



**T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BAZI 1-TİYAZOLİL-3-BENZİMİDAZOLİLPIRAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE *Lepidium sativum L.* TOHUMLARI
ÜZERİNDE HERBİSİT ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TUĞBA KEÇİ

BURDUR, 2016

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI 1-TİYAZOLİL-3-BENZİMİDAZOLİLPIRAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE *Lepidium sativum* L. TOHUMLARI
ÜZERİNDE HERBİSİT ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Tuğba KEÇİ

Danışman: Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL

BURDUR, 2016

YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

Tuğba Keçi tarafından Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL yönetiminde hazırlanan “Bazı 1-Tiyazolil-3-Benzimidazolilpirazol Türevlerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması Ve *Lepidium sativum* L. Tohumları Üzerinde Herbisit Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

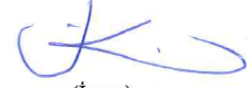
Tez Savunma Tarihi: 25.07.2016

Prof. Dr. Erdal KENDÜZLER (Başkan)
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü



(İmza)

Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL (Jüri Üyesi)
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü



(İmza)

Doç. Dr. Ayşegül MUTLU-GÜLMEMİŞ (Jüri Üyesi)
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü



(İmza)

ONAY

Bu Tez, Enstitü Yönetim Kurulu'nun _____ Tarih ve _____ Sayılı Kararı ile
Kabul Edilmiştir.

(İmza)

Müdür
Fen Bilimleri Enstitüsü

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “**Bazı 1-Tiyazolil-3-Benzimidazolpirazol Türevlerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması ve *Lepidium sativum* L. Tohumları Üzerinde Herbisit Etkilerinin Araştırılması**” başlıklı bu tezin;

- Kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi,
- Bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı,
- Tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı,
- Bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı,

bildirir, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

.... / / 20..

(İmza)

Tuğba KEÇİ

TEŞEKKÜR

Yüksek öğrenim hayatım boyunca öğrettikleri ve bana kazandırdığı hayat felsefesi ile hayatımda önemli bir yere sahip olan Sayın Doç. Dr. İsmail KAYAĞIL'e bilgisi ve fikirleri ile yardımını hiçbir zaman esirgemediği için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneyle sırasında ve sonrasında yardımlarını ve desteklerini esirgemedikleri için yol arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmem de büyük emeği olan babam Kani KEÇİ'ye, ağabeyim Aytekin KEÇİ'ye ve varlıklarına şükür ettiğim ailemin kıymetli diğer üyelerine maddi manevi yardımlarını, desteklerini ve sevgilerini esirgmeden hissettirdikleri için, bana inanmayı tercih ettikleri ve benim de kendime inanmamı sağladıkları için sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz, 2016

Tuğba KEÇİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGE DİZİNİ	x
ŞİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET	xiii
SUMMARY	xiv
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Herbisitler	2
2.1.1. Yabancı Ot.....	2
2.1.2. Allelopatik Etki	3
2.1.3. Pestisit	4
2.1.4. Herbisit	5
2.1.4.1. Herbisitlerin Sınıflandırılması	6
2.1.4.2. Herbisitlerin Etkileri	7
2.1.4.3. Herbisitlerin Avantajları	8
2.1.4.4. Herbisitlerin Dezavantajları.....	8
2.2. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)	8
2.2.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) Analizi	8
2.2.1.1. Hansch Analiz Metodu	9
2.2.1.2. Fizikokimyasal Parametreler	14
2.3. Sentezlenen Bileşiklerde Bulunan Gruplar	20
2.3.1. Benzimidazoller.....	20
2.3.2. Pirazoller	24
2.3.3. Tiyazoller.....	32
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	38
3.1. Materyaller.....	38
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	38
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	38
3.1.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	39
3.2. Sentezler.....	40
3.2.1. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol Sentezi	41
3.2.2. 2-Asetilbenzimidazol Sentezi	42
3.2.3. 1-(1H-Benzimidazol-2-il)-3-aryl-2,1-propenon Türevlerinin Sentezi	42
3.2.4. 3-(1H-Benzimidazol-2-il)-5-aryl-4,5-dihidropirazol-1-tiyoamid Türevlerinin Sentezi.....	43
3.2.5. 1-(4-Ariltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-aryl-4,5-dihidropirazol Türevlerinin Sentezi	45
3.3. Biyolojik Aktivite Çalışması	47
4.ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	50
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Sonuçları	50
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışması	86
5. SONUÇ.....	88
KAYNAKLAR.....	89

EKLER	98
Ek 1. IR Spektrumları	98
Ek 2. NMR Spektrumları	116
Ek 3. Bazı GC-MS Sonuçları.....	152
ÖZGEÇMİŞ.....	153

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. İlaç etken maddesi bileşiğın Hansch'ın tanımladığı şekilde etki bölgesine taşınması ve biyolojik yanıtın ortaya çıkışı.....	11
Şekil 2.2. Hidrofobik parametre (log P) ile biyolojik etki (log 1/C) arasındaki Hansch'ın tanımladığı parabolik (nonlineer) ilişkinin grafiksel gösterimi.....	12
Şekil 2.3. Monosübstitüe benzen yapısı.....	16
Şekil 2.4. Meta veya para konumundan sübstitüe benzoik asit türevleri.....	17
Şekil 2.5. X-CH ₂ -COOR yapısındaki esterın asidik ortamdaki hidroliz basamağı	19
Şekil 2.6. 2-Etilbenzimidazol Sentezi.....	20
Şekil 2.7. Kihel vd.'nin sentezlediği benzimidazol türevleri.....	21
Şekil 2.8. o-fenilendiamin ve laktik asit ile benzimidazol türevinin sentezi.....	21
Şekil 2.9. Pirido[1,2-a]benzimidazol türevlerinin sentez şeması.....	22
Şekil 2.10. Seryum(IV) amonyum nitrat katalizörlüğünde benzimidazol türevlerinin sentezi.....	22
Şekil 2.11. CAN katalizörlüğünde 2-aril-sübstitüe benzimidazol türevlerinin sentez şeması.....	22
Şekil 2.12. Tek kap yöntemi ile benzimidazol türevlerinin sentezi.....	23
Şekil 2.13. Siklocondensasyon ile benzimidazol türevlerinin sentezi.....	23
Şekil 2.14. Pirimidin halkası içeren pirazol benzimidazol türevlerinin sentezi.....	24
Şekil 2.15. Reddy vd.'nin sentezlediği benzimidazol türevlerinin sentez şeması.....	24
Şekil 2.16. Bir pirazol türevinin sentez şeması.....	25
Şekil 2.17. 3-Aril-1H-pirazol-4-karbaldehit sentez şeması.....	26
Şekil 2.18. 3-Fenil-1H-pirazol-5-karboksamid türevinin sentez şeması.....	26
Şekil 2.19. Molekül hibridizasyon yöntemi ile sentezlenen pirazol türevleri.....	26
Şekil 2.20. Li ve Zhao' nun sentezlediği pirazol türevi bileşiğın sentez şeması.....	27
Şekil 2.21. Eosin Y varlığında görünür ışık ışınlama yoluyla pirazol sentez şeması.....	28
Şekil 2.22. Eosin Y molekülü.....	28
Şekil 2.23. Lanke ve Sekar'ın sentezlediği pirazol türevi bileşiğın sentez şeması.....	29
Şekil 2.24. Trisiklik 1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol bileşiği.....	29
Şekil 2.25. 2-Asetilfuran üzerinden pirazol türevi bir bileşiğın sentezi.....	30
Şekil 2.26. Tiyazol ihtiva eden pirazol türevi bileşik.....	30

Şekil 2.27. Lityumbis(trimetilsilil)amid bazı varlığında pirazol türevi bileşiğin sentez şeması.....	31
Şekil 2.28. N-1,3-Trifenil-1H-pirazol-4-karboksamid bileşiği.....	31
Şekil 2.29. Nasser vd.'nin sentezlediği pirazol türevlerinin sentez şeması.....	31
Şekil 2.30. 1-Fenil-2-pirazolin sentezi.....	32
Şekil 2.31 2-Pirazolin sentezi.....	32
Şekil 2.32. Tiyazol türevi bir bileşiğin sentezi.....	33
Şekil 2.33. Rahim vd.'nin sentezlediği tiyazol türevlerinin sentez şeması.....	33
Şekil 2.34. 3,6-Difenilimidazo[2,1-b]tiyazol türevlerinin sentezi.....	34
Şekil 2.35. Ftalimido-tiyazol yapı bazlı bileşiklerin sentez şeması.....	35
Şekil 2.36. Ditiyokarbamat ve α -halokarbonil içeren bileşiklerin tepkimeye sokulması ile tiyazol sentezi.....	35
Şekil 2.37. Asetofenon ve ditiyokarbamat içeren bileşiklerin tepkimeye sokulması ile tiyazol sentezi.....	36
Şekil 2.38. Tiyazol-2- karboksamid türevlerinin sentezi.....	36
Şekil 2.39. Bis-tiyazol türevlerinin sentez şeması.....	37
Şekil 3.1. Genel sentez şeması.....	40
Şekil 3.2. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol Sentezi.....	41
Şekil 3.3. 2-Asetilbenzimidazol sentezi.....	42
Şekil 3.4. 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-aril-2,1-propenon türevlerinin sentezi.....	43
Şekil 3.5. 3-(1H-Benzimidazol-2-il)-5-aril-4,5-dihidropirazol-1-tiyoamid türevlerinin sentezi.....	44
Şekil 3.6. 1-(4-Ariltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-aril--4,5-dihidropirazol türevlerinin sentezi.....	46
Şekil 3.7. 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1,3-dioksolo [4,5-a]fenil)-4,5-dihidropirazol bileşiğinin doğru denklemi.....	48
Ek 1-Şekil 4.1. Bileşik 37'ye ait IR Spektrumu.....	98
Ek 1-Şekil 4.2. Bileşik 38'e ait IR Spektrumu.....	98
Ek 1-Şekil 4.3. Bileşik 39'a ait IR Spektrumu.....	99
Ek 1-Şekil 4.4. Bileşik 40'a ait IR Spektrumu.....	99
Ek 1-Şekil 4.5. Bileşik 41'e ait IR Spektrumu.....	100
Ek 1-Şekil 4.6. Bileşik 42'ye ait IR Spektrumu.....	100
Ek 1-Şekil 4.7. Bileşik 43'e ait IR Spektrumu.....	101
Ek 1-Şekil 4.8. Bileşik 44'e ait IR Spektrumu.....	101

Ek 1-Şekil 4.9. Bileşik 45'e ait IR Spektrumu.....	102
Ek 1-Şekil 4.10. Bileşik 46'ya ait IR Spektrumu.....	102
Ek 1-Şekil 4.11. Bileşik 47'ye ait IR Spektrumu.....	103
Ek 1-Şekil 4.12. Bileşik 48'e ait IR Spektrumu.....	103
Ek 1-Şekil 4.13. Bileşik 49'a ait IR Spektrumu.....	104
Ek 1-Şekil 4.14. Bileşik 50'ye ait IR Spektrumu.....	104
Ek 1-Şekil 4.15. Bileşik 51'e ait IR Spektrumu.....	105
Ek 1-Şekil 4.16. Bileşik 52'ye ait IR Spektrumu.....	105
Ek 1-Şekil 4.17. Bileşik 53'e ait IR Spektrumu.....	106
Ek 1-Şekil 4.18. Bileşik 54'e ait IR Spektrumu.....	106
Ek 1-Şekil 4.19. Bileşik 55'e ait IR Spektrumu.....	107
Ek 1-Şekil 4.20. Bileşik 56'ya ait IR Spektrumu.....	107
Ek 1-Şekil 4.21. Bileşik 57'ye ait IR Spektrumu.....	108
Ek 1-Şekil 4.22. Bileşik 58'e ait IR Spektrumu.....	108
Ek 1-Şekil 4.23. Bileşik 59'a ait IR Spektrumu.....	109
Ek 1-Şekil 4.24. Bileşik 60'a ait IR Spektrumu.....	109
Ek 1-Şekil 4.25. Bileşik 61'e ait IR Spektrumu.....	110
Ek 1-Şekil 4.26. Bileşik 62'ye ait IR Spektrumu.....	110
Ek 1-Şekil 4.27. Bileşik 63'e ait IR Spektrumu.....	111
Ek 1-Şekil 4.28. Bileşik 64'e ait IR Spektrumu.....	111
Ek 1-Şekil 4.29. Bileşik 65'e ait IR Spektrumu.....	112
Ek 1-Şekil 4.30. Bileşik 66'ya ait IR Spektrumu.....	112
Ek 1-Şekil 4.31. Bileşik 67'ye ait IR Spektrumu.....	113
Ek 1-Şekil 4.32. Bileşik 68'e ait IR Spektrumu.....	113
Ek 1-Şekil 4.33. Bileşik 69'a ait IR Spektrumu.....	114
Ek 1-Şekil 4.34. Bileşik 70'e ait IR Spektrumu.....	114
Ek 1-Şekil 4.35. Bileşik 71'e ait IR Spektrumu.....	115
Ek 1-Şekil 4.36. Bileşik 72'ye ait IR Spektrumu.....	115
Ek 2-Şekil 4.1. Bileşik 37'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	116
Ek 2-Şekil 4.2. Bileşik 37'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	116
Ek 2-Şekil 4.3. Bileşik 38'e ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	117
Ek 2-Şekil 4.4. Bileşik 38'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	117
Ek 2-Şekil 4.5. Bileşik 39'a ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	118
Ek 2-Şekil 4.6. Bileşik 39'a ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	118

Ek 2-Şekil 4.7. Bileşik 40'a ait ^1H -NMR Spektrumu.....	119
Ek 2-Şekil 4.8. Bileşik 40'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	119
Ek 2-Şekil 4.9. Bileşik 41'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	120
Ek 2-Şekil 4.10. Bileşik 41'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	120
Ek 2-Şekil 4.11. Bileşik 42'ye ait ^1H -NMR Spektrumu.....	121
Ek 2-Şekil 4.12. Bileşik 42'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	121
Ek 2-Şekil 4.13. Bileşik 43'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	122
Ek 2-Şekil 4.14. Bileşik 43'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	122
Ek 2-Şekil 4.15. Bileşik 44'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	123
Ek 2-Şekil 4.16. Bileşik 44'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	123
Ek 2-Şekil 4.17. Bileşik 45'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	124
Ek 2-Şekil 4.18. Bileşik 45'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	124
Ek 2-Şekil 4.19. Bileşik 46'ya ait ^1H -NMR Spektrumu.....	125
Ek 2-Şekil 4.20. Bileşik 46'ya ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	125
Ek 2-Şekil 4.21. Bileşik 47'ye ait ^1H -NMR Spektrumu.....	126
Ek 2-Şekil 4.22. Bileşik 47'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	126
Ek 2-Şekil 4.23. Bileşik 48'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	127
Ek 2-Şekil 4.24. Bileşik 48'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	127
Ek 2-Şekil 4.25. Bileşik 49'a ait ^1H -NMR Spektrumu.....	128
Ek 2-Şekil 4.26. Bileşik 49'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	128
Ek 2-Şekil 4.27. Bileşik 50'ye ait ^1H -NMR Spektrumu.....	129
Ek 2-Şekil 4.28. Bileşik 50'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	129
Ek 2-Şekil 4.29. Bileşik 51'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	130
Ek 2-Şekil 4.30. Bileşik 51'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	130
Ek 2-Şekil 4.31. Bileşik 52'ye ait ^1H -NMR Spektrumu.....	131
Ek 2-Şekil 4.32. Bileşik 52'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	131
Ek 2-Şekil 4.33. Bileşik 53'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	132
Ek 2-Şekil 4.34. Bileşik 53'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	132
Ek 2-Şekil 4.35. Bileşik 54'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	133
Ek 2-Şekil 4.36. Bileşik 54'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	133
Ek 2-Şekil 4.37. Bileşik 55'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	134
Ek 2-Şekil 4.38. Bileşik 55'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	134
Ek 2-Şekil 4.39. Bileşik 56'ya ait ^1H -NMR Spektrumu.....	135
Ek 2-Şekil 4.40. Bileşik 56'ya ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	135

Ek 2-Şekil 4.41. Bileşik 57'ye ait ^1H -NMR Spektrumu.....	136
Ek 2-Şekil 4.42. Bileşik 57'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	136
Ek 2-Şekil 4.43. Bileşik 58'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	137
Ek 2-Şekil 4.44. Bileşik 58'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	137
Ek 2-Şekil 4.45. Bileşik 59'a ait ^1H -NMR Spektrumu.....	138
Ek 2-Şekil 4.46. Bileşik 59'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	138
Ek 2-Şekil 4.47. Bileşik 60'a ait ^1H -NMR Spektrumu.....	139
Ek 2-Şekil 4.48. Bileşik 60'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	139
Ek 2-Şekil 4.49. Bileşik 61'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	140
Ek 2-Şekil 4.50. Bileşik 61'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	140
Ek 2-Şekil 4.51. Bileşik 62'ye ait ^1H -NMR Spektrumu.....	141
Ek 2-Şekil 4.52. Bileşik 62'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	141
Ek 2-Şekil 4.53. Bileşik 63'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	142
Ek 2-Şekil 4.54. Bileşik 63'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	142
Ek 2-Şekil 4.55. Bileşik 64'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	143
Ek 2-Şekil 4.56. Bileşik 64'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	143
Ek 2-Şekil 4.57. Bileşik 65'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	144
Ek 2-Şekil 4.58. Bileşik 65'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	144
Ek 2-Şekil 4.59. Bileşik 66'ya ait ^1H -NMR Spektrumu.....	145
Ek 2-Şekil 4.60. Bileşik 66'ya ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	145
Ek 2-Şekil 4.61. Bileşik 67'ye ait ^1H -NMR Spektrumu.....	146
Ek 2-Şekil 4.62. Bileşik 67'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	146
Ek 2-Şekil 4.63. Bileşik 68'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	147
Ek 2-Şekil 4.64. Bileşik 68'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	147
Ek 2-Şekil 4.65. Bileşik 69'a ait ^1H -NMR Spektrumu.....	148
Ek 2-Şekil 4.66. Bileşik 69'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	148
Ek 2-Şekil 4.67. Bileşik 70'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	149
Ek 2-Şekil 4.68. Bileşik 70'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	149
Ek 2-Şekil 4.69. Bileşik 71'e ait ^1H -NMR Spektrumu.....	150
Ek 2-Şekil 4.70. Bileşik 71'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	150
Ek 2-Şekil 4.71. Bileşik 72'ye ait ^1H -NMR Spektrumu.....	151
Ek 2-Şekil 4.72. Bileşik 72'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	151
Ek 3-Şekil 4.1. Bileşik 37'ye ait GC-MS Spektrumu.....	152

Ek 3-Şekil 4.2. Bileşik 52'ye ait GC-MS Spektrumu.....	152
Ek 3-Şekil 4.3 Bileşik 66'ya ait GC-MS Spektrumu.....	152

ÇİZELGE DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşikler.....	47
Çizelge 4.1. Biyolojik sonuçlar ve fizikokimyasal parametreler.....	86
Çizelge 4.2. Gözlenen ve hesaplanan biyolojik sonuçlar.....	87

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2,4-D	: Diklorofenoksiasetik asit
Ac	: Asetil
AcOH	: Asetik asit
Ar	: Aril
C	: Konsantrasyon
¹³C-NMR	: ¹³ C Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-<i>d</i>₆	: Heksadöterodimetilsülfoksit
ED₅₀	: Etkili dozun % 50'si
EPA	: Birleşik Devletler Çevre Koruma Kurumu
E_s	: Sterik süstitüent sabiti
Et	: Etil
EtOH	: Etanol
F	:Fragment sabiti
h	: Saat
¹H-NMR	: ¹ H Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
IC₅₀	: Duyarlı dozun % 50'si
IR	: Kızıl ötesi spektroskopisi
LD₅₀	: Öldürücü dozun % 50'si
m/z	: Kütle/yük
M	: Molar
MA	: Molekül ağırlığı
MCPA	: 2-Metil-4-klorofenoksiasetik asit
Me	: Metil
MeOH	: Metanol
MIK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
mmol	: Milimol
MR	: Molar refraktivite
MS	: Kütle spektroskopisi
P	: Partisyon katsayısı sabiti
QSAR	: Kantitatif yapı-etki ilişkileri

R	: Rezonans sabiti
RBF	: Round-bottom flask
TD₅₀	: Toksik dozun % 50'si
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan
UV	: Ultraviole ışığı
δ	: Kimyasal kayma
π	: Aromatik süstitüent sabiti
σ	: Elektronik süstitüent sabiti

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Bazı 1-Tiyazolil-3-benzimidazolpirazol Türevlerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması ve *Lepidium sativum* L. Tohumları Üzerinde Herbisit Etkilerinin Araştırılması

Tuğba Keçi

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. İsmail Kayağil

Temmuz, 2016

Modern tarımda, yabancı otlarla mücadelede herbisitler büyük öneme sahiptir. Bu nedenle sentetik herbisitlerin geliştirilmesi ile yabancı otlarla mücadele de büyük ilerlemeler kaydedilmektedir. Sentezlenen moleküllerin, çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğu tahmin edilmiştir, çünkü bu bileşikler, biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinen grupları içermektedir. Araştırmalarda benzimidazol, pirazol ve tiyazol gruplarını ihtiva eden moleküllerin antimikrobiyal, antitümör, antienflamatuar gibi çeşitli etkiler gösterdiği saptanmıştır. Bu sebeplerle fitotoksik etkileri incelenmek üzere bir dizi yeni benzimidazol, pirazol ve tiyazol gruplarını birarada ihtiva eden yeni bileşikler sentezlenmiştir.

1-(4-Ariltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-aril-4,5-dihidropirazol türevleri sentezlenmiş olup, yapıları, elementel analiz, IR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR, MS verileri yardımı ile aydınlatılmış ve biyolojik aktiviteleri *Lepidium sativum* L. (tere) tohumları üzerinde test edilmiştir. Bu verilerin sonucunda sentezlenen bileşiklerin fitotoksik etkileri tahmin edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, Pirazol, Tiyazol, Fitotoksik Etki, Herbisit Etki, *Lepidium Sativum* L. Tohumları.

Hazırlanan bu Yüksek Lisans Tezi Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 0366-YL-16 no' lu proje ile desteklenmiştir.

SUMMARY

M. Sc. Thesis

Synthesis and Characterization of Some Novel 1-Thiazolyl-3-benzimidazolylpyrazole Derivatives and Investigation of Their Herbicide Effects on The Seeds of *Lepidium sativum* L.

Tuğba Keçi

Mehmet Akif Ersoy University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İsmail Kayağil

July, 2016

In the modern agriculture, herbicides have a great importance to weed. Major advances were reported to weed with synthetic herbicides developed for this purpose. It was believed that the synthesized molecules have various biological effects, because the molecules have some groups including biological activity. In researches, it was observed that the molecules which include groups of benzimidazole, pyrazole and thiazole have shown some biological effects such as antimicrobial, antitumor and anti-inflammatory. To this end, the some novel compounds bearing all of benzimidazole, pyrazole and thiazole groups were synthesized to study phytotoxic effects.

The 1-(Arylthiazole-2-yl)-3-(1H-benzimidazole-2-yl)-5-aryl-4,5-dihydropyrazole derivatives were synthesized and their structures were investigated by data of elemental analyses, IR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR and GC-MS. The biological activities of the compounds were tested by the seed of *Lepidium sativum* L. (cress). As a result of the data, the phytotoxic effects of the compounds were determined.

Keywords: Benzimidazole, Pyrazole, Thiazole, Phytotoxic effect, Herbicide effect, Seeds of *Lepidium sativum* L.

The present M. Sc. Thesis was supported by Management Unit of Scientific Research Project of Mehmet Akif Ersoy University under the project no of 0366-YL-16.

1.GİRİŞ

Modern tarım, yabancı ot kontrolünde sentetik kimyasalların kullanımına dayanmakta olup üretimi arttırmayı amaçlamaktadır. Ancak insan sağlığı ve çevre kalitesi üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir. Üstelik yabancı otlar arasında sentetik herbisitlere dayanıklılığın gelişmesi ayrı bir sorun oluşturmaktadır. Yabancı otlar ziraatle uğraşanları en çok uğraştıran konulardan biridir. Yabancı ot kontrolünde kullanılan kimyasallara herbisit adı verilmektedir. Herbisit, Latince bitki (Herb-) kelimesinden türetilmiş ve bitki öldürücü anlamına gelmektedir. Yabancı otlarla mücadelede dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan bir herbisit kullanımı vardır. Çünkü herbisit kullanılmadığında ürün içine yabancı ot tohumları karışarak onun üretim veriminin azalmasına neden olmaktadır. Son yıllarda yabancı ot kontrolünde özellikle sentetik herbisitler kullanılmaktadır (Anonim, 1995). Bu nedenle sentetik kimyasalların kullanımı ile oluşan yan etkilerden dolayı benzersiz etki bölgeleri bulunan yeni bileşik gruplarının bulunması istenmektedir. Ancak bu bileşiklerin toksisitelerinden dolayı yüksek doz veya düşük doz kullanımları da insan sağlığı veya yabancı ot büyümesini etkilemektedir. Yüksek doz da kullanımı insan sağlığını olumsuz etkilerken düşük doz da kullanımı ise yabancı otlar üzerindeki etkisinin azalmasına neden olmaktadır.

Bu çalışmada biyolojik aktiviteleri olduğu bilinen benzimidazol, pirazol ve tiyazol bileşiklerini birarada ihtiva eden çeşitli bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşikler için belirlenen derişimlerde *Lepidium sativum* L. tohumlarının büyümeleri incelenmiş ve TD₅₀ değerleri teorik ve deneysel olarak saptanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Herbisitler

2.1.1. Yabancı Ot

Yabancı otlar ile tarımın başlaması sonucu tanışan insanlar, o günden bugüne yabancı otlarla mücadele etmektedirler. Bu bitkiler istemediğimiz alanlarda yetişen, zararı yararından daha fazla olan bitkilerdir ve herhangi bir biyolojik faktörün (insan, hayvan, bitki, mikroorganizmalar v.b.) etki etmediği süre boyunca buldukları alana egemen olurlar. Yabancı otlar bulunduğu coğrafyanın özgün bitkisi ya da dışarıdan gelmiş olsalar da, tarımsal alanlarda, mera alanlarında, sulak alanlarda, spor alanlarında, parklarda, arkeolojik alanlarda, demiryollarında, tarla ve yol kenarları gibi çeşitli ortamlara kolaylıkla uyum sağlarlar (Uygur ve Uygur, 2010).

Yabancı otların uğrattığı zarar, kültür bitkilerinin cinsine göre değişmekle birlikte % 90' lara kadar ulaşabilmektedir (Lacey, 1985). Bir kültür bitkisinin ana zararlısı olan bir yabancı ot türü bazı durumlarda diğer zararlı etmenlerden fazla zarar oluşturabilmektedir. Örneğin Çukurova Bölgesi' ndeki buğdayın ana zararlısı yabancı yulaf (*Avena sterilis L*) dır (Uygur, 2002).

Tarihte ilk kez elle yolma yöntemi ile yabancı ot mücadelesine başlanmış, ardından M.Ö. 6.000 yıllarında ilkel çapalar, M.Ö. 1.000 yıllarında hayvan gücü ile çalışan aletler geliştirilmiş ve 1920' li yıllarda mekanik aletlerin devreye girmesi ile II. Dünya Savaşı' nın ardından arsenik pentoksit gibi inorganik zehirlerin bulunması sonucu yabancı otlar ile kimyasal yolla mücadele başlamıştır. Avustralya' da 1924 yılında zehirli arsenik pentoksit, Hint inciri (*Opuntia sp.*) köklerine enjekte edilerek denenmiştir (Harley ve Forno, 1992). 1947 yılında ise diklorofenoksiasetik asit (2,4-D) ve 2-Metil-4-klorofenoksiasetik asit (MCPA) etkili maddeli herbisitlerin kullanılması devrim olarak kabul edilmiş ve ardından herbisit kullanımı yabancı ot mücadelesinde en başarılı yöntem olmuştur. 2001 Birleşik Devletler Çevre Koruma Kurumu (EPA) verilerine göre herbisitler % 37' lik bir oranla dünyada en fazla kullanılan pestisit grubunu oluşturmaktadır (Kiely vd., 2004). Ülkemizde de yabancı otlarla mücadelede en fazla kullanılan pestisit grubu yine herbisitlerdir (Uluğ, 1993).

2.1.2. Allelopatik Etki

Allelopati terimi bir diğeri anlamına gelen yunan kökenli “allelon” kelimesi ile “acı çekmek” anlamına gelen “pathos” kelimelerinin birleştirilmesiyle ortaya çıkmıştır.

Allelopati, bir bitkinin ortama kimyasal madde yayarak diğeri bir bitki üzerinde olumlu veya olumsuz etkisi olarak tanımlanmıştır (Bhadoria, 2011).

Bitkilerde allelopatik etkiler ototoksite ve heterotoksite olarak iki şekilde meydana gelir. Ototoksite, bir bitki türünün salgıladığı kimyasal maddelerin aynı türün diğeri bireylerinin çimlenmelerini engellemesi, geciktirmesi veya büyümesini durdurması şeklinde gerçekleşir. Heterotoksite ise, farklı türlerdeki bitkilerin birbirinin çimlenmesini engellemesi, büyüme ve gelişmesinde gerilemeye sebep olması şeklinde meydana gelmektedir. Allelopatinin olumsuz etkileri kuraklık, besin elementi yetersizliği, hastalık ve zararlı istilası gibi çevre şartlarından kaynaklanan etkilerle iki katına çıkmaktadır (Temel ve Tan, 2004). Yabani bitkiler ve kültür bitkilerinin içerisinde bulunan allelopatik etki gösteren maddeler, suda çözünebilir fitotoksik etkiye sahip maddeler olarak, bitkilerin kök, gövde, yaprak, rizom, çiçek, meyve, tohum, bez ve tüyler gibi kısımlarından toprağa sızılmaktadırlar (Alam, 1990a; Alam vd., 1990b)., Kültür bitkileri ve tarla ortamında ki besin maddeleri ile çevresel ortamı kullanmak suretiyle yarışmakta olan yabani bitkiler, bitki büyümesini engellemektedirler. Bunun için, hem laboratuvar ortamında hem de tarla ortamında allelopatik potansiyelin, bitkiye etkileri ortaya konulmaya çalışılmıştır (Alam, 1990a; Alam vd., 1990b; Bhomik ve Doll, 1982).

Allelopatik etkinin ilk tanımlamasını Molisch (1937) “her çeşit bitki ve mikroorganizma arasındaki ilişki” olarak yapmıştır (Molisch, 1937). Bu konudaki ilk rapor, yoncanın toprak mikroflorasını ve ardından ekilen pamuğun büyümesini etkileyen toksik maddeler salgılaması konusunda, Mishustin ve Naumova (1955) tarafından yayınlanmıştır. Ardından Guenzi vd. (1964), mısırın çimlenmesi ve fide büyümesi üzerine Ranger ve Buffalo yoncalarından elde edilen ekstraktların etkisini açıklamışlardır (Guenzi vd., 1964). Petersen ise 1965 yılında, yoncadan salgılanan saponinlerin pamukta çimlenme oranını ve kök uzunluğunu azalttığını ortaya koymuştur. Webster vd. (1967), çok geniş bir alana ekilen yonca bitkisinde, besin ihtiyaçları tam karşılanmasına rağmen yoncayı takiben yonca ekimi yapıldığı zaman büyüme oranı düşük, ince, kısa boylu bitkilerin oluştuğunu, allelopatiyle ilişkilendirmemekle birlikte toksiditenin olabileceğini ortaya koymuşlardır. McElgunn ve Heinrichs (1970), farklı türler kullanarak aynı sonuçları bulmuşlardır. Jensen vd. (1981), bu zararın bakteri, mantar gibi bir mikroorganizma kaynaklı olmadığını ve

yoncanın ototoksidik bir tür olduğunu, daha önce iki yıl süreyle yonca yetiştirilmiş tarla ve nadas toprağını alarak steril ettikten sonra yaptıkları saksı çalışmasında ortaya koymuşlardır. Ardından 1983 yılında yoncada kendisine zarar veren maddelerin saponinler olduğu ortaya konulmuştur (Miller, 1983). Oleszek ve Jurzysta (1987), yonca gibi saponin salgılayan ve buğdayın çimlenmesi ile fide gelişmesinde olumsuz etki yaratan çayır üçgülünü bulmuşlardır. 1988 yılında Miller vd., yoncada allelopatik etkiye neden olan en az sekiz bileşik olduğunu belirlemişlerdir.

1986 yılında Malik, kalm (*Kalmia angustifoli*)' ın, Newfoundland' daki orman toprakları ve siyah ladin ağaçlarının fidelerinin birincil kök ve gövde gelişimi üzerine etkisini incelediği çalışmada; tohumun çimlenme oranına ve gövde gelişimi üzerine artıkların ve toprak ekstraktlarının önemli etkisi olmadığını, fakat kök gelişimini engellediğini rapor etmiştir.

Alam vd. (1990b), yapışkan otunun yaprak, gövde, kök, rizom, çiçek, meyve ve tohum kısımlarından elde edilen ekstraktların buğday bitkisinin gelişimi üzerine etkisini incelediklerinde; tohumun çimlenmesi ve gövde gelişimi üzerine yaprak ekstraktlarının bir etkisinin olmadığını, fakat kök gelişimini engellediğini tespit etmişlerdir.

Bitkiler arasında bu özelliğin oldukça yaygın olduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır ve bu durumun çayır ve meralarda bitkiler arasındaki rekabetin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu konuda bilinçli hareket edildiği takdirde zararlı gibi görülen allelopatik özelliklerin yabancı ot mücadelesinde bir avantaj durumuna getirilebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle allelopatik bitkilerin etkilerinin biliniyor olması, üzerinde etki gösterdikleri bitkilerin ve etki mekanizmalarının biliniyor olması ve allelopatik etkiyi avantaja dönüştürecek olan yeni tarımsal mücadele yöntemlerinin bulunması, sürdürülebilir tarım için büyük önem taşımaktadır (Temel ve Tan, 2004).

Allelopatik etkiye sahip olan kimyasal maddelere ise “allelokimyasal” adı verilmektedir (Kiely vd., 2004). Hemen hemen her bitkinin yaprak, sap, rizom, kök, çiçek, meyve ve tohum kısımlarında allelopatik potansiyele sahip kimyasallar bulunmaktadır. Bu allelokimyasallardan en çok fungusit, insektisit, herbisit olarak yararlanılmaktadır (Temel ve Tan, 2004).

2.1.3. Pestisit

“Pestisit” yabancı otlar gibi organizmaları öldüren ve kültür bitkilerine zarar veren kimyasal maddelere denir. Kelime anlamı yabancı kaynaklı olan pestisit, “pest” zararlı,

“cide” öldürücü kelimelerinin biraraya gelmesi ile oluşan zararlı öldürücü anlamındadır (Öncüer, 1995).

Pestisitler, görünüşlerine, fiziksel yapılarına, formülasyonlarına, etkiledikleri zararlı grubuna ve bunların biyolojik dönemlerine, içerdikleri aktif maddenin cins ve gruplarına, zehirlilik derecelerine ve kullanım tekniklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılırlar. En önemli üç pestisit grubu, insektisit, fungusit ve herbisitlerdir (Öncüer, 1995; Toros vd., 1991).

Modern tarım tekniklerinin ve girdilerinin kullanılması için tarımsal ürünlerin verim ve kalitesini artırmak gerekmektedir. Pestisitlerin kullanımı, modern tarımın tamamlayıcı bir bileşenidir. Ayrıca pestisit kullanımı, tarımsal ürünleri hastalık, zararlı ve yabancı otların zararından koruyabilmek, kaliteli üretimi arttırabilmek için gerekli bir tarımsal mücadele şeklidir ve 1940 yılından bu yana üretimi arttıran en önemli etkidir. Pestisit kullanımı, kısa zamanda etkisini göstermesi ve kolay olması sebebi ile en çok kullanılan yöntemdir.

Bugün kimyasal mücadelede hastalık, zararlı ve yabancı otlara karşı çeşitli zirai mücadele yöntemleri arasında, pestisitler % 95' lik bir orana sahiptir. Pestisitlerin kullanılmadığı durumlarda ise ürünlerde ki verimin % 60' lara varan oranlarda düştüğü bilinmektedir. Bu nedenle, zararlıları kontrol etmek amacıyla bitki koruma ürünleri kullanılmaktadır (Turabi, 2010).

2.1.4. Herbisit

Dünya nüfusu hızla artarken tarım alanlarının yüzölçümünün de hızla azaldığı bilinmektedir. Bu azalma, birim alandan elde edilen verimin arttırılmasını zorunlu hale getirmiştir. Zirai mücadelede en çok pestisitler grubundan olan herbisitler kullanılmaktadır (Tepe, 1997).

Ziraatle uğraşanları en çok uğraştıran konuların başında yabancı otlar ve bitki kontrolü gelmektedir. Yabancı ot kontrolünde kullanılan kimyasallara herbisit adı verilmektedir. Latince bitki (Herb-) kelimesinden türetilmiş olan herbisit bitki öldücü anlamına gelmektedir. Yabancı ot ile mücadelede dünyada olduğu gibi ülkemizde de herbisit kullanımı önemli bir yere sahiptir. Çünkü herbisit kullanılmadığında ürün içine yabancı ot tohumları karışarak verimin azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda yabancı ot ile mücadelede özellikle sentetik herbisitler kullanılmaktadır (Anonim, 1995).

Herbisitler ilk olarak 1896 yılında Bordo Bulamacı'nın asma mildiyösü hastalığı için kullanıldığı sırada, bu bulamacın bağlardaki yabancı otları da öldürdüğü fark edilince üzerinde çalışmalara başlanmış ve bu tarihten itibaren kültür bitkisi içerisinde yetişen ve istenmeyen yabancı otlara karşı kullanılmaya başlanmıştır. 1900 yıllarından bu yana sülfürik asit, demir(II)sülfat, bakır(I)nitrat, amonyak, bazı potasyum tuzları herbisit olarak kullanılmış ve değişik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (Anonim, 1995).

2.1.4.1. Herbisitlerin Sınıflandırılması

Özelliklerine göre herbisitlerin sınıflandırılması;

Herbisitlerin Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması

- Triazin ve üre bileşikleri gibi fotosentezi engelleyen herbisitler
- Benzonitril ve anilin gibi solunumu engelleyen herbisitler
- Fenoksi bileşikler gibi büyütücü herbisitler
- Amit ve kloroasil gibi mitoz bölünmeyi engelleyen herbisitler
- Karbamat ve anilin gibi çimlenmeyi engelleyen herbisitler (Anonim, 2010).

Bitki Bünyesinde Taşınma Özelliğine Göre Herbisitlerin Sınıflandırılması

Kontakt herbisitler: Bitki ile temas eden bölgede etkili olduğu gözlenen ve buna göre kullanım alanı bulan herbisitlerdir.

Sistemik herbisitler: Bitkinin temas ettiği dokulardan giren ve bitkinin diğer dokularını öldürmek için kullanılan herbisitlerdir (Anonim, 2010).

Herbisitlerin Kullanım Amaçlarına Göre Sınıflandırılması

Total herbisitler: Toprak üstünde bulunan bütün bitkileri öldürmek için kullanılan herbisitlerdir.

Seçici (Selektif) herbisitler: Bitkilerin belirli bir grubu zarar görmeden diğerlerini öldürmek amacıyla kullanılan herbisitlerdir (Anonim, 2010).

Herbisitlerin Uygulama Yer ve Dönemlerine Göre Sınıflandırılması

Herbisitler kullanım amaçlarına göre farklı dönemlerde farklı yerlerde uygulanmaktadır (Anonim, 2010).

- Uygulama yerlerine göre;

Toprağa uygulama: Uygulama bitki köklerine doğrudan yapılır.

Yaprağa uygulama: Uygulama doğrudan bitkinin yapraklarına yapılır.

- Uygulama dönemlerine göre;
Ekim-dikim öncesi uygulama: Kültür bitkisinin ekimi veya dikimi yapılmadan önce toprağın ilaçlanmasıdır.
Çıkış öncesi uygulama: Toprağın üzerinde yabancı otlar çıkmadan önce ilaçlanmasıdır.
Çıkış sonrası uygulama: Yabancı otların toprak üzerine çıkması ile yapılan ilaçlamadır (Anonim, 2010).

Herbisitlerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Herbisitlerin yapısındaki C, H, N ve O elementlerinin oluşturduğu farklı dizilimlere göre yapılan gruplandırmadır.

Herbisit grupları;

- Fenoksi grubu
- Alifatik asit grubu
- Bipirimidinyum grubu
- Dinitroanilin grubu
- Petrol yağları (Anonim, 2010).

2.1.4.2. Herbisitlerin Etkileri

Herbisitler bitkilerin anatomisini ve normal gelişimini bozarak ya ölümlerine ya da gelişimlerinin bozulmasına neden olmaktadır (Anonim, 1995). Herbisitler hücre bölünmesi, hücre uzaması, protein sentezi ve solunum gibi bitki metabolizmasını düzenleyen hormonal denge unsurlarını bozmaktadır (Seiler, 1978). Ayrıca herbisitler karbonhidrat metabolizmasının, enzim mekanizmasının, tohumların çimlenmesi olayının, yapraklarda klorofil oluşumunun, yaprak şeklinin, gövdenin kıvrılması ve köklerinin uzaması gibi bitkinin farklı anatomik ve fizyolojik yapıları üzerinde de etkilidir (Anonim, 1995). 2,4-D Dünyada ve ülkemizde seçici olarak kullanılan en yaygın herbisitlerden biridir. Bitki metabolizmasında gerçekleşen enzim aktivitesi, nükleik asit sentezi, protein sentezi ve hücre bölünmesi gibi bazı olayları etkileyen bu madde bitki gelişimini olumsuz etkilemektedir. Bitkiler üzerinde belirlenen doz ve şartlarda herbisit kullanımının

yaratacağı bazı problemler ortaya çıkmaktadır. Herbisit kullanımında birim alana düşecek olan doz önemli olduğu için düşük dozların etkisizlik, yüksek dozların ise zehir (fitotoksite) etkisi oluşturabileceği açıkça ortadadır. Bu nedenle yabancı otlarla mücadelede gerekli tedbirler alınarak uygun kimyasal mücadele yöntemi tercih edilmelidir (Seiler, 1978).

2.1.4.3. Herbisitlerin Avantajları

- Yakmadan sonraki en ucuz yabancı ot mücadelesi yöntemidir.
- Doğru seçim yapılırsa herbisit uygulamalarından mutlak sonuç alınır.
- Herbisit uygulamaları sonucu istenen bölgedeki istenmeyen bitki, kökünden kuruduğu için beton, asfalt ve dolgu malzemelerinin tahribini önler.
- Düzenli kullanımlarda bölgedeki tohum ve kök rezervi kullanımını azaltır.
- İşgücü ihtiyacı azdır.
- Yeşil kimyaya uygundur.
- Doğru seçimler ile hızlı sonuçlar alınır (Anonim, 2010).

2.1.4.4. Herbisitlerin Dezavantajları

Üretimi arttırmayı amaçlayan modern tarım, yabancı ot ve diğer zararlıların kontrolü için büyük oranda sentetik kimyasalların kullanımına dayanmaktadır. Ancak kimyasalların insan sağlığı ve çevre kalitesi üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir. Üstelik yabancı otların, sentetik herbisitlere karşı dayanıklılığının artması ayrı bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle sentetik kimyasalların kullanımı ile oluşan yan etkilerin giderilmesi için benzersiz etki bölgeleri bulunan yeni bileşik gruplarının bulunması istenmektedir. Biyolojik olarak kendiliğinden parçalanabilen doğal bitki ürünleri ya direkt herbisit olarak etki gösterirler ya da herbisitlerin keşfine öncü olmaktadır (Batish vd., 2002).

2.2. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)

2.2.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) Analizi

QSAR terimi ‘‘Quantitative Structure Activity of Relationships’’ kelimelerinin baş harflerinin biraraya getirilmesi ile oluşmuştur. Corvin Hansch’ ın 1962 yılında başlattığı

çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. Günümüzde QSAR terimi, dünyanın her yerinde kullanılır hale gelmiştir.

Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizleri, kimyasal bileşiklerin moleküler özellikleri (fizikokimyasal/yapısal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümlene çalışmalarıdır. Bu analizleri yürütmek için,

- Aynı mekanizmaya bağlı olarak gözlenen biyolojik etkiyi ortaya çıkaran bir dizi kimyasal bileşiğe,
- Bu dizide yer alan kimyasal bileşiklerin veya sübstitüentlerin fizikokimyasal/yapısal özelliklerini nicel olarak ortaya koyan parametrik sabitlere,
- Bu dizideki kimyasal bileşiklere ait biyolojik etkinin aynı ortam ve şartlarda nicel olarak tespit edilmesine ve
- Moleküler özellikleri belirten parametrik değişkenler ile, gözlenen biyolojik etkiyi belirten değerler arasındaki ilişkiyi çözümlenecek matematiksel işlemlere (kemometrik yöntemlere) gereksinim vardır.

Hansch' ın tanımladığı analiz yönteminin ortaya çıkmasından sonra, yapı-etki arasındaki nicel ilişkilerin çözümlenmesini sağlamak için farklı yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bu analiz yöntemlerinin birbirinden farklı olmasını, analizlerde kullanılan parametrisasyonun veya matematiksel işlemlerin farklılığı oluşturmaktadır. Genellikle günümüzde kullanılan QSAR analiz yöntemleri;

Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)

- Hansch Analiz Metodu
- Free-Wilson Analiz Metodu
- Fujita-Ban Analiz Metodu
- Karışım Analiz Metodu
- Bilineer Analiz Metodu (Şener ve Yalçın, 2002)

2.2.1.1. Hansch Analiz Metodu

Fizikokimyacılar, 1930' lu yıllarda, serbest enerji ilişkileri gibi çeşitli termodinamik etkinlikleri araştırmaya başlayarak organik kimyasal reaksiyonların

mekanizmalarını aydınlatılabilmeyi amaçlamıştır. Bu çalışmalarda fizikokimyasal özelliklerle organik reaksiyonlar arasındaki bağlantıları belirlemeye çalışmışlardır.

Hammett ise 1937 yılında gerçekleştirdiği çalışmalarda, meta-/para-sübstitüentlerin elektronik etkilerini tanımlayan sigma (σ) aromatik sübstitüent sabitini belirlemiş ve iyonlaşma ile ilgili elektronik özellikleri içeren doğrusal (lineer) serbest enerji bağlantılarını hesaplanabilir duruma getirerek, bu konu da önemli bir ilerleme kaydedilmiştir (Hammett vd., 1937; Hammett, 1940).

Taft ve arkadaşları 1956 yılında, Es (sterik sübstitüent parametresi) sabitini bularak, organik reaksiyonlarda, sübstitüentlere ait elektronik etkinliklerin yanı sıra sterik özelliklerinde tanımlanabileceği doğrusal (lineer) serbest enerji ilişkilerine ait analizleri geliştirmişlerdir (Taft vd., 1956).

Corvin Hansch, 1962 yılında, bulunan bu fizikokimyasal sübstitüent parametrelerin ardından pi (π) aromatik sübstitüent sabiti olarak adlandırılan hidrofobik nitelikteki parametreyi de keşfederek, Hansch Analiz Metodu olarak adlandırılan kantitatif yapı-etki ilişkileri analiz çalışmalarına ait ilk örnekleri ortaya koymuştur (Tute, 1990; Kubinyi, 1993).

Ekstra-termodinamik ilişkiler olarak adlandırılan bağıntılar, sübstitüentlerin hidrofobik, elektronik ve sterik özelliklerini belirten birçok fizikokimyasal parametrenin kendi aralarında gösterdikleri serbest enerji ilişkilerini belirtir. Bu nedenle, bir dizi bileşikte yer alan sübstitüentlere ait çeşitli fizikokimyasal parametrelerin biyolojik etki üzerinde oynadıkları rolü nicel olarak çözümleyen Hansch'ın yaptığı bu analizler, ekstra-termodinamik yöntem analizleri olarak da adlandırılmıştır (Tute, 1990; Kubinyi, 1993).

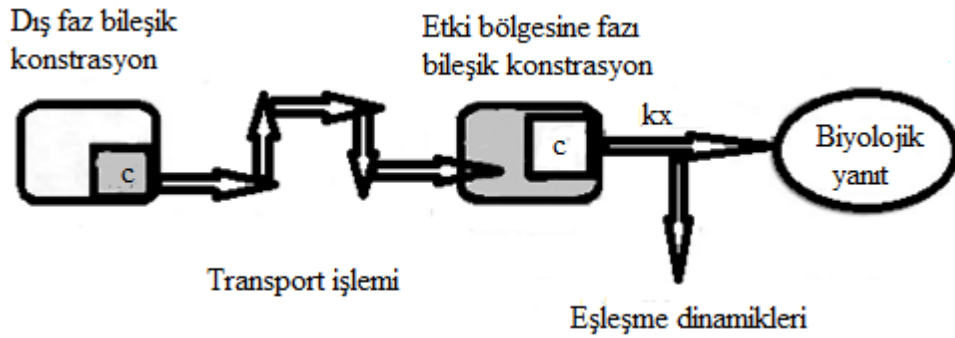
Hansch ve arkadaşlarının, 1962 yılında buldukları doğrusal (lineer) serbest enerji ilişkileri kullanılarak kantitatif yapı-etki arasındaki ilişkilerin nicel çözümlenmesinin yapılmasının keşfine kadar, bu alanda pratik çözümler içeren çözümlere ulaşamamıştır.

Farklı biyolojik aktiviteler ile benzeş (homolog) diziler içeren çeşitli bileşikler (alkoller, esterler, anilinler, fenoller, amonyum tuzları ve üre yapısındaki bileşikler gibi) ve yapıları birbiri ile benzeşmeyen bazı moleküllerin, Eşitlik 2.1' de belirtilen korelasyon denklemi aracılığıyla, kantitatif yapı-etki ilişkilerini gösteren matematiksel çözümlere yapılmıştır.

$$\log 1/C = a \log P + b \quad (2.1)$$

Bu eşitlikte C, test serisi bileşiklerin molar konsantrasyonlarını içeren dozlarının, IC₅₀, LD₅₀, ED₅₀ veya MIK şeklinde gözlenen biyolojik aktivite değerlerini, log P terimi ise biyolojik aktiviteleri gözlenen bileşiklerin 1-oktanol/su sistemi içerisinde ölçülen partiyon katsayısının (P) logaritmik değeri olan hidrofobik parametreyi belirtir. Gözlemlenen bu değerler x ve y eksenleri üzerine yerleştirilerek, fonksiyonun eğimi a değerini, kesişim noktası ise b değerini gösterir. Burada a katsayısının değeri analiz edilen bileşiklerin hidrofobik özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki doğrusal (lineer) ilişkiyi gösterirken, b katsayısı değeri ise korelasyon sabitini belirtir (Hansch vd., 1962; Hansch vd., 1963; Hansch vd., 1964; Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Hansch vd., 1972; Hansch vd., 1989).

Ancak, in vivo ortamda yürütülen kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde hidrofobik özelliklerin sürekli artan oranda doğrusal (lineer) bir nitelik içermeyeceğini fark eden Hansch, bu duruma neden olan etkenin biyolojik sistem içerisinde yer alan kimyasal bileşiklerin etki bölgesine taşınması sonucundaki kinetiklerden kaynaklandığını belirtmiştir (Şekil 2.1) (Hansch vd., 1972).



Şekil 2.1. İlaç etken maddesi bileşiğın Hansch'ın tanımladığı şekilde etki bölgesine taşınması ve biyolojik yanıtın ortaya çıkışı

Hansch ve arkadaşları, kimyasal bileşiğın hidrofobilitenin aşırı şekilde yüksek olması durumunda biyolojik sistemde ki geçişi sırasında karşılaştığı ilk sulu faz bölümünü geçemeyeceğini veya hidrofobilitenin düşük olması durumunda karşısına çıkan organik faz bölümünü aşamayacağını ve etki bölgesine taşınmasının sorun olacağını belirtmişlerdir. Hidrofobik özelliğı devamlı artan benzeş (homolog) bileşik dizilerinde, biyolojik etki yüksek bir değere ulaştıktan sonra, bileşiklerin hidrofobik özellikleri arttırılmaya devam edilirse biyolojik etkinin düşmeye başlayacağı belirtilmiştir (Hansch vd., 1972).

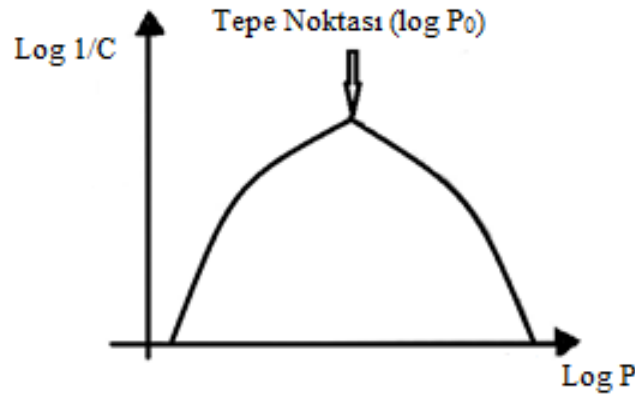
Hansch bu durumu, artan log P değeri ile biyolojik etki (log 1/C) arasında parabolik bir grafik ile belirtmiştir. Sonuç olarak, istenilen konsantrasyonda ilaç etken maddesi olarak bulunan kimyasal bileşiğin etki bölgesine taşınabilmesi için aranan optimum hidrofobik niteliği (log P₀) taşıyıcı durumda olması gerekir (Iwasa vd., 1965; Hansch vd., 1972).

Hansch vd., söz konusu olan bu parabolik grafiği nicel olarak çözümlenmek amacıyla, Eşitlik 2.1' i modifiye ederek, log P' nin karesinin kullanıldığı ikinci dereceden bir denklem elde etmişlerdir (Hansch vd., 1973; Fujita, 1990).

$$\log 1/C = a \log P - b (\log P)^2 + c \quad (2.2)$$

Molekülün hidrofobik özelliği ile biyolojik aktivitesi arasındaki bağlantıyı belirten Eşitlik 2.2' de, b katsayısı ≤ 0 olacak şekilde parabolün inişini gösteren yayın eğimi olarak hesaplanır. Doğrusal nitelikteki yayın eğimi (parabolün yükselen kısmını gösteren) de, regresyondaki a katsayısının gösterdiği değer olarak bulunur. Optimum hidrofobik özellik (log P₀) ise, Eşitlik 2.3' de gösterilen denklemde ki a ve b değerlerinin diferansiyel hesabı üzerinden, aşağıda verilen eşitlik ile hesaplanır (Franke, 1984).

$$\log P_0 = - a / 2b \quad (2.3)$$



Şekil 2.2. Hidrofobik parametre (log P) ile biyolojik etki (log 1/C) arasındaki Hansch' ın tanımladığı parabolik (nonlinear) ilişkinin grafiksel gösterimi

Hansch' ın pi (π) aromatik sübstitüent sabiti değerlerini ortaya çıkarması ile kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde, bir benzeş (homolog) dizide farklı aromatik sübstitüentleri barındıran bileşiklerin log P değerlerinin tek tek hesaplanarak kullanılması yerine, π aromatik sübstitüent sabiti değerlerinin kullanımına başlanmıştır (Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Leo vd., 1971; Fujita vd., 1983).

Ancak, ilaç etken maddesi bileşiklerde, karbon ve hidrojen atomlarından oluşan kısımların dışında farklı elektronegatif özelliklerdeki atom veya atom gruplarının da varolması halinde, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde hidrofobik parametrelerin kullanımının tek başına yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Özellikle, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde, sentezlenen bileşiklere ait elektronik ve sterik özellikleri içeren dinamiklerin yer aldığı durumlarda fizikokimyasal parametreleri dikkate almak önemli bir hal almıştır. Böylece, Hansch Analiz Metodu' nun temeli olarak görülen denklem Eşitlik 2.4' de verildiği gibi tanımlanmıştır (Fujita, 1990).

$$\text{Biyolojik Etki} = f(\text{Fizikokimyasal Özellikler}) + \text{Diğer Etkenler} \quad (2.4)$$

Bu tanımlamada yer alan fizikokimyasal dinamiklerin niteliğini Eşitlik 2.5' de gösterildiği şekilde tanımlayabiliriz.

$$\text{Biyolojik Etki} = f(\text{Hidrofobik} + \text{Elektronik} + \text{Sterik}) + \text{Diğer Etkenler} \quad (2.5)$$

Tanımlanan bu son bağıntının matematiksel açılımı ise Eşitlik 2.6 ile gösterilmiştir.

$$\log 1/C = fh(x)h + fe(x)e + fs(x)s + c \text{ (sabit)} \quad (2.6)$$

Bu eşitlikte, $fh(x)h$, $fe(x)e$ ve $fs(x)s$; sırasıyla kimyasal bileşiğin hidrofobik, elektronik ve sterik özelliklerini gösteren fonksiyonlardır. Biyolojik aktivite üzerinde rol oynayan bir diğer etken ise korelasyon sabiti (c) olarak gösterilir. Hansch, bu matematiksel bağıntıyı pratikte kullanabilmek amacıyla, hidrofobik parametrelerin yanı sıra, Hammett ve Taft' ın geliştirdiği elektronik ve sterik özellikleri içeren fizikokimyasal sabitlerin de yer aldığı analiz denklemlerini oluşturmuştur. Böylece kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesinin günümüze kadar gelmesini kolaylaştırmıştır (Fujita, 1990).

Kimyasal bileşiklerin fizikokimyasal dinamikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel metotlarla nicel olarak çözümleyen bu eşitlikler Hansch analiz denklemleri olarak bilinmektedir (Franke, 1984; Fujita, 1990; Kubinyi, 1993).

Analiz edilen bileşikler için Hansch'ın, kantitatif yapı-etki ilişkilerini çözümlmek amacıyla önerdiği doğrusal nitelikli korelasyon denklemleri Eşitlik 2.7 ve 2.8' de gösterilmektedir.

- Doğrusal (Lineer) Hansch Analiz Denklemleri:

$$\log 1/C = k_1 \log P + k_2 \sigma + k_3 Es + k_0 \quad (2.7)$$

$$\log 1/C = k_1 \pi + k_2 \sigma + k_3 Es + k_0 \quad (2.8)$$

Eğer, sentezlenen bileşiklerin hidrofobik özellikleri doğrusal olmayan (nonlinear) özellikte ise, Hansch, yukarıda verilen eşitlikler 2.7 ve 2.8' i modifiye ederek, doğrusal olmayan (nonlinear) özellikli denklemler olarak belirtilen, Eşitlik 2.9 ve 2.10' nun kullanılmasını önermiştir.

- Nonlinear Hansch Analiz Denklemleri:

$$\log 1/C = k_1 \log P - k_2 (\log P)^2 + k_3 \sigma + k_4 Es + k_0 \quad (2.9)$$

$$\log 1/C = k_1 \pi - k_2 (\pi)^2 + k_3 \sigma + k_4 Es + k_0 \quad (2.10)$$

Hansch analizlerinin uygulandığı ilk yıllarda bu denklemlerdeki fizikokimyasal parametreler ($\log P$, π , σ ve Es), en yaygın kullanılan sabitler olmuşlardır.

Zamanla, fizikokimyasal parametreleri daha özgün ve spesifik şekilde belirten yeni parametrik değerlerin bulunması sonucunda, Hansch analiz denklemlerinde de farklı fizikokimyasal sabitler kullanılmaya başlanmıştır.

2.2.1.2. Fizikokimyasal Parametreler

Kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesi için kullanılan matematiksel denklemlerde bağımsız değişkenler olarak kullanılan fizikokimyasal parametreler, moleküler veya süstitüent sabitleri olarak kullanılırlar. Bu nedenle, gerek efektör-hedef arasındaki etkileşimlerde rol oynayan dinamiklerin, gerekse ilaç etken maddesi kimyasal bileşiğin organizmadaki geçişini içeren farmokinetik olayların çözümlenmesinde,

- Hidrofobik,
- Elektronik,
- Sterik

etkinliklerini belirten moleküler ve/veya süstitüent sabitleri, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yaygın olarak kullanılan fizikokimyasal parametrelerdir (Şener ve Yalçın, 2002).

Hidrofobik Parametreler

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yaygın bir şekilde kullanılan hidrofobik (lipofilik) etkileri tanımlayan parametrelere “hidrofobik parametreler” adı verilmektedir. Biyolojik yanıtın ortaya çıkışı sırasında, ilaç etken maddesi bileşiklerin organizmada dağılışı, biyoçevrimi, etki bölgesine taşınması ve efektör-hedef etkileşmelerini içeren olaylarda, hidrofobik etkinlikler önemli rol oynarlar (Leo vd., 1971; Hansch vd., 1979; Kubinyi vd., 1979; Franke, 1984; Van de Waterbeemd vd., 1987; Taylor, 1990; Leo, 1990; Kubinyi, 1993).

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılan başlıca hidrofobik parametreler ise aşağıda ki gibidir.

- Partisyon Katsayı Sabiti (log P),
- Pi Aromatik Süstitüent Sabiti (π),

Bu tezde kullanılan ve açıklanacak olan parametreler de log P ve π hidrofobik parametreleridir.

Partisyon Katsayı Sabiti (log P)

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yaygın olarak kullanılan hidrofobik parametrelerden biri olan partisyon katsayı sabiti, kimyasal bileşiğin organik faz ile sulu fazdaki partisyon (ayırılma) katsayısını belirten P' nin logaritmik değeridir. Kimyasal bileşiğin su (polar) ve organik (apolar) şeklinde bulunan iki fazlı denge halinde olan sistemdeki bağıl konsantrasyon (C) oranları Eşitlik 2.11' de ve logaritmik değerleride Eşitlik 2.12' de gösterildiği şekilde hesaplanır. Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde molekülün hidrofobik özelliğini gösteren parametre olarak logaritmik değerleri kullanılır.

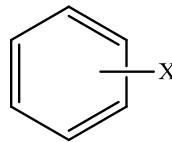
$$P = C_{(\text{organik})} / C_{(\text{su})} \quad (2.11)$$

$$\log P = \log C_{(\text{organik})} / C_{(\text{su})} = \log C_{(\text{organik})} - \log C_{(\text{su})} \quad (2.12)$$

Partisyon katsayısının hesaplanmasında zeytinyağı gibi birçok organik çözücü kullanılmıştır. Ancak, Hansch' in yaptığı çalışmalar neticesinde, biyolojik sonuçlarla oluşturulan ihtimaller göz önünde tutulduğunda en uygun sistemin 1-oktanol/su olduğu görülmüştür (Hansch vd., 1962; Hansch vd., 1964; Hansch, 1969; Hansch, 1971; Smith vd., 1975; Taylor, 1990).

Pi Aromatik Sübstitüent Sabiti (π)

1962 yılında, Hansch, bileşiklerin log P değerlerinin molekülü oluşturan atom veya atom gruplarının hidrofobik özelliklerinin katkısız değerleri toplamı şeklinde olduğunu belirtmiş ve bu denklem Eşitlik 2.13' de gösterilmiştir. Buradan hareketle, 1-oktanol/su sistemi içerisinde log P değerleri belirlenen değişik monosübstitüe benzen türevleri üzerinden hareketle aromatik halkaya bağlı sübstitüentlerin lipofilik katkı değerlerini Eşitlik 2.14 aracılığıyla hesaplayarak, aromatik sübstitüentlerin pi (π) olarak tanımlanan lipofilik katkı değerlerini ortaya çıkarmıştır (Şekil 2.3) (Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Leo vd., 1971; Fujita, 1983). Böylece, moleküllerin tek tek log P değerlerinin hesaplanarak kullanılması yerine, pi (π) aromatik sübstitüent sabiti değerlerinin kullanılması ile kolaylık sağlanmıştır (Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Leo vd., 1971; Fujita, 1983).



Şekil 2.3. Monosübstitüe benzen yapısı

$$\log P_{\text{AR-X}} = \pi_x + \log P_{\text{AR-H}} \quad (2.13)$$

$$\pi_x = \log P_{\text{AR-X}} - \log P_{\text{AR-H}} \quad (2.14)$$

Elektronik Parametreler

İlaç etken maddesine ait elektronik parametreler biyolojik yanıtın ortaya çıkışında rol alan etkileşimler arasındadır. Biyolojik yanıtın ortaya çıkışını sağlayan efektör-hedef

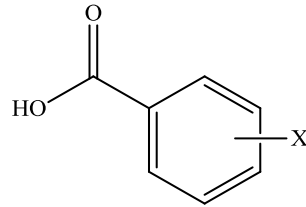
etkileşmelerindeki dağılım olaylarında molekülün elektronik özellikleri etkinlik gösterir. Bu etkinlikler arasında, yük-transfer etkileşimleri, hidrojen bağ oluşumları, elektrostatik etkileşimler, polarizasyon ve iyonizasyon gibi olaylar bulunur (Şener ve Yalçın, 2002).

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yaygın olarak kullanılan ve benzeş bir dizi bileşiğin taşıdığı sübstitüentlere ait elektronik özellikleri nicel olarak belirten sübstitüent sabitleri aşağıdaki gibidir.

- Sigma (σ) Elektronik Sübstitüent Sabitleri
- Sübstitüent Alan Etkisi (F) ve Sübstitüent Rezonans Etkisi (R) Sabitleri (Şener ve Yalçın, 2002).

Sigma (σ) Elektronik Sübstitüent Sabitleri

Sigma elektronik sübstitüent sabitlerini, aromatik bileşiklerin taşıdığı sübstitüentlere ait elektronik etkileri, nicel olarak hesaplamak için Hammett 1937 yılında bazı çalışmalar yapmıştır (Hammett vd., 1937; Hammett vd., 1938; Hammett, 1940). Hammett eşitlikleri adını alan Eşitlik 2.15, 2.16 ve 2.17 ile gösterilen logaritmik bağıntılar, Şekil 2.4' de belirtilen meta veya para konumundan sübstitübenzoik asit türevlerinin elektronik etkinlikleri ile kimyasal etkinlikleri arasındaki bağıntıyı tanımlamaktadır (Hansch vd., 1979; Bowden, 1990; Kubinyi, 1993; Ergenç vd., 1997).



Şekil 2.4. Meta veya para konumundan sübstitü benzoik asit türevleri

$$\log (k_x / k_H) = \rho \sigma_x \quad (2.15)$$

$$\log k_x - \log k_H = \rho \sigma_x \quad (2.16)$$

$$\log k_x = \rho \sigma_x + \log k_H \quad (2.17)$$

Bu eşitlikte, k_x ; $X \neq H$ durumunda bulunan $X-CH_2-COOR$ yapısındaki esterin, k_H ise, $X=H$ şeklindeki türevin hidroliz oranlarını göstermektedir. ρ , reaksiyon merkezinin

cinsine, reaksiyon ortamına ve ısısına bağı olarak ortaya çıkmış bir sabit değer iken σ_x ise X süstitüentine ve hidrojene bağı olarak hesaplanan elektronik etki katkı değerini gösteren parametredir.

Süstitüent Alan Etkisi (*F*) ve Süstitüent Rezonans Etkisi (*R*)

Süstitüentlerin elektronik etkilerinden olan, süstitüentlere ait alan (*F*) ve rezonans (*R*) etki sabitlerini 1968 yılında Eşitlik 2.18' de verilen fonksiyonla açıklamışlardır. Bu fonksiyonda, *f* ve *r*, alan ve rezonans etki ağırlık faktörlerini gösterir (Swain vd., 1968; Hansch vd., 1979; Franke, 1984; Bowden, 1990).

$$\sigma = f F + r R \quad (2.18)$$

Swain ve Lupton, bir dizi 4-süstitüe-bisiklo[2.2.2]oktan-1-karboksilik asit türevine ait iyonlaşma oranlarını belirledikleri bir çalışmada, bir dizi süstitüent'in *F* sabit değerlerini saptamışlardır (Swain vd., 1968).

Sterik Parametreler

Kimyasal bileşikler veya süstitüentlere ait sterik etkilerin organik reaksiyonlarda oynadıkları rolün tanımlanması ile ilgili nicel sonuçlar içeren ilk çalışma 1895 yılında Meyer tarafından yayınlanmıştır. Ayrıca 19. yüzyılın sonlarında da Unger vd., tarafından da bazı çalışmalar yapılmıştır (Unger vd., 1976). Meyer, o-süstitüearomatik asitlerin esterifikasyon oranlarını o-süstitüentlerin atomik ağırlıkları arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanmıştır (Meyer, 1895). Taft ise 1952 yılında, süstitüentlerin sterik özelliklerini nicel olarak belirten ilk parametreyi ortaya koymuştur (Taft vd., 1952).

Sterik parametreler, moleküler yapıda bulunan süstitüentler arasındaki veya efektör-hedef arasındaki moleküller arası sterik etkileşimleri belirtir. Sterik parametreler, taşıdıkları benzer fizikokimyasal özelliklere göre üç gruba ayrılırlar. Bunlar;

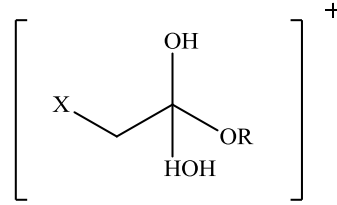
- Geometrik özellikleri belirten parametreler
- Moleküler farklılıkları belirten parametreler
- Polarize özellikleri belirten parametreler

Taft' ın Sterik Süstitüent Sabiti (E_s)

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yer alan ilk sterik parametre, Taft' ın hesapladığı bir kimyasal sterik süstitüent sabiti olan E_s ' dir. 1952 ve 1956 yılları arasında,

organik reaksiyonlarda rol oynayan polar ve sterik etkinliklerle ilgili birçok çalışma yürütmüş olan Taft, özellikle X-CH₂-COOR yapısı taşıyan çeşitli alifatik esterlerin hidroliz mekanizmaları üzerinde çalışmıştır. Şekil 2.5’ de örneği gösterilen bu esterlerin asidik ortamda gerçekleşen hidroliz basamağı üzerinde, molekülde yer alan sterik özelliğin X-CH₂ sübstitüentine ait olduğu saptanmıştır (Taft vd., 1952; Hansch vd., 1979; Bowden, 1990).

Taft, alifatik sübstitüentlere ait sterik etkiyi, bu esterlerin asidik ortamdaki hidroliz oranlarını belirten değerleri kullanarak hesaplamıştır. Eşitlik 2.19 kullanılarak hesaplanan bu parametrik değerler, Taft’ ın sterik sübstitüent sabiti (E_s) olarak tanımlanmaktadır (Hansch vd., 1979; Franke, 1984; Silipo vd., 1990).



Şekil 2.5. X-CH₂-COOR yapısındaki esterlin asidik ortamdaki hidroliz basamağı

$$E_s = \log (k_x / k_H) \quad (2.19)$$

Bu eşitlikte, k_x; X≠H durumunda bulunan X-CH₂-COOR yapısındaki esterlin, k_H ise, X=H şeklindeki türevlin hidroliz oranlarını gösterir.

Molar Refraktivite (MR)

Lorentz-Lorenz denklemi yardımıyla hesaplanan molar refraktivite (MR) sabiti, kimyasal yapının polarizasyon etkilerini tanımlamaktadır (Hansch vd., 1979; Silipo vd., 1990; Kubinyi, 1993).

$$MR = n^2 - 1 / n^2 + 2 \times MV \quad (2.20)$$

$$MV = MA/d \quad (2.21)$$

$$MR = n^2 - 1 / n^2 + 2 \times MA/d \quad (2.22)$$

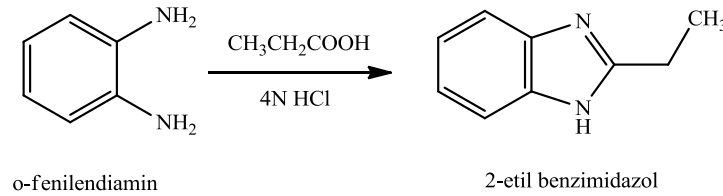
Bu denklemlerde, n ; sıvı haldeki organik kimyasal yapının $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de sodyum ışığında ölçülen refraksiyon indeksini, MV ; molar değerini, d ; $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de hesaplanan yoğunluğunu ve MA ; moleküler ağırlığını gösterir.

Eğer, organik kimyasal yapının refraktif indeks aralığı küçükse (polarizasyon özelliği düşükse), eşitliklerde gösterilen $(n^2-1) / (n^2+2)$ teriminin hesaplanan değeri de küçük olacağından, hesaplanan MR değeri, yapının düzeltilmiş molar değeri olarak ortaya çıkacaktır.

2.3. Sentezlenen Bileşiklerde Bulunan Gruplar

2.3.1. Benzimidazoller

Benzimidazol, imidazol halkasının bir yüzeyi ile bağlı bir benzen halkası içeren kondanse bir heterosiklikdir. Bu, terapötik öneme sahip çeşitli bileşiklerin önemli bir yapısıdır. Bunların türevleri, antiinflamatuvar, analjezik, anthelmintik, antiviral, antibakteriyel ve antifungal faaliyetleri için kullanılmıştır. Bazıları potansiyel antiviral maddeler olarak test edilmiştir. 2-Süstitüe edilmiş benzimidazol türevlerinin analjezik ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Örneğin bunlardan biri 2-etilbenzimidazoldür. Eldesi aşağıdaki gibi verilmiştir (Şekil 2.6) (Mariappan vd., 2011).

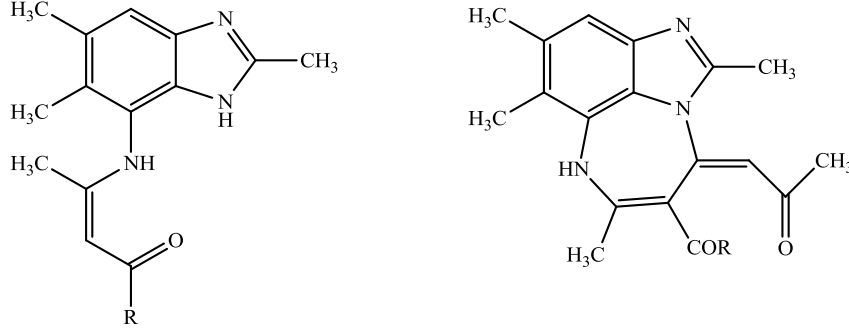


Şekil 2.6. 2-Etilbenzimidazol Sentezi

Kaynaşık heterosiklik olan benzimidazoller, nükleozid olmayan topoizomeraz I zehirleri, insan bağışıklık eksikliği virüsü-1 ters transkriptaz inhibitörleri ve / veya kuvvetli bir DNA giraz inhibitörleri olarak incelenmiştir. Bunlar, biyolojik sistemlerin modellenmesi için metal geçiş ligandları olarak davranabilir. Buna ek olarak, benzimidazoller, organik reaksiyonlarda önemli ara maddelerdir (Thakuria ve Das, 2008).

Benzimidazoller antiviral, antimikrobiyal ve antitümör gibi biyolojik etkinlikleri olan ve son yıllarda büyük ilgi uyandıran bileşiklerdir. Benzimidazol çekirdeği ve türevleri, metal iyonları ile koordine olmasından dolayı, biyolojik olarak önemli olan bu

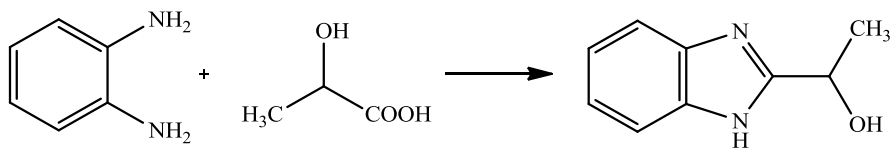
moleküllerin bir takım yapıları ve fonksiyonları son derece önemli bir rol oynar. Bu nedenle benzimidazol çekirdekleri ilaç keşfinde önemli bir role sahiptir (Şekil 2.7) (Kihel vd., 2012).



Şekil 2.7. Kihel vd. sentezlediği benzimidazol türevleri

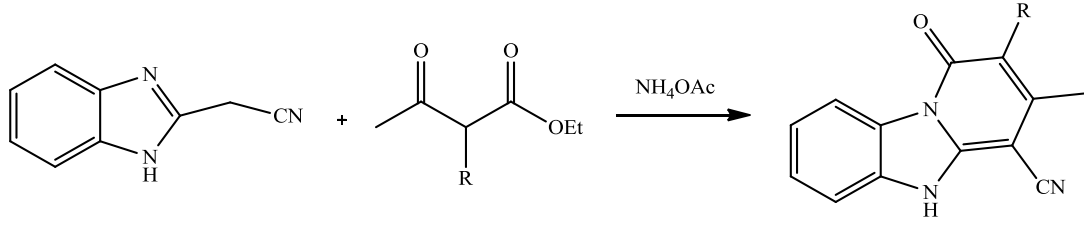
Benzimidazoller tıbbi kimya alanında en umut verici bisiklik heteroaromatik madde olarak kabul edilir. Bazı benzimidazol türevlerinin antikanser, antitüberküloz ve anti mikrobiyal özellikler gösterdiği ve farmakolojik açıdan tıbbi öneme sahip olduğu kanıtlanmıştır(Mathew vd., 2012).

Mathew vd., o-fenilendiamini bir RBF içinde laktik asit ile karıştırdı. Reaksiyon karışımının diğer gerekli işlemlere(nötralizasyon, yıkama, kurutma vb.) de tabi tutulması ile bir benzimidazol türevi elde etmişlerdir (Şekil 2.8) (Mathew vd., 2012).



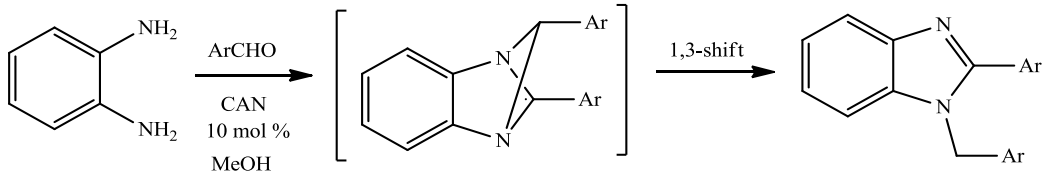
Şekil 2.8. o-Fenilendiamin ve laktik asit ile benzimidazol türevinin sentezi

Yapısında benzimidazol bulunduran pirido[1,2-a]benzimidazol türevlerinin, analjezik ve antiinflamatuvar etki gösterdikleri bilinmektedir (Şekil 2.9) (Bergerat vd., 1985; Pieroni vd., 2011).

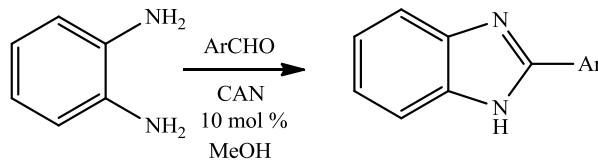


Şekil 2.9. Pirido[1,2-a]benzimidazol türevlerinin sentez şeması

Benzimidazol parçasında anti-viral, anti-ülser, antihipertansif, anti-kanser ve antihistaminik özelliklere sahip olan çeşitli biyolojik olarak aktif bileşikler bulunur. Buna ek olarak, benzimidazol türevleri faktör Xa inhibitörleri, topoizomeraaz inhibitörleri, seçici nöropeptit YY1 reseptör antagonistleri, düz kas hücresi çoğalması inhibitörü, interstisyel sistit için bir tedavi aracı olarak kullanılmaktadır. Aromatik aldehit o-fenilendiamin ile metanol oda sıcaklığında ve seryum(IV) amonyum nitrat(CAN) katalizörlüğünde reaksiyona sokulduğunda 2-aril-1-arilmetil-1H-benzimidazol veya 2-aril-sübstitüe benzimidazoller elde edilir (Şekil 2.10-2.11) (Sadek, 2012).



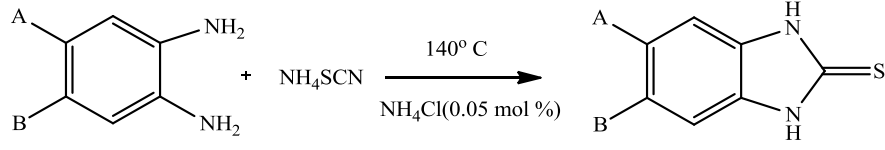
Şekil 2.10. Seryum(IV) amonyum nitrat katalizörlüğünde benzimidazol türevlerinin sentezi



Şekil 2.11. CAN katalizörlüğünde 2-aril-sübstitüe benzimidazol türevlerinin sentez şeması

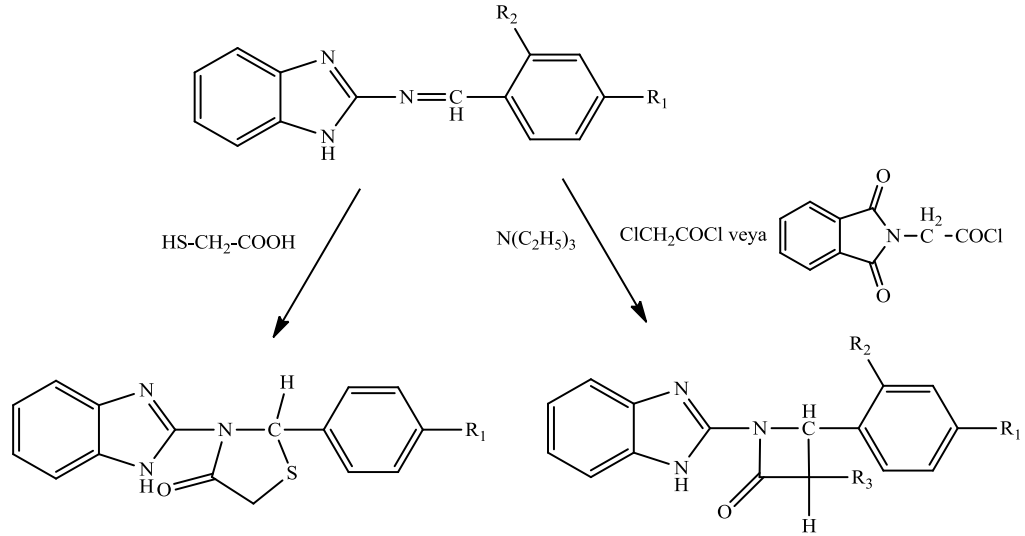
Thakuria ve Das, biyolojik olarak aktif benzimidazol türevlerinin sentezini, solvent kullanımı gerektirmeyen katı faz taşıma yöntemi üzerinden araştırdı. Bu araştırmada bir dizi benzimidazol türevleri 140° C' de iyi bir verimle tek kap solventsiz yeşil sentezi ile elde edildi. Aynı zamanda çözücü içermeyen koşullar altında biyolojik etkiye sahip 2-merkaptobenzimidazol türevleri tek kap yeşil sentezi ile elde edildi. Bu yöntem ile çeşitli

benzimidazol türevlerinin düşük reaksiyon süreleri ve yüksek verim ile elde edildiği saptanmıştır (Şekil 2.12) (Thakuria ve Das, 2008).



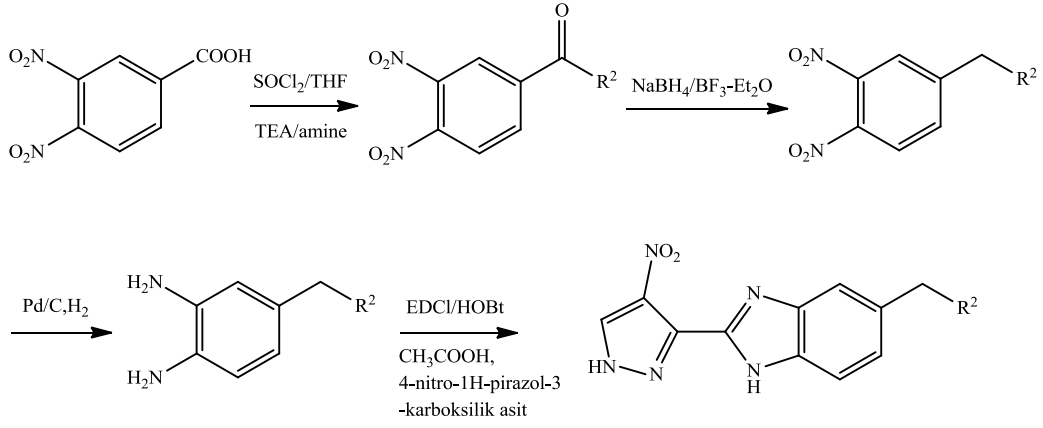
Şekil 2.12. Tek kap yöntemi ile benzimidazol türevlerinin sentezi

Abdel-Rahman vd. (1983), 2-aminobenzimidazol'un, aromatik aldehytlerle kondensasyonu ile elde edilen ariliden-2-aminobenzimidazollerini, merkaptoasetik asit, kloroasetil klorür ve ftaloilglisil klorür ile siklocondensasyona tabi tutarak sırası ile 4-tiyazolidinonlar ve azetidionları (β -laktam) sentezlemişlerdir. Her iki grupta da yapılan antimikrobiyal aktivite incelemeleri sonucunda aktivite değerleri iyi olan bileşiklerin olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.13).



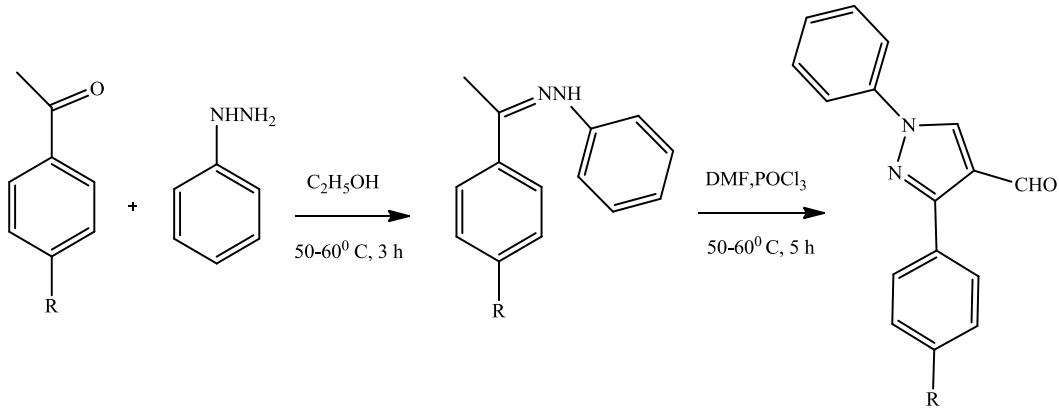
Şekil 2.13. Siklocondensasyon ile benzimidazol türevlerinin sentezi

Zheng vd. (2013), kanser hücresi hatları üzerindeki etkilerini araştırmak üzere pirimidin halkası içeren yeni pirazol benzimidazol türevlerini sentezlemişlerdir. Sentez şeması aşağıdaki gibidir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Pirimidin halkası içeren pirazol benzimidazol türevlerinin sentezi

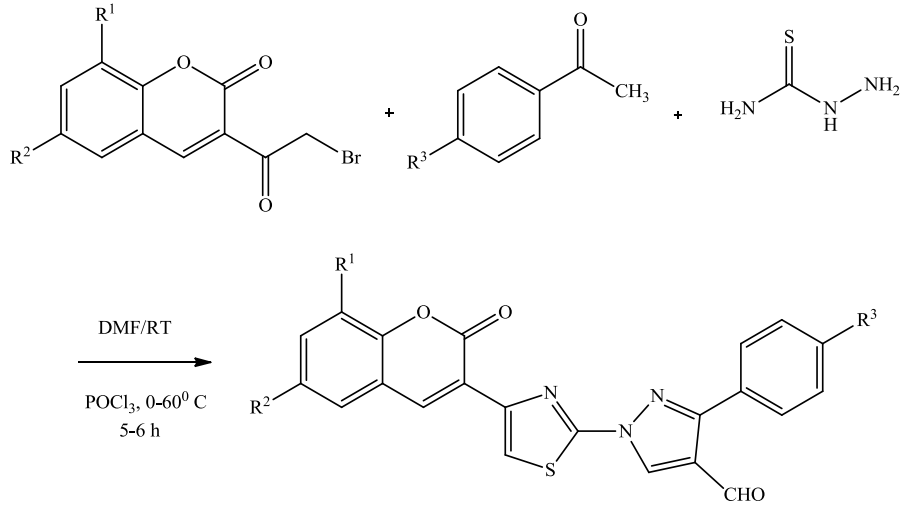
Reddy vd. (2015), insan tümör hücre hatlarına karşı potansiyel anti-proliferatif aktivitelerine bakılmak üzere bir dizi pirazol içeren benzimidazol türevleri sentezlemişlerdir. Sentez şeması aşağıdaki gibidir (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Reddy vd.'nin sentezlediği benzimidazol türevlerinin sentez şeması

2.3.2. Pirazoller

Tiyazol ve pirazol türevleri önemli beş üyeli heterosiklik bileşikler arasında yer alır. Tiyazol farmakolojik aktiviteleri çekici en yaygın motiftir. Son yıllarda bu beş üyeli bileşikler tıp ve tarım alanında araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Ayrıca tiyazol ve pirazol türevleri çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Vaarla vd., tiyazol ve pirazol türevlerini bir arada içeren yeni bir türev sentezleyerek biyolojik aktivitelerini incelemiştir (Şekil 2.16) (Vaarla vd., 2015).



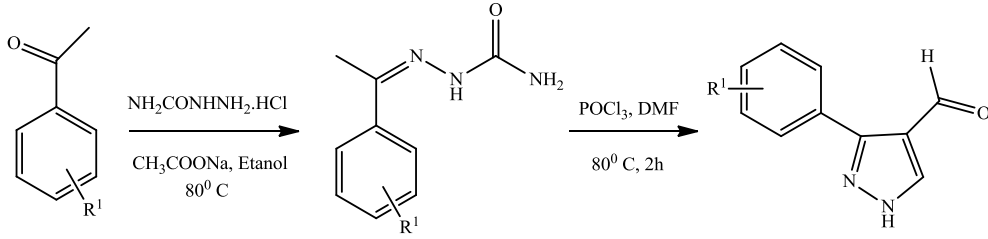
Şekil 2.16. Bir pirazol türevinin sentez şeması

Makino vd., 1981-1999 yılları arasında pirazolün sentetik ilerlemesini iki değerlendirme şeklinde rapor etmişler; Fustero vd., 2000 ve 2010 yılı ortalarına kadar ki sentetik pirazol ilerlemesini 2011 yılında rapor etmişler ve fonksiyonize tetra pirazollerin sentezini içeren mini bir incelemeyi de Dadiboyena vd., rapor etmiştir (Li ve Zhao, 2014).

Pirazol ilaç keşfi programlarında geniş bir çerçeveye sahip olan ve türevlerinin insan üzerinde farmakolojik etkiye sahip olduğu bilinen bir maddedir. Pirazoller ilaç endüstrisinde herbisitler için kullanılmaktadır. Farmakoaktif ajan içeren türevleri ise tıbbi kimya da kullanılır. Pirazol türevleri antitümör, antimikrobiyal, anti-enflamatuar, antiviral, antikonvülzan ve antidepresan gibi farklı farmakolojik özellikler gösterirler (Almeida ve Monte, 2014).

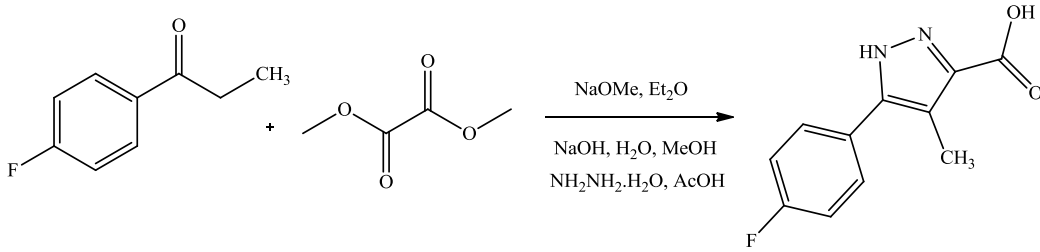
Pirazol türevlerinin antipretik (ateş düşürücü) etkisinin keşfedilmesiyle pirazol kimyasına olan ilgi artmıştır. Bu etkisinin ortaya çıkması ile bileşiğin isimlendirilmesinde antipirin adı kullanılmaya başlamıştır (Sener vd., 2002).

Nayak vd. (2015), yeni bir dizi izonikotinhidrazid tabanlı pirazol türevleri tasarlayarak sentezlenmiş ve antitüberküler ve antibakteriyal açıdan umut verici olduğunu saptamıştır. Ayrıca bazı pirazol birimi içeren INH analogları antitüberküler aktivite açısından umut verici olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmalarında 3-Aril-1H-pirazol-4-karbaldehit maddesini Vilsmeier-Haack reaksiyonuna göre asetofenon yerine semikarbazit hidroklorür kullanarak etanolün çözücülüğünde sentezlemişlerdir (Şekil 2.17).



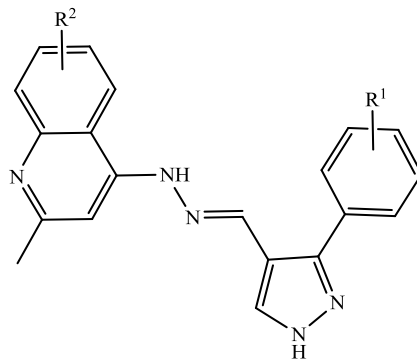
Şekil 2.17. 3-Aril-1H-pirazol-4-karbaldehit sentez şeması

Wen vd. (2016), HDAC inhibisyon aktivitesini değerlendirmek amacı ile bir dizi tiyol tabanlı histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü taşıyan 3-fenil-1H-pirazol-5-karboksamid maddesi tasarlayıp, sentezlemişlerdir (Şekil 2.18).



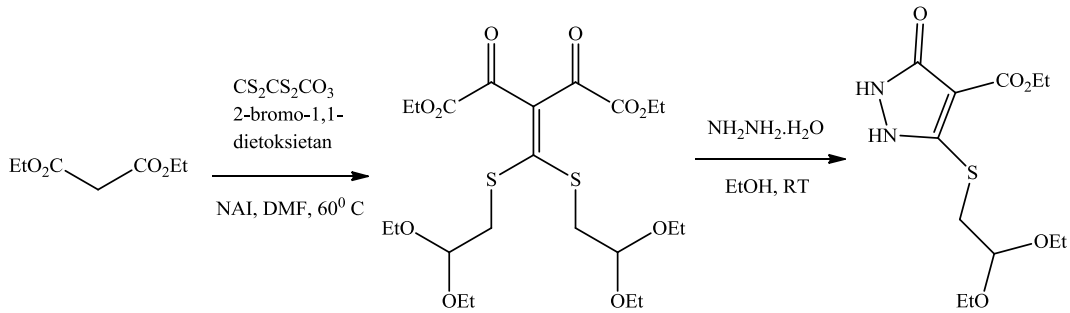
Şekil 2.18. 3-Fenil-1H-pirazol-5-karboksamid türevinin sentez şeması

Nayak vd. (2016), antitüberküloz ve antibakteriyel maddeleri, artan bakteri direncine karşı geliştirmek için, molekül hibridizasyon yaklaşımını kullanarak yeni kinolin-pirazol analogları tasarlamışlardır. Yapılan antibakteriyel çalışmalarda teste tabi tutulan bazı kinolin-pirazol bileşiklerinin bakterilere karşı önemli inhibisyon aktivitesi gösterdiğini saptamışlardır (Şekil 2.19).



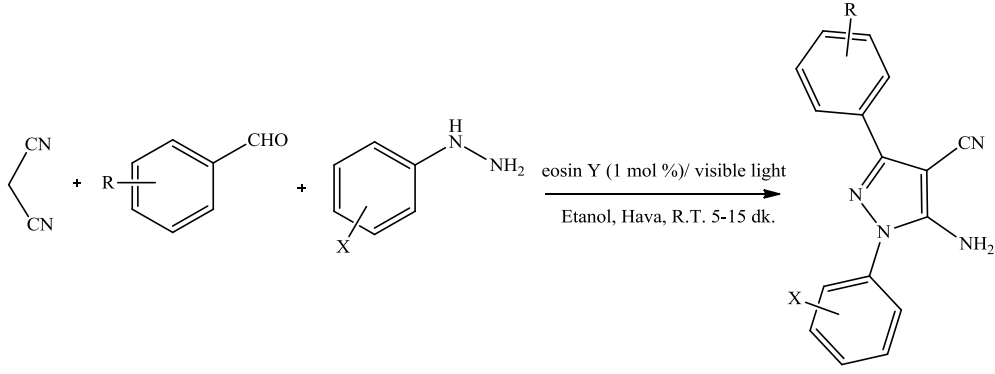
Şekil 2.19. Molekül hibridizasyon yöntemi ile sentezlenen pirazol türevleri

Pirazol türevleri önemli heterosiklik bileşikler olmaları nedeniyle yaygın olarak ilaç ve agromedikal alanlarda uygulama alanı bulmuş mükemmel biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Son yıllarda çok sayıda pirazol türevleri sentezlenmiş ve klinik çalışmalar ile biyolojik etkinlikleri ilerletilmeye çalışılmıştır. Pirazoller, gevşetici, anti-enflamatuar, antibakteriyel, analgesis, anti hiperglisemik, hipoglisemik, antineoplastik, antidepresan aktiviteler gibi önemli biyolojik özellikler sergiler ve yaygın olarak biyofarmasötik ve böcek ilacı olarak kullanılmıştır. FDA onaylı birkaç ilaç arasında bulunan Celebrex, Sildenafil, Rimonabant gibi ilaçlar içinde pirazol çekirdeği bulunduğu saptanmıştır. Li ve Zhao bir çalışmalarında yeni bir pirazol türevini aşağıdaki yöntemle sentezlemişlerdir. (Şekil 2.20) (Li ve Zhao, 2014).

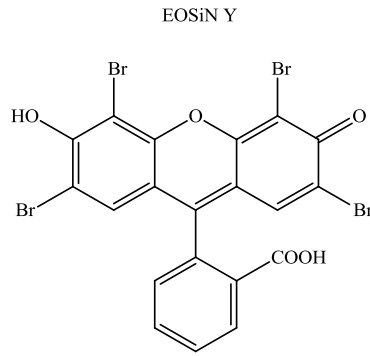


Şekil 2.20. Li ve Zhao' nun sentezlediği pirazol türevi bileşiğin sentez şeması

Yadav vd. (2015), atmosferik oksijen altında ve eosin Y varlığında görünür ışık ışınlama yoluyla pirazol sentezini gerçekleştirmişlerdir. Başarıyla heterosiklik halkanın oluşturulması için intramoleküler halkalaşma reaksiyonlarını takiben görünür ışık kaynaklı Michael ilavesini yapmışlardır. Mevcut yöntem çevre dostu olmasının yanında, minimum reaksiyon süresi, kolay katalizör kullanımı, iyi bir verim eldesi ve kolon kromatografisi kullanma zorunluluğunu ortadan kaldırma gibi avantajlara sahip bir yöntemdir (Şekil 2.21-2.22).

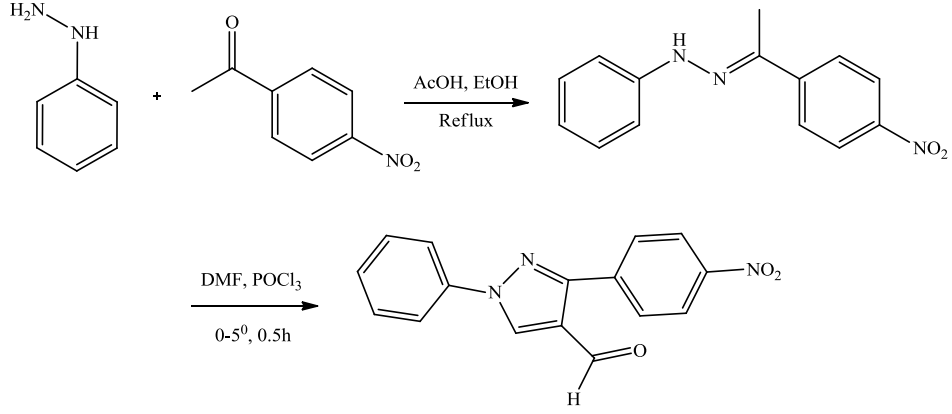


Şekil 2.21. Eosin Y varlığında görünür ışık ışınlatma yoluyla pirazol sentez şeması



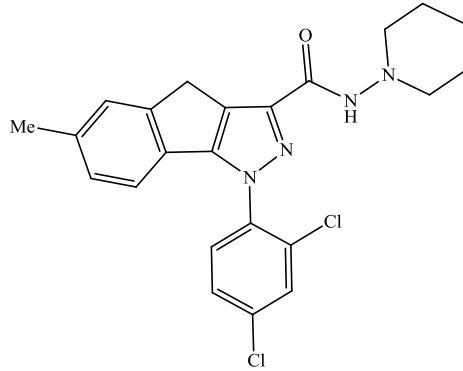
Şekil 2.22. Eosin Y molekülü

Pirazol halkası, bir kromofor sisteminde bir elektron verici olarak hareket edebilir. Ayrıca elektron zengini bir azot atomu bulundurur ve kromojenik moleküle elektron vererek konjugasyonu sağlar. Pirazol ihtiva eden moleküller iyi bir elektron verme kapasitesine ve yüksek transfer verimine sahiptir. Ayrıca pirazol türevleri mavi yayıcılar olarak bilinir ve mavi elektrolüminesans malzemelerinde organik ışık yayan diyot olarak kullanılabilir. Pirazol bazlı boyaların sentezi çeşitli etkin metilen bileşikleri kullanılarak da yapılabilir. Lanke ve Sekar pirazol halkası içeren bir bileşiğin sentezini aşağıdaki yöntemle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.23) (Lanke ve Sekar, 2016).



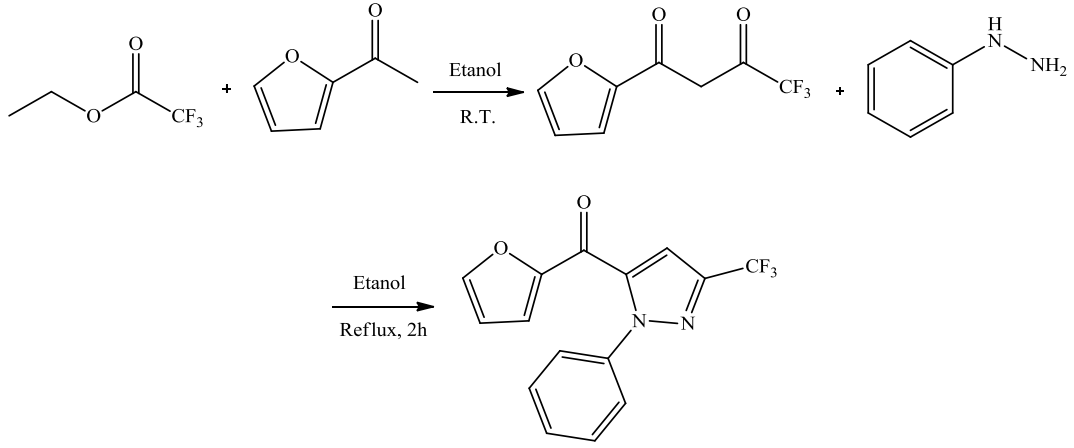
Şekil 2.23. Lanke ve Sekar'ın sentezlediği pirazol türevi bileşiğin sentez şeması

Deiana vd. (2016), kannabinoid reseptörleri ile pirazol türevlerinin yapı etki ilişkilerini araştırmışlar ve bir dizi trisiklik 1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol türevi bileşiğin güçlü CB₂ reseptör ligandı olduğunu ortaya koymuşlardır (Şekil 2.24).



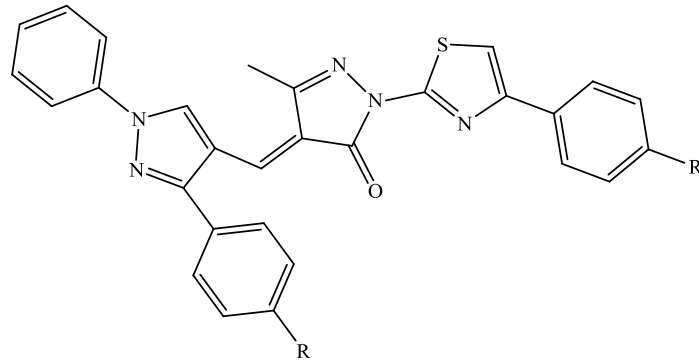
Şekil 2.24. Trisiklik 1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol bileşiği

Bir trifloro metil grubu içeren molekül üzerine bir pirazol halkası yerleştirmek için Deng vd., farklı bir yöntem izlemişlerdir. Triflorometil grubu içeren molekül ile 2-asetil furan maddesini etanol varlığında bir gece oda sıcaklığında reaksiyona sokarak bir 1,3-diketone bileşiği elde etmiş ve bu bileşiği de fenil hidrazin maddesi ile yine etanol varlığında geri soğutucu sistem de 2 saat reaksiyona sokarak pirazol ihtiva eden bir bileşik elde etmişlerdir (Şekil 2.25) (Deng vd., 2016).



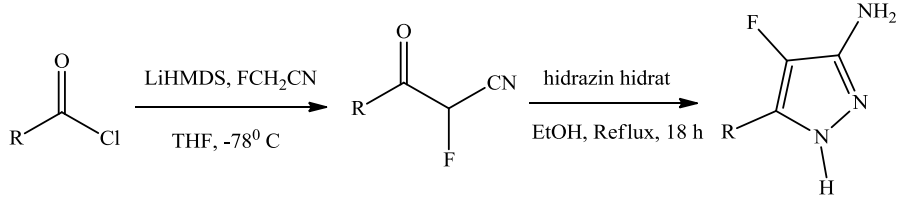
Şekil 2.25. 2-Asetilfuran üzerinden pirazol türevi bir bileşiğin sentezi

Kamble vd. tarafından tiyazol taşıyan bir dizi farmakofor pirazol sentezlenmiş ve in vitro ve in vivo metotlar kullanılarak anti-inflamatuar aktivitesi değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin anti-inflamatuar mekanizmalarını deşifre etmek amacıyla siklooksijenaz I ve II (COX-I ve COX-II) inhibisyon deneyleri yapılmıştır. Ve bazı pirazol ihtiva eden molekülün COX-II inhibitörü olduğu açıkça ortaya konmuştur (Şekil 2.26) (Kamble vd., 2016).



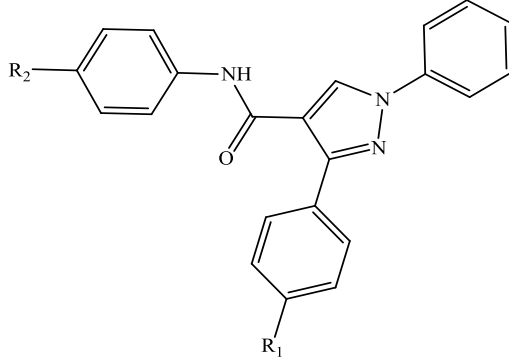
Şekil 2.26. Tiyazol ihtiva eden pirazol türevi bileşik

Antineoplastik, anti-inflamatuar, antibakteriyel, antiviral, antipsikotik ve antifungal gibi pirazol maddesini içeren ajanlar yaygın terapötik ilaçlar olarak kullanılmıştır. Ayrıca birçok pirazol, antagonist reseptörleri ve çeşitli kinaz inhibitörü gibi işlevleri ile önem taşımaktadır. Lipunova vd., açıl klorür ile floroasetonitrili, bir baz olarak lityum bis(trimetilsilil)amid varlığında THF içerisinde -78°C de reaksiyona sokarak α -floro- β -ketonitril maddesi için kantitatif verim almışlardır (Şekil 2.27) (Lipunova vd., 2015).



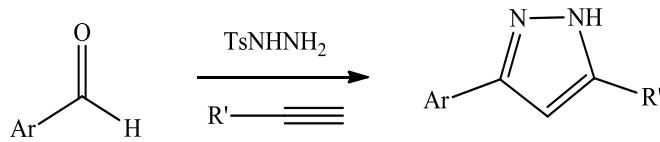
Şekil 2.27. Lityumbis(trimetilsilil)amid bazı varlığında pirazol türevi bileşiğin sentez şeması

Bir dizi N-1,3-trifenil-1H-pirazol-4-karboksamid sentezlenmiş ve antikanser ajan olarak yapısal belirleyici ve yapı-aktivite ilişkileri 2D-QSAR ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.28) (Sharma vd., 2016).



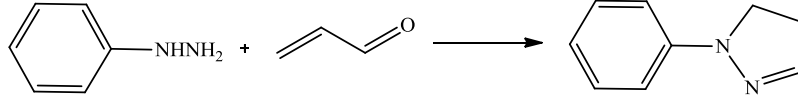
Şekil 2.28. N-1,3-Trifenil-1H-pirazol-4-karboksamid bileşiği

Nasser vd. ise pirazol sentezini aşağıdaki gibi göstermişlerdir (Şekil 2.29) (Iranpoor vd., 2016).



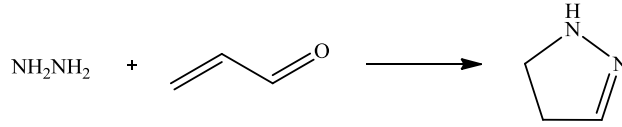
Şekil 2.29. Nasser vd.'nin sentezlediği pirazol türevlerinin sentez şeması

Fischer ve Knoevenagel (1887), fenilhidrazin ve akroleinden halka kapatılması yolu ile 1-fenil-2-pirazolin bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. 1-Fenil-2-pirazolin sentezi

1894 yılında ise ilk defa Curtius ve Wirsing akrolein ile hidrazinin reaksiyonu sonucu 2-pirazolini sentezlemişlerdir (Şekil 2.31) (Curtius ve Wirsing, 1984).



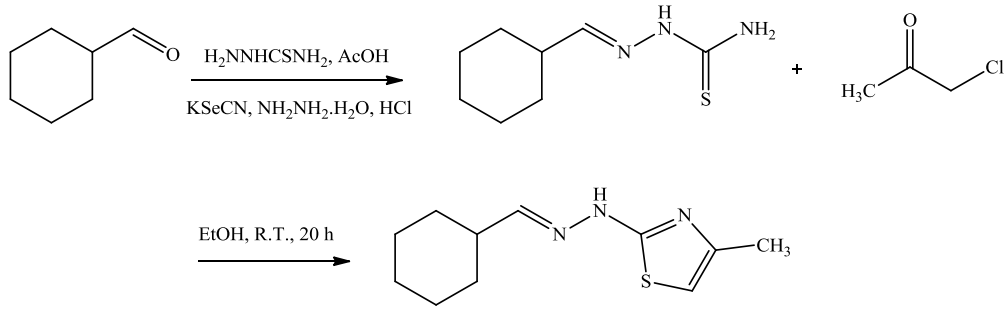
Şekil 2.31 2-Pirazolin sentezi

Aril pirazol türevleri, biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip olmaları nedeniyle yaygın olarak birçok bileşiğin çıkış maddesi olarak kullanılırlar. Bunların arasında 1,5-difenilpirazoller, HIV reverz transkriptaz inhibitörü olarak kullanılırlar. 1,3,5-trisüstitüe pirazoller ise kolesterol inhibitörleri olarak kullanılırlar. Pirazol türevleri geçmişte lokal anestezi ve yatıştırıcı ilaçlarında kullanılmaktaydı. Ancak son dönemlerde tümör ve kanser tedavisinde kullanılmalarıyla ilgili olarak yoğun çalışmalar başlamıştır (Dias vd., 1994). Ayrıca; sara nöbetlerine karşı (Anandarajagopal vd., 2010), antidepresan (Bailey vd., 1985), antienflamatuar (Sugiura vd., 1977), ateş düşürücü (Behr vd., 1967), mide salgılarını arttırıcı (Palwinder vd., 2006), eklem iltihaplarını önleyici (Padmaja vd., 2009), antibakteriyel (Farghaly vd., 2002), bitki öldürücü (Moedritzer vd., 1992), mantar öldürücü (Whitw vd., 1986), pestisit (Londershausen, 1996), boyar madde (Lubs, 1970), güneşten koruyucu madde (Garcia vd., 1991) ve analitik ayıraç (Elhaik vd., 2006) olarak çok çeşitli kullanım alanlarına sahiptir.

2.3.3. Tiyazoller

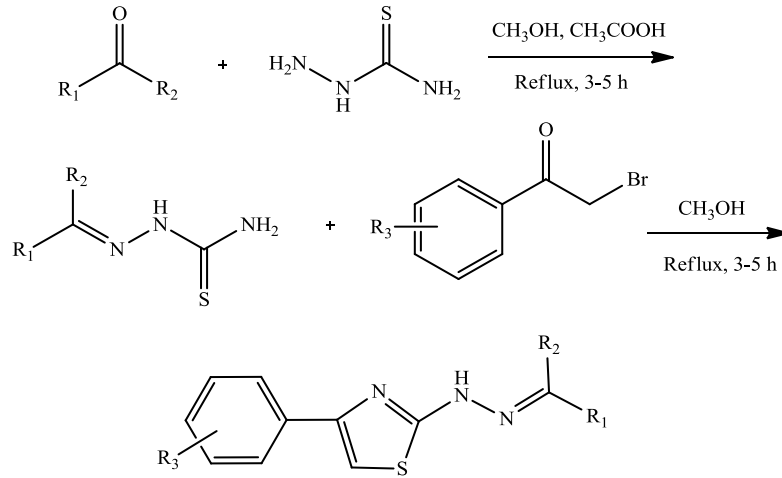
Tiyazol ilginç bir yapı bloğu özelliğine sahip çok doğal ve sentetik heterosiklik bir bileşiktir. Ayrıca kolayca metabolize edilen, biyokimyasal reaksiyonları bilinen ve kanserojen olmayan doğal bir maddedir. Antibakteriyel, antifungal ve antitümör gibi yaygın olarak bilinen çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Laczkowski ve ark., da

sentezledikleri tiyazol türevi bir maddenin antifungal ve antibakteriyel aktivitelerine bakmışlardır (Şekil 2.30) (Laczkowski vd., 2016).



Şekil 2.32. Tiyazol türevi bir bileşiğin sentez şeması

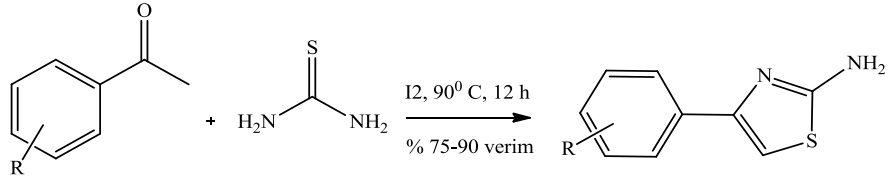
Tiyazol ilaç sentezleme ve tarım kimyasalları alanında farmakope ve ara ürün olarak öneme sahiptir. Rahim vd., tiyazol türevlerini, yeni sınıf asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibitörleri olarak rapor etmişlerdir (Şekil 2.31) (Rahim vd., 2015).



Şekil 2.33. Rahim vd.'nin sentezlediği tiyazol türevlerinin sentez şeması

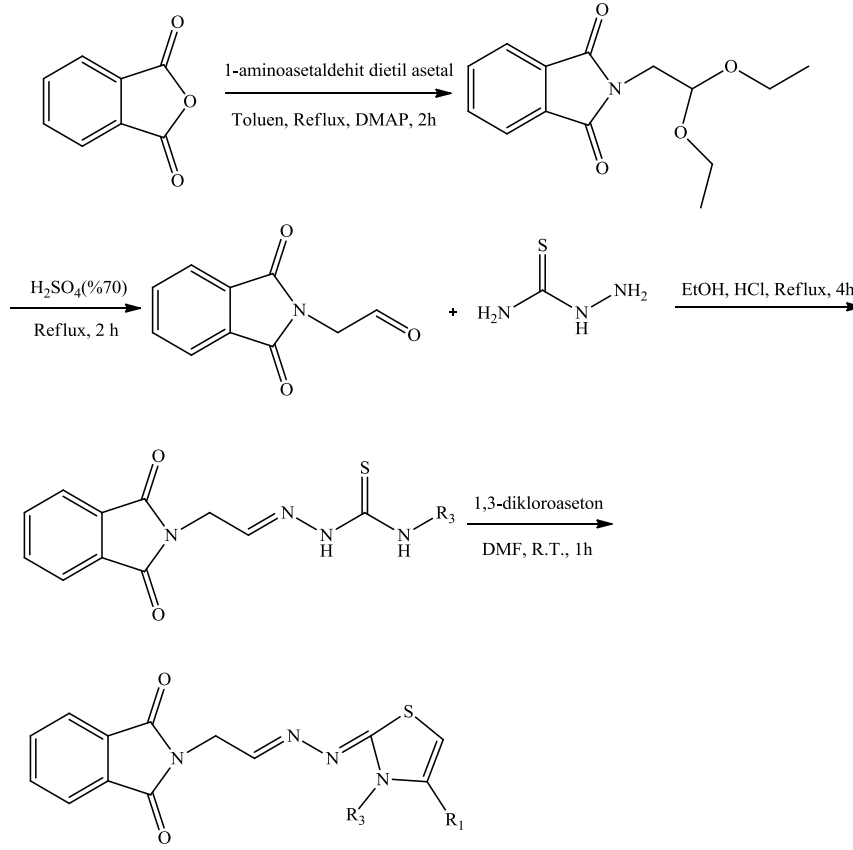
Koppireddi vd. (2014), bir dizi 3,6-difenilimidazo[2,1-b]tiyazol türevlerini sentezlemiş ve anti-kanser aktiviteleri değerlendirmiştir. Sentezlenen bazı bileşikler Hela, MDA-MB-231, A549 ve THP1 insan kanser hücrelerine karşı güçlü antiproliferatif aktivite göstermiştir. Aktif bileşikler arasındaki 3-(3-triflorometilfenil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiyazol maddesinin, Hela hücreleri üzerinde 6,5 μM gibi düşük bir molarite deki IC_{50}

değeri önemli bir sitotoksisiteye neden olmuştur. Bu bileşiğin sentezi aşağıda ki gibidir (Şekil 2.32).



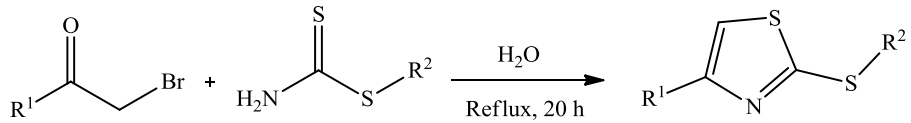
Şekil 2.34. 3,6-Difenilimidazo[2,1-b]tiyazol türevlerinin sentezi

Chagas hastalığı dünya çapında 6-7 milyon kişi de görülen, enfeksiyona neden olan protozoon trypanosoma cruzi parazitinin neden olduğu bir hastalıktır. Benznidazole, akut ve asemptomatik kronik aşamalarında tedavi için onaylanmış tek ilaçtır. Ancak semptomatik kronik aşamasında etkinliği tartışmalıdır. Gomes vd., anti-T. cruzi aktiviteleri üzerinde çalışmak için bir dizi ftalimido-tiyazol türevleri sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin bazıları, dalak hücrelerinde düşük sitotoksisite konsantrasyonlarında parazitin trypomastigote formunda güçlü inhibisyon göstermiştir. Bununla birlikte, ilk kez, T. Cruzi ve kurşun gibi özelliklere sahip Chagas hastalığına karşı potansiyel etkileri olan ftalimido-tiyazol yapı bazlı bileşiklerin oluşturduğu yeni bir dizi bileşik ortaya konmuştur (Şekil 2.33) (Gomes vd., 2016).

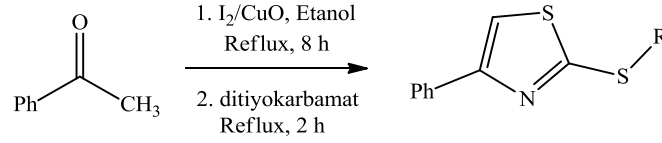


Şekil 2.35. Ftalimido-tiyazol yapı bazlı bileşiklerin sentez şeması

Halimehjani vd. (2016), yeşil ve yüksek verimli 4-sübstitüe-2-(alkilsülfanil)tiyazol sentezi için su varlığında ditiyokarbamat ve α -halokarbonil içeren bileşikleri tepkimeye sokmuştur. Ayrıca 2-(alkilsülfanil)tiyazol sentezi için asetofenon ve ditiyokarbamat reaksiyonunu ikinci prosedür olarak geliştirmişlerdir (Şekil 2.34-35).



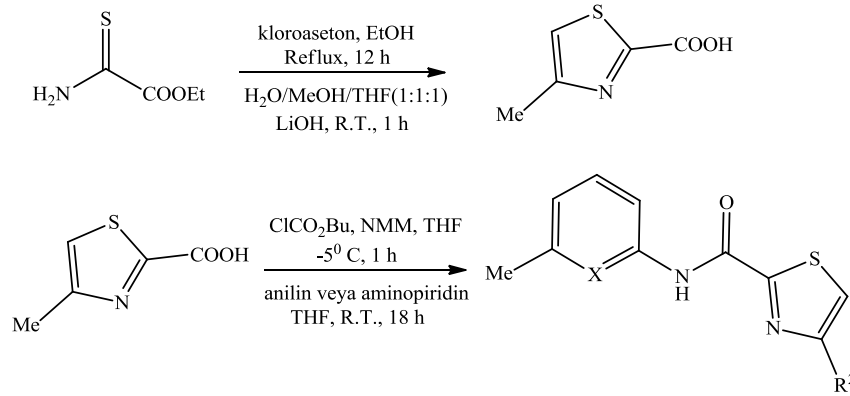
Şekil 2.36. Ditiyokarbamat ve α -halokarbonil içeren bileşiklerin tepkimeye sokulması ile tiyazol sentezi



Şekil 2.37. Asetofenon ve ditiyokarbamat içeren bileşiklerin tepkimeye sokulması ile tiyazol sentezi

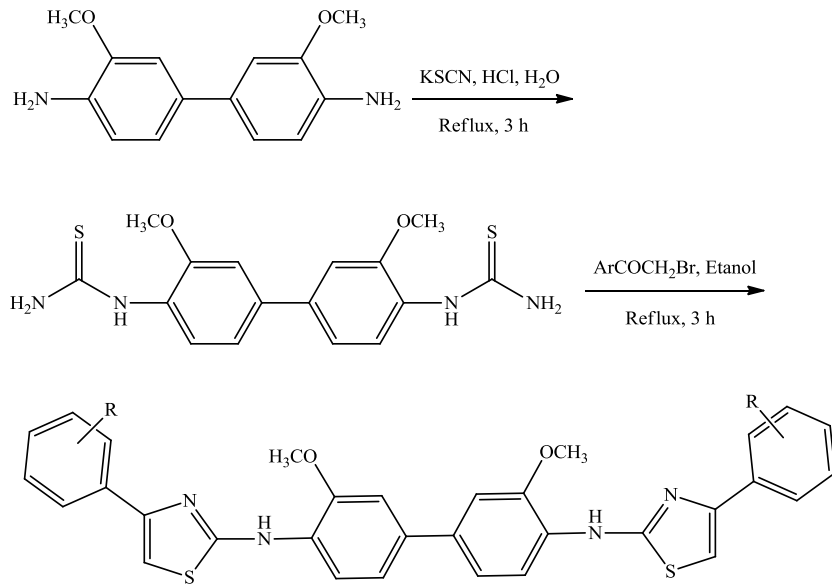
Tiyazol halkası içeren bileşikler, anti-enflamatuar, antitumoral, antifungal, antipiron, herbisit ve antimikrobik maddeler olarak yaygın bir biyolojik uygulamaya sahiptir (Halimehjani vd., 2016).

Hassan vd., tiyazol-2- karboksamid türevlerini sentezlemiş ve potansiyel mGluR5 antagonistleri için biyolojik değerlendirmesini yapmışlardır. Bu tiyazol türevlerinin bir serisinin mGluR5'e karşı daha iyi inhibe etkinliği gösterdiğini saptamışlardır (Şekil 2.36) (Vu vd., 2016).



Şekil 2.38. Tiyazol-2- karboksamid türevlerinin sentezi

Turan-Zitouni vd. (2016), bis-tiyazol türevi bir bileşik sentezleyerek bu maddenin dikkate değer antiproliferatif etkisi nedeniyle en umut verici anti-kanser ajanı olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 2.37).



Şekil 2.39. Bis-tiyazol türevlerinin sentez şeması

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

O-Fenilendiamin	(Merck)
Laktik Asit	(Merck)
Hidroklorik Asit	(Merck)
Sodyum Karbonat	(Sigma-Aldrich)
Etanol	(Merck)
Asetik Asit	(Merck)
Kloroform	(Merck)
Toluen	(Lab. Kim.)
Kromtrioksit	(Merck)
Potasyum Hidroksit	(Merck)
Benzaldehit	(Merck)
Tiyosemikarbazit	(Alfa Aesar)
Sodyum Asetat	(Merck)

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Karıştırıcı: Heidolp MRHEI- Standard Ayarlı Isıtıcı Karıştırıcı

İnkübatör: Nüve Cooled Incubator ES 120 Soğutmalı İnkübatör

UV Lambası: UVGL-58 Handheld UV Lamp 6 watt, 254/365 nm, P/N 95-0007-06

Element Analiz Cihazı: Leco CHNS Elementel Analiz Cihazı

Erime Noktası Tayini Cihazı: WRS-2A Microprocossor Erime Noktası Tayini Cihazı

Infrared Spektrometre (IR): Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre Cihazı

NMR Spektrometre (NMR): Bruker Avance III 400 MHz NaNoBay FT-NMR

Kütle Spektrometre (MS): Agilent 7890 A GC-7693 FID dedektör

3.1.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

C, H, N Tayini

Kristalize bileşiklerin C, H, N yüzdelerinin analizi bir Leco CHNS Elementel Analiz Cihazı kullanılarak alınmıştır.

Erime Noktası Tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz haline getirilmiş maddenin bir ucu açık kapiler borulara 1/5 cm kadar doldurularak WRS-2A Microprocosser Erime Noktası Tayini Cihazında yapılmıştır.

Infrared Spektrumların Alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, maddenin yaklaşık % 1 oranında KBr içinde karıştırılarak hazırlanan tabletleri kullanarak bir Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre' de alınmıştır.

NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları, yaklaşık 20 mg kadar maddenin DMSO-d₆ veya CDCl₃ içindeki çözeltisinde TMS' e karşı bir Bruker Avance III 400 MHz NaNoBay FT-NMR Spektrometre' de alınmıştır.

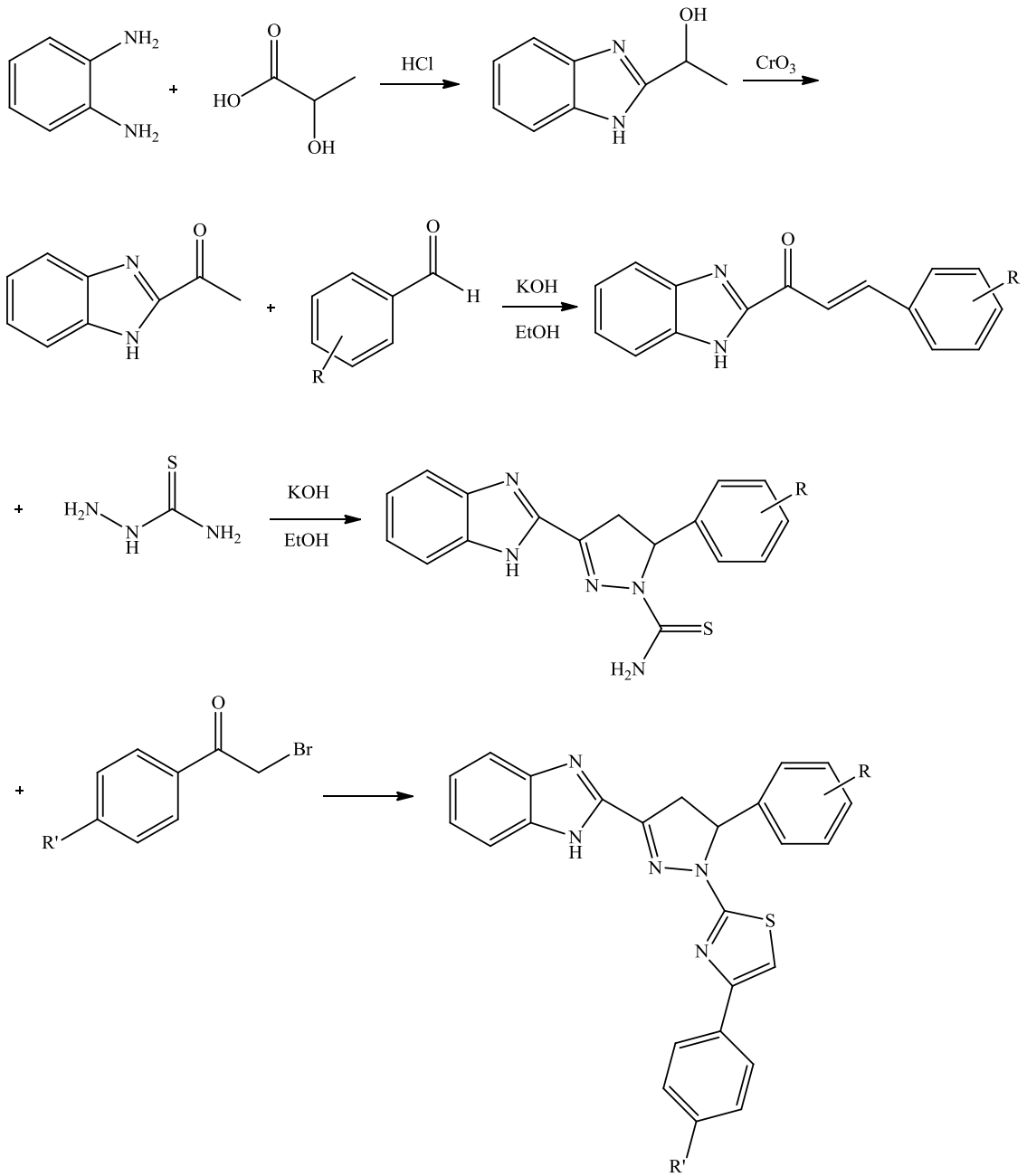
MS Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin GC-MS (Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi) spektrumları, maddenin asetonitrildeki çözeltisi kullanılarak bir Agilent 7890 A GC-7693 FID dedektör'de alınmıştır.

Tohum Çimlenmesi

Elde edilen bileşiklerin sürgün edilme süreci, % 40 nem, 25 °C' de ve karanlık ortam kullanarak Nüve Cooled incubator ES 120 Soğutmalı İnkübatör' den sağlanmıştır.

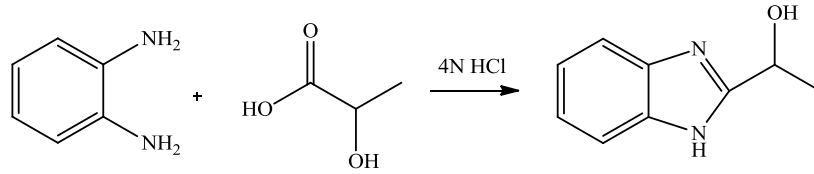
3.2. Sentezler



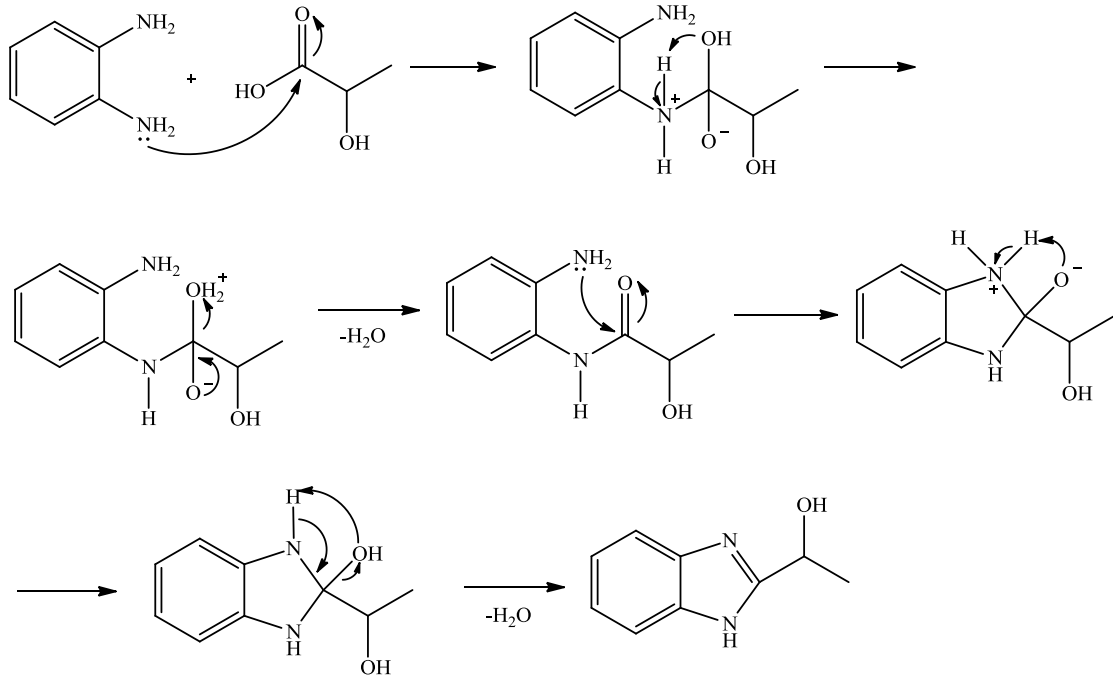
Şekil 3.1. Genel sentez şeması

3.2.1. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol Sentezi

10 Gram (9,2 mmol) o-Fenilendiamin üzerine 75 mL 4 M hidroklorik asit çözeltisi eklenerek başlangıç maddesinin çözülmesi sağlandı. Elde edilen çözeltiliye 9,5 mL laktik asit çözeltisi eklendi. Geri soğutucu sistem altında 4 gün süreyle kaynatıldı. Isıtma işlemi bittikten sonra bir miktar su ilave edildi. Sodyum karbonat ile nötralize edilerek çökmesi sağlandı ve süzülüp kurutuldu. Ham ürün etanolden kristallendirildi. Sentez şeması Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



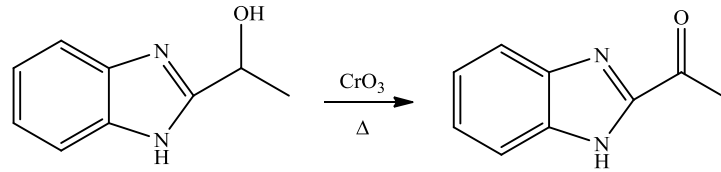
Önerilen mekanizma:



Şekil 3.2. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol Sentezi

3.2.2. 2-Asetilbenzimidazol Sentezi

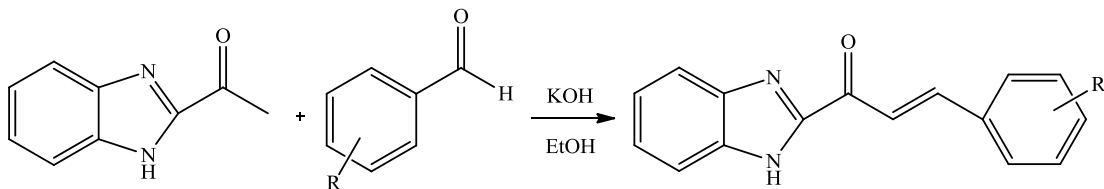
22,5 Gram (139 mmol) 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol 60 mL saf asetik asit içerisinde çözünmesi sağlandı. Sıcaklık su banyosu yardımı ile 90 ± 2 °C olarak sabitlendi. 10,4 g (104 mmol) CrO_3 , 70 mL saf su içerisinde çözülerek, damla damla reaksiyon ortamına eklendi. Damlatma işlemi 5'er dakikalık aralıkla ilave edilerek tamamlandı. Damlatma işlemi bittikten sonra reaksiyon ortamı bir saat kaynatıldı ve ardından oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Soğuyan reaksiyon karışımına su ve kloroform eklenerek ayırma hunisine alındı. Yan ürün kloroforma çekilerek buharlaştırıldı. Geriye kalan ham ürün toluenden kristallendirildi. Sentez şeması Şekil 3.3'de gösterilmiştir.



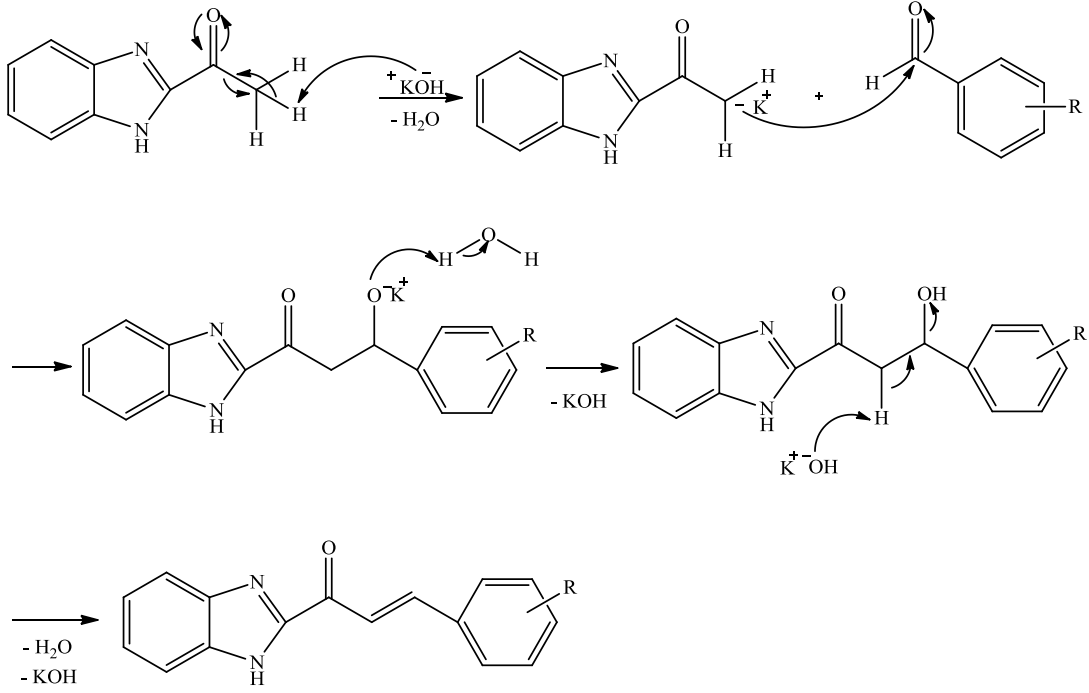
Şekil 3.3. 2-Asetilbenzimidazol sentezi

3.2.3. 1-(1H-Benzimidazol-2-il)-3-aril-2,1-propenon Türevlerinin Sentezi

0,35 Gram (6,24 mmol) KOH az miktarda etanol ile soğukta çözüldükten sonra üzerine 0,5 g 2-asetilbenzimidazol ilave edildi. Çözündükten sonra reaksiyon ortamına 0,32 mL (31 mmol) benzaldehit eklendi, geri soğutucu altında iki saat reflaks edildi. İki saatin sonunda maddenin üzerine asetik asit eklenerek nötralize edildi. Nötralizasyondan sonra karışım süzüldü. Çökelek su ile yıkanıp, kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. Sentez şeması 3.4'de gösterilmiştir.



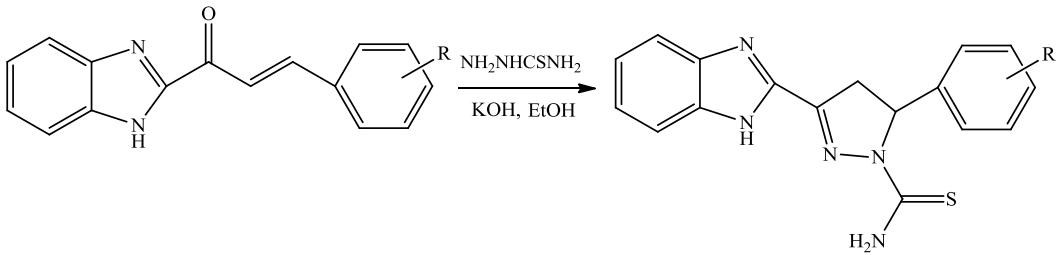
Önerilen Mekanizma



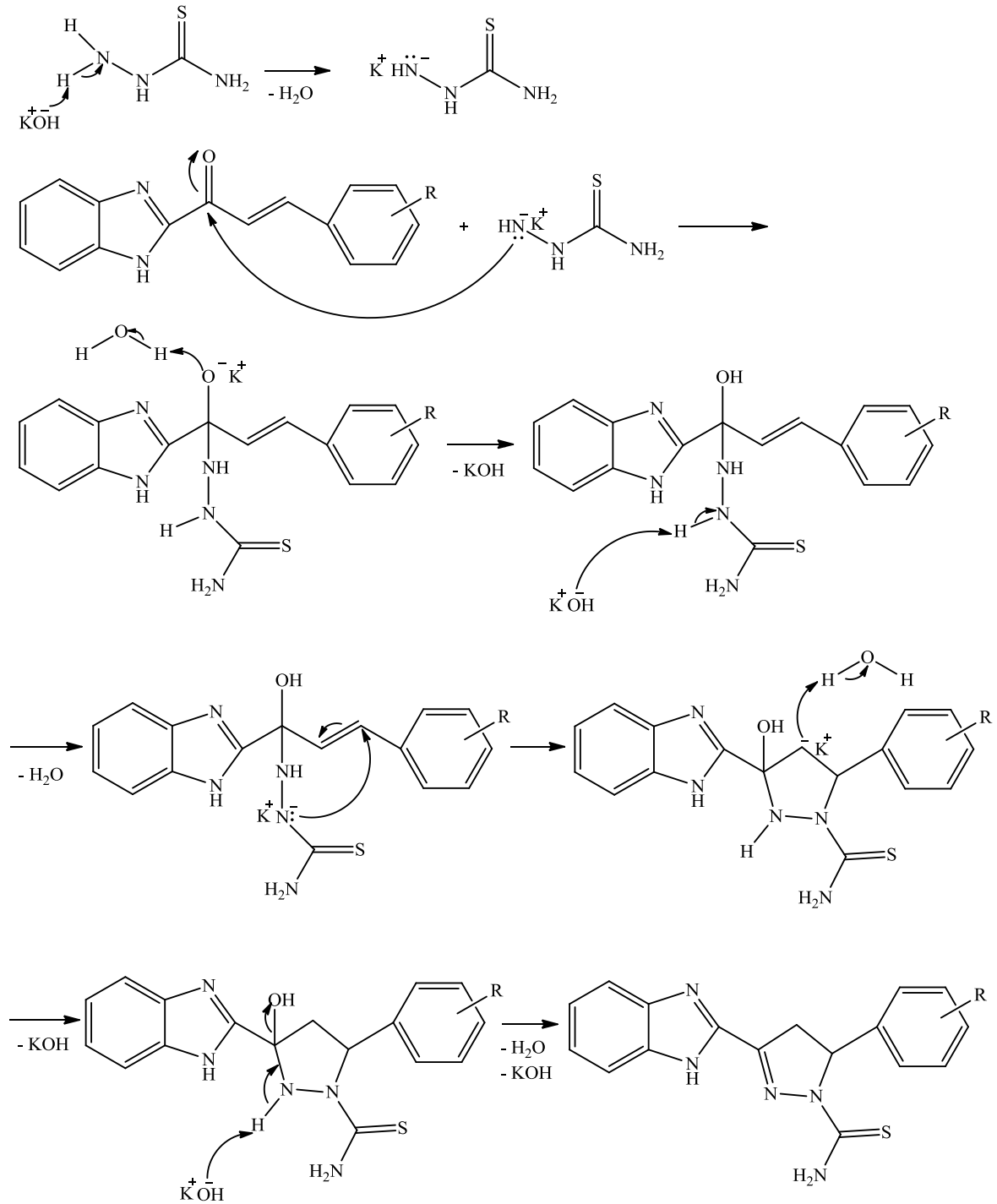
Şekil 3.4. 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-aryl-2,1-propenon türevlerinin sentezi

3.2.4. 3-(1H-Benzimidazol-2-il)-5-aryl-4,5-dihidropirazol-1-tiyosamit Türevlerinin Sentezi

1-(1H-Benzimidazol-2-il)-3-aryl-2,1-propenon türevlerinden 1,8 g (7,5 mmol) alındı, soğukta etanolde çözüldükten sonra üzerlerine 0,57 g (7,5 mmol) tiyosemikarbazit eklendi ve yaklaşık olarak 150 °C'de ısıtıldı. İşlem tamamlandıktan sonra karışımlar beherlere alındı, soğutuldu. NaHCO₃ ile nötrale edildi. Ardından su ile yıkandı, süzüldü. Maddeler kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. Sentez şeması 3.5'de gösterilmiştir.



Önerilen Mekanizma

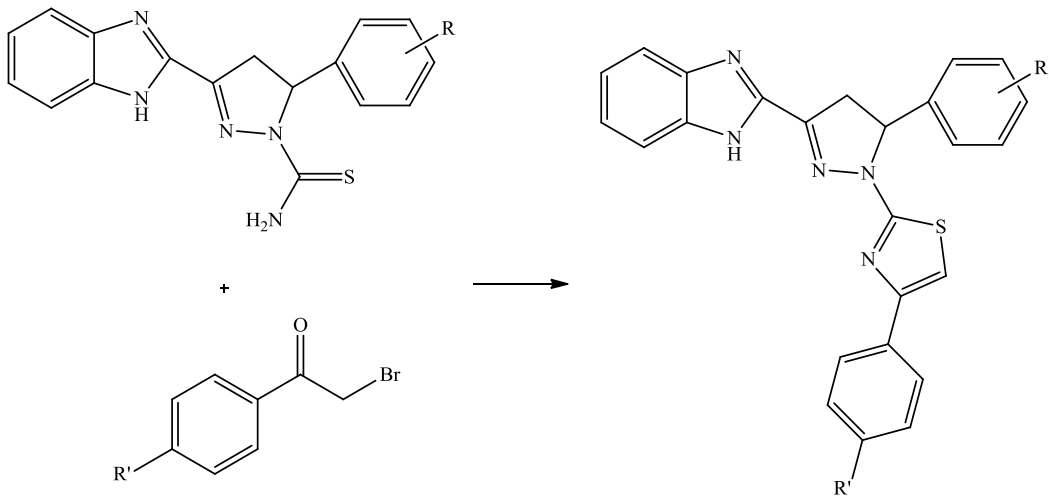


Şekil 3.5. 3-(1H-Benzimidazol-2-il)-5-aril-4,5-dihidropirazol-1-tiyoamid türevlerinin sentezi

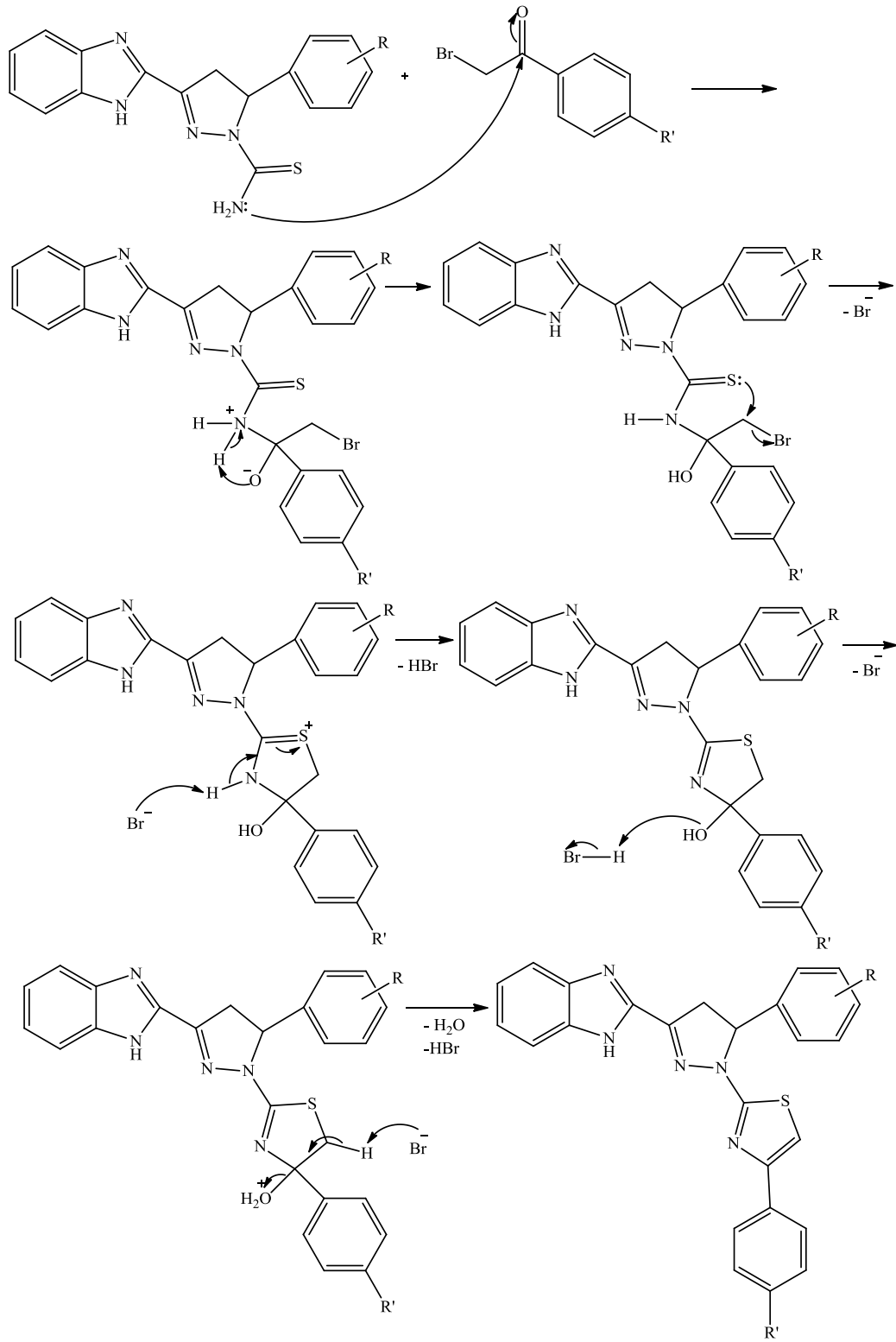
3.2.5. 1-(4-Ariltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-aril-4,5-dihidropirazol

Türevlerinin Sentezi

3-(1H-Benzimidazol-2-il)-5-aril-4,5-dihidropirazol-1-tiyoamit türevlerinden 0,50 g (2,25 mmol) alındı, oda sıcaklığında etanolde çözüldü ve üzerlerine fenasil bromür türevleri eklendi ve geri soğutucu altında ısıtıldı. İşlem tamamlandıktan sonra karışımlar beherlere alındı, soğutuldu. Sodyum asetat ile nötralize edildi. Ardından su ile yıkandı, süzülde. Maddeler kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. Sentez şeması 3.6'da gösterilmiştir.



Önerilen Mekanizma



Şekil 3.6. 1-(4-Ariltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-aril--4,5-dihidropirazol türevlerinin sentezi

Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşikler

Bileşik	R	R'	Bileşik	R	R'
37	4-H	-H	55	2-Cl	-OCH ₃
38	4-H	-CH ₃	56	2-Cl	-Cl
39	4-H	-OCH ₃	57	3-Cl	-H
40	4-H	-Cl	58	3-Cl	-CH ₃
41	4-CH ₃	-H	59	3-Cl	-OCH ₃
42	4-CH ₃	-CH ₃	60	3-Cl	-Cl
43	4-CH ₃	-OCH ₃	61	2,4-Cl ₂	-H
44	4-CH ₃	-Cl	62	2,4-Cl ₂	-CH ₃
45	4-OCH ₃	-H	63	2,4-Cl ₂	-OCH ₃
46	4-OCH ₃	-CH ₃	64	2,4-Cl ₂	-Cl
47	4-OCH ₃	-OCH ₃	65	3,4-Cl ₂	-H
48	4-OCH ₃	-Cl	66	3,4-Cl ₂	-CH ₃
49	4-Cl	-H	67	3,4-Cl ₂	-OCH ₃
50	4-Cl	-CH ₃	68	3,4-Cl ₂	-Cl
51	4-Cl	-OCH ₃	69	3,4-O-CH ₂ -O-	-H
52	4-Cl	-Cl	70	3,4-O-CH ₂ -O-	-CH ₃
53	2-Cl	-H	71	3,4-O-CH ₂ -O-	-OCH ₃
54	2-Cl	-CH ₃	72	3,4-O-CH ₂ -O-	-Cl

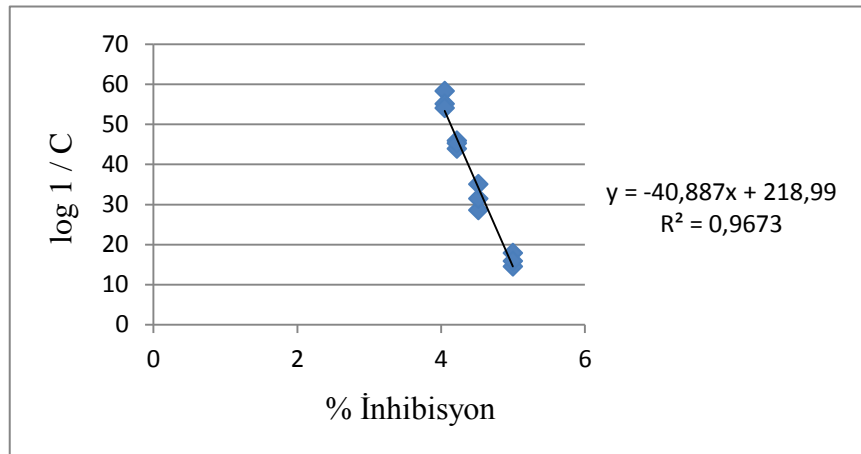
3.3. Biyolojik Aktivite Çalışması

Sentezlenen bileşiklerin (37-72), *Lepidium sativum* L. tohumları üzerindeki biyolojik etkileri incelendi. Buna göre her bir bileşik için 10^{-5} konsantrasyonlarda stok çözeltiler hazırlandı. Bu çözeltiler DMSO ortamında hazırlandı. Her bir bileşiğin stok çözeltilerinden 4 farklı seyreltme ile 1×10^{-5} M, 3×10^{-5} M, 6×10^{-5} M ve 9×10^{-5} M konsantrasyonlarında petri kapları hazırlandı. Bu seyreltme işlemi stok çözelti ve % 0,5' lik hidrosimetilselüloz çözeltisi ile yapıldı. Her bir seyreltme ise 3 kopya halinde hazırlandı. Dolayısıyla bir bileşik için 4 farklı seyreltmenin 3 kopyası için toplamda 12 petri hazırlandı. Her bir petri içerisinde son hacim 10 mL çözelti olacak şekilde hazırlandı. Ayrıca her bir bileşik için sadece 10 mL, % 0,5' lik hidrosimetilselüloz çözeltisi içeren bir

şahit petrisi hazırlandı. Bu arada temiz bir petri içerisinde, saf su da 1 gün süreyle 25 °C ve % 40 bağıl nem olarak ayarlanmış soğutmalı inkübatör cihazında *Lepidium sativum L.* tohumları bekletildi. Bir günün sonunda sürgün veren tohumlar alındı ve daha önceden hazırlanan her bir petriye 25 adet olmak üzere ekildi. Bu petriler, 25 °C ve % 40 bağıl nem olarak ayarlanmış soğutmalı inkübatör cihazında, 3 gün süreyle karanlıkta bekletildi. Bu süre sonunda her bir petri içerisindeki tohumların kök uzunlukları cetvel vasıtasıyla cm cinsinden ölçüldü. Şahit petri ve diğer her bir petri için, ölçülen değerlerin aritmetik ortalaması alındı ve aşağıdaki formül ile % inhibisyon değerleri hesaplandı.

$$\% \text{ Inhibisyon} = \frac{\text{şahit petrideki kök uzaması ortalaması} - \text{test petrideki kök uzaması ortalaması}}{\text{şahit petrideki kök uzaması ortalaması}} \times 100 \quad (3.1)$$

Her bir petrideki bu % inhibisyon değerleri Y değeri olarak alındı ve her bir seyreltmedeki 3 kopya için Y_1 ; Y_2 ; Y_3 olarak kaydedildi. Her bir seyreltmenin konsantrasyonu kullanılarak, $\log(1/C)$ hesaplandı ve X değeri olarak kaydedildi. Dolayısıyla her seyreltme için bir X değeri ve buna bağlı olarak 3 kopya için Y_1 ; Y_2 ; Y_3 bulundu. Her bir bileşik için bulunan bu değerler, Microsoft Office Excel Programına yazılarak doğrusal bir grafik çizildi. Çizilen bu grafik ile her bir bileşik için bir $Y = mX + n$ formülü elde edildi.



Şekil 3.7. 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1,3-dioksolo[4,5-a]fenil)-4,5-dihidropirazol bileşiğinin doğru denklemi

Her bir bileşik için bu formülde, $Y=50$ alınarak X değeri hesaplandı. Böylece % 50 inhibisyon olması için gereken $\log(1/C)$ değeri bulundu. Bu değer TD_{50} , yani büyümeyi % 50 oranında durduran toksik doz olarak bilinir. Her bir bileşiğin TD_{50} değeri bu şekilde bulunarak kaydedildi.

Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri İncelemesi

QSAR çalışması olarak bilinen çalışmanın ayrıntıları aşağıdaki gibidir.

Molekülün fizikokimyasal parametreleri ile biyolojik etkinin birbiriyle olan ilişkileri incelenmiştir. Bunun için deneysel TD_{50} değerleri kullanılmıştır. Fizikokimyasal parametre olarak hidrofobik parametreler (partisyon katsayısı $\log P$ ve Hansch aromatik sabitesi π), elektronik parametreler (Hammet sabiti σ ve Swain-Lupton sabiti F) ve sterik parametreler (Taft sabiti E_s ve molar refraktivite MR) kullanılmıştır. $\log P$ değeri internet sitesi üzerinden otomatik olarak hesaplanmıştır. π , σ , E_s , F ve MR parametreleri ise Hansch'ın kitabındaki değerler dikkate alınarak hesaplanmıştır (Hansch vd., 1995). Excel yardımı ile biyolojik etki ve fizikokimyasal parametrelere regresyon uygulanmıştır. Ardından Eşitlik 3.2' deki gibi farklı parametreler için eşitlikler yazılmıştır. Çoklu regresyon sonuçlarına göre istatistiki açıdan en uygun denklem Eşitlik 3.3' deki olarak seçilmiştir.

Biyolojik aktivite= Parametre katsayısı (\pm parametre standart hatası) parametre + parametre katsayısı (\pm parametre standart hatası) parametre + kesişim katsayısı (\pm kesişim standart hatası) (3.2)

Biyolojik aktivite= $0,070 (\pm 0,077) \pi - 0,117 (\pm 0,069) \sigma - 0,044 (\pm 0,062) MR + 4,192 (\pm 0,050)$

$r = 0,308$ $s = 0,095$ (3.3)

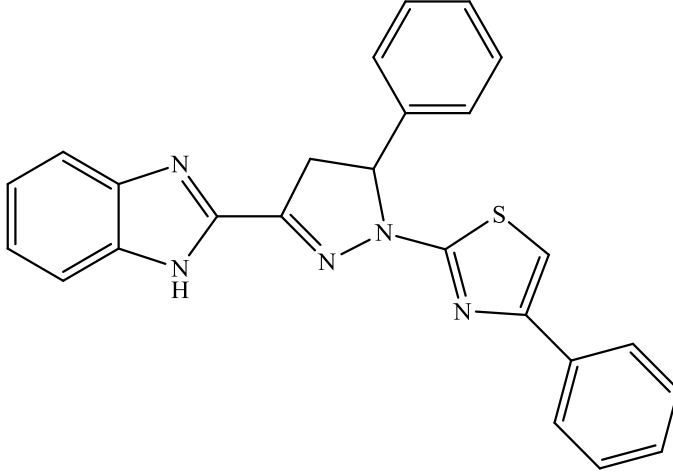
Seçilen denklem ile fitotoksik etki her bir hedef bileşik için hesaplanmıştır. Elde edilen deneysel TD_{50} değerleri ile kullanılacak fizikokimyasal parametrelerle, Hansch denkleminde elde edilen teorik sonuçlar yorumlanarak bir yapı-etki ilişkisi belirlenmiştir.

Deneysel ve teorik TD_{50} değerleri ile kıyaslanarak moleküler yapının biyolojik etkiyle olan ilişkisi ortaya konularak yorumlanmıştır. Böylece en etkili bileşiğin süstitüent açısından değerlendirilmesi yapılarak sonraki sentezlerde uygun moleküler yapı üzerinde daha fazla mantık yürütülebilinmektedir.

4.ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Sonuçları

1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fenil-4,5-dihidropirazol (37)



Verim : % 79

Erime noktası : >300 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₉N₅S

Hesaplanan (%) : C: 71,24 H: 4,54 N: 16,61

Bulunan (%) : C: 71,28 H: 4,51 N: 16,69

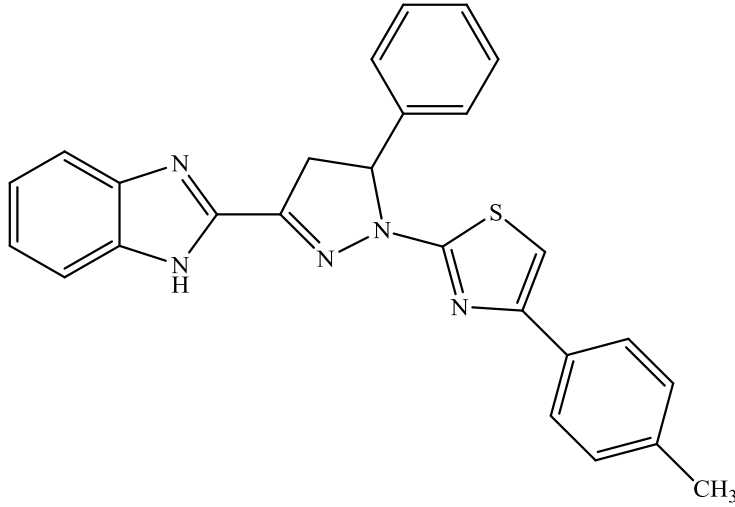
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3105-3020 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2990-2863 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1623-1442 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,55 (1H, dt, J:6 Hz, 18 Hz, pirazol CH₂), 4,25 (1H, dd, J:12 Hz, 20Hz, pirazol CH₂), 5,93 (1H, dq, J:8 Hz, 24 Hz, pirazol C-H), 7,53 (1H, t, J:8 Hz, tiyazol H), 7,28-7,81 (15H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,42 (tiyazol), 151,17 (pirazol), 143,55 (benzimidazol), 141,38 (tiyazol), 140,96 (aril), 134,62 (benzimidazol), 133,57 (benzimidazol), 129,17 (aril), 128,80 (aril), 128,47 (aril), 128,26 (aril), 128,18 (aril), 127,51 (aril), 127,32 (aril), 126,05 (benzimidazol), 125,75 (benzimidazol), 115,41 (benzimidazol), 115,14 (benzimidazol), 106,47 (tiyazol), 65,79 (pirazol), 42,84 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 422 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fenil-4,5-dihidropirazol (38)



Verim : % 81

Erime noktası : 269,8 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₁N₅S

Hesaplanan (%) : C: 71,70 H: 4,86 N: 16,08

Bulunan (%) : C: 71,71 H: 4,89 N: 16,01

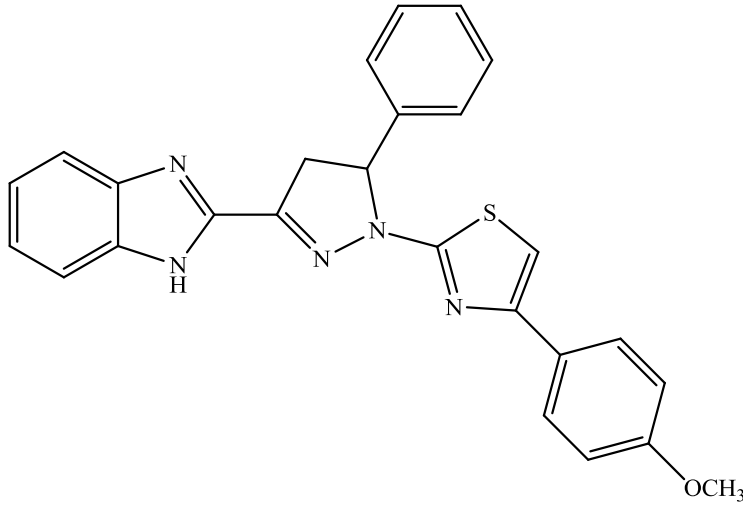
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3150-3010 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2989-2887 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1466 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,08 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 3,50 (1H, dt, J:4 Hz, 16 Hz, pirazol CH₂), 4,23 (1H, dd, J:12 Hz, 20Hz, pirazol CH₂), 5,89 (1H, dq, J:8 Hz, 24 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J:8 Hz, tiyazol H), 7,28-7,81 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,94 (tiyazol), 150,73 (pirazol), 143,33 (benzimidazol), 140,97 (tiyazol), 140,56 (aril), 135,28 (benzimidazol), 131,52 (benzimidazol), 129,11 (aril), 128,65 (aril), 127,97 (aril), 127,91 (aril), 127,58 (aril), 126,98 (aril), 126,81 (aril), 125,50 (benzimidazol), 124,87 (benzimidazol), 115,05 (benzimidazol), 114,78 (benzimidazol), 104,87 (tiyazol), 65,15 (pirazol), 42,40 (pirazol), 20,77 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 436 (M⁺, % 100)

**1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fenil-4,5-dihidropirazol
(39)**



Verim : % 77

Erime noktası : 264,1 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₁N₅OS

Hesaplanan (%) : C: 69,16 H: 4,69 N: 15,51

Bulunan (%) : C:69,18 H: 4,51 N: 15,53

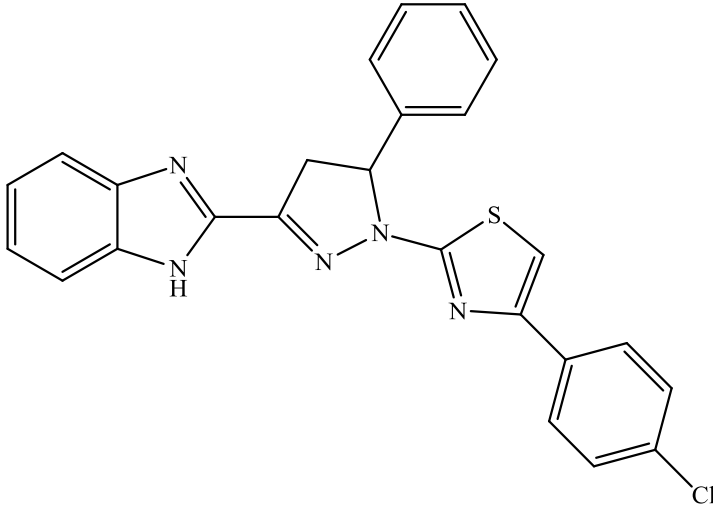
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3080-3020 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2997-2852 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1623-1456 (C=C, C=N gerilim bandı), 1241-1052 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2,30 (3H, s, CH₃), 3,49 (1H, dt, J:4 Hz, 16 Hz, pirazol CH₂), 4,22 (1H, dd, J:12 Hz, 16 Hz, pirazol CH₂), 5,86 (1H, dq, J:8 Hz, 22 Hz, pirazol C-H), 7,49 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,16-7,77 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,96 (tiyazol), 150,73 (pirazol), 143,37 (benzimidazol), 140,99 (tiyazol), 140,57 (aril), 135,43 (benzimidazol), 131,53 (benzimidazol), 128,83 (aril), 128,59 (aril), 127,97 (aril), 127,90 (aril), 127,58 (aril), 126,97 (aril), 126,80 (aril), 125,50 (benzimidazol), 124,80 (benzimidazol), 115,08 (benzimidazol), 114,81 (benzimidazol), 104,84 (tiyazol), 65,13 (pirazol), 42,77 (pirazol), 20,82 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 452 (M⁺, % 100)

**1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fenil-4,5-dihidropirazol
(40)**



Verim : % 71

Erime noktası : 297,8 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₈ClN₅S

Hesaplanan (%) : C: 65,85 H: 3,98 N: 15,36

Bulunan (%) : C: 65,89 H: 3,95 N: 15,37

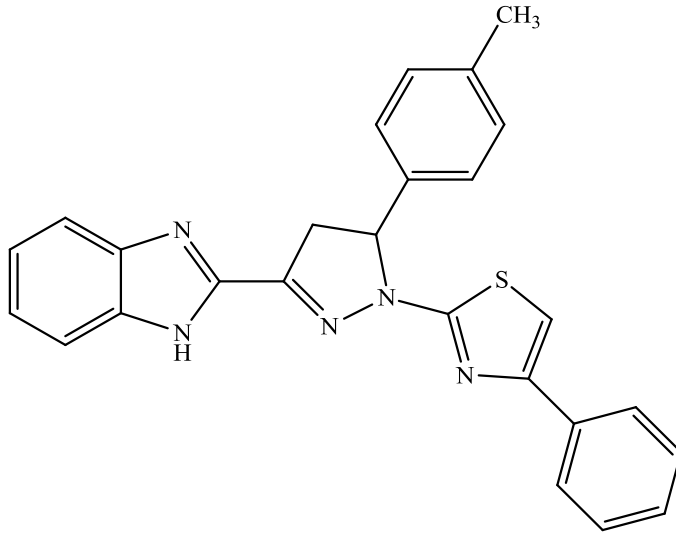
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3252-3135 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2972-2816 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1623-1471 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,51 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,23 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,88 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,50 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,29-7,77 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,18 (tiyazol), 149,39 (pirazol), 143,24 (benzimidazol), 140,85 (tiyazol), 140,43 (aril), 133,00 (benzimidazol), 132,21 (benzimidazol), 128,67 (aril), 128,02 (aril), 127,95 (aril), 127,22 (aril), 126,96 (aril), 126,81 (aril), 124,90 (aril), 124,57 (benzimidazol), 124,40 (benzimidazol), 115,05 (benzimidazol), 114,79 (benzimidazol), 106,59 (tiyazol), 65,12 (pirazol), 42,79 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 456 (M⁺, % 100)

1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidropirazol (41)



Verim : % 69

Erime noktası : 299,1 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₁N₅S

Hesaplanan (%) : C: 71,70 H: 4,86 N: 16,08

Bulunan (%) : C: 71,71 H: 4,87 N: 16,03

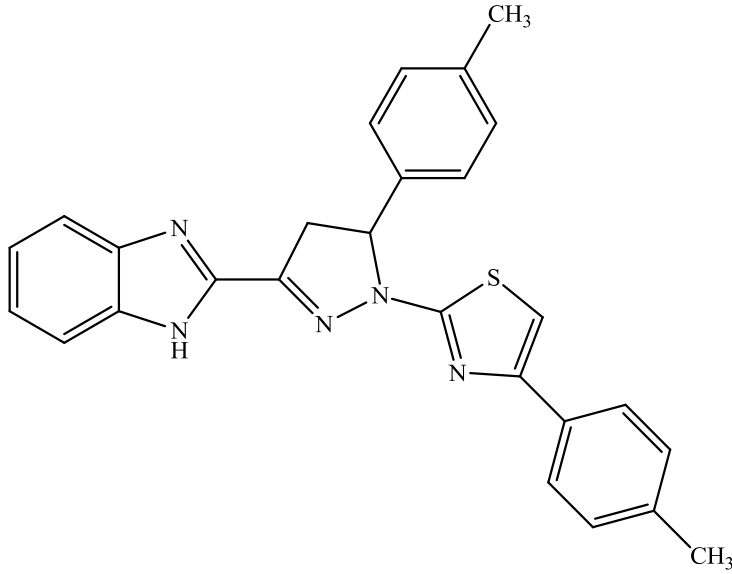
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3155-3024 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2989-2889 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1623-1443 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,17 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 3,49 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,20 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,87 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,49 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,27-7,79 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,89 (tiyazol), 150,67 (pirazol), 147,78 (benzimidazol), 143,15 (tiyazol), 141,24 (aril), 137,27 (benzimidazol), 133,11 (benzimidazol), 128,39 (aril), 128,32 (aril), 127,77 (aril), 127,71 (aril), 127,00 (aril), 126,81 (aril), 125,57 (aril), 125,18 (benzimidazol), 124,84 (benzimidazol), 114,93 (benzimidazol), 114,66 (benzimidazol), 105,89 (tiyazol), 64,42 (pirazol), 42,57 (pirazol), 20,68 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 436 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidropirazol (42)



Verim : % 73

Erime noktası : 280,2 °C

Elementel Analiz : C₂₇H₂₃N₅S

Hesaplanan (%) : C: 72,13 H: 5,16 N: 15,58

Bulunan (%) : C: 72,10 H: 5,13 N: 15,53

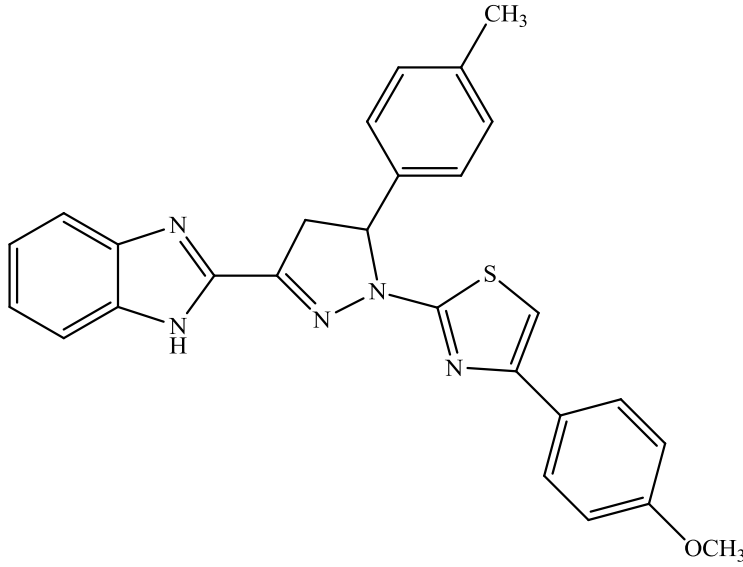
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3228-3100 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2965-2873 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1625-1485 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,06 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 1,09 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 3,46 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,18 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,79 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,41 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,16-7,73 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,10 (tiyazol), 150,71 (pirazol), 144,92 (benzimidazol), 143,77 (tiyazol), 142,85 (aril), 136,51 (benzimidazol), 131,61 (benzimidazol), 129,16 (aril), 129,10 (aril), 128,81 (aril), 127,60 (aril), 126,88 (aril), 126,71 (aril), 125,75 (aril), 125,51 (benzimidazol), 124,25 (benzimidazol), 115,26 (benzimidazol), 115,01 (benzimidazol), 104,52 (tiyazol), 65,79 (pirazol), 42,84 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 450 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidropirazol (43)



Verim : % 70

Erime noktası : >300 °C

Elementel Analiz : C₂₇H₂₃N₅OS

Hesaplanan (%) : C: 69,66 H: 4,98 N: 15,04

Bulunan (%) : C: 69,65 H: 4,91 N: 15,10

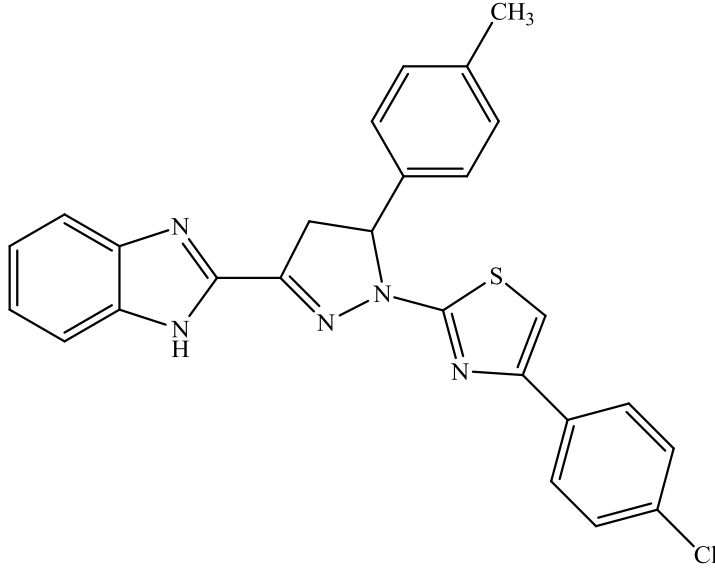
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3381-3151 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2994-2853 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1415 (C=C, C=N gerilim bandı), 1246-1039 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,07 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 2,27 (3H, s, CH₃), 3,46 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,19 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,82 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,45 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,18-7,75 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,94 (tiyazol), 150,53 (pirazol), 144,19 (benzimidazol), 143,50 (tiyazol), 141,97 (aril), 136,60 (benzimidazol), 135,64 (benzimidazol), 129,19 (aril), 129,11 (aril), 127,09 (aril), 126,92 (aril), 126,74 (aril), 125,71 (aril), 124,68 (aril), 124,35 (benzimidazol), 125,75 (benzimidazol), 115,10 (benzimidazol), 114,83 (benzimidazol), 103,50 (tiyazol), 64,81 (pirazol), 42,84 (pirazol), 20,68 (CH₃), 18,52 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 466 (M⁺, %100)

1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidropirazol (44)



Verim : % 66

Erime noktası : 253,2 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₀ClN₅S

Hesaplanan (%) : C:66,44 H: 4,29 N: 14,90

Bulunan (%) : C: 66,48 H: 4,25 N: 14,95

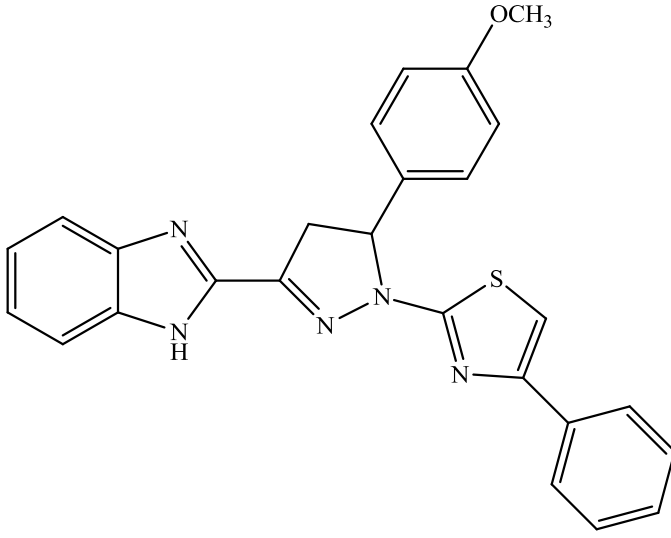
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3143-3057 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2992-2837 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1473 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,11 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 3,48 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,20 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,89 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,52 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,33-7,78 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,08 (tiyazol), 149,40 (pirazol), 143,18 (benzimidazol), 137,81 (tiyazol), 137,29 (aril), 133,01 (benzimidazol), 132,24 (benzimidazol), 129,16 (aril), 128,62 (aril), 127,25 (aril), 127,00 (aril), 125,11 (aril), 125,01 (aril), 124,92 (aril), 124,65 (benzimidazol), 124,05 (benzimidazol), 115,01 (benzimidazol), 114,71 (benzimidazol), 106,63 (tiyazol), 64,91 (pirazol), 42,23 (pirazol), 20,68 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 470 (M⁺, % 100)

**1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidropirazol
(45)**



Verim : % 69

Erime noktası : >300 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₁N₅OS

Hesaplanan (%) : C: 69,16 H: 4,69 N: 15,51

Bulunan (%) : C: 69,15 H: 4,66 N: 15,56

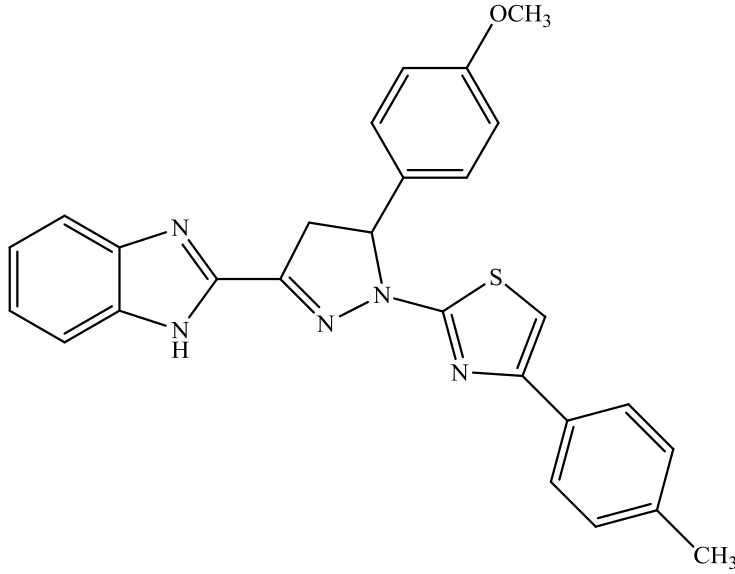
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3111-3052 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2996-2835 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1609-1442 (C=C, C=N gerilim bandı), 1249-1025 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2,35 (3H, s, CH₃), 3,49 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,18 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,85 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,53 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,27-7,99 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,13 (tiyazol), 150,65 (pirazol), 143,60 (benzimidazol), 142,37 (tiyazol), 134,23 (aril), 133,18 (benzimidazol), 132,92 (benzimidazol), 128,58 (aril), 128,49 (aril), 128,40 (aril), 127,72 (aril), 125,58 (aril), 124,59 (aril), 124,32 (aril), 124,05 (benzimidazol), 124,00 (benzimidazol), 114,89 (benzimidazol), 113,94 (benzimidazol), 105,60 (tiyazol), 64,57 (pirazol), 42,31 (pirazol) 20,66 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 452 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidropirazol (46)



Verim : % 66

Erime noktası : 231,7 °C

Elementel Analiz : C₂₇H₂₃N₅OS

Hesaplanan (%) : C: 69,66 H: 4,98 N: 15,04

Bulunan (%) : C: 69,63 H: 4,93 N: 15,09

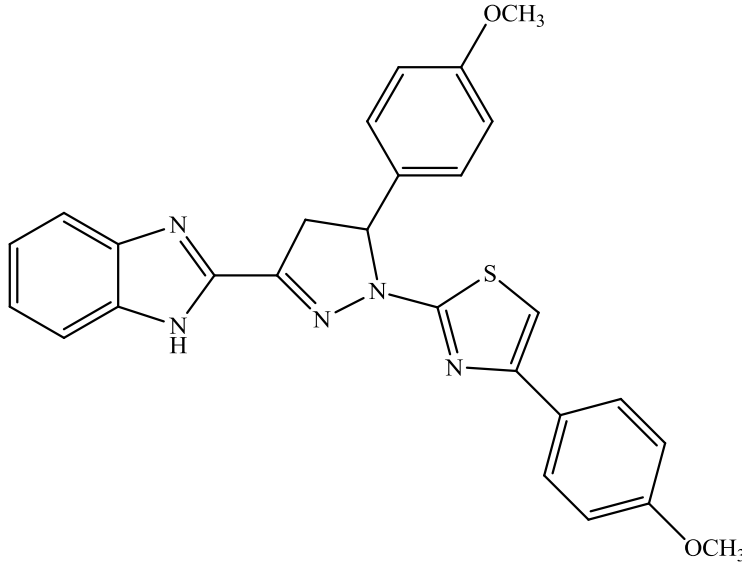
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3114-3008 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2908-2831 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1446 (C=C, C=N gerilim bandı), 1236-1050 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,08 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 2,32 (3H, s, CH₃), 3,49 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,19 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,84 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,18-7,80 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,79 (tiyazol), 150,76 (pirazol), 147,77 (benzimidazol), 143,28 (tiyazol), 141,03 (aril), 137,88 (benzimidazol), 137,07 (benzimidazol), 131,53 (aril), 130,38 (aril), 128,47 (aril), 128,26 (aril), 128,18 (aril), 127,51 (aril), 127,32 (aril), 126,05 (benzimidazol), 125,75 (benzimidazol), 115,41 (benzimidazol), 115,14 (benzimidazol), 106,47 (tiyazol), 65,79 (pirazol), 42,84 (pirazol), 20,82 (CH₃), 18,51 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 466 (M⁺, %100)

1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidropirazol (47)



Verim : % 74

Erime noktası : > 300 °C

Elementel Analiz : C₂₇H₂₃N₅O₂S

Hesaplanan (%) : C: 67,34 H: 4,81 N: 14,54

Bulunan (%) : C: 67,35 H: 4,90 N: 14,55

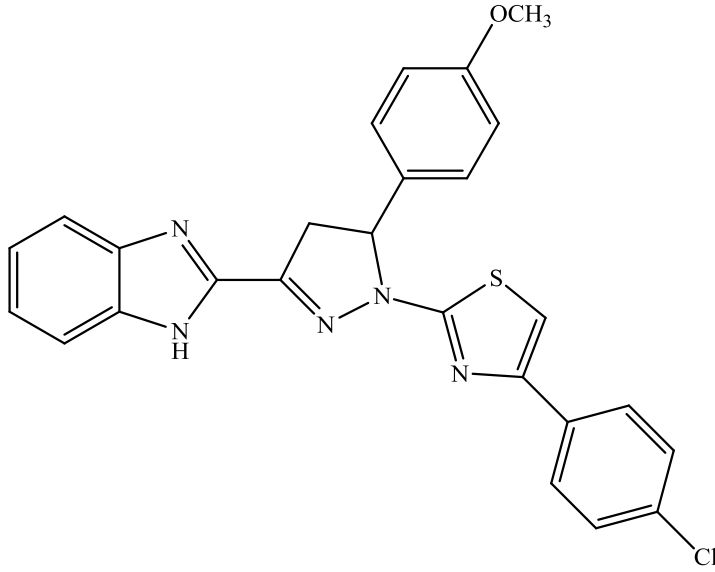
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3119-3021 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2969-2830 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1625-1441 (C=C, C=N gerilim bandı), 1241-1058 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2,29 (3H, s, CH₃), 2,34 (3H, s, CH₃), 3,49 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,20 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,86 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,50 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 6,93-7,82 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,64 (tiyazol), 150,58 (pirazol), 142,92 (benzimidazol), 142,49 (tiyazol), 140,26 (aril), 134,82 (benzimidazol), 133,91 (benzimidazol), 129,11 (aril), 128,55 (aril), 128,41 (aril), 127,02 (aril), 126,95 (aril), 125,64 (aril), 125,49 (aril), 125,18 (benzimidazol), 125,05 (benzimidazol), 114,73 (benzimidazol), 113,74 (benzimidazol), 103,86 (tiyazol), 64,94 (pirazol), 42,36 (pirazol), 20,16 (CH₃), 18,52 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 482 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidropirazol (48)



Verim : % 78

Erieme noktası : >300 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₀ClN₅OS

Hesaplanan (%) : C: 64,26 H: 4,15 N: 14,41

Bulunan (%) : C: 64,20 H: 4,10 N: 14,43

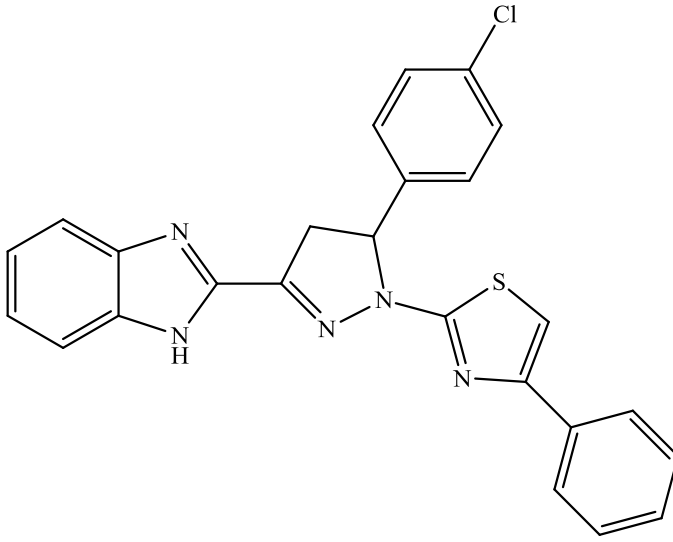
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3218-3087 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2993-2830 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1623-1400 (C=C, C=N gerilim bandı), 1243-1040 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2,28 (3H, s, CH₃), 3,49 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,18 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,85 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,38-7,99 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,11 (tiyazol), 158,98 (pirazol), 149,42 (benzimidazol), 143,26 (tiyazol), 141,35 (aril), 133,04 (benzimidazol), 131,69 (benzimidazol), 129,37 (aril), 128,63 (aril), 128,52 (aril), 128,25 (aril), 128,14 (aril), 127,27 (aril), 126,15 (aril), 125,95 (benzimidazol), 125,04 (benzimidazol), 114,72 (benzimidazol), 113,94 (benzimidazol), 106,57 (tiyazol), 64,71 (pirazol), 42,15 (pirazol), 20,16 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 486 (M⁺, % 100)

**1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-klorofenil)-4,5-dihidropirazol
(49)**



Verim : % 61

Erime noktası : 222,6 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₈ClN₅S

Hesaplanan (%) : C: 65,85 H: 3,98 N:15,36

Bulunan (%) : C: 65,80 H: 3,96 N: 15,38

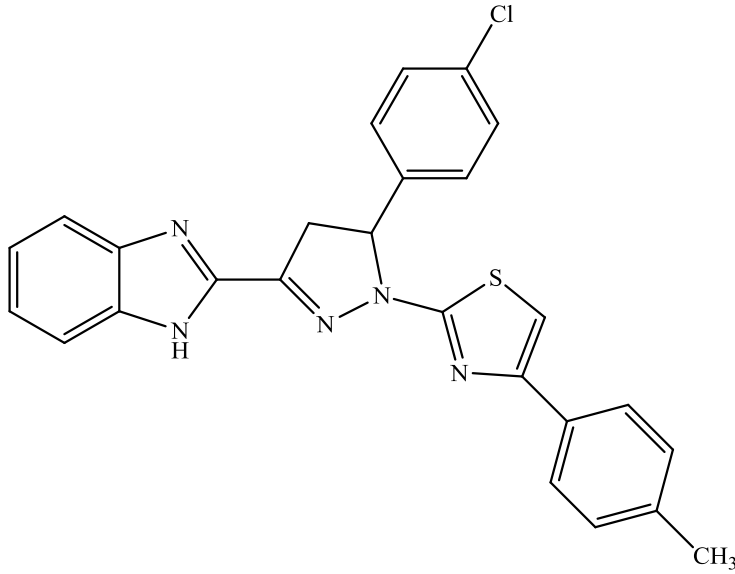
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3125-3027 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2992-2849 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1443 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,50 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,22 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,94 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,50 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,27-7,94 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,96 (tiyazol), 150,64 (pirazol), 143,09 (benzimidazol), 141,10 (tiyazol), 140,66 (aril), 139,86 (benzimidazol), 134,07 (benzimidazol), 129,07 (aril), 128,60 (aril), 128,13 (aril), 128,00 (aril), 127,80 (aril), 127,61 (aril), 127,42 (aril), 125,54 (benzimidazol), 125,15 (benzimidazol), 115,01 (benzimidazol), 114,71 (benzimidazol), 106,00 (tiyazol), 64,57 (pirazol), 42,21 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 456 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-klorofenil)-4,5-dihidropirazol (50)



Verim : % 66

Erime noktası : 221,4 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₀ClN₅S

Hesaplanan (%) : C: 66,44 H: 4,29 N: 14,90

Bulunan (%) : C: 66,43 H: 4,23 N: 14,99

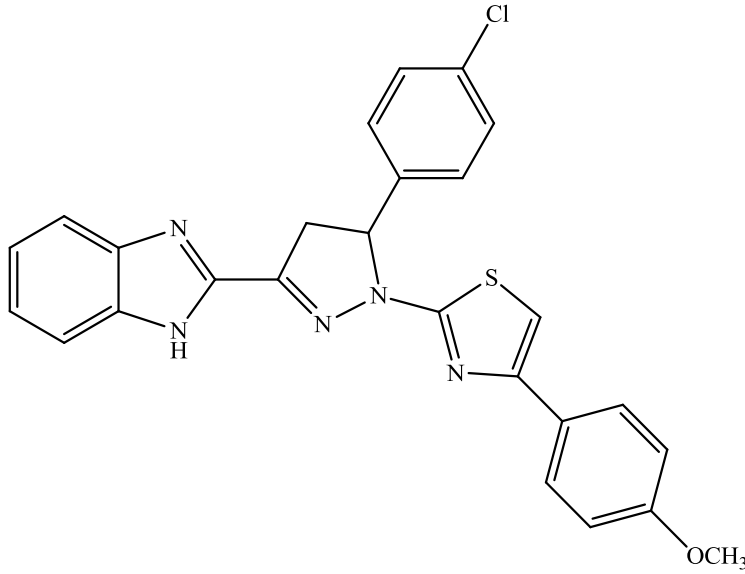
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3203-3000 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2914-2811 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1625-1409 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,31 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 3,49 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,21 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,93 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,18-7,78 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 161,43 (tiyazol), 150,73 (pirazol), 142,96 (benzimidazol), 141,83 (tiyazol), 141,66 (aril), 139,87 (benzimidazol), 137,15 (benzimidazol), 131,45 (aril), 129,16 (aril), 129,09 (aril), 128,57 (aril), 128,20 (aril), 127,11 (aril), 126,47 (aril), 125,49 (benzimidazol), 125,10 (benzimidazol), 115,99 (benzimidazol), 114,72 (benzimidazol), 105,08 (tiyazol), 64,56 (pirazol), 42,15 (pirazol), 20,78 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 470 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-klorofenil)-4,5-dihidropirazol (51)



Verim : % 78

Erime noktası : 222,6 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₀ClN₅OS

Hesaplanan (%) : C: 64,26 H: 4,15 N: 14,41

Bulunan (%) : C: 64,21 H: 4,10 N: 14,43

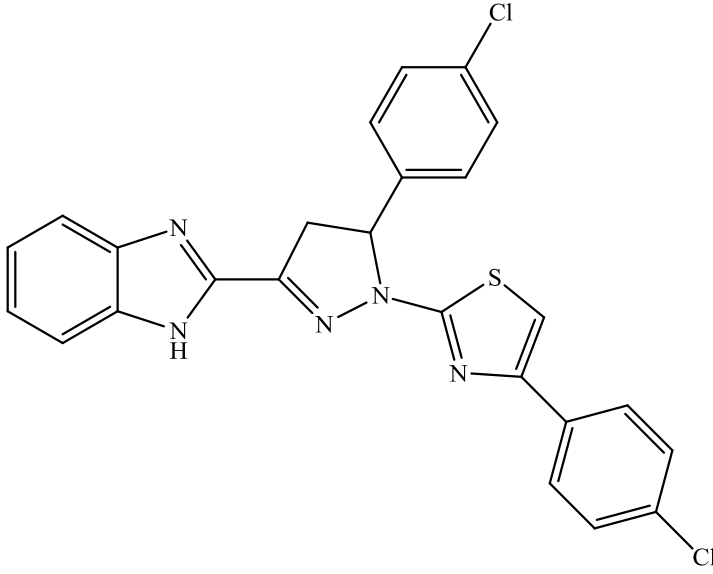
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3152-3034 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2996-2845 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1622-1415 (C=C, C=N gerilim bandı), 1255-1031 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2,36 (3H, s, CH₃), 3,48 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,22 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,92 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,52 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,00-7,81 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,72 (tiyazol), 150,54 (pirazol), 147,55 (benzimidazol), 142,91 (tiyazol), 140,92 (aril), 134,22 (benzimidazol), 132,55 (benzimidazol), 129,11 (aril), 129,07 (aril), 128,93 (aril), 128,64 (aril), 128,57 (aril), 126,91 (aril), 125,92 (aril), 125,40 (benzimidazol), 125,08 (benzimidazol), 114,58 (benzimidazol), 113,77 (benzimidazol), 103,95 (tiyazol), 64,66 (pirazol), 42,10 (pirazol), 21,13 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 486 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-klorofenil)-4,5-dihidropirazol (52)



Verim : % 77

Erime noktası : 223,9 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₇Cl₂N₅S

Hesaplanan (%) : C: 61,23 H: 3,49 N: 14,28

Bulunan (%) : C: 61,29 H: 3,43 N: 14,23

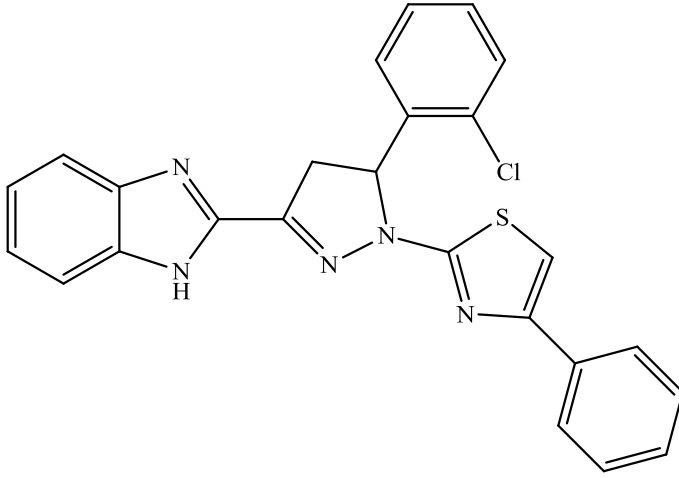
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3186-3083 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2994-2849 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1474 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,51 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,23 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,92 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,44-7,98 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,04 (tiyazol), 149,39 (pirazol), 142,91 (benzimidazol), 141,53 (tiyazol), 140,16 (aril), 134,44 (benzimidazol), 132,91 (benzimidazol), 129,33 (aril), 129,12 (aril), 128,96 (aril), 128,65 (aril), 128,60 (aril), 128,47 (aril), 127,23 (aril), 125,34 (benzimidazol), 124,46 (benzimidazol), 115,51 (benzimidazol), 114,65 (benzimidazol), 106,87 (tiyazol), 64,58 (pirazol), 42,17 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 490 (M⁺, %100)

**1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidropirazol
(53)**



Verim : % 69

Erime noktası : >300 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₈ClN₅S

Hesaplanan (%) : C: 65,85 H: 3,98 N: 15,36

Bulunan (%) : C: 65,81 H: 3,99 N: 15,33

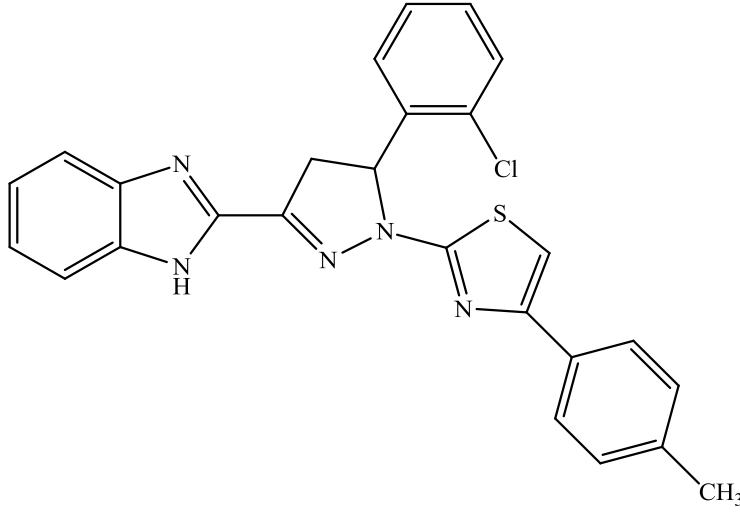
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3145-3027 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2993-2846 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1623-1443 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,49 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,22 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,88 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,50 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,29-7,77 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,14 (tiyazol), 150,61 (pirazol), 147,73 (benzimidazol), 143,41 (tiyazol), 142,60 (aril), 135,81 (benzimidazol), 134,12 (benzimidazol), 129,00 (aril), 128,81 (aril), 128,65 (aril), 128,59 (aril), 128,33 (aril), 127,76 (aril), 127,67 (aril), 125,53 (benzimidazol), 124,66 (benzimidazol), 114,91 (benzimidazol), 113,16 (benzimidazol), 105,80 (tiyazol), 64,40 (pirazol), 42,38 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 456 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidropirazol (54)



Verim : % 75

Erime noktası : 249,5 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₀ClN₅S

Hesaplanan (%) : C: 66,44 H: 4,29 N: 14,90

Bulunan (%) : C: 66,49 H: 4,23 N: 14,96

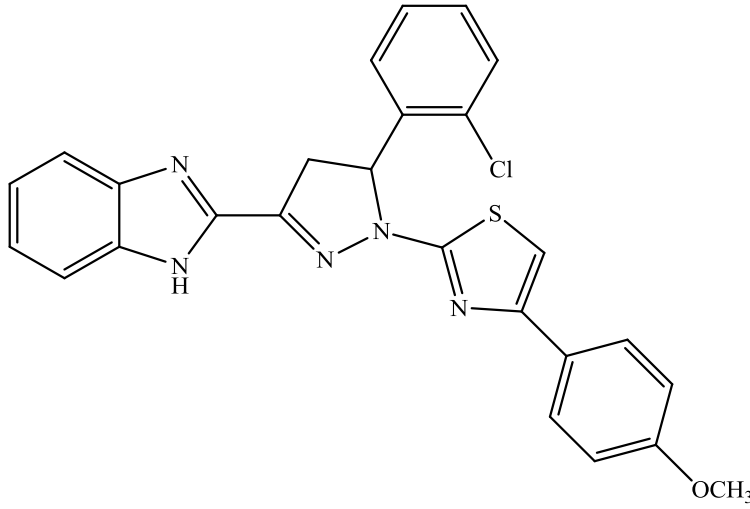
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3227-3137 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2970-2843 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1625-1475 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,06 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 3,43 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,27 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 6,10 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,54 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,13-7,82 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,72 (tiyazol), 150,72 (pirazol), 147,75 (benzimidazol), 143,01 (tiyazol), 141,61 (aril), 134,99 (benzimidazol), 131,59 (benzimidazol), 129,74 (aril), 129,67 (aril), 129,60 (aril), 129,10 (aril), 128,82 (aril), 127,67 (aril), 127,54 (aril), 125,47 (benzimidazol), 125,07 (benzimidazol), 115,03 (benzimidazol), 114,75 (benzimidazol), 105,11 (tiyazol), 62,78 (pirazol), 41,73 (pirazol), 20,75 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 470 (M⁺, %100)

1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidropirazol (55)



Verim : % 65

Erime noktası : >300 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₀ClN₅OS

Hesaplanan (%) : C: 64,26 H: 4,15 N: 14,41

Bulunan (%) : C: 64,23 H: 4,16 N: 14,45

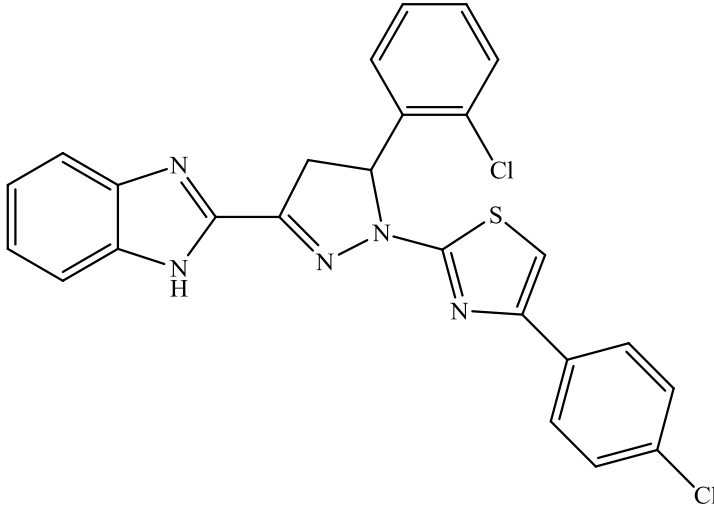
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3085-3010 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2981-2833 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1679-1489 (C=C, C=N gerilim bandı), 1249-1027 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2,45 (3H, s, CH₃), 3,50 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,19 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,89 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,53 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,04-7,85 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 164,25 (tiyazol), 152,16 (pirazol), 143,92 (benzimidazol), 143,45 (tiyazol), 142,06 (aril), 137,82 (benzimidazol), 136,82 (benzimidazol), 129,77 (aril), 129,52 (aril), 128,57 (aril), 128,86 (aril), 128,16 (aril), 127,99 (aril), 127,68 (aril), 125,93 (benzimidazol), 123,16 (benzimidazol), 114,48 (benzimidazol), 113,53 (benzimidazol), 104,97 (tiyazol), 55,78 (pirazol), 42,61 (pirazol), 20,33 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 486 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidropirazol (56)



Verim : % 62

Erime noktası : 218,5 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₇Cl₂N₅S

Hesaplanan (%) : C: 61,23 H: 3,49 N: 14,28

Bulunan (%) : C: 61,20 H: 3,48 N: 14,23

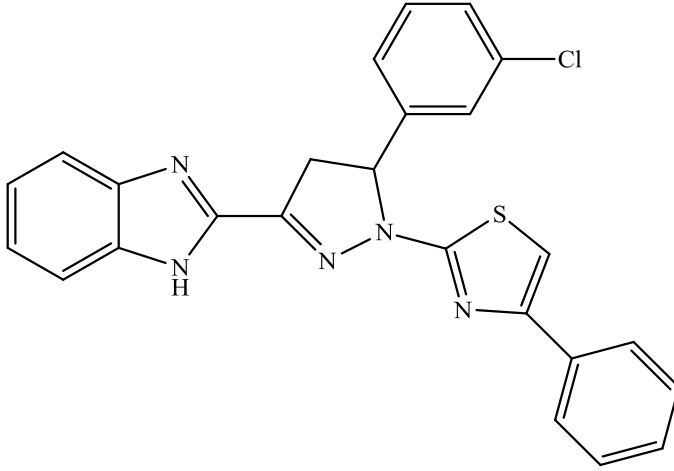
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3216-3120 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2994-2842 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1474 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,50 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,22 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,92 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,44-7,96 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,15 (tiyazol), 149,37 (pirazol), 143,12 (benzimidazol), 142,14 (tiyazol), 141,06 (aril), 132,95 (benzimidazol), 132,55 (benzimidazol), 129,08 (aril), 128,65 (aril), 128,60 (aril), 127,23 (aril), 126,55 (aril), 126,51 (aril), 125,32 (aril), 124,85 (benzimidazol), 124,05 (benzimidazol), 115,78 (benzimidazol), 114,77 (benzimidazol), 106,75 (tiyazol), 64,48 (pirazol), 42,27 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 490 (M⁺, % 100)

**1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(3-klorofenil)-4,5-dihidropirazol
(57)**



Verim : % 83

Erime noktası : >300 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₈ClN₅S

Hesaplanan (%) : C: 65,85 H: 3,98 N: 15,36

Bulunan (%) : C: 65,90 H: 3,90 N: 15,32

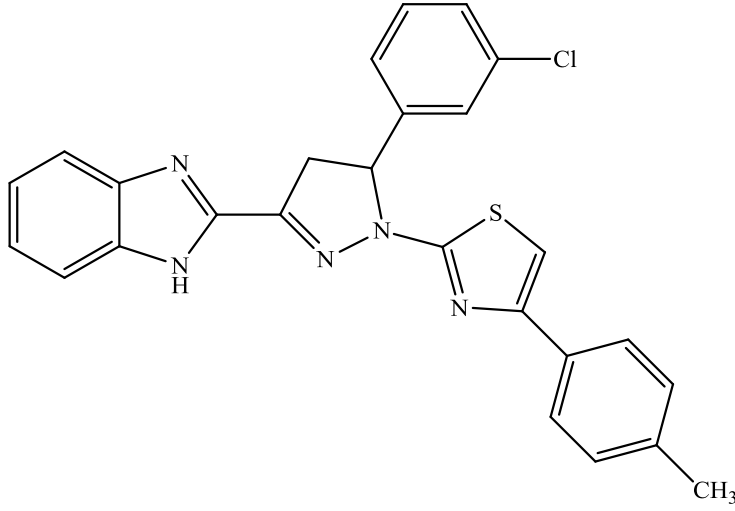
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3240-3060 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2923-2862 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1626-1443 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,50 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,22 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,84 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,50 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,29-7,77 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,20 (tiyazol), 150,57 (pirazol), 143,51 (benzimidazol), 143,31 (tiyazol), 142,90 (aril), 133,17 (benzimidazol), 130,60 (benzimidazol), 128,55 (aril), 128,39 (aril), 128,30 (aril), 127,97 (aril), 127,89 (aril), 127,76 (aril), 127,66 (aril), 125,74 (benzimidazol), 124,18 (benzimidazol), 115,91 (benzimidazol), 114,44 (benzimidazol), 105,76 (tiyazol), 64,54 (pirazol), 42,61 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 456 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(3-klorofenil)-4,5-dihidropirazol (58)



Verim : % 79

Erime noktası : 262,7 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₀ClN₅S

Hesaplanan (%) : C: 66,44 H: 4,29 N: 14,90

Bulunan (%) : C: 66,43 H: 4,22 N: 14,92

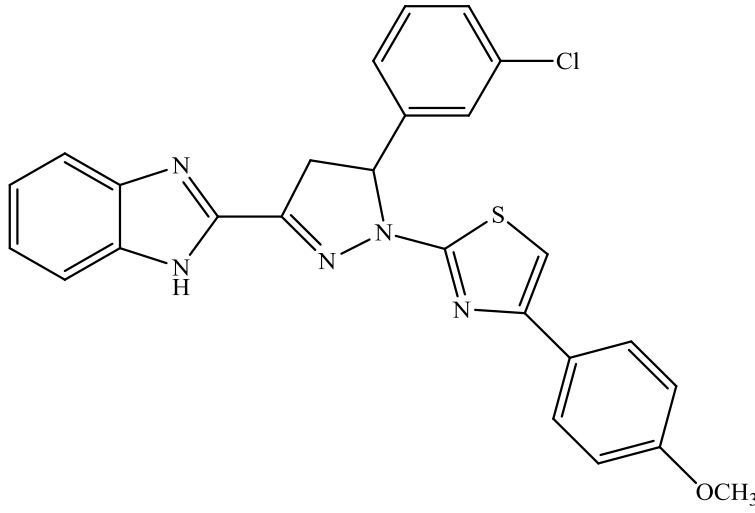
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3239-3154 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2971-2844 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1625-1485 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,07 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 3,52 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,22 (1H, dd, J:16 Hz, 24 Hz, pirazol CH₂), 5,86 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,17-7,80 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,92 (tiyazol), 150,67 (pirazol), 144,29 (benzimidazol), 143,22 (tiyazol), 142,83 (aril), 133,16 (benzimidazol), 131,47 (benzimidazol), 129,11 (aril), 128,85 (aril), 127,99 (aril), 127,92 (aril), 127,60 (aril), 125,81 (aril), 125,50 (aril), 124,87 (benzimidazol), 124,54 (benzimidazol), 115,07 (benzimidazol), 114,80 (benzimidazol), 104,99 (tiyazol), 64,68 (pirazol), 42,47 (pirazol), 20,82 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 470 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(3-klorofenil)-4,5-dihidropirazol (59)



Verim : % 81

Erime noktası : 120,4 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₂₀ClN₅OS

Hesaplanan (%) : C: 64,26 H: 4,15 N: 14,41

Bulunan (%) : C: 64,25 H: 4,11 N: 14,47

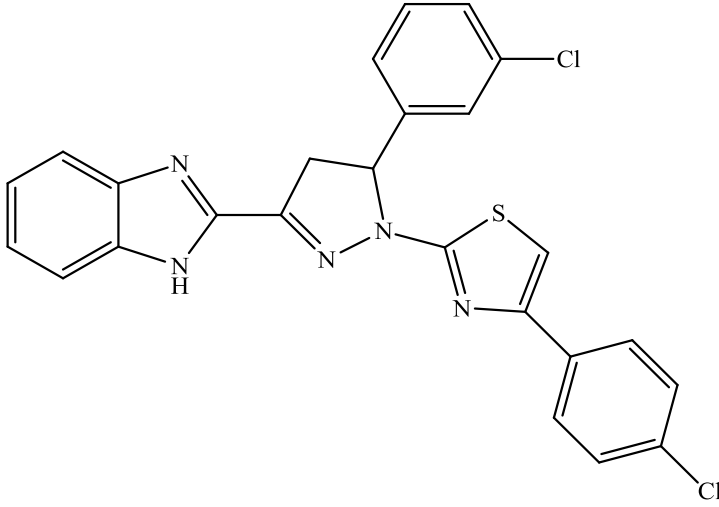
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3147-3065 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2986-2835 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676-1459 (C=C, C=N gerilim bandı), 1247-1026 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2,22 (3H, s, CH₃), 3,49 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,19 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,80 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,56 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,03-7,99 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 164,25 (tiyazol), 151,99 (pirazol), 143,60 (benzimidazol), 143,06 (tiyazol), 142,66 (aril), 133,16 (benzimidazol), 131,95 (benzimidazol), 129,78 (aril), 127,95 (aril), 127,37 (aril), 126,16 (aril), 125,98 (aril), 125,92 (aril), 125,57 (aril), 124,03 (benzimidazol), 123,16 (benzimidazol), 114,48 (benzimidazol), 113,60 (benzimidazol), 105,57 (tiyazol), 63,84 (pirazol), 42,62 (pirazol), 20,03 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 486 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(3-klorofenil)-4,5-dihidropirazol (60)



Verim : % 63

Erieme noktası : 237,0 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₇Cl₂N₅S

Hesaplanan (%) : C: 61,23 H: 3,49 N: 14,28

Bulunan (%) : C: 61,22 H: 3,47 N: 14,28

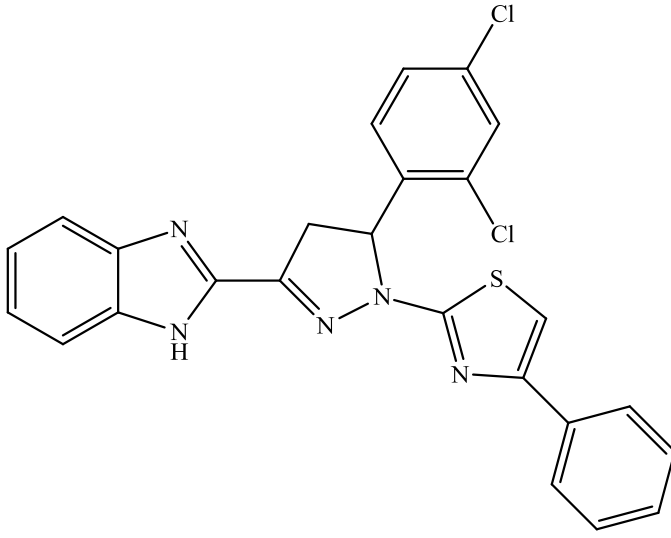
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3201-3070 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2916-2893 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1596-1428 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,48 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,20 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,80 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,54 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,27-7,79 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,83 (tiyazol), 149,16 (pirazol), 144,36 (benzimidazol), 143,47 (tiyazol), 141,16 (aril), 133,07 (benzimidazol), 132,07 (benzimidazol), 129,67 (aril), 128,97 (aril), 128,60 (aril), 128,47 (aril), 127,72 (aril), 127,68 (aril), 127,20 (aril), 127,12 (benzimidazol), 125,40 (benzimidazol), 115,01 (benzimidazol), 114,94 (benzimidazol), 105,92 (tiyazol), 63,98 (pirazol), 42,73 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 490 (M⁺, % 100)

**1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(2,4-diklorofenil)-4,5-dihidropirazol
(61)**



Verim : % 68

Erime noktası : 248,0 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₇Cl₂N₅S

Hesaplanan (%) : C: 61,23 H: 3,49 N: 14,28

Bulunan (%) : C: 61,24 H: 3,47 N: 14,26

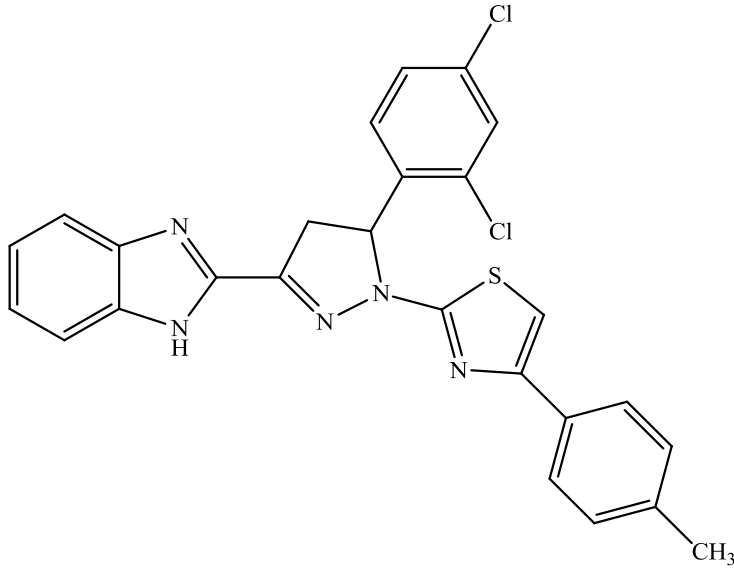
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3185-3026 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2898-2815 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1626-1445 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,45 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,26 (1H, dd, J:16 Hz, 24 Hz, pirazol CH₂), 6,07 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,26-7,79 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,83 (tiyazol), 150,60 (pirazol), 142,88 (benzimidazol), 141,83 (tiyazol), 140,36 (aril), 136,98 (benzimidazol), 132,96 (benzimidazol), 129,16 (aril), 128,59 (aril), 128,43 (aril), 128,32 (aril), 127,89 (aril), 127,81 (aril), 127,63 (aril), 125,50 (benzimidazol), 124,81 (benzimidazol), 115,96 (benzimidazol), 114,76 (benzimidazol), 106,20 (tiyazol), 62,36 (pirazol), 41,27 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 491 (M⁺, %100)

1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(2,4-diklorofenil)-4,5-dihidropirazol (62)



Verim : % 72

Erime noktası : >300 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₁₉Cl₂N₅S

Hesaplanan (%) : C: 61,91 H: 3,80 N: 13,88

Bulunan (%) : C: 61,92 H: 3,88 N: 13,89

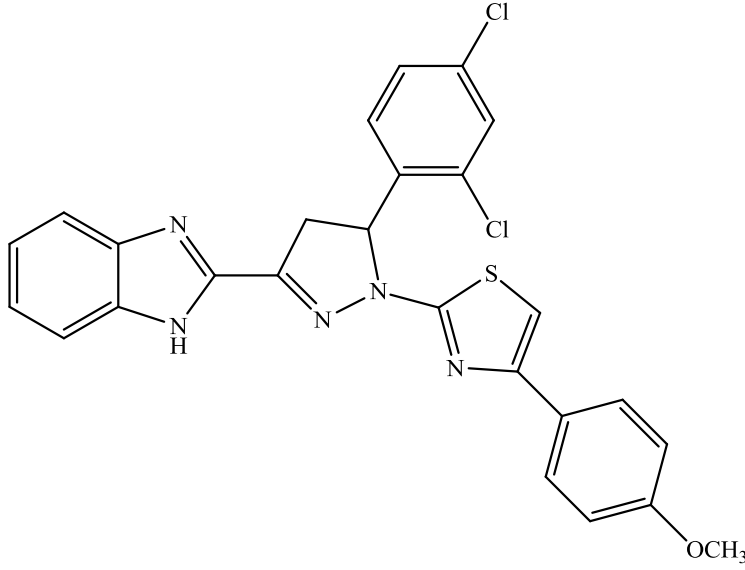
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3160-3060 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2919-2823 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1594-1441 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,23 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 3,44 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,27 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 6,17 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,53 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,00-7,92 (12H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,66 (tiyazol), 150,69 (pirazol), 142,89 (benzimidazol), 141,08 (tiyazol), 140,90 (aril), 134,86 (benzimidazol), 133,22 (benzimidazol), 129,18 (aril), 129,14 (aril), 129,14 (aril), 127,88 (aril), 125,45 (aril), 125,39 (aril), 125,16 (aril), 124,29 (benzimidazol), 123,99 (benzimidazol), 114,91 (benzimidazol), 114,78 (benzimidazol), 105,25 (tiyazol), 65,99 (pirazol), 42,80 (pirazol), 20,75 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 505 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(2,4-diklorofenil)-4,5-dihidropirazol (63)



Verim : % 77

Erieme noktası : >300 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₁₉Cl₂N₅OS

Hesaplanan (%) : C: 60,00 H: 3,68 N: 13,46

Bulunan (%) : C: 60,01 H: 3,69 N: 13,50

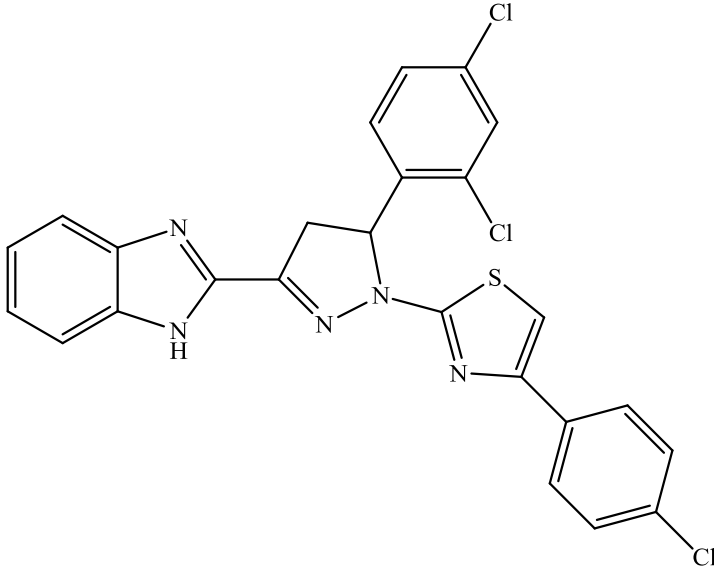
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3095-3000 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2934-2814 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1667-1440 (C=C, C=N gerilim bandı), 1249-1029 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2,31 (3H, s, CH₃), 3,41 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,25 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 6,05 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,48 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 6,91-7,77 (12H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,41 (tiyazol), 150,37 (pirazol), 144,32 (benzimidazol), 143,38 (tiyazol), 141,00 (aril), 132,95 (benzimidazol), 132,60 (benzimidazol), 129,13 (aril), 128,16 (aril), 128,07 (aril), 127,84 (aril), 127,19 (aril), 127,09 (aril), 126,82 (aril), 125,05 (benzimidazol), 125,01 (benzimidazol), 114,71 (benzimidazol), 113,95 (benzimidazol), 103,18 (tiyazol), 61,75 (pirazol), 41,79 (pirazol), 19,61 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 521 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(2,4-diklorofenil)-4,5-dihidropirazol (64)



Verim : % 88

Erime noktası : 241,3 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₆Cl₃N₅S

Hesaplanan (%) : C: 57,21 H: 3,07 N: 13,34

Bulunan (%) : C: 57,29 H: 3,10 N: 13,36

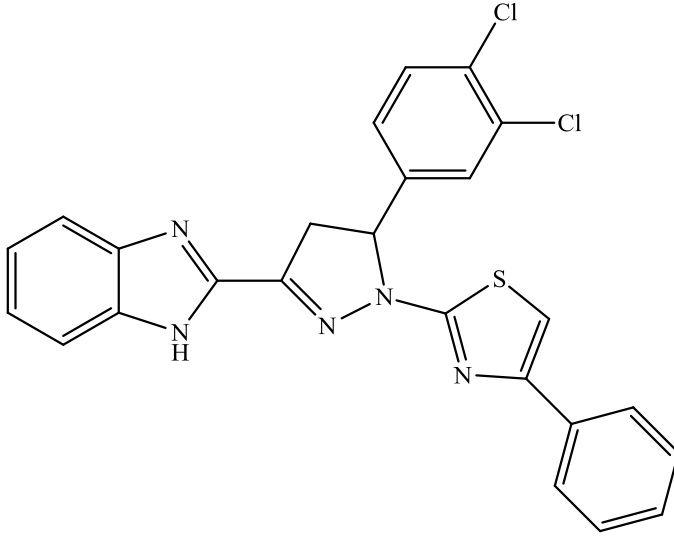
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3197-3007 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2915-2838 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1625-1474 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,44 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,28 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 6,10 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,53 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,25-7,92 (12H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,08 (tiyazol), 149,34 (pirazol), 142,99 (benzimidazol), 140,18 (tiyazol), 140,06 (aril), 133,25 (benzimidazol), 132,65 (benzimidazol), 129,29 (aril), 129,21 (aril), 128,64 (aril), 128,45 (aril), 127,90 (aril), 127,18 (aril), 127,02 (aril), 126,05 (benzimidazol), 124,99 (benzimidazol), 114,87 (benzimidazol), 113,16 (benzimidazol), 106,91 (tiyazol), 62,28 (pirazol), 42,56 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 525 (M⁺, % 100)

**1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(3,4-diklorofenil)-4,5-dihidropirazol
(65)**



Verim : % 81

Erime noktası : 226,0 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₇Cl₂N₅S

Hesaplanan (%) : C: 61,23 H: 3,49 N: 14,28

Bulunan (%) : C: 61,27 H: 3,48 N: 14,21

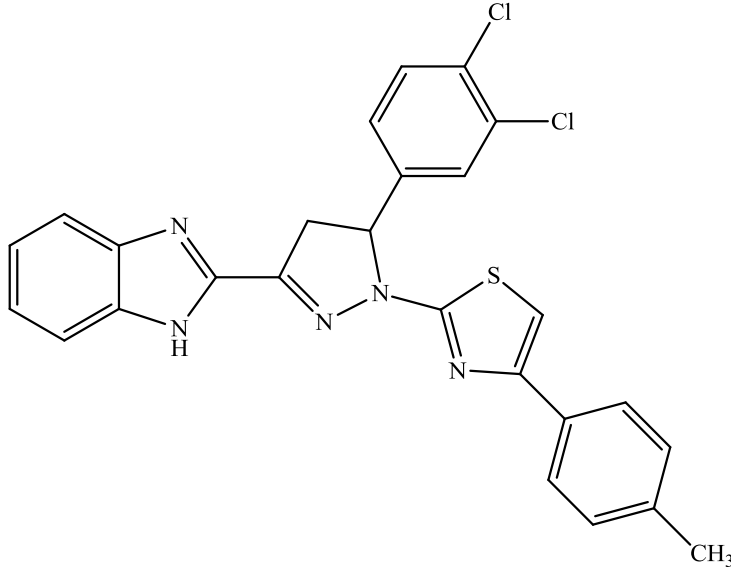
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3090-3000 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2921-2848 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1444 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,55 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,21 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,92 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,49 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,27-7,82 (13H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,00 (tiyazol), 150,55 (pirazol), 143,16 (benzimidazol), 141,74 (tiyazol), 140,26 (aril), 134,04 (benzimidazol), 131,10 (benzimidazol), 129,71 (aril), 128,61 (aril), 127,85 (aril), 127,64 (aril), 126,16 (aril), 126,01 (aril), 125,54 (aril), 125,03 (benzimidazol), 124,57 (benzimidazol), 114,79 (benzimidazol), 113,16 (benzimidazol), 106,07 (tiyazol), 64,19 (pirazol), 41,95 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 491 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(3,4-diklorofenil)-4,5-dihidropirazol (66)



Verim : % 70

Erime noktası : 217,5 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₁₉Cl₂N₅S

Hesaplanan (%) : C: 61,91 H: 3,80 N: 13,88

Bulunan (%) : C: 61,99 H: 3,88 N: 13,80

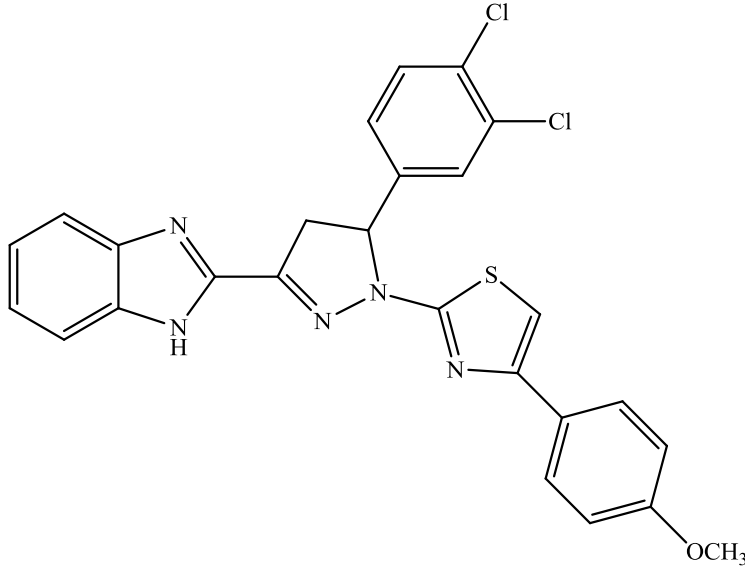
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3188-3025 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2997-2847 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1486 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,06 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 3,51 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,21 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,88 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,50 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,18-7,88 (12H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,96 (tiyazol), 150,62 (pirazol), 143,42 (benzimidazol), 141,83 (tiyazol), 140,76 (aril), 131,45 (benzimidazol), 130,05 (benzimidazol), 129,15 (aril), 128,56 (aril), 128,22 (aril), 128,07 (aril), 127,56 (aril), 127,50 (aril), 127,30 (aril), 125,48 (benzimidazol), 124,65 (benzimidazol), 114,94 (benzimidazol), 114,14 (benzimidazol), 104,97 (tiyazol), 64,11 (pirazol), 42,02 (pirazol), 20,77 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 505 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(3,4-diklorofenil)-4,5-dihidropirazol (67)



Verim : % 79

Erime noktası : >300 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₁₉Cl₂N₅OS

Hesaplanan (%) : C: 60,00 H: 3,68 N: 13,46

Bulunan (%) : C: 60,08 H: 3,69 N: 13,42

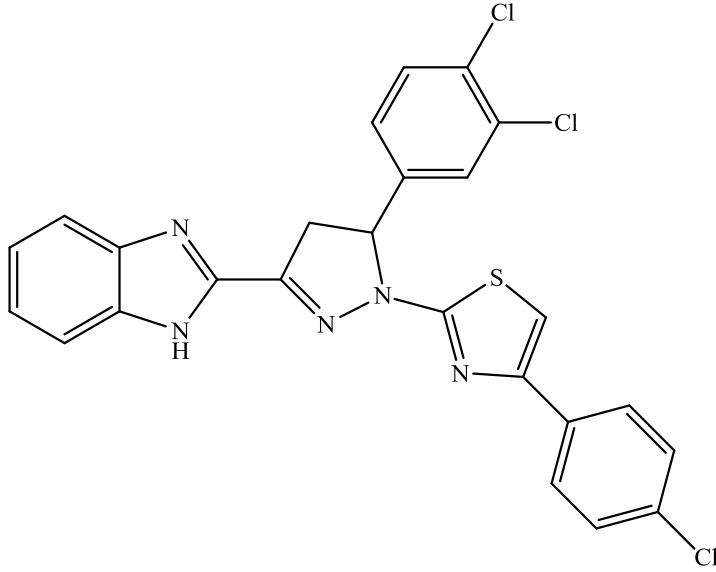
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3089-3001 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2959-2834 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1625-1486 (C=C, C=N gerilim bandı), 1248-1057 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2,37 (3H, s, CH₃), 3,51 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,22 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,86 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 6,93-7,87 (12H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,02 (tiyazol), 150,43 (pirazol), 143,34 (benzimidazol), 142,64 (tiyazol), 141,44 (aril), 135,71 (benzimidazol), 131,17 (benzimidazol), 129,87 (aril), 129,73 (aril), 129,05 (aril), 127,57 (aril), 127,34 (aril), 126,96 (aril), 126,90 (aril), 125,61 (benzimidazol), 124,68 (benzimidazol), 115,16 (benzimidazol), 114,90 (benzimidazol), 103,77 (tiyazol), 64,11 (pirazol), 42,40 (pirazol), 18,52 (CH₃).

GC-MS (EtOH) (m/z): 521 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(3,4-diklorofenil)-4,5-dihidropirazol (68)



Verim : % 71

Erime noktası : 242,0 °C

Elementel Analiz : C₂₅H₁₆Cl₃N₅S

Hesaplanan (%) : C: 57,21 H: 3,07 N: 13,34

Bulunan (%) : C: 57,22 H: 3,00 N: 13,39

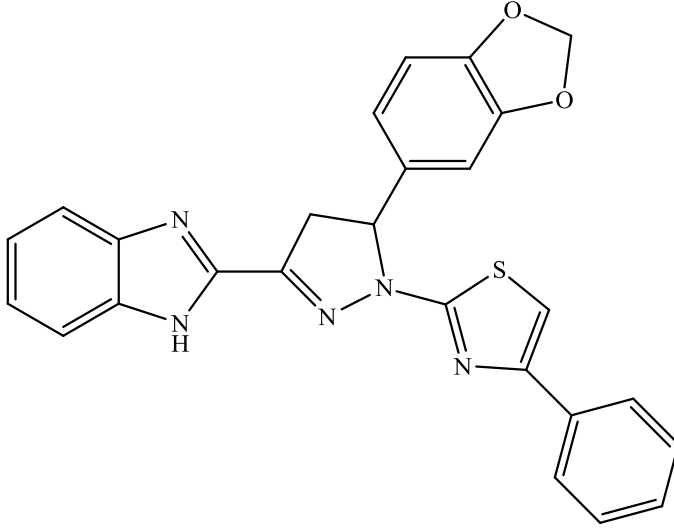
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3117-3004 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2961-2844 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1474 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,51 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,23 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,88 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,50 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,31-8,29 (12H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,09 (tiyazol), 149,22 (pirazol), 143,02 (benzimidazol), 141,55 (tiyazol), 140,46 (aril), 132,83 (benzimidazol), 131,07 (benzimidazol), 129,82 (aril), 128,55 (aril), 128,17 (aril), 127,61 (aril), 127,14 (aril), 127,02 (aril), 126,46 (aril), 126,41 (benzimidazol), 124,96 (benzimidazol), 114,71 (benzimidazol), 114,14 (benzimidazol), 106,79 (tiyazol), 64,05 (pirazol), 41,93 (pirazol).

GC-MS (EtOH) (m/z): 525 (M⁺, %100)

1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1,3-dioksolo[4,5-a]fenil)-4,5-dihidropirazol (69)



Verim : % 63

Erime noktası : 236,0 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₁₉N₅O₂S

Hesaplanan (%) : C: 67,08 H: 4,11 N: 15,04

Bulunan (%) : C: 67,00 H: 4,18 N: 15,07

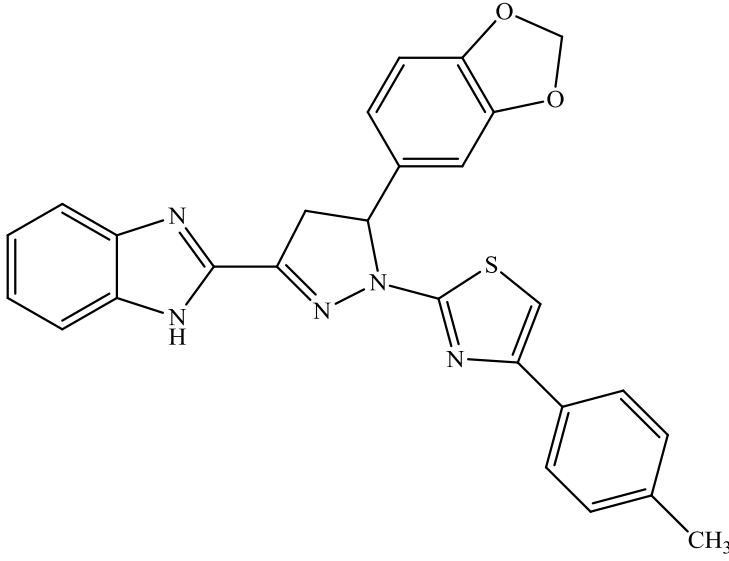
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3314-3196 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2992-2813 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1443 (C=C, C=N gerilim bandı), 1349-1135 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,35 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,21 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 5,99 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,15-7,74 (15H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,21 (tiyazol), 150,68 (pirazol), 144,76 (benzimidazol), 143,64 (tiyazol), 142,67 (aril), 134,24 (benzimidazol), 133,14 (benzimidazol), 128,53 (aril), 128,33 (aril), 128,25 (aril), 127,68 (aril), 127,58 (aril), 126,55 (aril), 126,51 (aril), 125,58 (benzimidazol), 124,39 (benzimidazol), 115,23 (benzimidazol), 114,98 (benzimidazol), 105,68 (tiyazol), 61,86 (pirazol), 42,45 (pirazol), 19,16 (CH₂).

GC-MS (EtOH) (m/z): 466 (M⁺, %100)

1-(4-(4-Metilfenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1,3-dioksolo[4,5-a]fenil)-4,5-dihidropirazol (70)



Verim : % 65

Erime noktası : 245,9 °C

Elementel Analiz : C₂₇H₂₁N₅O₂S

Hesaplanan (%) : C: 67,62 H: 4,41 N: 14,60

Bulunan (%) : C: 67,66 H: 4,43 N: 14,66

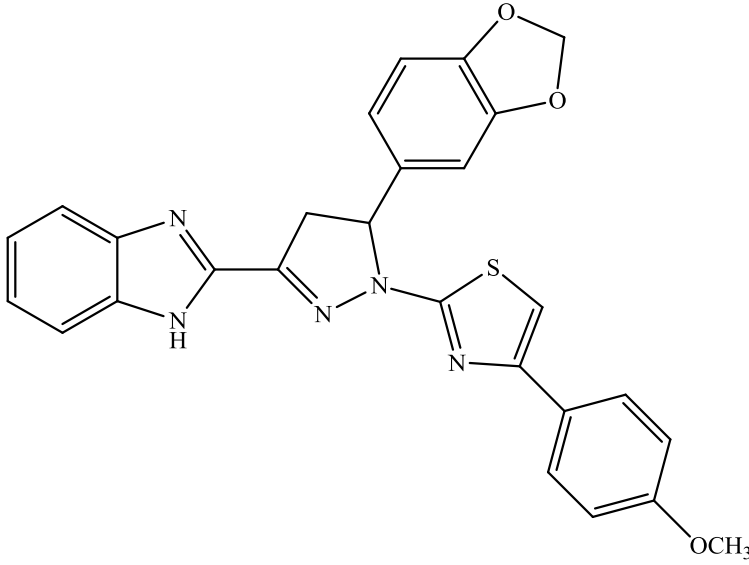
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3376-3219 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2968-2807 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1450 (C=C, C=N gerilim bandı), 1346-1144 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1,07 (3H, t, J:8 Hz, CH₃), 3,43 (1H, dt, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,25 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 6,03 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,51 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,04-7,87 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,79 (tiyazol), 150,81 (pirazol), 147,91 (benzimidazol), 143,07 (tiyazol), 140,92 (aril), 134,62 (benzimidazol), 134,56 (benzimidazol), 129,11 (aril), 128,88 (aril), 128,82 (aril), 127,74 (aril), 127,57 (aril), 126,58 (aril), 125,73 (aril), 125,47 (benzimidazol), 124,85 (benzimidazol), 114,90 (benzimidazol), 114,63 (benzimidazol), 105,15 (tiyazol), 65,16 (pirazol), 42,24 (pirazol), 20,80 (CH₃), 19,10 (CH₂).

GC-MS (EtOH) (m/z): 481 (M⁺, %100)

1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1,3-dioksolo[4,5-a]fenil)-4,5-dihidropirazol (71)



Verim : % 67

Erime noktası : 241,8 °C

Elementel Analiz : C₂₇H₂₁N₅O₃S

Hesaplanan (%) : C: 65,44 H: 4,27 N: 14,13

Bulunan (%) : C: 65,43 H: 4,22 N: 14,11

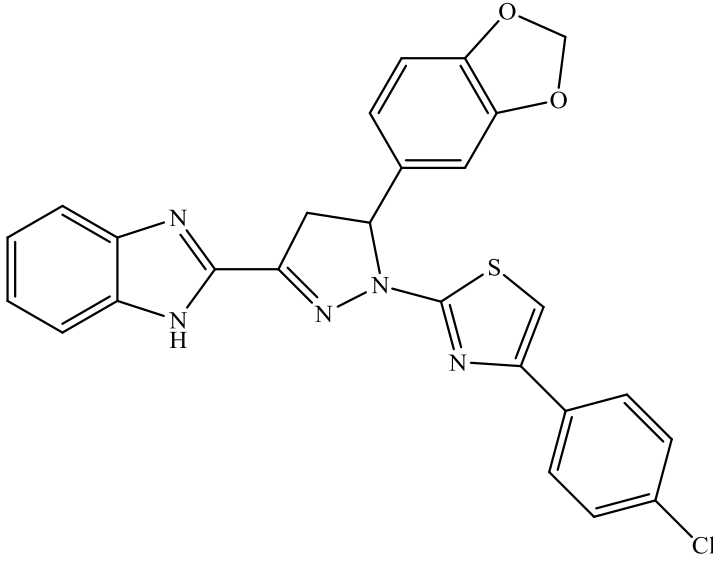
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3360-3256 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2937-2840 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1624-1416 (C=C, C=N gerilim bandı), 1344-1172 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2,60 (3H, s, CH₃), 3,40 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,27 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 6,06 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,53 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,01-7,82 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 162,71 (tiyazol), 150,61 (pirazol), 142,95 (benzimidazol), 141,99 (tiyazol), 140,49 (aril), 134,25 (benzimidazol), 130,41 (benzimidazol), 129,06 (aril), 127,76 (aril), 127,69 (aril), 127,01 (aril), 126,95 (aril), 126,87 (aril), 126,56 (aril), 125,72 (benzimidazol), 125,02 (benzimidazol), 114,82 (benzimidazol), 113,96 (benzimidazol), 104,00 (tiyazol), 62,19 (pirazol), 42,19 (pirazol), 19,18 (CH₃), 19,11 (CH₂).

GC-MS (EtOH) (m/z): 497 (M⁺, % 100)

1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1,3-dioksolo[4,5-a]fenil)-4,5-dihidropirazol (72)



Verim : % 79

Erime noktası : 246,0 °C

Elementel Analiz : C₂₆H₁₈ClN₅O₂S

Hesaplanan (%) : C: 62,46 H: 3,63 N: 14,01

Bulunan (%) : C: 62,43 H: 3,66 N: 14,05

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3323-3199 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2971-2894 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1625-1474 (C=C, C=N gerilim bandı), 1349-1147 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3,38 (1H, dt, J:4 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 4,28 (1H, dd, J:12 Hz, 20 Hz, pirazol CH₂), 6,05 (1H, dq, J:8 Hz, 20 Hz, pirazol C-H), 7,53 (1H, t, J: 8 Hz, tiyazol H), 7,04-7,91 (14H, m, Ar-H ve N-H).

¹³C-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163,10 (tiyazol), 149,45 (pirazol), 143,65 (benzimidazol), 143,07 (tiyazol), 141,46 (aril), 134,83 (benzimidazol), 132,23 (benzimidazol), 129,32 (aril), 128,59 (aril), 128,43 (aril), 128,38 (aril), 127,77 (aril), 127,69 (aril), 127,26 (aril), 126,58 (benzimidazol), 125,66 (benzimidazol), 114,96 (benzimidazol), 114,70 (benzimidazol), 106,81 (tiyazol), 62,10 (pirazol), 42,32 (pirazol), 19,17 (CH₃), 19,09 (CH₂).

GC-MS (EtOH) (m/z): 501 (M⁺, % 100)

4.2. Biyolojik Aktivite Çalışması

Çizelge 4.1. Biyolojik sonuçlar ve fizikokimyasal parametreler

Bileşik	TD ₅₀ (deneysel)	clogP	Π	σ	F	E _S	MR
37	4,16	5,99	0	0	0	2,68	0,20
38	4,21	6,33	0,48	-0,14	-0,04	0,14	0,66
39	4,20	5,92	0,32	-0,30	0,26	0,79	0,89
40	4,12	6,59	0,55	0,23	0,41	0,29	0,70
41	4,17	6,33	0,55	-0,14	-0,04	0,14	0,66
42	4,16	6,67	0,96	-0,28	-0,08	-2,40	1,12
43	4,39	6,26	0,78	-0,44	0,22	-1,75	1,35
44	4,49	6,94	1,03	0,09	0,37	-2,26	1,16
45	4,35	5,92	0,32	-0,30	0,26	0,79	0,89
46	4,25	6,26	0,78	-0,44	0,22	-1,75	1,35
47	4,23	5,85	0,63	-0,60	0,52	-1,10	1,58
48	4,07	6,52	0,86	-0,07	0,67	-1,61	1,39
49	4,08	6,59	0,55	0,23	0,41	0,29	0,70
50	4,10	6,94	1,03	0,09	0,37	-2,26	1,16
51	4,09	6,52	0,86	-0,07	0,67	-1,61	1,39
52	4,26	7,20	1,10	0,46	0,82	-2,11	1,20
53	4,12	6,59	0,55	0,30	0,41	-0,29	0,70
54	4,18	6,94	1,03	0,16	0,37	-2,26	1,16
55	4,16	6,52	0,86	0	0,67	-1,61	1,39
56	4,20	7,20	1,10	0,53	0,82	-2,11	1,20
57	4,16	6,59	0,55	0,35	0,41	-0,29	0,70
58	4,15	6,94	1,03	0,21	0,37	-2,26	1,16
59	4,39	6,52	0,86	0,05	0,67	-1,61	1,39
60	4,09	7,20	1,10	0,58	0,82	-2,11	1,20
61	4,19	7,20	1,10	0,53	0,82	-0,77	1,30
62	4,12	7,54	1,58	0,39	0,78	-3,31	1,76
63	4,16	7,13	1,41	0,23	1,08	-2,66	1,99

64	4,11	7,80	1,64	0,76	1,23	-3,17	1,80
65	4,13	7,20	1,10	0,58	0,82	-0,77	1,30
66	4,16	7,54	1,58	0,44	0,78	-3,31	1,76
67	4,16	7,13	1,41	0,28	1,08	-2,66	1,99
68	4,21	7,80	1,64	0,81	1,23	-3,17	1,80
69	4,29	6,10	-0,05	-0,20	-0,17	1,34	1,00
70	4,09	6,44	0,43	-0,34	-0,21	-1,20	1,46
71	4,15	6,03	0,27	-0,50	0,09	-0,55	1,69
72	4,13	6,70	0,50	0,03	0,24	-1,06	1,50

Çizelge 4.2. Deneysel ve teorik biyolojik aktivite sonuçları

Bileşik	TD₅₀(deneysel)	TD₅₀(teorik)	Bileşik	TD₅₀(deneysel)	TD₅₀(teorik)
37	4,16	4,15	55	4,16	4,16
38	4,21	4,23	56	4,20	4,18
39	4,20	4,22	57	4,16	4,17
40	4,12	4,14	58	4,15	4,13
41	4,17	4,16	59	4,39	4,39
42	4,16	4,17	60	4,09	4,08
43	4,39	4,41	61	4,19	4,19
44	4,49	4,41	62	4,12	4,12
45	4,35	4,36	63	4,16	4,20
46	4,25	4,24	64	4,11	4,15
47	4,23	4,28	65	4,13	4,14
48	4,07	4,00	66	4,16	4,16
49	4,08	4,05	67	4,16	4,13
50	4,10	4,11	68	4,21	4,25
51	4,09	4,09	69	4,29	4,29
52	4,26	4,23	70	4,09	4,06
53	4,12	4,14	71	4,15	4,13
54	4,18	4,15	72	4,13	4,16

5. SONUÇ

Bu çalışmada, literatür araştırmaları sonucu biyolojik aktiflikleri olduğu görülen benzimidazol, pirazol ve tiyazol gruplarını bir arada bulunduran yeni bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin reaksiyon mekanizmaları Araştırma Bulguları ve Tartışma bölümünde gösterildiği şekilde önerilmiştir. Bu bileşiklerin sahip oldukları biyolojik aktiviteler nedeniyle tarım alanında, yabancı otlar ile mücadelede herbisit olarak kullanılabilir maddeler olabileceği düşünülmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, IR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve GC-MS verileri ile aydınlatılmıştır.

Biyolojik etki çalışmaları *Lepidium sativum* L. tohumları üzerinden bakılmıştır. Fitotoksik etki değerleri kök uzunlukları üzerinden belirlenmiştir. Bu yolla bulunan değerler deneysel TD₅₀ değerleri olarak alınmıştır. Teorik TD₅₀ değerleri ise moleküldeki yapının fizikokimyasal parametreleri ile deneysel TD₅₀ değerlerinin birbiriyle olan ilişkileri incelenerek bulunmuştur.

Kayağil ve Baltacı'nın 2016 yılında yaptığı tere tohumu üzerinde herbisit etkilerinin araştırıldığı çalışmalar sonucunda bileşiklerin TD₅₀ değerlerinin 5,80-6,20 arasında olduğu saptanmıştır (Kayağil ve Baltacı, 2016). Kayağil ve Erözderim'in 2016 yılında yapmış olduğu herbisit çalışmasında ki TD₅₀ sonuçlarının yine 5,50-6,40 aralığında olduğu bilinmektedir (Erözderim, Ö., 2016). Kayağil ve Kılıç'ın tere tohumu üzerindeki herbisit etkilerini araştırdıkları çalışmada TD₅₀ sonuçlarının 5 ila 6 aralığında olduğu ve 6,61 değerine kadar yükseldiği görülmektedir (Kılıç, D., 2016). Bu tez içerisinde yapılan testlerin biyolojik aktivite değerleri ise 4,00 ile 4,50 arasında değişiklik göstermiştir.

Sonuç olarak elde edilen bileşiklerin deneysel ve teorik TD₅₀ değerlerinin kıyaslanması ile 43, 44 ve 59 nolu bileşiklerin biyolojik etkinliklerinin diğerlerine göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiklerin iki tanesinin fonksiyonel grupları üzerinde metoksi sübstitüenti ve bir tanesinde de klor sübstitüenti olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkıldığında benzimidazol, pirazol ve tiyazol gruplarını içeren bileşiklerde metoksi ve klor sübstitüentli türevlerin herbisit etki açısından daha etkili olduğu söylenebilir. Bu nedenle benzer grupları içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesinde, metoksi ve klor sübstitüentlerine daha fazla yer verilmesi ve türevlendirme işleminin buna göre yapılmasının daha anlamlı sonuçlar doğuracağı ön görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Abdel-Rahman, A.E., Mahmoud, A.M., El-Naggar, G.M., El-Sherief, H.A., 1983. Synthesis and Biological Activity of Some New Benzimidazolyl-Azetidin-2- Ones and Thiazolidin-4-Ones. *Pharmazie*, 38 (9), 589-590.
- Alam, S. M., 1990a. Effect of wild plant extracts on germination and seedling growth of wheat. *Rachis*, 9 (2), 12-35.
- Alam, S. M., Azmi, A. R., Ali, S. A., 1990b. Effect of purple nutsedge (*Cyperus rotundus* L.) leaf extract on germination and seedling growth of wheat. *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research*, 33, 835.
- Almeida, R.R.P.A., Monte, J.S.M., 2014. Vapour Pressures of 1-Methyl Derivatives of Benzimidazole, Pyrazole and İndole. The Energy of The İntermolecular Hydrogen Bond N-H····N. *J. Chem. Thermodynamics*, 77, 46-53.
- Anandarajagopal K., Sunilson J.A.J., Illavarasu A., Thangavelpandian N., Kalirajan R., 2010. Antiepileptic and Antimicrobial Activities of Novel 1-(unsubstituted/substituted)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole Derivatives, *International Journal of ChemTech Research*, 2 (1), 45-49.
- Anonim, 1995. Zirai Mücadele Teknik Talimatları. *T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü*, Ankara, 1.
- Anonim, 2010. <http://www.herbicon.com.tr/herbisit.aspx> (Erişim Tarihi: 13.12.2015).
- Bailey D.M., Hansen P.E., Hlavac A.G., Baizman E.R., Pearl J., Defelice A.F., Feigenson M.E., 1985. 3,4-Diphenyl-1H-pyrazole-1-propanamine antidepressants, *Journal of Medicinal Chemistry*, 28 (2), 256-260.
- Batish, D. R., Singh, H. P., Kohli, R. K., Saxena, D. B., Kaur, S., 2002. Allelopathic effects of parthenin against two weedy species, *Avena fatua* and *Bidens pilosa*. *Environmental and Experimental Botany*, 47 (2), 149-155.
- Behr L.C., Fusco R., Jarboe C.H., 1967. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings, Vol.22, John Wiley & Sons, New York, p.81.
- Bhadoria, P. B. S., 2011. Allelopathy: a natural way towards weed management. *American Journal of Experimental Agriculture*, 1 (1), 7-20.
- Bhowmik, P. C., Doll. J. D., 1982. Corn and soybean response to allelopathic effects of weed and crop residues. *Agronomy Journal*, 74 (4), 601-606.
- Bowden, K., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition. Pergamon Press, Oxford, 240 s.

- Curtius, T., Wirsing, F. (1894). Derivate des diamids mit geschlossener atomgruppierung II. Abhandlung ueber das pyrazolin und einige seiner derivate. *Journal für Praktische Chemie*, 50 (1), 531-554.
- Deiana, V., Gomez-Canas, M., Pazos, M.R., Fernandez-Ruiz, J., Asproni, B., Cichero, E., Fossa, P., Munoz, E., Deligia, F., Murineddu, G., Garcia-Arencibia, M., Pinna, G.A., 2016. Tricyclic Pyrazoles. Part 8. Synthesis, Biological Evaluation and Modelling of Tricyclic Pyrazole Carboxamides as Potential Cb2 Receptor Ligands With Antagonist/Inverse Agonist Properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112, 66-80.
- Deng, X.L., Xie, J., Li, Y.Q., Yuan, D.K., Hu, X.P., Zhang, L., Wang, Q.M., Chi, M., Yang, X.L., 2016. Design, Synthesis and Biological Activity of Novel Substituted Pyrazole Amide Derivatives Targeting Ecr/Usp Receptor. *Chinese Chemical Letters*, 27, 566-570.
- Dias L.R.S., Alvim M.J., Freitas A.C.C., Barreiro E.J., Miranda A.L.P., 1994. Synthesis and analgesic properties of 5-acyl-arylhydrazone 1-H pyrazolo [3,4-b] pyridine derivatives, *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 69 (3), 163-169.
- Elhaik J., Kilner C.A., Halcrow M.A., 2006. Structural diversity in iron(II) complexes of 2,6-di(pyrazol-1-yl)pyridine and 2,6-di(3-methylpyrazol-1-yl)pyridine, *Dalton Transactions*, (6), 823-830.
- Ergenç, N., Gürsoy, A., Ateş, Ö., 1997. *Farmasötik Kimya Ders Kitabı, Medisinal Kimya*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 308 s.
- Erözderim, Ö., 2016. Bazı Merkapto-1,2,4-triazoliletitiyeno[2,3-d]pirimidin Türevlerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması ve *Lepidium sativum* L. Tohumları Üzerinde Herbisit Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Burdur, Türkiye.
- Farghaly A.M., Soliman R., Khalil M.A., Bekhit A.A., el-Din A., Bekhit A., 2002. Thioglycolic acid and pyrazole derivatives of 4(3H)-quinazolinone: synthesis and antimicrobial evaluation, *Bollettino chimico farmaceutico*, 141 (5), 372-378.
- Fischer, E., Knoevenagel, O. (1887). 2) Ueber die verbindungen des phenylhydrazins mit acrolein, mesityloxyd und allylbromid. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 239 (2), 194-206.
- Franke, R., 1984. *Theoretical Drug Design Methods, Pharmacochimistry Library*, W. T. Nauta, R. F. Rekker Editions. Elsevier, Amsterdam, 142 s.
- Fujita, T., 1983. Substituent effects in the partition coefficient of disubstituted benzenes: bidirectional Hammett-type relationships. *Progress in Physical Organic Chemistry*, 14, 75-113.
- Fujita, T., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition. Pergamon Press, Oxford, 506 s.

- Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C., 1964. A new substituent constant, π , derived from partition coefficients. *Journal of the American Chemical Society*, 86 (23), 5175-5180.
- Garcia H., Iborra S., Miranda M.A., Morera I.M., Primo J., 1991. Pyrazoles and isoxazoles derived from 2-hydroxyaryl phenylethynyl ketones: Synthesis and spectrophotometric evaluation of their potential applicability as sunscreens, *Heterocycles*, 32 (9), 1745-1755.
- Gomes, P.A.T.M., Oliveira, A.R., Cardoso, M.V.O., Santiago, E.F., Barbosa, M.O., Siqueira, L.R.P., Moreira, D.R.M., Bastos, T.M., Brayner, F.A., Soares, M.B.P., Mendes, A.P.O., Castro, M.C.A.B., Pereira, V.R.A., Leite, A.C.L., 2016. Phthalimido-Thiazoles as Building Blocks and Their Effects on the Growth and Morphology of *Trypanosoma Cruzi*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 111, 46-57.
- Guenzi, W. D., Kehr, W. R., McCalla, T. M., 1964. Water-soluble phytotoxic substances in alfalfa forage: variation with variety, cutting, year, and stage of growth. *Agronomy Journal*, 56 (5), 499-500.
- Halimehjani, A.Z., Hasani, L., Alaei, M.A., Saidi, M.R., 2016. Dithiocarbamates as an Efficient Intermediate for the Synthesis of 2-(Alkylsulfanyl)Thiazoles in Water. *Tetrahedron Letters*, 57, 883-886.
- Hammett, L. P., 1937. The effect of structure upon the reactions of organic compounds, benzene derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 59 (1), 66-103.
- Hammett, L. P., 1938. Linear free energy relationships in rate and equilibrium phenomena. *Transactions of the Faraday Society*, 34, 156-165.
- Hammett, L.P., 1940. *Physical Organic Chemistry, Reaction Rates, Equilibria and Mechanisms*. McGraw-Hill, New York, 404 s.
- Hansch, C., 1969. Quantitative approach to biochemical structure-activity relationships. *Accounts of Chemical Research*, 2 (8), 232-239.
- Hansch, C., 1971. *Drug Design*, E. J. Ariens Edition. Academic Press, New York, 271 s.
- Hansch, C., Clayton, J. M., Pharm, J., 1973. Lipophilic character and biological activity of drugs II: The parabolic case. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62 (1), 1-21.
- Hansch, C., Dunn, W. J., 1972. Linear relationships between lipophilic character and biological activity of drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61 (1), 1-19.
- Hansch, C., Fujita, T., 1964. ρ - σ - π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *Journal of the American Chemical Society*, 86 (8), 1616-1626.
- Hansch, C., Leo, A., 1979. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York, 1-47.

- Hansch, C., Leo, A., Hoekman, D., 1995. Exploring Qsar Hydrophobic, Electronic And Steric Constants.
- Hansch, C., Maloney, P. P., Fujita, T., Muir, R. M., 1962. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients. *Nature*, 194, 178-180.
- Hansch, C., Muir, R. M., Fujita, T., Maloney, P. P., Geiger, F., Streich, M., 1963. The correlation of biological activity of plant growth regulators and chloromycetin derivatives with Hammett constants and partition coefficients. *Journal of the American Chemical Society*, 85, 2817 s.
- Harley, K. L. S., Forno I. W., 1992. *Biological control of weeds: a handbook for practitioners and students*. Inkata Press, 74 s.
- Iranpoor, N., Firouzabadi, H., Etemadi-Davan, E., 2016. Phosphine- And Copper-Free Palladium Catalyzed One-Pot Fourcomponent Carbonylation Reaction for The Synthesis of Isoxazoles and Pyrazoles. *Tetrahedron Letters*, 57, 837-840.
- Iwasa, J., Fujita, T., Hansch, C., 1965. Substituent constants for aliphatic functions obtained from partition coefficients. *Journal of Medicinal Chemistry*, 8 (2), 150-153.
- Jensen, E. H., Hartman, G. J., Lundin, F., Knapp, S., Brookerd, B., 1981. Autotoxicity in alfalfa. *Nevada Agric. Exp. Stat. Report*, 144.
- Kamble, R.D., Meshram, R.J., Hese, S.V., More, R.A., Kamble, S.S., Gacche, R.N., Dawane, B.S., 2016. Synthesis and in Silico Investigation of Thiazoles Bearing Pyrazoles Derivatives as Anti-Inflammatory Agents. *Computational Biology And Chemistry*, 61, 86-96.
- Kayağil, İ., Baltacı, C., 2016. Bazı tetrasüstitüe-imidazo [1,2-a] pirazin Bileşiklerinin Tere (*Lepidium sati-vum L.*) Tohumları Üzerindeki Herbisit Etkilerinin Araştırılması. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7 (2), 157-160.
- Kılıç, D., 2016. Bazı 2-(4-(1-Süstitüebenzimidazol-2-İl)Tiyazol-2-İlamino)-4-Ariltiyazol Türevlerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması ve *Lepidium sativum L.* Tohumları Üzerinde Herbisit Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Burdur, Türkiye.
- Kiely, T., Donaldson, D., Grube, A., 2004. Pesticides industry sales and usage. Office of prevention, pesticides and toxic substances. *United States Environment Protection Agency*, 16, 20-39.
- Kihel, E.A., Essassi, E.M., Bauchat, P., 2012. ¹H And ¹³C NMR Spectra of Condensed Benzimidazole and İmidazobenzodiazepines. *Arabian Journal of Chemistry*, 5, 523-526.

- Koppireddi, S., Chilaka, D.R.K., Avula, S., Komsani, J.R., Kotamraju, S., Yadla, R., 2014. Synthesis and Anticancer Evaluation of 3-Aryl-6-Phenylimidazo [2,1-B]Thiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24, 5428-5431.
- Kubinyi, H., 1993. *QSAR, Hansch Analysis and Related Approaches, Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, R. Mannhold, P. Krogsgaard-Larsen, H. Timmermann Editions. Weinheim, 240 s.
- Kubinyi, H., Preston, N. W., Sarett, L. H., Saxena, A. K., Ram, S., Smythies, J. R., West, G. B., 1979. *Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques*, E. Jucker Edition. Birkhäuser Basel, 23, 320 s.
- Lacey, A. J., 1985. *Pesticide application: principles and practice*, P. T. Haskell Edition. Oxford University Press, New York, 456-485.
- Laczkowski, K.Z., Motylewska, K., Baranowska-Laczkowska, A., Biernasiuk, A., Misiura, K., Malm, A., Fernandez, B., Synthesis, Antimicrobial Evaluation and Theoretical Prediction of NMR Chemical Shifts of Thiazole and Selenazole Derivatives with High Antifungal Activity Against Candida Spp. *Journal of Molecular Structure*, 1108, 427-437.
- Lanke, K.S., Sekar, N., 2016. Pyrazole Based Nlophores: Synthesis, Photophysical, Dft, Tddft Studies. *Dyes and Pigments*, 127, 116-127.
- Leo, A. J., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition, Pergamon Press, Oxford, 295 s.
- Leo, A., Hansch, C., Elkins, D., 1971. Partition coefficients and their uses. *Chemical reviews*, 71 (6), 525-616.
- Li, M., Zhao, B.X., 2014. Progress of The Synthesis of Condensed Pyrazole Derivatives (From 2010 To Mid-2013). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 311-340.
- Lipunova, G.N., Nosova, E.V., Charushin, V.N., Chupakhin, O.N., 2015. Fluorine-Containing Pyrazoles and Their Condensed Derivatives: Synthesis and Biological Activity. *Journal of Fluorine Chemistry*, 175, 84-109.
- Londershausen M., 1996. Review: Approaches to New Parasiticides, *Pesticide. Science*, 48 (4), 269-292.
- Lubs H.A., 1970. The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments, *American Chemical Society*, Vol.127, Washington, p. 730.
- Malik, A. U., 1986. Allelopathic effects of kalmia angustifolia on forest soil in Newfoundland. *Transactions XII. Congress of the International Society of Soil Extended Informative Summaries*, Hamburg, 3, 13-20.

- Mariappan, G., Bhuyan, N.R., Kumar, P., Kumar, D., Murali, K., 2011. Synthesis and biological evaluation of Mannich bases of benzimidazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 50B, 1216-1219.
- Mathew, B., Suresh, J., Anbazhagan, S., 2012. Development of Novel (1-H) Benzimidazole Bearing Pyrimidine-Trione Based Mao-A Inhibitors: Synthesis, Docking Studies and Antidepressant Activity. *Journal of Saudi Chemical Society*.
- McElgunn, J. D., Heinrich, D. H., 1970. Effects of root temperature and a suspected phytotoxic substance on the growth of alfalfa. *Canadian Journal of Plant Science*, 50 (3), 307-311.
- Meyer, V., 1895. Ueber die esterbildung aromatischer säuren. *Chemische Berichte*, 28 (1), 1254-1270.
- Miller, D. A., 1983. Allelopathic effects of alfalfa. *Journal Chemistry Ecology*, 9 (8), 1059-1072.
- Miller, R. W., Kleiman, R., Powell, R. G., Putnam, A. R., 1988. Germination and growth inhibitors of alfalfa. *Journal of Natural Products*, 51 (2), 328-330.
- Mishustin, B. N., Naumova, A. N., 1955. Secretion of toxic substances by alfalfa and their effect on cotton and soil microflora. *Akademia Nauk USSR Izvestija Ser. Biologicheskaya*, 6, 3-9.
- Moedritzer K., Allgood S.G., Charumilind P., Clark R.D., Gaede B.J., Kurtzweil M.L., Mischke D.A., Parlow J.J., Rogers M.D., Singh R.K., Stikes G.L., Webber R.K., 1992. Novel Pyrazole Phenyl Ether Herbicides, *American Chemical Society*, 504 (15), 147-160.
- Molisch, H., 1937. *Der Einfluss einer Pflanze auf die andere-Allelopathie*, G. F. Verlag Edition. Jena, 106 s.
- Nayak, N., Ramprasad, J., Dalimba, U., 2015. New Inh-Pyrazole Analogs: Design, Synthesis and Evaluation of Antitubercular and Antibacterial Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25, 5540-5545.
- Nayak, N., Ramprasad, J., Dalimba, U., 2016. Synthesis and Antitubercular and Antibacterial Activity of Some Active Fluorine Containing Quinoline-Pyrazole Hybrid Derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*, 183, 59-68.
- Oleszek, W., Jurzysta, M., 1987. The allelopathic potential of alfalfa root medicagenic acid glycosides and their fate in soil environments. *Plant and Soil*, 98 (1), 67-80.
- Öncüer, C., 1995. Tarımsal Zararlılarla Savaş Yöntemleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümü. Ege Üniversitesi Basımevi*, İzmir, 260 s.
- Padmaja A., Payani T., Reddy G.D., Padmavathi V., 2009. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of substituted pyrazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (11), 4557-4566.

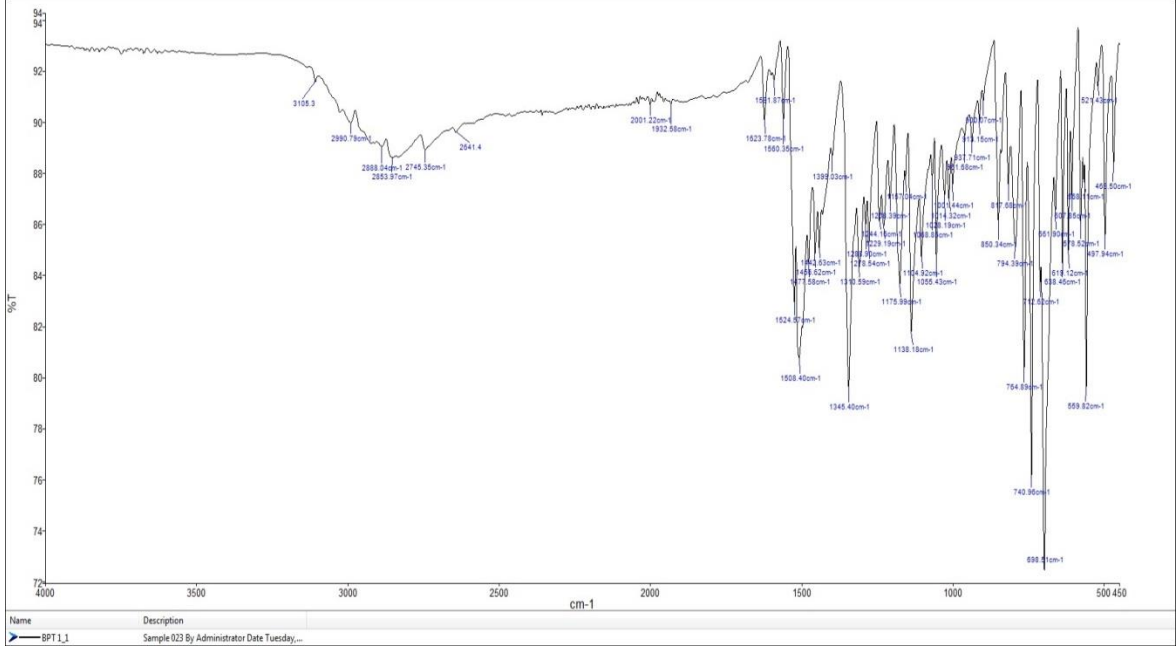
- Palwinder S., Kamaldeep P., Wolfgang H., 2006. Synthesis of pyrazole-based hybrid molecules: search for potent multidrug resistance modulators, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (14), 5061-5071.
- Pedersen, M. W., 1965. Effect of alfalfa saponin on cotton seed germination. *Agronomy Journal*, 57 (5), 516-517.
- Rahim, F., Javed, M.T., Ullah, H., Wadood, A., Taha, M., Ashraf, M., Qurat-Ul-Ain, Khan, M.A., Khan, F., Mirza, S., Khan, K.M., 2015. Synthesis, Molecular Docking, Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Inhibitory Potential of Thiazole Analogs as New Inhibitors for Alzheimer Disease. *Bioorganic Chemistry*, 62, 106-116.
- Sadek, U.K., 2012. Cerium (IV) Ammonium Nitrate-Mediated Reactions: Simple Route to Benzimidazole Derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 5, 63-66.
- Seiler, J. P. 1978. The genetic toxicology of phenoxy acids other than 2,4,5-T. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 55 (3), 197-226.
- Sener A., Kasımogulları R., Sener M., Bildirici K., Akçamur Y., 2002. Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones : Synthesis and reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 39 (5), 869-875.
- Sharma, M.C., Sharma, S., Bhadoriya, K.S., 2016. Qsar Studies on Pyrazole-4-Carboxamide Derivatives as Aurora Kinase Inhibitors. *Science Direct*, 10, 107-114.
- Silipo, C., Vittoria, A., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition. Pergamon Press, Oxford, 168-177.
- Smith, R. N., Hansch, C., Ames, M. M., 1975. Selection of a reference partitioning system for drug design work. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64 (4), 599-606.
- Sugiura S., Ohno S., Ohtani O., Izumi K., Kitamikado T., Asai H., Kato K., 1977. Syntheses and antiinflammatory and hypnotic activity of 5-alkoxy-3-(N-substituted carbamoyl)-1-phenylpyrazoles. 4, *Journal of Medicinal Chemistry*, 20 (1), 80-85.
- Swain, C. G., Lupton, E. C., 1968. Fieldandresonance components of substituent effects. *Journal of the American Chemical Society*, 90 (16), 4328-4337.
- Şener, E., Yalçın, İ., 2002. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, Ankara, 86, 329 s.
- Taft, Jr, R. W., 1952. Polar and steric substituent constants for aliphatic and o-benzoate groups from rates of esterification and hydrolysis of esters. *Journal of the American Chemical Society*, 74 (12), 3120-3128.
- Taft, Jr. R.W., 1956. *Steric Effects in Organic Chemistry*, M. S. Newman Edition. New York, 710 s.

- Taylor, P. J., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition. Pergamon Press, Oxford, 272-274.
- Temel, S., Tan, M., 2004. Allelopathy in forage crops and its effects on agroecosystems. *Journal of the Faculty of Agriculture*, 35, 1-2.
- Tepe, I., 1997. Türkiye' de Tarım ve Tarım Dışı Alanlarda Sorun Olan Yabancı Otlar ve Mücadelesi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümü Ders Kitabı*, 18, 237 s.
- Thakuria, H., Das, G., 2008. An Expeditious One-Pot Solvent-Free Synthesis of Benzimidazole Derivatives. *Arkivoc*, 15, 321-328.
- Toros, S., Maden, S., Sözeri, S., 1991. Tarımsal Savaşım Yöntem ve İlaçları. *Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları*, 1222, 332 s.
- Turabi, M. S., 2010. Bitki Koruma Ürünlerinin Ruhsatlandırılması, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26 (2), 154-169.
- Turan-Zitouni, G., Altıntop, M.D., Özdemir, A., Kaplancıklı, Z.A., Çiftçi, G.A., Temel, H.E., 2016. Synthesis and Evaluation of Bis-Thiazole Derivatives as New Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 107, 288-294.
- Tute, M. S., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition, Pergamon Press, Oxford, 4-9.
- Uluğ, E., Kadioğlu, İ., Üremiş, İ., 1993. *Türkiye' nin Yabancı Otları ve Bazı Özellikleri*. T. C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı, Ziraî Mücadele Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Adana, 513 s.
- Unger, S. H., Hansch, C., 1976. Quantitative models of steric effects. *Progress in Physical Organic Chemistry*, 12, 91-118.
- Uygur S., Uygur F. N., 2010. Yabancı Otların Biyolojik Mücadelesi. *Türkiye Biyolojik Mücadele Dergisi*, 1 (1), 79-95.
- Uygur, F. N., 2002. *Bitki Yabancı Otlar ve Biyolojik Mücadele*. Türkiye 5. Biyolojik Mücadele Kongresi Bildiriler Kitabı, Erzurum, 49-60.
- Vaarla, K., Kesharwani, K.R., Santosh, K., Vedula, R.R., Kotamraju, S., Toopurani, K.M., 2015. Synthesis, Biological Activity Evaluation and Molecular Docking Studies of Novel Coumarin Substituted Thiazolyl-3-Aryl-Pyrazole-4-Carbaldehydes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25, 5797-5803.
- Van de Waterbeemd, H., Testa, B., 1987. The parametrization of lipophilicity and other structural properties in drug design. *Advances in Drug Research*, 16, 85-225.
- Vu, H.N., Kim, J.Y., Hassan, A.H.E., Choi, K., Park, J.H., Park, K.D., Lee, J.K., Pae, A.N., Choo, H., Min, S.J., Cho, Y.S., 2016. Synthesis and Biological Evaluation of

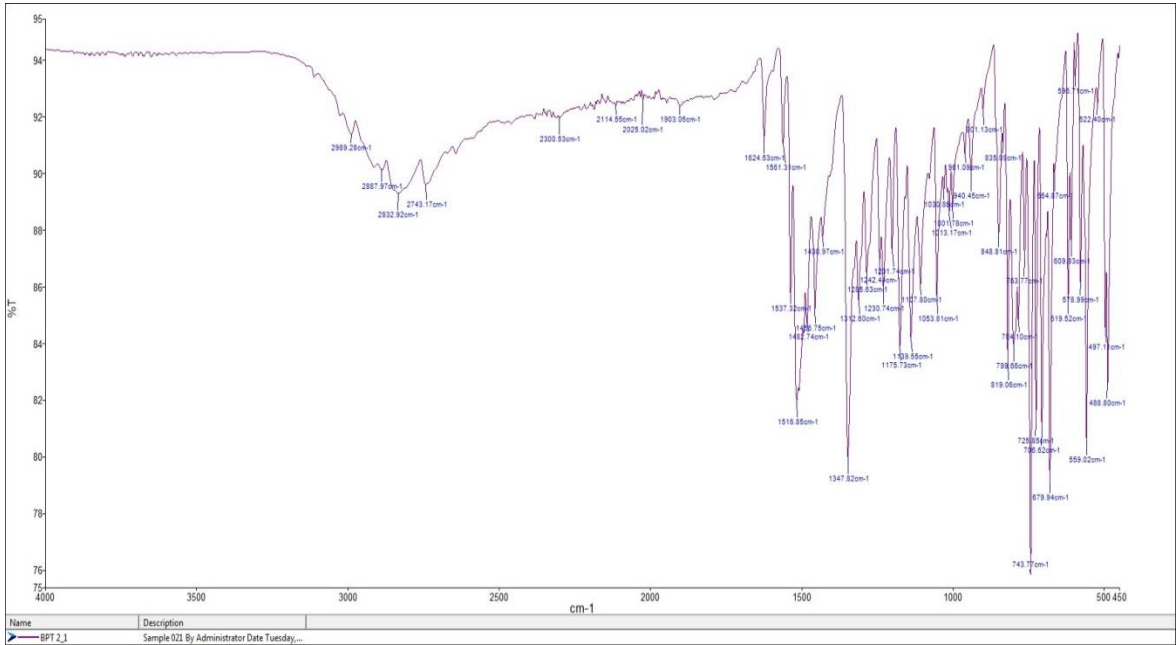
- Picolinamides and Thiazole-2-Carboxamides as Mglur5 (Metabotropic Glutamate Receptor 5) Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26, 140-144.
- Webster, G. R., Khan, S. U., Moore, A. W., 1967. Poor growth of alfalfa (*Medicago sativa*) on some Alberta soils. *Agronomy Journal*, 59 (1), 37-41.
- Wen, J., Niu, Q., Liu, J., Bao, Y., Yang, J., Luan, S., Fan, Y., Liu, D., Zhao, L., 2016. Novel Thiol-Based Histone Deacetylase Inhibitors Bearing 3-Phenyl-1H-Pyrazole-5-Carboxamide Scaffold as Surface Recognition Motif: Design, Synthesis and SAR Study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26, 375-379.
- White G.A., Phillips J.N., Huppertz J.L., Witrzens B., Grant S.J., 1986. Pyrazole carboxanilide fungicides : I. Correlation of mitochondrial electron transport inhibition and anti-fungal activity, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 25 (2), 163-168.
- Yadav, S., Rai, P., Srivastava, M., Singh, J., Tiwari, P.K., Singh, J., 2015. Atmospheric Oxygen Mediated Synthesis of Pyrazole Under Visible Irradiation. *Tetrahedron Letters*, 56, 5831-5835.
- Zheng, Y., Zheng, M., Ling, X., Liu, Y., Xue, Y., An, L., Gu, N., Jin, M., 2013. Design, Synthesis, Quantum Chemical Studies and Biological Activity Evaluation of Pyrazole Benzimidazole Derivatives as Potent Aurora A/B Kinase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23, 3523-3530.

EKLER

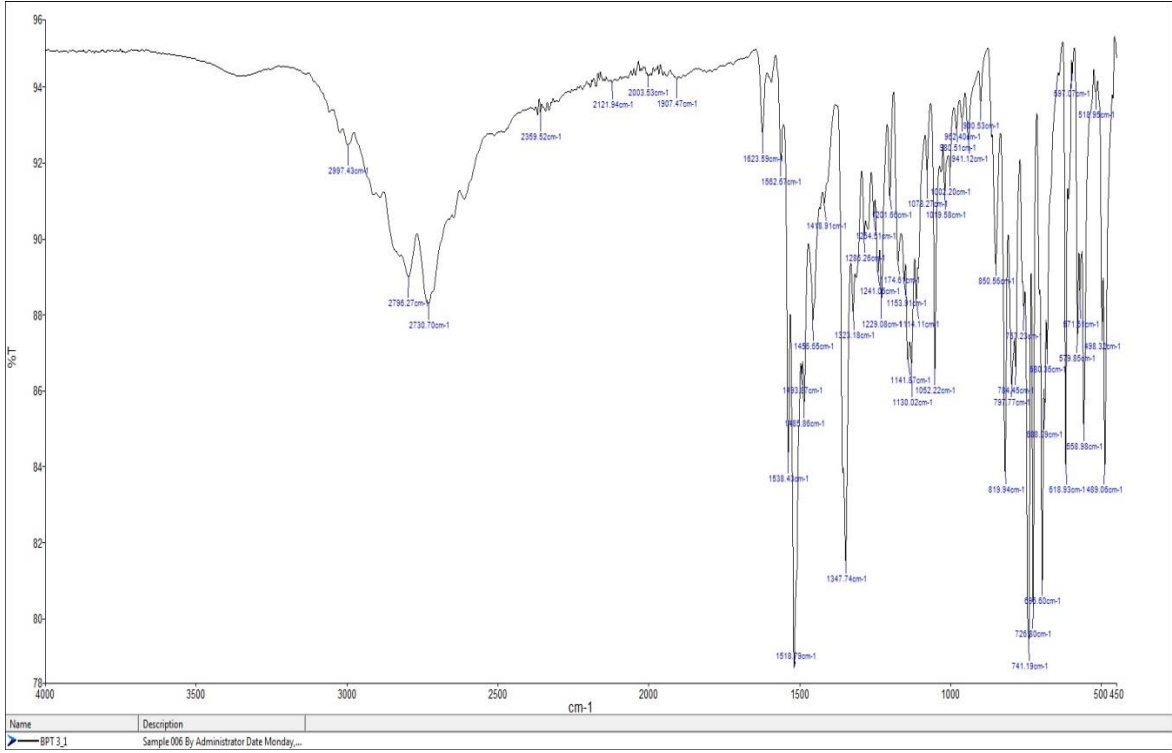
Ek 1. IR Spektrumları



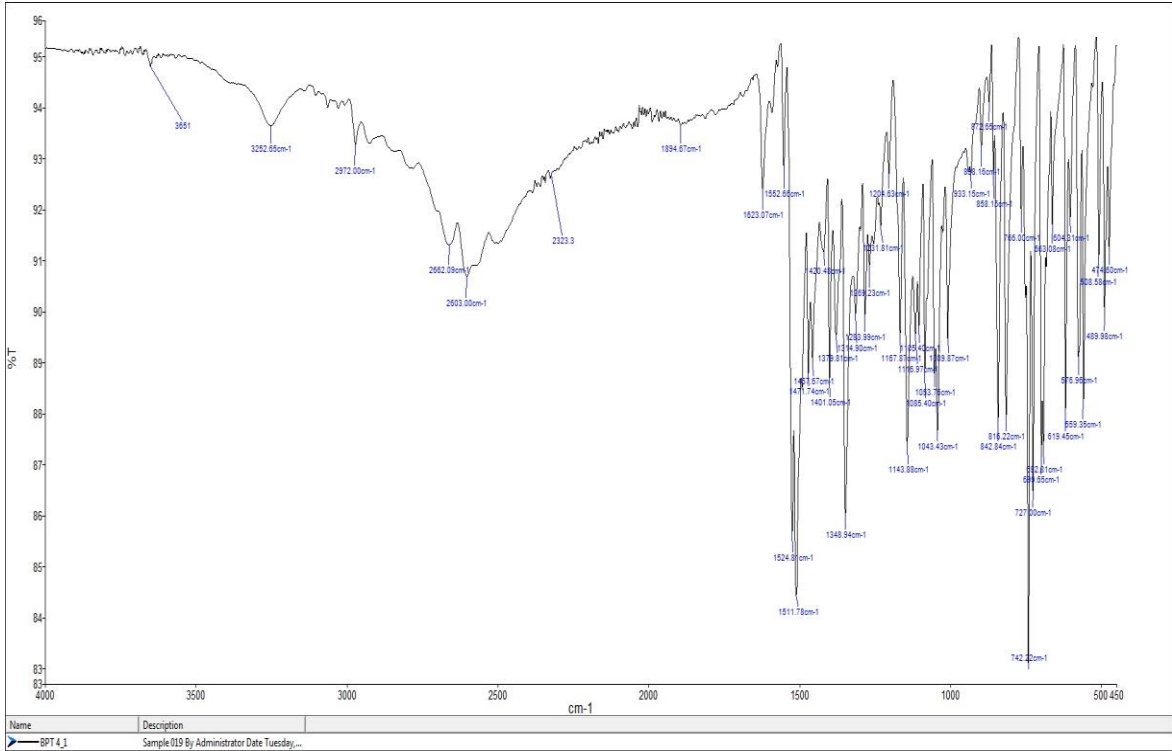
Ek 1-Şekil 4.1. Bileşik 37'ye ait IR Spektrumu



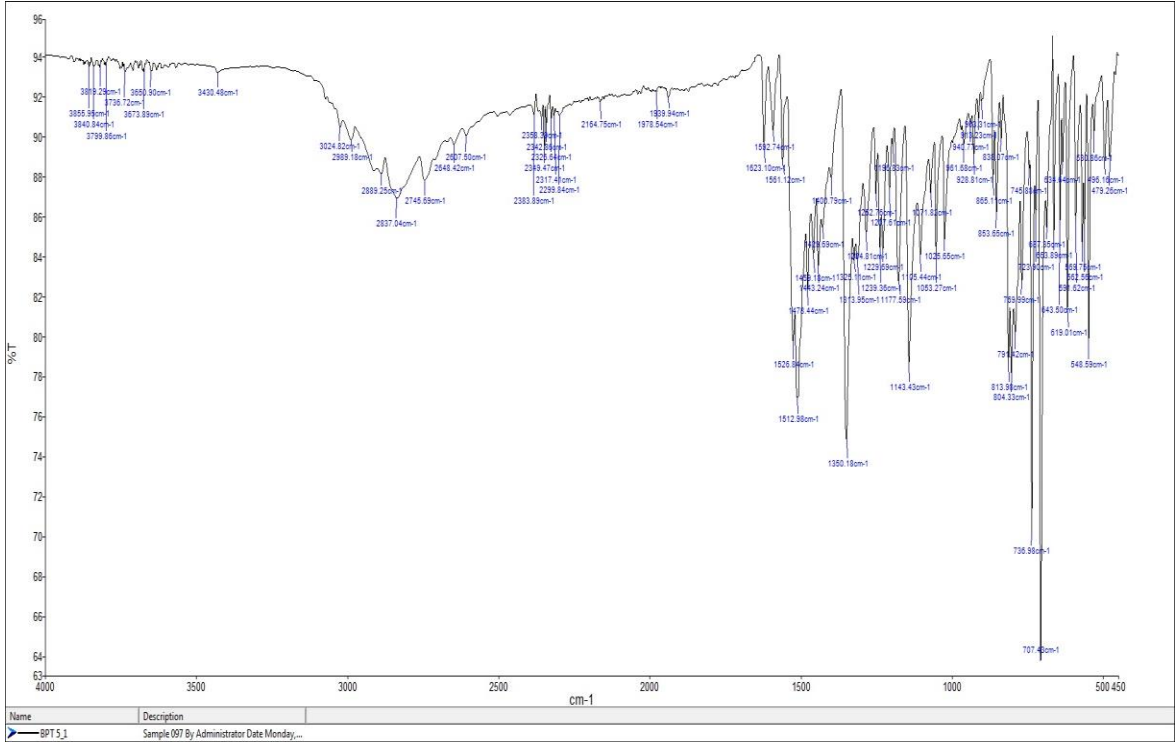
Ek 1-Şekil 4.2. Bileşik 38'e ait IR Spektrumu



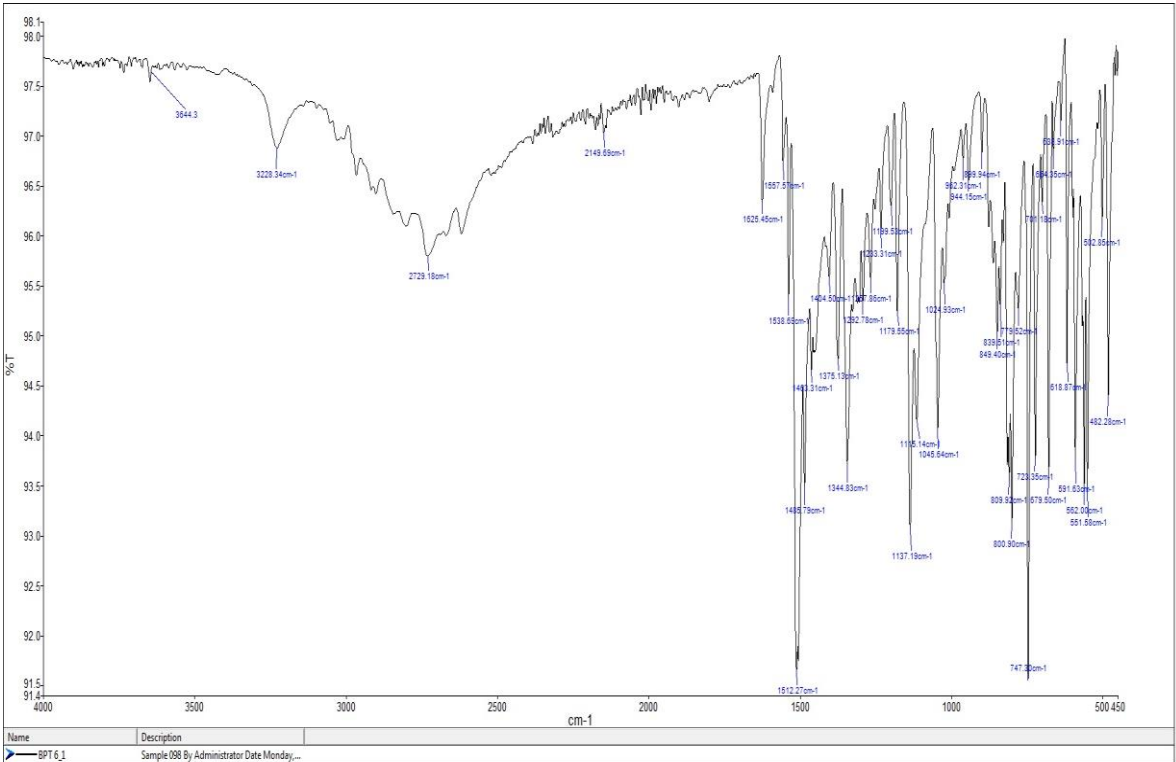
Ek 1-Şekil 4.3. Bileşik 39'a ait IR Spektrumu



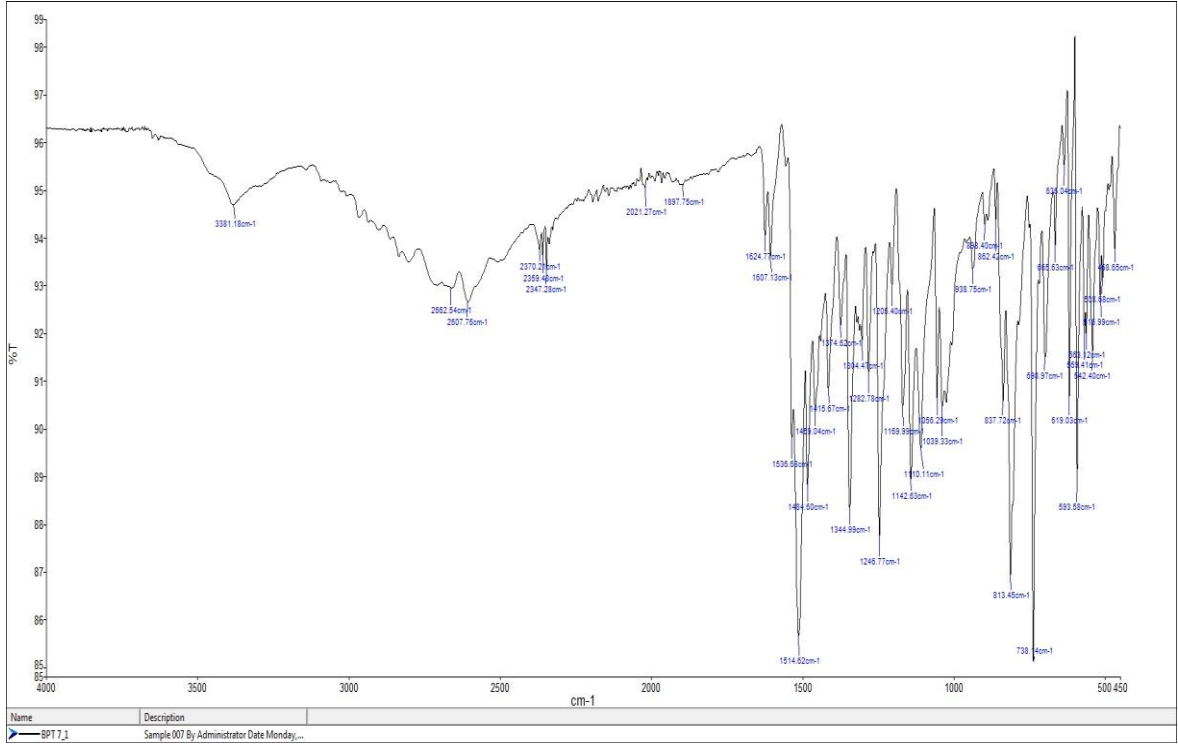
Ek 1-Şekil 4.4. Bileşik 40'a ait IR Spektrumu



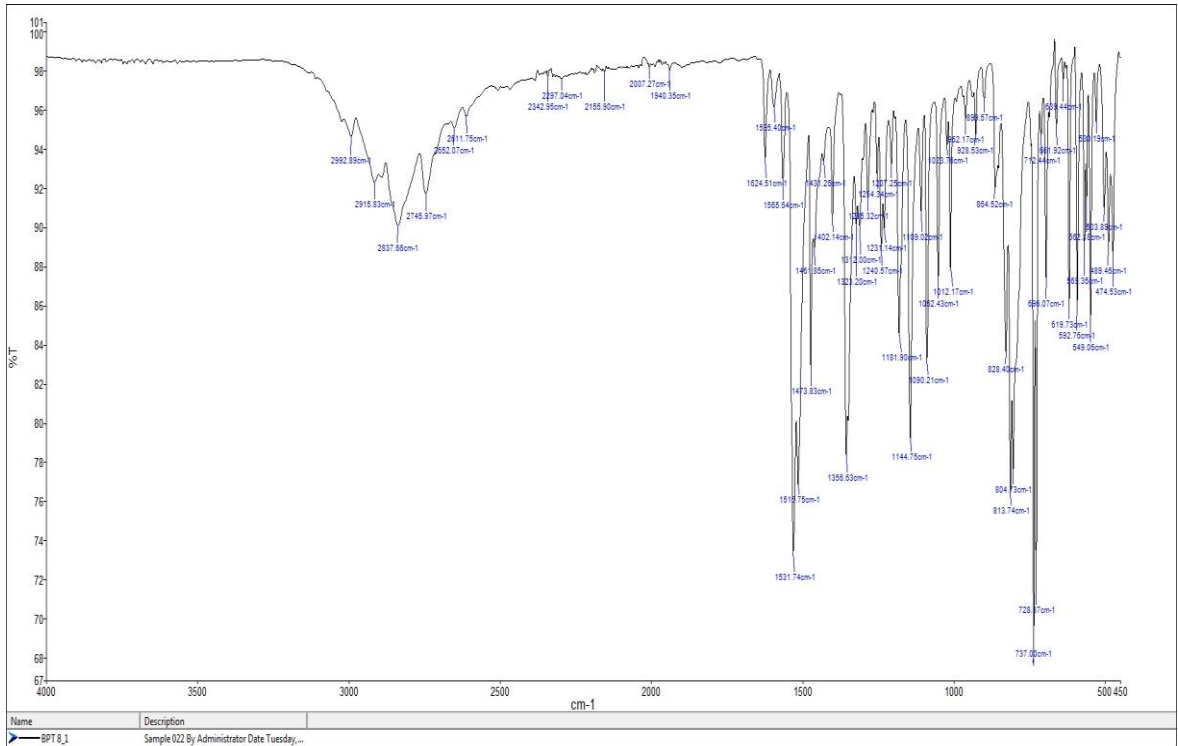
Ek 1-Şekil 4.5. Bileşik 41'e ait IR Spektrumu



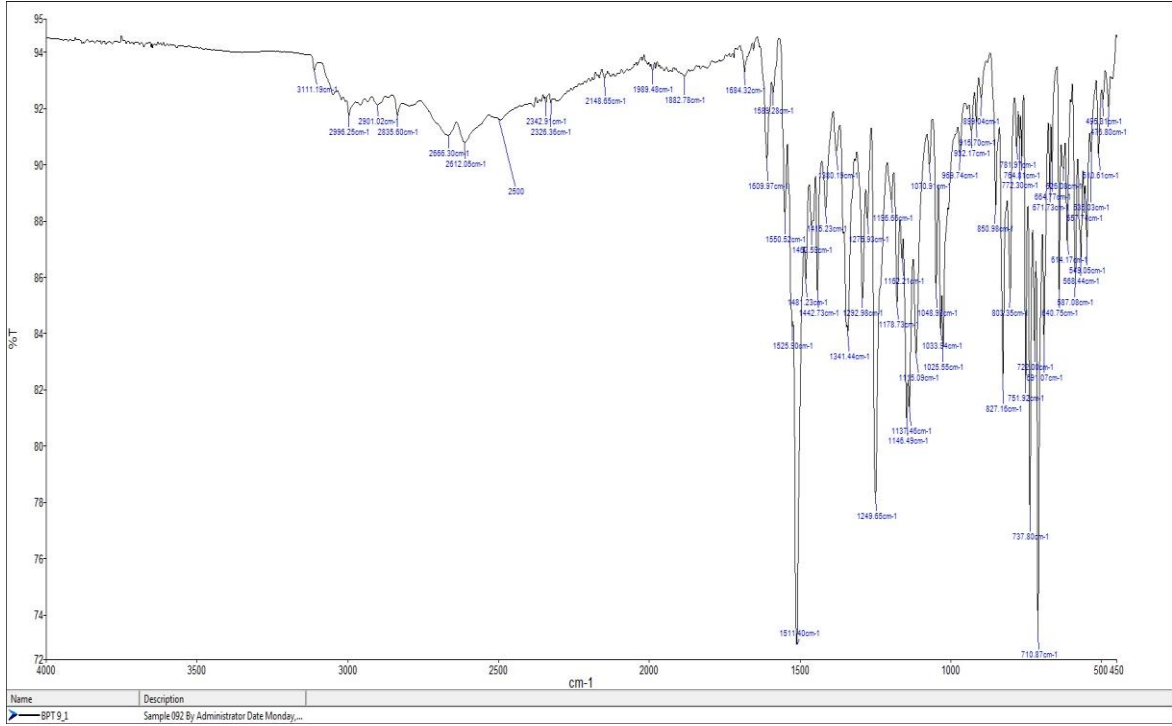
Ek 1-Şekil 4.6. Bileşik 42'ye ait IR Spektrumu



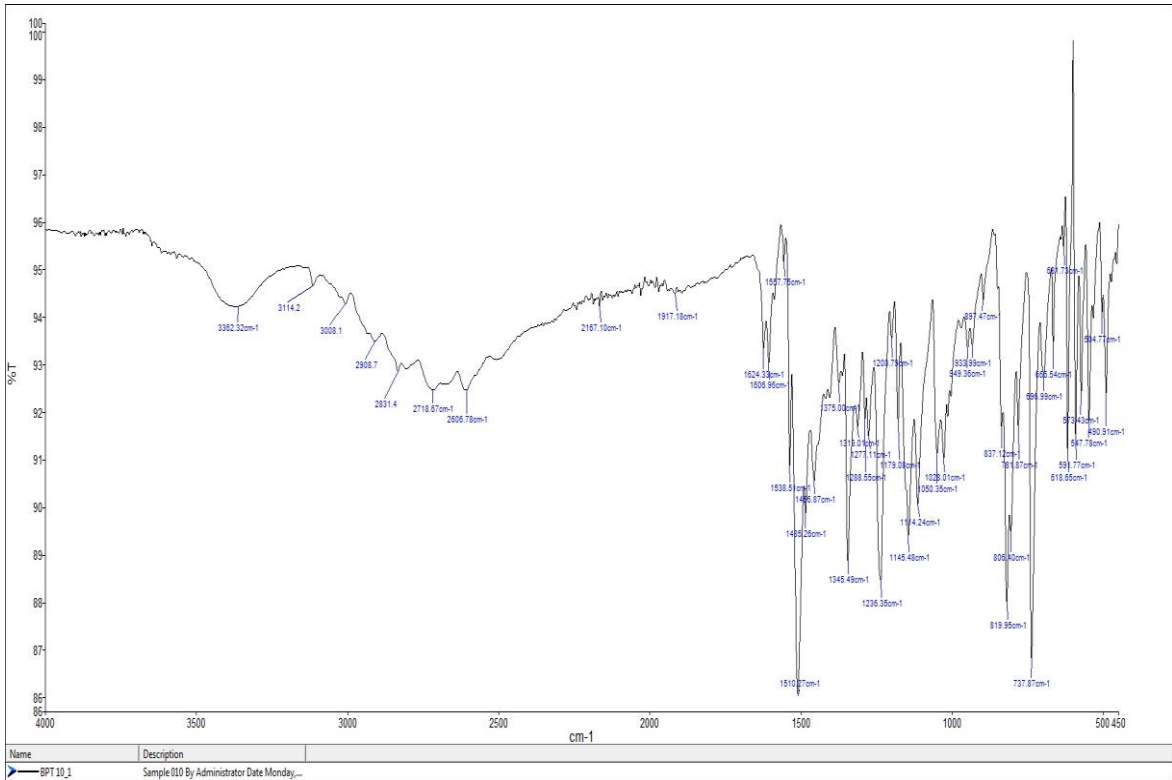
Ek 1-Şekil 4.7. Bileşik 43'e ait IR Spektrumu



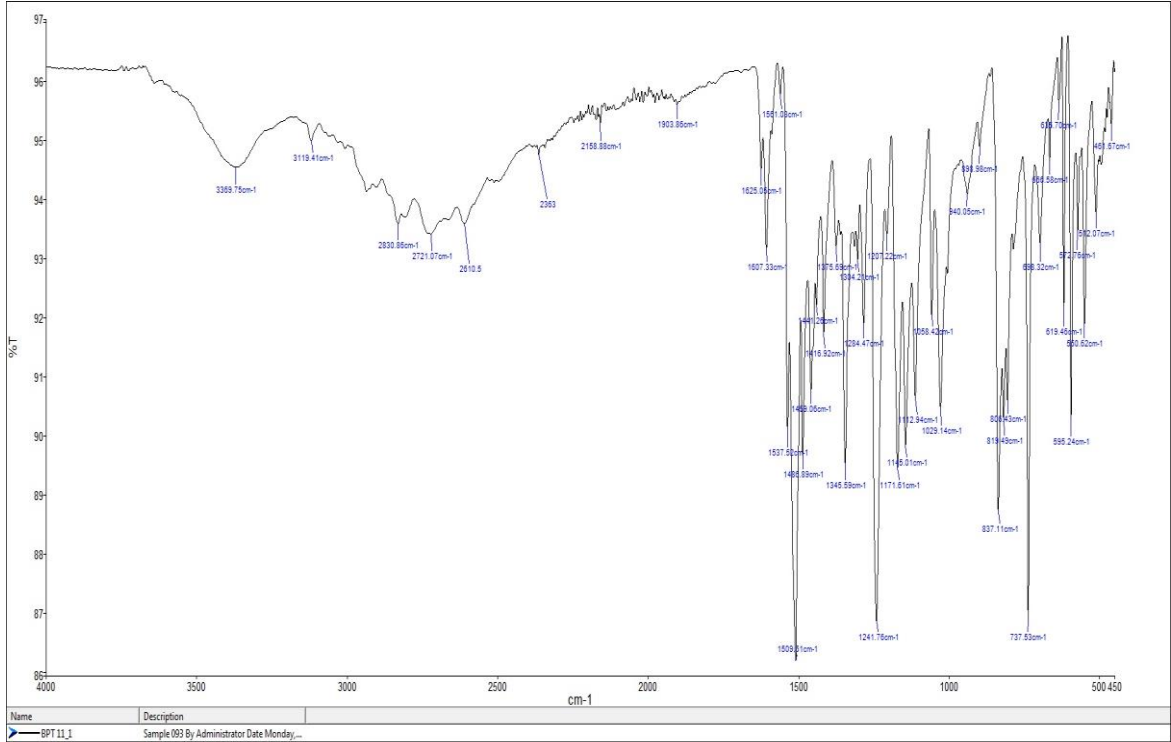
Ek 1-Şekil 4.8. Bileşik 44'e ait IR Spektrumu



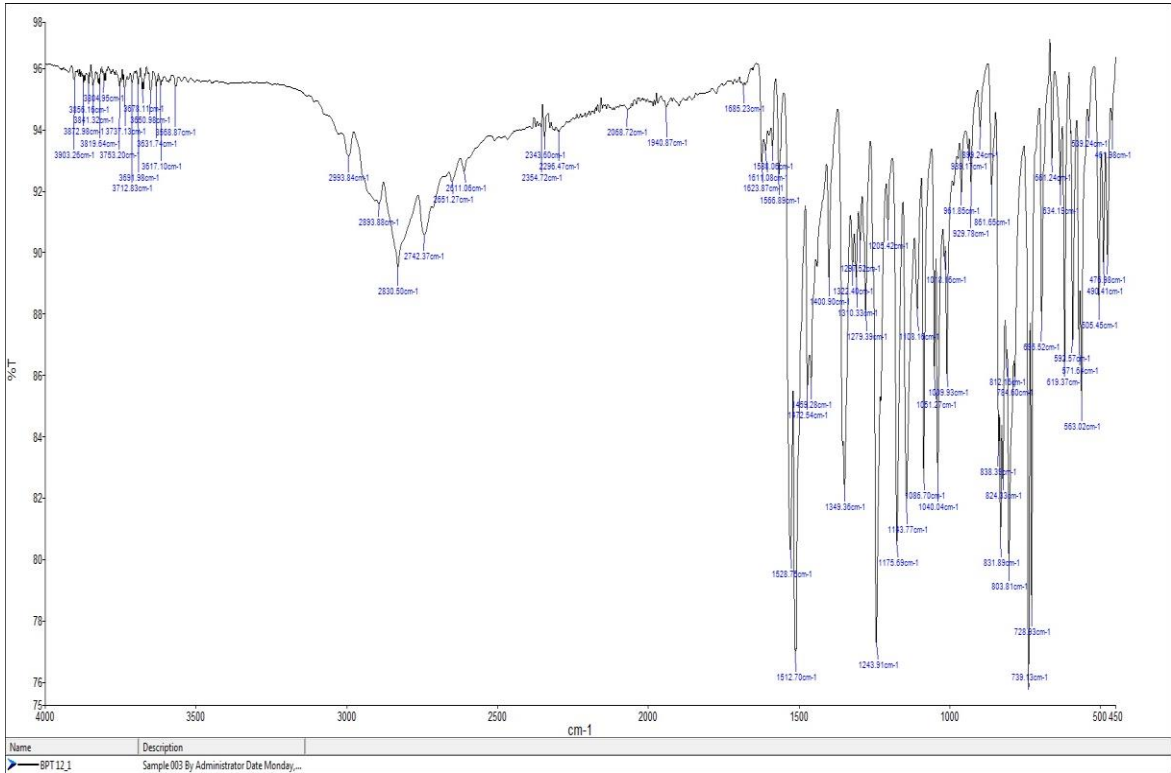
Ek 1-Şekil 4.9. Bileşik 45'e ait IR Spektrumu



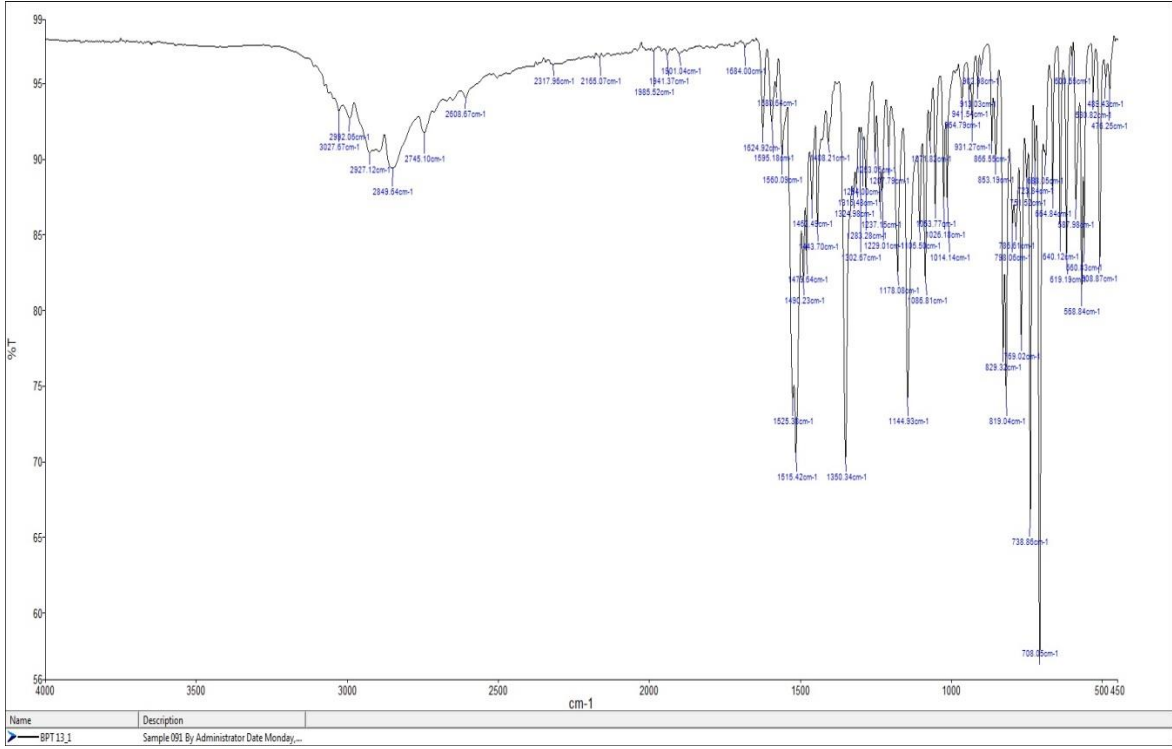
Ek 1-Şekil 4.10. Bileşik 46'ya ait IR Spektrumu



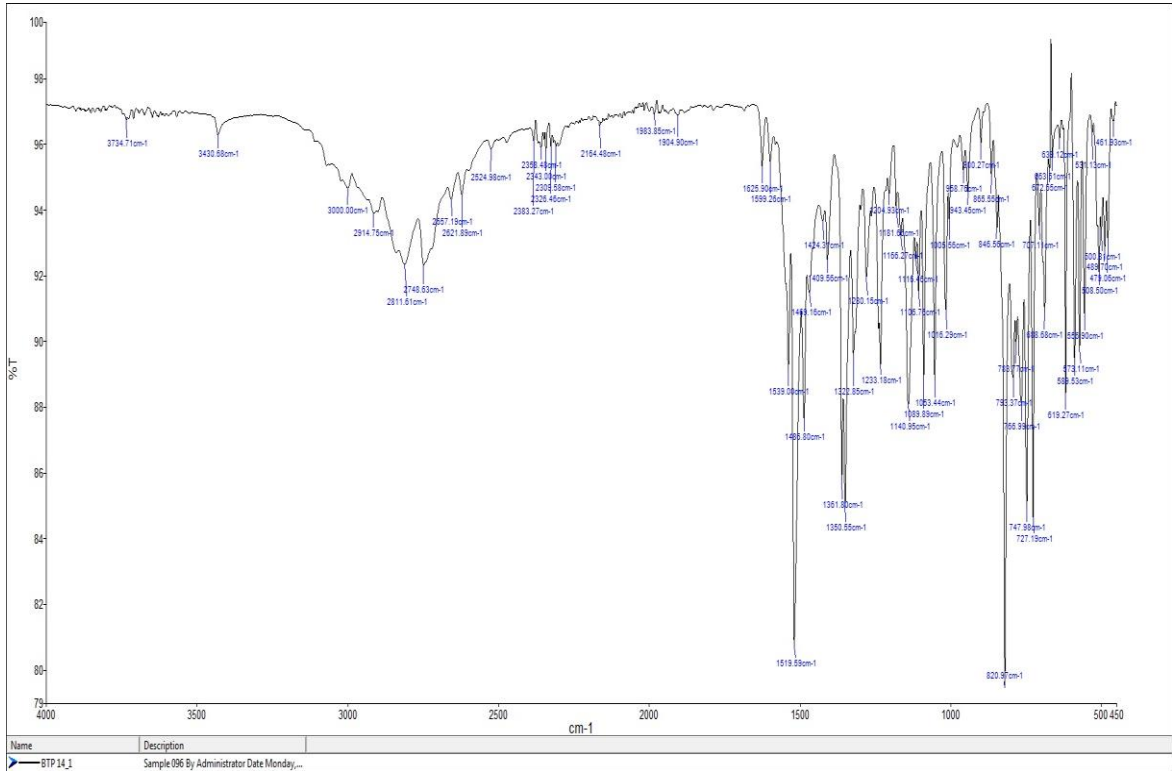
Ek 1-Şekil 4.11. Bileşik 47'ye ait IR Spektrumu



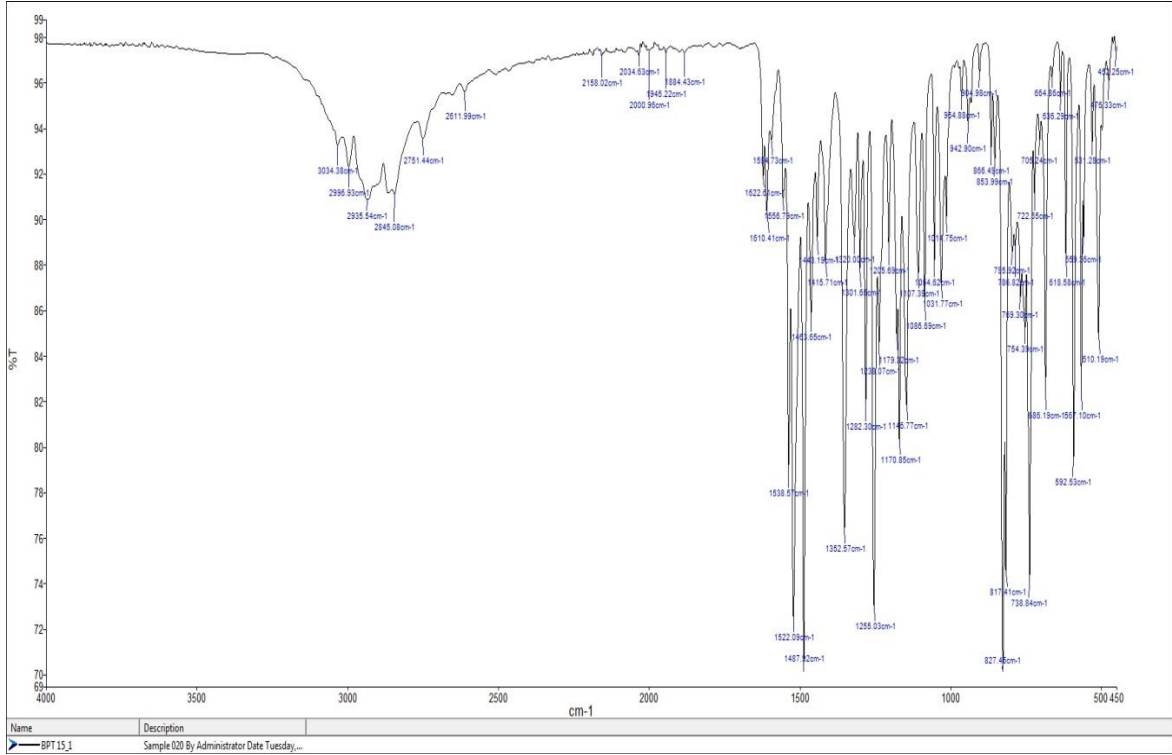
Ek 1-Şekil 4.12. Bileşik 48'e ait IR Spektrumu



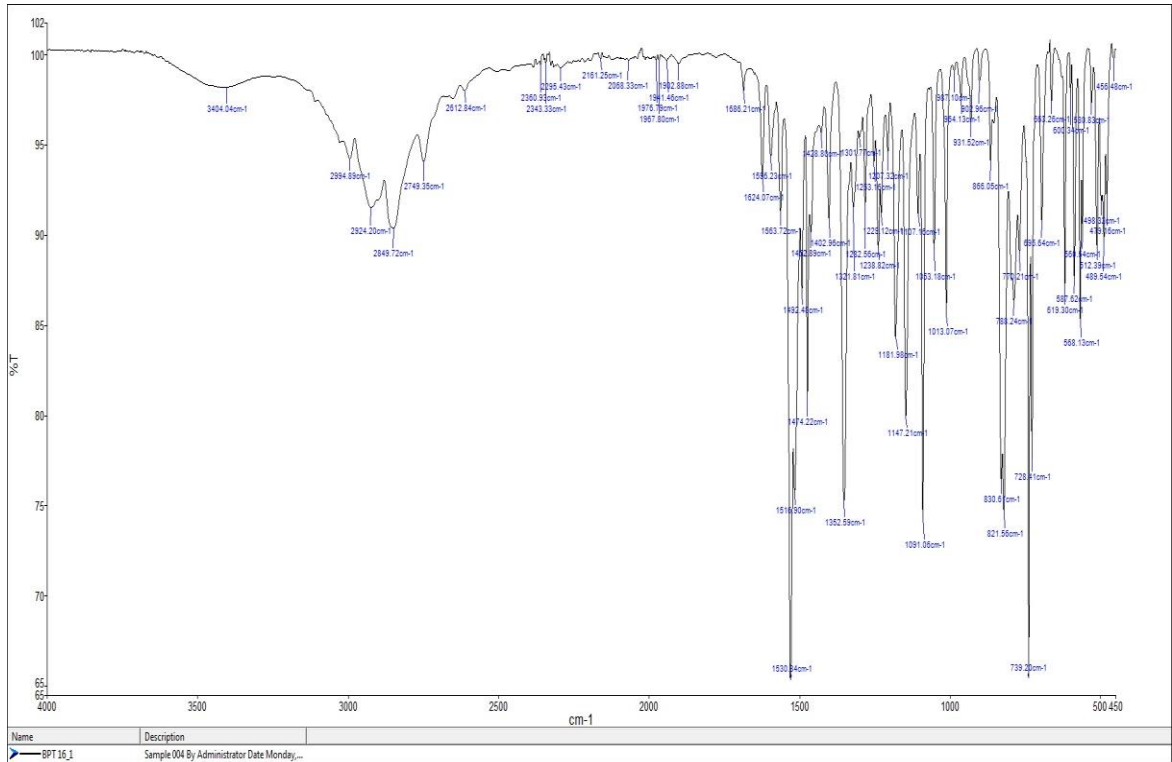
Ek 1-Şekil 4.13. Bileşik 49'a ait IR Spektrumu



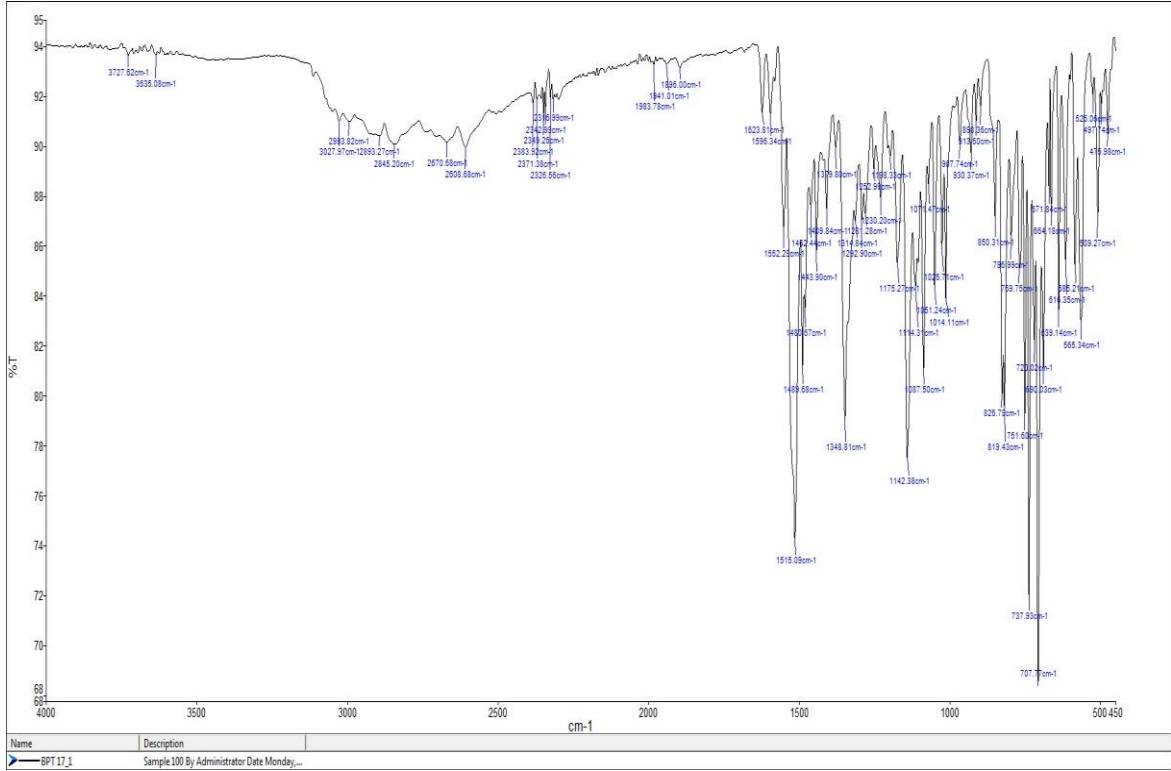
Ek 1-Şekil 4.14. Bileşik 50'ye ait IR Spektrumu



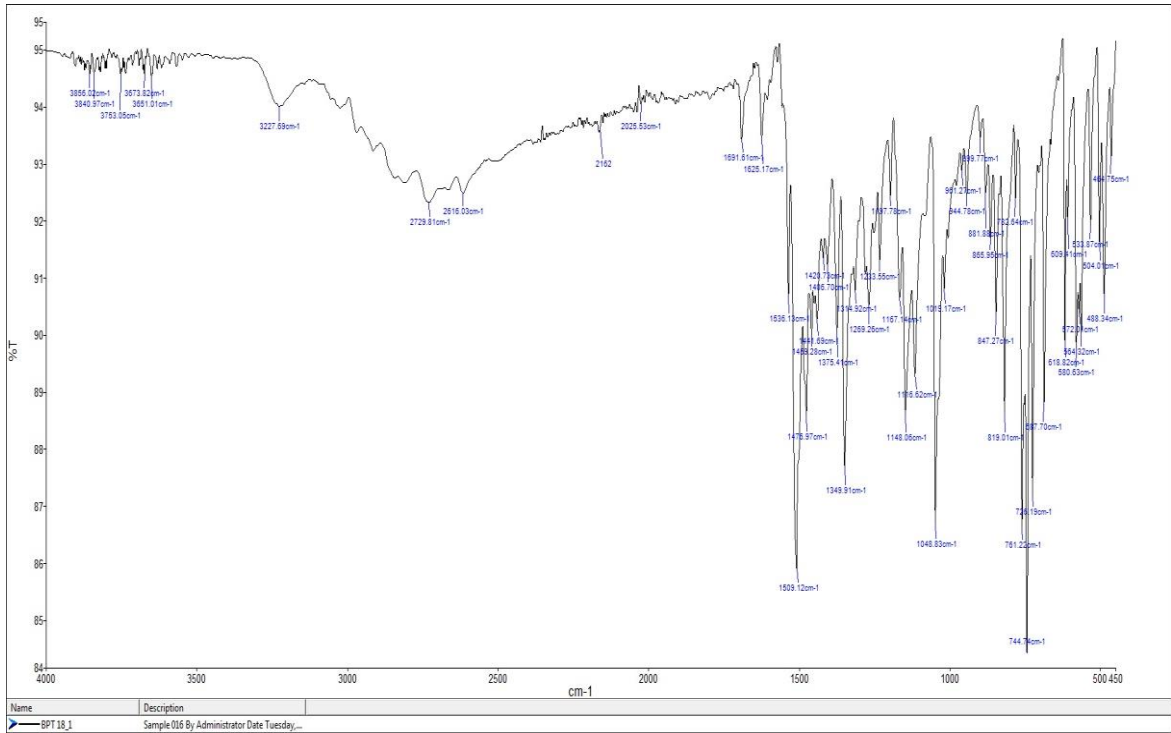
Ek 1-Şekil 4.15. Bileşik 51'e ait IR Spektrumu



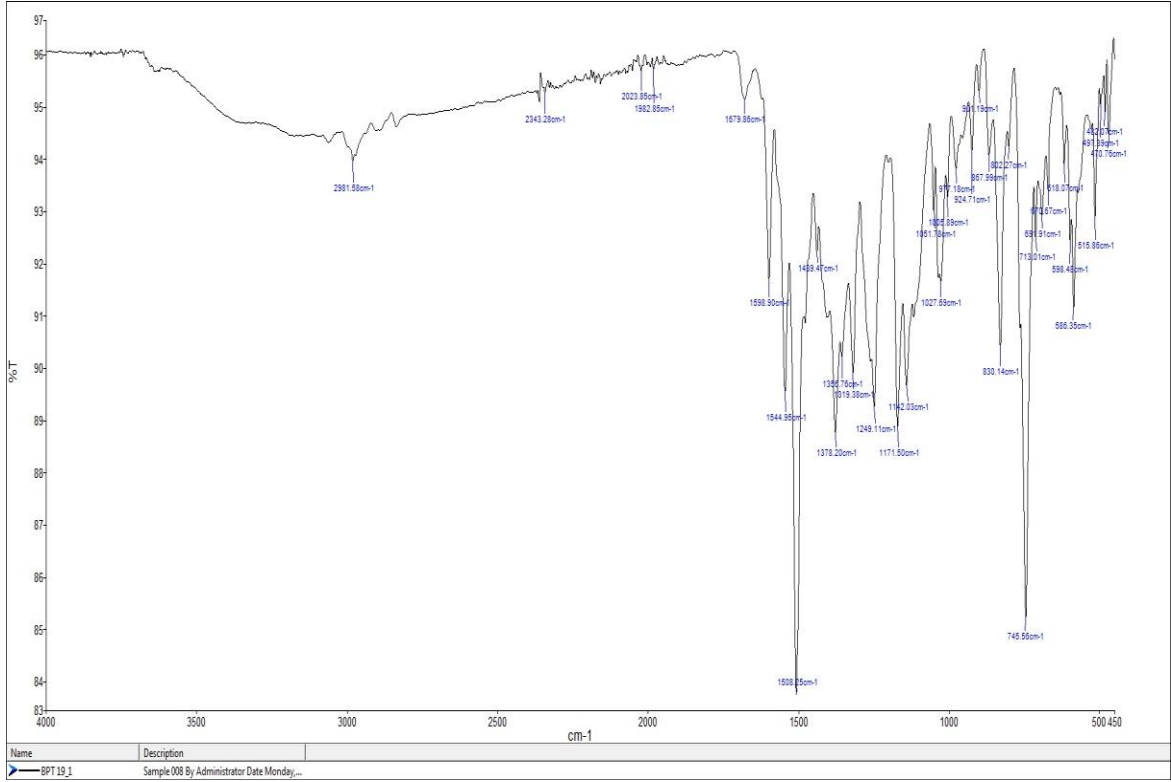
Ek 1-Şekil 4.16. Bileşik 52'ye ait IR Spektrumu



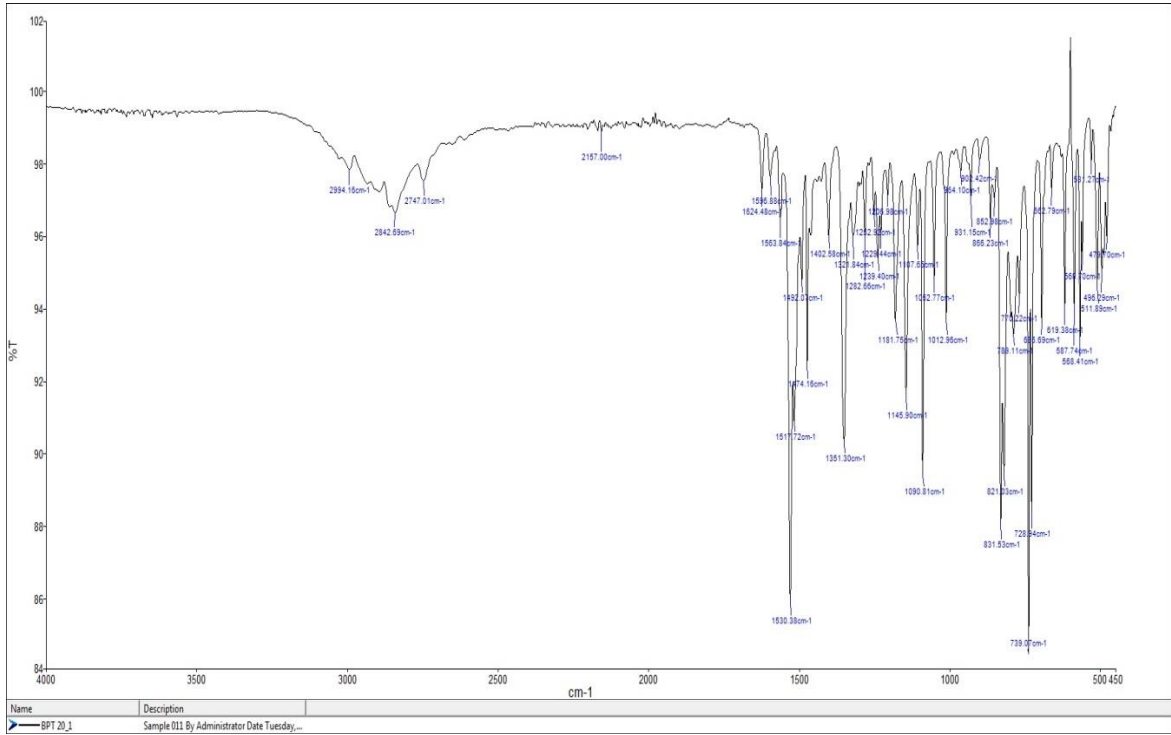
Ek 1-Şekil 4.17. Bileşik 53'e ait IR Spektrumu



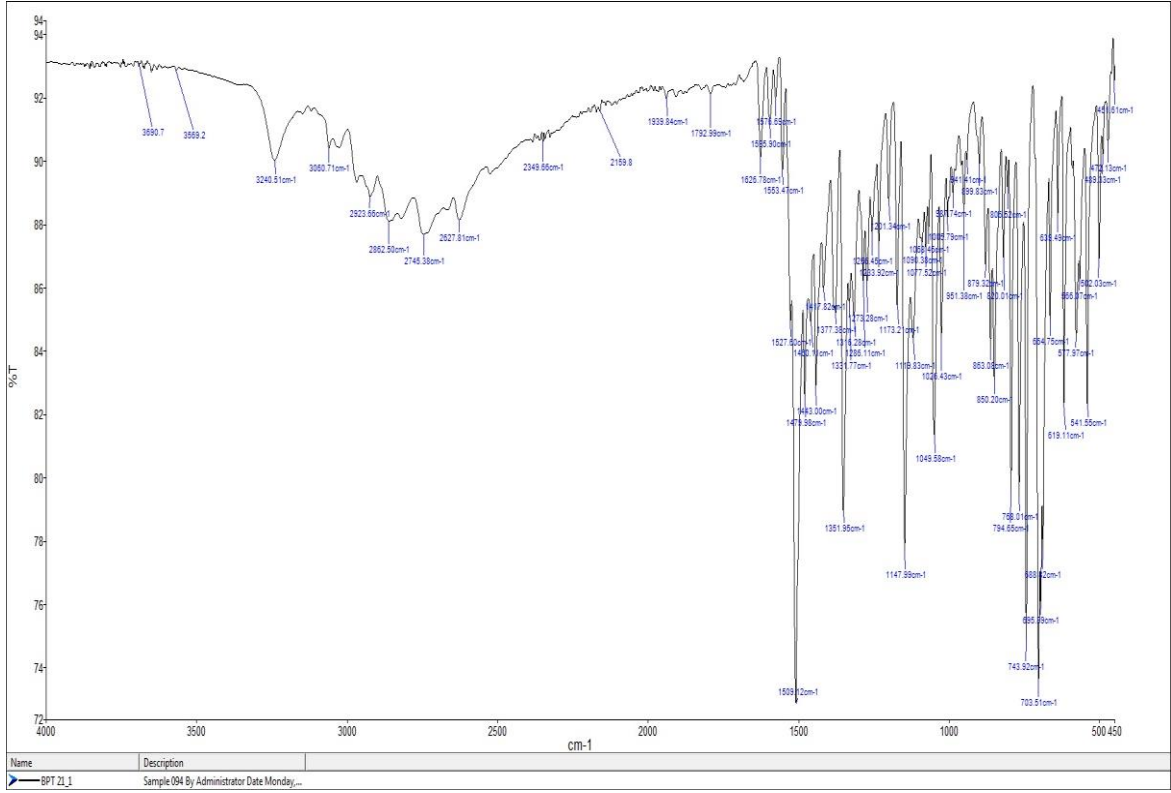
Ek 1-Şekil 4.18. Bileşik 54'e ait IR Spektrumu



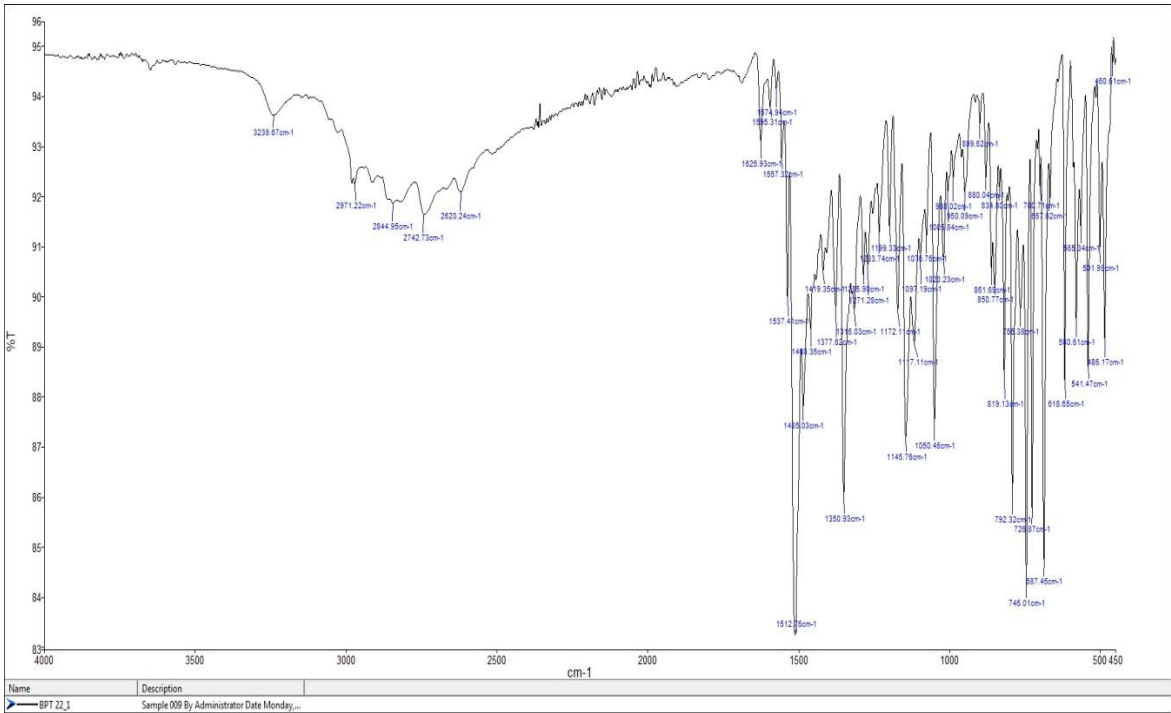
Ek 1-Şekil 4.19. Bileşik 55'e ait IR Spektrumu



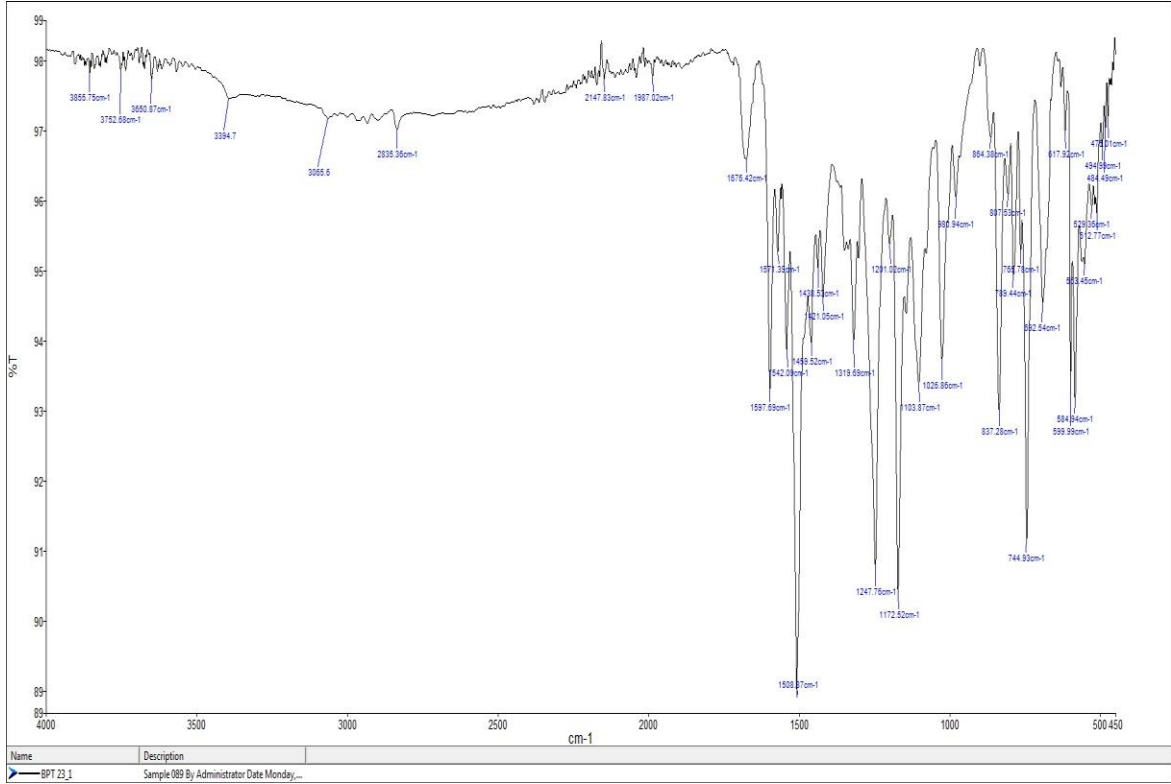
Ek 1-Şekil 4.20. Bileşik 56'ya ait IR Spektrumu



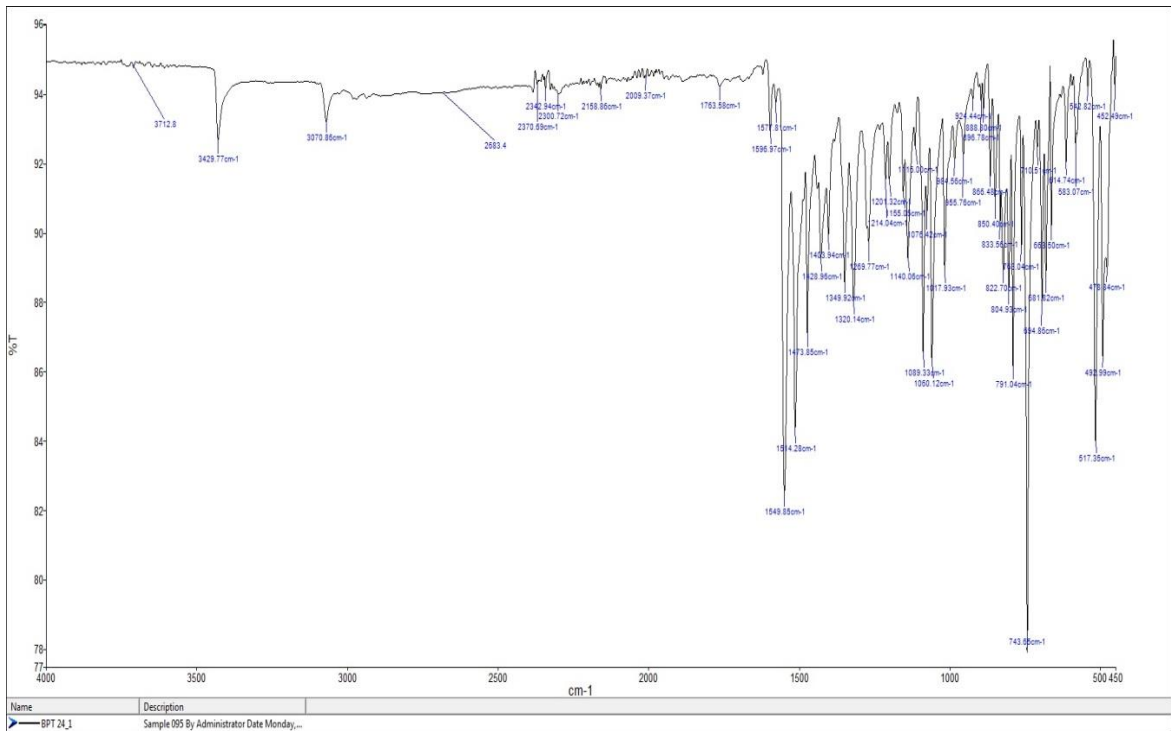
Ek 1-Şekil 4.21. Bileşik 57'ye ait IR Spektrumu



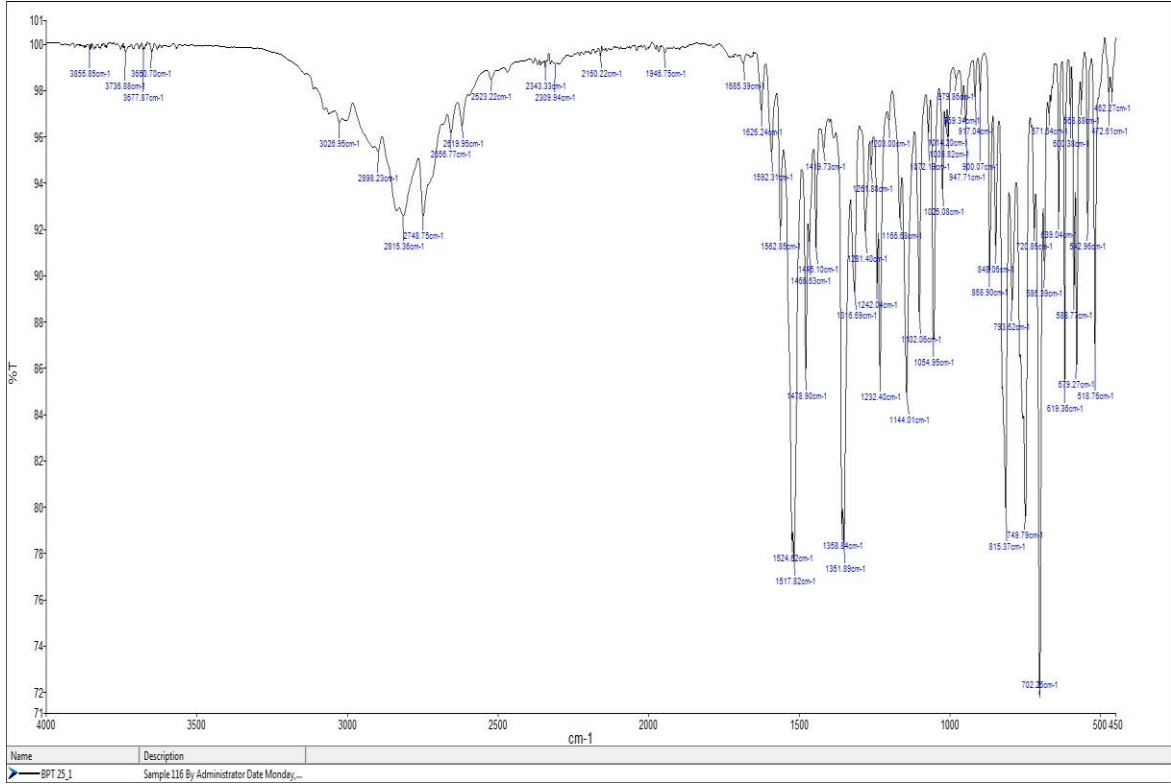
Ek 1-Şekil 4.22. Bileşik 58'e ait IR Spektrumu



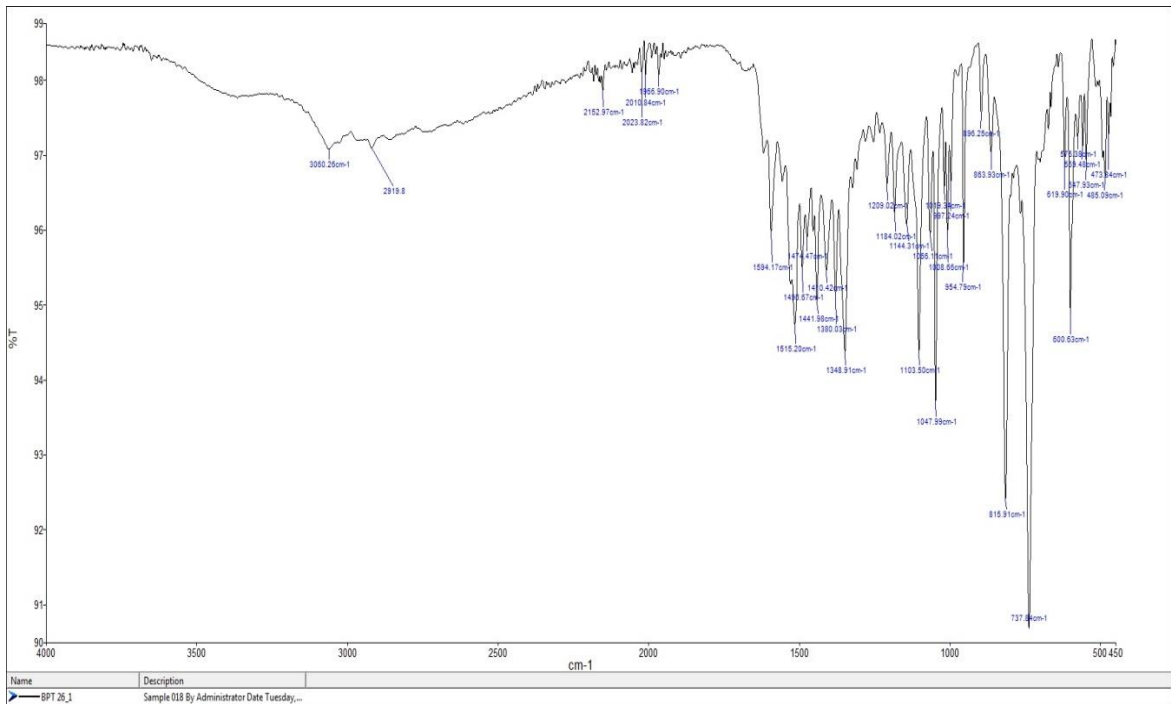
Ek 1-Şekil 4.23. Bileşik 59'a ait IR Spektrumu



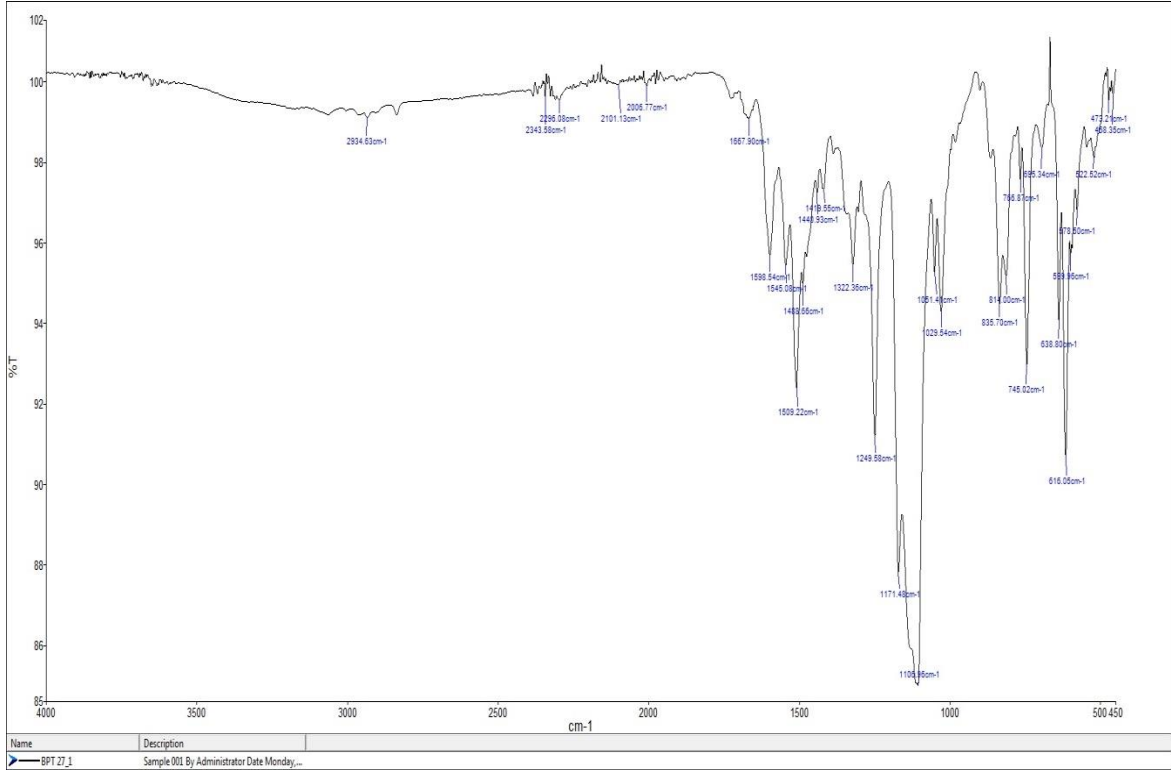
Ek 1-Şekil 4.24. Bileşik 60'a ait IR Spektrumu



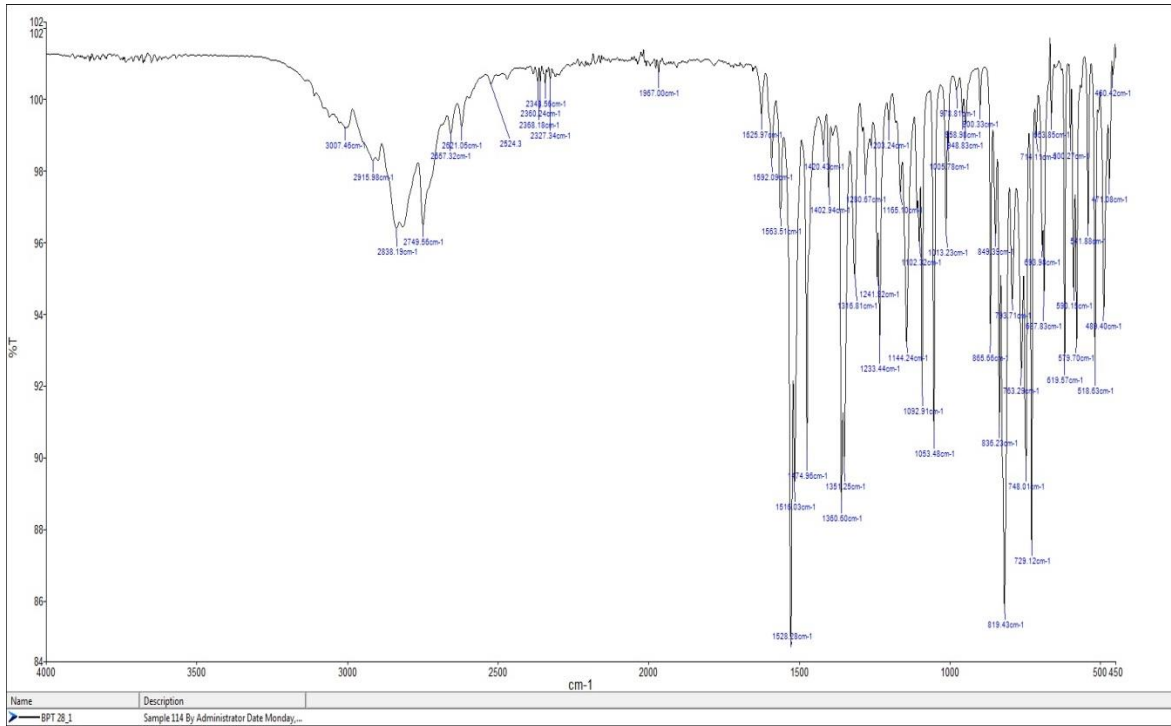
Ek 1-Şekil 4.25. Bileşik 61'e ait IR Spektrumu



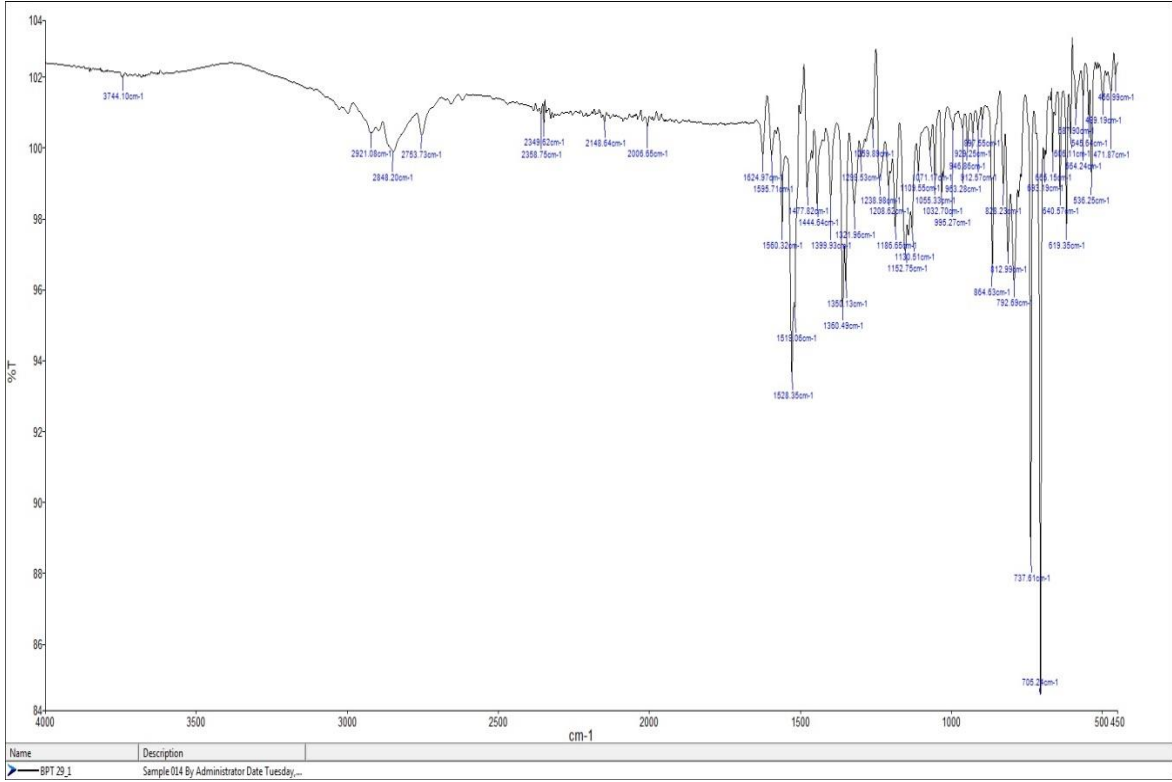
Ek 1-Şekil 4.26. Bileşik 62'ye ait IR Spektrumu



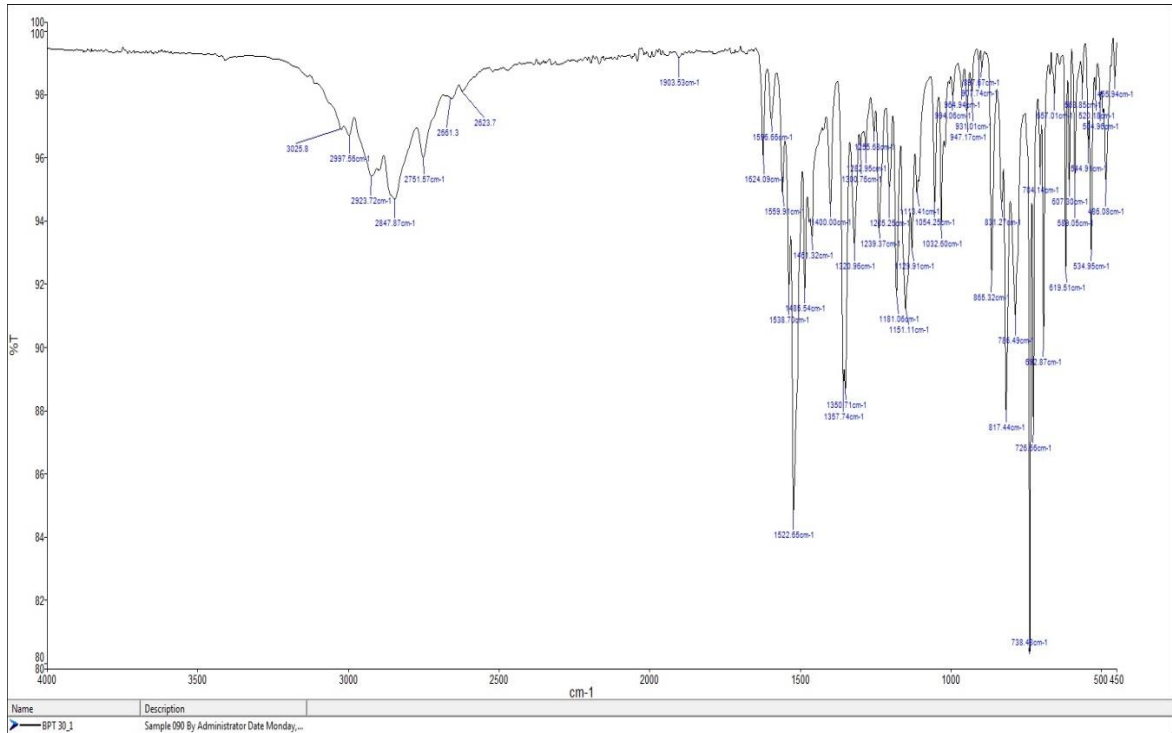
Ek 1-Şekil 4.27. Bileşik 63'e ait IR Spektrumu



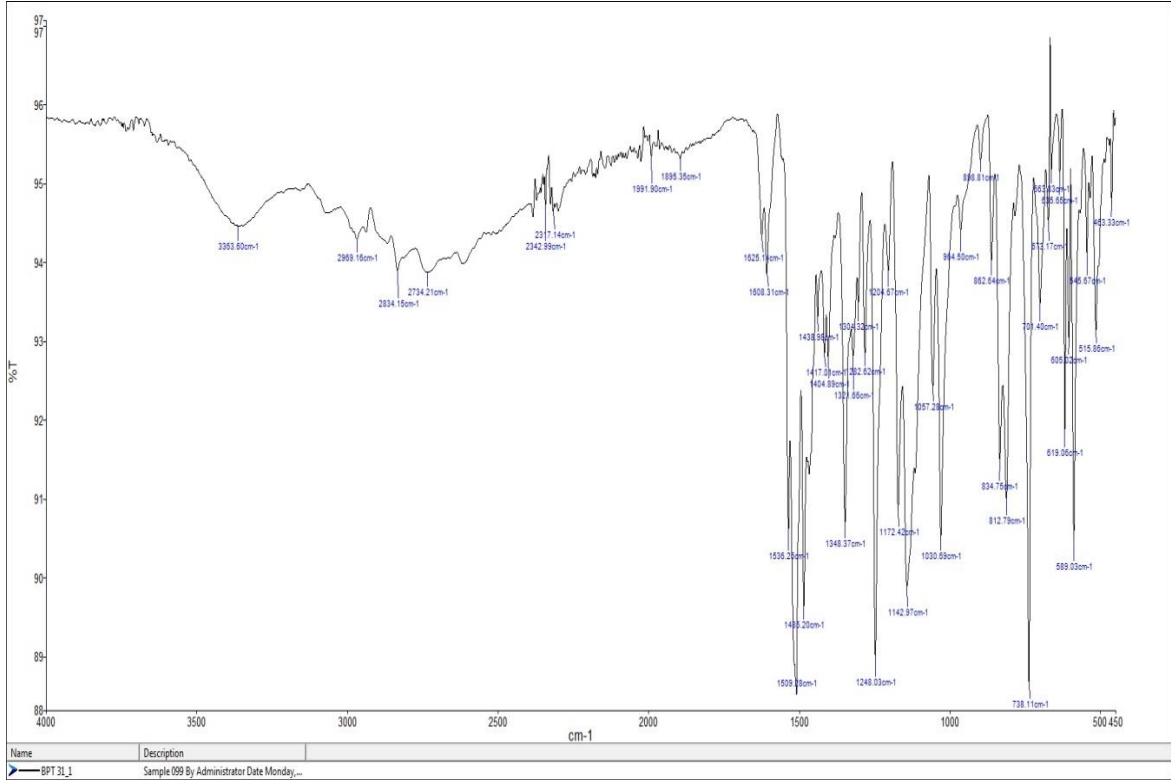
Ek 1-Şekil 4.28. Bileşik 64'e ait IR Spektrumu



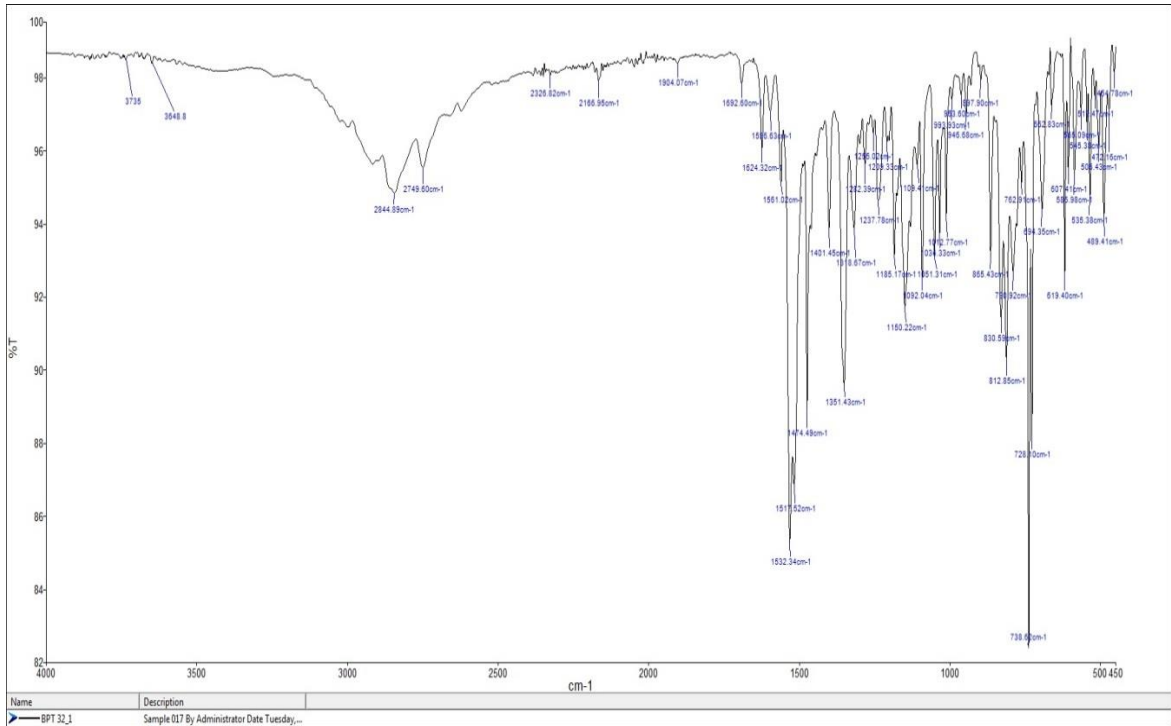
Ek 1-Şekil 4.29. Bileşik 65'e ait IR Spektrumu



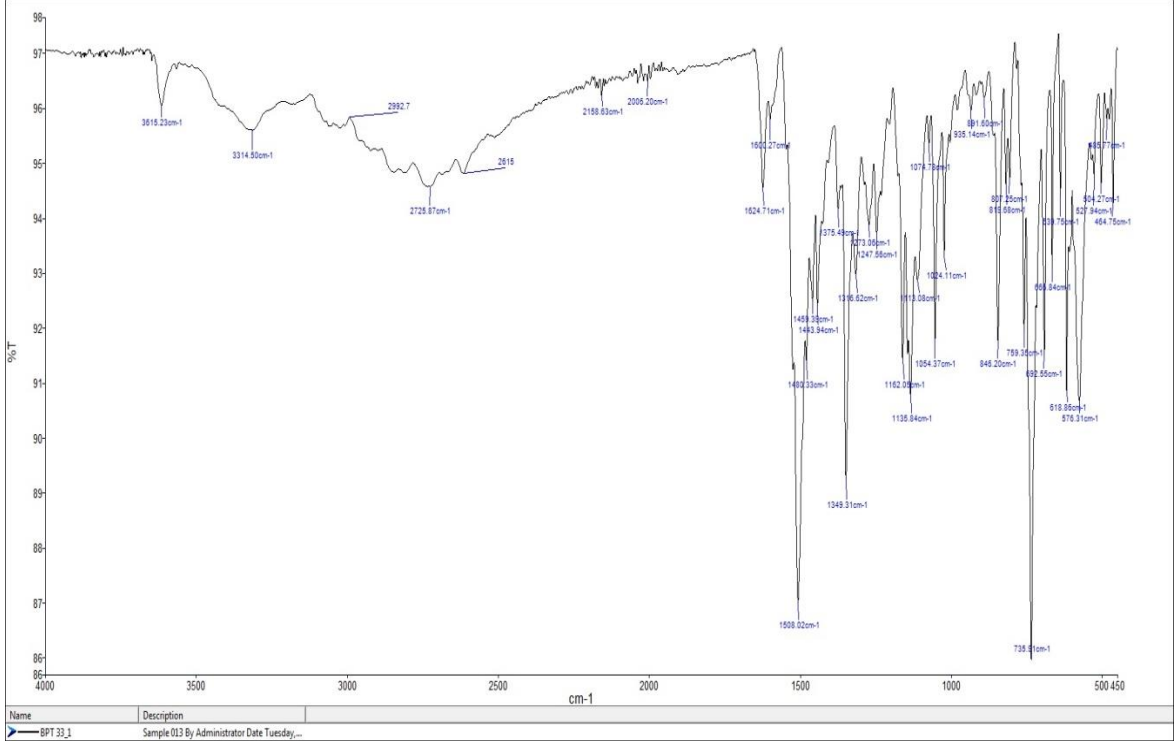
Ek 1-Şekil 4.30. Bileşik 66'ya ait IR Spektrumu



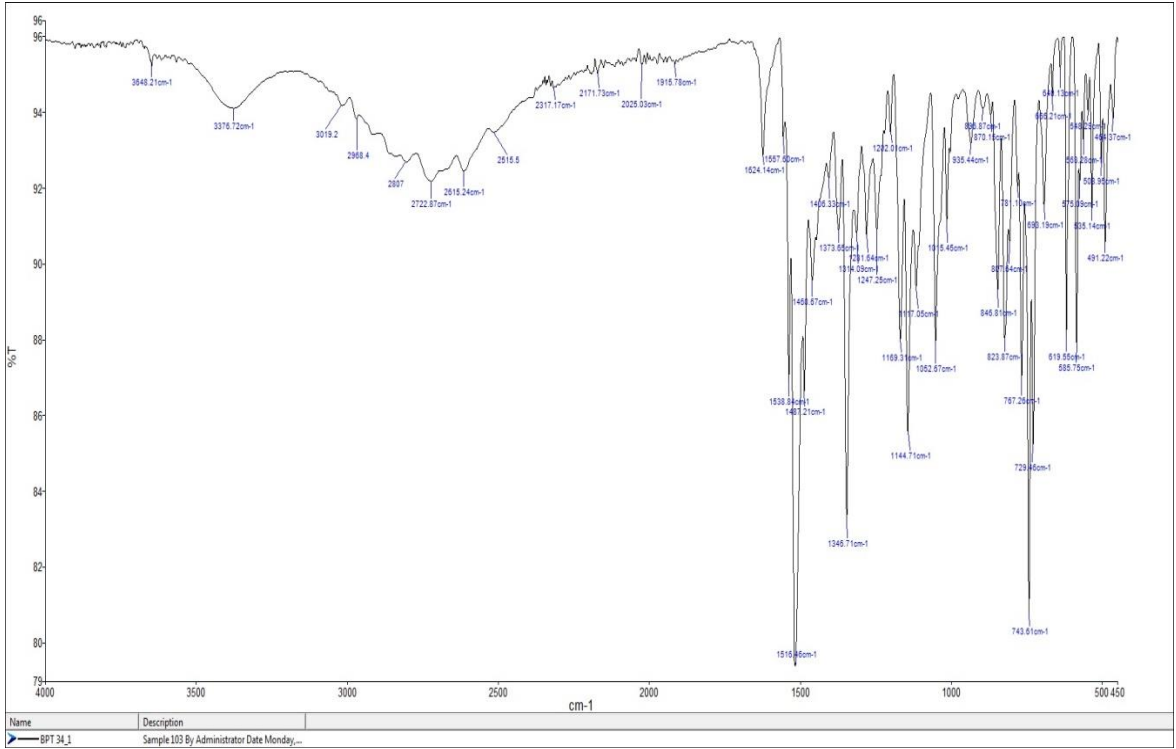
Ek 1-Şekil 4.31. Bileşik 67'ye ait IR Spektrumu



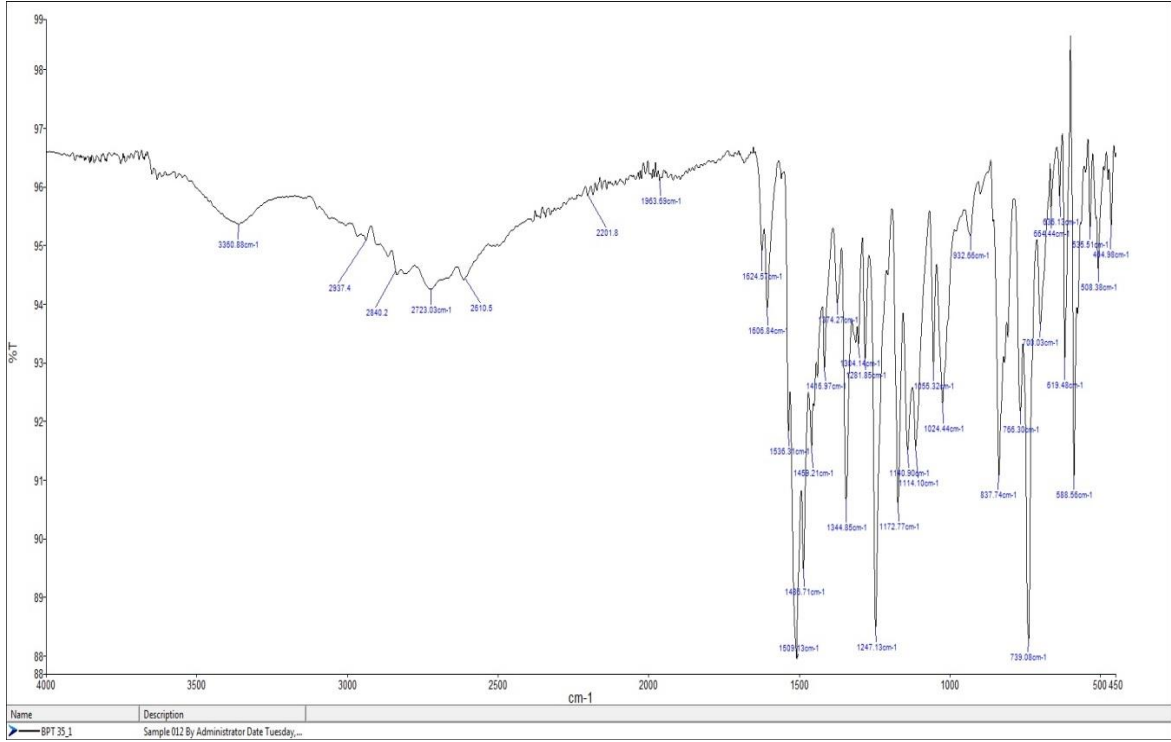
Ek 1-Şekil 4.32. Bileşik 68'e ait IR Spektrumu



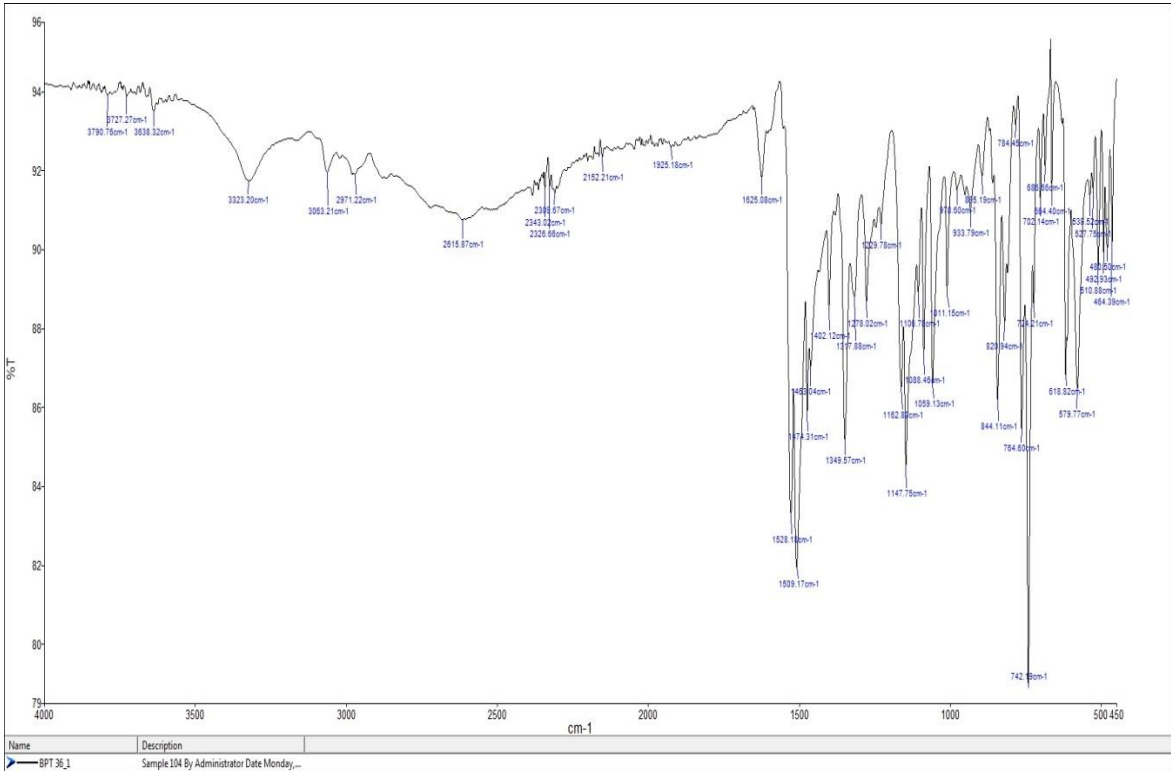
Ek 1-Şekil 4.33. Bileşik 69'a ait IR Spektrumu



Ek 1-Şekil 4.34. Bileşik 70'e ait IR Spektrumu

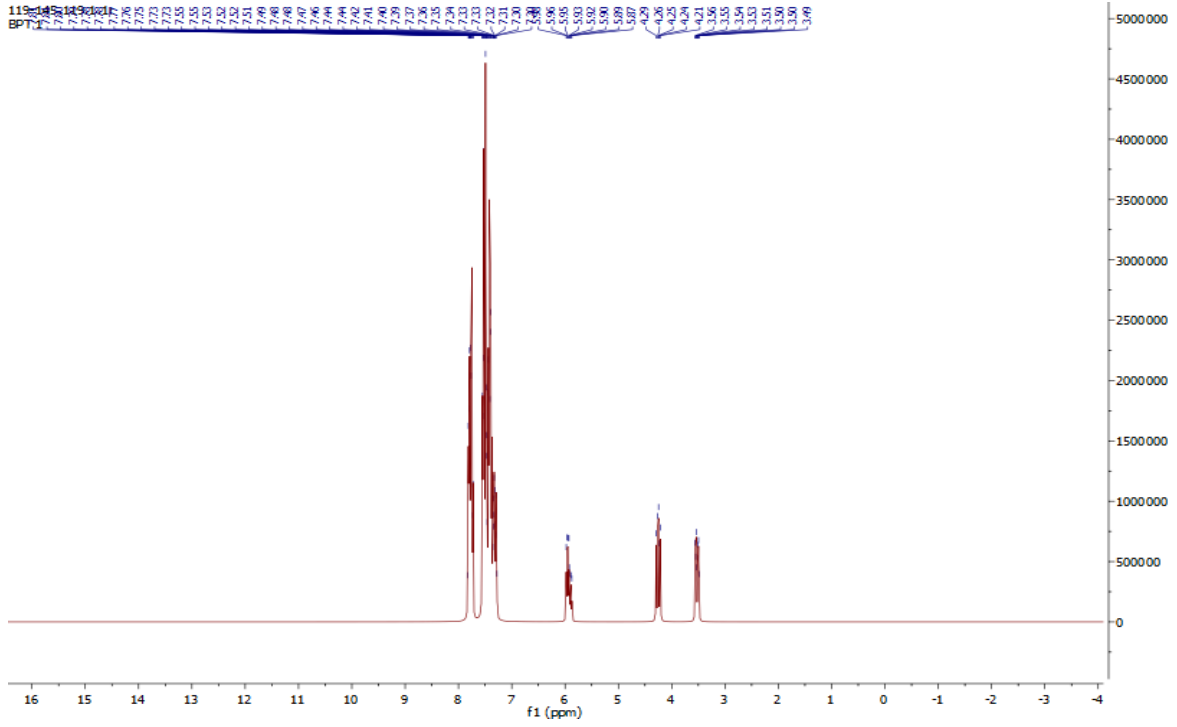


Ek 1-Şekil 4.35. Bileşik 71'e ait IR Spektrumu

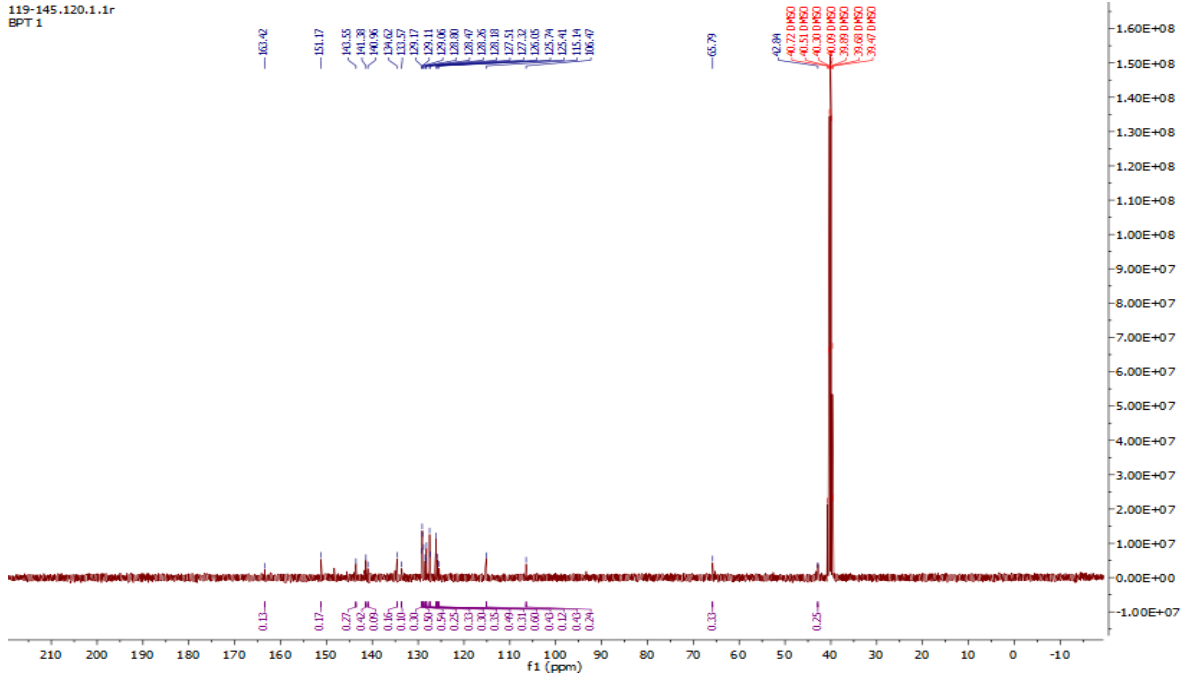


Ek 1-Şekil 4.36. Bileşik 72'ye ait IR Spektrumu

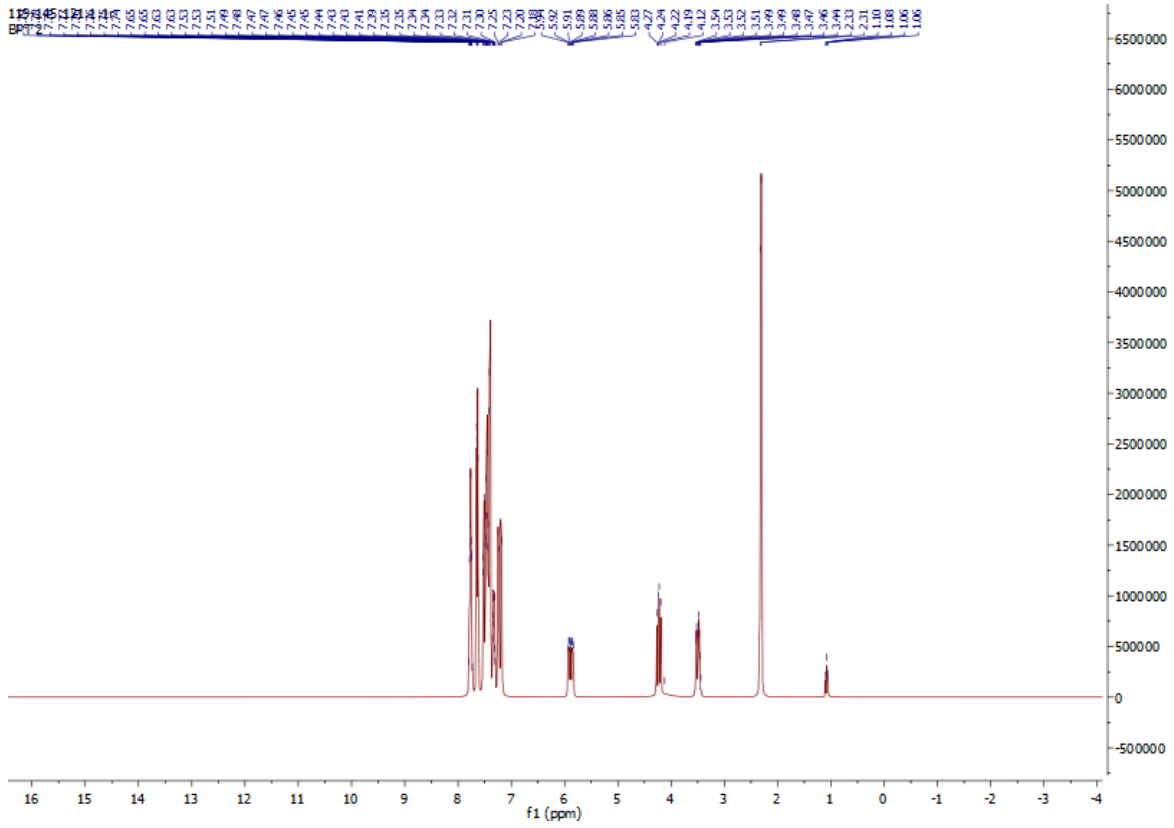
Ek 2. NMR Spektrumları



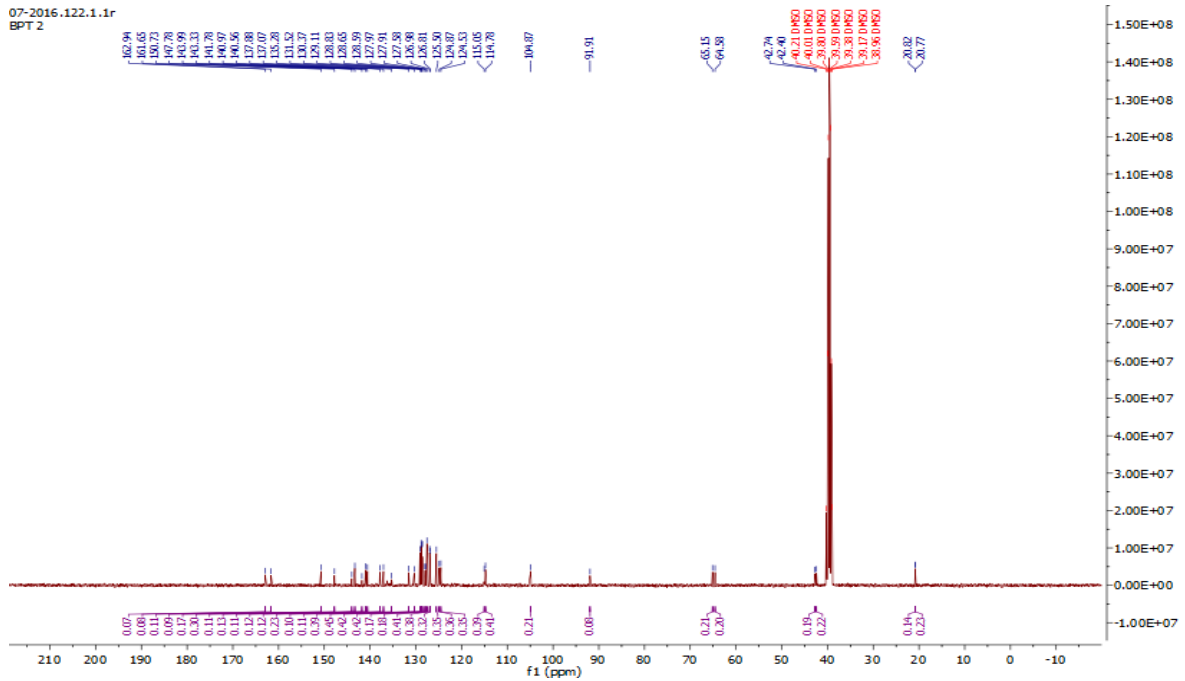
Ek 2-Şekil 4.1. Bileşik 37'ye ait ^1H -NMR Spektrumu



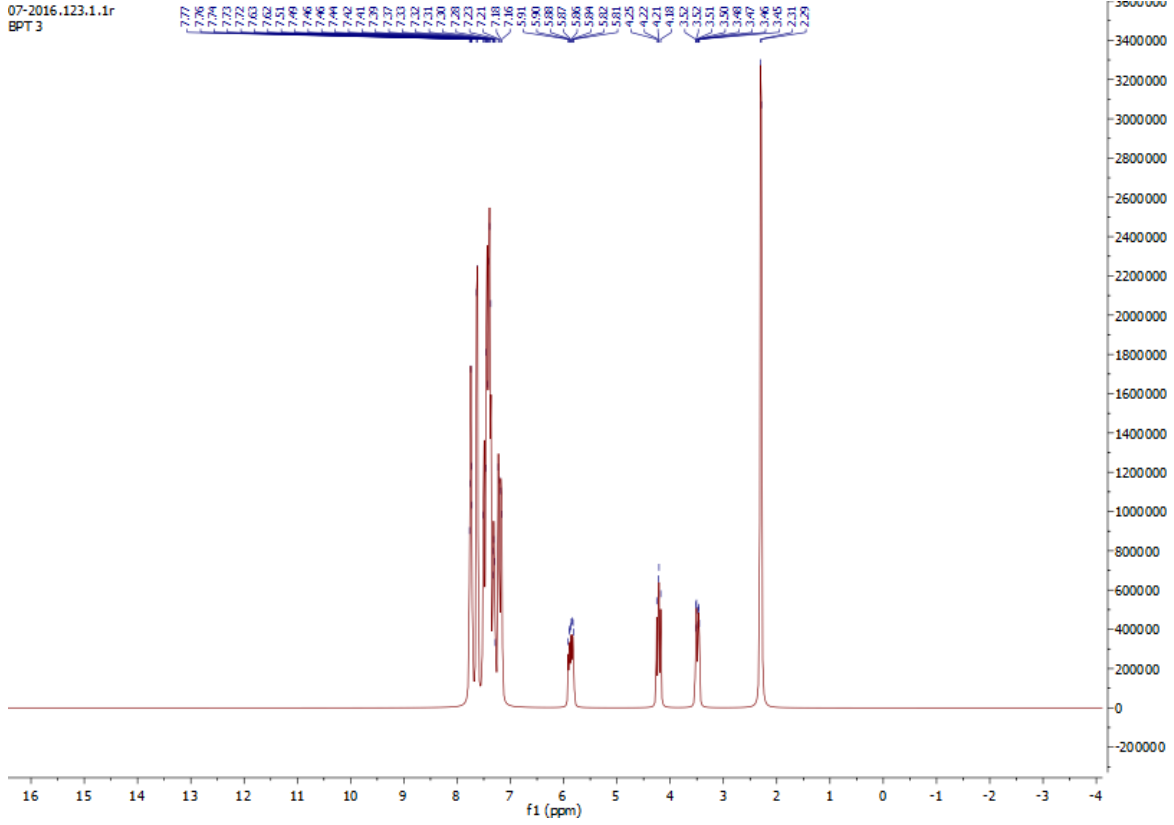
Ek 2-Şekil 4.2. Bileşik 37'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu



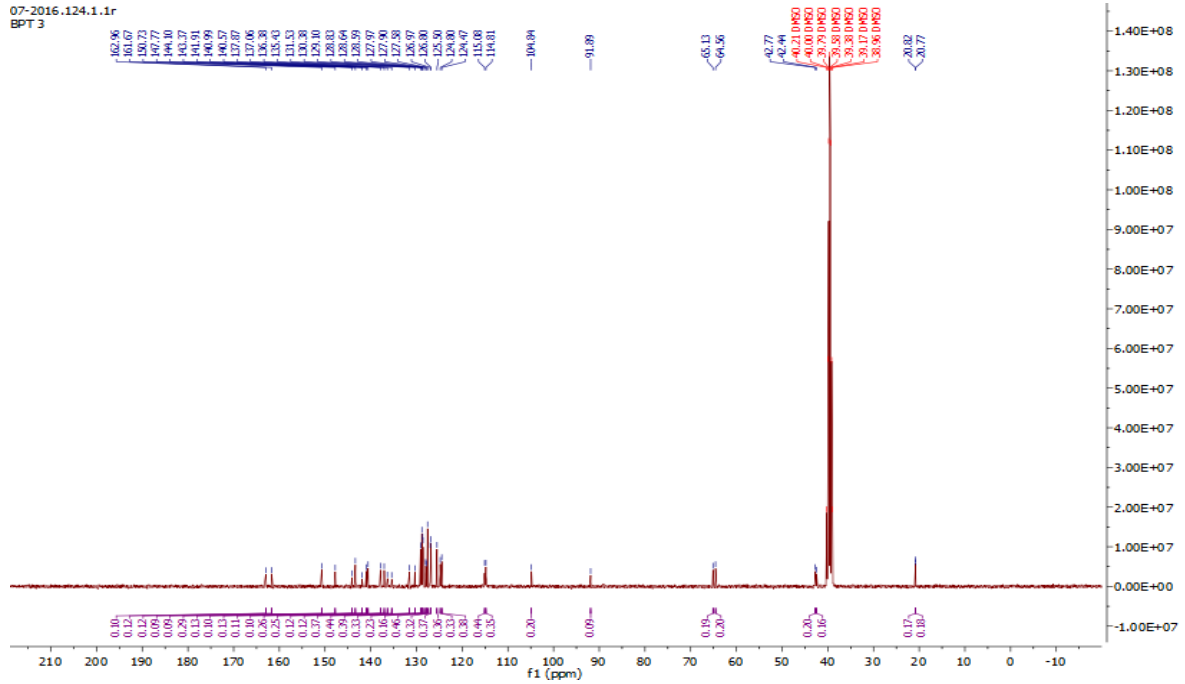
Ek 2-Şekil 4.3. Bileşik 38'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



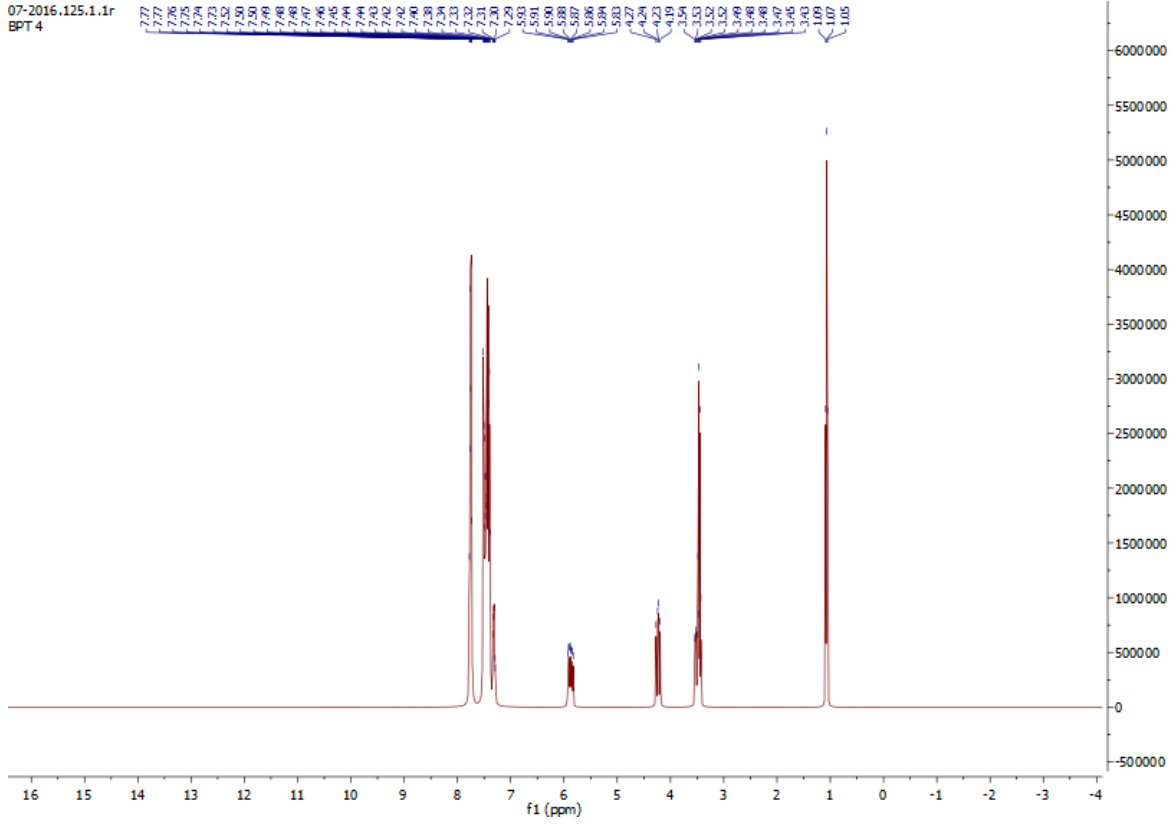
Ek 2-Şekil 4.4. Bileşik 38'e ait $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



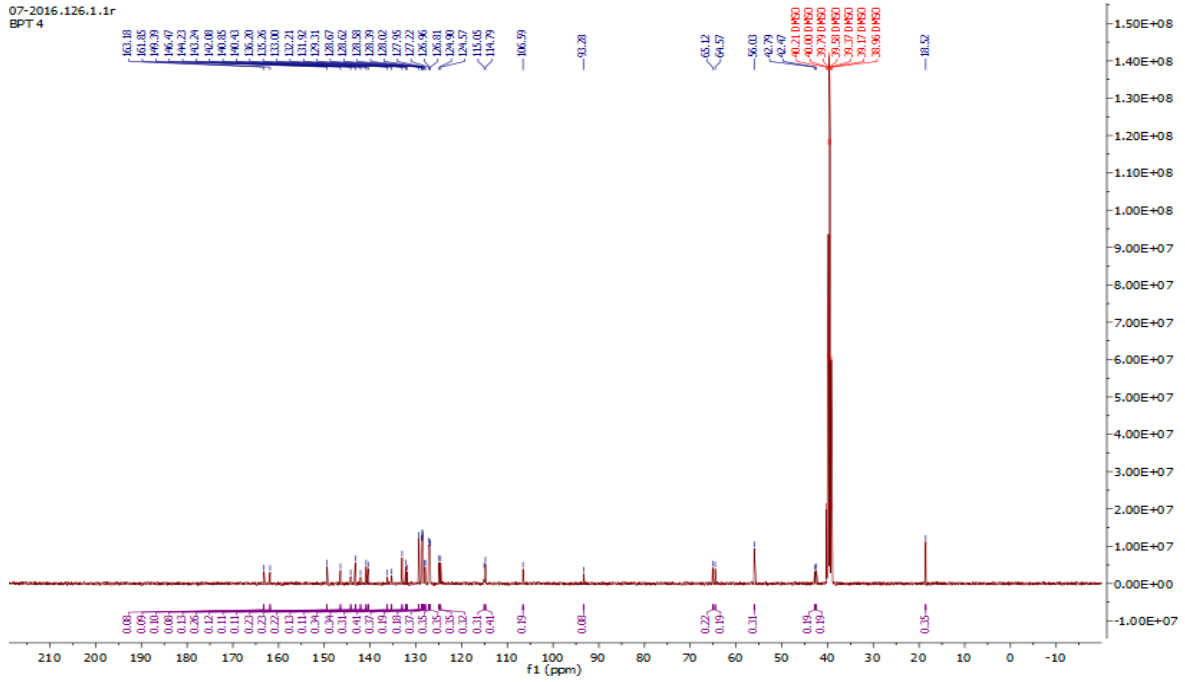
Ek 2-Şekil 4.5. Bileşik 39'a ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek 2-Şekil 4.6. Bileşik 39'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu

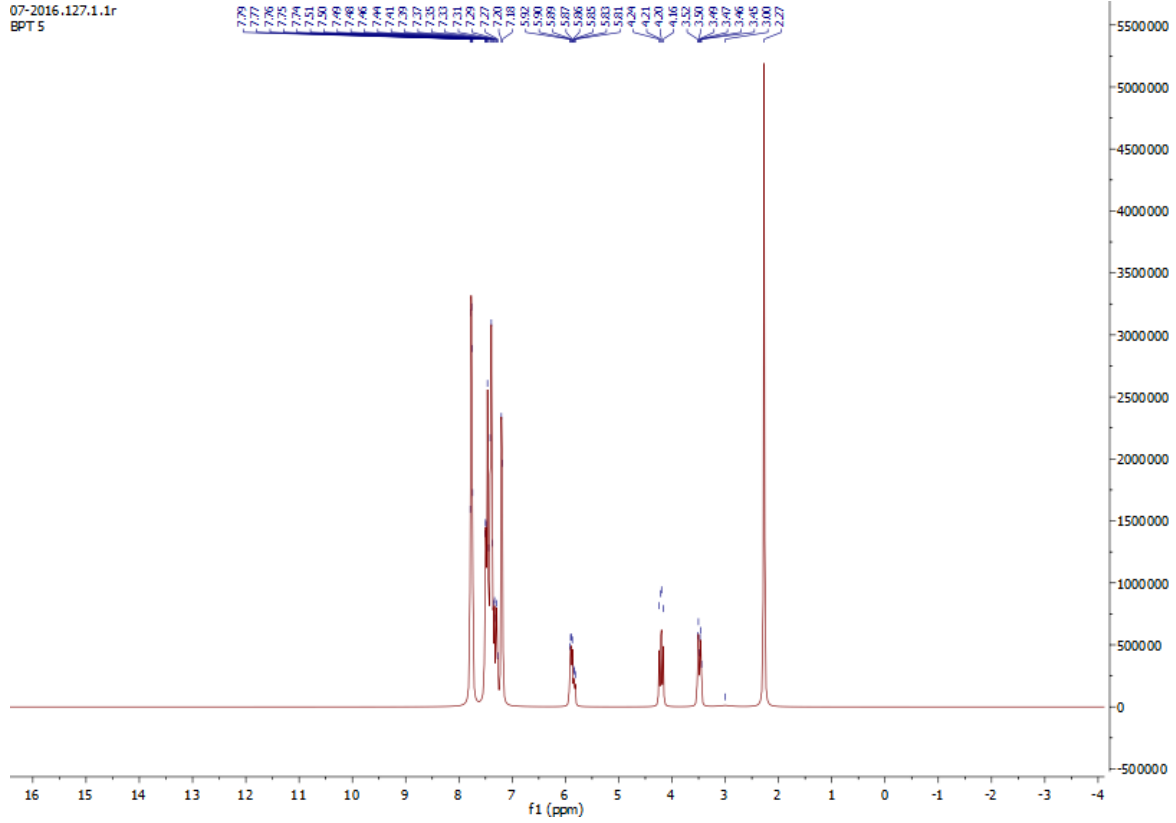


Ek 2-Şekil 4.7. Bileşik 40'a ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



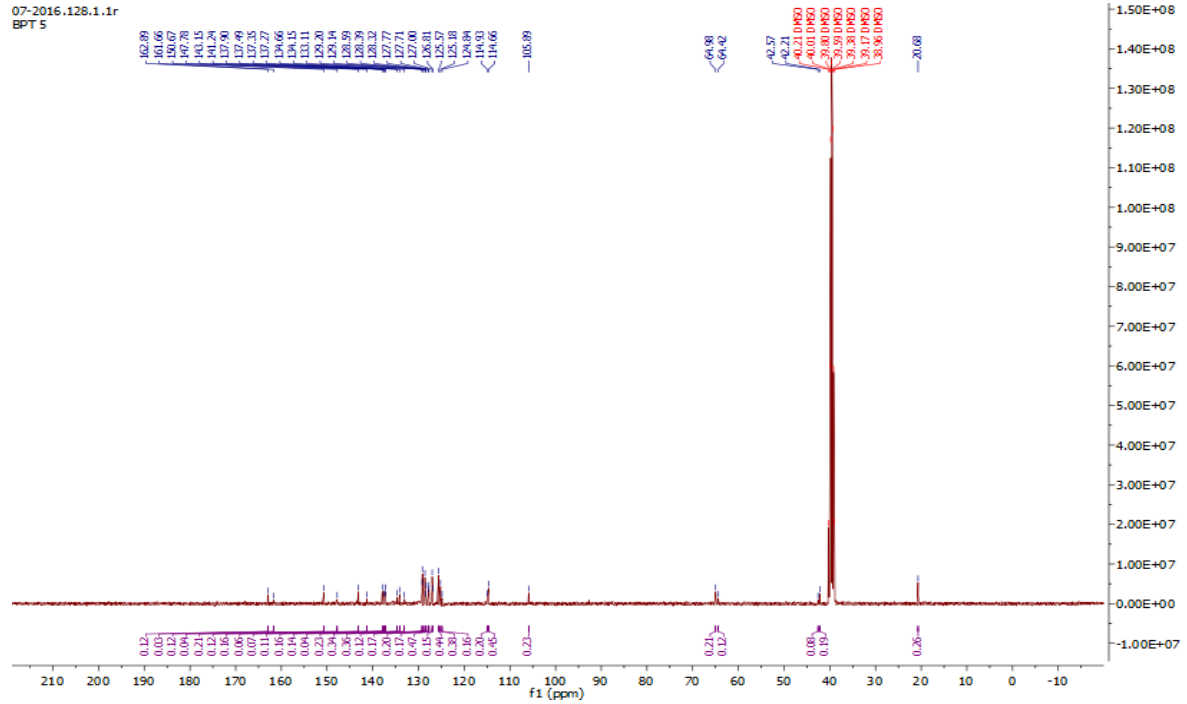
Ek 2-Şekil 4.8. Bileşik 40'a ait $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

07-2016.127.1.1r
BPT 5



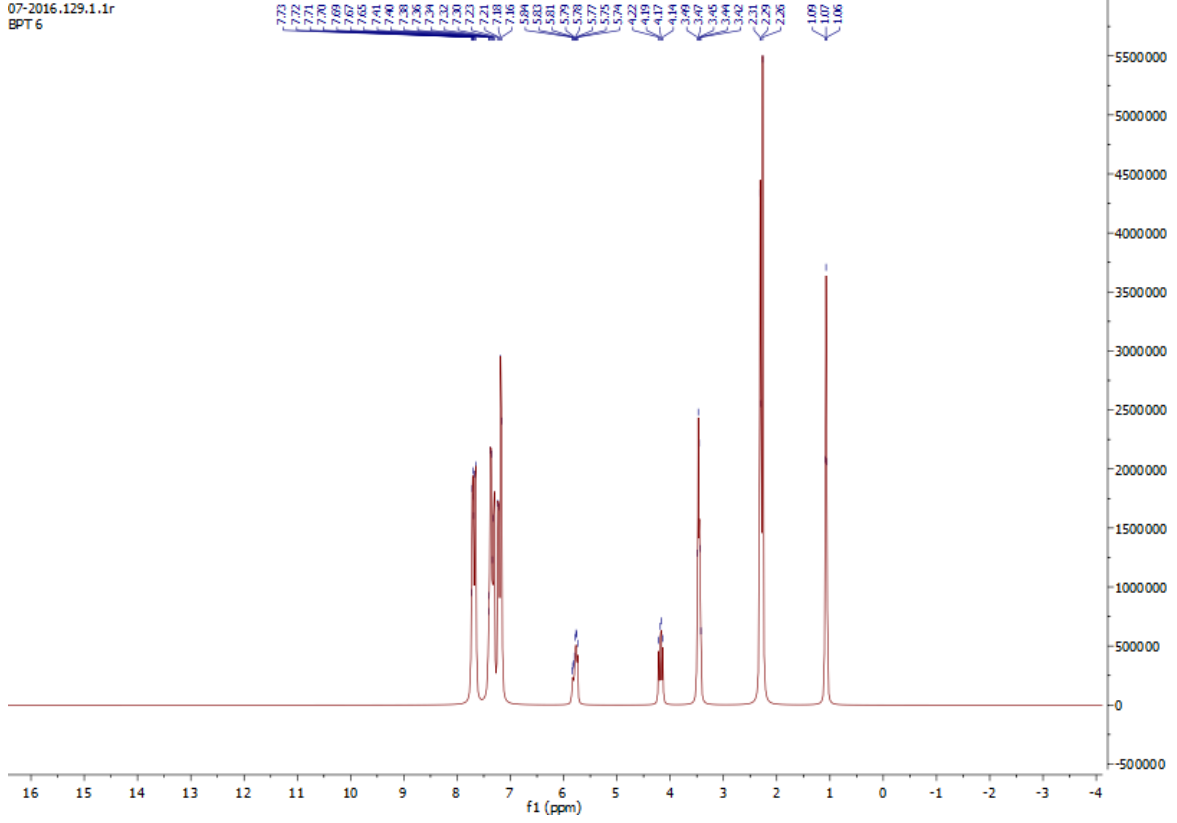
Ek 2-Şekil 4.9. Bileşik 41'e ait ¹H-NMR Spektrumu

07-2016.128.1.1r
BPT 5

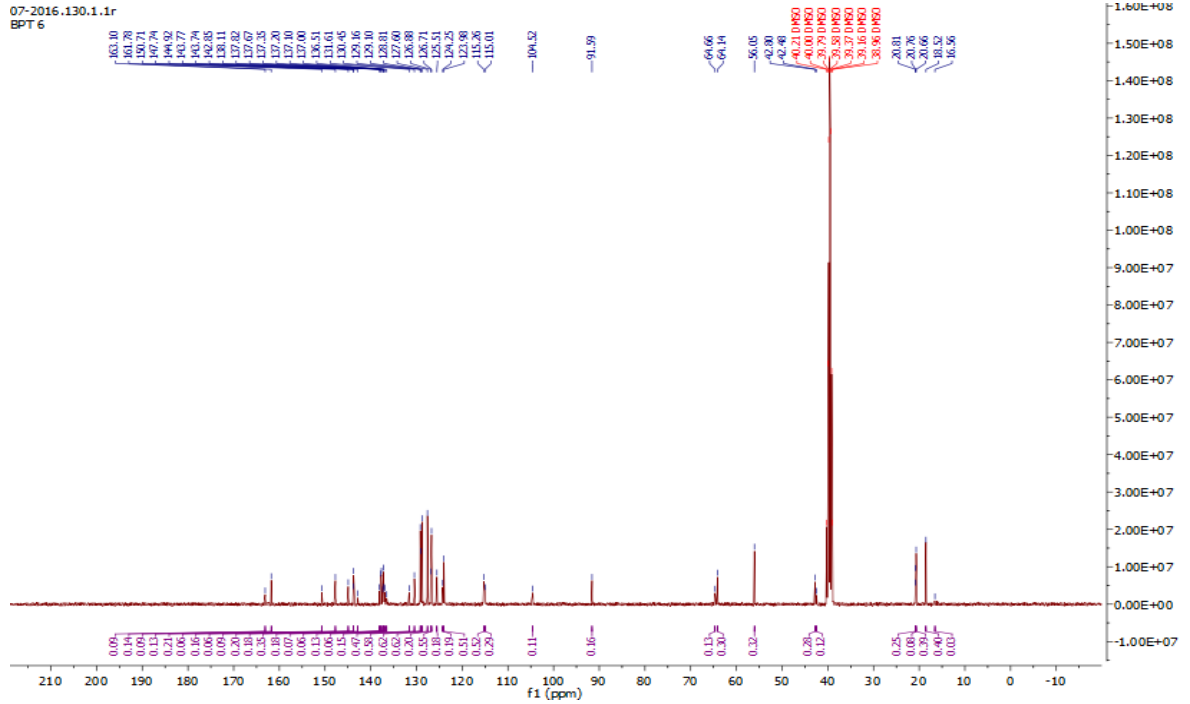


Ek 2-Şekil 4.10. Bileşik 41'e ait ¹³C-NMR Spektrumu

07-2016.129.1.1r
BPT 6

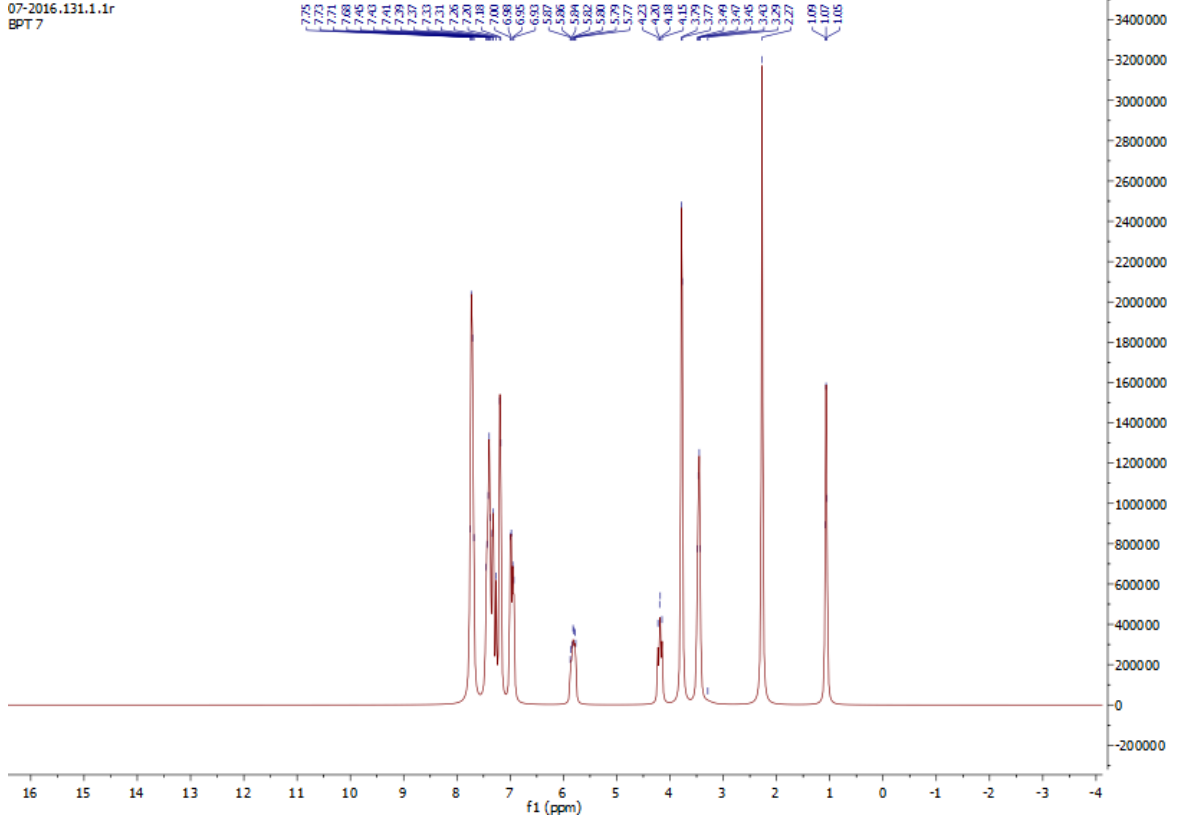


Ek 2-Şekil 4.11. Bileşik 42'ye ait ^1H -NMR Spektrumu



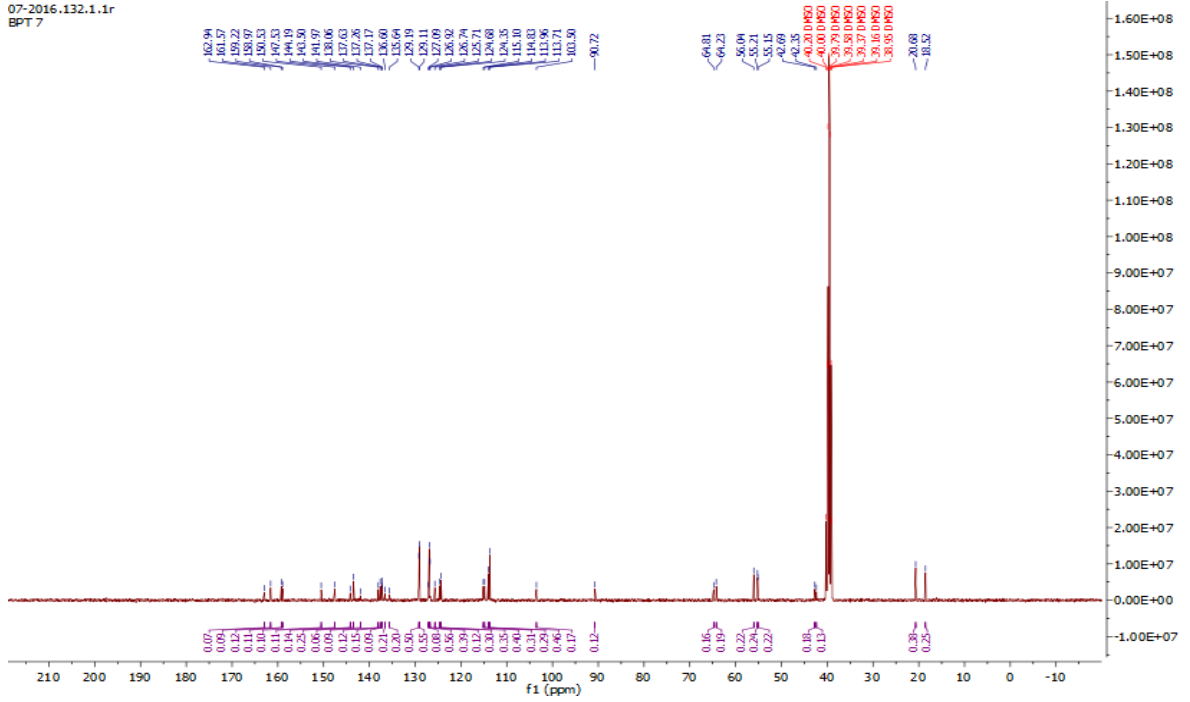
Ek 2-Şekil 4.12. Bileşik 42'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu

07-2016.131.1.1r
BPT 7



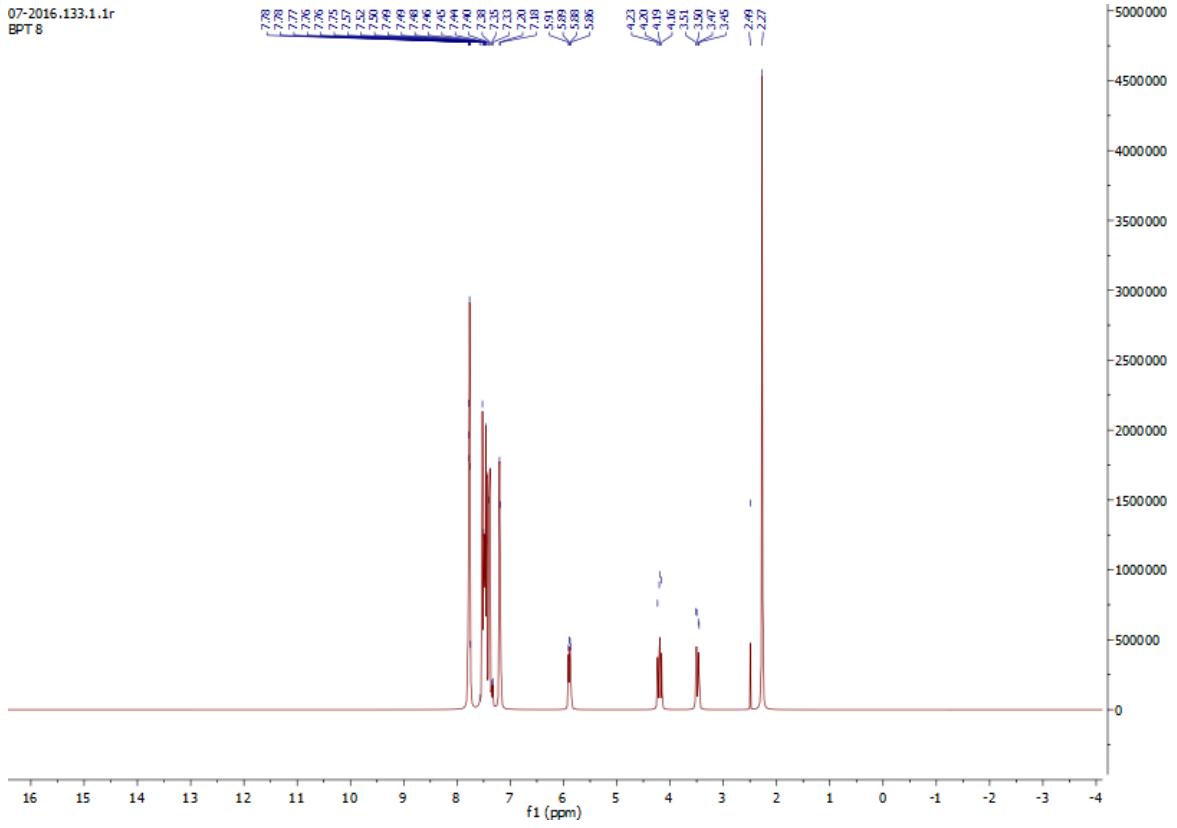
Ek 2-Şekil 4.13. Bileşik 43'e ait ^1H -NMR Spektrumu

07-2016.132.1.1r
BPT 7



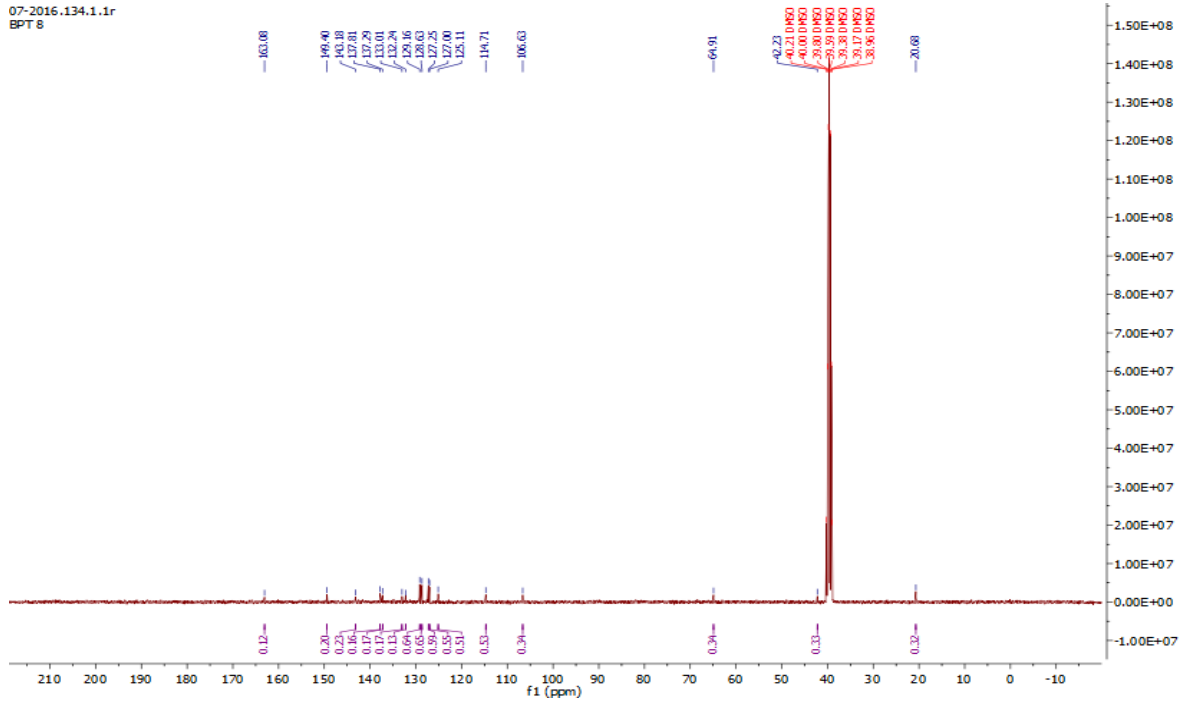
Ek 2-Şekil 4.14. Bileşik 43'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

07-2016.133.1.1r
BPT 8

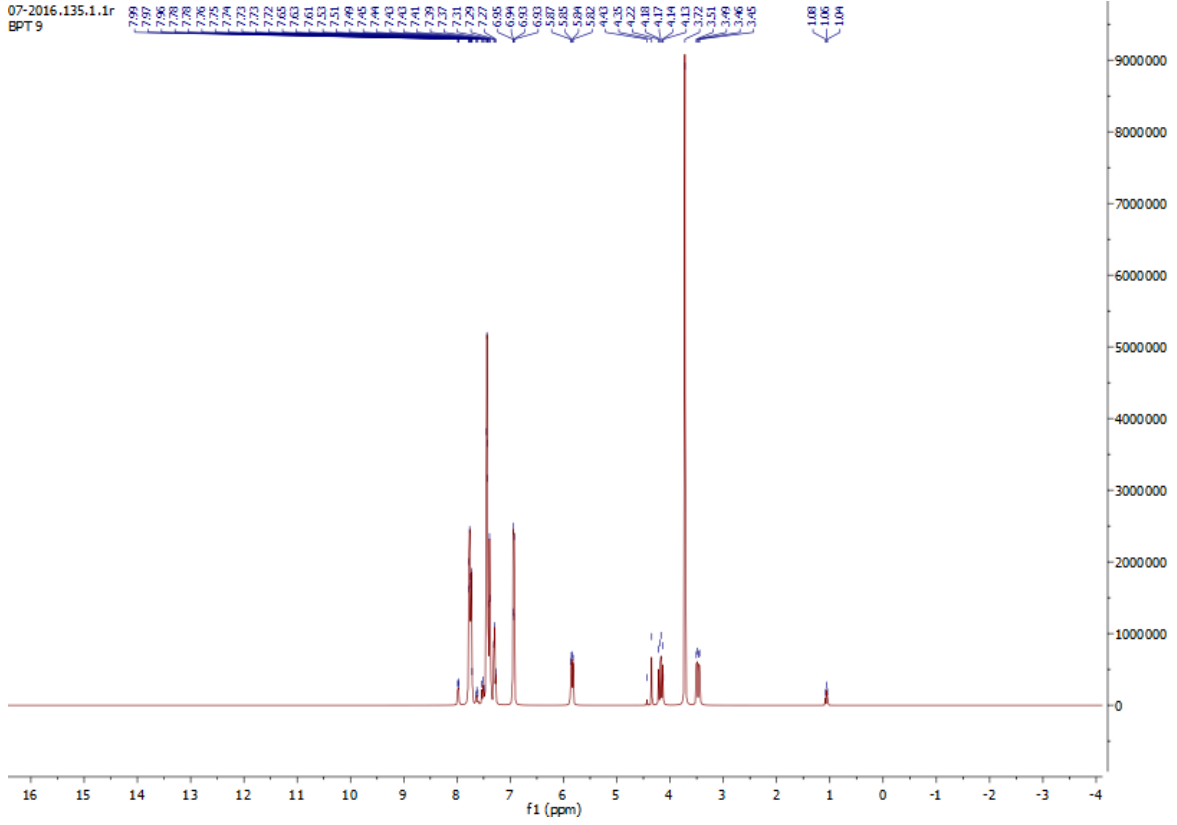


Ek 2-Şekil 4.15. Bileşik 44'e ait ¹H-NMR Spektrumu

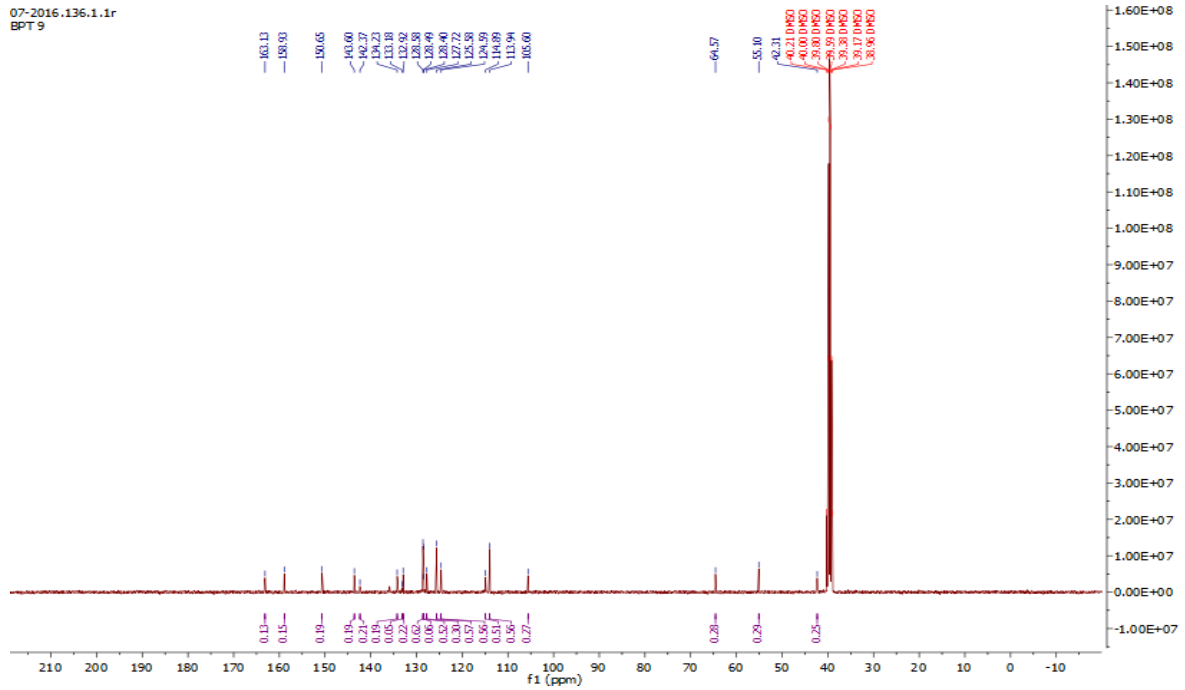
07-2016.134.1.1r
BPT 8



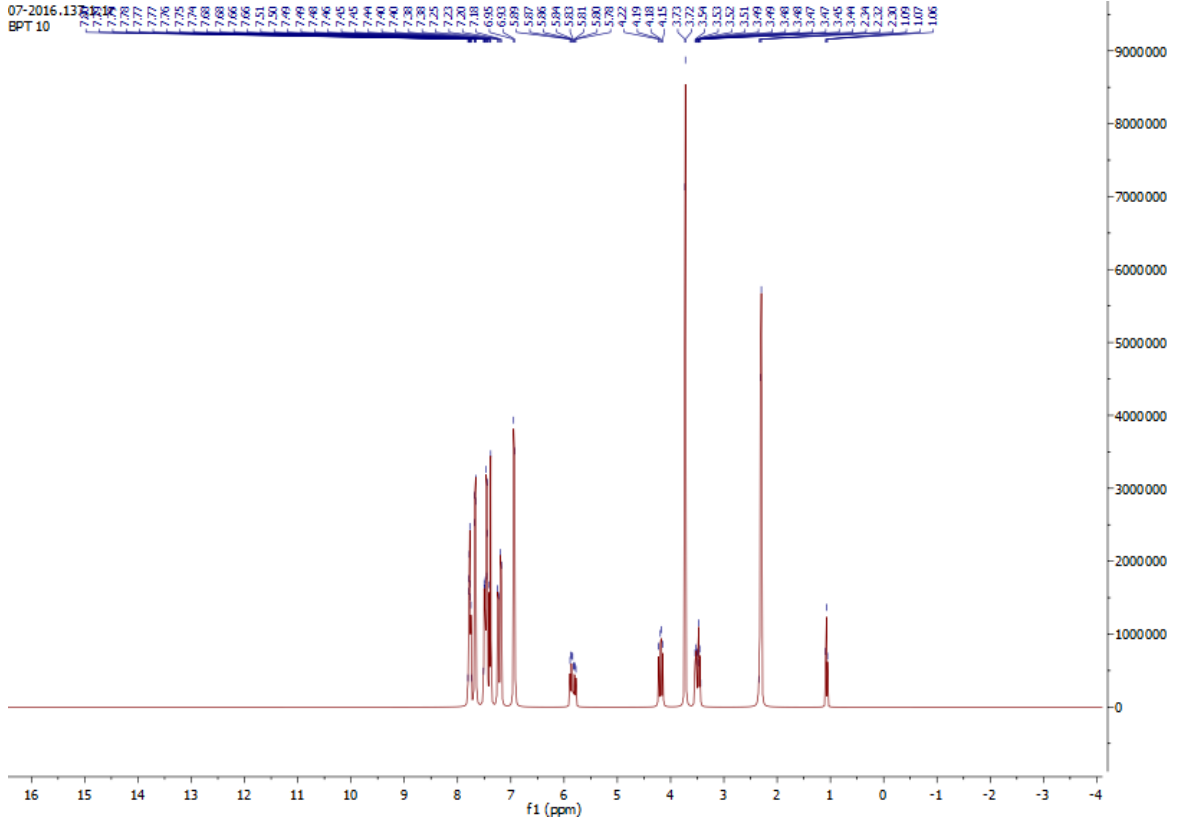
Ek 2-Şekil 4.16. Bileşik 44'e ait ¹³C-NMR Spektrumu



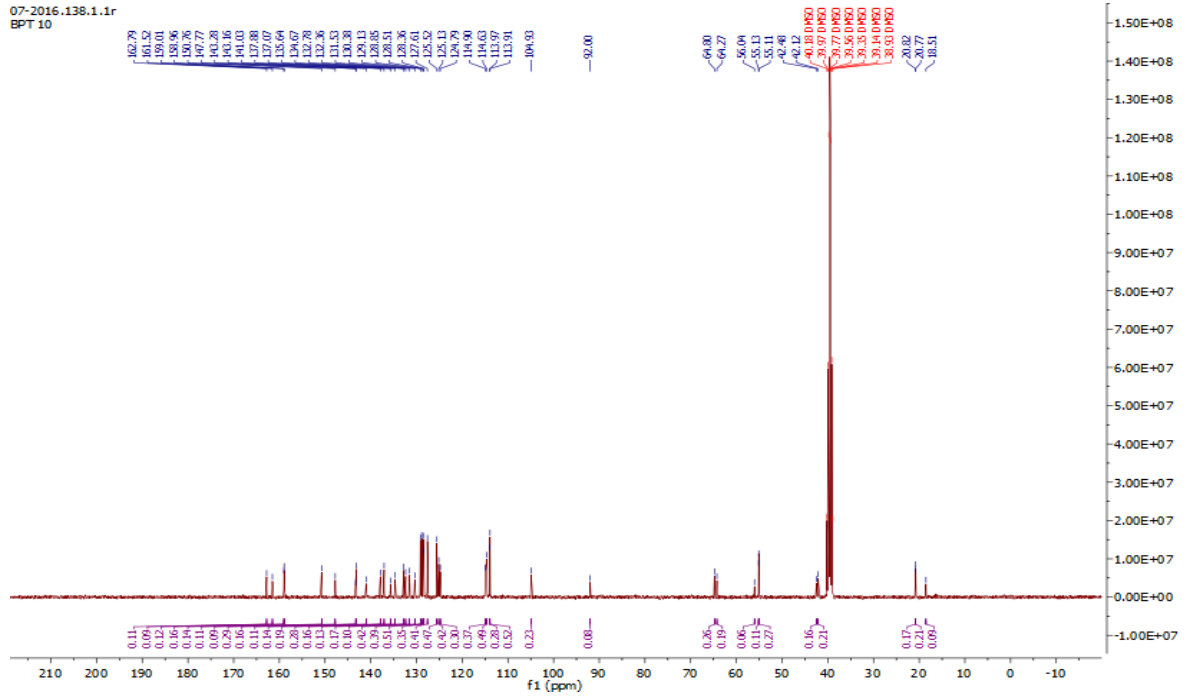
Ek 2-Şekil 4.17. Bileşik 45'e ait ^1H -NMR Spektrumu



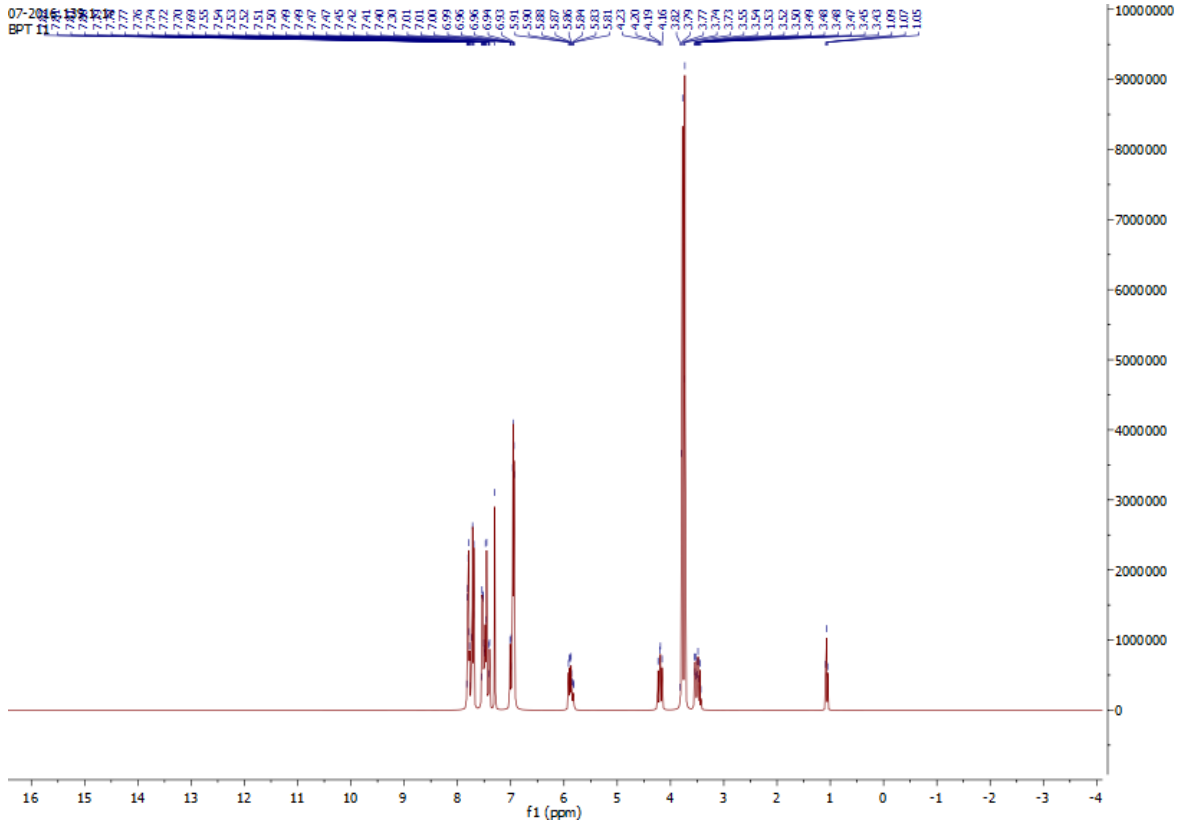
Ek 2-Şekil 4.18. Bileşik 45'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



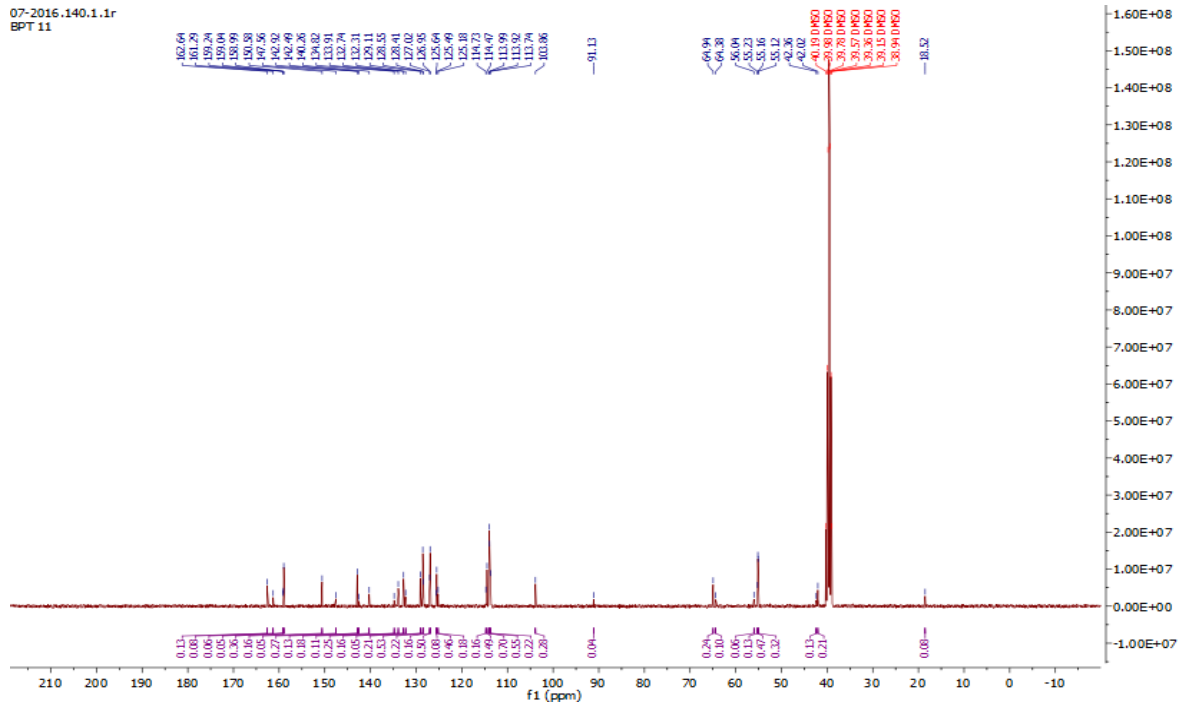
Ek 2-Şekil 4.19. Bileşik 46'ya ait ^1H -NMR Spektrumu



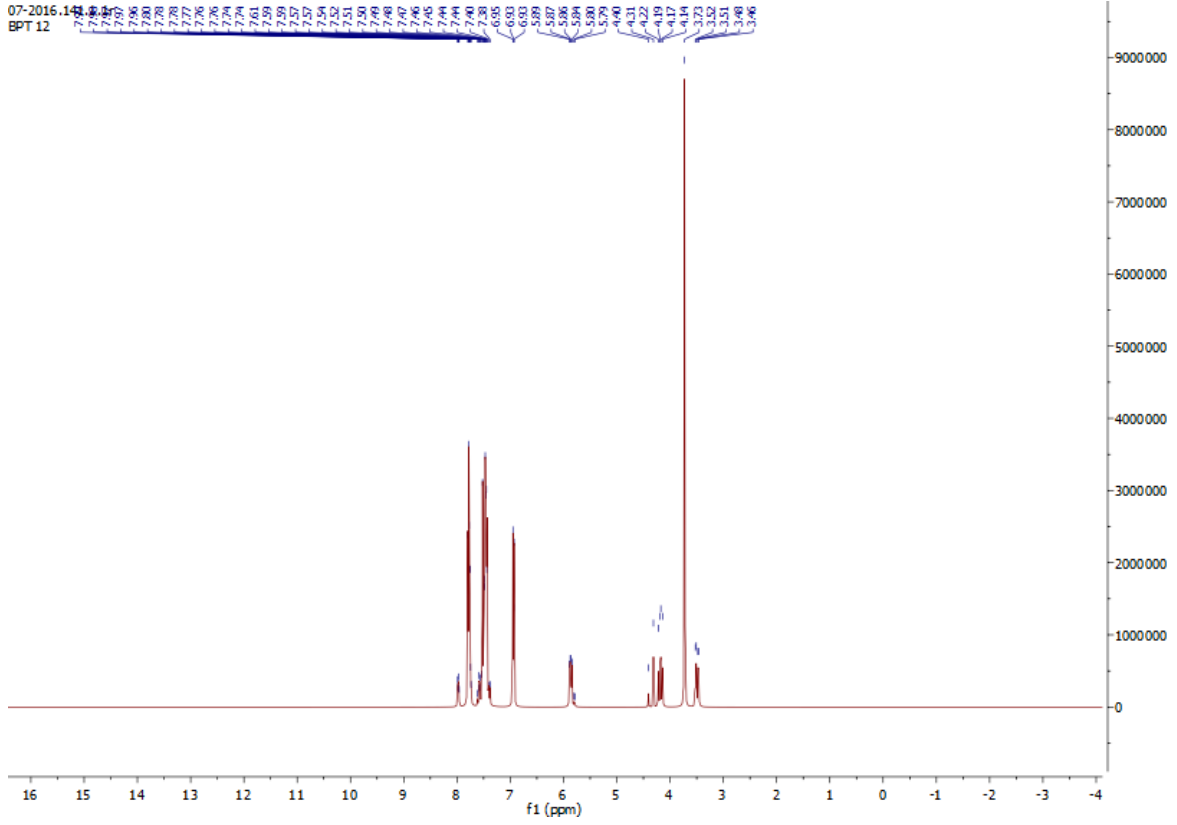
Ek 2-Şekil 4.20. Bileşik 46'ya ait ^{13}C -NMR Spektrumu



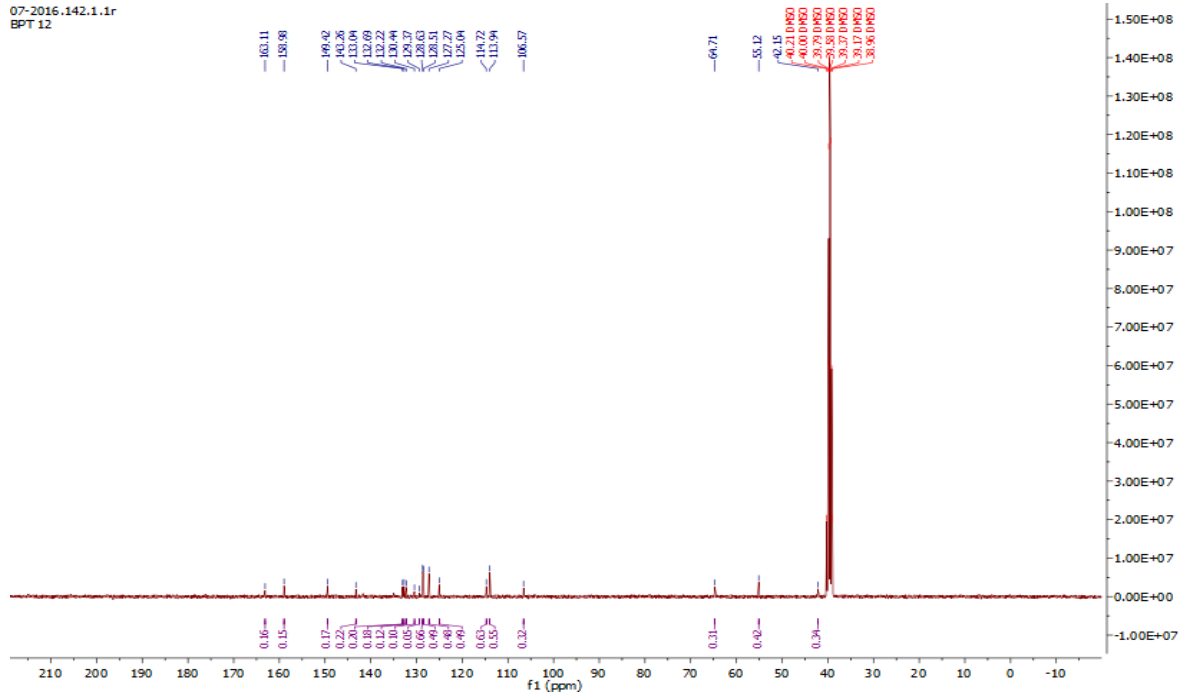
Ek 2-Şekil 4.21. Bileşik 47'ye ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek 2-Şekil 4.22. Bileşik 47'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu

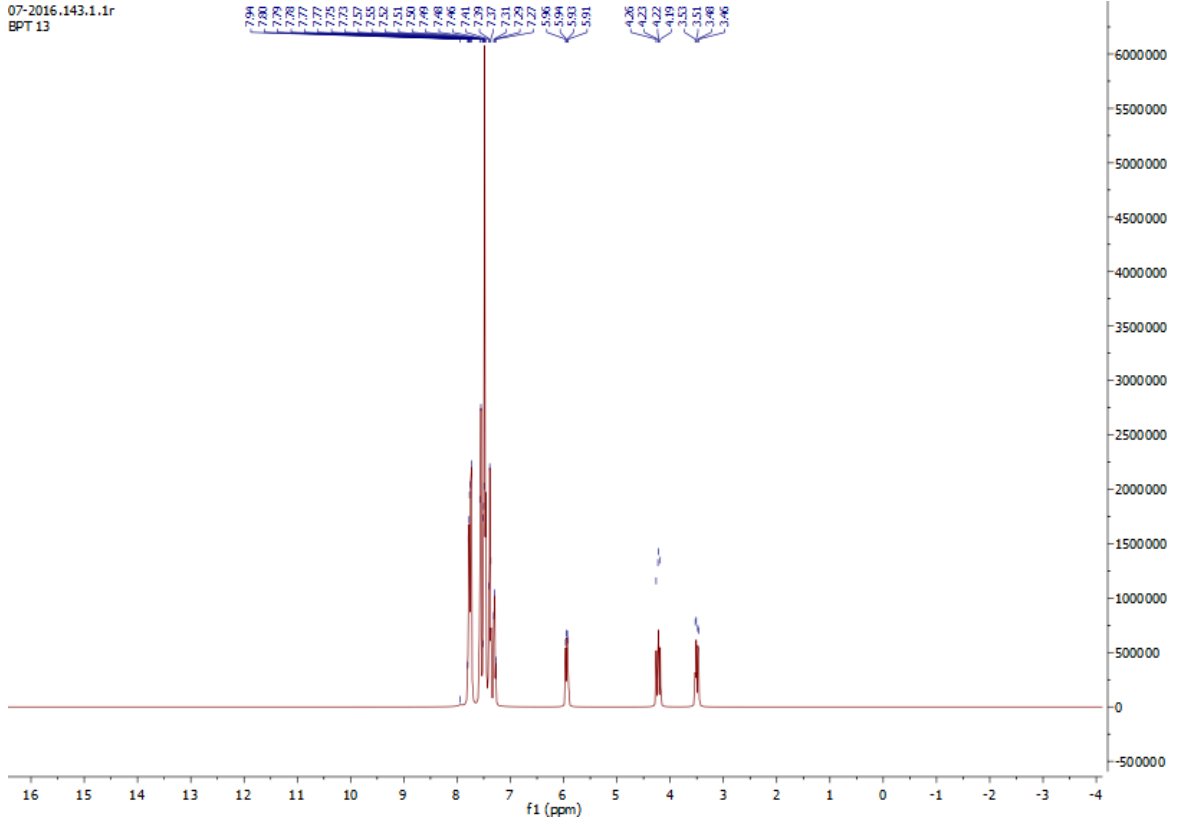


Ek 2-Şekil 4.23. Bileşik 48'e ait ^1H -NMR Spektrumu



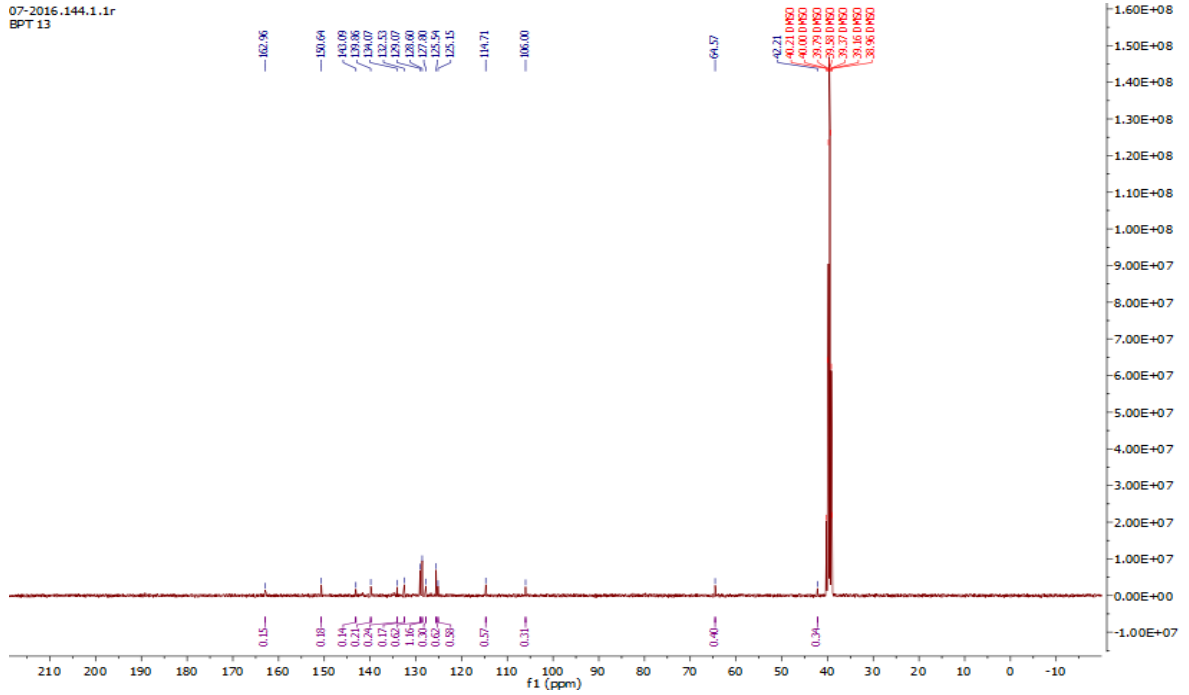
Ek 2-Şekil 4.24. Bileşik 48'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

07-2016.143.1.1r
BPT 13

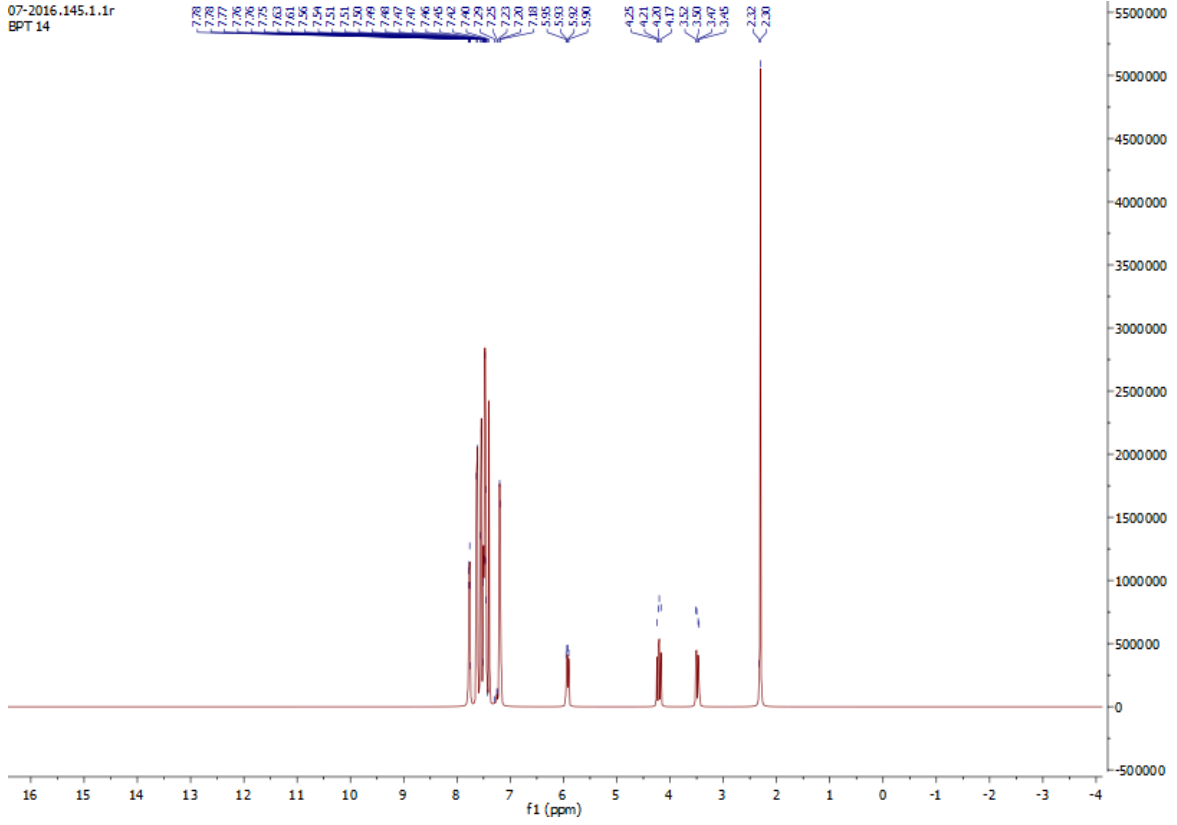


Ek 2-Şekil 4.25. Bileşik 49'a ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

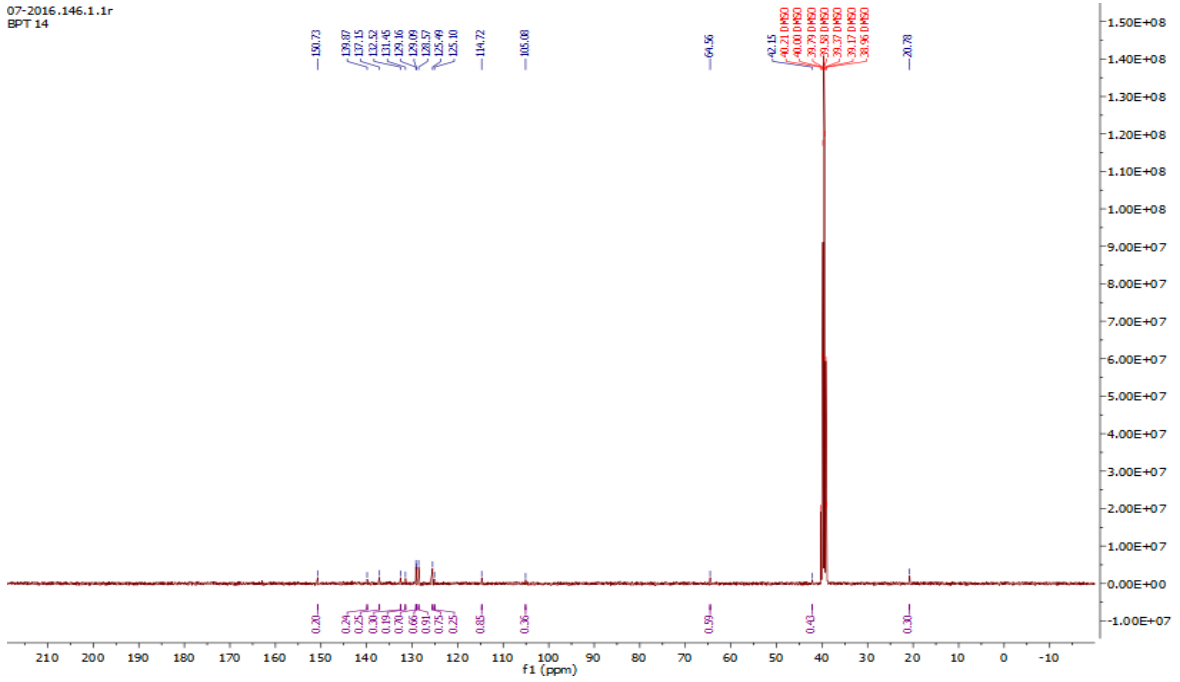
07-2016.144.1.1r
BPT 13



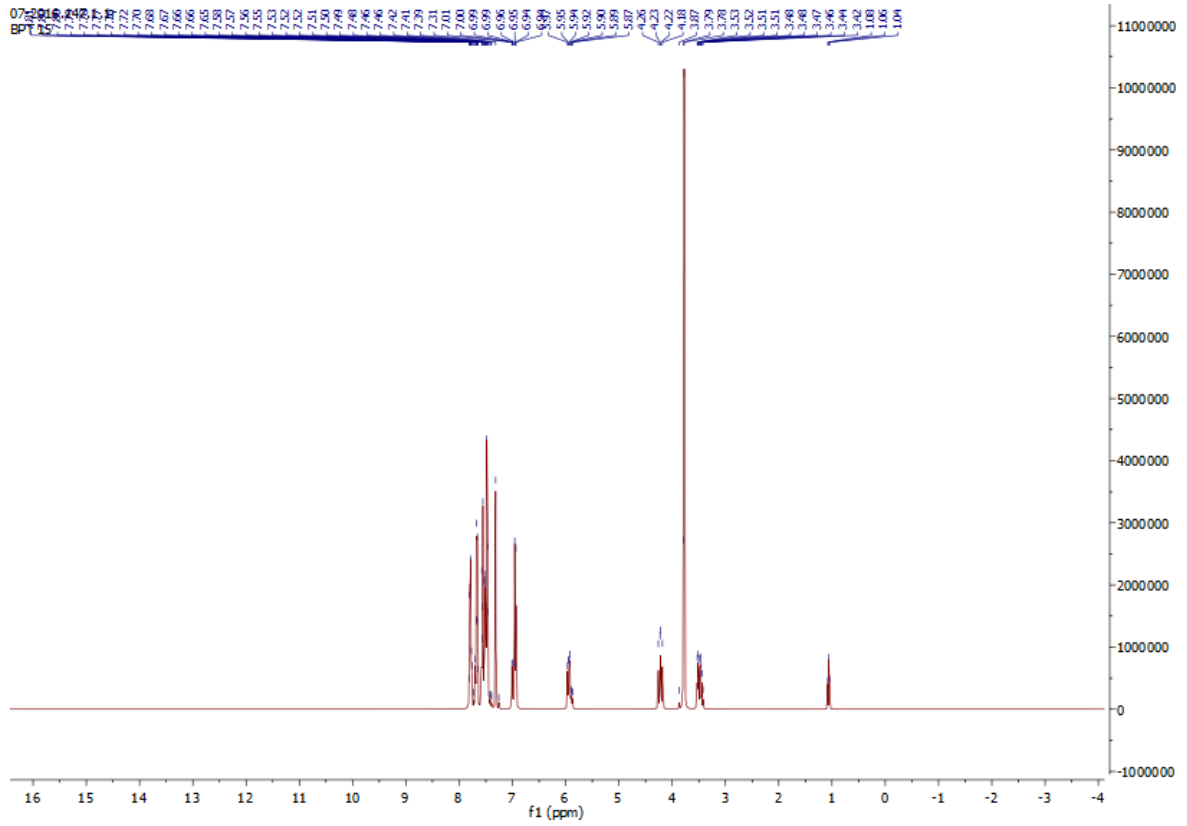
Ek 2-Şekil 4.26. Bileşik 49'a ait $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



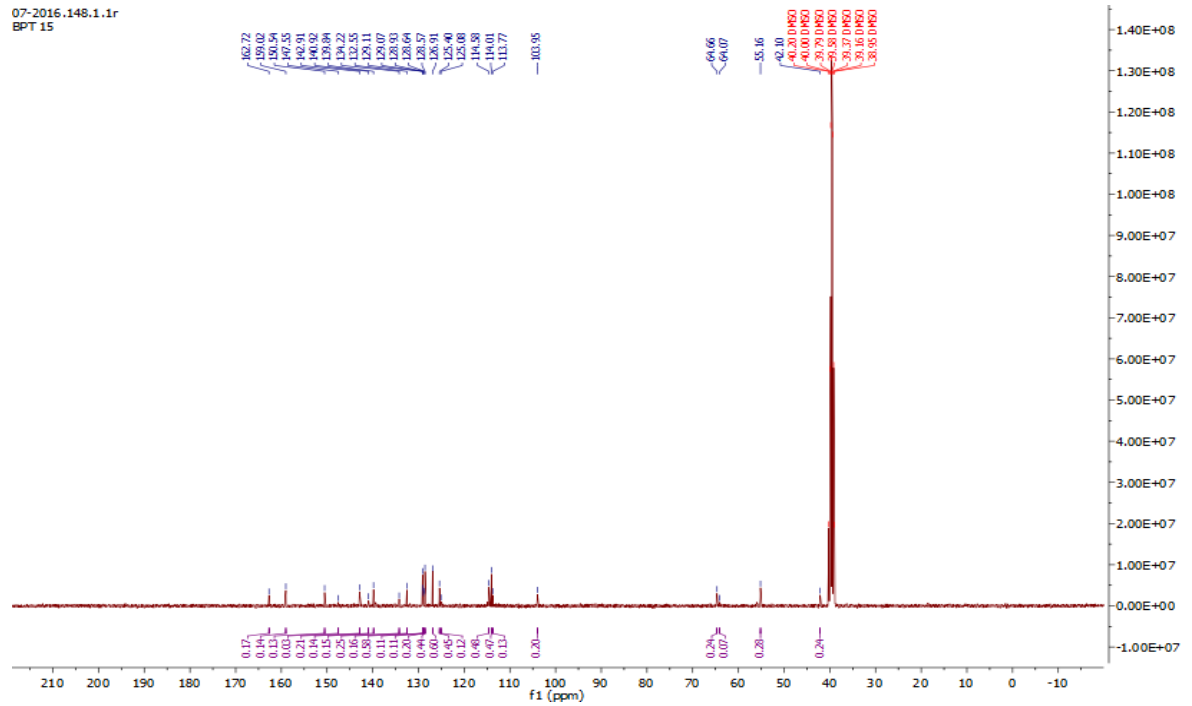
Ek 2-Şekil 4.27. Bileşik 50'ye ait ^1H -NMR Spektrumu



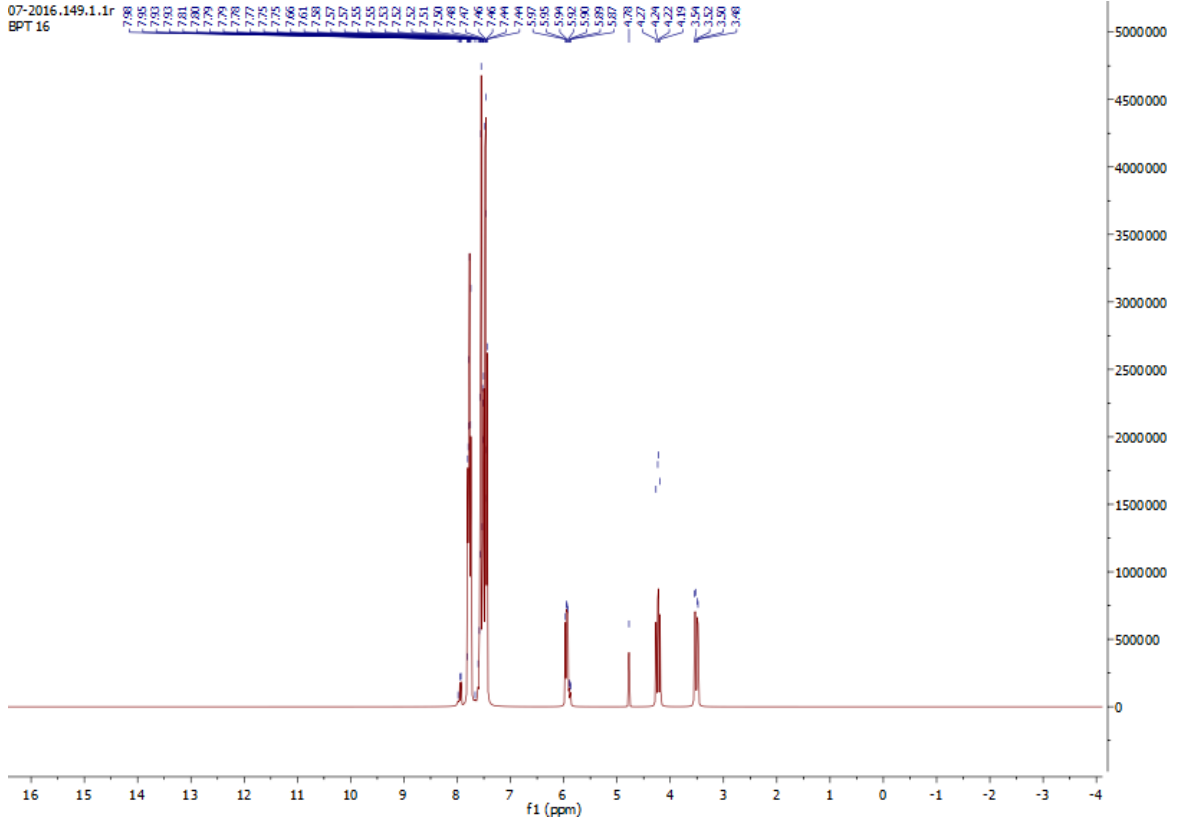
Ek 2-Şekil 4.28. Bileşik 50'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu



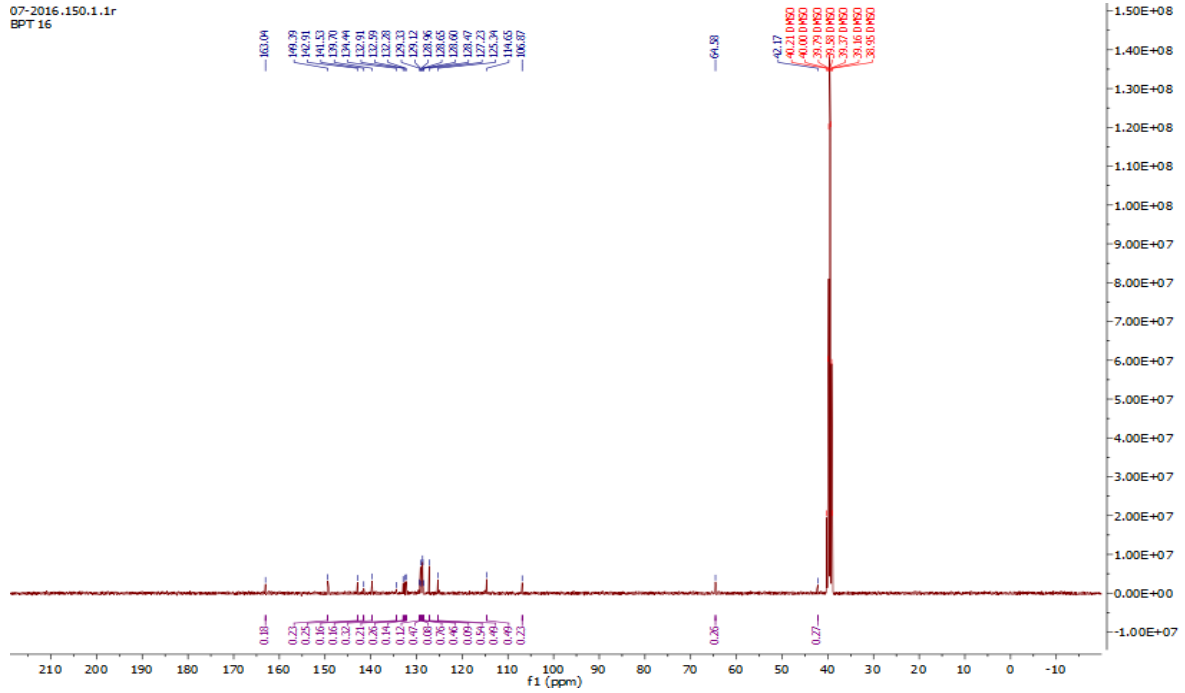
Ek 2-Şekil 4.29. Bileşik 51'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Ek 2-Şekil 4.30. Bileşik 51'e ait $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

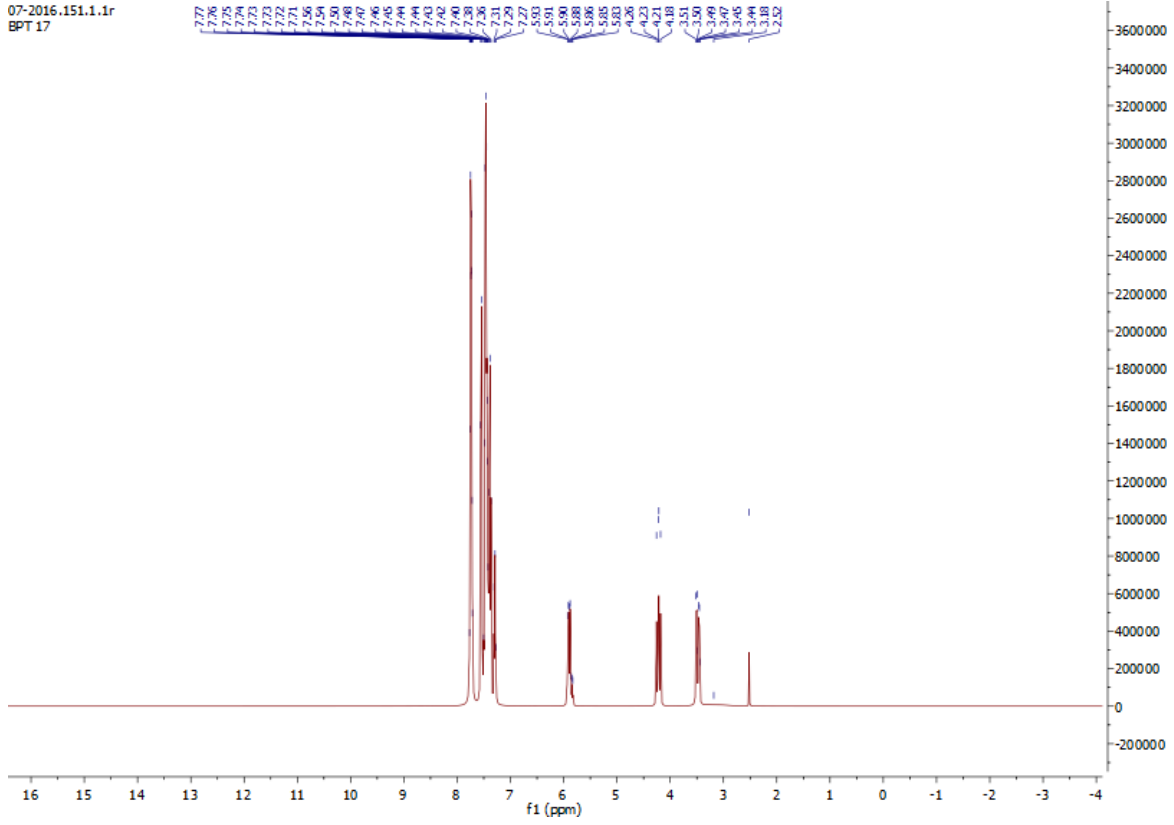


Ek 2-Şekil 4.31. Bileşik 52'ye ait ^1H -NMR Spektrumu



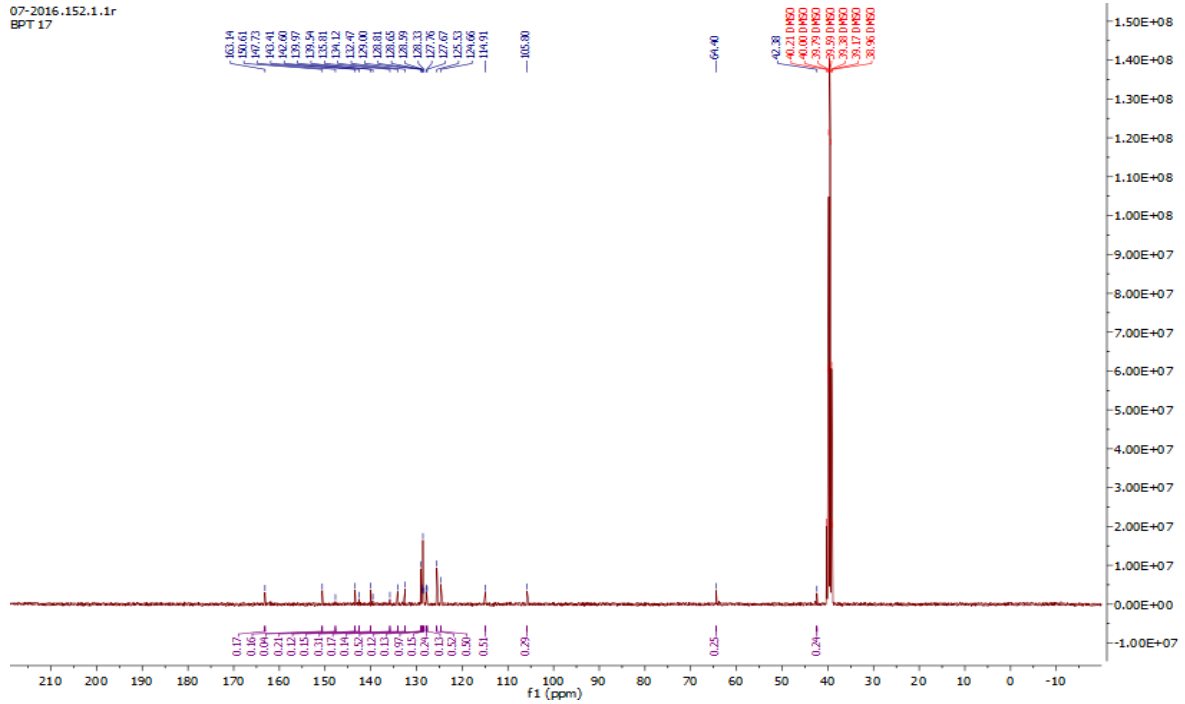
Ek 2-Şekil 4.32. Bileşik 52'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu

07-2016.151.1.1r
BPT 17

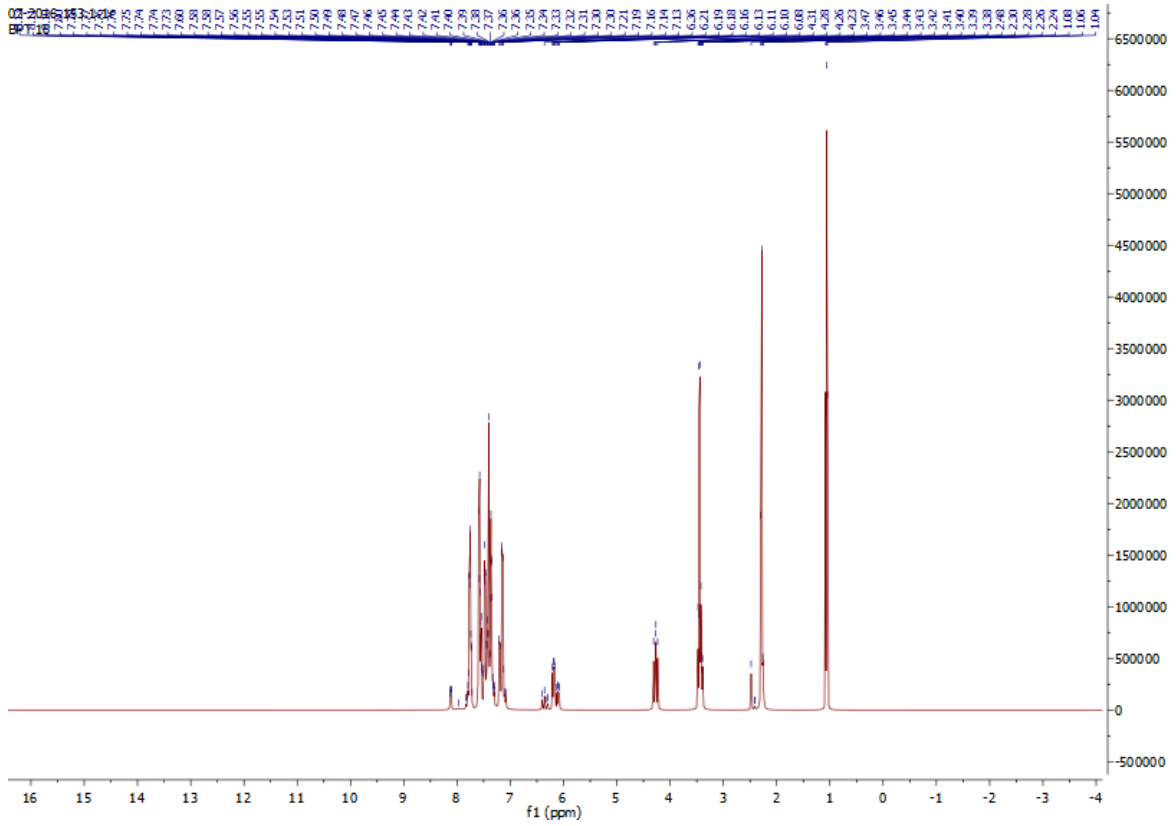


Ek 2-Şekil 4.33. Bileşik 53'e ait ^1H -NMR Spektrumu

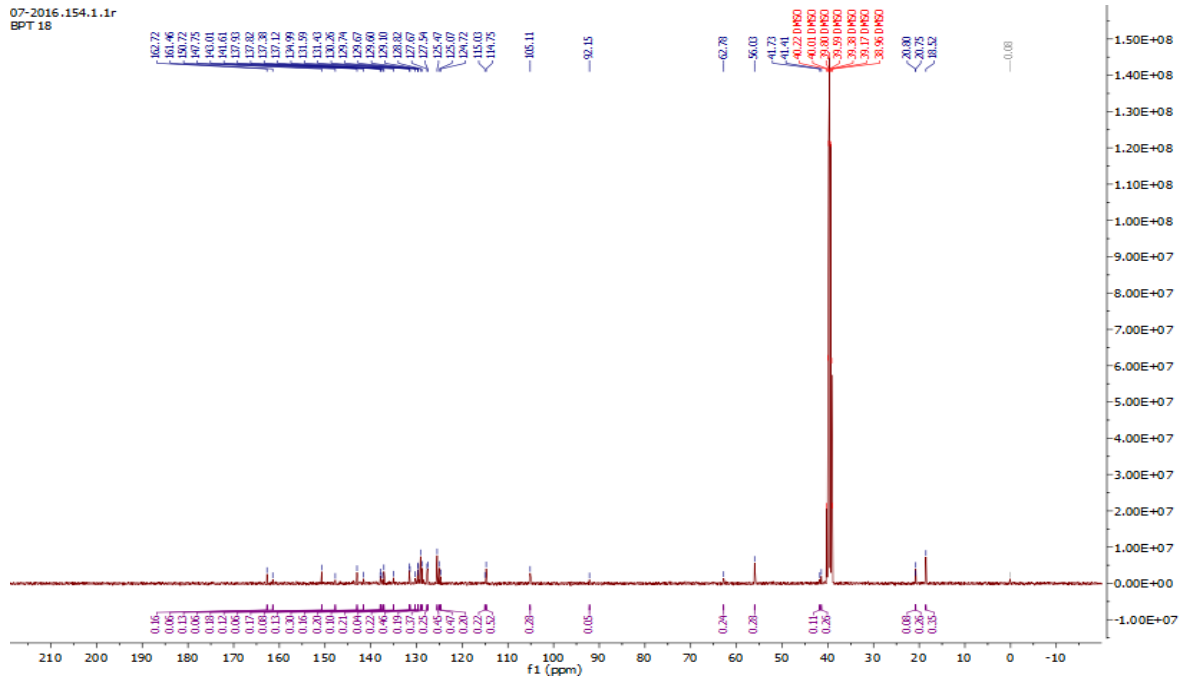
07-2016.152.1.1r
BPT 17



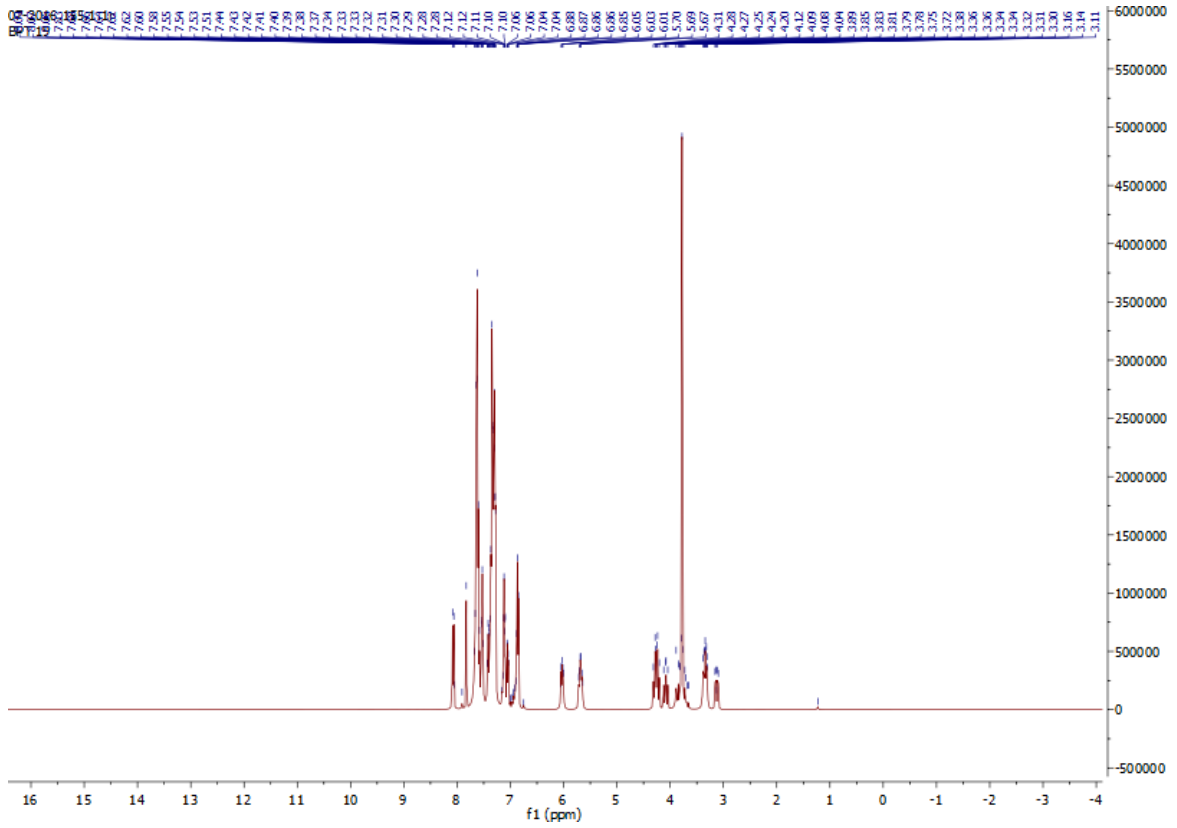
Ek 2-Şekil 4.34. Bileşik 53'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



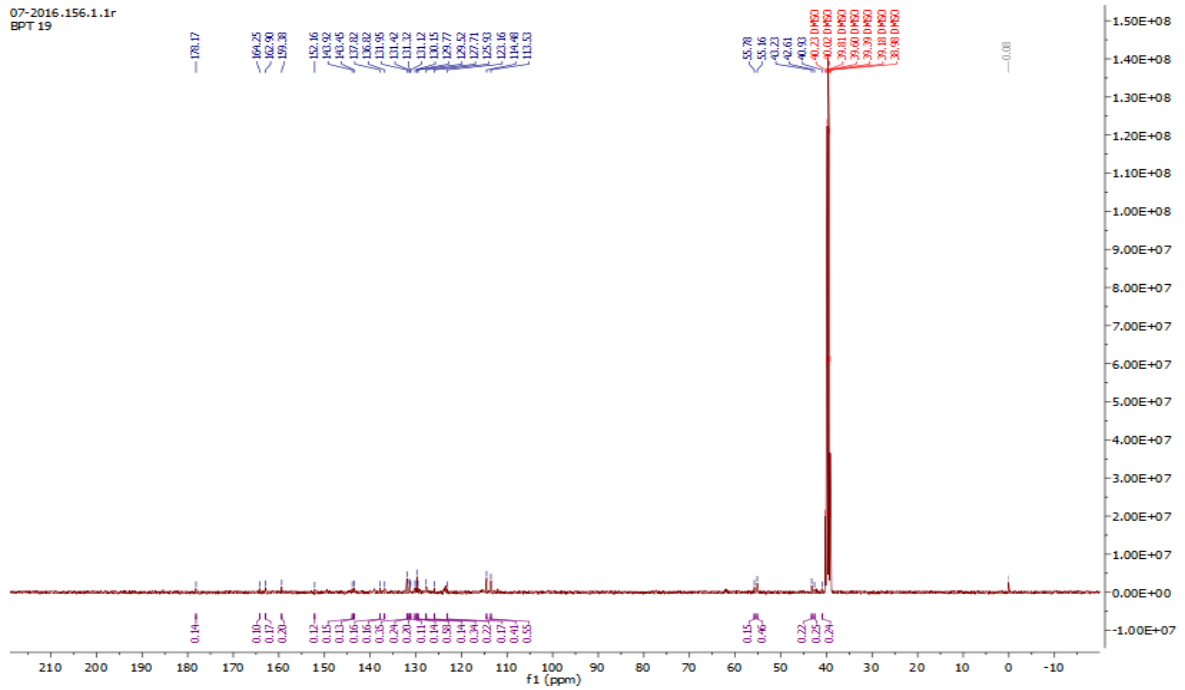
Ek 2-Şekil 4.35. Bileşik 54'e ait ¹H-NMR Spektrumu



Ek 2-Şekil 4.36. Bileşik 54'e ait ¹³C-NMR Spektrumu

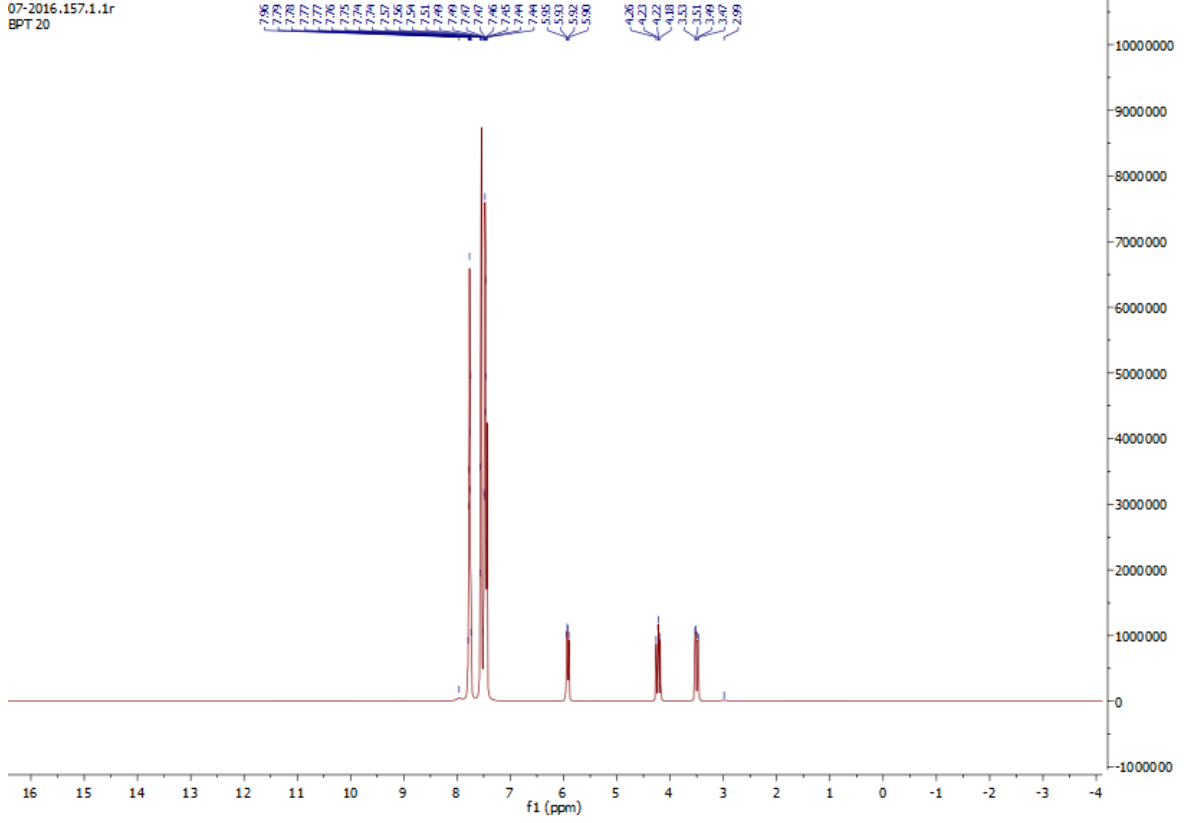


Ek 2-Şekil 4.37. Bileşik 55'e ait ^1H -NMR Spektrumu



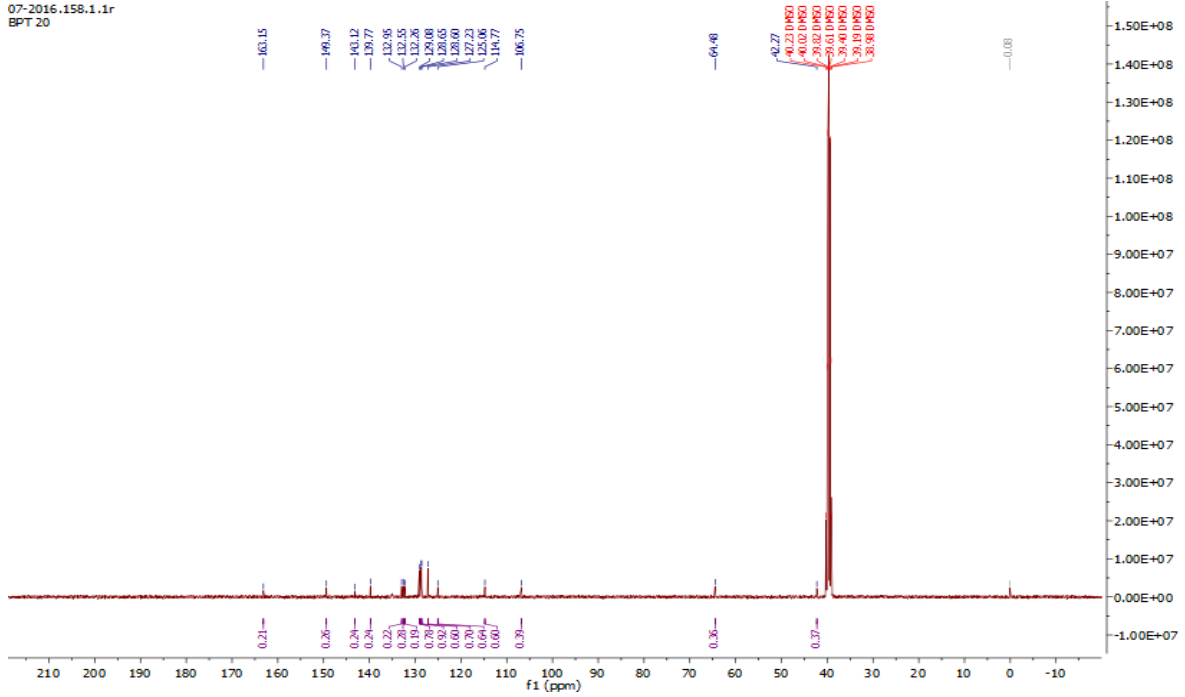
Ek 2-Şekil 4.38. Bileşik 55'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

07-2016.157.1.1r
BPT 20

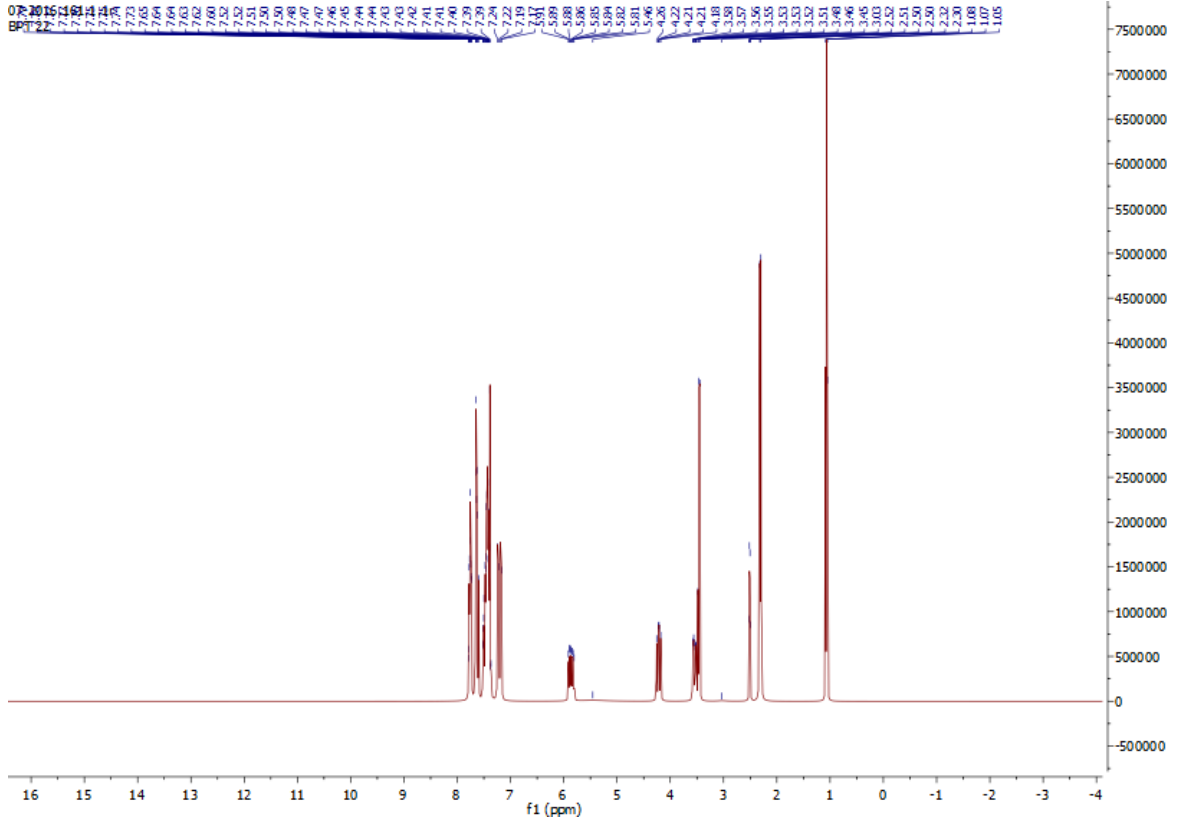


Ek 2-Şekil 4.39. Bileşik 56'ya ait ^1H -NMR Spektrumu

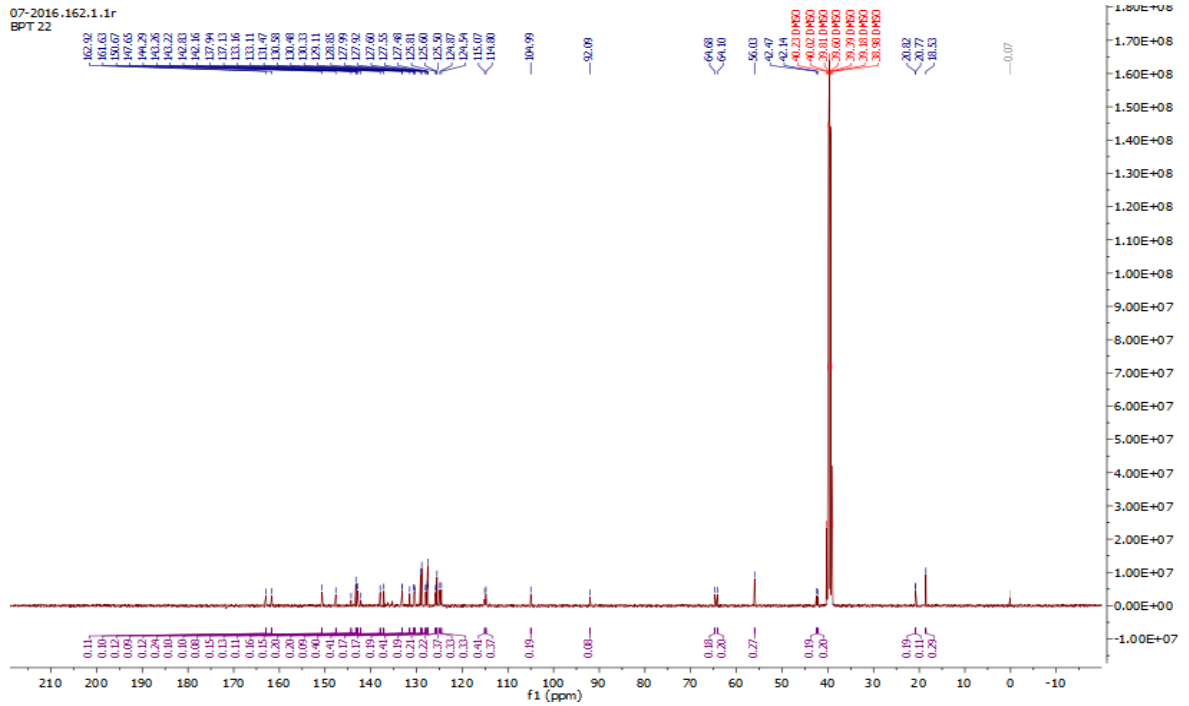
07-2016.158.1.1r
BPT 20



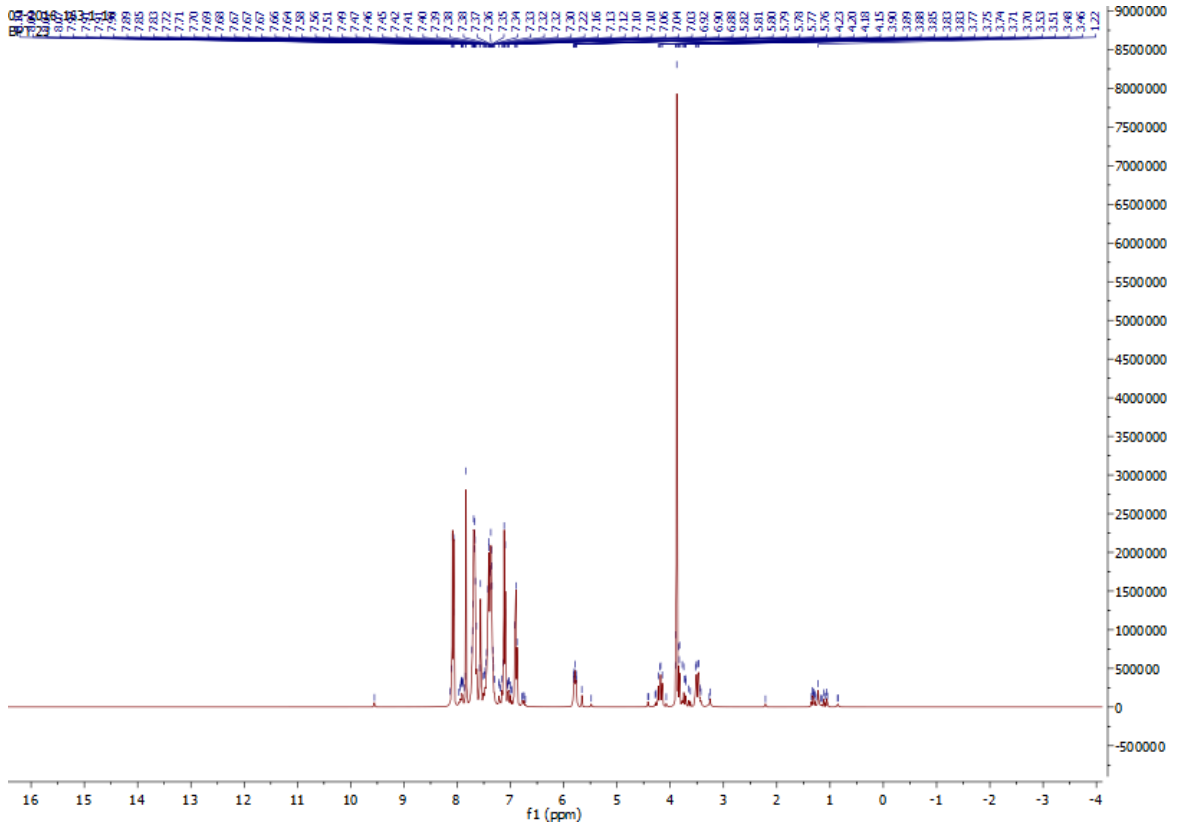
Ek 2-Şekil 4.40. Bileşik 56'ya ait ^{13}C -NMR Spektrumu



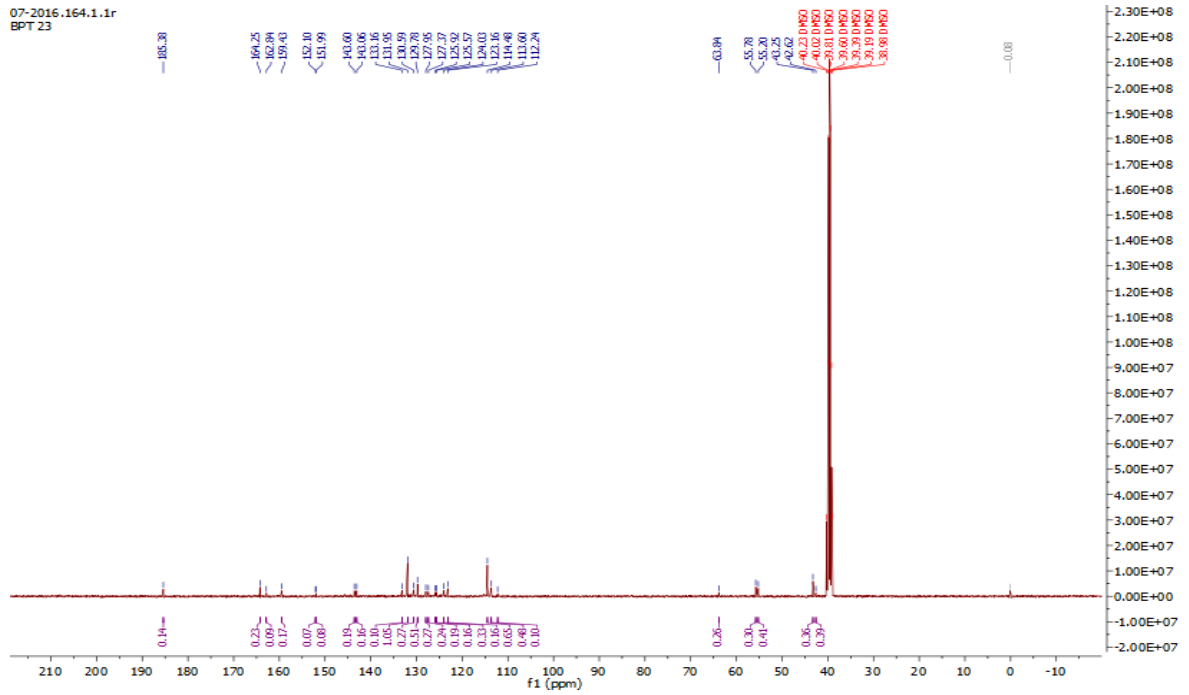
Ek 2-Şekil 4.43. Bileşik 58'e ait ^1H -NMR Spektrumu



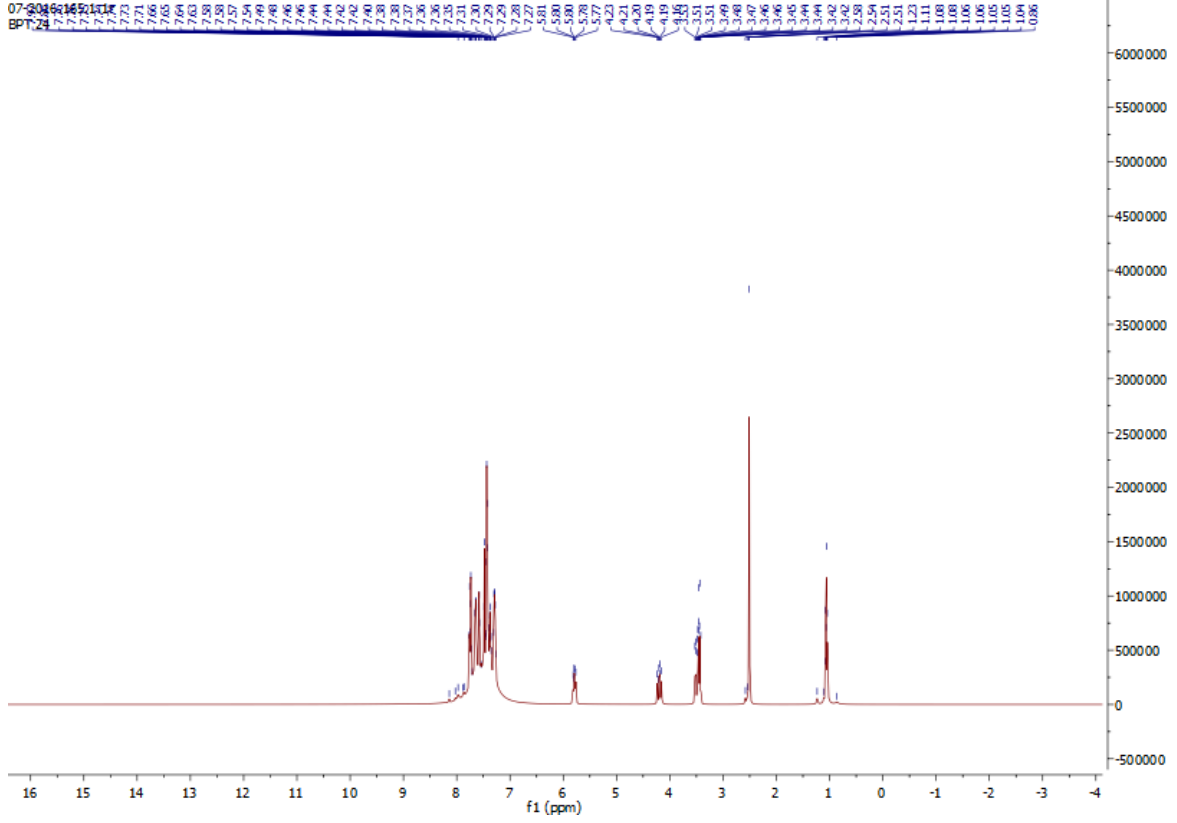
Ek 2-Şekil 4.44. Bileşik 58'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



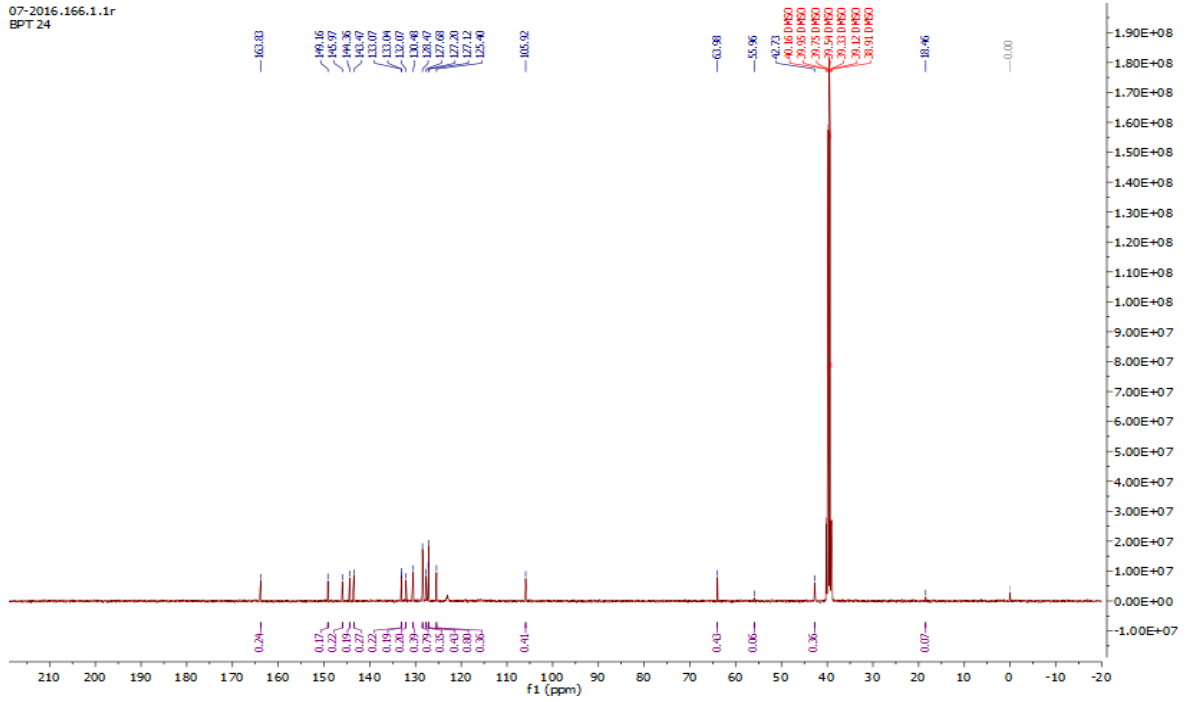
Ek 2-Şekil 4.45. Bileşik 59'a ait ^1H -NMR Spektrumu



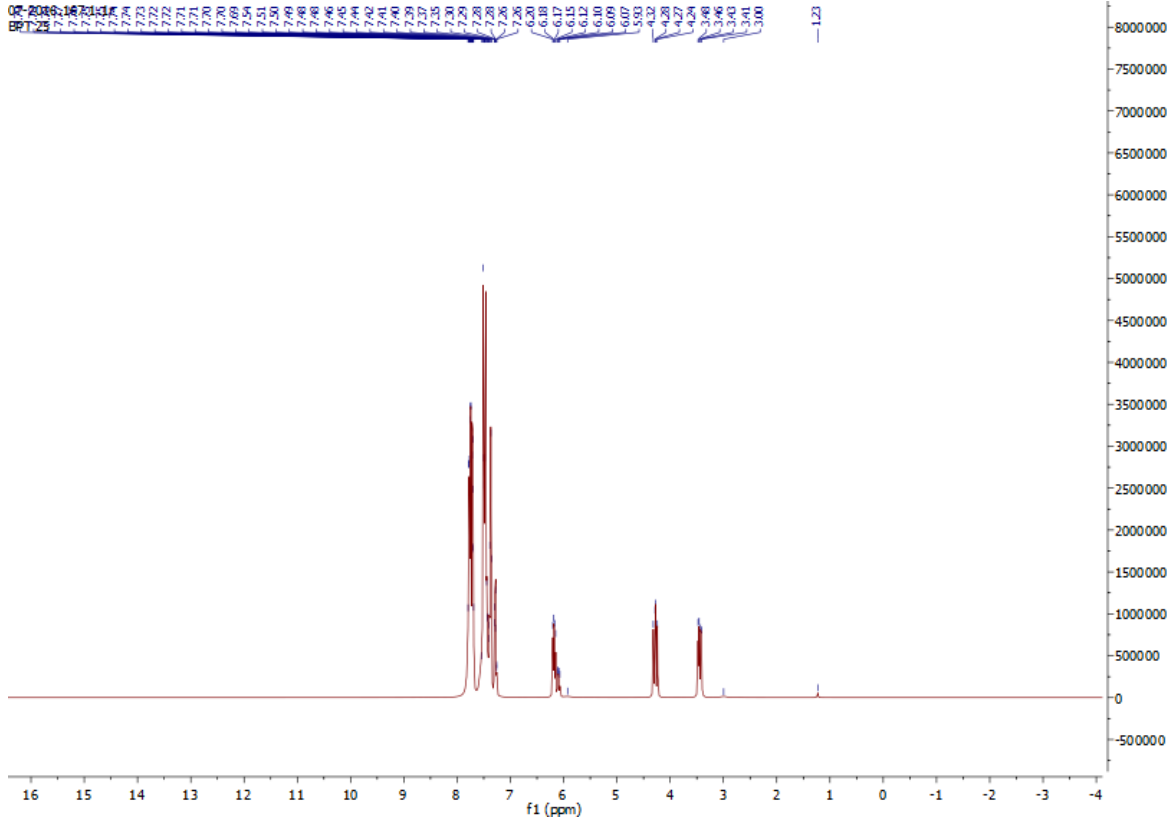
Ek 2-Şekil 4.46. Bileşik 59'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu



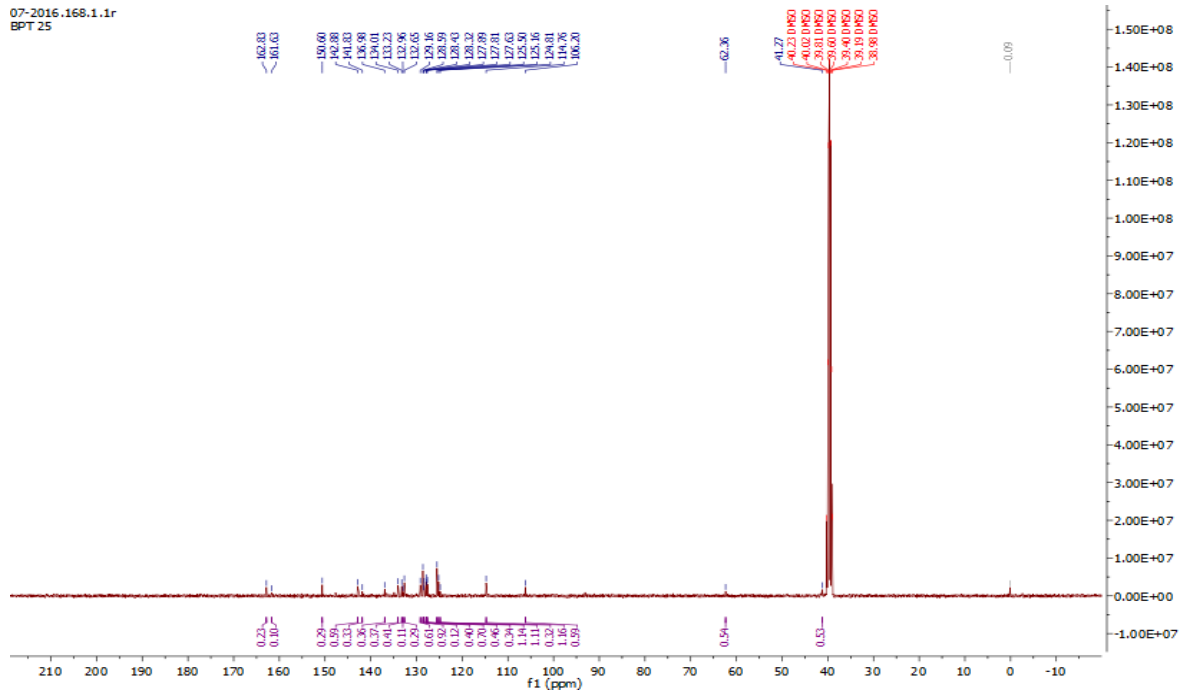
Ek 2-Şekil 4.47. Bileşik 60'a ait ^1H -NMR Spektrumu



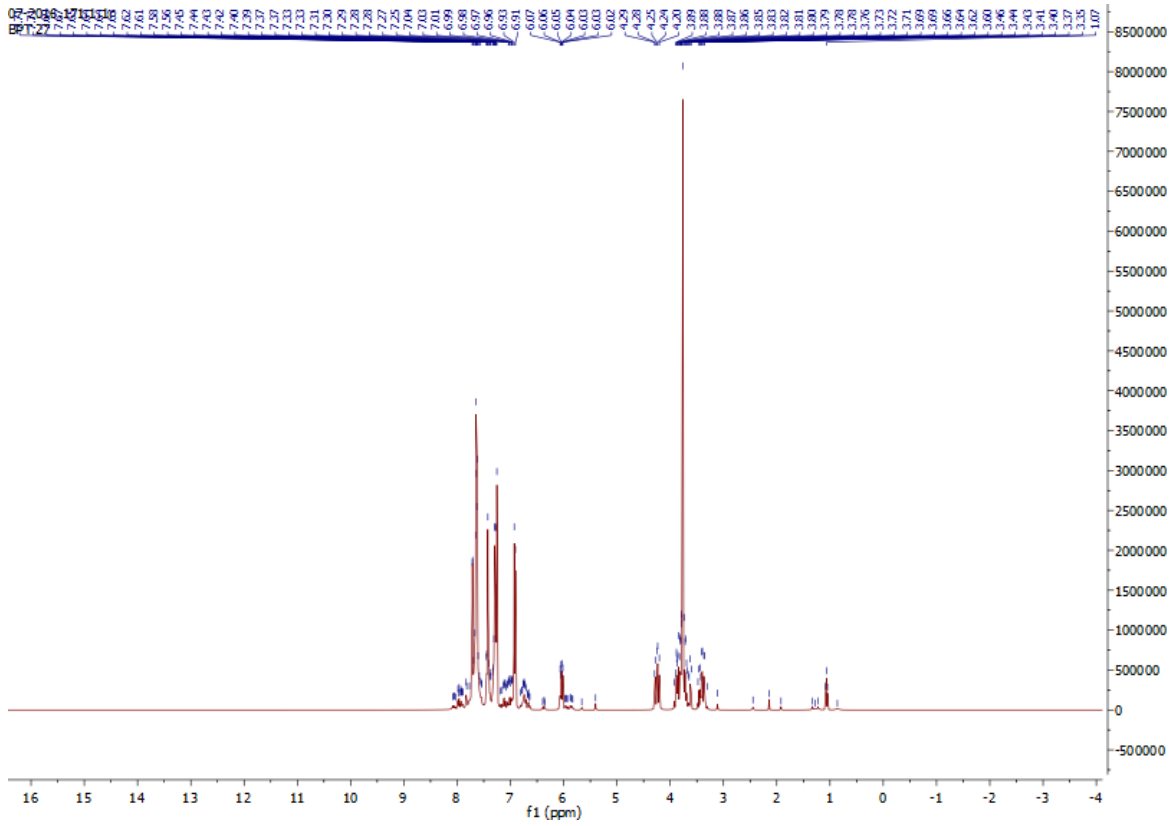
Ek 2-Şekil 4.48. Bileşik 60'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu



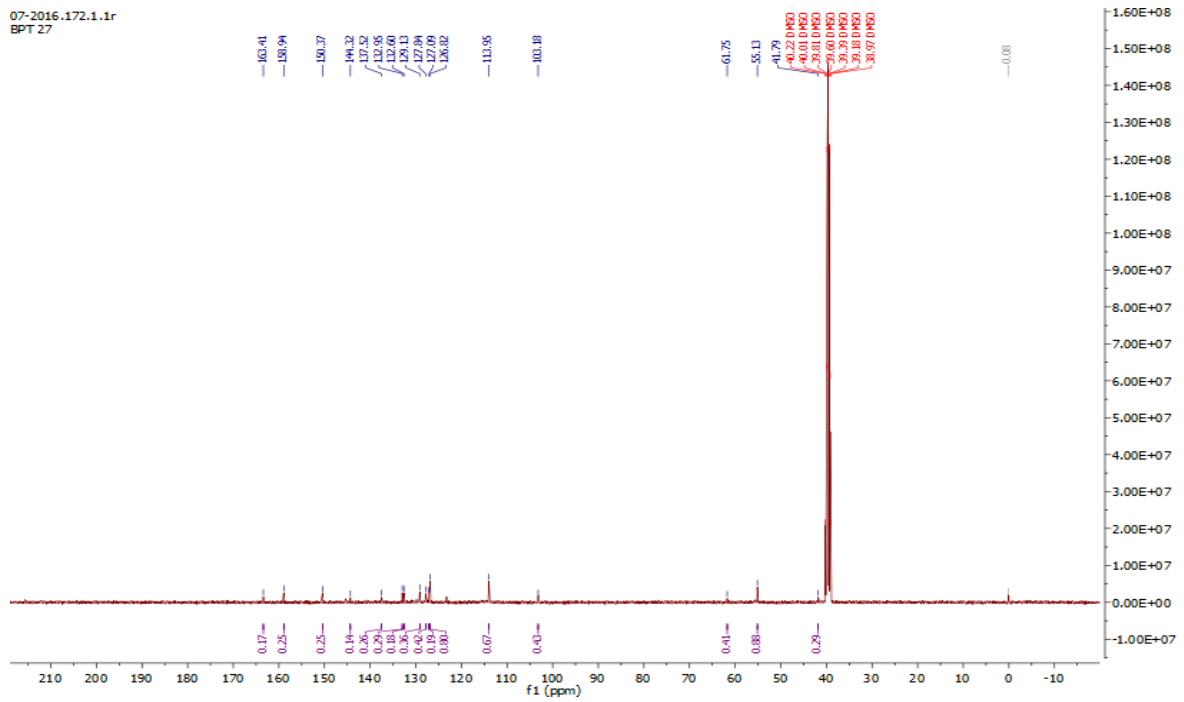
Ek 2-Şekil 4.49. Bileşik 61'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



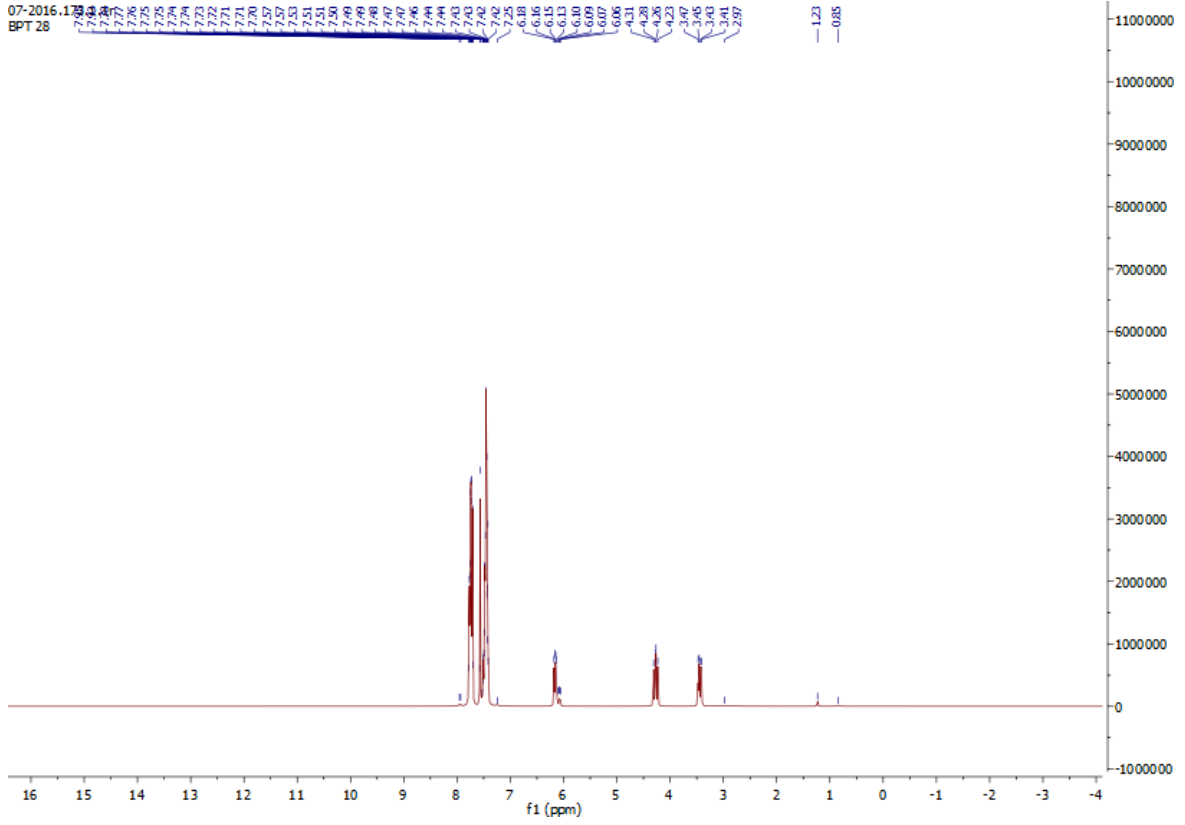
Ek 2-Şekil 4.50. Bileşik 61'e ait $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



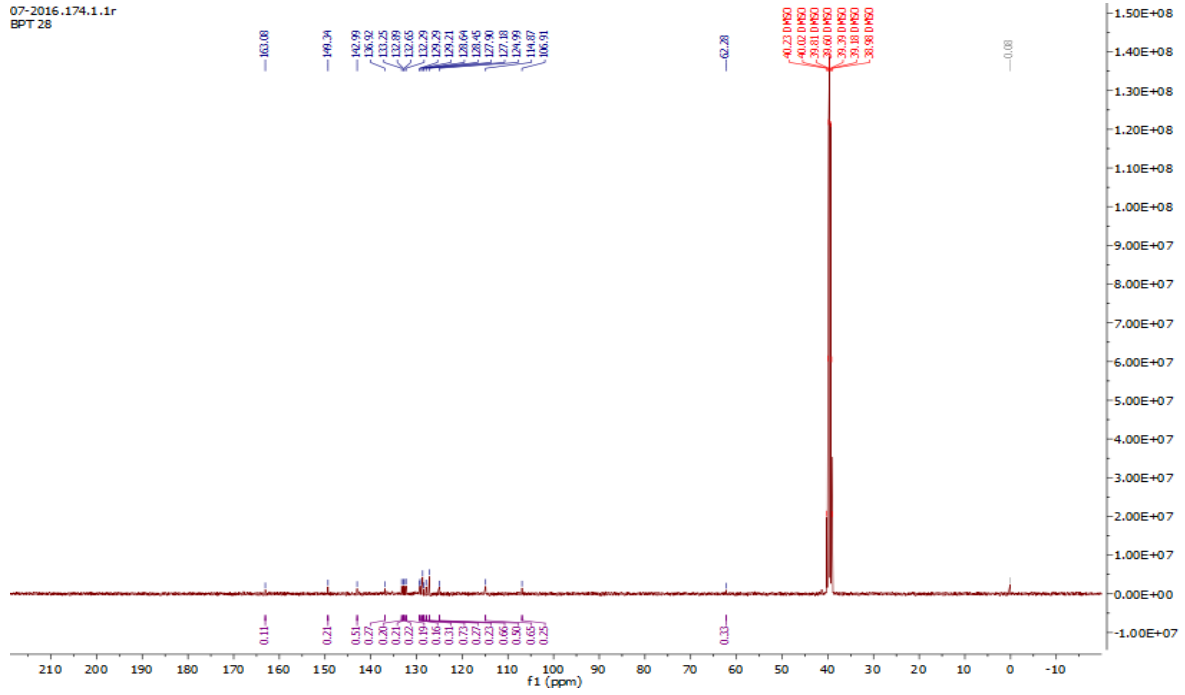
Ek 2-Şekil 4.53. Bileşik 63'e ait ^1H -NMR Spektrumu



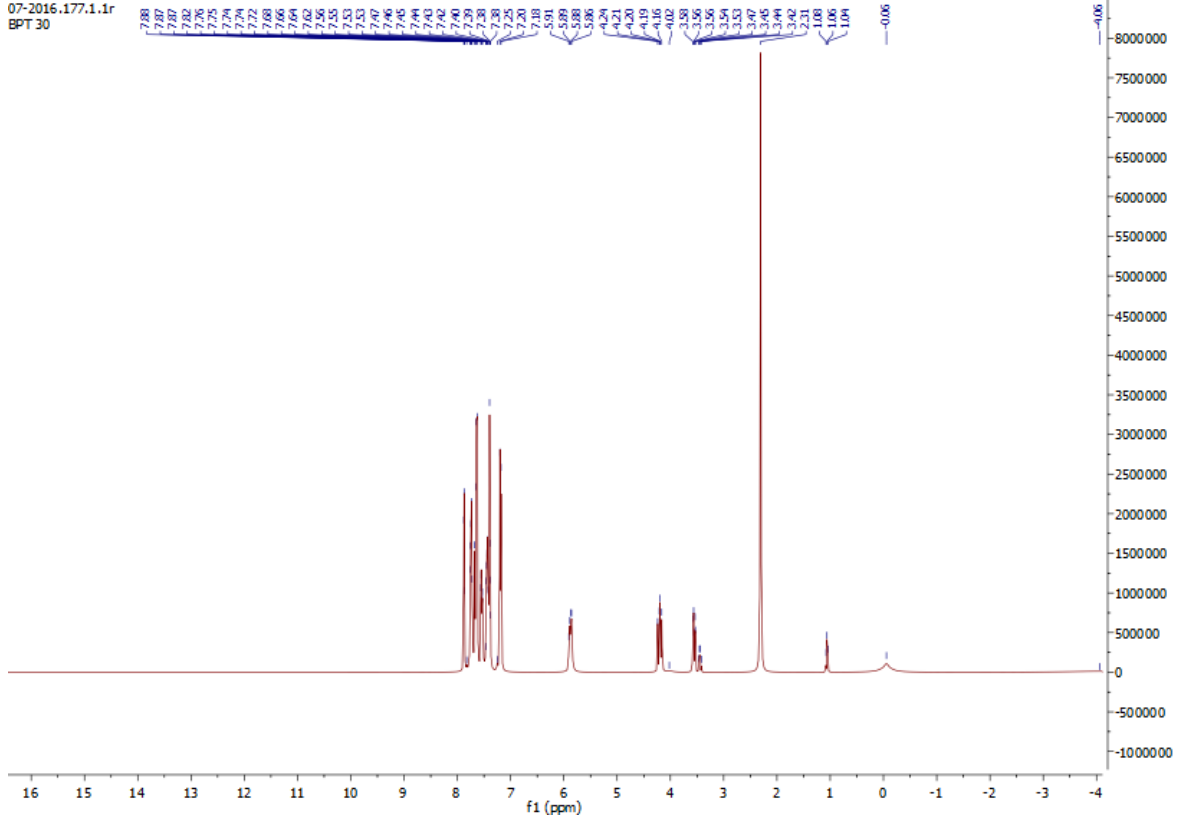
Ek 2-Şekil 4.54. Bileşik 63'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



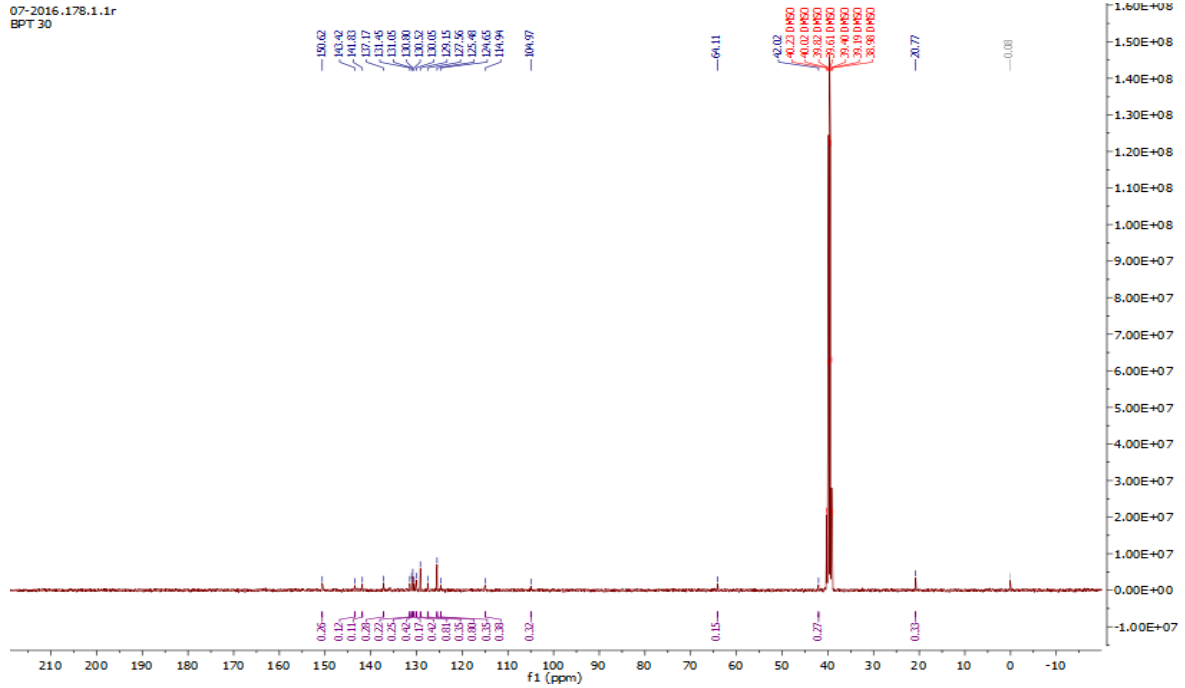
Ek 2-Şekil 4.55. Bileşik 64'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



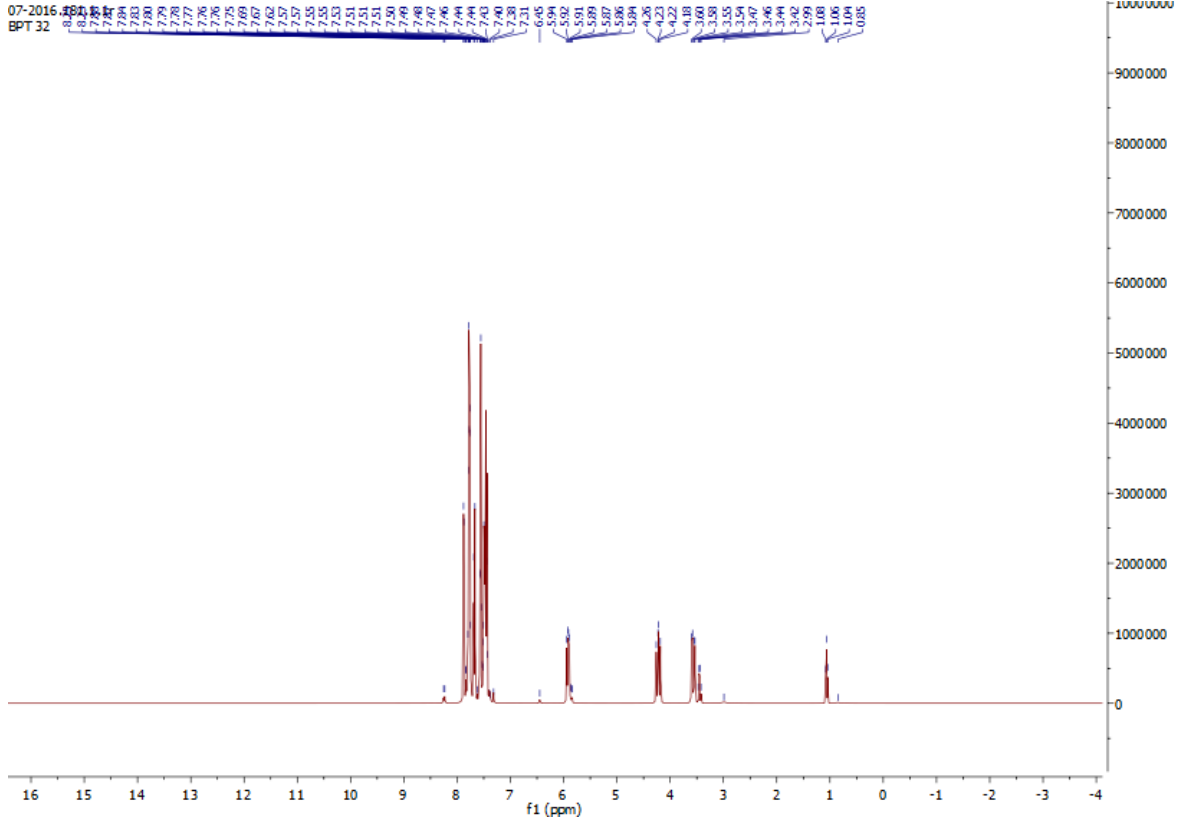
Ek 2-Şekil 4.56. Bileşik 64'e ait $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



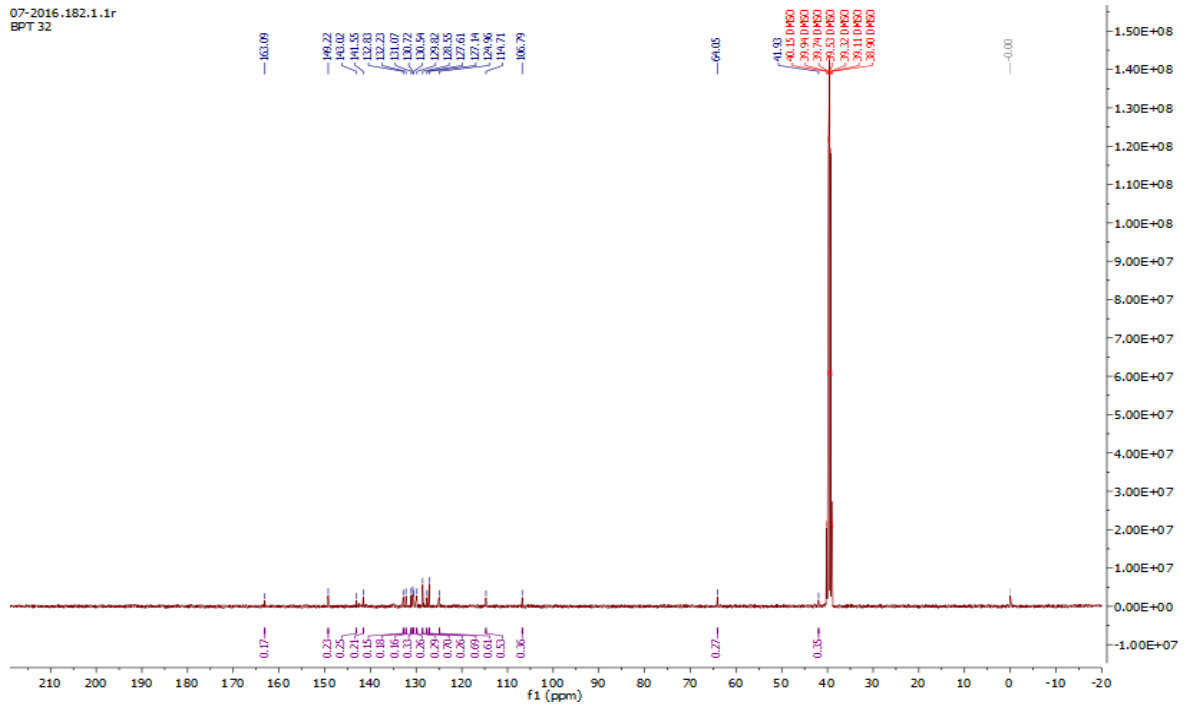
Ek 2-Şekil 4.59. Bileşik 66'ya ait ^1H -NMR Spektrumu



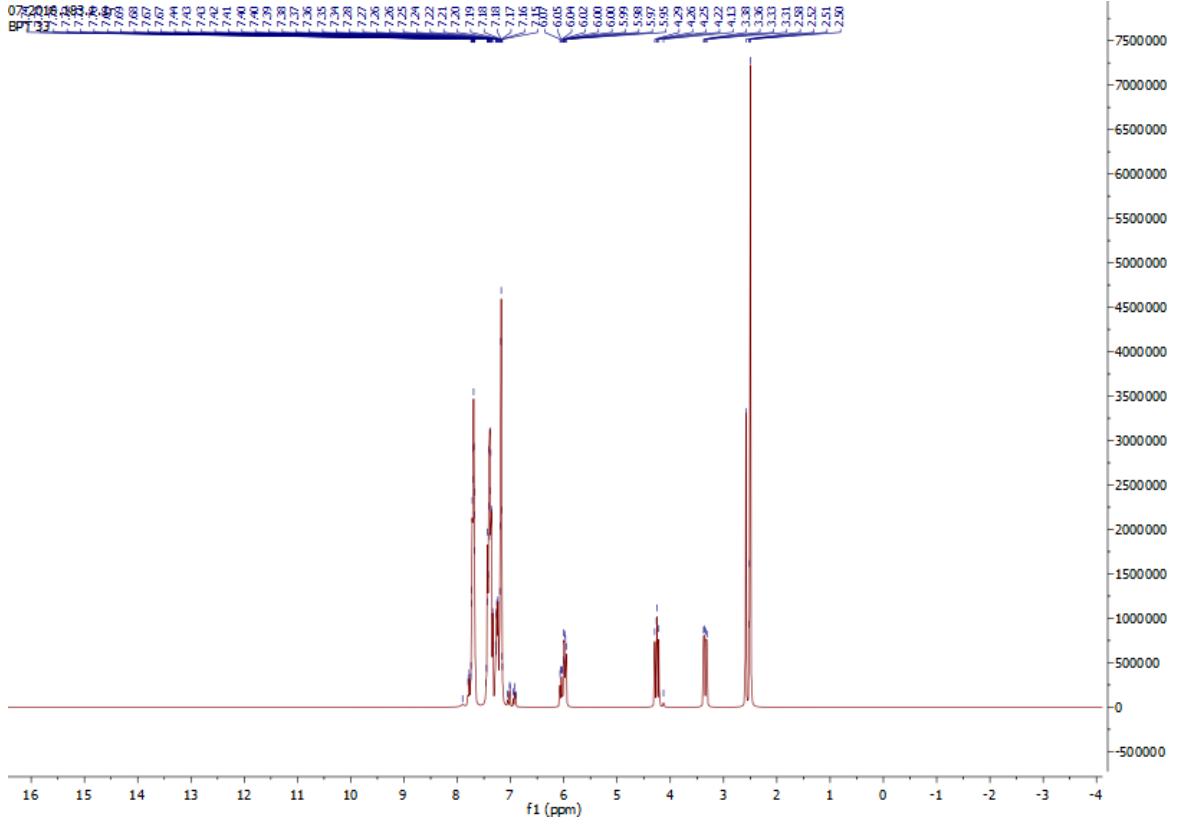
Ek 2-Şekil 4.60. Bileşik 66'ya ait ^{13}C -NMR Spektrumu



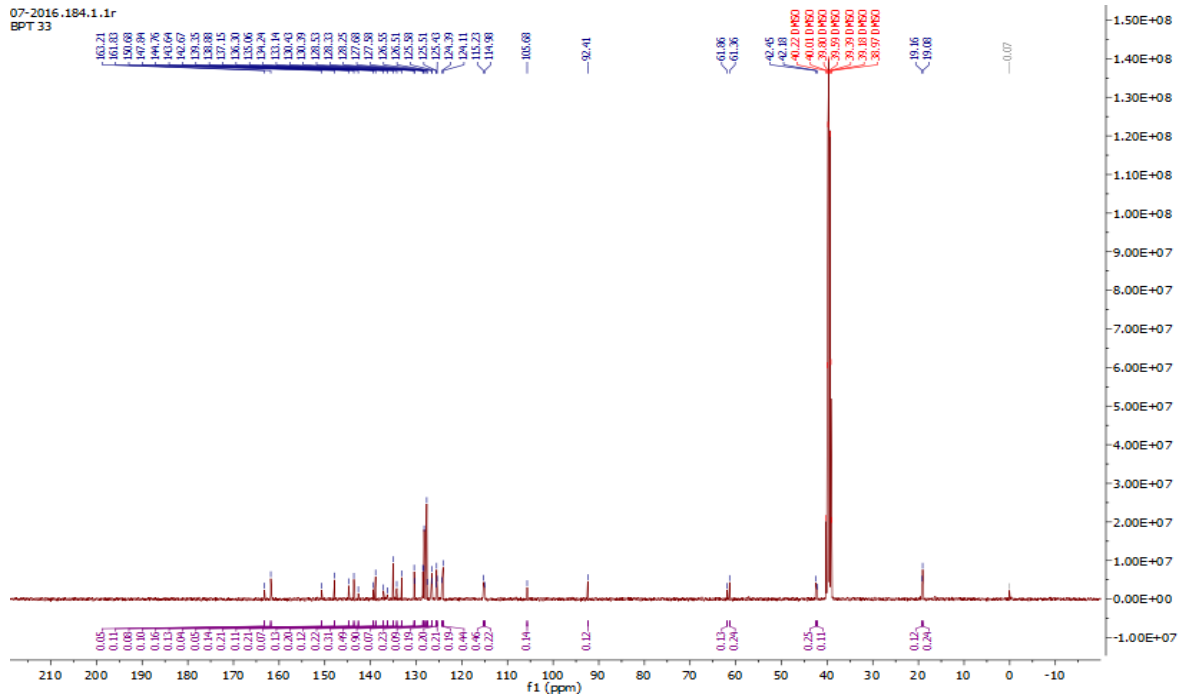
Ek 2-Şekil 4.63. Bileşik 68'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



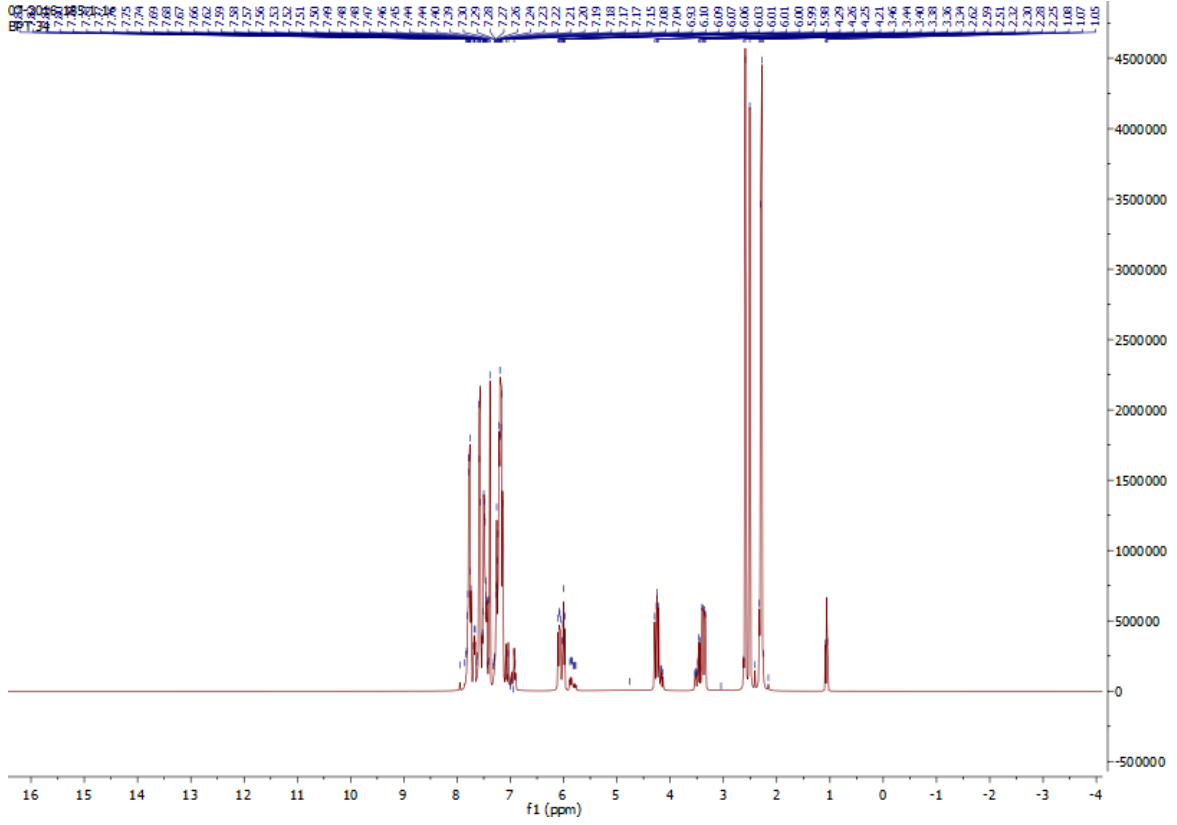
Ek 2-Şekil 4.64. Bileşik 68'e ait $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



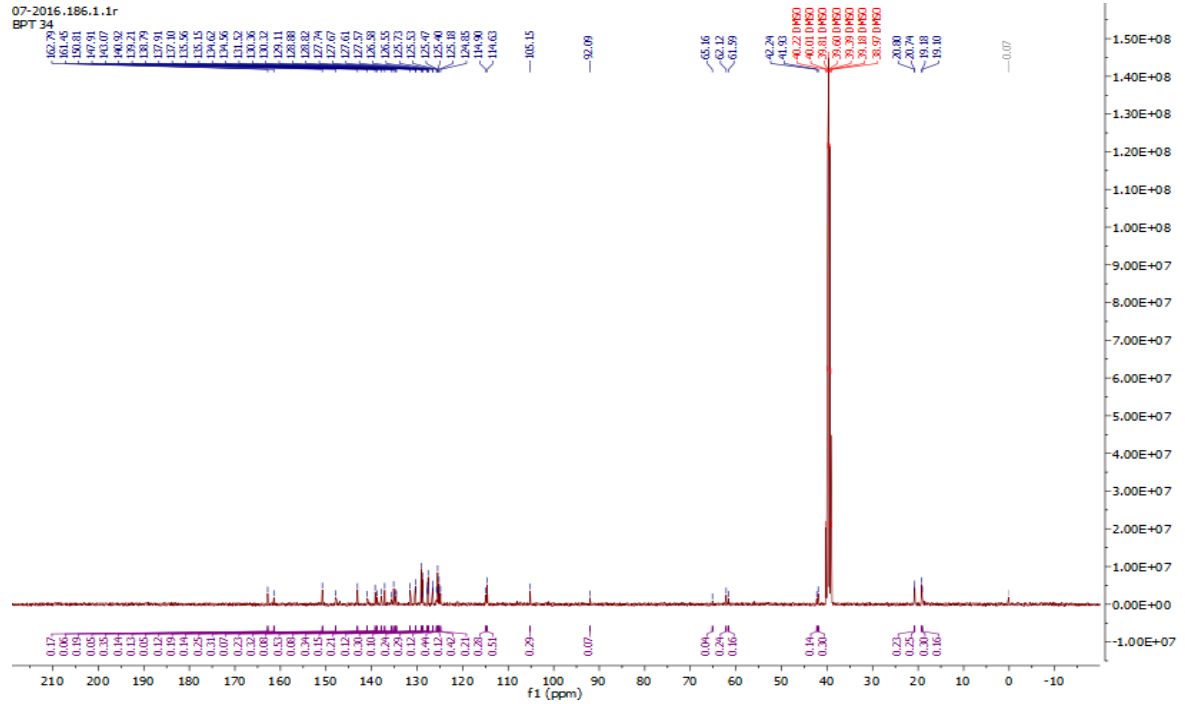
Ek 2-Şekil 4.65. Bileşik 69'a ait ^1H -NMR Spektrumu



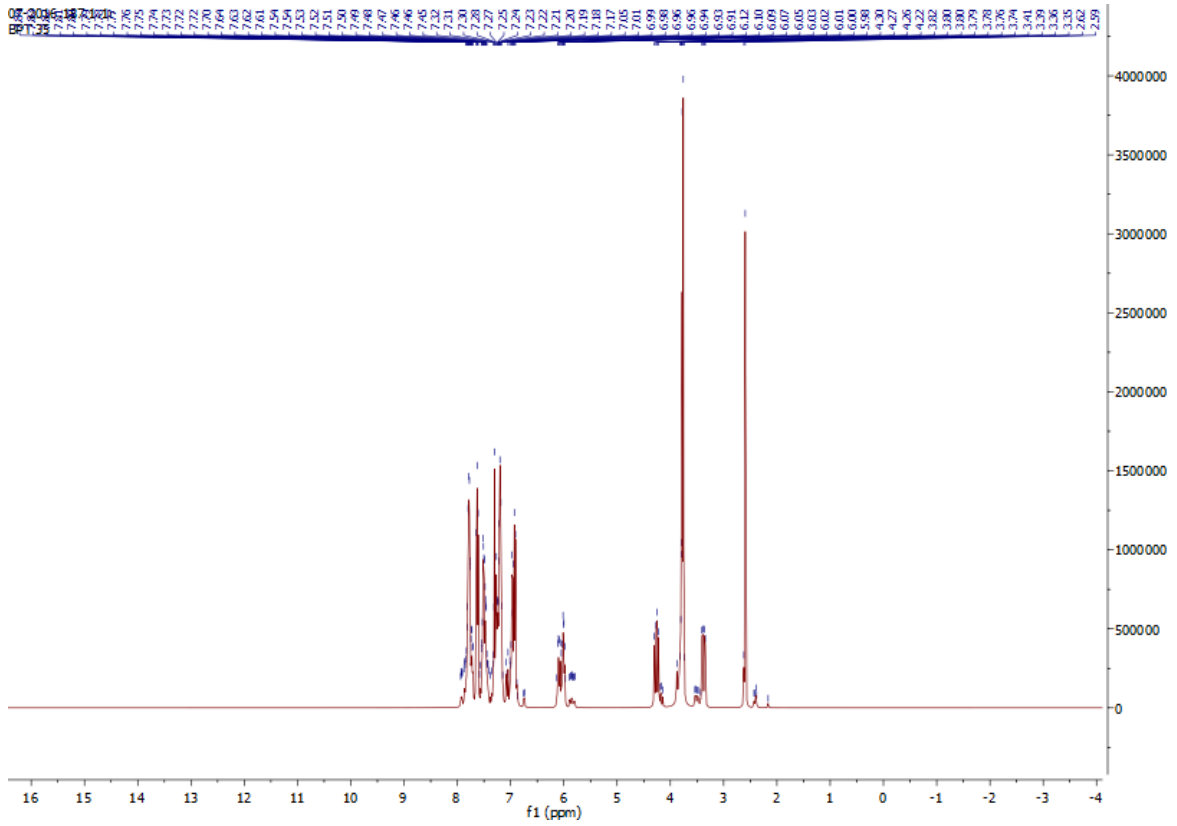
Ek 2-Şekil 4.66. Bileşik 69'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu



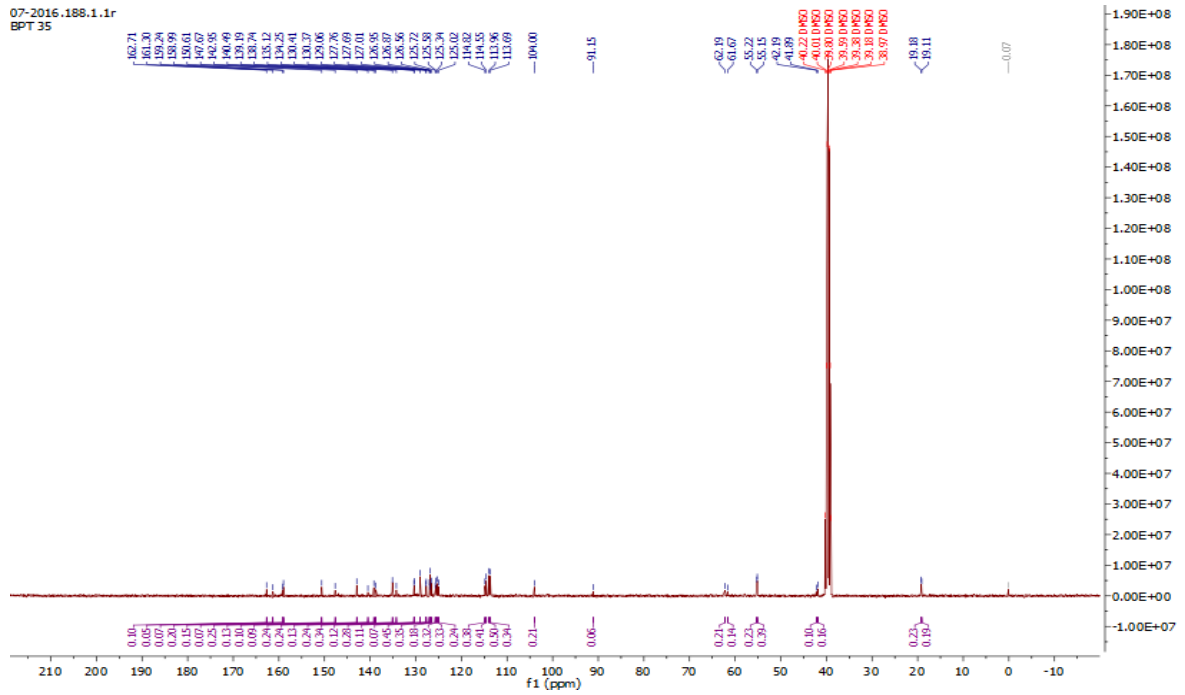
Ek 2-Şekil 4.67. Bileşik 70'e ait ^1H -NMR Spektrumu



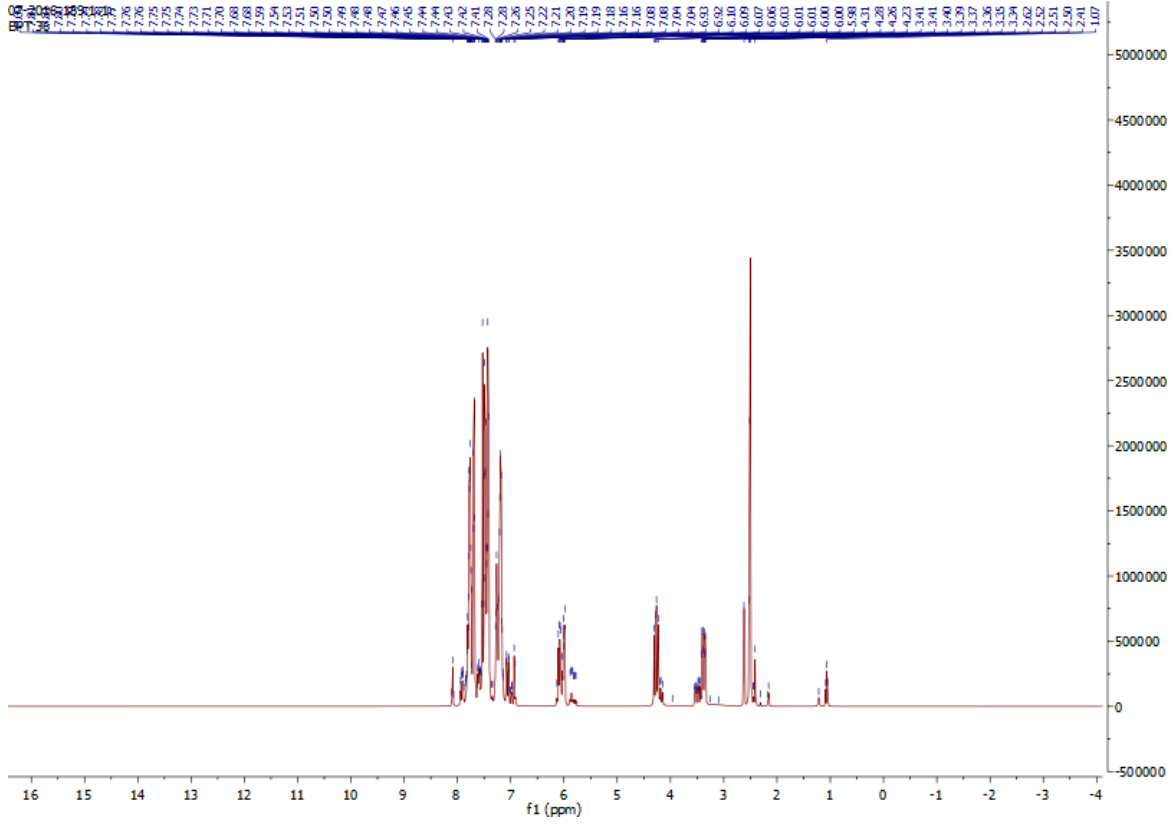
Ek 2-Şekil 4.68. Bileşik 70'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



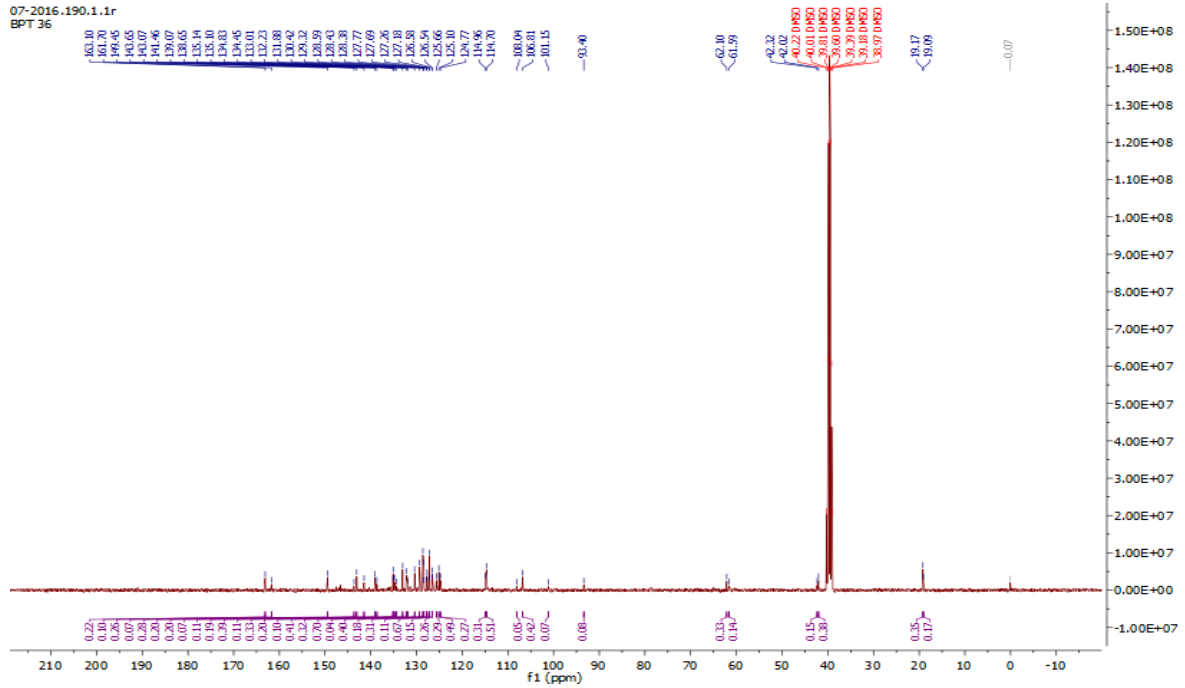
Ek 2-Şekil 4.69. Bileşik 71'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek 2-Şekil 4.70. Bileşik 71'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

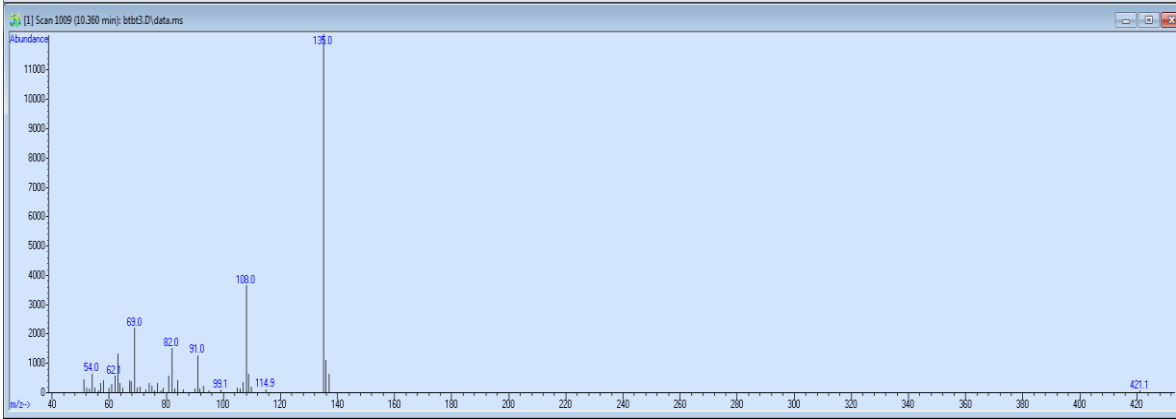


Ek 2-Şekil 4.71. Bileşik 72'ye ait ^1H -NMR Spektrumu

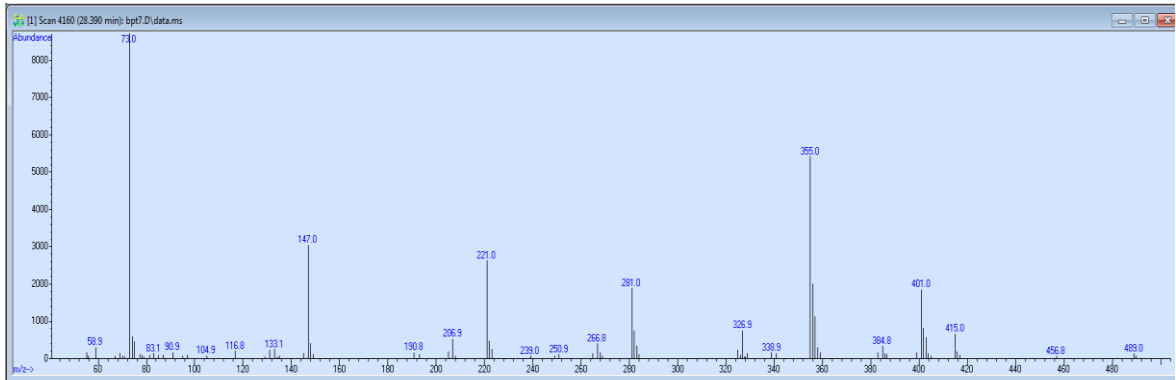


Ek 2-Şekil 4.72. Bileşik 72'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu

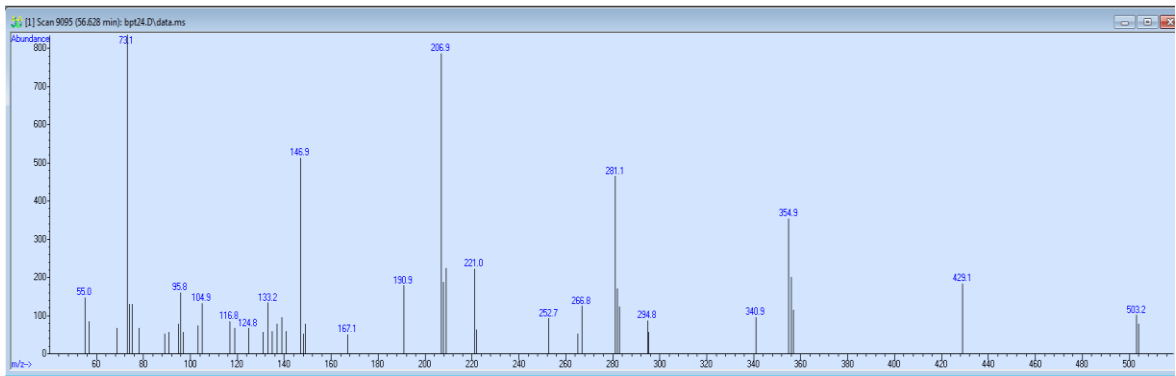
Ek 3. Bazı GC-MS Sonuçları



Ek 3-Şekil 4.1. Bileşik 37'ye ait GC-MS Spektrumu



Ek 3-Şekil 4.2. Bileşik 52'ye ait GC-MS Spektrumu



Ek 3-Şekil 4.3 Bileşik 66'ya ait GC-MS Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Tuğba KEÇİ
Doğum Yeri ve Yılı : Düzce, 18.14.1992

Fotoğraf

Eğitim Durumu

	<u>Yıl</u>
Lise : Şehit Ali Karaoğlan Lisesi	2010
Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi /Kimya Bölümü	2014
Yüksek Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi / Kimya A.B.D.	2016

Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

- 1- İsmail Kayağil, Şeref Demirayak, Tuğba Keçi, 2016. *Synthesis and Characterization of Some Novel 1-Thiazolyl-3-benzimidazolylpyrazole Derivatives and Investigation of Their Herbicide Effects on The Seeds of Lepidium sativum L.* 28. Ulusal Kimya Kongresi, Mersin