

**BAZI YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**Demet ALKAN**

**Bülent Ecevit Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalında  
Yüksek Lisans Tezi  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ZONGULDAK**

**Ağustos, 2012**



**KABUL:**

Demet ALKAN tarafından hazırlanan “BAZI YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir. 10/08/2012

Başkan: Prof. Dr. Mahmut KÖSE (BEÜ)



Üye : Prof. Dr. Baki HAZER (BEÜ)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Ersin ORHAN (DÜ)



---

**ONAY:**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../2012



Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



*“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”*

Demet ALKAN



## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### BAZI YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Demet ALKAN

Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut KÖSE

Ağustos 2012, 69 sayfa

İmidazol birçok biyolojik öneme sahip molekülde ortak heterosiklik fragmandır. 5-İmidazol-karbaldehit ve onun mono-(N-1) alkil (veya aril) analogları çoğu zaman ilaç yapı taşları olarak ilaç kimyasında kullanılmaktadır (Butler et al 1967), fakat onların alkillenmiş (N-1 ve N-3) analogları literatürde nadir görülmektedir (Nallan et al 2005).

Bu çalışmada başlangıç 4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit'in, imidazol halkası üzerindeki N-1 atomu 5 farklı alkil grubu ile türevlendirildi (2). Bunun yanı sıra, başlangıç imidazol-karbaldehit'in her iki N atomu, 5-karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyum (3), vermek üzere metillendirildi. Karbaldehit-imidazolyum (3)'un oldukça reaktif karbaldehit grubu kullanılarak diğer birçok süstitüe imidazolyum türevlerinin sentezinde kullanılabilir.

Diğer taraftan 4-metil-5-imidazol karbaldehit başlangıç maddesi aldehit grubu üzerinden de iki basamaklı tepkime ile türevlendirildi ve bu yöntemle imidazol çekirdeği içeren benzo[d]oksazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevlerinin (9) sentezlendi.

## ÖZET (devam ediyor)

İlave olarak, 2,3,3-trimetil-3*H*-indol'ün N-alkilasyonu yapıldı. Alkilasyondan dört N-alkil,2,3,3-trimetil-3*H*-indolyum türevi (**5**) hazırlandı.

Bu çalışmada sözü edilen tüm sentezlenen izomerler <sup>1</sup>H NMR, FT-IR vb. spektroskopik yöntemlerle yapısal karakterizasyonu yapıldı.

**Anahtar Kelimeler:** İmidazol, imidazolyum türevleri, biyolojik aktif imidazol.

**Bilim Kodu:** 405.02.01



## **ABSTRACT**

**M.Sc. Thesis**

### **SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME NEW IMIDAZOLE DERIVATIVES**

**Demet ALKAN**

**Bülent Ecevit University**

**Graduate School of Natural and Applied Sciences**

**Department of Chemistry**

**Thesis Advisor: Prof. Mahmut KÖSE**

**August 2012, 69 pages**

Imidazole is a common heterocyclic fragment of many biologically important molecules. 5-imidazole-carbaldehydes including their mono-(N-1) methyl (or aryl) analogs are often used as building blocks in medicinal chemistry (Butler et al 1967), but its dialkylated (N-1 and N-3) analogs are rare seen in literature (Nallan et al 2005).

In this work, starting from 4-methyl-1H-imidazole-5-carbaldehyde, N-1 atom of the imidazole ring have been derived with 5 different alkyl groups (**2**). Beside this work, both N atoms of the imidazole ring of the starting imidazole-carbaldehyde has been methylated to give new 5-carbaldehyde-1,3,4-trimethyl-3-imidazolium (**3**). The carbaldehyde imidazolium (**3**) can be used as a precursor for synthesis of other various substituted imidazolium derivatives using its quite reactive carbaldehyde group.

### ABSTRACT (continued)

Moreover, the 4-methyl-1*H*-imidazole-5-carbaldehyde has also been derived on its carbaldehyde group using two step reaction, with this method imidazole fragment containing benzo[d]oxazole, benzo[d]thiazole ve benzo[d]imidazole derivative (**9**) have been sensitized. In addition, N-alkylation of 2,3,3-trimethyl-3*H*-indole has also been made. From the alkylation four N-alkyl,2,3,3-trimethyl-3*H*-indolium derivative (**5**) has been prepared.

All the synthesized isomers have been mentioned in this work were structurally characterized with <sup>1</sup>H NMR, FT-IR etc. spectroscopy.

**Key Words:** Imidazole, imidazolium derivatives, biological active imidazole.

**Science Code:** 405.02.01

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisansım süresince benden hiçbir yardımı esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam sayın Prof. Dr. Mahmut KÖSE'ye (BEÜ) sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Yüksek lisansım boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Ersin ORHAN'a (DÜ) ve Arş. Gör. Leyla Gündoędu'ya (BEÜ) çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca ilgi, destek ve sevgilerini esirgemeyip benim için her türlü fedakârlıkta bulunan ve yanımda olan çok sevgili aileme sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xvii
FORMÜLLER TABLOSU.....	xix
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2 AMAÇ VE KAPSAM .....	3
2.1 KISA LİTERATÜR ÖZETİ.....	3
2.2 AMAÇ.....	8
2.3 KAPSAM.....	9
BÖLÜM 3 MATERYAL VE METOD.....	11
3.1 4-METİL-5-İMİDAZOL KARBALDEHİT'İN ALKİLLEME TEPKİMELERİ.....	11
3.1.1 1,4-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit ( <b>2a</b> ) .....	11
3.1.2 1-Benzil-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit'in sentezi ( <b>2b</b> ) .....	12
3.1.3 1-(2-Feniletıl)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit'in sentezi ( <b>2c1, 2c2</b> ).....	13
3.1.4 1-(2-Klorbenzil)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit'in sentezi ( <b>2d1, 2d2</b> ) ....	14
3.1.5 1-(3-Klorbenzil)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit'in sentezi ( <b>2e1, 2e2</b> ) .....	15

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.1.6 5-Formil-1,3,4-trimetil-1 <i>H</i> -imidazol-3-yum ( <b>3</b> ) .....	16
3.2 2,3,3-TRİMETİL-3 <i>H</i> -İNDOL'ÜN N ATOMU ÜZERİNDEN ALKİLLEME TEPKİMELERİ (İNDOLYUM SENTEZİ).....	16
3.2.1 1-Etil-2,3,3-trimetil-3 <i>H</i> -indolyum iyodür ( <b>5a</b> ) .....	17
3.2.2 1-Butil-2,3,3-trimetil-3 <i>H</i> -indolyum iyodür ( <b>5b</b> ) .....	17
3.2.3 1-Benzil-2,3,3-trimetil-3 <i>H</i> -indolyum klorür ( <b>5c</b> ).....	18
3.2.4 2,3,3-Trimetil-1-fenil-3 <i>H</i> -indolyum bromür ( <b>5d</b> ) .....	18
3.3 İMİDAZOLYUM-İNDOLYUM BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ .....	19
3.4 4-METİL-5-İMİDAZOL KARBALDEHİT'TEN ÇIKARAK 2-KONUMUNDA İMİDAZOL ÇEKİRDEĞİ İÇEREN BENZO[D]OKSAZOL, BENZO[D]TİYAZOL VE BENZO[D]İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ .....	21
3.4.1 2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilenamino) benzentiyol ( <b>8a</b> ) .....	21
3.4.2 2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol ( <b>9a</b> ).....	22
3.4.3 2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilenamino) fenol ( <b>8b</b> ) .....	23
3.4.4 2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]oksazol ( <b>9b</b> ) .....	23
3.4.5 N1-((4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilen) benzen-1,2-diamin ( <b>8c</b> ).....	24
3.4.6 2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol ( <b>9c</b> ).....	25
BÖLÜM 4 ANALİZ VE BULGULAR.....	27
4.1 4-METİL-5-İMİDAZOL KARBALDEHİT'İN ALKİLLEME TEPKİMELERİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR .....	27
4.2 2,3,3-TRİMETİL-3 <i>H</i> -İNDOL'ÜN N ATOMU ÜZERİNDEN ALKİLLEME TEPKİMELERİ (İNDOLYUM SENTEZİ) İLE İLGİLİ SONUÇLARI.....	31
4.3 İMİDAZOLYUM-İNDOLYUM BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR .....	32

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
4.4 4-METİL-5-İMİDAZOL KARBALDEHİT'TEN ÇIKARAK 2-KONUMUNDA İMİDAZOL ÇEKİRDEĞİ İÇEREN BENZO[D]OKSAZOL, BENZO[D]TİYAZOL VE BENZO[D]İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR .....	34
SONUÇ .....	37
KAYNAKLAR .....	39
EK AÇIKLAMALAR A: BİLEŞİKLERİN <sup>1</sup> H NMR SPEKTRUMLARI .....	41
EK AÇIKLAMALAR B: BİLEŞİKLERİN KÜTLE (LC-MS) SPEKTURUMLARI.....	57
EK AÇIKLAMALAR C: BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI.....	63
ÖZGEÇMİŞ .....	69





## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1.1	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'den ve 2,3,3-trimetil-3 <i>H</i> -indol'den çıkılarak ve diğer gerekli reaktifler kullanılarak sentezlenen bileşikler..... 1
2.1	Bazı imidazol türevleri (ipronidazol, nimorazol, carnidazol).....3
2.2	Bazı imidazol türevleri (moxndazol, flunidazole).....4
2.3	Bazı imidazol türevleri (ethonam, miconazole).....4
2.4	Bazı imidazol türevleri (cimetidin, dazadrol, cimicoxib).....5
2.5	Alzheimer hastalığına da iyi geleceği düşünülen imidazol türevi.....5
2.6	Antimalarial aktiviteye sahip yeni imidazol türevleri. ....5
2.7	Bazı 1,3-dimetil imidazolyum türevleri.....6
2.8	Antifungal özelliği olan imidazolyum katyonları. ....6
2.9	Antibakteriel özelliği olan imidazolyum türevleri. ....7
2.10	Antimikrobiyal özelliği olan imidazolyum türevleri.....7
2.11	Geniş spektrumlu antiviral bileşik.....8
2.12	1,3-Dialkilimidazolyum türevi.....8
2.13	Proje kapsamında sentezlenmek istenen bileşikler. ....9
3.1	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in alkilleme tepkimeleri ..... 11
3.1.1	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in metil iyodür ile alkilleme tepkimesi ..... 11
3.1.2	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in benzil klorür ile alkilleme tepkimesi ..... 12
3.1.3	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in 2-feniletibromür ile alkilleme tepkimesi ..... 13
3.1.4	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in 2-klorbenzilbromür ile alkilleme tepkimesi..... 14
3.1.5	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in 2-klorbenzilbromür ile alkilleme tepkimesi..... 15
3.1.6	1,4-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit'in metilleme ajanı ile tepkimesi..... 16
3.2	2,3,3-Trimetil-3 <i>H</i> -indol'ün N atomu üzerinden alkilleme tepkimeleri..... 16
3.2.1	2,3,3-Trimetil-3 <i>H</i> -indol'ün etil iyodür ile alkilleme tepkimesi ..... 17
3.2.2	2,3,3-Trimetil-3 <i>H</i> -indol'ün 1-butilyodür ile tepkimesi ..... 17
3.2.3	2,3,3-Trimetil-3 <i>H</i> -indol'ün benzil klorür ile alkilleme tepkimesi ..... 18
3.2.4	2,3,3-Trimetil-3 <i>H</i> -indol'ün 2-feniletibromür ile alkilleme tepkimesi..... 19

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.3	5-Karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyum ..... 19
3.3.1	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'ten imidazolyum-indolyum bileşiklerinin sentezi ..... 20
3.3.2	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'ten imidazolyum-indolyum bileşiklerinin sentezi ..... 20
3.3.3	5-Karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyumdan indolyum bileşiklerinin sentezi ..... 21
3.4	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'ten çıkarak 2-konumunda imidazol çekirdeği içeren benzo[d]oksazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevlerinin sentezi ..... 21
3.4.1	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in 2-aminotiyofenol ile tepkimesi ..... 21
3.4.2	2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metilenamino)benzentiylolün kurşun tetra asetat ile tepkimesi ..... 22
3.4.3	4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit'in 2-aminofenol ile tepkimesi ..... 23
3.4.4	2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metilenamino)fenol'ün kurşun tetra asetat ile tepkimesi ..... 23
3.4.5	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in 1-2-diaminobenzen ile tepkimesi ..... 24
3.4.6	N1-((4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilen) benzen-1,2-diaminin kurşun asetat ile tepkimesi ..... 25
4.1	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in alkilleme tepkimesi ..... 28
4.1.1	İmidazolün alkilleme tepkimesi sonucu oluşan ürünler ..... 29
4.1.2	Azot alkillenmiş imidazolün metilleme ajanı (trimetiloksonyumtetrafloroborat) ile diğer azot atomunun alkillenmesi ..... 30
4.2	2,3,3-Trimetil-3 <i>H</i> -indol başlangıç maddesi kullanılarak değişik türevlere sahip indolyum bileşikleri ..... 31
4.3	5-Karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyum ..... 32
4.3.1	4-Metil-5-imidazol karbaldehitten imidazolyum-indolyum bileşiklerinin sentezi ..... 33
4.3.2	4-Metil-5-imidazol karbaldehitten imidazolyum-indolyum bileşiklerinin sentezi ..... 33
4.3.3	5-Karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyumdan imidazolyum indolyum bileşiğinin sentezi ..... 33
4.4	İmidazol çekirdeği içeren benzo[d]oksazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevlerinin sentezi ..... 34
4.4.1	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'ten çıkarak 2- konumunda imidazol çekirdeği içeren benzo [d] oksazol, benzo [d] tiyazol ve benzo [d] imidazol türevleri ..... 35
5.1	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in alkilleme tepkimeleri ..... 37
5.2	2,3,3-Trimetil-3 <i>H</i> -indol'ün N atomu üzerinden alkilleme tepkimeleri ..... 38
5.3	4-Metil-5-imidazol karbaldehit'den çıkarak 2-konumunda imidazol çekirdeği içeren benzo[d]oksazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevlerinin sentezi ..... 38

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
A.1	1,4-Dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumu ..... 43
A.2	1-(2-Fenil)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumu.... 43
A.3	1-(2-Klorbenzil)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumu..... 44
A.4	1-(3-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit klorbenzil)-4- bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumu..... 44
A.5	1-Formil-1,3,4-trimetil-1 <i>H</i> -imidazol-3-yum bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumu ..... 45
A.6	1-Etil-2,3,3-trimetil-3 <i>H</i> -indolyum iyodür bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumu ..... 45
A.7	1-Benzil-2,3,3-trimetil-3 <i>H</i> -indolyum klorür bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumu ..... 46
A.8	2,3,3 Trimetil-1-feniletil-3 <i>H</i> -indolyum bromür bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumu .... 46
A.9	2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilenamino) benzentiyol bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumu..... 47
A.10	2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilenamino) benzentiyol bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumunun devamı (genişletilmiş) ..... 47
A.11	2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilenamino) benzentiyol bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumunun devamı (genişletilmiş) ..... 48
A.12	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumu ..... 48
A.13	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumunun devamı (genişletilmiş) ..... 49
A.14	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spekturumunun devamı (genişletilmiş) ..... 49
A.15	2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilenamino) fenol bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spekturumu... 50
A.16	2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilenamino) fenol bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spekturumunun devamı (genişletilmiş) ..... 50
A.17	2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilenamino) fenol bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spekturumunun devamı (genişletilmiş) ..... 51
A.18	2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]oksazol) bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spekturumu ..... 51
A.19	2-((4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]oksazol) bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spekturumunun devamı (genişletilmiş) ..... 52
A.20	N1-((4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilen) benzen-1,2-diamin bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spekturumu..... 52
A.21	N1-((4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilen) benzen-1,2-diamin bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spekturumunun devamı (genişletilmiş) ..... 53
A.22	N1-((4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metilen) benzen-1,2-diamin bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spekturumunun devamı (genişletilmiş) ..... 53

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

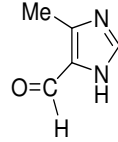
<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
A.23	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	54
A.24	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş) .....	54
A.25	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş) .....	55
B.1	1-(2-Feniletil)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit bileşiğine ait kütle spektrumu.....	58
B.2	1-(2-Klorbenzil)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit bileşiğine ait kütle spektrumu ...	58
B.3	1-(3-Klorbenzil)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit bileşiğinin kütle spektrumu.....	59
B.4	2,3,3 Trimetil-1-feniletil-3 <i>H</i> -indolyum bromür bileşiğinin kütle spektrumu.....	59
B.5	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol bileşiğinin kütle spektrumu .....	60
B.6	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]oksazol bileşiğinin kütle spektrumu.....	60
B.7	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol kütle spektrumu .....	61
C.1	1-(2-Feniletil)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit bileşiğine ait FT-IR spektrumu ....	64
C.2	1-(2-Klorbenzil)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	64
C.3	1-(3-Klorbenzil)-4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-karbaldehit bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	65
C.4	2,3,3 Trimetil-1-feniletil-3 <i>H</i> -indolyum bromür bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	65
C.5	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	66
C.6	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) benzo[d]oksazol bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	66
C.7	2-(4-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol FT-IR spektrumu .....	67

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

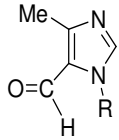
HIV-1	:	Human immunodeficiency virus-1
HSV	:	Herpes simplex virus
THF	:	Tetrahidrofuran
<sup>1</sup> H NMR	:	Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	:	Fourier transform infrared spektroskopisi
mL	:	mililitre
mmol	:	milimol
DMF	:	Dimetil formamit
TLC	:	İnce tabaka kromatografisi
Me-I	:	Metil İyodür
DMSO	:	Dimetil sülfoksit
EtOH	:	Etil alkol
EtOAc	:	Etil asetat
AcOH	:	Asetik asit
MeOH	:	Metil alkol
Ar	:	Argon
r.t	:	Oda Sıcaklığı



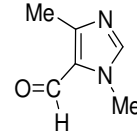
## FORMÜLLER TABLOSU



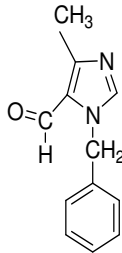
(1) 4-Metil-5-imidazol karbaldehit



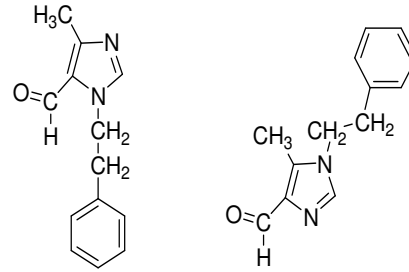
(2) Alkil ile türevlendirilmiş imidazol



(2a) 1,4-Dimetil-1*H*-imidazol -5 karbaldehit

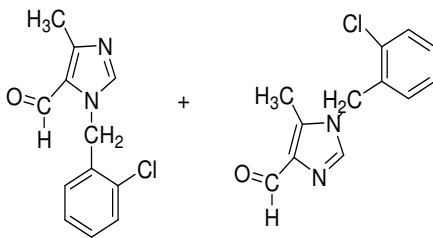


(2b) Benzil-4-metil-1*H* imidazol-5-karbaldehit



(2c1) ana izomer (2c1) yan izomer

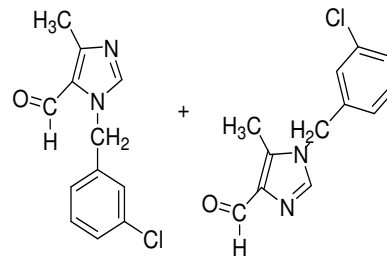
1-(2-Feniletıl)-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit



(2d1) ana izomer

(2d2) yan izomer

1-(2-Klorbenzil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit

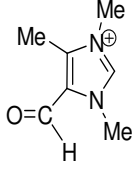


(2e1) ana izomer

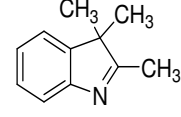
(2e2) yan izomer

1-(3-Klorbenzil)-4-metil-1*H*-imidazol-5 karbaldehit

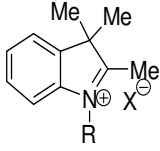
**FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)**



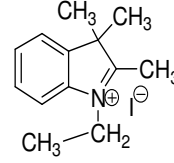
**(3)** Metilendirilmiş imidazol (imidazolyum)



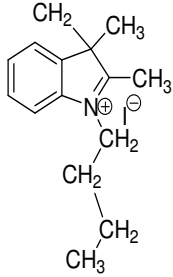
**(4)** 2,3,3-Trimetil-3*H*-indol



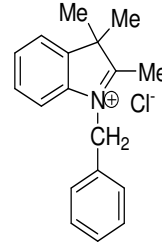
**(5)** Alkil ile türevlendirilmiş indol(indolyum)



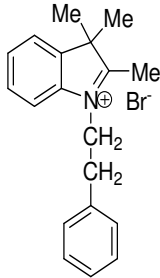
**(5a)** 1-Etil-2,3,3-trimetil-3*H*-indolyum iyodür



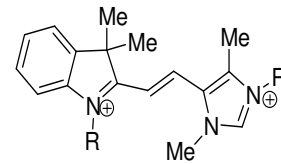
**(5b)** 1-Butil-2,3,3-trimetil-3*H*-indolyum iyodür



**(5c)** Benzil-2,3,3-trimetil-3*H*-indolyum klorür



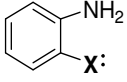
**(5d)** 2,3,3 Trimetil-1-feniletil-3*H*-indolyum bromür



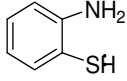
**(6)** İmidazolyum-indolyum



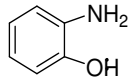
**FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)**



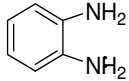
(7)



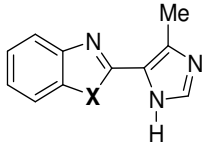
(7a) 2-Aminotiyofenol



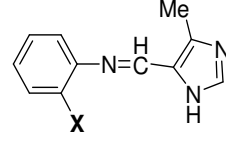
(7b) 2-Aminofenol



(7c) 1,2-Diaminobenzen

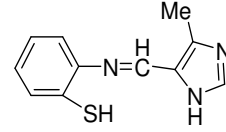


(9) 2-Konumunda imidazol çekirdegi içeren türevlerin genel formülü

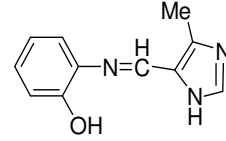


X: OH,SH veNH<sub>2</sub>

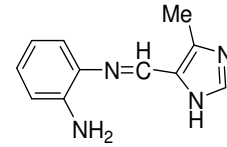
(8) Aldehit grubu üzerinden tüvrendirilmis imidazol



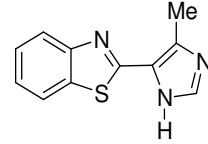
(8a) 2-((4-Metil-1H-imidazol-5-yl)metilenamino)benzentiyoil



(8b) 2-((4-Metil-1H-imidazol-5-il)metilenamino)fenol

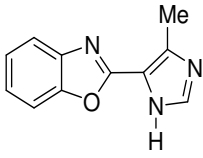


(8c) N1-((4-Metil-1H-imidazol-5-il)metilen)benzen-1,2-diamin

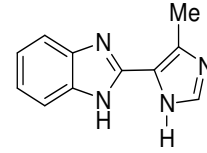


(9a) 2-(4-Metil-1H-imidazol-5-il)benzo[d]tiyazol

**FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)**



**(9b)** 2-(4-Metil-1*H*-imidazol-5-il)  
benzo[d]oksazol



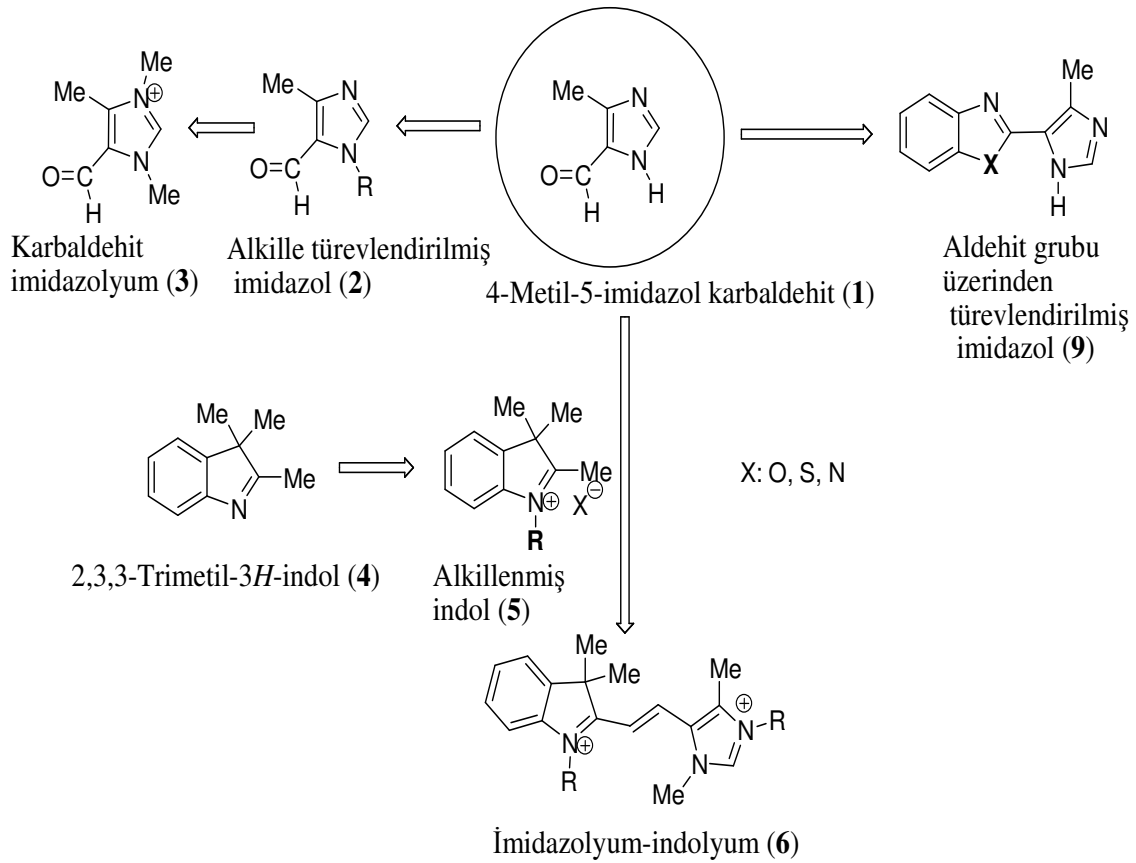
**(9c)** 2-(4-Metil-1*H*-imidazol-5-il)-1*H*-  
benzo[d]imidazol

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Bu çalışmada 4-metil-5-imidazol karbaldehit'den çıkarak ve ilgili bileşikteki imidazol halkası üzerinde bulunan N atomu (veya atomları) ve ayrıca imidazol halkasında bulunan karbonil grubu uygun reaktiflerle tepkimeye sokularak yeni imidazol türevleri sentezlenmiştir.

Tezde yapılan diğer çalışmalar ise 2,3,3-trimetil-3H-indol'ün N atomu üzerinden türevlendirilmesidir.



Şekil 1.1 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'den ve 2,3,3-trimetil-3H-indol'den çıkılarak ve diğer gerekli reaktifler kullanılarak sentezlenen bileşikler.



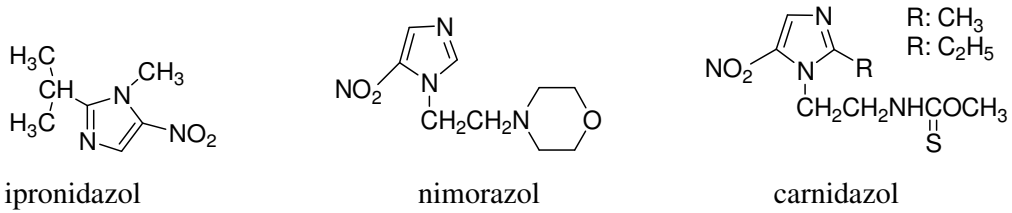
## BÖLÜM 2

### AMAÇ VE KAPSAM

#### 2.1 KISA LİTERATÜR ÖZETİ

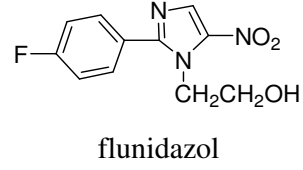
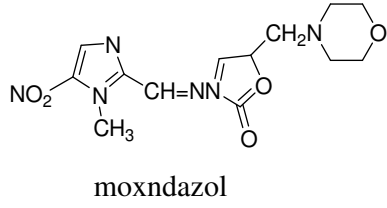
İmidazol halkası biyolojik öneme sahip bileşiklerin en temel gruplarından biridir. İmidazol halkası içeren biyolojik öneme sahip çok fazla bileşik sentezlenmiştir. İmidazol türevleri antifungal, antibakteriyel, antikanser, antimaleryal v.b ilaçlarının geliştirilmesi için kullanılmaktadır. Bugüne kadar imidazol ve mono-N-alkillenmiş imidazol çekirdeği içeren birçok ilaç ve ilaç adayı izomer sentezlenmiştir. Aşağıda imidazol türevlerine ait geliştirilmiş bazı ilaçlar ve ilaç adayı türevlerin kısa literatür özeti verilmiştir.

N-Alkil nitroimidazoller daha çok antimikrobiyal özellikleri bulunmaktadır. Örneğin, ipronidazole (Butler et al. 1967) anti-protozoal ajanı olarak geliştirilmiş bir ilaçtır. Hetero halkalı N-alkil sübstitüentli bir bileşik olan nimorazol (Gibaldi et al. 1970) 1970 yılında sentezlenen trichomonas cinsi parazitlerde etkili bir antimikrobiyal bir ilaçtır. Protozoa kolu mikro-organizmalarla da etkili olan imidazolün nitroimidazol thioncarbamate türevi carnidazol (Heeres et al. 1975) olarak bilinmektedir.



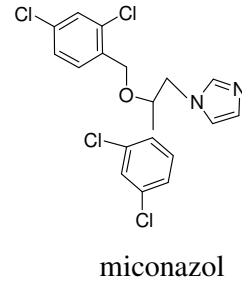
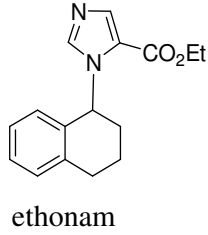
Şekil 2.1 Bazı imidazol türevleri (ipronidazol, nimorazol, carnidazol).

Moxnidazole (Rufer et al. 1971) ticari adı ile bilinen imidazol türevi trichomonas cinsi parazitlerle etki gösteren bir antimikrobiyal ilaçtır. Trichomonas cinsi parazitlerle etkili diğer bir imidazol türevi flunidazol'dür (Arton et al. 1965).



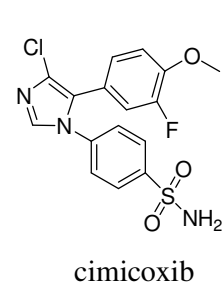
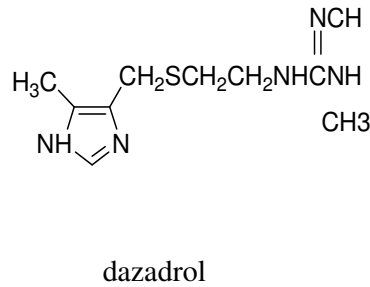
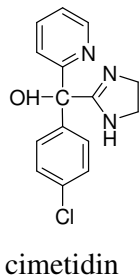
Şekil 2.2 Bazı imidazol türevleri (moxndazol, flunidazol).

Değişik tür süstitüent gruplara sahip ethonam (Godefroi et al. 1967) ve miconazole (Godefroi et al. 1969) ticari atları ile bilinen imidazol türevi antifungal aktiviteye sahip bileşiklerdir.



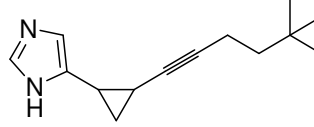
Şekil 2.3 Bazı imidazol türevleri (ethonam, miconazol).

İmidazol türevleri ülser tedavisinde kullanılan ilaçların geliştirilmesi içinde kullanılmıştır. Örneğin cimetidine (Durant et al. 1977) adı ile bilinen imidazol türevi ülser tedavisinde oldukça etkili olan bir ilaçtır. İmidazol çekirdeği içeren oldukça kompleks imidazol tabanlı ilaçlar da geliştirilmiştir. Örneğin dazadrol (Walter et al. 1970) ticari atlı imidazol türevi anti depreasan ilacı olarak kullanılmaktadır. Enfeksiyon giderici (antiinflammatory) özellik gösteren cimicoxib (Almansa et al. 2003) ticari atlı ilaç da bir imidazol türevidir.



Şekil 2.4 Bazı imidazol türevleri (cimetidin, dazadrol, cimicoxib).

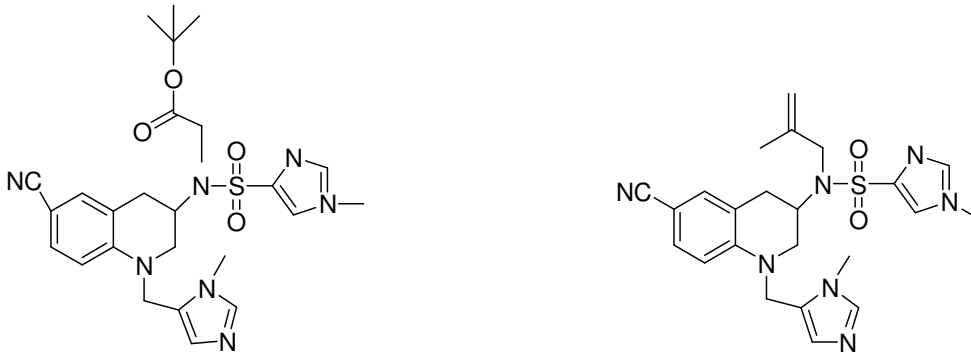
Son yıllarda sentezlenen cipralisant (Liu et al. 2004) adlı imidazol türevi hayvanlar üzerinde yapılan denemelerde dikkat eksikliği sendromunda etkili olduğu görülmüştür. Bu bileşik muhtemelen Alzheimer hastalığına da iyi geleceği düşünülmektedir.



Cipralisant

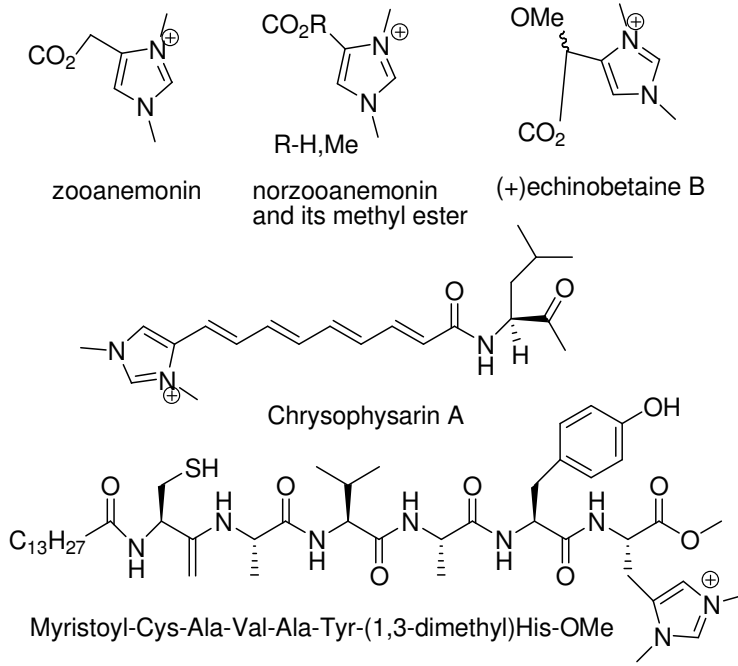
Şekil 2.5 Alzheimer hastalığına da iyi geleceği düşünülen imidazol türevi (Liu et al. 2004).

Nallan ve arkadaşları (Nallan et al. 2005) güçlü antimalarial aktiviteye sahip yeni imidazol türevleri sentezlemişlerdir.



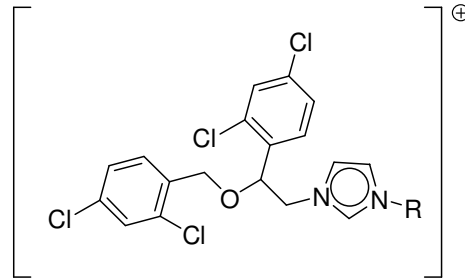
Şekil 2.6 Antimalarial aktiviteye sahip yeni imidazol türevleri (Nallan et al. 2005).

İmidazolyum türevleri son yıllarda çalışılmaya başlanmıştır. Aşağıda literatürde yer alan bazı 1,3-dimetil imidazolyum türevleri görülmektedir. 1,3-Dimetilimidazolyum türevleri nadir de olsa doğada bulunmaktadır, aşağıdaki şekilde bazı doğal imidazolyum türevleri görülmektedir (Berezin et al. 2007).



Şekil 2.7 Bazı 1,3-dimetil imidazolyum türevleri (Berezin et al. 2007).

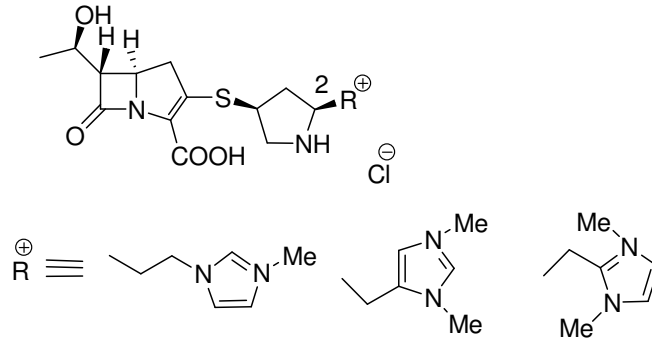
James H. Davis, Jr ve arkadaşları antifungal özelliği olan miconazolden çıkarak ilk biyolojik aktif iyonik sıvı kristal özelliği gösteren imidazolyum katyonları sentezlemiştir (Davis J H et al. 1998).



Şekil 2.8 Antifungal özelliği olan imidazolyum katyonları (Davis J H vd. 1998).

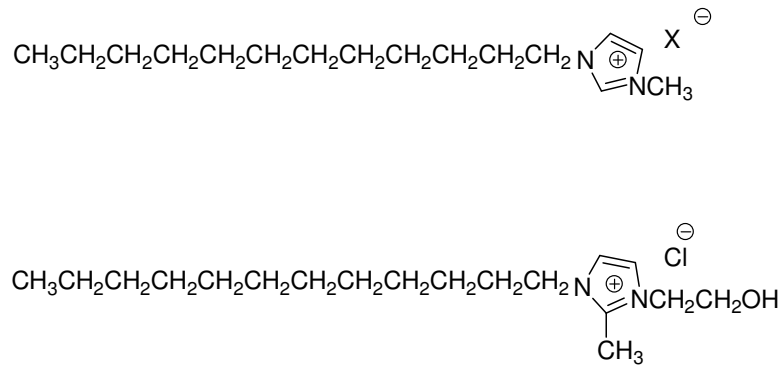
Azami ve çalışma grubu birçok 1,3-dialkilimidazolyum türevi içeren bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerden bazı türevlerin antibakteriyel özellikleri olduğu saptanmıştır (D.Yancopoulos et al. 2001).





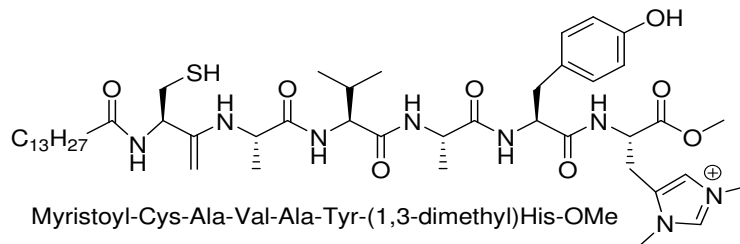
Şekil 2.9 Antibakteriyel özelliği olan imidazolyum türevleri (D.Yancopoulos et al. 2001).

Huen Lee ve çalışma grubu N-üzerinde uzun alkil zincir olan imidazolyum türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin gram-negatif, gram-pozitif bakteriler ve mantarlar üzerinde çok iyi antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğunu gözlemişlerdir.



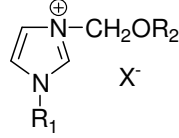
Şekil 2.10 Antimikrobiyal özelliği olan imidazolyum türevleri (Huen Lee et al, 2004).

Donald D. Ourth (2004) doğal olarak oluşmuş ve böcekler için kullanılan geniş spektrumlu antiviral bileşik olan 1,3-dimetilimidazolyum türevini izole ederek yapısını aydınlatmıştır. Bu bileşiğin insanlarda görülen HIV-1 ve HSV virüsleri içinde kullanılabileceği düşünülmektedir.



Şekil 2.11 Geniş spektrumlu antiviral bileşik (Ourth 2004).

Jadwiga Zabielska-Matejuk (2005) ahşap malzemeleri korumak amacıyla birçok 1,3-dialkilimidazolyum türevleri sentezlemiş ve antifungal özelliklerini incelemiştir. Sentezlenen imidazolyum tuzlarının özellikle *Sclerophoma pityophila* türü mantarların gelişimini engellediği görülmüştür.



Şekil 2.12 1,3-Dialkilimidazolyum türevi (Zabielska-Matejuk 2005).

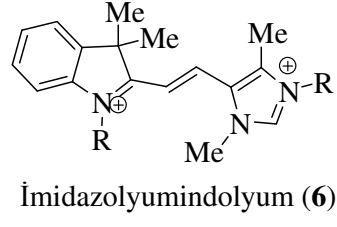
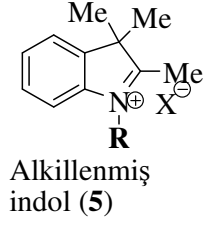
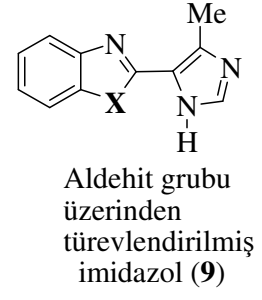
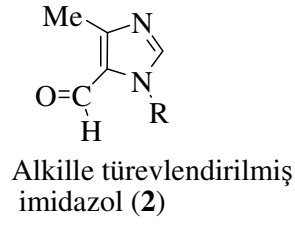
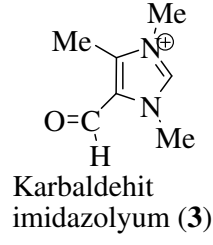
## 2.2 AMAÇ

Yukarıda kısa literatür özetinde de görüldüğü gibi imidazol halkası birçok biyolojik öneme sahip molekülde ortak heterosiklik fragmandır. 5-İmidazol-karbaldehit ve onun mono-(N-1) alkil veya aril analogları çoğu zaman ilaç yapı taşları olarak ilaç kimyasında kullanılmaktadır, fakat onların dialkil (N-1 ve N-3) analogları literatürde daha az görülmektedir (Nallan et al 2005).

Bu çalışmada 4-metil-5-imidazol karbaldehit'den çıkarak ve ilgili bileşikteki imidazol halkası üzerinde bulunan N atom veya atomlarını ve/veya karbonil grubunu uygun reaktiflerle tepkimeye sokarak yeni imidazol türevleri sentezlemektir.

## 2.3 KAPSAM

4-Metil-5-imidazol karbaldehit'den ve 2,3,3-trimetil-3*H*-indol'den çıkılarak ve diğer gerekli reaktifler kullanılarak aşağıdaki bileşiklerin sentezleri hedeflenmiştir (Şekil 2.13). İlgili bileşiklerin sentezi bölüm 3'de ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



X: O, S, N

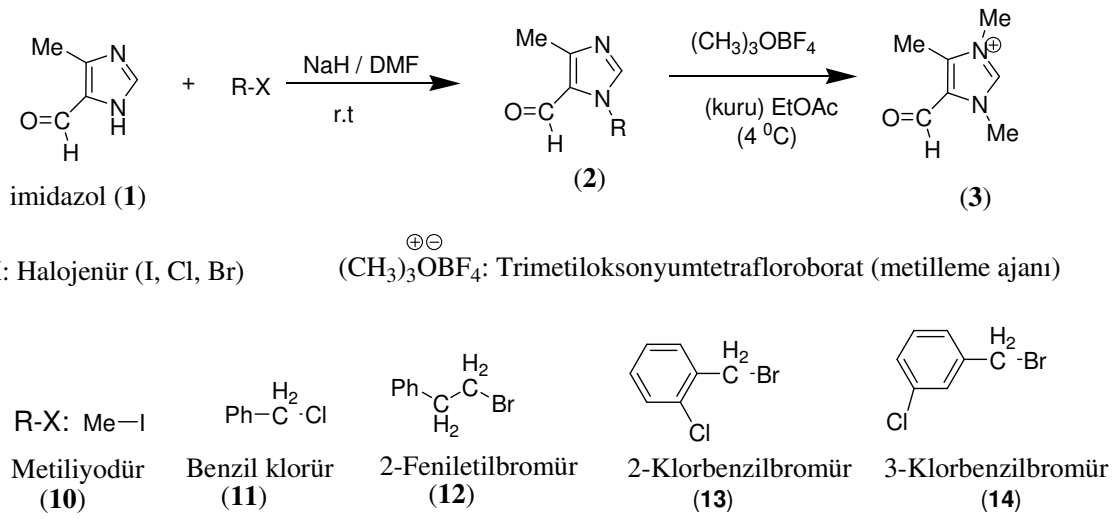
Şekil 2.13 Proje kapsamında sentezlenmek istenen bileşikler.



## BÖLÜM 3

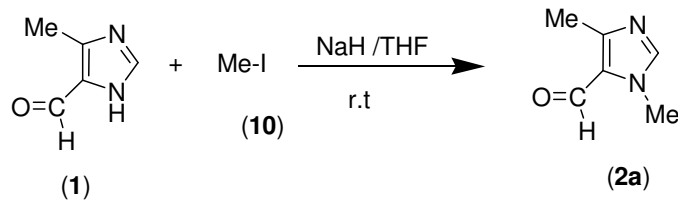
### MATERYAL VE METOD

#### 3.1 4-METİL-5-İMİDAZOL KARBALDEHİT'İN ALKİLLEME TEPKİMELERİ



Şekil 3.1 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in alkimleme tepkimeleri (Berezin et al 2007).

##### 3.1.1 1,4-Dimetil-1H-imidazol-5-karbaldehit'in sentezi (2a)



Şekil 3.1.1 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in (1) metil iyodür (10) ile alkimleme tepkimesi.

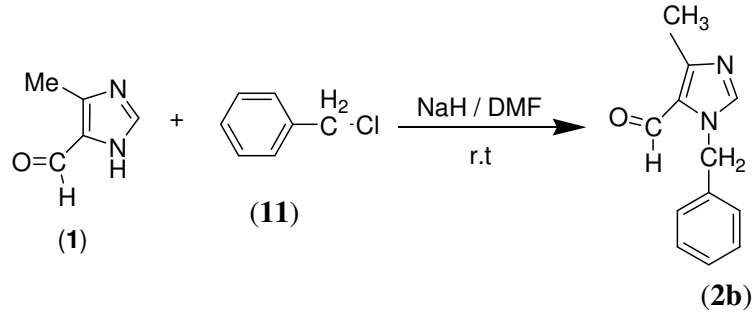
4-Metil-5-imidazol karbaldehit (1) (5g, 0.0454 mol) kuru THF (120 ml) içerisinde NaH (%60, 2.179 g, 0.0908mol) ile oda sıcaklığında 30 dk. karıştırıldı. Daha sonra metil iyodür (10)

(5.65 mL, 0.0908mol) eklendi ve 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime sonucunda karışım da katı ve sıvı faz oluştu. THF fazı ayrıldı, sonra katı faz birkaç defa  $\text{CHCl}_3$  ile yıkandı, organik fazlar birleştirildi. Kalan çökelti suda çözüldü ve tekrar  $\text{CHCl}_3$  ile ekstre edildi. Daha sonra bütün organik fazlar birleştirilerek çözücü uçuruldu. Elde edilen kahverengi-sarı yağimsı madde kolon kromatografisi yardımıyla silika jel üzerinden etil asetat ile yürütülerek saflaştırıldı. İzomer (**2a**) sarı yağimsı katı (3.32 gr, %59) elde edildi.

Bileşik (**2a**)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta_{\text{H}}$  2.46 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.60 (3H, s,  $\text{N-CH}_3$ ), 7.73 (1H, s, imidazol  $\text{C-H}$ ), 9.76 (1H, s,  $\text{CHO}$ ).

Bileşik (**2a**)'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu **EK-A** da bulunmaktadır.

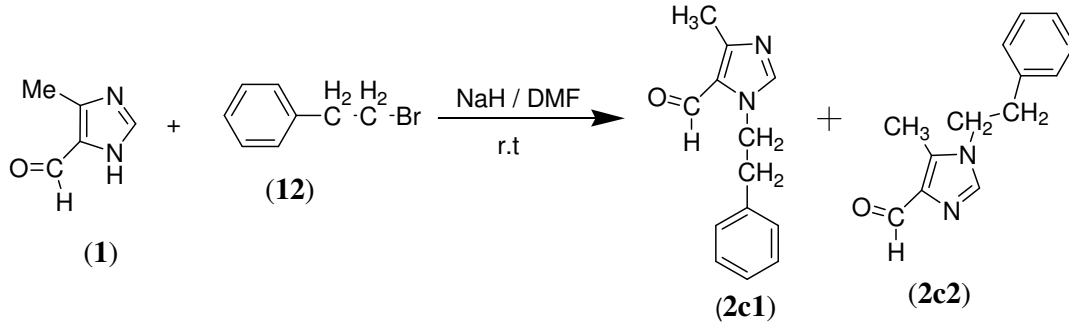
### 3.1.2 1-Benzil-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit'in sentezi (**2b**)



Şekil 3.1.2 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in (**1**) benzil klorür (**11**) ile alkilleme tepkimesi.

4-Metil-5-imidazol karbaldehit (**1**) (1 g, 9.08 mmol) kuru DMF (120 ml) içerisinde NaH (%60, 720 mg, 18.16 mmol) ile oda sıcaklığında 5 dk. karıştırıldı. Daha sonra benzil klorür (**11**) (1.36 mL, 11.8 mmol) eklendi ve 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma önce doygun sodyum karbonat çözeltisi (25 mL) daha sonra 30 mL su eklenerek etilasetat (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilmiş ekstraktlar sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra süzüldü. Döner buharlaştırıcıda çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen kahverengi-sarı yağimsı madde kolon kromatografisi yardımıyla silika jel üzerinden etil asetat ile yürütülerek saflaştırıldı. Sarı yağimsı katı (**2b**) (0.76 g, %42).

### 3.1.3 1-(2-Feniletıl)-4-metil-1H-imidazol-5-karbaldehit' in sentezi (2c1), (2c2)



Şekil 3.1.3 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in (1) 2-feniletıl bromür (12) ile alkilleme tepkimesi.

4-Metil-5-imidazol karbaldehit (1) (0.5g, 4.5mmol) kuru DMF (120ml) içerisinde NaH (%60, 220 mg, 5.5 mmol) ile oda sıcaklığında 5 dk. karıştırıldı. Daha sonra 2-feniletıl bromür (12) (0.7mL, 5 mmol) eklendi ve 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma önce doygun sodyum karbonat çözeltisi (25 mL) daha sonra 25 mL su eklenerek etilasetat (3xV) ile ekstrakte edildi. Birleştirilmiş ekstraktlar sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra süzüldü. Döner buharlaştırıcıda çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen kahverengi-sarı yağmsı madde kolon kromatografisi yardımıyla silikajel üzerinden etilasetat ile yürütülerek saflaştırıldı. H NMR spektrumundan bu bileşiğin yaklaşık eşit oranlarda izomer karışımı olduğu görüldü. Sarı yağmsı katı (0.48 g, %49, e.n.: 133-150°C).

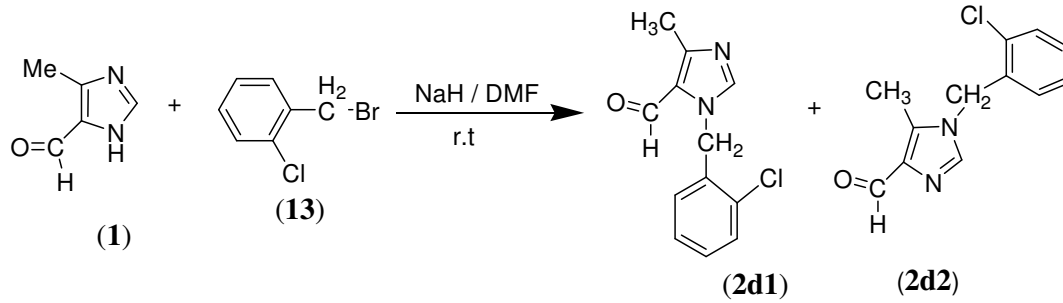
İzomer (2c1) ve (2c2) karışımı:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  2.27 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.93 (2x2H, t, 2x $\text{CH}_2$ ), 4.05 (2H, t, N- $\text{CH}_2$ ), 4.40 (2H, t, N- $\text{CH}_2$ ), 6.94-7.25 (10H, m, Ar-H), 9.82 (1H, s, CHO), 9.85 (1H, s, CHO).

Hesaplanan  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : 214,1106; ESI-MS 215(M) $^+$

IR (ATR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3127, 2923-2852, 1662, 1610

Bileşik (2c1 ve 2c2) 'in  $^1\text{H NMR}$  spektrumu EK-A'da bulunmaktadır.

### 3.1.4 1-(2-Klorbenzil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit'in sentezi (2d1), (2d2)



Şekil 3.1.4 4-Metil-5-imidazol karbaldehitin (1) 2-klorbenzilbromür (13) ile alkilleme tepkimesi.

4-Metil-5-imidazol karbaldehit (1) (0.5g, 4.5 mmol) kuru DMF (60 ml) içerisinde NaH (%60, 360 mg, 9 mmol) ile oda sıcaklığında 5 dk. karıştırıldı. Daha sonra 2-klorbenzilbromür (13) (0.765 mL, 5 mmol) eklendi ve 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma önce doygun sodyum karbonat çözeltisi (12.5 mL) daha sonra yaklaşık 13-15mL su eklenerek etilasetat (3x20mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilmiş ekstraktlar sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra süzüldü. Döner buharlaştırıcıda çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen kahverengi-sarı yağimsı madde kolon kromatografisi yardımıyla silikajel üzerinden etilasetat ile yürütülerek saflaştırıldı. Sarı yağimsı katı <sup>1</sup>H NMR'da ürünler karışımı olarak gözlemlendi (0.175g, %35).

Ana ürün (2d1) (%85): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 2.42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.48 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.90-7.48 (5H, m, Ar-H), 9.73 (1H, s, CHO).

Hesaplanan C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O: 234,056; ESI-MS 235(M)<sup>+</sup>

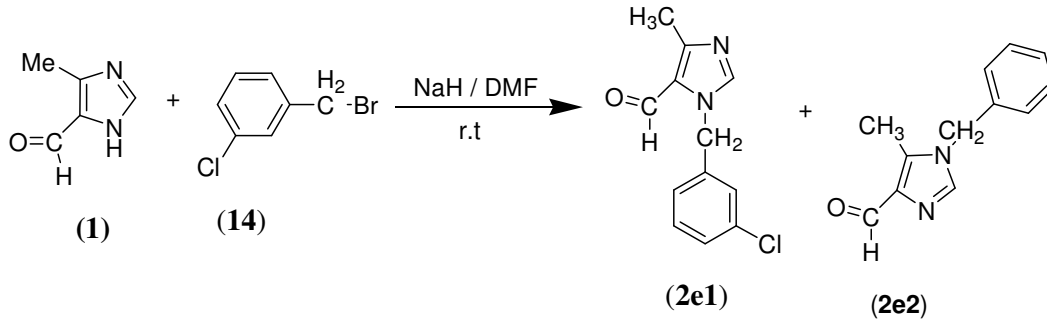
IR (ATR, ν/cm<sup>-1</sup>): 3111, 2851, 1661, 1543

Yan ürün (2d2) (%15): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 2.37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.66 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.90-7.48 (5H, m, Ar-H), 9.85 (1H, s, CHO).

Bileşik (2d1 ve 2d2)'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu EK-A'da bulunmaktadır.



### 3.1.5 1-(3-Klorbenzil)-4-metil-1H-imidazol-5-karbaldehit'in sentezi (2e1), (2e2)



Şekil 3.1.5 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in (1) 3-klorbenzilbromür (14) ile alkilleme tepkimesi.

4-Metil-5-imidazol karbaldehit (1) (0.5g, 4.5 mmol) kuru DMF (60ml) içerisinde NaH (%60, 360 mg, 9 mmol) ile oda sıcaklığında 5 dk. karıştırıldı. Daha sonra 3-klorbenzilbromür (14) (0.7 mL, 5 mmol) eklendi ve 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma önce doymuş sodyum karbonat çözeltisi (12.5 mL) daha sonra 12.5 mL su eklenerek etilasetat (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilmiş ekstraktlar sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra süzüldü. Döner buharlaştırıcıda çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen yağimsı madde kolon kromatografisi yardımıyla silikajel üzerinden etilasetat ile yürütülerek saflaştırıldı. Sarı yağimsı katı (0.15gr, %30).  $^1\text{H}$  NMR sonuçlarından maddenin izomerik karışım şeklinde izole edildiği görüldü.

Ana Ürün (2e1) (%71):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  2.43 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5.36 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.98-7.54 (5H, m,  $\text{Ar-H}$ ), 9.74 (1H, s,  $\text{CHO}$ ).

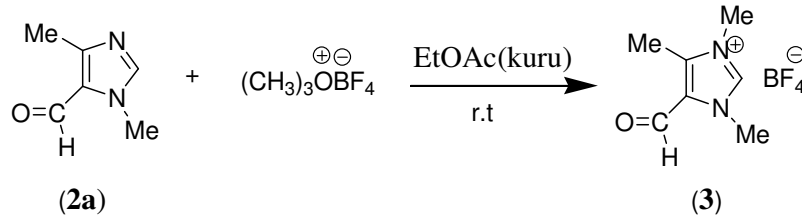
Hesaplanan  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ : 234,056; ESI-MS 235( $\text{M}$ ) $^+$

IR (ATR,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 3088, 2936-2841, 1659, 1598

Yan Ürün (2e2) (%29):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  2.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4.95 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.98-7.54 (5H, m,  $\text{Ar-H}$ ), 9.88 (1H, s,  $\text{CHO}$ ).

Şekil 3.1.5'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu EK-A'da bulunmaktadır.

### 3.1.6 5-Formil-1,3,4-trimetil-1*H*-imidazol-3-yum'un sentezi (3)



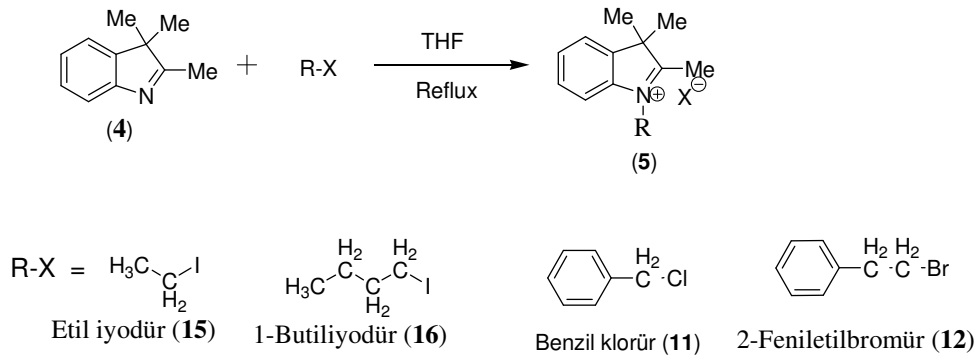
Şekil 3.1.6 1,4-Dimetil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit'in (2a) metilleme ajanı ile tepkimesi.

1,4-Dimetil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (1 gr, 8.77 mmol) ve trimetiloksonyumtetrafloroborat (1.55 gr, 0.0105 mol) kuru etil asetat (15 ml) içinde 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Döner buharlaştırıcıda çözücü uzaklaştırıldı. Ürün oldukça polar olması nedeniyle organik faza ekstraksiyon yapılamadı ve ayrıca kromatografi ile saflaştırılamadı. Karışım daha EtOH +  $\text{CHCl}_3$  içerisinde kıristallenmeye bırakıldı. Saf olarak elde edilen beyaz kristallerden (yaklaşık) 20 mg'ın  $^1\text{H}$  NMR analizi yapıldı ve beklenen ürünün oluşmuş olduğu gözlemlendi (3). Diğer kısmı kirli olarak saklandı.

İzomer (3)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta_{\text{H}}$  2.59 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.79 (3H, s, N- $\text{CH}_3$ ), 4.00 (3H, s, N- $\text{CH}_3$ ), 9.14 (1H, s, imidazolium C-H), 9.94 (1H, s, CHO).

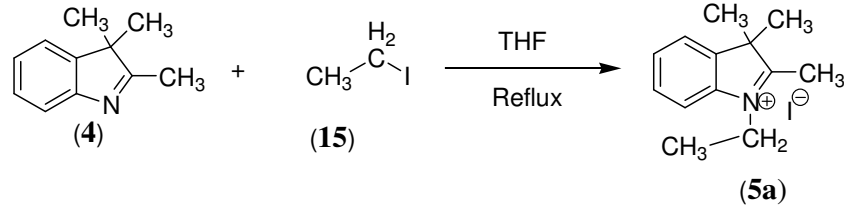
Şekil 3.1.6'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu EK-A'da bulunmaktadır

### 3.2 2,3,3-TRİMETİL-3*H*-İNDOL'ÜN N ATOMU ÜZERİNDEN ALKİLLEME TEPKİMELERİ (İNDOLYUM SENTEZİ)



Şekil 3.2 2,3,3-Trimetil-3*H*-indol'ün N atomu üzerinden alkilleme tepkimeleri (indolyum sentezi) (Shen et al (2005), Beyler et al (2010)).

### 3.2.1 1-Etil-2,3,3-trimetil-3*H*-indolyum iyodür'ün sentezi (5a)



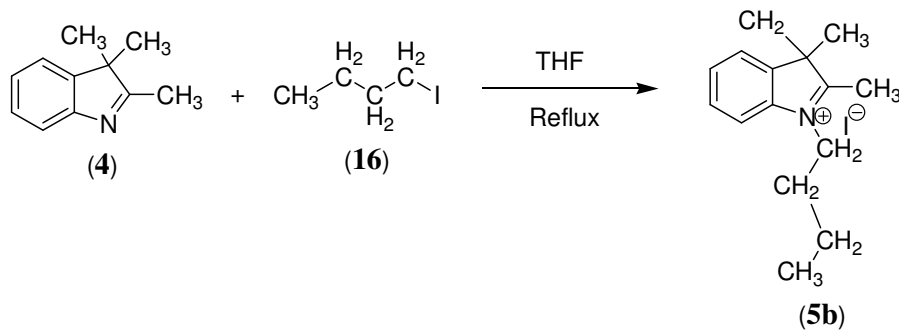
Şekil 3.2.1 2,3,3-Trimetil-3*H*-indol'ün (4) etil iyodür.(15) ile alkilleme tepkimesi.

2,3,3-Trimetil-3*H*-indol (1 ml, 6.23 mmol) ve etil iyodür (1.943 gr, 12,46 mmol) 10 ml THF içinde 60 °C'de 10 saat on saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Elde edilen ürün kristallenmeye bırakıldı. Bileşik koyu pembe renkte (1.05 g, %53 çok temiz + 0.54 g (%28) kirli) katı olarak elde edildi (5a).

İzomer (5a) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ<sub>H</sub> 1.47 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.56 (6H, s, 2xCH<sub>3</sub>), 2.88 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.54 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 7.63-8.02 (4H, m, Ar-H).

Bileşik (5a)'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu **EK-A** da bulunmaktadır.

### 3.2.2 1-Butil-2,3,3-trimetil-3*H*-indolyum iyodür'ün sentezi (5b)

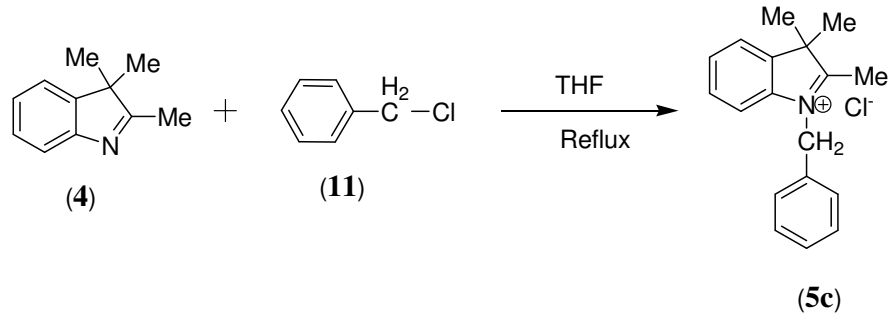


Şekil 3.2.2 2,3,3-Trimetil-3*H*-indol'ün (4) 1-butilyodür (16) ile tepkimesi.

2,3,3-Trimetil-3*H*-indol(4) (1 ml, 6.23 mmol) ve 1-butilyodür (16) (0.86 ml, 12,46 mmol) kuru THF (20 ml) içinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkime TLC ile takip edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile silikajel üzerinden asetat-hekzan (1:5) ile başlanıp polarite

etanol-etil asetat (1:5) olana kadar yükseltılarak saflaştırıldı. İyonik haldeki ürünün TLC’de çok az görünür olduğu görüldü. Çözücüler toplanıp uçurulduğunda kalan katı maddenin koyu kırmızı renkte olduğu gözlemlendi (**5b**) (0.924g, %43).

### 3.2.3 1-Benzil-2,3,3-trimetil-3H-indolyum klorür’ün sentezi (**5c**)



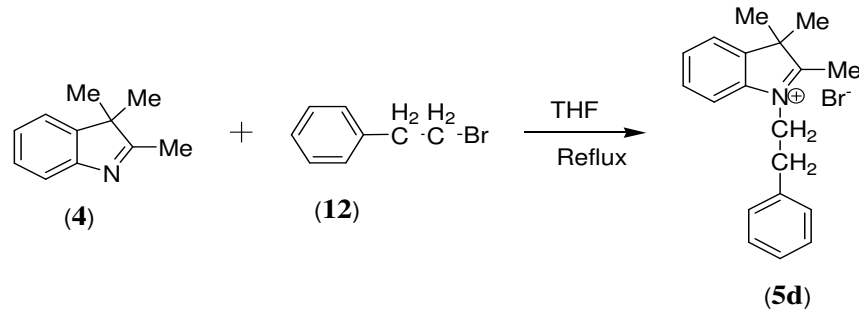
Şekil3.2.3 2,3,3-Trimetil-3H-indol’ün (**4**) benzil klorür (**11**) ile alkilleme tepkimesi.

2,3,3-Trimetil-3H-indol (**4**) (1 ml, 6.23 mmol) ve benzil klörür (**11**) (0.86ml, 7.47 mmol) 20ml THF içinde 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile etilasetat-hekzan (5-30%) karışımında yürütülerek saflaştırıldı. 1-benzil-2,3,3-trimetil-3H-indolyum klorür (**5c**) (0.59 gr, 33%).

Bileşik (**5c**) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1.35 (6H,s, **2xCH<sub>3</sub>**), 2.40 (3H, s, **CH<sub>3</sub>**), 5.00 (2H, yayvan singlet, **CH<sub>2</sub>**), 7.20-7.60 (4H, m, Ar-H).

Bileşik (**5c**)’in <sup>1</sup>H NMR spektrumu **EK-A**’da bulunmaktadır.

### 3.2.4 2,3,3 Trimetil-1-feniletıl-3H-indolyum bromür’ün sentezi



Şekil 3.2.4 2,3,3-Trimetil-3H-indolün (**4**) 2-feniletıl bromür (**12**) ile alkilleme tepkimesi.

2,3,3-Trimetil-3*H*-indol (**4**) (1 ml, 6.23 mmol ) ve 2-feniletibromür (**12**) (1 ml, 8.099 mmol) 20 ml THF içinde 38 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile silika jel üzerinden etil asetat/hekzan (5-30%) karışımı ile yürütülmeye başlandı ve ürünün görünür olmaması nedeniyle polarite oldukça yükseltildi (20% EtOH/EtOAc). Toplanan fraksiyonlardan R<sub>f</sub> değeri (20% EtOH/AcOEt) = 0.5 olan spotlar toplandı. Bileşik (**5d**) koyu mor renkte (2.0514 g, %96) elde edildi.

Bileşik (**5d**) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1.43 (6H,s, **2xCH<sub>3</sub>**), 2.41 (3H, s, **CH<sub>3</sub>**), 3.26 (2H, t, Ph-**CH<sub>2</sub>**), 4.83 (2H, t, N<sup>+</sup>-**CH<sub>2</sub>**), 7.20-8.1 (9H, m, **Ar-H**).

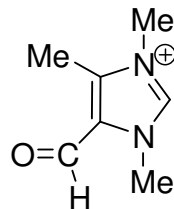
Hesaplanan C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup>: 264,1747; ESI-MS 264.1 (**M+H**)<sup>+</sup>

IR (ATR, ν/cm<sup>-1</sup>): 3391, 2971, 1

Bileşik (**5d**)'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu **EK- A** da bulunmaktadır

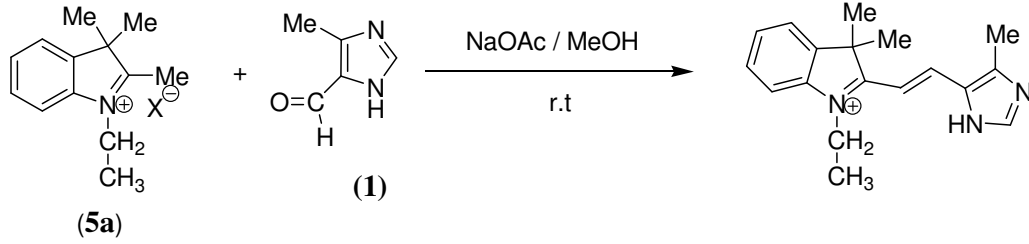
### 3.3 İMİDAZOLYUM-İNDOLYUM BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Bu sentez için gerekli olan imidazolyum türevlerinin (5-karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyum) (**3**) yeterli miktarda sentezlenememesinden dolayı, daha az reaktif karbaldehit taşıyan başlangıç 4-metil-5-imidazol karbaldehit direkt olarak benzer tepkime (**Şekil 3.3.1 ve 3.3.2**) için kullanılmaya çalışıldı.

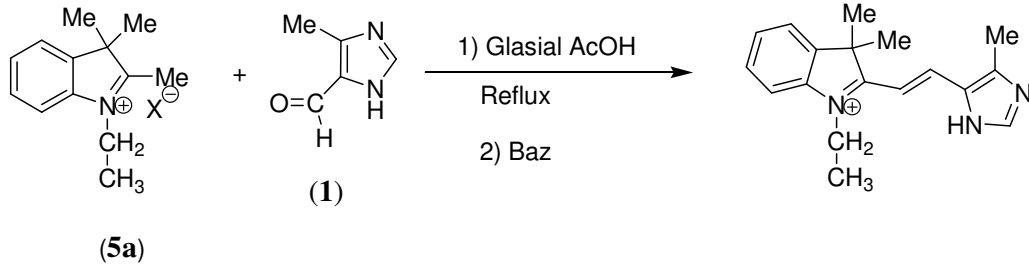


Şekil 3.3 5-Karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyum (**3**).

Bu amaçla asit ve baz katalizli olarak iki ayrı tepkime yapılmıştır (**Şekil 3.3.1**) ve (**Şekil 3.3.2**). Her iki tepkimeden de hedeflenen madde izole edilemedi.

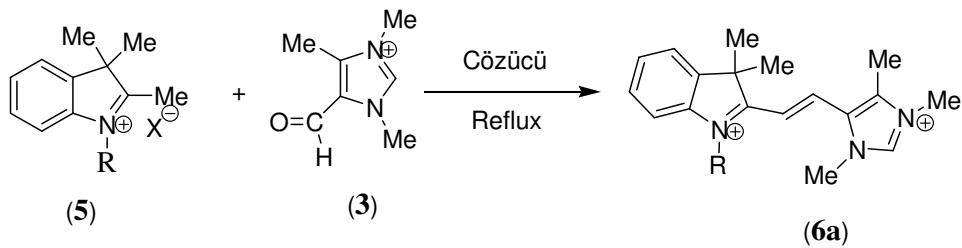


Şekil 3.3.1 4-Metil-5-imidazol karbaldehitten imidazolyum-indolyum bileşiklerinin sentezi.



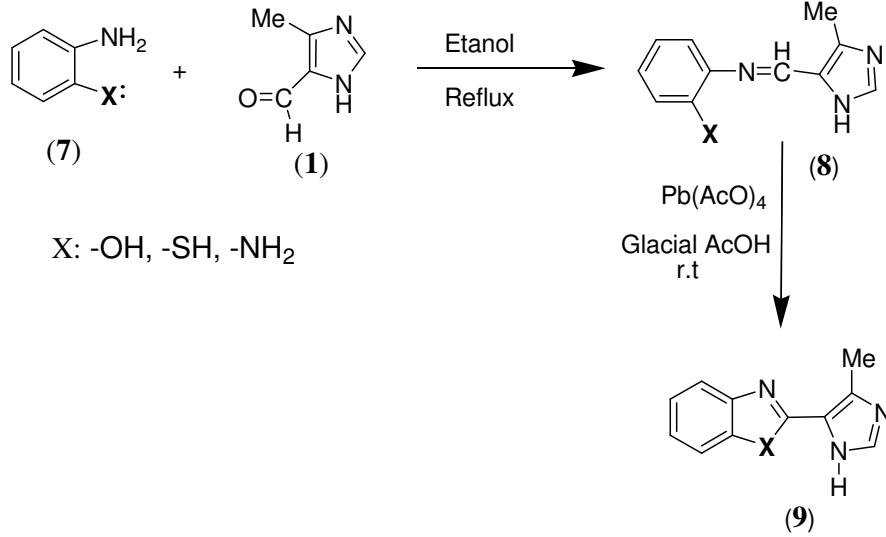
Şekil 3.3.2 4-Metil-5-imidazol karbaldehitten imidazolyum-indolyum bileşiklerinin sentezi.

İlgili kondenzasyon tepkimesi (**Şekil 3.3.3**) 5-karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyum (**3**) kullanılması durumunda beklenen ürünü vereceği düşünülmektedir, literatürde de benzer tepkimeler mevcuttur. 5-karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyum (**3**) bileşiğinden henüz yeterli miktarda elde edilemediğinden dolayı **Şekil 3.3.3**'teki tepkime şimdilik sonuçlandırılmadı.



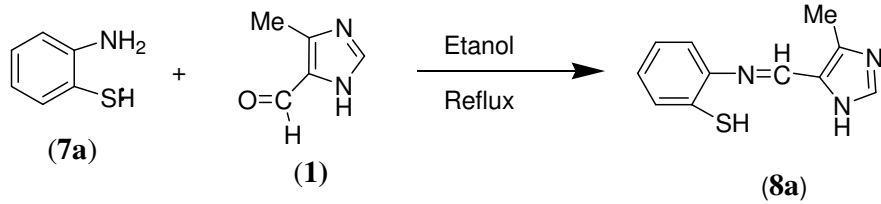
Şekil 3.3.3 5-Karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyumdan indolyum bileşiklerinin sentezi.

### 3.4 4-METİL-5-İMİDAZOL KARBALDEHİT'TEN ÇIKARAK 2-KONUMUNDA İMİDAZOL ÇEKİRDEĞİ İÇEREN BENZO[D]OKSAZOL, BENZO[D]TİYAZOL VE BENZO[D]İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ



Şekil 3.4 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'den çıkararak 2-konumunda imidazol çekirdeği içeren benzo[d]oksazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevlerinin sentezi (Carson et al (1996)).

#### 3.4.1 2-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il)metilenamino)benzentiylol'ün sentezi (8a)



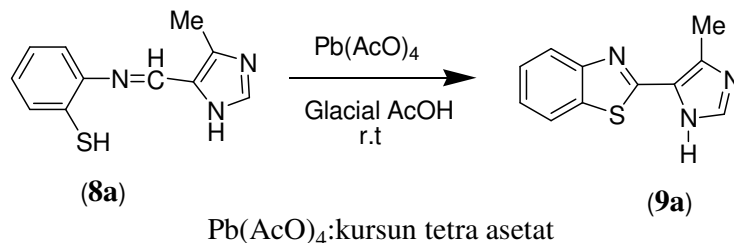
Şekil 3.4.1 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in (1) 2-aminotiyofenol (7a) ile tepkimesi.

4-Metil-5-imidazol karbaldehit (1) (1 g, 9.082 mmol) ve 2-aminotiyofenol (7a) (1.137g, 9.082 mmol) EtOH (20ml) içerisinde 1 gece geri soğutucu altıda kaynatıldı. Tepkime TLC ile takip edildi (%50 AcOEt/ Hekzan). TLC de başlangıç maddesi tükeninceye kadar tepkime sürdürüldü. Tepkime karışımı soğutulmaya bırakıldığında hemen açık gri renkte kristaller oluşmaya başladığı görüldü. Elde edilen katı açık gri maddeler (1.494 gr) maddeden alınan bir miktar numunenin <sup>1</sup>H NMR analizinin benzentiylol'ün yanı sıra maddenin bir kısmının halka

kapanma tepkimesi vererek benzo[d]tiyazol'e dönüştüğü gözlemlendi. <sup>1</sup>H NMR spektrumundan benzotiyol'ün (**8a**) benzo[d]tiyazol'e (**9a**) oranının 79:21 olduğu tespit edildi.

Bileşik (**8a**)'nın <sup>1</sup>H NMR spektrumu EK-A'da bulunmaktadır.

### 3.4.2 2-(4-Metil-1H-imidazol-5-il)benzo[d]tiyazol'ün sentezi (**9a**)



Şekil 3.4.2 2-((4-Metil-1H-imidazol-5-il) metilenamino) benzenotiyol'ün (**8a**) kurşun tetra asetat ile tepkimesi

Bir önceki tepkimeden elde edilen bileşik (2-((4-Metil-1H-imidazol-5-il) metilenamino) benzenotiyol) (**8a**) (0,6 g, 2,764 mmol) ve kurşun tetra asetat (1,2 g, 2,764 mmol), asetik asit (10ml) içerisinde 40-50 °C'de 24 saat karıştırıldı. Tepkime sonlandırıldıktan sonra karışım yaklaşık 20 ml NaOH ile buz banyosunda bazikleştirildi. Organik madde kloroform ile ekstre edildi ve organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Çözücü uçurulup etil asetat-hekzan (1:1) karışımında kolon kromatografisiyle silikajel üzerinden ayrıldı. Bileşik (**9a**) sarı renkte katı olarak elde edildi (0,348g, %30, e.n.: 235°C).

Bileşik (**9a**) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ<sub>H</sub> 2.66 (3H,s, **CH<sub>3</sub>**), 7.35 (2H, t, **2xAr-H**), 7.46 (2H, t, **2xAr-H**), 7.71 (1H, s, **imidazol C-H**), 7.92 (2H, d, **2xAr-H**), 8.04 (2H, d, **2xAr-H**), 12.58 (1H, yayvan s, **N-H**).

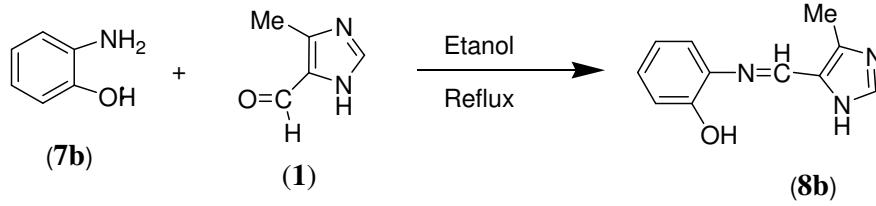
Hesaplanan C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S: 215,0517; ESI-MS 216(M)<sup>+</sup>

IR (ATR, ν/cm<sup>-1</sup>): 3054, 3015, 2937-2838-2711, 1603

Bileşik (**9a**)'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu EK-A'da bulunmaktadır.



### 3.4.3 2-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il)metilenamino)fenol'ün sentezi (**8b**)



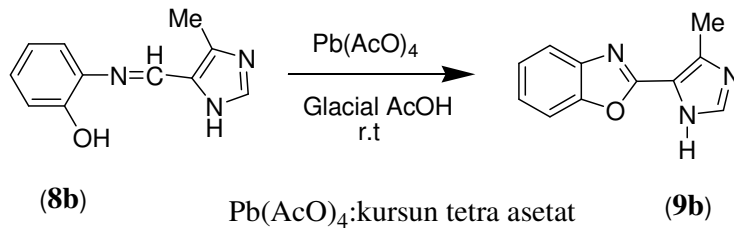
Şekil 3.4.3 4-Metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (**1**)'in 2-aminofenol (**7b**) ile tepkimesi.

4-Metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (**1**) (1 g, 9.082 mmol), 2-aminofenol (**7b**) (0.99 g, 9.082 mmol) %95'lik EtOH içerisinde 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkime karışımı EtOH ile kristallendirmeye bırakıldı. Açık sarı renkte kat madde (0.81g, %44) elde edildi. Bileşiğin (**8b**) <sup>1</sup>H NMR spektrumundan çok az safsızlığın olduğu görüldü.

Bileşik (**8b**) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta_{\text{H}}$  2.38 (3H,s, CH<sub>3</sub>), 6.8-7.07 (4H, m, Ar-H), 7.45 (1H,s, N=C-H), 7.83 (1H, s, imidazol C-H) , 12.61 (1H, yayvan s, Ar-OH).

Bileşik (**8b**)'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu EK-A'da bulunmaktadır.

### 3.4.4 2-(4-Metil-1*H*-imidazol-5-il)benzo[d]oksazol'ün sentezi (**9b**)



Şekil 3.4.4 2-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) metilenamino) fenol'ün (**8b**) kurşun tetra asetat ile tepkimesi.

2-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) metilenamino) fenol (**8b**) (0.6g, 2.28 mmol) ve kurşun tetraasetat (1.32 g, 2.98 mmol) asetik asit (10 ml) içinde 40-50 °C'de 24 saat karıştırıldı. Tepkime TLC ile takip edildi (%25 EtOH/AcOEt); ürünün başlangıç maddesine göre daha az polar olması nedeniyle TLC de daha hızlı yürüdüğü gözlemlendi. Başlangıç maddesi UV ışığı

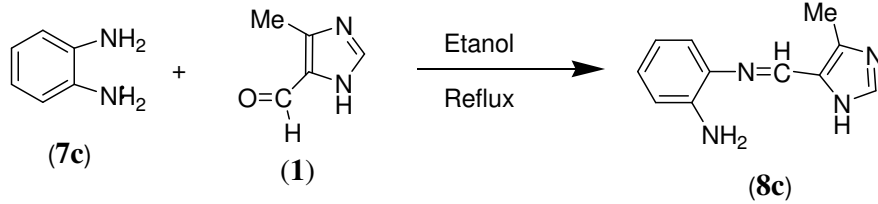
altında sarı floresans özellik sergilerken ürünün mor floresans ışık saçtığı görüldü., TLC de başlangıç maddesi çok az seviyelere inince tepkime durduruldu. Tepkime karışımı yaklaşık 20 ml %10'luk NaOH ile buz banyosunda bazikleştirildi. Organik maddeler kloroform ile ekstrakte edildi ve organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Karışım madde hekzan, etil asetat ve EtOH kullanılarak silikajel üzerinde kolon kromatografisiyle yapılarak ayrıldı. (Ayrım için çözücü polaritesi %5 asetat-hekzan den başlandı ve 25% EtOH/ AcOEt karışımına kadar çıkıldı). Bileşik (benzo[d]oksazol) (**9b**) (açık sarı renkte katı olarak izole edildi (0.6172g, %98, e.n.: 310-319°C).

Bileşik (**9b**) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ<sub>H</sub> 2.63 (3H,s, CH<sub>3</sub>), 7.35 (2H, m, 2xAr-H), 7.72 (2H, m, 2xAr-H), 7.83 (1H, s, imidazol C-H).

Hesaplanan C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: 199,0746; ESI-MS 200(M)<sup>+</sup>  
IR (ATR, ν/cm<sup>-1</sup>): 3379, 1642

Bileşik (**9b**)'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu EK-A da bulunmaktadır.

### 3.4.5 N1-((4-Metil-1H-imidazol-5-il)metilen)benzen-1,2-diamin'in sentezi (**8c**)



Şekil 3.4.5 4-Metil-5-imidazolkarbaldehit'in (**1**) 1-2-diaminobenzen (**7c**) ile tepkimesi.

4-Metil-5-imidazolkarbaldehit (**1**) (1g, 9.082 mmol) ile 1-2-diaminobenzen (**7c**) (1.178 g, 10.9 mmol) 20 ml EtOH içerisinde 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkime TLC (%20 EtOH, AcOEt) ile takip edildi, ürün imidazol den daha polar olduğundan TLC de daha aşağıda gözlemlendi, ürünün tek bir spot değil de kuyruk yaptığı ve UV ışığı altında sarı floresans renk verdiği görüldü.

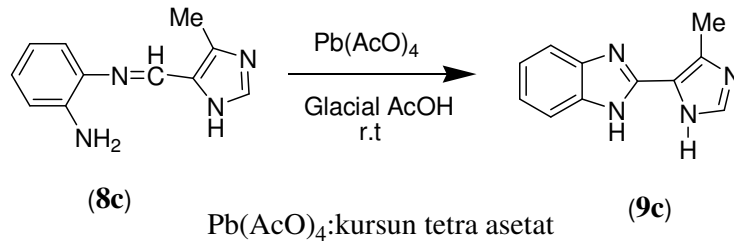
Çözücü uçuruldu kalan karışım hekzan, etil asetat ve EtOH kullanılarak silikajel üzerinde kolon kromatografisiyle yapılarak saflaştırıldı. (Ayrım için çözücü polaritesi %20 asetat-hekzan den başlandı ve 50% EtOH/ AcOEt karışımında kadar çıkıldı). Ürüne ait fraksiyonlar

toplanıp çözücü uçuruldu, hedef madde (**8c**) açık kahve renkli katı olarak (1.66 g, %90) elde edildi. Saflaştırma sonun da elde edilen madde UV ışığı altında mor renkli gözlendi.

<sup>1</sup>H NMR spektrumundan bileşiğin (**8c**) izomerik karışım olduğu tespit edildi. İzomerik karışım muhtemelen –N=CH- etrafında E/Z karışımı olmasından olabilir. İzomer oranları ana izomer %63, diğer izomer ise % 37 olduğu iki ayrı Me- grubunun oranından tespit edildi.

Bileşik (**8c**)'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu EK-A'da bulunmaktadır.

### 3.4.6 2-(4-Metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol'ün sentezi



Şekil 3.4.6 N1-((4-Metil-1H-imidazol-5-il) metilen) benzen-1,2-diamin'in (**8c**) kurşun asetat ile tepkimesi.

N1-((4-Metil-1H-imidazol-5-il) metilen) benzen-1,2-diamin (**8c**) (1.1281 g, 5.63 mmol) kurşun asetat (2.49g, 5.63mol) glasiyel asetik asit (20 ml) içerisinde 24 saat 30-40 °C karıştırıldı. %10'luk NaOH ile bazikleştirildi. Kloroform ile ekstraksiyon yapıldı (3xV) ve organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Kristallendirmeyeyle madde açık sarı renkte katı olarak (**9c**) (0.66g, %59, e.n.: 228-230°C) elde edildi.

Bileşik (**9c**) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ<sub>H</sub> 2.55 (3H,s, CH<sub>3</sub>), 7.14 (2H, m, 2xAr-H), 7.39 (1H, s), 7.58 (2H, m, 2xAr-H), 7.80 (1H, s, imidazol C-H).

Hesaplanan C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>: 198,0905; ESI-MS 293.1(M)<sup>+</sup>

IR (ATR, ν/cm<sup>-1</sup>): 3127, 2922, 2852, 160

Bileşik (**9c**)'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu EK-A'da bulunmaktadır.



## BÖLÜM 4

### ANALİZ VE BULGULAR

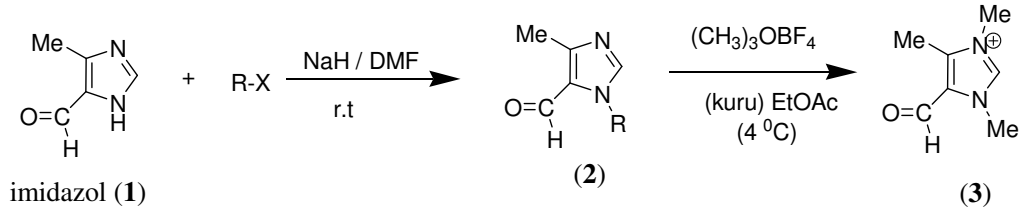
#### 4.1 4-METİL-5-İMİDAZOL KARBALDEHİD'İN ALKİLLEME TEPKİMELERİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in (imidazol) alkilleme tepkimesi Şekil 4.1'de verilmektedir. Bu tepkime ile daha önce sentezlenmemiş 5 yeni türev elde edildi. Bu tepkimelerde önce imidazol halkasındaki asidik N-H hidrojeni kuvvetli bazlardan NaH yardımıyla iyonlaştırıldı ve daha sonra kullanılan 1° alkil halojenürlerle S<sub>N</sub>2 tipi tepkimeyle karşı geldikleri (N-üzerinden alkilleme) türevlere dönüştürüldü.

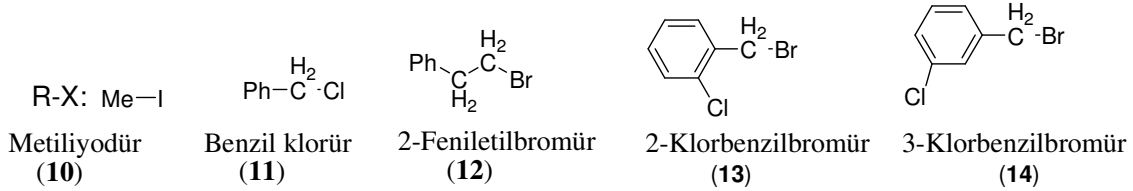
Tepkime silikajel tabanlı TLC ile takibi oldukça zor oldu. İmidazol üzerindeki N atomu bazik olması nedeniyle asidik özellikte olan silikajel ile ayrımı düzgün gerçekleşmedi ve her defasında TLC izomerler bir spot (nokta) şeklinde değil de kuyruk şeklinde gözlemlendi. Bu durum hem tepkime takibini zorlaştırdı hem de daha sonra silika jel tabanlı kolon kromatografisinde yapılan ayırma ve saflaştırmalarda bir takım zorluklara neden oldu.

Bunu yanı sıra başlangıç imidazol bileşiğinin organik fazlar da çözünürlüğü de azdır. Diğer taraftan su fazında da tamamen çözünür değildir. Bu nedenlerden dolayı tepkime sonunda rutin şekilde yapılan temel organik faz - su fazı ekstraksiyonu da istenilen şekilde yapılamadı.

Bu zorluklar altında beş ayrı alkil grubuyla imidazol türevleri sentezlenmeye çalışıldı.



X: Halojenür (I, Cl, Br)  $(\text{CH}_3)_3\text{OBF}_4^{\oplus\ominus}$ : Trimetiloksonyumtetrafloroborat (metilleme ajanı)



Şekil 4.1 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in (1) alkilleme tepkimesi (Berezin et al 2007).

Bu alkilleme tepkimelerinden en basiti ve en reaktifi kuşkusuz Me-I ile yapılan tepkimedir. Me-I ile yapılan tepkime sonucunda çok saf N-metillenmiş imidazol türevi elde edilemedi. Yapılan <sup>1</sup>H NMR analizleri bu bileşik için sadece tek bir izomer (Şekil 3.1.1) oluştuğunu göstermektedir. Oysa imidazol üzerinde iki adet N atomu olması nedeniyle izomerik karışım veya çoklu alkilleme beklenebilir. Me-I ile tepkimede M-I ün eşdeğer miktarı 2 kat alınmasına rağmen çoklu alkilleme gözlenmedi.

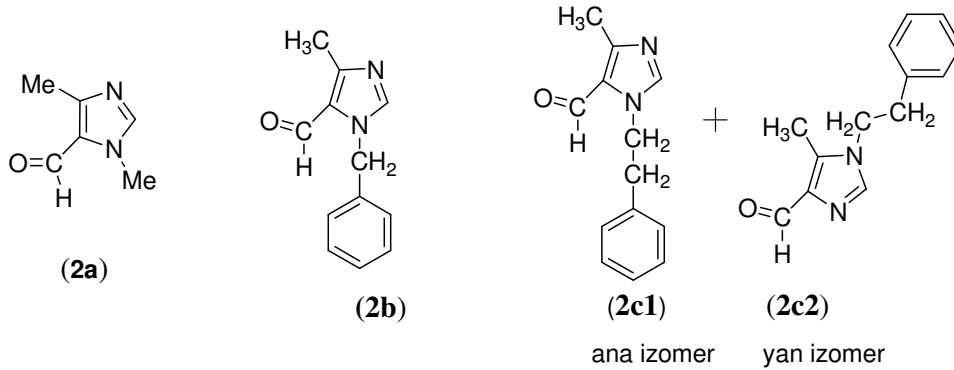
Bu gruba giren ikinci tepkime benzil klorür (Ph-CH<sub>2</sub>-Cl) ile olan tepkimedir (Şekil 3.1.2). Kullanılan alkil halojenürler içerisinde sadece benzil klorür en az reaktif olandır. Diğer alkil halojenürlerde halojenür atomu iyot (I) veya brom (Br) dur. Bilindiği gibi çıkıcı grup olma özelliklerine bakılırsa I>Br>Cl olduğu görülür. Klor atomu içeren alkil halojenürün en az reaktif olması nedeniyle veya başka nedenler de de dolayı bu tepkime sonucunda saf bir ürün elde edilemedi.

Oysa yapısal olarak çok benzer fakat çıkıcı grup olarak (halojenür grubu olarak) brom (Br) içeren 2-klorbenzil bromür ve 3-klorbenzil bromürle yapılan tepkimelerin nispeten daha kolay olduğu ve beklenen ürünlerin verdiği gözlemlendi. Her iki alkil halojenürlerle yapılan tepkimelerde beklenen ürün (Şekil 3.1.4), (Şekil 3.1.5) elde edilebildi. İlgili halojenürler istenilen tepkimeleri vermelerine rağmen Me-I ile yapılan tepkimenin aksine ürünler hem düşük verimde hem de izomerik karışım olarak elde edildi. Örneğin 2-klorbenzilbromür

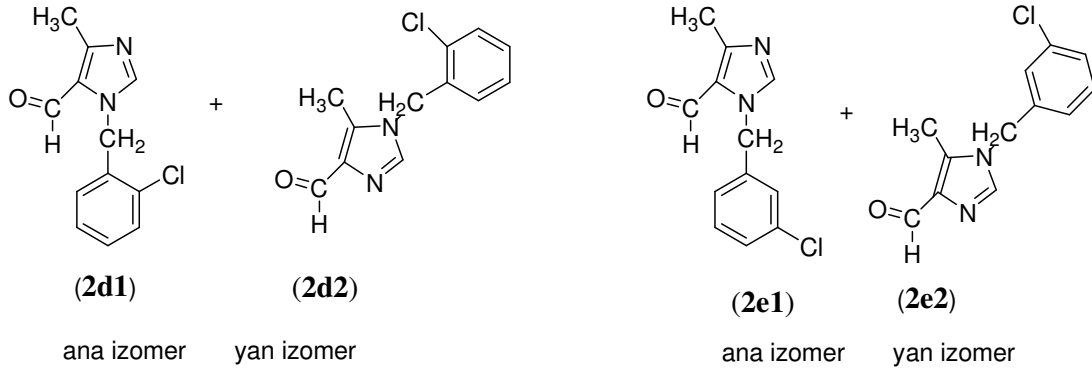
(Şekil 3.1.4) ve 3-klorbenzilbromür'ün (Şekil 3.1.5) türevlerinin sentezinde izole edilebilen ürünler sadece %30 larda kalmaktadır. Oysa Me-I ile olan tepkimde izole edilebile miktar (Şekil 3.1.1) % 60 civarındadır. Şekil 3.1.4 ve Şekil 3.1.5 deki tepkimelerde sentezlenen bileşikler izomerik karışımdır ve bu ürünler bir birlerinden kolon kromatografisi ile ayrılmadı. Bu iki izomerlerin oranı 85/15 (Şekil 3.1.4) civarında olduğu <sup>1</sup>H NMR belirlenmiştir. Benzer şekilde Şekil 3.1.5 deki izomerler 71/29 oranında karışı halde izole edilebildi.

Me-I ile tepkimede izomerik karışım gözlenmemesine rağmen R grubu büyük olan alkil halojenürlerin izomer karışımına neden olması çok da şaşırtıcı olmaması gerekir. Bu durum şöyle açıklanabilir: Başlangıç imidazol bileşiğinde alkillenmek istenen N-H atomu aldehit grubu ile komşudur, bu durum N atomunun sterik olarak az da olsa engelli olduğunu gösterir, bu yüzden büyük R grubu içeren alkil halojenürlerde tepkime diğer sterik olarak daha az engelli N atomu az da olsa tercih edebilir. Örneğin R grubu en büyük olan alkil halejenür 2-fenil etil bromürdür. Bu alkil halojenür kullanılması durumunda izomerleşmenin daha fazla olacağı beklenir. Bu alkil halojenür kullanılarak yapılan alkillemede izomerleşmenin en yüksek olduğu görüldü.

<sup>1</sup>H NMR analizi incelendiğinde (Şekil 3.1.3) neredeyse 50:50 ye yakın bir oranda izomerik karışım olduğu gözlemlendi.

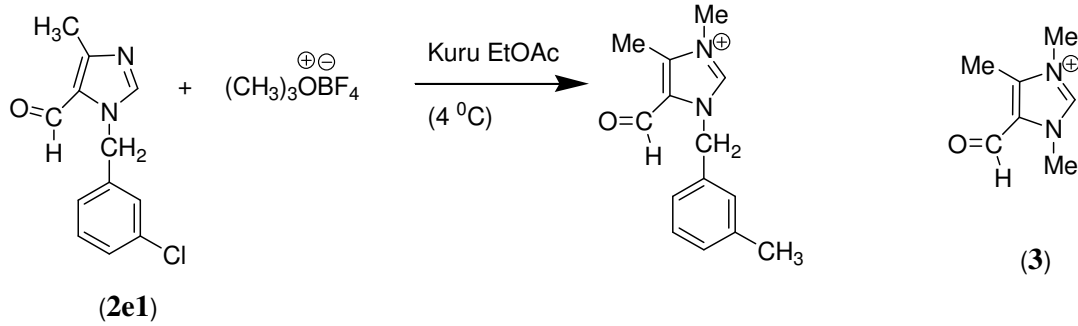


Şekil 4.1.1 İmidazol'ün alkilleme tepkimesi sonucu oluşan ürünler.



Şekil 4.1.1 (devam ediyor).

Yukarıda sentezi bahsedilen N-alkillenmiş imidazollerden **(2e1)** izomeri alınarak metilleme ajanı  $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{B}^-\text{F}_4$  ile diğer N atomuda alkilenmeye çalışıldı. Bu tepkimeden hedeflenen imidazolyum **(3)** izole edilemedi.



Şekil 4.1.2 Azot alkillenmiş imidazol'ün **(2e1)** metilleme ajanı (trimetil oksonyum tetrafloroborat) ile diğer azot atomunun alkilenmesi.

Diğer taraftan en basit üye olan N-Me imidazolyum türevi **(2a)** ile aynı tepkime tekrarlandığında beklenen imidazolyum katyonu **(3)** çok az bir şekilde saf olarak izole edilebildi. Metilleme ajanı  $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{B}^-\text{F}_4$  çok pahalı ve kolay bozulan bir reaktif olduğundan dolayı ilgili tepkimeler tekrarlanamadı.



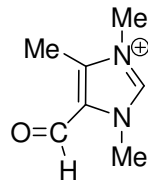


kromatografisi kullanıldı. Yapılan ayrıntılı takipte aslında indolyum tuzunun renksiz olduğu fakat ilgili tuzda yer alan I<sup>-</sup> ve Br<sup>-</sup> iyonlarının saflaştırma esnasında I<sub>2</sub> ve Br<sub>2</sub> moleküllerine çok az da olsa dönüşmesi nedeniyle çözeltinin ve kromatografi bandının renkli (daha çok kırmızı) gözükmesine neden olduğu düşünülmektedir.

Örneğin 1-etil-2,3,3-trimetil-3H-indolyum iyodür (**5a**) kromatografi yapmaya gerek duyulmadan kendiliğinden kristallenerek ayrıldı bu sayede etil indolyum türevi çok saf olarak elde edilebildi. Saf olarak elde edilen kristal TLC ile görünürlüğü kontrol edilmiş ve görünür olmadığı kanaatine varıldı. Bu yüzden TLC ile hem tepkime takibi hem de kromatografik ayırma ve saflaştırma kabaca yapılabildi. Bu bölümde sentezlenen bileşikler yeni değildir, literatürde mevcuttur.

### 4.3 İMİDAZOLYUM-İNDOLYUM BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

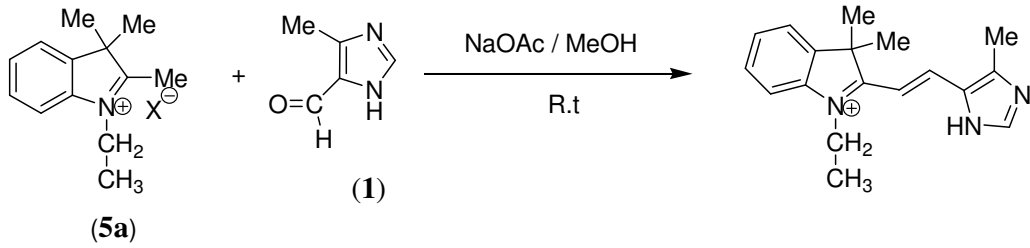
Oldukça reaktif aldehit grubu içeren imidazolyum türevlerinin (imidazolyum (**3**) veya türevleri) sentezlenmesi nispeten zor olması ve sentezlemede kullanılan metilleme ajanının (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>O<sup>+</sup>B<sup>-</sup>F<sub>4</sub> oldukça pahalı olması nedeniyle, 4-Metil-5-imidazol karbaldehit doğrudan benzer tepkime (Şekil 4.3.1, Şekil 4.3.2) için kullanılmaya çalışıldı.



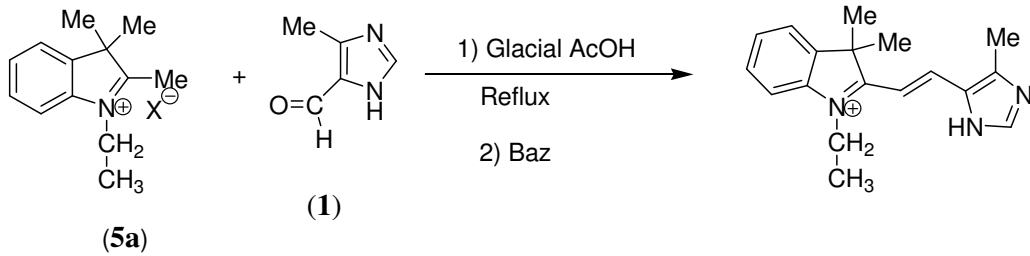
(3)

Şekil 4.3 5-Karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyum (**3**).

Bu amaçla 2 ayrı tepkime denendi. Bu tepkimelerden ilki (Şekil 4.3.1) baz katalizli ikincisi (Şekil 4.3.2) ise asit katalizlidir. Her iki tepkimden de hedeflenen madde izole edilemedi.



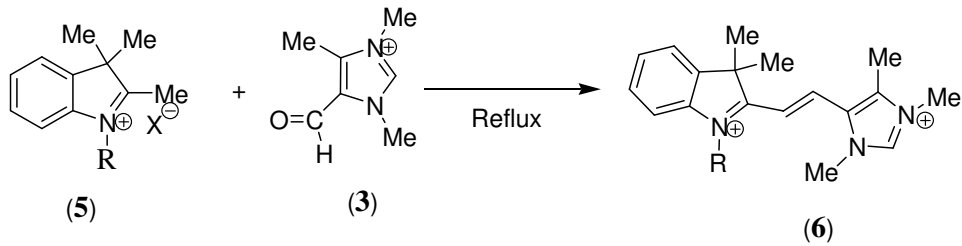
Şekil 4.3.1 4-Metil-5-imidazol karbaldehitten imidazolyum-indolyum bileşiklerinin sentezi.



Şekil 4.3.2 4-Metil-5-imidazol karbaldehitten imidazolyum-indolyum bileşiklerinin sentezi.

Asit ve baz katalizli metil (-CH<sub>3</sub>) karbonil (O=CH-) kondenzasyonunda başarısız olunmasından sonra, aynı kondenzasyon tepkimesi için 4-Metil-5-imidazol karbaldehit(1) yerine literatürdekine benzer bir bileşik olan 5-karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyum (3) kullanılması düşünülmektedir.

Diğer taraftan imidazolyum (3) bileşiğinden yeterli miktarda henüz elde edilemediğinden dolayı Şekil 4.3.3 deki tepkime şimdilik sonuçlandırılmadı.



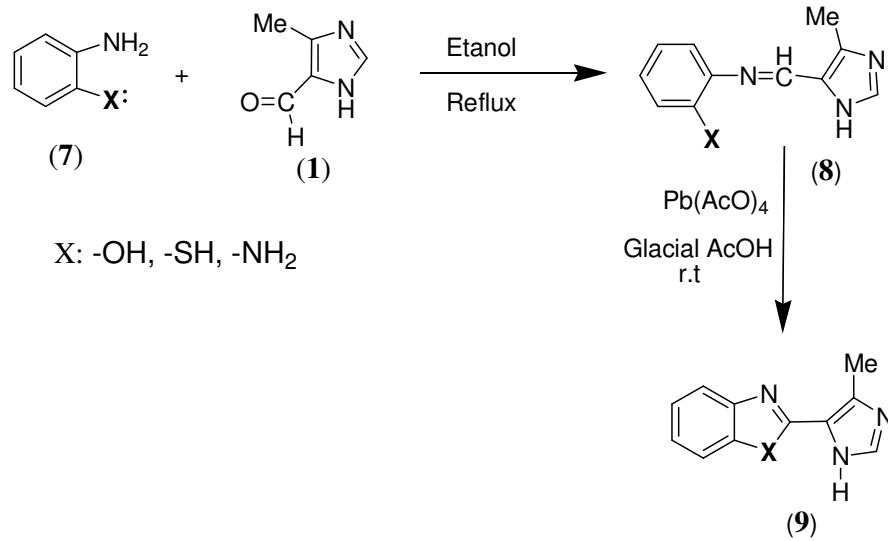
Şekil 4.3.3 5-Karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyumdan imdazolyum indolyum bileşiğinin sentezi.

#### 4.4 4-METİL-5-İMİDAZOL KARBALDEHİT'TEN ÇIKARAK 2-KONUMUNDA İMİDAZOL ÇEKİRDEĞİ İÇEREN BENZO[D]OKSAZOL, BENZO[D]TİYAZOL VE BENZO[D]İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

Oldukça reaktif aldehit grubu içeren imidazolyum türevlerini (imidazolyum (3) veya türevleri) yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı yeterli miktarlarda sentezlemek kolay değildir. Diğer taraftan literatürde reaktivitesi daha düşük karbonillerle 2-aminofenol, 2-aminobenzotiyol ve 1,2-diaminobenzen v.b reaktiflerin Schiff baz üzerinden iki basamaklı tepkimeyle benzo[d]oksaazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevleri sentezi ve bu türevlerin antimikrobiyal etkilerinin araştırılması üzerine makaleler bulunmaktadır (Abdel-Magid et al).

Bu nedenle bu çalışmada kullanılan temel başlangıç maddesi olan 4-Metil-5-imidazol karbaldehit (1), sözü edilen 2-aminobenzotiyol (7a) 2-aminofenol (7b), ve 1,2-diaminobenzen (7c) v.b. reaktiflerle tepkime verebileceği düşünülmüştür.

Böylece imidazol çekirdeği içeren benzo[d]oksaazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevlerinin sentezi Şekil 4.4.'de ayrıntıları verilen iki basamaklı tepkime ile sentezlenmeye çalışıldı.



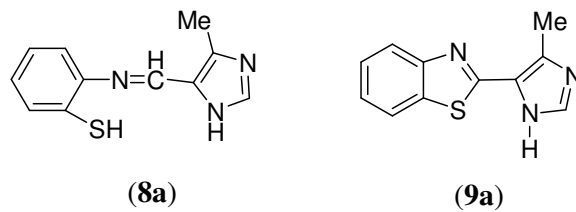
Şekil 4.4. İmidazol çekirdeği içeren benzo[d]oksaazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevlerinin sentezi.

Şekil 4.4. ile gösterilen tepkimelerde ilk basamak sonucunda elde edilen ara ürünler (**8a**, **8b** ve **8c**) genelde ( $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi ile yapılan analizlerde) izomerik karışımı olarak gözlenmiştir. Karışımı oluşturan izomerlerin bazı durumlarda  $-\text{N}=\text{CH}-$  bağı nedeniyle cis-trans benzeri izomerik karışım olabileceği kanaatine varıldı, bazı durumlarda ise ikinci basamak sonrası beklenen, sonuç ürünü ile ara ürün karışımı olduğu gözlemlendi.

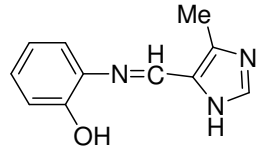
Diğer taraftan ilgili tepkimenin ilk basamağı sonucunda oluşan ara ürün  $-\text{O}-\text{H}$ ;  $-\text{S}-\text{H}$  veya  $-\text{NH}_2$  grupları ve imidazol halkası üzerinde N-H grupları içermektedir. Bu sözü edilen asidik hidrojenlerin değişik güçlerde H-bağı yapacağı açıktır. Bilindiği gibi H-bağları sıcaklık, derişim ve yapısal özelliklere bağı olarak geniş bir aralıkta her hangi bir yerde rezonansa gelmektedir, bu yüzden ara ürünler  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisinde net olarak karakterize edilemediler. Birinci basamak sonucunda elde edilen çok saf olmayan ara ürün ikinci basamak tepkimesine tabi tutuldu.

Şekil 4.4.'deki tepkime basamakları kullanılarak üç yeni madde (**9a**, **9b**, **9c**) sentezlendi ve bunların yapıları  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi karakterize edildi. Sonuç ürünleri  $^1\text{H}$  NMR sonuçlarına göre ara ürünlere kıyasla oldukça saftır.

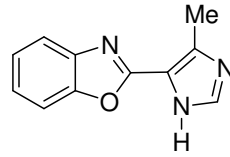
Elde edilen bu ürünler çoğaltılıp uygun bir birimde biyolojik aktivitelerinin araştırılması düşünülmektedir. Bu izomerlerin ayrıca asit-baz karakterleri belirlenebilir. Bu çalışmalar için henüz uygun bir grup ile kolaborasyona gidilmedi.



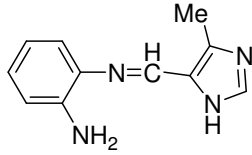
Şekil 4.4.1 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'den çıkarak 2- konumunda imidazol çekirdeği içeren benzo[d]oksazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevleri.



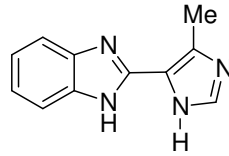
**(8b)**



**(9b)**



**(8c)**



**(9c)**

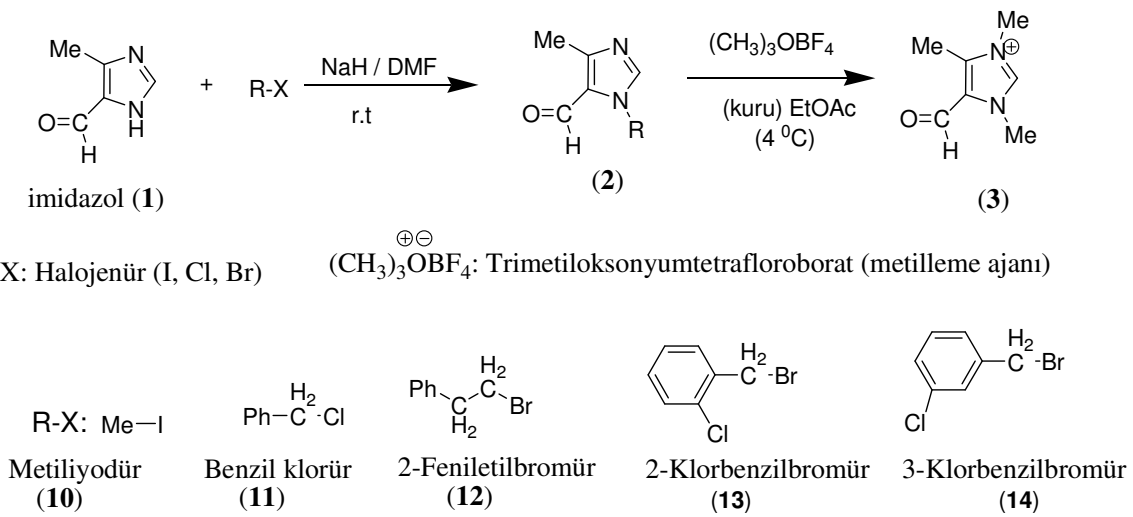
Şekil 4.4.1 (devam ediyor).

## BÖLÜM 5

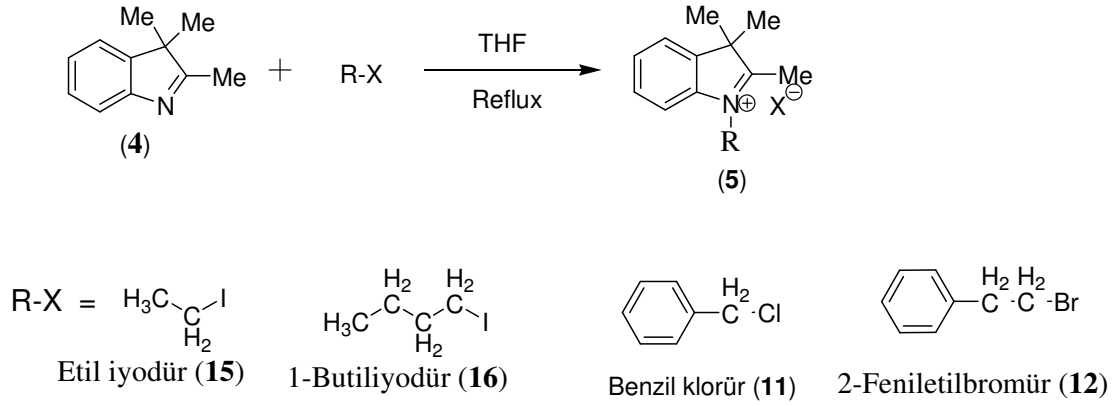
### SONUÇ

Bu çalışmada başlangıç 4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit'in (1), imidazol halkası üzerindeki N-1 atomu 5 farklı alkil grubu ile türevlendirildi (2) (Şekil 3.1). Bunun yanı sıra, başlangıç imidazol-karbaldehit'in her iki N atomu, 5-karbaldehit-1,3,4-trimetil-3-imidazolyum (3) vermek üzere metillendirildi. Karbaldehit-imidazolyum (3)'un oldukça reaktif karbaldehit grubu kullanılarak diğer birçok süstitüe imidazolyum türevlerinin sentezinde kullanılabilir.

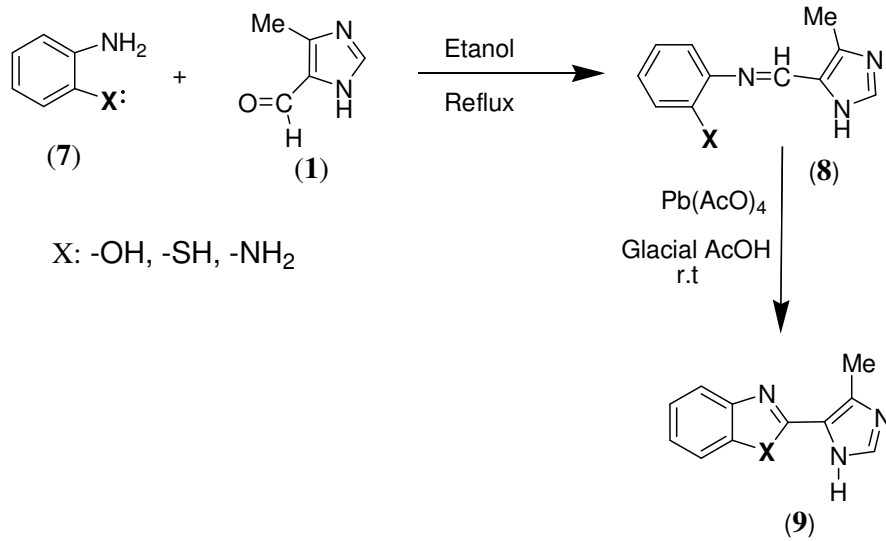
Diğer taraftan 4-Metil-5-imidazol karbaldehit başlangıç maddesi aldehit grubu üzerinden de iki basamaklı tepkime ile türevlendirildi ve bu yöntemle imidazol çekirdeği içeren benzo[d]oksazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevlerinin (9) sentezlendi (Şekil 3.4). Bu çalışmalara ilave olarak, 2,3,3-trimetil-3*H*-indol'ün N-alkilasyonu yapıldı. Alkilyondan dört tane N-alkil,2,3,3-trimetil-3*H*-indolyum (5) sentezlendi (Şekil 3.2). Şekil 5.2' de sentezlenen bileşikler yeni değildir; bazıları literatürde mevcuttur. Sentezlenen bileşiklerin çoğunun analizi bilinen spektroskopik yöntemlerle (<sup>1</sup>H NMR, LC-MS, FT-IR vb.) yapıldı.



Şekil 5.1 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'in alkilleme tepkimeleri (Berezin et al 2007).



Şekil 5.2 2,3,3-Trimetil-3H-indol'ün N atomu üzerinden alkilleme tepkimeleri (İndolyum sentezi) (Shen et al (2005), Beyler et al (2010)).



Şekil 5.3 4-Metil-5-imidazol karbaldehit'den çıkarak 2-konumunda imidazol çekirdeği içeren benzo[d]oksazol, benzo[d]tiyazol ve benzo[d]imidazol türevlerinin sentezi (Abdel-Magıt et al).



## KAYNAKLAR

- Almansa C** (2003) Synthesis and structure activity relationship of a new series of COX-2 selective inhibitors: 1,5-Diarylimidazoles. *J. Med. Chem.*, 46 (1): 3463.
- Arton**, (1965) Netherlands Patent 6,413,814; *Chem. Abstr.*, 63: 18097b.
- Berezin M and Achilefu S** (2007) Novel synthon for incorporating 1,3-dimethylimidazolium group into molecular architecture. *Tetrahedron Letters*, 48 (1): 1195–1199.
- Beyer C and Wagenknecht H A** (2010) Synthesis of spiropyrans as building blocks for molecular switches and dyads. *J. Org. Chem.*, 75 (1): 2752–2755.
- Butler K, Howes H L, Lynch J E and Pirie D K** (1967) Nitroimidazole derivatives. relationship between structure and anti trichomonal activity. *J Med Chem*,10 (5): 891–897.
- Carson K G, Abdel-Magid A F, Harris B D, Maryanoff C A and Shah R D** (1996) Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. studies on direct and indirect reductive amination procedures. *J. Org. Chem.*, 61(11):3849-3862
- Davis Jr. J H, Forrester K J and Merrigan T** (1998) Novel organic ionic liquids (OILs) incorporating cations derived from the antifungal drug miconazole. *Tetrahedron Letters*, 39 (1): 8955-8958.
- Durant G J, Emmett J C, Ganellin C R, Miles P D, Parsons M E, Prain H D and White G R** (1977) Cyanoguanidine-thiourea equivalence in the development of the histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, cimetidine. *J. Med. Chem.*, 20 (1): 901.
- Giraldi P N, Mariotti V, Nannini G, Tosolini GP, Dradi E, Logemann W, De Carneri I and Monti G** (1970) Studies on antiprotozoans. II. Synthesis and biological activity of some N-alkylamino-nitroimidazoles. *Arzneimittelforschung*, 20 (1): 52–55.
- Godefroi E F, Cutsem J V, Eycken C A M V D and Janssen P A J** (1967) 1-(1-indanyl)- and 1-(1-tetralyl)imidazole-5-carboxylate esters, a novel type of antifungal agents. *J. Med. Chem.*, 10 (1): 1160.
- Godefroi E F, Heeres J, Cutsem J V and Janssen P A J** (1969) The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. *J. Med. Chem.*, 12 (1): 784–791.

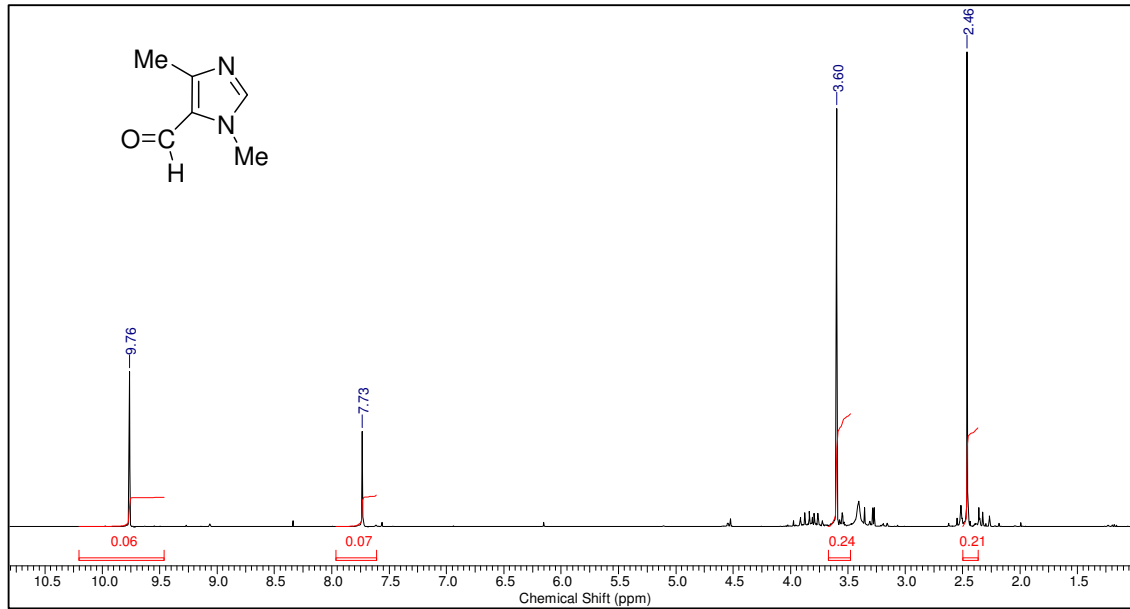
## KAYNAKLAR (Devam Ediyor)

- Heeres J, Mostmans J H and Maes R** (1975) German Patent 2,429,755 *Chem. Abstr.*, 82:156309m.
- Lee H, Demberelnyamba D, Kim K S, Choi S, Park S Y, Kim C J and Yoo I D** (2004) Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidinium salts. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12 (1): 853–857.
- Liu H, Kerdesky F A, Black L A, Fitzgerald M, Henry R, Ebenshade T A, Hancock A A and Bennani Y L** (2004) An efficient multigram synthesis of the potent histamine H3 antagonist GT-2331 and the reassessment of the absolute configuration. *J. Org. Chem.*, 69 (1): 192.
- Nallan, L** (2005) Protein farnesyltransferase inhibitors exhibit potent antimalarial activity. *J. Med. Chem.*, 48 (11): 3704-3713.
- Ourth D D** (2004) Antiviral activity against human immunodeficiency virus-1 in vitro by myristoylated-peptide from *Heliothis virescens*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 320 (1): 190–196.
- Rufer C, Kessler H J and Schroeder E** (1971) Chemotherapeutic nitroheterocycles. 6. Substituted 5-aminomethyl-3-(5-nitro-2-imidazolylmethyleneamino)-2-oxazolidinones (Citations: 3). *J. Med. Chem.*, 14 (2): 94-96.
- Shen K and Kim J H** (2005) Photochromic behavior and its stability of a new bifunctional dye composed of spirobenzopyran and a cinnamoyl moiety *Macromolecular Research*, 13 (3): 180-186.
- Walter L A** (1970) German Patent 1,905,353; *Chem. Abstr.*, 72: 317904.
- Yancopoulos D, Link J T** (2001) Discovery and SAR of Diarylsulfide Cyclopropylamide LFA-1/ICAM-1 interaction antagonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9 (1): 976–982.
- Zabielska-Matejuk J** (2005) Antifungal properties of new quaternary ammonium compounds in relation to their surface activity. *Wood Sci. Technol.*, 39 (1): 235–243.

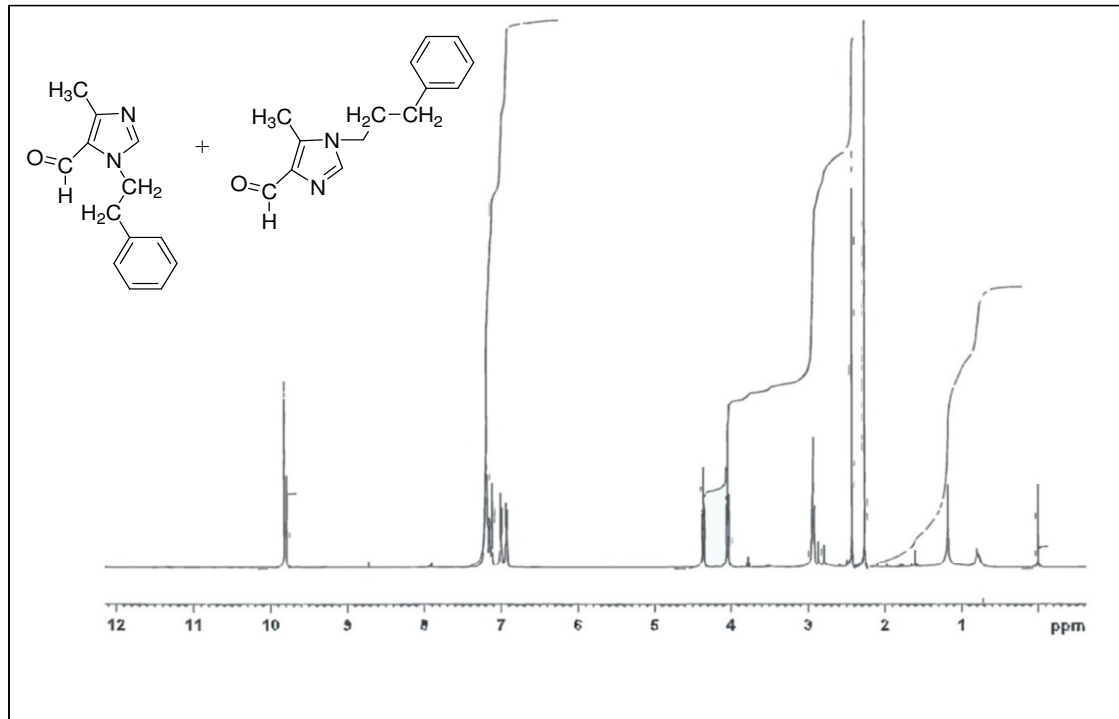
## **EK AÇIKLAMALAR A**

### **BİLEŞİKLERİN <sup>1</sup>H NMR SPEKTRUMLARI**

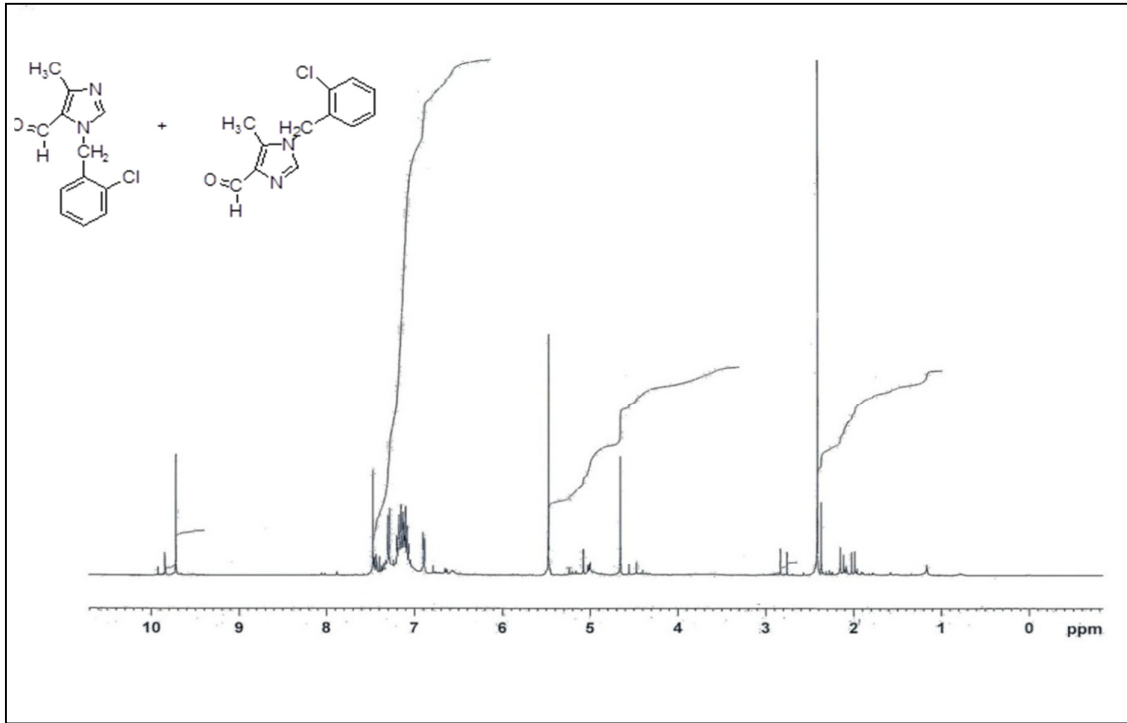




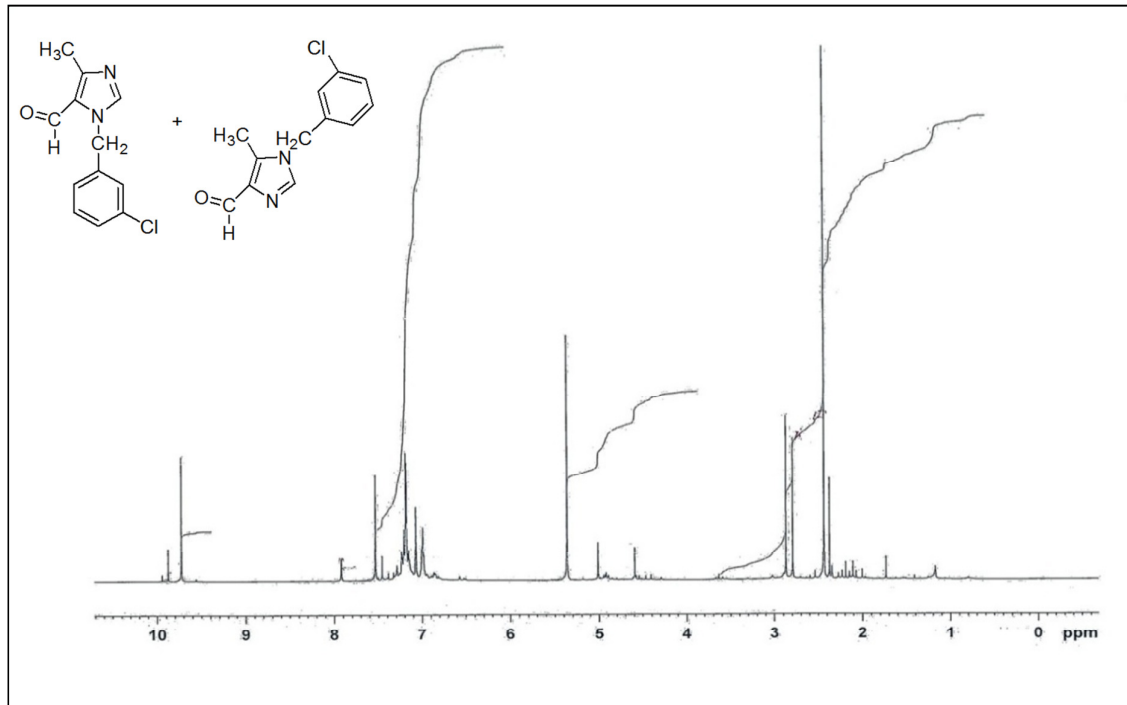
Şekil A.1 1,4-Dimetil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (**2a**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spekturumu



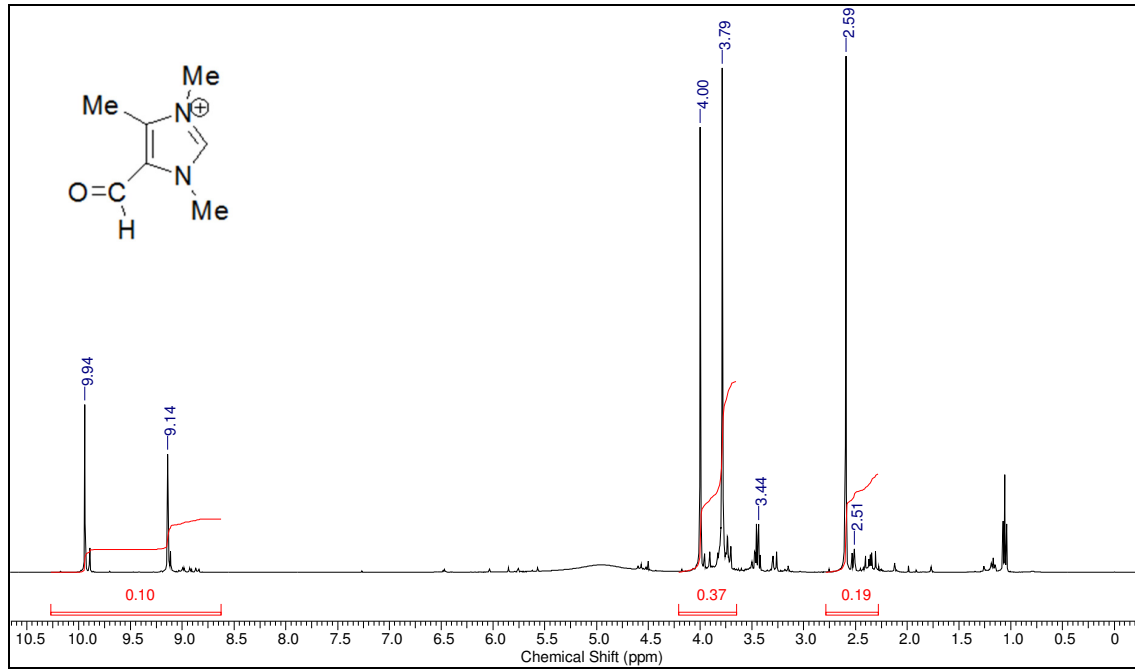
Şekil A.2 1-(2-Fenil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (**2c1**, **2c2**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.



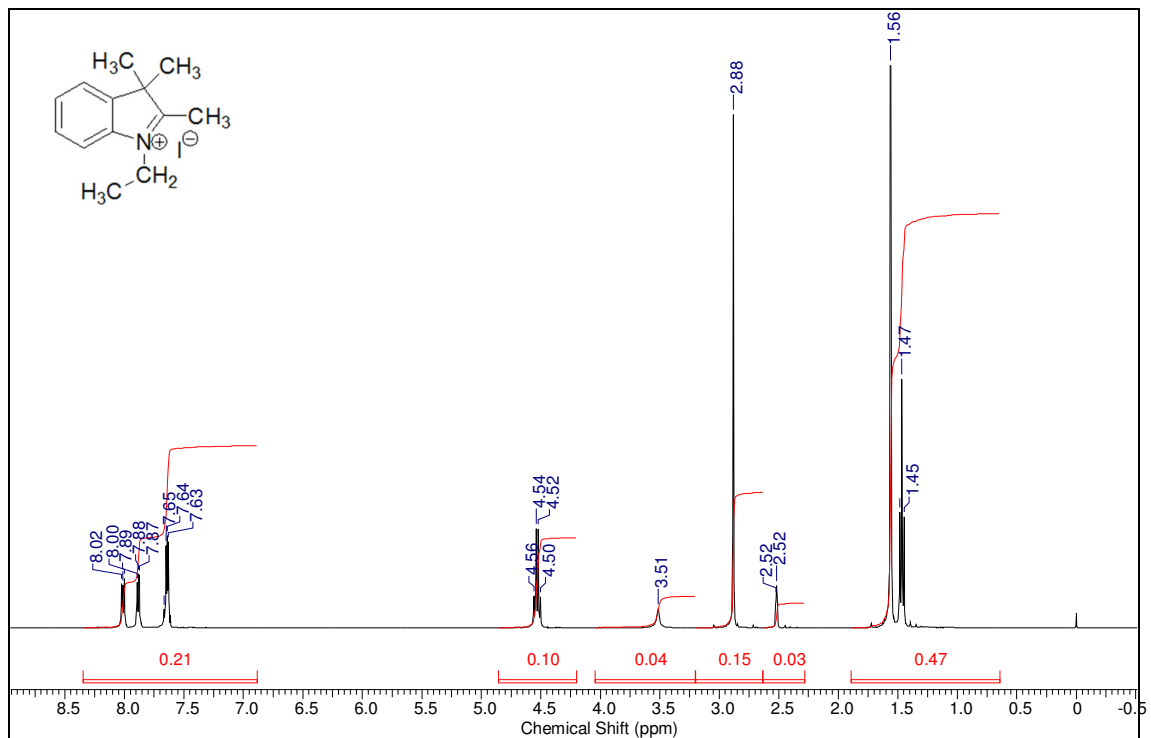
Şekil A.3 1-(2-Klorbenzil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (**2d1**, **2d2**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spekturumu.



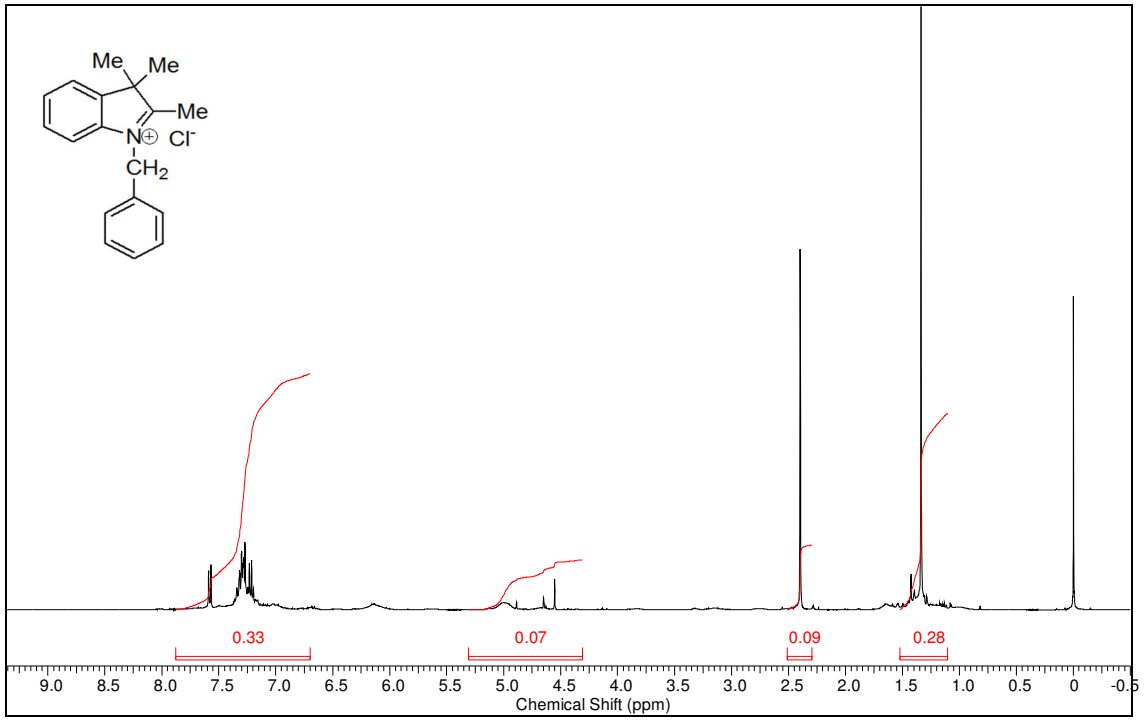
Şekil A.4 1-(3-Metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit klorbenzil)-4-(**2e1**, **2e2**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spekturumu.



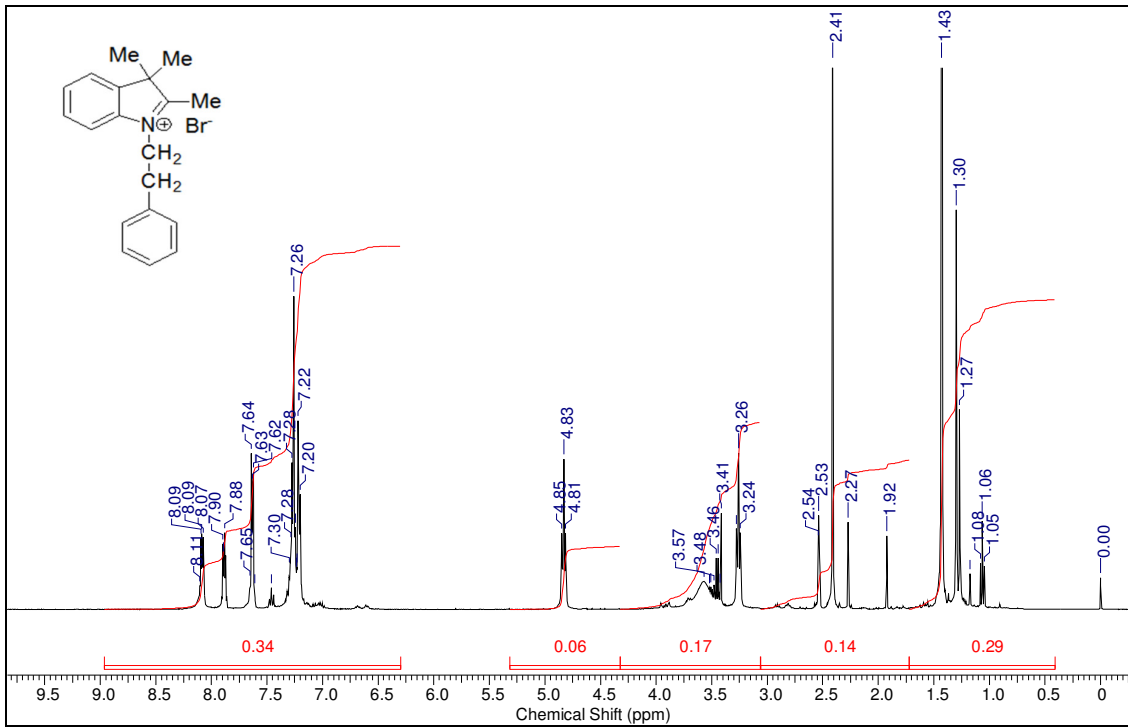
Şekil A 5 5-Formil-1,3,4-trimetil-1H-imidazol-3-ium (**3**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil A.6 1-Etil-2,3,3-trimetil-3H-indolyum iyodür (**5a**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

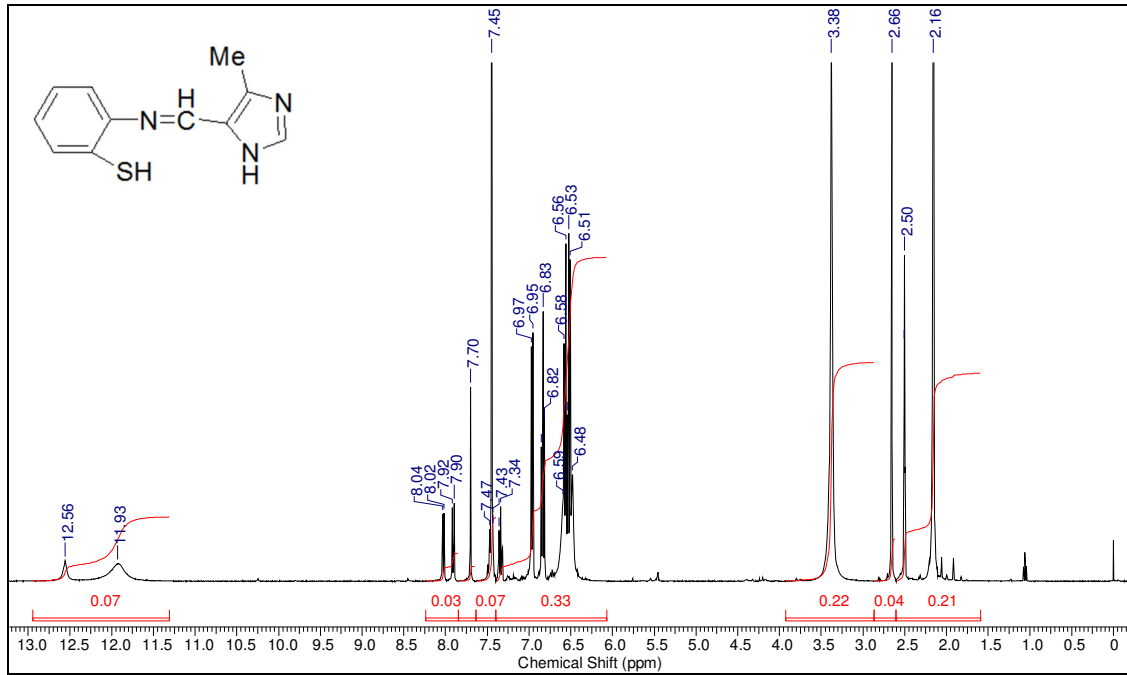


Şekil A.7 1-Benzil-2,3,3-trimetil-3*H*-indolyum klorür (**5c**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

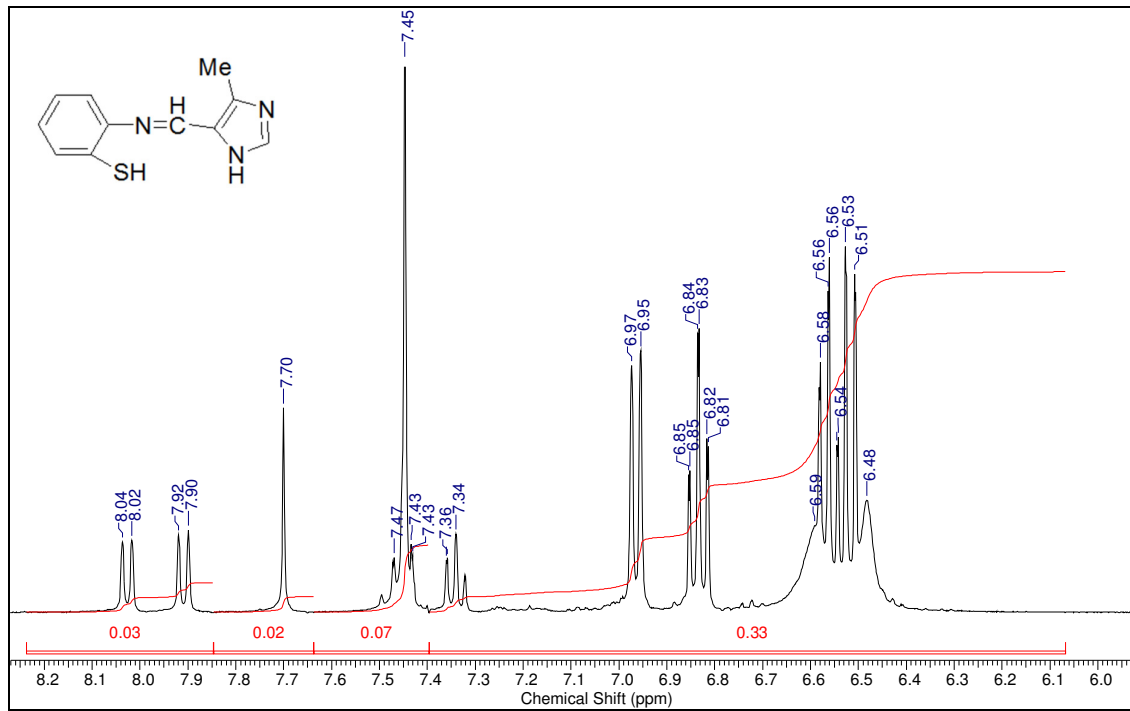


Şekil A.8 2,3,3 Trimetil-1-feniletıl-3*H*-indolyum bromür (**5d**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

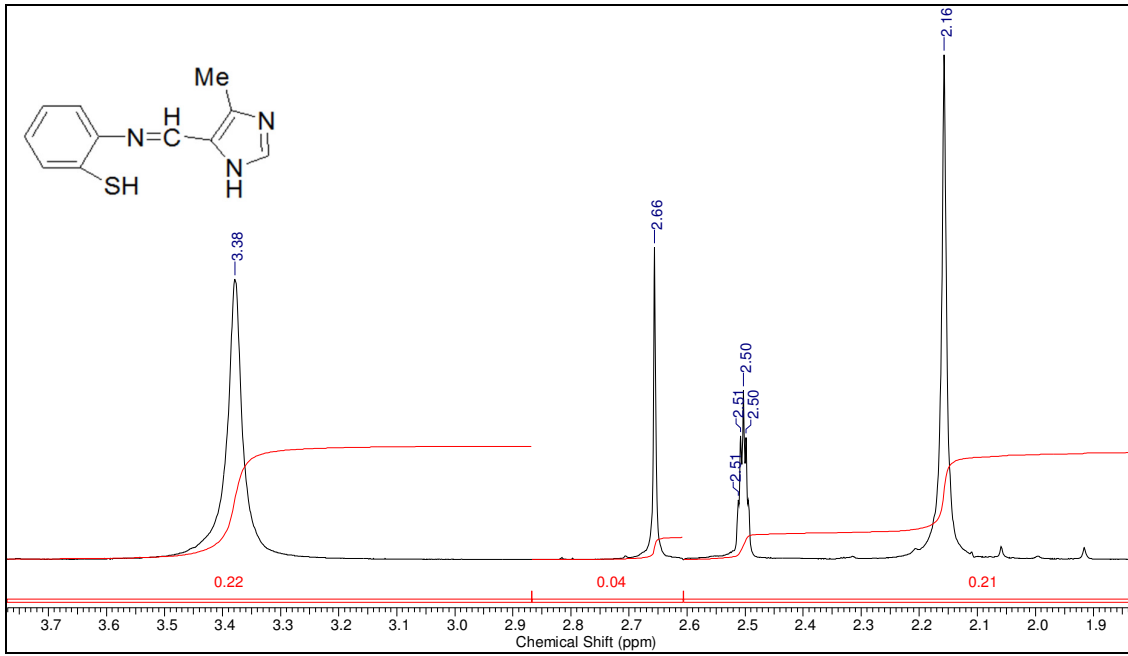




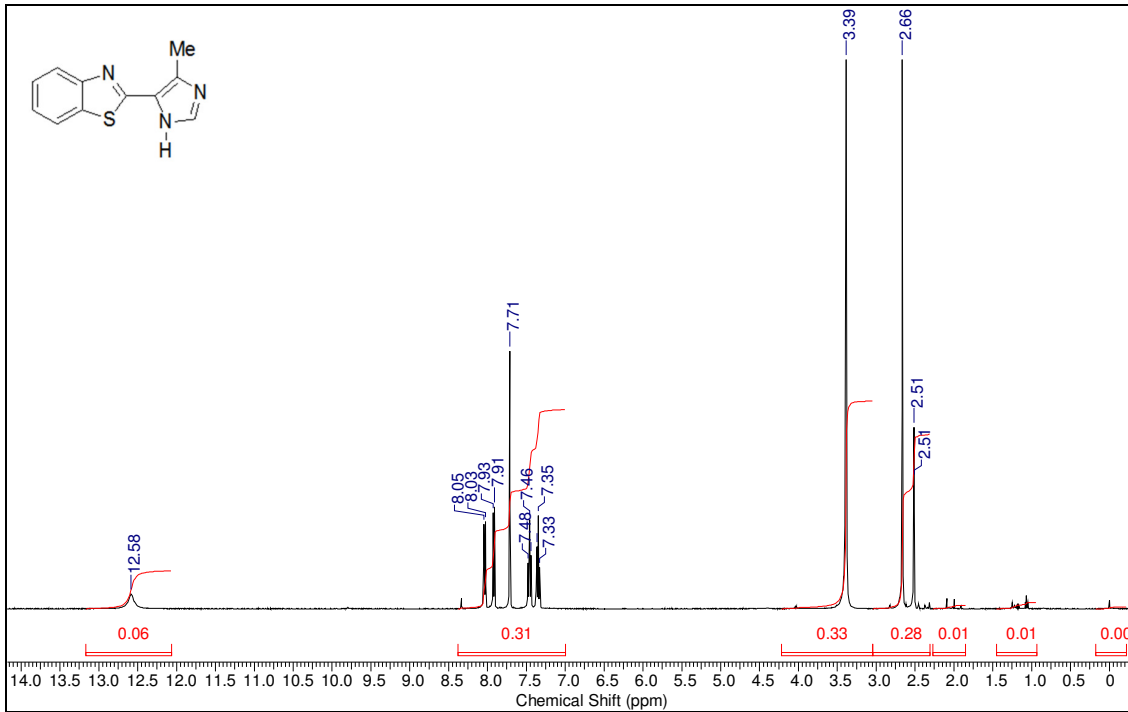
Şekil A.9 2-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) metilenamino) benzentiyoil (**8a**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



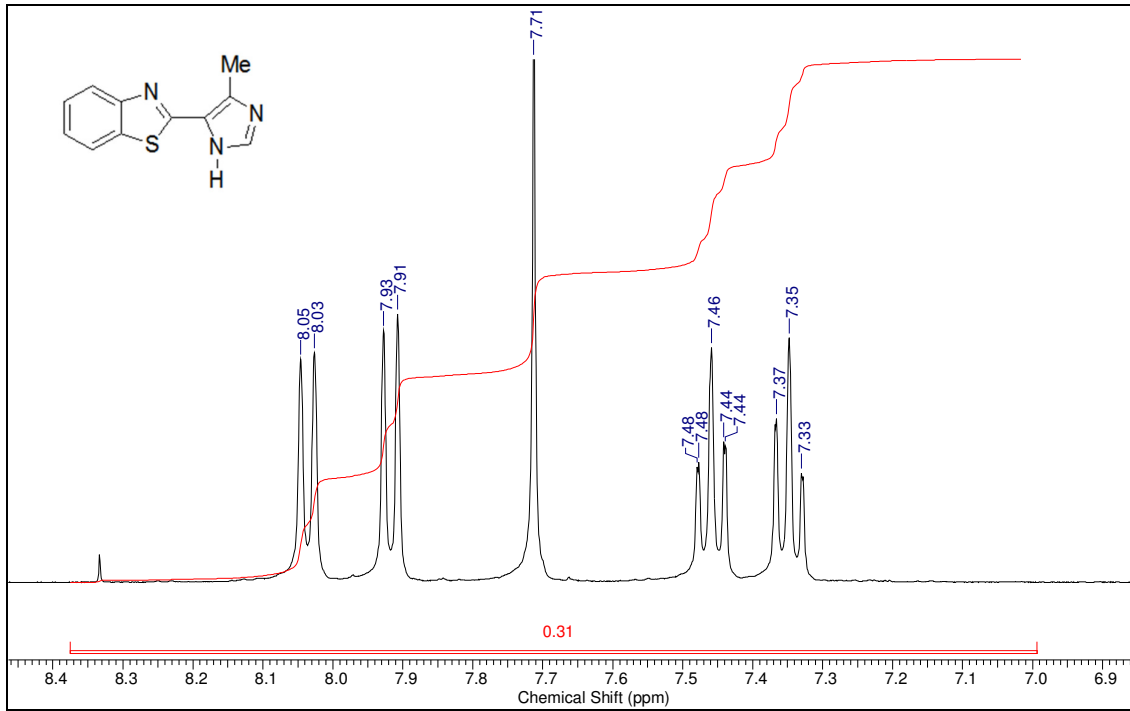
Şekil A.10 2-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) metilenamino) benzentiyoil (**8a**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).



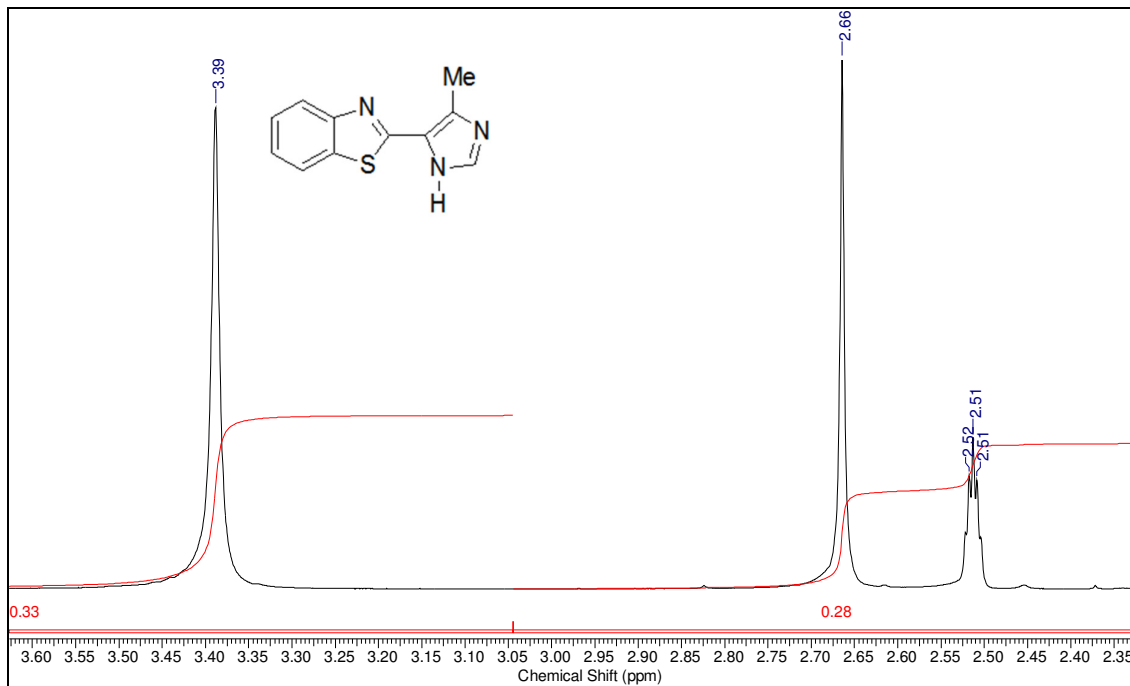
Şekil A.11 2-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) metilenamino) benzentiylol (**8a**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).



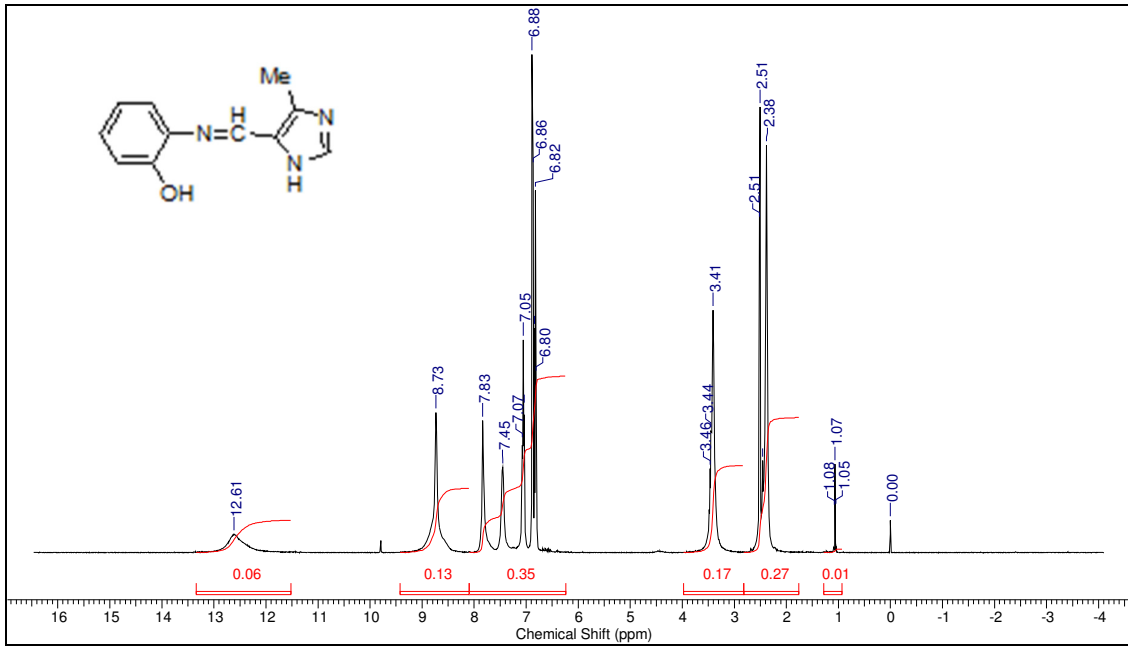
Şekil A.12 2-(4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol (**9a**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



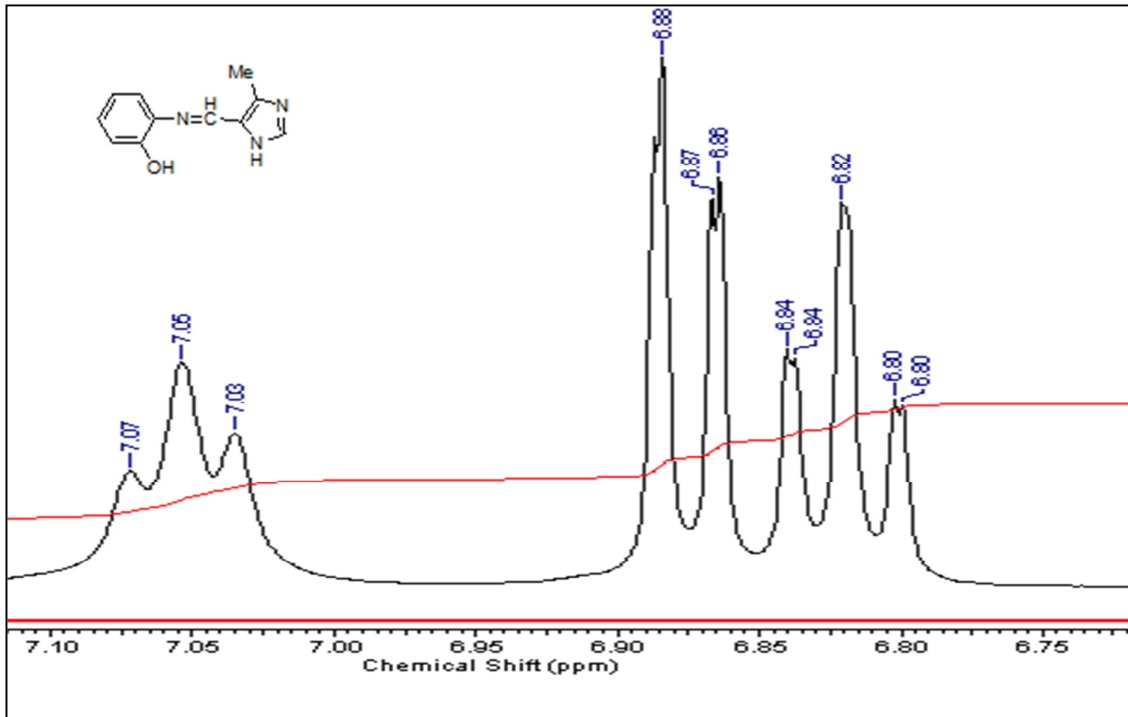
Şekil A.13 2-(4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol (**9a**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).



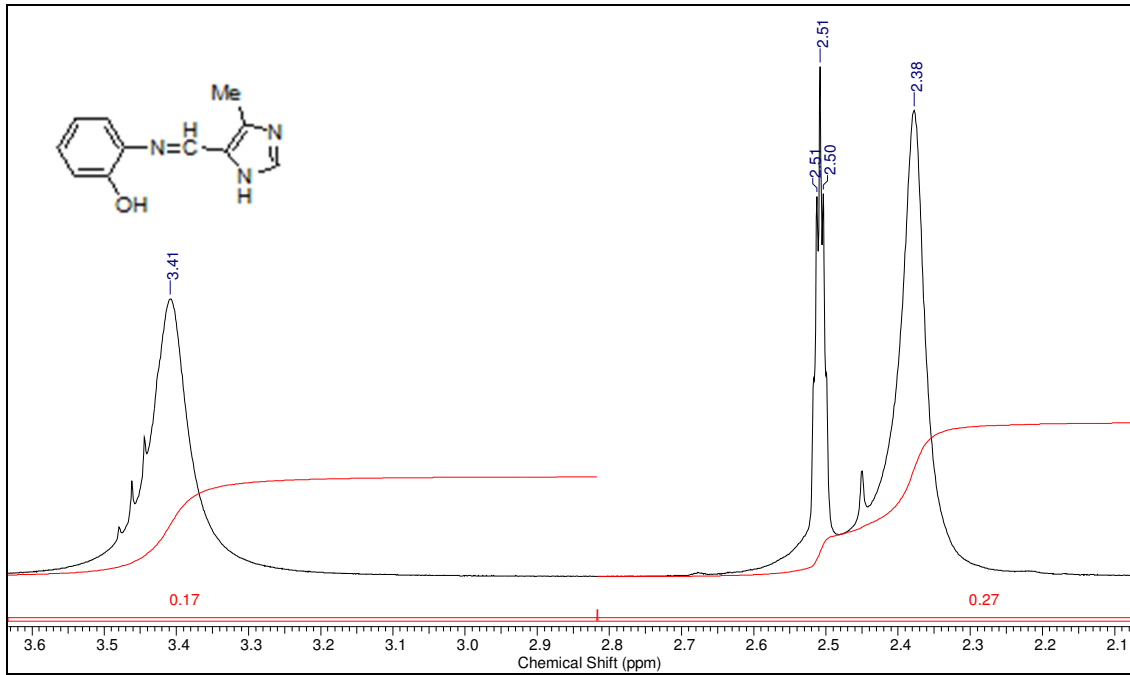
Şekil A.14 2-(4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol (**9a**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).



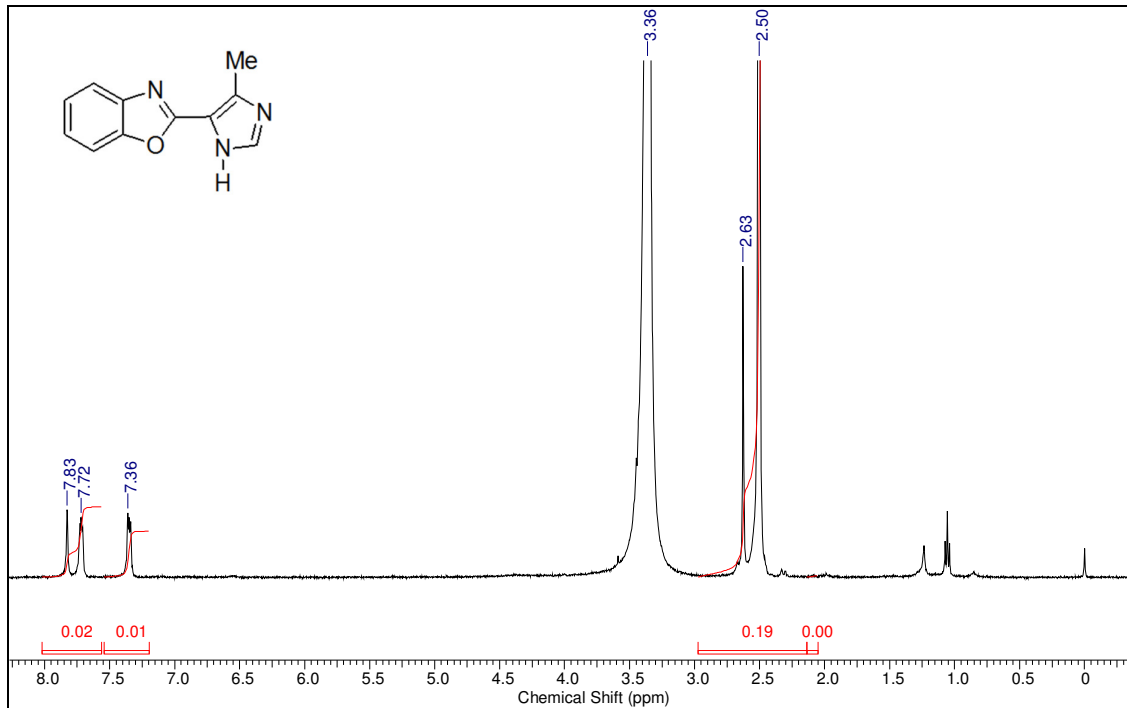
Şekil A.15 2-((4-Metil-1H-imidazol-5-il) metilenamino) fenol (**8b**) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



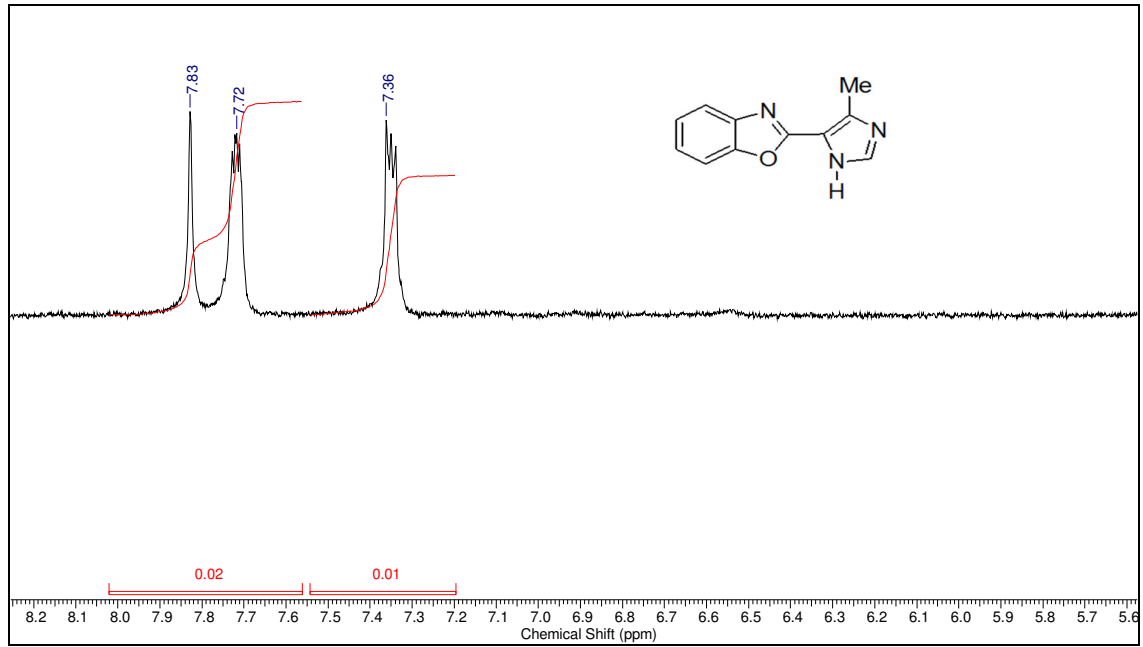
Şekil A.16 2-((4-Metil-1H-imidazol-5-il) metilenamino) fenol (**8b**) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).



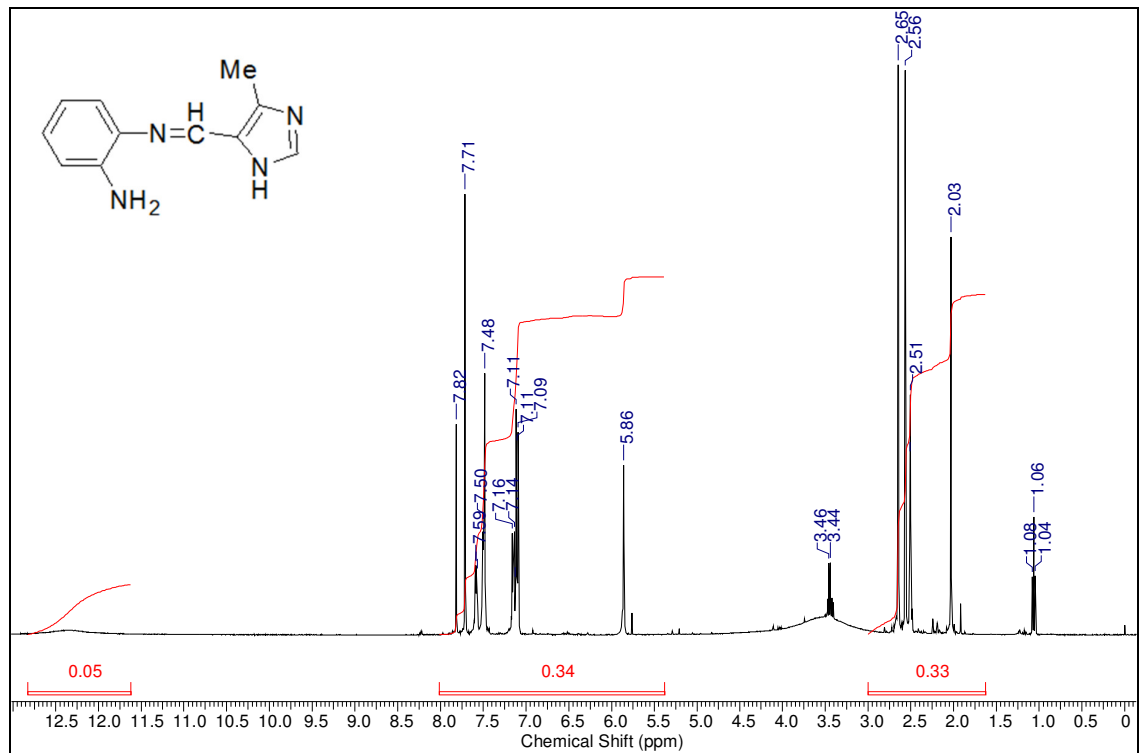
Şekil A.17 2-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) metilenamino) fenol (**8b**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).



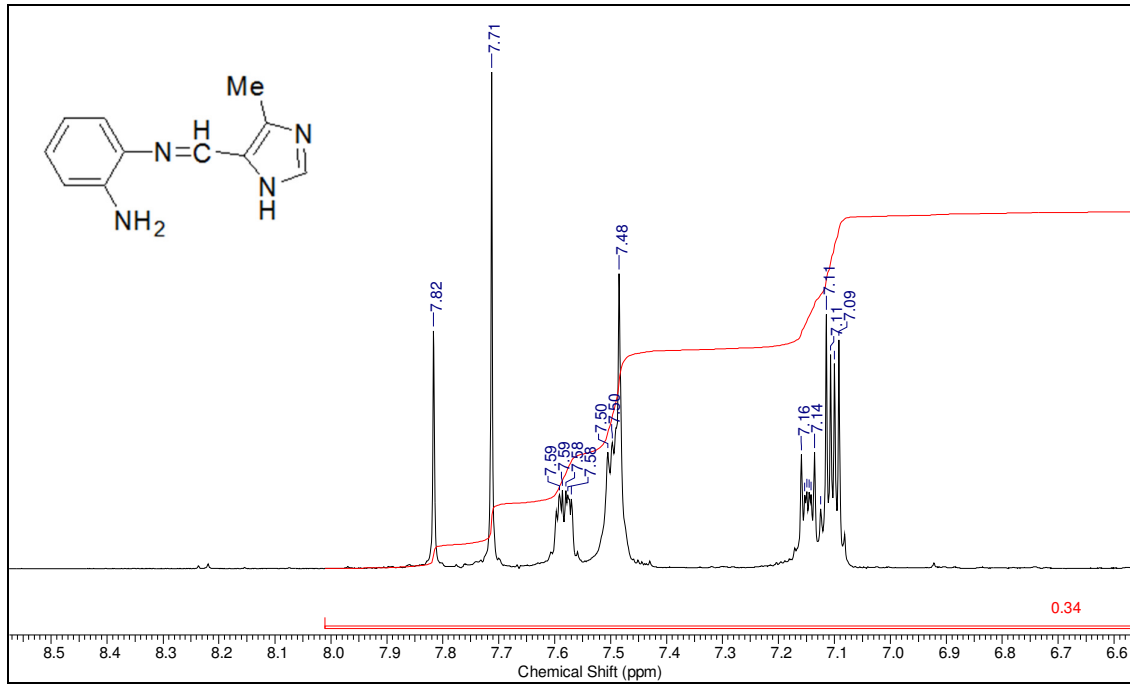
Şekil A.18 2-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) benzo[d]oksazol (**9b**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



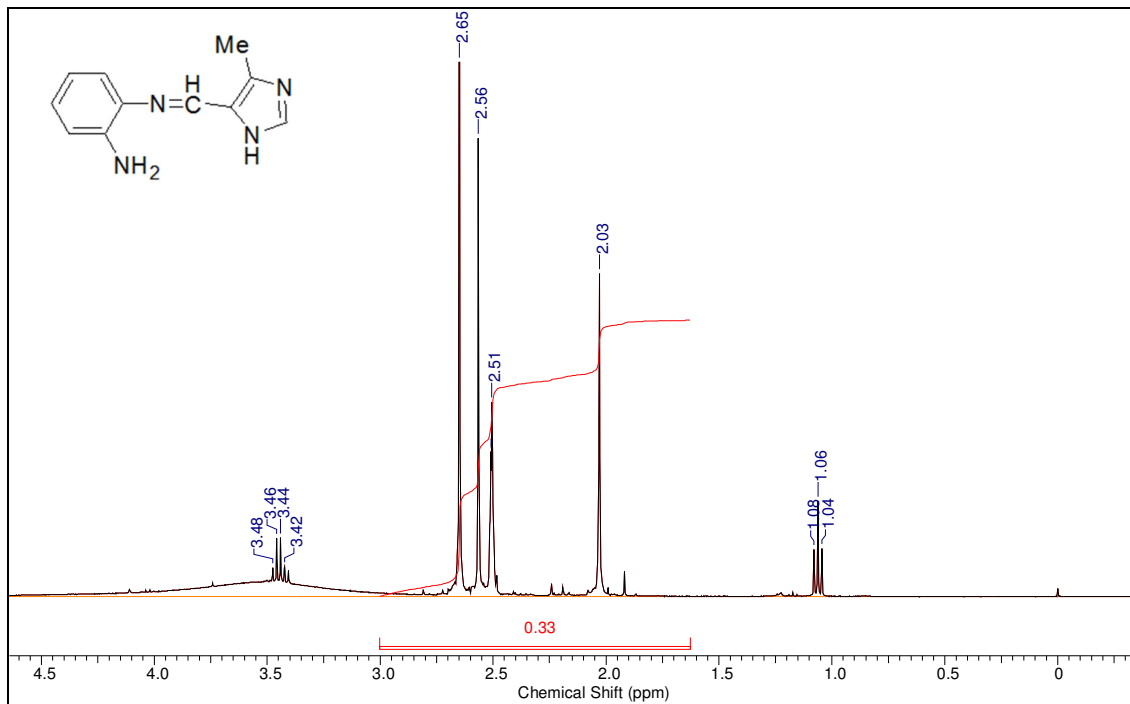
Şekil A.19 2-(4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) benzo[d]oksazol (**9b**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).



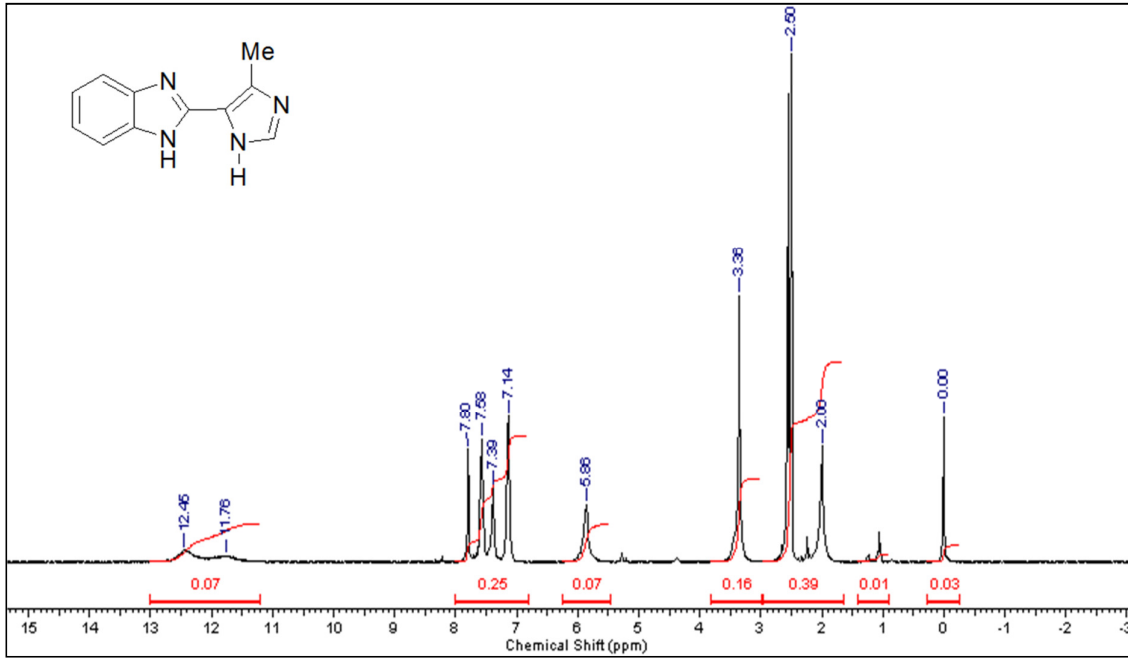
Şekil A.20 N1-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) metilen) benzen-1,2-diamin (**8c**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



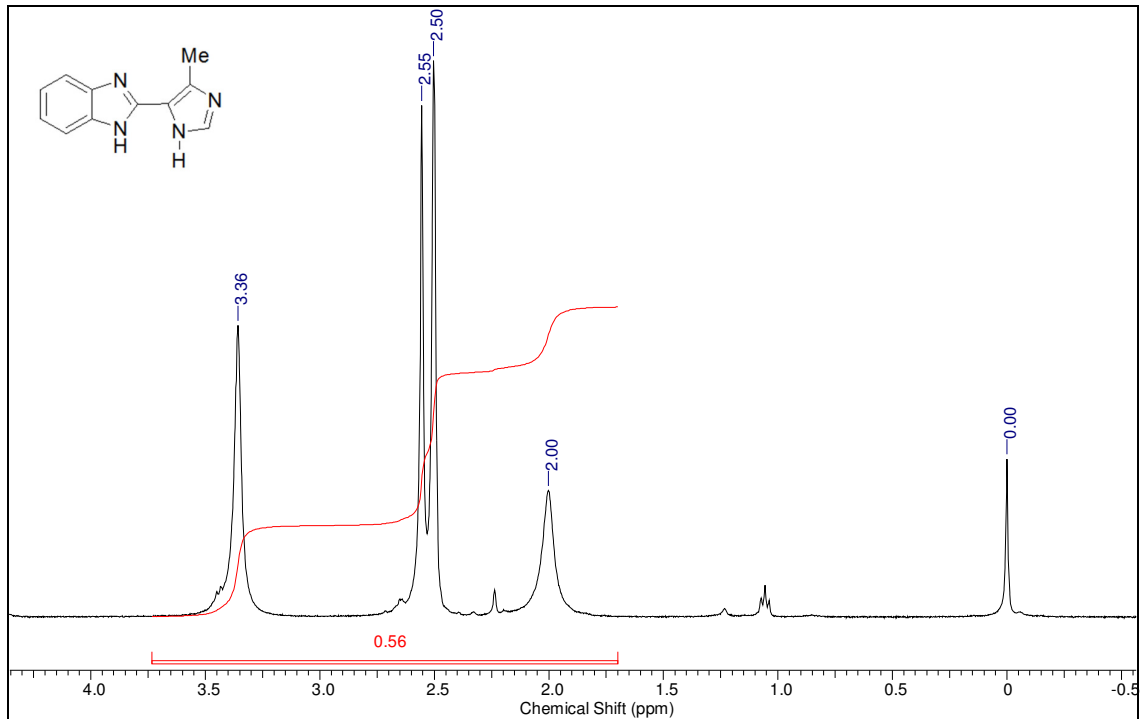
Şekil A.21 N1-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) metilen) benzen-1,2-diamin (**8c**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).



Şekil A.22 N1-((4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) metilen) benzen-1,2 (diamin) (**8c**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).

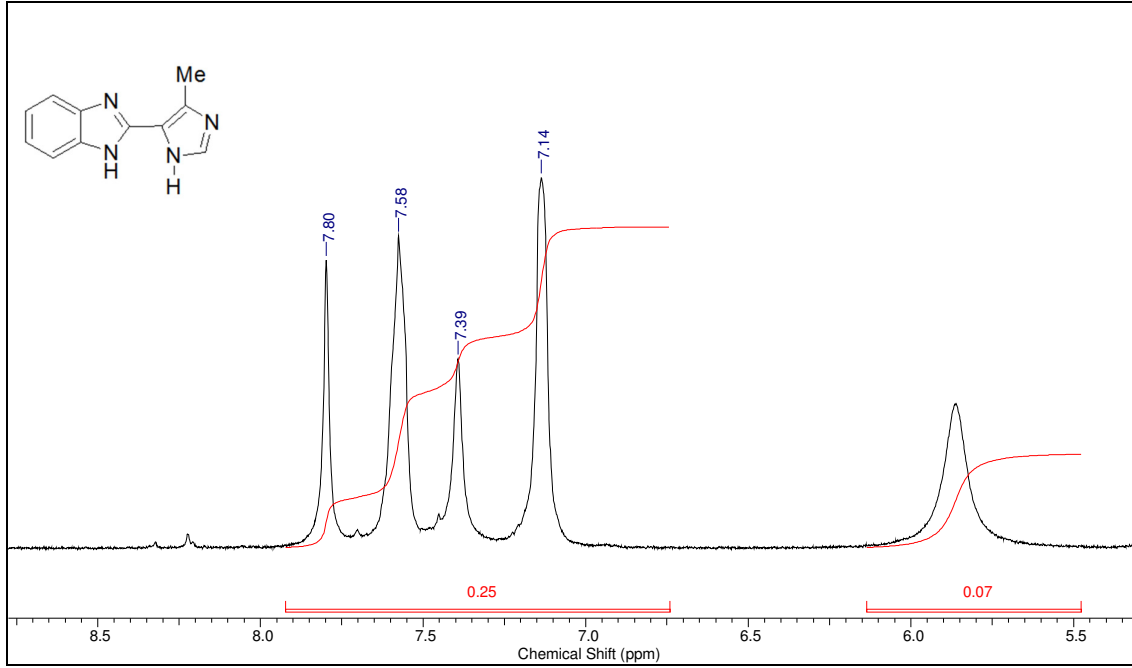


Şekil A.23 2-(4-Metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol (**9c**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil A.24 2-(4-Metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol (**9c**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).



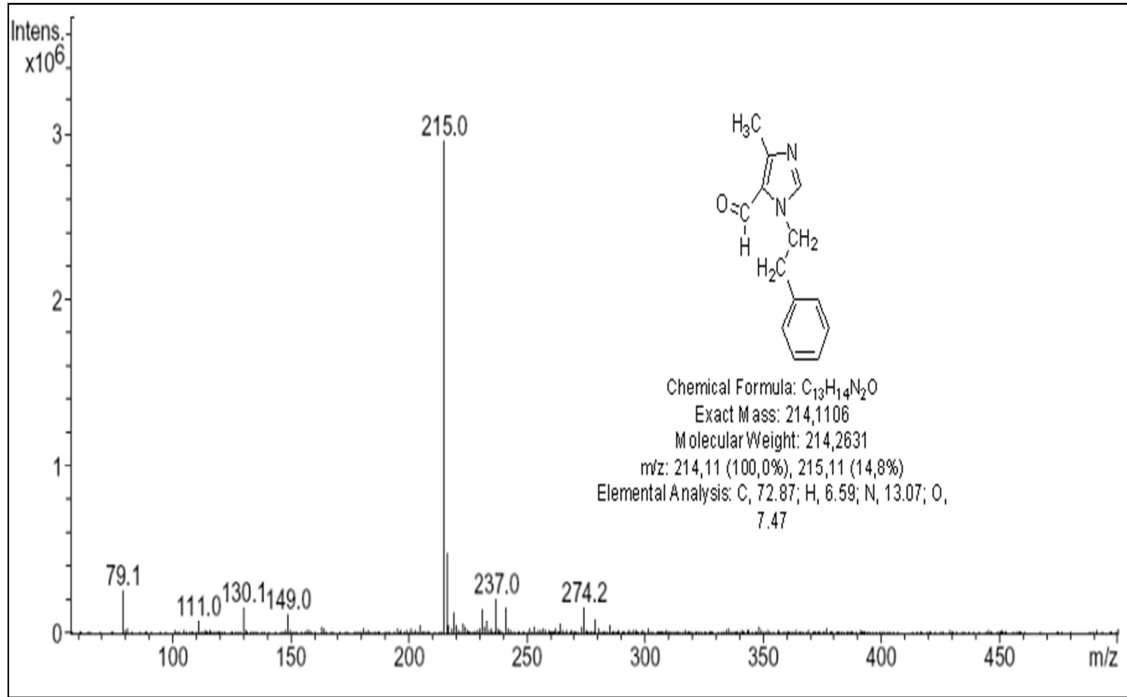


Şekil A.25 2-(4-Metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol (**9c**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumunun devamı (genişletilmiş).

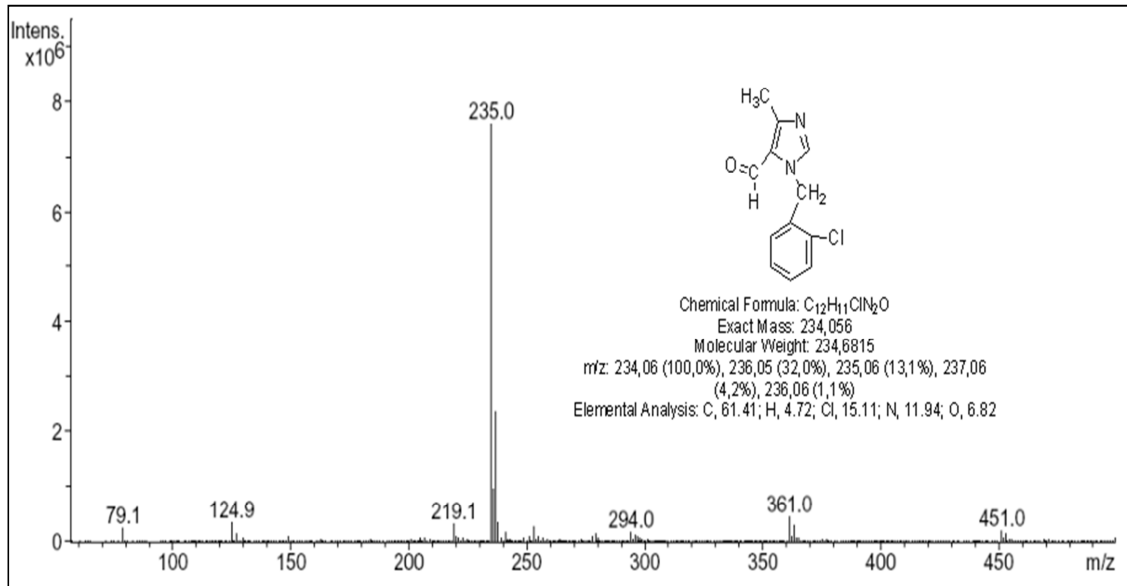


**EK AÇIKLAMALAR B**

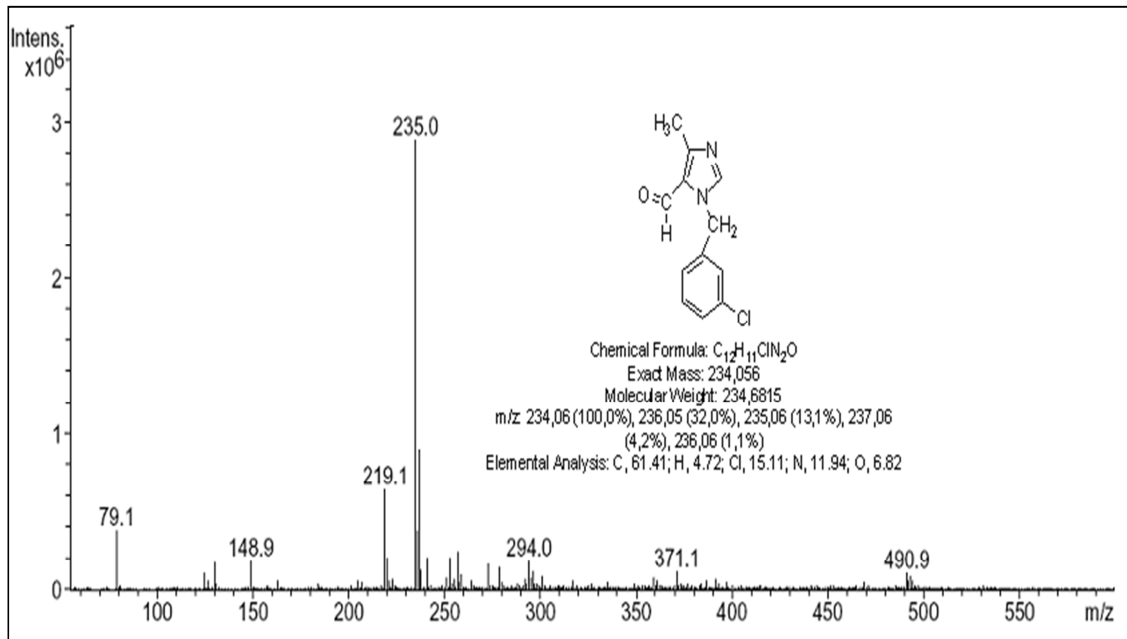
**BİLEŞİKLERİN BAZILARININ KÜTLE (LC-MS) SPEKTRUMLARI**



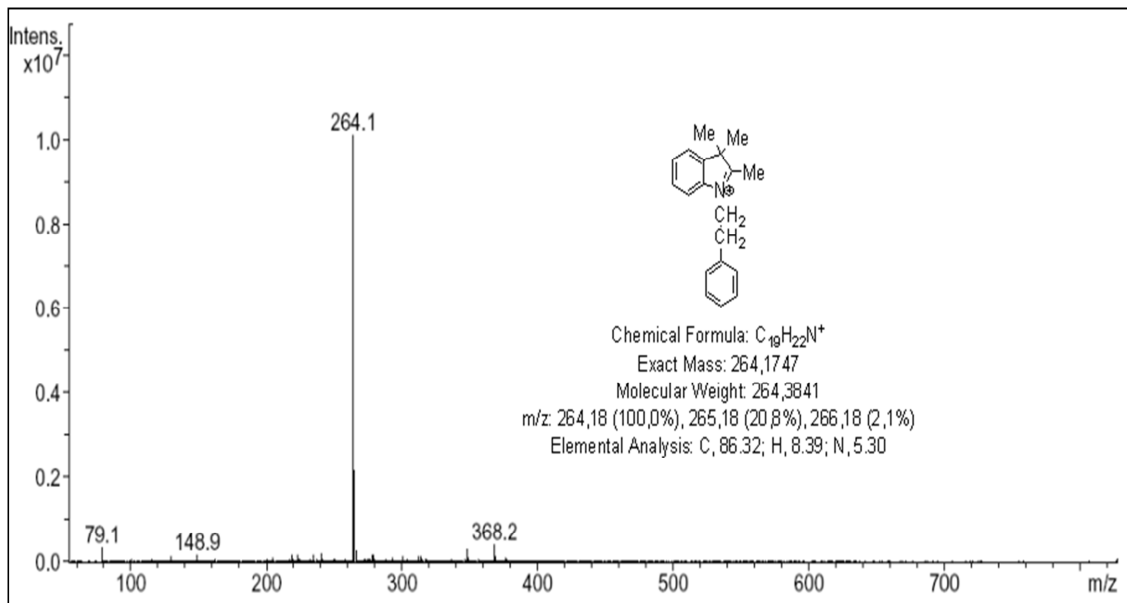
Şekil B.1 1-(2-Feniletıl)-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (**2c1**) bileşğine ait kütle spektrumu.



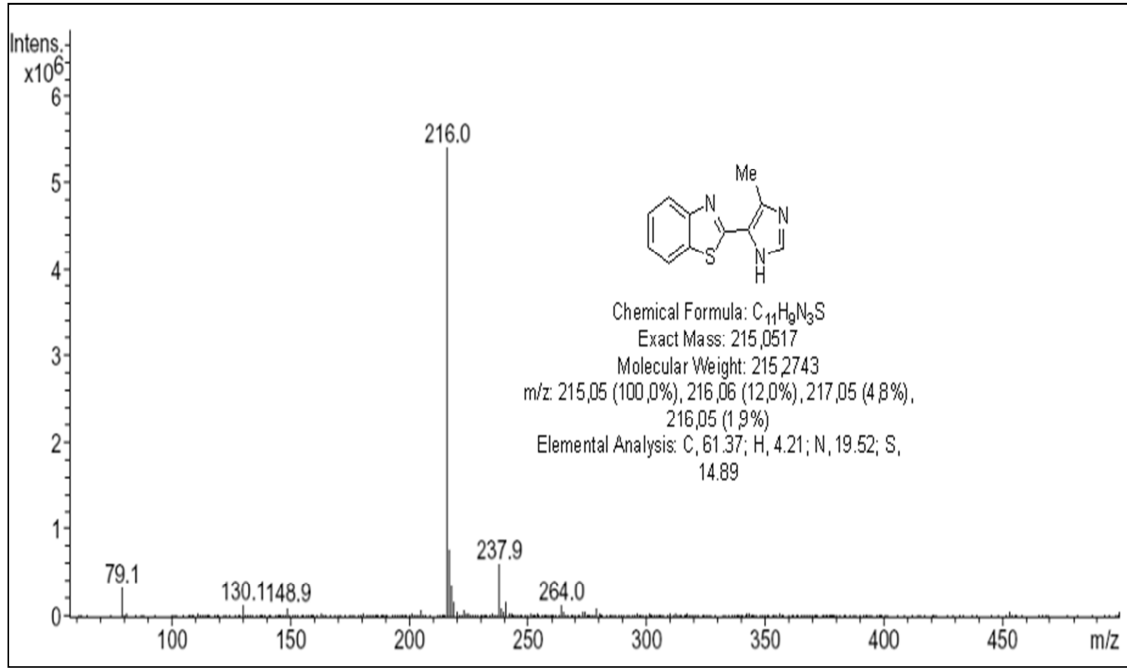
Şekil B.2 1-(2-Klorbenzil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (**2d1**) bileşğine ait kütle spektrumu.



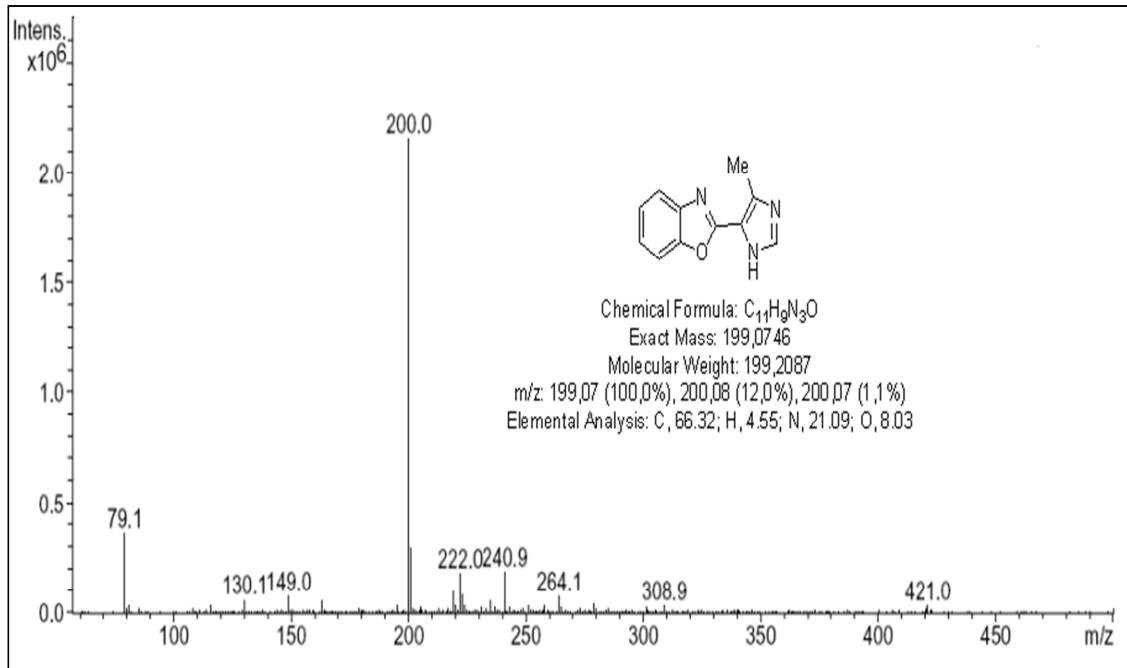
Şekil B.3 1-(3-Klorbenzil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (**2e1**) bileşiğinin kütle spektrumu.



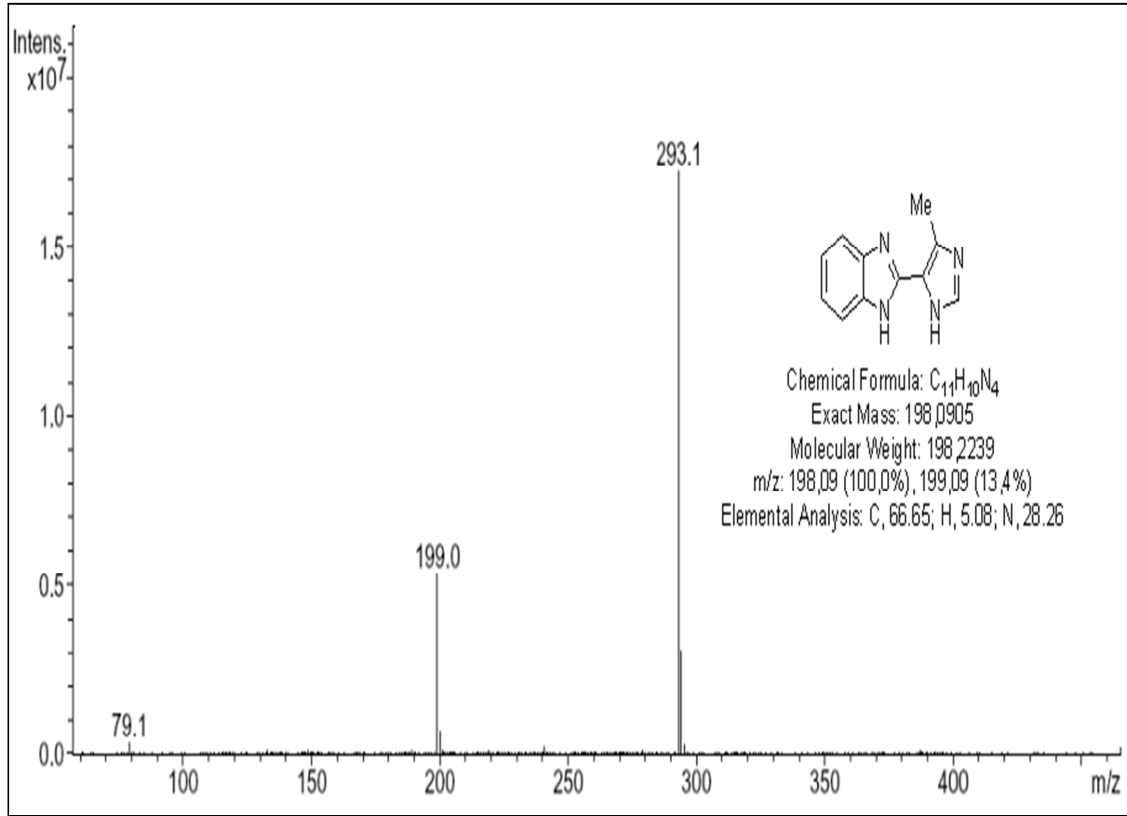
Şekil B.4 2,3,3 Trimetil-1-feniletül-3*H*-indolyum bromür (**5d**) bileşiğinin kütle spektrumu.



Şekil B.5 2-(4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol (**9a**) bileşiğinin kütle spektrumu.



Şekil B.6 2-(4-Metil-1*H*-imidazol-5-il) benzo[d]oksazol (**9b**) bileşiğinin kütle spektrumu.



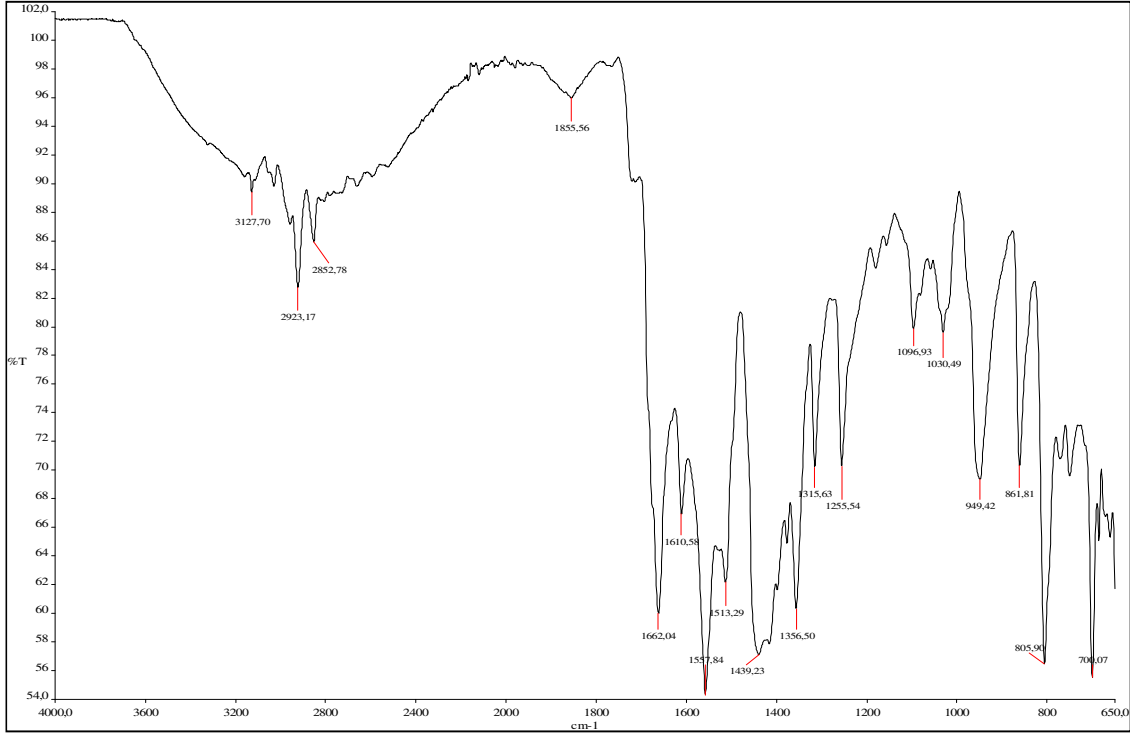
Şekil B.7 2-(4-Metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol (**9c**) kütle spektrumu.



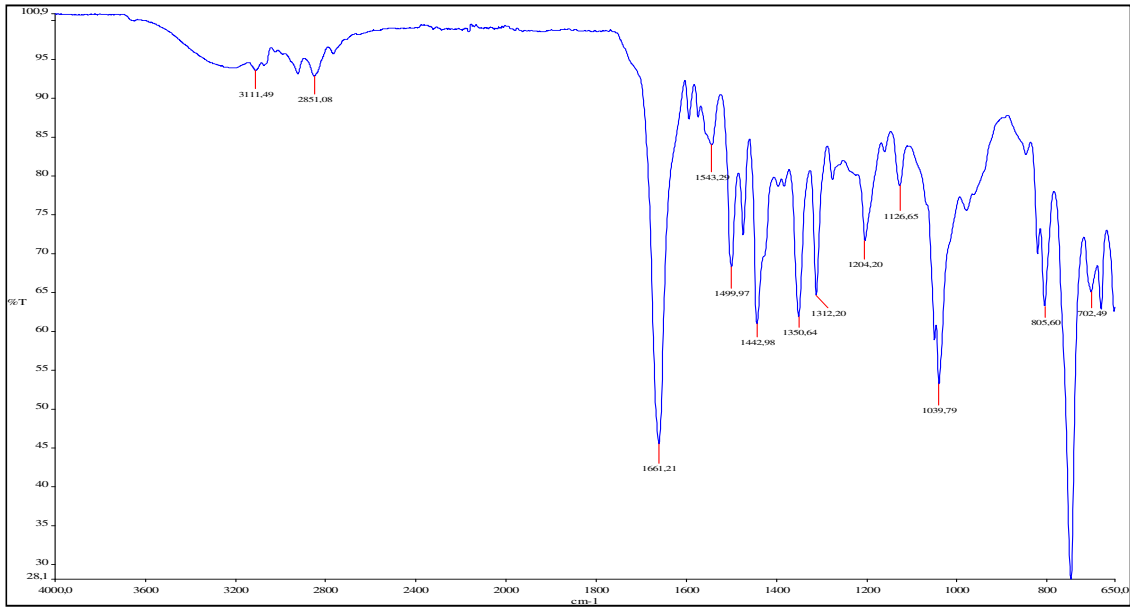


**EK AÇIKLAMALAR C**

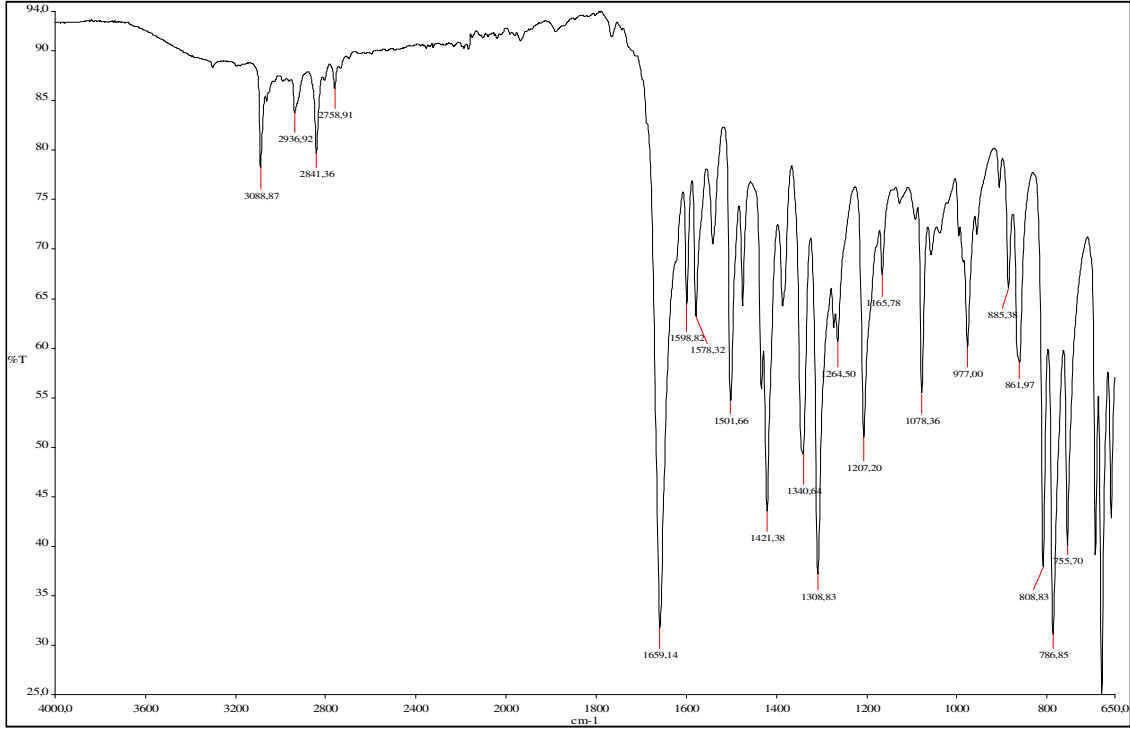
**BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI**



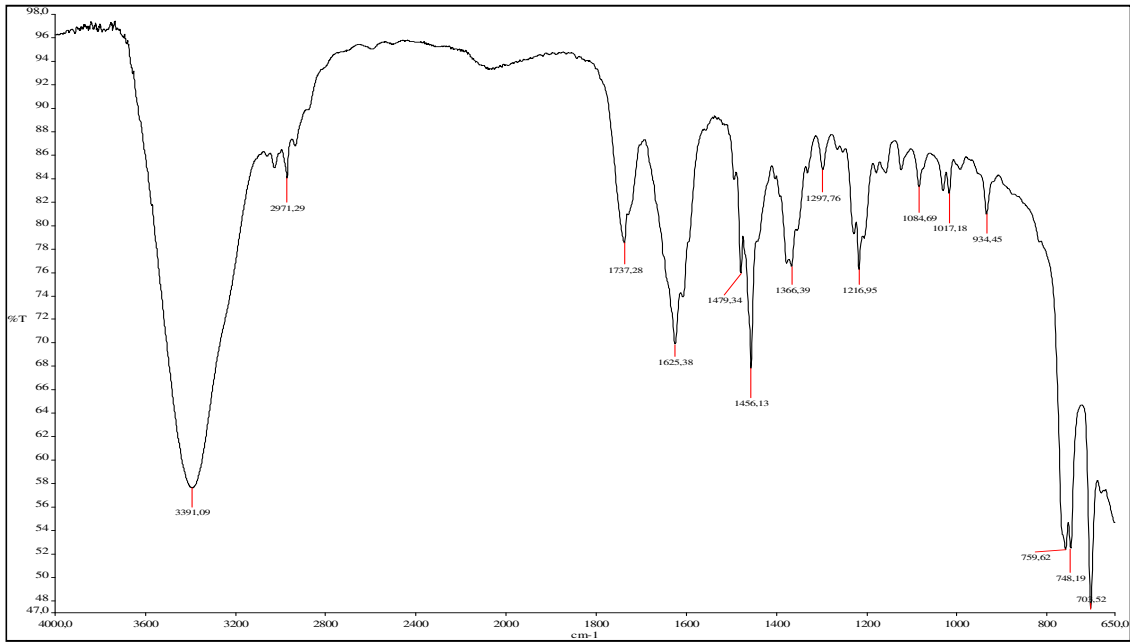
Şekil C.1 1-(2-Feniletıl)-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (**2c1**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



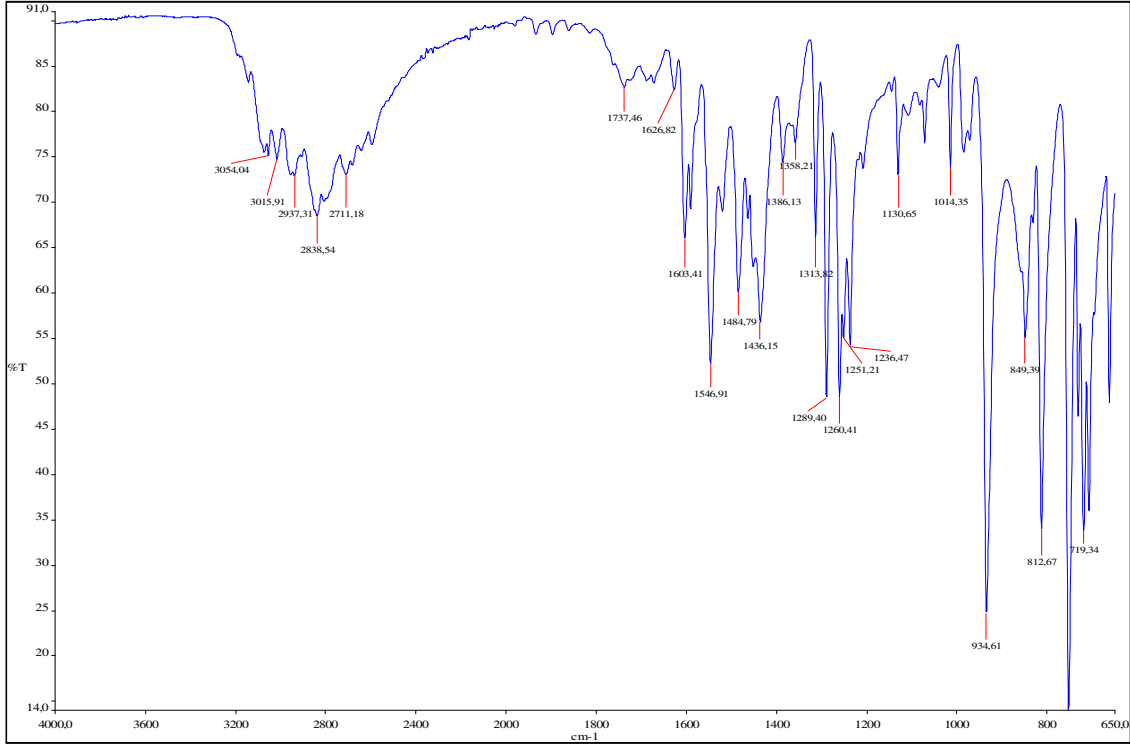
Şekil C.2 1-(2-Klorbenzil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-karbaldehit (**2d1**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



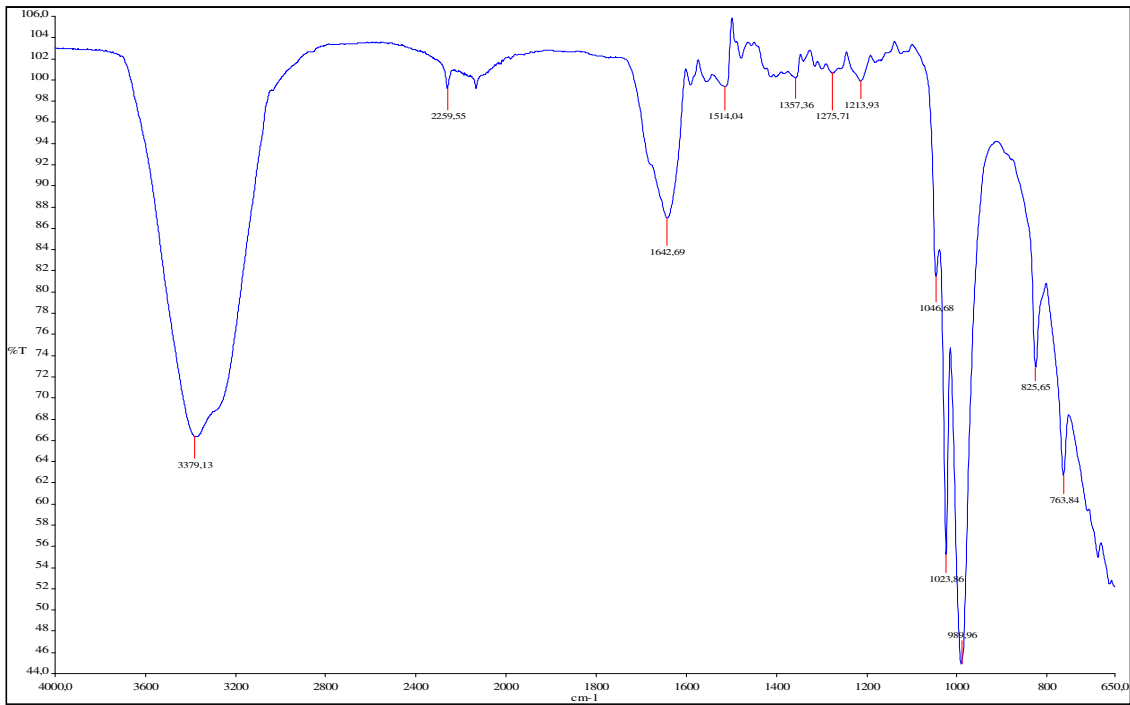
Şekil C.3 1-(3-Klorbenzil)-4-metil-1H-imidazol-5-karbaldehit (**2e1**) bileşiğinin FT-IR spektrumu.



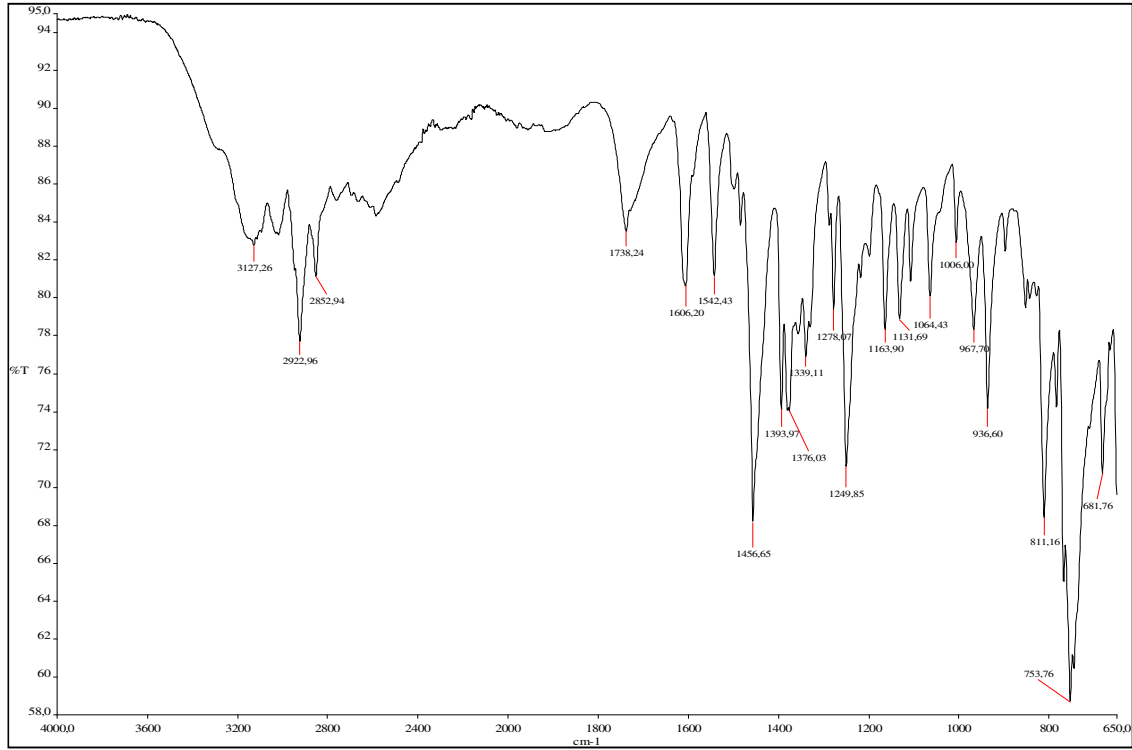
Şekil C.4 2,3,3 Trimetil-1-feniletıl-3H-indolyum bromür (**5d**) bileşiğinin FT-IR spektrumu.



Şekil C.5 2-(4-Metil-1H-imidazol-5-il) benzo[d]tiyazol (**9a**) bileşiğinin FT-IR spektrumu.



Şekil C.6 2-(4-Metil-1H-imidazol-5-il) benzo[d]oksazol (**9b**) bileşiğinin FT-IR spektrumu.



Şekil C.7 2-(4-Metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol (**9c**) FT-IR spektrumu.



## **ÖZGEÇMİŞ**

Demet ALKAN 1983 Zonguldak'da doğdu; ilköğrenimini Zonguldak'da tamamladı; Zonguldak Anadolu Öğretmen Lisesi'nden mezun olduktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Fakültesine girdi; mezun olduktan sonra Zonguldakta öğretmen olarak göreve başladı. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığında Eğitim ve Meslek Danışmanı olarak görevini sürdürmektedir. BEÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans programına devam etmektedir.

## **ADRES BİLGİLERİ**

Adres: Bahçeli evler mah. funda sok. 54 evler a-1 blok site  
67100 ZONGULDAK  
Tel: (372)2572471  
E-posta: alkandemet@hotmail.com