



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

**BAZI 2-(4-(1-SÜBSTİTÜEBENZİMİDAZOL-2-İL)TİYAZOL-2-İLAMİNO)-4-ARİLTİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE *LEPIDİUM SATIVUM L.* TOHUMLARI ÜZERİNDE HERBİSİT ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Derya KILIÇ**

**BURDUR, 2016**

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

**BAZI 2-(4-(1-SÜBSTİTÜEBENZİMİDAZOL-2-İL)TİYAZOL-2-İLAMİNO)-4-ARİLTİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE *LEPIDİUM SATIVUM L.* TOHUMLARI ÜZERİNDE HERBİSİT ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Derya KILIÇ**

**Danışman: Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL**

**BURDUR, 2016**

## YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

Derya KILIÇ tarafından Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL yönetiminde hazırlanan “Bazı 2-(4-(1-sübstübenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-ariltiyazol 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: 01/03 /2016

**Doç. Dr. Ayşe Gül MUTLU GÜLMEMİŞ** (Başkan)

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi.....

**Doç. Dr. Yasin ARSLAN** (Jüri Üyesi)

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi .....

**Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL** (Jüri Üyesi)

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi .....

### ONAY

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

.....  
**Yrd. Doç. Dr. İ. İskender SOYASLAN**

\_\_\_\_\_  
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 2-(4-(1-sübstitübenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-ariltiyazol 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.

01/ 03 / 2016

Derya KILIÇ

## **TEŞEKKÜR**

Tezi bitirmemizde beni aydınlatan, güzel fikirler sunan danıőmanım Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL' e teşekkür ederim.

Tez çalıőmamda yanımda olan, sıkılmadan usanmadan yardım eden arkadaşlarım Ece Muraçal' a, Diğdem Trak' a, Hümeýra Karul' a, Tuğba Keçi' ye, Emine Turan' a, Kübra Demir' e ve Özge Erözderim' e teőekkür ederim.

Çalıőmalarım sırasında deneysel açıdan ve analizlerin alınmasında yardımcı olan Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi müdürü Doç. Dr. Fatih Mehmet Emen' e ve Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi çalıőanlarına teşekkür ederim.

Bana eğitimimin her anında maddi, manevi desteklerini hiç esirgemeyen, her zaman yanımda hissettiğim canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

**Mart, 2016**

**Derya KILIÇ**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÇİZELGE DİZİNİ .....	vii
ÖZET .....	x
SUMMARY .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Sentezlenen Bileşiklerde Bulunan Gruplar .....	2
2.1.1. Benzimidazoller .....	2
2.1.2. Tiyazoller .....	11
2.1.3. N-Feniltiyöre .....	17
2.1.4. Benzimidazol ve tiyazolün biyolojik aktivitesi .....	21
2.1.4.1. Antimikrobiyal Aktiviteleri .....	21
2.1.4.2. İnsektisidal Aktiviteleri .....	22
2.1.4.3. Terapötik Aktiviteleri .....	23
2.1.4.4. Antitümör ve Sitotoksik Aktiviteleri .....	23
2.2. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) .....	23
2.2.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) Analizi .....	23
2.2.1.1. Hansch Analiz Metodu .....	24
2.2.1.2. Fizikokimyasal Parametreler .....	31
2.3. Herbisitler .....	36
2.3.1. Yabancı Ot .....	36
2.3.2. Alleopatik Etki .....	37
2.3.3. Pestisit .....	38
2.3.4. Herbisit .....	40
2.3.4.1. Herbisitlerin Sınıflandırılması .....	40
2.3.4.2. Herbisitin Etkileri .....	42
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	43
3.1. Materyal .....	43
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	43
3.1.2. Kullanılan Cihazlar .....	44
3.1.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi .....	44
3.2. Yöntem .....	45
3.2.1. Başlangıç Maddelerin Sentezi (Bromometil aril keton) .....	45
3.2.2. 2-(1-Hidroksietil)benzotiyazol (16) .....	46
3.2.3. 2-Asetilbenzotiyazol (17) .....	47
3.2.4. 2-(2-Bromoasetil)benzotiyazol (18) .....	48
3.2.5. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol (3) .....	49
3.2.6. 2-Asetilbenzimidazol (4) .....	49
3.2.7. 1-Metil-2-asetilbenzimidazol (5) .....	50
3.2.8. 1-Metil-2-(2-bromoasetil)benzimidazol (6) .....	50
3.2.9. 1-Metil-2-(2-aminotiyazol-4-il)benzimidazol (20) .....	51
3.2.10. N-(4-(1- metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)tiyoüre (22) .....	52
3.2.11. Bazı 2-(4-(1-metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-ariltiyazol Türevleri (23-32) .....	53
3.2.12. Biyolojik Aktivite (Herbisit; Fitotoksik Etki) Çalışması .....	54

3.2.13. QSAR Çalışması.....	56
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....	58
5. SONUÇ.....	69
KAYNAKLAR.....	70
EKLER .....	80
Ek 1. IR Spektrumları .....	80
ÖZGEÇMİŞ.....	90

## ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. 1,2-Bis(1-metilbenzimidazol-2-il)sikloheksan ve bis(benzimidazol-2-il)metan..	2
Şekil 2.2. Bazı 2-sübstitüe benzimidazol türevlerinin sentezi .....	3
Şekil 2.3. Bazı 2-sübstitüe benzimidazol türevlerinin sentezi .....	3
Şekil 2.4. Bazı 2-sübstitüe-benzimidazol türevlerinin sentezi .....	4
Şekil 2.5. 2-Asetil-1-metil-1H-benzimidazol sentezi.....	4
Şekil 2.6. Bazı 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-aril-propenon türevlerinin reaksiyonu .....	5
Şekil 2.7. Bazı 1,2-disübstitüe benzimidazollerin türevleri .....	5
Şekil 2.8. 2-Sinamoilbenzimidazol ve 2-(benzilvinil)-1-metilbenzimidazol .....	6
Şekil 2.9. Bazı 6-(2-benzimidazol-2-il)tiyeno[2,3-b]piridin türevleri .....	6
Şekil 2.10. Bazı pirazolinler ve izoksazolinlerin türevleri .....	6
Şekil 2.11. Bazı 3-aril-1-(1-sübstitüebenzimidazol-2-il)-2-propen-1-on türevlerinin sentezi .....	7
Şekil 2.12. Bazı benzimidazol türevleri .....	8
Şekil 2.13. 3-(Benzimidazol-2-il)-5-arilizoksazolin türevleri.....	9
Şekil 2.14. Bazı benzimidazol-2-il şalkon türevlerinin sentezi.....	9
Şekil 2.15. 3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-aril-4,5-dihidro-1H-pirazol .....	10
Şekil 2.6. 2-Sinamoilbenzimidazol türevi .....	10
Şekil 2.17. 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-arilpropenon sentezi.....	10
Şekil 2.18. 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-aril-4-nitrobütan-1-on .....	11
Şekil 2.19. 2-(3-arilpropenoil)benzimidazol .....	11
Şekil 2.20. B <sub>1</sub> Vitaminin yapı formülü.....	11
Şekil 2.21. 2-Aminotiyazol sentezi .....	12
Şekil 2.22. 2-Sübstitüeamino-4-(2,4-sübstitüefenil)tiyazol türevleri.....	12
Şekil 2.23. Bazı tiyazol türevlerinin sentezi.....	13
Şekil 2.24. 2,4-Sübstitüetiyazol türevlerinin sentezi.....	14
Şekil 2.25. 2,4-Sübstitüetiyazol türevlerinin sentezi.....	14
Şekil 2.26. 2-(2-(4-(3-((5-Sübstitütemetilen)-4-okso-2-(fenilimino)tiazolidin-3-il)-2- hidroksipropilamino)benzoil)hidrazinil)-2-oksoetil nitrat türevlerinin sentezi. ....	15
Şekil 2.27. 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu .....	16
Şekil 2.28. 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu .....	16



Şekil 2.29. 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu .....	16
Şekil 2.30. 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu .....	17
Şekil 2.31. 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu .....	17
Şekil 2.32. 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu .....	17
Şekil 2.33. Bazı N-Feniltiyöre Türevleri Sentezleri .....	18
Şekil 2.34. N-Feniltiyöre Türevlerinin Sentezi .....	18
Şekil 2.35. Bazı Tiyöre Türevleri Sentezi .....	19
Şekil 2.36. Benzoil sülfosiyanat Eldesi .....	19
Şekil 2.37. N-Benzoil-N'-feniltiyöre Sentezi .....	20
Şekil 2.38. N-Feniltiyöre Sentezi .....	20
Şekil 2.39. Benzoil sülfosiyanat Eldesi .....	20
Şekil 2.40. N-Benzoil-N'-süstitüetiyöre Sentezi .....	20
Şekil 2.41. N-Süstitüetiyöre Sentezi .....	20
Şekil 2.42. N-feniltiyöre Sentezi .....	21
Şekil 2.43. N-feniltiyöre Sentezi .....	21
Şekil 2. 44. a) Piridin b) Kinazolinon c) Benzimidazol molekül yapıları .....	21
Şekil 2.46. Lipofilik parametre (logP) ile biyolojik etki (log 1/C) arasındaki Hansch'ın tanımladığı parabolik (nonlineer) ilişkinin grafiksel gösterimi .....	27
Şekil 2.47. Hansch metodu ile yürütülen kantitatif yapı-etki ilişkileri .....	30
analizleri temel basamaklarını gösteren sistem akış şeması .....	30
Şekil 2.48. Monosüstitüe benzen yapısı .....	32
Şekil 2.49. Meta veya para konumunda süstitüe benzoik asit türevleri .....	33
Şekil 2.50. X-CH <sub>2</sub> -COOR yapısındaki esterin asidik ortamdaki hidroliz basamağı .....	35
Şekil 2.51. Pestisitlerin kullanım amaçlarına göre sınıflandırılması .....	39
Şekil 3.1. Genel reaksiyon basamakları .....	45
Şekil 3.2. Başlangıç maddelerin sentezi .....	46
Şekil 3.3. 2-(1-Hidroksietil)benzotiyazol (16) sentezi .....	47
Şekil 3.4. 2-Asetilbenzotiyazol (17) sentezi .....	48
Şekil 3.5. 2-(2-Bromoasetil)benzotiyazol (18) sentezi .....	48
Şekil 3.6. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol (3) sentezi .....	49
Şekil 3.7. 2-Asetilbenzimidazol (4) sentezi .....	50
Şekil 3.8. 1-Metil-2-asetilbenzimidazol (5) sentezi .....	50
Şekil 3.9. 1-Metil-2-(2-bromoasetil)benzimidazol (6) sentezi .....	51
Şekil 3.10. 1-Metil-2-(2-aminotiyazol-4-il)benzimidazol sentezi .....	52

<b>Şekil 3.11.</b> N-(4-(1- metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)tiyoüre (22) sentezi .....	53
<b>Şekil 3.12.</b> Bazı 2-(4-(1-metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-ariltiyazol türevlerinin (23-32) sentezi .....	54
<b>Ek 1-Şekil 4.1.</b> 23 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu .....	80
<b>Ek 1-Şekil 4.2.</b> 24 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu .....	81
<b>Ek 1-Şekil 4.3.</b> 25 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu .....	82
<b>Ek 1-Şekil 4.4.</b> 26 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu .....	83
<b>Ek 1-Şekil 4.5.</b> 27 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu .....	84
<b>Ek 1-Şekil 4.6.</b> 28 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu .....	85
<b>Ek 1-Şekil 4.7.</b> 29 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu .....	86
<b>Ek 1-Şekil 4.8.</b> 30 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu .....	87
<b>Ek 1-Şekil 4.9.</b> 31 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu .....	88
<b>Ek 1-Şekil 4.10.</b> 32 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu .....	89

## ÇİZELGE DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Çizelge 3.1.</b> Başlangıç maddelerin fonksiyonel grupları .....	46
<b>Çizelge 4.1.</b> Fizikokimyasal parametreler.....	58
<b>Çizelge 4.2.</b> Hesaplanan TD <sub>50</sub> değerleri.....	58

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>2,4-D</b>	: Diklorofenoksi asetik asit
<b>AcOH</b>	: Asetik asit
<b>AMP</b>	: Amonyum 12-molibdo fosfat
<b>C</b>	: Korelasyon sabiti
<b>DMF</b>	: Dimetil formamit
<b>DMSO</b>	: Dimetil sülfoksit
<b>ED<sub>50</sub></b>	: Etkili Dozun % 50' si
<b>EDPBT</b>	: 1,1-(Etan-1,2-diil) dipridinyum bisbromür
<b>EPA</b>	: Birleşik Devletleri Çevre Koruma Kurumu (United States Environmental Protection Agency)
<b>Es</b>	: Sterik süstitüent sabiti
<b>f</b>	: Hidrofobik fragment sabiti
<b>FVP</b>	: Flash Vakum Piroliz
<b>HBD</b>	: Hidrojen bağı dopamin
<b>HIV</b>	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
<b>I<sub>50</sub></b>	: Duyarlı dozun (intermediate) % 50' si
<b>LD<sub>50</sub></b>	: Öldürücü dozun % 50' si
<b>MA</b>	: Molekül ağırlığı
<b>MCPA</b>	: 2-Metil-4-kloro fenoksi asetik asit
<b>Me</b>	: Metil
<b>MeOH</b>	: Metanol
<b>MIK</b>	: Minimum inhibitör konsantrasyon
<b>MR</b>	: Molar rekraftivite
<b>MV</b>	: Refraksiyon indeksi
<b>NBS</b>	: N-bromosüksinimit
<b>OEt</b>	: Etoksi
<b>OMe</b>	: Metoksi
<b>P</b>	: Partisyon katsayısı sabiti
<b>PEG-400</b>	: Polietilen Glikol-400
<b>Ph</b>	: Fenil
<b>R<sub>m</sub></b>	: Krogmatografik dağılım sabiti
<b>RT</b>	: Room Temperature (oda sıcaklığı)

<b>TD<sub>50</sub></b>	: Toksik Dozun % 50' si
<b>TBAB</b>	: Tetrabütülamonyum bromür
<b><math>\pi</math></b>	: Aromatik süstitüent sabiti
<b><math>\sigma</math></b>	: Elektronik süstitüent sabiti

# ÖZET

## Yüksek Lisans Tezi

### Bazı 2-(4-(1-Sübstitüebenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-ariltiyazol Türevlerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması ve *Lepidium Sativum L.* Tohumları Üzerinde Herbisit Etkilerinin Araştırılması

Derya KILIÇ

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL

Mart, 2016

Tarımsal alanlarda sorunlara yol açan allelopatik bitkilerle mücadele için kullanılan herbisitler iyi tarım ürünlerin elde edebilmesi için oldukça önemlidir. Bunun için fitotoksik etkileri incelenmek üzere bir dizi özgün bileşik sentezlenmiştir. Hedeflenen bileşiklerin sentezine geçmeden önce arilasetil bromür türevleri, içerdiği sübstitüentlere göre pek çok değişik yolla sentezlenmiştir. Bu başlangıç bileşikleri en son basamakta türevlendirme sırasında kullanılmıştır. Bunun yanı sıra ana başlangıç maddesine ulaşmak için bir seri reaksiyon arka arkaya yapılmıştır. Bunun için öncelikle 2-asetilbenzimidazol pek çok basamakta elde edilmiştir. Sonrasında ikinci konumundan bir 2-aminotiyazol halkası kapatılmıştır. Bu bileşiğin amino grubu tiyoüreye çevrilmiştir. Tüm bu adımlardan sonra hedeflenen bileşiklere ulaşmak için gerekli başlangıç maddeleri elde edilmiştir. Sonrasında diğer başlangıç maddeleri yardımıyla yeni bir tiyazol halkası oluşturularak hedeflenen bileşikler sentezlenmiştir. Hedef bileşikler olan 2-(4-(1-Sübstitüebenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-ariltiyazol türevleri tamamen özgün olup, yapıları, elementel analiz, IR spektral verileri yardımıyla aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin, biyolojik aktiviteleri *Lepidium sativum L.* (tere) tohumları ile test edilmiştir. Bu biyolojik aktiviteler sonucunda bileşiklerin fitotoksik etkileri bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Aminotiyazol, Benzimidazol, Herbisit Etki, Fitotoksik Etki, *Lepidium sativum L.* Tohumları

Hazırlanan bu Yüksek Lisans tezi BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ YÖNETİM BİRİMİ tarafından 169YL13 proje numarası ile desteklenmiştir.

## SUMMARY

M. Sc. Thesis

**Synthesis and Characterization of Some Novel 2-(4-(1-Substitutedbenzimidazole-2-yl)thiazole-2-ylamino)-4-arylthiazole Derivatives and Investigation of Their Herbicide Effects on The Seeds of *Lepidium sativum* L.**

Derya KILIÇ

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İsmail KAYAĞİL

March, 2016

Herbicides used to fight with allelopathic plants causing harmful effect in agricultural lands are very important to obtain good agricultural products. For this aim, a series of original compounds synthesized to investigate phytotoxic effects. Some arylacetyl bromide derivatives synthesized by many different steps according to substituent before the syntheses of target compounds don't start. These starting compounds has been used for derivatization studies in the final step. Besides, a series of reactions has been applied back to back to attain main starting compounds. For this, firstly, 2-acetylbenzimidazole has been obtained with many steps. After, it has been condensed 2-aminothiazole ring from second position of benzimidazole. After, the amino group has been transformed to thiourea. After all these steps, the whole need starting materials have been synthesized to attain the desired target compounds. Finally, the arylacetyl bromide derivatives which are starting compounds and main starting compounds has been reacted each other and formed new thiazole rings thus, target compounds has been synthesized. Finally, 2-(4-(1-Substitutedbenzimidazole-2-yl)thiazole-2-ylamino)-4-arylthiazole derivatives to be synthesized as target compounds are absolutely original compounds so their structures has been elucidated by using elemental analysis; IR spectral data.

Synthesized compounds has been tested on seeds of *Lepidium sativum* L. (cress) to study of biological activities. Consequently, it has been reported phytotoxic effects of the compounds.

**Keywords:** Aminothiazole, Benzimidazole, Herbicide Effect, Phytotoxic Effect, Seeds of *Lepidium sativum* L.

The present M.Sc. Thesis was supported by Mehmet Akif Ersoy University Scientific Research Commission Under the Project number of 169YL13.

# 1. GİRİŞ

Günümüzde tarımsal alanlarda bazı mücadeleler kimyasal yollarla uygulanmaktadır. Kaliteli tarım ürünleri yetiştirebilmek üzere zararlı böcekler için insektisit, zararlı yumuşakçalar için mollusit, zararlı kemirgenler için rodentisit, zararlı küf ve mantarlar için fungisit ve zararlı otlar için herbisit olarak bilinen pestisitler kullanılmaktadır.

Tarımsal alanlarda ortaya çıkan zararlı bitkiler, zararlarını allelopatik olarak göstermektedirler. Yani köklerinden toprağa zararlı kimyasallar bırakırlar ve yetiştirilmek istenen ürünün gelişimi, topraktan bu kimyasallar yolu ile zehirlenerek engellenir. Bu tip allelopatik bitkilerle savaşmanın en iyi yolu uygun herbisitler ile kimyasal mücadeledir.

Herbisitlerin çeşitlendirilmesi tarımda karşılaşılan zararlı bitkilerin yok edilmesi için önemlidir. Zararlı bitkilerin her biri için spesifik herbisitler kullanılmaktadır. Daha spesifik bileşikler bularak yalnızca zararlı bitkiyi yok edebilmek için bu tür çalışmaların artması gerekmektedir. Zararlı bitkiler, zamanla kullanılan tarım ilaçlarına karşı bir güç gösterebilmektedirler. Bu nedenle yeni bileşiklerin bulunması bu açıdandan önemlidir.

Piyasada kullanılan bazı herbisitlerin yapıları, yaptığımız bu çalışmada elde edilen bileşikler ile benzerlikler göstermektedir. Sentezlenen bileşiklerin yapılarına benzer yapılar içeren ve piyasada kullanılan tarım ilaçlarında bulunan nicosulfuron, clodinafop-propargyl, imazethapyr, triasulfuron, nicosulfuron, chlorsulfuron, bensulfuron methyl, oxadiazon ve linuron etken maddeleri vardır. Tüm bu etken maddelerine bakıldığında sentezlenen bileşiklerde herbisit etkinin gözlenmesi beklenebilir. Herbisit etki fitotoksik etki olarak belirtilmektedir. Fitotoksik etkiye bakmanın en iyi yollarından biri tohum çimlenmelerinin takibidir. Sentezlenen her bileşik için *Lepidium sativum L.* tohumlarının çimlenmeleri takip edilmiştir.



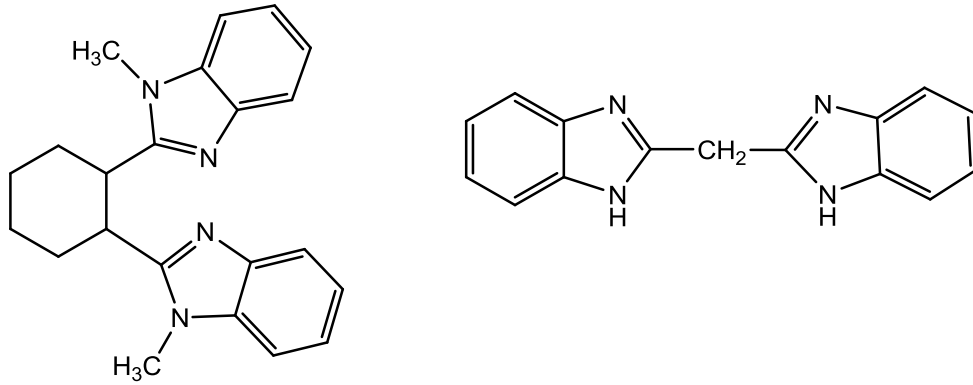
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sentezlenen Bileşiklerde Bulunan Gruplar

#### 2.1.1. Benzimidazoller

Benzimidazol halkası içeren bileşiklerin farklı süstitüsyonları, farklı biyolojik aktivitelere neden olmaktadır. Bu farmakolojik aktiviteler arasında antihelmintik (Matthews vd., 2003), antifungal (Atabay vd., 2003), antibakteriyel (Kim vd., 1998), antiviral (Arjmand vd., 2005), H<sub>2</sub> reseptör blokörü ve proton pompası inhibitörü aktiviteler sayılabilir.

Yapılan bir çalışmada çeşitli aril ve alkil köprüleri aracılığı ile birbirine bağlanmış bis(2-benzimidazol-2-il) türevlerinin sentezleri ve biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, 1,2-bis(1-metilbenzimidazol-2-il)sikloheksan ve bileşiklerinin kristal yapıları araştırılmış ve benzimidazol halkalarının beklendiği gibi düzlemsel olduğu görülmüştür (Stibrany vd., 2006). Bu konuda yapılan çalışmalar ayrıca, nükleik asit yapısının ve metal iyon toksisitesinin aydınlatılması açısından da önemlidir. Günümüzde, benzimidazol türevleri ve bunların metal kompleksleri bu doğrultuda oldukça geniş bir şekilde araştırılmaktadır (Şekil 2.1).



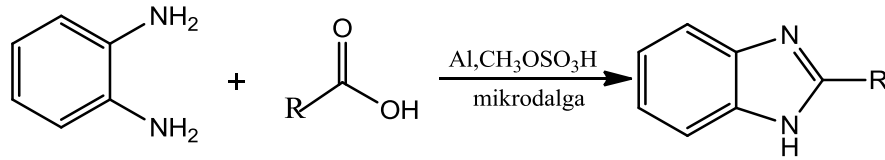
**Şekil 2.1.** 1,2-Bis(1-metilbenzimidazol-2-il)sikloheksan ve bis(benzimidazol-2-il)metan

Benzimidazoller hem doğal hem de sentetik kaynaklı pek çok biyoaktif bileşiğin anahtar bileşenleridir. Bu ligandlar ve türevleri geniş farmakolojik aktivite gösterir. Bileşiklerin bir kısmı antiviral ajan aktivitesi gösterirken, çoğu fungusit ve insektisit olarak aktivite gösterir (Atabay vd., 2003).

Bazı benzimidazol türevleri tiyoüerlerden sentezlenerek gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerine etkisi incelenmiştir. Bu bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelere karşı yetenekleri spektral verilerle karakterize edilmiştir (Özden vd., 2005).

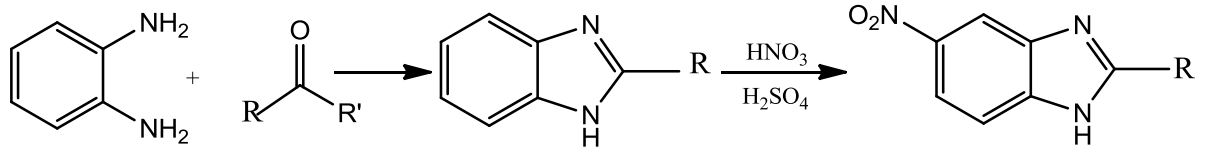
Halo benzimidazol bileşiklerinin antibakteriyel aktivitesi bulunmaktadır. Bunlardan bir kısmı *S. Aureus*' a karşı, bir kısmı da *E. Coli*' ye karşı aktif olduğu bulunmuştur. Halo benzimidazol türevlerinden dibromo süstitüe bileşikleri monobromo türevleri ve kloro türevlerinden daha etkilidir. Süstitüe edilmiş halojen atomları sayısı arttıkça antibakteriyel aktivitede artış olmuştur (Özden vd., 2005).

Nikham vd. 2007 yılında, yaptıkları bir çalışmada *o*-fenilendiamin ile karboksilik asit türevlerinin alüminyum ve metansülfonik asit varlığında mikrodalga yardımıyla yaptıkları reaksiyonlar sonucu 2-süstitüe-benzimidazol türevi bileşikleri % 77-96 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.2) (Nikham ve Raviz, 2007).



**Şekil 2.2.** Bazı 2-süstitüe benzimidazol türevlerinin sentezi

Jat vd. (2006), yaptığı başka bir çalışmada ise; 2,7 g *o*-fenilendiamin, metanol-su' dan oluşan bir karışım içerisinde çözüldü (200 mL v/v). Uygun miktar aril veya aril asit veya aldehit, metanol ve  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  çözeltisi hazırlandı ve iki çözelti karıştırılıp benzimidazol elde edildi (Şekil 2.3).



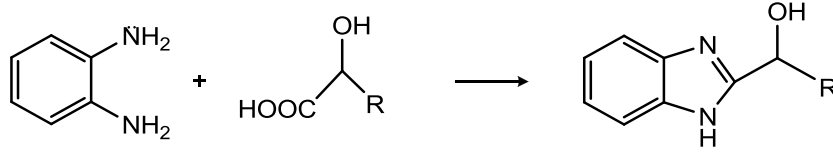
R = Alkil/Aril R' = -OH, Asit R' = -H, Aldehit

**Şekil 2.3.** Bazı 2-süstitüe benzimidazol türevlerinin sentezi

Bazı akademisyenler organik reaksiyonlar için çevre dostu prosedürleri hazırlamak ve endüstride Michael reaksiyonunun önemini görmek ve bir bakış açısıyla yaklaşmak için bir havanda fiziksel karıştırma yaparak, çözücü içermeyen koşullarda  $K_2CO_3$  ve TBAB kullanarak benzimidazol şalkonu için nitrometan ve Michael katılması ile hızlı, etkili, basit, çevre dostu prosedür geliştirmişlerdir (Dubey vd., 2007).

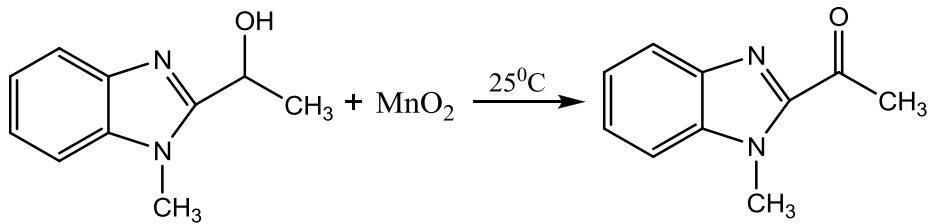
Bir başka patent çalışmasında, Padilla vd., (2007) yaptığı çalışmalarda, benzimidazolün antiparazitel aktivitesi için 2 pozisyonundaki amino karbonil ile 1-metil imidazol serileri, N-metil amino karbonil, N,N-dimetil karbonil, etoksi karbonil, hidroksi etil ve asetil grubu içeren benzimidazoller sentezlenmiştir. Bu bileşikler, *G.İntestinalis* ve *T. Vaginalis*’e karşı in vitro olarak test edilmiştir (David vd., 2009).

Chatterjee vd. (1966), yaptığı çalışmalarda, süstitüe benzimidazoller serisi mikrodalga radyasyon altında laktik asit türevleri ve o-fenilendiaminden başlanarak sentezlenmiştir. Bu bileşikler iyi antikanser etki göstermiş ve önemli antitüberküloz etkinlik sergilemiştir (Şekil 2.4).



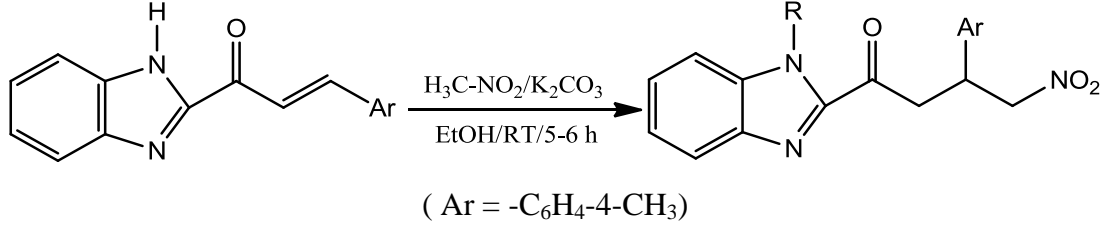
**Şekil 2.4.** Bazı 2-süstitüe-benzimidazol türevlerinin sentezi

Yapılan çalışmalarda, 2-(1-hidroksietil)-1-metil-1H-benzimidazol (9,4 mmol)’e 10 eşdeğer mangandioksit ve 250 mL diklorometan ilave edilip oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımdan mangan tuzları ortamdan uzaklaştırılıp etil asetat ile yıkanmıştır. Böylece 2-asetil-1-metil-1H-benzimidazol elde edilmiştir (Şekil 2.5) (Pascal vd., 1978).



**Şekil 2.5.** 2-Asetil-1-metil-1H-benzimidazol sentezi

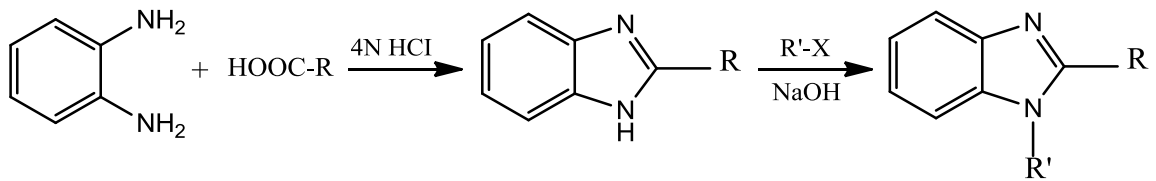
Yapılan çalışmalarda, 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-aril-propenon  $K_2CO_3$  varlığında etanol içinde nitrometan ile reaksiyona sokulmuş reaksiyon oda sıcaklığında 5-6 saat içinde tamamlanmıştır (Şekil 2.6) (Dubey vd., 2007).



**Şekil 2.6.** Bazı 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-aril-propenon türevlerinin reaksiyonu

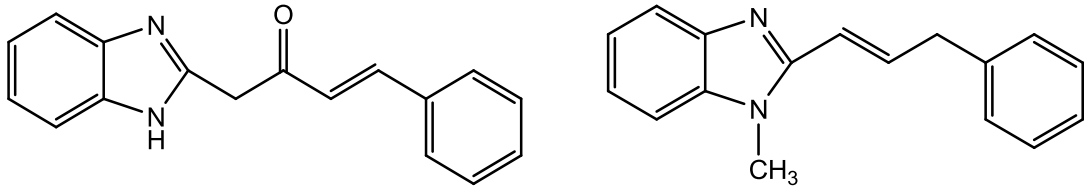
İkinci olarak % 94 verimle 1-(1-alkil-benzimidazol-2-il)-3-aril-4-nitro-bütan-1-on elde edilmiştir. Mevcut metotta yüzey katalizörü olarak kullanılan TBAB, reaktant ve reaktifleri arasındaki etkileşim büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Bu reaksiyon verimi zaman ve çevre dostu niteliği açısından önceki yöntem üzerinde büyük bir ilerlemedir (Dubey vd., 2007).

Ashish vd. (2005), yaptığı çalışmalarda, o-fenilendiamin, 4N HCl içinde karboksilik asit türevleriyle tepkimeye girerek 2-sübstitüe benzimidazol türevleri elde edilmiştir. Ardından sodyum hidrür varlığında aril/alkil tuzu ile reaksiyona sokulmak suretiyle 1,2-disübstitüe-benzimidazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.7) (Ashish vd., 2006).



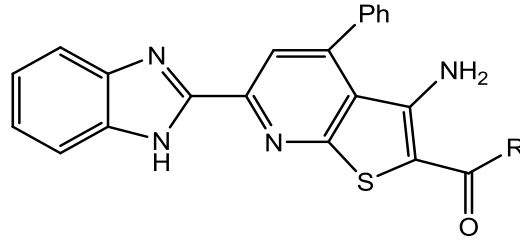
**Şekil 2.7.** Bazı 1,2-disübstitüe benzimidazollerin türevleri

Bazı benzimidazol türevlerinin sakinleştirici ve antialerjik aktivite özellikleri bulunmuştur (Şekil 2.8) (Pogrebnyak vd., 1995).



**Şekil 2.8.** 2-Sinamoilbenzimidazol ve 2-(benzilvinil)-1-metilbenzimidazol

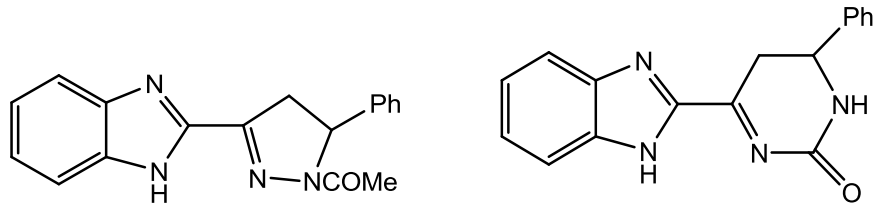
Yapılan çalışmalarda, 6-(2-benzimidazol-2-il)tiyeno[2,3-b]piridin türevlerinin 1-(benzimidazol-2-il)piridintiyondan sentezi, haloesterler ve/veya haloketonlar olarak tanımlanmıştır (Şekil 2.9) (Geies vd., 1993).



(R = OEt, Me, NH<sub>2</sub>)

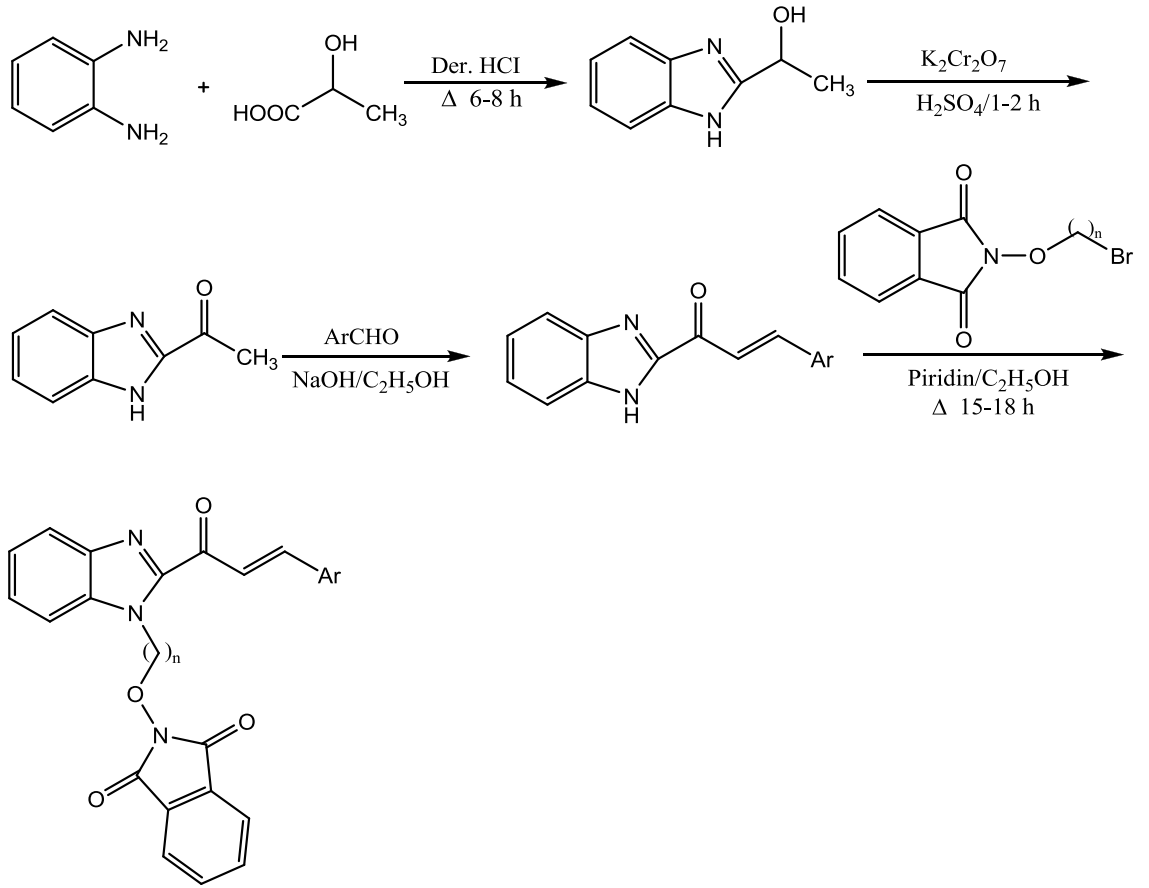
**Şekil 2.9.** Bazı 6-(2-benzimidazol-2-il)tiyeno[2,3-b]piridin türevleri

2-Sinamoilbenzimidazoller, H<sub>2</sub>NCONH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>NCSNH<sub>2</sub> ve HONH<sub>2</sub>.HCl ile pirimidin pirazolinler ve izoksazolinler oluşturmuştur (Şekil 2.10) (Hammouda ve İsmail, 1977).



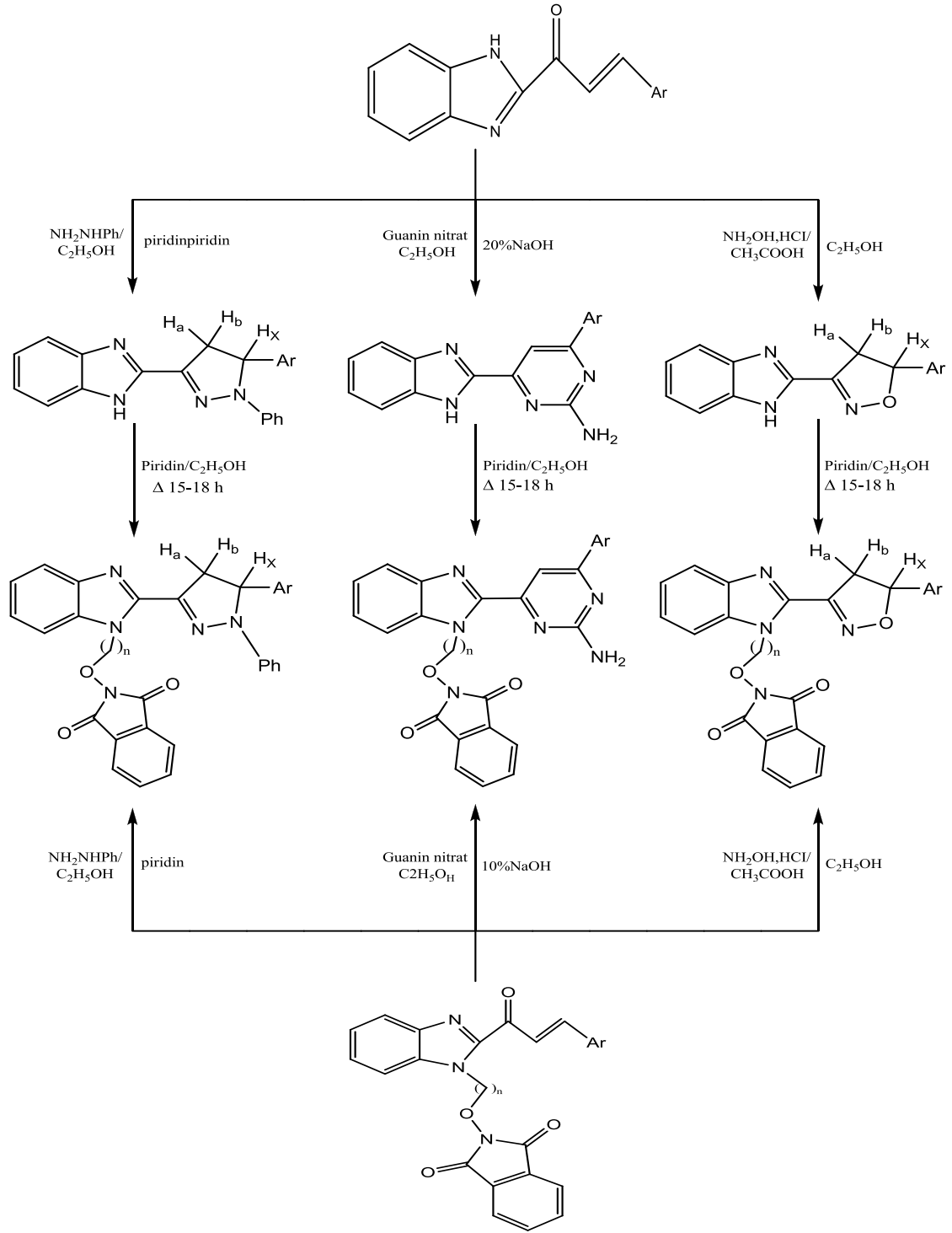
**Şekil 2.10.** Bazı pirazolinler ve izoksazolinlerin türevleri

Yapılan bazı çalışmalarda, laktik asit ve *o*-fenilendiamin bileşikleriyle uygun reaksiyonlar sonucu 3-aril-1-(benzimidazol-2-il)-2-propen-1-on ve türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.11) (Archita vd., 2008).



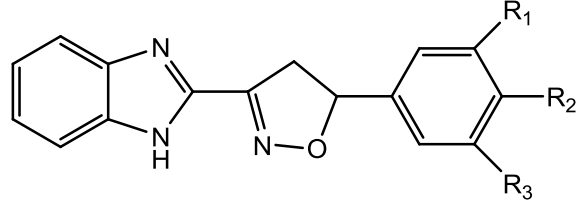
**Şekil 2.11.** Bazı 3-aril-1-(1-sübstitüebenzimidazol-2-il)-2-propen-1-on türevlerinin sentezi

Yukarıdaki çalışmanın devamı olarak 3-aril-1-(benzimidazol-2-il)-2-propen-1-on ve bazı benzimidazol türevleri uygun reaksiyonlar sonucunda başka benzimidazol türevleri oluşmuştur (Şekil 2.12).



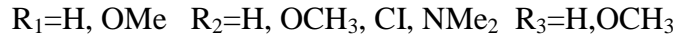
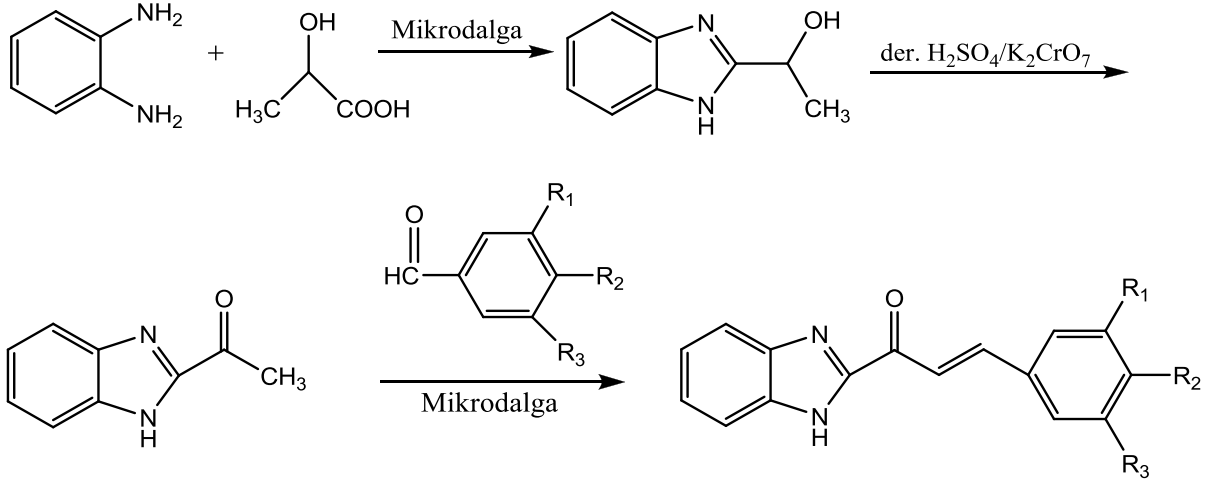
**Şekil 2.12.** Bazı benzimidazol türevleri

Nyati vd. (2006), yaptığı bir çalışmada, 3-benzimidazolil-5-aryl-2-izoksazolin türevleri mikrodalga yardımıyla uygun benzimidazol-2-il şalkonundan elde etmişlerdir (Şekil 2.13).



**Şekil 2.13.** 3-(Benzimidazol-2-il)-5-arilizoksazolin türevleri

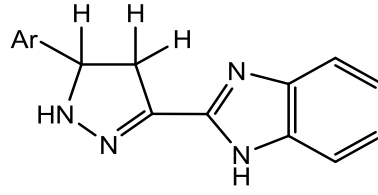
Aynı çalışma grubu (2006) bir diğer çalışmada, benzimidazol-2-il şalkon türevini 3 basamaklı reaksiyonla sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.14) (Nyati vd., 2006).



**Şekil 2.14.** Bazı benzimidazol-2-il şalkon türevlerinin sentezi

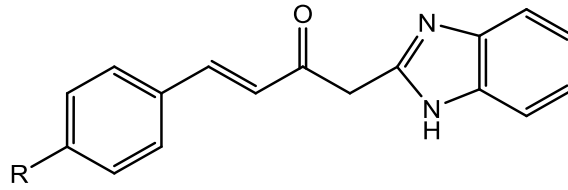
Yapılan bir patent çalışmasında, 3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-aril-4,5-dihidro-1H-pirazol, (piridin-4-il)metanonlar ve izoniazid ile benzimidazol şalkonlarından sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşikler, Serial Brothdiln metodu kullanılarak fungi ve bakterilerin farklı dirençlere karşı antimikrobiyal etkinliği için kullanılmıştır (Şekil 2.15) (Pandya vd., 1997)





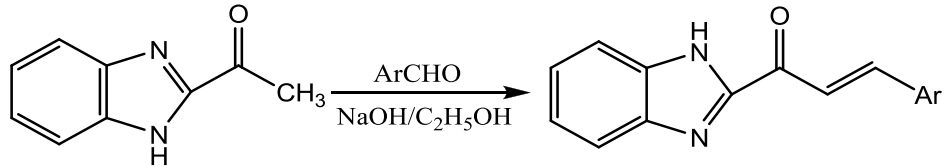
**Şekil 2.15.** 3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-aril-4,5-dihidro-1H-pirazol

Dubey vd. 1997 yılında, yaptığı çalışmalarda 1-sübstitüe-2-asetil-1-benzimidazollerin kondenzasyonu 1-sübstitüe-2-sinamoilbenzimidazolleri vermiştir (Şekil 2.16) (Dubey vd., 2007).



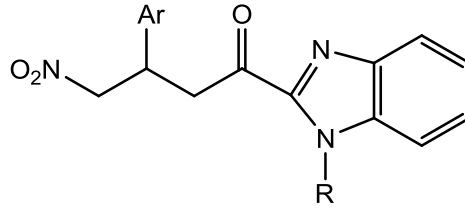
**Şekil 2.6.** 2-Sinamoilbenzimidazol türevi

Yapılan çalışmalarda NaOH etanol içinde aromatik aldehytler ile 1-(2-asetilbenzimidazol-2-il)etanonun kondenzasyonu 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-arilpropenonları vermiştir (Şekil 2.17) (Dubey vd., 2007).



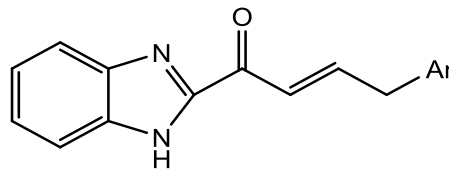
**Şekil 2.17.** 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-arilpropenon sentezi

Reddy vd. 2007 yılında , yaptığı çalışmalarda, faz transfer koşulları altında 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-aril-4-nitro-bütan-1-on'un alkillenmesiyle 1-(1-alkilbenzimidazol-2-il)-3-aril-4-nitrobütan-1-on elde edilmiştir (Şekil 2.18) (Dubey vd., 2007).



**Şekil 2.18.** 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-aryl-4-nitrobütan-1-on

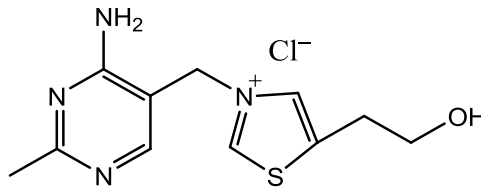
Hozien vd. 2000 yılında, yaptığı çalışmalarda, bazı benzimidazol şalkon türevlerinde antineoplastik ve anti-HIV etkiler bulunmuştur (Şekil 2.19) (El-Shorbagi vd., 2000).



**Şekil 2.19.** 2-(3-arylpropenoil)benzimidazol

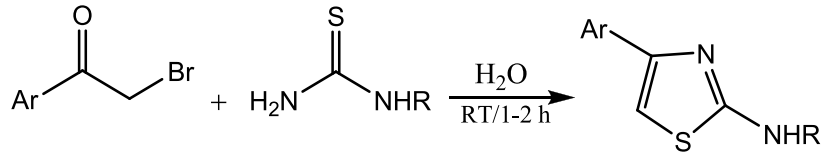
### 2.1.2. Tiyazoller

Biyolojik olarak aktif olan tiyazol halkası yararlı bir moleküldür. B<sub>1</sub> vitamini, penisilin ve karboksilaz gibi doğal bileşiklerin fonksiyonlu kısmını tiyazol halkası oluşturur (Şekil 2.20) (Zhu vd., 2009).



**Şekil 2.20.** B<sub>1</sub> Vitaminin yapı formülü

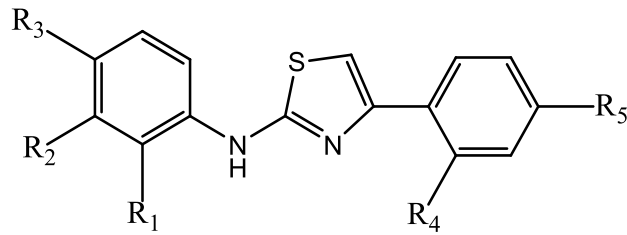
Son zamanlarda, pek çok geliştirilmiş metotta, tiyazollerin sentezi rapor edilmiştir. Bunun için metanolde amonyum 12-molibdofosfat (AMP), su içinde  $\beta$ -siklodekstrin, iyot içinde  $\beta$ -siklodekstrin ve etanol içinde mikrodalga kullanımı gibi katalizörler uygulanmıştır. Fakat bu sentezlerin çoğu sert reaksiyon koşulları, uçucu, polar, tehlikeli organik çözücüler ve pahalı katalizörler gibi olumsuzluklar yüzünden etkin olamamıştır. Bunun yanı sıra bu metot geri kazanılabilen, yenilenebilen atık çözücü ve katalizleri meydana getirmektedir (Şekil 2.21) (Zhu vd., 2009).



R. H, Me, Ph, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

**Şekil 2.21.** 2-Aminotiyazol sentezi

$\alpha$ -Bromoketonların yoğunlaşması ile sentezlenen tiyazol yapısı, iki aril halkasındaki tiyüereler ve süstitüentleri kullanarak elde edilmiştir (Şekil 2.22) (Heng vd., 2009).

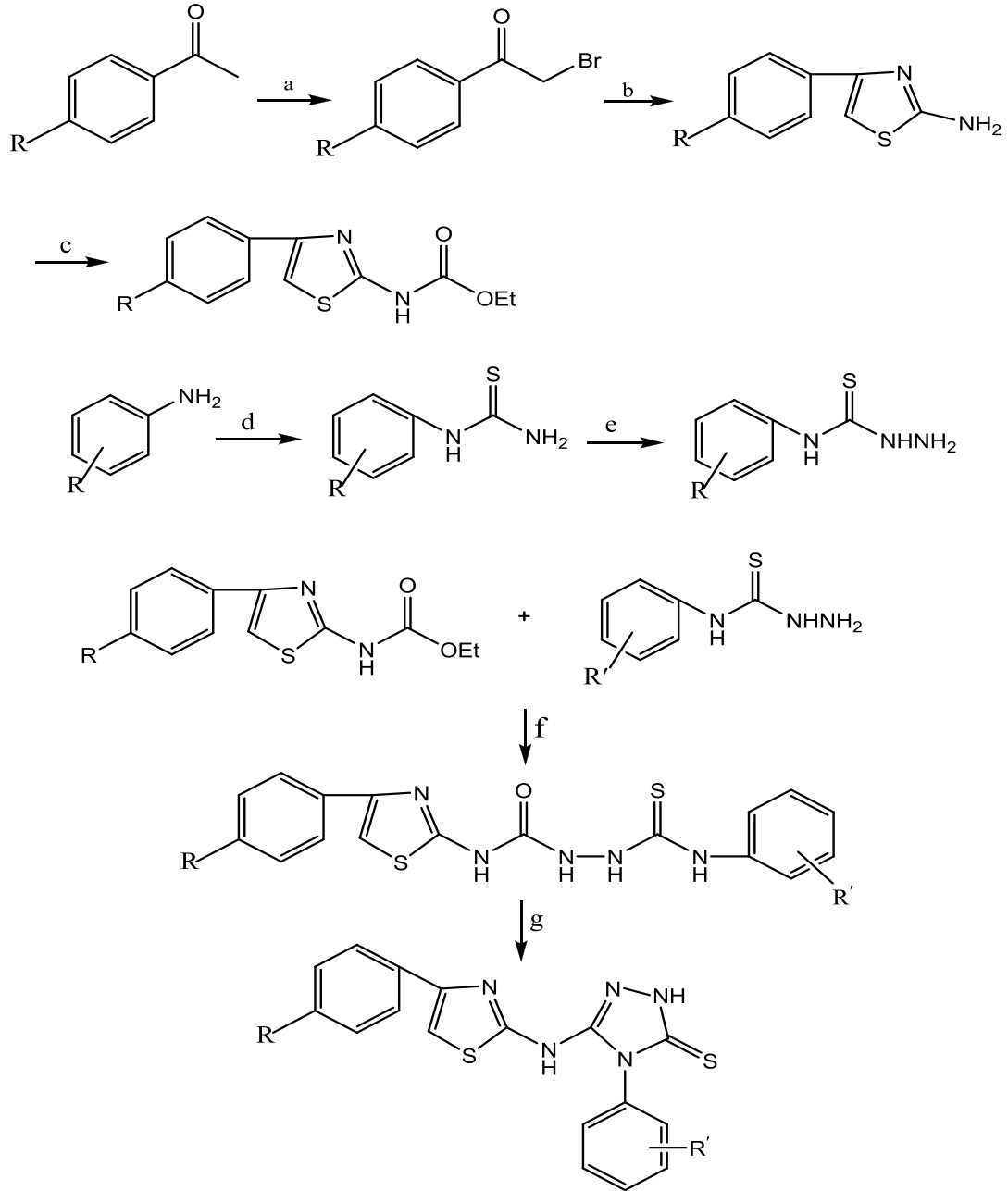


**Şekil 2.22.** 2-Süstitüeamino-4-(2,4-süstitüefenil)tiyazol türevleri

1-Ariltiyüereler, tiyazoller ve  $\alpha$ -bromoketonlar ile 1,1'-(etan-1,2-diil)dipridinyum bistribromür (EDPBT) kullanılarak tek basamak senteziyle üretilmiştir. EDPBT reaktifi, kolaylıkla sentezlenen reaktiflerden hazırlanabilir ve önemi kükürt arıtma yeteneği bromlamaya uygun yüzeyler için bromlama becerisine sahiptir (Yella vd., 2011).

Tiyazoller ve 2-aminotiyazoller antimikrobiyal, antienflamatuar, antitümör, antioksidan, antihipertansif, antiepileptik, analjezik, hipoglisemik ve herbisit etkilere sahip halkalardır (Gupta vd., 2010).

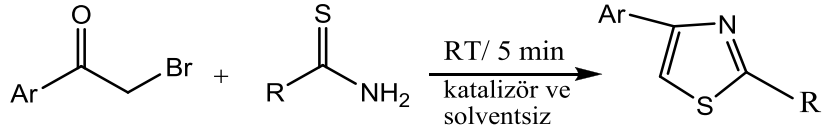
Antikonvülsan ve antiseptik aktivite için farmakofor modellerde yapısal yönünü korumak için çeşitli 3-(4-süstitüfenil-1,3-tiyazol)triazoller tasarlanmıştır. Süstitü grupları R. Cl, R<sup>I</sup>. 4-OCH<sub>3</sub> ve R. Br, R<sup>I</sup>. 2-CH<sub>3</sub> kullanıldığında yüksek antikonvülsan aktivite göstermişlerdir (Şekil 2.23) (Siddiqui ve Ahsan, 2010).



Reaksiyon koşulları. a)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ , RT b) Tiyüre,  $\text{AcOH}$ ,  $\Delta$  c) Etilkloroformat, trietilamin, benzen,  $\Delta$  d)  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ,  $\text{HCl}$  e)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , etanol,  $\Delta$  f) Etanol,  $\Delta$  g)  $2\text{N NaOH}$ ,  $\Delta$

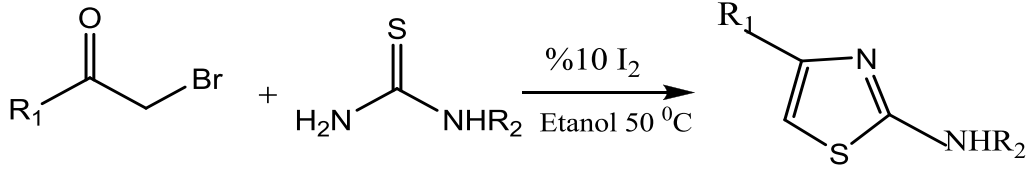
**Şekil 2.23.** Bazı tiazol türevlerinin sentezi

Dongjian Zhu vd., katalizör ve solventsiz koşullar altında ve oda sıcaklığında imidazolpiridin ve 2,4-sübstitüetiazol türevlerinin sentezi için basit ve etkili bir metod geliştirmiştir. Dönüşümün ılımlılığı, deneysel basitliliği, çevre dostu, çeşitli grupların karşılaştırılabilirliği, etkili ürünler, kısa zamanlı tepkime ve kolay çalışma koşulları birçok türevlerinin sentezi için tercih sebebi olmuştur (Şekil 2.24) (Kidwai vd., 2009).



**Şekil 2.24.** 2,4-Sübstütüetiyazol türevlerinin sentezi

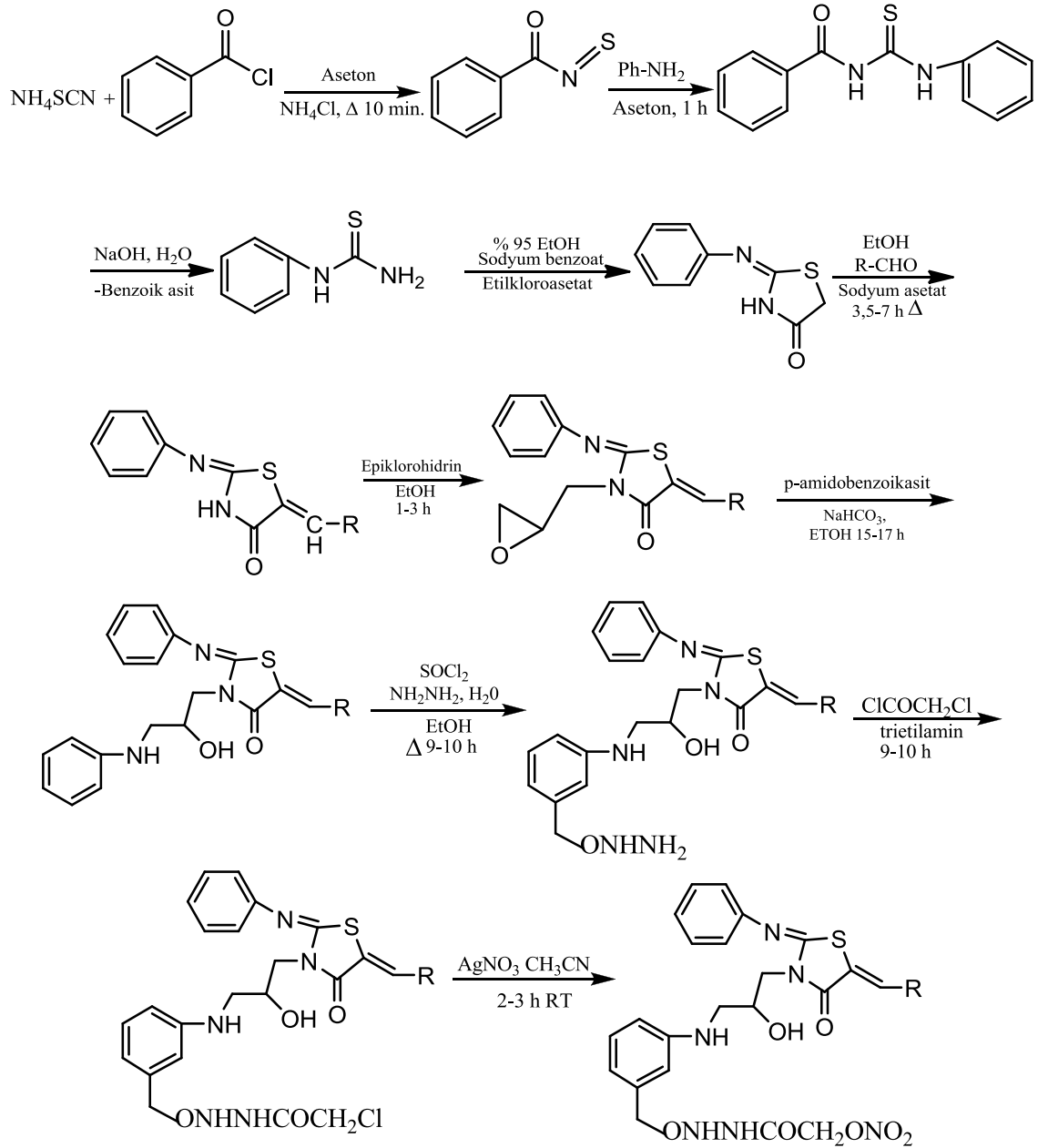
2,4-Sübstütüetiyazol alerji, hipertansiyon, iltihap, şizofren, antitrombotik, HIV enfeksiyonları tedavisinde kullanılan ilaçlar için bir öncüdür (Şekil 2.25) (Zhu vd., 2009).



**Şekil 2.25.** 2,4-Sübstütüetiyazol türevlerinin sentezi

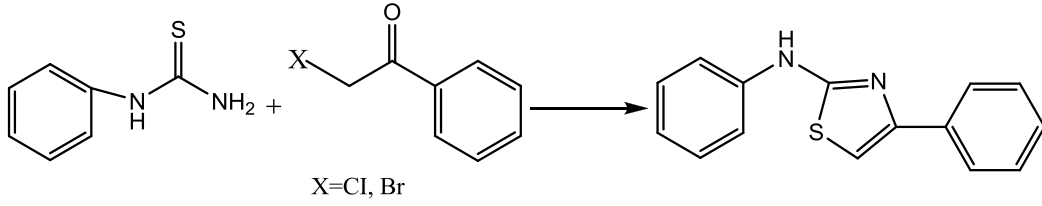
Azasikloalkanoilaminotiazoller östrojen reseptörün ligandları, adozin reseptör antagonistlerinin yeni bir sınıfı, diğer analogları fungusitler olarak kullanılmıştır. Şiştozomiyoz ve antihelmintik ilaç olarak kullanılmaktadır (Zhu vd., 2009).

2-(2-(4-(3-((5-Sübstütümetilen)-4-okso-2-(fenilimino)thiazolidin-3-il)-2-hidroksipropilamino)benzoil)hidrazinil)-2-oksoetil nitrat genel formülünün sekiz türevi sentezlenmiş ve elektrokardiyografik, antiaritmik, vasorelaksing, antihipertansif aktivitelerini göstermişlerdir (Şekil 2.26) (Frank vd., 1955a).



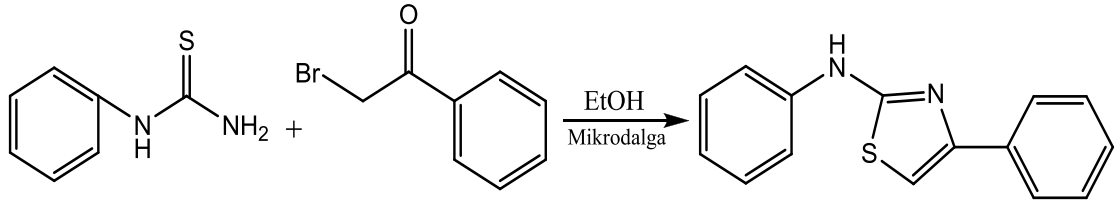
**Şekil 2.26.** 2-(2-(4-(3-((5-Süstitütemetilen)-4-okso-2-(fenilimino)tiiazolidin-3-il)-2-hidroksipropilamino)benzoil)hidrazinil)-2-oksoetil nitrat türevlerinin sentezi

Sharma vd. 1961 yılında, N-feniltiyöre ile  $\alpha$ -haloasetofenonu reaksiyona sokarak tiyazol halkası sentezlemiştir (Şekil 2.27) (Sharma vd., 1961).



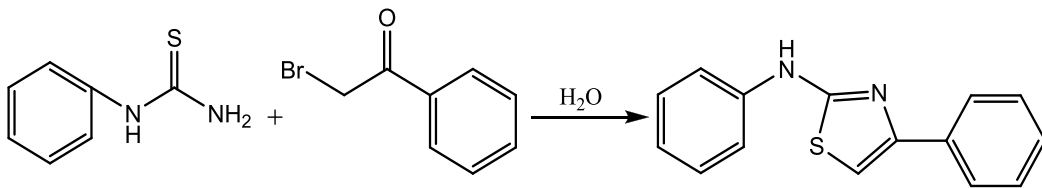
**Şekil 2.27.** 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu

Kabalka ve Mereddy, feniltiyöre ile  $\alpha$ -bromoasetofenon etanol içerisinde mikrodalga ışıma yöntemi ile reaksiyona sokarak tiyazol sentezlemiştir (Kabalka vd., 2006). Heng vd., mikrodalga şartlarını kullanarak aynı sentezi yapmışlardır (Şekil 2.28) (Frank vd., 1955b).



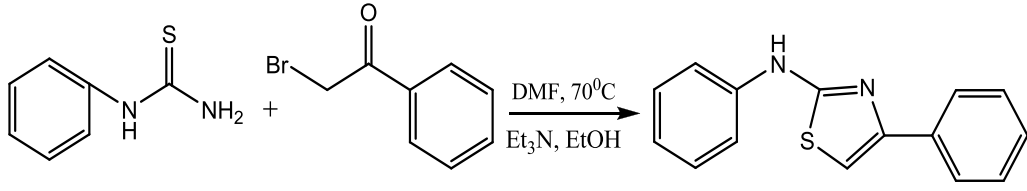
**Şekil 2.28.** 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu

Potewar vd. 2008 yılında, yaptıkları bir çalışmada feniltiyöre ile  $\alpha$ -bromoasetofenon türevlerini su ortamında oda sıcaklığında reaksiyona yüksek verimle sokmayı başarmışlardır (Şekil 2.29).



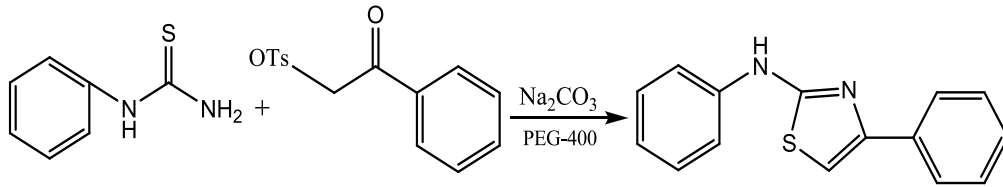
**Şekil 2.29.** 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu

Hantzsch ve Weber 1887 yılında ilk kez tiyöre ile  $\alpha$ -bromoasetofenonu dimetilformamit (DMF), dietilamin ve etanol içerisinde reaksiyona sokarak aminotiyazolü sentezlediler (Hantzsch vd., 1887). Aynı metodu kullanarak Bailey vd., 1996 yılında feniltiyöre türevlerine reaksiyonu uygulamıştır (Bailey vd., 1996). 2008 yılında Gentles vd., Hantzsch metodu üzerinde bazı farklılıklar uygulamışlardır. Dietilamin yerine trietilamin kullanmışlardır (Şekil 2.30) (Gentles vd., 2008).



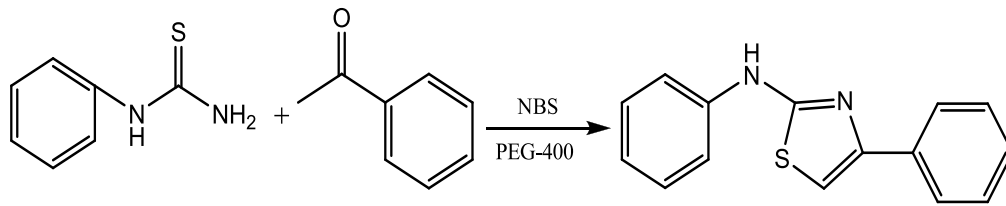
**Şekil 2.30.** 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu

Lin vd. (2009), tosilketon türevleri ile feniltiyöureleri sodyum karbonat ve PEG-400 ile reaksiyona sokarak tiyazol halkasını sentezlemişlerdir. PEG-400, moleküler çözücülere göre çok daha kısa sürede sonuç vermiştir (Şekil 2.31).



**Şekil 2.31.** 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu

Jawale vd. (2010), yine PEG-400 ile farklı bir çalışma yapmışlardır.  $\alpha$ -Bromoasetofenon üzerinden değil direk asetofenon üzerinden reaksiyonu tek seferde yapmışlardır. Bunun için N-bromosüksinimit (NBS) kullanılarak reaksiyon kabında hızla  $\alpha$ -bromoasetofenon oluşturuluyor ve aynı anda üzerine N-feniltiyöüre eklenip reaksiyon kısa sürede tamamlanıyor (Şekil 2.32).



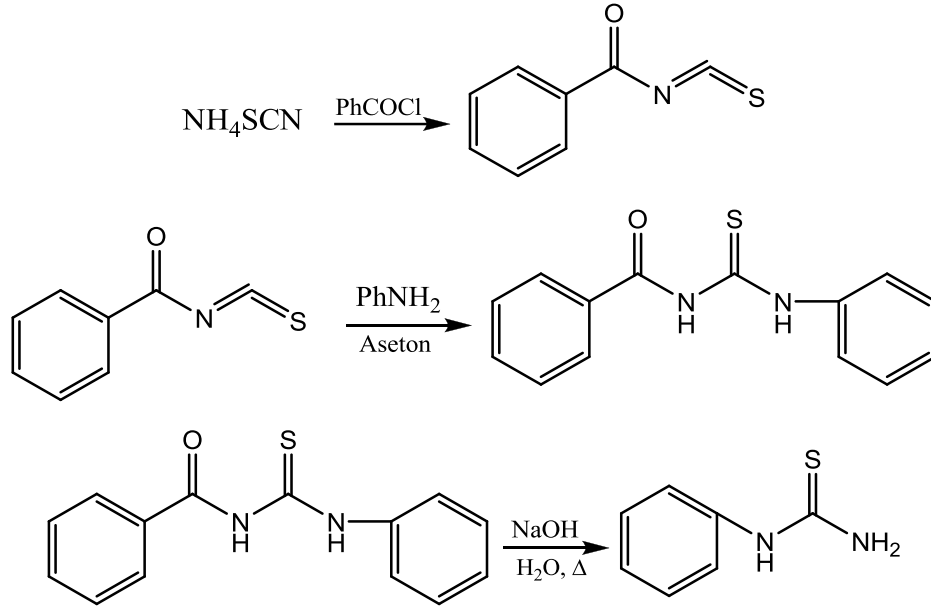
**Şekil 2.32.** 2-Fenilamino-4-feniltiyazol oluşum reaksiyonu

### 2.1.3. N-Feniltiyöüre

Yapılan bazı çalışmalarda, N-feniltiyöureyi amonyak, anilin ve tiyofosgenin reaksiyonuyla ve fenilditiyobiürettteki hidrazin hidratın etkisiyle ayrıca fenil izotiyosiyanat, 1-fenil-2-tiyobiüret, tiyokarbamilit, fenilditiyokarbamazit, fenil izotiyosiyanat hekzasülfitteki amonyaktan hazırlanmıştır (Frank ve Smith, 1948).

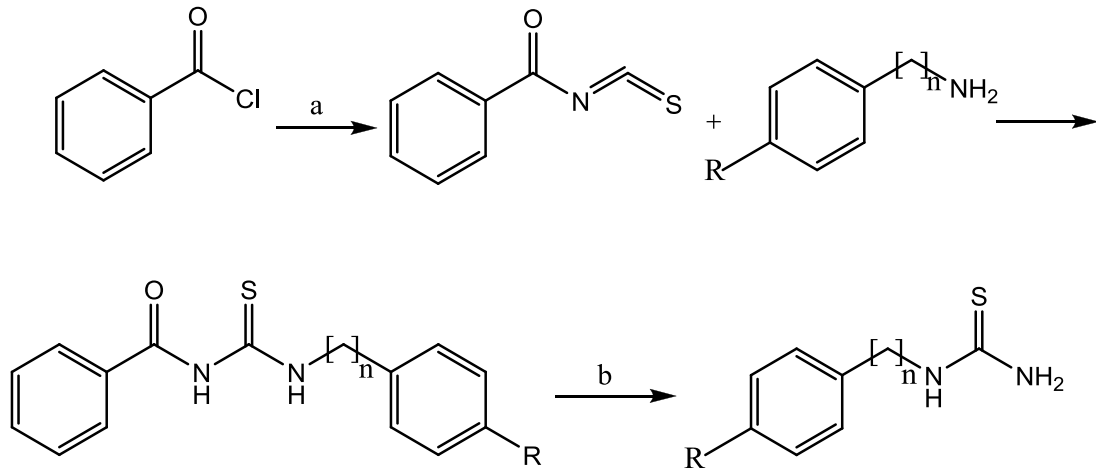


Bir grup araştırmacı, N-feniltiyöüre elde etmek için amonyum tiyosiyanat, tiyosiyanik asit veya anilindeki tiyosiyanattan yararlanmışlardır (şekil 2.33) (Frank ve Smith, 1948).



şekil 2.33. Bazı N-Feniltiyöüre Türevleri Sentezleri

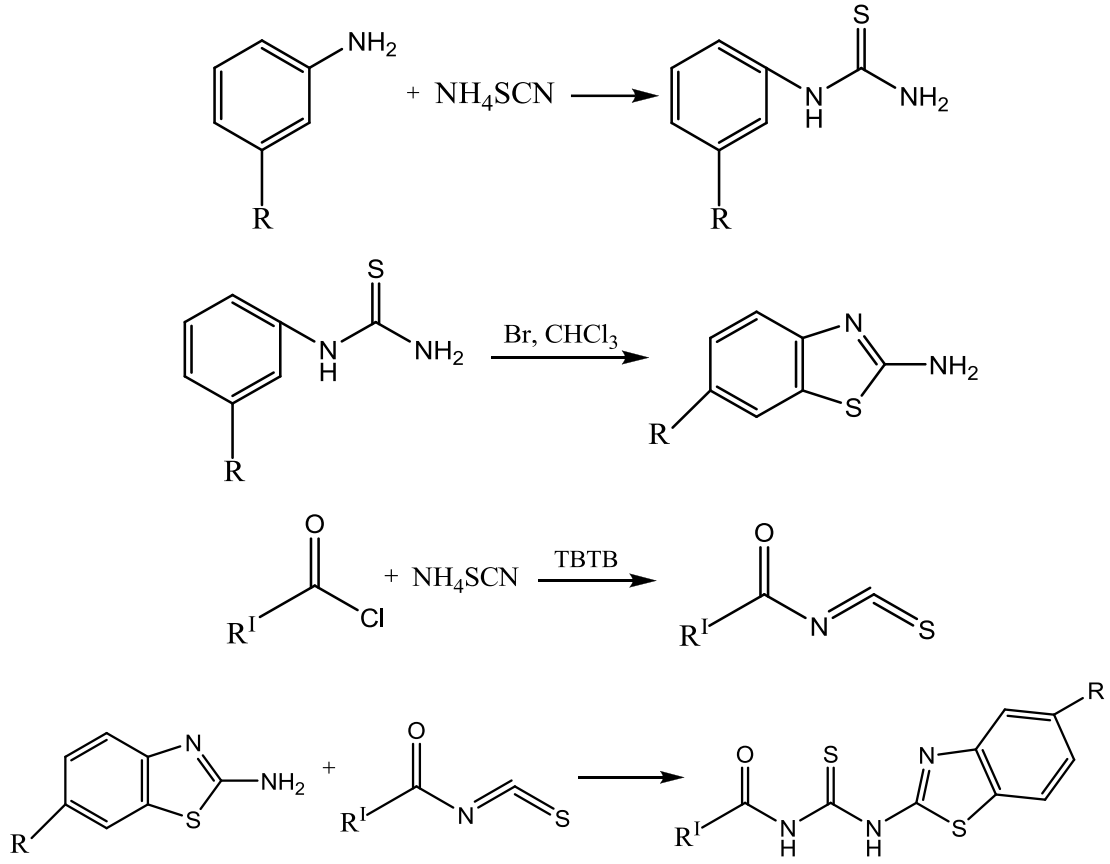
Yapılan bir çalışmada; feniltiyöürenin yapı-aktivite ilişkisi, kristal yapısı ve türevleri melanogenesis hücrelerinde incelenmiştir. Tiyöüre türevleri aminler ve benzoil izotiyosiyanattan elde edilmiştir (şekil 2.34) (Frank ve Smith, 1955a).



Reaksiyon koşulları. a) NH<sub>4</sub>SCN b) % 5 NaOH

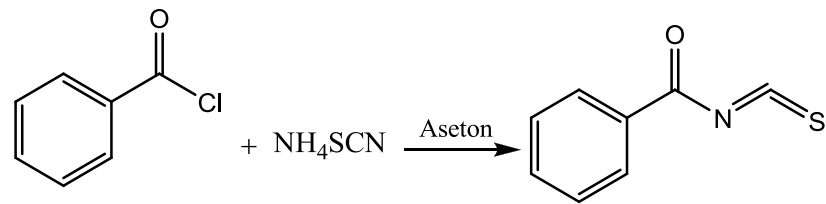
şekil 2.34. N-Feniltiyöüre Türevlerinin Sentezi

Yapılan çalışmalarda, tiyöre türevleri MCF-7 ve Hela hücrelerinde bulunmuş antikanser ve antimikrobiyal etki göstermişlerdir (Şekil 2.35) (Saeed vd., 2010).

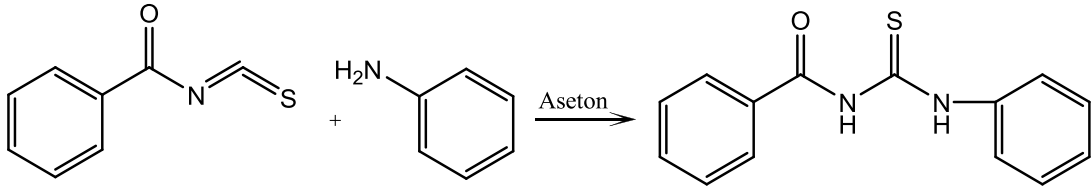


Şekil 2.35. Bazı Tiyöre Türevleri Sentezi

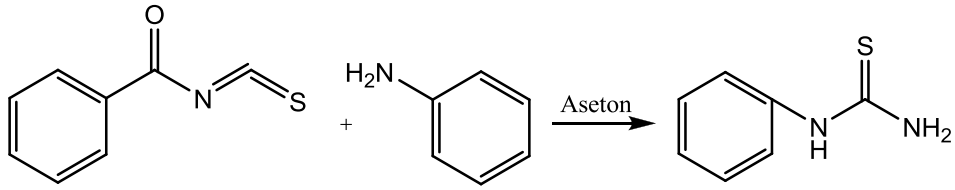
Frank vd. 1948 yılında, amonyum tiosiyanat, benzoil klorür ve anilin kullanarak aseton içerisinde reaksiyon gerçekleştirerek, N-feniltiyöreüreyi sentezlemişlerdir (Frank ve Smith, 1955b). Aynı yöntemi Bahandari ve ark., 2009 yılındaki bir çalışmada kullanarak N-feniltiyöreüreyi sentezlemişlerdir (Şekil 2.36, 2.37, 2.38) (Bhandari vd., 2009).



Şekil 2.36. Benzoil sülfosiyanat Eldesi

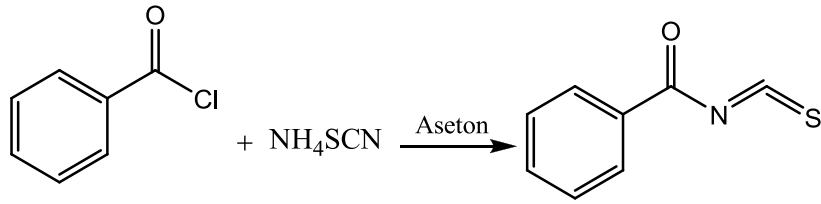


**Şekil 2.37.** N-Benzoil-N'-feniltiyüre Sentezi

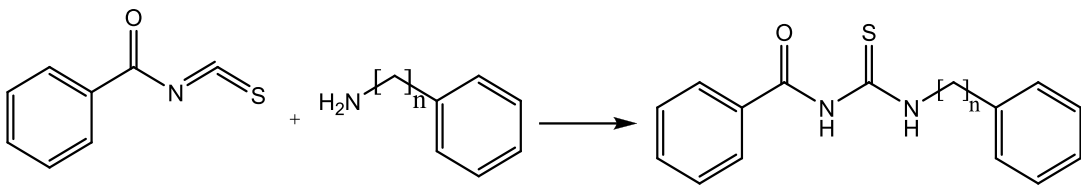


**Şekil 2.38.** N-Feniltiyüre Sentezi

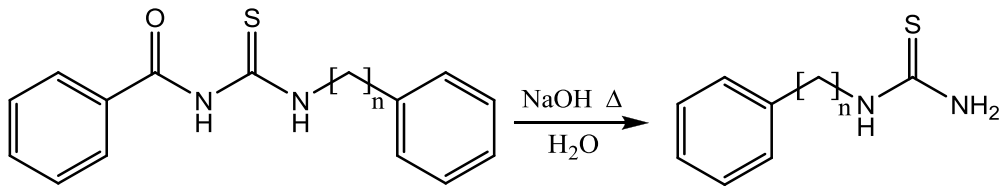
Thanigaimalai vd. (2010), sadece aromatik amin olan anilin ile değil benzilik amin ve alifatik aminlerle de benzer reaksiyonu yapmışlardır (Şekil 2.39, 2.40, 2.41).



**Şekil 2.39.** Benzoil sülfosiyanat Eldesi

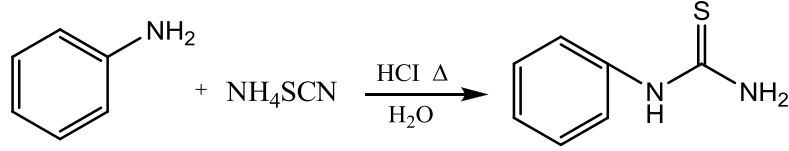


**Şekil 2.40.** N-Benzoil-N'-süstitüetiüyüre Sentezi



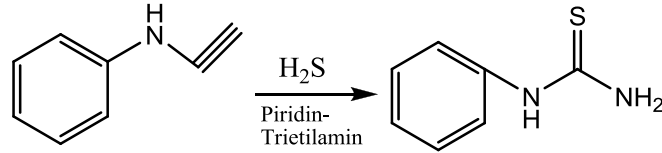
**Şekil 2.41.** N-Süstitüetiüyüre Sentezi

Saeed vd. (2010), yaptıkları bir çalışmada, N-feniltiyöreyi, benzoil klorür kullanmadan amonyum tiyosyanat, hidroklorik asit, anilin ve su ile kaynatarak sentezlemişlerdir. Benzer yöntemi Siddiqui ve Ahsan (2010), uygulamışlardır (Şekil 2.42).



**Şekil 2.42.** N-feniltiyöre Sentezi

Rist vd., yaptıkları bir çalışmada N-feniltiyöreyi anilinden değil fenilsiyanamitten hareketle dihidrojensülfür kullanarak piridin-trietilamin karışımı içerisinde oda sıcaklığında sentezlemişlerdir (Şekil 2.43) (Rist vd., 2010).

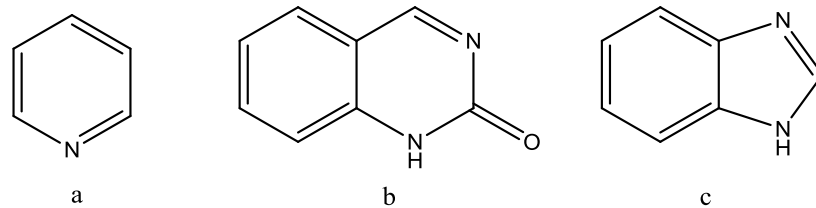


**Şekil 2.43.** N-feniltiyöre Sentezi

## 2.1.4. Benzimidazol ve tiyazolün biyolojik aktivitesi

### 2.1.4.1. Antimikrobiyal Aktiviteleri

Yapılarında heterosiklik moleküller bulunduran Schiff bazları ve bu bazların metal kompleksleri patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösterirler (Şekil 2.44). Benzimidazol, kinazolinonlar, furaldehit, piridin, benzilditiyo karbazit vb. (Kumar vd., 2004).



**Şekil 2. 44.** a) Piridin b) Kinazolinon c) Benzimidazol molekül yapıları

Schiff bazlarından olan tiyazol ve benzotiyazol bileşikleri, antifungal aktivite özelliğine sahiptir. Bu bazların antifungal aktiviteleri, yapılarında metoksi, halojen ve naftil gibi grupların bulunması durumunda artmaktadır (Kumar vd., 2004).

Schiff bazları komplekslerinden olan glisin-salisaldehyt Ag(I) kompleksleri *Cucumber mosaic* virüsüne karşı antiviral aktivite göstermiştir (Kumar vd., 2004). Yapılan bir çalışmada indol-3-karboksiliden-DL-valin, 3-karboksiliden-DL-alanin, 3-karboksiliden-DL-glisin aminoasit Schiff bazlarının antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır ve etkili oldukları görülmüştür. Ancak 3-karboksiliden-DL-valin daha etkili olmuştur. Bu antibakteriyal ve antifungal etkilerin bileşiklerdeki karboksil grubundan dolayı olduğu tespit edilmiştir (Sharma ve Dubey, 2002). Bir başka çalışmada (N-heteroaril)arilmetanamin Schiff bazlarının antimikrobiyal ve antiviral etkisi incelenmiştir. Ayrıca (N-heteroaril)arilmetanamin Schiff bazları insan patojeni poliovirüs (tip 1) ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı zayıf bir etki göstermiştir ve *Candida* türlerine karşı aktif olduğu görülmüştür (Fioravanti vd., 1996).

#### **2.1.4.2. İnsektisidal Aktiviteleri**

Günümüzde, sentezlenen bazı Schiff bazları ve bu bazların metal komplekslerinin değişik böcek türlerine karşı toksik etki gösterdikleri ortaya konulmuştur (Zhu vd., 2000; Jain vd., 2003; Pataskar vd., 2005 a,b; Shukla vd., 2006; Yin vd., 2008; Gupta vd., 2010, 2013; Liu vd., 2010; Himaja vd., 2012). Zhu vd. (2000) bu çalışmalardan, N-salisidin-O,S-dimetiltiyofosforlimidin ligandının ve Cu (II), Zn (II) ve Ni (II) metal komplekslerinin tarımda önemli derecede zararlıları olan *Aphis fabae* (yaprak biti) ve *Meta-tetranychus ulmi* (kırmızı örümcek, Avrupa kırmızı örümceği) böcek türlerine karşı çok güçlü toksik etkileri olduğu belirtilmiştir. 1-2 diaminiopropan ile salisaldehytin tepkiminden elde edilen Schiff bazı ve Co (II), Ni (II), Cd (II) ve Hg (II) koordinasyon bileşiklerinin pamuğa büyük bir zararı olan kırmızı pamuk böceğine karşı (*Dysdercus koenigii*) toksik etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Shukla vd., 2006). Bunun yanında, değişik pozisyonlarda flor atomu içeren 2-(N-arilamino)-4-ariltiyazol türevi ligandlar sentezlenmiş ve bunların tarım ürünlerinde özellikle mısırdaki, domateste ve biberde sorun oluşturan, büyüdüğünde kelebek olan yeşil kurt larvalarına (*Helicoverpa armigera*) karşı insektisidal aktivite araştırılmış ve bu kelebek türünün larvalarına karşı toksik etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Gupta vd., 2010).

### **2.1.4.3. Terapötik Aktiviteleri**

Schiff bazların birçoğu antiinflamator iltihaplanmaya (yangılanma) karşı, alerjik inhibitör, analjezik (ağrı kesici) ve antioksidan aktivitelere sahiptir. Schiff bazlarından tiyazol türevlerinin analjezik ve antiinflamatuvar aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (Kumar vd., 2004). Yapılan bir çalışmada elde edilen Schiff bazlarının iyi bir antiinflamatuvar ve antikanser aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Sondhi vd. 2012). Ayrıca 4-(1-(4-klorobenzil)-2,3-dioksoindolin-5-il)-1-(4-dallanmış/dallanmamış benziliden) semikarbazit türevi ligandların analjezik, antiinflamatuvar ve antiülser etki gösterdiği literatürde belirtilmiştir (Prakash vd., 2012). p-aminofenol ve substitüye hidroksibenzaldehytlerden sentezlenen Schiff bazı esterlerinin ilaç olarak kullanılabilir potansiyele sahip güçlü antioksidan, antikanser ve antiinflamatuvar aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Noureen vd. 2013). Aynı şekilde, 3-(4-klorfenil ya da 4-florfenil)-6-iyot-4-okso-3,4-dihidrokinazolin türevi Schiff bazlarının potansiyel antiinflamatuvar ve analjezik aktivite göstermiştir (Farag vd., 2013).

### **2.1.4.4. Antitümör ve Sitotoksik Aktiviteleri**

Salisaldehit, 2,4-dihidroksi benzaldehit, glisin ve L-alanin kullanılarak sentezlenmiş olan Schiff bazları ve onların Cu, Ni, Zn ve Co ile yaptıkları komplekslerinin antitümör aktivite göstermiştir (Kumar vd., 2004). Sentezlenmiş olan 4-(4-substitüfenil)-N-(4-substitüebenzilin)-diazol-2-amin türevi Schiff bazlarının 50 mg/kg dozaj için antiinflamatuvar ve analjezik etki gösterdiği 150 mg/kg için de antiülser etki gösterdiğini bulunmuştur (Bhosale vd 2012).

## **2.2. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)**

### **2.2.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) Analizi**

1962 yılında Corvin Hansch'ın başlattığı çalışmalar sonucunda İngilizce, "Quantitative Structure Activity of Relationships" olarak adlandırılan tanımdaki kelimelerin baş harflerinin biraraya getirilmesi ile oluşturulmuş olan QSAR terimi, kantitatif yapı-etki ilişkilerini açıklamak üzere dünyanın her yerinde kullanılır hale gelmiştir.

Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizleri, kimyasal bileşiklerin fizikokimyasal/yapısal özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkilerinin matematiksel metotlarla nicel olarak çözümlenmesidir.

Bu analizleri yürütebilmek için,

- ✓ Biyolojik etkiyi aynı mekanizmaya dayalı olarak ortaya çıkaran bir dizi kimyasal bileşiğe,
- ✓ Bu dizide yer alan kimyasal bileşiklerin veya süstitüentlerin fizikokimyasal/yapısal özelliklerini nicel olarak tanımlayan parametrik sabitlere,
- ✓ Bu dizideki kimyasal bileşiklere ait biyolojik etkinin aynı şartlarda nicel olarak saptanmasına,
- ✓ Fizikokimyasal/yapısal özelliklerini tanımlayan parametrik değişkenlerle, gözlenen biyolojik etkiyi belirten değerler arasındaki ilişkiyi çözümleyecek matematiksel işlemler gereklidir.

Hansch'ın tanımladığı analiz metodunun ortaya çıkışından sonra, yapı ile etki arasındaki nicel ilişkilerin çözümlenmesi için bazı değişik metotlar kullanılmaya başlanmıştır. Analizlerde kullanılan parametrisasyonun ve matematiksel işlemlerin değişiklik göstermesi bu analiz metotlarının birbirinden farklı olmasını sağlar. Günümüzde de yaygın olarak 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' dur ( Şener ve Yalçın, 2002).

### **2.2.1.1. Hansch Analiz Metodu**

1930'lu yıllarda fizikokimyacılar, organik kimyasal reaksiyonların mekanizmalarını aydınlatılmak için, başta serbest enerji ilişkileri olmak üzere çeşitli termodinamik etkinlikleri araştırma çalışmalarına başlamışlardır. Bu araştırmalarda fizikokimyasal özelliklerle organik reaksiyonlar arasındaki ilişkileri belirlemeye çalışmışlardır.

1937 yılında Hammett, m-/p-süstitüentlerin elektronik etkilerini tanımlayan sigma ( $\sigma$ ) aromatik süstitüent sabitini belirlemiştir. İyonlaşma ile ilgili elektronik özellikleri içeren doğrusal (lineer) serbest enerji ilişkilerini hesaplanabilir duruma getirmiştir (Hammett, 1937; Hammett vd., 1940).

1956 yılında Taft ve arkadaşları sterik süstitüent parametresi olan  $E_s$  sabitini bularak, organik reaksiyonlarda, süstitüentlere ait elektronik etkinliklerinden farklı olarak

sterik özelliklerin de tanımlanabileceği lineer (doğrusal) serbest enerji ilişkilerine ait analizleri geliştirmiştir (Taft vd., 1956).

1962 yılında, Corvin Hansch bulunan bu fizikokimyasal süstitüent parametrelerin yanına birde hidrofobik nitelikteki pi ( $\pi$ ) aromatik süstitüent sabiti olarak tanımlanan parametreyi de katarak, kantitatif yapı-etki ilişkileri analiz çalışmalarına ait ilk örnekleri gerçekleştirmiştir. Bu teknik Hansch Analiz Metodu olarak tanımlanmıştır (Tute, 1990; Kubinyi, 1993).

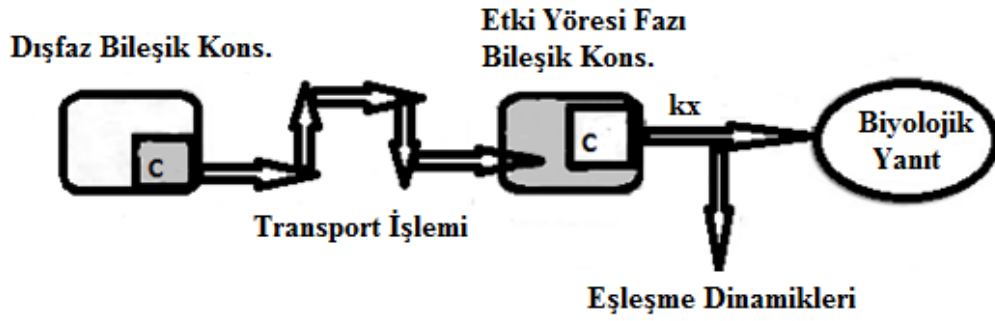
Süstitüentlerin hidrofobik, elektronik ve sterik özelliklerini tanımlayan çeşitli fizikokimyasal parametrelerin kendi aralarında gösterdikleri serbest enerji ilişkilerini ifade eden bu bağıntılar, ekstra-termodinamik ilişkiler olarak tanımlanmıştır. Bu sebeple, bir dizi bileşikde yer alan süstitüentlere ait çeşitli fizikokimyasal dinamiklerin biyolojik etki üzerindeki rolünü nicel olarak çözümleyen Hansch'ın gerçekleştirdiği bu analizler, ekstra-termodinamik yöntem analizleri olarak da tanımlanmıştır (Tute, 1990; Kubinyi, 1993).

Antimikrobiyal ve bazı enzim inhibitör etkileri başta olmak üzere farklı biyolojik aktivitelerle benzeş (homolog) diziler içeren alkoller, esterler, anilinler, fenoller, amonyum tuzları ve üre yapısındaki gibi bileşikler ve yapıları birbiri ile benzeşmeyen bazı moleküllerin, Eşitlik 2.1' de gösterilen korelasyon denklemi ile, kantitatif yapı-etki ilişkilerini gösteren matematiksel çözümlene işlemi yapılmıştır.

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

Bu Eşitlikte C, test serisi bileşiklerin molar konsantrasyonlarını içeren dozlarının, I<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub> veya MİK şeklinde gözlenen biyolojik aktivite değerlerini, log P terimi ise aktiviteleri gözlenen bileşiklerin 1-oktanol/su sistemi içerisinde ölçülmüş olan partiyon katsayısının (P) logaritmik değerini gösteren hidrofobik parametreyi vermektedir. Bulunan bu değerler x ve y eksenleri üzerinde konumlandırıldığında, fonksiyonun eğimi a değerini, kesişim noktası ise b nin değerini verir. Hesaplanan a katsayısının değeri, analizi yapılmış bileşiklerin hidrofobik özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki doğrusal (lineer) ilişkiyi belirtirken, b katsayısı ise korelasyon sabiti olarak bulunur. Ancak, Hansch, in vivo ortamda yürütülen kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde rol oynayan hidrofobik özelliklerin, biyolojik sistem içerisinde yer alan kimyasal bileşiklerin etki bölgesine taşınmasındaki kinetiklerden dolayı sürekli artan oranda doğrusal (lineer) bir nitelik içermeyeceğini belirtmiştir (Şekil 2.45) (Hansch vd., 1962; Hansch vd., 1963; Hansch vd., 1964; Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Hansch vd., 1972; Hansch vd., 1989).





**Şekil 2.45.** İlaç etken maddi bileşiğin Hansch'ın tanımladığı şekilde etki bölgesine taşınması ve biyolojik yanıtın ortaya çıkışı

Hansch, kimyasal bileşiğin lipofilitesi aşırı şekilde yüksek olmasından biyolojik sistemde rastgele bir yürüyüş (randomwalk) şeklinde oluşan transportu sırasında karşılaştığı ilk sulu faz kompartmanını geçemeyeceğini veya lipofilitesi çok düşük durumda bulunmasından karşısına çıkan lipid kompartmanını aşamayacağı için etki bölgesine taşınmasının sorun olacağını belirtmiştir. Hidrofobik özelliği devamlı artan benzeş (homolog) bileşik dizilerinde, biyolojik etki bir tepe noktasına ulaştıktan sonra, bileşiklerin hidrofobik karakteri arttırılırsa biyolojik etkinin de düşeceğini belirtmiştir (Hansch vd., 1972). Bu durum Şekil 2.46'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak, biyolojik sistemde ilaç etken maddesi olarak bulunan kimyasal bileşiğin etki bölgesine istenilen konsantrasyonda taşınabilmesi için aranan optimum lipofilik niteliği ( $\log P_0$ ) içerir durumda olması gerektiğini açıklamıştır (Iwasa vd., 1965; Hansch vd., 1972).

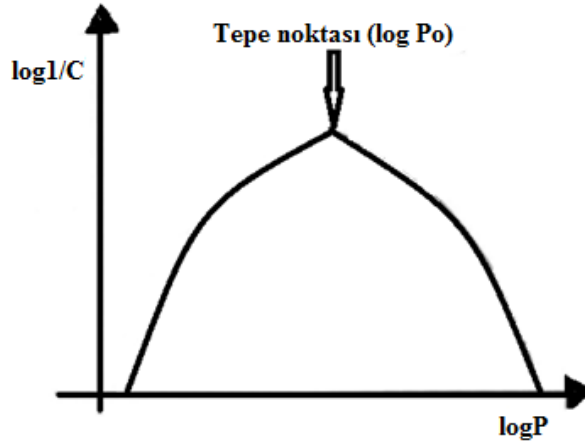
Hansch ve arkadaşları bu nonlinear (parabolik) bağıntıyı nicel olarak hesaplayabilmek için, Eşitlik 2.1' i modifiye ederek,  $\log P$ 'nin karesinin kullanıldığı ikinci dereceden bir denklemi ile, alkilguanidin, diaçilüre, barbütürat ve aminopiridin yapısındaki bileşiklerin benzeş (homolog) dizileri üzerinden yapılan analizleri matematiksel olarak çözümlenmişlerdir (Hansch vd., 1973; Fujita, 1990).

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

Eşitlik 2.2' deki bu parabolik nitelikteki denklemde, molekülün hidrofobik özelliği ile biyolojik aktivitesi arasındaki ilişki tanımlanır. b katsayısı  $\leq 0$  olacak şekilde parabolün inişini gösteren yayın eğimi molekülün hidrofobik özelliği ile biyolojik aktivitesi

arasındaki ilişki verir. Parabolün yükselen kısmını gösteren doğrusal nitelikteki yayın eğimi ise regresyondaki a katsayısının gösterdiği değeri verir. Optimum lipofilik özelliğin ( $\log P_0$ ) saptanması da, Eşitlik 2.2' de gösterilen denklemde regresyon katsayıları olarak yer alan a ve b değerlerinin diferansiyel hesabı üzerinden Eşitlik 2.3 ile bulunur (Franke, 1984).

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



**Şekil 2.46.** Lipofilik parametre ( $\log P$ ) ile biyolojik etki ( $\log 1/C$ ) arasındaki Hansch'ın tanımladığı parabolik (nonlinear) ilişkinin grafiksel gösterimi

Lipofilik özellikleri tanımlayan bir parametre olan  $\pi$  ( $\pi$ ) aromatik süstitüent sabiti değerlerini ortaya çıkarması Hansch'ın bu alanda gerçekleştirdiği önemli katkılardan birisidir.  $\pi$  aromatik süstitüent sabiti değerlerinin kullanımı, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde bir benzeş (homolog) dizide değişik aromatik süstitüentleri içeren bileşiklerin  $\log P$  değerlerinin tek tek hesaplanmaması için kolaylık sağlamıştır (Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Leo vd., 1971; Fujita vd., 1983).

Ancak, ilaç etken maddesi bileşiklerde, karbon (C) ve hidrojen (H) atomlarının oluşturduğu kısımların dışında farklı elektronegatif özelliklerdeki atom veya atom gruplarının da bulunması durumunda, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde lipofilik parametrelerin kullanımı tek başına yeterli olmamıştır. Analizi yapılan bileşiklerin elektronik ve sterik özelliklerini içeren dinamiklerinin olduğu durumlarda, yapı-etki ilişkileri analizleri için fizikokimyasal faktörlerinin dikkate alınması gerekli olmuştur. Böylece, bir kimyasal bileşiğin gözlenen biyolojik etkisinin, çeşitli fizikokimyasal özellikleri olan tüm moleküler niteliklerin bir fonksiyonu olduğu belirlenmiştir. Bu

yaklaşım Hansch Analiz Metodu'nun temelini oluşturur ve Eşitlik 2.4' de tanımlanmıştır (Fujita, 1990).

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

Eşitlik 2.4' de yer alan fizikokimyasal dinamiklerin niteliği Eşitlik 2.5' de verildiği gibi başlıca üç ana grup altında toplanmıştır.

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

Eşitlik 2.5' in matematiksel olarak açılımı ise Eşitlik 2.6 ile gösterilmiştir.

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

Eşitlik 2.6' da,  $fh(x)h$ ,  $fe(x)e$  ve  $fs(x)s$ ; sırasıyla kimyasal bileşiğin hidrofobik (lipofilik), elektronik ve sterik özelliklerini belirten fonksiyonlardır.  $c$  (korelasyon sabiti) ise biyolojik aktivite üzerinde rol oynadığı düşünülen diğer etkenlerdir. Hansch, lipofilik parametrelerin yanı sıra, Hammett ve Taft'ın geliştirdiği elektronik ve sterik özellikleri içeren fizikokimyasal sabitlerin de olduğu analiz denklemlerini türeterek, kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesinin günümüze kadar gelmesini kolaylaştırmıştır (Fujita, 1990).

Bu eşitlikler Hansch analiz denklemleri olarak tanımlanmıştır ve kimyasal bileşiklerin fizikokimyasal dinamiklerinin biyolojik aktiviteleri ile arasındaki ilişkileri matematiksel metotlarla nicel olarak çözümlenmektedir (Franke, 1984; Fujita, 1990; Kubinyi, 1993).

Eşitlik 2.7 ve 2.8' de Hansch'ın analizi yapılan bileşiklerin, kantitatif yapı-etki ilişkilerini çözümlenmek için önerdiği doğrusal nitelikli korelasyon denklemleri gösterilmektedir.

✓ Doğrusal (Lineer) Hansch Analiz Denklemleri.

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

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

Eşitlik 2.9 ve 2.10' da analizi yapılan bileşiklerin lipofilik özellikleri nonlineer (doğrusal olmayan) bir bağıntı verilmiştir. Bu eşitlikleri Hansch, Eşitlik 2.7 ve 2.8'i modifiye ederek, parabolik nitelikli denklemler elde etmiştir.

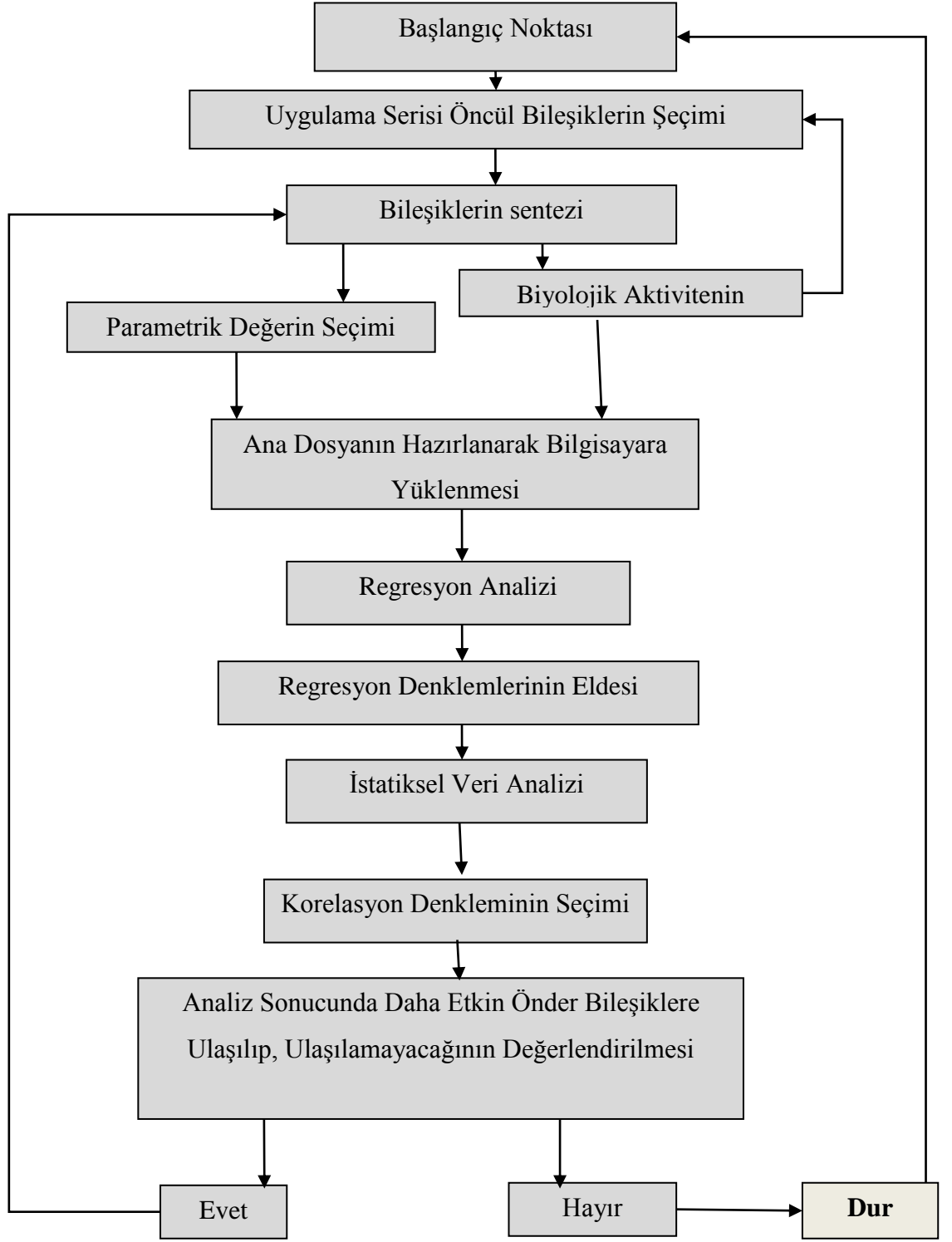
✓ Nonlineer Hansch Analiz Denklemleri.

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

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

### **Hansch Analiz Metodunun Uygulanışı**

Kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesinde yaygın bir biçimde kullanılan Hansch Analiz Metodu' nun uygulanışında yer alan temel basamaklar Şekil 2.47' de gösterilmiştir ( Şener ve Yalçın, 2002).



**Şekil 2.47.** Hansch metodu ile yürütülen kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri temel basamaklarını gösteren sistem akış şeması

### 2.2.1.2. Fizikokimyasal Parametreler

Kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesi için yapılan matematiksel denklemlerde bağımsız değişkenler olarak kullanılan fizikokimyasal parametreler, moleküler veya süstitüent sabitleri şeklinde yer almaktadır. Bu amaçla, gerek efektör-hedef arasındaki etkileşmelerde rol oynayan dinamiklerin, gerekse de ilaç etken maddesi kimyasal bileşiğin organizmadaki transportunu içeren farmokinetik olayların çözümlenmesinde,

- ✓ Hidrofobik (Lipofilik),
- ✓ Elektronik ve
- ✓ Sterik

etkinlikleri tanımlayan moleküler veya süstitüent sabitleri, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde en yaygın kullanılan fizikokimyasal parametreleri oluştururlar ( Şener ve Yalçın, 2002).

#### Hidrofobik Parametreler

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde hidrofobik (lipofilik) etkileri tanımlayan parametreler yaygın bir şekilde kullanılırlar. Hidrofobik etkinlikler, biyolojik yanıtın ortaya çıkışında, ilaç etken maddesi bileşiklerin organizmada dağılımı, biyoçevrimi, etki bölgesine taşınması veya hedefle etkileşmeleri içeren gibi olaylarda önemli rol alırlar (Leo vd., 1971; Kubinyi vd., 1979; Hansch vd., 1979; Franke, 1984; Van de Waterbeemd vd., 1987; Taylor, 1990; Leo, 1990; Kubinyi, 1993).

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılan başlıca hidrofobik parametreler;

- ✓ Partisyon Katsayı Sabiti ( $\log P$ ),
- ✓ Pi Aromatik Süstitüent Sabiti ( $\pi$ ),
- ✓ Kromatografik Dağılım Sabiti ( $R_M$ ),
- ✓ Hidrofobik Fragment Sabiti ( $f$ )

Bu çalışmada Hanch analiz metodunun  $\log P$  ve  $\pi$  olmak üzere iki hidrofobik parametresi ele alınmıştır.

#### Partisyon Katsayı Sabiti ( $\log P$ )

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde, kimyasal bileşiğin organik faz ile sulu fazdaki partisyon (ayrılma) katsayısını tanımlayan  $P$ 'nin logaritmik değeri, en eski ve en

yaygın olarak kullanılan hidrofobik parametredir. Partisyon katsayısı, kimyasal bileşiğin polar (su) ve apolar (organik) şeklinde bulunan iki fazlı sistemde denge halindeki bağıl konsantrasyon oranları Eşitlik 2.11'de gösterildiği şekilde hesaplanır. Logaritmik değerleri de molekülün hidrofobik özelliğini belirten bir parametre olarak kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılır.

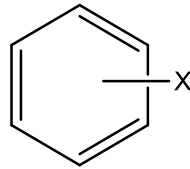
$$P = C_{(\text{organik})} / C_{(\text{su})} \quad (2.11)$$

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

Zeytinyağı başta olmak üzere partisyon katsayısının hesaplanmasında birçok organik çözücü kullanılmıştır. Ancak, Hansch'ın yaptığı araştırmalar sonucunda, biyolojik verilerle oluşturulan olasılıklar göz önüne alındığında 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 ( $\pi$ )

1962 yılında Hansch, Eşitlik 2.13'deki denklemlerle bileşiklerin log P değerlerinin molekülü oluşturan atom veya atom gruplarının hidrofobik özelliklerinin katkısız değerlerinin toplamını belirtmiştir. Böylelikle, Eşitlik 2.14 ile 1-oktanol/su sistemi içerisinde log P değerleri belirlenen değişik monosübstitüe benzen türevleri üzerinden aromatik halkaya bağlı sübstitüentlerin hidrofobik katkı değerleri hesaplanmıştır ve pi ( $\pi$ ) aromatik sübstitüent sabiti olarak adlandırılan hidrofobik katkı değerlerini ortaya çıkarmıştır (Şekil 2.48) (Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Leo vd., 1971; Fujita, 1983).



**Şekil 2.48.** 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 oynayan çeşitli etkileşimler arasında yer almaktadır. Molekülün elektronik özellikleri, biyolojik yanıtın ortaya çıkışını sağlayan efektör-hedef etkileşmelerinde rol oynayan kimyasal reaksiyonlarda veya kimyasal bileşiğin organizmadaki dağılım gibi olaylarında çeşitli mekanizmalarla etkinlik gösterir. Bu etkinliklere, yük-transfer etkileşimleri, hidrojen bağ oluşumları, elektrostatik etkileşimler, polarizasyon ve iyonizasyon gibi olaylar örnek verilebilir ( Şener ve Yalçın, 2002).

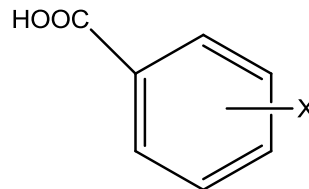
## Elektronik Sübstitüent Sabitleri

Benzeş (homolog) bir dizi içindeki bileşiklerin taşıdığı sübstitüentlere ait elektronik özellikleri nicel olarak ifade eden ve kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yaygın olarak kullanılan sübstitüent sabitleri aşağıda verildiği gibidir.

- ✓ Sigma ( $\sigma$ ) Elektronik Sübstitüent Sabitleri
- ✓ Sübstitüent Alan Etkisi ( $F$ ) ve Sübstitüent Rezonans Etkisi ( $R$ ) ( Şener ve Yalçın, 2002).

## Sigma ( $\sigma$ ) Elektronik Sübstitüent Sabitleri

aromatik bileşiklerin taşıdığı sübstitüentlere ait elektronik etkilerin, organik reaksiyonlardaki kimyasal etkilerin üzerinde oynadığı rolü nicel olarak saptamak amacıyla ortaya çıkan sigma ( $\sigma$ ) elektronik sübstitüent sabitleridir. 1937 yılında Hammett'in yaptığı çalışmalarla başlamıştır (Hammett, 1940; Hammett vd., 1937; Hammett vd., 1938). Eşitlik 2.15, 2.16 ve 2.17 ile gösterilen ve Hammett Eşitlikleri olarak tanımlanan logaritmik bağıntılar, Şekil 1.49' de belirtilen meta veya para konumundan sübstitüe benzoik asit türevlerinin elektronik etkinlikleri ile kimyasal etkinlikleri arasındaki ilişkiler tanımlar (Şekil 2.49) (Kubinyi, 1993; Ergenç vd., 1997; Hansch vd., 1979; Bowden, 1990).



**Şekil 2.49.** Meta veya para konumunda sübstitüe benzoik asit türevleri



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

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

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

### **Süstitüent Alan Etkisi ve Süstitüent Rezonans Etkisi**

1968 yılında, Swain ve Lupton, süstitüentlerin elektronik etkilerinin, süstitüentlere ait alan (*F*) ve rezonans (*R*) etki sabitlerinin bileşkesini Eşitlik 2.18'de verilen denklemle açıklamışlardır (Hansch vd., 1979; Bowden, 1990; Franke, 1984; Swain vd., 1968). *f* ve *r*, alan ve rezonans etki ağırlık faktörlerini gösterir.

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

Swain ve Lupton, bir dizi 4-süstitüe-bisiklo(2,2,2)oktan-1-karboksilik asit türevine ait iyonlaşma oranlarını saptayarak yürüttükleri çalışmada, bu bileşiklerde yer alan süstitüentlerin sadece elektronik etkilerinden kaynaklanması nedeniyle (*r*=0), bir dizi süstitüentin *F* sabit değerlerini saptamışlardır (Swain vd., 1968).

### **Sterik Parametreler**

Kimyasal bileşikler veya süstitüentlere ait sterik etkilerin organik reaksiyonlarda oynadıkları rolün tanımlanması ile ilgili araştırmalar 19. yüzyılın son çeyreğinde başlamıştır (Unger vd., 1976). Nicel sonuçlar içeren ilk çalışma 1895 yılında Meyer tarafından yayınlanmıştır. Meyer, çalışmasında, atomik ağırlıkları arasındaki ilişkiyi tanımlamak için o-süstitüearomatik asitlerin esterifikasyon oranlarını kullanmıştır (Meyer, 1895). 1952 yılında Taft, süstitüentlerin sterik özelliklerini nicel olarak ifade eden ilk parametreyi ortaya çıkarmıştır (Taft vd., 1952).

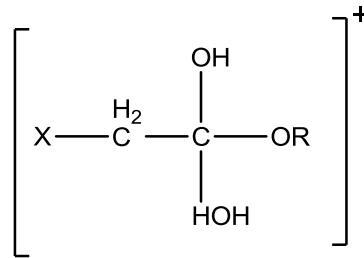
Moleküler yapıda yer alan süstitüentler arasındaki veya efektör-hedef arasındaki moleküllerarası sterik etkileşmeler ile ilgili ilişkileri sterik parametreler tanımlarlar. Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılan sterik parametreler, taşıdıkları benzer fizikokimyasal niteliklere göre aşağıda belirtilen başlıca grupları oluştururlar.

- ✓ Geometrik özellikleri Tanımlayan Parametreler.
- ✓ Moleküler Farklılıkları Tanımlayan Parametreler.
- ✓ Polarize özellikleri Tanımlayan Parametreler.

### Taft'ın Sterik Sübstitüent Sabiti (E<sub>s</sub>)

Taft'ın saptadığı bir kimyasal sterik sübstitüent sabiti olan E<sub>s</sub> değeri kantitatif yapı- etki ilişkileri analizlerinde yer alan ilk sterik parametredir. Taft, 1952 ve 1956 yılları arasında, organik reaksiyonlarda rol oynayan polar ve sterik etkinliklerle ilgili birçok çalışma yapmıştır. Bu amaçla yaptığı araştırmalarda, X-CH<sub>2</sub>-COOR yapısı taşıyan çeşitli alifatik esterlerin hidroliz mekanizmaları üzerinde çalışmıştır. Asidik ortamda gerçekleşen ve Şekil 2.50'de gösterilen bu esterlerin hidroliz basamağı üzerinde, molekülde yer alan sterik özelliğin X-CH<sub>2</sub> sübstitüentine ait olduğunu belirtmiştir ( Hansch vd., 1979; Bowden, 1990; Taft vd., 1952).

Taft, X-CH<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> ve X-CH<sub>2</sub>≠CH<sub>3</sub> yapısındaki esterlerin asidik ortamdaki hidroliz oranlarını kullanarak, alifatik sübstitüentlere ait sterik etkiyi hesaplamıştır. Taft'ın sterik sübstitüent sabiti (E<sub>s</sub>), Eşitlik 2.19 üzerinden hesaplanan parametrik değerler olarak tanımlanır (Franke, 1984; Hansch vd., 1979; Silipo vd., 1990).



**Şekil 2.50.** X-CH<sub>2</sub>-COOR yapısındaki esterin asidik ortamdaki hidroliz basamağı

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

Bu eşitlikte, k<sub>x</sub>; X≠H durumunda bulunan X-CH<sub>2</sub>-COOR yapısındaki esterin, k<sub>H</sub> ise, X=H şeklindeki türevin hidroliz oranlarını gösterir.

### Molar Refraktivite (MR)

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

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

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

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

Yukarıdaki denklemlerde,  $n$ ; sıvı haldeki organik kimyasal yapının 20°C da sodyum ışığında ölçülen refraksiyon indeksini,  $MV$ ; molar volyüm değerini,  $d$  20°C da saptanan yoğunluğunu ve  $MA$ ; moleküler ağırlığını gösterir.

Eğer, organik kimyasal yapının polarizasyon özelliği düşükse, yukarıdaki Eşitliklerde gösterilen  $(n^2-1) / (n^2+2)$  teriminin hesaplanan değeri de küçük olacağından, hesaplanan  $MR$  değeri, yapının düzeltilmiş molar değeri olarak ortaya çıkar.

## 2.3. Herbisitler

### 2.3.1. Yabancı Ot

Tarımın başlaması ile birlikte insanlar yabancı otlar ile tanışmışlar ve o günden bugüne yabancı otlarla mücadele etmektedirler. İstemediğimiz yerde yetişen ve zararı yararından fazla olan bitkiler olarak tanımlanan bu bitkiler, herhangi bir biyolojik faktörün (insan, hayvan, bitki, mikroorganizmalar v.b.) etki etmediği alanların hakimidirler. Yabancı otlar ister buldukları coğrafyanın özgün bitkisi olsunlar, isterse dışarıdan gelmiş olsunlar, tarımsal alanlardan mera alanlarına, sulak alanlardan spor alanlarına, parklardan arkeolojik alanlara, tarla ve yol kenarlarından demiryollarına kadar çeşitli ortamlara kolaylıkla adaptasyon olurlar (Uygur ve Uygur, 2010).

Yabancı otların verdiği zarar kültür bitkilerine göre değişmekte ve % 90 gibi yüksek bir orana ulaşabilmektedir (Lacey, 1985). Tek bir yabancı ot türü herhangi bir kültür bitkisinin ana zararlısı olabilirken diğer zararlı etmenlerden fazla zarar oluşturabilmektedir. Örneğin Çukurova Bölgesi'nde buğdayın ana zararlısı Yabani yulaf (*Avena sterilis L*)'dır (Uygur, 2002).

Yabancı ot mücadelesine elle yolma ile başlanmış, M.Ö. 6.000 yıllarında ilkel çapalar, M.Ö. 1.000 yıllarında hayvan gücü ile çalışan aletlerle devam etmiş ve 1920'li yıllarda mekanik aletlerin devreye girmesinden sonra 1930'lu yıllarda da biyolojik mücadele yapılmaya başlanmıştır. II. Dünya Savaşı'ndan sonra arsenik pentoksit gibi inorganik zehirlerin bulunması ile kimyasal mücadele başlamıştır. Zehirli arsenik pentoksit Avustralya'da 1924 yılında Hint inciri (*Opuntia sp.*) köklerine enjekte edilerek kullanılmıştır (Harley ve Forno, 1992). 1947 yılında ise 2,4-D ve MCPA etkili herbisitlerin kullanılması devrim kabul edilmiştir. Herbisitler 1947 yıldan itibaren, yabancı ot

mücadelesinde en başarılı yöntem olmuştur. Bununla birlikte organik herbisitler hızla geliştirilmiş ve yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. 2001 EPA verilerine göre % 37' lik bir oranla dünyada en fazla kullanılan pestisit grubu herbisitlerdir (Kiely vd., 2004). 1500' den fazla yabancı ot türünün kaydedildiği ülkemizde de yabancı otlarla mücadelede herbisitler en fazla kullanılan pestisit grubudur (Uluğ, 1993).

### **2.3.2. Alleopatik Etki**

Allelopati terimi yunan kökenli “allelon” (bir diğeri) kelimesi ile “pathos” (acı çekmek) kelimelerinin birleştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Ortama kimyasal madde yayarak bir bitkinin diğeri bir bitki üzerinde olumlu veya olumsuz etkisi allelopati olarak tanımlanmıştır (Bhadoria, 2011).

Allelopatik etkiler, bitkilerde ototoksidite ve heterotoksidite olarak iki şekilde meydana gelir. Allelopatinin bir tür içi tipi olan ototoksidite, bir bitki türünün salgıladığı kimyasal maddelerin aynı bitki türünden diğeri bireylerin çimlenmesini engellemesi, geciktirmesi veya büyümesini durdurması şeklinde gerçekleşir. Heterotoksidite ise, diğeri türden bitkilerin çimlenmesini engellemesi, büyüme ve gelişmesinde gerilemeye sebep olması ve vejetasyondaki oranlarını azaltması şeklinde ortaya çıkar (Temel ve Tan, 2004).

Allelopatik maddeler yabancı otlar ve kültür bitkilerinden, suda çözünebilir fitotoksik maddeler olarak, bitkilerin kök, gövde, yaprak, rizom, çiçek, meyve, tohum, bez ve tüyler gibi kısımlarından toprağa geçmektedir (Alam, 1990a; Alam vd., 1990b). Yabancı otlar, kültür bitkileri ile tarla ortamında gerek besin maddesi, gerekse çevresel ortamı kullanmak için yarışmakta ve bitki büyümesini engellemektedirler. Bu nedenle allelopatik potansiyelin, hem laboratuvar ortamında hem de tarla ortamında bitkiye etkileri ortaya konulmaya çalışılmıştır (Alam, 1990a; Alam vd., 1990b, Bhomik ve Doll, 1982).

Allelopati etki ilk defa 1937 yılında Molisch tarafından “her çeşit bitki ve mikroorganizma arasındaki ilişki” olarak tanımlanmıştır. Bu konuda bilinen ilk yayın 1955 yılında Mishustin ve Naumova tarafından yoncanın toprak mikroflorasını ve ardından ekilen pamuğun büyümesini etkileyen toksik maddeler salgılaması konusunda yapılmıştır. Daha sonra Guenzi vd. (1964), mısırın çimlenmesi ve fide büyümesi üzerine Ranger ve Buffalo yoncalarından elde edilen ekstraktların etkisini açıklamışlardır. Petersen 1965 yılında, yoncadan salgılanan saponinlerin pamukta çimlenme oranını ve kök uzunluğunu azalttığını test etmiştir. Webster vd. (1967), Kanada Alberta' da çok geniş alanlarda ekilen yoncada, bitkilerin ihtiyaçları tam karşılanmasına rağmen yonca ekimi yapıldığı zaman az büyüyen, ince, kısa boylu, yetersiz nodul oluşturan bitkilerin oluştuğunu, allelopatiyeye

bağlanmamakla birlikte toksisitenin olabileceğini ortaya atmışlardır. McElgunn ve Heinrichs (1970) de aynı sonuçları farklı varyete kullanarak bulmuşlardır. Jensen vd. (1981) daha önce iki yıl boyunca yonca yetiştirilmiş tarla ve nadas toprağını steril ettikten sonra yaptıkları saksı çalışmasında bu zararın bakteri, mantar gibi bir mikroorganizma kaynaklı olmadığını anlamış ve yoncanın ototoksidik bir tür olduğunu ortaya çıkarmıştır. 1983 yılında Illinois Üniversitesinde yapılan çalışmalarla yoncada kendisine zarar veren maddelerin saponinler olduğu ortaya çıkarılmıştır (Miller, 1983). Oleszek ve Jurzysta (1987) çayır üçgülünün de yonca gibi saponin salgıladığını ve buğdayın çimlenmesi ile fide gelişmesinde olumsuz etkisiye neden olduğunu belirlemişlerdir. Miller vd. (1988), yoncada allelopatik etkiye sahip olan en az sekiz bileşik olduğunu çalışmalarıyla belirlemişlerdir.

Alam vd. (1990b), yapışkan otunun yaprağından, gövdesinden, kökünden, rizomundan, çiçeğinden, meyvesinden ve tohumundan elde edilen özlerin buğdayın gelişimi üzerine etkisini incelediklerinde; yaprak özlerinin tohumun çimlenmesi ve gövde gelişimi üzerine bir etkisinin olmadığını, fakat kök gelişimini azalttığını belirlemişlerdir.

Allelopatik etki gösteren kimyasal maddelere ise “Allelokimyasal” olarak adlandırılır (Kiely vd., 2004). Allelopatik potansiyele sahip kimyasallar yaprak, sap, rizom, kök, çiçek, meyve ve tohum gibi birçok bitki dokusunda bulunmaktadır. Bitkiler tarafından üretilen; toksik gazlar, organik asit ve aldehitler, aromatik asitler, doymamış basit laktonlar, kumarinler, kininler, flavanoidler, taninler, alkaloidler, terpenoidler ve steroidler sekonder bileşiklerdir. Fungisit, insektisit ve herbisit olarak bu allelokimyasallardan yararlanılmaktadır (Temel ve Tan, 2004).

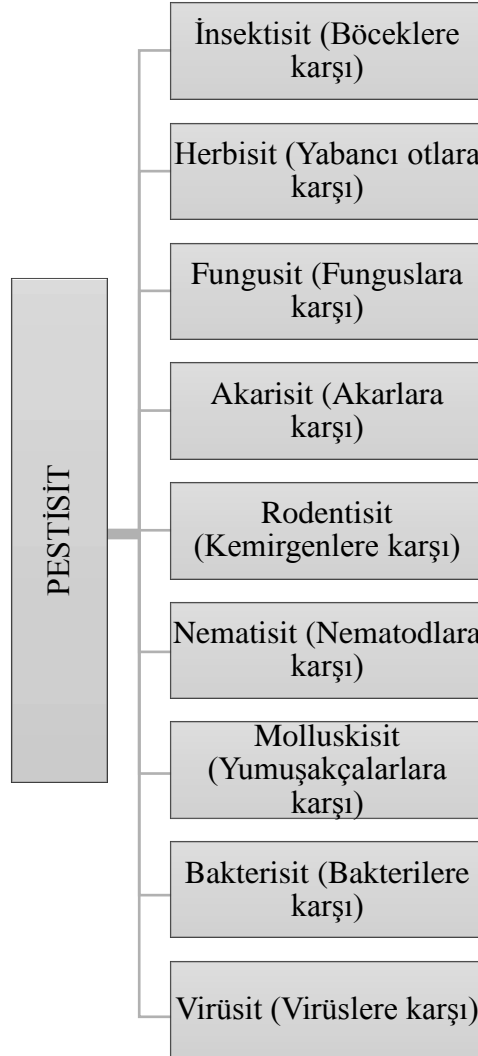
### **2.3.3. Pestisit**

Kültür bitkilerine zarar veren hastalık faktörleri ve yabancı otlar gibi organizmaları öldüren canlı kökenli veya kimyasal maddelere pestisit denilmektedir. Pestisit, “pest” zararlı, “cide” öldürücü olmak üzere zararlı öldürücü anlamını taşımaktadır (Öncüer, 1995).

Pestisitler;

- ✓ Görünüş, fiziksel yapı ve yöntem şekillerine,
- ✓ Etkiledikleri zararlı ve hastalık grubu ile bunların biyolojik dönemine,
- ✓ İçerdikleri aktif maddenin cins ve grubuna,
- ✓ Zehirlilik derecesine ve kullanım tekniğine göre sınıflandırılırlar.

En önemli üç büyük pestisit grubu, insektisit, fungusit ve herbisitlerdir (Şekil 2.51) (Öncüer, 1995; Toros vd., 1991).



**Şekil 2.51.** Pestisitlerin kullanım amaçlarına göre sınıflandırılması

Tarımsal ürünlerin verim ve kalitesini artırmak, modern tarım tekniklerinin ve girdilerinin kullanılması ile mümkün hale gelmektedir. Bu girdilerden biri olan pestisitlerin kullanımı bitki koruma ürünleri içerisinde yer almaktadır ve modern tarımın tamamlayıcı bir bileşeni olmaktadır. Tarımsal bir mücadele şekli olan pestisit kullanımı, tarımsal ürünü hastalık, zararlı ve yabancı otların zararından koruyabilmek, kaliteli üretimi arttırabilmek için kullanılmaktadır. 1940' lı yıllardan bu yana üretimi arttıran en önemli bileşen pestisitlerdir. Kısa sürede etki göstermesi ve kullanımının kolay olması pestisit kullanımını en çok tercih edilen yöntem yapmaktadır (Turabi, 2010).

#### **2.3.4. Herbisit**

Tarım alanlarının yüzölçümünün azalması Dünya nüfusunun hızla artmasından kaynaklıdır. Bu azalmadan dolayı birim alandan elde edilen ürün miktarının artırılması gerekli hale getirmiştir. pestisitler grubundan olan herbisitlerle yapılan kimyasal mücadele yöntemi zirai mücadelede en çok kullanılan yöntemlerden biridir (Tepe, 1997).

Herbisit, yabancı ot kontrolünde kullanılan kimyasalların genel adıdır. Özellikle sentetik herbisitler son 50 yıldır yabancı ot kontrolünde kullanılmaktadır. Bitki öldücü anlamında kullanılan herbisit, Latince bitki (Herb-) kelimesinden türetilmiştir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan oranda herbisit kullanımının yabancı ot mücadelesinde önemli bir yeri vardır (Anonim, 1995).

Herbisitler ilk olarak Bordo Bulamacı'nın asma mildiyösü hastalığını için kullanılmıştır. 1896 yılında Bordo Bulamacı'nın bağlardaki yabancı otları da öldürdüğü fark edilmiş ve bu tarihten itibaren kültür bitkisi içerisindeki yabancı otlara karşı kimyasal mücadele üzerinde çalışmalara başlanmıştır. Sülfürik asit, demirsülfat, bakırnitrat, amonyak ve bazı potasyum tuzları 1900 yılından itibaren herbisit olarak kullanılmıştır. Günümüzde herbisitler değişik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (Anonim, 1995).

##### **2.3.4.1. Herbisitlerin Sınıflandırılması**

Özelliklerine göre herbisitlerin sınıflandırılması;

##### **Herbisitlerin Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması**

- ✓ Urasiller, üre bileşikleri, triazin (fotosentezi engelleyen herbisit türü)
- ✓ Dinitrofenol, pentaklorofenol, benzonitril, anilin (solunumu engelleyen herbisit türü)
- ✓ Fenoksi bileşikler (büyütücü hormonlar)
- ✓ Karbamat, kloroasil, amit, anilin (mitoz bölünmeyi engelleyen herbisit türü)
- ✓ Karbamat, anilin (çimlenmeyi engelleyen herbisit türü) (Anonim, 2010).

##### **Herbisitlerin Bitki Bünyesinde Taşınma Özelliğine Göre Sınıflandırılması.**

Sadece bitki ile temas ettiği yerde etkili olan ve bitkinin diğer organlarına taşınmayan herbisitlere kontakt herbisitler denir.

Bitki ile temas ettiği dokulardan giren ve bitkinin diğer organlarına taşınan herbisitlere sistemik herbisitler denir (Anonim, 2010).

### **Herbisitlerin Kullanım Amaçlarına Göre Sınıflandırılması**

Toprak üstündeki bütün bitkileri öldürmek amacıyla kullanılan herbisitlere total herbisitler denir.

Bitkilerin belirli bir grubuna zarar vermeden diğer bitkileri öldürmek amacıyla kullanılan herbisitlere seçici (selektif) herbisitler denir (Anonim, 2010).

### **Herbisitlerin Uygulama Dönemlerine Göre Sınıflandırılması**

Herbisitler kullanılma amaçlarına göre değişik dönemlerde farklı yerlerde uygulanmaktadır. Herbisitler uygulama yerlerine göre ikiye, uygulama dönemlerine göre ise üçe ayrılır.

- ✓ Uygulama yerlerine göre;  
Toprağa uygulama ve yaprağa uygulama.
- ✓ Uygulama dönemlerine göre;

Ekim veya dikim öncesi uygulama, çıkış öncesi uygulama, çıkış sonrası uygulama (Anonim, 2010).

### **Herbisitlerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması**

Herbisitlerin yapısındaki C, H<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub>'in oluşturduğu farklı dizilimlere göre gruplandırılmıştır. Herbisit grupları;

✓ Fenoksi grubu içeren herbisitler bitkinin yaprak ve köklerinden giriş yapmaktadır. Bu herbisitlerin bir kısmı geniş yapraklı bitkilere diğer kısmı ise dar yapraklı yabancı otlara veya odunsu türlere karşı etkilidir. Sistemik özelliğe sahip olduklarından dolayı çok yıllık yabancı otlara karşı başarıyla kullanılmaktadır.

✓ Alifatik asit grubu içeren herbisitlerin yüksek dozları, hassas bitkiler için birkaç ay toksik olabilir. Yapraklarda büyüme durur.

✓ Amit ve tiyoamit grubunu içeren herbisitlerin çoğu ekim öncesi ve çıkış öncesi kullanılmaktadır. Bitki yapısına topraktan ve yapraktan alınmaktadır. Topraktan alınan bu herbisit grupları kök gelişimini engellemektedirler. Toprakta kalıcılığı değişiklik göstermekle birlikte 3 ay civarındadır.

✓ Biprimidiyum grubu, kontakt etkiye sahip oldukları için temas ettikleri bitkinin üst organlarında etkili olurlarken, kök yapısına ulaşamadıkları için kısa sürede yabancı ot mücadelesinde etkili olurlar. Kontakt etkiye sahip diğer herbisitler gibi etkisini



gösterebilmesi ışık ve klorofile bağlıdır. Toprağa düştükleri anda etkisini yitirirler ve topraktan bitki kökleri ile alınmazlar. Bitkinin temas eden organları kurur. Birkaç saat içerisinde etkisini göstermektedir.

✓ Dinitroanilin grubu içeren herbisitler çıkış öncesinde kullanılmaktadır. Geniş ölçüde çimlenen tohum, filiz ve kökler tarafından bitki yapısına alınmaktadır. Toprakta kalıcılığı ortalama 4-8 ay sürmektedir.

✓ Genel olarak ham petrolün damıtılmasıyla petrol yağları elde edilmektedir. 1940 yılından itibaren petrol yağları herbisit olarak kullanılmaktadır. Bu grupta yer alan herbisitler genelde yaprağa uygulanmaktadır. Petrol yağları uygulanan bitkilerin yapraklarında yanmalar ve yaş çürüklükler meydana gelir (Anonim, 2010).

#### **2.3.4.2. Herbisit Etkileri**

Herbisitler bitkilerin anatomisini, fizyolojik ve biyokimyasal olayların normal işleyişini bozarak ölümlerine veya gelişimlerinin bozulmasına neden olurlar (Anonim, 1995).

Herbisitler hücre bölünmesi, hücre uzaması, protein sentezi ve solunum gibi bitki metabolizmasını düzenleyen hormonal dengeyi bozmaktadır (Seiler, 1978). Herbisitler bunlardan başka karbonhidrat metabolizması, enzim mekanizması, tohumların çimlenmesi, yapraklarda klorofil oluşumu, yaprak şekli, gövdenin kıvrılması ve köklerin uzaması gibi bitkinin değişik anatomik ve fizyolojik yapısı üzerinde etkilidir (Anonim, 1995). Dünyada ve ülkemizde spesifik olarak en yaygın şekilde kullanılan herbisitlerden biri olan 2,4-D bitki metabolizmasında gerçekleşen enzim aktivitesi, nükleik asit sentezi, protein sentezi ve hücre bölünmesi gibi bazı olayları etkileyerek bitki gelişimini olumsuz etkilemektedir. Herbisitlerde birim alana düşecek doz çok önemli olduğundan düşük dozların etkisizlik, yüksek dozların fitotoksite oluşturabileceği bilinmektedir. Bu nedenle yabancı otlarla mücadelede öncelikle gerekli tedbirler alınmalı, sorun çözülmiyorsa kimyasal mücadele yöntemi tercih edilmelidir (Seiler, 1978).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Asetik asit	(Merck)
2-Asetilbenzotiyazol	(Teknik)
1-Asetilnaftalin	(Merck)
2-Asetilnaftalin	(Merck)
Asetofenon	(Acros)
1-Benzil-2-asetilbenzimidazol	(Teknik)
Brom	(Merck)
4-Fenilasetofenon	(Merck)
4-Kloroasetofenon	(Alfa Aesar)
Kloroform	(Riedel- de- Haen)
4-Metilasetofenon	(Merck)
1-Metil-2-asetilbenzimidazol	(Teknik)
4-Metoksiasetofenon	(Alfa Aesar)
4-Sikloheksilasetofenon	(Merck)
o-Fenilendiamin	(Merck)
Potasyum hidroksit	(Merck)
Sodyum hidroksit	(Riedel de Haen)
Etil alkol alkol)	(Sigma Aldrich, teknik
Toluen	(Labkim)
Asetik asit	(Merck)
Hidroklorik asit	(Riedel de Haen)
Sodyum karbonat	(Merck)
Sodyum hidrojen karbonat	(Riedel de Haen)
Laktik asit	(Merck)
Benzaldehit	(Merck)
Potasyum dikromat	(Riedel de Haen)
Dimetil sülfat	(Merck)
o-Merkaptoanilin	(Merck)

Tiyöüre	(Merck)
Aseton	(Merck)
Amonyum tiyosiyanat	(Merck)
Benzoil klorür	(Merck)

### 3.1.2. Kullanılan Cihazlar

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

Element Analiz Cihazı: Leco CHNS Element Analiz Cihazı

Karıştırıcı: Heidolph 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

Infrared Spektrometresi (IR): PerkinElmer Frontier FT-IR / FIR Spektrometre Cihazı

### 3.1.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

#### Tohum Çimlenmesi.

Elde edilen bileşiklerin sürgün edilme (çimlenme veya filizlenme) süreci, % 40 nem, 25 °C’ de ve karanlık ortam kullanarak Nüve Cooled Incubator ES 120 Soğutmalı İnkübatör sağlanmıştır.

#### C, H, N Tayini.

Kristalize bileşiklerin C, H, N yüzdelерinin analizi bir Leco CHNS Element Analiz cihazı kullanılarak alınmıştır

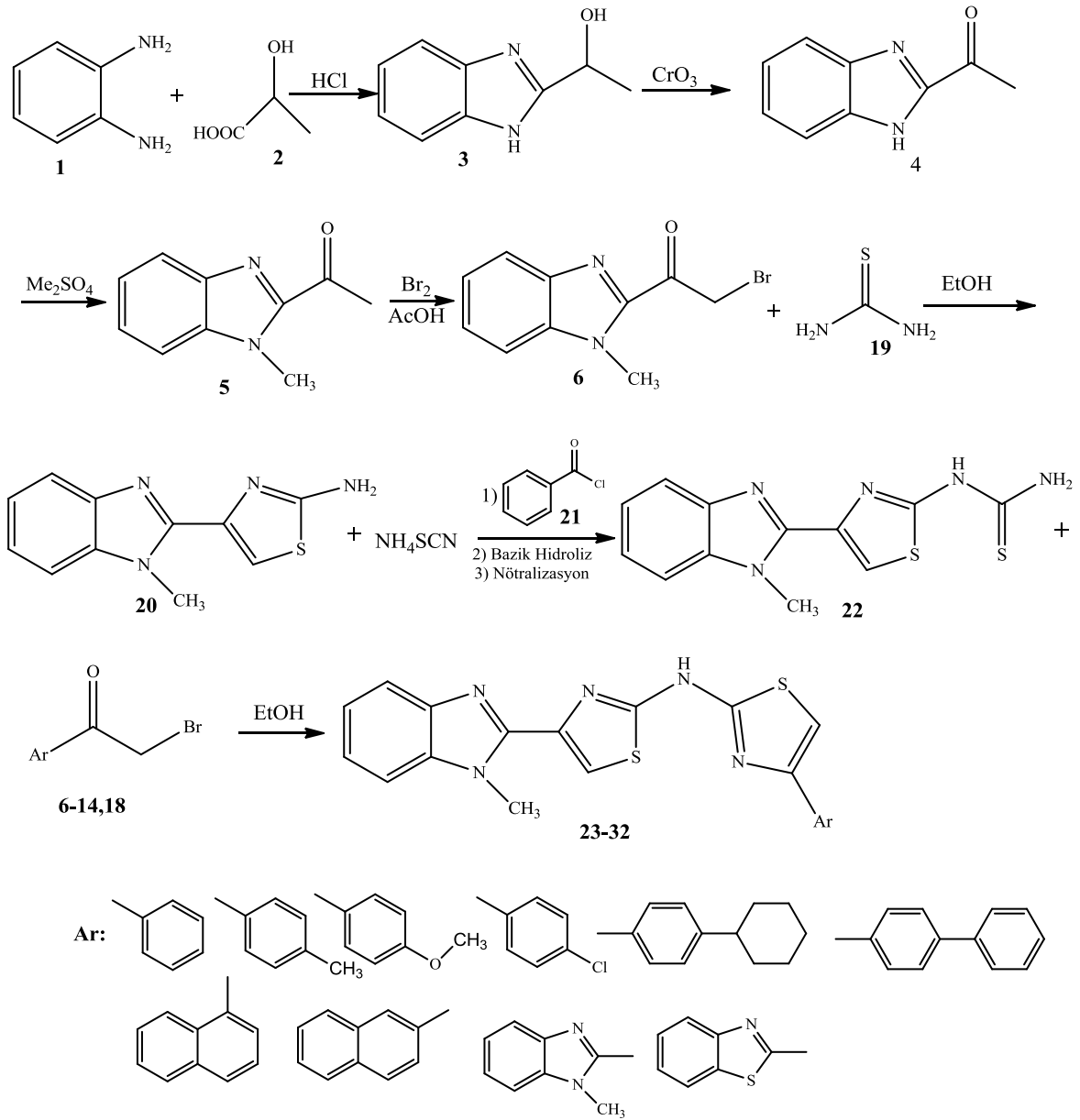
#### Erime Noktası Tayini.

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması için, toz edilmiş maddenin bir ucu açık kapiler borulara 1/5’ i kadar doldurularak WRS-2A Microprocosser Erime Noktası Tayini cihazında yapılmıştır.

#### Infrared Spektrumlarının Alınması.

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, maddenin yaklaşık %1 oranında KBr içinde karıştırılarak hazırlanan tabletleri kullanarak bir PerkinElmer Frontier FT-IR / FIR Spektrometre’ de alınmıştır.

## 3.2. Yöntem

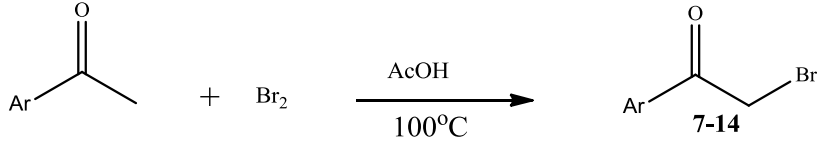


Şekil 3.1. Genel reaksiyon basamakları

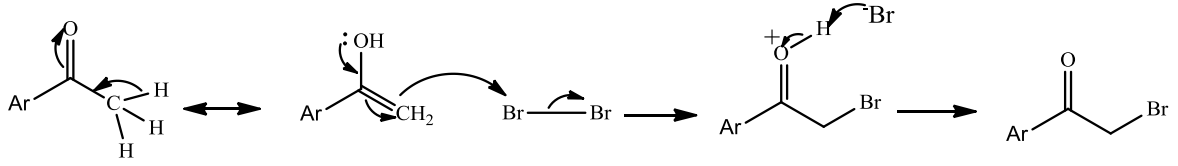
### 3.2.1. Başlangıç Maddelerin Sentezi (Bromometil aril keton)

Arilmetilketon'lardan 18 mmol alınıp 50 mL asetik asitte çözüldü. Çözünme işleminden sonra reaksiyon balonu sıcak su banyosuna yerleştirildi. Reaksiyon balonunun bir ağzı geri soğutucuya bir ağzı da içinde 20 mmol (1 mL)  $\text{Br}_2$  + 30 mL asetik asit bulunan damlatma hunisine takıldı. Sıcak su banyosu  $100^\circ\text{C}$  'ye gelince damlatma hunisinin ağzını açıldı ve damla damla bromlama işlemi gerçekleştirildi. İşlem bittikten sonra reaksiyon

balonu geri soğutucudan çıkarılıp oluşan çökelek süzüldü. Çökelek kuruduktan sonra etanolden kristallendirildi. Bu işlem her bir arilmetilketon için tekrarlandı.



**Önerilen Mekanizma**



**Şekil 3.2.** Başlangıç maddelerin sentezi

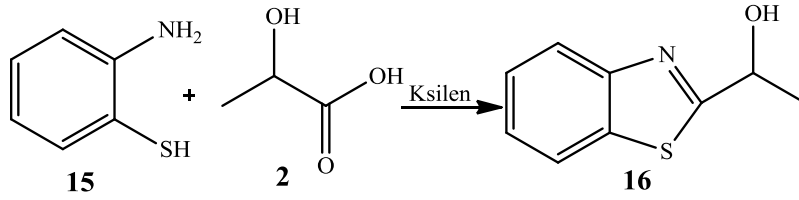
**Çizelge 3.1.** Başlangıç maddelerin fonksiyonel grupları

Bileşik	Ar
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

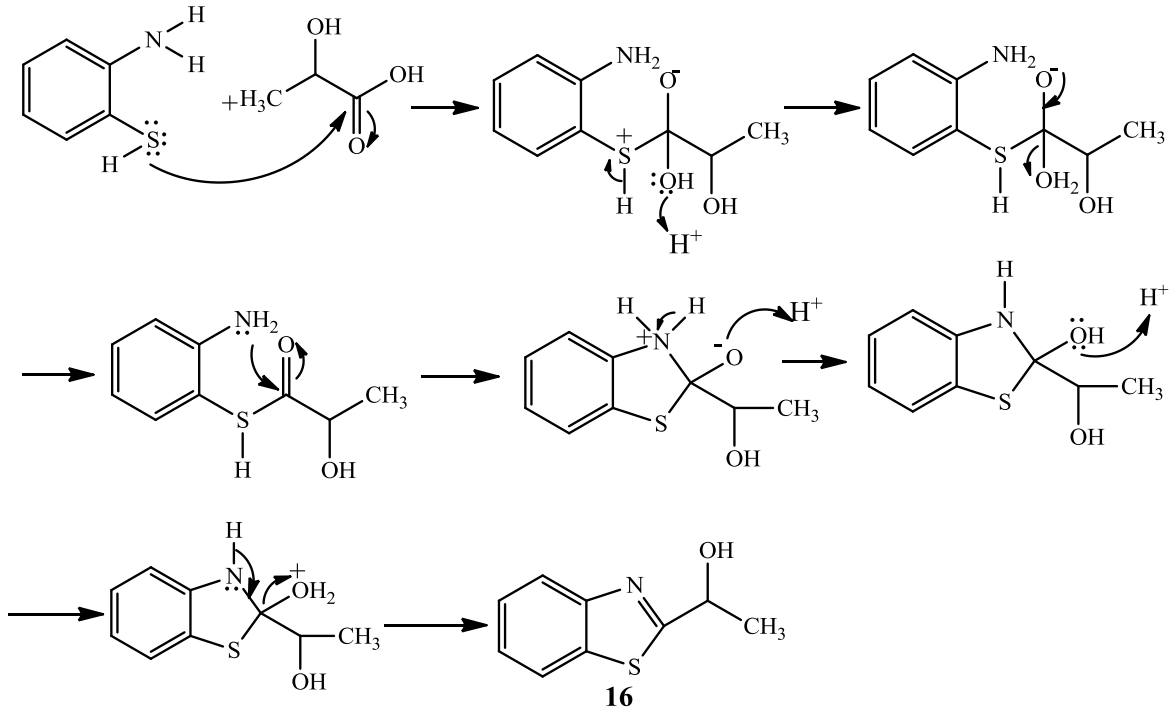
### 3.2.2. 2-(1-Hidroksietil)benzotiyazol (16)

% 90'lık o-Merkaptoanilin (15) 126 mmol alındı, üzerine 14,09 mmol % 90'lık laktik asit ilave edildi. Ardından 50 mL ksilen eklenip, Dean-stark tüpü takıldı. Geri soğutucu altında kaynamaya bırakıldı ve Dean-Stark tüpünde su birikmeye başladı. İki hafta

kaynatma işlemine devam edildi. İki haftanın sonunda kaynama işlemi sonlandırılıp, buharlaştırma işlemi yapıldı. Buharlaştırma işleminin sonunda çözelti ayırma hunisine aktarıldı. Maddenin üzerine 126 mmol etanol için 38 mL HCl+114 mL su ilave edilip çalkalandı ve üstüne eter eklendi. Alttaki faz behere alınıp, buz eklendi. Üzerine % 20'lik NaOH çözeltisi eklenip birkaç dakika beklendikten sonra çözelti ayırma hunisine alındı. Eter eklenip çalkalandı. Üstteki faz balona alınıp Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile süzüldü. Karışım süzgeç kağıdı yardımıyla süzülüp buharlaştırma yapıldı. Buharlaştırma sonunda üzerine benzen eklendi, bir süre ısıtıldıktan sonra petrol eteri ilave edilip, buzdolabına konuldu. Bir günün sonunda buzdolabında kristallendirildi.



### Önerilen Mekanizma

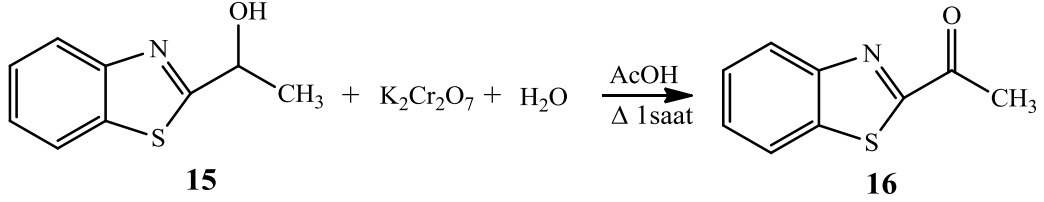


Şekil 3.3. 2-(1-Hidroksietil)benzotiyazol (16) sentezi

### 3.2.3. 2-Asetilbenzotiyazol (17)

68 mmol 2-(1-Hidroksietil)benzotiyazol (16) iki boyunlu balona alınıp 68 mL asetik asitte çözüldü. Bu arada başka bir beherin içine 10 g (34 mmol) K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> alınıp 26

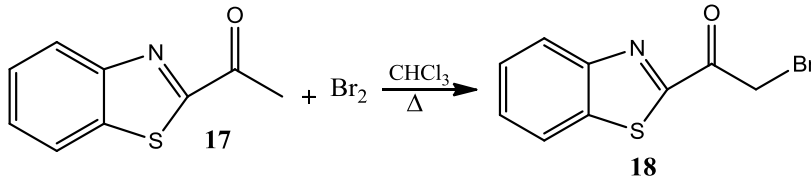
mL H<sub>2</sub>O da ısıtılarak çözüldü. İki boyunlu balonun bir ucu geri soğutucuya takıldı, diğer ucundan da yavaş yavaş K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> çözeltisi ilave edildi. 1 saat ısıtma işleminden sonra karışım behere alınıp su ilave edildi. Oluşan çözelti süzgeç kağıdı yardımıyla süzülür, kurutuldu, etanolden kristallendirildi.



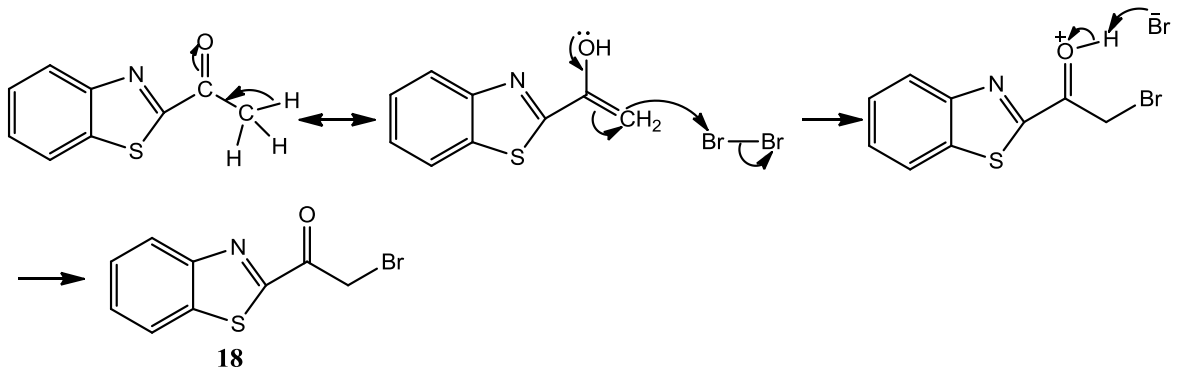
Şekil 3.4. 2-Asetilbenzotiyazol (17) sentezi

### 3.2.4. 2-(2-Bromoasetil)benzotiyazol (18)

5,9 mmol 2-Asetilbenzotiyazol (17) 30 mL CHCl<sub>3</sub>'da çözüldü. Çözme işleminden sonra reaksiyon balonu sıcak su banyosuna yerleştirildi. Reaksiyon balonunun bir ağzı geri soğutucuya bir ağzı da içinde 3,04 mL Br<sub>2</sub>+20 mL CHCl<sub>3</sub> bulunan damlatma hunisine takıldı. Sıcak su banyosu 100 °C 'ye gelince damlatma hunisinin ağzını açıldı, damla damla bromlama işlemi gerçekleştirildi. İşlem bittikten sonra reaksiyon balonu geri soğutucudan çıkarıldı, oluşan çökelek süzülür. Süzüntüye su eklendi, NaHCO<sub>3</sub> ile nötrale edildi, bol su ile yıkandı ve süzülür. Çökelek kuruduktan sonra etanolden kristallendirildi.



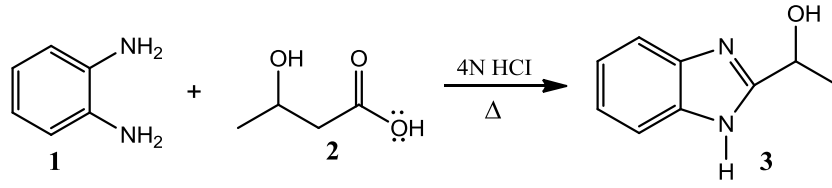
#### Önerilen Mekanizma



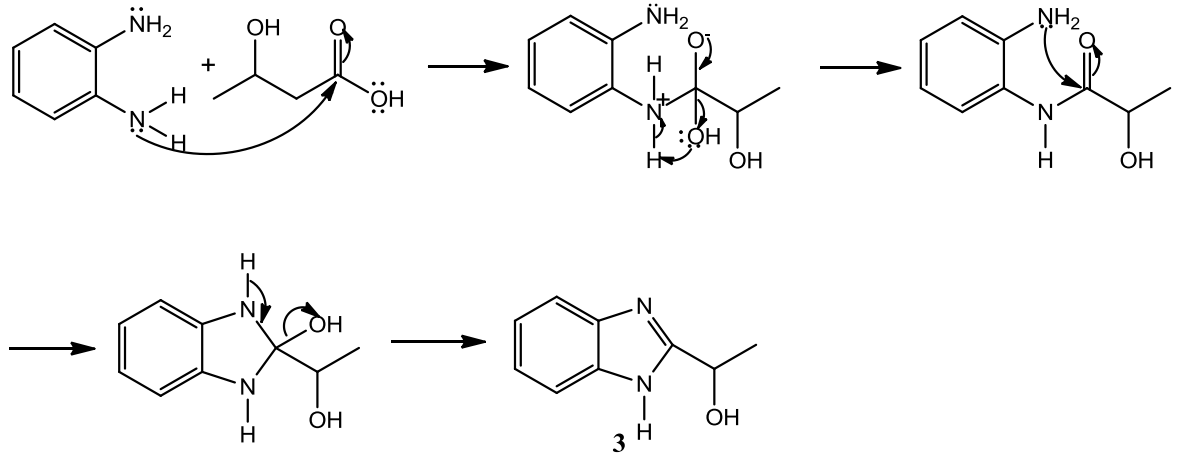
Şekil 3.5. 2-(2-Bromoasetil)benzotiyazol (18) sentezi

### 3.2.5. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol (3)

o-Fenilendiamin (1) 92 mmol alındı, üzerine 150 mL 4 N HCl çözeltisi ilave edildi. Elde edilen çözeltinin üzerine damla damla 110,4 mmol (46 mL) laktik asit (2) ilave edildi. İlave işleminden sonra geri soğutucu altında 3 hafta boyunca kaynatıldı. Bu işlem bittikten sonra bir miktar su eklendi, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile nötrale işlemi gerçekleştirildi. Ardından nötrale edilen çözelti süzülüp, ham madde etil alkolden kristallendirildi.



#### Önerilen Mekanizma



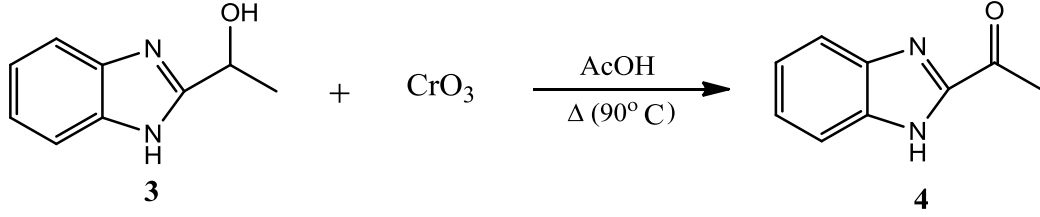
Şekil 3.6. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol (3) sentezi

### 3.2.6. 2-Asetilbenzimidazol (4)

310 mmol 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol (3) 235 mL asetik asit içinde çözüldü, sıcak su banyosuna yerleştirildi. Sıcak su banyosunun sıcaklığı 90 °C 'de sabitlendi. Bu işlemden sonra deney ortamına her 5 dakikada bir 232,5 mmol (347,3 mL) kromat çözeltisinden 5 mL ilave edildi. İlave işlemi sonlandığında reaksiyon kabının ağzı açıldı, 1 saat boyunca 100 °C'de kaynatıldı. Soğuduktan sonra madde suya döküldü. Daha sonra maddeyi organik faza almak için kloroform eklendi. Ayırma hunisi ile organik fazı ve su



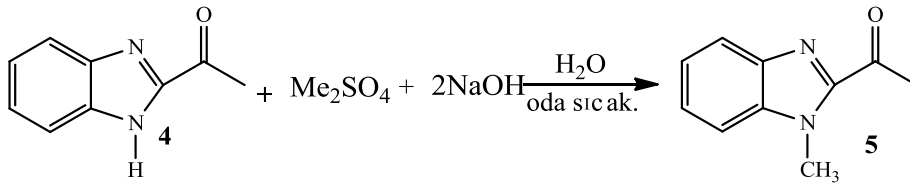
fazı birbirinden ayrıldı. Organik fazdaki kloroform evaporatör cihazında uçuruldu. Elde edilen katı toluende kristallendirildi.



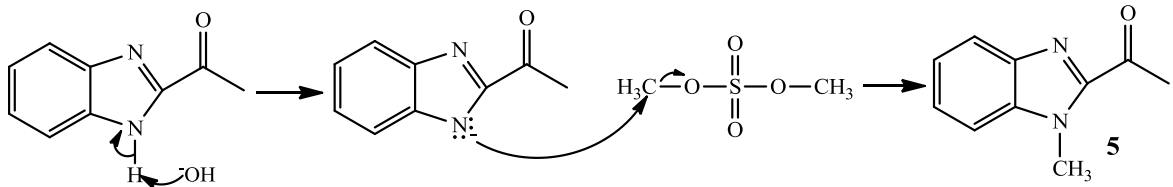
Şekil 3.7. 2-Asetilbenzimidazol (4) sentezi

### 3.2.7. 1-Metil-2-asetilbenzimidazol (5)

2-Asetilbenzimidazol (4)'den 187,3 mmol alındı, üzerine az miktarda suda çözülen 374,6 mmol NaOH eklendi. 187,3 mmol dimetilsülfat ilave edilip reaksiyon kabının ağzı kapatılarak 20 dakika boyunca çalkalandı. Elde edilen çökelek süzülüp kurutuldu. Kurutulan madde etanolden kristallendirildi.



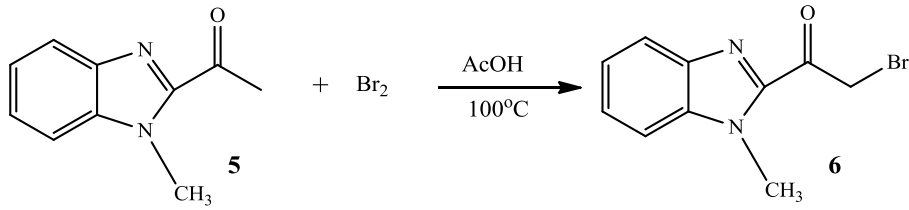
#### Önerilen Mekanizma



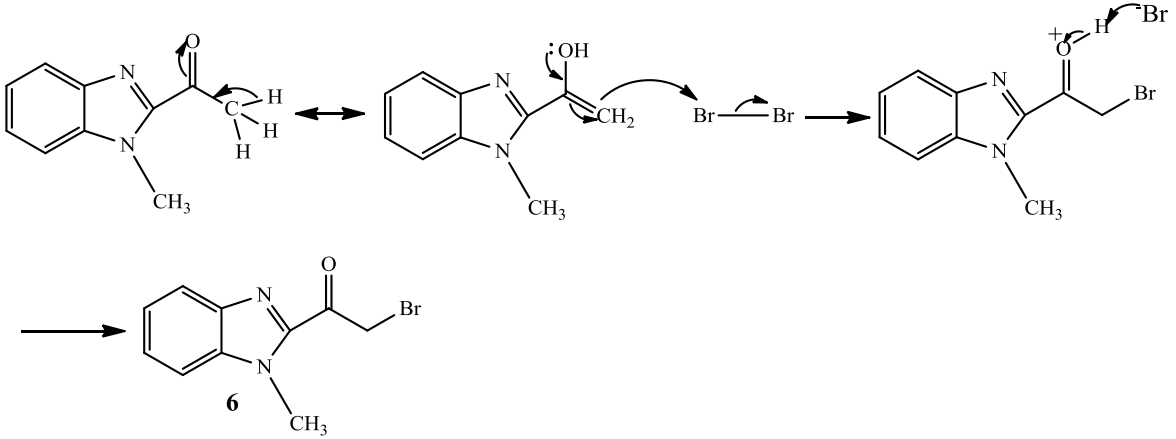
Şekil 3.8. 1-Metil-2-asetilbenzimidazol (5) sentezi

### 3.2.8. 1-Metil-2-(2-bromoasetil)benzimidazol (6)

1-Metil-2-asetilbenzimidazol'den (5) 98,1 mmol alınıp 50 mL asetik asitte çözüldü. Çözünme işleminden sonra reaksiyon balonu sıcak su banyosuna yerleştirildi. Reaksiyon balonunun bir ağzı geri soğutucuya bir ağzı da içinde 107,91 mmol (6 mL)  $\text{Br}_2$  + 30 mL asetik asit bulunan damıtma hunisine takıldı. Sıcak su banyosu  $100^\circ \text{C}$  'ye gelince damıtma hunisinin ağzını açıldı ve damla damla bromlama işlemi gerçekleştirildi. İşlem bittikten sonra reaksiyon balonu geri soğutucudan çıkarılıp oluşan çökelek süzüldü. Çökelek kuruduktan sonra etanolden kristallendirildi.



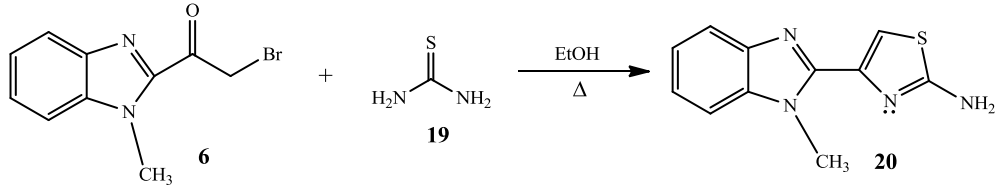
**Önerilen Mekanizma**



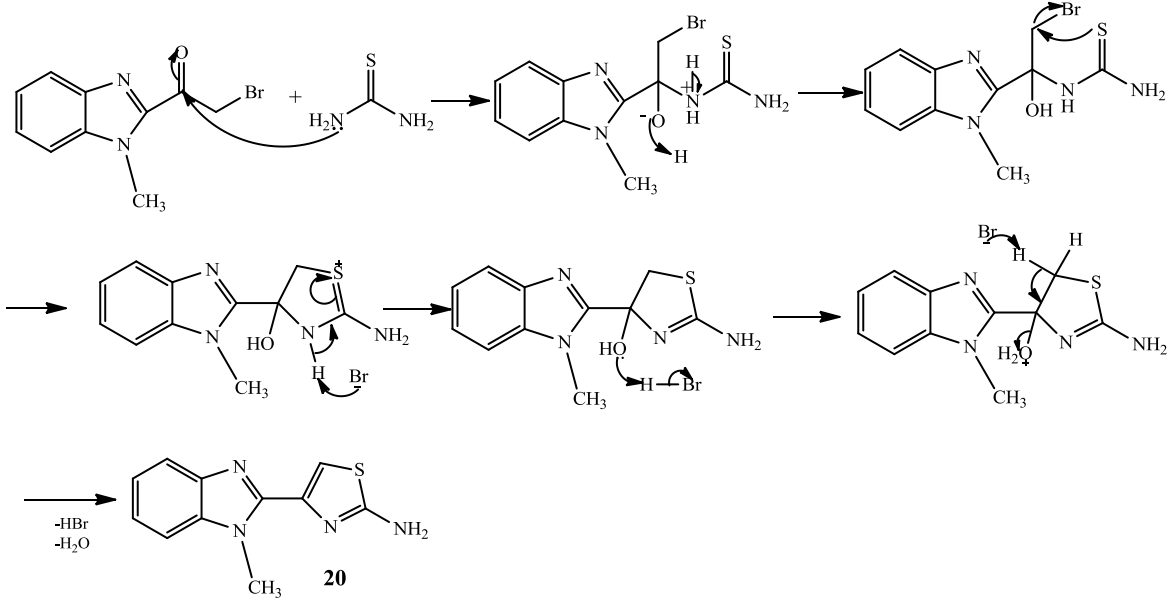
**Şekil 3.9.** 1-Metil-2-(2-bromoasetil)benzimidazol (6) sentezi

### 3.2.9. 1-Metil-2-(2-aminotiyazol-4-il)benzimidazol (20)

1-Metil-2-(2-bromoasetil)benzimidazol'den (6) 25,1 mmol alındı, soğukta etanolde çözüldükten sonra üzerine 25,1mmol tiyoüre eklendi ve ısıtıldı. İşlem tamamlandıktan sonra karışım bir behere alındı, soğutuldu. NaHCO<sub>3</sub> ile nötrale edildi. Ardından su ile yıkandı, süzüldü. Madde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi.



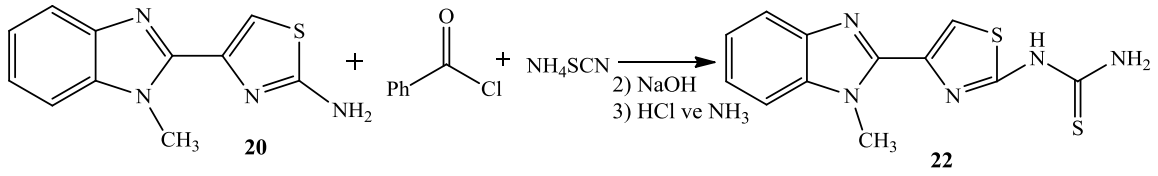
### Önerilen Mekanizma



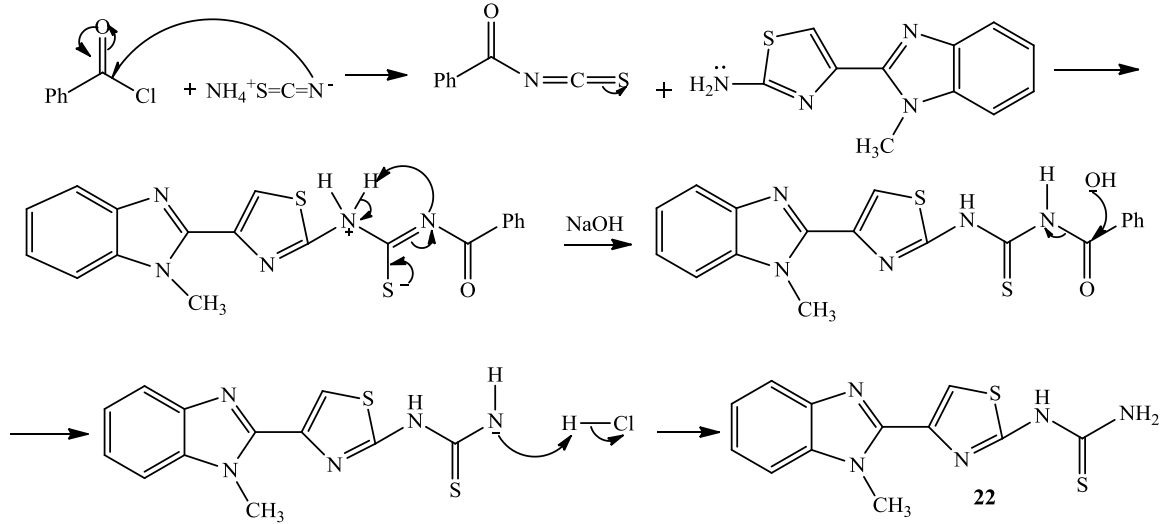
Şekil 3.10. 1-Metil-2-(2-aminotiyazol-4-il)benzimidazol sentezi

### 3.2.10. N-(4-(1- metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)tiyoüre (22)

25 mmol  $\text{NH}_4\text{SCN}$ 'ı iki boyunlu balona alınarak 150 mL aseton içerisinde çözülür. Çözelti buz banyosunda karıştırılırken, 25 mmol benziol klorür (21) damlatma hunisi yardımıyla buz banyosundaki çözeltiliye ilave edildi. Damlatma işlemi 1 saat içinde yapıldı. Damlatma işleminden sonra karışım oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edilirken, N-(4-(1- metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)tiyoüre (22) (25 mmol) 150 mL asetonda çözüldü. Çözülen anilin türevi oda sıcaklığındaki karışıma ilave edilir ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırdıktan sonra geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Reaksiyon ortamı suya dökülerek çöktürülür ve süzülüp alındı. Elde edilen ham katı bir miktar %10'luk NaOH çözeltisinde 1 saat kaynatıldı. Bu işlemden sonra HCl asit ile asitlendirme işlemi yapıldı. Hemen sonra amonyak ile nötralize edildi. Çöken katı süzülüp kurumaya bırakıldı ve sonra alkolden kristallendirildi.



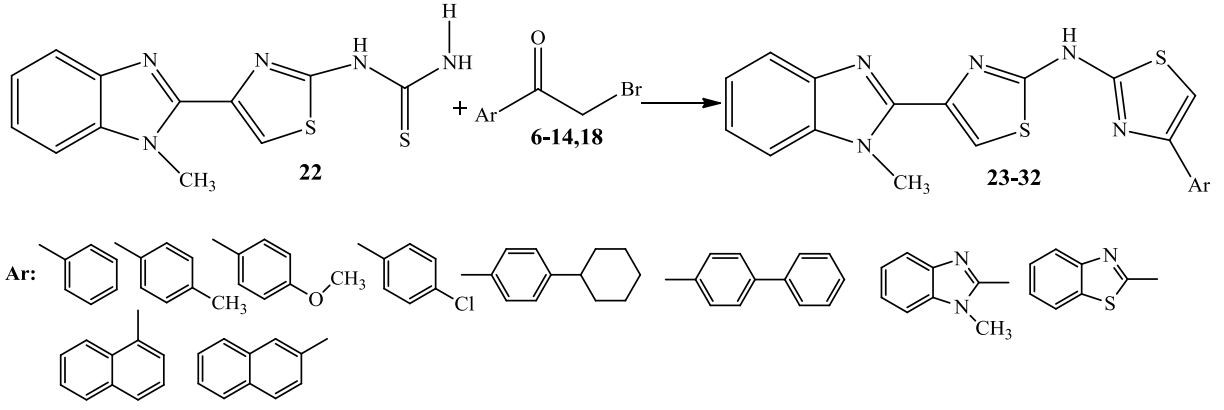
#### Önerilen Mekanizma



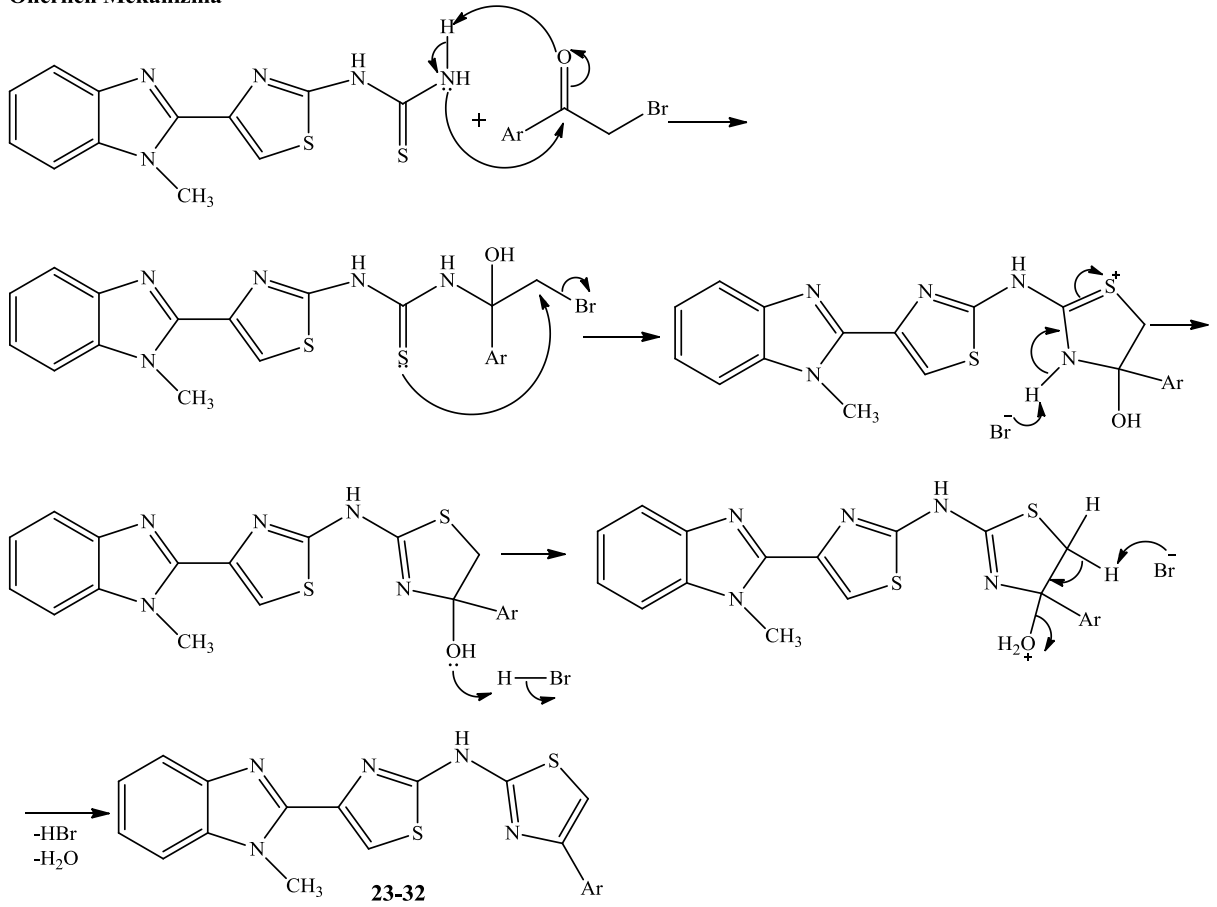
**Şekil 3.11.** N-(4-(1- metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)tiyoüre (22) sentezi

#### 3.2.11. Bazı 2-(4-(1-metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-ariltiyazol Türevleri (23-32)

Bromometil aril keton (6-14, 18)'lerden 55 mmol alındı, soğukta etanolde çözüldükten sonra üzerine 55 mmol N-(4-(1- metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)tiyoüre (9) eklendi ve geri soğutucu altında 3 gün kaynatıldı. İşlem tamamlandıktan sonra karışım suya dökülerek çökmesi sağlandı. Ardındansüzüldü, su ile yıkandı. Madde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi.



### Önerilen Mekanizma



**Şekil 3.12.** Bazı 2-(4-(1-metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-ariltiyazol türevlerinin (23-32) sentezi

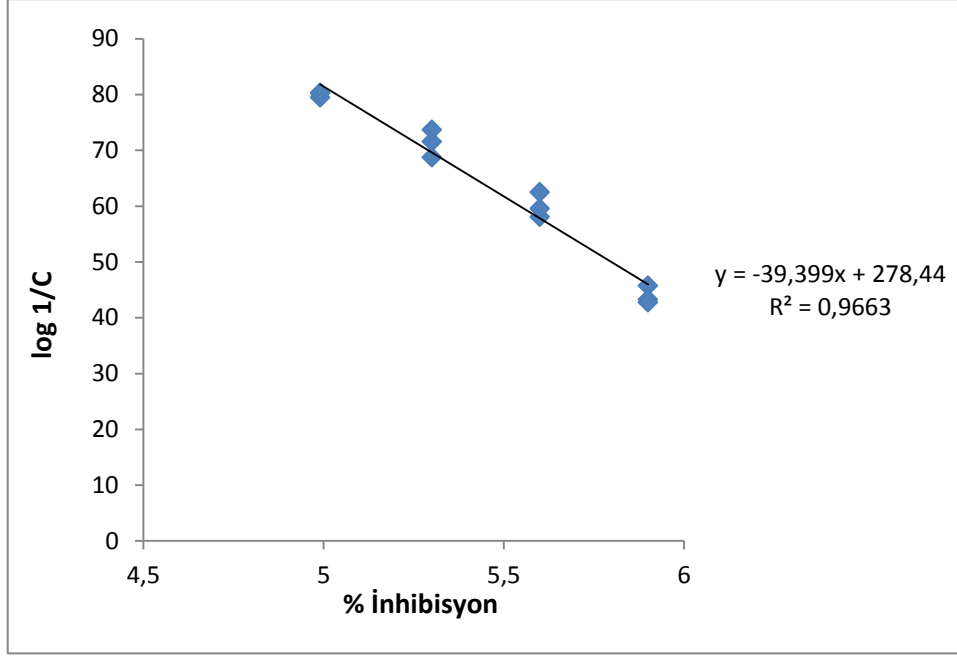
### 3.2.12. Biyolojik Aktivite (Herbisit; Fitotoksik Etki) Çalışması

Sentezlenen bileşikler (23-32), *Lepidium sativum L.* tohumları üzerindeki fitotoksik etkisi incelendi. Buna göre her bir bileşik için 4 farklı konsantrasyonlarda stok çözeltileri DMSO hazırlandı. Her bir bileşiğin 4 farklı konsantrasyonlardaki stok çözeltilerinden 0,3

mL ve % 0,5' lik hidroksimetilselüloz stok çözeltisinden 9,7 mL alınarak petri kapları hazırlandı. Her bir petri içerisinde 10 mL çözelti olacak tamamlandı. Her bir konsanrasyon için ise 3 tekrar halinde hazırlandı. Dolayısıyla bir bileşik için 4 farklı konsantrasyonun 3 tekrarı için toplamda 12 petri hazırlandı. Ayrıca her bir bileşik için sadece 10 mL, % 0,5' lik hidroksimetilselüloz çözeltisi içeren bir şahit petrisi hazırlandı. Bu arada temiz bir petri içerisinde, su da 1 gün süreyle *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 ile cm cinsinden ölçüldü. Şahit petri ve diğer her bir petri için, ölçülen değerlerin aritmetik ortalaması alındı ve aşağıdaki formül ile % inhibisyon değerleri hesaplandı.

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

Her bir petrideki bu % inhibisyon değerleri Y değeri olarak alındı ve her bir konsantrasyondaki 3 tekrar için Y<sub>1</sub>; Y<sub>2</sub>; Y<sub>3</sub> olarak kaydedildi. Her bir konsantrasyon kullanılarak, log(1/C) hesaplandı ve X değeri olarak kaydedildi. Dolayısıyla her seyreltme için bir X değeri ve buna bağlı olarak 3 tekrar için Y<sub>1</sub>; Y<sub>2</sub>; Y<sub>3</sub> bulundu. Her bir bileşik için bulunan bu değerler, Microsoft Office Excel Program' ına yazılarak doğrusal bir grafik çizildi. Çizilen bu grafik ile her bir bileşik için bir y = mx + n formülü elde edildi.



**Şeki 3.13.** 2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(1-metilbenzimidazol-2-il)tiyazol' un toksik dozun hesaplama grafiği

Her bir bileşik için Şekil 3.13' de verilen örnekdeki formül ile ,  $Y=50$  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  $TD_{50}$  (deneysel) değeri bu şekilde bulunarak kaydedildi.

### 3.2.13. QSAR Çalışması

Hansch analizlerinde kullanılan fizikokimyasal parametreler ( $\pi$ ,  $\sigma$ ,  $F$ ,  $MR$ ,  $Es$ ) hesaplandı. Ayrıca internet sitesi üzerinden teorik  $\log P$  değerleri hesaplandı. Hesaplanan bu fizikokimyasal parametreler Microsoft Office Excel Program' ına tablo halinde yazılarak çoklu regresyon hesabı yapıldı. Çıkan verilerden yararlanılarak denklemler oluşturuldu.

Biyolojik aktivite = Parametre katsayısı ( $\pm$  parametre standart hatası) x parametre + diğer parametre katsayısı ( $\pm$  parametre standart hatası) x parametre + kesişim katsayısı ( $\pm$  kesişim standart hatası) (3.1)

Bu denklemlerden uygun olan denklem seçilerek her bir bileşik için TD<sub>50</sub> (teorik) değerleri hesaplandı. Uygun denklemdeki parametreler  $\pi$ , F, MR' dir ve uygun denlem Eşitlik 2.2' de verilmiştir.

$$\text{Biyolojik aktivite} = -0,150 (\pm 0,077) \times \pi + 0,813 (\pm 0,727) \times F + 0,177 (\pm 0,16) \times \text{MR} + 5,201 (\pm 0,586) \quad (3.2)$$

Bulunan teorik ve deneysel TD<sub>50</sub> değerleri kıyaslanarak bileşiğin biyolojik aktivitesi yorumlandı. Böylece en etkin bileşikler belirlendi.



#### 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

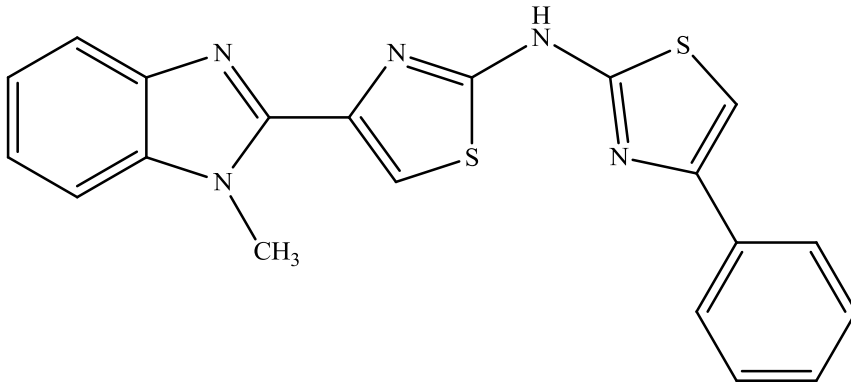
Çizelge 4.1. Fizikokimyasal parametreler

Bileşik	clogP	$\pi$	$\sigma$	$F$	MR	$E_s$
23	5,66	1,96	-0,01	0,08	2,54	-3,43
24	6	2,69	-0,03	0,04	3	0
25	5,59	0	-0,08	0,34	3,17	0
26	6,26	0	0,12	0,49	3,04	0
27	5,37	0	0	0	3,17	0
28	5,83	2,13	0	0,25	3,89	0
29	7,32	4,09	0,02	0,16	4,97	0
30	7,79	4,78	-0,16	0,08	5,21	-5,24
31	6,85	0	0,06	0	4,16	-1,64
32	6,85	0	0,06	0	4,16	0

Çizelge 4.2. Hesaplanan TD50 değerleri

Bileşik	TD <sub>50</sub> (deneysel)	TD <sub>50</sub> (teorik)
23	5,31	5,39
24	5,56	5,49
25	5,47	5,87
26	6,61	6,54
27	5,8	5,87
28	5,59	5,39
29	5,67	6,24
30	5,42	6,15
31	5,77	5,85
32	6,23	6,02

**2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-feniltiyazol (23)**



Verim. % 83

E.n.. 224,0 °C

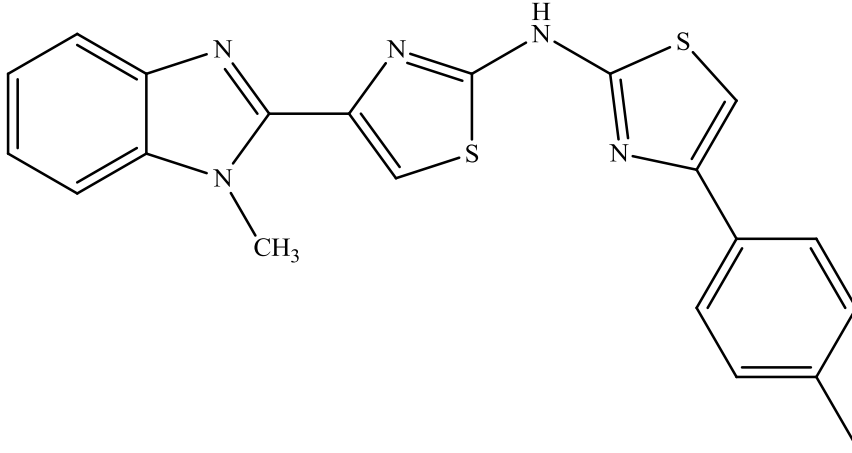
Analiz. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan (%). C. 61,36 H. 4,38 N. 17,89 S. 16,38

Bulunan (%).C. 61,50 H. 4,52 N. 18,01 S. 16,58

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>). 3400 (N-H gerilim bandı), 3133-3034 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2858 (N-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 1614-1528 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı)

**2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(p-metilfenil)tiyazol (24)**



Verim. % 74

E.n.. 243,7

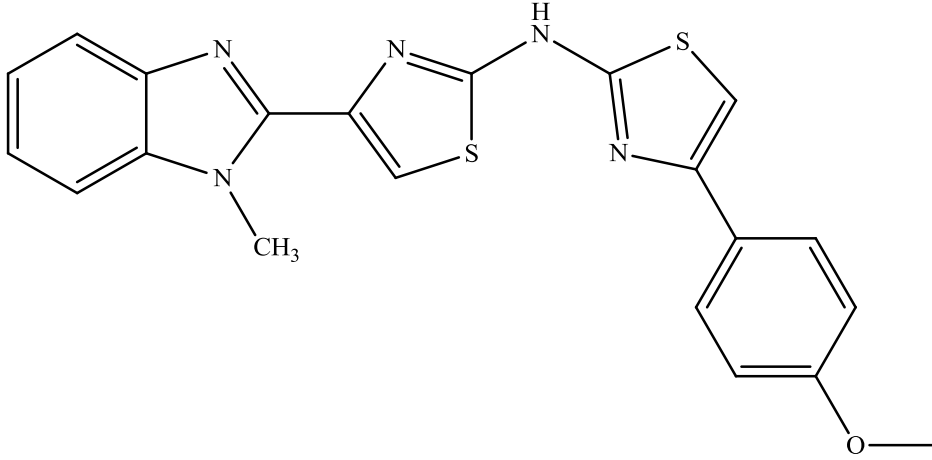
Analiz. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan (%). C. 61,58 H. 5, 66 N. 17,10 S. 15,66

Bulunan (%). C. 61,52 H. 5, 80 N. 17,32 S. 15,45

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>). 3435 (N-H gerilim bandı), 3050 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2925 (Alifatik C-H gerilim bandı), 2858 ( N-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 1632 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı)

**2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(p-metoksifenil)tiyazol (25)**



Verim. % 85

E.n.. 206,5 °C

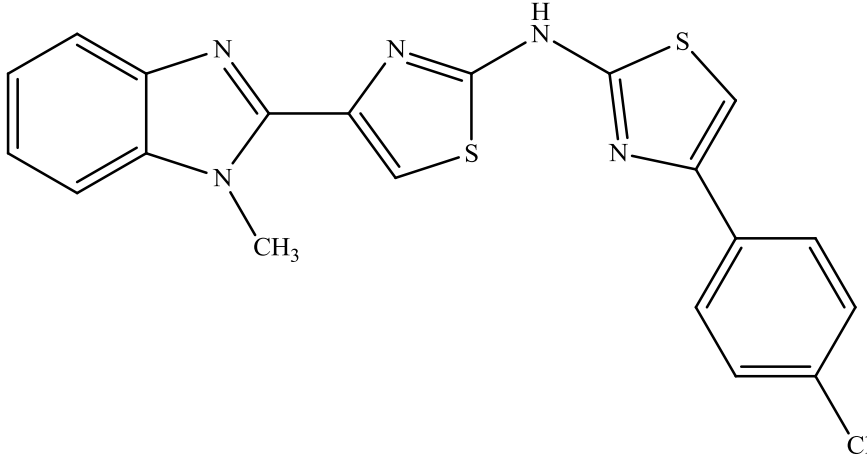
Analiz. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>

Hesaplanan (%). C. 60,12 H. 4,08 N. 16,69 O. 3,81 S. 15,29

Bulunan (%). C. 60,01 H. 4,15 N. 16,75 O. 4,01 S. 15,50

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>). 3412 (N-H gerilim bandı), 3060 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2925 ( O-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 2856 ( N-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 1582-1525 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı)

**2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(p-klorofenil)tiyazol (26)**



Verim. % 82

E.n.. 250,1 °C

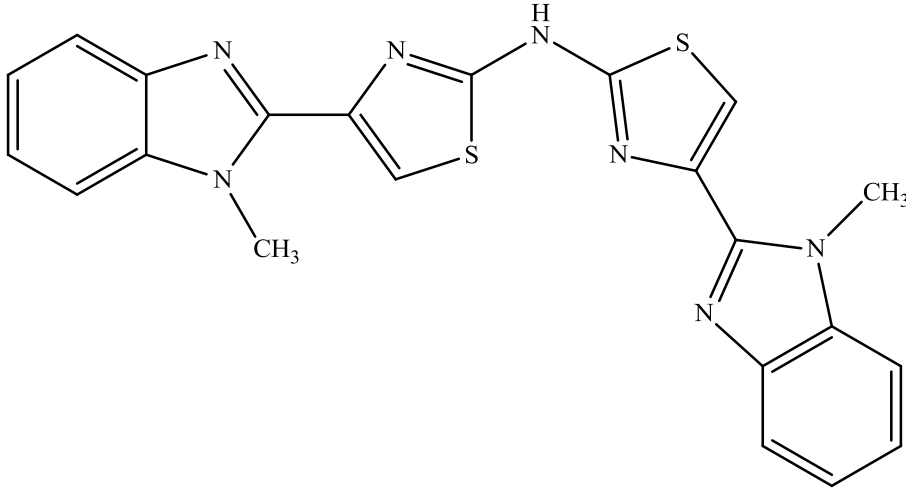
Analiz. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan (%). C. 56,66 H. 3,33 Cl. 8,36 N. 16,52 S. 15,13

Bulunan (%). C. 56,60 H. 3,48 Cl. 8,11 N. 16,71 S. 15,01

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>). 3401 (N-H gerilim bandı), 3140-3056 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2854 (N-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 1585-1530 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı)

**2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(1-metilbenzimidazol-2-il)tiyazol  
(27)**



Verim. % 78

E.n.. >300 °C

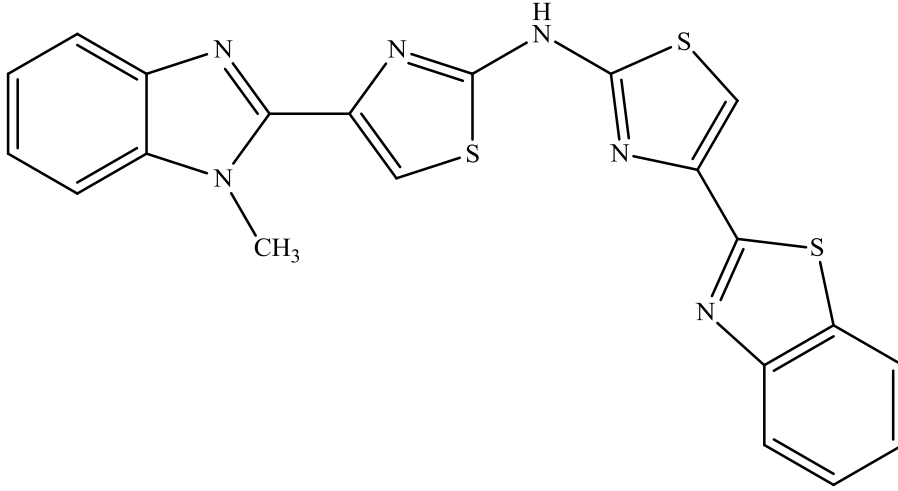
Analiz. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan (%). C. 59,57 H. 3,86 N. 22,10 S. 14,46

Bulunan (%). C. 59,69 H. 3,97 N. 22,01 S. 14,39

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>). 3467 (N-H gerilim bandı), 2925 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2851 (N-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 1635-1480 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı)

**2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(benztiyazol-2-il)tiyazol (28)**



Verim. % 77

E.n.. 206,8 °C

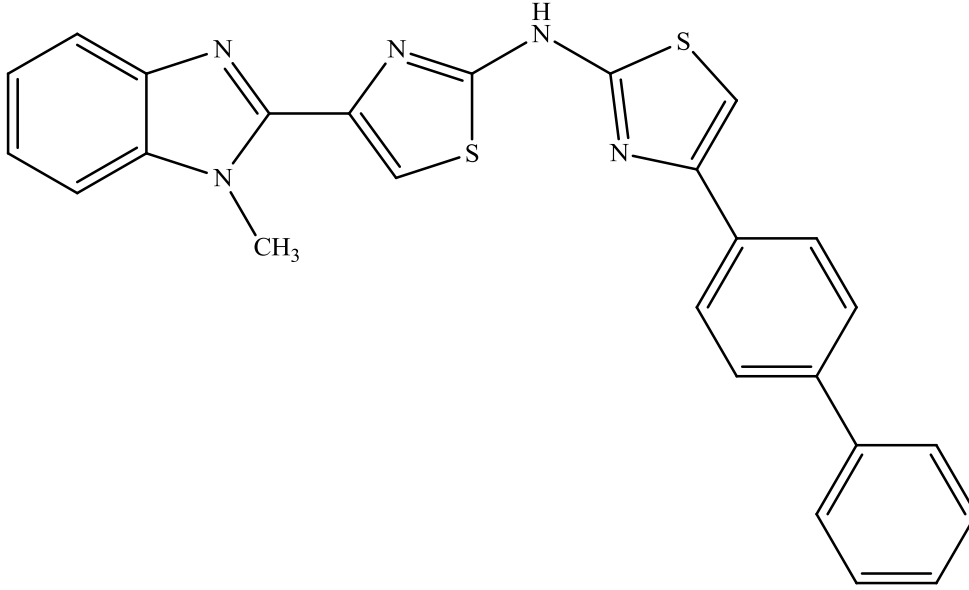
Analiz. C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>S<sub>3</sub>

Hesaplanan (%). C. 56,48 H. 3,16 N. 18,82 S. 21,54

Bulunan (%). C. 56,36 H. 3,32 N. 18,93 S. 21,42

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>). 3467 (N-H gerilim bandı), 2920 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2850 (N-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 1639-1460 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı)

**2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-((p-fenil)fenil)tiyazol (29)**



Verim. % 79

E.n.. >300 °C

Analiz. C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

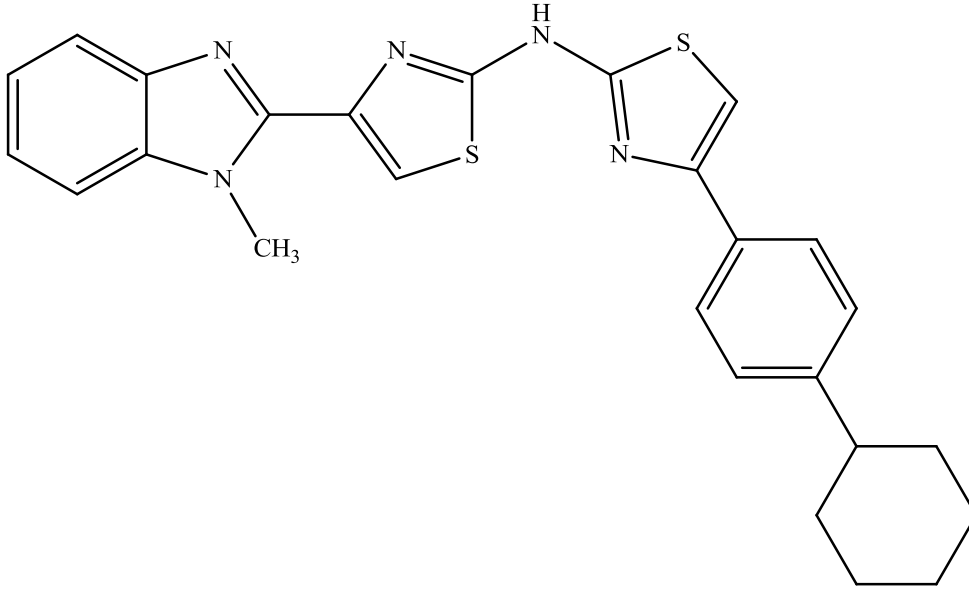
Hesaplanan (%). C. 69,07 H. 4,11 N. 15,04 S. 13,77

Bulunan (%). C. 69,15 H. 4,23 N. 15,17 S. 13,89

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>). 3459 (N-H gerilim bandı), 2925 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2850 (N-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 1693-1601 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı)



**2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(p-sikloheksilfenil)tiyazol (30)**



Verim. % 83

E.n.. 232,6 °C

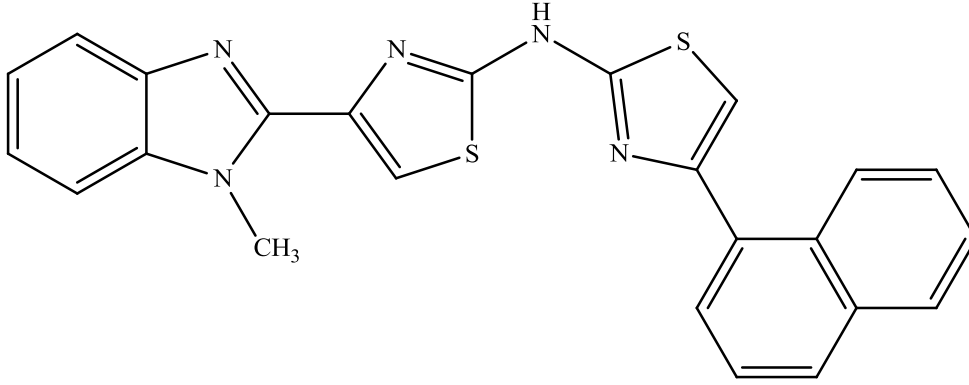
Analiz. C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan (%). C. 66,21 H. 5, 34 N. 14,85 S. 13,60

Bulunan (%). C. 66,40 H. 5, 22 N. 15,02 S. 13,68

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>). 3467 (N-H gerilim bandı), 3029 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2922 (Alifatik C-H gerilim bandı), 2849 ( N-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 1685-1602 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı)

**2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(naftil-1-il)tiyazol (31)**



Verim. % 81

E.n..>300 °C

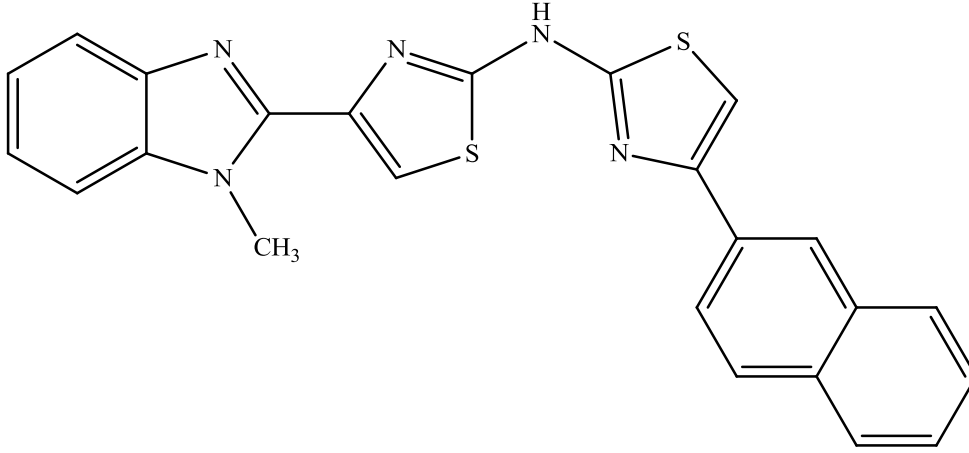
Analiz. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan (%). C. 61,36 H. 4, 38 N. 17,89 S. 16,38

Bulunan (%). C. 61,56 H. 4, 29 N. 18,01 S. 16,10

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>). 3447 (N-H gerilim bandı), 2929 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2854 (N-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 1683-1508 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı)

**2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(naftil-2-il)tiyazol (32)**



Verim. % 75

E.n.. 231,2 °C

Analiz. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan (%). C. 61,36 H. 4,38 N. 17,89 S. 16,38

Bulunan (%). C. 61,56 H. 4,29 N. 18,01 S. 16,10

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>). 3435 (N-H gerilim bandı), 3055 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2852 (N-CH<sub>3</sub> gerilim bandı), 1687-1625 (Aromatik C=C, C=N gerilim bandı)

## 5. SONUÇ

Bu tez çalışmasında; reaksiyon basamaklarının mekanizmaları gösterildiği şekilde önerilmiştir. Reaksiyonlardan benzimidazol eldesi basamağı en uzun süren basamaklardan birisidir. Geçen zamana göre verimin arttığı gözlemlenmiştir. Reaksiyon süresi literatürde yaklaşık olarak bir hafta verilmiş olup verim % 65 civarında bulunmuştur. Ancak süre bir ayın üzerine çıkarıldığında % 90 civarı bir verim elde edilmiştir. Aromatik tiyoüenin sentezlendiği basamakta pek çok metot denenmiştir. Literatür verilerine göre KSCN kullanıldığında yüksek verimlerden söz edilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda NH<sub>4</sub>SCN ile daha yüksek verimler elde edilmiştir. Diğer sentez basamakları kısa sürede ve yüksek verimlerle gerçekleşmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR spektroskopisi ve elemental analiz sonuçlarıyla aydınlatılmıştır.

Elde edilen bileşikler *Lepidium sativum* L. tohumlarına uygulanarak biyolojik aktivite çalışması yapılmıştır. Bu biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda deneysel TD<sub>50</sub> değerleri ve kantitatif yapı-etki ilişkileri incelenerek teorik TD<sub>50</sub> değerleri bulunmuştur.

Elde edilen bileşiklerin deneysel ve teorik TD<sub>50</sub> değerleri birbiriyle kıyaslanmıştır. Veriler ve kantitatif yapı-etki ilişkileri incelendiğinde klorofenil, metilfenil ve 1-metilbenzimidazol diğer gruplara göre son derece etkin olduğu görülmüştür. Ayrıca fenil ve 1-naftil gruplarının da etkili olduğu görülmüştür.

Tüm sonuçlar ele alındığında bundan sonra yapılacak olan biyolojik aktivite çalışmalarında tiyazol ya da benzeri gruplar içeren heterosiklik sistemlerde klorofenil, metilfenil ve 1-metilbenzimidazol süstitüentlerine öncelik vermek mantıklı olabilir.

## KAYNAKLAR

- 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.
- 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: 13.12.2014).
- Archita, B., Swati, O., Talesara, G. L., 2008. Facile synthesis of alkoxyphthalimide derivatized benzimidazole assembled pyrazoles, pyrimidines and isoxazoles, via common inter mediate chalcone, *Indian Journal of Chemistry*, 47, 1096-1107.
- Arjmand, F., Mohani, B., Ahmad, S., 2005. Synthesis antibacterial, antifungal activity and Interaction of CT-DNA with a new benzimidazole derived Cu(II) complex. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 1103-1110.
- Ashish, K. T., Anil, M., 2006. Synthesis and antiviral activities of N-substituted-2-substituted-benzimidazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 45B, 489-493.
- Atabay, N. M., Dulger, B., Gucin, F., 2003. Synthesis and investigation of antimicrobial activity of some bisbenzimidazole-derived chelating agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 875-881.
- Bailey, N., Dean, A. W., Judd, D. B., Middlemiss, D., Storer, R., Watson, S.P., 1996. A convenient procedure for the solution phase preparation of 2-aminothiazoles combinatorial libraries. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6 (12), 1409-1414.
- Bhadoria, P. B. S. 2011. Allelopathy: a natural way towards weed management. *American Journal of Experimental Agriculture*, 1 (1), 7-20.
- Bhandari, S. V., Bothara, K. G., Patil, A. A., Chitre, T. S., Sarkate, A. P., Gore, S. T., Khachane, C. V., 2009. Design, synthesis and pharmacological screening of novel antihypertensive agents using hybrid approach. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17 (1), 390-400.
- Bhandari, S. V., Bothara, K.G., Patil, A. A., Chitre, T. S., Sarkate, A. P., Gore, S. T., Dangre, S. C., Khachane, C. V., 2009. Design, synthesis and pharmacological screening of novel anti hypertensive agents using hybrid approach, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 390-400.
- Bhosale, P.P., Chavan, R.S., Bhosale, A.V., 2012. Design, synthesis, biological evaluation of thiazolyl schiff base derivatives as novel anti-inflammatory agents. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 51, 1649-1654.

- 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.
- Chatterjee, S., Wolski, J., 1966. Heterocyclic systems, Synthesis of Selected Bis(benzimidazolyl)ethanes. *Journal of Indian Chemical Society*, 43 (10), 660-662.
- David, V., Rodriguez, S., Hernández, A., Hernández, F., Yépez, L., Tapia, A., Castillo, R., 2009. Synthesis and antiprotozoal activity of novel 1-methylbenzimidazole derivatives. *Bio organic and Medicinal Chemistry*, 17, 1724-1730.
- Dubey, P. K., Paula, V.P., Reddy, P., Srinivas, K., 2007. An expeditious "green" michael addition of nitro methaneto benzimidazole chalcones in the presence of TBAB as surface catalyst. *Letters in Organic Chemistry*, 4, 445-447.
- Dubey, P. K., Reddy, P., Paula, V. P., Srinivas, K., 2007. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> as a mild base for Michael addition of nitromethanetobenzimidazolechalcones. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17 (1), 53-56.
- Dubey, P. K., Reddy, P., Paula, V. P., 2007. Robinson's annulation of benzimidazolechalcones with ethylacetoacetate under micro wave irradiation. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16 (3), 291-292.
- El-Shorbagi, A. N., Hozien, Z. A., Sarhan, Abdel A. O., 2000. Investigation of alkylating, antineoplastic and anti-HIV potentials of the chalcones. 2-(3-arylpropenyl)benzimidazole and their corresponding N1-methyl derivatives. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 139 (5), 228-234.
- Ergenç, N., Gürsoy, A., Ateş, Ö., 1997. *Farmasötik Kimya Ders Kitabı Medisinal Kimya*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 308 s.
- Farag, A.A., Khalifa, EM., Sadik, NA., 2013. Synthesis, characterization, and evaluation of some novel 4(3H)-quinazoline derivatives as antiinflammatory and analgesic agents. *Medicinal Chemistry Research*, 22, 440-452.
- Fioravanti, R., Biava, M., Donnarumma, S., Porretta, GC., Simonetti, N., Villa, A., Porta-Puglia, A., Deidda, D., Mualla, C., Pompei, R., 1996. Synthesis and microbiological evaluations of (N-heteroaryl) arylmethanamines and their Schiff bases. *Farmaco*, 51, 643-52.
- Frank, R. L., Smith, P. V., 1955b.  $\alpha$ -phenylthiourea, *Organic Syntheses, Coll. 3*, 735.
- Frank, R. L., Smith, P. V., 1948. Alpha-phenylthiourea-urea, 1-phenyl-2-thio. *Organic Syntheses*, 28, 89-91.
- Frank, R. L., Smith, P. V., 1948.  $\alpha$ -phenylthiourea, *Organic Syntheses, Coll. 28*, 89.
- Frank, R. L., Smith, P. V., 1955a. Alpha-phenylthiourea-urea, 1-phenyl-2-thio. *Organic Syntheses*, 4, 700 s.
- Frank, R. L., Smith, P. V., 1955a.  $\alpha$ -phenylthiourea, *Organic Syntheses, Coll. 4*, 700.

- Frank, R. L., Smith, P. V., 1955b. Alpha-phenylthiourea-urea, 1-phenyl-2-thio. *Organic Syntheses*, 3, 735 s.
- 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,  $\pi$ , derived from partition coefficients. *Journal of the American Chemical Society*, 86 (23), 5175-5180.
- Geies, A.A., Moustafa, O.S., Abbady, M.S., 1993. New benzimidazole derivatives. synthesis and reactions of 6-(2-benzimidazolyl)thieno[2,3-b]pyridines, *Bulletin of the Faculty of Science, Assiut University, B. Chemistry*, 22 (2), 17-26.
- Gentles, R. G., Grant-Young, K., Hu, S., Huang, Y., Poss, M. A., Andres, C., Fiedler, T., Knox, R., Lodge, N., Weaver, C. D., Harden, D. G., 2008. Initial SAR studies on apamin-displacing 2-aminothiazole blockers of calcium-activated small conductance potassium channels. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 5316–5319.
- 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.
- Gupta, R., Sharma, D., Sihgh, S., 2010. Eco-friendly synthesis and insecticidal activity of some fluorinated 2-(N-Arylamino)-4-Arylthiazoles. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 185, 1321-1331.
- Gupta, R., Sharma, D., Singh, S., 2010. Eco-friendly synthesis and insecticidal activity of some fluorinated 2-(N-arylamino)-4-arylthiazoles, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 185 (7), 1321-1331.
- 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.
- Hammouda, H. A., İsmail, E., 1977. Study of there activity of 2-cinnamoylbenzimidazole towards thiourea, urea, hydrazines and hydroxylamine hydrochloride zeitschrift fuer naturforschung, *Teil B. Anorganische Chemie, Organische Chemie*. 32 (4), 443-446.

- 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.  $\rho$ - $\sigma$ - $\pi$  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., 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.
- Hantzsch, A., Weber, J. H., 1887. Ueber verbindungen des thiazols (pyridins der thiophenreihe). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 20 (2), 3118-3132.
- Harley, K. L. S., Forno I. W., 1992. *Biological control of weeds: a handbook for practitioners and students*. Inkata Press, 74.
- Heng, S., Gryncel, K. R., Kantrowitz, E. R., 2009. A Library of novel allosteric inhibitors against fructose 1,6-bisphosphatase. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 17, 3916-3922.
- Himaja, M., Munirajasekhar, D., Karigar, A., 2012. Synthesis, anthelmintic, insecticidal activity of (E)-1-((1-(6-chlorobenzo[d]thiazol-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylene)-2-(6-substituted benzo[d]thiazol-2-yl)hydrazine derivatives. *Asian Journal of Chemistry*, 24, 2789-2792.
- Hou, O., Zhang, H., 2007. Synthesis and luminescent properties of two schiff base boron complexes. *Journal of Luminescence*, 2, 447-451.
- Iwasa, J., Fujita, T., Hansch, C., 1965. Substituent constants for aliphatic functions obtained from partition coefficients. *Journal of Medicinal Chemistry*, 8 (2), 150-153.
- Jain, VK., Rao, JT., 2003. Synthesis and antifungal and insecticidal activity studies of 2-(aryl/furyl)-5-H-4-thiazolidinone sulphadiazines. *Asian Journal of Chemistry*, 15, 483-486.



- Jat, K., Jat, J., Pathak, D. P., 2006. Synthesis of benzimidazole derivatives. as anti-hypertensive. *Agents Journal of Chemistry*, 3 (13), 278-285.
- Jawale, D. V., Lingampalle, D. L., Pratap, U. R., Mane, R. A., 2010. One-pot synthesis of 2-aminothiazoles in PEG-400. *Chinese Chemical Letters*, 21, 412–416.
- Jensen, E. H., Hartman, G. J., Lundin, F., Knapp, S., Brookerd, B., 1981. Autotoxicity in alfalfa. *Nevada Agric. Exp. Stat. Report*, 144.
- Kabalka, G. W., Mereddy, A. R., 2006. Micro wave Promoted Synthesis of Functionalized 2-aminothiazoles. Departments of Chemistry and Radiology, The University of Tennessee, Tetra hedron Letters, 47, 5171–5172.
- Kajigaeshi, S., Kakinami, T., Okamoto, T., Fujisaki, S., 1957. Synthesis of bromoacetyl derivatives by use of tetrabutylammonium tribromide, *The Chemical Society of Japan*, 60, 1159-1160.
- Kidwai, M., Bhatnagar, D., Mothsra, P., Singh, A. K., dey, S., 2009. Molecular Iodine as a Versatile Reagent for Hantzsch Synthesis of 2-amino thiazole Derivatives. *Journal of Sulfur Chemistry*, 30 (1), 29-36.
- 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.
- Kim, J. S., Sun, Q., Yu, C., Liu, A., Liu, L. F., Lavoie, E. J., 1998, Quantative structure-activity relationships on 5-substituted terbenzimidazoles as topoisomerase i poisonsand antitumor agents. *Bio organics and Medicinal Chemistry*, 6, 163-172.
- Kubinyi, H., 1993. *QSAR, Hansch Analysis and Related Approaches, Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, R. Mannhold, P. Krosggaard- 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.
- Kuduk, J. and Trynda, L. 1994. Impact of  $K_2PtCl_6$  on the structure of human serum albumin and its binding ability of heme and bilirubin. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 53, 249-260.
- Kumar, K.N.ve Ramesh, R., 2004. Synthesis, characterization, redox property and biological activity of Ru(II) carbonyl complexes containing O,N-donor ligands and heterocyclic bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 60, 2913-2918.
- Lacey, A. J., 1985. *Pesticide application: principles and practice*, Haskell P.T. Edition. Oxford University Press, New York, 456-485.
- Langley, W. D., 1941. p-bromo phenacyl bromide, *Organic syntheses*. 1, 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.
- Lin, P. Y., Hou, R. S., Wang, H. M., Kang, I. J., Chen, L. C., 2009. Efficient synthesis of 2-amino thiazoles and fanetizole in liquid PEG-400 at ambient conditions. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 56, 455-458.
- Ling, S., Xin, Z., Qing, Z., Jian-Bing, L., Zhong, J., Jian-Xin, F., 2007. Synthesis, structure, and biological activity of novel 1H-1,2,4-triazol-1-yl-thiazole derivatives, *Synthetic Communications*, 37, 199-207.
- Liu, M., Wang, Y., Wangyang, WZ., 2010. Design, synthesis, and insecticidal activities of phthalamides containing a hydrazone substructure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 6858-6863.
- 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.
- Matthews, C. J., Broughton, V., Bernardinelli, G., Melich, X., Brand, G., Wills, A.C., Williams, A.F., 2003. Molecular bricklaying. the protonated benzimidazole moiety as a synthon for crystal engineering. *New Journal Chemistry*, 27, 354-358.
- 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 sauren. *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.
- Molisch, H., 1937. *Der Einfluss einer Pflanze auf die andere-Allelopathie*, Gustave Fischer Verlag Edition. Jena, 106.
- Nikham, K., Raviz A. F., 2007. Synthesis of 2-substituted benzimidazoles and bis-benzimidazoles by microwave in the presence of alumina-methanesulfonic acid. *Journal of Iranian Chemical Society*, 4 (4), 438-443.
- Nobuta, T., Hirashima, S. I., Tada, N., Miura, T., Itoh, A., 2010. Facile aerobic photo-oxidative synthesis of phenacyl iodides and bromides from styrenes using  $^{12}$  or aqueous HBr. *Gifu Pharmaceutical University, Gifu*, 501-1196.

- Noureen, A., Fatima, T., Mirza, B., 2013. Synthesis characterization, biological evaluation and QSAR of some Schiff base esters: Promising new antitumor, antioxidant and anti-inflammatory agents. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26, 113-123.
- Nyati, M., Rao, N. S., Shrivastav, Y. ., Verma, B. L., 2006. Micro wave induced synthesis and anti microbial activity of some 3-benzimidazolyl-5-aryl-2-isoxazolines. *Indian Journal Heterocyclic Chemistry*, 15, 295-296.
- 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.
- Özden, S., Atabey, D., Yıldız, S., Göker, H., 2005. Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel methyl or ethyl 1H-benzimidazole-5- carboxylates derivatives carrying amide or amidine groups. *Bio organic and Medicinal Chemistry*, 13, 1587-1597.
- Pandya, D. D., Joshi, V. V., Rajpara, K. M., Vaghani, H. V., Satodiya, H. M., 2012. Synthesis, characterization and anti microbial screening of hybrid molecules containing benzimidazole pyrazole and pyridine nucleus. *Medicinal Chemistry Research*, 21 (12), 4463-4472.
- Pascal, R. A., Jungk, S., Risinger, G. E., 1978. Reactions of 2-dichloromethylbenzimidazole with certain primary amines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 15 (1), 141-144.
- Pataskar, M.K., Rao, J.T., 2005. Synthesis and characterization of biologically significant bis-[2-(aryl/furyl)-5-carboxylic-4-thiazolidinone] sulfaguanidine derivatives. *Asian Journal of Chemistry*, 17, 133-136.
- Patel, V. K., Vasanwala, A. M., Jejurkar, C.R., 1989. Synthesis of mixed Schiff base complexes of Cu (II) and Ni (II) and their spectral, magnetic and antifungal studies. *Indian Journal of Chemistry*, 28A, 719-721.
- Pedersen, M. W., 1965. Effect of alfalfa saponin on cotton seed germination. *Agronomy Journal*, 57 (5), 516-517.
- Pogrebnyak, A. V., Shiryaev, I. N., Saraf, A. S., Ivashev, M. N., 1995. Electronic structure-activity relationships for propenone derivatives II. 2-cinnamoylbenzimidazoles and 2-(b-benzoylvinyl)-1-methylbenzimidazoles. *Khimiko-FarmatsevticheskiiZhurnal*, 29 (10), 28-30.
- Potewar, T. M., Ingale, S. A., Srinivasan, K. V., 2008. Catalyst-free efficient synthesis of 2-amino thiazoles in water at ambient temperature. *Division of Organic Chemistry, Tetrahedron*, 64, 5019–5022.
- Prakash, CR., Raja, S., Saravanan, G., 2012. Design and synthesis of 4-(1-(4-chlorobenzyl)-2,3-dioxindolin-5-yl)-1-(4-substituted/unsubstituted benzylidene) semicarbazide: Novel agents with analgesic, anti-inflammatory and ulcerogenic properties. *Chinese Chemical Letters*, 23, 541-544.

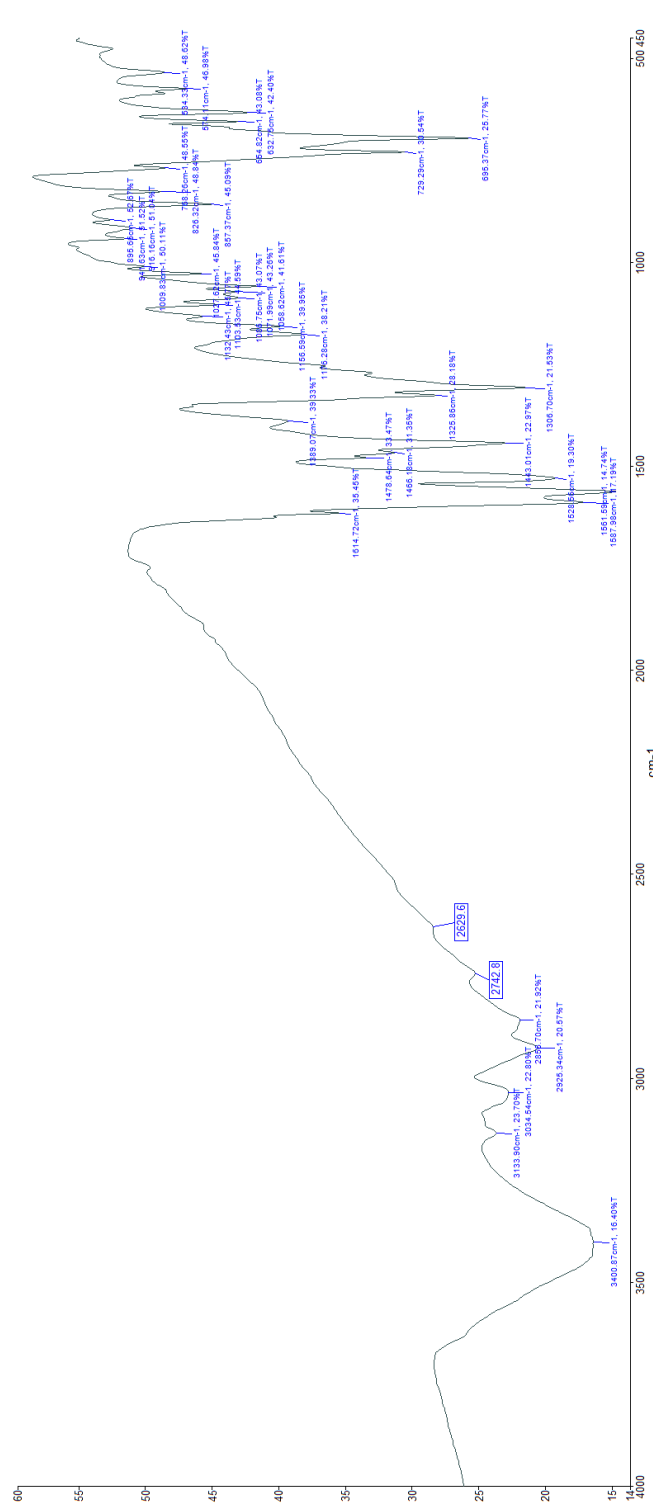
- Rist, Ø., Grimstrup, M., Receveur, J. M., Frimurer, T. M., Ulven, T., Kostenis, E., Högberg, T., 2010. Novel selective thiazoleacetic acids as CRTH2 antagonists developed from in silico derived hits. part 1. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 20, 1177–1180.
- Rist, Ø., Grimstrup, M., Receveur, J. M., Frimurer, T. M., Ulven, T., Kostenis, E., Högberg, T., 2010. Novel selective thiazoleacetic acids as CRTH2 antagonists developed from in silico derived hits. Part 1. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20 (3), 1177-1180.
- Saeed, S., Rashid, N., Jones, P. G., Ali, M., Hussain, R., 2010. Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1323-1331.
- Saeed, S., Rashid, N., Jones, P. G., Ali, M., Hussain, R., 2010. Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (4), 1323-1331.
- 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.
- Sharma, G. M., Sachdew, H. S., Ralhan, N. K., Siwh, H., Sanhu, G. S., Gasdhi, K., Narang, K. S., 1961. A mechanism or the formation of 9.1o and 10.11 thiopegan derivatives. *Tetrahedron, Department of Chemistry*, 15, 53-59.
- Sharma, P.K., Dubey, S.N., 2002. Synthesis and structural studis of iron (II)complexes with N-salicylidene-and N-(2-hydroxy-1-naphthylidene) aminoacids. *Indian Journal of Chemistry*, 33A, 1113-1115.
- Shukla, S.N., Khan, S., 2006. Studies on reactivity of homo and heterobimetallic thiocyanate bridged lewis acid with Schiff base derived from 1,2-diaminopropane with salicylaldehyde. *Asian Journal of Chemistry*, 18, 341-350.
- Siddiqui, N., Ahsan, W., 2010. Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants. design, synthesisand in vivo screening, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1536–1543.
- 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.
- Sondhi , S.M., Arya, S., Kumar, N., Roy, P., 2012. Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of some mono-and bis-Schiff bases. *Medicinal Chemistry Research*, 21, 3620-3628.
- Stibrany, R. T., Schugar, H. J., Potenza, J. A., 2006. Trans-1,2-bis(1- methylbenzimidazol-2-yl)-cyclohexanemonohydrate. *Acta Crystallographica Section E. Structure Reports*, 62 (1), 140-142.

- Swain, C. G., Lupton, E. C., 1968. *Field and resonance 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.
- Tada, N., Ban, K., Hirashima, S. I., Miura, T., Itoh, A., 2010. Direct synthesis of  $\alpha$ -bromoketones from alkylarenes by aerobic visible light photooxidation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 8 (20), 4701-4704.
- Tada, N., Ban, K., Ishigami, T., Nobuta, T., Miura, T., Itoh, A., 2011. Tandem oxidation/bromination of ethyl aromatic  $\alpha,\alpha$ -dibromoacetophenones with molecular oxygen under visible light irradiation. *Tetrahedron Letters* 52, 3821-3824.
- 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.
- Thanigaimalai, P., Le Hoang, T. A., Lee, K. C., Bang, S. C., Sharma, V. K., Yun, C. Y., Jung, S. H., 2010. Structural requirement (s) of N-phenylthioureas and benzaldehyde thiosemicarbazones as inhibitors of melanogenesis in melanoma B 16 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (9), 2991-2993.
- Thanigaimalai, P., Le Hoang, T. A., Lee, K. C., Bang, S. C., Sharma, V. K., Yun, C. Y., Jung, S. H., 2010. Structural requirement (s) of N-phenylthioureas and benzaldehyde thiosemicarbazones as inhibitors of melanogenesis in melanoma B 16 cells. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20 (9), 2991-2993.
- 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.
- Tute, M. S., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition, Pergamon Press, Oxford, 4-9.

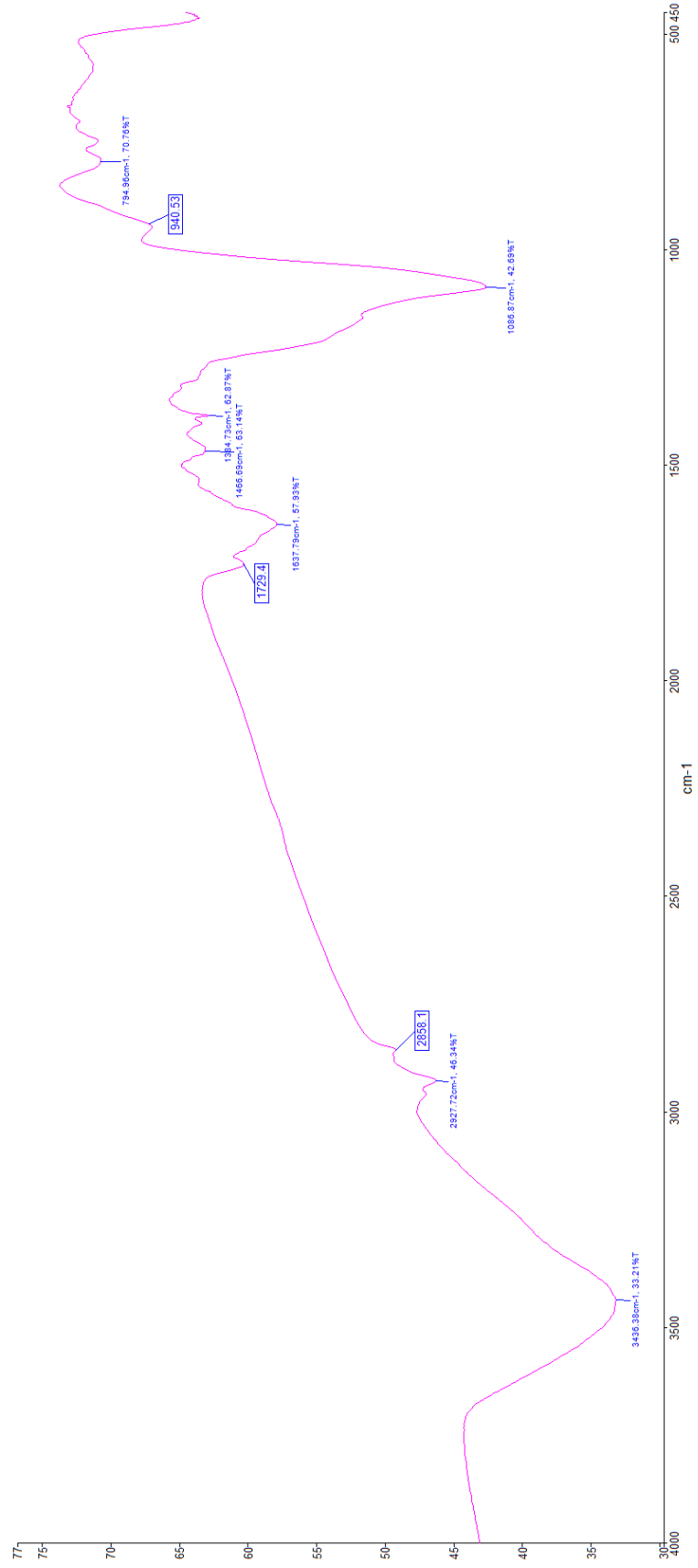
- Uluğ, E., Kadioğlu, İ., Üremiş, İ., 1993. *Türkiye' nin Yabancı Otları ve Bazı Özellikleri*. T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı, Zirai Mücadele Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Adana, 78, 513 s.
- Unger, S. H., Hansch, C., 1976. Quantitative models of steric effects. *Progress in Physical Organic Chemistry*, 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.
- 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.
- 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.
- Yella, R., Kavala, V., Patel, B. K., 2011. Bromine less bromine as an efficient desulfurizing agent for the preparation of cyanamides and 2-aminothiazoles from dithiocarbamate salt synthetic communications. *Indian Institute of Technology Guwahati*, 41 (6), 792-805.
- Yin, K., Jiang, LH., Zhou, HX., 2008, Synthesis and insecticidal activity of 2-perfluoroalkyl-substituted or glucopyranosyl-substituted 2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione Schiff base. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 28, 1016-1023.
- Zhu, D., Chen, J., Wu, D., Liu, M., Ding, J., Wu, H., 2009. An efficient, catalyst- and solvent-free synthesis of imidazo [1, 2-a] pyridines and 2, 4-disubstituted thiazoles on grinding. *Journal of Chemical Research*, 2009 (2), 84-86.
- Zhu, D., Chen, J., Xiao, H., Liu, M., Ding, J., Wu, H., 2009. Efficient and expeditious synthesis of di- and tri substituted thiazoles in PEG under catalyst-free conditions. *College of Chemistry and Materials Engineering, Synthetic Communications*, 39, 2895-2906.
- Zhu, XD., Wang, CG., 2000. The Schiff base N-salicylidene-O,S-dimethylthiophosphorylimine and its metal complexes: synthesis, characterization and insecticidal activity studies, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 30, 625-636.

# EKLER

## Ek 1. IR Spektrumları

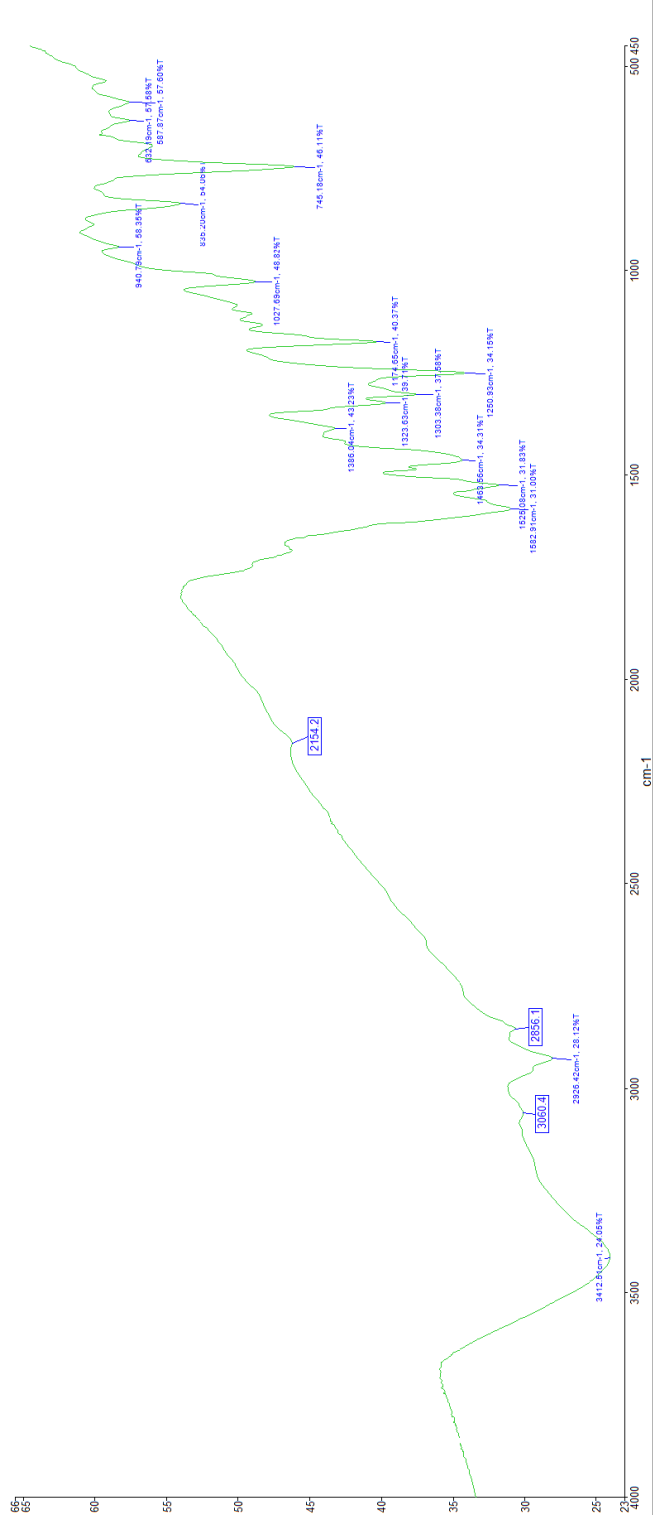


Ek 1-Şekil 4.1. 23 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu

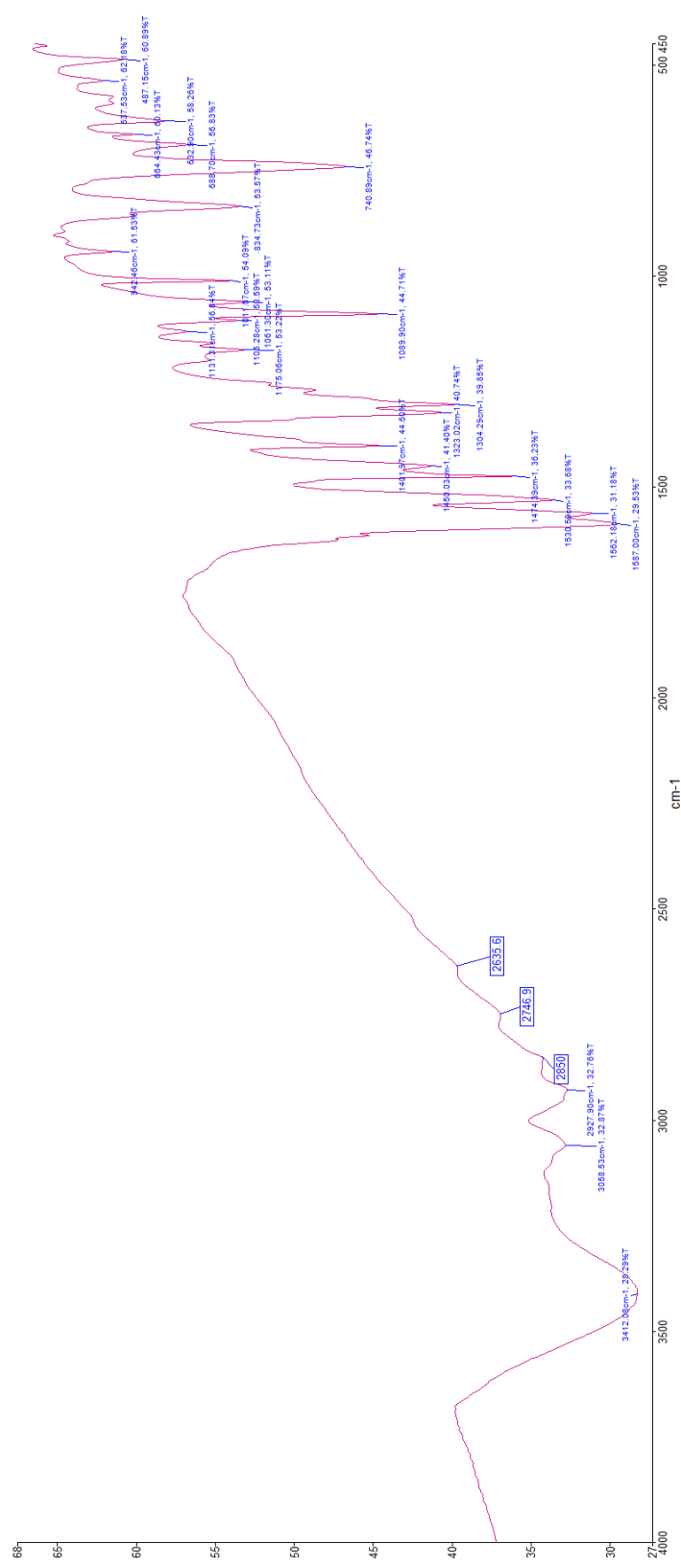


Ek 1- Şekil 4.2. 24 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu

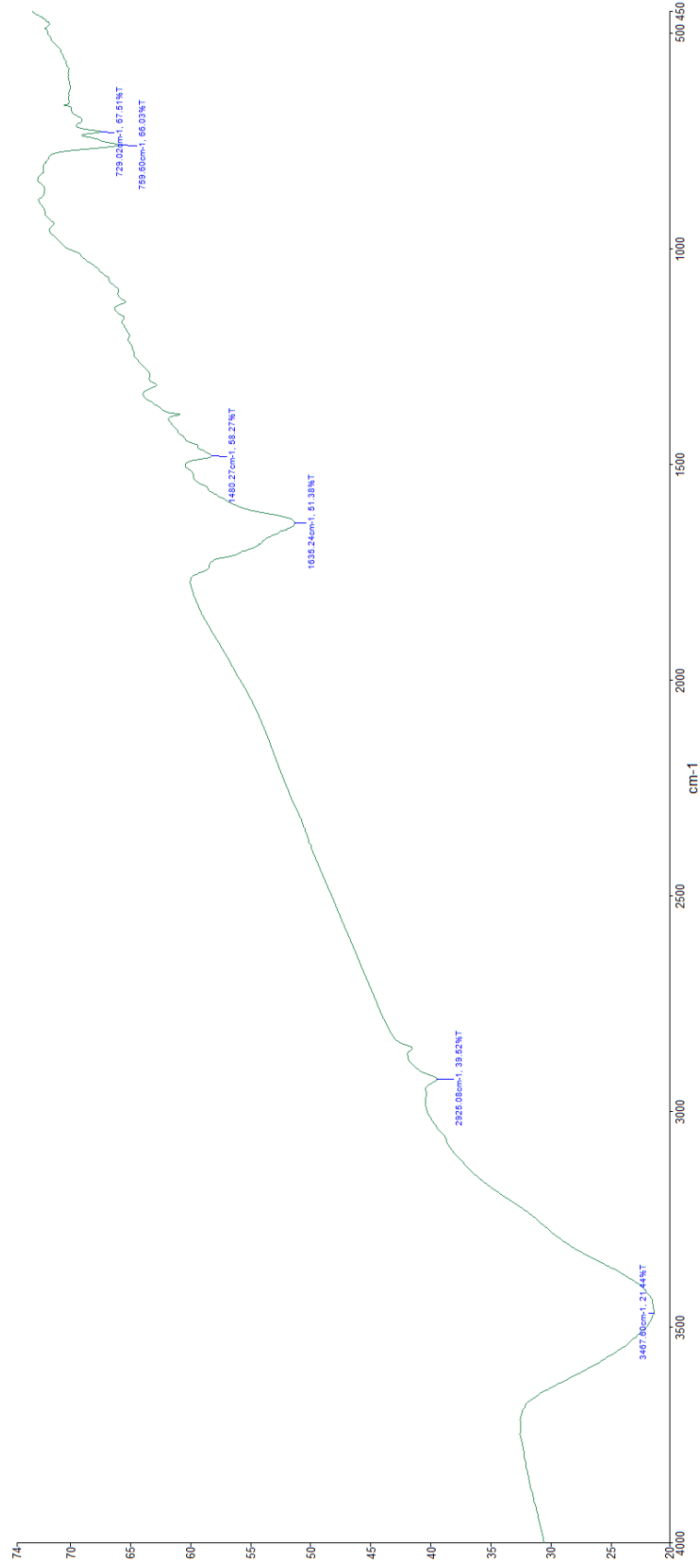




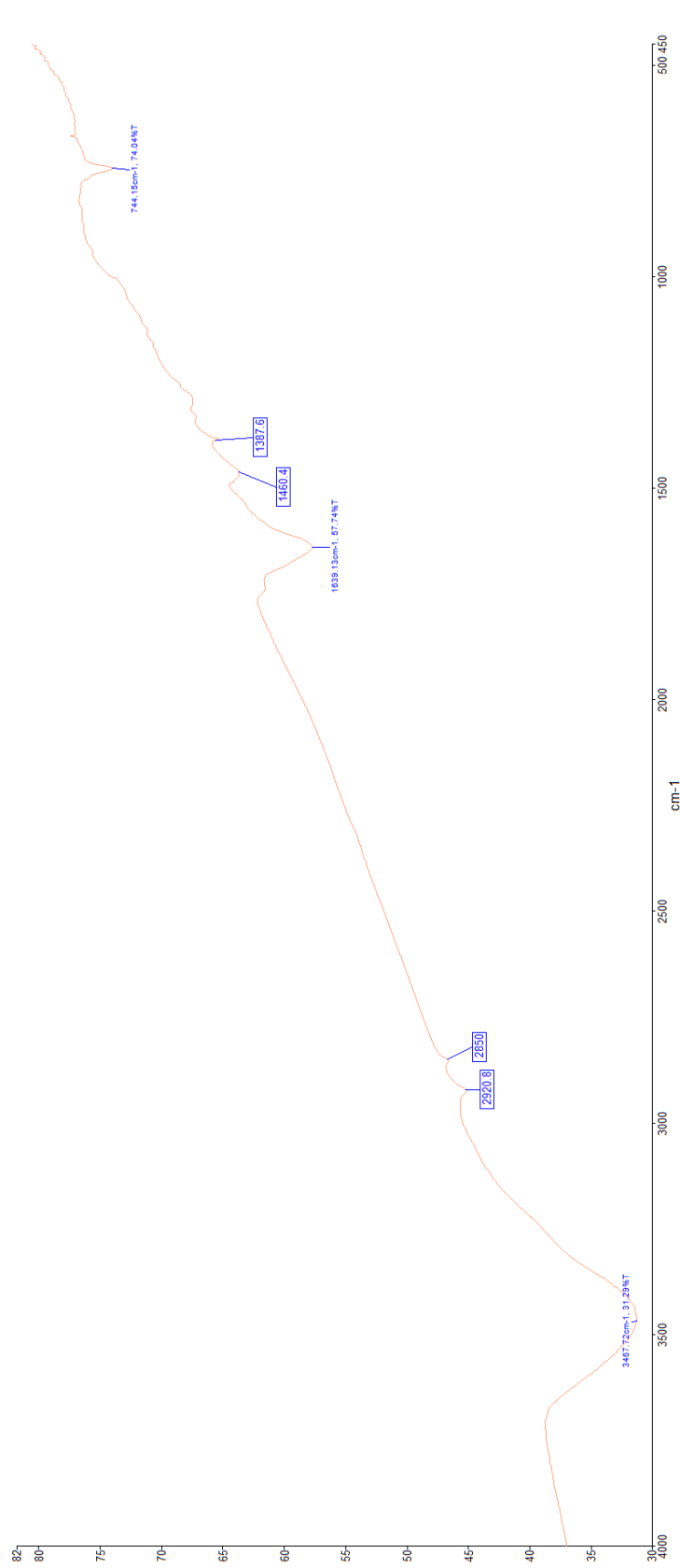
**Ek 1-Şekil 4.3.** 25 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu



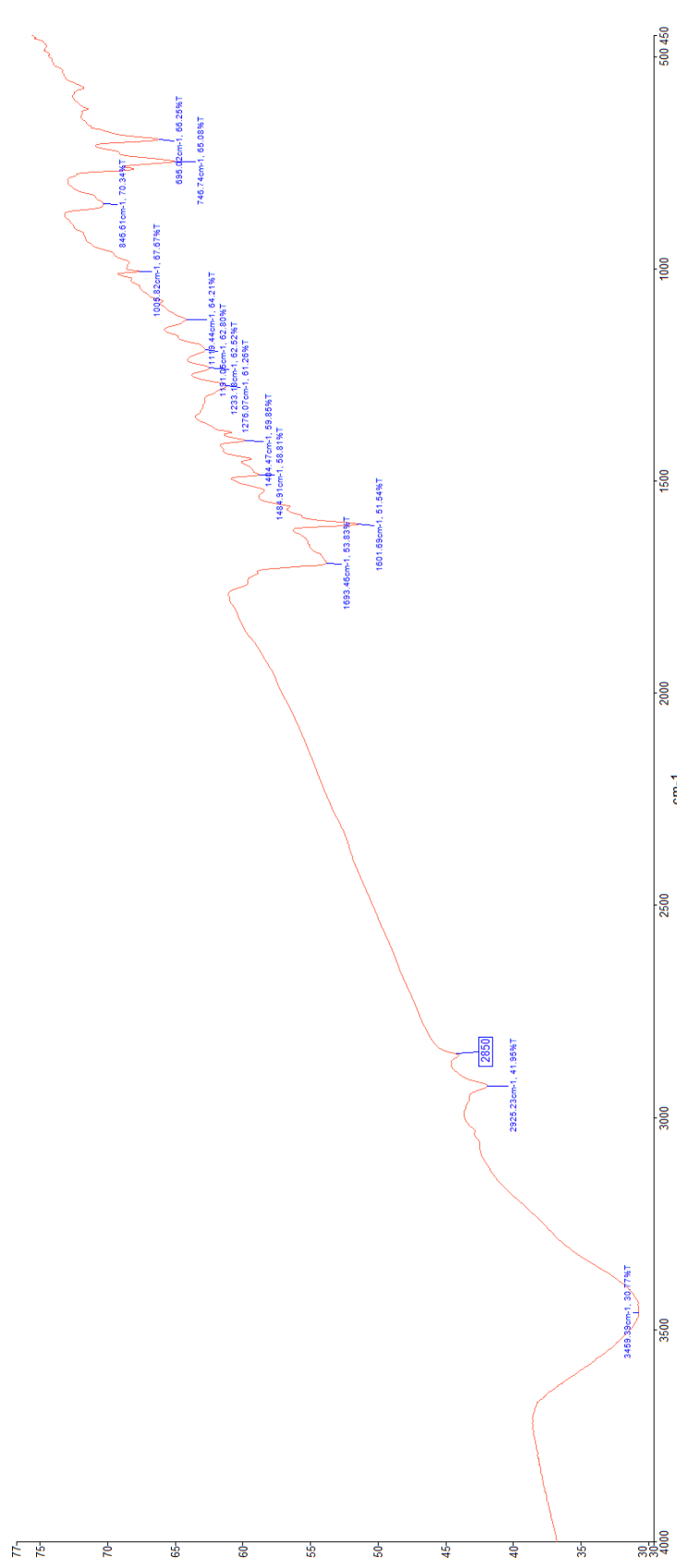
Ek 1-Şekil 4.4. 26 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu



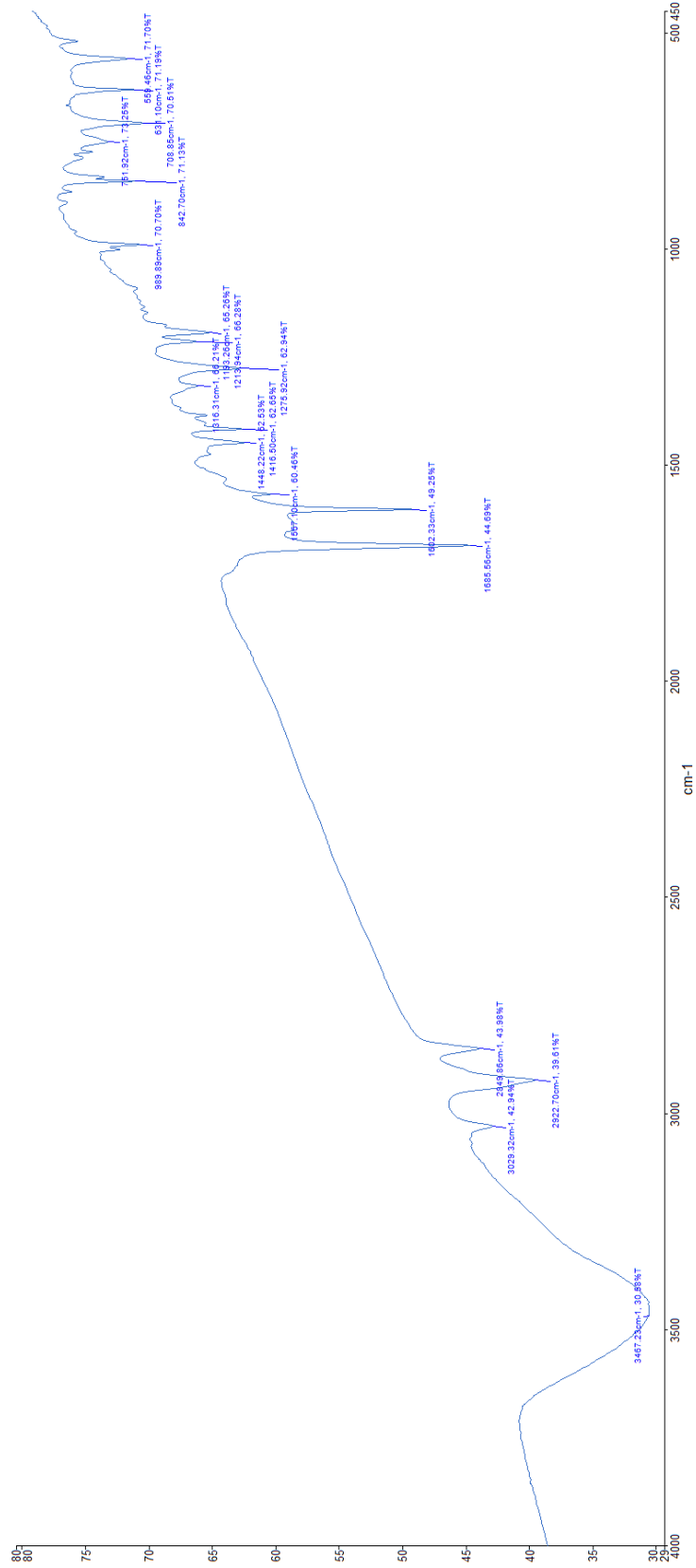
**Ek 1-Şekil 4.5.** 27 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu



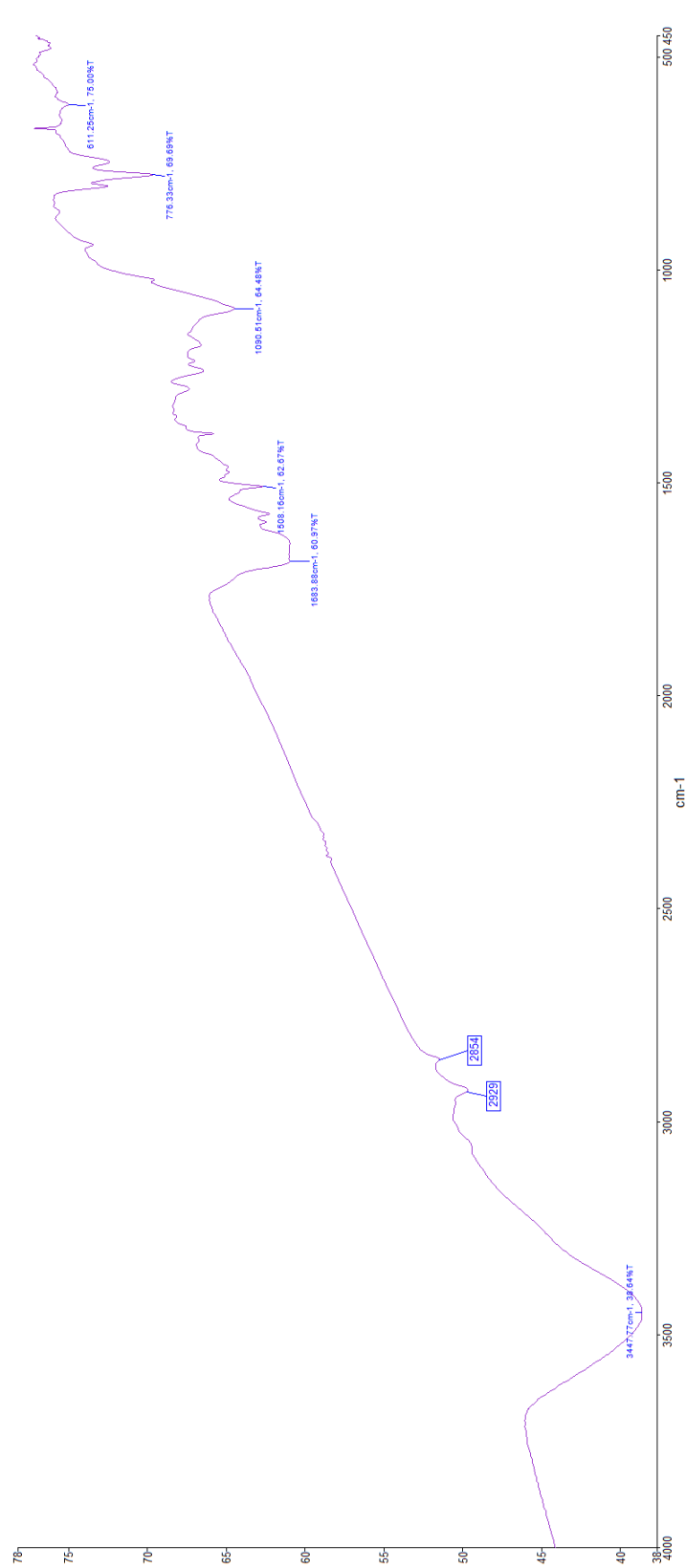
**Ek 1-Şekil 4.6.** 28 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu



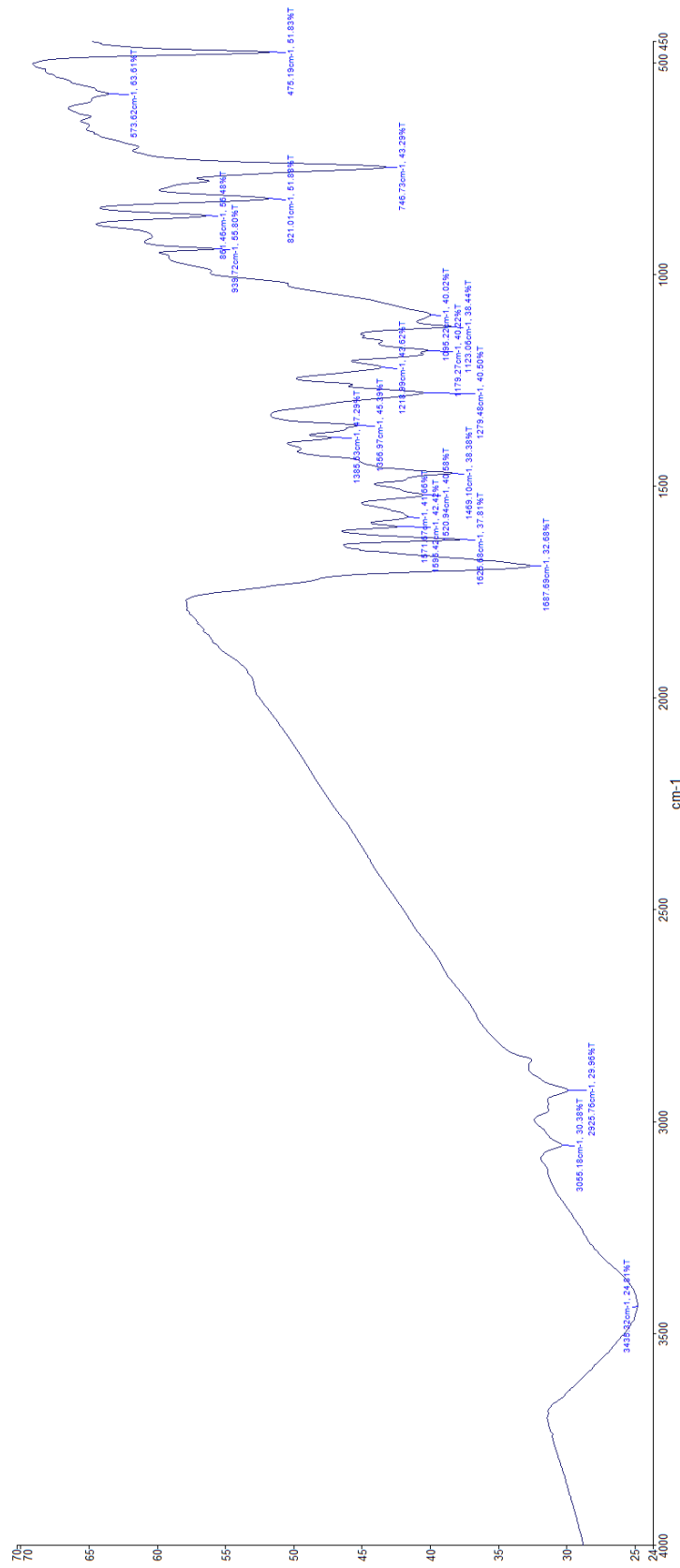
Ek 1-Şekil 4.7. 29 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu



**Ek 1-Şekil 4.8.** 30 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu



**Ek 1-Şekil 4.9. 31 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu**



Ek 1-Şekil 4.10. 32 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu



## ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Derya KILIÇ  
Doğum Yeri ve Yılı : Ardahan/ 1989

Fotoğraf

<u>Eğitim Durumu</u>	<u>Yıl</u>
Lise : Ardahan Lisesi (YDA)	2007
Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	2012
Yüksek Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimi Entitüsü Kimya Anabilim Dal	2016

### Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

1) I. Ulusal Organik Kimya Kongresi, 25-29 Ekim 2013 Sakarya.