

**NİFUROKSAZİT ANALOGLARI İÇEREN
YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ ve ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI
Ulviye ACAR**

Yüksek Lisans Tezi

**NİFUROKSAZİT ANALOGLARI İÇEREN
YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ ve ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ulviye ACAR

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Eskişehir, Haziran 2015

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY

Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 1502S060).

Jüri ve Enstitü Onayı

Ulviye ACAR'ın 'NİFUROKSAZİT ANALOGLARI İÇEREN YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ ve ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI' başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans Tezi, 24.06.2015 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Mehmet ALP Ankara Üniversitesi	
Üye	Yard. Doç. Leyla YURTTAŞ Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
26.05.2015 tarih ve14..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Dilek AK
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Ulviye ACAR
Doğum tarihi ve yeri : 01.12.1987, Konak
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresleri : Şirintepe mah. Kısmetliler sok. Birlik apt.
No:1 Daire:4/ ESKİŞEHİR
Telefon Numarası : 05454914509

Eğitim Durumu

İlkokul : Ali Rıza Efendi İlköğretim Okulu (1999)
Ortaokul : Buca Orta okulu (2002)
Lise : Karatay Lisesi (2006)
Lisans : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
(2013)
Yabancı Diller : İngilizce (iyi)

Mesleki Deneyim

Staj yapılan kurumlar : Açelya Eczanesi (2009), Nur Eczanesi
(2011), Sunay Eczanesi (2012), Eskişehir
Devlet Hastanesi (2013).

Yayınlar

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

Özkay, Y., Yurttaş, L., Mohsen, U. A., Sever, B., Hussein, W., Öztürk, Ö., Sağlık, B.N., Acar, U., Erdoğan Ö.N., Pekbag, A., Kaplancıklı, Z. A. Study on Thiazoly-Hydrazone Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*, 4(1), 38-42, 2014.

Acar, U., Abu Mohsen U., Özkay Y., Karaca, H., Kaplancikli Z.A., Synthesis and Biological Screening of Some Novel Triazole Derivatives, *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015.

Uluslararası Dergilerde Yayınlanan Makaleler

Yurttaş, L., Özkay, Y., Gençer, H. K., Acar, U. Synthesis of Some New Thiazole Derivatives and Their Biological Activity Evaluation. *Journal of Chemistry*, Doi:10.1155/2015/464379, 2015.

Abu, M. U., Yurttaş, L., Acar, U., Özkay, Y., Kaplancikli, Z. A., Karaca, G. H., & Cantürk, Z. Synthesis and Biological Evaluation of Some New Amide Moiety

Bearing Quinoxaline Derivatives as Antimicrobial Agents. *Drug Research*, 65(5), 266-271, 2015.

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

Acar, U., Özkay, Ü.D., Cantürk, Z. Synthesis and Biological Activity of Some Novel Thiadiazole Derivatives. ICAR, Madrid, 2014.

Acar, U., Özkay, Ü.D., Cantürk, Z. Synthesis Antifungal and Anticholinesterase Activity Evaluation of Some Substituted Carbodithioic Acid (3,4-Disubstituted-Phenylcarbamoyl)-Methyl Esters. ICAR, Madrid, 2014.

Acar, U., Özkay, Ü.D., Cantürk, Z. Antifungal and Acetylcholinesterase Inhibitory Effects of Some Triazole Derivatives. IMPPS-4, İstanbul, 2014.

Acar, U., Özkay, Ü.D. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some Piperazinedithiocarbamate Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors. IMPPS-4, İstanbul, 2014.

Sağlık, B.N., Acar, U., Özkay, Ö. Synthesis and Cholinesterase Inhibitory Potential of New 1-[4-(4-substitutedpiperazine-1-yl)phenyl]-3-phenylprop-2-en-1-one Derivatives. ISOPS, Ankara, 2015.

Levent, S., Sağlık, B.N., Acar, U., Özkay, Ö. Synthesis and Anticholinesterase Activity of Novel Imidazole Derivatives. ISOPS, Ankara, 2015.

Acar, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some Piperazinedithiocarbamate Derivatives as Cholinesterase Inhibitors. ISOPS, Ankara, 2015.

NİFUROKSAZİT ANALOGLARI İÇEREN YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Günümüzde mikrobik enfeksiyonların tedavisinde kullanılan birçok ilaç bulunmasına rağmen, mikroorganizmaların antimikrobiyal etkili ilaçlara kısa sürede rezistans kazanması, istenmeyen yan etkiler, toksik etkiler ve enfeksiyonlara karşı ideal özelliklere sahip kemoterapötik bileşiklerin henüz geliştirilememiş olması nedeniyle bu alandaki çalışmalar halen devam etmektedir. Bu çalışmada Nifuroksazit analogları içeren yeni benzimidazol türevleri sentezlenmiş, spektroskopik analizler ile yapıları doğrulanmış, antimikrobiyal ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen benzimidazol bileşikleri mikrodalga destekli reaksiyonlar sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen türevlerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Kütle spektroskopik verileri ve Elemental analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal ve sitotoksik etkileri *in vitro* aktivite testleri ile belirlenmiştir.

Yapısında 5(6)-florobenzimidazol, hidrazon ve 2-metilfenil grupları taşıyan **C44** kodlu bileşik MİK₉₀ ≤1.95 µg/mL değeri ile *Escherichia coli* O157:H7 ve *Escherichia coli*'ye karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Aynı bileşiğin sitotoksikite testi sonucunda IC₅₀ (CCD 841 CoN (ATCC® CRL-1790™) değerinin MİK₉₀ değerinden 107.81 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, Hidrazon, Nifuroksazit, *Escherichia coli*, Antimikrobiyal

SYNTHESIS OF NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES INCLUDING NIFUROXAZIDE ANALOGES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL EFFECTS

ABSTRACT

Today, although there are a lot of drugs being used for microbial infections, much of the research still has been continued in this area on account of the unsatisfactory status of present treatment of microorganisms, drug side effects, toxic effects and the acquisition by the infecting organisms of the resistance to the present drugs. In this study, new benzimidazole derivatives were synthesized including nifuroxazide analogues, confirmed the structures by spectroscopic techniques, evaluated antimicrobial and cytotoxic effects. These compounds were synthesized by the microwave supported reactions. Structures of them were elucidated by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass spectroscopic data and Elemental analyses results. Antimicrobial and cytotoxic effects of the synthesized compounds were determined by *in vitro* activity tests.

The compound **C44** containing 5(6)-flourobenzimidazole, hidrazone and 2-methylphenyl moiety in its structure exhibited the highest activity against *Escherichia coli* O157:H7 and *Escherichia coli* ATCC 8739 with a MIC₉₀ value of ≤1.95 µg/mL. According to cytotoxicity results of the same compound, it is observed that IC₅₀ (CCD 841 CoN (ATCC® CRL-1790™) value is 107.81 times higher than MIC₉₀ value.

Key words: Benzimidazole, Hydrazone, Nifuroxazide, *Escherichia coli*, Antimicrobial

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın her aşamasında ve hayatımda beni büyük bir sabırla dinleyen, yönlendiren, destekleyen ve tecrübeleriyle beni aydınlatan, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç Dr. Yusuf ÖZKAY'a

Her anımda yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan, yardımlarını benden esirgemeyen melek gibi bir kalbi olan canım arkadaşım Araş. Gör. Begüm Nurpelin SAĞLIK'a

Çalışmalarım süresinde büyük emek sarfeden ve stresli anlarımda beni rahatlatan Uzman Serkan LEVENT'e

Sentezlediğim bileşiklerin aktivite testlerinde ve sitotoksosite testlerinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Zerrin CANTÜRK, Juan Gabriel Bueno SANCHEZ'e

Her zaman bana güç veren, hep yanımda olan, bütün streslerimi sabırla çeken ve benim için çok değerli olan nişanlım Hüseyin ÇEVİK'e

Sevgilerini ve desteklerini tüm hayatım boyunca benden esirgemeyen, bütün kararlarımda maddi ve manevi olarak yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZGEÇMİŞ	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxiii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	7
<i>Benzimidazol</i>	7
<i>Genel Özellikleri</i>	7
Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	12
<i>Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle;</i>	12
<i>o-Nitroarilamin türevlerinden hareketle</i>	12
<i>Dinitrobenzen türevlerinden hareketle</i>	13
<i>o-Fenilendiaminlerden hareketle;</i>	13
<i>Karboksilik asitler, asit anhidritler, esterler ya da amitlerden hareketle</i>	13
<i>Nitrillerle reaksiyonuyla</i>	14
<i>İminoeterler veya iminotiyoeterlerle reaksiyonuyla</i>	14
<i>Aldehit ya da ketonlarla reaksiyonuyla</i>	15
<i>2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla</i>	16
<i>Siyanojenbromür ile reaksiyonuyla</i>	16
Hidrazon	16
<i>Genel Özellikleri</i>	16
<i>Hidrazon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri ve Organik Kimyada Kullanımları</i>	18
<i>Hidrazit-hidrazonların biyotransformasyonları</i>	19
Antimikrobiyal Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzimidazol-Hidrazon ve Benzimidazol-Hidrazit Türevleri	19

GEREÇLER	30
Kullanılan Maddeler	30
Kullanılan Cihazlar	32
YÖNTEMLER	33
Sentez Çalışmaları	33
<i>Metil 4-(5(6)-sübstitüe-1H-benzimidazol-2-il) benzoat (A1, A2) türevlerinin sentezi (Yöntem A)</i>	33
<i>4-(5(6)-Sübstitüe-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asid hidrazid türevlerinin (B1, B2) sentezi (Yöntem B)</i>	33
<i>4-(5(6)-Sübstitüe-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asit sübstitüe ariliden hidrazid türevlerinin (C1-C50) genel sentez yöntemi (Yöntem C)</i>	33
İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması	35
Erime Noktalarının Tespiti	35
Kütle Spektrumlarının Alınması	35
¹H-NMR Spektrumlarının Alınması	35
¹³C-NMR Spektrumlarının Alınması	35
IR Spektrumlarının Alınması	35
Elemental Analizlerin Gerçekleştirilmesi	35
Antimikrobiyal Aktivite Testi (Yöntem D)	35
Sitotoksik Aktivitenin Belirlenmesi (Yöntem E)	36
Hücre sayımları	36
MTT yöntemi	36
BULGULAR ve TARTIŞMA	38
Sentez Çalışmaları	38
<i>4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)metil benzoat (A1)</i>	38
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)metil benzoat (A2)</i>	38
<i>4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asid hidrazid sentezi (B1)</i>	38
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asid hidrazid sentezi (B2)</i>	39
<i>4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(furan-2-il metilen)benzohidrazit (C1)</i>	39
<i>4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-metil-furan-2-il-metilen) benzohidrazit (C2)</i>	44
<i>4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-nitro-furan-2-il-metilen) benzohidrazit (C3)</i>	48
<i>4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(tiyofen-2-il metilen)benzohidrazit (C4)</i>	52

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-metil-tiyofen-2-il metilen) benzohidrazit (C5)	56
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-nitrotiyofen-2-il metilen) benzohidrazit (C6)	60
N'-Benziliden-4-(5(6)-kloro-1H-benzimidazol-2-il) benzohidrazit (C7)	64
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-klorobenziliden) benzohidrazit (C8)	68
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-klorobenziliden) benzohidrazit (C9)	72
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-klorobenziliden) benzohidrazit (C10)	76
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-diklorobenziliden) benzohidrazit (C11)	80
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-nitrobenziliden) benzohidrazit (C12)	84
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-nitrobenziliden) benzohidrazit (C13)	88
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-nitrobenziliden) benzohidrazit (C14)	92
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-florobenziliden) benzohidrazit (C15)	96
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-florobenziliden) benzohidrazit (C16)	100
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-florobenziliden) benzohidrazit (C17)	104
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-diflorobenziliden) benzohidrazit (C18)	108
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-metilbenziliden) benzohidrazit (C19)	112
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-metilbenziliden) benzohidrazit (C20)	116
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-metilbenziliden) benzohidrazit (C21)	120
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-metoksibenziliden) benzohidrazit (C22)	124
4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-metoksibenziliden) benzohidrazit (C23)	128

<i>4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-metoksibenziliden) benzohidrazit (C24)</i>	132
<i>4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-dimetoksibenziliden) benzohidrazit (C25)</i>	136
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(furan-2-il metilen) benzohidrazit (C26)</i>	140
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-metil-furan-2-il-metilen) benzohidrazit (C27)</i>	144
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-nitro-furan-2-il-metilen) benzohidrazit (C28)</i>	148
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(tiyofen-2-il metilen) benzohidrazit (C29)</i>	152
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-metiltiyofen-2-il metilen) benzohidrazit (C30)</i>	156
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-nitrotiyofen-2-il metilen) benzohidrazit (C31)</i>	160
<i>N'-Benziliden-4-(5(6)-floro-1H-benzimidazol-2-il) benzohidrazit (C32)</i>	164
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-klorobenziliden) benzohidrazit (C33)</i>	168
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-klorobenziliden) benzohidrazit (C34)</i>	172
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-klorobenziliden) benzohidrazit (C35)</i>	176
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-diklorobenziliden) benzohidrazit (C36)</i>	180
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-nitrobenziliden) benzohidrazit (C37)</i>	184
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-nitrobenziliden) benzohidrazit (C38)</i>	188
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-nitrobenziliden) benzohidrazit (C39)</i>	192
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-florobenziliden) benzohidrazit (C40)</i>	196
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-florobenziliden) benzohidrazit (C41)</i>	200
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-florobenziliden) benzohidrazit (C42)</i>	204

<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-diflorobenziliden) benzohidrazit (C43)</i>	208
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-metilbenziliden) benzohidrazit (C44)</i>	212
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-metilbenziliden) benzohidrazit (C45)</i>	216
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-metilbenziliden) benzohidrazit (C46)</i>	220
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-metoksibenziliden) benzohidrazit (C47)</i>	224
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-metoksibenziliden) benzohidrazit (C48)</i>	228
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-metoksibenziliden) benzohidrazit (C49)</i>	232
<i>4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-dimetoksibenziliden) benzohidrazit (C50)</i>	236
Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi	240
Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	241
<i>IR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	241
<i>NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	242
<i>¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	242
<i>¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	243
<i>Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	243
<i>Elemental analiz bulgularının değerlendirilmesi</i>	244
Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	244
Sitotoksikite Deneyinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi	246
SONUÇ ve ÖNERİLER	251
KAYNAKLAR	252

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA	
Şekil 1	Yıllara Göre İlaç Direncine Karşı Geliştirilen Antimikrobiyal İlaçlar	2
Şekil 2	Bakterilerin Direnç Geliştirme Mekanizmaları	3
Şekil 3	5-Nitrofuran Yapısı İçeren Bağırsak Antiseptiği İlaçlar	4
Şekil 4	Elde Edilmesi Planlanan Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması	5
Şekil 5	Benzimidazol Molekülünün Yapısı	7
Şekil 6	Benzimidazol İzomerleri	7
Şekil 7	Benzimidazol Molekülünün Numaralandırma Sistemi	7
Şekil 8	Benzimidazol Halkasının Tautomer Formları	8
Şekil 9	1,2,5-Trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-Trimetilbenzimidazol Eldesi	8
Şekil 10	2-Metil, 5,6-Dimetil ve 4,7-Dimetil Benzimidazol Yapısı	8
Şekil 11	3-Nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-Nitro-3-asetamidobenzoik Asitin Redüksiyonu	9
Şekil 12	Benzimidazol Rezonans Formülleri	9
Şekil 13	Benzimidazolun Bazik Yapısı	10
Şekil 14	Benzimidazol ve DNA Bazları	11
Şekil 15	Benzimidazol Halkası Taşıyan İlaç Moleküllerine Örnekler	12
Şekil 16	Hoebrecker'ın Benzimidazol Sentezi	13
Şekil 17	Dinitrobenzen Türevlerinden Hareketle Benzimidazol Sentezi	13
Şekil 18	Ladenburg'un Benzimidazol Sentezi	13
Şekil 19	Philips Yöntemine Göre Benzimidazol Sentezi	13
Şekil 20	2-Alkil/Aril Benzimidazol Türevlerinin Sentezi	14
Şekil 21	<i>o</i> -Fenilendiamin ile Nitrillerden Hareketle Benzimidazol Sentezi	14
Şekil 22	<i>o</i> -Fenilendiaminle İminoeterler veya İminotiyo Eterler ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi	14
Şekil 23	<i>o</i> -Fenilendiaminle Aldehit ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi	15
Şekil 24	<i>o</i> -Fenilendiamin ve Aldehit Türevlerinin Nitrobenzen Varlığında Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	15
Şekil 25	<i>o</i> -Fenilendiamin ve Benzaldehitin Sodyumbisülfid Tuzu ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi	15
Şekil 26	<i>o</i> -Fenilendiamin ve Ketonlar ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi	16

Şekil 27	<i>o</i> -Fenilendiamin ve 2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi	16
Şekil 28	<i>o</i> -Fenilendiaminin Bromosiyanür ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi	16
Şekil 29	Hidrazonların Eldesi İçin Genel Denklem	17
Şekil 30	İzonikotirik Asit Hidraziti ve Hidrazonun Molekül Şekli	17
Şekil 31	Hidrazonların Kenetlenme ve İndirgenme Reaksiyonları	18
Şekil 32	Hidrazonların Aromatik Asitlerle Reaksiyonundan Oksadiazol Halkası Eldesi	18
Şekil 33	Oksadiazol Halkasının Eldesi	18
Şekil 34	Hidrazonlardan Triazol Halkasının Eldesi	19
Şekil 35	4-Tiyazolidinon ve 2-Azetidion Türevlerinin Sentezi	19
Şekil 36	Hidrazonların Tespit Edilen Metabolik Yolları	19
Şekil 37	2-(1 <i>H</i> -benz[<i>d</i>]imidazol-2-il)- <i>N'</i> -((5-nitrofuran-2-il)metilen)asetohidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 38	2-(2-Klorofenil)- <i>N'</i> -(piridin-2-il-metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-karbohidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 39	<i>N'</i> -(2-klorobenziliden)-3-(2-metil-1 <i>H</i> -benz[<i>d</i>]imidazol-1-il)propen hidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 40	<i>N'</i> (4-florobenziliden)3-3-((1-metil-1 <i>H</i> -benz[<i>d</i>]imidazol-2-il)amino)benzohidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	21
Şekil 41	<i>N</i> -(4-klorofenil)-2-(1-(4-((1-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)amino)fenil)etiliden)hidrazit-1-karbo tiyoamid Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	21
Şekil 42	3-Benzimidazolil-5-aril-2-Pirazolin-1-karboksaldehit Hidrazon Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı	21
Şekil 43	4-Süstitübenzaldehit <i>N</i> -[4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)fenil]hidrazon Türevlerinin Kimyasal Yapısı	22
Şekil 44	2-Metilbenzimidazol Yapısı Taşıyan Antibakteriyel Etkili Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları	22
Şekil 45	Antimikrobiyal Etkili 3a, 3b, 3c, 3d Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları	23
Şekil 46	4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-aminometil)- <i>N'</i> -(4-süstitüent benziliden)benzohidrazit Türevlerinin Kimyasal Yapısı	23
Şekil 47	4''- <i>o</i> -(2-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karbonil) Hidrazin karbonil Klaritromisin ve 4''- <i>o</i> -(2-(2-Metoksi Fenil)-1 <i>H</i> -Benzimidazol-5-Karbonil) Hidrazin Karbonil Klaritromisin Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	24

Şekil 48	<i>N'</i> -(Arilmetiliden)-2-(2-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetohidrazit Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı	24
Şekil 49	<i>N'</i> -(α -ariletiliden)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol[2,3- <i>a</i>]benzimidazol-2-il sülfanil)asetohidrazit Türevi Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları	25
Şekil 50	<i>N'</i> -(α -ariletiliden)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol[2,3- <i>a</i>]benzimidazol-2-il sülfanil)asetohidrazit Türevi Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları	25
Şekil 51	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁵ -Bis((1-desil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)metil)-3,4-dimetiltiyofen-2,5-dikarbohidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	26
Şekil 52	4-Süstitübenzaldehit- <i>N</i> -[1 <i>H</i> -benzimidazol-2-(4-süstitüent fenil) 5(6)-il]hidrazon Türevlerinin Kimyasal Yapıları	27
Şekil 53	2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-sülfanil)- <i>N'</i> -(4-{{(<i>E</i>)-(4-hidroksifenil) metiliden] amino}-5-sülfanil-4, 5-dihidro- 3 <i>H</i> -1,2, 4-triazol-3-il)asetohidrazit(1), 2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-sülfanil)- <i>N'</i> -(4-{{(<i>E</i>)-(3-klorofenil) metiliden] amino}-5-sülfanil-4, 5-dihidro- 3 <i>H</i> -1,2, 4-triazol-3-il)asetohidrazit (3), 2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-sülfanil)- <i>N'</i> -(4-{{(<i>E</i>)-(3-nitrofenil) metiliden] amino}-5-sülfanil-4, 5-dihidro- 3 <i>H</i> -1,2, 4-triazol-3-il)asetohidrazit (5) Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları	27
Şekil 54	<i>N'</i> -(1-(1 <i>H</i> -benz[<i>d</i>]imidazol-2-il)etiliden)-(aril) benzohidrazit Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapıları	28
Şekil 55	<i>N'</i> -(1-(1 <i>H</i> -benz[<i>d</i>]imidazol-2-il)etiliden)-2-siyanoasetohidrazit Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı	28
Şekil 56	2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il]- <i>N'</i> -[fenilmetilen]asetohidrazit Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı	28
Şekil 57	2-(1 <i>H</i> -benz[<i>d</i>]imidazol-1-il)- <i>N'</i> -(2-hidroksibenziliden)asetohidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	29
Şekil 58	<i>N</i> -ariliden-2-(2,4-dikloro fenil)-1-propil-1 <i>H</i> -benz[<i>d</i>]imidazol-5-karbohidrazit Türevlerinin Kimyasal Yapıları	29
Şekil 59	Metil 4-(5-Süstitü-1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)Benzoat Eldesi için Reaksiyon Denklemi	33
Şekil 60	4-(5-Süstitü-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)Benzoik Asit Hidrazid Eldesi için Reaksiyon Denklemi	33
Şekil 61	4-(5-Süstitü-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)Benzoik Asit Süstitü Ariliden Hidrazid Türevlerinin Eldesi için Reaksiyon Denklemi	34
Şekil 62	Metil 4-(5-Süstitü-1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il) Benzoat Türevlerinin Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	38
Şekil 63	4-(5-Süstitü-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)Benzoik Asit Hidrazid Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	39
Şekil 64	Bileşik C1'e Ait IR Spektrumu	40

Şekil 65	Bileşik C1'e Ait ^1H -NMR Spektrumu	41
Şekil 66	Bileşik C1'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	42
Şekil 67	Bileşik C1'e Ait Kütle Spektrumu	43
Şekil 68	Bileşik C2'ye Ait IR Spektrumu	44
Şekil 69	Bileşik C2'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	45
Şekil 70	Bileşik C2'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	46
Şekil 71	Bileşik C2'e Ait Kütle Spektrumu	47
Şekil 72	Bileşik C3'e Ait IR Spektrumu	48
Şekil 73	Bileşik C3'e Ait ^1H -NMR Spektrumu	49
Şekil 74	Bileşik C3'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	50
Şekil 75	Bileşik C3'e Ait Kütle Spektrumu	51
Şekil 76	Bileşik C4'e Ait IR Spektrumu	52
Şekil 77	Bileşik C4'e Ait ^1H -NMR Spektrumu	53
Şekil 78	Bileşik C4'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	54
Şekil 79	Bileşik C4'e Ait Kütle Spektrumu	55
Şekil 80	Bileşik C5'e Ait IR Spektrumu	56
Şekil 81	Bileşik C5'e Ait ^1H -NMR Spektrumu	57
Şekil 82	Bileşik C5'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	58
Şekil 83	Bileşik C5'e Ait Kütle Spektrumu	59
Şekil 84	Bileşik C6'ya Ait IR Spektrumu	60
Şekil 85	Bileşik C6'ya Ait ^1H -NMR Spektrumu	61
Şekil 86	Bileşik C6'ya Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	62
Şekil 87	Bileşik C6'ya Ait Kütle Spektrumu	63
Şekil 88	Bileşik C7'ye Ait IR Spektrumu	64
Şekil 89	Bileşik C7'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	65
Şekil 90	Bileşik C7'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	66
Şekil 91	Bileşik C7'ye Ait Kütle Spektrumu	67
Şekil 92	Bileşik C8'e Ait IR Spektrumu	68
Şekil 93	Bileşik C8'e Ait ^1H -NMR Spektrumu	69
Şekil 94	Bileşik C8'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	70
Şekil 95	Bileşik C8'e Ait Kütle Spektrumu	71
Şekil 96	Bileşik C9'a Ait IR Spektrumu	72
Şekil 97	Bileşik C9'a Ait ^1H -NMR Spektrumu	73
Şekil 98	Bileşik C9'a Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	74

Şekil 99	Bileşik C9'a Ait Kütle Spektrumu	75
Şekil 100	Bileşik C10'a Ait IR Spektrumu	76
Şekil 101	Bileşik C10'a Ait ¹ H-NMR Spektrumu	77
Şekil 102	Bileşik C10'a Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	78
Şekil 103	Bileşik C10'a Ait Kütle Spektrumu	79
Şekil 104	Bileşik C11'e Ait IR Spektrumu	80
Şekil 105	Bileşik C11'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	81
Şekil 106	Bileşik C11'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	82
Şekil 106	Bileşik C11'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	83
Şekil 108	Bileşik C12'ye Ait IR Spektrumu	84
Şekil 109	Bileşik C12'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	85
Şekil 110	Bileşik C12'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	86
Şekil 111	Bileşik C12'ye Ait Kütle Spektrumu	87
Şekil 112	Bileşik C13'e Ait IR Spektrumu	88
Şekil 113	Bileşik C13'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	89
Şekil 114	Bileşik C13'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	90
Şekil 115	Bileşik C13'e Ait Kütle Spektrumu	91
Şekil 116	Bileşik C14'e Ait IR Spektrumu	92
Şekil 117	Bileşik C14'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	93
Şekil 118	Bileşik C14'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	94
Şekil 119	Bileşik C14'e Ait Kütle Spektrumu	95
Şekil 120	Bileşik C15'e Ait IR Spektrumu	96
Şekil 121	Bileşik C15'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	97
Şekil 122	Bileşik C15'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	98
Şekil 123	Bileşik C15'e Ait Kütle Spektrumu	99
Şekil 124	Bileşik C16'ya Ait IR Spektrumu	100
Şekil 125	Bileşik C16'ya Ait ¹ H-NMR Spektrumu	101
Şekil 126	Bileşik C16'ya Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	102
Şekil 127	Bileşik C16'ya Ait Kütle Spektrumu	103
Şekil 128	Bileşik C17'ye Ait IR Spektrumu	104
Şekil 129	Bileşik C17'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	105
Şekil 130	Bileşik C17'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	106
Şekil 131	Bileşik C17'ye Ait Kütle Spektrumu	107
Şekil 132	Bileşik C18'e Ait IR Spektrumu	108

Şekil 133	Bileşik C18'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	109
Şekil 134	Bileşik C18'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	110
Şekil 135	Bileşik C18'e Ait Kütle Spektrumu	111
Şekil 136	Bileşik C19'a Ait IR Spektrumu	112
Şekil 137	Bileşik C19'a Ait ¹ H-NMR Spektrumu	113
Şekil 138	Bileşik C19'a Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	114
Şekil 139	Bileşik C19'a Ait Kütle Spektrumu	115
Şekil 140	Bileşik C20'ye Ait IR Spektrumu	116
Şekil 141	Bileşik C20'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	117
Şekil 142	Bileşik C20'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	118
Şekil 143	Bileşik C20'ye Ait Kütle Spektrumu	119
Şekil 144	Bileşik C21'e Ait IR Spektrumu	120
Şekil 145	Bileşik C21'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	121
Şekil 146	Bileşik C21'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	122
Şekil 147	Bileşik C21'e Ait Kütle Spektrumu	123
Şekil 148	Bileşik C22'ye Ait IR Spektrumu	124
Şekil 149	Bileşik C22'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	125
Şekil 150	Bileşik C22'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	126
Şekil 151	Bileşik C22'ye Ait Kütle Spektrumu	127
Şekil 152	Bileşik C23'e Ait IR Spektrumu	128
Şekil 153	Bileşik C23'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	129
Şekil 154	Bileşik C23'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	130
Şekil 155.	Bileşik C23'e Ait Kütle Spektrumu	131
Şekil 156.	Bileşik C24'e Ait IR Spektrumu	132
Şekil 157	Bileşik C24'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	133
Şekil 158	Bileşik C24'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	134
Şekil 159	Bileşik C24'e Ait Kütle Spektrumu	135
Şekil 160	Bileşik C25'e Ait IR Spektrumu	136
Şekil 161	Bileşik C25'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	137
Şekil 162	Bileşik C25'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	138
Şekil 163	Bileşik C25'e Ait Kütle Spektrumu	139
Şekil 164	Bileşik C26'ya Ait IR Spektrumu	140
Şekil 165	Bileşik C26'ya Ait ¹ H-NMR Spektrumu	141
Şekil 166	Bileşik C26'ya Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	142

Şekil 167	Bileşik C26'ya Ait Kütle Spektrumu	143
Şekil 168	Bileşik C27'ye Ait IR Spektrumu	144
Şekil 169	Bileşik C27'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	145
Şekil 170	Bileşik C27'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	146
Şekil 171	Bileşik C27'ye Ait Kütle Spektrumu	147
Şekil 172	Bileşik C28'e Ait IR Spektrumu	148
Şekil 173	Bileşik C28'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	149
Şekil 174	Bileşik C28'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	150
Şekil 175	Bileşik C28'e Ait Kütle Spektrumu	151
Şekil 176	Bileşik C29'a Ait IR Spektrumu	152
Şekil 177	Bileşik C29'a Ait ¹ H-NMR Spektrumu	153
Şekil 178	Bileşik C29'a Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	154
Şekil 179	Bileşik C29'a Ait Kütle Spektrumu	155
Şekil 180	Bileşik C30'a Ait IR Spektrumu	156
Şekil 181	Bileşik C30'a Ait ¹ H-NMR Spektrumu	157
Şekil 182	Bileşik C30'a Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	158
Şekil 183	Bileşik C30'a Ait Kütle Spektrumu	159
Şekil 184	Bileşik C31'e Ait IR Spektrumu	160
Şekil 185	Bileşik C31'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	161
Şekil 186	Bileşik C31'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	162
Şekil 187	Bileşik C31'e Ait Kütle Spektrumu	163
Şekil 188	Bileşik C32'ye Ait IR Spektrumu	164
Şekil 189	Bileşik C32'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	165
Şekil 190	Bileşik C32'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	166
Şekil 191	Bileşik C32'ye Ait Kütle Spektrumu	167
Şekil 192	Bileşik C33'e Ait IR Spektrumu	168
Şekil 193	Bileşik C33'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	169
Şekil 194	Bileşik C33'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	170
Şekil 195	Bileşik C33'e Ait Kütle Spektrumu	171
Şekil 196	Bileşik C34'e Ait IR Spektrumu	172
Şekil 197	Bileşik C34'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	173
Şekil 198	Bileşik C34'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	174
Şekil 199	Bileşik C34'e Ait Kütle Spektrumu	175
Şekil 200	Bileşik C35'e Ait IR Spektrumu	176

Şekil 201	Bileşik C35'e Ait ^1H -NMR Spektrumu	177
Şekil 202.	Bileşik C35'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	178
Şekil 203	Bileşik C35'e Ait Kütle Spektrumu	179
Şekil 204	Bileşik C36'ya Ait IR Spektrumu	180
Şekil 205	Bileşik C36'ya Ait ^1H -NMR Spektrumu	181
Şekil 206	Bileşik C36'ya Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	182
Şekil 207	Bileşik C36'ya Ait Kütle Spektrumu	183
Şekil 208	Bileşik C37'ye Ait IR Spektrumu	184
Şekil 209	Bileşik C37'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	185
Şekil 210	Bileşik C37'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	186
Şekil 211	Bileşik C37'ye Ait Kütle Spektrumu	187
Şekil 212	Bileşik C38'e Ait IR Spektrumu	188
Şekil 213	Bileşik C38'e Ait ^1H -NMR Spektrumu	189
Şekil 214	Bileşik C38'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	190
Şekil 215	Bileşik C38'e Ait Kütle Spektrumu	191
Şekil 216	Bileşik C39'a Ait IR Spektrumu	192
Şekil 217	Bileşik C39'a Ait ^1H -NMR Spektrumu	193
Şekil 218	Bileşik C39'a Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	194
Şekil 219	Bileşik C39'a Ait Kütle Spektrumu	195
Şekil 220	Bileşik C40'a Ait IR Spektrumu	196
Şekil 221	Bileşik C40'a Ait ^1H -NMR Spektrumu	197
Şekil 222	Bileşik C40'a Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	198
Şekil 223	Bileşik C40'a Ait Kütle Spektrumu	199
Şekil 224	Bileşik C41'e Ait IR Spektrumu	200
Şekil 225	Bileşik C41'e Ait ^1H -NMR Spektrumu	201
Şekil 226	Bileşik C41'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	202
Şekil 227	Bileşik C41'e Ait Kütle Spektrumu	203
Şekil 228	Bileşik C42'ye Ait IR Spektrumu	204
Şekil 229	Bileşik C42'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	205
Şekil 230	Bileşik C42'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	206
Şekil 231	Bileşik C42'ye Ait Kütle Spektrumu	207
Şekil 232	Bileşik C43'e Ait IR Spektrumu	208
Şekil 233	Bileşik C43'e Ait ^1H -NMR Spektrumu	209
Şekil 234	Bileşik C43'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	210

Şekil 235	Bileşik C43'e Ait Kütle Spektrumu	211
Şekil 236	Bileşik C44'e Ait IR Spektrumu	212
Şekil 237	Bileşik C44'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	213
Şekil 238	Bileşik C44'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	214
Şekil 239	Bileşik C44'e Ait Kütle Spektrumu	215
Şekil 240	Bileşik C45'e Ait IR Spektrumu	216
Şekil 241	Bileşik C45'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	217
Şekil 242	Bileşik C45'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	218
Şekil 243	Bileşik C45'e Ait Kütle Spektrumu	219
Şekil 244	Bileşik C46'ya Ait IR Spektrumu	220
Şekil 245	Bileşik C46'ya Ait ¹ H-NMR Spektrumu	221
Şekil 246	Bileşik C46'ya Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	222
Şekil 247	Bileşik C46'ya Ait Kütle Spektrumu	223
Şekil 248	Bileşik C47'ye Ait IR Spektrumu	224
Şekil 249	Bileşik C47'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	225
Şekil 250	Bileşik C47'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	226
Şekil 251	Bileşik C47'ye Ait Kütle Spektrumu	227
Şekil 252	Bileşik C48'ye Ait IR Spektrumu	228
Şekil 253	Bileşik C48'e Ait ¹ H-NMR Spektrumu	229
Şekil 254	Bileşik C48'e Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	230
Şekil 255	Bileşik C48'e Ait Kütle Spektrumu	231
Şekil 256	Bileşik C49'a Ait IR Spektrumu	232
Şekil 257	Bileşik C49'a Ait ¹ H-NMR Spektrumu	233
Şekil 258	Bileşik C49'a Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	234
Şekil 259	Bileşik C49'a Ait Kütle Spektrumu	235
Şekil 260	Bileşik C50'ye Ait IR Spektrumu	236
Şekil 261	Bileşik C50'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	237
Şekil 262	Bileşik C50'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	238
Şekil 263	Bileşik C50'ye Ait Kütle Spektrumu	239
Şekil 264	4-(5(6)-süstitüe-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzoik asit Süstitüe Ariliden Hidrazid Türevlerinin (C1-C50) Eldesi için Önerilen Sentez Mekanizması	240
Şekil 265	Nifuroksazit ve Sentezi Gerçekleştirilen Bileşiklerin Kimyasal Yapıları	241

Şekil 266	Resazurin ve Resorufinin Kimyasal Yapısı	244
Şekil 267	Referans İlaçlarına Ait Rezasurin İçeren Mikroplaka Resmi	245
Şekil 268	C44 Bileşimine Ait Rezasurin İçeren Mikroplaka Resmi	245
Şekil 269	C44 Kodlu Bileşimin Kimyasal Yapısı	246
Şekil 270	C44 Kodlu Bileşimin IC ₅₀ Grafiği	247
Şekil 271	Nifuroksazit İlacının IC ₅₀ Grafiği	248

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO VE ADI

SAYFA

Çizelge 1 Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri	6
Çizelge 2 Bileşiklere Ait Antimikrobiyal Aktivite ve Sitotoksisite Sonuçları	249

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

IR	: Infrared (Kızıl ötesi)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
MİK	: Minimum İnhibe Edici Konsantrasyon
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMF	: Dimetil formamid
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
MTT	: 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)2,5-difenil tetrazolyum bromür
MDI	: Mikro Dalga Işıması
ATR	: Azaltılmış Toplam Refleksiyon
<i>SaMRSA</i>	: Metisilline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>E. coli H7</i>	: <i>Escherichia coli</i> O157:H7 enterohemorajik serotype
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
<i>Ca</i>	: <i>Candida albicans</i>
<i>Ms</i>	: <i>Mycobacterium smegmatis</i>
ES	: Elektron sprey

GİRİŞ ve AMAÇ

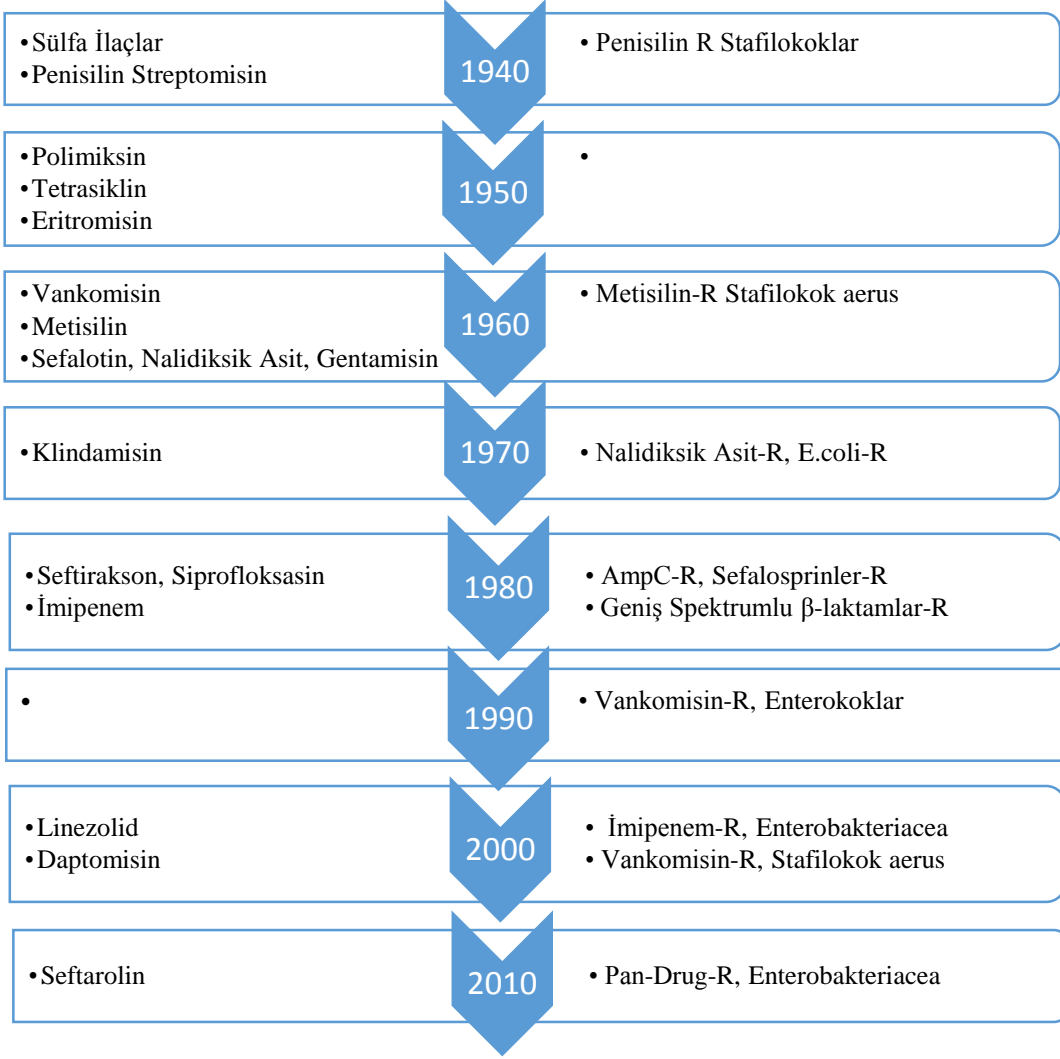
Antibiyotik, 1942 yılında Walksman tarafından: “Mikroorganizmalar tarafından üretildiği halde, diğer mikroorganizmaları öldüren veya gelişimini engelleyen maddeler antibiyotiktir” olarak tanımlanmıştır. Genel olarak, kimyasal yapıları belli veya yapay olarak elde edilen maddelere kemoterapötik, doğal kaynaklı olanların ise antibiyotik olarak tanımlanmasına karşın günümüzde antibiyotiklerin çoğunun sentetik ya da semisentetik yöntemlerle elde edilmesi mümkün olduğundan, antibiyotik deyimi tedavide kullanılan kemoterapötik ve antibiyotik niteliğindeki maddeler için genel bir ad olarak kullanılmaktadır (Yücel, 2007).

Modern çağda en büyük tıbbi ilerlemelerden birinin antibiyotiklerin keşfi olduğu bilinmektedir. İlk antibiyotik Alexander Fleming tarafından 1929’da *Penicillium* küfü ile kontamine agar plağında stafilokokların üremesinin inhibe olduğunu farketmesi ile keşfedilmiştir (Dülger, 2008). Keşfin ardından, 1940 yılında penisilin *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, antibiyotiğin kullanılmasından sadece bir yıl sonra penisiline dirençli suşlar oluştuğu görülmüştür (Rammelkamp ve Maxon, 1942). Bakterilerdeki direnç oranı beş yıl sonra %14’e çıkarken, 1948 yılında bu oran %53’lere kadar ulaşmış ve antibiyotik direnci artık çözülmesi gereken bir sorun haline gelmiştir (Yücel, 2007).

Alexander Fleming, 1945 yılında Nobel ödülünü alırken yaptığı konuşmasında, laboratuvar ortamında mikroorganizmaların kendilerini öldürmeye yetmeyen dozlarda penisiline belirli bir süre maruz kalmaları durumunda penisilin direnci kazanacaklarını ve aynı durumun vücutta da geçerli olduğunu söylemiştir (http-1).

Fleming’ in araştırmalarından günümüze kadar antibiyotik üzerindeki çalışmalar oldukça ilginç, sürekli değişen, gelişen bir süreç göstermektedir. 1950 yıllarında penisilin direncinin artmaya devam etmesinin ardından *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında kullanılan diğer ilaçlara (kloramfenikol, eritromisin, streptomisin, sulfonamit ve tetrasiklin) karşı da direnç gelişmeye başlamıştır. Penisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarına karşı 1960 yılında metisilin (semisentetik penisilin) kullanılmaya başlanmış ancak sadece birkaç ay sonra metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları oluşmuştur (Barber, 1961). Daha sonra penisilaza dayanıklı penisilinlerin kullanıma girmesiyle *Staphylococcus aureus* enfeksiyon sorunu önemli oranda çözülmüştür. Vankomisin gibi direnç gelişmesinin mümkün olmayacağı düşünülen antibiyotiklere bile 1980’li yılların sonlarına doğru direnç gelişmesi, bu konu üzerinde yapılan çalışmaların önemini arttırmıştır (Vandenbroucke, 1993).

Tarihsel gelişimlerine bakıldığında 1940’lı yıllarda 10-20 arasında antibiyotik keşfedilmiş, 1950’lerde 300-400, 1960’da 800-1000, 1970’lerde 2500 antibiyotiğe ulaşılmıştır. Antibiyotik sayısının 1980’lerde 5000, 1990’da 10000 ve 2000’lerde ise 20000’i bulduğu bildirilmiştir (Balkar, 2007).

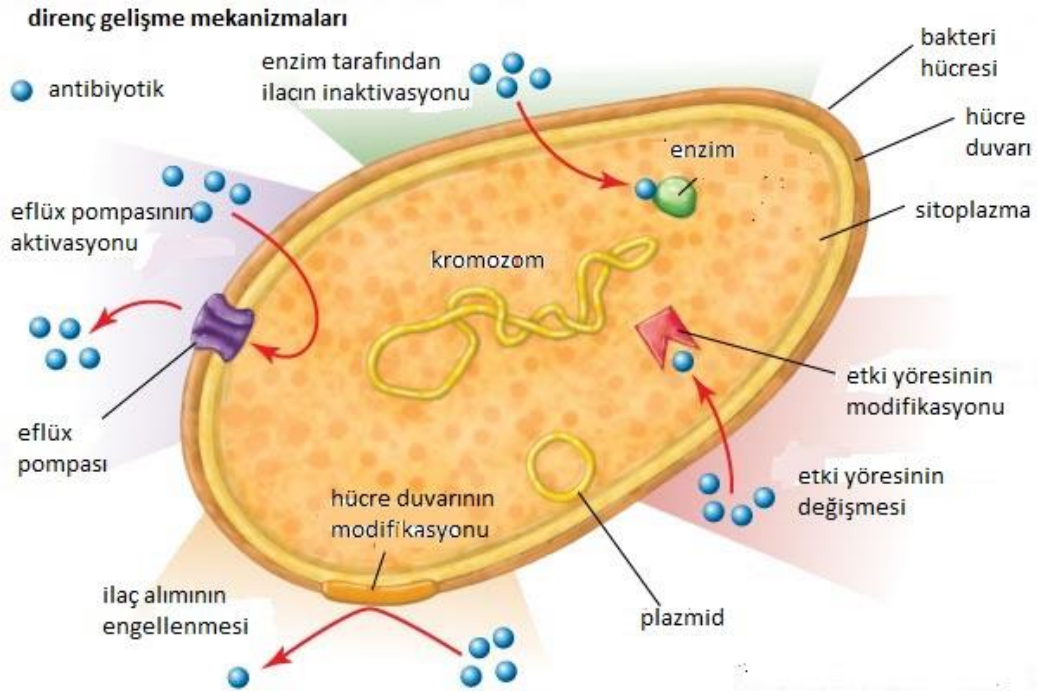


Şekil 1. Yıllara Göre İlaç Direncine Karşı Geliştirilen Antimikrobiyal İlaçlar

Günümüzde hastalıkla mücadele konusunda karşılaşılan en büyük sorun bakterilerin çeşitli mekanizmalar ile ilaçlara karşı direnç geliştirmesidir. Bu mekanizmaların başlıcaları şu biçimde özetlenebilir:

- Bakterinin, kemoterapötik ilacı parçalayan bir enzim salgılayarak direnç geliştirmesi,
- Direnç geliştirecek bakterinin, ilacın hücre içindeki etki yöresine bağlanmasını engellemesi,
- İlacın bakteri içerisinde enzimatik modifikasyonları sonucunda etkinliğinin azalması,
- Bakteri hücre çeperinin, ilaca karşı olan geçirgenliğinin azalması,
- İlacın, bakteri hücresi içinden dışarıya pompalayan bir aktif eflüks sisteminin oluşmasıdır.

Kullanılan antibiyotiklere karşı bakterilerin bir süre sonra direnç oluşturması, mevcut ilaçların geliştirilmesi gereğini doğurmaktadır (Houghton, 2002; Yıldız 2003; Wright, 2005).



Şekil 2. Bakterilerin Direnç Geliştirme Mekanizmaları (http-2)

Escherichia coli ilk kez 1885 yılında Alman bilim adamı Theodor Escherich tarafından bir çocuğun dışkılarından izole edilmiş ve *Bacterium coli commune* olarak adlandırılmış, sonradan bu bakteriye *Escherichia coli* adı verilmiştir. *Escherichia coli* kalın bağırsak florası ya da diğer bir deyişle “kolon” içinde yaşamını sürdüren en yaygın fakültatif anaerob bakteri türüdür. *Escherichia coli* normal bağırsak florası bakterisidir ve diğer flora bakterileri ile denge içinde bulunduğu sürece hastalığa neden olmaz. Normal şartlarda, bağırsakta bulunan tehlikeli bakteri türlerini baskılaması, vitamin sentezine katkı yapması nedeniyle, insan için faydalı olduğu söylenebilir. Ancak, dışarıdan sindirim yoluyla ve başka yollarla çok sayıda *Escherichia coli* hücre vücuda alındığında patojen olup kanlı ve kansız diyare ile ortaya çıkan bağırsak hastalıklarına sebep olur (Gelen, 2014; Şahin, 2012).

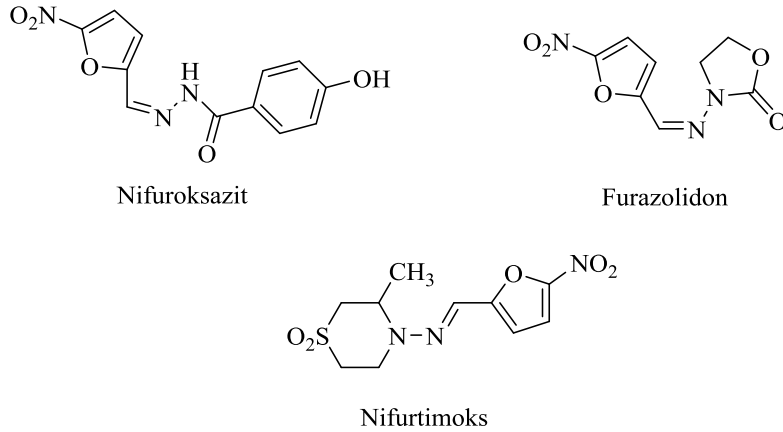
Bağırsak infeksiyonlarına neden olan *Escherichia coli*'ler farklı serotip ve patojenik mekanizmalara sahip suşları kapsar. *Escherichia coli*'nin bağırsakta patojen olan suşları 5 grupta incelenir.

1. Enteropatojenik *Escherichia coli* (EPEC) : İnce bağırsak mukozasında bulunan mikrovilluslara zarar vermesi sonucu bağırsak emilimi bozulur, bağırsak sekresyonunda rol oynayan enzimlerin aktive olması ile de ishal gözlenir. Daha çok yeni doğanlarda ve 2-3 yaş grubu çocuklarda ishale neden olur. Yeni doğanlardaki ölüm oranı % 16'dır.

2. Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC) : Hijyen koşullarının kötü olduğu yerlerde görülmektedir. Gelişmemiş ülkelerdeki çocuklarda ve turistlerde ishale neden olmaktadır.
3. Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC) : Her yaş grubunda görülen *Shigella* dizanterisine benzer ishal etkenidir.
4. Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC) : Hafif seyirli sulu dışkıdan, dışkıda kan bulunan ciddi seyirli hemorajik kolite kadar farklılık gösterir ve değişik şiddetteki infeksiyonlara sebep olur. Daha çok 5 yaşından küçük çocuklarda ve 65 yaş üzeri bireylerde rastlanır.
5. Enteroagregatif *Escherichia coli* (EAEC) : Gelişmekte olan ülkelerde yaygın olan ishal etkenidir (Şahin, 2012; Kalkan, 2008).

Bakteriyel kökenli olan diyare tedavilerinde bağırsak antiseptikleri kullanılmaktadır.

Sistemik antiseptik ilaçlar içinde en önemli grubu 5-nitrofuran türevleri oluşturmaktadır. Sentezleri 1900'lü yıllarda gerçekleştirilmesine rağmen, 1944 yılında 5-nitrofurfural ve hidrazin türevleri ile hazırlanan hidrazon bileşiklerinin bakteriyostatik etkilerinin bulunması ve kullanılan dozun yükseltilmesi ile bakterisit etkinin gözlenmesi sonucu 5-nitrofuran türevleri sık kullanılan ilaç grubunu oluşturmuştur (Akgün ve ark., 2013).

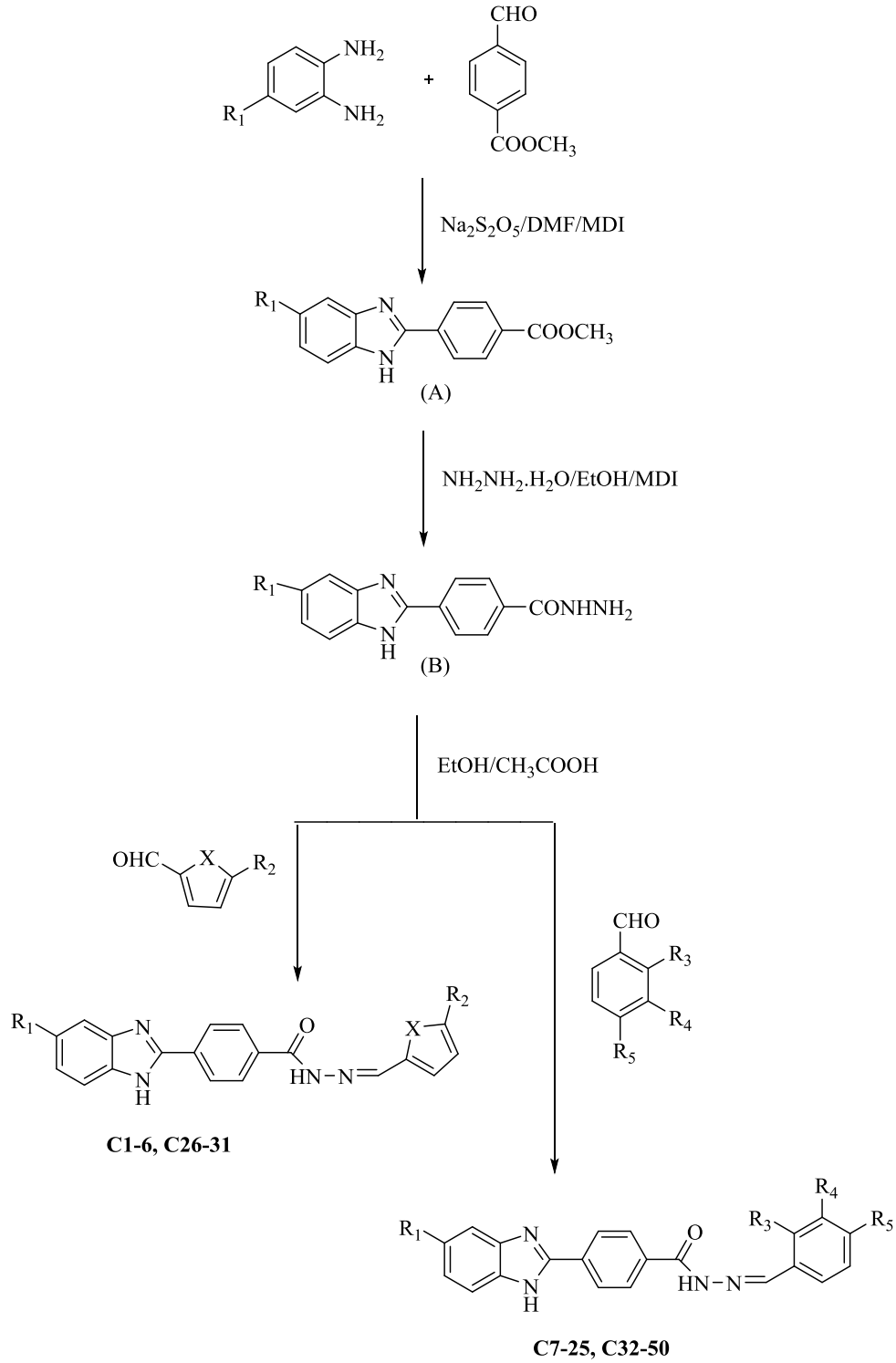


Şekil 3. 5-Nitrofuran Yapısı İçeren Bağırsak Antiseptiği İlaçlar

Heterosiklik bileşikler yeni antibakteriyel ajan geliştirilmesinde önem taşımaktadır (Desai ve ark., 2014). Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere araştırmacıların dikkatini çeken heterosiklik bileşiklerden biri benzimidazol yapısıdır. Benzimidazol halkası üzerinde yapılan farklı süstitüsyonlarla çok farklı farmakolojik etkiler ortaya çıkmakta ve her yıl artan oranlarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Henüz günümüzde antibakteriyel ve antifungal etkili yeni bir benzimidazol türevi bileşik, tedaviye girmese de bu konu üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır (Keri ve ark., 2015).

Genellikle bu halka üzerinde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda antibakteriyel etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşmada 1, 2 ve 5 (6) konum süstitüsyonlarının önemi dikkati çekmektedir (Kuş, 1992).

Bu bilgiler ışığında, bu tez çalışmasında, kolit ve benzeri enfeksiyonların tedavisinde bağırsak antiseptiği olarak ilk sırada tercih edilen nifuroksazit'in kimyasal yapısı dikkate alınmış ve benzimidazol halkası içeren yeni türevlerin sentezlenmesi, spektroskopik analizler ile yapılarının doğrulanması, antimikrobiyal ve sitotoksik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



Şekil 4. Elde Edilmesi Planlanan Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması

Çizelge 1. Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri

Bileşik	R ₁	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
C1	Cl	O	H	-	-	-
C2	Cl	O	CH ₃	-	-	-
C3	Cl	O	NO ₂	-	-	-
C4	Cl	S	H	-	-	-
C5	Cl	S	CH ₃	-	-	-
C6	Cl	S	NO ₂	-	-	-
C7	Cl	-	-	H	H	H
C8	Cl	-	-	Cl	H	H
C9	Cl	-	-	H	Cl	H
C10	Cl	-	-	H	H	Cl
C11	Cl	-	-	Cl	H	Cl
C12	Cl	-	-	NO ₂	H	H
C13	Cl	-	-	H	NO ₂	H
C14	Cl	-	-	H	H	NO ₂
C15	Cl	-	-	F	H	H
C16	Cl	-	-	H	F	H
C17	Cl	-	-	H	H	F
C18	Cl	-	-	F	H	F
C19	Cl	-	-	CH ₃	H	H
C20	Cl	-	-	H	CH ₃	H
C21	Cl	-	-	H	H	CH ₃
C22	Cl	-	-	OCH ₃	H	H
C23	Cl	-	-	H	OCH ₃	H
C24	Cl	-	-	H	H	OCH ₃
C25	Cl	-	-	OCH ₃	H	OCH ₃
C26	F	O	H	-	-	-
C27	F	O	CH ₃	-	-	-
C28	F	O	NO ₂	-	-	-
C29	F	S	H	-	-	-
C30	F	S	CH ₃	-	-	-
C31	F	S	NO ₂	-	-	-
C32	F	-	-	H	H	H
C33	F	-	-	Cl	H	H
C34	F	-	-	H	Cl	H
C35	F	-	-	H	H	Cl
C36	F	-	-	Cl	H	Cl
C37	F	-	-	NO ₂	H	H
C38	F	-	-	H	NO ₂	H
C39	F	-	-	H	H	NO ₂
C40	F	-	-	F	H	H
C41	F	-	-	H	F	H
C42	F	-	-	H	H	F
C43	F	-	-	F	H	F
C44	F	-	-	CH ₃	H	H
C45	F	-	-	H	CH ₃	H
C46	F	-	-	H	H	CH ₃
C47	F	-	-	OCH ₃	H	H
C48	F	-	-	H	OCH ₃	H
C49	F	-	-	H	H	OCH ₃
C50	F	-	-	OCH ₃	H	OCH ₃

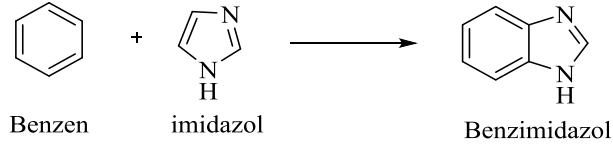
KAYNAK BİLGİSİ

Benzimidazol

Genel Özellikleri

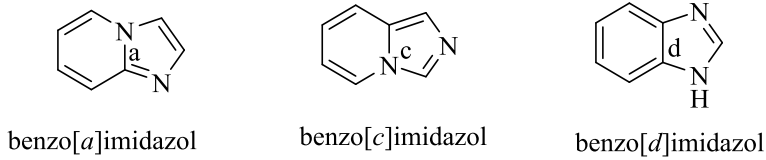
Benzimidazoller günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanılan ve heterosiklik yapı taşıyan moleküllerin bir grubudur.

Benzimidazol molekülü, imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarına benzen molekülünün bağlanması ile oluşmuştur (Wright, 1951).



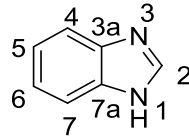
Şekil 5. Benzimidazol Molekülünün Yapısı

Benzimidazol molekülü aşağıda gösterildiği gibi üç izomere sahiptir (Kutlu, 1976).



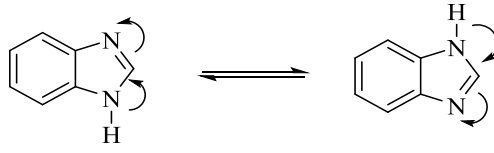
Şekil 6. Benzimidazol İzomerleri

Bu halka sisteminde numaralandırılmaya üzerinde hidrojen atomu taşıyan “imino azotu” veya “pirol azotu” olarak adlandırılan azot atomuna bir (1) numara verilerek başlanır. Bu azot sp^3 hibritleşmesi yapar ve kendisine bağlı hidrojenle beraber proton verici merkezi oluşturur. İmino azotunun taşıdığı hidrojen atomuna “imino hidrojeni” adı verilir. Numaralandırmaya tersiyer yapıdaki “piridin azotu” veya “tersiyer azot” olarak adlandırılan azot atomuna üç (3) numara verilerek devam edilmektedir. Bu azot sp^2 hibritleşmesi yapar ve proton alıcısı olarak davranır. Benzimidazol bu şekilde yapısında iki aktif merkeze sahiptir. Çekirdekte oluşan reaksiyonların yönlendirilmesinde bu iki aktif merkezin oldukça büyük bir önemi vardır. Bir ilaç molekülünde benzimidazol yapısının yer alması halinde ilacın dağılımı, taşınması, reseptörlere bağlanması ve metabolize olmasında bu merkezlerin rolü büyüktür (Demirayak ve Güven, 1995; Hoffmann, 1953).



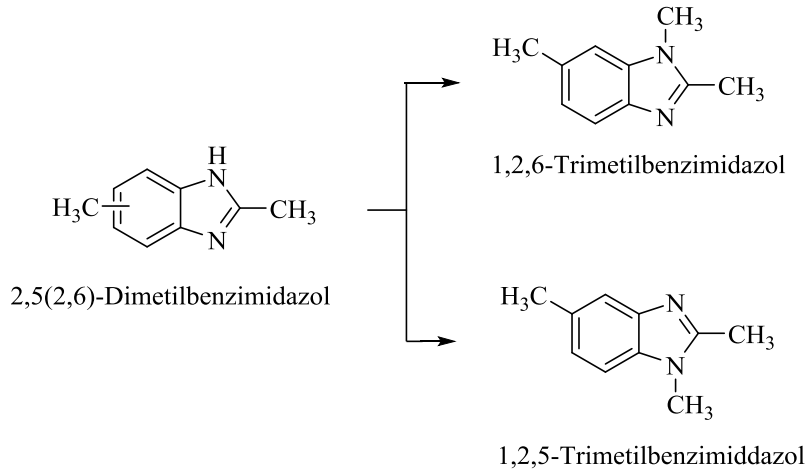
Şekil 7. Benzimidazol Molekülünün Numaralandırma Sistemi

Serbest imino hidrojenine sahip benzimidazoller tautomerik karakter gösterirler. Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizm ihtimalini ortadan kaldırır ve böylece kesin yapıya ulaşılabilir. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlanarak yapılır (Konak, 2013).



Şekil 8. Benzimidazol Halkasının Tautomer Formları

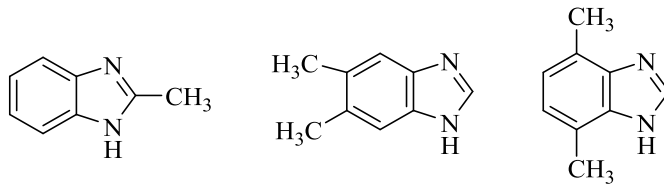
Benzimidazol yapısının benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent taşınması durumunda imino hidrojeni süstitüe edilirse, iki farklı izomer karışımı elde edilmektedir. Örneğin 2,5(2,6) dimetilbenzimidazolün imino hidrojeni alkilendirildiğinde 1,2,5-trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol elde edilir (Hoffmann, 1953; Rogers ve Clayton, 1972).



Şekil 9. 1,2,5-Trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-Trimetilbenzimidazol Eldesi

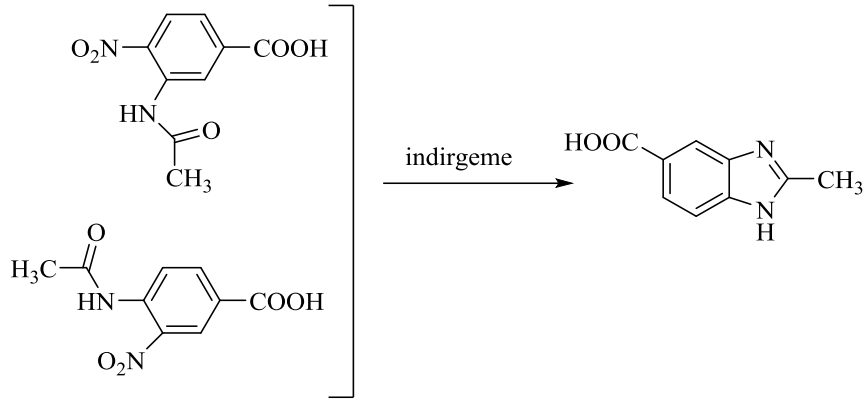
Bu tür özellik gösteren yani bir simetri düzlemine sahip olmayan benzimidazol türevlerinde kesin yapıyı tanımlamak mümkün olmayabilir. Bu durum imino azotunun varlığından kaynaklanmaktadır (Robinowitz ve Wagner, 1951).

Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynısıdır ve kesin yapıyı belirlemek mümkündür. Örneğin; 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7- dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir (Hoffmann, 1953).



Şekil 10. 2-Metil, 5,6-Dimetil ve 4,7-Dimetil Benzimidazol Yapısı

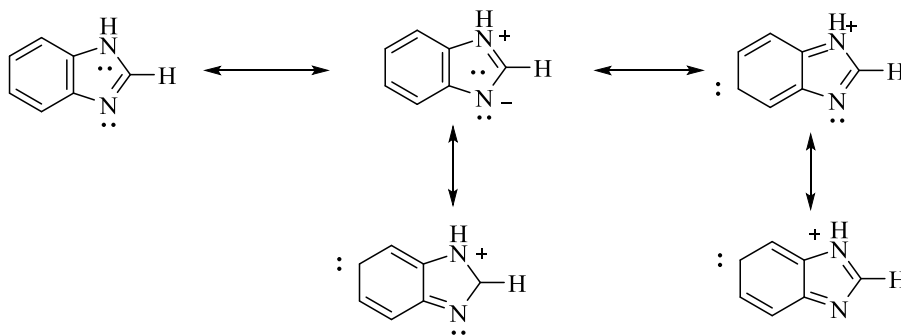
Benzimidazollerin tautomerik karakteri nedeniyle 3-nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile tek ve aynı benzimidazol elde edilmiştir (Green ve Day, 1942).



Şekil 11. 3-Nitro-4-asetamido-benzoik Asit ve 4-Nitro-3-asetamidobenzoik Asitin Redüksiyonu

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

Molekülde bulunan tersiyer azottaki eşleşmemiş elektron çiftini reaksiyona girdiği gruba vermesinden dolayı bazik özellik göstermektedir. Diğer yandan imino hidrojeninin bulunması asidik özellik göstermesine neden olmaktadır (Wright, 1951). Benzimidazol ile imidazol moleküllerinin pKa değerleri karşılaştırıldığında benzimidazolün (pKa 5.5), imidazolden (pKa 7.0) daha zayıf bir baz olduğu görülür. Bunun nedeni imidazol ile benzen halkaları arasındaki konjugasyondur. Bu konjugasyondan dolayı meydana gelen rezonans halka dayanıklılığını artırır ve böylece piridin azotunun (tersiyer azot) bazik karakteri azalmaktadır. Benzen halkası üzerindeki süstitüe gruplar da bazik gücü etkilemektedir. Elektron çekici gruplar bazik gücü azaltırken, elektron salıcı gruplar bazik gücü artırmaktadır (Demirmen, 2014; Kaplan, 2009).



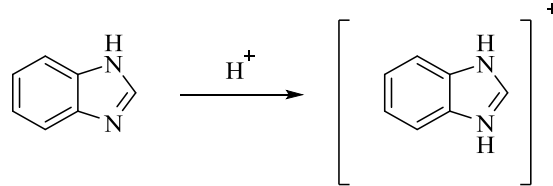
Şekil 12. Benzimidazol Rezonans Formülleri

Rezonans formüllerinde görüldüğü gibi, azot üzerindeki elektronların benzen halkasına geçmesiyle meydana gelen gelen yapılar, 5(6) konumunun elektrofilik süstitüsyona karşı reaktif olmasını sağlamaktadır. Çok güçlü asidik şartlarda bile, elektrofilik süstitüsyon, heterosiklik halkaya değil, 5 numaralı karbona doğru gerçekleşir ve 5-monosüstitüe benzimidazol türevi meydana gelir (Ficken ve Fry 1963).

Benzen üzerindeki süstitüent karakteri azot üzerinden süstitüsyonu etkilemekte ve genellikle farklı verimlerde izomerlerin oluşmasına neden olmaktadır. 4. Konum süstitüentleri önemli ölçüde elektostatik, termodinamik ve sterik etkilere sahip olurken, 5. konumdaki süstitüentlerde bu etkilerin yeterince baskın olmamasından dolayı izomer oluşum oranının bu etkilere bağlı olarak değiştigi de bildirilmiştir. Benzimidazolün 5(6). konum süstitüentlerinin tautomerik denge üzerindeki etkisinin az olması nedeni ile bu tip süstitüentler varlığında, hemen hemen eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluştuğu bildirilmiştir (Kiper, 2007).

Benzimidazoller, amfoterik bileşikler oldukları için metallerle tuz oluştururlar. Kaynar sudaki benzimidazol çözeltisine $AgNO_3$ ilave edilirse suda az çözünen gümüş tuzu oluşur. Bu tuz seyreltik mineral asitlerde ve asetik asitte çözüner. Benzimidazollerin asidik karakterlerinin diğer bir göstergesi ise Grignard bileşikleri ile reaksiyona girerek N-magnezyum halojenürleri vermesidir. Benzimidazolün imino hidrojeninin süstitüsyonu pseudo-asidik karakteri ortadan kaldırır (Kiper, 2007; Kaplan, 2009).

Benzimidazoller, aynı zamanda bazik bileşikler oldukları için asitlerle tuz oluşturma kabiliyetine sahiptirler. Rogers ve Clayton (1972) yaptıkları bir çalışmada benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını, floresans dalga boylarına bakarak kanıtlamıştır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresans verirken, protonlanmamış benzimidazol türevleri ise 305 nm de floresans vermektedir. Bu bazik karakter özelliği piridin azotunun proton yakalama özelliğinden kaynaklanmaktadır.

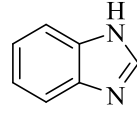


Şekil 13. Benzimidazolun Bazik Yapısı

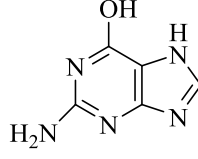
Benzimidazolün kimyasal aktiviteleri, taşıdığı azotlardan dolayı tuz oluşturma, açılasyon, alkilasyon ve benzen halkası üzerinde yürüyen elektrofilik süstitüsyonlardır (Alagöz, 1998).

Benzimidazol ve türevlerinin enzim sistemlerine bağlanabilmesi için imidazol yapısındaki N-H grubu oldukça önemlidir. Hidrojen yerine başka bir grup geçtiğinde etkinlik azalmakta bazen yok olabilmektedir.

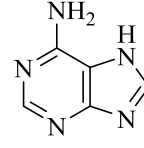
Canlı sistemlerde benzimidazol halkası B₁₂ vitamini ve serotonin gibi aminoasitlerin yapısında yer almaktadır. Aynı zamanda DNA bazlarının (adenin, guanin) temel yapılarının izosteri olduğundan pürin antimetaboliti olabilirler ve bu özellikleri sayesinde canlı sistemlerdeki biyopolimerlerle daha kolay etkileşime girebileceği düşünülmektedir (Güven, 2000).



Benzimidazol



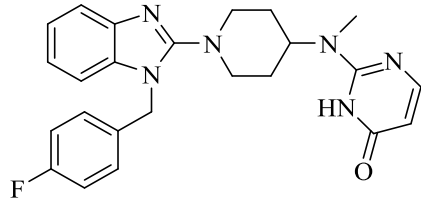
Guanin



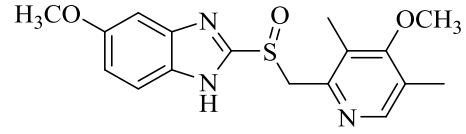
Adenin

Şekil 14. Benzimidazol ve DNA Bazları

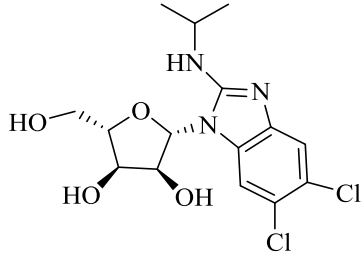
Benzimidazol halkası biyolojik olarak etkin birçok bileşikte bulunmaktadır. Bunlar antihelmintik etkili Tiyabendazol, Mebendazol, Albendazol, Parbendazol, Oksibendazol, Fenbendazol, Oksfendazol; antiülser etkili Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantaprazol, Esomeprazol, Timoprazol, Pikoprazol, TU-199, YJA-20379, TY-11345, NC-1300; antihistaminik etkili Astemizol, Mizolastin; antipsikotik etkili Droperidol, Benperidoli, Pimozid; antiviral etkili Maribavir; fungusid etkili Benomil; vazodilatör etkili Pimobendan'dır. (Yurttaş, 2012).



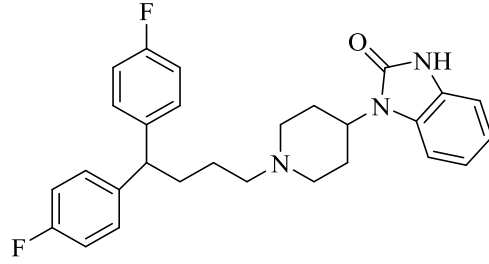
Mizolastin



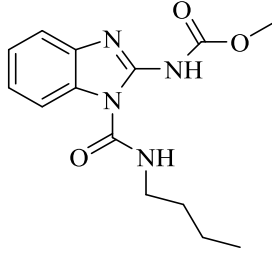
Omeprazol



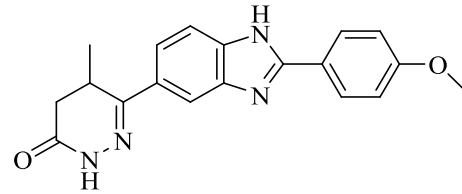
Maribavir



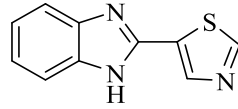
Pimozid



Benomil



Pimobendan



Tiyabendazol

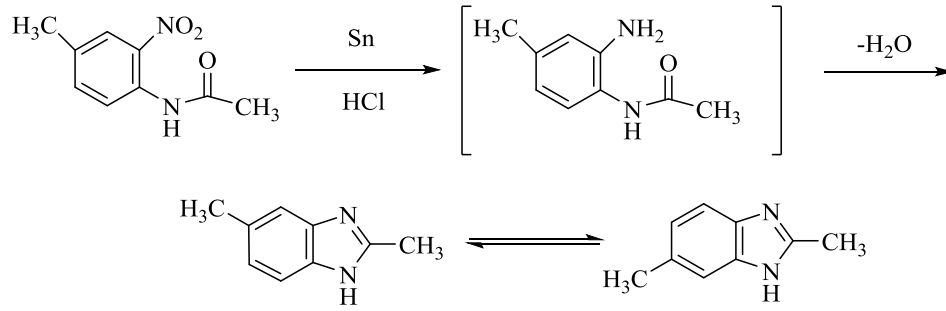
Şekil 15. Benzimidazol Halkası Taşıyan İlaç Moleküllerine Örnekler

Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle;

o-Nitroarilamin türevlerinden hareketle

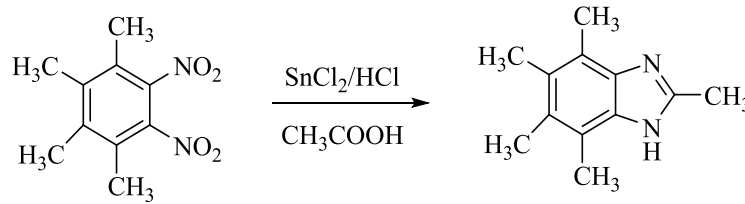
İlk benzimidazol, 1872 yılında Hoebrecker tarafından 2-nitro-4-metilasetaniliti indirgeyerek 2,5/6-dimetilbenzimidazolü elde etmesiyle sentezlenmiştir (Wright, 1951).



Şekil 16. Hoebrecker'ın Benzimidazol Sentezi

Dinitrobenzen türevlerinden hareketle

o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında redüksiyonu sonucu 2-metilbenzimidazol türevleri elde edilmektedir (Kerimov, 2011).

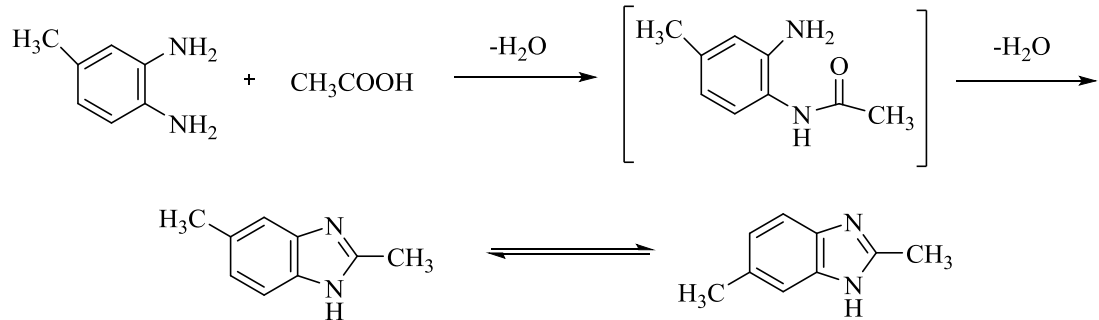


Şekil 17. Dinitrobenzen Türevlerinden Hareketle Benzimidazol Sentezi

o-Fenilendiaminlerden hareketle;

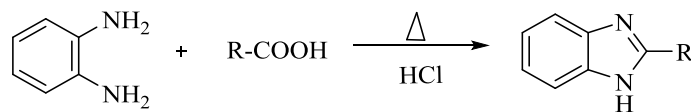
Karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle:

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



Şekil 18. Ladenburg'un Benzimidazol Sentezi

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

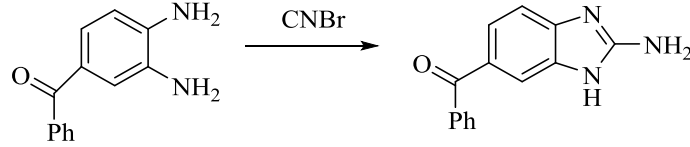


Şekil 19. Philips Yöntemine Göre Benzimidazol Sentezi

o-Fenilendiamin ile formik asit reaksiyona girerse, hiçbir süstitüent taşımayan benzimidazol halkası elde edilir (Pool ve ark., 1937).

o-Fenilendiamin türevi bileşiklerin, polifosforik asit ile alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol türevleri elde edilmektedir (Karaaslan, 2014).

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanobromür sulu ortamda reaksiyona sokularak, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilmiştir (Karaaslan, 2014).



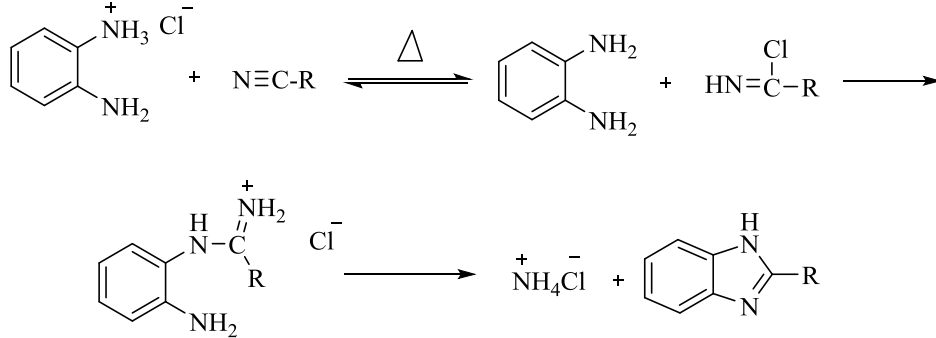
Şekil 20. 2-Alkil/Aril Benzimidazol Türevlerinin Sentezi

1996 yılından beri *o*-fenilendiaminlerle karboksilik asit türevlerinin reaksiyonu farklı solvan farklı katalizörler varlığında ya da katalizör kullanmadan mikrodalga yöntemi ile yapılabilmekte ve çok daha kısa sürede daha yüksek verimle sonuç elde edilebilmektedir (Karaaslan, 2014).

Mikrodalga yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen bir sentez çalışmasında 2-alkil ya da 2-aril süstitüe benzimidazol türevlerinin polifosforik asit varlığında eldesinin konvansiyonel benzimidazol sentez yöntemlerine göre verimi arttırdığı ve reaksiyon süresini düşürdüğü bildirilmiştir (Karaaslan, 2014).

Nitrillerle reaksiyonuyla;

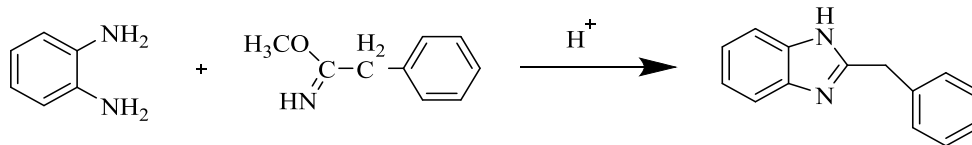
o-Fenilendiamin'in HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200 °C de reaksiyonuyla 2-alkil/arilsüstitüe benzimidazol yapısı elde edilmektedir (Wagner, 1940).



Şekil 21. *o*-Fenilendiamin ile Nitrillerden Hareketle Benzimidazol Sentezi

İminoeterler veya iminotiyo eterler ile reaksiyonuyla;

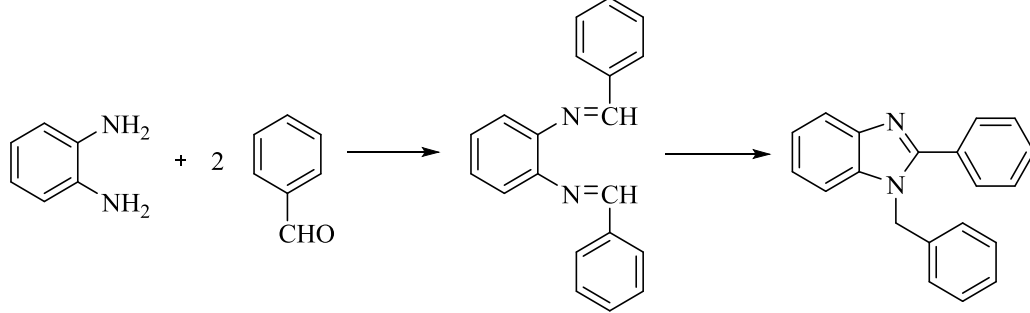
o-Fenilendiamin ile fenasetiminometil eterin metanoldeki solüsyonunun ısıtılması ile 2-benzilbenzimidazol elde edilmektedir (King ve Acheson, 1949).



Şekil 22. *o*-Fenilendiaminle İminoeterler veya İminotiyo Eterler ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi

Aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonu;

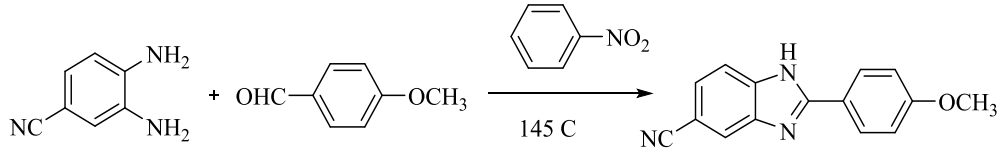
Bir mol *o*-fenilendiaminin iki mol aldehit ile Schiff bazı oluşturarak yürütülen reaksiyon sonucunda 1-benzil-2-fenilbenzimidazol elde edilmektedir (Karaaslan, 2014).



Şekil 23. *o*-Fenilendiaminle Aldehit ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi

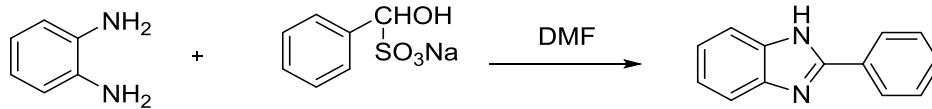
Aldehitlerle gerçekleştirilen reaksiyonlarda katalizör olarak bakır asetat kullanılarak verim artırılabilir (Ridley ve ark., 1965).

Birbirine eşit moldeki *o*-fenilendiamin ve aldehit türevlerinin nitrobenzen varlığında 145-150 °C de reaksiyona girmesiyle, benzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir (Sun ve ark., 1995; Kim ve ark., 1997).



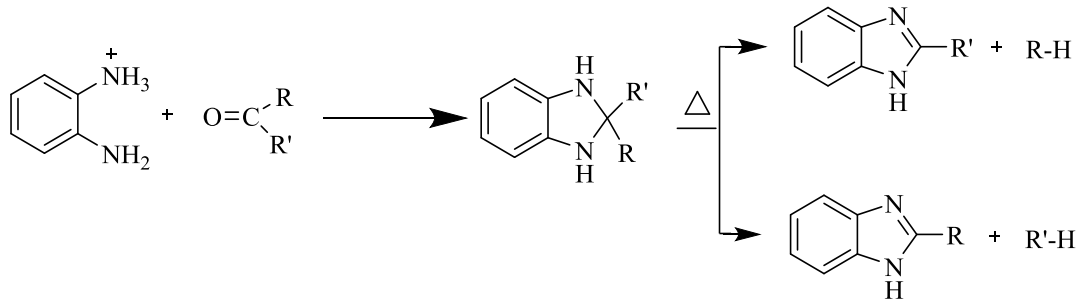
Şekil 24. *o*-Fenilendiamin ve Aldehit Türevlerinin Nitrobenzen Varlığında Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

o-Fenilendiamin ile benzaldehitin sodyumbisülfid tuzu DMF içerisinde reaksiyona sokularak 2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol elde edilmektedir (Ridley ve ark., 1965; Atabey, 2006).



Şekil 25. *o*-Fenilendiamin ve Benzaldehitin Sodyumbisülfid Tuzu ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi

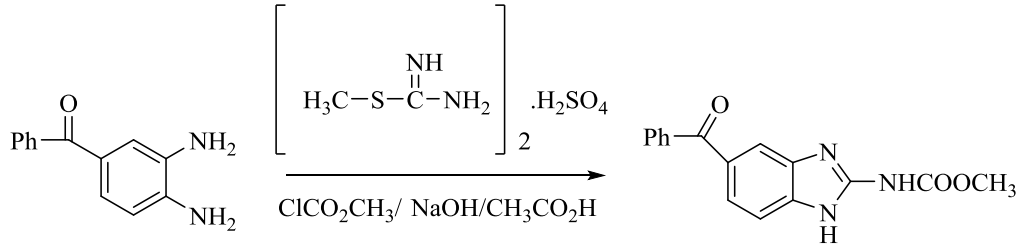
o-Fenilendiamin, ketonlarla muamele edildiğinde 2,2-disüstitüe benzimidazolinleri verir ve bu oluşan ürün ısıtıldığında parçalanarak 2-süstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını verir (Elderfield ve Mc Carthy, 1951).



Şekil 26. o-Fenilendiamin ve Ketonlar ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi

2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla

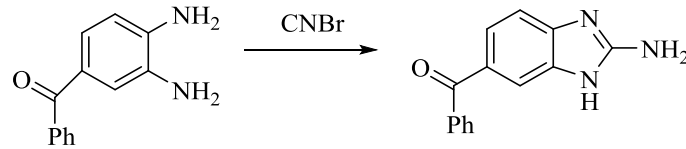
o-Fenilendiaminler 2-metiltiyopsödoüre sülfat ve metilkloroformat ile bazik ortamda reaksiyonu girdiğinde 1*H*-benzimidazol-2-karbamatı verir (Racymaekers ve ark., 1978).



Şekil 27. o-Fenilendiamin ve 2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi

Siyanojenbromür ile reaksiyonuyla

3,4-diaminobenzofenon ile bromo siyanür sulu ortamda karıştırıldığında, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilir (Ohemeng ve Roth, 1994).



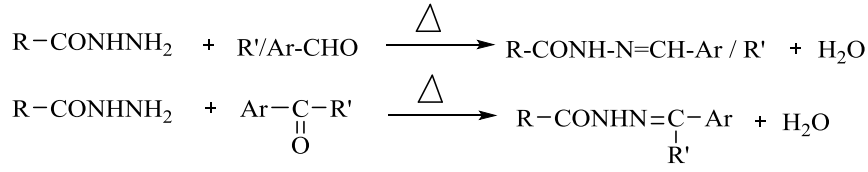
Şekil 28. o-Fenilendiaminin Bromosiyandır ile Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi

Hidrazon

Genel Özellikleri

Organik moleküllerin önemli sınıflarından biri olan hidrazonlar, yapılarında –C=N-N- grubu içerirler ve azometinler olarak karakterize edilirler. Yapısında birbirine bağlı iki azot atomunun bulunmasıyla, imin ve oksim gibi diğer moleküllerden ayrılırlar (Demirel Özel, 2007).

Hidrazonların sentezi, hidrazitlerin karbonil bileşikleriyle süstitüsyon reaksiyonu sonucu uç NH₂ grubu ile C=O karbonu arasında Schiff bazı oluşması esasına dayanır. Hidrazonlar, aldehit veya keton türevi olarak düşünülür ve türetildikleri aldehit veya ketonun sonuna hidrazon kelimesi getirilerek adlandırılır (Sarıkavaklı 1998; Teke, 2011).



Şekil 29. Hidrazonların Eldesi İçin Genel Denklem

Hidrazitlerin aldehit ve ketonlarla reaksiyonu sonucu kazanılan hidrazonların eldesinde etanol, metanol, aseton, asetonitril, benzen, dioksan gibi çözücüler kullanılabilir. Hidrazon türevi bileşiklerin sentezleri hem polar hem de apolar çözücü ortamlarında yürüdüğü görülmüştür. Ayrıca glasiyel asetik asit, hidroklorik asit, sülfürik asit gibi asidik ajanlar ve trietilamin, piridin gibi bazik karakterli bileşiklerde hidrazon eldesinde katalizör olarak kullanılır (Sıcak, 2011).

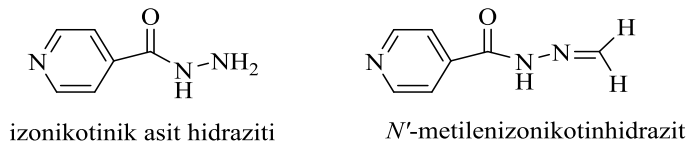
Hidrazonlarda çok uzun yıllardır tautomerizm olasılığı tartışılmaktadır. Bu olasılığı ispatlayabilecek fiziksel metotlar ortaya çıkmıştır. En az bir α -hidrojenine sahip monosüstitüe hidrazonlar azo bileşiklerine veya vinil hidrazinlere tautomer olabileceği düşünülmüş ancak $^1\text{H-NMR}$ ile bu söylenenlerin aslında doğru olmadığını, gözlenen formların poliformik değişimler, trimerler ve hidrazon yapısında bulunan C=N çift bağından dolayı, geometrik izomerler olabileceği açıkça görülmüştür.

Basit alkil hidrazon türevleri genellikle sıvıdırlar ve küçük karbon zincirine sahip hidrazonlar suda çözünürler.

Hidrazon oluşumu, çifte bağ oluşumunu sağlayan azot atomunun bazikliğini azaltır. Bu yüzden hidrazonlar kendilerini oluşturan hidrazinlerden daha zayıf baz yapısına sahiptirler (Sarıkavaklı, 1998).

Hidrazonların antimikrobiyal (Küçükgül ve ark., 1998), tüberkülostatik (Bukowski ve Janowiec 1996), antimalaryal (Walcourt ve ark., 2004), antienflamatuvar (Lima ve ark., 2000) gibi farklı farmakolojik etkiler içermesi, hidrazonlar üzerinde yapılan çalışmaların artmasına neden olmuştur.

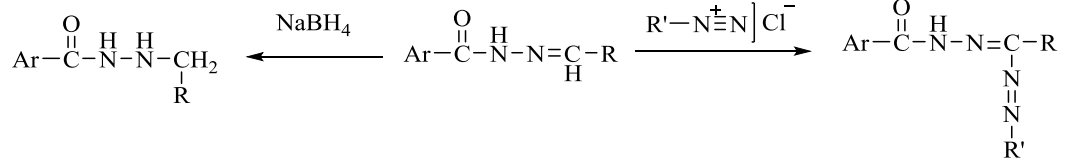
Günümüzde hidrazit yapısı içeren ilaçlardan biri isoniazittir. 1912 yılında H. Meyer ve J. Mally tarafından sentez edilip, 1951 yılında tüberkülostatik etkili olduğu saptanan isoniazit, bugün hala tüberküloz tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan biridir (Terzioğlu, 1992). İsoniazit çeşitli aldehit ve ketonlarla reaksiyonundan elde edilen izonikotinik asit hidrazit-hidrazonlarında *M. tuberculosis*'in çeşitli türlerine karşı etkili bulunmuş ve $-\text{NH}_2$ grubunun bloke olmasıyla isoniazitten daha düşük toksisite gösterdiği bulunmuştur (Coşkun, 2011).



Şekil 30. İzonikotinik Asit Hidraziti ve Hidrazonun Molekül Şekli

Hidrazon ve Hidrazit Türevlerinin Organik Kimyada Kullanımları

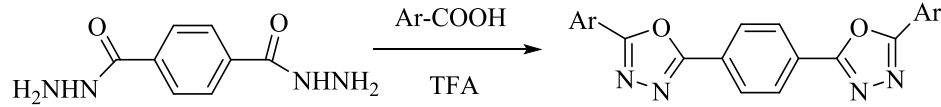
Genellikle ara ürün olarak kullanılan hidrazit-hidrazonlar azometin grubunun hidrojenini kullanarak kenetlenme ürünlerini, NaBH₄ ile indirgenerek *N*-alkil hidrazitleri oluştururlar (Coşkun, 2011).



Şekil 31. Hidrazonların Kenetlenme ve İndirgenme Reaksiyonları

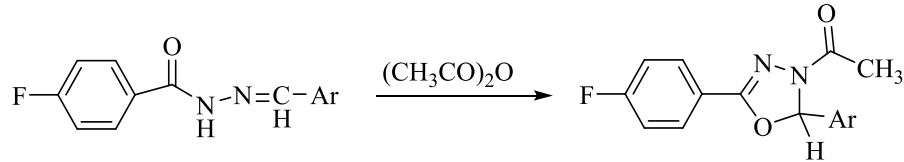
Literatürde, hidrazonlardan farklı halka sistemlerinin sentezini konu alan birçok çalışma bulunmaktadır.

Tereftalik dihidrazit'in aromatik asitlerle reaksiyonunun gerçekleştirildiği bir çalışmada trifloroasetik asit varlığında oksadiazol halkası kapatılmıştır (Coşkun, 2011).



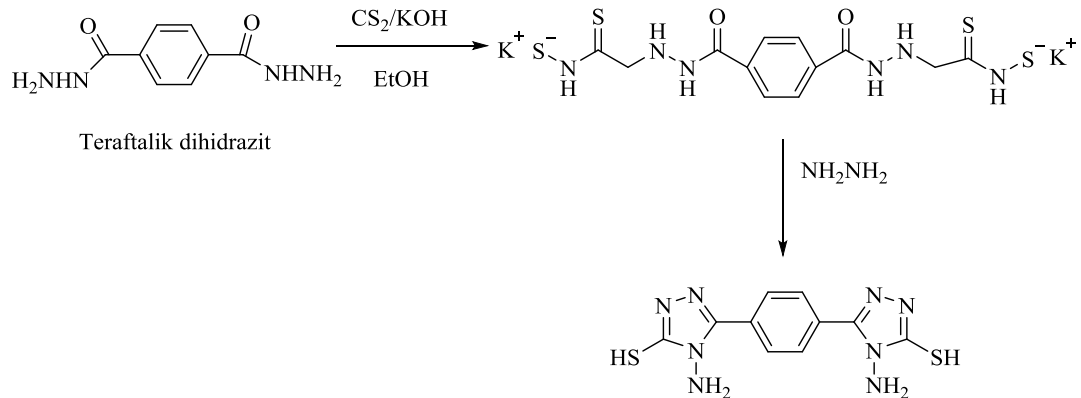
Şekil 32. Oksadiazol Halkası Eldesi

Çeşitli aldehitlerle 4-florobenzoik asit hidrazitlerinin reaksiyonundan elde edilen hidrazonların, asetik anhidrit ile 140-200 °C'de 45 dakika kaynatılması sonucu oksadiazol halkasının kapandığı bildirilmiştir (Coşkun, 2011).



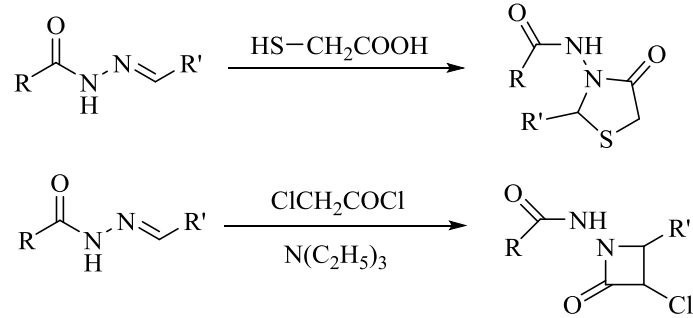
Şekil 33. Oksadiazol Halkasının Eldesi

Tereftalik dihidrazitin etanollu ortamda karbondisülfür ve potasyum hidroksit ile tepkimesinden elde edilen bistiyo-karbazinat tuzunun hidrazin hidrat ile reaksiyonundan ise triazol halkası kapatılmaktadır (Teke, 2011).



Şekil 34. Triazol Halkasının Eldesi

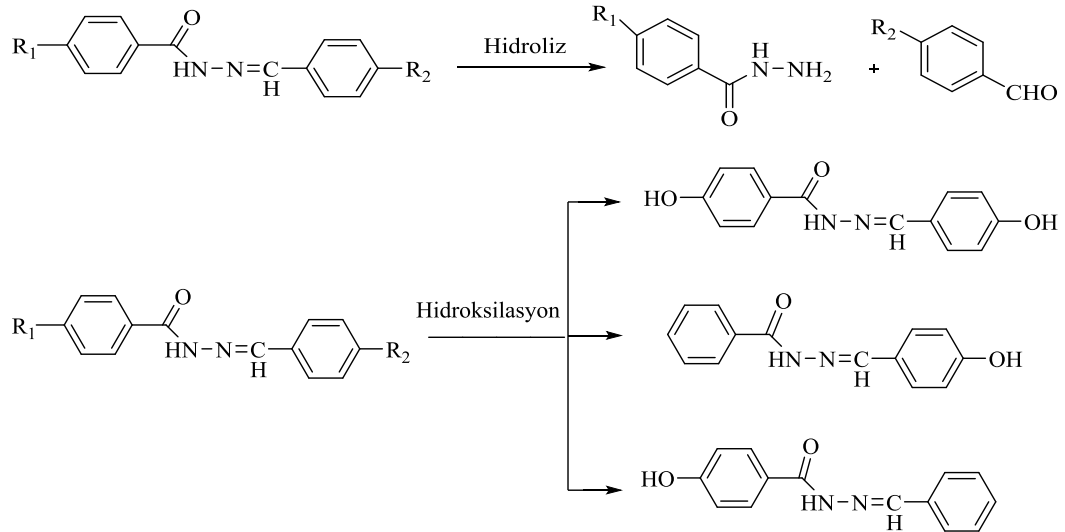
Hidrazonların tiyoglikolik asit ile reaksiyonu sonucu 4-tiyazolidinon, kloroasetil klorür/trietilamin ile reaksiyonu sonucu 2-azetidion türevleri elde edilmektedir (Teke, 2011).



Şekil 35. 4-Tiyazolidinon ve 2-Azetidion Türevlerinin Sentezi

Hidrazit-hidrazonların biyotransformasyonları

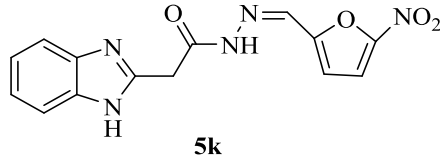
Hidrazit-hidrazonların *in vitro* metabolizması incelendiğinde hidroliz ve aromatik hidroksilasyon reaksiyonları gözlenmiştir (Aydın, 2010).



Şekil 36. Hidrazonların Tespit Edilen Metabolik Yolları

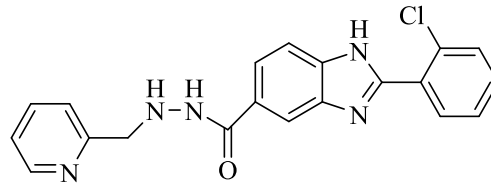
Antimikrobiyal Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzimidazol- Hidrazon ve Benzimidazol-Hidrazit Türevleri

Labouta ve ark. (1989) yaptıkları çalışmada bir seri bileşik sentezleyip antimikrobiyal aktivite sonuçlarını *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella aerogens*, *Paracolon bacilli*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* karşı incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında **5k** bileşiği 125 µg/mL MİK değeri ile diğer bileşiklere göre daha aktif bulunmuştur.



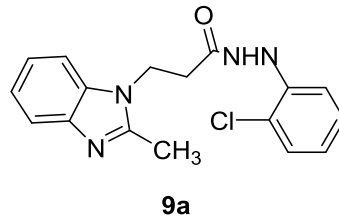
Şekil 37. 2-(1H-benz[d]imidazol-2-il)-N'-((5-nitrofuran-2-il)metylen)asetohidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

Ayhan-Kılıçgil ve ark. (1999) benzimidazol karboksilat ve karboksamit yapısı içeren bir seri bileşik sentezleyip *in vitro* antimikrobiyal aktivite testlerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden hidrazon yapısı içeren aşağıda molekül formülü verilen bileşik, yapılan aktivite sonuçlarında 50 µg/mL MİK değeri ile *Candida albicans*'a karşı referans ilaç olan flukonazol ile aynı derecede etki göstermiştir.



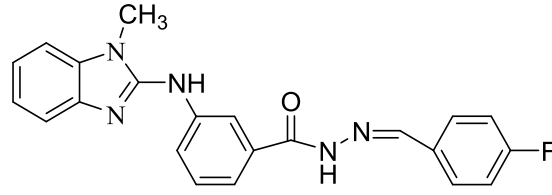
Şekil 38. 2-(2-Klorofenil)-N'-((piridin-2-il-metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-karbohidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

El-Masry ve ark. (2000) aralarında 3-(2-metilbenzimidazol-1-il)propiyonik asit hidrazit türeviden olan bir seri bileşik sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivite sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmada gram pozitif bakteri olarak *Bacillus cereus*, gram negatif bakteri olarak *Escherichia coli*, maya olarak *Saccharomyces cerevisiae* ve fungus olarak *Aspergillus niger* kullanılmıştır. Referans ilaç olarak gentamisin ve ampisilin uygulanmıştır. Yapılan test sonuçlarına göre 3-(2-metilbenzimidazol-1-il)propiyonik asit hidrazit türevi bileşiklerden **9a** kodlu bileşik *Bacillus cereus* karşı etkili bulunurken diğer suşlara karşı etkisiz olduğu bildirilmiştir.



Şekil 39. N'-((2-klorobenziliden)-3-(2-metil-1H-benz[d]imidazol-1-il)propen hidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

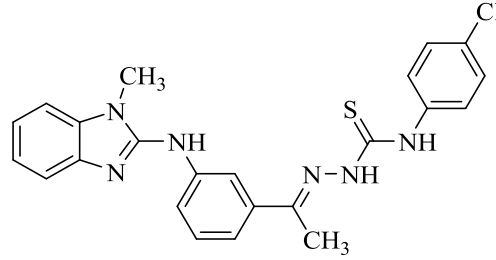
Nofal ve ark. (2002a) aralarında 1-metilbenzimidazol yapısı içeren bir seri bileşik sentezleyip aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri *Bacillus subtilis*'e karşı etkili bulunmadığı bildirilmiştir. *Aspergillus niger*'e karşı sadece **3b** bileşiğinin çok az etkili olduğu saptanmıştır.



3b

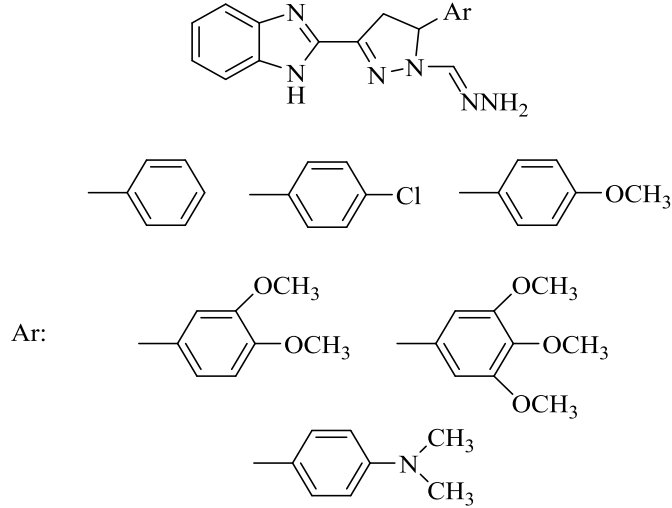
Şekil 40. N'-(4-florobenziliden)-3-((1-metil-1H-benz[d]imidazol-2-il)amino)benzohidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

Nofal ve ark. (2002b) anilinbenzimidazol türevi bileşikler sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivite sonuçları değerlendirmişlerdir. Aşağıdaki bileşik *Bacillus subtilis*'e göre referans ilaç olan gentamisinden daha etkili bulunmuştur.



Şekil 41. N'-(4-klorofenil)-2-(1-(4-((1-metil-1H-benz[d]imidazol-2-il) amino) fenil) etiliden) hidrazit-1-karbo tiyoamit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

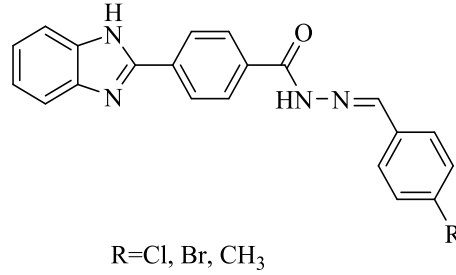
Rajora ve Srivastava (2009) 3-benzimidazolil -5- aril-2-pirazolin -1-karboksaldehyt hidrazon türevi bileşikler sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan *in vitro* testler sonucunda sentezlenen bileşiklerin aktivitelerinin umut verici olduğu bildirilmiştir.



Şekil 42. 3-Benzimidazolil-5-aril-2-pirazolin-1-karboksaldehyt Hidrazon Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı

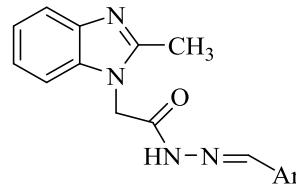
Özkay ve ark. (2010), yaptıkları çalışmada 4-süstitüe-benzaldehit-N-[4-(1H-benzimidazol-2 il)fenil]hidrazon türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkilerini değerlendirmişlerdir. Yapılan aktivite sonuçlarında ve SAR çalışmasında klor, brom ve metil grubu taşıyan bileşiklerin daha aktif oldukları saptanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin bazı elektronik

parametreleri hesaplanıp, değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonunda elektron verme yeteneğine sahip grupların daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu durumda elektron veren grupların elektron yoğunluğunu artırarak, mikroorganizmalar üzerinde etki gösterdikleri açıklanmıştır. Ancak çok fazla elektron yoğunluğunun bakteri hücrelerinden difüzyonu zorlaştırdığı ve aktivite kaybına neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bileşiklerin optimum elektron yoğunluğuna sahip olması gerektiği sonucu elde edilmiştir.



Şekil 43. 4-Süstitüebenzaldehit *N*-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]hidrazon Türevlerinin Kimyasal Yapısı

Somani ve ark. (2010) mikro dalga sentez yöntemi ile bir seri 2-metilbenzimidazol halkası içeren bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin antibakteriyal aktivitelerini *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* ve *Pseudomonas aeruginosa*, suşları üzerinde incelemişlerdir. Yapılan aktivite sonuçlarına göre para konumunda süstitüent taşıyan **4d**, **4e**, **4f** bileşikleri test edilen bütün bakterilere karşı etkili bulunmuştur.



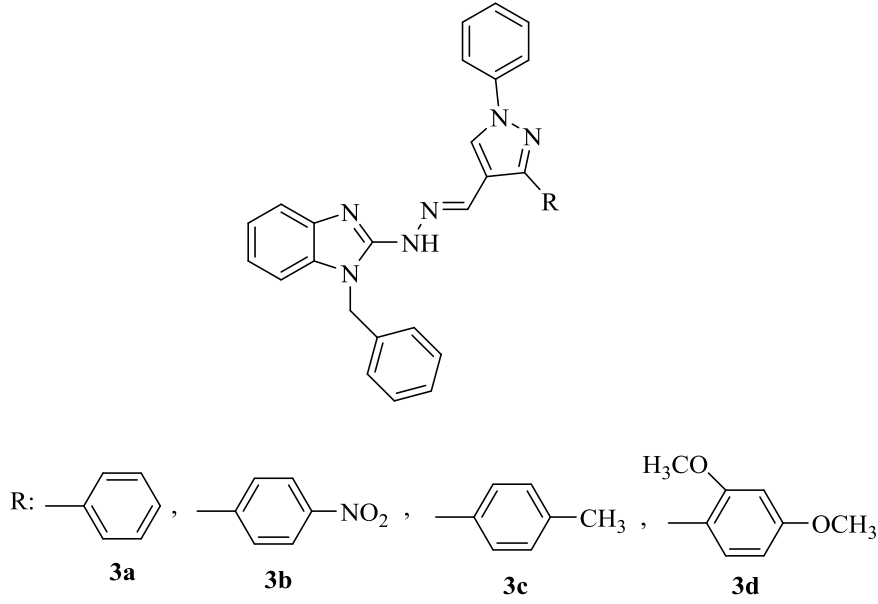
4d: 3-metoksi-4-hidroksifenil

4e: 4-hidroksifenil

4f: 4-metoksifenil

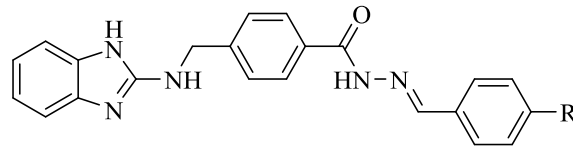
Şekil 44. 2-Metilbenzimidazol Yapısı Taşıyan Antibakteriyel Etkili Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

Patil ve Goudgaon (2010) bir seri bileşik sentezlemiş, antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda **3b** ve **3d** bileşiklerinin *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Proteus vulgaris*'e karşı, **3a** ve **3c** bileşiklerinin ise *Aspergillus niger* ve *Aspergillus flavus*'a karşı iyi aktivite gösterdiği bulunmuştur.



Şekil 45. Antimikrobiyal Etkili 3a, 3b, 3c, 3d Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

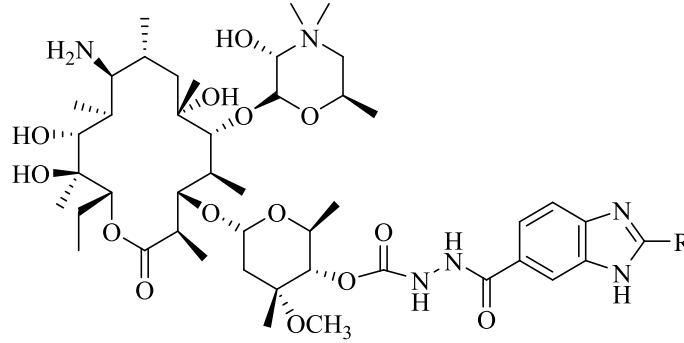
Özkay ve ark. (2011) bir çalışma yapmışlar ve bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Yapılan aktivite sonuçlarına göre 2010 yılında yapılan çalışmada yüksek antibakteriyel düşük antifungal aktivite bulmalarına rağmen, 2011 yılındaki çalışmada tam tersi sonuç elde ederek yüksek antifungal düşük antibakteriyel aktivite bulmuşlardır. Bu farklı aktivite sonuçlarını da 2 faktör ile açıklamışlardır. Birincisi, bakteri ve fungus hücre yapıları arasındaki fark, ikincisi ise sentezlenen bileşiklere metilamin grubunun eklenmesidir. Bu grup elektron dağıtma yeteneğine sahiptir böylece benzimidazol ve hidrazit grupları arasındaki π elektronların delokalizasyonunu engellemekte ve konjugasyon seviyesini düşürmektedir. Elektron delokalizasyonu ve konjugasyon lipofilite ile ilişkilidir. Bu yüzden 2010 yılında yapılan çalışmada sentezlenen bileşikler daha lipofilik oldukları için antibakteriyel aktiviteleri daha yüksek olurken, 2011 yılında sentezlenen bileşiklerde düşük lipofiliteden dolayı daha yüksek antifungal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. **1a** bileşiği *Candida albicans* ve *Candida glabrata*'ya karşı ketakonazol ile eşit aktivite göstermiştir. **1c** ve **1d** bileşikleri *Candida albicans*'a karşı referans ilaçtan 2 kat etkiliyken, *Candida glabrata*'ya karşı referans ilaç ile aynı etkiyi göstermiştir. Nitro grubu taşıyan **1b** bileşiği ile siyano grubu taşıyan **1d** bileşiği 25 μ g/mL MİK değeri ile MİK değeri 50 μ g/mL olan ketokonazolden 2 kat aktif olduğu yapılan aktivite sonuçlarında bulunmuştur.



- 1a**=R: H
1b=R: NO₂
1c=R: CF₃
1d=R: CN
1e=R: COOH

Şekil 46. 4-(1H-benzimidazol-2-il-aminometil)-N'-(4-sübstitüent benziliden)benzohidrazit Türevlerinin Kimyasal Yapısı

Cong ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada klaritromisin türevi bileşikler sentezlemişler ve eritromisine dirençli ve eritromisine duyarlı suşları üzerinde *in vitro* antibakteriyel aktivite sonuçları değerlendirmişlerdir. **16** ve **17** kodlu bileşikler *Staphylococcus pneumoniae*'ye karşı en aktif bileşikler olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak **17** kodlu bileşik eritromisine duyarlı *Staphylococcus pneumoniae*'ye (ATCC 49619) ve *Staphylococcus aureus*'a (ATCC 25923) karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir.

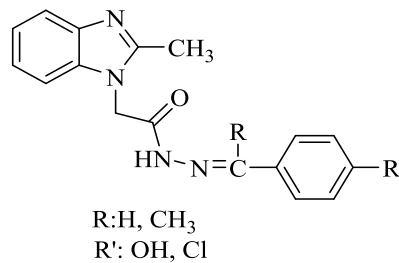


16= R: 4-metilfenil

17= R: 2-metoksifenil

Şekil 47. 4''-o-(2-(4-Metil fenil)-1H-benzimidazol-5-karbonil) Hidrazin karbonil Klaritromisin ve 4''-o-(2-(2-Metoksi Fenil)-1H-Benzimidazol-5-Karbonil) Hidrazin Karbonil Klaritromisin Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Ansari ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada bir seri *N'*-(arilmetiliden)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit sentezlemişler, *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda para konumunda süstitüent taşıyan bileşikler *orto* konumuna göre daha aktif bulunmuştur. Özellikle *para* konumunda hidroksil ve klor taşıyan bileşikler *Staphylococcus aureus*'a karşı ampisilinle eşit aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Aynı şekilde *para* konumunda hidroksil ve klor taşıyan bileşikler amfoterisin B ile eşdeğer derecede etkin çıkmıştır. Sentezlenen bileşikler gram pozitif bakterilere karşı yüksek aktivite gösterirken, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhi*'ye karşı etkisiz bulunmuştur.

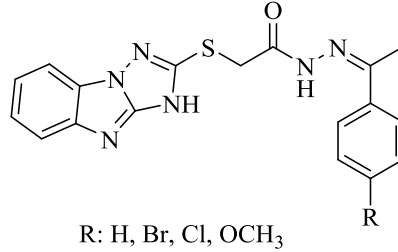


R: H, CH₃
R': OH, Cl

Şekil 48. *N'*-(Arilmetiliden)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazitTürevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı

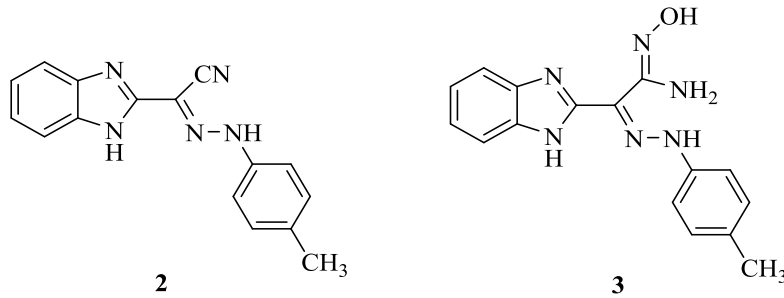
Mohammed ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada *N'*-(α -ariletiliden)-2-(1H-1,2,4-triazol[2,3-a]benzimidazol-2-il sülfanil) asetohidrazit türevi bileşikler sentezleyip *Serratia marcescens* (AUMCB55), *Pseudomonas aeruginosa* (AUMC B73),

Escherichia coli (AUMC B53), *Staphylococcus aureus* (AUMC B54), *Bacillus cereus* (AUMCB52) ve *Micrococcus luteus* (AUMC B112)'e karşı antibakteriyel aktivitesi, *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Microsporum canis* (AUMC 5451), *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus flavus* ve *Penicillium chrysogenum* karşı antifungal aktiviteleri incelenmişlerdir. Yapılan aktivite sonuçlarına göre sentezlenen bileşikler etkisiz bulunmuştur.



Şekil 49. N-(α -ariletiliden)-2-(1H-1,2,4-triazol[2,3-a]benzimidazol-2-il sülfanil) asetohidrazit Türevi Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

Bassyouni ve ark. (2012) çalışmalarında benzimidazol yapısı içeren oksadiazol ve triazol türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bu sentez aşamasında *p*-tolil-1H-benzimidazol-2-karbo hidrazonoil siyanür (2) ve 2-(1H-benzimidazol-2-il)-N-hidroksi-2-(4-metilfenil-hidrazon)asetamit (3) ara bileşiklerini sentezleyip aynı zamanda antimikrobiyal aktivite sonuçlarını incelemişlerdir. İnhibisyon zonları referans ilaç ile karşılaştırıldığında antimikrobiyal aktivitelerinin zayıf olduğu görülmüştür.



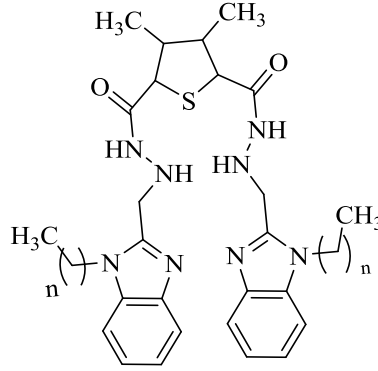
Şekil 50. *p*-Tolil-1H-benzimidazol-2-carbohidrazonoil siyanür ve 2-(1H-Benzimidazol-2-il)-N-hidroksi-2-(4-metilfenil-hidrazon)asetamit Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

Zhang ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada aşağıdaki bilgiler ışığında bir seri benzimidazol türevi bileşik sentezleyip dört gram pozitif, beş gram negatif ve iki fungus türü üzerinde antimikrobiyal aktivite çalışmalarını yapmışlardır.

- Hidrazit yapısı enzim ve proteinlerle hidrojen bağı gibi bağlarla kolaylıkla bağ kurabilir ve böylece bileşiğin fizikokimyasal ve farmakinetik özelliklerini iyileştirir.
- Birçok literatürde alkil gruplarının lipit-su partiyon katsayısını düzenleyerek biyolojik potansiyelini arttırdığı kanıtlanmıştır.
- Halobenzil gruplarının antimikrobiyal aktivitede önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle klorobenzil ve florobenzil yapısı içeren bileşikler sentezlenmiştir.

- Azol gruplarının hidroklorit yapısına dönüştürülmesi ile suda çözünürlüğü artırarak antifungal ve antibakteriyel etkiyi arttırdığı kanıtlanmıştır.

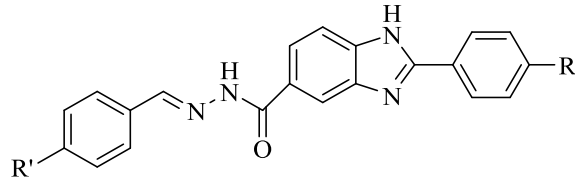
Bu bilgiler ışığında sentezlenen bileşiklerden özellikle **11d** kodlu olan bileşik *MRSA*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı referans ilaç olan klaritromisinden daha etkili olduğu bulunmuştur.



11d = n:9

Şekil 51. N^2 , N^5 -Bis((1-desil-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-3,4-dimetiltiyofen-2,5-dikarbohidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

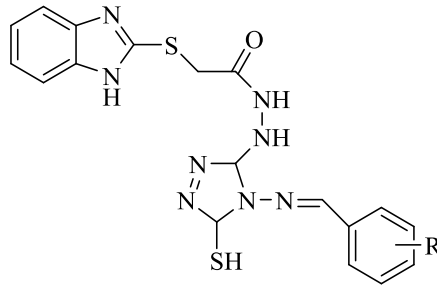
Yurttaş ve ark. (2013) ile birlikte 4-sübstitüent benzaldehit *N*-[1H-benzimidazol-2-(4-metilfenil)-5(6)-il] hidrazon ve 4-sübstitüent benzaldehit *N*-[1H-benzimidazol-2-(4-florofenil)-5(6)-il] hidrazon türevi bileşikler sentezleyip, *in vitro* antimikrobiyal aktivite testlerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler gram negatif bakterilere ve funguslara karşı gram pozitif bakterilere oranla daha etkili olduğu bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin çoğu *Enterococcus faecalis* üzerinde etki gösterirken, *Staphylococcus aureus* üzerinde etkisiz oldukları bildirilmiştir. **5a**, **5b** ve **5c** bileşiklerinin *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı en etkili bileşikler olduğu gösterilmiştir. **5c** ve **5e** bileşikleri 100 µg/mL MİK değeri ile *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı referans ilaç olan kloramfenikol ile aynı etkiye sahiptir. Sentezlenen bileşikler *Candida krusei*'ye karşı etkisiz bulunurken **5a**, **5b**, **5c**, **5e**, **5g**, **5m-o** bileşikleri *Candida albicans* üzerinde **5b,5c**, **5g**, **5o** bileşikleri *Candida glabrata* üzerinde etkili bulunmuştur. Sentezlenen bileşikler ve gösterdikleri aktivite incelendiğinde benzimidazol halkasının 2.konumundaki fenil halkasının para konumunda metil grubunun bulunması aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir. Diğer yandan da hidrazon yapısına bağlı fenil halkası üzerindeki sübstitüent de aktiviteyi etkilediği bildirilmiştir. Fenil halkasının para konumunda metoksi bulunan **5c** bileşiği en etkili türev olduğu bildirilmiştir. Ayrıca antifungal aktiviteye bakılınca nitro grubu içeren bileşiklerde daha yüksek aktivite saptandığı bildirilmiştir.



- 5a:** R=CH₃, R'=H
5b: R=CH₃, R'=CH₃
5c: R=CH₃, R'=OCH₃
5e: R=CH₃, R'=Cl
5m: R=F, R'=Cl
5n: R=F, R'=F
5o: R=F, R'=NO₂

Şekil 52. 4-Süstitüentbenzaldehyt-N-[1H-benzimidazol-2-(4-süstitüent fenil)5(6)-il]hidrazon Türevlerinin Kimyasal Yapıları

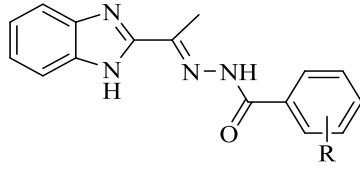
Nevade ve ark. (2013) 2-merkaptobenzimidazol türevi bileşikler sentezlemiş ve *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*'e karşı aktivite testlerini yapmışlardır. **1**, **3** ve **5** numaralı bileşikler *Staphylococcus aureus*, ve *Escherichia coli*'ye karşı etkin bulunmuştur. Sentezlenen bileşikler arasında **1** ve **5** nolu bileşikler *Candida albicans*'a karşı en yüksek aktiviteyi gösterdikleri bildirilmiştir.



- 1:** R=C₇H₆O₂
3: R=C₇H₅OCl
5: R=C₇H₅NO₃

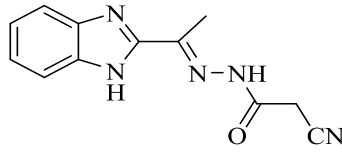
Şekil 53. 2-(1H-benzimidazol-2-il-sülfanil)-N'-(4-[[E)-(4-hidroksifenil) metiliden] amino]-5-sülfanil-4, 5-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-il)asetohidrazit (1), 2-(1H-benzimidazol-2-il-sülfanil)-N'-(4-[[E)-(3-klorofenil)metiliden] amino]-5-sülfanil-4, 5-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-il)asetohidrazit (3), 2-(1H-benzimidazol-2-il-sülfanil)-N'-(4-[[E)-(3-nitrofenil) metiliden] amino]-5-sülfanil-4, 5-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-il)asetohidrazit (5) Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

Desai ve Kotadiya (2014) yaptıkları çalışmada N'-(1-(1H-benz[d]imidazol-2-il)etiliden)-(aril)benzohidrazit türevi bileşikler sentezlemiş ve bu sentezledikleri bileşiklerden oksadiazol halkası içeren bileşikler elde etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada bu ara basamak ürünlerinin de *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşikler >1,000 µg/mL MİK değeri *Staphylococcus aureus* ve *Aspergillus niger* 1,000 µg/mL MİK değeri ile de *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans* ve *Aspergillus clavatus*'a karşı zayıf etki göstermiştir.



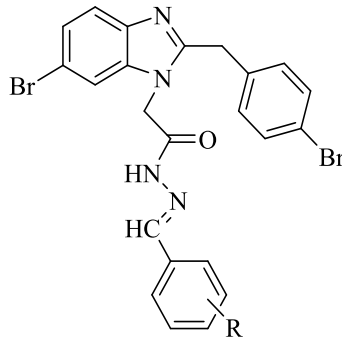
Şekil 54. N'-(1-(1H-benz[d]imidazol-2-il)etiliden)-(aril) benzohidrazit Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapıları

Desai ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada 2-piridon türevi bileşikler sentezlemek için önce N'-(1-(1H-benz[d]imidazol-2-il)etiliden-2-siyano asetohidrazit bileşiğini sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir. Bir önceki çalışmada olduğu gibi bu bileşimde test edilen bütün bakteri ve funguslara karşı etkisinin zayıf olduğu bildirilmiştir.



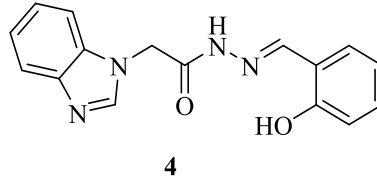
Şekil 55. N'-(1-(1H-benz[d]imidazol-2-il)etiliden-2-siyano asetohidrazit Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Kahveci ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada 2-[5(6)-bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N'-[fenilmetilen]asetohidrazit türevi bileşikler mikrodalga yöntemi ile sentezleyip antimikrobiyal etkinliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler test edilen bütün suşlara karşı referans ilaçlara göre (ampisilin, streptomisin, flukonazol) etkisinin zayıf olduğu bildirilmiştir.



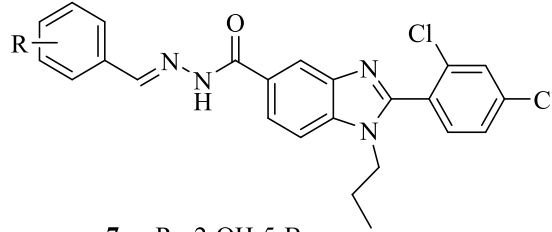
Şekil 56. 2-[5(6)-bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]- N'-[fenilmetilen]asetohidrazit Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı

El-kilany ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada (2-metil-benzimidazol-1-il)asetohidrazid ile çeşitli aldehytlere reaksiyona girmesiyle bir seri hidrazon türevi bileşikler sentezleyip antibakteriyel aktivitelerini *Agrobacterium tumefaciens*, *Erwinia carotouora*, *Pseudomonas solanacearum* ve *Corynebacterium fascians*'a karşı incelemişlerdir. 4 nolu bileşiğin sırasıyla 20, 25, 30,35 µg/mL MİK değeri ile en aktif bileşik olduğu bulunmuştur.



Şekil 57. 2-(1H-benz[d]imidazol-1-il)-N'-(2-hidroksibenziliden) asetohidrazit Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

Kumar ve ark. (2015) yaptıkları bir çalışmada *N*-ariliden-2-(2,4-dikloro fenil)-1-propil-1H-benz[d]imidazol-5-karbohidrazit türevi bileşikler sentezleyip, gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) ve gram negatif bakterilere (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*) karşı etkilerini *in vitro* testler ile incelemişlerdir. Ayrıca bileşiklerin *Aspergillus niger*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Penicillium notatum*'a karşı antifungal aktiviteleri değerlendirmişlerdir. Antibakteriyel aktivite için ampisilin referans ilaç olarak kullanılmış, antifungal aktivite için flukonazol referans ilaç olarak kullanılmıştır. **7p** bileşiği 3.12 µg/mL MİK değeri ile antibakteriyel etkinliği, 6.25 µg/mL MİK değeri ile de antifungal etkinliği en yüksek bileşik olduğu saptanmıştır. Ayrıca **7g** bileşiği *Escherichia coli*'ye karşı en yüksek aktivite gösteren bileşiktir. **7d**, **7f** ve **7h** bileşikleri *Aspergillus niger*'a karşı en yüksek aktiviteyi göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre de hidroksil grubu ile birlikte 3. konumdaki veya meta konumundaki brom süstitüentin aktivite için gerekli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin ADME parametreleri incelenmiş ve **7f** bileşiğinin %88.54, **7p** bileşiğinin %80.85 değerleri ile en iyi absorpsiyon değerine sahip olduğu bildirilmiştir.



7p= R= 2-OH-5-Br

7g= R= 4-Br

7d= R= 2-F

7f= R= 3-Br

7h= R= 4-Me

Şekil 58. N-ariliden-2-(2,4-dikloro fenil)-1-propil-1H-benz[d]imidazol-5-karbohidrazit Türevlerinin Kimyasal Yapıları

GEREÇLER

Kullanılan Maddeler

Metil 4-formilbenzoat	: Merck, Almanya
Sodyum disülfid	: Merck, Almanya
5-Kloro-1,2-fenilendiamin	: Merck, Almanya
5-Floro-1,2-fenilendiamin	: Alfa Aesar, Almanya
Hidrazin hidrat	: Merck, Almanya
Tiyofen-2-karbaldehit	: Across, Almanya
5-Metil-tiyofen-2-karbaldehit	: Merck, Almanya
5-Nitro-tiyofen-2-karbaldehit	: Merck, Almanya
Furan-2- karbaldehit	: Merck, Almanya
5-Metil-furan-2- karbaldehit	: Sigma, Almanya
5-Nitro-furan-2- karbaldehit	: Across, Almanya
Benzaldehit	: Merck, Almanya
2-Kloro benzaldehit	: Merck, Almanya
3-Kloro benzaldehit	: Merck, Almanya
4-Kloro benzaldehit	: Merck, Almanya
2,4-Dikloro benzaldehit	: Merck, Almanya
2-Nitro benzaldehit	: Merck, Almanya
3-Nitro benzaldehit	: Merck, Almanya
4-Nitro benzaldehit	: Merck, Almanya
2-Floro benzaldehit	: Alfa Aesar, Almanya
3-Floro benzaldehit	: Merck, Almanya
4-Floro benzaldehit	: Merck, Almanya
2,4-Difloro benzaldehit	: Merck, Almanya
2-Metil benzaldehit	: Merck, Almanya
3-Metil benzaldehit	: Merck, Almanya
4-Metil benzaldehit	: Merck, Almanya
2-Metoksi benzaldehit	: Merck, Almanya
3-Metoksi benzaldehit	: Aldrich, Almanya
4-Metoksi benzaldehit	: Merck, Almanya
2,4-Dimetoksi benzaldehit	: Merck, Almanya
Dimetilformamid	: Merck, Almanya
Etanol	: Teknik, Türkiye

Petrol Eteri	: Merck, Almanya
Etil Asetat	: Merck, Almanya
Silikajel 60 F ₂₅₄ kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
DMSO	: Sigma, Almanya
MTT boyası	: Sigma, Almanya
Mueller Hinton Broth	: Fluka, Almanya
Mueller Hinton Agar	: Merck, Almanya
Potato Dextrose Agar	: Biolife, İtalya
RPMI 1640 Medium	: Sigma, Almanya
Middle Brook 7H9 Broht Base	: Sigma, Almanya
Middle Brook 7H10 Agar Base	: Himedia, Hindistan
Middle Brook OADC Growth Supplement	: Himedia, Hindistan
Gliserol	: Riedel de Haen, Almanya
Resazurin sodium salt	: Sigma, Almanya

Kullanılan Cihazlar

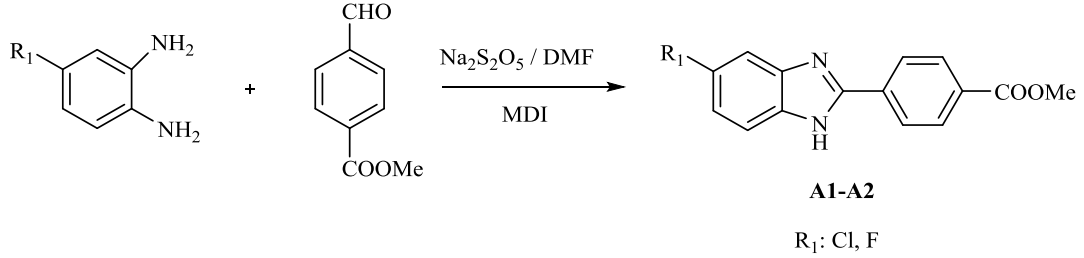
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayini cihazı	: Electrothermal, 9100 Digital, Amerika Birleşik Devletleri
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu, IR Prestige-21, Japonya
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 500 MHz, Amerika Birleşik Devletleri
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, 8040 LC-MS-MS, Japonya
Mikrodalga Sentez Reaktörü	:Anton Paar, Monowave 300, Avusturya
Elemental Analiz Cihazı	: Leco CHNS-932 analyser Amerika Birleşik Devletleri
Mikroplate reader	:Biotek, ABD
Den 1 Mc Farland Densitometer	: Biosan, Letonya
Vortex	:Wisemix, Kore
Biological Safety Cabinet	: Class II TypeA2 (CHC-222A2- 06), Güney Kore
Etüv	: Heraeus, Almanya

YÖNTEMLER

Sentez Çalışmaları

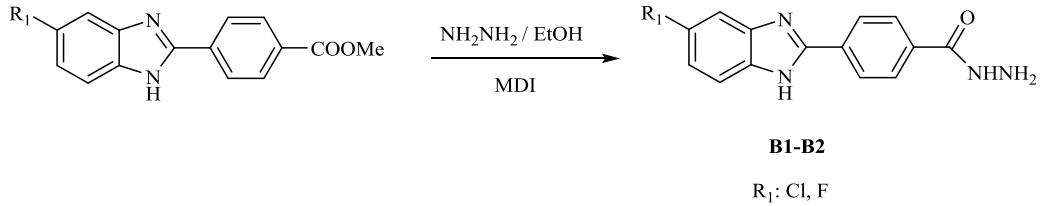
Metil 4-(5(6)-sübstütüe-1H-benzimidazol-2-il) benzoat (A1, A2) türevlerinin sentezi (Yöntem A)

Mikrodalga sentez reaktörü viali (30 mL) içerisine metil 4-formilbenzoat (4.8 g, 0.03 mol), sodyum disülfid (5.7 g, 0.03 mol) ve DMF (10 mL) konulmuştur. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentez reaktöründe 240 °C'de 10 bar basınç altında 5 dakika tutulmuştur. Bu süre sonunda karışım reaktörden çıkartılarak üzerine 5-kloro veya 5-floro-1,2-fenilendiamin (0.03 mol) ilave edilmiş ve aynı reaksiyon şartlar altında 5 dakika daha mikrodalga ışımaya tabi tutulmuştur. Reaksiyon süresi bitiminde ürün buzlu suya dökülerek çöktürülmüş, süzülükten sonra bol su ile yıkanmış ve etonolden kristallendirilmiştir.



Şekil 59. Metil 4-(5-Sübstütüe-1H-Benzimidazol-2-il)Benzoat Eldesi için Reaksiyon Denklemi **4-(5(6)-sübstütüe-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asid hidrazid türevlerinin (B1, B2) sentezi (Yöntem B)**

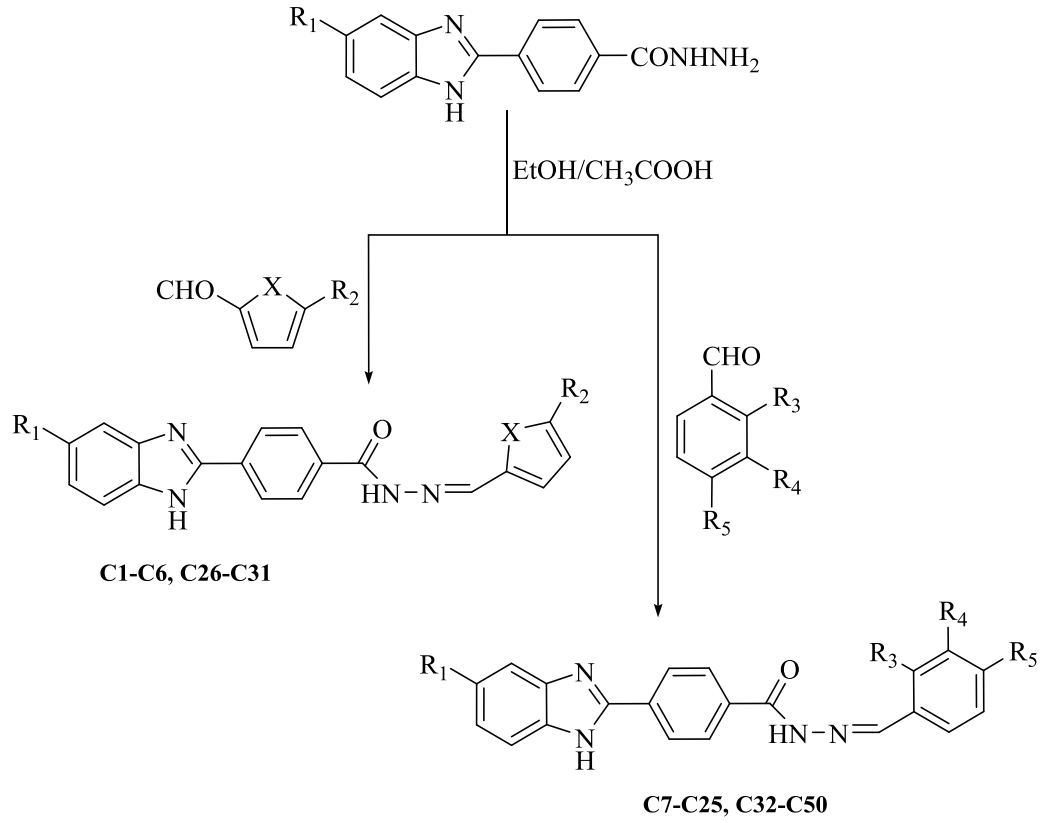
Mikrodalga sentez reaktörü viali (30 mL) içerisine metil 4-(5-sübstütüe-1H-benzimidazol-2-il) benzoat (0.02 mol), etanol (15 mL) ve hidrazin hidrat (5 mL) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentez reaktöründe 240 °C'de 10 bar basınç altında 10 dakika tutulmuştur. Reaksiyon bitiminde ürün buzlu suya dökülerek çöktürülmüş, süzülükten sonra bol su ile yıkanmış ve etonolden kristallendirilmiştir.



Şekil 60. 4-(5-Sübstütüe-1H-benzimidazol-2-il)benzoik Asid Hidrazid Eldesi için Reaksiyon Denklemi

4-(5(6)-Sübstütüe-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asit sübstütüe ariliden hidrazid türevlerinin (C1-C50) genel sentez yöntemi (Yöntem C)

Uygun 4-(5-sübstütüe-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asid hidrazid türevi (0.001 mol) etonolde çözüldürülerek üzerine birkaç damla asetik asit ile aldehit türevi (0.001 mol) ilave edilmiştir. Karışım geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılmış, çöken kısım süzülerek alınmış ve bütanolden kristallendirilmiştir.



Bileşik	R ₁	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Bileşik	R ₁	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
C1	Cl	O	H	-	-	-	C26	F	O	H	-	-	-
C2	Cl	O	CH ₃	-	-	-	C27	F	O	CH ₃	-	-	-
C3	Cl	O	NO ₂	-	-	-	C28	F	O	NO ₂	-	-	-
C4	Cl	S	H	-	-	-	C29	F	S	H	-	-	-
C5	Cl	S	CH ₃	-	-	-	C30	F	S	CH ₃	-	-	-
C6	Cl	S	NO ₂	-	-	-	C31	F	S	NO ₂	-	-	-
C7	Cl	-	-	H	H	H	C32	F	-	-	H	H	H
C8	Cl	-	-	Cl	H	H	C33	F	-	-	Cl	H	H
C9	Cl	-	-	H	Cl	H	C34	F	-	-	H	Cl	H
C10	Cl	-	-	H	H	Cl	C35	F	-	-	H	H	Cl
C11	Cl	-	-	Cl	H	Cl	C36	F	-	-	Cl	H	Cl
C12	Cl	-	-	NO ₂	H	H	C37	F	-	-	NO ₂	H	H
C13	Cl	-	-	H	NO ₂	H	C38	F	-	-	H	NO ₂	H
C14	Cl	-	-	H	H	NO ₂	C39	F	-	-	H	H	NO ₂
C15	Cl	-	-	F	H	H	C40	F	-	-	F	H	H
C16	Cl	-	-	H	F	H	C41	F	-	-	H	F	H
C17	Cl	-	-	H	H	F	C42	F	-	-	H	H	F
C18	Cl	-	-	F	H	F	C43	F	-	-	F	H	F
C19	Cl	-	-	CH ₃	H	H	C44	F	-	-	CH ₃	H	H
C20	Cl	-	-	H	CH ₃	H	C45	F	-	-	H	CH ₃	H
C21	Cl	-	-	H	H	CH ₃	C46	F	-	-	H	H	CH ₃
C22	Cl	-	-	OCH ₃	H	H	C47	F	-	-	OCH ₃	H	H
C23	Cl	-	-	H	OCH ₃	H	C48	F	-	-	H	OCH ₃	H
C24	Cl	-	-	H	H	OCH ₃	C49	F	-	-	H	H	OCH ₃
C25	Cl	-	-	OCH ₃	H	OCH ₃	C50	F	-	-	OCH ₃	H	OCH ₃

Şekil 61. Hidrazid Türevlerinin Eldesi için Reaksiyon Denklemi

İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Anlatılan bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve sentezler de kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen silikajel 60 F₂₅₄ kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara son verilmiş ya da devam edilmiştir. Tez kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Yöntem A ve B’de anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (3 : 1), yöntem C’deki sentezin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (1 : 1) olduğuna karar verilmiştir.

Erime Noktalarının Tespiti

Sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının (E.n) saptanması, toz edilen maddenin, bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar doldurularak Elektrotermal erime noktası tayini cihazında yapılmış ve bulunan değerler düzeltilmemiştir.

Kütle Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin kütle spektrumları, numunelerin metanoldeki çözeltilerinin kütle spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

¹H-NMR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, 5 mg sentez ürününün 0.5 ml dötöryo dimetilsülfoksit içindeki çözeltilisinin, tetra metil silan’a karşı 500 MHz’lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

¹³C-NMR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, 5 mg sentez ürününün 0.5 ml dötöryo dimetilsülfoksit içindeki çözeltilisinin, tetra metil silan’a karşı 125 MHz’lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

IR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin IR spektrumları, yaklaşık 10 mg numunenin katı halde IR spektrofotometresi ATR ataçmanına uygulanması sonucu alınmıştır.

Elemental Analizlerin Gerçekleştirilmesi

Mikrokapsüller içerisinde 2 mg civarında tam tartım alınmış numunelerin, elemental analiz cihazı fırınında yakılması ile bileşiklerin yapılarındaki C, H, N elementlerinin yüzde oranları hesaplanmıştır.

Antimikrobiyal Aktivite Testi (Yöntem D)

Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesinde Mikrodilüsyon Broth Testi (çoklu kuyucuklu plakalarda) kullanılmıştır. Bu yöntemde, mikroorganizmaların test edilen maddelere karşı hassasiyetinin belirlenmesinde plastikten yapılmış “U” tipi çukurlara sahip 96 kuyucuklu plakalar kullanılmıştır. Kullanılacak bakteriler (*Staphylococcus aureus* metisiline dirençli (SaMRSa) ATCC 700699,

Escherichia coli O157:H7 enterohemorajik serotype (*E.coli* H7), *Escherichia coli* ATCC 8739) Mueller Hinton Broth besiyerine, kullanılacak maya (*Candida albicans* ATCC 24433) RPMI besiyerine inokule edilmiş ve 37°C’ de 24 saat inkübe edilerek gecelik kültür hazırlanmıştır. Kullanılacak *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 ise Middle Brook besiyerine inokule edilmiş ve 37°C’ de 72 saat inkübe edilerek gecelik kültür hazırlanmıştır. Kullanılan mikropalakaların her bir kuyucuğuna 100 µg/mL kimyasal madde dilüsyonundan, 100 µg/mL Mc Farland (0,5) olarak hazırlanmış bakteri süspansiyonu ve her bir kuyucuğada 100 µl uygun besiyeri konulmuştur. Her bir plakada kimyasal süspansiyonu içermeyen, besiyeri kontrol kuyucuğu ve bakteriyel süspansiyon kuyucuğu da bulunmaktadır. Plakalar 37°C’de 24 saat, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 için ise 37°C’de 72 saat, inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda kuyucuklarda üreme olup olmadığının kontrolü için her kuyucuğa 20 µg/mL rezasurin (1mg/10mL) çözeltisi eklenmiştir. Plakalar *S.aureus*, *E.coli*, *E. coli* H7, *Candida albicans* için 2 saat, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 için 12 saat inkübe edilmiştir. Mikropalakalar, mikropalaka okuyucuda 590nm eksitasyon 560nm emisyon değerlerinde florometrik olarak okunmuş ve MİK₉₀ değerleri belirlenmiştir. (CLSI, 2006; Rodriguez-Tudela ve ark., 2008; CLSI, 2011).

Sitotoksik Aktivitenin Belirlenmesi (Yöntem E)

Sitotoksosite çalışması için CCD 841 CoN (ATCC® CRL-1790™) sağlıklı kolon hücre hattı kullanılmıştır. Hücreler %10 fötal sıgır serumu, %1 penisillin/streptomisin, %1 L-glutamin ve %1 amfoterisin-B içeren RPMI-1640 besiyerinde, % 5 CO₂’ li etüvde, % 95 bağıl nem’ de 37°C’ de kültür ortamında çoğaltılmıştır. Kültür kabı %70 oranında hücre yoğunluğuna sahip olduğu zaman (yaklaşık 2-3 gün) alt kültürlerle ayrılarak büyümesi sağlanmış ve çoğaltılan hücrelerin bir kısmı -80 °C’ de stoklanarak çalışmanın sonraki deneyleri için stoklanmıştır.

Hücre sayımları

Sitotoksosite deneylerinde gerekli hücre sayısı ile başlayabilmek için flaskalarda bulunan hücreler PBS ile yıkanmıştır. Kültür kabının büyüklüğüne ve hücrenin yoğunluğuna bağlı olarak, flaska 250-450 µL 1X tripsin konulmuş, bir iki dakika inkübatörde bekletilerek hücrelerin yapıştıkları flasktan kalkmaları sağlanmıştır. Tripsinin etkisini nötralize etmek için, kalkan hücrelerin üzerine hemen besiyeri ilave edilerek, besiyeri-hücre karışımı santrifüj tüpüne aktarılmıştır. 1200 rpm’ de 5 dakika santrifüj sonrasında, pelet üzerine yeni besiyeri eklenmiş ve pipetleme yapılmıştır. Aşağıdaki yöntemler uygulanmadan önce hücreler, tripan mavisi solüsyonu ile boyanmış hücre sayıcı cihaz (Cedex-Roche) ile sayılmıştır.

MTT yöntemi

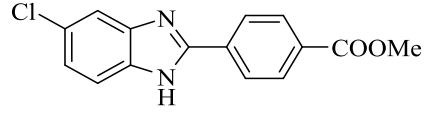
MTT boyası 5 mg/mL olacak şekilde PBS (phosphate buffer saline) içinde çözündürülerek stok çözelti hazırlanmıştır. 0,45µm filtreden geçirilerek steril edilmiştir. Hazırlanan stok çözelti -20°C’de 6 ay içinde kullanılmıştır. 1:10 dilüsyonla çalışma çözeltisi taze hazırlanmıştır. 96 kuyucuklu plakanın her kuyucuğuna 5x10³ sayıda ekilmiş hücreler üzerine, 1.95-1000 µg/ml konsantrasyonlarda sentezlenen bileşikler uygulanmış, 24 saat inkübasyondan sonra her bir kuyucuğa 0,1 ml MTT çalışma çözeltisi ilave edilmiş ve karbondioksit inkübatöründe 3-4 saat 37°C’de inkübasyona bırakılmıştır. Bu süre

sonunda plakalar alınarak, besiyerleri uzaklaştırılmış ve 0,1 ml DMSO ilave edilmiştir. Plakalardaki canlı hücre yoğunluğunun absorbanları mikroploka okuyucuda 540 nm dalga boyunda okunmuştur (Reile ve ark., 1990). Bileşiklere ait IC₅₀ değerleri GraphPad Prism Version 5 bilgisayar programı aracılığı ile hesaplanmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

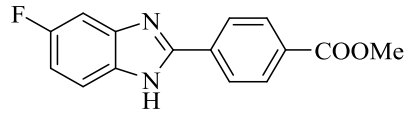
Sentez Çalışmaları

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)metil benzoat (A1)

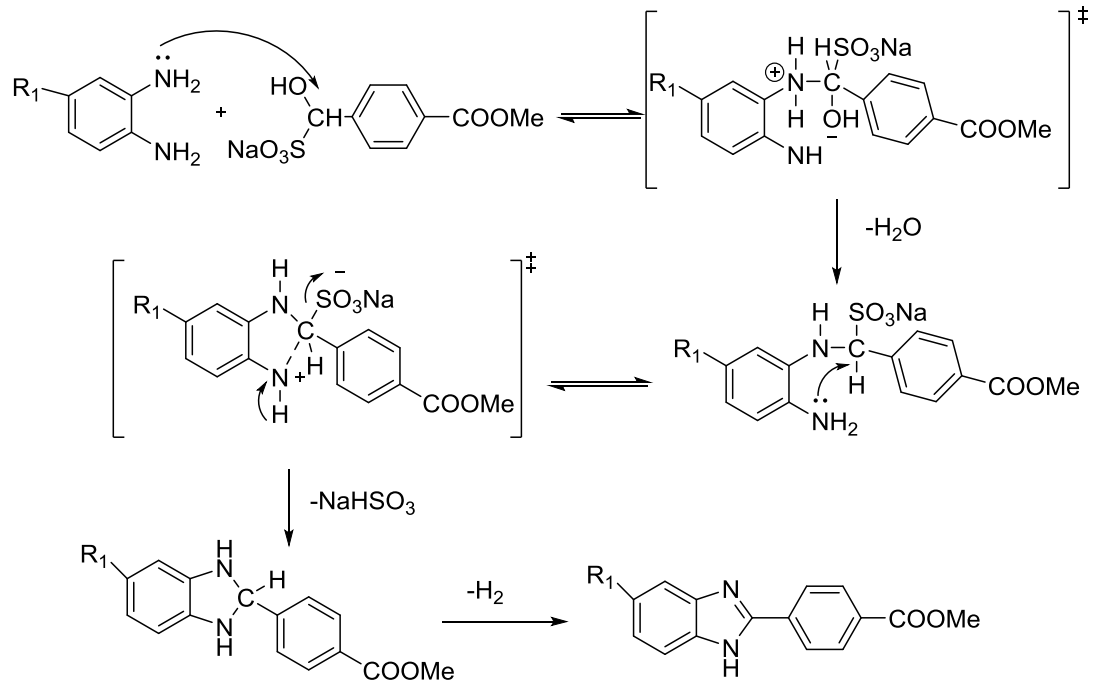
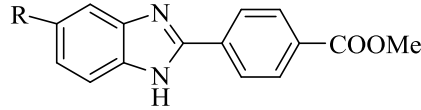


Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 227°C. Verim: % 82.

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)metil benzoat (A2)

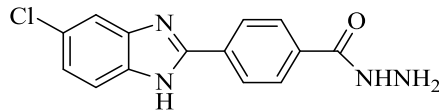


Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 277.4°C. Verim: % 85.



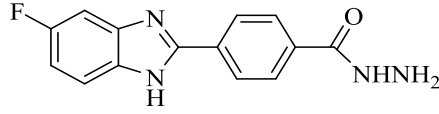
Şekil 62. Metil 4-(5(6)-Süstitüe-1H-Benzimidazol-2-il) Benzoat Türevlerinin Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asid hidrazid sentezi (B1)

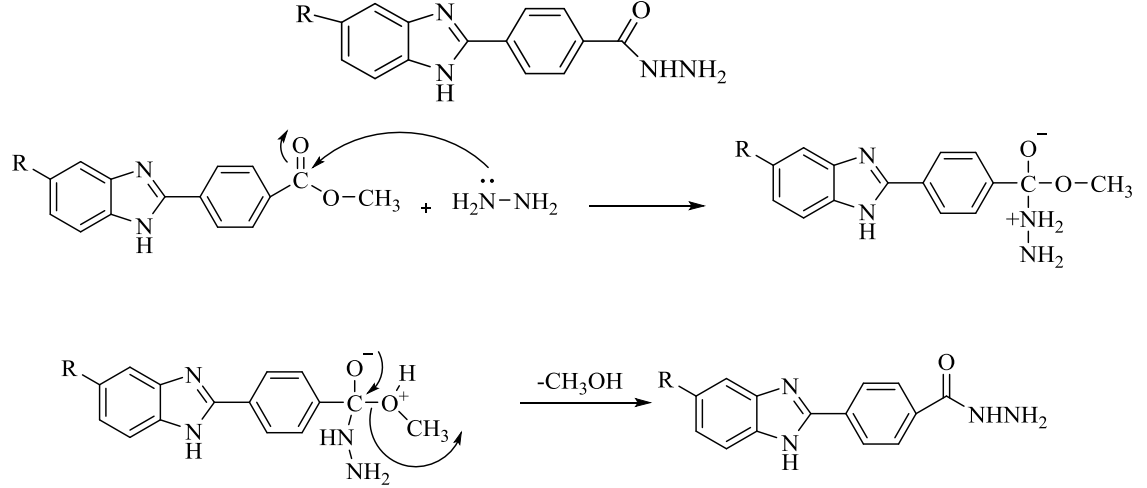


Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 283°C. Verim: % 81.

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asid hidrazid sentezi (B2)

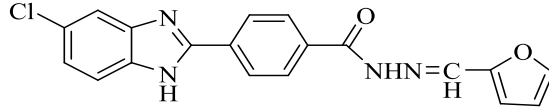


Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 247°C. Verim: % 89.



Şekil 63. 4-(5(6)-Süstitüe-1H-benzimidazol-2-il)Benzoik Asid Hidrazid Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(furan-2-il metilen)benzohidrazit (C1)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 243.1°C. Verim: % 83.

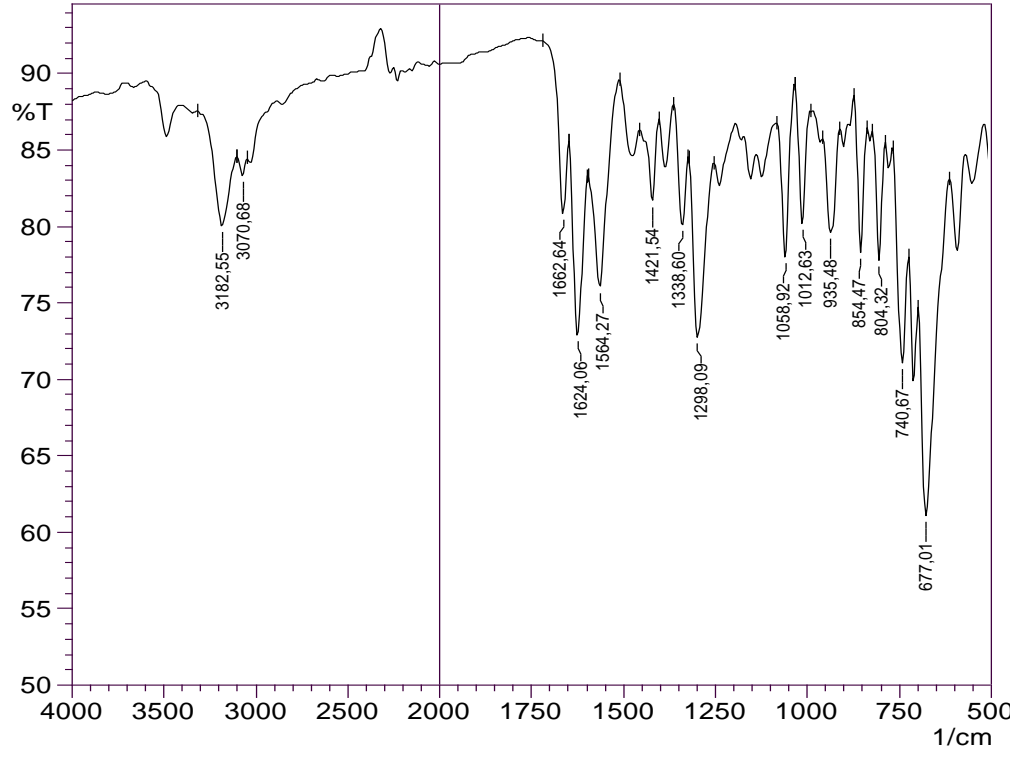
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3182 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1624-1421 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 6.66 (1H, s, Furan-CH), 6.96 (1H, d, $J=2.25$ Hz furan-CH), 7.26 (1H, dd, $J=8.35$ ve $J=2.25$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.65 (2H, yayvan s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.88 (1H, s, furan-CH), 8.08 (2H, d, $J=8.00$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (2H, d, $J=8.00$ $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.37 (1H, s, N-CH), 11.93 (1H, s, NH-CO), 13.29 (1H, s, Benzimidazol-NH).

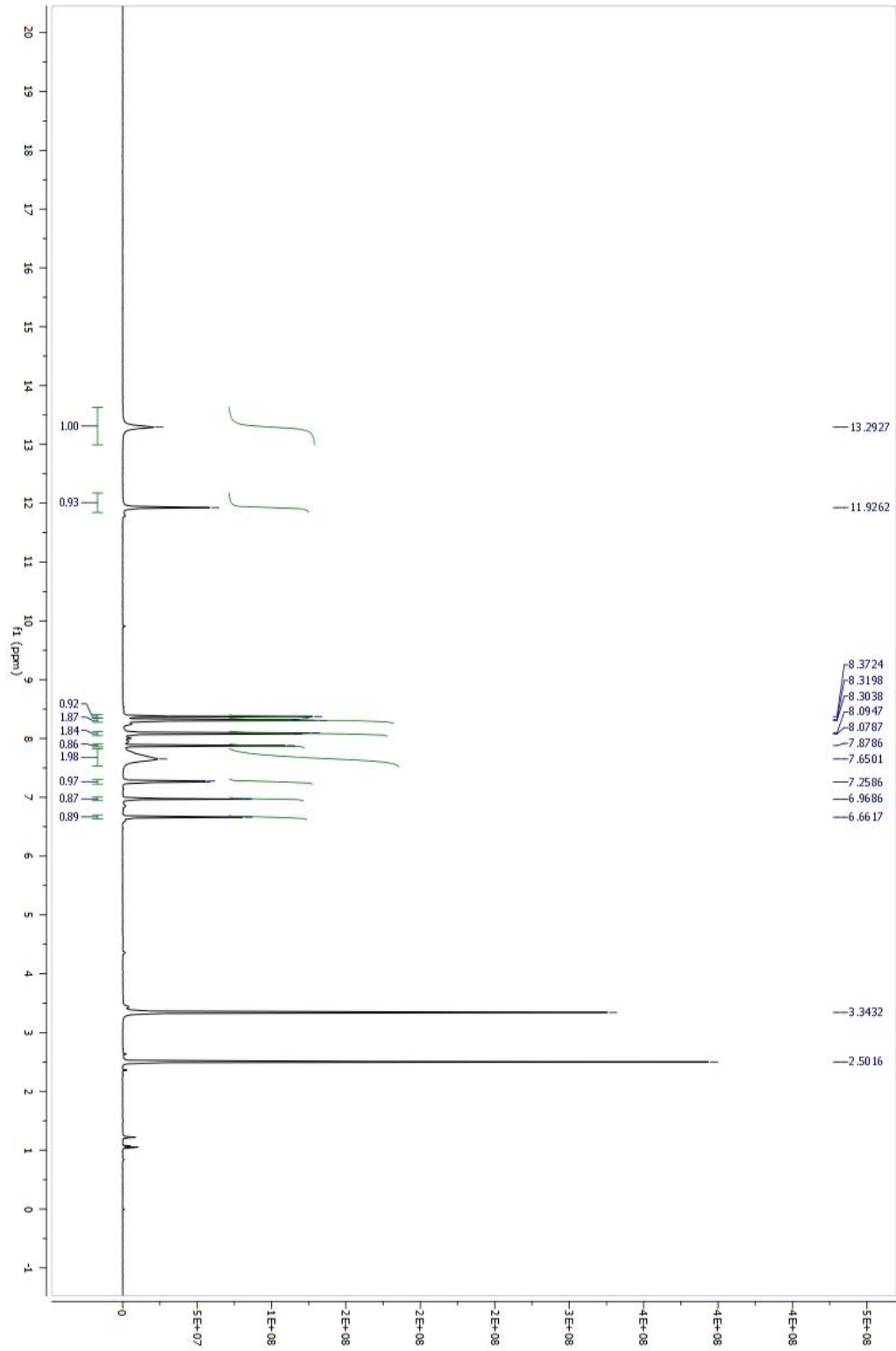
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 112.73, 114.18, 118.75, 119.21, 124.13, 127.01, 128.81, 130.68, 133.01, 134.87, 136.72, 138.27, 138.74, 141.11, 145.79, 149.88, 162.81.

Elemental analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2$, Hesaplanan (%): C, 62.56; H, 3.59; N, 15.36. Bulunan (%):C, 62.48; H, 3.58; N, 15.39.

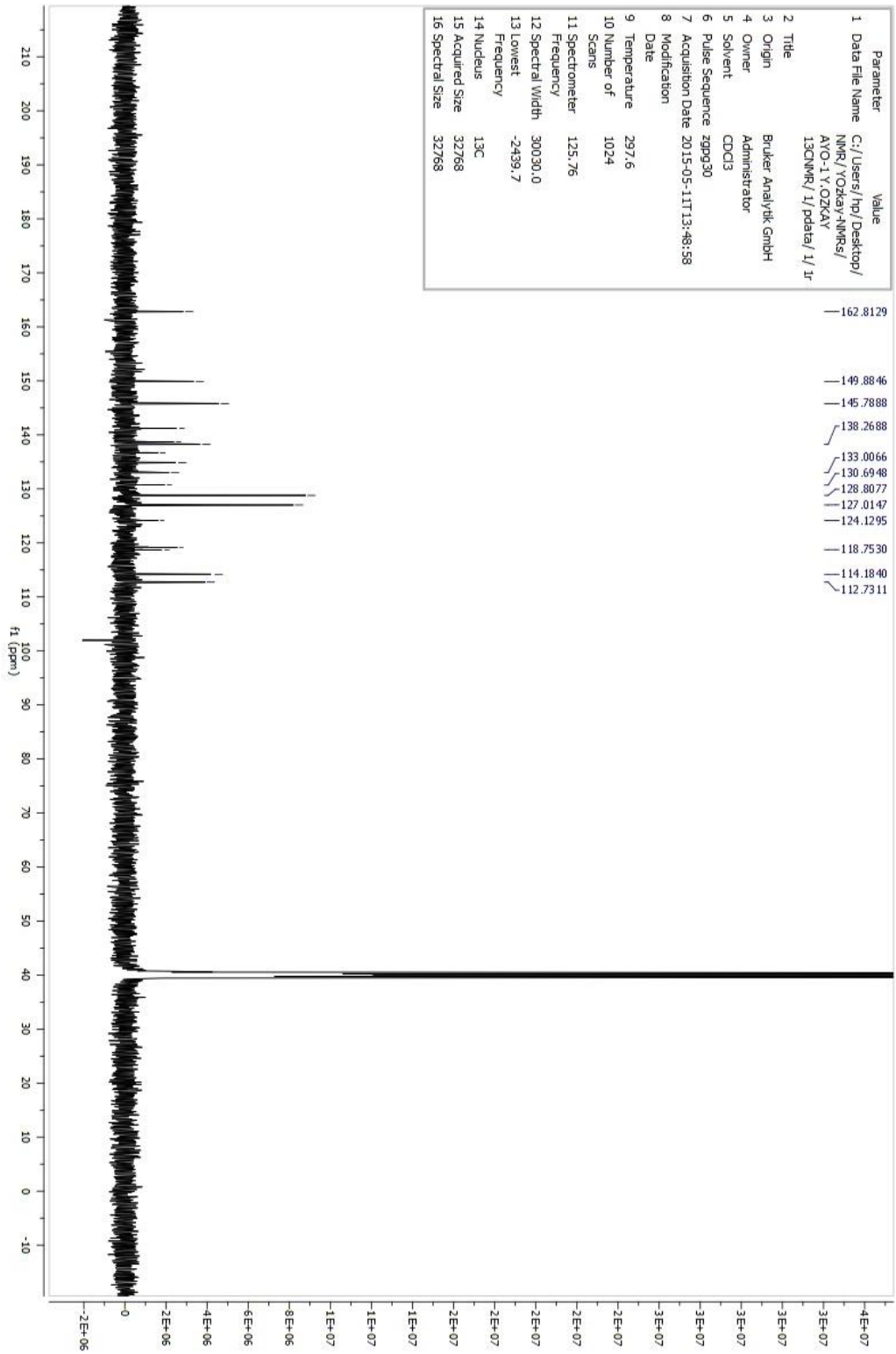
MASS (ES) m/z: 365.05 [% 100, M+1], 367.05 [% 31.50, M+3], 368.10 [% 6.55, M+4].



Şekil 64. Bileşik C1'e Ait IR Spektrumu



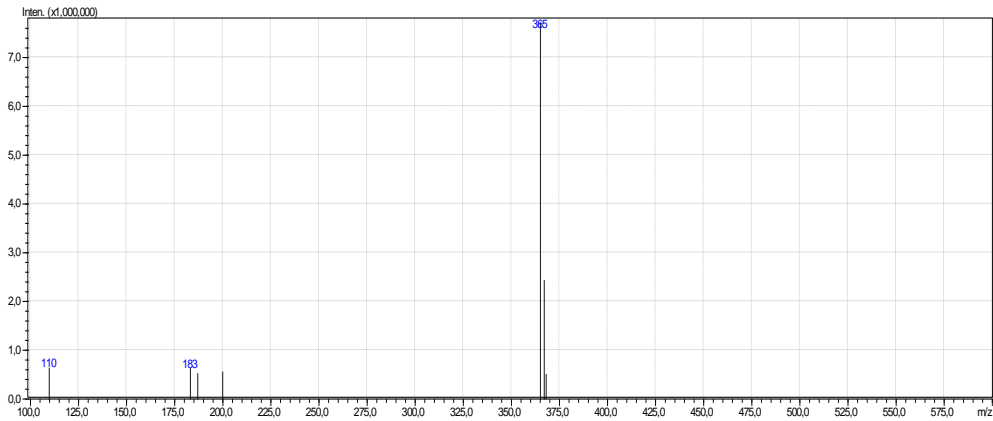
Şekil 65. Bileşik C1'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 66. Bileşik C1'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO1
Sample ID :
Data Filename : AYO1_004.lcd
Method Filename : deneme.lcm
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-8
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.05.2015 11:23:52
Date Processed : 30.05.2015 11:33:54
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

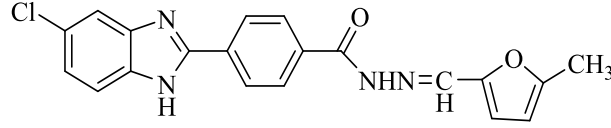
[MS Spectrum]

of Peaks 7
Raw Spectrum [4,128->4,128],(scan:[245->245])
Background [4,128->4,974],(scan:[245->295])
Base Peak m/z 365,05 (Inten : 7.716.740)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
109,75	633973	8,22
183,15	622790	8,07
186,95	521197	6,75
199,95	557064	7,22
365,05	7716740	100,00
367,05	2430750	31,50
368,10	505187	6,55
Event	1	

Şekil 67. Bileşik C1'e ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-metil-furan-2-il-metilen) benzohidrazit (C2)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 271.5°C. Verim: % 73.

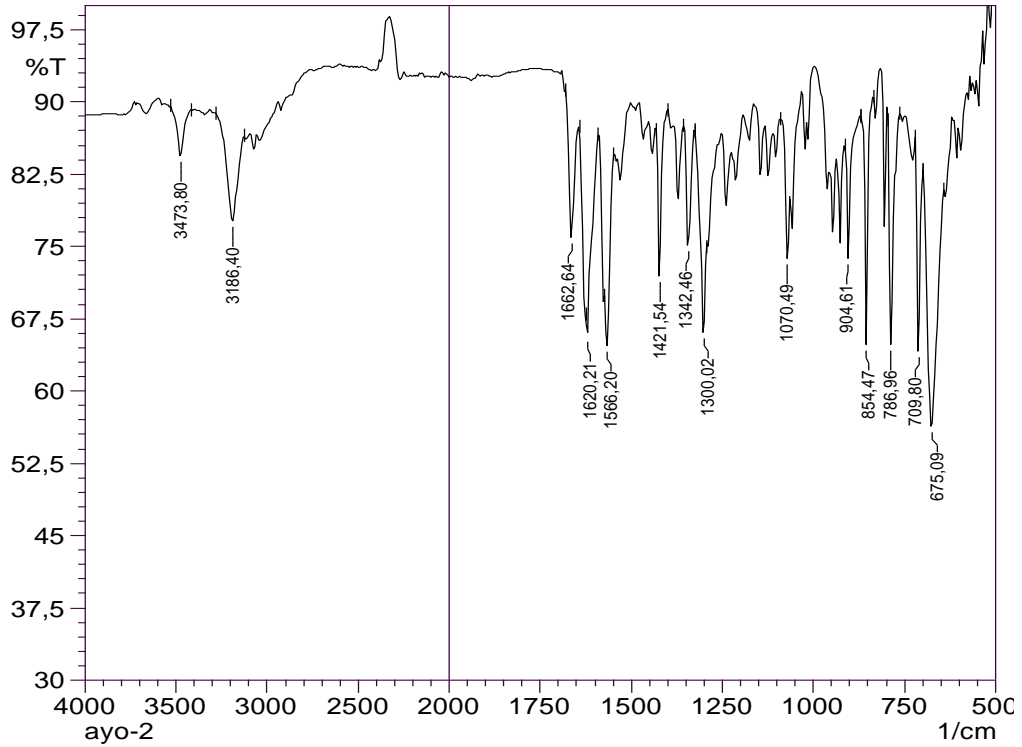
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3186 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1620-1421 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.37 (3H, s, -CH₃), 6.29 (1H, d, $J=2.4$ Hz Furan-CH), 6.86 (2H, d, $J=3.10$ Hz furan-CH), 7.27 (1H, dd, $J=8.45$ Hz ve $J=1,25$ Hz, C₆H₅-H), 7.70-7.65 (2H, m, C₆H₅-H), 8.09 (2H, d, $J=8.30$ Hz, C₆H₄-H), 8.28 (H, s, N-CH), 8.32 (2H, d, $J=8.25$ Hz C₆H₄-H), 11.88 (H, s, NH-CO), 13.33 (1H, s, Benzimidazol-NH).

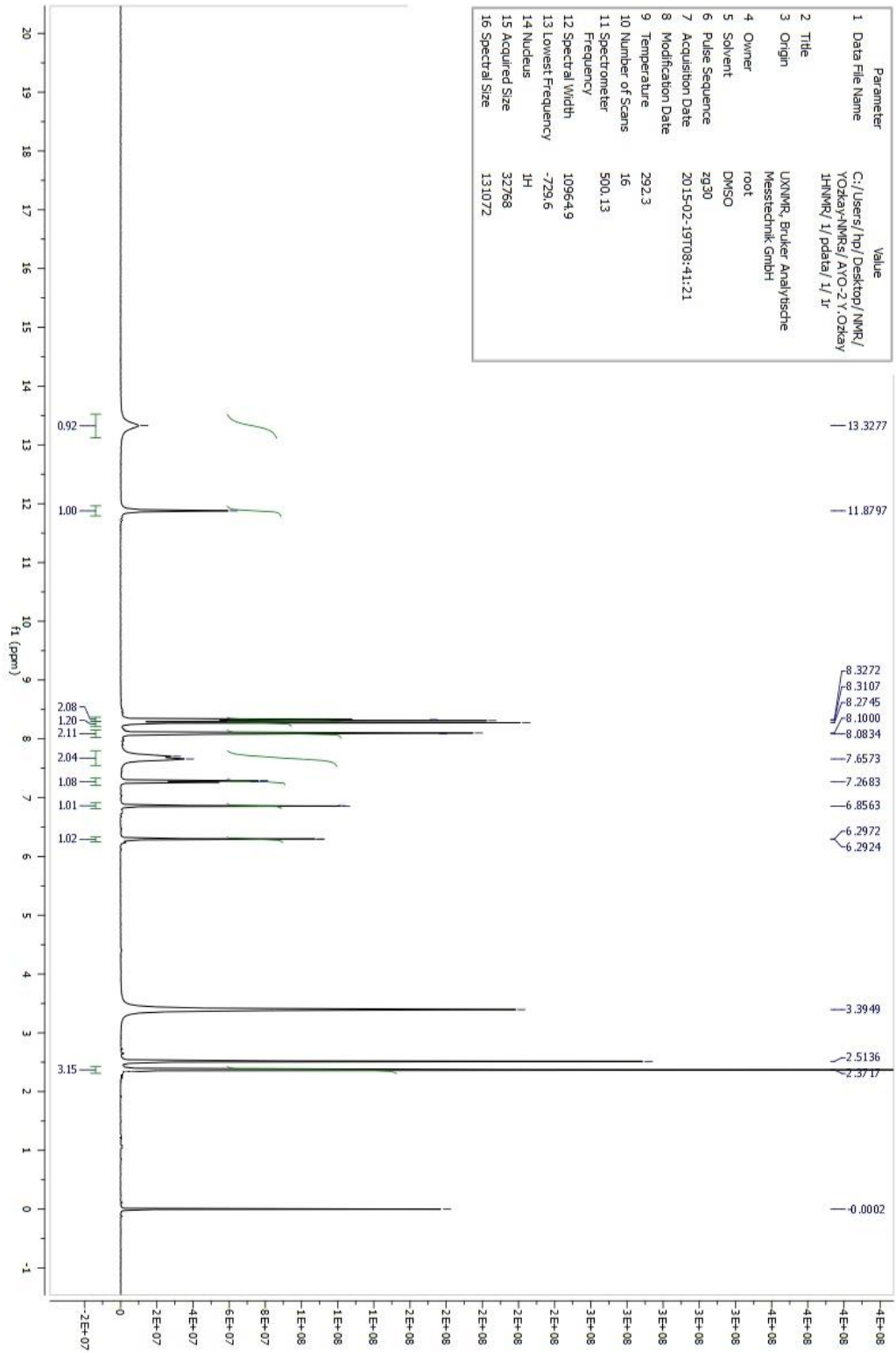
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 13.99, 109.12, 116.13, 123.28, 126.99, 132.92, 134.92, 138.09, 140.68, 142.18, 142.73, 143.57, 144.54, 145.81, 148.32, 152.11, 155.19, 162.70.

Elemental analiz: C₂₀H₁₅ClN₄O₂, Hesaplanan (%): C, 63.41; H, 3.99; N, 14.79. Bulunan (%):C, 63.28; H, 3.98; N, 14.76.

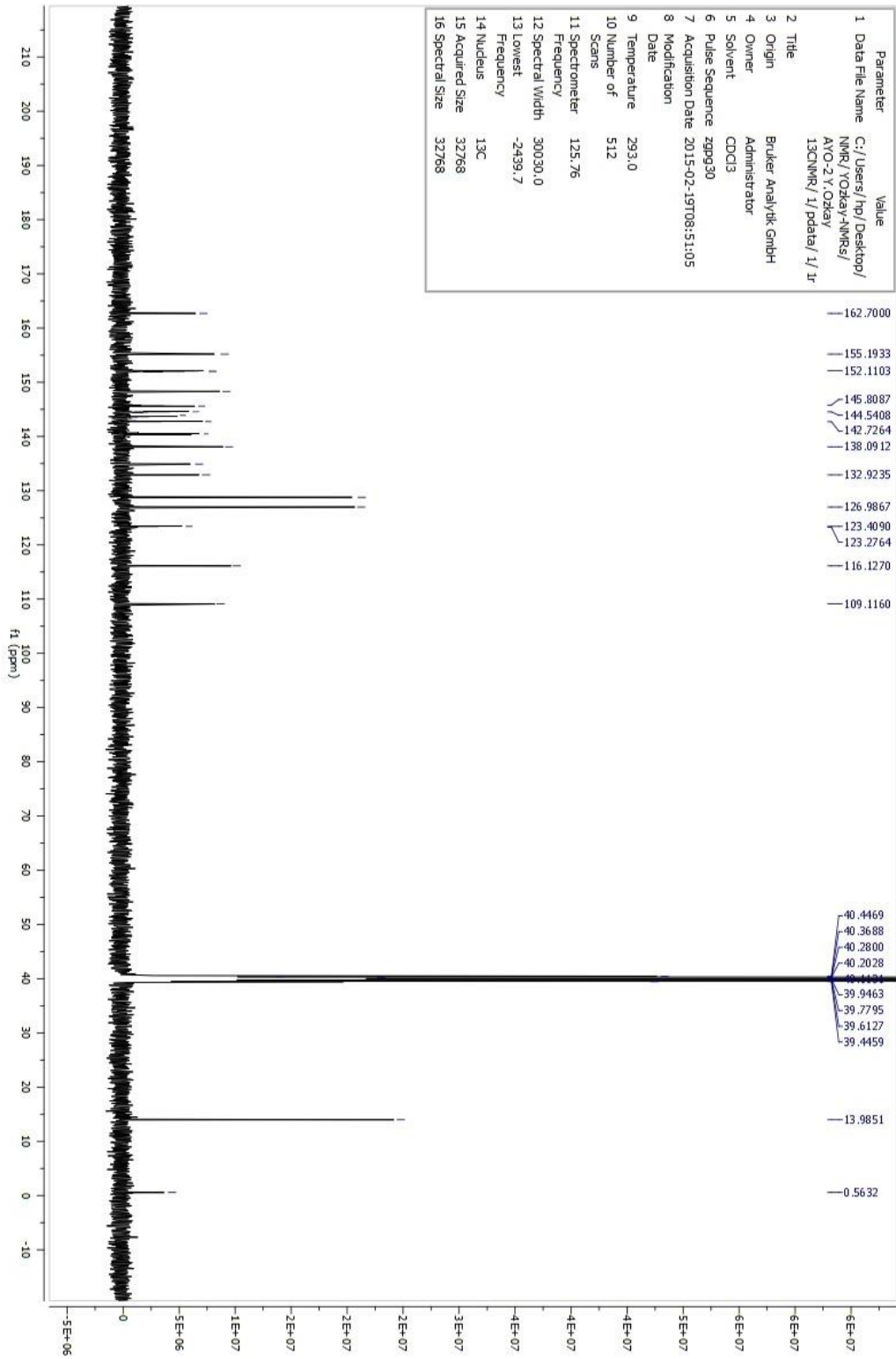
MASS (ES) m/z: 379.10 [% 100, M+1], 380.10 [% 15.88, M+2], 381.05 [% 27.24, M+3].



Şekil 68. Bileşik C2'ye Ait IR Spektrumu



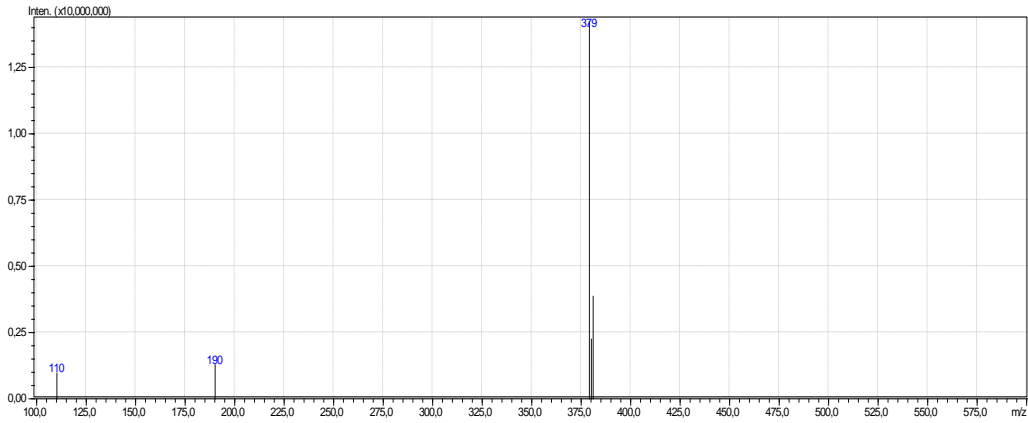
Şekil 69. Bileşik C2'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 70. Bileşik C2'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO2
Sample ID :
Data Filename : AYO2_006.lcd
Method Filename : deneme.lcm
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-10
Injection Volume : 1 uL Sample Type : Unknown
Date Acquired : 30.05.2015 11:44:53 Acquired by : System Administrator
Date Processed : 30.05.2015 11:54:55 Processed by : System Administrator

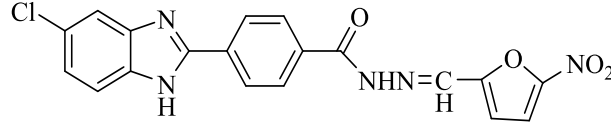


[MS Spectrum]

# of Peaks	5	
Raw Spectrum	[5,109->5,109],(scan:[303->303])	
Background	[4,940->6,598],(scan:[293->391])	
Base Peak	m/z 379,10 (Inten : 14.228.912)	
m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
110,20	982989	6,91
190,10	1290700	9,07
379,10	14228912	100,00
380,10	2259026	15,88
381,05	3876229	27,24
Event	1	

Şekil 71. Bileşik C2'e ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-nitro-furan-2-il-metilen) benzohidrazit (C3)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 301.4°C. Verim: % 78.

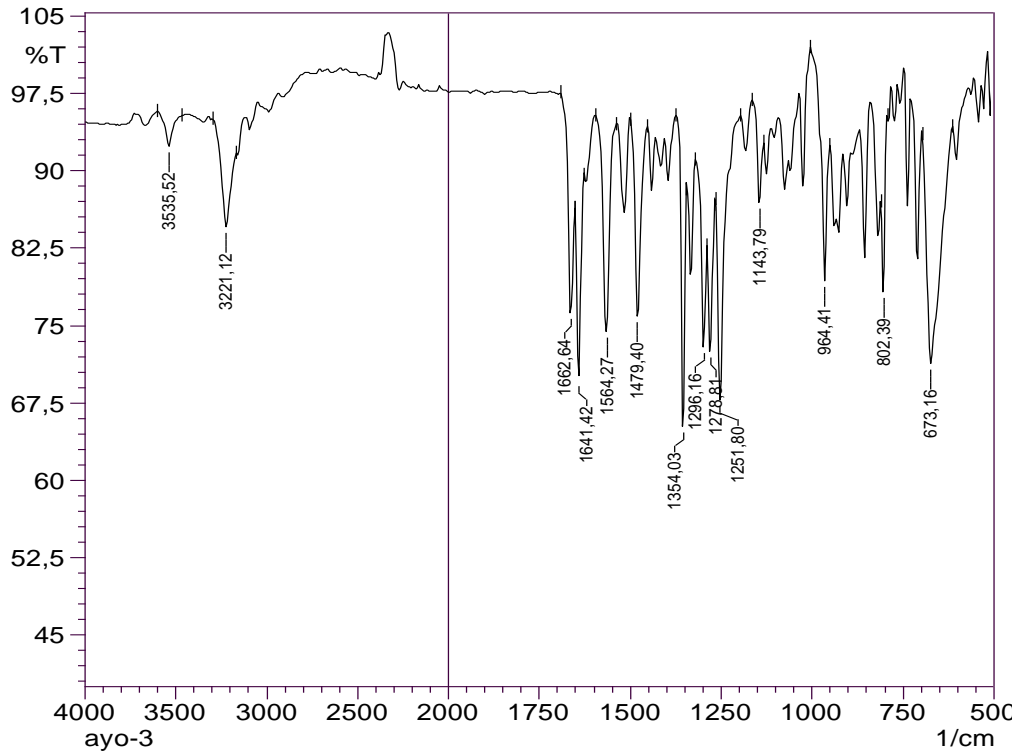
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3221 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1641-1479 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.28 (1H, d, $J=8.55$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.32 (1H, d, $J=2.60$ Hz, Furan-CH), 7.70-7.66 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.82 (1H, d, $J=3.50$ Hz, Furan CH), 8.12 (2H, d, $J=7.80$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 8.33 (2H, d, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.43 (H, s, N-CH), 12.40 (H, s, NH-CO), 13.32 (1H, s, Benzimidazol-NH).

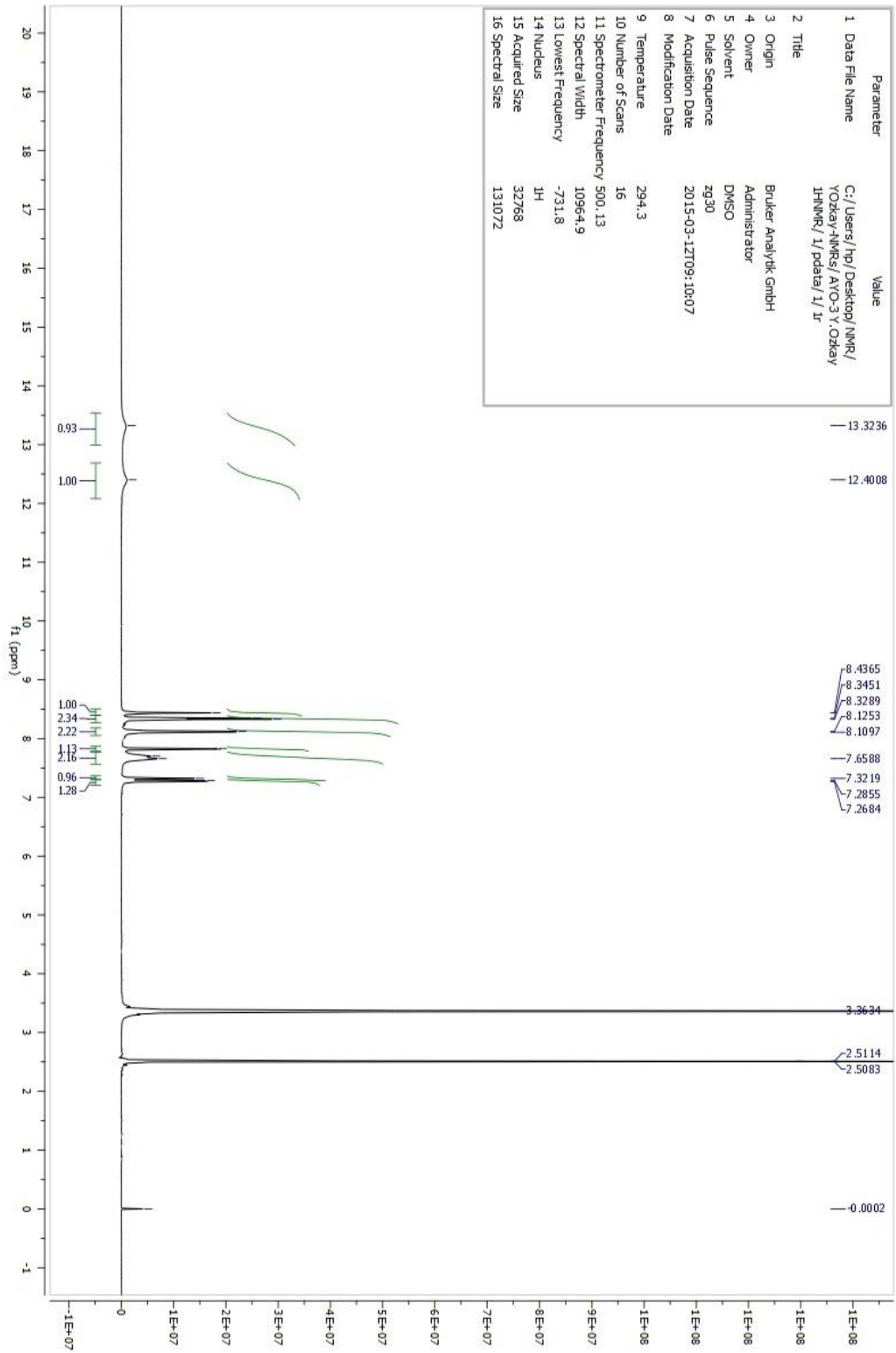
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 114.63, 115.49, 118.29, 120.77, 122.80, 126.62, 127.62, 128.52, 130.54, 132.92, 133.04, 135.74, 139.78, 145.72, 151.66, 151.95, 163.54.

Elemental analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_4$, Hesaplanan (%): C, 55.69; H, 2.95; N, 17.09. Bulunan (%): C, 55.76; H, 2.94; N, 17.12.

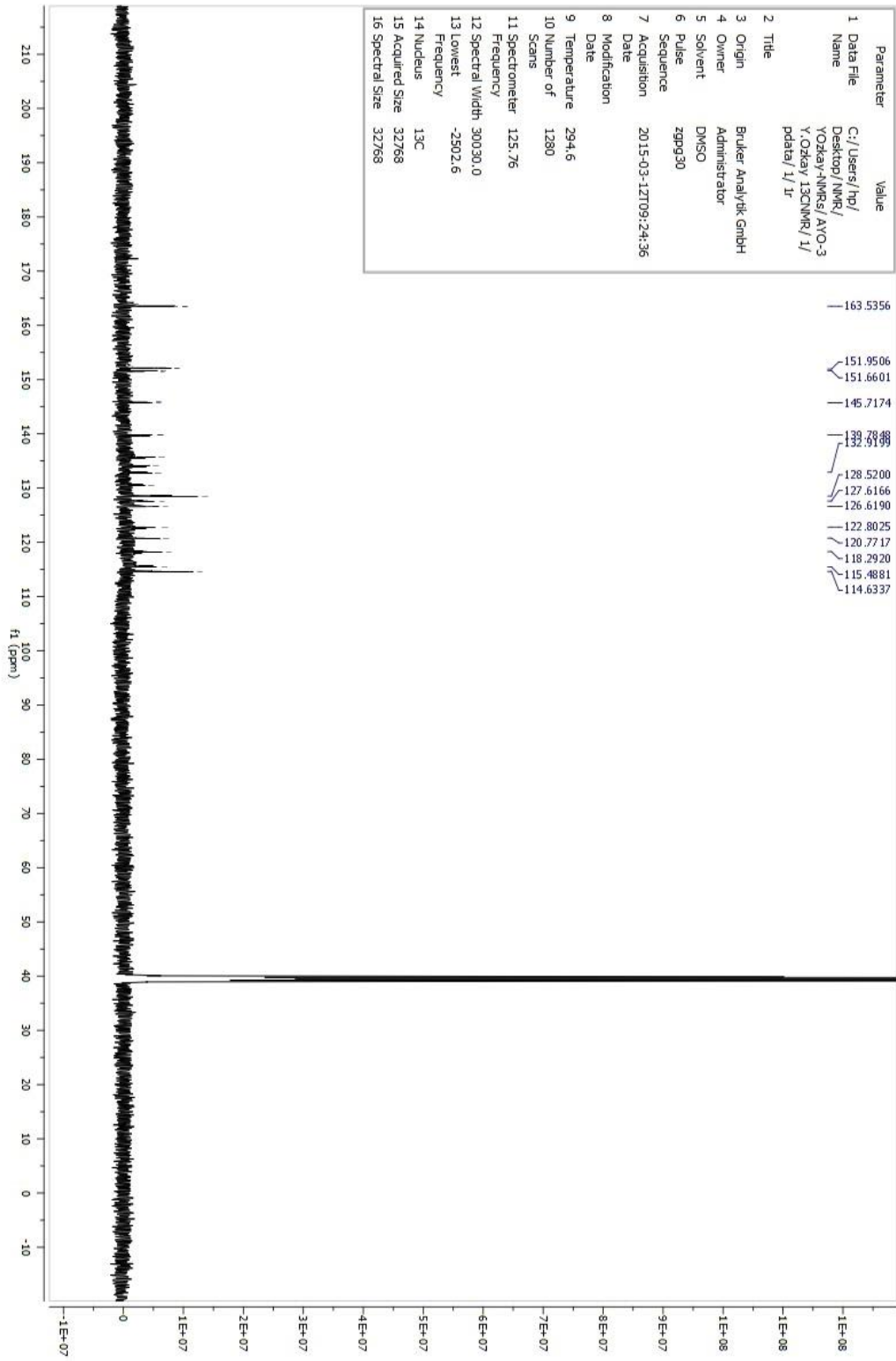
MASS (ES) m/z : 410.05 [% 100, $\text{M}+1$], 411.05 [% 19.84, $\text{M}+2$], 412.00 [%32,67, $\text{M}+3$], 413.05 [%6,74, $\text{M}+4$].



Şekil 72. Bileşik C3'e Ait IR Spektrumu



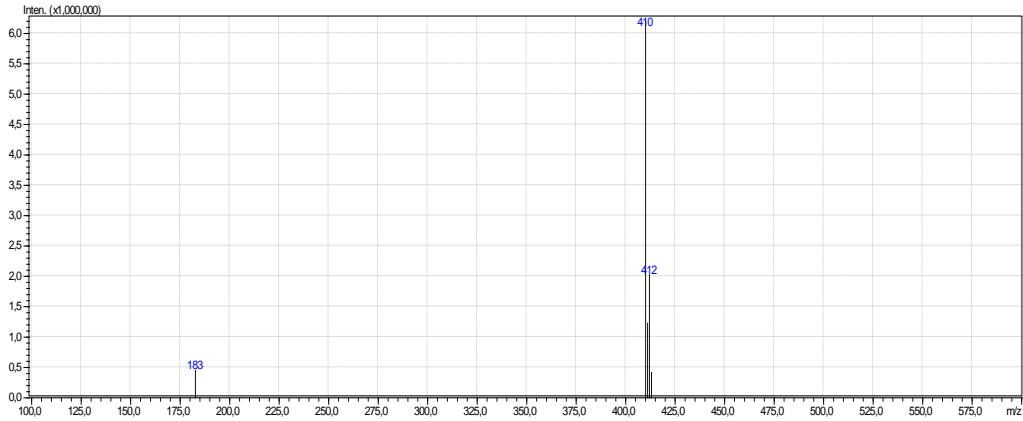
Şekil 73. Bileşik C3'e ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 74. Bileşik C3'e ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO3
Sample ID :
Data Filename : AYO3_001.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-12
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 12:48:39
Date Processed : 30.05.2015 12:58:42
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

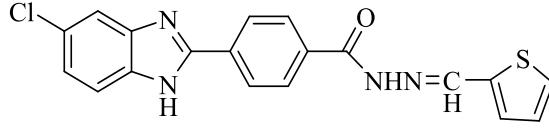
of Peaks 5
Raw Spectrum [5,582->5,650],(scan:[331->335])
Background [5,650->6,192],(scan:[335->367])
Base Peak m/z 410,05 (Inten : 6.210.352)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
182,65	457548	7,37
410,05	6210352	100,00
411,10	1232173	19,84
412,00	2028872	32,67
413,05	418523	6,74

Event 1

Şekil 75. Bileşik C3'e ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(tiyofen-2-il metilen)benzohidrazit (C4)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 273.8°C. Verim: % 81.

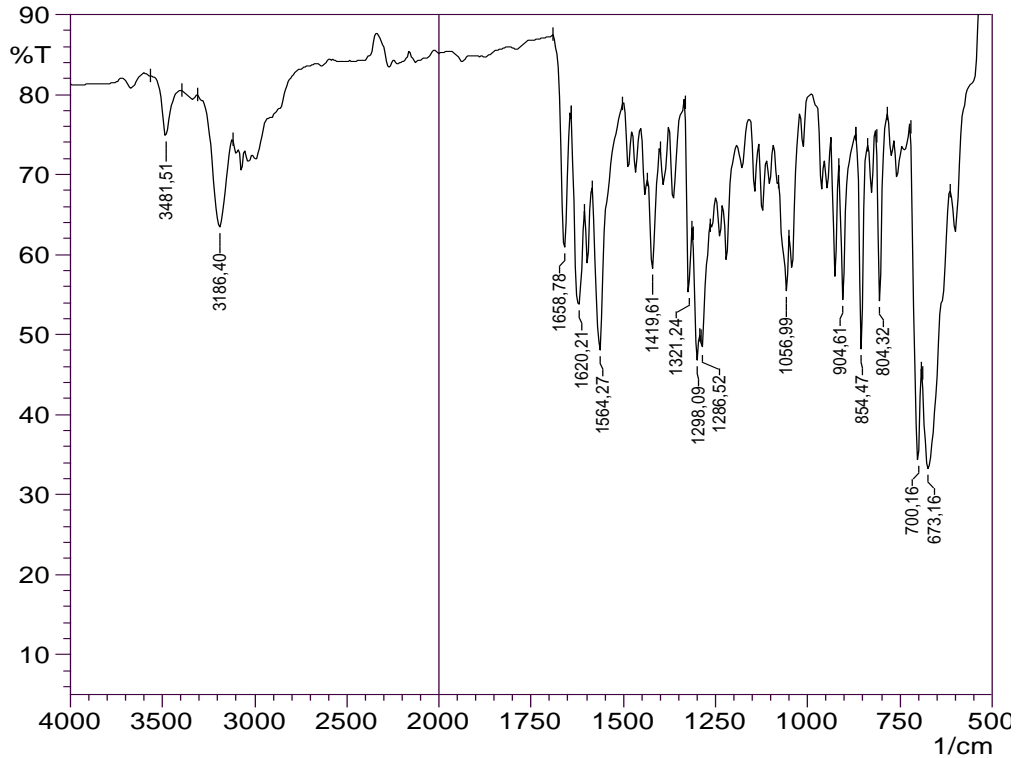
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3186 (N-H gerilim bandı), 1658 (Amid C=O gerilim bandı), 1620-1419 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.17 (1H, t, $J=4.00$ Hz tiyofen-CH), 7.27 (1H, d, $J=8.40$, C_6H_4 -H), 7.51 (1H, d, $J=3.00$ tiyofen-CH), 7.70-7.66 (2H, m, C_6H_5 -H), 7.70 (1H, d, $J=4.80$ Hz tiyofen-CH), 8.11 (2H, d, $J=8.10$ Hz, C_6H_5 -H), 8.32 (2H, d, $J=8.15$ Hz, C_6H_4 -H), 8.70 (H, s, N-CH), 11.96 (H, s, NH-CO), 13.31 (1H, s, Benzimidazol-NH).

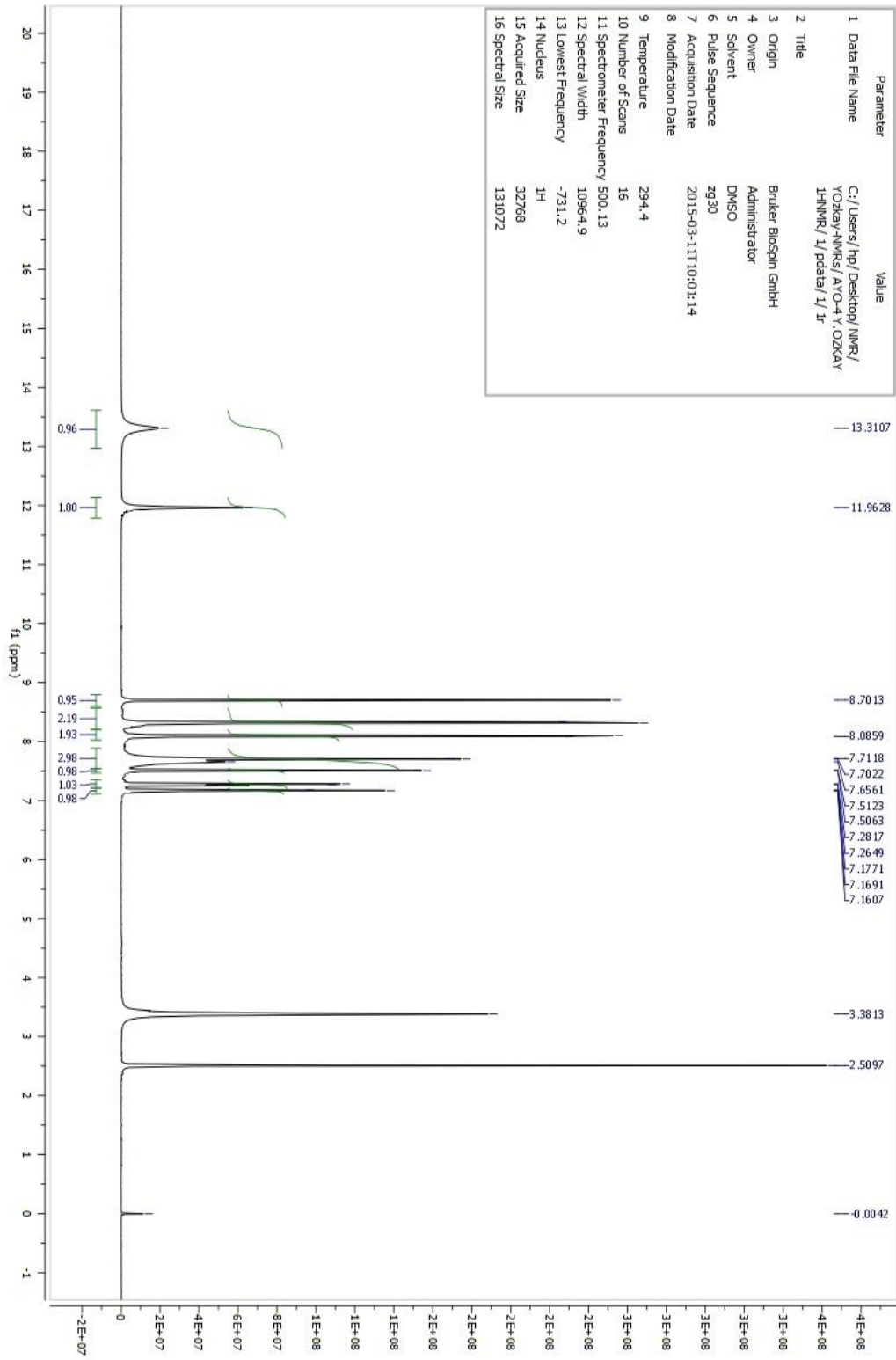
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 123.25, 123.89, 127.01, 128.38, 128.80, 129.60, 131.61, 132.98, 135.88, 134.90, 138.91, 139.53, 142.06, 142.40, 143.64, 152.10, 162.76.

Elemental analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OS}$, Hesaplanan (%): C, 59.92; H, 3.44; N, 14.71; S, 8.42. Bulunan (%): C, 59.25; H, 3.43; N, 14.66; S, 8.41.

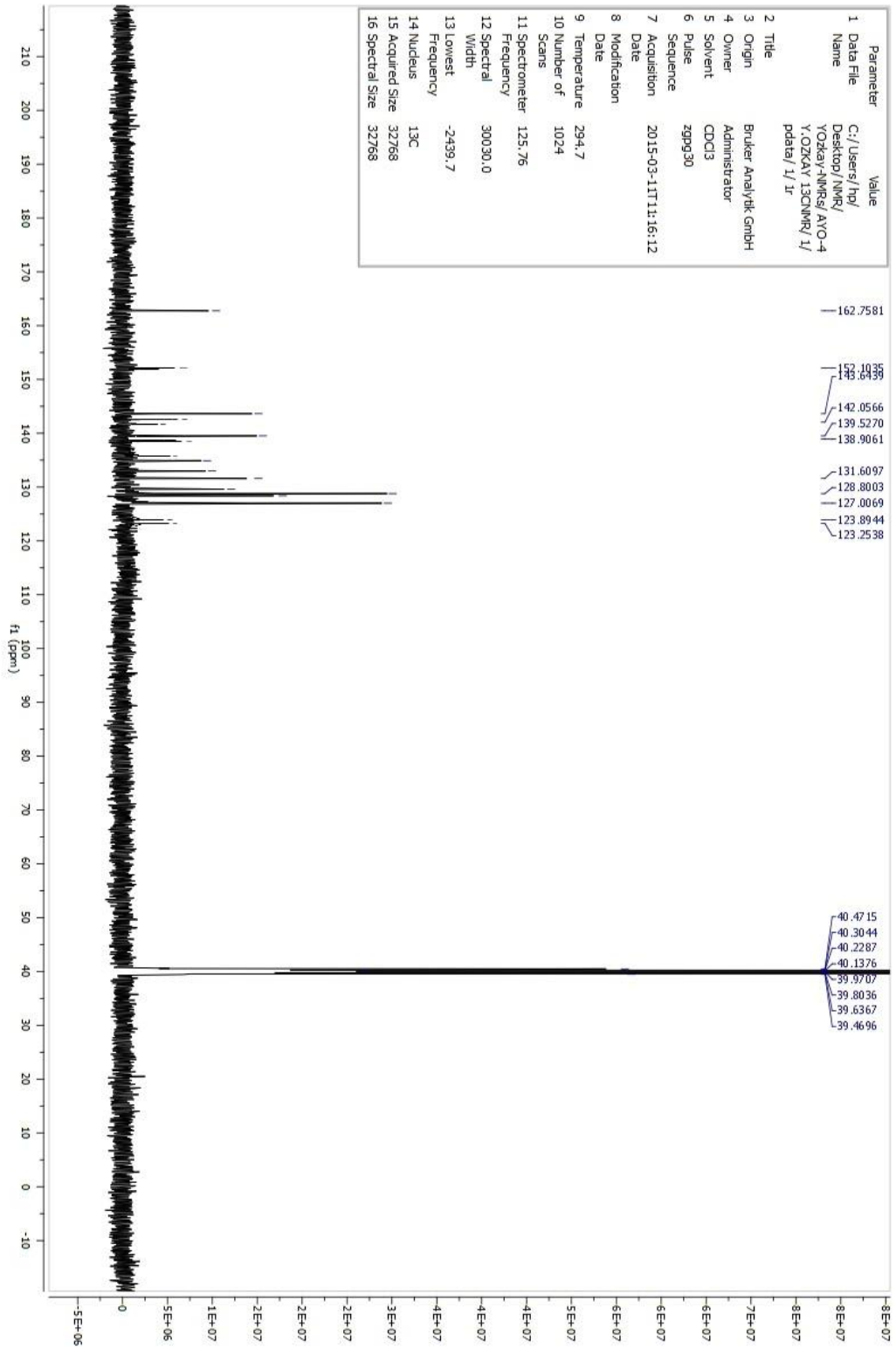
MASS (ES) m/z: 381 [% 100, $\text{M}+1$], 382.05 [% 23.73, $\text{M}+2$], 383.05 [%40.77, $\text{M}+3$], 384.05 [% 8.39, $\text{M}+4$].



Şekil 76. Bileşik C4'e Ait IR Spektrumu



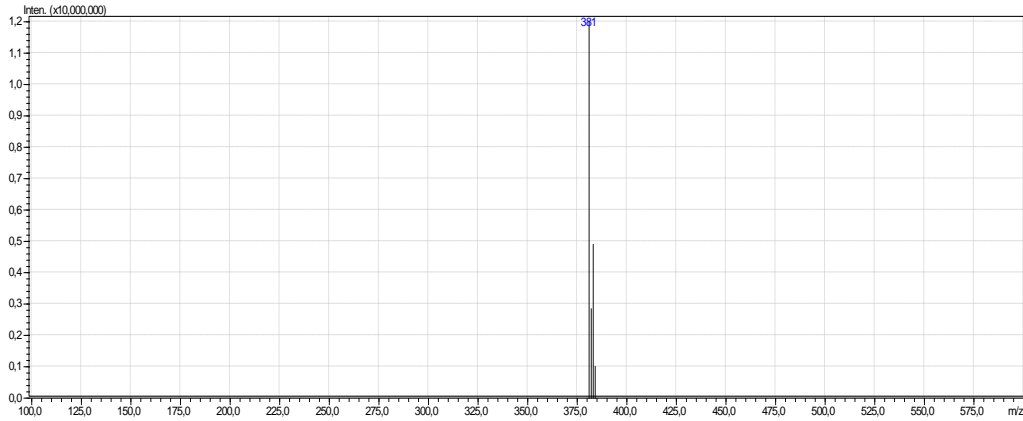
Şekil 77. Bileşik C4'e ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 78. Bileşik C4'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO4
Sample ID :
Data Filename : AYO4_002.lcd
Method : deneme.lcm
Filename
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-13
Injection : 1 uL
Volume
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

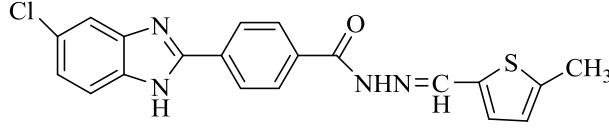
of Peaks 4
Raw Spectrum [5,244->5,278],(scan:[311->313])
Background [5,278->5,650],(scan:[313->335])
Base Peak m/z 381,00 (Inten : 12.026.888)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
381,00	12026888	100,00
382,05	2853487	23,73
383,05	4903034	40,77
384,05	1009112	8,39

Event 1

Şekil 79. Bileşik C4'e ait Kütle Spektrum

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-metil-tiyofen-2-il metilen) benzo hidrazit (C5)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 270.8°C. Verim: % 86.

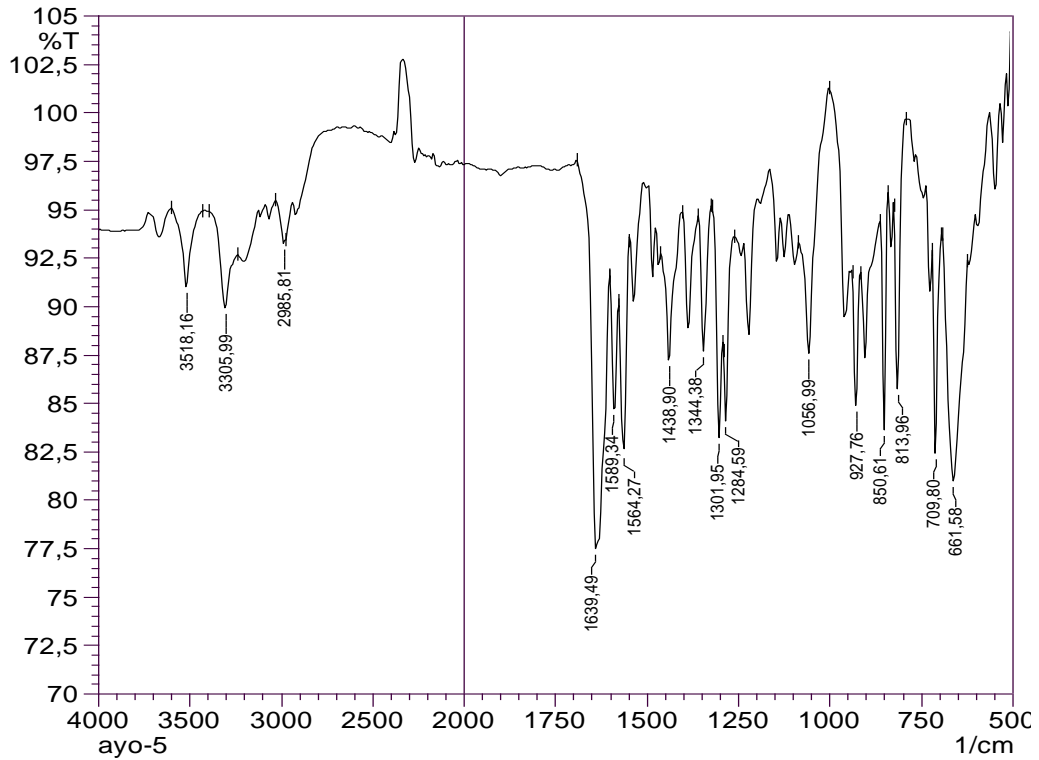
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3305 (N-H gerilim bandı), 1639 (Amid C=O gerilim bandı), 1589-1438 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.35 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 6.99 (1H, d, $J=5.00$ Hz tiyofen-CH), 7.26 (1H, dd, $J=8.40$ Hz ve $J=1.55$ Hz, tiyofen-CH), 7.59 (1H, d, $J=7.95$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.70-7.65 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 8.09 (2H, d, $J=8.25$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (2H, d, $J=8.25$ Hz $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.77 (H, s, N-CH), 11.83 (1H, s, NH-CO), 13.27 (1H, s, Benzimidazol-NH).

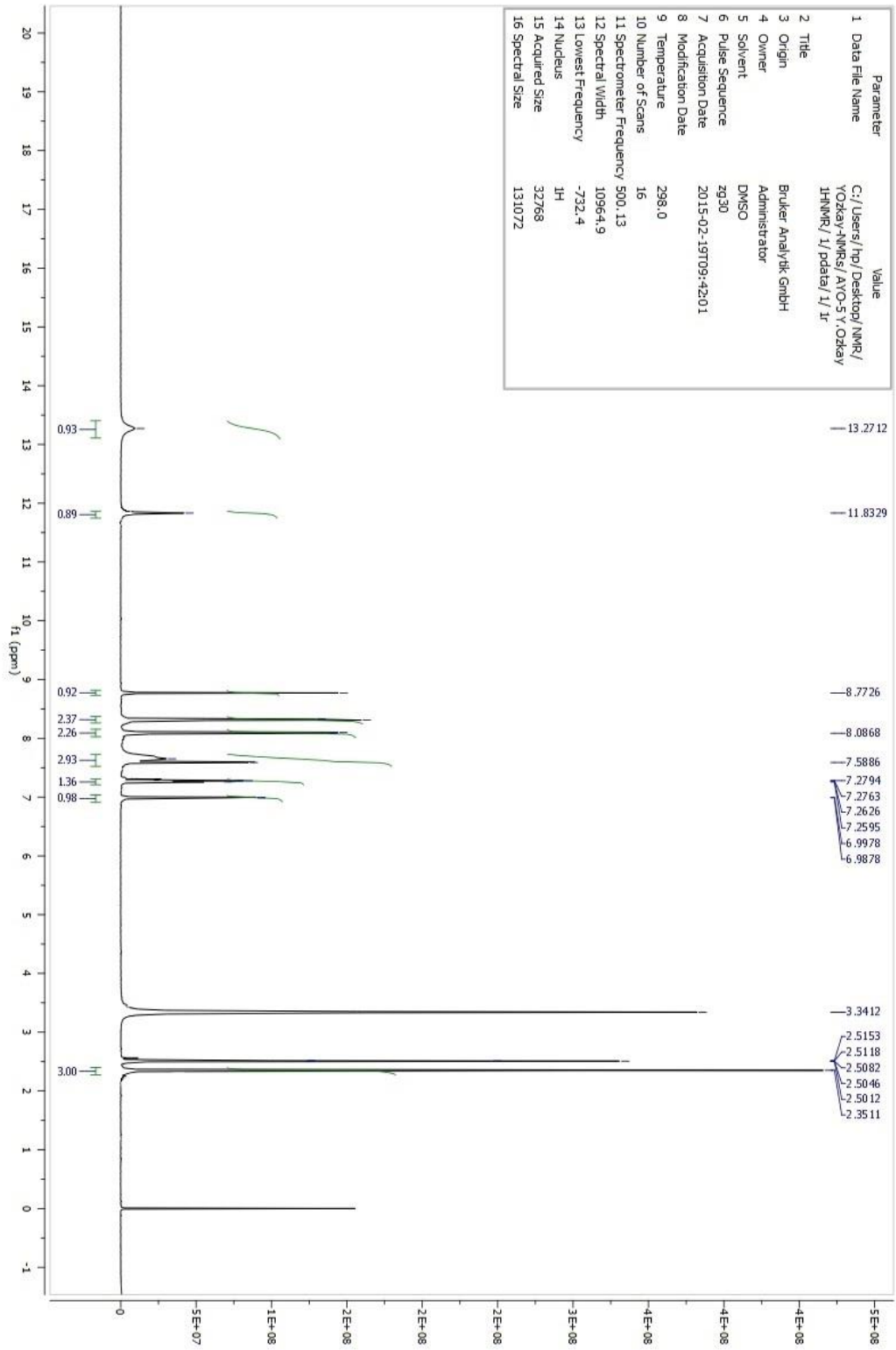
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 13.49, 124.21, 126.45, 128.04, 128.13, 128.20, 130.81, 131.07 132.34, 132.39, 133.00, 134.37, 137.69, 138.58, 140.09, 142.22. 151.57, 161.89.

Elemental analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$, Hesaplanan (%): C, 60.83; H, 3.83; N, 14.19; S, 8.12. Bulunan (%):C, 63.61; H, 3.82; N, 14.16; S, 8.13.

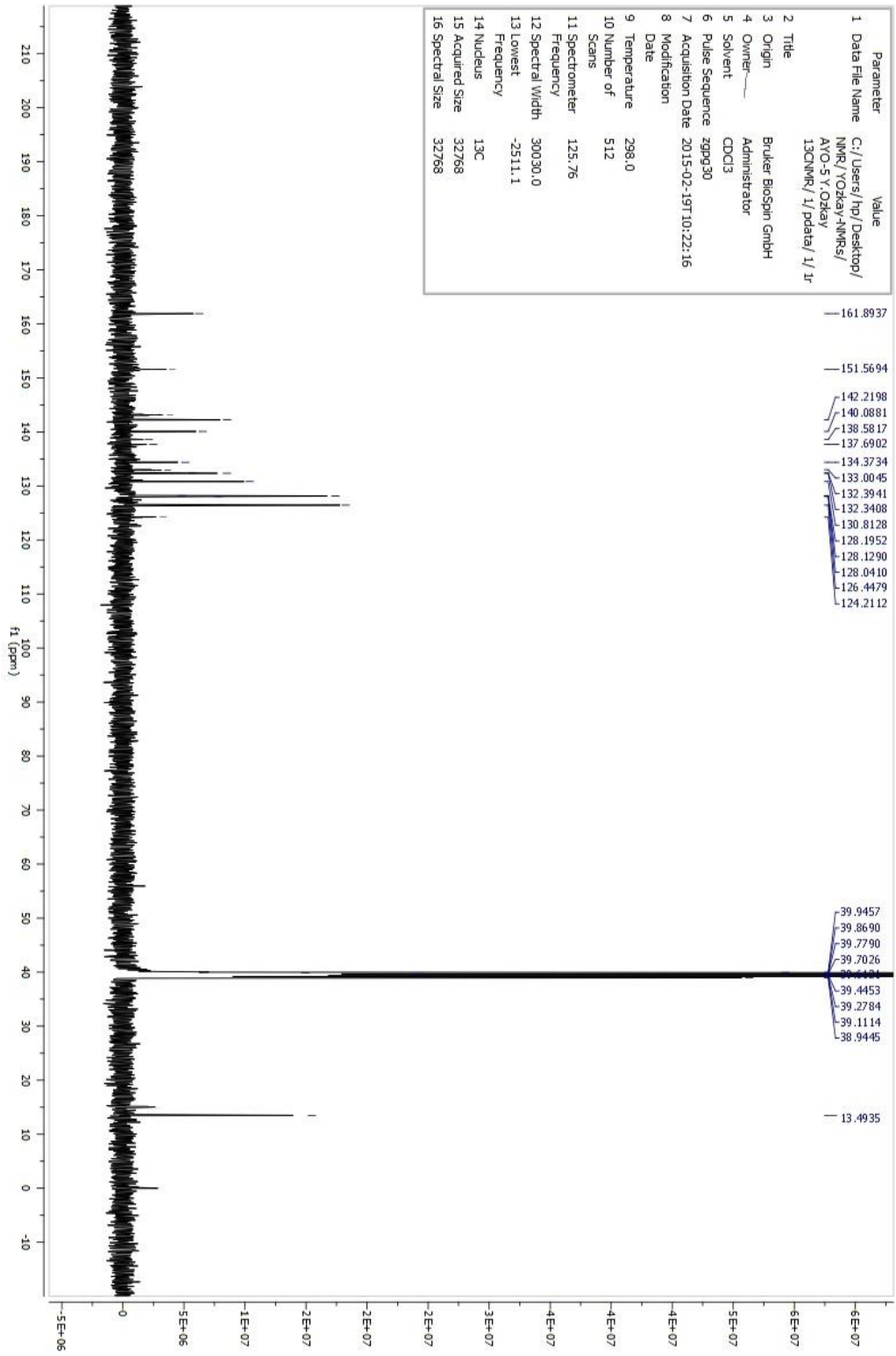
MASS (ES) m/z : 395.05 [% 100, $\text{M}+1$], 396.10 [% 22.50, $\text{M}+2$], 397.05 [% 38.69, $\text{M}+3$], 398.10 [% 8.03, $\text{M}+4$].



Şekil 80. Bileşik C5'e Ait IR Spektrumu



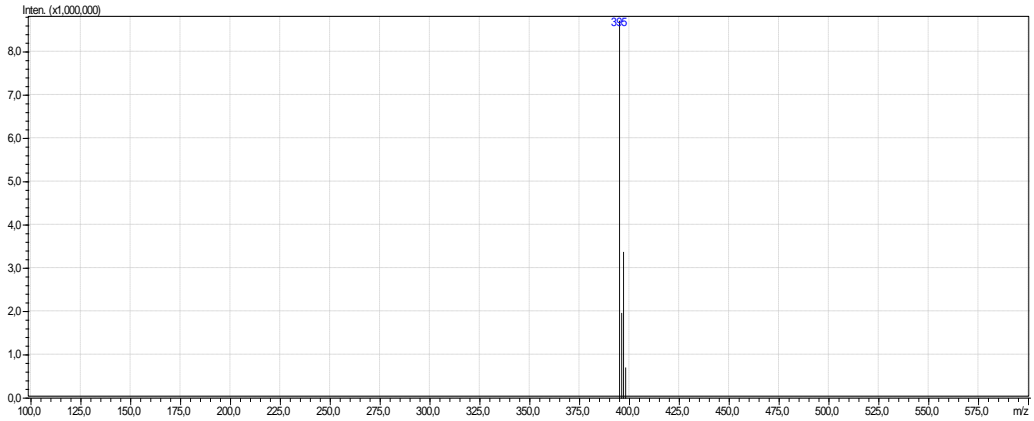
Şekil 81. Bileşik C5'e ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 82. Bileşik C5'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO5
Sample ID :
Data Filename : AYO5_003.lcd
Method : deneme.lcm
Filename
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-14
Injection : 1 uL
Volume
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

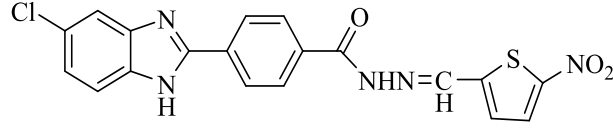
of Peaks 4
Raw Spectrum [6,259->6,293],(scan:[371->373])
Background [6,259->6,665],(scan:[371->395])
Base Peak m/z 395,05 (Inten : 8.714.278)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
395,05	8714278	100,00
396,10	1961042	22,50
397,05	3371516	38,69
398,10	699366	8,03

Event 1

Şekil 83. Bileşik C5'e ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-nitrotiyofen-2-il metilen) benzo hidrazit (C6)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 314.4°C. Verim: % 80.

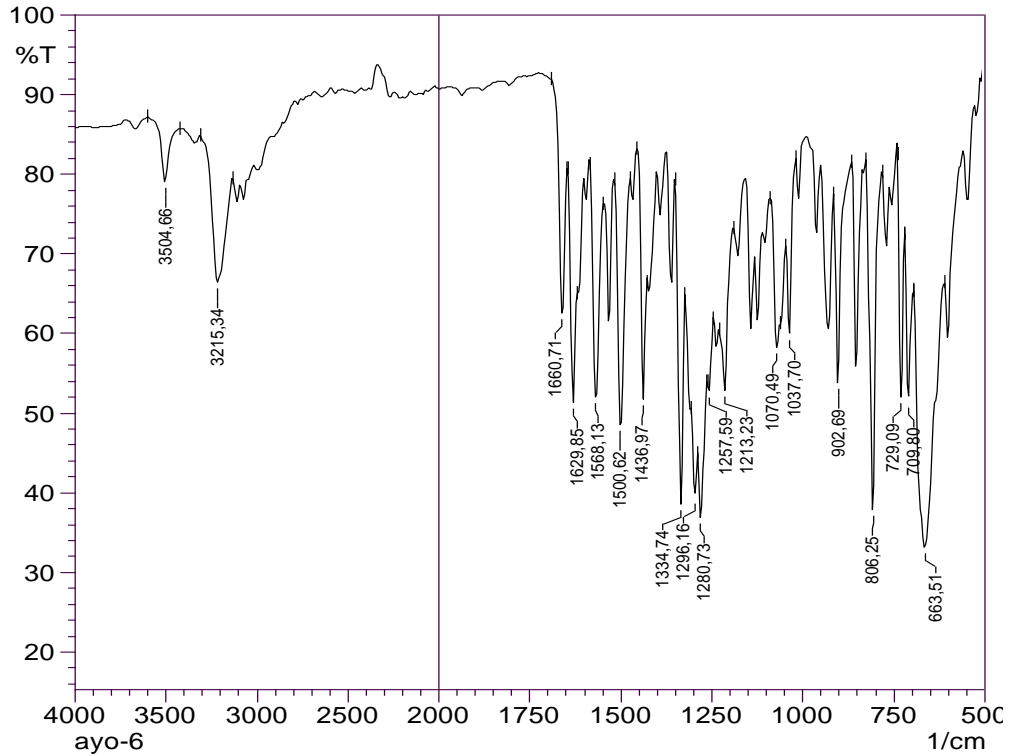
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3215 (N-H gerilim bandı), 1660 (Amid C=O gerilim bandı), 1629-1436 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.59 (1H, dd, $J=8.50$ Hz ve $J=2.0$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.59 (1H, d, $J=3.80$ Hz tiyofen-CH), 7.66-7.64 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.69 (H, s, N-CH), 8.10 (2H, d, $J=6.75$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.13 (1H, d, $J=4.20$ Hz tiyofen-CH), 8.31 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$).

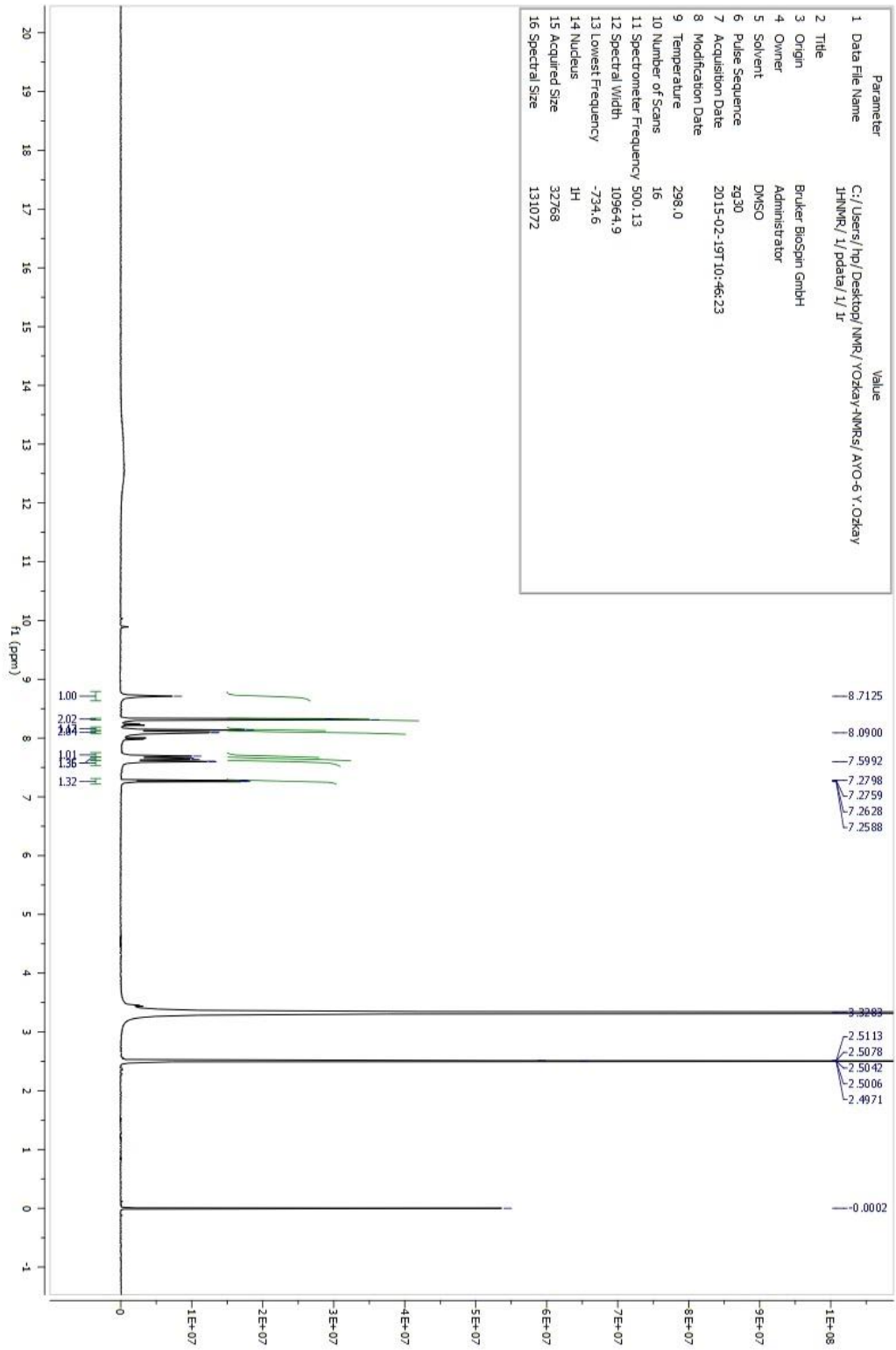
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 123.31, 123.36, 125.76, 127.06, 127.88, 128.12, 128.99, 130.23, 130.98, 132.47, 133.35, 134.38, 141.90, 147.11, 152.05, 162.53.

Elemental analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$, Hesaplanan (%): C, 53.59; H, 2.84; N, 16.45; S, 7.53. Bulunan (%):C, 53.40; H, 2.83; N, 16.47; S, 7.55.

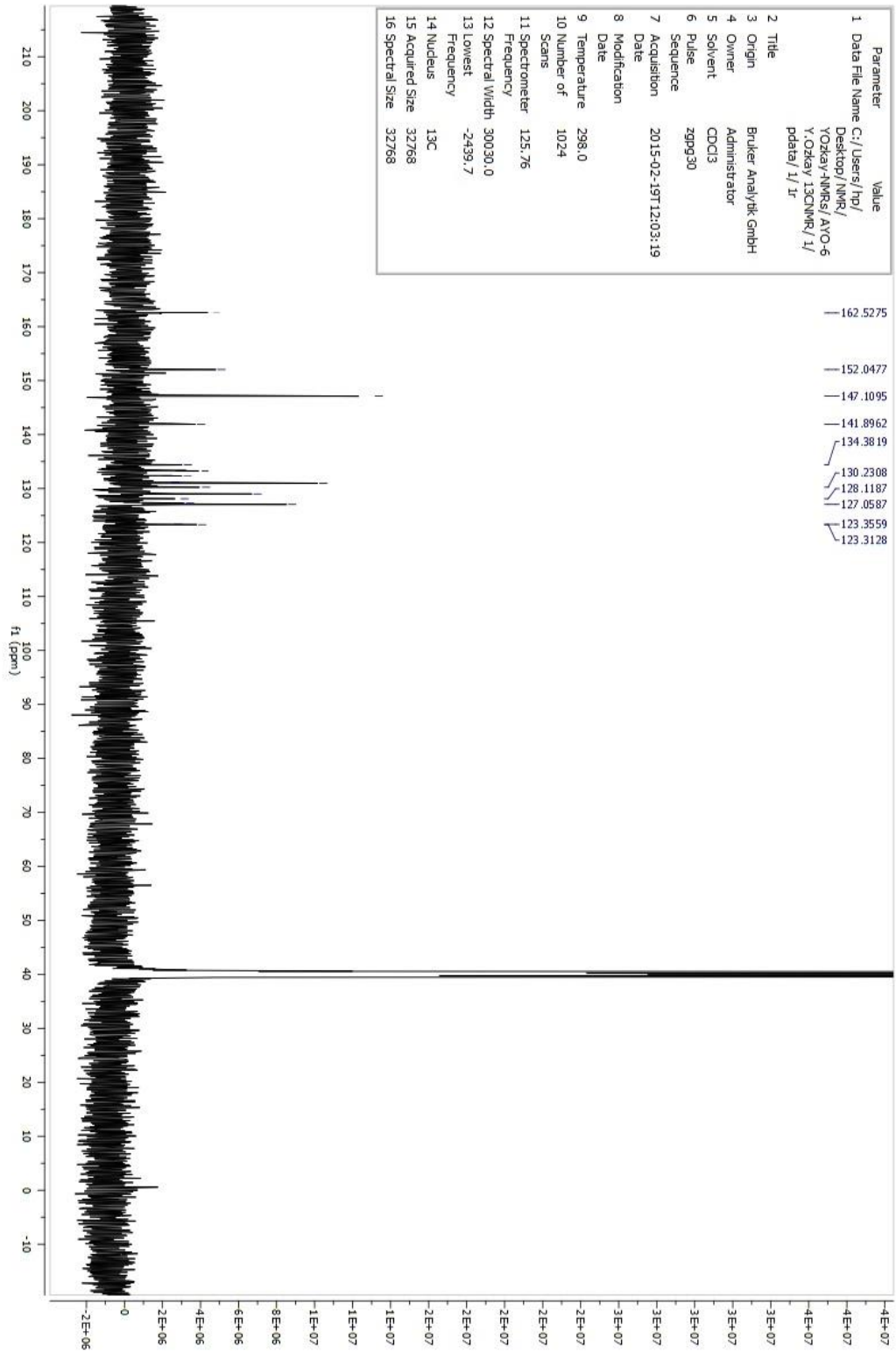
MASS (ES) m/z: 426 [% 100, M+1], 427 [% 18.47, M+2], 428 [% 36.09, M+3], 428.95 [% 6.34, M+4].



Şekil 84. Bileşik C6'ya Ait IR Spektrumu



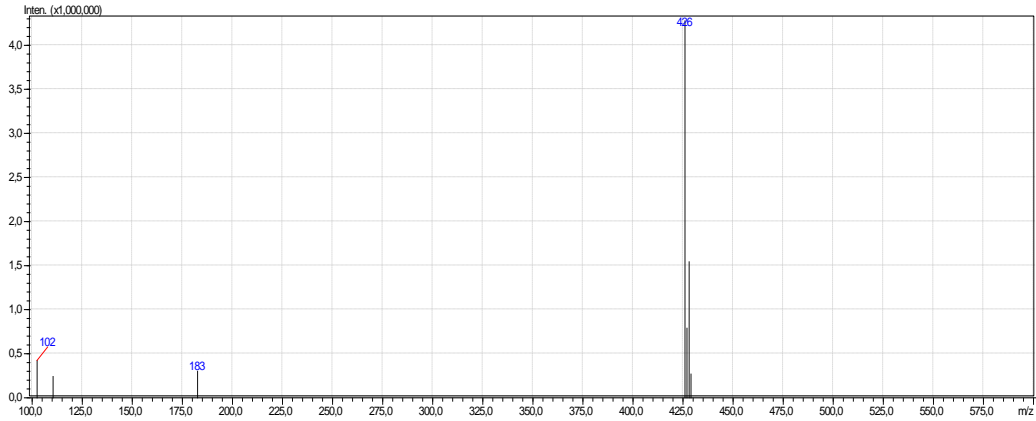
Şekil 85. Bileşik C6'ya Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 86. Bileşik C6'ya Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO6
Sample ID :
Data Filename : AYO6_004.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-15
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 13:20:14
Date Processed : 30.05.2015 13:30:16
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

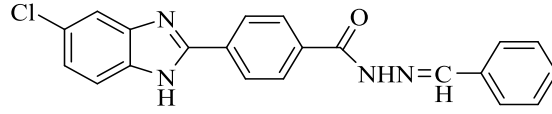
of Peaks 7
Raw Spectrum [6,394->6,462],(scan:[379->383])
Background [6,462->6,733],(scan:[383->399])
Base Peak m/z 426,00 (Inten : 4.278.605)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
102,45	424682	9,93
110,45	243642	5,69
182,60	303467	7,09
426,00	4278605	100,00
427,00	790321	18,47
428,00	1544081	36,09
428,95	271243	6,34

Event 1

Şekil 87. Bileşik C6'ya ait Kütle Spektrumu

***N'*-benziliden-4-(5(6)-kloro-1H-benzimidazol-2-il) benzohidrazit (C7)**



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 259.3°C. Verim: % 84.

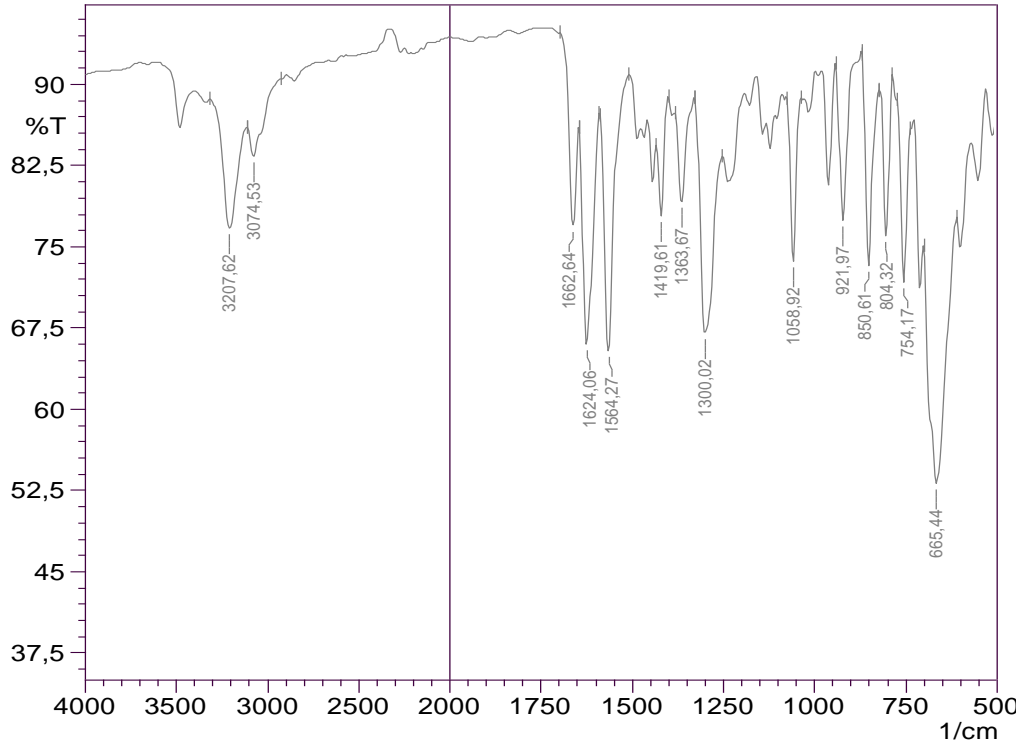
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3207 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1624-1419 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.27 (1H, dd, $J=8.50$ Hz ve $J=1.75$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.47 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.69-7.65 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.76 (2H, d, $J=6.55$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.12 (2H, d, $J=8.25$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.50 (H, s, N-CH), 11.98 (H, s, NH-CO), 13.29 (1H, s, Benzimidazol-NH).

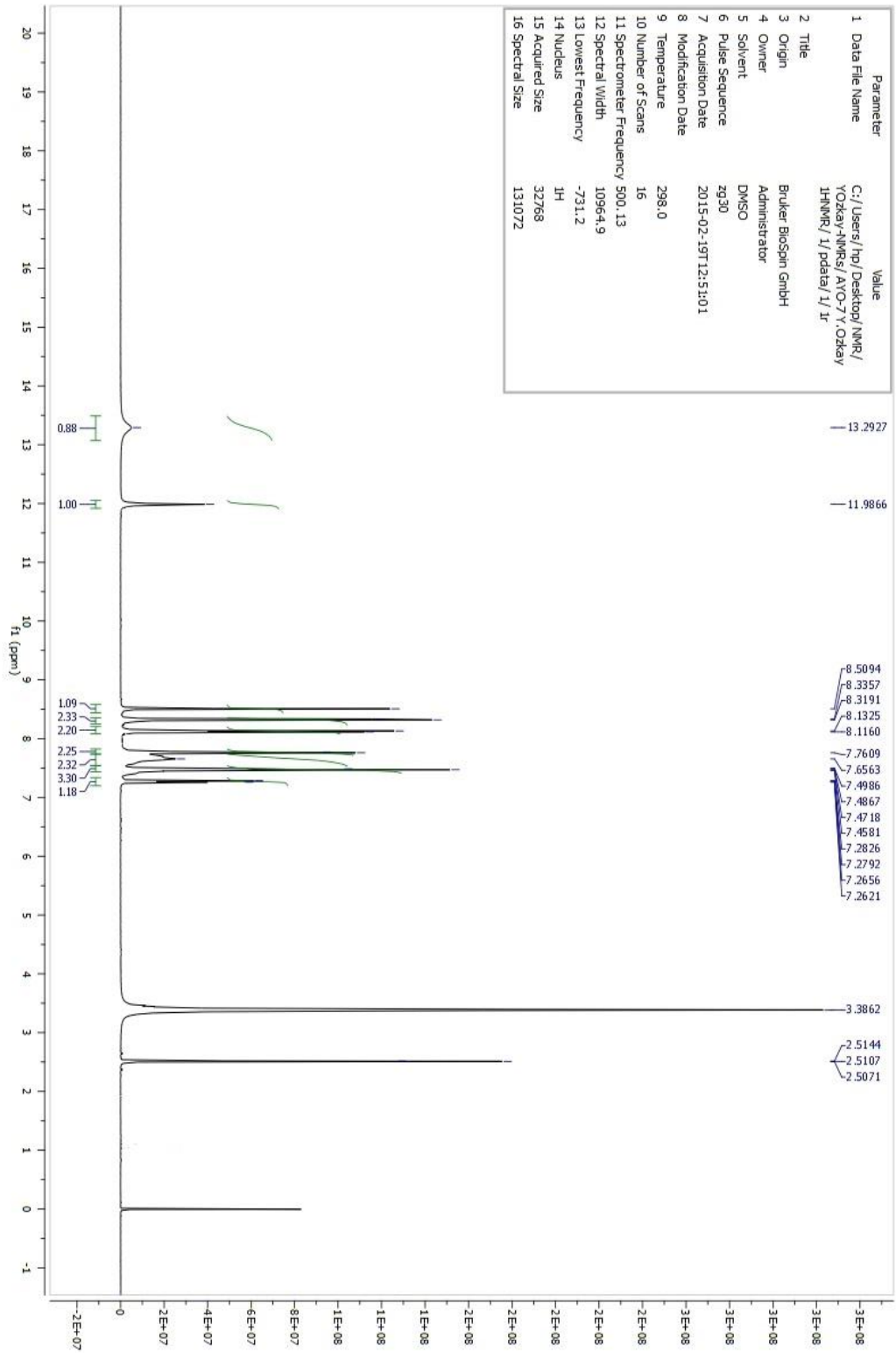
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 122.72, 126.46, 127.08, 128.29, 128.78, 130.09, 132.45, 134.19, 134.39, 139.40, 143.94, 148.05, 151.56, 151.58, 162.39.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$, Hesaplanan (%): C, 67.29; H, 4.03; N, 14.95. Bulunan (%): C, 67.35; H, 4.02; N, 14.90.

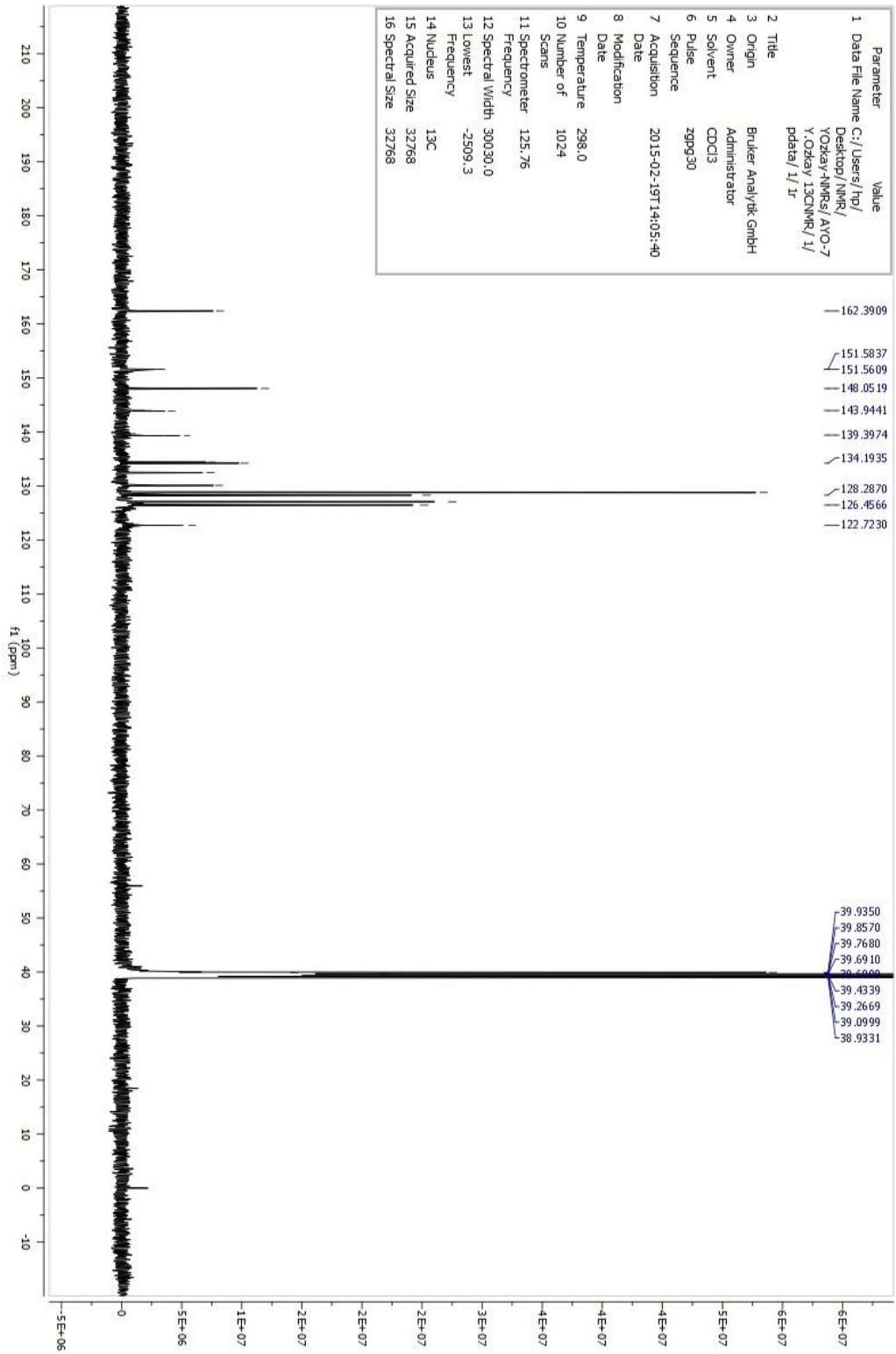
MASS (ES) m/z : 375.10 [% 100, M+1], 376.10 [% 24.32, M+2], 377.10 [% 31.71, M+3], 378.15 [% 7.56, M+4].



Şekil 88. Bileşik C7'ye Ait IR Spektrumu



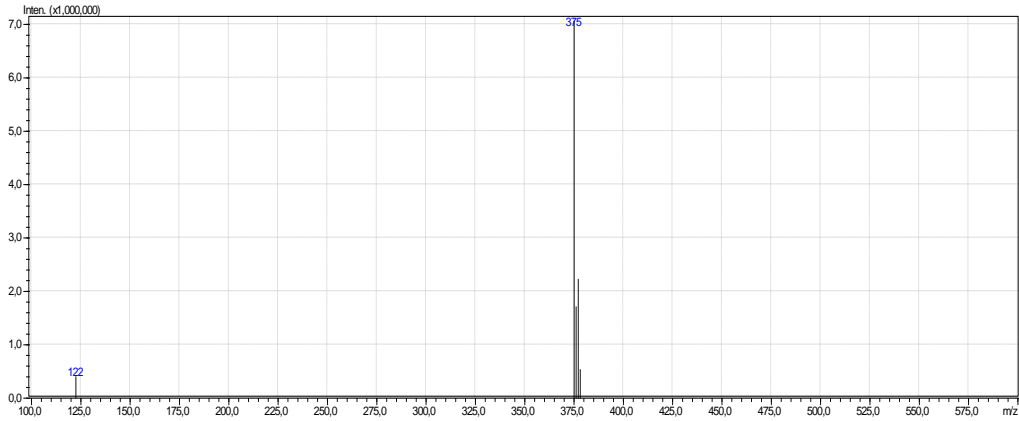
Şekil 89. Bileşik C7'ye Ait ¹H-NMR Spektrogramı



Şekil 90. Bileşik C7'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO7
Sample ID :
Data Filename : AYO7_007.lcd
Method : deneme.lcm
Filename
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-11
Injection : 1 uL
Volume
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

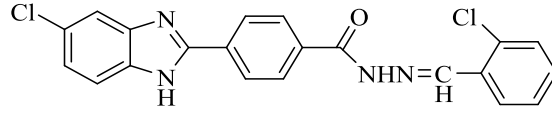
of Peaks 5
Raw Spectrum [5,819->5,887],(scan:[345->349])
Background [5,887->6,496],(scan:[349->385])
Base Peak m/z 375,10 (Inten : 7.823.721)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
122,55	437542	5,59
375,10	7823721	100,00
376,10	1902738	24,32
377,10	2481235	31,71
378,15	591166	7,56

Event 1

Şekil 91. Bileşik C7'ye ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-klorobenziliden)benzohidrazit (C8)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 187.8°C. Verim: % 72.

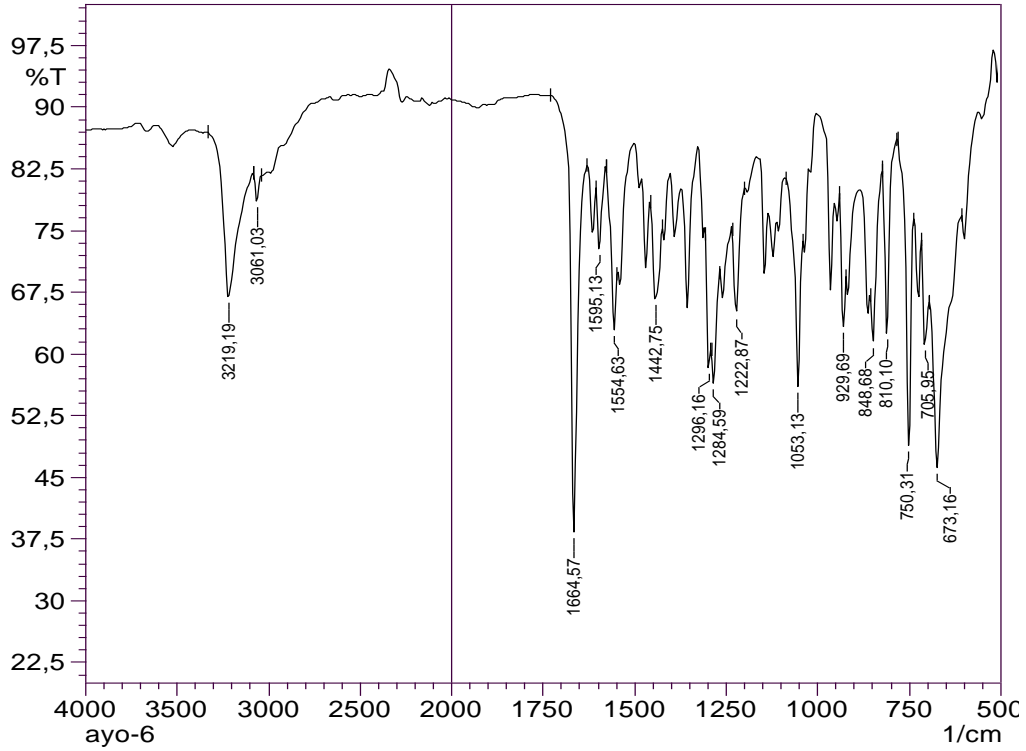
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3219 (N-H gerilim bandı), 1664 (Amid C=O gerilim bandı), 1595-1442 (C=C ve C=N gerilim bandları), 848 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.27-7.30 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.47 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.61-7.55 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.73-7.78 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.05-8.07 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.14 (2H, d, $J=8.00$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.33 (2H, d, $J=8.00$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.91 (1H, s, N-CH), 12.22 (1H, s, NH-CO), 13.32 (1H, s, Benzimidazol-NH).

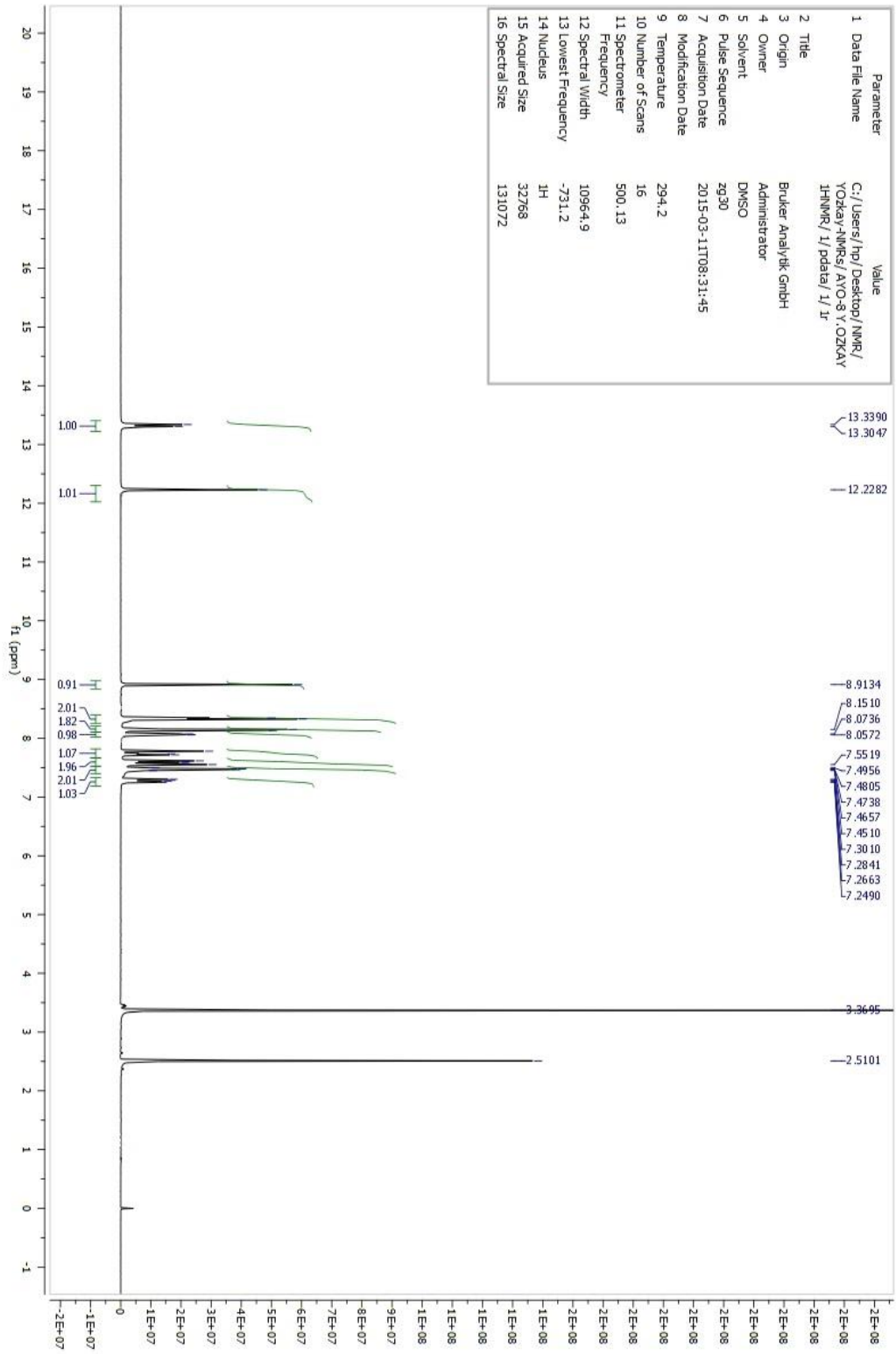
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 111.73, 113.38, 118.97, 120.86, 120.89, 122.88, 123.61, 127.03, 127.40, 128.15, 128.92, 130.44, 132.07, 132.11, 133.18, 134.37, 144.43.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$, Hesaplanan (%): C, 61.63; H, 3.45; N, 13.69. Bulunan (%):C, 61.42; H, 3.44; N, 13.71.

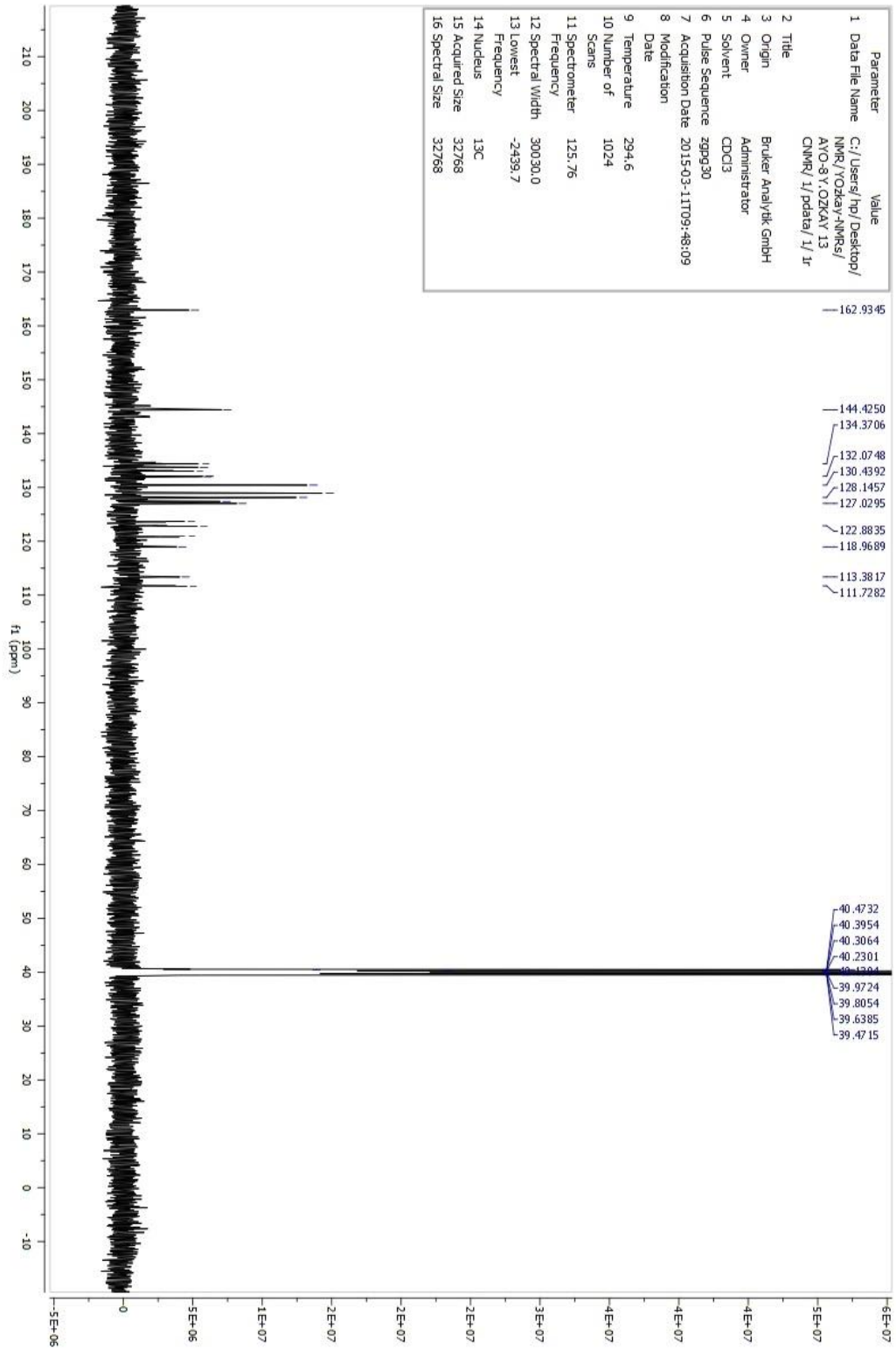
MASS (ES) m/z: 409 [% 100, M+1], 411 [% 67.52, M+3], 412 [% 14.18, M+4], 413 [% 11.43, M+5].



Şekil 92. Bileşik C8'e Ait IR Spektrumu



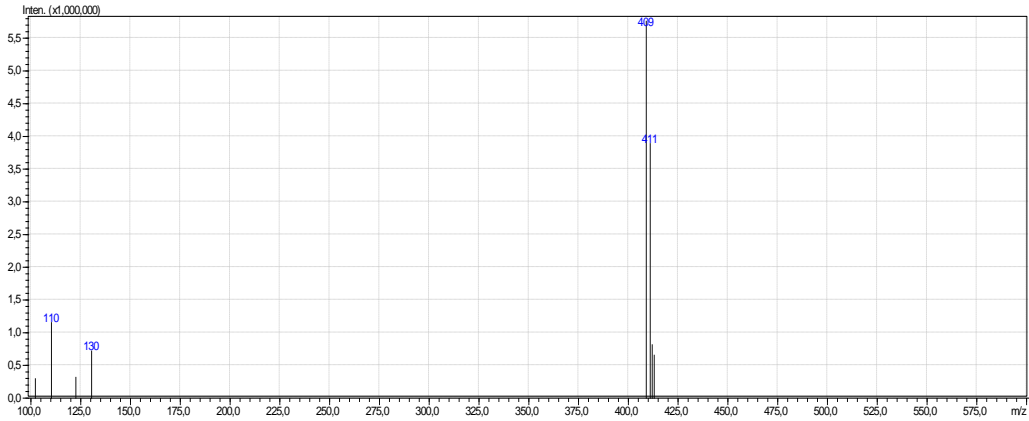
Şekil 93. Bileşik C8'e Ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 94. Bileşik C8'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO8
Sample ID :
Data Filename : AYO8_005.lcd
Method : deneme.lcm
Filename
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-16
Injection : 1 uL
Volume
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

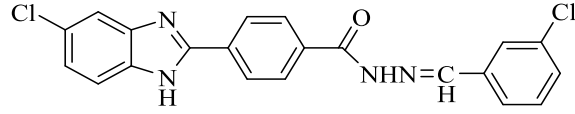
of Peaks 8
Raw Spectrum [7,274->7,342],(scan:[431->435])
Background [7,308->7,680],(scan:[433->455])
Base Peak m/z 409,00 (Inten : 5.763.328)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
102,20	298291	5,18
110,25	1156491	20,07
122,60	318687	5,53
130,45	720806	12,51
409,00	5763328	100,00
411,00	3891160	67,52
412,00	817508	14,18
413,00	658943	11,43

Event 1

Şekil 95. Bileşik C8'e ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-klorobenziliden)benzohidrazit (C9)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 286.8°C. Verim: % 88.

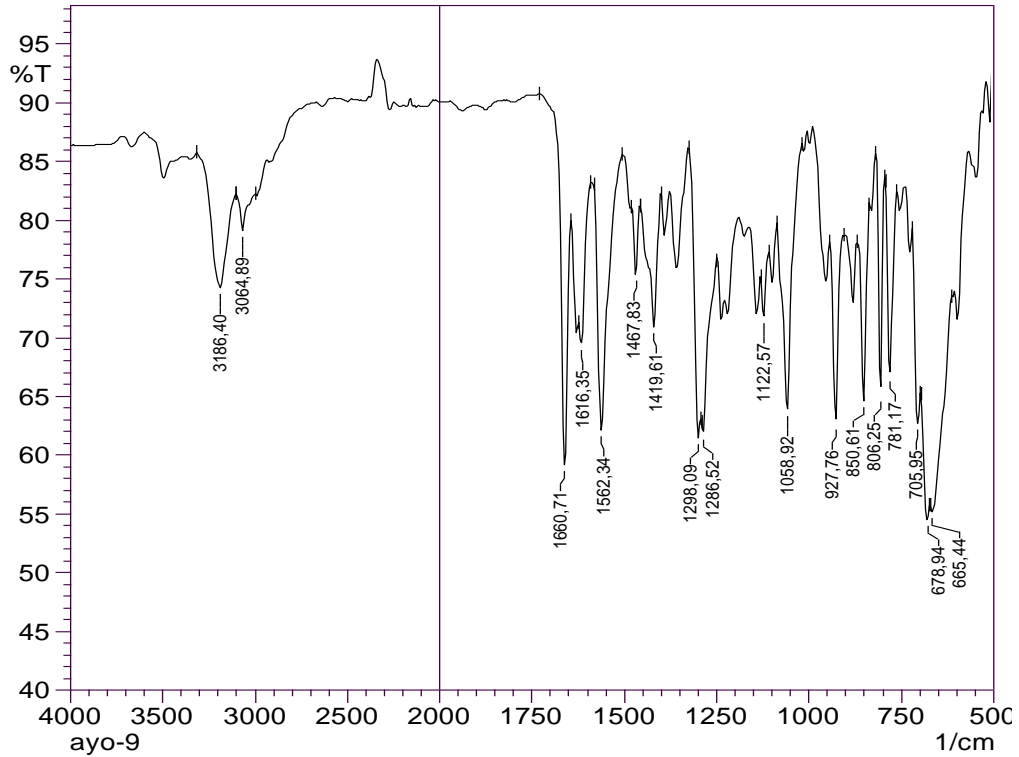
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3186 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1624-1419 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.27 (1H, yayvan s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.52 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.51 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.61 (1H, yayvan s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.72-7.77 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.82 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 8.12 (2H, d, $J=8.20$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.49 (1H, s, N-CH), 12.13 (1H, s, NH-CO), 13.30 (1H, s, Benzimidazol-NH).

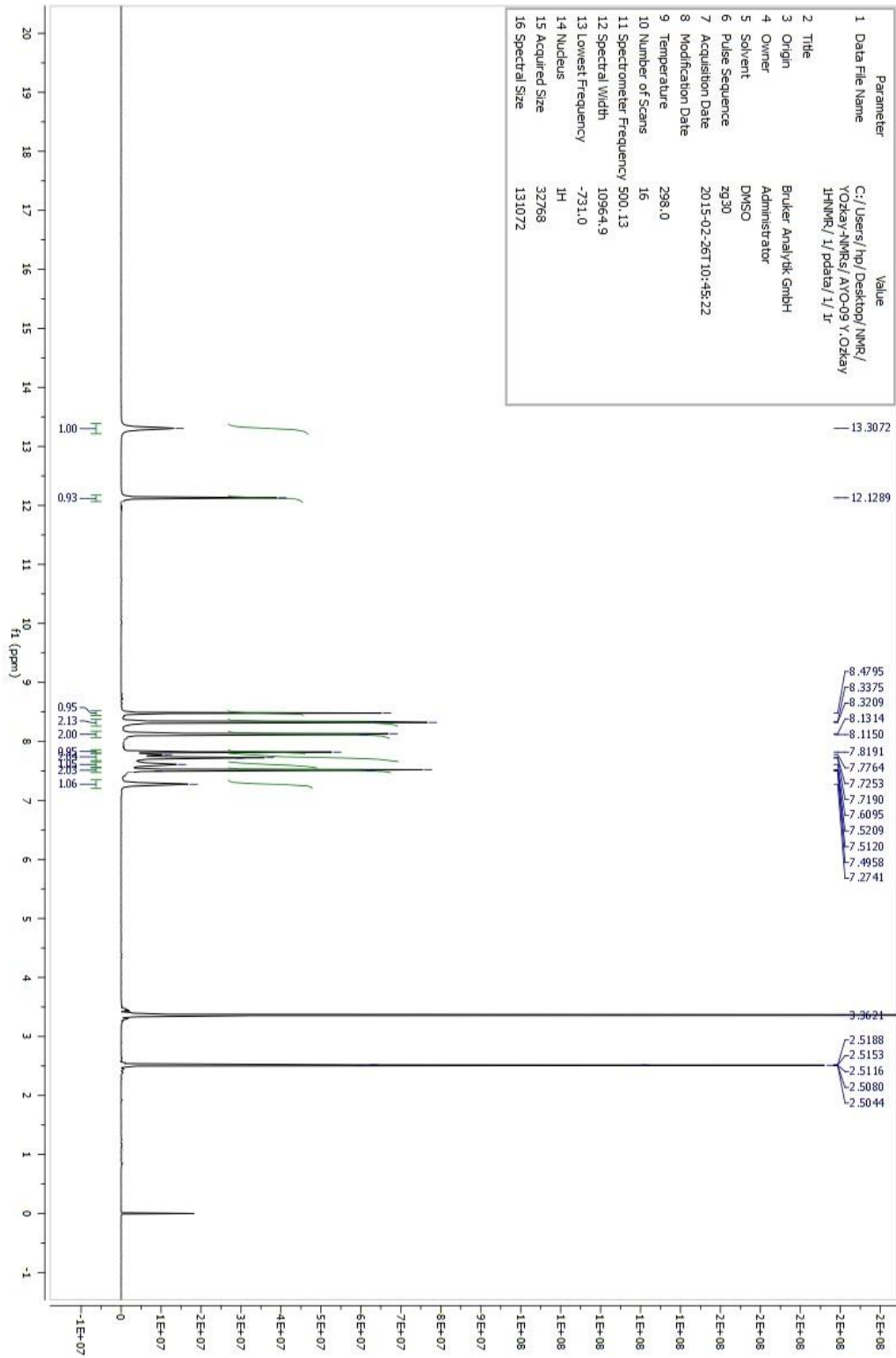
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 113.38, 118.94, 123.61, 126.33, 126.81, 126.89, 127.01, 128.90, 130.26, 131.24, 133.11, 134.16, 134.74, 137.01, 140.71, 146.83, 163.05.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 61.63; H, 3.45; N, 13.69. Bulunan (%):C, 61.45; H, 3.46; N, 13.73.

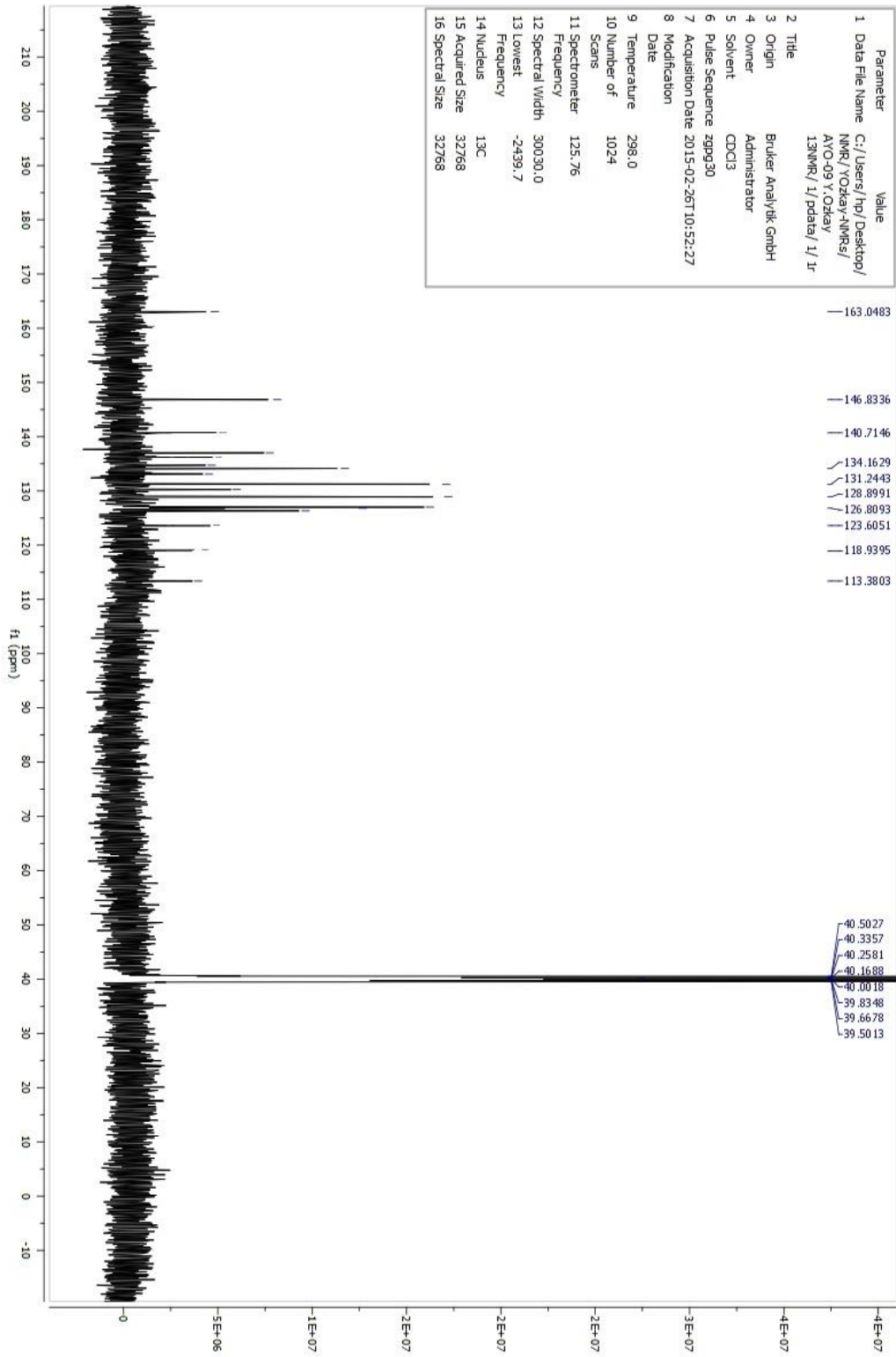
MASS (ES) m/z: 409 [% 100, $\text{M}+1$], 411 [% 58.64, $\text{M}+3$], 412 [% 11.86, $\text{M}+4$], 413 [% 7.85, $\text{M}+5$].



Şekil 96. Bileşik C9'a Ait IR Spektrumu



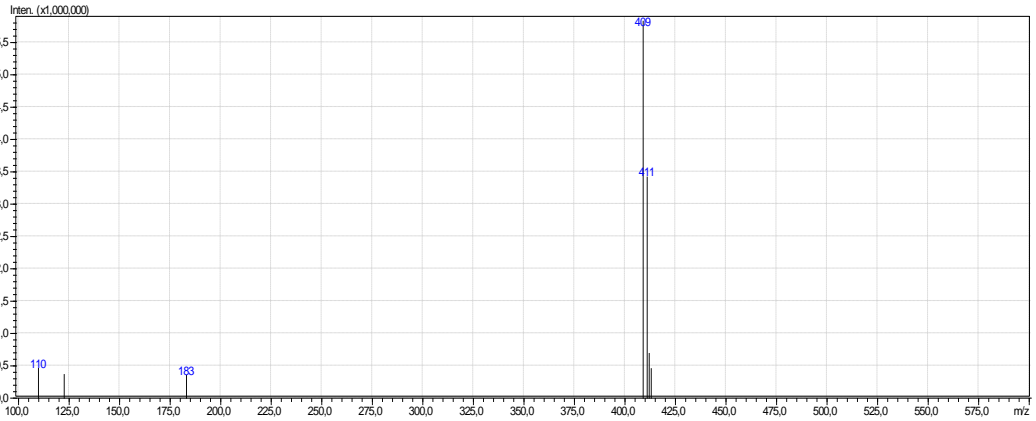
Şekil 97. Bileşik C9'a Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 98. Bileşik C9'a Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO9
Sample ID :
Data Filename : AYO9_007.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-18
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 13:51:44
Date Processed : 31.05.2015 12:20:14
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

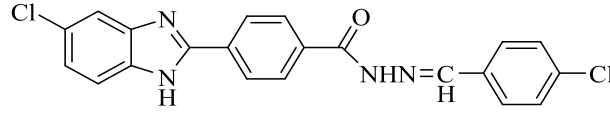
of Peaks 7
Raw Spectrum [7,173->7,274],(scan:[425->431])
Background [7,139->7,782],(scan:[423->461])
Base Peak m/z 409,00 (Inten : 5.831.669)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
109,80	461685	7,92
122,55	366237	6,28
183,05	352076	6,04
409,00	5831669	100,00
411,00	3419868	58,64
412,00	691574	11,86
413,00	457575	7,85

Event 1

Şekil 99. Bileşik C9'a ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-klorobenziliden)benzohidrazit (C10)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 280.1°C. Verim: % 80.

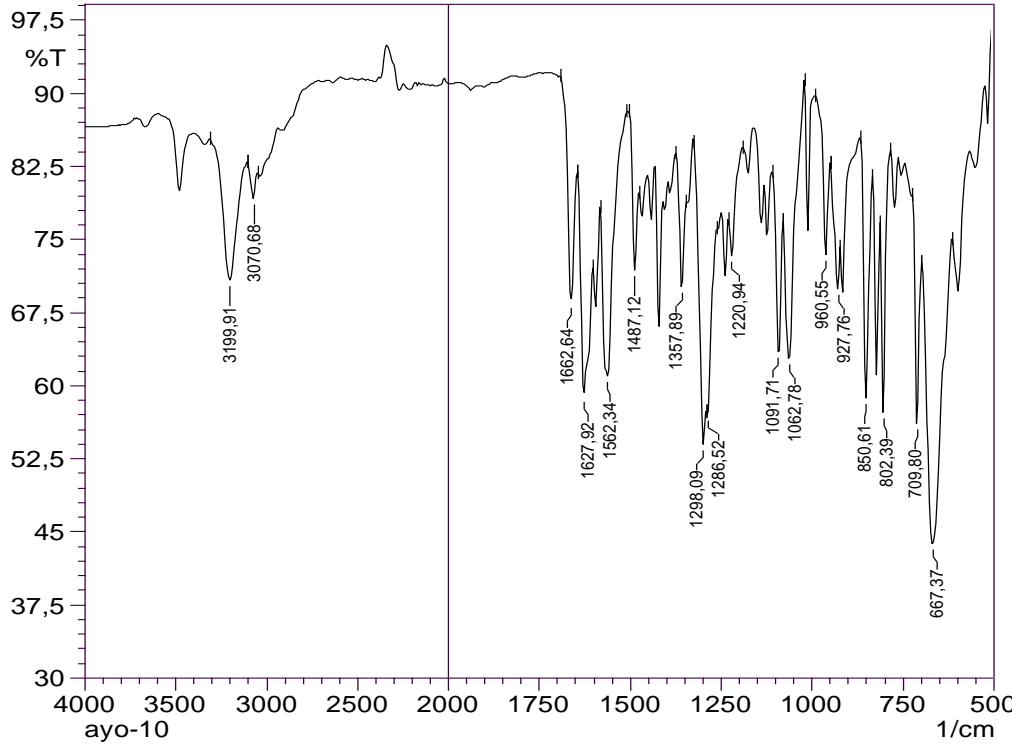
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3199 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1487 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.28 (1H, d, $J=8.45$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.55 (2H, d, $J=8.45$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.66-7.70 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.79 (2H, d, $J=8.45$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.12 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.48 (1H, s, N-CH), 12.06 (1H, s, NH-CO), 13.31 (1H, s, Benzimidazol-NH).

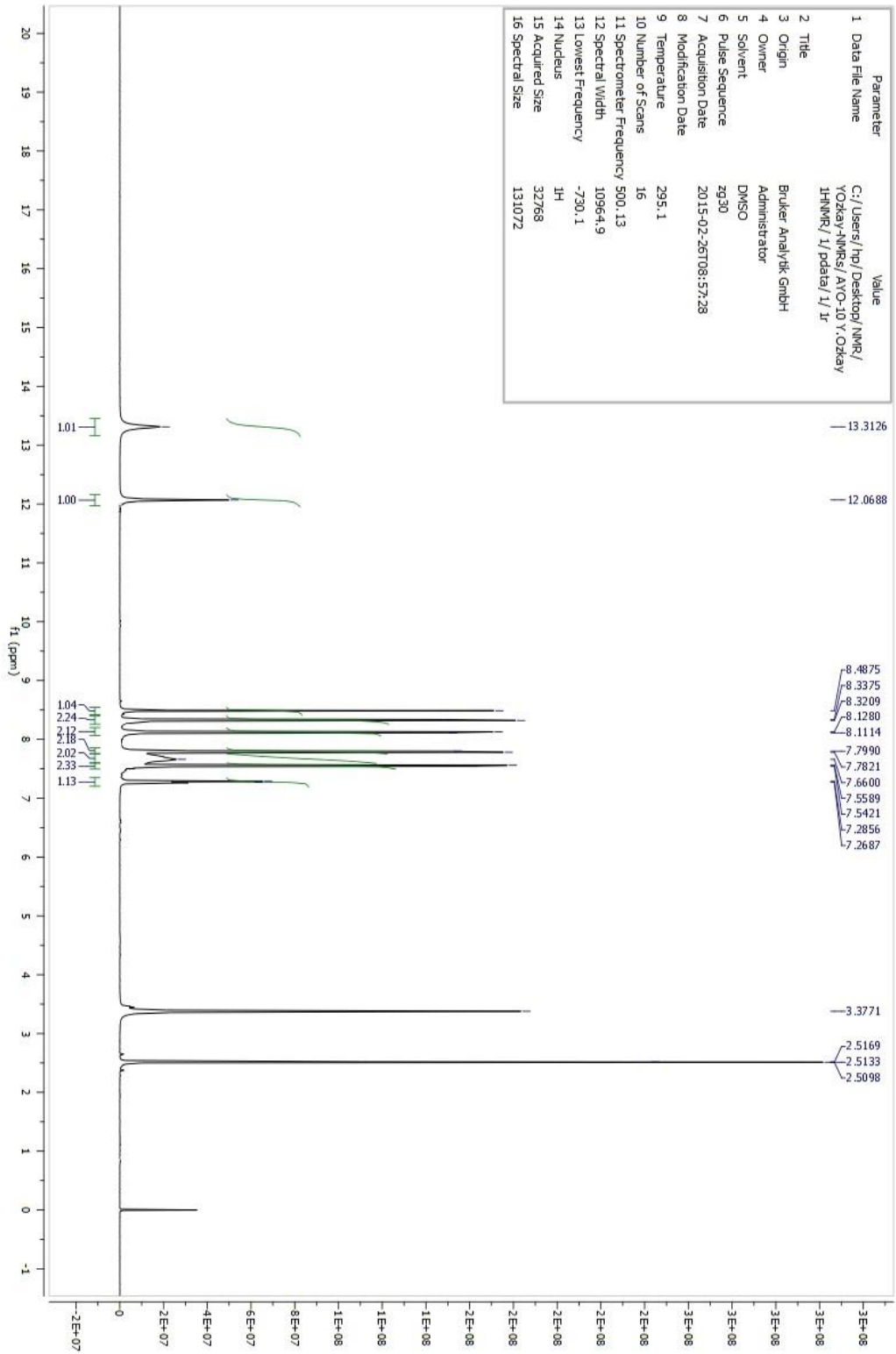
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 123.24, 127.01, 128.86, 129.25, 129.44, 133.07, 133.70, 134.92, 135.08, 139.92, 140.47, 145.05, 147.20, 152.11, 162.95.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 61.63; H, 3.45; N, 13.69. Bulunan (%):C, 61.51; H, 3.44; N, 13.67.

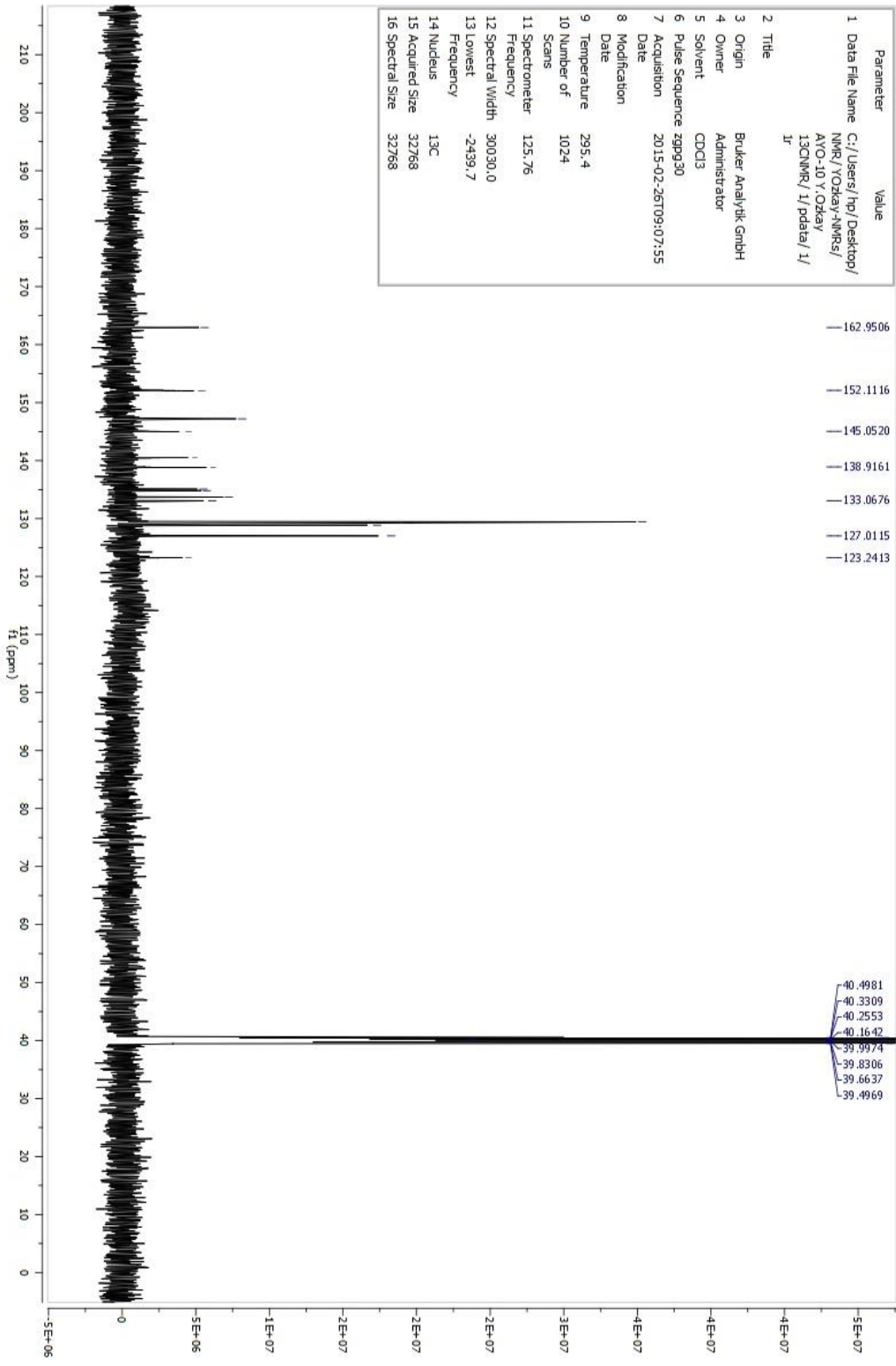
MASS (ES) m/z: 409 [% 100, M+1], 411.05 [% 64.25, M+3], 412.05 [% 13.19, M+4], 413 [% 9.56, M+5].



Şekil 100. Bileşik C10'a Ait IR Spektrumu



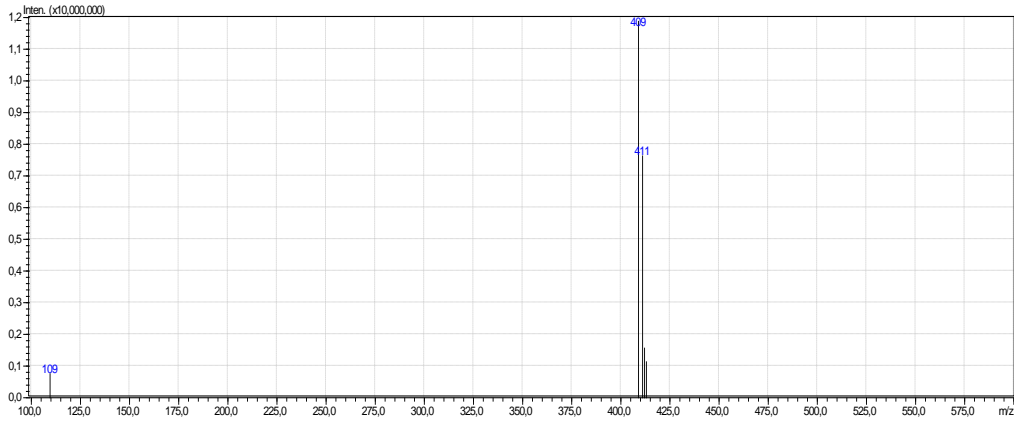
Şekil 101. Bileşik C10'a Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 102. Bileşik C10'a Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO10
Sample ID :
Data Filename : AYO10_008.lcd
Method : deneme.lcm
Filename
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-19
Injection : 1 uL
Volume
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 31.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

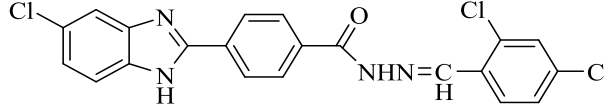
of Peaks 5
Raw Spectrum [7,071->7,105],(scan:[419->421])
Background [4,601->8,458],(scan:[273->501])
Base Peak m/z 409,00 (Inten : 11.884.205)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
109,55	762733	6,42
409,00	11884205	100,00
411,05	7635989	64,25
412,05	1566986	13,19
413,00	1135676	9,56

Event 1

Şekil 103. Bileşik C10'a Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-diklorobenziliden)benzohidrazit (C11)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 176.5°C. Verim: % 83.

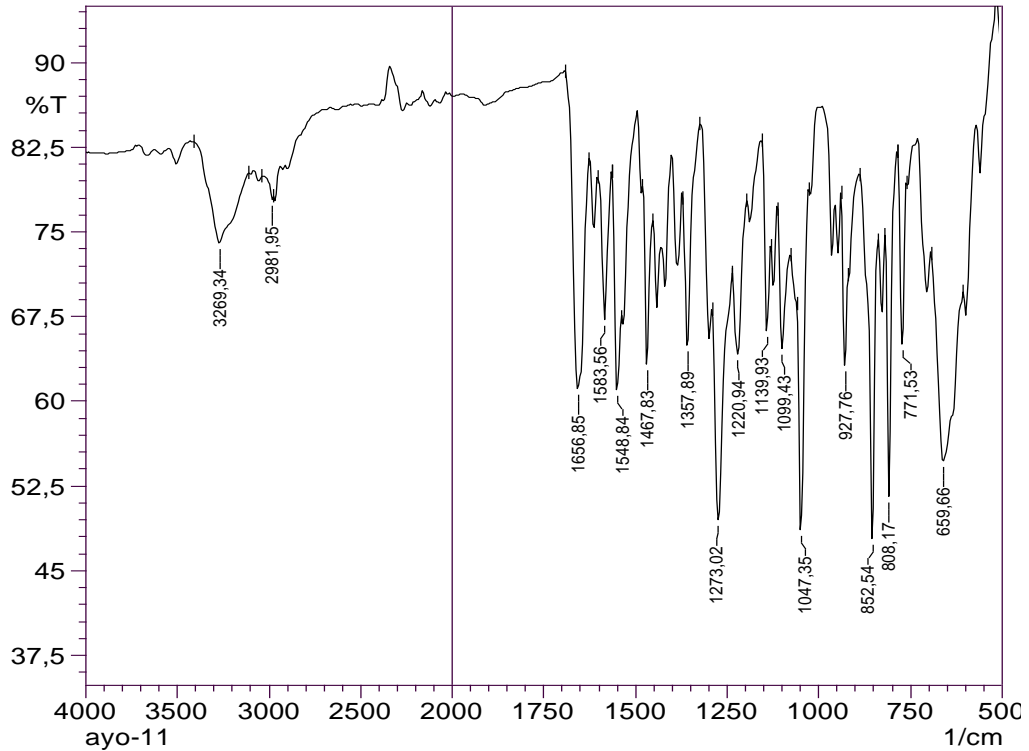
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3269 (N-H gerilim bandı), 1656 (Amid C=O gerilim bandı), 1583-1467 (C=C ve C=N gerilim bandları), 852 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.27 (1H, dd, $J=8.55$ ve $J=1.95$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.55 (1H, d, $J=8.50$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.64-7.69 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.74 (1H, d, $J=1.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.05 (1H, d, $J=8.50$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.13 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.85 (1H, s, N-CH), 12.25 (1H, s, NH-CO), 13.30 (1H, s, Benzimidazol-NH).

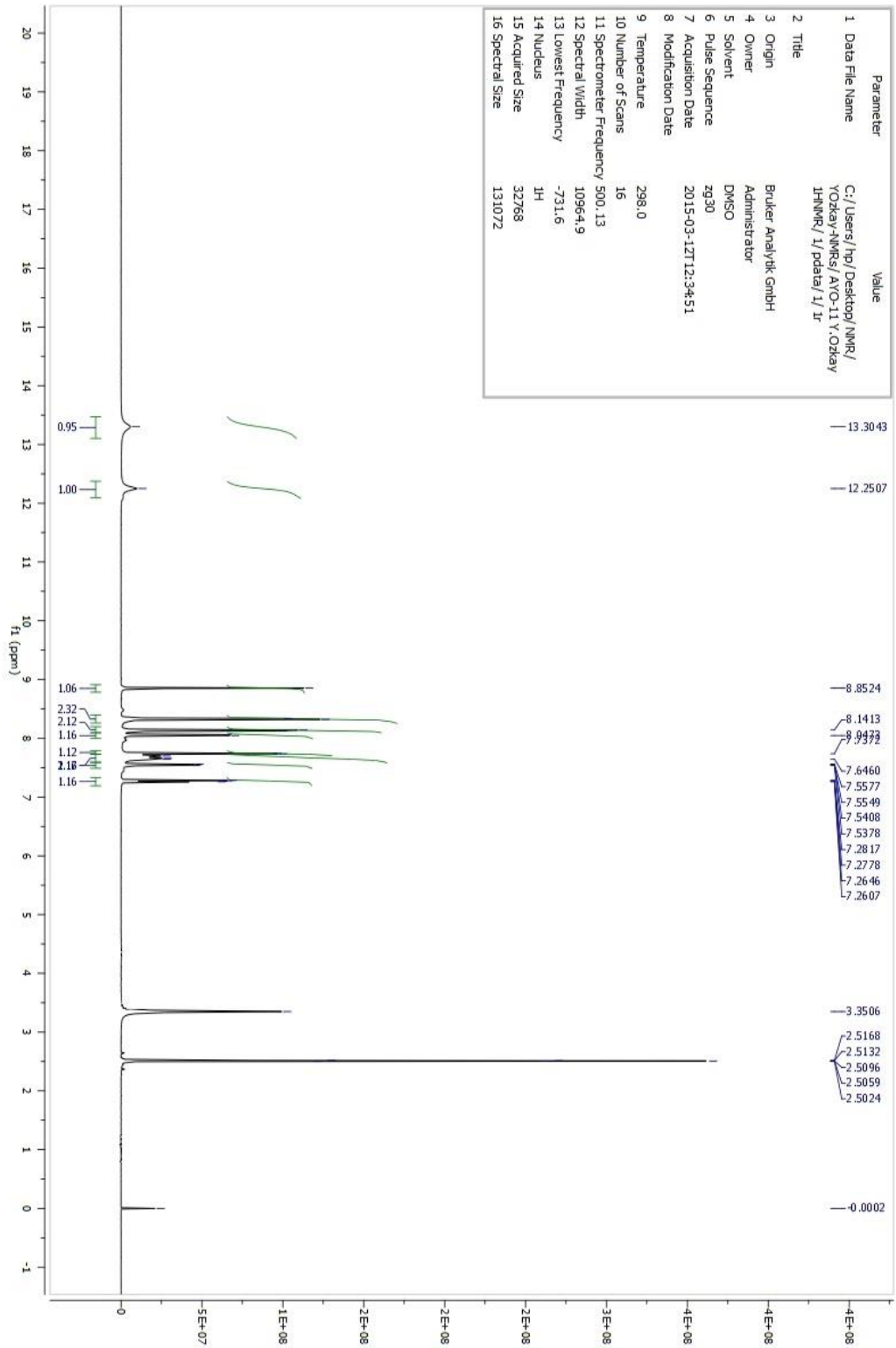
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 123.24, 123.30, 123.39, 124.91, 124.93, 124.95, 127.03, 128.54, 128.58, 128.90, 129.88, 131.15, 133.22, 133.25, 134.40, 134.52, 134.58, 135.65, 143.35, 152.09, 162.94.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 56.84; H, 2.95; N, 12.63. Bulunan (%):C, 56.92; H, 2.96; N, 12.66.

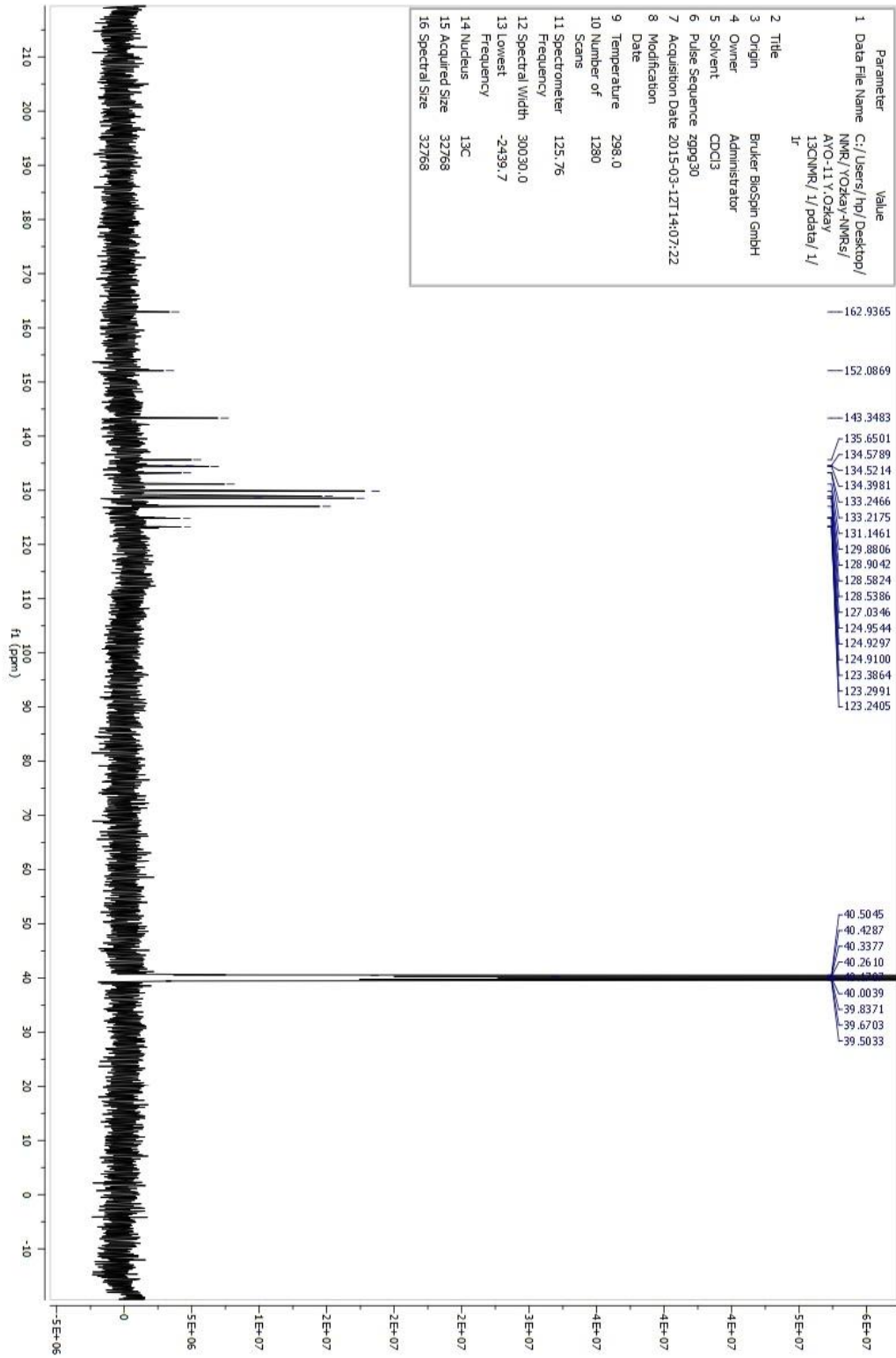
MASS (ES) m/z : 444.95 [% 100, M+1], 446 [% 30.37, M+3], 447 [% 43.14, M+4], 448 [% 8.53, M+5].



Şekil 104. Bileşik C11'e Ait IR Spektrumu



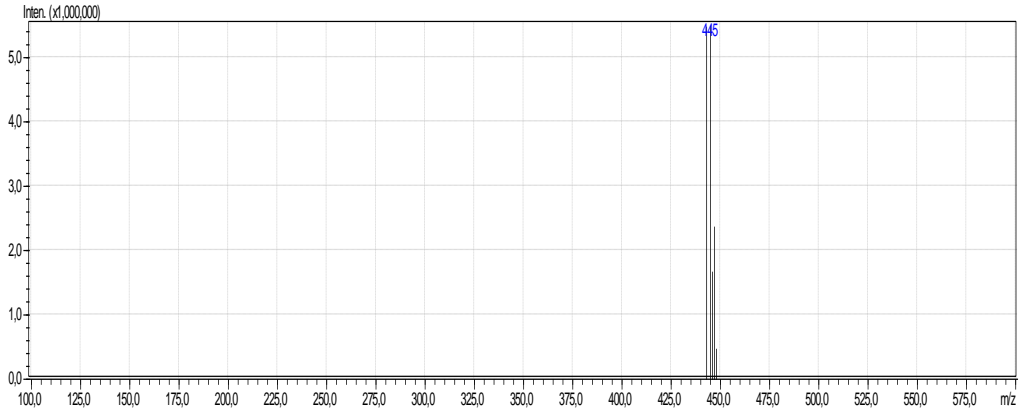
Şekil 105. Bileşik C11'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 106. Bileşik C11'e Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO11
Sample ID :
Data Filename : AYO11_001.lcd
Method : deneme.lcm
Filename
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-20
Injection : 1 uL
Volume
Date Acquired : 02.06.2015 08:09:42
Date Processed : 02.06.2015 08:19:44
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

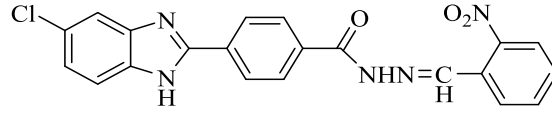
of Peaks 5
Raw Spectrum [8,120->8,154],(scan:[481->483])
Background [8,120->8,222],(scan:[481->487])
Base Peak m/z 444,95 (Inten : 5.485.639)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
443,00	5476846	99,84
444,95	5485639	100,00
446,00	1666136	30,37
447,00	2366684	43,14
448,00	467775	8,53

Event 1

Şekil 107. Bileşik C11'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-nitrobenziliden)benzohidrazit (C12)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 274.8 °C. Verim: % 81.

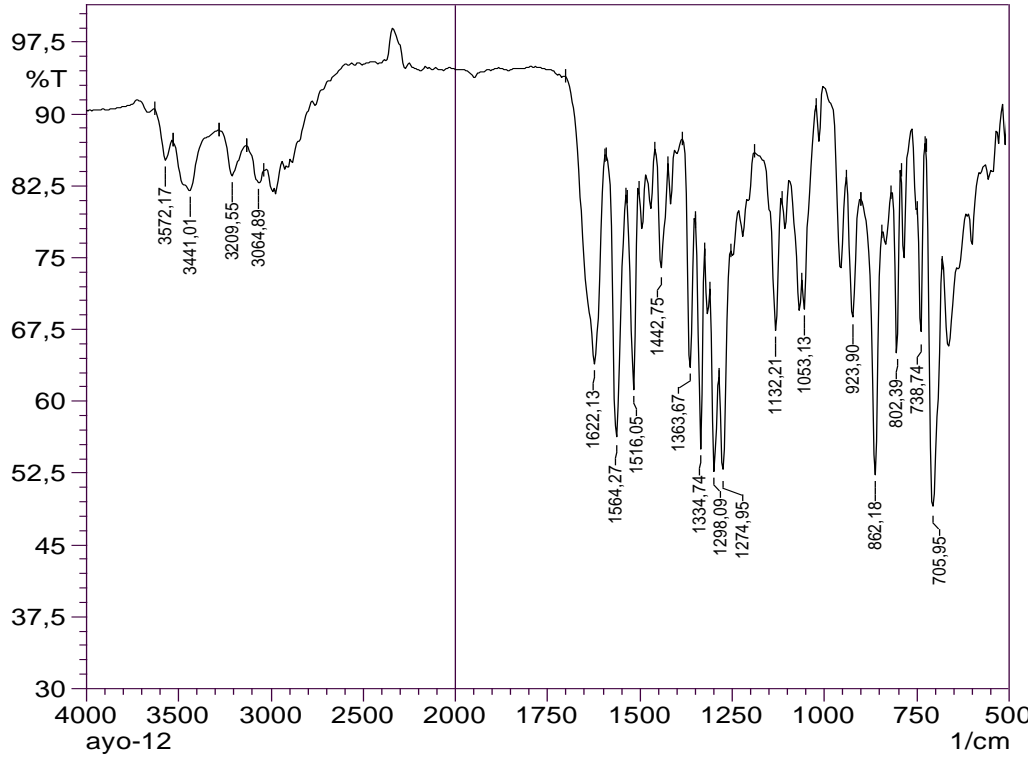
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3209 (N-H gerilim bandı), 1622 (Amid C=O gerilim bandı), 1564-1442 (C=C ve C=N gerilim bandları), 862 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.27 (1H, dd, $J=8.55$ Hz ve $J=1.85$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.67-7.72 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.78-7.85 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.10-8.18 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.34 (2H, d, $J=8.20$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.93, (1H, s, N-CH), 12.35 (1H, s, NH-CO), 13.30 (1H, s, Benzimidazol-NH).

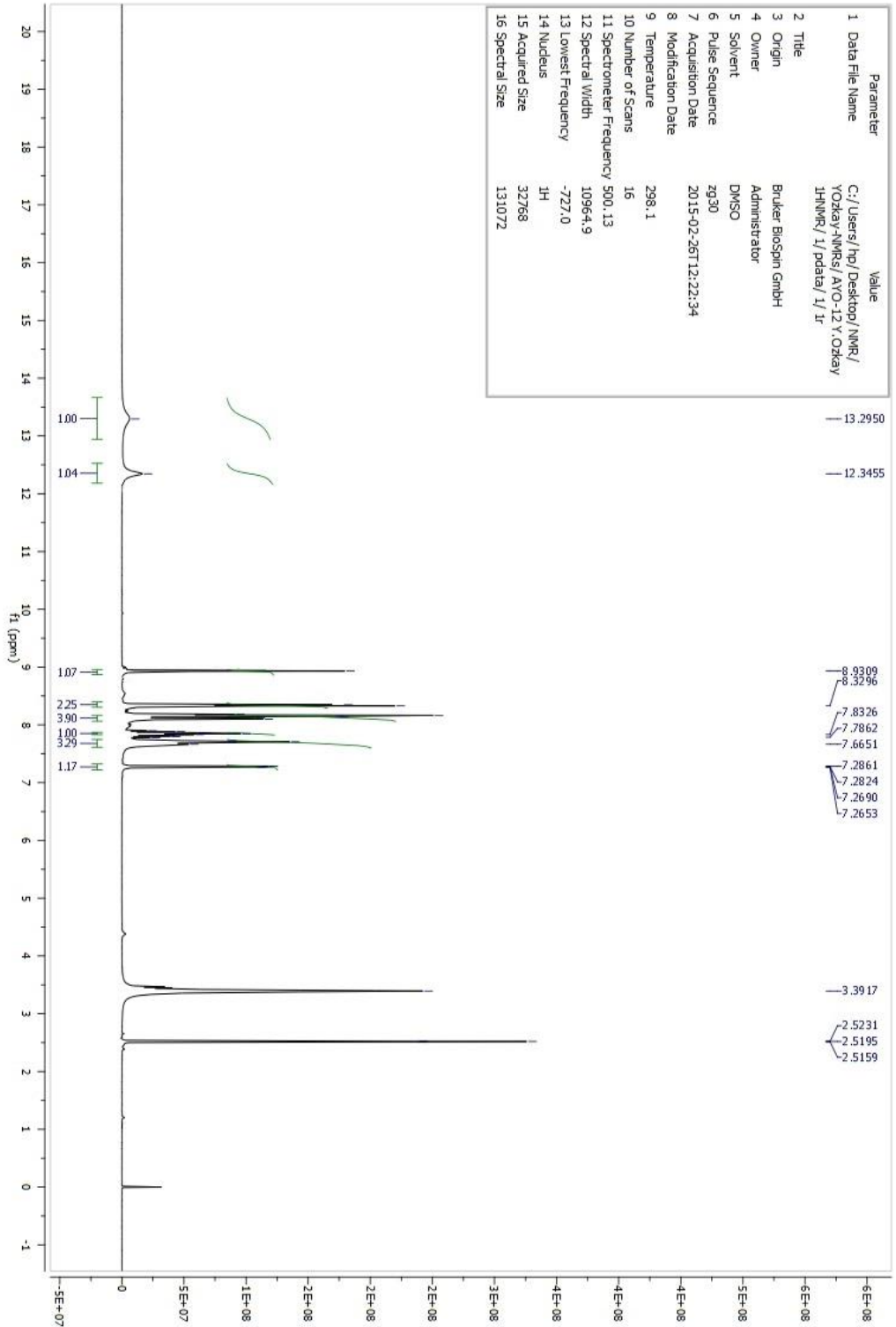
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 125.15, 125.23, 127.01, 128.28, 128.45, 128.96, 129.16, 129.88, 131.21, 132.59, 133.24, 134.21, 134.36, 134.45, 143.72, 148.73, 149.33, 152.08, 159.05, 163.10

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_3$, Hesaplanan (%):C, 60.10; H, 3.36; N, 16.68. Bulunan (%):C, 60.22; H, 3.35; N, 16.72.

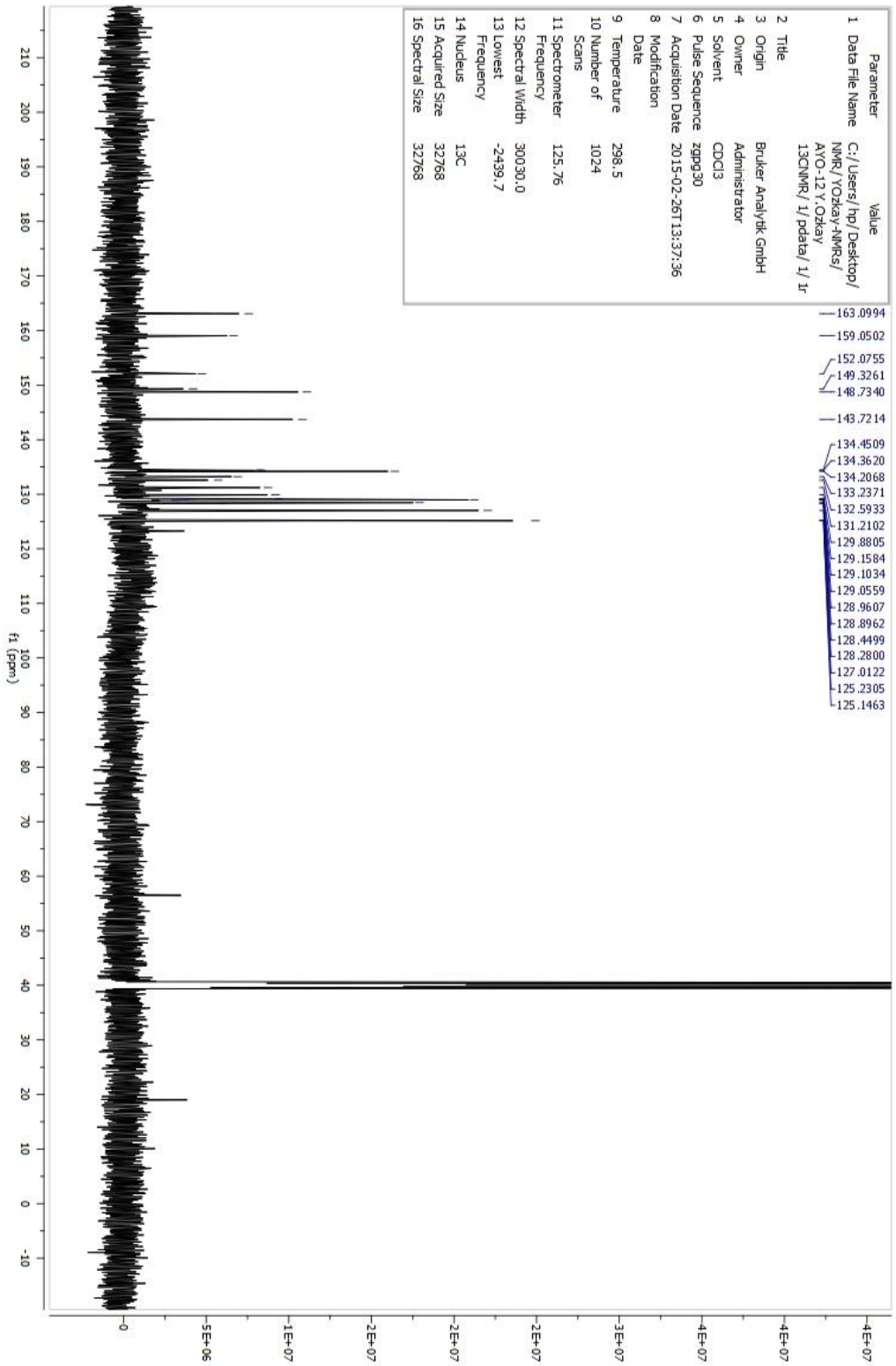
MASS (ES) m/z: 420.05 [% 100, M+1], 421.10 [% 22.42, M+2], 422.10 [% 31.62, M+3], 423.05 [% 6.83, M+4].



Şekil 108. Bileşik C12'ye Ait IR Spektrumu

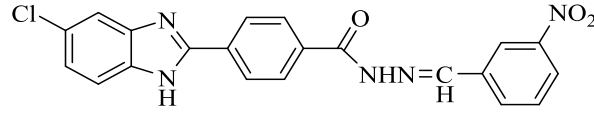


Şekil 109. Bileşik C12'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 110. Bileşik C12'ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-nitrobenziliden)benzohidrazit (C13)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 332.6 °C. Verim: % 76.

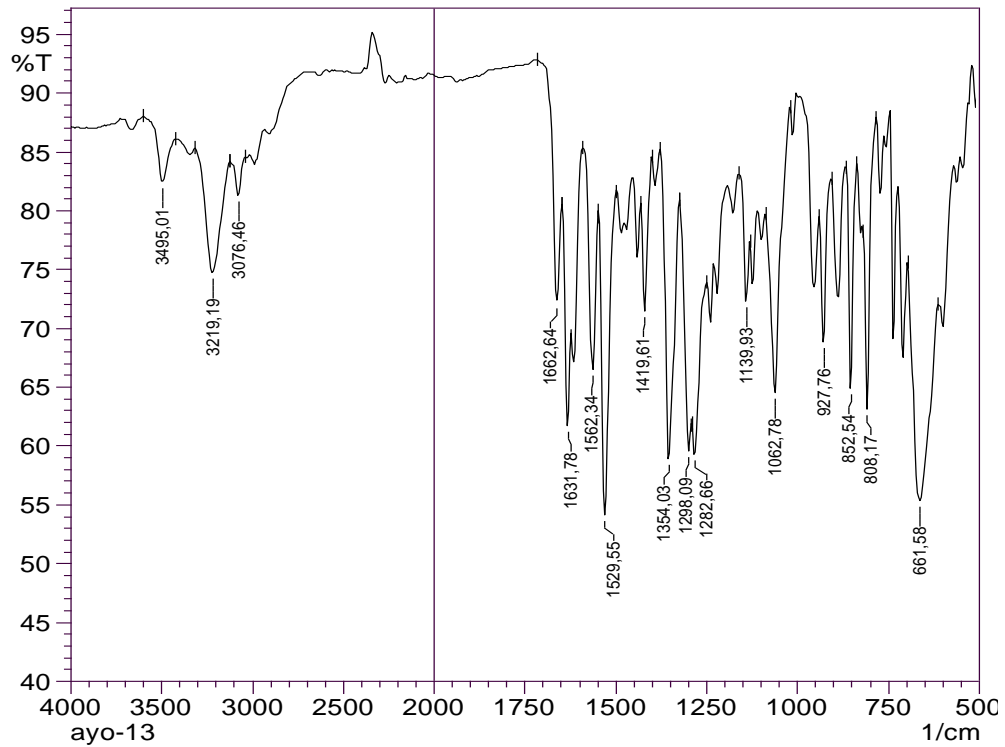
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3219 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1631-1419 (C=C ve C=N gerilim bandları), 852 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.27 (1H, d, $J=8.50$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.64-7.70 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.77 (1H, t, $J=7.95$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.13 (2H, d, $J=8,05$ Hz $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.19 (1H, d, $J=7.65$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.28 (1H, d, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.33 (2H, d, $J=8.00$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.58 (1H, d, $J=8.00$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.60 (1H, s, N-CH), 12.27 (1H, s, NH-CO), 13.31 (1H, s, Benzimidazol-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 118.56, 121.44, 124.83, 127.03, 128.96, 130.98, 133.20, 133.22, 133.94, 134.58, 136.61, 146.07, 148.72, 148.75, 163.16.

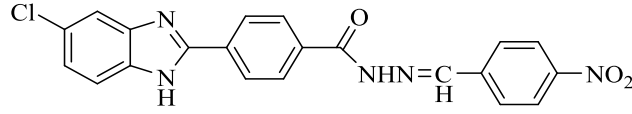
Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_3$, Hesaplanan (%):C, 60.10; H, 3.36; N, 16.68. Bulunan (%):C, 60.28; H, 3.37; N, 16.71.

MASS (ES) m/z : 420.05 [% 100, M+1], 421.10 [% 21.31, M+2], 422.05 [% 32.87, M+3], 423.05 [% 7.45, M+4].



Şekil 112. Bileşik C13'e Ait IR Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-nitrobenziliden)benzohidrazit (C14)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 289 °C. Verim: % 73.

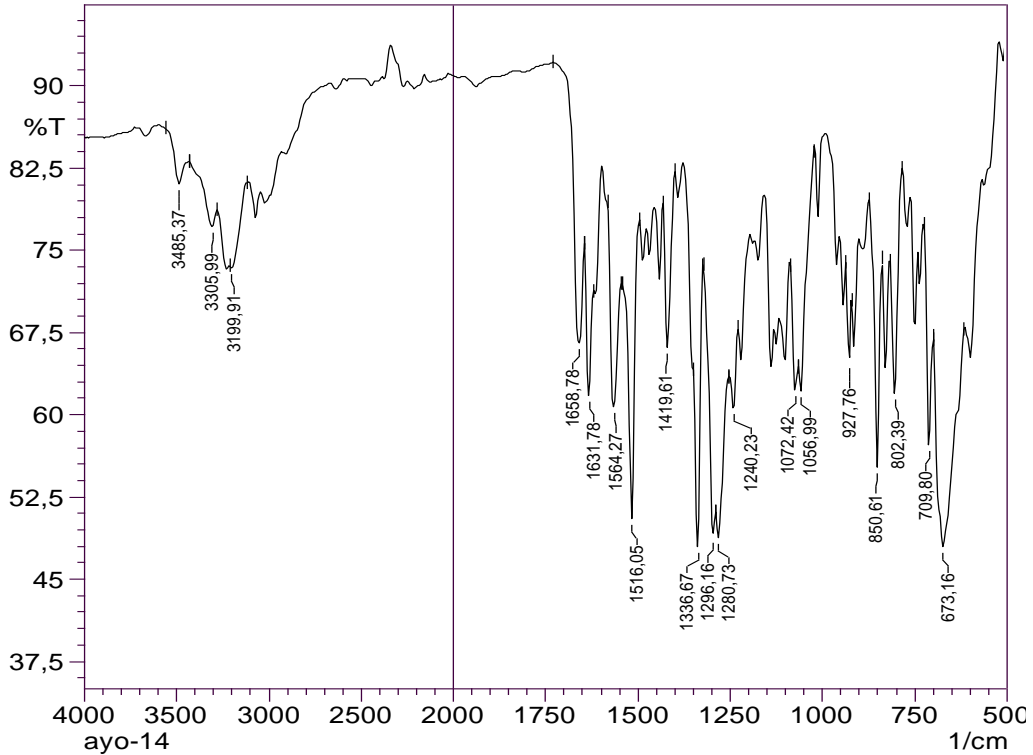
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3199 (N-H gerilim bandı), 1658 (Amid C=O gerilim bandı), 1631-1419 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.27 (1H, d, $J=8.50$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.65-7.68 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.01 (2H, d, $J=7.40$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.14 (2H, d, $J=7.40$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.33 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.58 (1H, s, N-CH), 12.25 (1H, s, NH-CO), 13.26 (1H, s, Benzimidazol-NH).

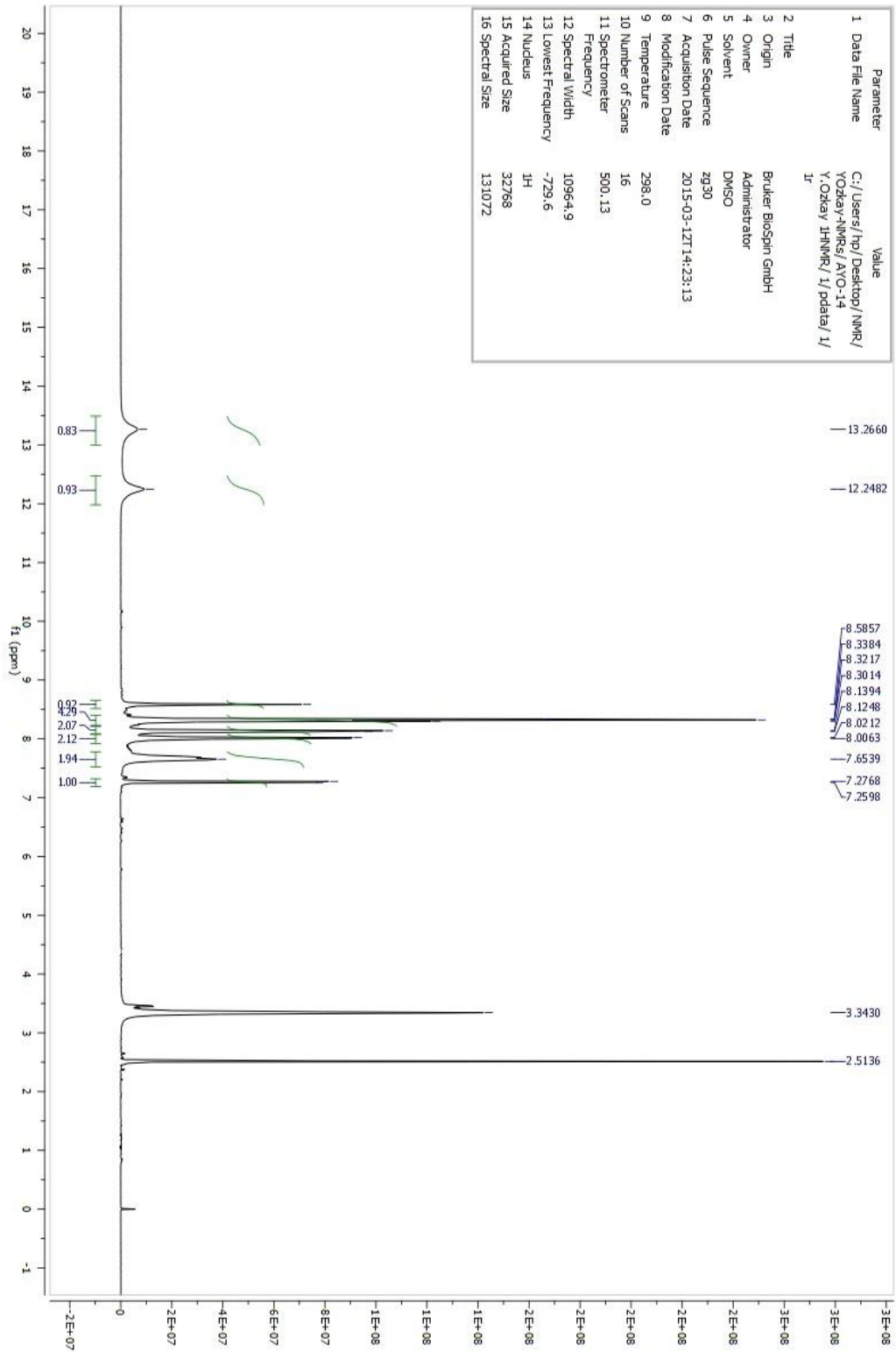
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 123.37, 124.54, 127.04, 128.52, 128.96, 129.05, 130.02, 133.24, 134.52, 141.04, 145.99, 148.37, 152.10, 163.18.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_3$, Hesaplanan (%):C, 60.10; H, 3.36; N, 16.68. Bulunan (%):C, 60.29; H, 3.37; N, 16.73.

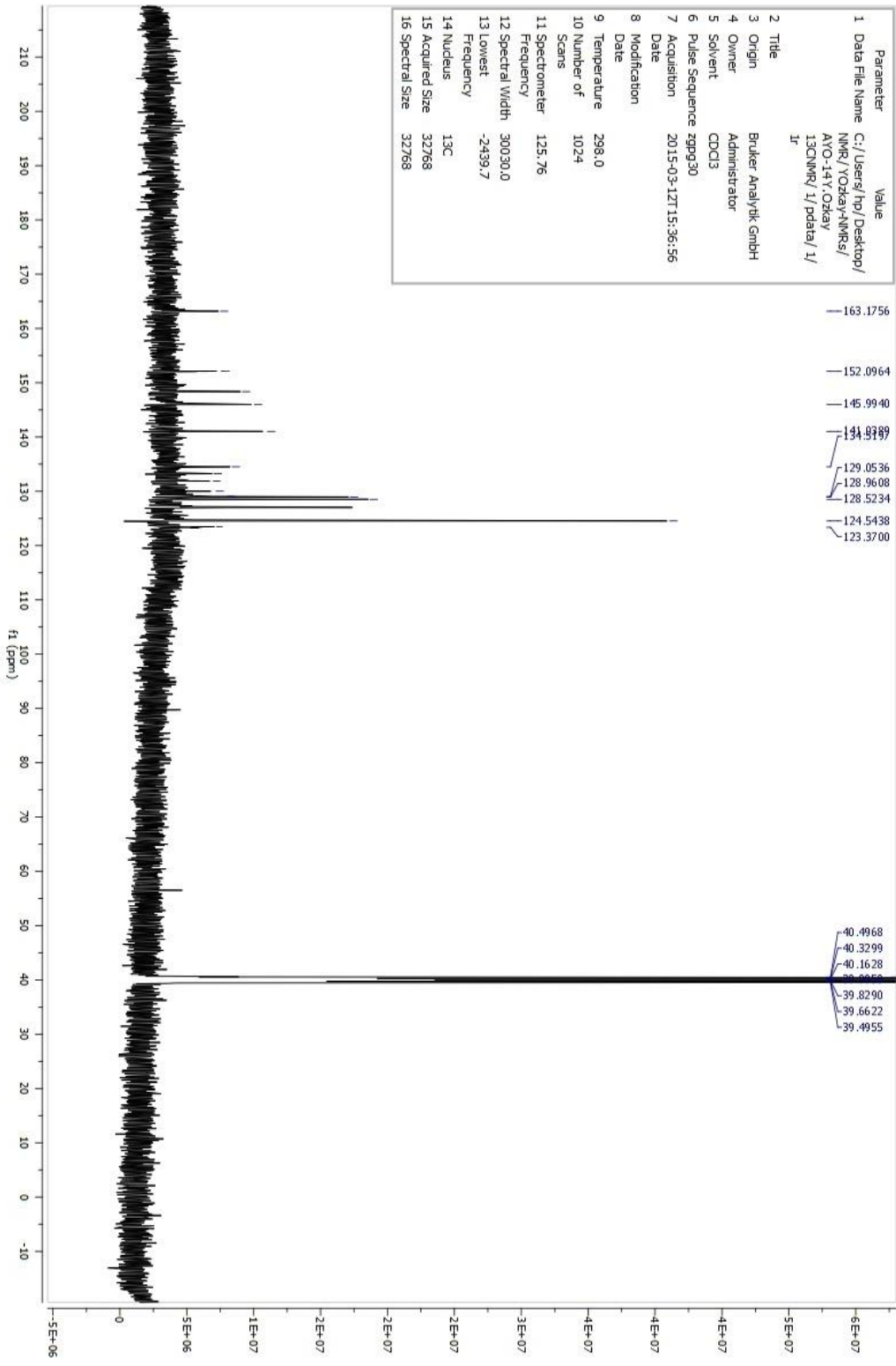
MASS (ES) m/z: 420.05 [% 100, M+1], 421.10 [% 21.02, M+2], 422.05 [% 32.02, M+3], 423.05 [% 5.79, M+4].



Şekil 116. Bileşik C14'e Ait IR Spektrumu



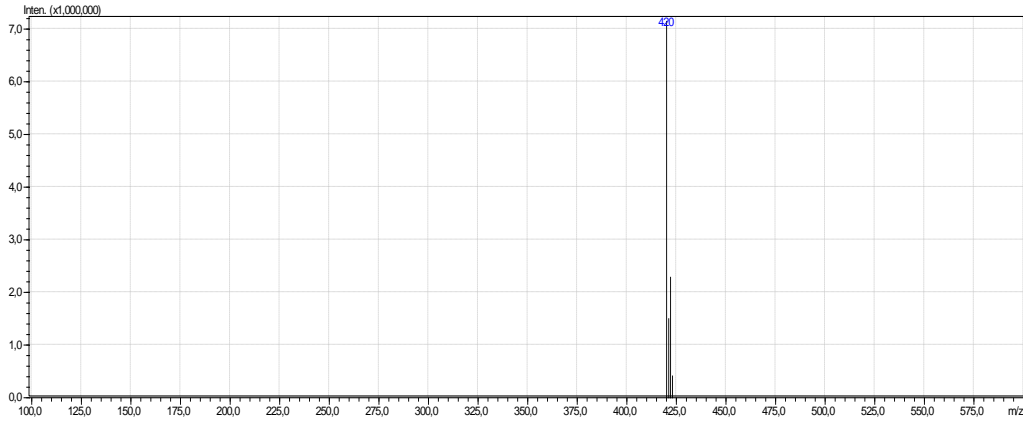
Şekil 117. Bileşik C14'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 118. Bileşik C14'e Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO14
Sample ID :
Data Filename : AYO14_011.lcd
Method : deneme.lcm
Filename
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-22
Injection : 1 uL
Volume
Date Acquired : 30.05.2015 14:33:41
Date Processed : 31.05.2015 14:43:43
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

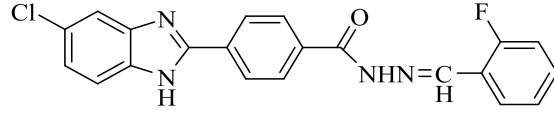
[MS Spectrum]

of Peaks 4
Raw Spectrum [6,361->6,394],(scan:[377->379])
Background [6,394->7,714],(scan:[379->457])
Base Peak m/z 420,05 (Inten :

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
420,05	7152836	100,00
421,10	1503558	21,02
422,05	2290671	32,02
423,05	414326	5,79
Event	1	

Şekil 119. Bileşik C14'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-florobenziliden)benzohidrazit (C15)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 251.1 °C. Verim: % 70.

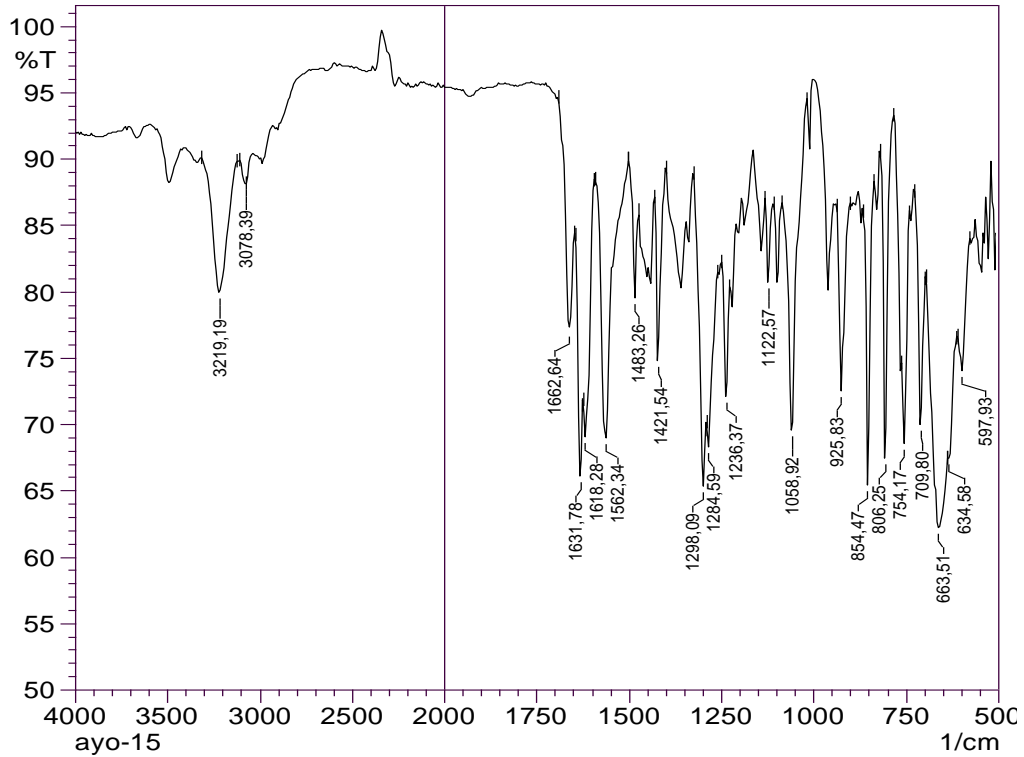
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3219 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1631-1421 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.27 (1H, d, $J=8.45$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.33 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.52 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.70-7.66 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.99 (1H, t, $J=7.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.13 (2H, d, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.33 (2H, d, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.74 (1H, s, N-CH), 12.12 (1H, s, NH-CO), 13.33 (1H, s, Benzimidazol-NH).

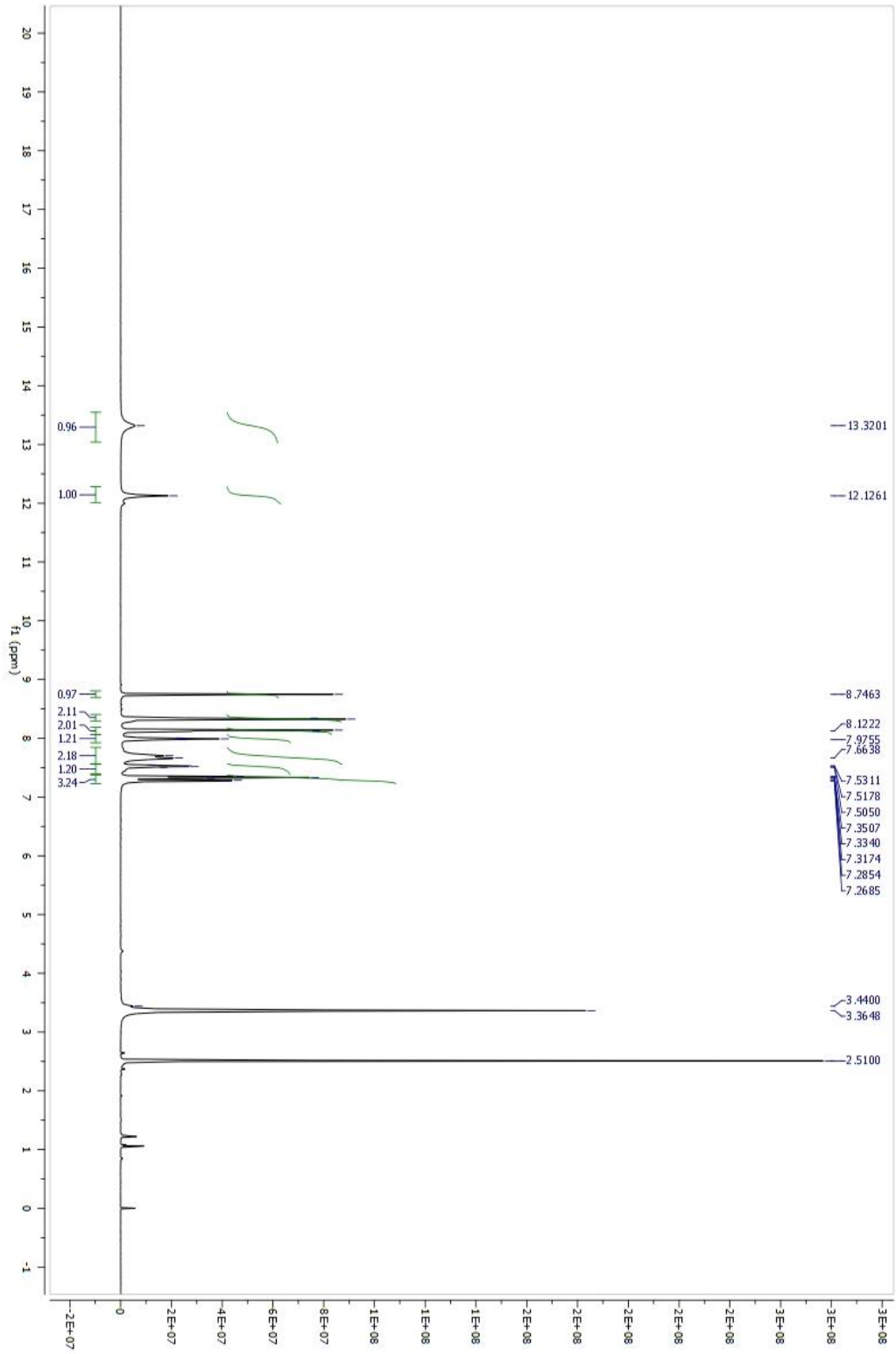
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 116.44, 116.60, 122.25, 122.33, 123.28, 125.46, 125.49, 126.83, 127.04, 128.87, 132.09, 132.61, 133.13, 134.27, 134.69, 139.71, 141.20, 141.23, 152.11, 162.88.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClFN}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 64.21; H, 3.59; N, 14.26. Bulunan (%):C, 64.35; H, 3.58; N, 14.22.

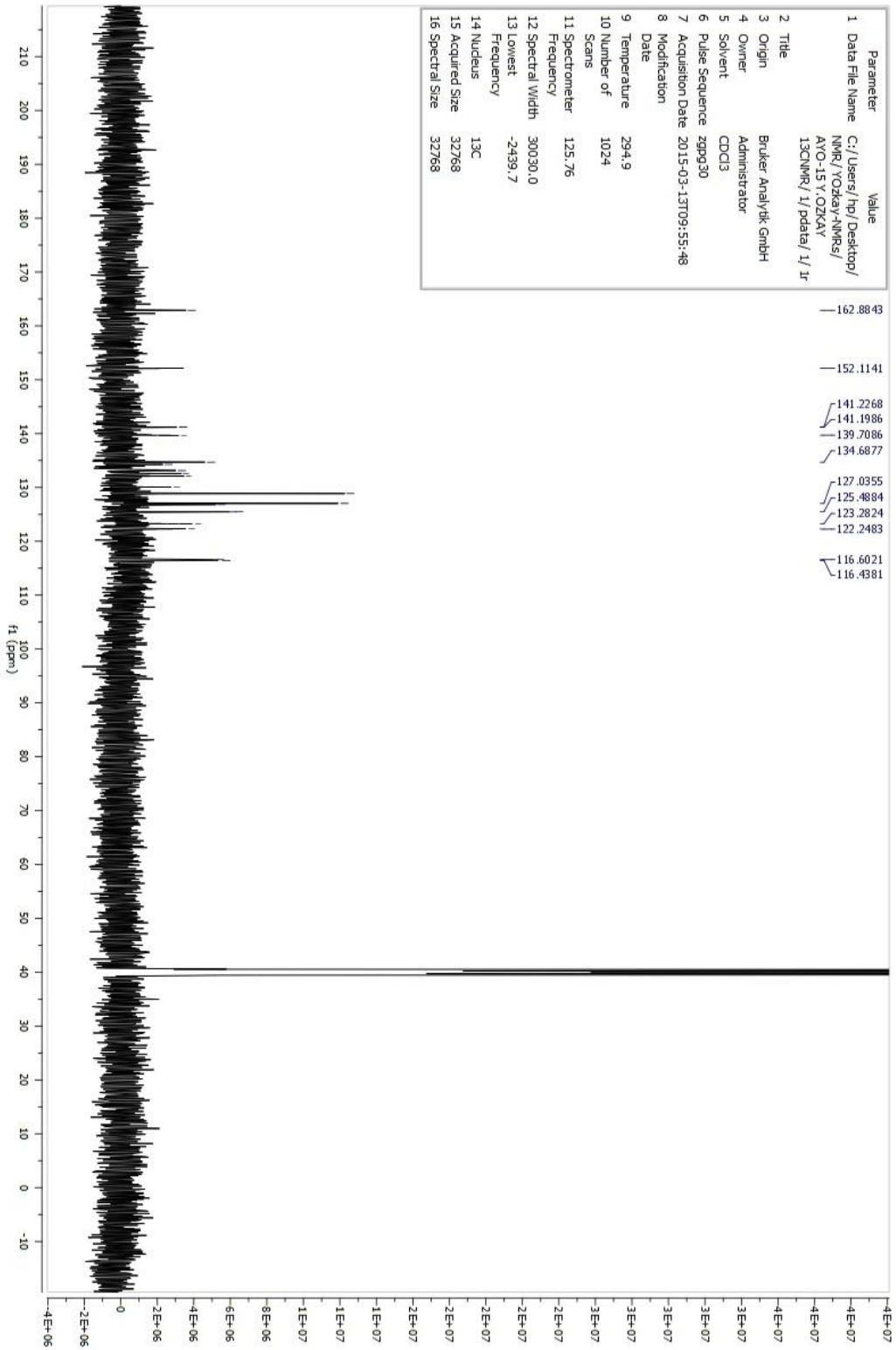
MASS (ES) m/z : 393.05 [% 100, M+1], 394.10 [% 24.50, M+2], 395.05 [% 34.15, M+3], 396.10 [% 6.86, M+4].



Şekil 120. Bileşik C15'e Ait IR Spektrumu



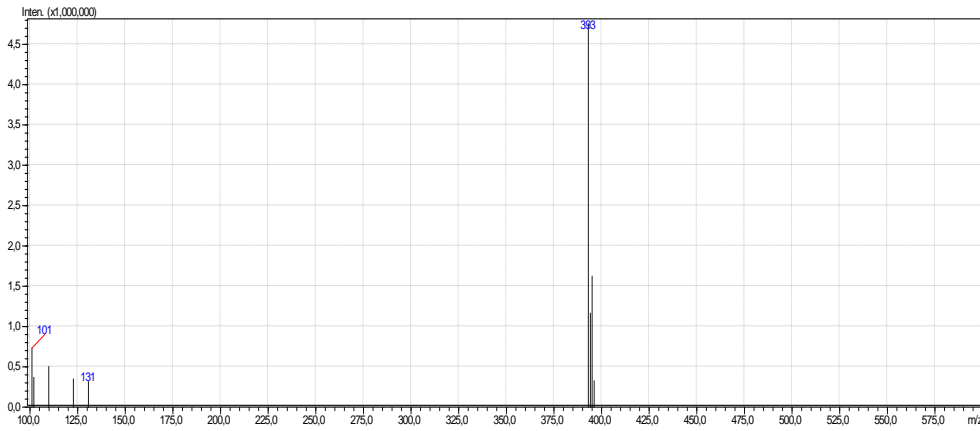
Şekil 121. Bileşik C15'e Ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 122. Bileşik C15'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO15
Sample ID :
Data Filename : AYO15_012.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-23
Injection : 1 uL Sample Type : Unknown
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 14:44:12 Acquired by : System Administrator
Date Processed : 31.05.2015 14:54:14 Processed by : System Administrator



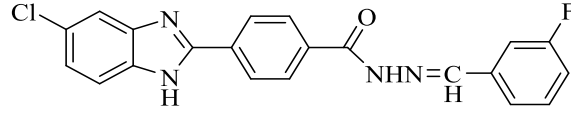
[MS Spectrum]

[MS Spectrum]

# of Peaks	9	
Raw Spectrum	[6,394->6,496],(scan:[379->385])	
Background	[6,394->7,545],(scan:[379->447])	
Base Peak	m/z 393,05 (Inten : 4.758.096)	
m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
101,00	731204	15,37
102,00	368896	7,75
109,85	504990	10,61
122,75	349591	7,35
130,65	315284	6,63
393,05	4758096	100,00
394,10	1165693	24,50
395,05	1624994	34,15
396,10	326392	6,86
Event	1	

Şekil 123. Bileşik C15'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-florobenziliden)benzohidrazit (C16)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 247.4 °C. Verim: % 73.

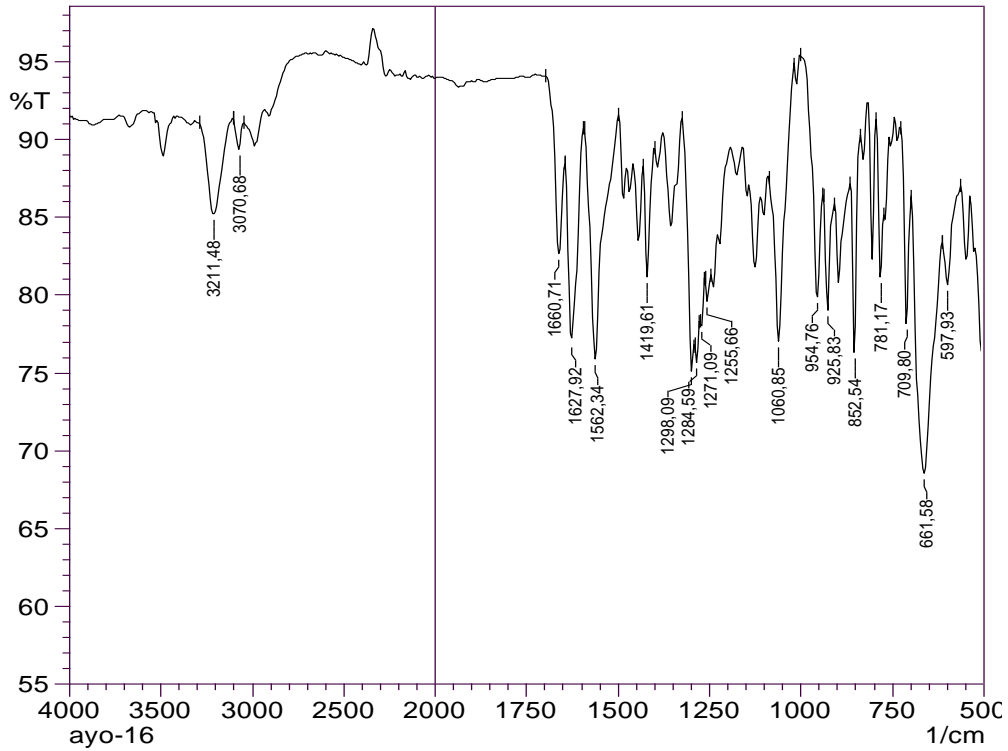
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3211 (N-H gerilim bandı), 1660 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1419 (C=C ve C=N gerilim bandları), 852 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.29 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.58 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.74-7.66 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.12 (2H, m, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.33 (2H, d, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.49 (1H, s, N-CH), 12.11 (1H, s, NH-CO), 13.31 (1H, s, Benzimidazol-NH).

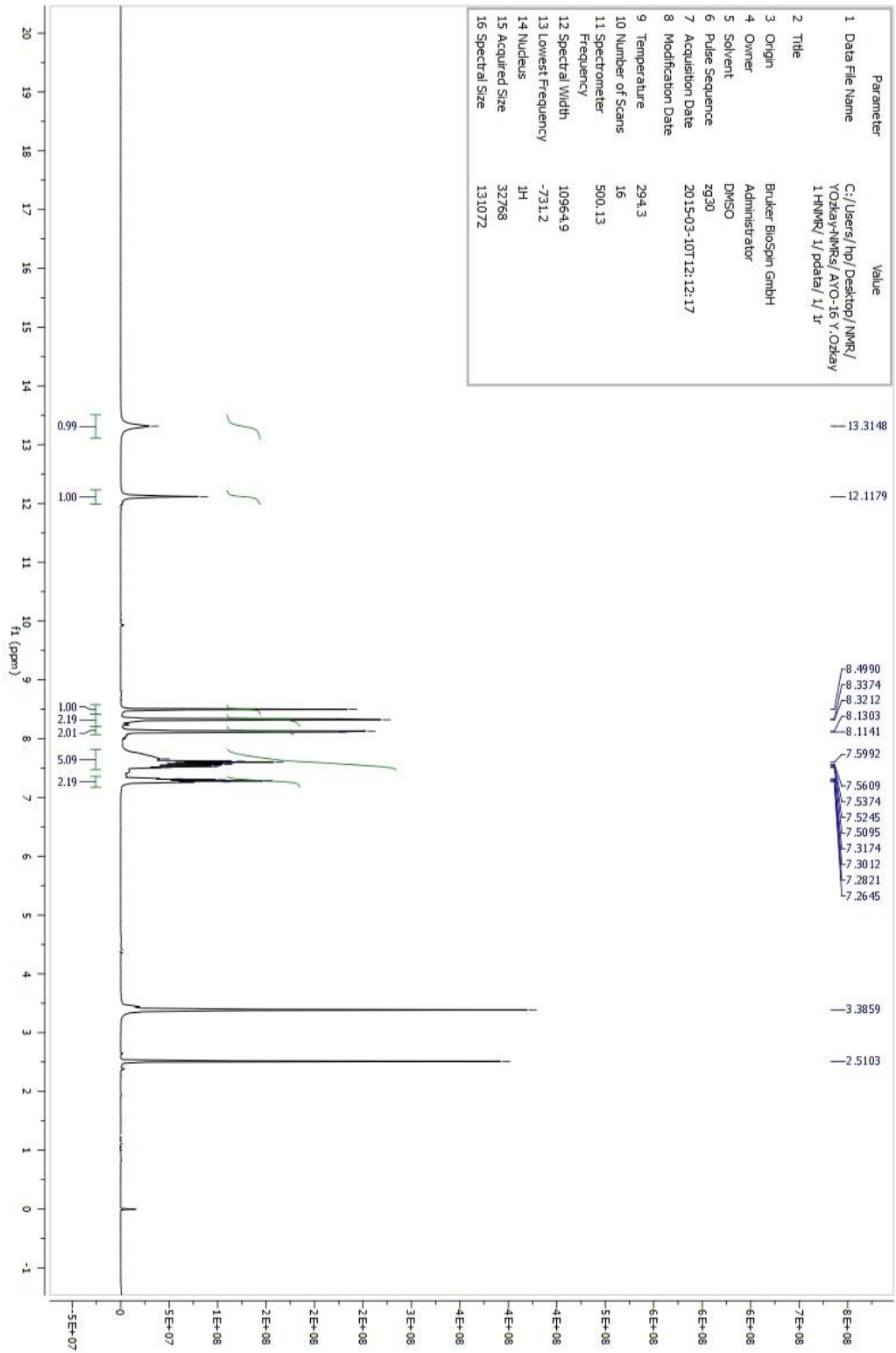
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 113.46, 113.64, 117.30, 117.47, 124.01, 127.01, 128.89, 131.39, 131.45, 133.10, 134.76, 147.15, 152.11, 152.13, 161.93, 163.03, 163.88.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClFN}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 64.21; H, 3.59; N, 14.26. Bulunan (%):C, 64.39; H, 3.59; N, 14.27.

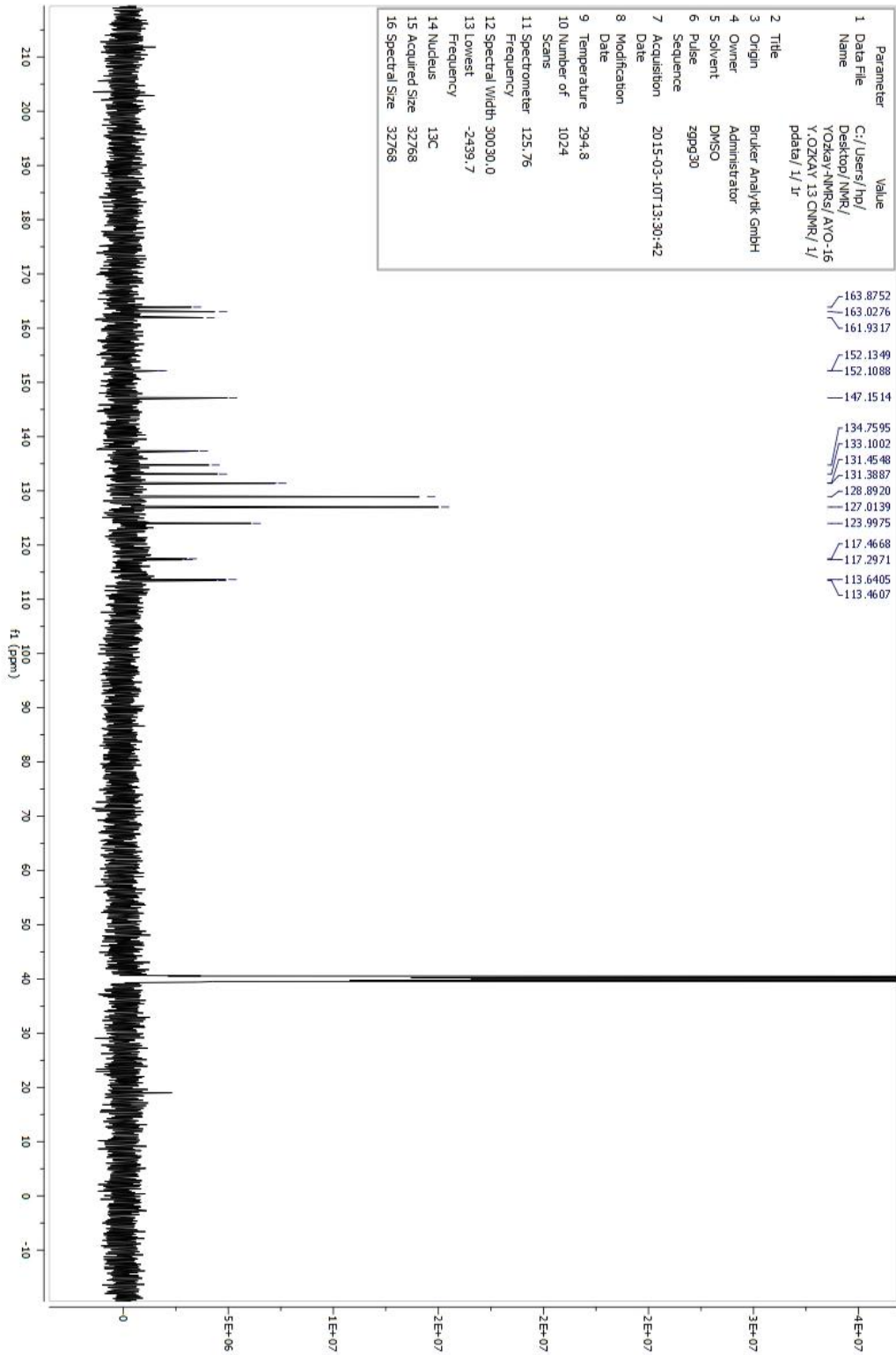
MASS (ES) m/z: 393.05 [% 100, M+1], 394.10 [% 20.93, M+2], 395.05 [% 29.94, M+3], 396.10 [% 7.24, M+4].



Şekil 124. Bileşik C16'ya Ait IR Spektrumu

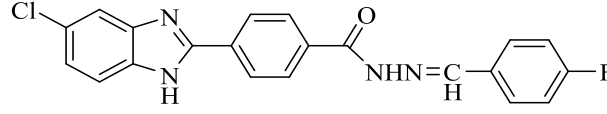


Şekil 125. Bileşik C16'ya Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 126. Bileşik C16'ya Ait ¹³C-NMR Spektrumu

4-(5(6)-kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-florobenziliden)benzohidrazit (C17)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 284.6 °C. Verim: % 78.

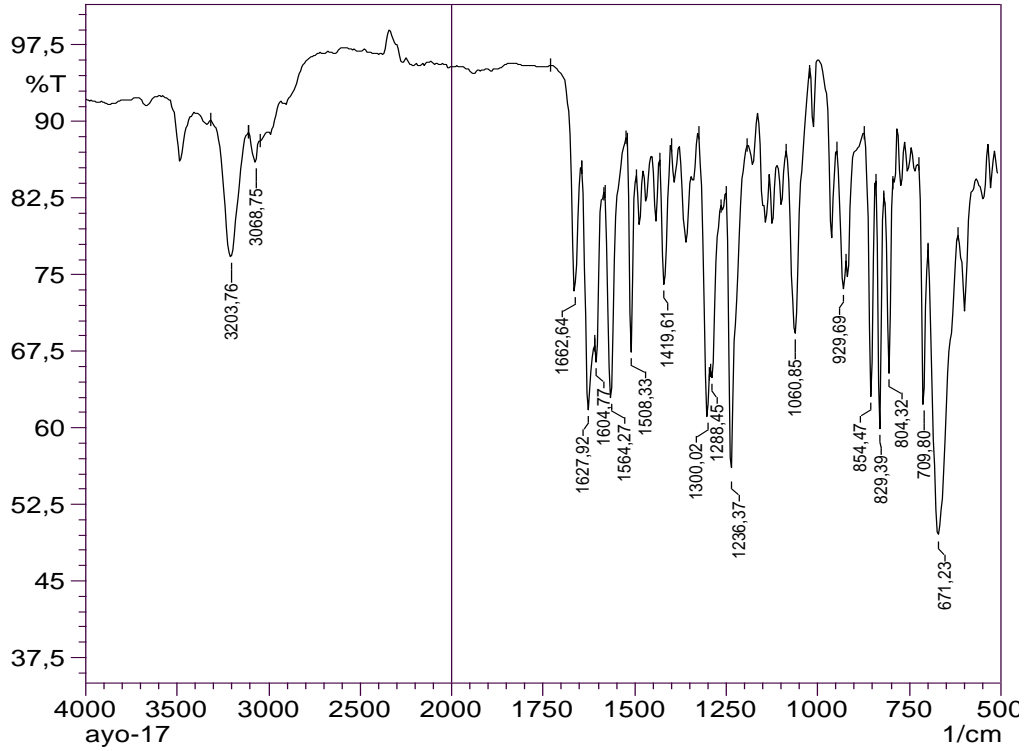
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3203 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1419 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübütüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.32 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.65 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.83 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.11 (2H, d, $J=8.15$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=8.15$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.49 (1H, s, N-CH), 12.02 (1H, s, NH-CO), 13.31 (1H, s, Benzimidazol-NH).

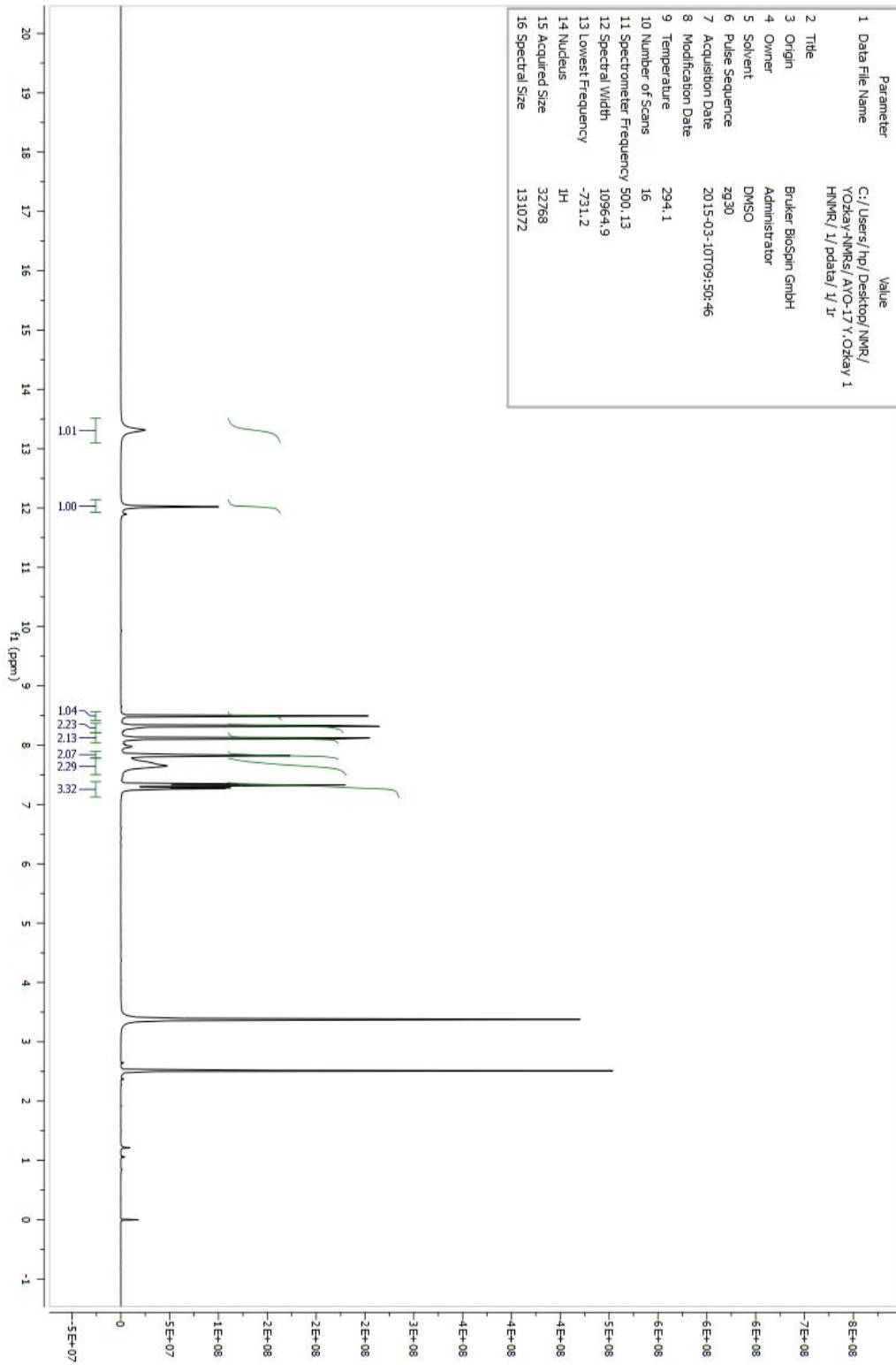
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 116.34, 116.51, 123.12, 123.30, 127.00, 128.85, 129.78, 129.84, 131.35, 131.37, 133.01, 134.89, 147.40, 148.94, 152.13, 162.67, 162.91, 164.64.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClFN}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 64.21; H, 3.59; N, 14.26. Bulunan (%):C, 64.45; H, 3.59; N, 14.27.

MASS (ES) m/z : 393.05 [% 100, $\text{M}+1$], 394.10 [% 24.36, $\text{M}+2$], 395.10 [% 34.61, $\text{M}+3$], 396.10 [% 6.94, $\text{M}+4$].



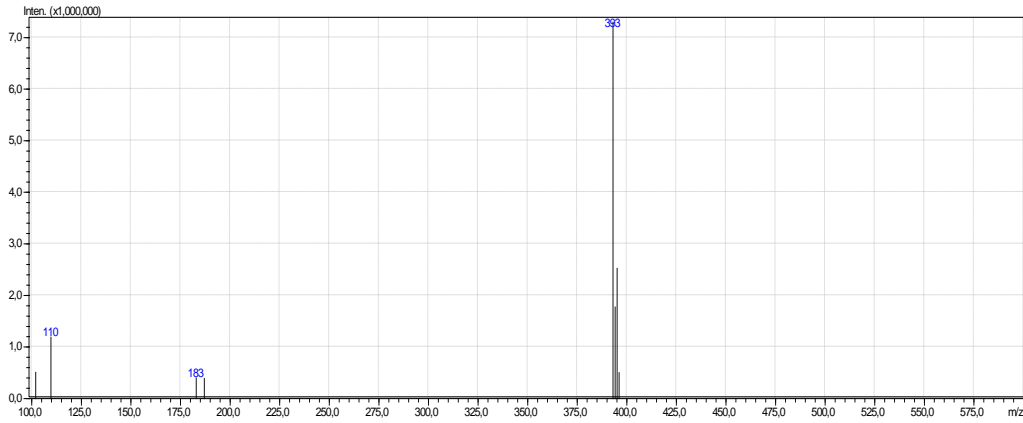
Şekil 128. Bileşik C17'ye Ait IR Spektrumu



Şekil 129. Bileşik C17'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO17
Sample ID :
Data Filename : AYO17_014.lcd
Method : deneme.lcm
Filename
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-25
Injection : 1 uL
Volume
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

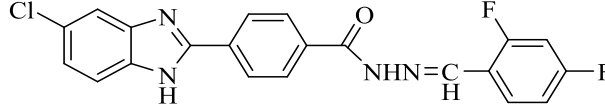
[MS Spectrum]

of Peaks : 8
Raw Spectrum : [6,124->6,192],(scan:[363->367])
Background : [6,090->7,748],(scan:[361->459])
Base Peak : m/z 393,05 (Inten : 7.302.072)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
102,00	513191	7,03
109,65	1194724	16,36
182,90	404848	5,54
186,95	393202	5,38
393,05	7302072	100,00
394,10	1778657	24,36
395,10	2527301	34,61
396,10	507015	6,94
Event	1	

Şekil 131. Bileşik C17'ye Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-diflorobenziliden)benzohidrazit (C18)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 254.5 °C. Verim: % 76.

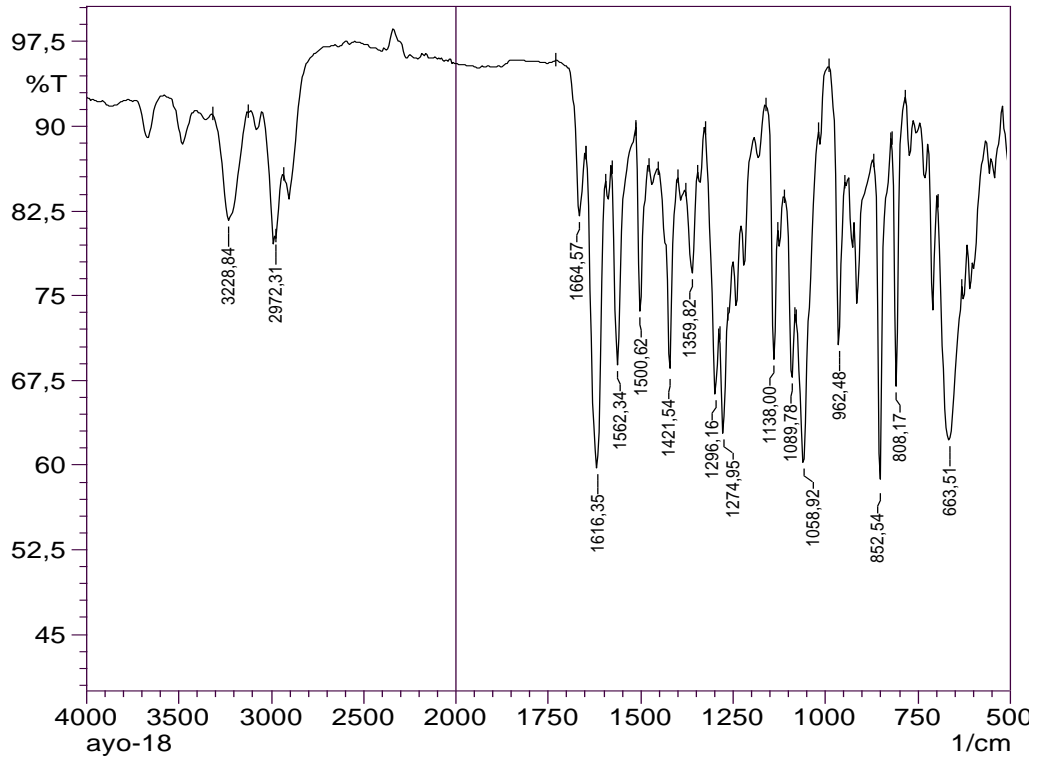
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3228 (N-H gerilim bandı), 1664 (Amid C=O gerilim bandı), 1616-1421 (C=C ve C=N gerilim bandları), 852 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.26 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.38-7.42 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.70-7.66 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.01 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.12 (2H, d, $J=8.15$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=8.15$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.68 (1H, s, N-CH), 12.11 (1H, s, NH-CO), 13.31 (1H, s, Benzimidazol-NH).

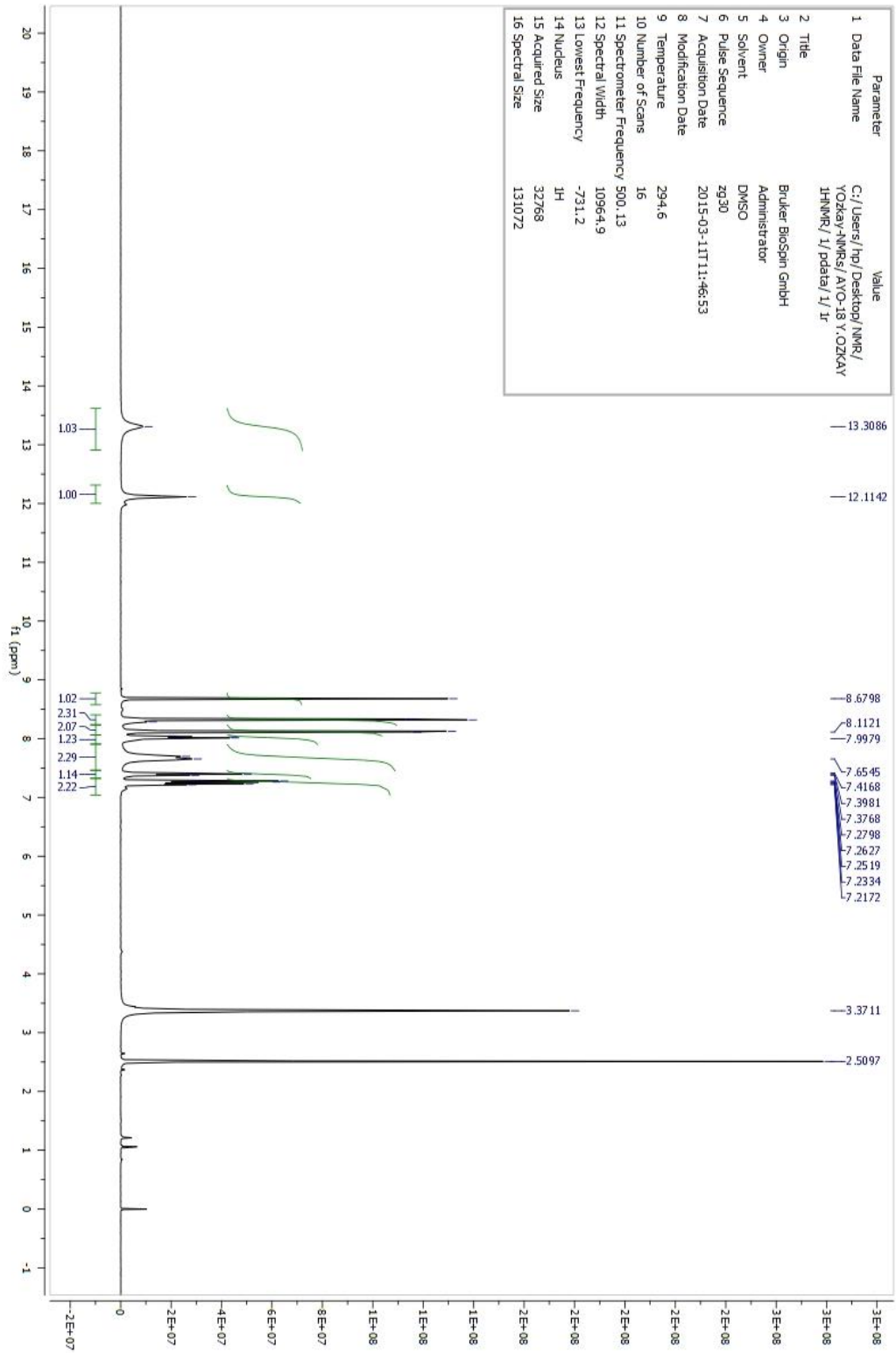
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 104.79, 104.99, 105.20, 113.10, 113.26, 119.11, 119.20, 123.27, 127.03, 128.38, 128.43, 128.85, 133.13, 134.63, 140.46, 152.06, 152.09, 162.86.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 61.40; H, 3.19; N, 13.64. Bulunan (%):C, 61.25; H, 3.18; N, 13.60.

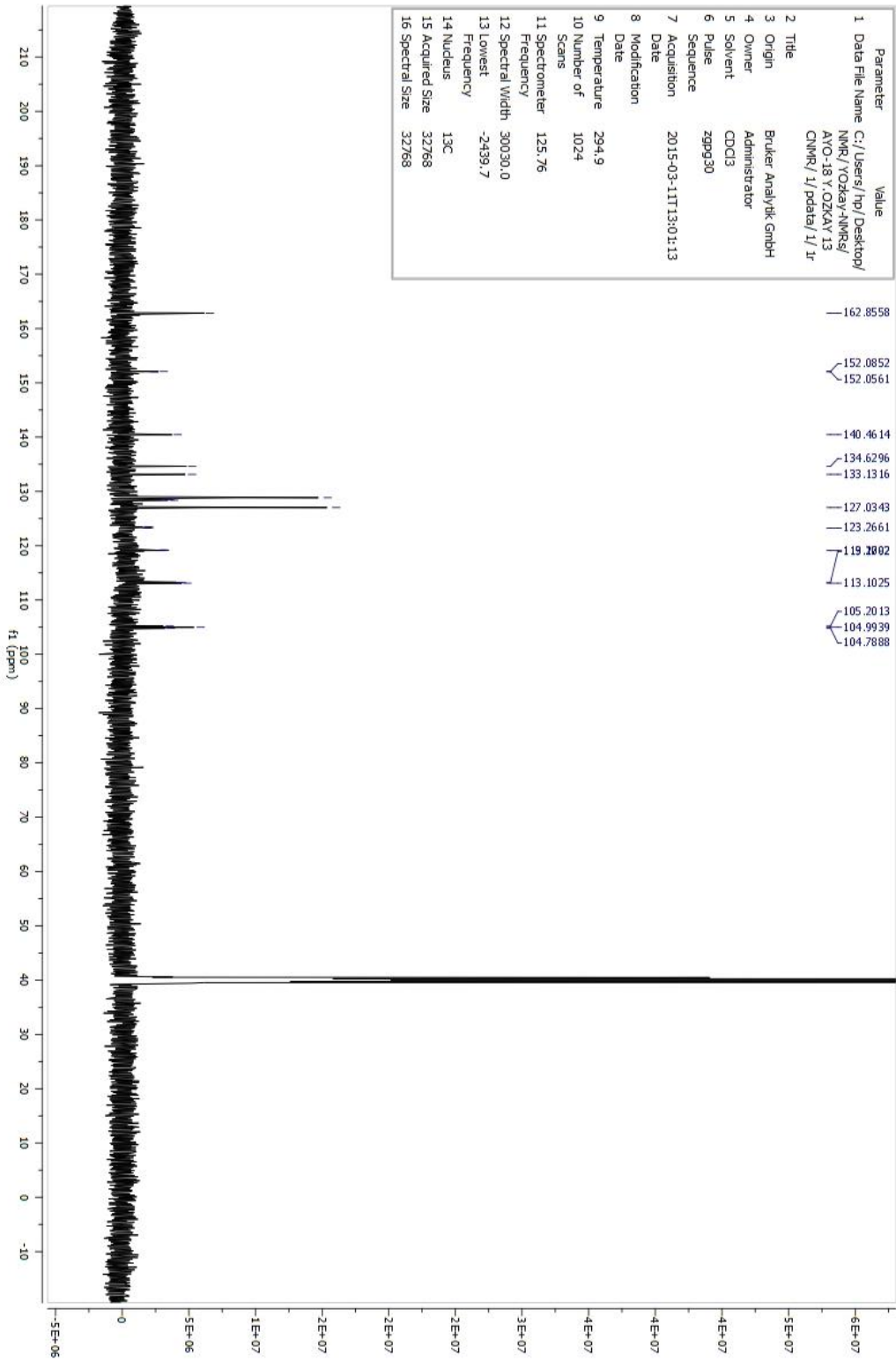
MASS (ES) m/z: 411.05 [% 100, M+1], 412.05 [% 24.24, M+2], 413 [% 34.27, M+3], 414.05 [% 7.83, M+4].



Şekil 132. Bileşik C18'e Ait IR Spektrumu



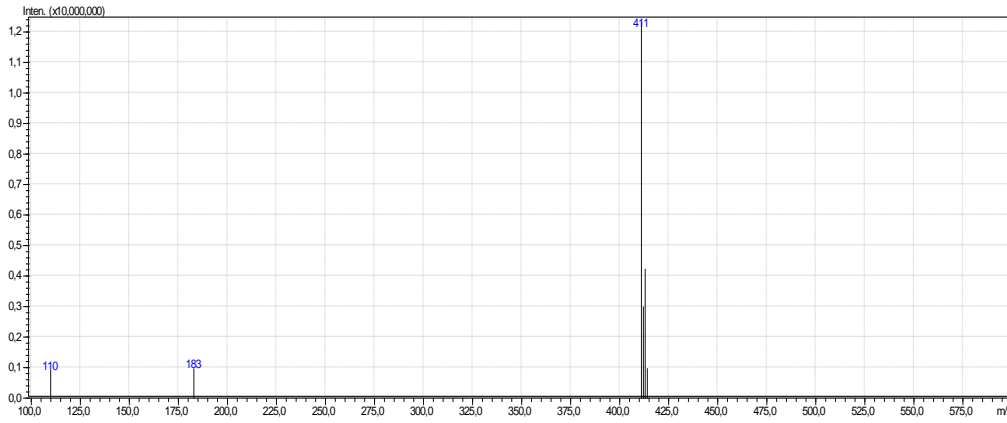
Şekil 133. Bileşik C18'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 134. Bileşik 18'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO18
Sample ID :
Data Filename : AYO18_015.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-26
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 15:15:44
Date Processed : 31.05.2015 17:12:27
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

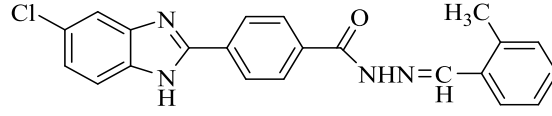
[MS Spectrum]

of Peaks 6
Raw Spectrum [6,767->6,767],(scan:[401->401])
Background [6,834->8,018],(scan:[405->475])
Base Peak m/z 411,05 (Inten : 12.334.893)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
109,90	904175	7,33
182,90	957545	7,76
411,05	12334893	100,00
412,05	2989506	24,24
413,00	4226633	34,27
414,05	966212	7,83
Event	1	

Şekil 135. Bileşik C18'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-metilbenziliden)benzohidrazit (C19)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 173.8 °C. Verim: % 79.

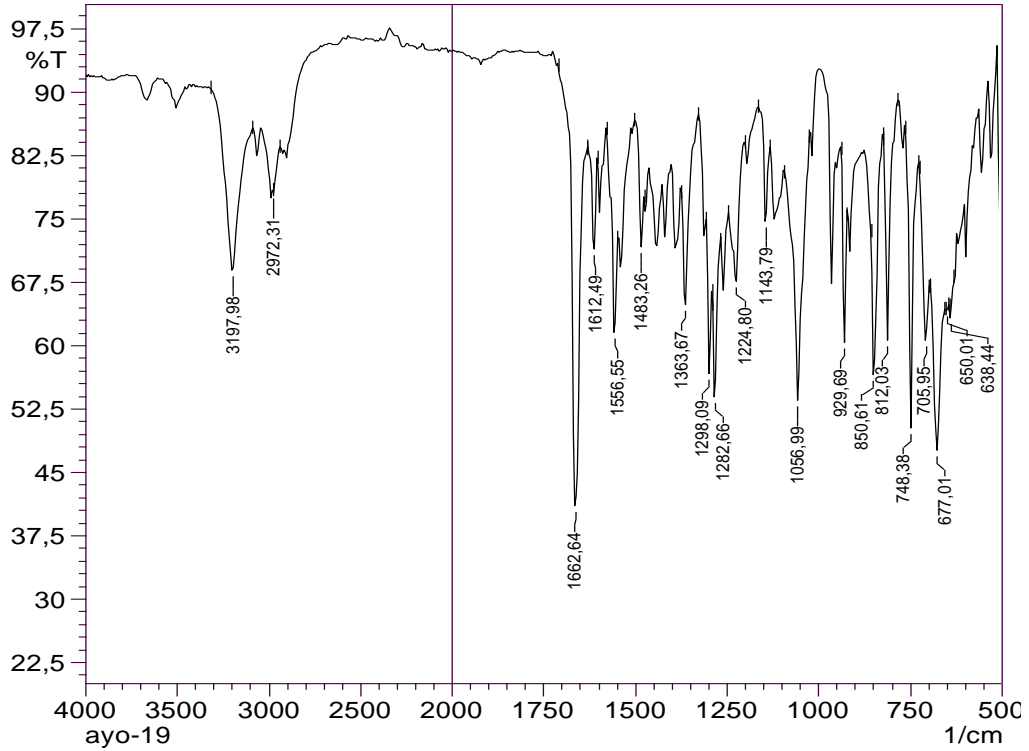
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3197 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1612-1483 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disübütüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.38 (3H, s, -CH₃), 7.32 (4H, m, C₆H₃-H, C₆H₄-H), 7.70-7.66 (2H, m, C₆H₄-H), 7.88 (1H, d, $J=7.40$ Hz, C₆H₄-H), 8.13 (2H, d, $J=8.05$ Hz, C₆H₄-H), 8.33 (2H, d, $J=8.05$ Hz, C₆H₄-H), 8.80 (1H, s, N-CH), 11.96 (1H, s, NH-CO), 13.31 (1H, s, Benzimidazol-NH).

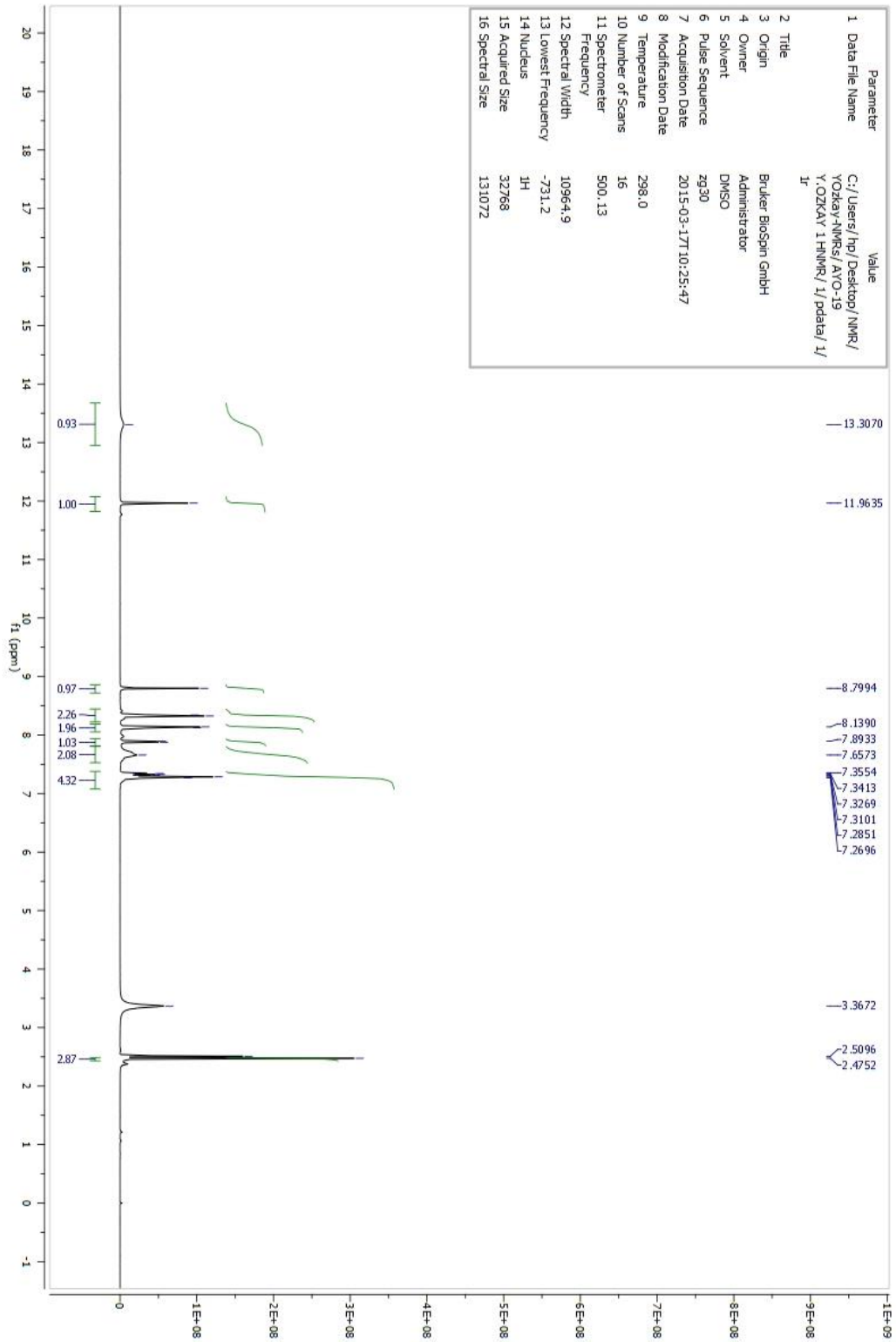
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 19.48, 123.18, 123.21, 123.27, 123.33, 123.91, 124.91, 126.33, 126.68, 127.01, 128.79, 130.32, 131.36, 132.72, 132.99, 134.95, 137.41, 147.18, 152.11, 152.13, 162.73.

Elemental analiz: C₂₂H₁₇ClN₄O, Hesaplanan (%):C, 67.95; H, 4.41; N, 14.41. Bulunan (%):C, 68.15; H, 4.39; N, 14.36.

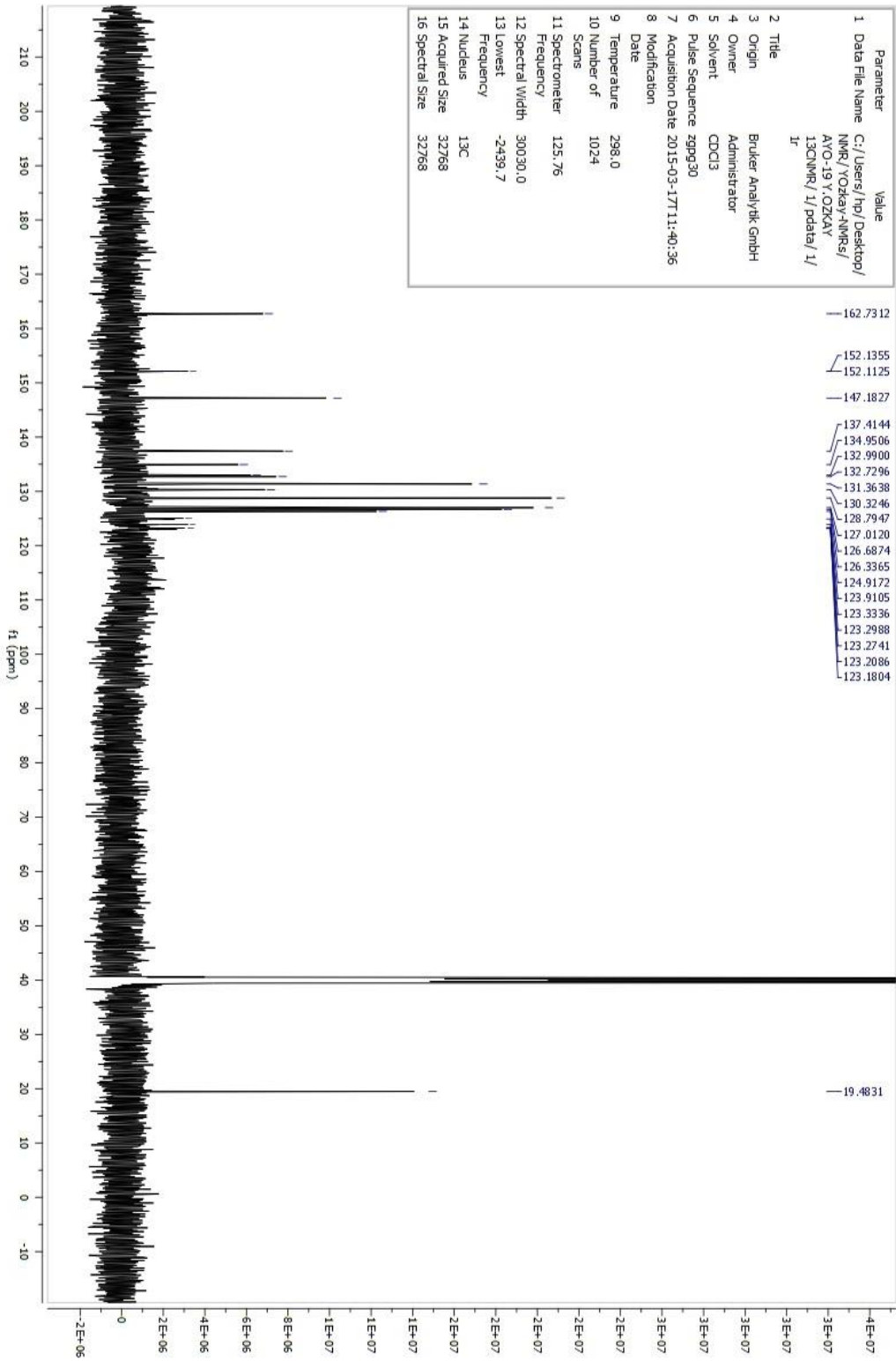
MASS (ES) m/z: 389.10 [% 100, M+1], 390.15 [% 24.61, M+2], 391.10 [% 33.16, M+3], 392.15 [% 7.35, M+4].



Şekil 136. Bileşik C19'a Ait IR Spektrumu



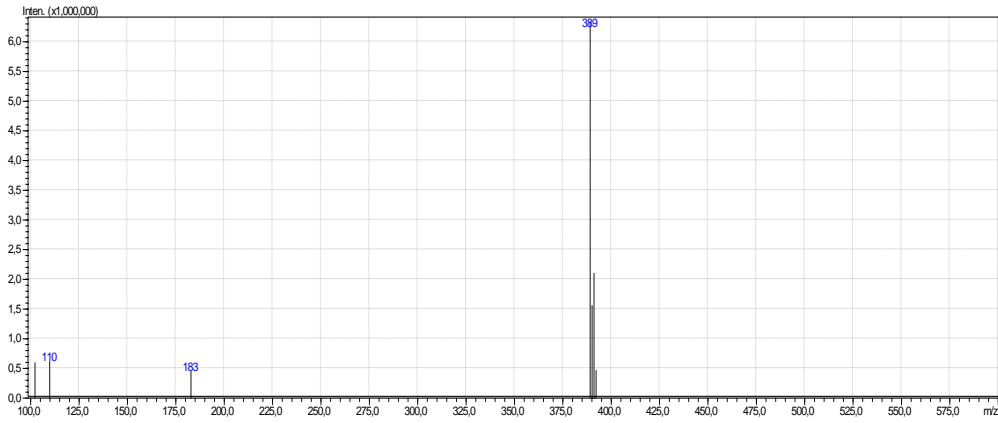
Şekil 137. Bileşik C19'a Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 138. Bileşik C19'a Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO19
Sample ID :
Data Filename : AYO19_005.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-9
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 11:34:23
Date Processed : 30.05.2015 11:44:25
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

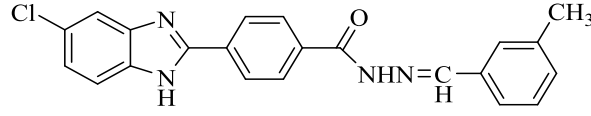
[MS Spectrum]

of Peaks 7
Raw Spectrum [6,834->6,868],(scan:[405->407])
Background [6,834->7,443],(scan:[405->441])
Base Peak m/z 389,10 (Inten : 6.337.673)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
102,20	595868	9,40
109,80	614481	9,70
182,85	448157	7,07
389,10	6337673	100,00
390,15	1559486	24,61
391,10	2101826	33,16
392,15	465995	7,35
Event	1	

Şekil 139. Bileşik C19'a Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-metilbenziliden)benzohidrazit (C20)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 252.6 °C. Verim: % 84.

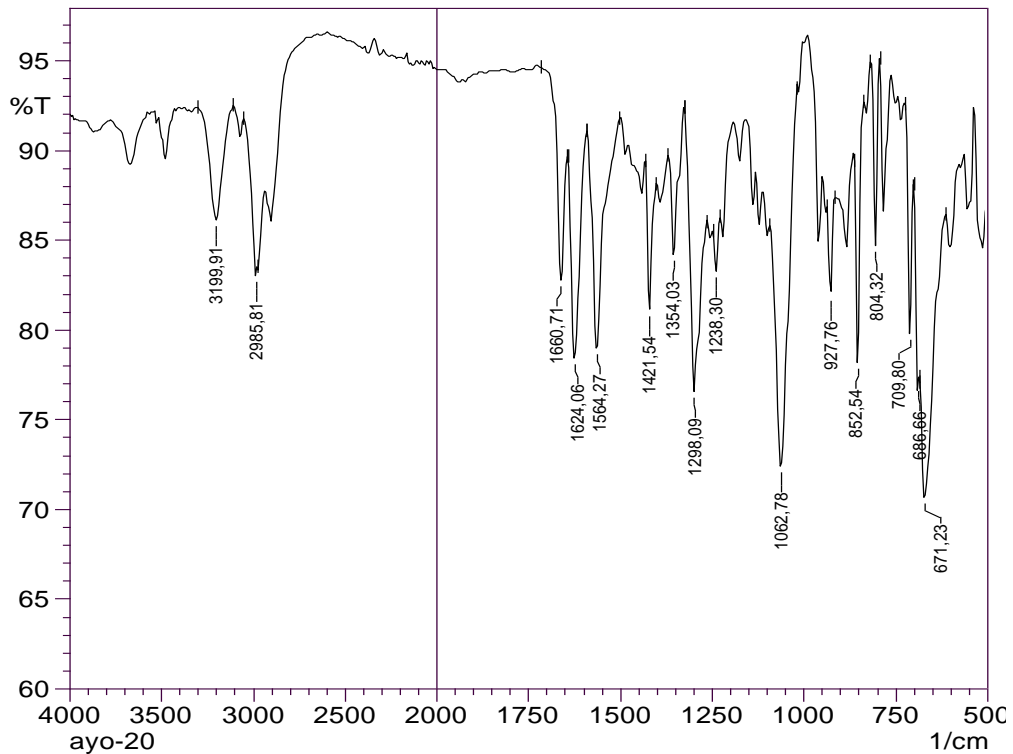
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3199 (N-H gerilim bandı), 1660 (Amid C=O gerilim bandı), 1624-1421 (C=C ve C=N gerilim bandları), 852 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.38 (3H, s, -CH₃), 7.27 (2H, d, $J=8.25$ Hz C₆H₃-H), 7.37 (1H, t, $J=7.55$ Hz C₆H₃-H), 7.54 (1H, d, $J=7.55$ Hz, C₆H₃-H), 7.60 (1H, s, C₆H₅-H), 7.66 (2H, s, C₆H₄-H), 8.12 (2H, d, $J=8.30$ Hz, C₆H₄-H), 8.32 (2H, d, $J=8.30$ Hz, C₆H₄-H), 8.46 (1H, s, N-CH), 11.96 (1H, s, NH-CO), 13.29 (1H, s, Benzimidazol-NH).

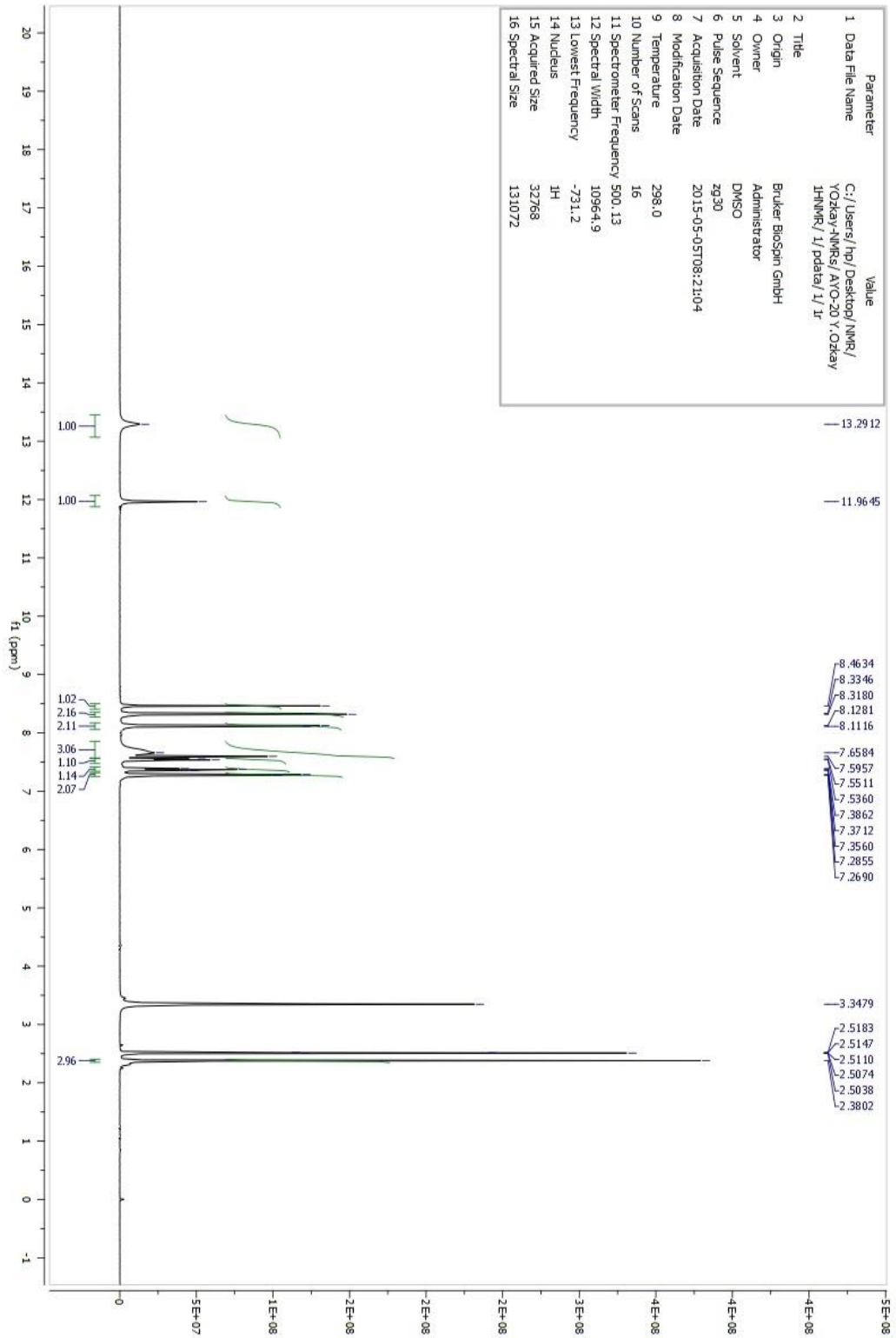
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 21.37, 113.65, 113.72, 123.23, 123.27, 125.07, 127.00, 127.86, 128.85, 129.24, 131.37, 132.99, 134.71, 134.96, 138.59, 139.67, 145.74, 148.61, 149.94, 152.14.

Elemental analiz: C₂₂H₁₇ClN₄O, Hesaplanan (%):C, 67.95; H, 4.41; N, 14.41. Bulunan (%):C, 68.20; H, 4.40; N, 14.43.

MASS (ES) m/z: 389.10 [% 100, M+1], 390.15 [% 23.51, M+2], 391.10 [% 31.99, M+3], 392.10 [% 6.82, M+4].



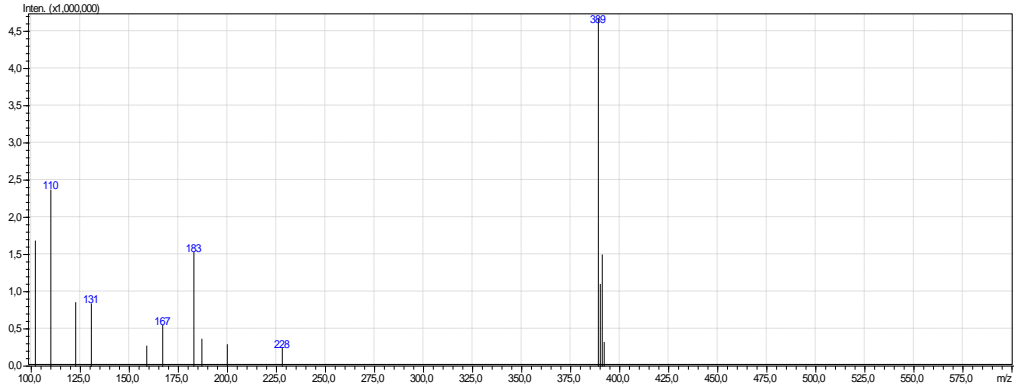
Şekil 140. Bileşik C20'ye Ait IR Spektrumu



Şekil 141. Bileşik C20'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO20
Sample ID :
Data Filename : AYO20_016.lcd
Method Filename : deneme.lcm
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-27
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.05.2015 15:26:15
Date Processed : 30.05.2015 15:36:16
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

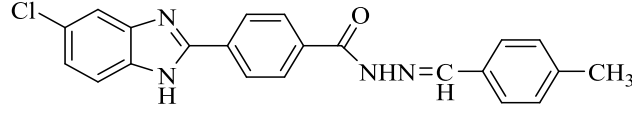
[MS Spectrum]

of Peaks 14
Raw Spectrum [6,868->6,902],(scan:[407->409])
Background [6,868->8,932],(scan:[407->529])
Base Peak m/z 389,10 (Inten :
4.678.073)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
102,05	1682844	35,97
109,95	2368418	50,63
122,65	853568	18,25
130,65	838109	17,92
158,90	270592	5,78
167,00	547058	11,69
182,90	1528814	32,68
186,95	363837	7,78
199,95	288815	6,17
227,95	237829	5,08
389,10	4678073	100,00
390,15	1099920	23,51
391,10	1496687	31,99
392,10	319083	6,82
Event	1	

Şekil 143. Bileşik C20'ye Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-metilbenziliden)benzohidrazit (C21)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 271.4 °C. Verim: % 68.

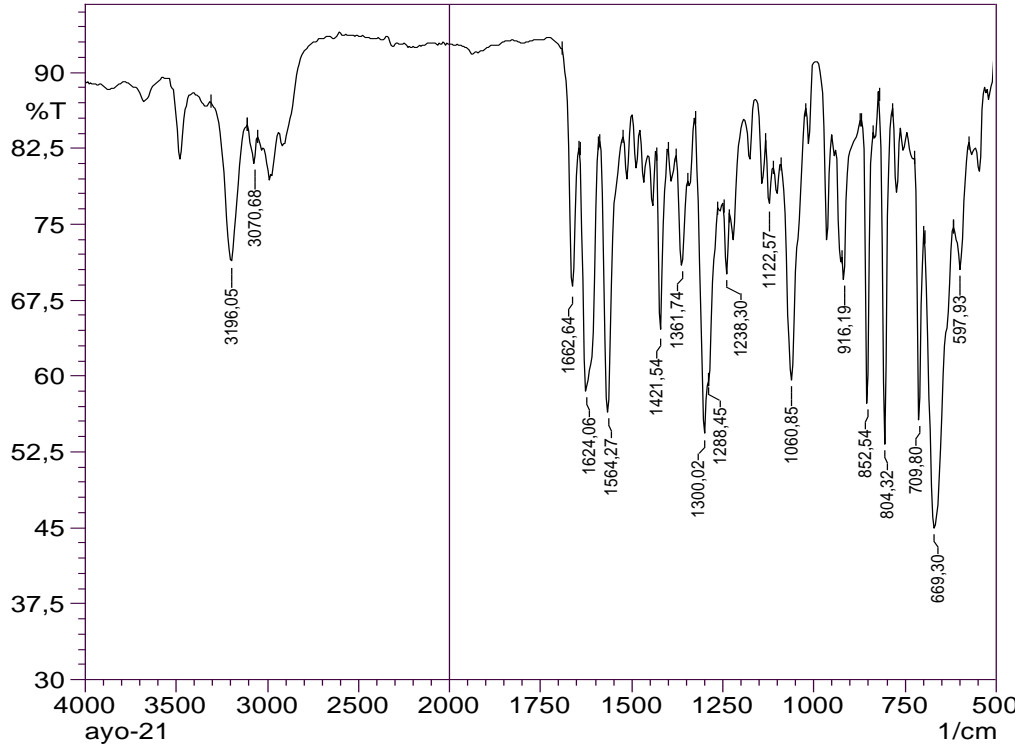
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3196 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1624-1421 (C=C ve C=N gerilim bandları), 852 (1,4-Disübütüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.36 (3H, s, -CH₃), 7.28 (3H, m, C₆H₃-H, C₆H₄-H), 7.68 (4H, m, C₆H₄-H, C₆H₃-H), 8.10 (2H, d, $J=8.35$ Hz, C₆H₄-H), 8.31 (2H, d, $J=8.35$ Hz, C₆H₄-H), 8.45 (1H, s, N-CH), 11.91 (1H, s, NH-CO), 13.28 (1H, s, Benzimidazol-NH).

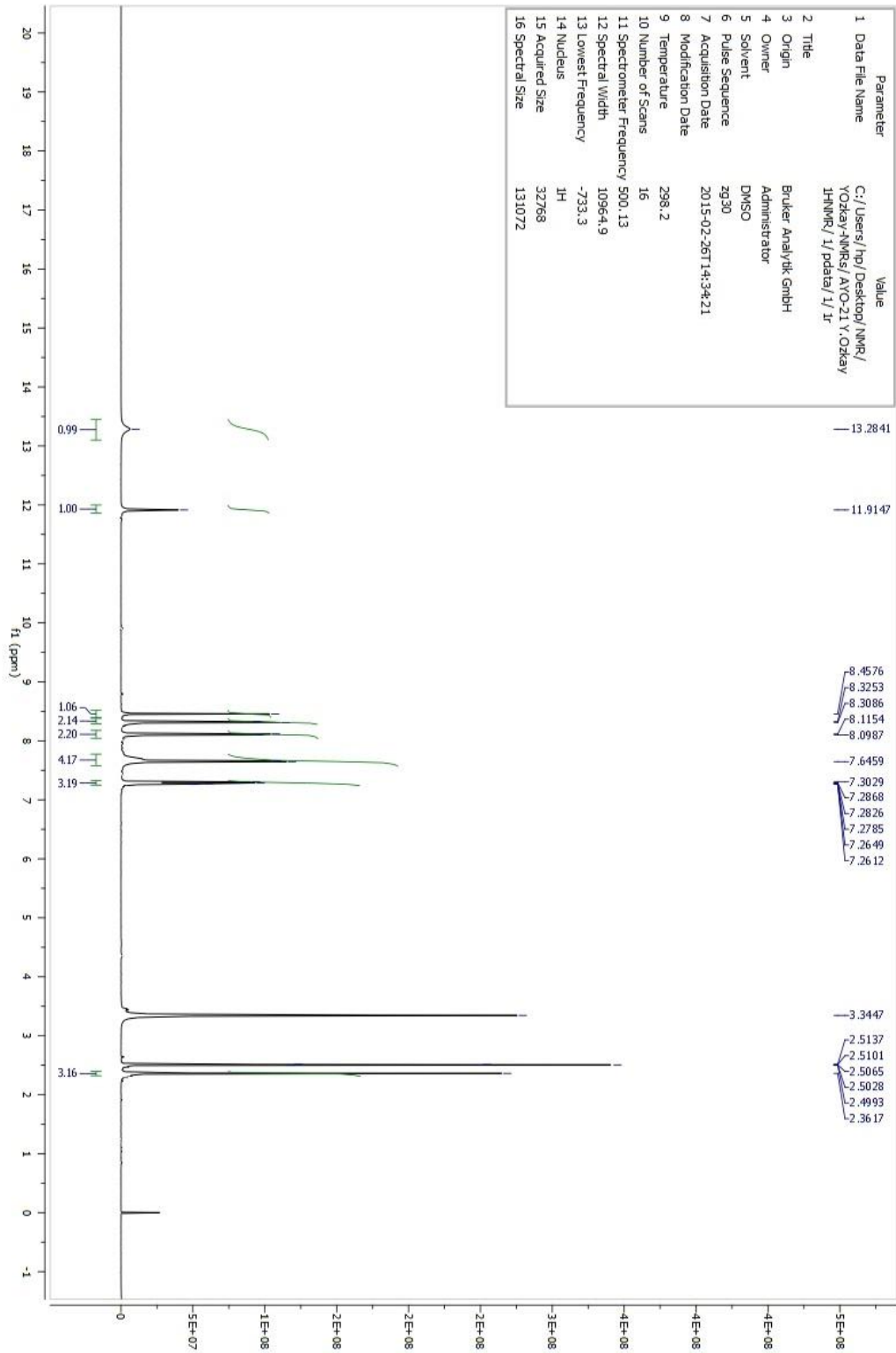
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 21.51, 118.23, 127.00, 127.62, 128.82, 129.95, 130.04, 130.22, 130.83, 132.95, 135.04, 140.50, 146.60, 148.62, 148.71, 152.16, 162.83.

Elemental analiz: C₂₂H₁₇ClN₄O, Hesaplanan (%):C, 67.95; H, 4.41; N, 14.41. Bulunan (%):C, 68.13; H, 4.40; N, 14.43.

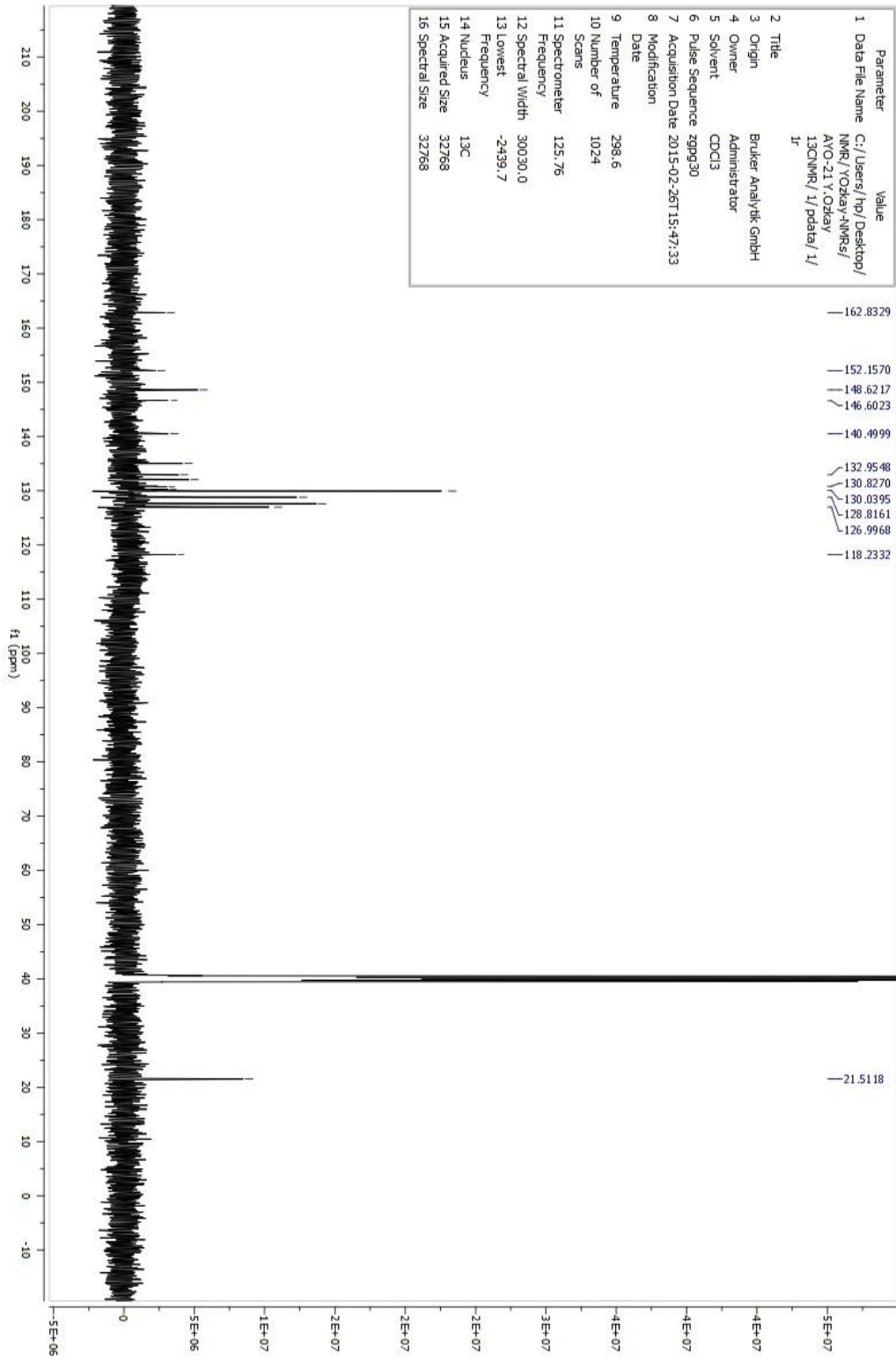
MASS (ES) m/z: 389.10 [% 100, M+1], 390.15 [% 26.38, M+2], 391.10 [% 35.81, M+3], 392.10 [% 7.53, M+4].



Şekil 144. Bileşik C21'e Ait IR Spektrumu



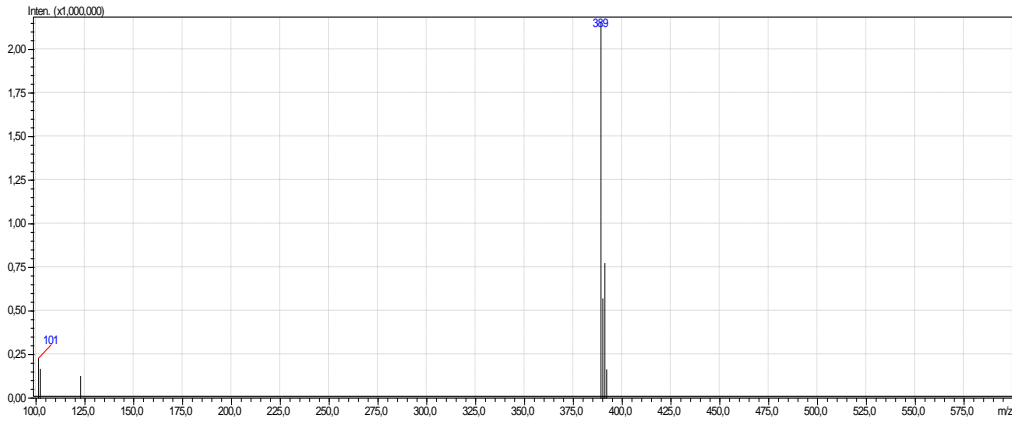
Şekil 145. Bileşik C21'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 146. Bileşik C21'e Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO21
Sample ID :
Data Filename : AYO21_003.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-7
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 11:13:22
Date Processed : 30.05.2015 11:23:24
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

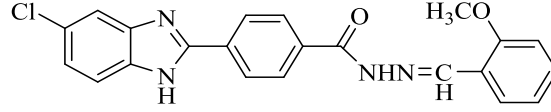
[MS Spectrum]

of Peaks 7
Raw Spectrum [6,767->6,868],(scan:[401->407])
Background [6,800->6,902],(scan:[403->409])
Base Peak m/z 389,10 (Inten : 2.159.071)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
101,25	229287	10,62
102,15	165918	7,68
122,80	124500	5,77
389,10	2159071	100,00
390,15	569565	26,38
391,10	773158	35,81
392,10	162625	7,53
Event	1	

Şekil 147. Bileşik C21'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-metoksibenziliden)benzohidrazit (C22)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 183.3 °C. Verim: % 76.

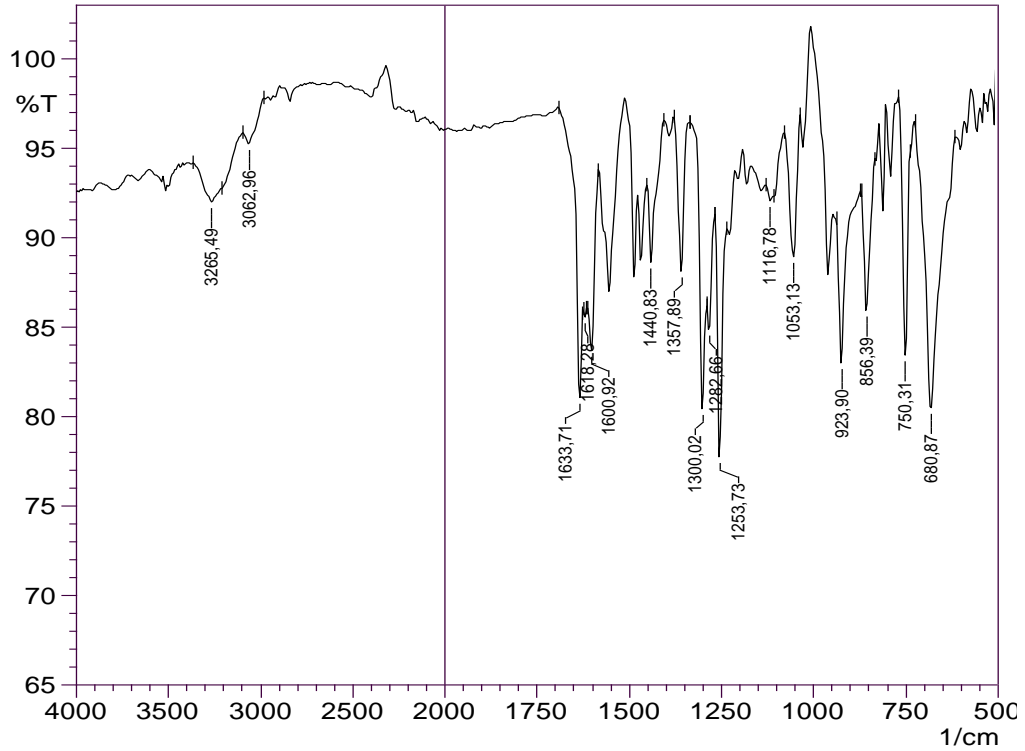
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3265 (N-H gerilim bandı), 1633 (Amid C=O gerilim bandı), 1618-1440 (C=C ve C=N gerilim bandları), 856 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.89 (3H, s, -CH₃), 7.05 (1H, t, $J=7.40$ Hz, C₆H₄-H), 7.13 (1H, d, $J=8.30$ Hz, C₆H₄-H), 7.27 (1H, d, $J=8.30$ Hz, C₆H₃-H), 7.43 (1H, t, $J=7.60$ Hz, C₆H₄-H), 7.65 (2H, s, C₆H₃-H), 7.91 (1H, d, $J=7.50$ Hz, C₆H₄-H), 8.13 (2H, d, $J=7.95$ Hz, C₆H₄-H), 8.31 (2H, d, $J=7.95$ Hz, C₆H₄-H), 8.86 (1H, s, N-CH), 11.98 (1H, s, NH-CO), 13.30 (1H, s, Benzimidazol-NH).

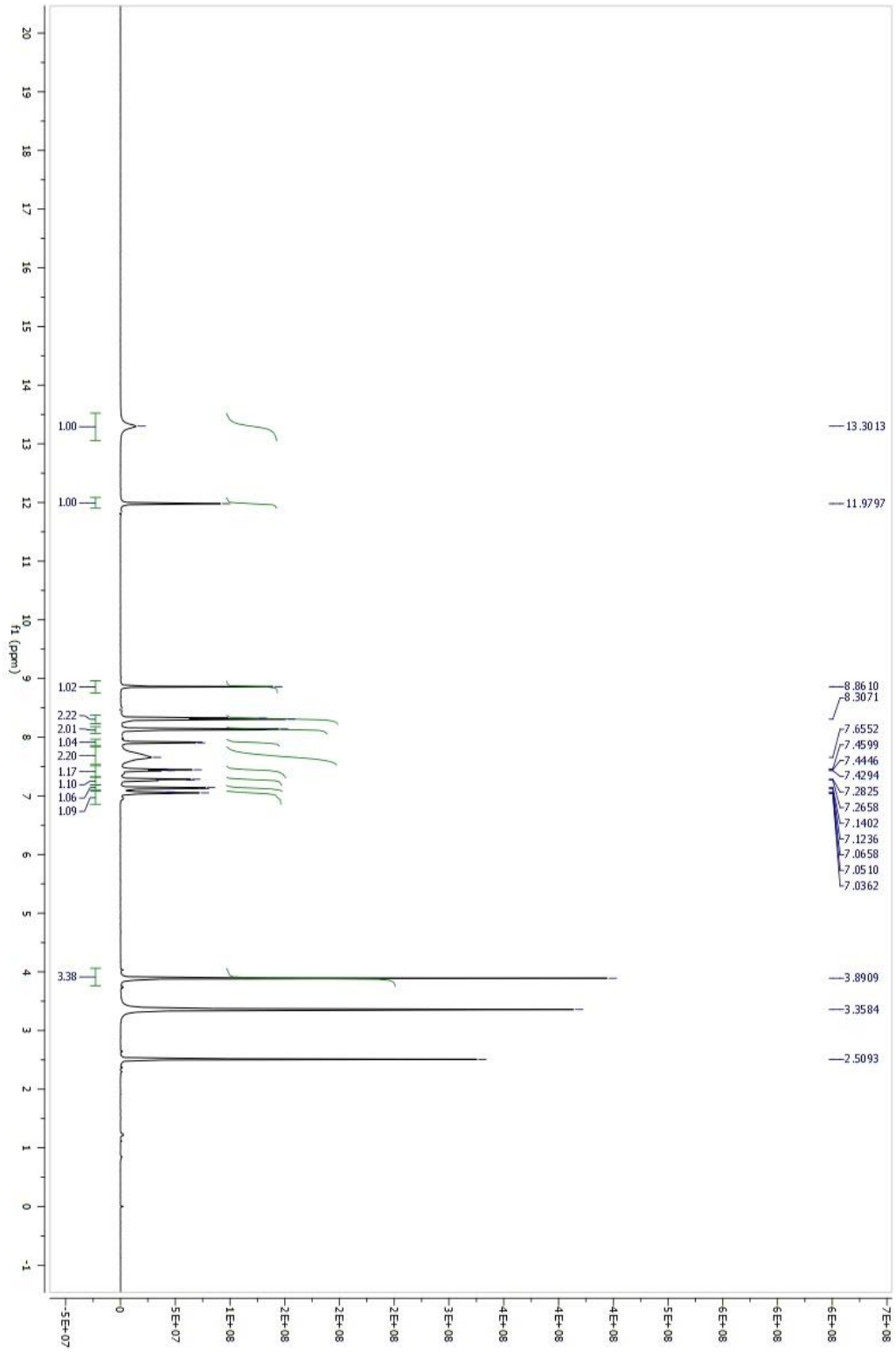
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 56.19, 112.36, 113.89, 114.42, 119.86, 121.26, 122.75, 126.02, 126.97, 128.83, 132.14, 132.95, 134.93, 140.69, 144.02, 150.31, 152.18, 152.24, 158.30, 162.69.

Elemental analiz: C₂₂H₁₇ClN₄O₂, Hesaplanan (%):C, 65.27; H, 4.23; N, 13.84. Bulunan (%):C, 65.17; H, 4.22; N, 13.86.

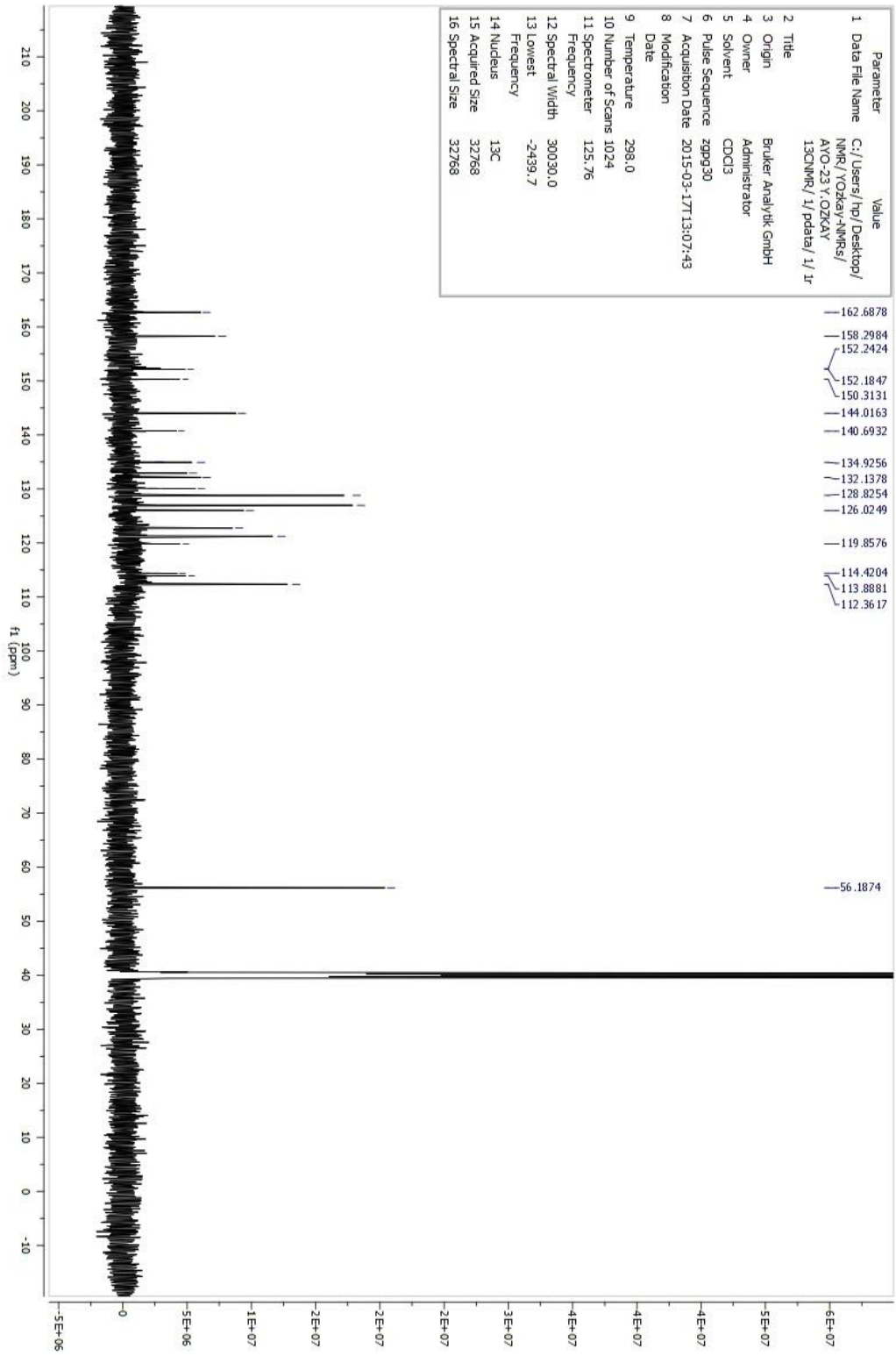
MASS (ES) m/z: 405.10 [% 100, M+1], 406.10 [% 24.41, M+2], 407.05 [% 32.12, M+3], 408.10 [% 8.42, M+4].



Şekil 148. Bileşik C22'ye Ait IR Spektrumu

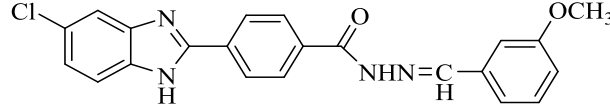


Şekil 149. Bileşik C22'ye Ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 150. Bileşik C22'ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-metoksibenziliden)benzohidrazit (C23)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 216.6 °C. Verim: % 79.

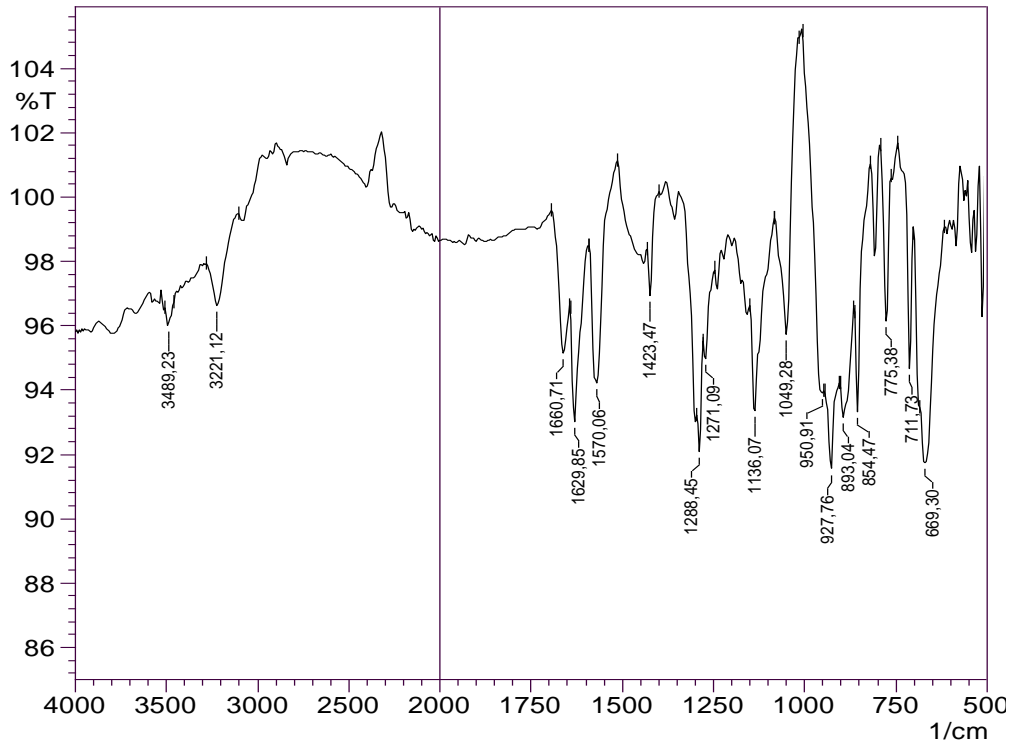
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3221 (N-H gerilim bandı), 1660 (Amid C=O gerilim bandı), 1629-1423 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.83 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 7.04 (1H, d, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.30 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.40 (1H, t, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.70- 7.65 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.11 (2H, d, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.47 (1H, s, N-CH), 12.01 (1H, s, NH-CO), 13.32 (1H, s, Benzimidazol-NH).

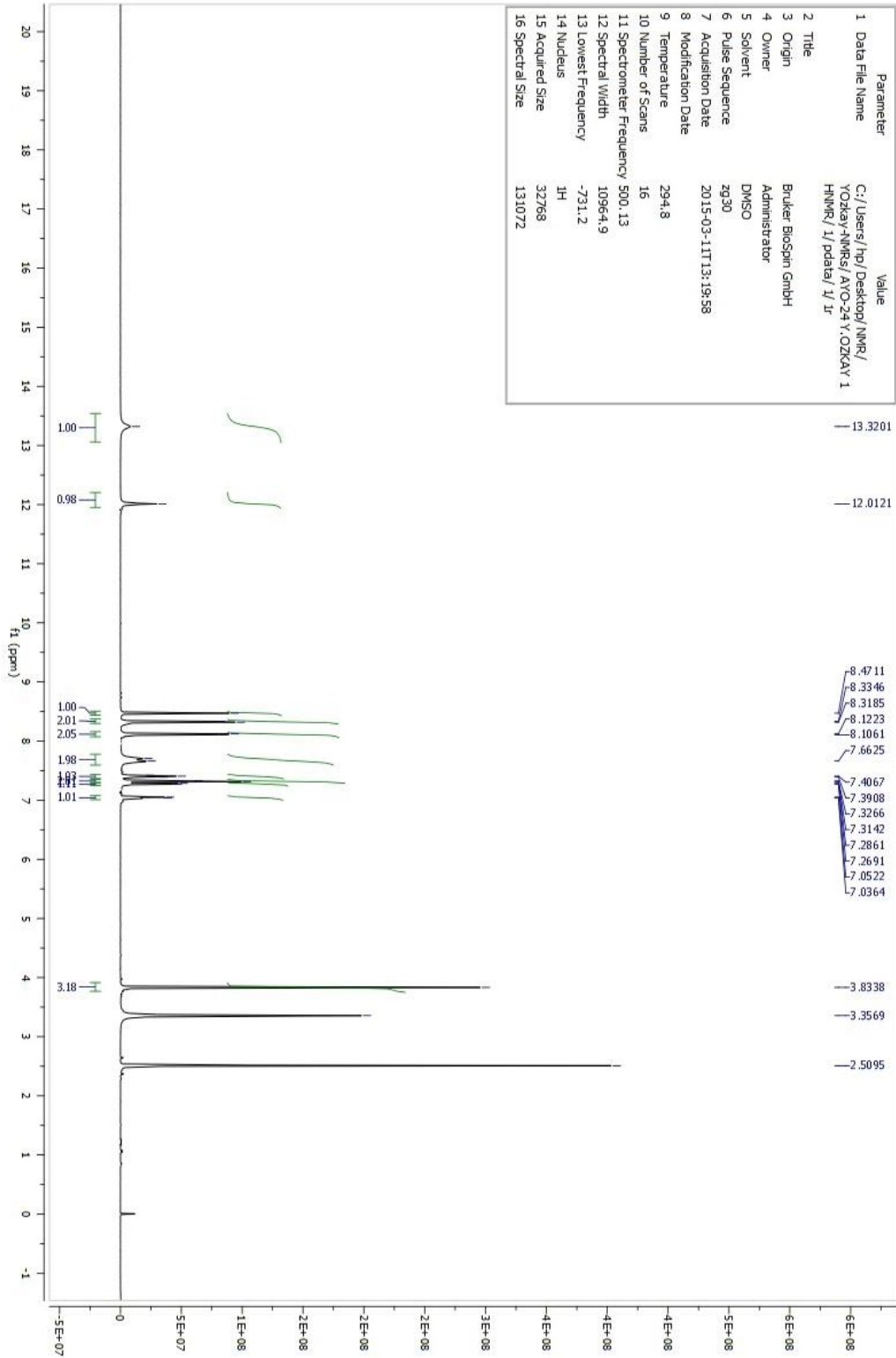
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 55.67, 111.73, 116.80, 120.61, 127.01, 127.12, 128.86, 129.61, 130.48, 133.03, 134.92, 136.18, 148.46, 160.05, 162.93.

Elemental analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$, Hesaplanan (%):C, 65.27; H, 4.23; N, 13.84. Bulunan (%):C, 65.32; H, 4.24; N, 13.79.

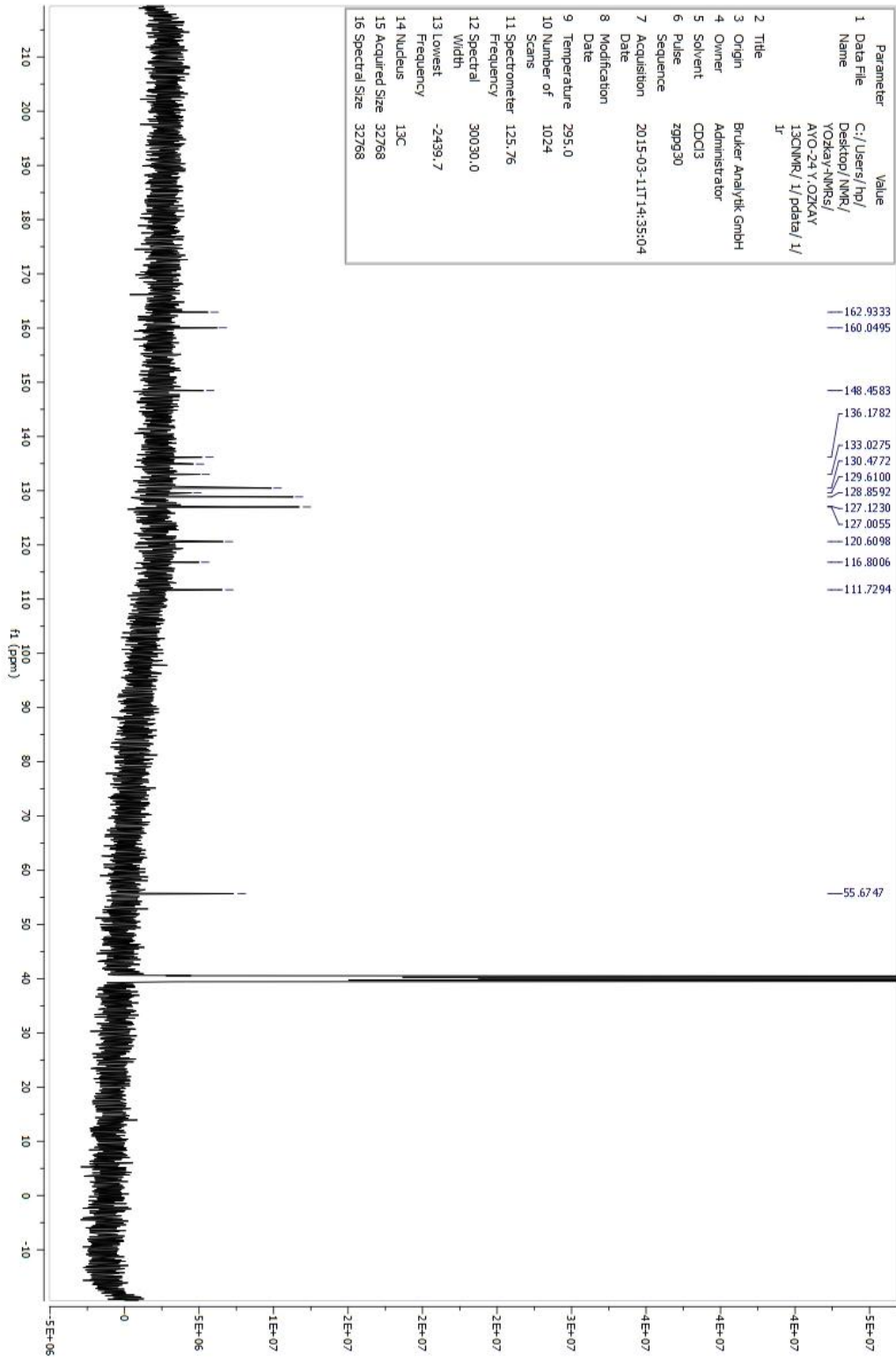
MASS (ES) m/z : 405.05 [% 100, $\text{M}+1$], 406.05 [% 23.91, $\text{M}+2$], 407.05 [% 30.31, $\text{M}+3$], 408.10 [% 7.42, $\text{M}+4$].



Şekil 152. Bileşik C23'e Ait IR Spektrumu



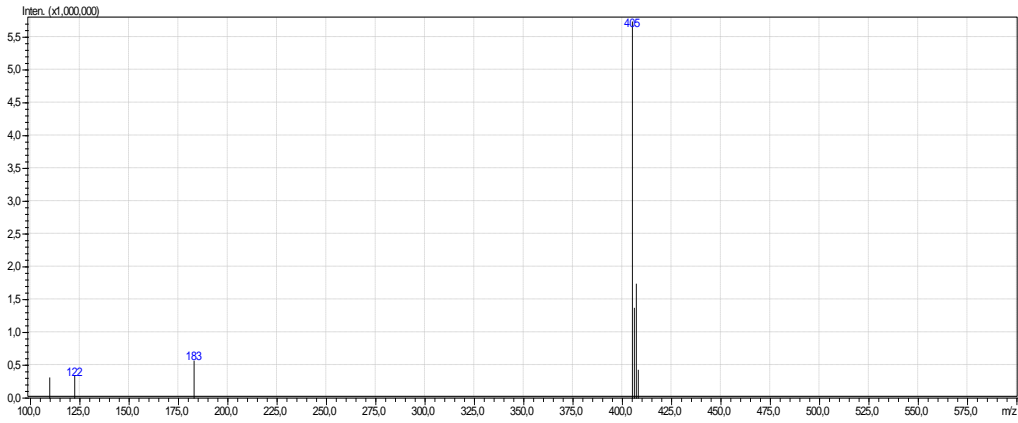
Şekil 153. Bileşik C23'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 154. Bileşik C23'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO24_2
Sample ID :
Data Filename : AYO24_2_019.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-30
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

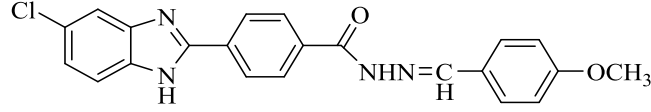
[MS Spectrum]

of Peaks 7
Raw Spectrum [6,022->6,056],(scan:[357->359])
Background [6,022->7,003],(scan:[357->415])
Base Peak m/z 405,05 (Inten : 5.735.390)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
109,75	309332	5,39
122,40	332946	5,81
182,90	566135	9,87
405,05	5735390	100,00
406,05	1371228	23,91
407,05	1738300	30,31
408,10	425821	7,42
Event	1	

Şekil 155. Bileşik C23'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-metoksibenziliden)benzohidrazit (C24)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 258.4 °C. Verim: % 69.

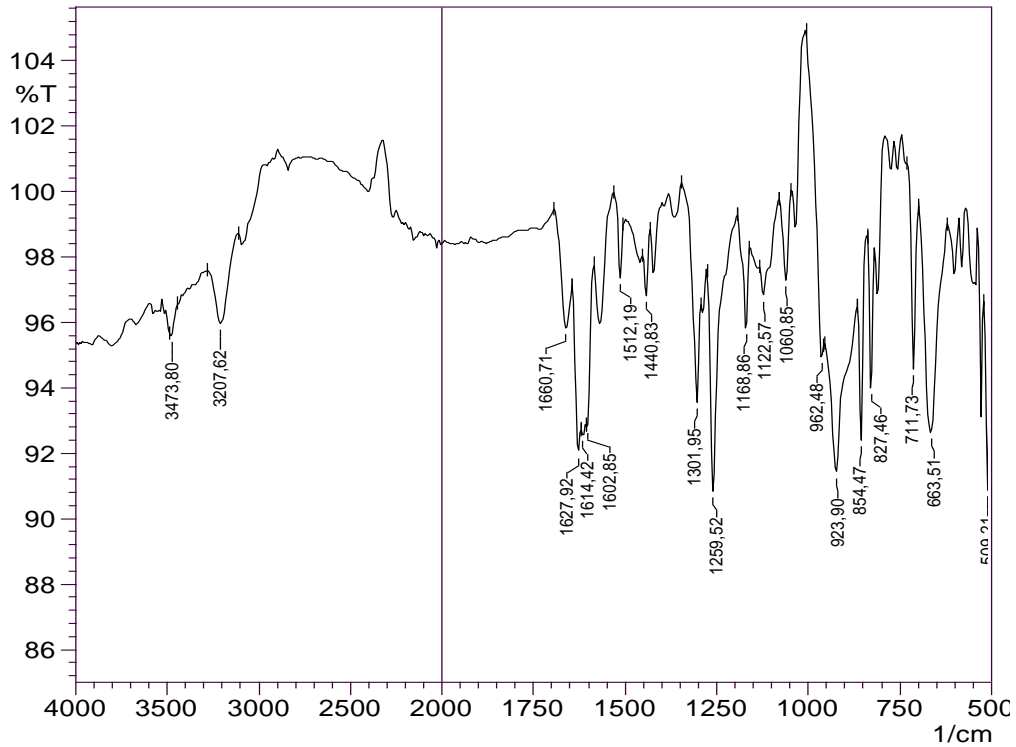
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3207 (N-H gerilim bandı), 1660 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1440 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.82 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 7.04 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.26 (1H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.64- 7.71 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.10 (2H, d, $J=8.00$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (2H, d, $J=8.00$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.43 (1H, s, N-CH), 11.85 (1H, s, NH-CO), 13.27 (1H, s, Benzimidazol-NH).

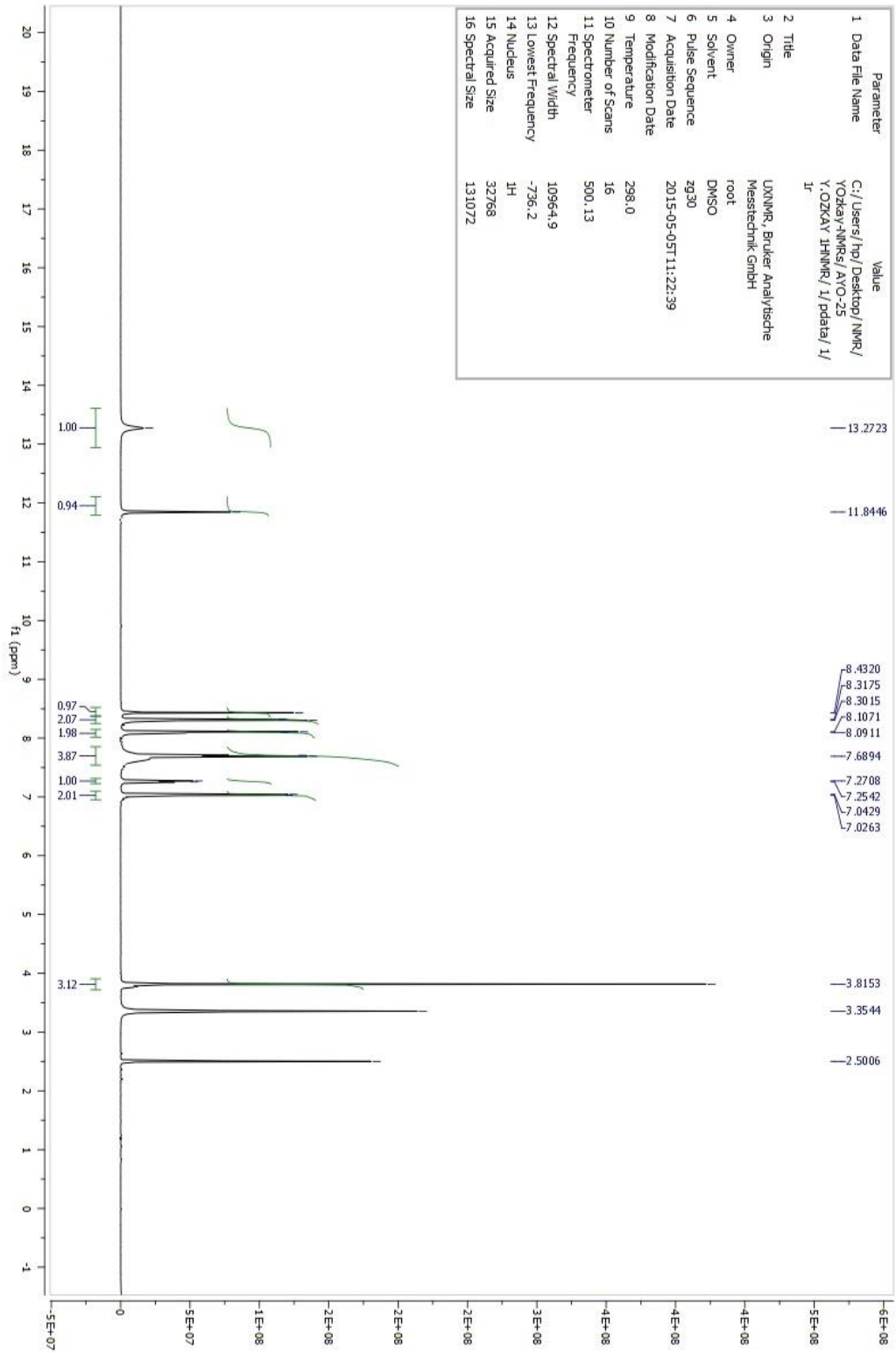
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 55.79 102.77, 114.85, 123.39, 126.98, 127.31, 128.78, 129.24, 132.89, 135.12, 145.19, 148.48, 150.66, 152.19, 161.40, 162.73.

Elemental analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$, Hesaplanan (%):C, 65.27; H, 4.23; N, 13.84. Bulunan (%):C, 65.42; H, 4.24; N, 13.82.

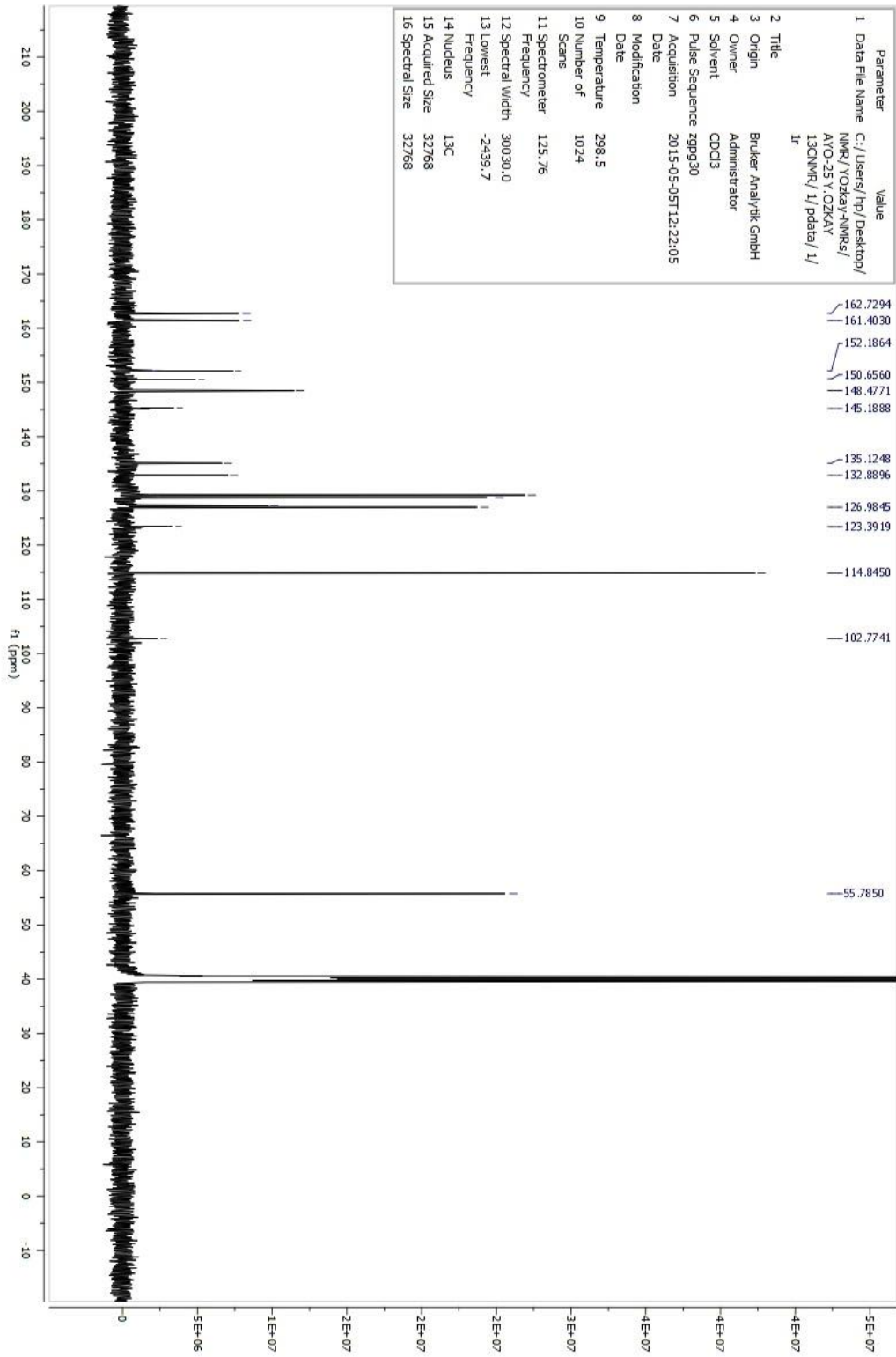
MASS (ES) m/z : 405.05 [% 100, M+1], 406.05 [% 22.70, M+2], 407.05 [% 32.68, M+3], 408.05 [% 7.46, M+4].



Şekil 156. Bileşik C24'e Ait IR Spektrumu



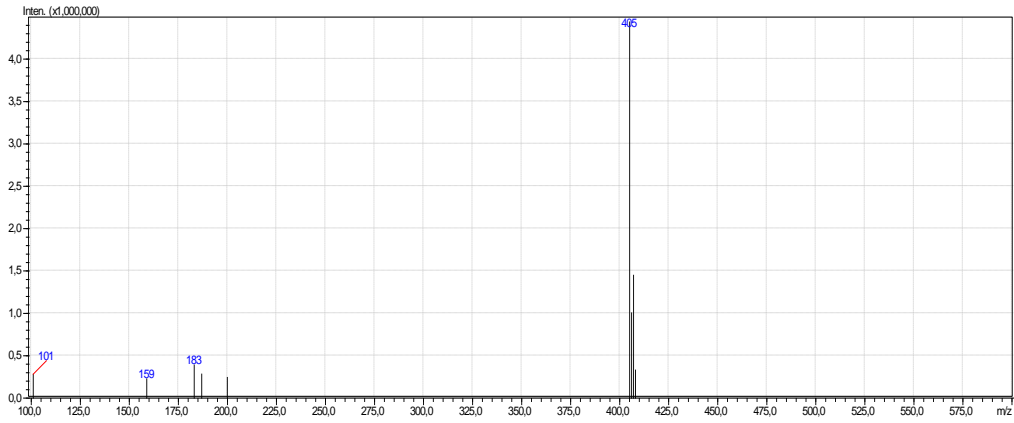
Şekil 157. Bileşik C24'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 158. Bileşik C24'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO25
Sample ID :
Data Filename : AYO25_020.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-31
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 16:08:16
Date Processed : 30.05.2015 16:18:18
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

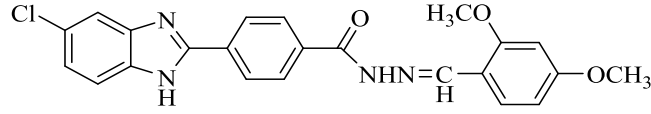
[MS Spectrum]

of Peaks 9
Raw Spectrum [5,684->5,752],(scan:[337->341])
Background [5,718->6,699],(scan:[339->397])
Base Peak m/z 405,05 (Inten : 4.441.683)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
101,00	281802	6,34
158,85	230131	5,18
183,05	391273	8,81
186,90	285660	6,43
199,95	245561	5,53
405,05	4441683	100,00
406,05	1008326	22,70
407,05	1451637	32,68
408,05	331516	7,46
Event	1	

Şekil 159. Bileşik C24'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-dimetoksibenziliden)benzohidrazit (C25)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 152.3 °C. Verim: % 74.

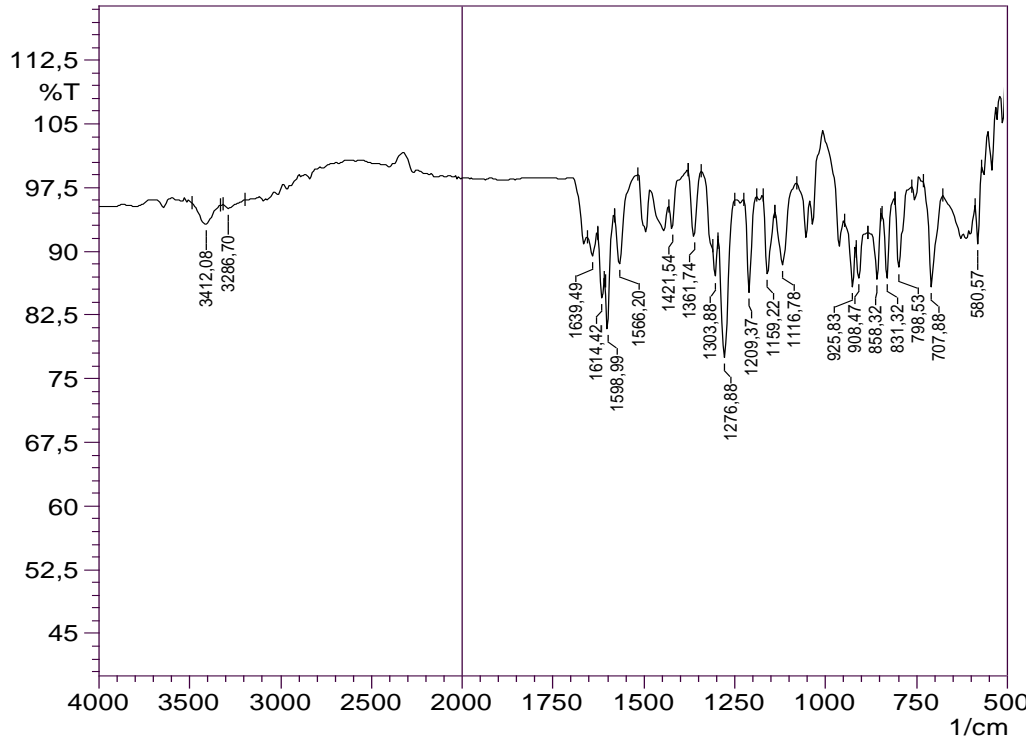
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3286 (N-H gerilim bandı), 1639 (Amid C=O gerilim bandı), 1614-1421 (C=C ve C=N gerilim bandları), 858 (1,4-Disübütüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.84 (3H, s, -CH₃), 3.89 (3H, s, -CH₃), 6.66 (2H, s, C₆H₃-H), 7.26 (1H, d, $J=8.25$ Hz, C₆H₃-H), 7.84-7.65 (2H, m, C₆H₃-H), 7.85 (1H, d, C₆H₃-H), 8.11 (2H, d, $J=8.20$ Hz, C₆H₄-H), 8.30 (2H, d, $J=8.10$ Hz, C₆H₄-H), 8.75 (1H, s, N-CH), 11.83 (1H, s, NH-CO), 13.29 (1H, s, Benzimidazol-NH).

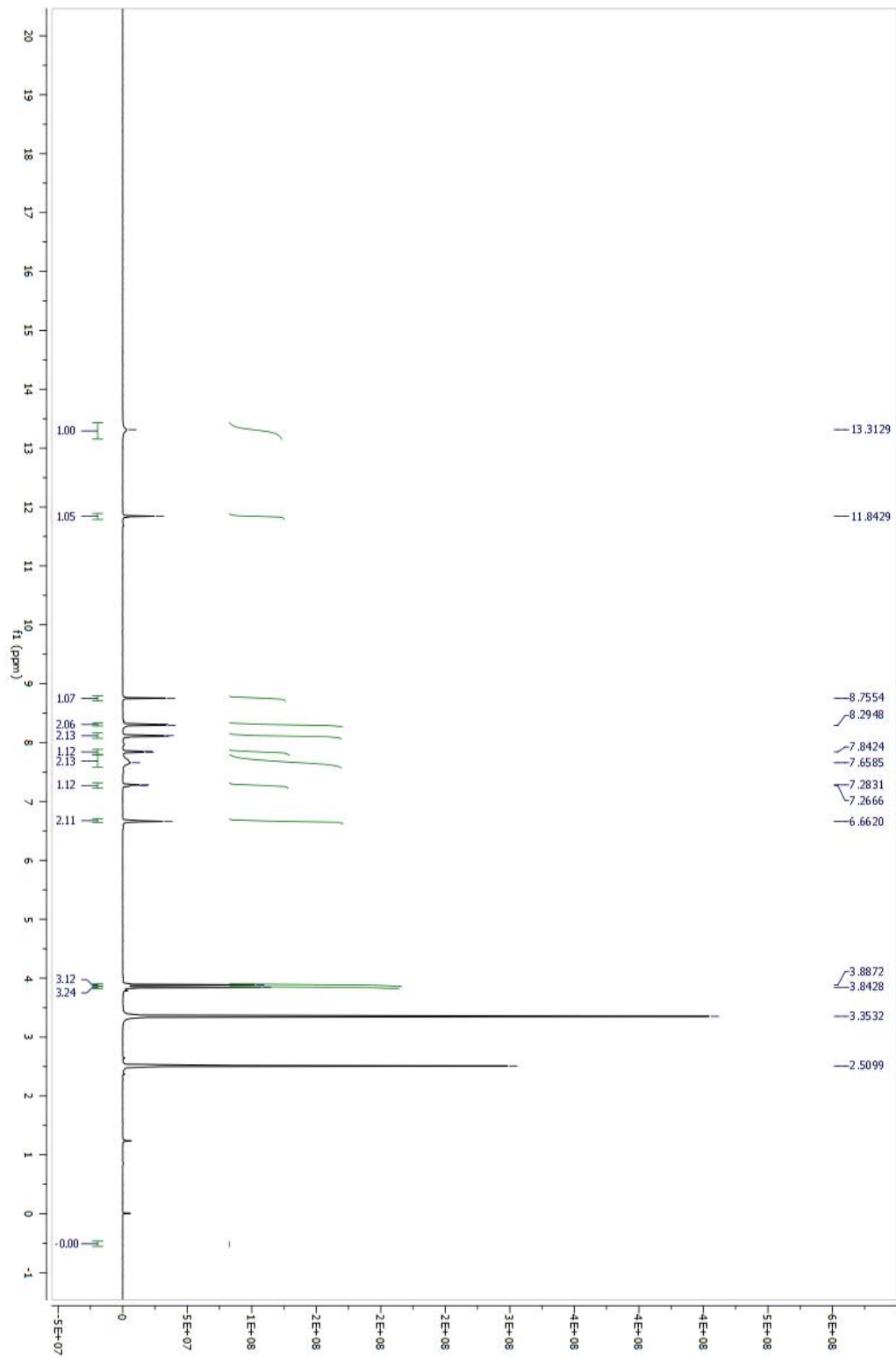
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 55.92, 56.26, 98.79, 106.91, 115.58, 120.61, 124.00, 126.79, 127.21, 128.74, 133.00, 134.94, 135.94, 144.08, 159.70, 162.50, 163.00

Elemental analiz: C₂₃H₁₉ClN₄O₃, Hesaplanan (%):C, 63.52; H, 4.40; N, 12.88. Bulunan (%):C, 63.47; H, 4.39; N, 13.92.

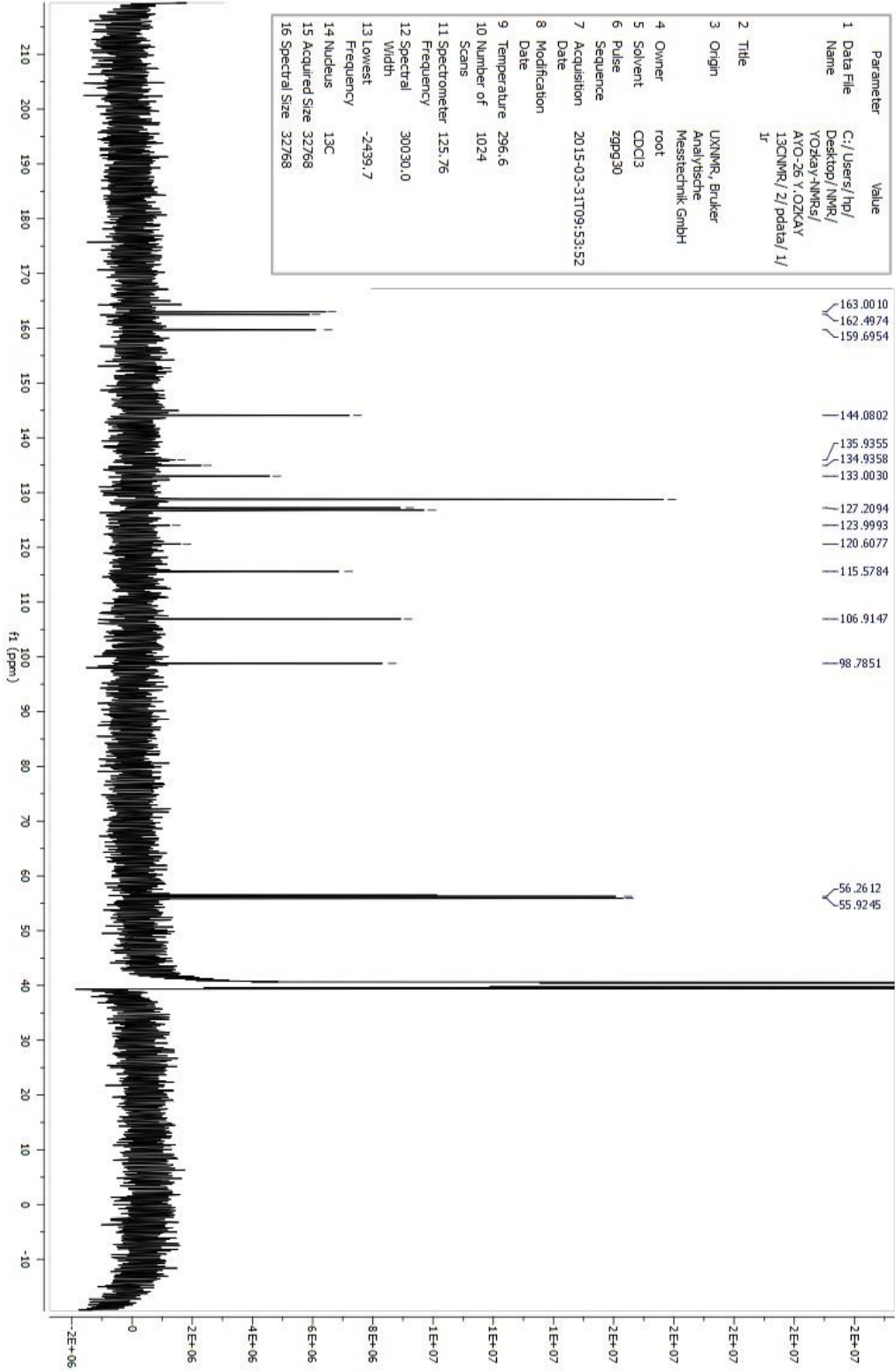
MASS (ES) m/z: 435.05 [% 100, M+1], 436.10 [% 24.41, M+2], 437.05 [% 32.28, M+3], 438.05 [% 7.45, M+4].



Şekil 160. Bileşik C25'e Ait IR Spektrumu



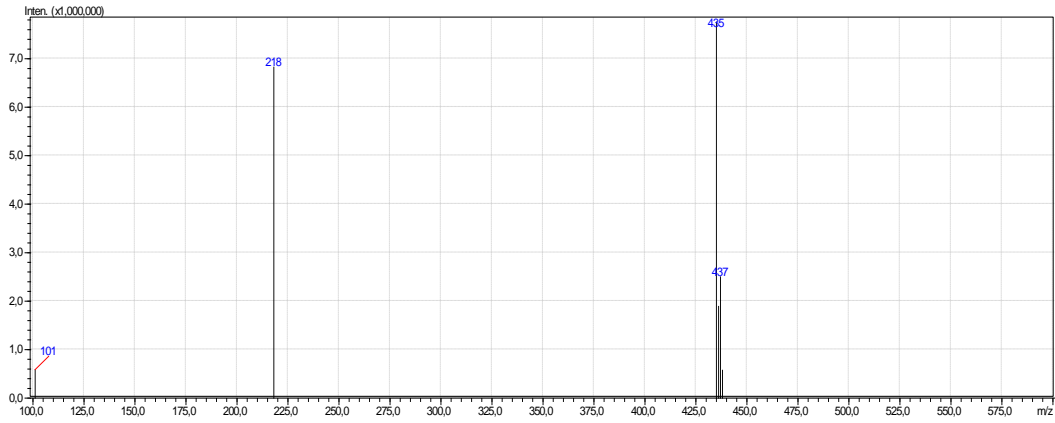
Şekil 161. Bileşik C25'e Ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 162. Bileşik C25'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO26
Sample ID :
Data Filename : AYO26_021.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-32
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 16:18:46
Date Processed : 30.05.2015 16:28:48
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

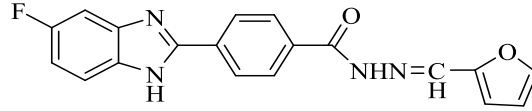
[MS Spectrum]

of Peaks 6
Raw Spectrum [6,225->6,259],(scan:[369->371])
Background [6,225->6,699],(scan:[369->397])
Base Peak m/z 435,05 (Inten : 7.763.473)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
101,05	589507	7,59
218,10	6830216	87,98
435,05	7763473	100,00
436,10	1895113	24,41
437,05	2505823	32,28
438,05	578304	7,45
Event	1	

Şekil 163. Bileşik C25'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(furan-2-il metilen)benzohidrazit (C26)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 249.8 °C. Verim: % 61.

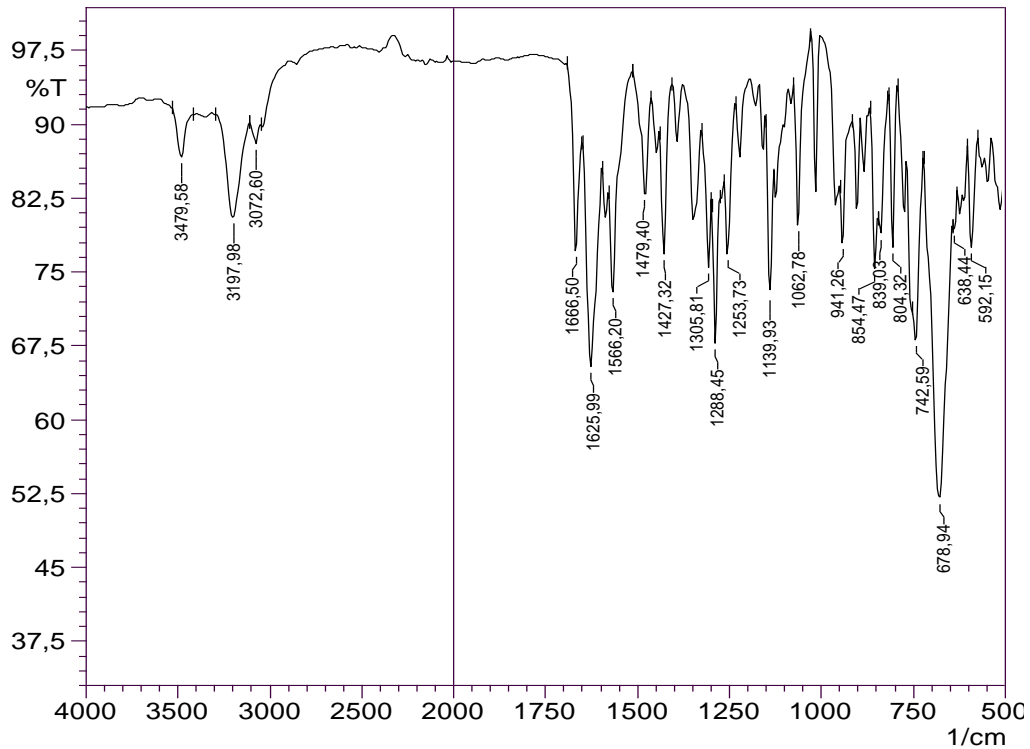
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3197 (N-H gerilim bandı), 1666 (Amid C=O gerilim bandı), 1625-1427 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübütüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 6.67 (1H, s, Furan-CH), 6.98 (1H, s, furan-CH), 7.11 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.35-7.73 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.88 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.09 (2H, d, $J=7.70$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.37 (H, s, N-CH), 11.92 (H, s, NH-CO), 13.23 (1H, s, Benzimidazol-NH).

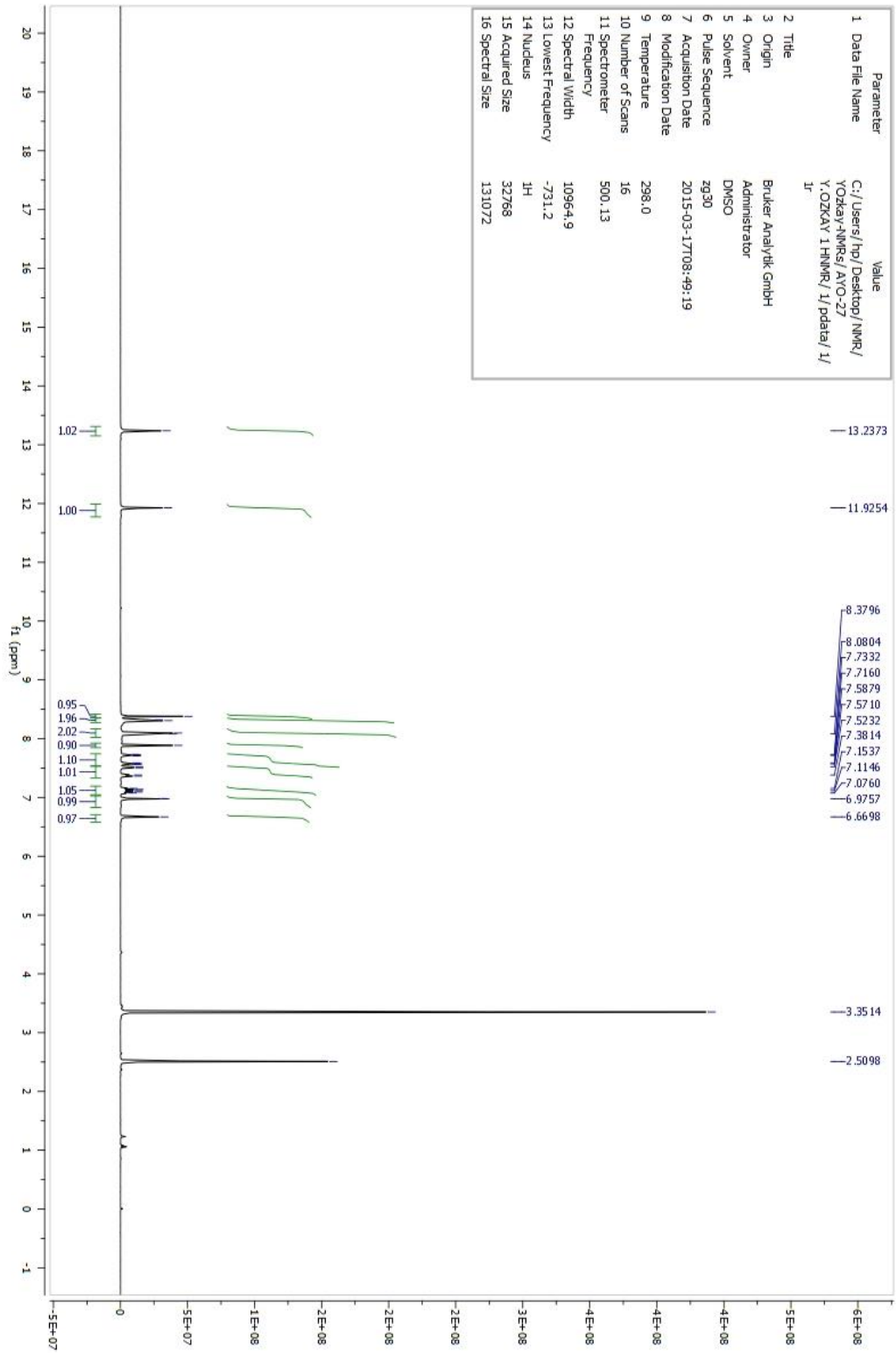
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 112.73, 114.17, 120.52, 120.61, 126.78, 126.91, 128.79, 130.62, 132.25, 133.14, 134.62, 138.23, 140.97, 145.77, 149.89, 162.84.

Elemental analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_2$, Hesaplanan (%):C, 65.51; H, 3.76; N, 16.08. Bulunan (%):C, 65.28; H, 3.75; N, 16.12.

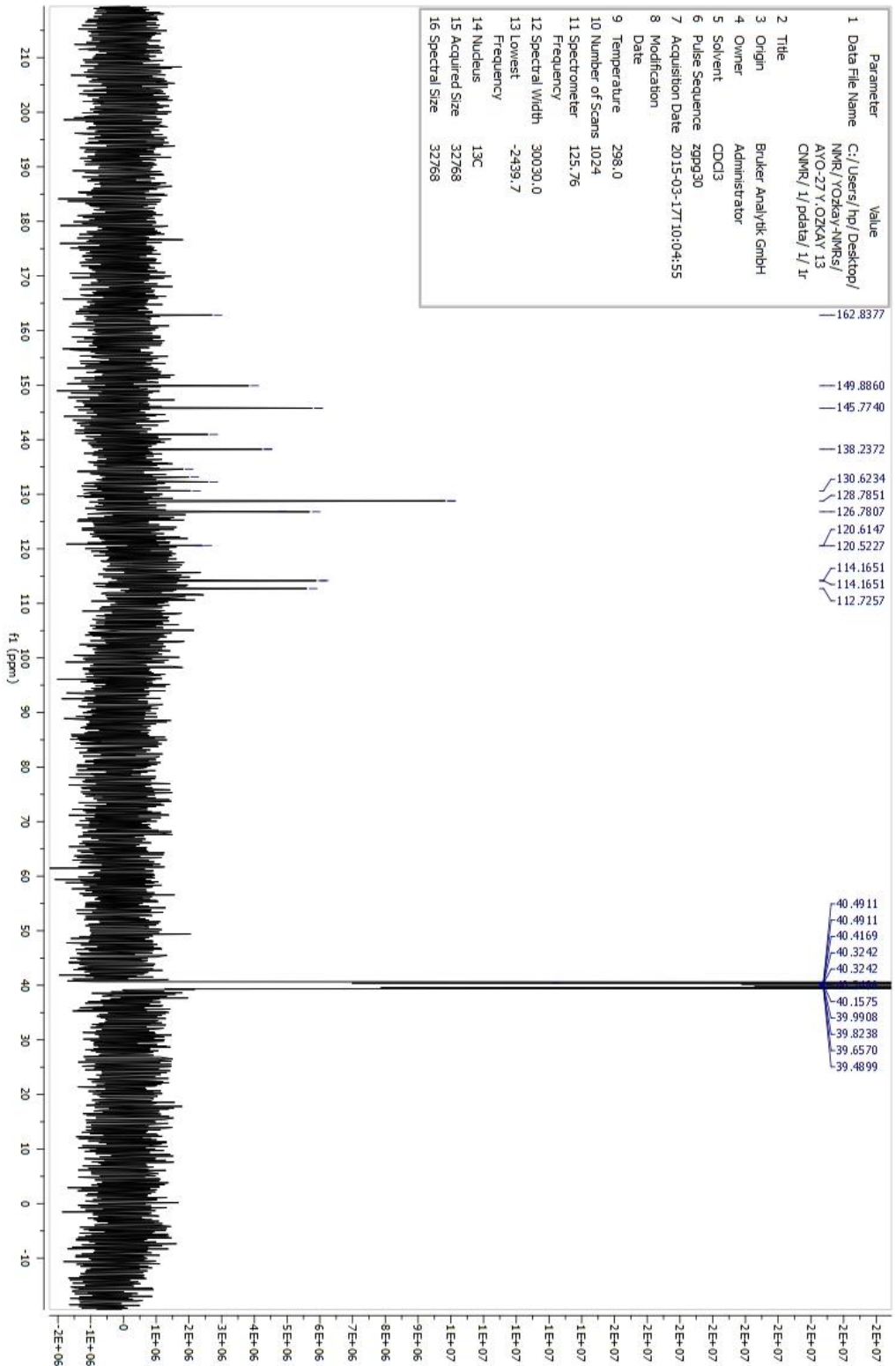
MASS (ES) m/z : 349.10 [% 100, M+1], 350.10 [% 30.38, M+2].



Şekil 164. Bileşik C26'ya Ait IR Spektrumu



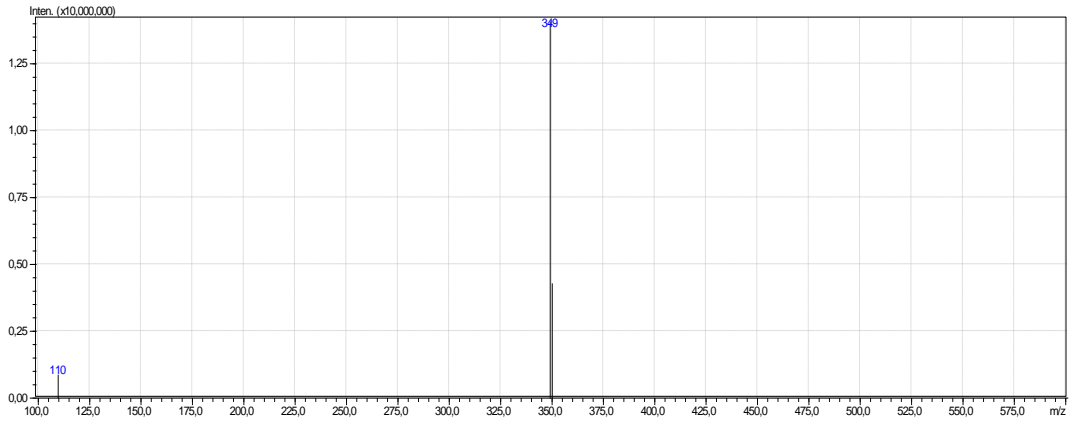
Şekil 165. Bileşik C26'ya Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 166. Bileşik C26'ya Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO27
Sample ID :
Data Filename : AYO27_022.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-33
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

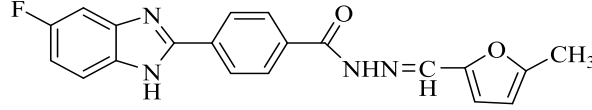


[MS Spectrum]

of Peaks 3
Raw Spectrum [2,707->2,740],(scan:[161->163])
Background [2,673->3,316],(scan:[159->197])
Base Peak m/z 349,10 (Inten : 14.074.493)
m/z Absolute Intensity Relative Intensity
109,70 861838 6,12
349,10 14074493 100,00
350,10 4275315 30,38
Event 1

Şekil 167. Bileşik C26'ya Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-metil-furan-2-il-metilen) benzohidrazit (C27)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 253.5 °C. Verim: % 64.

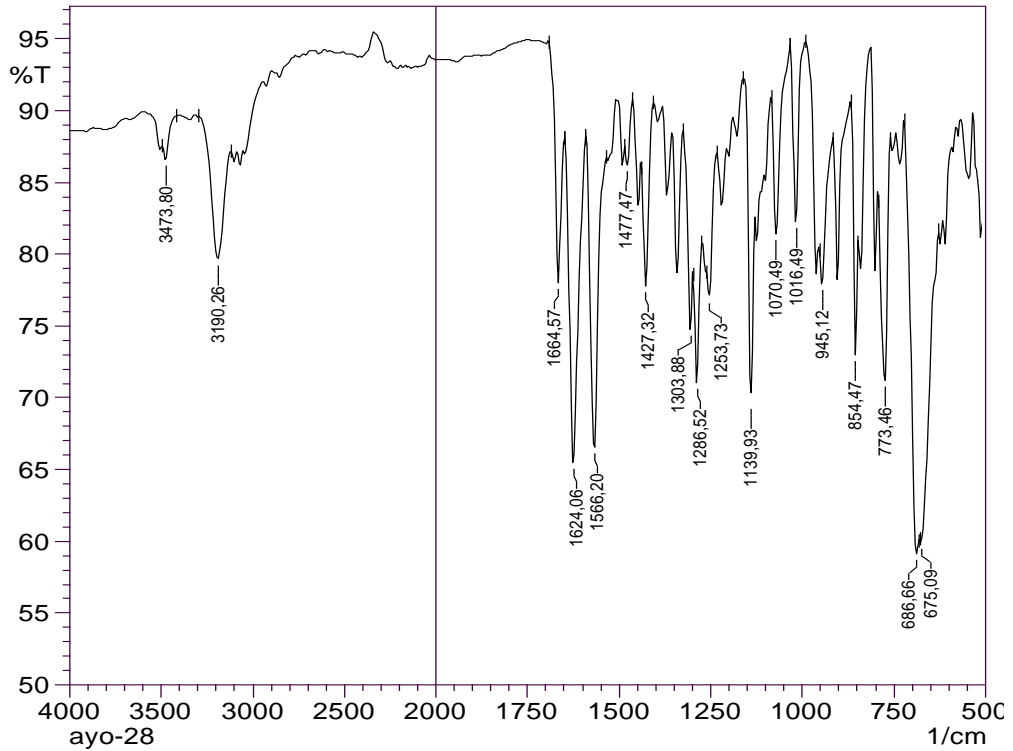
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3190 (N-H gerilim bandı), 1664 (Amid C=O gerilim bandı), 1624-1427 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.37 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 6.29 (1H, s, Furan-CH), 6.85 (1H, s, furan-CH), 7.11 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.39-7.72 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 8.08 (2H, d, $J=8.15$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.27 (1H, s, N-CH), 8.29 (3H, d, $J=8.15$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 11.88 (H, s, NH-CO), 13.24 (1H, S, Benzimidazol-NH).

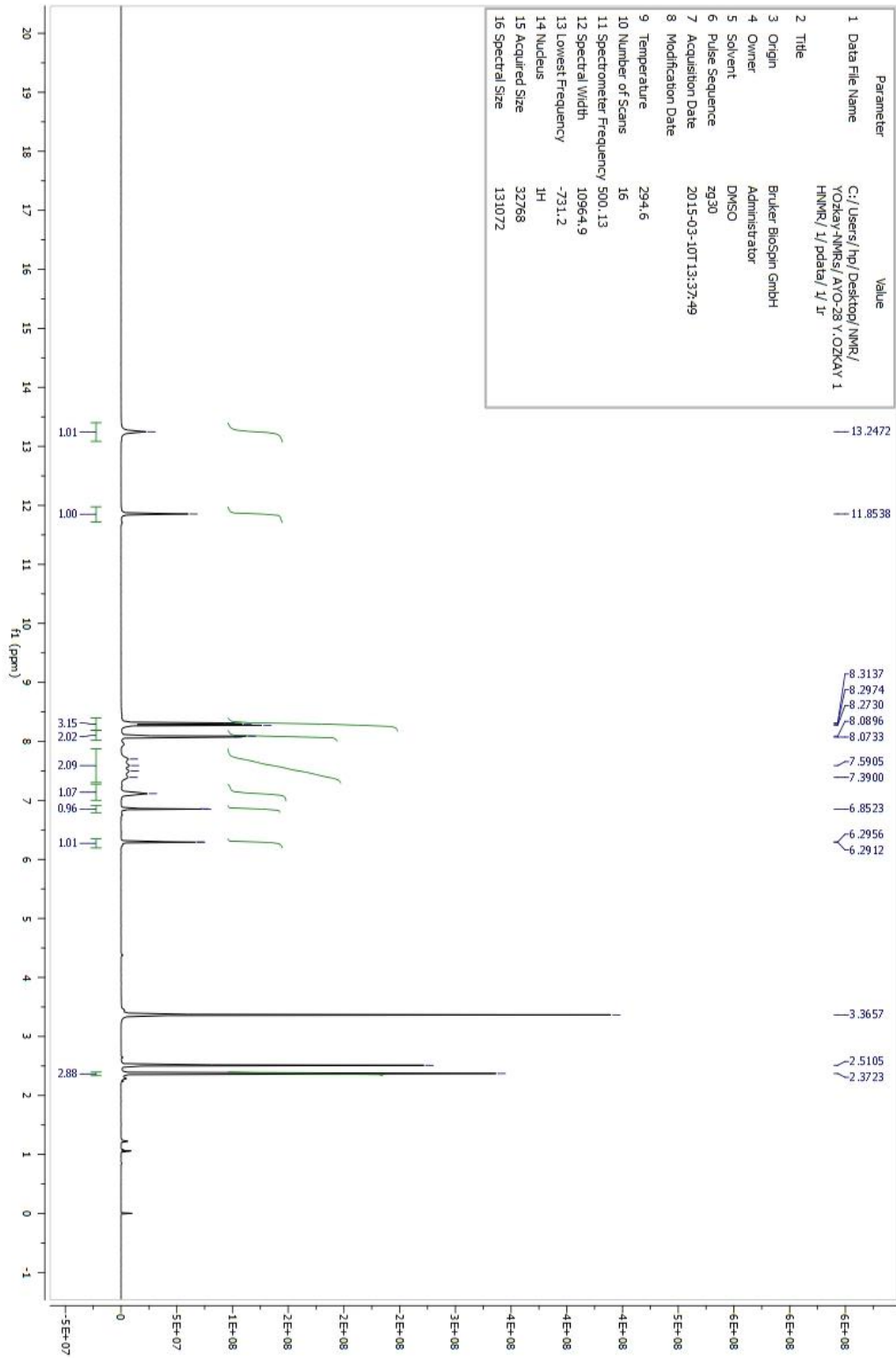
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 13.98, 106.54, 109.11, 113.62, 114.80, 116.07, 126.83, 128.76, 128.89, 129.48, 133.11, 134.77, 138.09, 138.13, 141.02, 144.61, 144.61, 148.34, 155.18, 162.73.

Elemental analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$, Hesaplanan (%):C, 66.29; H, 4.17; N, 15.46. Bulunan (%):C, 66.42; H, 4.16; N, 15.51.

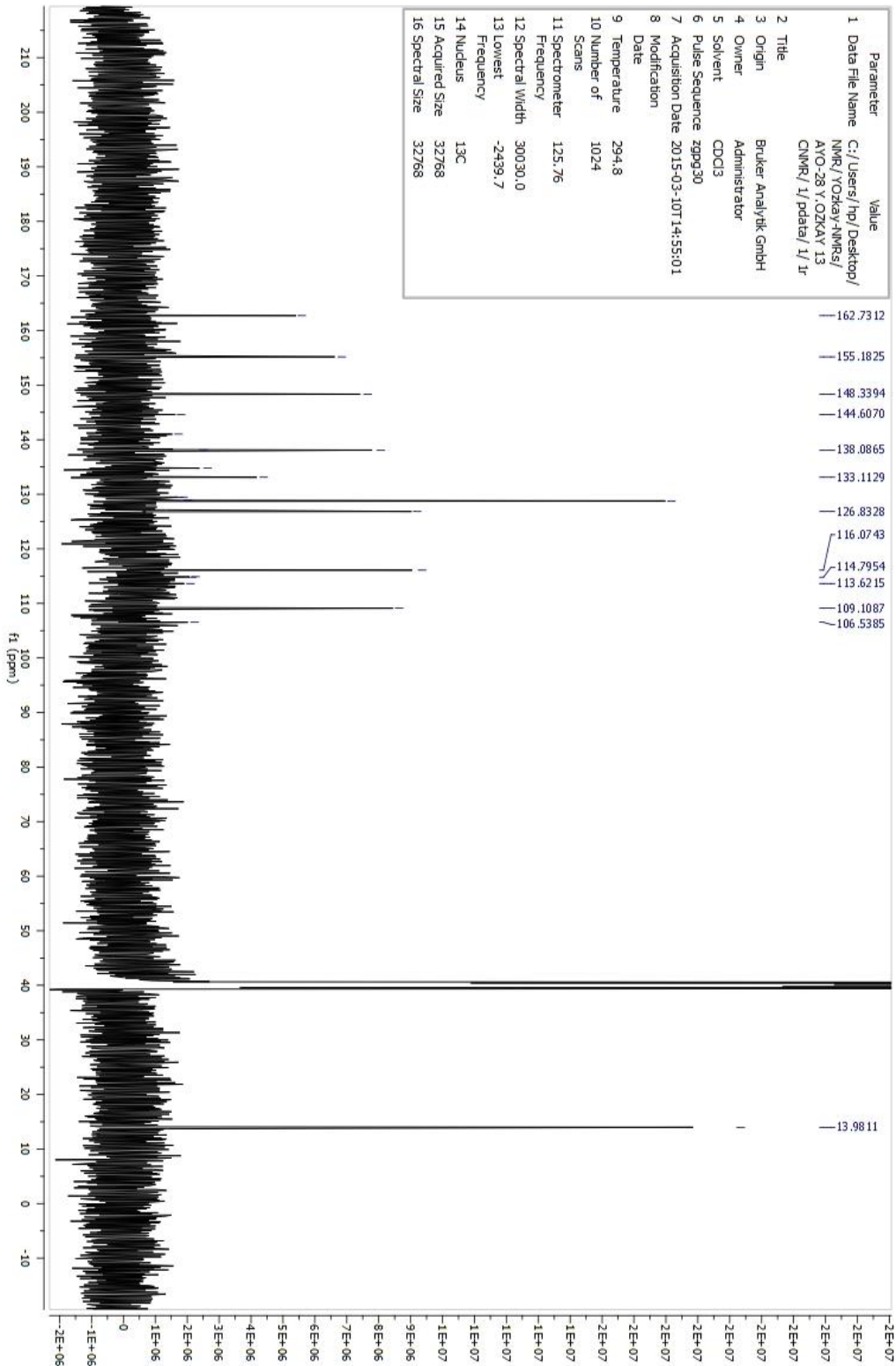
MASS (ES) m/z : 363.10 [% 100, $M+1$], 364.10 [% 22.25, $M+2$].



Şekil 168. Bileşik C27'ye Ait IR Spektrumu



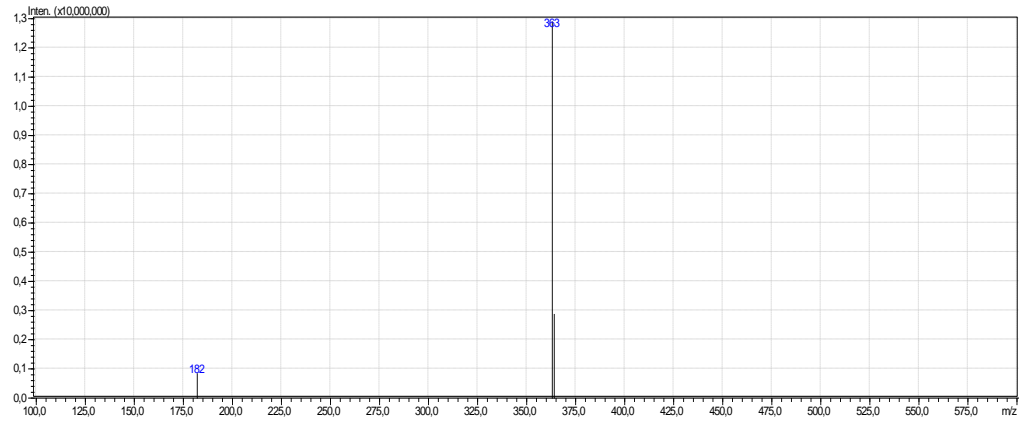
Şekil 169. Bileşik C27'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 170. Bileşik C27'ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO28
Sample ID :
Data Filename : AYO28_023.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-34
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 16:39:47
Date Processed : 30.05.2015 16:49:49
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

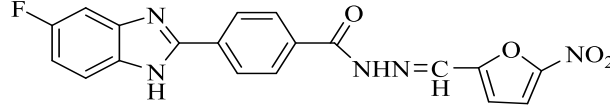


[MS Spectrum]

of Peaks 3
Raw Spectrum [3,316->3,349],(scan:[197->199])
Background [3,316->4,060],(scan:[197->241])
Base Peak m/z 363,10 (Inten : 12.896.368)
m/z Absolute Intensity Relative Intensity
182,10 838566 6,50
363,10 12896368 100,00
364,10 2869621 22,25
Event 1

Şekil 171. Bileşik C27'ye Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-nitro-furan-2-il-metilen) benzohidrazit (C28)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 300.3 °C. Verim: % 67.

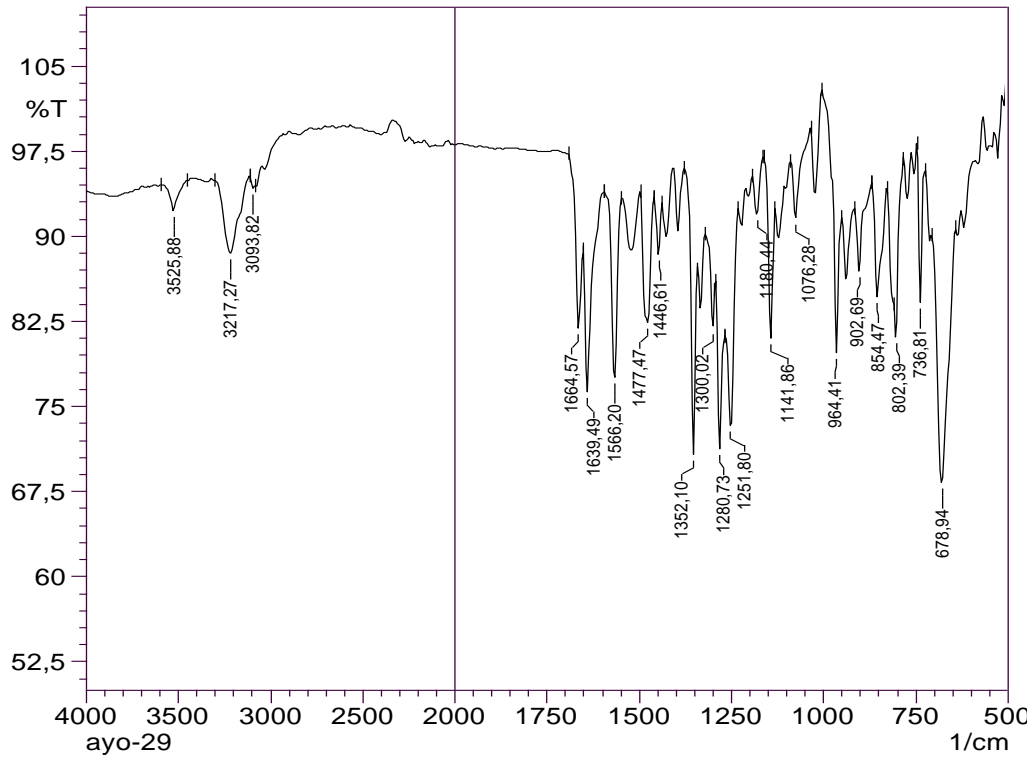
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3217 (N-H gerilim bandı), 1664 (Amid C=O gerilim bandı), 1639-1446 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.11 (1H, s, Furan-CH), 7.31 (1H, s, furan-CH), 7.47 (1H, d, $J=3.50$ Hz $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.81-7.83 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 8.10 (2H, d, $J=7.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=7.60$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.48 (1H, s, Hz $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$) 8.73 (1H, s, N-CH), 12.36 (1H, s, NH-CO), 13.21 (1H, s, Benzimidazol-NH).

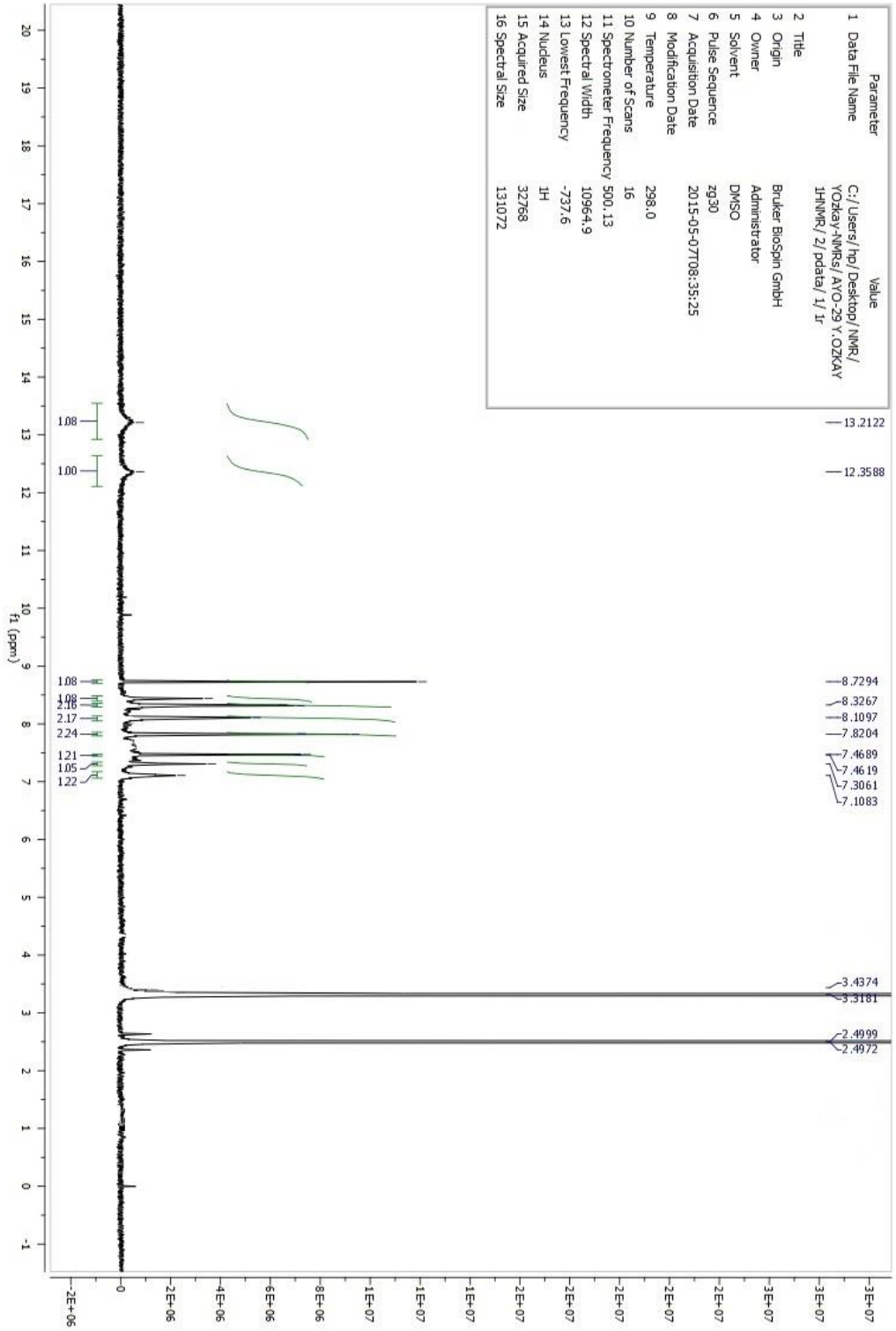
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 114.63, 115.49, 118.29, 120.77, 122.80, 126.62, 127.62, 128.52, 130.54, 132.92, 133.04, 135.74, 139.78, 145.72, 151.66, 151.95, 163.54.

Elemental analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_4$, Hesaplanan (%):C, 58.02; H, 3.07; N, 17.81. Bulunan (%):C, 57.83; H, 3.08; N, 17.76.

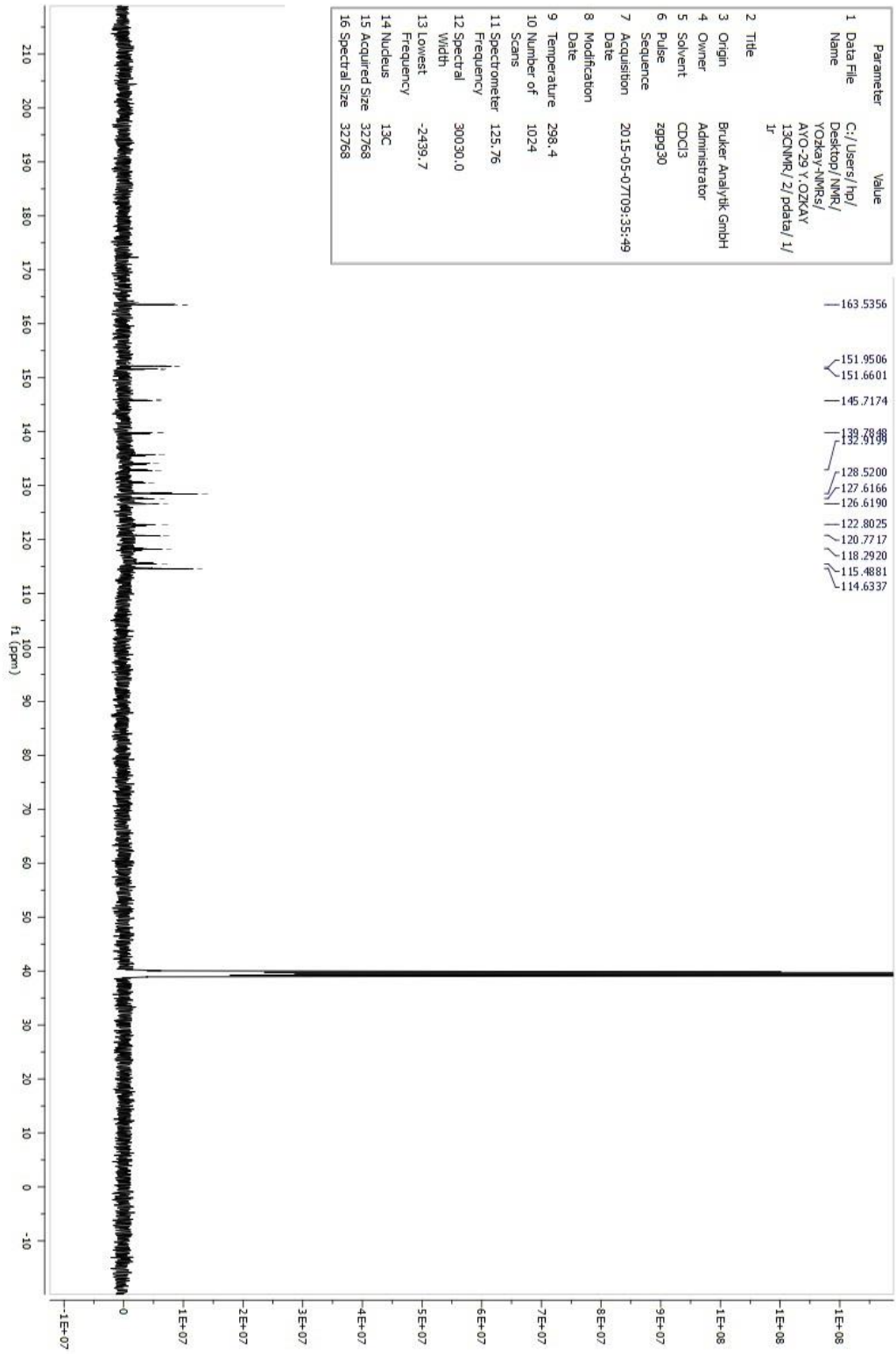
MASS (ES) m/z : 394.05 [% 100, $\text{M}+1$], 395.10 [% 39.90, $\text{M}+2$], 396.10 [% 5.62, $\text{M}+3$].



Şekil 172. Bileşik C28'e Ait IR Spektrumu

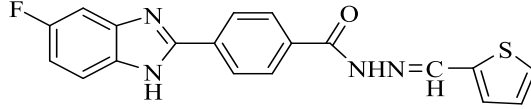


Şekil 173. Bileşik C28'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 174. Bileşik C28'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(tiyofen-2-il metilen)benzohidrazit (C29)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 302.8 °C. Verim: % 79.

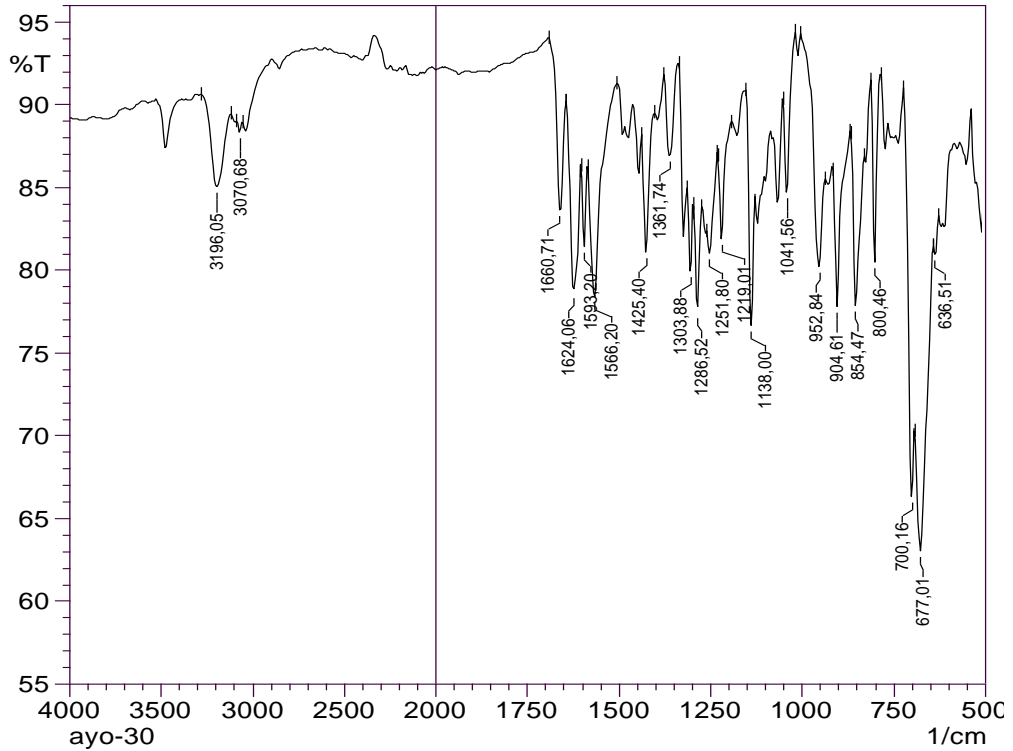
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3196 (N-H gerilim bandı), 1660 (Amid C=O gerilim bandı), 1624-1425 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.08-7.16 (2H, m, Furan-CH), 7.31 (1H, s, furan-CH), 7.44-7.69 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.81-7.83 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 8.08 (2H, d, $J=7.95$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.30 (2H, d, $J=7.95$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.70 (1H, s, N-CH), 11.93 (1H, s, NH-CO), 13.22 (1H, s, Benzimidazol-NH).

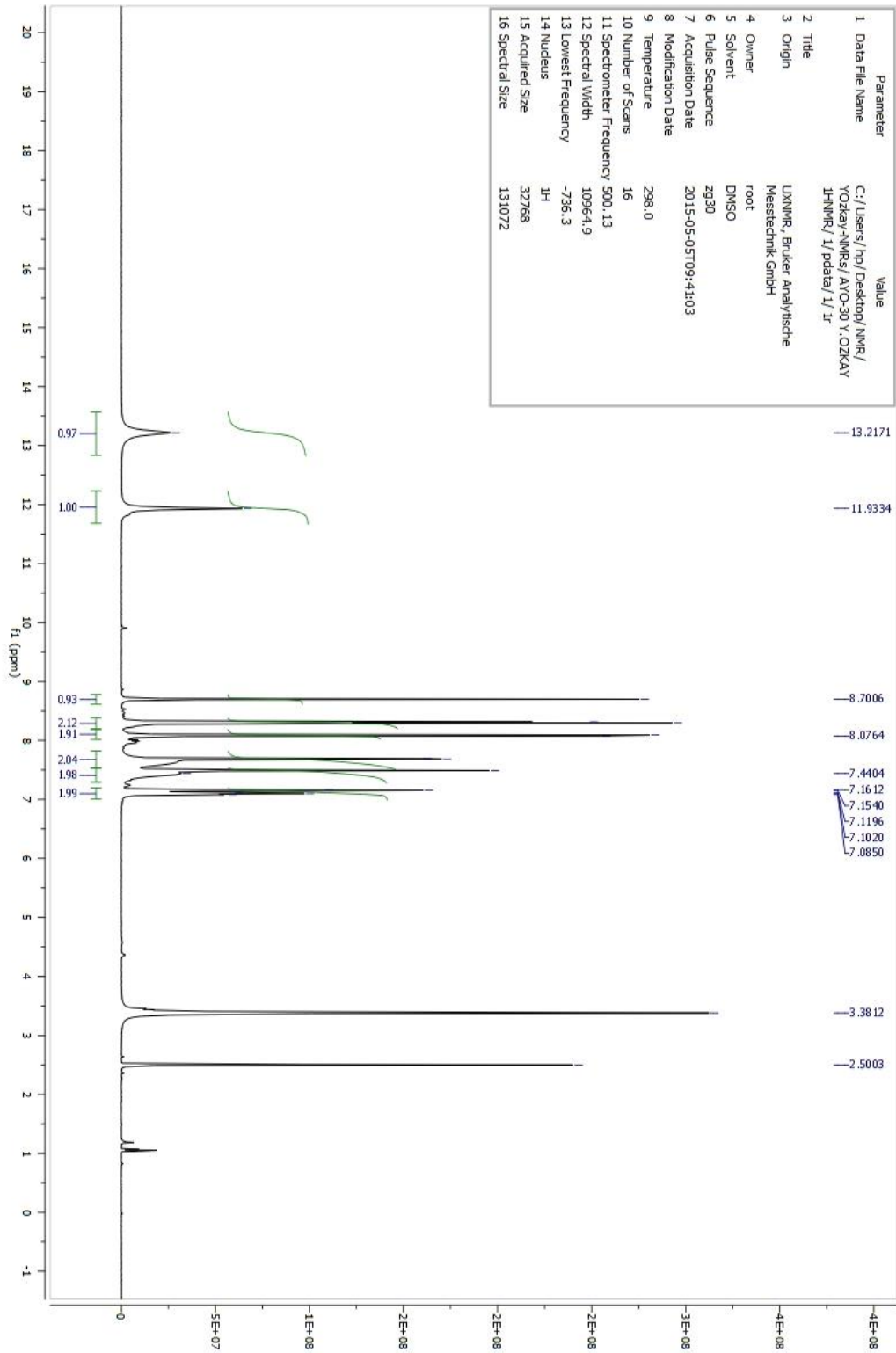
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 111.12, 111.23, 126.85, 128.36, 128.78, 129.56, 131.55, 133.18, 134.75, 139.54, 143.65, 151.98, 162.82.

Elemental analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{OS}$, Hesaplanan (%):C, 62.63; H, 3.60; N, 15.38; S, 8.80. Bulunan (%):C, 62.53; H, 3.59; N, 15.32; S, 8.78.

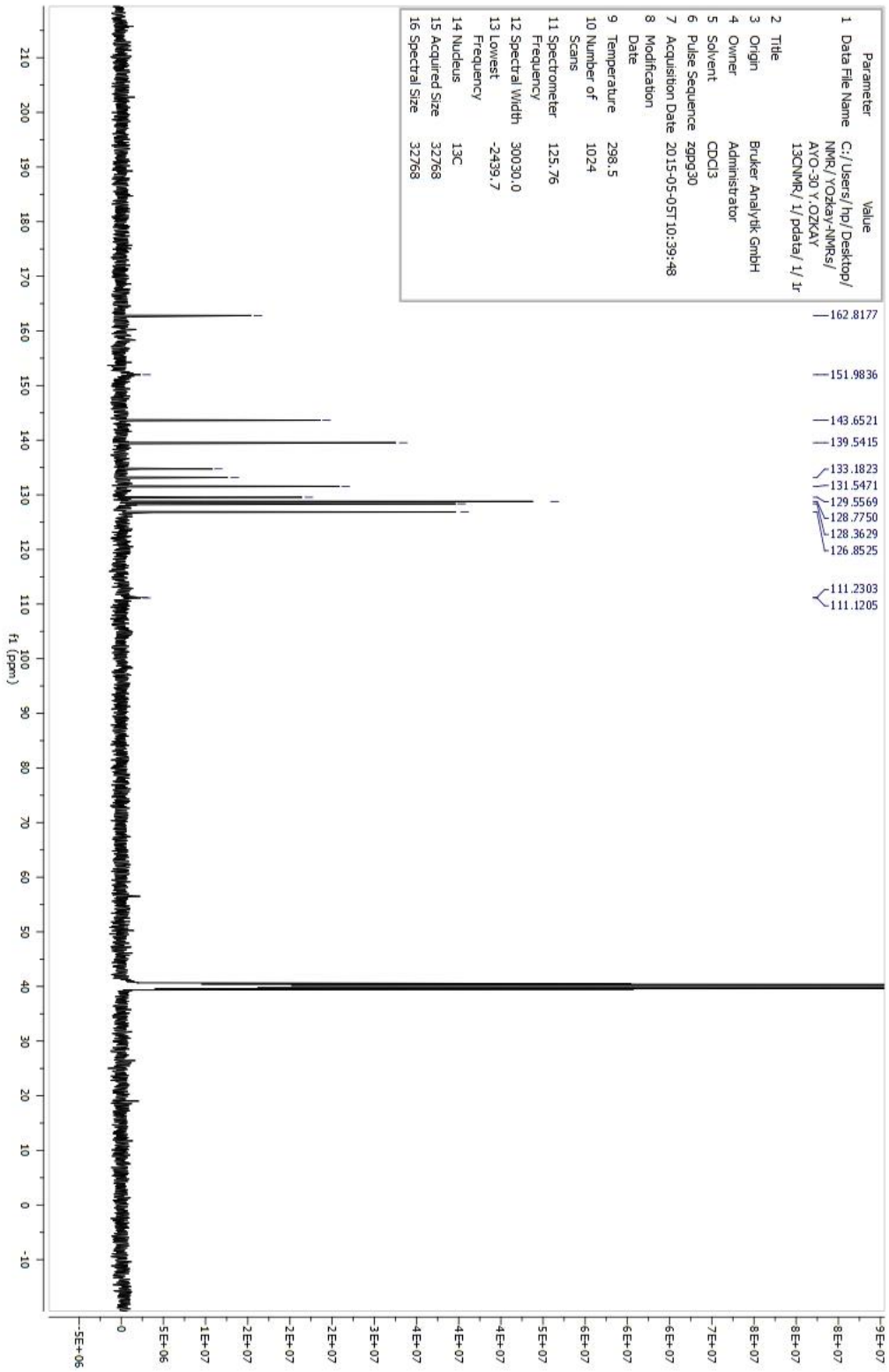
MASS (ES) m/z : 365.05 [% 100, $\text{M}+1$], 366.10 [% 29.60, $\text{M}+2$], 367.10 [% 9.05, $\text{M}+3$].



Şekil 176. Bileşik C29'a Ait IR Spektrumu



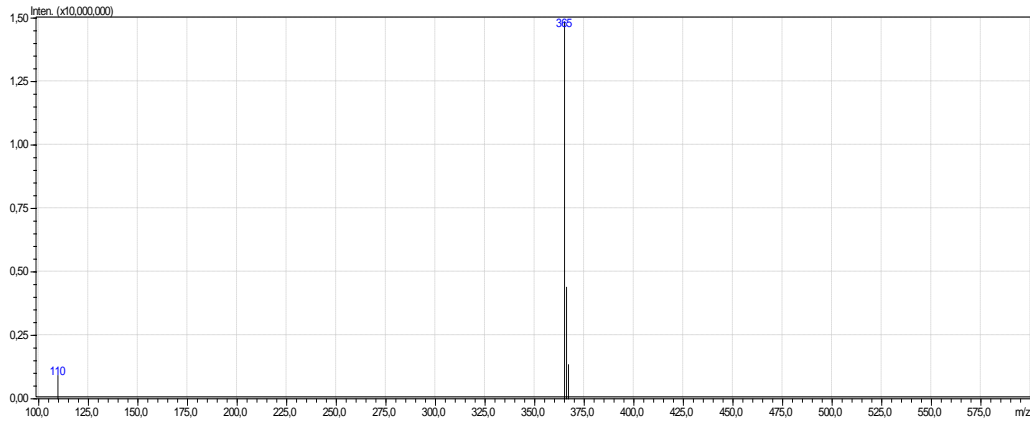
Şekil 177. Bileşik C29'a Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 178. Bileşik C29'a Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO30
Sample ID :
Data Filename : AYO30_025.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-36
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

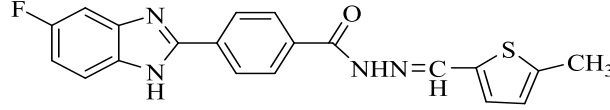


[MS Spectrum]

# of Peaks	4	
Raw Spectrum	[3,451->3,485],(scan:[205->207])	
Background	[3,485->4,263],(scan:[207->253])	
Base Peak	m/z 365,05 (Inten : 14.858.961)	
m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
109,65	922421	6,21
365,05	14858961	100,00
366,10	4397811	29,60
367,10	1344288	9,05
Event	1	

Şekil 179. Bileşik C29'a Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-metiltiyofen-2-il metilen) benzohidrazit (C30)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 284.4 °C. Verim: % 80.

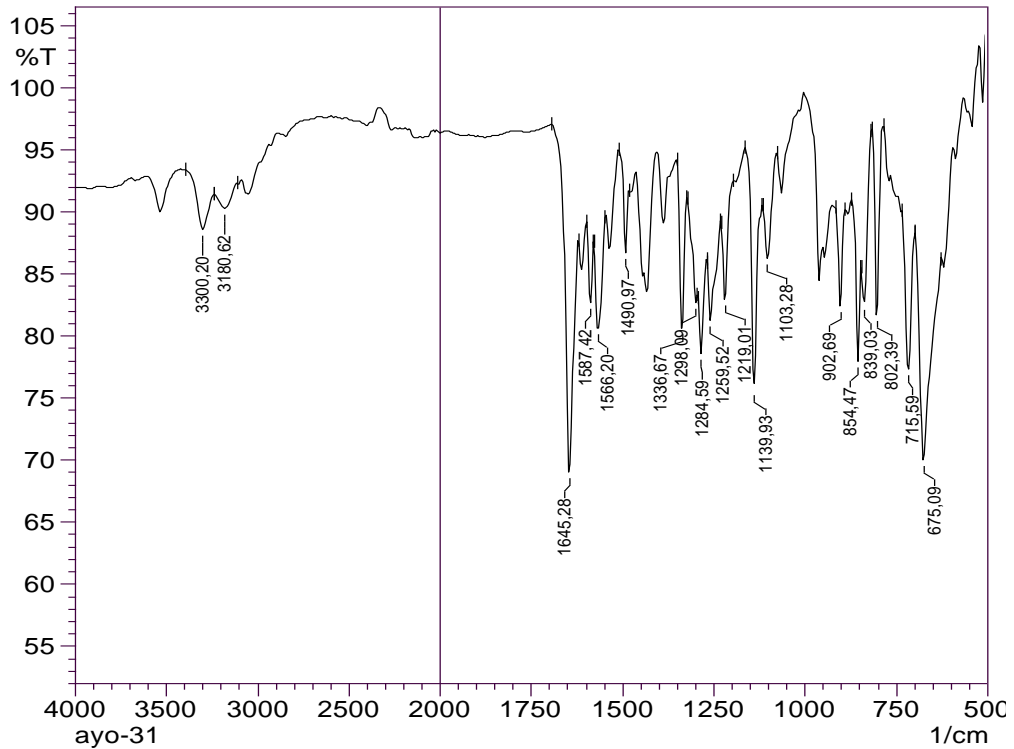
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3180 (N-H gerilim bandı), 1645 (Amid C=O gerilim bandı), 1587-1419 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.34 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 6.98 (1H, d, $J=5.00$ Hz, tiyofen-CH), 7.10 (1H, t, $J=8.85$ C₆H₃-H), 7.27-7.43 (2H, m, C₆H₅-H), 7.59 (1H, d $J=5.05$, tiyofen-CH), 8.08 (2H, d, $J=8.35$ Hz, C₆H₄-H), 8.30 (2H, d, $J=8.35$ Hz, C₆H₄-H), 8.76 (H, s, N-CH), 11.82 (1H, s, NH-CO), 13.22 (1H, S, Benzimidazol-NH).

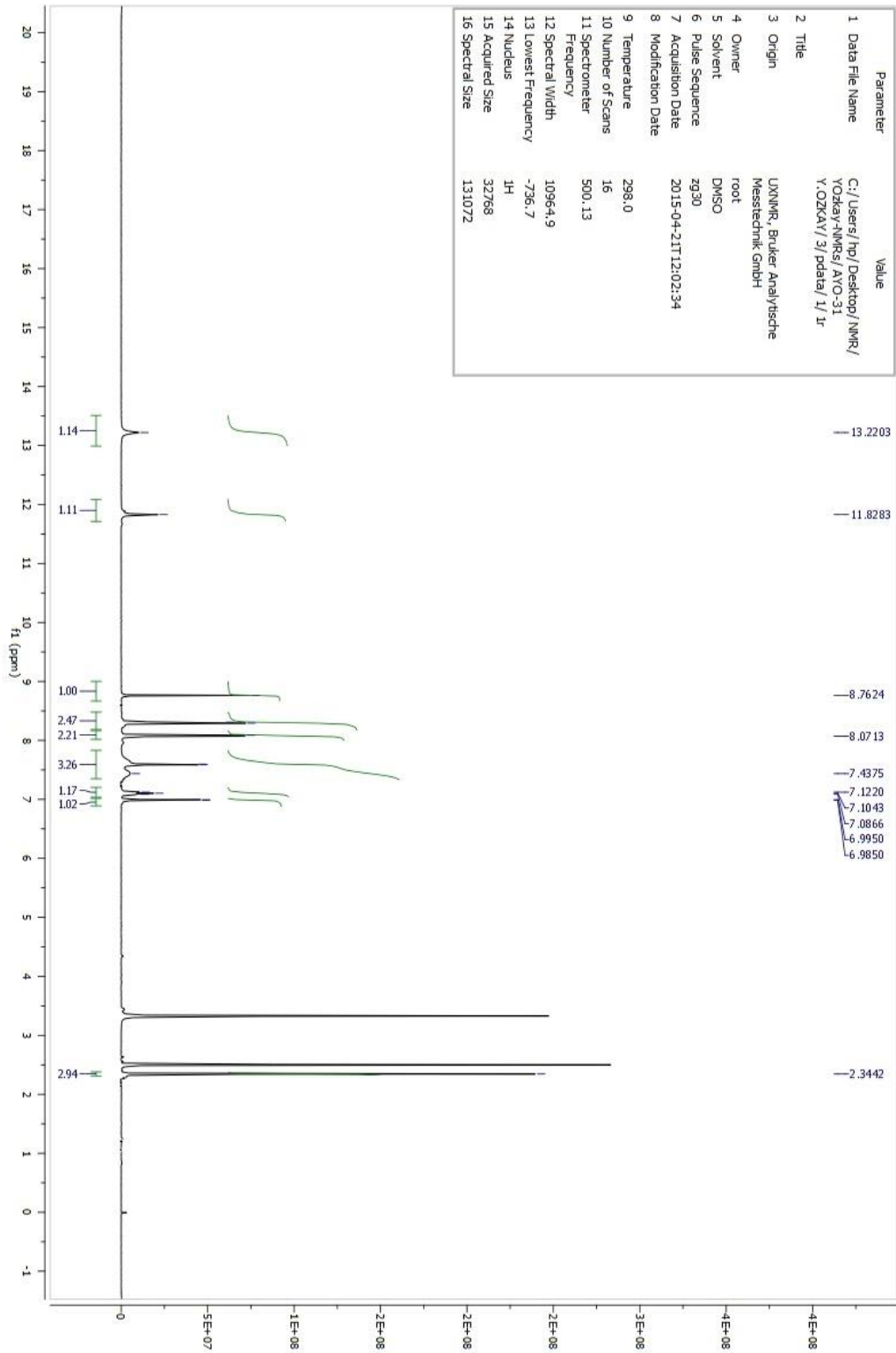
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 14.06, 112.29, 118.21, 126.86, 128.61, 128.68, 131.39, 132.92, 133.15, 134.77, 140.64, 142.74, 150.20, 162.47

Elemental analiz: C₂₀H₁₅FN₄OS, Hesaplanan (%):C, 63.48; H, 4.00; N, 14.81; S, 8.47. Bulunan (%):C, 62.65; H, 3.98; N, 14.76; S, 8.42.

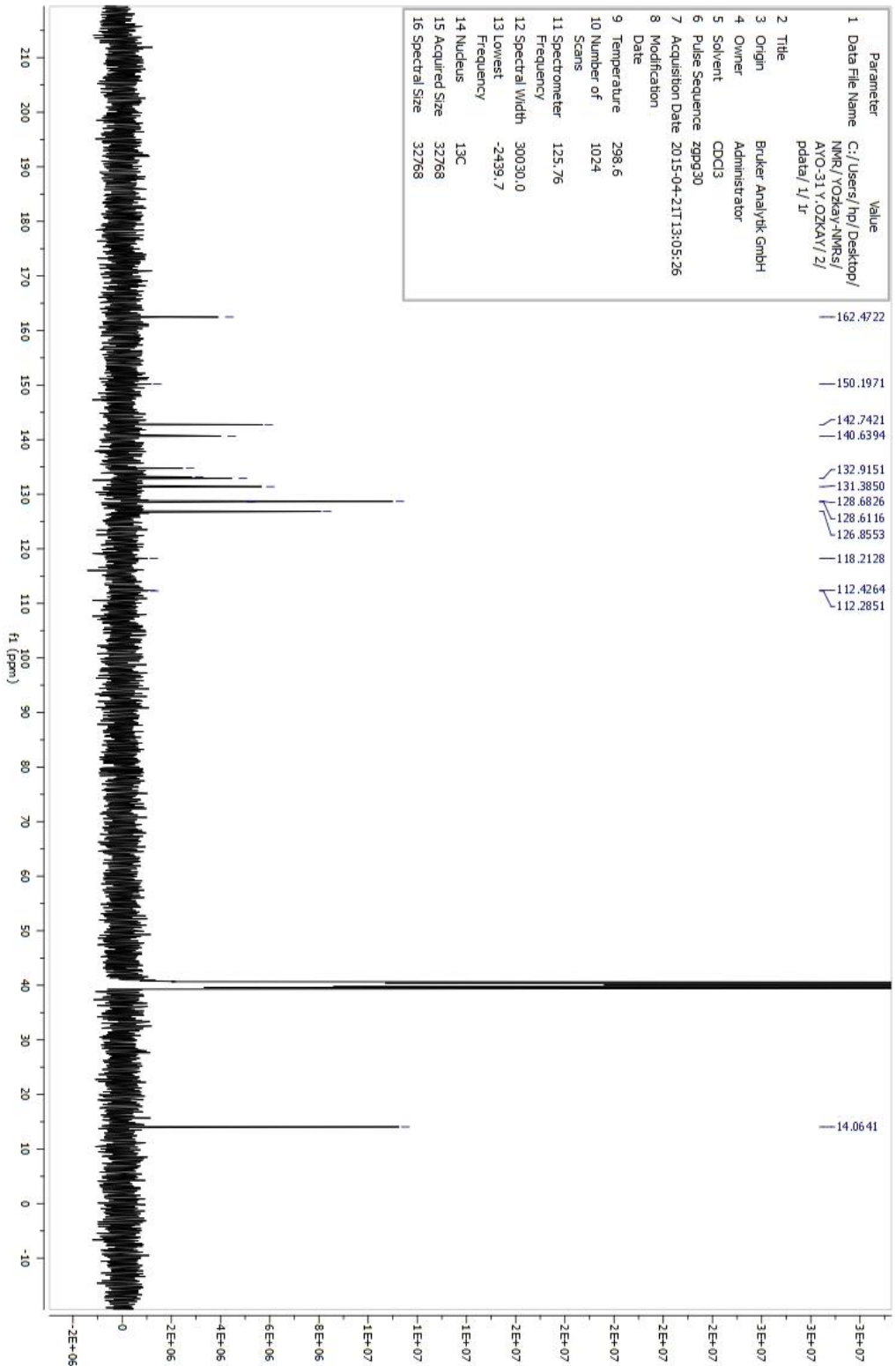
MASS (ES) m/z: 379.10 [% 100, M+1], 380.05 [% 32.27, M+2], 381.05 [% 10.03, M+3].



Şekil 180. Bileşik C30'a Ait IR Spektrumu

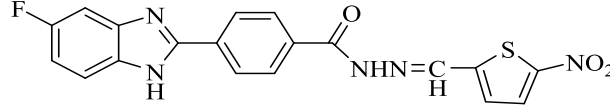


Şekil 181. Bileşik C30'a Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 182. Bileşik C30'a Ait ¹³C-NMR Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'(5-nitrotiyofen-2-il metilen) benzohidrazit (C31)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 313.3 °C. Verim: % 75.

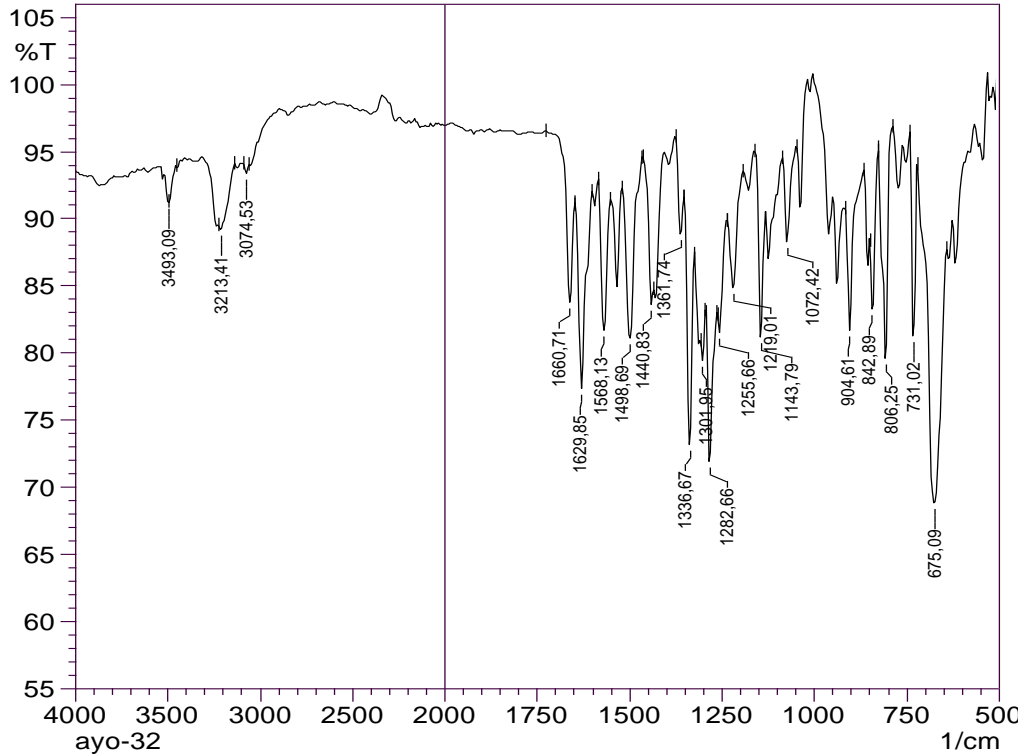
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3213 (N-H gerilim bandı), 1660 (Amid C=O gerilim bandı), 1629-1440 (C=C ve C=N gerilim bandları), 842 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.11 (1H, s, Furan-CH), 7.31 (1H, s, furan-CH), 7.47 (1H, d, $J=3.50$ Hz $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.81-7.83 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 8.10 (2H, d, $J=7.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=7.60$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.48 (1H, s, Hz $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$) 8.73 (1H, s, N-CH), 12.36 (1H, s, NH-CO), 13.21 (1H, s, Benzimidazol-NH).

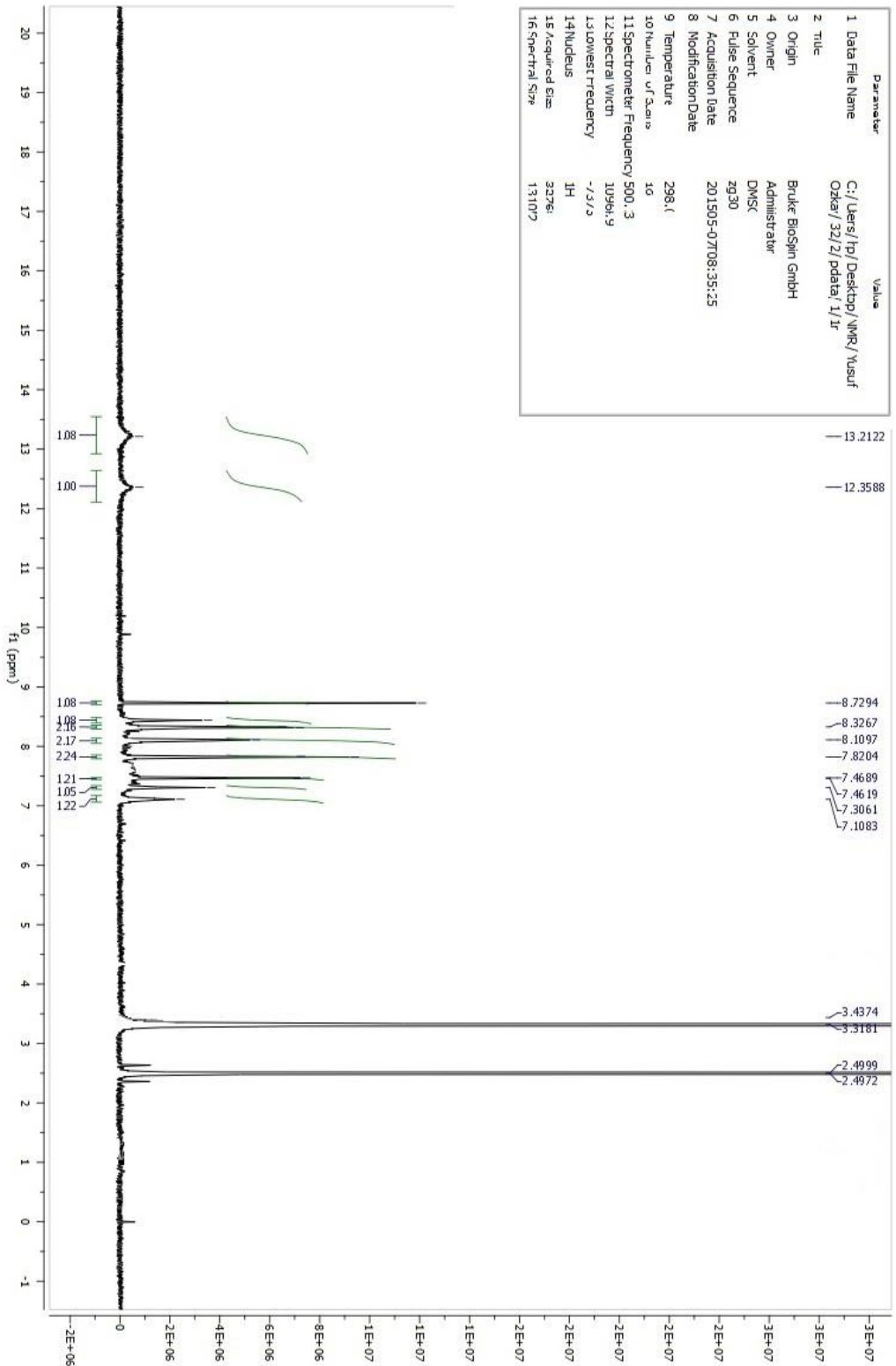
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 123.31, 123.36, 125.76, 127.06, 127.88, 128.12, 128.99, 130.23, 130.98, 132.47, 133.35, 134.38, 141.90, 147.11, 152.05, 162.53.

Elemental analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$, Hesaplanan (%):C, 55.74; H, 2.95; N, 17.11; S, 7.83. Bulunan (%):C, 55.82; H, 2.96; N, 17.13; S, 7.86.

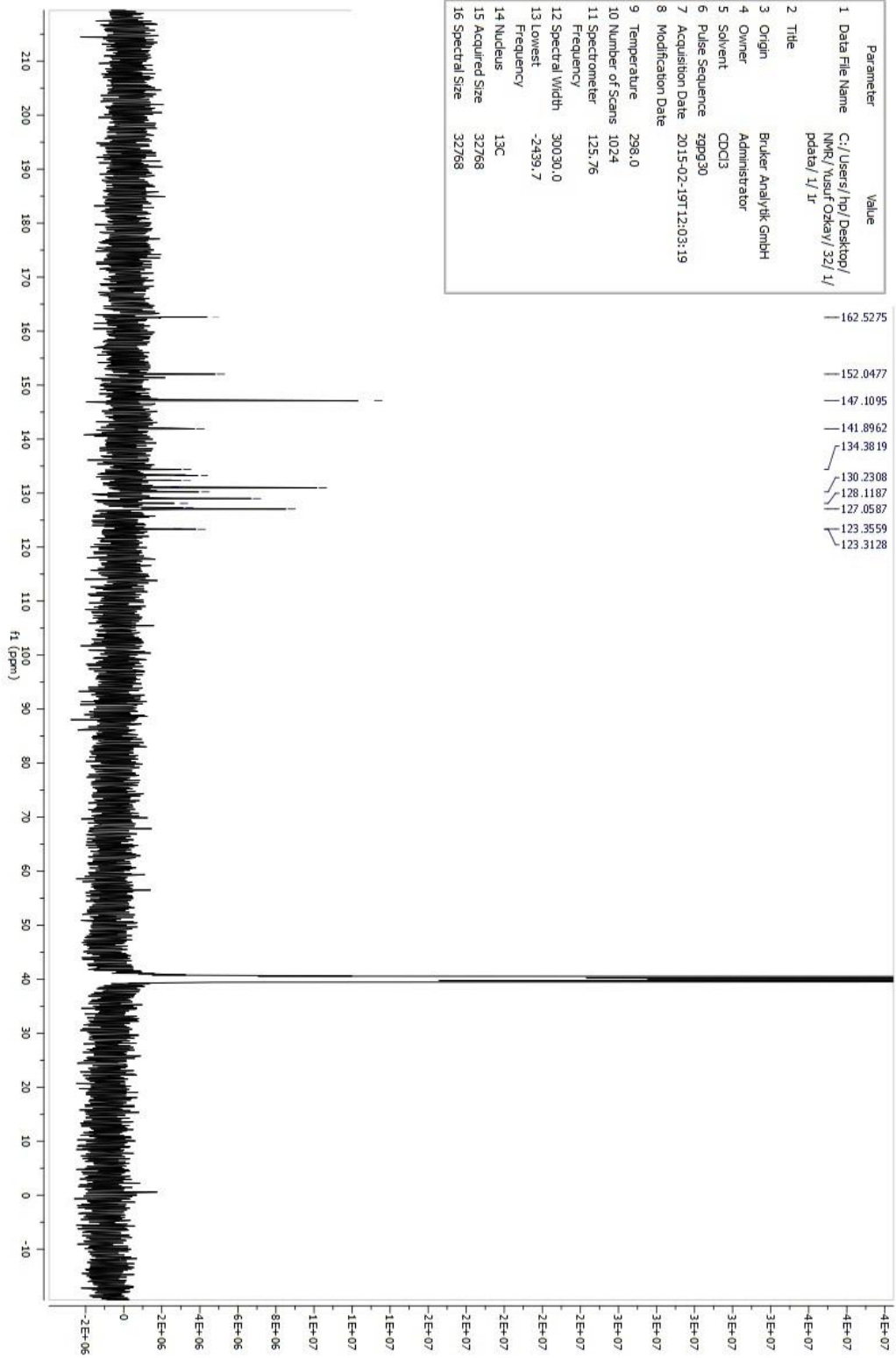
MASS (ES) m/z : 410 [% 100, $\text{M}+1$], 411.05 [% 20.83, $\text{M}+2$], 412.05 [% 7.07, $\text{M}+3$].



Şekil 184. Bileşik C31'e Ait IR Spektrumu



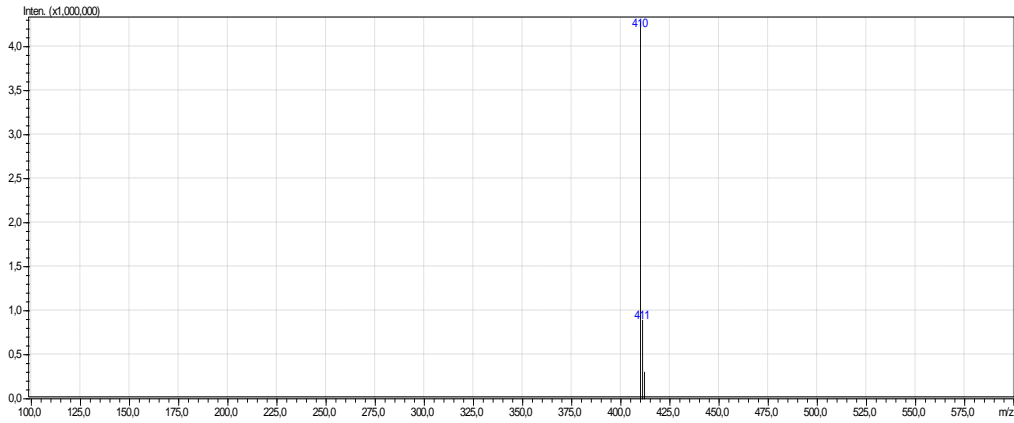
Şekil 185. Bileşik C31'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 186. Bileşik C31'e Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO32
Sample ID :
Data Filename : AYO32_027.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-38
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 17:21:42
Date Processed : 30.05.2015 17:31:44
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

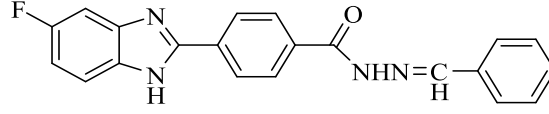


[MS Spectrum]

of Peaks 3
Raw Spectrum [4,974->5,041],(scan:[295->299])
Background [4,974->5,346],(scan:[295->317])
Base Peak m/z 410,00 (Inten : 4.283.281)
m/z Absolute Intensity Relative Intensity
410,00 4283281 100,00
411,05 892391 20,83
412,05 302834 7,07
Event 1

Şekil 187. Bileşik C31'e Ait Kütle Spektrumu

***N'*-benziliden-4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il) benzohidrazit (C32)**



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 279 °C. Verim: % 78.

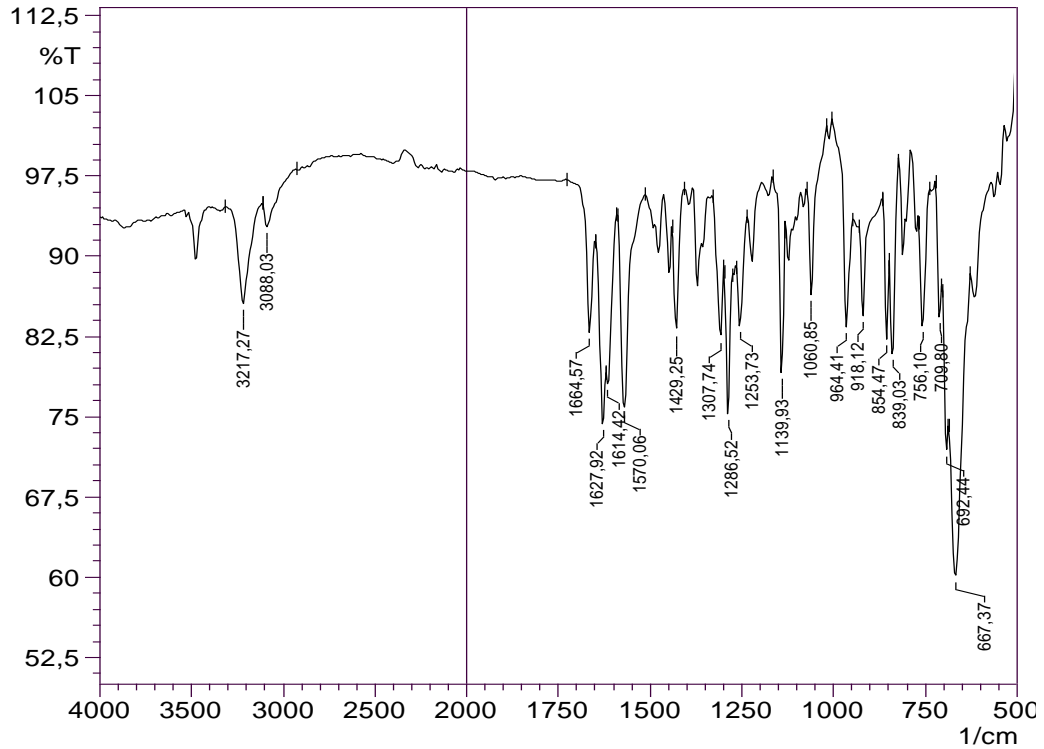
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3217 (N-H gerilim bandı), 1664 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1429 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.27 (1H, dd, $J=8.50$ Hz ve $J=1.75$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.47 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.69-7.65 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.76 (2H, d, $J=6.55$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.12 (2H, d, $J=8.25$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.50 (H, s, N-CH), 11.98 (H, s, NH-CO), 13.29 (1H, s, Benzimidazol-NH).

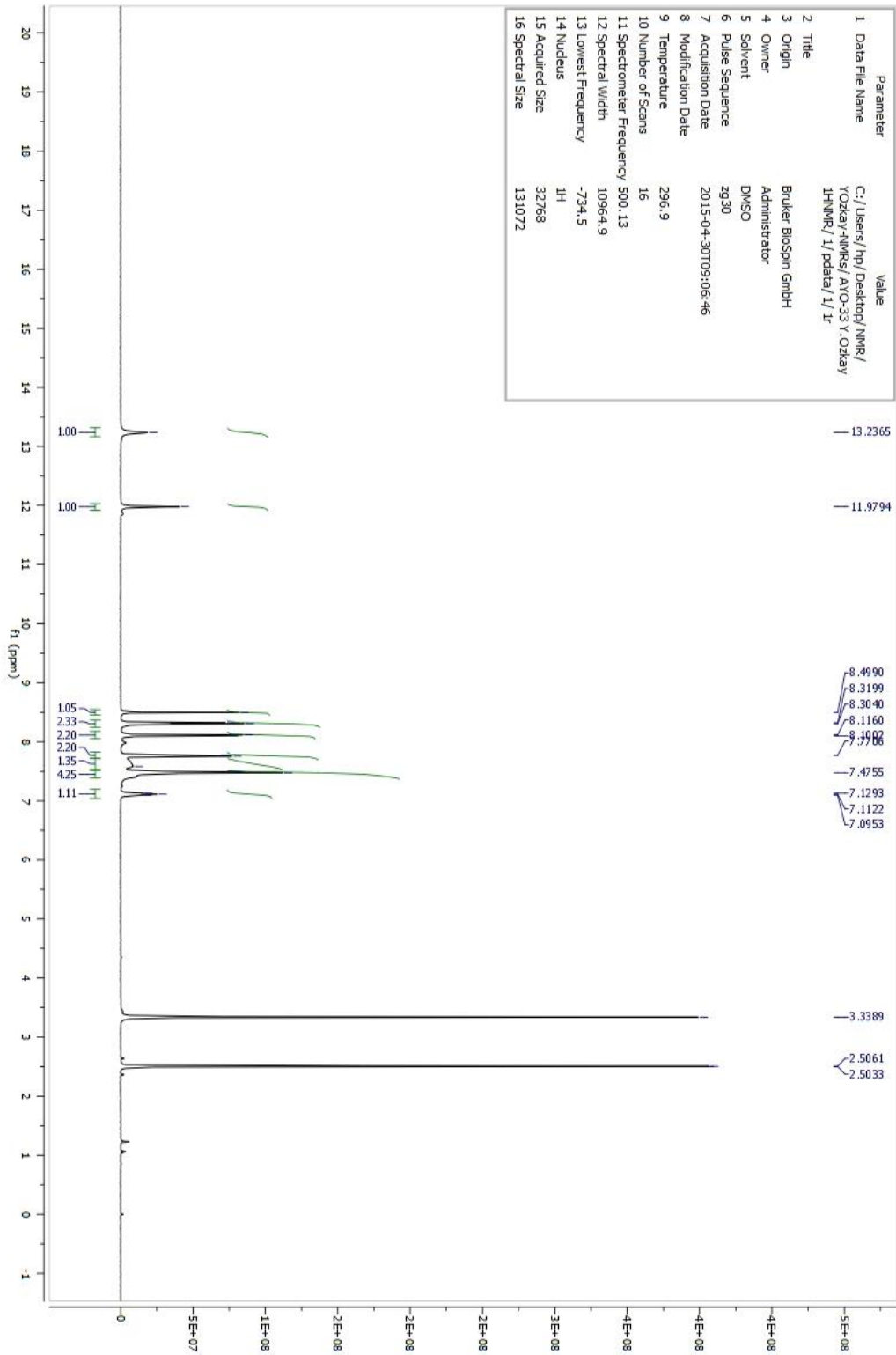
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 114.80, 118.15, 119.10, 120.43, 123.18, 126.85, 127.63, 128.83, 129.35, 130.65, 130.69, 133.20, 134.76, 148.54, 157.22, 158.40, 162.93

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 70.38; H, 4.22; N, 15.63. Bulunan (%):C, 70.46; H, 4.21; N, 15.59.

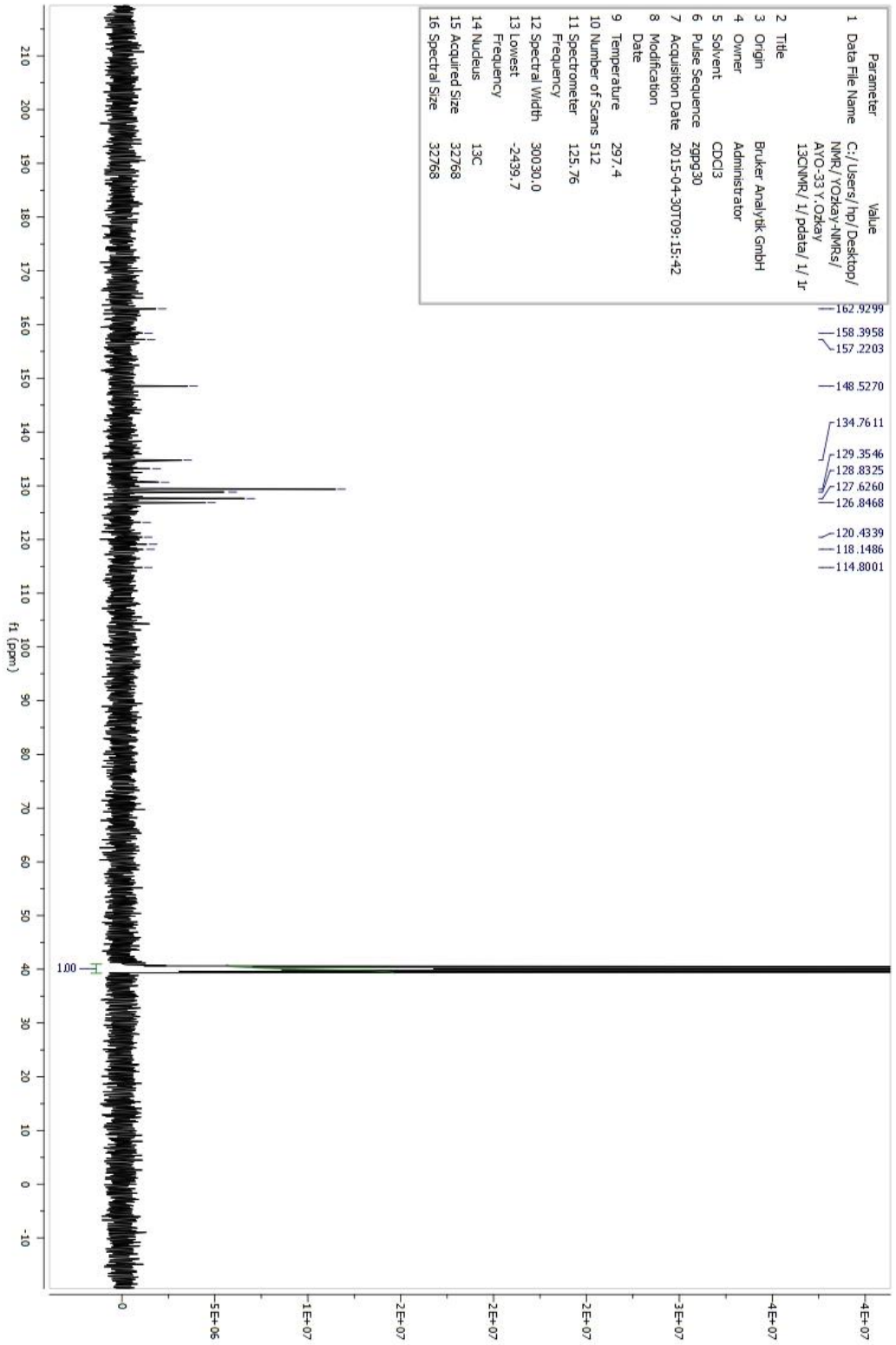
MASS (ES) m/z : 359.05 [% 100, M+1], 360.10 [% 23.75, M+2].



Şekil 188. Bileşik C32'ye Ait IR Spektrumu

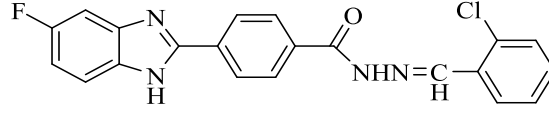


Şekil 189. Bileşik C32'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 190. Bileşik C32'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-klorobenziliden)benzohidrazit (C33)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 206.4 °C. Verim: % 86.

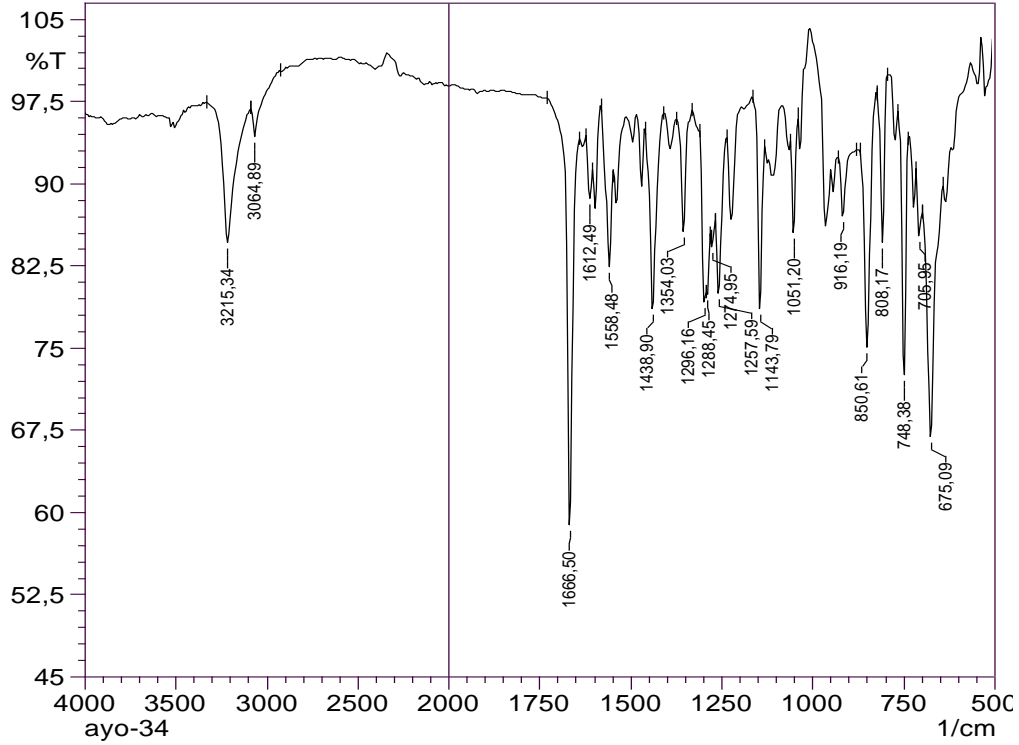
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3215 (N-H gerilim bandı), 1666 (Amid C=O gerilim bandı), 1612-1438 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disübütüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.11 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.71-7.38 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.06 (1H, d, $J=6.05$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.14 (2H, d, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.91 (1H, s, N-CH), 12.20 (1H, s, NH-CO), 13.24 (1H, s, Benzimidazol-NH).

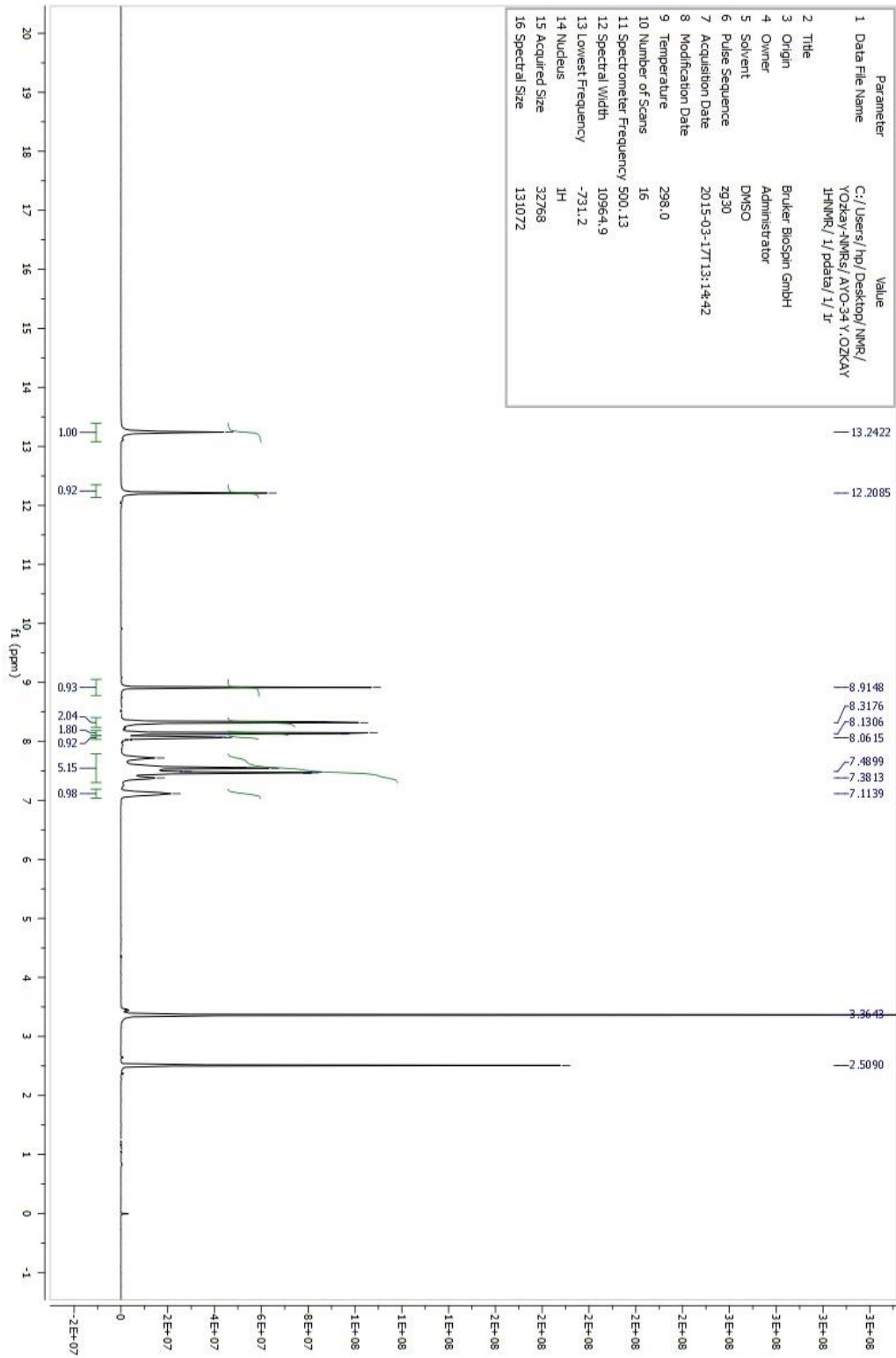
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 111.77, 112.74, 120.45, 126.89, 127.41, 128.13, 128.89, 130.43, 132.04, 133.35, 133.74, 134.46, 134.49, 144.42, 162.98.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClFN}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 64.21; H, 3.59; N, 14.26. Bulunan (%):C, 64.33; H, 3.58; N, 14.29.

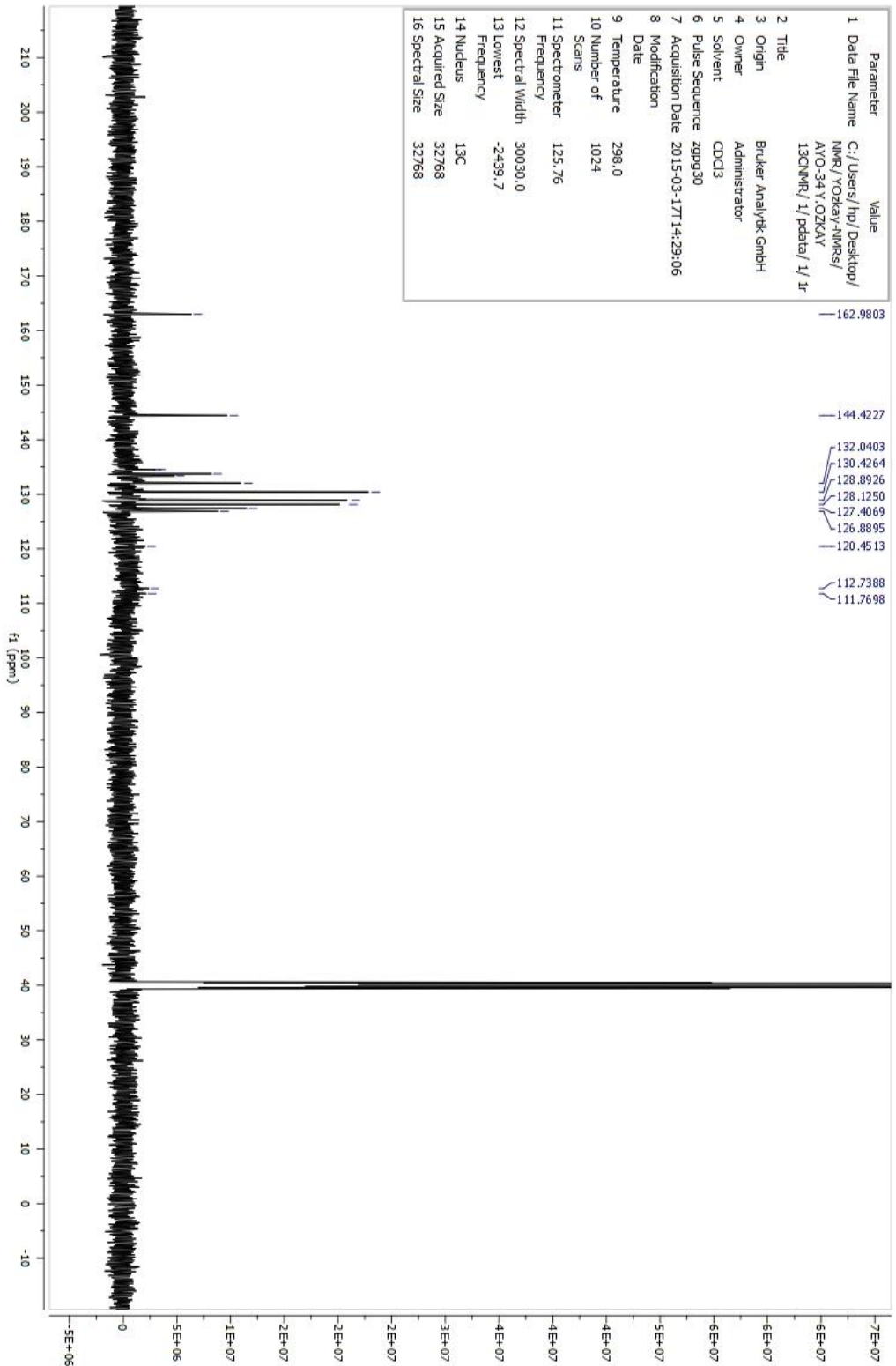
MASS (ES) m/z: 393.05 [% 100, $\text{M}+1$], 394.10 [% 22.62, $\text{M}+2$], 395 [% 33.64, $\text{M}+3$], 396.05 [% 6.75, $\text{M}+4$].



Şekil 192. Bileşik C33'e Ait IR Spektrumu



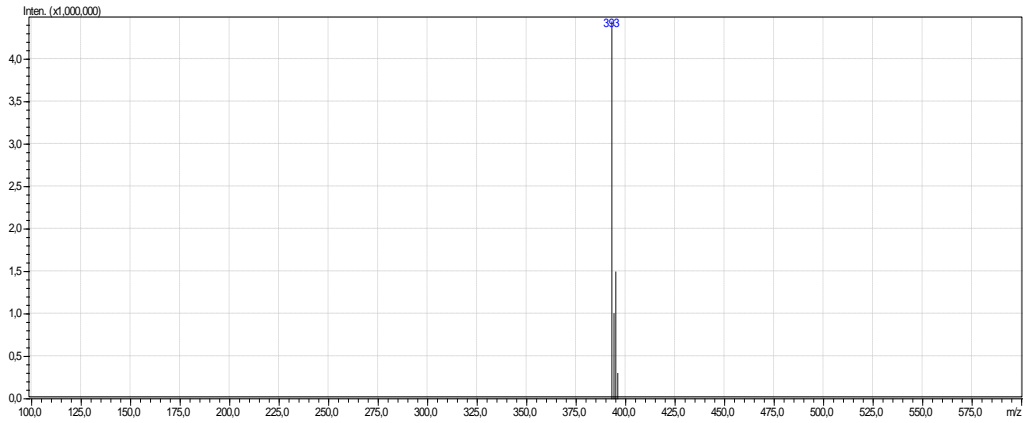
Şekil 193. Bileşik C33'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 194. Bileşik C33'e Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO34
Sample ID :
Data Filename : AYO34_029.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-40
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

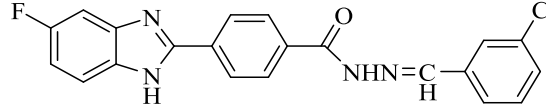


[MS Spectrum]

of Peaks 4
Raw Spectrum [5,853->5,887],(scan:[347->349])
Background [5,853->6,158],(scan:[347->365])
Base Peak m/z 393,05 (Inten : 4.442.239)
m/z Absolute Intensity Relative Intensity
393,05 4442239 100,00
394,10 1004902 22,62
395,00 1494541 33,64
396,05 299933 6,75
Event 1

Şekil 195. Bileşik C33'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-klorobenziliden)benzohidrazit (C34)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 246.6 °C. Verim: % 82.

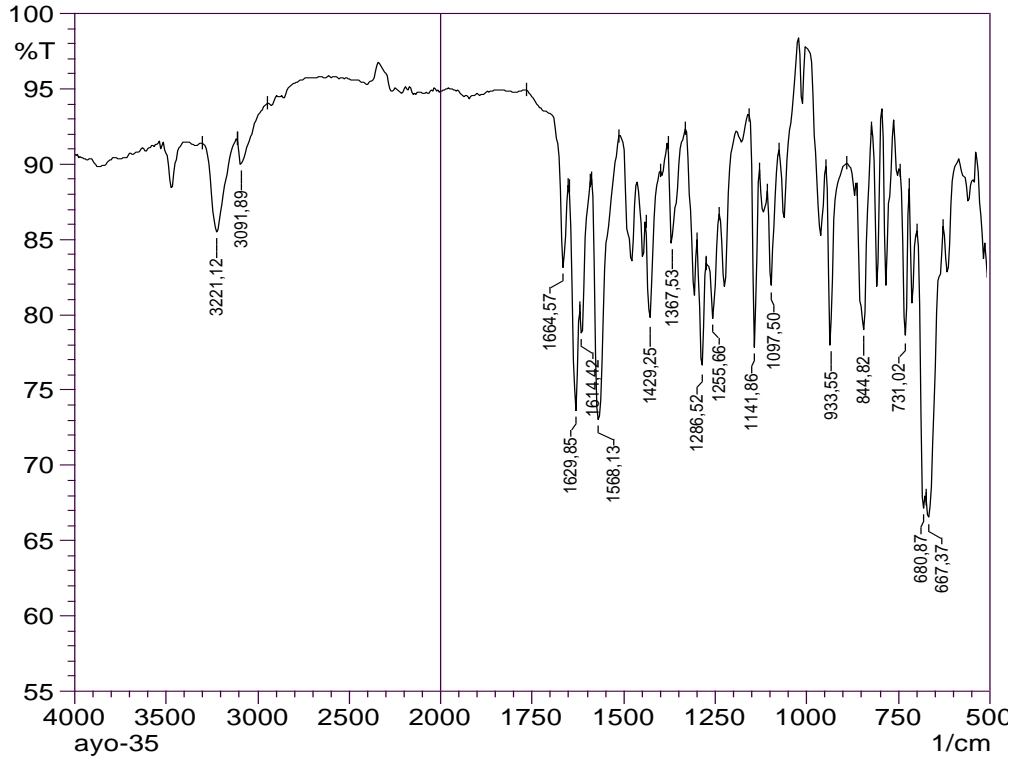
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3221 (N-H gerilim bandı), 1664 (Amid C=O gerilim bandı), 1629-1429 (C=C ve C=N gerilim bandları), 844 (1,4-Disübütüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.10 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.51-7.71 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.81(1H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.11 (2H, d, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (2H, d, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.47 (1H, s, N-CH), 12.11 (1H, s, NH-CO), 13.22 (1H, s, Benzimidazol-NH).

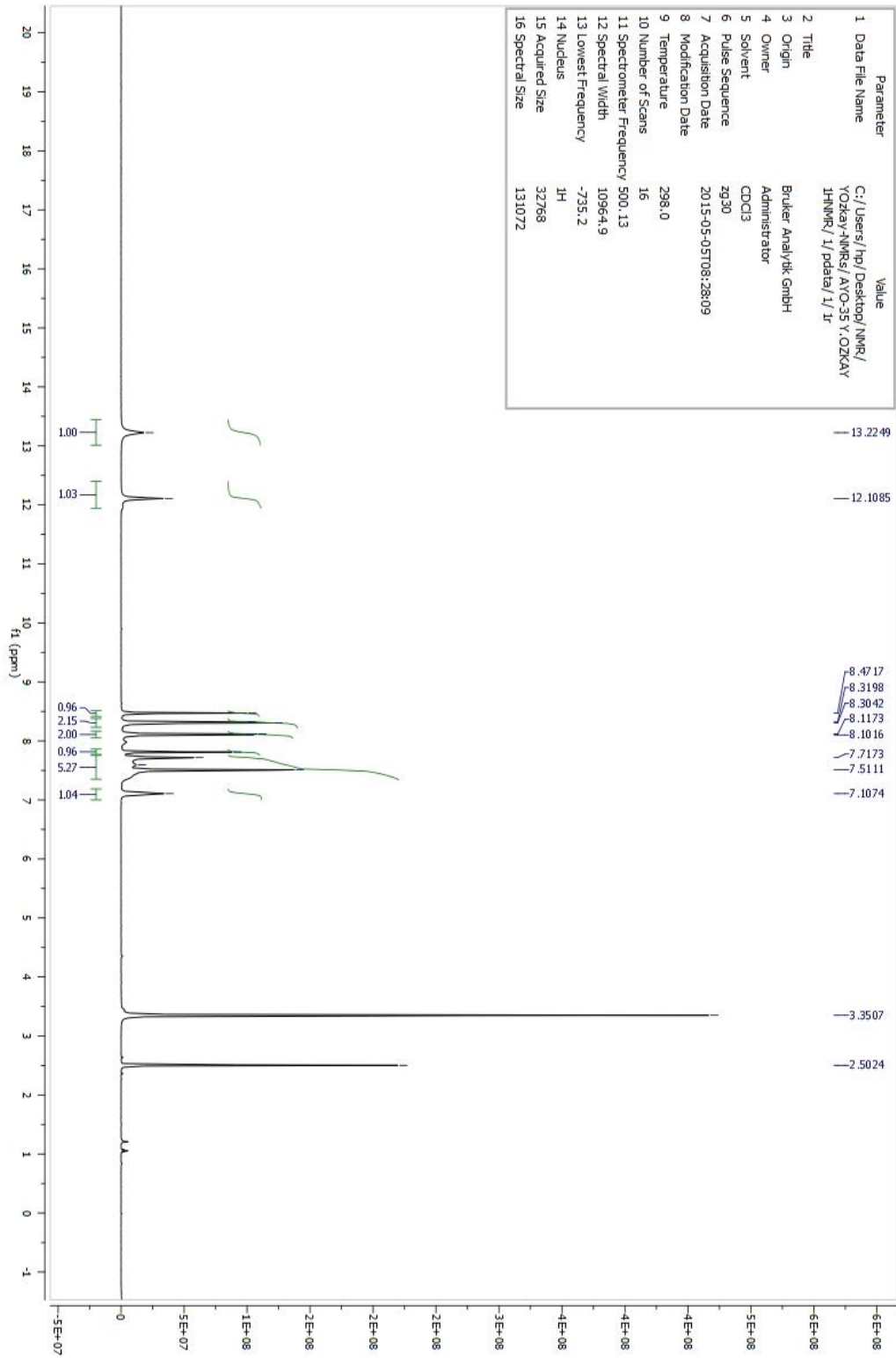
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 110.69, 111.40, 120.54, 123.41, 126.34, 126.81, 126.85, 128.88, 130.26, 131.24, 133.30, 134.16, 134.57, 137.02, 146.81, 151.88, 163.09.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClFN}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 64.21; H, 3.59; N, 14.26. Bulunan (%):C, 64.42; H, 3.60; N, 14.31.

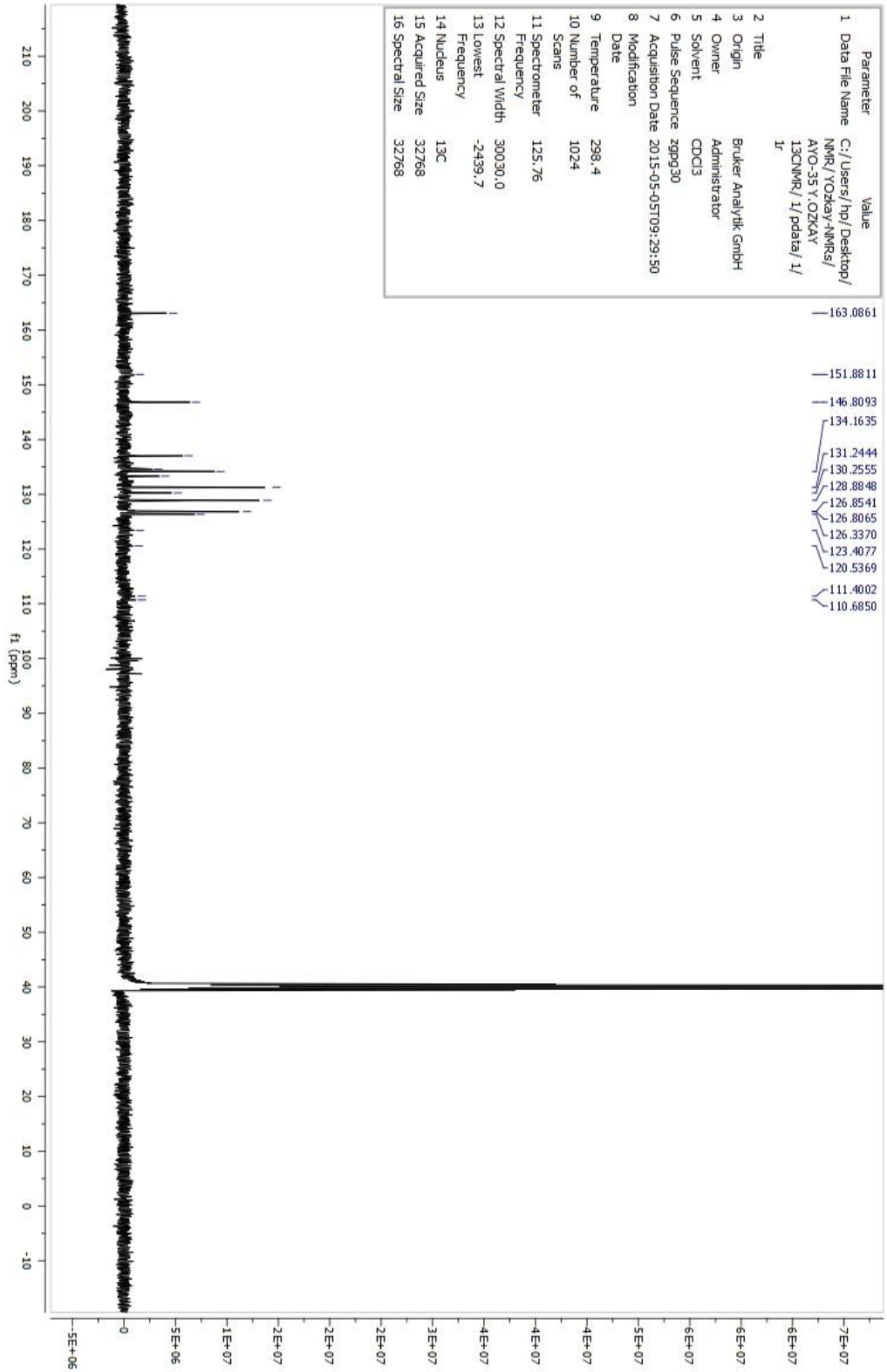
MASS (ES) m/z : 393.05 [% 100, $M+1$], 394.10 [% 23.11, $M+2$], 395.05 [% 34.32, $M+3$], 396.10 [% 5.79, $M+4$].



Şekil 196. Bileşik C34'e Ait IR Spektrumu



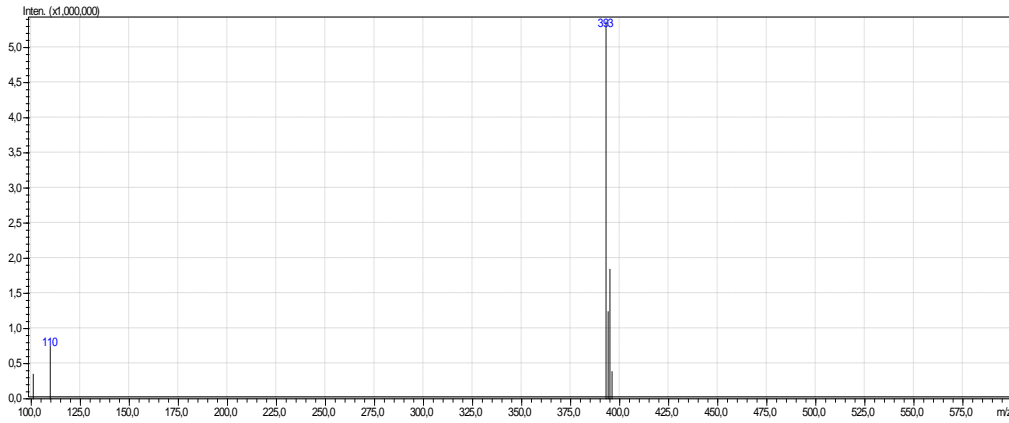
Şekil 197. Bileşik C34'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 198. Bileşik C34'e Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO35
Sample ID :
Data Filename : AYO35_030.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-41
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

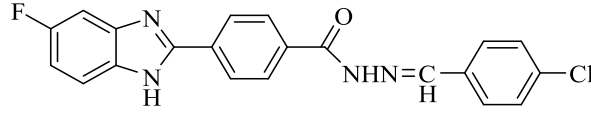


[MS Spectrum]

of Peaks 6
Raw Spectrum [5,819->5,887],(scan:[345->349])
Background [5,853->6,293],(scan:[347->373])
Base Peak m/z 393,05 (Inten : 5.367.380)
m/z Absolute Intensity Relative Intensity
101,00 350688 6,53
109,65 744607 13,87
393,05 5367380 100,00
394,10 1240499 23,11
395,05 1842349 34,32
396,10 386956 7,21
Event 1

Şekil 199. Bileşik C34'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-klorobenziliden)benzohidrazit (C35)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 300.6 °C. Verim: % 73.

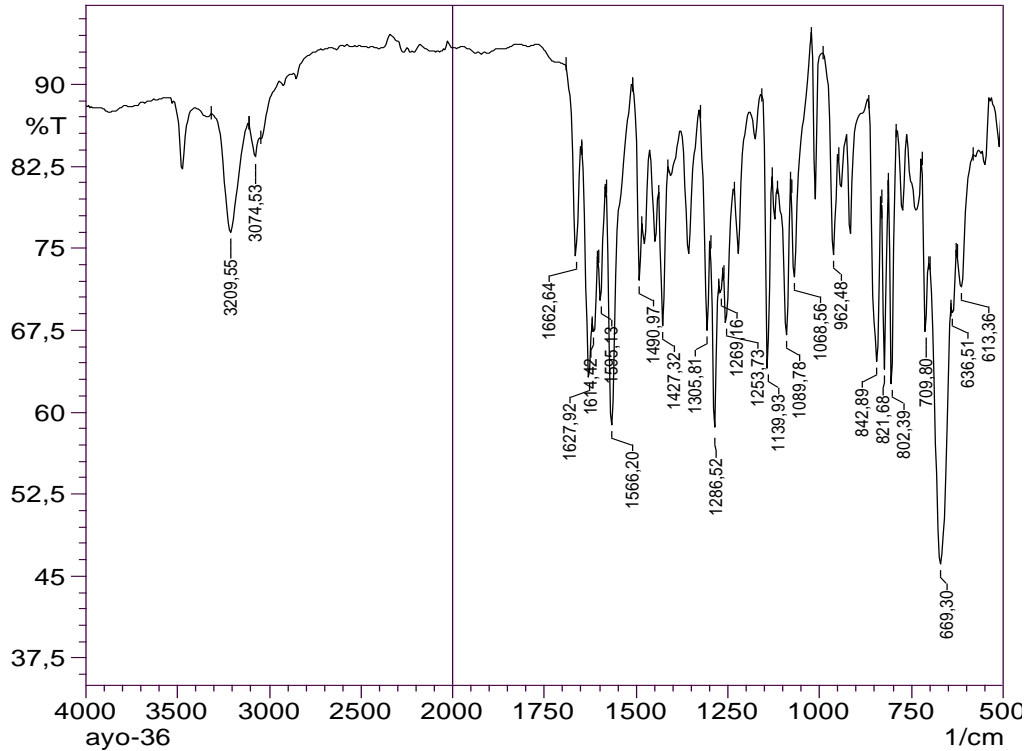
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3209 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1427 (C=C ve C=N gerilim bandları), 842 (1,4-Disübütüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.11 (1H, t, $J=9.0$ Hz C₆H₃-H), 7.48 (1H, s, C₆H₃-H), 7.55 (1H, d, $J=7.85$ Hz, C₆H₄-H), 7.64 (1H, s, C₆H₃-H), 7.79 (1H, d, $J=7.85$ Hz, C₆H₄-H), 8.11 (2H, d, $J=7.80$ Hz, C₆H₄-H), 8.31 (2H, d, $J=7.80$ Hz, C₆H₄-H), 8.49 (1H, s, N-CH), 12.05 (1H, s, NH-CO), 13.24 (1H, s, Benzimidazol-NH).

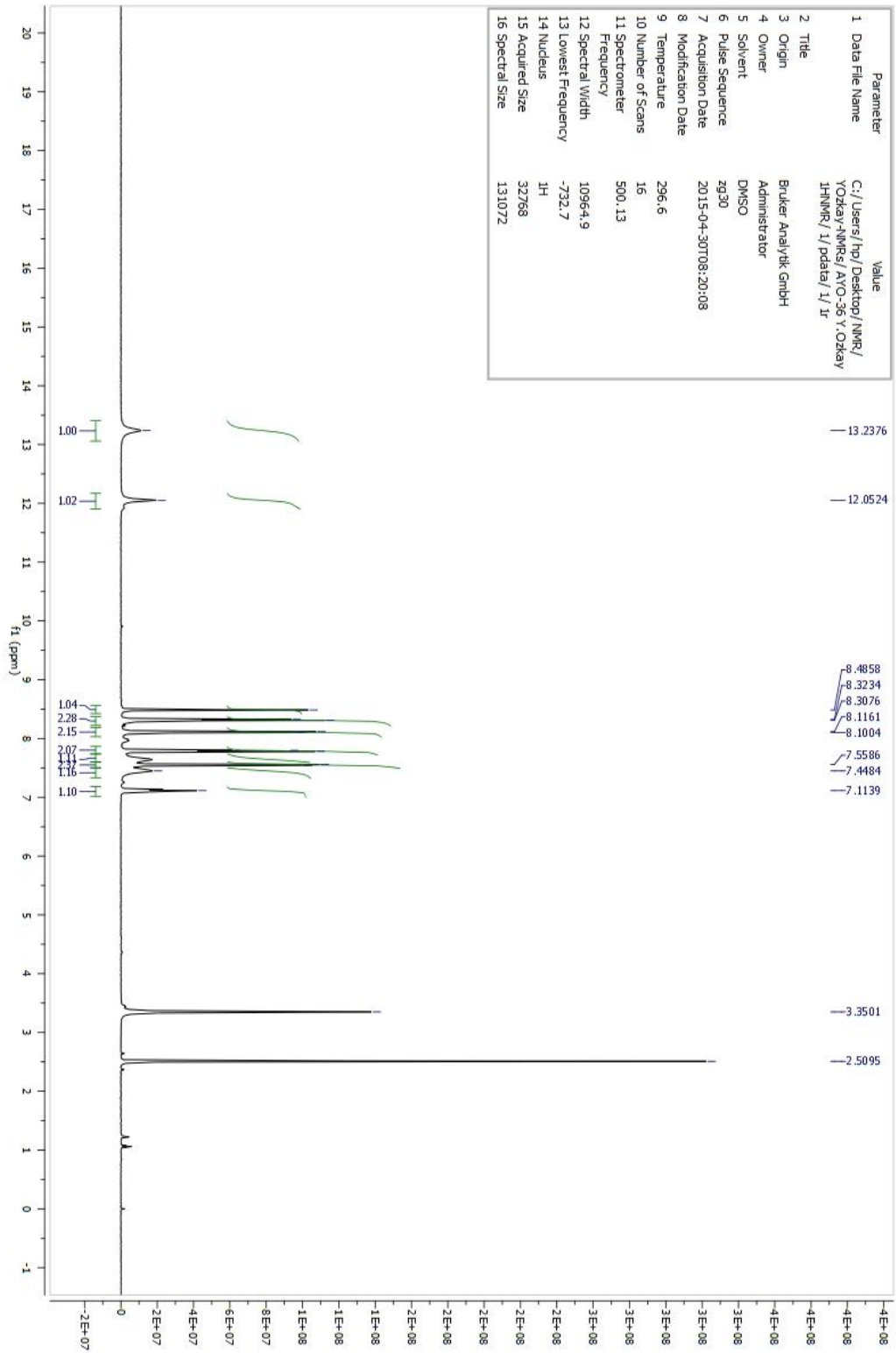
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 112.65, 113.12, 118.38, 118.68, 119.94, 124.43, 126.85, 128.85, 129.25, 129.45, 133.25, 133.72, 134.65, 135.07, 147.17, 162.97.

Elemental analiz: C₂₁H₁₄ClFN₄O, Hesaplanan (%):C, 64.21; H, 3.59; N, 14.26. Bulunan (%):C, 64.17; H, 3.58; N, 14.22.

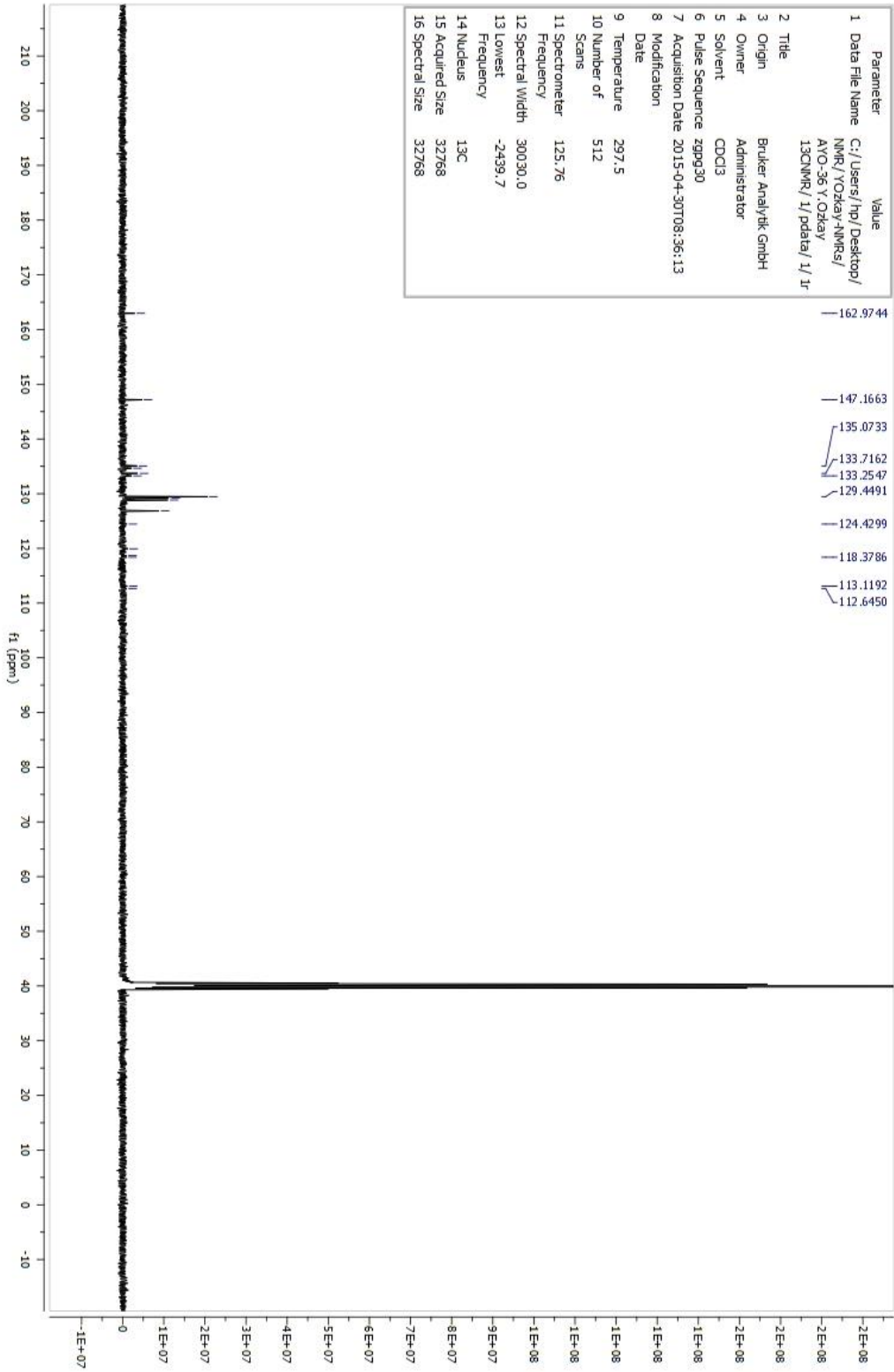
MASS (ES) m/z: 393.05 [% 100, M+1], 394.05 [% 24.84, M+2], 395.05 [% 35.00, M+3], 396.10 [% 7.21, M+4].



Şekil 200. Bileşik C35'e Ait IR Spektrumu



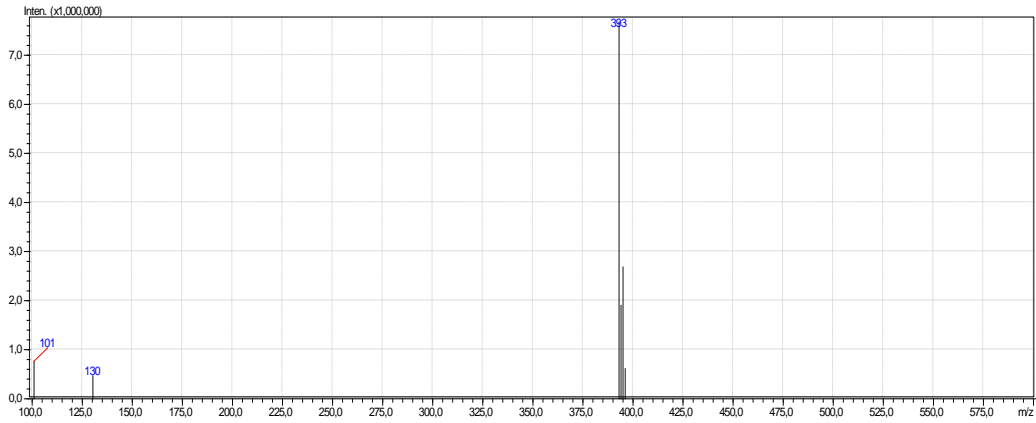
Şekil 201. Bileşik C35'e Ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 202. Bileşik C35'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO36
Sample ID :
Data Filename : AYO36_031.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-42
Injection : 1 uL Sample Type : Unknown
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 18:03:43 Acquired by : System Administrator
Date Processed : 30.05.2015 18:13:45 Processed by : System Administrator

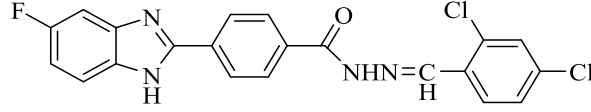


[MS Spectrum]

of Peaks 6
Raw Spectrum [5,785->5,819],(scan:[343->345])
Background [5,819->6,124],(scan:[345->363])
Base Peak m/z 393,05 (Inten : 7.684.386)
m/z Absolute Intensity Relative Intensity
100,90 766841 9,98
130,30 473504 6,16
393,05 7684386 100,00
394,05 1908802 24,84
395,05 2689679 35,00
396,10 618151 8,04
Event 1

Şekil 203. Bileşik C35'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-diklorobenziliden)benzohidrazit (C36)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 257.3 °C. Verim: % 76.

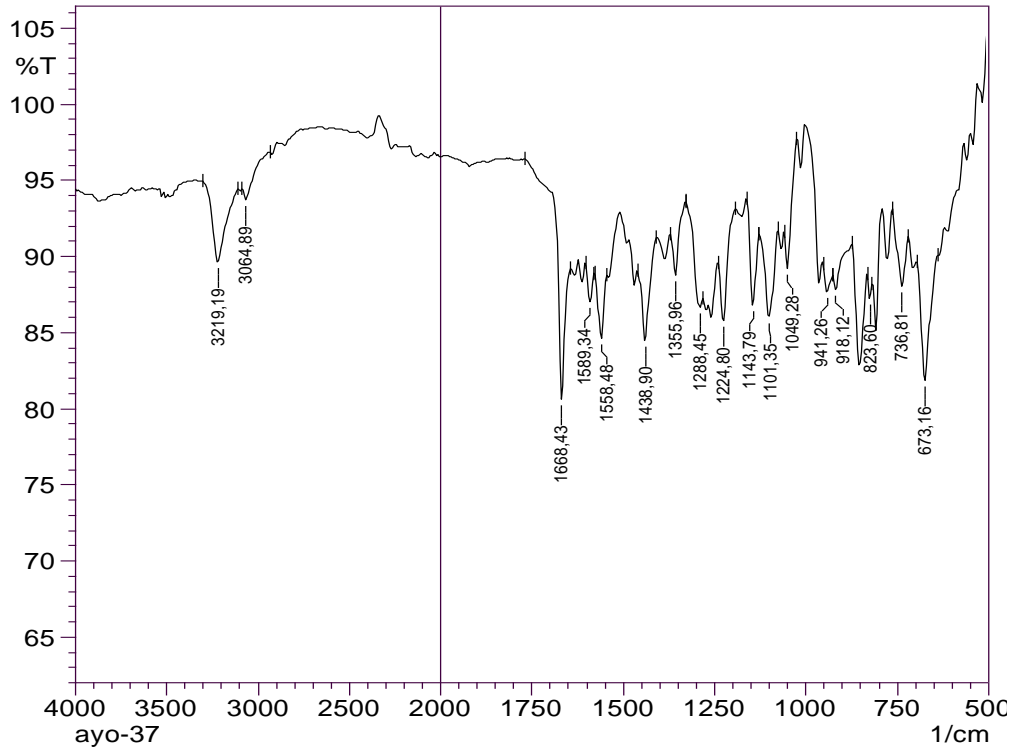
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3219 (N-H gerilim bandı), 1668 (Amid C=O gerilim bandı), 1589-1438 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.11 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.46-7.74 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.05 (1H, d, $J=8.45$ Hz $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.12 (2H, d, $J=7.95$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (2H, d, $J=7.95$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.85 (1H, s, N-CH), 12.24 (1H, s, NH-CO), 13.23 (1H, s, Benzimidazol-NH).

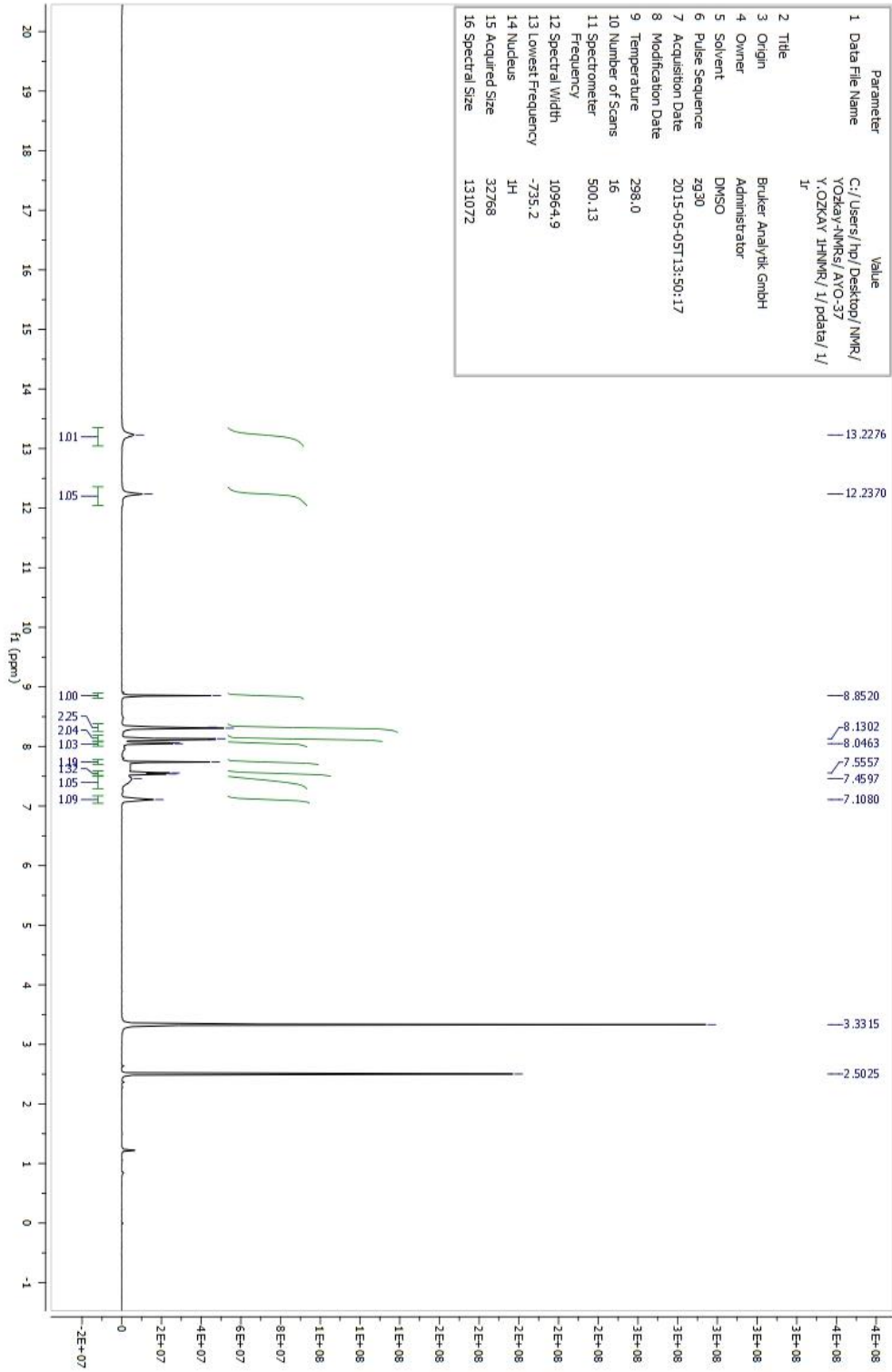
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 112.95, 117.80, 118.50, 121.83, 123.28, 125.98, 126.88, 128.55, 128.89, 129.89, 131.15, 132.39, 133.40, 134.39, 135.65, 139.12, 143.33, 154.37, 162.97

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 59.03; H, 3.07; N, 13.11. Bulunan (%):C, 58.83; H, 3.06; N, 13.14.

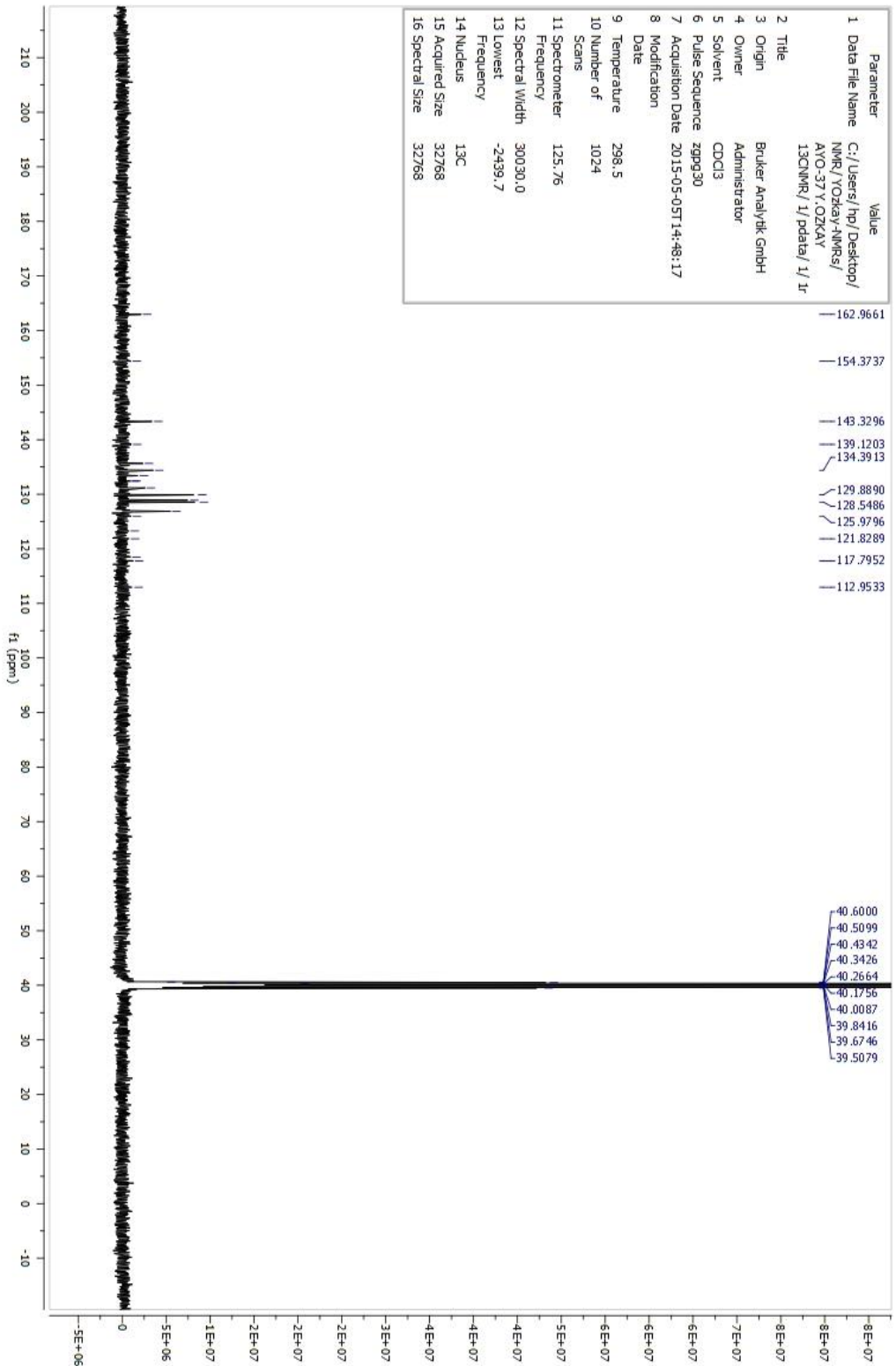
MASS (ES) m/z: 427.05 [% 100, M+1], 429.05 [% 21.02, M+3], 430.05 [% 16.10, M+4], 431.10 [% 11.83, M+5].



Şekil 204. Bileşik C36'ya Ait IR Spektrumu

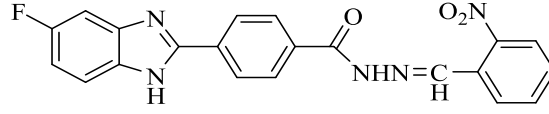


Şekil 205. Bileşik C36'ya Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 206. Bileşik C36'ya Ait ¹³C-NMR Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-nitrobenziliden)benzohidrazit (C37)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 285.7 °C. Verim: % 72.

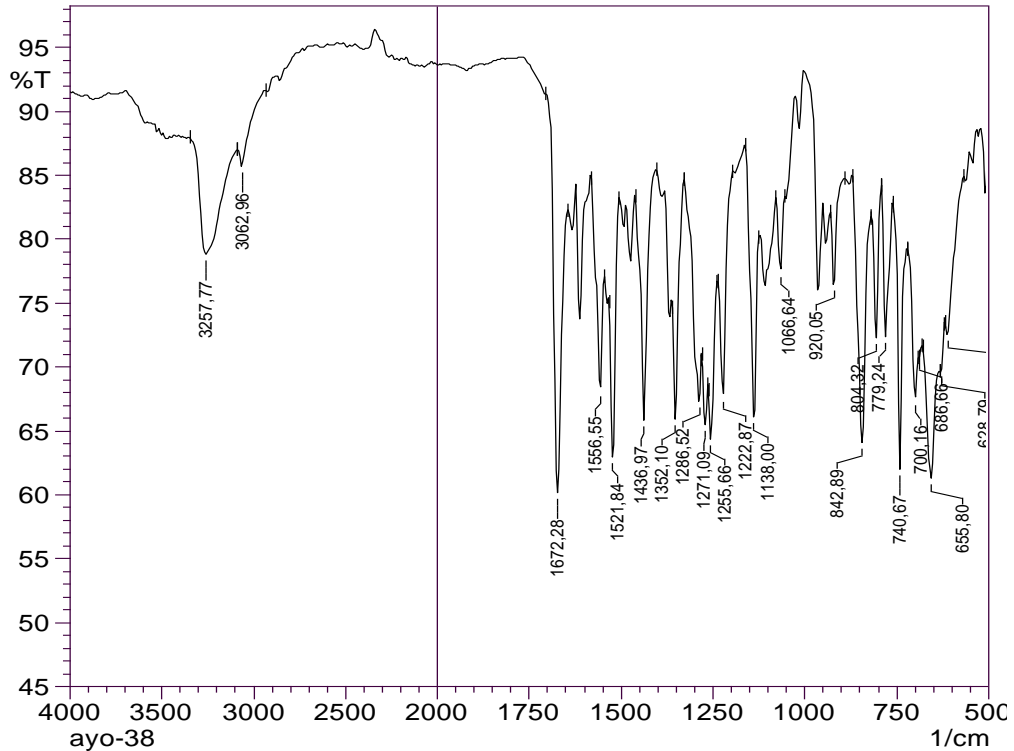
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3257 (N-H gerilim bandı), 1672 (Amid C=O gerilim bandı), 1556-1436 (C=C ve C=N gerilim bandları), 842 (1,4-Disübütüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.11 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.58-7.38 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.70 (1H, t, $J=7.55$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.84 (1H, t, $J=4.5$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.14 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.92 (1H, s, N-CH), 12.34 (1H, s, NH-CO), 13.25 (1H, s, Benzimidazol-NH).

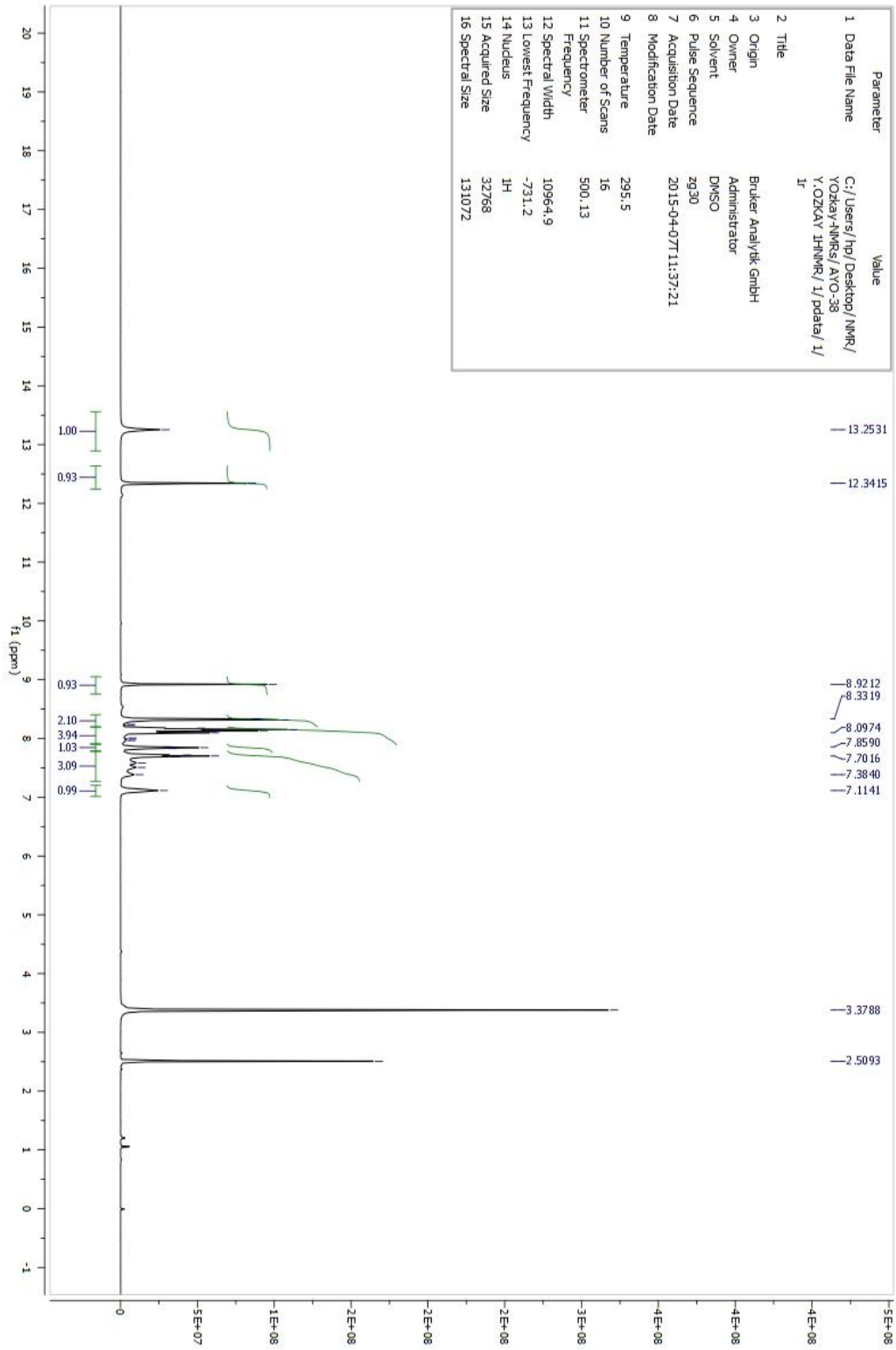
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 112.75, 112.89, 119.56, 120.63, 125.17, 126.85, 126.93, 128.45, 128.96, 129.17, 131.22, 133.42, 134.23, 135.74, 143.70, 143.77, 148.74, 148.81, 150.76, 151.30, 156.82, 163.13.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_3$, Hesaplanan (%):C, 62.53; H, 3.50; N, 17.36. Bulunan (%):C, 62.37; H, 3.49; N, 17.39.

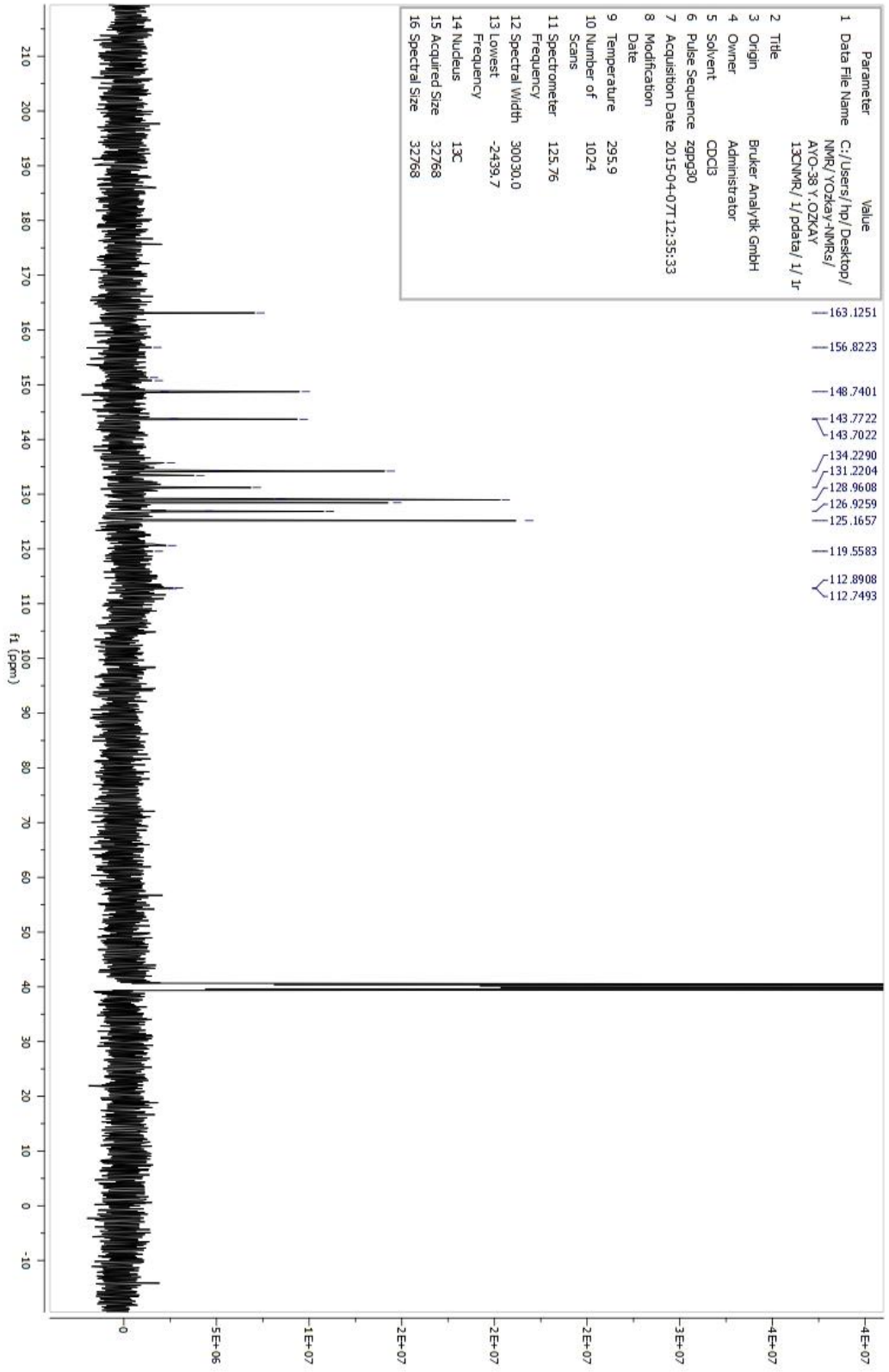
MASS (ES) m/z : 404.05 [% 100, $\text{M}+1$], 405.05 [% 21.88, $\text{M}+2$].



Şekil 208. Bileşik C37'ye Ait IR Spektrumu

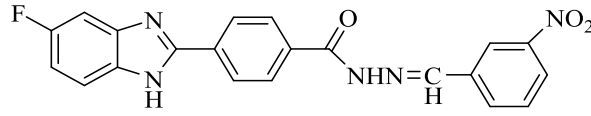


Şekil 209. Bileşik C37'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 210. Bileşik C37'ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-nitrobenziliden)benzohidrazit (C38)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 323.4 °C. Verim: % 65.

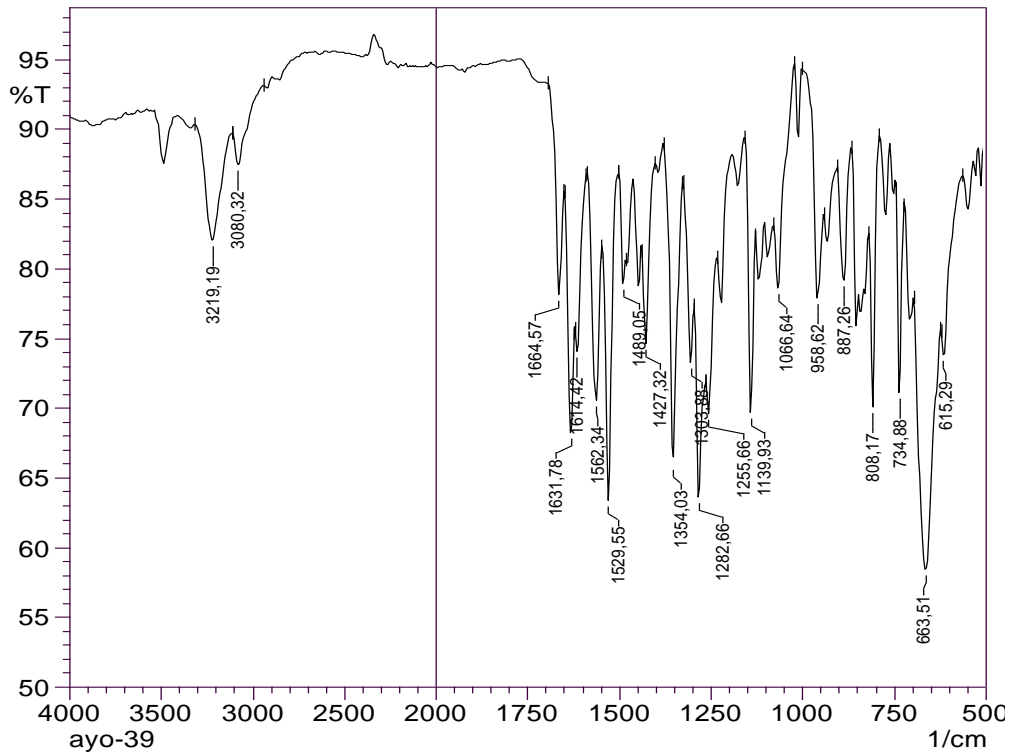
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3219 (N-H gerilim bandı), 1664 (Amid C=O gerilim bandı), 1631-1427 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.09 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.42-7.62 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.74 (1H, t, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.11 (2H, d, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.15 (1H, d, $J=7.60$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.23 (1H, d, $J=7.40$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.30 (2H, d, $J=8.25$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.54 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.57 (1H, s, N-CH), 12.20 (1H, s, NH-CO), 13.21 (1H, s, Benzimidazol-NH).

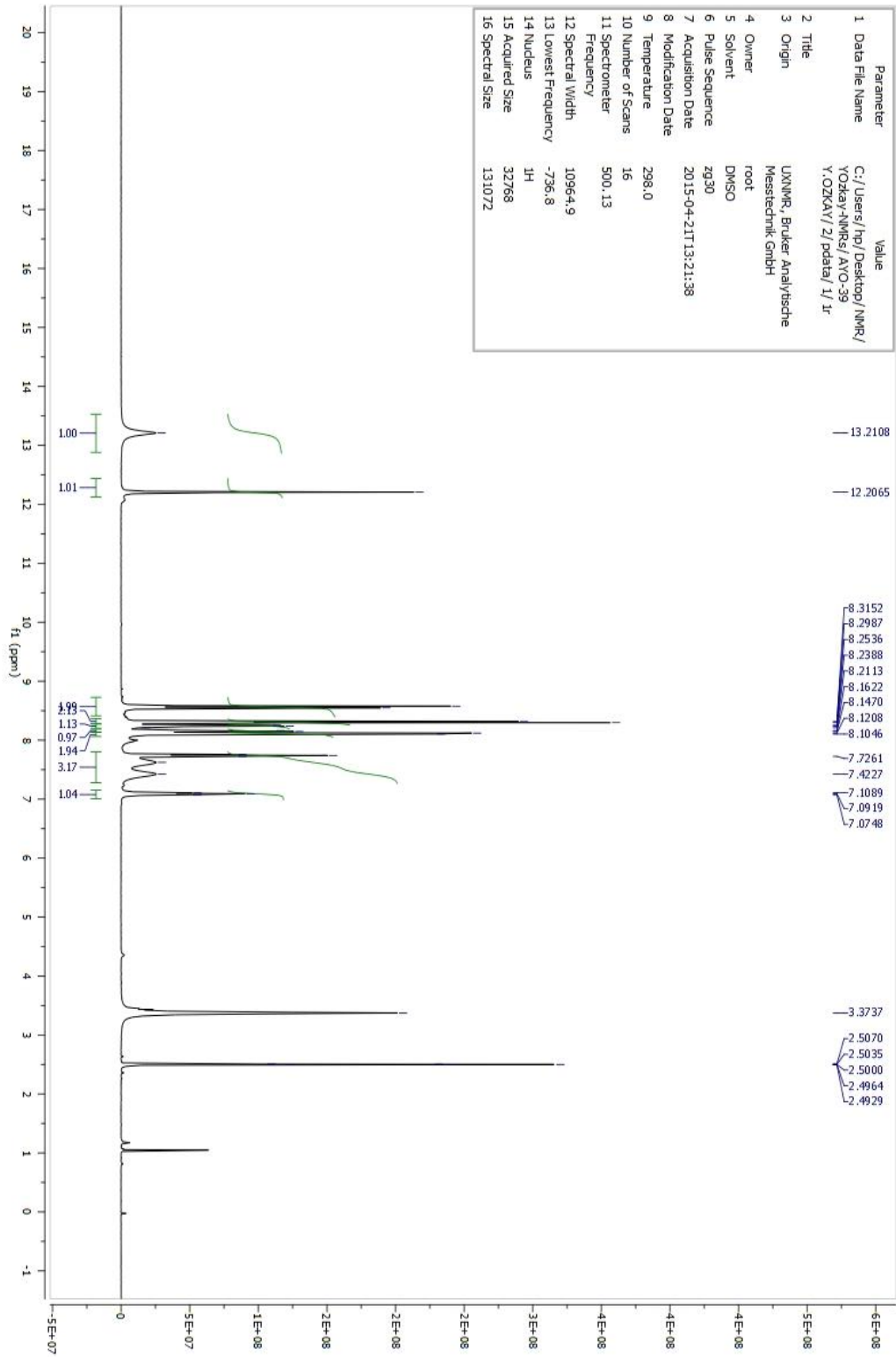
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 120.92, 124.26, 126.38, 126.47, 128.43, 128.56, 130.43, 132.89, 133.40, 133.93, 136.14, 145.55, 148.21, 162.70.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_3$, Hesaplanan (%):C, 62.53; H, 3.50; N, 17.36. Bulunan (%):C, 62.63; H, 3.51; N, 17.41.

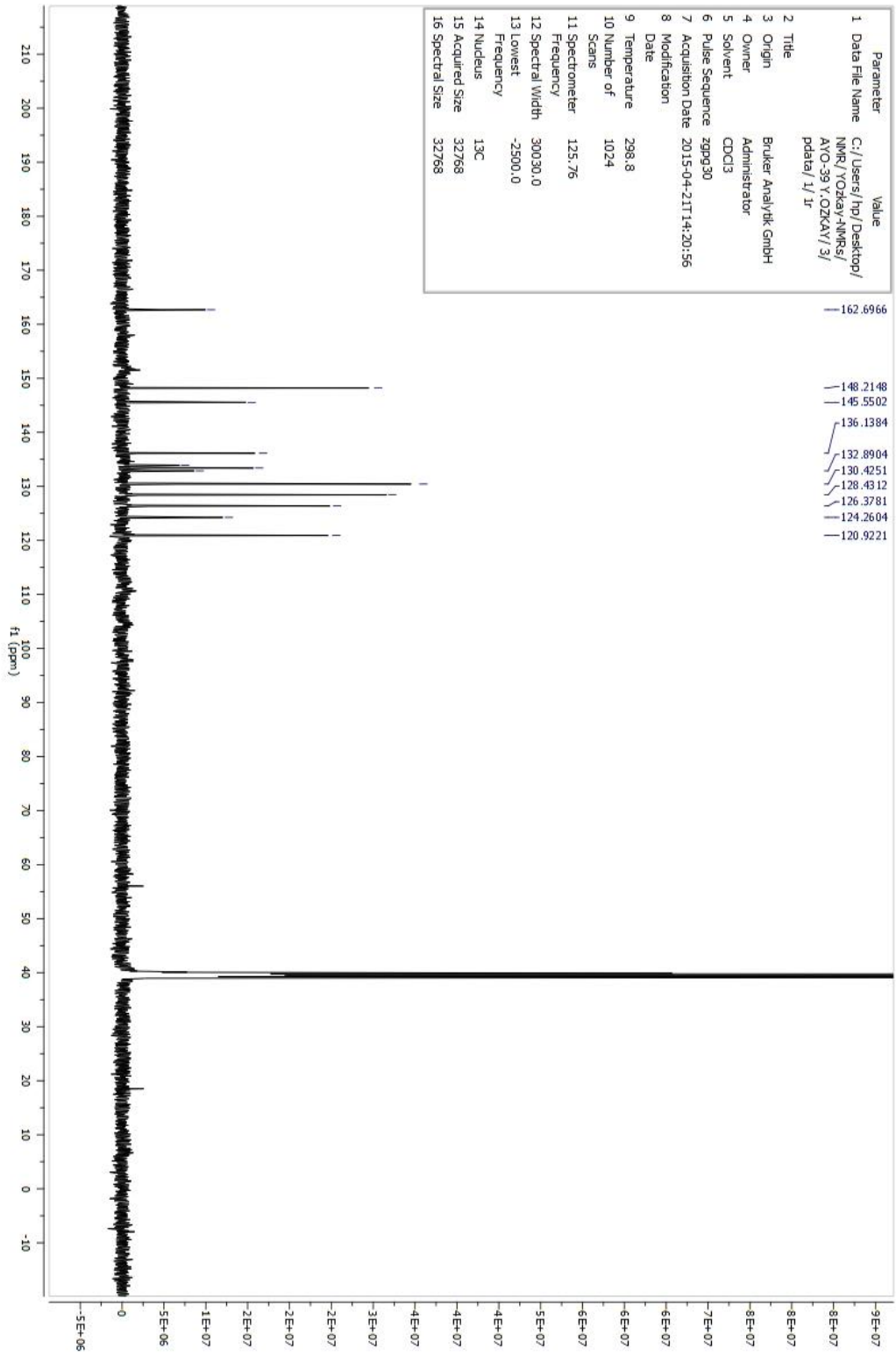
MASS (ES) m/z : 404.05 [% 100, $M+1$], 405.10 [% 29.42, $M+2$].



Şekil 212. Bileşik C38'e Ait IR Spektrumu



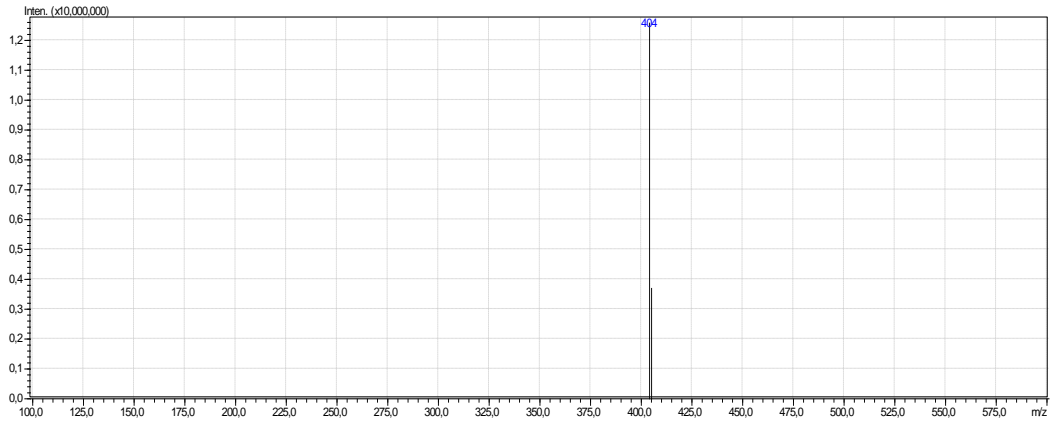
Şekil 213. Bileşik C38'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 214. Bileşik C38'e Ait ^{13}C -NMR Spektrogramı

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO39
Sample ID :
Data Filename : AYO39_033.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-44
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 18:24:44
Date Processed : 30.05.2015 18:34:46
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

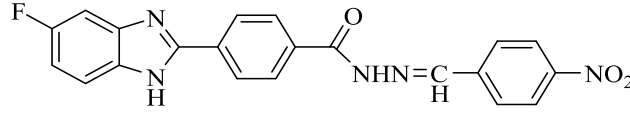
of Peaks 2
Raw Spectrum [4,838->4,906],(scan:[287->291])
Background [4,872->5,684],(scan:[289->337])
Base Peak m/z 404,05 (Inten : 12.580.273)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
404,05	12580273	100,00
405,10	3701308	29,42

Event 1

Şekil 215. Bileşik C38'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-nitrobenziliden)benzohidrazit (C39)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 304.4 °C. Verim: % 67.

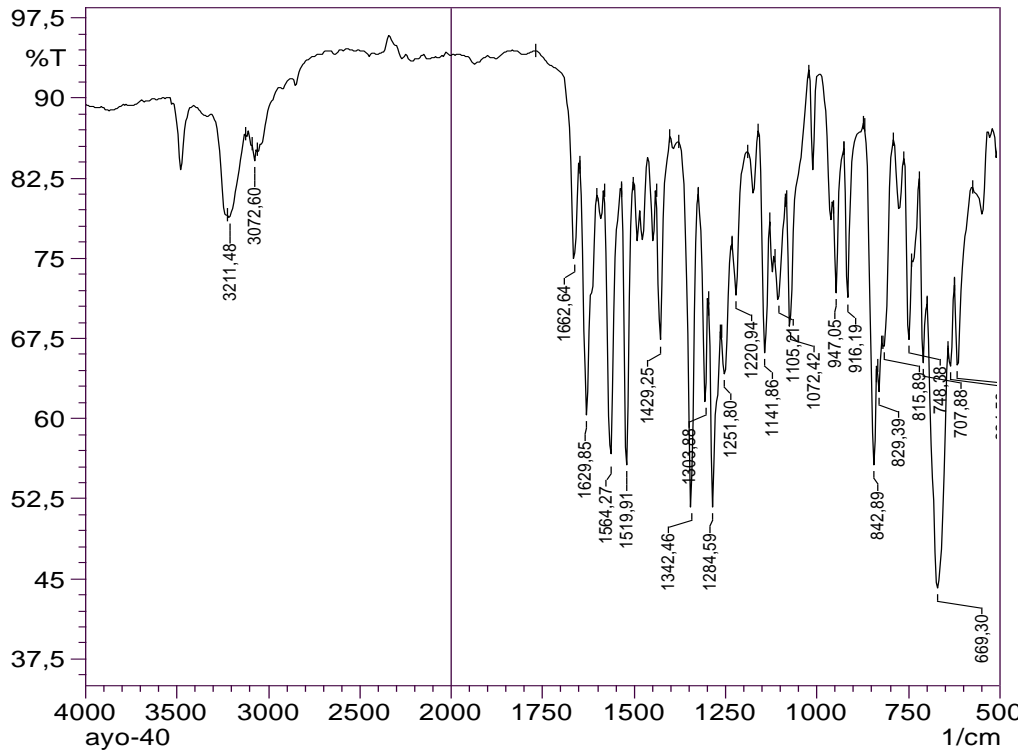
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3211 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1629-1429 (C=C ve C=N gerilim bandları), 842 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.10 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.38-7.69 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.01 (2H, d, $J=8.05$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.12 (2H, d, $J=7.70$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (4H, d, $J=7.85$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.58 (1H, s, N-CH), 12.26 (1H, s, NH-CO), 13.22 (1H, s, Benzimidazol-NH).

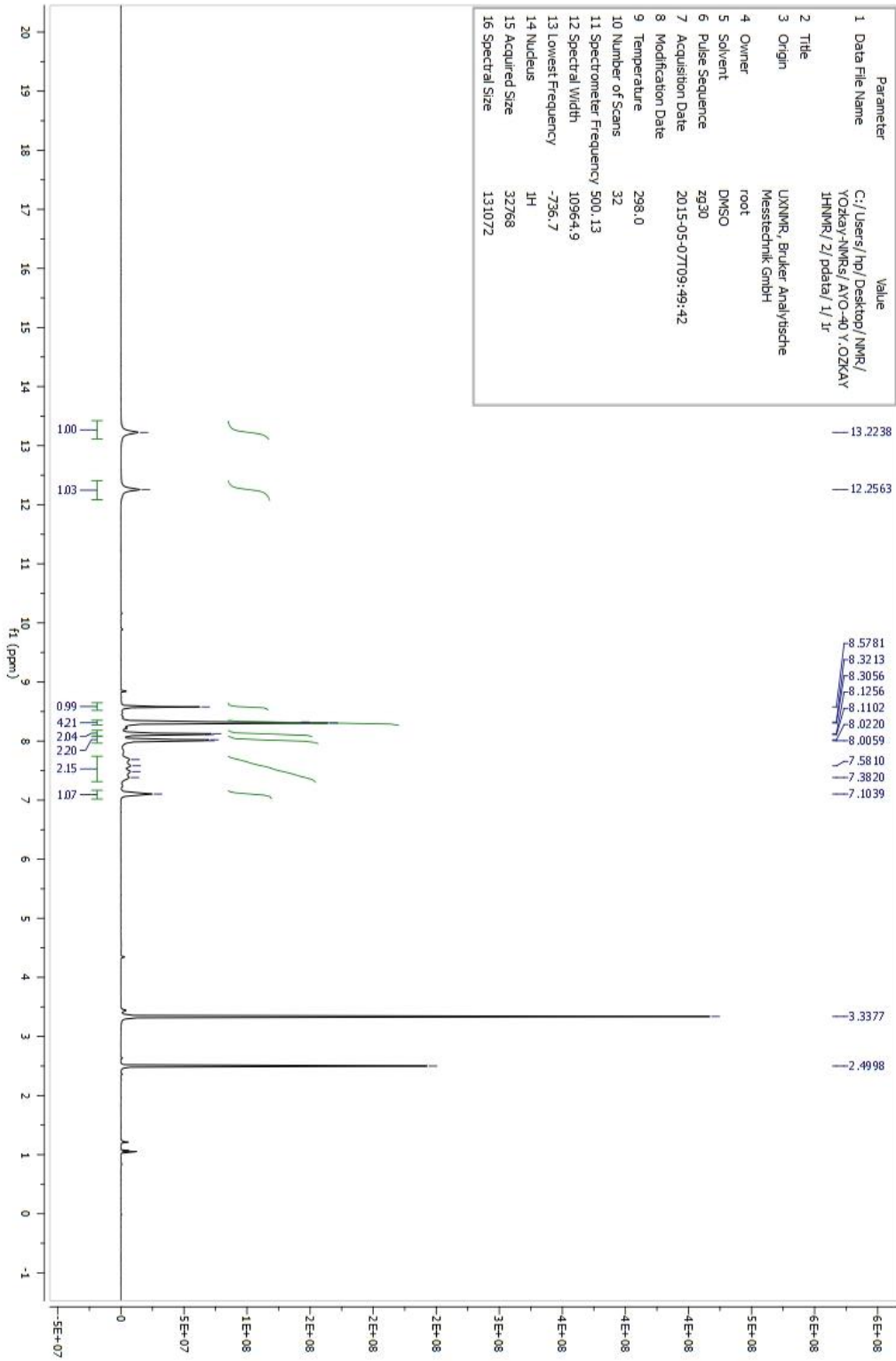
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 111.60, 112.88, 116.37, 124.56, 126.89, 128.27, 128.87, 130.04, 131.10, 133.41, 133.44, 134.36, 134.38, 141.06, 141.25, 144.71, 145.99, 148.38, 163.21

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_3$, Hesaplanan (%):C, 62.53; H, 3.50; N, 17.36. Bulunan (%):C, 62.58; H, 3.51; N, 17.41.

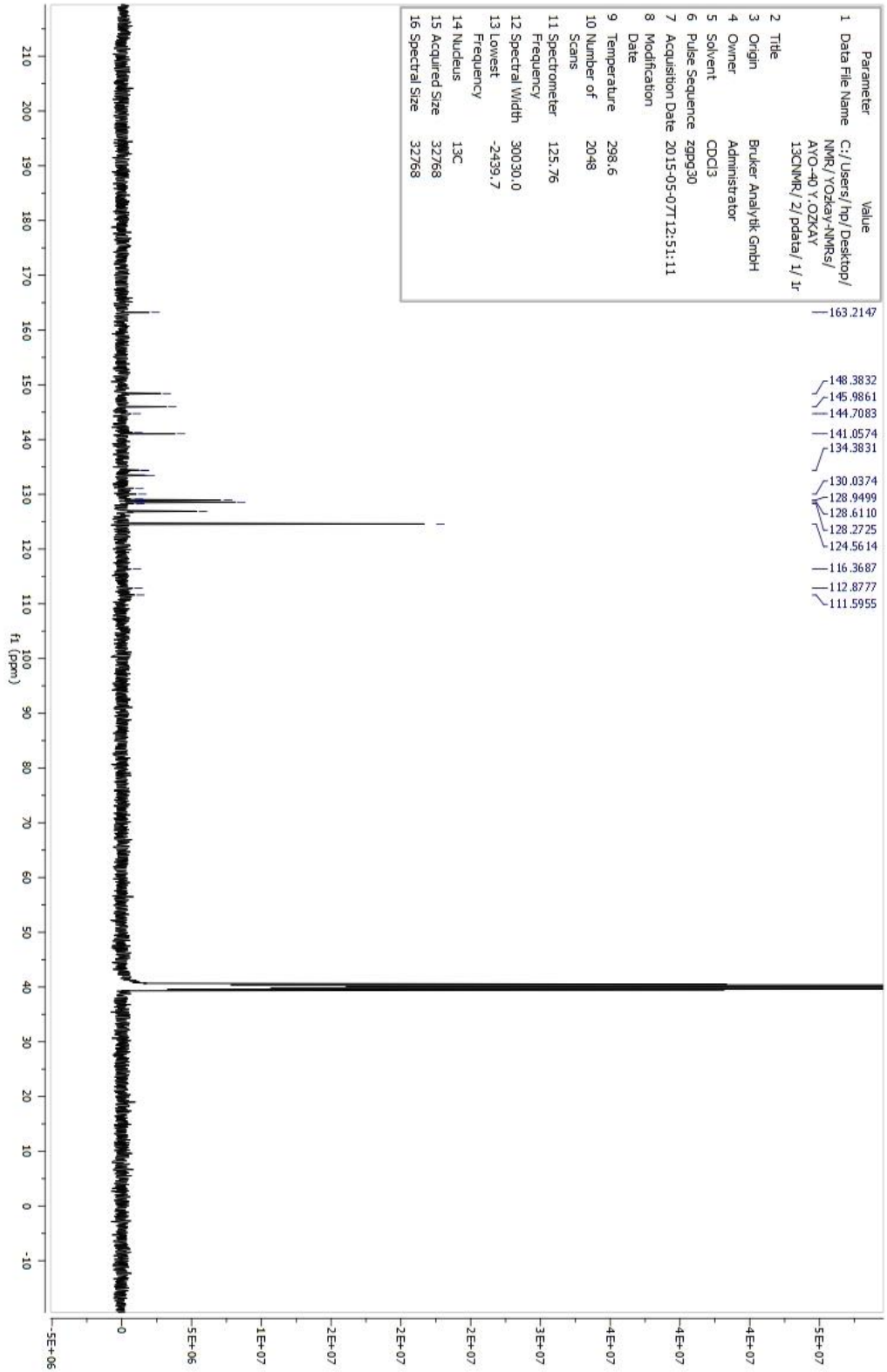
MASS (ES) m/z : 404 [% 100, $\text{M}+1$], 405.10 [% 22.88, $\text{M}+2$].



Şekil 216. Bileşik C39'a Ait IR Spektrumu



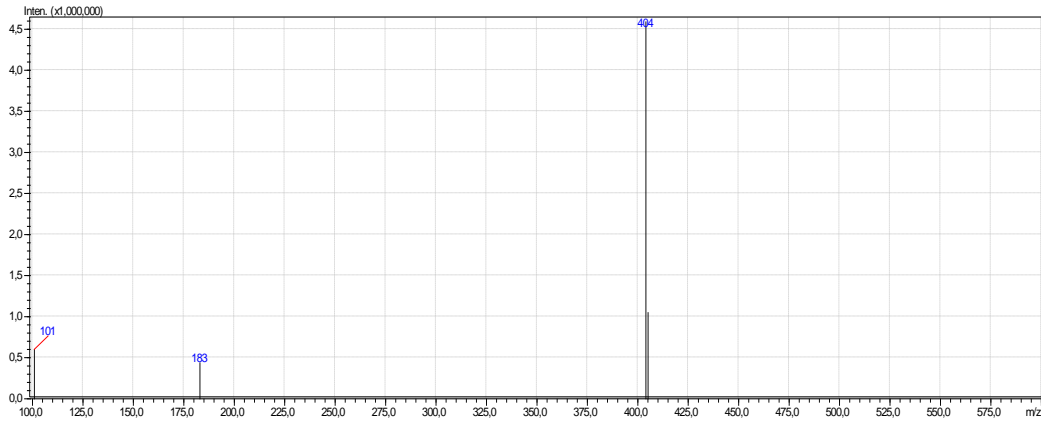
Şekil 217. Bileşik C39'a Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 218. Bileşik C39'a Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO40
Sample ID :
Data Filename : AYO40_034.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-45
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 18:35:14
Date Processed : 30.05.2015 18:45:16
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

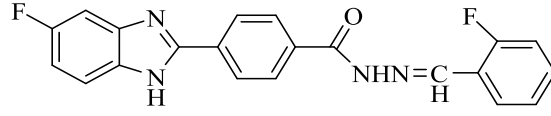


[MS Spectrum]

of Peaks 4
Raw Spectrum [4,906->4,940],(scan:[291->293])
Background [4,940->5,075],(scan:[293->301])
Base Peak m/z 404,00 (Inten : 4.591.625)
m/z Absolute Intensity Relative Intensity
100,95 602394 13,12
182,95 439969 9,58
404,00 4591625 100,00
405,10 1050468 22,88
Event 1

Şekil 219. Bileşik C39'a Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-florobenziliden)benzohidrazit (C40)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 249.8 °C. Verim: % 74.

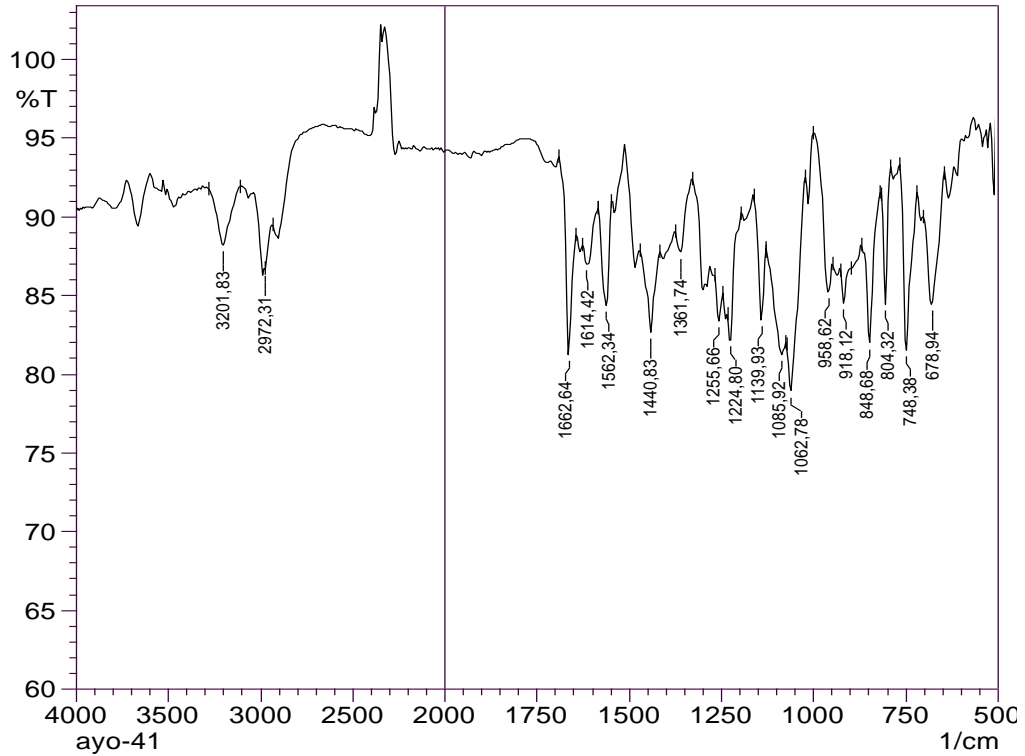
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3201 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1614-1440 (C=C ve C=N gerilim bandları), 848 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.11 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.31-7.71 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.98 (1H, t, $J=7.20$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.12 (2H, d, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.74 (1H, s, N-CH), 12.10 (1H, s, NH-CO), 13.24 (1H, s, Benzimidazol-NH).

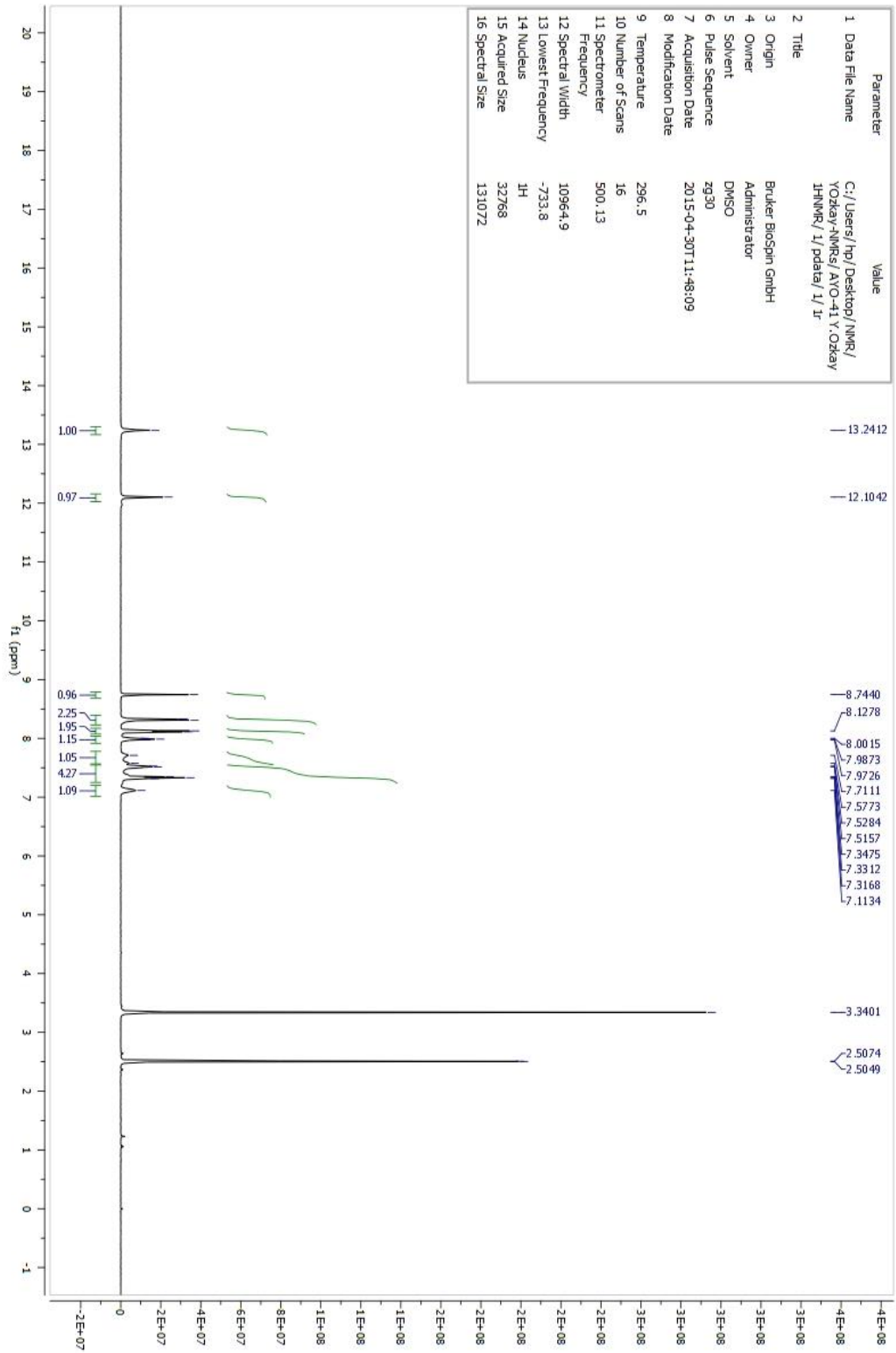
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 116.44, 116.60, 122.25, 122.33, 123.28, 125.46, 125.49, 126.83, 127.04, 128.87, 132.09, 132.61, 133.13, 134.27, 134.69, 139.71, 141.20, 141.23, 152.11, 162.88.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 67.02; H, 3.75; N, 14.89. Bulunan (%):C, 66.83; H, 3.74; N, 14.92.

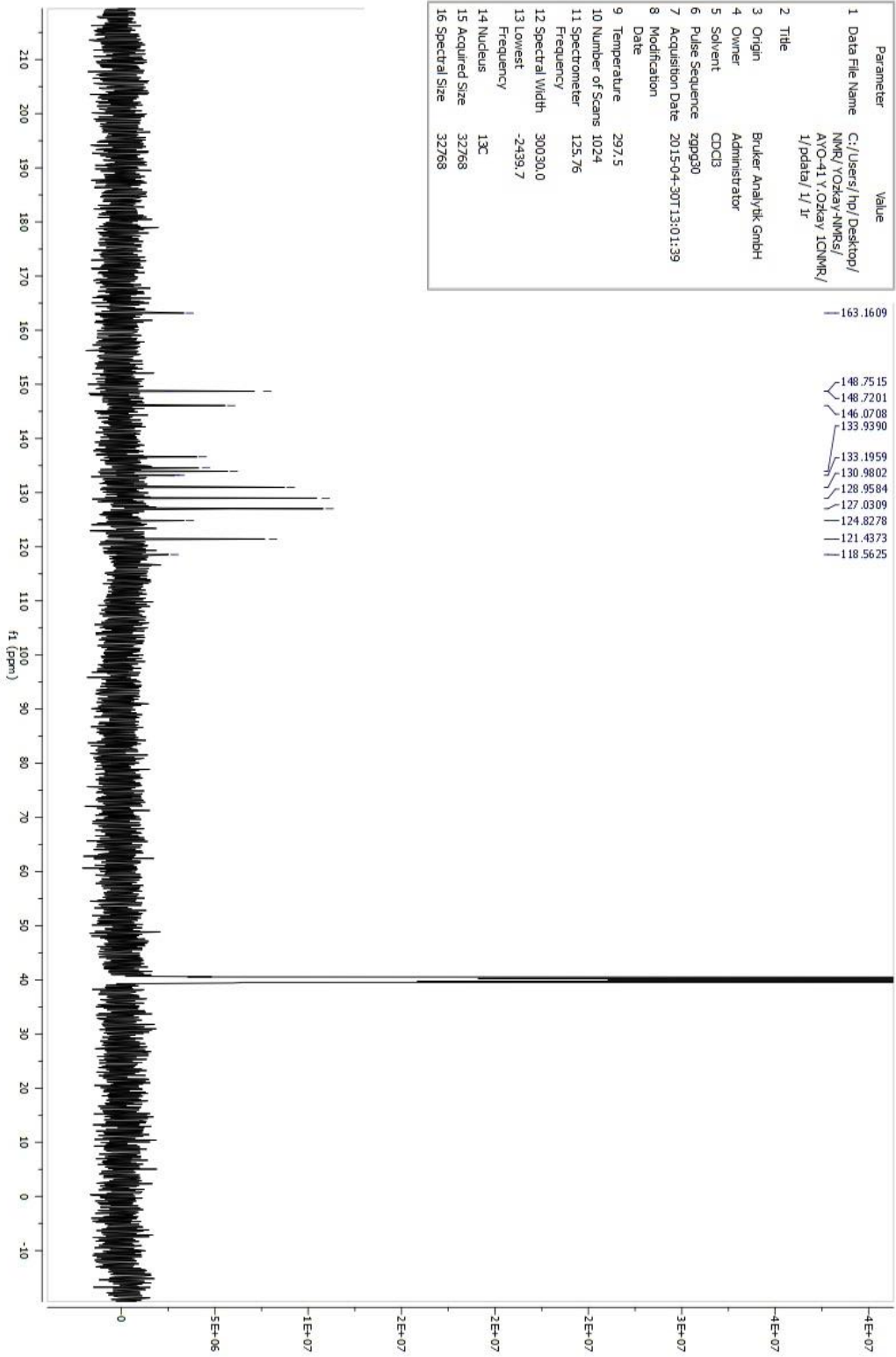
MASS (ES) m/z : 377.10 [% 100, $\text{M}+1$], 378.15 [% 30.23, $\text{M}+2$].



Şekil 220. Bileşik C40'a Ait IR Spektrumu



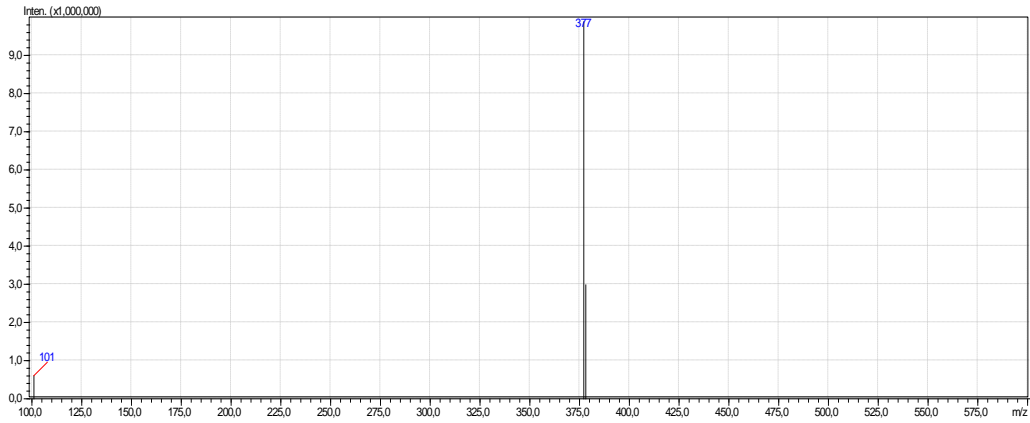
Şekil 221. Bileşik C40'a Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 222. Bileşik C40'a Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO41
Sample ID :
Data Filename : AYO41_035.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-46
Injection : 1 uL Sample Type : Unknown
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 18:45:44 Acquired by : System Administrator
Date Processed : 30.05.2015 18:55:46 Processed by : System Administrator

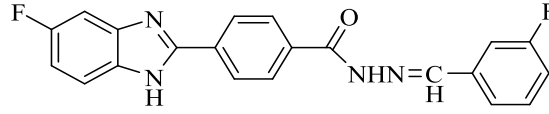


[MS Spectrum]

of Peaks 3
Raw Spectrum [4,804->4,872],(scan:[285->289])
Background [4,804->5,312],(scan:[285->315])
Base Peak m/z 377,10 (Inten : 9.883.447)
m/z Absolute Intensity Relative Intensity
101,00 608315 6,15
377,10 9883447 100,00
378,15 2988201 30,23
Event 1

Şekil 223. Bileşik C40'a Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-florobenziliden)benzohidrazit (C41)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 269.3 °C. Verim: % 77.

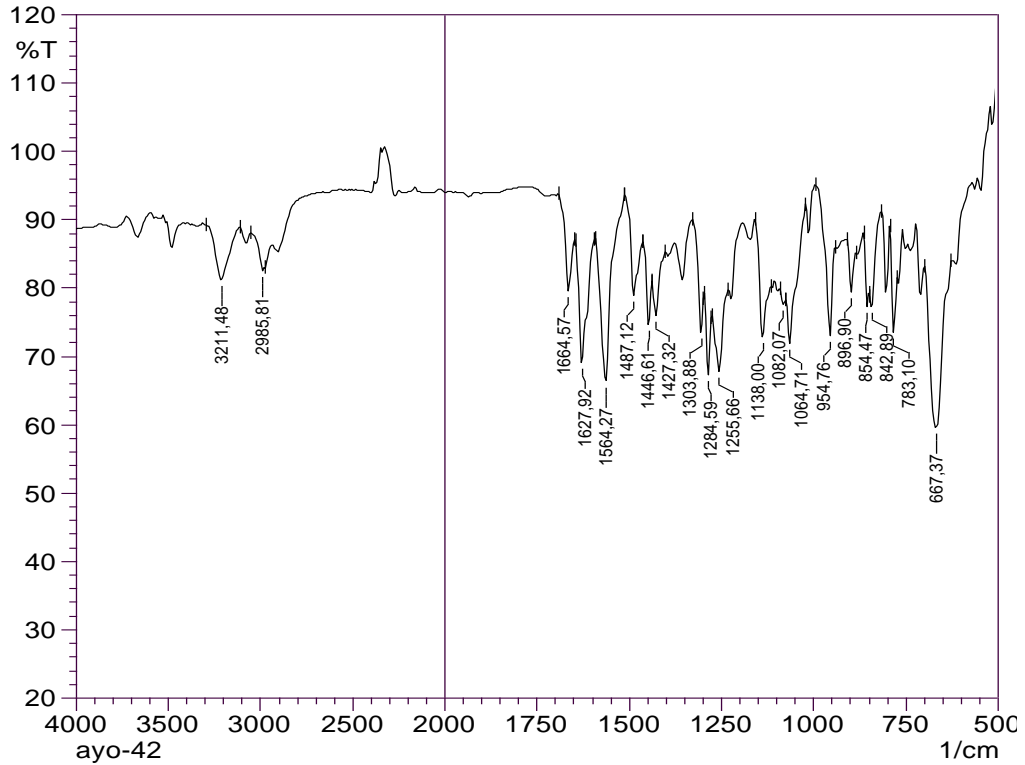
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3211 (N-H gerilim bandı), 1664 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1427 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.11 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.28-7.71 (6H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$, ve $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.12 (2H, d, $J=8.00$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.32 (2H, d, $J=7.70$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.50 (1H, s, N-CH), 12.10 (1H, s, NH-CO), 13.25 (1H, s, Benzimidazol-NH).

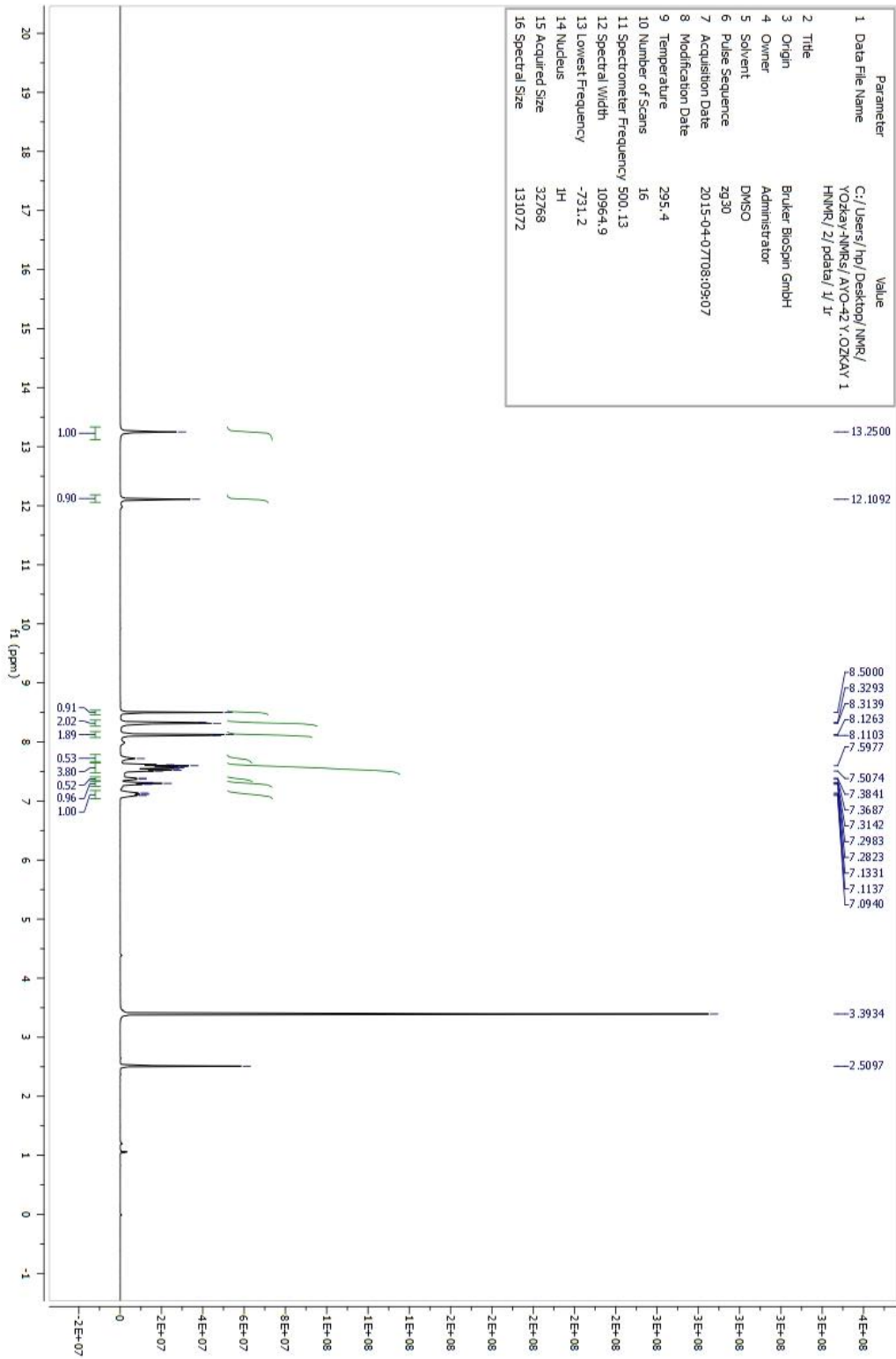
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 112.67, 113.45, 113.63, 120.46, 120.56, 123.98, 126.82, 126.90, 128.88, 131.38, 131.45, 132.25, 133.29, 134.54, 134.62, 137.30, 137.36, 147.13, 161.93, 163.07, 163.87.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 67.02; H, 3.75; N, 14.89. Bulunan (%):C, 66.94; H, 3.76; N, 14.86.

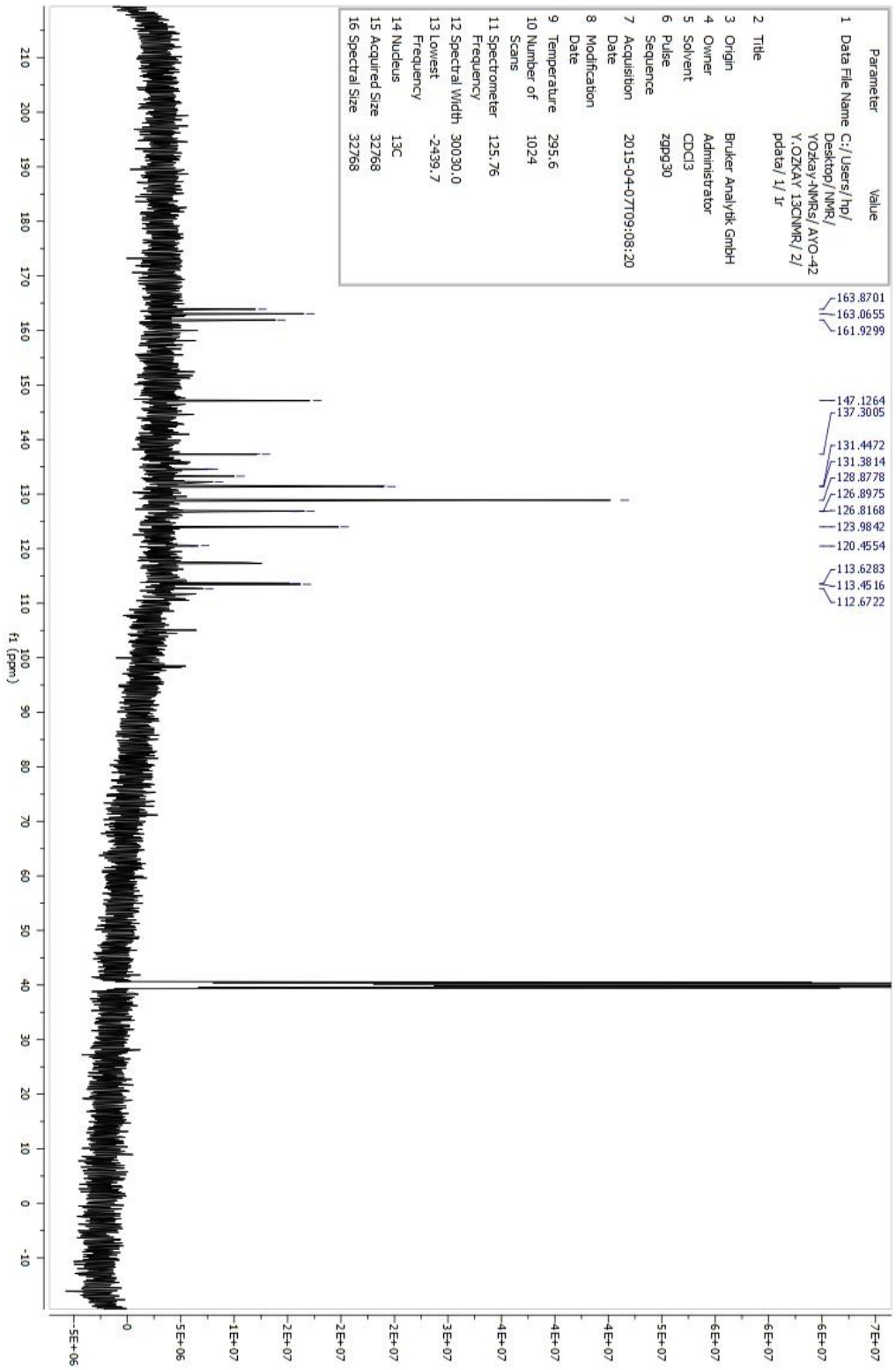
MASS (ES) m/z : 377.10 [% 100, $\text{M}+1$], 378.15 [% 24.29, $\text{M}+2$].



Şekil 224. Bileşik C41'e Ait IR Spektrumu



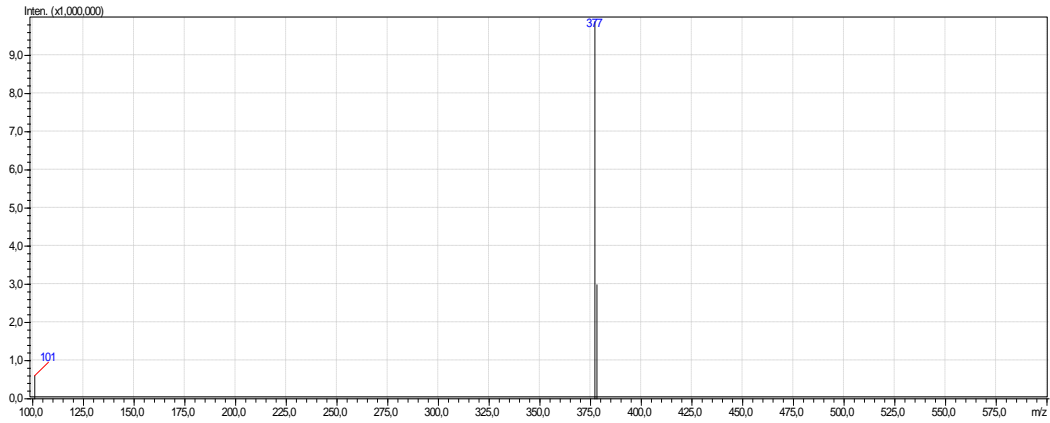
Şekil 225. Bileşik C41'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 226. Bileşik C41'e Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO42
Sample ID :
Data Filename : AYO42_011.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-3
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

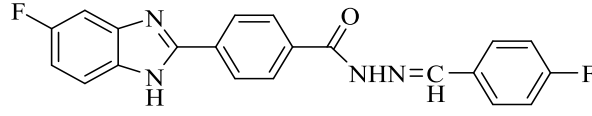
of Peaks 2
Raw Spectrum [4,128->4,162],(scan:[245->247])
Background [4,128->4,601],(scan:[245->273])
Base Peak m/z 377,15 (Inten : 10.377.311)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
377,15	10377311	100,00
378,15	2520946	24,29

Event 1

Şekil 227. Bileşik C41'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-florobenziliden)benzohidrazit (C42)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 288.7 °C. Verim: % 82.

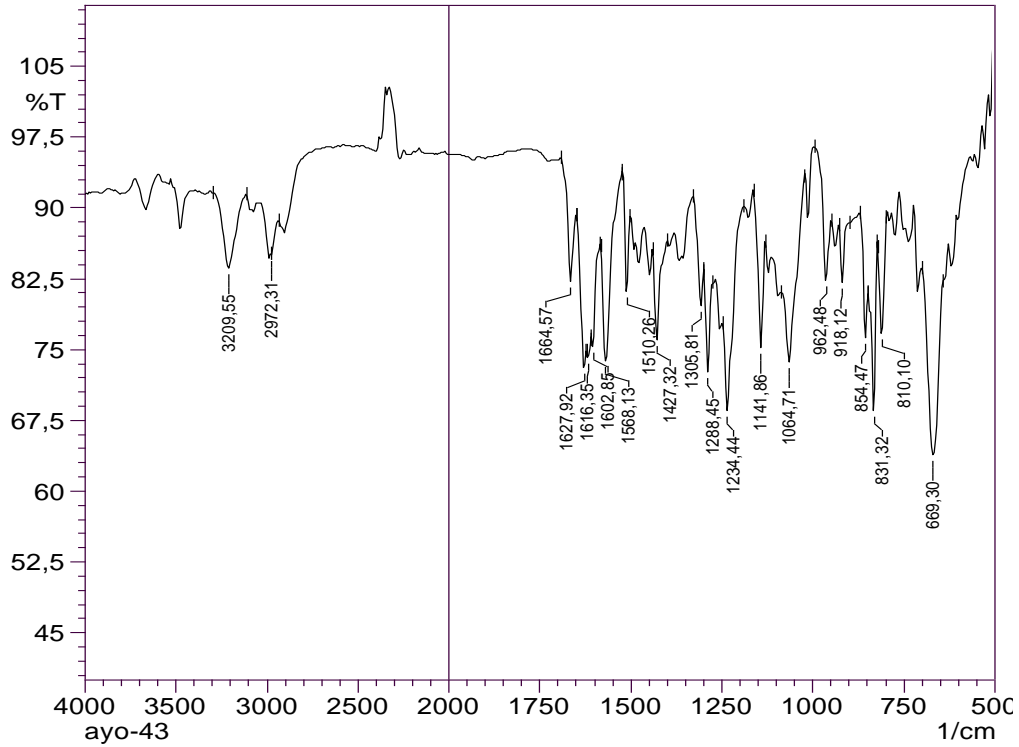
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3209 (N-H gerilim bandı), 1664 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1427 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.10 (1H, yayvan s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.30-7.83 (6H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$, ve $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.10 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.30 (2H, d, $J=8.30$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.48 (1H, s, N-CH), 11.99 (1H, s, NH-CO), 13.22 (1H, s, Benzimidazol-NH).

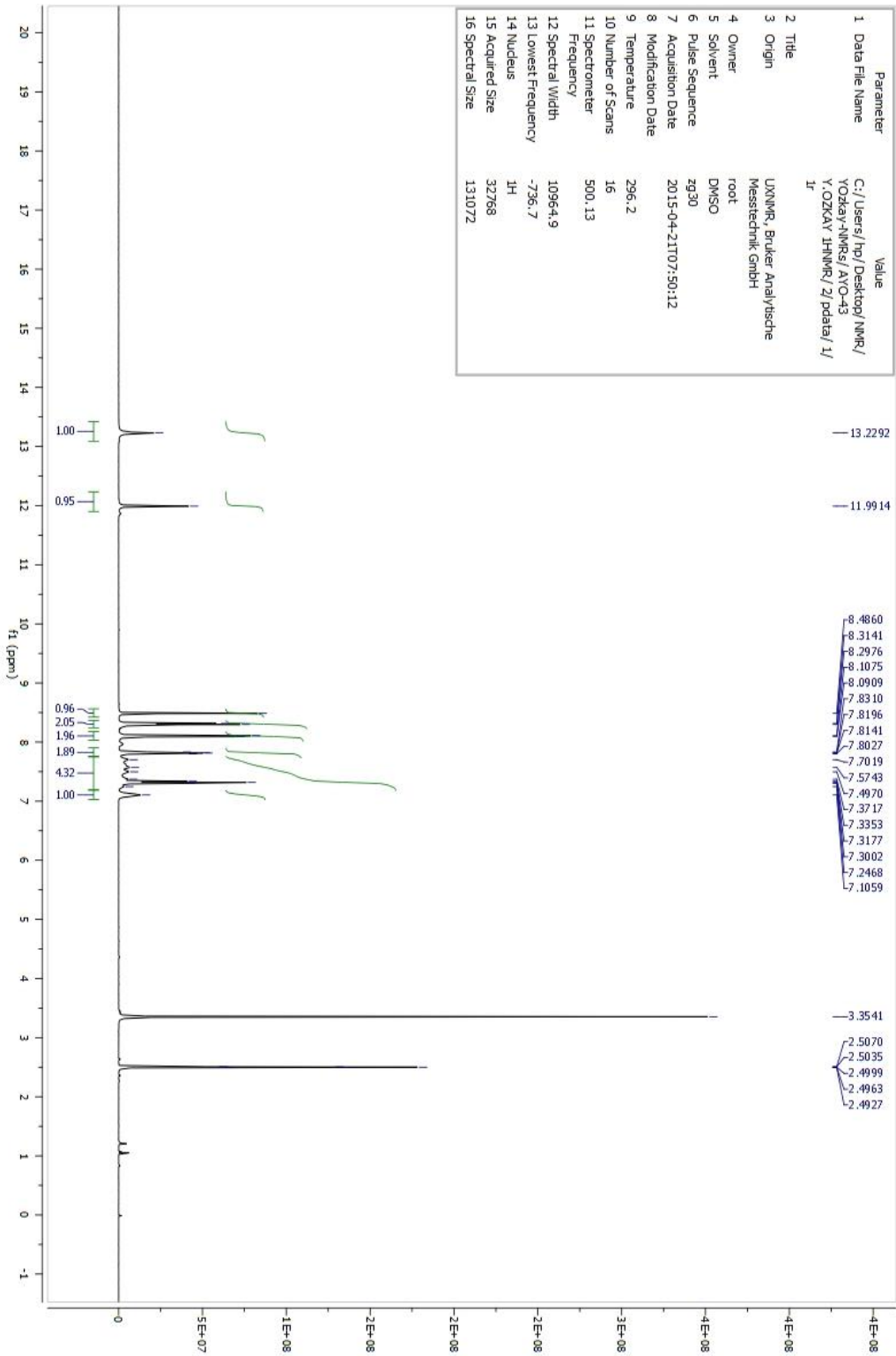
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 112.76, 116.33, 116.40, 116.51, 118.00, 120.57, 126.87, 127.03, 127.04, 128.83, 129.77, 131.40, 132.44, 134.76, 134.91, 147.40, 162.47, 162.95, 164.65, 164.74.

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 67.02; H, 3.75; N, 14.89. Bulunan (%):C, 66.87; H, 3.74; N, 14.93.

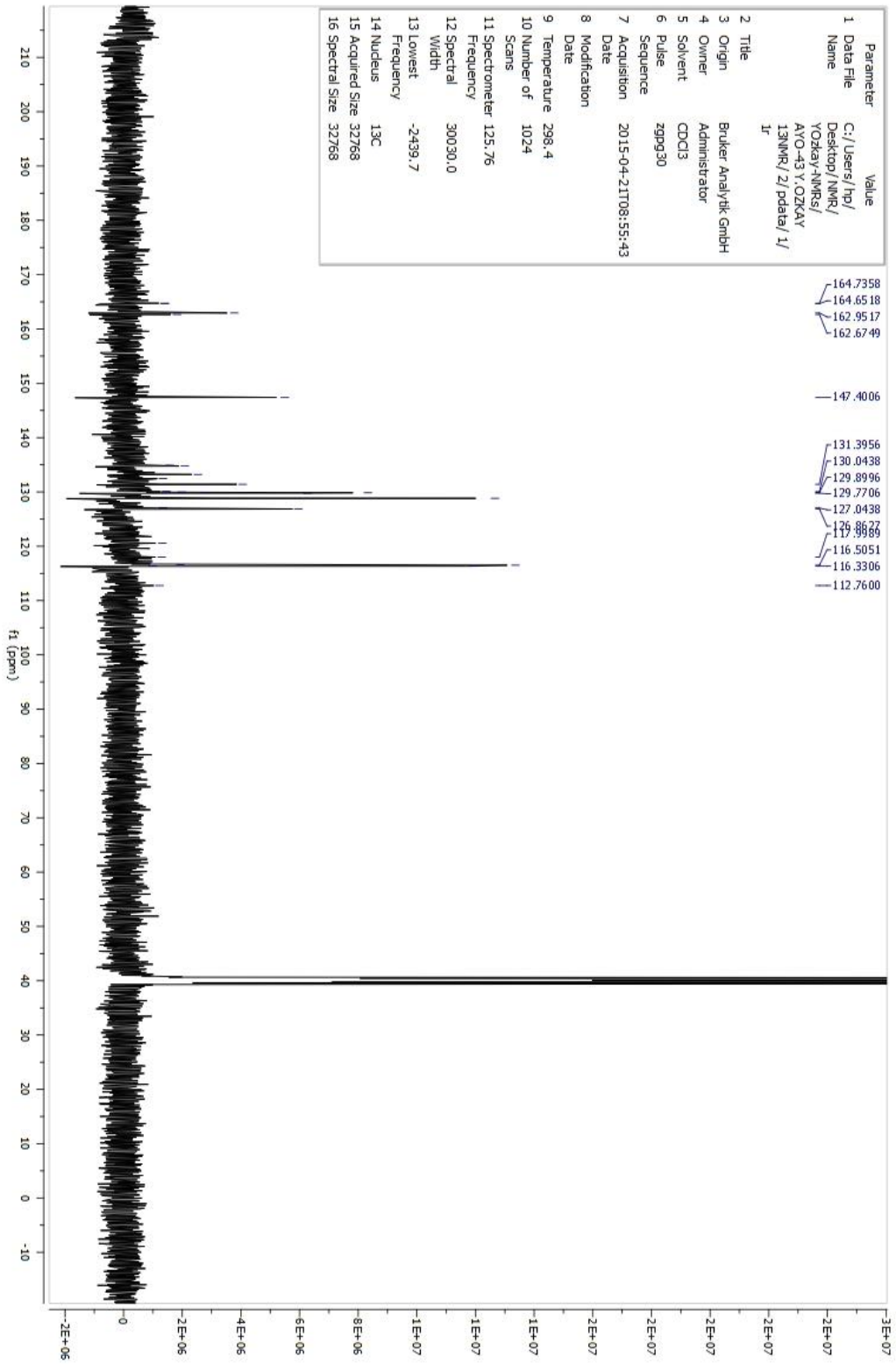
MASS (ES) m/z : 377.10 [% 100, $\text{M}+1$], 378.10 [% 28.74, $\text{M}+2$].



Şekil 228. Bileşik C42'ye Ait IR Spektrumu



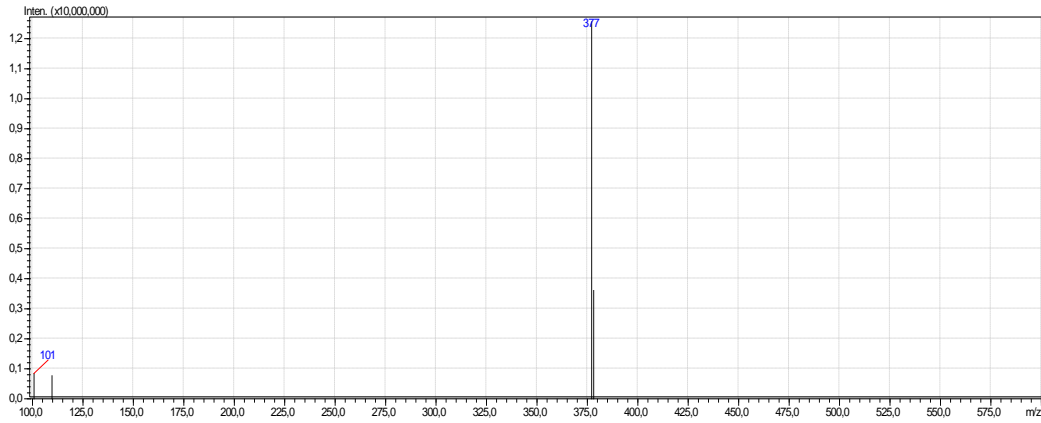
Şekil 229. Bileşik C42'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 230. Bileşik C42'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO43
Sample ID :
Data Filename : AYO43_036.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-47
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 18:56:14
Date Processed : 30.05.2015 19:06:16
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



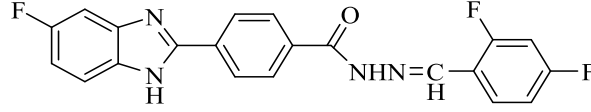
[MS Spectrum]

of Peaks 4
Raw Spectrum [4,534->4,567],(scan:[269->271])
Background [4,567->4,974],(scan:[271->295])
Base Peak m/z 377,10 (Inten : 12.568.444)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
100,75	845882	6,73
109,65	769898	6,13
377,10	12568444	100,00
378,10	3611903	28,74
Event	1	

Şekil 231. Bileşik C42'ye Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-diflorobenziliden)benzohidrazit (C43)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 243 °C. Verim: % 86.

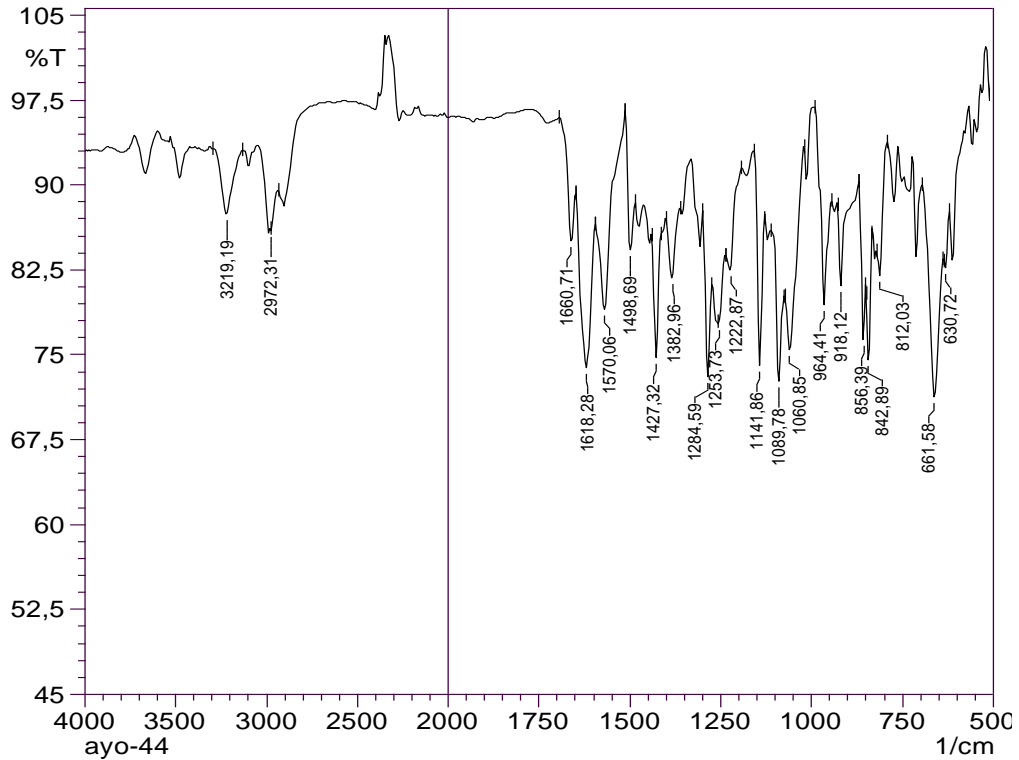
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3219 (N-H gerilim bandı), 1660 (Amid C=O gerilim bandı), 1618-1427 (C=C ve C=N gerilim bandları), 856 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.10 (1H, yayvan s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.20-7.70 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.99- 8.03 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$) 8.10 (2H, d, $J=7.90$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (2H, d, $J=7.85$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.67 (1H, s, N-CH), 12.09 (1H, s, NH-CO), 13.23 (1H, s, Benzimidazol-NH).

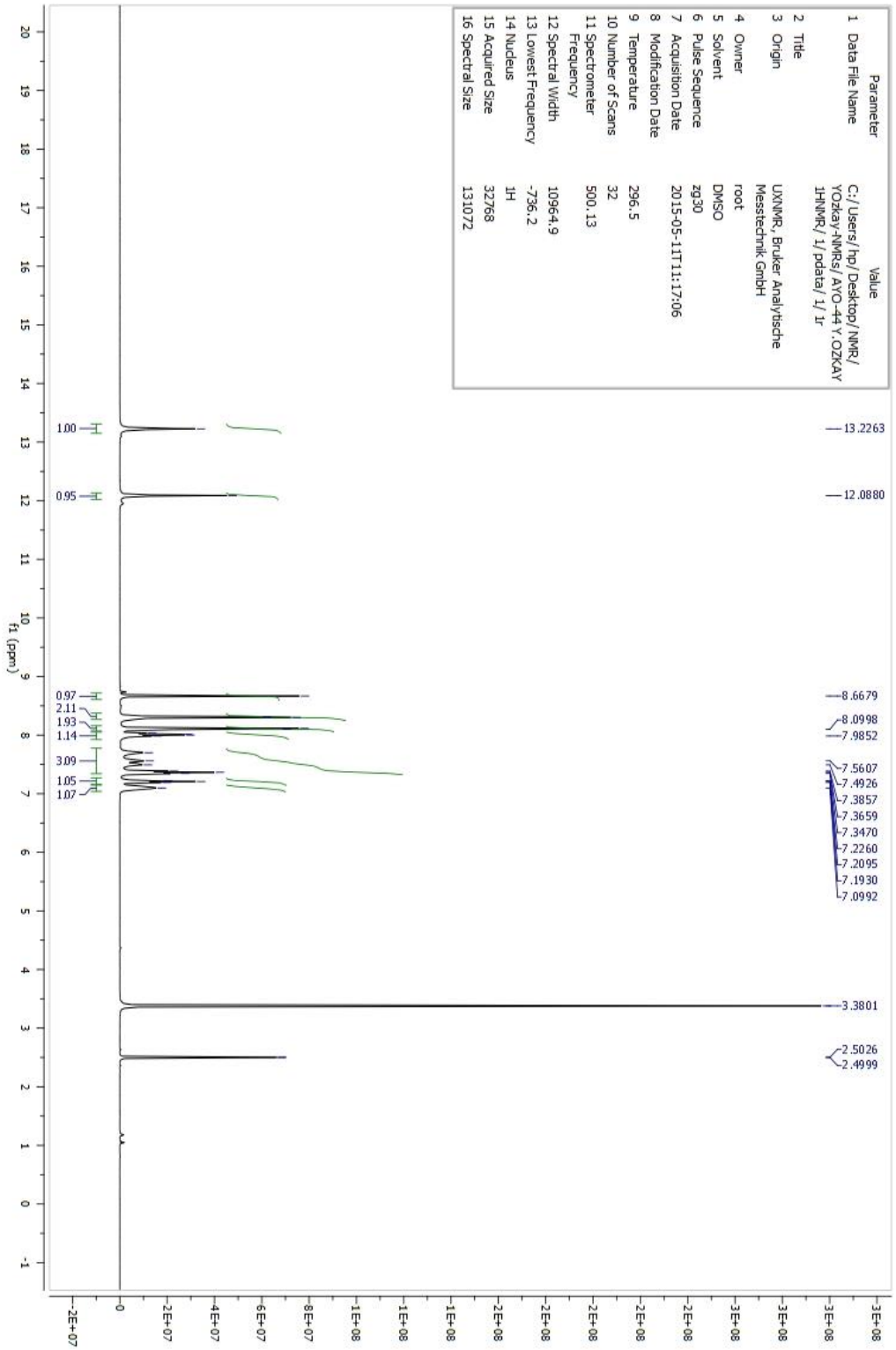
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 104.75, 104.96, 105.16, 113.21, 113.24, 113.28, 113.31, 119.13, 119.23, 120.59, 120.61, 126.88, 128.35, 128.83, 132.26, 132.31, 133.32, 133.43, 134.49, 135.57, 140.53, 144.60, 144.73, 162.75, 162.90, 164.84

Elemental analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 63.96; H, 3.32; N, 14.21. Bulunan (%):C, 64.12; H, 3.31; N, 14.18.

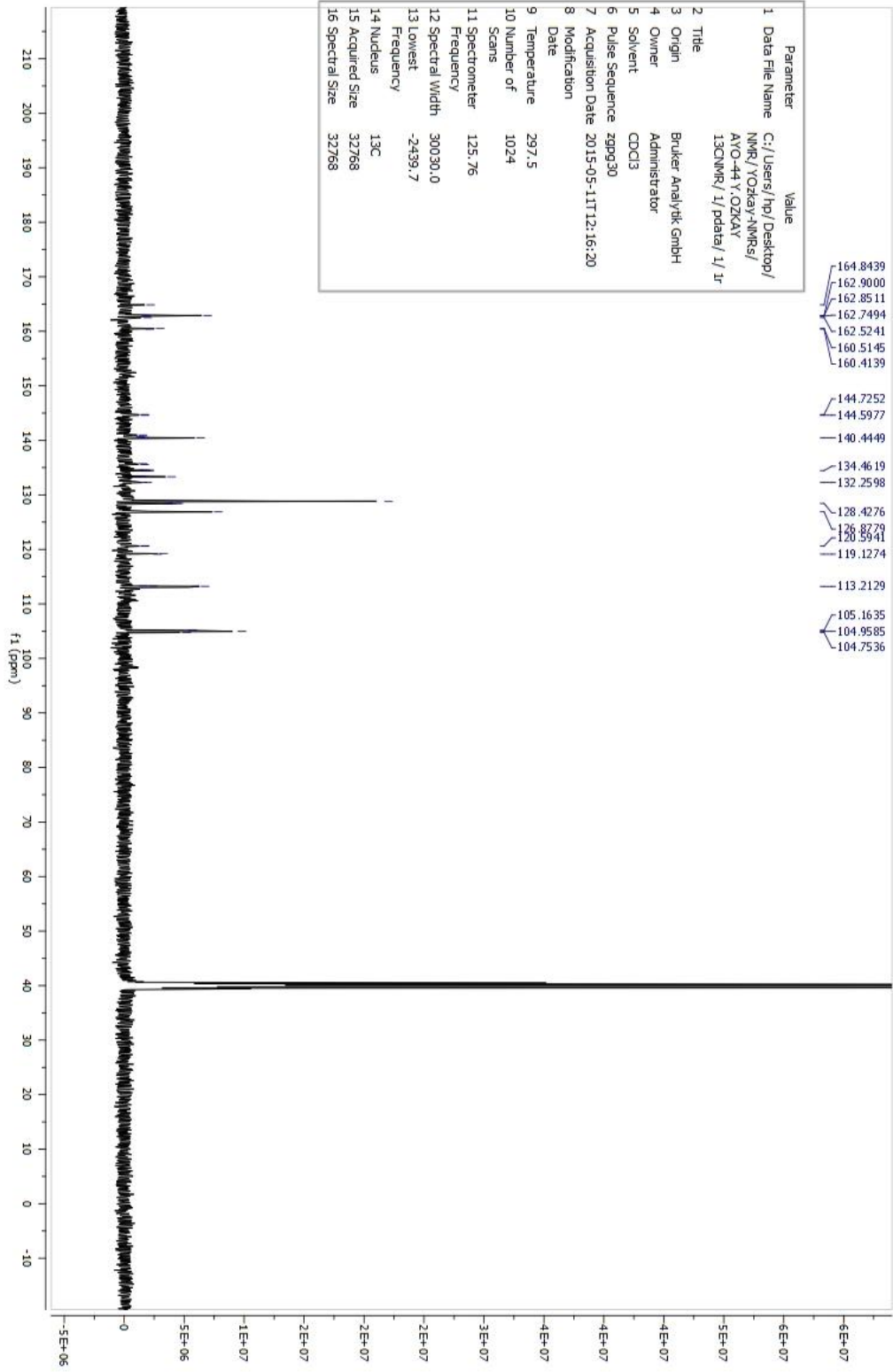
MASS (ES) m/z : 395.10 [% 100, $\text{M}+1$], 396.10 [% 21.55, $\text{M}+2$].



Şekil 232. Bileşik C43'e Ait IR Spektrumu



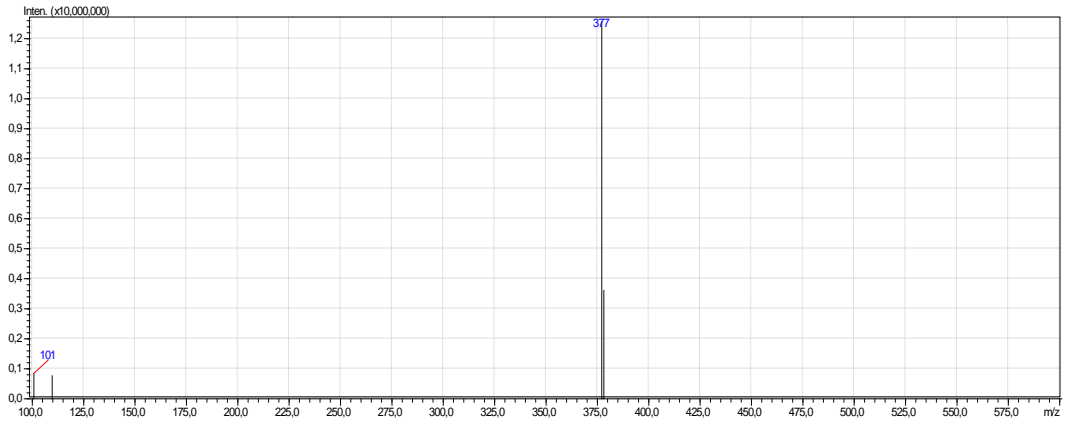
Şekil 233. Bileşik C43'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 234. Bileşik C43'e Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO43
Sample ID :
Data Filename : AYO43_037.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-48
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

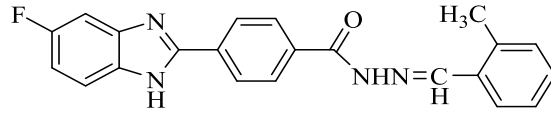
of Peaks : 2
Raw Spectrum : [5,346->5,379],(scan:[317->319])
Background : [5,346->5,684],(scan:[317->337])
Base Peak : m/z 395,10 (Inten : 5.259.071)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
395,10	5259071	100,00
396,10	1133147	21,55

Event : 1

Şekil 235. Bileşik C43'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-metilbenziliden)benzohidrazit (C44)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 274.2 °C. Verim: % 79.

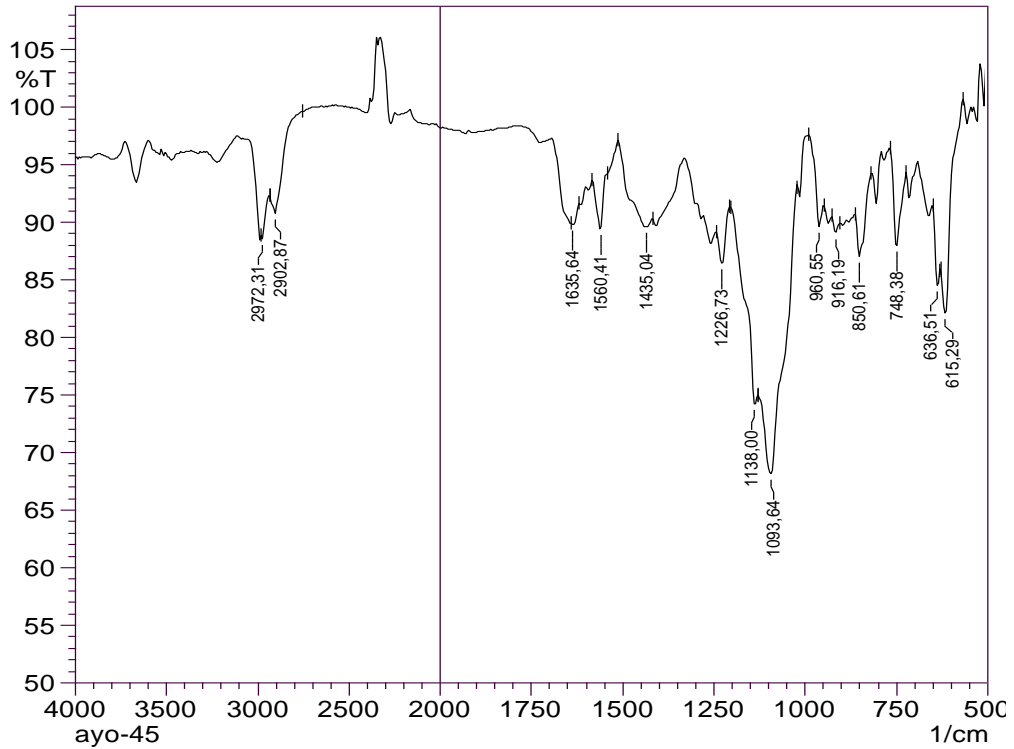
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3207 (N-H gerilim bandı), 1635 (Amid C=O gerilim bandı), 1560-1435 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.49 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 7.09-7.13 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.28-7.53 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$, ve $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.56 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.73 (1H, d, $J=7.40$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.12 (2H, d, $J=7.60$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.79 (1H, s, N-CH), 11.96 (1H, s, NH-CO), 13.25 (1H, s, Benzimidazol-NH).

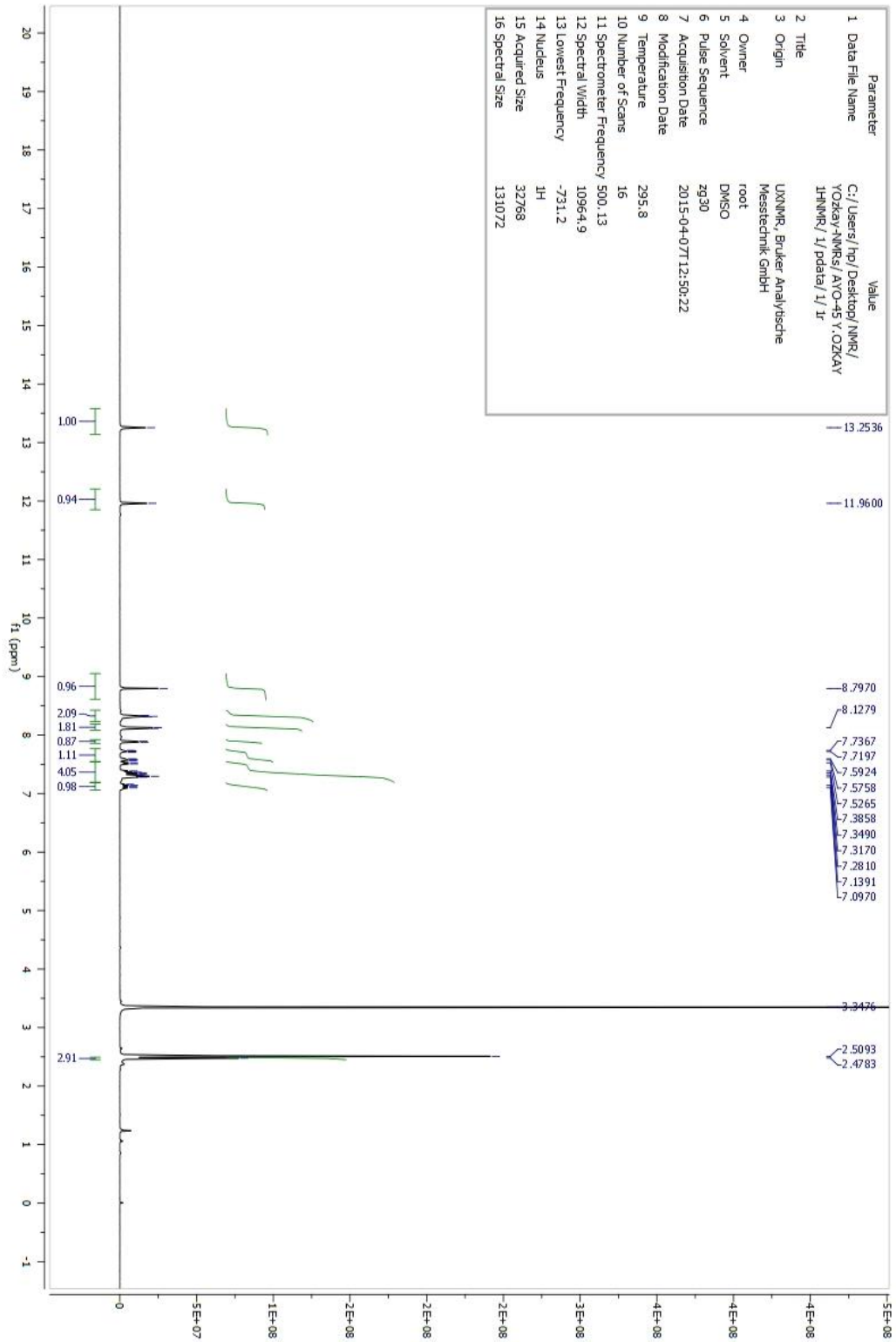
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 19.48, 123.18, 123.21, 123.27, 123.33, 123.91, 124.91, 126.33, 126.68, 127.01, 128.79, 130.32, 131.36, 132.72, 132.99, 134.95, 137.41, 147.18, 152.11, 152.13, 162.73.

Elemental analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$, Hesaplanan (%):C, 70.96; H, 4.60; N, 15.05. Bulunan (%):C, 70.76; H, 4.59; N, 15.08.

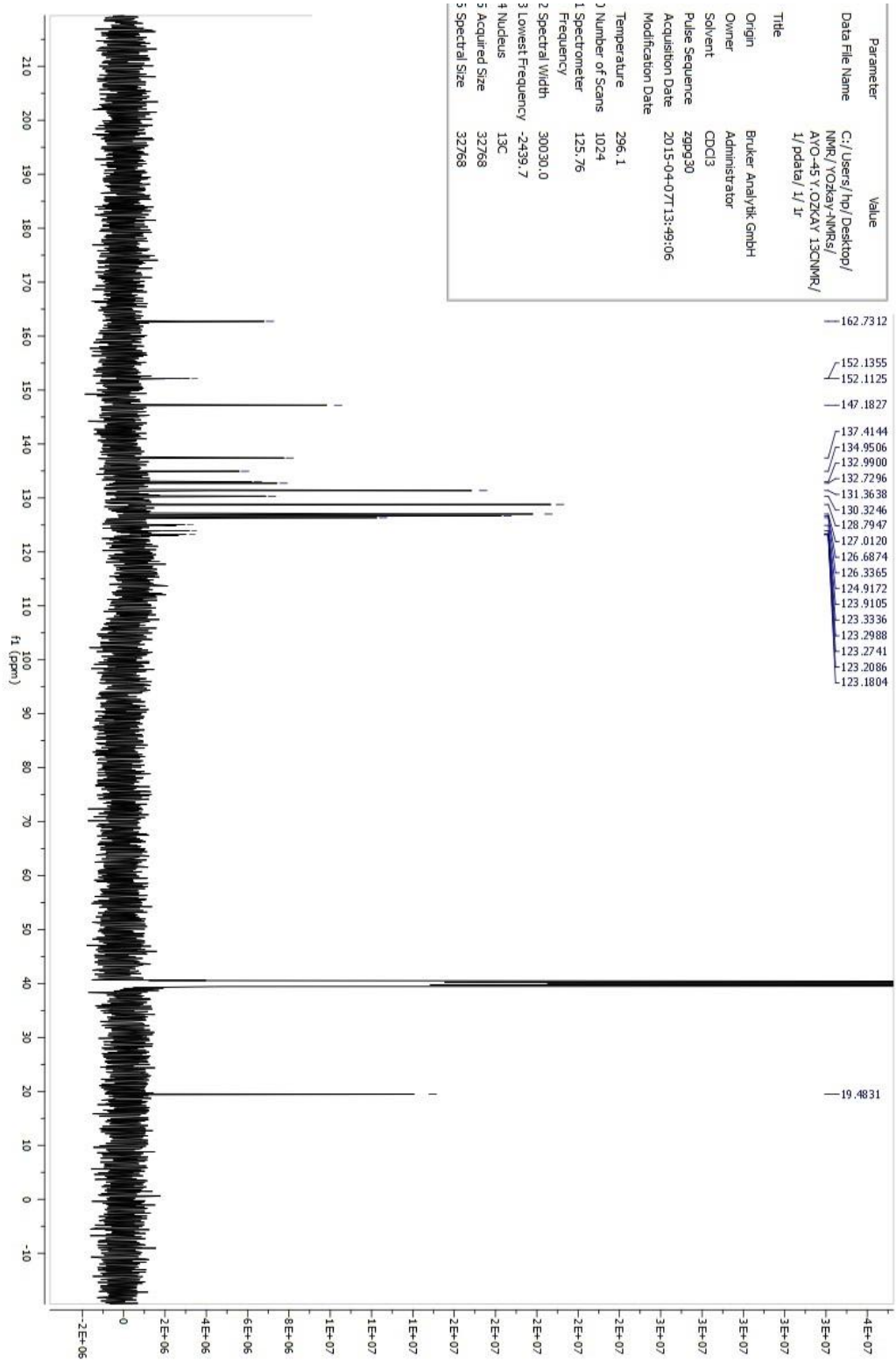
MASS (ES) m/z : 373.15 [% 100, $M+1$], 374.15 [% 27.92, $M+2$].



Şekil 236. Bileşik C44'e Ait IR Spektrumu



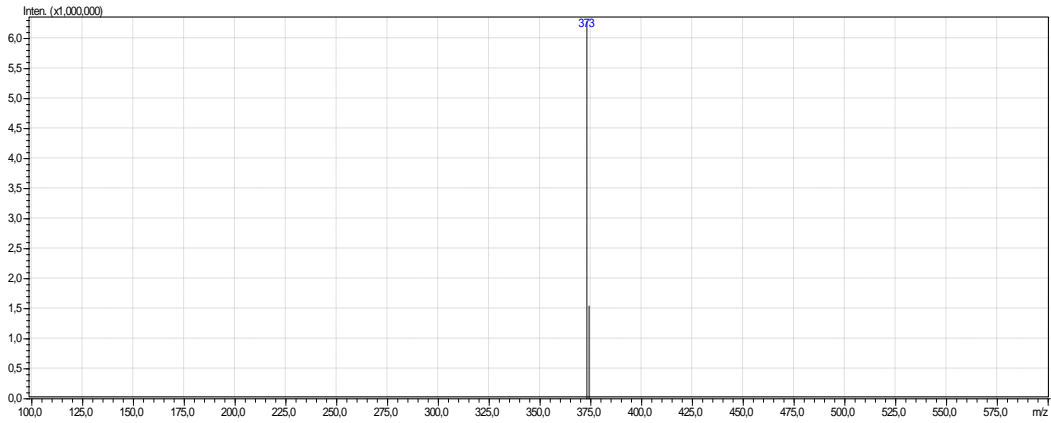
Şekil 237. Bileşik C44'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 238. Bileşik C44'e Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO45
Sample ID :
Data Filename : AYO45_038.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-49
Injection : 1 uL
Sample Type : Unknown
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 19:17:14
Acquired by : System Administrator
Date Processed : 30.05.2015 19:27:16
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

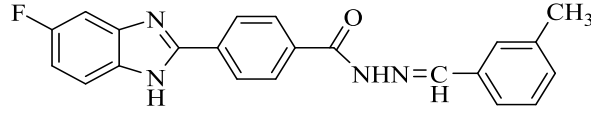
of Peaks : 2
Raw Spectrum : [5,041->5,109],(scan:[299->303])
Background : [5,075->5,447],(scan:[301->323])
Base Peak : m/z 373,15 (Inten : 10.052.681)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
373,15	10052681	100,00
374,15	2806208	27,92

Event : 1

Şekil 239. Bileşik C44'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-metilbenziliden)benzohidrazit (C45)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 264.6 °C. Verim: % 66.

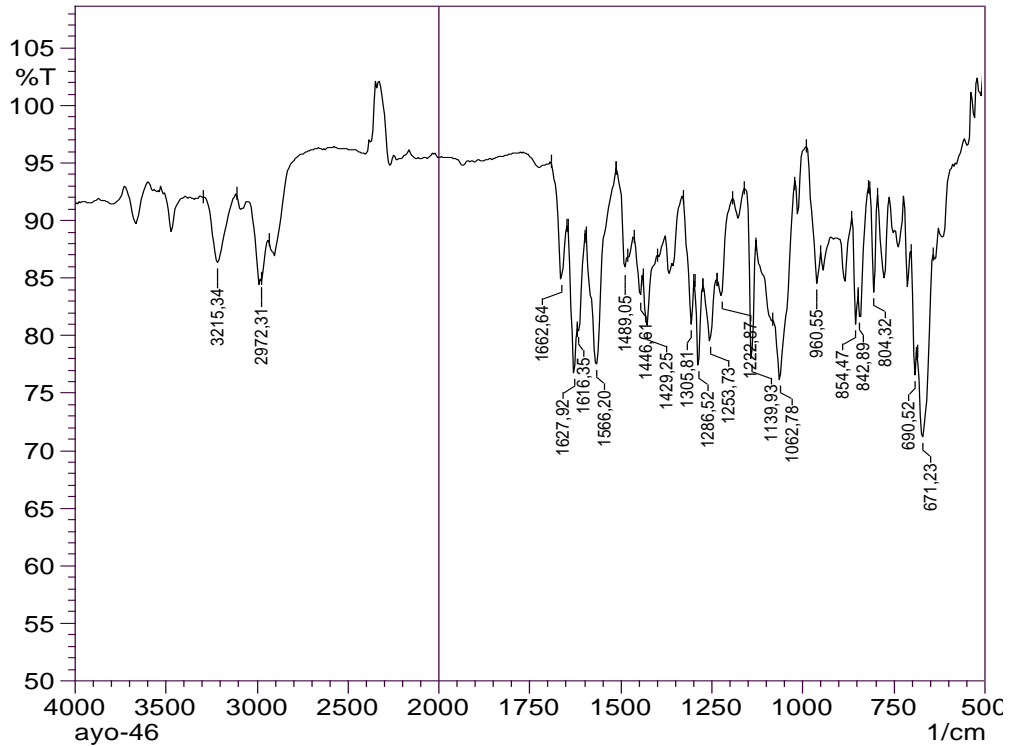
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3215 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1429 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.36 (3H, s, -CH₃), 7.08-7.12 (1H, m, C₆H₃-H), 7.25-7.71 (5H, m, C₆H₄-H, ve C₆H₃-H), 8.11 (2H, d, $J=7.85$ Hz, C₆H₄-H), 8.31 (2H, d, $J=7.50$ Hz C₆H₄-H), 8.45 (1H, s, N-CH), 11.97 (1H, s, NH-CO), 13.23 (1H, s, Benzimidazol-NH).

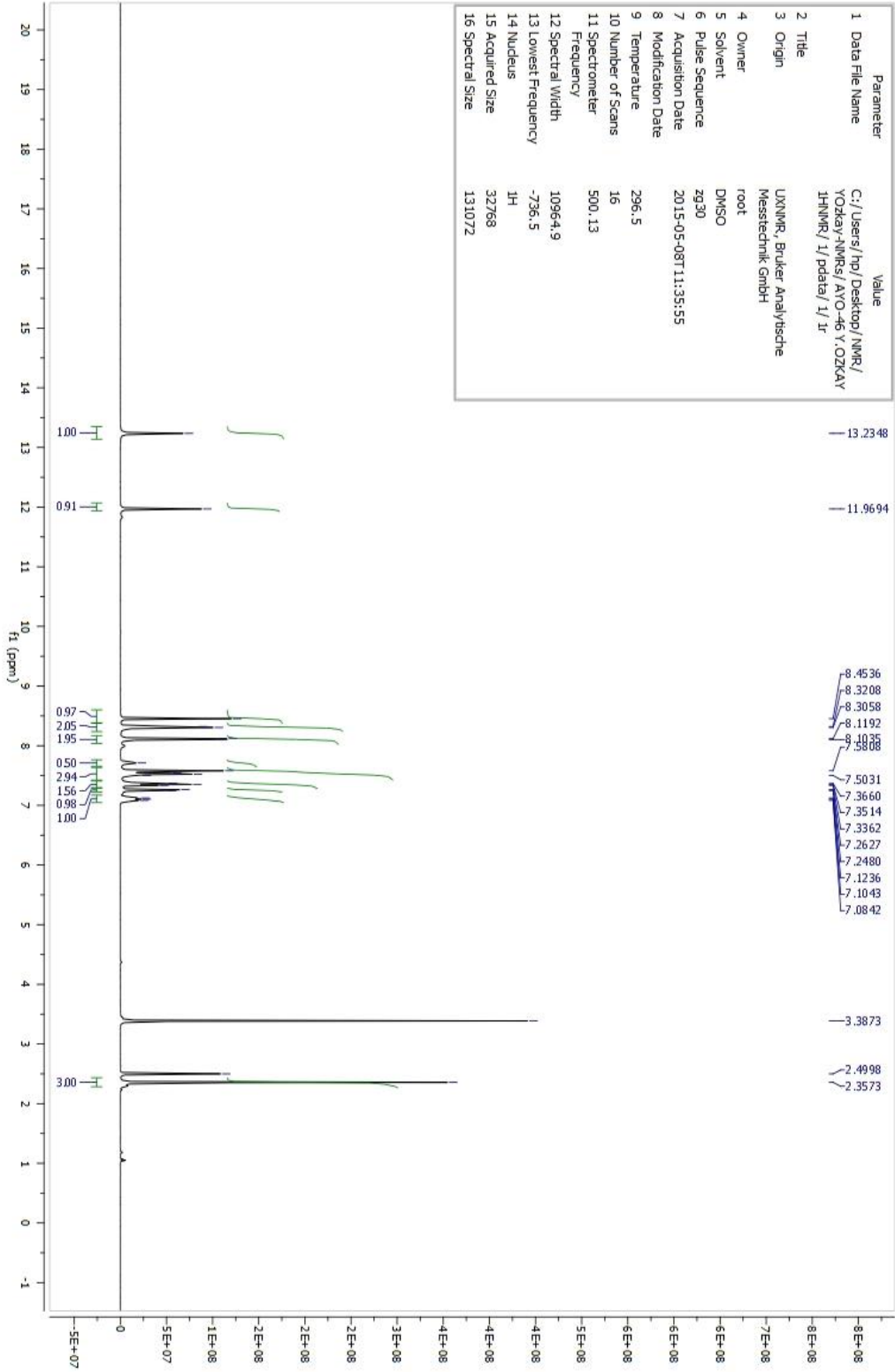
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 21.35, 104.89, 105.07, 110.63, 110.81, 111.72, 112.69, 112.76, 120.53, 120.61, 125.07, 125.12, 126.79, 126.89, 127.86, 127.94, 128.84, 128.90, 129.22, 129.29, 129.32, 131.36, 132.26, 133.16, 133.21, 134.85, 135.73, 138.58, 140.98, 144.63, 148.61, 151.75, 152.47, 162.96

Elemental analiz: C₂₂H₁₇FN₄O, Hesaplanan (%):C, 70.96; H, 4.60; N, 15.05. Bulunan (%):C, 71.16; H, 4.61; N, 15.01.

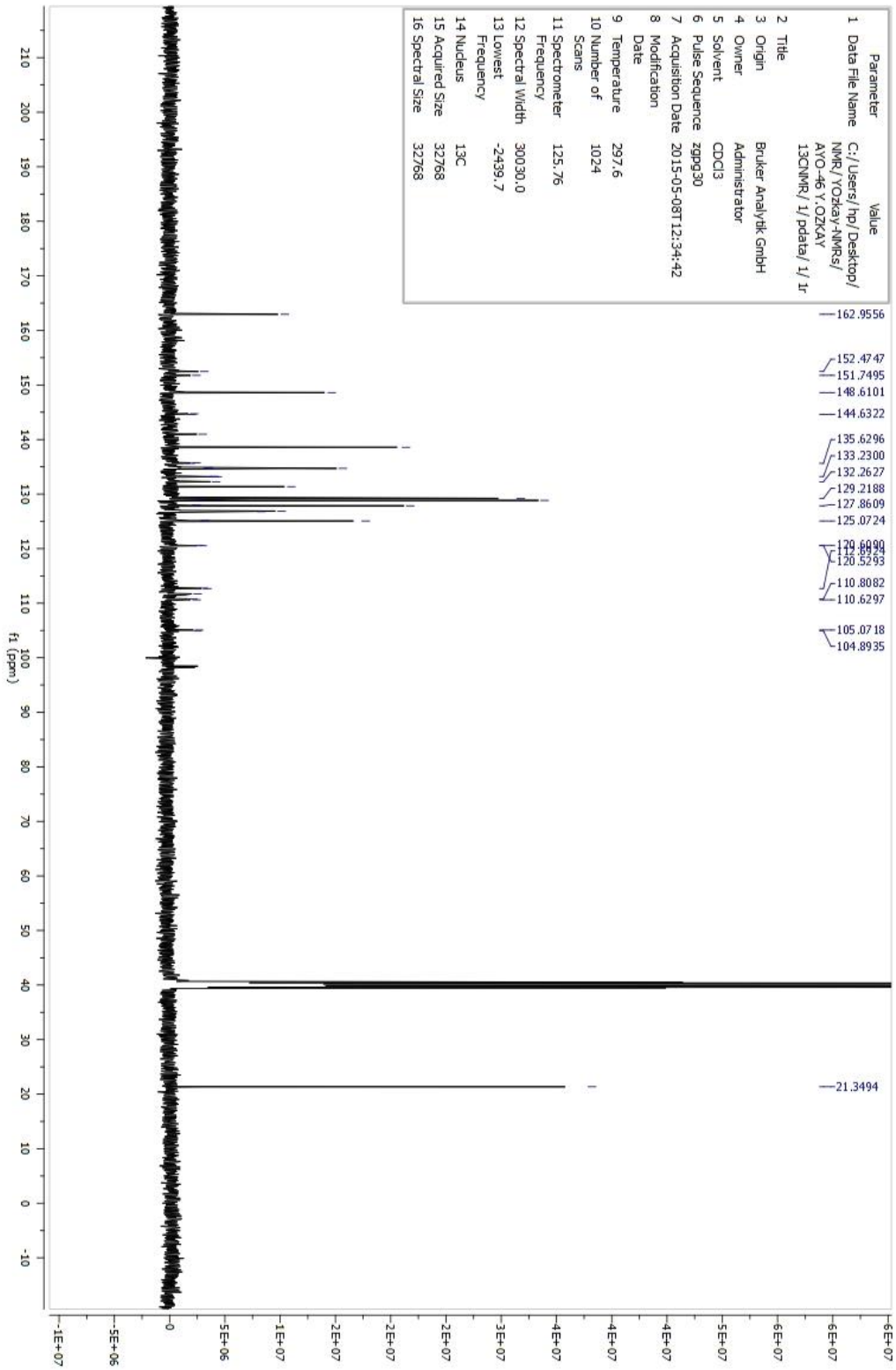
MASS (ES) m/z: 373.15 [% 100, M+1], 374.15 [% 27.92, M+2].



Şekil 240. Bileşik C45'e Ait IR Spektrumu



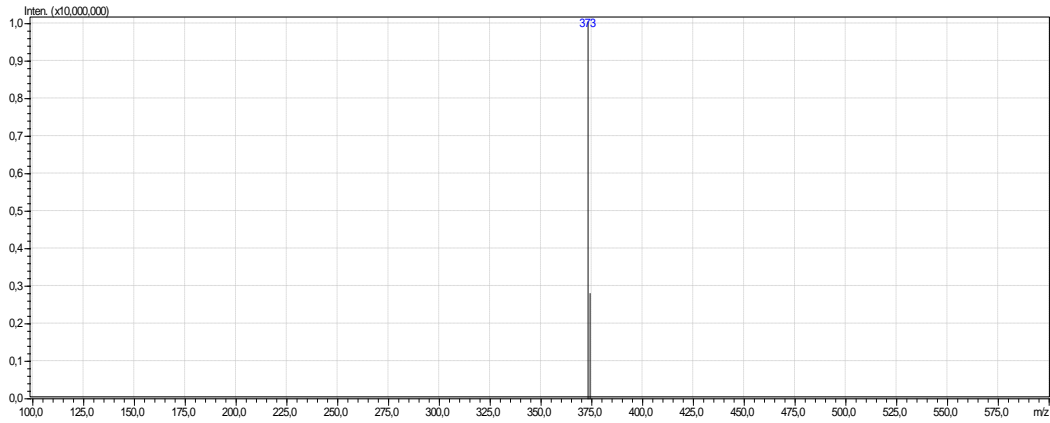
Şekil 241. Bileşik C45'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 242. Bileşik C45'e Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO46
Sample ID :
Data Filename : AYO46_002.lcd
Method : deneme.lcm
Filename
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-6
Injection : 1 uL
Volume
Date Acquired : 30.05.2015
Date Processed : 30.05.2015
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

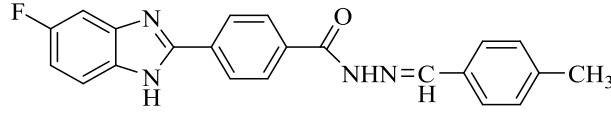
of Peaks 2
Raw Spectrum [5,041->5,109],(scan:[299->303])
Background [5,075->5,447],(scan:[301->323])
Base Peak m/z 373,15 (Inten : 10.052.681)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
373,15	10052681	100,00
374,15	2806208	27,92

Event 1

Şekil 243. Bileşik C45'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-metilbenziliden)benzohidrazit (C46)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 319.2 °C. Verim: % 64.

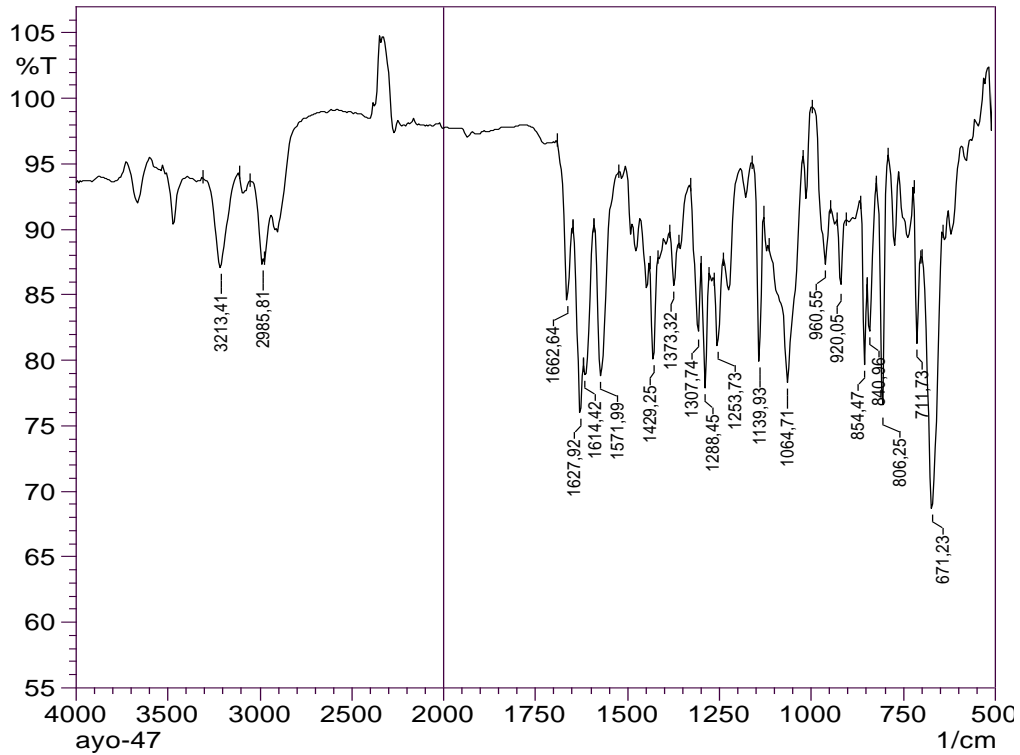
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3213 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1429 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübütüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.36 (3H, s, -CH₃), 7.09-7.13 (1H, m, C₆H₃-H), 7.29 (2H, d, $J=7.65$ Hz, C₆H₄-H), 7.45-7.66 (4H, m, C₆H₄-H,ve C₆H₃-H), 8.10 (2H, d, $J=7.90$, Hz, C₆H₄-H), 8.31 (2H, d, $J=7.90$ Hz, C₆H₄-H), 8.46 (1H, s, N-CH), 11.91 (1H, s, NH-CO), 13.23 (1H, s, Benzimidazol-NH).

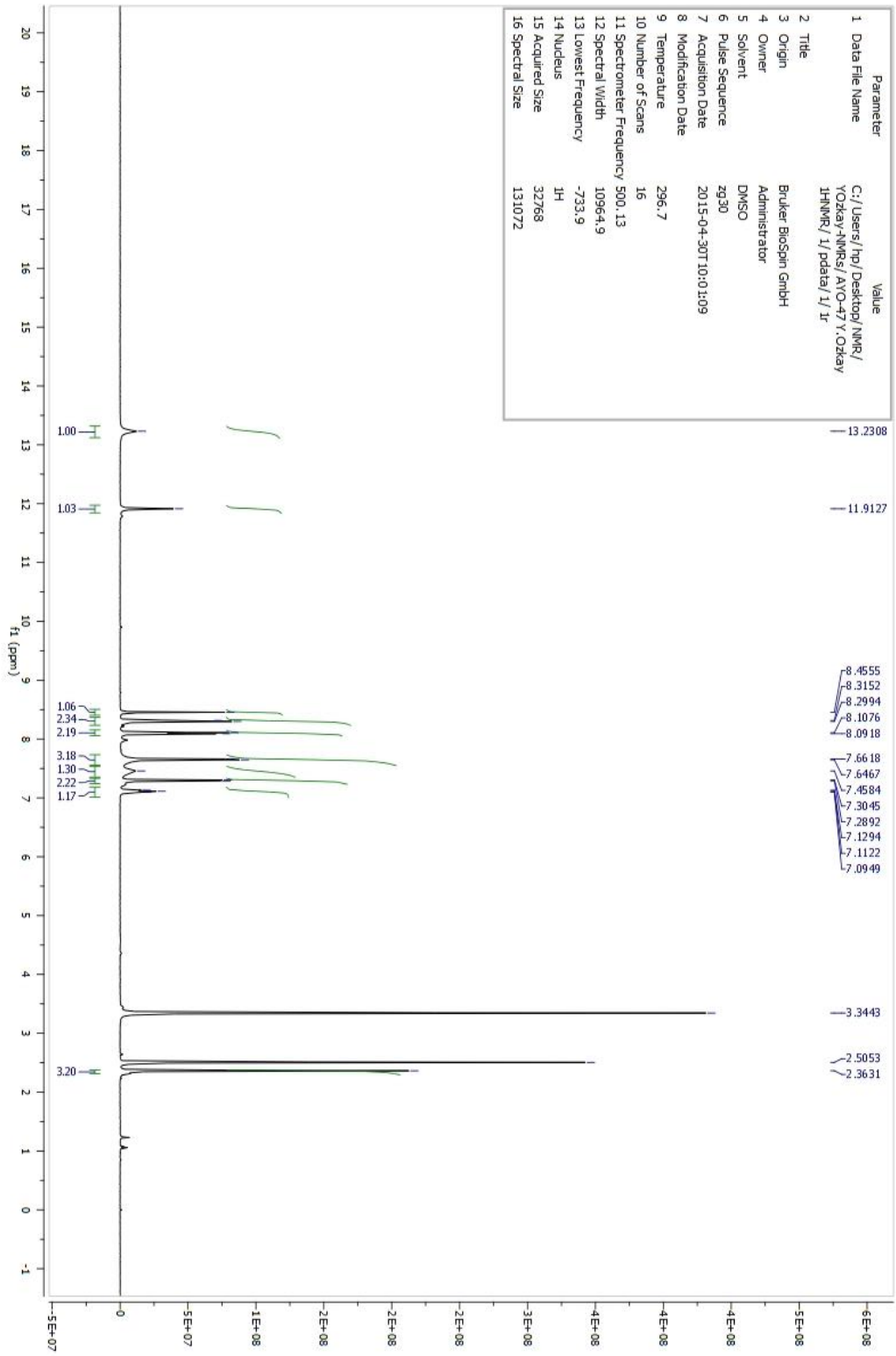
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 21.52, 125.11, 126.83, 127.61, 128.80, 129.34, 129.96, 132.05, 133.13, 134.03, 134.86, 135.72, 135.74, 140.49, 148.57, 162.84

Elemental analiz: C₂₂H₁₇FN₄O, Hesaplanan (%):C, 70.96; H, 4.60; N, 15.05. Bulunan (%):C, 70.83; H, 4.61; N, 15.02.

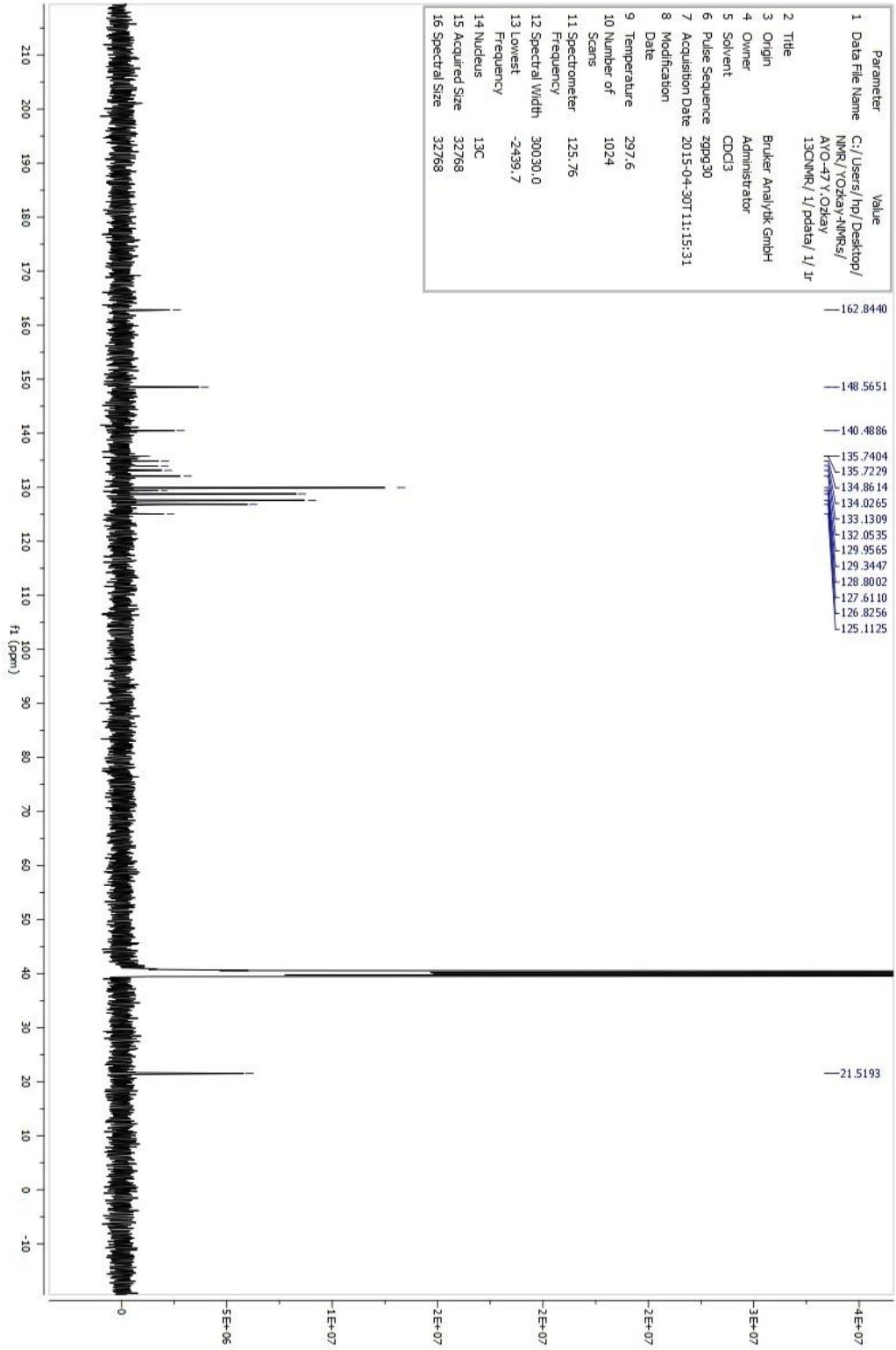
MASS (ES) m/z: 373.10 [% 100, M+1], 374.15 [% 22.62, M+2].



Şekil 244. Bileşik C46'ya Ait IR Spektrumu

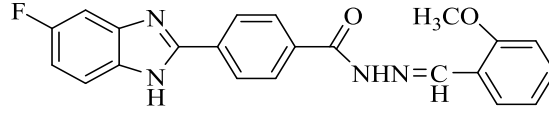


Şekil 245. Bileşik C46'ya Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 246. Bileşik C46'ya Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2-metoksibenziliden)benzohidrazit (C47)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 173.4 °C. Verim: % 69.

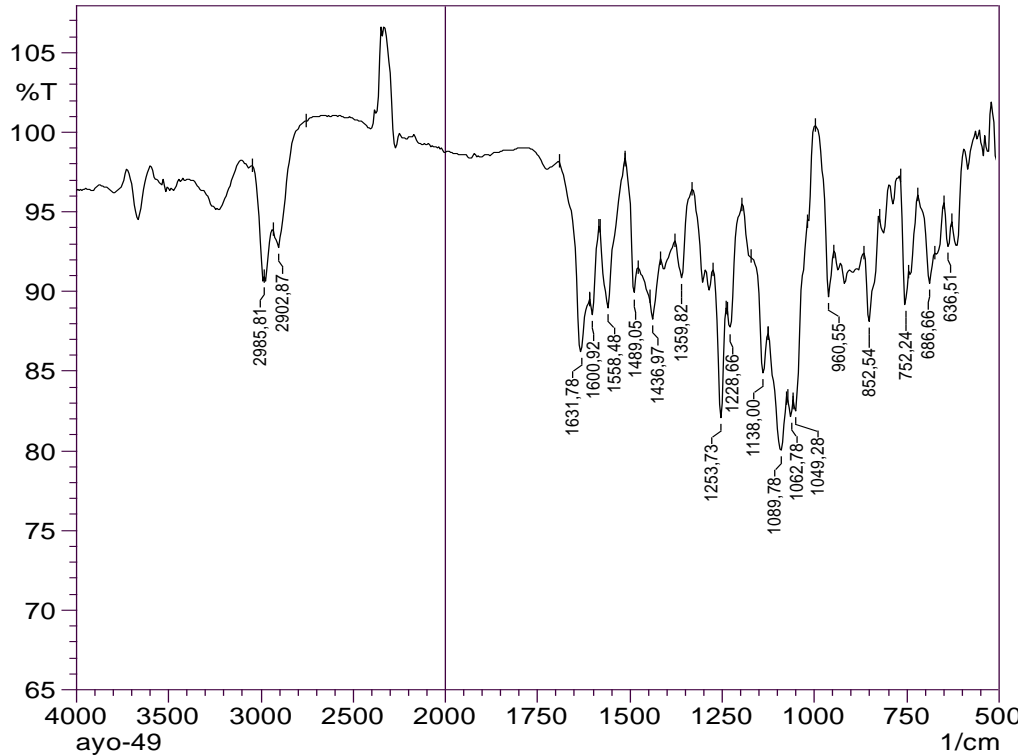
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3207 (N-H gerilim bandı), 1631 (Amid C=O gerilim bandı), 1600-1436 (C=C ve C=N gerilim bandları), 852 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.89 (3H, s, -OCH₃), 7.04-7.14 (3H, m, C₆H₃-H), 7.43-7.59 (3H, m, C₆H₄-H, ve C₆H₃-H), 7.90 (2H, d, $J=7.60$ Hz, C₆H₄-H), 8.12 (2H, d, $J=7.90$ Hz, C₆H₄-H), 8.30 (2H, d, $J=7.90$ Hz, C₆H₄-H), 8.85 (1H, s, N-CH), 11.97 (1H, s, NH-CO), 13.23 (1H, s, Benzimidazol-NH).

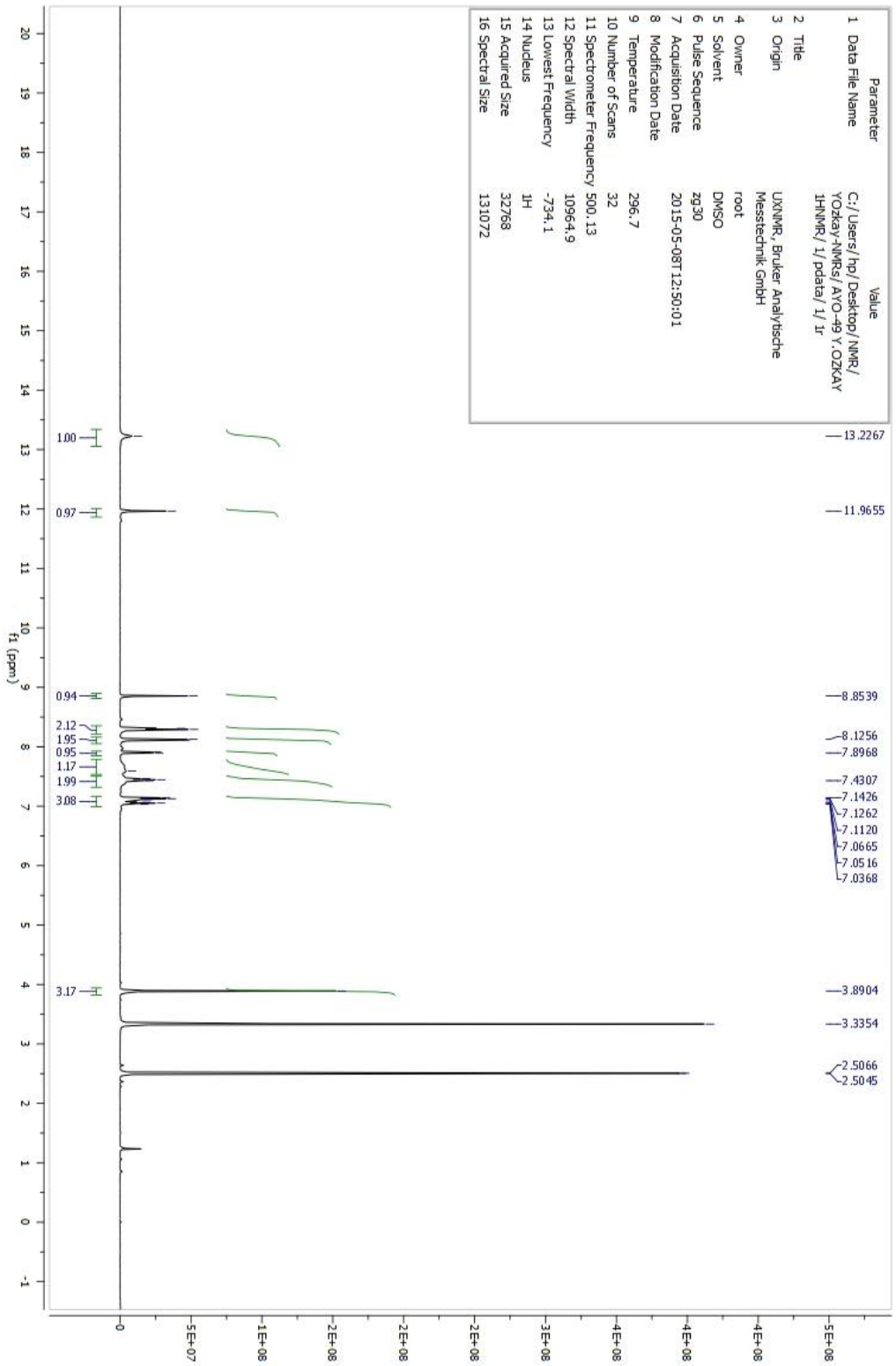
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 56.21, 101.98, 112.40, 115.49, 116.48, 121.27, 126.04, 132.13, 133.16, 144.00, 158.31, 162.71, 167.96

Elemental analiz: C₂₂H₁₇FN₄O₂, Hesaplanan (%):C, 68.03; H, 4.41; N, 14.43. Bulunan (%):C, 68.12; H, 4.40; N, 14.38.

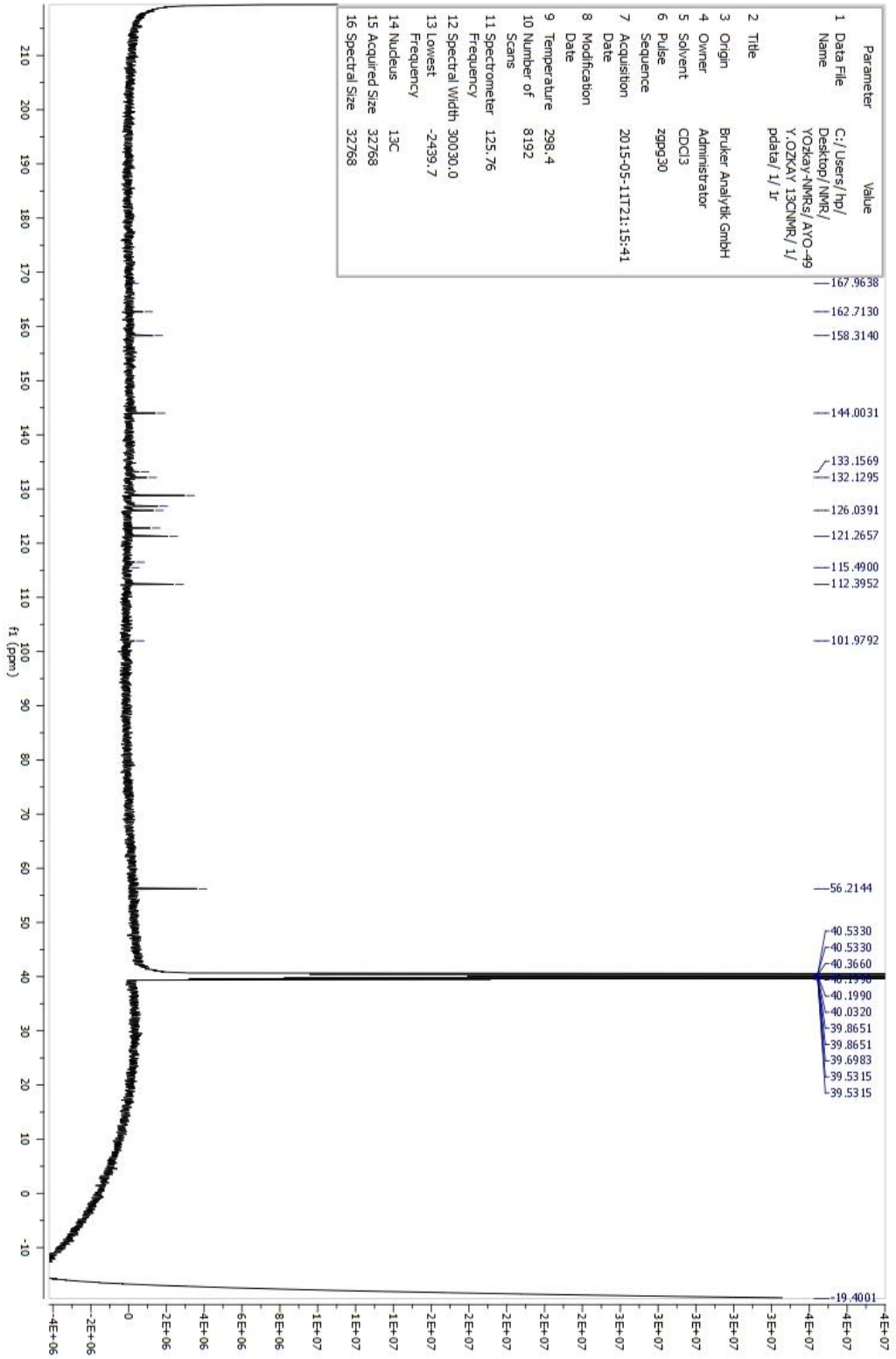
MASS (ES) m/z : 389.10 [% 100, M+1], 390.10 [% 29.78, M+2].



Şekil 248. Bileşik C47'ye Ait IR Spektrumu



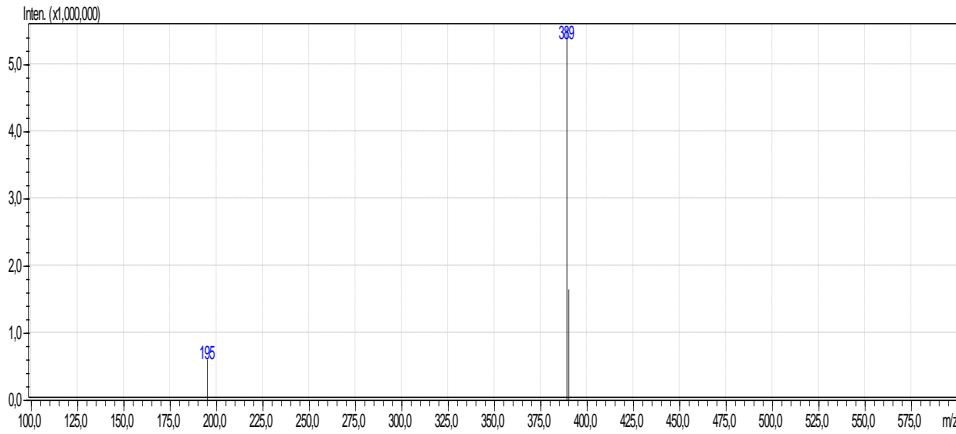
Şekil 249. Bileşik C47'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 250. Bileşik C47'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO49
Sample ID :
Data Filename : AYO49_001.lcd
Method : deneme.lcm
Filename
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-51
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 02.06.2015 08:27:43
Date Processed : 02.06.2015 08:37:45
Sample : Unknown
Type :
Acquired : System Administrator
Processed : System Administrator
by : Administrator

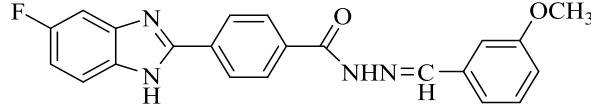


[MS Spectrum]

# of Peaks	3	
Raw Spectrum	[3,620->3,722],(scan:[215->221])	
Background	[2,301->3,756],(scan:[137->223])	
Base Peak	m/z 389,10 (Inten : 5.535.874)	
m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
195,10	605336	10,93
389,10	5535874	100,00
390,10	1648438	29,78
Event	1	

Şekil 251. Bileşik C47'ye Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(3-metoksibenziliden)benzohidrazit (C48)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 250.9 °C. Verim: % 75.

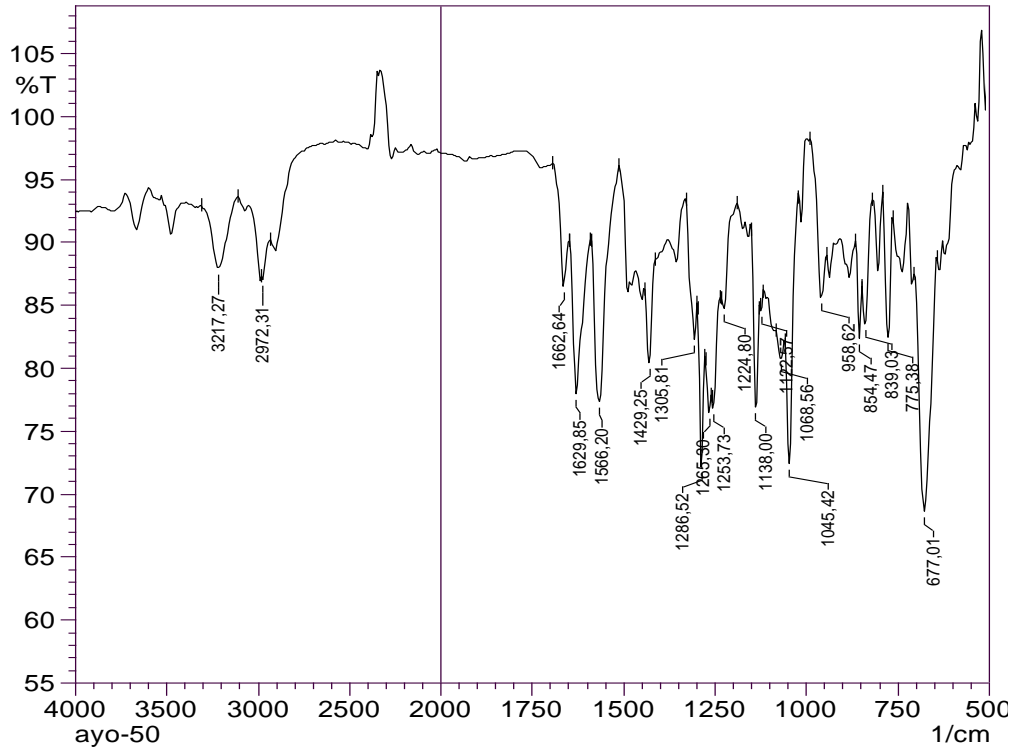
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3217 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1629-1429 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.82 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 7.02 (1H, d, $J=6.65$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.10 (1H, yayvan s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.31 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.37-7.72 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$, ve $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 8.10 (2H, d, $J=8.20$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (2H, d, $J=8.20$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.46 (1H, s, N-CH), 11.97 (1H, s, NH-CO), 13.21 (1H, s, Benzimidazol-NH).

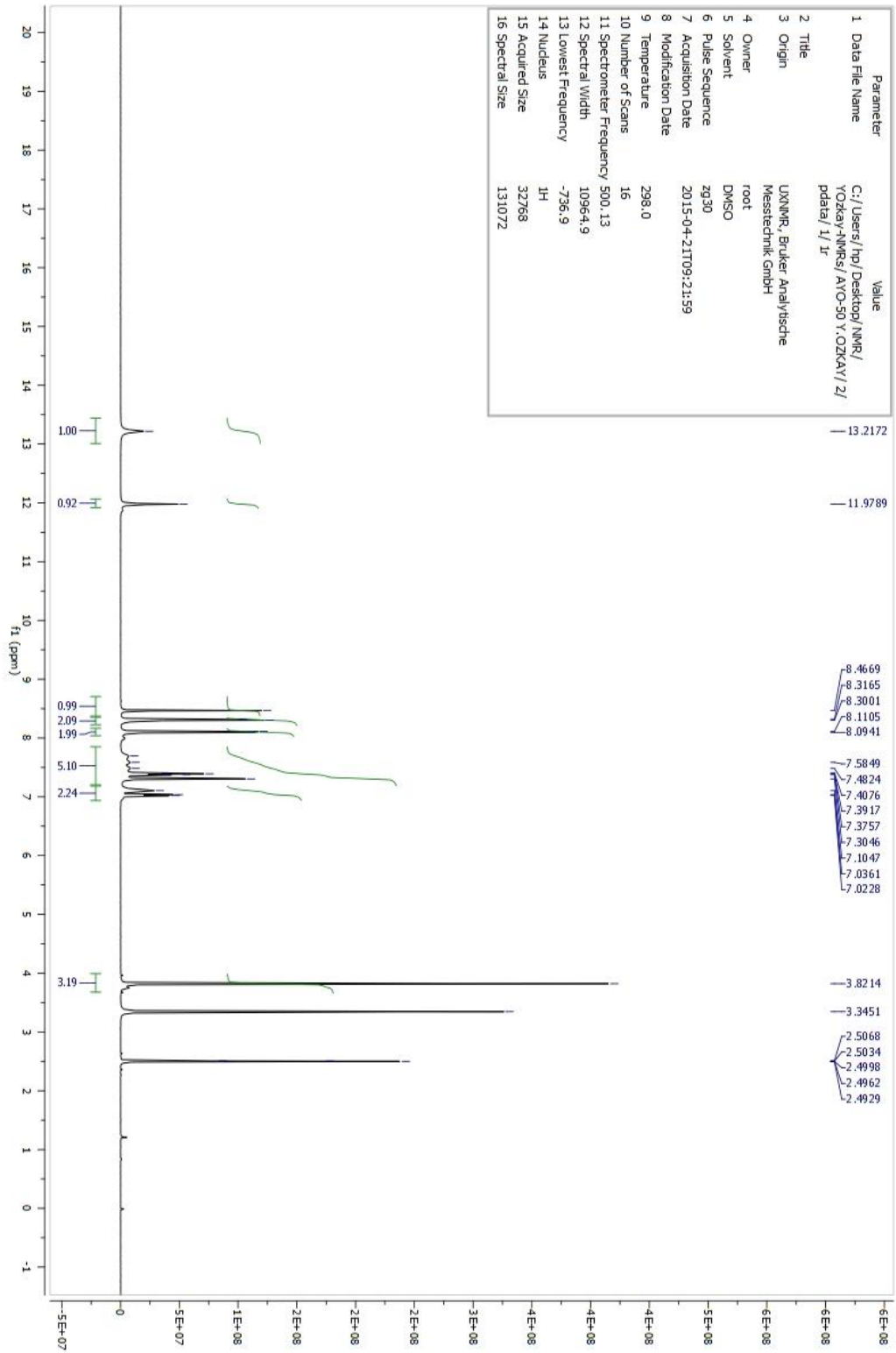
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 55.67, 107.34, 111.75, 116.78, 120.60, 126.85, 128.83, 130.46, 133.21, 134.78, 136.19, 144.40, 148.46, 160.06, 162.98.

Elemental analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$, Hesaplanan (%):C, 68.03; H, 4.41; N, 14.43. Bulunan (%):C, 68.21; H, 4.42; N, 14.46.

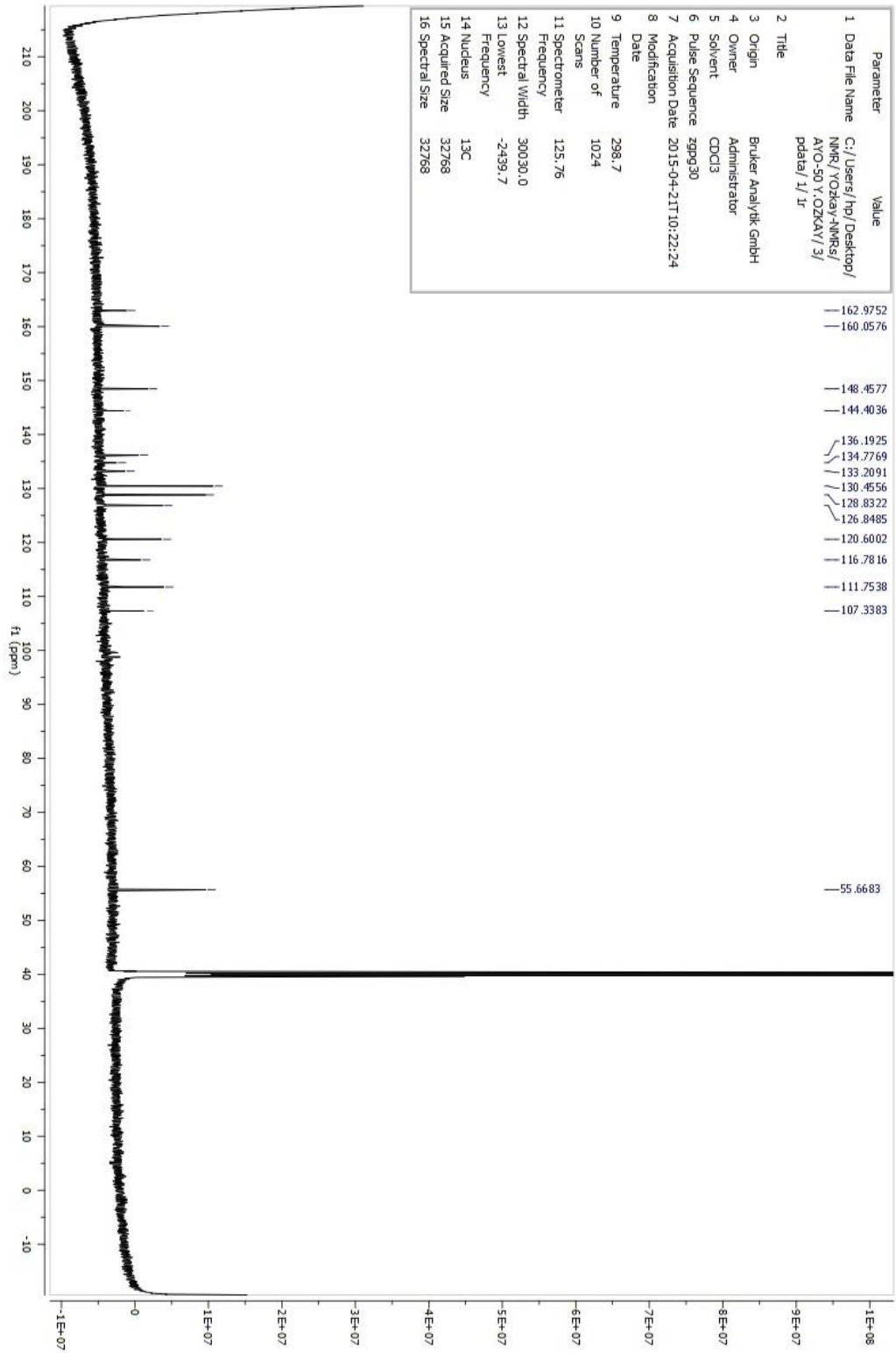
MASS (ES) m/z : 389.10 [% 100, $\text{M}+1$], 390.10 [% 27.99, $\text{M}+2$].



Şekil 252. Bileşik C48ye Ait IR Spektrumu



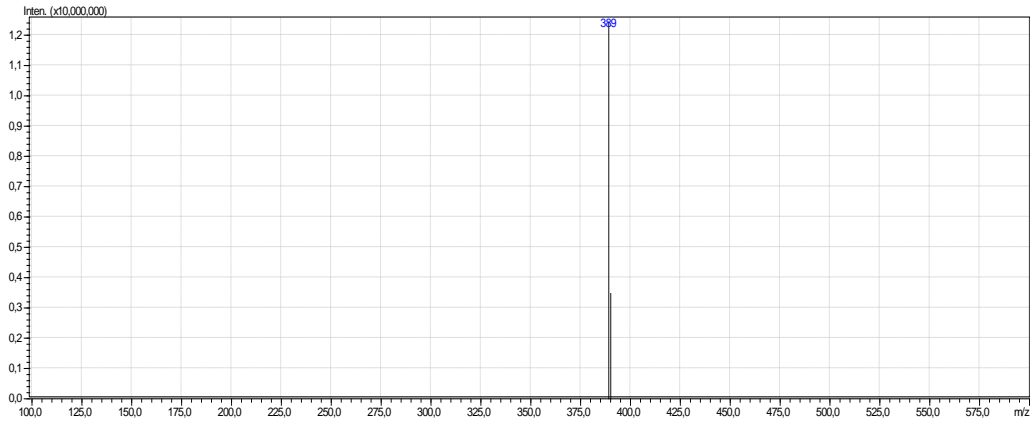
Şekil 253. Bileşik C48'e Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 254. Bileşik C48'e Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO50
Sample ID :
Data Filename : AYO40_041.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-52
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 19:48:42
Date Processed : 30.05.2015 19:58:44
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

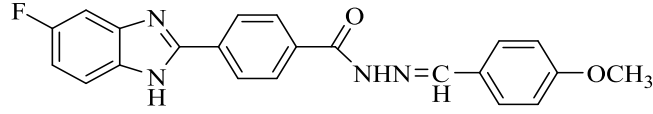
of Peaks : 2
Raw Spectrum : [4,466->4,500],(scan:[265->267])
Background : [4,466->4,906],(scan:[265->291])
Base Peak : m/z 389,10 (Inten : 12.445.083)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
389,10	12445083	100,00
390,10	3482900	27,99

Event : 1

Şekil 255. Bileşik C48'e Ait Kütle Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(4-metoksibenziliden)benzohidrazit (C49)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 285.8 °C. Verim: % 83.

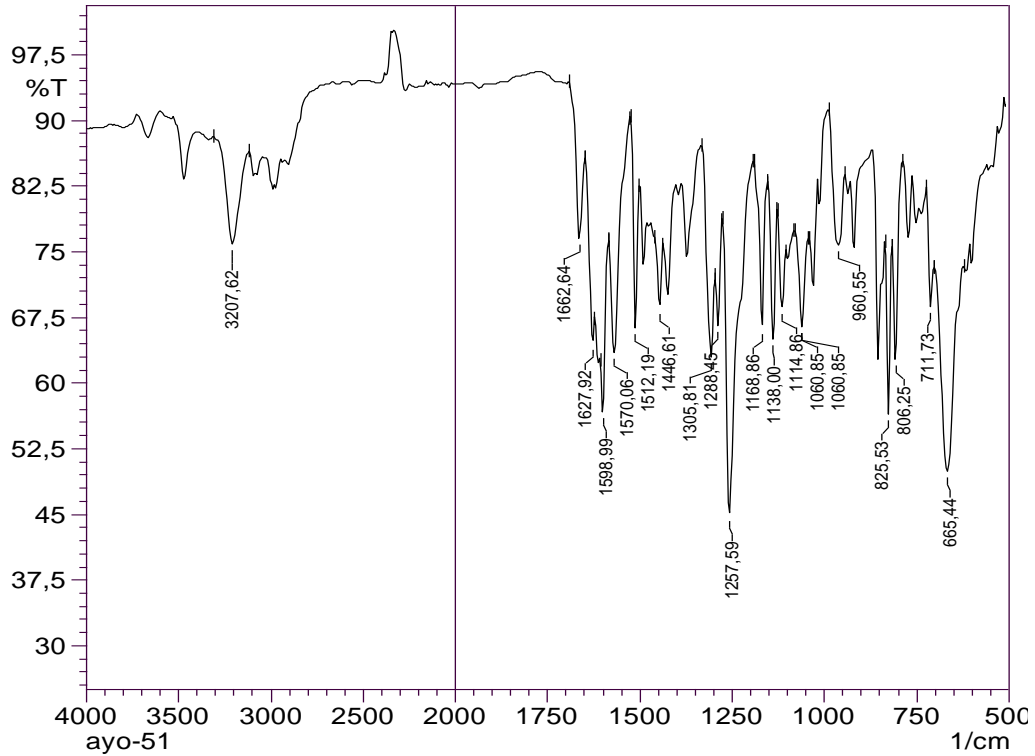
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3207 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1446 (C=C ve C=N gerilim bandları), 850 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.82 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 7.04 (2H, d, $J=8.40$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.11 (1H, yayvan s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.37-7.57 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-H}$), 7.71 (2H, d, $J=8.40$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.10 (2H, d, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.31 (2H, d, $J=8.10$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.44 (1H, s, N-CH), 11.86 (1H, s, NH-CO), 13.23 (1H, s, Benzimidazol-NH).

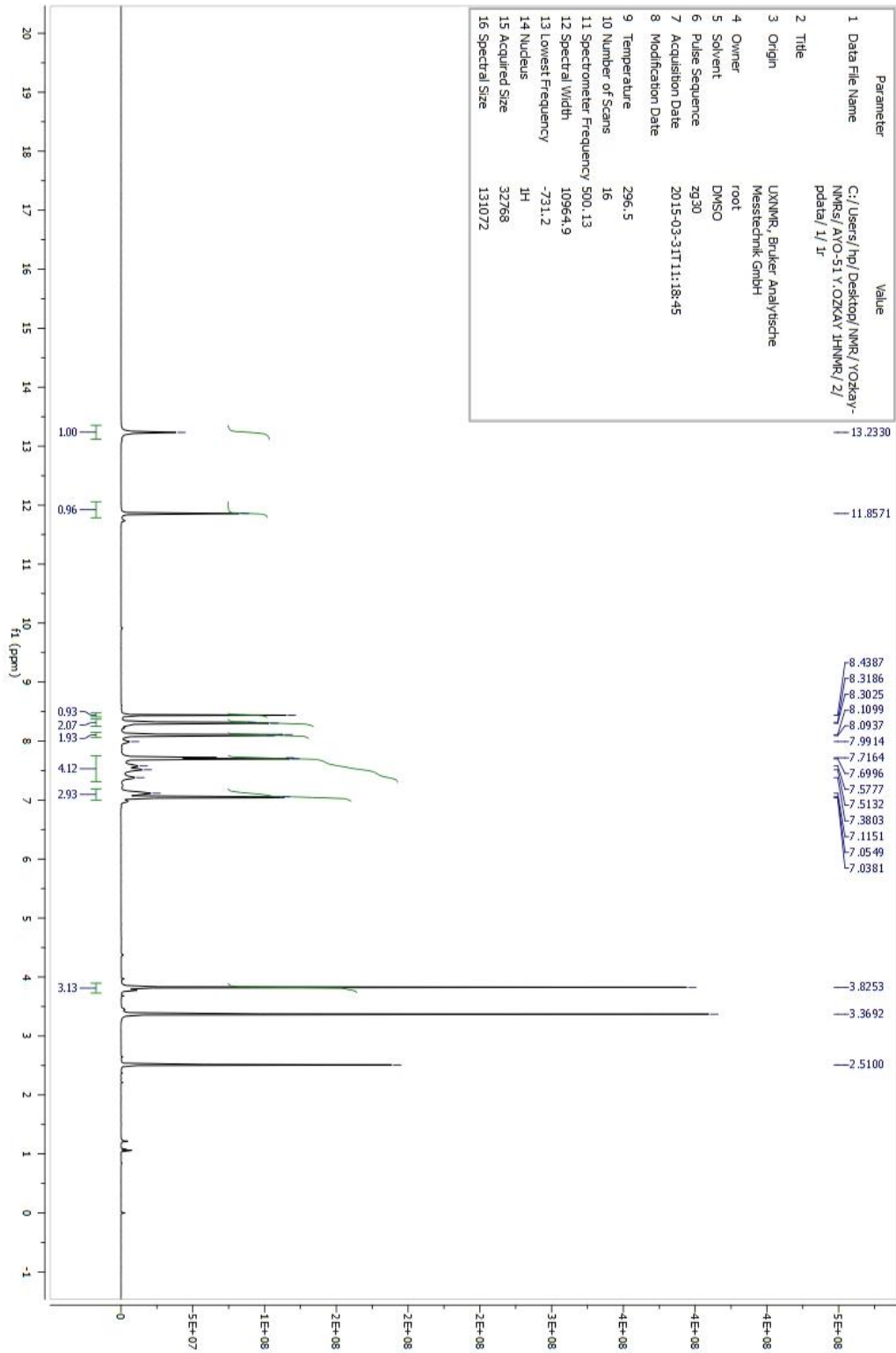
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 55.78, 114.84, 125.58, 126.82, 127.30, 128.76, 129.24, 133.07, 134.95, 138.84, 148.43, 161.39, 162.75

Elemental analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$, Hesaplanan (%):C, 68.03; H, 4.41; N, 14.43. Bulunan (%):C, 67.86; H, 4.40; N, 14.41.

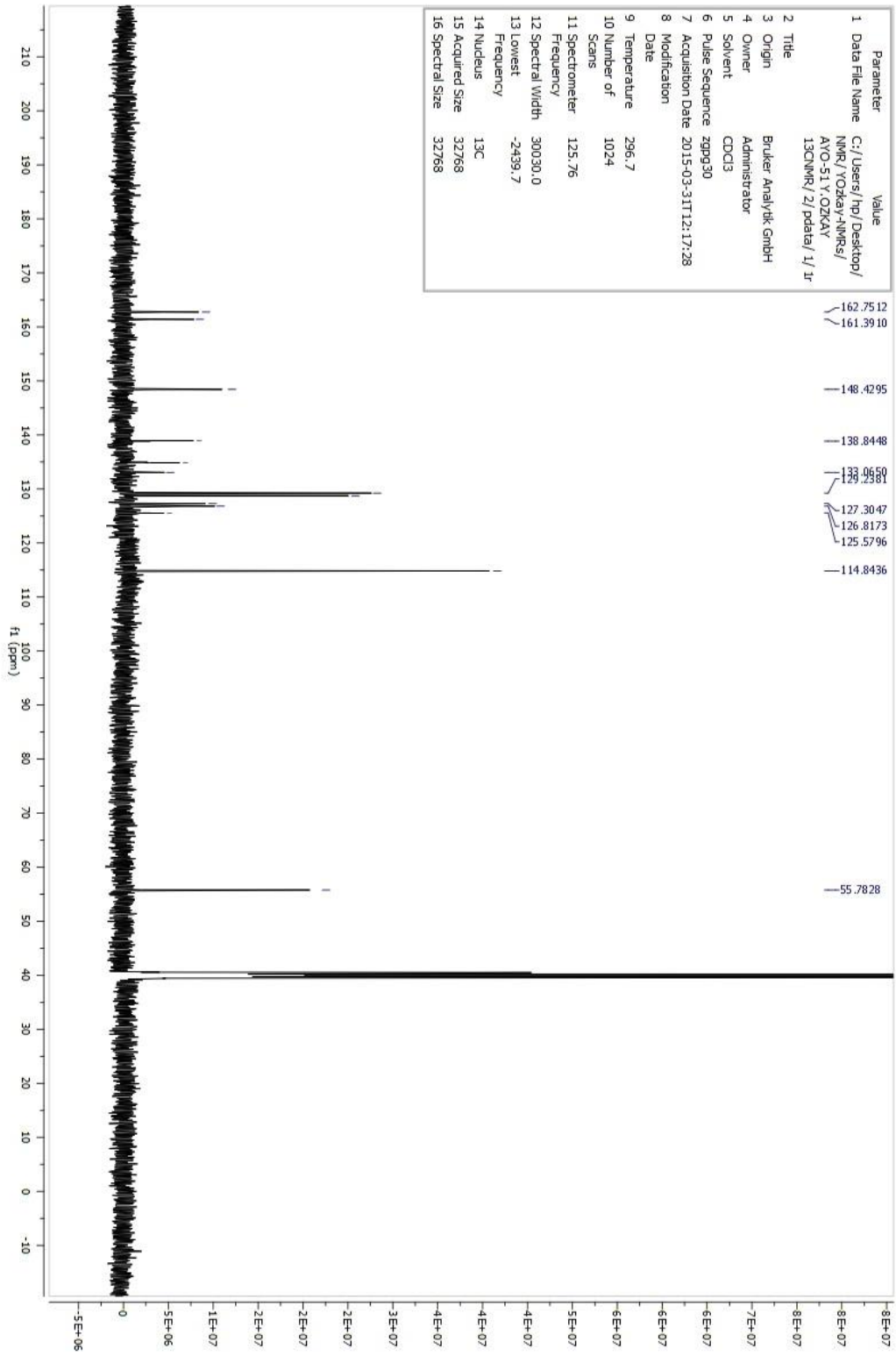
MASS (ES) m/z : 389.10 [% 100, M+1], 390.15 [% 23.96, M+2].



Şekil 256. Bileşik C49'a Ait IR Spektrumu

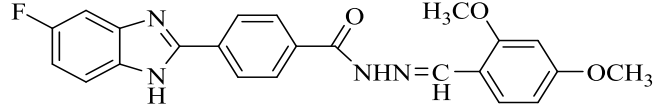


Şekil 257. Bileşik C49'a Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 258. Bileşik C49'a Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

4-(5(6)-Floro-1H-benzimidazol-2-il)-N'-(2,4-dimetoksibenziliden)benzohidrazit (C50)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 171.6 °C. Verim: % 77.

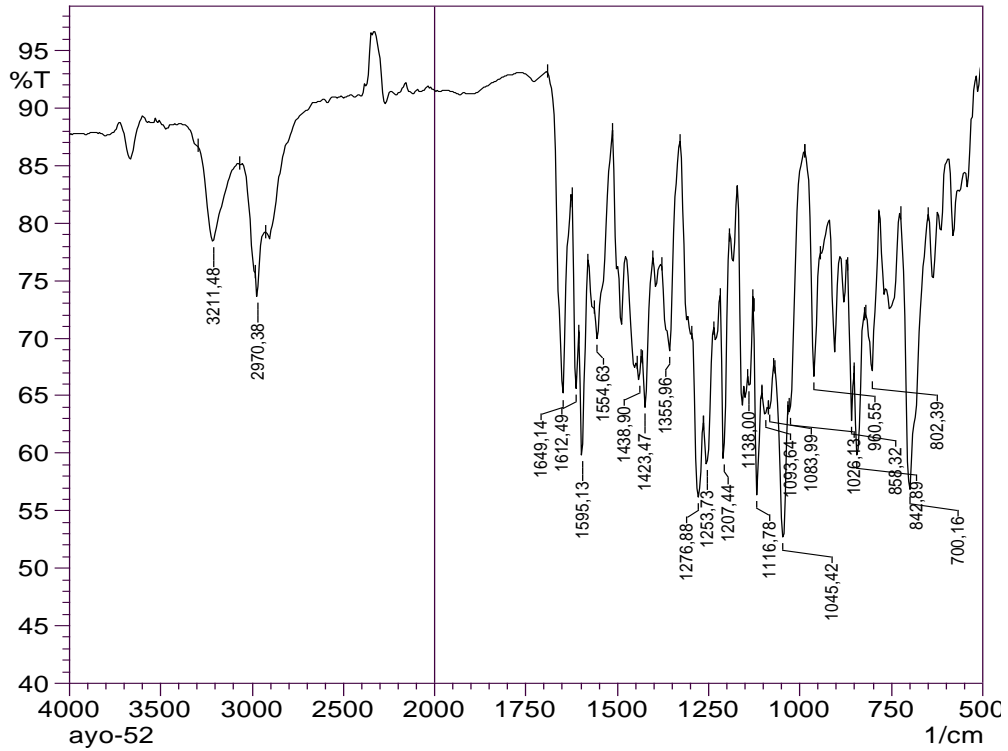
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3211 (N-H gerilim bandı), 1649 (Amid C=O gerilim bandı), 1612-1423 (C=C ve C=N gerilim bandları), 842 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.83 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 6.65 (2H, s, C₆H₃-H), 7.10 (1H, s, C₆H₃-H), 7.38-7.68 (2H, m, C₆H₃-H), 7.83 (2H, d, $J=8.75$ Hz, C₆H₄-H), 8.10 (2H, d, $J=7.70$ Hz, C₆H₄-H), 8.28 (2H, d, $J=7.70$ Hz, C₆H₄-H), 8.75 (1H, s, N-CH), 11.82 (1H, s, NH-CO), 13.21 (1H, s, Benzimidazol-NH).

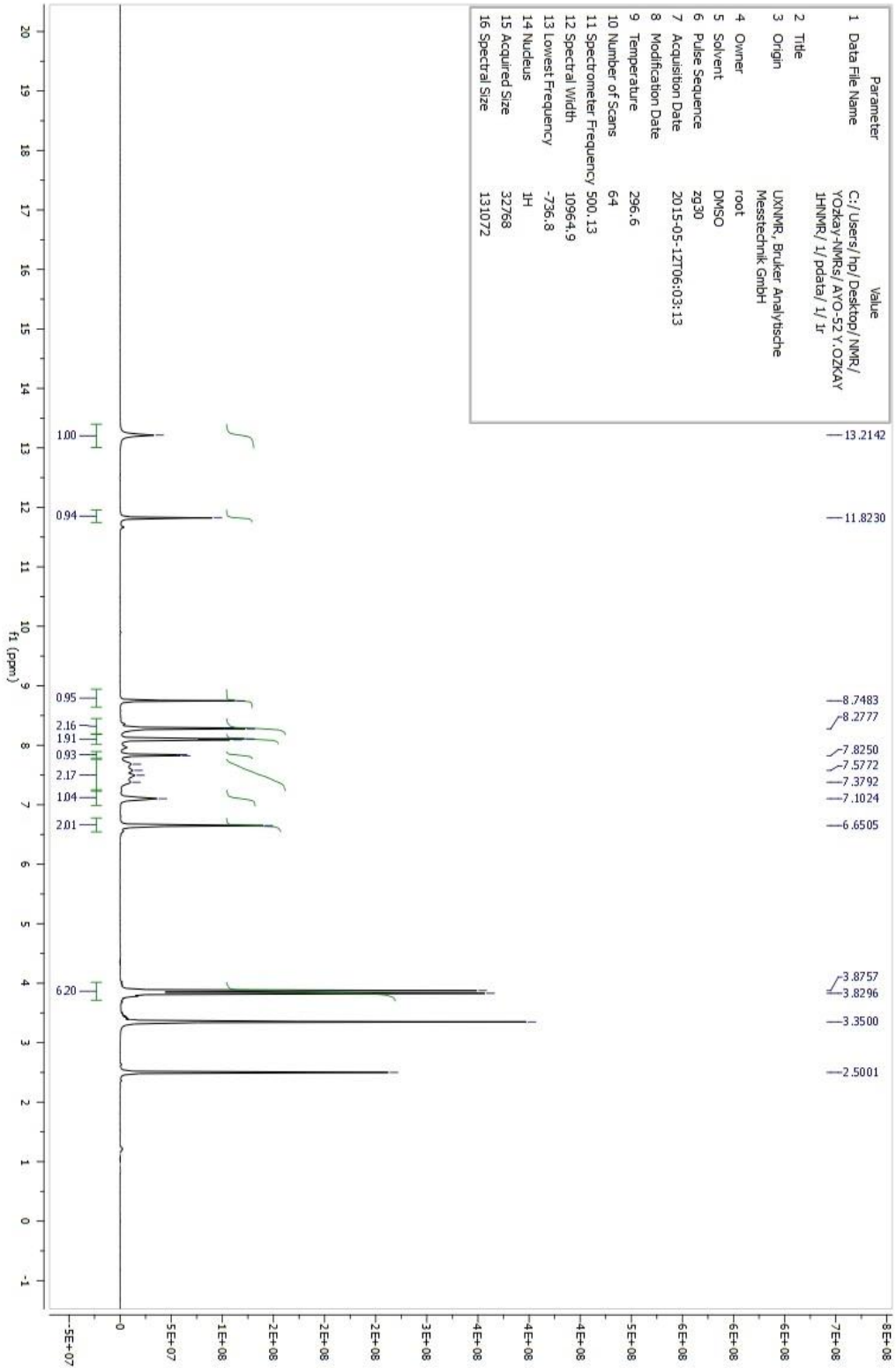
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 55.92, 56.26, 98.79, 106.91, 115.58, 120.61, 124.00, 126.79, 127.21, 128.74, 133.00, 134.94, 135.94, 144.08, 159.70, 162.50, 163.00

Elemental analiz: C₂₃H₁₉FN₄O₃, Hesaplanan (%):C, 66.02; H, 4.58; N, 13.39. Bulunan (%):C, 65.83; H, 4.56; N, 13.42.

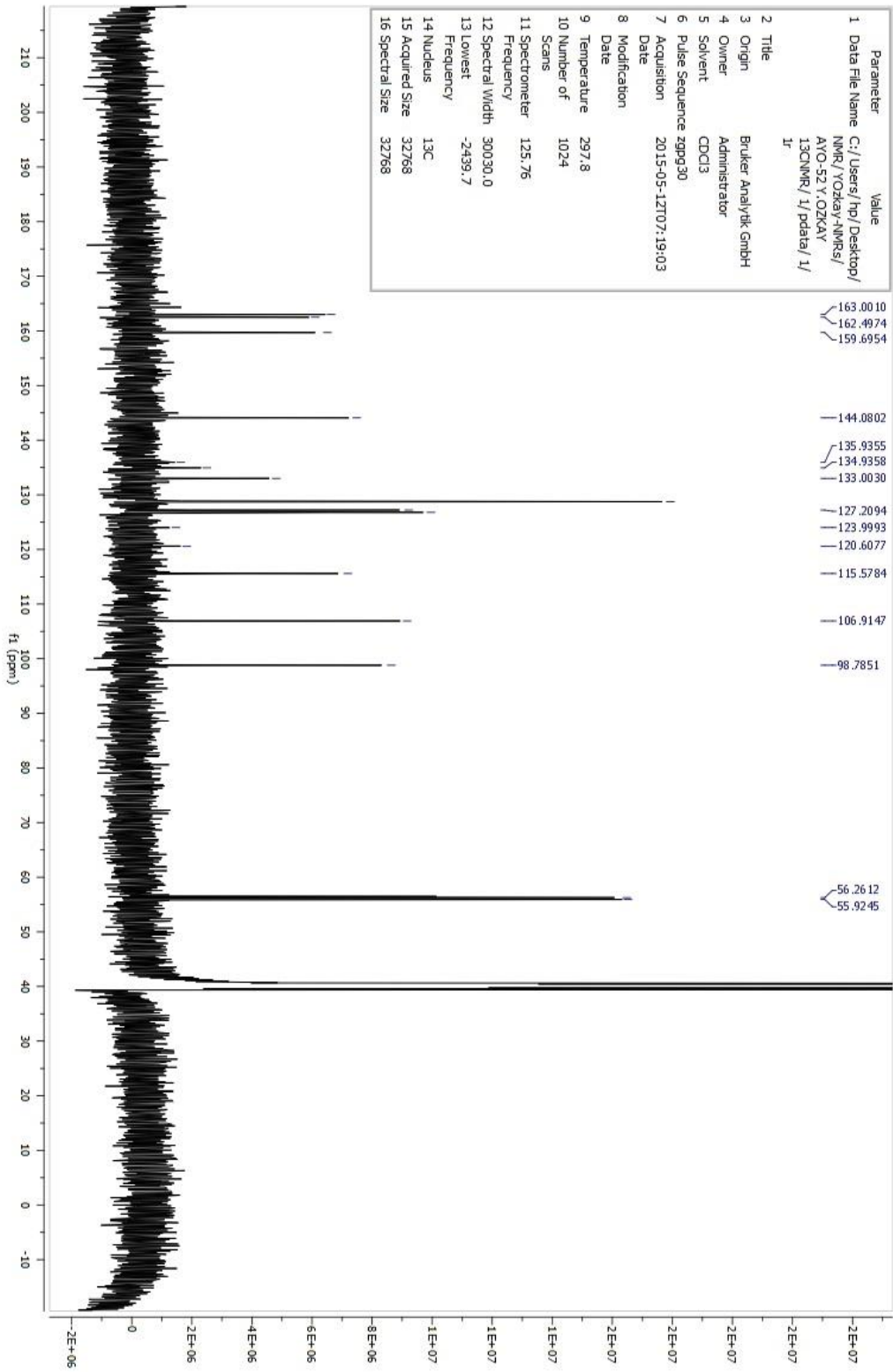
MASS (ES) m/z: 419.10 [% 100, M+1], 420.10 [% 65.13, M+2], 421.10 [% 10.06, M+3].



Şekil 260. Bileşik C50'ye Ait IR Spektrumu



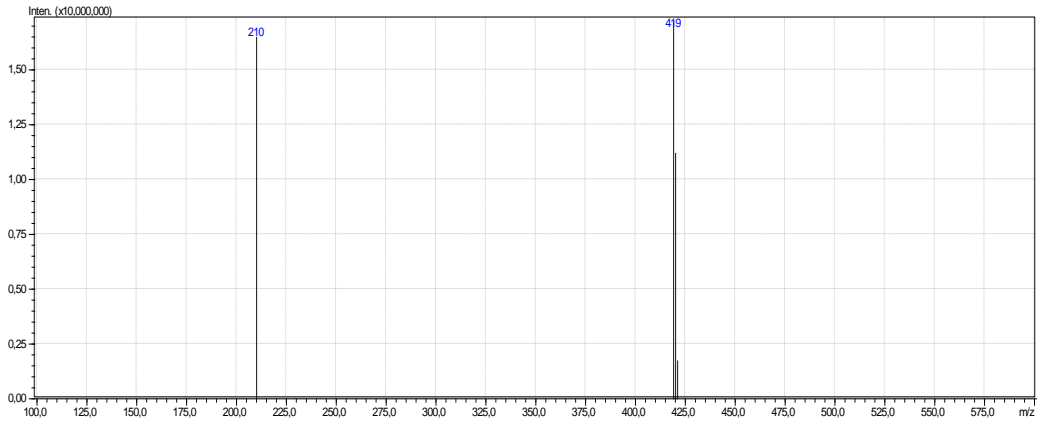
Şekil 261. Bileşik C50'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 262. Bileşik C50'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : AYO52
Sample ID :
Data Filename : AYO52_043.lcd
Method : deneme.lcm
Filename :
Batch Filename : IQOQ.lcb
Vial # : 1-54
Injection : 1 uL
Volume :
Date Acquired : 30.05.2015 20:09:42
Date Processed : 30.05.2015 20:19:44
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



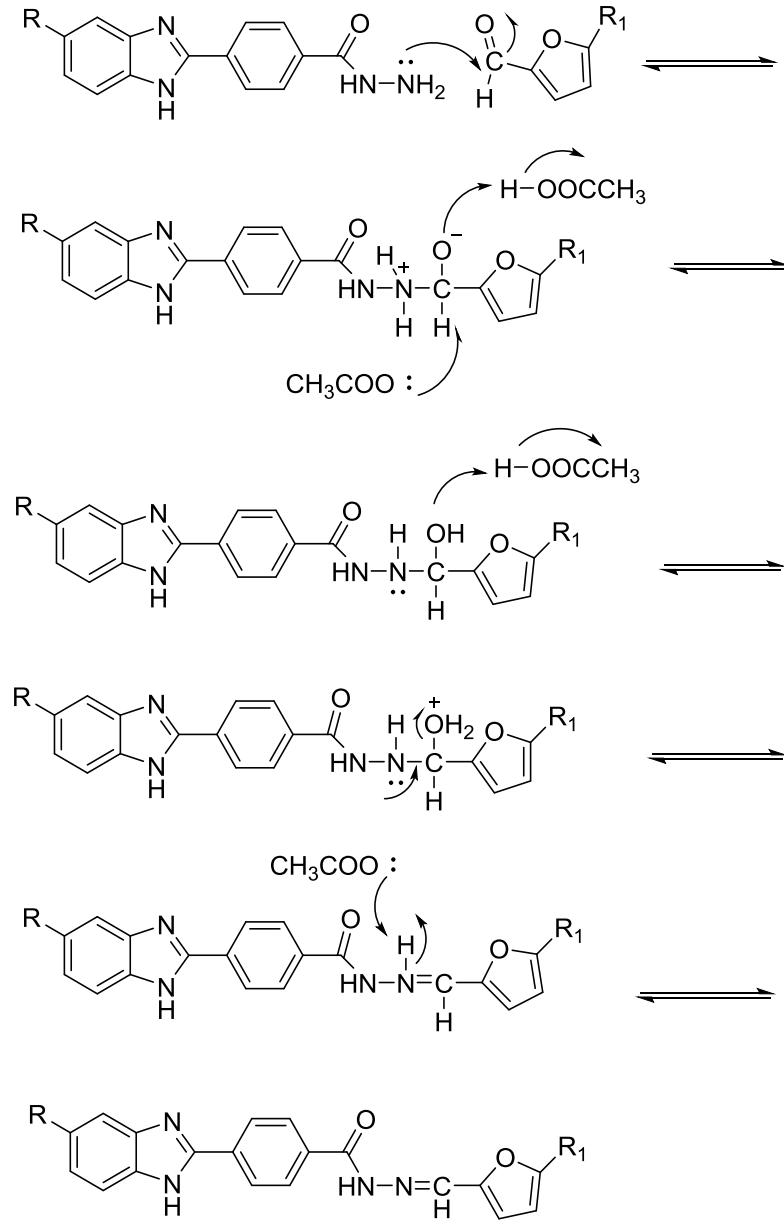
[MS Spectrum]

of Peaks 4
Raw Spectrum [4,635->4,703],(scan:[275->279])
Background [4,703->5,447],(scan:[279->323])
Base Peak m/z 419,10 (Inten : 17.197.949)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
210,05	16491705	95,89
419,10	17197949	100,00
420,10	11200752	65,13
421,10	1729705	10,06

Event 1

Şekil 263. Bileşik C50'ye Ait Kütle Spektrumu

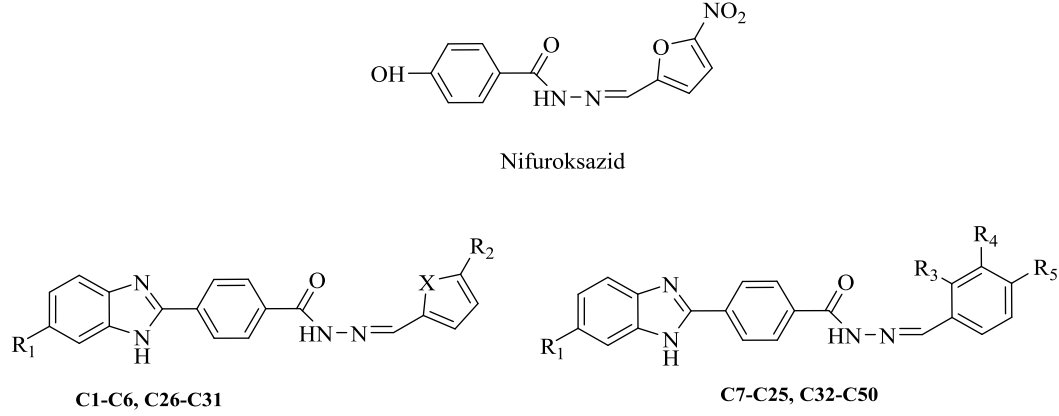


Şekil 264. 4-(5-Süstitüe-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asit Süstitüe Ariliden Hidrazid Türevlerinin (C1-C50) Eldesi için Önerilen Sentez Mekanizması

Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yürütülen tez kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşikler, günümüzde bağırsak antiseptiği olarak kullanılan nifuroksazid adlı ilacın kimyasal yapısı dikkate alınarak tasarlanmıştır. Sentez çalışmalarının birinci basamağında 4-kloro-1,2-fenilendiamin ve 4-floro-1,2-fenilendiamin ile metil 4-formilbenzoat mikrodalga ışması altında kondensasyon reaksiyonuna tabi tutularak 4-(5(6)-kloro-1H-benzimidazol-2-il)metil benzoat (**A1**) ve 4-(5(6)-floro-1H-benzimidazol-2-il)metil benzoat (**A2**) bileşikleri kazanılmıştır. İkinci reaksiyon basamağında **A1** ve **A2** bileşikleri mikrodalga ışması altında hidrazin hidrat ile muamele edilerek

4-(5(6)-kloro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asid (**B1**) ve 4-(5(6)-floro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asid hidrazid (**B2**) bileşikleri elde edilmiştir. Son reaksiyon basamağında **B1** ve **B2** bileşikleri ile 5-süstitüefuran-2-karbaldehid, 5-süstitüetiyofen-2-karbaldehid, 2-süstitüebenzaldehid, 3-süstitüebenzaldehid, 4-süstitüebenzaldehid ve 2,4-disüstitüebenzaldehid türevleri reaksiyona sokularak hedef hidrazon bileşiklerine (**C1-C50**) ulaşılmıştır.



Şekil 265. Nifuroksazit ve Sentezi Gerçekleştirilen Bileşiklerin Kimyasal Yapıları

Sentez basamakları, reaksiyon süresi ve verimlilik açısından değerlendirildiğinde ilk iki basamakta mikrodalga ışımaya yönteminin reaksiyon sürelerini konvansiyonel sentez yöntemlerine göre oldukça kısalttığı reaksiyon veriminde ise önemli derecede artış olduğu görülmektedir. Özkay ve ark., (2010) tarafından yapılan ve aynı reaksiyonların konvansiyonel yöntemlerle gerçekleştirildiği bir çalışmada birinci basamaktaki benzimidazol halka kapatma reaksiyonu için bildirilen süre 4 saat ve ürün verimi %63'tür. Aynı çalışmada ikinci basamaktaki hidrazid bileşiği eldesi için belirtilen süre 12 saat ürün verimi ise %78'dir. Mikrodalga ışımalarının kullanıldığı bu tez çalışmasında her iki reaksiyonda 10 dakika gibi kısa bir sürede tamamlanmış ve reaksiyon verimliliği birinci reaksiyon basamağı için %63'ten %85 seviyelerine ikinci reaksiyon basamağı için %90 seviyelerine çıkmıştır. Mikrodalga ışımaları kullanılarak gerçekleştirilen birinci basamaktaki benzimidazol halka kapatma reaksiyonunun konvansiyonel yöntemle göre diğer bir üstünlüğü de benzaldehit türevlerinin sodyum bisülfid katım ürününü izole etmeden doğrudan sodyum disülfid varlığında reaksiyonun gerçekleştirilmesidir. Tez kapsamındaki üçüncü ve son reaksiyon basamağında konvansiyonel sentez yöntemleri kullanılarak ürünler 2 saatlik reaksiyon süresi sonrasında % 61-88 verimler ile elde edilmiştir.

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezleri gerçekleştirilen **C1-C50** kodlu, 50 adet orijinal bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri verileri ve elemental analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır. Spektrum yapı değerlendirmeleri, ilgili spektroskopik yöntem başlığı altında verilmiştir.

IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bütün bileşiklerde ortak olarak hidrazon (-CO-NH-N=CH) fonksiyonel grubunun mevcut olduğu göze çarpmaktadır. Bileşiklerin IR spektrumlarında bu grup üzerinde yer alan karbonile

(C=O) ait spesifik gerilim bandı 1622-1672 cm⁻¹ aralığında elde edilmiştir. Yine hidrazon fonksiyonel grubu üzerinde yer alan N-H gerilim bandı spektrumlarda 3182-3305 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Spektrumlardan elde edilen her iki gerilim bandına ait veriler ile literatür verilerinin (El-Hawash, ve ark., 2006) uyum içerisinde olduğu görülmektedir.

Bütün sentez bileşiklerinde birden fazla aromatik halka sistemi mevcuttur. Bu halkaların taşımış olduğu C=C ve C=N gruplarına ait gerilim bandları 1419-1639 cm⁻¹ aralığında elde edilmiştir. İlgili bantlara ait gözlemlenen veriler geçmiş çalışmalarda (Sugumaran ve Kumar, 2012) bildirilen veriler ile benzerlik göstermektedir.

Sentez ürünlerinin hepsinde ortak olarak bulunan diğer bir yapı 1,4-disübstitüe benzen halkasıdır. Bu halkaya ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandı 842-862 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir ve literatür değerleri (Küçükgül ve Rollas, 2002) ile uyumludur.

NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

NMR spektrumları alınan bileşiklerin kimyasal yapılarında, ortak olarak benzimidazol halka sistemi bulunmaktadır. Bu halka sistemi 2. konumunda 4-sübstitüe fenil ve 5. konumunda klor veya flor sübstitüentlerini taşımaktadır. Benzimidazol halkası pirol azotuna ait protonlar yayvan ya da singlet şeklinde 13.21-13.33 ppm aralığında gözlenmiştir ve bu değerler literatür verileri ile uyum göstermektedir (Ranjith, 2013). Benzimidazolün 2. konumunda yer alan 4-sübstitüefenil halkası üzerinde yer alan protonların pikleri 8.08-8.14 ppm ve 8.28-8.34 ppm aralıklarında olmak üzere iki dublet şeklinde gözlenmiştir.

Benzen halkası 1,4-disübstitüe halde iken AA'BB' spin sistemine uyar. Bu durumda halkaya bağlı olan sübstitüentlerin elektron verici veya çekici özelliklerine göre, benzen halkasına ait aromatik protonların 7,27 ppm de singlet olarak verdikleri pikin değeri ve şeklinde değişiklikler olur. Proton etrafındaki yüksek elektron yoğunluğu protonu perdeleyerek daha yüksek alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri azalır. Proton etrafındaki düşük elektron yoğunluğu ise protonu perdelemeyerek daha düşük alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri artar. Aromatik halkaya elektron çekici bir grup bağlandığı zaman halkada elektron yoğunluğu azalacağından, halka protonlarının perdelenmesi de azalır ve buna bağlı olarak aromatik halka protonlarının kimyasal kayma değerleri aşağı alana doğru kayar. Benzen halkası 1,4-disübstitüe halde iken, halka üzerindeki sübstitüentlerin, elektronik özelliklerine bağlı olarak spektrumda singlet, iki dublet veya quartet şeklinde pikler gözlenebilir. Genellikle 2 dublet şeklinde gözlenen 1,4-disübstitüe fenil halkası pikleri, sübstitüentlerin elektronik özelliklerinin birbirine çok yakın olması durumunda, quartet ve hatta singlet şeklinde bile elde edilebilir (Erdik, 1993; Balcı, 2000).

Sentezlenen bileşiklerde 1,4-disübstitüe benzen halkasına ait protonların pikleri, 8.08-8.14 ppm ve 8.28-8.34 ppm aralıklarında, beklendiği gibi iki dublet şeklinde gözlenmiştir. Bütün bileşiklerde benzen halkasının her iki ucundaki sübstitüentler (benzimidazol-2-il ve -CONHN=) rezonans yolla elektron çekici karakterde

olduklarından benzen halkası protonlarına ait piklerin ppm (7.27 ppm) değerleri normal değerlerine göre, 8.08-8.34 ppm civarına kaymıştır.

Bileşiklerin tamamında ortak olarak bulunan bir diğer fonksiyonel grup hidrazon (-CO-NH-N=CH)'dur. ¹H-NMR spektrumlarında bu grup üzerinde yer alan N-H protonlarına ait piklerin 11.82-12.40 aralığında, azometin (-N=CH-) protonlarına ait piklerin 7.69-8.93 ppm aralığında geldiği gözlenmiştir ve literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir (Çakır ve ark., 2001).

Sentez bileşiklerinde değişken grup olarak ikinci, üçüncü, dördüncü veya ikinci ve dördüncü konumlarında süstitüent taşıyan benziliden veya beşinci konumunda süstitüent taşıyan heteroariliden yer almaktadır. Değişken gruplara ait aromatik protonlar ve bütün bileşiklerde ortak olarak yer alan benzimidazol halkasının dördüncü, beşinci ve yedinci konumunda bulunan üç adet aromatik proton 6.29-8.58 aralığında pik vermiştir ve geçmiş çalışmalarda (Yurttaş ve ark. 2013) elde edilen benzer yapıli bileşiklere ait veriler ile uyum içerisinde dir.

Değişken gruplar üzerinde yer alan metil (-CH₃) ve metoksi (-OCH₃) süstitüentlerine ait pikler singlet şeklinde sırası ile 2.34-2.49 ve 3.82-3.89 aralıklarında gözlenmiştir.

¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde ortak yapısal parçacıklar ¹³C-NMR spektrumlarında genel olarak beklendiği gibi pikler vermiştir. Seri içerisindeki **C1-C25** kodlu olan ve benzimidazol halkasının beşinci konumunda klor taşıyan bileşiklerin spektrumlarında, karbon atomlarından elektronik çevrelerine göre özdeş olanlar dikkate alınarak toplam karbon sayısı belirlenmiş ve beklenen sayıda pik gözlenmiştir. Benzimidazol halkasının beşinci konumunda flor taşıyan **C26-C50** bileşiklerinin bazılarının spektrumlarında ise C-F yarıllmasından dolayı daha karmaşık spektrumlar elde edilmiş ve beklenen sayının dışında piklerle karşılaşmıştır.

Bileşiklere ait spektrumlarda spesifik fonksiyonel gruplardan karbonil (C=O), ve azometin (N=CH) karbonlarına ait pikler sırası ile 161.89-163.88 ppm ve 134.37-147.40 aralığında gözlenmiş olup literatür verileri ile uyum içerisinde dir (Uzgören Baran, 2013). Bunların dışında kalan bütün aromatik ve alifatik grup karbonlarına ait pikler beklenen aralıklarda gözlenmiştir.

Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentez edilen bileşiklerin kütle spektrumları, elektron sprey yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir. Bu nedenle hesaplanan moleköl ağırlıklarından bir fazla sayısal değere sahip piklerin (moleköl iyon pikleri; M+1 pikleri) spektrumlarda gözlenmesi beklenir. Spektrumlar incelendiğinde beklenen şekilde, bileşiklerin moleköl ağırlıkları ile elde edilen M+1 piklerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

Kütle spektrumları, gerçekte katyonların ve radikal katyonların moleköl ağırlığı değerlerine göre değil, m/e değerlerine karşı bağıll bolluklarının grafiğe alınması sonucu elde edilir. Moleköl iyonu ve kaydedilen moleköl bölümleri +1 yük taşıdıklarından m/e değerleri moleköl ağırlığı değerleri ile uyumluluk gösterir. Bununla birlikte, bazen spektrumlarda +2 ve hatta +3 yüklü iyonlarda ortaya

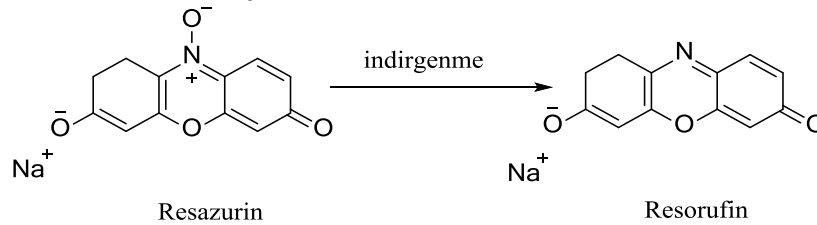
çıkabilir. Klor'un izotoplarının bağıl bolluğu yüksek olduğu için bu elementi içeren bileşiklerin kütle spektrumlarında izotop pikleri, bu atomların sayısına bağlı olarak değişik şiddette M+2, M+3, M+4, M+5, M+6 pikleri olarak ortaya çıkarlar. İzotop piklerin bağıl bolluğu, $(a+b)^n$ eşitliğinden yararlanılarak bulunabilir. Burada a ve b izotopların bağıl bolluğu ve n iyondaki atom sayısını gösterir. Bileşik bir Cl atomu içeriyorsa M+2 piki moleküler iyon pikinin 1/3'ne eşit olur. Bileşik iki Cl atomu içeriyorsa M+2 ve M+4 pikleri gözlenir. M+2 pikinin moleküler iyon pikine oranı 2/3, M+4 pikinin moleküler iyon pikine oranı 1/9'a eşit olur. Bileşik üç klor atomu içeriyorsa M+2, M+4 ve M+6 pikleri görülür. M+2 pikinin moleküler iyon pikine oranı 1, M+4 pikinin moleküler iyon pikine oranı 1/3'e, M+6 pikinin moleküler iyon pikine oranı 1/27'ye eşit olur (Erdik, 1993). Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin büyük kısmında açıklandığı yukarıda açıklandığı üzere beklenen bağıl bolluklarda pik verdiği gözlenmiştir.

Elemental analiz bulgularının değerlendirilmesi

Tez kapsamındaki bileşikler için C, H, N elementlerinin yüzde analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar teorik olarak hesaplanan element yüzdeleri ile deneysel bulgular arasında en çok % 0.4'lük bir sapmanın olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgu bileşiklerin minimum düzeyde safsızlık içerdiklerinin bir göstergesidir.

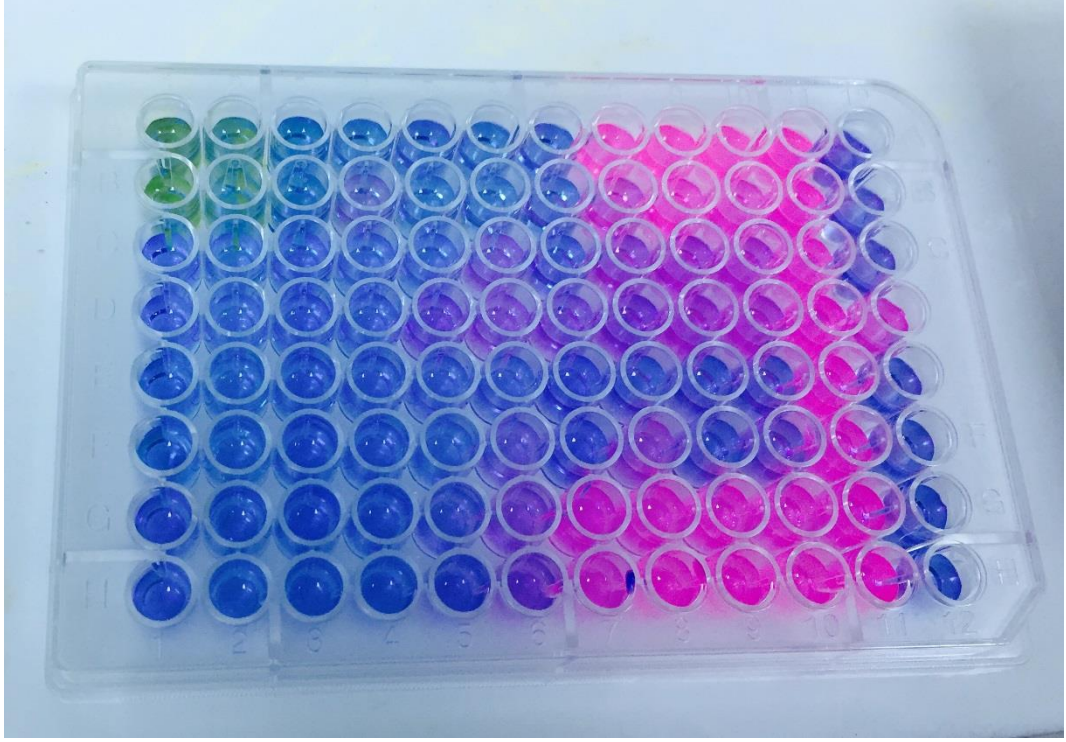
Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkinlikleri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından bildirilen mikrodilüsyon yöntemleri kullanılarak test edilmiştir. Mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda MİK₉₀ değerleri rezasurin çözeltisi kullanılarak florometrik ölçüm ile elde edilmiştir. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde metabolik indikatör olarak kullanılan rezasurin, Alamar Blue tarafından 50 yıl önce birçok hücre türü üzerinde denenmiş ve etkinliği kanıtlanmıştır (Rampersad, 2012). Kolayca suda çözünebilmesi, hücre kültüründe stabil olması, toksik olmaması ve hücre membranlarından kolayca geçebilmesi özellikleriyle diğer indikatörlere oranla daha çok tercih edilmektedir. Resazurin floresans vermeyen mavi renkli bir boyadır. Canlı organizmalar tarafından indirgenip floresans veren pembe renkli resorufin metabolitine dönüşmektedir.

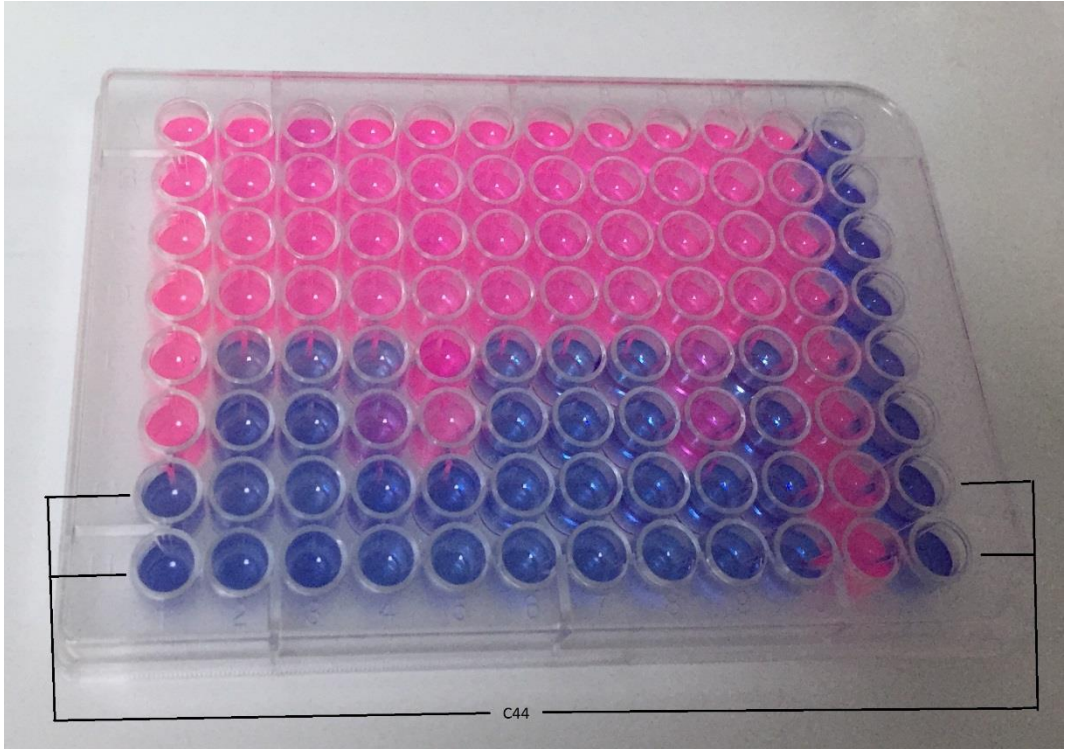


Şekil 266. Resazurin ve Resorufinin Kimyasal Yapısı

Bu özelliği sayesinde aktivite çalışmaları sonucunda mikroplakalardaki herbir kuyucuk içerisinde üreme olup olmadığının kontrolünü hem plakalardaki renk değişiminin gözlenmesi ile hemde florometrik okuma ile değerlendirme olanağı sunmaktadır (Rampersad, 2012).



Şekil 267. Referans İlaçlarına Ait Rezaurin İçeren Mikroplaka Resmi



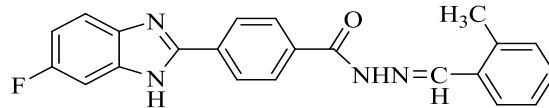
Şekil 268. C44 Bileşiğine Ait Rezaurin İçeren Mikroplaka Resmi

Bu tez çalışmasında, antimikrobiyal test sonuçlarının değerlendirilmesinde belli bir indikatörün renk değişimine dayanılarak gözle tespit edilen MİK değeri belirleme yöntemleri yerine daha güvenilir, tekrarlanabilir, daha standart sonuçlara ulaşılabilen spektroskopik bir yöntem kullanılmıştır. Bu amaçla

rezasurinin yukarıda bahsedilen özellikleri gözönüne alınarak mevcut olan CLSI yönteminden modifiye edilen florometrik metot uygulanmıştır (Felmington ve Brown, 2001).

Sentezi gerçekleştirilen nifuroksazit analogu bileşiklerin antimikrobiyal etki potansiyelleri çeşitli mikroorganizma türleri üzerinde test edilmiştir. Mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda her bileşik için mikroorganizmalara karşı gözlenen MİK₉₀ değerleri kaydedilmiştir. Aktivite çalışmalarında bağırsak enfeksiyonlarına neden olan *Escherichia coli* O157:H7 (enterohemorajik serotip) kullanılmıştır. Ayrıca bileşiklerin *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* (SAMRSA) ATCC 700699 (metisiline rezistans), *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 bakterileri ile fungus türü olarak *Candida albicans* ATCC 24433 üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Sentez edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini karşılaştırmak amacıyla standart ajan olarak yapısal benzerliği nedeniyle nifuroksazit, imidazol halka yapısı taşıyan ketokonazol, gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde etkili olan geniş spektrumlu kloramfenikol ve moksifloksasin kullanılmıştır. Mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda elde edilen MİK₉₀ değerleri **Çizelge 2** de sunulmuştur.

Çizelge 2 incelendiğinde sentezlenen bileşiklerden **C44** kodlu bileşik dışında kalanların kayde değer antimikrobiyal aktivite göstermediği saptanmıştır. **C44** kodlu bileşiğin $\leq 1,95$ $\mu\text{g/mL}$ MİK değeri ile her iki çeşit *Escherichia coli* üzerinde oldukça yüksek aktivite gösterdiği görülmektedir. **C44** bileşiği ile *Escherichia coli* üzerinde elde edilen sonuçlar standart antibakteriyel ajanlar ile kıyaslandığında, ilgili bileşiğin kloramfenikol ve nifuroksazitten çok daha aktif olduğunu ortaya koymaktadır. **C44** bileşiğinin bilinen en güçlü antibakteriyel ajanlardan biri olan moksifloksazin ile eşit düzeyde aktivite potansiyeline sahip olması elde edilen bulgunun önemini arttırmaktadır.



Şekil 269. C44 Kodlu Bileşiğin Kimyasal Yapısı

Sitotoksosite Deneyinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

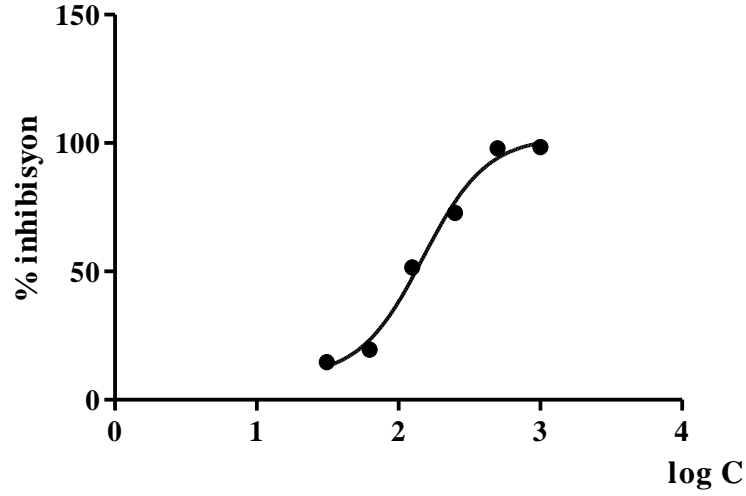
Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerden antimikrobiyal aktivite testinde oldukça yüksek MİK₉₀ değeri sergileyen **C44** kodlu bileşiği, toksisitesi belirlenmek üzere MTT sitotoksosite testine alınmıştır. MTT yöntemi hücre proliferasyonunu, canlılığını ve sitotoksisiteyi belirlemede kullanılan kantitatif kolorimetrik bir yöntemdir (Brunner ve Holst-Hansen, 1998). Bu teknik mitokondriyal enzim sistemleri tarafından katalize edilen tetrazolyum tuzlarının indirgenmesi esasına dayanır. Tetrazolyum tuzları, bu amaçla kullanılan, substrat olarak renksiz, canlı hücrelerin aktif mitokondriyumlarında renkli ürünler veren maddelerdir. MTT bu amaçla kullanılan bir tetrazolyum tuzudur ve substrat olarak sarı renkte olmasına rağmen canlı hücrelerin aktif mitokondriyumlarında süksinat-dehidrojenaz enzimine spesifik olarak bağlandığında suda çözünmeyen mavi-mor formazan

tuzlarını oluşturur. Formazan tuzları organik çözücülerde (DMSO, izopropanol gibi) kolayca çözünürler (Mosmann, 1983).

MTT testi sonucunda elde edilen absorbans değerleri, kültürdeki hücrelerin metabolik aktivitelerine karşılık gelmektedir. Bu değerler kullanılarak **C44** bileşiği ve referans ilaç olan nifuroksazit'e ait IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Deneyleerde kontrol kuyucuğu olarak, kültür sıvısı özütü uygulanmamış kuyucuk kullanılmıştır.

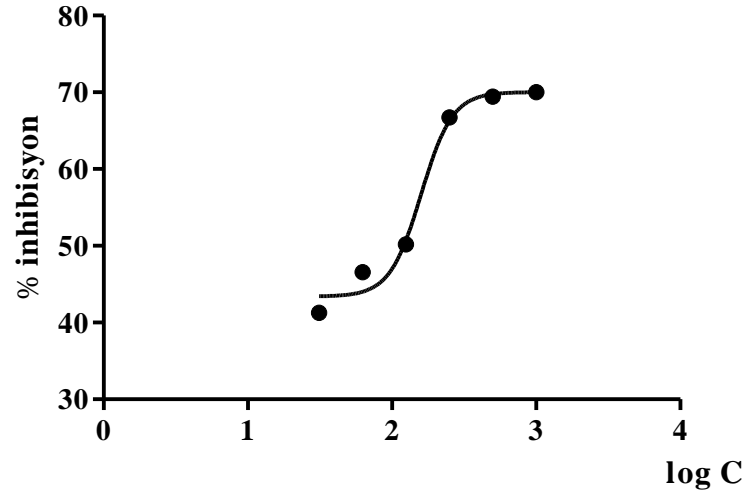
C44 kodlu bileşiğinin sitotoksosite bulguları **Şekil 270**'de sunulmuştur. **Şekil 270** incelendiğinde **C44** bileşiğine ait IC_{50} değerlerinin (210.23 $\mu\text{g/mL}$) bileşiğin *Escherichia coli* türlerine karşı elde edilen MİK değerlerinden ($\leq 1.95 \mu\text{g/mL}$) 107.81 kat daha yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Bu bulgu, bileşiğin antimikrobiyal etkinliği toksik olmayan konsantrasyonlarda gösterdiğine işaret etmekte ve antimikrobiyal etkinliğin sitotoksosite kaynaklı olmadığını ve bakteri türlerine karşı selektif olduğunu ortaya koymaktadır. Bağırsak antiseptiği olarak kullanılan nifuroksazitin sitotoksosite test sonucu **şekil 271**'de sunulmuştur. **C44** bileşiği ve nifuroksazit ilacının sitotoksosite test sonucu ($IC_{50}=121.9$) karşılaştırıldığında **C44** kodlu bileşiğinin günümüzde kullanılan nifuroksazit ilacına göre toksisitesinin daha düşük olduğu görülmektedir.

$$IC_{50} = 210.23$$



Şekil 270. C44 Kodlu Bileşiğin IC_{50} Grafiği

$IC_{50} = 121,9$



Şekil 271. Nifuroksazid ilacının IC_{50} Grafiği

Çizelge 2. Bileşiklere Ait Antimikrobiyal Aktivite ve Sitotoksisite Sonuçları

Bileşik	SaMRSA	<i>E.coli</i> H7	<i>E. coli</i>	Ca	Ms
C-1	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-2	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-3	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-4	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-5	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-6	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-7	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-8	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-9	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-10	>1 mg/mL	>1 mg/mL	1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-11	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-12	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-13	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-14	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-15	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-16	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-17	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-18	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-19	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-20	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-21	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-22	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-23	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-24	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-25	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-26	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-27	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-28	500 µg/mL	>1 mg/mL	1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-29	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-30	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-31	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-32	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-33	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-34	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL

Çizelge 2. Bileşiklere Ait Antimikrobiyal Aktivite ve Sitotoksisite Sonuçları (Devam)

C-35	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-36	>1 mg/mL	1 mg/mL	1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-37	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-38	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-39	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-40	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-41	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-42	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-43	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-44	>1 mg/mL	≤1.95 µg/mL	≤1.95 µg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-45	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-46	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-47	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-48	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-49	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
C-50	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
Ref-1	15.62 µg/mL	31.25 µg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL	>1 mg/mL
Ref-2	62.5 µg/mL	15.62 µg/mL	3.9 µg/mL	>1 mg/mL	125 µg/mL
Ref-3	≤1.95 µg/mL	≤1.95 µg/mL	≤1.95 µg/mL	125 µg/mL	≤1.95 µg/mL
Ref-4	62.5 µg/mL	125 µg/mL	>1 mg/mL	7.8 µg/mL	250 µg/mL

Ref-1: Nifuroksazid, **Ref-2:** Kloramfenikol, **Ref-3:** Moksifloksasin **Ref-4:** Ketokonazol

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tezi kapsamında nifuroksazit analogu olarak tasarlanmış ve kimyasal yapılarında benzimidazol halkası taşıyan 50 yeni bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MASS spektroskopik yöntemleri ve elemental analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır.

Sentez bileşikleri antimikrobiyal etki testlerine tabi tutulmuş ve MİK₉₀ değerleri kaydedilmiştir. Yapısında 5(6)-florobenzimidazol, hidrazon ve 2-metilfenil grupları taşıyan **C44** bileşiği aktivite sonuçları ile öne çıkmıştır. Bu bileşiğinin MİK₉₀ değeri *Escherichia coli* O157:H7 ve *Escherichia coli* ATCC 8739 için ≤1.95 µg/mL olarak bulunmuştur. Elde edilen mikrobiyolojik bulgular **C44** kodlu bileşiğin *Escherichia coli* O157:H7 ve *Escherichia coli* ATCC 8739 türleri üzerinde kloramfenikol ve nifuroksazite oranla çok daha etkin olduğunu göstermiştir. Ayrıca bileşiklerin *Escherichia coli* türleri üzerindeki etkinliği referans ilaç moksifloksasin ile eşit düzeydedir. Bu sonuç ilgili bileşiğin ilaç olarak kullanılabilmesi yolunda umut vericidir. Ancak bir bileşiğin ilaç olarak kullanılabilmesi için göstermiş olduğu yüksek aktivitenin yanında, toksik etkisinde düşük olması gerekliliği bilinen bir gerçektir.

C44 bileşiğinin sitotoksitesi hakkında fikir sahibi olmak için yapılan test sonucunda IC₅₀ değerinin MİK₉₀ değerinden 107.81 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, bileşiğin ilaç olarak kullanılabilmesi adına umut verici olmakla birlikte daha detaylı aktivite ve toksisite çalışmaları ile değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya çıkartmıştır.

İleriki çalışmalarda **C44** kodlu bileşiğin *Shigella*, *Vibrio cholera*, *Salmonella typhi* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi bağırsak enfeksiyonuna neden olan diğer bakteriler üzerinde de etkinliğinin araştırılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D.D., Etan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak C., Farmasötik Kimya I, II Irmak Matbaası, İkinci Baskı Ankara (2013).

Alagöz, Z.A., Retinoidal Etkili Bazı Benzimidazol ve/veya İndol Türevi Bileşiklerin Sentezleri ve Yapı Tayini Çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, Türkiye (1998).

Ansari, K.F., Lal, C., Khitoliya, R.K., Synthesis and Biological Activity of Some Triazole-Bearing Benzimidazole Derivatives, India J. Serb. Chem. Soc.,76(3) 341–352 (2011).

Atabey, D., Bazı Yeni 2-Arilamino-1*H*-Benzimidazol Türevlerinin Sentez, Yapı-Aydınlatmaları ve *Staphylococcus aureus* ve Metisilin-Rezistans *Staphylococcus aureus* (MRSA) Türlerine Karşı Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (2006).

Aydın, S., Mikrodalga Yöntemi ile Flurbiprofen'den Hareketle Yeni Hidrazit-Hidrazonların Sentezi ve Biyolojik Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye (2010).

Ayhan-Kılıçgil, G., Tunç-Bilek, M., Altanlar, N., Göker, H., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Carboxylates and Carboxamides, II Farmaco, 54, 562-565 (1999).

Balcı, M., Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Gökçe Ofset Matbaacılık Ambalaj, Tur. Org. San. Ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 25-206 (2000).

Balkar, N., Topraktan İzole Edilen Actinomycet'lerin Antimikrobiyal Aktivitesinin Saptanması, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon, Türkiye (2007).

Barber, M., Methicillin-Resistant *Staphylococci*, J. Clin. Pathol., 14 (4), 385-393 (1961).

Bassyouni, F. A., Saleh, T. S., El-Hefnawi, M. M., El-Moez, S. I. A., El-Senousy, W. M., Abdel-Rehim, M. E., Synthesis, Pharmacological Activity Evaluation and Molecular Modeling of New Polynuclear Heterocyclic Compounds Containing Benzimidazole Derivatives, Arc. Pharm. Res., 35(12), 2063-2075 (2012).

Bukowski, L., Janowiec, M., 1-Methyl-1*H*-2-imidazo[4,5-*b*]pyridinecarboxylic acid and some of derivatives with suspected antituberculous activity, Pharmazie, 51, 27-30 (1996).

Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard-Second Edition. CLSI document M24-A (2011).

Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Ninth Edition. CLSI document M07-A9 (2006).

Cong, C., Wang, H., Hu, Y., Liu, C., Ma, S., Li, X., Cao, J., Ma, S., Synthesis and Antibacterial Activity of Novel 4-*o*-Benzimidazolyl Clarithromycin Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 3105-3111 (2011).

Coşkun, H., 3-Hidroksi-2-Naftoil Hidrazonun Bakır (II) Kompleksleri Üzerine Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye (2011).

Çakır, B., Dağ, Ö., Yıldırım, E., Erol, K., Şahin, M.F., Synthesis and anticonvulsant activity of some hydrazones of 2-[(3H)-oxobenzoxazolin-3-yl-aceto]hydrazide, *J. Fac. Pharm. Gazi.*, 18(2), 99-106 (2001).

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

Demirayak, S., Güven, K., Synthesis of Some Pyrido- and Pyrazino-Benzimidazole Derivatives and Their Antifungal Activity, *Die Pharmazie*, 50, 527-529 (1995).

Demirel Özel, A., Bazı Hidrazonların Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi ve Analitik Amaçlı Kullanılması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (2007).

Demirmen, S., Piridil-Benzimidazol Ligantları İçeren Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Katalitik Özellikleri, Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale, Türkiye (2014).

Desai, N.C., Kotadiya, G.M., Microwave-Assisted Synthesis of Benzimidazole Bearing 1,3,4-Oxadiazole Derivatives: Screening for Their In Vitro Antimicrobial Activity, *Med. Chem. Res.*, 23(9), 4021–4033 (2014).

Desai, N.C., Shihory, N.R., Kotadiya, G.M., Facile Synthesis of Benzimidazole Bearing 2-Pyridone Derivatives as Potential Antimicrobial Agents, *Chin. Chem. Lett.*, 25(2), 305–307 (2014).

Desai, N.C., Pandya, D.D., Bhatt, K.A., Kotadiya, G.M., Desai, P., Synthesis, Antimicrobial, and Cytotoxic Activities of Novel Benzimidazole Derivatives Bearing Cyanopyridine and 4-thiazolidinone Motifs, *Med. Chem. Res.*, 23 (8), 3823–3835 (2014)

Dülger, G., Bazı Bitki Ekstraktlarının Antimikrobiyal Aktiviteleri Üzerine Araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale, Türkiye (2008).

Elderfield, R.C., Mc Carthy, J.R., The Reaction of *o*-Phenylenediamines with Carbonyl Compounds Aliphatic Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 975– 984 (1951).

El-Hawash, S.A.M., Abdel Wahab, A.E., El-Dewellawy, M.A., Cyanoacetic Acid Hydrazones of 3-(and 4-) Acetylpyridine and Some Derived Ring Systems as Potential Antitumor and Anti-HCV Agents, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 339, 14-23 (2006).

El-Kilany, Y., Nahas, N.M., Al-Ghamdi, M.A., Badaway, M.E.I., El Sayed H. El Ashry., Synthesis and Quantitative Structure Activity Relationship (Qsar) of Arylidene (Benzimidazol-1yl) Acetohydrazones as Potential Antibacterial Agents, *World J. Microbiol Biotechnol.*, 31(1), 145-152 (2015).

El-Masry, A.H., Fahmy, H.H., Ali Abdelwahed S.H., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives, *Molecules*, 5(12), 1429–1438 (2000).

Erdik, E., *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Fersa Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti., Ankara, 183-402 (1993).

Ficken, G. E., Fry, D.J., The Nitration of 5-Nitro- and 2-Methyl-5-Nitro Benzimidazoles, *J. Org. Chem.*, 28, 736-738 (1963).

Gelen, F. N., Diyarli Olgulardan Elde Edilen Dışkı Örneklerinde *E. Coli O157: H7* Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Türkiye (2014).

Green, H., Day, A.R., The Tautomeric Character of The İmidazole Ring, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 1167–1173 (1942).

Güven, M., Benzimidazol Türevlerinin Sentez ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya, Türkiye (2000).

Hoffmann, K., *İmidazole and Its Derivatives*, Interscience Publishers, New York, 1-22 (1953).

Holst-Hansen, C., Brünner, N., MTT-cell proliferation assay, *Cell Biology: a Laboratory Handbook*, 2nd ed, Academic Press, San Diego, 16-18 (1998).

Houghton, D., Antimicrobial Resistance in The Intensive Care Unit: Understanding The Problem, *AACN Clinical Issues*, 13(3), 410-420 (2002).

http-1 Antibiyotik direnci, www.akilciilac.gov.tr/?page_id=826 (2015).

http-2 Antibiotic Resistance: Mechanisms of Antibiotic Resistance. [Art]. In *Britannica Online for Kids*. Retrieved from <http://kids.britannica.com/eb/art-129670> (2009).

Kahveci, B., Yılmaz, F., Menteşe, E., Özil, M., Karaoğlu, Ş.A., Microwave-Assisted Synthesis of Some Novel Benzimidazole Derivatives Containing Imine Function and Evaluation of Their Antimicrobial Activity, *J. Heterocycl Chem.*, 51, 982 (2014).

Kalkan, E., Hastane İnfeksiyonlarından İzole Edilen *E. coli* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye (2008).

Kaplan, C., 2- (Ariksimetil) Süstitüe Benzimidazol, Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya, Türkiye (2009).

Karaaslan, Ç., Bazı Yeni Mono ve Dikasyonik Benzimidazol Karboksamidin Türevlerinin Sentezi Yapılarının Aydınlatılması ve Antimikrobiyal, Antikanser

Etkilerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (2014).

Felmingham, D., Brown, D.F.C., Instrumentation in Antimicrobial susceptibility Testing, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48, 81-85 (2001).

Keri, R.S., Hiremathad, A., Budagumpi, S., Nagaraja, B.M., Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole-Based Medicinal Chemistry, *Chem. Biol. Drug Des.*, 86, 19-65, (2015).

Kerimov İ., Bazı Yeni Oksadiazol- Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antioksidan Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (2011).

Kim, J. S., Yu, C., Liu, A., Liu L. F., Lavoie, E. J., Terbenzimidazoles: Influence of 2'', 4, and 5- Substituents on Cytotoxicity and Relative Potency as Topoisomerase I Poisons, *J. Med. Chem.*, 40, 2818-2824, (1997).

King, F.E., Acheson, R.M., The Synthesis of Benzimidazoles from Ortho-Phenylenediamines and Imino-Ethers, *J. Chem. Soc.*, 1396-1400 (1949).

Kiper, T., Yeni Bazı Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (2007).

Konak, H.K., 2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]Benzimidazolün Sentezlenmesi ve Yapısının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Burdur, Türkiye (2013).

Kumar,V., Basavarajaswamy, G.,Vaishali Rai, M., Poojary, B., Vinitha R. P.,Shruthi, N., Mahima, B., Rapid 'One-Pot' Synthesis of A Novel Benzimidazole 5-Carboxylate and Its Hydrazone Derivatives as Potential Anti-Inflammatory and Antimicrobial Agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25(7), 1420–1426 (2015).

Kuş. C., 1,2,5(6)-Trisüstitüe Benzimidazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri Üzerinde Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (1992).

Kutlu, H., Farmasötik Kimya IV (Heterosiklik Seri İlaçlar 1), İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Kürsüsü, 512 (1976).

Küçükgül, Ş.G., Rollas S., Erdeniz H., Kiraz M., Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Ethyl 2-Arylhyaazono-3-oxobutyrate, *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 153-160, (1999).

Küçükgül, Ş.G., Rollas, S., Synthesis, Characterization of Novel Coupling Products and 4- Arylhyaazono-2-pyrazoline-5-ones as Potential Antimycobacterial Agents, *Farmaco*, 57, 583-587 (2002).

Labouta, İ.M., Hassan, A.M.M., Aboulwafa, O.M., Kader O., Synthesis of Some Substituted Benzimidazoles with Potential Antimicrobial Activity, *Monatshefte Für Chemie*,120, 571-574 (1989).

- Lima, P.C., Lima, L.M., Silva, K.C., Leda, P.H., Miranda, A.L.P., Fraga, C.A.M., Barreiro, E.J., Synthesis and Analgesic Activity of Novel *N*-Acylhydrazones and Isomers, Derived From Natural Safrole. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 187-203 (2000).
- Mohammed, A.F., Hussein, M.A., Abdel-Moty S.G., Abdel-Alim, M., Synthesis and Biological Evaluation of Some Benzimidazo-1,2,4-Triazole Derivatives as Antimicrobial and Anti-Inflammatory Agents, *Bull. Pharm. Sci.*, 34, 77-92 (2001).
- Mosmann, T., Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays, *J. Immun. Methods*, 65(1), 55-63 (1983).
- Nevade, S.A., Lokapure, S.G., Kalyane, N.V., Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some Novel 2-Mercapto Benzimidazole Derivatives, *J. Korean Chem. Soc.*, 57(6), 2013.
- Nofal, Z.M., Fahmy, H.H., Mohamed, H.S., Synthesis, Antimicrobial and Molluscicidal Activities of New Benzimidazole Derivatives, *Arch. Pharm. Res.*, 25(1), 28-38 (2002a).
- Nofal, Z.M., Fahmy, H.H., Mohamed, H.S., Synthesis and Antimicrobial Activity of New Substituted Anilinobenzimidazoles, *Arch. Pharm. Res.*, 25(3), 250-257 (2002b).
- Ohemeng, K.A., Roth, B., Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors: Benzimidazole and Indole Derivatives, *J. Med. Chem.*, 34, 1383-1394 (1994).
- Özkay, Y., Tunalı, Y., Karaca, H., Işıkdag, İ., Antimicrobial Activity of A New Series of Benzimidazole Derivatives, *Arch. Pharm. Res.*, 34(9), 1427-1435 (2011).
- Özkay, Y., Tunalı, Y., Karaca, H., Işıkdag, İ., Antimicrobial Activity and Qsar Study of Some Novel Benzimidazole Derivatives Bearing Hydrazone Moiety, *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, 3293-3298 (2010).
- Patil, S.B., Goudgaon, N.M., Synthesis of 3-(1-Benzyl-1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-yl Amino)-2-(3-Aryl-1-Phenyl-1*H*-Pyrazol-4-yl)Thiazolidin-4-Ones and Their Antimicrobial Activities, *Inter. J. Pharm. Sci. Res.*, 1(6), 2010.
- Phillips, M.A., The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles, *J. Chem. Soc.*, 2393 – 2399 (1928).
- Pool, W. O., Harwood, H. J., Ralston, A. W., 2-Alkylbenzimidazoles as Derivatives for The Identification of Aliphatic Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 59(1), 178-179 (1937).
- Racymaekers, A.H.M., Van Gelder, J.L.N., Roevensi L.F.C., Janssen, P.A.J., Synthesis and Anthelmintic Activity of Alkyl-(5-Acyl-1*H*-Benzimidazol-2-yl)Carbamates, *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 28(1), 586-594 (1978).
- Rajora, J., Srivastava, Y.K., Eco Friendly Microwave Assisted Synthesis of Some 3-Benzimidazolyl -5- Aryl-2-Pyrazolin -1- Carboxaldehyde Hydrazones as Potent Antimicrobial Agents, *Rasayan J.Chem.*, 2(3), 641-644 (2009).

- Rammelkamp, C.H., Maxon, T., Resistance of *Staphylococcus Aureus* to The Action of Penicillin, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 51 (3), 386-389 (1942).
- Ranjith, P. K., Rajeesh, P., Haridas, K. R., Susanta, N. K., Row, T. N. G., Rishikesan, R., Kumari, N. S., Design and Synthesis of Positional Isomers of 5 and 6-bromo-1-[(phenyl) sulfonyl]-2-[(4-nitrophenoxy) methyl]-1*H*-Benzimidazoles as Possible Antimicrobial and Antitubercular Agents, Bioorg. Med. chem. lett., 23(18), 5228-5234 (2013).
- Rampersad, S.N., Multiple Applications of Alamar Blue as An Indicator of Metabolic Function and Cellular Health In Cell Viability Bioassays, Sensors, 12, 12348-12360.
- Reile, H., Birnböck, H., Bernhardt, G., Sprus, T., Schönenberger, H., Computerized Determination of Growth Kinetic Curves and Doubling Times From Cells in Microculture, Analytical Biochemistry, 187(2), 262-267 (1990).
- Ridley, H.F., Spickett, R.G.W., Timmis, G.M., A New Synthesis of Benzimidazoles and Aza-Analogs, J.Heterocyclic Chem., 2, 453-456, (1965).
- Robinowitz, J.L., Wagner, E.R., Reaction of Tautomerism in The Amidine System by Hydrogen Bonding The Case of 4(7)-Nitrobenzimidazole, J. Am. Chem. Soc., 73, 3030-303 (1951).
- Rodriguez-Tudela, J. L., Arendrup, M. C., Barchiesi, F., Bille, J., Chryssanthou, E., Cuenca-Estrella, M., Verweij, P. (EUCAST Definitive Document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts: Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), Clinical Microbiology and Infection, 14(4), 398-405 (2008).
- Rogers, K.S., Clayton, C.C., The Effects of Ph on Benzimidazole Fluorescence, Anal. Biochem., 48, 199-201 (1972).
- Sarıkavaklı, N., Hidrazonların ve Tiyosemikarbazonların Vic- Dioksimli Türevlerinin Elde Edilmesi ve Özelliklerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye (1998).
- Sıcak, Y., *L*-Sistein Etil Esterinden Türeyen Yeni Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep, Türkiye (2011).
- Somani, R., Pawar, S., Nikam, S., Shirodkar, P., Kadam V., Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Schiff's Bases, Int. J. Chem. Res., 2(2), 860-864 (2010).
- Sugumaran, M., Kumar, M., Synthesis and Biological Activity of Novel 2, 5-Disubstituted Benzimidazole Derivatives, Int. J. Pharm. Sci. Drug Res., 4(1), 80-83 (2012).
- Sun, Q., Gatto, B., Yu, C., Liu, A., Liu L. F., Lavoie, E. J., Synthesis and Evaluations of Terbenzimidazoles as Topoisomerase I Inhibitors, J. Med. Chem., 38, 3638-3644, (1995).

- Şahin, S., Tavuk Ürünlerinden İzole Edilen *Enterococcus*'lardaki Antibiyotik Direnci ve *E.Coli*'deki Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (2012).
- Teke, S., Aminoasit Hidrazitlerinden Türeyen Hidrazonların Sentezi ve Yapılarının Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep, Türkiye (2011).
- Terzioğlu, N., [4,5-Bis (4-Metoksifenil)-1*H*-İmidazol-2-il]Merkapto Asetik Asit Hidrazid ve Hidrazit-Hidrazonların Sentez ve Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye (1992).
- Uzgören Baran, A., Comparative Study of Microwave-Assisted and Conventional Synthesis of Ibuprofen-Based Acyl Hydrazone Derivatives, Turk. J. Chem., 37, 927-935 (2013).
- Vandenbroucke-Grauls, C. M., The Threat of Multiresistant Microorganisms, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 12(1), 27-30 (1993).
- Wagner, E.C., Some Reactions of Amidines as Ammono – Carboxylic Acids or Esters, J. Org. Chem., 5, 133-141, (1940).
- Walcourt, A., Loyevsky, M., Lovejoy, D.B., Gordeuk, V.R., Richardson, D.R., Novel Aroylhydrazone and Thiosemicarbazone Iron Chelators with Anti-Malarial Activity Against Chloroquine-Resistant and -Sensitive Parasites, Int. J. Biochem. Cell Biol., 36, 401-407 (2004).
- Wright, G.D., Bacterial Resistance to Antibiotics: Enzymatic Degradation and Modification, Adv. Drug Deliv. Rev., 57, 1451–1470 (2005).
- Wright, J.B., The Chemistry of Benzimidazoles, Chem. Rev., 48, 397–541 (1951).
- Yıldız, M.T., Yeni Sentezlenmiş Bazı Benzazol Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivite ve Toksisitelerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2003).
- Yurttaş, L., Özkay, Y., Karaca, H., Tunali, Y., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some 2,5-Disubstituted Benzimidazole Derivatives, Lett. Drug Des. Disco., 10(6), 486-491 (2013).
- Yurttaş, L., Bazı 1-(2-Aril-2-Okzoetil)-2-[(Morfolin-4-İl)Tiyoksometil] Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2012).
- Yücel, S., Mağaralardan İzole Edilen Aktinomiset İzolatlarının Antimikrobiyal Aktiviteleri Üzerine Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2007).
- Zhang, S.L., Damu, G.L.V., Zhang L., Geng, R.X., Zhou, C.H., Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazole Derivatives and Their Binding Behavior with Bovine Serum Albümin, Euro. J. Med. Chem., 55, 164-175 (2012).