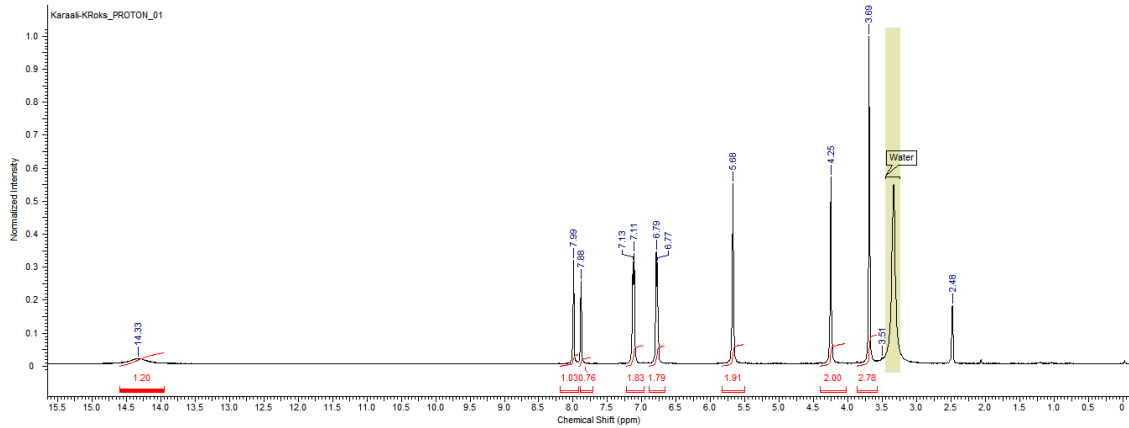
5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (5)



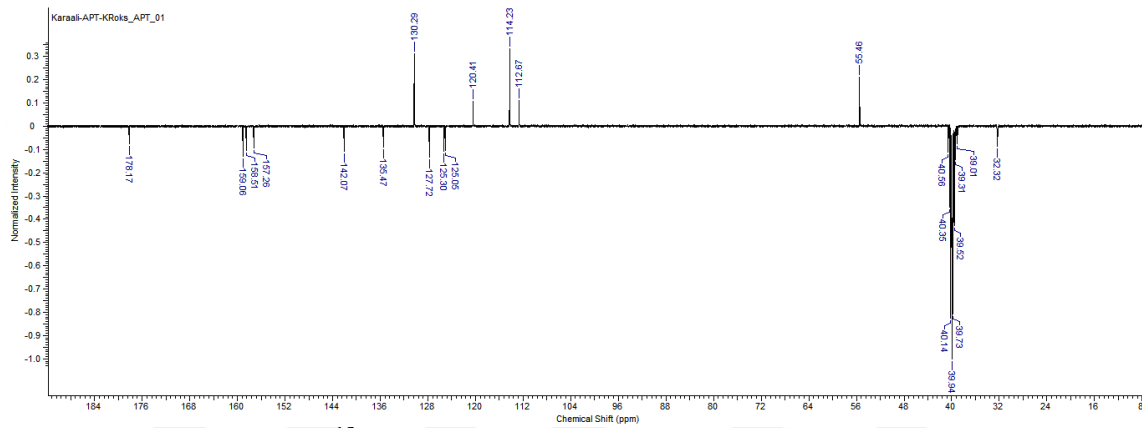
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3204 (NH), 1627, 1613 (C=N), 1246 (C-O). ^1H NMR (DMSO) δ :3.69 (3H, s, OCH₃), 4.25 (2H, s, CH₂), 5.68 (2H, s, NCH₂), 6.78 (2H, d, ArH, $J = 8$ Hz), 7.12 (2H, d, ArH, $J = 8$ Hz), 7.88 (1H, s, ArH), 7.99 (1H, s, ArH), 14.33 (1H, brs, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ :32.32 (CH₂), 39.01 (NCH₂), 55.46 (OCH₃), ArC [112.67, 114.23, 120.41, 125.05, 125.30, 127.72, 130.29, 135.47, 142.07, 157.26, 158.51, 159.06], 178.17 (CS) ppm.



Şekil 50. 5 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi.

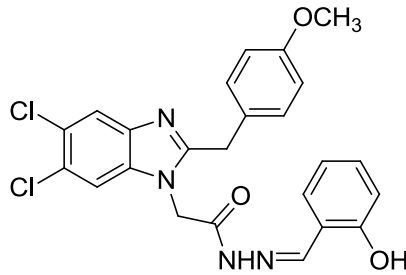


Şekil 51. 5 nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu.



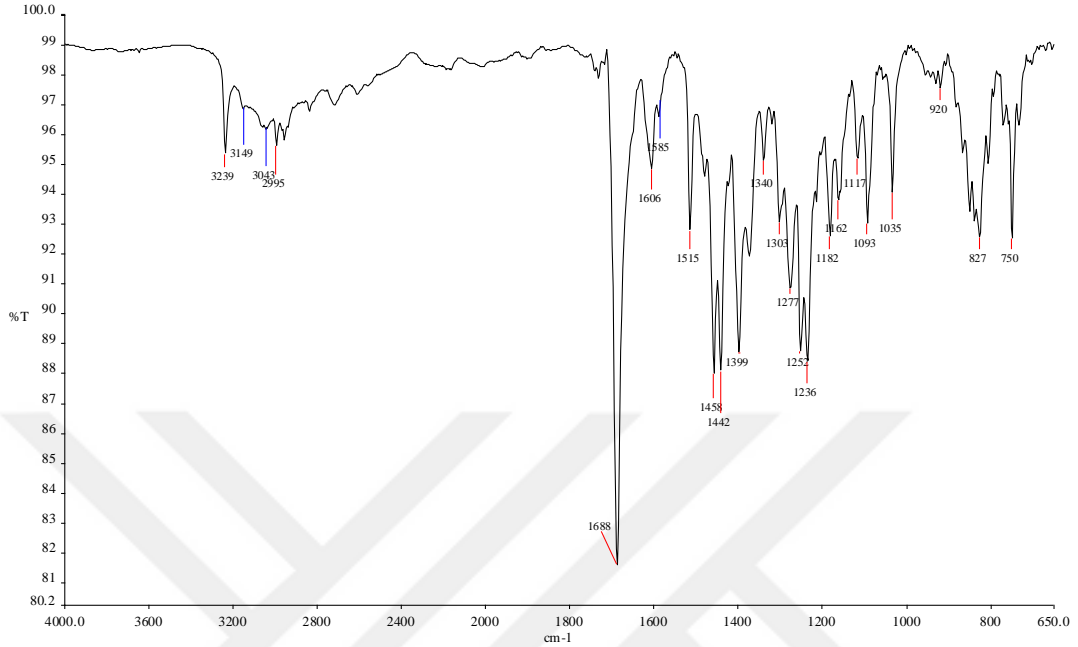
Şekil 52. 5 nolu bileşiğin ¹³C-NMR (APT) spektrumu.

2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)-N'-(2-hidroksibenziliden) asetohidrazid (6)

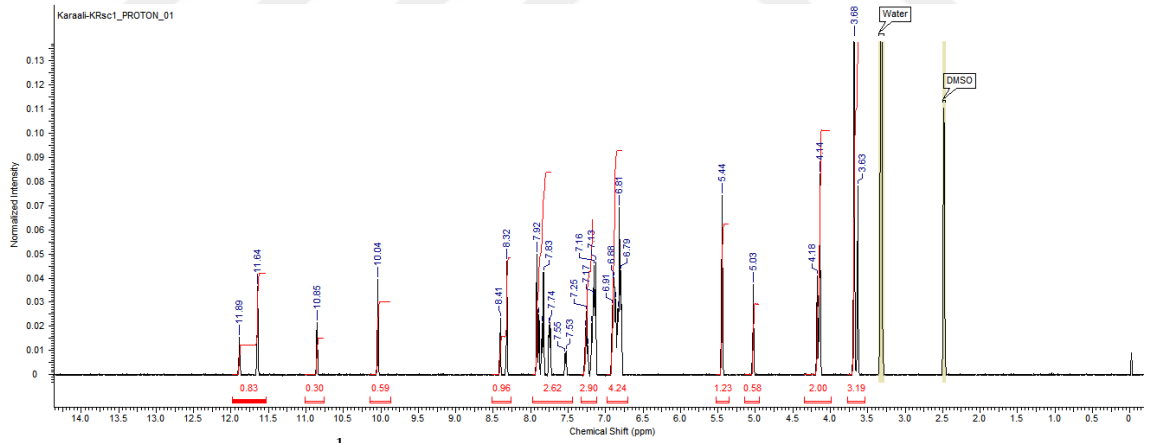


IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3239 (OH), 3149 (NH), 1688 (C=O), 1606 (C=N), 1252, 1236 (C-O). ¹HNMR (DMSO) δ : 3.63 and 3.68 (3H, s, OCH₃, trans-cis izomeri (% 36 / % 64)), 4.14 and 4.18 (2H, s, CH₂, cis-trans izomeri (% 68 / % 32)), 5.0 and 5.44 (2H, s, NCH₂, trans-cis izomeri (% 36 / % 64)), 6.79-6.91 (4H, m, ArH), 7.13-7.25 (3H, m, ArH), 7.53-7.92 (3H, m, ArH), 8.32 and 8.41 (1H, s, C=H, cis-trans izomeri (% 55 / % 45)), 10.04 and 10.85 (1H, s, OH, cis-trans izomeri (% 65 / % 35)), 11.64 and 11.89 (1H, s, NH, cis-trans izomeri (% 62 / % 38)); ¹³CNMR (DMSO) δ : 32.67 (CH₂), 45.15

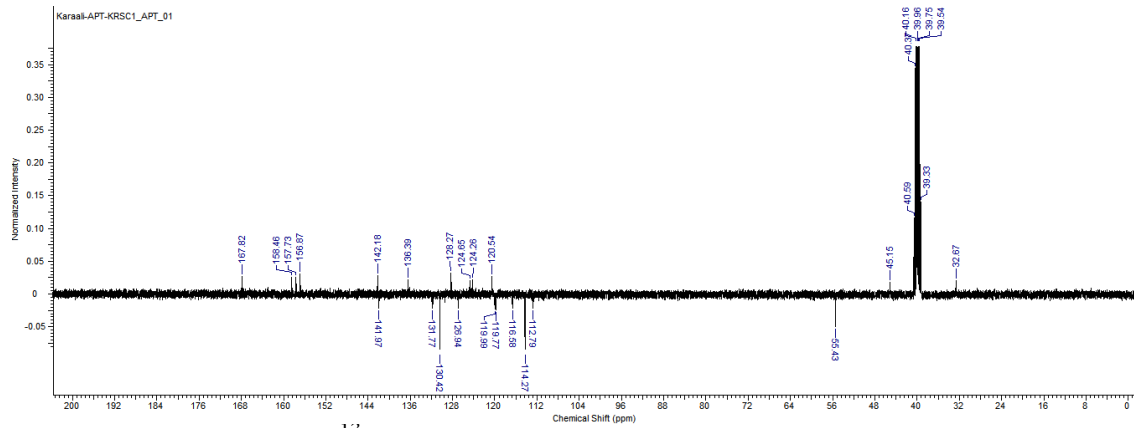
(NCH₂), 55.43 (OCH₃), ArC [112.79, 114.27, 116.58, 119.77, 119.99, 120.54, 124.26, 124.65, 126.94, 128.27, 130.42, 131.77, 136.39, 141.97, 142.18, 156.87, 157.73, 158.46], 167.82 (CO) ppm.



Şekil 53. 6 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi.

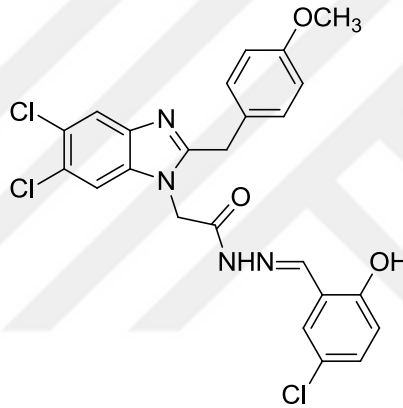


Şekil 54. 6 nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu.

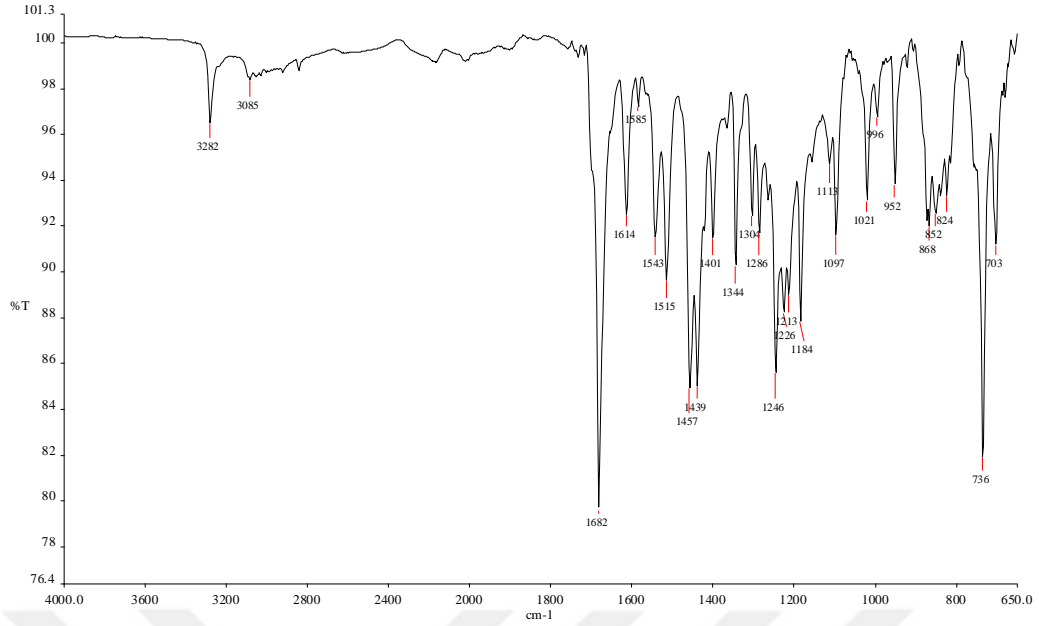


Şekil 55. 6 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

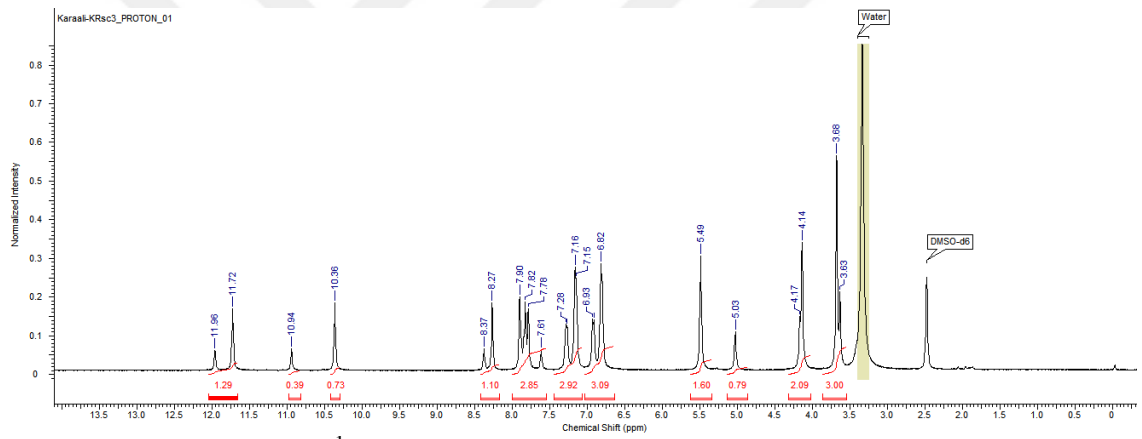
***N'*-(5-Kloro-2-hidroksibenziliden)-2-(5,6-dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1*H*-benzimidazol -1-il)asetohidrazid (7)**



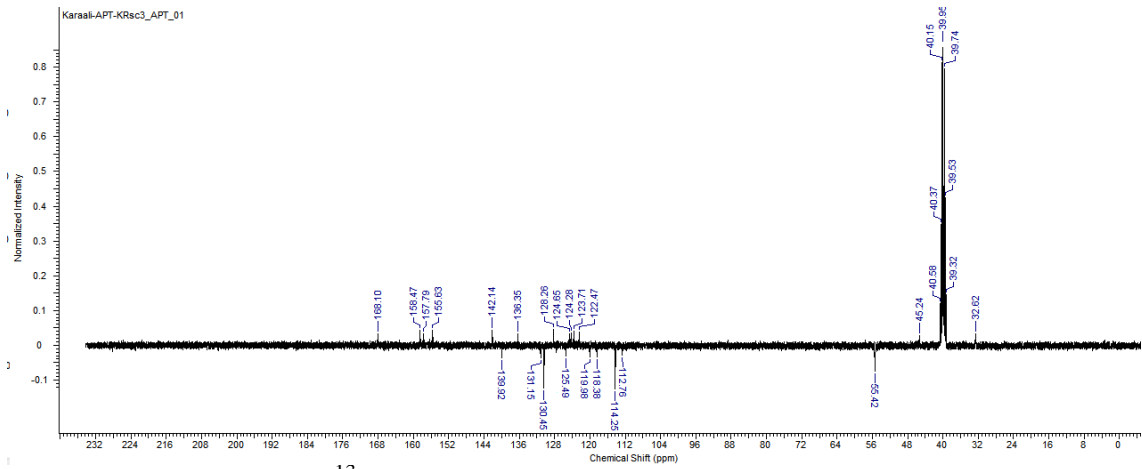
IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3285 (OH+NH), 1682 (C=O), 1614 (C=N), 1246, 1184 (C-O).
 ^1H NMR (DMSO) δ : 3.63 and 3.68 (3H, s, OCH₃, trans-cis izomeri (% 27 / % 73)), 4.14 and 4.17 (2H, s, CH₂, cis-trans izomeri (% 68 / % 32)), 5.03 and 5.49 (2H, s, NCH₂, trans-cis izomeri (% 25 / % 75)), 6.82-6.93 (3H, m, ArH), 7.15-7.28 (3H, m, ArH), 7.61- 7.90 (3H, m, ArH), 8.27 and 8.37 (1H, s, C=H, cis-trans izomeri (% 74 / % 26)), 10.36 and 10.94 (1H, s, OH, cis-trans izomeri (% 75 / % 25)), 11.72 and 11.96 (1H, s, NH, cis-trans izomeri (% 76 / % 24)); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 32.62 (CH₂), 45.24 (NCH₂), 55.42 (OCH₃), ArC [112.76, 114.25, 118.38, 119.98, 122.47, 123.71, 124.28, 124.65, 128.26, 130.45, 131.15, 136.35, 139.92, 142.14, 155.63, 157.79, 158.47], 168.10 (CO) ppm.



Şekil 56. 7 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi.

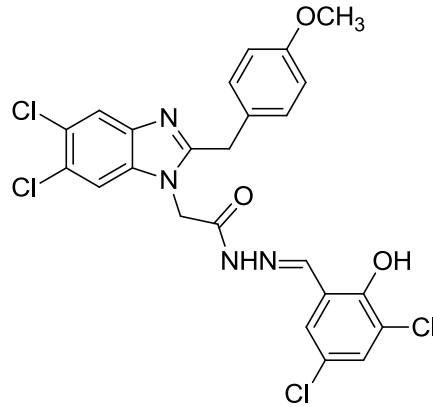


Şekil 57. 7 nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu.

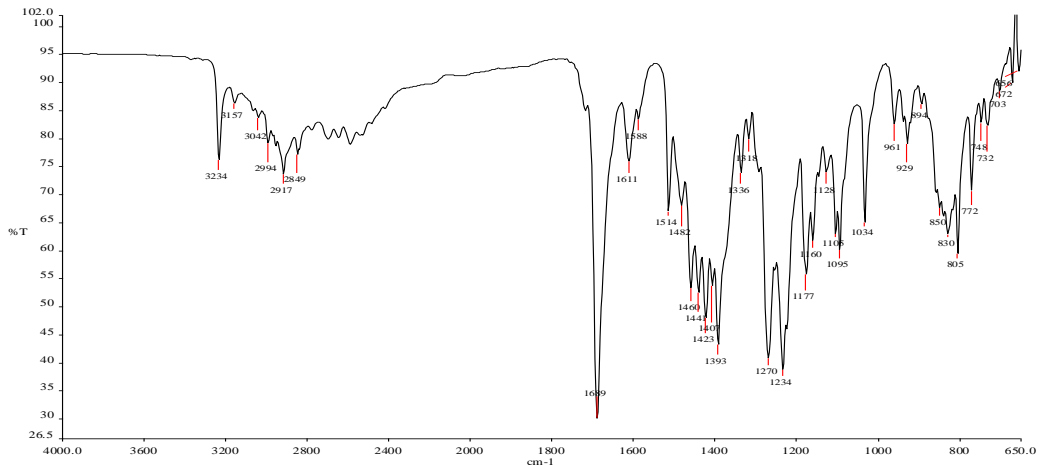


Şekil 58. 7 nolu bileşiğin ¹³C-NMR (APT) spektrumu.

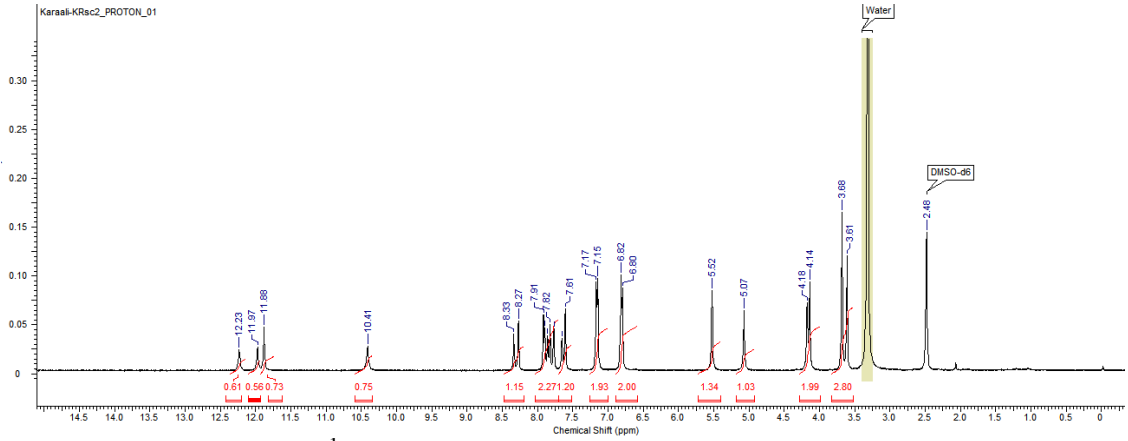
2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)-N'-(3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)asetohidrazid (8)



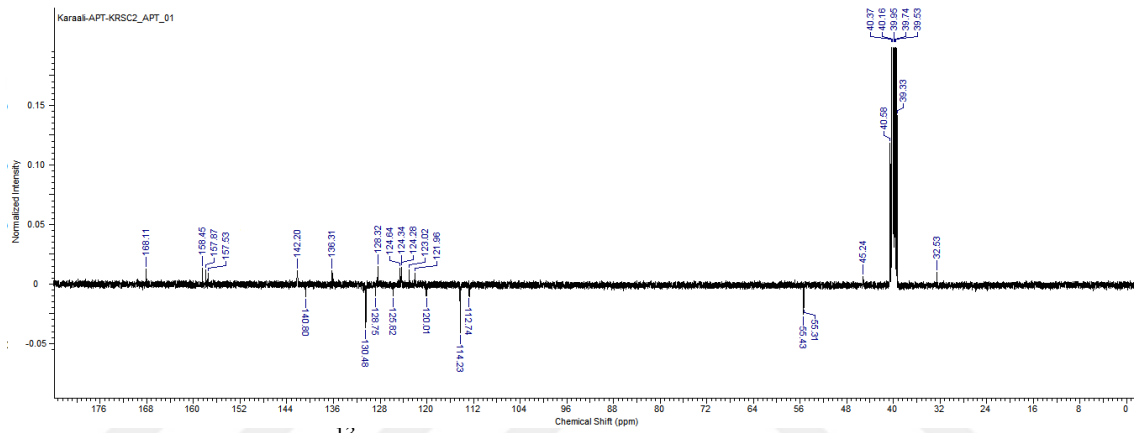
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3234 (OH), 3157 (NH), 1689 (C=O), 1611 (C=N), 1270, 1234 (C-O). ^1H NMR (DMSO) δ :3.61 and 3.68 (3H, s, OCH₃, trans-cis izomeri (% 40 / % 60)), 4.14 and 4.18 (2H, s, CH₂, cis-trans izomeri (% 58 / % 42)), 5.07 and 5.52 (2H, s, NCH₂, cis-trans izomeri (% 43 / % 57)), 6.81 (2H, d, ArH, $J=8$ Hz), 7.16 (2H, d, ArH, $J=8$ Hz), 7.61-7.91 (4H, m, ArH), 8.27 and 8.33 (1H, s, C=H, cis-trans izomeri (% 58 / % 42)), 10.41 and 11.88 (1H, s, OH, trans-cis izomeri (% 36 / % 64)), 11.97 and 12.23 (1H, s, NH, cis-trans izomeri (% 56 / % 44)); ^{13}C NMR (DMSO) δ :32.53 (CH₂), 45.24 (NCH₂), 55.43 (OCH₃), ArC [112.74, 114.23, 120.01, 121.96, 123.02, 124.28, 124.34, 124.64, 125.82, 128.32, 130.48, 136.31, 140.80, 142.20, 157.53, 157.87, 158.45], 168.11 (CO) ppm.



59. 8 nolu bileşğin IR spektrofotometresi.

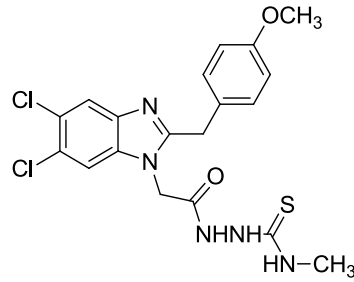


Şekil 60. 8 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

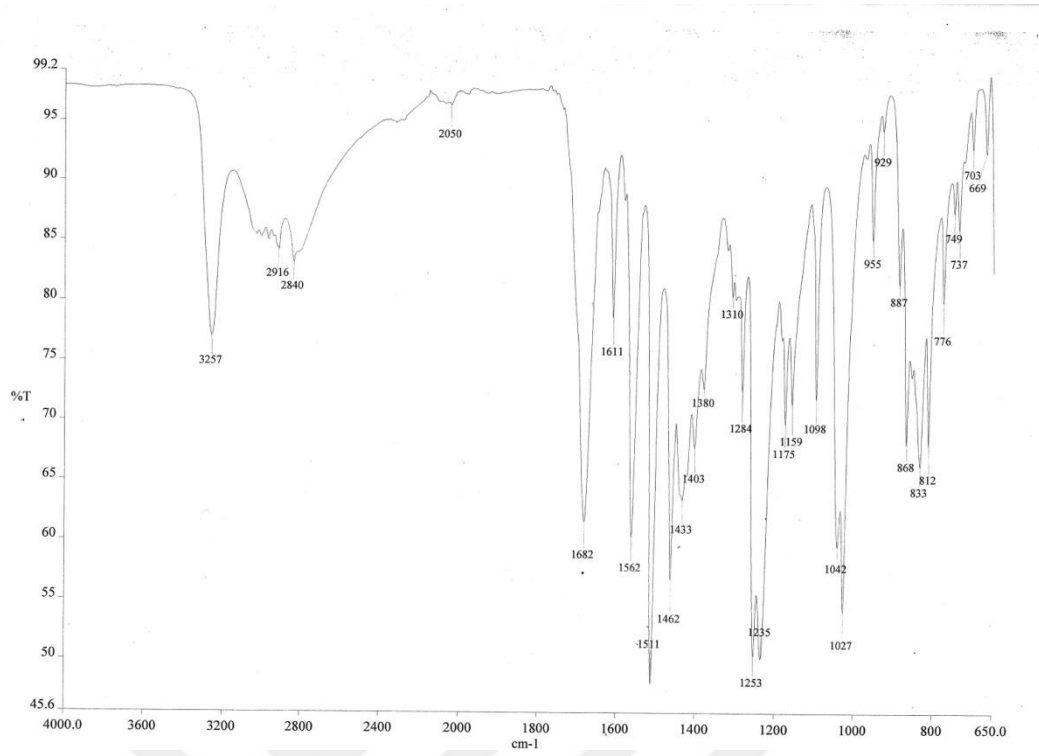


Şekil 61. 8 nolu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu.

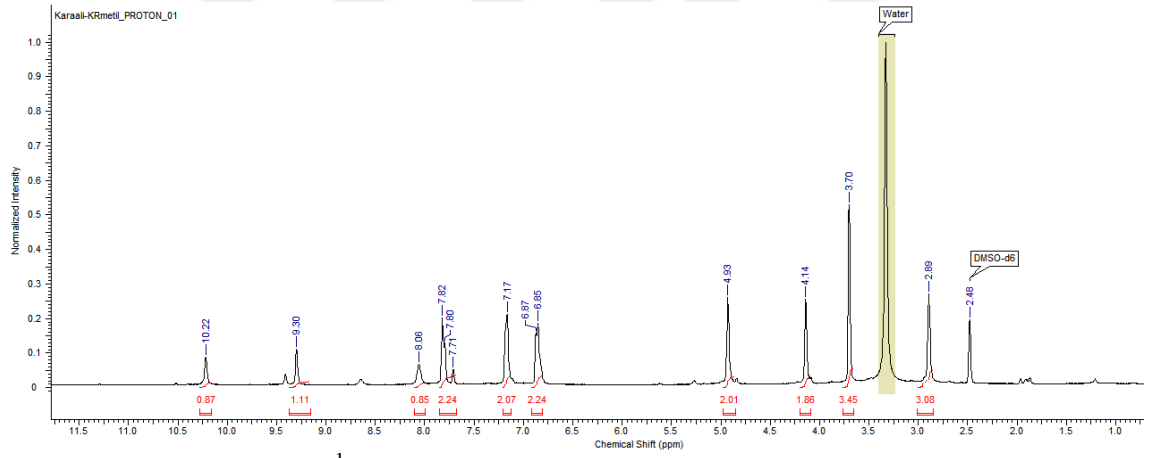
2-(2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-metilhidrazin-1-karbotiyoamid (9)



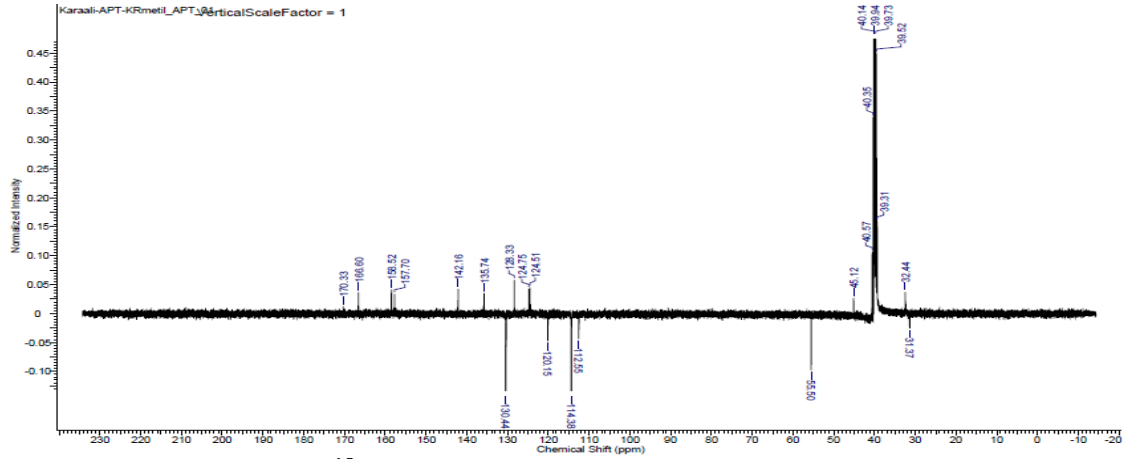
IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3257 (NH), 1682 (C=O); 1611 (C=N), 1253 (C=S), 1235 (C-O).
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.89 (3H, s, CH₃), 3.70 (3H, s, OCH₃), 4.14 (2H, s, CH₂), 4.93 (2H, s, NCH₂), 6.86 (2H, d, ArH), 7.17 (2H, s, ArH), 7.71-7.82 (2H, m, ArH), 8.06, 9.30 and 10.22 (3H, s, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO) δ : 31.38 (NCH₃), 32.44 (CH₂), 45.13 (NCH₂), 55.50 (OCH₃), ArC [112.55, 114.38, 120.15, 124.51, 124.75, 128.33, 130.35, 130.44, 135.74, 142.16, 157.70, 158.52], 166.60 (C=O), 170.33 (C=S) ppm.



Şekil 62. 9 nolu bileşiğin IR spektrumu.

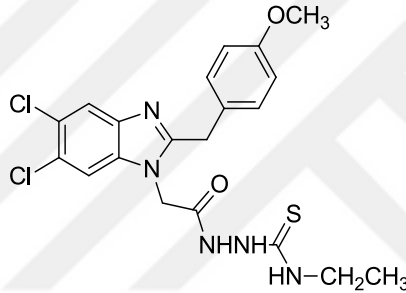


Şekil 63. 9 nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu.

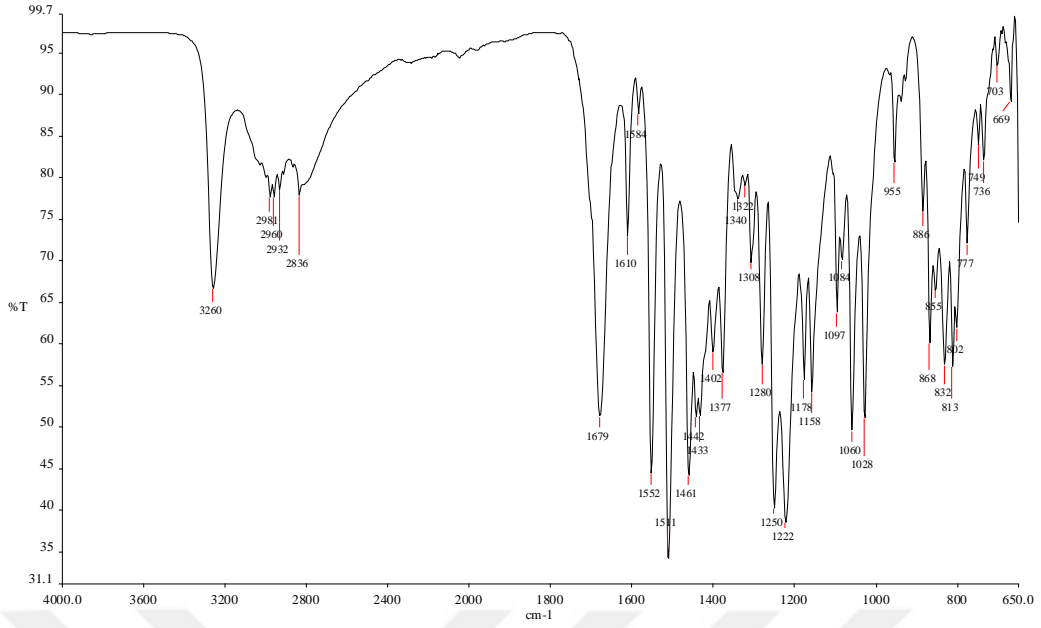


Şekil 64. 9 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

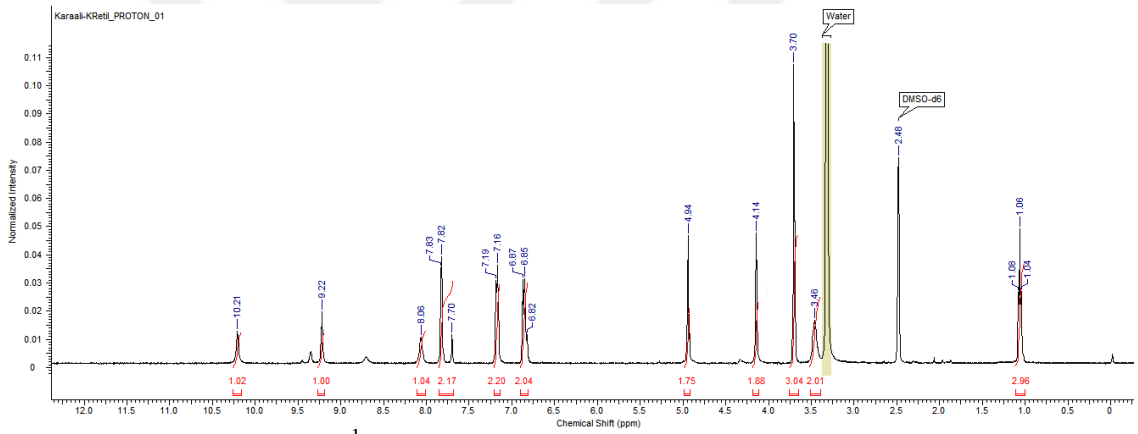
2-(2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-etilhidrazin 1-karbotiyoamid (10)



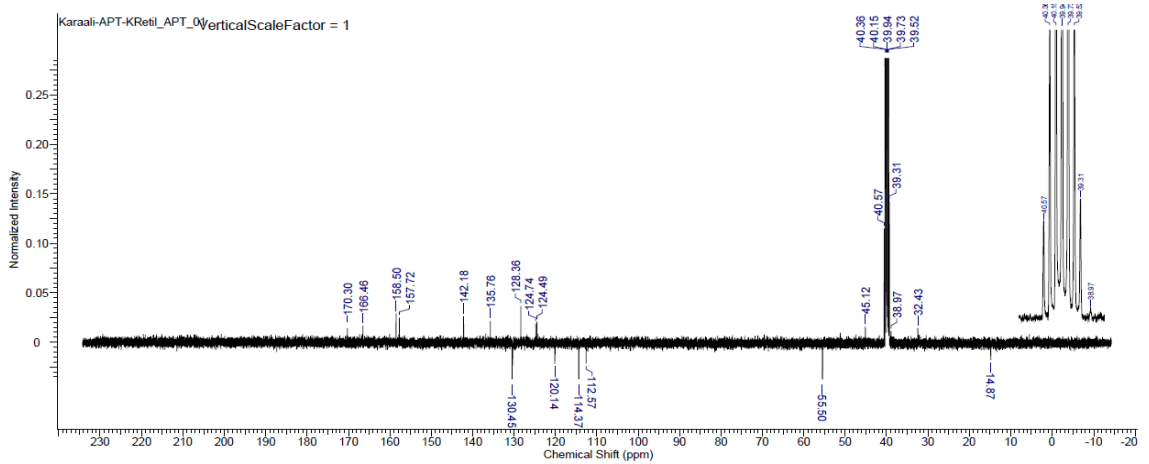
IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3260 (NH), 1679 (C=O); 1610 (C=N), 1250 (C=S), 1222 (C-O). ^1H NMR (DMSO) δ : 1.06 (3H, t, CH_3 , $J=8$ Hz), 3.46 (2H, q, CH_2 , $J=8$ Hz), 3.70 (3H, s, OCH_3), 4.14 (2H, s, CH_2), 4.94 (2H, s, NCH_2), 6.86 (2H, d, ArH, $J=8$ Hz), 7.17 (2H, d, ArH, $J=8$ Hz), 7.70-7.83 (2H, m, ArH), 8.06, 9.22 and 10.21 (3H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 14.87 (CH_3), 32.43 (CH_2), 38.97 (NCH_2), 45.12 (NCH_2), 55.50 (OCH_3), ArC [112.57, 114.37, 120.14, 124.49, 124.74, 128.36, 130.35, 130.45, 135.76, 142.18, 157.72, 158.50], 166.46 (C=O), 170.30 (C=S) ppm.



Şekil 65. 10 nolu bileşğin IR spektrofotometresi.

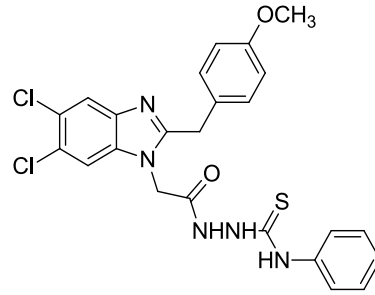


Şekil 66. 10 nolu bileşğin ¹H-NMR spektrumu.

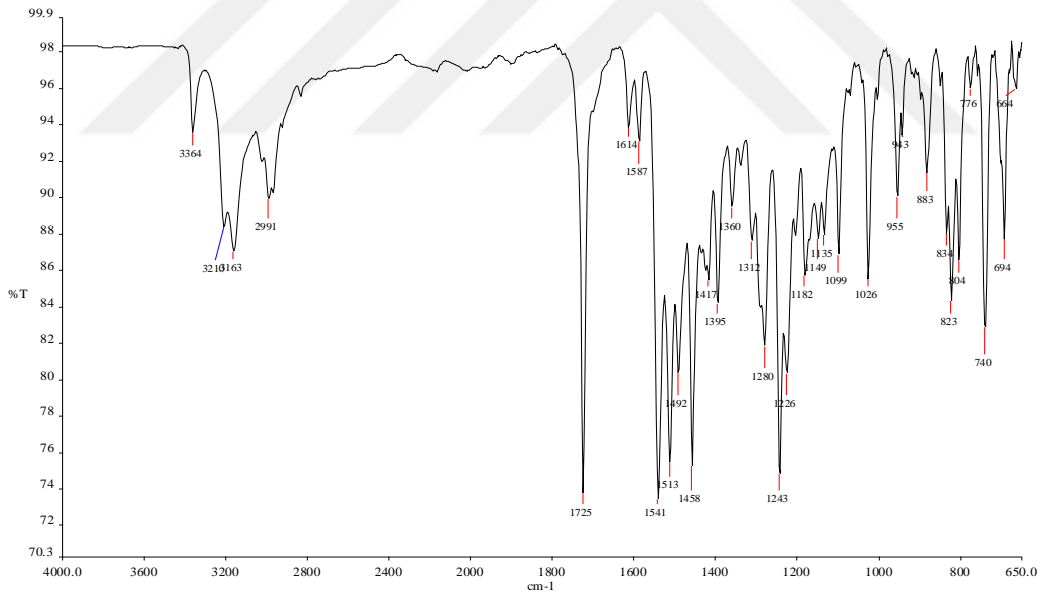


Şekil 67. 10 nolu bileşğin ¹³C-NMR (APT) spektrumu

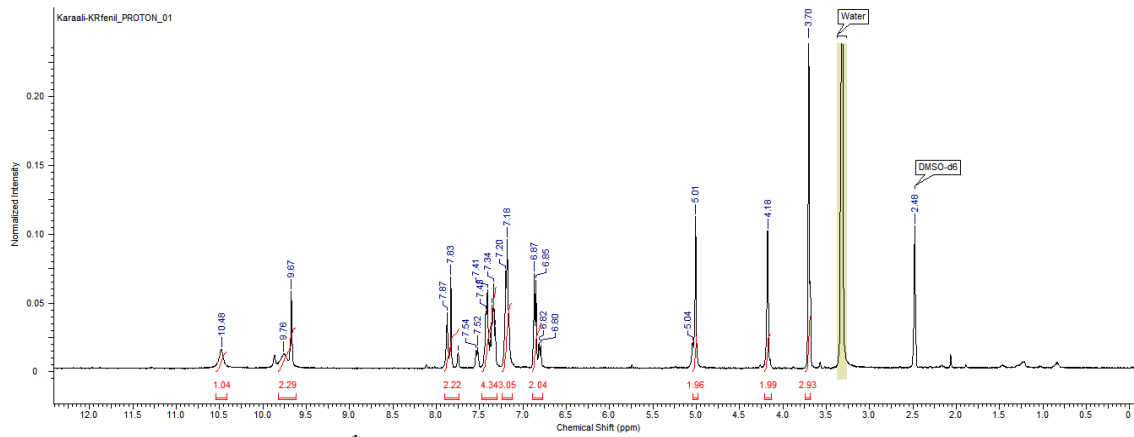
2-(2-(5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (11)



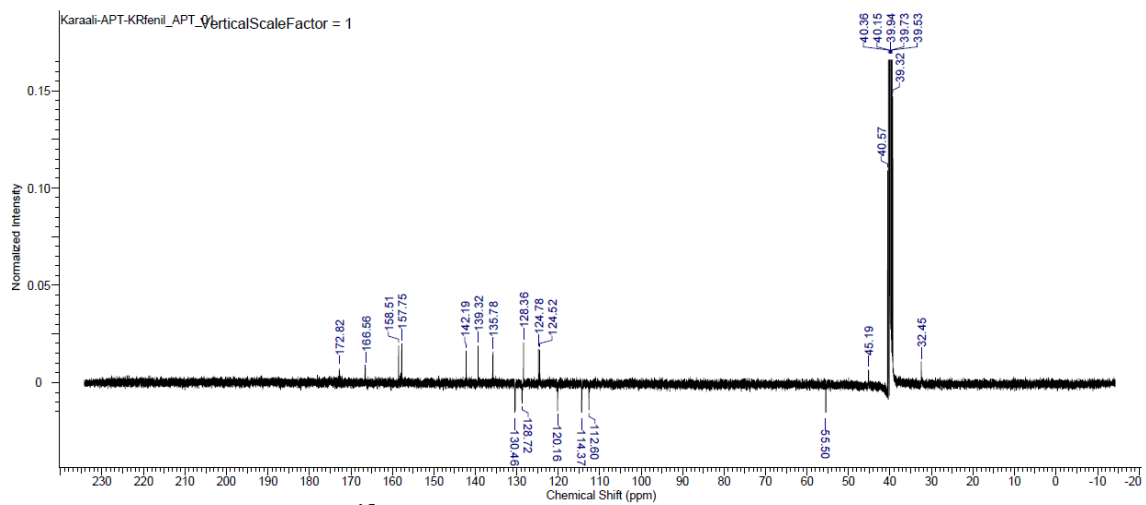
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3364, 3211 (NH), 1614 (C=N); 1725 (C=O), 1280 (C=S), 1244 (C-O). ^1H NMR (DMSO) δ : 3.70 (3H, s, OCH₃), 4.18 (2H, s, CH₂), 5.01 (2H, s, NCH₂), 6.80-6.87 (2H, m, ArH), 7.19 (3H, d, ArH, $J = 8$ Hz), 7.34-7.54 (4H, m, ArH), 7.83-7.87 (2H, m, ArH), 9.76 and 10.48 (3H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 32.45 (CH₂), 45.19 (NCH₂), 55.50 (OCH₃), ArC[112.60, 114.37, 120.16, 124.52, 124.78, 125.81, 128.36, 130.46, 135.77, 139.32, 142.19, 157.75, 158.51], 166.56 (C=O), 172.82 (C=S) ppm.



Şekil 68. 11 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi

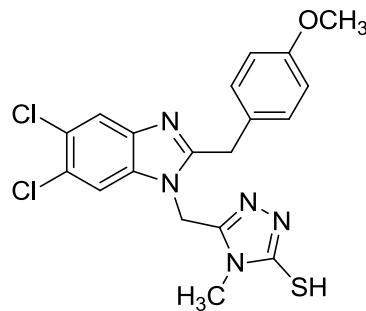


Şekil 69. 11 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



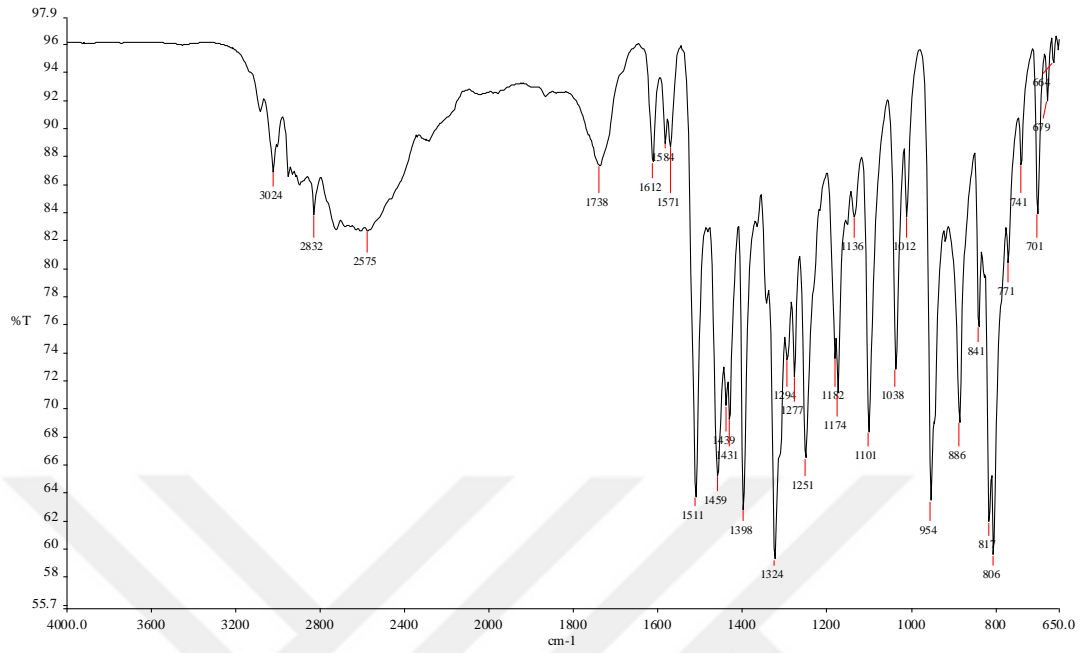
Şekil 70. 11 nolu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu.

5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (12)

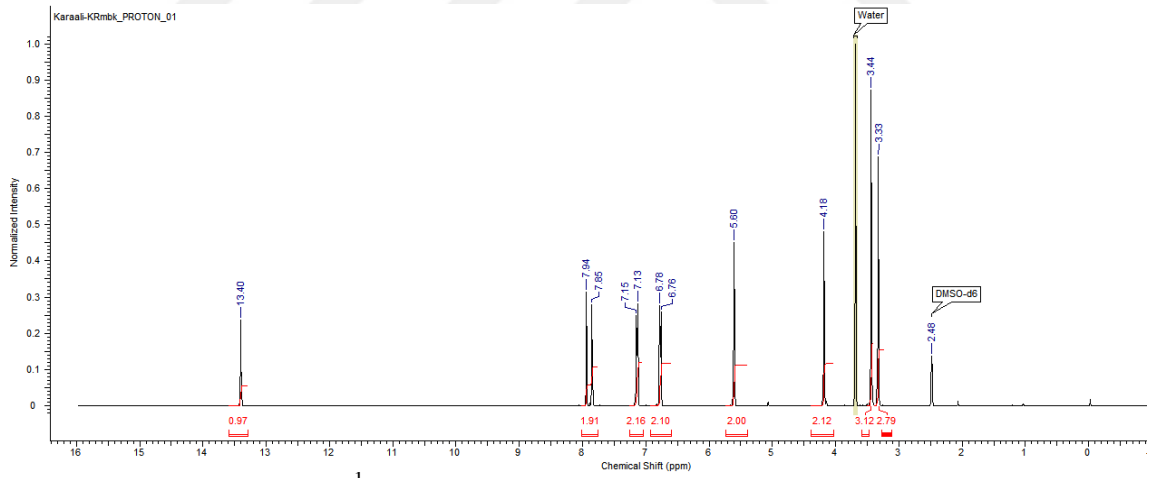


IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2575 (SH), 1612, 1584, 1571 (C=N), 1251 (C-O). $^1\text{HNMR}$ (DMSO) δ :3.33 (3H, s, CH₃), 3.44 (3H, s, OCH₃), 4.18 (2H, s, CH₂), 5.60 (2H, s, NCH₂), 6.77 (2H, d, ArH, $J=8$ Hz), 7.14(2H, d, ArH, $J=8$ Hz), 7.85 (1H, s, ArH), 7.94 (1H, s, ArH), 13.40 (1H, s, SH); $^{13}\text{CNMR}$ (DMSO) δ :30.31(CH₃), 32.25 (CH₂), 39.33-

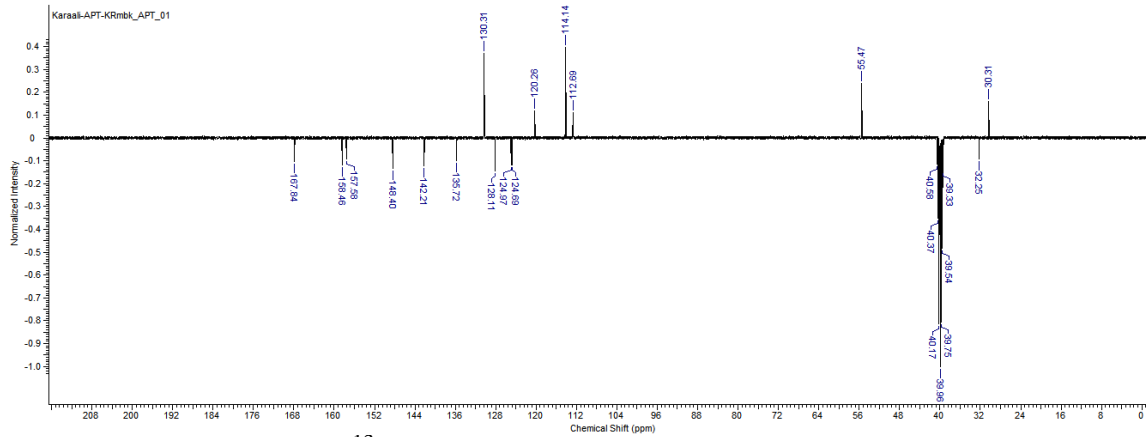
40.58 (DMSO+CH₂), 55.47 (CH₃), ArC [112.69, 114.14, 120.26, 124.69, 124.97, 126.11, 130.31, 135.72, 142.21, 148.40, 157.58, 158.46, 167.84] ppm.



Şekil 71. 12 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi.

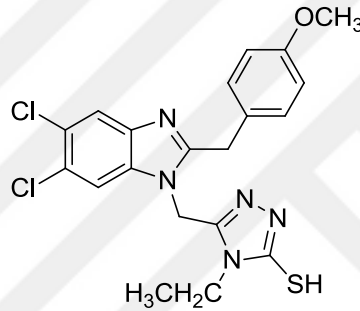


Şekil 72. 12 nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu.

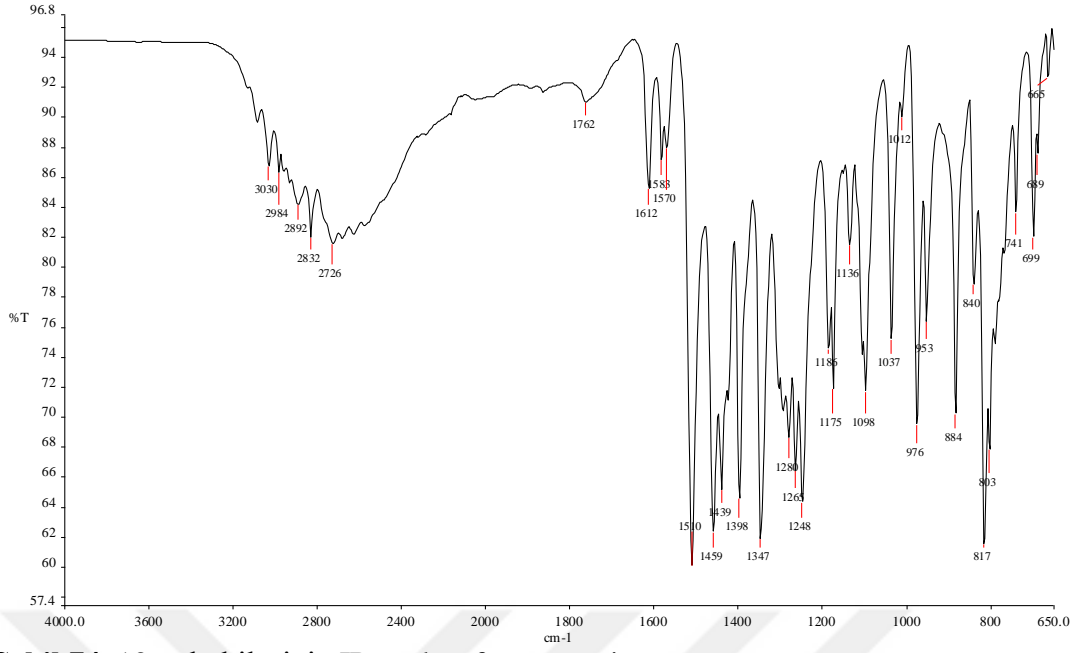


Şekil 73. 12 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

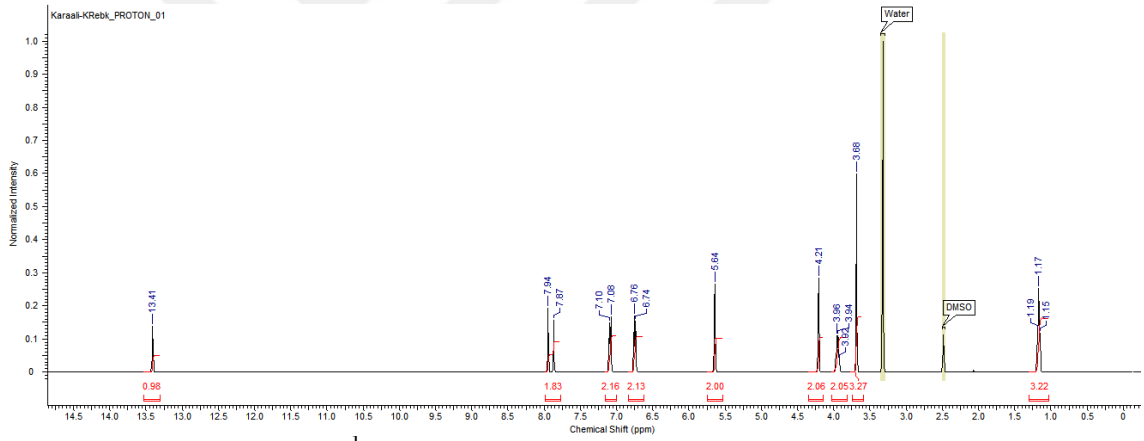
5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (13)



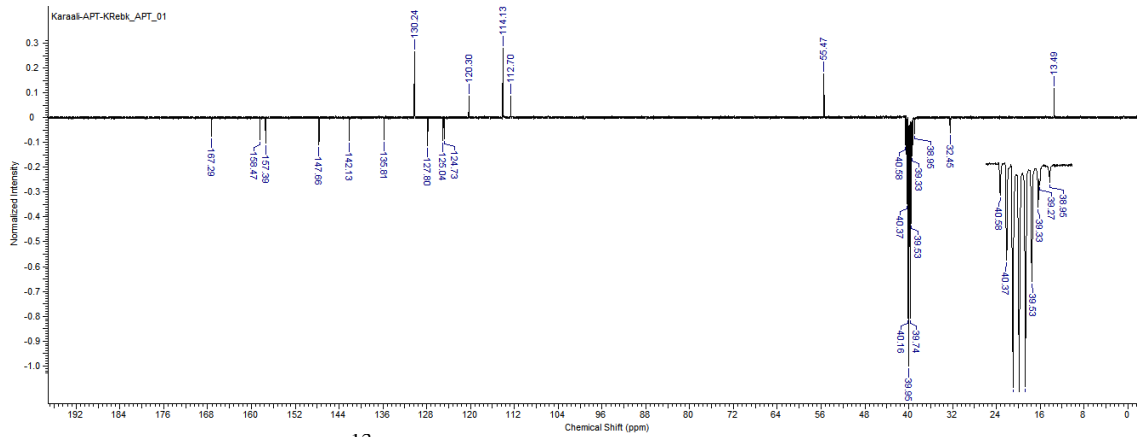
IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2726 (SH), 1612, 1583, 1570 (C=N), 1248 (C-O). ^1H NMR (DMSO) δ : 1.17 (3H, t, CH₃, $J=8$ Hz), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.95 (2H, q, CH₂, $J=8$ Hz), 4.21 (2H, s, CH₂), 5.64 (2H, s, NCH₂), 6.75 (2H, d, ArH, $J=8$ Hz), 7.09 (2H, d, ArH, $J=8$ Hz), 7.87 (1H, s, ArH), 7.94 (1H, s, ArH), 13.41 (1H, s, SH); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 13.49 (CH₃), 32.45 (CH₂), 38.95 (CH₂), 39.27 (CH₂), 55.47 (CH₃), ArC [112.70, 114.13, 120.30, 124.73, 125.04, 127.80, 130.24, 135.81, 142.13, 147.66, 157.39, 158.47, 167.29] ppm.



Şekil 74. 13 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi.

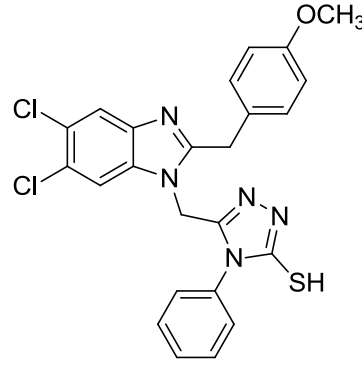


Şekil 75. 13 nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu.

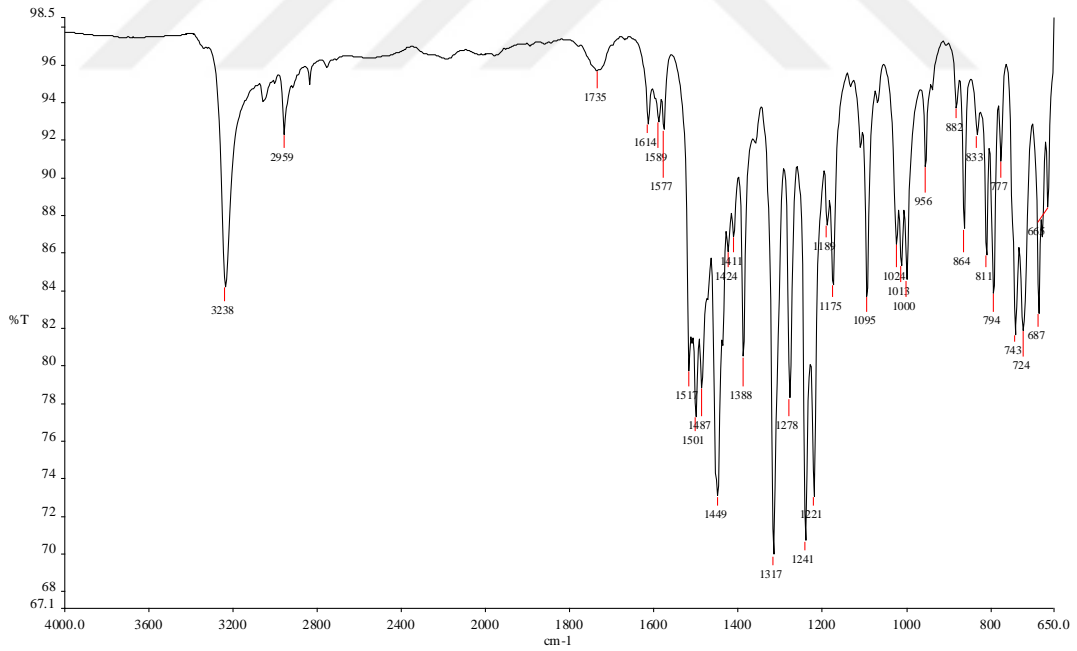


Şekil 76. 13 nolu bileşiğin ¹³C-NMR (APT) spektrumu

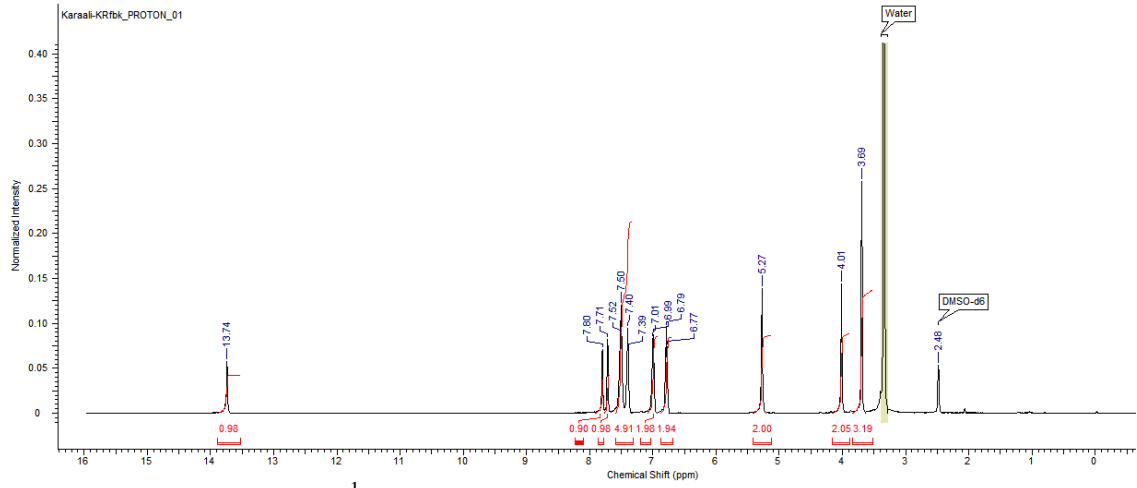
5-((5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (14)



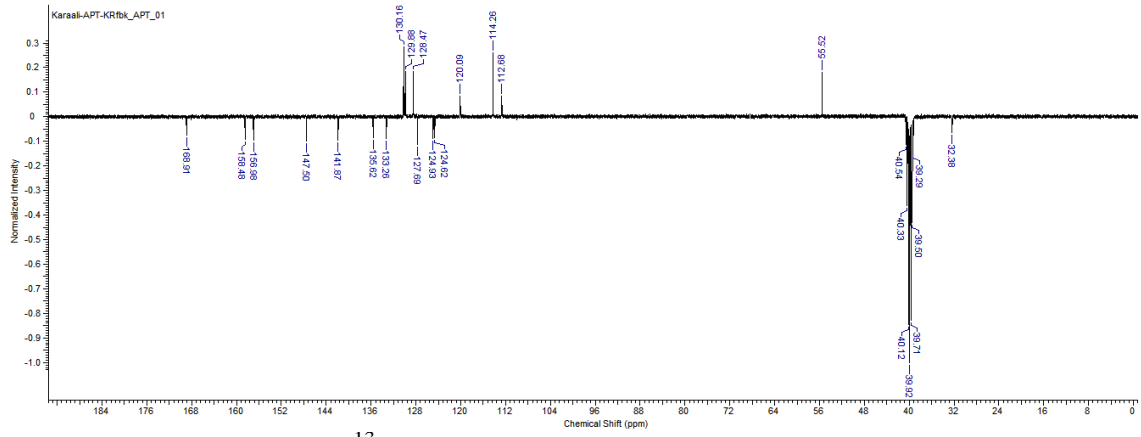
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3238 (NH), 1614, 1589 (C=N), 1317 (C=S), 1241 (C-O). ^1H NMR (DMSO) δ : 3.69 (3H, s, OCH₃), 4.01 (2H, s, CH₂), 5.27 (2H, s, NCH₂), 6.78 (2H, d, ArH, $J=8$ Hz), 7.00 (2H, d, ArH, $J=8$ Hz), 7.39-7.52 (5H, m, ArH), 7.71 (1H, s, ArH), 7.80 (1H, s, ArH), 13.74 (1H, s, SH); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 32.38 (CH₂), 39.29-40.54 (DMSO+CH₂), 55.52 (CH₃), ArC [112.68, 114.26, 120.09, 124.62, 124.93, 127.69, 128.46, 129.88, 130.16, 133.26, 135.62, 141.87, 147.50, 156.98, 158.48, 168.91] ppm.



Şekil 77. 14 nolu bileşiğin IR spektrofotometresi



Şekil 78. 14 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 79. 14 nolu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu

3.1. Biyolojik Bulgular

3.1.1. Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Sonuçları

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin antioksidan tayinleri CUPRAC, ABTS⁺, ve DPPH yöntemleriyle yapılmış. Tablo 1'de bileşiklerin ve standartların (Bütillenmiş Hidroksi Toluen, Kateşin ve Askorbik Ait) 6.0, 3.0, 1.5, 0.75 ve 0.375 µg/mL nihai konsantrasyondaki % ABTS⁺ radikal temizleme aktiviteleri verilmiştir.

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin ve standartların 6.0, 3.0, 1.5, 0.75 ve 0.375 µg/mL nihai konsantrasyonlarda % ABTS⁺ radikal temizleme aktiviteleri.

Bileşikler ve standart	6.0 (µg/mL)	3.0 (µg/mL)	1.5 (µg/mL)	0.75 (µg/mL)	0.375 (µg/mL)
2	15.21%	12.39%	10.35%	9.90%	7.43%
3	19.43%	14.32%	11.49%	9.66%	6.33%
4	90.31%	88.00%	52.77%	30.46%	20.00%
5	90.15%	87.08%	69.69%	40.77%	25.69%
6	15.69%	13.17%	10.86%	8.67%	6.09%
7	16.44%	13.58%	10.51%	8.39%	6.6%
8	23.45%	19.34%	15.88%	11.79%	6.19%
9	88.92%	68.31%	40.00%	23.23%	16.31%
10	90.62%	76.00%	47.38%	27.54%	13.08%
11	88.77%	64.92%	44.15%	26.31%	20.31%
12	90.46%	87.38%	55.38%	31.54%	20.31%
13	90.77%	75.69%	53.69%	33.38%	22.46%
14	82.00%	61.85%	47.08%	27.69%	17.54%
Kateşin	90.43%	86.86%	81.43%	42.86%	20.00%
BHT	88.19%	42.92%	12.11%	5.21%	2.40%
Askorbik Asit	90.14%	51.13%	35.89%	15.10%	6.48%

Hedef moleküllerin CUPRAC yöntemi kullanılarak elde edilen antioksidan aktivite sonuçları tablo 2'de ve DPPH yöntemine göre SC₅₀ değerleri ise tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin CUPRAC yöntemi kullanılarak elde edilen antioksidan aktivite sonuçları.

Bileşikler	TEAC Değerleri (mM Trolox / mg bileşik)	Bileşikler	TEAC Değerleri (mM Trolox / mg bileşik)
2	1.70	9	7.17
3	2.45	10	11.24
4	9.56	11	7.46
5	8.76	12	7.41
6	1.55	13	12.46
7	2.92	14	9.11
8	3.55		

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin DPPH yöntemine göre SC₅₀ değerleri

Bileşikler ve Standartlar	SC ₅₀ (µg/mL)	Bileşikler ve Standartlar	SC ₅₀ (µg/mL)
2	178.50	10	7.69
3	121.42	11	18.27
4	6.98	12	15.75
5	13.18	13	6.30
6	195.34	14	10.1
7	102.87	Kateşin	5.1
8	74.32	Askorbik Asit	6.85
9	21.47		

3.1.2. Üreaz İnhibisyon Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin *Jack Bean* üreaza karşı in vitro inhibisyon özellikleri incelendi ve sonuçlar tablo 4'de verildi. Enzim inhibisyon çalışmasında standart üreaz enzim inhibitörü olan olarak tiyoüre ve asetohidroksamikasit kullanıldı. Bu standartların IC₅₀ değerleri sırasıyla 15.13±0.33 ve 22.00±0.31 µg/mL olarak hesaplandı. Tablo 4'te düşük IC₅₀ değeri yüksek inhibisyonu göstermektedir.

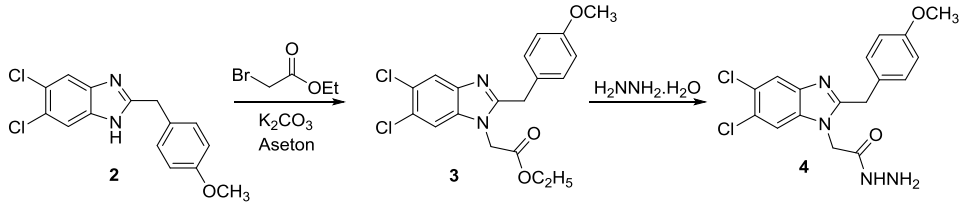
Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin ve standartların IC₅₀ değerleri.

Bileşikler	IC ₅₀ Değerleri (µg/mL)	Bileşikler	IC ₅₀ Değerleri (µg/mL)
2	97.12±2.10	10	23.07±0.68
3	73.43±1.98	11	44.44±0.97
4	40.24±1.09	12	27.51±0.88
5	43.03±0.98	13	37.2±0.49
6	164.21±2.13	14	99.83±1.01
7	148.2±1.78	Tiyoüre	15.13±0.33
8	134.45±1.63	Asetohidroksamikasit	22.00±0.31
9	22.20±0.73		

4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında biyolojik önemi ispatlanmış benzimidazol halkası içeren bazı heterosiklik bileşiklerin sentezi ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Daha önceden yapılan benzimidazol türevleri göz önünde bulundurulduğunda 5,6-diklorobenzimidazol türevlerini geniş bir skalada biyolojik aktivite gösterdiği görülmektedir. Buradan yola çıkılarak, 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin bileşiğinin **1** nolu iminoester hidroklorür ile metanol içerisindeki reaksiyonu sonucu başlangıç bileşiği olan 5,6-Dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1*H*-benzimidazol (**2**) elde edildi. **2** Nolu bileşiğin K₂CO₃ varlığında aseton içerisinde etilbromoasetat ile reaksiyonu sonucu etil 2-(5,6-dikloro-2-(4-metoksibenzil)-1*H*-benzimidazol-1-il)asetat (**3**) sentezlendi ve bu bileşiğin mutlak etanol içerisinde hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu ise hidrazit türevi benzimidazol bileşiği (**4**) elde edildi. **4** bileşiğinin etanol içerisinde KOH varlığında CS₂ ile kaynatılması sonucu 1 konumunda oksadiazol halkası içeren benzimidazol türevi (**5**) sentezlendi. Bu çalışmanın diğer bir basamağında ise **4** nolu bileşiğin sırasıyla salisilaldehit, 5-klorosalisilaldehit ve 3,5-diklorosalisilaldehit ile asetik asit katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu bazı Schiff bazları (**6-8**) sentezlendi. Tez çalışmasının ikinci kısmında ise triazol halkası içeren benzimidazol türevlerinin sentezi için ilk önce hidrazit türevi benzimidazol bileşiğinin sırasıyla metilizotiyosiyonat, etilizotiyosiyanat ve fenilizotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu tiyosemikarbazit türevleri sentezlendi (**9-11**). Elde edilen tiyosemikarbazitlerin (**9-11**) 2N NaOH ile 4 saat kaynatılması sonucu hedef bileşiklerden olan ve 1 konumunda 1,2,4-triazol yapısı içeren benzimidazol türevleri elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-APT spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatıldı.

2 bileşiği literatürde kayıtlı olup % 88 verimle elde edilmiştir ve erime noktası literatürle uyumludur. Başlangıç benzimidazol bileşiğinin aseton içerisinde oda sıcaklığında etilbromoasetat ile reaksiyonundan yüksek verimle 3 nolu bileşik elde edildi (Şekil 80). Reaksiyon K₂CO₃'ün benzimidazol yapısındaki 1 nolu azot atomuna bağlı asidik protonu kopartmasıyla başlamaktadır (Şekil 80).

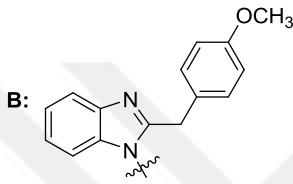
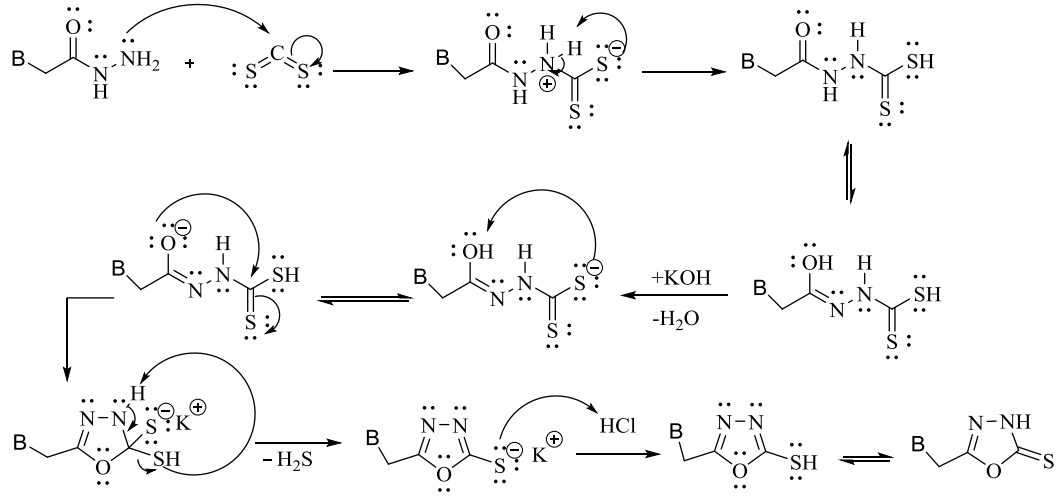


Şekil 80. 3 ve 4 nolu bileşiklerin sentezi.

3 bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde ester yapısında bulunan C=O grubu 1720 cm^{-1} ve C-O grubu ise 1248 cm^{-1} de sinyal vermektedir. $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde NCH_2 yapısına ait sinyalin 5.16 ppm , CH_2 yapısına ait sinyalin 4.16 ppm ve OCH_2 yapısına ait sinyalin ise 3.95 ppm de rezonans olduğu gözlenmiştir. 1.13 ppm civarlarında ise $-\text{CH}_3$ yapısına ait sinyal triplet ($J= 8\text{ Hz}$) olarak görülmektedir. 3 nolu bileşiğin $^{13}\text{C-APT}$ spektrumunda benzimidazol halkasına ait C=N piki 157.32 ppm , ester grubuna ait C=O piki ise 167.78 ppm de sinyal vermektedir. Bu bileşikte bulunan OCH_2 yapısına ait sinyal ise 61.68 ppm de rezonans olmuştur.

4 tipi bileşiğe ait IR spektrumlarına bakıldığında hidrazit yapısından gelen NH-NH_2 grubu 3303 ve 3132 cm^{-1} de ikili band şeklinde görülmektedir. Bu bileşikteki C=O grubuna ait sinyal 1658 cm^{-1} de gözlemlenmektedir. $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde bu bileşikteki NH-NH_2 yapısına ait NH ve NH_2 sinyalleri sırasıyla 9.46 ve 4.54 ppm de gözlenmektedir. 5.17 ppm de NCH_2 yapısına ait pik ve 4.06 ppm de ise CH_2 yapısına ait pik görülmektedir. NH ve NH_2 gruplarına ait piklerin yerleri D_2O ile ispatlanmıştır. $^{13}\text{C-APT}$ spektrumunda ise benzimidazol halkasına ait C=N yapısının 157 ppm civarında ve C=O yapısına ait pik ise 165.96 ppm de görülmektedir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyı destekler niteliktedir.

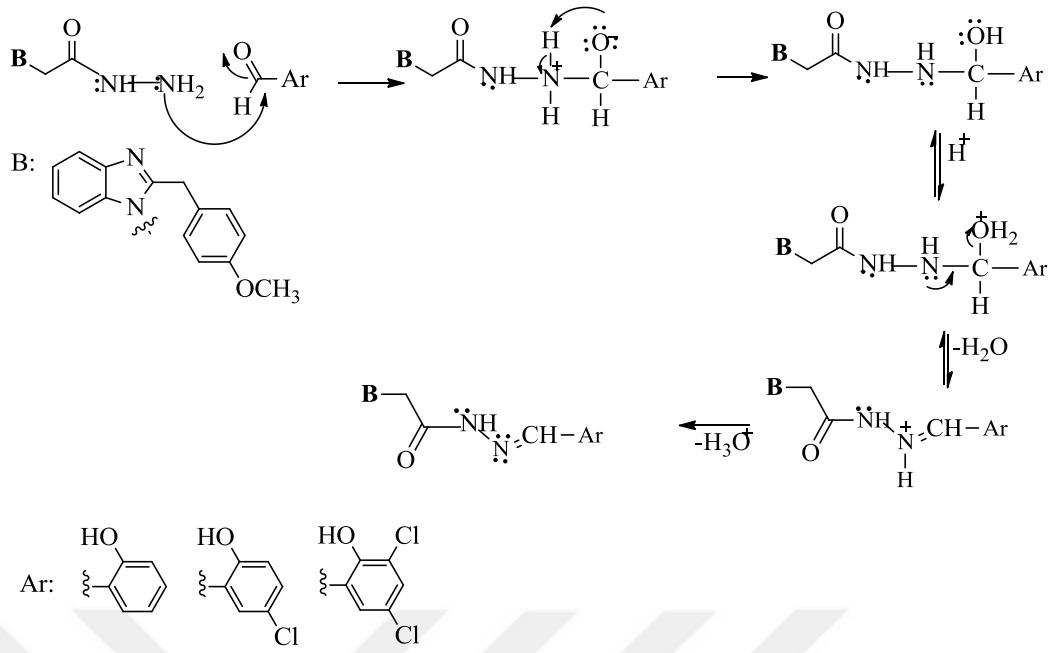
4 nolu bileşik KOH varlığında etanol içerisinde CS_2 ile kaynatılarak 1 konumunda 1,3,4 oksadiazol halkası içeren benzimidazol türevine (**5**) dönüştürülmüştür (Şekil 81).



Şekil 81. Oksadiazol halkası içeren benzimidazol türevi.

5 bileşiğinde oksadiazol halkasının iki çeşit tautomerik formu mevcuttur. Bu yapılardan ilki tiyol- ikincisi tiyon- yapısıdır. **5** bileşiğinin IR spektrumunda 3204 cm^{-1} de NH piki bu bileşiğin katı formda tiyon yapısında bulunduğunu göstermektedir. Bu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde 14.33 ppm 'deki yayvan pik NH- yapısına aittir. $^{13}\text{C-APT}$ spektrumları incelendiğinde ise oksadiazol ait en spesifik pik olan C_5 karbonuna ait pik 178 ppm civarında gözlenmektedir. Yine oksadiazol halkasına ait C_2 pikleri 159.06 ppm 'de gözlenmektedir.

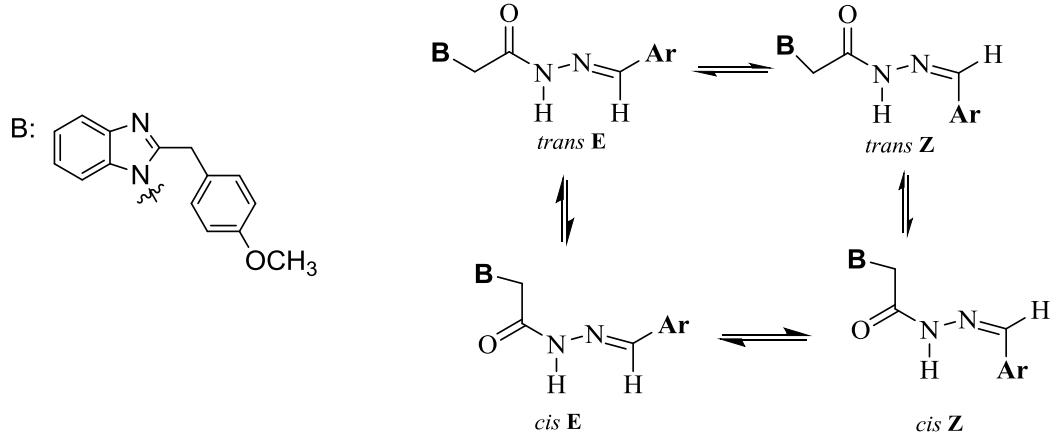
Hidrazit türevinin (**4**) salisilaldehit türevleriyle asetik asit katalizörlüğünde reaksiyonuyla Schiff bazı yapısı içeren benzimidazol türevleri (**6-8**) elde edilmiştir (Şekil 82).



Şekil 82. Schiff bazlarının sentez mekanizması.

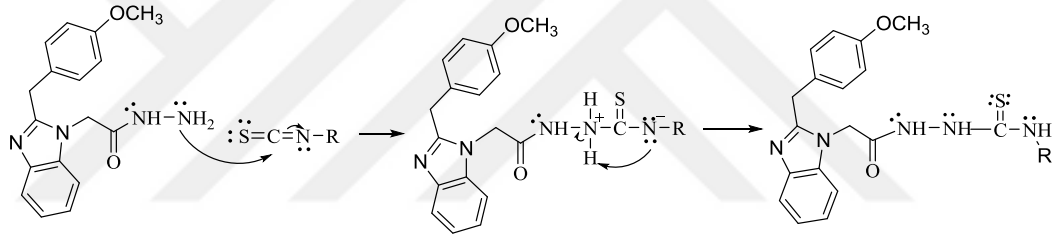
6-8 bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde 4 tipi bileşiklerde yer alan NH_2 gruplarına ait sinyallerin kaybolduğu, bunun yerine $3085\text{-}3282\text{ cm}^{-1}$ aralığında NH ve 1585 cm^{-1} civarında ise Schiff bazına ait $\text{C}=\text{N}$ sinyalleri gözlenmiştir.

Schiff bazlarında E/Z izomerleri ve cis-trans amid konformerleri denge karışımı halinde bulunmaktadır. Ancak $-\text{N}=\text{CH}$ bağı etrafındaki grupların büyük olması çift bağı aynı taraflarında bulunmalarını güçleştirdiği için elde edilen izomer genellikle E izomer olmaktadır. **6** nolu bileşikte 8.32 ve 8.41 ppm'de $\text{N}=\text{CH}$ yapısına ait pikler gözlemlenmiştir. Bu sinyallerin yüzde cis/trans konformer oranı yüzde % 55 / % 45 bulunmuştur. Yine bu bileşikte 10.04 ve 10.85 ppm'de OH grubuna (cis-trans konformer oranı, % 65 / % 35), 11.64 ve 11.89 ppm'deki sinyaller ise NH grubuna aittir (cis-trans konformer oranı, % 62 / % 38). 6-8 nolu bileşiklerin ^{13}C -APT spektrumları incelendiğinde bu bileşiğe spesifik olan Schiff bazına ait $\text{C}=\text{N}$ sinyali 140 ppm civarlarında görülmüştür. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır.



Şekil 83. E/Z geometrik izomerler ve cis-trans konformerleri.

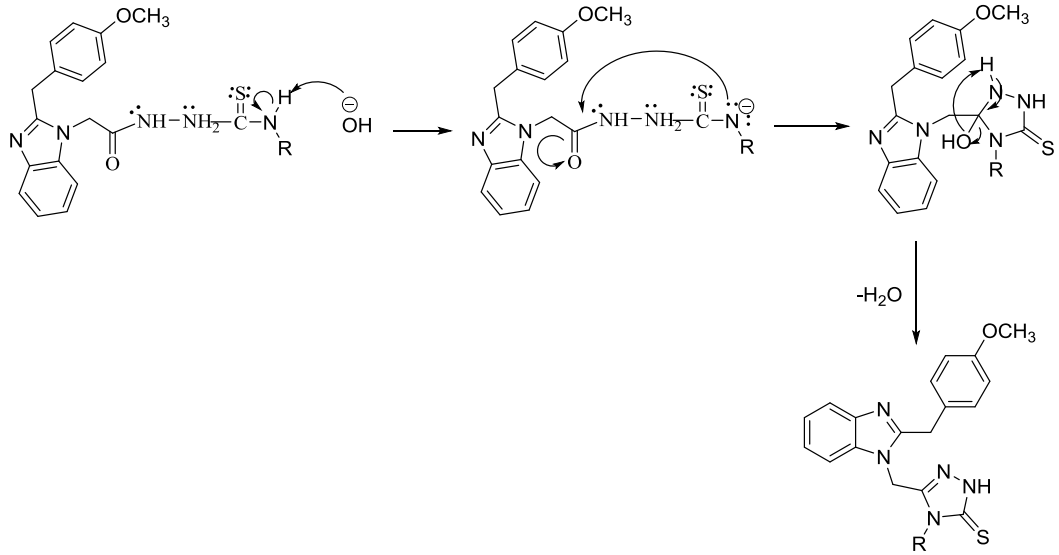
4 bileşiğinin sırasıyla metilizotiyosiyanat, etilizotiyosiyanat ve fenilizotiyosiyanat ile etkileştirilmesi sonucu **9-11** tipi tiyosemikarbazit yapısı içeren benzimidazol türevleri sentezlendi.



Şekil 84. 9-11 nolu benzimidazol türevlerinin sentez mekanizması.

9-11 tipi bileşiklerin yapısında bulunan C=S grubu sinyallerine 1250-1280 cm⁻¹ aralığında rastlanılmıştır. 3257-3364 cm⁻¹ aralığında NH-NH yapısına ait sinyaller görülmektedir. Bu bileşiklerin ¹H-NMR verilerine incelendiğinde tiyosemikarbazit yapısında bulunan NH grupları 8, 9 ve 10 ppm civarında gözlemlenirken varlığı D₂O ile ispatlanmıştır. ¹³C-APT spektrumlarında ise bu bileşiklere spesifik C=S piki 170-172 ppm aralığında sinyal vermiştir.

Tiyosemikarbazit türevlerinin (**9-11**) 2N NaOH ile reaksiyonu sonucu molekül içi halkalaşmayla 1 konumunda 1,2,4-triazol halkası içeren **12-14** nolu benzimidazol türevleri elde edilmiştir.



Şekil 85. Triazol halkasının oluşum mekanizması.

Bu grup moleküllerin IR verilerinde 12 ve 13 nolu bileşiklerde $2575-2726\text{ cm}^{-1}$ aralığında SH absorpsiyon bandları, 14 nolu bileşikte ise 3238 cm^{-1} de NH yapısına ait sinyaller görülmektedir. Bu bileşiklere ait $\text{C}=\text{N}$ 'ler $1614-1570\text{ cm}^{-1}$ aralığında sinyaller vermiştir. Bu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ verilerine baktığımızda $13.40-13.71\text{ ppm}$ aralığında NH yapısına ait sinyal gözlenmiştir. $^{13}\text{C-APT}$ spektrumları incelendiğinde triazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ karbonuna ait sinyaller 147 ppm civarında, triazol C_5 karbonuna ait sinyaller ise $167.29-168.91\text{ ppm}$ aralığında gözlenmiştir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıları destekler niteliktedir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin antioksidan ve üreaz inhibisyon özellikleri incelenmiş ve IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. ABTS^{++} metoduna göre standartların ve sentezlenen bileşiklerin radikal temizleme aktivitesi Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1'e göre **4**, **5**, **12** ve **13** nolu bileşiklerin etkili radikal temizleme aktivitesi gösterdiği bulunmuştur.

Sentezlenen moleküllerin CUPRAC yöntemine göre antioksidan sonuçları tablo 2'de verilmiştir. Bu tabloya göre en aktif bileşikten en az aktif bileşiğe göre sıralama **13>10>4>14>5>11>12>9>8>7>3>2>6** şeklindedir. Bu sonuçlar triazol halkası içeren yapıların daha iyi antioksidan aktiviteye sahip olduklarını göstermektedir.

DPPH yöntemi mor renkteki serbest radikalın renginin antioksidan bileşenle karşılaşmasıyla beraber, indirgenen radikalın zamanla renginin mordan sarıya dönmesi

ve 517 nm deki absorbands azalmasına dayanan bir metottur. Bu yöntemle ile elde edilen bileşiklerin radikal temizleme aktiviteleri tablo 3'de verilmiştir. Sentezlenen bileşikler içinde **13** nolu triazol türevi en iyi radikal temizleme aktivitesin sahiptir. Bununla birlikte **4**, **10**, **13** ve **14** nolu bileşiklerde iyi derecede radikal temizleme aktivitesi göstermiştir.

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* anti-ürezaz aktivitesi *Jack Bean* ürezazı kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar tablo 4'de verilmiştir. Standart ürezaz enzim inhibitörü olan tiyoure'nin ve asetohidroksamikasit kullanıldı. Bu standartların IC₅₀ değerleri sırasıyla 15.13±0.33 ve 22.00±0.31 µg/mL olarak hesaplandı. Sentezlenen bileşikler içinde en iyi inhibisyon sonucu 22.24±0.53 µg/mL IC₅₀ değeri ile metil grubu içeren tiyosemikarbazit türevi olan **9** nolu bileşikte gözlemlendi. İkinci en iyi inhibisyon ise etil grubu içeren tiyosemikarbazit türevinde (**10**) gözlemlendi. Tiyosemikarbazit türevleriyle (**9-11**) ile bu yapıların molekül içi halkalaşmaları sonucu oluşan triazol türevlerini (**12-14**) karşılaştırdığımızda tiyosemikarbazit türevlerinin daha iyi inhibisyon gösterdiği belirlendi. Triazol halkası içeren benzimidazol türevleri içinde de triazol halkasında alkil grubu içeren türevler (**12**, **13**) fenil halkası içerenlerden (**14**) daha iyi ürezaz enzimini inhibe ettiği görüldü.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada benzimidazol çekirdeği içeren bazı heterosiklik bileşiklerin sentezi, antioksidan ve üreaz inhibisyon özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler içerdikleri farklı fonksiyonel gruplardan dolayı yeni heterosiklik bileşiklerin sentezinde başlangıç bileşiği olma özelliğine sahiptir. Ayrıca bu tez çalışmasından elde edilen aktivite sonuçları potansiyel biyoaktif yeni benzimidazol türevleri tasarlanmasına katkı sağlayacaktır. Benzimidazol türevlerinin biyolojik önemine ilişkin daha önceden rapor edilen çalışmalar incelendiğinde, sentezlenen bileşiklerin antitümör, lipaz ve alfa glukozidaz inhibisyon özelliklerinin de incelenebileceği görülmektedir. Bunlara ilave olarak asidik proton içeren yapılar ve tiyosemikarbazit türevleri çeşitli metal komplekslerinin sentezinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Alaqeel, I.S., 2017.** Synthetic approaches to benzimidazoles from *o*-phenylenediamine: literature review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, 229–237.
- Ansari, K.F., and Lal, C., 2009.** Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 4028–4033.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M. and Karademir, S.E., 2004.** Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 7970–7981.
- Asteinza, J., Camacho-Carranza, R., Reyes-Reyes, R.E., Dorado Gonzales, V. And Espinosa-Aguirre, J.J., 2000.** Induction of cytochrome P450 enzymes by albendazole treatment in the art. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 9, 31-37.
- Ateş-Alagöz, Z., Alp, M., Kuş, C., Yıldız, S., Büyükbingöl, E., Göker, H., 2006.** Synthesis and potent antimicrobial activities of some novel retinoidal monocationic benzimidazoles. *Archiv der Pharmazie*, 339, 74-80.
- Backlund, M.L., and Weidolf, M., 1999.** Ingelman-sundberg, structural and of transcriptional induction of cytochrome P450 1A1 by benzimidazole derivatives in rat hepatoma H4IIE cells. *European Journal of Biochemistry*, 261, 66-71
- Baggot, J.D., and McKellar, Q.A., 1994.** The absorption, distribution and elimination of anthelmintic drugs: The role of pharmacokinetics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 17, 409-419.
- Baliharova, V., Skalova, L., Maas, R.F.M., De Vrieze, G., Bull, S. and Fink-Gremmels, J., 2003.** The effects of benzimidazole anthelmintics on P4501A in rat hepatocytes and Hepg2 cells. *Research in Veterinary Science*, 75, 61-69.
- Bapiro, T.E., Andersson, T.B., Otter, C., Hasler, J.A. and Masimirembwa, C.M., 2002.** Cytochrome-P-450 1A1/2 induction by antiparasitic drugs: Dose-dependent increase in ethoxyresorufin *o*-deethylase activity and mrna caused by quinine, primaquine and albendazole in Hepg2 cells. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 58, 537-542.
- Barker, H.A., Smyth, R.D., Weissbach, H., Toohey, J.I., Ladd, J.N., Volcani, B.E., 1960.** Isolation and properties of crystalline cobamide coenzymes containing benzimidazole or 5,6-dimethylbenzimidazole. *Journal of Biological Chemistry*, 235(2), 480-488.
- Bartlett, M.S., Edlind, T.D., Durkin, M.M., Shaw, M.M., Queener, S.F., Smith, J.W., 1992.** Antimicrotubule benzimidazoles inhibit in vitro growth of *pneumocystis carinii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36(4), 779-782.

- Bartlett, M.S., Edlind, T.D., Lee, C.H., Dean, R., Queener, S.F., Shaw, M.M., Smith, J.W., 1994.** Albendazole Inhibits *Pneumocystis carinii* proliferation in inoculated immunosuppressed mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(8), 1834-1837.
- Beaulieu, L.P., Bousquet, Y., Gauthier, J., Gillard, J., Marquis, M., Mckercher G., Pellerin, C., Valois, S., Kukulj, G., 2004.** Non-nucleoside benzimidazole-based allosteric inhibitors of the subgenomic hepatitis C virus RNA replicans in Huh-7 cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 6884-6892.
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C., 1995.** Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensm Wiss Technology*, 28, 25-30.
- Brown, G.C., Craig, D.E. and Kandel, A., 1953.** Effect of benzimidazole on experimental poliomyelitis in mice and monkeys. *Proceedings Society Experimental Biology Medicinal*, 83, 408-411.
- Brown, H.D., Matzuk, A.R. and Ives I.R., Et, A.L., 1961.** Antiparasitic drugs. IV. 2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole, a new anthelmintic. *American Chemical Society*, 83, 1764-1765.
- Daluge, S.M., 1995.** Therapeutic nucleosides-uses. *US Patent*, 5, 399, 580.
- Demirbaş, Ü., Menteşe, E., Sokmen, B.B., Bayrak, R., Akçay, H.T., 2018.** Synthesis of some new methoxy bridged benzimidazolyl-substituted phthalocyanines as potent inhibitors of urease. *Journal of Organometallic Chemistry*, 873, 86-90.
- Deshmukh, M.B., Suryavanshi, A.W., Deshmukh, S.A., Jagtap, S.S., 2009.** Microwave assisted synthesis of 2,3,4-trisubstituted 1,2-dihydropyrimido-[1,2-*a*]benzimidazole. *Indian Journal of Chemistry*, 86, 302-305.
- Dinakaran, M., Senthilkumar, P., Yogeewari, P., Sriram, D., 2009.** Antitubercular activities of novel benzothiazolo naphthyridone carboxylic acid derivatives endowed with high activity toward multi-drug resistant tuberculosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 63, 11-18.
- Dzeletovic, N., McGuire, J., Daujat, M., Tholander, J., Ema, M., Fujii-Kuriyama, Y., Bergman, J., Maurel, P. and Poellinger, L., 1997.** Regulation of dioxin receptor function by omeprazol. *Journal of Biological Chemistry*, 272, 12705-12713.
- Foks, H., Ksepko, D.P., Kuzmierkiewicz, W., Zwolska, Z., Augustynowicz, E. K., and Janowiec, M., 2006.** Synthesis and tuberculostatic activity of new benzimidazole derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compound*, 42, 611-614.
- Friendship, R.M., Melnichouk, S.I. and Dewey, C.E., 2000.** The use of omeprazole to alleviate stomach ulcers in swine during periods of feed withdrawal. *Canadian Veterinary Journal*, 41, 925-928.

- Garuti, L., Roberti, M. and Gentilomi, G., 2000.** Synthesis and antiviral activity of some 2-substituted benzimidazole-N-carbamates. *II Farmaco*, 55, 35-39.
- Garuti, L., Roberti, M. and Gentilomi, G., 2001.** Synthesis and antiviral assays of some benzimidazole nucleosides and acyclonucleosides. *II Farmaco*, 56, 815-819.
- Ge, P., Kalwan, T.I., 1997.** Design and synthesis of 3,5-dialkylamino substituted 8*H*, 10*H*-3(R),15b(S)-2,3,6,7-tetrahydro-1,5,3-dioxoazepino[3,2-*c*]indolo[3,2*g*]pteridine-7-ones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 7(23), 3023-3026.
- Gupta, S.K., Pancholi, S.S., Gupta, M.K., Agrawal, D., Khinchi, M.P., 2010.** Synthesis and biological evaluation of some 2-substituted derivatives of benzimidazoles. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 2(4), 228-231.
- Guslandi, M., 1985.** Ulcer-healing drugs and endogenous prostaglandins. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology*, 23(8), 398-402.
- Hein, D.W., Alheim, R.J. and Leavitt, J.J., 1957.** The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-alkyl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. *Journal of American Chemical Society*, 79(2), 427-429.
- Hoff, D.R., Fisher, M.H. and Bochis, R.J., Et, A.L., 1970.** A new broad-spectrum anthelmintic: 2-(4-thiazolyl)-5-izopropoxy carbonylamino-benzimidazole. *Experientia*, 26, 550-551.
- Ishida, T., Suzuki, T., Hirashima, S., Mizulani, K., Yoshida, A., Ando, I., Ikeda, S., Adachi, T., Hashimoh, H., 2006.** Benzimidazole inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase : Identification of 2-[(4-diarylmethoxy)phenyl]-benzimidazole. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16, 1859-1863.
- İkizler, A., 1985.** Heterohalkalı Bilesikler. Karadeniz Teknik Üniversitesi Yayınları, Trabzon, Türkiye, 201s., 90.
- Ji, H. and Zhang, H., 2005.** A new strategy to combat Alzheimer's disease. Combining radical-scavenging potential with matel-protein-attenuating ability in one molecule. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15, 21-24.
- Jiang, S., Meadows, J., Anderson, S.A. and Mukkada, A., 2002.** Antileishmanial activity of the antiulcer agent omeprazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46, 2569-2574.
- Kahveci, B., Menteşe, E., 2017.** Microwave assisted synthesis of benzimidazoles and their derivatives from 1994 to 2016-a review. *Current Microwave Chemistry*, 4, 73-101.
- Kamal, A., Reddy, K.S., Naseer, M., Khan, A., Rajesh, VCRNC., Shetti, M., Ramaiah, J., Pushpavalli, SNCVL., Srinivas, C., Bhadra, M.P., Chourasia, M., Sastry, G.N., Juvekar, A., Zingde, S., Barkume, M., 2010.** Synthesis, DNA-binding ability and anticancer activity of benzothiazole/benzoxazole-

pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepine conjugates. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(13), 4747-4761.

Kantar, G.K., Menteşe, E., Beriş, F.Ş., Şaşmaz, S. and Kahveci, B., 2018. Synthesis and antimicrobial activity of some new triazole bridged benzimidazole substituted phthalonitrile and phthalocyanines. *Revue Roumain de Chimie*, 63(1), 59-65.

Karaali, N., Baltas, N. and Menteşe, E., 2013. Synthesis and antioxidant, antiurease and anti-xanthine oxidase activities of some new benzimidazoles bearing triazole, oxadiazole, thiadiazole and imin function. *Indian Journal of Chemistry*, 57, 374-384.

Kilcigil, G.A., Kus, C., Çoban, K., Eke, B.C. and Iscan, M., 2004. Synthesis and antioxidant properties of novel benzimidazole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27, 129-135.

Kilcigil, G.A., Kuş, C., Çoban, T., Özdamar, E.D., Eke, B.C., 2014. Identification of a novel series of *N*-phenyl-5-[(2-phenylbenzimidazol-1-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-amines as potent antioxidants and radical scavengers. *Archiv der Pharmazie*, 347, 276-282.

Kubo, K., Oda, K., Kaneko, T., Satoh Hand Nohara, A., 1990. Synthesis of 2-(4-fluoroalkoxy-2-pyridyl) methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazoles as antiulcer agents. *Chemical and Pharmaceutical Bullition*, 38(10), 2853-2858.

Kuş, C., Ayhan, K.G., Ozbey, S., Kaynak, F.B., Kaya, M., Coban, T. ve Can, E.B., 2008. Synthesis and antioxidant properties of novel *N*-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-amino and 4-methyl-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16, 4294-4303.

Menteşe, E., 2012. Yeni bir yöntem kullanılarak benzimidazol bileşiklerinin mikrodalga ışımaya ile sentezlenmesi ve bu bileşiklerin bazı biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. Doktora Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, Türkiye, 20s., 2.

Menteşe, E., Bektaş, H. Sokmen, B.B., Emirik, M., Çakır, D. and Kahveci, B., 2017. Synthesis and molecular docking study of some 5,6-dichloro-2-cyclopropyl-1*H*-benzimidazole derivatives bearing triazole, oxadiazole, and imine functionalities as potent inhibitors of urease. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27, 3014-3018.

Menteşe, E., Bektaş, H., Ülker, S., Bekircan, O., Kahveci, B., 2014. Microwave-assisted synthesis of new benzimidazole derivatives with lipase inhibition activity. *Journal of Enzym Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(1), 64-68.

Menteşe, E., Karaali, N., Yılmaz, F., Ülker, S., and Kahveci, B., 2013. Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of some benzimidazole derivatives containing a 1,2,4-triazole ring. *Arhiv der Pharmazie*, 346, 556-561.

Menteşe, E., Yılmaz, F., Baltas, N., Bekircan, O. and Kahveci, B., 2015. Synthesis and antioxidant activities of some new triheterocyclic compounds containing

benzimidazole, thiophene and 1,2,4-triazole rings. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(3), 435-441.

- Metwally, K.A., Abdel-aziz, L.M., Lashine, el-S.M., Hussein, M.I. and Badawy, R.H., 2006.** Hydrazones of 2-aryl-4-carboxylic acid hydrazides: synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 14 (24), 8675-8682.
- Otelo, J., DE Brutto, O.H., Penagos, P., Escobedo, F., Torres, B., Rodriguez-Carbajal, J., Rubio-Donnadieu, F., 1990.** Comparison of therapeutic regimen of anticyclicercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *Journal of Neurology*, 237, 69-72.
- Ozkay, Y., Tunali, Y., Karaca, H. and Isikdag, I., 2010.** Antimicrobial activity and SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazones moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 3293-3298.
- Özden, S., Atabey, D., Yıldız, S. and Göker, H., 2005.** Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel methyl or ethyl 1*H*-benzimidazole-5-carboxylates derivatives carrying amide or amidine groups. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13, 1587-1597.
- Patel, N.B., Khan, I.H., Smita, D., Rajani, A., 2010.** Pharmacological evaluation and characterizations of newly synthesized 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4293-4299.
- Pawar, N.S., Dalal, D.S., Shimpi, S.R., Mahulikar, P.P., 2004.** Studies of antimicrobial activity of *N*-alkyl and *N*-acyl 2-(4-thiazolyl)-1*H*-benzimidazoles. *European Journal of Pharmaceutical Science*, 21, 115-118.
- Phillips, M.A., 1928.** The formation of 2-substituted benzimidazoles. *Journal of Chemical Society*, 2393.
- Preston, P.N., 1980.** *Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds Part 2.* Wiley Interscience New York, 531.
- Saeed, S., Rashid, N., Jones, P.G., Ali M., Hussain, R., 2010.** Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(4), 1323-1331.
- Saimont, A.G., Meulemans, A., Cremieux, A.C., Giovanangeli, M.D., Hay, J.M., Delaitre, B., Coulaud, J.P., 1983.** Albendazole as a potential treatment for human hydatidosis. *The Lancet*, 17, 652-656.
- Sharma, D., Narasimhan, B., Kumar, P., Jalbout, A., 2009.** Synthesis and QSAR evaluation of 2-(substituted phenyl)-1*H*-benzimidazoles and [2-(substituted phenyl)-benzimidazol-1-yl]-pyridin-3-yl-methanones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 1119-1127.

- Shilcrat, S.C., Mokhallalati, M.K., Fortunak, J.M.D., Pridge, L.N.A., 1997.** New regioselective synthesis of 1,2,5-trisubstituted 1*H*-imidazoles and its application to the development of eprosartan. *Journal of Organic Chemistry*, 62, 8449-8454.
- Shingalapur, R.L., Hosamani, K.M., Keri, R.S., Hugar, M.H., 2010.** Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1753-1759.
- Siddiqui, N., Alam, M.S., 2010.** Anticonvulsant and toxicity evaluation of newer 1- $\{(1-(2\text{-substitutedbenzyl})-1H\text{-benzo } [d] \text{ imidazol-2-yl) methyl}\}$ -3-arylthioureas. *Der Pharma Chemica*, 2(2), 163-171.
- Siddiqui, N., Rana, A., Khan, S.A., Bhat, M.A., Haque, S.E., 2007.** Synthesis of benzothiazole semicarbazones as novel anticonvulsants-The role of hydrophobic domain. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17, 4178-4182.
- Sin, N., Venables, B.L., Combrink, K.D., Gulgeze, H.B., Yu, K.L., Civiello, R.L., 2009.** Respiratory, syncytial virus fusion inhibitors part 7, structure activity relationship with a series of isatin oximes that demonstrate antiviral activity *in vivo*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19, 4857-4862.
- Solomon, V.R., Lee, C., Hu, H., 2009.** Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatinbenzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17, 7585-7592.
- Spasov, A., Yozhitsa, L., Bugaeva, I. and Anisimova, V.A., 1999.** Benzimidazol derivatives: Spectrum of pharmacological activity and toxicological properties. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 33, 232-243.
- Temiz-Arpacı, Ö., Kaynak-Onurdağ, F., 2006.** Antimikrobiyal etkili yeni bir benzoksazol bileşiği. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 35(3), 189-196
- Tomlin, C., 1994.** The pesticide manual, tenth ed., BCPC/ Royal Society of Chemistry, 771, 26.
- Tonelli, M., Novelli, F., Tasso, B., Vazzana, I., Sparatore, A., Boido, V., Sparatore, F., La Colla, P., Sanna, G., Giliberti, G., Busonera, B., Farci, P., Ibba, C., Loddo, R., 2014.** Antiviral activity of benzimidazole derivatives. III. Novel anti-CVB-5, anti-RSV and anti-Sb-1 agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22(17), 4893-4909.
- Townsend, B.L., 1996.** Antiviral nucleoside analogues containing a substituted benzimidazole base attached to a carbocyclic ring, PCT/US95, 11366.
- Tuncbilek, M., Kiper, T., Altanlar, N., 2009.** Synthesis and *in vitro* antimicrobial activity of some novel substituted benzimidazole derivatives having potent activity against MRSA. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 1024-1033.

- Uchida, M., Chihiro, M., Morita, S., Yamashita, H., Yamasaki, K., Kanbe, T., Yabuuchi, Y. and Nakagawz, K., 1990.** Synthesis and antiulcer activity of 4-substituted 8-[(2-benzimidazolyl)sulfinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and related compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bullution*, 38(6), 1575-1586
- Velik, J., Baliharova, V., Frink-Gremmels, J., Bull, S., Lamka J. and Skalova, L., 2004.** Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. *Research in Veterinary Science*, 76, 95-108.
- Wang, Z., Shi, X.H., Wang, J., Zhou, T., Xu, Y.Z., Huang, T.T., Li, Y.F., Zhao, Y.L., Yang, L., Yang, S.Y., Yu, L.T., Wei, Y.Q., 2011.** Synthesis, structure-activity relationships and preliminary antitumor evaluation of benzothiazole-2-thiol derivatives as. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21, 1097-1101.
- Weatherburn, M.W., 1967.** Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia. *Anal Chem*, 39(8), 971-974.
- Wee, X.K., Yeo, W.K., Zhang, B., Tan, V.B.C., 2009.** Synthesis and evaluation of functionalized isoindigo. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 17, 7562-7561.
- Wolley, D.W., 1944.** Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *Journal of Biological Chemistry*, 152, 225-232.
- Yilmaz, F., Mentese, E., Baltas N., 2017.** Synthesis and antioxidant evaluation of some novel benzimidazole derivatives. *Drug Desing and Discovery Letters*, 14, 201-208.
- Yogeeswari, P., Sriram, D., Mehta, S., Nigam, D., Kumar, M.M., Murugesan, S., Stables, J.P., 2005.** Anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of some 6-substituted benzothiazolyl-2-thiosemicarbazones. *Farmacology*, 60, 1-5.
- Yun, H., Baogen, W., Yang, J., Robinson, D., Risen, L., Ranken, R., Blyn, L., Eric, S.S. and Swayze, E., 2003.** 2-Piperidin-4-ylbenzimidazoles with broad spectrum antibacterial activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 13, 3253-3256.
- Zomorodi, K. and Houston, J.B., 1995.** Effect of Omeprazole on diazepam disposition in Rat: *in vitro* and *in vivo* studies. *Pharmacological Research*, 12, 1642-1646.

ÖZGEÇMİŞ

Rıdvan ATİK, 20/07/1988 tarihinde İNEGÖL’de doğdu. İlköğretimini 2002 yılında Bursa ilinin İnegöl ilçesinde Şükrü Naili Paşa İlköğretim Okulu’nda ve Ortaöğretimini 2006 yılında İnegöl ilçesinde İnegöl Süper Lisesi’nde tamamladı. 2007 yılında başladığı lisans eğitimini 2011 yılında Rize Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde tamamladı. 2013 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda başladığı yüksek lisans öğrenimini halen devam ettirmektedir. Orta seviyede İngilizce bilen Rıdvan ATİK, evli ve 2 çocuk babasıdır.

