

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİKRODALGA DESTEKLİ YENİ BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI
VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

SEMİHA YILMAZ ETLİK

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI


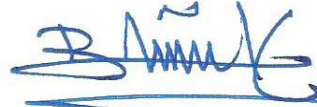

RİZE-2015

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİKRODALGA DESTEKLİ YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BAZI BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Doç.Dr. Musa ÖZİL danışmanlığında Semiha YILMAZ ETLİK tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 15/12/2015 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Ünvanı Adı Soyadı	İmzası
Başkan :	Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ	
Üye :	Prof. Dr. Bahittin KAHVECİ	
Üye :	Doç. Dr. Musa ÖZİL	



Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

ÖNSÖZ

Benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olması, benzimidazol ve türevlerinin son zamanlarda en fazla incelenen heterosiklik bileşikler arasında yer almasını sağlamıştır. Bu nedenle “Mikrodalga Destekli Yeni Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü’nde gerçekleştirilip, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalında “Yüksek Lisans Tezi” olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesi süresince beni yönlendiren, hiçbir konuda ilgi ve desteğini esirgemeyen, kendisiyle çalışma şansını yakalamaktan dolayı onur duyduğum, değerli danışman hocam Doç. Dr. Musa ÖZİL’e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünün çok değerli Öğretim Üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince IR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Arş. Gör. Fatih YILMAZ’a, kütle ve NMR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Uzman Adem DEMİR’e, biyolojik özelliklerin incelenmesindeki katkılarından dolayı Biyoloji Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Serdar ÜLKER’e, laboratuvar çalışmalarım da yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Ali BELDÜZ’e, Cansu PARLAK’a ve laboratuvarı paylaştığım bütün grup arkadaşlarıma teşekkürler.

Bu tez çalışması, 2013.102.02.2 no’lu BAP projesi kapsamında desteklenmiştir. Bu desteğinden ötürü Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi BAP birimine teşekkürlerimi sunarım.

Semiha YILMAZ ETLİK

Rize 2015

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan Mikrodalga Destekli Yeni Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. 15/12/2015

Semiha YILMAZ ETLİK

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

ÖZET

MİKRODALGA DESTEKLİ YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Semiha YILMAZ ETLİK

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

Azot içeren heterosiklik yapıların geniş ölçüde biyolojik aktivite göstermeleri, sentezlerinin organik kimya alanında her zaman ilgi çekici olmasını sağlamıştır. Bu çalışma sonucunda heterosiklik kimyada oldukça öneme sahip benzimidazol türevi 14 bileşik sentezlenerek biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bu tez çalışmasında ilk olarak literatürde kayıtlı olan imino ester bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen bu imino ester bileşiği, o-fenilendiamin ve 4-nitro-o-fenilendiamin bileşikleriyle ayrı ayrı etkileştirilerek benzimidazol bileşiklerine dönüştürülmüştür. Bir sonraki aşamada elde edilen benzimidazol bileşiklerinde N-3 azotundaki asidik proton etilbromoasetat ile yer değiştirilerek ester bileşiklerine, elde edilen ester bileşikleri ise hidrazin hidrat ile etkileştirilerek hidrazit türevlerine dönüştürülmüştür. Hidrazit türevi bileşikler karbondisülfür ile KOH varlığında reaksiyona sokularak hedef bileşiklerden ilki olan oksadiazol halkası içeren benzimidazol türevi bileşikler elde edilmiştir. Bir diğer aşamada ise hidrazit bileşikleri bu kez fenil izotiyosiyanat ile etkileştirilerek karbotiyamid türevi içeren benzimidazol bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmanın son kısmında ise elde edilen karbotiyamid türevleri asidik ortamda halka kapanması tepkimesi sonucunda tiyadiazol halkası, bazik ortamda ise halka kapanması tepkimesi sonucunda triazol halkası içeren benzimidazol bileşiklerine dönüştürülmüştür. Bileşikler klasik ve mikrodalga yöntemleri kullanılarak elde edilmiş, verim ve süre karşılaştırmaları yapılmıştır. Çalışma sonucu elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal, antilipaz, α -glukozidaz aktiviteleri incelenmiş ve kimyasal yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrometre yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

2015 , 145 sayfa

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, Triazol, Tiyadiazol, Mikrodalga, Biyolojik aktivite

ABSTRACT

MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS OF NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, ELUCIDATION OF THEIR STRUCTURES AND INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES

Semiha YILMAZ ETLİK

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

Heterocyclic compounds which containing nitrogen atom showed wide biological activities. In this reason obtaining these compounds will be important in organic chemistry. In this study, 14 benzimidazole derivatives which is more important in heterocyclic chemistry were synthesized and investigation of their some biological activities. At first stage of this study, imino ester compound was synthesis according to Pinner method. At the second stage, benzimidazole compounds were obtained from o-phenylenediamine (or 4-nitro-o-phenylenediamine) and imino ester. The next step, ester compounds were synthesized via acidic proton substituted N-3 nitrogen of this compound with substitution reaction in the presence of ethyl bromoacetate, then these compounds interaction to hydrazine hydrate for obtained hydrazide derivatives. Hydrazide compounds reacted with carbondisulfide in the presence of KOH for obtained benzimidazole derivatives containing oxadiazole ring which is the first target of compounds. The other step, hydrazide compounds were reacted with phenyl isothiocyanate for obtained to benzimidazole compounds containing carbothioamide derivatives. Final step in this study, thiadiazole derivatives obtained under acidic conditions and triazole derivatives obtained under basic conditions from carbothioamide derivatives with ring closure reactions, respectively. Most of reactions were utilized by both microwave-assisted and conventional methods for comparing yields and reaction time. All compounds obtained in this study were also investigated for antimicrobial, anti-lipase and anti-glucosidase activities. All structures of the obtained compounds were characterized by using spectroscopic techniques like IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and mass spectroscopy.

2015, 145 pages

Keywords: Benzimidazole, Triazole, Thiadiazole, Microwave, Biological activities

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XIV
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Mikrodalga Teorisi.....	2
1.2.1. Mikrodalga-Madde Etkileşimi	2
1.2.2. Mikrodalga Isıtma Mekanizması	3
1.2.2.1 Dipolar Polarizasyon.....	4
1.2.2.2 İyonik İletim.....	5
1.2.3. Mikrodalga-Çözücü Etkileşimi ve Süper Isıtma Etkisi.....	6
1.3. Kimyasal Sentezlerde Kullanılan Mikrodalga Cihazları	9
1.3.1. Tek-Mod Mikrodalga Cihazı	10
1.3.2. Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı	12
1.4. Klasik Isıtım Yöntemleriyle Mikrodalga Isıtma Yönteminin Karşılaştırılması. 13	
1.5. Benzimidazoller	15
1.5.1. Benzimidazolün Yapısı ve Adlandırılması	15
1.5.2. Tautomerik Karakter	16
1.5.3. Psödo Asidik Karakter	17
1.5.4. Benzimidazollerin Asosiyasyonu (Kaynaşması)	17
1.5.5. Erime-Kaynama Noktaları ve Ayrışma Derecesi.....	18
1.5.6. Bazik Güç ve Elektronik Yapı	18
1.5.7. Kimyasal Özellikleri	19
1.5.7.1 İmino Hidrojen Atomunun Süstitüsüyonu	20
1.5.7.2 Benzen Halkasında Süstitüsyon	21
1.6. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri	21

1.6.1. Açılennmiş o-Nitroarilamin türevlerinden (Hoebrecker Yöntemi)	21
1.6.2. Phillips Yöntemi	22
1.6.3. o-Fenilendiamin ve Türevlerinin Karboksilik Asit ve Türevleriyle Etkileştirilmesi	24
1.6.4. o-Fenilendiamin ve Türevlerinin Siyanojenbromür İle Reaksiyonuyla.....	27
1.6.5. o-Fenilendiamin ve Türevlerinin Aldehitlerle veya Ketonlarla Reaksiyonuyla	27
1.6.6. Mikrodalga Yöntemi ile Benzimidazollerin Sentezi.....	28
1.7. Benzimidazol ve Türevlerinin Biyolojik Etkileri ve Kullanım Alanları.....	29
1.8. Antimikrobiyal Maddeler.....	33
1.9. Lipaz Enzimi	34
1.10. Alfa-Glukozidazlar ve Alfa-Glukozidaz Enzim İnhibitörleri	36
1.10.1. Alfa-Glukozidazlar.....	36
1.10.2. Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri.....	36
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	38
2.1. Materyal	38
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	38
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	39
2.2. Metod	40
2.2.1. Etil imido-2,4-diklorofenilasetat hidroklorür (1)	40
2.2.2. (2,4-Klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (2a)	41
2.2.3. Etil 2-(2-(2,4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetat (3a).....	42
2.2.4. 2-[2-(2,4-Diklorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetohidrazin (4a)	43
2.2.5. 5-{[2-(2,4-Diklorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (5a).....	44
2.2.6. 2-{[2-(2,4-Diklorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetil}- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbo tiyoamid (6a)	46
2.2.7. 5-{[2-(2,4-Diklorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol (7a)	47
2.2.8. 5-{[2-(2,4-Diklorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}- <i>N</i> -fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (8a).....	48
2.2.9. 2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol (2b)	49
2.2.10. Etil [2-(2,4-diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetat (3b).....	50
2.2.11. 2-[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetohidrazit (4b).....	51

2.2.12. 5- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}-1,3,4- okzadiazol - 2-tiyol (5b).....	52
2.2.13. 2- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetil}- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotiyoamid (6b)	53
2.2.14. 5- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}-4-fenil-4 <i>H</i> - 1,2,4 -triazol-3-tiyol (7b)	55
2.2.15. 5- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}- <i>N</i> -fenil-1,3,4- tiyadiazol-2-amin (8b).....	56
2.2.16. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	57
2.2.17. Pankreatik Anti-Lipaz Tayini.....	57
2.2.18. Anti- α -Glukozidaz Aktivite Tayini	58
3. BULGULAR.....	59
3.1. Biyolojik Bulgular.....	112
3.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite sonuçları	112
3.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin α -Glukozidaz İnhibisyonu Sonuçları	113
3.1.3. Sentezlenen Bileşiklerin Pankreatik Lipaz İnhibisyonlarının Belirlenmesi ...	114
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	116
5. ÖNERİLER.....	122
KAYNAKLAR	123
ÖZGEÇMİŞ	130

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Elektromanyetik spektrum	2
Şekil 2. Mikrodalga ışınlar ile maddelerin etkileşimi.....	3
Şekil 3. Bir elektromanyetik ışının bileşenleri	4
Şekil 4. Bir elektriksel alanla aynı hizaya gelmeye çalışan dipolar moleküller	4
Şekil 5. Bir çözeltideki yüklü parçacıkların elektrik alanını takip etmesi (Lindström vd. 2001).....	5
Şekil 6. Saf su ve musluk suyunun zamana karşı sıcaklık değişimleri.....	6
Şekil 7. 150 W'lık mikrodalga ısımaya maruz bırakılan etanol ve asetondaki sıcaklık.....	6
Şekil 8. 300 W'lık mikrodalga ışınları altında dioksan içerisine iyonik sıvı (hacimce % 2 1-bütül-3-metil-imidazolyum hegzafloforofosfat) ilavesiyle oluşan sıcaklık artışı (Lidström vd., 2001)	8
Şekil 9. Ev tipi bir mikrodalga fırının iç yapısı (Park vd. 2004).....	10
Şekil 10. Sabit duran dalga deseni (Taylor vd., 2005).....	11
Şekil 11. Tek-mod mikrodalga cihazı.....	11
Şekil 12. Çok modlu bir mikrodalga cihazı.....	12
Şekil 13. Geleneksel ısıtma ile mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması a) Geleneksel ısıtma, b) Mikrodalga destekli ısıtma yöntemi (Gustavo, 2010).....	14
Şekil 14. Benzimidazol yapısı	15
Şekil 15. Benzimidazol için numaralandırma sistemi.....	16
Şekil 16. Benzimidazolün tautomerleşmesi.....	16
Şekil 17. 5/6-metilbenzimidazolde tautomeri.....	16
Şekil 18. İmidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyon.....	19
Şekil 19. Benzimidazol'ün $KMnO_4$ ile yükseltgenmesi.....	19
Şekil 20. N,N-dibenzoil-o-fenilendiamin bileşiğinin elde reaksiyonu	20
Şekil 21. Formik asit ve 4-nitro-o-fenilendiaminden 5- Nitrobenzimidazol eldesi.....	21
Şekil 22. 4-brom-2-metilbenzimidazol eldesi	21
Şekil 23. Hoebrecker yöntemi ile benzimidazol sentezi.....	22
Şekil 24. 2,4,5,6,7-Pentametil benzimidazol sentez reaksiyonu	22
Şekil 25. Phillips yöntemi ile benzimidazol sentezi	23
Şekil 26. Phillips yöntemi ile bisbenzimidazol sentezi	23
Şekil 27. Karboksilik asitlerle o-Fenilendiaminin polifosforik asit varlığında halka ..	23
Şekil 28. Antranilik ve p-amino benzoik asit ile 1,2-diaminobenzenin halka kapanması.....	24

Şekil 29. Esterlerin 1,2-diaminobenzenin ile halka kapanması reaksiyonu	24
Şekil 30. Karboksamitlerin 1,2-diaminobenzenin ile halka kapanması reaksiyonu.....	25
Şekil 31. Tiyabendazol sentezi	25
Şekil 32. Parbendazol sentezi	25
Şekil 33. Anhidritlerle 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu	25
Şekil 34. Asit klorürlerle halka kapanması reaksiyonu	26
Şekil 35. Nitrillerle halka kapanması reaksiyonu (X: -Cl, -Br, -NH ₂)	26
Şekil 36. Amitlerle halka kapanması reaksiyonu (X: O, S, Se).....	26
Şekil 37. İmidatlarla halka kapanması reaksiyonu	27
Şekil 38. Siyanojenbromür ile halka kapanması reaksiyonu	27
Şekil 39. CAN varlığında benzimidazol sentezi.....	27
Şekil 40. o-Fenilendiaminin aldehitlerin sodyum bisülfid tuzlarıyla reaksiyonu ile.....	28
Şekil 41. o-Fenilendiamin ve türevlerinin ketonlarla reaksiyonu ile benzimidazol sentezi.....	28
Şekil 42. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol ve türevlerinin sentezi	29
Şekil 43. B12 vitaminin yapısı	30
Şekil 44. Benomil Bileşiği.....	30
Şekil 45. 1,2-bis(2-benzimidazol)-1,2-etandiol bileşiği	31
Şekil 46. Antihelmintik amaçla kullanılan benzimidazol türevleri	31
Şekil 47. Pibenzimol bileşikleri.....	32
Şekil 48. Rhinovirüse karşı etkili bisbenzimidazol	32
Şekil 49. Anti-psikotik Benperidol ilacı	32
Şekil 50. 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazol	33
Şekil 51. Korozyon inhibitörleri: 2-merkaptobenzimidazol ve 2- aminobenzimidazol	33
Şekil 52. Lipazların hidroliz reaksiyonu.....	35
Şekil 53. Etil imido-2,4-diklorofenilasetat hidroklorür bileşiğinin sentez reaksiyonu..40	
Şekil 54. Etil imido-2,4-diklorofenilasetat hidroklorür iminoesteri sentezine ilişkin deney	41
Şekil 55. (2,4-Klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	41
Şekil 56. Etil 2-(2-(2,4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetat bileşiğinin sentez..42	
Şekil 57. 2-[2-(2,4-Diklorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetohidrazin bileşiğinin sentez	43

Şekil 58. 5- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol	44
Şekil 59. 2- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetil}- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotiyoamid bileşiğinin sentez reaksiyonu	46
Şekil 60. 5- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-..	47
Şekil 61. 5- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}- <i>N</i> -fenil-1,3,4-	48
Şekil 62. 2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	49
Şekil 63. Etil [2-(2,4-diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetat bileşiğinin.	50
Şekil 64. 2-[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetohidrazit.....	51
Şekil 65. 5- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}-1,3,4-.....	52
Şekil 66. 2- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]asetil}- <i>N</i> -fenil hidrazin karbotiyoamid bileşiğinin sentez reaksiyonu	53
Şekil 67. 5- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu	55
Şekil 68. 5- {[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]metil}- <i>N</i> -fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	56
Şekil 69. Bileşik 2a 'nın IR Spektrumu	60
Şekil 70. Bileşik 2a'nın ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	61
Şekil 71. Bileşik 2a'nın ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	62
Şekil 72. Bileşik 2a'nın kütle spektrumu.....	62
Şekil 73. Bileşik 3a 'nın IR Spektrumu	64
Şekil 74. 3a nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	64
Şekil 75. 3a nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆).....	65
Şekil 76. Bileşik 3a'nın kütle spektrumu.....	66
Şekil 77. Bileşik 4a 'nın IR Spektrumu	67
Şekil 78. 4a nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	68
Şekil 79. 4a nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	69
Şekil 80. Bileşik 4a'nın kütle spektrumu.....	70
Şekil 81. Bileşik 5a 'nın IR Spektrumu	71
Şekil 82. 5a nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	72
Şekil 83. 5a nolu bileşiğin ¹³ C (APT) -NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	72
Şekil 84. Bileşik 5a'nın kütle spektrumu.....	73
Şekil 85. Bileşik 6a 'nın IR Spektrumu	75
Şekil 86. 6a nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	76

Şekil 87. 6a nolu bileşiğin ¹³ C (APT) -NMR Spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆).....	77
Şekil 88. Bileşik 6a'nın kütle spektrumu.....	78
Şekil 89. Bileşik 7a'nın IR Spektrumu.....	79
Şekil 90. 7a nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	80
Şekil 91. 7a nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	80
Şekil 92. Bileşik 7a'nın kütle spektrumu.....	81
Şekil 93. Bileşik 8a 'nın IR Spektrumu.....	82
Şekil 94. 8a nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	83
Şekil 95. 8a nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	83
Şekil 96. Bileşik 8a'nın kütle spektrumu.....	84
Şekil 97. Bileşik 2b 'nin IR Spektrumu.....	86
Şekil 98. 2b nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	87
Şekil 99. 2b nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	87
Şekil 100. Bileşik 2b'nin kütle spektrumu.....	88
Şekil 101. Bileşik 3b'nin IR Spektrumu.....	89
Şekil 102. 3b nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	90
Şekil 103. 3b nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	91
Şekil 104. Bileşik 3b'nin kütle spektrumu.....	91
Şekil 105. Bileşik 4b 'nin IR Spektrumu.....	93
Şekil 106. 4b nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	94
Şekil 107. 4b nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	94
Şekil 108. Bileşik 4b'nin kütle spektrumu.....	95
Şekil 109. Bileşik 5b'nin IR Spektrumu.....	97
Şekil 110. 5b nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	98
Şekil 111. 5b nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	98
Şekil 112. Bileşik 5b'nin kütle spektrumu.....	99
Şekil 113. Bileşik 6b'nin IR Spektrumu.....	101
Şekil 114. 6b nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	102
Şekil 115. 6b nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	102
Şekil 116. Bileşik 6b'nin kütle spektrumu.....	103
Şekil 117. Bileşik 7b'nin IR Spektrumu.....	105
Şekil 118. 7b nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	106
Şekil 119. 7b nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	106

Şekil 120. Bileşik 7b'nin kütle spektrumu	107
Şekil 121. Bileşik 8b'nin IR Spektrumu.....	109
Şekil 122. 8b nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	110
Şekil 123. 8b nolu bileşiğin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	110
Şekil 124. Bileşik 8b'nin kütle spektrumu	111
Şekil 125. Klasik yöntemle mikrodalga destekli sentez yönteminin verim karşılaştırması	119
Şekil 126. Klasik yöntemle mikrodalga destekli sentez yönteminin verim karşılaştırması	120



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp tanjant değerleri	7
Tablo 2. Bazı çözücülerin 650 W'lık mikrodalga ısıma altındaki gecikmiş kaynama ..	9
Tablo 3. Klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtma ile yapılan reaksiyonların reaksiyon sürelerinin (dakika) ve verimlerinin (%) karşılaştırılması	14
Tablo 4. Kullanılan çözücü ve kimyasallar	39
Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin 10 mg/mL konsantrasyonlarının test mikroorganizmalarına karşı oluşturdukları inhibisyon zonları (mm)	113
Tablo 6. Sentezlenen bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda Pankreatik lipaz ve α-glukozidaza karşı inhibisyonları ve IC ₅₀ değerleri	115
Tablo 7. Klasik yöntemle mikrodalga destekli sentez yönteminin sürelerinin karşılaştırılması.....	121

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ϵ_1	Dielektrik sabiti
ϵ_{11}	Dielektrik kayıp
δ	Kayıp açısı
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
W	Watt
%	Yüzde
<i>J</i>	Jiromanyetik sabit
ATC	Anatomik Terapötik Kimyasal
CBTEA	Benziltriethylamonyum klorür
D ₂ O	Döteryum oksit
DMF	N,N-dimetilformamid
DMSO	Dimetil sülfoksit
g	Gram
IR	Infrared spektrometrisi
KSCN	Potasyum Tiyosiyanat
M.D.	Mikrodalga
mM	Milimolar
MS	Kütle spektrometrisi
nm	Nanometre
NMR	Nükleer manyetik rezonans
P ₂ O ₅	Difosfor pentaoksit
Ph	Fenil
POCl ₃	Fosfor oksiklorür
PPA	Polifosforik asit
SOCl ₂	Tiyonil klorür
TMS	Tetrametilsilan
μL	Mikrolitre
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Laboratuarda enerji gerektiren kimyasal reaksiyonlar için kullanılan yağ banyoları, kum banyoları, ceketli ısıtıcılar gibi klasik ısı transfer cihazlarında ısıtmanın oldukça yavaş olduğu ve sıcaklık akışının reaksiyon kabından, reaktiflere doğru dolaylı bir yol izlediği bilinmektedir. Bu şartlarda birçok reaksiyon, laboratuvar ve endüstriyel uygulamalarda saatler hatta günler içerisinde sonlanmakla birlikte bölgesel aşırı ısınmalar nedeniyle reaktiflerde bozunma ihtimali de artmaktadır. Mikrodalga dielektrik ısıtmada ise ışınlar reaksiyon kabını geçerek, reaktifleri ve çözücüyü doğrudan ısıtır. Reaksiyon karışımındaki ısı artışı oldukça düzenlidir. Buna bağlı olarak bozunma ürünleri ve yan ürün oluşumu ihtimali düşer (Lidström vd., 2001).

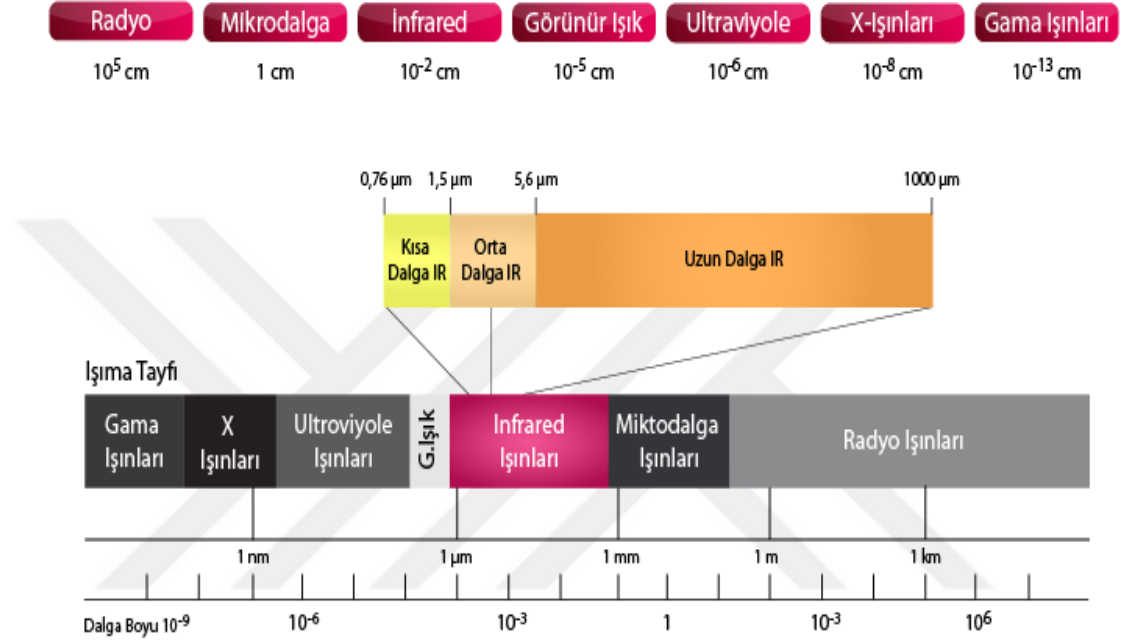
İlk defa 1986 yılında Kanada Laurentian Üniversitesinde Robert Gedye tarafından yapılan bir çalışmada mikrodalgaların bazı reaksiyonları klasik ısıtma yöntemlerine göre binlerce kat hızlandırdığı görüldü (Gedye vd., 1988). Bu tarihten itibaren mikrodalgaların kimyasal reaksiyonlarda ısıtma amacıyla kullanımı hızla arttı ve birçok molekül bu yeni çalışma şartlarında daha yüksek verim ve kısa sürede yeniden sentezlendi.

Mikrodalga ısıtmanın kimyasal reaksiyonlarda kullanımı; reaksiyon hızında ve verimlerde büyük artışlar oluşturması, düzenli, seçici ve hızlı bir ısıtma sağlaması ile reaksiyonların tekrarlanabilirliğinin artırması, çözücü kullanımını azaltması sebebiyle çevreye zararsız ve temiz bir sentetik yol olması gibi avantajlarıyla gelişime açık ve ilgi çekici bir konu haline gelmiştir (Taylor vd., 2005).

İlk benzimidazol yapısının 1872'de Hobrecker tarafından elde edilmesinden bu yana benzimidazoller, büyük bir çalışma alanı oluşturmuşlardır (Wright, 1951). Benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olması benzimidazol ve türevlerinin en fazla incelenen heterosiklik bileşikler arasında olmasının nedenlerindedir.

1.2. Mikrodalga Teorisi

Elektromanyetik spektrumda mikrodalga bölgesi IR ve radyo dalgaları arasında yer alır. Bu aralık 0,01-1 m dalga boyuna karşılık 30-0,3 GHz arasında değişen frekansa sahiptir.



Şekil 1. Elektromanyetik spektrum

Diğer alanlarda mikrodalgalarla çalışan cihazların, iletişim alanında kullanılan aletlerin çalışmasını engellememesi için belirli çalışma frekansları tespit edilmiştir. Bununla birlikte, laboratuvar reaksiyonlarında 2,45 GHz (dalga boyu olarak 12,2 cm) frekansı tercih edilir (Taylor vd., 2005).

1.2.1. Mikrodalga-Madde Etkileşimi

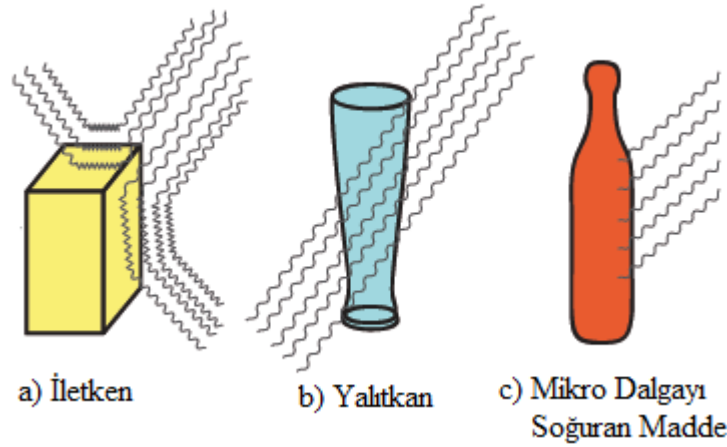
Mikrodalga ışımayla maddelerin etkileşimi farklı olduğundan bütün maddeler mikrodalga ısıtma için uygun değildir. Mikrodalgayla etkileşimine göre maddeler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (Taylor vd., 2005).

❖ **Mikrodalgaya karşı geçirgen olan maddeler:** Kükürt, teflon, cam, seramik, plastik ve kâğıt gibi maddeler mikrodalgaları geçirirler fakat ısınmazlar. Teflon inert olduğundan, mikrodalga sistemleri için reaksiyonlarda en yaygın kullanılan geçirgen maddedir.

❖ **Mikrodalgayı yansıtan maddeler:** Metaller mikrodalga enerjii yansıtırlar ama ısınmazlar.

❖ **Mikrodalgayı soğuran (absorbe eden) maddeler:** Polar çözücüler ve polar reaktiflerdir.

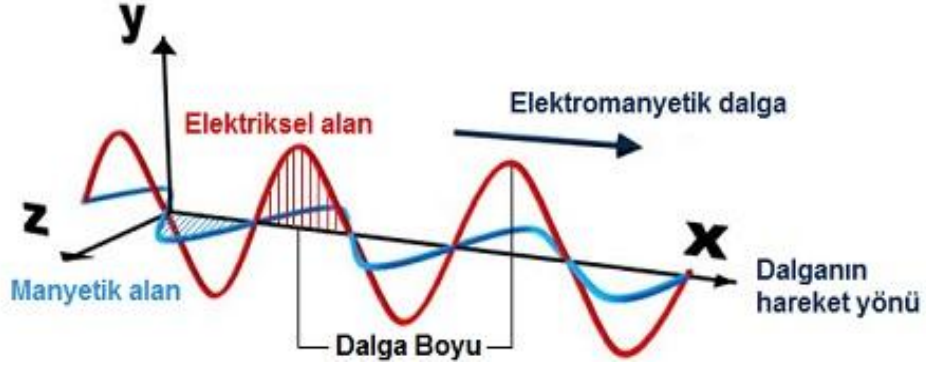
Bir metal gibi kuvvetli iletken bir madde mikrodalga ışmasına uğrarsa, mikrodalga büyük ölçüde metal yüzeyinden yansır. Ancak metal, mikrodalga tarafından etkili bir şekilde ısıtılmaz. Mikrodalganın elektrik alandaki etkisi, elektronların serbest bir şekilde metal yüzeyinde hareketi ve bu elektron akışı metali bir direnç mekanizması üzerinden ısıtır. Bunun aksine porselen gibi yalıtkanlar durumunda, mikrodalga porselenden hiçbir absorpsiyona veya ısıtmaya sebep olmaksızın geçer (Hayes, 2002).



Şekil 2. Mikrodalga ışınlar ile maddelerin etkileşimi

1.2.2. Mikrodalga Isıtma Mekanizması

Mikrodalga ışımaya, elektrik ve manyetik alan olmak üzere birbirine dik iki bileşene sahiptir (Şekil 3). Dielektrik ısıtmadan sorumlu olan elektrik alan bileşeni olup, bu bileşen mikrodalga enerjisini absorplayıcı maddelerle etkileşerek maddelerin ısınmasını sağlar (Ertürk, 2007).

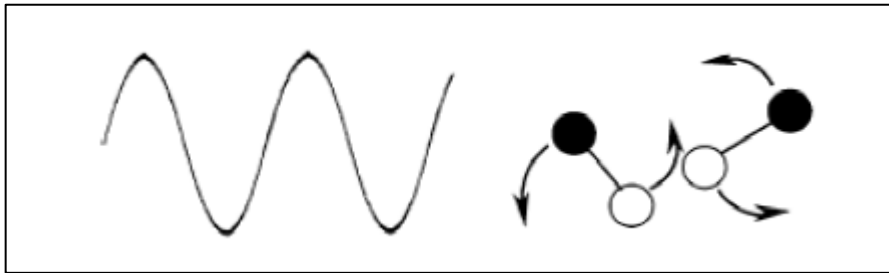


Şekil 3. Bir elektromanyetik ışının bileşenleri

Mikrodalga ile enerji transferi, klasik ısıtmada olduğu gibi iletim yoluyla gerçekleşmez. Maddenin dielektrik özelliklerine bağlı olarak değişir (Strauss ve Trainor, 1992). Dielektrik sabiti büyük olan maddeler mikrodalgaları daha iyi soğurarak (absorbe ederek) kolayca ısınırlar. Bu maddeler dipolar polarizasyon ve iyonik iletim şeklinde iki ısıtma mekanizmasına göre ısınırlar (Taylor vd., 2005).

1.2.2.1 Dipolar Polarizasyon

Polar moleküllerde oluşan ısıtma mekanizmasıdır. Dipoller, elektrik alan etkisi ile dönme hareketi yaparak alan yönünde aynı hizaya gelmeye çalışırlar. Böylece dönme sonucu dipoller arasındaki çarpışmalar ve sürtünmeler dielektrik ısınmaya yol açar. (Şekil 4).



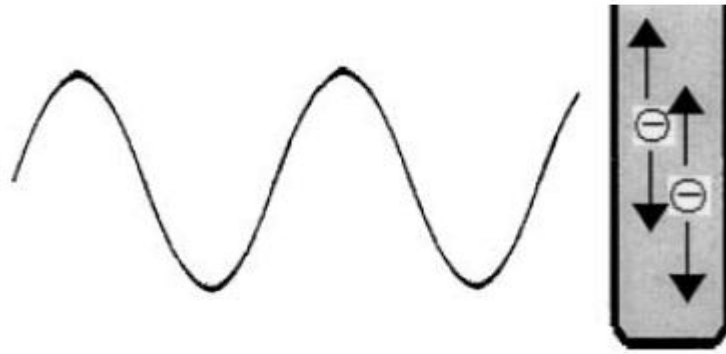
Şekil 4. Bir elektriksel alanla aynı hizaya gelmeye çalışan dipolar moleküller (Lidström vd., 2001).

Elektrik alan ile bir sıvının moleküllerinin düzenlenme yeteneği, farklı frekanslarda ve sıvının viskozitesi ile değişir. Bununla beraber uygulanan elektrik alan

mikrodalga radyasyon bölgesinde ise fiziksel alan söz konusudur. Mikrodalga ışıma bölgesinde uygulanan radyasyonun frekansı yeterince düşüktür. Bu durumda dipollerin alternatif elektrik alanına tepki verecek zamanları olur ve böylece dönme gerçekleşir ve dönme sonucunda ısı meydana gelir (Lidström vd., 2001).

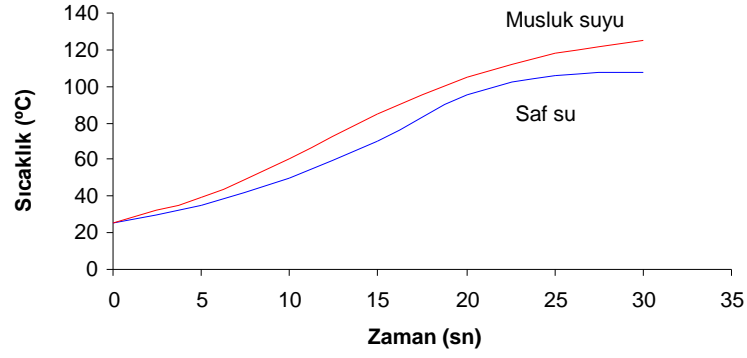
1.2.2.2 İyonik İletim

Eğer bir çözelti iyonlar veya iyonik türler içeriyorsa iyonlar elektriksel alanla etkileserek hızlı hareket etmeye başlar. Sonuç olarak çarpışma hızındaki artıştan kaynaklanan enerji kaybı kinetik enerjinin ısıya dönüşmesini sağlar. Bu yolla meydana gelen ısınma iyonik iletim olarak adlandırılır. İletim mekanizması ısı oluşturma kapasitesi bakımından dipol dönmeye göre daha güçlü bir etkileşimdir (Lidström vd., 2001; Collins, 2001).



Şekil 5. Bir çözeltideki yüklü parçacıkların elektrik alanını takip etmesi (Lidström vd., 2001).

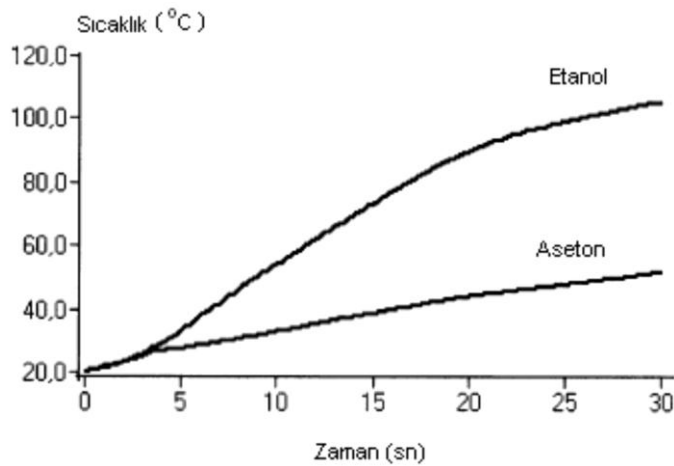
Eğer saf su ve musluk suyu sırasıyla bir mikrodalga cihazında belirli bir enerjide ve belirli bir zamanda ısıtılırsa, yüklü tanecikler uygulanan elektriksel alanın etkisinde kalır ve musluk suyunun ulaşabildiği son sıcaklığın saf suya göre daha yüksek olduğu görülür (Şekil 6). Bu durumun musluk suyu içerisindeki iyonik türlerin mikrodalgaların elektriksel alan bileşeni ile daha verimli etkileşimi sonucu iletim yolu ile daha etkili ısınmalarından kaynaklandığı açıktır (Lidström vd., 2001).



Şekil 6. Saf su ve musluk suyunun zamana karşı sıcaklık değişimleri

1.2.3. Mikrodalga-Çözücü Etkileşimi ve Süper Isıtma Etkisi

Mikrodalga ısıtma için polar çözücüler ve iyonlar gereklidir. Çözücünün polaritesi (dielektrik sabiti) arttıkça mikrodalga ışına daha verimli absorblanacağından ulaşılan sıcaklık da yüksek olacaktır. Fakat aseton (ϵ : 20,6 D) ve etanol (ϵ : 24,3 D) gibi dielektrik sabitleri birbirine yakın olan iki çözücü aynı ışın gücünde ve aynı sürede ısıtıldığında ulaşılan son sıcaklığının etanolde daha yüksek olduğu görülmüştür. (Şekil 7). Böylece farklı çözücülerin mikrodalga ışımasıyla ısınma yeteneklerinin karşılaştırılmasında, dielektrik sabitinin tek başına yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Bu sebeple kayıp tanjant ($\tan\delta$) olarak tanımlanan bir parametre kullanılmıştır (Liu, 2002).

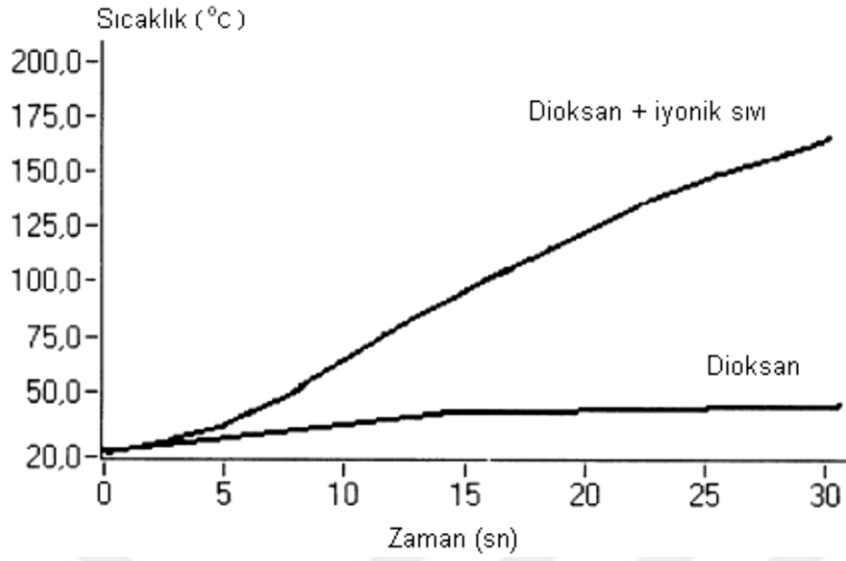


Şekil 7. 150 W'lık mikrodalga ısıtmaya maruz bırakılan etanol ve asetondaki sıcaklık artışı (Lidström vd., 2001).

Tablo 1. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp tanjant değerleri

Çözücü	k.n.(°C)	Dielektrik Sabiti (E')	Kayıp Tanjant ($\tan\delta$)
Etilen glikol	197	37,0	1,350
Dimetil sülfoksit	189	45,0	0,825
Etanol	78	24,3	0,941
Metanol	63	32,6	0,659
Su	100	80,4	0,123
1-metil-2pirolidin	204	32,2	0,275
N,N-dimetilformamid	154	37,7	0,161
1,2-diklorobenzen	180	9,9	0,280
Asetonitril	81	37,5	0,062
Diklorometan	40	9,1	0,042
Tetrahidrofuran	66	7,4	0,047

Polar olmayan çözücülerin mikrodalga ışıma ile ısıtılmadığı bilinmektedir. Fakat apolar çözücüler içerisinde yüksek kayıp tanjant değerine sahip polar çözücülerden bir miktar ilave edilerek yüksek ısınma hızlarına ulaşılabilmektedir (Hoz vd., 2000). Ayrıca iyonik sıvıların bazı türleri apolar çözücülerde de iyi çözünebildiğinden mikrodalga absorblayıcı ajan olarak kullanılabilir (Lidström vd., 2001).



Şekil 8. 300 W'lık mikrodalga ışınları altında dioksan içerisinde iyonik sıvı (hacimce % 2 1-bütül-3-metil-imidazolyum hegzaflo-rofosfat) ilavesiyle oluşan sıcaklık artışı (Lidström vd., 2001)

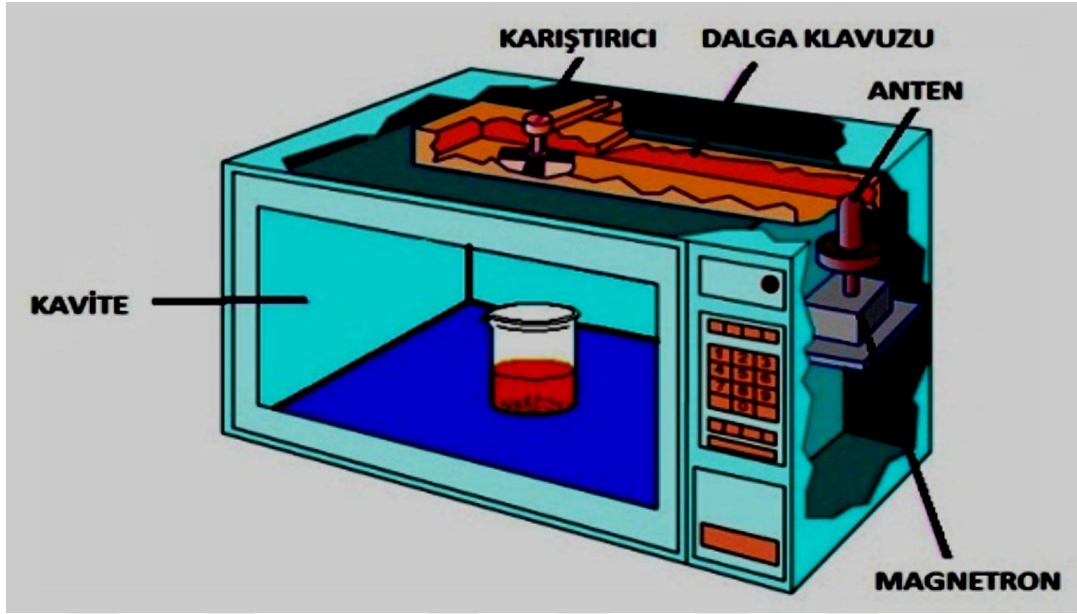
Mikrodalgalara maruz kalan organik çözücüler kaynamayı başlatan kabarcıkların oluşumunun engellenmesi sebebiyle atmosferik basınçta normal kaynama noktalarından 13–26 °C daha yüksek sıcaklıklarda kaynamaya başlarlar. Bu olaya süper ısıtma etkisi, bu şartlarda gözlenen yeni kaynama noktasına da Gecikmiş Kaynama Noktası (GKN) denir (Baghurst ve Mingos, 1992).

Tablo 2. Bazı çözücülerin 650 W'lık mikrodalga ısıma altındaki gecikmiş kaynama noktaları (GKN) ve ısınma hızları (Baghurst ve Mingos, 1992).

Çözücü	KN (°C)	GKN (°C)	GKN-KN (°C)	Isınma hızı (°Cs ⁻¹)
Su	100	104	4	1,01
Etanol	79	103	24	2,06
Metanol	65	84	19	2,11
Diklorometan	40	55	15	2,16
THF	66	81	15	2,04
Asetonitril	81	107	26	2,36
Propan-2-ol	82	100	18	2,11
Aseton	56	81	25	2,23
Bütanol	118	132	14	1,87
1,2-	85	106	21	2,54
Diglim	162	175	13	2,17
Etil asetat	78	95	17	1,78
Asetik anhidrit	140	155	15	1,97
izo-Pentil alkol	130	149	19	1,92
Bütan-2-on	80	97	17	2,57
Klorobenzen	132	150	18	2,63
Triklorometilen	87	108	21	1,54
DMF	153	170	17	2,18
Klorobütan	78	100	22	2,59
izo-Propil eter	69	85	16	1,90

1.3. Kimyasal Sentezlerde Kullanılan Mikrodalga Cihazları

Mikrodalga ile organik sentezde ilk deneylerin çoğu ev tipi mikrodalga fırınlarda yapılmasına rağmen, günümüzde sentez amaçlı tasarlanmış cihazlar kullanılmaktadır. Mikrodalga fırın magnetron, dalga klavuzu, mod karıştırıcısı ve kavite adı verilen bölümlerden meydana gelir (Şekil 9).

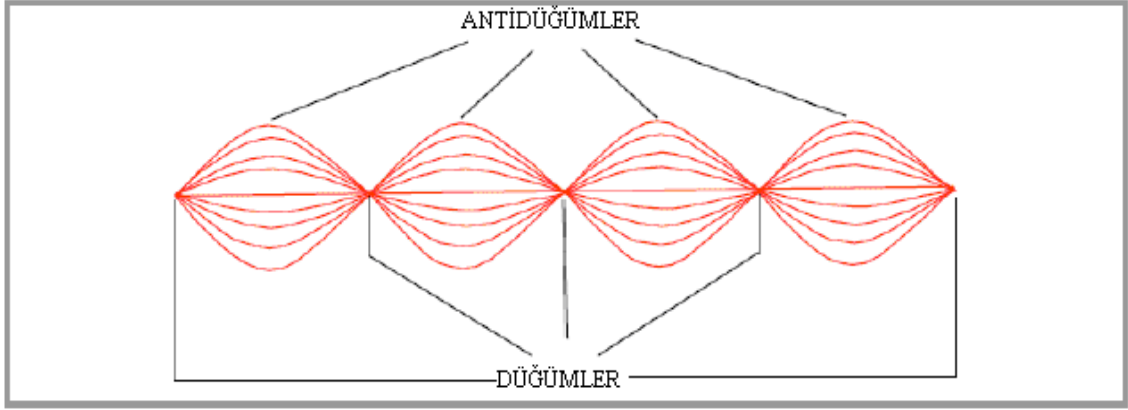


Şekil 9. Ev tipi bir mikrodalga fırının iç yapısı (Park vd., 2004).

Sentez amaçlı tasarlanmış mikrodalga cihazları ise tek-mod ve çoklu-mod mikrodalga cihazları olmak üzere iki tiptir. Tek-mod sistemlerde elektromagnetik dalga, ışın kaynağından sabit bir uzaklığa konulan reaksiyon kabına dalga kılavuzu yoluyla gönderilir. Çoklu-mod mikrodalga cihazlarda ise mikrodalga kaviteye girdiğinde duvarlardan yansır ve tipik olarak geniş kaviteli sistemlerde bu özellik kullanılır. Bu sistemlerde bir karıştırıcı ile ışınlar yansıtılarak mümkün olduğunca homojen dağıtılır (Kappe, 2002).

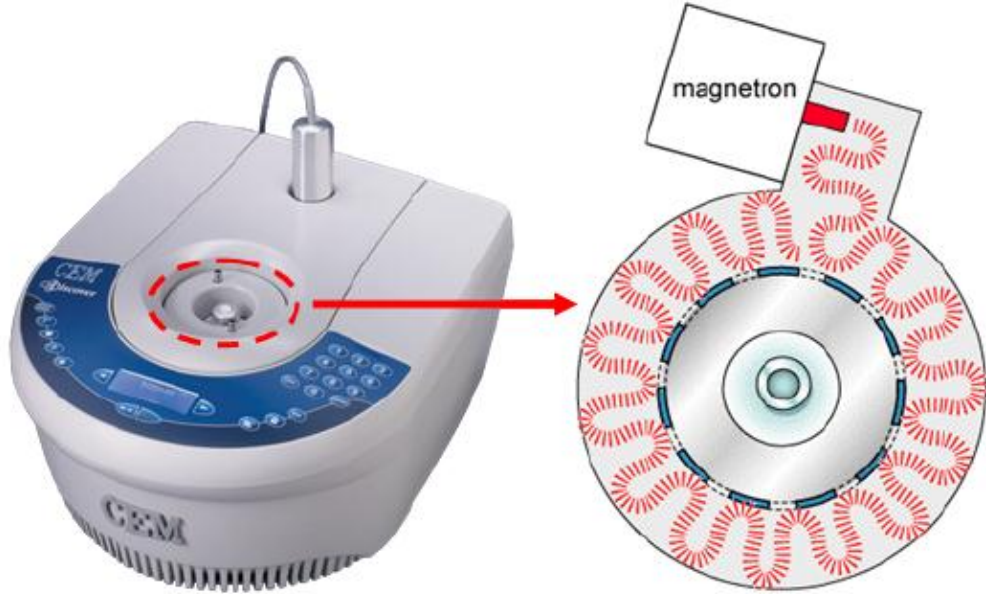
1.3.1. Tek-Mod Mikrodalga Cihazı

Bu cihazların en önemli özelliği, fırın boşluğunda aynı şiddette fakat farklı titreşim yönlerindeki alanların girişimi ile sabit duran bir dalga modeli oluşturmalarıdır. Bu dalga modelinde mikrodalga enerji şiddetinin maksimum olduğu noktalar anti düğüm noktalarına, sıfır olduğu bölgeler ise düğüm noktalarına karşılık gelir (Şekil 10).



Şekil 10. Sabit duran dalga deseni (Taylor vd., 2005).

Bu tür fırınlarda numunenin magnetrona olan uzaklığı, numuneyi elektromanyetik dalga modelinin anti düğüm noktalarına denk getirecek şekilde ayarlanmıştır (Taylor vd., 2005).



Şekil 11. Tek-mod mikrodalga cihazı

Tek-mod mikrodalga cihazlarının bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Bu cihazların avantajları;

- Homojen enerji dağılımı sağlaması,
- Yüksek güç yoğunluğu sağlayarak hızlı ısıtmaya sebep olması,
- Küçük miktarlarla çalışma olanağı sağlaması,

- Parametrelerin kontrolü ve tekrarlanabilirlik sebebiyle kimyasal sentez uygulamaları için kolaylık sağlaması,

şeklinde sıralanabilir (Taylor vd., 2005).

Tek-mod mikrodalga cihazlarının dezavantajları ise;

- Madde miktarı için hassas olması,
- Küçük miktarlarla çalışılabilmesi,
- Bir defada sadece bir reaksiyon kabının ışınlar maruz bırakılabilmesi,

şeklinde sıralanabilir.

1.3.2. Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı

Bu cihazlarda fırın içerisine giren mikrodalgalar duvarlar tarafından yansıtılır ve yansıyan ışınların homojen dağıtılması için de mod karıştırıcılardan faydalanılır (Kappe, 2004). Fırın içerisinde ışınlarla mümkün olduğunca kaos oluşturmak ve ısınmış bölge miktarını artırmak için düzgün bir dalga modelinin oluşumu engellenmiştir (Taylor vd., 2005).



Şekil 12. Çok modlu bir mikrodalga cihazı

Çok modlu bir mikrodalga cihazının avantaj ve dezavantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Birden fazla numune aynı anda ısıtılabilir (paralel sentez).
- Açık veya kapalı şartlarda birkaç litreye kadar büyük miktarlarla çalışılabilir.

- Fırın içerisinde tüm bölgelerde eşit şartların oluşumu zordur. Bu nedenle sıcak ve soğuk bölgelerin oluşumu engellenemeyebilir.
- Düşük miktardaki numunelerin ısıtılması için uygun değildir. Çünkü numunenin fırın içerisindeki pozisyonunun değişimi ile ısıtma verimliliği belirgin şekilde düşecek ve tekrarlanabilirlik azalacaktır (Lidström vd., 2001).
- Tek modlu sisteme göre ısıtma etkisi daha düşüktür (Taylor vd., 2005).

1.4. Klasik Isıtım Yöntemleriyle Mikrodalga Isıtma Yönteminin Karşılaştırılması

Klasik ısıtmada kullanılan yağ banyosu, kum banyosu veya elektrikli ısıtıcılar gibi ısı kaynakları, madde içinde bir sıcaklık farkı oluşturmalarının yanında ısıtma işlemi de oldukça yavaşlardır. Üstelik reaksiyon kabının yüzeyindeki sıcaklık reaksiyon ilerleyişi esnasında reaktiflerin ve oluşacak ürünün bozulmasına yol açacak aşırı ısınmayla sonuçlanabilir. Buna karşın enerji kaynağı olarak mikrodalgalar kullanıldığında mikrodalga ısıtma, reaksiyon kabına uzaktan gönderilir ve enerji kaynağı ile reaksiyon karışımı arasında direkt temas olmaz. Buradan hareketle sentezlerde kullanılmaya başlanan mikrodalgalar ile ısıtma tekniği pek çok avantaja sahiptir. Bu avantajlar aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- Klasik yöntemlerle çok uzun süren reaksiyonlar mikrodalga yöntemiyle birkaç dakika içinde gerçekleşir (Başarı, 2006; Kharissova vd., 2011).
- Klasik ısıtmada bölgesel aşırı ısınmadan dolayı oluşacak ürünün, reaktifin ve reaktantların bozunması söz konusudur. Mikrodalga dielektrik ısıtmada ise direkt reaksiyon karışımı ısıtılır ve tamamen homojen bir ısıtma sağlanarak bölgesel ısınma önlenir (Şekil 13) (Hayes, 2004; Voutchkova, 2009; Gustavo, 2010).

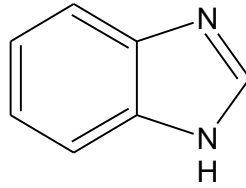
gerçekleştirilebilir. Bu nedenle diğer yöntemlere göre daha çevreci bir yaklaşım ortaya koyar (Başarır, 2006; Li vd., 2006; Voutchkova, 2009).

- Klasik ısıtma yöntemlerine göre reaksiyonların hızında 10-1000 katlara varan hız artışı sağlanabilmektedir.
- Ürünlerin saflığında artış ve yan ürün oluşumunda azalma gözlenmiştir.
- Mikrodalga koşullarda daha polar geçiş haline sahip reaksiyon daha istemlidir. Bu sebeple yarışmalı reaksiyonlar söz konusu ise seçicilikte belirgin artışlar ortaya çıkabilmektedir (Perreux ve Loupy, 2001).
- Mikrodalga kullanımı, çok bileşenli (kombinetoryal) sentezlerde tek basamakta birden çok ürün elde edilmesi ve reaksiyon bileşiminin değiştirilerek ürün çeşitliliğinin artırılabilmesini sağladığı için özellikle sentetik ilaçların geliştirilmesinde oldukça büyük faydalar sağlamaktadır (Varma, 2001; Kappe, 2002).

1.5. Benzimidazoller

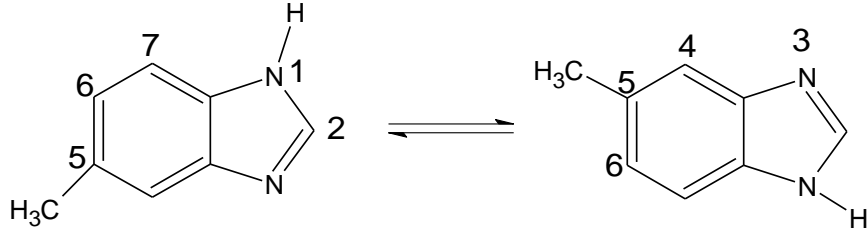
1.5.1. Benzimidazolün Yapısı ve Adlandırılması

Benzimidazol, Şekil 14’te gösterildiği gibi imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarına bir benzen halkasının kaynaşmasıyla oluşmuş aromatik bir halka sistemidir.



Şekil 14. Benzimidazol yapısı

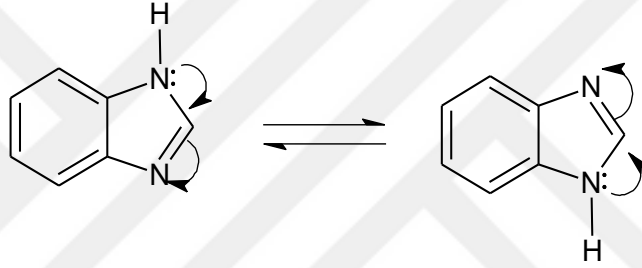
Benzimidazol halkasında numaralandırılmaya hidrojen taşıyan ve “pirol azotu” olarak tanımlanan azot atomundan başlanır. “Tersiyer azot” olarak tanımlanan ve hidrojen taşımayan azot atomunun numarası 3 olacak şekilde numaralandırma yapılır (Şekil 15). Bileşik 1,3-benzodiazol olarak da adlandırılır.



Şekil 15. Benzimidazol için numaralandırma sistemi.

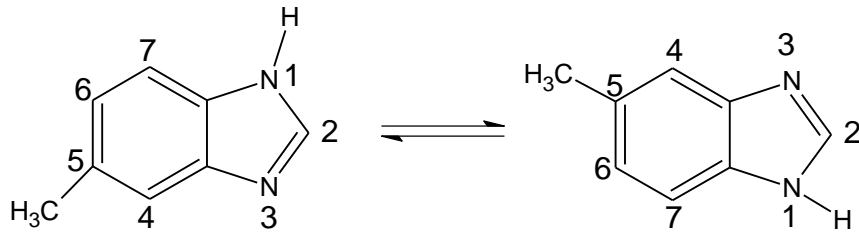
1.5.2. Tautomerik Karakter

Benzimidazoller bir serbest imino hidrojenine sahip olduklarından tautomeri gösterirler.



Şekil 16. Benzimidazolün tautomerleşmesi.

Bu tautomerleşmeden dolayı iki farklı yapı yazılabilmesine rağmen her iki yapı da aynı bileşiğe aittir. İlk bakışta izomerlermiş gibi görünen yapılar gerçekte tautomerlerdir. Şekil 17’de 5/6-metilbenzimidazolün tautomerisi görülmektedir.



Şekil 17. 5/6-metilbenzimidazolde tautomeri.

5-Metilbenzimidazol, 6-metilbenzimidazolün tautomeri olduğundan dolayı iki yapı da aynı bileşiği temsil etmektedir.

Birinci pozisyonundaki azota hidrojen den daha büyük gruplar bağlandığında ise bu tür tautomerleşme olmaz, izomerik yapılar söz konusudur. Bundan dolayı, 1,5-

dimetilbenzimidazol ve 1,6-dimetilbenzimidazol farklı bileşiklerdir. Böyle durumlarda numaralandırma süstitüe azottan başlanarak yapılır (Wright, 1951).

Benzimidazol halkasında iki farklı yapıda azot vardır. Birisi sp^2 hibritleşmesine sahip azot olup proton alıcı olarak davranır. Hidrojen taşımayan bu azot tersiyer yapıdadır ve “piridin tipi azot” ya da “tersiyer azot” olarak tanımlanır. Diğer azot atomu ise sp^3 hibritleşmesi yapmış olup kendisine bağlı hidrojenle beraber proton verici merkezi oluşturur ve “pirol tipi azot” olarak tanımlanır. Benzimidazol bu şekilde iki aktif merkeze sahip olur.

1.5.3. Psödo Asidik Karakter

Benzimidazol türevlerinin pseudo (yalancı) asidik karakterleri metallerle tuz oluşturduklarında ortaya çıkar.

Benzimidazollerin kaynar suda hazırlanan çözeltilerine gümüş nitrat çözeltisi ilave edildiğinde az çözünen gümüş tuzları elde edilir. Ayrıca bakır, kobalt, kadmiyum, çinko iyonlarının amonyaklı çözeltileri ile de benzer tuzları oluştururlar. Grignard rektifleri ile tepkime vererek N-magnezyum halojenürleri oluşturmaları benzimidazollerin, asidik yapısını göstermektedir. Benzimidazollerin psödoasidik özelliğine etki eden en önemli etken ise benzen halkası üzerindeki süstitüye gruplardır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asitliğini arttırmaktadır. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu sonucu oluşan N-süstitüyebenzimidazollerde psödoasidik karakter ortadan kalkar.

1.5.4. Benzimidazollerin Asosiyasyonu (Kaynaşması)

Benzimidazoller, apolar çözücüler içinde yüksek derecede asosiy halde bulunan bir serbest imino hidrojeni taşırlar. Asosiyasyonun, bir molekülün imino hidrojeni ile bir diğer molekülün tersiyer azotu arasında oluşan hidrojen bağları olduğu düşünülmektedir. Çünkü 1-konumunda süstitüye grup bulundurmeyen benzimidazoller asosiy (kaynaşmış) halde bulunurken, imino hidrojeni yer değiştirdiği zaman bu asosiyasyonun engellendiği görülmüştür.

1.5.5. Erime-Kaynama Noktaları ve Ayrışma Derecesi

Benzimidazol ve türevleri, genellikle kristal yapılı, yüksek erime ve kaynama noktasına sahip bileşiklerdir. Benzimidazolün erime noktası 170 °C, kaynama noktası 360 °C'dir. Polar çözücülerde yüksek çözünürlük sergilerken apolar çözücülerdeki çözünürlükleri çok azdır (Hofmann, 1953).

Yapılarındaki imino hidrojeninin süstitüsü ile oluşan N-süstitüe benzimidazoller, asosiyasyon yapamadıklarından erime ve kaynama noktalarının daha düşük olduğu görülür.

Benzimidazoller ve imidazoller asidik ve bazik karaktere sahiptirler. Benzimidazoldeki -NH grubu çok zayıf bazik ve görel olarak güçlü asidik özellik gösterir. Çoğu benzimidazol, sulu asit ve sulu baz çözeltilerinde çözünür. Benzimidazoller, imidazollere göre suda çok az çözünürler. Fakat bazı örneklerde görüleceği gibi sıcak sudan kristallendirilebilirler.

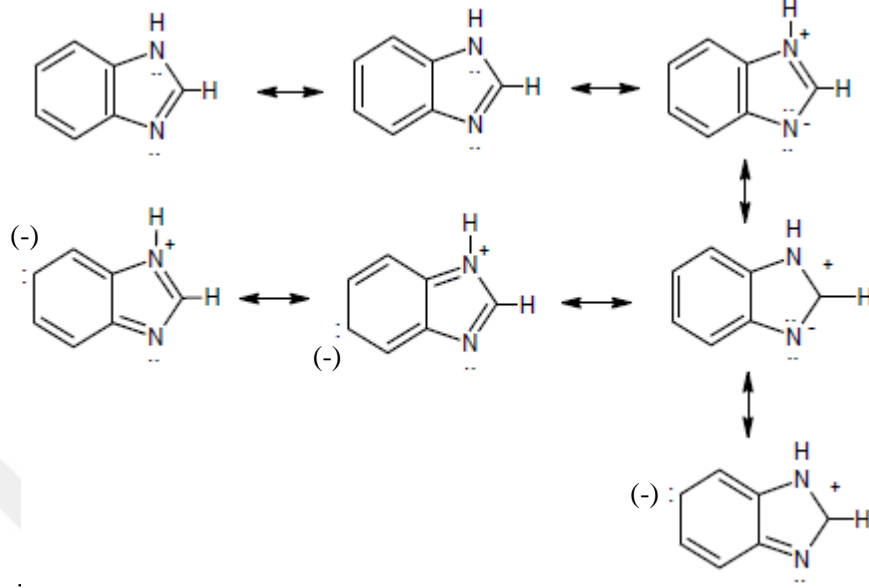
1.5.6. Bazik Güç ve Elektronik Yapı

Benzimidazol, yapısında bulunan tersiyer azottaki eşleşmemiş elektron çiftini reaksiyona girdiği gruba vermesinden dolayı bazik özellik gösterir. Bu nedenle asitlerle tuz oluşturabilirler. Ayrıca benzen halkası üzerindeki elektron çekici gruplar bazikliği azaltırken, itici gruplar bazikliği artırır.

Diğer taraftan yapılarında imino hidrojenin bulunması asidik özellik göstermesine neden olmaktadır (Wright, 1951).

Benzimidazol ile imidazol pKa değerleri karşılaştırıldığında benzimidazol'ün (pKa= 5.5), imidazol'den (pKa= 7.0) daha zayıf bir baz olduğu görülür. Çünkü imidazol grubunun benzen halkası ile konjugasyonu tersiyer azotun proton bağlama kabiliyetini

düşürür (Şekil 18). Bu konjugasyondan dolayı oluşan rezonans, halka dayanıklılığını artırır ve böylece piridin azotunun bazik karakteri azalır (Rogers, 1972).

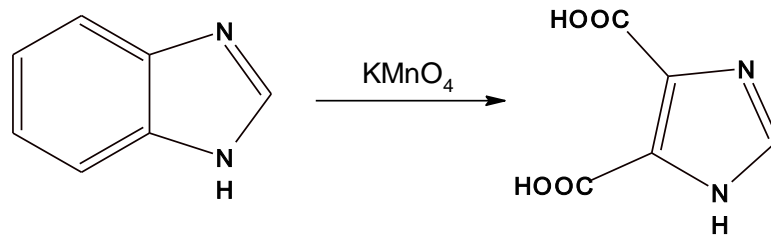


Şekil 18. İmidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyon

1.5.7. Kimyasal Özellikleri

Benzimidazol halkası oldukça kararlı bir yapıya sahiptir. Örneğin 1*H*-benzimidazol basınç altında sülfürik asit ile 270 °C'ye ısıtıldığında, HCl ile veya alkalilerle muamelesi durumunda dahi etkilenmez. Benzimidazol yapısındaki benzen halkası ancak şiddetli şartlarda okside edilerek parçalanabilir (Wright, 1951).

Benzimidazoldeki imidazol halkası yükseltgenmeye karşı çok dirençlidir. Benzimidazol, KMnO_4 ile etkileştirildiğinde benzen halkası yükseltgenerek parçalanır ve 4,5-imidazolkarbosiklik asit oluşur (Şekil 19).



Şekil 19. Benzimidazol'ün KMnO_4 ile yükseltgenmesi

Benzimidazoldeki imidazol halkası indirgenmeye karşı da çok dirençlidir. Hatta benzen halkası bile indirgenmeye karşı biraz direnç gösterir. Benzimidazoller Ni ve hidrojenle indirgenmezken, 2-metil-2-etil ve 1,2- dimetilbenzimidazol buzlu asetik asit içinde platin oksit üzerinde hidrojenlendiği zaman karşılık gelen tetrahidro türevlerine dönüşür. 2-Fenilbenzimidazol bu koşullarda 2-sikloheksil-4,5,6,7-tetrahidro benzimidazol verir (Güven, 2000).

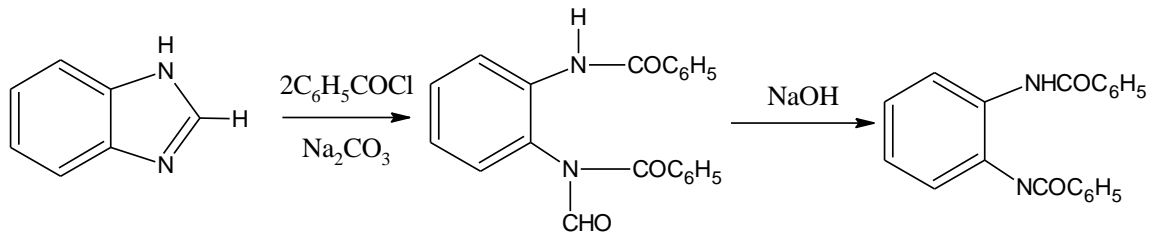
Benzimidazolün kimyasal etkinliği, azotların tuz oluşumu, açılma ve alkillenme tepkimeleri ile benzen halkasının elektrofilik süstitasyon tepkimesinden oluşmaktadır.

1.5.7.1 İmino Hidrojen Atomunun Süstitasyonu

Metil sülfat ve alkil iyodür kullanıldığında 1-konumundaki alkilasyon oldukça hızlı olmaktadır. Alkilleiyici ayraçların aşırısında ise benzimidazolün kuarterner tuzlarının oluşumu sözkonusudur.

1-süstitüebenzimidazoller çoğunlukla asosiye moleküllerin oluşumunun yetersiz olması sonucu düşük erime noktasına sahiptir.

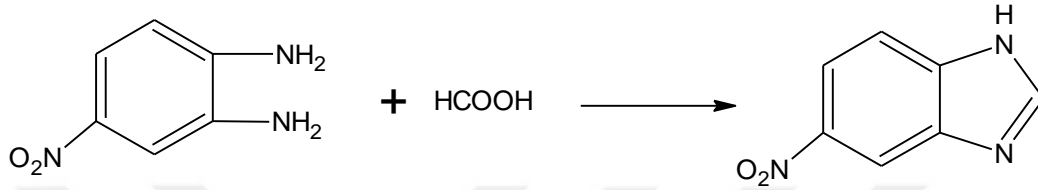
Na_2CO_3 ' in varlığında benzoil klorür ile benzimidazolün etkileştirilmesiyle N-formil-N,N-dibenzoil-1,2-diaminobenzen oluşur. Oluşan bileşiğin NaOH ile etkileştirilmesiyle 1,2-dibenzoilaminobenzen bileşiği elde edilir (Çelik, 2006) (Şekil 20).



Şekil 20. N,N-dibenzoil-o-fenilendiamin bileşiğinin elde reaksiyonu

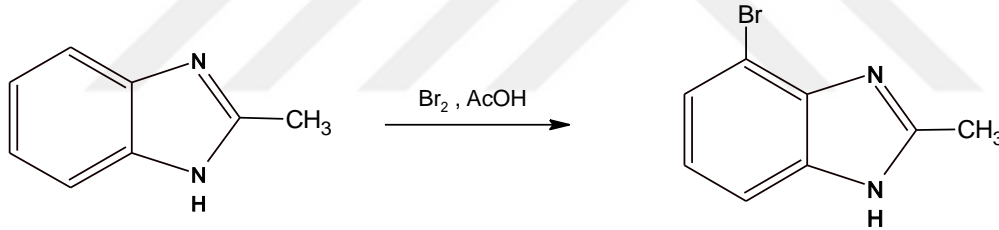
1.5.7.2 Benzen Halkasında Sübstitüsyon

Benzimidazolün derişik nitrik ve sülfirik asitler ile nitrolanması sonucu 5(6)-Nitrobenzimidazol oluşur. Van der Want, formik asit ve 4-nitro-o-fenilendiaminden aynı nitrobenzimidazolü elde ederek nitro grubunun konumunu belirtmiştir (Rogers ve Clayton, 1972) (Şekil 21).



Şekil 21. Formik asit ve 4-nitro-o-fenilendiaminden 5- Nitrobenzimidazol eldesi

Buzlu asetik asit içinde 1 mol brom ile 2-metilbenzimidazolün etkileştirilmesiyle 4(7)-brom-2-metilbenzimidazol oluşur (El Kihel vd.,1999) (Şekil 22).

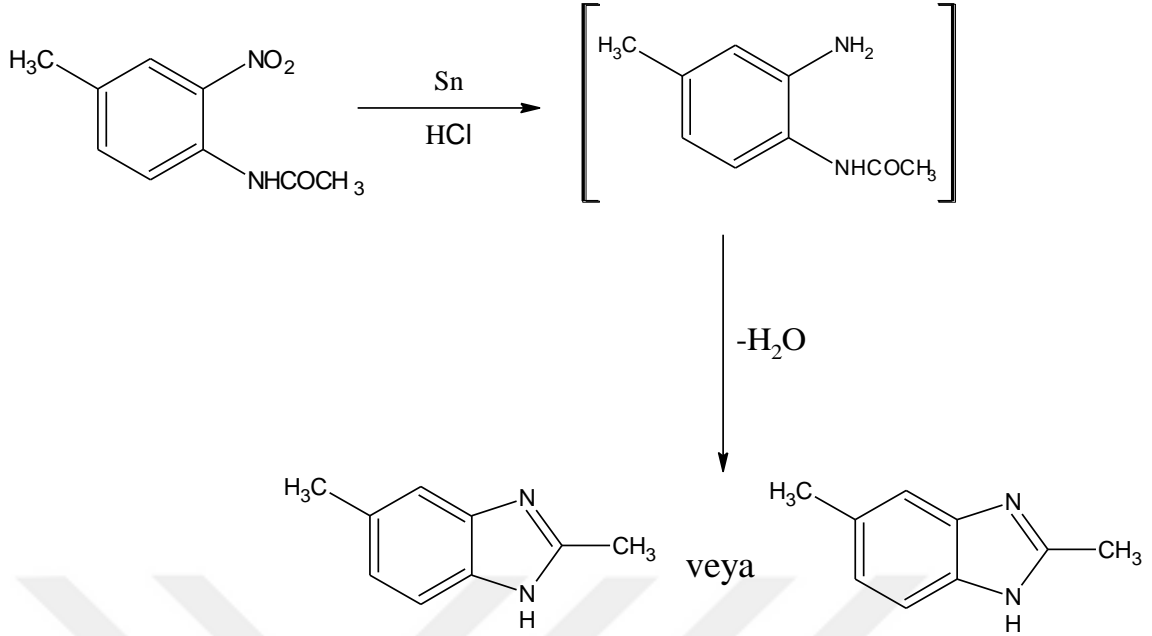


Şekil 22. 4-brom-2-metilbenzimidazol eldesi

1.6. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri

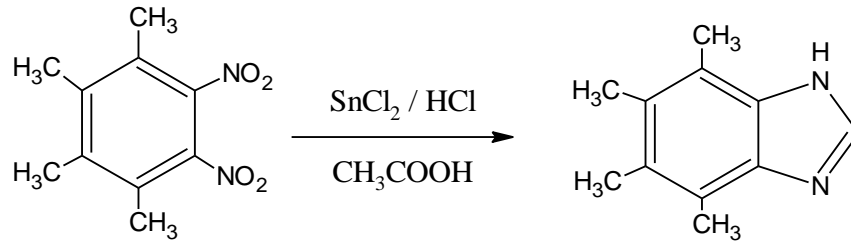
1.6.1. Açillenmiş o-Nitroarilamin türevlerinden (Hoebrecker Yöntemi)

İlk benzimidazol sentezi, 1872 yılında Hoebrecker tarafından 2-nitro-4-metilasetanilidin redüksiyonu ile gerçekleştirilerek 2,5 (veya 2,6) dimetil benzimidazol türevine ulaşılmıştır (Wright, 1951) (Şekil 23).



Şekil 23. Hoebrecker yöntemi ile benzimidazol sentezi

o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında, izole edilmeksizin redüksiyonu benzimidazol yapısının oluşmasını sağlamaktadır. 1,2-dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzen'in aynı redüksiyon koşullarında asetik asit ile muamelesi sonucu 2,4,5,6,7-pentametil benzimidazol oluşmaktadır (Smith ve Harris, 1935; Smith ve Moyle, 1936).



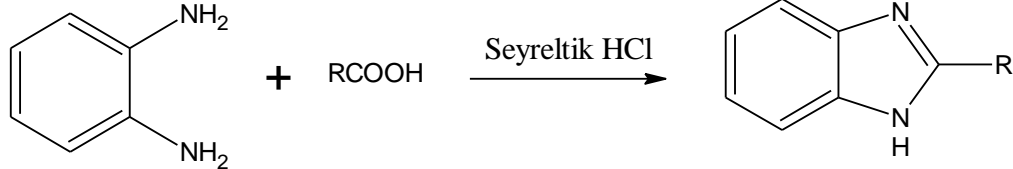
Şekil 24. 2,4,5,6,7-Pentametil benzimidazol sentez reaksiyonu

1.6.2. Phillips Yöntemi

o-Fenilendiaminin ve karboksilik asitlerin, seyreltik HCl ile ısıtılması sonucu 2-sübstitüe benzimidazol türevleri meydana gelir. (Şekil 25), (Phillips, 1942).

Formik asit ile *o*-fenilendiaminin reaksiyonu ile de , hiç bir sübstitüent taşımayan benzimidazol ana halkası sentezlenmiştir (Wright, 1951). 2-Alkil

benzimidazoller de yine o- fenilendiamin ile karboksilli asitlerin reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Pool vd., 1937) .



Şekil 25. Phillips yöntemi ile benzimidazol sentezi

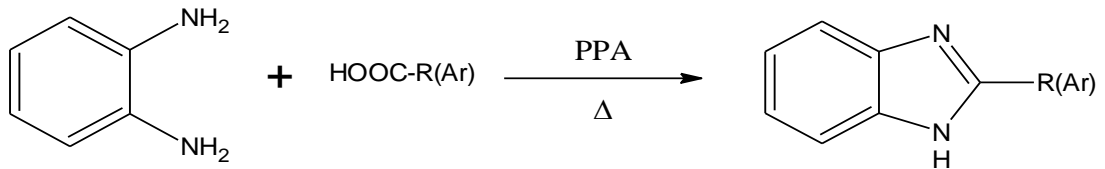
İki mol o-fenilendiamin ile bir mol dikarboksilli asidin, seyreltik HCl'li ortamda ısıtılması sonucu major ürün bisbenzimidazoller elde edilmektedir (Phillips, 1942).



Şekil 26. Phillips yöntemi ile bisbenzimidazol sentezi

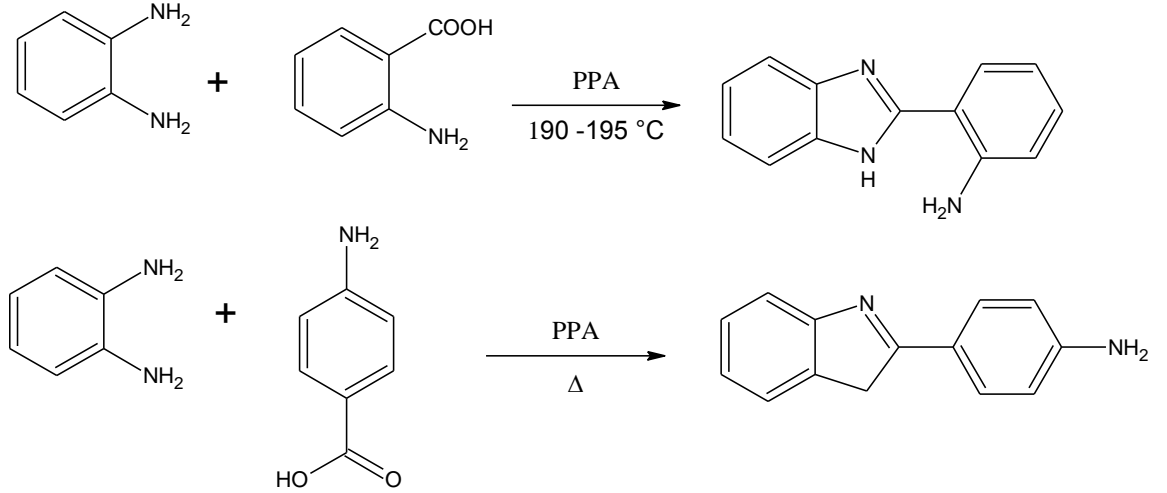
2-Alkil benzimidazol türevlerinin elde edilmesinde Philips yöntemi iyi sonuç vermektedir. Ancak bu yöntem, 2-aril benzimidazollerin sentezinde genellikle düşük verimli olmakta ya da genellikle başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

o-Fenilendiaminin karboksilik asitlerle reaksiyonu ile, polifosforik asit (PPA) eşliğinde yüksek verimle 2-alkil veya aril benzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir (Hein, 1957).



Şekil 27. Karboksilik asitlerle o-Fenilendiaminin polifosforik asit varlığında halka kapanması reaksiyonu

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



Şekil 28. Antranilik ve p-amino benzoik asit ile 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu

1.6.3. o-Fenilendiamin ve Türevlerinin Karboksilik Asit ve Türevleriyle Etkileştirilmesi

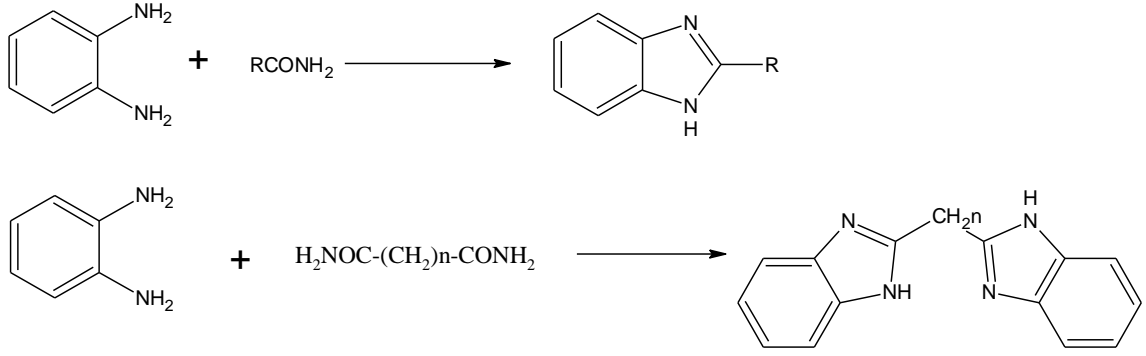
o-Fenilendiamin türevlerinin karboksilik asit türevleri ile etkileştirilmesi sonucu çok farklı reaktiflerden benzimidazollerin sentezi mümkündür. Bu amaçla esterler, ortoesterler, anhidritler, asit klorürler, nitriller, amitler, tiyoamitler ve imidatlar (iminoeterler) kullanılabilir (Grimmett, 1997).

1,2-Diaminobenzenin esterlerle reaksiyonu sonucu benzimidazol türevleri elde edilebilir.



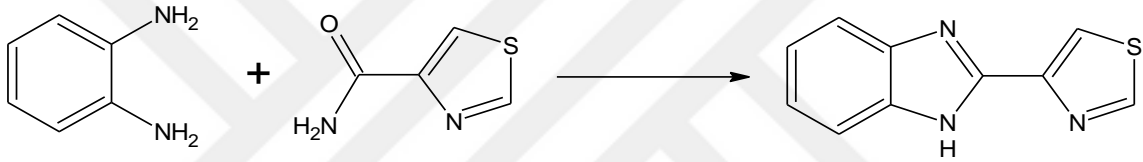
Şekil 29. Esterlerin 1,2-diaminobenzenin ile halka kapanması reaksiyonu

1,2-Diaminobenzen ve karboksamitlerin reaksiyonuyla 2-süstitüe-1H-benzimidazoller, dikarboksilikdiamitlerin kullanılmasıyla da bisbenzimidazoller elde edilmiştir (Townsend ve Wise, 1990).

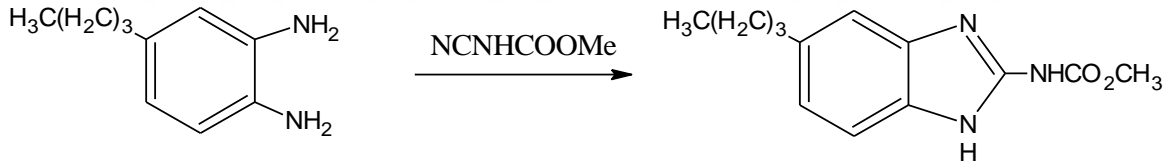


Şekil 30. Karboksamitlerin 1,2-diaminobenzenin ile halka kapanması reaksiyonu

Yapılan bir çalışmada antihelmintik özellik gösteren tiyabendazol ve parbendazol bu yöntem kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 31, 32) (Townsend ve Wise, 1990).

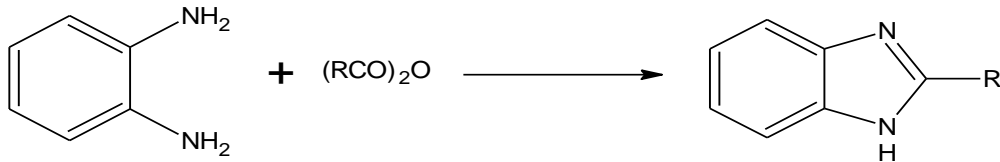


Şekil 31. Tiyabendazol sentezi



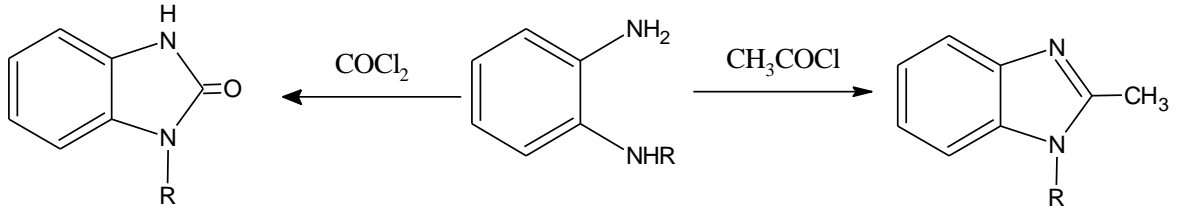
Şekil 32. Parbendazol sentezi

Anhidritlerle etkileşim sonucunda benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Preston., 1974) (Şekil 33).



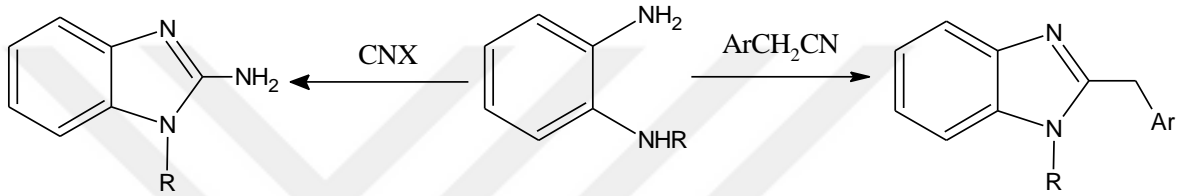
Şekil 33. Anhidritlerle 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu

o-Fenilendiamin türevleriyle asit klorürlerin tepkimesi sonucu benzimidazol türevleri elde edilebilir (Preston., 1974) (Şekil 34).



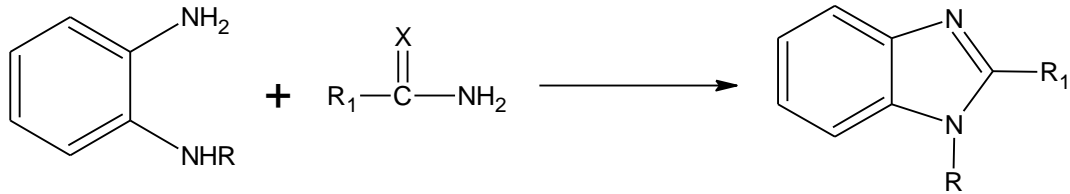
Şekil 34. Asit klorürlerle halka kapanması reaksiyonu

Nitrillerle etkileşim sonucunda benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Preston., 1974) (Şekil 35).



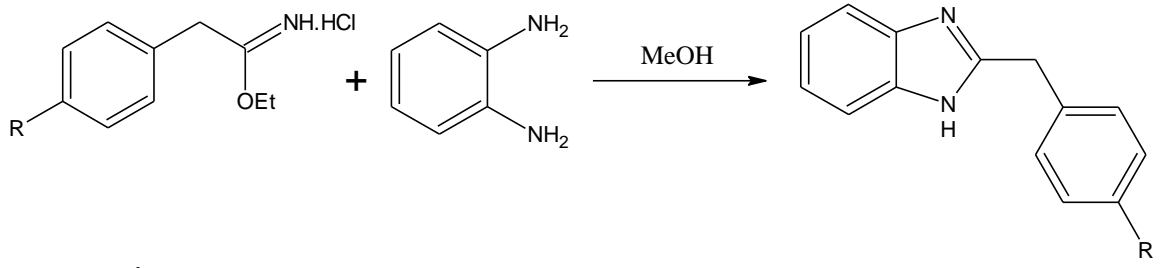
Şekil 35. Nitrillerle halka kapanması reaksiyonu (X: -Cl, -Br, -NH₂)

Amitlerle ve tiyoamitlerle etkileşim sonucunda benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Preston., 1974) (Şekil 36).



Şekil 36. Amitlerle halka kapanması reaksiyonu (X: O, S, Se)

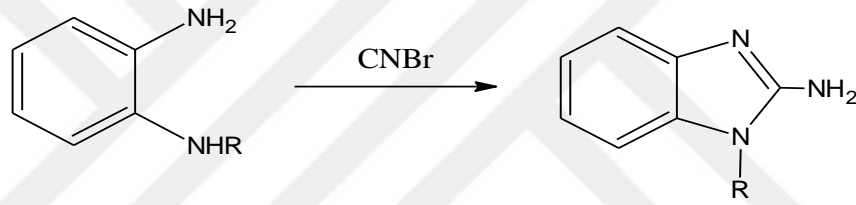
İmidatlara (iminoeterler), Phillips metodunun uygulanmasında karşılaşılan problemlerden birisi, diaminin asit katalizörün protonu ile yarışmasıdır. Bu durum ise karbonil grubuna nükleofilik katılmayı yavaşlatmaktadır. Bu problemin üstesinden gelmek amacıyla karbonil grubunun yerine daha bazik olan imino grubunun kullanılması düşünülmüştür. İminoeterlerden benzimidazol oluşumu ile ilgili literatürde çok sayıda örnek mevcuttur (Menteşe vd., 2015).



Şekil 37. İmidatlarla halka kapanması reaksiyonu

1.6.4. o-Fenilendiamin ve Türevlerinin Siyanojenbromür İle Reaksiyonuyla

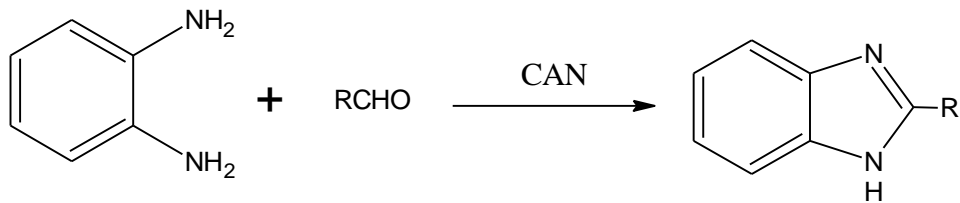
o-Fenilendiaminlerin sulu ortamda siyanojenbromür ile etkileştirilmesinin ardından ortamın bazikleştirilmesi sonucu %55–83 verimle süstitüe 2-aminobenzimidazoller elde edilmiştir (Grimmett, 1997).



Şekil 38. Siyanojenbromür ile halka kapanması reaksiyonu

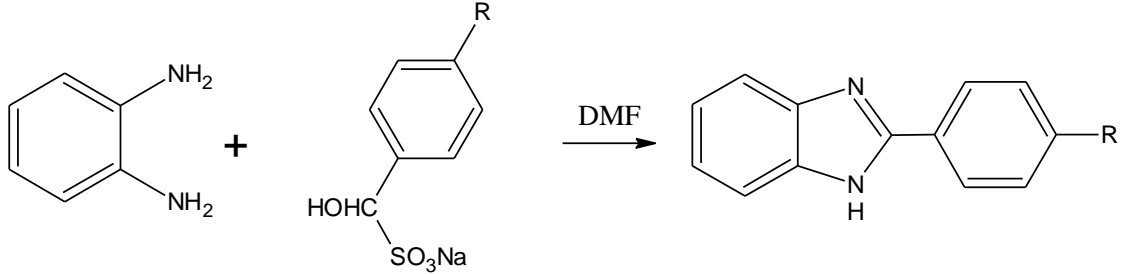
1.6.5. o-Fenilendiamin ve Türevlerinin Aldehitlerle veya Ketonlarla Reaksiyonuyla

Aldehitler, o-fenilendiamin ve türevleriyle yükseltgeyici şartlarda reaksiyon verir. Seryum amonyum nitrat (CAN) varlığında 1,2-diaminobenzen çeşitli aldehitler ile etkileştirilerek benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 39), (Kumar ve Joshi, 2007).



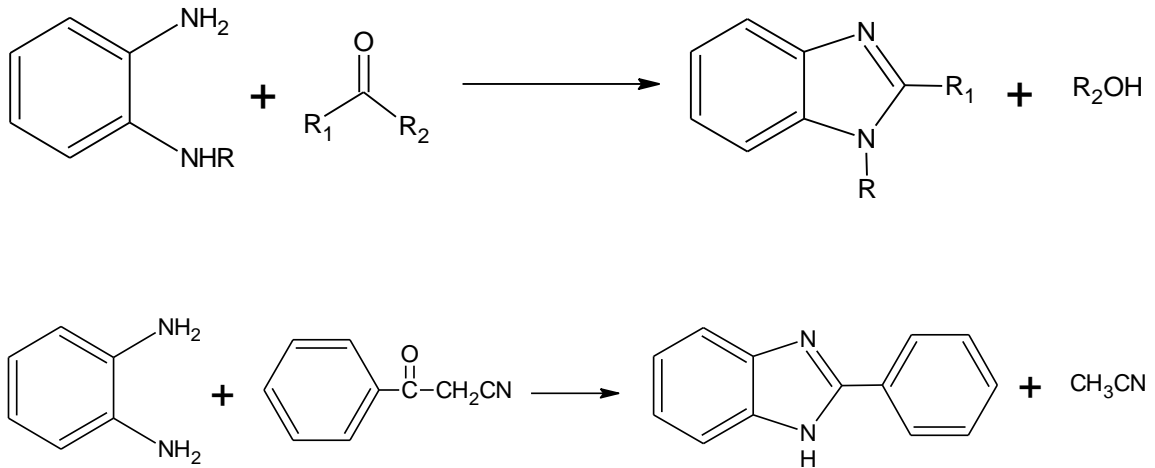
Şekil 39. CAN varlığında benzimidazol sentezi

o-Fenilendiamin ile aldehytlerin sodyum bisülfid tuzlarının DMF içerisindeki reaksiyonu ile 2-arilbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmiştir (Şekil 40) (Ridley, 1965).



Şekil 40. o-Fenilendiaminin aldehytlerin sodyum bisülfid tuzlarıyla reaksiyonu ile benzimidazol sentezi (R: H, Cl, F, NO₂, OCH₃, CN)

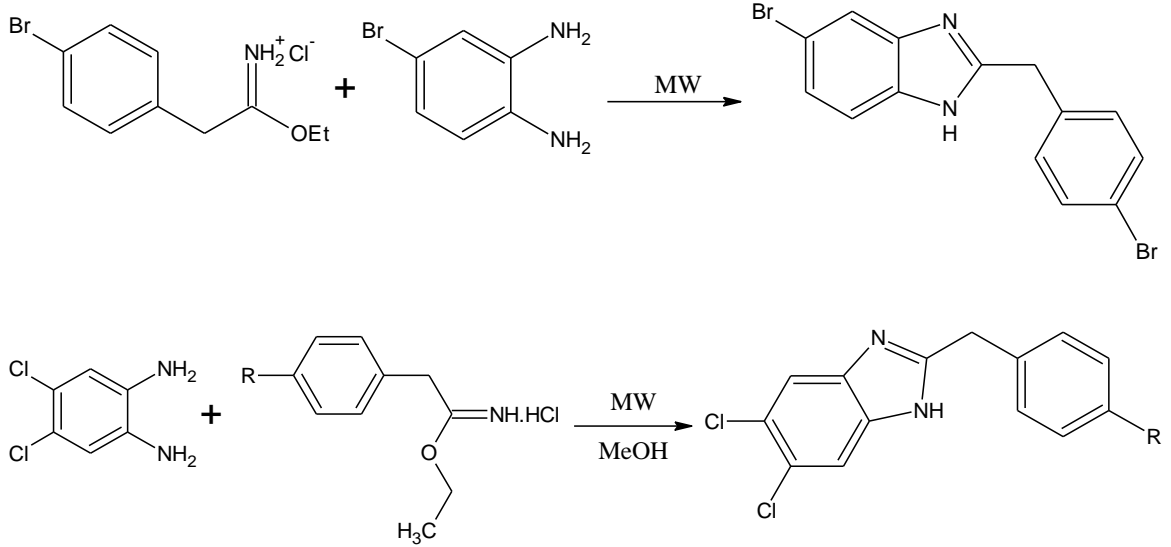
Aldehit kullanımının özellikle 2 pozisyonunda hetero halkalı grup içeren bileşiklerin sentezi için iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Ketonlar ise benzer reaksiyon üzerinden karşılık gelen benzimidazol ve hidrokarbonu vermektedir (Preston, 1974).



Şekil 41. o-Fenilendiamin ve türevlerinin ketonlarla reaksiyonu ile benzimidazol sentezi

1.6.6. Mikrodalga Yöntemi ile Benzimidazollerin Sentezi

o-Fenilendiaminlerden yola çıkılarak mikrodalga yöntemiyle benzimidazollerin elde edildiği bazı çalışmalar mevcuttur (Kahveci vd., 2014; Kahveci vd., 2013).



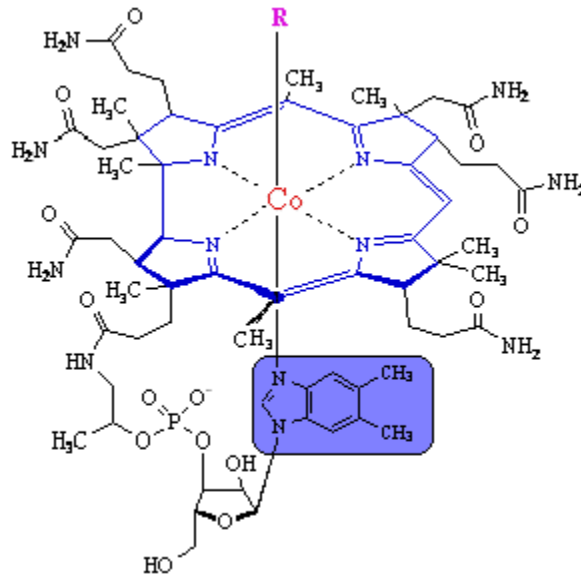
Şekil 42. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol ve türevlerinin sentezi

1.7. Benzimidazol ve Türevlerinin Biyolojik Etkileri ve Kullanım Alanları

İlk kez 1872 yılında Hoebrecker tarafından sentezlenen benzimidazoller, B₁₂ vitaminin molekül yapısında 5,6-dimetilbenzimidazolün varlığının belirlenmesiyle biyolojik ortam ile yakınlığı ilgi çekici olmuştur (Şekil 43). Daha sonra bu halkanın biyoizosterlerinin organizmada spesifik rol oynayan pürin, adenin bazlarına olan benzerliği ile giderek önemini artırmıştır. 1960'lardan sonra yapılan araştırmalarda yavaş yavaş molekülün yapısı ile biyolojik etkisi arasındaki ilişkiler incelenmiş, benzimidazol halkasının ve bu halkadan türeyen bileşiklerin birçok farmakolojik etkiyi bünyesinde taşıdığı görülmüştür. Farmakolojik etkinliği bakımından bu yapının yapının çeşitlilik göstermesi, doğal benzerlerinin olması ve biyolojik ortam tarafından tanınması nedeniyledir.

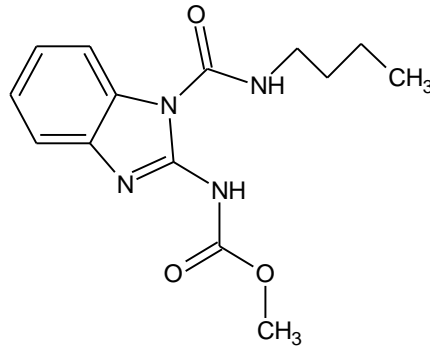
Benzimidazoller, gösterdikleri biyolojik aktiviteden dolayı bir çok araştırmada farmakolojik hedef olarak düşünülmekte ve farklı ilaç gruplarının yapısında bulunmaktadır. Benzimidazol halkası purin çekirdeği taşıyan adenin ve guanin yapılarının biyoizosteri olduğu için, canlı sistemlerde biyopolimerlerle kolayca etkileşim gösterebileceği düşünülmektedir. Benzimidazol halkasının, yapılan biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalar ile çok çeşitli mikroorganizmalara karşı güçlü antimikrobiyal etkinliği bildirilmiş ve bu aktivitenin selektivitesi dikkat çekici olmuştur (Podunavac-Kuzmanovic vd., 2007).

Yapılan araştırmalarda bu bileşiklerin, antidepresif, analjezik, antihistaminik, trankilizan, antifungal, nöroleptik, antimikrobiyal, antikanser, antiaritmik ve daha bir çok başka etkileri bulunmuştur. Bazı araştırmacılar benzimidazol bileşiklerinin antihipoksik etkiye sahip olduklarını ve vücudun akut oksijen azlığı durumunda oksijen oranını yükselttiğini belirlemişlerdir (Alamgir vd., 2007). Benzimidazol türevli bu bileşikler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ATC grubu olarak sınıflandırılmıştır. (Velik vd., 2004; Zomorodi ve Houston, 1995).



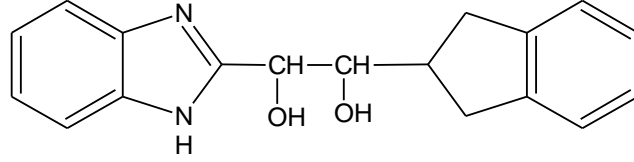
Şekil 43. B₁₂ vitamininin yapısı

Antifungal etki olarak ilk rapor edilen benzimidazol türevi benomildir (Tomlin, 1994; URL-1, 2015).



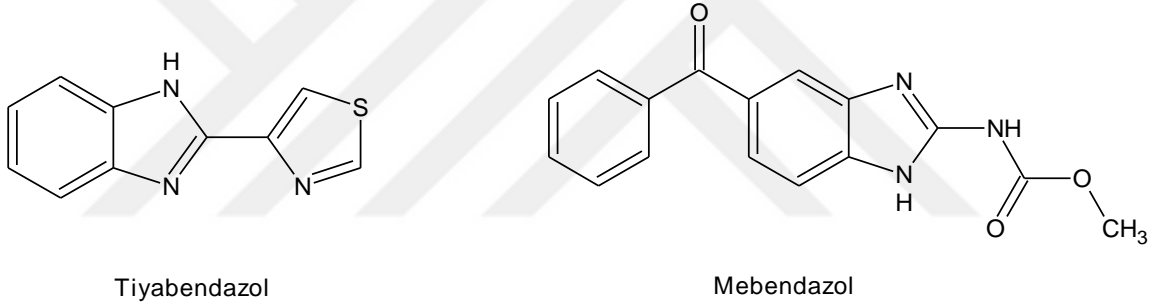
Şekil 44. Benomil Bileşiği

1,2-bis(2-benzimidazol)-1,2-etandiol bir bisbenzimidazol türevi olup, antifungal ve palio virüsüne karşı antiviral karakter göstermiştir (Agh-Atabay vd., 2003).



Şekil 45. 1,2-bis(2-benzimidazol)-1,2-etandiol bileşiği

1961 yılında 2-konumundan tiyazol halkası süstitüe olmuş benzimidazol türevi olan tiyabendazol sentezlenmiş ve antihelmintik olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Sonraları aynı amaçla Albendazol, Fenbendazol, Mebendazol, Oksfenbendazol, Ttriklabendazol bileşiklerinin kullanımı yaygınlaşmıştır.



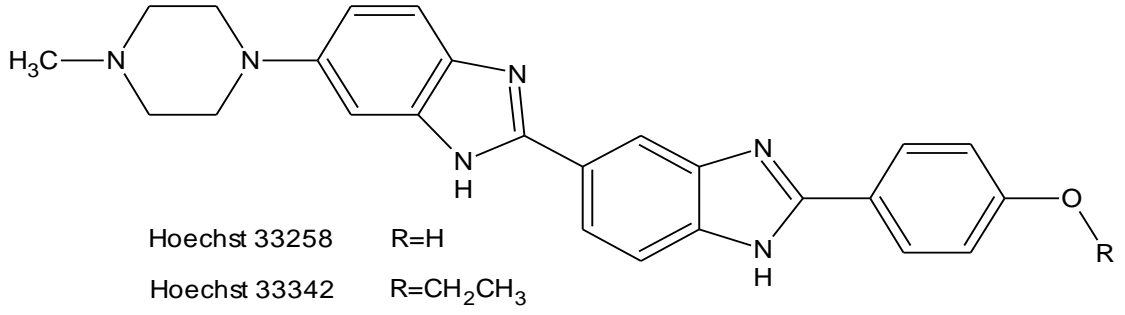
Tiyabendazol

Mebendazol

Şekil 46. Antihelmintik amaçla kullanılan benzimidazol türevleri

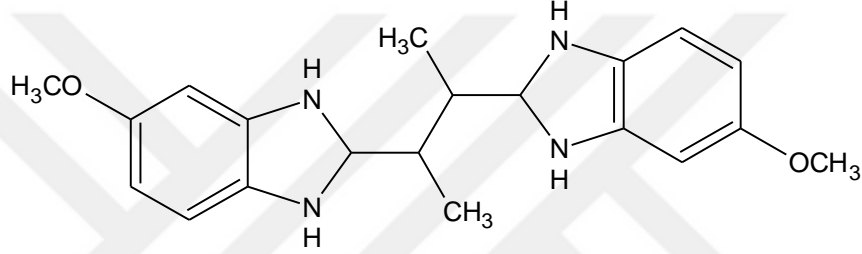
İlaç etken maddesi olan benzimidazoller genellikle 2-, 5-, 6- konumlarında süstitüent içeren türevlerdir. Antiviral amaçlı olarak 2-(α -hidroksibenzil) benzimidazoller ve bisbenzimidazollerin etkili olduğu görülmüştür (Preston, 1974).

Sentezlenen bir seri benzimidazol türevi bileşik, antitümor aktivite göstermiş ve bu bileşiklerin göğüs kanseri tedavisinde anti kanser etkin madde olarak, faz I derecede kaydadeğer derecede etkinlik gösterdiği saptanmıştır (Lance Grawatt vd., 1994; Loewe, 1974). Pibenzimol olarak bilinen bu bileşikler, Hoechst boyaları floresans mikroskopisinde ve akış sitometresinde DNA'yı işaretlemek için kullanılan floresan boyalardır. Bu boyalar DNA'yı işaretlediği için mitokondrileri de boyamakta kullanılır.



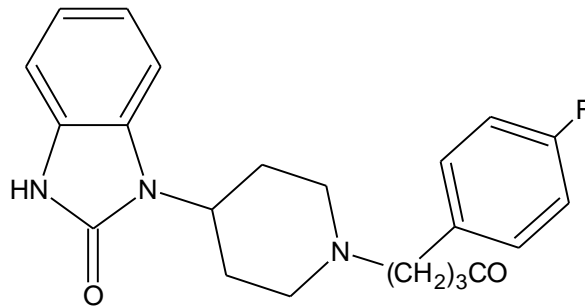
Şekil 47. Pibenzimol bileşikleri

Roderick ve arkadaşları sentezledikleri bisbenzimidazol türevi bileşiklerin, soğuk algınlığı ve gribe neden olan rhinovirüse karşı etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (Roderick vd., 1972).



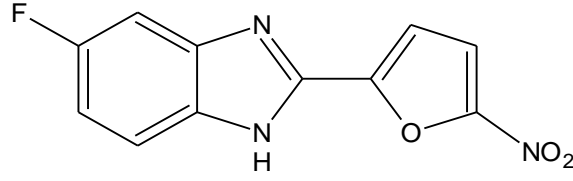
Şekil 48. Rhinovirüse karşı etkili bisbenzimidazol

Benzimidazol türevleri, psikofarmakolojik ajan olarak da ticari ilaçlarda kullanılmaktadırlar (Garcia ve Heras, 1981).



Şekil 49. Anti-psikotik Benperidol ilacı

De Meo ve arkadaşları, 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazolün ve kendisine karşılık benzoksazol bileşiklerini antimikrobiyal ve antifungal aktiviteler yönünden karşılaştırmışlar; benzimidazol türevinin daha üstün olduğunu bulmuşlar ve sonuç olarak, imidazol halkasındaki -NH- grubunun bu sınıf bileşikler için biyolojik aktivitede önemli rol oynadığını bildirmişlerdir (Şekil 50), (Meo vd.,1989).



Şekil 50. 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazol

Azot üzerindeki elektron yoğunluğu nedeniyle tüm azotlu heterohalkalı bileşikler gibi, benzimidazoller de kuvvetli adsorpsiyon özelliğine sahip korozyon inhibitörleridir (Şekil 51), (Popova vd., 2004).



Şekil 51. Korozyon inhibitörleri: 2-merkaptobenzimidazol ve 2- aminobenzimidazol

Benzimidazolkarboksamid türevleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda antimikrobiyal açıdan etkili türevlere ulaşılmıştır (Göker vd.,1996), (Göker ve ark., 1998), (Göker vd., 2001). Benzimidazol ve pirrol halka sistemlerini karboksamid köprüleri aracılığı ile taşıyan türevlerde de özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı önemli derecede antibakteriyel etki elde edildiği bildirilmektedir (Bürli vd., 2004).

1.8. Antimikrobiyal Maddeler

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antimikrobiyal kemoterapi çok önemli bir rol oynamaktadır. Antimikrobiyal madde; mikroorganizmalardan elde edilen, küçük dozlarda diğer mikroorganizmaları öldüren ve insan organizmasına zararlı etkisi görülmeyen doğal veya sentezlenmiş maddedir. Bir antimikrobiyal ilaçta olması gereken en önemli özellik “seçici toksik” etkidir. Seçici toksik etki; konağa zarar vermeden mikroorganizma çoğalmasının inhibe edilmesidir. Bu etki mikroorganizma ile insan yapı ve metabolizmaları arasındaki farklılıklardan sağlanır (Çolak, 1999).

Antimikrobiyal maddenin en önemli özelliği olan seçici toksisite, kemoterapide kullanılan antimikrobiyal maddenin düşük konsantrasyonlarda bile etkili olup çok az toksik olmasıyla ilgilidir. Böyle bir etkinin ortaya çıkabilmesi için antimikrobiyal madde, hedef olarak memeli hücrelerinden çok mikroorganizmaları seçmelidir.

Günümüzde patojen bakterilerin bilinen antibiyotik yada antibakteriyel bileşiklere karşı artan direnci, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler oluşturmaktadır. Bu durum özellikle Gram-pozitif hastane enfeksiyonlarında görülmekte olup, birçok ilaca dirençli olma hali mevcuttur (Swartz, 1994).

Antimikrobiyal maddeler etkili olabildikleri mikroorganizma cins sayısının az ya da çok oluşuna bağlı olarak, dar yada geniş spektrumlu olarak sınıflandırılabilirler.

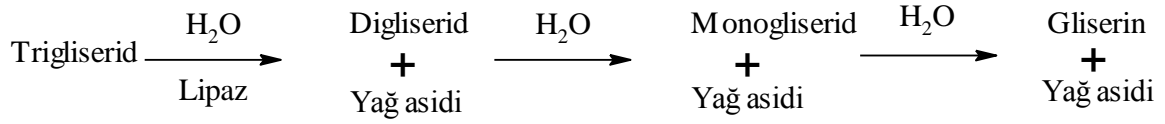
Antibakteriyel maddeler bakteriler üzerine beş farklı yoldan etki eder:

- Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu
(Beta-laktam antibiyotikler, penisilinler, glikopeptid antibiyotikler)
- Sitoplazma zarının fonksiyon ve yapısının bozulması
(Polimksinler)
- Protein sentezinin inhibisyonu
(Amino glikozidler, tetrasiklinler, kloramfenikol, makrolid antibiyotikler)
- Nükleik asit sentez ve fonksiyonlarının bozulması
(Kinonlar, rifamisin, nitrofurantoin)
- Kimyasal yapılarıdaki benzerlik yolu ile metabolizmanın bozulması
(Sülfonamidler)

Benzimidazol halka sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda, antibakteriyel etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşmada 1., 2. ve 5. veya 6. konum süstitüsyonlarının önemi dikkat çekmektedir (Osborne, 1969).

1.9. Lipaz Enzimi

Lipazlar, hayvansal ve bitkisel yağların normal koşullar altında tersinir hidrolizini katalizleyen enzimlerdir. Sistemik olarak E.C. 3.1.1.3 olarak belirtilir (Verger, 1997).



Şekil 52. Lipazların hidroliz reaksiyonu

Lipazlar hayvansal, bitkisel ve doğal veya genetik olarak iyileştirilmiş mikroorganizmalardan elde edilebilir. Bunların arasından, kolay üretilmesi ve pek çok hidrolitik ve sentetik reaksiyonu katalizlemesinden dolayı en fazla kullanım alanı bulan ise mikrobiyal kaynaklı lipazlardır. Lipaz tarafından katalizlenmiş olan reaksiyonlar doğal metabolik reaksiyonlara benzemesinden dolayı kimyasal reaksiyonlara oranla daha çevre dostu olarak tanımlanırlar. Düşük aktivasyon enerjileri sebebiyle lipazın katalizlediği reaksiyonlar daha düşük sıcaklık ve nötral pH gerektirir, enerji gereksinimi düşüktür ve ürün ve substratlara karşı aktiviteleri çok yüksektir ve bu aktivite özellikle de substrat (yağ)-su ara yüzeyinde en yüksek seviyeye çıkmaktadır. Bu kavram ara yüzey aktivasyonu olarak tanımlanabilir. Bu sebeple, en yüksek aktivitelere, substrat için yüksek yüzey alanına ulaşıldığı emülsiyon sistemlerinde ulaşılmaktadır (Öztürk, 2002).

Lipazlar hem sulu hem de susuz ortamda zor reaksiyonları gerçekleştiren en önemli biyokatalizörler arasında bulunmaktadır. Lipazların önemli biyokatalizörlerin başında gelmesinin sebebi; geniş bir substrat aralığının olması, aşırı sıcaklıklara, pH ve organik çözücülere ve enantiyoselektiviteye karşı kararlılık gösterebilme yetenekleri sayesinde. Lipazlar, gıda ve süt ürünleri, deterjan, ilaç sanayisi, tarımla ilgili kimyasal madde ve oleokimyasal endüstrileri gibi çeşitli biyoteknolojik alanlarda kullanılmakta ayrıca, potansiyel biyokatalizör olarak kullanıldıkları daha birçok yeni alanda uygulanmaktadır (Sharma vd., 2001).

Organik sentezde katalizör olarak kullanılan lipazlar, substrat farklılıklarına göre etki göstermelerinden dolayı sentetik kimya için büyük avantaj sağlamaktadırlar (Ghosh vd., 1996).

1.10. Alfa-Glukozidazlar ve Alfa-Glukozidaz Enzim İnhibitörleri

1.10.1. Alfa-Glukozidazlar

Alfa-glukozidazlar; glucoamilaz, sukroz, maltaz ve alfa- dekstrinazı içeren hidrolitik enzim grubudur. Alfa-glukozidaz enzimler, ince barsağın fırçamsı yüzeyinde bulunurlar ve kompleks karbonhidratların parçalanmasından sorumludurlar. Bu enzimler oligo ve disakkaritleri monosakkaritlere yıkarlar. Monosakkaritler de bağırsak duvarından kolayca emilip kana geçerler. Diyet ve egzersiz ile kontrol edilemeyen tip II diyabet hastalarında bu enzimleri inhibe etmek için farmakolojik tedavi gereklidir.

Diyabet, tip I ve tip II olmak üzere iki ana grupta incelenir. Tip II diyabette insülin yetmezliği vardır ve ketoza eğilimlidir. Tip II diyabet ise insülin yetersizliği, salgılanma bozukluğu ve insülin direnci gibi öğeleri taşıyan bir hastalıktır. Toplam diyabet hastalarının %90'ı tip II diyabet, %10'u ise tip I diyabet olarak belirlenmiştir (Büyükdevrim, 1989; Ersoy vd., 1995; Elian vd.,1996).

Ülkemizde, tip II diyabet tedavisinde kullanılan oral hipoglisemikleri 3 grupta toplamak mümkündür:

- Sülfonilüreler,
- Biguanidler,
- Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri.

1.10.2. Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri

Bu grup ilaçların insülin sekresyonu ve insülin etkisi üzerinde direkt etkileri yoktur. Daha çok lokal etkileri ile glukoz emilimini yavaşlatarak indirekt yoldan hipergliseminin önlenmesine yardımcı olurlar. Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri akarboz, vogliboz ve miglitoldur. Bu grubun en fazla kullanılanı ve ülkemizde de bulunan akarbozdur.

Akarboz, alfa-glukozidazlar olarak adlandırılan bir grup hidrolitik enzimin inhibitörüdür. Akarboz, barsak hücrelerinin fırçamsı kenarında bu enzimlere bağlanır.

Bu enzimler, nişasta, sukroz ve maltozu monosakkaritlere (başlıca glukoz) parçalar ve böylece emilmelerini sağlar. Akarboz bu enzimlere bağlanarak karbonhidratların sindirimini ve emilimlerini azaltmaktadır (Benno vd., 1988; Kawai vd., 1991).



2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

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

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Reaktifler: Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasallar ve maddelerin temin edildikleri yerler Tablo 4’de verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Tablo 4. Kullanılan çözücü ve kimyasallar

Bileşik İsmi	Ticari Firma İsmi
Amonyum klorür	Merck
Asetonitril	Merck
Dietileter	Merck
Etanol	Merck
Petrol Eteri	Sigma
Etil bromo asetat	Merck
Aseton	Merck
Hidrazin hidrat	Merck
Potasyum hidroksit	Merck
Hidroklorik asit	Merck
Sodyum asetat	Merck
Dimetil formamit	Merck
Ortofenilendiamin	Merck
Fenilzotiyosiyanat	Merck
Potasyum Karbonat	Merck
Sülfirik Asit	Sigma
4-Nitro- ortofenilendiamin	Merck

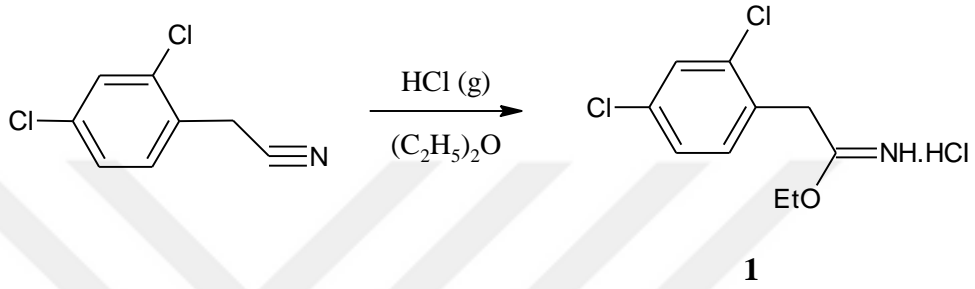
Çözücüler: Metanol, aseton, etanol, dietileter, etil asetat, petrol eteri, saf su, NMR spektrumlarının alımında DMSO-d₆, ve D₂O gibi döteryumlu çözücüler kullanıldı.

Kurutucular: P₂O₅, CaCl₂ ve silika jel.

2.2. Metod

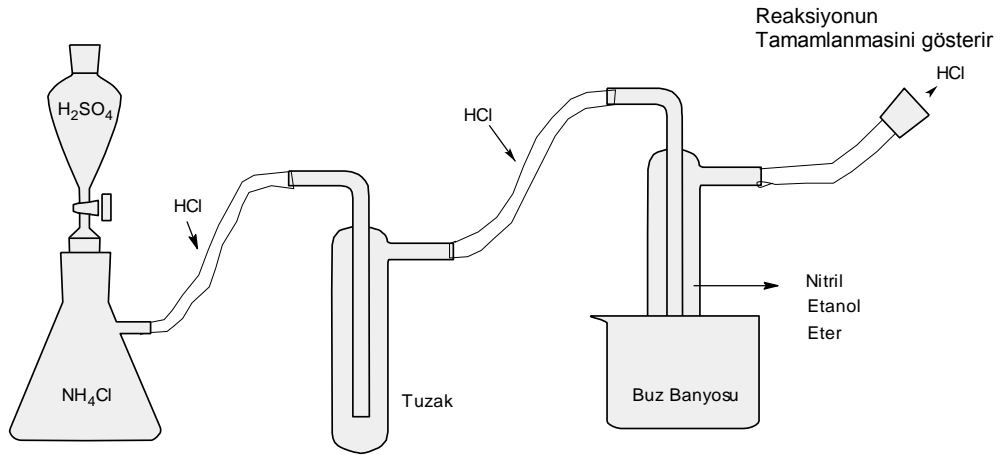
2.2.1. Etil imido-2,4-diklorofenilasetat hidroklorür (1)

Çalışmanın ilk basamağında 2,4-diklorofenilasetonitril bileşiğinden, literatüre kayıtlı olan etil imido-2,4-diklorofenilasetat hidroklorür iminoesteri sentezlenmiştir (Menteşe vd., 2014).



Şekil 53. Etil imido-2,4-diklorofenilasetat hidroklorür bileşiğinin sentez reaksiyonu

20 gram (107,5 mmol) 2,4-diklorofenil asetonitril bileşiği alınıp üzerine 171,5 mmol (10 ml) mutlak etil alkol ilave edildi. Çözücü olarak 20 ml dietil eter ilave edilen karışım buz banyosu içine yerleştirildi. Şekil 54'teki düzenekte elde edilen HCl gazı tuzaktan geçirilerek reaksiyon ortamına gönderildi. Reaksiyon kabının diğer tarafından çıkan HCl gazı reaksiyonun tamamlandığını gösterir. Karışımdan 4 saat boyunca HCl gazı geçirildi. Ele geçen viskoz madde dipfrizde (-20°C) 2 gün bekletildi. Çöken madde süzülerek soğuk dietil eter ile yıkandı ve desikatörde kurutuldu ve bileşik 1 olarak isimlendirildi.

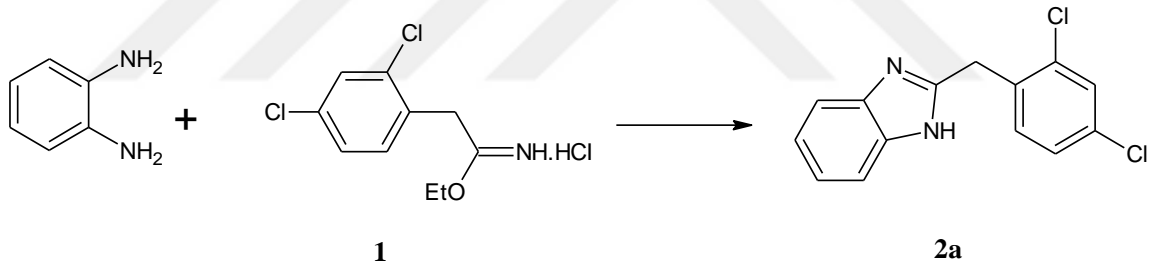


Şekil 54. Etil imido-2,4-diklorofenilasetat hidroklorür iminoesteri sentezine ilişkin deney düzeneği

Kapalı Formülü: $C_{10}H_{12}NOCl_3$

Molekül Ağırlığı: 268,5 g/mol

2.2.2. (2,4-Klorobenzil)-1*H*-benzimidazol (2a)



Şekil 55. (2,4-Klorobenzil)-1*H*-benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

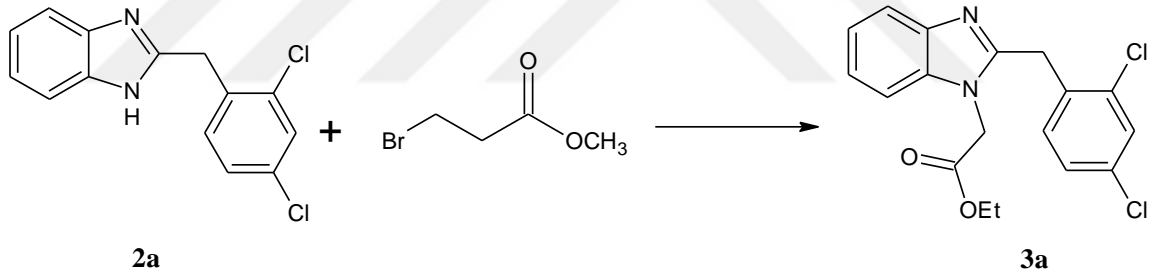
1,08 g (10 mmol) orto-fenilendiamin bileşiği ve 2,69 g (10 mmol) iminoester bileşiği (1) alınıp üzerine 50 ml mutlak metanol ilave edilip bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilip çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp sıcak suda yıkandı. Etanol-su karışımında kristallendirildi ve $CaCl_2$ üzerinde kurutuldu. Literatüre kayıtlı (2,4-klorobenzil)-1*H*-benzimidazol bileşiği 2a bileşiği olarak tanımlandı (Chantler vd., 2004). (Verim: 2,52 g, %91)

Yöntem 2

0,54 g (5 mmol) orto-fenilendiamin bileşiği ve 1,35 g (5 mmol) iminoester bileşiği (1) alınıp üzerine 15 ml mutlak metanol ilave edildi. Karışım 300 W 65 °C de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilip çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp sıcak suda yıkandı. Etanol-su karışımında kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutuldu. (Verim : 1,32 g, %95)

E.N:	196-198 °C	IR Spektrumu:	Şekil 69
Kapalı Formülü:	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ Cl ₂	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 70
Molekül Ağırlığı:	277,14 g/mol	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 71
		MS:	Şekil 72

2.2.3. Etil 2-(2-(2,4-klorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetat (3a)



Şekil 56. Etil 2-(2-(2,4-klorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il)asetat bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

2,77 g (10 mmol) 2a bileşiği bir balon içine alınıp 50 ml asetonla çözüldü. Karışımın üzerine 3,45 g (25 mmol) K₂CO₃ ve 1,5 ml (12 mmol) etilbromoasetat ilave edilerek 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilip çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup 3a bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 2,55 g, %70)

Yöntem 2

1,39 g (5 mmol) 2a bileşiği, 0,75 ml (6 mmol) etilbromoasetat ve 1,73 g (12,5 mmol) K₂CO₃ alınıp üzerine 15 ml mutlak aseton ilave edildi. Karışım 300 W 100 °C de 15 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilip çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. (Verim: 1,6 g, %88)

E.N: 164-166 °C

IR Spektrumu: Şekil 73

Kapalı Formülü: C₁₈H₁₆N₂O₂Cl₂

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 74

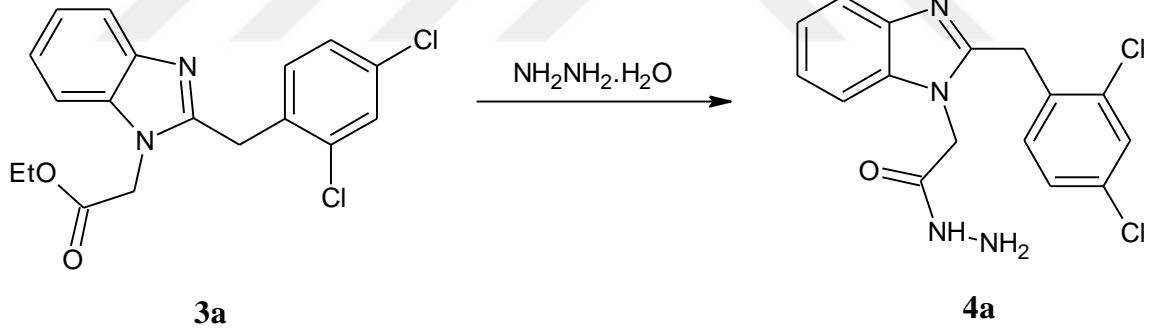
Molekül Ağırlığı: 363,24 g/mol

¹³C-NMR

Spektrumu:

MS: Şekil 76

2.2.4. 2-[2-(2,4-Diklorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetohidrazin (4a)



Şekil 57. 2-[2-(2,4-Diklorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetohidrazin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

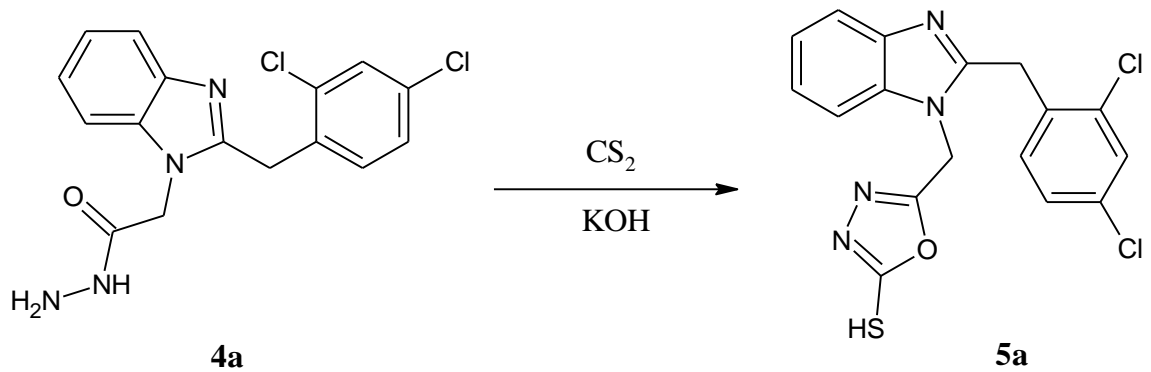
3,64 g (10 mmol) 3a bileşiği bir balon içine alınıp 30 ml mutlak etanolde çözüldü. Üzerine 5 ml (100 mmol) hidrazin hidrat bileşiği ilave edilip bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu oluşan katı kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup 4a bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 2,38 g, %68)

Yöntem 2

1,82 g (5 mmol) 3a bileşiği 15 ml mutlak etanolde çözüldü. Üzerine 2,5 ml (50 mmol) hidrazin hidrat bileşiği ilave edildi. Karışım 300 W 90 °C de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu oluşan katı kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. (Verim: 1,44 g, %82)

E.N:	235-237 °C	IR Spektrumu:	Şekil 77
Kapalı Formülü:	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ OCl ₂	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 78
Molekül Ağırlığı:	349,21 g/mol	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 79
		MS:	Şekil 80

2.2.5. 5-{{2-(2,4-Diklorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il}metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (5a)



Şekil 58. 5-{{2-(2,4-Diklorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il}metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

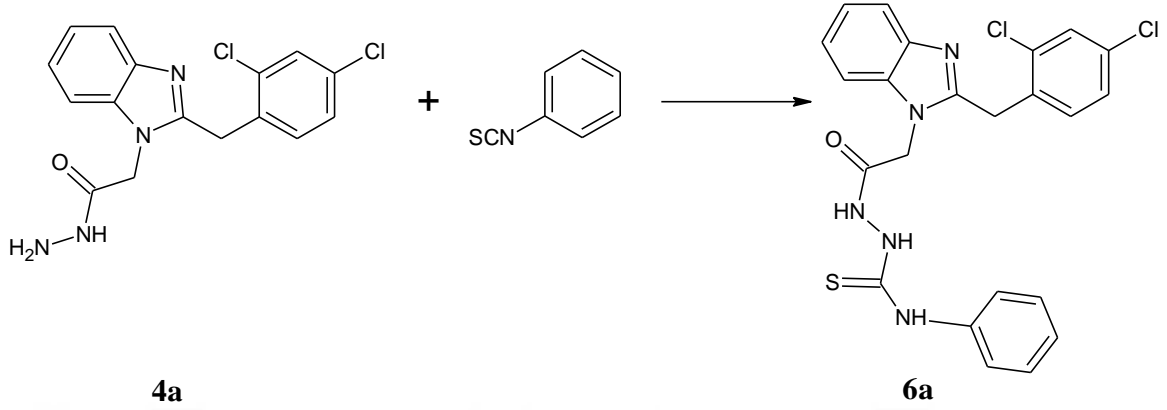
1,75 g (5 mmol) 4a bileşiği 30 ml mutlak etanolde çözüldü. Karışıma 0,37 ml (5 mmol) CS₂ bileşiği eklendi. Daha sonra 0,28 g (5 mmol) KOH, saf suda çözülerek 5 ml lik çözeltisi hazırlandı ve karışıma ilave edildi. Karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Oluşan karışım suya alınıp üzerine pH 4 olana kadar seyreltik HCl ilave edildi ve çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup 5a bileşiği olarak tanımlandı. (Verim : 1,27 g, % 65)

Yöntem 2

1,75 g (5 mmol) 4a bileşiği 15 ml mutlak etanolde çözüldü. Karışıma 0,37 ml (5 mmol) CS₂ bileşiği eklendi. Daha sonra 0,28 g (5 mmol) KOH, saf suda çözülerek 5 ml lik çözeltisi hazırlandı ve karışıma ilave edildi. Karışım 300 W 130 °C de 15 dakika boyunca mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Sonra karışım suya alındı ve üzerine pH 4 olana kadar seyreltik HCl ilave edildi. Çöken kısım süzülüp etil alkolde kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. (Verim : 1,41 g, %72)

E.N:	248-250 °C	IR Spektrumu:	Şekil 81
Kapalı Formülü:	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂ Cl ₂	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 82
Molekül Ağırlığı:	391,27 g/mol	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 83
		MS:	Şekil 84

2.2.6. 2-{{2-(2,4-Diklorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetil}}-N-fenilhidrazinkarbo tiyoamid (6a)



Şekil 59. 2-{{2-(2,4-Diklorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetil}}-N-fenilhidrazinkarbo tiyoamid bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

3,50 g (10 mmol) 4a bileşiği 50 ml mutlak etanolde çözüldü. Karışıma 1,11 ml (10 mmol) fenilizotiyosiyanat bileşiği ilave edilip 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutup 6a bileşiği olarak tanımlandı. (Verim : 4.117 g, %85)

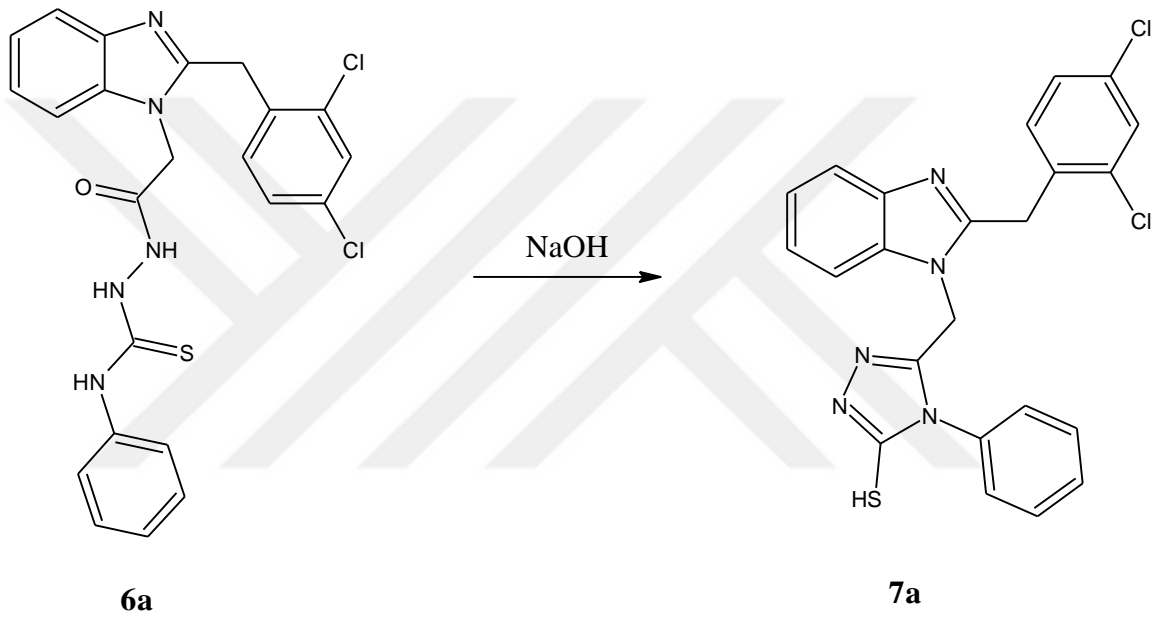
Yöntem 2

1,75 g (5 mmol) 4a bileşiği 20 ml mutlak etanolde çözüldü. Karışıma 0,56 ml (5 mmol) fenilizotiyosiyanat bileşiği ilave edilip, 300 W 120 °C de 12 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutudu (Verim: 2,21 g, %91).

E.N: 148-150 °C
Kapalı Formülü: C₂₃H₁₉N₅OCl₂
Molekül Ağırlığı: 484,40 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 85
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 86
¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 87
MS: Şekil 88

2.2.7. 5-[[2-(2,4-Diklorobenzil)-1*H*-benzimidazol-1-il]metil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol (**7a**)



Şekil 60. 5-[[2-(2,4-Diklorobenzil)-1*H*-benzimidazol-1-il]metil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

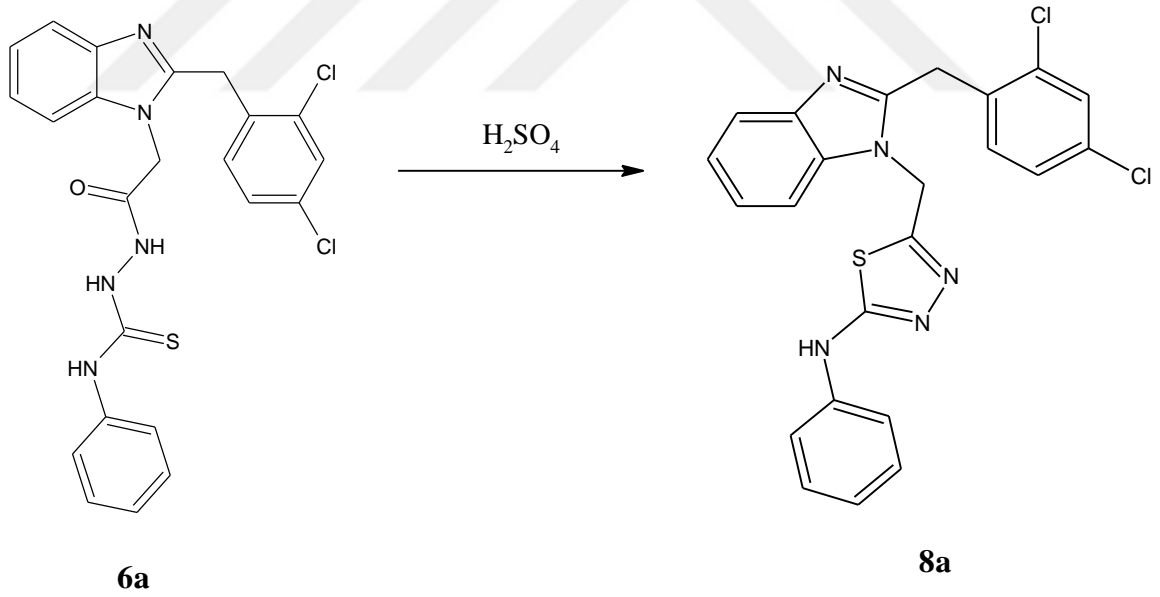
2,42 g (5 mmol) **6a** bileşiği 50 ml mutlak etanolde çözüldü. Üzerine 2N 1ml NaOH ilave edilip 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutularak su eklenip seyreltik HCl ile pH 7'ye ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etil asetatta kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup **7a** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,7 g, %30)

Yöntem 2

2,42 g (5 mmol) 6a bileşiği üzerine 10 ml mutlak etanol ve 2N 1 ml NaOH ilave edilip 300 W 110 °C de 20 dakika boyunca mikro dalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışıma su eklenip seyreltik HCl ile pH 7'ye ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etilasetatta kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. (Verim: 1,12 g, %48)

E.N:	165-167 °C	IR Spektrumu:	Şekil 89
Kapalı Formülü:	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ SCl ₂	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 90
Molekül Ağırlığı:	466,38 g/mo	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 91
		MS:	Şekil 92

2.2.8. 5-[[2-(2,4-Diklorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]metil]-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (8a)



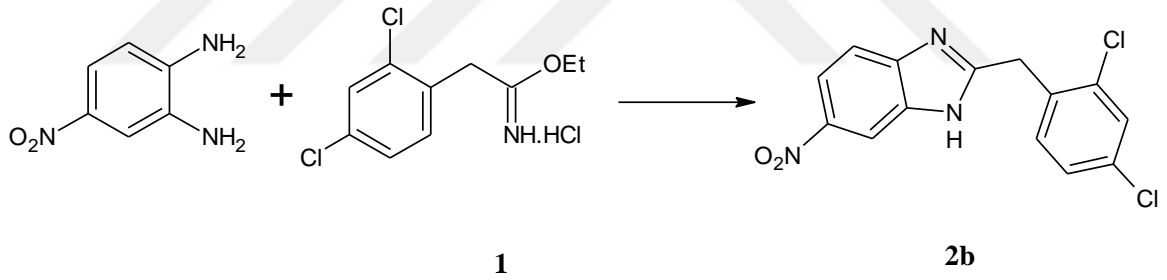
Şekil 61. 5-[[2-(2,4-Diklorobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]metil]-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem

4,85 g (10 mmol) 6a bileşiği 15 ml mutlak etanolde oda sıcaklığında 15 dk karıştırıldı. Karışım buz banyosuna yerleştirildi. 5 ml H₂SO₄ her 5 dakikada bir 1'er ml olarak karışıma ilave edildi. Tepkime 24 saat boyunca devam ettirildi. Karışım suya alınıp NH₃ ile pH 8'e ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etilasetat-petrol eteri karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup 8a bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 3,73 g, %80)

E.N:	133-135 °C	IR Spektrumu:	Şekil 93
Kapalı Formülü:	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ SCl ₂	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 94
Molekül Ağırlığı:	466,38 g/mol	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 95
		MS:	Şekil 96

2.2.9. 2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol (2b)



Şekil 62. 2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

1,53 g (10 mmol) 4-nitro-orto-fenilendiamin bileşiği ve 2,69 g (10 mmol) iminoester bileşiği (1) alınıp üzerine 50 ml mutlak metanol ilave edilip bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Sonra karışım buzlu suya ilave edildi. Çöken kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup 2b bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 2,87 g, % 89)

Yöntem 2

0,77 g (5 mmol) 4-nitro-orto-fenilendiamin bileşiği ve 1,35 g (5 mmol) iminoester bileşiği (1) alınıp üzerine 10 ml mutlak metanol ilave edildi. Karışım 300 W 65 °C de 10 dakika boyunca mikro dalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Sonra karışım suya ilave edildi. Çöken kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. (Verim: 1,5 g, %93)

E.N: 211-213 °C

IR Spektrumu: Şekil 97

Kapalı Formülü: C₁₄H₉N₃O₂Cl₂

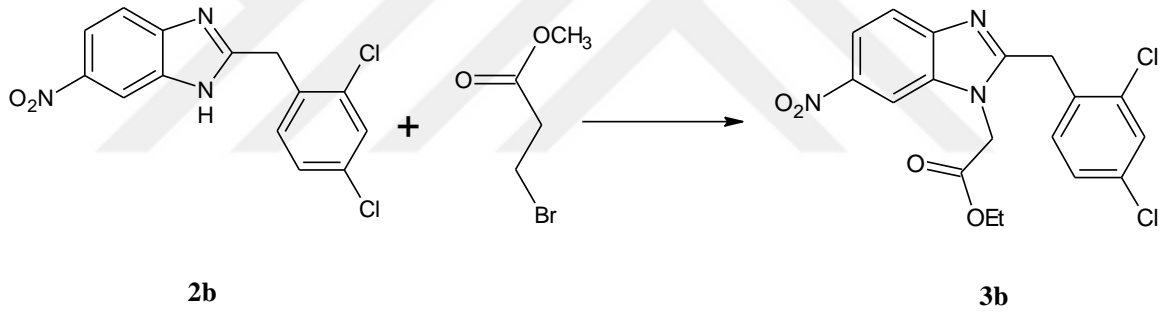
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 98

Molekül Ağırlığı: 322,14 g/mol

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 99

MS: Şekil 100

2.2.10. Etil [2-(2,4-diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il]asetat (3b)



Şekil 63. Etil [2-(2,4-diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il]asetat bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

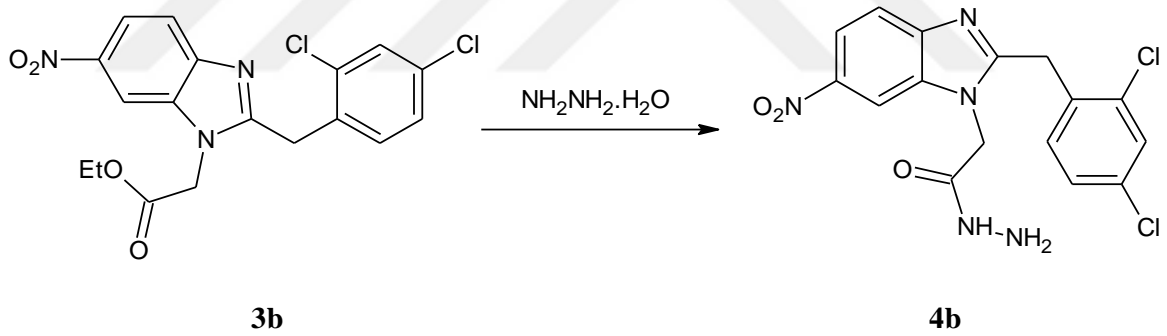
3,23 g (10 mmol) 2b bileşiği 50 ml asetonunda çözüldü. Karışıma 3,45 g (25 mmol) K₂CO₃ ve 1,5 ml (12 mmol) etilbromoasetat ilave edilerek 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilip çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi ve CaCl₂ üzerinde kurutulup 3b bileşiği olarak tanımlandı. (Verim : 3,39 g, %83)

Yöntem 2

1,61 g (5 mmol) 2b bileşiği 20 ml mutlak asetonunda çözüldü. Karışıma 1,73 g (12,5 mmol) K_2CO_3 ve 0,75 ml (6 mmol) etilbromoasetat ilave edilip 300 W 100 °C de 15 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Daha sonra karışım buzlu suya ilave edilip çöktürüldü. Çöken kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. $CaCl_2$ üzerinde kurutuldu. (Verim: 1,74 g, % 85)

E.N:	140-142 °C	IR Spektrumu:	Şekil 101
Kapalı Formülü:	$C_{18}H_{15}N_3O_4Cl_2$	1H-NMR Spektrumu:	Şekil 102
Molekül Ağırlığı:	408,23 g/mol	^{13}C-NMR Spektrumu:	Şekil 103
		MS:	Şekil 104

2.2.11. 2-[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il]asetohidrazit (4b)



Şekil 64. 2-[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il]asetohidrazit bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

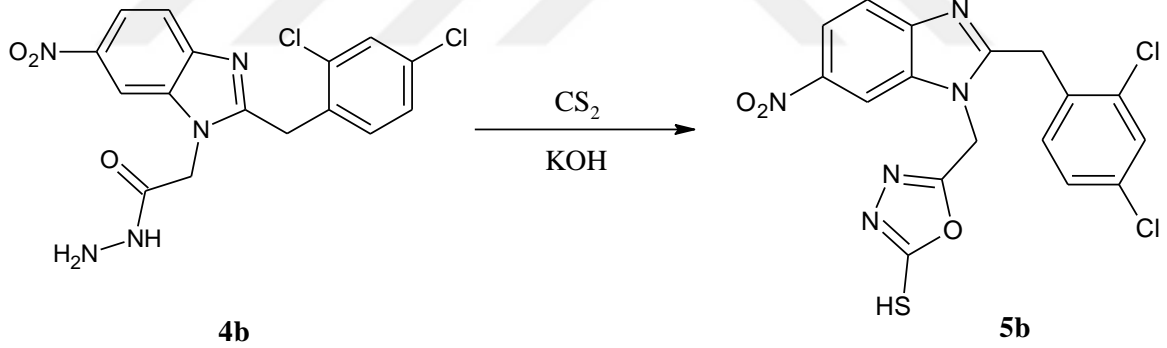
4,08 g (10 mmol) 3b bileşiği 30 ml mutlak etanolde çözüldü. Karışıma 5 ml (100 mmol) hidrazin hidrat hidrat ilave edilip bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu oluşan katı kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. $CaCl_2$ üzerinde kurutulup 4b bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 3,8 g, %96)

Yöntem 2

2,05 g (5 mmol) 3b bileşiği 20 ml mutlak etanolde çözüldü. Üzerine 2,5 ml (50 mmol) hidrazin hidrat ilave edilip 300 W 90 °C de 15 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu oluşan katı kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. (Verim: 1,9 g, %96)

E.N:	256-258 °C	IR Spektrumu:	Şekil 105
Kapalı Formülü:	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃ Cl ₂	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 106
Molekül Ağırlığı:	394,21 g/mol	¹³C-NMR	Şekil 107
		Spektrumu:	
		MS:	Şekil 108

2.2.12. 5-{{2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il}metil}-1,3,4-okzadiazol-2-tiyol (5b)



Şekil 65. 5-{{2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il}metil}-1,3,4-okzadiazol-2-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

1,97 g (5 mmol) 4b bileşiği 30 ml mutlak etanolde çözüldü. Karışıma 0,37 ml (5 mmol) CS₂ bileşiği eklendi. Daha sonra 0,28 g (5 mmol) KOH, saf suda çözülerek 5 ml lik çözeltisi hazırlandı ve karışıma ilave edildi. Karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Oluşan karışım suya alınıp üzerine pH 4 olana kadar seyreltik HCl ilave edildi ve

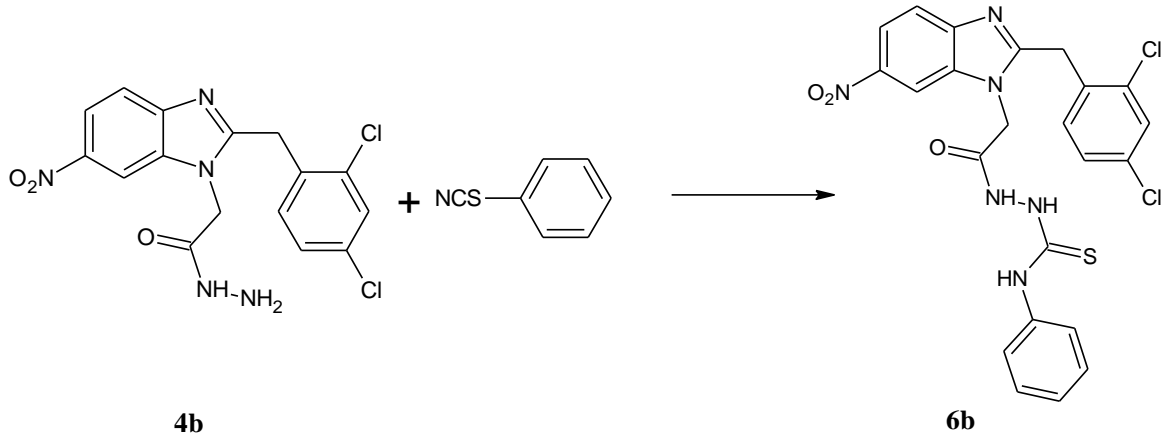
çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup 5b bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 1,46 g, %67)

Yöntem 2

1,97 g (5 mmol) 4b bileşiği, 0,28 g (5 mmol) KOH'ın 5 ml lik çözeltisi ve 0,37 ml (5 mmol) CS₂ alınıp üzerine 10 ml mutlak etanol ilave edildi. Karışım 300 W 130 °C de 15 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Oluşan karışım suya alınıp üzerine pH 4 olana kadar seyreltik HCl ilave edildi. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. (Verim: 1,64 g , %75)

E.N:	148-150 °C	IR Spektrumu:	Şekil 109
Kapalı Formülü:	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₂ Cl ₂	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 110
Molekül Ağırlığı:	436,27 g/mol	¹³C-NMR	Şekil 111
		Spektrumu:	
		MS:	Şekil 112

2.2.13. 2-{{[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il]asetil}-N-fenilhidrazin karbotiyoamid (6b)}



Şekil 66. 2-{{[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il]asetil}-N-fenilhidrazin karbotiyoamid bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

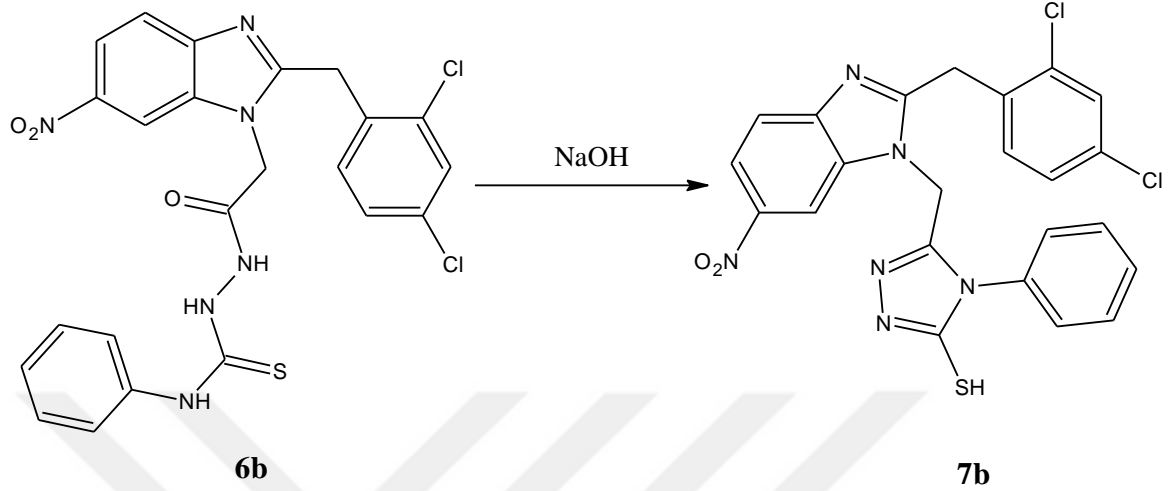
3,94 g (10 mmol) 4b bileşiği 40 ml mutlak etanolde çözüldü. Karışıma 1,11 ml (10 mmol) fenilizotiyosiyanat bileşiği ilave edilip 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutup 6b bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 3,92 g, %74)

Yöntem 2

1,97 g (5 mmol) 4b bileşiği 15 ml mutlak etanolde çözüldü. Karışıma 0,56 ml (5 mmol) fenilizotiyosiyanat bileşiği ilave edilip, 300 W 120 °C de 15 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutudu. (Verim: 2,25 g, %85)

E.N:	231-233 °C	IR Spektrumu:	Şekil 113
Kapalı Formülü:	C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₃ SCl ₂	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 114
Molekül Ağırlığı:	529,39 g/mol	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 115
		MS:	Şekil 116

2.2.14. 5-[[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il]metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (7b)



Şekil 67. 5-[[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il]metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem 1

2,65 g (5 mmol) 6b bileşiği 20 ml mutlak etanolde çözüldü. Üzerine 2N 1ml NaOH ilave edilip 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutularak su eklenip seyreltik HCl ile pH 7'ye ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup 7b bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 1,72 g, %67)

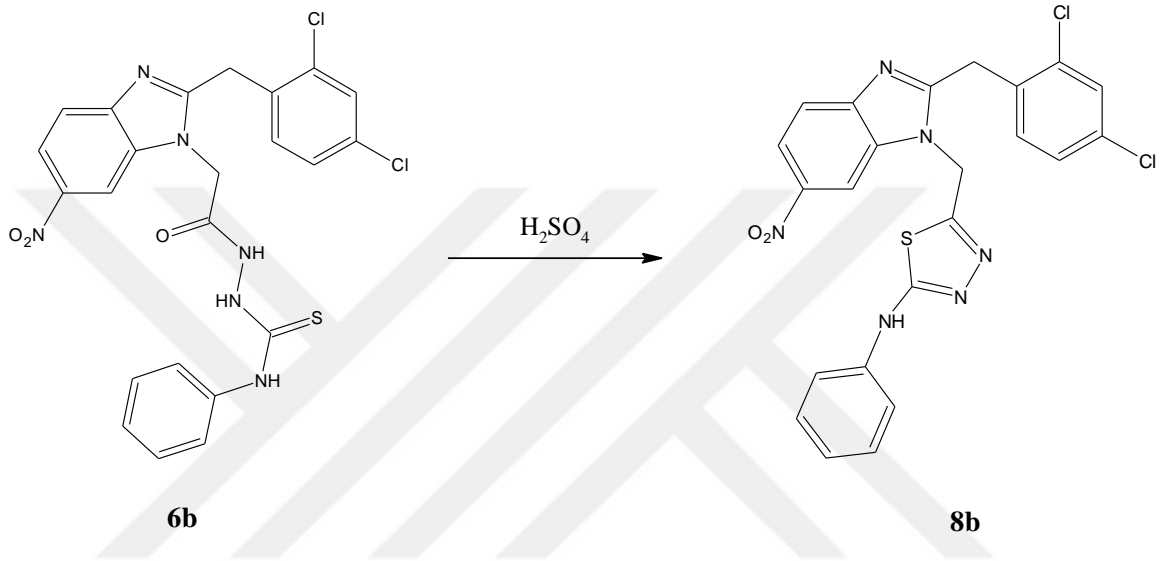
Yöntem 2

2,65 g (5 mmol) 6b bileşiği üzerine 15 ml mutlak etanol ve 2N 1ml NaOH ilave edilip, 300 W 110 °C de 20 dakika boyunca mikro dalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Heksan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışıma su eklenip seyreltik HCl ile pH 7'ye ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutuldu. (Verim: 2,02 g, %79)

E.N: 138-140 °C
Kapalı Formülü: C₂₃H₁₆N₆O₂SCl₂
Molekül Ağırlığı: 511,38 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 117
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 118
¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 119
MS: Şekil 120

2.2.15. 5-[[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il]metil]-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (8b)



Şekil 68. 5-[[2-(2,4-Diklorobenzil)-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il]metil]-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yöntem

5,3 g (10 mmol) 6b bileşiği 2 ml mutlak etanolde oda sıcaklığında 15 dk karıştırıldı. Karışım buz banyosuna yerleştirildi. 5 ml H₂SO₄ her 5 dakikada bir 1'er ml olarak karışıma ilave edildi. Tepkime 24 saat boyunca devam ettirildi. Karışım suya alınıp NH₃ ile pH 8'e ayarlandı. Çöken kısım süzülüp etanol-su karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup 8b bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 4,4 g, %86)

E.N: 188-190 °C
Kapalı Formülü: C₂₃H₁₆N₆O₂SCl₂
Molekül Ağırlığı: 511,38 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 121
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 122
¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 123
MS: Şekil 124

2.2.16. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Sentezlenen bileşikler agar kuyucuk difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal etkinlikleri araştırıldı. Bu amaçla bileşiklerin antibakteriyel etkinliklerinin belirlenmesinde *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis* bakterileri, antifungal etkinliklerinin belirlenmesinde *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* mayaları kullanıldı. Çalışmada bakterilerin test edilmesinde Müller Hinton (MH) agar-sıvı, funguslar için ise Patates Dekstroz Agar (PDA) ve Malt Ekstrakt (ME) sıvı besiyerleri kullanıldı. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden MH sıvı besiyeri içinde yaklaşık olarak 10⁶ kob/ml (koloni oluşturan birim) şeklinde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış MHA besiyeri üzerine steril eküvyon çubuğu ile yayma ekimleri yapıldı. Mayalar için malt ekstrakt sıvı kullanılarak 10⁷ kob/ml şeklinde dilüsyonları yapılarak önceden hazırlanmış PDA besiyerleri yüzeyine steril eküvyon çubuğu ile yayıldı. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa bileşiklerden 50 µL (10 mg/mL, DMSO'da) damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petriler 24 saat, maya ihtiva eden petriler 48 saat 35 °C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla inhibisyon zon çapları ölçülerek kaydedildi. Standart kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10 mg/mL), mantarlar için flukonazol (5 mg/mL) ve standart çözücü (DMSO) kontrolü kullanıldı.

2.2.17. Pankreatik Anti-Lipaz Tayini

Sentezlenen bileşiklerin inhibitör etkisi Domuz Pankreatik Lipazına (DPL) karşı incelenmiştir. Lipaz aktive testi Kurihara vd., (2003) göre yapılmıştır. Lipaz aktivitesi, substrat olarak florojenik 4-metilumbelliferil oleat (4-MU Oleat, Sigma) kullanılarak ölçülmüştür. DPL 3,2 mg/mL olacak şekilde tamponda (13 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, ve 1,3 mM CaCl₂, pH 8,0) hazırlandı. Bileşikler DPL ile hacimce 1:3 oranında karıştırıldı ve 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Deneyler 96 kuyucuklu mikropalakada yapıldı. Her bir kuyucuk 50 µL 0,1 mM 4-MU oleat, 25 µL seyreltik bileşik-lipaz çözeltisi ve 25 µL dH₂O'dan oluşmaktadır. Mikroplaka 37 °C de 20

dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyondan sonra, reaksiyonu durdurmak için reaksiyon karışımına 0,1 mL 0,1 M sitrat tamponu eklendi. Lipaz tarafından üretilen 4-methylumbelliferone miktarı, uyarılma dalgaboyu 355 nm ve emisyon dalgaboyu 460 nm'de spektrofloreometre (SpectraMax M5, Molecular Devices) kullanılarak belirlenmiştir. Bu bileşiklerin inhibitör etkisi ve pozitif kontrol olarak Orlistat (Xenical, Hoffman, La Roche) değişik konsantrasyonlarda pankreatik lipaza karşı test edilmiştir. Kalan aktivite, inhibitor içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplanmıştır. Analizler üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, farklı derişimlerde hazırlanan bileşiklerin maksimum aktiviteyi yarıya düşüren derişimi olarak ifade edilmiştir.

2.2.18. Anti- α -Glukozidaz Aktivite Tayini

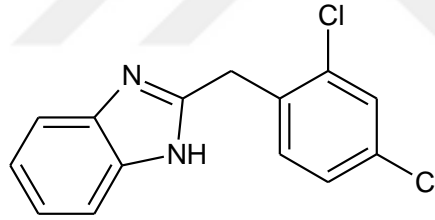
Model enzim olarak *Saccharomyces cerevisiae* α -glukozidazı (Sigma, G0660) kullanılmıştır. α -glukozidaz aktivite ölçümünde Yılmaz-Musa vd., (2012) tarafından modifiye edilen spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler DMSO ile çözülerek hazırlanmıştır. Örneklerden seri seyreltmeler hazırlanarak 20 μ L (20 mU) *S. cerevisiae* α -glukozidazı ile 135 μ L 20 mM potasyum-fosfat tamponu (pH 6,8) mikrolakada 37 °C'de 15 dakika ön inkübasyon yapılmıştır. Reaksiyon, substrat olarak 25 μ L 0,9 mM *p*-nitrofenil α -D-glukopiranosid (*p*-NPG) kullanılarak başlatılmıştır. α -glukozidaz aktivitesi sonucu *p*-NPG'den oluşan *p*-nitrofenolün miktarı 400 nm'de mikrolaka okuyucu (SpectraMax M5, Molecular Devices) ile ölçülmüştür. İnhibitör kontrolü olarak Akarboz kullanılmıştır. α -glukozidaz aktivitesi, inhibitör içermeyen kontrol ile kıyaslanarak yüzde olarak ifade edilmiştir. Her ölçüm üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, farklı derişimlerde hazırlanan bileşiklerin maksimum aktiviteyi yarıya düşüren derişimi olarak ifade edilmiştir.

3. BULGULAR

Sentezlenen 13 orijinal bileşiğin yapılarının aydınlatılması için IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumları kaydedilmiştir. Kaydedilen spektrumlara ilişkin elde edilen spektral veriler bileşiklerin altında verilmiştir. Tümü katı formda olan orijinal bileşiklerin IR spektrumları ATR yöntemi ile NMR spektrumları ise DMSO-d₆ çözücüsü içerisinde alınmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil pikleri 2,48-2,67 ppm aralığında, su pikleri ise 3,31-3,50 ppm aralığında gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma değeri olarak dötero çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.

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

Bileşik 2a

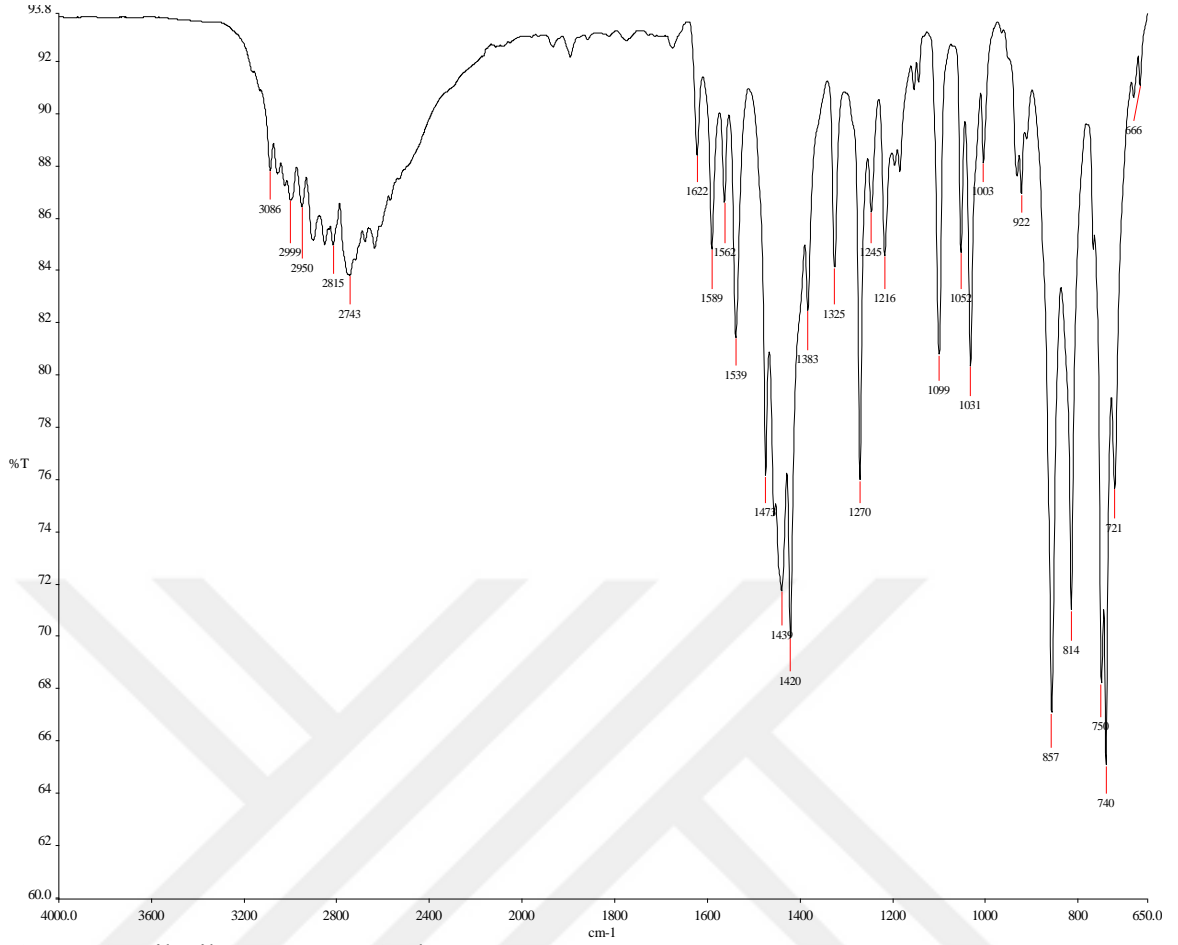


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3086 (NH), 2999 (Ar-CH), 2950 (Alif-CH), 1589 (C=N), 740, 721 (C-Cl).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,28 (s, 2H, CH₂), 7,09-7,61 (m, 7H, Ar-H), 12,26 (s, 1H, NH).

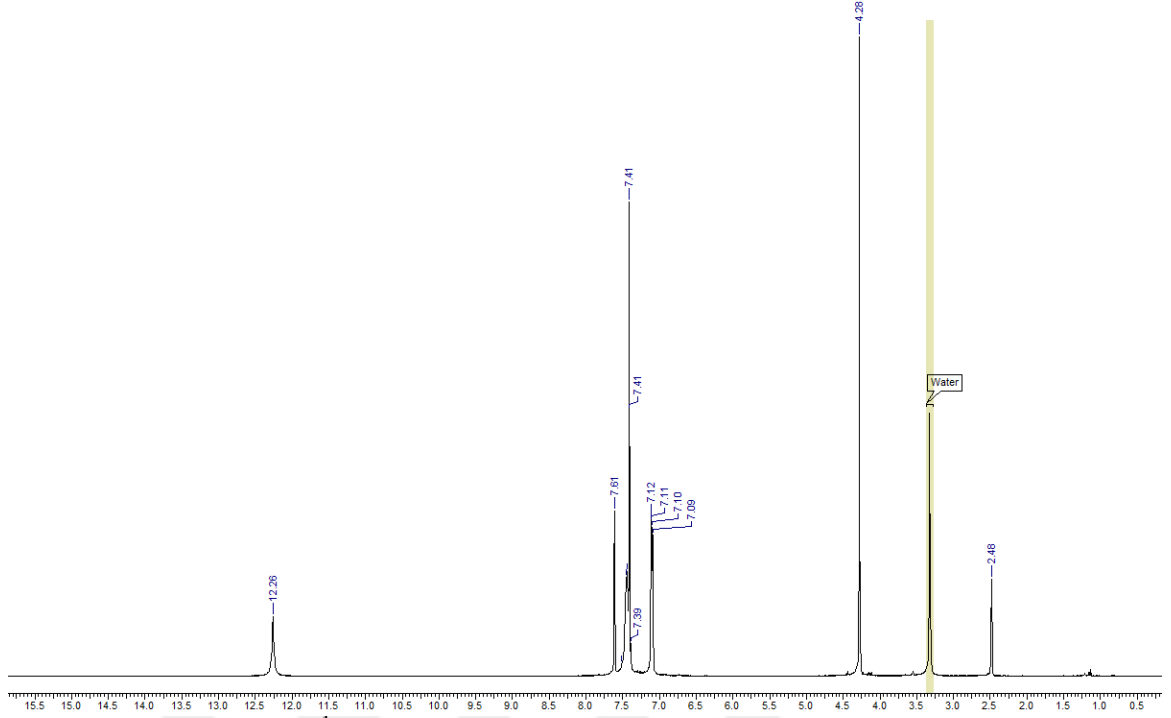
¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 32,64 (CH₂), 121,51, 121,80, 121,83, 122,00, 127,91, 129,15, 132,72, 133,27, 134,73 (Aromatik C), 152,22 (C=N)

MS: 277,26[M+H]⁺.



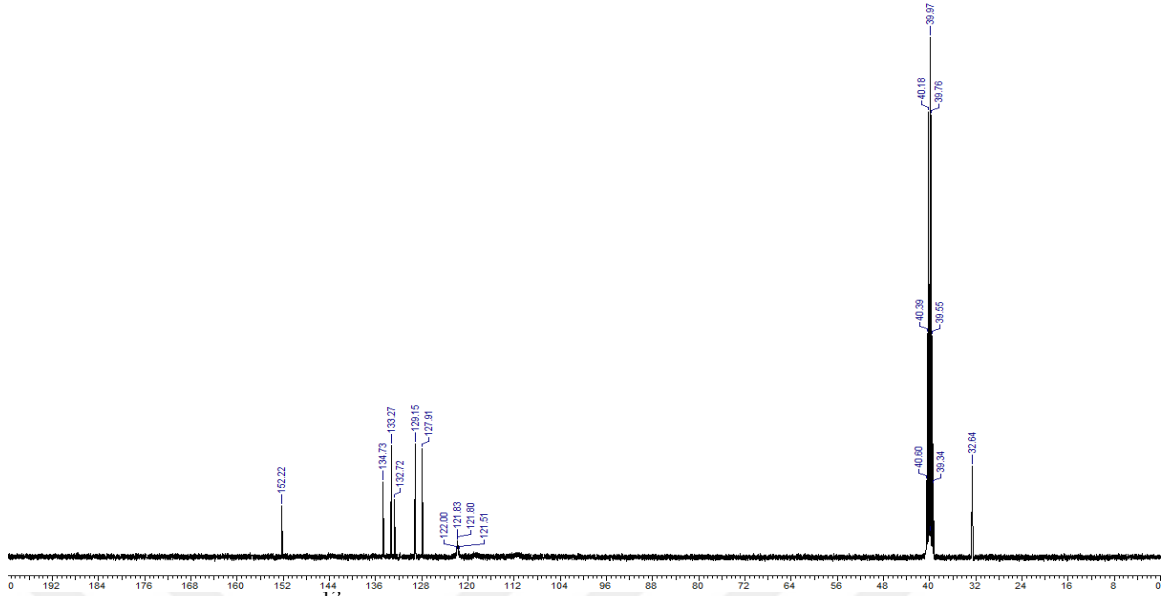
Şekil 69. Bileşik 2a'nın IR Spektrumu

Bileşik 2a'nın IR spektrumu incelendiğinde, benzimidazol halkasındaki -NH grubu gerilme titreşimlerinin 3086 cm⁻¹ de geldiği görülmektedir. Spektrumda 1589 cm⁻¹'deki pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna, 721cm⁻¹ ve 740 cm⁻¹ deki pikler ise C-Cl bağlarına aittir.



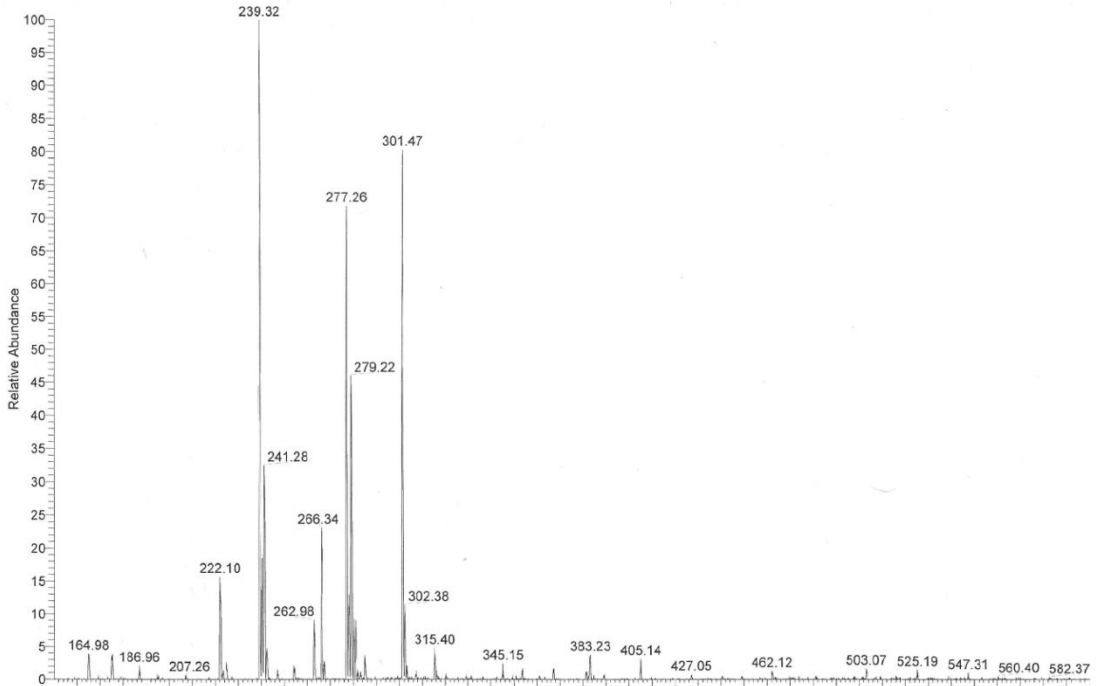
Şekil 70. Bileşik 2a'nın $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

2a nolu bileşiğin $^1\text{H NMR}$ spektrumu incelendiğinde 4,28 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 7,09-7,61 ppm aralığında multipler olarak gelen sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermektedir. Bunun yanı sıra 12,26 ppm de gelen sinyalin benzimidazol halkasındaki -NH grubuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 71. Bileşik 2a'nın ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)

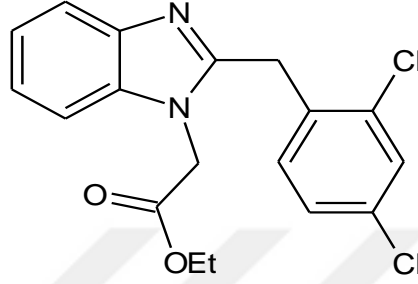
2a nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 32,64 ppm'de gelen sinyalin benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan $-\text{CH}_2$ karbonuna ait olduğu görülmektedir. 121,51-134,73 ppm aralığında gelen sinyaller ise aromatik karbon atomlarını göstermektedir. Ayrıca benzimidazol halkasında bulunan $\text{C}=\text{N}$ grubuna ait sinyalin ise 152,22 ppm'de geldiği görülmektedir.



Şekil 72. Bileşik 2a'nın kütle spektrumu

Bileşik 2a'nın kütle spektrumunda 277,26'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 2a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 3a

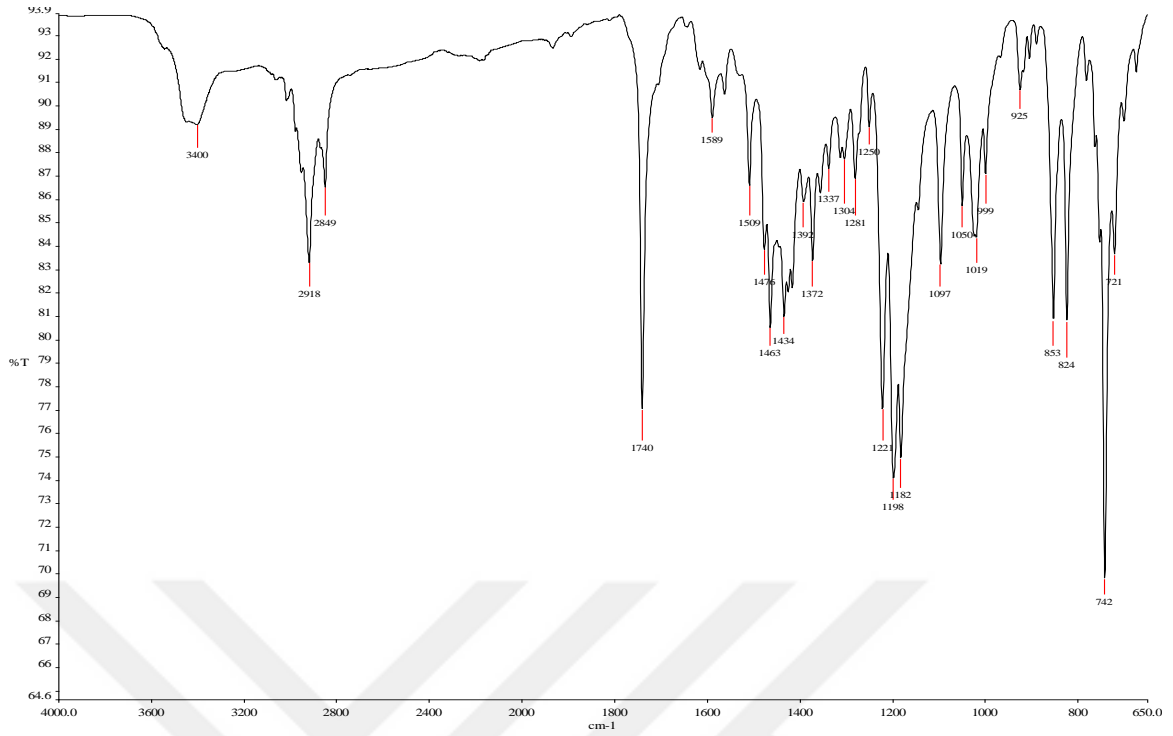


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2918, 2849 (Alif-CH), 1740 (C=O), 1589 (C=N), 1198 (C-O), 742, 721 (C-Cl).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,16 (t, J=8.0 Hz, 3H, CH₃), 4,10 (q, J=8.0 Hz, 2H, CH₂), 4,29 (s, 2H, CH₂), 5,23 (s, 2H, N-CH₂), 7,13-7,62 (m, 7H, Ar-H).

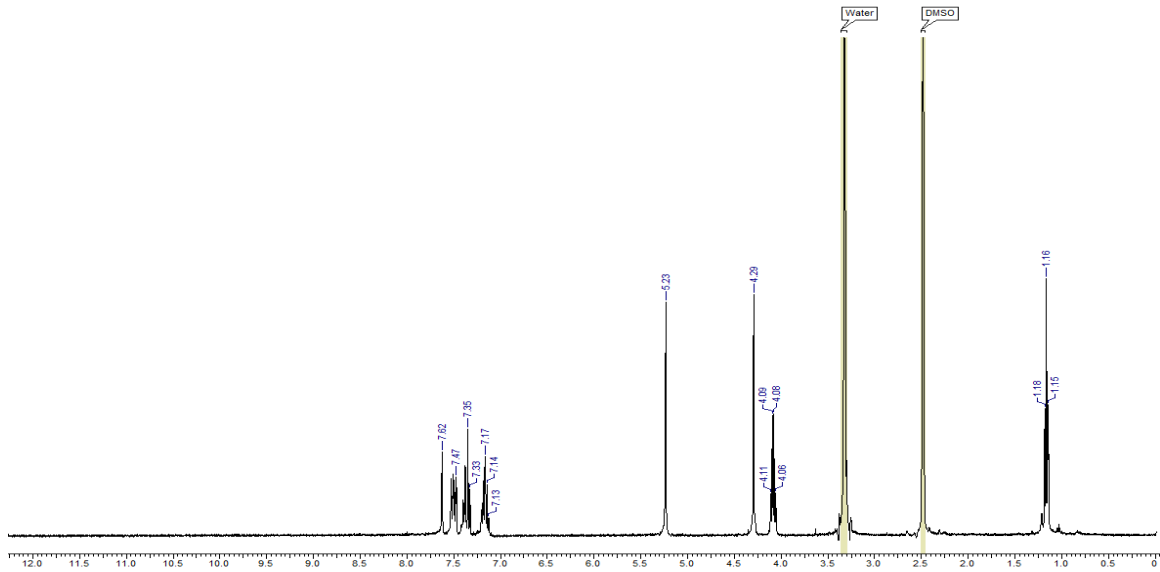
^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 14,41 (CH₃), 30,75 (CH₂), 44,91 (N-CH₂), 61,75 (O-CH₂), 110,49, 119,07, 122,11, 122,54, 127,83, 129,09, 132,70, 133,36, 134,15, 134,80, 136,01, 142,46 (Aromatik C), 152,86 (C=N), 168,41 (C=O).

MS: 363,35 $[M+H]^+$.



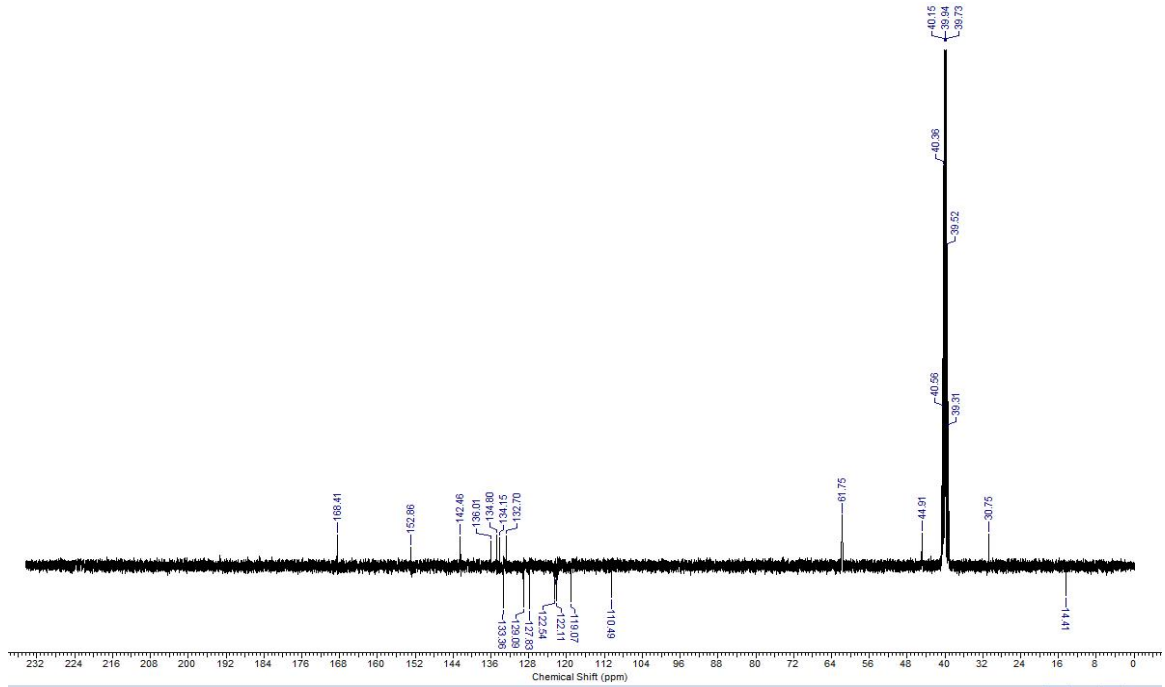
Şekil 73. Bileşik 3a'nın IR Spektrumu

3a nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde esterleşme sonucunda 3086 cm^{-1} de gelen N-H'a ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. Bununla birlikte 1740 cm^{-1} de, yapıdaki karbonil grubuna ait sinyal görülmektedir. Ayrıca 1198 cm^{-1} de gelen sinyal, esterleşme sonucu oluşan C-O gerilme titreşimlerine ait olup, 742 cm^{-1} ve 721 cm^{-1} sinyalleri ise C-Cl bağlarına aittir.



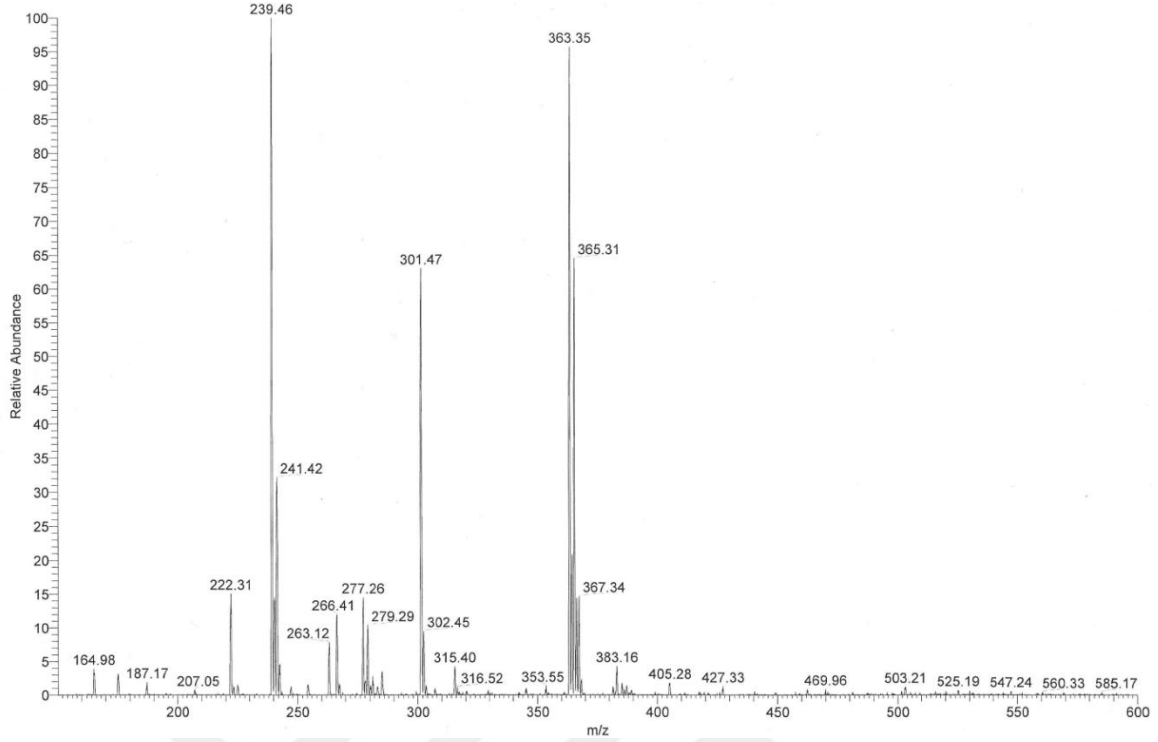
Şekil 74. 3a nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik 3a'nın ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 1,16 ppm'de gelen pikin $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olduğu ve komşu metilen protonlarından dolayı triplete yarıldığı görülmektedir. Ayrıca 4,10 ppm'de kuartet olarak gelen pik, ester yapısındaki metilen protonlarına ait olup, komşu metil protonlarından dolayı kuartete yarıldığı görülmektedir. 4,29 ppm'de singlet olarak gelen sinyal benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına, 5,23 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise benzimidazol halkasına bağlı metilen protonlarına aittir. Bunun yanında 7,13-7,62 ppm aralığında gelen multipler ise aromatik hidrojen atomlarına aittir. 12,26 ppm de benzimidazol halkasındaki $-\text{NH}$ grubuna ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir.



Şekil 75. 3a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO-d_6)

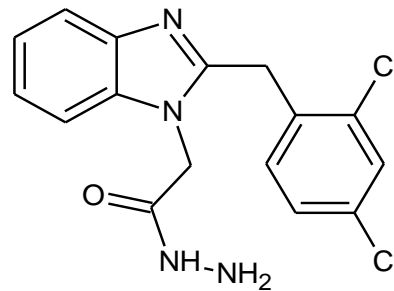
3a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 14,41 ppm'de gelen sinyalin metil karbonuna, 30,75 ppm'de gelen sinyalin benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan $-\text{CH}_2-$ karbonuna, 44,91 ppm'de gelen sinyalin benzimidazol halkasındaki azota bağlı olan metilen karbonuna ve 61,75 ppm'de gelen sinyalin ise oksijene bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 110,49 ppm ile 142,46 ppm arasında gelen sinyaller aromatik bölgeye, 152,86 ppm ve 168,41 ppm'deki sinyaller ise sırasıyla imin ve karbonil karbonuna ait sinyallerdir.



Şekil 76. Bileşik 3a'nın kütle spektrumu

Bileşik 3a'nın kütle spektrumunda 363,35'te $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Bunun yanında 365,31 ve 367,34'te gelen sinyallerin Cl atomunun izotoplarından kaynaklandığı görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 3a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

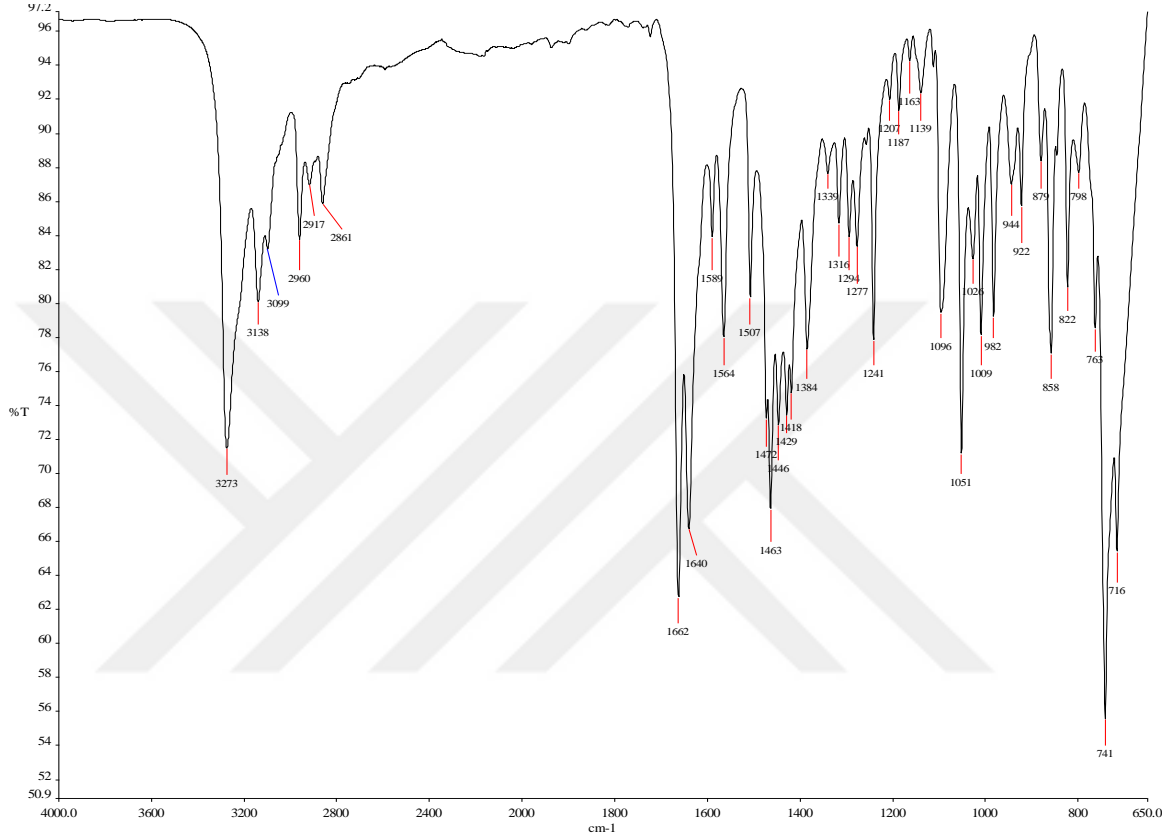
Bileşik 4a



FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3273, 3138 (NH₂, NH), 3099 (Ar-CH), 2960 (Alifatik -CH), 1662 (C=O), 1564 (C=N), 741, 716 (C-Cl).

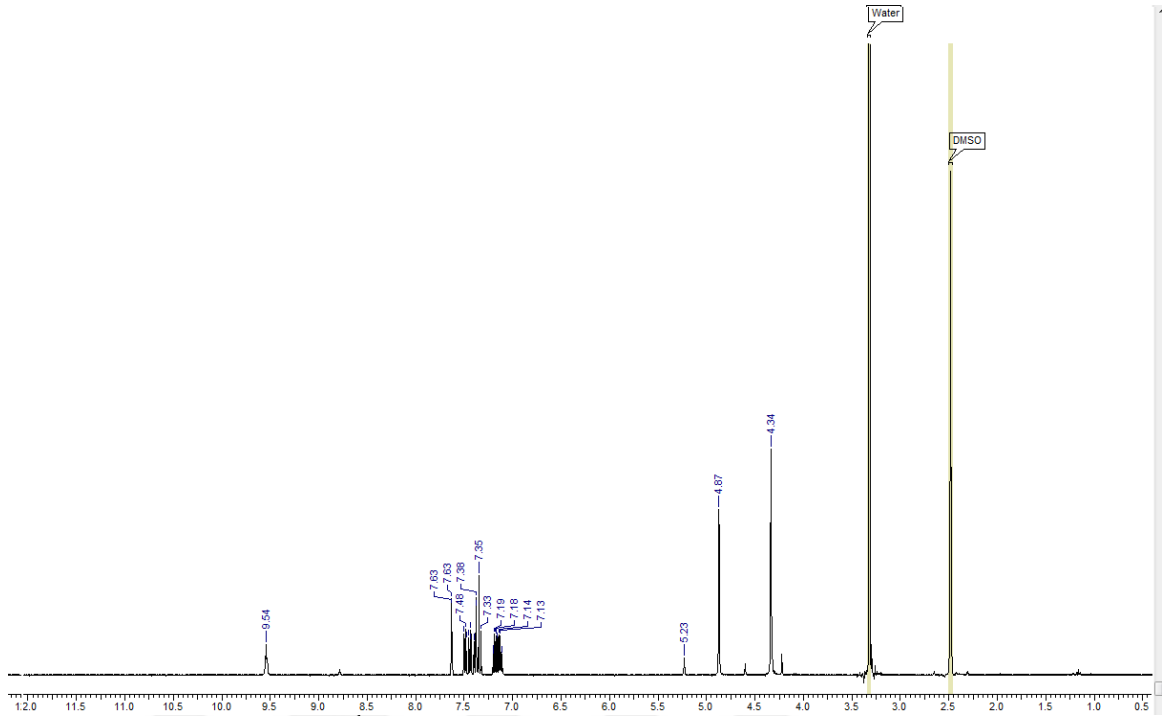
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,34 (s, 2H, CH₂), 4,87 (s, 2H, N-CH₂), 5,23(2H, s, NH₂), 7,63-7,13 (m, 7H, Ar-H), 9,54 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C}(\text{APT})\text{-NMR}$ Spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 30,87 (CH_2), 44,89 (N-CH_2), 110,34, 119,01, 121,93, 122,32, 127,80, 129,05, 132,59, 133,31, 134,54, 134,83, 135,94, 142,53 (Aromatik C), 153,19 (C=N), 166,32 (C=O)
MS: 349,28 $[\text{M+H}]^+$.



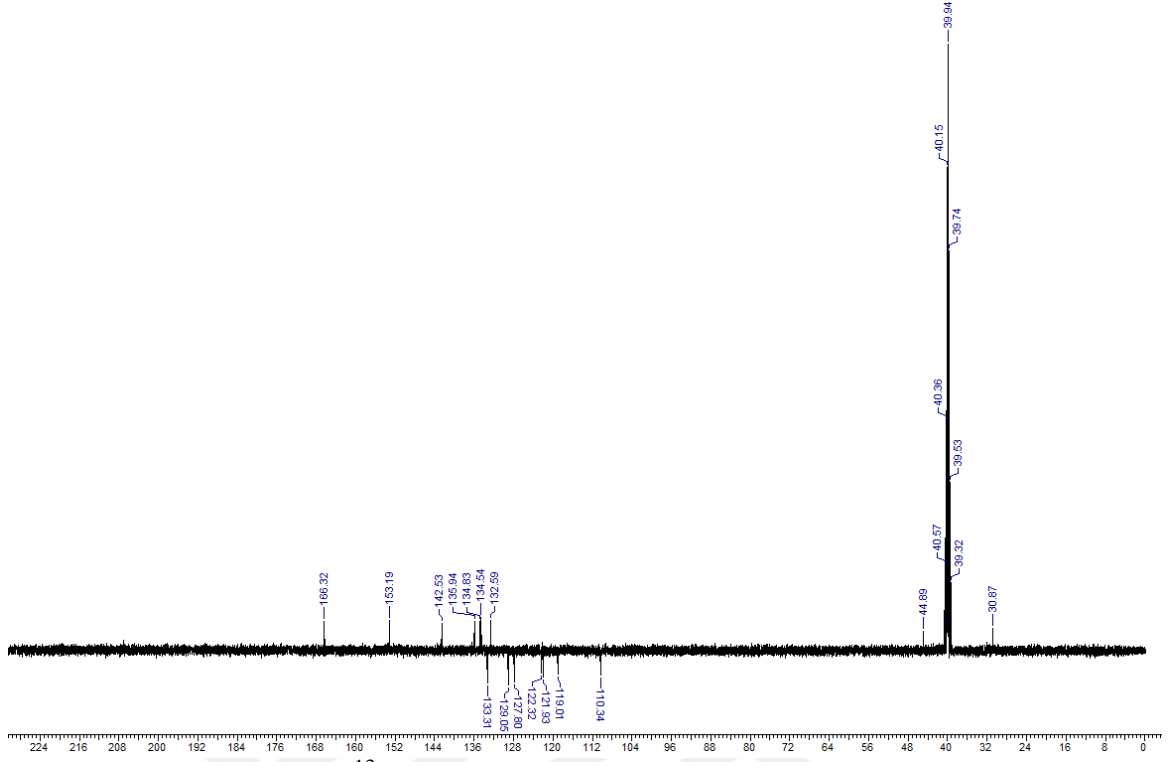
Şekil 77. Bileşik 4a'nın IR Spektrumu

Bileşik 4a'ya ait IR spektrumu incelendiğinde, hidrazitleme sonucunda yapıya katılan -NH_2 ve -NH- gruplarına ait sinyallerin 3273 cm^{-1} ve 3138 cm^{-1} de geldiği görülmektedir. Ayrıca 3a bileşiğinde 1740 cm^{-1} de gelen karbonil sinyalinin 1662 cm^{-1} ye kaydığı, 1198 cm^{-1} de gelen C-O gerilimine ait pikin ise kaybolduğu görülmektedir.



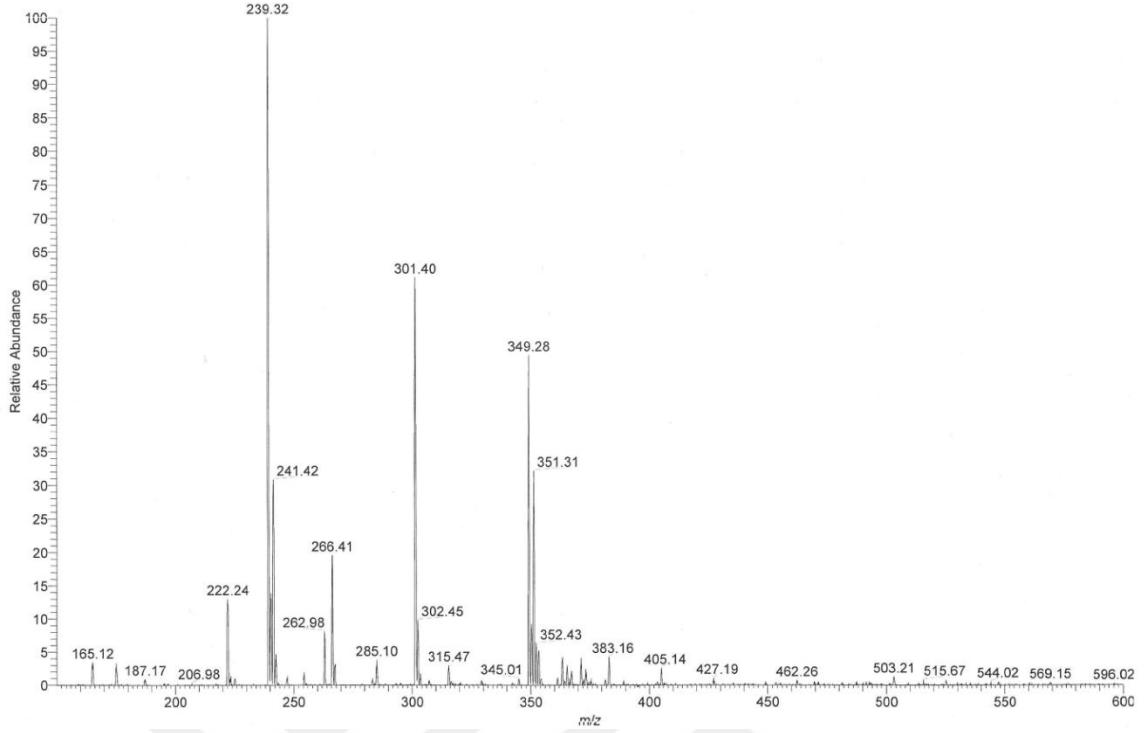
Şekil 78. 4a nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik 4a'ya ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 1,16 ppm'deki $-\text{CH}_3$ protonlarına ait sinyallerin ve 4,10 ppm'deki metil grubuna bağlı $-\text{CH}_2-$ grubuna ait sinyallerin kaybolduğu görülmektedir. 4,34 ppm'de singlet olarak gelen sinyal, benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına, 4,87 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise benzimidazol halkasına bağlı metilen protonlarına aittir. Ayrıca 5,23 ppm'de $-\text{NH}_2$ 'ye ait singlet sinyal ve 9,54 ppm'de $-\text{NH}$ 'a ait singlet sinyal görülmektedir.



Şekil 79. 4a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

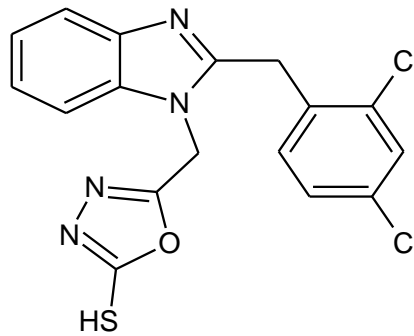
4a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 14,41 ppm'de gelen $-\text{CH}_3$ karbonuna ait sinyalin ve 61,75 ppm'de gelen oksijene bağlı olan metilen karbonuna ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. 30,87 ppm'de metilen karbonuna ait sinyal, 44,89 ppm'de ise azot atomuna bağlı metilen karbonuna ait sinyal mevcuttur. Aromatik karbon atomlarına ait sinyaller 110,34 ppm ile 142,53 ppm arasında olup, ester bileşiğinde 152,86 ppm'de gelen imin karbonuna ait sinyalle karbonil karbonuna ait 168,41 ppm'deki sinyalin sırasıyla 153,19 ppm ve 166,32 ppm değerlerine kaydıği görülmektedir.



Şekil 80. Bileşik 4a'nın kütle spektrumu

Bileşik 4a'nın kütle spektrumunda 349,28'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Bunun yanında 351,31 ve 352,43'te gelen sinyallerin Cl atomunun izotoplarından kaynaklandığı görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 4a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 5a

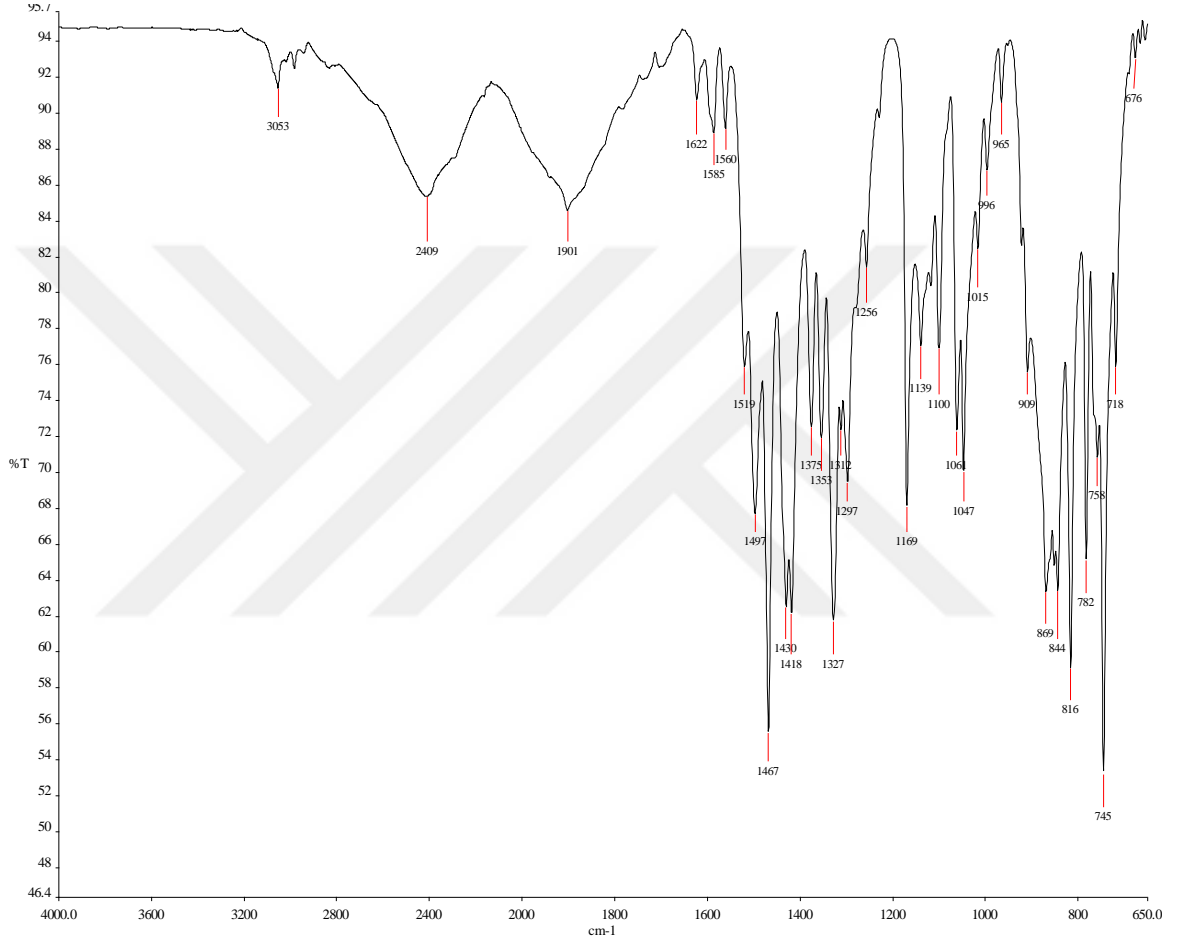


FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3053 (Ar-CH), 2409 (SH), 1622, 1585 (C=N_{oksadiazol}), 1560 (C=N_{benzimidazol}), 745, 718 (C-Cl).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,40 (s, 2H, CH₂), 5,78 (s, 2H, N-CH₂), 7,17-7,63 (m, 7H, Ar-H), 10,75 (s, H, NH).

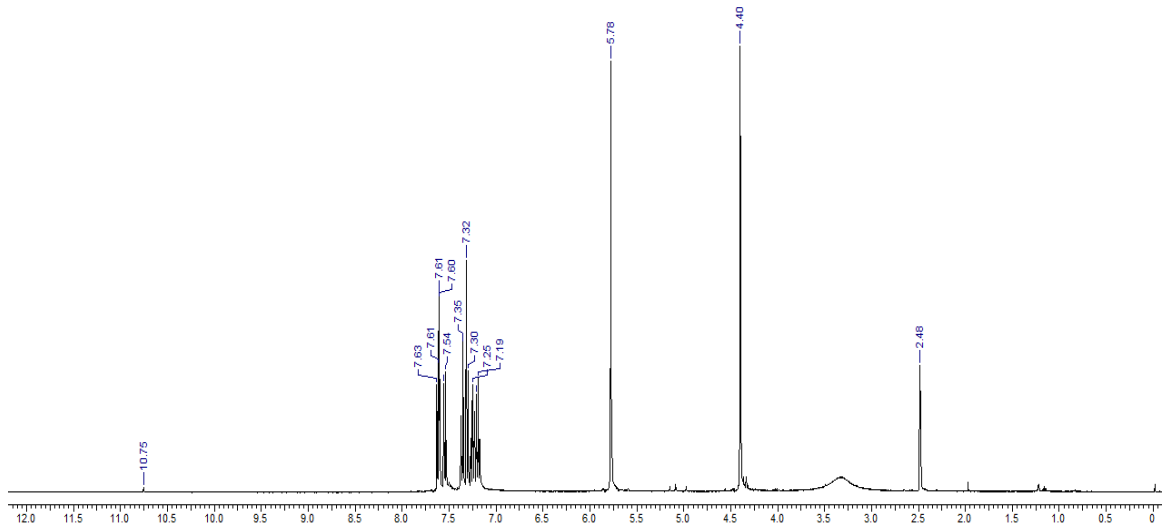
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 30,81 (CH₂), 38,51 (N-CH₂), 110,65, 119,19, 122,60, 132,04, 127,81, 129,14, 133,22, 133,97, 134,31, 134,81, 135,51, 142,73 (Ar-C), 152,68 (C=N), 159,45 (C=N_{oksadiazol}), 178,37 (C=S).

MS: 391,28[M+H]⁺.



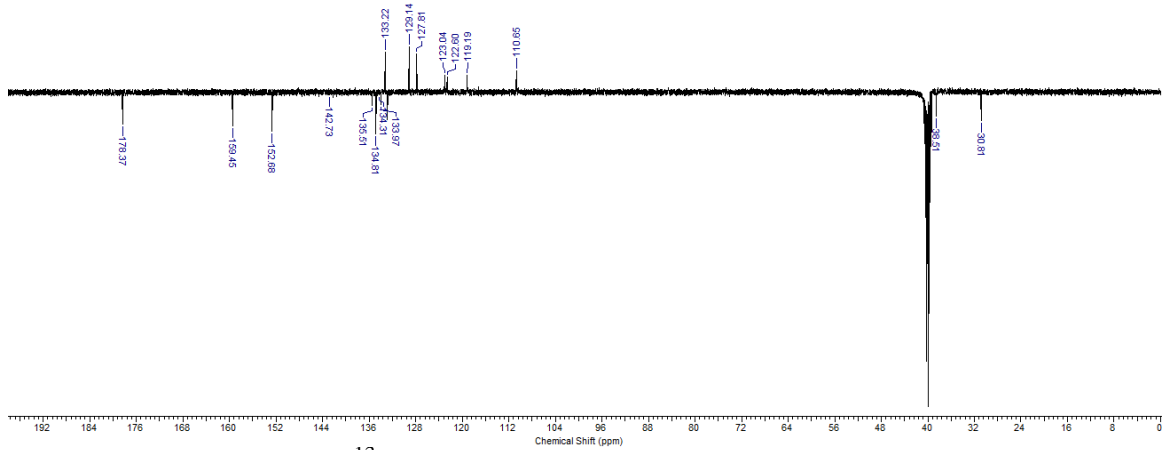
Şekil 81. Bileşik 5a'nın IR Spektrumu

Bileşik 5a'nın IR spektrumu incelendiğinde, oksadiazol halkası oluşumuyla NH₂ ve NH gruplarına ait 3273 cm⁻¹ ve 3138 cm⁻¹ deki sinyallerin ve 1662 cm⁻¹ deki karbonil pikinin kaybolduğu görülmektedir. Bunun yanında 2409 cm⁻¹ de -SH grubuna ait sinyal mevcuttur. 1622 cm⁻¹, 1585 cm⁻¹ ve 1560 cm⁻¹ deki sinyaller ise C=N bağlarına aittir.



Şekil 82. 5a nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

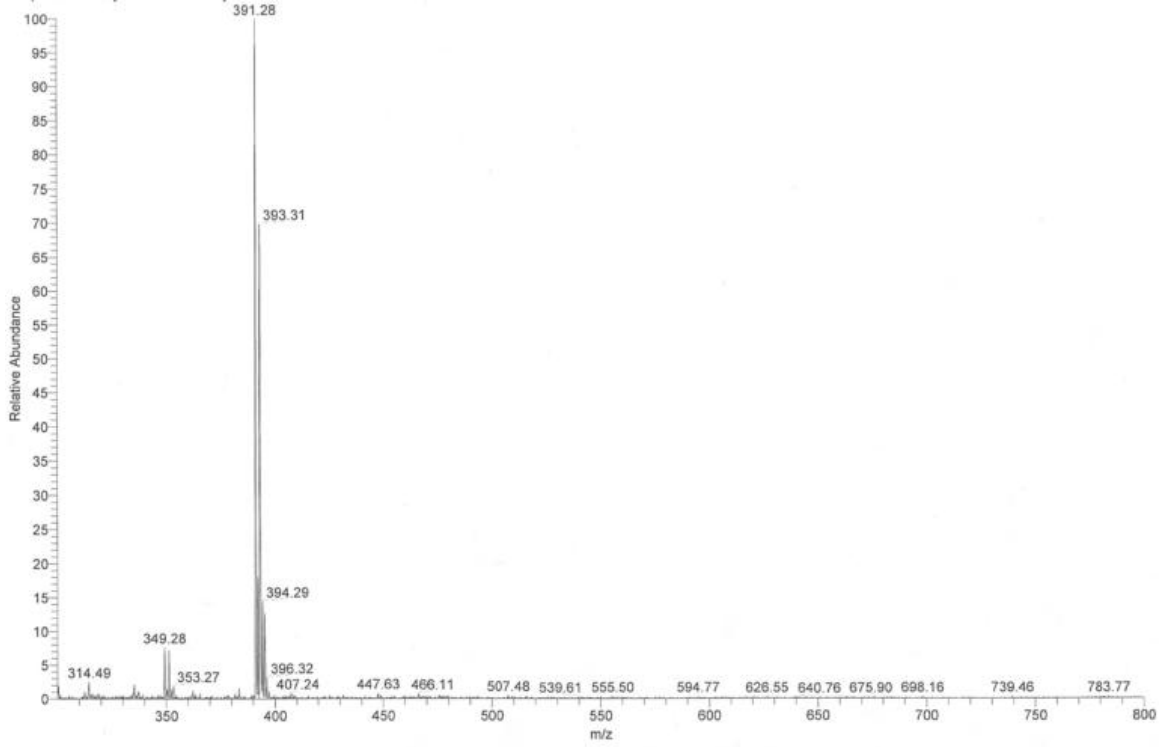
5a nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 4,40 ppm'de singlet olarak gelen sinyal, benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına, 5,78 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise benzimidazol halkasına bağlı metilen protonlarına aittir. Bunun yanında, 7,63-7,17 ppm aralığındaki multipler sinyaller aromatik hidrojenlere, 10,75 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise oksadiazol halkasındaki tautomeri sonucu oluşan $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 83. 5a nolu bileşiğin ^{13}C (APT) -NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

5a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 30,81 ppm'de metilen karbonuna ait sinyal, 38,51 ppm'de ise azot atomuna bağlı metilen karbonuna ait sinyal görülmektedir. Aromatik karbon atomlarına ait sinyaller 110,65 ppm ile 142,73 ppm arasında olup, 152,68 ppm'de benzimidazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubuna,

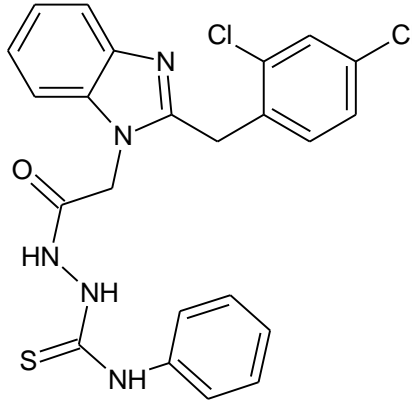
159,45 ppm'de oksadiazol halkasındaki C=N grubuna, 178,37 ppm'de ise yine oksadiazol halkasındaki tautomeri sonucu oluşan C=S grubuna ait sinyal görülmektedir.



Şekil 84. Bileşik 5a'nın kütle spektrumu

Bileşik 5a'nın kütle spektrumunda 391,28'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Bunun yanında 393,31 ve 394,29'da gelen sinyallerin Cl atomunun izotoplarından kaynaklandığı görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 5a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 6a

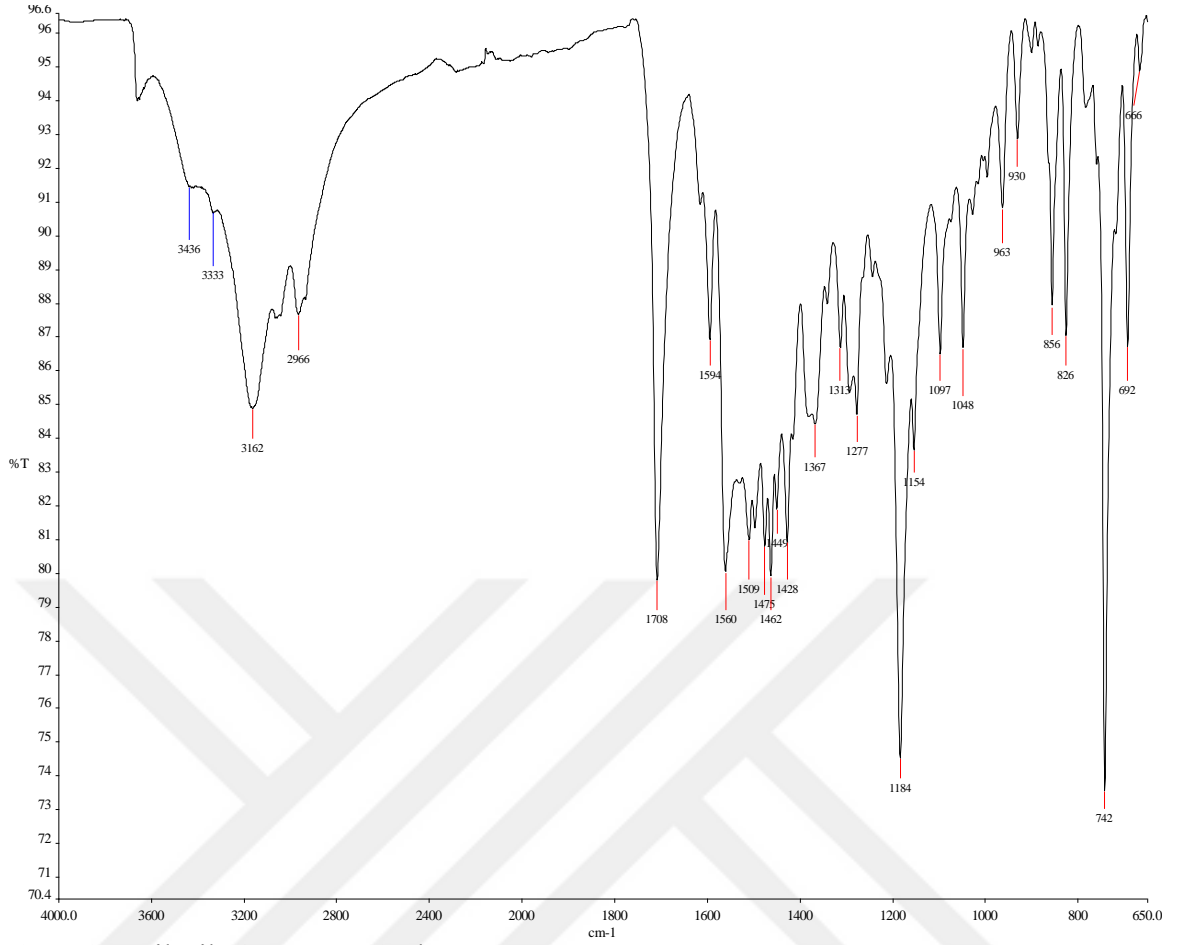


FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3436, 3333 (NH), 3162 (Ar-CH), 2966 (Alif-CH), 1708 (C=O), 1594 (C=N), 1184 (C=S), 742, 692 (C-Cl).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,34 (s, 2H, CH₂), 5,07 (s, 2H, N-CH₂), 7,15-7,63 (m, 12H, Ar-H), 9,72 (s, 1H, NH), 10,34 (s, 1H, NH), 10,53 (s, 1H, NH).

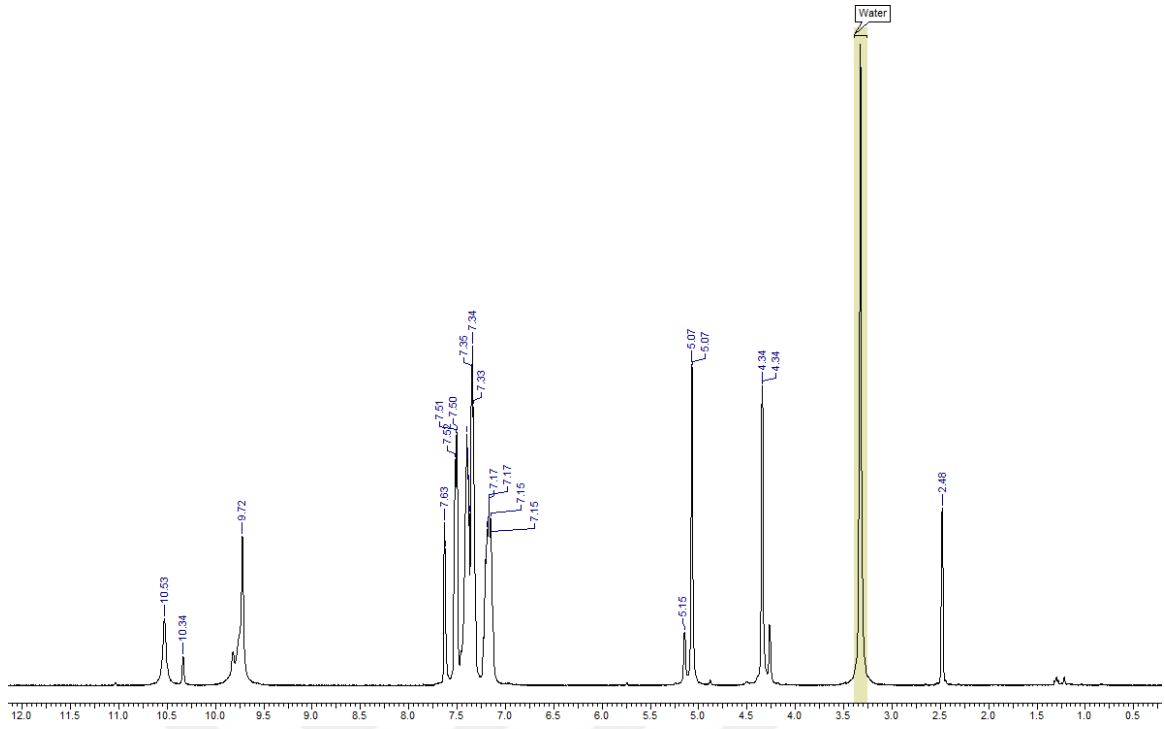
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 30,95 (CH₂), 44,90 (N-CH₂), 110,51, 119,04, 122,03, 122,39, 127,84, 129,08, 132,63, 132,66, 133,27, 134,49, 134,87, 136,04, 139,37 (Aromatik C), 142,53 (C=N), 153,17 (C=O), 153,30 (C=S).

MS: 484,45[M+H]⁺.



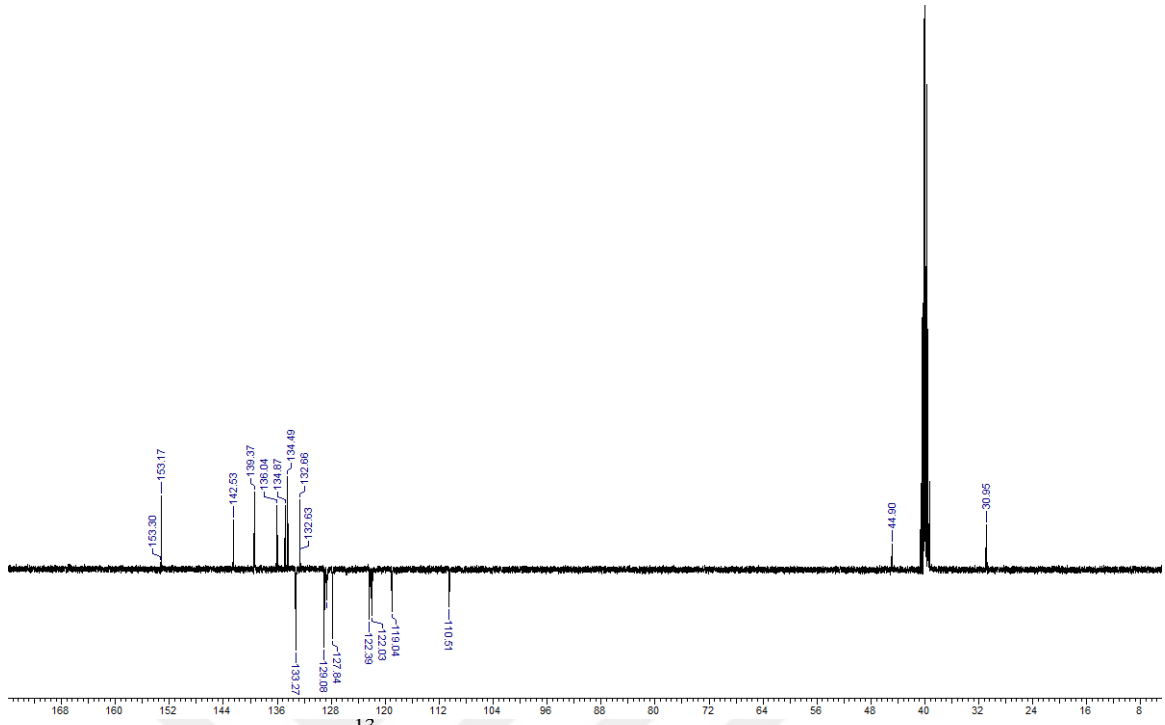
Şekil 85. Bileşik 6a'nın IR Spektrumu

6a nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde spektrumda 3436 cm^{-1} , 3333 cm^{-1} de -NH' lara ait sinyaller mevcuttur. Hidrazit bileşiğinin spektrumunda 1662 cm^{-1} de gelen karbonil grubu sinyalinin ise 1708 cm^{-1} e kaydığı ve 1184 cm^{-1} de C=S grubuna ait sinyalin geldiği görülmektedir.



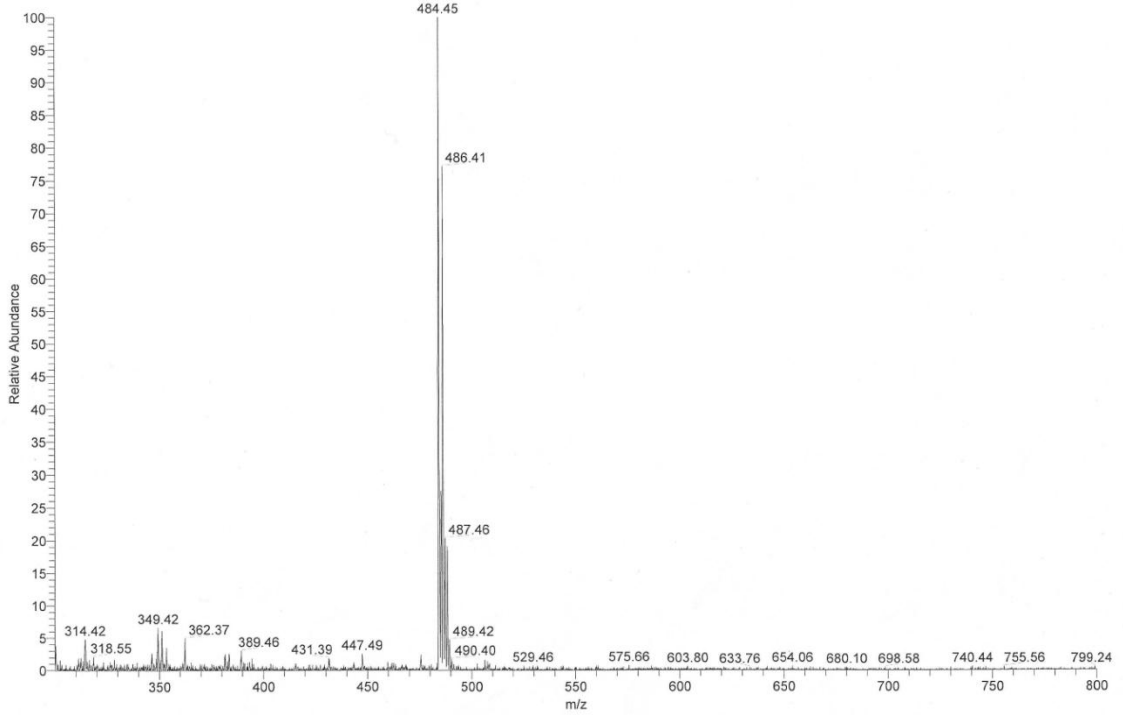
Şekil 86. 6a nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik 6a'ya ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, 4,34 ppm'de singlet olarak gelen sinyal aromatik halkaya bağlı olan $-\text{CH}_2$ 'ye, 5,07 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise benzimidazol halkasına bağlı olan $-\text{CH}_2$ 'ye aittir. 9,72 ppm'de aromatik halkaya bağlı olan $-\text{NH}$ grubuna ait sinyal mevcuttur. 10,34 ppm'de karbonil karbonun komşu $-\text{NH}$ grubuna ait sinyal, 10,53 ppm'de ise karbonil karbonuna bağlı NH grubuna ait sinyal görülmektedir.



Şekil 87. 6a nolu bileşiğin ^{13}C (APT) -NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

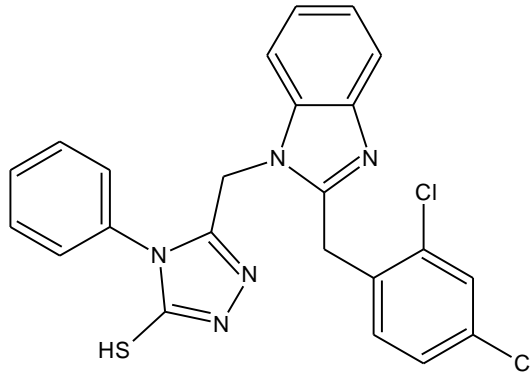
Bileşik 6a'nın ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 30,95 ppm'de gelen sinyalin benzimidazol halkasına bağlı metilen karbonuna, 44,90 ppm'de gelen sinyalin ise fenil grubuna bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 110,51 ppm ile 139,37 ppm arasındaki sinyaller aromatik karbonlara aittir. Ayrıca 142,53 ppm'de gelen sinyal benzimidazol halkasındaki imin karbonuna, 153,17 ppm'deki sinyal karbonil karbonuna, 153,30 ppm'deki sinyal ise $\text{C}=\text{S}'$ ye ait sinyallerdir.



Şekil 88. Bileşik 6a'nın kütle spektrumu

Bileşik 6a'nın kütle spektrumunda 484,45'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Bunun yanında 486,41 ve 487,46'da gelen sinyallerin Cl atomunun izotoplarından kaynaklandığı görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 6a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 7a

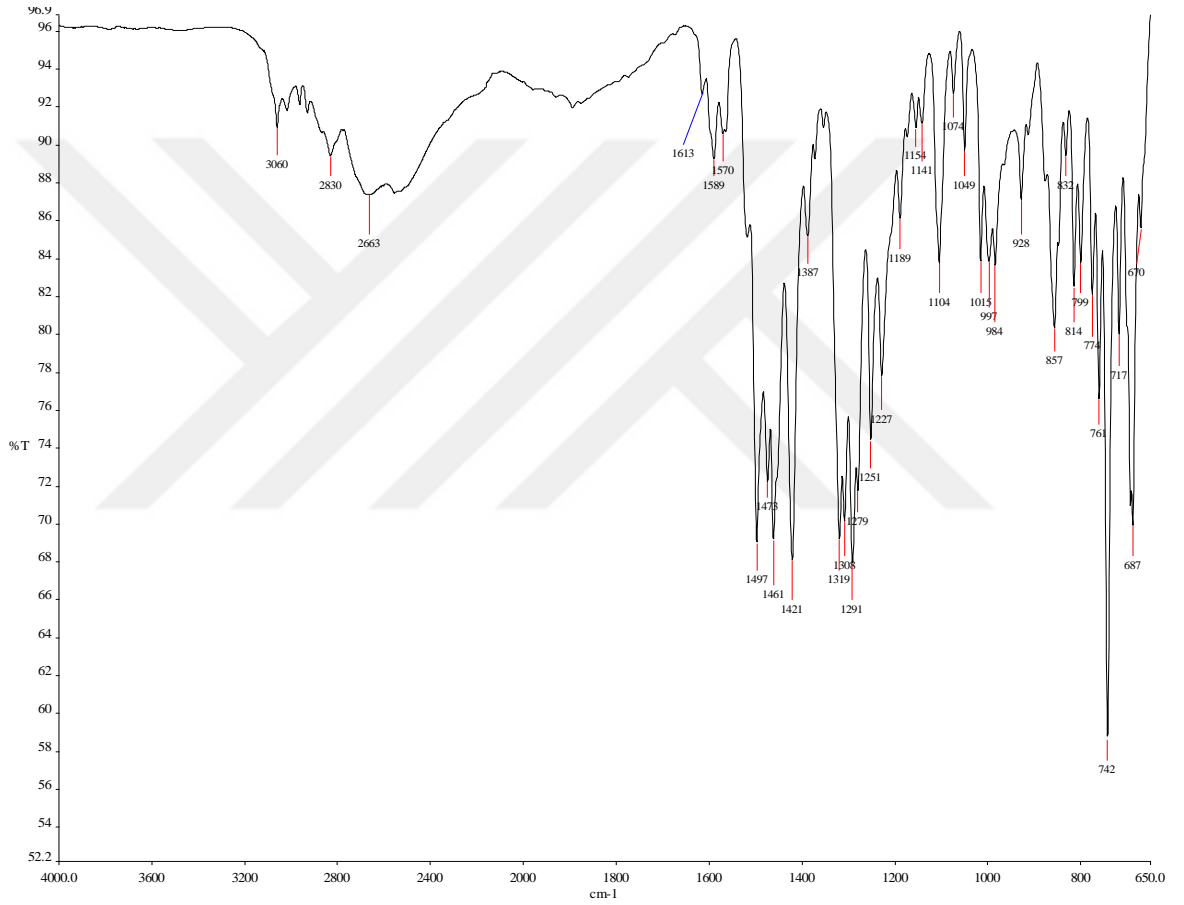


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3060, 3024 (Ar-CH), 2966 (Alif-CH), 2663 (SH), 1589 ($\text{C}=\text{N}_{\text{benzimidazol}}$), 1570 ($\text{C}=\text{N}_{\text{triazol}}$), 742, 687 (C-Cl).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 4,04 (s, 2H, CH_2), 5,42 (s, 2H, N- CH_2), 7,10-7,60 (m, 12H, Ar-H), 13,89 (s, 1H, SH).

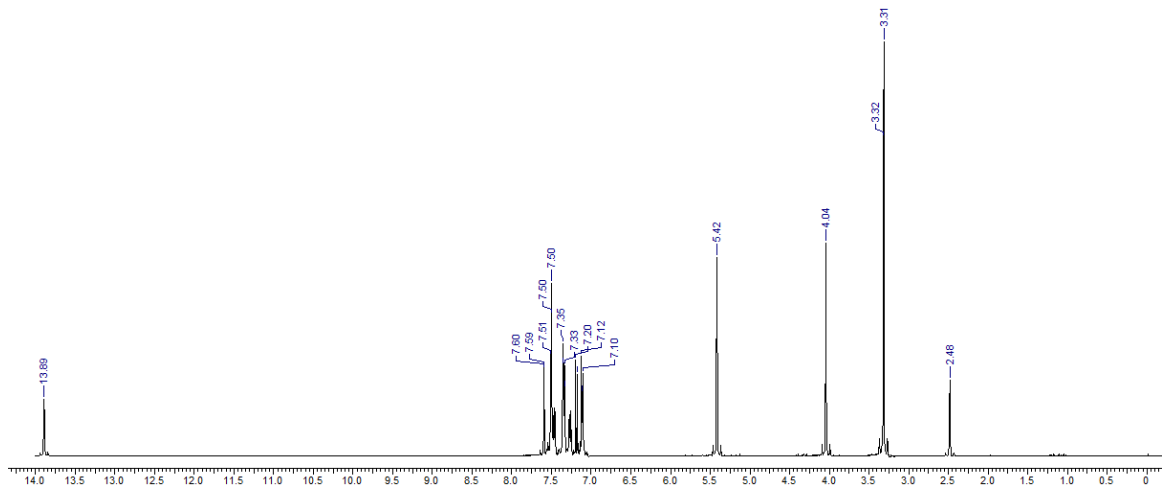
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 30,52 ($-\text{CH}_2$), 43,00 (N- CH_2), 110,55, 119,04, 122,13, 122,54, 127,74, 128,47, 130,01, 132,68, 133,09, 133,32, 134,06, 134,65, 135,58, 142,36 (Ar-C), 147,94, 152,47 (C=N), 169,17 (C-SH).

MS: 466,39[M+H] $^+$.



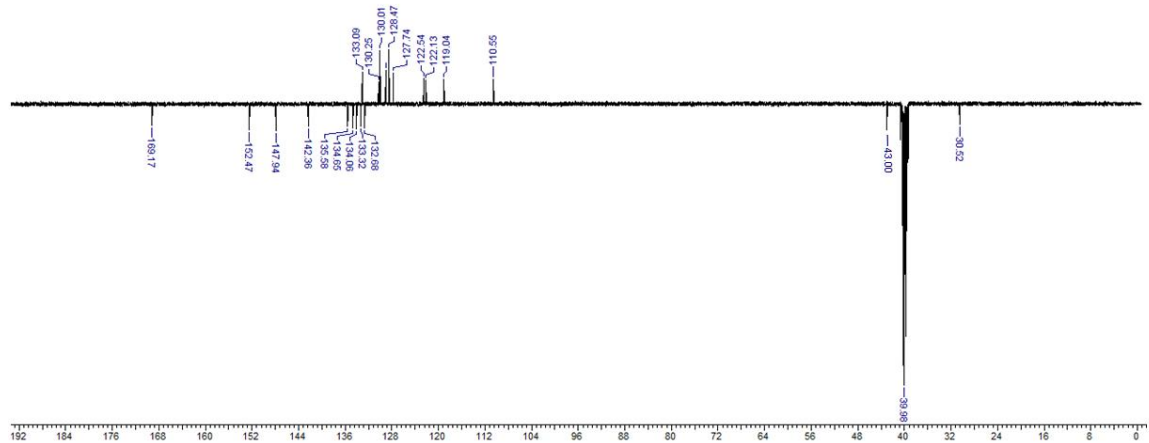
Şekil 89. Bileşik 7a'nın IR Spektrumu

Bileşik 7a'nın IR spektrumu incelendiğinde, halka kapanması sonucu 6a nolu bileşikteki $-\text{NH}$ 'lara ait 3436 cm^{-1} ve 3333 cm^{-1} deki sinyallerle, 1708 cm^{-1} deki karbonil grubuna ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. 2663 cm^{-1} deki sinyal ise $-\text{SH}$ grubun göstermektedir.



Şekil 90. 7a nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

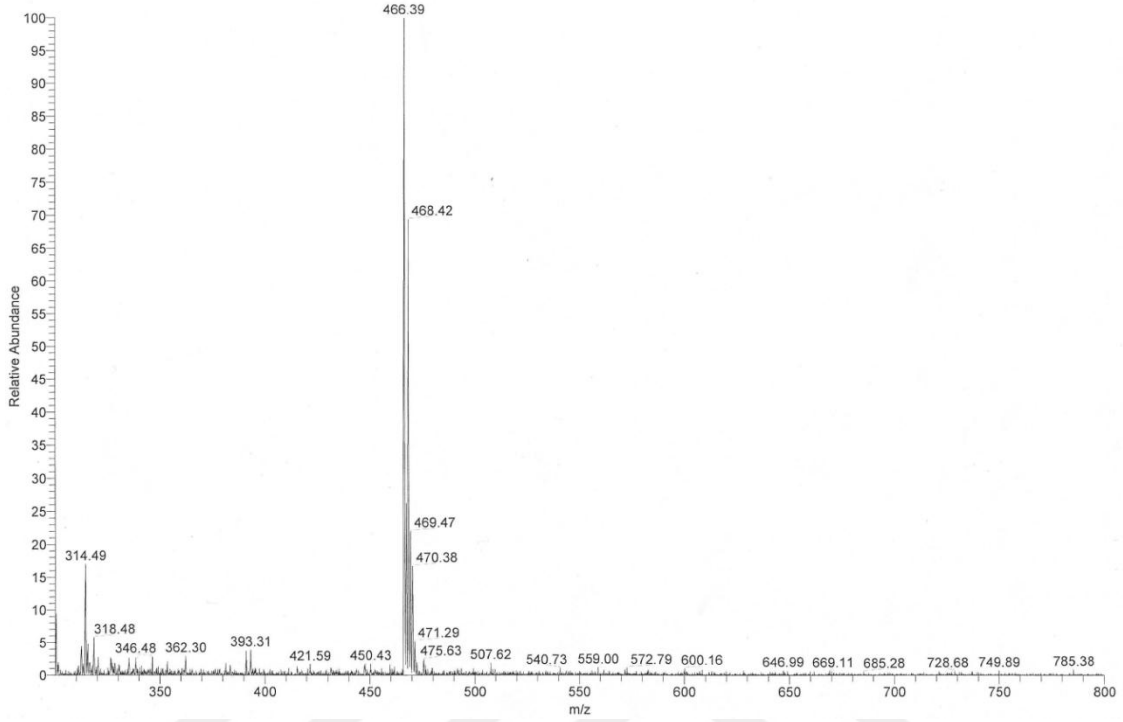
7a nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, 4,04 ppm’de singlet olarak gelen sinyalin benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına, 5,42 ppm’de singlet olarak gelen sinyalin ise benzimidazol halkasındaki azota bağlı olan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 13,89 ppm’de singlet olarak gelen sinyal triazol halkasına bağlı –SH grubuna aittir. 6a nolu bileşiğin spektrumuyla karşılaştırıldığında 10,53 ppm, 10,34 ppm ve 9,72 ppm değerlerinde gelen –NH’lara ait sinyallerin kaybolduğu görülmektedir.



Şekil 91. 7a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

Bileşik 7a’nın ^{13}C (APT)–NMR spektrumu incelendiğinde, 30,52 ppm’de gelen sinyalin benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen karbonuna, 43,00 pm’de gelen sinyalin ise triazol halkasına bağlı metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 110,55 ppm ile 142,36 ppm arasındaki sinyaller aromatik karbonlara ait

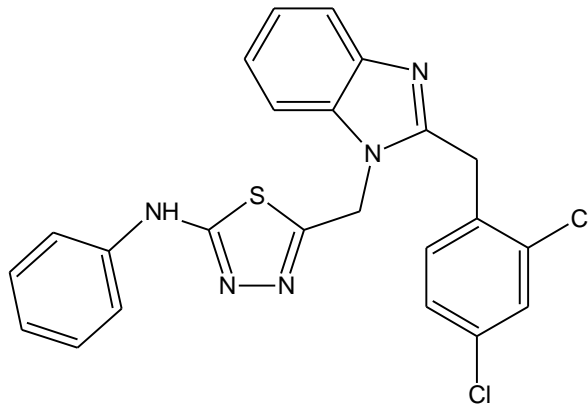
olup 147,94 ppm'de benzimidazol halkasındaki C=N, 152,47 ppm'de triazol halkasındaki C=N, 169,17 ppm'de ise triazol halkasındaki C-SH karbonuna aittir.



Şekil 92. Bileşik 7a'nın kütle spektrumu

Bileşik 7a'nın kütle spektrumunda 466,39'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Bunun yanında 468,42 ve 469,47'te gelen sinyallerin Cl atomunun izotoplarından kaynaklandığı görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 7a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 8a

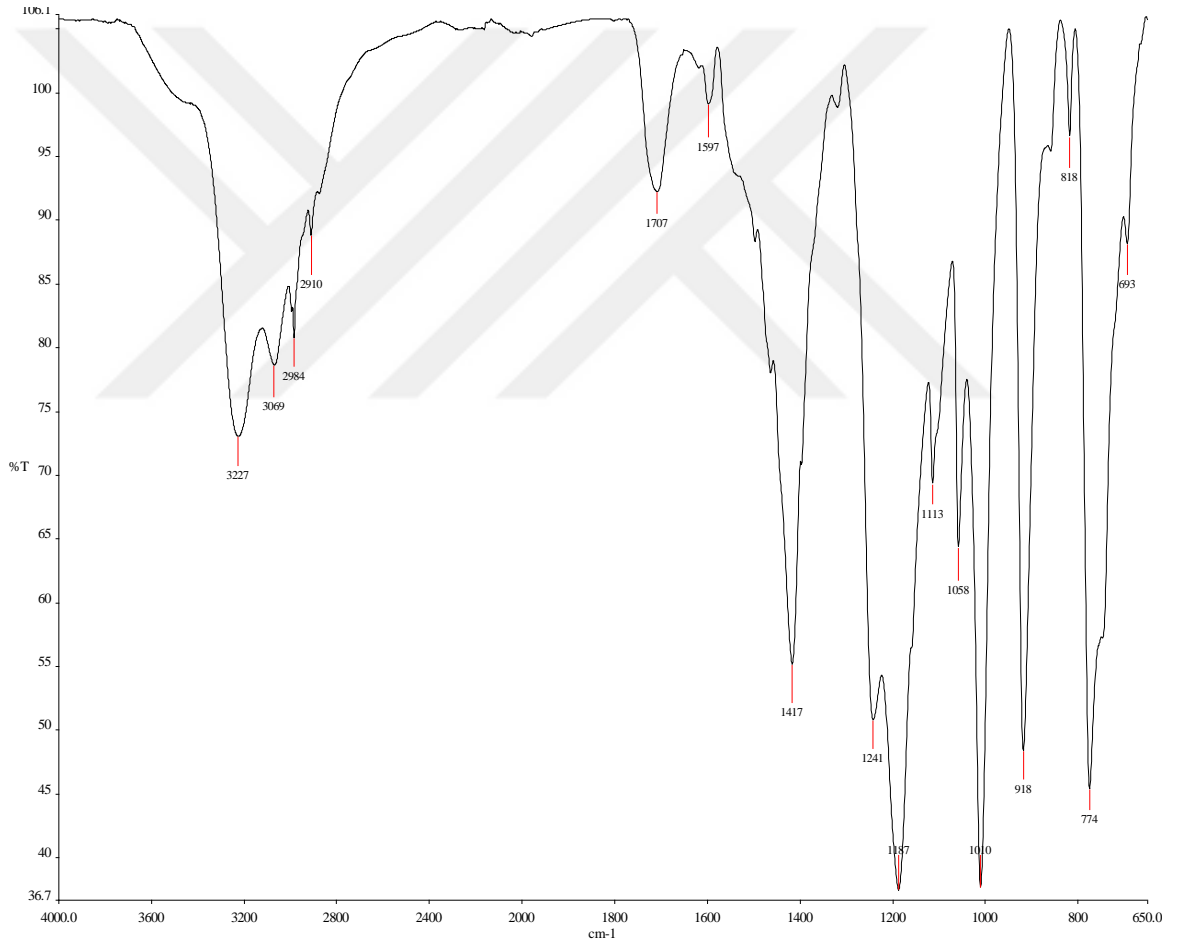


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3227 (NH), 3069 (Ar-CH), 2984 (Alifatik CH), 1597 (C=N), 774, 693 (C-Cl).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,64 (s, 2H, CH_2), 6,06 (s, 2H, N- CH_2), 7,16-7,85 (m, 12H, Ar-H), 10,50 (s, 1H, NH).

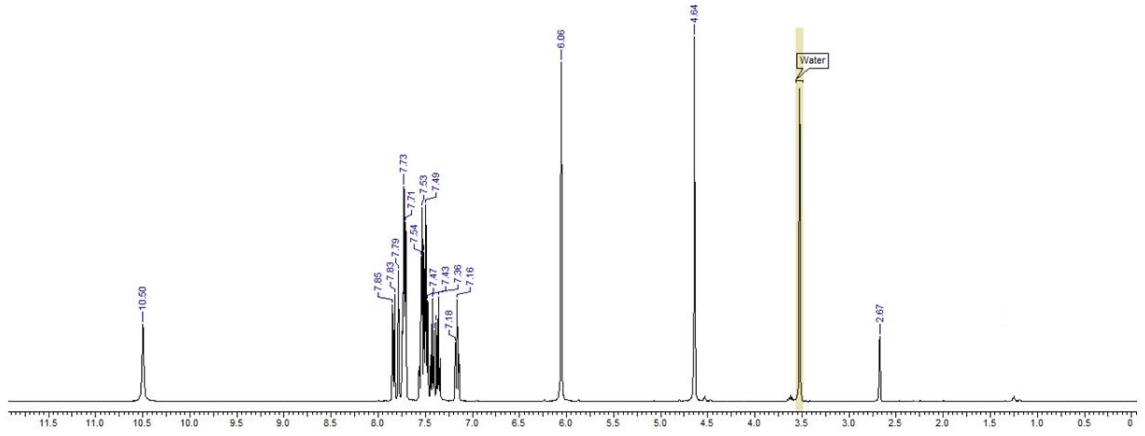
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 31,44 (- CH_2), 45,76 (N- CH_2), 111,53, 118,58, 123,37, 128,52, 129,35, 129,84, 130,18, 133,55, 134,04, 134,55, 135,50, 135,76, 140,03, 141,46 (Ar-C), 153,16 (C=N_{benzimidazol}), 155,43 (C=N_{tiyadiazol}), 166,28 (C-NH).

MS: 466,46[M+H]⁺.



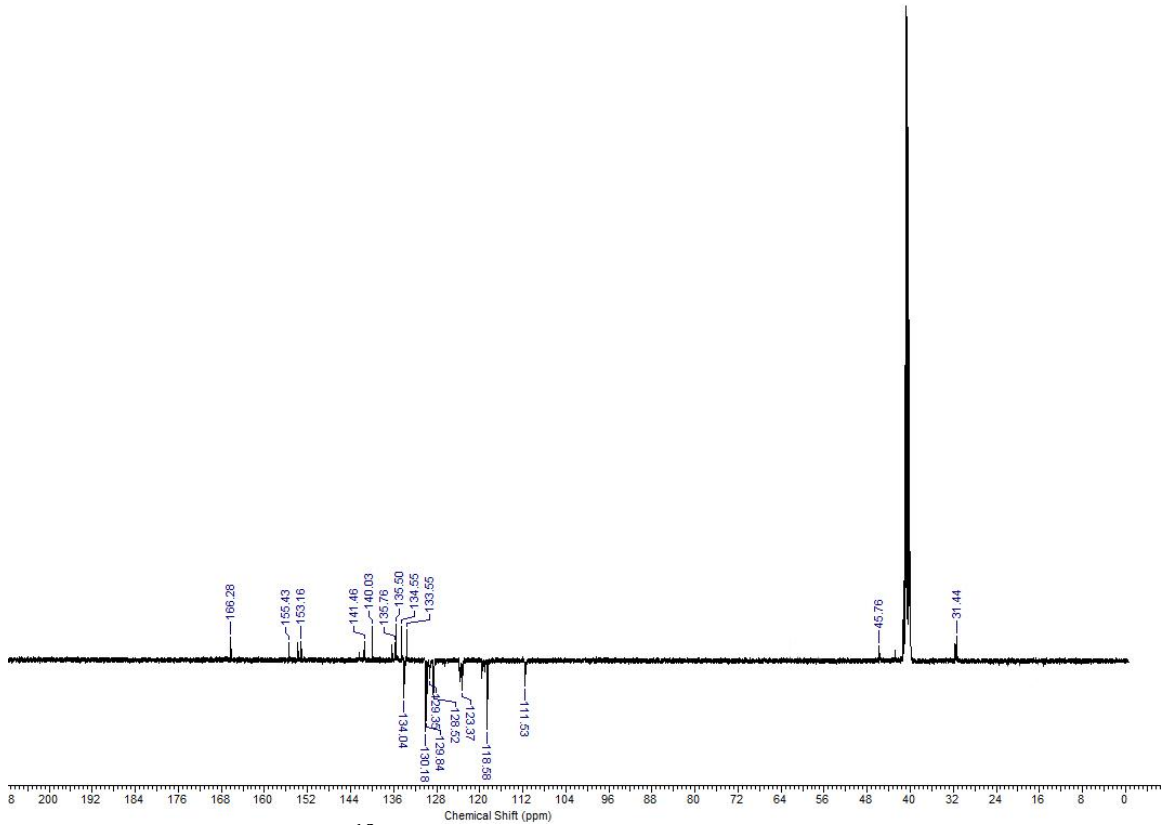
Şekil 93. Bileşik 8a 'nın IR Spektrumu

8a nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, 3227 cm^{-1} de -NH grubuna ait sinyal gelmektedir. 1597 cm^{-1} de gelen sinyalin ise tiyadiazol halkasındaki C=N grubuna ait olduğu görülmektedir.



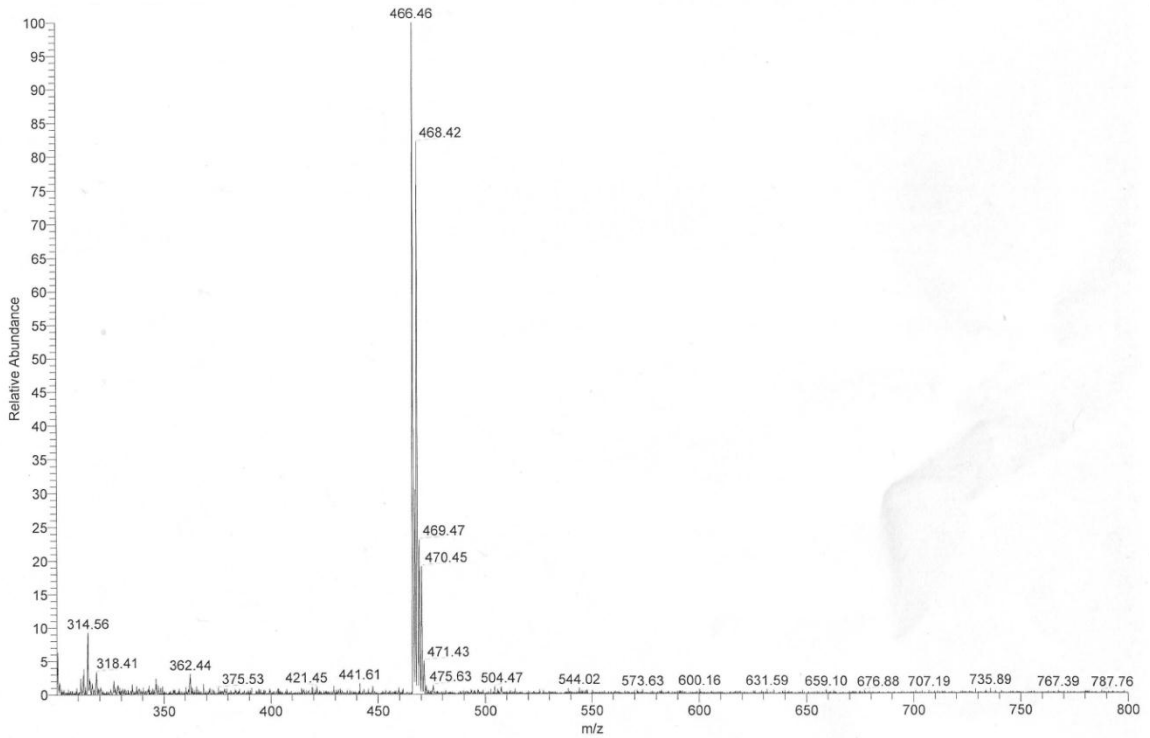
Şekil 94. 8a nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik 8a'nın ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 4,64 ppm'de benzimidazol ve aromatik halka arasındaki metilen protonlarına ait singlet sinyal, 6,06 ppm'de ise azot atomuna bağlı metilen protonlarına ait singlet sinyal görülmektedir. 10,50 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 95. 8a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

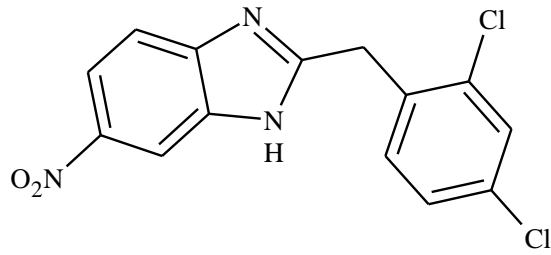
8a nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 31,44 ppm'de metilen karbonuna ait sinyal, 45,76 ppm'de ise azot atomuna bağlı metilen karbonuna ait sinyal görülmektedir. 111,53 ppm ile 141,46 ppm aralığındaki sinyaller aromatik karbon atomlarına aittir. Ayrıca spektrumda 153,16 ppm'de yer alan sinyal benzimidazol halkasındaki C=N grubuna, 155,43 ppm'de tiyadiazol halkasındaki C=N grubuna, 166,28 ppm'de ise tiyadiazol halkasındaki -NH grubunun bağlı olduğu karbon atomuna ait sinyaller görülmektedir.



Şekil 96. Bileşik 8a'nın kütle spektrumu

Bileşik 8a'nın kütle spektrumunda 466,46'da $[\text{M}+\text{H}]^+$ sinyali görülmektedir. Bunun yanında 468,42 ve 469,47'de gelen sinyallerin Cl atomunun izotoplarından kaynaklandığı görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 8a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 2b

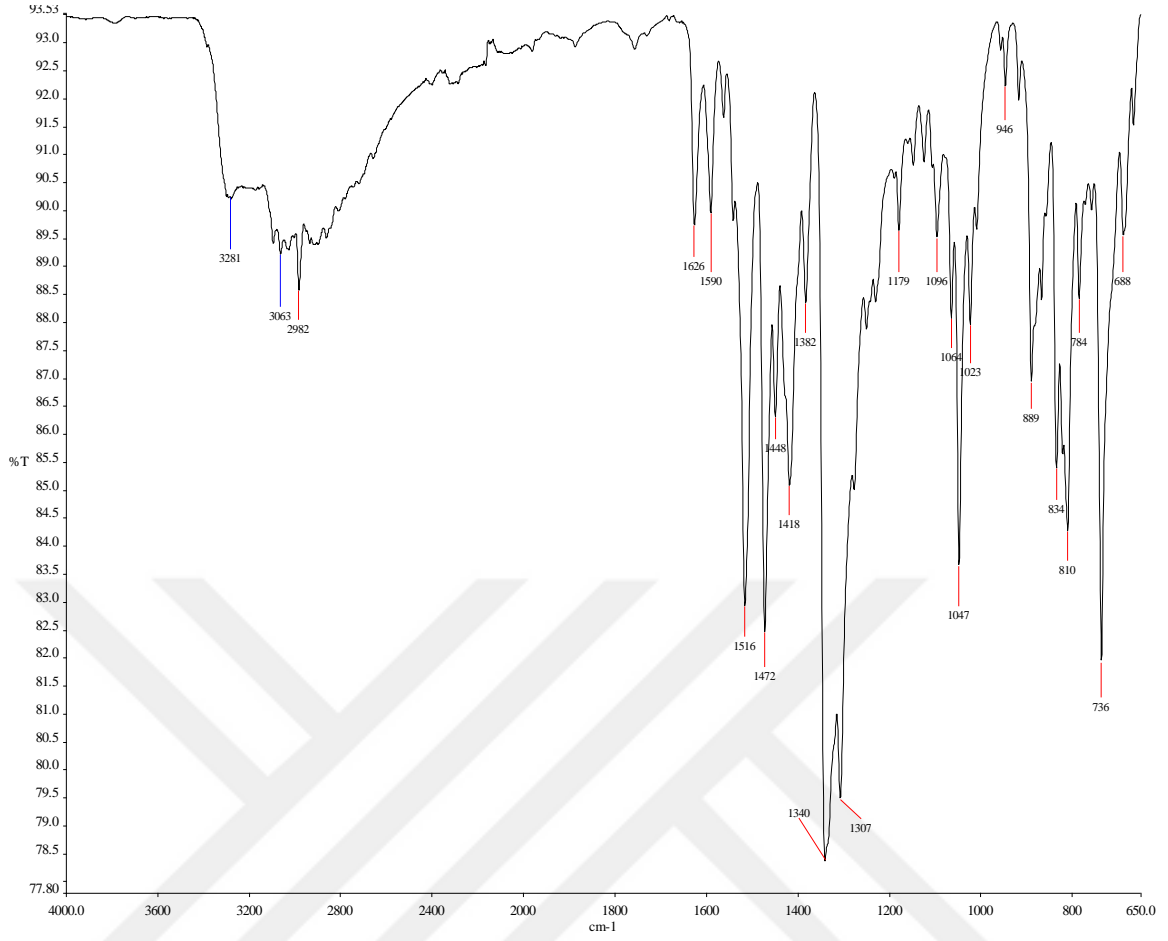


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3281 (NH), 3063 (Ar-CH), 2982 (Alif-CH), 1590 (C=N), 1516, 1340 (-NO₂), 736, 688 (C-Cl)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,38 (s, 2H, CH₂), 7,44-8,37 (m, 6H, Ar-H), 12,97 (s, 1H, NH).

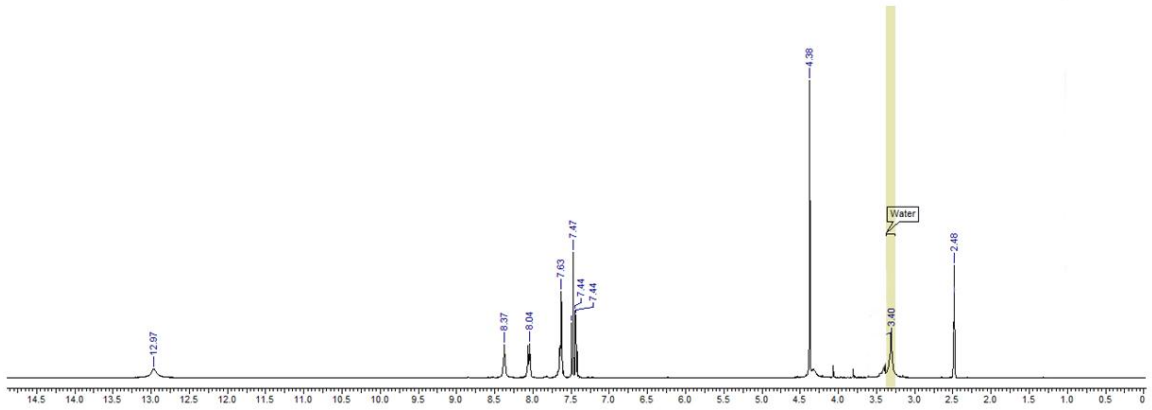
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 32,86 (CH₂), 108,50, 111,87, 116,00, 128,01, 129,25, 133,06, 133,50, 133,93, 134,37, 134,85, 137,27, 142,79 (Aromatik C), 143,76 (C=N).

MS: 322,12[M+H]⁺.



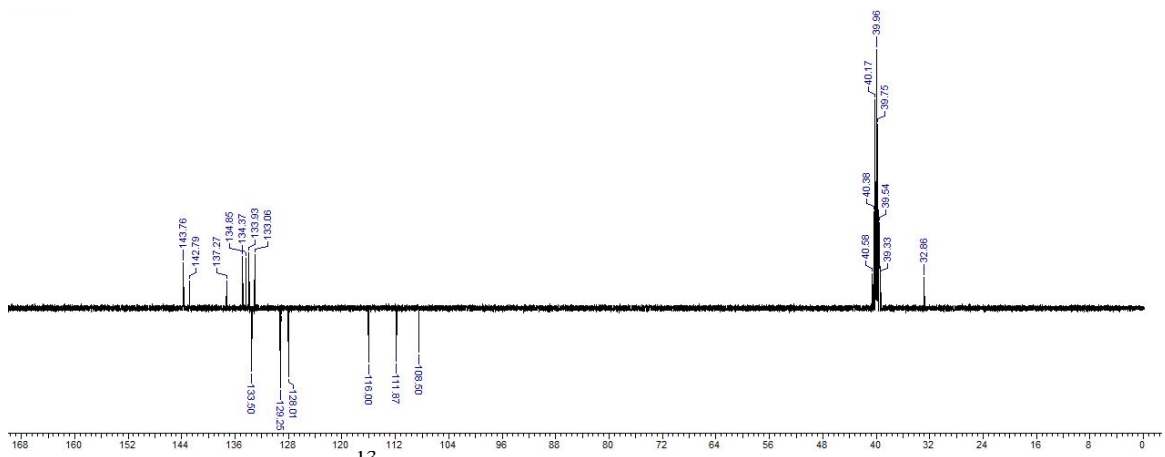
Şekil 97. Bileşik 2b 'nin IR Spektrumu

Bileşik 2b'nin IR Spektrumu incelendiğinde, benzimidazol halkasındaki -NH grubu gerilme titreşimlerinin 3281 cm⁻¹ de geldiği görülmektedir. Spektrumda 1590 cm⁻¹'deki pik benzimidazol halkasındaki C=N grubuna, 1516 ve 1340 cm⁻¹' deki pikler -NO₂ grubuna ait olup, 736 cm⁻¹ ve 688 cm⁻¹ deki pikler ise C-Cl bağlarına ait sinyalleri göstermektedir.



Şekil 98. 2b nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

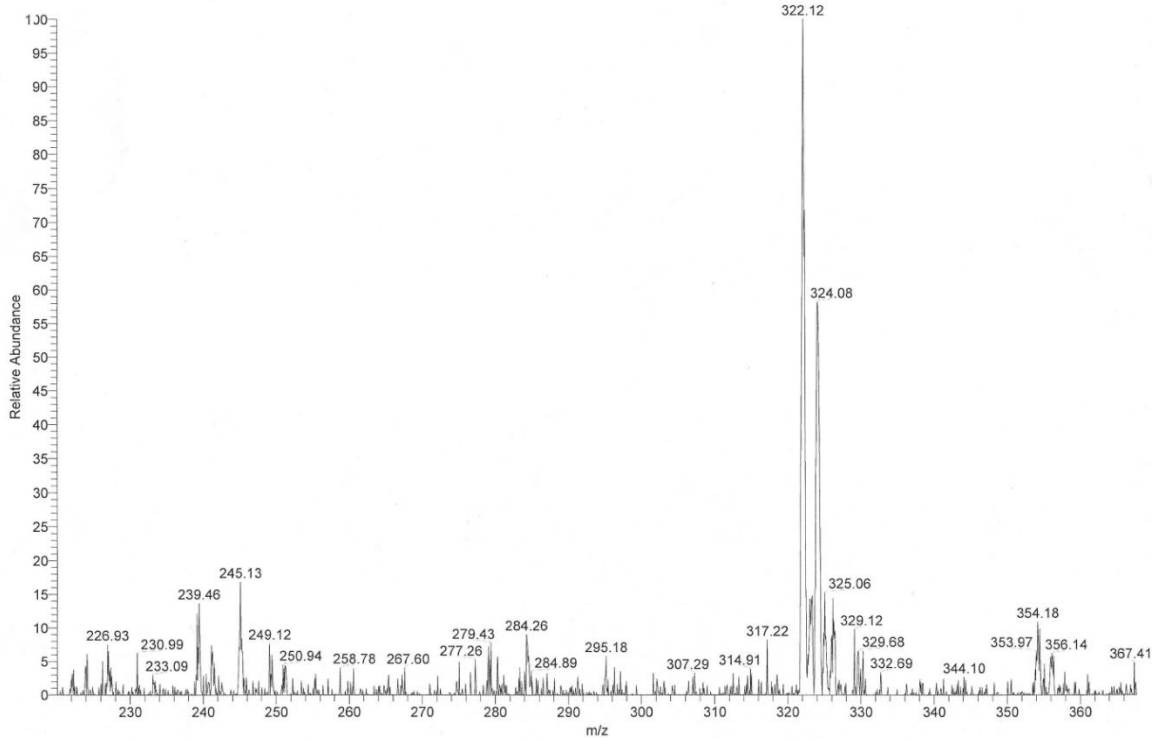
2b nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 4,38 ppm’de singlet olarak gelen sinyalin benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 7,44-8,37 ppm aralığında multiplet olarak gelen sinyaller ise aromatik bölgeyi göstermektedir. Nitro grubunun varlığı aromatik protonların daha geniş alanda sinyal vermesine neden olmuştur. Ayrıca 12,97 ppm de singlet olarak gelen sinyal benzimidazol halkasındaki -NH grubuna aittir.



Şekil 99. 2b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

2b nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 32,86 ppm’de gelen sinyalin benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan $-\text{CH}_2$ karbonuna ait

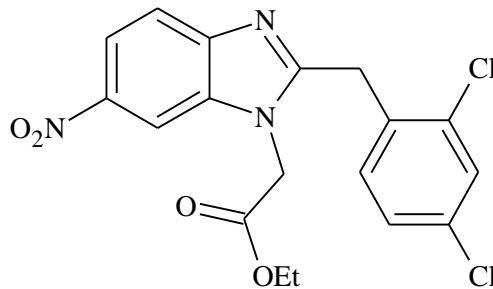
olduğu görülmektedir. 108,50-142,79 ppm aralığında gelen sinyaller ise aromatik karbon atomlarını göstermektedir. Ayrıca benzimidazol halkasında bulunan C=N grubuna ait sinyalin ise 143,76 ppm’de geldiği görülmektedir.



Şekil 100. Bileşik 2b'nin kütle spektrumu

Bileşik 2b'nin kütle spektrumunda 322,12'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Bunun yanında 324,08 ve 325,06'da gelen sinyallerin Cl atomunun izotoplarından kaynaklandığı görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 2b'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 3b

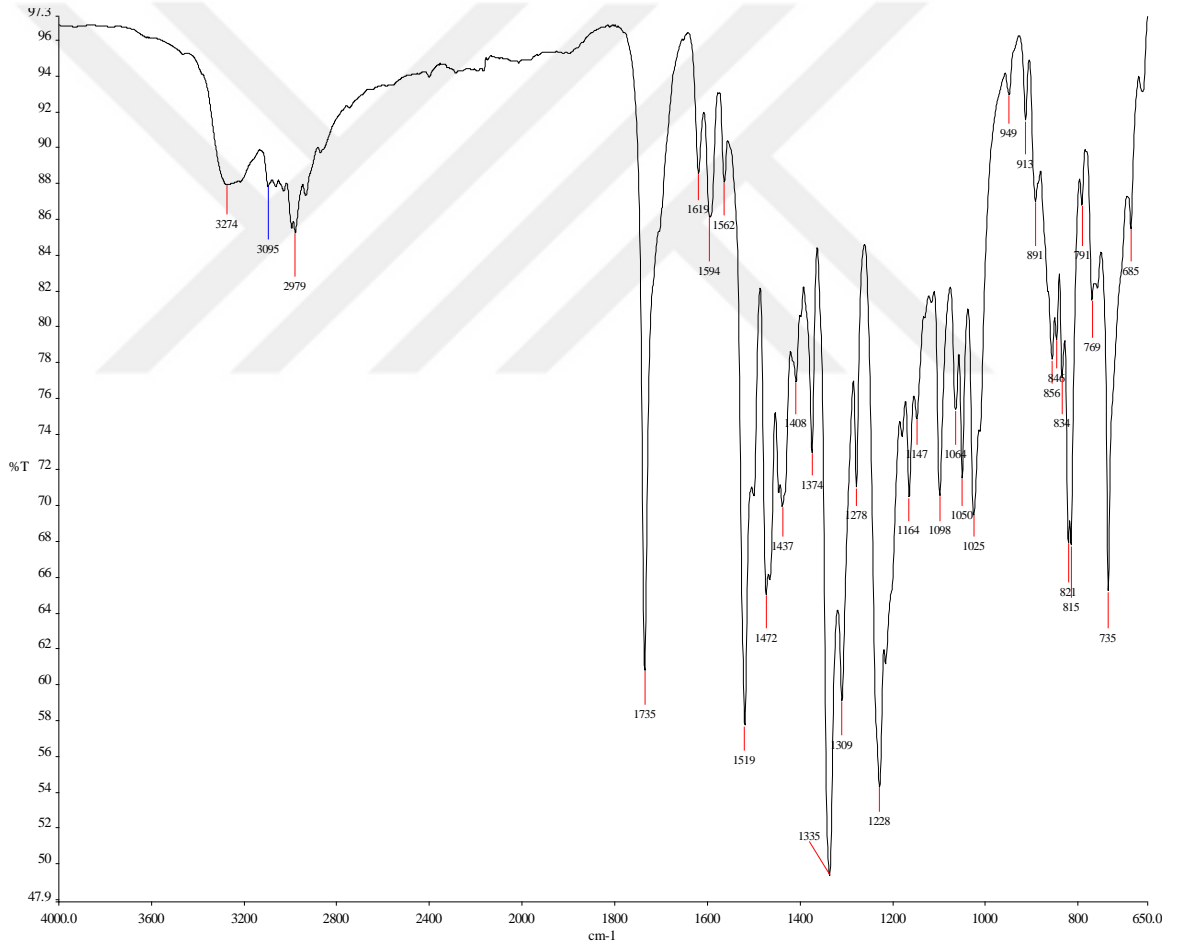


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3095 (Ar-CH), 2979 (Alif-CH), 1735 (C=O), 1519, 1335 (-NO₂), 1228 (C-O), 735, 685 (C-Cl).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,17 (t, J=8,0 Hz, 3H, CH₃), 4,11 (q, J=8,0 Hz, 2H, CH₂), 4,38, 4,39 (s, 2H, CH₂), 5,39, 5,46 (s, 2H, N-CH₂), 7,40-8,67 (m, 6H, Ar-H).

¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 14,37 (CH₃), 31,03 (CH₂), 45,38 (N-CH₂), 61,97 (O-CH₂), 107,99, 111,32, 115,28, 118,01, 118,41, 119,37, 127,93, 129,19, 133,01, 133,51, 133,55, 134,96, 140,53, 141,61, 143,18, 146,93, 157,31, 158,70 (C=N), 168,02 (C=O).

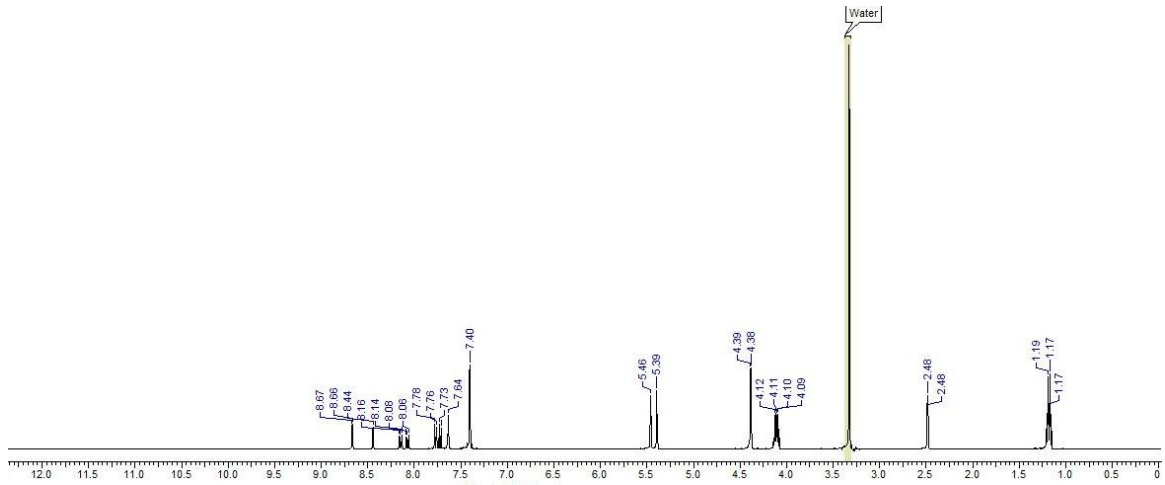
MS: 408,64[M+H]⁺.



Şekil 101. Bileşik 3b'nin IR Spektrumu

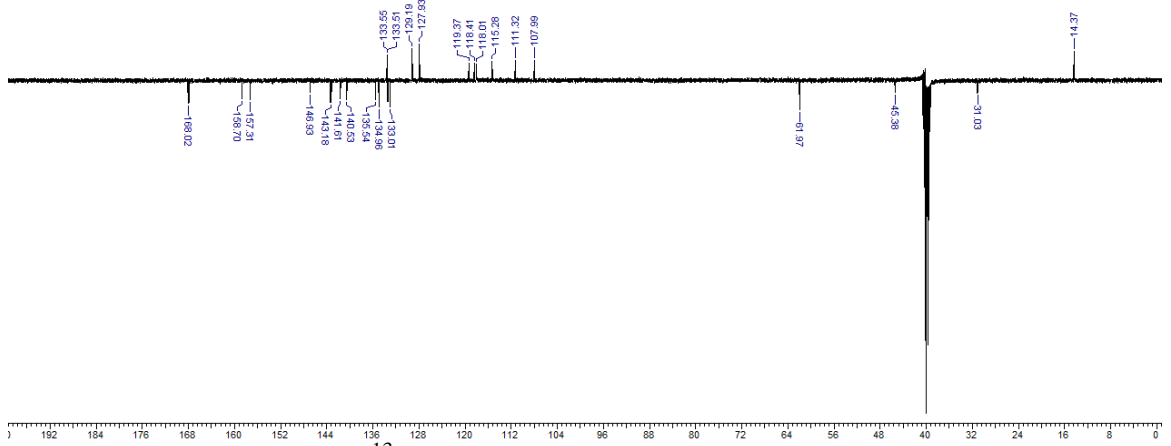
3b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde esterleşme sonucunda 1735 cm⁻¹ de yapıdaki karbonil grubuna ait sinyal görülmektedir. Ayrıca 1228 cm⁻¹ de gelen

sinyal, esterleşme sonucu oluşan C-O gerilme titreşimlerine, 1519 cm^{-1} ve 1335 cm^{-1} deki sinyaller $-\text{NO}_2$ grubuna, 735 cm^{-1} ve 685 cm^{-1} sinyalleri ise C-Cl bağlarına aittir.



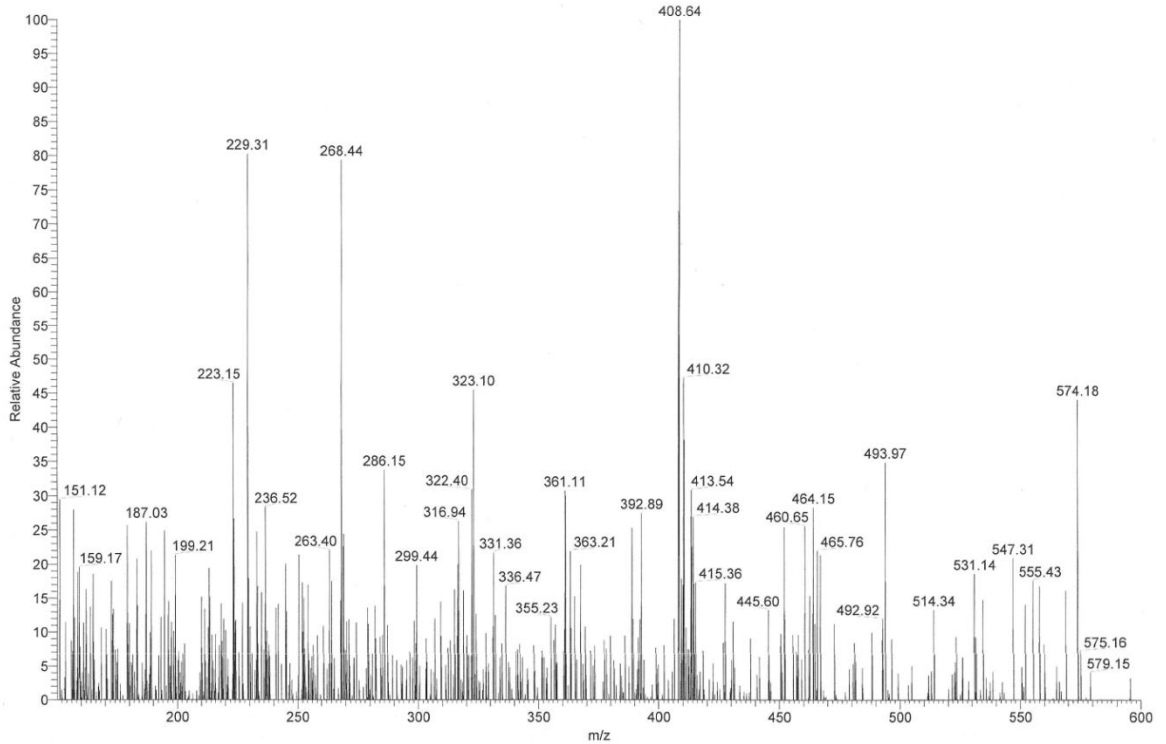
Şekil 102. 3b nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik 3b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 1,17 ppm'de gelen pikin $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olduğu ve komşu metilen protonlarından dolayı triplete yarıldığı görülmektedir. Ayrıca 4,11 ppm'de gelen sinyalin, ester yapısındaki metilen protonlarına ait olduğu, komşu metil protonlarından dolayı kuartete yarıldığı görülmektedir. 4,38 ppm'de singlet olarak gelen sinyal benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarından birine 4,39 ppm'deki singlet sinyal ise diğerine aittir. Bununla birlikte 5,39 ppm ve 5,46 ppm'deki singlet sinyaller benzimidazol halkasına bağlı metilen protonlarına, 7,40-8,67 ppm aralığında gelen multipler ise aromatik hidrojenlere aittir. Bunun yanında 2b bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 12,97 ppm de benzimidazol halkasındaki $-\text{NH}$ grubuna ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir.



Şekil 103. 3b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

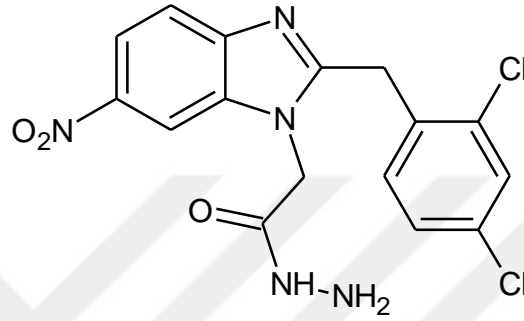
3b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 14,37 ppm’de gelen sinyalin metil karbonuna, 31,03 ppm’de gelen sinyalin benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan $-\text{CH}_2$ karbonuna, 45,38 ppm’de gelen sinyalin benzimidazol halkasındaki azota bağlı olan metilen karbonuna ve 61,97 ppm’de gelen sinyalin ise oksijene bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 107,99 ppm ile 146,93 ppm arasında gelen sinyaller aromatik bölgeye, 158,70 ppm ve 168,02 ppm’deki sinyaller ise sırasıyla imin ve karbonil karbonuna ait sinyallerdir.



Şekil 104. Bileşik 3b’nin kütle spektrumu

Bileşik 3b'nin kütle spektrumunda 408,64'te $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Ayrıca 410,32 ve 413,54'te Cl atomunun izotoplarından kaynaklanan sinyaller mevcuttur. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 3b'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 4b

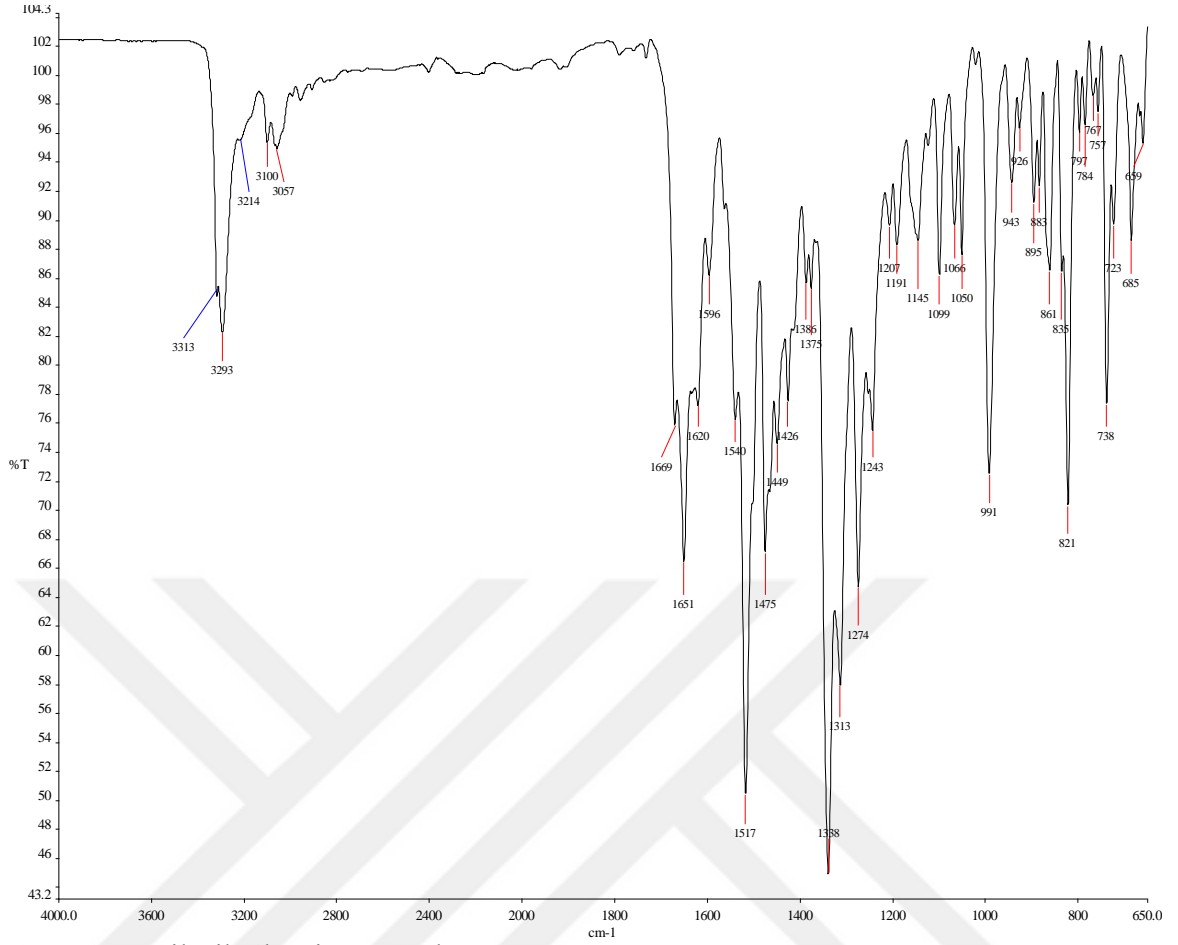


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3313, 3293 (NH₂, NH), 3100 (Ar-CH), 3057 (Alifatik -CH), 1651 (C=O), 1620 (C=N), 1517, 1338 (-NO₂), 738, 685 (C-Cl).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,39, 4,42 (s, 2H, CH₂), 5,03 (s, 2H, NH₂), 5,09, (s, 2H, N-CH₂), 7,41-8,56 (m, 6H, Ar-H), 9,60 (s, 1H, NH).

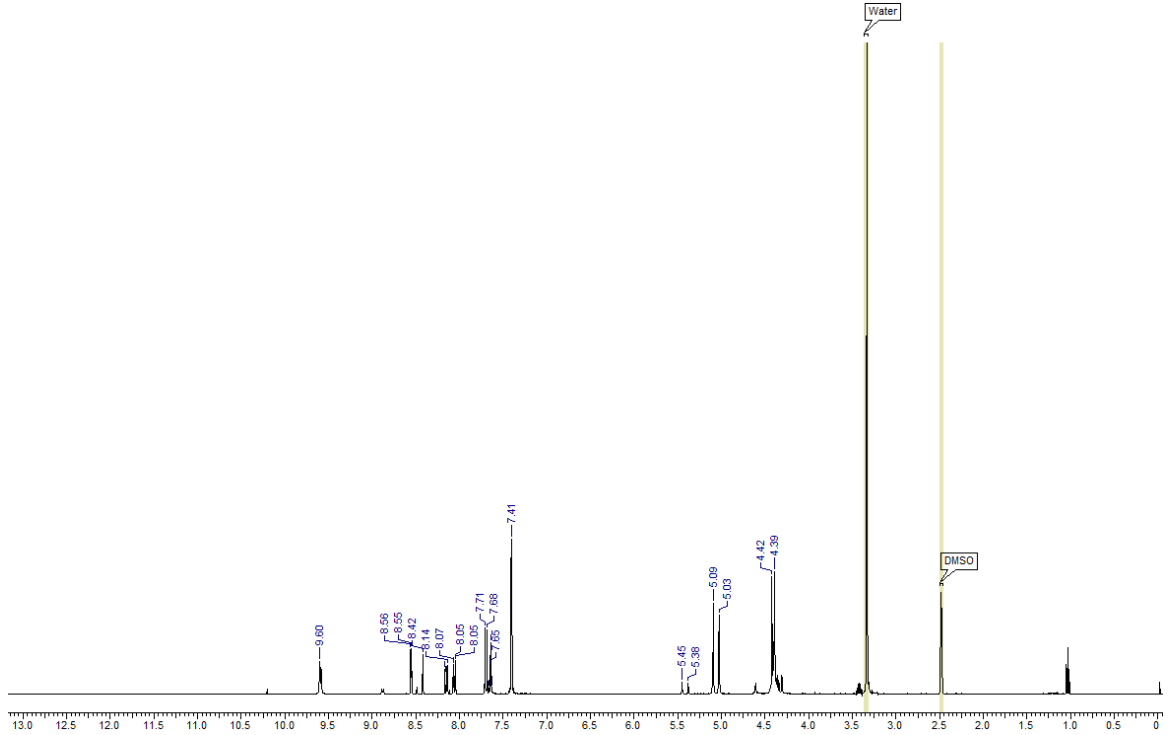
¹³C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 31,22(CH₂), 45,29 (N-CH₂), 107,66, 111,09, 114,83, 117,84, 119,32, 127,89, 129,15, 132,92, 133,48, 133,78, 134,98, 135,51, 140,59, 141,69, 142,97, 143,19, 147,12, 157,63 (Aromatik-C), 159,04 (C=N), 165,82 (C=O).

MS: 394,22[M+H]⁺.



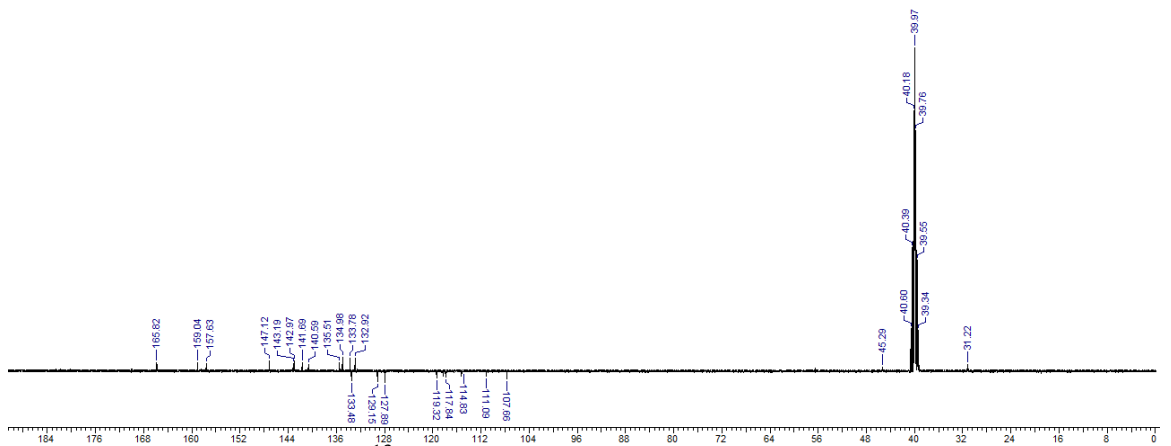
Şekil 105. Bileşik 4b 'nin IR Spektrumu

Bileşik 4b'ye ait IR spektrumu incelendiğinde, hidrazitleme sonucunda yapıya katılan $-NH_2$ ve $-NH$ gruplarına ait sinyallerin 3313 cm^{-1} ve 3293 cm^{-1} de geldiği görülmektedir. Ayrıca 3b bileşiğinde 1735 cm^{-1} de gelen karbonil sinyalinin 1651 cm^{-1} ye kaydığı, 1228 cm^{-1} de gelen C-O gerilimine ait pikin ise kaybolduğu görülmektedir. Bunun yanında 1517 cm^{-1} ve 1338 cm^{-1} de $-NO_2$ grubuna ait gerilme titreşimleri mevcuttur.



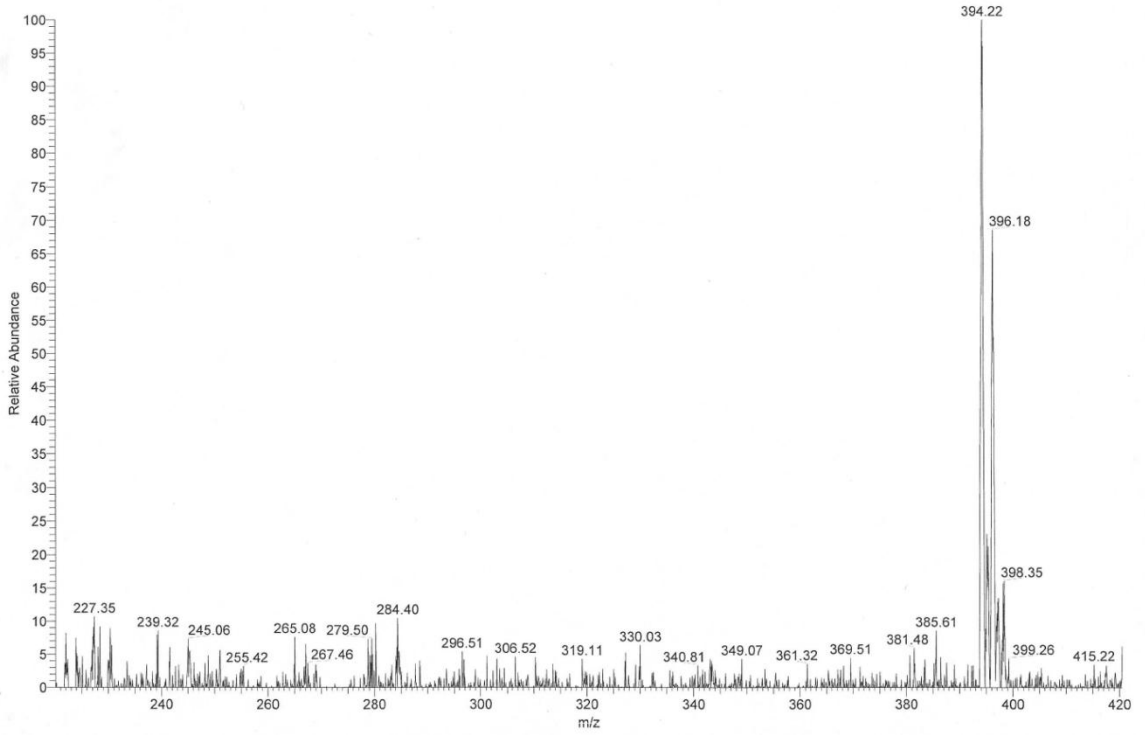
Şekil 106. 4b nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik 4b'ye ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 4,39 ppm ve 4,42 ppm'de singlet olarak gelen sinyallerin benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 5,03 ppm'de singlet olarak gelen sinyal $-\text{NH}_2$ protonlarına, 5,09 ppm'de ise benzimidazol halkasına bağlı metilen protonlarına ait singlet sinyal mevcuttur. 9,60 ppm'deki singlet sinyal ise $-\text{NH}$ 'a aittir. Ayrıca spektrum 3b bileşiğinin spektrumu ile karşılaştırıldığında 1,17 ppm'deki $-\text{CH}_3$ protonlarına ait sinyallerin ve 4,11 ppm'deki metil grubuna bağlı $-\text{CH}_2$ grubuna ait sinyallerin kaybolduğu görülmektedir.



Şekil 107. 4b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

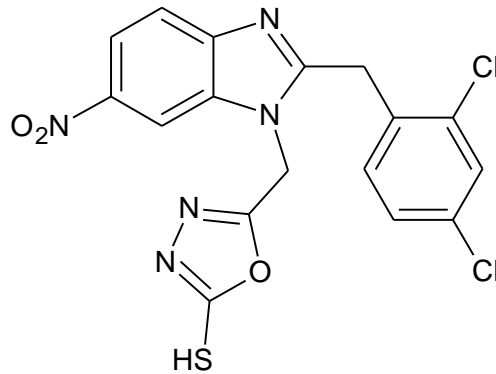
4b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, çıkış bileşiği olan 3b'de 14,37 ppm'de gelen $-\text{CH}_3$ karbonuna ait sinyalin ve 61,97 ppm'de gelen oksijene bağlı olan metilen karbonuna ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. 31,22 ppm'de metilen karbonuna ait sinyal, 45,29 ppm'de ise azot atomuna bağlı metilen karbonuna ait sinyaller görülmektedir. Aromatik karbon atomlarına ait sinyaller 107,66 ppm ile 157,63 ppm arasında olup, imin karbonuna ait sinyalin 159,04 ppm ve karbonil karbonuna ait sinyalin 165,82 ppm'de geldiği görülmektedir.



Şekil 108. Bileşik 4b'nin kütle spektrumu

Bileşik 4b'nin kütle spektrumunda 494,22'de $[\text{M}+\text{H}]^+$ sinyali görülmektedir. Bunun yanında 396,18'de ve 398,35'de Cl atomunun izotoplarından kaynaklanan sinyaller mevcuttur. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 4b'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 5b

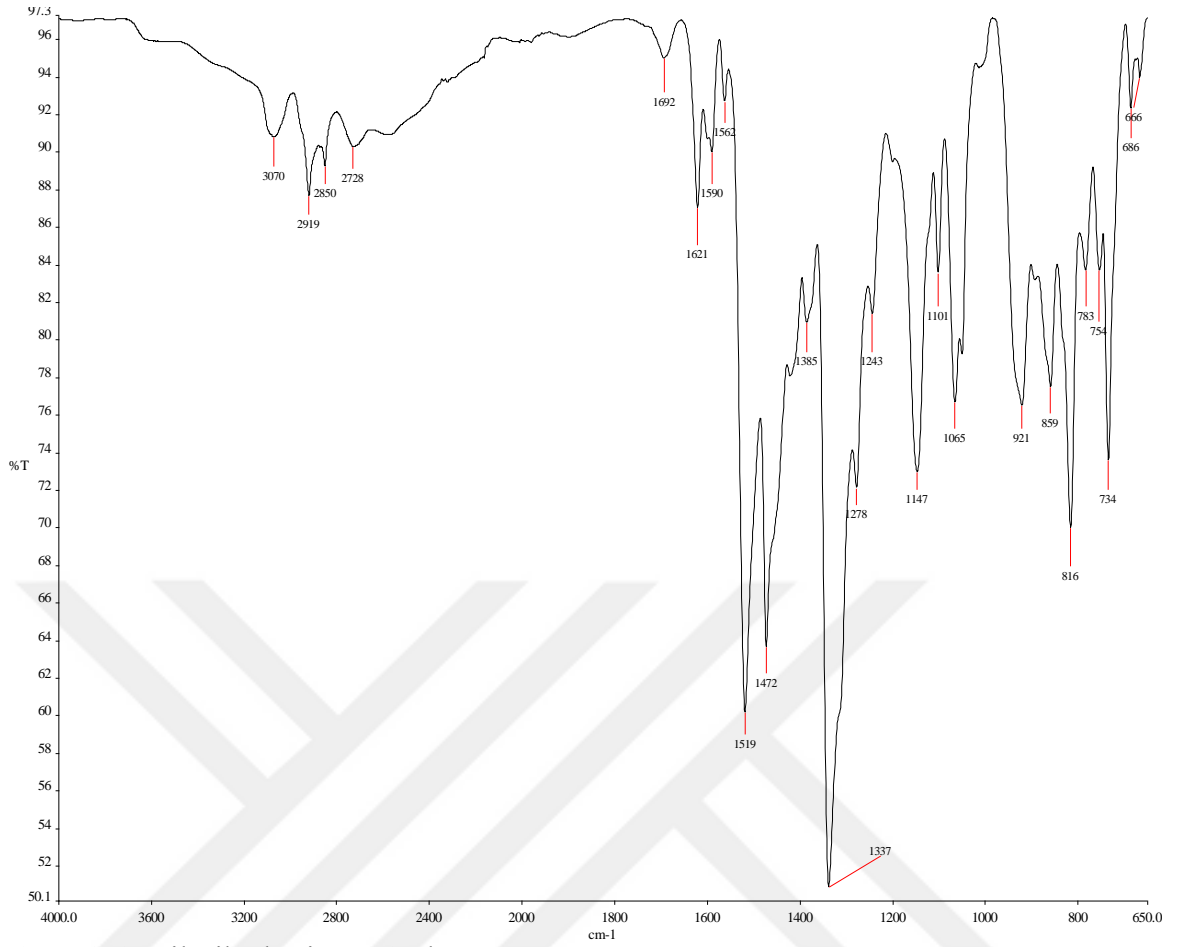


FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3070 (Ar-CH), 2919 (Alifatik-CH), 2728 (S-H), 1519, 1338 (-NO₂), 734, 686 (C-Cl).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,47 (s, 2H, CH₂), 5,89, 5,95 (s, 2H, N-CH₂), 7,39-8,77 (m, 6H, Ar-H), 10,71 (s, 1H, NH).

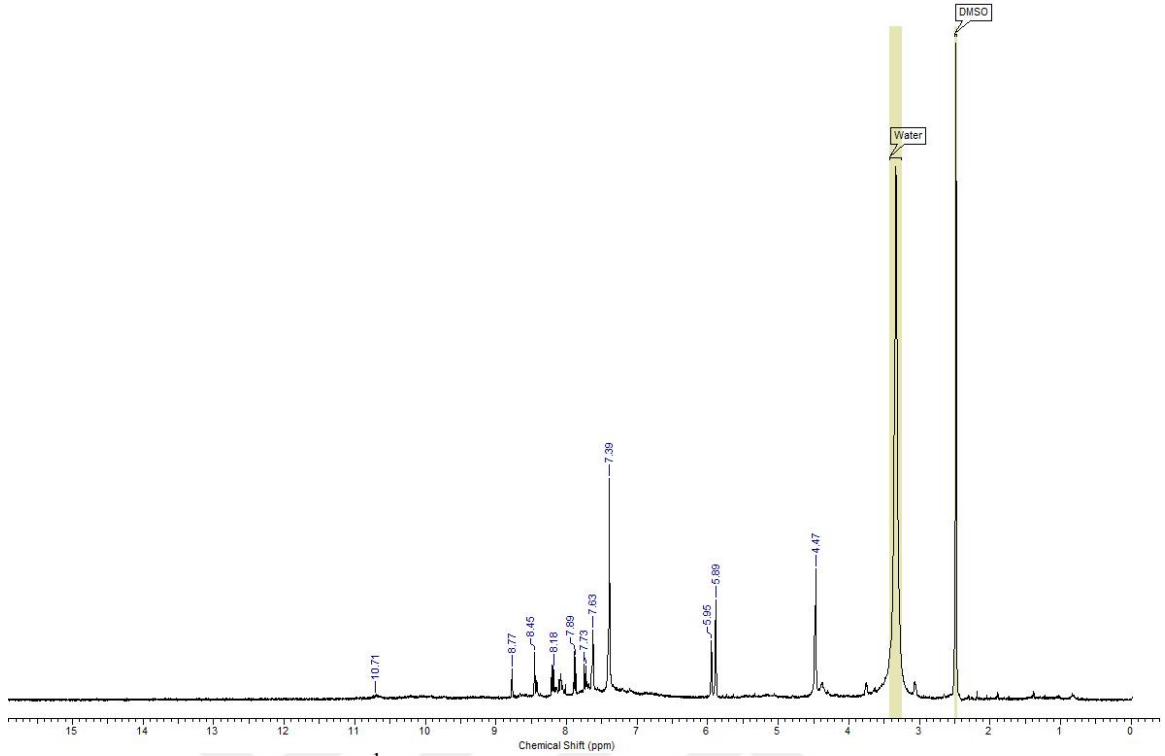
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 31,09 (CH₂), 39,05 (N-CH₂), 108,09, 111,44, 115,43, 118,33, 118,77, 119,57, 127,89, 129,22, 133,07, 133,46, 134,96, 140,12, 141,71, 143,63, 146,99 (Aromatik C), 157,17(C=N_{benzimidazol}), 159,01 (C=N_{oksadiazol}), 178,42 (C=S).

MS : 436,29[M+H]⁺.



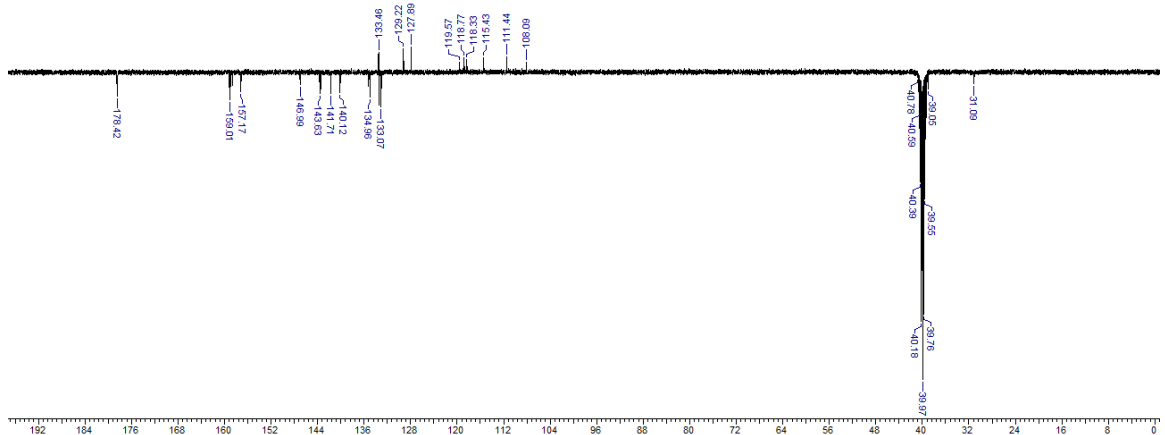
Şekil 109. Bileşik 5b'nin IR Spektrumu

Bileşik 5b'ye ait IR spektrumu incelendiğinde, 4b'nin spektrumunda yer alan 1651 cm⁻¹'deki karbonil grubuna ait sinyal ile 3313 cm⁻¹ ve 3293 cm⁻¹'deki -NH₂ ve -NH gruplarına ait sinyallerin kaybolduğu görülmektedir. 2728 cm⁻¹'deki sinyal ise -SH grubuna aittir. Ayrıca 1517 cm⁻¹ ve 1338 cm⁻¹ de -NO₂ grubuna ait gerilme titreşimleri görülmektedir.



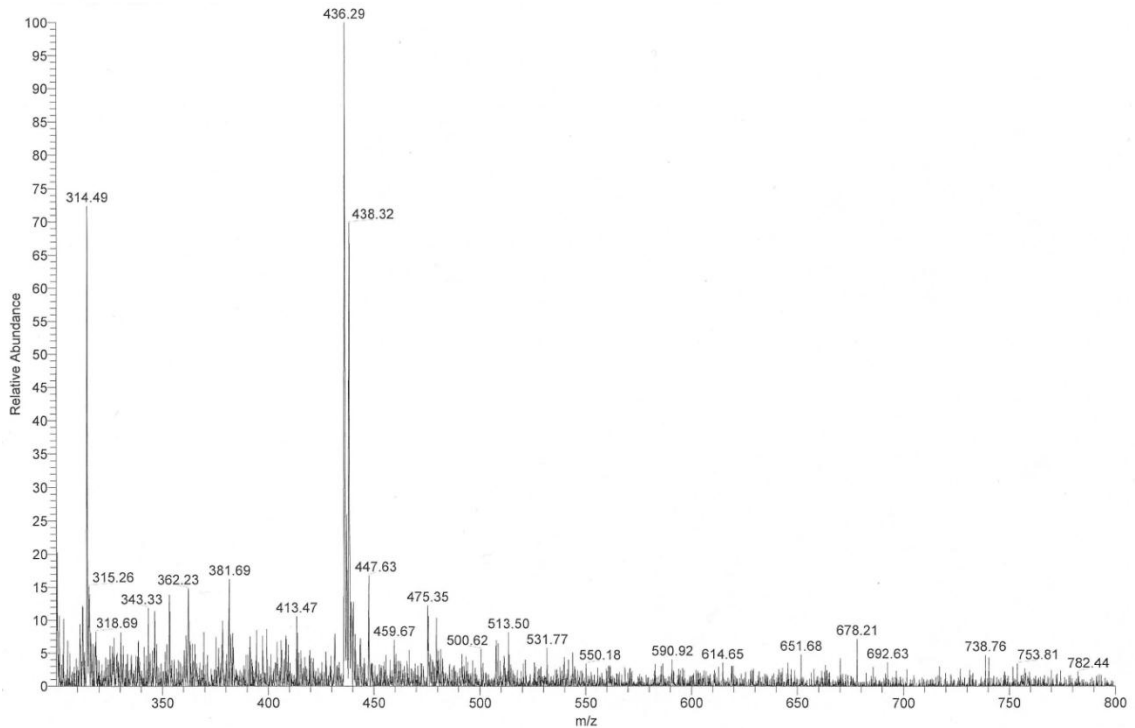
Şekil 110. 5b nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

5b nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 4,48 ppm’de singlet olarak gelen sinyal, benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına, 5,89 ppm’de ve 5,95 ppm’de singlet olarak gelen sinyaller ise benzimidazol halkasına bağlı metilen protonlarına aittir. Bunun yanında, 7,39-8,77 ppm aralığındaki multiplet sinyallerin aromatik hidrojenlere, 10,71 ppm’de singlet olarak gelen sinyalin ise oksadiazol halkasındaki tautomeri sonucu oluşan $-\text{NH}$ grubuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 111. 5b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

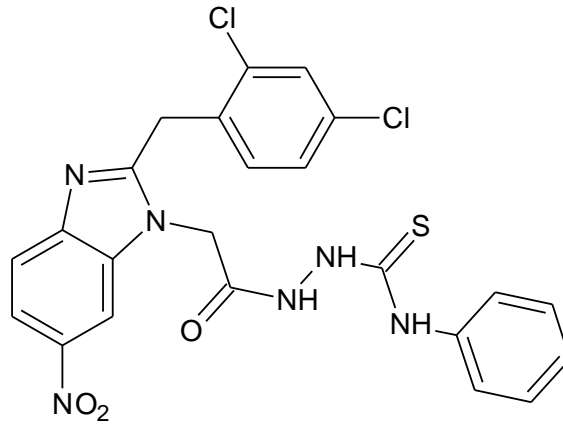
5b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 31,09 ppm'de metilen karbonuna ait sinyal, 39,34 ppm'de ise azot atomuna bağlı metilen karbonuna ait sinyal görülmektedir. Aromatik karbon atomlarına ait sinyaller 108,09 ppm ile 146,99 ppm arasında olup, 157,17 ppm'de benzimidazol halkasındaki C=N grubuna ait sinyal, 159,01 ppm'de oksadiazol halkasındaki C=N grubuna ait sinyal, 178,42 ppm'de ise yine oksadiazol halkasındaki tautomeri sonucu oluşan C=S grubuna ait sinyal görülmektedir.



Şekil 112. Bileşik 5b'nin kütle Spektrumu

Bileşik 5b'nin kütle spektrumunda 436,29'da $[\text{M}+\text{H}]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 5b'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 6b

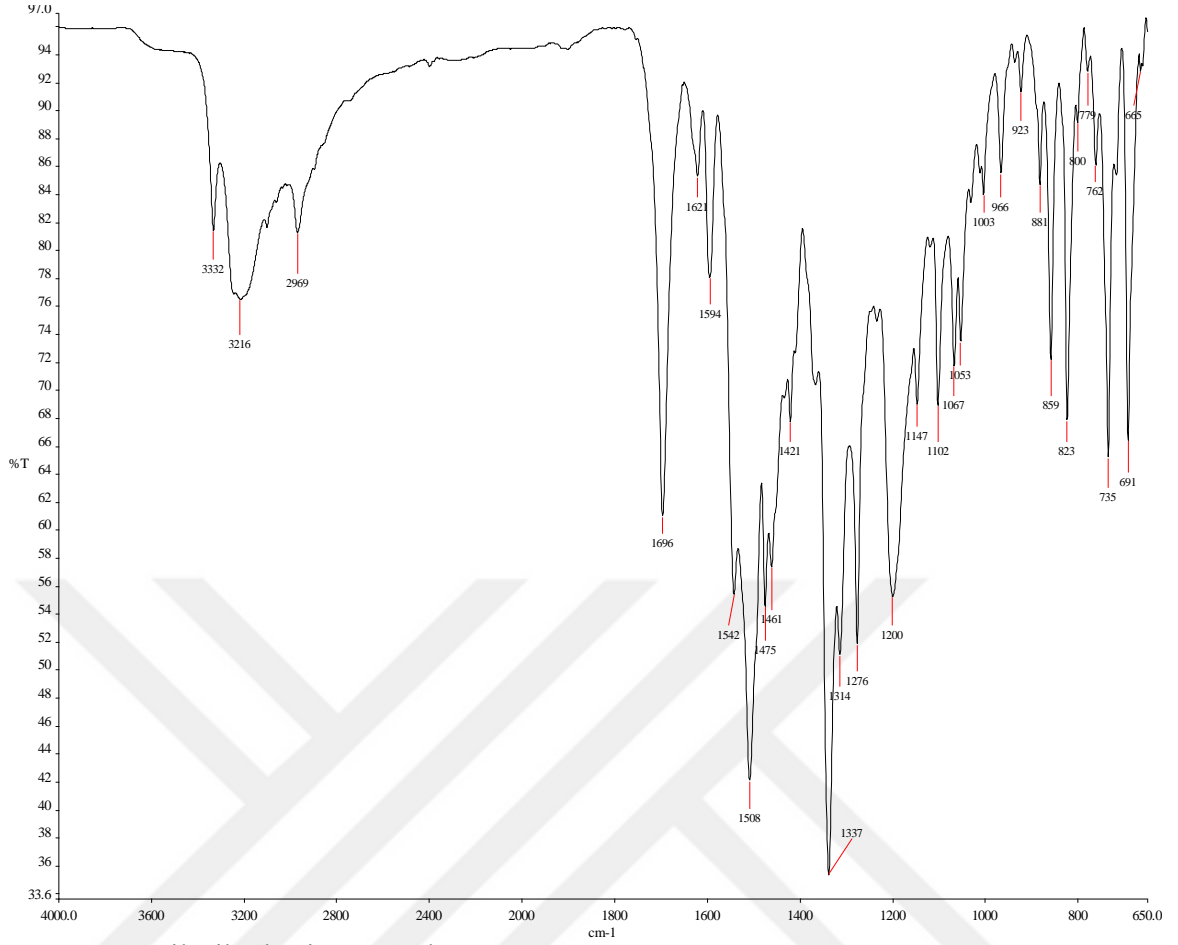


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3332, 3216 (NH), 2969 (Alif-CH), 1696 (C=O), 1594 (C=N), 1508, 1337 (-NO₂), 1200 (C=S), 735, 691 (C-Cl).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 4,43 (s, 2H, CH₂), 5,22, 5,30 (s, 2H, N-CH₂), 7,17-8,66 (m, 11H, Ar-H), 9,73 (s, 1H, NH), 10,59 (s, 1H, NH), 11,03 (s, 1H, NH).

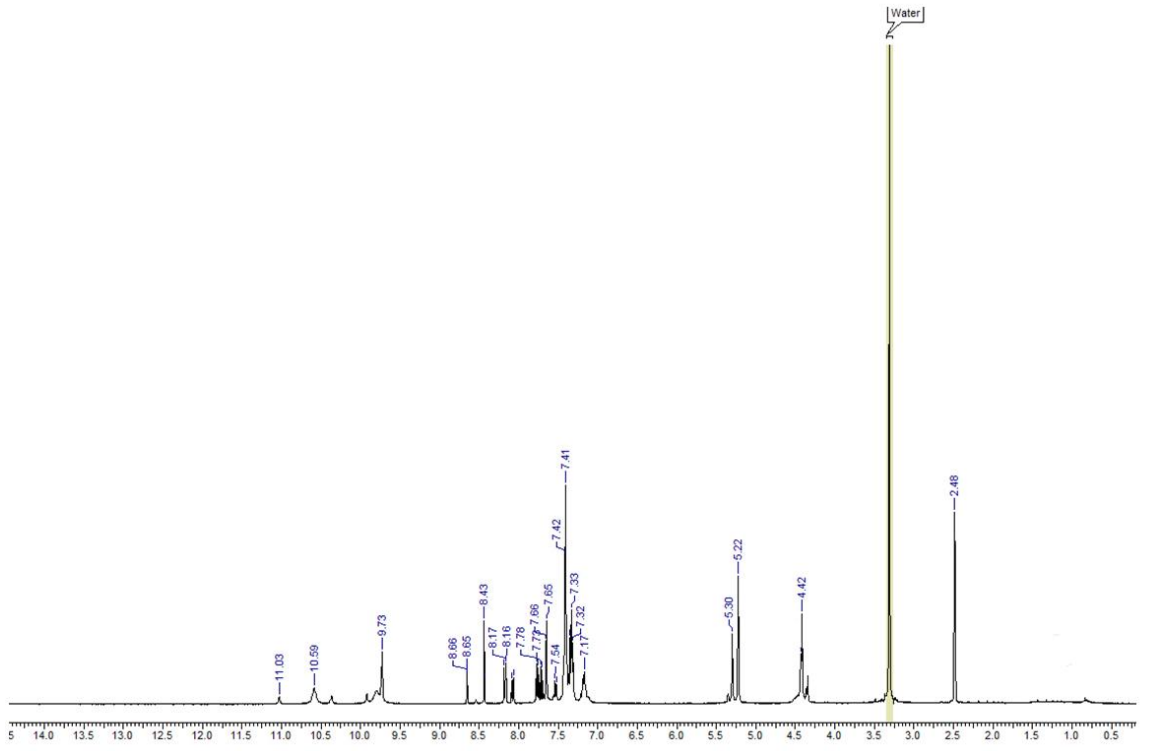
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 31,21 (CH₂), 45,40 (N-CH₂), 111,25, 115,27, 115,93, 117,91, 118,30, 119,33, 127,83, 127,95, 129,20, 132,96, 133,48, 133,77, 133,88, 135,03, 139,32, 140,66, 141,71, 143,01 (Aromatik C), 147,13 (C=N), 157,69 (C=O), 159,11 (C=S).

MS: 529,31[M+H]⁺.



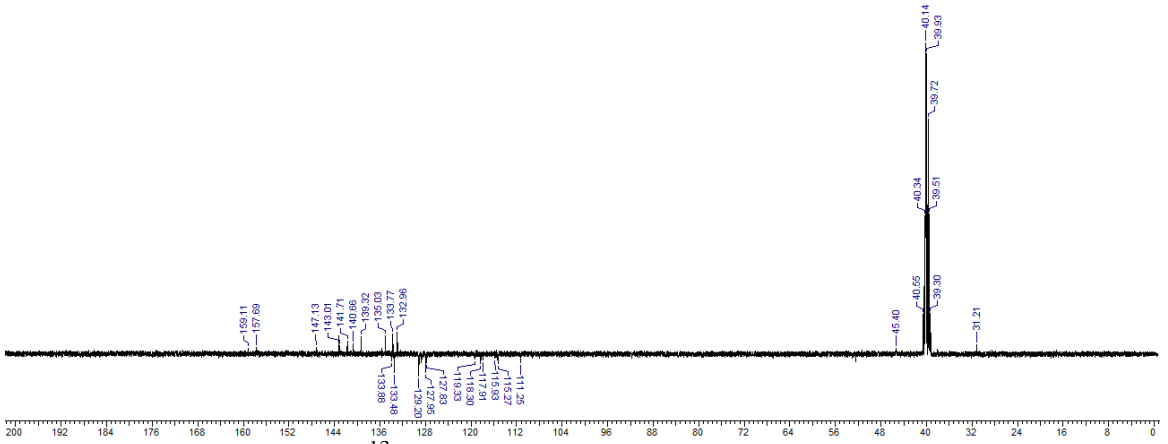
Şekil 113. Bileşik 6b'nin IR Spektrumu

6b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, 3332 cm^{-1} ve 3216 cm^{-1} de $-\text{NH}^+$ lara ait sinyaller mevcuttur. Hidrazit bileşiğinin spektrumunda 1651 cm^{-1} de gelen karbonil grubu sinyalinin ise 1696 cm^{-1} e kaydığı 1200 cm^{-1} de $\text{C}=\text{S}$ grubuna ait sinyalin geldiği görülmektedir. 1508 cm^{-1} ve 1337 cm^{-1} de ise $-\text{NO}_2$ grubuna ait sinyaller mevcuttur.



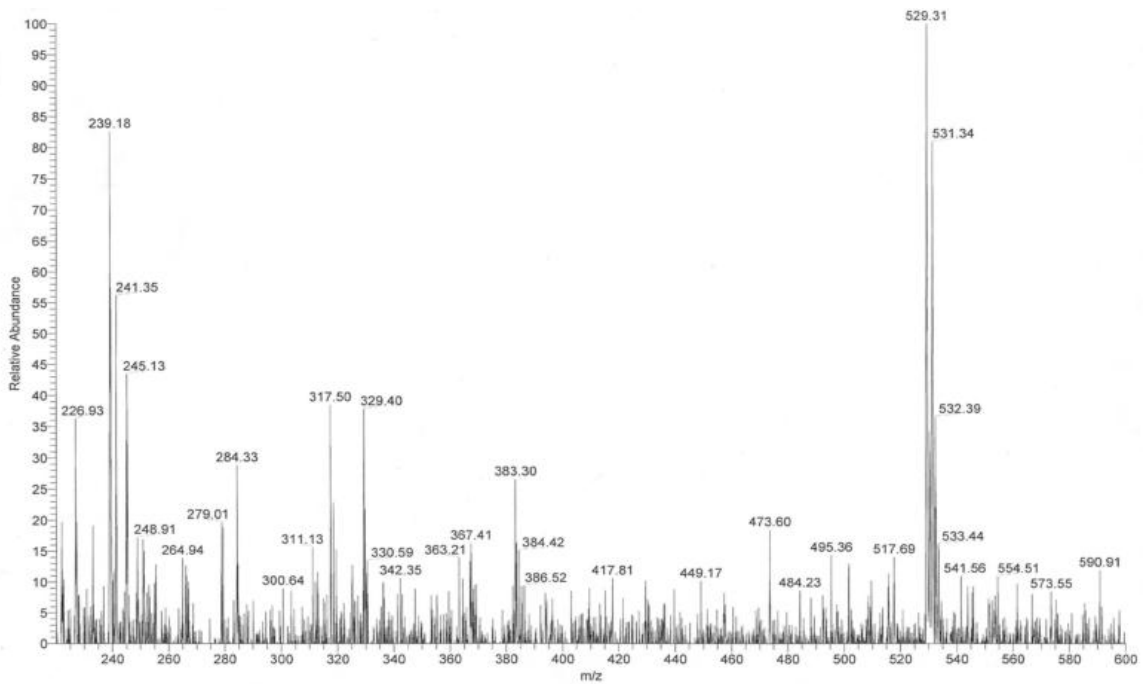
Şekil 114. 6b nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik 6b'ye ait ^1H NMR spektrumunda, 4,42 ppm'de singlet olarak gelen sinyal aromatik halkaya bağlı olan $-\text{CH}_2$ 'ye, 5,22 ppm ve 5,30 ppm'de singlet olarak gelen sinyaller ise benzimidazol halkasına bağlı olan $-\text{CH}_2$ protonlarına aittir. 9,73 ppm'de aromatik halkaya bağlı olan $-\text{NH}$ grubuna, 10,59 ppm'de karbonil karbonuna komşu $-\text{NH}$ grubuna, 11,03 ppm'de ise karbonil karbonuna bağlı $-\text{NH}$ grubuna ait sinyal görülmektedir.



Şekil 115. 6b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

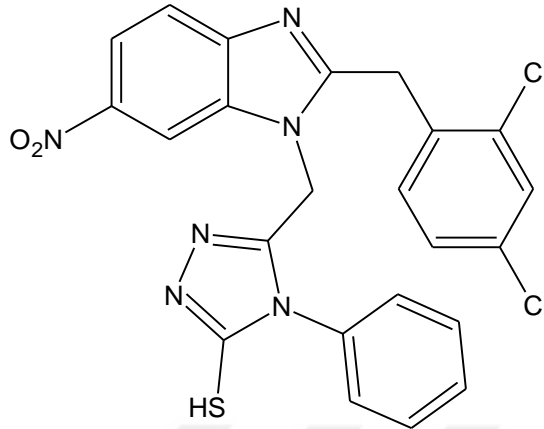
Bileşik 6b'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 31,21 ppm'de gelen sinyalin benzimidazol halkasına bağlı metilen karbonuna, 45,40 ppm'de gelen sinyalin ise fenil grubuna bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. Spektrumdaki 111,25 ppm ile 143,01 ppm arasındaki sinyaller aromatik karbonlara aittir. Ayrıca 147,13 ppm'de gelen sinyal benzimidazol halkasındaki imin karbonuna, 157,69 ppm'deki sinyal karbonil karbonuna, 159,11 ppm'deki sinyal ise C=S' ye ait sinyallerdir.



Şekil 116. Bileşik 6b'nin kütle spektrumu

Bileşik 6b'nin kütle spektrumunda 529,31'de $[\text{M}+\text{H}]^+$ sinyali görülmektedir. Bunun yanında 531,34 ve 532,39'da gelen sinyallerin Cl atomunun izotoplarından kaynaklandığı görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 6b'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 7b

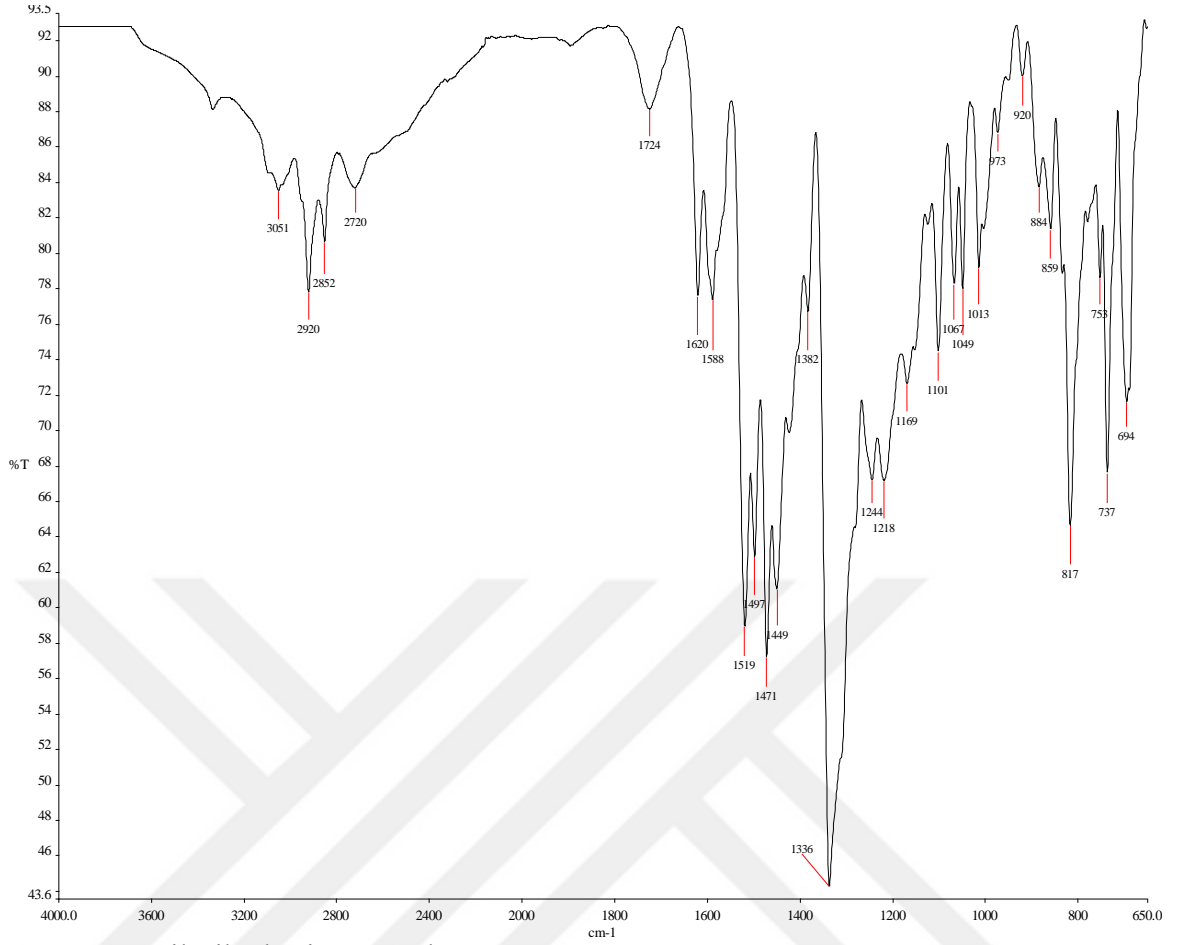


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3051 (Ar-CH), 2920 (Alif-CH), 2720 (SH), 1620, 1588 (C=N), 1519, 1336 (-NO₂), 737, 694 (C-Cl).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,22, 4,37 (s, 2H, CH₂), 5,28, 5,55 (s, 2H, N-CH₂), 7,27-8,43 (m, 11H, Ar-H), 13,89 (s, 1H, SH).

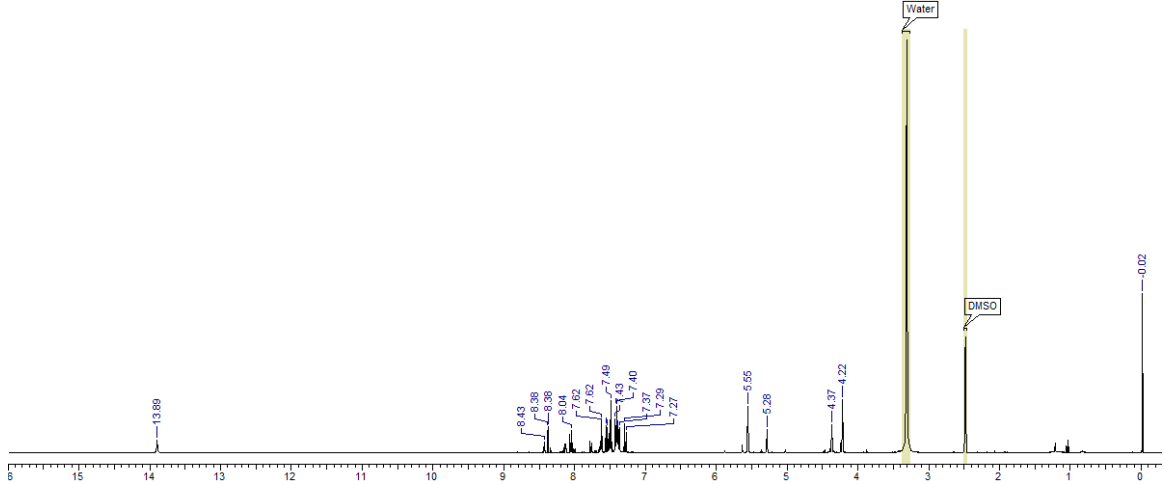
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 30,87 (-CH₂), 45,47 (N-CH₂), 110,58, 111,35, 115,15, 118,29, 119,23, 127,85, 128,46, 129,18, 130,02, 130,27, 132,98, 133,22, 133,35, 134,82, 140,24, 140,58, 141,47, 143,25 (Ar-C), 147,43, 157,01 (C=N), 169,28 (C-SH).

MS: 511,47[M+H]⁺.



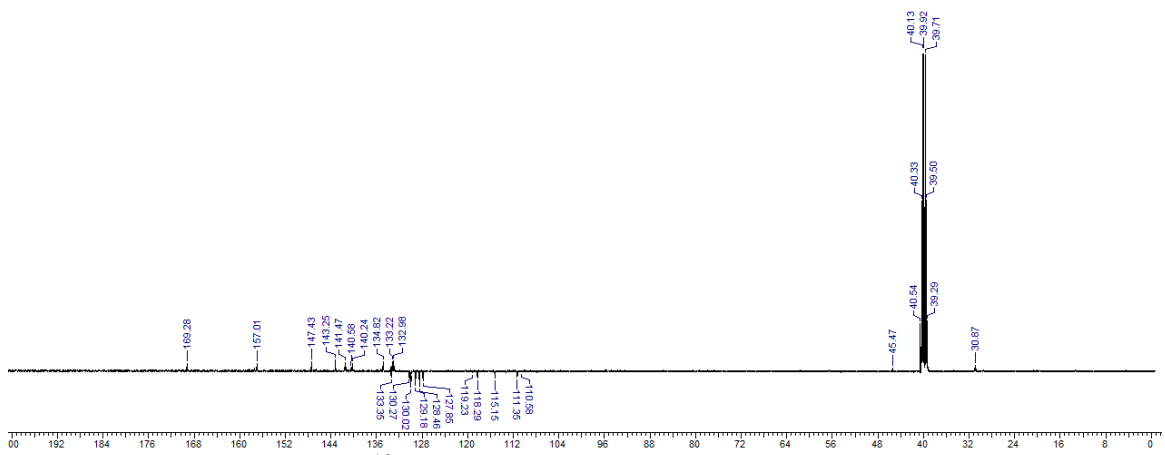
Şekil 117. Bileşik 7b'nin IR Spektrumu

Bileşik 7b'nin IR spektrumu incelendiğinde, halka kapanması sonucu 6b nolu bileşikteki 3332 cm⁻¹ ve 3216 cm⁻¹ deki -NH'lara ait sinyallerin ve 1696 cm⁻¹ deki karbonil grubuna ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. 2720 cm⁻¹ deki sinyal ise -SH grubuna aittir. Bunun yanında 1519 cm⁻¹ ve 1336 cm⁻¹ de -NO₂ grubuna ait gerilme titreşimleri görülmektedir.



Şekil 118. 7b nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

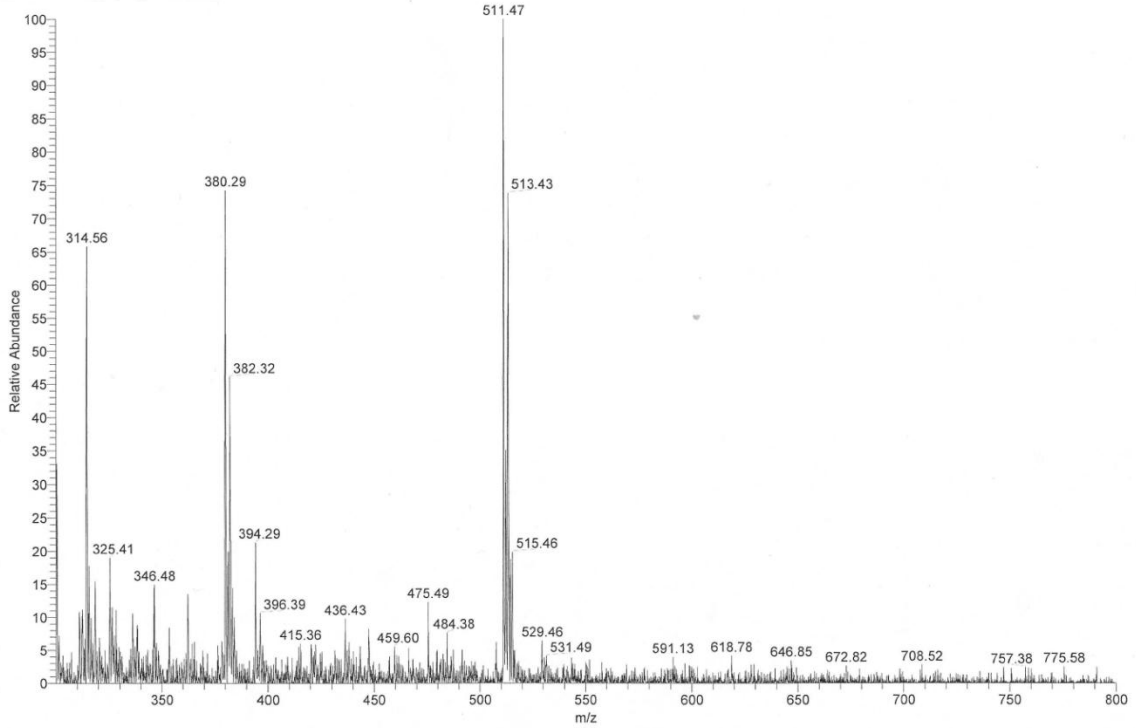
7b nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, 4,22 ppm ve 4,37 ppm’de singlet olarak gelen sinyaller benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına aittir. Aynı şekilde 5,28 ppm ve 5,55 ppm’de singlet olarak gelen sinyaller ise benzimidazol halkasındaki azota bağlı olan metilen protonlarına aittir. Ayrıca 13,89 ppm’de singlet olarak gelen sinyal, triazol halkasına bağlı $-\text{SH}$ grubuna ait olup, spektrum, 6b nolu bileşiğin spektrumuyla karşılaştırıldığında 11,03 ppm, 10,59 ppm ve 9,73 ppm değerlerinde gelen $-\text{NH}$ ’lara ait sinyallerin kaybolduğu görülmektedir.



Şekil 119. 7b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

Bileşik 7b’nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 30,87 ppm’de gelen sinyalin benzimidazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen karbonuna,

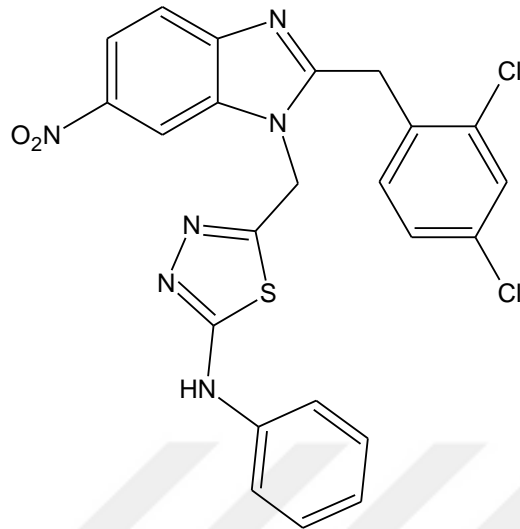
45,47 ppm'de gelen sinyalin ise triazol halkasına bağlı metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 110,58 ppm ile 143,25 ppm arasındaki sinyaller aromatik karbonlara ait olup 147,43 ppm'de benzimidazol halkasındaki C=N, 157,01 ppm'de triazol halkasındaki C=N, 169,28 ppm'de ise triazol halkasındaki C-SH karbonuna aittir.



Şekil 120. Bileşik 7b'nin kütle spektrumu

Bileşik 7b'nin kütle spektrumunda 511,47'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. 513,43'te ve 515,46'da Cl atomunun izotoplarından kaynaklanan sinyaller mevcut olup elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 7b'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 8b

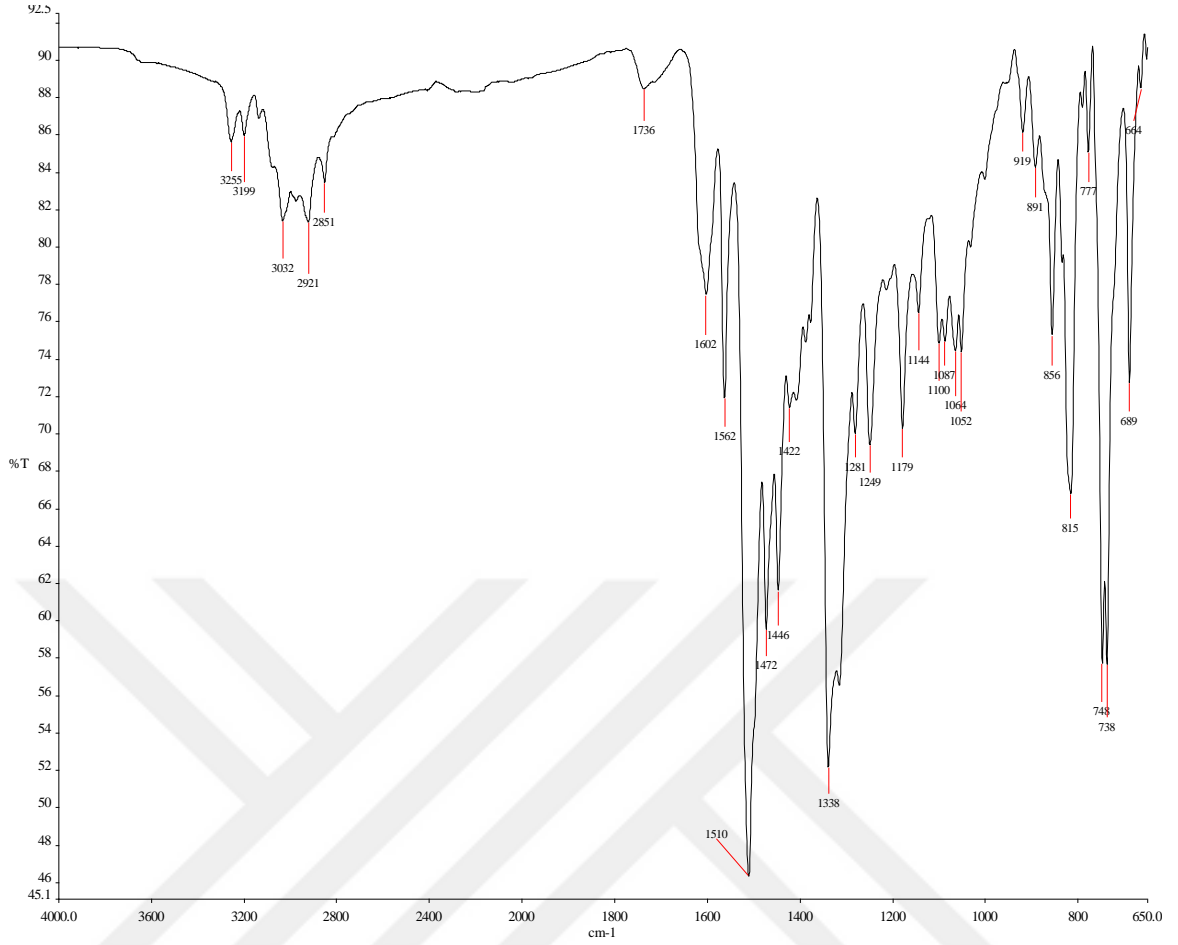


FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3255 (NH), 2921 (Alifatik CH), 1602 (C=N), 1510, 1338 (-NO₂), 748, 689 (C-Cl).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,53 (s, 2H, CH₂), 6,00, 6,08 (s, 2H, CH₂), 6,97-7,61 (m, 8H, Ar-H), 7,72-8,77 (m, 3H, NO₂-Ar-H) 10,34 (s, 1H, NH).

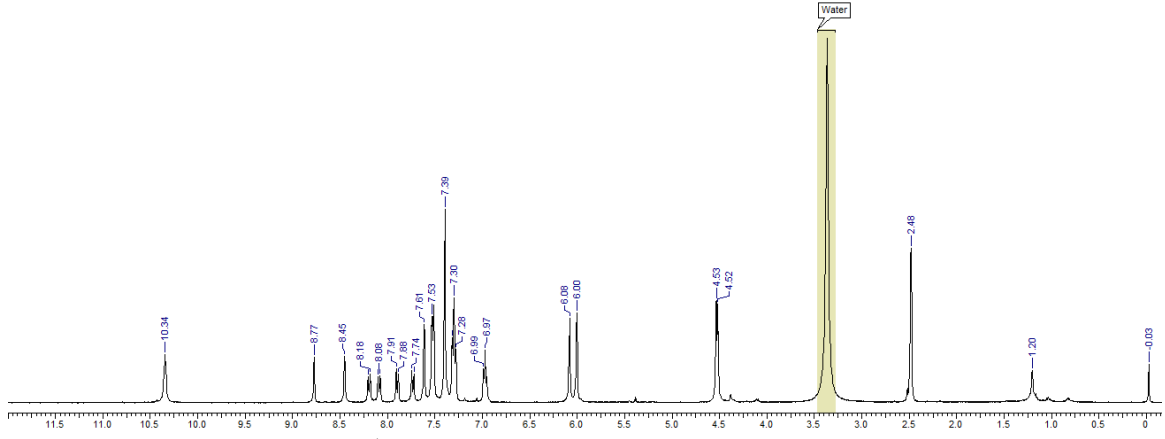
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 31,46 (CH₂), 42,39 (N-CH₂), 107,93, 111,38, 117,90, 118,19, 122,54, 127,90, 129,21, 129,52, 133,52, 133,02, 134,93, 139,93, 140,75, 143,23, 143,50 (Ar-C), 147,14 (C=N_{benzimidazol}), 154,04 (C=N_{tiyadiazol}), 165,73 (C-NH).

MS: 511,39[M+H]⁺.



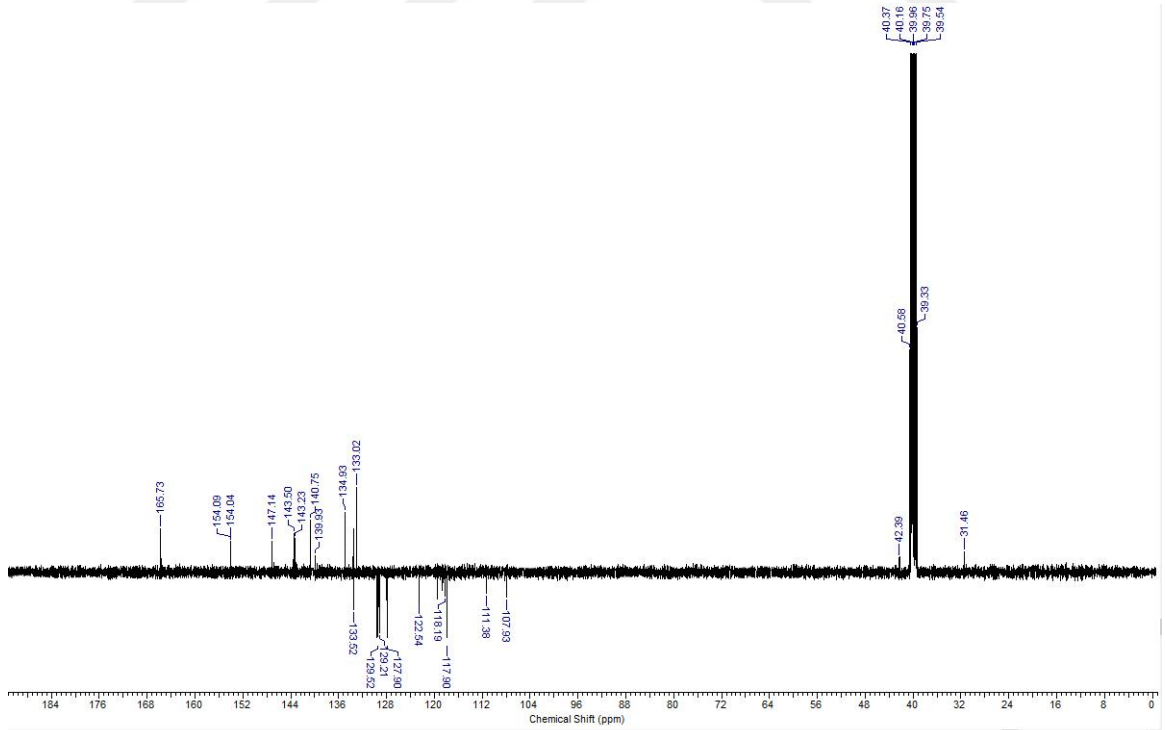
Şekil 121. Bileşik 8b'nin IR Spektrumu

8b nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, 3255 cm^{-1} de -NH grubuna ait sinyal görülmektedir. Ayrıca halka kapanması sonucunda 6b nolu bileşikteki 1696 cm^{-1} deki karbonil grubuna ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. 1602 cm^{-1} 'deki sinyal ise C=N grubuna aittir. 1510 cm^{-1} ve 1338 cm^{-1} deki sinyaller ise $-\text{NO}_2$ grubuna aittir.



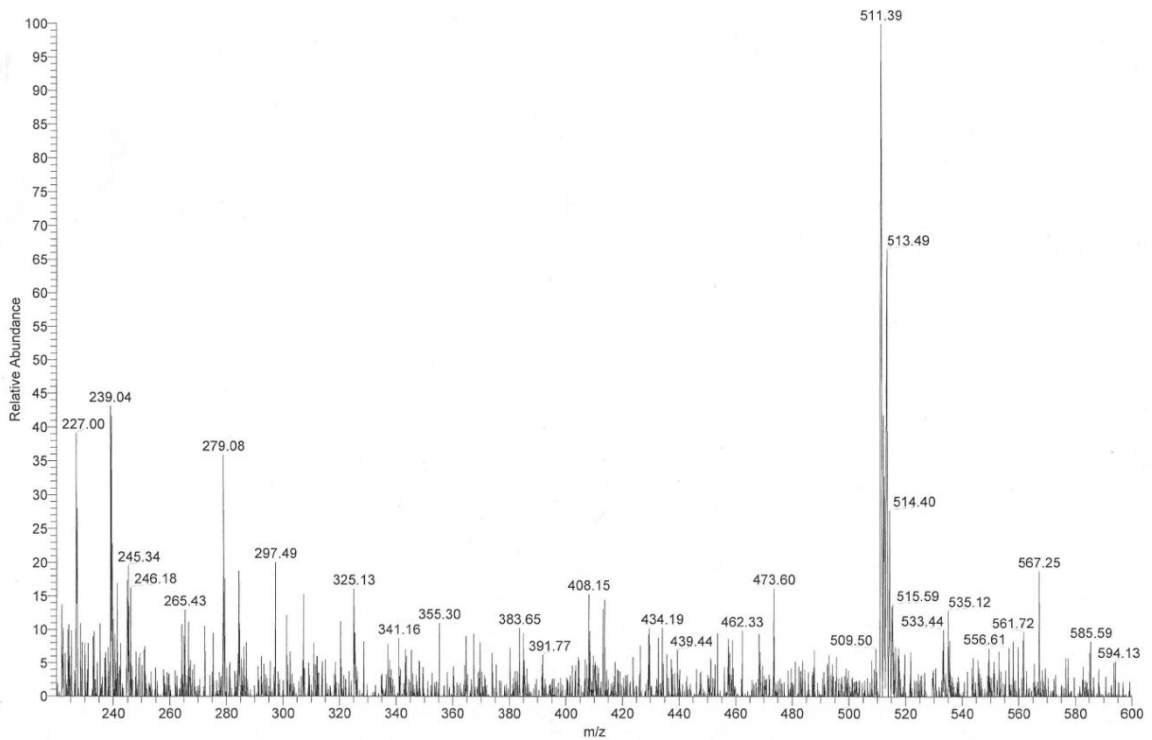
Şekil 122. 8b nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

Bileşik 8b'nin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 4,53 ppm'de benzimidazol ve aromatik halka arasındaki metilen protonlarına ait sinyal, 6,00 ppm ve 6,08 ppm'de azot atomuna bağlı metilen protonlarına ait singlet sinyaller görülmektedir. 6,97-7,61 ppm aralığı aromatik hidrojenlere, 7,72-8,77 ppm aralığındaki multipler ise $-\text{NO}_2$ grubunun bağlı olduğu aromatik halka hidrojenlerine aittir. Bunun yanında 10,34 ppm'deki sinyal ise $-\text{NH}$ grubuna aittir.



Şekil 123. 8b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

8b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 31,46 ppm'de metilen karbonuna ait sinyal, 42,39 ppm'de ise azot atomuna bağlı metilen karbonuna ait sinyal görülmektedir. 107,93 ppm ile 143,50 ppm aralığındaki sinyaller aromatik karbon atomlarına aittir. Ayrıca spektrumda 147,14 ppm'de yer alan sinyal benzimidazol halkasındaki C=N grubuna, 154,04 ppm'de tiyadiazol halkasındaki C=N grubuna, 165,73 ppm'de ise -NH grubunun bağlı olduğu tiyadiazol halkasındaki karbon atomuna ait sinyaller görülmektedir.



Şekil 124. Bileşik 8b'nin kütle spektrumu

Bileşik 8b'nin kütle spektrumunda 511,39'da $[\text{M}+\text{H}]^+$ sinyali görülmektedir. Bunun yanında 513,49 ve 514,40'ta gelen sinyallerin Cl atomunun izotoplarından kaynaklandığı görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 8b'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

3.1. Biyolojik Bulgular

Sentezlenen maddelerin Antimikrobiyal Aktiviteleri, Pankreatik Lipaz İnhibisyonları ve α -Glukozidaz İnhibisyonları incelenmiş ve bulgular aşağıda paylaşılmıştır.

3.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite sonuçları

Sentezlenen bileşikler *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* mikroorganizmalarına karşı test edildi. Elde edilen sonuçlara göre genel olarak, sentezlenen bileşiklerin düşük etkinliğe sahip oldukları belirlendi (Tablo 5). Bileşiklerin Gram negatif bakterilere karşı herhangi bir etkinliği gözlenmedi. Bileşik 6b'nin *S. cerevisiae*'ye karşı önemli inhibisyona neden olduğu fakat standart olarak kullanılan Flukonazol kadar etkili olmadığı tespit edildi. Bileşik 3b'nin *Mycobacterium smegmatis*'e karşı 14 mm, 6b'nin de *Staphylococcus aureus*'a karşı 14 mm inhibisyon zonu oluşturduğu belirlendi.

Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin 10 mg/mL konsantrasyonlarının test mikroorganizmalarına karşı oluşturdukları inhibisyon zonları (mm)

Bileşik No	E.c*	Y.p.	P.a.	E.f.	S.a.	B.c.	M.s.	C.a.	S.c.
2a	-**	-	-	-	-	-	-	-	-
3a	-	-	-	-	-	-	12	-	-
4a	-	-	-	-	12	-	-	-	-
5a	-	-	-	-	-	-	10	-	-
6a	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7a	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8a	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2b	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3b	-	-	-	-	10	10	14	-	-
4b	-	-	-	-	-	-	10	-	-
5b	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6b	-	-	-	-	14	-	10	8	20
7b	-	-	-	-	-	-	10	-	-
8b	-	-	-	-	-	-	10	-	-
Ampisilin	10	10	18	10	15	35	-	-	-
Streptomisin	-	-	-	-	-	-	25	-	-
Flukonazol	-	-	-	-	-	-	-	25	>25
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*: E.coli: *Escherichia coli*, Y.pseu.: *Yersinia pseudotuberculosis*, P.aer.: *Pseudomonas aeruginosa*, E. fae.: *Enterococcus faecalis*, S.aur.: *Staphylococcus aureus*, B.cer.: *Bacillus cereus*, M.sme.: *Mycobacterium smegmatis*, C.alb.: *Candida albicans*, S.cer.: *Saccharomyces cerevisiae*.

** -: inhibisyon yok.

3.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin α -Glukozidaz İnhibisyonu Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin anti- α -glukozidaz aktiviteleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. İncelenen bileşiklerin farklı seviyelerde α -glukozidaz inhibisyonuna

sebepler olduğu, bunlar arasında 5a, 6a, 8a, 3b, 6b ve 7b numaralı bileşiklerin çok iyi inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 6). Bu bileşikler arasında 5a ve 3b'nin test edilen bileşikler arasında daha yüksek etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir (IC_{50} değerleri $36,93 \pm 2,93$ ve $50,45 \pm 14,53$). α -glukozidaz (sükraz) karbohidratların sindiriminde ve glukoproteinlerin sentezinde önemli bir göreve sahiptir. Bundan dolayı bu enzimin inhibisyonu Tip II diyabet ve HIV enfeksiyonlarında önemli bir rol oynar. Bu inhibitörler diyabetle ilgili bazı şikayetlerin azaltılmasında kullanılabilir. Nişastanın sindirimi sonucu glukoz oluşumunun engellenmesi, glukoz emiliminin geciktirilmesi ve tokluk kan şekeri düzeyinin azaltılması sonucunu ortaya çıkaracaktır. Bunun yanı sıra, α -glukozidaz, viral enfeksiyonlar için temel proteinlerden olan virüs zarf proteinlerinin glikolizasyonunda görev aldığı için bu enzimin inhibisyonu yeni anti-HIV ajanlarının geliştirilmesinde umut vadetmektedir (Panahi vd., 2013). Ayrıca ilaç etken maddesi olarak kullanılan Akarbozun bazı yan etkileri bulunmaktadır. Çalışmamızda sentezlenen bazı bileşiklerin Akarbozdan daha etkin bulunması çalışmanın daha ileriye taşınması gerektiğini düşündürmektedir.

3.1.3. Sentezlenen Bileşiklerin Pankreatik Lipaz İnhibisyonlarının Belirlenmesi

Sentezlenen bileşiklerin pankreatik lipaza karşı etkileri incelenmiştir. Bu bileşiklerden 8a ve 6b'nin önemli derecede inhibisyona neden olduğu belirlenmiştir. Diğer bileşiklerde önemli bir inhibisyon gözlenmemiştir. Test edilen bileşikler arasında 8a en yüksek inhibisyona neden olmuştur ($IC_{50}=2,78 \pm 0,43 \mu M$). Anti-obezite ilacı olarak kullanılan Orlistat $0,3 \mu M$ konsantrasyonda %99,1 inhibisyon sağlamıştır. Orlistat ve sentezlenen bileşiklerin IC_{50} değerleri Tablo 6'da verilmiştir. Orlistat anti-obezite ilacı olarak kullanılan onaylanmış tek ilaçtır fakat bazı yan etkileri vardır (Weigle, 2003; Birari ve Bhutani, 2007). Bu bakımdan daha az yan etkilere sahip yeni bileşiklerin keşfedilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 6. Sentezlenen bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda Pankreatik lipaz ve α-glukozidaza karşı inhibisyonları ve IC₅₀ değerleri

Bileşik No	Pankreatik Lipaz		α-glukozidaz	
	% İnhibisyon	IC ₅₀ (µM)	% İnhibisyon	IC ₅₀ (µM)
2a	54±3	-	-	-
3a	-	-	-	-
4a	-	-	-	-
5a	-	-	99±1	36,93±2,93
6a	-	-	96±5	141,17±20,02
7a	-	-	-	-
8a	93±1	2,78±0,43	99±2	158,24±10,41
2b	-	-	-	-
3b	55±8	-	99±1	50,45±14,53
4b	-	-	-	-
5b	-	-	76±3	253,84±7,02
6b	93±2	6,79±2,90	95±1	93,03±20,2
7b	-	-	99±1	200,49±56,51
8b	-	-	-	-
Orlistat	99,1±0,3	0,85±0,04 nM		
Akarboz			83,3 ± 1.5	13,34 ± 1,26

4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Çalışmamızda tek-mod mikrodalga cihazı kullanılarak benzimidazol türevi yeni bileşikler sentezlenmiş, klasik ısıtma ile verim ve süre açısından karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışmanın ilk basamağında literatürde kayıtlı olan etil imido-2,4-diklorofenilasetat (1) bileşiği yine literatürde kayıtlı bir yöntemle sentezlenmiştir (Menteşe vd., 2014).

Çalışmanın ikinci basamağında ise 1 nolu bileşik o-fenilendiamin bileşiğiyle mikrodalga ve klasik yöntem kullanılarak etkileştirilmiş ve halkalaşma reaksiyonu sonucu literatürde kayıtlı 2a bileşiği elde edilmiştir (Chantler vd., 2004). 2a bileşiğinin sentezi, klasik yöntemle bir gecede %91 verimle gerçekleştirilirken, mikrodalga yöntemiyle sentez, %95 verimle 10 dakika gibi kısa bir sürede ilk defa gerçekleştirilmiştir.

Bir sonraki basamakta, bileşik 2a'nın yapısındaki asidik protonun K_2CO_3 eşliğinde etilbromoasetatla yer değiştirme tepkimesi sonucu 3a nolu bileşik elde edilmiştir. Klasik yöntemle gerçekleştirilen sentez verimi bir gece sonunda %70 iken, mikrodalga yöntem kullanıldığında %88'lik verime 15 dakika gibi kısa bir sürede ulaşılmıştır.

Bileşik 3a'dan yola çıkılarak gerçekleştirilen bir sonraki basamakta, hidrazinhidratla bir yer değiştirme tepkimesi sonucu 4a nolu bileşik elde edilmiş, sentez yine hem klasik yöntem hem de mikrodalga yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda klasik yöntemde bir gecede %68 verimle elde edilen bileşik, mikrodalga yöntemi kullanıldığında 10 dakika sonunda %82 verimle gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın beşinci basamağında 4a nolu bileşiğin KOH varlığında CS_2 bileşiğiyle etkileşimi sonucu bir halka kapanması reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve bileşik 5a

sentezlenmiştir. Bu tepkimede klasik yöntemle 24 saat sonunda %65 verim elde edilirken, mikrodalga yöntemiyle 15 dakika sonunda %72 verim elde edilmiştir.

Çalışmanın altıncı basamağında bileşik 4a, fenilizotiyosiyanat ile katılma tepkimesi sonucu 6a bileşiği elde edilmiştir. Klasik yöntemle 4 saatte gerçekleştirilen sentez sonucu verim %85 olup aynı sentez 12 dakikalık mikrodalga uygulaması sonucu %91 verimle gerçekleştirilmiştir.

Bir sonraki basamakta 6a bileşiği, NaOH ile etkileştirilerek halka kapanması reaksiyonu sonucu bileşik 7a sentezlenmiştir. Bileşik 7a'nın sentezinde klasik yöntemle 24 saat sonunda %30 verim elde edilirken, mikrodalga yöntemiyle 20 dakika sonunda %48 verim elde edilmiştir.

Sekizinci adımda ise a serisinin son bileşiği olan 8a nolu bileşik, bileşik 6a'nın H₂SO₄ ile halka kapanması reaksiyonuyla elde edilmiş, etkileşimde buz banyosu kullanıldığından sadece klasik yöntemle sentez gerçekleştirilmiştir. Tepkimede 24 saat sonunda %80 verimle ürün elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmını oluşturan b serisi bileşikleri, 6. konumunda nitro grubu bulduran benzimidazol türevi bileşiklerden oluşmaktadır. Bunun için 1 nolu bileşik, 4-nitro-o-fenilendiamin bileşiği ile etkileştirilerek halkalaşma reaksiyonu sonucu 2b nolu bileşik elde edilmiştir. Sentez, klasik yöntemle bir gecede %89 verimle gerçekleştirilirken, 10 dakikalık sürede mikrodalga yöntemiyle %93 verimle gerçekleştirilmiştir.

Sonraki basamakta yine iki farklı yöntemle 2b bileşiğinin K₂CO₃ eşliğinde etilbromoasetatla yer değiştirme tepkimesi sonucu 3b nolu bileşik elde edilmiştir. Sentez, klasik yöntemle bir gecede %83, mikrodalga kullanılarak 15 dakikada %85 verimle gerçekleştirilmiştir.

Bileşik 3b'nin hidrazin hidratla etkileştirildiği bir sonraki basamakta ise klasik yöntemle bir gecede %96 verimle, mikrodalga yöntemiyle 15 dakikada yine %96 verimle 4b bileşiği elde edilmiştir.

Bir sonraki basamakta, elde edilen hidrazit türevi bileşik KOH eşliğinde CS₂ ile etkileştirilerek halka kapanması reaksiyonu sonucu 5b bileşiği sentezlenmiş, sentez klasik yöntemle 24 saat sonunda %67 verimle sonuçlanırken, mikrodalga yöntemiyle 15 dakikada %75 verimle gerçekleştirilmiştir.

6b bileşiğinin sentezini içeren sonraki adımda ise bileşik 4b'nin fenilizotiyosiyanat ile katılma tepkimesi gerçekleştirilmiş, klasik yöntemle 4 saatte gerçekleştirilen sentez sonucu verim %74 olurken, 15 dakika mikrodalga uygulaması sonunda %85 verim elde edilmiştir.

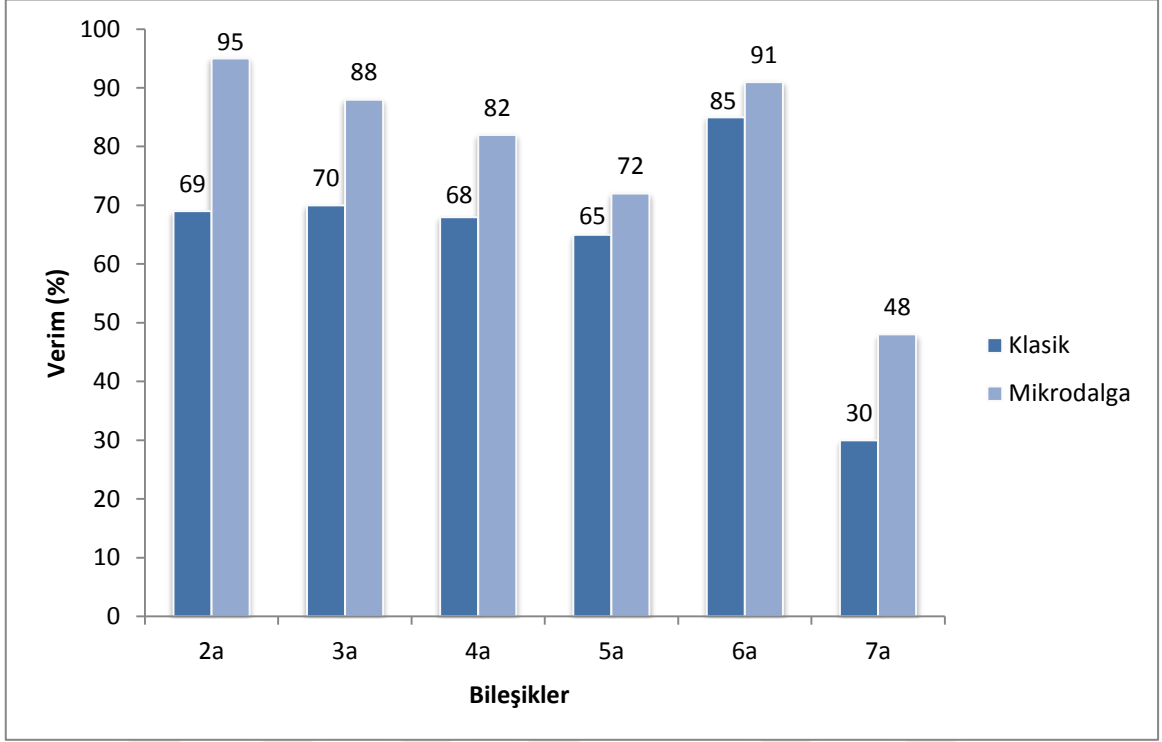
Çalışmanın sonraki basamağında 6b nolu bileşiğin NaOH varlığında halka kapanması reaksiyonu sonucu triazol türevi 7b bileşiği elde edilmiştir. Sentez, klasik yöntemle 24 saat sonunda %67 verimle, mikrodalga yöntemiyle 20 dakikada %79 verimle gerçekleştirilmiştir.

Son basamakta ise klasik yöntemle buz banyosu kullanılarak bileşik 6b'nin H₂SO₄ varlığında halka kapanması reaksiyonu sonucu tiyadiazol halkası içeren 8b bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Tepkimede 24 saat sonunda %86 verimle ürün elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerden 1 nolu bileşik literatüre kayıtlıdır (Menteşe vd., 2014). 2a nolu bileşik ise literatüre kayıtlı olup yeni bir yöntemle sentezlenmiştir (Chantler vd., 2004). Diğer 13 bileşik ise orijinal bileşiklerdir. Özellikle mikrodalgada gerçekleştirilen reaksiyonların yüksek verimli olması, yan ürün oluşumunun az olmasını sağlamış bu nedenle saflaştırma kristallendirme yöntemiyle daha az çözücüyle, kolayca gerçekleştirilebilmiştir. Bu sayede çalışmada daha çevreci bir yaklaşım sergilenmiştir. Yapı aydınlatılmasında IR, MS, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopileri kullanılmıştır. Elde edilen spektroskopik veriler önerilen yapılarla uyum içerisindedir.

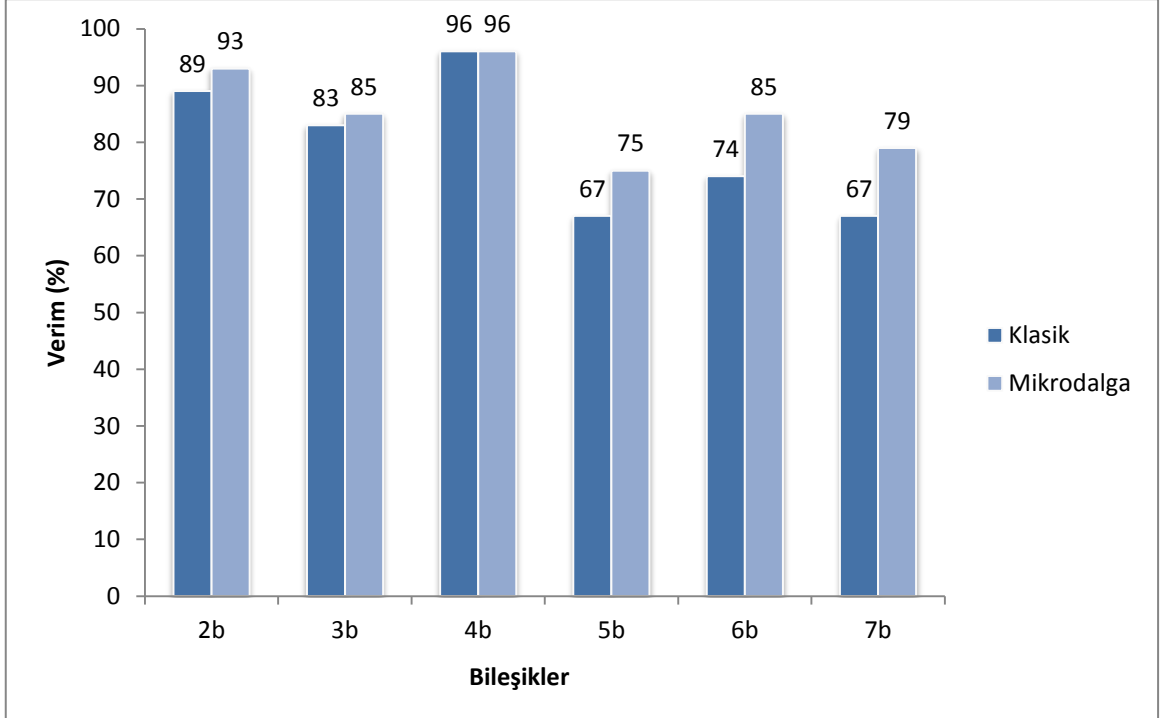
Mikrodalga yöntemle elde edilen bütün bileşiklerin klasik ısıtmaya göre daha kısa sürelerde ve yüksek verimlerle sentezleri mümkün olmuştur.

Şekil 125'te, a serisine ait bileşiklerin mikrodalga ısıtma sonucu verimlerindeki artış görülmektedir.



Şekil 125. Klasik yöntemle mikrodalga destekli sentez yönteminin verim karşılaştırması (a serisi)

Şekil 126’da, b serisine ait bileşiklerin mikrodalga ısıtma sonucu verimlerindeki artış görülmektedir.



Şekil 126. Klasik yöntemle mikrodalga destekli sentez yönteminin verim karşılaştırması (b serisi)

Tablo 7. Klasik yöntemle mikrodalga destekli sentez yönteminin sürelerinin karşılaştırması

Bileşik	Klasik Yöntem	Mikrodalga Yöntemi
2a	12 saat	10 dakika
3a	12 saat	15 dakika
4a	12 saat	10 dakika
5a	24 saat	15 dakika
6a	4 saat	12 dakika
7a	24 saat	20 dakika
8a	24 saat	-
2b	12 saat	10 dakika
3b	12 saat	15 dakika
4b	12 saat	15 dakika
5b	24 saat	15 dakika
6b	4 saat	20 dakika
7b	24 saat	15 dakika
8b	24 saat	-

Tez çalışması kapsamında elde edilen bileşiklerin çeşitli biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bu amaçla ilk olarak antimikrobiyal aktivite sonuçları incelendiğinde genel olarak düşük etkinliğe sahip oldukları görülmüştür.

Bileşiklerin α -glukozidaz aktivite sonuçlarına bakıldığında ise 5a, 6a, 8a, 3b, 6b ve 7b nolu bileşiklerin çok iyi inhibisyon gösterdiği, bunlar arasında ise 5a ve 3b'nin en yüksek aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.

Sentezlenen bileşiklerin pankreatik lipaza karşı etki sonuçları incelendiğinde 8a ve 6b'nin önemli derecede inhibisyona neden olduğu gözlenmiş, en yüksek inhibisyona ise 8a'nın neden olduğu görülmüştür.

5. ÖNERİLER

Farmakolojik açıdan önem taşıyan benzimidazol türevi bileşiklerin çok farklı fizyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle –SH ve –NH gibi fonksiyonel grup taşıyan bileşiklerin çok daha yüksek biyolojik aktivite gösterdiği görülmektedir. Bu nedenle elde edilen bileşiklerin farklı biyolojik incelemelerinin yapılması önemli sonuçları ortaya çıkarabilir. Bunun yanına farklı fonksiyonel gruplara sahip bu bileşikler çeşitli disiplinler arası çalışmalar için uygun çıkış maddesi potansiyeline sahiptir.

Mikrodalga destekli sentez yöntemiyle, reaksiyonların daha kısa sürede ve daha yüksek verimle gerçekleşmesi sağlanmıştır. Bu sayede az miktarda kimyasal kullanımıyla sonuca gidilmiştir. Çalışmamızda mikrodalga destekli sentez yönteminin klasik ısıtma yöntemlerine göre her açıdan daha avantajlı olduğu bir kez daha doğrulanmıştır.

Tip II diyabet tedavisinde kullanılan Akarbus'un ve anti-obezite ilacı olarak kullanımı onaylanmış tek ilaç olan Orlistat'ın çeşitli yan etkilerinin olması, daha yüksek aktivite gösteren bileşiklerin biyolojik ve farmakolojik açıdan incelemelerinin yapılması ve çalışmanın daha ileri aşamaya taşınması gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Acheson, R. M., King, F. E., Spensley, P. C., 1947.** Benzimidazoles Related to Paludrine. *Nature*, 160, 53.
- Agh-Atabay, N. M., Dulger, B., Gucin, F., 2003.** Synthesis and Investigation of Antimicrobial Activity of Some Bisbenzimidazole-Derived Chelating Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 875–881.
- Alamgir, M., Black, D. C. and Kumar, N., 2007.** Synthesis, Reactivity and biological activity of benzimidazoles. *Topics of Heterocyclic Chemistry*, 9, 87-118.
- Baghurst, D. R., Mingos, D. M. P., 1992.** Superheating Effects Associated with Microwave Dielectric heating. *Journal of the Chemical Society, Chemistry Communications*, 674-677.
- Başarır M., 2006.** N-Süstitüe pirol türevlerinin mikrodalga etkisi altında sentezi. Yüksek Lisans tezi. Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Benno, Y., Endo, K., Shirogamin, N., Mitsuoka, T., 1988.** Effects of Two α -Glucosidase Inhibitors, Acarbose, and BAY-m-1099, on Intestinal Microflora, Cholesterol and Serum Lipids of Rats. *Bifidobacteria Microflora*, 72(2), 75-85.
- Birari, R. B., and Bhutani, K. K., 2007.** Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discovery Today*, 12, 879-889.
- Bürli, R. W., Mcminn, D., Kaizerman, J. A., Hu, W., Ge, Y., Pack, Q., Jiang, V., Gross, M., Garcia, M., Tanaka, R., Moser, H. E., 2004.** DNA binding ligands targeting drug-resistant Gram-positive bacteria. Part 1: Internal benzimidazole derivatives, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1253-1257.
- Büyükdevrim, S., 1989.** Diabetes Mellitus I. 1, T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınları, İstanbul, 29-87.
- Caddick, S. and Fitzmaurice, R., 2009.** Microwave enhanced synthesis. *Tetrahedron* 65, 3325–3355.
- Chantler, T., Perrin, V. L., Donkor, R. E., Cawthorne, R. S., Bowen, R. D., 2004.** Proximity effects in the electron impact mass spectra of 2-substituted benzazoles. *International Journal of Mass Spectrometry*, 236, 65-80.
- Chhonker Y. S., Veenu B., Hasim S. R. and Kumar D., 2009.** Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some New 2-Phenyl benzimidazoles Derivatives and Their Schiff's Bases. *E-Journal of Chemistry*, 6, 342-346.
- Collins, M. J., 2001.** Drug Discovery at the Speed of Light. *R&D Magazine*, 57–59.

- Corbin, A. E., Pugsley, T. A., Akunne, H. C., Whetzel, S. Z., Zoski, K. T., Georgic, L. M., Nelson, C. B., Wright, J. L., Wise, L. D., Heffner, T. G., 1998.** Pharmacological Characterization of PD 152255, a Novel Dimeric Benzimidazole Dopamine D₃ Antagonist. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 2, 487-493.
- Crisostomo, V. M. B., 2008.** New synthetic routes to catalytically active manganite, KOMS₂ and KOMS₂ / SiO₂ and a preliminary study on the use of a continuous flow microwave technique in the synthesis of nanosized manganese and cerium oxides and cobalt and iron oxyhydroxides. University of Connecticut.
- Çelik, S., 2006.** Heterosiklik Süstitüe Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Çolak, D., 1999.** Antimikrobiyal İlaçlar ve Etki Mekanizması. Ankara: Güneş Basımevi. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ustaçelebi, Ş. (Ç. Ed.), 81-89.
- Elian, N., Bemsimon, C., Chapa, O., Bethoux, J., Cugnenc, P., Altman, J., 1996.** Pancreatic Transplantation in Experimental Non-Insulin Dependent Diabetic Rats, *Transplantation*, 61, 696-700.
- El Kihel, A., Benchidmi, M., Essassi, E. M., and Danion-Bougot, R. 1999.** Halogenation of Substituted Benzimidazoles. Nitration of the Resulting Halobenzimidazoles, *Synthetic Communication*, 29, 387-397.
- Ersoy, L., Pala, Ö., Şar, F., Şencan, S., Yağız, O., Yenigün, M., 1995.** Her Yönü ile Diyabetes Mellitus. *Yenigün, M., Haseki Hastanesi Vakfı, İstanbul*, 9-297.
- Ertürk, A., 2007.** Bazı Sülfamitlerin Sentezinde Mikrodalga Kullanımı. Doktora Tezi, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Garcia, M.T., and Heras, F. G. D., 1981.** Medicinal Chemistry advances, Pergamon Press, 5. Edition, 69.
- Gedye, R., Smith, F. E. and Westaway, K. C., 1988.** The rapid synthesis of organic compounds in microwave ovens. *Canadian Journal of Chemistry*, 66, 17-26.
- Ghosh, P. K., Saxena, R. K., Gupta, R., Yadav, R. P. and Davidson, S., 1996.** Microbially-produced lipases: production and applications. *Science progress*, 79(2), 119-157.
- Göker, H., Terbizli, E., 1996.** Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazole-5(6)-Carboxamides and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. *Il Farmaco*, 51(1), 53- 58.
- Göker, H., Tunçbilek, M., Ayhan, G., Altanlar, N., 1998.** Synthesis of some new benzimidazolecarboxamides and evaluation of their antimicrobial activity. *Farmaco*, 51(1), 53-58.

- Göker, H., Tunçbilek, M., Süzen, S., Kuş, C., Altanlar, N., 2001.** Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New N-Substituted carboxyamido-1H-benzimidazole Derivatives, *Pharmaceutical & Medicinal Chemistry*, 334, 148-152.
- Grimmet, M. R., 1997.** Best Synthetic Methods-Key Systems and Functional Groups, Imidazole and Benzimidazole Synthesis. Series Editor, Menth-Cohn O. Academic Pres, Inc, San Diego, California, 19-88, s.
- Gustavo, A. S. G., 2010.** Microwave-assisted synthesis, characterization, and photophysical properties of new rhenium(I) pyrazolyl-triazine complexes. University of North Texas.
- Güven M., 2000.** Benzimidazol Türevlerinin Sentezi Ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Hayes L. B., 2002.** Microwave synthesis chemistry at the speed of light. CEM Publishing, USA, 1-194.
- Hayes L. B., 2004.** Recent advances in microwave- assisted synthesis. *Aldrichimica Acta*, 37, 66-76.
- Hein, D. W., 1957.** The use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiozoles, *Journal of American Chemical Society*, Vol. 79, 427-429.
- Hoebrecker, F., 1872.** Ueber Reductionsprodukte der Nitracetamidverbindungen, *Chemical Reviews*, 5, 920.
- Hofmann K., 1953.** Imidazole and its Derivatives. New York: Interscience Publishers.
- Hoz, A., Ortis, A.D., Moreno, A. and Langa, F., 2000.** Cycloadditions under Microwave Irradiation Conditions: Methods and Applications., *European Journal of Organic Chemistry*, 3659-3673.
- Kahveci B., Yılmaz F., Mentеше E., Özil M. and Alpay Karoğlu Ş., 2014.** Microwave-Assisted Synthesis of Some Novel Benzimidazole Derivatives Containing Imine Function and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51, 982-990.
- Kahveci B., Mentеше E., Özil M., Ülker S. and Ertürk M., 2013.** An efficient synthesis of benzimidazoles via a microwave technique and evaluation of their biological activities. *Monatsh Chemistry*, 144, 993–1001.
- Kappe, C. O., 2002.** High-speed combinatorial synthesis utilizing microwave Irradiation, *Current Opinion in Chemical Biology*, 6, 314-320.

- Kappe, C. O. and Dallinger, D., 2008.** The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 51-63.
- Kawai, K., Suzuki, S., Murayama, Y., Watanabe, Y., Yamashita, K., 1991.** Comparison of β -Cell Function After Long-Term Treatment With Eith Either Insulin Plus Gliclazide or Gliclazide in Neonatal Streptozotonicin-Induced Non-Insulin-Dependent Diabetic Rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 12, 163-172.
- Kharissova, O. V., Kharisov, B. I. and Mendez, U. O., 2011.** Microwave-assisted synthesis of coordination and organometallic compounds. *Universidad Autonoma de Nuevo Leon, Monterrey, Mexico*, 17, 345-390.
- Kumar, R. and Joshi, Y. C., 2007.** Mild and Efficient One Pot Synthesis of Imidazolines and Benzimidazoles from Aldehydes. *E-Journal of Chemistry*, 4, 606-610.
- Kurihara, H., Asami, S., Shibata, H., Fukami, H. and Tanaka, T., 2003.** Hypolipemic effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinskaja in lipid-loaded mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26, 383-385.
- Lance Gravatt, G., Baguley, B. C., Wilson, R. W., Baguley, W. C., Wilson, W. R. and Denny, W. A., 1994.** Dna-Directed Alkylating Agents. Syntesis and Antitumor Activity of DNA minor Groove-Targeted Aniline Mustard Analogues of Pibenzimol (Hoechts33258). *Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 4338-4345.
- Li, X. M., Le, G. W., Cheng, J. X., Wang, F. and Shi, Y. H., 2006.** Optimization of microwave-assisted solid-phase oligosaccharides synthesis reaction and analysis of components and structure of synthetic product. *Carbohydrate Polymers*, 64, 408-418.
- Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B. and Westman, J., 2001.** Microwave assisted organic synthesis. *Tetrahedron*, 57, 9225-9283.
- Lin, S. Y., İsome, Y., Stewart, E., Liu, J. F., Yohannes, D., Yu, L., 2006.** Microwaveassisted One Step High-Throughput Synthesis of Benzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, 47, 2883-2886.
- Loewe, H. J., Urbanietz., 1974.** Basisch Substituierte 2,6-Bisbenzimidazolderivatives, Eine Neue Chemotherapeutisch Active Korper Classe (2,6-Bisbenzimidazoles with Basic Substituents a New Class of Chemotherapeutically Active Compounds). *Arzneim- Forsch*, 24, 1927-1933.
- Lu, J., Yang, B., Bai, Y., 2002.** Microwave Irradiation Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles using PPA AS a Catalyst under Solvent-Free Conditions. *Synthetic Communications*, 32, 3703-3709.

- Menteşe, E., Yılmaz, 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.
- Menteşe, E., Ülker S., Kahveci, B., 2015.** Synthesis and study of α -Glucosidase Inhibitory, Antimicrobial and Antioxidant Activities of some Benzimidazole Derivatives Containing Triazole, Thiadiazole, Oxadiazole, and Morpholine Rings. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50(12), 1671-1682.
- Meo, D., Pedini, M. and Ricci, A., 1989.** Nuovi derivati eterociclici ad attività germicida. VI. Sintesi ed attività di nuovi 2-benzossalil-2'-furani e tiofeni, variamente sostituiti in 5 e 5'. *Farmaco*, 44, 475-482.
- Osborne, D. R. D., 1969.** Antibacterial Anilinobenzimidazoles. *Brit. Patent*, 1969; 72, 31797-1970.
- Öztürk, B., 2002.** Lipaz enzimi: Yapısal özellikleri ve uygulama alanları, *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 20-23.
- Panahi, F., Yousefi, R., Mehraban, M. H. and Nezhad, A. K., 2013.** Synthesis of new pyrimidine-fused derivatives as potent and selective antidiabetic α -glucosidase inhibitors. *Carbohydrate Research*, 380, 81-91.
- Park, S. E., Chang, J. S., Hwang, Kim, D. S., Jhung, S. H. and Hwang, J. S., 2004.** Supramolecular interactions and morphology control in microwave synthesis of nanoporous materials. *Catalysis Surveys from Asia*, 8, 91.
- Perreux, L., Loupy, A., 2001.** A Tentative Rationalization of Microwave Effects in Organic Synthesis According to the Reaction Medium and Mechanistic Considerations. *Tetrahedron*, 57, 9199-9223.
- Phillips, M. A., 1942.** Bis-Benzimidazoles. *Journal of the American Chemical Society*, 64, 187.
- Pool, W. O., Harwood, H. J., Ralston, A. W., 1937.** 2-Alkylbenzimidazoles as Derivatives for the Identification of Aliphatic Acids, *Journal of American Chemical Society*, 59, 178-179.
- Podunavac-kuzmanovđc, S. O., Cvetkovic, D. M., 2007.** Antibacterial evaluation of Some Benzimidazole Derivatives and their Zinc(II) Complexes. *J.Serb. Chem. Soc.*, 72(5), 459-466.
- Popova, A., Christov, M., Raicheva, S. and Sokolova, E., 2004.** Adsorption and inhibitive properties of benzimidazole derivatives in acid mild steel corrosion. *Corrosion Science*, 46, 1333-1350.
- Preston, P. N., 1974.** Synthesis Reactions and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles, *Chemical Reviews*, 74, 279-314.

- Ridley, H. F., Spickett, R. G. W., Timmis, G. M., 1965.** A New Synthesis of Benzimidazoles and Aza-analogs. *Journal Heterocyclic Chemistry*, 2, 453-456.
- Roderick, W. R., Nordeen, C. W., Von Esch, A. M., Appell, R. N., 1972.** Bisbenzimidazoles. Potent Inhibitors of Rhinoviruses. *Journal of Medicinal Chemistry*, 15, 655-658.
- Rogers, K. S., and Clayton, C. C., 1972.** The Effects of Ph on benzimidazole Fluorescence. *Analytical Biochemistry*, 48, 199-201.
- Sharma R., Chisti Y., Banerjee U. C., 2001.** Production, purification, characterization, and applications of lipases, *Biotecnology Advances*, 19, 627-662.
- Smith, L. I., Harris, S. A., 1935.** Studies on the Polymethylbenzenes. The Nitration of Pentamethylbenzene and of Hexamethyl and Hexaethylbenzene. *Journal of the American Chemical Society*, 57, 1289-1292.
- Smith, L. I., Moyle, C. L., 1936.** The Jacobsen Reaction, *Journal of the American Chemical Society*, 58, 1-10.
- Strauss, C. R., Trainor, R. W., 1995.** Developments in Microwave-assisted Organic Chemistry. *Review Aust. J. Chem.*, 48, 1665-1692.
- Swartz, M. N., 1994.** Hospital-acquired Infections: Diseases with Increasingly Limited Therapies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 2420-2427.
- Taylor, M., Atri, B. and Minhas, S., 2005.** Developments in microwave chemistry. *Evalueserve*, 1-50.
- Tomlin, C., 1994.** The Pesticide Manual, 10th Edition, British Crop Protection Council Royal Society of Medicine, 771.
- Townsend, L. B. and Wise, D. S., 1990.** The Synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles. *Parasitology Today*, 6, 107-112.
- URL-1, 2015.** <http://en.wikipedia.org/wiki/Benomyl> (9 August 2015).
- Varma, R. S., 2001.** Solvent-free Accelerated Organic Syntheses using Microwaves, *Pure and Applied Chemistry*, 73, 193-198.
- Velik, J., Baliharova, V., Frink-Gremmels, J., Bull, S., Lamka, J. and Skalova, L., 2004.** Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. *Research in Veterinary Science*, 76, 95-108.
- Verger, R., 1997.** Interfacial Activation of Lipases: Facts and Antifacts. *Trends in Bioscience and Technology*, 15, 32-37.

- Voutchkova, A., 2009.** Novel synthetic method for N-heterocyclic carbene transition metal complexes and new green catalytic applications. Yale University.
- Wang, Y., Sarris, K., Sauer, D. R., Djuric, S. W., 2006.** A Simple and Efficient One Step Synthesis of Benzoxazole and Benzimidazoles from Carboxylic Acids. *Tetrahedron Letters*, 47, 4823-4826.
- Weigle, D. S., 2003.** Pharmacological Therapy of Obesity: Past, Present, and Future. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 (6), 2462-2469.
- Wright, J. B., 1951.** The Chemistry Of The Benzimidazoles. *Chemical Reviews*, 48 (3), 397-541.
- Yilmazer-Musa, M., Griffith, A., Michels, A. J., Schneider, E., Frei, B., 2012.** Grape seed and tea extracts and catechin 3-gallates are potent inhibitors of alpha-amylase and alpha-glucosidase activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60 (36), 8924–8929.
- Zomorodi, K., and Houston, J. B., 1995.** Effect of omeprazole on diazepam disposition in rat: In vitro and in vivo studies. *Pharmacological Research*, 12, 1642-1646.

ÖZGEÇMİŞ

Semiha YILMAZ ETLİK, 1979 yılında Trabzon-Sürmene’de doğdu. İlk ve orta öğretimini Sürmene’de tamamladı. 2001 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü’nden mezun oldu. 2002 yılında Kimya Öğretmeni olarak göreve başladı. 2013 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Samsun Bafra Anadolu İmam Hatip Lisesi’nde görev yapmaktadır.

