

**T.C.**  
**RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI YENİ 1,2-DİSUBSTİTUE BENZİMİDAZOL TÜREVİ**  
**BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE**  
**ANTIOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**SERDAR AYDIN**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ. DR. NESRİN KARAALİ**

**TEZ JÜRİLERİ**

**PROF. DR. BAHİTTİN KAHVECİ**

**PROF. DR. SELAMİ ŞAŞMAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**RİZE-2017**

**Her Hakkı Saklıdır**

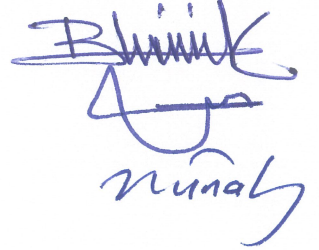
T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ 1,2-DİSUBSTİTUE BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN  
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

Yrd. Doç. Dr. Nesrin KARAALİ danışmanlığında, Serdar AYDIN tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 09/05/2017 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı Adı Soyadı
Başkan	: Prof. Dr. Bahittin KAHVECI
Üye	: Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Nesrin KARAALİ

İmzası

  
R. Kahveci  
S. Şaşmaz  
N. Karaali

  
Doç. Dr. Ferhat KALAYCI  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



## ÖNSÖZ

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır. Bu tez çalışmasında 14 yeni 1,2-disubstitue benzimidazol sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.

Bu yüksek lisans tez çalışmasının konusunun belirlenmesinde, laboratuvar çalışmalarında ve yazım sürecinde bana yardımcı olan, beni yönlendiren, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, üzerimde büyük emeği olan çok değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Nesrin KARAALİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlediğimiz maddelerin antioksidan çalışmalarını yapan Yrd. Doç. Dr. Nimet Baltaş'a, yüksek lisans eğitimim boyunca çalışmalarında bana yardımcı olan Doç. Dr. Emre MENTEŞE'ye ve Arş. Gör. Dr. Fatih YILMAZ'a da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

En önemlisi bana her türlü desteği veren sevgili eşim Sibel'e, aileme özellikle tez çalışmam süresince hayata gözlerini açan canım oğlum Seyit Alp'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım, her şey sizlerin sayesinde.

Serdar AYDIN

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Bazı Yeni 1,2-Disubstitue Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. 09/05/2017



Serdar AYDIN

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

## ÖZET

### BAZI YENİ 1,2-DİSUBSTİTUE BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTIOKSIDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Serdar AYDIN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi  
Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Nesrin KARAALI

Benzimidazol ve türevlerinin birçok alanda göstermiş olduğu farmakolojik ve biyolojik aktivitelerinden dolayı benzimidazol çekirdeği yeni terapötik ajanların geliştirilmesi için vazgeçilmez bir yapı olmuştur. Bu tezde 14 yeni 1,2-disubstitüe benzimidazol türevi bileşik sentezlenip, karakterizasyonu yapılmış ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. İlk basamakta, Pinner metodu ile sentezlenen imino ester bileşiğinin 4,5-dimetil-1,2-fenilediamin ile muamelesi sonucu 5,6-dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol (1) bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra bileşik 1'in  $K_2CO_3$  varlığında etilbromoasetat ile reaksiyonundan ester türevi bileşik (2) elde edilmiş ve ardından bu ester bileşiği (2) hidrazit türevine (3) dönüştürülmüştür. Bir sonraki adımda, hidrazit bileşiğinin farklı aldehitlerle muamelesi sonucu Schiff bazlı benzimidazol bileşikleri (4a-d) sentezlenmiştir. Ardından bileşik 3'ün KOH varlığında  $CS_2$  ile tepkimesi 1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiğinin (5) oluşumu ile sonuçlanmış ve ayrıca bileşik (3) metilizotiyosyanat (6a için) ve etilizotiyosyanat (6b için) bileşikleri kullanılarak uygun karbotiyamid bileşiklerine (6a, b) dönüştürülmüştür. Bir sonraki adımda, karbotiyamid bileşiklerinin (6a,b), soğuk ve derişik  $H_2SO_4$  ile reaksiyonu sonucu 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri (7a,b) sentezlenmiş ve son basamakta ise aynı ara ürünlerin (6a,b), 2N NaOH varlığında halkalaşması sonucu 1,2,4-triazol bileşikleri (8a,b) elde edilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri CUPRAC, ABTS ve DPPH in vitro antioksidan yöntemleri kullanılarak incelenmiş ve sentezlenen bileşiklerin yapı karakterizasyonu IR,  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR ve kütle spektroskopik yöntemler ile yapılmıştır.

2017, 88 sayfa

**Anahtar Kelimeler:** Benzimidazol, Schiff Bazı, Oksadiazol, Tiyadiazol, Antioksidan

## ABSTRACT

### SYNTHESIS, CHARACTERIZATION OF SOME NEW 1,2-DISUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIOXIDANT PROPERTIES

Serdar AYDIN

Recep Tayyip Erdoğan University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry  
Master Thesis  
Supervisor: Asst. Prof. Dr. Nesrin KARAALI

Due to the pharmacological and biological activities of benzimidazole and its derivatives in many fields, the benzimidazole core has become an indispensable structure for the development of new therapeutic agents. In this thesis, 14 novel 1,2-disubstituted benzimidazole derivative compounds were synthesized, characterized and antioxidant properties were investigated. In the first step, the treatment of 4,5-Dimethyl-1,2-phenylenediamine with imino ester compound which was synthesised according to Pinner method resulted in the formation of compound 1. Then, the reaction of compound 1 with ethylbromoacetate in the presence of  $K_2CO_3$  produced ester derivative compound (2). In the next step, this ester (2) was converted to hydrazide derivative (3). Then, the treatment of hydrazide derivative with several aldehydes gave Schiff based benzimidazole compounds (4a-d). The treatment of compound 3 with  $CS_2$  in the presence of KOH resulted in the formation of 1,3,4-oxadiazole-2-thiol compound (5). And the hydrazide compound (3) was also converted to the corresponding carbothioamide structures (6a,b). In the next step, the treatment of carbothioamide compounds (6a,b) with cold and concentrated  $H_2SO_4$  produced 1,3,4-thiadiazol compounds (7a,b). In the final step, the cyclisation of the same intermediates (6a, b) in the presence of 2N NaOH produced 1,2,4-triazol compounds (8a,b). Also, the antioxidant properties of the synthesized compounds in this study were clarified using various in vitro antioxidant assays including CUPRAC, ABTS and DPPH assays. The structures of the synthesized compounds were identified by IR,  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR and mass spectroscopic methods.

2017, 88 pages

**KeyWords:** Benzimidazole, Schiff Base, Oxadiazole, Thiadiazol, Antioxidant

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET .....	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	XI
SEMBOLLAR ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	XII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	18
2.1. Materyal .....	18
2.2. Yöntem.....	18
2.2.1. Kimyasal.....	18
2.2.1.1. İminoester Bileşiğinin Sentezi .....	18
2.2.1.2. 5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol Bileşiğinin Sentezi (1) .....	19
2.2.1.3. Etil (5,6-dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetat Bileşiğinin Sentezi (2) .....	20
2.2.1.4. 2-(5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetohidrazit Bileşiğinin Sentezi (3) .....	21
2.2.1.5. 2-(5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)- <i>N</i> '-[(1 <i>E</i> )fenilmetilen]asetohidrazit Bileşiğinin Sentezi (4a).....	22
2.2.1.6. <i>N</i> '-[(1 <i>E</i> )-(4-klorfenil)metilen]-2-(5,6-dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetohidrazit Bileşiğinin Sentezi (4b).....	23
2.2.1.7. <i>N</i> '-{(1 <i>E</i> )-[4-(dimetilamino)fenil]metilen}-2-(5,6-dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetohidrazit Bileşiğinin Sentezi (4c).....	24
2.2.1.8. 2-(5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)- <i>N</i> '-[(1 <i>E</i> )-(2-hidroksifenil)metilen]asetohidrazit Bileşiğinin Sentezi (4d) .....	25
2.2.1.9. 5-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol Bileşiğinin Sentezi (5).....	26
2.2.1.10. 2-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil]- <i>N</i> -metilhidrazinkarbotioamit Bileşiğinin Sentezi (6a).....	27
2.2.1.11. 2-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil]- <i>N</i> -etilhidrazin karbotioamit Bileşiğinin Sentezi (6b) .....	28

2.2.1.12.	5-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil]- <i>N</i> -metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Bileşiminin Sentezi (7a).....	29
2.2.1.13.	5-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil]- <i>N</i> -etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Bileşiminin Sentezi (7b) .....	30
2.2.1.14.	5-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol Bileşiminin Sentezi (8a).....	31
2.2.1.15.	5-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil]-4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol Bileşiminin Sentezi (8b).....	32
2.2.2.	Biyolojik.....	33
2.2.2.1.	Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC) .....	33
2.2.2.2.	DPPH <sup>•</sup> Radikal Temizleme Aktivitesi.....	33
2.2.2.3.	ABTS <sup>•+</sup> Katyonik Radikal Temizleme Yöntemi .....	34
3.	BULGULAR .....	35
3.1.	Kimyasal.....	35
3.2.	Biyolojik.....	73
3.2.1.	Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC) .....	73
3.2.2.	DPPH <sup>•</sup> Radikal Temizleme Yöntemi.....	74
3.2.3.	ABTS <sup>•+</sup> Radikal Temizleme Aktivitesi .....	75
4.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR .....	77
5.	ÖNERİLER .....	82
	KAYNAKLAR .....	83
	ÖZGEÇMİŞ .....	88



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Benzimidazol yapısı .....	2
Şekil 2.	Benzimidazolün rezonans yapısı .....	3
Şekil 3.	Benzimidazolde ki tautomerleşme .....	3
Şekil 4.	Benzimidazol bazlı farmakolojik ajanlar .....	4
Şekil 5.	Bazı antimikrobiyal etkili benzimidazol bileşikleri .....	5
Şekil 6.	Antioksidan özellikte bazı 1,2-disubstituebenzimidazol bileşikleri.....	5
Şekil 7.	Bazı antioksidan etkili benzimidazol bileşikleri .....	6
Şekil 8.	Glikojensentazkinaz 3 $\beta$ inhibisyon ve antidepresan etkili benzimidazol bileşikleri.....	6
Şekil 9.	Bazı antibakteriyel etkili benzimidazol bileşikleri .....	7
Şekil 10.	Bazı antioksidan etkili benzimidazol bileşikleri .....	7
Şekil 11.	Bazı antitüberküloz etkili benzimidazol bileşikleri.....	7
Şekil 12.	Asetillenmiş <i>o</i> -nitroanilinlerden benzimidazol eldesi.....	8
Şekil 13.	Karboksilli asitler ile benzimidazol eldesi .....	9
Şekil 14.	Asit anhidritlerden benzimidazol eldesi .....	9
Şekil 15.	Esterlerden benzimidazol eldesi.....	9
Şekil 16.	3,3'-Diaminobenzidin'in bazı esterler ile bisbenzimidazol sentesi .....	10
Şekil 17.	Amitlerden benzimidazol eldesi.....	10
Şekil 18.	Asetil klorürlerden benzimidazol eldesi.....	10
Şekil 19.	Laktonlardan benzimidazol eldesi.....	11
Şekil 20.	Amidin ve türevlerinden benzimidazol eldesi.....	11
Şekil 21.	Nitrillerden benzimidazol eldesi .....	11
Şekil 22.	Aldehitlerden benzimidazol eldesi .....	12
Şekil 23.	Ketonlardan benzimidazol eldesi .....	12
Şekil 24.	İminoesterlerden benzimidazol sentezi .....	12
Şekil 25.	İminoesterlerden bisbenzimidazol eldesi .....	13
Şekil 26.	Eterlerden benzimidazol eldesi .....	13
Şekil 27.	Amidinden benzimidazol eldesi .....	14
Şekil 28.	Guanidinden benzimidazol eldesi .....	14
Şekil 29.	Üreden benzimidazol eldesi .....	14
Şekil 30.	Pseudo baz oksidasyonundan benzimidazol eldesi .....	14
Şekil 31.	Mono asetil ve diasetil- <i>o</i> -fenilendiaminlerden benzimidazol eldesi.....	15

Şekil 32.	<i>o</i> -Nitroarilaminlerden ve <i>o</i> -dinitroarenlerden benzimidazol eldesi .....	15
Şekil 33.	Amidin ve türevlerinden benzimidazol eldesi .....	15
Şekil 34.	Alkilleme reaksiyonu .....	16
Şekil 35.	Açilleme reaksiyonu .....	16
Şekil 36.	Benzimidazollerin Grignard Reaksiyonu .....	16
Şekil 37.	Benzimidazollerin Mannich Reaksiyonları .....	17
Şekil 38.	İminoester bileşiğın reaksiyon denklemi .....	19
Şekil 39.	İminoester bileşiğının sentez düzeneği .....	19
Şekil 40.	1 nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	19
Şekil 41.	2 nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	20
Şekil 42.	3 nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	21
Şekil 43.	4a nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	22
Şekil 44.	4b nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	23
Şekil 45.	4c nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	24
Şekil 46.	4d nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	25
Şekil 47.	5 nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	26
Şekil 48.	6a nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	27
Şekil 49.	6b nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	28
Şekil 50.	7a nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	29
Şekil 51.	7b nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	30
Şekil 52.	8a nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	31
Şekil 53.	8b nolu bileşiğın reaksiyon denklemi .....	32
Şekil 54.	Sentez şeması .....	36
Şekil 55.	1 nolu bileşiğın IR spektrumu .....	37
Şekil 56.	1 nolu bileşiğın <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	38
Şekil 57.	1 nolu bileşiğın <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu .....	38
Şekil 58.	1 nolu Bileşiğın ESI-MS spektrumu .....	39
Şekil 59.	2 nolu bileşiğın IR spektrumu .....	40
Şekil 60.	2 nolu bileşiğın <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	40
Şekil 61.	2 nolu bileşiğın <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu .....	41
Şekil 62.	2 nolu Bileşiğın ESI-MS spektrumu .....	41
Şekil 63.	3 nolu bileşiğın IR spektrumu .....	42
Şekil 64.	3 nolu bileşiğın <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	43

<b>Şekil 65.</b>	3 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	43
<b>Şekil 66.</b>	3 nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu .....	44
<b>Şekil 67.</b>	4a nolu bileşiğin IR spektrumu .....	45
<b>Şekil 68.</b>	4a nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	45
<b>Şekil 69.</b>	4a nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	46
<b>Şekil 70.</b>	4a nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu.....	46
<b>Şekil 71.</b>	4b nolu bileşiğin IR spektrumu .....	47
<b>Şekil 72.</b>	4b nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	48
<b>Şekil 73.</b>	4b nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	48
<b>Şekil 74.</b>	4b nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu .....	49
<b>Şekil 75.</b>	4c nolu bileşiğin IR spektrumu .....	50
<b>Şekil 76.</b>	4c nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	50
<b>Şekil 77.</b>	4c nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	51
<b>Şekil 78.</b>	4c nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu.....	51
<b>Şekil 79.</b>	4d nolu bileşiğin IR spektrumu .....	52
<b>Şekil 80.</b>	4d nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	53
<b>Şekil 81.</b>	4d nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	53
<b>Şekil 82.</b>	4d nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu .....	54
<b>Şekil 83.</b>	5 nolu bileşiğin IR spektrumu .....	55
<b>Şekil 84.</b>	5 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	55
<b>Şekil 85.</b>	5 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	56
<b>Şekil 86.</b>	5 nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu .....	56
<b>Şekil 87.</b>	6a nolu bileşiğin IR spektrumu .....	57
<b>Şekil 88.</b>	6a nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	58
<b>Şekil 89.</b>	6a nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR + D <sub>2</sub> O spektrumu.....	58
<b>Şekil 90.</b>	6a nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	59
<b>Şekil 91.</b>	6a nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu.....	59
<b>Şekil 92.</b>	6b nolu bileşiğin IR spektrumu .....	60
<b>Şekil 93.</b>	6b nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	61
<b>Şekil 94.</b>	6b nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	61
<b>Şekil 95.</b>	6b nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu .....	62
<b>Şekil 96.</b>	7a nolu bileşiğin IR spektrumu .....	63
<b>Şekil 97.</b>	7a nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	63

Şekil 98. 7a nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR+ D <sub>2</sub> O spektrumu.....	64
Şekil 99. 7a nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	64
Şekil 100. 7a nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu.....	65
Şekil 101. 7b nolu bileşiğin IR spektrumu .....	66
Şekil 102. 7b nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	66
Şekil 103. 7b nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	67
Şekil 104. 7b nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu .....	67
Şekil 105. 8a nolu bileşiğin IR spektrumu .....	68
Şekil 106. 8a nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	69
Şekil 107. 8a nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	69
Şekil 108. 8a nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu.....	70
Şekil 109. 8b nolu bileşiğin IR spektrumu .....	71
Şekil 110. 8b nolu bileşiğin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	71
Şekil 111. 8b nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR (APT) spektrumu.....	72
Şekil 112. 8b nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu .....	72
Şekil 113. Troloks <sup>®</sup> standart grafiği .....	73
Şekil 114. Sentezlenen bileşiklerin CUPRAC yöntemine göre TEAC sonuçları.....	74
Şekil 115. 4a-d Bileşiklerinin E/Z Geometrik izomerleri ve <i>cis/trans</i> konformerleri....	78
Şekil 116. 4a-d bileşikleri için öngörülen mekanizma .....	79
Şekil 117. 5 nolu bileşik için öngörülen mekanizma.....	79
Şekil 118. 6a, b bileşikleri için öngörülen mekanizma.....	80
Şekil 119. 7a, b bileşikleri için öngörülen mekanizma.....	80
Şekil 120. 8a, b bileşikleri için öngörülen mekanizma.....	81

## TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1.** Sentezlenen bileşiklerin ve standartların 120; 60; 30; 15; 7,5 ve 3,75 µg/mL nihai konsantrasyonlarda % DPPH radikal temizleme aktiviteleri ..... 75
- Tablo 2.** Sentezlenen bileşiklerin ve standartların 24; 12; 6; 3; 1,5 ve 0,75 µg/mL nihai konsantrasyonlarda % ABTS<sup>•+</sup> radikal temizleme aktiviteleri..... 76



## SEMBOLLAR ve KISALTMALAR DİZİNİ

ATC	Anatomik Terapödik Kimyasal
CAS	Chemical Abstract Service
DMF	N,N-Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
D <sub>2</sub> O	Döteryum Oksit
ESI-MS	Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)
g	Gram
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
IR	Infrared Spektrometrisi
J	Jiromanyetik Sabit
LC-MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
nm	Nanometre
mM	Milimolar
MS	Kütle Spektrometrisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Ph	Fenil
TMS	Tetrametilsilan
°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
µL	Mikrolitre

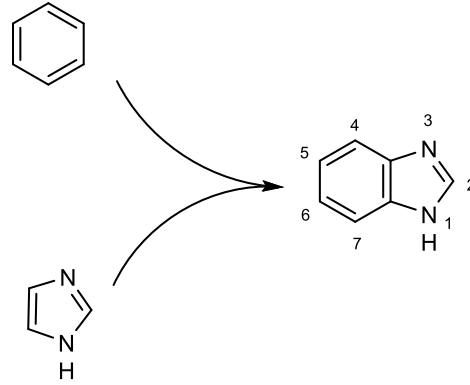
# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. Giriş

Çeşitli biyolojik materyallerden elde edilen doğal bileşikler insan vücudu için tıbbi anlamda önemli ve değerli bileşiklerdir. Yeni hastalıkların ortaya çıkışı, var olan hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğinin azalması, bu doğal bileşiklere alternatif, yapısal ve farmakolojik açıdan benzerlik gösteren sentetik bileşiklerin önemini her geçen gün daha da arttırmaktadır. Kanser, aids, verem, obezite, alzheimer, solunum yolu hastalıkları gibi birçok viral hastalığın tedavisinde uygulanan en iyi yöntem günümüzde kullanılan ilaçlara alternatif olabilecek daha etkili, yan etkileri olabildiğince minimize edilmiş yeni bileşiklerin sentezidir. Bu anlamda, hem farmakolojik zenginlik açısından hem de geniş çalışma sahasının olması açısından azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerin sentezi geçmişten günümüze artan bir değer göstermektedir.

Sentetik önemi, biyolojik aktifliği ve klinik uygulamaları sebebiyle azot atomu içeren heterosiklik bileşikler arasında önemli bir yere sahip olan benzimidazol kimyası son on yıldır artan bir ivme ile değer kazanmıştır.

İmidazol halkasının, benzene 4. ve 5. konumlarından kaynaşması ile meydana gelen halka sistemi benzimidazoller olarak bilinir. Benzimidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanır ve 3 numara diğer azota verilecek şekilde devam edilir (Şekil 1). Benzimidazol halka sisteminde iki farklı yapıda azot atomu bulunur. Bunlardan biri, üzerinde hidrojen taşır ve “pirol azotu” veya “imino azotu” olarak isimlendirilir. Hidrojen taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan diğer azot ise “piridin azotu” veya “tersiyer azot” olarak adlandırılır (Wright, 1951).



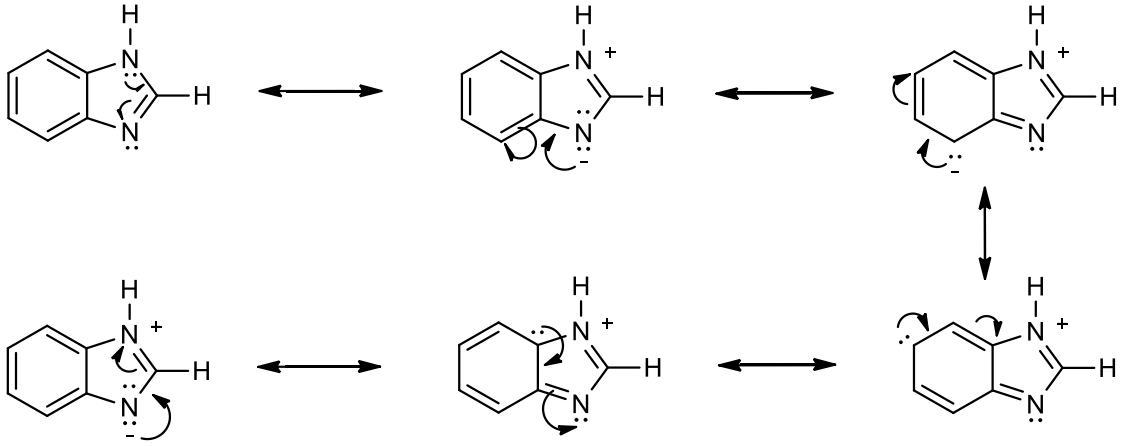
**Şekil 1.** Benzimidazol yapısı

Benzimidazol yapısında bulunan  $sp^2$  hibritleşmiş azot, bir proton alıcı,  $sp^3$  hibritleşmiş azot ve ona bağlı hidrojen ise bir proton verici olarak iki aktif merkezi oluşturur (Preston, 1974).

Benzimidazoller, amfoterik bileşikler oldukları için metallerle tuz oluştururlar. Kaynar sudaki benzimidazol çözeltisine  $AgNO_3$  ilavesi ile suda az çözünen gümüş tuzu oluşur. Bu tuz, seyreltik mineral asitlerde ve asetik asitte çözünür. Benzimidazollerin asidik karakterinin diğer bir göstergesi ise, Grignard bileşikleri ile reaksiyona girerek magnezyum halojenürleri vermesidir. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asidik karakterlerini artırır. Örneğin, nitrobenzimidazoller,  $Na_2CO_3$  veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturacak kadar asidiktir.

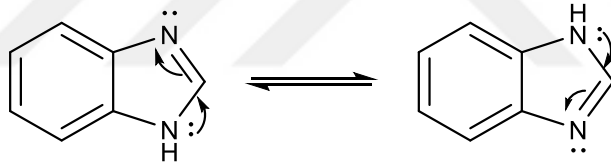
Benzimidazoller, asitlerle tuz oluşturma kabiliyetinde olan bazik bileşiklerdir. Benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığı, floresans dalga boylarının farklı olması ile kanıtlanmıştır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm'de floresans verirken, protonlanmamış türevleri 305 nm'de floresans vermektedir. Bazik karakterleri, piridin azotunun proton yakalama kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzimidazol ( $pK_a=5.5$ ), imidazolden ( $pK_a=7.0$ ) daha zayıf bir bazdır. Bu farklılık, imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan kaynaklanmaktadır (Şekil 2). Konjugasyondan dolayı rezonans nedeniyle halka dayanıklılığı artmakta ve böylece piridin azotunun proton yakalama isteği azalmaktadır (Rogers, 1972).





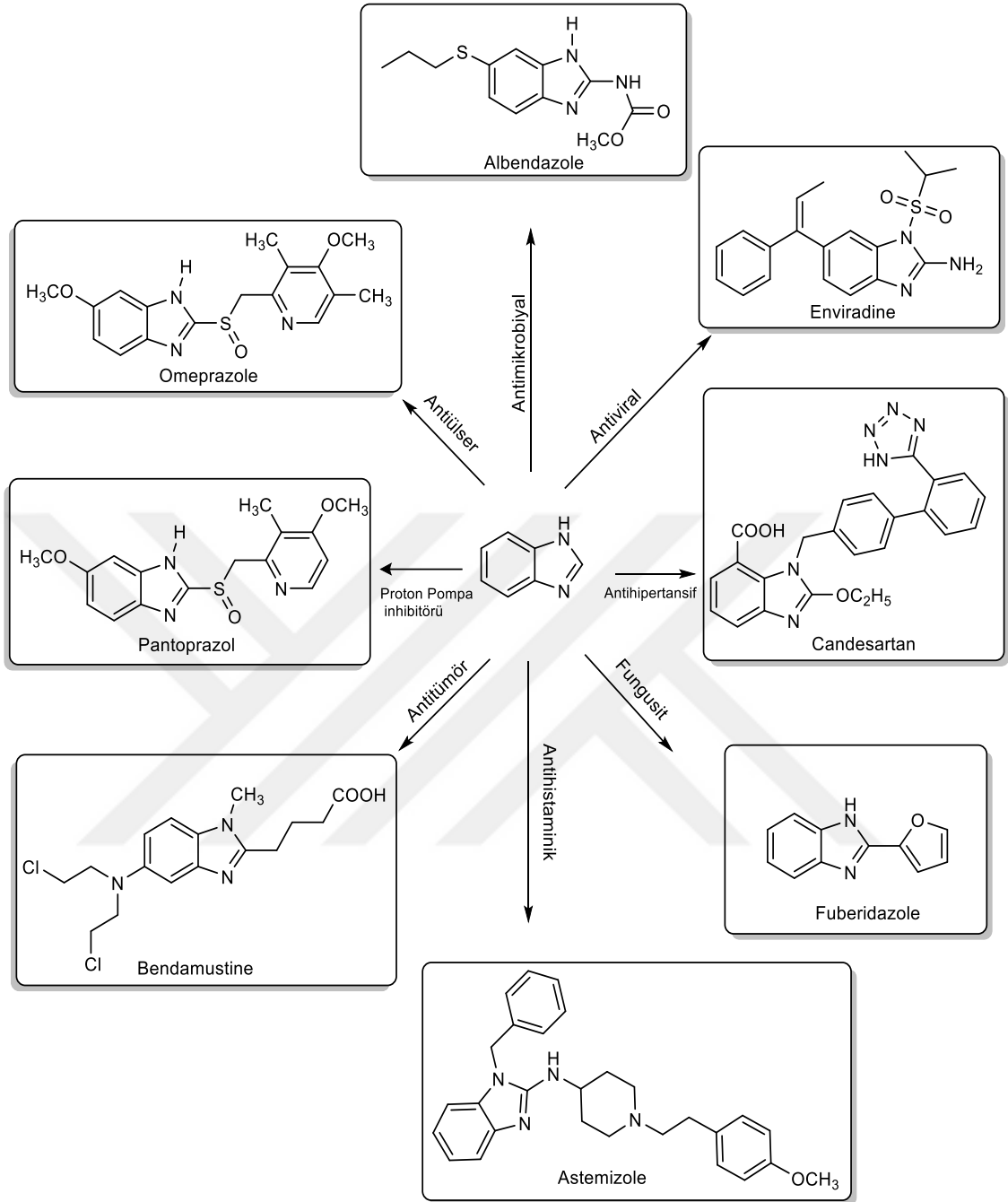
**Şekil 2.** Benzimidazolün rezonans yapısı

Benzimidazoller, asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklıdırlar ve oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler. Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir (Şekil 3). Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizm olasılığını ortadan kaldırır ve kesin yapıyı tanımlamak mümkün olur. Böyle bir durumda numaralandırma yan grup taşıyan azot üzerinden başlayarak yapılır.



**Şekil 3.** Benzimidazolde ki tautomerleşme

Benzimidazol çekirdeği birçok alanda farklı hedef moleküllerin yapısında anahtar rol üstlenmiştir. Bu tip bileşiklere antitümör olarak Bendamustine (Hubera vd., 2015), mantar ilacı olarak Fuberidazole (Horvat vd., 2012), antihistaminik olarak Astemizole (Jakhar vd., 2016), antimikrobial olarak Albendazole (Olveraa vd.,2016), proton pompa inhibitörü olarak Pantoprazol (Koukoulaa vd., 2016), antiülser olarak Omeprazole (Koukoulaa vd., 2016), antihipertansif olarak Candesartan (Ntountaniotis vd., 2014) örnek verilebilir (Şekil 4).

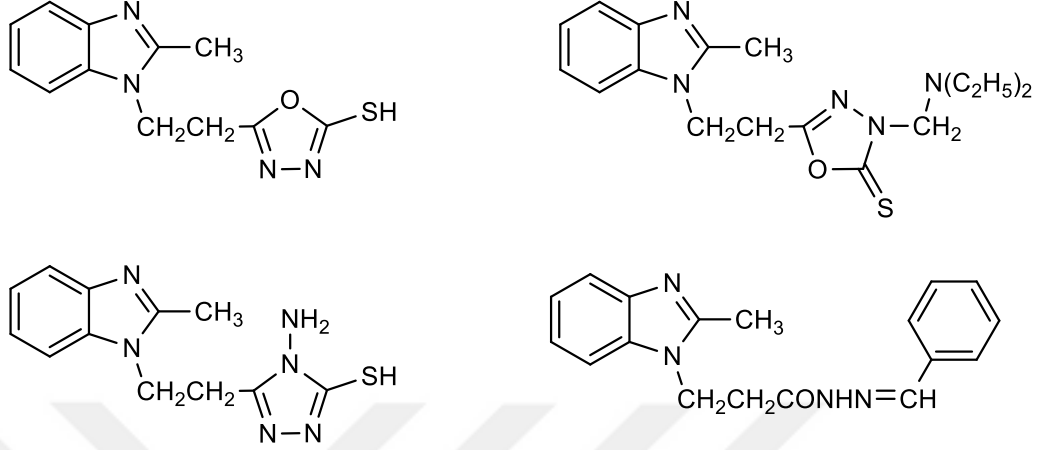


**Şekil 4.** Benzimidazol bazlı farmokolojik ajanlar

Benzimidazol çekirdeğinde yan grupların bulunabileceği yedi farklı konum olmasına rağmen literatür çalışmaları bize 1, 2- veya 5 (yada 6)- pozisyonlarındaki fonksiyonel grupları bulunduran benzimidazol türevlerinin biyolojik aktivite açısından oldukça etkin olduğunu göstermektedir (Yogita ve Om, 2012).

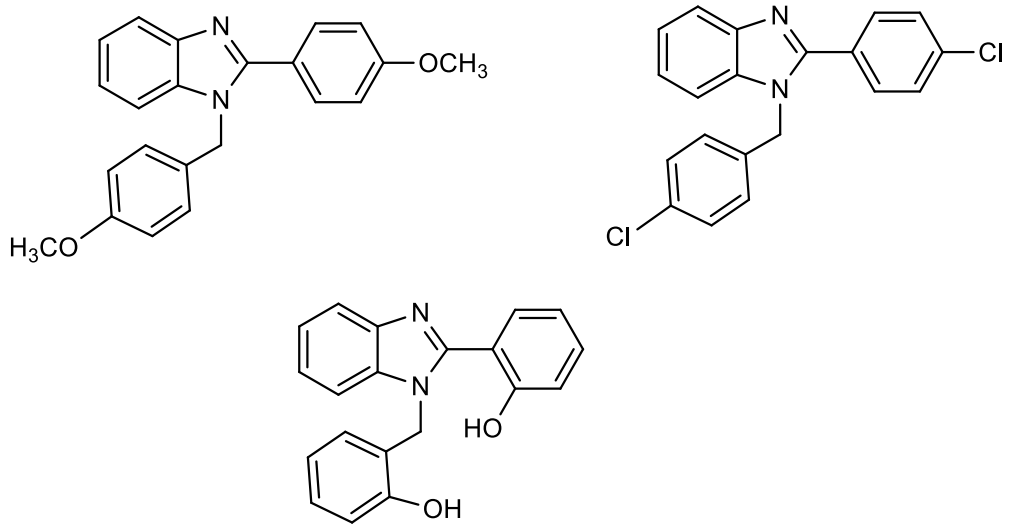
2000 yılında yapılan bir çalışmada benzimidazol çekirdeği ile 1 ve 2 konumunda triazol, oksadiazol ve schiff bazı gibi farklı heterosiklik yapıların oluşturdukları hibrid

bileşiklerin kayda değer derecede antimikrobiyal etki gösterdiği literatür kayıtlıdır (El-Masry vd., 2000) (Şekil 5).



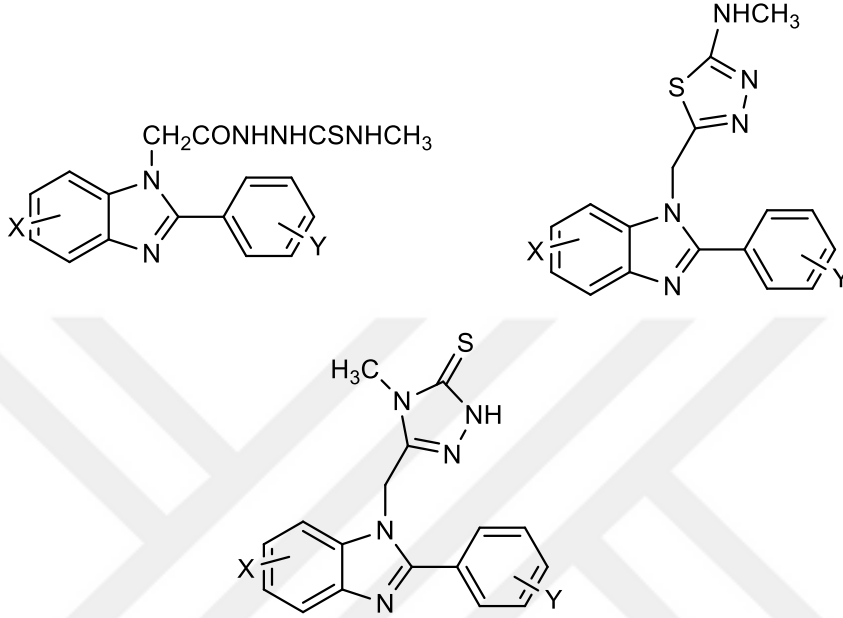
**Şekil 5.** Bazı antimikrobiyal etkili benzimidazol bileşikleri

2003 yılında yapılan bir çalışmada farklı yan zincirlere sahip 2-aril-1-arilmetil-1H-benzimidazol türevi bileşiklerin antioksidan özelliklerini DPPH• radikal süpürme, FRAP (ferric reducing antioxidant power) ve OH• radikal süpürme yöntemlerini kullanarak inceleyip ksantin oksidaz inhibisyon özelliklerini değerlendirmişler. Antioksidan olarak iyi sonuç veren bu bileşiklerden, ksantin oksidaz inhibisyonunda standart olarak kullanılan allopurinole göre çok daha iyi sonuç verdiği rapor edilmiştir (Nile vd., 2013) (Şekil 6).



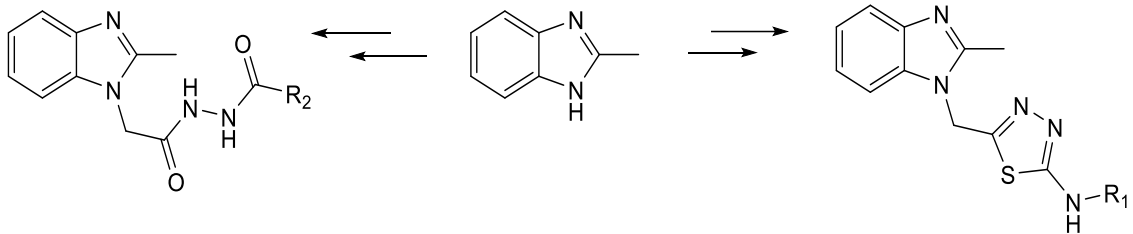
**Şekil 6.** Antioksidan özellikte bazı 1,2-disubstituebenzimidazol bileşikleri

Başka bir çalışmada, benzimidazol çekirdeğinin 1 pozisyonunda tiyosemikarbazit, tiyadiazol ve oksadiazol gibi farklı hetero yapıları ihtiva eden hibrid bileşiklerin kayda değer derecede antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Kuş vd., 2008) (Şekil 7).



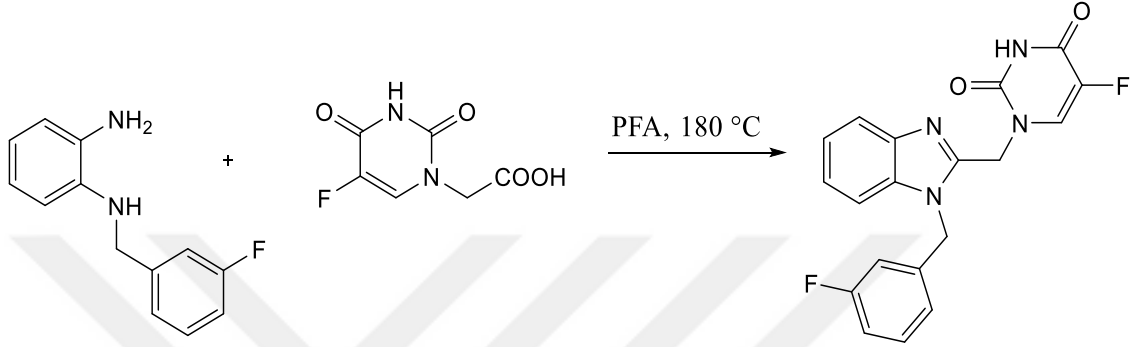
**Şekil 7.** Bazı antioksidan etkili benzimidazol bileşikleri

Yakın zamanda farklı heterosiklik halkalar içeren benzimidazol türevleri üzerine birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda sentezlenen bileşiklerin çeşitli biyolojik özellikleri incelenmiştir. Bu kapsamda 2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada 1 konumuna tiyadiazol halkası ve karbohidrazit grubu içeren bir seri 2-metilbenzimidazol türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin glikojensentazkinaz 3 $\beta$  inhibisyon ve antidepresan etkileri incelenmiştir (Khan vd., 2016) (Şekil 8).



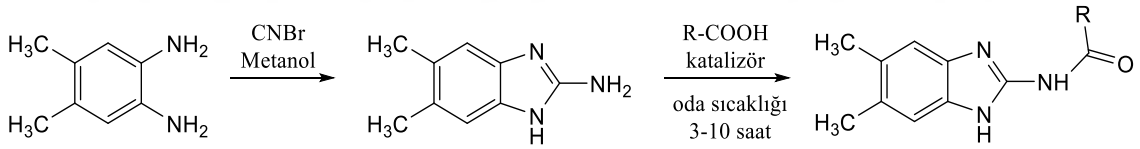
**Şekil 8.** Glikojensentazkinaz 3 $\beta$  inhibisyon ve antidepresan etkili benzimidazol bileşikleri

2016 yılında yapılan başka bir çalışmada ise 5-florourasil yapısı içeren bazı benzimidazol türevleri ilk kez sentezlenmiş ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir. Aşağıda sentezi verilen bileşik metisiline dirençli *S. aureus*(MRSA) da dahil olmak üzere bazı dirençli bakteri türlerine karşı etkili olduğu rapor edilmiştir (Fang vd., 2016) (Şekil 9).



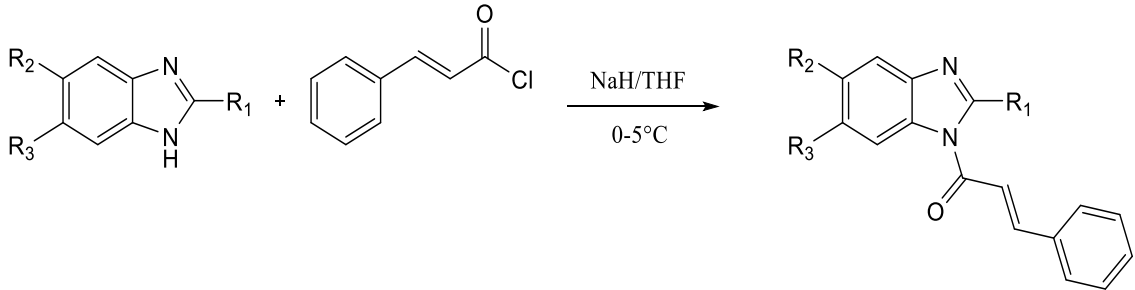
**Şekil 9.** Bazı antibakteriyel etkili benzimidazol bileşikleri

Yine 2016 yılında rapor edilen bir çalışmada bir seri 5,6-dimetilbenzimidazol türevi sentezlenmiş ve antioksidant özellikleri incelenmiştir (Aruna vd., 2016) (Şekil 10).



**Şekil 10.** Bazı antioksidan etkili benzimidazol bileşikleri

Seetharamappa ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise yine 5,6-dimetilbenzimidazol yapısı içeren bazı bileşikler sentezlenmiş ve antitüberküloz özellikleri bildirilmiştir (Kalabandi vd., 2014) (Şekil 11).

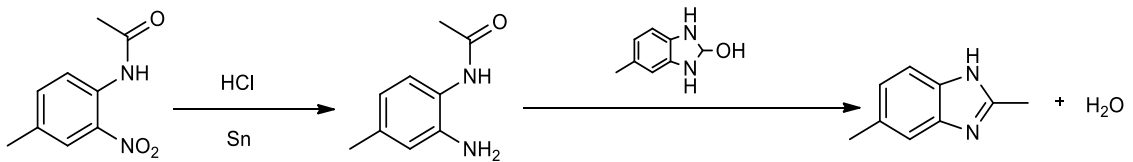


**Şekil 11.** Bazı antitüberküloz etkili benzimidazol bileşikleri

Benzimidazol ve türevlerinin etkin biyolojik aktivitelerinin yanısıra farklı birçok alanda kullanımı mevcuttur örneğin, tekstil sanayinde; başlıca sülfolanmış benzimidazoller ıslatma, emülgatör, köpürtme ve yumuşatma amacıyla, boya sanayisinde; yine dispersant olarak kullanılır. Aminobenzimidazollerin bir kaçı tekstil endüstrisinde kullanılan sülfür ve azo boyalarının hazırlanmasında, ayrıca izoindolbenzimidazoller ftalikanhidritlerin kondenzasyon ürünleri ve *o*-fenilendiaminler boya ve boya başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadırlar. Fotoğraf endüstrisinde; 2-Merkaptobenzimidazol [2(3*H*)-benzimidazoltiyon] fotoğraflardaki bulanıklığın azaltılması, hızın artırılması ve sabitleştirme çözeltilerinde (Ören ve Yalçın, 1996, Patel vd., 2002), optik kaydedici olarak; lazer diskleri ve lazer boyları hazırlanmasında kullanılmaktadır (Wang, 2004). 2-Merkaptobenzimidazol ise çeşitli maddelerin saptanmasında bir ayıraç olarak kullanılmakta ve çeşitli benzimidazol türevlerinin ultraviyole ışınlarını absorbe ederek deriyi koruma özelliğinden ötürü güneş yanığını engellemek için kullanılmaktadır (Ören ve Yalçın, 1996).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada kolorimetrik floresans sensörü olarak kullanılabilen bir seri benzimidazol türevleri sentezlenmiştir (Wu, 2017).

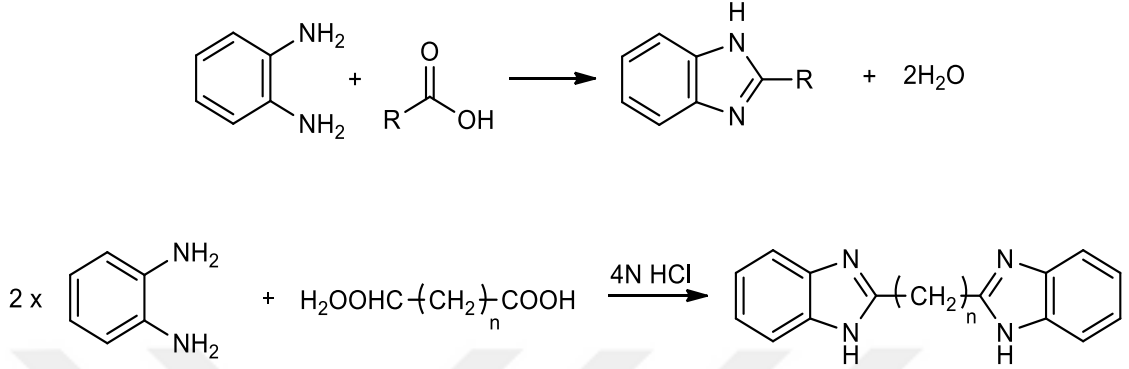
Yüksek verimde, saflıkta ve istenilen nitelikte benzimidazol türevi bileşiklerin eldesi için birçok sentetik metot gerçekleştirilmiş ve modifiye edilmiştir. Bu metotlara birkaç örnek aşağıda verilmiştir. İlk benzimidazol (2, 5 veya 2, 6-dimetilbenzimidazol) 1872 yılında Hoebrecker tarafından 2-nitro-4-metilasetanilidin reaksiyonundan elde edilmiştir (Şekil 12).



**Şekil 12.** Asetillenmiş *o*-nitroanilinlerden benzimidazol eldesi

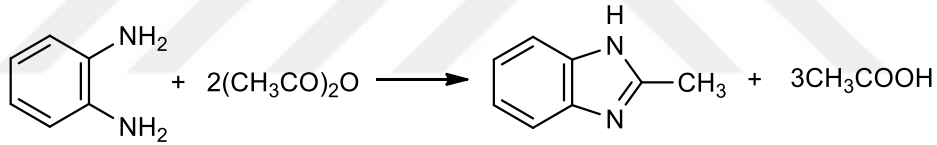
Benzimidazollerin sentezlerinde başlangıç maddesi olarak her biri diğeriyle orto konumunda olan azot atomu içeren benzen türevleri kullanılır. Örneğin, *o*-fenilendiamin karboksilli asitlerle 2 konumunda yan grup içeren benzimidazolleri oluşturmak üzere kolaylıkla reaksiyona girer. Bu tür reaksiyonlarda genellikle katalizör olarak 4 N HCl,

$H_3PO_4$  ve çeşitli lewis asitleri kullanılmaktadır. İki mol *o*-fenilendiamin ile dikarboksilli asitlerin çeşitli asit katalizörleri varlığında reaksiyonu sonucu ise bisbenzimidazol türevi bileşikler elde edilir (Wright,1951) (Şekil 13).



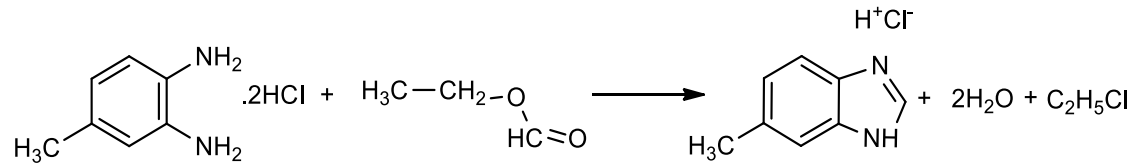
**Şekil 13.** Karboksilli asitler ile benzimidazol eldesi

Yine *o*-fenilendiaminin asetikanhidrit ile reaksiyonunu yüksek verimle 2-metilbenzimidazol eldesiyle sonuçlanır (Preston, 1974) (Şekil 14).



**Şekil 14.** Asit anhidritlerden benzimidazol eldesi

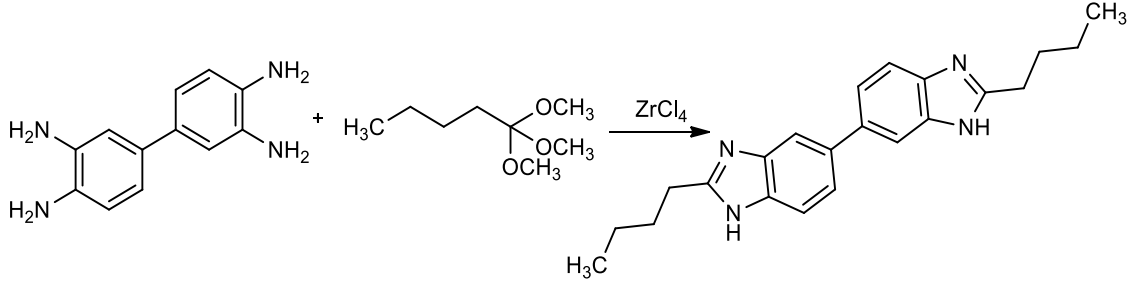
Çeşitli esterler ile *o*-fenilendiaminin reaksiyonundan benzimidazoller elde edilir. 3,4-diamino toluendihidroklorür ve etil formatın reaksiyonuyla % 84 verimle 5-metilbenzimidazol hidro klorür veya 6-metilbenzimidazol hidroklorür elde edilir (Endicott, 1946) (Şekil 15).



**Şekil 15.** Esterlerden benzimidazol eldesi

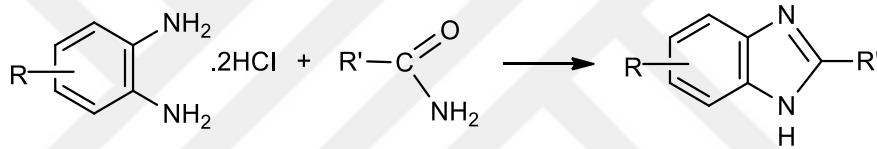
Ayrıca *o*-fenilendiamin ve diesterlerin fosforik asit içerisinde ısıtılması sonucu bisbenzimidazoller elde edilir. 3,3'-Diaminobenzidin bazı esterler ile lewis asidi

katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu bisbenzimidazollerin eldesine yönelik bir çalışma literatür de kayıtlıdır (Zhang, 2007) (Şekil 16).



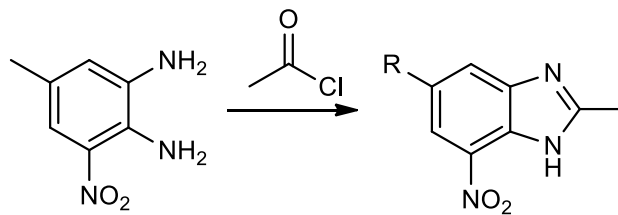
**Şekil 16.** 3,3'-Diaminobenzidinin bazı esterler ile bisbenzimidazol sentesi

Benzimidazollerin sentezinde az da olsa amitlerde kullanılır. Bununla birlikte bu reaksiyonlarda yüksek verimle benzimidazoller elde edilir (Preston, 1974) (Şekil 17).



**Şekil 17.** Amitlerden benzimidazol eldesi

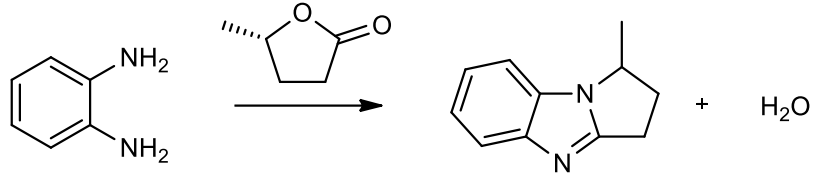
Schotten-Baumann yöntemi üzerinden *o*-fenilendiamin (PDA) ile asetil klorür reaksiyonu sonucu benzimidazol oluşur (Wright, 1951) (Şekil 18).



**Şekil 18.** Asetil klorürlerden benzimidazol eldesi

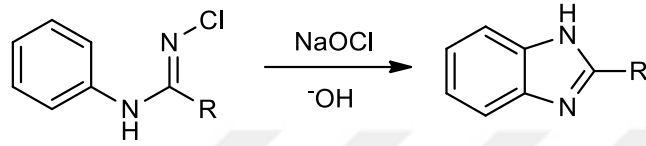
Laktonlar ile *o*-fenilendiamin reaksiyonlarını ilk Bistrzycki ve Schmutz çalışmıştır (Wright, 1951) (Şekil 19).





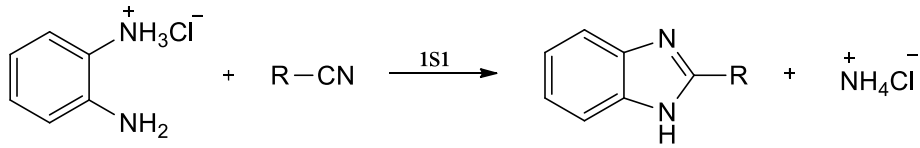
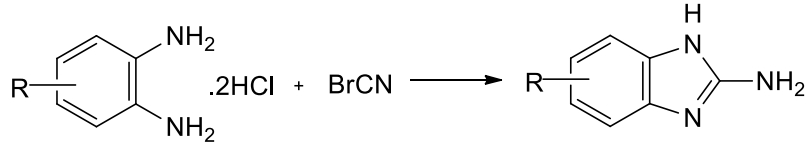
**Şekil 19.** Laktonlardan benzimidazol eldesi

N-Aril amidinler sodyum hipoklorit varlığında, bazik ortamda benzimidazol halka kapanması verirler (Grenda, 1965) (Şekil 20).



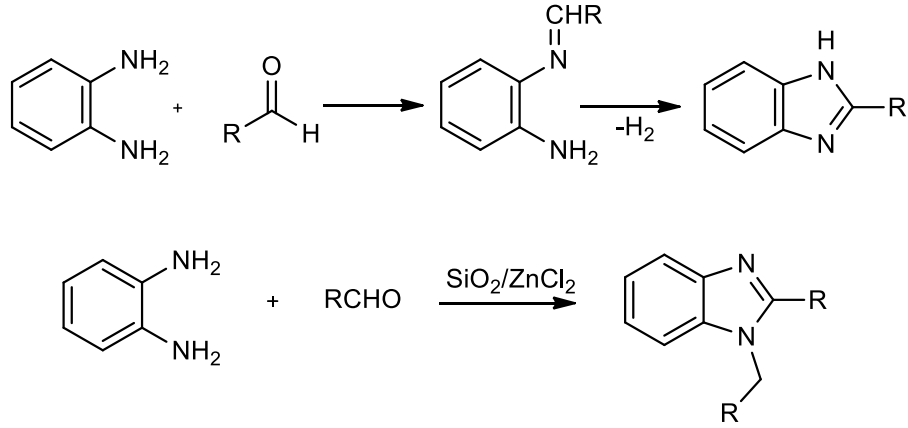
**Şekil 20.** Amidin ve türevlerinden benzimidazol eldesi

Siyanojen bromür ile *o*-fenilendiaminin reaksiyonundan yüksek verimle 2-aminobenzimidazol elde edilir. Reaksiyon sulu ortamda reaktiflerin eşit oranlarda alınmasıyla gerçekleşir. *o*-fenilendiaminin mono HCl tuzu bir alifatik yada aromatik nitril ile reaksiyona sokulduğunda 2 konumunda yan grup içeren benzimidazoller oluşur (Wagner, 1940) (Şekil 21).



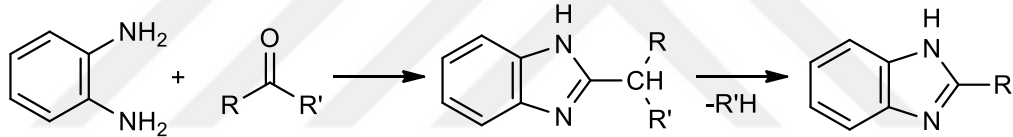
**Şekil 21.** Nitrillerden benzimidazol eldesi

2- veya 1, 2- pozisyonunda yan grup içeren benzimidazoller aldehitler ile *o*-fenilendiamin türevlerinin uygun koşullarda reaksiyona girmesi ile elde edilir. Bu türden reaksiyonlarda sıklıkla I<sub>2</sub>, KHSO<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lewis asitleri, heteropoli asitler ve SiO<sub>2</sub>/ZnCl gibi katalizörler kullanılmaktadır (Lin ve Yang 2005; Gogoi ve Konwar 2006; Kim ve Kool 2006; Das vd., 2007; Bahrami vd., 2008) (Şekil 22).



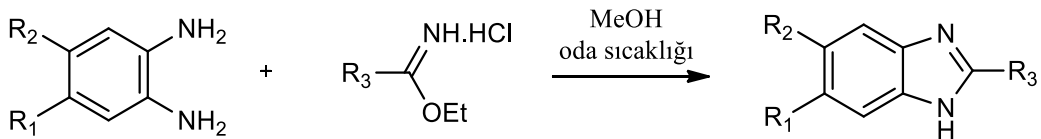
**Şekil 22.** Aldehitlerden benzimidazol eldesi

Benzimidazollerin elde etmek için ketonların bir kısmı uygun koşullarda *o*-fenilendiamin ile reaksiyona girer. Ancak buradaki verim aldehitler ile olan reaksiyondan daha düşüktür. Bu yüzden benzimidazollerin ketonlardan sentezi fazla çalışılmamıştır (Elderfield ve Kreysa, 1948) (Şekil 23).



**Şekil 23.** Ketonlardan benzimidazol eldesi

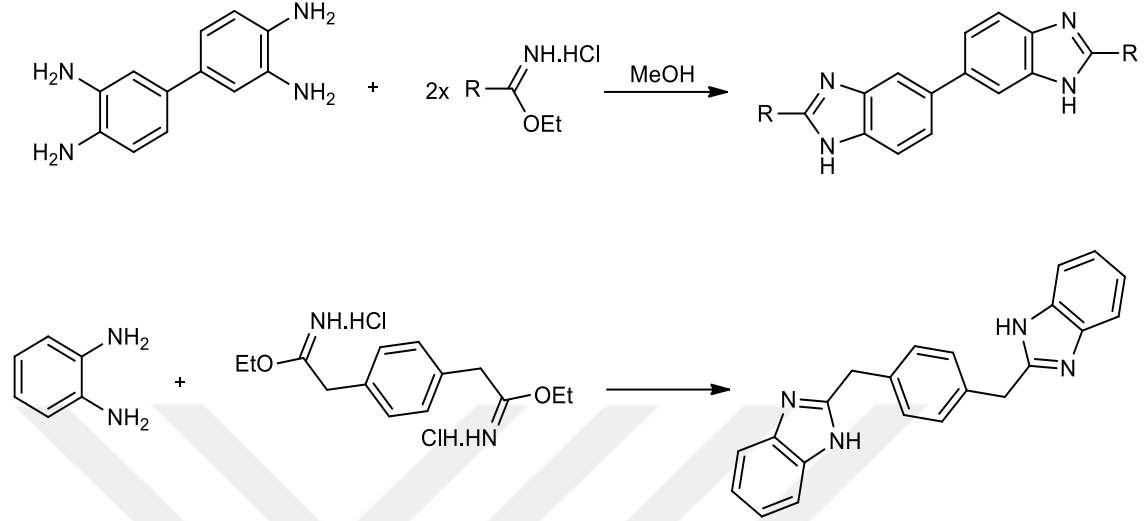
Benzimidazollerin sentezinde kullanılan etkili yöntemlerden biride iminoesterlerin *o*-fenilendiamin türevleriyle olan reaksiyonudur. Bu yöntemde iminoester hidroklorür metanol içerisinde 1, 2-diaminobenzen ile oda sıcaklığında reaksiyonu sonucu 2 konumunda yan grup içeren benzimidazoller yüksek verimle elde edilir. Burada herhangi bir katalizörün kullanılmaması bu yöntemi çevre bakımından diğer yöntemlere göre ön plana çıkarmaktadır (Menteşe, 2013) (Şekil 24).



**Şekil 24.** İminoesterlerden benzimidazol sentezi

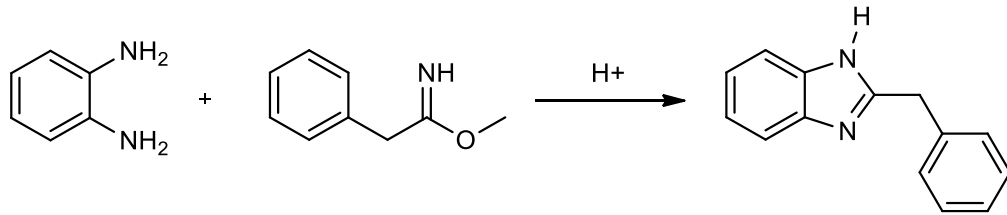
Bu yöntemde amin olarak 3,3'-diaminobenzidin kullanılarak bisbenzimidazollerin eldesine yönelik bir çalışmada literatürde mevcuttur. Ayrıca başka bir çalışmada ise

bisiminoester hidroklorürlerin *o*-fenilendiamin türevleriyle reaksiyonu sonucuda bisbenzimidazoller elde edilmiş (Menteşe vd., 2014) (Şekil 25).



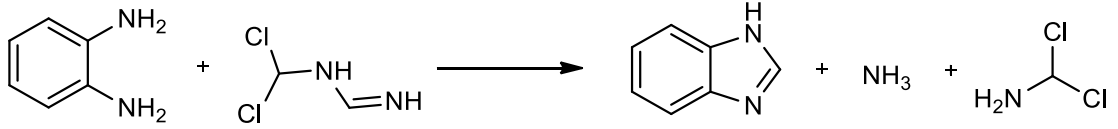
**Şekil 25.** İminoesterlerden bisbenzimidazol eldesi

King ve Acheson tarafından keşfedilen sentez yöntemine göre *o*-fenilendiamin ile imino eter türevi bileşiklerin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir (King ve Acheson 1949) (Şekil 26).

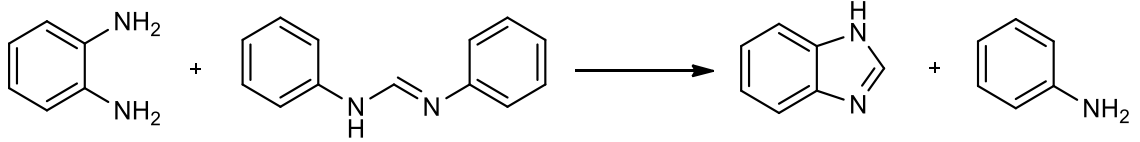


**Şekil 26.** Eterlerden benzimidazol eldesi

Diklorometilformamid hidroklorür ve *o*-fenilendiaminin benzen içerisinde ısıtılması ile % 80 verimle benzimidazol elde edilir. Benzer şekilde difenilformamid *o*-fenilendiamin ile 125 °C de ısıtılınca % 85 verimle benzimidazol ürünü kazanılır (Hölljes ve Wagner 1944) (Şekil 27).



**Şekil 27.** Amidinden benzimidazol eldesi



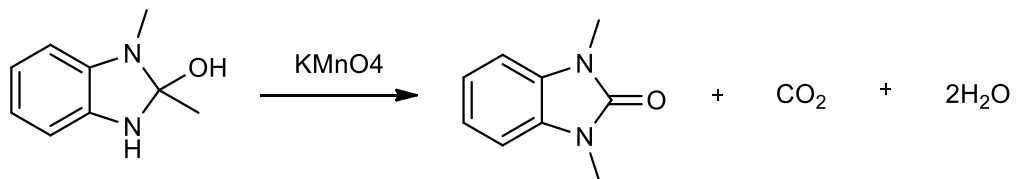
**Şekil 28.** Guanidinden benzimidazol eldesi

*o*-Fenilendiamin üre ile 130 °C de ısıtılması sonucu 2(3*H*)-benzimidazolon bileşiği elde edilir (Wright, 1951) (Şekil 29).



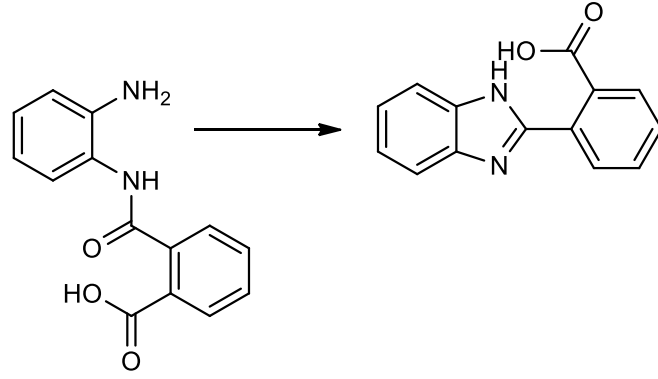
**Şekil 29.** Üreden benzimidazol eldesi

Pseudo baz oksidasyon reaksiyonu ile 1,2,3-trimetilbenzimidazolyumhidroksitin KMnO<sub>4</sub> ile yükseltgenmesi sonucu benzimidazol türevleri oluşur (Preston, 1974) (Şekil 30).



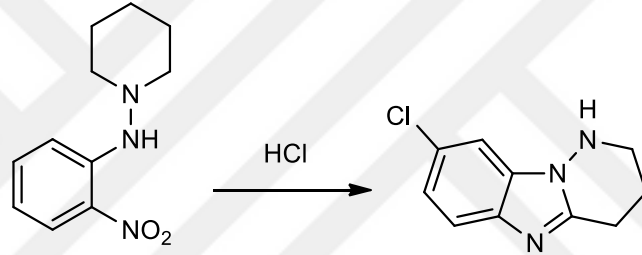
**Şekil 30.** Pseudo baz oksidasyonundan benzimidazol eldesi

Benzimidazol yapısı monoasetil-*o*-fenilendiaminden direk olarak mineral asitlerde ısıtılarak elde edilebilir. Birçok benzimidazol, monoasetil ve diasetil *o*-fenilendiaminlerden Phillips metodu ile elde edilebilmektedir (Phillips, 1928) (Şekil 31).



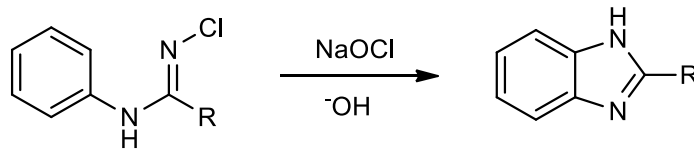
**Şekil 31.** Mono asetil ve diasetil-*o*-fenilendiaminlerden benzimidazol eldesi

*o*-Nitroarilaminler ve *o*-dinitroarenler yüksek sıcaklık ve asidik ortamda benzimidazol halkası verirler (Latham vd., 1973) (Şekil 32).



**Şekil 32.** *o*-Nitroarilaminlerden ve *o*-dinitroarenlerden benzimidazol eldesi

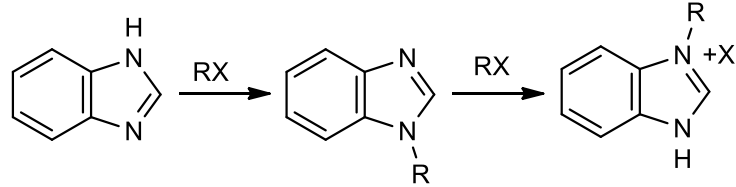
*N*-Aril amidinler sodyum hipoklorit varlığında, bazik ortamda benzimidazol halka kapanması verirler (Grenda vd., 1965) (Şekil 33).



**Şekil 33.** Amidin ve türevlerinden benzimidazol eldesi

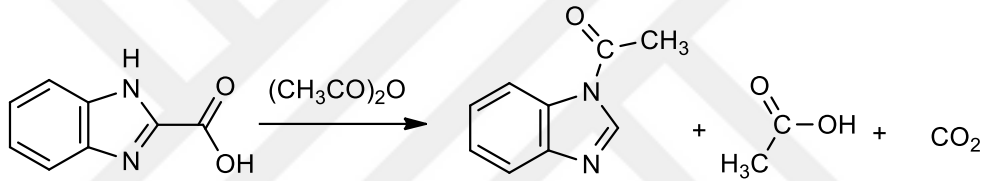
Benzimidazol reaksiyonlarının büyük bir çoğunluğu asidik karakterde ki protonun koparılması ve oluşan nükleofilik karakterde ki azot atomunun nükleofilik saldırısı sonucu gerçekleşen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlara örnek olarak aşağıdaki birkaç literatür çalışması verilebilir.

Benzimidazollerin alkil halojenürler ile reaksiyonu sonucu 1-alkil benzimidazoller ve çok etkin koşullar altında 1,3-dialkilbenzimidazolyumhalojenürler meydana gelir (Meldola ve Kuntzen, 1911) (Şekil 34).



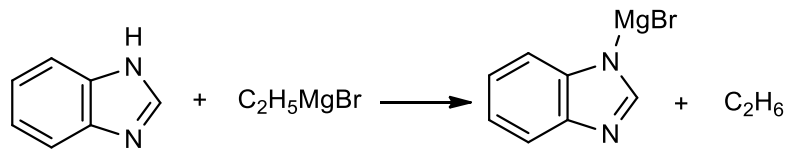
Şekil 34. Alkilleme reaksiyonu

N-Açilbenzimidazoller, benzimidazol ile asetanhidrit veya açilklorürün reaksiyonundan elde edilir. Reaksiyonlar genellikle susuz ortamda gerçekleşir (Wright, 1951) (Şekil 35).



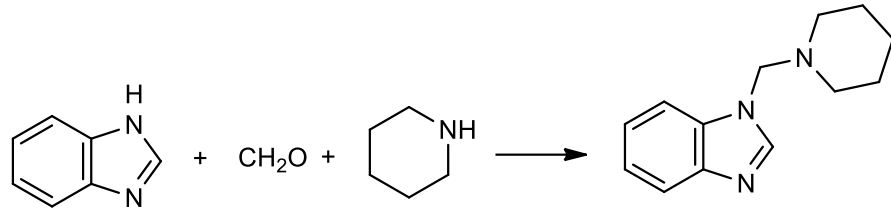
Şekil 35. Açilleme reaksiyonu

Grignard bileşiği benzimidazollerin 1 numaralı azot atomuna bağlı aktif hidrojenle reaksiyona girer (Wright, 1951) (Şekil 36).



Şekil 36. Benzimidazollerin Grignard Reaksiyonu

Benzimidazollerin Mannich reaksiyonları sonucu 1-(piperidinmetil)benzimidazol % 97 verimle benzimidazol, formaldehit ve piperidinin reaksiyona girmesi ile elde edilir (Bachman ve Heisey, 1946) (Şekil 37).



**Şekil 37.** Benzimidazollerin Mannich Reaksiyonları

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. Materyal

Bu tez çalışmasında kimyasal malzeme olarak Fluka, Merck, Aldrich, Alfa Easter ve Lancaster firmalarından, çözücüler yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin; tartımlar için Radwag As 220/C/2 model terazi, kurutma işlemi için JSR JSOF-100 model etüv, vakum için Comecta N serisi model vakum pompası, Büchi R-200 model evaporatör, erime noktaları Stuart SMP model erime noktası tayin cihazında, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Varian Mercury marka 400 Mhz'lik NMR cihazında DMSO-*d*<sub>6</sub> ile, Kütle spektrumları Termo Kuantum mars H-Esi Prop cihazında, molekül çizimleri ve adlandırmalar için ChemDraw programı kullanılmış, tüm reaksiyonlar İTK plakalarda kontrol edilerek reaksiyon süresi tespit edilmiş ve sonuç bileşiklerinin saflığı yine İTK ile kontrol edilmiştir.

DeneySEL çalışmaların tümü, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar'ında gerçekleştirilmiştir. Yapı aydınlatılmasına ilişkin spektroskopik çalışmalar Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvar'ında yapılmıştır.

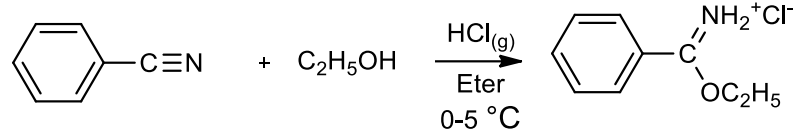
### 2.2. Yöntem

#### 2.2.1. Kimyasal

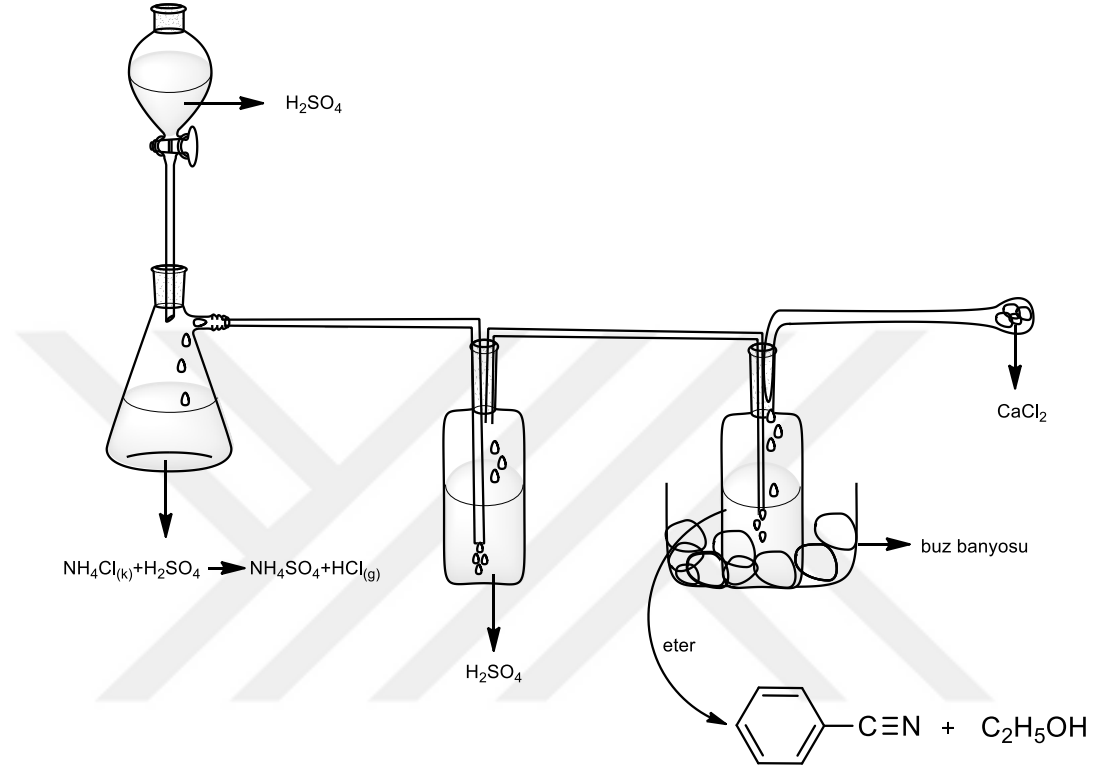
##### 2.2.1.1. İminoester Bileşiğinin Sentezi

Bu tez kapsamında çalışmanın başlangıç bileşiği olarak kullanılan iminoester hidroklorür literatür de kayıtlı olan Pinner metoduna göre sentezlenmiştir (Pinner, 1892) (Şekil 38).



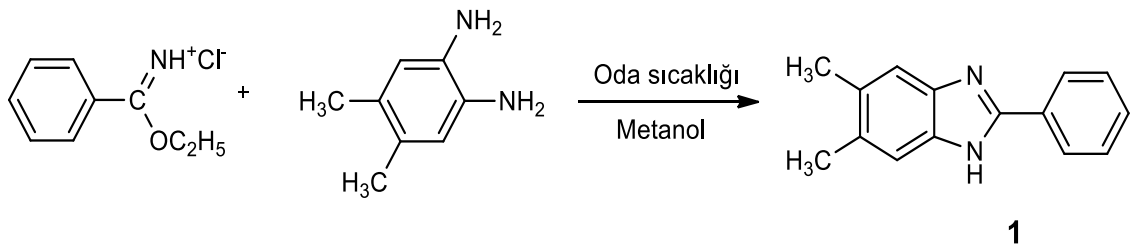


Şekil 38. İminoester bileşiğin reaksiyon denklemi



Şekil 39. İminoester bileşiğinin sentez düzeneği

### 2.2.1.2. 5,6-Dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol Bileşiğinin Sentezi (1)



Şekil 40. 1 nolu bileşiğin reaksiyon denklemi

1.2 mol (6.12 g) iminoester hidroklorür bileşiği ve 1.0 mol (3.8 g) 4,5-dimetilbenzen-1,2-diamin bileşiği 25 mL mutlak metanol içerisinde oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (etilasetat: hekzan, 1:1). Oluşan ürün suyla çöktürülüp süzülde, etanol su (3:1)

karişımından saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **1** olarak adlandırıldı.

Verim: 5.99 g, % 96

Erime Noktası: 250 °C

Kapalı Formülü: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>

Molekül Ağırlığı: 222,28 g/mol

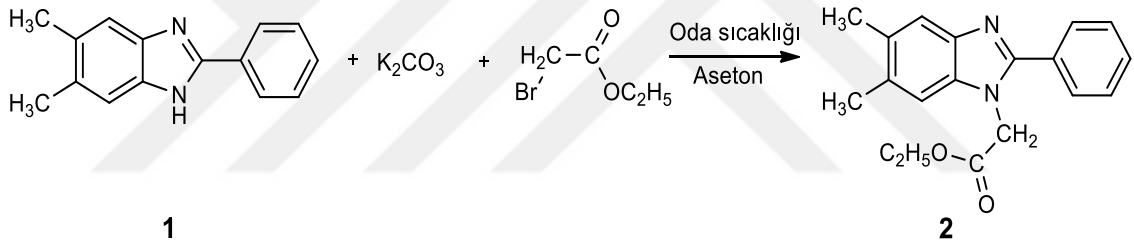
IR Spektrumu (şekil 55)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (şekil 56)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (şekil 57)

ESI-MS Spektrumu (şekil 58)

### 2.2.1.3. Etil (5,6-dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)asetat Bileşiğinin Sentezi (2)



**şekil 41.** 2 nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

25 mL mutlak aseton çözücüsü içerisindeki 1.0 mol (3.12 g) bileşik **1**'e yaklaşık 3 mol (15 g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eklenip 30 dakika oda sıcaklığında kariştırılır daha sonra üzerine 1.2 mol (4.9 mL) etilbromo asetat ilave edilip oda sıcaklığında 4 saat kariştırılır. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (etilasetat: heksan, 2:1). Oluşan ürün suyla çöktürölüp süzölü, etanol su (3:1) karişımından saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **2** olarak adlandırıldı.

Verim: 3.50 g, % 81

Erime Noktası: 82-84 °C

Kapalı Formülü: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Molekül Ağırlığı: 308,37 g/mol

IR Spektrumu (şekil 59)

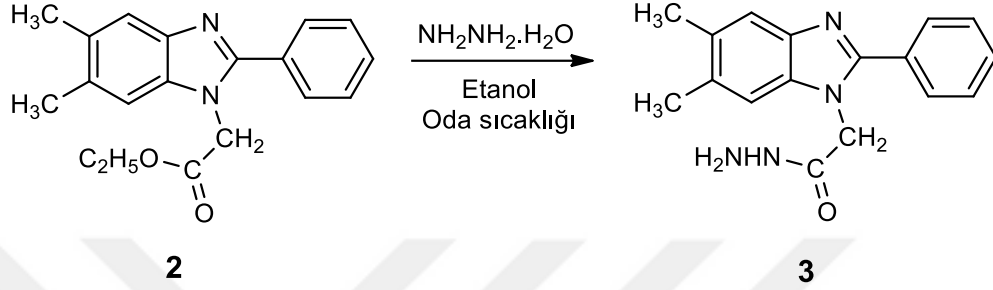
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (şekil 60)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 61)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 62)

#### 2.2.1.4. 2-(5,6-Dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit Bileşiğinin

##### Sentezi (3)



Şekil 42. 3 nolu bileşiğin reaksiyon denklemi

1.0 mol (5.22 g) bileşik 2 ve 3.0 mol (2.58 mL) hidrazinhidrat bileşiğinin 20 mL mutlak etanol içerisinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (etilasetat: heksan, 2:1). Oluşan ürün süzüldü, etanol su (3:1) karışımından saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik 3 olarak adlandırıldı.

Verim: 3.60 g, % 72

Erime Noktası: 214-215 °C

Kapalı Formülü: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O

Molekül Ağırlığı: 294,35 g/mol

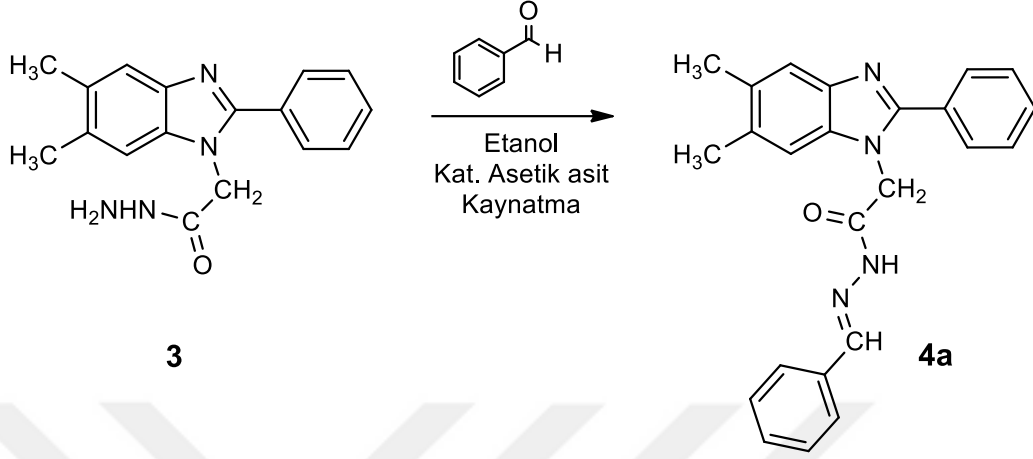
IR Spektrumu (Şekil 63)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Şekil 64)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 65)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 66)

**2.2.1.5. 2-(5,6-Dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)-N'-[(1E)fenilmetilen]asetohidrazit Bileşiminin Sentezi (4a)**



**Şekil 43.** 4a nolu bileşimin reaksiyon denklemi

1.0 mol (0.2 g) bileşik **3** ve 1.0 mol (0.1 mL) benzaldehit bileşiminin katalitik miktarda asetik asit ile birlikte 25 mL mutlak etanol içerisindeki karışımı 4 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (etilasetat: heksan, 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu, çöken ürün süzüldü, etanol su (3:1) karışımından saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **4a** olarak adlandırıldı.

Verim: 0.14 g, % 55

Erime Noktası: 194-195 °C

Kapalı Formülü: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O

Molekül Ağırlığı: 382,46 g/mol

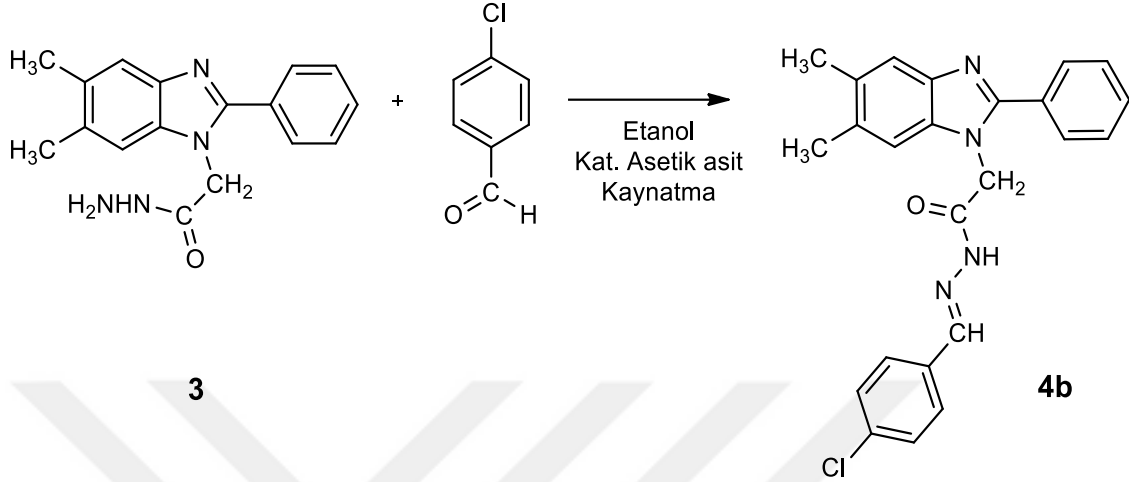
IR Spektrumu (Şekil 67)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Şekil 68)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 69)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 70)

**2.2.1.6. *N'*-[(1*E*)-(4-klorfenil)metilen]-2-(5,6-dimetil-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-  
il)asetohidrazit Bileşğinin Sentezi (4b)**



**Şekil 44.** 4b nolu bileşğinin reaksiyon denklemi

1.0 mol (0.50 g) bileşik **3** ve 1.0 mol (0.24 g) 4-klorobenzaldehit bileşğinin katalitik miktarda asetik asit ile birlikte 25 mL mutlak etanol içerisindeki karışımı 4 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (etilasetat: hekzan, 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu, çöken ürün süzöldü, etanol su (3:1) karışımından saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **4b** olarak adlandırıldı.

Verim: 0.69 g, % 98

Erime Noktası: 267-269 °C

Kapalı Formölü: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O

Molekül Ağırlığı: 416,90 g/mol

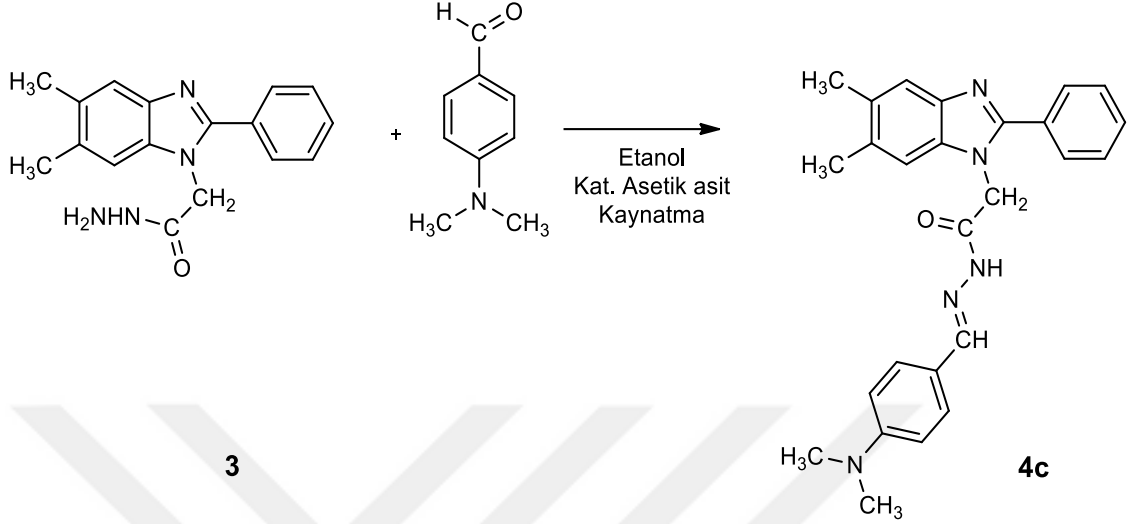
IR Spektrumu (Şekil 71)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Şekil 72)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 73)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 74)

**2.2.1.7. *N'*-{(1*E*)-[4-(dimetilamino)fenil]metilen}-2-(5,6-dimetil-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)asetohidrazit Bileşiğinin Sentezi (4c)**



**Şekil 45.** 4c nolu bileşiğın reaksiyon denklemi

1.0 mol (0.50 g) bileşik 3 ve 1.0 mol (0.55g) 4-(dimetilamino)benzaldehit bileşiğinin katalitik miktarda asetik asit ile birlikte 25 mL mutlak etanol içerisindeki karışımı 4 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (etilasetat: hekzan, 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu, çöken ürün süzüldü, etanol su (3:1) karışımından saflaştırıldı ve desikatörde  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu. Bileşik 4c olarak adlandırıldı.

Verim: 0.55 g, % 76

Erime Noktası: 232 °C

Kapalı Formülü:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$

Molekül Ağırlığı: 425,52 g/mol

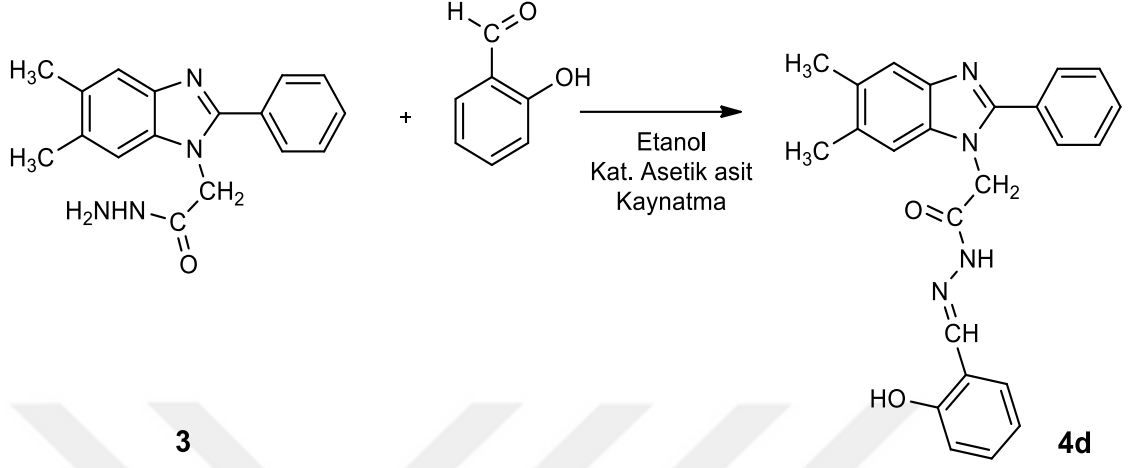
IR Spektrumu (Şekil 75)

$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu (Şekil 76)

$^{13}\text{C-NMR}$  (APT) Spektrumu (Şekil 77)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 78)

**2.2.1.8. 2-(5,6-Dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)-N'-[(1E)-(2-hidroksifenil)metilen]asetohidrazit Bileşiğinin Sentezi (4d)**



**Şekil 46.** 4d nolu bileşiğın reaksiyon denklemini

1.0 mol (0.50 g) bileşik **3** ve 1.0 mol (0.22 mL) salisilaldehit bileşiğinin katalitik miktarda asetik asit ile birlikte 25 mL mutlak etanol içerisindeki karışımı 4 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (etilasetat: heksan, 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu, çöken ürün süzüldü, etanol su (3:1) karışımından saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **4d** olarak adlandırıldı.

Verim: 0.35 g, % 50

Erime Noktası: 273-277 °C

Kapalı Formülü: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Molekül Ağırlığı: 398,46 g/mol

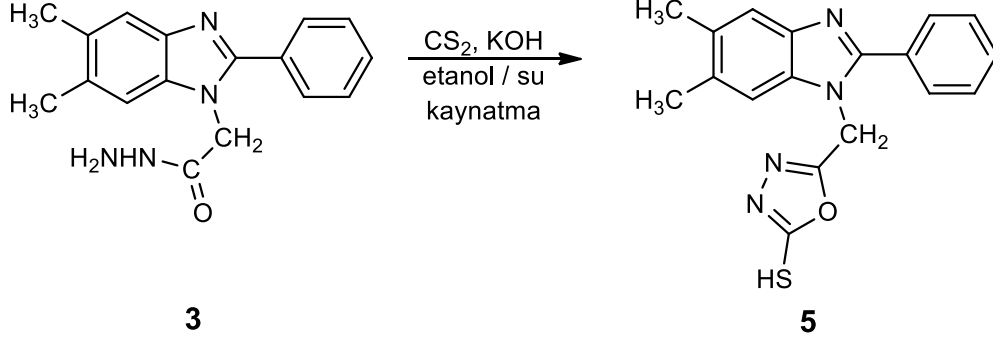
IR Spektrumu (Şekil 79)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Şekil 80)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 81)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 82)

**2.2.1.9. 5-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol**  
**Bileşiminin Sentezi (5)**



**Şekil 47.** 5 nolu bileşimin reaksiyon denklemi

1.0 mol (1.0 g) bileşik **3**'ün 20 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 1.0 mol (0.25 mL)  $\text{CS}_2$  ve 1.0 mol 50 mL KOH çözeltisi ilave edilip karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğuyan karışıma su ilave edilip HCl ile asitlendirildi, çöken madde süzüldü, etanol su (3:1) karışımından saflaştırıldı ve desikatörde  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu. Bileşik **5** olarak adlandırıldı.

Verim: 0.98 g, % 98

Erime Noktası: 232-234 °C

Kapalı Formülü:  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$

Molekül Ağırlığı: 336,41 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 83)

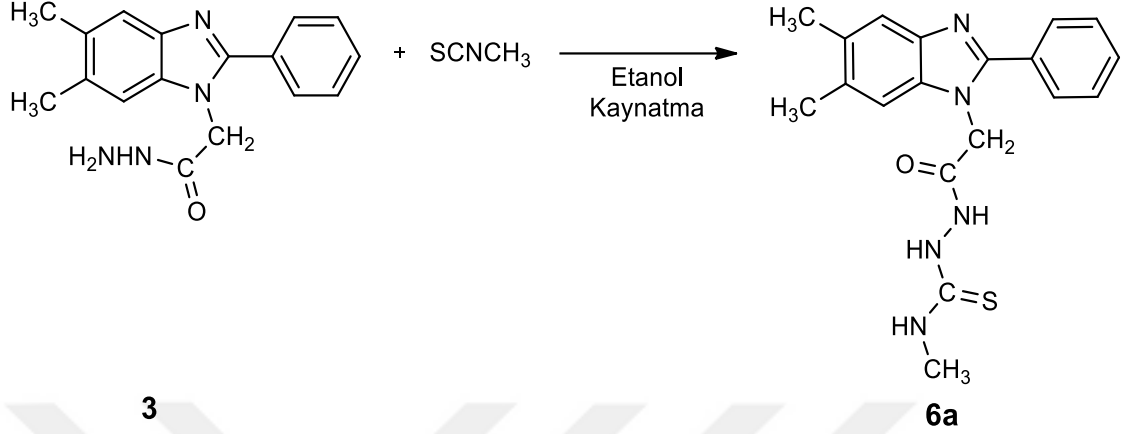
$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu (Şekil 84)

$^{13}\text{C-NMR}$  (APT) Spektrumu (Şekil 85)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 86)



**2.2.1.10. 2-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)asetil]-N-metil hidrazinkarbotioamit Bileşiminin Sentezi (6a)**



**Şekil 48.** 6a nolu bileşimin reaksiyon denklemi

1.0 mol (2.9 g) bileşik **3**'ün 25 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 1.0 mol (0.8 mL) metilizotiyosiyonat eklenerek karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (etilasetat: hekzan, 2:1). Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü, etanol su (3:1) karışımından saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **6a** olarak adlandırıldı.

Verim: 3.23 g, % 89

Erime Noktası: 229-230 °C

Kapalı Formülü: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OS

Molekül Ağırlığı: 367,47 g/mol

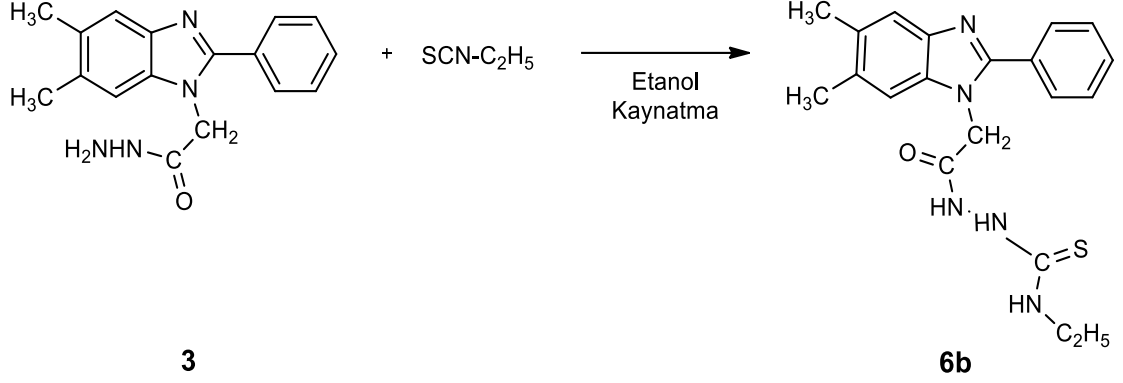
IR Spektrumu (Şekil 87)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Şekil 88-89)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 90)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 91)

**2.2.1.11. 2-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)asetil]-N-etilhidrazin  
karbotioamit Bileşiğinin Sentezi (6b)**



**Şekil 49.** 6b nolu bileşiğın reaksiyon denklemi

1.0 mol (3.0 g) bileşik **3**'ün 25 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 1.0 mol (1.2 mL) etilizotiyosiyonat eklenerek karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (etilasetat: hekzan, 2:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu, çöken ürün süzöldü, etanol su (3:1) karışımından saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **6b** olarak adlandırıldı.

Verim: 3.50 g, % 90

Erime Noktası: 233 °C

Kapalı Formülü: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OS

Molekül Ağırlığı: 381,49 g/mol

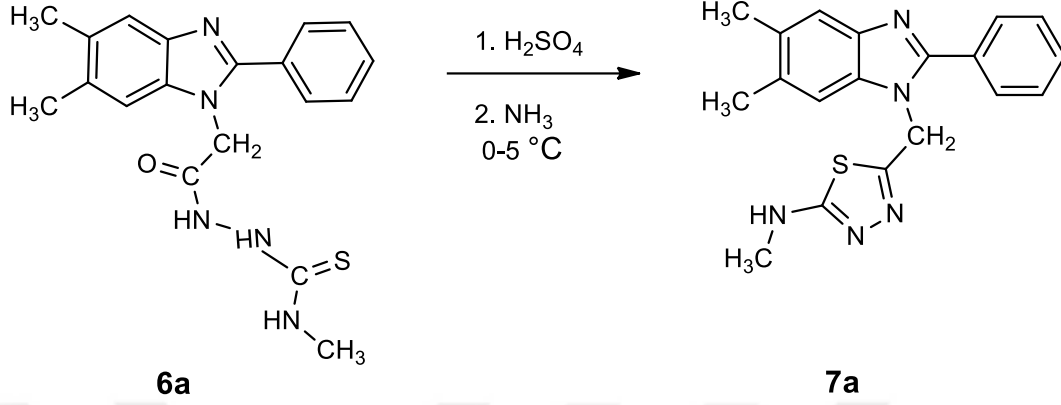
IR Spektrumu (Şekil 92)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Şekil 93)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 94)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 95)

2.2.1.12. 5-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Bileşiminin Sentezi (7a)



Şekil 50. 7a nolu bileşimin reaksiyon denklemi

1.0 mol (2.0 g) bileşik **6a**, damla damla ilave edilen soğuk ve derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 mL) içerisinde (0-5°C) 15 dakika karıştırıldı daha sonra karıştırma işlemine oda sıcaklığında 1 saat daha devam edildi. Elde edilen solüsyon buzlu su içerisine dökülüp NH<sub>3</sub> ile pH'sı 8 olacak şekilde alkalileştirildi. Çöken madde süzülüp bol su ile yıkandı. Etanol su (3:1) karışımında saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **7a** olarak adlandırıldı.

Verim: 0.85 g % 90

Erime Noktası: 182-184 °C

Kapalı Formülü: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>S

Molekül Ağırlığı: 349,45 g/mol

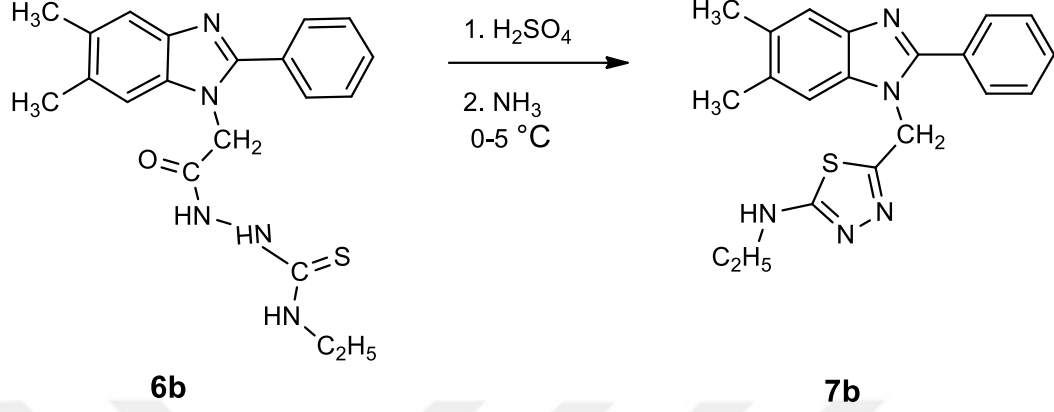
IR Spektrumu (Şekil 96)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Şekil 97-98)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 99)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 100)

**2.2.1.13. 5-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Bileşiğinin Sentezi (7b)**



**Şekil 51.** 7b nolu bileşiğın reaksiyon denklemi

1.0 mol (2.0 g) bileşik **6b**, damla damla ilave edilen soğuk ve derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 mL) içerisinde (0-5°C) 15 dakika karıştırıldı daha sonra karıştırma işlemine oda sıcaklığında 1 saat daha devam edildi. Elde edilen solüsyon buzlu su içerisinde dökülüp NH<sub>3</sub> ile pH'sı 8 olacak şekilde alkalileştirildi. Çöken madde süzülüp bol su ile yıkandı. Etanol su (3:1) karışımında saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **7b** olarak adlandırıldı.

Verim: 0.89 g % 93

Erime Noktası: 212-214 °C

Kapalı Formülü: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>S

Molekül Ağırlığı: 363,48 g/mol

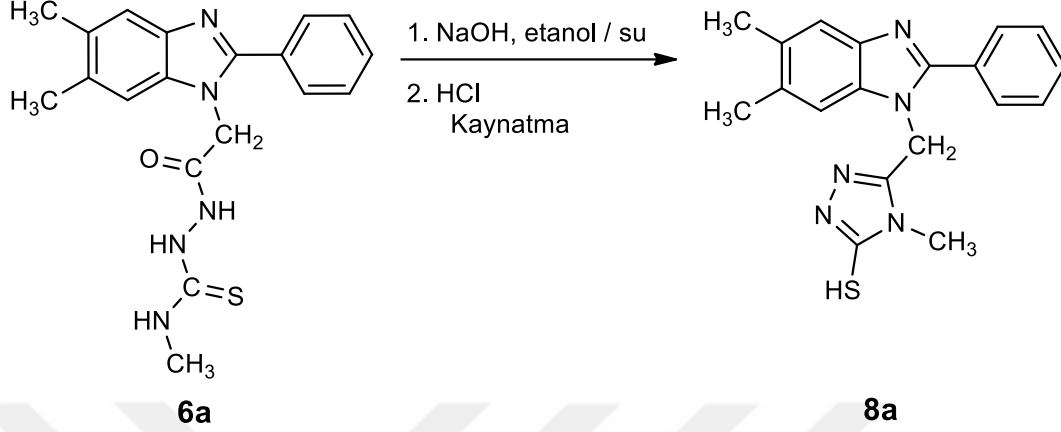
IR Spektrumu (Şekil 101)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Şekil 102)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 103)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 104)

**2.2.1.14. 5-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol Bileşğinin Sentezi (8a)**



**Şekil 52.** 8a nolu bileşğinin reaksiyon denklemi

1.0 mol (1.0 g) bileşik **6a**, 2N 20 mL NaOH çözeltisinde 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğuyan karışım % 37'lik HCl ile pH'sı 5-6 olacak şekilde asitlendirilip çöken madde süzöldü ve bol su ile yıkandı. Etanol su (3:1) karışımında saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **8a** olarak adlandırıldı.

Verim: 1.76 g, % 93

Erime Noktası: 240 °C

Kapalı Formülü: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>S

Molekül Ağırlığı: 349,45 g/mol

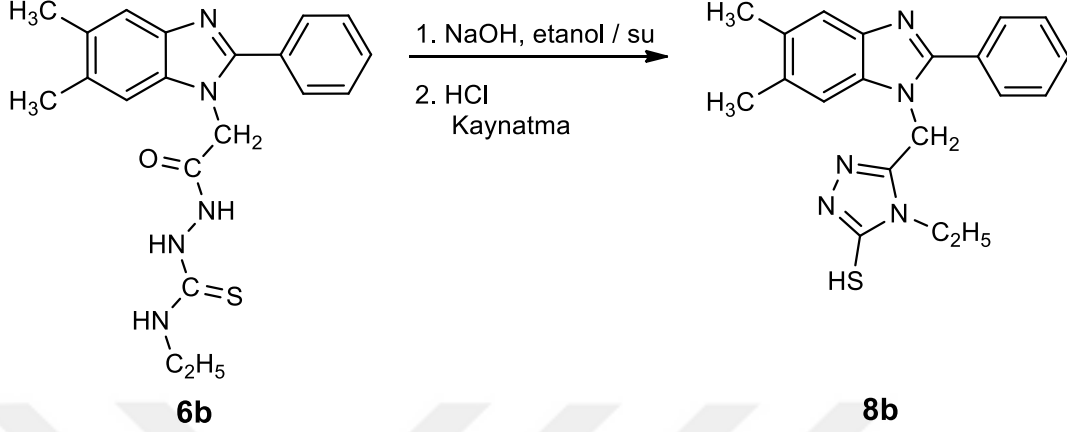
IR Spektrumu (Şekil 105)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Şekil 106)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 107)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 108)

2.2.1.15. 5-[(5,6-Dimetil-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol Bileşiminin Sentezi (8b)



Şekil 53. 8b nolu bileşimin reaksiyon denklemi

1.0 mol (1.0 g) bileşik **6b**, 2N 20 mL NaOH çözeltisinde 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğuyan karışım % 37'lik HCl ile pH'sı 5-6 olacak şekilde asitlendirilip çöken madde süzüldü ve bol su ile yıkandı. Etanol su (3:1) karışımında saflaştırıldı ve desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik **8b** olarak adlandırıldı.

Verim: 1.76 g, % 92

Erime Noktası: 259-261 °C

Kapalı Formülü: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>S

Molekül Ağırlığı: 363,48 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 109)

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Şekil 110)

<sup>13</sup>C-NMR (APT) Spektrumu (Şekil 111)

ESI-MS Spektrumu (Şekil 112)

## 2.2.2. Biyolojik

### Antioksidan Aktivite

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasitelerini değerlendirmek amacıyla; bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite (CUPRAC) yöntemi kullanıldı. Radikal temizleme aktivitelerini incelemek amacıyla DPPH<sup>\*</sup> (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve ABTS<sup>+</sup> (2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) radikal temizleme metodları kullanıldı.

#### 2.2.2.1. 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, 2004). Deney tüpü içerisine, 10 mM Cu(II) klorür (Sigma Chemical Co, USA), 7.5 mM neokuproin (Sigma Chemical Co, USA), ve 1 M pH' sı 7.0 olan amonyum asetat tamponu çözeltilerinin herbirinden 1'er mL pipetlendi. Her bir maddenin DMSO içerisindeki çözeltisinden kendi deney tüpüne 5 µL ilave edildi ve vortekslendi. Son hacmi 4.1 mL' ye tamamlamak için 1.095 mL saf su ilave edildi ve tekrar vortekslendi. Aynı işlemler Trolox<sup>®</sup> standardı içinde gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 50 dakika inkübasyona bırakılan deney tüplerinin absorbansı 450 nm' de ölçüldü ve standart Trolox eğrisinden her bir madde için mg madde başına düşen mM Trolox<sup>®</sup> eşdeğeri antioksidan kapasite (mM TEAC/mg madde) hesaplandı. Aynı işlemler 0.03125-8 mg/mL aralığında değişen konsantrasyonlarda hazırlanan Trolox<sup>®</sup> standartları için de uygulandı ve standart grafik çizildi.

#### 2.2.2.2. DPPH<sup>\*</sup> Radikal Temizleme Aktivitesi

DPPH<sup>\*</sup> radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ticari olarak satın alınabilen bir radikal olup Brand-Williams vd., (2002) tarafından geliştirilen metot modifiye edilerek kullanıldı (Brand-Williams, 1995; Mentşe, 2015). Çalışmamızda 4 mg/100 mL olacak şekilde DPPH<sup>\*</sup> radikalinin metanolik çözeltisi hazırlandı. Numuneler ve standartlar (Kateşin, Trolox<sup>®</sup> ve Askorbik asit) değişik konsantrasyonlar da hazırlandı. 300 µL

değişen konsantrasyonlar da madde çözeltileri ve 1200 µL metanolik DPPH çözeltilisine eklendi ve 50 dakikalık inkübasyondan sonra 517 nm’de absorbans ölçüldü. DPPH radikali stok çözeltilisi taze ve günlük olarak hazırlandı. Çalışma her bir madde ve standart için üç tekrarlı yapıldı. Bileşiklerin farklı konsantrasyonlar da radikal süpürme aktiviteleri aşağıdaki formülden hesaplandı.

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

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

### 2.2.2.3. ABTS<sup>•+</sup> Katyonik Radikal Temizleme Yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin ABTS<sup>•+</sup> [2,2’-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)] radikal temizleme aktivitesi literatür de bulunan metoda göre çalışıldı (Menteşe, 2015; Re, 1999; Usta, 2015). ABTS nin su içerisinde 7 mM’ lık çözeltilisi hazırlandı ve bu çözeltinin 10 mL’ si 2.45 mM 5 mL potasyum persülfat çözeltilisi ile karıştırıldı ve ABTS<sup>•+</sup> katyonik radikalın oluşumu için 18 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Oluşan radikal çözeltilisi 734 nm’de 0.700± 0.020 absorbans verecek şekilde, pH’sı 7.4 PBS ile seyreltildi. 200 µL sentez bileşiği 1800 µL radikal çözeltilisine eklendi, vortekslendi ve 5 dakika sonra UV-Visible spektrofotometrede (1601UV-Shimadzu, Australia) 734 nm dalga boyunda absorbansları okundu. Kateşin, Trolox<sup>®</sup> ve Akorbik asit standart olarak kullanıldı. Bileşiklerin ve standartların radikali temizleme (scavenge) değeri aşağıdaki formülden hesaplandı. Çalışma her bir madde ve standart için üç tekrarlı yapıldı.

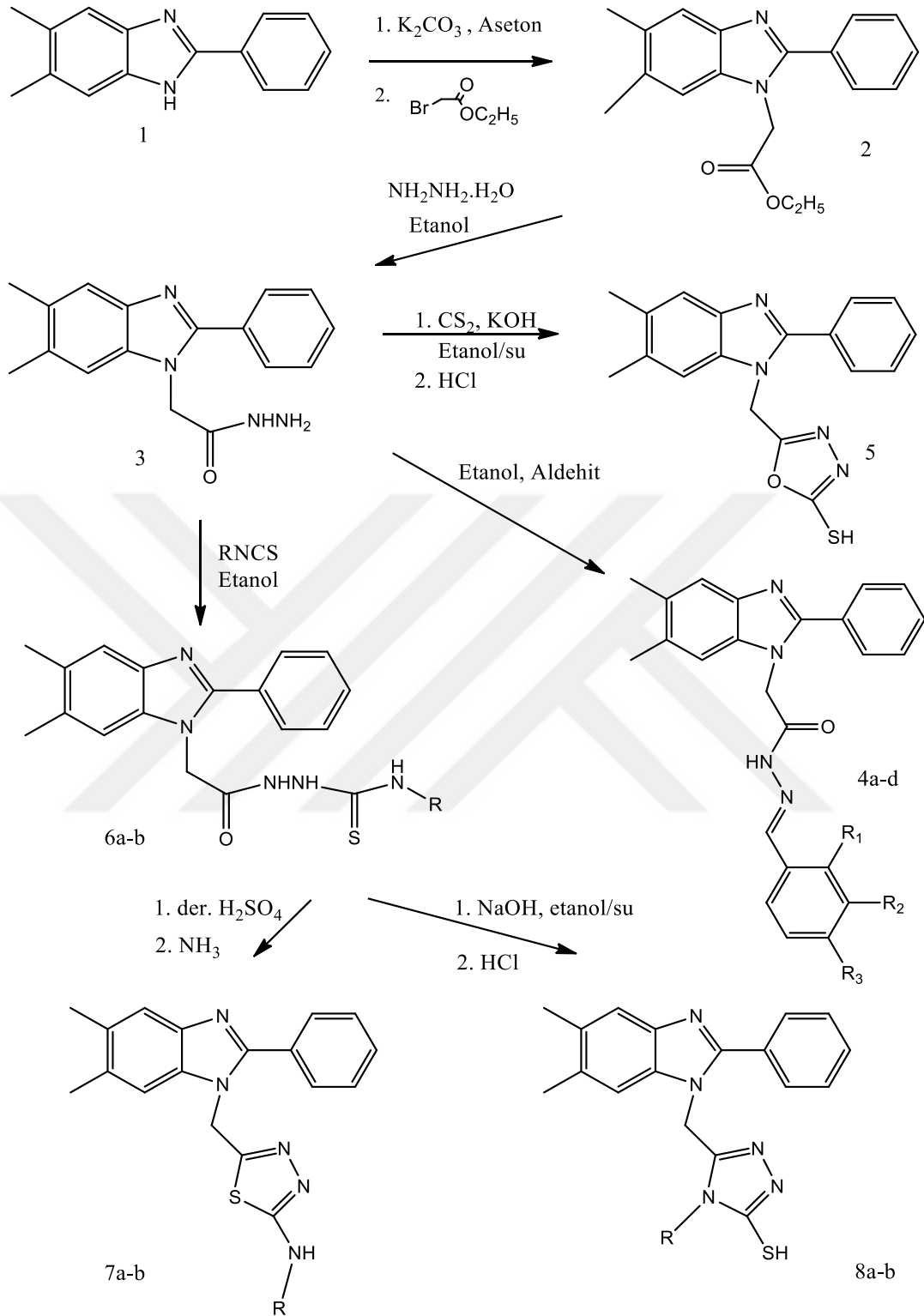
$$\% \text{ Radikal Süpürme} = [(OD_{\text{kontrol}} - OD_{\text{test}}) / (OD_{\text{kontrol}}) \times 100].$$



### 3. BULGULAR

#### 3.1. Kimyasal

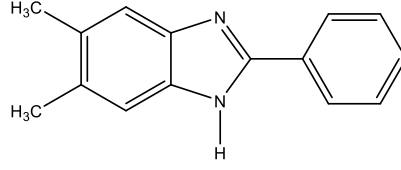
Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektroskopisi yöntemleriyle doğrulanmış ve spektrumlara ilişkin olarak elde edilen spektral veriler her bir bileşik için aşağıda verilmiştir. Tümü katı formda elde edilen 13'ü orjinal toplam 14 bileşiğin NMR spektrumları DMSO- $d_6$ 'da alınmıştır.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında DMSO- $d_6$ 'dan ileri gelen metil pikleri 2.40-2.50 ppm civarında, su pikleri ise 3.30-3.50 ppm aralığında gözlemlenmiştir.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarında DMSO- $d_6$ 'dan ileri gelen metil pikleri 39.32-40.75 ppm aralığında gözlemlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kayma noktası olarak dötoro çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.



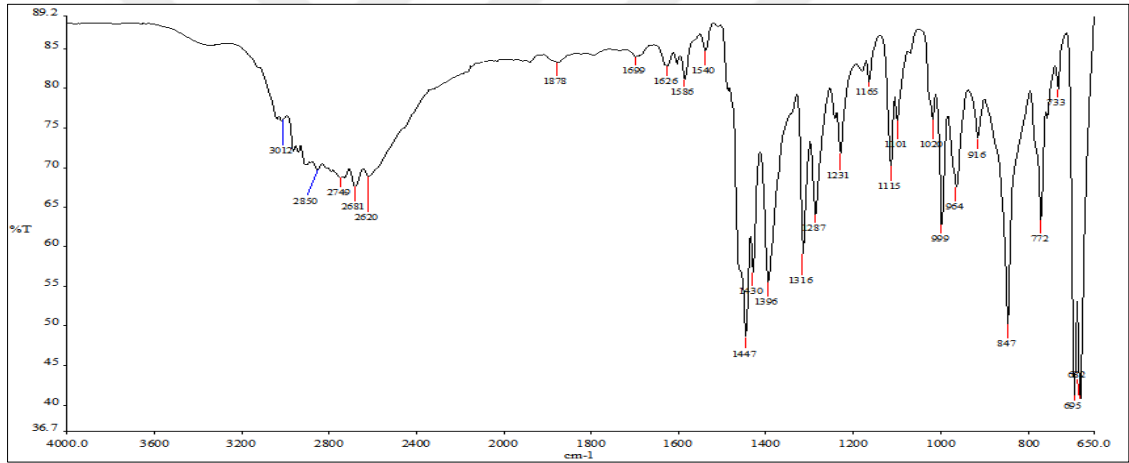
**Şekil 54.** Sentez şeması

Sentezlenen bileşiklerin spektrum verileri aşağıda verilmiştir.

## 1 nolu bileşiğe ait spektrum verileri:

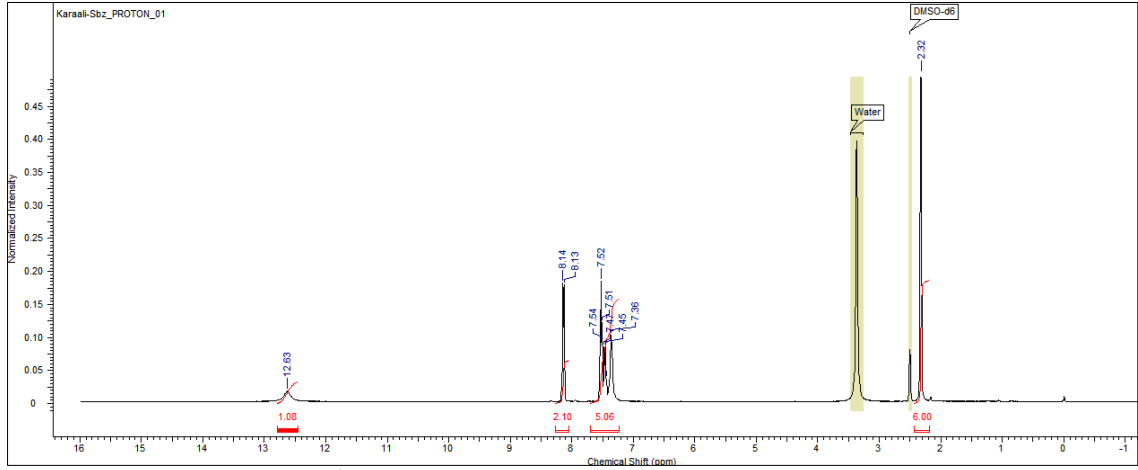


Erime noktası 250 °C (CAS Registry Number 14313-45-2); IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3290-2620 (NH), 1586 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 2.32 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 7.36 (s, 2H, ArH), 7.44-7.54 (m, 3H, ArH), 8.14 (d, 2H,  $J=4$  Hz, ArH), 12.63 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  20.47 (2 CH<sub>3</sub>), ArC [126.62, 129.30, 129.91, 130.83, 150.75 (benzimidazol-C<sub>2</sub>)]; ESI-MS  $m/z$  (%) C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 245.99 (18), [M+K]<sup>+</sup> 262.09 (9).



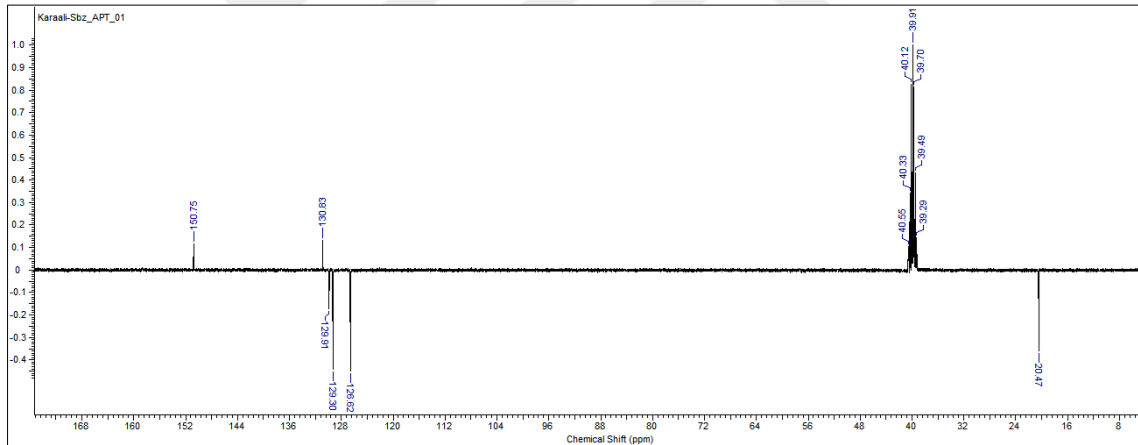
Şekil 55. 1 nolu bileşiğin IR spektrumu

1 nolu bileşiğin IR spektrumunda, moleküller arası güçlü hidrojen bağları nedeniyle katı halde alınan spektrumda 3290-2620  $\text{cm}^{-1}$  aralığında yayvan absorpsiyon bantları olan -NH gerilme titreşimleri ve 1586  $\text{cm}^{-1}$  de -C=N gerilme titreşimleri görülmektedir.



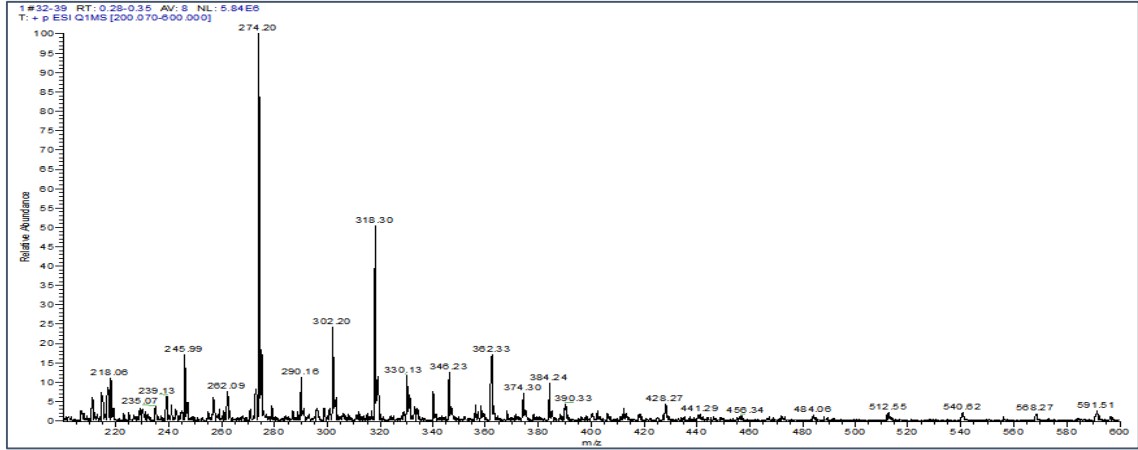
**Şekil 56.** 1 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

1 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, asidik karakterde -NH protonun 12.63 ppm’de singlet, 7.36–8.14 ppm arasındaki çoklu piklerin aromatik-H pikleri ve 2.32 ppm deki 6 proton eşdeğerindeki singlet pikin iki metil grubuna ait olduğu görülmektedir.



**Şekil 57.** 1 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

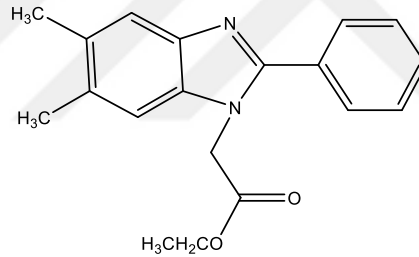
1 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda ise, 20.47 ppm de eşdeğer iki metil piki, 126.62 ile 130.83 ppm aralığındaki piklerin aromatik-C pikleri olduğu ve ayrıca 150.75 ppm deki sinyalin benzimidazol  $\text{C}_2$  atomuna ait olduğu gözlemlenmektedir.



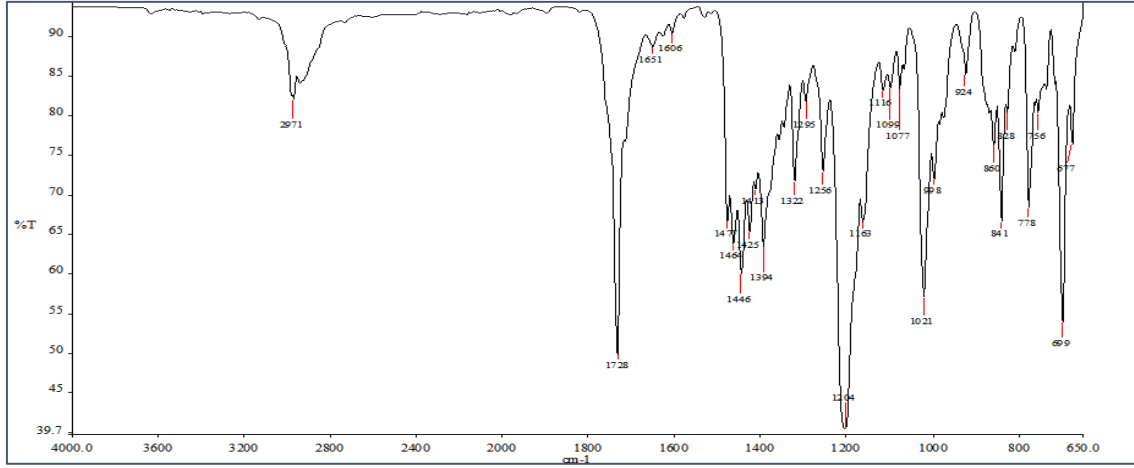
**Şekil 58.** 1 nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

1 nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 245.99 da  $[M+Na]^+$  ve 262.09 da  $[M+K]^+$  iyon pikleri görülmektedir.

### 2 nolu bileşiğe ait spektrum verileri:

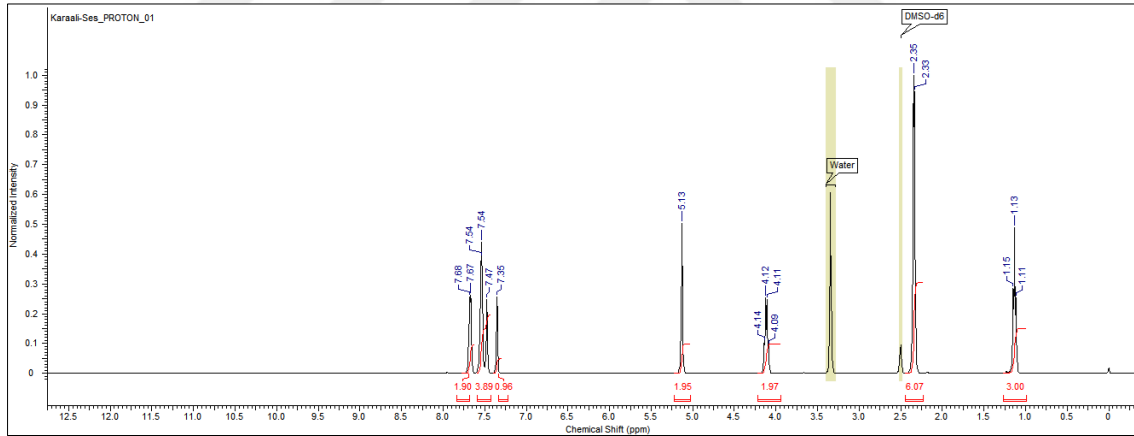


Erime noktası 82-84 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 1728 (C=O), 1651 (C=N), 1204 (C-O);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 1.13 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 8 Hz), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.10 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$ = 8 Hz), 5.13 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.35 (s, 1H, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.53-7.54 (m, 3H, ArH), 7.67 (d, 2H, ArH,  $J$ = 4Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.36 (CH<sub>3</sub>), 20.33 (CH<sub>3</sub>), 20.61(CH<sub>3</sub>), 46.42 (NCH<sub>2</sub>), 61.74 (OCH<sub>2</sub>), ArC [111.04, 119.65, 129.20, 130.06, 130.55, 131.06, 131.88, 135.29, 141.44, 152.79 (benzimidazol-C<sub>2</sub>), 168.72 (CO)]; ESI-MS m/z (%) C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 309.04 (100).



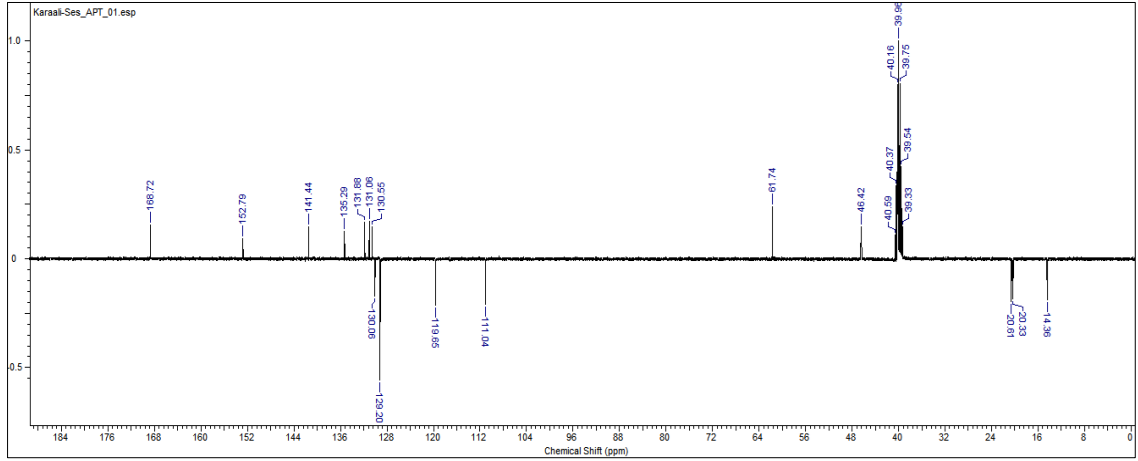
Şekil 59. 2 nolu bileşiğin IR spektrumu

2 nolu bileşiğin IR spektrumunda, 1 nolu bileşikte görülen yayvan N-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanan sinyalin kaybolduğu ve yine 1 nolu bileşikten farklı olarak  $1728\text{ cm}^{-1}$  de ester  $\text{-C=O}$  ve  $1204\text{ cm}^{-1}$  de  $\text{-CO-}$  tekli bağ gerilme titreşimleri görülmektedir.



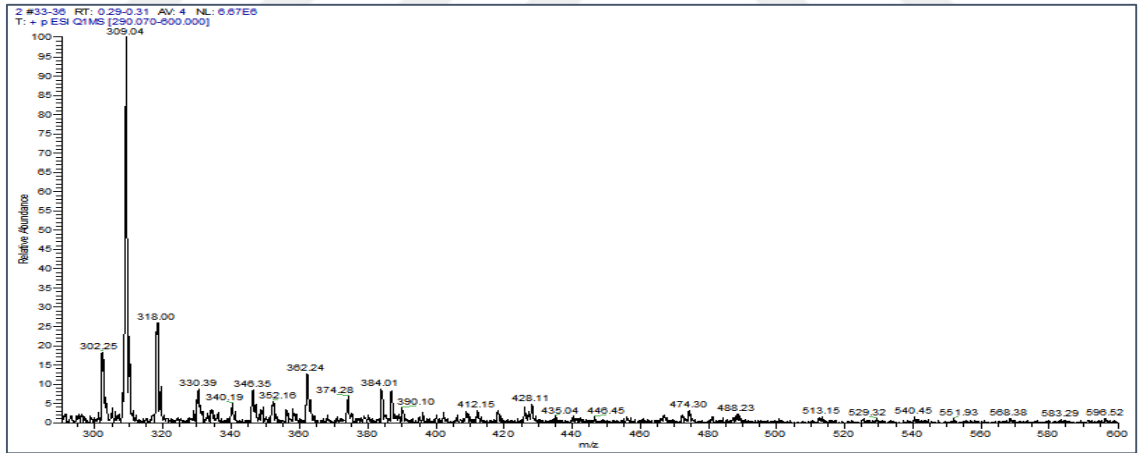
Şekil 60. 2 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

2 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 1.13 ppm de metilenden dolayı triplete yarılmış  $\text{-CH}_3$ , 2.33 ve 2.35 ppm de ki singlet  $\text{-CH}_3$ , 4.12 ppm'de ester metil pikinden dolayı kuartete yarılmış metilen, 5.13 ppm de ki singlet  $\text{-NCH}_2\text{-}$  ve 7.35 ile 7.67 ppm arasındaki çoklu aromatik-H pikleri görülmektedir. Ayrıca 1 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda gözlenen  $12.63\text{ ppm}$ 'deki  $\text{-NH}$  sinyali kaybolmuştur.



Şekil 61. 2 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

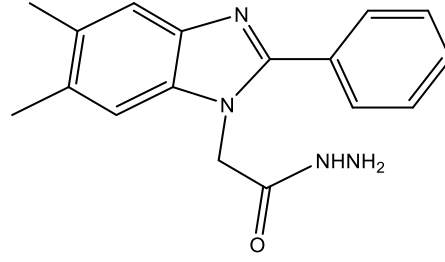
2 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda ise, 1 nolu bileşikten farklı olarak 14.36 ppm de esterik metil, 46.42 ppm de azot atomuna bağlı metilen, 61.74 ppm de oksijen atomuna bağlı metilen karbonlarına ait sinyaller görülmektedir. Ayrıca 111.04 ppm ile 141.44 ppm arasında aromatik karbon, 152.79 ppm de imin ve 168.72 ppm de karbonil karbonuna ait pikleri gözlenmektedir.



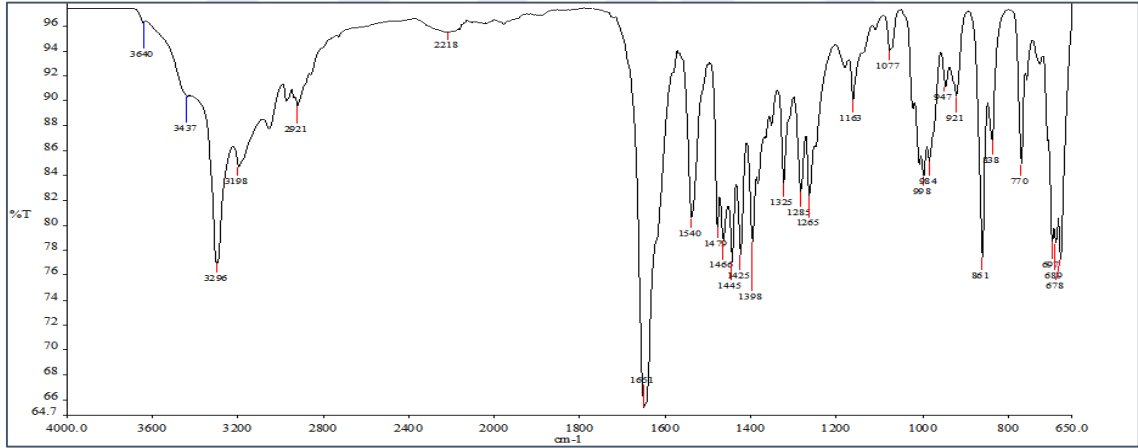
Şekil 62. 2 nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

2 nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 309.04'da  $[\text{M}+\text{H}]^+$  iyon sinyali görülmektedir.

### 3 nolu bileşiğe ait spektrum verileri:



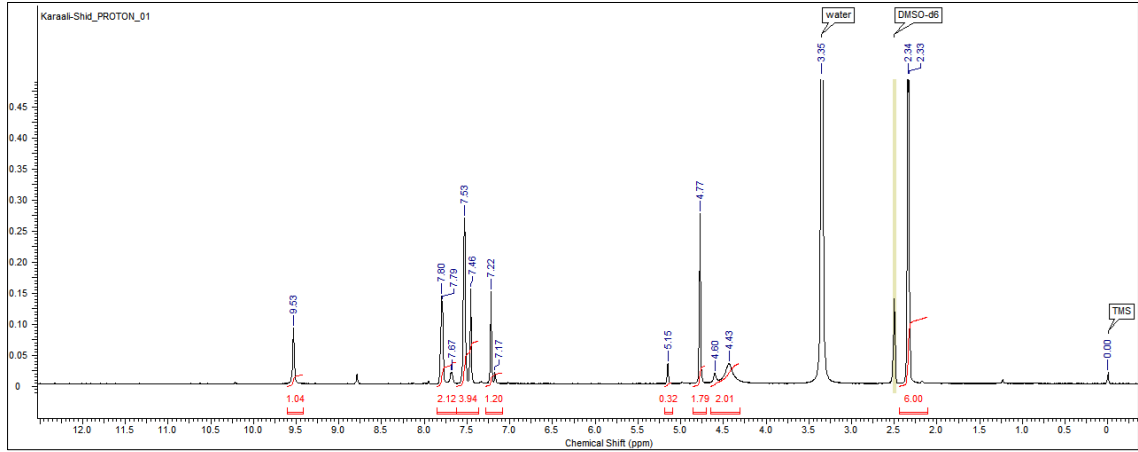
Erime noktası 214-215 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3437, 3296, 3198 (NH+NH<sub>2</sub>), 1651 (C=O), 1540 (C=N); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.44, 4.60 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.78, 5.15 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.18-7.22 (m, 1H, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.71-7.78 (m, 3H, ArH), 7.98 (d, 2H, ArH,  $J=4$  Hz), 9.53 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 20.36 (CH<sub>3</sub>), 20.66 (CH<sub>3</sub>), 46.15 (NCH<sub>2</sub>), ArC [111.02, 119.58, 129.05, 129.62, 129.97, 130.66, 130.88, 131.54, 135.30, 141.50, 153.12 (benzimidazol-C<sub>2</sub>), 166.83 (CO)]; ESI-MS  $m/z$  (%) C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 294.99 (100).



Şekil 63. 3 nolu bileşiğin IR spektrumu

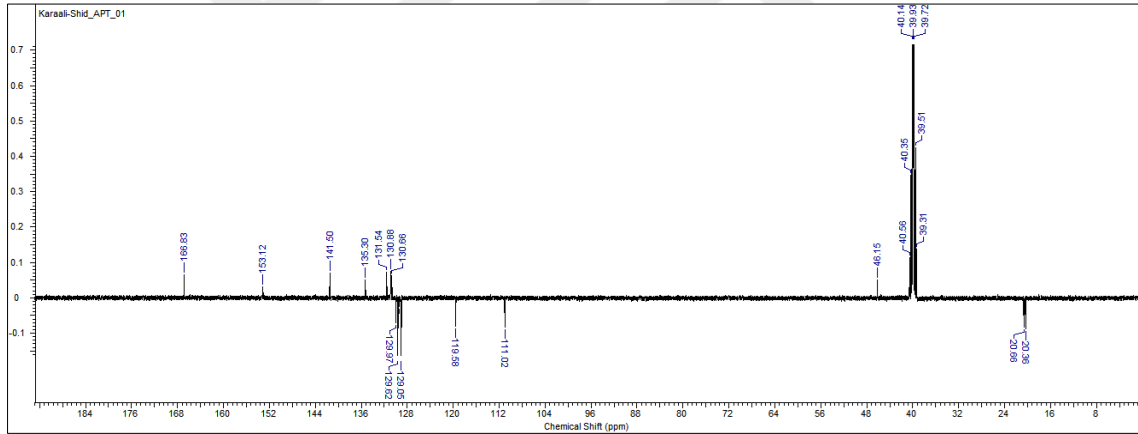
3 nolu bileşiğin IR spektrumunda, hidrazit bileşiğinde olması gereken –NH– ve –NH<sub>2</sub> gerilme titreşimleri 3437, 3296, 3198 cm<sup>-1</sup> de gözlemlenirken, ester bileşiğinde 1728 cm<sup>-1</sup> de görülen –C=O grubuna ait gerilme titreşimleri karbonil grubunun –NH grubuna bağlı olmasından dolayı 1651 cm<sup>-1</sup>'e kaydığı ve 1204 cm<sup>-1</sup> deki karbonil tekli bağ gerilme titreşimine ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir.





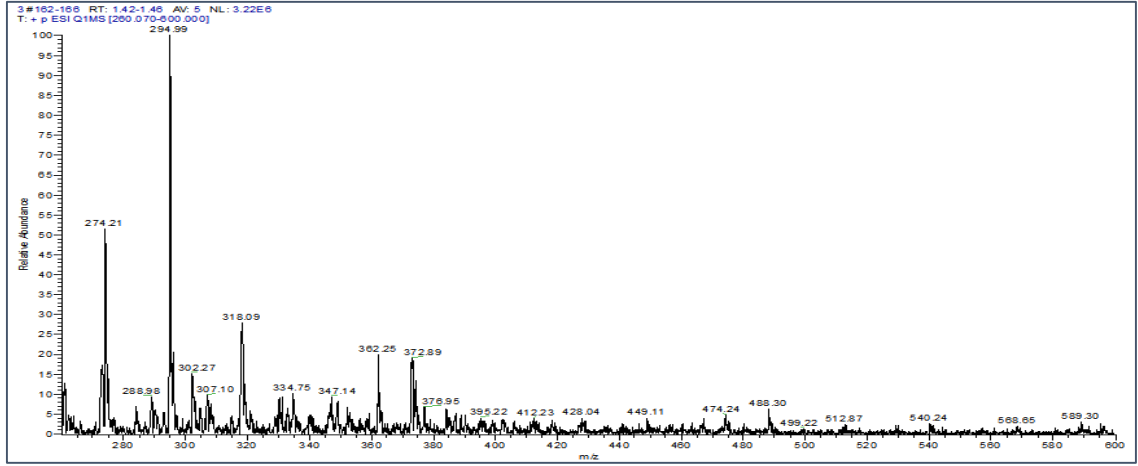
Şekil 64. 3 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

3 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde, ester bileşiğine ait 1.13 ppm de metil ve 4.12 ppm de metilen piklerinin kaybolduğu buna ilaveten 4.43 ppm de -NH<sub>2</sub> ve 9.53 ppm de -NH protonuna ait singlet sinyallerin olduğu görülmektedir.



Şekil 65. 3 nolu bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) spektrumu

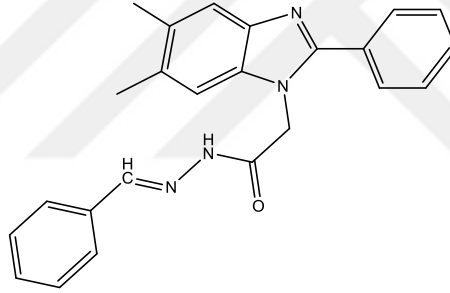
3 nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, ester bileşiğinde ki 14.36 ppm de esterik metil ve 61.74 ppm de oksijen atomuna bağlı metilen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. Hidrazit bileşiğine ait 111.02 ppm ile 141.50 ppm arasında aromatik karbon pikleri, 153.12 ppm de benzimidazol C<sub>2</sub> ve 166.83 ppm de karbonil karbon sinyalleri görülmektedir.



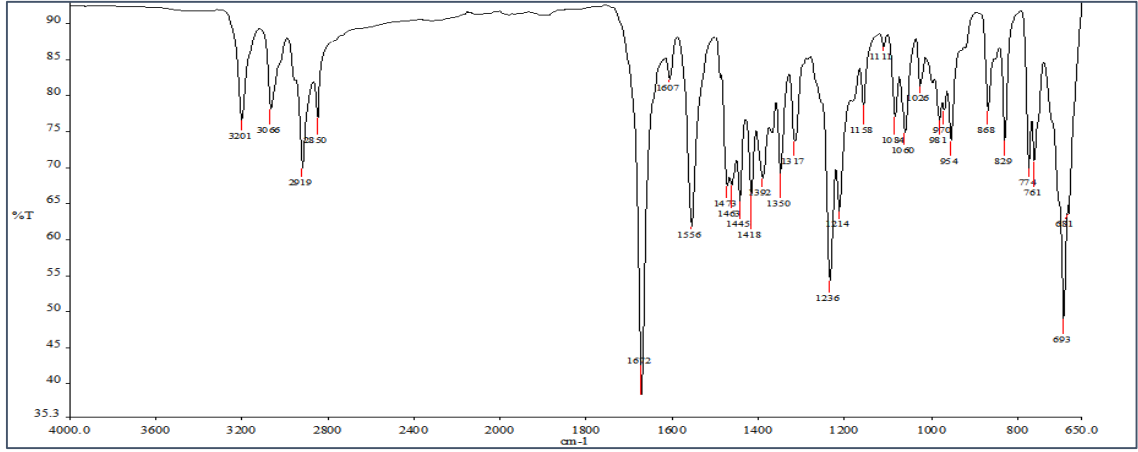
Şekil 66. 3 nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

3 nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 294.99'da  $[M+H]^+$  iyon sinyali görülmektedir.

#### 4a nolu bileşiğe ait spektrum verileri:

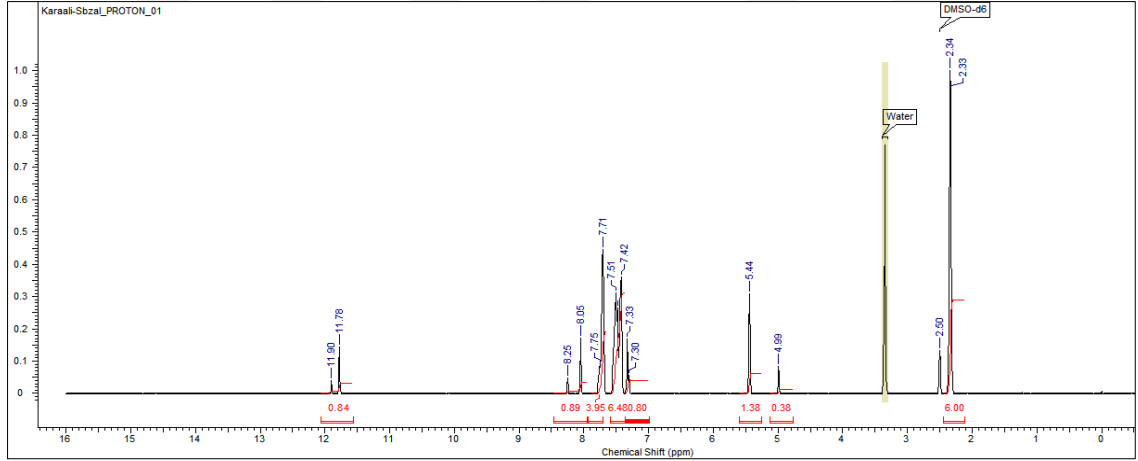


Erime noktası 194-195 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3201 (NH), 3066 (Ar-CH), 2919 (Alifatik-CH), 1672 (C=O), 1607, 1556 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.99, 5.44 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>, *trans-cis* konformer (% 14 / % 86), 7.30-7.33 (m, 1H, ArH), 7.42-7.51 (m, 7H, ArH), 7.71-7.75 (m, 4H, ArH), 8.05, 8.25 (s, 1H, N=CH, *cis-trans* conformer (% 75 / % 25)), 11.78, 11.90 (s, 1H, NH, *cis-trans* konformer (% 75 / % 25));  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 20.37 (CH<sub>3</sub>), 20.54 (CH<sub>3</sub>), 46.19 (NCH<sub>2</sub>), ArC [111.20, 119.53, 127.48, 129.14, 129.25, 129.95, 130.53, 130.71, 130.76, 130.89, 131.62, 134.28, 135.74, 141.54, 144.86 (-N=CH), 153.12 (CN), 168.88 (CO)]; ESI-MS m/z (%) C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O  $[M+H]^+$  383.10 (100).



Şekil 67. 4a nolu bileşiğin IR spektrumu

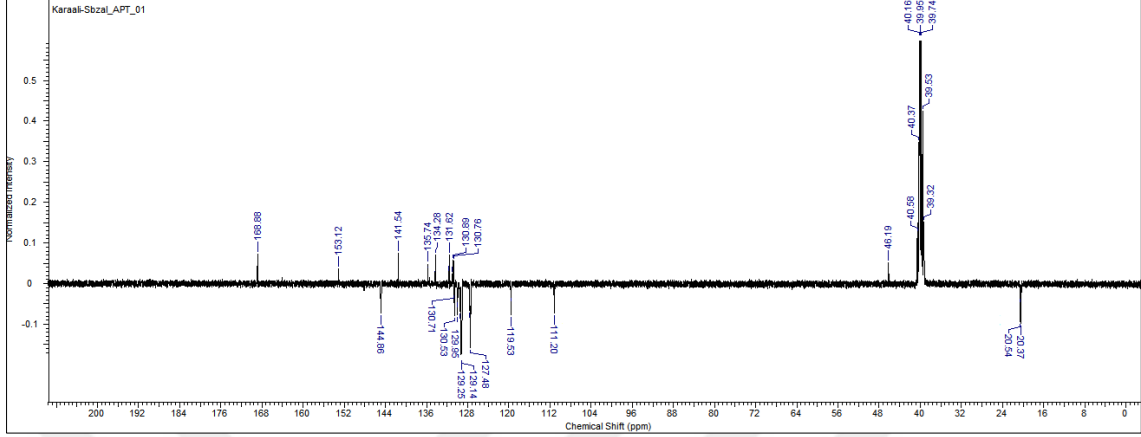
4a nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, hidrazit bileşiğinden farklı olarak 3437, 3296, 3198  $\text{cm}^{-1}$  de ki NH ve  $\text{NH}_2$  gerilme titreşimlerinin yerini 3201  $\text{cm}^{-1}$  de NH sinyali, 1651  $\text{cm}^{-1}$  de karbonil gerilme titreşiminin yerini 1607 ve 1556  $\text{cm}^{-1}$  de C=N sinyallerinin aldığı görülmektedir.



Şekil 68. 4a nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

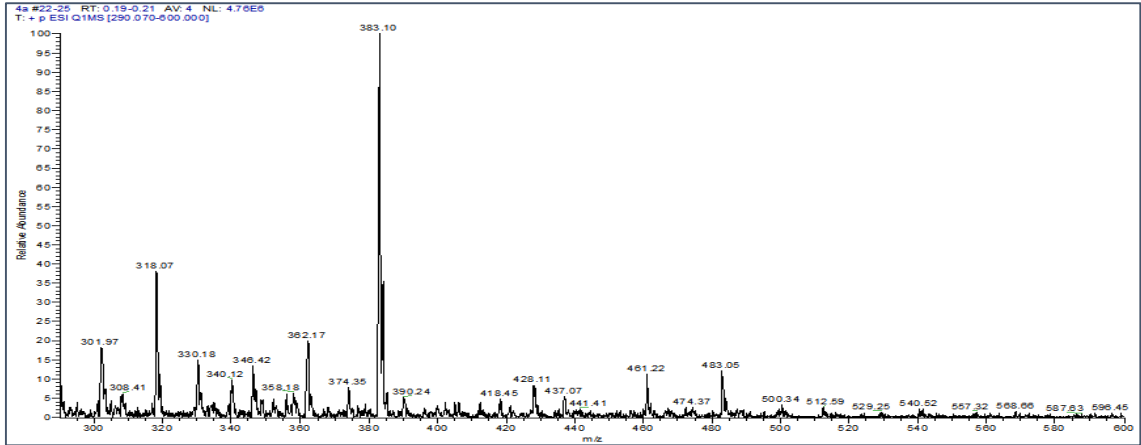
4a nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 2.33 ve 2.34 ppm de singlet metil pikleri, *cis-trans* amid konformer yapısından dolayı ikili set halinde çıkan 4.90 ppm de % 14 oranında trans yapısı ve 5.44 ppm de % 86 oranında *cis* yapısı ile azot atomuna bağlı metilen pikleri, 7.30 ile 7.75 ppm aralığında çoklu aromatik proton pikleri, yine *cis-trans* amid konformer yapısından dolayı ikili set halinde çıkan 8.05 ppm de % 75 oranında *cis* yapısı ve 8.25 ppm de % 25 oranında trans yapısı ile imin proton ( $-\text{N}=\text{CH}$ ) pikleri ve

11.78 ppm de % 75 oranında cis yapısı ve 11.90 ppm de % 25 oranında trans yapısı ile –NH proton pikleri görülmektedir.



Şekil 69. 4a nolu bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) spektrumu

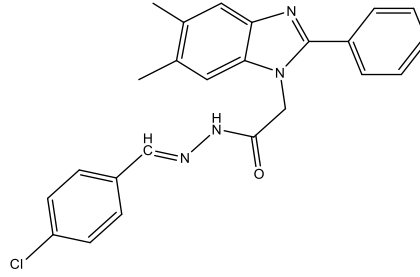
4a nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 20.37 ve 20.54 ppm de metil pikleri, 46.19 ppm de azot atomuna bağlı metilen piki, 111.20 ile 141.54 ppm arasında aromatik karbon pikleri, 144.86 ppm de imin karbon piki, 153.12 ppm de C=N ve 168.88 ppm de C=O karbon pikleri görülmektedir.



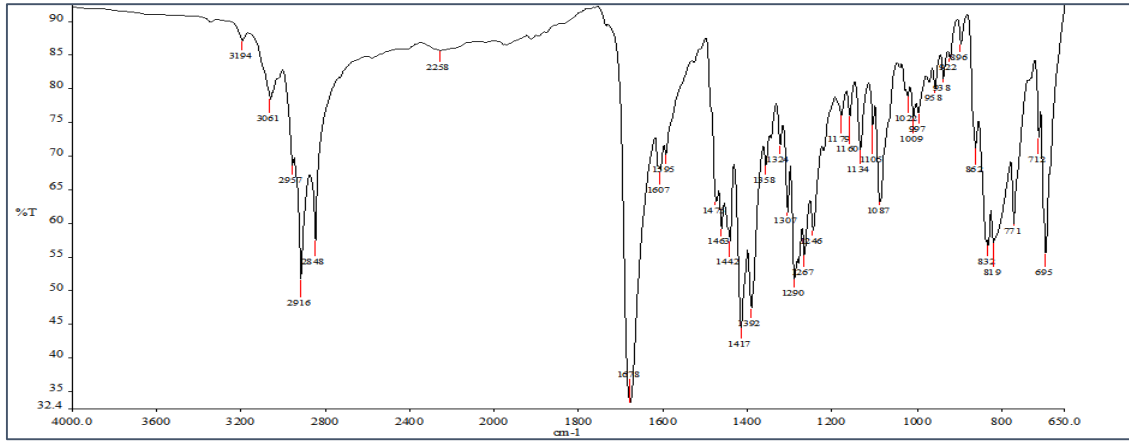
Şekil 70. 4a nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

4a nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 383.10'da [M+H]<sup>+</sup> iyon sinyali görülmektedir.

#### 4b nolu bileşiğe ait spektrum verileri:

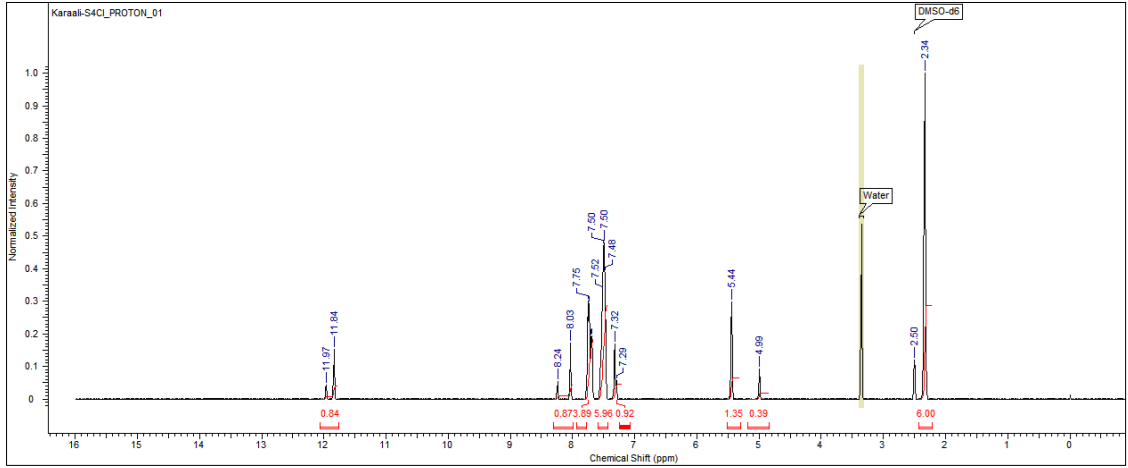


Erime noktası 267-269 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3194 (NH), 3061, 2957 (Ar-CH), 1678 (C=O), 1607, 1595 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 2.34 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4.99, 5.44 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>, *trans-cis* conformer (% 22 / % 78)), 7.29-7.32 (m, 1H, ArH), 7.48-7.52 (m, 6H, ArH), 7.69-7.75 (m, 4H, ArH), 8.03, 8.24 (s, 1H, N=CH, *cis-trans* conformer (% 67 / % 33)), 11.84, 11.97 (s, 1H, NH, *cis-trans* conformer (% 67 / % 33));  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 20.36 (CH<sub>3</sub>), 20.54 (CH<sub>3</sub>), 46.20 (NCH<sub>2</sub>), ArC [111.18, 119.54, 129.14, 129.24, 128.26, 129.47, 129.94, 130.76, 130.88, 131.62, 133.25, 134.96, 135.73, 141.54, 143.58 (-N=CH), 153.12 (CN), 168.97 (CO)]; ESI-MS  $m/z$  (%) C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O [M]<sup>+</sup> 417.05 (41).



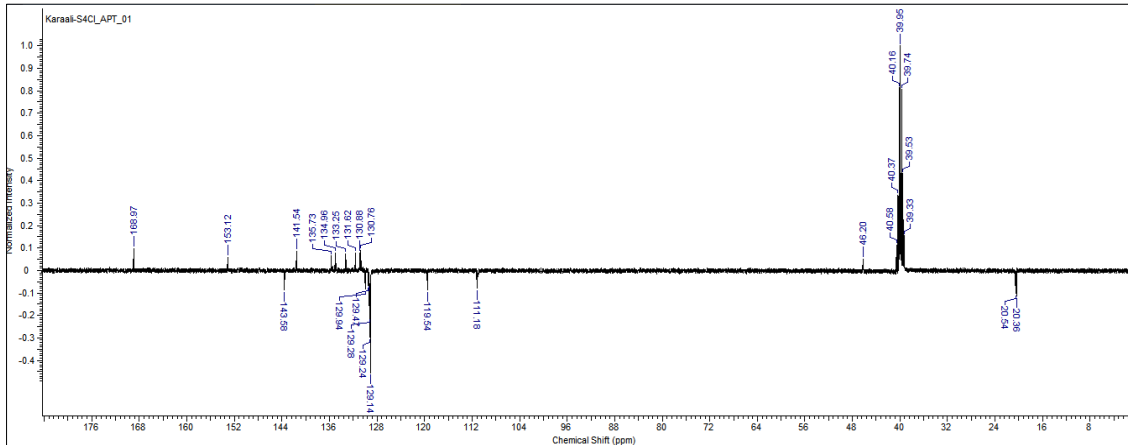
Şekil 71. 4b nolu bileşiğin IR spektrumu

4b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, hidrazit bileşiğindeki -NH ve -NH<sub>2</sub> gerilme titreşimlerinin 3437, 3296, 3198  $\text{cm}^{-1}$  de ki sinyallerinin kaybolduğunu yerine 4b bileşiğine ait -NH gerilme titreşiminin 3194  $\text{cm}^{-1}$  deki sinyali görülmektedir. Ayrıca yine hidrazit bileşiğinden farklı olarak 1678  $\text{cm}^{-1}$  de karbonil, 1607 ve 1595  $\text{cm}^{-1}$  de nitril sinyalleri gözlenmektedir.



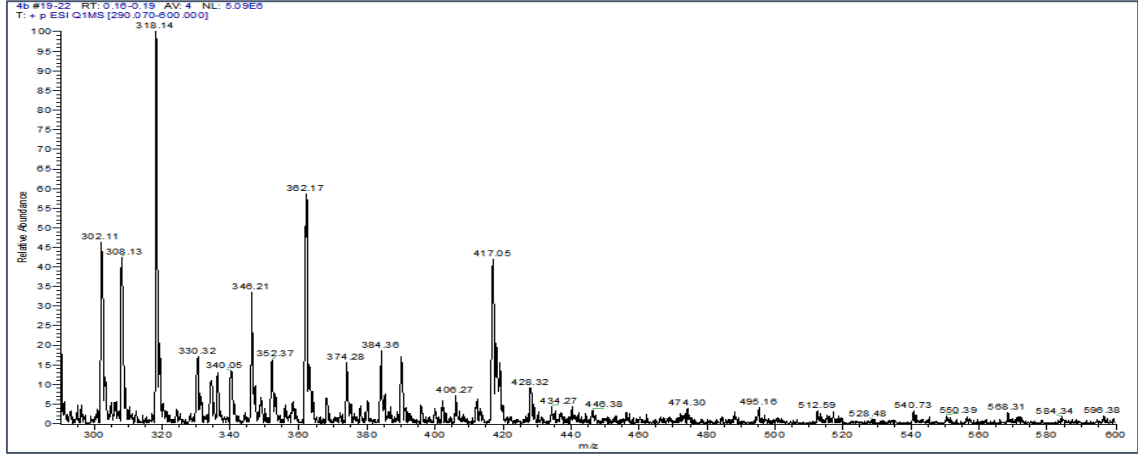
**Şekil 72.** 4b nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

4b nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 2.34 ppm de singlet metil pikleri, *cis-trans* amid konformer yapısından dolayı ikili set halinde çıkan 4.99 ppm de % 22 oranında trans yapısı ve 5.44 ppm de % 78 oranında *cis* yapısı ile azot atomuna bağlı metilen pikleri, 7.29 ile 7.75 ppm aralığında çoklu aromatik proton pikleri, yine *cis-trans* amid konformer yapısından dolayı ikili set halinde çıkan 8.03 ppm de % 67 oranında *cis* yapısı ve 8.24 ppm de % 33 oranında trans yapısı ile imin proton ( $-\text{N}=\text{CH}$ ) pikleri ve 11.84 ppm de % 67 oranında *cis* yapısı ve 11.97 ppm de % 33 oranında trans yapısı ile  $-\text{NH}$  proton pikleri görülmektedir.



**Şekil 73.** 4b nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

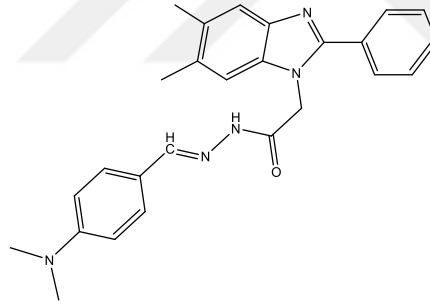
4b nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 20.36 ve 20.54 ppm de metil pikleri, 46.20 ppm de azot atomuna bağlı metilen piki, 111.18 ile 141.54 ppm arasında aromatik karbon pikleri, 143.58 ppm de imin karbon piki, 153.12 ppm de  $\text{C}=\text{N}$  ve 168.97 ppm de  $\text{C}=\text{O}$  karbon pikleri görülmektedir.



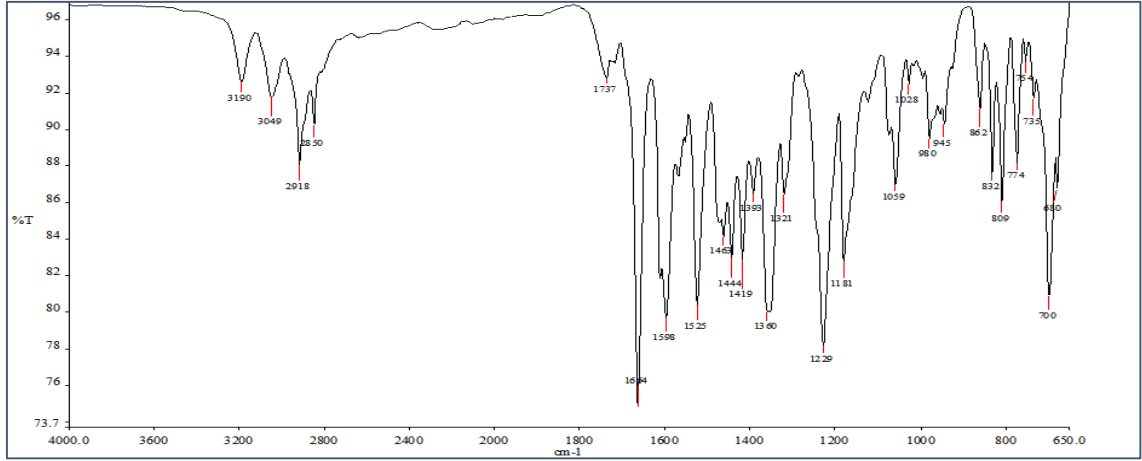
**Şekil 74.** 4b nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

4b nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 417.05'da  $[M]^+$  moleküler iyon sinyali görülmektedir.

**4c nolu bileşiğe ait spektrum verileri:**

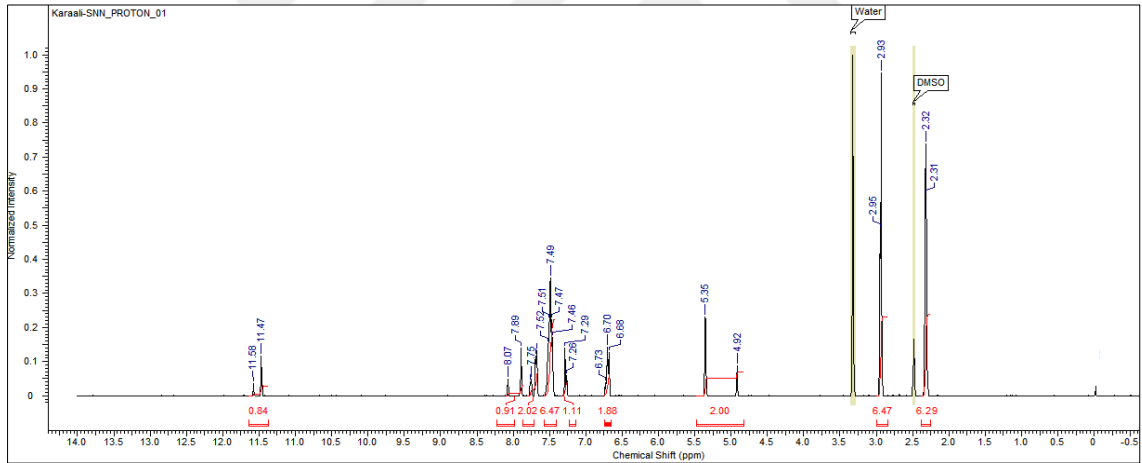


Erime noktası 232 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3190 (NH), 3049, 2918 (Ar-CH), 1654 (C=O), 1598 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.92, 5.35 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>, *trans-cis* conformer (% 40 / % 60)), 6.68- 6.73 (m, 2H, ArH), 7.26-7.29 (m, 1H, ArH), 7.46-7.52 (m, 6H, ArH), 7.67-7.75 (m, 2H, ArH), 7.89, 8.07 (s, 1H, N=CH, *cis-trans* conformer (% 67 / % 33)), 11.47, 11.58 (s, 1H, NH, *cis-trans* conformer (% 67 / % 33));  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 20.37 (CH<sub>3</sub>), 20.54 (CH<sub>3</sub>), 40.19 (2CH<sub>3</sub>), 46.13 (NCH<sub>2</sub>), ArC [112.15, 119.51, 121.58, 128.77, 129.13, 129.26, 129.51, 129.94, 130.72, 130.90, 131.58, 135.74, 141.52, 145.69 (-N=CH), 151.91, 153.09 (CN), 168.20 (CO)]; ESI-MS m/z (%) C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O  $[M+H]^+$  426.15 (100).



**Şekil 75.** 4c nolu bileşiğin IR spektrumu

4c nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, bileşiğimize ait -NH gerilme titreşimlerini  $3190\text{ cm}^{-1}$  de,  $3049$  ve  $2918\text{ cm}^{-1}$  de aromatik -CH sinyallerini,  $1650\text{ cm}^{-1}$  de karbonil ve  $1598\text{ cm}^{-1}$  de nitril gerilmelerine ait sinyaller görülmektedir.

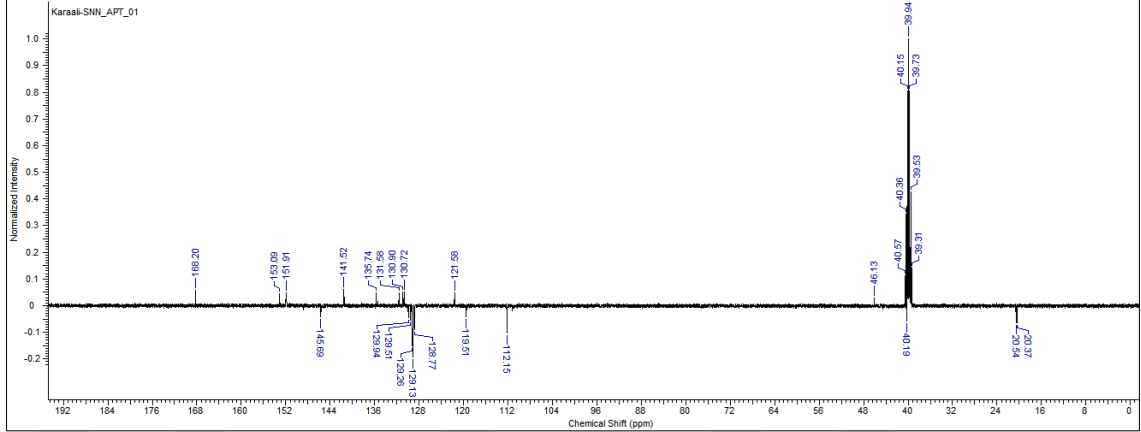


**Şekil 76.** 4c nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

4c nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 2.31 ve 2.32 ppm de benzimidazole bağlı singlet metil pikleri, 2.93 ve 2.95 ppm de azot atomuna bağlı singlet metil pikleri, *cis-trans* amid konformer yapısından dolayı ikili set halinde çıkan 4.92 ppm de % 40 oranında *trans* yapısı ve 5.35 ppm de % 60 oranında *cis* yapısı ile azot atomuna bağlı metilen pikleri, 6.68 ile 7.75 ppm aralığında çoklu aromatik proton pikleri, yine *cis-trans* amid konformer yapısından dolayı ikili set halinde çıkan 7.89 ppm de % 67 oranında *cis* yapısı ve 8.07 ppm de % 33 oranında *trans* yapısı ile imin proton (-N=CH) pikleri ve

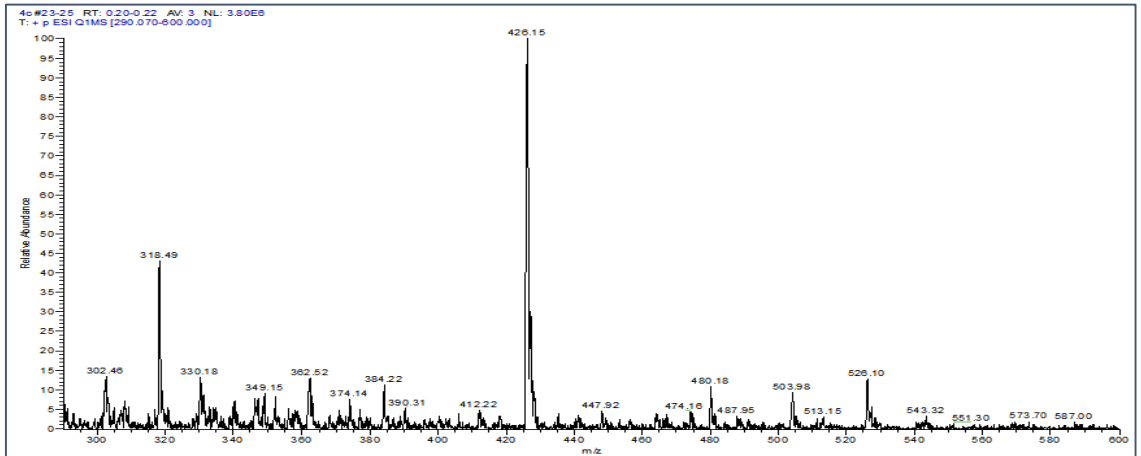


11.47 ppm de % 67 oranında cis yapısı ve 11.58 ppm de % 33 oranında trans yapısı ile –NH proton pikleri görülmektedir.



Şekil 77. 4c nolu bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) spektrumu

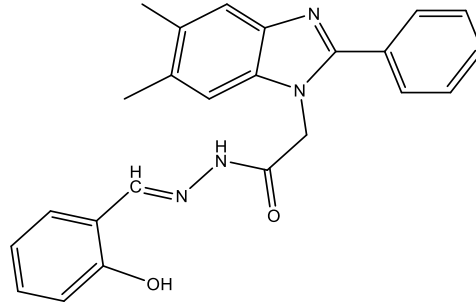
4c nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 20.37 ve 20.54 ppm de metil pikleri, 40.19 ppm de azot atomuna ait metil pikleri, 46.13 ppm de azot atomuna bağlı metilen piki, 112.15 ile 141.52 ppm arasında aromatik karbon pikleri, 145.69 ppm de imin karbon piki, 153.09 ppm de C=N ve 168.20 ppm de C=O karbon pikleri görülmektedir.



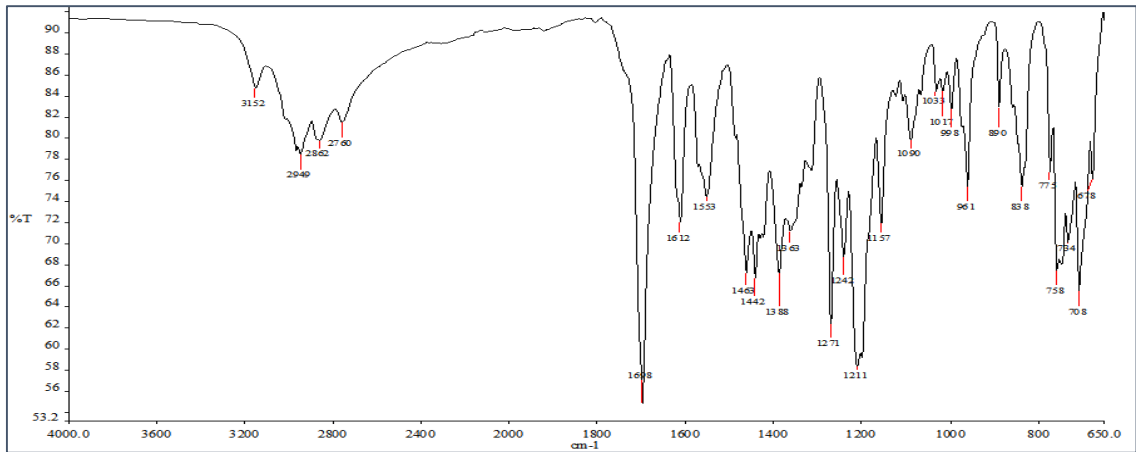
Şekil 78. 4c nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

4c nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 426.15'da [M+H]<sup>+</sup> moleküler iyon sinyali görülmektedir.

#### 4d nolu bileşiğe ait spektrum verileri:

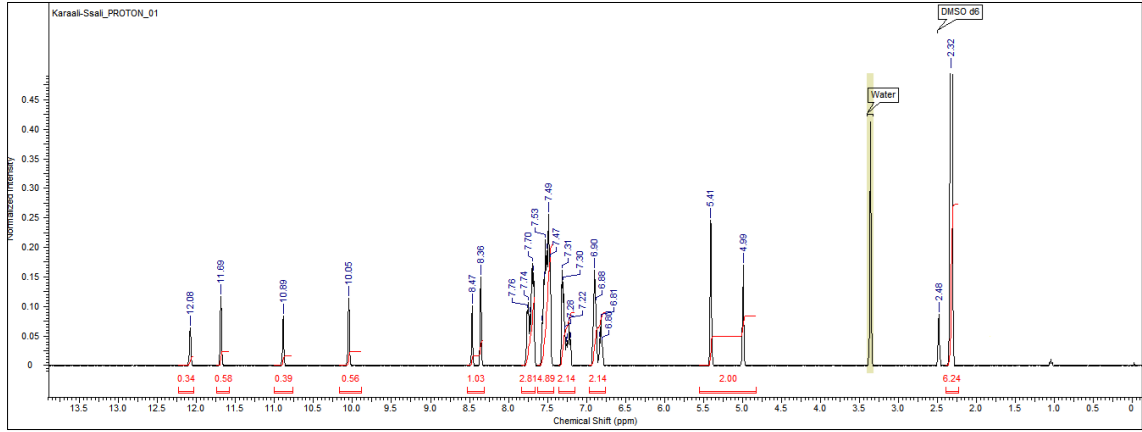


Erime noktası 273-275 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3152 (NH), 2949 (Ar-CH), 2862, 2760 (Alifatik-CH), 1698 (C=O), 1612, 1553 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 2.32 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4.99, 5.41 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>, *trans-cis* konformer (% 40 / % 60)), 6.80-6.90 (m, 2H, ArH), 7.22-7.31 (m, 2H, ArH), 7.47-7.53 (m, 5H, ArH), 7.70-7.76 (m, 3H, ArH), 8.38, 8.47 (s, 1H, N=CH, *cis-trans* conformer (% 67 / % 33)), 10.05, 10.89 (s, 1H, OH, *cis-trans* conformer (% 67 / % 33)), 11.69, 12.08 (s, 1H, NH, *cis-trans* conformer (% 67 / % 33));  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 20.37 (CH<sub>3</sub>), 20.53 (CH<sub>3</sub>), 46.19 (CH<sub>2</sub>), ArC [111.21, 116.56, 119.51, 120.48, 129.25, 129.50, 129.95, 130.05, 130.77, 130.87, 131.62, 132.08, 135.74, 141.52, 148.08 (-N=CH), 153.13, 156.87 (CN), 168.56 (CO)]; ESI-MS m/z (%) C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 398.96 (100).



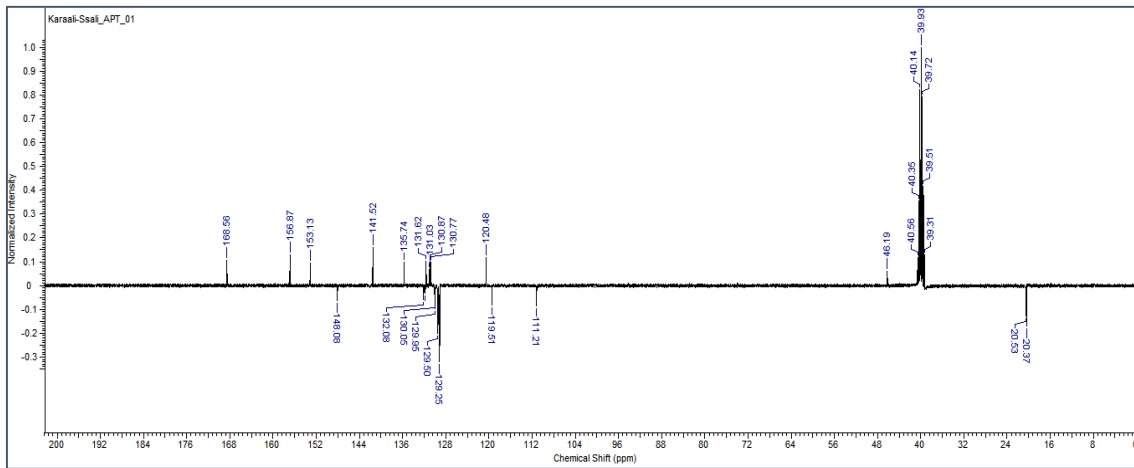
Şekil 79. 4d nolu bileşiğin IR spektrumu

4d nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, bileşiğimize ait -NH gerilme titreşimlerini 3152  $\text{cm}^{-1}$  de, 2949  $\text{cm}^{-1}$  de aromatik -CH sinyallerini, 1698  $\text{cm}^{-1}$  de karbonil ve 1612, 1553  $\text{cm}^{-1}$  de nitril gerilmelerine ait sinyaller görülmektedir.



Şekil 80. 4d nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

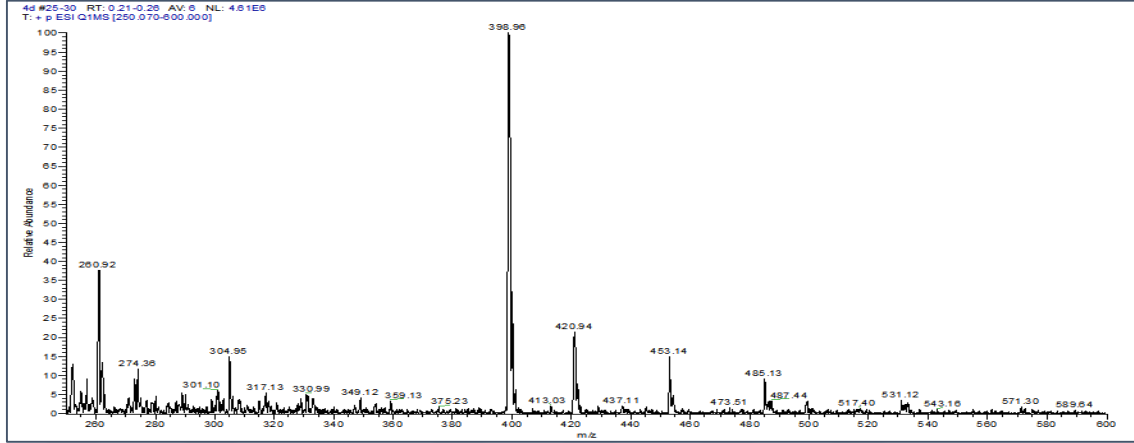
4d nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 2.32 ppm de singlet metil pikleri, *cis-trans* amid konformer yapısından dolayı ikili set halinde çıkan 4.99 ppm de % 40 oranında *trans* yapısı ve 5.41 ppm de % 60 oranında *cis* yapısı ile azot atomuna bağlı metilen pikleri, 6.80 ile 7.76 ppm aralığında çoklu aromatik proton pikleri, yine *cis-trans* amid konformer yapısından dolayı ikili set halinde çıkan 8.38 ppm de % 67 oranında *cis* yapısı ve 8.47 ppm de % 33 oranında *trans* yapısı ile imin proton ( $-\text{N}=\text{CH}$ ) pikleri, 10.05 ppm de % 67 oranında *cis* yapısı ve 10.89 ppm de % 33 oranında *trans* yapısı ile  $-\text{OH}$  proton pikleri, 11.69 ppm de % 67 oranında *cis* yapısı ve 12.08 ppm de % 33 oranında *trans* yapısı ile  $-\text{NH}$  proton pikleri görülmektedir.



Şekil 81. 4d nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

4d nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 20.37 ve 20.53 ppm de metil pikleri, 46.19 ppm de azot atomuna bağlı metilen piki, 111.21 ile 141.52 ppm

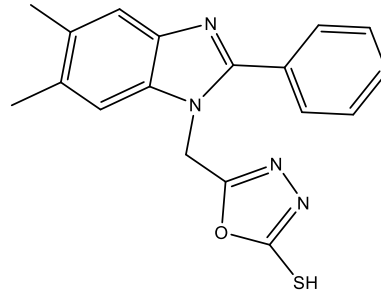
arasında aromatik karbon pikleri, 148.08 ppm de imin karbon piki, 156.87 ppm de C=N ve 168.56 ppm de C=O karbon pikleri görülmektedir.



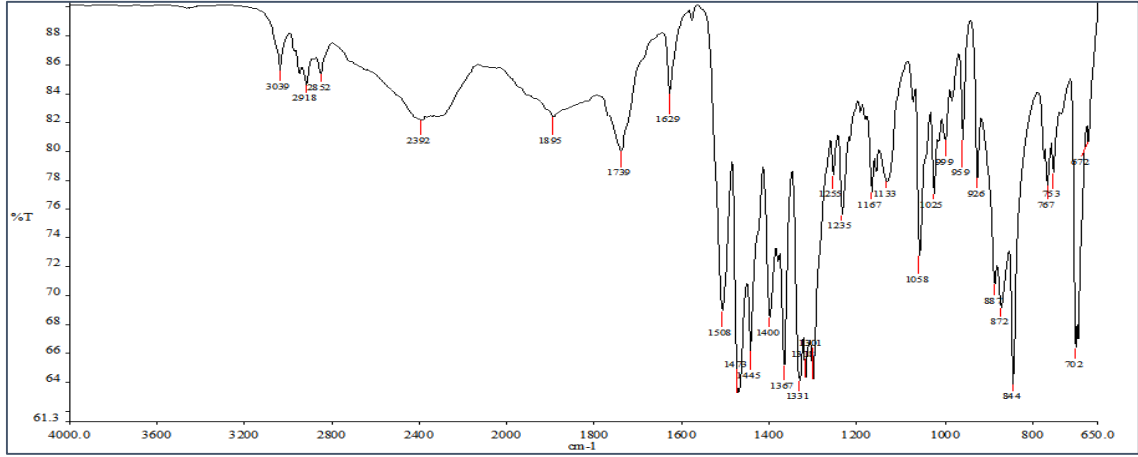
**Şekil 82.** 4d nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

4d nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 398.96'da  $[M]^+$  moleküler iyon sinyali görülmektedir.

### 5 nolu bileşiğe ait spektrum verileri:

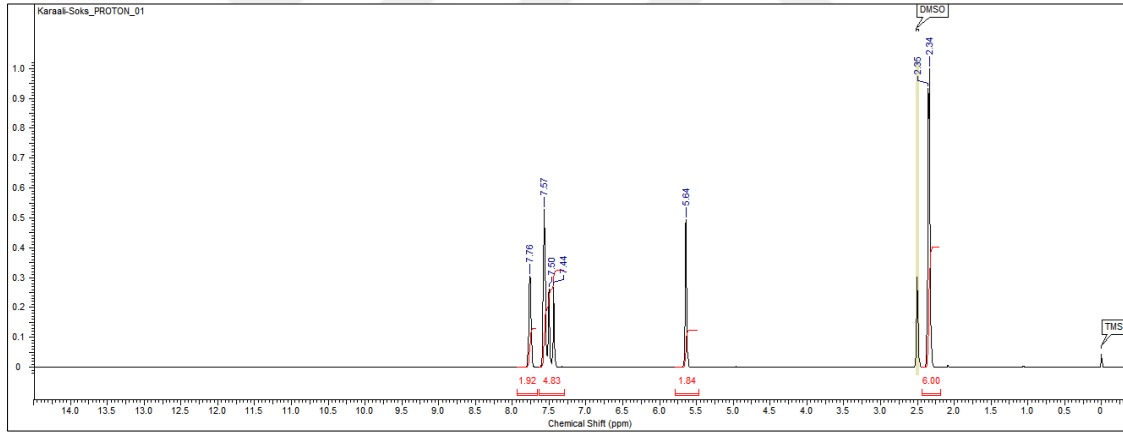


Erime noktası 232-234 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3039 (Ar-CH), 2918 (Alifatik-SH), 1629, 1506 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.62 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.42-7.55 (m, 5H, ArH), 7.74 (s, 2H, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 20.33, 20.69, 39.34-40.59 (DMSO- $d_6$ +CH<sub>2</sub>), ArC [111.29, 119.72, 129.30, 129.55, 129.81, 130.37, 131.70, 132.37, 134.63, 141.26, 152.58 (benzimidazol-C<sub>2</sub>), 159.73 (oksadiazol-C<sub>2</sub>), 178.33 (oksadiazol-C<sub>5</sub>)]; ESI-MS m/z (%) C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS  $[M]^+$  336.98 (100).



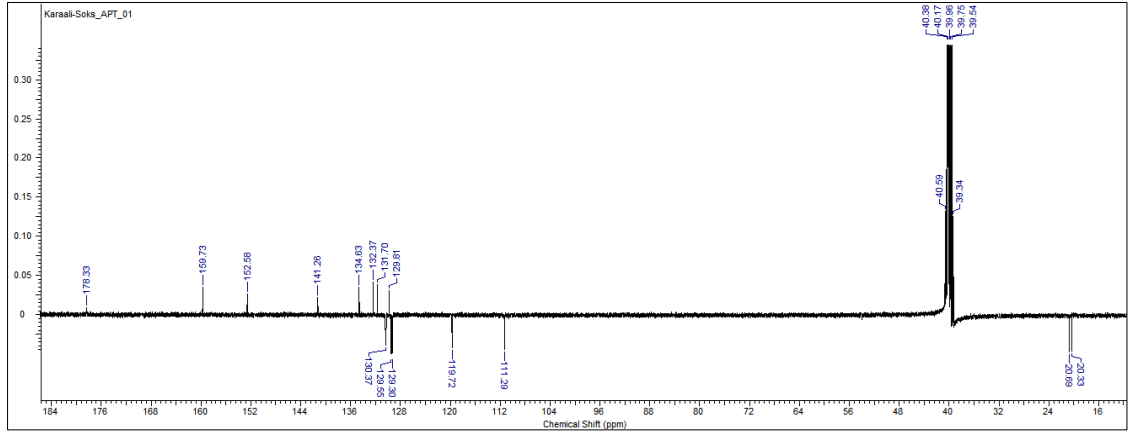
Şekil 83. 5 nolu bileşiğin IR spektrumu

5 nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde hidrazit bileşiğinde ki (3)–NH, –NH<sub>2</sub>, –C=O gerilme titreşimlerinin kaybolduğu ve 5 nolu bileşikte bulunan –SH grubuna ait sinyal 2918 cm<sup>-1</sup> de görülmektedir.



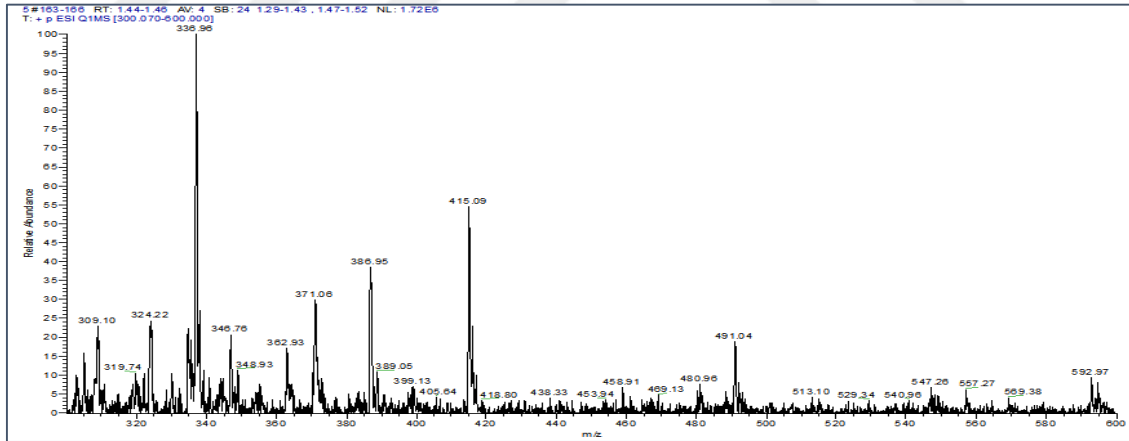
Şekil 84. 5 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

5 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde, 2.34 ve 2.35 ppm de singlet olarak metil pikleri, 5.64 ppm de yine singlet olarak azot atomuna bağlı metilen piki ve 7.44 ile 7.76 ppm arasındaki çoklu aromatik pikleri görülmektedir.



Şekil 85. 5 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

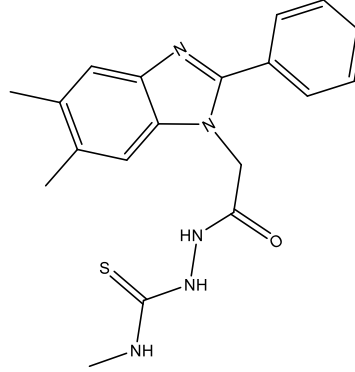
5 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 20.33 ve 20.69 ppm de metil pikleri, 39.34-40.59 ppm aralığında DMSO- $d_6$  ile birlikte azot atomuna bağlı metilen piki, 111.29 ppm ile 141.26 ppm aralığında aromatik karbon pikleri, 152.58 ppm de benzimidazol  $\text{C}_2$  piki, 159.73 ppm de oksadiazol halkasına ait  $-\text{C}=\text{N}-$  karbon piki ve oksadiazol halkasına bağlı azot ve kükürt atomları arasındaki protonun tautomerik yapısından kaynaklanan 178.33 ppm de  $-\text{C}=\text{S}$  karbon pikleri görülmektedir.



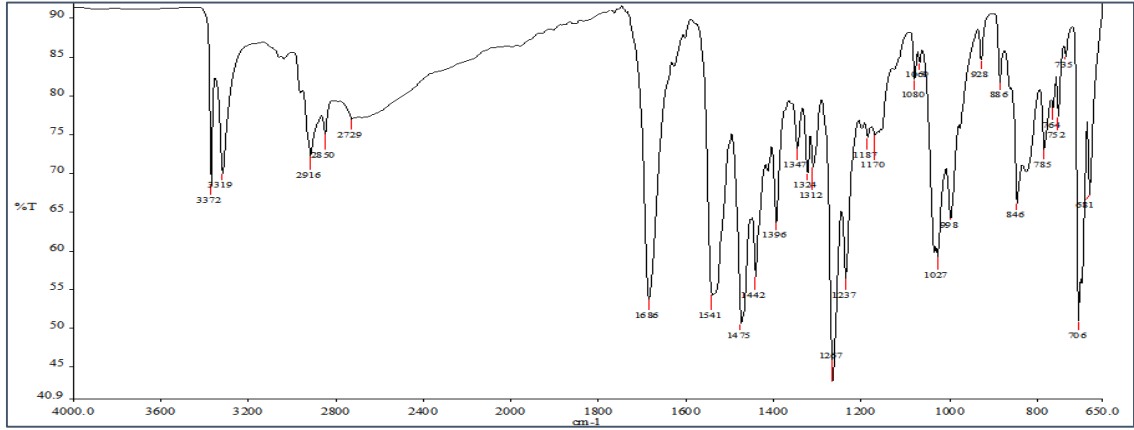
Şekil 86. 5 nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

5 nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 336.98'da  $[\text{M}]^+$  moleküler iyon sinyali görülmektedir.

**6a nolu bileşiğe ait spektrum verileri:**

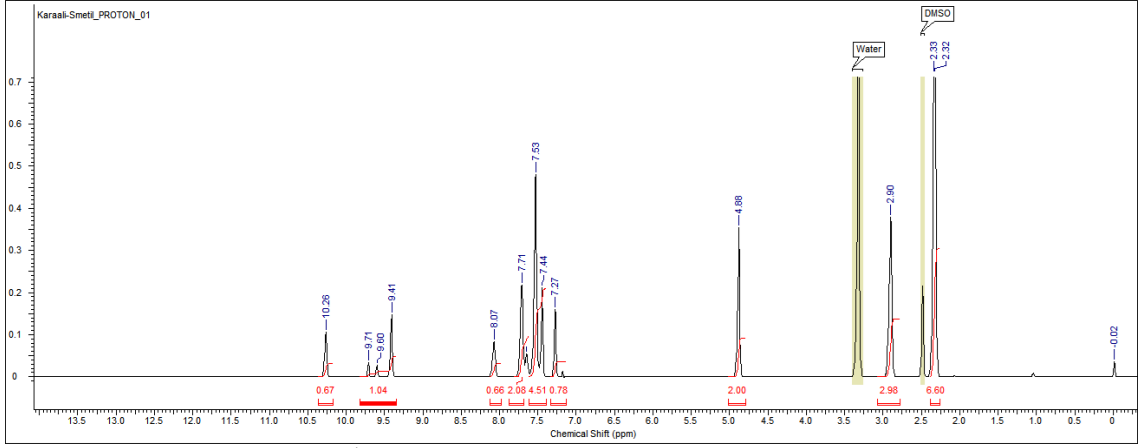


Erime noktası 229-230 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3371, 3319 (NH), 2916 (Alifatik-CH), 2850 (SH), 1686 (C=O), 1541 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.88 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.27 (s, 1H, ArH), 7.44 (s, 1H, ArH), 7.53-7.71 (m, 5H, ArH), 8.07, 9.41, 10.26 (s, 3H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 20.37 (CH<sub>3</sub>), 20.62 (CH<sub>3</sub>), 31.33 (CH<sub>3</sub>), 46.29 (NCH<sub>2</sub>), ArC [111.33, 119.54, 129.19, 129.62, 130.03, 130.48, 130.93, 131.63, 135.35, 141.43, 153.01 (benzimidazol-C<sub>2</sub>), 167.57 (CO), 170.99 (CS)]; ESI-MS m/z (%) C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 368.12 (100).



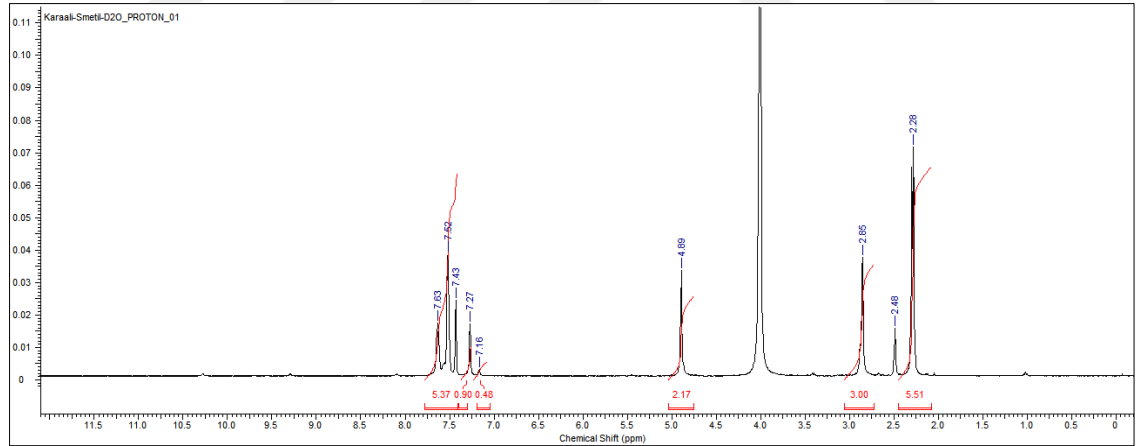
**Şekil 87.** 6a nolu bileşiğin IR spektrumu

6a bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde, 3372 ve 3319  $\text{cm}^{-1}$  de  $-\text{NH}$  gerilme titreşimleri, 2850  $\text{cm}^{-1}$  de azot atomu ile kükürt atomu arasında proton göçüyle oluşmuş tautomerik yapılardan kaynaklanan  $-\text{SH}$  gerilme titreşimleri, hidrazit bileşiğinde 1651  $\text{cm}^{-1}$  de ki C=O gerilme titreşiminin bağlı olduğu fonksiyonel grubun değişmesiyle 1685  $\text{cm}^{-1}$  e kaydığı görülmektedir.



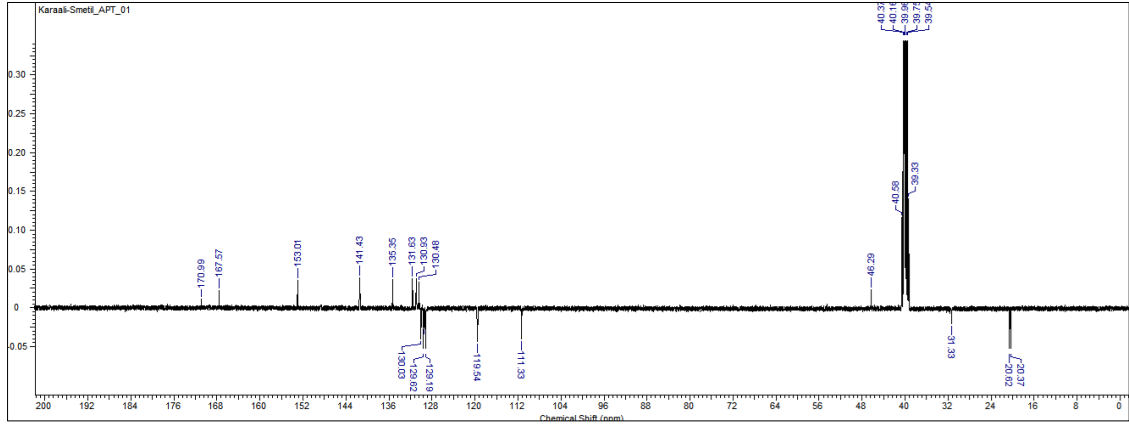
Şekil 88. 6a nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

6a bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 2.32 ve 2.33 ppm de singlet metil pikleri, 2.90 ppm de azot atomuna bağlı singlet metil piki, 4.88 ppm de bir diğer azot tomuna bağlı singlet metilen piki, 7.27 ile 7.71 ppm aralığında çoklu aromatik proton pikleri ve 8.07, 9.41, 10.26 ppm de singlet  $-\text{NH}$  protonlarına ait pikler görülmektedir. Azota bağlı hidrojen piklerinin varlığı  $\text{D}_2\text{O}$  ilavesiyle ispatlanmıştır.



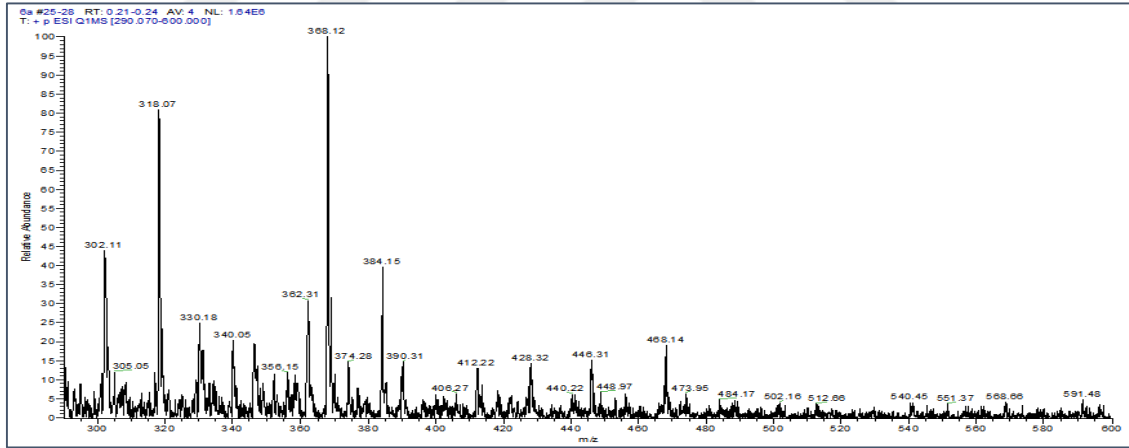
Şekil 89. 6a nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR +  $\text{D}_2\text{O}$  spektrumu





Şekil 90. 6a nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

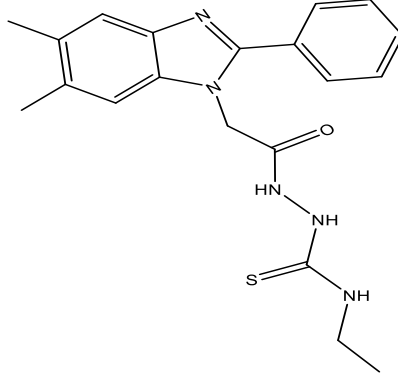
6a nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 20.37 ve 20.62 ppm de benzimidazol halkasına bağlı metil pikleri, 31.33 ppm de azot atomuna bağlı metil piki, 46.29 ppm de azot atomuna bağlı metilen piki, 111.13 ile 141.43 ppm arasında aromatik karbon pikleri, 153.01 ppm de benzimidazol  $\text{C}_2$  piki, 167.57 ppm de  $\text{C}=\text{O}$  karbon ve 170.99 ppm de ise  $\text{C}=\text{S}$  karbon pikleri görülmektedir.



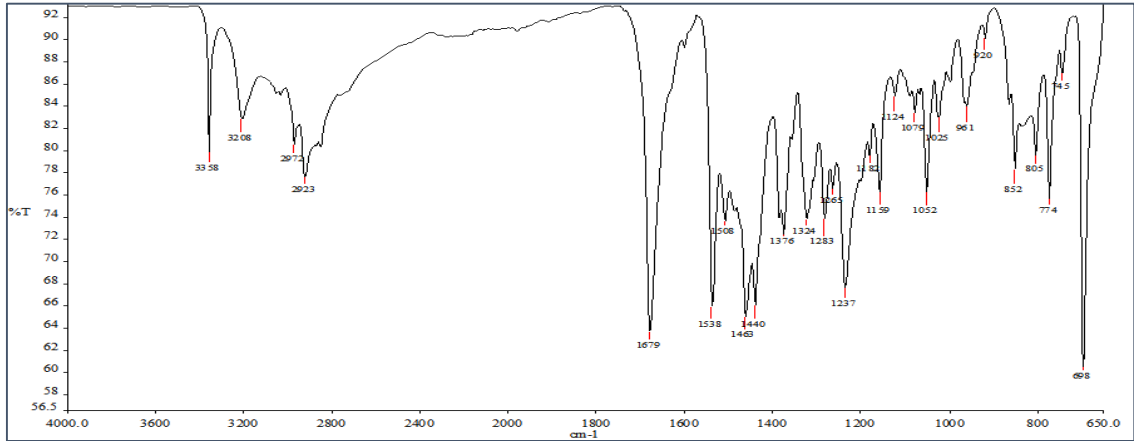
Şekil 91. 6a nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

6a nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 368.12'da  $[\text{M}+\text{H}]^+$  moleküler iyon sinyali görülmektedir.

**6b nolu bileşiğe ait spektrum verileri:**

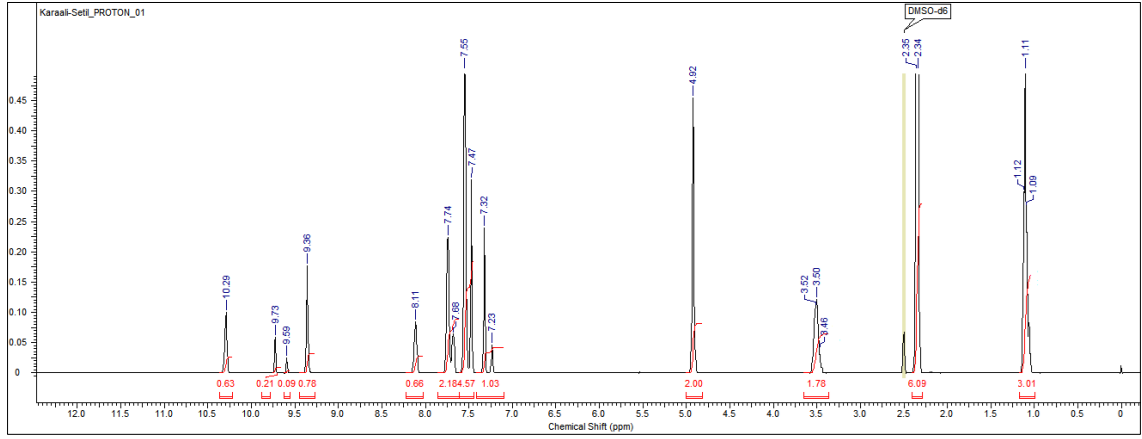


Erime noktası 233 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3358, 3208 (NH), 2972, 2923 (Alifatik-CH), 2897 (SH), 1679 (C=O), 1538 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 1.11 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=8$  Hz), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.50 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=8$  Hz), 4.92 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.23-7.32 (m, 1H, ArH), 7.47-7.55 (m, 4H, ArH), 7.68-7.74 (m, 2H, ArH), 8.11, 9.36, 10.29 (s, 3H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 14.90 ( $\text{CH}_3$ ), 20.37 ( $\text{CH}_3$ ), 20.59 ( $\text{CH}_3$ ), 38.98 ( $\text{CH}_2$ ), 46.28 ( $\text{NCH}_2$ ), ArC [111.37, 119.52, 129.18, 129.62, 130.05, 130.46, 130.96, 131.65, 135.34, 141.40, 153.00 (benzimidazol- $\text{C}_2$ ), 167.45 (CO), 170.93 (CS)]; ESI-MS  $m/z$  (%)  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.12 (97).



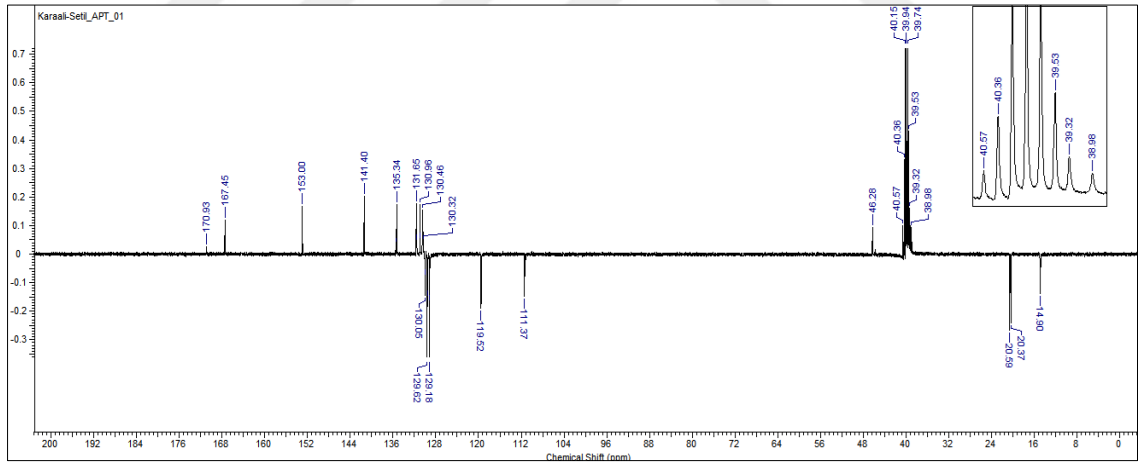
**Şekil 92.** 6b nolu bileşiğin IR spektrumu

6b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, 3358 ve 3208  $\text{cm}^{-1}$  de  $-\text{NH}$  gerilme titreşimleri, 2972  $\text{cm}^{-1}$  de alifatik  $-\text{CH}$  ve tautometik yapıdan kaynaklanan 2897  $\text{cm}^{-1}$  de  $-\text{SH}$ , hidrazit bileşiğinde ki  $\text{C}=\text{O}$  den farklı olarak daha düşük frekansta sinyal veren 1679  $\text{cm}^{-1}$  de  $\text{C}=\text{O}$  gerilme titreşimleri ve 1538  $\text{cm}^{-1}$  de  $\text{C}=\text{N}$  sinyalleri görülmektedir.



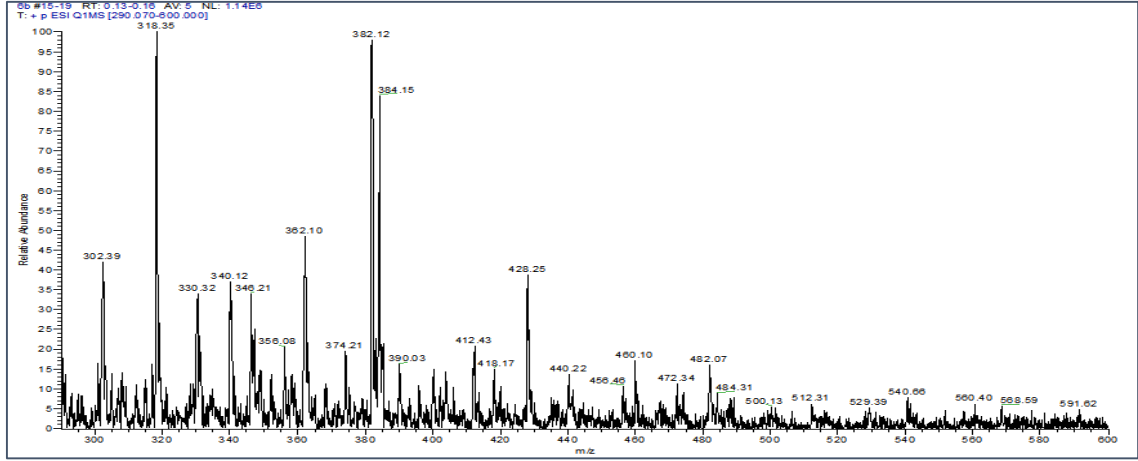
Şekil 93. 6b nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

6b nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 1.11 ppm de komşu protonlarda dolayı triplete yarılmış metil piki, 2.34 ve 2.35 ppm de singlet metil pikleri, 3.50 ppm de metil gruba bağlı kuartet yarılmış gösteren metilen piki, 4.92 ppm de azot atomuna bağlı singlet metilen piki, 7.23 ile 7.74 ppm aralığında çoklu aromatik proton pikleri ve 8.11, 9.36, 10.29 ppm de singlet  $-\text{NH}$  protonlarına ait pikler görülmektedir.



Şekil 94. 6b nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

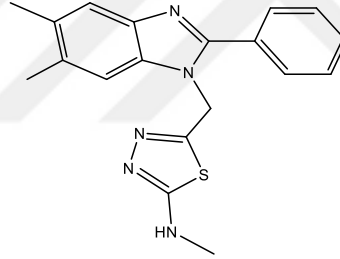
6b nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 14.90 ppm de metilene bağlı metil piki, 20.37 ve 20.59 ppm de benzimidazol halkasına bağlı metil pikleri, 38.98 ppm de metil grubuna bağlı metilen, 46.28 ppm de azot atomuna bağlı metilen pikleri, ( $\text{NCH}_2$ ), 111.37 ile 141.40 ppm arasında aromatik karbon pikleri, 153.00 ppm de benzimidazol  $\text{C}_2$  piki, 167.45 ppm de  $\text{C}=\text{O}$  karbon ve 170.93 ppm de ise  $\text{C}=\text{S}$  karbon pikleri görülmektedir.



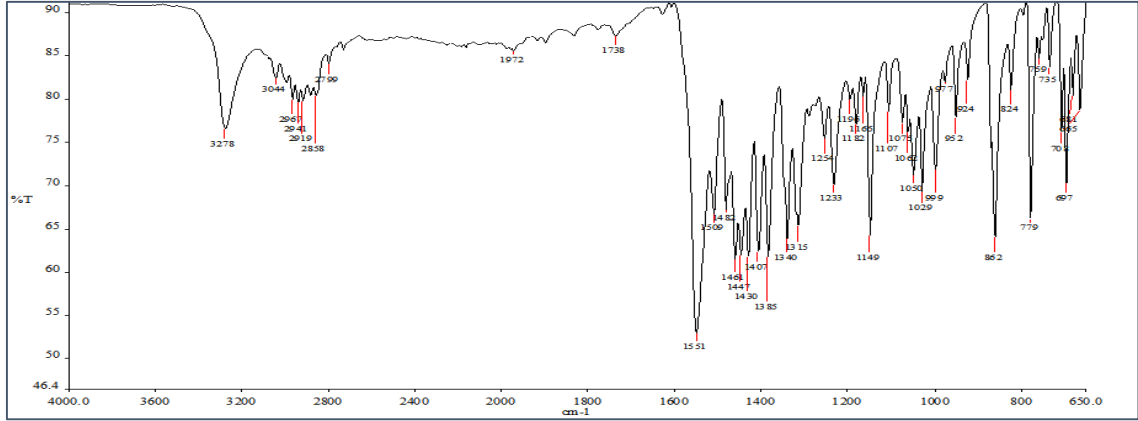
**Şekil 95.** 6b nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

6b nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 382.12'da  $[M+H]^+$  moleküler iyon sinyali görülmektedir.

**7a nolu bileşiğe ait spektrum verileri:**

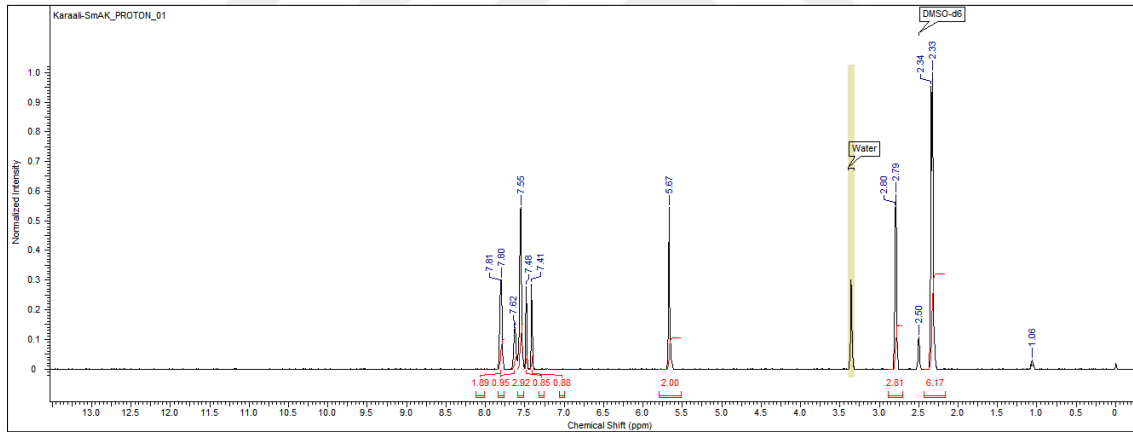


Erime noktası 212-214 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3278 (NH), 2967, 2919 (Ar-CH), 2858 (Alifatik-CH), 1551 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.67 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.41-7.55 (m, 5H, ArH), 7.62 (s, 1H, NH), 7.79-7.81 (m, 2H, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 20.34 (CH<sub>3</sub>), 20.71 (CH<sub>3</sub>), 31.58 (CH<sub>3</sub>), 43.72 (NCH<sub>2</sub>), ArC [111.41, 119.79, 129.24, 129.56, 130.20, 130.35, 131.39, 132.01, 134.50, 141.70, 152.43 (benzimidazol-C<sub>2</sub>), 153.51 (tiyadiazol-C<sub>5</sub>), 170.32 (tiyadiazol-C<sub>2</sub>)]; ESI-MS m/z (%) C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>S  $[M+H]^+$  350.06 (100).



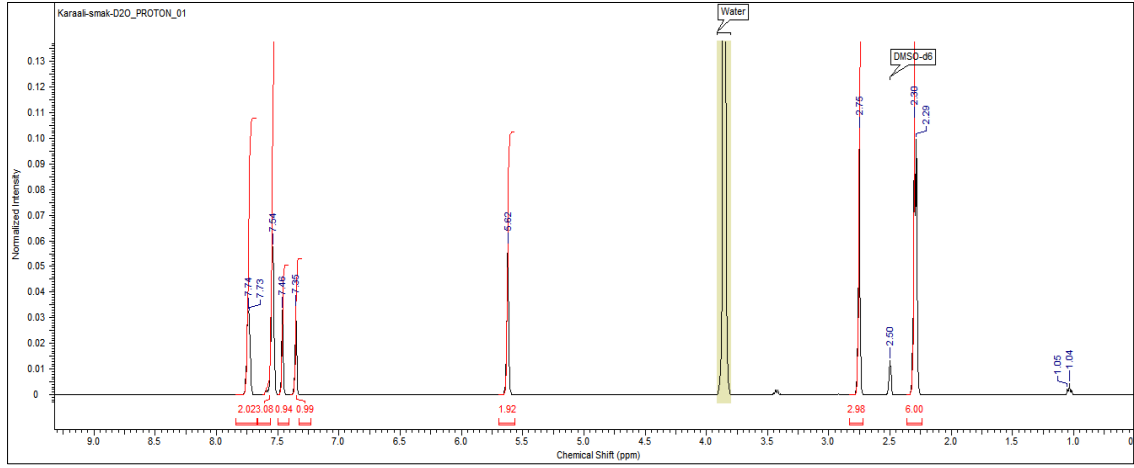
Şekil 96. 7a nolu bileşiğin IR spektrumu

7a nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, karbotiyamid bileşiğinde görülen 3358 ve 3208  $\text{cm}^{-1}$  deki  $-\text{NH}$  sinyallerinin yerini 3278  $\text{cm}^{-1}$  de 7a bileşiğinde ki  $-\text{NH}$  gerilme titreşimi almıştır. Yine karbotiyamid bileşiğinin 1679  $\text{cm}^{-1}$  de ki  $\text{C}=\text{O}$  gerilme titreşimleri kaybolmuş ve 1538  $\text{cm}^{-1}$  de görülen  $\text{C}=\text{N}$  sinyali 1551  $\text{cm}^{-1}$ e kaymıştır.

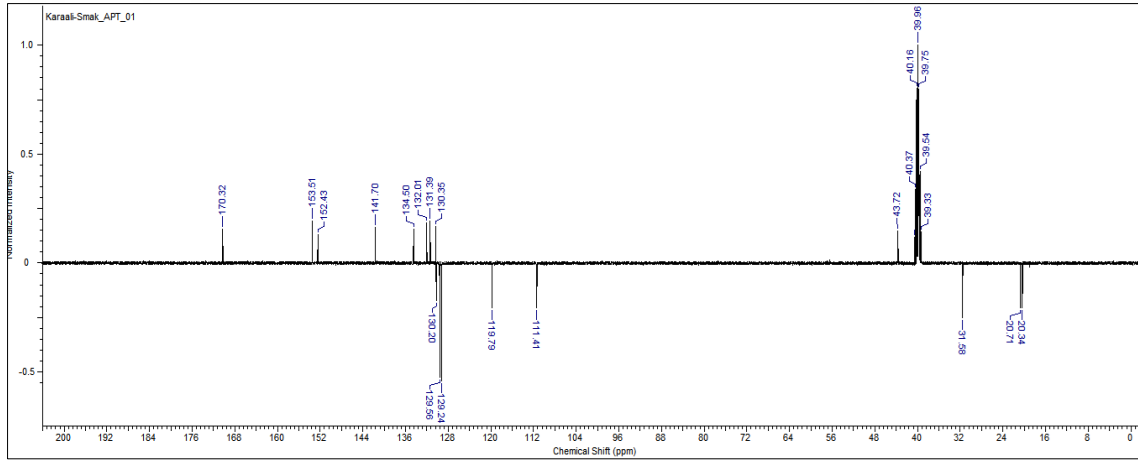


Şekil 97. 7a nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

7a nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde, 2.33 ve 2.34 ppm de singlet metil pikleri, 2.79 ppm de tiyadiazol halkasına bağlı singlet metil piki, 5.67 ppm de azot atomuna bağlı metilen piki, 7.41 ile 7.81 ppm aralığında çoklu aromatik pikleri gözlenmektedir. Aromatik pikler arasında olduğunu  $\text{D}_2\text{O}$  ile ispatladığımız singlet  $-\text{NH}$  protonu 7.62 ppm de sinyal vermiştir.

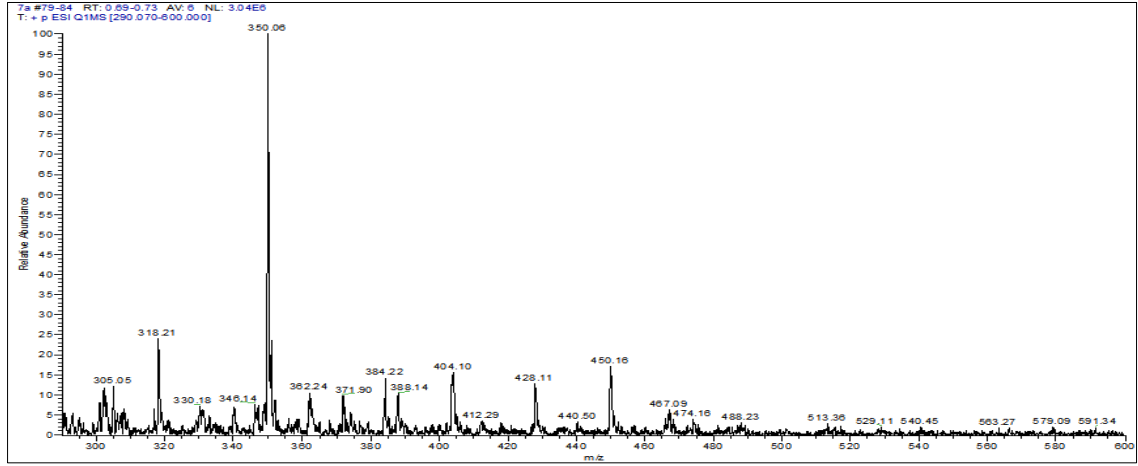


Şekil 98. 7a nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR+  $\text{D}_2\text{O}$  spektrumu



Şekil 99. 7a nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

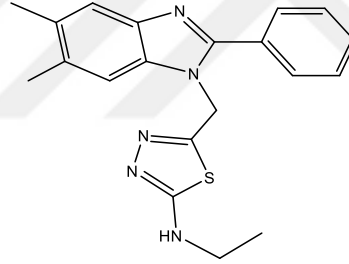
7a nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 20.34, 20.71 ppm de metil pikleri, 31.58 ppm de tiyadiazol halkasına bağlı metil piki, 43.72 ppm de azot atomuna bağlı metilen piki, 111.41 ile 141.70 ppm aralığında aromatik karbon pikleri, 152.43 ppm de benzimidazol- $\text{C}_2$ , 153.51 ppm de tiyadiazol- $\text{C}_5$  ve 170.32 ppm de tiyadiazol- $\text{C}_2$  karbon pikleri görülmektedir.



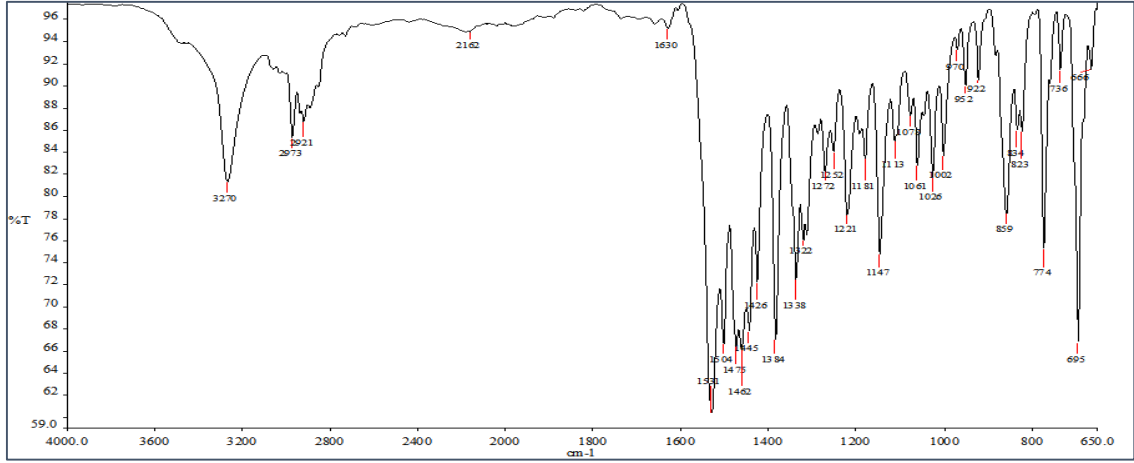
Şekil 100. 7a nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

7a nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 350.06'da  $[M+H]^+$  moleküler iyon sinyali görülmektedir.

#### 7b nolu bileşiğe ait spektrum verileri:

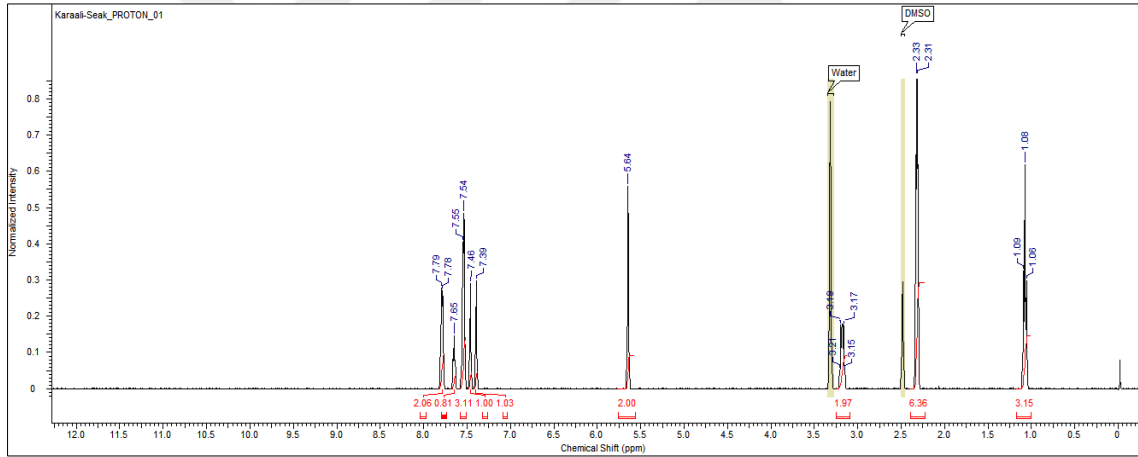


Erime noktası 182-184 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3270 (NH), 2973 (Ar-CH), 1531 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 1.08 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=8$  Hz), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.18 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=8$  Hz), 5.64 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.39 (s, 1H, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.53-7.55 (m, 3H, ArH), 7.65 (s, 1H, NH), 7.78 (d, 2H, ArH,  $J=4$ Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 14.61 ( $\text{CH}_3$ ), 20.34 ( $\text{CH}_3$ ), 20.71 ( $\text{CH}_3$ ), 39.87 ( $\text{CH}_2$ ), 43.66 ( $\text{NCH}_2$ ), ArC [111.42, 119.78, 129.24, 129.56, 130.20, 130.35, 131.38, 131.99, 134.50, 141.68, 152.42 (benzimidazol- $\text{C}_2$ ), 153.31 (tiyadiazol- $\text{C}_5$ ), 169.36 (tiyadiazol- $\text{C}_2$ )]; ESI-MS  $m/z$  (%)  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$   $[M+H]^+$  364.13 (100).



**Şekil 101.** 7b nolu bileşiğin IR spektrumu

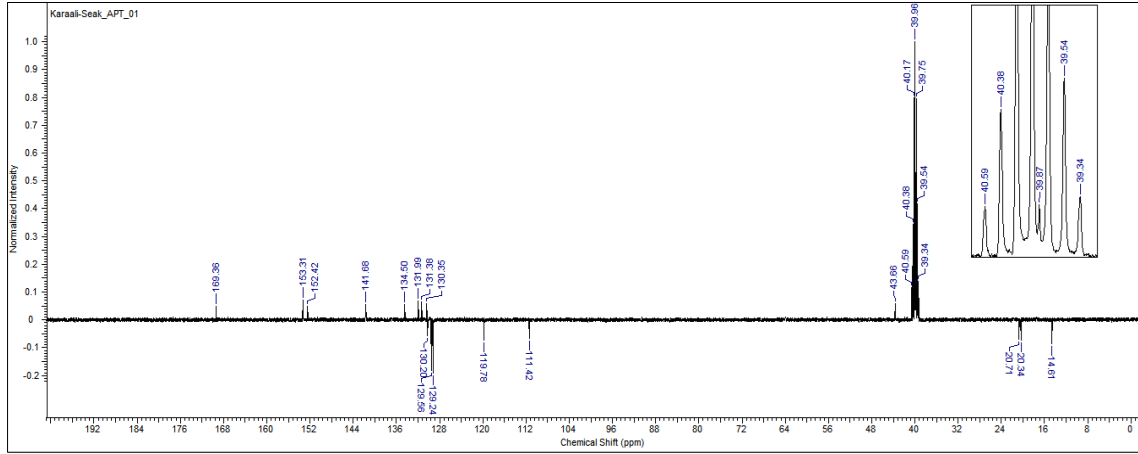
7b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde,  $3270\text{ cm}^{-1}$  de  $-\text{NH}$  gerilme titreşimleri,  $1531\text{ cm}^{-1}$  de ise  $\text{C}=\text{N}$  sinyali görülmektedir.



**Şekil 102.** 7b nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

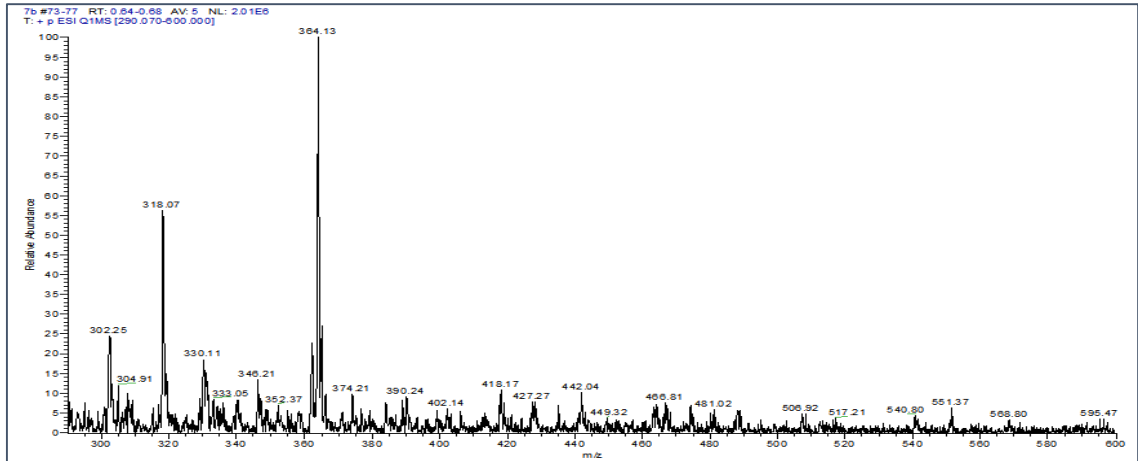
7b nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde, 1.08 ppm de metilen pikinden dolayı triplet metil piki, 2.31 ve 2.33 ppm de benzimidazol halkasına bağlı metil pikleri, 3.18 ppm de metil grubundan dolayı kuartet yarılma gösteren metilen piki, 5.64 ppm de azot atomuna bağlı metilen piki, 7.39 ile 7.79 ppm aralığına çoklu aromatik proton pikleri ve 7.65 ppm de tiyadiazol halkasına bağlı  $-\text{NH}$  protonları görülmektedir.





**Şekil 103.** 7b nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

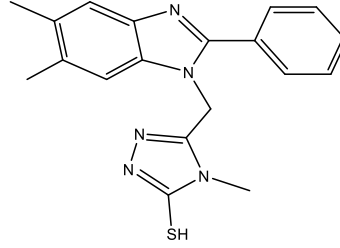
7b nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 14.61 ppm de metilene bağlı metil piki, 20.34 ve 20.71 ppm de benzimidazol halkasına bağlı metil pikleri, 39.87 ppm de metil grubuna bağlı metilen piki, 43.66 ppm de azot atomuna bağlı metilen piki, 111.42 ile 141.68 ppm aralığında aromatik karbon pikleri, 152.42 ppm de benzimidazol- $\text{C}_2$ , 153.31 ppm de tiyadiazol- $\text{C}_5$  ve 169.36 ppm de tiyadiazol- $\text{C}_2$  karbon pikleri görülmektedir.



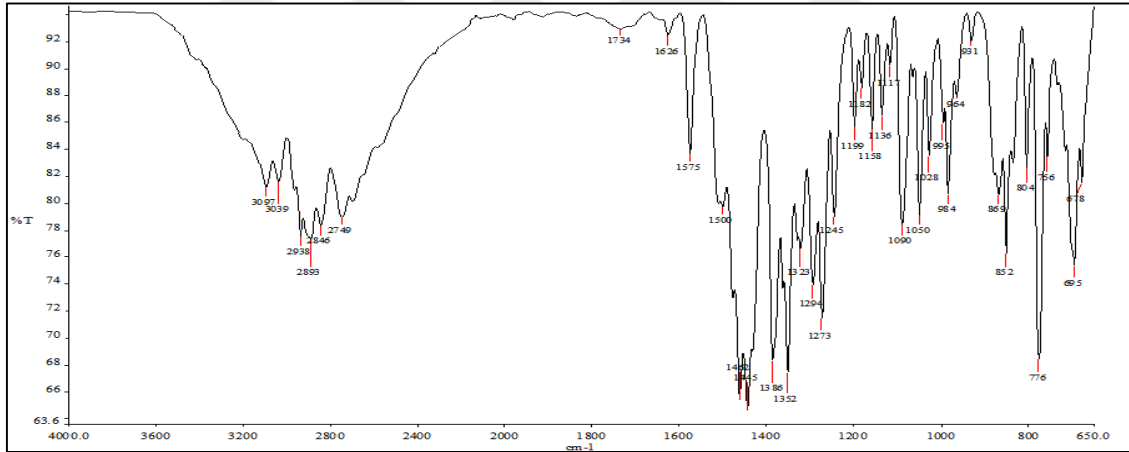
**Şekil 104.** 7b nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

7b nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 364.13'da  $[\text{M}+\text{H}]^+$  moleküler iyon sinyali görülmektedir.

### 8a nolu bileşiğe ait spektrum verileri:

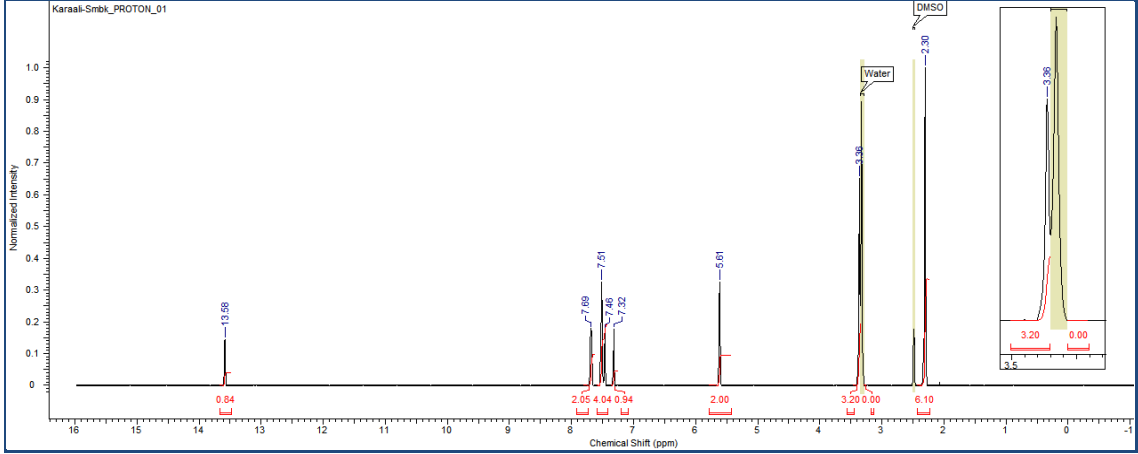


Erime noktası 240 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3097, 3039 (Ar-CH), 2938, 2893 (Alifatik-CH), 2749 (SH), 1575, 1500 (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 2.30 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.61 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.51-7.69 (m, 5H, ArH), 13.58 (s, 1H, SH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 20.34 ( $\text{CH}_3$ ), 20.58 ( $\text{CH}_3$ ), 30.31 ( $\text{CH}_3$ ), 39.33-40.58 ( $\text{DMSO-}d_6+\text{NCH}_2$ ), ArC [111.39, 119.65, 129.31, 130.19, 130.22, 131.29, 131.99, 134.89, 141.41, 148.98 (benzimidazol- $\text{C}_2$ ), 152.72 (triazol- $\text{C}_5$ ), 167.94 (triazol- $\text{C}_3$ )]; ESI-MS  $m/z$  (%)  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  350.20 (54).



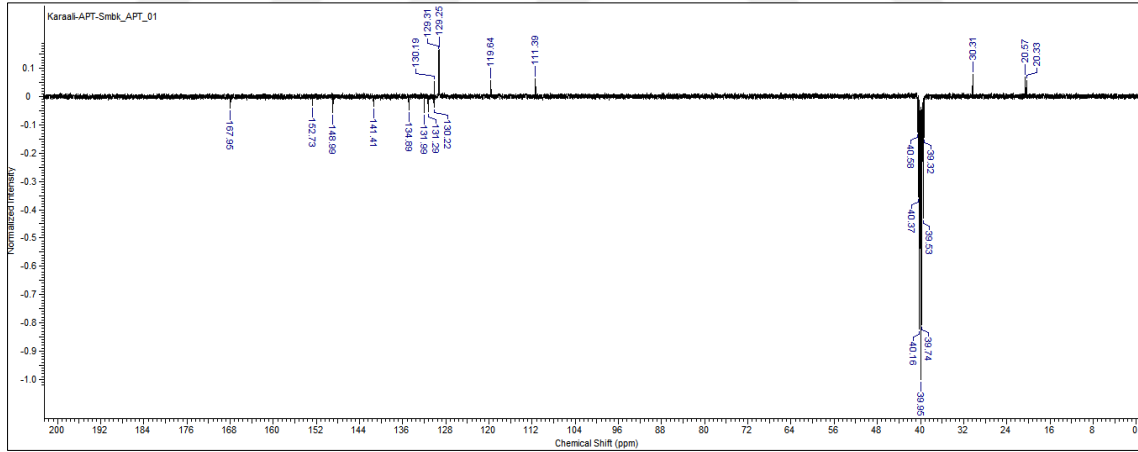
Şekil 105. 8a nolu bileşiğin IR spektrumu

8a nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, karbotiyoamid bileşiğinde (6a) 3371 ve 3319  $\text{cm}^{-1}$  de görülen  $-\text{NH}$  ve 1686  $\text{cm}^{-1}$  de ki karbonil sinyalleri kaybolmuş ve 8a bileşiğine ait 3097 ve 3039  $\text{cm}^{-1}$  de aromatik  $-\text{CH}$ , 2938 ve 2893  $\text{cm}^{-1}$  de alifatik  $-\text{CH}$ , 2749  $\text{cm}^{-1}$  de  $-\text{SH}$ , 1575 ve 1500  $\text{cm}^{-1}$  de  $\text{C}=\text{N}$  gerilme titreşimleri görülmektedir.



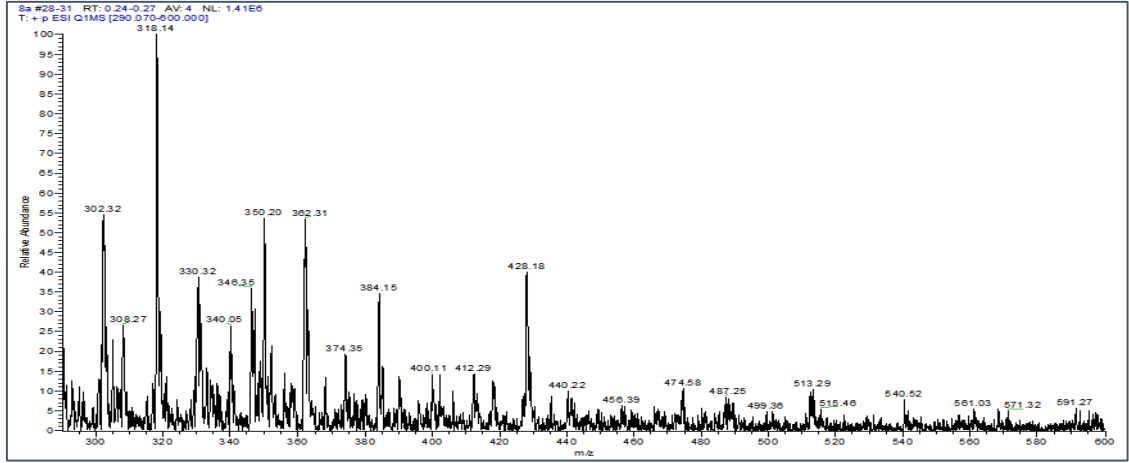
Şekil 106. 8a nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

8a nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 2.30 ppm de üst üste çakışık halde 6 proton değerinde benzimidazol halkasına bağlı iki metil piki, 3.36 ppm de singlet triazol halkasına bağlı metil piki, 5.61 ppm de azot atomuna bağlı singlet metilen piki, 7.32 ile 7.69 ppm aralığında çoklu aromatik proton pikleri, 13.58 ppm de  $-\text{SH}$  proton piki görülmektedir.



Şekil 107. 8a nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

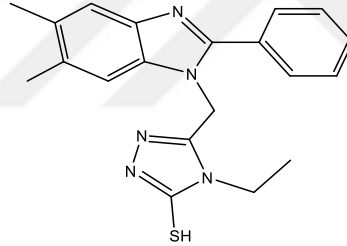
8a nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 20.34 ve 20.58 ppm de benzimidazol halkasına bağlı metil pikleri, 30.31 ppm de triazol halkasına bağlı metil piki, 39.33-40.58 ppm aralığında DMSO- $d_6$  pikleri arasında azot atomuna bağlı metilen piki, 111.39 ve 141.41 ppm aralığında aromatik karbon pikleri, 148.98 ppm de benzimidazol- $\text{C}_2$ , 152.72 ppm de triazol- $\text{C}_5$  ve 167.94 ppm de triazol- $\text{C}_3$  karbon pikleri görülmektedir.



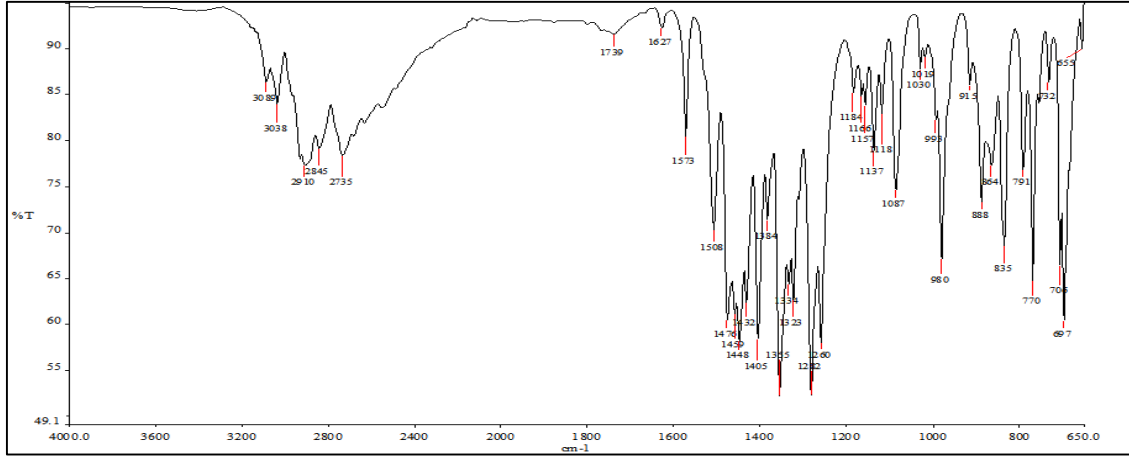
**Şekil 108.** 8a nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

8a nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 350.20'da  $[M+H]^+$  moleküler iyon sinyali görülmektedir.

**8b nolu bileşiğe ait spektrum verileri:**

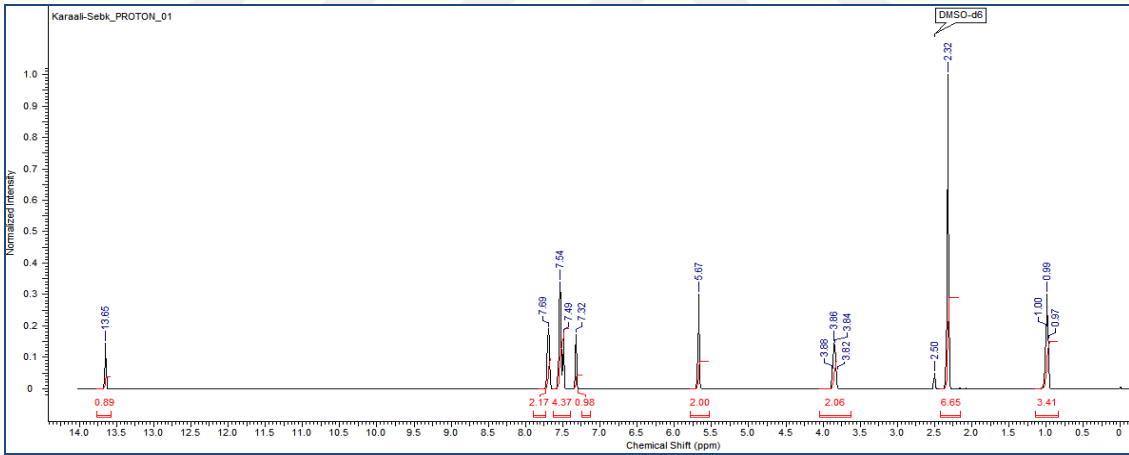


Erime noktası 259-261 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) 3089, 3038 (Ar-CH), 2910, 2845 (Alifatik-CH), 2735 (SH), 1573, 1508 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 0.99 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 8$  Hz), 2.32 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 8$  Hz), 5.67 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.49-7.54 (m, 4H, ArH), 7.69 (s, 2H, ArH), 13.65 (s, 1H, SH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 13.44 ( $\text{CH}_3$ ), 20.33 ( $\text{CH}_3$ ), 20.67 ( $\text{CH}_3$ ), 38.84 ( $\text{CH}_2$ ), 40.44 ( $\text{NCH}_2$ ), ArC [111.31, 119.77, 129.26, 130.23, 130.26, 131.31, 132.05, 134.90, 141.49, 148.32 (benzimidazol- $\text{C}_2$ ), 152.62 (triazol- $\text{C}_5$ ), 167.41 (triazol- $\text{C}_3$ )]; ESI-MS m/z (%)  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$   $[M+H]^+$  364.05 (16).



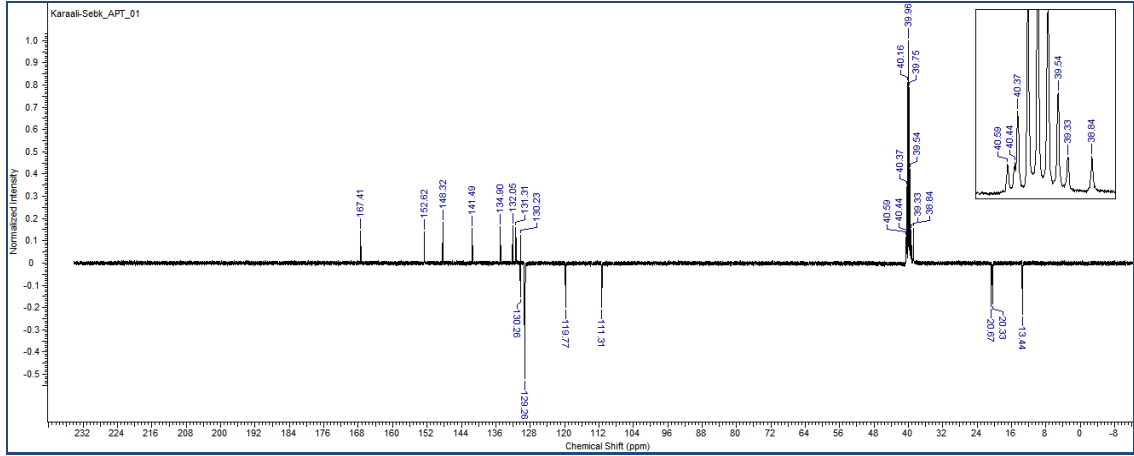
Şekil 109. 8b nolu bileşiğin IR spektrumu

8b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, karbotiyoamid bileşiğinde (6b) görülen  $\text{-NH}$  ve  $\text{C=O}$  gerilme sinyalleri kaybolmuş ve yerine  $3089$  ve  $3038 \text{ cm}^{-1}$  de aromatik  $\text{-CH}$ ,  $2910$  ve  $2845 \text{ cm}^{-1}$  de alifatik- $\text{CH}$ ,  $2735 \text{ cm}^{-1}$  de  $\text{SH}$  ve  $1573$  ile  $1508 \text{ cm}^{-1}$  de  $\text{C=N}$  gerilme titreşim sinyalleri gelmiştir.



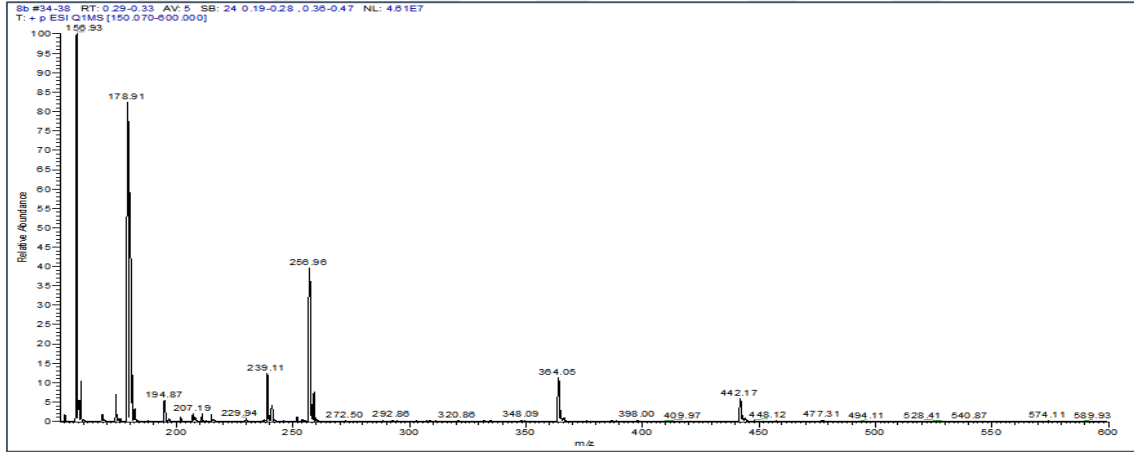
Şekil 110. 8b nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

8b nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde,  $0.99$  ppm de bağlı olduğu metilenden ötürü triplet yarıma gösteren metil piki,  $2.32$  ppm de çakışık konumda benzimidazol halkasına bağlı metil pikleri,  $3.85$  ppm de metil grubundan dolayı kuartet yarıma gösteren metilen piki,  $5.67$  ppm de singlet azot atomuna bağlı metilen piki,  $7.32$  ile  $7.69$  ppm de çoklu aromatik proton pikleri ve  $13.65$  ppm de  $\text{-SH}$  proton piki görülmektedir.



Şekil 111. 8b nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) spektrumu

8b nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde, 13.44 ppm de metilene bağlı metil piki, 20.33 ve 20.67 ppm de benzimidazol halkasına bağlı metil pikleri, 38.84 ppm de metil grubuna bağlı metilen piki, 40.44 ppm de azot atomuna bağlı metilen piki, 111.31 ile 141.49 ppm aralığında aromatik karbon pikleri, 148.32 ppm de benzimidazol- $\text{C}_2$  ve 152.62 ppm de triazol- $\text{C}_5$  ve 167.41 ppm de triazol- $\text{C}_3$  karbon pikleri görülmektedir.



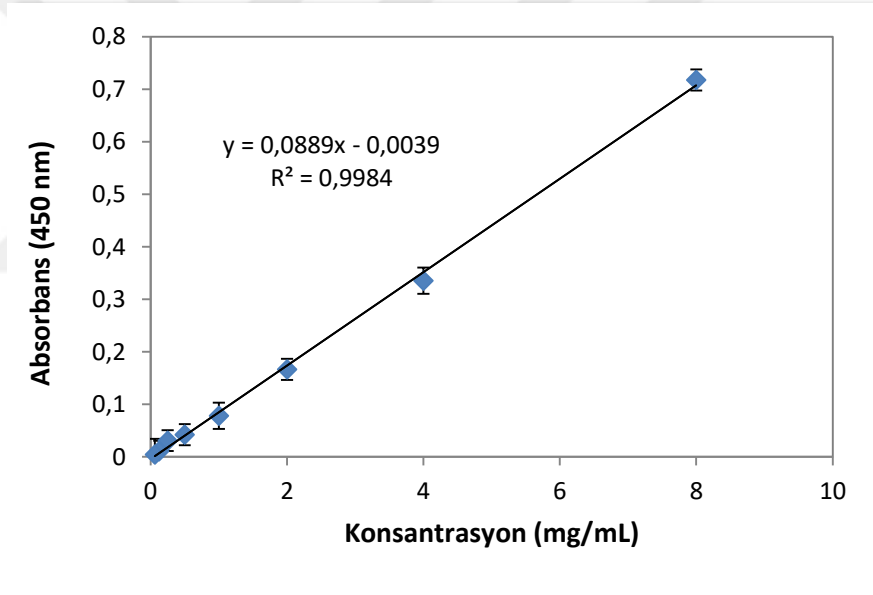
Şekil 112. 8b nolu Bileşiğin ESI-MS spektrumu

8b nolu bileşiğin ESI-MS spektrumunda, 364.05'da  $[\text{M}+\text{H}]^+$  moleküler iyon sinyali görülmektedir.

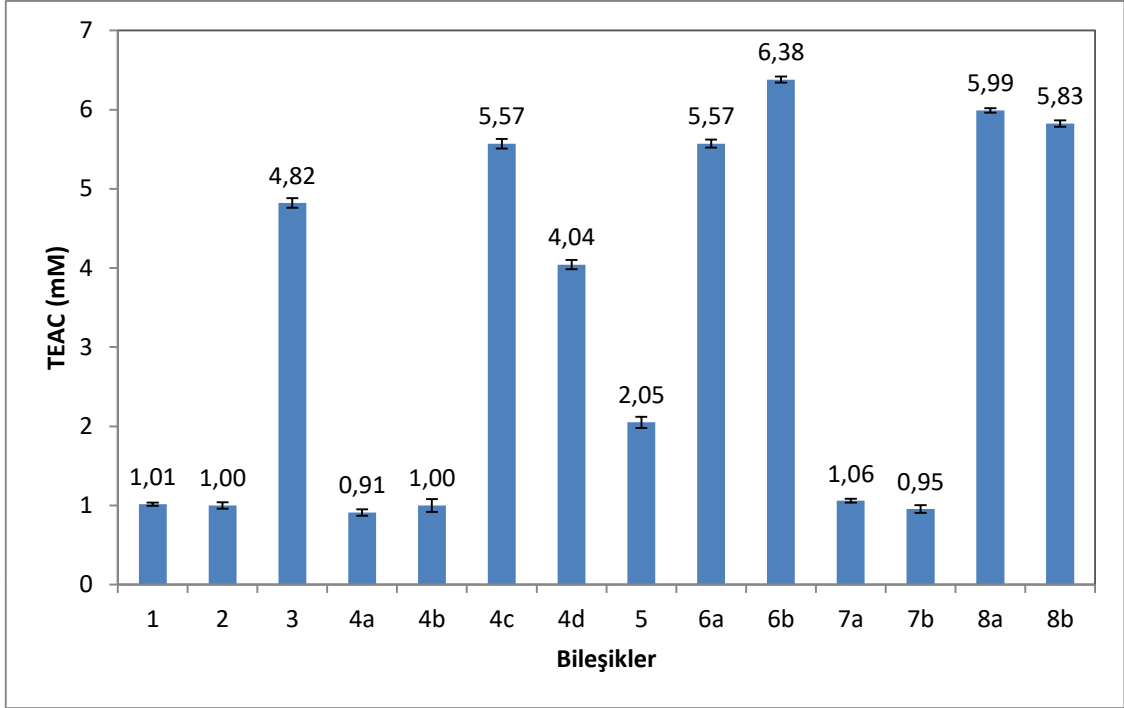
## 3.2. Biyolojik

### 3.2.1. Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC)

Yöntemin esası antioksidan bileşenle karşılaşan kuprak reaktifinin (bis(neokuproin)bakır(II) katyon[Cu(II)-Nc] oluşturduğu şelatın (Cu(I)-neokuproin (Nc) şelat) sarı-turuncu rengin 450 nm'de maksimum absorbans vermesine dayanmaktadır. CUPRAC metoduna göre standart grafikten (Şekil 113) bileşikler için TEAC değerleri hesaplandı. En yüksek TEAC değeri 6b nolu bileşik için 6.38 mM Troloks<sup>®</sup>/mg madde olarak hesaplandı. 3, 4c, 6a, 8a ve 8b nolu bileşikler için TEAC değerleri sırasıyla 4,82; 5,57; 5,57; 5,99 ve 5,83 mM Troloks<sup>®</sup>/mg madde olarak bulundu (Şekil 114).



Şekil 113. Troloks<sup>®</sup> standart grafiği



Şekil 114. Sentezlenen bileşiklerin CUPRAC yöntemine göre TEAC sonuçları

### 3.2.2. DPPH• Radikal Temizleme Yöntemi

DPPH yöntemi mor renkteki serbest radikalın renginin antioksidan bileşenle karşılaşmasıyla beraber, indirgenen radikalın zamanla renginin mordan sarıya dönmesi ve 517 nm'deki absorbans azalmasına dayanan bir metottür. 120 µg/mL nihai konsantrasyonda en iyi radikal temizleme aktivitesini 6b ve 5 numaralı bileşiklerin sergilediği görülmektedir (Tablo 1). Tablo 1'e bakıldığında 30 µg/mL nihai konsantrasyonda 5, 6a, 6b ve 8a numaralı bileşiklerin ortamda var olan DPPH radikalının % 79,86'sını, 69,00'unu, 71,71'ini ve 50,43'ünü temizlediği gözlemlendi (Tablo 1).



**Tablo 1.** Sentezlenen bileşiklerin ve standartların 120; 60; 30; 15; 7,5 ve 3,75 µg/mL nihai konsantrasyonlarda % DPPH radikal temizleme aktiviteleri

Bileşikler ve Standartlar	120 µg/mL	60 µg/mL	30 µg/mL	15 µg/mL	7,5 µg/mL	3,75 µg/mL
1	7,14	6,29	6,29	6,00	5,71	5,71
2	7,43	7,29	7,14	7,14	7,00	7,00
3	59,14	53,00	46,00	32,14	27,71	19,29
4a	8,86	8,43	8,43	8,14	8,00	7,86
4b	7,86	5,86	5,71	5,71	5,57	5,57
4c	8,86	8,86	8,57	8,57	8,43	8,14
4d	11,43	10,86	10,29	9,00	8,43	7,29
5	90,71	87,40	79,86	64,14	21,57	14,71
6a	88,86	80,86	69,00	51,00	43,29	33,86
6b	91,00	82,86	71,71	55,43	44,71	40,86
7a	8,57	8,57	8,43	8,14	7,86	7,43
7b	11,14	10,71	9,86	9,43	9,00	7,86
8a	82,71	69,57	50,43	38,29	26,71	13,86
8b	45,29	35,86	29,57	23,57	17,86	14,14
Kateşin	90,71	90,71	90,71	85,57	60,43	44,71
Askorbik Asit	90,71	90,71	90,71	82,29	50,86	19,29
Troloks®	90,71	90,71	85,86	80,14	65,57	25,43

### 3.2.3. ABTS<sup>+</sup> Radikal Temizleme Aktivitesi

ABTS<sup>+</sup> katyonik radikali ABTS'nin potasyum persülfat tarafından yükseltgenmesi ile oluşur ve bu mono katyonik radikal antioksidan bileşenler tarafından indirgenir. Böylece radikalın mavi-yeşil rengi kaybolur ve 734 nm'deki absorpsiyon azalır. Tablo 2'ye bakıldığında 3, 4c, 6a, 6b, 8a ve 8b nolu bileşiklerin (TEAC değeri yüksek olan bileşikler) çok iyi radikal süpürme aktivitesi gösterdiği görülmektedir. 3,0 µg/mL nihai konsantrasyonda reaksiyon ortamındaki ABTS<sup>+</sup> radikalının %50'sinden fazlasını temizleyen bileşikler 3, 5, 6a, 6b, 8a ve 8b numaralı bileşiklerdir.

Sentezlenen bileşiklerin bakır indirgeme aktiviteleri (TEAC değerleri) ile ABTS<sup>•+</sup> radikali temizleme aktivitesi arasında pozitif bir ilişkili olduğu söylenebilir. Çünkü bakır indirgeme aktivitesi yüksek olan bileşiklerin radikal süpürme aktivitelerinde yüksek olduğu gözlemlendi.

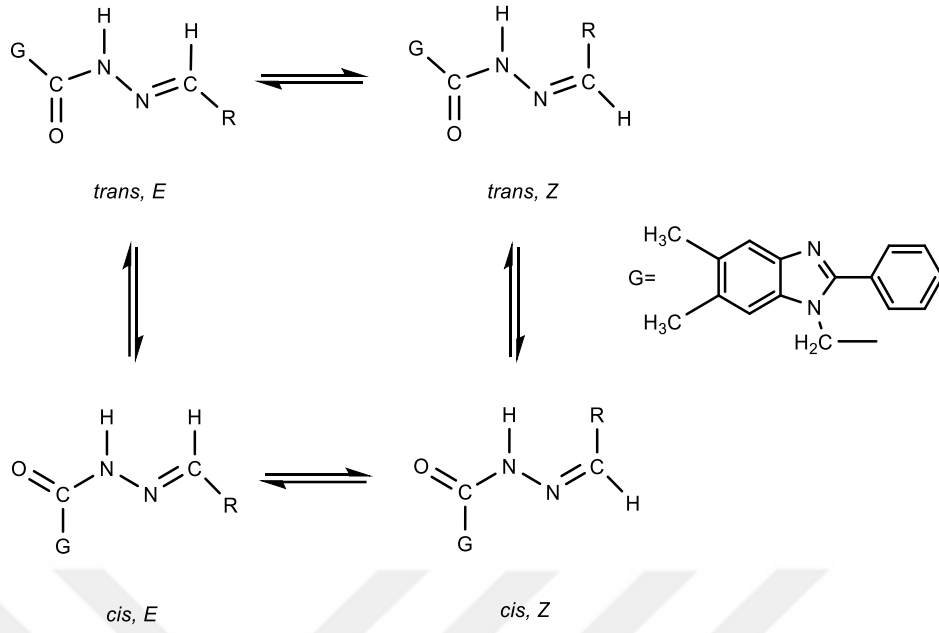
**Tablo 2.** Sentezlenen bileşiklerin ve standartların 24; 12; 6; 3; 1,5 ve 0,75 µg/mL nihai konsantrasyonlarda % ABTS<sup>•+</sup> radikal temizleme aktiviteleri

Bileşikler ve Standartlar	12,0 µg/mL	6,0 µg/mL	3,0 µg/mL	1,5 µg/mL	0,75 µg/mL	0,375
1	14,57	12,57	11,71	11,43	11,00	10,56
2	13,86	12,86	12,43	12,14	11,71	10,11
3	91,43	91,14	67,43	37,71	17,14	9,45
4a	13,29	12,14	11,86	11,29	11,14	10,32
4b	11,29	11,14	11,00	10,86	10,71	9,98
4c	77,86	66,86	45,71	31,57	22,57	15,39
4d	85,86	71,29	31,71	18,57	13,86	9,59
5	91,43	91,29	72,86	44,14	28,00	10,13
6a	91,29	91,29	74,00	43,57	31,00	15,43
6b	91,29	91,29	77,86	47,43	30,29	14,93
7a	11,71	10,29	10,14	10,00	9,86	8,86
7b	14,00	12,00	11,86	11,29	10,43	10,10
8a	91,43	91,29	79,14	46,43	21,71	8,78
8b	91,43	91,29	74,86	41,71	23,43	9,69
Kateşin	91,43	90,71	85,43	43,43	21,86	11,55
Askorbik Asit	91,43	90,71	75,00	36,43	18,14	9,67
Troloks <sup>®</sup>	91,43	90,71	67,57	45,00	20,86	10,19

#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

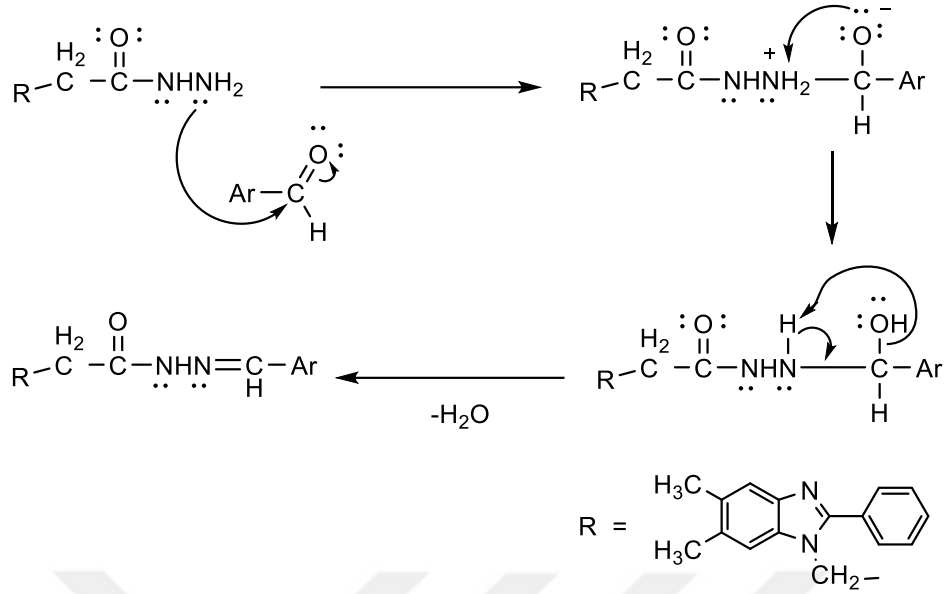
Bu çalışma da 13'ü orijinal toplam 14 madde sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiştir. Başlangıç bileşiklerimizden olan etil imidofenilasetat hidroklorür bileşiği literatür de bildirilen yöntemle göre hazırlanmıştır (Pinner, 1892). Deneysel çalışmalarımızın ikinci basamağında literatür de kayıtlı olan (CAS Registry Number: 14313-45) fakat yeni bir yöntem ile 5,6-dimetil-2-fenil-1*H*-benzimidazol bileşiği (1), 1,2-diaminobenzen ve etilimidofenilasetat hidroklorür'ün mutlak metanol içerisinde oda sıcaklığında ki reaksiyonundan elde edilmiştir. Bir sonraki basamakta ise 1 nolu bileşiğin asidik karakterdeki –NH protonunun K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile koparılması ve ardından oluşan nükleofilik özellikte ki benzimidazol azot atomunun etilbromoasetat bileşiğine nükleofilik saldırısı sonucu karşılık gelen benzimidazol etilasetat esteri (2) sentezlenmiştir. Ardından asetohidrazit bileşiği (3), hidrazin hidrat bileşiğinin benzimidazol etilasetat esterik karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı sonucu elde edilmiştir.

Asetohidrazit bileşiğinin (3) çeşitli aldehitlerle reaksiyonu sonucu Schiff bazlı benzimidazol yapıları (4a-d) yüksek verimde elde edilmiştir. Bu yapılar –C=N imin bağından ötürü E/Z geometrik izomerleri ve *cis-trans* amid konformerleri olarak bulunabilirler (Şekil 115). Literatür çalışmalarında imin bağı içeren bileşikler DMSO gibi polar çözücüler içerisinde yüksek oranda E geometrik izomeri şeklinde bulunduğu ve Z izomerik yapısının ise polaritesi çok daha düşük çözücülerde daha baskın olduğu bildirilmiştir. Bu tür bileşiklerin NMR spektrumlarında E izomerlerinin denge halindeki *cis-trans* konformerleri ikili setler halinde bulunur ve bu dengede *cis* konformer yapısı *trans* konformer yapısına göre daha baskındır (Wyrzykiewicz vd.,1998; Galic vd., 2001) (Şekil 115).



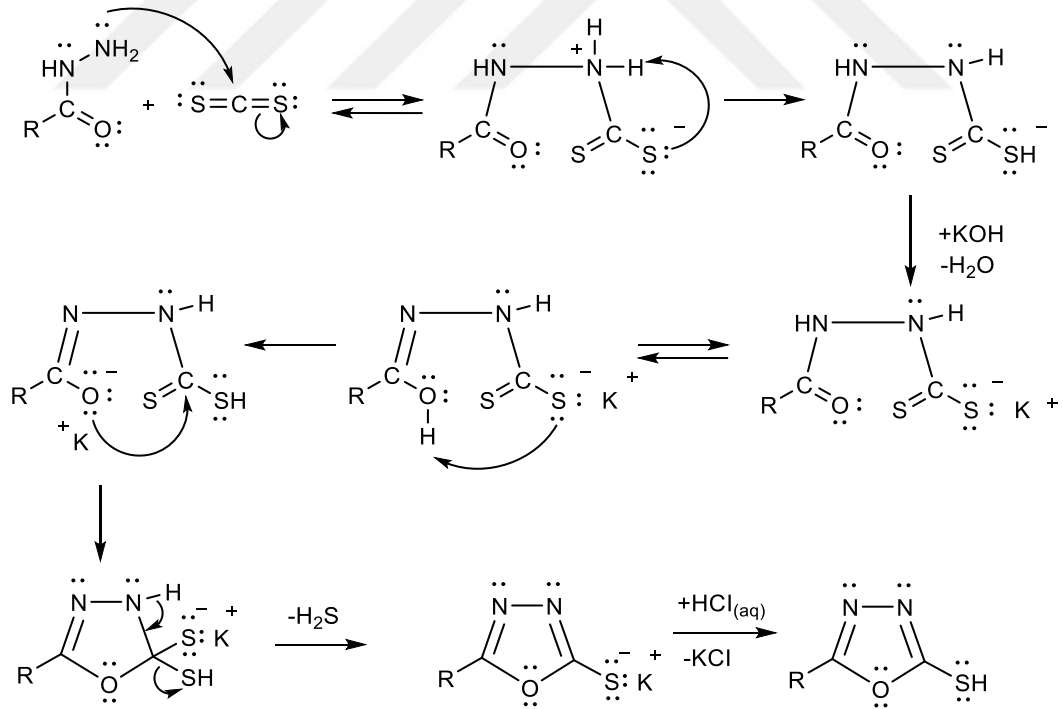
**Şekil 115.** 4a-d Bileşiklerinin E/Z Geometrik izomerleri ve *cis/trans* konformerleri

Sentezini gerçekleştirdiğimiz Schiff bazlı bileşiklerin (4a-d) DMSO- $d_6$  çözücüsünde alınan spektrumlarında bu bileşiklerin E izomerlerinin *cis-trans* konformerleri denge halinde ikili setler olarak gözlenmektedir. Literatür bilgileri baz alındığında ikili setler halinde bulunan piklerden baskın olan konformerin *cis* yapısı olduğu söylenilebilir. Schiff bazlı bileşikler, asetohidrazit bileşiğinde ki  $-\text{NH}_2$  grubunun aldehit karbonil karbonuna nükleofilik atağı ve ardından su eliminasyonu ile elde edilmişlerdir (Şekil 116).



**Şekil 116.** 4a-d bileşikleri için öngörülen mekanizma

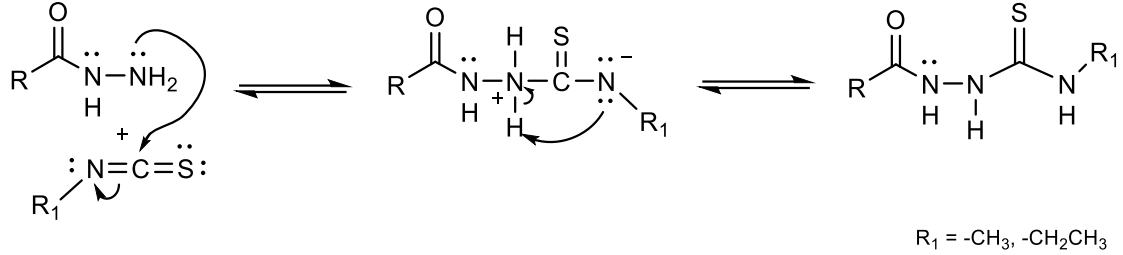
Asetohidrazit bileşiğinin (3) bazık ortamda karbondisülfür bileşiğine nükleofilik saldırısı ile başlayıp molekül içi halka kapanmasıyla 1,3,4-oksadiazol-2-tiol bileşiği (5) sentezlenmiştir (Şekil 117).



**Şekil 117.** 5 nolu bileşik için öngörülen mekanizma

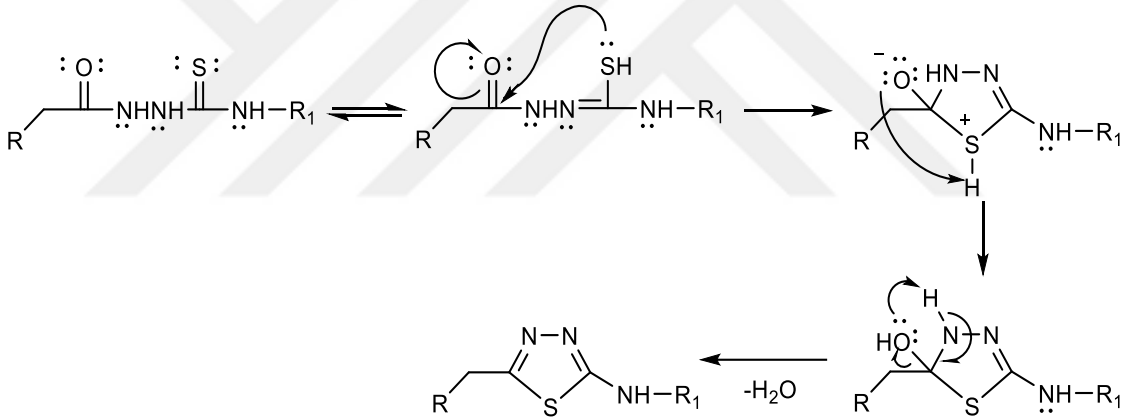
Yine asetohidrazit bileşiğinin (3) serbest amino grubunun metilizotiyosyanat ve etilizotiyosyanat bileşiklerinin tiyokarbonil karbonuna nükleofilik saldırısı ve ardından

molekül içi düzenlenme sonucu karşılık gelen karbotiyoamid bileşikleri (6a, b) elde edilmiştir (Şekil 118).



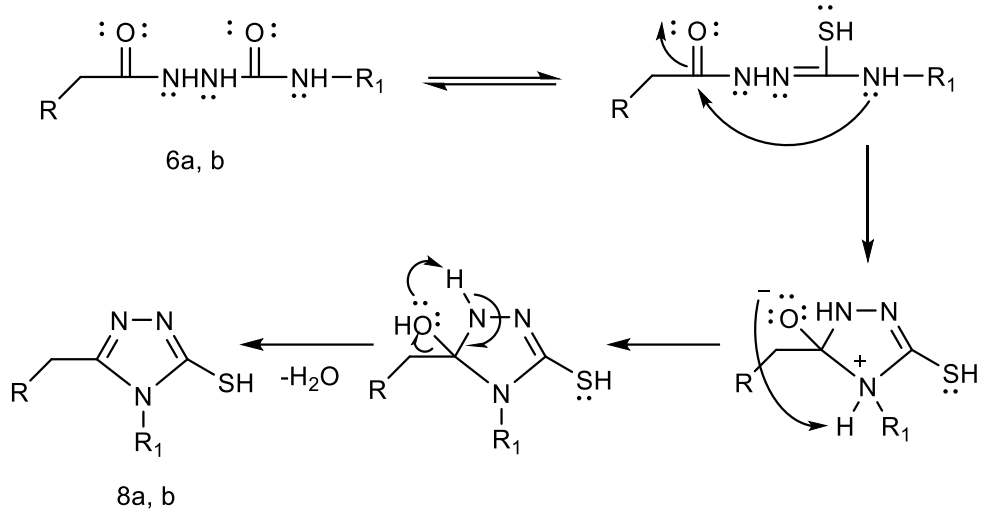
**Şekil 118.** 6a, b bileşikleri için öngörülen mekanizma

Önceki basamakta elde edilen karbotiyoamid bileşiklerinin (6a, b) soğuk ve derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içerisinde tiyokarbonil kükürt atomunun karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı ve molekül içi halkalaşma sonucu 1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşikleri (7a, b) sentezlenmiştir (Şekil 119).



**Şekil 119.** 7a, b bileşikleri için öngörülen mekanizma

Çalışmanın son basamağında, karbotiyoamid bileşiklerinin (6a, b) bazik ortamda molekül içi halka kapanması sonucu 1,2,4-triazol-3-tiol bileşikleri (8a, b) elde edilmiştir (Şekil 120). Bu çalışma kapsamında sentezlenen bütün bileşiklerin IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve ESI-MS spektrumların da gözlenen sinyaller, ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiş olup bileşiklerimizin doğruluğunu kanıtlar niteliktedir.



**Şekil 120.** 8a, b bileşikleri için öngörülen mekanizma

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasitelerini değerlendirmek amacıyla; bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite (CUPRAC) yöntemi kullanıldı. Radikal temizleme aktivitelerini incelemek amacıyla DPPH<sup>•</sup> (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve ABTS<sup>•+</sup> (2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) radikal temizleme metodları kullanıldı. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda **3**, **4c**, **6a**, **8a** ve **8b** bileşiklerinin iyi derecede antioksidan aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.

## 5. ÖNERİLER

Sentez kimyası, sentezlenen bileşikler çeşitli alanlardaki farmakolojik aktivitelerinden dolayı medisinal kimyaya önemli katkı sağlamaktadır. Benzimidazol türevi bileşiklerde geniş biyolojik aktivitelerinden ötürü sentezine çokça başvuru olan önemli bir heterosiklik bileşik sınıfıdır. Bu çalışmada 2 pozisyonunda fenil, 1 pozisyonunda oksadiazol, tiyadiazol, triazol halkası, imin bağı ve karbotiyamid yapısı içeren toplam 14 madde sentezlenmiştir. Bu yapıların ve bu yapılara bağlı –NH, -SH ve –OH gruplarının biyolojik, kimyasal aktifliği ve ayrıca bu bileşiklerin göstermiş olduğu iyi derecedeki antioksidan özellikleri bu tez çalışmasını değerli kılmıştır. Bu tez çalışması hem sentez hemde biyolojik aktiflik açısından oldukça genişletilebilir. Örneğin, sentezini gerçekleştirdiğimiz 1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (5) bileşiğinin tautomerik yapısındaki –NH grubunun formaldehit ve çeşitli aminler ile nükleofilik substitusyonu sonucu bir çok yeni aktif bileşik sentezlenebilir ve ayrıca yine oksadiazol bileşiğinin hidrazin hidrat ile uygun şartlar altında reaksiyonu sonucu triazol bileşiği elde edilebilir. Triazol bileşiklerinin devamı niteliğinde –SH protonun literatürde bildirilen bir yöntem ile tuyoetanol türevlerine dönüştürülmesi mümkündür (Karaali ve Menteşe, 2016). Ayrıca sentezlenen bileşiklerdeki asidik karaktere sahip -NH ve –SH protonlarının koparılıp çeşitli alkil halojenürler ile reaksiyonlarından birçok potansiyel biyoaktif bileşik sentezlenebilir. Biyolojik aktiflik açısından lipaz,  $\alpha$ -glukozidaz, asetilkolinesteraz ve üreaz enzim inhibisyon özellikleri incelenebilir.



## KAYNAKLAR

- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M. and Karademir, S. E., 2004.** Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins c and e, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC Method, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 7970–7981.
- Aruna, S. M., Yadav, D. B., Kenchappa, R., Sandeep, T., Chandrashekar, A. and Vinoda, B. M., 2016.** Catalytic assemble of 2-amino-5,6-dimethyl-1H-benzimidazole with carboxylic acids and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activities, *Original Research Article. Journal of Taibah University Medical Sciences*, 11(5), 418-426.
- Bachman, G. B. and Heisey, L. V., 1946.** The condensation of aldehydes and amines with nitrogenous five-atom ring systems1. *J. Am. Chem. Soc.*, 68(12), 2496-2499.
- Bahrami, K., Khodaei, M. M. and Naali, F., 2008.** Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles. *J Org Chem*, 73(17), 6835-6837.
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E. and Berset, C., 1995.** Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity, *Lebensm Wiss Technol.* 1995, 28, 25–30.
- Das, B., Holla, H. and Srinivas, Y., 2007.** Efficient (bromodimethyl) sulfonium bromide mediated synthesis of benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.*, 48(1), 61-64.
- El-Masry, A., Fahmy, H. H. and Ali, A. S. H., 2000.** Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. *Therapeutical Chemistry Department. National Research Centre, Dokki, Cairo, Egypt.*, 5(12), 1429-1438.
- Elderfield, R. C. and Kreysa, F. J., 1948.** The reaction of o-phenylenediamine and of 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives with carbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 70(1), 44-48.
- Endicott, M. M., Wick, E., Mercury, M. L. and Sherrill, M. L., 1946.** Quinazoline derivatives.1 I. The Synthesis of 4-(4'-Diethylamino-1'-methylbutyl-amino)-quinazoline (SN 11,534) and the Corresponding 2-Phenylquinazoline (SN 11,535)2. *J. Am. Chem. Soc.*, 68(7), 1299-1301.
- Fang, X. J., Jeyakkumar, P., Avula, S. R., Zhou, Q. and Zhou, C. H., 2016.** Design synthesis and biological evaluation of 5-fluorouracil-derived benzimidazoles as novel type of potential antimicrobial agent, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26(11), 2584–2588.
- Galic, N., Peric, B., Kojic-Prodic, B. and Cimerman, Z., 2001.** Structural and spectroscopic characteristics of aroylhydrazones derived from nicotinic acid hydrazide, *Journal of Molecular Structure*, 559, 187-194.

- Grenda, V. J., Jones, R. E., Gal, G. and Sletzinger, M., 1965.** Novel preparation of benzimidazoles from n-arylamidines. *New Synthesis of Thiabendazole*. *J. Org. Chem.*, 30(1), 259-261.
- Gogoi, P. and Konwar, D., 2006.** An efficient and one-pot synthesis of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon–nitrogen bonds in water. *Tetrahedron Lett.*, 47(1), 79-82.
- Horvat, A. J. M., Petrovic, M., Babic, S., Pavlovic, D. M., Asperger, D., Pelko, S., Mance, A. D. and Macan, M. K., 2012.** Analysis occurrence and fate of anthelmintics and their transformation products in the environment. *Trends. Anal. Chem.*, 31, 61-84.
- Hölljes, E. L. and Wagner, E. C., 1944.** Some reactions of nitriles as acid anammonides. *J. Org. Chem.*, 09(1), 31-49.
- Hubera, S., Antonia, F., Schickanederb, C., Schickaneder, H., Bernhardta, G. and Buschauer, A., 2015.** Stabilities of neutral and basic esters of bendamustine in plasma compared to the parent compound: kinetic investigations by HPLC, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 104, 137-143.
- Jakhar, R., Paul, S., Bhardwaj, M. and Kang, S. C., 2016.** Astemizole-Histamine induces beclin-1-independent autophagy by targeting p53-dependent crosstalk between autophagy and apoptosis. *Cancer Lett.*, 372, 89-100.
- Kalalbandi, V. K. A., Seetharamappa, J., Katrahalli, U. and Bhat, K. G., 2014.** Synthesis, crystal studies, anti-tuberculosis and cytotoxic studies of 1-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]-1H-benzimidazole derivatives. *Original Research Article, European Journal of Medicinal Chemistry*, 79, 194-202.
- Karaali, N. and Mentese, E., 2016.** Synthesis and study of antitumor activity of some new 2-(4-Methoxybenzyl)-1H-Benzimidazole derivatives bearing triazole, Oxadiazole and Ethanol Moiety. *Revue Roumaine De Chimie*, 61(3), 187-192.
- Khan, I., Tantray, M. A., Hamid, H., Alam, M. S., Kalam, A. and Dhulap, A., 2016.** Synthesis of benzimidazole based thiadiazole and carbohydrazone conjugates as glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inhibitors with anti-depressant activity, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26, 4020–4024.
- Kim, S. J. and Kool, E. T., 2006.** Sensing Metal Ions with DNA Building Blocks: Fluorescent Pyridobenzimidazole Nucleosides. *J. Am. Chem. Soc.*, 128(18), 6164-617.
- King, F. E. and Acheson, R. M., 1949.** The synthesis of benzimidazoles from orthophenylenediamines and imino-ethers. *J. Chem. Soc.*, 1396-1400.
- Koukoulaa, M., Dotsikasa, Y., Moloub, E., Schulpisc, K. H., Thodib, G., Chatzidakib M., Triantafyllib, O. and Loukas, Y. L., 2016.** Study of the effect of CYP2C19 polymorphisms on omeprazole pharmacokinetics by utilizing validated LCeMS/

- MS and real time-PCR methods. *J. Chromatogr*, 15;1047, 173-179. DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.06.046.
- Kuş, C., Ayhan, K. G., Özbey, S., Kaynak, F. B., Kaya, M., Çoban, T. and Can, E. B., 2008.** Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16, 4294–4303.
- Latham, D. W. S., Meth-Cohn, O. and Suschitzky, H., 1973.** Acid-catalysed cyclisation of onitrophenylhydrazines to N-aminobenzimidazoles. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 0(2), 41-42.
- Lin, S. N. and Yang, L., 2005.** A simple and efficient procedure for the synthesis of benzimidazoles using air as the oxidant. *Tetrahedron Lett.*, 46(25), 4315-4319.
- Meldola, R. and Kuntzen, H., 1911.** CCXXX.-Syntheses with phenol derivatives containing a mobile nitro-group. Part V. Quinoneimides, asymmetric quaternary ammonium compounds, and asymmetric carbinols (continued). *J Chem Soc Trans*, 99(0), 2034-2045.
- Menteşe, E., 2013.** Efficient microwave assisted synthesis of some new benzimidazoles containing the mebendazole nucleus. *Journal Of Chemical Research*, 3, 168-170.
- Menteşe, E., Yilmaz, F., Baltaş, N., Bekircan, O. and Kahveci, B., 2015.** Synthesis and antioxidant activities of some new triheterocyclic compounds containing benzimidazole, thiophene and 1,2,4-triazole ring. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(3), 435-441.
- Menteşe, E., Yilmaz, F., Karaali, N., Ülker, S. and Kahveci, B., 2014.** Rapid synthesis and lipase inhibition activity of some new benzimidazole and perimidine derivatives. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 40(3), 336-342.
- Nile, S. H., Kumar, B. and Park, S. W., 2013.** In vitro evaluation of selected benzimidazole derivatives as an antioxidant and xanthine oxidase inhibitors. *Chemical Bioogyl and Drug Design*, 82, 290–295.
- Ntountaniotis, D., Kellici, T., Tzakos, A., Kolokotroni, P., Tselios, T., Baldus, J. B., Glaubitz, C., Lin, S., Makriyannis, A. and Mavromoustakos, T., 2014.** The application of solid-state NMR spectroscopy to study candesartan cilexetil (TCV-116) membrane interactions. Comparative study with the AT1R antagonist drug olmesartan. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 1838, 2439-2450.
- Olveraa, S. V., Zamoraa, H. S., Cardosob, E. J., Aldretea, M. E. C., Gonzalezc, C. P. and Hadda, T. B., 2016.** In vitro anti-giardia lamblia activity of 2-aryl-3-hydroxymethylimidazo[1,2-a]pyridines and pyrimidines, individually and in combination with albendazole. *Acta. Tro*, 155, 6-10.

- Ören, Ü. and Yalçın, İ., 1996.** Kemoterapik etkili benzoksazol türevleri ve halka analogları üzerinde gerçekleştirilmiş yapı-etki ilişkileri, Ankara Ecz. Fak. Der-J. Fac. Pharm., Ankara.
- Patel, K. M., Patel, V. H., Patel, M. P. and Patel, R. G., 2002.** Monoazo disperse dyes derived from 11H-7-Amino-2-chloro-isoindolo[2,1-a] benzimidazole-11-one. *Dyes and Pigments*, 55, 53-58.
- Phillips, M. A., 1928.** CCCXVII.-The formation of 2-substituted benzimidazoles. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 0(0), 2393-2399.
- Pinner, A., 1892.** Die Imidoether und ihre Derivate. Auflage, Oppenheim, Berlin.
- Preston, P. N., 1974.** Synthesis, reactions, and spectroscopic properties of benzimidazoles. *Chem. Rev.*, 74(3), 279-314.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M. and Rice-Evans, C., 1999.** Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.*, 26, 1231-1237.
- Rogers, K. S. and Clayton, C. C., 1972.** The effects of pH on benzimidazole fluorescence. *Analytical Biochemistry*, 48, 199-201.
- Usta, A., Yılmaz, F., Kapucu, G., Baltaş, N. and Menteşe, E., 2015.** Synthesis of some new benzimidazole derivatives with their antioxidant activities. *Letters in Organic Chemistry*, 12, 227-232.
- Wagner, E. C., 1940.** Some reactions of amidines as ammonio-carboxylic acids or esters. *J. Org. Chem.*, 05(2), 133-141.
- Wang, L. Y., Zang, X. G., Shi, Y. P. and Zhang, Z. X., 2004.** Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Some Hemicyanine Dyes, *Dyes and Pigments*, 62(1), 21-25. DOI: 10.1016/j.dyepig.2003.10.019.
- Wright, J. B., 1951.** The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, 48(3), 397-541.
- Wu, Y. C., You, J. Y., Jiang, K., Xie, J. C., Li, S. L., Cao, D. and Wang, Z. Y., 2017.** Colorimetric and ratiometric fluorescent sensor for F<sup>-</sup> based on benzimidazole-naphthalene conjugate: Reversible and reusable study & design of logic gate function. *Dyes and Pigments*, 140, 47-55.
- Wyrzykiewicz, E. and Prukah, D., 1998.** New isomeric N-substituted hydrazones of 2-3 and 4-pyridinecarboxaldehydes. *Journal of Heterocyclic Chem.*, 35, 381-387.
- Yogita, B. and Om, S., 2012.** The therapeutic journey of benzimidazoles: A Review Article. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(21), 6208-6236.

**Zhang, Z. H., Yin, L. and Wang, Y. M., 2007.** An expeditious synthesis of benzimidazole derivatives catalyzed by Lewis acids. *Catalysis Communications*, 2007, 8, 1126-1131.



## ÖZGEÇMİŞ

Serdar AYDIN, 05/03/1986 tarihinde Giresun'da doğdu. İlköğretimini 1997 yılında Giresun Merkez Abacıbükü İlköğretim Okulu'nda ve Ortaöğretimini 2000 yılında Giresun Merkez Mehmet Akif Ersoy Ortaokulu'nda ve Lise öğretimini 2003 yılında Giresun Merkez Giresun Lisesi'nde tamamladı. 05/09/2006 tarihinde başladığı lisans eğitimini 10/07/2010 tarihinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde 2.46 derecesi ile tamamladı. 2011 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde Formasyon Öğrenim Belgesi almaya hak kazandı. 2015 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda başladığı yüksek lisans öğrenimini halen devam ettirmektedir. Orta seviyede İngilizce bilen Serdar AYDIN, evli ve 1 çocuk babasıdır.