

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİPERAZİN VE MORFOLİN TÜREVLİ YENİ BENZİMİDAZOL
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

CANSU PARLAK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MUSA ÖZİL

TEZ JÜRİLERİ

PROF. DR. BAHİTTİN KAHVECİ

DOÇ. DR. HALİS TÜRKER BALAYDIN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

RİZE – 2018

Her Hakkı Saklıdır

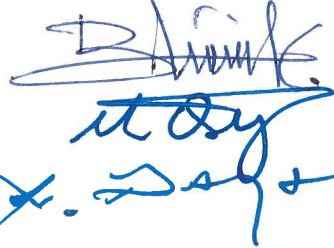
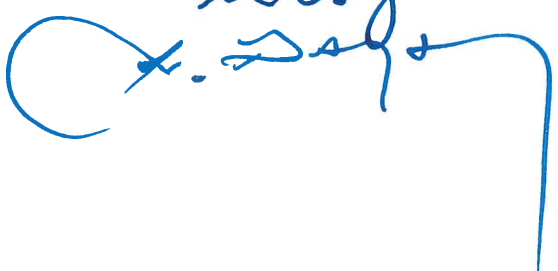
T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİPERAZİN VE MORFOLİN TÜREVLİ YENİ
BENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Doç. Dr. Musa ÖZİL danışmanlığında, Cansu PARLAK tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 07/08/2018 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı Adı Soyadı
Başkan	: Prof. Dr. Bahittin KAHVECİ
Üye	: Doç. Dr. Musa ÖZİL
Üye	: Doç. Dr. Halis Türker BALAYDIN

İmzası


Doç. Dr. Ferhat KALAYCI
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

ÖNSÖZ

Heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfında yer alan benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olması, bu bileşiklerin son zamanlarda en fazla incelenen heterosiklik bileşikler arasında yer almasını sağlamıştır. “Piperazin ve Morfolin Türevli Yeni Benzimidazol Bileşiklerinin Sentez ve Karakterizasyonu” adlı bu tez çalışması Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü’nde gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren danışman hocam Sayın Doç. Dr. Musa ÖZİL’e saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Bu çalışma süresince IR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Arş. Gör. Dr. Gülay AKYÜZ’e ve Sayın Arş. Gör. Dr. Günay KAYA KANTAR’a, kütle ve NMR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Uzman Adem DEMİR’e, biyolojik özelliklerinin incelenmesindeki katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Nimet BALTAŞ’a ayrıca özellikle yüksek lisans tez döneminde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Cihan KANTAR’a, laboratuvar çalışmalarında yardım ve desteklerini esirgemeyen Sayın Özge TUZCUOĞLU, Mahmut KEŞİR’e ve Sayın Nedime ÇALIŞKAN’a teşekkür ederim.

Beni bu günlere yetiştirerek getiren ve hayatımın her evresinde maddi, manevi desteğini esirgemeyen, hayattaki en büyük şansım değerli aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Cansu PARLAK

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Piperazin ve Morfolin Türevli Yeni Benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Biyolojik Aktivitelerinin 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. 07/08/2018



Cansu PARLAK

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

ÖZET

PIPERAZİN VE MORFOLİN TÜREVLİ YENİ BENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Cansu PARLAK

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

Benzimidazol halkası içeren bileşikler, farmakolojik açıdan oldukça etkin olup birçok çalışma grubu tarafından çeşitli yöntemler kullanılarak sentezleri gerçekleştirilip özellikleri incelenmiştir. Bu tez çalışması ile benzimidazol halkasının C-6 pozisyonuna morfolin veya piperazin halkası taşıyan farklı ve yeni türevlerde bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiş ve bazı biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bu amaçla ilk olarak, literatürde bulunan 5-kloro-2-nitroanilin çıkış bileşiği ayrı ayrı 1-metil piperazin ve morfolin ile etkileştirilerek sırasıyla 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin (**1**) ve (5-morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin (**2**) bileşikleri elde edilmiştir. Tez çalışmasının ikinci basamağında, elde edilen 1 ve 2 nolu bileşikler tek kap reaksiyonda etanol-su içerisinde $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (sodyum ditiyonat) varlığında çeşitli aromatik aldehitlerle etkileştirilmiş ve hedef bileşik olan benzimidazol yapıları elde edilmiştir. Literatürde bu tarz bileşiklerin eldesi için öncelikle $-\text{NO}_2$ grubunun Pd, Pt gibi pahalı katalizörler varlığında $-\text{NH}_2$ grubuna indirgenmesi akabinde ise aldehitler ile halkalaşma reaksiyonu sonucu benzimidazol bileşiklerine geçiş yöntemi bilinmektedir. Tez çalışması ile hem 2 basamakta hem de çok daha ucuz ve ılıman şartlarda benzimidazol bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Alternatif yöntem olarak tüm reaksiyonlarda mikrodalga ışıma kullanılmış ve hem reaksiyon süresinin kıaldığı ve hem de ürün veriminin arttığı görülmüştür. Bunun yanında elde edilen tüm bileşiklerin Antioksidan ve α -Glukozidaz aktiviteleri incelenmiştir. Çalışma sonucu elde edilen bileşiklerin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrometre yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

2018, 200 sayfa

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, Antioksidan, α -Glukozidaz, Mikrodalga Sentez, Tek kap

ABSTRACT

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES OF NEW BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS CONTAINING PIPERAZINE AND MORPHOLINE DERIVATIVES

Cansu PARLAK

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

Benzimidazole ring are very effective to pharmacologically and are synthesized and studied by several study groups using various methods. In this study, new benzimidazole compounds were synthesized which containing morpholine or piperazine ring at the C-6 position. For this purpose, firstly, the starting compound 5-chloro-2-nitroaniline is reacted with 1-methyl piperazine or morpholine separately to give 5- (4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitroaniline (**1**) and (Morpholin-4-yl-2-nitrophenyl) amine (**2**), respectively. In the second step of the thesis work, compounds 1 or 2 were reacted with various aromatic aldehydes in the presence of Na₂S₂O₄ (sodium dithionate) in ethanol-water with one-pot reaction and the target compound benzimidazole structures were obtained. It is known in the literature that the -NO₂ group is first reduced to -NH₂ group in the presence of expensive catalysts such as Pd, Pt and then the benzimidazole compounds are obtained from aldehydes by cyclization reaction. With this study, benzimidazole derivatives obtained both under mild condition with inexpensive technique and only with 2 steps. As an alternative method, microwave radiation was used in all reactions and it was seen that the reaction time was shortened and product yield was increased. All obtained compounds in this study were also investigated for their α -Glucosidase and antioxidant activities. The results of the work-up obtained compounds structure were clarified by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectrometry methods.

2018, 200 pages

Keywords: Benzimidazole, Antioxidant, α -Glucosidase, Microwave Synthesis, One-pot

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XVI
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XVII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Mikrodalga Nedir?.....	2
1.2.1. Mikrodalga Madde Etkileşimi	3
1.2.2. Mikrodalga Isıtma Mekanizması	4
1.2.2.1 Dipolar Polarizasyon	4
1.2.2.2 İyonik İletim	6
1.2.3. Mikrodalga – Çözücü Etkileşimi ve Dielektrik Özellik	8
1.2.4. Mikrodalğanın Süper Isıtma Etkisi.....	10
1.2.5. Kimyasal Sentezlerde Kullanılan Mikrodalga Cihazları	11
1.2.5.1 Tek-Mod Mikrodalga Cihazı	12
1.2.5.2 Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı	14
1.2.6. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları	16
1.2.6.1 Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları.....	16
1.2.6.2 Mikrodalga Sentez Yönteminin Dezavantajları	16
1.2.7. Mikrodalga Isıtma Yöntemi ve Geleneksel Isıtma Yönteminin Kıyaslanması. 17	
1.3. Benzimidazoller.....	18
1.3.1. Genel Bilgiler	18
1.3.1.1 Adlandırma	18

1.3.1.2	Tautomerik Karakter.....	19
1.3.1.3	Bazik Güç ve Elektronik Yapı.....	21
1.3.1.4	Erime Noktaları, Kaynama Noktaları, Ayrışma Derecesi	23
1.3.1.5	Psödoasidik Karakter	23
1.3.1.6	Kimyasal Özellikleri.....	23
1.3.1.7	Benzen Halkasında Sübstitüsyon.....	24
1.4.	Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri.....	25
1.4.1.	Hoebrecker Yöntemi.....	25
1.4.2.	o-Fenilendiamin Türevlerinin Karboksilik Asit ve Türevleriyle Etkileşmesi ..	26
1.4.3.	Phillips Yöntemi	29
1.4.4.	Mikrodalga Yöntemi ile Benzimidazol Sentezi.....	31
1.5.	Benzimidazol ve Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	32
1.6.	Piperazin	36
1.6.1.	Piperazinin Yapısı ve Kimyası	36
1.6.2.	Piperazin ve Türevlerinin Biyolojik Aktifliği	37
1.6.3.	Piperazin ve Türevi Bileşiklerin Sentezleri	40
1.7.	Morfolin.....	41
1.7.1.	Morfolin Yapısı ve Kimyası	41
1.7.2.	Morfolin ve Türevlerinin Biyolojik Aktifliği	42
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	45
2.1.	Materyal.....	45
2.1.1.	Kullanılan Araç ve Gereçler	45
2.1.2.	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	46
2.2.	Metod.....	47
2.2.1.	5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin (1)	47
2.2.2.	6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (1a).....	48
2.2.3.	6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-piridin-2-il-1 <i>H</i> -benzimidazol (1b)	49
2.2.4.	4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]fenol (1c).....	51
2.2.5.	4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]benzen-1,2-diol (1d).....	52

2.2.6.	2-(4-Klorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol (1e).....	53
2.2.7.	2-(3-Brom-4-florofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol (1f)	54
2.2.8.	2-Metoksi-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]fenol (1g)	56
2.2.9.	N,N-Dimetil-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]anilindimetil{4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]fenil} amin (1h).....	57
2.2.10.	(5-Morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin (2).....	58
2.2.11.	6-Morfolin-4-il-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (2a).....	60
2.2.12.	6-Morfolin-4-il-2-piridin-2-il-1 <i>H</i> -benzimidazol (2b).....	61
2.2.13.	4-(6-Morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)fenol (2c).....	62
2.2.14.	4-(6-Morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzen-1,2-diol (2d).....	63
2.2.15.	2-(4-Klorofenil)-6-morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol (2e)	64
2.2.16.	2-(3-Bromo-4-florofenil)-6-mofolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol (2f).....	65
2.2.17.	2-Metoksi-4-(6-morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)fenol (2g)	67
2.2.18.	2-(4-Dimetilaminofenil)-6-morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol (2h).....	68
2.3.	Biyolojik çalışmalar.....	70
2.3.1.	Antioksidan Aktivitelerin İncelenmesi.....	70
2.3.1.1	Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC)	70
2.3.1.2	Demir (III) İyonu İndirgeme Antioksidan Güç Tayini (FRAP)	71
2.3.1.3	ABTS•+ Katyonik Radikal Temizleme Yöntemi	71
2.3.1.4	DPPH• Radikali Temizleme Yöntemi	72
2.3.2.	Sentezlenen Bileşiklerin α -Glukozidaz İnhibitör Özelliklerinin İncelenmesi .	72
3.	BULGULAR	74
3.1.	Biyolojik Bulgular	163
3.1.1.	CUPRAC ve FRAP Antioksidan Aktivite Sonuçları	163
3.1.2.	ABTS•+ Radikal Temizleme Yöntemi.....	164
3.1.3.	DPPH Radikal Temizleme Yöntemi.....	165
3.2.	α -Glukozidaz İnhibisyon Metodu	166
4.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR	167

5. ÖNERİLER	173
KAYNAKLAR	174
ÖZGEÇMİŞ	182



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Elektromagnetik spektrum	2
Şekil 2. Farklı maddelerin mikrodalga ile etkileşmesi (a) İletken madde (b) Yalıtkan madde (c) Mikrodalgayı soğuran madde.	3
Şekil 3. Mikrodalga ile ısıtmanın modeli (Brittany ve Hayes, 2002).	4
Şekil 4. Dipolar molekül elektrik alan ile aynı yöne yönelmeye çalışır.	5
Şekil 5. Dipollerin değişen elektrik alana karşı gösterdikleri davranışları.....	5
Şekil 6. Dipollerin dönüş hareketleri.....	6
Şekil 7. Bir çözeltideki yüklü parçacıkların elektrik alanını takip etmesi.....	6
Şekil 8. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi.....	7
Şekil 9. Dioksan ve suyun mikrodalga cihazında (150 W) zamana karşı sıcaklık değişimleri	7
Şekil 10. 150 W'lık mikrodalga ışımaya maruz bırakılan etanol ve asetondaki sıcaklık	8
Şekil 11. Su, etanol ve metanol'ün mikrodalga ile ısıtılması	11
Şekil 12. Ev tipi mikrodalga fırının iç yapısı.....	12
Şekil 13. Tek modlu mikrodalga sistemi a) tek dalga b) birden fazla dalga	13
Şekil 14. Çok modlu mikrodalga sistemi.....	14
Şekil 15. Atmosferik şartlara göre üretilmiş çoklu-mod mikrodalga cihazı.....	15
Şekil 16. Kapalı basınç sistemine göre üretilmiş çoklu-mod mikrodalga cihazı.....	15
Şekil 17. Geleneksel (a) ve mikrodalga (b) ısıtmanın karşılaştırılması.....	17
Şekil 18. Benzimidazol yapısı	19
Şekil 19. Benzimidazol Halkasının Tautomer Formları.....	19
Şekil 20. 4/7-metilbenzimidazolde tautomeri.....	20
Şekil 21. 1,2,5-Trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-Trimetilbenzimidazol Eldesi	20
Şekil 22. 2-Metil, 5,6-Dimetil ve 4,7-Dimetil Benzimidazol Yapısı	21
Şekil 23. Benzimidazolün bazik yapısı.....	21
Şekil 24. Benzimidazol rezonans formülleri	22
Şekil 25. Formik asit ve 4-nitro-o-fenilendiaminden 5- Nitrobenzimidazol eldesi.....	25
Şekil 26. Açılınmış o-nitroarilaminlerden yola çıkarak benzimidazol sentezi	26

Şekil 27. Ladenburg'un Benzimidazol Sentezi	27
Şekil 28. Esterlerin 1,2-diaminobenzen ile halka kapanma reaksiyonu	27
Şekil 29. N-alkenilbenzimidazol-2-on sentezi.....	28
Şekil 30. Diesterler ile 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu	28
Şekil 31. Anhidritlerin 1,2-diaminobenzen ile halka kapanması reaksiyonu	28
Şekil 32. Diamino benzoik asit ile aldehitlerin halka kapanması reaksiyonu	29
Şekil 33. Karboksamitlerin 1,2-diaminobenzenin ile halka kapanması reaksiyonu.....	29
Şekil 34. Philips yöntemine göre benzimidazol sentezi	30
Şekil 35. Philips yöntemine göre bisbenzimidazol sentezi.....	30
Şekil 36. Antranilik ve p-amino benzoik asit ile 1,2-diaminobenzenin halka kapanması.....	31
Şekil 37. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol sentezi.....	31
Şekil 38. Mikrodalga ile yapılan bisbenzimidazol sentezi	32
Şekil 39. B12 vitaminin yapısı	33
Şekil 40. Antibakteriyel aktivite etkili bir benzimidazol.....	33
Şekil 41. PARP inhibitörü için etkili bir benzimidazol bileşiği	34
Şekil 42. Antibakteriyel aktivite etkili bir benzimidazol bileşiği	34
Şekil 43. Antifungal aktiviteye etkili bir benzimidazol bileşiği	35
Şekil 44. 2-[4-[3-(4-aril-1-piperazinil)propoksi]fenil]benzimidazol bileşiği.....	35
Şekil 45. <i>Piper nigrum</i> (Karabiber bitkisi) (URL-2, 2013).....	36
Şekil 46. Piperazin halkasının genel yapısı	37
Şekil 47. Uyuşturucu etkili piperazin halkası içeren ilaç etken maddesi	38
Şekil 48. Antidepresan etkili piperazin halkası içeren ilaç etken maddesi.....	38
Şekil 49. 1,2-Dikloroetan ile piperazin sentezi.....	40
Şekil 50. 2-aminoetanol ile Piperazin sentezi.....	40
Şekil 51. 2 mol 2-aminoetanol ile Piperazin sentezi	41
Şekil 52. Morfolin halkasının genel yapısı	41
Şekil 53. Morfolin halkasının konformerleri	42
Şekil 54. Morfolin halkası taşıyan bazı ilaçlar	43
Şekil 55. Morfolin halkası içeren antikanser etkili ilaç etken maddesi	43

Şekil 56. Morfolin halkası içeren PI3K inhibitörü	43
Şekil 57. 5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin bileşiğinin sentez reaksiyonu	47
Şekil 58. 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	48
Şekil 59. 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-piridin-2-il-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	49
Şekil 60. 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]fenol bileşiğinin sentez reaksiyonu	51
Şekil 61. 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]benzen-1,2-diol bileşiğinin sentez reaksiyonu	52
Şekil 62. 2-(4-Klorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	53
Şekil 63. 2-(3-Brom-4-florofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	54
Şekil 64. 2-Metoksi-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]fenol bileşiğinin sentez reaksiyonu	56
Şekil 65. N,N-Dimetil-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]anilindimetil{4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]fenil} amin bileşiğinin sentez reaksiyonu	57
Şekil 66. (5-Morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	58
Şekil 67. 6-Morfolin-4-il-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	60
Şekil 68. 6-Morfolin-4-il-2-piridin-2-il-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	61
Şekil 69. 4-(6-Morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)fenol bileşiğinin sentez reaksiyonu	62
Şekil 70. 4-(6-Morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzen-1,2-diol bileşiğinin sentez reaksiyonu	63
Şekil 71. 2-(4-Klorofenil)-6-morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	64
Şekil 72. 2-(3-Brom-4-florofenil)-6-mofolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	65
Şekil 73. 2-Metoksi-4-(6-morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)fenol bileşiğinin sentez reaksiyonu	67
Şekil 74. 2-(4-Dimetilaminofenil)-6-morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol (2h) bileşiğinin sentez reaksiyonu	68
Şekil 75. 5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin bileşiği	75

Şekil 76. Bileşik 1'nin IR spektrumu	76
Şekil 77. Bileşik 1'in ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	77
Şekil 78. Bileşik 1'in ¹³ C(APT) -NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	78
Şekil 79. 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-fenil-1H-benzimidazol bileşiği	79
Şekil 80. Bileşik 1a'nın IR spektrumu.....	80
Şekil 81. Bileşik 1a'in ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	81
Şekil 82. Bileşik 1a'nın ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	82
Şekil 83. Bileşik 1a'nın kütle spektrumu.....	83
Şekil 84. 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-piridin-2-il-1H-benzimidazol bileşiği	84
Şekil 85. Bileşik 1b'nin IR spektrumu	85
Şekil 86. Bileşik 1b'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	86
Şekil 87. Bileşik 1b'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	87
Şekil 88. Bileşik 1b'nin kütle spektrumu	88
Şekil 89. 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]fenol bileşiği	89
Şekil 90. Bileşik 1c'nin IR spektrumu.....	90
Şekil 91. Bileşik 1c'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	91
Şekil 92. Bileşik 1c'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	92
Şekil 93. Bileşik 1c'nin kütle spektrumu.....	93
Şekil 94. 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]benzen-1,2-diol bileşiği .	94
Şekil 95. Bileşik 1d'nin IR spektrumu	95
Şekil 96. Bileşik 1d'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	96
Şekil 97. Bileşik 1d'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	97
Şekil 98. Bileşik 1d'nin kütle spektrumu	98
Şekil 99. 2-(4-Klorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol bileşiği	99
Şekil 100. Bileşik 1e'nin IR spektrumu.....	100
Şekil 101. Bileşik 1e'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	101
Şekil 102. Bileşik 1e'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	102
Şekil 103. Bileşik 1e'nin kütle spektrumu.....	103
Şekil 104. 2-(3-Brom-4-florofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol bileşiği.....	104

Şekil 105. Bileşik 1f'nin IR spektrumu	105
Şekil 106. Bileşik 1f'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	106
Şekil 107. Bileşik 1f'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	107
Şekil 108. Bileşik 1f'nin kütle spektrumu	108
Şekil 109. 2-Metoksi-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]fenol bileşiği.....	109
Şekil 110. Bileşik 1g'nin IR spektrumu	110
Şekil 111. 1g nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	111
Şekil 112. Bileşik 1g'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	112
Şekil 113. Bileşik 1g'nin kütle spektrumu	113
Şekil 114. N,N-Dimetil-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2- il]anilindimetil{4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]fenil} amin bileşiği.....	114
Şekil 115. Bileşik 1h'nin IR spektrumu	115
Şekil 116. Bileşik 1h'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	116
Şekil 117. Bileşik 1h'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	117
Şekil 118. Bileşik 1h'nin kütle spektrumu	118
Şekil 119. (5-Morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin bileşiği	119
Şekil 120. Bileşik 2'nin IR spektrumu	120
Şekil 121. Bileşik 2'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	121
Şekil 122. Bileşik 2'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	122
Şekil 123. 6-Morfolin-4-il-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiği	123
Şekil 124. Bileşik 2a'nin IR spektrumu.....	124
Şekil 125. Bileşik 2a'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	125
Şekil 126. Bileşik 2a'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	126
Şekil 127. Bileşik 2a'nin kütle spektrumu.....	127
Şekil 128. 6-Morfolin-4-il-2-piridin-2-il-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiği	128
Şekil 129. Bileşik 2b'nin IR spektrumu	129
Şekil 130. Bileşik 2b'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	130
Şekil 131. Bileşik 2b'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	131
Şekil 132. Bileşik 2b'nin kütle spektrumu	132

Şekil 133. 4-(6-Morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)fenol bileşiğinin	133
Şekil 134. Bileşik 2c'nin IR spektrumu.....	134
Şekil 135. Bileşik 2c'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	135
Şekil 136. Bileşik 2c'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	136
Şekil 137. Bileşik 2c'nin kütle spektrumu.....	137
Şekil 138. 4-(6-Morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzen-1,2-diol bileşiği	138
Şekil 139. Bileşik 2d'nin IR spektrumu	139
Şekil 140. 2d nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	140
Şekil 141. Bileşik 2d'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	141
Şekil 142. Bileşik 2d'nin kütle spektrumu	142
Şekil 143. 2-(4-Klorofenil)-6-morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiği.....	143
Şekil 144. Bileşik 2e'nin IR spektrumu.....	144
Şekil 145. Bileşik 2e'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	145
Şekil 146. Bileşik 2e'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	146
Şekil 147. Bileşik 2e'nin kütle spektrumu.....	147
Şekil 148. 2-(3-Brom-4-florofenil)-6-mofolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiği.....	148
Şekil 149. Bileşik 2f'nin IR spektrumu	149
Şekil 150. Bileşik 2f'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	150
Şekil 151. Bileşik 2f'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	151
Şekil 152. Bileşik 2f'nin kütle spektrumu	152
Şekil 153. 2-Metoksi-4-(6-morfolin-4-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)fenol bileşiği.....	153
Şekil 154. Bileşik 2g'nin IR spektrumu	154
Şekil 155. Bileşik 2g'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	155
Şekil 156. Bileşik 2g'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	156
Şekil 157. Bileşik 2g'nin kütle spektrumu	157
Şekil 158. 2-(4-Dimetilaminofenil)-6-morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol (2h) bileşiği	158
Şekil 159. Bileşik 2h'nin IR spektrumu	159
Şekil 160. Bileşik 2h'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	160
Şekil 161. Bileşik 2h'nin ¹³ C(APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	161

Şekil 162. Bileşik 2h'nin kütle spektrumu	162
Şekil 163. Benzimidazol yapısı	168
Şekil 164. 5-Klor-1,2-ortofenilendiamin ile ikincil aminin reaksiyonu	169
Şekil 165. 5-Klor-2-nitroanilin ile ikincil aminlerin reaksiyonu	169
Şekil 166. $-\text{NO}_2$ grubunun Pd-C katalizörü varlığında hidrojenasyon ile indirgenme reaksiyonu	170



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Bazı yaygın organik çözücüler için dielektrik sabitleri ve $\tan \delta$ değerleri	9
Tablo 2. Mikrodalgada (200W) iyonik sıvı ilavesiyle organik çözücülerin ısınması... ..	10
Tablo 3. Kullanılan çözücü ve kimyasallar	46
Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin FRAP (mM FeSO ₄ .7H ₂ O / mg bileşik) ve CUPRAC (mM Troloks / mg bileşik) yöntemleri kullanılarak elde edilen antioksidan aktivite sonuçları	164
Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin ve standartların farklı konsantrasyonlarda % ABTS ^{•+} ve DPPH [•] radikal temizleme aktiviteleri	165
Tablo 6. Sentezlenen bileşiklerin α -glucosidase enzimine karşı 100 μ g/mL nihai konsantrasyon da % İnhibisyon ve IC ₅₀ (μ g/mL) değerleri. Akarboz pozitif kontrol olarak kullanıldı.	166
Tablo 7. Mikrodalga ve Klasik Yöntemin Karşılaştırılması	171

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
W	Watt
G	Gram
Dk	Dakika
°C	Santigrat Derece
IR	İnfrared Spektrometresi
MS	Kütle Spektrometresi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
DMSO	Dimetil Sülfoksit
M.D.	Mikrodalga
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
D ₂ O	Döteryum Oksit
KOH	Potasyum Hidroksit
P ₂ O ₅	Difosfor Pentaoksit
CS ₂	Karbon Disülfür
CaCl ₂	Kalsiyum Klorür
HCl	Hidroklorik Asit
NH ₃	Amonyak

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Geleneksel kimyasal sentez, harici bir ısı kaynağı tarafından ısı iletim yoluyla gerçekleştirilmektedir. Isı, çözücü ve reaktiflere ulaşmak için ilk olarak kabın duvarları boyunca ilerler ve madde içerisine doğru hareket eder. Isı çeşitli maddelerin termal iletkenliğine bağlı olduğu için, bu metot sistem içerisine enerji transferi için yavaş ve verimsiz bir metottur. Kap ve içeriğinin termal dengeye ulaşmasını sağlamak için yeterli süre geçene kadar, kabın sıcaklığı reaksiyon karışımının sıcaklığından daha yüksek olacaktır. Bu süreç saatlerce sürebilir. Ancak günümüzde reaksiyonların ısıtılması için yeni bir enerji transfer yöntemi olan mikrodalga ışıma kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda kimyasal reaksiyonların mikrodalga enerji transferi ile gerçekleştirilmesi giderek yaygın hale gelmektedir.

Mikrodalga ile gerçekleşen ve organik sentez olarak anılan ilk kimyasal reaksiyon 1986'da rapor edilmiştir (Gedye vd., 1986; Giguere vd., 1986).

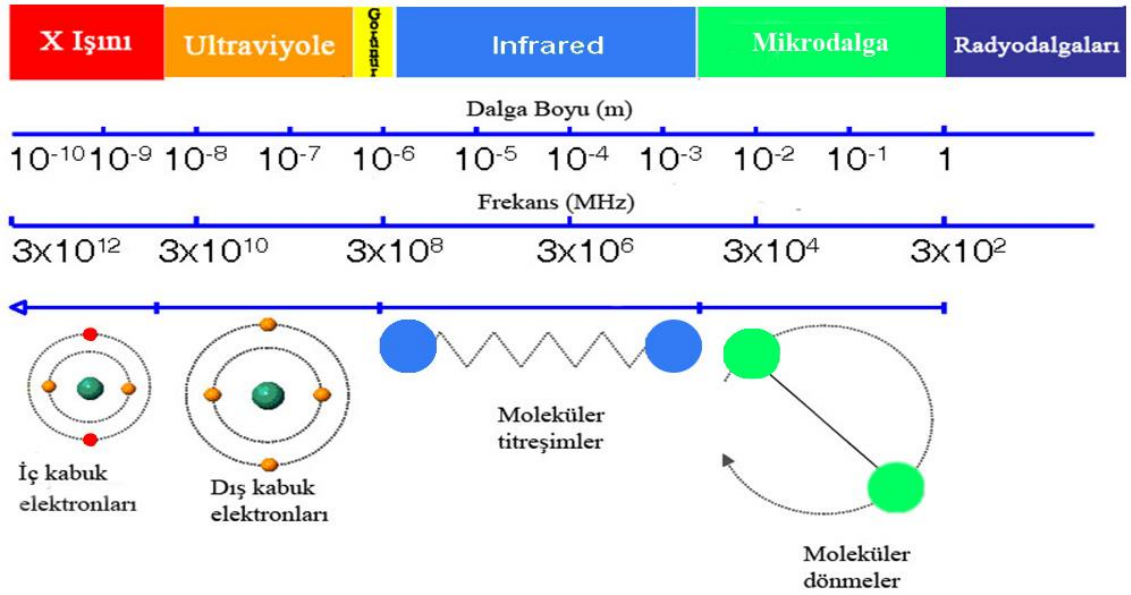
II. Dünya savaşı sırasında bilim adamları radar direklerine çarpan kuşların yere kızarmış olarak düştüğünü fark etmişler ve bu olaydan sonra mikrodalga ile pişirme fikri ortaya çıkmıştır (Hill, 1998). Savaştan kısa bir süre sonrada mikrodalga fırınların kamuoyuna tanıtımı gerçekleşmiştir (Decareau, 1992).

Otuz yılı aşkın bir süredir mikrodalga kimyası, gelişimini bilimsel alanda yapılan araştırmalarla sürdürmektedir. Mikrodalga'nın kimyasal sentezlerde kullanımıyla reaksiyon hızları artmakta, yüksek ürün verimi ve ürün açısından daha saf sonuçlar alınmaktadır. Mikrodalga ışınları geniş bir sahada başarıyla uygulanabilmektedir. Günümüzde yaklaşık 25-30 bin kimyager, mikrodalga teknolojisini kimyasal reaksiyonlarda kullanmaktadır. Gelecekte, mikrodalga kimyası analitik ve sentez reaksiyonları için laboratuvarlarda tercih edilen bir yöntem olacaktır (Başarı, 2006).

İlk benzimidazol, 1872 yılında Hoebrecker tarafından 2-nitro-4-metilasetaniliti indirgeyerek 2,5/6-dimetilbenzimidazol'ü elde etmesiyle sentezlenmiştir (Wright, 1951). Benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olması, doğal oluşumları, aynı zamanda kimya ve ilaç sanayileri gibi pek çok alanda kullanılması bu bileşiklerin önemini göstermektedir.

1.2. Mikrodalga Nedir?

Mikrodalga, elektromanyetik spektrumun 0.3-300 GHz frekans aralığında yani 1 cm ile 1 m dalga boyu arasında yer alan bir ışınımdır. Deneysel amaçlı kullanım için 30-300 GHz aralığıdır.



Şekil 1. Elektromagnetik spektrum

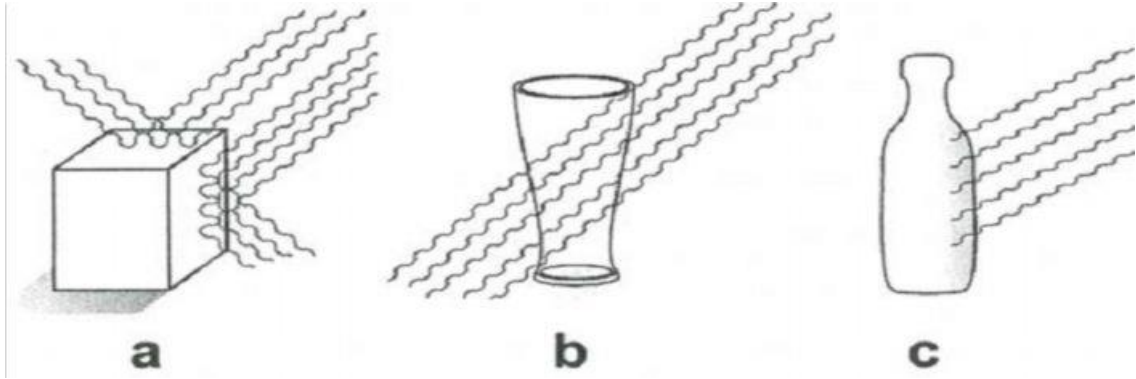
Bir kimyasal bağın enerjisi ortalama 84–335 kJ/mol'dür. Mikrodalga fotonlarının enerjisi ise 0,123 kJ/mol kadardır. Bu nedenle mikrodalga ışınları yapıyı direk etkileyemez, iyonlaştıramaz ve bağları kıramazlar. Sadece moleküllerdeki dönme hareketlerine neden olabilirler. Ancak bu frekansta dalgalar çalışılan numuneler içerisinde kolayca ilerleyebilir. Mikrodalga enerjisi soğurarak uyarılan moleküllerin

sadece kinetik enerjileri artar. Böylece aktivasyon enerji engelini aşmak için gereken enerji sağlanır ve reaksiyon daha hızlı ilerler (Strauss ve Trainor, 1995).

1.2.1. Mikrodalga Madde Etkileşimi

Mikrodalga ışımayla maddelerin etkileşimi aynı olmadığından bütün maddeler mikrodalga ısıtmaya uygun değildir. Mikrodalgayla etkileşimine göre maddeler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (Taylor vd., 2005).

- **Mikrodalgaya karşı geçirgen olan maddeler;** mesela kükürt, teflon, cam, seramik, plastik, kâğıt. Bunlar mikrodalgaları geçirirler fakat ısınmazlar. Bunlardan teflon inert olduğundan, mikrodalga sistemleri için reaksiyonlarda en yaygın kullanılan geçirgen maddedir.
- **Mikrodalgayı yansıtan maddeler;** metaller mikrodalga enerjiyi yansıtırlar ama ısınmazlar.
- **Mikrodalgayı absorbe eden maddeler;** polar çözücüler ve polar reaktifler.

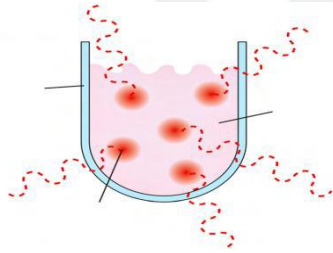


Şekil 2. Farklı maddelerin mikrodalga ile etkileşmesi (a) İletken madde (b) Yalıtkan madde (c) Mikrodalgayı soğuran madde.

1.2.2. Mikrodalga Isıtma Mekanizması

Yüksek frekansa sahip bir elektromanyetik dalganın etkisi altında bulunan bir maddenin ısınabileceği uzun zamandır bilinmektedir. Bu ısınma etkisi, madde içindeki yüklü parçacıklar ile mikrodalganın elektrik saha komponentinin etkileşiminden kaynaklanır (Brittany ve Hayes, 2002).

Elektromanyetik dalgalar, herhangi bir ikinci etki ve radyoaktivite tesiri göstermezler. Yani akım kesildiği zaman, elektromanyetik enerjinin etkisi ortadan kalkar. Elektromanyetik enerjinin ısıya dönüşmesi, yalnız malzemenin kapladığı hacim içinde hasıl olur ve civarı soğuk kalır. Başka bir deyişle, ısıya dönüşen elektrik miktarı ancak malzemeyi ısıtmakla harcanmış olur ve böylece klasik ısıtma işlemleri mukayese edildiğinde, elektromanyetik enerjinin kullanılmasının çoğu hallerde enerji tasarrufu sağladığı ortaya çıkmış olur. Bu olay ısıtılan malzeme ne kadar ısısal yalıtıcı ise, o kadar geçerlidir.



Şekil 3. Mikrodalga ile ısıtmanın modeli (Brittany ve Hayes, 2002).

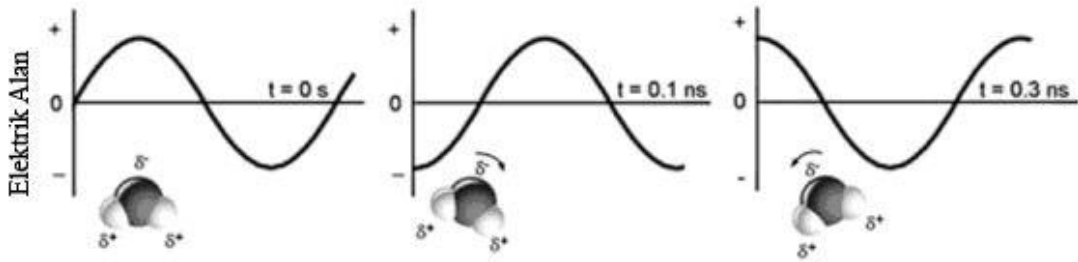
Elektromagnetik alanın elektrik bileşeni iki mekanizma üzerinden ısınmaya neden olur;

- Dipolar Polarizasyon
- İyonik İletim

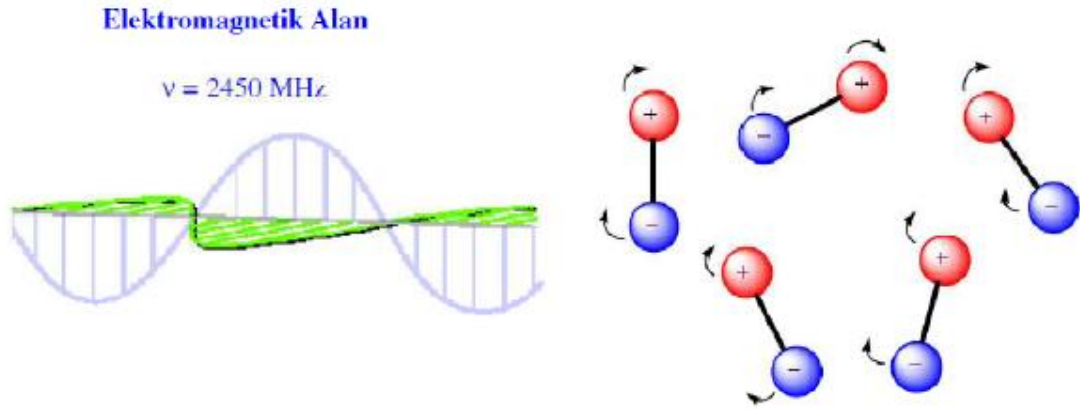
1.2.2.1 Dipolar Polarizasyon

Elektrik alan bileşeninin matris ile etkileşimine “dipolar polarizasyon” denir. Mikrodalgaya maruz kaldığında ısı üretebilen maddeler dipol momente sahip olur. Bir

madde mikrodalga frekansına maruz kalırsa, numunenin dipolleri uygulanan elektrik alanında sıralanır. Bu elektrik alan dalgalandığında ise, dipol kendisini tekrar değişen elektrik alanda düzene sokmaya çalışır. Bu esnada, enerji moleküler sürtünme ve dielektrik kaybı nedeniyle ısı formuna dönüşür. Eğer dipolun tekrar kendini düzenlemek için vakti yoksa (yüksek frekanslı ışımaya) ya da uygulanan alanla sıralanma birlikte çok çabuk oluyorsa (düşük frekanslı ışımaya) ısınma meydana gelmez.



Şekil 4. Dipolar molekül elektrik alan ile aynı yöne yönelmeye çalışır.



Şekil 5. Dipollerin değişen elektrik alana karşı gösterdikleri davranışları

Maddelerin dielektrik özellikleri sıcaklıkla değişmektedir (Strauss ve Trainor, 1995). Dielektrik bir madde alternatif elektrik alanına maruz bırakıldığında, maddedeki dipoller elektrik alanı ile kendilerini yönlendirmek isterler (Strauss ve Trainor, 1995). Su gibi maddelerde, her atomun farklı elektronegatiflikleri, molekül üzerinde devamlı bir elektrik dipolün varlığına neden olur. Dipol dış elektrik alanlara duyarlıdır ve onların

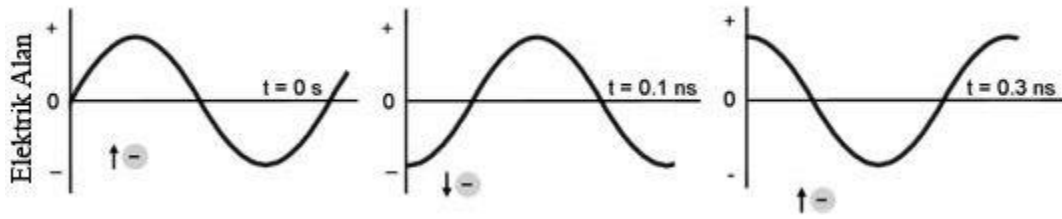
dönmesi ile düzenlenmeye çalışır (Whittaker, 1994-1997). Şekil 6’da dipollerin dönme hareketleri gösterilmiştir.



Şekil 6. Dipollerin dönüş hareketleri

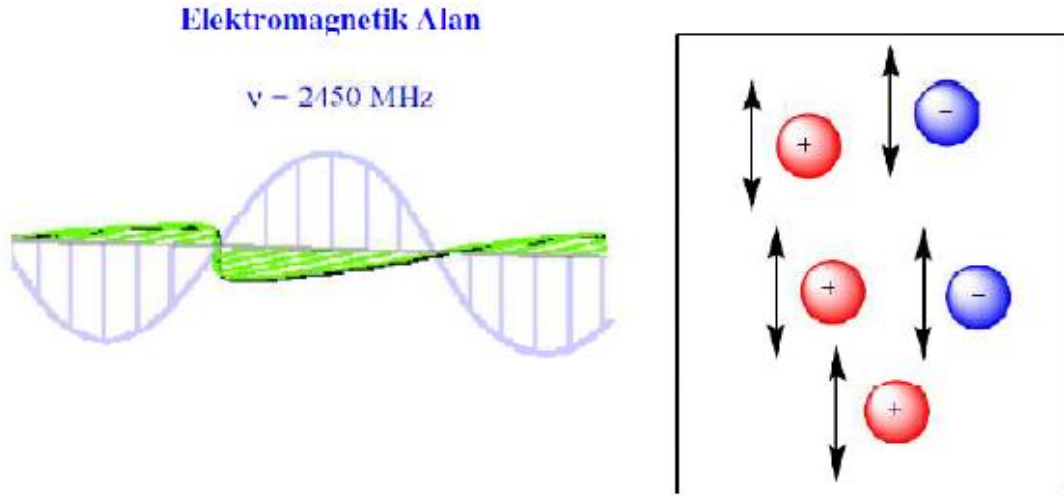
1.2.2.2 İyonik İletim

Diğer ana ısıtma mekanizması ise iyonik iletimdir. İyonik iletim boyunca, ortamdaki yüklü tanecikler mikrodalga ışına ile karşılaştığında çözeltide baştanbaşa hareket eder ve komşu molekül veya atomlara çarpıp ya da sürtünürler. Bu çarpışma ve sürtünmeler molekülde hareketlilik meydana getirir. Sonuç olarak ısıtma meydana gelir.



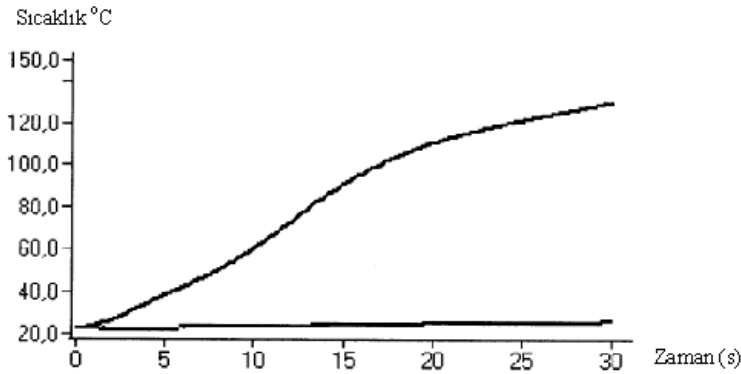
Şekil 7. Bir çözeltideki yüklü parçacıkların elektrik alanını takip etmesi

Bu mekanizmada ısı kapasitesi, kinetik enerjiyi ısıya dönüştürecek iyonların büyüklüğüne, yüküne, iletkenliğine ve iyonların çözücü ile etkileşimine (ortamın solvasyon kapasitesine) bağlıdır.



Şekil 8. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi

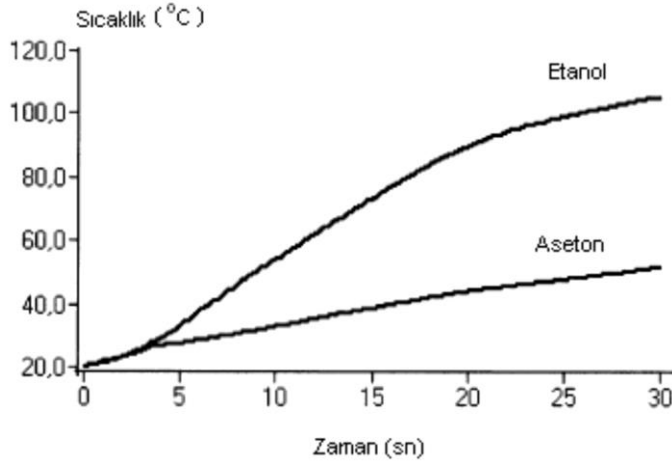
Mikrodalga destekli sentezler, mikrodalga dielektrik ısınma etkilerine dayanır. Örneğin, içinde su ve dioksan içeren iki numune mikrodalgada belli süre tutulursa suyun son sıcaklığı daha da yüksek olacaktır. Bunun nedeni ise, mikrodalga dielektrik ısınma mekanizmasıyla anlaşılabilir. Polar organik çözücüler gibi yüksek dielektriği olan maddeler, mikrodalgaları güçlü bir şekilde absorblayarak hızla ısınırlar.



Şekil 9. Dioksan ve suyun mikrodalga cihazında (150 W) zamana karşı sıcaklık değişimleri

1.2.3. Mikrodalga – Çözücü Etkileşimi ve Dielektrik Özellik

Burada “mikrodalga tüm maddeleri ısıtır mı?” diye bir soru aklımıza gelebilir. Yüksek dielektrik sabitine sahip olan bileşikler (su, etanol, asetonitril) mikrodalga ışıması altında hızlı bir şekilde ısınma eğilimindedirler. Fakat düşük polar yapıdaki maddeler (aromatik ve alifatik hidrokarbonlar), net dipol momenti olmayan bileşikler (CO_2 , CCl_4) ve yüksek oranda düzenli materyaller mikrodalga ışımayı çok az absorblar (Strauss ve Trainor, 1995). Dielektrik sabiti, malzemenin mikrodalga enerji içerisinden geçmesi esnasında alıkoyma yeteneğinin bir ölçüsüdür (Yıldız ve Alp, 2000). Dielektrik sabitinin birimi yoktur ve molekülleri daha çok polarize olabilen maddelerin dielektrik sabitleri daha büyüktür (Soydan vd., 1999). Kolemanitin 20 °C deki dielektrik sabiti 20 olarak tespit edilmiştir (Lide, 2010).



Şekil 10. 150 W’lık mikrodalga ışımaya maruz bırakılan etanol ve asetondaki sıcaklık değişimi (Lidström vd., 2001).

Bir maddenin belli bir frekanstaki enerjiyi ısıya dönüştürme yeteneği $\tan\delta = \epsilon'' / \epsilon'$ ile gösterilir. ϵ'' dielektrik kayıp sabiti olup enerjinin ne kadarının ısıya dönüştüğünü gösterir. ϵ' ise dielektrik sabitidir. δ yayılma faktörüdür ve $\tan\delta$ ne kadar büyükse çözücü o kadar iyi mikrodalga enerjisini absorblar. Dolayısıyla CCl_4 , benzen gibi dipol momenti sıfır olan ve dolayısıyla $\tan\delta$ düşük çözücüler mikrodalga yönteminde tercih

edilmezler. Bunun yanı sıra, su, DMF, etanol, etil asetat gibi çözücülerin $\tan\delta$ değerleri yüksek olduğundan, mikrodalga ışımasına maruz kaldıkları zaman hızlıca ısınırlar. Bu yüzden reaksiyon ortamlarında kullanılacak çözücüler dielektrik sabitlerine bakılarak seçilmelidir.

Bazı yaygın organik çözücülerin kayıp tanjant değerleri ve dielektrik sabitleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Bazı yaygın organik çözücüler için dielektrik sabitleri ve $\tan\delta$ değerleri

Çözücü	Dielektrik sabit (ϵ^1)	Tan δ	Çözücü	Dielektrik sabit (ϵ^1)	tan δ
Etilen glikol	37.0	1.350	Asetik asit	6.2	0.174
Etanol	24.3	0.941	N,N-Dimetilformamit	37.7	0.161
Dimetil sülfoksit	45.0	0.825	1,2-Dikloroetan	10.4	0.127
2-Propanol	18.3	0.799	Su	80.4	0.123
Formik asit	58.5	0.722	Klorobenzen	5.64	0.101
Metanol	33.6	0.659	Kloroform	4.8	0.091
Nitrobenzen	34.8	0.589	Asetonitril	37.5	0.062
1-Butanol	17.8	0.571	Etil asetat	6.0	0.059
2-Butanol	15.8	0.447	Aseton	20.6	0.054
1,2-Diklorobenzen	9.9	0.280	Toluen	2.4	0.040
1-Metil-2-pirolidin	32.2	0.275	Hekzan	1.9	0.020

Dipol momente sahip olmayan dioksan, benzen veya karbontetraklorür gibi yaygın çözücüler mikrodalgayı absorblamazlar. Bunun için substrat ya da reaktif / katalizlerden bazılarının polar olması, reaksiyon ortamının dielektrik özelliğini çoğu zaman mikrodalga ısıtma için uygun hale getirir. Bunun dışında alkol ve iyonik sıvılar gibi polar çözücülerin mikrodalgayı düşük absorblama özelliğindeki reaksiyon karışımlarına ilavesi de ortamın mikrodalgayla etkileşimini artırmak için uygulanabilir.

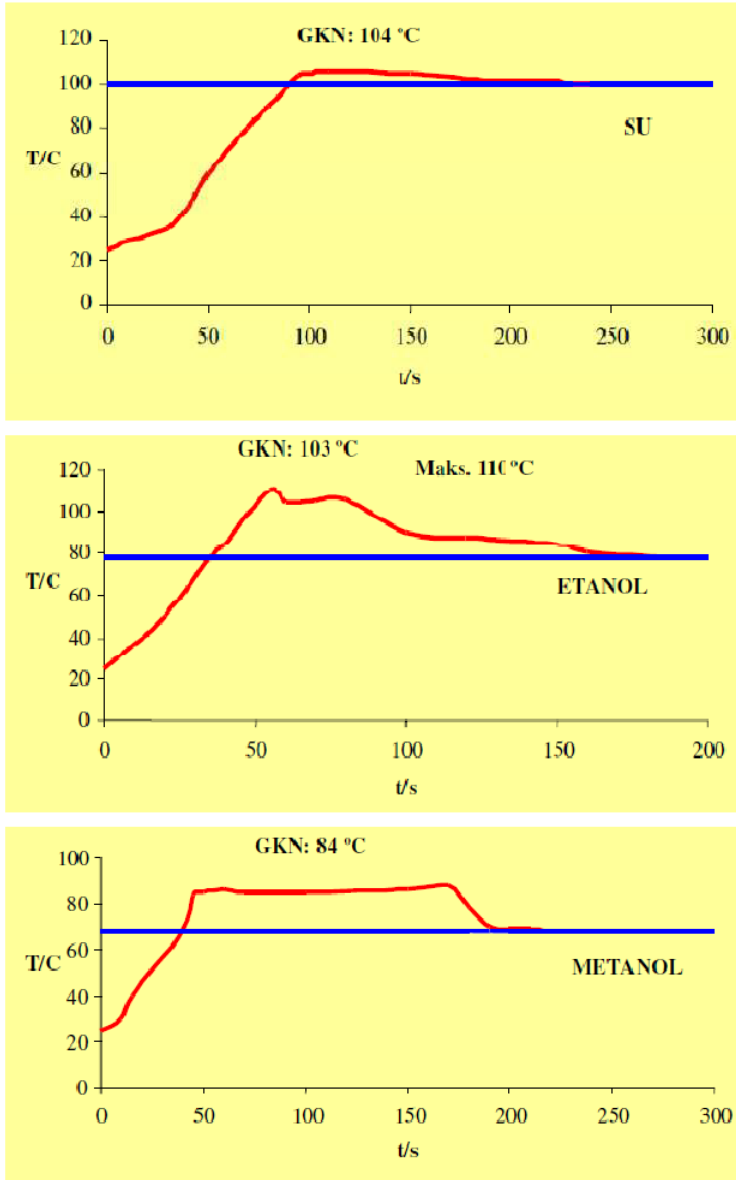
Sonuç olarak polar çözücülerden yanı sıra oldukça yüksek dielektrik maddeler mikrodalgayı kuvvetli absorbe ederler ve reaksiyon karışımının hızlı bir şekilde ısıtılmasına sebep olur.

Tablo 2. Mikrodalgada (200W) iyonik sıvı ilavesiyle organik çözücülerin ısınması.

Çözücü	Süre (sn)	İyonik sıvı ilave etmeden ulaşılacak sıcaklık (°C)	İyonik sıvı ilave ettikten sonra ulaşılacak sıcaklık (°C)
Hekzan	10	46	217
Toluen	150	109	195
THF	70	112	268
Dioksan	90	76	264

1.2.4. Mikrodalganın Süper Isıtma Etkisi

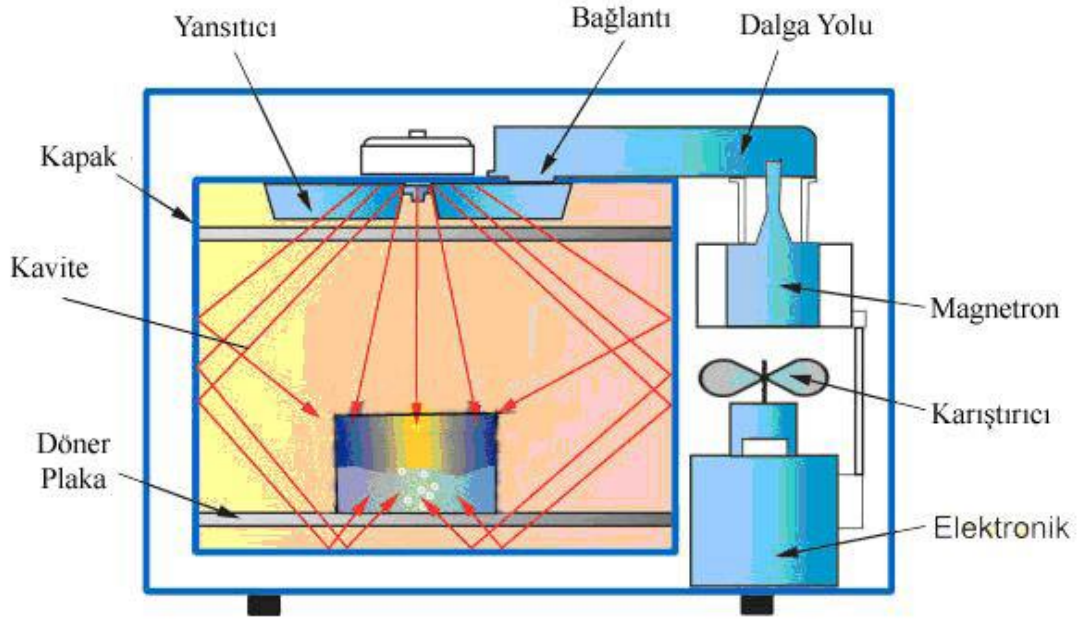
Mikrodalgalara maruz kalan organik çözücüler kaynamayı başlatan kabarcıkların oluşumunun engellenmesi sebebiyle atmosferik basınçta normal kaynama noktalarından 13–26 °C daha yüksek sıcaklıklarda kaynamaya başlarlar. Bu olaya süper ısıtma etkisi denir. Bu şartlarda gözlenen yeni kaynama noktasına da Gecikmiş Kaynama Noktası (GKN) denir. Bir çalışmada çoğu organik çözücünün kaynama noktalarının üzerinde süper ısındığını göstermek için bir dizi deney yapılmıştır. Çeşitli organik çözücüler 650 W'lık mikrodalga fırında tam güçle ısıtılmıştır. Çalışmada su, etanol ve metanole ait sıcaklık zaman eğrileri Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Su, etanol ve metanol'ün mikrodalga ile ısıtılması

1.2.5. Kimyasal Sentezlerde Kullanılan Mikrodalga Cihazları

Evlerde kullanılan mikrodalga fırınlarda kimyasal reaksiyonlar denendiğinde şiddetli patlamalar meydana gelmiştir. Basınç kontrol edilemediğinden, sıcaklık ölçümü yapılamadığından ve homojen bir iletim sağlanamadığından bu fırınların sentezler için uygun olmadığı anlaşılmıştır. Bu tür mikrodalga cihazları; magnetron, dalga kılavuzu, mod karıştırıcı ve fırın boşluğundan (kavite) oluşmaktadır.



Şekil 12. Ev tipi mikrodalga fırının iç yapısı

Kimyasal sentez’de kullanılan mikrodalga cihazları iki kategoridedir (Liu, 2001).

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

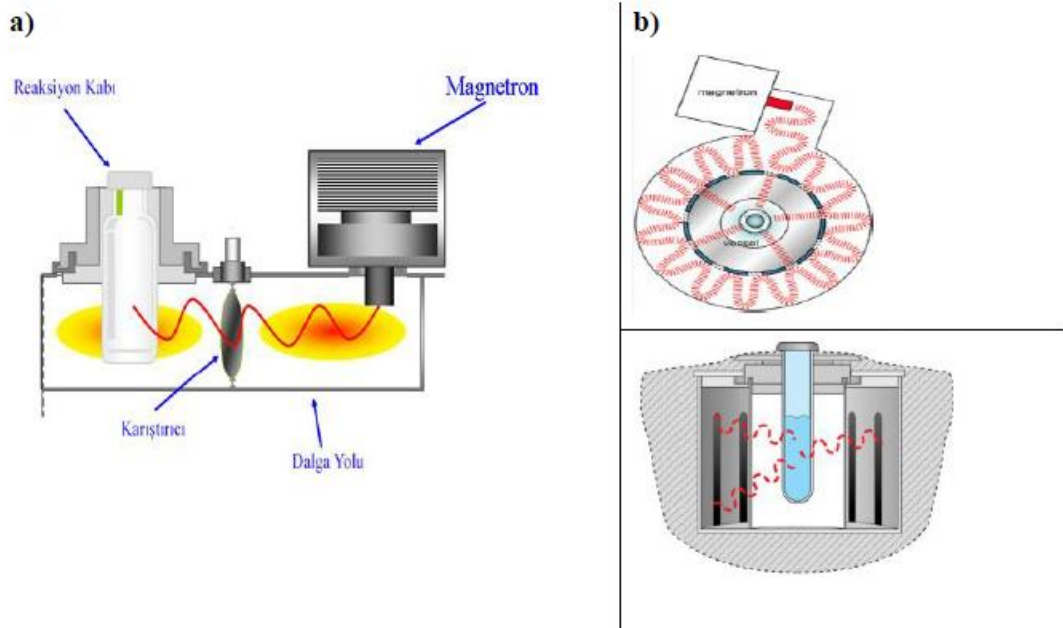
1.2.5.1 Tek-Mod Mikrodalga Cihazı

1990’lı yılların ortalarında mikrodalga destekli organik sentez çalışmaları giderek ilgi çeker hale gelmiş, bundan dolayı organik senteze uygun yeni mikrodalga sentez sistemleri geliştirilmiştir. Bu cihazlar ile;

- manyetik veya mekanik karıştırıcı takılabilir,
- ortam sıcaklığı net olarak tespit edilebilir,
- basınç kontrolü sağlanabilir,
- reaksiyon ortamına sürekli mikrodalga ışına gönderilebilir,
- bilgisayar kontrollü ısıtma gerçekleştirilebilir hale gelmiştir.

Böylece güvenli ve tekrarlanabilir çalışma imkanı sağlayan cihazlar elde edilmiştir. Tek modlu (monomod) mikrodalga cihazlarda, homojen tek bir dalga numune üzerine gönderilmektedir. Bundan dolayı; bu sistemde küçük moleküller ile etkileşme maksimum düzeyde olup, yüksek güç yoğunluğu sağladığından hızlı ısınma olur. 300 W ile 400 W arasında güç kullanılır. Mikrodalga enerji magnetron tarafından tek modlu olarak oluşturulur ve dalga yolunu izleyerek doğrudan numune üzerine gelir (Şekil 13). Böylece mikrodalga absorpsiyonu için optimum şartlar elde edilir. Numune üzerine gelen homojen ışın tekrarlanabilir çalışma şartlarını sağlar.

Numune üzerine, dalga yoluyla tek dalga gönderilebildiği gibi (şekil 13a) birden fazla noktaya mikrodalga enerji gönderilebilir (şekil 13b).



Şekil 13. Tek modlu mikrodalga sistemi a) tek dalga b) birden fazla dalga

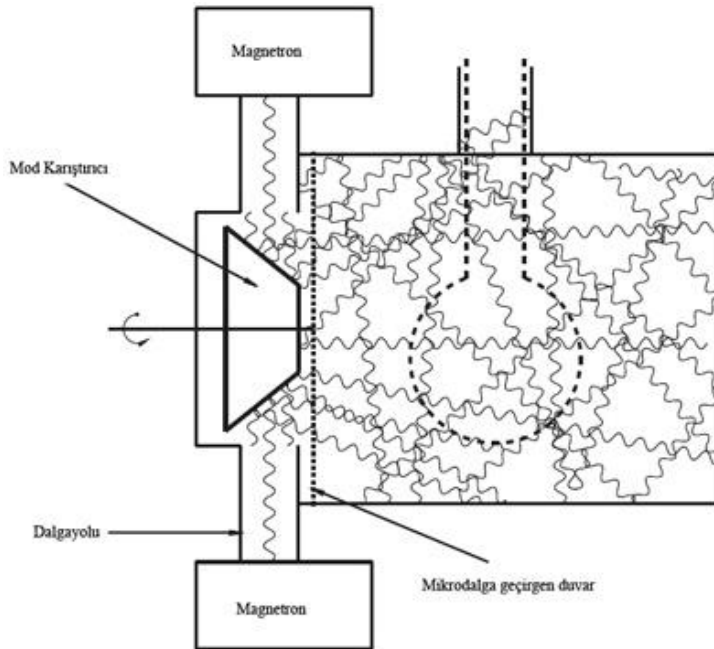
Tek-mod Mikrodalga cihazlarının belirli avantajları vardır. Tek-mod mikrodalga cihazı homojen enerji dağılımı sağlar. Yüksek güç yoğunluğu sağlayarak hızlı ısıtmaya sebep olur. Küçük miktarlarla çalışma olanağı sağlar. Parametrelerin kontrolü ve tekrarlanabilirlik sebebiyle kimyasal sentez uygulamaları için kolaylık sağlar.

Avantajlarının yanı sıra tek-mod mikrodalga cihazlarının dezavantajları da bulunmaktadır. Madde miktarı için hassastır. Küçük miktarlarla sınırlıdır. Bir defada sadece bir reaksiyon kabı ışınlarla maruz bırakılabilir.

1.2.5.2 Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı

Çok modlu mikrodalga cihazında bir veya iki magnetron mikrodalga oluşturur, ışın dalga yolunu takip ederek mod karıştırıcıya ulaşır. Buradan dağıtılarak fırın kavitesine ulaşır. Mikrodalgalar fırın boşluğunun duvarına çarparak yansır, böylece karmaşık dalgalar numune ile etkileşir.

Fırın kavitesinde enerji şiddetinin farklı seviyeleri meydana geldiğinden sıcak ve soğuk noktalar oluşur. Eşit enerji dağılımını sağlamak için numune döner bir plaka üzerinde kavite boşluğunda sürekli çevrilir. Bundan dolayı çok modlu mikrodalga cihazları, madde miktarını artırmak ve paralel sentez reaksiyonları gerçekleştirmek için uygundur. Çok modlu mikrodalga cihazlar için genel problem, düşük oranlarda madde miktarıyla (<3 ml) çalışıldığında beklenen etkinin tam olarak görülememesidir.

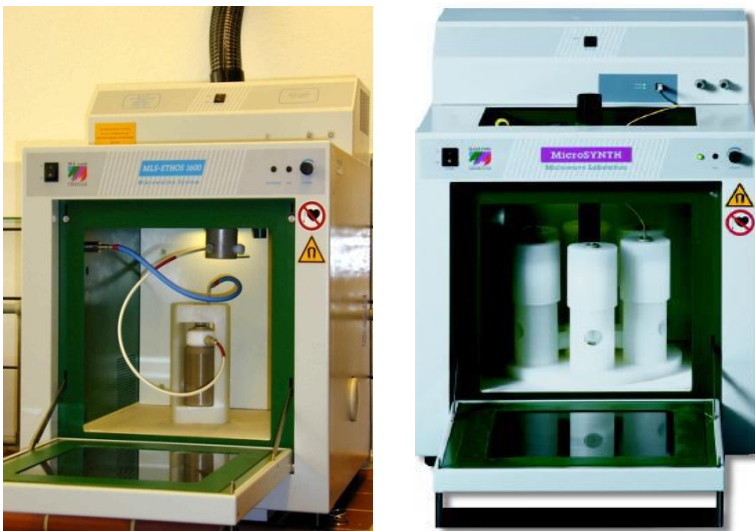


Şekil 14. Çok modlu mikrodalga sistemi

Tek-mod mikrodalga cihazlarının aksine çoklu-mod mikrodalga cihazları ile aynı anda birden fazla reaksiyon kabı mikrodalga ışınlarla etkileştirilebilir. Gerektiğinde çoklu-mod sistemlerinde büyük miktarlarla çalışılabilir. Bu sistemlerde ısınan madde etrafında yayılan ışmanın kontrol edilememesi, düzensiz mikrodalga alan dağılımının sonucunda sıcak ve soğuk noktaların oluşumu sistemin dezavantajlarıdır. Kontrol ve tekrarlanabilirlikteki sorunlar sebebiyle çoklu-mod mikrodalga sistemleri daha çok analitik uygulamalar için kullanılmaktadır.



Şekil 15. Atmosferik şartlara göre üretilmiş çoklu-mod mikrodalga cihazı



Şekil 16. Kapalı basınç sistemine göre üretilmiş çoklu-mod mikrodalga cihazı

1.2.6. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları

1.2.6.1 Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları

- İşlem hızı klasik metotlardan daha fazladır.
- Kimyasal maddeleri direkt olarak ısıtır.
- Karışımlarda seçici ısıtma sağlar. Mikrodalga ekipmanları otomatik sistemlerle kolaylıkla adapte edilebilir ve güç seviyesi elektronik olarak görülebilir. Klasik ısıtmanın aksine, sıcaklık gradyeni üreten volumetrik bir işlemdir.
- Kayıp faktörü, sıcaklık belirli bir kritik sıcaklığa ulaştığı zaman hızla yükselir ve bu durum mikrodalga ile ısıtılan maddenin sıcaklığında ani bir yükselme meydana getirir.
- Isıtma doğrudan ve merkezdendir.
- Enerji elektromanyetik dalgalarla taşındığından ortamda enerji kaybı meydana gelmez, maddede sıcaklık gradienti minimum olur.
- Enerji maddenin içine kadar nüfuz ederek endüstriyel işlemin daha aktif ve hızlı yapılmasını sağlar. Sistemler kolaylıkla otomatize edilebilir.
- Optimum şartlarda klasik sistemlere nazaran enerji ve zaman tasarrufu sağlar.
- Uzaktan etki yapar, enerjisi malzemeye taşıyan doğrudan bir araç bulunmaz.
- Kullanılan ortamda kirlenme olmadığından sistemin daha sağlıklı ve temiz olarak kullanılabilmesini ve sistemlerin kesikli ve sürekli olacak şekilde esnek olarak uygulanabilmesini sağlar (İslam, 2007).

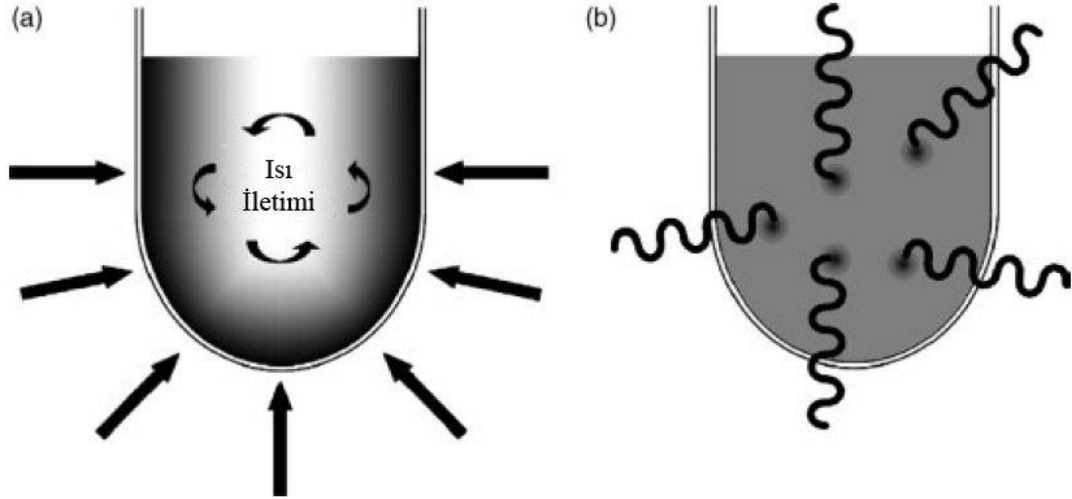
1.2.6.2 Mikrodalga Sentez Yönteminin Dezavantajları

- Isının ve basıncın aniden artması nedeniyle patlama tehlikesi bulunmaktadır.
- İnsan sağlığı açısından radyasyon sızıntısının önlenmesi gerektiğinden tamamen kapalı bir sistem olması zorunludur.
- Kullanılan kapların, ambalaj malzemelerinin mikrodalga ortamına uygun olması gerekmektedir.

- İletken maddeler mikrodalga etkisi ile ark oluşmasına neden olmakta, ürün ve ekipmana hasar verebilmektedir. Kuartz cam, porselen, plastik, mikrodalga için uygun malzemeler olarak bilinmektedir (Hansch vd., 1964).

1.2.7. Mikrodalga Isıtma Yöntemi ve Geleneksel Isıtma Yönteminin Kıyaslanması.

Geleneksel olarak organik sentezlerde ısı iletimi, yağ banyosu, ceketli ısıtıcılar veya düz ısıtıcılar gibi ısı kaynaklarıyla gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem enerjiyi sisteme aktarmak için bir dereceye kadar etkisiz ve yavaştır. Çünkü deneyde kullanılan materyallerin, reaksiyon ortamına ısıyı iletimine ve ısıyı yayma yeteneğine bağlı olmakla birlikte genellikle reaksiyon kabının sıcaklığı reaksiyon karışımından daha yüksek olur. Ayrıca örnek içerisinde sıcaklık homojen olmayıp ürün, substrat veya reaktifte bölgesel aşırı ısınmadan dolayı bozunmalar olabilir. Bununla beraber reflüks ortamında bir reaksiyon gerçekleştiriliyorsa ısıtıcının sıcaklığı, reaksiyon karışımının kaynama noktasından 10-30 °C daha yukarıda olmalıdır ki kaynama sıcaklığına ulaşılabilsin.



Şekil 17. Geleneksel (a) ve mikrodalga (b) ısıtmanın karşılaştırılması

Mikrodalga ışımda reaksiyon ortamının iç kısmı doğrudan ısıtılarak mikrodalga enerjinin moleküle aktarılması sağlanır. Böylece reaksiyon karışımının tamamı aynı

anda ısınır. Halbu ki geleneksel ısıtmada ilk olarak reaksiyon kabı, daha sonra reaksiyon ortamı ısınır. Bundan dolayı mikrodalga cihazlarında kullanılan reaktörler mikrodalga ışımayı yüksek oranda geçiren borosilikat cam, kuartz veya teflon gibi malzemeler olmalıdır.

1.3. Benzimidazoller

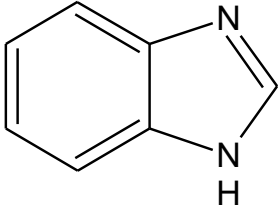
Benzimidazoller, 19. yüzyılın sonlarından günümüze kadar üzerinde çalışılmış ve halen araştırmalara konu olmaya devam eden bileşiklerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda çok sayıda benzimidazol türevi sentezlenmiştir. Benzimidazoller özellikle 1-sübstitüe, 2-sübstitüe veya 1,2-disübstitüe benzimidazoller kimyasal dayanıklılıklarına ilaveten önemli fizyolojik aktiviteler gösteren ilginç heterosiklik bileşiklerdir.

İlk benzimidazol yapısının Hobrecker tarafından elde edilmesinden bu yana benzimidazoller, büyük bir çalışma alanı olmuşlardır. Bu ilginin nedeni, benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik etkinlikler göstermesidir. Biyolojik etki zenginliği, yapının organizmaya yabancı olmamasından kaynaklanmaktadır. Önemli biyolojik etkinlikleri olan histidin ve histaminin yapısında imidazol, B₁₂ vitaminin yapısında ise benzimidazol bulunmaktadır. Adenin ve pürin bazları da benzimidazol çekirdeğinin biyoizosterleri sayılabilirler.

1.3.1. Genel Bilgiler

1.3.1.1 Adlandırma

İmidazole 4,5 konumunda bir benzen halkasının kaynaşmış olduğu halka sistemi benzimidazol olarak bilinir. Aynı zamanda benzimidazol ve 1,3-benzodiazol de sık kullanılsa da serinin ana bileşiğinin adı benzimidazoldür.

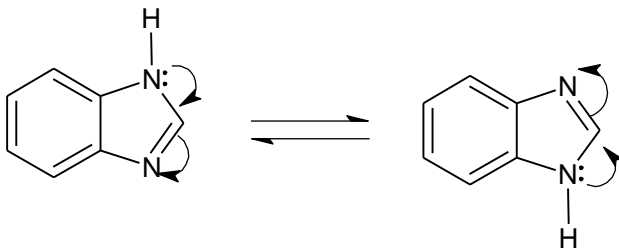


Şekil 18. Benzimidazol yapısı

Bu halka sisteminde numaralandırmaya üzerinde hidrojen atomu taşıyan ve “imino azotu” olarak adlandırılan azot atomuna bir (1) numara verilerek başlanır. Bu azot “ pirol azotu” olarak da adlandırılır. İmino azotunun taşıdığı hidrojen atomu ise, “imino hidrojeni” olarak adlandırılır. Numaralandırmaya tersiyer yapıdaki “piridin azotu” ya da “tersiyer azot” olarak adlandırılan azot atomuna 3 numara verilerek devam edilmektedir.

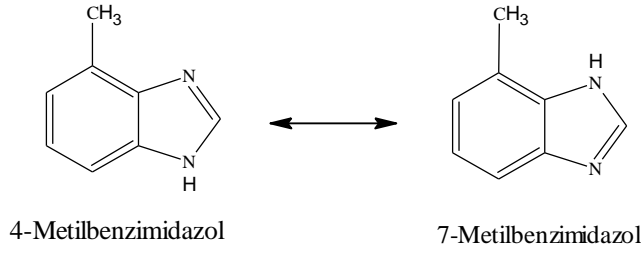
1.3.1.2 Tautomerik Karakter

Serbest imino hidrojenine sahip benzimidazoller tautomerik karakter gösterirler. Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizm ihtimalini ortadan kaldırır ve böylece kesin yapıya ulaşılabilir. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlanarak yapılır (Acar, 2015).



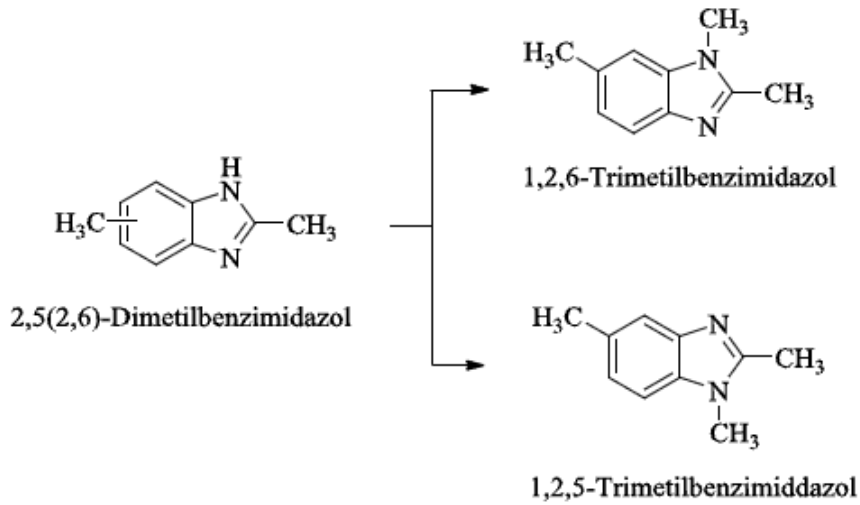
Şekil 19. Benzimidazol Halkasının Tautomer Formları

Bu tautomerleşmeden dolayı iki farklı yapı yazılabilmesine rağmen her iki yapı da aynı bileşiğe aittir. İlk bakışta izomerlermiş gibi görünen yapılar gerçekte tautomerlerdir. Şekil 20’de 4-Metilbenzimidazol, 7-Metilbenzimidazolün tautomeri olduğundan bu bileşik 4(7)-Metilbenzimidazol şeklinde adlandırılır.



Şekil 20. 4/7-metilbenzimidazolde tautomeri

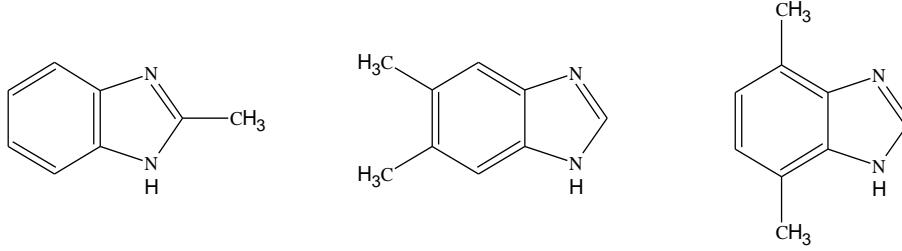
Benzimidazollerdeki imidazol halkasının tautomeri gösterdiği ilk kez Kaiser tarafından bildirilmiştir. Benzimidazol yapısının benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent taşıması durumunda imino hidrojeni süstitüe edilirse, iki farklı izomer karışımı elde edilmektedir. Örneğin 2,5(2,6) dimetilbenzimidazolün imino hidrojeni alkilendirildiğinde 1,2,5-trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol elde edilir (Hoffmann, 1953; Rogers ve Clayton, 1972).



Şekil 21. 1,2,5-Trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-Trimetilbenzimidazol Eldesi

Bu tür özellik gösteren yani bir simetri düzlemine sahip olmayan benzimidazol türevlerinde kesin yapıyı tanımlamak mümkün olmayabilir. Bu durum imino azotunun varlığından kaynaklanmaktadır (Robinowitz ve Wagner, 1951). Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynısıdır ve kesin

yapıyı belirlemek mümkündür. Örneğin; 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir (Hoffmann, 1953).

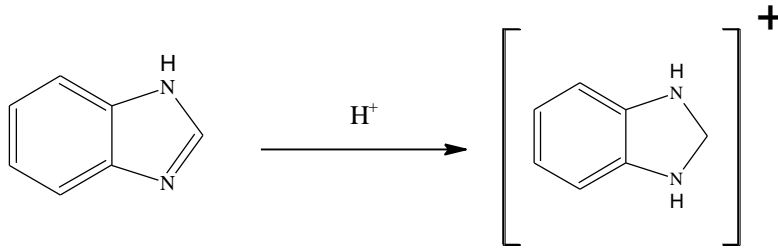


Şekil 22. 2-Metil, 5,6-Dimetil ve 4,7-Dimetil Benzimidazol Yapısı

Benzimidazollerin tautomerik karakteri nedeniyle 3-nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile tek ve aynı benzimidazol elde edilmiştir (Green ve Day, 1942).

1.3.1.3 Bazik Güç ve Elektronik Yapı

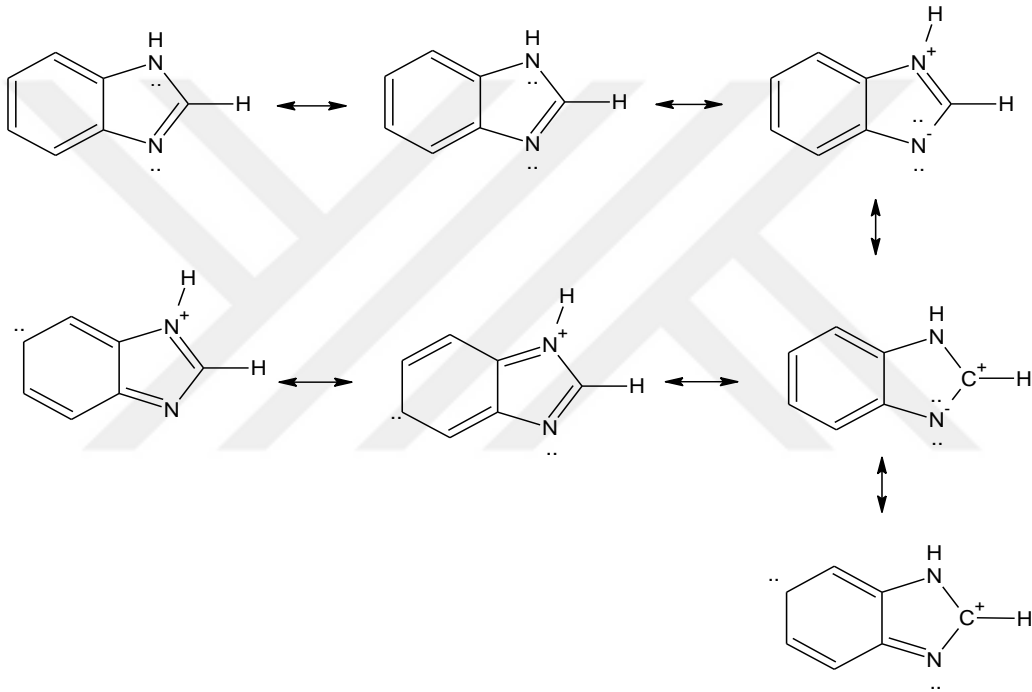
Benzimidazoller asitlerle tuz oluşturabilecek kadar bazik bileşiklerdir. Bazik özellikleri yapılarında bulunan tersiyer azotun proton bağlayabilme yeteneğinden ileri gelir.



Şekil 23. Benzimidazolün bazik yapısı

İmino hidrojeni taşıyan benzimidazoller zayıf bazik özelliğinin yanı sıra, zayıf asit özelliğe de sahip amfoter karakterde bileşiklerdir. Bazik karakterleri, asit karakterlerinden daha fazla olan benzimidazoller, bazik özelliklerini, üzerlerindeki

ortaklanmamış elektron çiftini reaksiyona girdikleri atom ya da gruba verebilme özelliğinde olan tersiyer azot atomu nedeni ile gösterirler. Benzimidazol (pKb 8.5), imidazol'den (pKb 7.0) daha zayıf bir bazdır. Bu farklılık imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan kaynaklanmaktadır. Konjugasyondan dolayı rezonans nedeniyle halka dayanıklılığı artmakta ve böylece piridin azotunun proton yakalama kabiliyeti azalmaktadır. Benzimidazol için farklı rezonans formülleri Şekil 24' de gösterilmektedir.



Şekil 24. Benzimidazol rezonans formülleri

Rezonans formüllerinden de görüldüğü üzere, azot üzerindeki elektronların benzen halkasına geçmesiyle oluşan yapılar, 5(6) konumunun elektrofilik sübstitüsyona karşı reaktif olmasını sağlamaktadır. Çok güçlü asidik şartlarda bile, elektrofilik sübstitüsyon, heterosiklik halkaya değil, 5 numaralı karbona doğru gerçekleşir ve 5-monosübstitüe benzimidazol türevi elde edilir (Ficken ve Fry, 1963).

1.3.1.4 Erime Noktaları, Kaynama Noktaları, Ayrışma Derecesi

Benzimidazol türevi bileşiklerin polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde ise az çözüldüğü bilinmektedir. Benzimidazol ve türevleri genel olarak kristal yapılı, oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip bileşiklerdir. Benzimidazolün erime noktası 170 °C, kaynama noktası 360 °C'dir. İmino hidrojeninin sübstitüsüonu, kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür (Çapan, 2010).

Benzimidazoller, bir serbest imino hidrojeni bulunduran tautomerik sistemlerdir. İmino hidrojenindeki sübstitüsyon erime ve kaynama noktasının düşmesine neden olur. Çünkü N-sübstitüe benzimidazoller çoğunlukla asosiye moleküllerin oluşumunun yetersiz olması sonucu düşük erime noktasına sahiptir.

1.3.1.5 Psödoasidik Karakter

Benzimidazol türevlerinin birçoğunun psodöasidik karakteri, metallerle tuz oluşturma yeteneği ile kendini gösterir. Bunlar içinde en önemlisi benzimidazolun kaynar sudaki çözeltilisine gümüş nitrat çözeltisi katıldığı zaman az çözünen gümüş tuzunun oluşmasıdır.

Benzer şekilde bakır, kobalt, kadmiyum ve çinko iyonlarının amonyaklı çözeltileri ile etkileştirildiğinde az çözünen çökelekler elde edilir. Grignard reaktifleriyle tepkime verme yeteneği de benzimidazollerin asidik yapısını gösterir. İmino hidrojeninin sübstitüsüonu ile psodöasidik karakter ortadan kalkar.

1.3.1.6 Kimyasal Özellikleri

Benzimidazollerin en belirgin özelliklerinden biri kimyasal dayanıklılıklarıdır. Asitler ve bazlarla en etkin şekilde etkileşmelere bile direnç gösterirler. Oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler. Metilbenzimidazollerin permanganat ile oksidasyonu,

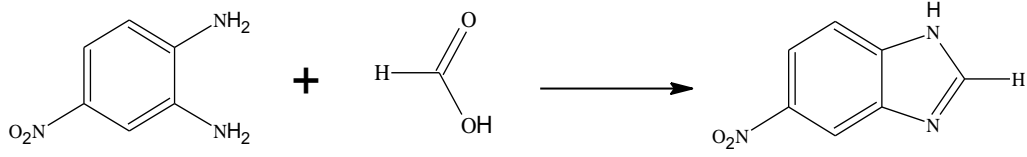
benzimidazolkarboksilik asitleri verir. Ancak permanganat ile yapılan kuvvetli oksidasyon, benzimidazolün 4,5-imidazoldikarboksilik aside dönmesine neden olur. Benzimidazoller, aynı zamanda asitlerle tuz oluşturma kabiliyetine sahip bazik bileşiklerdir. Rogers ve Clayton, 1972 yılında yaptıkları çalışmada benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını, floresans dalga boylarının farklı olması ile kanıtlamışlardır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresans verirken, protonlanmamış türevleri 305 nm de floresans vermektedir.

Benzimidazoldeki imidazol halkası indirgenmeye karşı da çok dirençlidir. Hatta benzen halkası bile indirgenmeye karşı direnç gösterir. Benzimidazoller Ni ve hidrojen ile indirgenemezken, 1-metil-2-etil ve 1,2-dimetilbenzimidazol buzlu asetik asit içinde platin oksit üzerinde hidrojenlendiği zaman karşılık gelen tetrahidro türevlerine dönüşür. 2-fenilbenzimidazol bu koşullarda 2-sikloheksil-4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazol'e dönüşür. Benzimidazolün kimyasal etkinliği azotların tuz oluşumu, açillenme ve alkillenme tepkimeleri ile benzen halkasının elektrofilik sübstitüsyon tepkimesinden oluşmaktadır.

1.3.1.7 Benzen Halkasında Sübstitüsyon

Benzimidazolün benzen kısmındaki sübstitüentler, genellikle benzimidazolün hazırlanmasından önce benzen halkasına takılırlar. Bu sebeple benzimidazollerin sübstitüsyon reaksiyonları biraz ihmal edilmiştir.

Benzimidazolün derişik nitrik asit ve sülfürik asit ile nitrolanması 5(6)-nitrobenzimidazol vermektedir. Van der want formik asit ve 4-nitro-*o*-fenilendiaminden aynı nitrobenzimidazolü elde ederek nitro grubunun konumunu belirtmiştir.



Şekil 25. Formik asit ve 4-nitro-o-fenilendiaminden 5- Nitrobenzimidazol eldesi

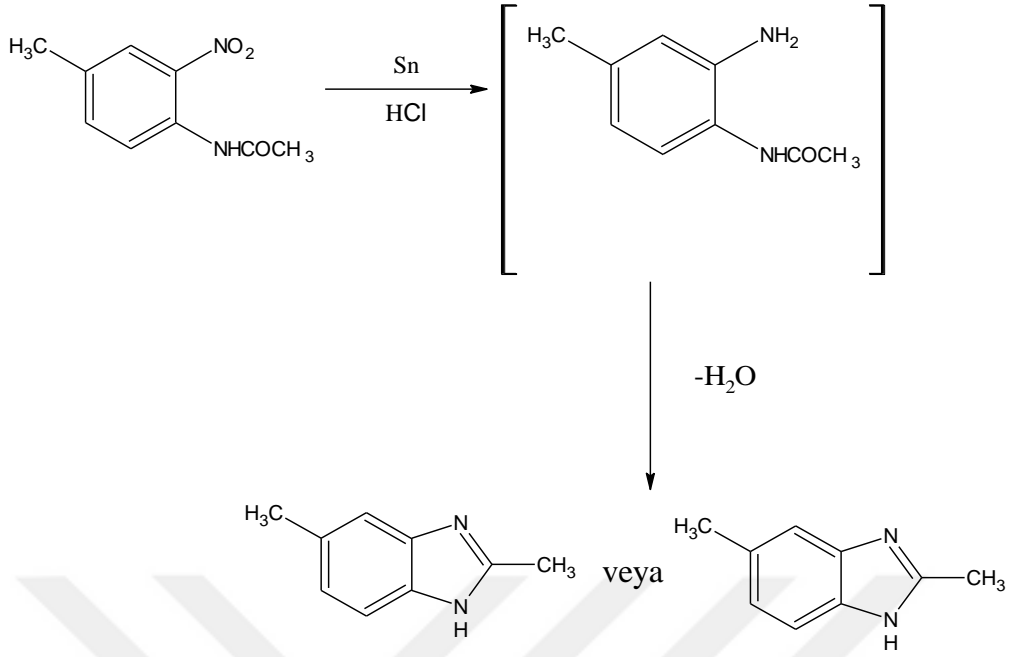
5-(6)-nitrobenzimidazolun nitrolanma ürünü 5,6-dinitro-2-metilbenzimidazol olduğundan muhtemelen çoğu nitrolama 5,6-dinitro şeklindedir. Benzimidazollerin halojenlenmesi yaygın olarak çalışılmamıştır. Buzlu asetik asit içerisinde bir mol brom ile 2-metilbenzimidazolün etkileştirilmesi ile 4(7)-brom-2-metilbenzimidazol oluşmaktadır.

1.4. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri

Benzimidazol sentez yöntemlerinde başlangıç maddesi olarak çoğunlukla o-fenilendiamin ya da bunu verecek süstitüe türevlerinin kullanıldığı görülmektedir.

1.4.1. Hoebrecker Yöntemi

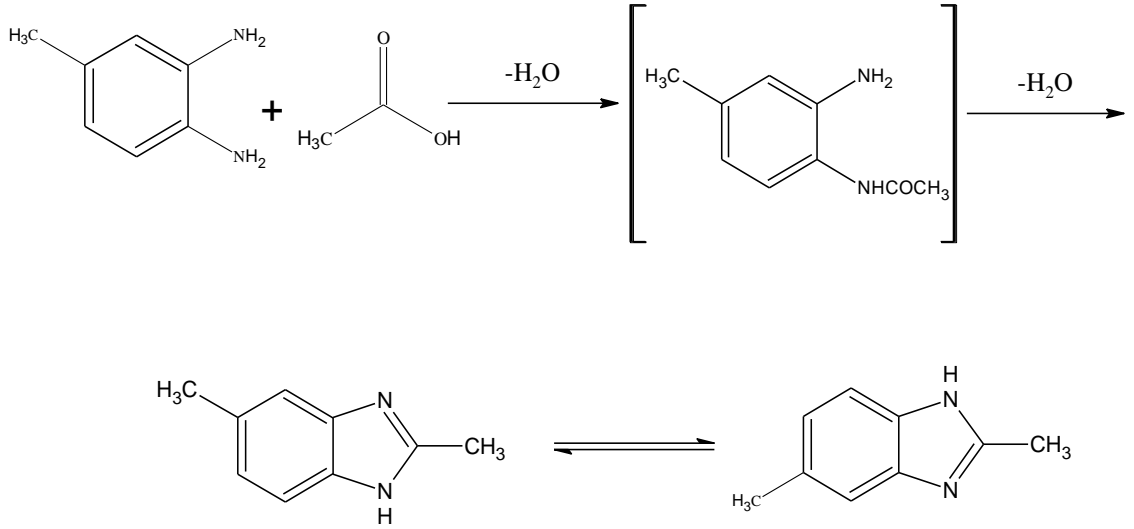
İlk benzimidazol sentezi, 1872 yılında 2-nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonu ile gerçekleştirilmiş ve 2,5 (veya 2,6)-dimetilbenzimidazol türevi elde edilmiştir.



Şekil 26. Açillenmiş *o*-nitroarilaminlerden yola çıkarak benzimidazol sentezi

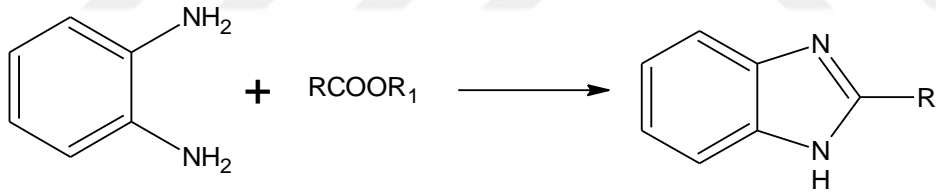
1.4.2. *o*-Fenilendiamin Türevlerinin Karboksilik Asit ve Türevleriyle Etkileşmesi

Ladenburg 1875 yılında, 3,4-diaminotolueni asetik asitle geri soğutucu altında kaynatarak 2,5/6-dimetilbenzimidazolü elde etmiştir (Wright, 1951).



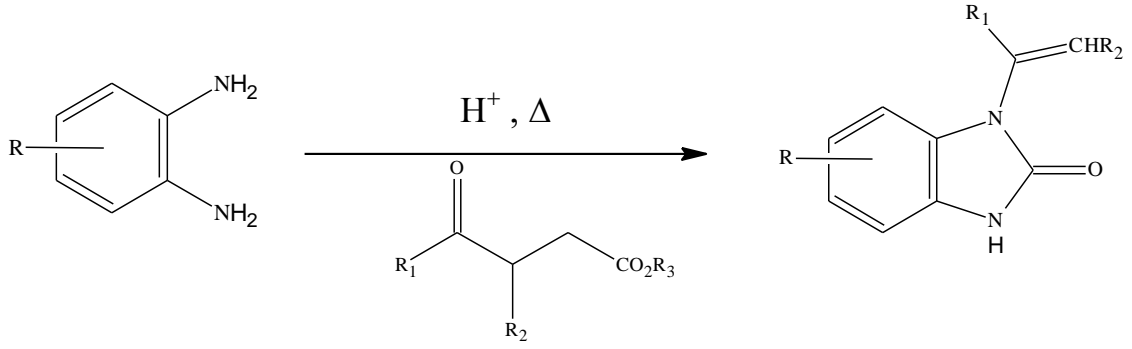
Şekil 27. Ladenburg'un Benzimidazol Sentezi

1,2-Diaminobenzenin ve esterlerin reaksiyonu ile benzimidazol türevleri elde edilebilmektedir (Şekil 28).



Şekil 28. Esterlerin 1,2-diaminobenzen ile halka kapanma reaksiyonu

Kueth ve vd (2007) tarafından yapılan bir çalışmada *N*-alkenilbenzimidazol-2-on bileşiği 1,2-diaminobenzenin ve β -keto esterlerin kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir (Şekil 29).



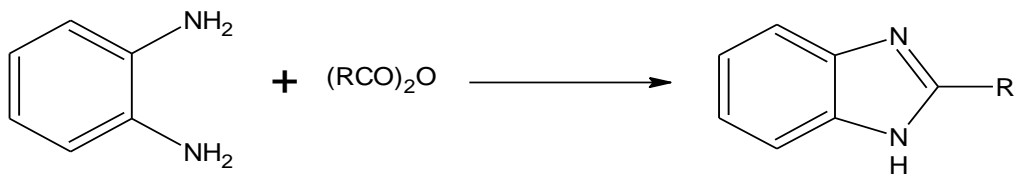
Şekil 29. N-alkenilbenzimidazol-2-on sentezi

1,2-Diaminobenzenin ve diesterlerin fosforik asit içinde azot altında yüksek sıcaklıkta ısıtılması ile bisbenzimidazoller elde edilmektedir (Şekil 30).



Şekil 30. Diesterler ile 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu

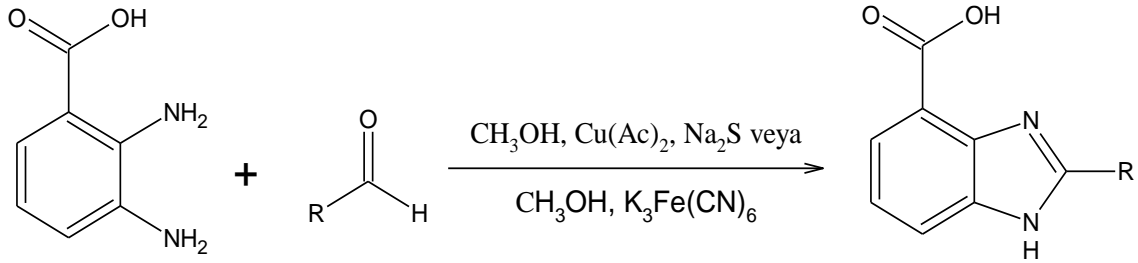
Anhidritlerle etkileşim sonucu da benzimidazol türevleri elde edilebilmektedir (Şekil 31).



Şekil 31. Anhidritlerin 1,2-diaminobenzen ile halka kapanması reaksiyonu

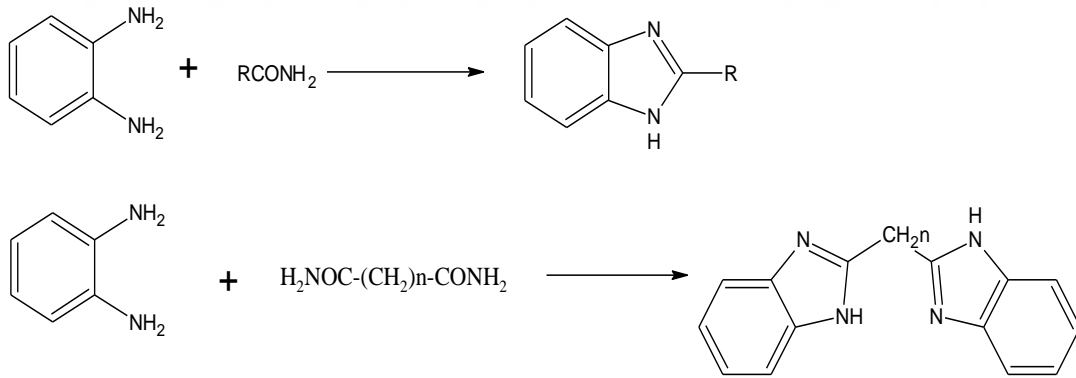
Aldehitlerden uygun bir yükseltgen vasıtasıyla da benzimidazoller elde edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 2,3-diamino benzoik asit çeşitli aldehitler ile

etkileştirilerek benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 32), (Cheng, 2005; Varala, 2006)



Şekil 32. Diamino benzoik asit ile aldehitlerin halka kapanması reaksiyonu

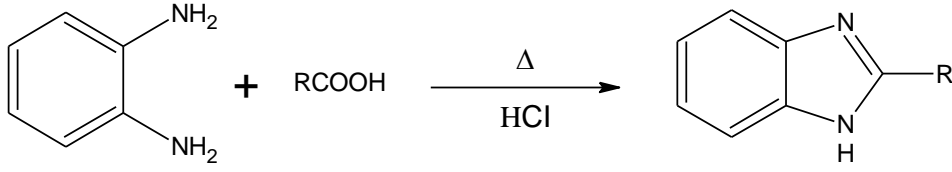
1,2-Diaminobenzen ve karboksamitlerin reaksiyonuyla 2-süstitüe-1*H*-benzimidazoller, dikarboksilikdiamitlerin kullanılmasıyla da bisbenzimidazoller elde edilebilmektedir (Şekil 33).



Şekil 33. Karboksamitlerin 1,2-diaminobenzenin ile halka kapanması reaksiyonu

1.4.3. Phillips Yöntemi

Benzimidazol sentezinde en çok kullanılan yöntem *o*-fenilendiaminin seyreltik HCl katalizörlüğünde karboksilik asit ya da anhidrit ile reaksiyonudur. Bu yöntem Philips'in benzimidazol sentez yöntemi olarak bilinmektedir (Philips, 1928).



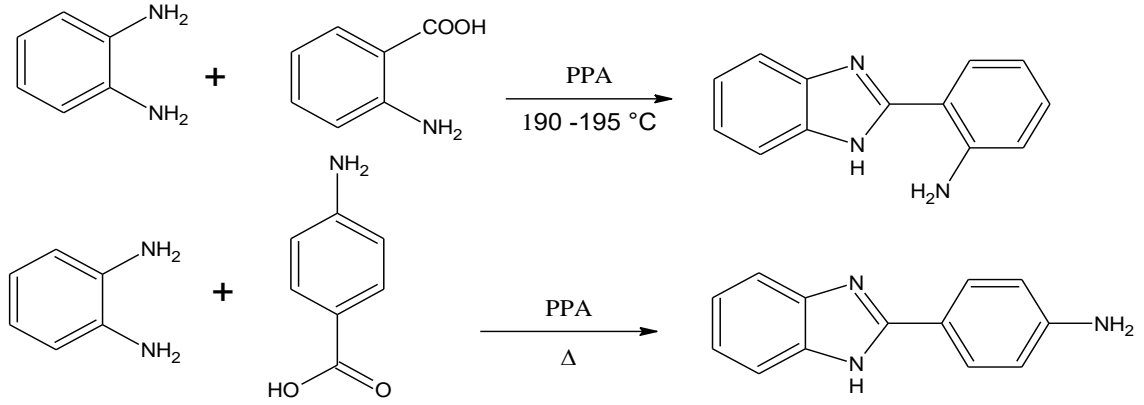
Şekil 34. Philips yöntemine göre benzimidazol sentezi



Şekil 35. Philips yöntemine göre bisbenzimidazol sentezi

Bu yöntemde mono karboksilik asitlerin kullanılması ile 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazol, dikarboksilik asitlerin kullanılması durumunda ise bisbenzimidazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 35), (Phillips, 1942).

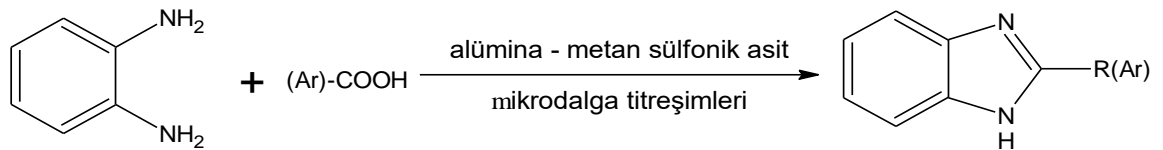
o-Fenilendiamin türevi bileşiklerin, polifosforik asit ile alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 36). 1996 yılından beri *o*-fenilendiaminlerle karboksilik asit türevlerinin reaksiyonu farklı solvan farklı katalizörler varlığında ya da katalizör kullanmadan mikrodalga yöntemi ile yapılabilmekte ve çok daha kısa sürede daha yüksek verimle sonuç elde edilebilmektedir (Karaaslan, 2014).



Şekil 36. Antranilik ve p-amino benzoik asit ile 1,2-diaminobenzenin halka kapanması

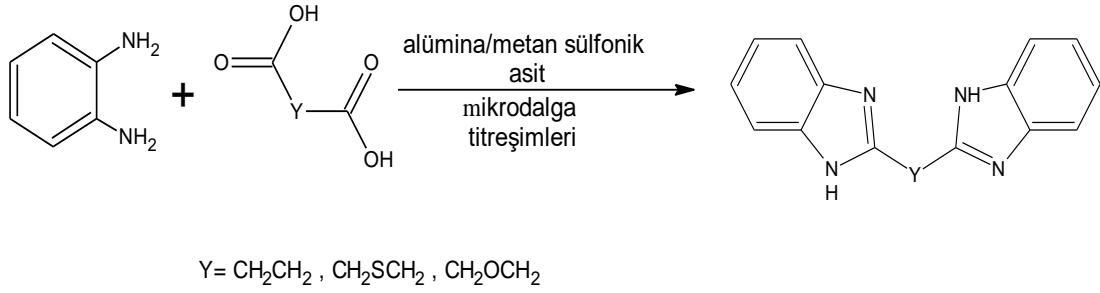
1.4.4. Mikrodalga Yöntemi ile Benzimidazol Sentezi

Bazı benzimidazol türevleri, mikrodalga titreşimlerinin yardımıyla siklokondensasyon reaksiyonu sonucunda, yüksek verimle elde edilebilmektedir (Bougrin ve Soufiaoui, 1995; Brain ve Brunton, 2002). Bu yöntem konvansiyonel ısıtma yönteminden daha kolay ve hızlıdır. 2007 yılında yapılan bir çalışmada birçok benzimidazol türevi mikrodalga (MD) kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 37), (Niknam ve Raviz, 2007).



Şekil 37. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol sentezi

1,2-Diaminobenzen ve dikarboksilik asitlerin mikrodalga titreşimlerinin yardımıyla siklokondensasyon reaksiyonu sonucunda ise bisbenzimidazol sentezleri yapılmaktadır (Şekil 38).

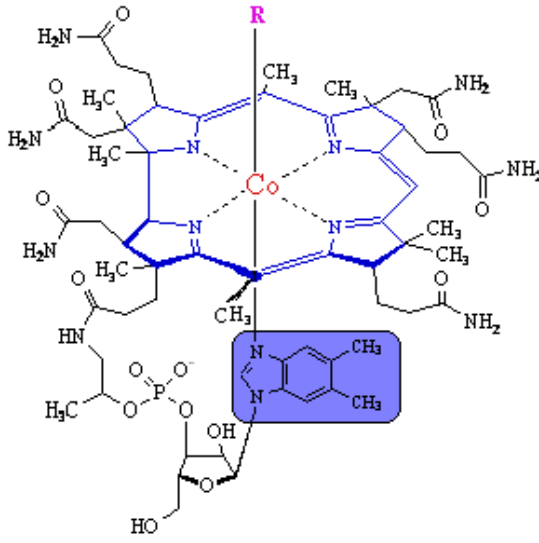


Şekil 38. Mikrodalga ile yapılan bisbenzimidazol sentezi

1.5. Benzimidazol ve Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

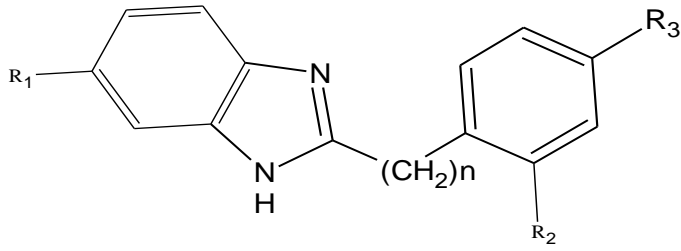
İmidazol halkası ile benzenin kaynaşmasından oluşan benzimidazol halkası içeren bileşikler 1960'lı yıllardan itibaren tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Benzimidazol benzen halkasında bir amino grubunun süstitüsüyonu aktiviteyi herhangi bir ölçüde etkilemez. Ancak 2-konumundaki karbon üzerindeki bir süstitüsyon etkinliğin azalmasına yol açmaktadır. Enzim sistemlerine bağlanmada imidazol halkasındaki N-H grubu gerekli olduğundan 1(3)-numaralı azot üzerindeki hidrojenin yerine bir grup geçmekle etkinlik azalır veya yok olur.

Benzimidazol türevleri olarak tasarlanan bileşiklerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri ile kimyasal yapıları arasındaki ilişkinin araştırılmasında moleküler mekanikler, topolojik açıklamalar, kuantum kimyasal açıklamaları, 3D-QSAR ve daha birçok yöntem yaygın bir şekilde yer almaktadır. (17, 36) Benzimidazol çekirdeği içeren bileşiklerin göstermiş oldukları biyolojik aktivitelerden bazıları, antibakteriyel, antihistaminik, antifungal, antihelmintik, antialerjik, antineoplastik, lokal analjezik, vazodilatör, spazmotik gibi aktivitelerdir. Benzimidazol halka sistemi üzerinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda, antimikrobiyal etkinlik açısından aromatik halkanın 1. 2. ve 5. konum süstitüsyonlarının önemi dikkat çekmektedir. Özellikle B12 vitaminin molekül yapısında 5,6-dimetilbenzimidazolün belirlenmesiyle benzimidazol türevlerinin farmakolojik ve fizyolojik açıdan önemi artmıştır (Şekil 39).



Şekil 39. B12 vitamininin yapısı

Bir seri benzimidazol türevi sentezlenerek yapılan diğer bir çalışmada, *Bacillus subtilis*'e karşı antibakteriyel aktivite araştırılmıştır (Şekil 40). Sentezlenen bileşikler üzerinde yapılan yapı-etki çalışmalarında bileşiklerin B. Subtilis'i etkilemede log *P* (oktanol/su partiyon katsayısı) olarak tanımlanan göreceli lipofilik karakterin çok önemli olduğu ortaya konulmuştur.



$$n = 0, 1$$

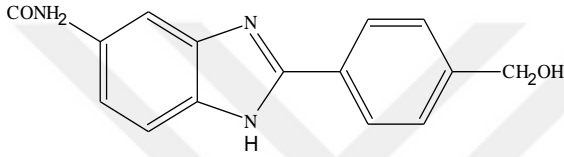
$$R_1 = H, CH_3, NO_2, Cl$$

$$R_2 = H, CH_3, OCH_3$$

$$R_3 = H, CH_3, OCH_3, NH_2, Cl, Br$$

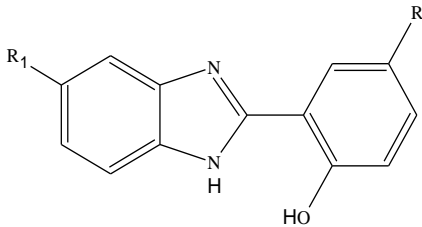
Şekil 40. Antibakteriyel aktivite etkili bir benzimidazol

2-aril-1*H*-benzimidazol-4-karboksilik asit ve 4-karboksamit türevleri ile yapılan bir diğer araştırmada, DNA kırıklarının onarılmasında faaliyet gösteren poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) enziminin inhibisyonu araştırılmıştır. 1*H*-benzimidazol-4-karboksamit'lerin özellikle 2-aril türevleri güçlü bir PARP inhibitörü olarak tanımlanmıştır. 2-aril sübsitüe bileşiklerde benzen halkasının 2-, 3- ve 4- konumlarında değişik sübsitüsyonlar kullanılarak yapılan çalışmada, araştırılan bileşikler içinde 2-(4-hidroksimetilfenil)-1*H*-benzimidazol-4-karboksamit türevinin en güçlü PARP inhibitörlerinden biri olduğu belirlenmiştir (şekil 41).



şekil 41. PARP inhibitörü için etkili bir benzimidazol bileşiği

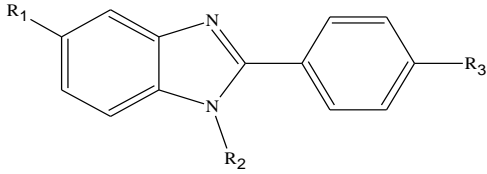
Bir grup 2-(2-hidroksifenil)benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi Coburn ve arkadaşları tarafından yapılmış ve bu bileşiklerin periodental hastalıklarla ilgili bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri in vitro olarak değerlendirilmiştir (şekil 42). Bu bileşiklerden bazılarının *Actinomyces viscosus* ve *Bacteriodes gingivalis*'e karşı yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir.



şekil 42. Antibakteriyel aktivite etkili bir benzimidazol bileşiği

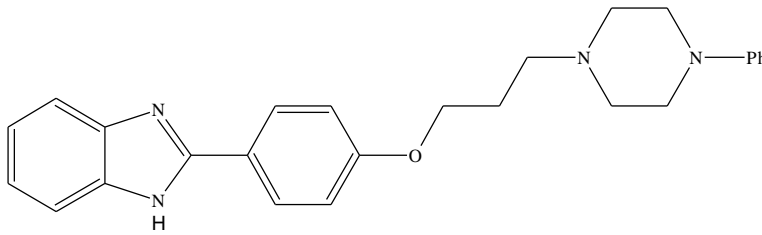
Göker ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, 2-alkilsübsitüefenil-1*H*-benzimidazol türevi bileşikler sentezleyerek, *Candida* türlerine karşı in vitro olarak

antifungal aktiviteleri deęerlendirmişlerdir. Bu çalıřmada 5-siyano sűbstitűe bileřiklerin iyi aktivite gűsterdięi rapor edilmiřtir (řekil 43).



şekil 43. Antifungal aktiviteye etkili bir benzimidazol bileşiği

Őzellikle antihelmintik olarak kullanılan albendazol, flubendazol ve mebendazol gibi bileřiklerin yapılarına bakıldıęında bunların 2- ve 5-sűbstitűe-1*H*-benzimidazolden tűredikleri gűrűlmektedir. Wright ve vd sentezledięi bir seri 2-[4-[3-(4-aril-1-piperazinil)propoksi]fenil]benzimidazol tűrevi bileřięin dopamin D3 reseptűr antagonisti olduęu bulunmuřtur (řekil 44). Aktivite için benzimidazol halkasının 2-konumundan sűbstitűe aril gruplarının oldukça űnemli olduęu ve optimum etkinin aril grubu olarak fenil sűbstitűsyonunda gűrűldűęű belirtilmiřtir.



şekil 44. 2-[4-[3-(4-aril-1-piperazinil)propoksi]fenil]benzimidazol bileşiği

Benzimidazol tűrevlerinin potansiyel antitűműr bileřikler olduklarının deneysel olarak gűsterilmelerini takiben, bu grup bileřiklerin űzellikle DNA ile etkileřme sonucunda gűstermiř oldukları antitűműr aktivite çalıřmaları *in vitro* ve *in vivo* olarak yoęun bir řekilde devam etmektedir. Gerek 2-sűbstitűe ve gerekse 2,5-disűbstitűe benzimidazollerin, topoizomeraz enzimi ile etkileřmesinin belirlenmesi ve

topoizomeraz I zehiri olarak etki göstermelerinin ortaya konulmasından sonra bu konuda yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır.

1.6. Piperazin

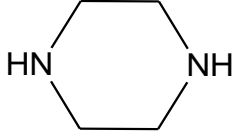
1.6.1. Piperazinin Yapısı ve Kimyası

Piperazin bileşikleri, bitkilerden elde edilir ya da sentetik olarak üretilebilir. Yemeklere tat vermek için kullanılan kara biber ve sivri biber piperazin'in elde edildiği temel bitkilerdir (Mao Q vd., 2011). Karabiber ve karabibergiller çok yıllık tırmanıcı bitkilerdir. Doğu Hint adaları, Afrika ve Batı yarıküre'nin sıcak bölgelerinde yetişir. Bitkinin karabiber diye adlandırılan meyvelerinden acı baharat elde edilir. Bu meyvenin bileşiminde %1-3 oranında aromatik uçucu yağ bulunur. Meyvenin acı lezzeti bileşimin içerisinde bulunan piperin, kavisin, piperidin ve piperittin maddelerini içeren reçineden kaynaklanır (URL-2, 2013).



Şekil 45. *Piper nigrum* (Karabiber bitkisi) (URL-2, 2013)

Piperazin altı üyeli halka yapısına sahip ve halkadaki 1,4 pozisyonlarında iki azot atomu içeren bileşiktir. Molekül formülü $C_4H_{10}N_2$ olan bileşiğin molekül ağırlığı 86.14 g/mol'dür. IUPAC ismi ise 1,4-hekzahidroprazin'dir. Diğer isimleri piperazidin, 1,4 diazasikloheksan, 1,4 dietilendiamin, hekzahidro-1,4-diazin, hekzahidropirazin, antiren ve pirazin hekzahidrid'tir. Saf halde beyaz, higroskopik ve kristal yapıda olan kokusuz bir katıdır. Kaynama noktası: 145-146 °C, Erime noktası: 109-112 °C.



Şekil 46. Piperazin halkasının genel yapısı

Suda, metanol ve etanol içerisinde kolayca çözünür. Ancak dietil eter ve benzen içerisinde az çözünür. Piperazin'in %10'luk sulu çözeltisinin pH'sı 11'dir. Yandığı zaman azot oksitleri içeren toksik ve tahriş edici gazlar çıkarır. Sulu çözeltisi orta kuvvette bazik karakterlidir. Güçlü oksitleyicilerle, güçlü asitlerle, asit anhidritlerle reaksiyonu yangına neden olur (Budevare, 1989; Aydın vd., 2003; Stephanie vd., 2011; Wiley, 2012; URL-2, 2013).

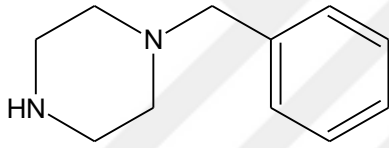
Piperazin'in kimyasal ve biyolojik yönden özelliklerini tanımlayan birçok çalışma vardır. Yapılan çalışmalar piperazin sübstitüentleri taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi arttırdığını ve antioksidan özelliği ile insan vücudunun savunma sistemini güçlendirdiğini göstermiştir. Piperazin bu farmakolojik özelliğinden dolayı geniş kullanım alanına sahiptir.

Piperazin ilk önce 1953'te kıl kurdu ve yassı solucan tedavisinde kullanılmaya başlandı. Sonradan antimikrobiyal , antiparazit , antibakteriyel ve antidepresan etkili ilaçlarda kullanıldı. Aynı zamanda kas gerginliğinde, şizofrenide, gebelikteki bulantı ve kusmayı önlemede, lösemide, hafıza kaybında, boğaz enfeksiyonlarında, halisülasyonlarda, ağrı kesicilerde, damar rahatsızlıklarında kan akımının hızlanmasında kullanılan ilaçların yapısında da piperazin türevleri yer alır.

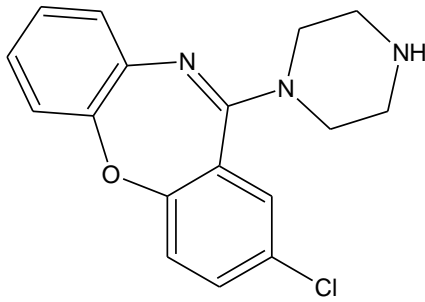
1.6.2. Piperazin ve Türevlerinin Biyolojik Aktivitesi

Piperazin türevlerinin insandaki farmakokinetik özellikleri hakkında bilgi azdır. Piperazinler, gastrointestinal sistemden hızla emilmektedir. Oral kullanımları yaygın olup, damar içi uygulamalarının ender olduğu bilinmektedir. Emilen bileşiğin bir kısmı metabolize olmakta ve kalan kısmı idrarla atılmaktadır. Benzilpiperazin (BZP),

biyotransformasyonu zayıf olduğu için büyük oranda değişmeden idrarla atılmaktadır (Austin ve Monasterio, 2004). Piperazin, tek doz uygulamasından üç gün sonra idrarda tespit edilebilmektedir. Piperazin sitrat, fosfat ve adipat ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda boşaltım kalıplarında bireyler arası farklar bulunurken piperazin tuzları arasında fark yoktur (Wiley, 2012). Atılım hızı bireyler arasında geniş değişkenlik göstermekte ve bu da toksisitesinin değişkenliğini artırmaktadır (Austin ve Monasterio, 2004). Piperazin'in sabit dozlamda bir süre kullanılması herhangi bir semptom oluşturmadan tolere edilebilmektedir. Piperazinler için hepatic sitokrom p450 izoenzimleri ile polimorfizm gösteren CYP2D6 enziminin, ana metabolik yolda rol aldığı saptanmıştır (Maurer vd., 2004; Staack ve Maurer, 2005; Wiley, 2012). BZP'in yıkılmasından sorumlu bir diğer enzim katekol-oksi-metil transferaz (KOMT) enzimidir.



Şekil 47. Uyuşturucu etkili piperazin halkası içeren ilaç etken maddesi



Şekil 48. Antidepresan etkili piperazin halkası içeren ilaç etken maddesi

Bazı çalışmalarda, piperazinin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri incelenmektedir. Piperazin ve piperazin türevleri, küçük boyutlu ve lipofilik doğaları nedeniyle kan beyin bariyerinden geçebilme özelliğine sahiptirler. Bazılarının 5-HT

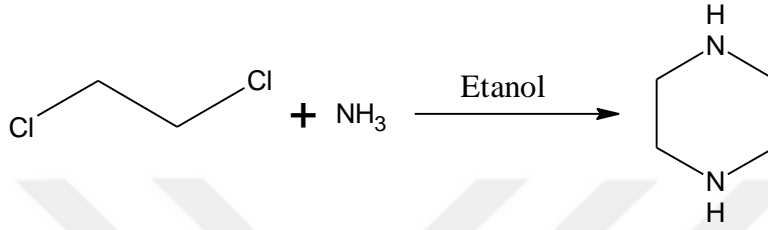
reseptörlerine bağlandığı bilinmektedir. Bu reseptörlere seçici bağlanmasalar da uygun sübstituentlerle daha seçici hale getirilebilmektedirler (Glennon, 1987; de Brito vd., 2012). 1-Aril-piperazin bileşikleri, sübstitüentlerine bağlı olarak 5-HT reseptörlerine seçici olup amfetamin benzeri etki göstermektedir. Kısaca enerji vermekte, öfori oluşturmakta ve sosyalleşmeyi uyarmaktadırlar. Söz konusu uyarıcı etki güçleri amfetaminden az olduğundan yinelenen dozlarda alınmaktadırlar. Bu moleküller, kolay elde edilmeleri ve yasal olmaları nedeni ile kötüye kullanılan ilaç olarak geliştirilmeye uygundur (de Boer D vd., 2001; Demir ve Sever, 2011). BZP, dopamin ve 5-HT salınımını artırır. Triflurometilfenilpiperazin (TFMPP), seçici olmayarak 5-HT reseptörlerine agonist bir moleküldür ve 3,4- metilendioksimetamfetamin (MDMA, ya da “Ecstasy”) gibi 5-HT taşıyıcıları aracılı presinaptik 5-HT salınımına yol açtığı, in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (Pettibone ve Williams, 1984; Auerbach vd., 1991; de Boer vd., 2001; Baumann vd., 2005; Hill ve Thomas, 2009). BZP/TFMPP ve MDMA, bu şekilde beyinde monoamin salınımını uyardıklarından yüksek dozlarda piperazin türevlerinin ya da piperazin türevleri ve MDMA’ın birlikte kullanımının ciddi toksisiteye neden olabileceği bildirilmiştir (Baumann vd., 2005).

Piperazin kullanımı sonucu geçici mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, ishal, uyuşukluk, titreme, ürtiker, kas güçsüzlüğü ve koordinasyon bozuklukları meydana gelmektedir. Piperazin, bir dereceye kadar düşük akut toksisiteye sahiptir. Bu akut toksisite piperazin tuzları arasında benzerlik göstermektedir. Genellikle böbrek yetmezliği durumunda nörotoksik bir bileşik olan piperazin kullanılmamalıdır. Piperazin kullanımına bağlı olarak renal yetmezlik bulunan bireylerde ataksi durumu bildirilmiştir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan kişilerde piperazin kullanımıyla ilişkili olarak koma, stupor, hipotoni, baş dönmesi, hafıza problemleri, halüsinasyon ve duyarsızlaşma tespit edilmiştir (Connors, 1995; Wiley, 2012; URL-2, 2013). Piperazin, cilt için aşındırıcıdır ve nekroz oluşturur. Ürtiker ve astım ataklarına neden olabilir. Yapılan hayvan çalışmalarında piperazin, NaNO₂ ile eş zamanlı bir şekilde uygulandığında karsinojeniktir. Piperazin in vitro ve in vivo testlerde mutajenik değildir (Wiley, 2012).

1.6.3. Piperazin ve Türevi Bileşiklerin Sentezleri

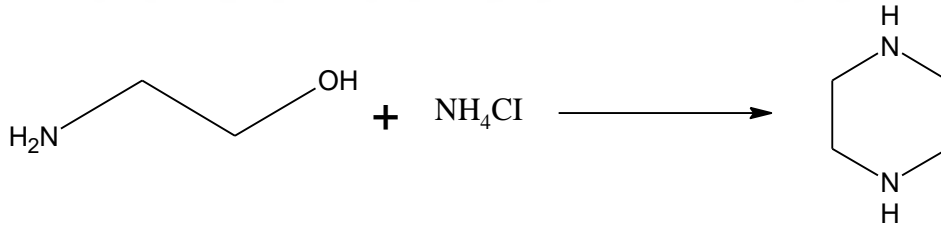
Çok sayıda piperazin türevi doğal olarak bulunmasına rağmen piperazin şu yollarla sentezlenir;

- ❖ Alkolik amonyak ve 1,2-dikloroetan'ın reaksiyonu ile,



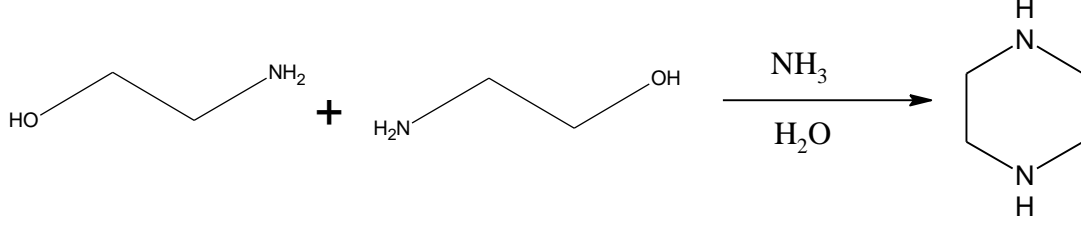
Şekil 49. 1,2-Dikloroetan ile piperazin sentezi

- ❖ 250°C 'de 2-aminoetanol'ün amonyum klorür içinde ısıtılmasıyla,



Şekil 50. 2-aminoetanol ile Piperazin sentezi

❖ Amonyak içinde 2-aminoetanol'den sentezi,

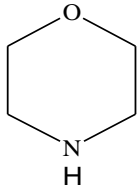


Şekil 51. 2 mol 2-aminoetanol ile Piperazin sentezi

1.7. Morfolin

1.7.1. Morfolin Yapısı ve Kimyası

Morfolin molekülü, kapalı formülü C₄H₉NO ve endüstriyel önemi olan basit heterosiklik kimyasal bir bileşiktir.

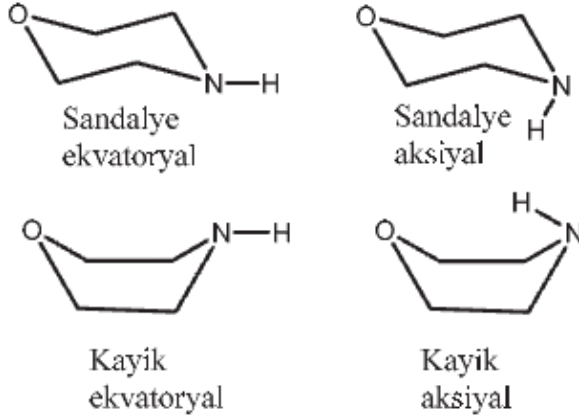


Şekil 52. Morfolin halkasının genel yapısı

Zayıf bir baz olan morfolinin; pKa'sı 8.36, erime noktası -5 °C, kaynama noktası 129 °C ve yoğunluğu 1.007 g/mL'dir. Higroskopik bir sıvı olan morfolin birçok organik çözücü ile karışabilir. Normal şartlarda oldukça kararlı olan morfolin, aşırı ısıtılması sonucu bozunarak, nitrojen oksit oluştururken, kuvvetli yükseltgeyicilerle şiddetli bir şekilde tepkimeye girerek alevlenir (URL-1, 2009).

Oldukça kararlı bir yapısı olan morfolin halkası dietanolaminden sülfürik asit yardımıyla su çekilmesiyle oluşturulabilir (Weissermel, 2003). Halkanın uzaysal

konformerlerinin dört formda bulunabilmesi mümkün iken (Sloan, 1969) yapı en çok sandalye formunda bulunmayı tercih eder (Parkin, 2004; Narziev, 1987).

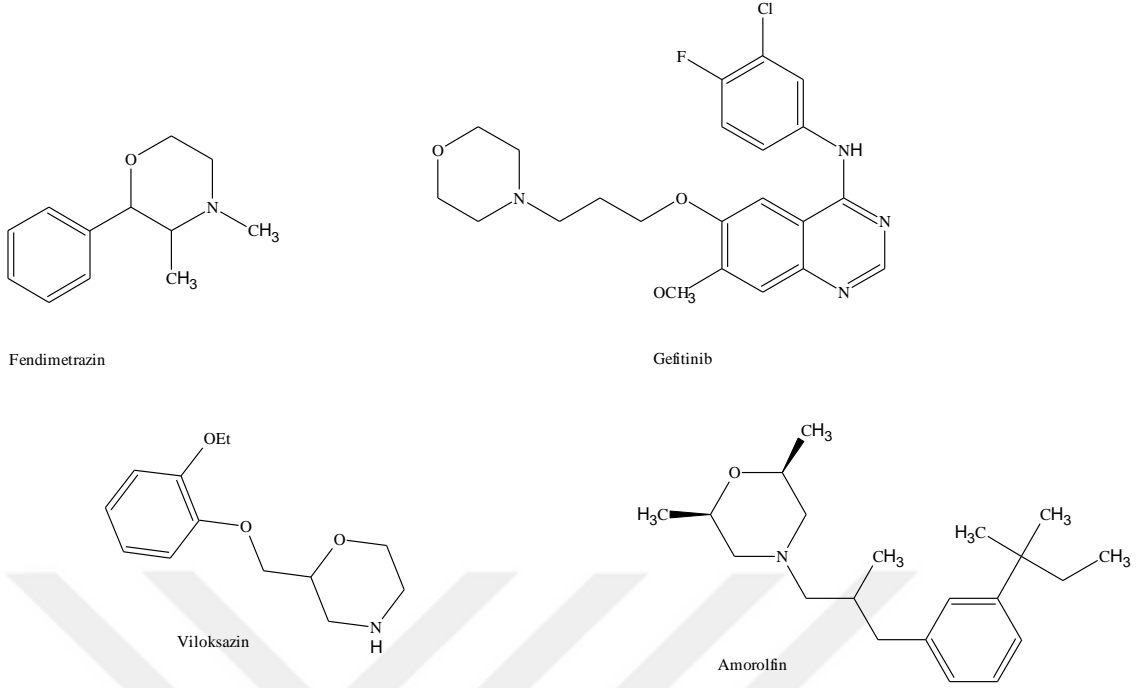


Şekil 53. Morfolin halkasının konformerleri

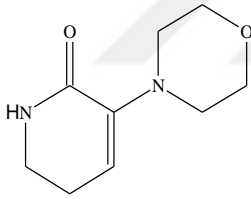
Morfolin gibi birçok organik bileşikler benzer şekilde, organik kimyasal sentezler için katalizör olarak kullanılır. Örneğin, antibiyotik ve anti kanserojen ilaçların farmakolojik hazırlığında kullanılır.

1.7.2. Morfolin ve Türevlerinin Biyolojik Aktifliği

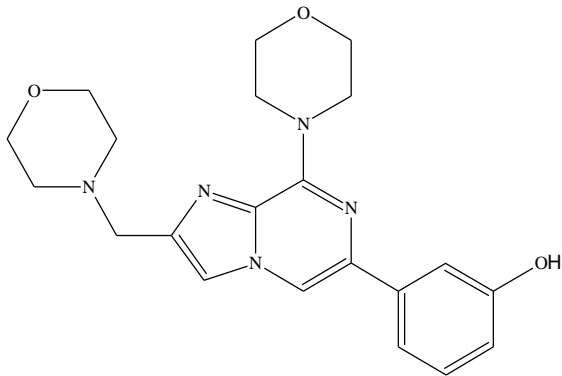
Morfolin halkası, etkileri bilinen birçok bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Bu bileşiklere antikanser etkili Gefitinib (West, 2004); antifungal etkili Fenpropimorf (Onyewu, 2003), Amorolfın, UR-9746, UR-9751 (Lecha, 2008; Clemons, 1997), analjezik etkili Destromoramit (Janssen, 1982); antidepresan etkili Viloksazin (Bulatov, 1999); santral sinir sistemi stimülanı Fendimetrazin (Basavaraja, 2010); antihiperlipidemik etkili Teomorfolin (Franzone, 1988) ve bir antibiyotik olan Linezolid (Perry, 2001) örnek verilebilir.



Şekil 54. Morfolin halkası taşıyan bazı ilaçlar



Şekil 55. Morfolin halkası içeren antikanser etkili ilaç etken maddesi



Şekil 56. Morfolin halkası içeren PI3K inhibitörü

Morfolin çok yönlü olarak birçok alanda kullanılan önemli bir moleküldür. Morfolin boyalar, balmumu ve çam sakızı gibi maddelerin çözülmesinde, çözücü olarak kullanılır. Özellikle Morfolinin alkil türevleri poliüretan köpüklerin üretiminde katalizör olarak kullanılır. Son zamanlarda, morfolin molekülünün boya ve bölgesel anestezi de morfolin molekülü türevlerinin de biyosensörlerin ara maddesi olarak kullanılması yaygın bir şekilde rastlanmaktadır. Morfolin antioksidanlar için çözücü olarak kullanılır. Morfolin ve onun türevleri metaller ve onların birçok alaşımlarında korozyonu yavaşlatıcı olarak kullanılır. Bu alanda hem deneysel hem de teorik metodlar heterosiklik bileşiklerin yapısal kararlılıkların incelenmesi yıllardan beri ilgi çekmektedir.



2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Mezürler, erlenmayerler, beherler, balonlar, nuçeerlenleri, huniler, bagetler, pipetler, pisetler, damlalıklar, süzgeç kağıtları,
- Karıştırma ve ısıtma işlemi için Heidolph MR Hei-Standart ve Stuart CC162 model manyetik karıştırıcılar,
- Tartımlar için Radwag As 220/C/2 model terazi,
- Kurutma işlemi için JSR JSOF-100 model etüv,
- Büchi R-200 model evaporatör,
- Stuart SMP30 model erime noktası tayin cihazı,
- AntonPaar Microwave Synthesis Reactor Monowave 300 mikrodalga cihazı,
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum 100 Spektroskopisi cihazı,
- Kütle kromatogramları için ThermoScientific TSQ Quantum Access Max. Cihazı (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize)
- ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları için Agilent Premium 400 MHz (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- Molekül çizimleri ve adlandırmalar için ACD/Labs Software 6.0 ChemSketch programı kullanıldı.

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Reaktifler: Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasallar ve maddelerin temin edildikleri yerler Tablo 3’de verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Tablo 3. Kullanılan çözücü ve kimyasallar

Bileşik İsmi	Ticari Firma İsmi
Aseton	Merck
Etanol	Merck
Metanol	Merck
Dimetilformamit	Merck
Potasyum Karbonat	Merck
4-Metilpiperazin	Merck
5-Kloro-2-Nitroanilin	Merck
Amonyak	Tekim
Etil asetat	Tekkim
4-Klorobenzaldehit	Fluka
Sodyum hidrosülfid	Sigma-Aldrich
Vanilin	Merck
2-Piridinkalbaldehit	Merck
Benzaldehit	AlliedSignal
3-Bromo-4-Florobenzaldehit	Alfa Aesar
3,4-Dihidroksibenzaldehit	Merck
4-Hidroksibenzaldehit	Merck
4-Dimetilaminobenzaldehit	Merck
Morfolin	Abcr-Gmbh

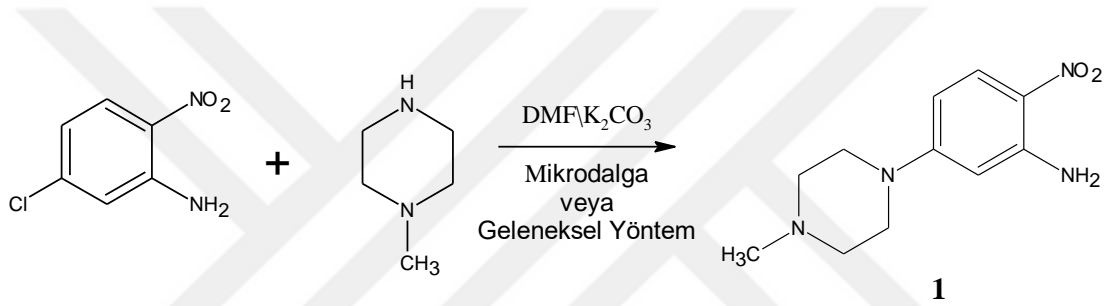
Çözücüler: Metanol, aseton, etanol, etil asetat, petrol eteri, saf su, NMR spektrumlarının alımında DMSO-*d*₆, ve D₂O gibi döteryumlu çözücüler kullanıldı.

Kurutucular: P₂O₅, CaCl₂ ve silika jel.

2.2. Metod

2.2.1. 5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin (1)

Çalışmanın ilk basamağında literatüre uygun olarak 5-kloro-2-nitroanilin çıkış bileşiği 1-metil piperazin ile etkileştirilerek 5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin **1** bileşiği elde edilmiştir. Ayrıca literatürden farklı olarak mikrodalga ışıma yöntemi kullanılarak **1** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiş ve çok daha kısa süre içerisinde ve daha yüksek verimde **1** nolu bileşiğin elde edildiği görülmüştür. (Harapanhalli vd., 1996).



Şekil 57. 5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

5 g (37,5 mmol) K₂CO₃ ve 3,1 ml (28,6 mmol) 4-Metilpiperazin alınarak 20 ml DMF içerisinde karıştırıldı. 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 4 g (23,2 mmol) 5-Klor-2-nitroanilin ilave edilip 24 saat boyunca geri soğutucu altında 120 °C’de ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Karışım buzlu suya ilave edilip çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile kristallendirildi ve bileşik **1** olarak isimlendirildi (Harapanhalli vd., 1996). Elde edilen bileşiğe ilişkin spektral verilerin, literatür ile uyum içerisinde olduğu görüldü. (Verim: 4,25 g, %78)

Yöntem 2

0,2 g (1.5 mmol) K_2CO_3 ve 0,13 ml (1.2 mmol) 4-Metilpiperazin mikrodalga tüpüne alınıp üzerine 7 ml DMF ilave edildi. Karışım üzerine 0.172 g (1 mmol) 5-Klor-2-nitroanilin ilave edilip 300 W, 120 °C'de 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile kristallendirildi ve bileşik **1** olarak isimlendirildi.

Verim: 0,21 g, %91

Molekül Ağırlığı: 236,3 g/mol

Erime Noktası : 149-150 °C

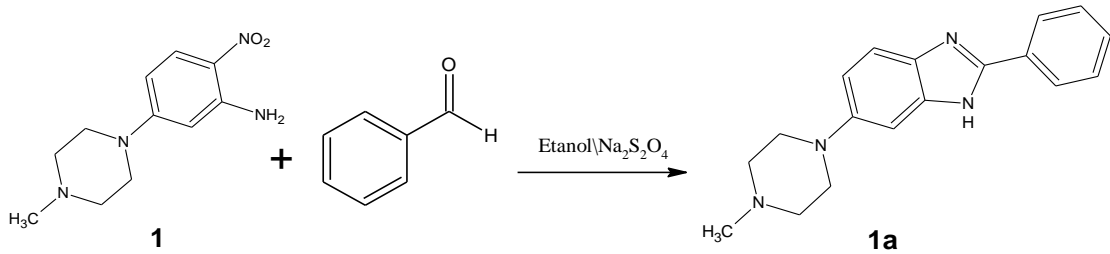
Molekül Formülü: $C_{11}H_{16}N_4O_2$

IR Spektrumu: Şekil 76

1H -NMR Spektrumu: Şekil 77

^{13}C -NMR Spektrumu: Şekil 78

2.2.2. 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-fenil-1H-benzimidazol (**1a**)



Şekil 58. 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-fenil-1H-benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,1 ml (1 mmol) benzaldehit bir balona alınıp üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g $Na_2S_2O_4$ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım buzlu suya

ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol'de kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **1a** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,21 g, %72)

Yöntem 2

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,1 ml (1 mmol) benzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözünmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol'de kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **1a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim : 0,26 g , %90

Molekül Ağırlığı: 292,4 g/mol

Erime Noktası: 193-195 °C

Molekül Formülü: C₁₈H₂₀N₄

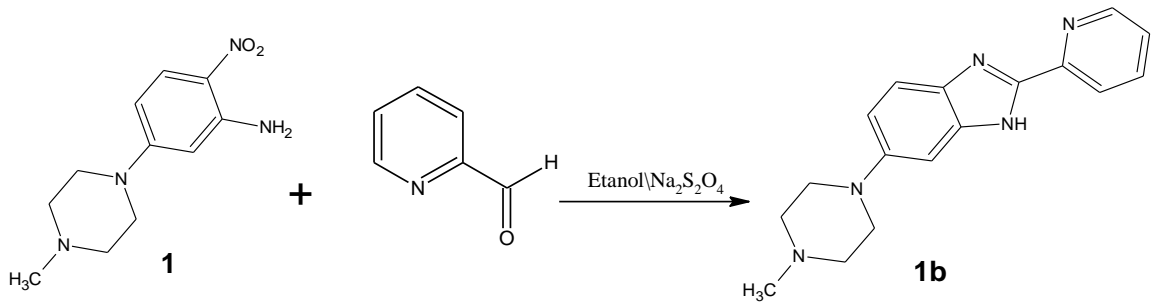
IR Spektrumu: Şekil 80

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 81

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 82

Kütle: Şekil 83

2.2.3. 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-piridin-2-il-1H-benzimidazol (**1b**)



Şekil 59. 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-piridin-2-il-1H-benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,12 ml (1 mmol) 2-piridinkarbaldehit bir balona alınıp üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C, 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat'da kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **1b** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,22 g, %75)

Yöntem 2

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,12 ml (1 mmol) 2-piridinkarbaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Karışım 70 °C' ye soğutulup buzlu suya ilave edildi çökme olmadı. Daha sonra karışım seyreltik NH₃ ile pH 7'ye ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etil asetat'da kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **1b** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim : 0,26 g, % 89

Molekül Ağırlığı: 293,4 g/mol

Erime Noktası: 153-155 °C

Molekül Formülü: C₁₇H₁₉N₅

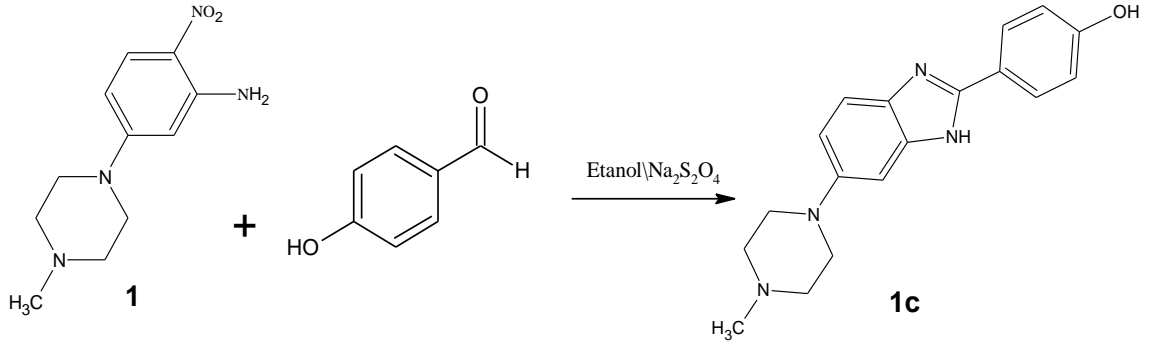
IR Spektrumu: Şekil 85

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 86

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 87

Kütle: Şekil 88

2.2.4. 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]fenol (1c)



Şekil 60. 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]fenol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,12 g (1 mmol) 4-hidroksibenzaldehit bir balona alınıp üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol'de kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **1c** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim:0,23 g, %75)

Yöntem 2

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,12 g (1 mmol) 4-hidroksibenzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol'de kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **1c** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,28 g , %90

Molekül Ağırlığı: 308,4 g/mol

Erime Noktası: 227-229 °C

Molekül formülü: C₁₈H₂₀N₄O

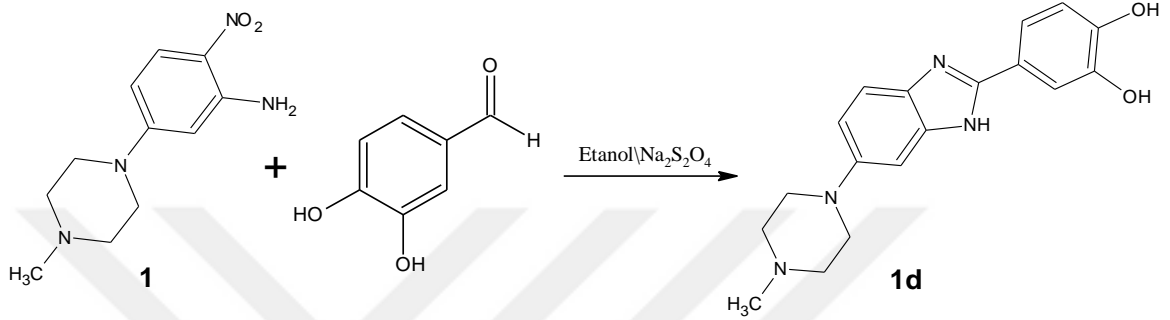
IR spektrumu: Şekil 90

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 91

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 92

Kütle: Şekil 93

2.2.5. 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzen-1,2-diol (**1d**)



Şekil 61. 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzen-1,2-diol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,14 g (1 mmol) 3,4-dihidroksibenzaldehit bir balona alınıp üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C’de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol’de ve etil asetat’da yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **1d** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim:0,24 g, %74)

Yöntem 2

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,14 g (1 mmol) 3,4-dihidroksibenzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım 70 °C’ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım

süzülüp etanol ve etil asetat'da yıkandı. DMF'de çözülüp çöktürüldü. CaCl₂ üzerinde kurutulup **1d** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,30 g , % 93

Molekül Ağırlığı: 324,4 g/mol

Erime Noktası: 210-212 °C

Molekül Formülü: C₁₈H₂₀N₄O₂

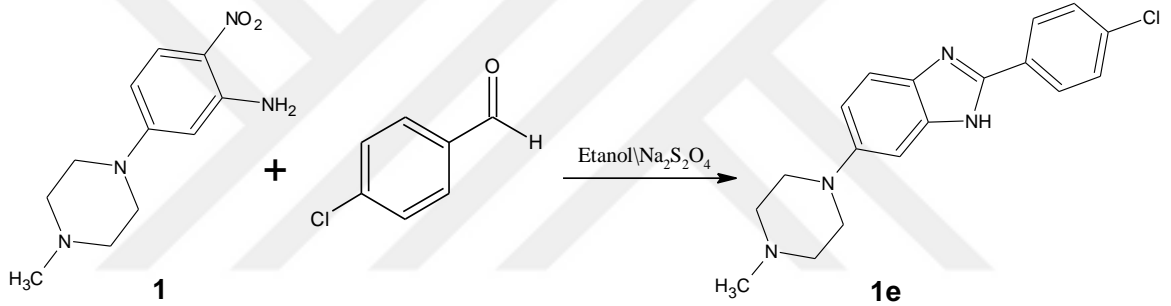
IR spektrumu: Şekil 95

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 96

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 97

Kütle: Şekil 98

2.2.6. 2-(4-Klorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol (**1e**)



Şekil 62. 2-(4-Klorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,140 g (1 mmol) 4-klorobenzaldehit bir balona alınıp üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **1e** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim:0,25 g , %77)

Yöntem 2

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,140 g (1 mmol) 4-klorobenzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 120 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **1e** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,28g , %89

Molekül Ağırlığı: 326,8 g/mol

Erime Noktası: 218-220 °C

Molekül Formülü: C₁₈H₁₉ClN₄

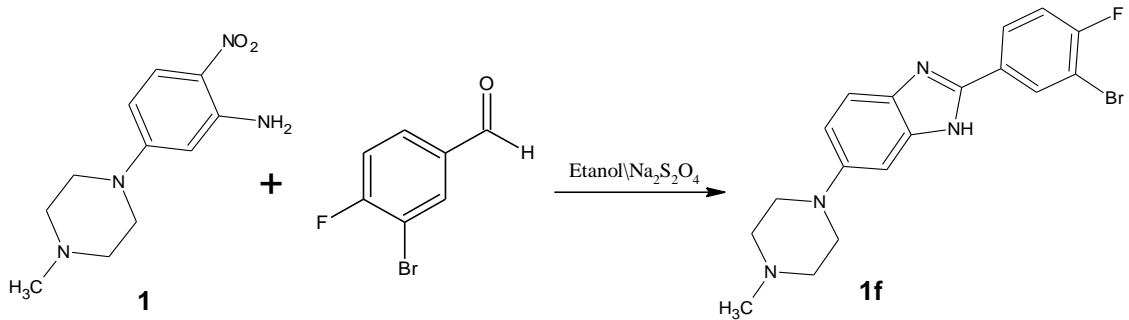
IR spektrumu: Şekil 100

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 101

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 102

Kütle: Şekil 103

2.2.7. 2-(3-Brom-4-florofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol (**1f**)



Şekil 63. 2-(3-Brom-4-florofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,202 g (1 mmol) 3-bromo-4-florobenzaldehit bir balona alınıp üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C’de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **1f** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim:0,29 g, %75)

Yöntem 2

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,202 g (1 mmol) 3-bromo-4-florobenzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım 70 °C’ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat’da kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **1f** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,32 g, %81

Molekül Ağırlığı: 389,3 g/mol

Erime Noktası: 213-215 °C

Molekül Formülü: C₁₈H₁₈BrFN₄

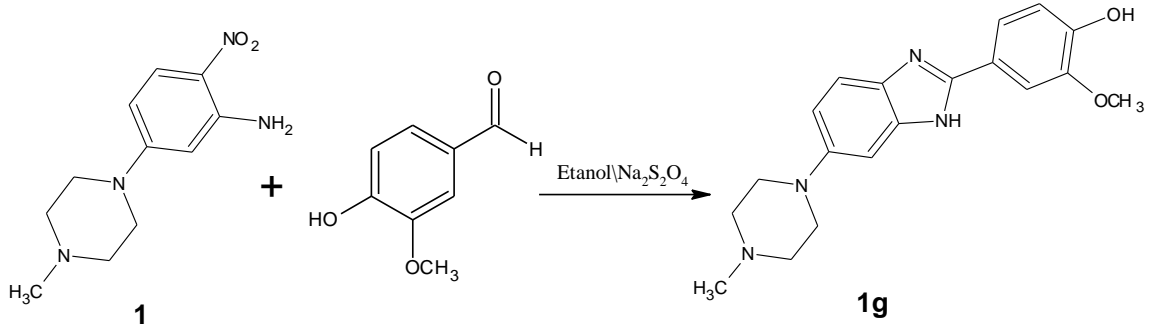
IR spektrumu: Şekil 105

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 106

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 107

Kütle: Şekil 108

2.2.8. 2-Metoksi-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]fenol (**1g**)



Şekil 64. 2-Metoksi-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]fenol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,304 g (1 mmol) vanilin bir balona alınıp üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ilave edilerek $120\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile kristallendirildi ve CaCl_2 üzerinde kurutulup **1g** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim:0,24 g , %71)

Yöntem 2

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,304 g (1 mmol) vanilin mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ilave edilerek 300 W, $150\text{ }^\circ\text{C}$ 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Karışım $70\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye soğutulup buzlu suya ilave edildi çökme olmadı. Daha sonra karışım seyreltik NH_3 ile pH 7'ye ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile kristallendirildi ve CaCl_2 üzerinde kurutulup **1g** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim:0,30 g , % 91

Molekül Ağırlığı: 338,4 g/mol

Erime Noktası: 248-250 $^\circ\text{C}$

Molekül Formülü: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$

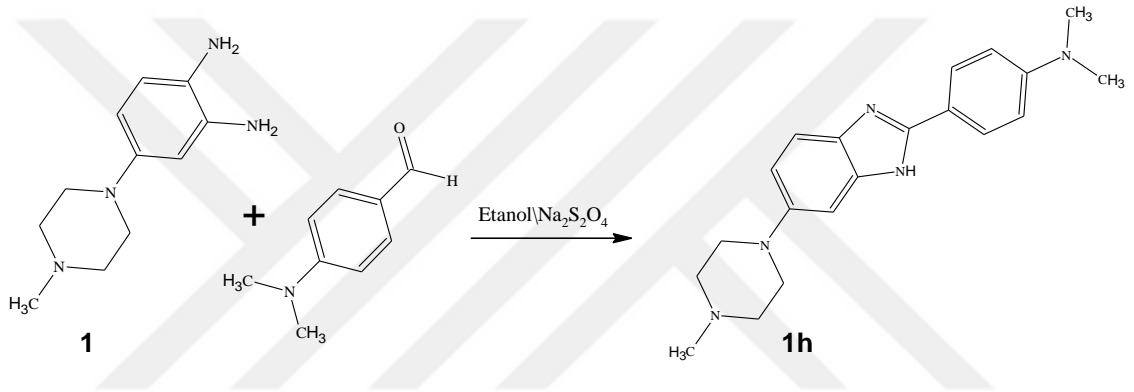
IR spektrumu: Şekil 110

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 111

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 112

Kütle: Şekil 113

2.2.9. N,N-Dimetil-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]anilindimetil{4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]fenil}amin (1h)



Şekil 65. N,N-Dimetil-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]anilindimetil{4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]fenil}amin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem1

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,148 g (1 mmol) 4-dimetilaminobenzaldehit bir balona alınıp üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **1h** bileşiği olarak tanımlandı (Verim:0,26 g, %78) (Singh vd., 2000).

Yöntem 2

0,236 g (1 mmol) **1** bileşiği ve 0,148 g (1 mmol) 4-dimetilaminobenzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ve etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **1h** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,28 g , %84

Molekül Ağırlığı: 335,4 g/mol

Erime Noktası: 278-280 °C

Molekül Formülü: C₂₀H₂₅N₅

IR spektrumu: Şekil 115

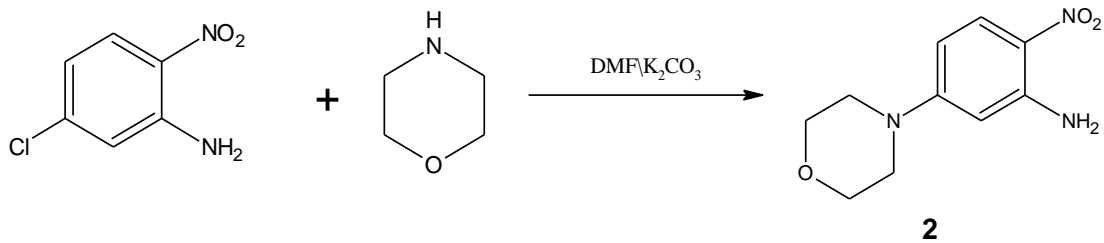
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 116

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 117

Kütle: Şekil 118

2.2.10. (5-Morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin (**2**)

Çalışmanın ilk basamağında literatürde kayıtlı olan yöntem kullanılarak 5-Kloro-2-nitroanilin bileşiğinden (5-Morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin sentezlenmiştir. (Charton vd., 2006). Bunun yanında **2** nolu bileşik literatürden farklı olarak mikrodalga ışımaya yöntemi kullanılarak da sentezlenmiştir.



Şekil 66. (5-Morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

5 g (37,5 mmol) K_2CO_3 ve 1,72 ml (28,8 mmol) morfolin alınarak 20 ml DMF içerisinde karıştırıldı. 5 dk sonra üzerine 4 g (23,2 mmol) 5-klor-2-nitroanilin ilave edilerek 150 °C 24 saat boyunca ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Karışım buzlu suya ilave edilip çöktürüldü. Çöken kısım süzülerek etanol'da kristallendirildi ve bileşik **2** olarak isimlendirildi (Charton vd., 2006). Elde edilen bileşiğe ilişkin spektral verilerin literatürde verilen ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür. (Verim: 4g, %77)

Yöntem 2

0,84 g (6 mmol) K_2CO_3 ve 0,3 ml (5 mmol) morfolin mikrodalga tüpüne alınıp üzerine 10 ml DMF ilave edildi. Karışım üzerine 0.86 g (5 mmol) 5-klor-2-nitroanilin ilave edilip 300 W, 120 °C'de 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra 70 °C'ye soğutulup karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol ile kristallendirildi ve bileşik **2** olarak isimlendirildi. Elde edilen bileşiğe ilişkin spektral verilerin literatür ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

Verim: 0,99 g, %89

Molekül Ağırlığı: 223,2 g/mol

Erime Noktası: 170-172 °C

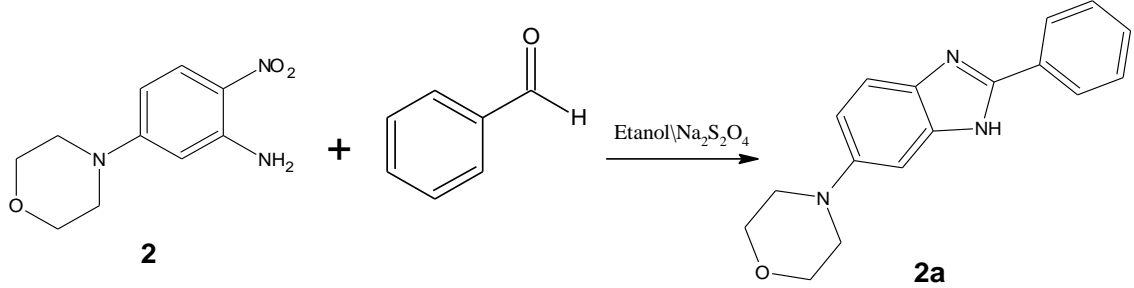
Molekül Formülü: $C_{10}H_{13}N_3O_3$

IR spektrumu: Şekil 120

1H -NMR Spektrumu: Şekil 121

^{13}C (APT)-NMR Spektrumu: Şekil 122

2.2.11. 6-Morfolin-4-il-2-fenil-1H-benzimidazol (2a)



Şekil 67. 6-Morfolin-4-il-2-fenil-1H-benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,1 ml (1 mmol) benzaldehit bir balona alınıp üzerine 10 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g (30 mmol) Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C’de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **2a** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,20 g, %72)

Yöntem 2

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,1 ml (1 mmol) benzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 2 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım 70 °C’ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **2a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,26 g, % 93

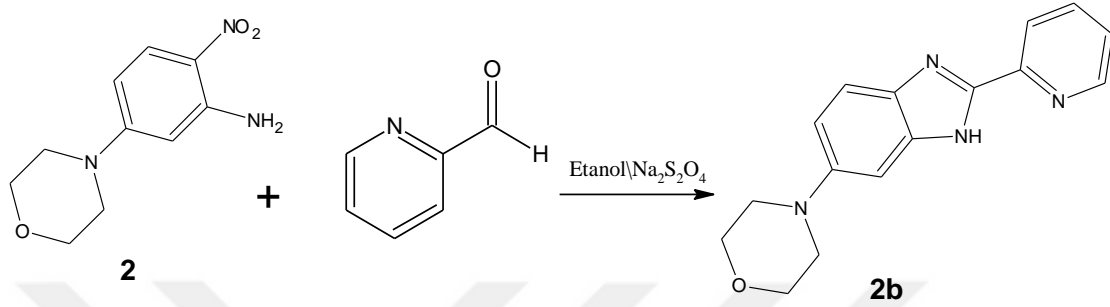
Molekül Ağırlığı: 279,3 g/mol

Erime Noktası: 225-226 °C

Molekül Formülü: C₁₇H₁₇N₃O

IR spektrumu: Şekil 124

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 125

2.2.12. 6-Morfolin-4-il-2-piridin-2-il-1H-benzimidazol (2b)**Şekil 68.** 6-Morfolin-4-il-2-piridin-2-il-1H-benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu**Yöntem 1**

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,12 ml (1 mmol) 2-piridinkarbaldehit bir balona alınıp üzerine 10 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ve etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2b** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,21 g, %75)

Yöntem 2

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,12 ml (1 mmol) 2-piridinkarbaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 5 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 2 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ile etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2b** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,25 g , %86

Molekül Ağırlığı: 280,3 g/mol

Erime Noktası: 212-214 °C

Molekül Formülü: C₁₆H₁₆N₄O

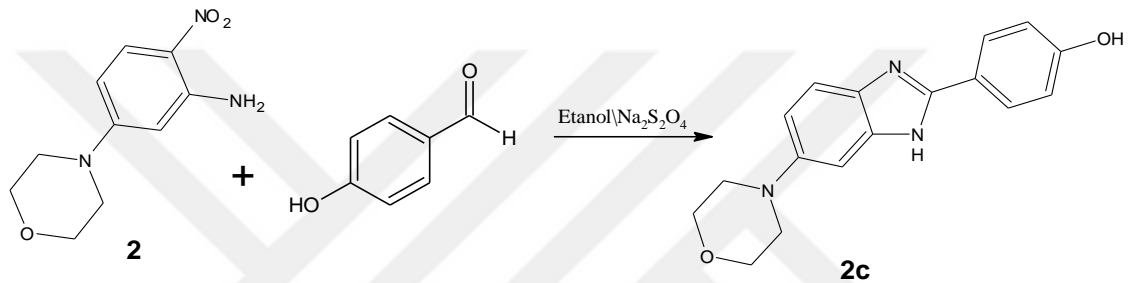
IR spektrumu: Şekil 129

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 130

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 131

Kütle: Şekil 132

2.2.13. 4-(6-Morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)fenol (2c)



Şekil 69. 4-(6-Morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)fenol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,12g (1 mmol) 4-hidroksibenzaldehit bir balona alınıp üzerine 10 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ve etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2c** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,23 g, %78)

Yöntem 2

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,12g (1 mmol) 4-hidroksibenzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha

sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol'de ve etil asetat'da yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2c** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,26 g, %88

Molekül Ağırlığı: 295,3 g/mol

Erime Noktası: 286-288 °C

Molekül Formülü: C₁₇H₁₇N₃O₂

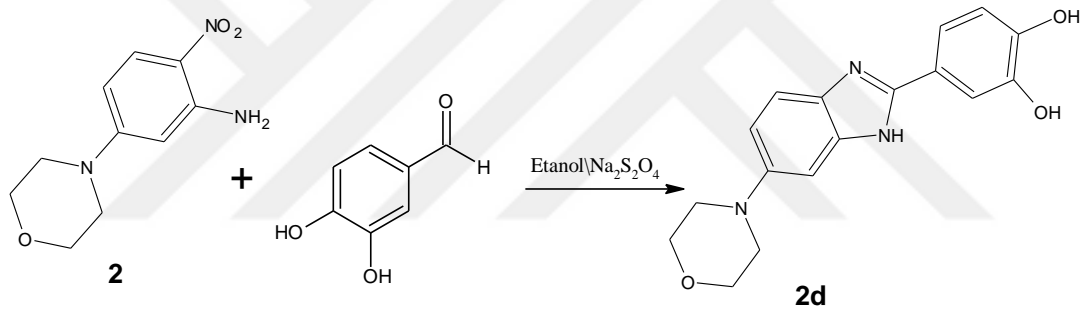
IR spektrumu: Şekil 134

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 135

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 136

Kütle: Şekil 137

2.2.14. 4-(6-Morfolin-4-il-1*H*-benzimidazol-2-il)benzen-1,2-diol (**2d**)



Şekil 70. 4-(6-Morfolin-4-il-1*H*-benzimidazol-2-il)benzen-1,2-diol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,14g (1 mmol) 3,4-dihidroksibenzaldehit bir balona alınıp üzerine 10 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ve etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2d** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,22 g, %71)

Yöntem 2

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,14g (1 mmol) 3,4-dihidroksibenzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 2 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol ve etil asetat'da yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2d** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim : 0,29 g, %91

Molekül Ağırlığı: 311,3 g/mol

Erime Noktası: 281-283 °C

Molekül Formülü: C₁₇H₁₇N₃O₃

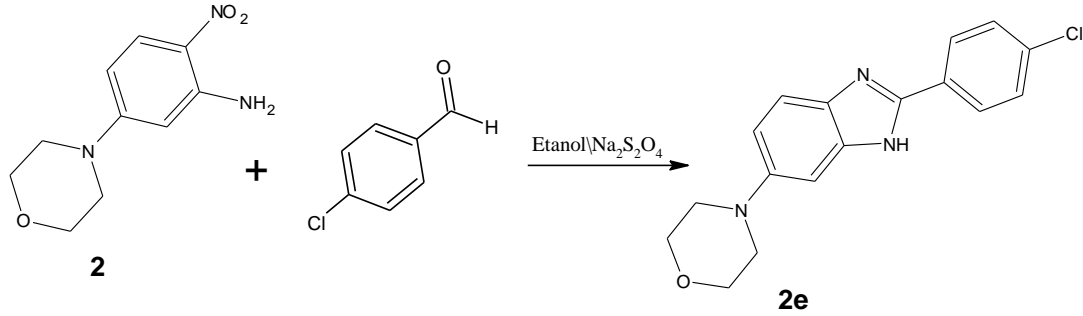
IR spektrumu: Şekil 139

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 140

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 141

Kütle: Şekil 142

2.2.15. 2-(4-Klorofenil)-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol (**2e**)



Şekil 71. 2-(4-Klorofenil)-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,14g (1 mmol) 4-klorobenzaldehit bir balona alınıp üzerine 10 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı.

Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ve etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2e** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,23 g, %74)

Yöntem 2

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,14g (1 mmol) 4-klorobenzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ve etanol'de yıkandı CaCl₂ üzerinde kurutulup **2e** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,28 g, %90

Molekül Ağırlığı: 313,8 g/mol

Erime Noktası: 191-193 °C

Molekül Formülü: C₁₇H₁₆ClN₃O

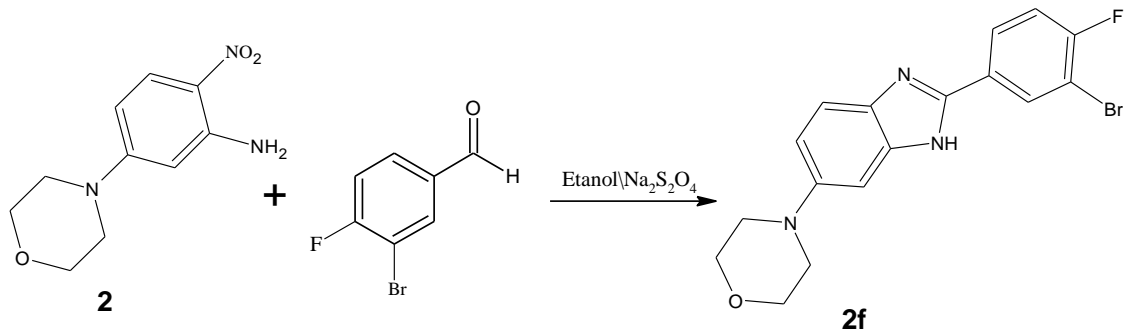
IR spektrumu: Şekil 144

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 145

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 146

Kütle: Şekil 147

2.2.16. 2-(3-Bromo-4-florofenil)-6-mofolin-4-il-1H-benzimidazol (**2f**)



Şekil 72. 2-(3-Brom-4-florofenil)-6-mofolin-4-il-1H-benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,20 g (1 mmol) 3-brom-4-florobenzaldehit bir balona alınıp üzerine 10 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat'da kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2f** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,29 g, %77)

Yöntem 2

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,20 g (1 mmol) 3-brom-4-florobenzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat'da kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup **2f** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,36 g, %95

Molekül Ağırlığı: 376,2 g/mol

Erime Noktası: 163-165 °C

Molekül Formülü: C₁₇H₁₅BrFN₃O

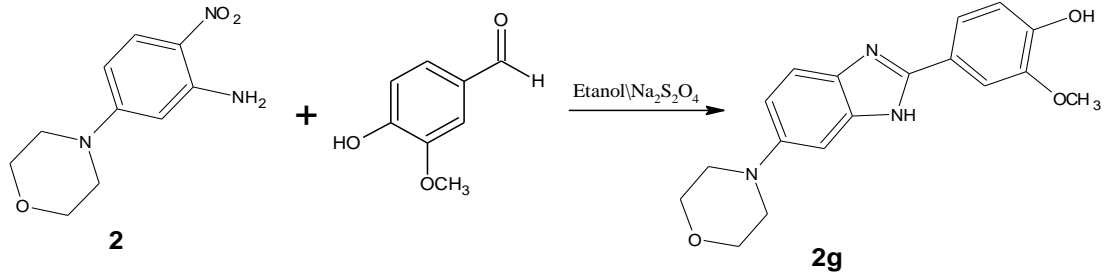
IR spektrumu: Şekil 149

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 150

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 151

Kütle: Şekil 152

2.2.17. 2-Metoksi-4-(6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)fenol (2g)



Şekil 73. 2-Metoksi-4-(6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)fenol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,15 g (1 mmol) vanilin bir balona alınıp üzerine 10 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ve etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2g** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,23 g, %71)

Yöntem 2

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,15 g (1 mmol) vanilin mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat'da ve etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2g** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,28 g, %88

Erime Noktası: 243-245 °C

IR spektrumu: Şekil 154

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 156

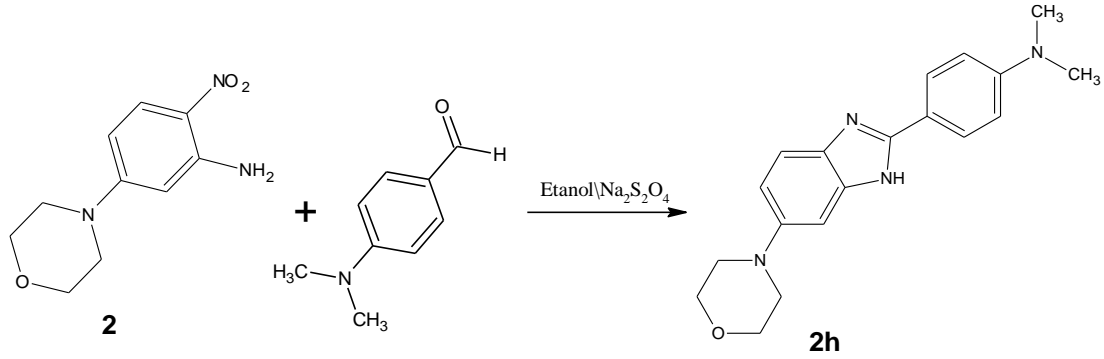
Molekül Ağırlığı: 325,4 g/mol

Molekül Formülü: C₁₈H₁₉N₃O₃

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 155

Kütle: Şekil 157

2.2.18. 2-(4-Dimetilaminofenil)-6-morfolin-4-il)-1H-benzimidazol (2h)



Şekil 74. 2-(4-Dimetilaminofenil)-6-morfolin-4-il)-1H-benzimidazol (2h) bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,14g (1 mmol) 4-dimetilaminobenzaldehit bir balona alınıp üzerine 10 ml mutlak etanol ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0,6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 120 °C'de 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat ve etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2h** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,25 g, %78)

Yöntem 2

0,22 g (1 mmol) **2** bileşiği ve 0,14g (1 mmol) 4-dimetilaminobenzaldehit mikrodalga tüpüne konulup üzerine 7 ml mutlak etanol ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Üzerine 3 ml suda çözülmüş 0.6 g Na₂S₂O₄ ilave edilerek 300 W, 150 °C 15 dk boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi (Etil asetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım 70 °C'ye soğutulup buzlu suya ilave edilerek çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etil asetat'da ve etanol'de yıkandı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2h** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 0,28 g, %89

Erime Noktası:244-246 °C

IR spektrumu: Şekil 159

¹³C(APT)-NMR Spektrumu: Şekil 161

Molekül Ağırlığı: 322,4 g/mol

Molekül Formülü: C₁₉H₂₂N₄O

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 160

Kütle: Şekil 162



2.3. Biyolojik çalışmalar

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan ve α -glukozidaz aktiviteleri incelenmiştir.

2.3.1. Antioksidan Aktivitelerin İncelenmesi

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasitelerini değerlendirmek amacıyla bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite (CUPRAC) ve demir indirgeme antioxidant güç yöntemleri kullanıldı. Bileşiklerin radikal söndürme aktiviteleri ise ABTS⁺ (2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) ve DPPH[•] (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal temizleme metodu kullanılarak incelendi.

2.3.1.1 Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC)

Metod, bakır(II)-neokuproin kompleksinin ortama antioksidan çözeltisi ilave edilmesi sonucunda bakır(I)-neokuproine indirgenmesi esasına dayanmaktadır (Apak vd., 2004; Mentşe vd., 2015). 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 olan amonyum asetat tamponu çözeltilerinin herbirinden 1'er mL pipetlendi. Her bir test bileşiğinden kendi deney tüpüne 5 μ L ilave edilerek vorteksledi. Son hacmi 4.1 mL' ye tamamlamak için yeteri miktarda 1095 μ L saf su ilave edilerek tekrar vorteksledi. Aynı işlemler Trolox[®] standardı içinde gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 50 dakika inkübasyona bırakılan deney tüplerinin absorbansı 450 nm' de (1601UV-Shimadzu, Australia) ölçülerek, standart Trolox[®] eğrisinden (32 – 16 – 8 – 4 – 2 – 1 – 0.5 – 0.25 mM Trolox[®], ($r^2=0.999$)) her bir madde için mg madde başına düşen mM Trolox[®] eşdeğeri antioksidan kapasite (mM TEAC/mg madde) hesaplandı.

2.3.1.2 Demir (III) İyonu İndirgeme Antioksidan Güç Tayini (FRAP)

Yöntemin esası spektrofotometrede 593 nm'de Fe^{2+} – TPTZ (kompleksinin oluşturduğu absorbansın ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Benzie ve Strain, 1999).

Demir (III) iyonu indirgeme antioksidan güç tayini yöntemi total antioksidan kapasitenin belirlenmesinde sıkça kullanılan bir metottür. Öncelikle, 300 mM ve pH'sı 3.6 olan asetat tamponu, 40 mM HCl içerisinde çözülmüş 10 mM TPTZ (2,4,6-tris(2-pyridyl)-s-triazine ve 20 mM $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ çözeltileri hazırlandı. Taze olarak hazırlanan bu çözeltiler 10:1:1 oranında karıştırılarak FRAP reaktifi elde edildi. Deney tüplerine antioksidan aktivitesi belirlenecek örneklerden 100' er μL aktarılarak her bir örnek tüpüne 3000 μL FRAP reaktifi ilave edildi ve vortekslendi. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilen reaksiyon karışımlarının 593 nm'de absorbansları okundu. Aynı işlemler 15.63 – 31.25 – 62.5 – 125 – 250 – 500 – 1000 μM konsantrasyonlarda hazırlanan $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ standardı ($r^2=0.999$) içinde gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakılan deney tüplerinin absorbansı 593 nm' de (1601UV-Shimadzu, Australia) ölçülerek, standart $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ eğrisinden her bir madde için mg madde başına düşen mM $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ eşdeğeri antioksidan kapasite (mM $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ / mg madde) hesaplandı.

2.3.1.3 ABTS•+ Katyonik Radikal Temizleme Yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin $ABTS^{•+}$ [2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)] radikal söndürme aktivitesi literatürde varolan metoda göre çalışıldı (Re vd., 1996; Yılmaz vd., 2017). ABTS nin su içerisinde 7 mM' lık çözeltisi hazırlandı ve bu çözeltinin 10 mL' si 2.45 mM 5 mL potasyum persülfat çözeltisi ile karıştırılarak ve $ABTS^{•+}$ kationik radikalın oluşumu için 18 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Oluşan radikal çözeltisi 734 nm'de 0.700 ± 0.020 absorbans verecek şekilde, pH'sı 7.4 fosfat tamponu (PBS) ile seyreltildi. 200 μL test bileşiği (DMSO içerisinde çözülmüş) 1800 μL radikal çözeltisine eklendi, vortekslendi ve 5 dakika sonra UV-Visible spektrofotometrede (1601UV-Shimadzu, Australia) 734 nm dalga boyunda absorbansları okundu. Kateşin, troloks ve askorbik asit standart olarak kullanıldı.

Bileşiklerin ve standartların radikal temizleme (scavenge) değeri aşağıdaki formülden hesaplandı. Çalışma her bir madde ve standart için üç tekrarlı yapıdı.

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

2.3.1.4 DPPH• Radikali Temizleme Yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikali temizleme aktivitesi literatürde varolan metod kullanılarak gerçekleştirildi (Menteşe vd., 2015; Brandwilliams vd., 1995). Taze olarak metanol içerisinde hazırlanan 0.1 mM DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) çözeltisinden 1200 µL deney tüplerinde bulunan DMSO içerisinde çözülmüş olan 300 µL test bileşiği üzerine ilave edildi ve vortekslendi. Karanlıkta 50 dakika inkübe edilen reaksiyon karışımının 517 nm’de (1601UV-Shimadzu, Australia) absorbansları okundu ve her bir madde konsantrasyonu için % radikal temizleme aktiviteleriasağıdaki formülden hesaplandı. Sentez maddeleri ile aynı konsantrasyonda standart olarak kateşin, troloks ve askorbik asit çalışıldı. Çalışma her bir madde ve standart için üç tekrarlı yapıdı.

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

2.3.2. Sentezlenen Bileşiklerin α-Glukozidaz İnhibitör Özelliklerinin İncelenmesi

Sentezlenen bileşiklerin anti-α-glukozidaz aktivitesi spektrofotometrik olarak ölçüldü ve ticari olarak satılan *Saccharomyces cerevisiae* (Sigma- Aldrich) α-glukozidazı kullanıldı (Özil ve vd., 2016) 50 mM ve pH’sı 6.8 olan fosfat tamponu içerisinde 20 U/mL olacak şekilde enzim çözeltisi hazırlandı. Test edilecek bileşikler %70’ lik metanol içerisinde seyreltildi. Deney tüpü içerisine 200 µL test bileşiği, 5 µL α-glukozidaz enzimi ve 1245 µL fosfat tamponu (50 mM, pH: 6.8) ilave edildi. Reaksiyon karışımı vortekslendi ve oda sıcaklığında 15 dakika inkubasyona bırakıldı. Reaksiyon karışımına 2 mM p-nitrofenil-α-D-glukopiranosit çözeltisinden 250 µL ilave edildi ve 30 dakika sonra 400 nm’de tüplerin absorbansları okundu. Önemli inhibisyon

gözlener bileşiklerin IC_{50} değeri (kontrol tüpündeki enzim aktivitesini yarıya düşüren bileşik konsantrasyonu) hesaplandı.

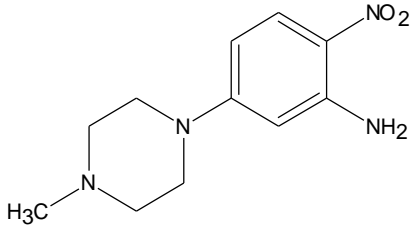


3. BULGULAR

Sentezlenen 14 adet orijinal bileşimin yapı aydınlatılması için IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrumları kaydedilmiştir. Kaydı yapılan spektrumlara ilişkin spektral veriler bileşiklerin kodlarının altına verilmiştir. Tümü katı formda olan orijinal bileşiklerin IR spektrumları ATR yöntemi ile alınırken NMR spektrumları ise DMSO- d_6 çözücüsü içerisinde alınmıştır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında DMSO- d_6 'dan ileri gelen metil pikleri 2,48-2,67 ppm aralığında, su pikleri ise 3,31-3,50 ppm aralığında gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma değeri olarak dötero çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.

Deneysel çalışmaların tümü Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir

Bileşik 1

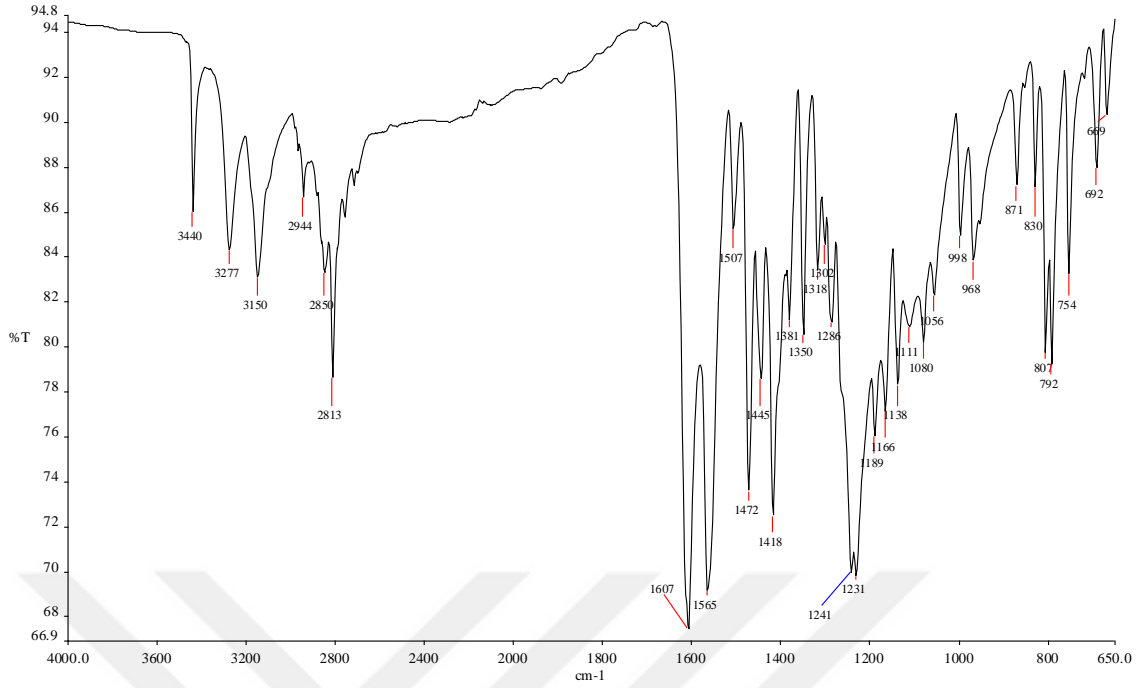


Şekil 75. 5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin bileşiği

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3440-3277 (NH₂), 3150 (Ar-CH), 2944 (alifatik-CH), 1565-1350 (NO₂), 1189 (C-N)

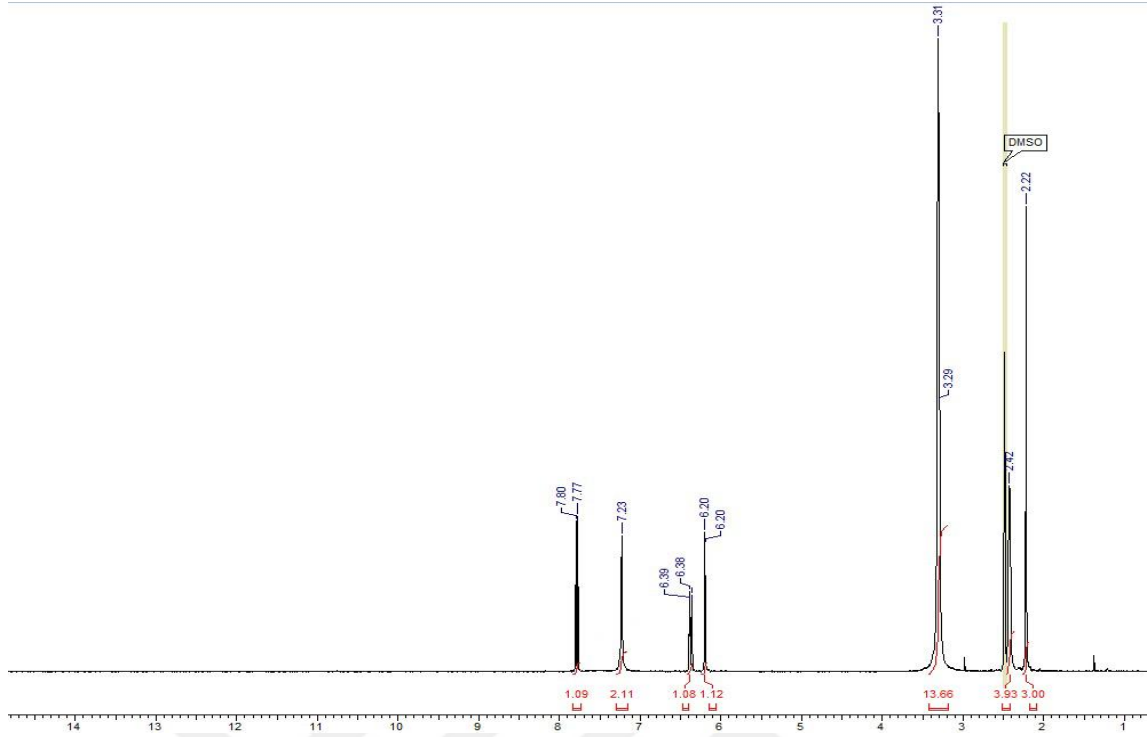
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.42 (bs, 4H, CH₂), 3.29 (bs, 4H, CH₂), 6.20 (s, 1H, Ar-H), 6.38 (d, *J*=12 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (s, 2H, NH₂), 7.79 (d, *J*=12 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 45.90 (CH₃), 46.48, 54.48 (CH₂) 98,01, 105,87, 127,58 (Ar-CH), 123,38, 148,73, 155,38 (Ar-C).



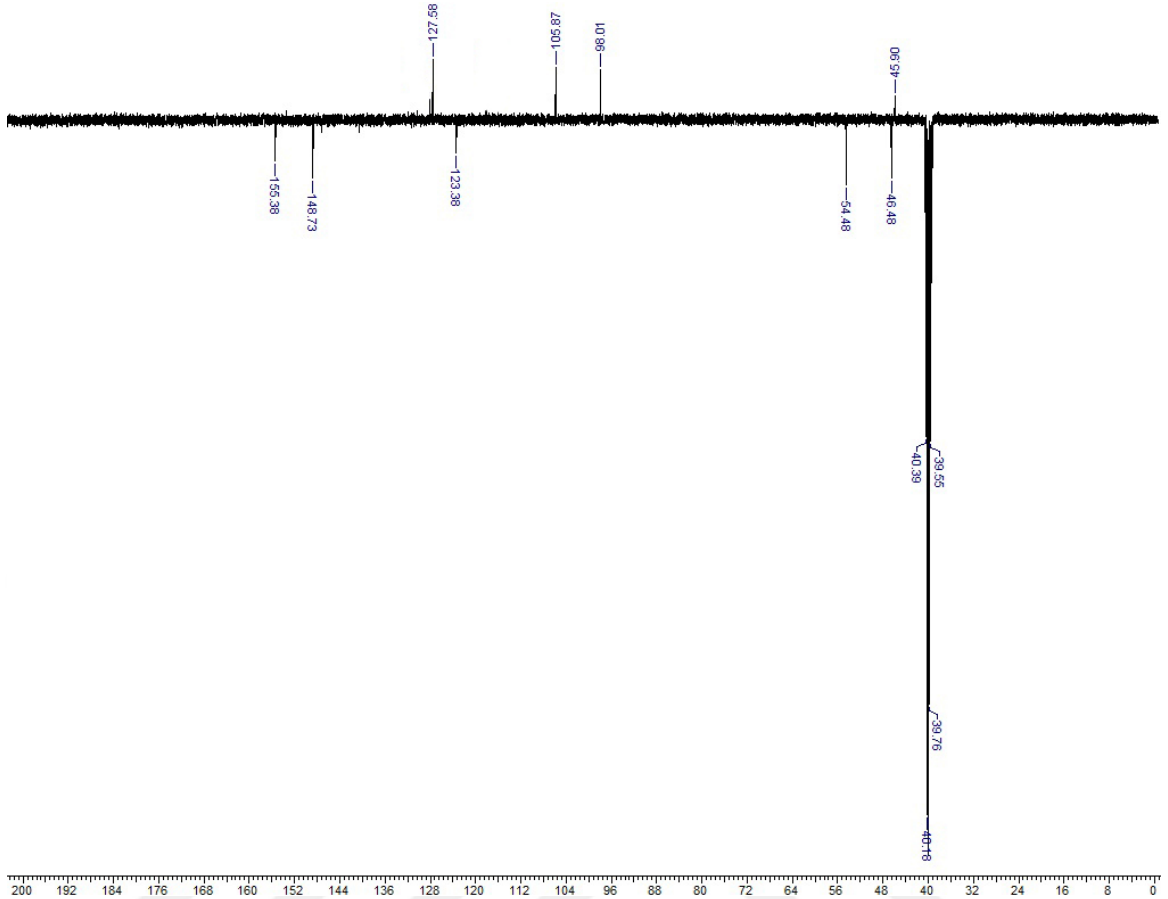
Şekil 76. Bileşik 1'nin IR spektrumu

1 nolu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde 3440 cm^{-1} ile 3277 cm^{-1} de gelen sinyallerin aromatik halkadaki NH_2 'lere ait olduğu ve 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen sinyallerin ise aromatik halkadaki NO_2 'lere ait olduğu görülmektedir. Bu bileşiğin IR spektrumu literatür (Harapanhalli vd., 1996) ile uyumludur.



Şekil 77. Bileşik 1'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

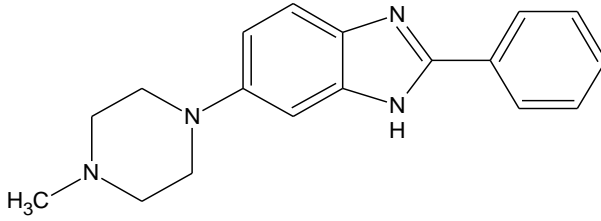
Bileşik 1 için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2,22 ppm'de singlet olarak gelen sinyal piperazin halkasına bağlı metil protonlarına aittir. 2,42 ppm'de triplet olarak gelen sinyal piperazin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Piperazin halkasındaki diğer metilen grubu $\text{DMSO-}d_6$ su piki altında kalmıştır. Yine 6,20 ppm ile 7,80 ppm arasında kalan gelen sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermektedir. 7,23 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}_2$ grubuna aittir ve beklenen integrasyonda gelmiştir. Bu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri literatür ile uyumludur.



Şekil 78. Bileşik 1'in $^{13}\text{C}(\text{APT})$ -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

Bileşik 1'in $^{13}\text{C}(\text{APT})$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 45,90 ppm'de gelen sinyal piperazin halkasına bağlı $-\text{CH}_3$ karbonuna aittir. 46,48 ppm ile 54,48 ppm'deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 98,01 ppm ile 127,58 ppm aralığında gelen üç sinyal aromatik halkada yer alan $-\text{CH}$ karbonlarına aittir. 123,38 ppm ile 155,58 ppm arasında yer alan üç sinyal ise kuarterner karbon atomuna ait olduğu görülmektedir. Bu bileşiğin $^{13}\text{C}(\text{APT})$ -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$) literatür ile uyumludur.

Bileşik 1a



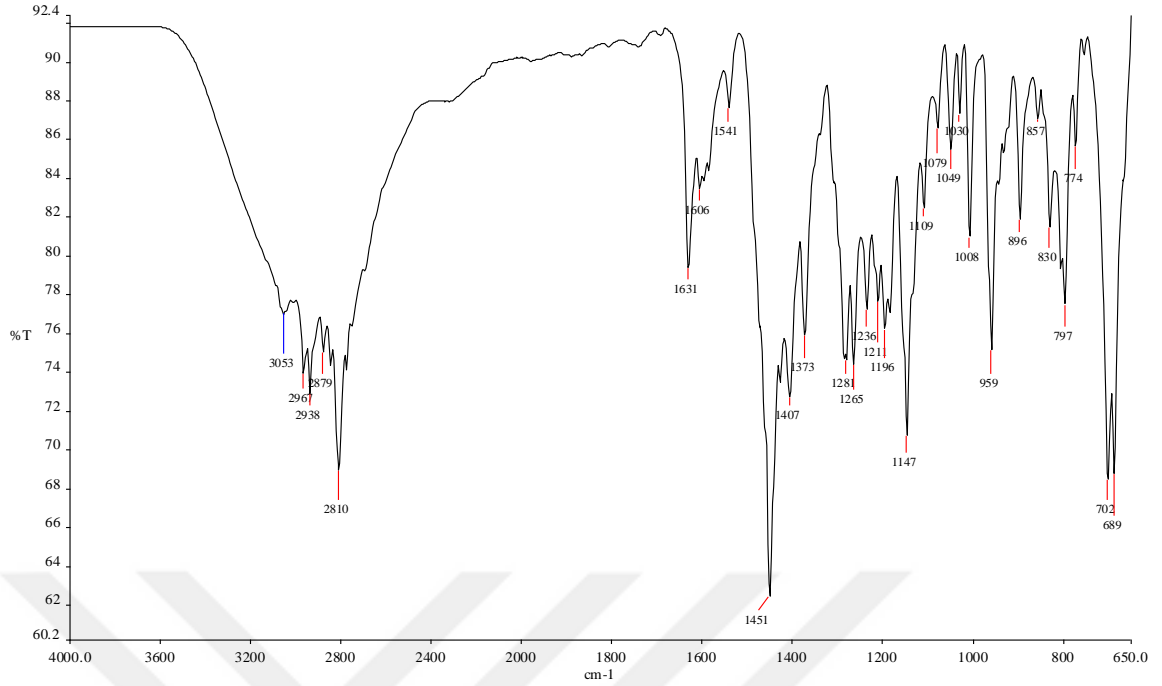
Şekil 79. 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-fenil-1H-benzimidazol bileşiği

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3053 (NH), 2968 (Ar-CH), 2810 (alifatik-CH), 1631 (C=N)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.48 (t, 4H, CH₂), 3.10 (t, 4H, CH₂), 6.89-8.09 (m, 8H, Ar-CH), 12.59 (s, H, NH).

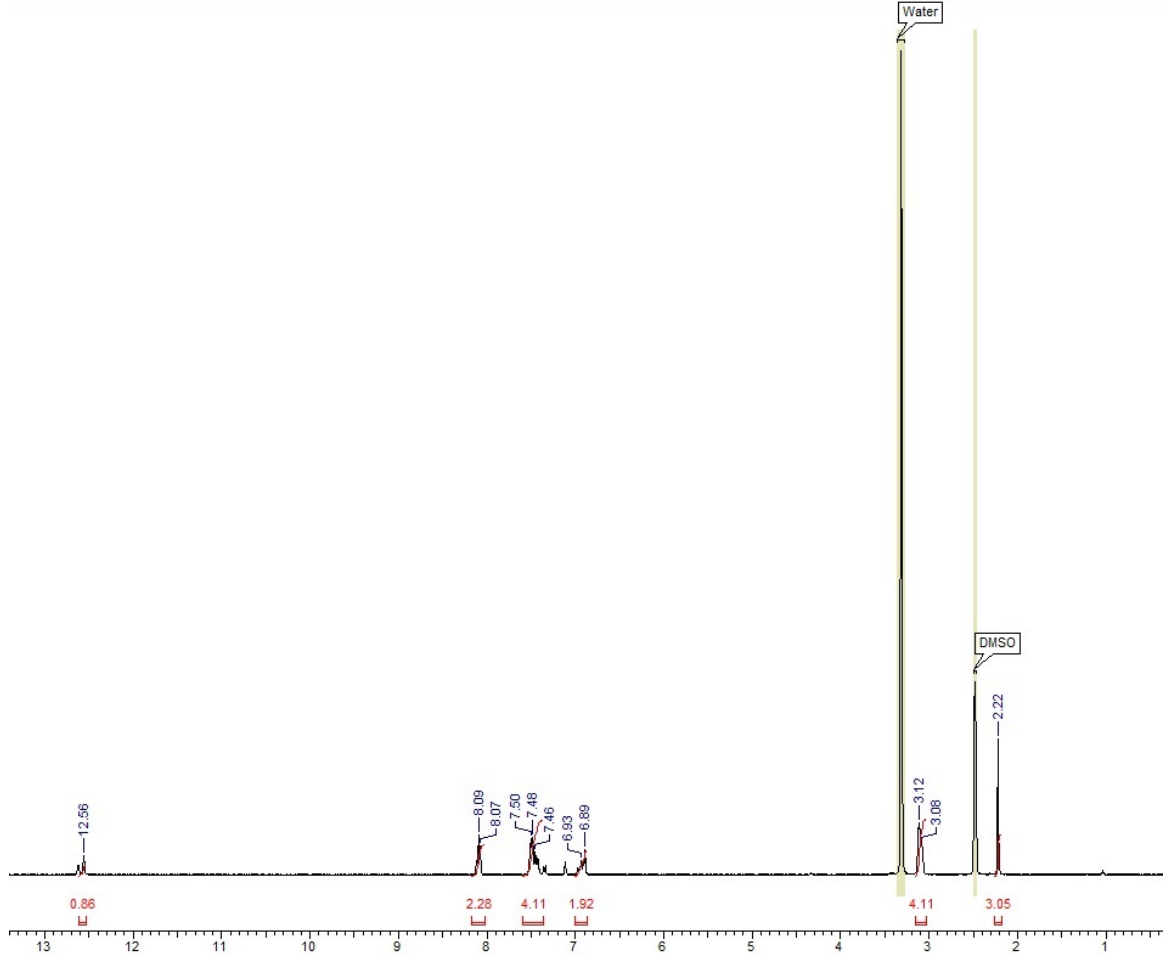
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 46.23 (CH₃), 50.13, 55.27 (CH₂), 105.53, 111.63, 113.99, 119.37, 126.38, 129.30 (Ar-CH), 130.91, 136.28, 138.37, 148.57, 150.31 (Ar-C).

MS: 293,0 [M+H]⁺



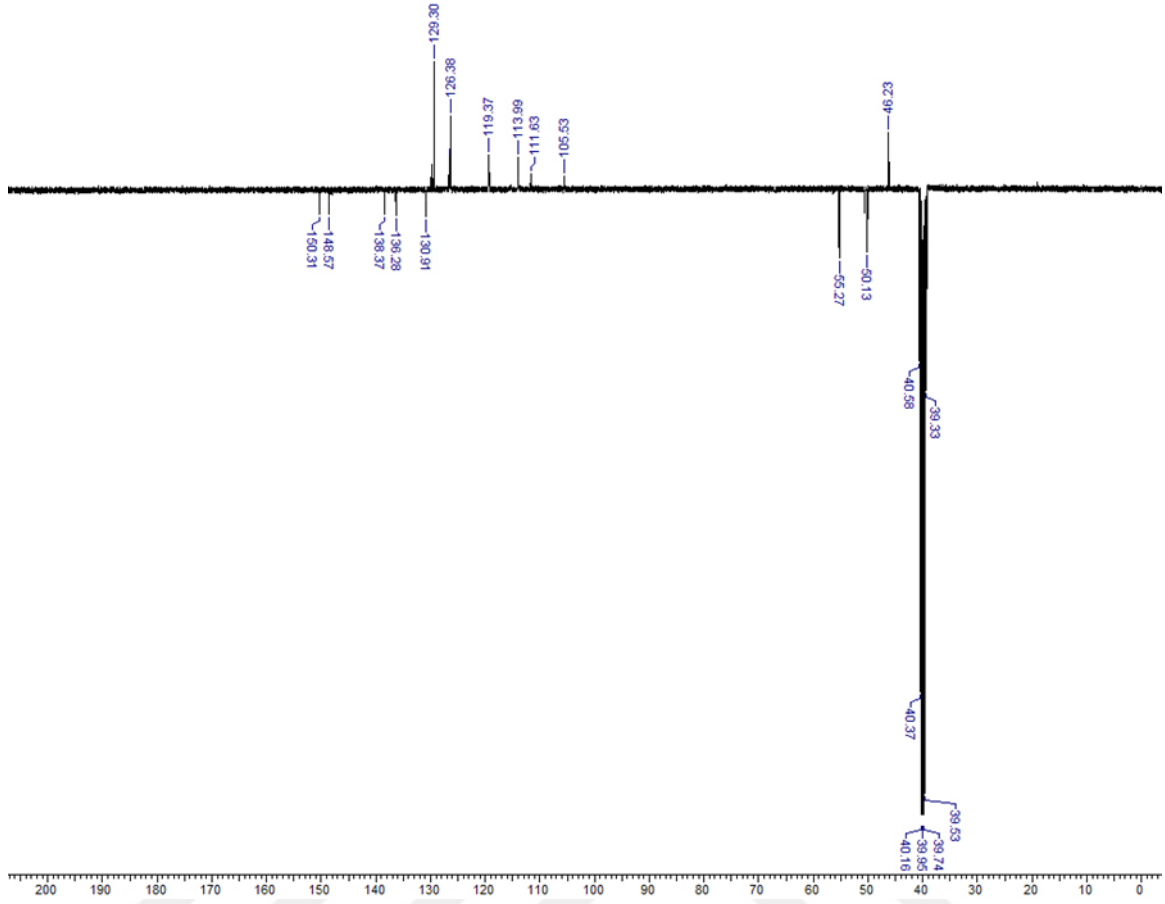
Şekil 80. Bileşik **1a**'nın IR spektrumu

1a kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **1** nolu bileşiğe ait 3440 cm^{-1} ile 3277 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3053 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine **1** nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1631 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna, 1147 cm^{-1} 'de gelen pik ise C-N bağlarına aittir.



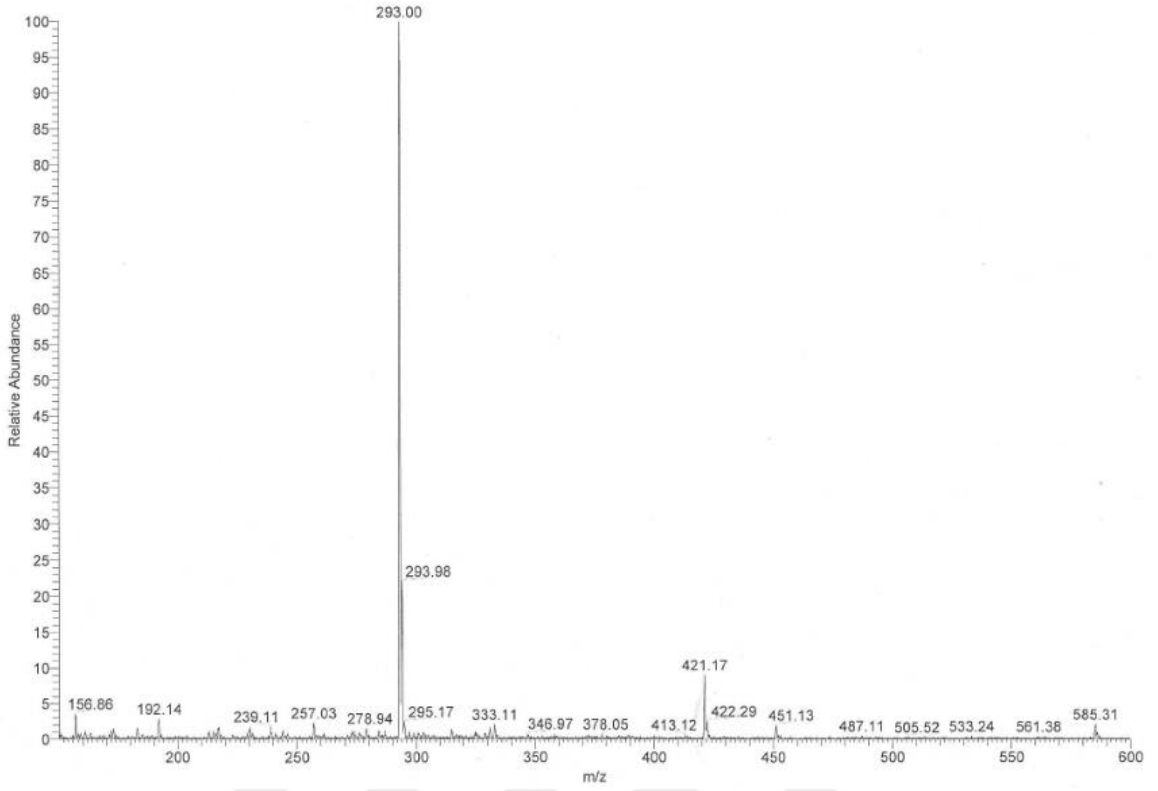
Şekil 81. Bileşik **1a**'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **1a** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2,22 ppm'de singlet olarak gelen sinyal piperazin halkasına bağlı metil protonlarına aittir. 3,08-3,12 ppm aralığında triplet olarak gelen sinyal piperazin halkasında yer alan metilen protonlarına ait olup diğer metilen protonlarına ait sinyaller $\text{DMSO-}d_6$ sinyalinin altında kalmıştır. Bunun yanında başlangıç bileşiğinde 6,20 ppm ile 7,80 ppm aralığında geniş bir alanda gelen aromatik sinyaller $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana gelmesiyle 6,89 ppm ile 8,09 ppm aralığına kaymaktadır. Diğer yandan benzimidazol halkasında bulunan $-\text{NH}$ grubuna ait karakteristik sinyal 12,59 ppm'de görülmektedir.



Şekil 82. Bileşik **1a**'nın ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

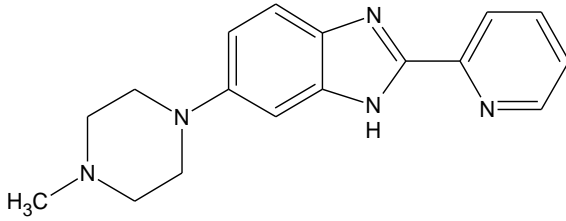
Bileşik **1a**'nın ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 46,23 ppm'de gelen sinyal piperazin halkasına bağlı $-\text{CH}_3$ karbonuna aittir. 50,13 ppm ile 55,27 ppm'deki sinyallerin $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 105,53 ppm ile 129,30 pmm aralığında gelen sekiz sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarını göstermektedir. 130,91 ppm ile 150,31 ppm arasında gelen beş sinyal kuarterner karbon atomlarını göstermektedir.



Şekil 83. Bileşik **1a**'nın kütle spektrumu

Bileşik **1a**'nın kütle spektrumunda 293.00'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **1a**'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 1b



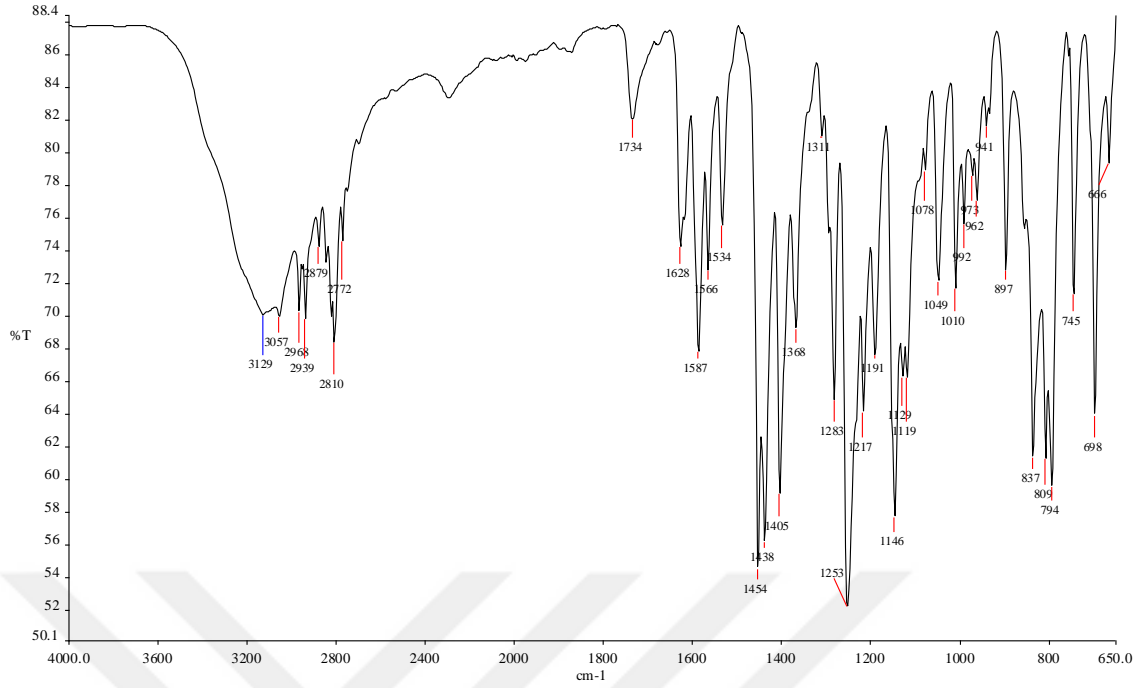
Şekil 84. 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-piridin-2-il-1H-benzimidazol bileşiği

FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3129 (NH), 3057 (Ar-CH), 2939 (Alifatik-CH), 1628 (C=N)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.47 (bs, 4H, CH₂), 3.08 (bs, 4H, CH₂), 6.96 (bs, 2H, Ar-CH), 7.43 (bs, 2H, Ar-CH), 7.93 (bs, 1H, Ar-CH), 8.25 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.67 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-H), 12.79 (s, 1H, NH).

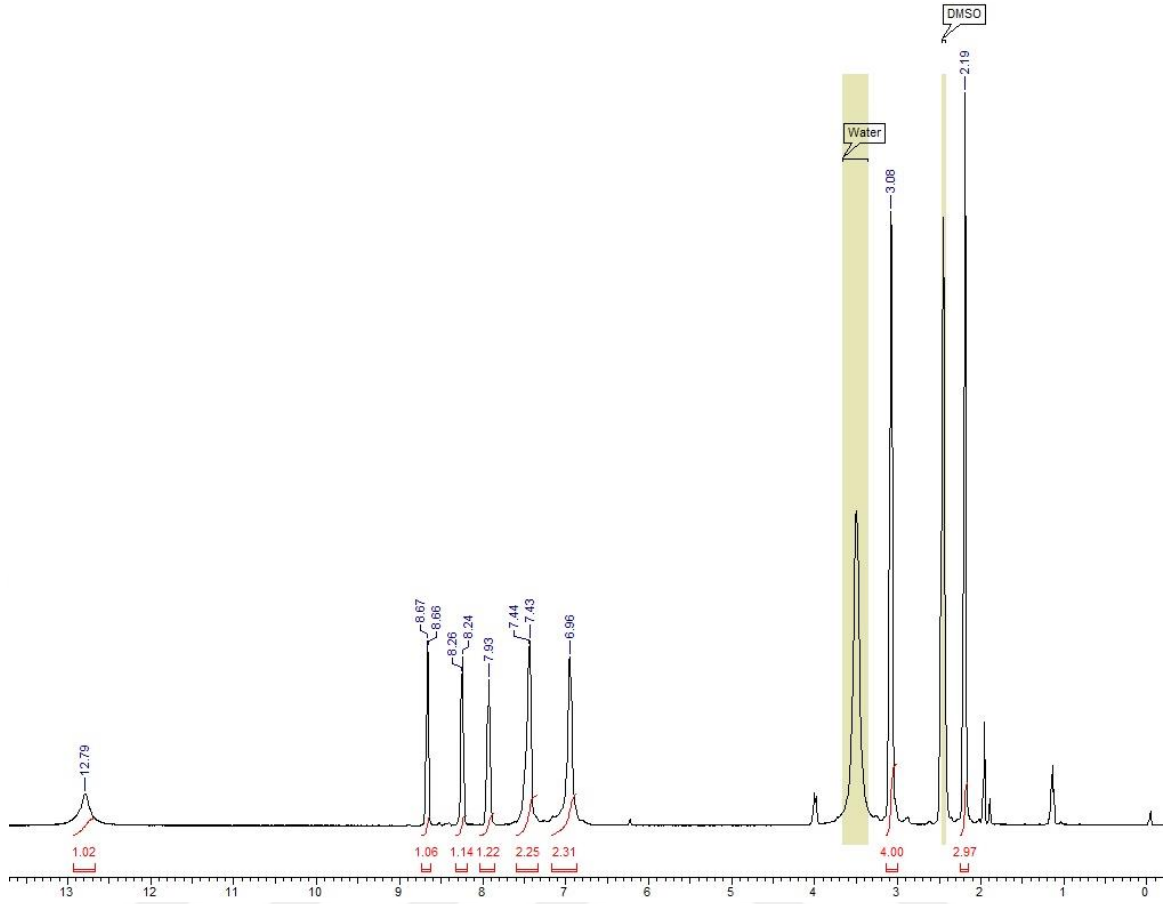
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 46.15 (CH₃), 50.10, 55.22 (CH₂), 111.93, 114.52, 119.61, 121.37, 124.59, 137.80, 149.65 (Ar-CH), 135.06, 138.46, 146.14, 149.19, 150.74 (Ar-C).

MS:294,05 [M+H]⁺



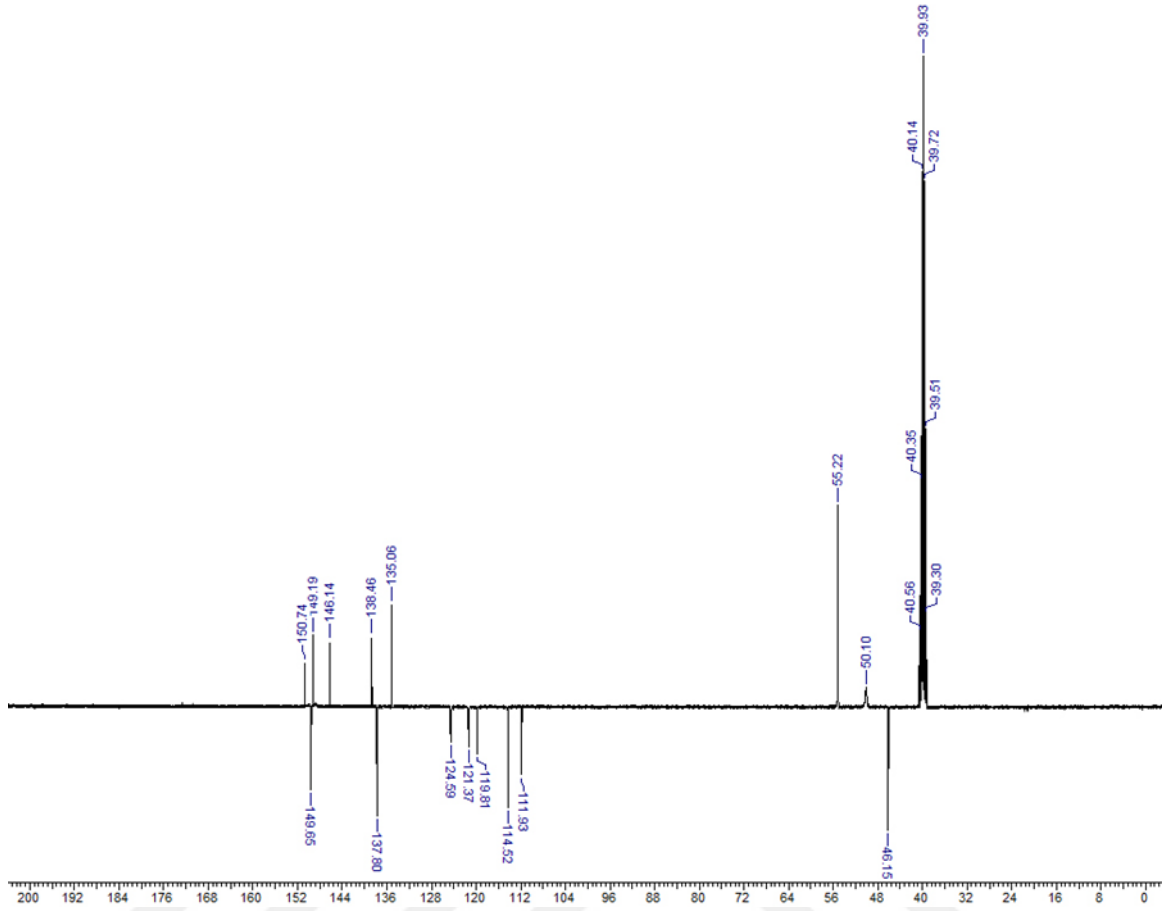
Şekil 85. Bileşik **1b**'nin IR spektrumu

1b kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **1** nolu bileşiğe ait 3440 cm^{-1} ile 3277 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3129 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı **1** nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1628 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubuna, 1146 cm^{-1} 'de gelen pik ise $\text{C}-\text{N}$ bağlarına aittir.



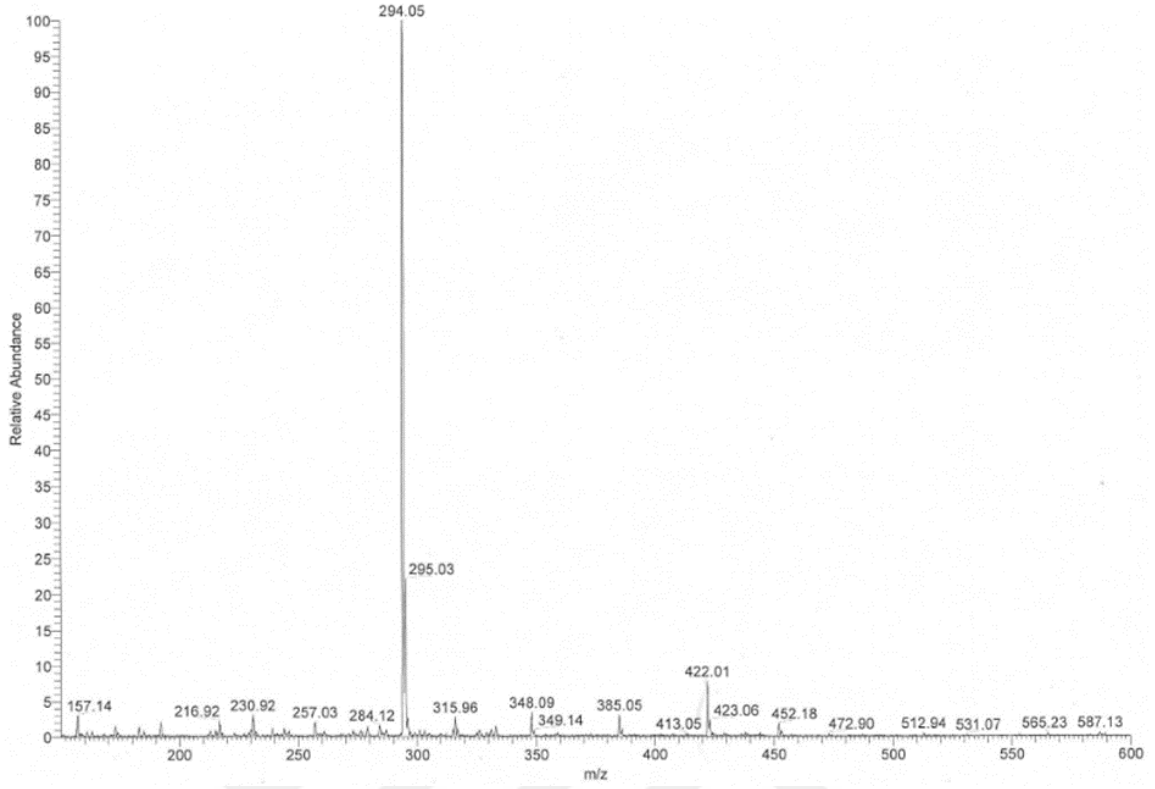
Şekil 86. Bileşik **1b**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **1b** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2,19 ppm'de singlet olarak gelen sinyal piperazin halkasına bağlı metil protonlarına aittir. 3,08 ppm'de triplet olarak gelen sinyal piperazin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Diğer metilen protonlarına ait sinyaller $\text{DMSO-}d_6$ sinyalinin altında kalmıştır. Yine 6,96 ppm ile 8,67 ppm arasında gelen sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 12,79 ppm'deki sinyal ise benzimidazol halkasındaki $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 87. Bileşik **1b**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

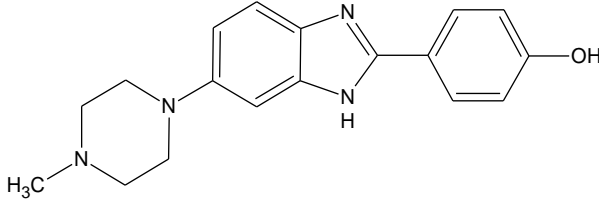
Bileşik **1b**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 46,15 ppm'de gelen sinyal piperazin halkasına bağlı $-\text{CH}_3$ karbonuna aittir. 50,10 ppm ile 55,22 ppm'deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonlarına ait olduğu görülmektedir. Yine 111,93 ppm ile 149,65 ppm aralığında gelen yedi sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 135,06 ppm ile 150,74 ppm arasında gelen beş sinyal ise kuarterner karbon atomuna aittir.



Şekil 88. Bileşik **1b**'nin kütle spektrumu

Bileşik **1b**'nin kütle spektrumunda 294,05'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **1b**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 1c



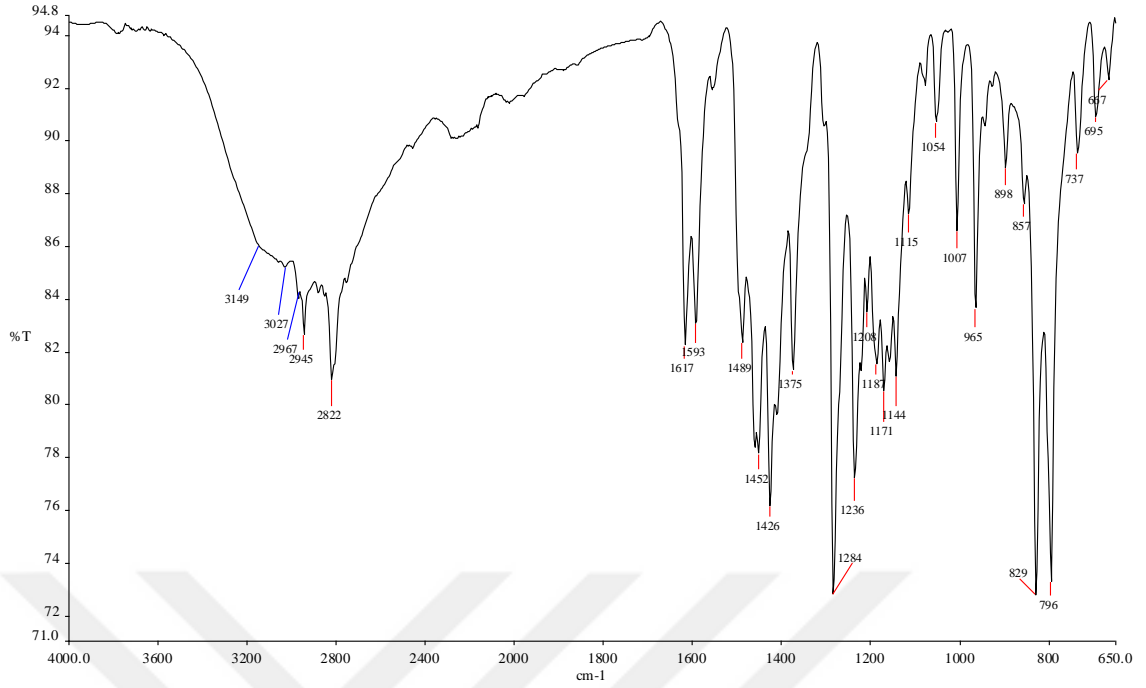
Şekil 89. 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1*H*-benzimidazol-2-il]fenol bileşiği

FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3149 (OH), 3027 (NH), 2967 (Ar-CH), 2822 (Alifatik-CH), 1617 (C=N)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.45 (bs, 4H, CH₂), 3.08 (bs, 4H, CH₂), 6.86 (m, 3H, Ar-CH), 7.06 (bs, 1H, Ar-CH), 7.39 (bs, 1H, Ar-CH), 7.90 (d, $J=8$ Hz, 2H, Ar-CH), 9.85 (s, H, OH), 12.31 (s, H, NH).

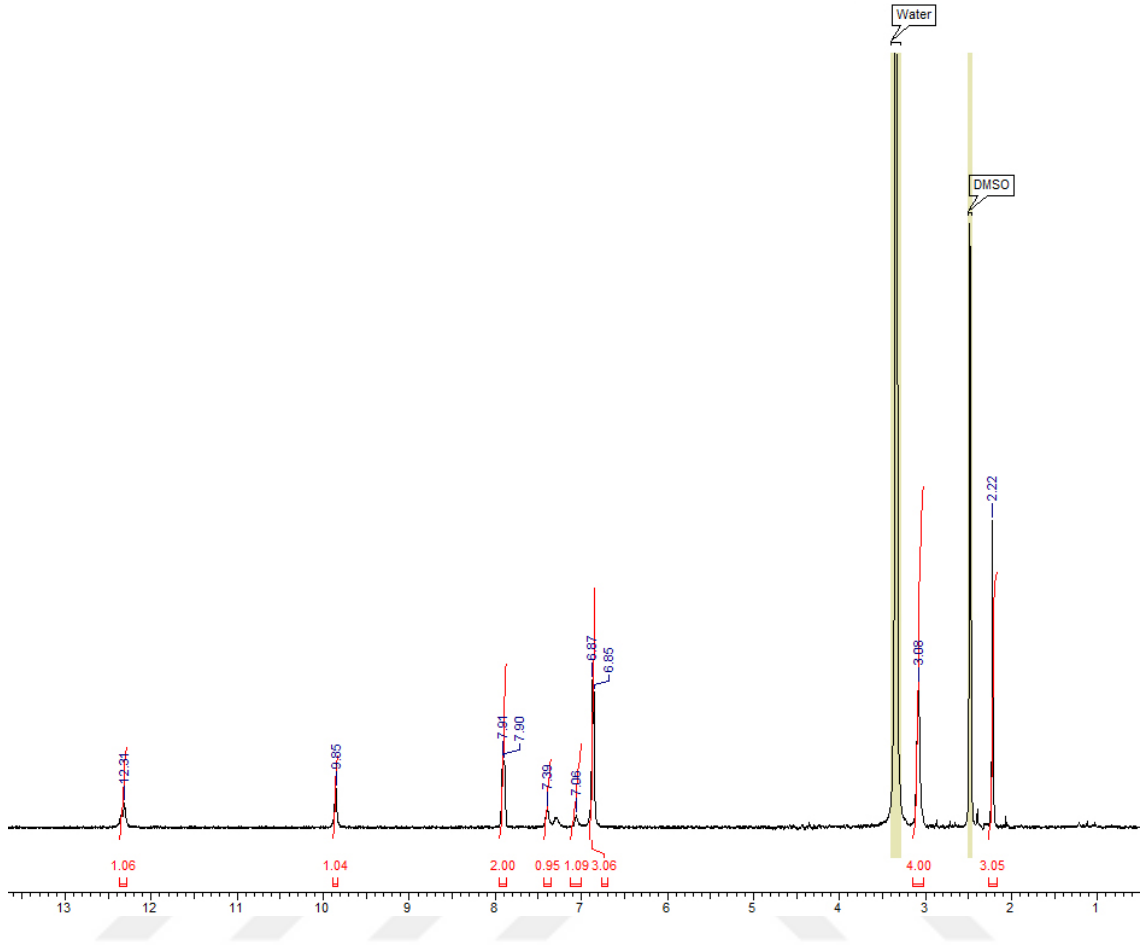
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 46.19 (CH₃), 50.27, 55.31 (CH₂), 105.10, 106.66, 116.02, 119.97, 126.10 (Ar-CH), 121.92, 126.78, 131.69, 141.58, 152.03, 154.54 (Ar-C).

MS:308,96 [M+H]⁺



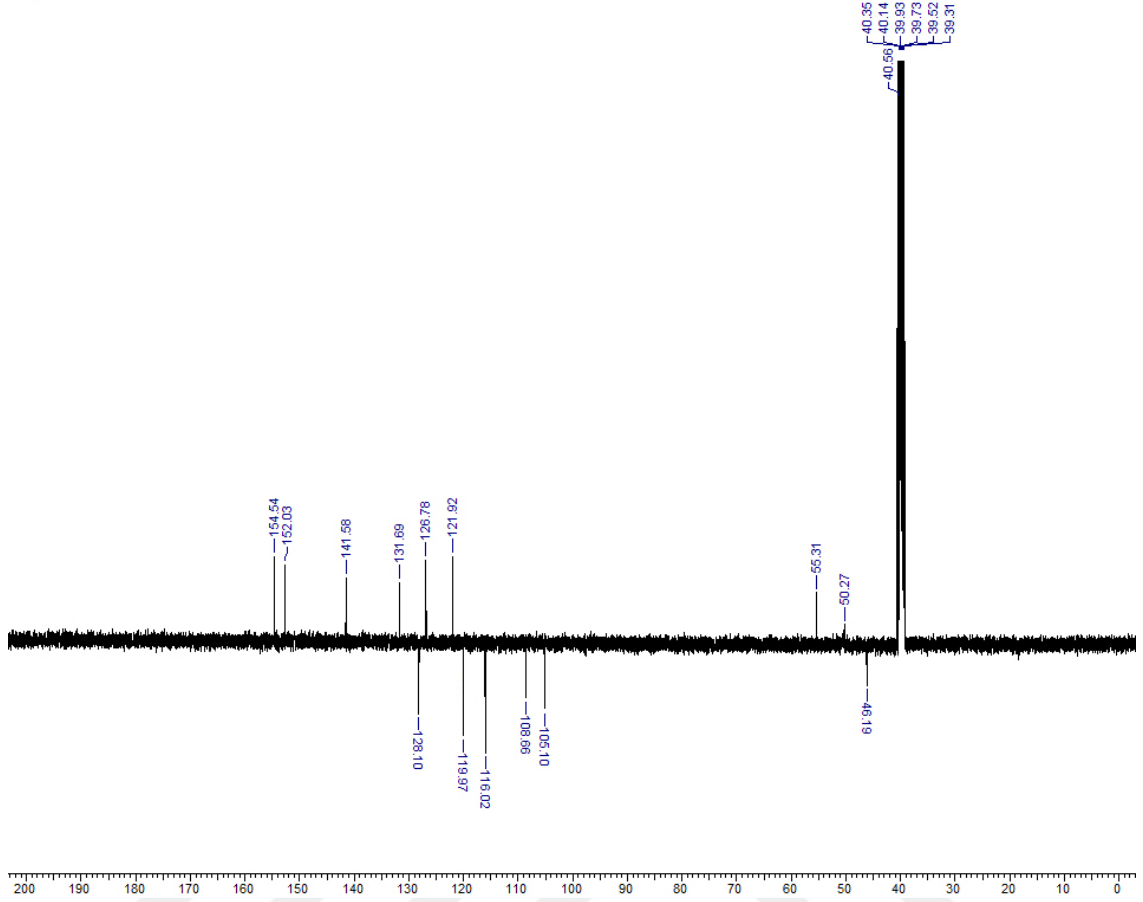
Şekil 90. Bileşik 1c'nin IR spektrumu

1c kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, 1 nolu bileşiğe ait 3440 cm^{-1} ile 3277 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3027 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı 1 nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1617 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubuna, 1171 cm^{-1} 'de gelen pik ise C-N bağlarına aittir.



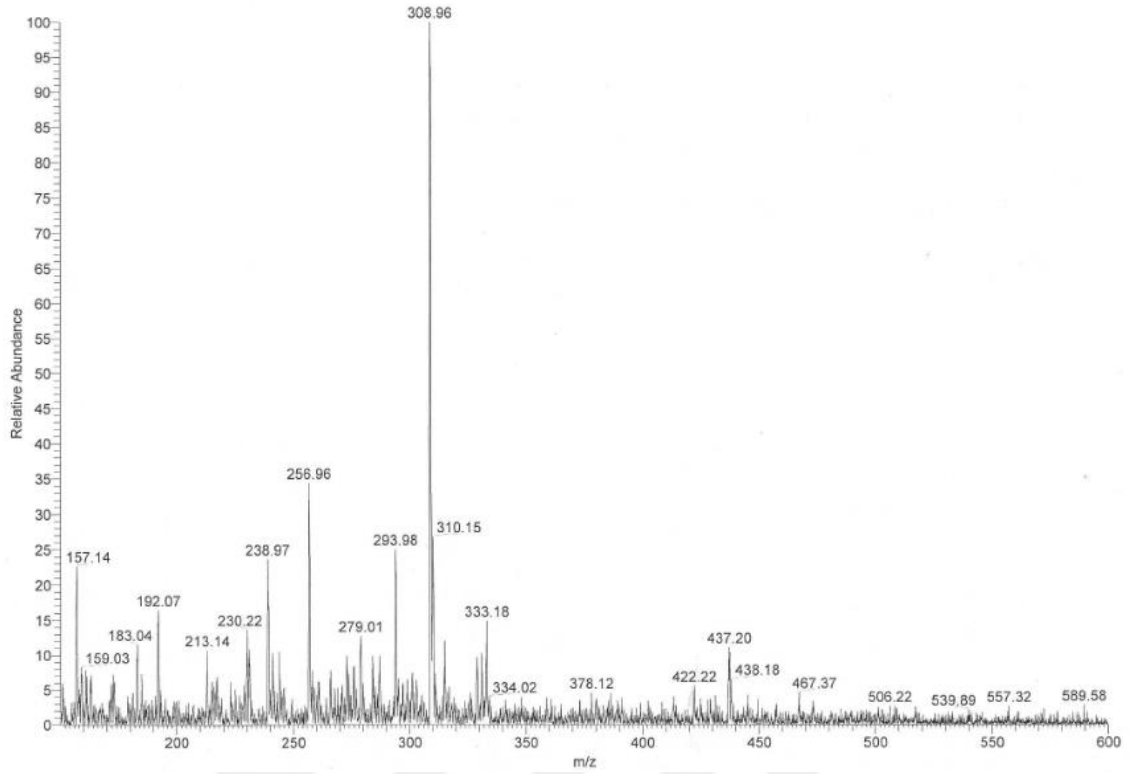
Şekil 91. Bileşik 1c'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik 1c için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2,22 ppm'de singlet olarak gelen sinyal piperazin halkasına bağlı metil protonlarına aittir. 3,08 ppm'de triplet olarak gelen sinyal piperazin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir diğer metilen protonlarına ait sinyaller $\text{DMSO-}d_6$ sinyalinin altında kalmıştır. Yine 6,85 ppm ile 7,91 ppm arasında kalan sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 9,85 pmm'de gelen sinyal ise $-\text{OH}$ grubuna ait iken 12,31 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 92. Bileşik **1c**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

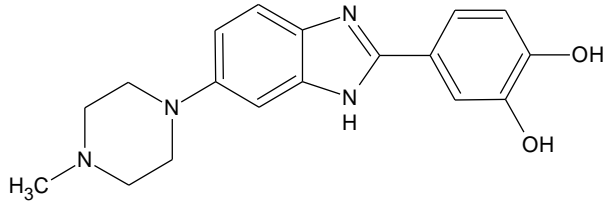
Bileşik **1c**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 46,19 ppm'de gelen sinyal piperazin halkasına bağlı $-\text{CH}_3$ karbonuna aittir. 50,27 ppm ile 55,31 ppm deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 105,10 ppm ile 128,10 ppm aralığında gelen beş sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 121,92 ppm ile 154,54 ppm arasında gelen altı sinyal ise kuarterner karbon atomuna aittir.



Şekil 93. Bileşik **1c**'nin kütle spektrumu

Bileşik **1c**'nin kütle spektrumunda 308,96'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **1c**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 1d



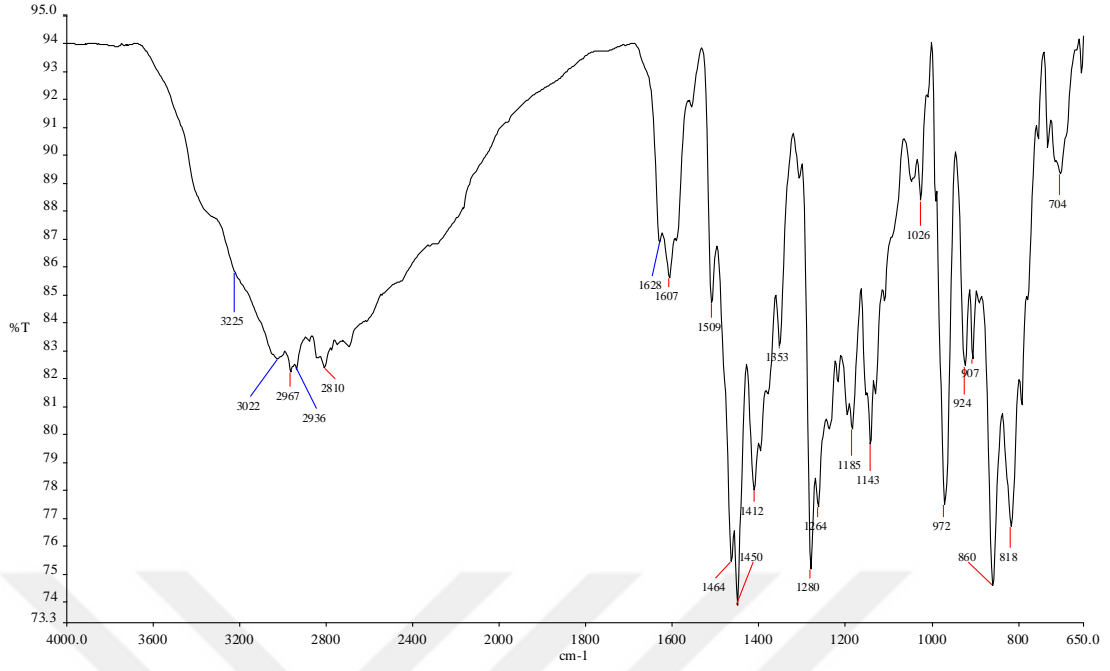
Şekil 94. 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzen-1,2-diol bileşiği

FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3225 (OH), 3022 (NH), 2967 (Ar-CH), 2810 (Alifatik-CH), 1627 (C=N), 1185. (C-N)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.55 (s, 3H, CH₃), 2.93 (bs, 4H, CH₂), 3.21 (bs, 4H, CH₂), 6.81-7.51 (m, 6H, Ar-CH), 9.16 (s, 1H, OH), 9.38 (s, 1H, OH), 12.29 (s, 1H, NH).

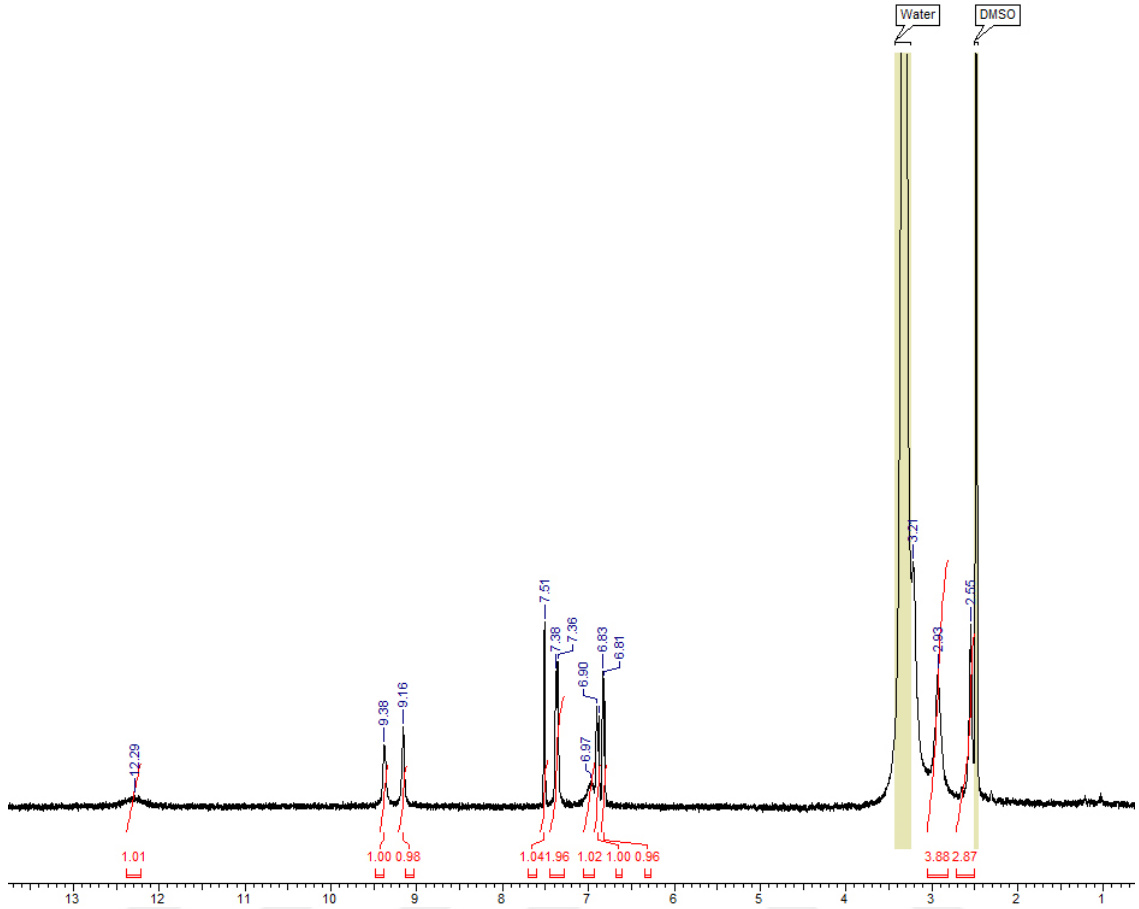
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 43.97 (CH₃), 48.91, 53.97 (CH₂), 100.83, 109.99, 114.28, 116.13, 118.34, 127.60 (Ar-CH), 122.15, 131.85, 132.72, 142.63, 145.91, 147.60, 155.01 (Ar-C).

MS: 324.99 [M+H]⁺



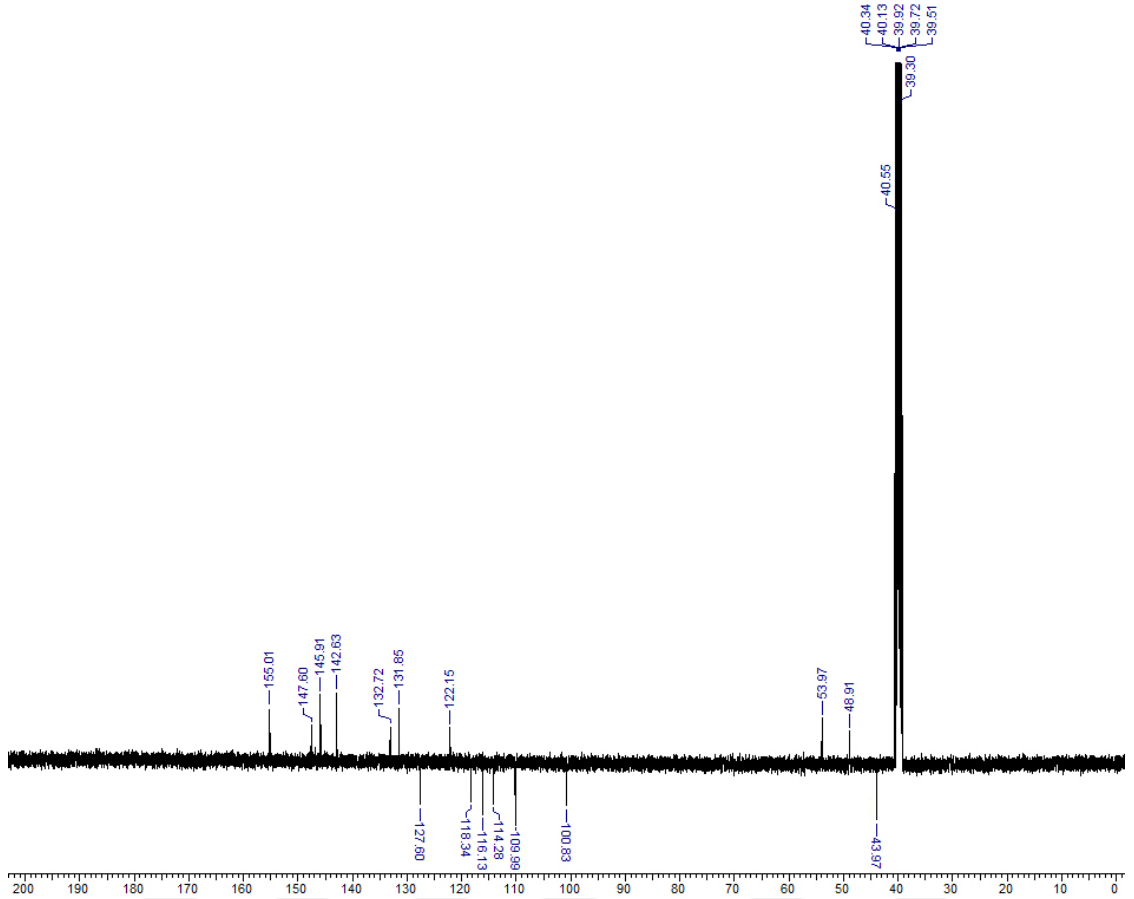
Şekil 95. Bileşik **1d**'nin IR spektrumu

1d kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **1** nolu bileşiğe ait 3440 cm^{-1} ile 3277 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3022 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı **1** nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1628 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna, 1185 cm^{-1} 'de gelen pik ise C-N bağlarına aittir.



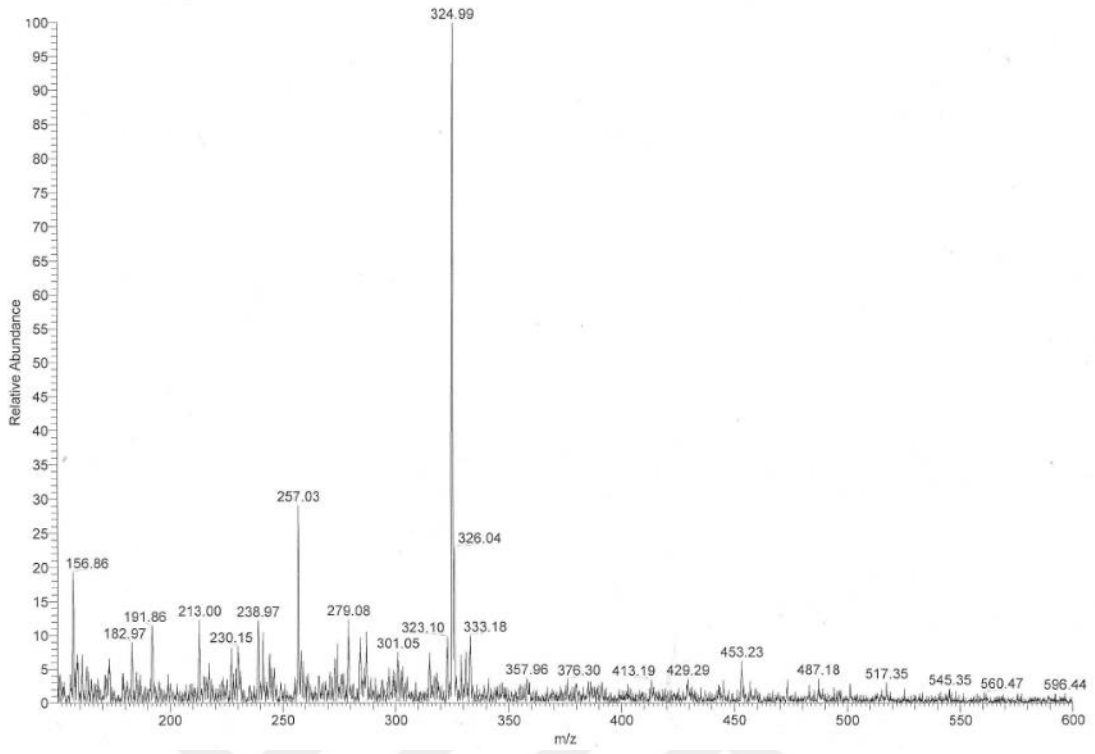
Şekil 96. Bileşik **1d**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **1d** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2,55 ppm'de singlet olarak gelen sinyal piperazin halkasına bağlı metil protonlarına aittir. 2,93 ppm'de triplet olarak gelen sinyal piperazin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir diğer metilen protonlarına ait sinyaller $\text{DMSO-}d_6$ sinyalinin altında kalmıştır. Yine 6,81 ppm ile 7,51 ppm arasında kalan sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 9,16 ppm ile 9,38 ppm'de gelen sinyaller ise $-\text{OH}$ gruplarına ait iken 12,29 ppm'deki sinyal $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 97. Bileşik **1d**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

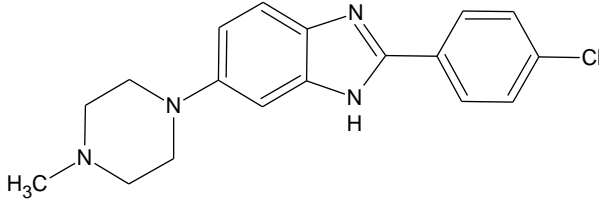
Bileşik **1d**'nin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 43,97 ppm'de gelen sinyal piperazin halkasına bağlı $-\text{CH}_3$ karbonuna aittir. 48,91 ppm ile 53,97 ppm deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 100,83 ppm ile 127,60 ppm aralığında gelen altı sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 122,15 ppm ile 155,01 ppm arasında gelen yedi sinyal ise kuaterner karbon atomuna aittir.



Şekil 98. Bileşik **1d**'nin kütle spektrumu

Bileşik **1d**'nin kütle spektrumunda 324,99'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **1d**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 1e



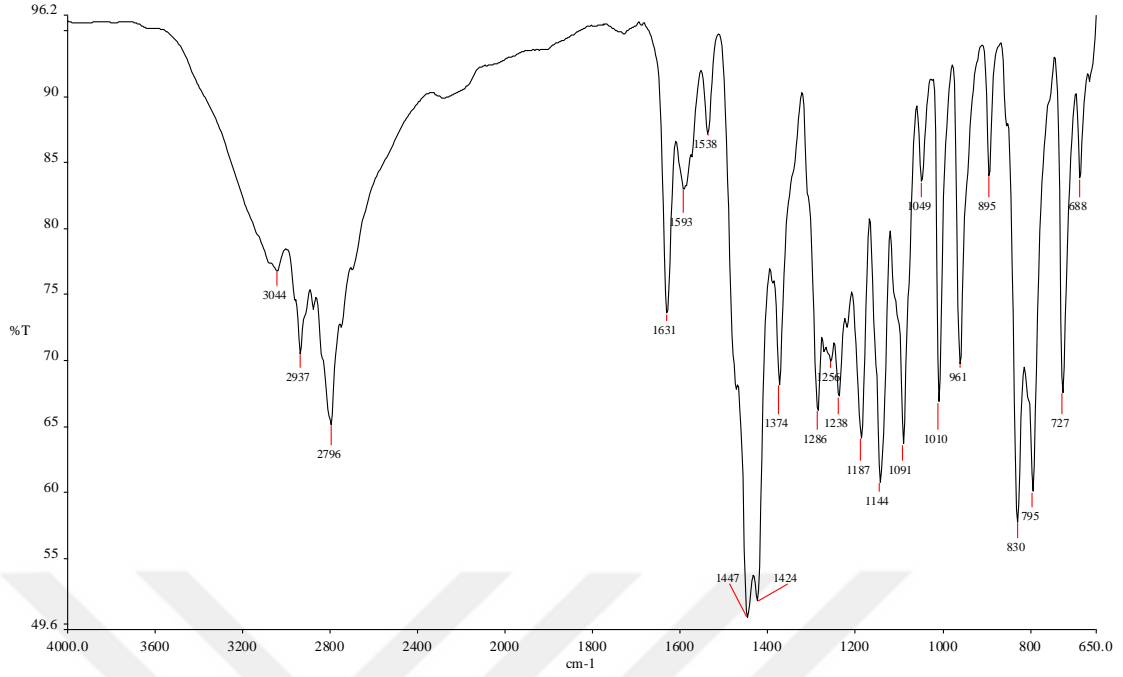
Şekil 99. 2-(4-Klorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-benzimidazol bileşiği

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3044 (NH), 2937 (Ar-CH), 2796 (Alifatik-CH), 1631 (C=N), 727 (C-Cl).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.48 (bs, 4H, CH₂), 3.10 (bs, 4H, CH₂), 6.93 (bs, 1H, Ar-CH), 6.94 (bs, 1H, Ar-CH), 7.46 (bs, 1H, Ar-CH), 7.57 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-CH), 8.11 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-CH), 12.65 (s, 1H, NH).

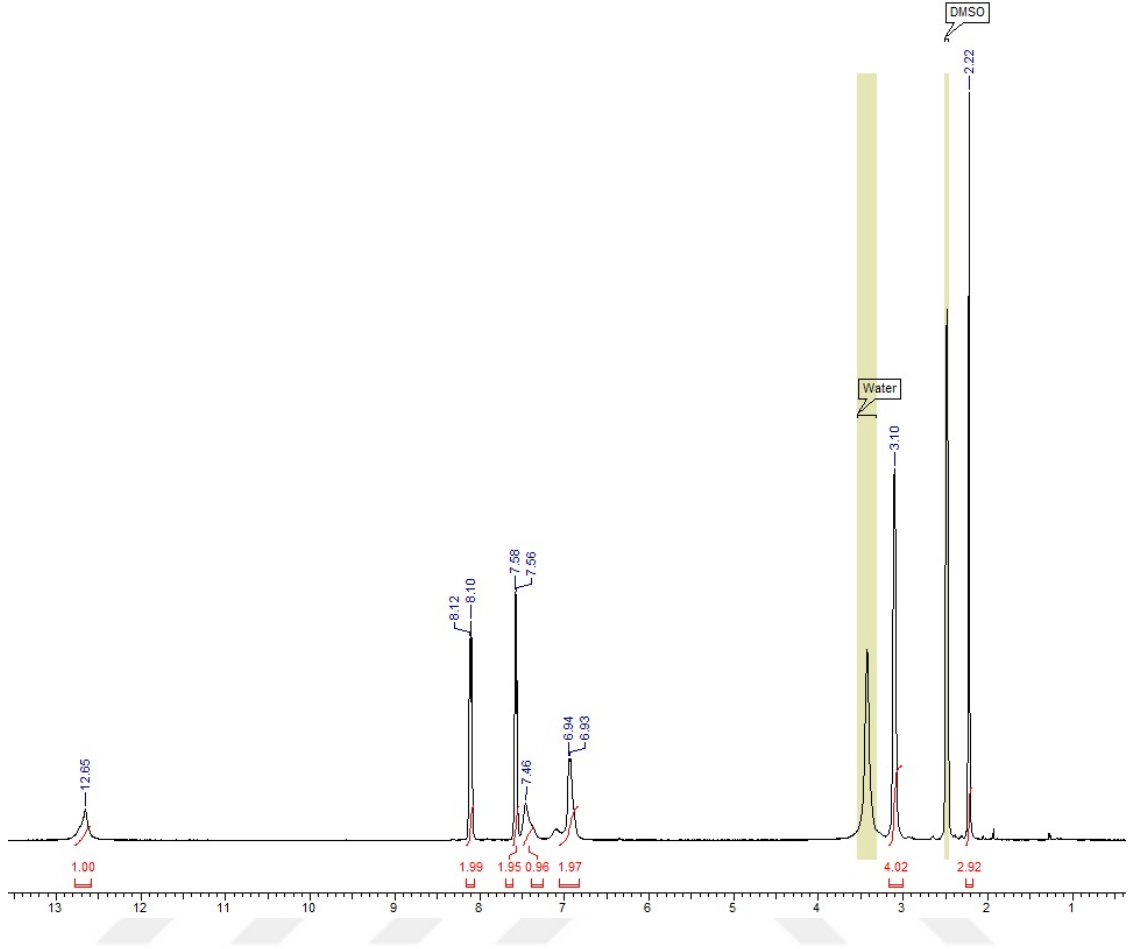
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 46.12 (CH₃), 50.04, 55.22 (CH₂), 107.28, 114.09, 119.49, 128.13, 129.41 (Ar-CH), 129.77, 134.29, 138.26, 144.62, 148.66, 155.19 (Ar-C).

MS: 326.99 [M+H]⁺ (100), 328.95 [M+H+2]⁺ (35)



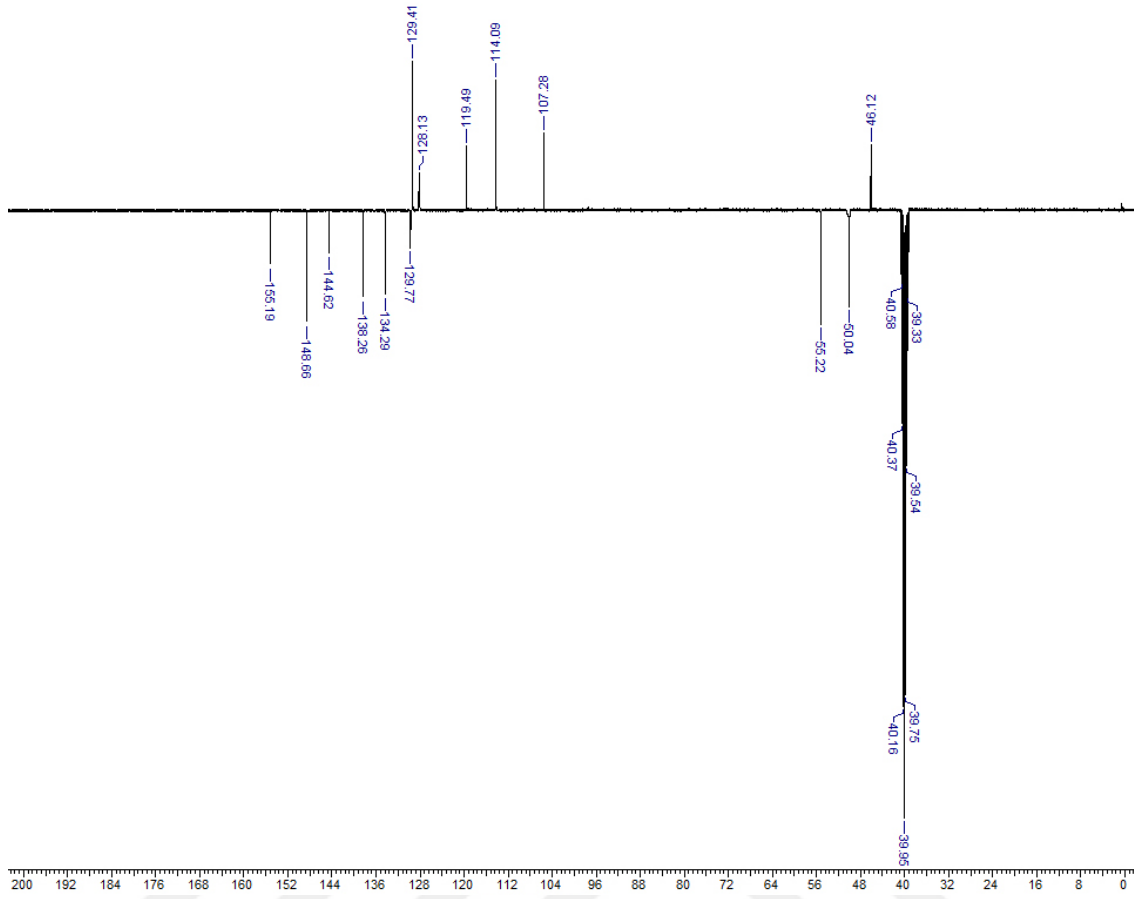
Şekil 100. Bileşik **1e**'nin IR spektrumu

1e kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **1** nolu bileşiğe ait 3440 cm⁻¹ ile 3277 cm⁻¹ de gelen aromatik halkadaki NH₂ sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3044 cm⁻¹ de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı **1** nolu bileşiğe ait 1565 cm⁻¹ ile 1350 cm⁻¹ de gelen aromatik halkadaki NO₂ sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1631 cm⁻¹'de gelen pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna, 1144 cm⁻¹'de gelen pik ise C-N bağlarına aittir.



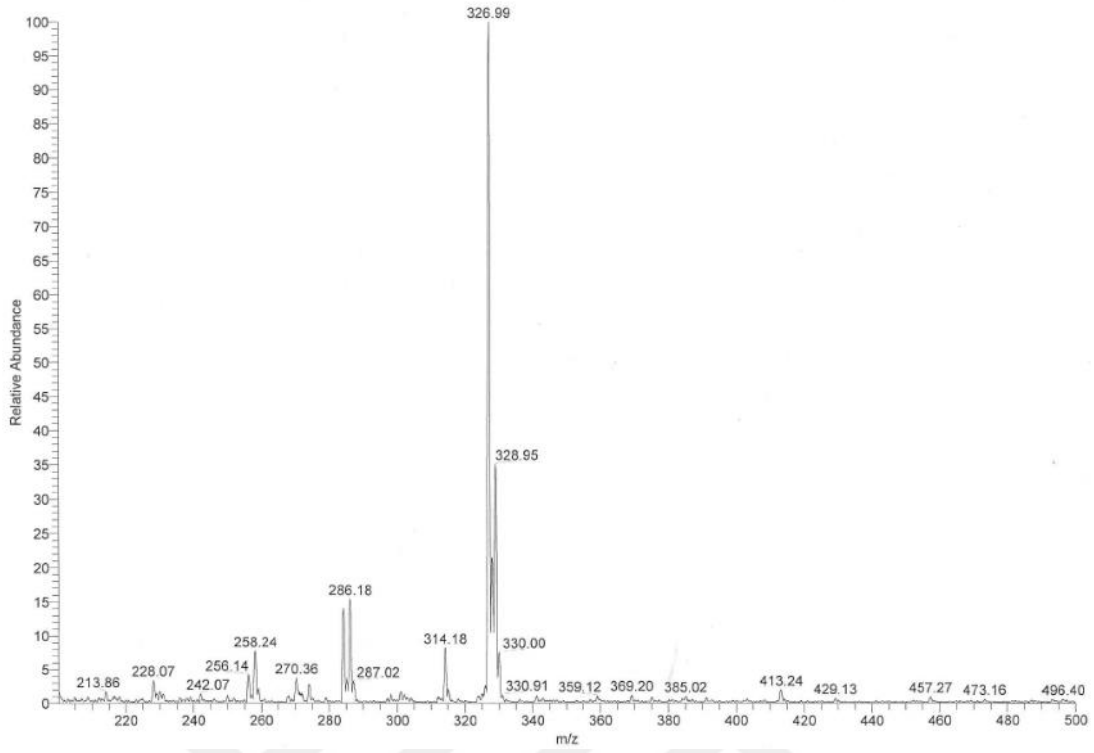
Şekil 101. Bileşik **1e**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **1e** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2,22 ppm'de singlet olarak gelen sinyal piperazin halkasına bağlı metil protonlarına aittir. 3,10 ppm'de triplet olarak gelen sinyal piperazin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir diğer metilen protonlarına ait sinyaller $\text{DMSO-}d_6$ sinyalinin altında kalmıştır. Yine 6,93 ppm ile 8,12 ppm arasındaki sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 12,65 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 102. Bileşik **1e**'nin ¹³C(APT)-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆)

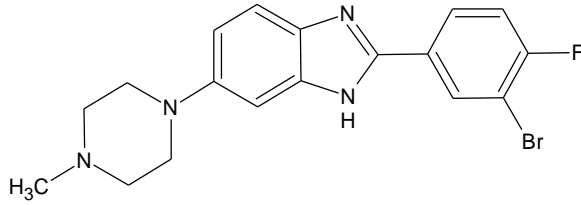
Bileşik **1e**'nin ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, 46,12 ppm'de gelen sinyal piperazin halkasına bağlı –CH₃ karbonuna aittir. 50,04 ppm ile 55,22 ppm'deki sinyaller –CH₂ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 107,28 ppm ile 129,41 ppm aralığında gelen beş sinyal aromatik halkadaki –CH karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 12,77 ppm ile 155,19 ppm arasında gelen altı sinyal ise kuaterner karbon atomuna aittir.



Şekil 103. Bileşik **1e**'nin kütle spektrumu

Bileşik **1e**'nin kütle spektrumunda 326,99'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. 328,95 ise $[M+H]^+$ CI izotopu olduğu görülmekte. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **1e**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 1f



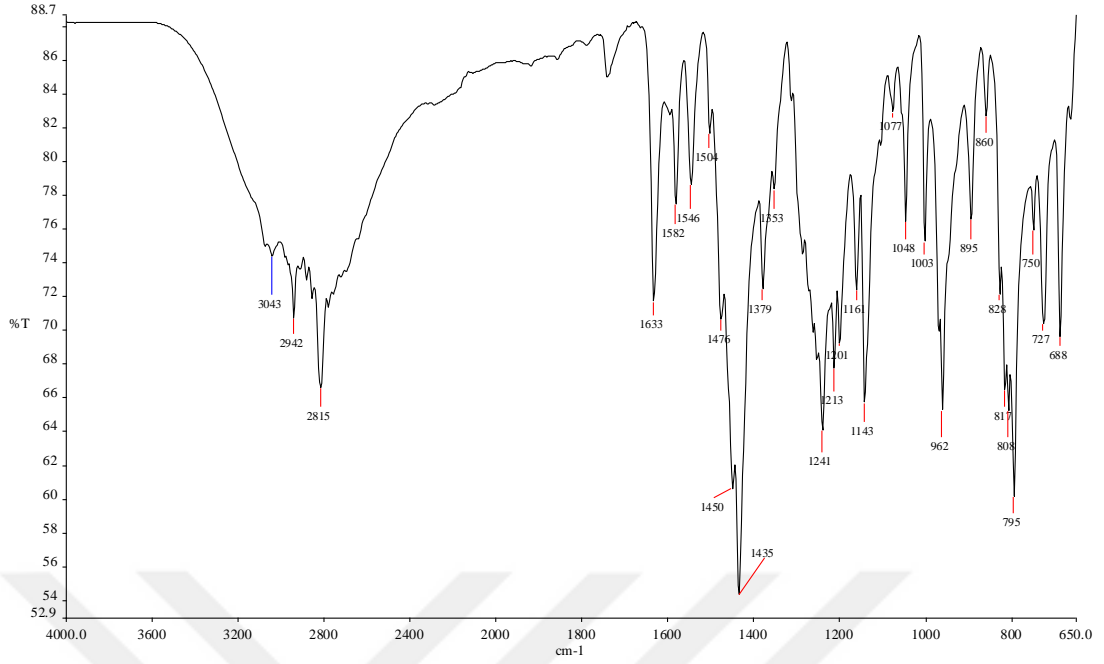
Şekil 104. 2-(3-Brom-4-florofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol bileşiği

FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3043 (NH), 2942 (Ar-CH), 2815 (Alifatik-CH), 1633 (C=N), 1048 (C-F), 688 (C-Br).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.46 (bs, 4H, CH₂), 3.11 (bs, 4H, CH₂), 6.88 (s, 1H, Ar-CH), 6.93 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.47 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.53 (d, $J=12$ Hz, 1H, Ar-CH), 8.13 (s, 1H, Ar-CH), 8.40 (bs, 1H, Ar-CH), 12.68 (s, 1H, NH).

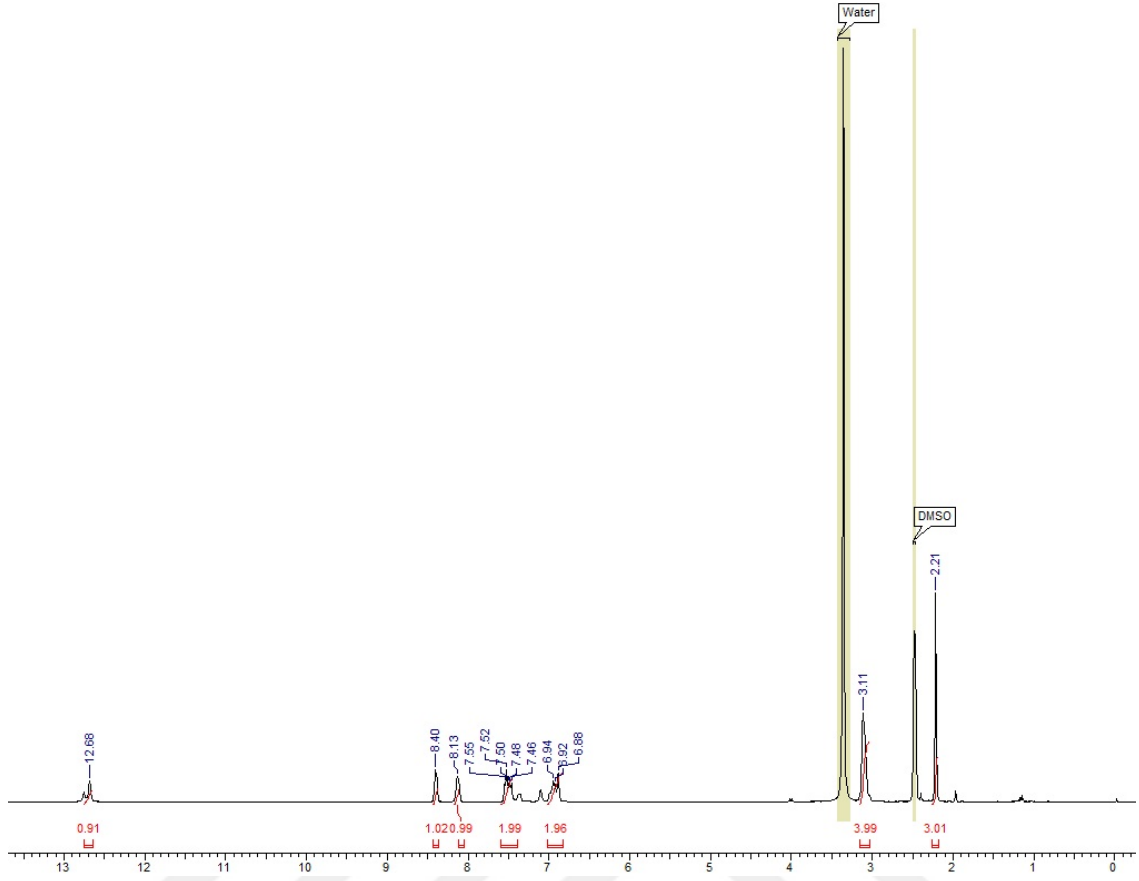
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 46.20 (CH₃), 49.99, 55.24 (CH₂), 105.43, 114.22, 117.74, 119.52, 127.73, 131.10 (Ar-CH), 109.00, 129.12, 136.39, 138.18, 148.04, 148.83, 157.90 (Ar-C).

MS: 390.2 [M+H]⁺ (100), 391.0 [M+H+1]⁺ (100).



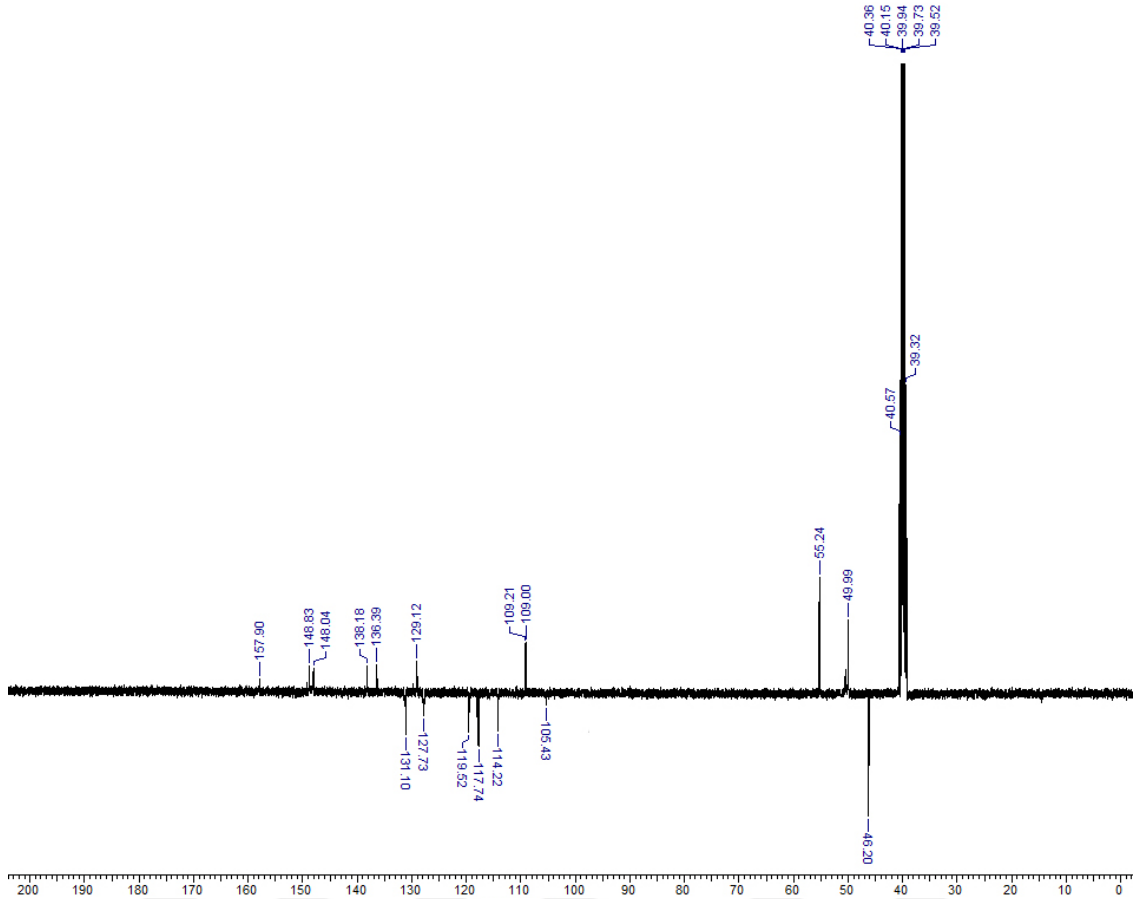
Şekil 105. Bileşik **1f**'nin IR spektrumu

1f kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **1** nolu bileşiğe ait 3440 cm^{-1} ile 3277 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3043 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı **1** nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1633 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubuna, 1143 cm^{-1} 'de gelen pik ise $\text{C}-\text{N}$ bağ titreşimlerine aittir. Ayrıca 1048 ve 688 cm^{-1} 'de gelen sinyallerin sırasıyla $\text{C}-\text{F}$ ve $\text{C}-\text{Br}$ bağ titreşimlerine ait olduğu düşünülmektedir.



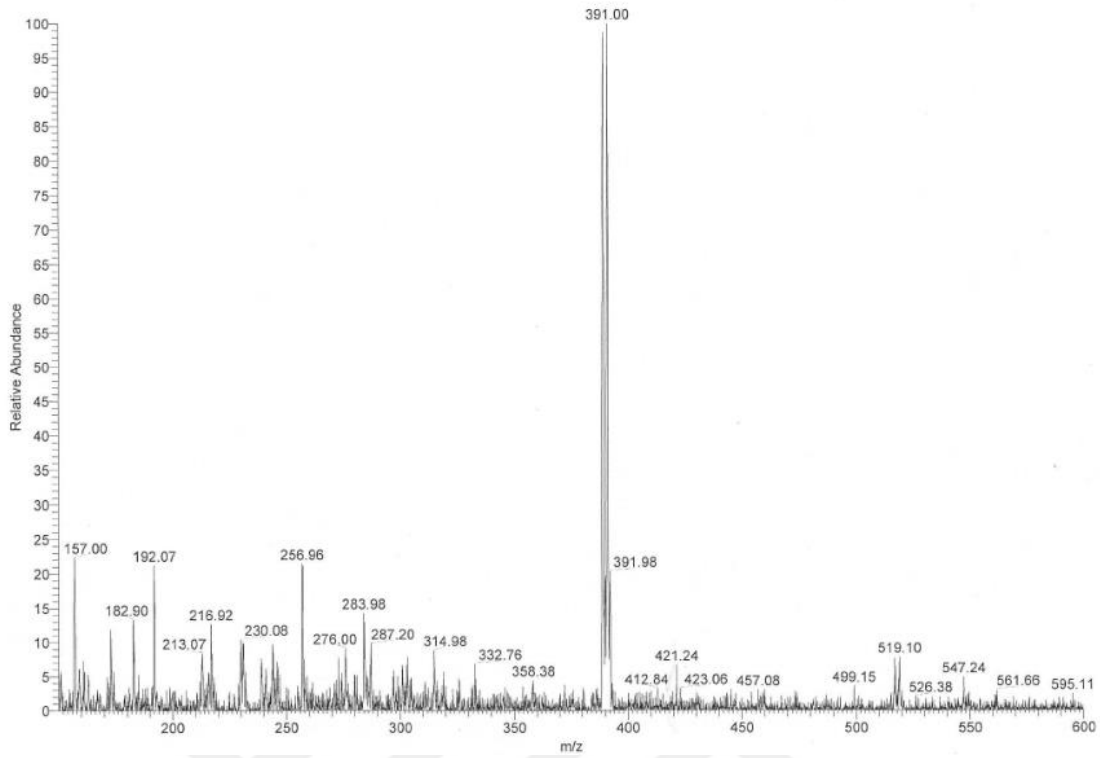
Şekil 106. Bileşik **1f**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **1f** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2,21 ppm'de singlet olarak gelen sinyal piperazin halkasına bağlı metil protonlarına aittir. 3,11 ppm'de triplet olarak gelen sinyal piperazin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir diğer metilen protonlarına ait sinyaller $\text{DMSO-}d_6$ sinyalinin altında kalmıştır. Yine 6,88 ppm ile 8,40 ppm arasında kalan sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 12,68 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 107. Bileşik **1f**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

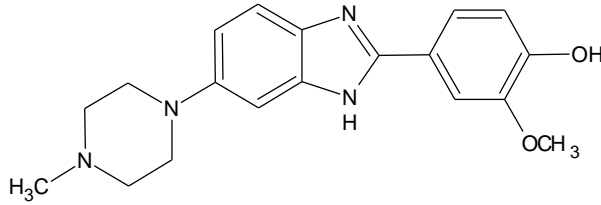
Bileşik **1f**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 46,20 ppm'de gelen sinyal piperazin halkasına bağlı $-\text{CH}_3$ karbonuna aittir. 49,99 ppm ile 55,24 ppm'deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 105,43 ppm ile 131,10 ppm aralığında gelen altı sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 109,00 ppm ile 157,90 ppm arasında gelen yedi sinyal ise kuarterner karbon atomuna aittir.



Şekil 108. Bileşik **1f**'nin kütle spektrumu

Bileşik **1f**'nin kütle spektrumunda $390.2 [M+H]^+$ (100), $391.0 [M+H+1]^+$ (100) sinyalleri yapıda Br atomunun varlığından dolayı görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **1f**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 1g



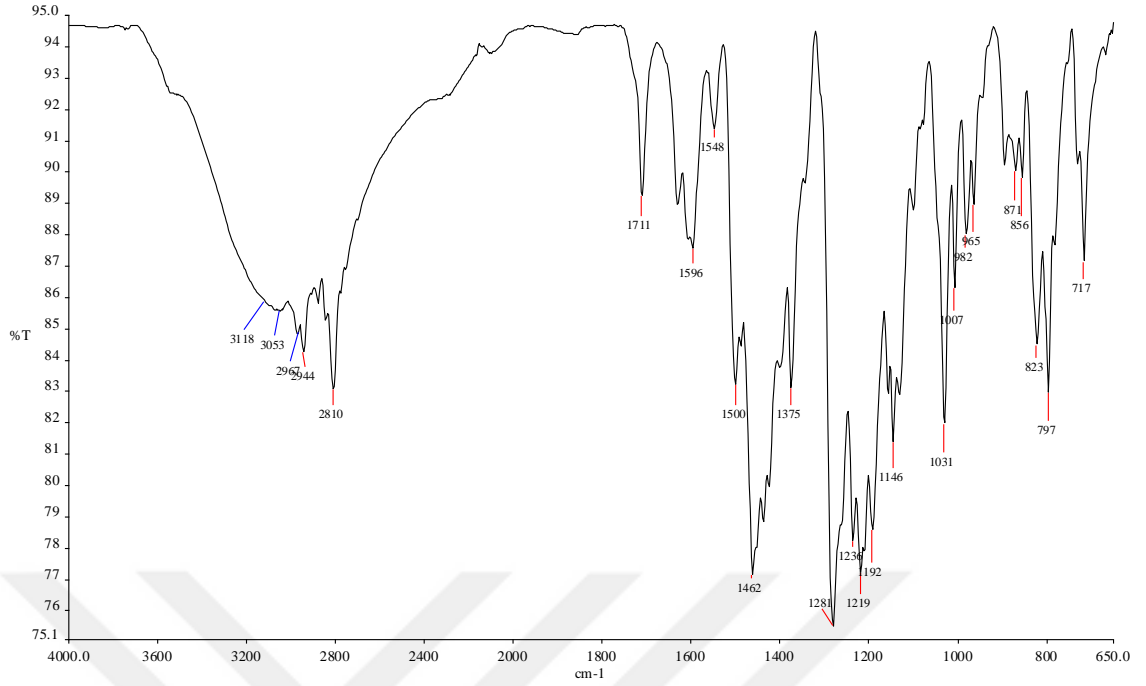
Şekil 109. 2-Metoksi-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-benzimidazol-2-il]fenol bileşiği

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3118 (OH), 3053 (NH), 2967 (Ar-CH), 2810 (Alifatik-CH), 1596 (C=N), 1281 (C-O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.47 (bs, 4H, CH₂), 3.08 (bs, 4H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.88 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-CH), 6.90 (s, 1H, Ar-CH), 6.95 (bs, 1H, Ar-CH), 7.38 (s, 1H, Ar-CH), 7.53 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.68 (s, 1H, Ar-CH), 9.54 (s, 1H, OH), 12.45 (s, 1H, NH).

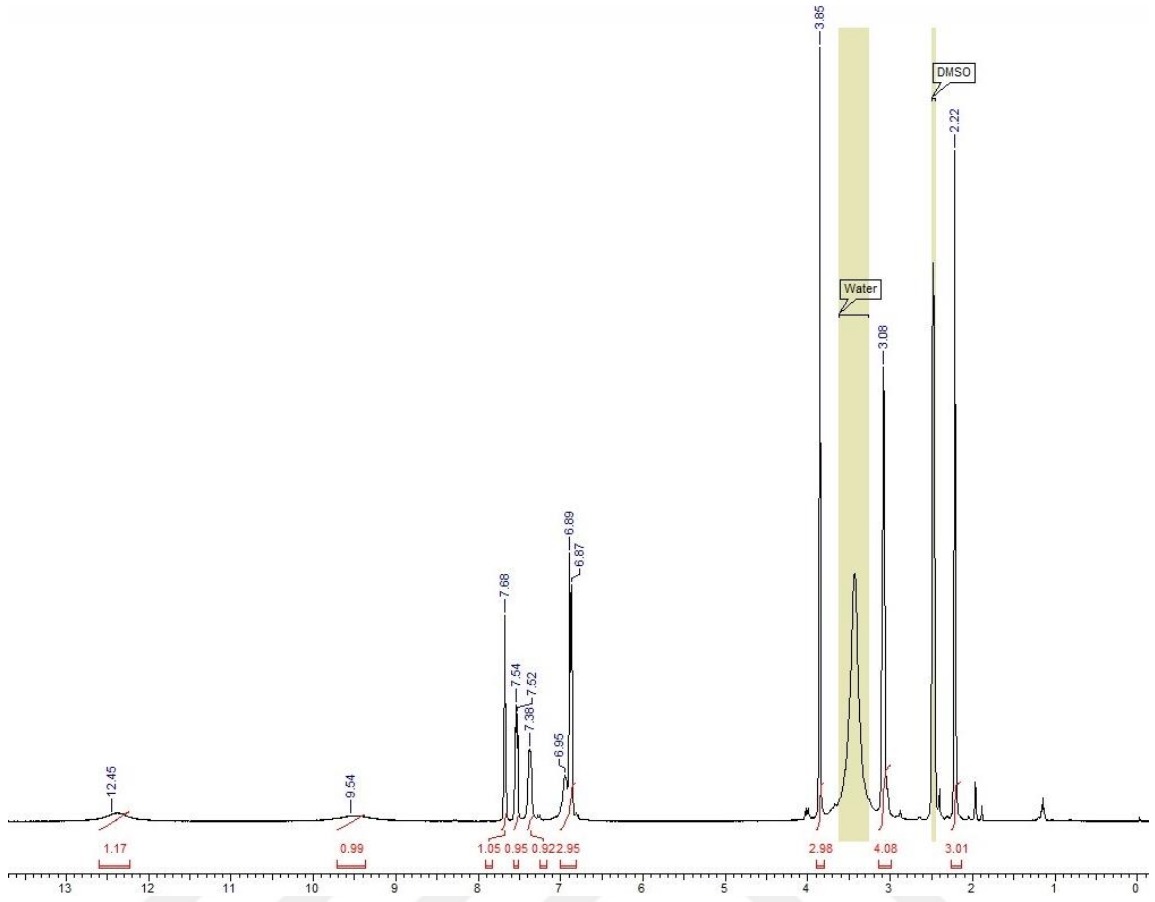
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 46.16 (CH₃), 50.38, 55.29 (CH₂), 56.08 (-OCH₃), 107.60, 110.47, 113.88, 116.08, 119.65, 124.18 (Ar-CH), 122.21, 127.93, 133.15, 147.99, 148.24, 148.51, 152.47 (Ar-C).

MS: 339.1[M+H]⁺



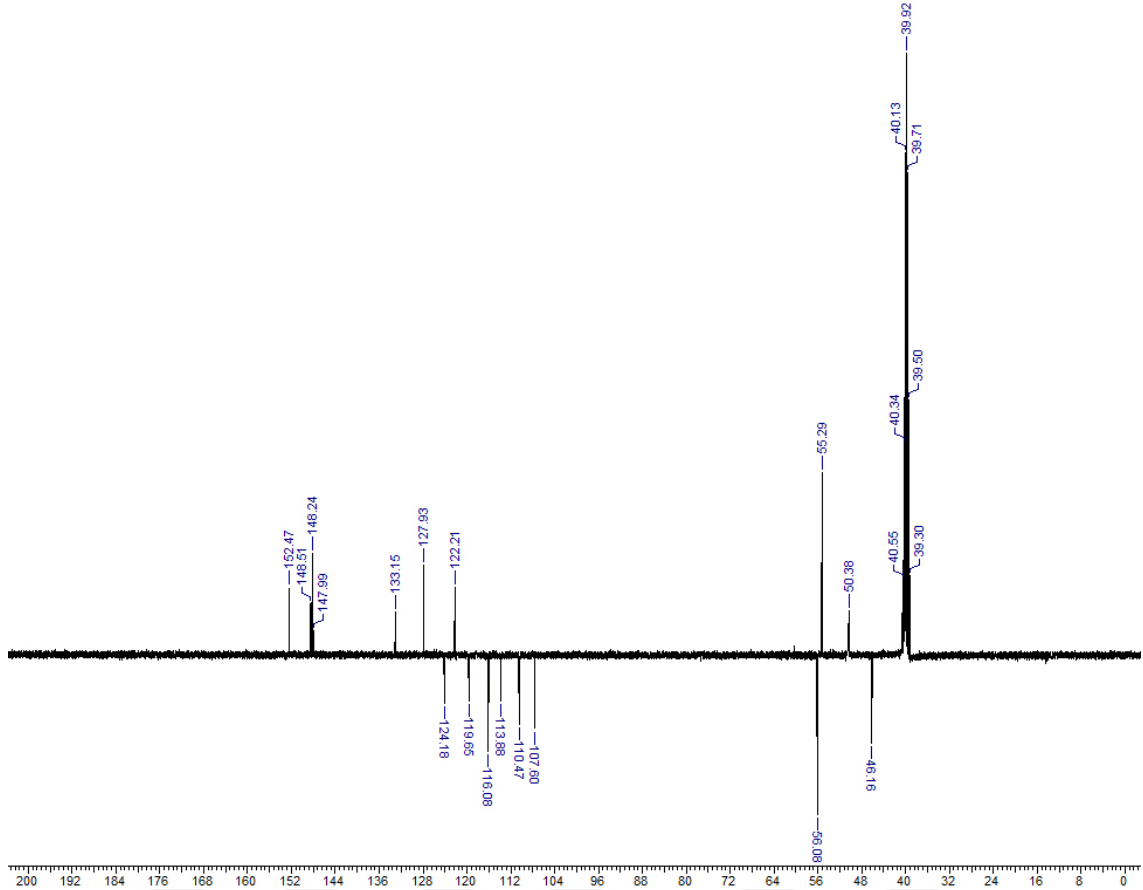
Şekil 110. Bileşik **1g**'nin IR spektrumu

1g kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **1** nolu bileşiğe ait 3440 cm^{-1} ile 3277 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3053 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı **1** nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1711 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubuna, 1146 cm^{-1} 'de gelen pik ise C-N bağlarına aittir.



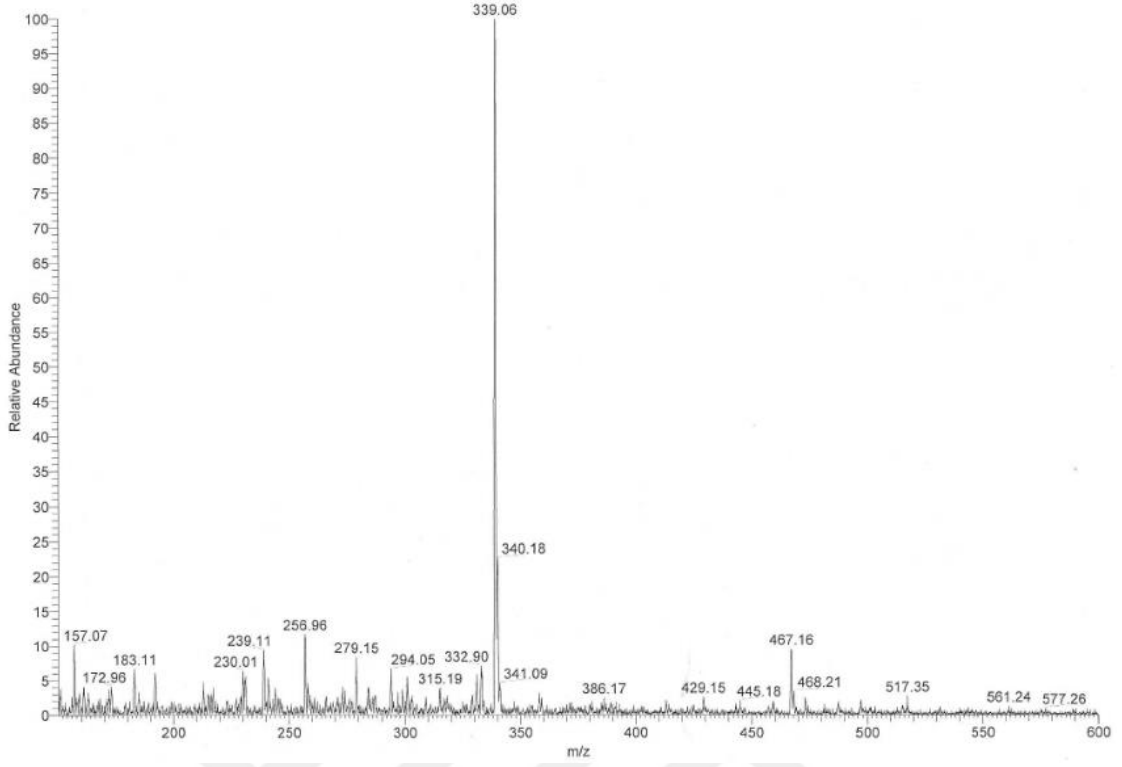
Şekil 111. **1g** nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **1g** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2,22 ppm’de singlet olarak gelen sinyal piperazin halkasına bağlı metil protonlarına, 3,85 ppm’de singlet olarak gelen sinyal ise aromatik halkaya bağlı metil protonlarına aittir. 3,08 ppm’de triplet olarak gelen sinyal piperazin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir diğer metilen protonlarına ait sinyaller $\text{DMSO-}d_6$ sinyalinin altında kalmıştır. Yine 6,87 ppm ile 7,68 ppm arasında kalan sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 9,54 ppm’de gelen sinyal ise $-\text{OH}$ grubuna ait iken 12,45 ppm’deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 112. Bileşik **1g**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu (DMSO- d_6)

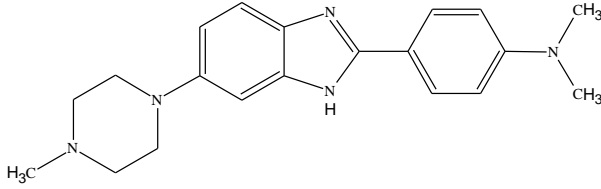
Bileşik **1g**'nin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 46,16 ppm'de gelen sinyal piperazin halkasına bağlı $-\text{CH}_3$ karbonuna 56,08 ppm'de gelen sinyal aromatik halkaya bağlı $-\text{OCH}_3$ karbonuna aittir. 50,29 ppm ile 50,38 ppm'deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 107,60 ppm ile 124,18 ppm aralığında gelen altı sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 122,21 ppm ile 152,47 ppm arasında gelen yedi sinyal ise kuarterner karbon atomuna aittir.



Şekil 113. Bileşik **1g**'nin kütle spektrumu

Bileşik **1g**'nin kütle spektrumunda 339,06'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **1g**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 1h



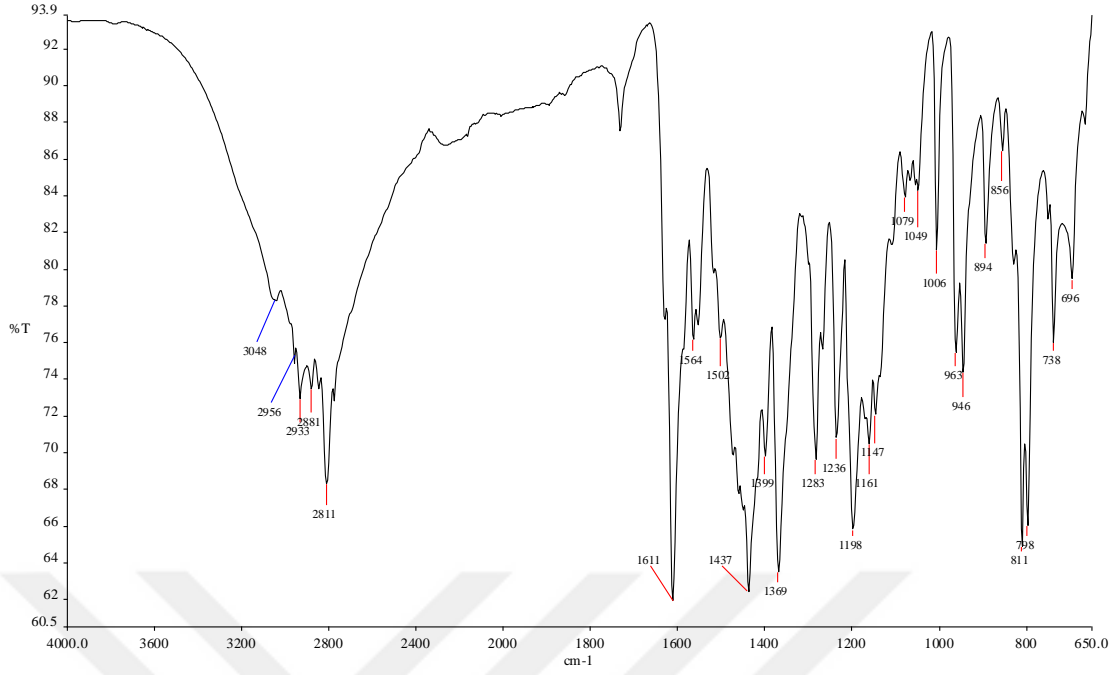
Şekil 114. N,N-Dimetil-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]anilindimetil{4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]fenil}amin bileşiği

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3048 (NH), 2956 (Ar-CH), 2881 (Alifatik-CH), 1611 (C=N).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.46 (bs, 4H, CH₂), 2.96 (s, 6H, CH₃), 3.07 (bs, 4H, CH₂), 6.79 (d, $J=8$ Hz, 2H, Ar-CH), 6.83 (bs, 1H, Ar-CH), 6.86 (s, 1H, Ar-CH), 7.36 (bs, 1H, Ar-CH), 7.91 (d, $J=8$ Hz, 2H, Ar-CH), 12.21 (s, 1H, NH).

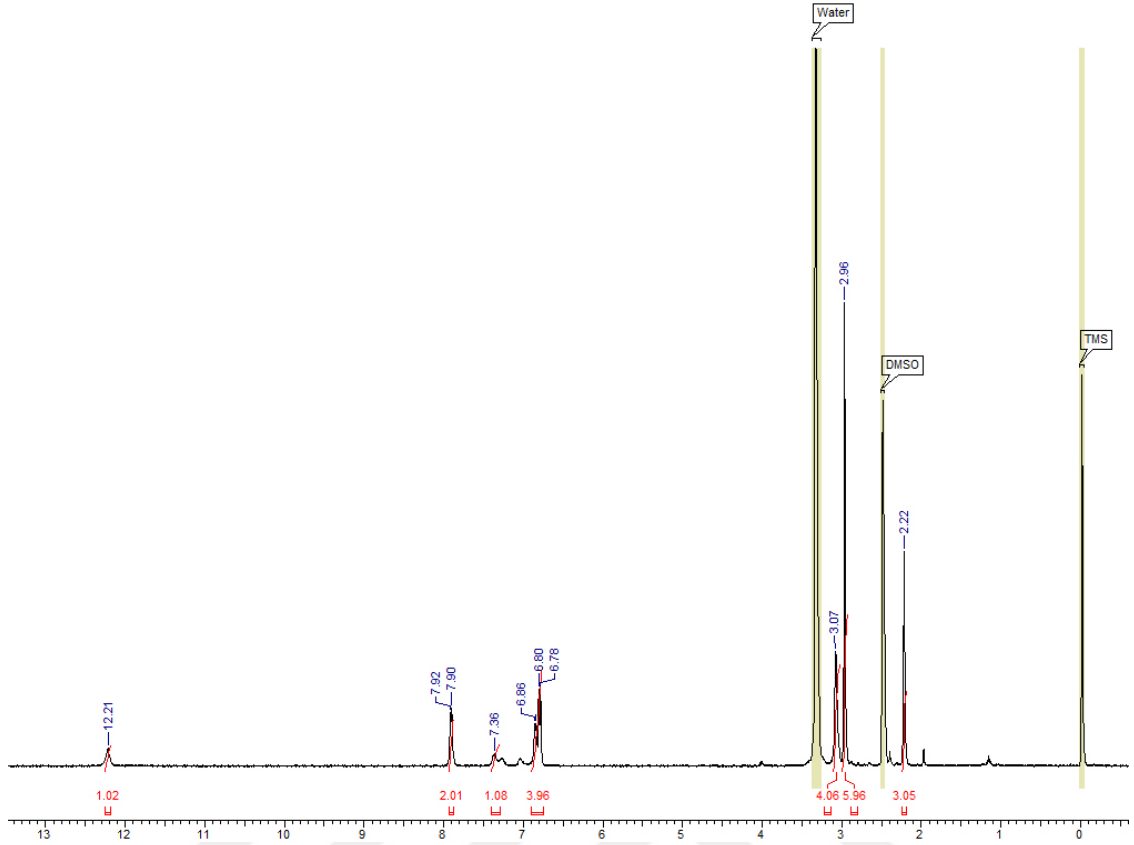
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 40.29, 46.22 (CH₃), 50.50, 55.34 (CH₂), 105.42, 108.42, 114.28, 119.03, 127.60 (Ar-CH), 118.28, 130.78, 138.36, 145.22, 147.78, 151.39 (Ar-C).

MS:336,1 [M+H]⁺



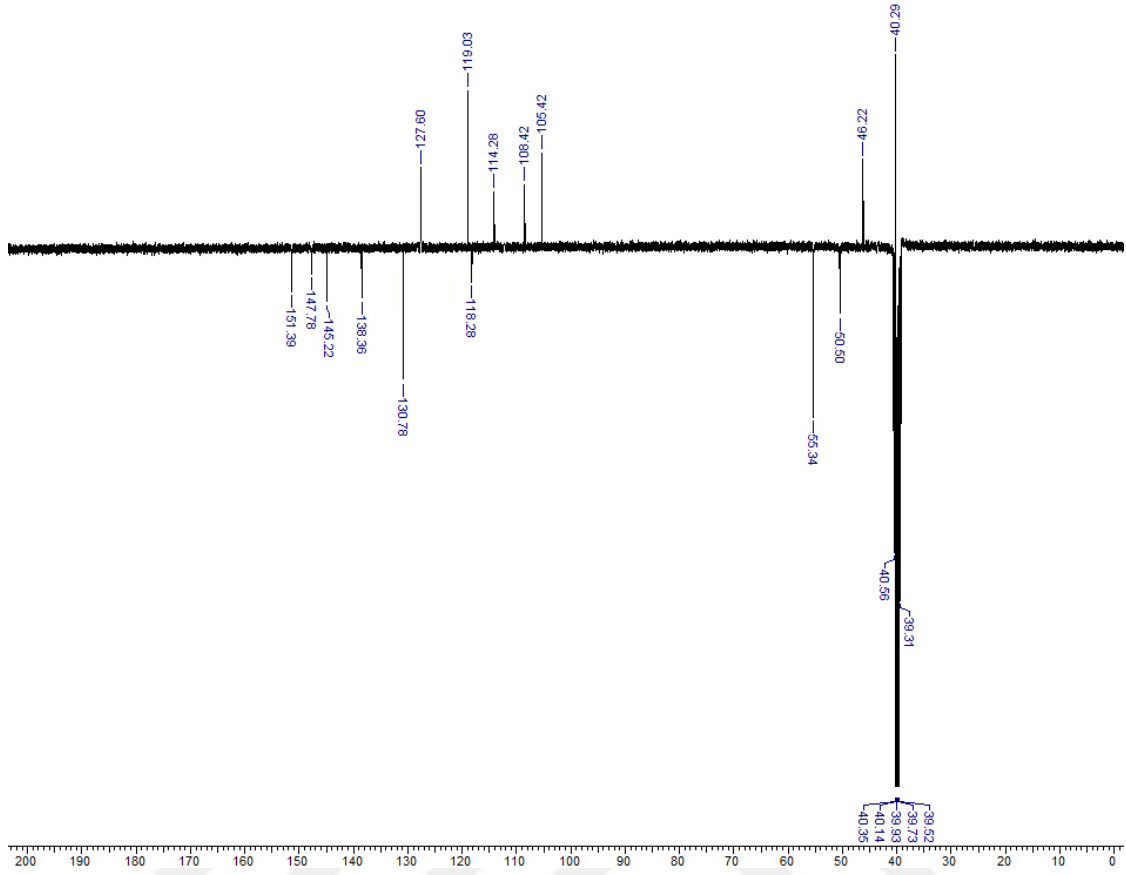
Şekil 115. Bileşik **1h**'nin IR spektrumu

1h kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **1** nolu bileşiğe ait 3440 cm^{-1} ile 3277 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3048 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı **1** nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1611 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna, 1198 cm^{-1} 'de gelen pik ise C-N bağlarına aittir.



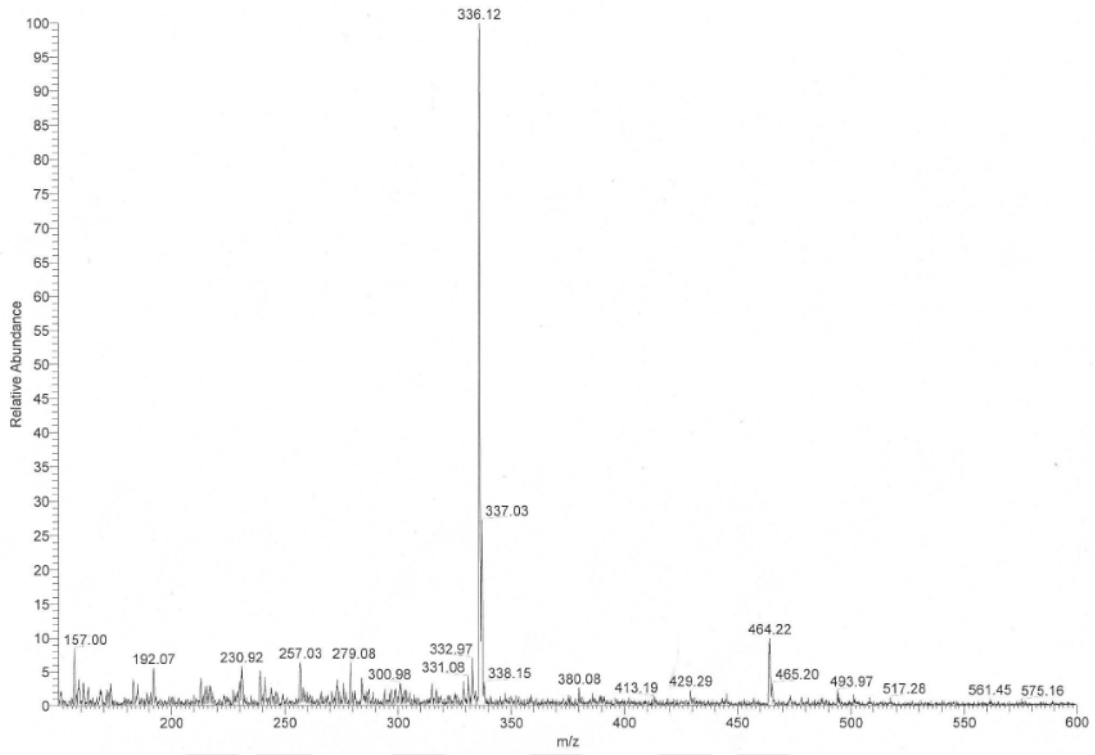
Şekil 116. Bileşik **1h**'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **1h** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2,22 ppm'de singlet olarak gelen sinyal piperazin halkasına bağlı metil protonlarına, 2,96 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise aromatik halkaya bağlı azot atomunda bulunan metil protonlarına aittir. 3,07 ppm'de triplet olarak gelen sinyal piperazin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir diğer metilen protonlarına ait sinyaller $\text{DMSO-}d_6$ sinyalinin altında kalmıştır. Yine 6,78 ppm ile 7,92 ppm arasında gelen sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 12,21 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 117. Bileşik **1h**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

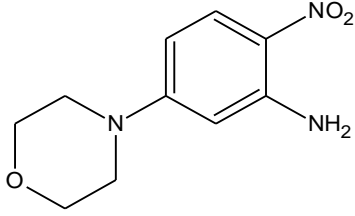
Bileşik **1h**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 40,29 ppm'de gelen sinyal ise tersiyer azota bağlı $-\text{CH}_3$ karbonuna ait iken 46,22 ppm'de gelen sinyal piperazin halkasına bağlı $-\text{CH}_3$ karbonuna aittir. 50.50 ppm ve 55,44 ppm'deki sinyaller piperazin halkasındaki $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 105,43 ppm ile 127,60 ppm aralığında gelen beş sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 118,28 ppm ile 151,39 ppm arasında gelen altı sinyal ise kuarterner karbon atomuna aittir.



Şekil 118. Bileşik **1h**'nin kütle spektrumu

Bileşik **1h**'nin kütle spektrumunda 336,12'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **1h**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 2

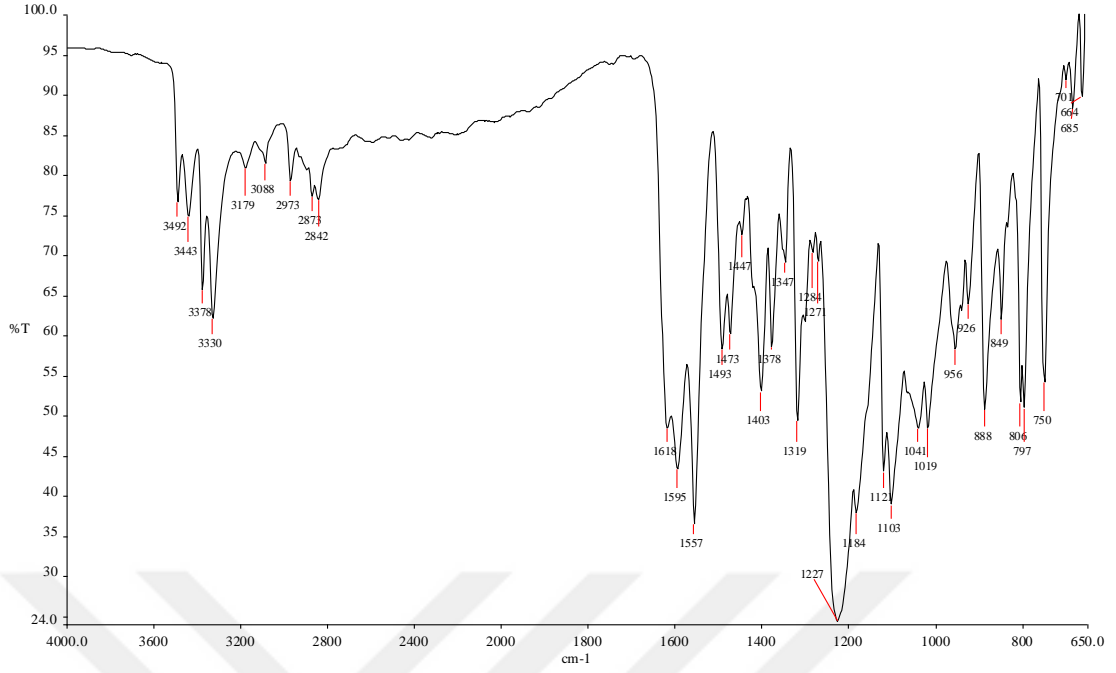


Şekil 119. (5-Morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin bileşiği

FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3443, 3330 (NH₂), 3179 (Ar-CH), 2973 (Alifatik-CH), 1557, 1347 (NO₂), 1184 (C-N).

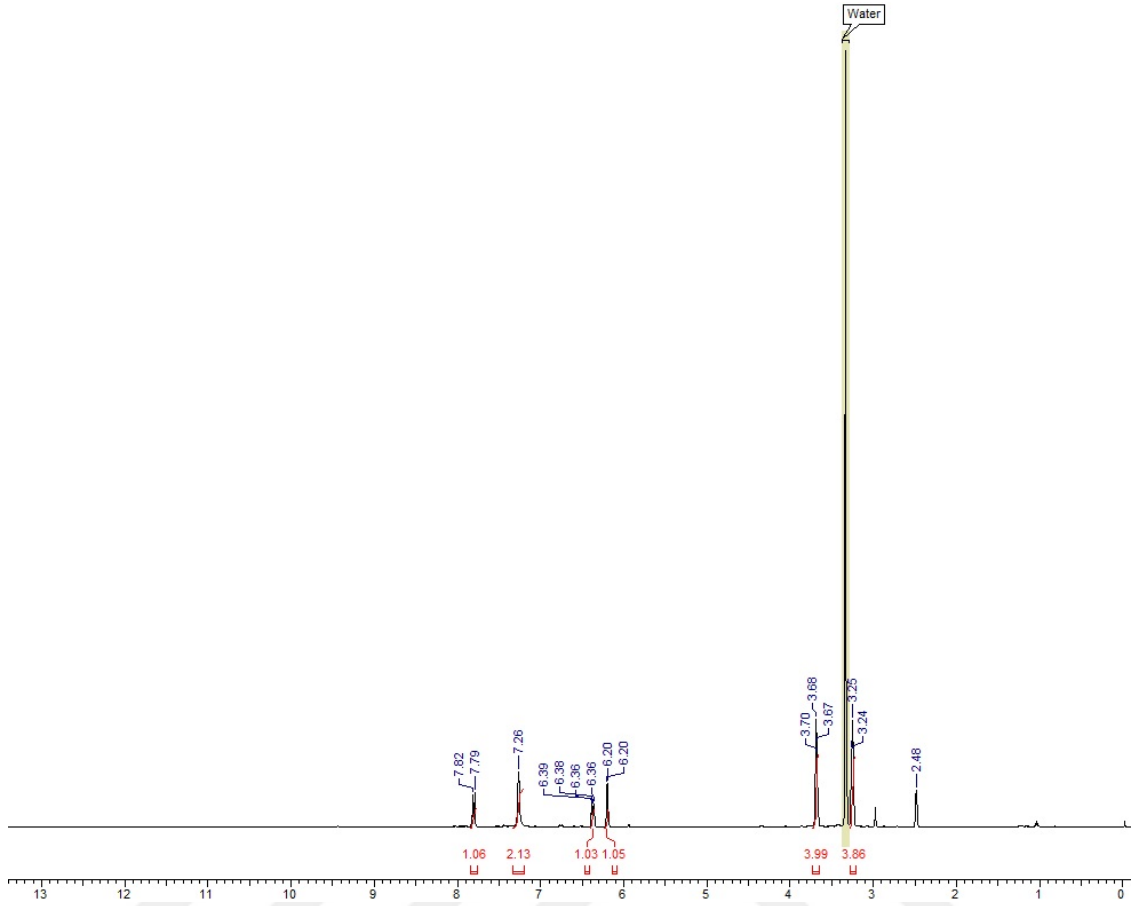
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3.25 (t, *J*=8.4 Hz, 4H, CH₂), 3.68 (t, *J*=8.4 Hz, 4H, CH₂), 6.20 (s, 1H, Ar-H), 6.37 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.26 (s, 2H, NH₂), 7.81 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 46.9, 66.2 (CH₂), 98.0, 105.6, 127.6 (Ar-CH), 123.6, 148.7, 155.7 (Ar-C).



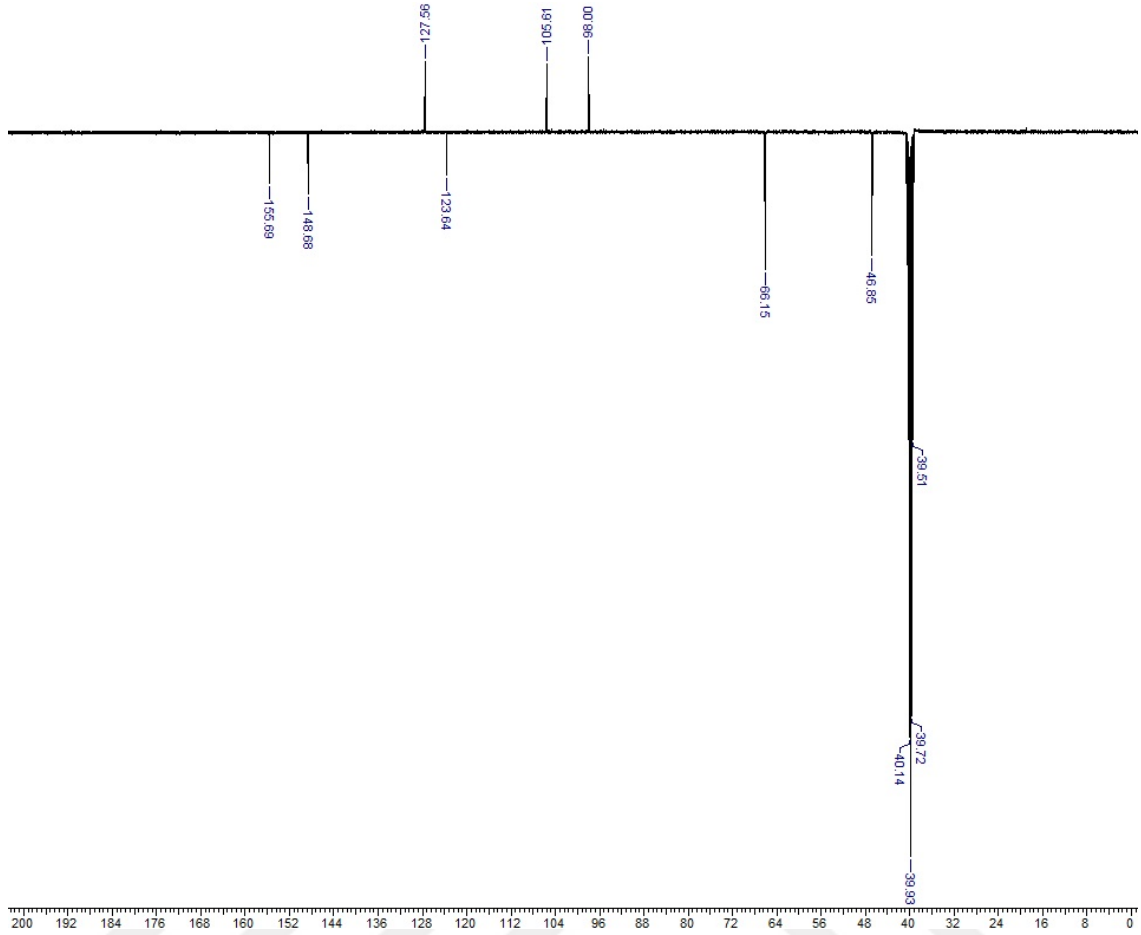
Şekil 120. Bileşik 2'nin IR spektrumu

2 nolu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde 3443 cm^{-1} ile 3330 cm^{-1} de gelen sinyallerin aromatik halkadaki NH_2 'lere ait olduğu ve 1557 cm^{-1} ile 1347 cm^{-1} de gelen sinyallerin ise aromatik halkadaki NO_2 'lere ait olduğu görülmektedir. Bu bileşiğin IR spektrumu literatür (Charton vd., 2006) ile uyumludur.



Şekil 121. Bileşik 2'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

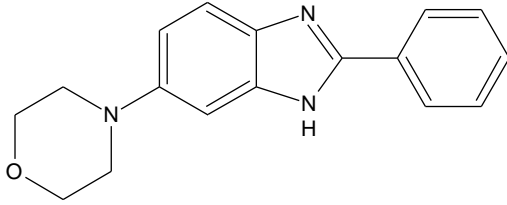
Bileşik 2 için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 3,25 ppm ile 3,68 ppm'de triplet olarak gelen sinyaller morfolin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Yine 6,20 ppm ile 7,82 ppm arasındaki sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermektedir. 7,26 ppm'de singlet sinyal ise $-\text{NH}_2$ grubuna aittir. Bu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$) literatür ile uyumludur.



Şekil 122. Bileşik **2**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2**'nin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 46,85 ppm ile 66,15 ppm'deki iki sinyal $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 98,00 ppm ile 127,56 ppm aralığında gelen üç sinyal aromatik halkadaki aromatik $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 123,64 ppm ile 155,69 ppm arasında gelen üç sinyal ise kuaterner karbon atomuna aittir. Bu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$) literatür ile uyumludur.

Bileşik 2a



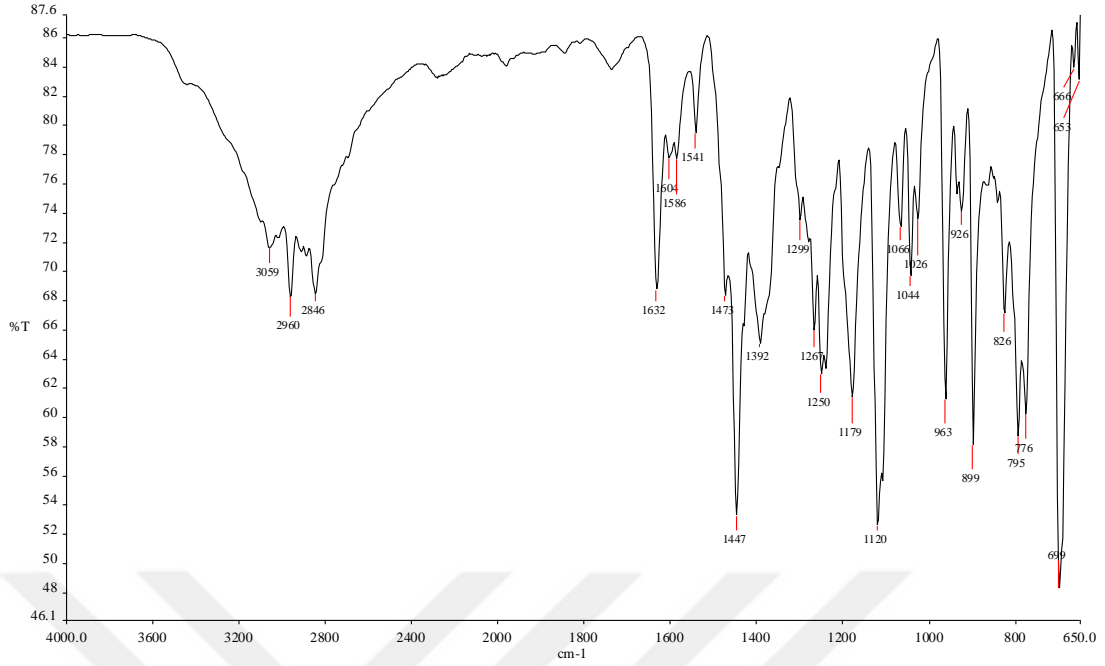
Şekil 123. 6-Morfolin-4-il-2-fenil-1*H*-benzimidazol bileşiği

FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3059 (NH), 2960 (Ar-CH), 2846 (Alifatik-CH), 1632 (C=N), 1250 (C-O), 1179 (C-N).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3.08 (bs, 4H, CH₂), 3.76 (bs, 4H, CH₂), 6.94-8.11 (m, 8H, ArCH), 12.60 (s, 1H, NH).

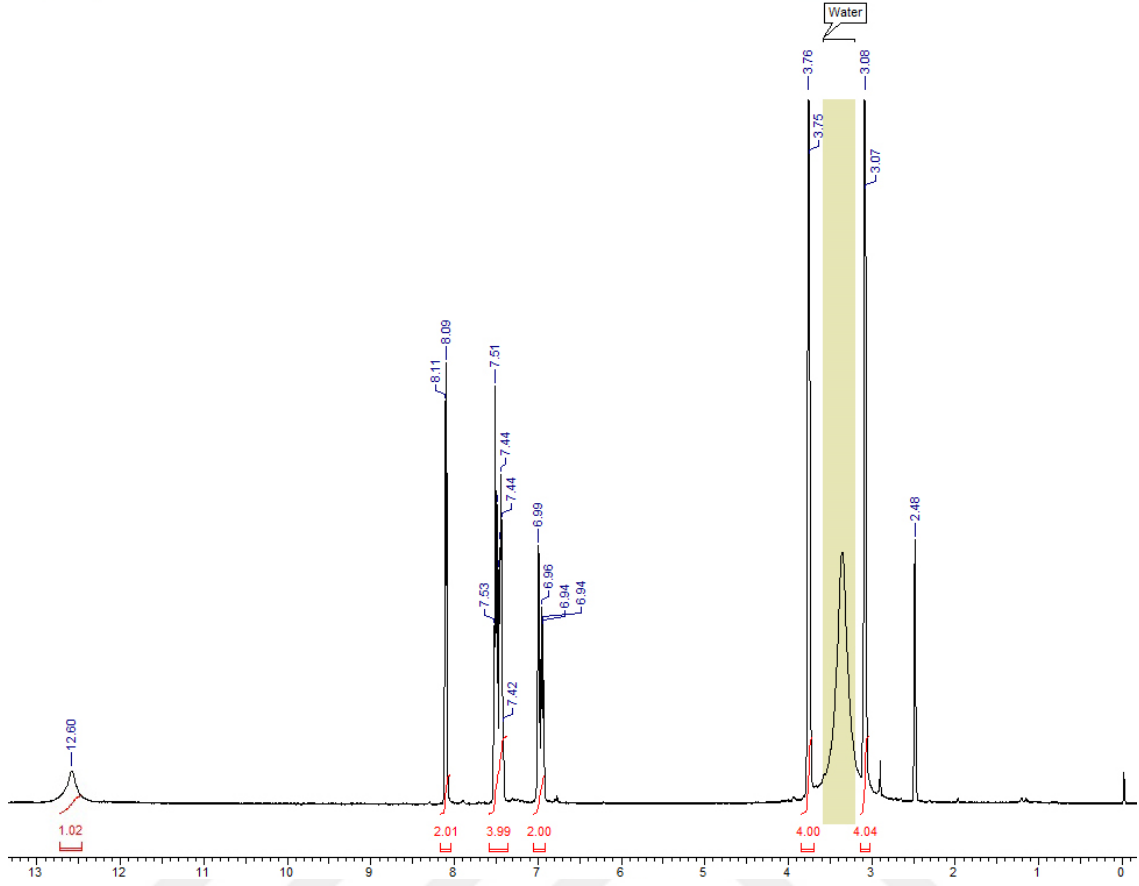
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 50.7, 66.7 (CH₂), 103.6, 114.1, 120.3, 126.5, 129.3, 129.8 (Ar-CH), 127.7, 130.8, 137.1, 148.4, 150.8 (Ar-C).

MS:279.99 [M+H]⁺



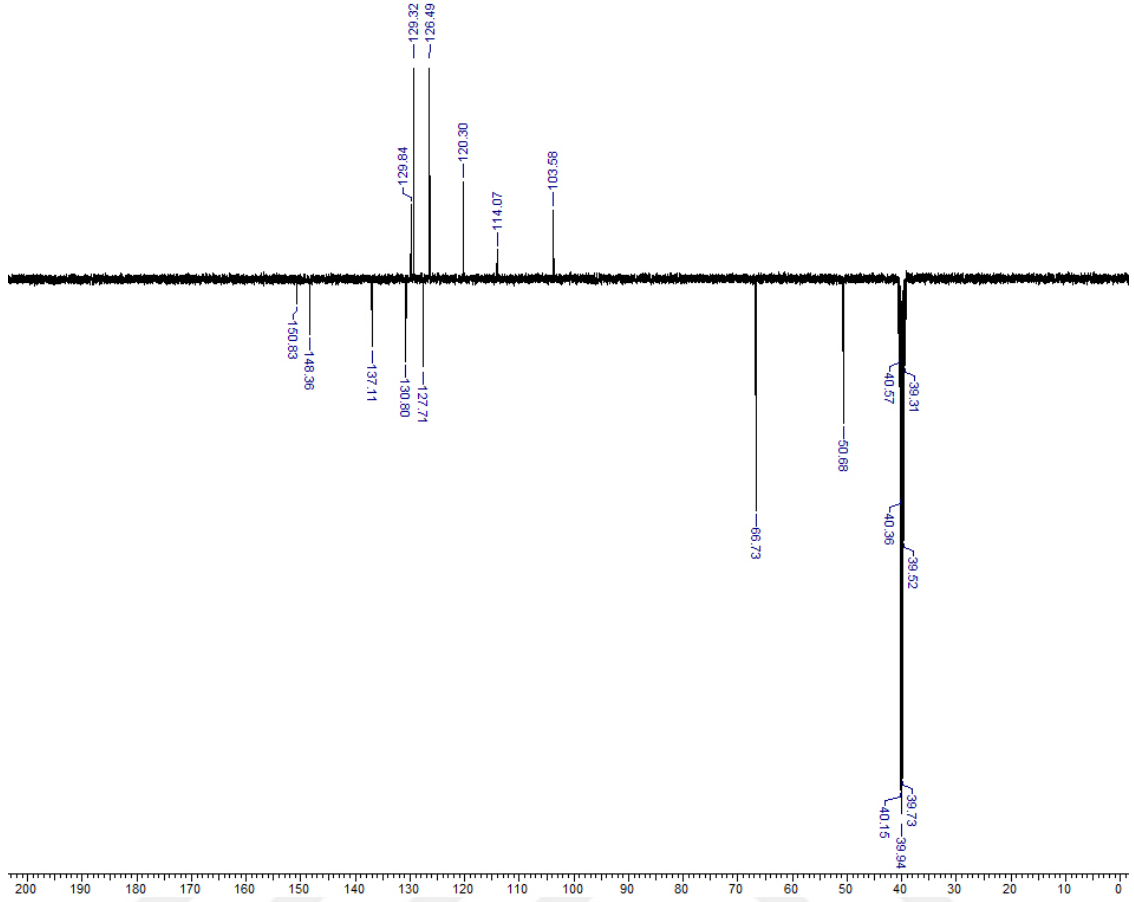
Şekil 124. Bileşik 2a'nin IR spektrumu

2a kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, 2 nolu bileşiğe ait 3443 cm^{-1} ile 3330 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3059 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı 2 nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1632 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna aittir.



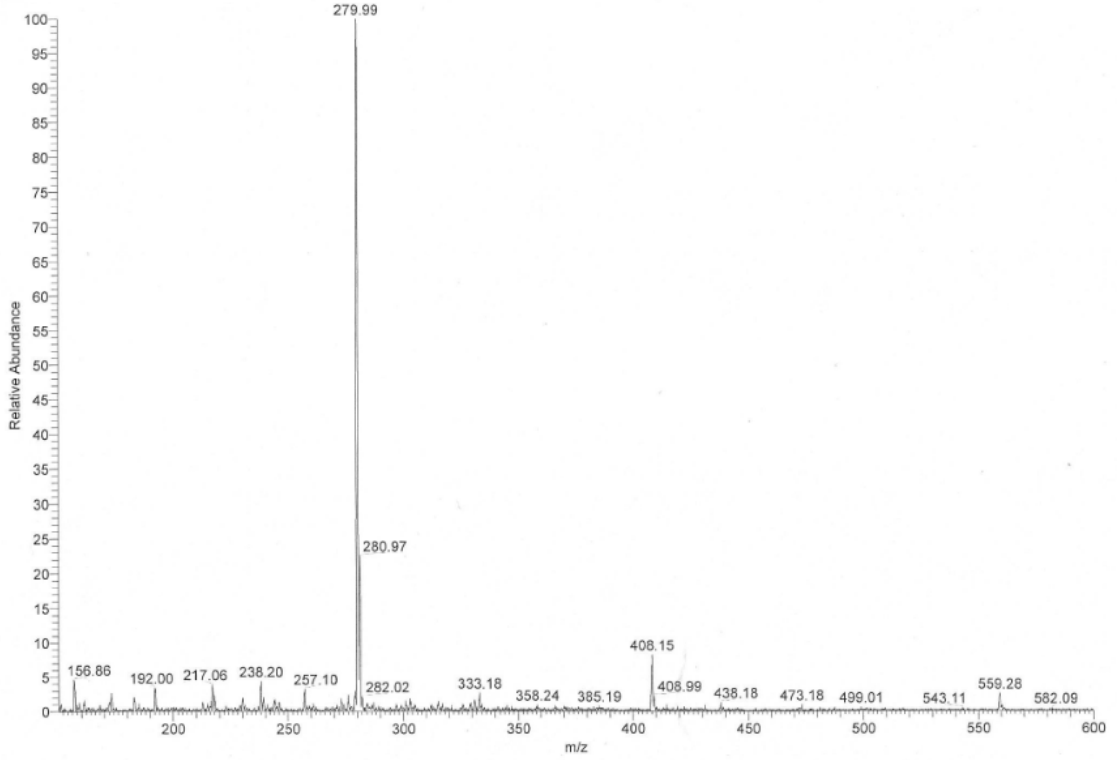
Şekil 125. Bileşik **2a**'nın $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2a** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 3,08 ppm ile 3,76 ppm'de yayvan singlet gelen sinyaller morfolin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Yine başlangıç bileşiğinde aromatik bölgede 6,20 ppm ile 7,82 ppm arasında gelen sinyaller $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana gelmesiyle aromatik bölge sinyalleri 6,94 ppm ile 8,11 ppm arasına kaymaktadır. 12,60 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 126. Bileşik **2a**'nın ¹³C(APT)-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆)

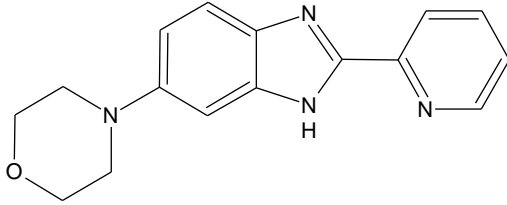
Bileşik **2a**'nın ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, 50,68 ppm ile 66,73 ppm'deki sinyaller –CH₂ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 103,58 ppm ile 129,84 ppm aralığında gelen altı sinyal aromatik halkadaki –CH karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 127,71 ppm ile 150,83 ppm arasında gelen beş sinyal ise kuaterner karbon atomuna aittir.



Şekil 127. Bileşik **2a**'nin kütle spektrumu

Bileşik **2a**'nin kütle spektrumunda 279,99'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **2a**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 2b



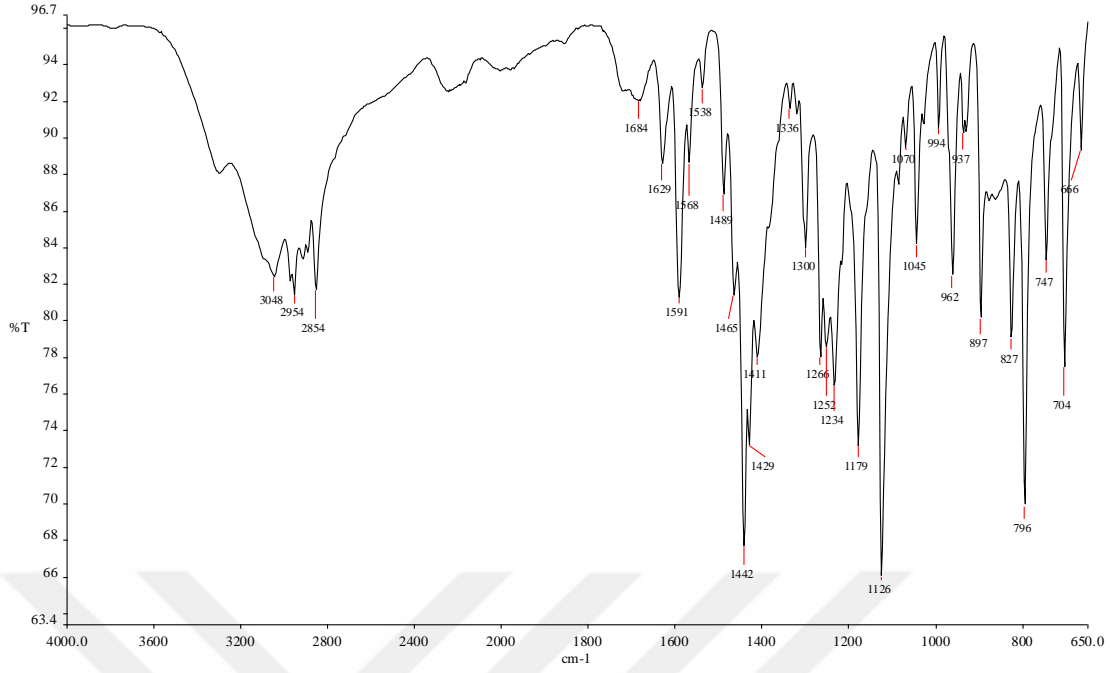
Şekil 128. 6-Morfolin-4-il-2-piridin-2-il-1*H*-benzimidazol bileşiği

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3048 (NH), 2954 (Ar-CH), 2854 (Alifatik-CH), 1629 (C=N), 1234 (C-O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3.07 (bs, 4H, CH₂), 3.75 (bs, 4H, CH₂), 6.98 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.01 (s, 1H, Ar-CH), 7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.49 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.94 (t, $J=8$ Hz, 1H, Ar-CH), 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-CH), 12.81 (s, 1H, NH).

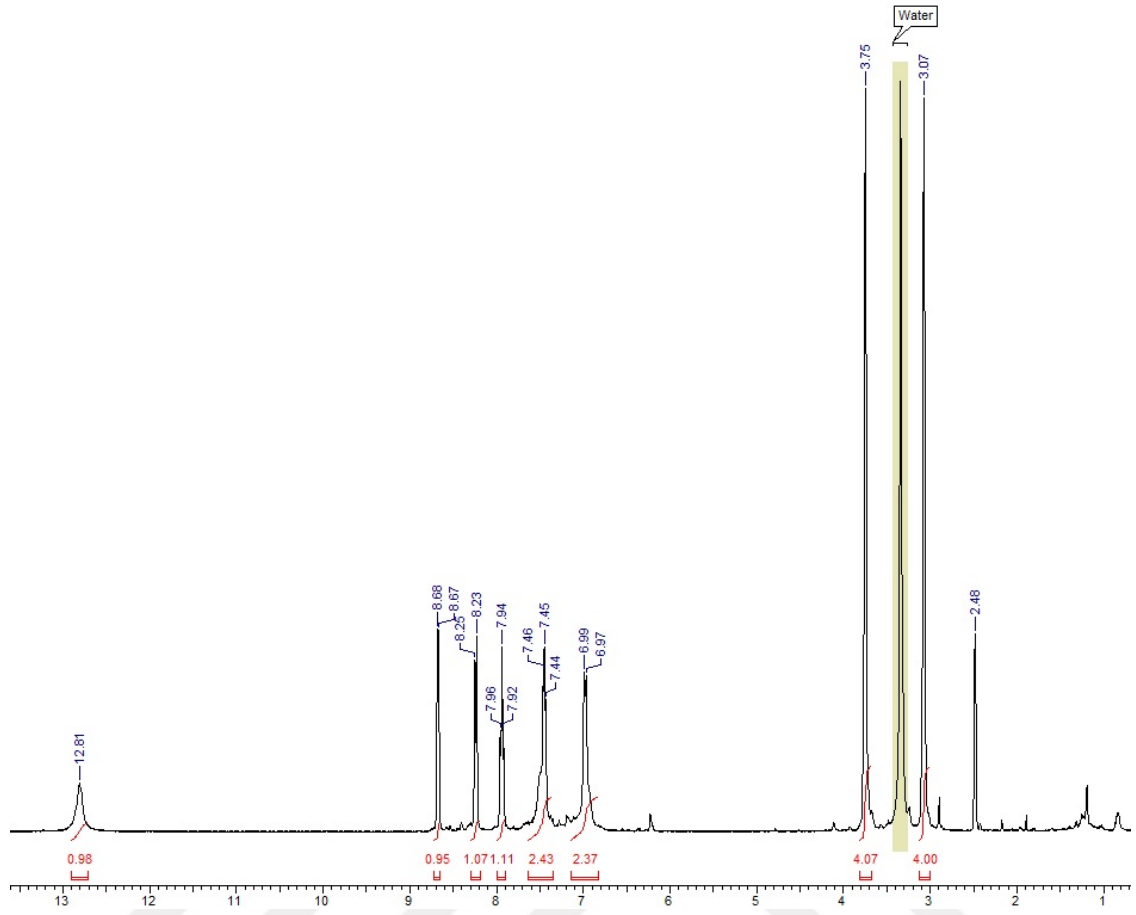
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 50.5, 66.7 (CH₂), 111.0, 116.2, 121.4, 124.7, 127.6, 137.8, 149.7 (Ar-CH), 131.9, 136.1, 143.9, 149.2, 151.9 (Ar-C).

MS:281.04 [M+H]⁺



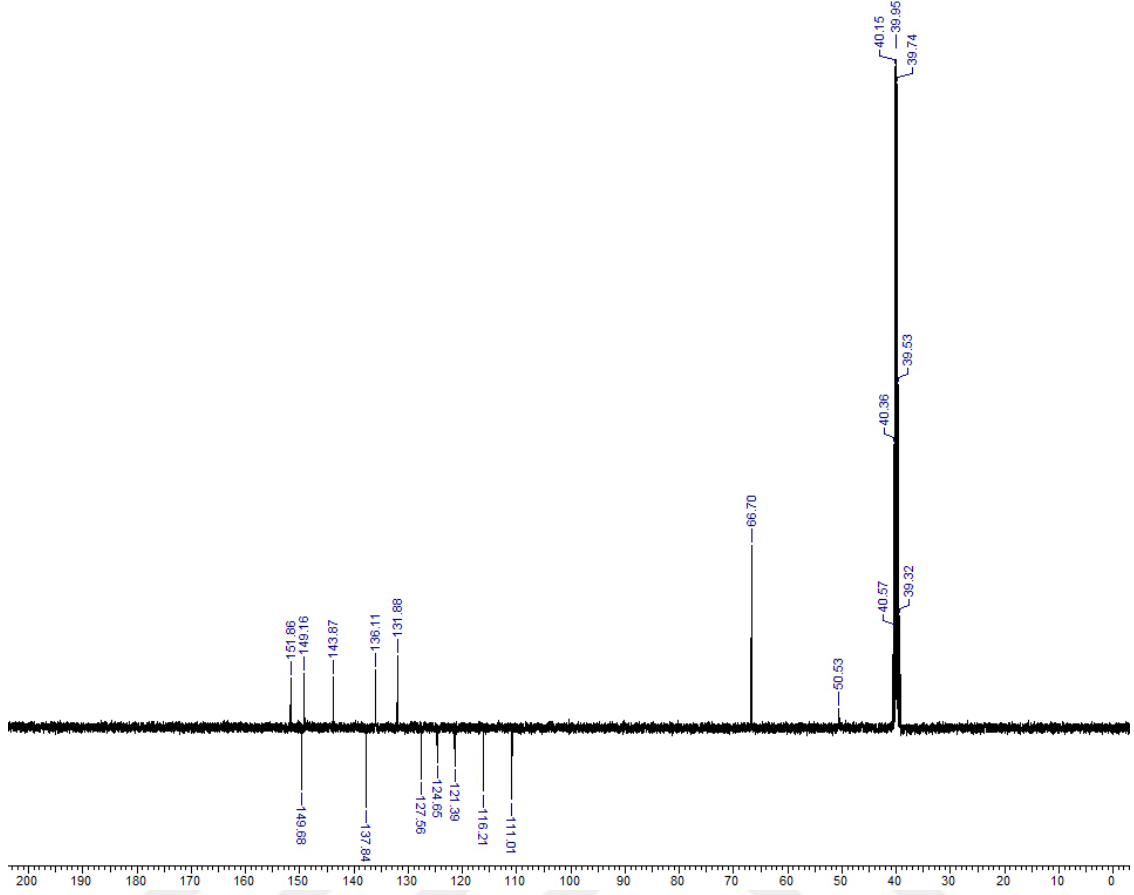
Şekil 129. Bileşik **2b**'nin IR spektrumu

2b kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **2** nolu bileşiğe ait 3443 cm^{-1} ile 3330 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3048 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı **2** nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1629 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubuna aittir.



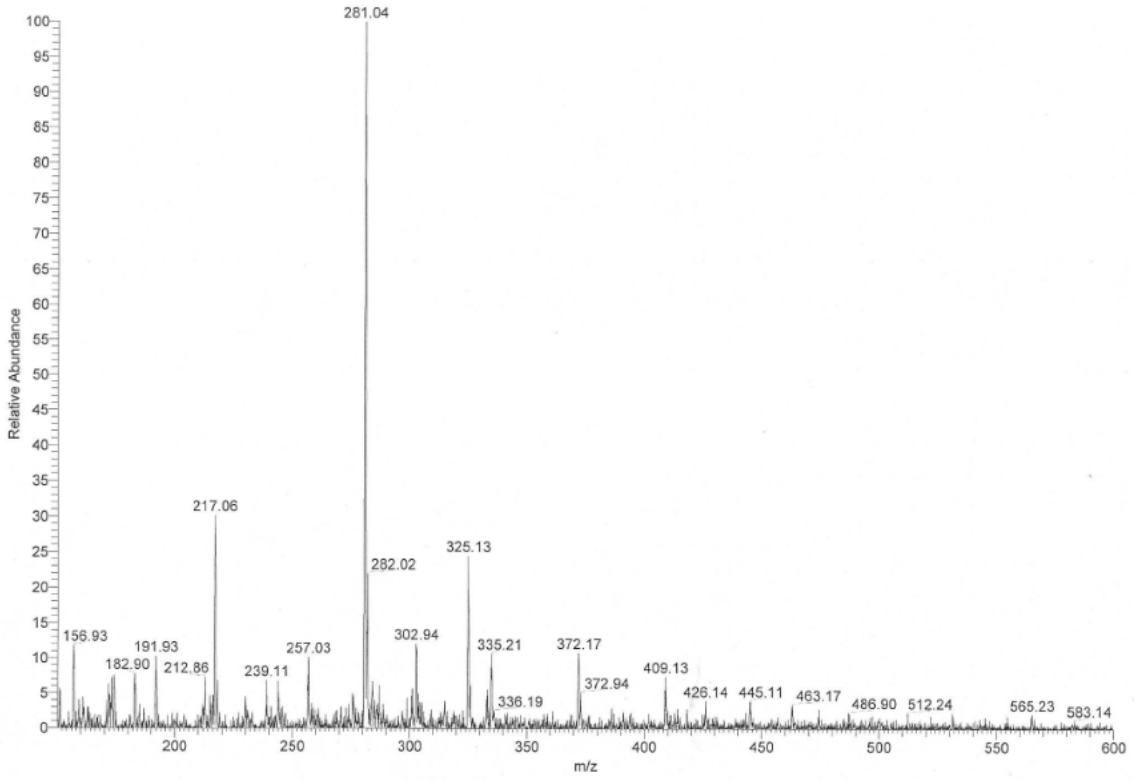
Şekil 130. Bileşik **2b**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2b** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 3,07 ppm ile 3,75 ppm'de yayvan singlet olarak gelen sinyaller morfolin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Yine 6,96 ppm ile 8,68 ppm arasında gelen sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 12,81 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 131. Bileşik **2b**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

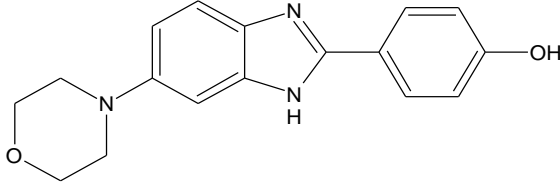
Bileşik **2b**'nin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 50,53 ppm ile 66,70 ppm'deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 111,01 ppm ile 149,68 ppm aralığında gelen yedi sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 131,88 ppm ile 151,86 ppm arasında gelen beş sinyal ise kuarterner karbon atomuna aittir.



Şekil 132. Bileşik **2b**'nin kütle spektrumu

Bileşik **2b**'nin kütle spektrumunda 281,04'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **2b**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 2c



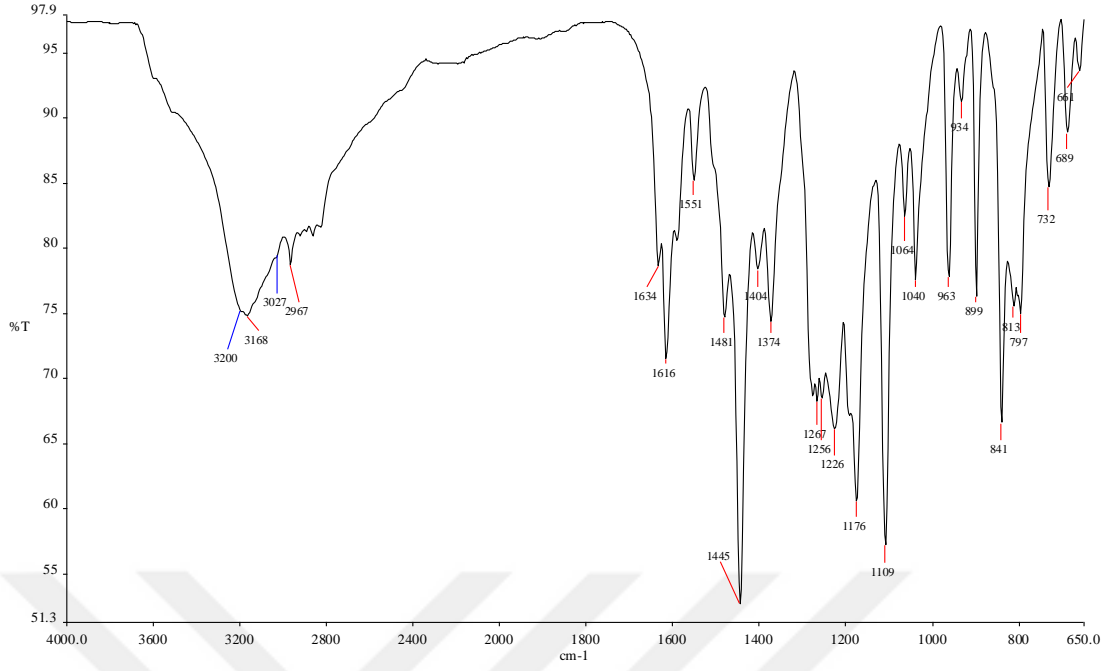
Şekil 133. 4-(6-Morfolin-4-il-1*H*-benzimidazol-2-il)fenol bileşiğinin

FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3200 (OH), 3168 (NH), 3027 (Ar-CH), 2967 (Alifatik-CH), 1616 (C=N), 1226 (C-O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3.11 (bs, 4H, CH₂), 3.76 (bs, 4H, CH₂), 6.94-7.96 (m, 7H, CH), 10.23 (s, 1H, OH), 12.43 (s, 1H, NH).

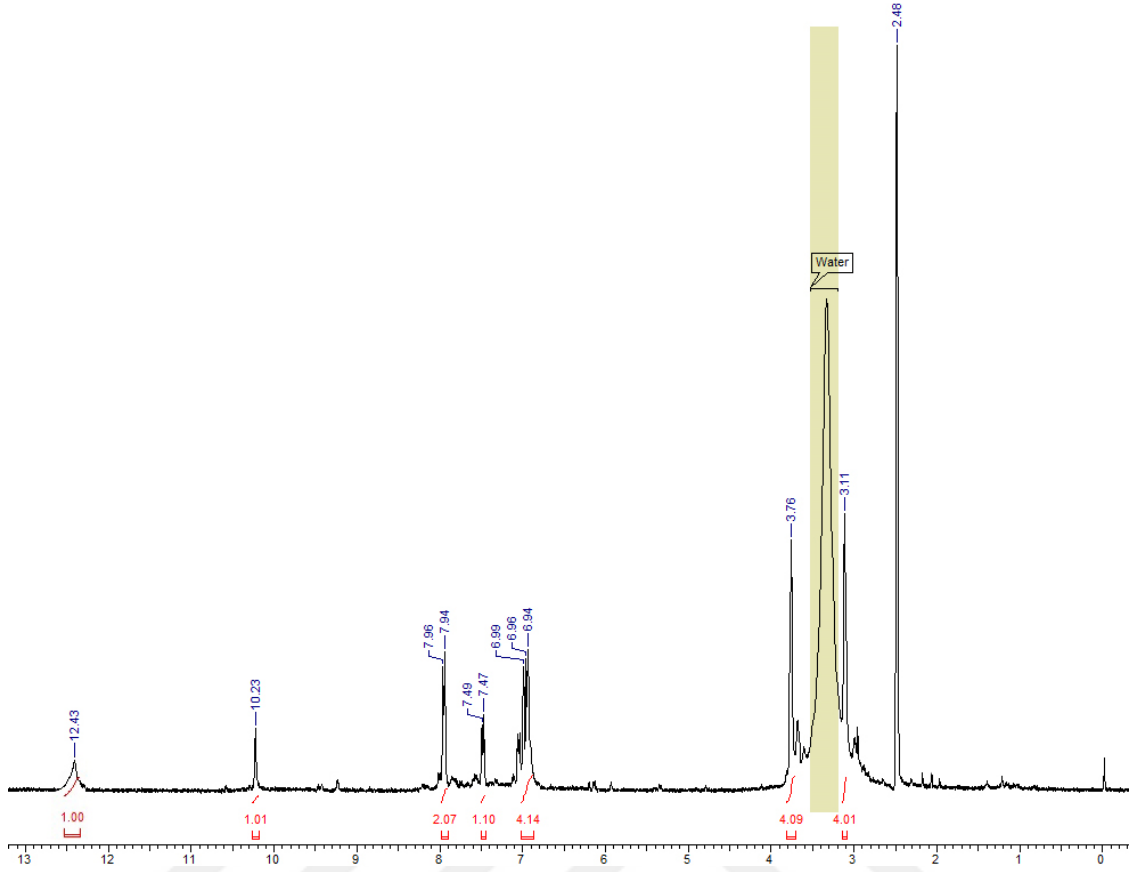
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 50.2, 66.6 (CH₂), 105.0, 110.4, 116.5, 119.9, 129.1 (Ar-CH), 125.0, 133.1, 138.8, 144.6, 150.2, 157.3 (Ar-C).

MS:296.01 [M+H]⁺



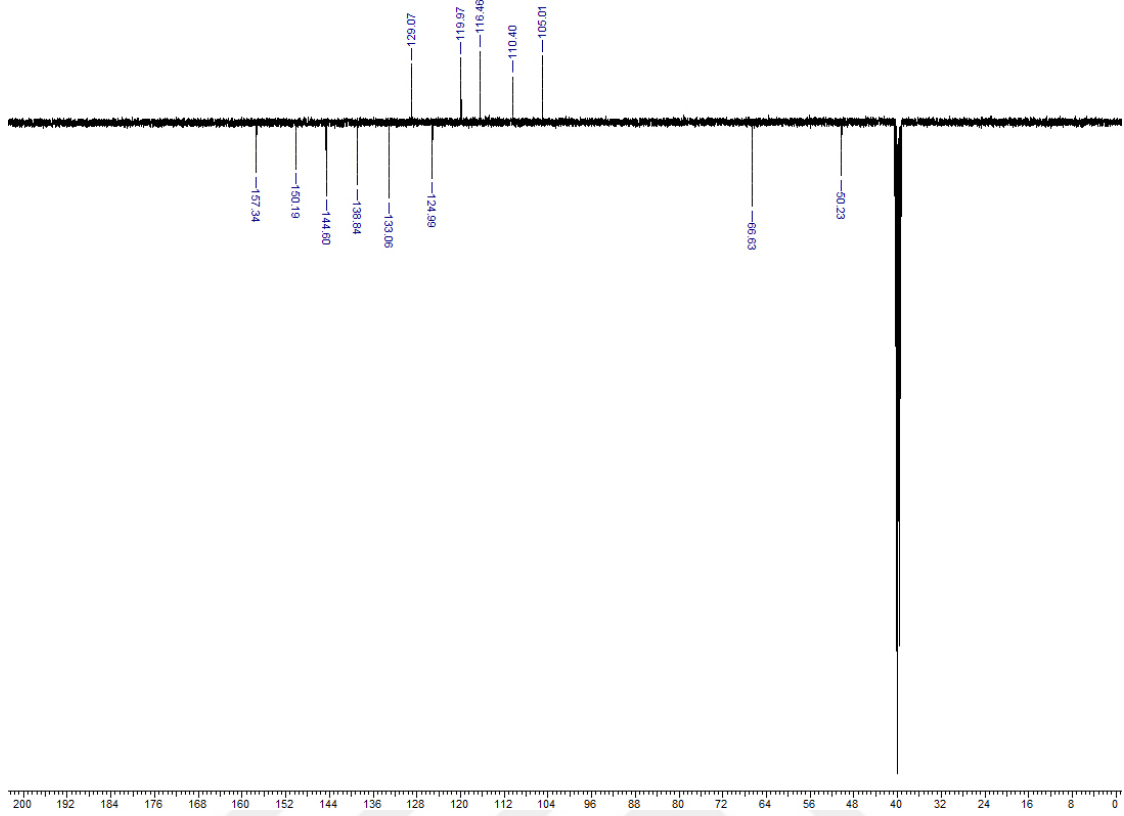
Şekil 134. Bileşik 2c'nin IR spektrumu

2c kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, 2 nolu bileşiğe ait 3443 cm^{-1} ile 3330 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3168 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Nolekülde bulunan OH grubuna ait sinyalin ise 3200 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir. Yine aynı 2 nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1616 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna aittir.



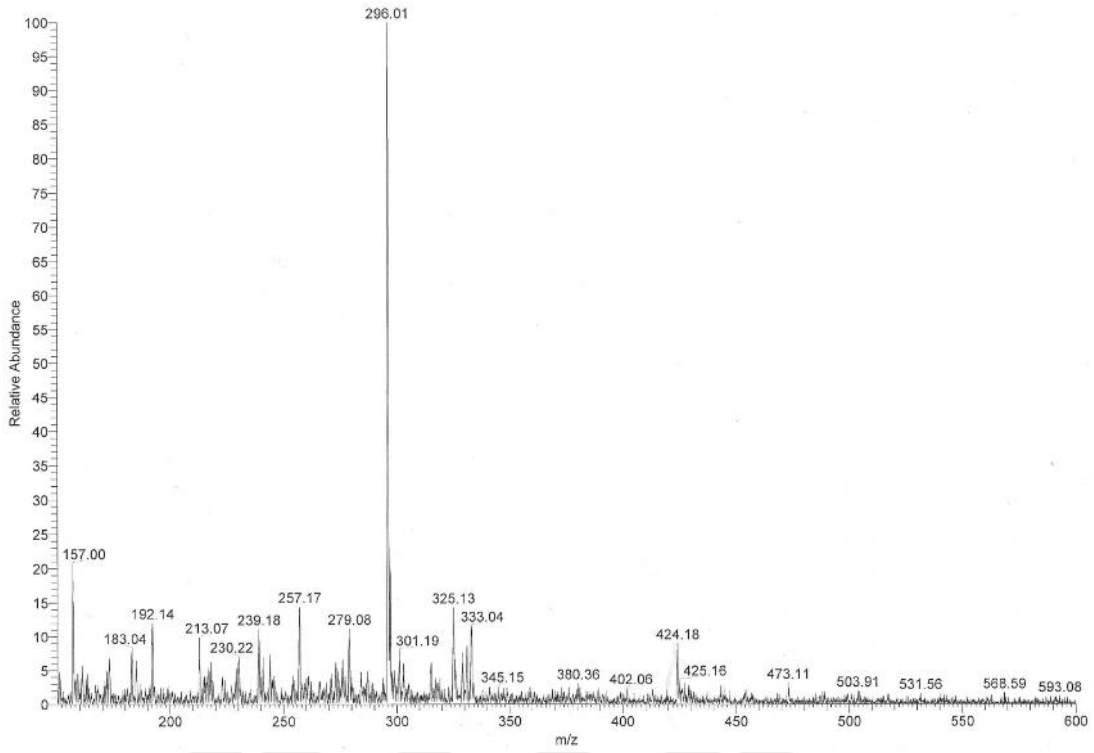
Şekil 135. Bileşik **2c**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2c** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 3,11 ppm ile 3,76 ppm'de yayvan singlet olarak gelen sinyaller morfolin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Yine 6,94 ppm ile 7,96 ppm arasında kalan sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 10,23 ppm' de gelen sinyal $-\text{OH}$ grubuna ve 12,43 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 136. Bileşik **2c**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu (DMSO- d_6)

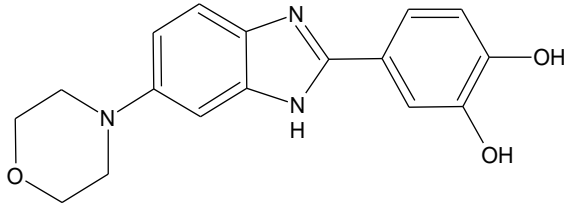
Bileşik **2c**'nin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 50,23 ppm ile 66,63 ppm deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 105,01 ppm ile 129,07 ppm aralığında gelen beş sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 124,49 ppm ile 157,34 ppm arasında gelen altı sinyal ise kuarterner karbon atomuna aittir.



Şekil 137. Bileşik 2c'nin kütle spektrumu

Bileşik 2c'nin kütle spektrumunda 296,01'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 2c'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir

Bileşik 2d



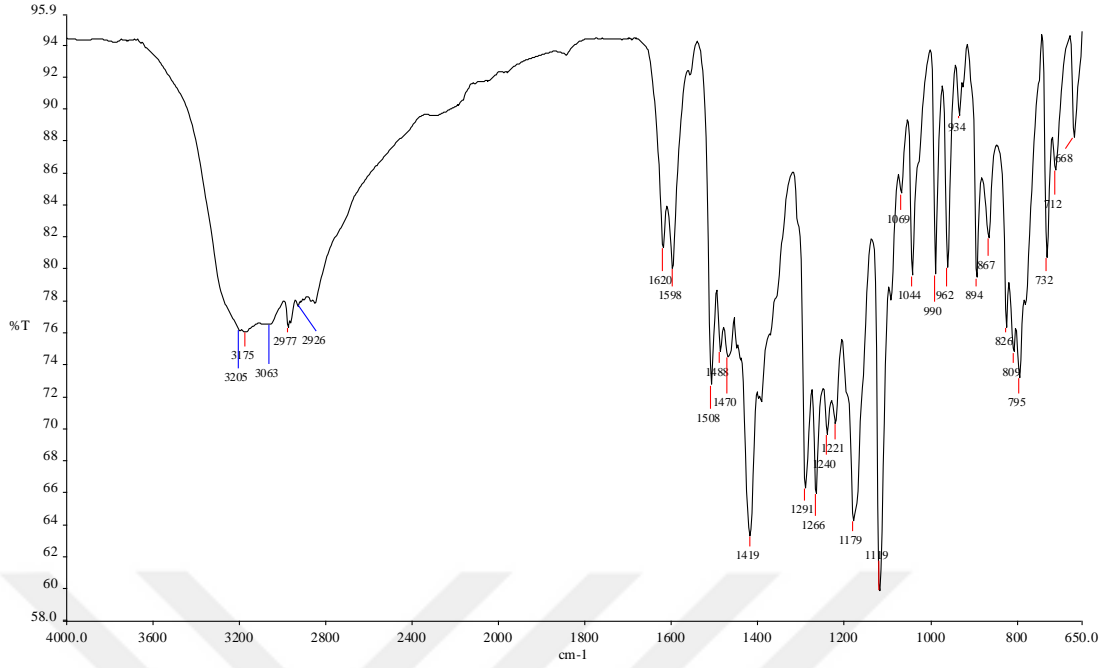
Şekil 138. 4-(6-Morfolin-4-il-1*H*-benzimidazol-2-il)benzen-1,2-diol bileşiği

FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3205 (OH), 3175 (NH), 3063 (Ar-CH), 2977 (Alifatik-CH), 1620 (C=N), 1221 (C-O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3.06 (bs, 4H, CH₂), 3.75 (bs, 4H, CH₂), 6.82 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-CH), 6.88 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, Ar-CH), 6.94 (s, 1H, Ar-CH), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.52 (s, 1H, Ar-CH), 9.16 (s, 1H, OH), 9.37 (s, 1H, OH), 12.33 (s, 1H, NH).

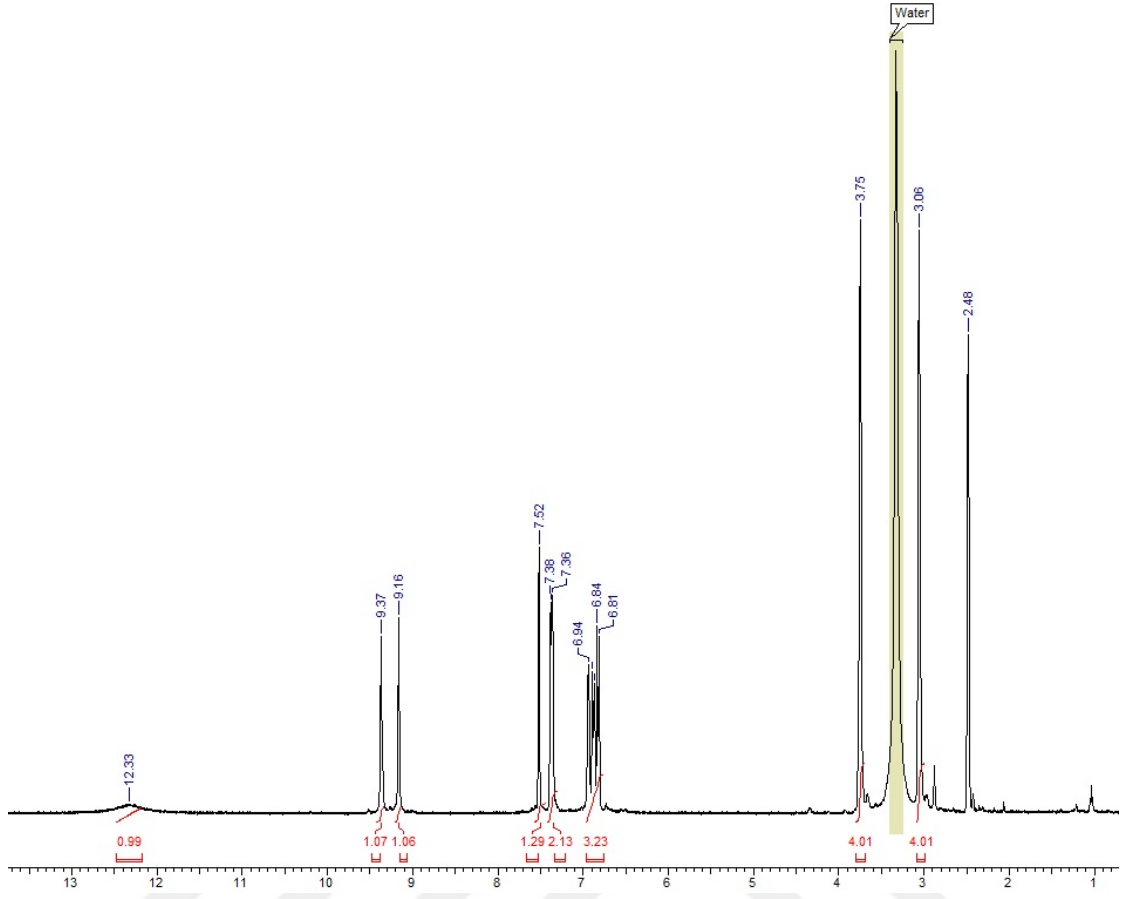
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 50.8, 66.8 (CH₂), 109.7, 113.4, 114.3, 116.1, 118.3, 123.1 (Ar-CH), 122.2, 130.4, 136.2, 145.9, 147.5, 147.9, 151.6 (Ar-C).

MS: 312.04 [M+H]⁺



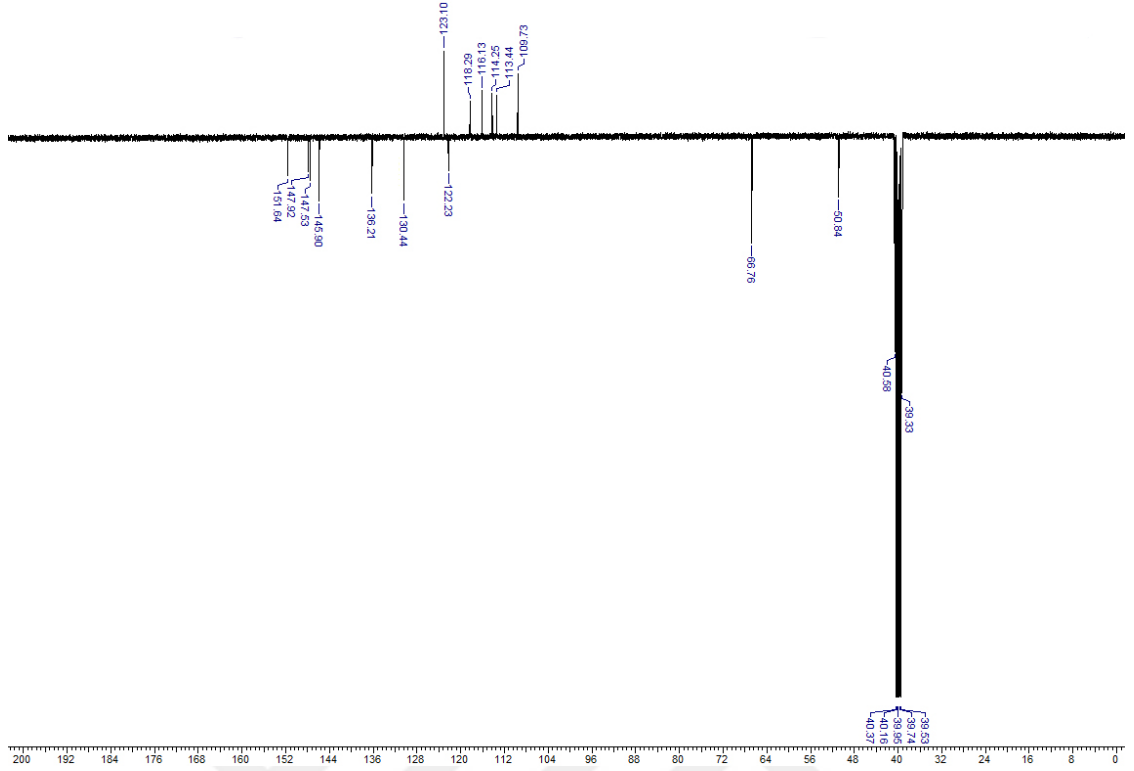
Şekil 139. Bileşik **2d**'nin IR spektrumu

2d kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **2** nolu bileşiğe ait 3443 cm^{-1} ile 3330 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3175 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı **2** nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1620 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna aittir.



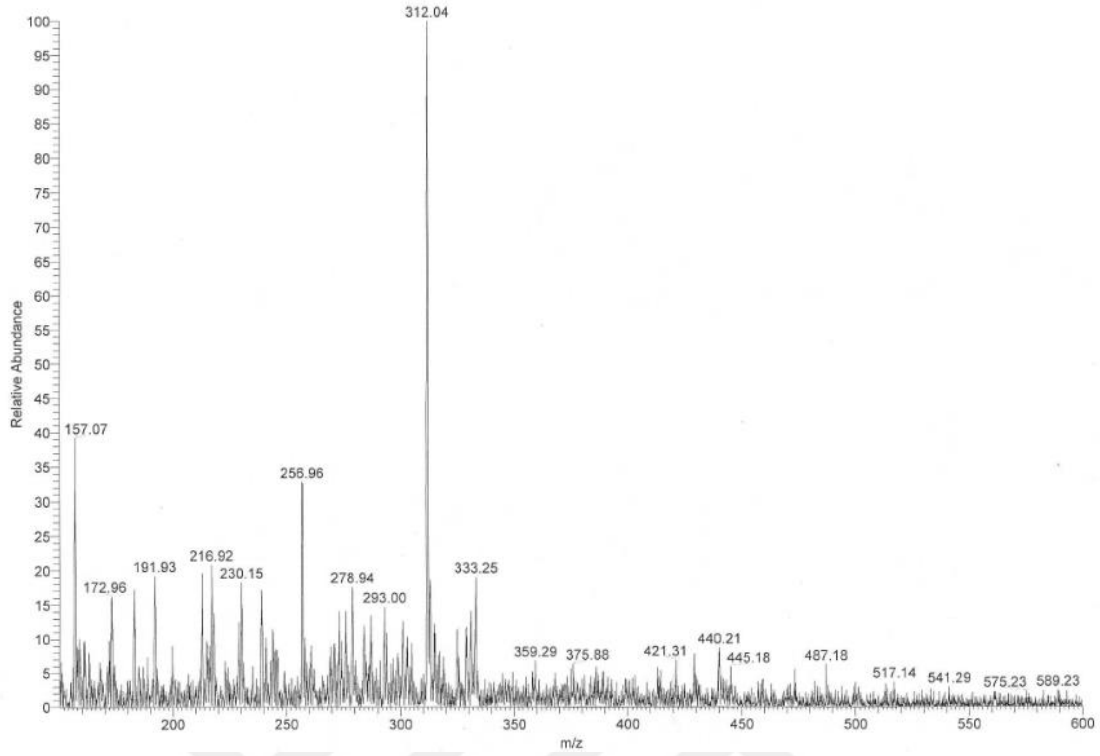
Şekil 140. **2d** nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2d** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 3.06 ppm ile 3.75 ppm’de yayvan singlet olarak gelen sinyaller morfolin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Yine 6,81 ppm ile 7,52 ppm arasında kalan sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 9,16 ppm ile 9,37 ppm’de gelen sinyal ise $-\text{OH}$ grubuna ait olup, 12,33 ppm’deki sinyal $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 141. Bileşik **2d**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

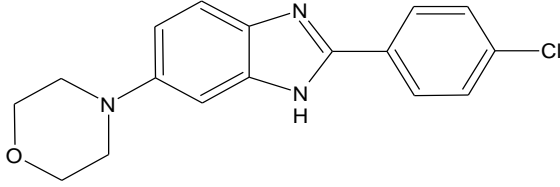
Bileşik **2d**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde; 50,84 ppm ile 66,76 ppm'deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 109,73 ppm ile 123,10 ppm aralığında gelen altı sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 122,23 ppm ile 151,64 ppm arasında gelen yedi sinyal ise kuarterner karbon atomuna aittir.



Şekil 142. Bileşik **2d**'nin kütle spektrumu

Bileşik **2d**'nin kütle spektrumunda 312,04'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **2d**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 2e



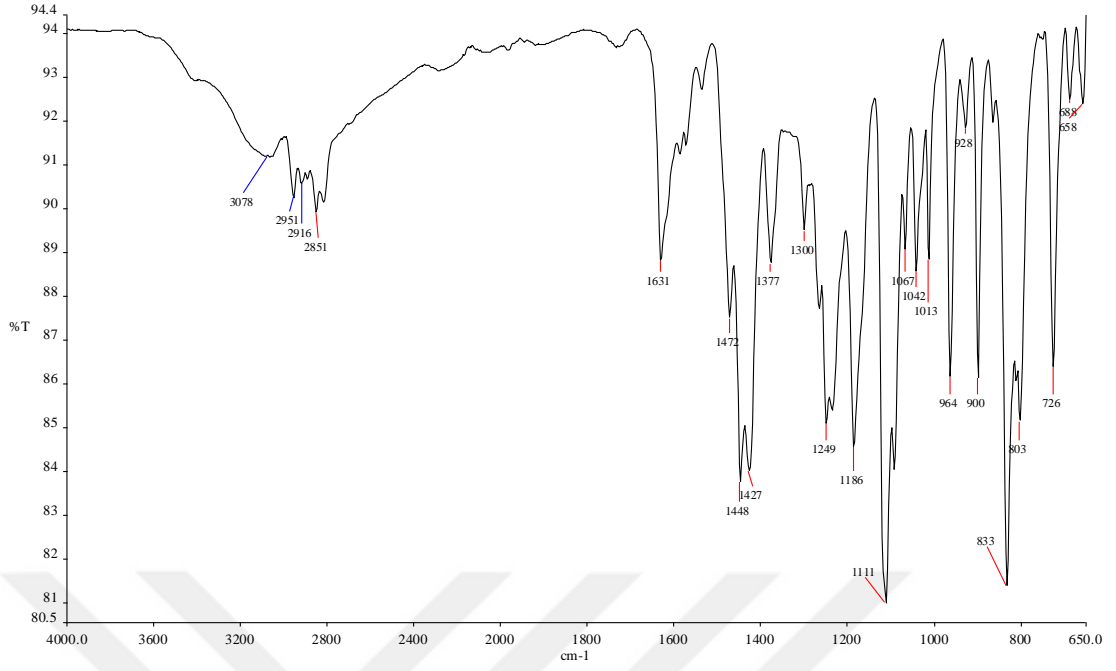
Şekil 143. 2-(4-Klorofenil)-6-morfolin-4-il-1*H*-benzimidazol bileşiği

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3078 (NH), 2951 (Ar-CH), 2851 (Alifatik-CH), 1631 (C=N), 1249 (C-O), 726 (C-Cl).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3.09 (bs, 4H, CH₂), 3.76 (bs, 4H, CH₂), 6.97 (s, 1H, ArCH), 6.98 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, Ar-CH), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, Ar-CH), 12.77 (s, 1H, NH).

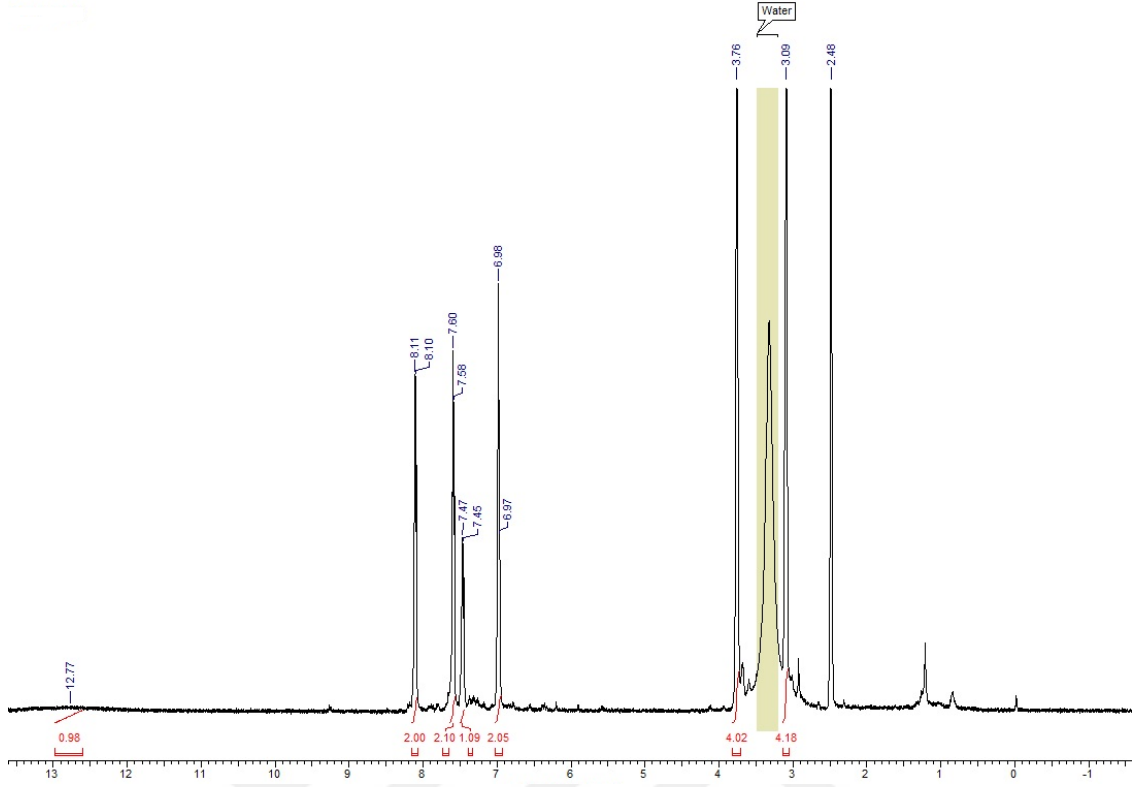
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 50.6, 66.7 (CH₂), 109.8, 114.4, 119.4, 128.2, 129.5 (Ar-CH), 127.6, 132.5, 134.5, 141.2, 148.6, 149.6 (Ar-C).

MS: 313.93 [M+H]⁺ (100), 315.8 [M+H+2]⁺ (39).



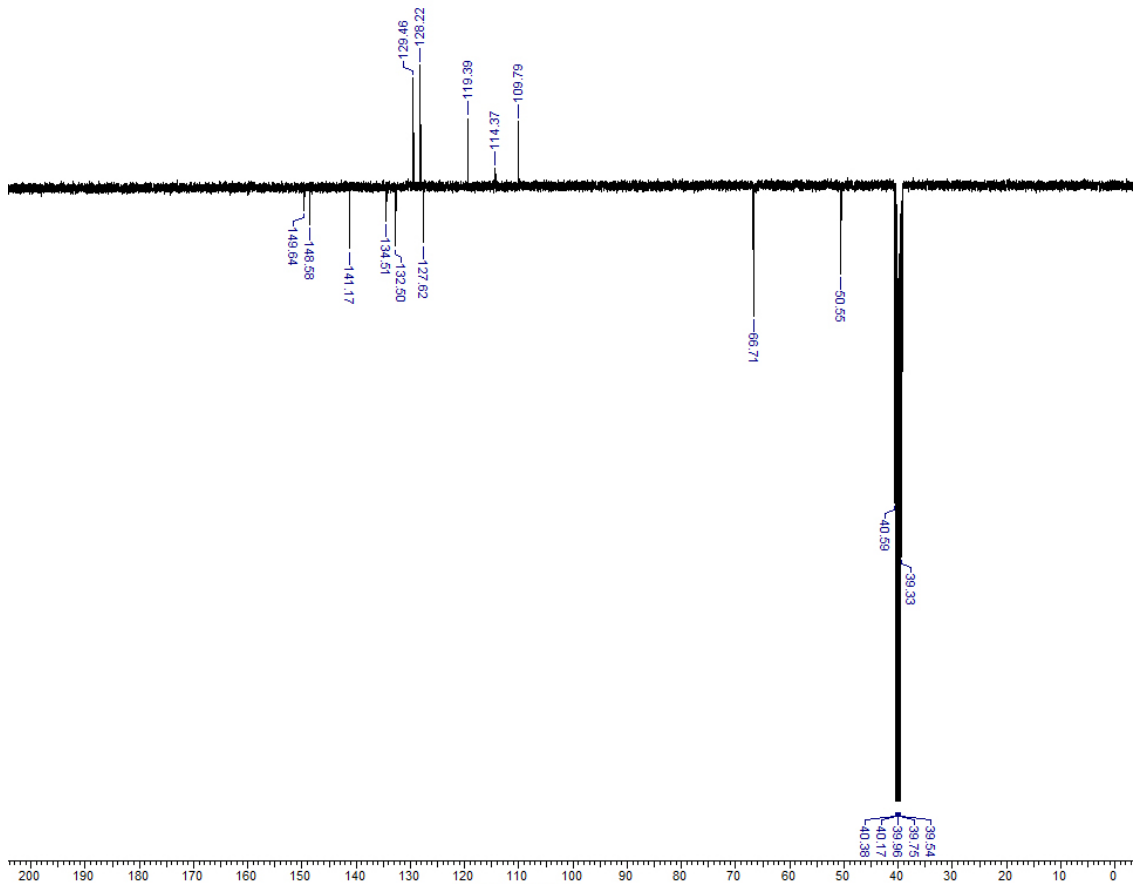
Şekil 144. Bileşik 2e'nin IR spektrumu

2e kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, 2 nolu bileşiğe ait 3443 cm^{-1} ile 3330 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3078 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı 2 nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1631 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubuna aittir.



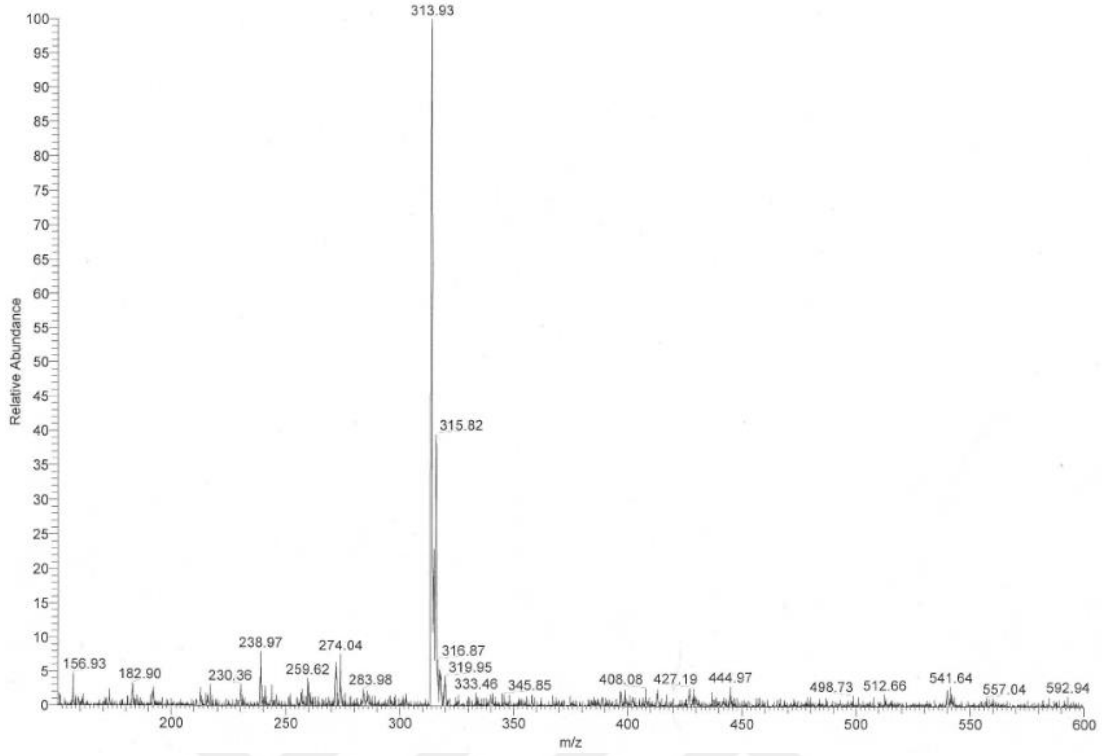
Şekil 145. Bileşik **2e**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2e** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde; 3,09 ppm ile 3,76 ppm'de yayvan singlet olarak gelen sinyaller morfolin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Yine 6,97 ppm ile 8,11 ppm arasında kalan sinyallerin ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 12,67 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 146. Bileşik 2e'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

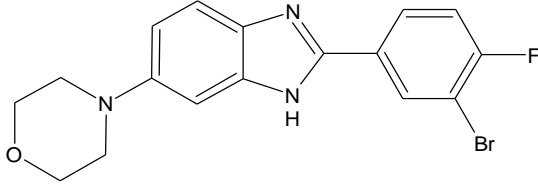
Bileşik 2e'nin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 50,55 ppm ile 66,71 ppm'deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 109,79 ppm ile 129,46 ppm aralığında gelen beş sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 127,62 ppm ile 149,64 ppm arasında gelen altı sinyal ise kuarterner karbon atomuna aittir.



Şekil 147. Bileşik 2e'nin kütle spektrumu

Bileşik 2e'nin kütle spektrumunda 313.93 $[M+H]^+$ (100), 315.82 $[M+H+2]^+$ (39) sinyalleri görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 2e'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 2f



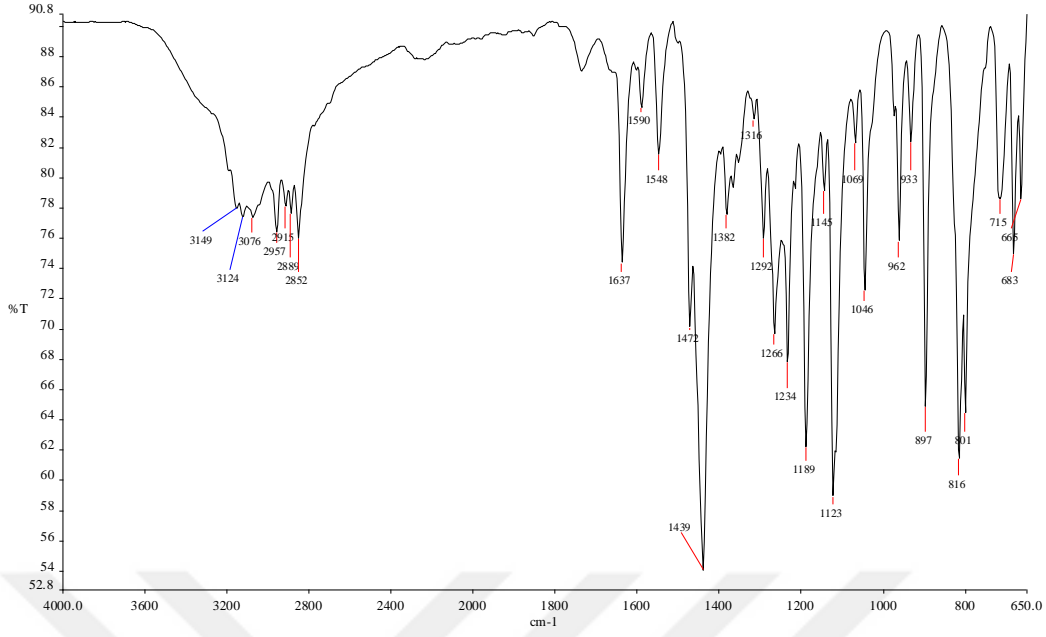
Şekil 148. 2-(3-Brom-4-florofenil)-6-mofolin-4-il-1*H*-benzimidazol bileşiği

FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3076 (NH), 2957 (Ar-CH), 2852 (Alifatik-CH), 1637 (C=N), 1234 (C-O), 1046 (C-F), 816 (C-Cl), 683 (C-Br).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3.09 (bs, 4H, CH₂), 3.76 (bs, 4H, CH₂), 6.96 (s, 1H, ArCH), 6.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArCH), 7.47 (s, 1H, ArCH), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArCH), 8.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArCH), 8.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArCH), 12.74 (s, 1H, NH).

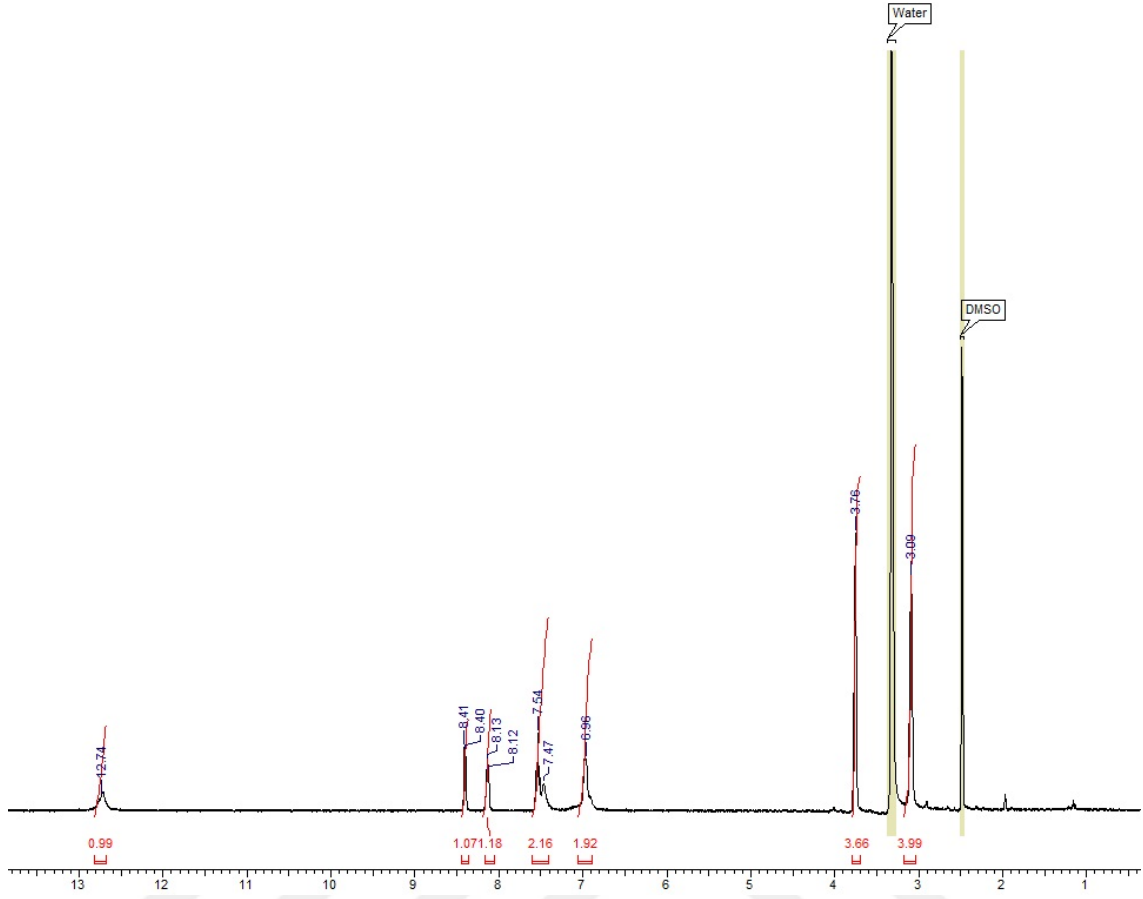
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 50.5, 66.7 (CH₂), 102.4, 109.9, 118.0, 121.9, 127.9, 131.2 (Ar-CH), 109.2, 129.1, 132.5, 134.8, 145.9, 154.7, 160.5 (Ar-C).

MS: 376.2 [M+H]⁺ (100), 377.8 [M+H+2]⁺ (100).



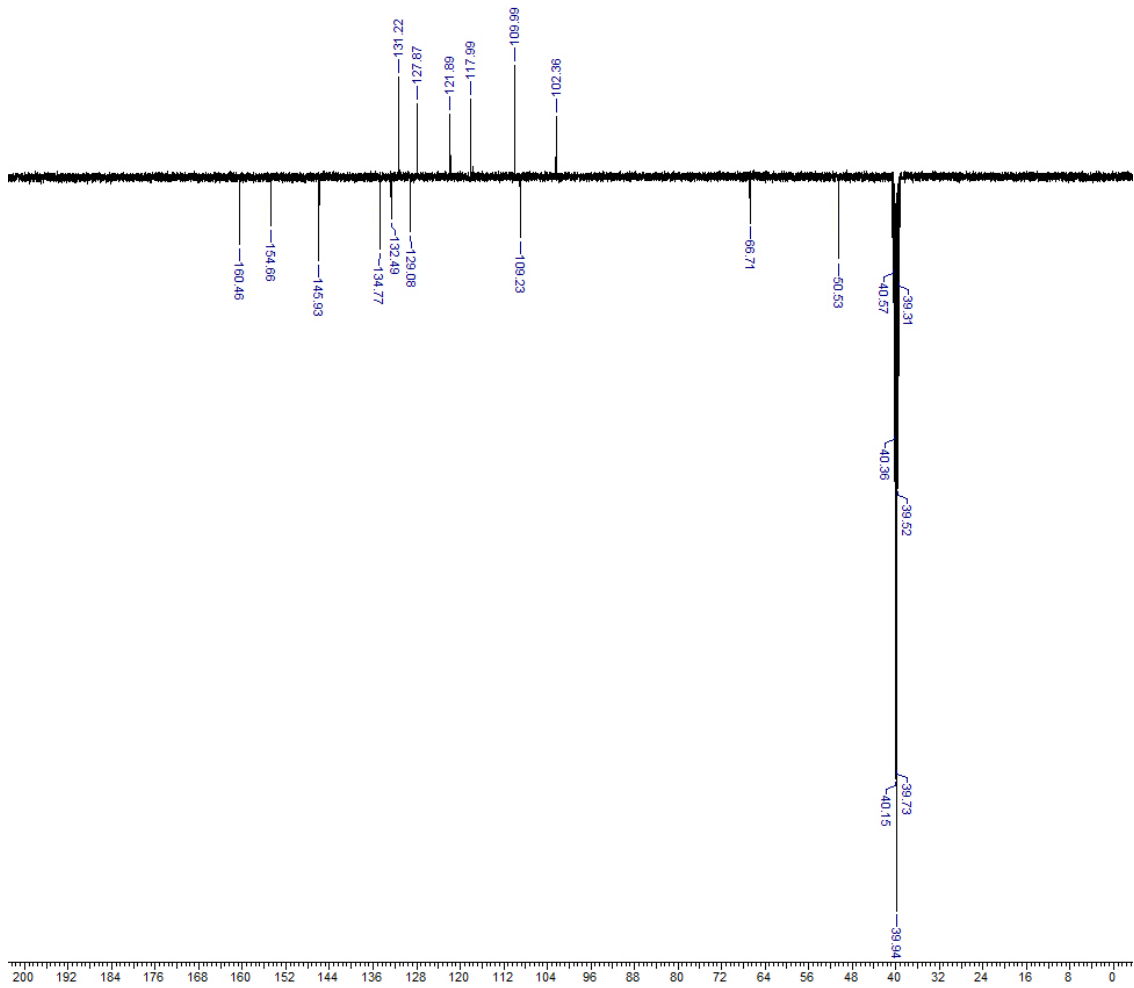
Şekil 149. Bileşik 2f'nin IR spektrumu

2f kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, 2 nolu bileşiğe ait 3443 cm^{-1} ile 3330 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3076 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı 2 nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1637 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna aittir.



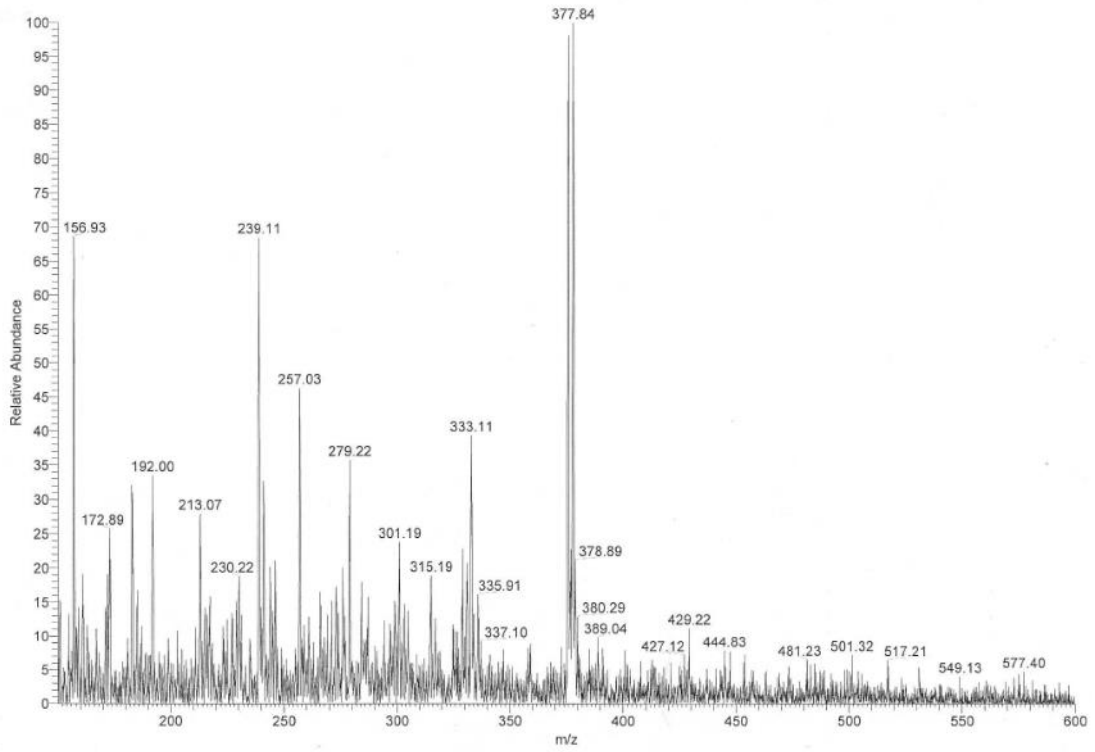
Şekil 150. Bileşik **2f**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2f** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 3,09 ppm ile 3,76 ppm'de yayvan singlet olarak gelen sinyaller morfolin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Yine 6,96 ppm ile 8,41 ppm arasında kalan sinyallerin ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 12,74 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 151. Bileşik **2f**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

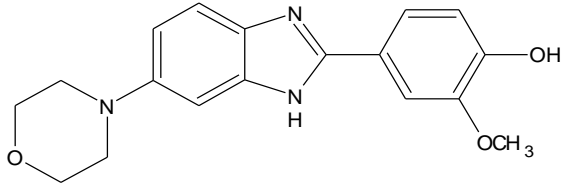
Bileşik **2f**'nin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 50,53 ppm ile 66,71 ppm'deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 102,36 ppm ile 131,22 ppm aralığında gelen altı sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 109,23 ppm ile 160,46 ppm arasında gelen yedi sinyal ise kuarterner karbon atomuna aittir.



Şekil 152. Bileşik **2f**'nin kütle spektrumu

Bileşik **2f**'nin kütle spektrumunda 377.21 $[M+H]^+$ (100), 377.84 $[M+H+2]^+$ (100) sinyalleri görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **2f**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 2g



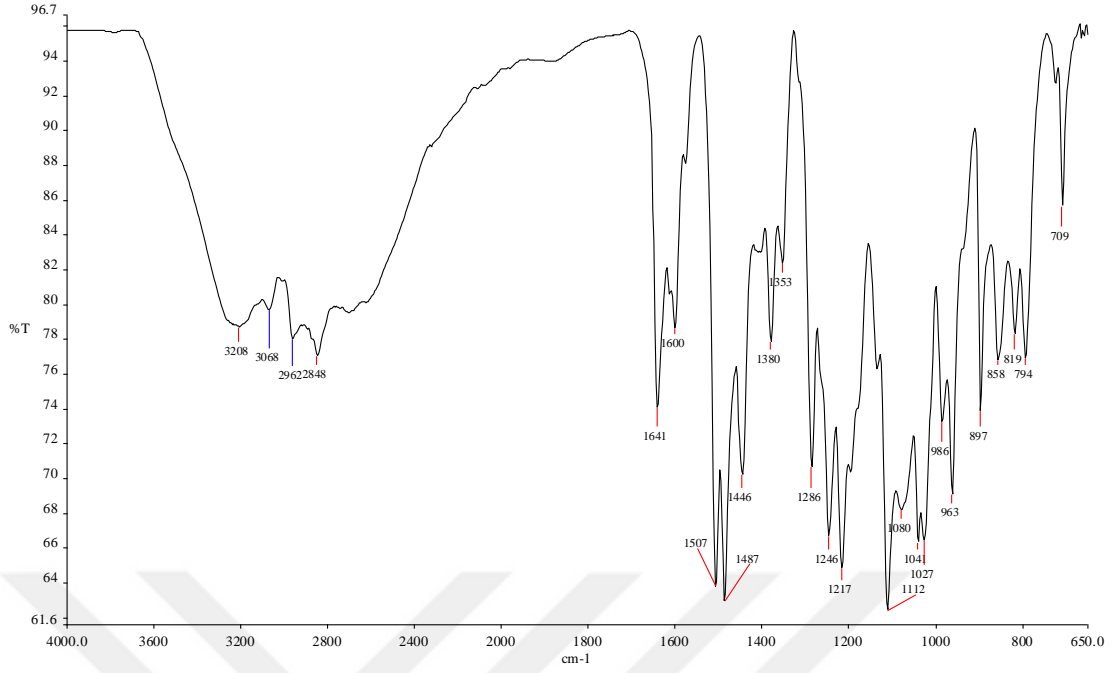
Şekil 153. 2-Metoksi-4-(6-morfolin-4-il-1*H*-benzimidazol-2-il)fenol bileşiği

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3208 (OH), 3068 (NH), 2962 (Ar-CH), 2848 (Alifatik-CH), 1641 (C=N), 1217 (C-O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,13 (bs, 4H, CH₂), 3,77 (bs, 4H, CH₂), 3,88 (s, 3H, CH₃), 6,96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, ArCH), 7,02 (s, 1H, ArCH), 7,08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArCH), 7,52 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, ArCH), 7,59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArCH), 7,70 (s, 1H, ArCH), 9,90 (s, 1H, OH), 12,69 (s, 1H, NH).

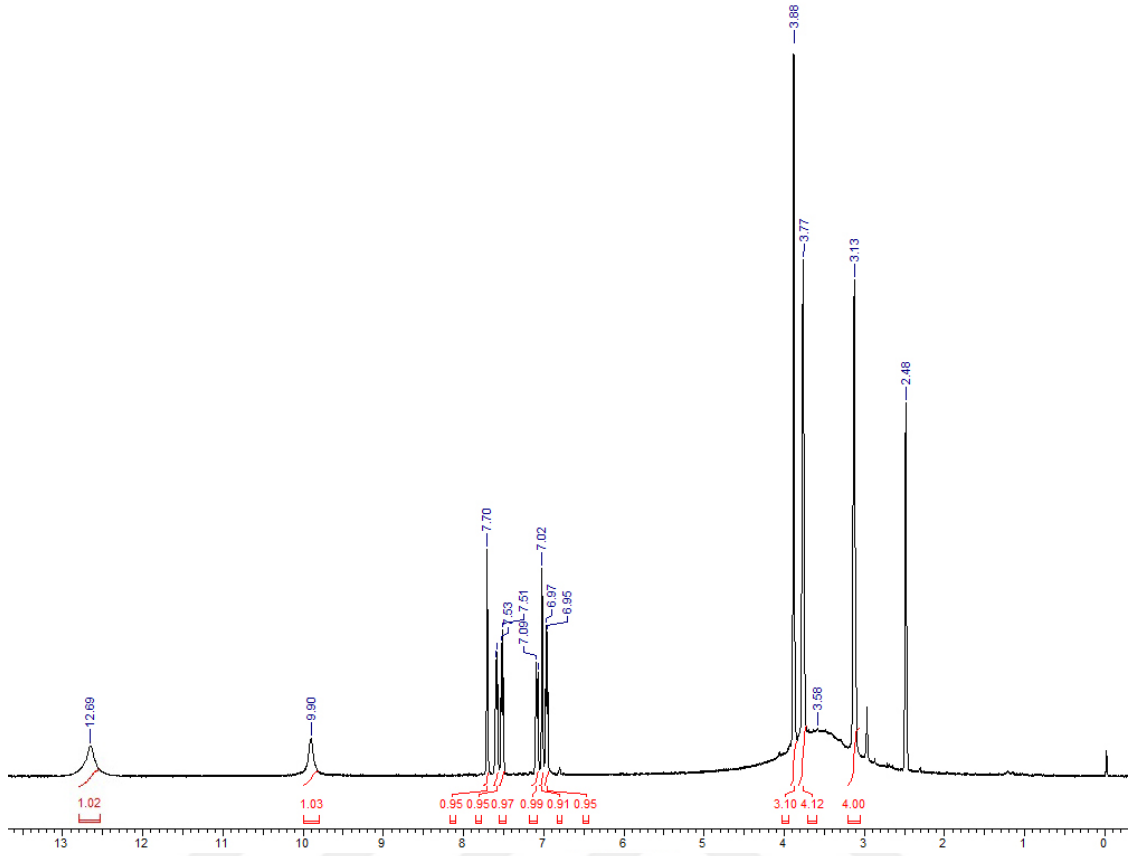
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 56.3 (CH₃), 50.1, 66.6 (CH₂), 102.3, 107.1, 111.1, 115.1, 116.4, 120.9 (Ar-CH), 119.8, 126.4, 136.2, 148.5, 149.3, 149.9, 150.4 (Ar-C).

MS:325,97 [M+H]⁺



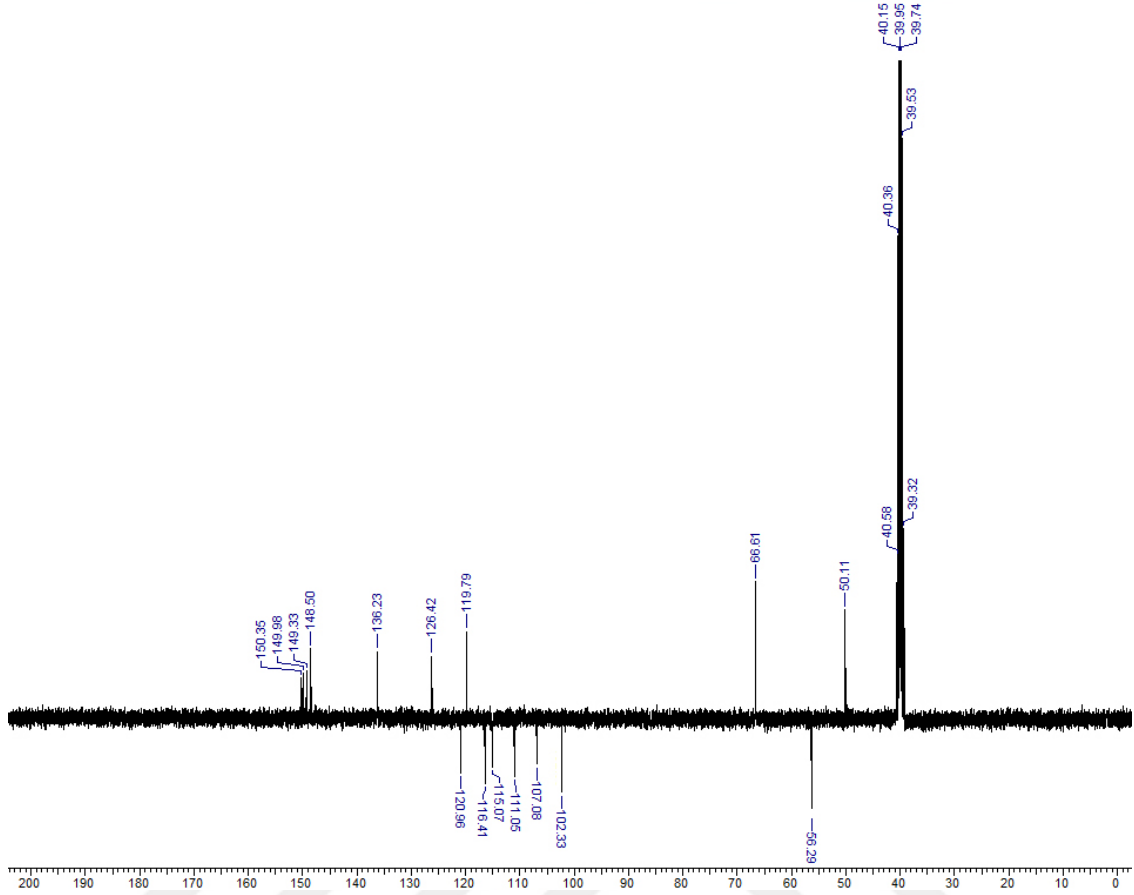
Şekil 154. Bileşik **2g**'nin IR spektrumu

2g kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **2** nolu bileşiğe ait 3443 cm^{-1} ile 3330 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3068 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı **2** nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1641 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubuna aittir.



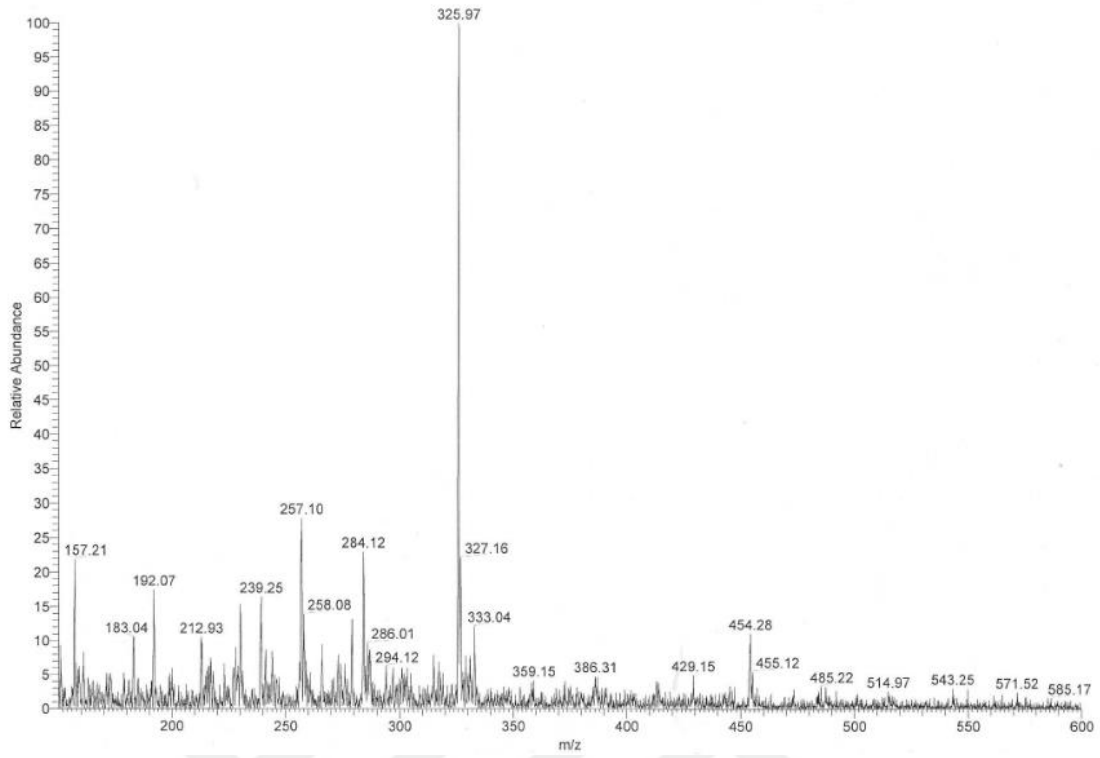
Şekil 155. Bileşik **2g**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2g** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 3,88 ppm'de singlet olarak gelen sinyal metoksi grubundaki metil protonlarına aittir. 3,13 ppm ile 3,77 ppm' de yayvan singlet olarak gelen sinyal morfolin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Yine 6,95 ppm ile 7,70 ppm arasında kalan sinyallerin ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 9,90 ppm'de gelen sinyal $-\text{OH}$ grubuna ait iken 12,69 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 156. Bileşik **2g**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

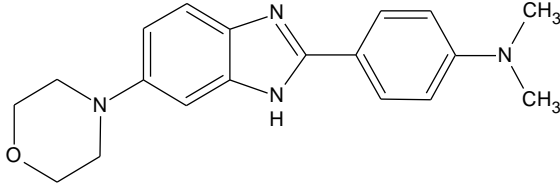
Bileşik **2g**'nin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 56,29 ppm'de gelen sinyal - OCH_3 karbonuna aittir. 50,11 ppm ile 66,61 ppm'deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 102,33 ppm ile 120,96 ppm aralığında gelen altı sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 119,79 ppm ile 150,35 ppm arasında gelen yedi sinyal ise kuaterner karbon atomuna aittir.



Şekil 157. Bileşik 2g'nin kütle spektrumu

Bileşik 2g'nin kütle spektrumunda 325,97'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 2g'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 2h



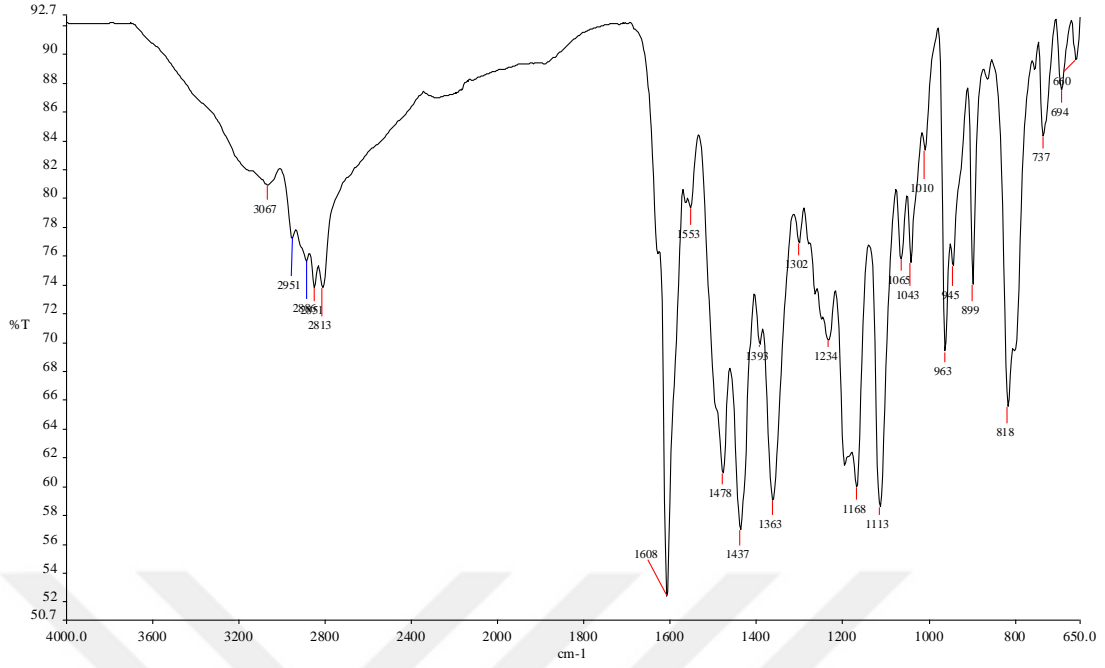
Şekil 158. 2-(4-Dimetilaminofenil)-6-morfolin-4-il)-1*H*-benzimidazol (2h) bileşiği

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3067 (NH), 2951 (Ar-CH), 2851 (Alifatik-CH), 1608 (C=N).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.98 (s, 6H, CH₃), 3.07 (bs, 4H, CH₂), 3.75 (bs, 4H, CH₂), 6.81 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, ArCH), 6.89 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArCH), 6.95 (s, 1H, Ar-CH), 7.37 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArCH), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArCH), 12.76 (s, 1H, NH).

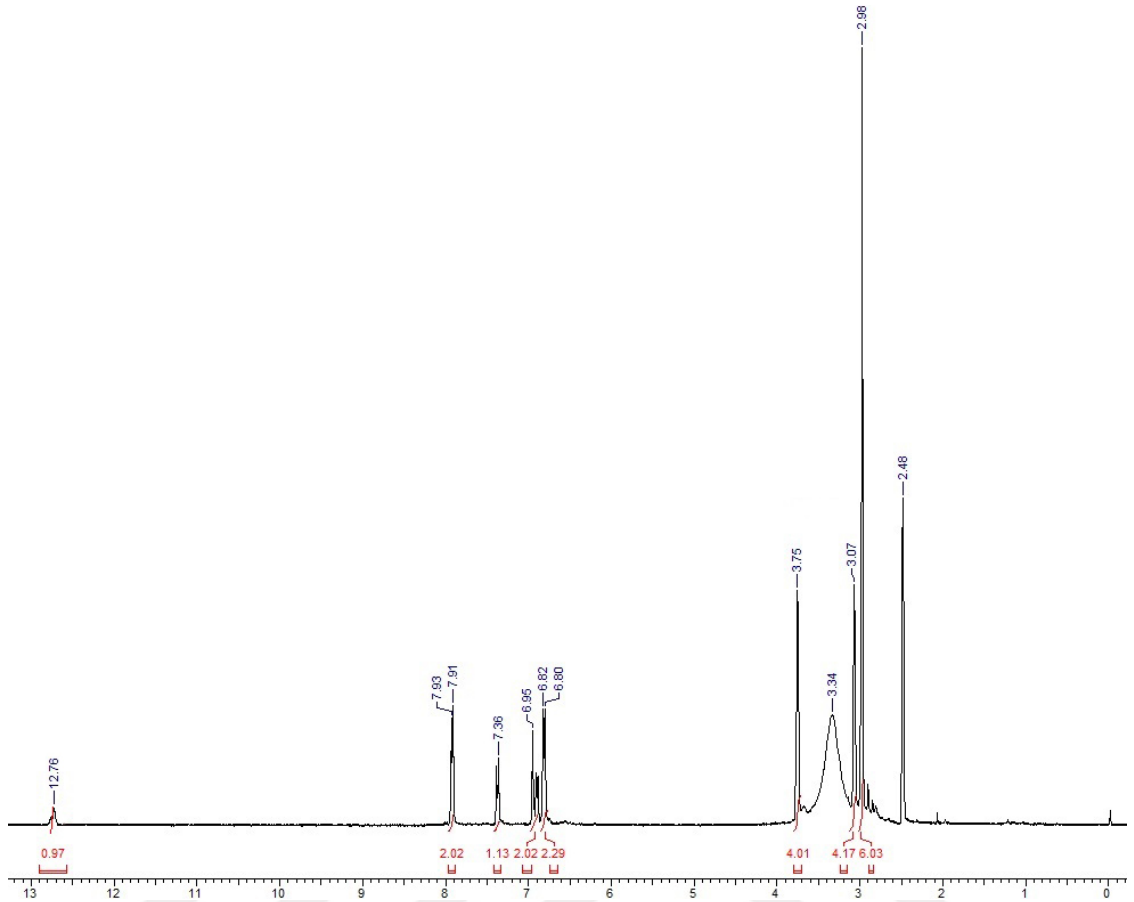
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 40.3 (CH₃), 50.8, 66.7 (CH₂), 104.0, 109.3, 112.3, 113.5, 127.8 (Ar-CH), 117.2, 131.9, 137.3, 142.5, 148.1, 151.7 (Ar-C).

MS: 323.1 [M+H]⁺



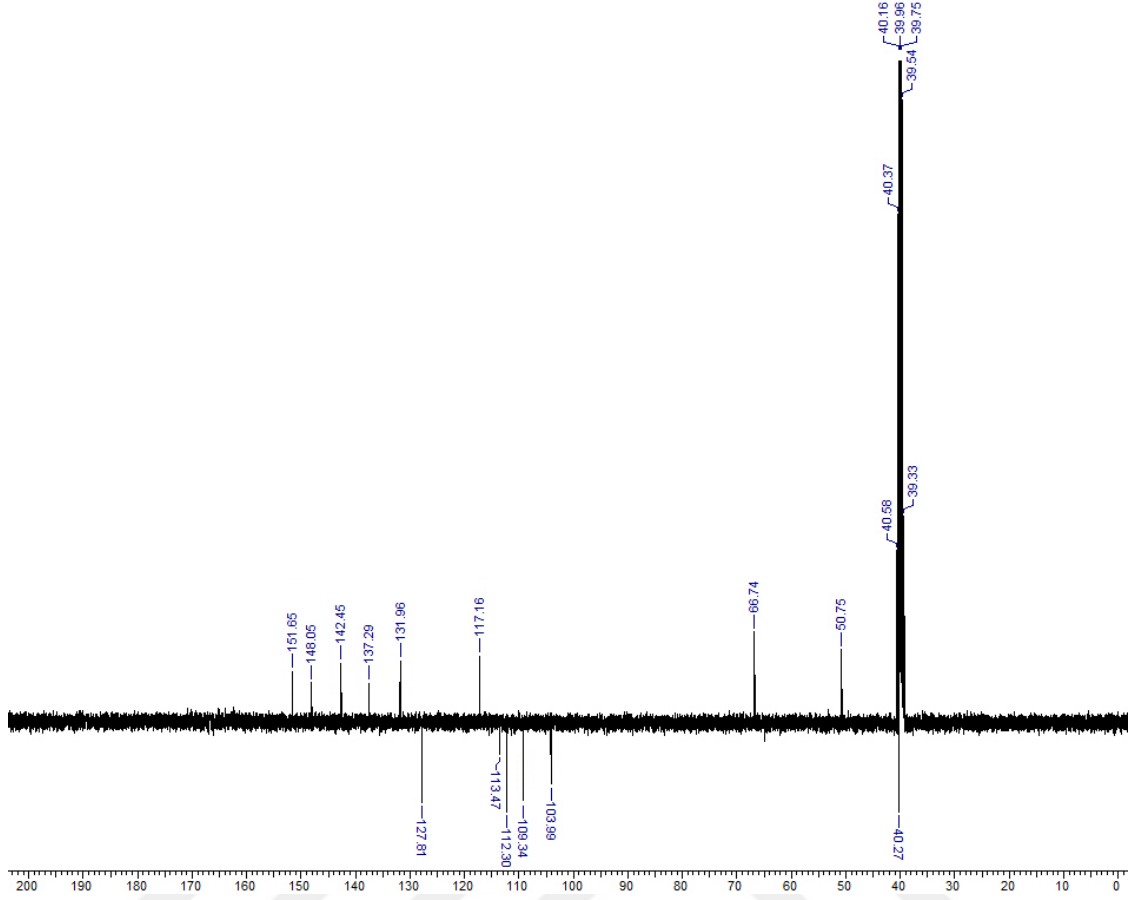
Şekil 159. Bileşik **2h**'nin IR spektrumu

2h kodlu bileşik için IR spektrumu incelendiğinde, **2** nolu bileşiğe ait 3443 cm^{-1} ile 3330 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NH_2 sinyallerinin kaybolduğu bunun yerine 3067 cm^{-1} de NH sinyallerinin geldiği görülmektedir. Yine aynı **2** nolu bileşiğe ait 1565 cm^{-1} ile 1350 cm^{-1} de gelen aromatik halkadaki NO_2 sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda 1608 cm^{-1} 'de gelen pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna aittir.



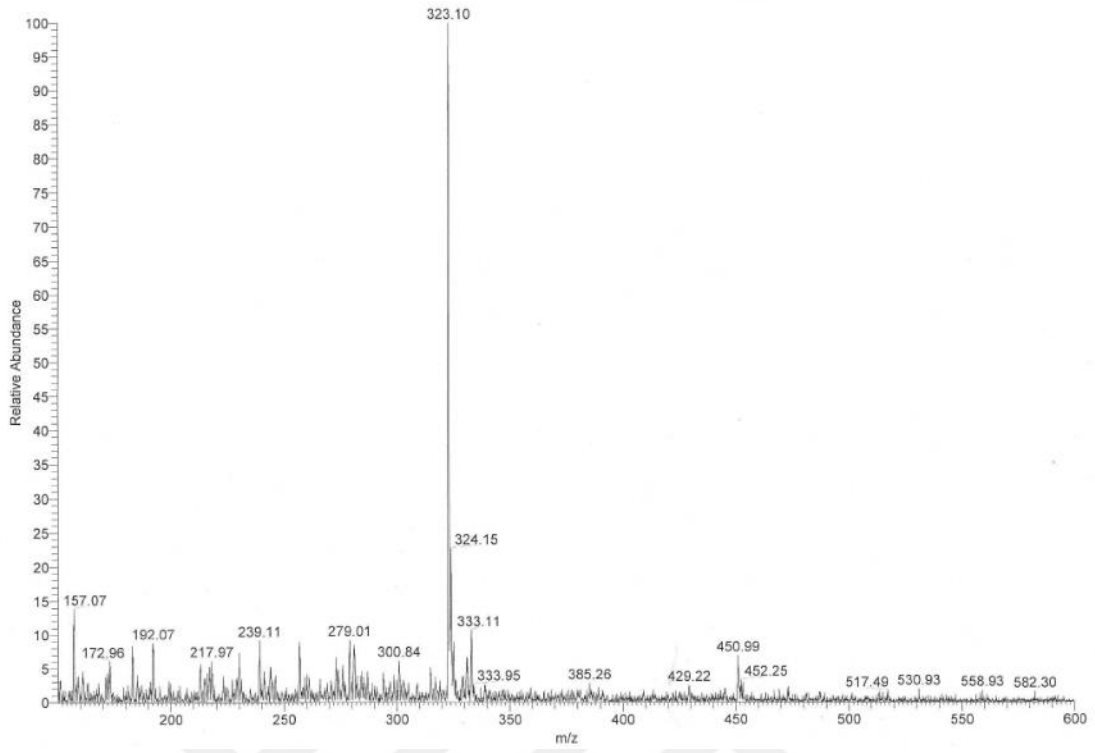
Şekil 160. Bileşik **2h**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2h** için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2,98 ppm'de singlet olarak gelen sinyal tersiyer azota bağlı metil protonlarına aittir. 3,07 ppm ve 3,75 ppm'de yayvan singlet olarak gelen sinyaller morfolin halkasında yer alan metilen protonlarına aittir. Yine 6,80 ppm ile 7,93 ppm arasında kalan sinyallerin ise aromatik bölgeyi göstermekte olup başlangıç bileşiğindeki $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenerek halkalaşmanın meydana geldiğini de göstermektedir. 12,76 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 161. Bileşik **2h**'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik **2h**'nin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 40,27 ppm'de gelen sinyal tersiyer azota bağlı $-\text{CH}_3$ karbonlarına aittir. 50,75 ppm ile 66,74 ppm'deki sinyaller $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yine 103,99 ppm ile 127,81 ppm aralığında gelen beş sinyal aromatik halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir. 117,16 ppm ile 151,65 ppm arasında gelen altı sinyal ise kuaterner karbon atomuna aittir.



Şekil 162. Bileşik **2h**'nin kütle spektrumu

Bileşik **2h**'nin kütle spektrumunda 323,10'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik **2h**'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

3.1. Biyolojik Bulgular

3.1.1. CUPRAC ve FRAP Antioksidan Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin CUPRAC ve FRAP yöntemi kullanılarak elde edilen aktivite sonuçları Tablo 4’de verildi. CUPRAC yöntemine göre bileşiklerin TEAC değerleri Troloks standart grafiği üzerinden hesaplandı ve 19.703 ± 0.061 mM TEAC / mg madde değeri ile en iyi antioksidan aktiviteyi **2d** bileşiğinin gösterdiği bulundu (Tablo 4). **1e** ve **1g** bileşikleri için ise TEAC değerleri sırasıyla 17.87 ± 0.130 and 17.800 ± 0.130 mM TEAC / mg madde olarak hesaplandı. FRAP yönteminde sentezlenen bileşiklerin demir (III) ü demir (II) ye indirgeme aktiviteleri, reaksiyon ortamında oluşan TPTZ-Fe⁺² kompleksinin 593 nm’de oluşturduğu absorbans kullanılarak FeSO₄.7H₂O standart grafiği üzerinden μ M FeSO₄.7H₂O eşdeğeri olarak hesaplandı. Sentezlenen bileşiklerin FRAP değerleri Tablo 4’de özetlendi. FRAP metoduna göre bileşikleri en aktif molekülden en az aktif olana doğru şu şekilde sıralayabiliriz; **1h** > **2d** > **1g** > **2h** > **2g** > **2c** > **1c** > **2b** > **2a** > **2f** > **2e** > **1d** > **1f** > **1e** > **1a** > **1b** (Tablo 4).

Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin FRAP (mM FeSO₄.7H₂O / mg bileşik) ve CUPRAC (mM Trolox / mg bileşik) yöntemleri kullanılarak elde edilen antioksidan aktivite sonuçları

Bileşikler	TEAC Değerleri	FRAP Değerleri
	(mM Trolox / mg madde)	(mM FeSO ₄ .7H ₂ O / mg madde)
1a	16.841±0.020	1.387±0.01
1b	5.511±0.047	1.141±0.003
1c	19.418±0.036	6.058±0.006
1d	6.335±0.112	4.505±0.008
1e	17.875±0.130	2.337±0.004
1f	14.563±0.095	2.443±0.007
1g	17.800±0.130	11.405±0.012
1h	14.008±0.047	12.943±0.005
2a	11.610±0.034	5.751±0.009
2b	8.478±0.040	5.801±0.007
2c	14.967±0.092	6.495±0.005
2d	19.703±0.061	12.087±0.008
2e	8.148±0.071	5.283±0.006
2f	7.624±0.034	5.418±0.004
2g	9.287±0.081	8.168±0.003
2h	15.687±0.096	10.589±0.006

3.1.2. ABTS•+ Radikal Temizleme Yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin ve standart olarak kullanılan kateşin, askorbik asit ve Trolox' un 24, 6 ve 1.5 µg/mL nihai konsantrasyonlarda ABTS•⁺ radikal temizleme aktiviteleri Tablo 5' de özetlendi. **1a**, **1c**, **1e**, **1f**, **1g**, **1h** ve **2d** bileşiklerinin diğer bileşiklere göre 24 µg/mL nihai konsantrasyonda çok daha iyi radikal temizleme aktivitesi gösterdiği bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin ve standartların farklı konsantrasyonlarda % ABTS⁺ ve DPPH[•] radikal temizleme aktiviteleri.

Bileşikler ve Standartlar	ABTS ⁺ Metod				DPPH [•] Metod	
	% Radikal Temizleme				% Radikal Temizleme	
	24	6	1.5	60	15	3.75
	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL
1a	89.57	25.43	15.57	13.79	13.24	12.14
1b	80.14	18.43	15.14	22.07	12.14	11.72
1c	88.71	52.71	25.14	14.34	15.59	22.34
1d	84.43	51.71	21.71	76.83	64.83	38.90
1e	90.86	36.29	19.14	14.90	12.83	12.14
1f	87.00	22.71	19.71	15.59	13.79	12.97
1g	88.43	65.86	30.71	63.59	52.00	37.10
1h	90.86	55.00	25.14	21.52	18.34	15.31
2a	44.86	23.86	13.71	12.83	11.45	10.90
2b	34.57	17.43	13.57	14.07	12.14	12.14
2c	69.00	35.71	16.14	68.69	34.62	19.45
2d	89.57	85.29	29.71	76.97	59.45	33.24
2e	37.29	23.86	12.43	16.97	13.52	12.97
2f	51.43	22.00	12.86	13.52	12.00	11.31
2g	68.86	35.29	17.57	76.14	53.79	30.62
2h	75.43	36.29	24.14	29.10	17.38	14.62
Kateşin	91.43	90.71	43.43	91.03	86.07	46.62
Askorbik Asit	91.43	90.71	36.43	91.03	82.90	22.07
Troloks®	91.43	90.71	45.00	91.03	80.83	28.00

3.1.3. DPPH Radikal Temizleme Yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin ve standart olarak kullanılan kateşin, askorbik asit ve Troloks' un 60, 15 ve 1.75 µg/mL nihai konsantrasyonlar da DPPH radikal temizleme aktiviteleri Tablo 5' te özetlendi. **1d**, **2d** ve **2g** bileşiklerinin 60 µg/mL nihai konsantrasyonda oldukça iyi radikal temizleme aktivitesi gösterdiği bulundu (Tablo 5). Ayrıca **1d**, **1g** ve **2d** bileşiklerinin Trolox® ve askorbik asit standartlarına göre, 3.75 µg/mL nihai konsantrasyonda daha etkin radikal temizleme aktivitesi sergilediği gözlemlendi (Tablo 5). Diğer taraftan **2g** bileşiğinin de aynı konsantrasyonda iyi radikal temizleme aktivitesi gösterdiği bulundu.

3.2. α -Glukozidaz İnhibisyon Metodu

Sentezlenen bileşiklerin α -glucosidase enzimine karşı 100 μ M nihai konsantrasyon da inhibisyon deneme çalışmaları gerçekleştirildi ve bileşiklere ait % İnhibisyon ve IC_{50} (μ M) değerleri Tablo 6'da özetlendi. 100 μ M nihai konsantrasyon da bütün bileşiklerde inhibisyon gözlemlendi. Bunlar içerisinde **1c**, **2c**, **2e**, **1e**, **2a**, **2g** ve **1g** bileşiklerinin standart olarak kullanılan akarboza göre belirtilen sırada daha etkin inhibisyon gösterdiği bulundu.

Tablo 6. Sentezlenen bileşiklerin α -glucosidase enzimine karşı 100 μ g/mL nihai konsantrasyon da % İnhibisyon ve IC_{50} (μ g/mL) değerleri. Akarboz pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Bileşikler	α -Glukozidaz	
	% İnhibisyon	IC_{50} (μ M)
1a	88.7 \pm 1.33	15.30 \pm 0.49
1b	63.4 \pm 1.39	21.28 \pm 1.41
1c	99.5 \pm 1.45	2.25 \pm 0.28
1d	66.2 \pm 1.08	18.64 \pm 0.52
1e	98.5 \pm 1.24	7.02 \pm 0.78
1f	86.8 \pm 1.15	17.68 \pm 0.67
1g	94.8 \pm 0.88	10.95 \pm 0.95
1h	72.5 \pm 0.95	21.52 \pm 1.12
2a	98.6 \pm 0.85	7.74 \pm 0.58
2b	65.4 \pm 0.98	20.28 \pm 0.71
2c	99.7 \pm 0.66	3.40 \pm 0.86
2d	63.2 \pm 1.56	19.12 \pm 1.21
2e	98.8 \pm 0.99	6.94 \pm 0.68
2f	73.2 \pm 1.56	17.05 \pm 2.20
2g	94.9 \pm 1.40	8.90 \pm 1.02
2h	69.8 \pm 1.28	18.54 \pm 2.58
Akarboz	97.90 \pm 1.16	11.82 \pm 0.68

4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Bu tez çalışmasının ilk basamağında 5-kloro-2-nitroanilin ve piperazin çıkış bileşiğinden yola çıkarak literatürde yer alan 5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin (**1**) bileşiği literatürde kayıtlı yöntemle sentezlenmiştir (Harapanhalli vd., 1996). **1** nolu bileşik klasik yöntemle 24 saatte % 77,5 verimle sentezlenirken tek-mod mikrodalga cihazıyla yapılan sentezde 15 dakika gibi kısa bir sürede % 91 verimle sentezlenmiştir.

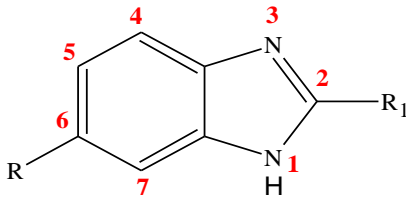
Hedef bileşik olan benzimidazol halkasının eldesi için literatürde öncelikle **1** nolu bileşikte bulunan $-NO_2$ grubunun $-NH_2$ grubuna indirgenmesi ve ardından halkalaşma tepkimesi ile benzimidazol bileşiklerinin sentezi şeklinde gerçekleşmektedir (Fuente, 2010; Bhattacharya, 2010; Basudeb, 2014).

Tez çalışması ile iki basamakta gerçekleşen bu reaksiyon tek kap reaksiyon ile çok daha hızlı, ekonomik ve ılıman şartlar altında gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ilk olarak; hedef bileşiği olan benzimidazol bileşiğinin sentezi için, **1** nolu bileşik $Na_2S_2O_4$ varlığında sırasıyla; benzaldehit, 2-piridinkarbaldehit, 4-hidroksibenzaldehit, 3,4-dihidroksibenzaldehit, 4-klorbenzaldehit, 3-brom-4-florbenzaldehit, vanilin ve 4,4-dimetilaminobenzaldehit olmak üzere sekiz farklı aldehit bileşiğiyle mikrodalga ve klasik yöntem kullanılarak etkileştirilmiş. Halkalaşma reaksiyonu sonucu literatürde kayıtlı olmayan **1a**, **1b**, **1c**, **1d**, **1e**, **1f**, **1g** ve literatürde kayıtlı olan **1h** bileşikleri elde edilmiştir.

5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin ile benzaldehit $Na_2S_2O_4$ varlığında etkileştirilerek $-NO_2$ grubunun indirgenmesiyle halkalaşma meydana gelerek benzimidazol türevi olan bileşik **1a** sentezlenmiştir. Klasik yöntem ile gerçekleştirilen sentez 5 saatte % 72 verimle gerçekleşirken mikrodalga yöntemiyle yapılan sentez % 90'luk verimle 15 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleşmiştir. Yine aynı şekilde sentezlenen **1b**, **1c**, **1d**, **1e**, **1f**, **1g** ve **1h** bileşikleri için hesaplanan verimler ve reaksiyon süreleri tablo 7'de yer almaktadır. Elde edilen tüm bileşikler için mikrodalga yönteminin süre ve verim açısından daha avantajlı olduğu görülmüştür.

Tez çalışmasının ikinci basamağında 5-klor-2-nitroanilin ve morfolin çıkış bileşiğinden yola çıkarak (5-Morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin (**2**) bileşiği literatürde kayıtlı yöntemle sentezlenmiştir (Harapanhalli vd., 1996). **2** nolu bileşik klasik yöntemle 24 saatte % 77 verimle sentezlenirken tek-mod mikrodalga cihazıyla yapılan sentezde 15 dakika gibi kısa bir sürede % 89 verimle sentezlenmiştir.

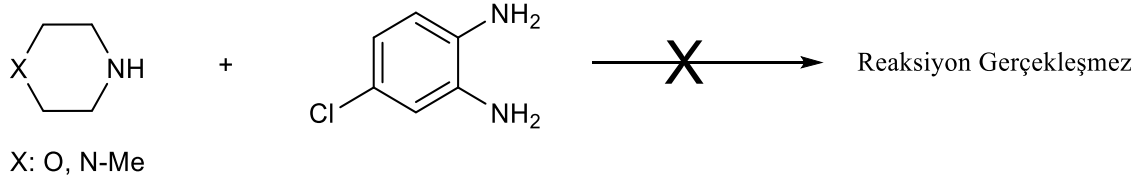
Elde edilen **2** nolu bileşik yine $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ varlığında sırasıyla; benzaldehit, 2-piridinkarbaldehit, 4-hidroksibenzaldehit, 3,4-dihidroksibenzaldehit, 4-klorbenzaldehit, 3-brom-4-florbenzaldehit, vanilin ile 4,4-dimetilaminobenzaldehit olmak üzere sekiz farklı aldehit bileşiğiyle mikrodalga ve klasik yöntem kullanılarak etkileştirilmiş. Halkalaşma reaksiyonu sonucu literatürde kayıtlı olmayan **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **2g**, **2h** bileşikleri elde edilmiştir. Bu amaçla ilk olarak **2a** nolu bileşiğin sentezi için **2** nolu bileşik benzaldehit ile etkileştirilerek $-\text{NO}_2$ grubunun indirgenmesi ve ardından halkalaşma ile bileşik **2a** sentezlenmiştir. Klasik yöntem ile gerçekleştirilen sentez 5 saatte % 72 verimle gerçekleşirken mikrodalga yöntemiyle yapılan sentez % 93'lük verimle 15 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleşmiştir. Yine aynı şekilde sentezlenen **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **2g** ve **2h** bileşikleri için hesaplanan verimler ve reaksiyon süreleri tablo 7'de yer almaktadır.



Şekil 163. Benzimidazol yapısı

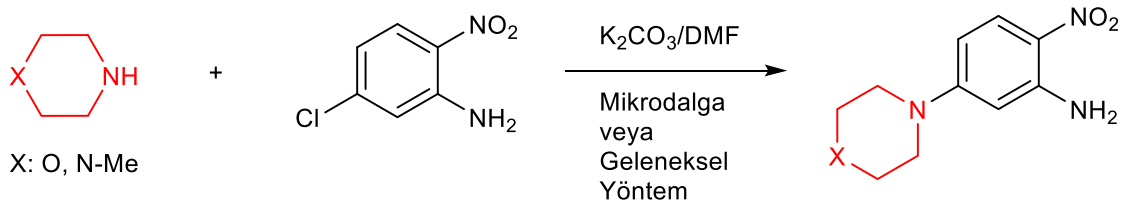
Benzimidazol bileşiklerinin türevlerinin eldesi genellikle R_1 gruplarının başlangıçta farklı olması veya asidik NH protonunun koparılmasıyla çeşitli yan grupların yapıya dahil edilmesi şeklinde olmaktadır. Fakat 6 pozisyonunda yan grup içeren bileşikler genellikle başlangıç maddesinde $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$ gibi küçük grupların bulunması ile sınırlı sayıda olmaktadır.

Benzimidazol ve türevlerinin sentezi için çıkış bileşiğinde yan grubun bulunması çok kısıtlı türevlerin eldesine sebep olabileceği gibi çok daha pahalı bileşiklerin temin edilmesini de gerektirebilir. Bunun yerine yer değiştirme tepkimesi ile altı pozisyonunda istenilen herhangi bir grup elde edilebilir.



Şekil 164. 5-Klor-1,2-ortofenilendiamin ile ikincil aminin reaksiyonu

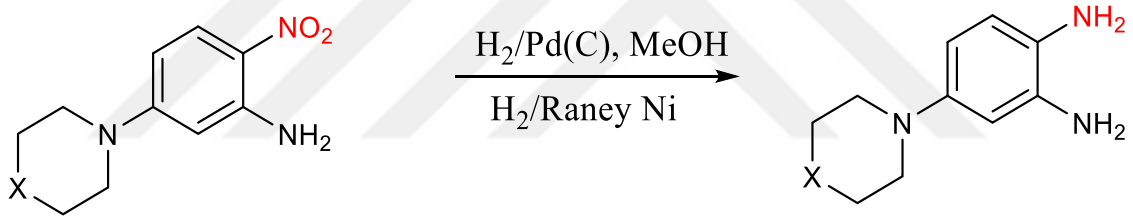
Bu amaçla 5-klor-1,2-ortofenilendiamin çıkış bileşiği kullanıldığında –Cl grubunun yer değiştirme reaksiyonu vermesi mümkün değildir. Fakat yer değiştirecek grubun bağlı olduğu karbon atomunu daha pozitifleştirilerek grubun varlığı yer değiştirmeyi kolaylıkla gerçekleştirilebilir.



Şekil 165. 5-Klor-2-nitroanilin ile ikincil aminlerin reaksiyonu

Bu amaçla çıkış bileşiği olarak 5-klor-2-nitroanilin tercih edilmiştir. Böylece –Cl ile piperazin veya morfolin bileşikleri kolayca yer değiştirme tepkimesi verebilmektedir. Bununla beraber çok farklı ikincil amin bileşikleri veya hidroksil grubu içeren bileşikler benzer şekilde yer değiştirme tepkimesi vereceğinden yüzlerce farklı bileşik elde edilebilir.

Literatür incelemesi yapıldığında yapısında morfolin veya piperazin türevi içeren benzimidazol bileşiklerinin sentezi için ilk olarak çıkış maddesi 5-klor-2-nitroanilin maddesi kullanılmış bu bileşiğin morfolin veya 4-metil-piperazin ile yer değiştirme tepkimesi sonucu bu yapılar benzen halkasına bağlanmıştır. Daha sonra 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin (1) ve (5-Morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin (2) bileşiklerden benzimidazol eldesi için iki basamaklı bir tepkime gerçekleştirilmiştir. İlk olarak $-NO_2$ grubunun $-NH_2$ grubuna indirgenmesi, daha sonra bu bileşiğin çeşitli reaktiflerle (aldehitler, karboksilik asitler, iminoester hidroklorürleri gibi) etkileştirilerek halka kapanmasıyla benzimidazol türevi bileşiklerin eldesi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca $-NO_2$ grubunun $-NH_2$ grubuna indirgenmesi pahalı olmasıyla beraber zor şartlar gerektirir. Bu amaçla literatürde birçok farklı yöntem bulunmaktadır. Sıklıkla kullanılan bir yöntemde, Pd-C katalizörü varlığında hidrojenasyon ile indirgenme gerçekleştirilir (Ravi, 1996; Bhattacharya, 2010; Fuente, 2010).



Şekil 166. $-NO_2$ grubunun Pd-C katalizörü varlığında hidrojenasyon ile indirgenme reaksiyonu

Genel bilgiler kısmında da bahsedildiği gibi elde edilen ortofenilendiamin bileşiği birçok farklı yöntem ile benzimidazol yapısına dönüştürülmektedir.

Görüldüğü gibi benzimidazol halkasının 6-pozisyonuna morfolin ve piperazin türevlerinin katılması ancak 5-klor-2-nitroanilin çıkış bileşiği ile olmakta ve devamında nitro grubunun indirgenmesi sağlanmaktadır. Son aşamada ise çeşitli reaktifler ile benzimidazol halkası elde edilmektedir. Hem sentez süresinin uzun olması hem de reaksiyon ortamında daha maliyetli reaktiflerin kullanılması iki basamakta gerçekleşen bu tepkimeyi zorlaştırmaktadır. Bu tez çalışmasında tek basamakta hem indirgenme

hem de halka kapanması ile benzimidazol bileşiklerinin sentezi çok daha ılıman şartlar altında, kolay temin edilerek ve ucuz ara reaktiflerle gerçekleştirilmiştir.

Tablo 7. Mikrodalga ve Klasik Yöntemin Karşılaştırılması

Bileşiğin kodu	Klasik yöntem reaksiyon süresi	Mikrodalga ile Reaksiyon süresi (dk)	Klasik yöntemle sentezlenen bileşiğin % verimi	Mikrodalga yöntemiyle sentezlenen bileşiğin % verimi
1	24 saat	15	78	91
1a	5 saat	15	72	90
1b	5 saat	15	75	89
1c	5 saat	15	75	90
1d	5 saat	15	74	93
1e	5 saat	15	77	89
1f	5 saat	15	75	81
1g	5 saat	15	71	91
1h	5 saat	15	78	84
2	24 saat	15	77	89
2a	5 saat	15	72	93
2b	5 saat	15	75	86
2c	5 saat	15	78	88
2d	5 saat	15	71	91
2e	5 saat	15	74	90
2f	5 saat	15	77	95
2g	5 saat	15	71	88
2h	5 saat	15	78	89

Sentezlenen bileşiklerin tümü kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmıştır. Ayrıca birçok çözücü ile de yıkama işlemi yapılmıştır. Yapı aydınlatılmasında IR, MS, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopileri kullanılmıştır. Elde edilen spektroskopik veriler önerilen yapılarla uyum içerisindedir.

Sentezlenen bileşiklerin birçoğu, klasik yöntem olarak bilinen ısıtıcıyla ve tek-mod mikrodalga cihazı kullanılarak iki farklı sentez yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Mikrodalga yöntemle elde edilen bütün bileşiklerin klasik ısıtmaya göre daha kısa sürelerde ve yüksek verimlerle sentezleri mümkün olmuştur.

Çalışma neticesinde antioksidan ve α -glukozidaz enzimleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

Elde edilen bileşikler CUPRAC ve FRAP yöntemi kullanılarak iki farklı antioksidan sonuçları görüldü. CUPRAC yöntemine göre (5-Morfolin-4-il-2-nitrofenil)amin bileşiğine bağlı 3,4-dihidroksibenzaldehit yani **2d** bileşiği en iyi antioksidan aktiviteyi gösterdi. FRAP metoduna göre ise en iyi aktiviteyi 5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilin bileşiğine bağlı 4-dimetilaminobenzaldehit olan **1h** bileşiği göstermiştir.

Sentezlenen bileşiklerin α -glukozidaz aktiviteleri incelendiğinde tüm bileşiklerin inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir. Bunlar içerisinde birtakım bileşiklerin ise standart olarak kullanılan akarbozdan daha etkin olduğu görülmüştür. Bu sıralamanın **1c > 2c > 2e > 1e > 2a > 2g > 1g > Akarboz** şeklinde olduğu görülmektedir

5. ÖNERİLER

Biyolojik olarak oldukça etkin olan ve birçok ilacın etken maddesini oluşturan benzimidazol bileşiklerinin türevlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu çalışma ile özellikle benzimidazol sisteminin 6 pozisyonunda piperazin ve morfolin türevi içeren yapıların eldesi için tek kapta gerçekleşen reaksiyon ile hızlı ve ılıman şartlarda bu bileşiklerin eldesi gerçekleştirilmiştir. Böylece iki basamakta ve yüksek maliyette gerçekleşen bu reaksiyonlar için etkili bir yöntem ortaya konulmuştur.

Tez çalışmasından farklı olarak; 5-klor-2-nitroanilin bileşiğinin ikincil aminler ile yerdeğiştirmesi üzerine elde edilen başlangıç bileşikleri asidik yapıda olan –OH ve –SH grupları içeren bileşikler ile de yerdeğiştirme tepkimesi vererek yüzlerce farklı benzimidazol yapısının elde edilmesi mümkün hale gelmiştir.

Elde edilen bileşiklerin antioksidan ve α -glukozidaz aktivite sonuçlarının genel olarak iyi olduğu tespit edilmiştir. Bu durum dikkate alınarak daha farklı farmakolojik özelliklerinin incelenmesi ile önemli sonuçlar elde edilebilir. Bunun yanında diğer araştırma grupları ile disiplinler arası çalışmalar yapılarak farklı özellikleri ortaya konulabilir.

KAYNAKLAR

- Apak, R., Guclu, K., Ozyurek, M. ve 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(26), 7970-7981.
- Acar, U., 2015.** Nifuroksazit Analogları İçeren Yeni Benzimidazol Türevlerinin Sentezleri ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye, 7-8.
- Auerbach, S.B., Rutter, J.J. and Juliano, P.J., 1991.** Substituted piperazine and indole compounds increase extracellular serotonin in rat diencephalon as determined by in vivo microdialysis. *Neuropharmacology*, 30(4), 307-11.
- Austin, H. and Monasterio, E., 2004.** Acute psychosis following ingestion of 'Rapture'. *Australas Psychiatry*, 12(4), 406-8.
- Aydın, S., Beis, R. ve Can, Ö.D., 2003.** Analgesic and antispasmodic activities of 2-(2-nitrophenyl)-1H-benzimidazole 5-carboxylic acid: evidence for the importance of the 2(substitutedphenyl) group, *Pharmazie*, 58, 405-408.
- Baghurst, D.R. and Mingos, D.M.P., 1992.** Superheating effects associated with microwave dielectric heating. *Journal of the Chemical Society. Chemical Communications*, 674-677.
- Başarır, M., 2006.** N-Süstitüe Pirel Türevlerinin Mikrodalga Etkisi Altında Sentezi. Yüksek lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 82, 182-836.
- Basavaraja, H.S, Jayadevaiah, K.V., Mumtaz, M.H., Vijay-Kumar, M.M. and Padmashali, B., 2010.** Synthesis of novel piperazine and morpholine linked substituted pyrimidine derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(1), 5-12.
- Basudeb, M., Kumar, K., Kaulage, M., Muniyappa, K., and Bhattacharya, S., 2014.** "Design and Synthesis of New Benzimidazole–Carbazole Conjugates for the Stabilization of Human Telomeric DNA, Telomerase Inhibition, and Their Selective Action on Cancer Cells". *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 6973–6988.
- Baumann, M.H., Clark, R.D., Budzynski, A.G., Partilla, J.S., Blough, B.E. and Rothman, R.B., 2005.** Nsubstituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy'). *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 550-60.
- Benzie, I.F.F. and Strain, J.J., 1999.** Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for

simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods in Enzymol*, 299, 15-27.

Bhattacharya, S., Padmaparna, C., Akash, K. J. and Ananya P., 2010. Symmetrical bisbenzimidazoles with benzenediyl spacer: The role of the shape of the ligand on the stabilization and structural alterations in telomeric G-Quadruplex DNA and telomerase inhibition. *Bioconjugate Chemistry*, 21, 1148–1159.

Biatek, B. and Gielzak-Kocwin, K., 1976. *Chemia Ochrona Srodowiska*, 19- 24.

Bougrin, K. and Soufiaoui, M., 1995. Nouvelle Voie de Synthèse des Arylimidazoles sous Irradiation Micro-ondes en “milieu sec”. *Tetrahedron Letters*, 36, 3683-3686.

Brandwilliams, W., Cuvelier, M.E. and Berset, C., 1995. Use of a Free-Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity. *Food Science and Technology (LEB)*, 28(1), 25-30.

Brittany, L. and Hayes, Ph.D., 2002. Microwave Synthesis. *Chemistry at The Speed of Light*. CEM, Matthews, 295.

Budevari, S., 1989. *The Merck Index*. 11th ed. Merck & Co.

Bulatov, P.V., Ermakov, A.S. and Tartakovsky, V.A., 1999. Synthesis of 2-substituted morpholines from dihydroxyalkylsulfamates. *Russian Chemical Bulletin*, 48(11), 2100-2102.

Can, Z. ve Baltas, N., 2016. Bioactivity and enzyme inhibition properties of stevia rebaudiana. *Current Enzyme Inhibition*, 12, 188-194.

Çapan, İ., 2010. Benzimidazol Süstitüe 1,2,4-Triazol ve 1,3,4-Tiyadiazollerin Mikrodalga Destekli Sentezleri, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Türkiye, 21-22.

Charton, J., Girault-Mizzi, S., Debreu-Fontaine, M.-A., Foufelle, F., Hainault, I., Bizot-Espiard, J.-G., Caignard, D.H. and Sergheraert, C., 2006. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole derivatives as potent AMP-activated protein kinase activators. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 14, 4490–4518.

Cheng, J., Xie, J. and Luo, X., 2005. Synthesis and Antiviral Activity Against Cocksackie virus B3 of Some Novel Benzimidazole Derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 15, 267-269.

Clemons, K.V. and Stevens, D.A., 1997. Efficacies of two novelazole derivatives each containing a morpholine ring, UR-9746 and UR-9751, against systemic murine coccidioidomycosis. *Antimicrobial Agents and Chemother*, 41(1), 200-203.

Coborn, R.A., Clark, M.T., Evans, R.T. and Genco, R.J., 1987. Substituted 2-(2-Hydroxyphenyl)benzimidazoles as Potential Agents for the Control of Periodontal Diseases. *Journal Medicinal Chemistry*, 30, 205-208.

- Conners, G.P., 1995.** Piperazine neurotoxicity: Worm wobble revisited, *The journal of emergency medicine*, 13(3), 341-343.
- De Boer, D., Bosman, I.J. and Hidvegi, E., 2001.** Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. *Forensic Science International*, 121(1-2), 47-56.
- Decareau, R.V., 1992.** Chapter one: History of the microwave oven. In: *Microwave foods: new product development*. Trumbull: Food & Nutrition Press, 1-46.
- Demir, O. ve Sever, M., 2011.** Uluslararası Terörizm ve Sınır aşan Suçlar Sempozyumu (UTSAS 2010) Seçilmiş Bildirileri, Ankara, Türkiye, 151-152.
- Ertepinar, H., Gök, Y., Geban, Ö. ve Özden, S., 1995.** A QSAR Study of the Biological Activities of Some Benzimidazoles and Imidazopyridines Against *Bacillus subtilis*. *European Journal Medicinal Chemistry*, 30, 171-175.
- Fenech, M., Aitken, C., Rinaldi, R. and Folate, J., 1998.** Vitamin B12, Homocysteine Status and DNA Damage in Young Australian Adults. *Carcinogenesis*, 19(7), 1163-71.
- Ficken, G.E., and Fry, D.J., 1963.** The Nitration of 5-Nitro- and 2-Methyl-5-Nitro Benzimidazoles. *Journal Organic Chemistry*, 28, 736-738.
- Franzone, J.S., Cirillo, R., Reboani, M.C., Torrielli, M.V. and Pernigotti, L.M., 1988.** Effect of teomorfolin [N-(7'-theophylline acetyl)morpholine], a new drug, on dislipidemic conditions induced in the rat. *Drugs Experimental Clinical Research*, 14(5), 347-54.
- Fuente, T., Fontecha, M.M., Sallander, J., Benhamú, B., Campillo, M., Medina, R. A., Pellissier, L. P., Claeysen, S., Dumuis, A., Pardo, L., and López-Rodríguez, M. L., 2010.** Benzimidazole Derivatives as New Serotonin 5-HT₆ Receptor Antagonists. *Journal Medicinal Chemistry*, 53, 1357-1369.
- Gabriel, C., Gabriel, S., Gant, E.H., Halstead, B.S. and Mingos, D.M.P., 1998.** Dielectric Parameters Relevant to Microwave Dielectric heating. *Chemical Society Reviews*, 27, 213-223.
- Garcia-Domenech, R., Rios-Santamarina, I., Catala, A., Calabuig, C., del Catillo, L. and Galvez, J., 2003.** Application of Molecular Topology to the Prediction of Antifungal Activity for a Set of Dication-substituted Carbazoles. *Furan and Benzimidazoles. Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 624, 97-107.
- Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L. and Rousell, J., 1986.** The use of microwave ovens for rapid organic synthesis, *Tetrahedron*, 27, 3, 279-282.
- Giguere, R. J., Bray, T. L., Duncan, S. and Majetich, M. G., 1986.** Microwave mediated synthesis in pharmaceutical chemistry. *Tetrahedron Letter*, 27, 4945-4949.

- Glennon, R.A., 1987.** Central serotonin receptors as targets for drug research. *Journal Medicinal Chemistry*, 30(1), 1-12.
- Güven, M., 2000.** Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye, 1-2.
- Göker, H., Kuş, C., Boykin, D.W., Yıldız, S. ve Altanlar, N., 2002.** Synthesis of some New 2-Substituted-phenyl-1H-benzimidazole-5-carbonitriles and their Potent Activity Against Candida Species. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10, 2589-2596.
- Green, H. and Day, A.R., 1942.** The Tautomeric Character of The Imidazole Ring. *Journal of the American Chemical Society*, 64, 1167-1173.
- Hansch, C. and Fujita, T., 1964.** p-Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *Journal of the American Chemical Society*, 86, 1616-1626.
- Harapanhalli, R.S., McLaughlin, L.W., Howell, R.W., Dandamudi R.V., James, S.A. and Kassis, A.I., 1996.** [125I/127I]iodo Hoechst 33342: synthesis, DNA binding, and biodistribution. *Journal Medicinal Chemistry*, 39, 4804-4809.
- Hill, A., 1998.** ILSI Europe Microwave Oven Task Force. *Microwave Ovens*. Brussels. ILSI Europe.
- Hill, L. and Thomas, H.L., 2009.** What's new in. *Toxicity of drugs of abuse, Medicine*, 37, 11.
- Hobrecker, F., 1872.** *Heterocyclic Copounds*. Jhon Wiley and Sons, 5, 920.
- Hoffmann, K., 1953.** *Imidazole and Its Derivatives*. Interscience Publishers, INC, New York, 151-155.
- Janssen, P.A.J., 1982.** Potent, new analgesics, tailor-made for different purposes. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 26(3), 262-268.
- Kamal, A., Ramulu, P., Srinivas, O., Ramesh, G. and Kumar, P.P., 2004.** Synthesis of C8-linked pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-benzimidazole Conjugates with Remarkable DNA-binding Affinity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter*, 10, 4794.
- Kappe, C.O., 2002.** High-speed combinatorial synthesis utilizing microwave Irradiation. *Current Opinion in Chemical Bioorganic*, 6, 314-320.
- Kappe, C.O., Dallinger, D. and Murphree, S., 2009.** *Practical microwave synthesis for organic chemists*. Wiley Online Library, 195-196.
- Karaaslan, Ç., 2014.** Bazı Yeni Mono ve Dikasyonik Benzimidazol Karboksamidin Türevlerinin Sentezi Yapılarının Aydınlatılması ve Antimikrobiyal, Antikanser Etkilerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye, 11-12.

- Kym and Ratner, Ber., 1952.** Efros Zhur. Russian journal of General Chemistry, 22, 1008-1015.
- Lecha, M., 2001.** Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. British Journal Dermatology, 14(60), 21–26.
- Lide, R.D., 2010.** Former Director, Standard Reference Data National Institute of Standards and Technology. CRC Handbook of Chemistry and Physics 90 th Edition CD-ROM Version, 12-45.
- Lindström, P., Tierney, J., Wathey, B. and Westman, J., 2001.** Microwave assisted organic synthesis-a review, Tetrahedron, 57, 9225-9283.
- Liu, C., 2001.** Microwave assisted organic synthesis. Literature Seminar, 57, 9199-9223.
- Mao, Q., Huang, Z., Ip, S., Xian, Y. and Che, C., 2011.** Role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the antidepressant-like effect of piperine in the forced swim test, Neuroscience, 131-145.
- Maurer, H.H., Kraemer, T., Springer, D. and Staack, R.F., 2004.** Chemistry, pharmacology, toxicology, and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine (ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types: a synopsis. Ther Drug Monit, 26(2), 127-31.
- Mekepati, S.B. and Hansch, C., 2001.** Comparative QSAR studies on benzimidazoles and terbenzimidazoles inhibiting topoisomerase I. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 9, 288-289.
- Menteşe, E., Yılmaz, F., Baltaş, N., Bekircan, O. ve 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.
- Mingos, D.M.P. and Baghurst, D.R., 1991.** Tilden Lecture. Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry. Chemistry Society Reviews, 20, 1, 1–47.
- Mohammed, S.I., Knapp, D.W., Bostwick, D.G., Foster, R.S., Khan, K.N., Masferrer, J.L., Woerner, B.M., Snyder, P.W. and Koki, A.T., 1999.** Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder. Cancer research, 59, 5647-5650.
- Narziev, B.N. ve Nurulloev, M., 1987.** IR-spectroscopy study of the conformational equilibrium of morpholine molecules. Journal of Structural Chemistry, 27(4), 597-600.
- Nawar, N. and Hosny, N.M., 1999.** "Transition Metal Complexes of 2-Acetylpyridine o-Hydroxybenzoylhydrazone (APo-OHBH): Their Preparation, Characterisation

and Antimicrobial Activity." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 47(7), 944-949.

- Niknam, K. and Raviz, A.F. 2007.** Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles and Bis-benzimidazoles by Microwave in the Presence of Alumina-Methanesulfonic Acid. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 4, 438-443.
- İslam, F., 2007.** Bazı Heterosiklik Bileşiklerin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Araştırma Projesi Tezi, Eskişehir, Türkiye, 4-5.
- Onyewu, C., Blankenship, J.R., Poeta, M.D. and Heitman, J., 2003.** Ergosterol biosynthesis inhibitors become fungicidal when combined with calcineurin inhibitors against *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 47(3), 956-964.
- Özil, M., Emirik, M., Beldüz, A. ve Ülker, S., 2016.** Molecular docking studies and synthesis of novel bisbenzimidazole derivatives as inhibitors of α -glucosidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24, 5103–5114. Parameters relevant to microwave dielectric heating. *Chemical Society Reviews*, 27, 213–223.
- Parkin, A., Oswald, I.D.H. and Parsons, S., 2004.** Structures of piperazine, piperidine and morpholine. *Acta Crystallographica Section*, 60, 219-227.
- Perry, C.M. and Jarvis, B., 2001.** Linezolid: A review of its use in the management of serious gram-positive infections, *Drugs*, 61(4), 525-551.
- Pettibone, D.J. and Williams, M., 1984.** Serotonin-releasing effects of substituted piperazines in vitro. *Biochem Pharmacol*, 33(9), 1531-5.
- Phillips, M.A., 1928.** The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. *Journal Chemistry Society*, pp. 2393-2399.
- Re, R., Pellegrini, N. and Proteggente, A., 1999.** Pannala A, Yang M, Rice-Evans Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Bioorganic Medical*, 26(9-10), 1231-1237.
- Robinowitz, J.L. and Wagner, E.R., 1951.** Reaction of Tautomerism in The Amidine System by Hydrogen Bonding The Case of 4(7)-Nitrobenzimidazole. *Journal of the American Chemistry Society*, 73, 3030-303.
- Rogers, K.S. and Clayton, C.C., 1972.** Effects of PH on benzimidazole Fluorescence *Anal. Biochem*, 48, 199-201.
- Singh, M.P., Sasmal, S., Lu, W. and Chatterjee, M.N., 2000.** Synthetic utility of catalytic Fe(III)/Fe(II) redox cycling towards fused heterocycles: a facile access to substituted benzimidazole, bis-benzimidazole and imidazopyridine derivatives. *Synthesis (Stuttg)*, 1380–1390.
- Sloan, J.J. and Kewle, R., 1969.** Microwave spectrum of morpholine, *Canadian Journal of Chemistry*, 47, 3453-3462.

- Soydan, A.B., Erbil, C.ve Saraç, A.S., 1999.** Problemleri ile Fiziksel Kimya. 1. Baskı Beta Basım Yayım Dağıtım, İstanbul, 225.
- Staack, R.F., Paul, L.D., Schmid, D., Roider, G. and Rolf, B., 2007.** Proof of a 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP) intake-Use as adulterant of cocaine resulting in drug–drug interactions. *Journal of Chromatography B*, 855, 127-133.
- Stephanie, A., Rochelle, F. and Rochelle, G., 2011.** Termal degradation of piperazine and its structural analogs. *Energy Procedia*, 4, 43-50.
- Strauss, C.R. and Trainor, R.W., 1995.** Invited Rewiev Developments in Microwave assisted organic chemistry. *Australian Journal of Chemistry*, 48, 1665-1692.
- Taylor, M., Atri, B. and Minhas, S., 2005.** Developments in Microwave Chemistry, Royal Society of Chemistry, Evaluateserve, UK, 6, 128-141.
- URL-1, 2009.** <http://en.wikipedia.org/wiki/Morpholine> (16 Ocak 2009).
- URL-2, 2013.** <http://rxmpws.com> (12 Eylül 2013).
- Varala, R., Nasreen, A., Enugala, R. and Adapa, S. R., 2006.** L-Proline Catalyzed Selective Synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1*H*-benzimidazoles. *Tetrahedron Letter*, 48, 69-75.
- Weissermel, K., Arpe, H., Lindley, C.R. and Hawkins, S., 2003.** Oxidation products of ethylene. *Industrial Organic Chemistry*, Wiley, Darmstadt, 159–161.
- West, H., Franklin, W.A., Gumerlock, P.H., Vance, R.B., Lau, D.H.M., Crowley, J.M. and Gandara, D.R., 2004.** Gefitinib (ZD1839) therapy for advanced bronchioloalveolar lung cancer (BAC). *Journal of Clinical Oncology (Meeting Abstracts)*, 22(14), 7014.
- White, A.W., Almassy, R., Calvert, A.H., Curtin, N.J., Griffin, R.J., Hostomsky, Z., Maegley, K., Newell, D.R., Srinivasan, S. and Golding, B.T., 2000.** Resistance-Modifying Agents. 9. Synthesis and Biological Properties Benzimidazole Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Poly(ADP-riboze) Polymerase. *Journal Medical Chemistry*, 43, 4084-4097.
- Whittaker, G., 1994-1997.** Microwave Heating Mechanisma. *Journal of Microwave Power and Electromagnetic Energy*. From the Whittaker. G web page.
- Wolff, H.1., Saukkonen, K., Anttila, S., Karjalainen, A., Vainio, H. and Ristimäki, A., 1998.** Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Research*, 58, 4997-5001.
- Wright, J., Downing, D., Heffner, T., Pugsley, T., MacKenzie, R. and Wise, L., 1995.** Discovery of Selective Dopamine D3 Ligands: II. Dimeric 2-[4-[3-(4-aryl-1-piperazinyl)propoxy]benzimidazole partial agonists. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 5(21), 2547-2550.

Wright, J.B., 1951. The Chemistry of Benzimidazoles. Chemistry Reviews, 48, 397–541.

Yıldız, K. ve Alp, A., 2000. Metalurjik Proseslerde Mikrodalga Kullanımı. Sakarya Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği, Sakarya, 125(24), 24-29.

Yılmaz, F., Mentеше, E. ve Baltaş, N., 2017. Synthesis and antioxidant evaluation of some novel benzimidazole derivatives containing a triazole nucleus. Letters in Drug Design & Discovery, 14, 201-208.

Yuna İ., 2010. Morfolin Molekülün Yapısal ve Elektroniksel Özelliklerinin Hesabı. Yüksek lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1-46.



ÖZGEÇMİŞ

Cansu PARLAK, 13.03.1992 tarihinde Rize’de doğdu. İlköğretimini 2003 yılında Rize İli’nin Pazar İlçesi’nde Atatürk İlköğretim Okulu’nda, Ortaöğretimini 2006 yılında Ahmet Tahtakılıç İlköğretim Okulu’nda ve Lise öğretimini 2010 yılında Rize Pazar Atatürk Lisesi’nde tamamladı. 2010 yılında başladığı lisan eğitimini 2014 yılında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nde 3,29 derecesi ile tamamladı. 2015 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda başladığı yüksek lisans öğrenimini halen devam ettirmektedir.

