

**2,4-DİHİDROKSİPİRİDO[1,2-a]BENZİMİDAZOLÜN
SENTEZLENMESİ VE
YAPISININ AYDINLATILMASI**

**Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı**

Hüseyin Yaşar KONAK

**Danışman:
Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL**

**Ocak, 2013
BURDUR**



YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

HÜSEYİN YAŞAR KONAK tarafından **DOÇ. DR. İSMAİL KAYAĞİL** yönetiminde hazırlanan “**2,4-DİHİDROKSİPİRİDO[1,2-a]BENZİMİDAZOLÜN SENTEZLENMESİ VE YAPISININ AYDINLATILMASI**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 11/01/2013

Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK
İstanbul Medipol Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Başkan

Doç. Dr. Erdal KENDÜZLER
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

Jüri Üyesi

Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

Jüri Üyesi

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun tarih vesayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Songül ŞEN GÜR SOY

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖNSÖZ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Benzimidazol.....	1
1.1.1. Genel Özellikler.....	1
1.1.2. Benzimidazol İçin Bazı Örnek Sentez Çalışmaları	5
1.2. Pirido[1,2-a]benzimidazol.....	7
1.2.1. Genel Özellikler.....	7
1.2.2. Pirido[1,2-a]benzimidazol İçin Bazı Örnek Sentez Çalışmaları	8
1.2.3. Pirido[1,2-a]benzimidazolde Tautomeri.....	13
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
2.1. Kullanılan Maddeler.....	16
2.2. Kullanılan Aletler.....	17
2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi.....	17
2.4. Genel Sentez Yöntemleri	18
2.4.1. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol	18
2.4.2. 2-Asetilbenzimidazol.....	20
2.4.3. Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat	21
2.4.4. 2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol.....	23
2.4.5. 2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol	25
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	27
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	31
KAYNAKLAR	34

EKLER.....	37
EK-1_Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat IR Spektrumu.....	38
EK-2_2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol IR Spektrumu.....	39
EK-3_2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol IR Spektrumu.....	40
EK-4_Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat ¹ H-NMR Spektrumu (1)	41
EK-5_Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat ¹ H-NMR Spektrumu (2)	42
EK-6_Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat ¹ H-NMR Spektrumu (3)	43
EK-7_Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat ¹³ C-NMR Spektrumu	44
EK-8_2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹ H-NMR Spektrumu (1)	45
EK-9_2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹ H-NMR Spektrumu (2)	46
EK-10_2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹ H-NMR Spektrumu (3)	47
EK-11_2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹ H-NMR Spektrumu (4)	48
EK-12_2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹ H-NMR Spektrumu (1).....	49
EK-13_2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹ H-NMR Spektrumu (2).....	50
EK-14_2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹ H-NMR Spektrumu (3).....	51
EK-15_2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹ H-NMR Spektrumu (4).....	52
EK-16_2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹³ C-NMR Spektrumu (1).....	53
EK-17_2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹³ C-NMR Spektrumu (2).....	54
ÖZGEÇMİŞ	55

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

2,4-DİHİDROKSİPİRİDO[1,2-a]BENZİMİDAZOLÜN SENTEZLENMESİ VE YAPISININ AYDINLATILMASI

Hüseyin Yaşar KONAK
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol bileşiğinin sentezlenmesi ve bu bileşiğin yapısının aydınlatılması tezin genel amacıdır. Sentezlemiş olduğumuz bu bileşik özgün bir bileşiktir. Yapısının aromatik olup olmadığının kanıtlanması için spektroskopik yöntemler kullanılmıştır. Yapısındaki hidroksi gruplarının varlığına göre aromatikliği hakkında yorum yapılmıştır. Deneysel çalışma ile öncelikle o-fenilendiamin ile laktik asit, hidroklorik asitli ortamda reaksiyona sokularak 2-(1-hidroksietil)benzimidazol bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşik, krom trioksit ile asetik asitli ortamda yükseltgenerek 2-asetilbenzimidazol bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşik, bromoasetik asit etil ester ile potasyum karbonat varlığında reaksiyona sokularak, etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşik de, sodyum etoksit ile muamele edilerek 2,4-dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol bileşiği sentezlenmiştir. Sentez işlemleri tamamlandıktan sonra gerekli analizler yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pirido[1,2-a]benzimidazol, Aromatiklik, Tautomerizm, Spektroskopi.

Danışman: Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı

Hazırlanan bu Yüksek Lisans tezi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0144-YL-11 no'lu projeden desteklenmiştir.

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

SYNTHESIS AND STRUCTURE ELUCIDATION OF 2,4-DIHYDROXYPYRIDO[1,2-a]BENZIMIDAZOLE

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

Synthesis and structure elucidation of 2,4-dihydroxypyrido[1,2-a]benzimidazole are aimed in this work. The compound which is synthesized is original. Spectroscopic methods are used to prove its aromatic or non-aromatic structure. The presence of hydroxy groups in the structure is checked and therefore its aromaticity is interpreted. In experimental section, firstly, o-phenyldiamine is reacted with lactic acid solution in hydrochloric acid solution to give 2-(1-hydroxyethyl)benzimidazole. The compound is oxidized with chrome trioxide in acetic acid to give 2-acetylbenzimidazole. The compound is reacted with bromoacetic acid ethyl ester and potassium carbonate in acetone to give ethyl 2-(2-acetylbenzimidazole-1-yl)acetate. Finally, the last compound is cyclised with sodium ethoxide in absolute ethanol and the aimed compound is obtained. After completion of the synthesis process, necessary analyses are applied.

Keywords: Pyrido[1,2-a]benzimidazole, Aromaticity, Tautomerism, Spectroscopy.

Advisor: Assoc. Prof. Dr. İsmail KAYAĞİL, Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Arts and Science, Department of Chemistry

The present M. Sc. thesis was supported by Management Unit of Scientific Research Projects of Mehmet Akif Ersoy University under the project no of 0144-YL-11.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmanın deneysel kısmı Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Tezin konusunun belirlenmesinde, laboratuvar çalışmaları aşamasında ve yazım sürecinde, alanındaki derin bilgi ve tecrübesi ile benden hiçbir desteği esirgmeden yardımcı olan Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı çok değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca başta hocam bölüm başkanı Sayın Doç. Dr. Erdal KENDÜZLER olmak üzere Kimya bölümündeki diğer tüm saygıdeğer hocalarıma, her türlü destekleri için çok teşekkür ederim.

Bu araştırmanın gerçekleşmesi için maddî destek sağlayan Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Her zamanki gibi, çalışma sürecim boyunca da bana destek olan, moral ve güç kaynağım canım eşim Öğr. Gör. Dr. Şevkinaz KONAK'a, onlarla ilgilenmem gereken zamanlardan çalmak zorunda kaldığım için canım kızım Defne ve yakında dünyaya gelmek üzere olan canlarım ikiz oğullarıma, bugünlere gelmemdeki emeklerinden dolayı, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğimi bildiğim canım annem Fadime KONAK'a ve canım babam Fevzi KONAK'a, ağabeyleri olma şansına sahip olduğum çok değerli kardeşlerim Zühra ÇAMLIOĞLU'na ve Doğan Nuri KONAK'a sonsuz teşekkürler. İyi ki varsınız.

Üzerimde emeği ve hakkı olan herkese teşekkürler.

Hüseyin Yaşar KONAK

Burdur, 2013

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Benzimidazol.....	1
Şekil 1.2. Hobrecker'ın benzimidazol sentezi.....	2
Şekil 1.3. Ladenburg'un benzimidazol sentezi.....	2
Şekil 1.4. Benzimidazol için numaralandırma sistemi.....	3
Şekil 1.5. Benzimidazolün tautomerleşmesi.....	3
Şekil 1.6. 5/6-Metilbenzimidazolde tautomeri.....	4
Şekil 1.7. Roeder ve Day'in benzimidazol sentezi.....	5
Şekil 1.8. Schulze ve arkadaşlarının benzimidazol sentezi.....	6
Şekil 1.9. Amidinlerden benzimidazol sentezi.....	6
Şekil 1.10. Belcher ve arkadaşlarının benzimidazol sentezi.....	7
Şekil 1.11. Pirido[1,2-a]benzimidazolde yük dağılımı.....	7
Şekil 1.12. Pirido[1,2-a]benzimidazolde numaralandırma.....	8
Şekil 1.13. Li ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	8
Şekil 1.14. Bergerat ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	9
Şekil 1.15. Maryanoff ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	9
Şekil 1.16. Panda ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	10
Şekil 1.17. Ge ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	10
Şekil 1.18. Yang ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	11
Şekil 1.19. Alajarin ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	11
Şekil 1.20. Anderson ve Taylor'un pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	12
Şekil 1.21. Pieroni ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	12
Şekil 1.22. Yan ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	13
Şekil 1.23. Pirido[1,2-a]benzimidazol halka sisteminde bir keto enol tautomeri örneği.....	13
Şekil 1.24. Ohta ve arkadaşlarının çalışmalarından keto formunda bir pirido[1,2- a]benzimidazol türevi örneği.....	14
Şekil 1.25. Sentezlenen ürünün muhtemel tautomerleri.....	15
Şekil 2.1. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol.....	18
Şekil 2.2. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol sentezi.....	18
Şekil 2.3. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol sentez mekanizması.....	19

Şekil 2.4. 2-Asetilbenzimidazol.....	20
Şekil 2.5. 2-Asetilbenzimidazol sentezi.	20
Şekil 2.6. Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat.....	21
Şekil 2.7. Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat sentezi.....	21
Şekil 2.8. Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat sentez mekanizması.....	22
Şekil 2.9. 2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol tautomerisi.....	23
Şekil 2.10. 2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.....	23
Şekil 2.11. 2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol sentez mekanizması.....	24
Şekil 2.12. 2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol.....	25
Şekil 2.13. 2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.	25
Şekil 2.14. 2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol sentez mekanizması.....	26

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

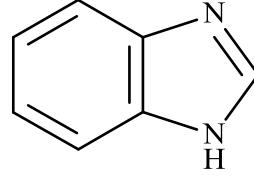
Ac	: Asetil
AcOH	: Asetik asit
Me	: Metil
MeOH	: Metanol
Et	: Etil
EtOH	: Etanol
Ph	: Fenil
DMF	: Dimetilformamit
NH₄OAc	: Amonyum asetat
MeCN	: Asetonitril
¹³C-NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
FT-IR	: Fourier Transform – Infrared (Fourier Transformlu Kızılötesi)
¹H-NMR	: Hidrojen-1 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

1. GİRİŞ

1.1. Benzimidazol

1.1.1. Genel Özellikler

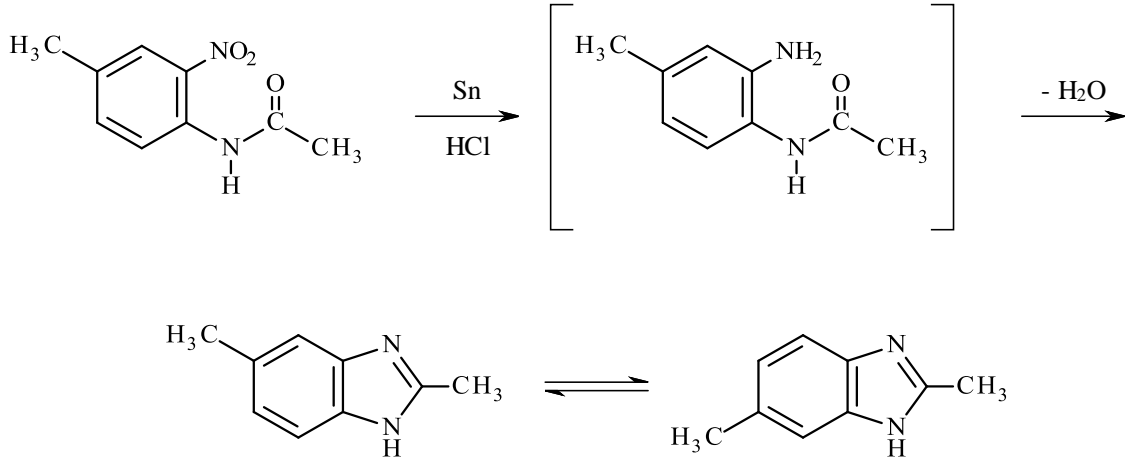
Benzimidazol, Şekil 1.1’de gösterildiği gibi bir imidazol halkası ile bir benzen halkasının birleşmesinden oluşmuştur (Acheson ve diğ., 1947).



Şekil 1.1. Benzimidazol.

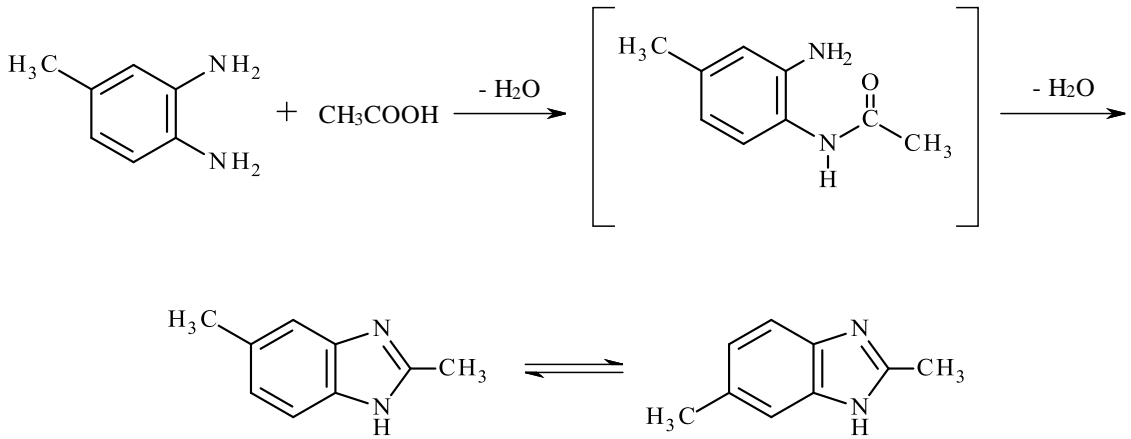
B₁₂ vitamininin kimyasal yapısında bulunduğunun anlaşılmasından sonra benzimidazole olan ilgi artmıştır.

İlk olarak 1872’de Hobrecker’ın 2-nitro-4-metilasetaniliti indirgeyerek 2,5/6-dimetilbenzimidazolü elde etmesiyle sentezlenmiştir (Wright, 1951).



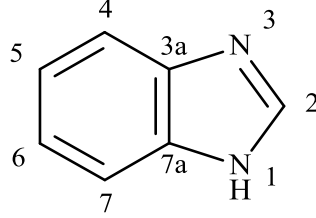
Şekil 1.2. Hobercker'in benzimidazol sentezi.

Daha sonra Ladenburg aynı bileşiği, 3,4-diaminotolueni asetik asitle geri soğutucu altında kaynatarak elde etmiştir (Wright, 1951).



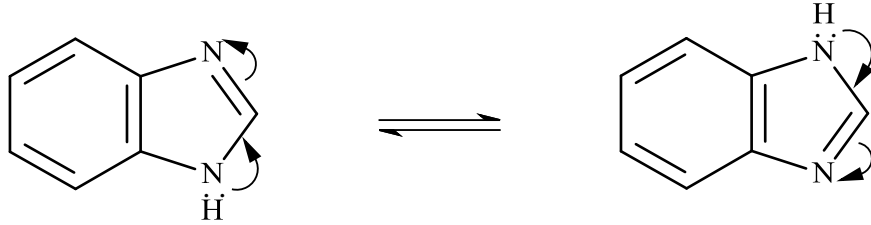
Şekil 1.3. Ladenburg'un benzimidazol sentezi.

Benzimidazol için numaralandırma sistemi Şekil 1.4.'deki gibi yapılır.



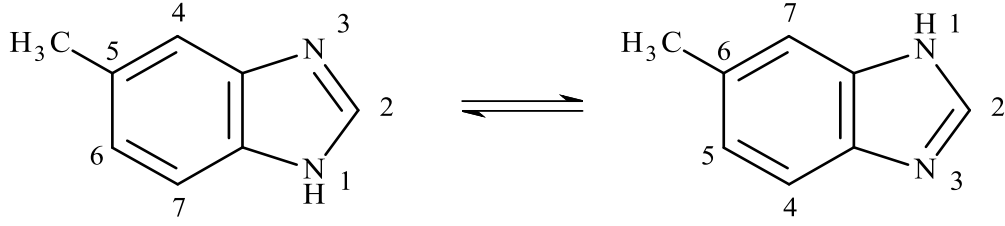
Şekil 1.4. Benzimidazol için numaralandırma sistemi.

Birinci pozisyonundaki azot atomuna bir hidrojen bağlı olan benzimidazoller, kolaylıkla tautomerleşir. Bu durum, Şekil 1.5.'de gösterilmiştir (Day, 1950).



Şekil 1.5. Benzimidazolün tautomerleşmesi.

Bu tautomerleşme imidazollerdeki ve amidinlerdeki tautomerleşme ile benzerdir. Gerçekte benzimidazollerin amidinlerin halkalı benzerleri olduğu söylenebilir. Bu tautomerleşmeden dolayı iki farklı yapı yazılabilmesine rağmen her iki yapı da aynı bileşiğe aittir. İlk bakışta izomerlermiş gibi görünen yapılar gerçekte tautomerlerdir. Bu 5/6-metilbenzimidazol ile örneklenebilir:



Şekil 1.6. 5/6-metilbenzimidazolde tautomeri.

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

Birinci pozisyonundaki azota hidrojenden daha büyük gruplar bağlandığında ise bu tür tautomerleşme olmaz, izomerik yapılar söz konusudur. Bundan dolayı, 1,5-dimetilbenzimidazol ve 1,6-dimetilbenzimidazol farklı bileşiklerdir. Böyle durumlarda numaralandırma süstitüe azottan başlanarak yapılır (Wright, 1951).

Benzimidazol halkasında iki farklı yapıda azot vardır. Birisi sp^2 hibritleşmiş azottur ve proton alıcı olarak davranır. Hidrojen taşımayan bu azot tersiyer yapıdadır ve “piridin tipi azot” ya da “tersiyer azot” olarak tanımlanmaktadır. Diğeri sp^3 hibritleşmiş azottur ve kendisine bağlı hidrojenle beraber proton verici merkezi oluşturur ve “pirol tipi azot” olarak tanımlanmaktadır. Benzimidazol bu şekilde iki aktif merkeze sahiptir. Çekirdekte oluşan reaksiyonların yönlendirilmesinde bu iki aktif merkezin büyük önemi vardır. Bir ilaç molekülünde benzimidazol çekirdeğinin yer alması halinde ilacın dağılımı, taşınması, reseptörlere bağlanması ve metabolizma olaylarında da yine bu merkezlerin rolü büyüktür (Demirayak, 1985).

Veteriner ve insan ilaçlarında antihelmintik olarak kullanılan benzimidazol önemli bir heterosiklik bileşiktir. Benzimidazol türevlerinin DNA yapısına bağlanma ilgisi oldukça yüksektir. Bu da onun biyolojik aktivite göstermesine sebep olmaktadır (Czarny ve diğ., 1996; Chakrabarty ve diğ., 2006). Benzimidazol içeren bileşikler, antiülser, antitümör ve antiviral gibi önemli biyolojik aktiviteler göstermektedirler (Demirayak ve Güven, 1995; Demirayak ve Mohsen, 1998; Reddy ve diğ., 2002; Gogoi ve Konwar, 2006; Demirayak ve diğ., 2011). Benzimidazoliller antiviral etkilerini özellikle HCMV (Human Cytomegalovirus), HIV (Human Immunodeficiency Virus),

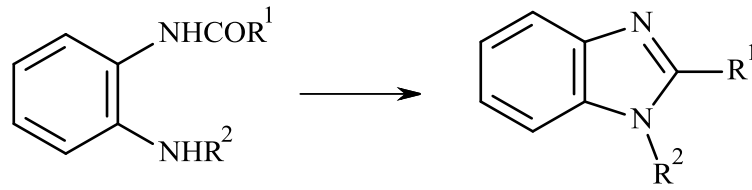
HSV-1(Herpes Simplex Virus 1) ve influenza gibi virüsler üzerinde göstermektedirler (Reddy ve Reddy, 2010a; 2010b). Yapısında benzimidazol kalıntısı olan pirido[1,2-a]benzimidazol türevlerinin antitüberküler, analjezik ve antienflamatuar etkileri olduğu bilinmektedir (Bergerat ve diğ.,1985; Pieroni ve diğ., 2011).

Benzimidazol ve türevleri genel olarak kristal yapılı, oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip bileşiklerdir. Benzimidazolün erime noktası 170 °C, kaynama noktası 360 °C'dir. Bu bileşikler polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde az çözünürler. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu, kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür (Hofmann, 1953).

Hobrecker ve Ladenburg'dan günümüze kadar benzimidazol ve türevlerinin çok değişik sentez yöntemleri geliştirilmiştir.

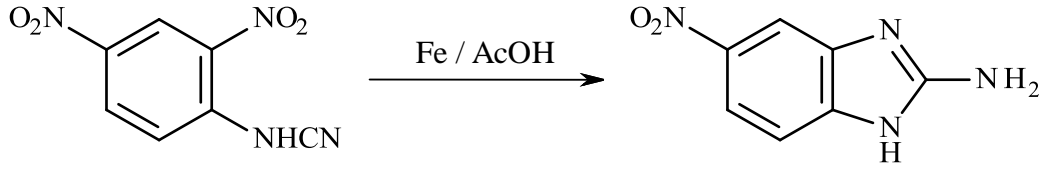
1.1.2. Benzimidazol İçin Bazı Örnek Sentez Çalışmaları

Roeder ve Day 1941 yılında, o-aminoasetaniliti kuru ksilen varlığında ısıtarak 2-metilbenzimidazolü elde etmişlerdir. Reaksiyondaki halka kapanması 1,2- bağının oluşmasıyla gerçekleşmiştir.



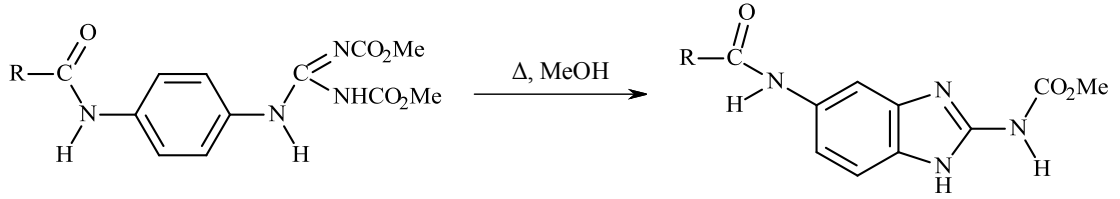
Şekil 1.7. Roeder ve Day'in benzimidazol sentezi.

Schulze ve arkadaşları, 1980 yılında 2,4-dinitrofenilsiyanamiti demir ve asetik asitle 2-amino-5-nitrobenzimidazole dönüştürmüşlerdir (Grimmett, 1997). 2,3- bağı oluşarak halka kapanmıştır.



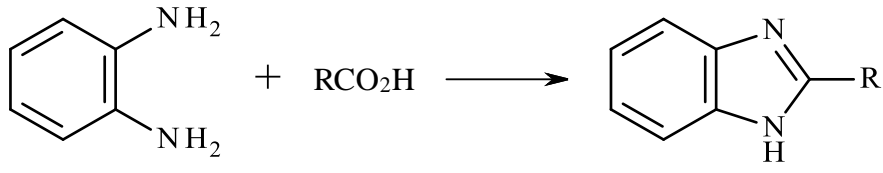
Şekil 1.8. Schulze ve arkadaşlarının benzimidazol sentezi.

1982 yılında Chaudhury ve arkadaşlarının yaptığı ve 1988 yılında da Benincori ve Sannicolo'nun yaptığı çalışmalarda oksidatif ve asidik koşullarda veya sadece ısıtılarak aril-amidinler veya guanidinlerin halka kapanması ile 1-alkil veya 1-aril-benzimidazollere dönüştüğü görülmüştür. Burada 3,3a- bağı oluşmuştur.



Şekil 1.9. Amidinlerden benzimidazol sentezi.

1954 yılında Belcher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada o-fenilendiamin, trifloroasetik asit ve 4 M HCl karışımı geri soğutucu altında ısıtılmış ve soğutulan karışım sulu amonyak ile nötrleştirilerek benzimidazol elde edilmiştir. Bu sentez yönteminde hem 1,2- bağı hem de 2,3- bağı oluşarak halka kapanmıştır.



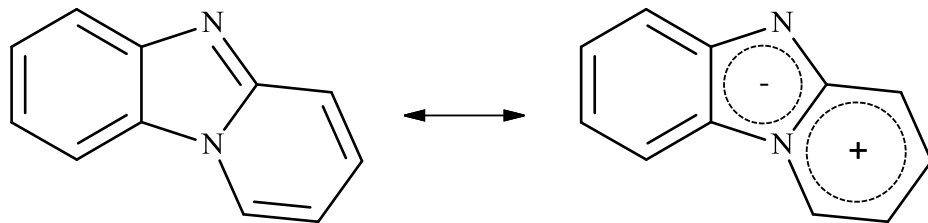
Şekil 1.10. Belcher ve arkadaşlarının benzimidazol sentezi.

1.2. Pirido[1,2-a]benzimidazol

1.2.1. Genel Özellikler

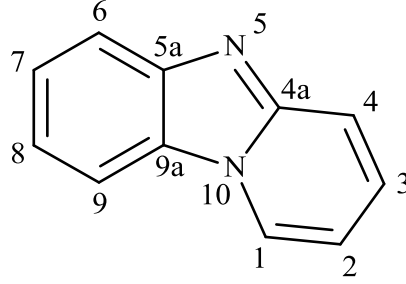
Pirido[1,2-a]benzimidazol halka sisteminin sentezi ilk defa 1937'de yapılmıştır. Ancak bu bileşiğe olan ilgi daha çok 80'li yıllardan sonra bazı türevlerinin farmasötik uygulamalarda yer bulmasından sonra artmıştır. Bu tarihten itibaren antiviral, antimikrobiyal, analjezik, antienflamatuvar, antikanser ve anti-HIV aktiviteleriyle ilgili az sayıda makale yayınlanmıştır ve birçok türevinin hâlâ keşfedilmemiş farmakotoksikolojik aktiviteleri vardır (Badawey ve Kappe, 1995).

Bu tip heteroaromatik sistemler büyük bir polarlaşmaya sahiptir. Elektron yoğunluğu altı üyeli halkada daha düşükken, elektronik yük beş üyeli halkada daha fazladır (Yang ve diğ., 2011).



Şekil 1.11. Pirido[1,2-a]benzimidazolde yük dağılımı.

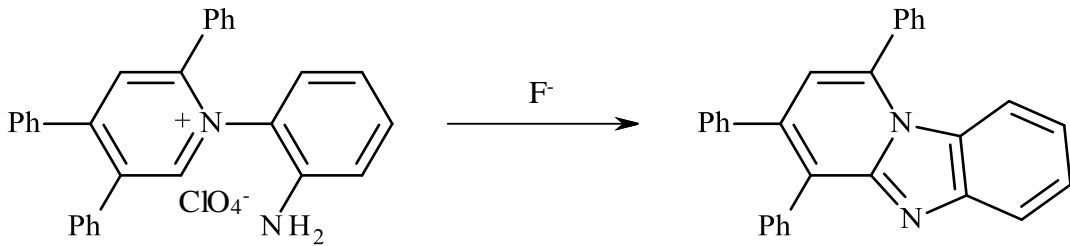
Pirido[1,2-a]benzimidazolde numaralandırma Şekil 1.12.'deki gibi yapılır:



Şekil 1.12. Pirido[1,2-a]benzimidazolde numaralandırma.

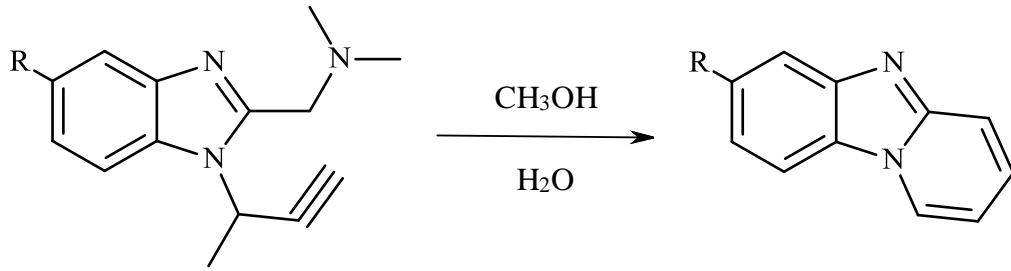
1.2.2. Pirido[1,2-a]benzimidazol İçin Bazı Örnek Sentez Çalışmaları

Li ve arkadaşları, 2011 yılında N-süstitüe 2,4,5-trifenilpiridinyumu F^- varlığında pirido[1,2-a]benzimidazollere dönüştürmüşlerdir. Bu sırada oluşan bağ, 4a,5-bağıdır.



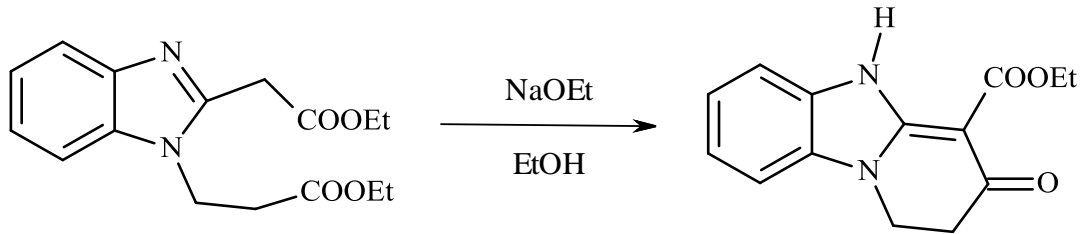
Şekil 1.13. Li ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

Bergerat ve arkadaşları 1985 yılında, 1. konumunda metiletin ve 2. konumunda metilamino grupları bulunan benzimidazol türevlerini metanol-su karışımında reaksiyona sokarak pirido[1,2-a]benzimidazol türevlerini sentezlemişlerdir. Halka kapatmak için oluşturdukları bağ 3,4- bağıdır.



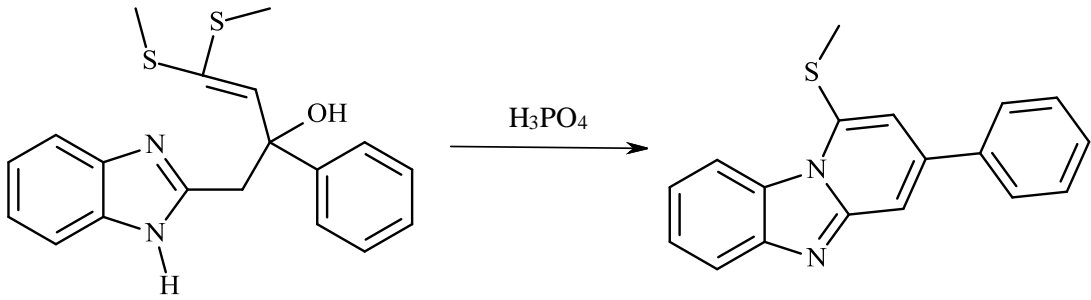
Şekil 1.14. Bergerat ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

Maryanoff ve arkadaşları 1995 yılında, 1. konumunda etil propiyonat ve 2. konumunda etil asetat bulunduran benzimidazol bileşiğini sodyum etoksitli ortamda reaksiyona sokarak pirido[1,2-a]benzimidazol türevini sentezlemişlerdir. Halka 3,4-bağının oluşması ile oluşmuştur.



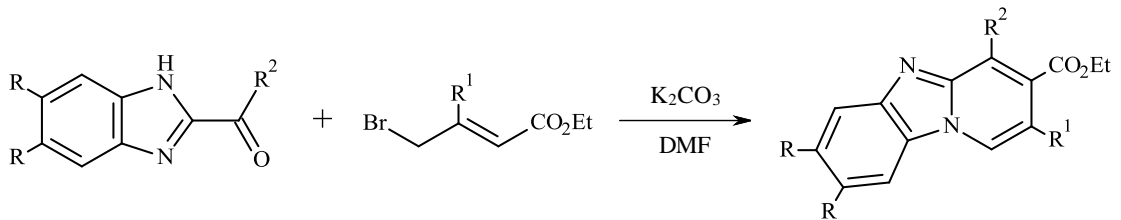
Şekil 1.15. Maryanoff ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

Panda ve arkadaşları 2003 yılında, 2-[4-bis(metiltiyo)-2-hidroksi-2-fenilbüt-3-en-1-il]benzimidazol bileşiğini fosforik asit içerisinde reaksiyona sokarak pirido[1,2-a]benzimidazol türevini sentezlemişlerdir. Halkanın kapanması 10,1- bağının oluşması ile gerçekleşmiştir.



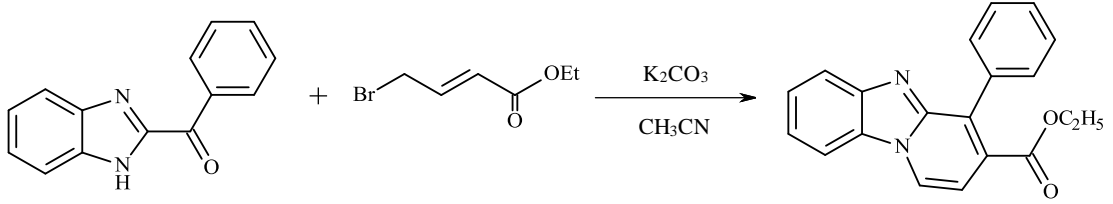
Şekil 1.16. Panda ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

Ge ve arkadaşları 2011 yılında, 2-formilbenzimidazollerini, etil 4-bromo-2-bütenoat ile potasyum karbonat varlığında DMF içerisinde reaksiyona sokarak pirido[1,2-a]benzimidazollerini sentezlemişlerdir. Bu halka kondenzasyonunda 10,1- ve 2,3- bağları kurulmuştur.



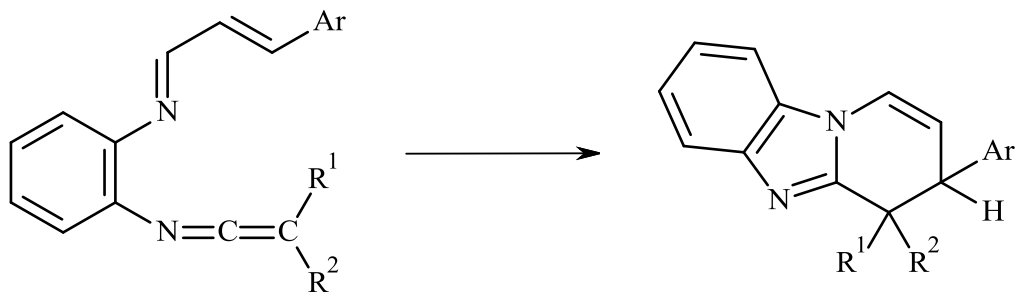
Şekil 1.17. Ge ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

Yang ve arkadaşları 2011 yılında, 2-benzoilbenzimidazolü potasyum karbonat varlığında (E)-etil 4-bromobüt-2-enoat ile reaksiyona sokarak pirido[1,2-a]benzimidazolü sentezlemişlerdir. 10,1- ve 3,4- bağları oluşarak halka kapanmıştır.



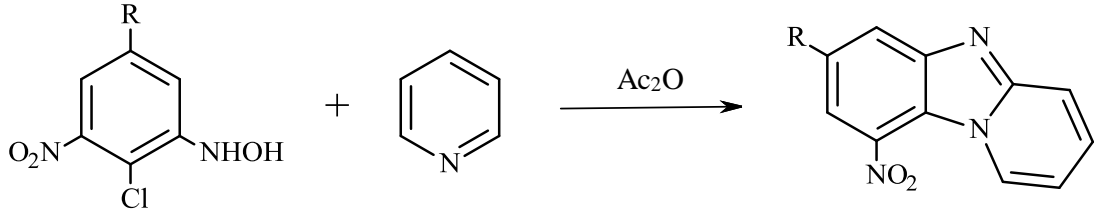
Şekil 1.18. Yang ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

Alajarin ve arkadaşları 2000 yılında, keteniminleri kullanarak pirido[1,2-a]benzimidazollerini sentezlemişlerdir. Burada oluşan halka kapanması 4a,10- bağı ve 3,4- bağı oluşumu ile gerçekleşmiştir.



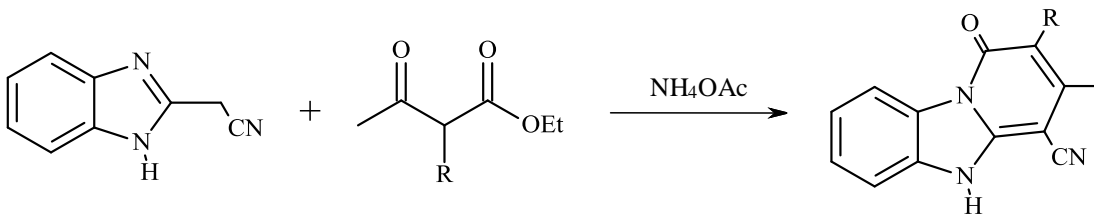
Şekil 1.19. Alajarin ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

Anderson ve Taylor 1986 yılında, 2. konumunda klor olan hidroksilaminobenzen türevleri ile piridini reaksiyona sokarak pirido[1,2-a]benzimidazol türevlerini sentezlemişlerdir. 9a,10- bağı ve 4a,5- bağı oluşarak halka kapanmıştır.



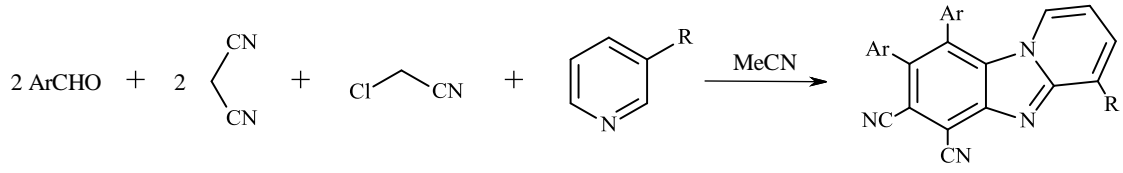
Şekil 1.20. Anderson ve Taylor'un pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

Pieroni ve arkadaşları 2011 yılında, 2. konumunda asetonitril bulunan benzimidazol ile 1,3-dion türevi bileşikleri amonyum asetat içeren ortamda reaksiyona sokarak pirido[1,2-a]benzimidazol türevlerini sentezlemişlerdir.



Şekil 1.21. Pieroni ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

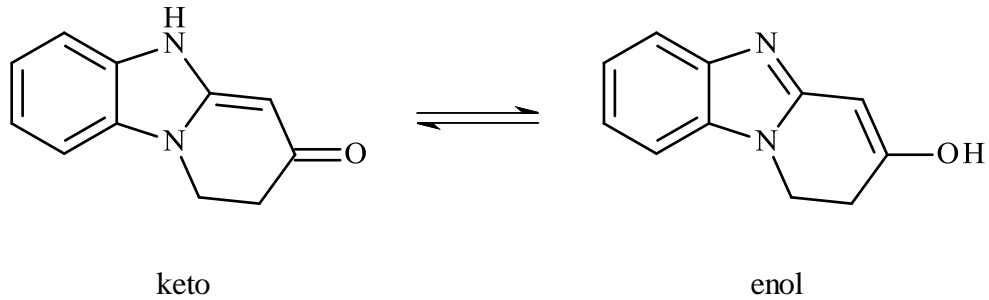
Yan ve arkadaşları 2009 yılında, malononitril ve kloroasetonitrili piridin türevleri ve aromatik aldehit türevleri ile reaksiyona sokarak pirido[1,2-a]benzimidazol türevlerini sentezlemişlerdir.



Şekil 1.22. Yan ve arkadaşlarının pirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

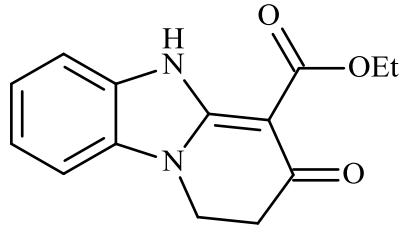
1.2.3. Pirido[1,2-a]benzimidazolde Tautomeri

Tautomeri, organik kimyada bir izomerlik şeklidir. Bir molekül içinde C=C çift bağındaki karbonlardan birine karbon atomuyla çift bağ yapabilen ve -OH, -SH, -NH örneklerindeki gibi üzerinde hidrojen bulunan bir heteroatom bağlı ise, çift bağ, karbon ile heteroatom arasına kayarken heteroatom üzerindeki hidrojen de çift bağın diğer karbonu üzerine geçerek başka bir molekül meydana getirir. Oluşan bileşiklere birbirinin tautomerleri denir ve bunlar sıvı veya gaz halinde iseler kararlılıklarına göre bir denge meydana gelir ki, buna da tautomerlik dengesi denir. Keto- (C-C=O) ile enol (C=C-OH) arasında keto-enol tautomerliği; tiyon (C-C=S) ile tiyol (C=C-SH) arasında tiyon-tiyol tautomerliği; imin (C-C=NH) ile amin (C-C-NH₂) arasında imin-amin tautomerliği olabilir. Şekil 1.23.'de pirido[1,2-a]benzimidazol halka sisteminde bir keto enol tautomeri örneği verilmiştir.



Şekil 1.23. Pirido[1,2-a]benzimidazol halka sisteminde bir keto-enol tautomeri örneği.

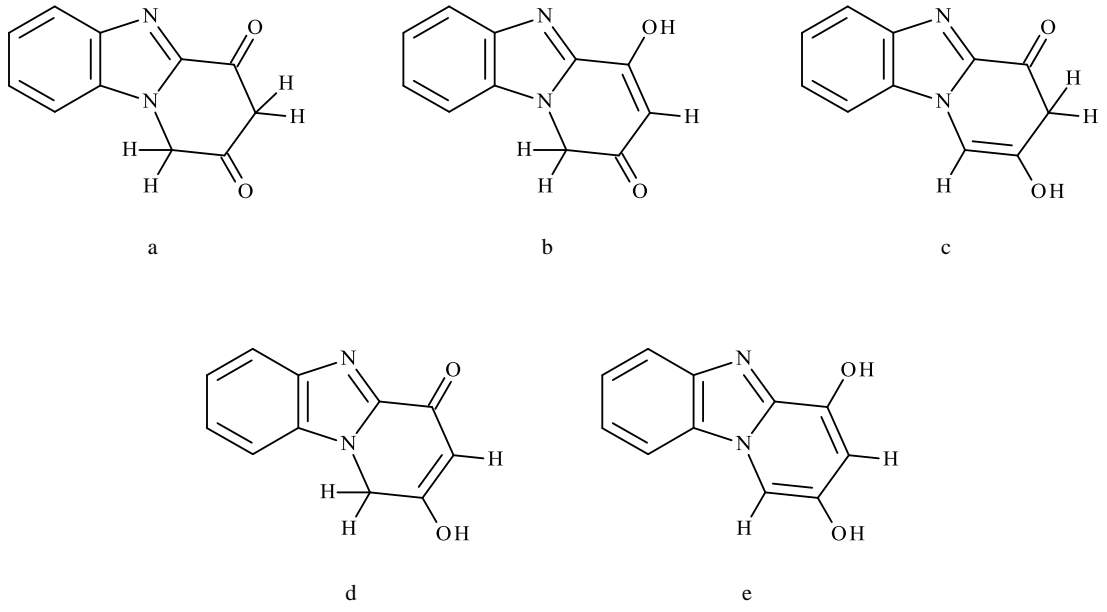
Ohta ve arkadaşları 1991 yılındaki bir çalışmalarında aşğıdaki yapının enol formunun daha baskın olduğunu belirtmelerine karşın, Reitz ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada üzerinde araştırma yaptıkları pirido[1,2-a]benzimidazol türevlerinde keto formunun daha baskın olduğunu enol formunun yapıya, çözücüye ve sıcaklığa bağı olarak gözlenebildiğini belirtmişlerdir.



Şekil 1.24. Ohta ve arkadaşlarının çalışmalarından keto formunda bir pirido[1,2-a]benzimidazol türevi örneğı.

¹³C-NMR spektroskopisi keto/enol tautomerisi için kullanışlı bir araçtır. Çünkü enolik karbon, keto karbona kıyasla 30-40 ppm kadar daha yukarı alanda görölmektedir (Kallury ve diğı., 1988).

Tezde sentezlenen ürünün muhtemel tautomerleri Şekil 1.25.'de gösterilmiştir.



Şekil 1.25. Sentezlenen ürünün muhtemel tautomerleri.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Maddeler

o-Fenilendiamin	Merck
Laktik Asit Çözeltisi (% 90' lık)	Merck
Hidroklorik Asit (HCl)	Merck
Krom(VI) Oksit (CrO ₃)	Teknik
Asetik Asit (AcOH)	Merck
Etil Bromoasetat	Teknik
Aseton	Merck
Potasyum Karbonat (K ₂ CO ₃)	Merck
Sodyum (Na)	Teknik
Etanol (EtOH)	Merck
Metil İyodür	Merck
Saf Su	Teknik
Tetrahidrofuran (THF)	Merck
Kloroform (CHCl ₃)	Merck
Sodyum Karbonat (Na ₂ CO ₃)	Merck
Toluen	Merck
Sodyum Sülfat (Na ₂ SO ₄)	Merck
Eter	Merck
Alüminyum TLC Plağı	Merck
Petrol Eteri	Merck
Etil Asetat	Merck

2.2. Kullanılan Aletler

Çeker Ocak	Hedlab
Rotary Evaporator (Dönerli Buharlaştırıcı)	Heidolph
Vakum Pompası (Rotary için)	KNF
Soğutucu Sirkülator (Rotary için)	Wisecircu
Erime Noktası Tayin Cihazı	WRS-2A Microprocessor
Isıtıcı-Karıştırıcı Tabla	Schott
Mantolu Isıtıcı-Karıştırıcı	Daihan
UV Kabini	Teknik

2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

C, H, N Tayini

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

IR Spektrumları

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, bir Perkin Elmer FT-IR Spektrofotometre’de alınmıştır.

¹H-NMR Spektrumları

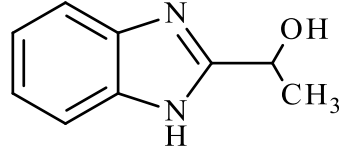
Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, yaklaşık 20 mg kadar maddenin DMSO-*d*₆ veya CDCl₃ içindeki çözeltisinde TMS’e karşı bir Bruker DPX 500 FT NMR Spektrometre’de alınmıştır.

¹³C-NMR Spektrumları

Elde edilen bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, yaklaşık 20 mg kadar maddenin DMSO-*d*₆ veya CDCl₃ içindeki çözeltisinde TMS’e karşı bir Bruker DPX 125 FT NMR Spektrometre’de alınmıştır.

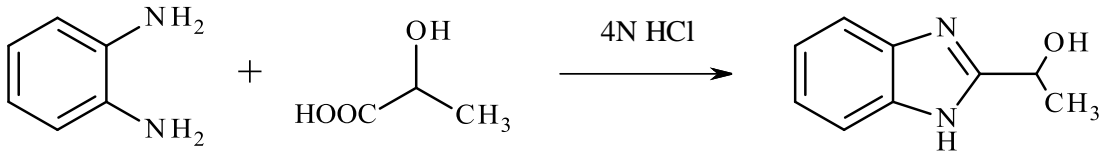
2.4. Genel Sentez Yöntemleri

2.4.1. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol



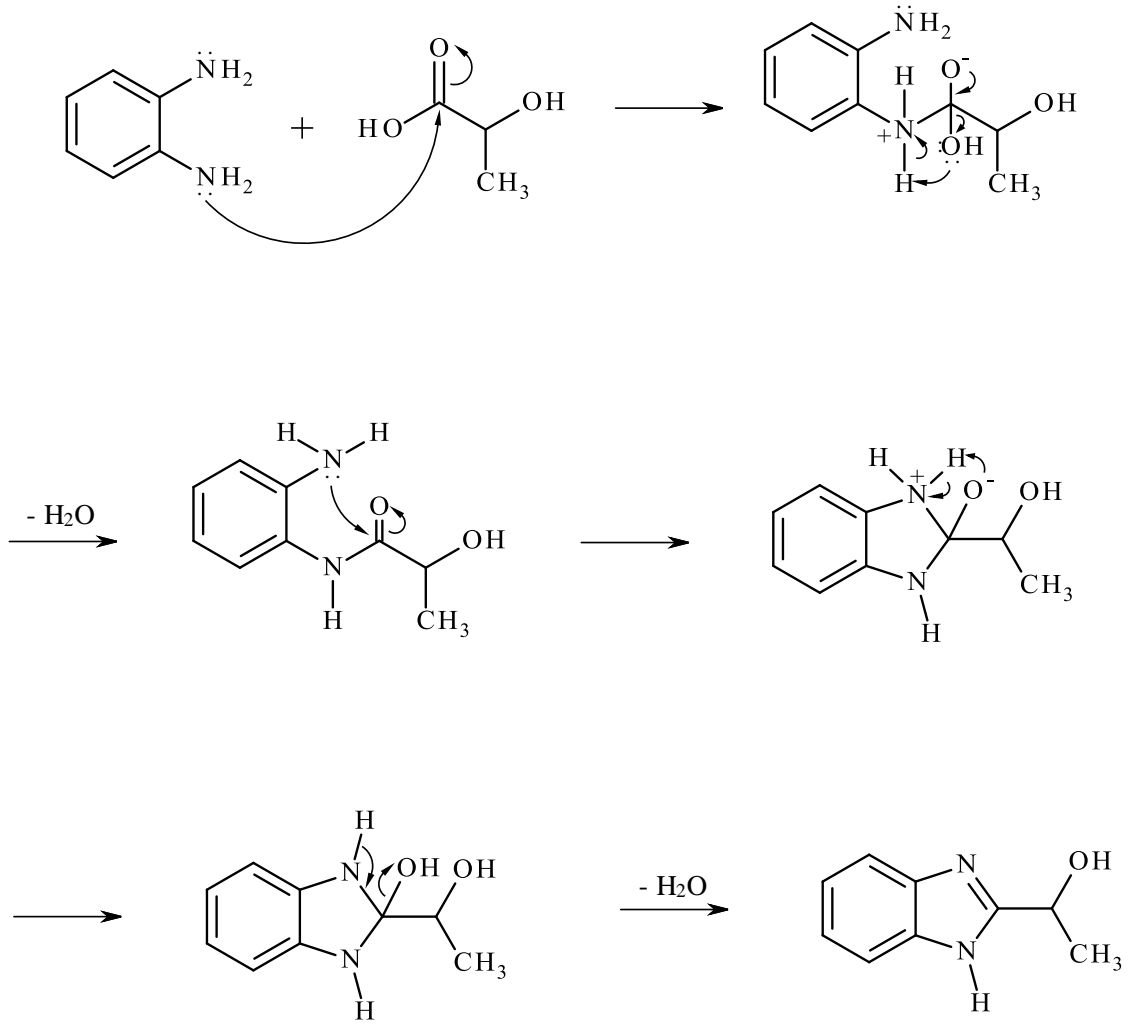
Şekil 2.1. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol.

20 g (185 mmol) o-fenilendiamin üzerine 75 mL 4 N hidroklorik asit çözeltisi ilave edilerek başlangıç maddesi çözüldü. Elde edilen çözeltiliye 18,4 mL laktik asit çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 4 gün boyunca kaynatıldı. Isıtma işlemi bittikten sonra bir miktar su eklendi. Sodyum karbonat ile nötrale edilip çöktürüldü ve süzülüp kurutuldu. Ham ürün etanolden kristallendirildi.



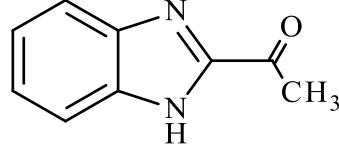
Şekil 2.2. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol sentezi.

Mekanizma



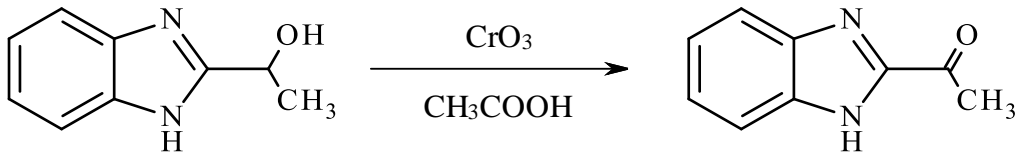
Şekil 2.3. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol sentez mekanizması.

2.4.2. 2-Asetilbenzimidazol



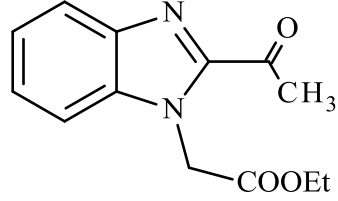
Şekil 2.4. 2-Asetilbenzimidazol.

22,5 g (139 mmol) 2-(1-hidroksietil)benzimidazol 60 mL asetik asit içerisinde çözüldü. Sıcaklık su banyosu ile 90 °C olarak sabitlendi. 10,4 g (104 mmol) CrO₃, 70 mL saf su içerisinde çözülerek, damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Damlatma işlemi 5'er dakikalık aralıklarla eklenerek tamamlandı. Damlatma işlemi bittikten sonra reaksiyon ortamı kaynatıldı ve sonrasında soğumaya bırakıldı. Soğuyan reaksiyon karışımı su ve kloroform ilavesi ile ayırma hunisine alındı. Ham ürün kloroforma çekilerek buharlaştırıldı. Geriye kalan ham ürün toluenden kristallendirildi.



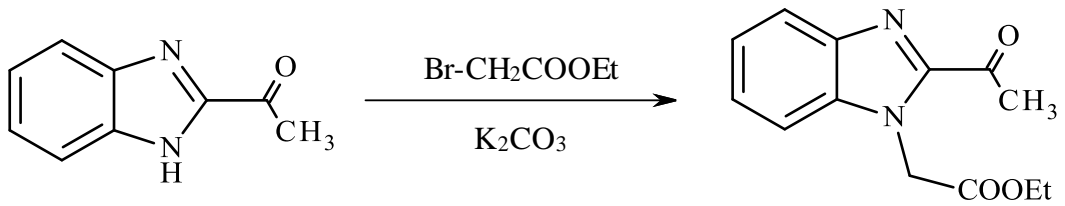
Şekil 2.5. 2-Asetilbenzimidazol sentezi.

2.4.3. Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat



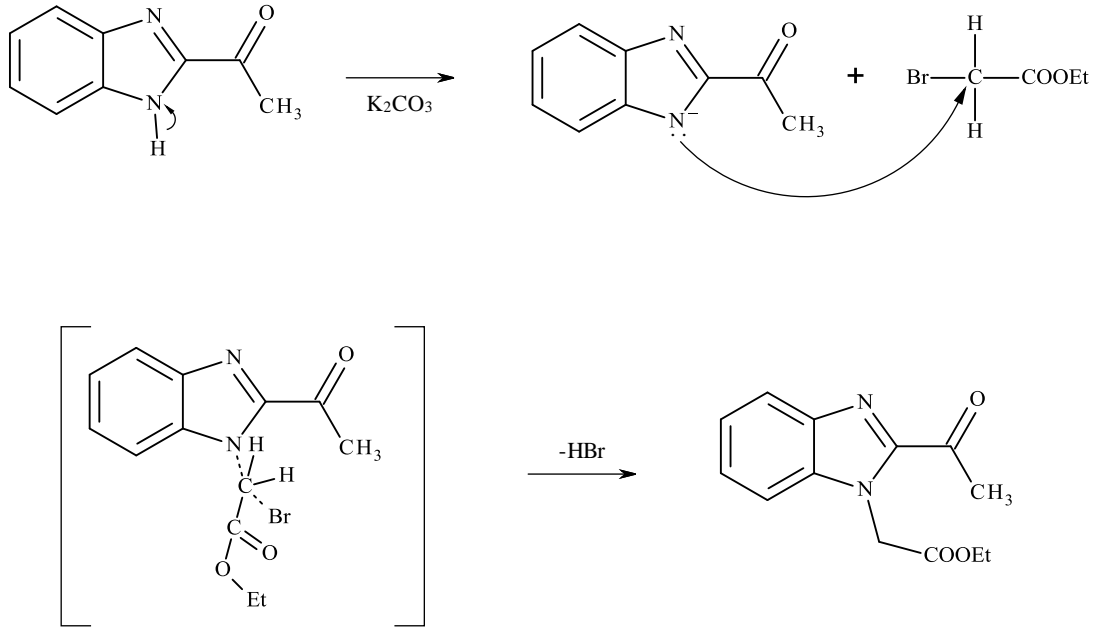
Şekil 2.6. Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat.

5 g (31,2 mmol) 2-asetilbenzimidazol ve 4,31 g (31,2 mmol) potasyum karbonat, 40 mL asetonda çözüldü ve üzerine 5,2 g (31,2 mmol) etil bromoasetat ilave edildi. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon süresi TLC plak ile kontrol edilerek belirlendi. Bittiği anlaşılan reaksiyon ortamına su eklenerek çöktürüldü ve süzülerek kurutuldu. Kurutulan ham ürün etanolden kristallendirildi.



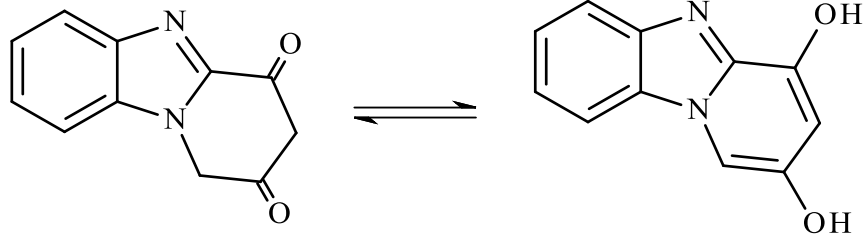
Şekil 2.7. Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetatın sentezi.

Mekanizma



Şekil 2.8. Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat sentez mekanizması.

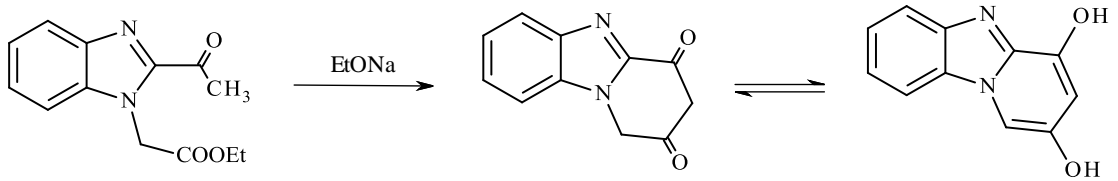
2.4.4. 2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol



Şekil 2.9. 2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazolün tautomerisi.

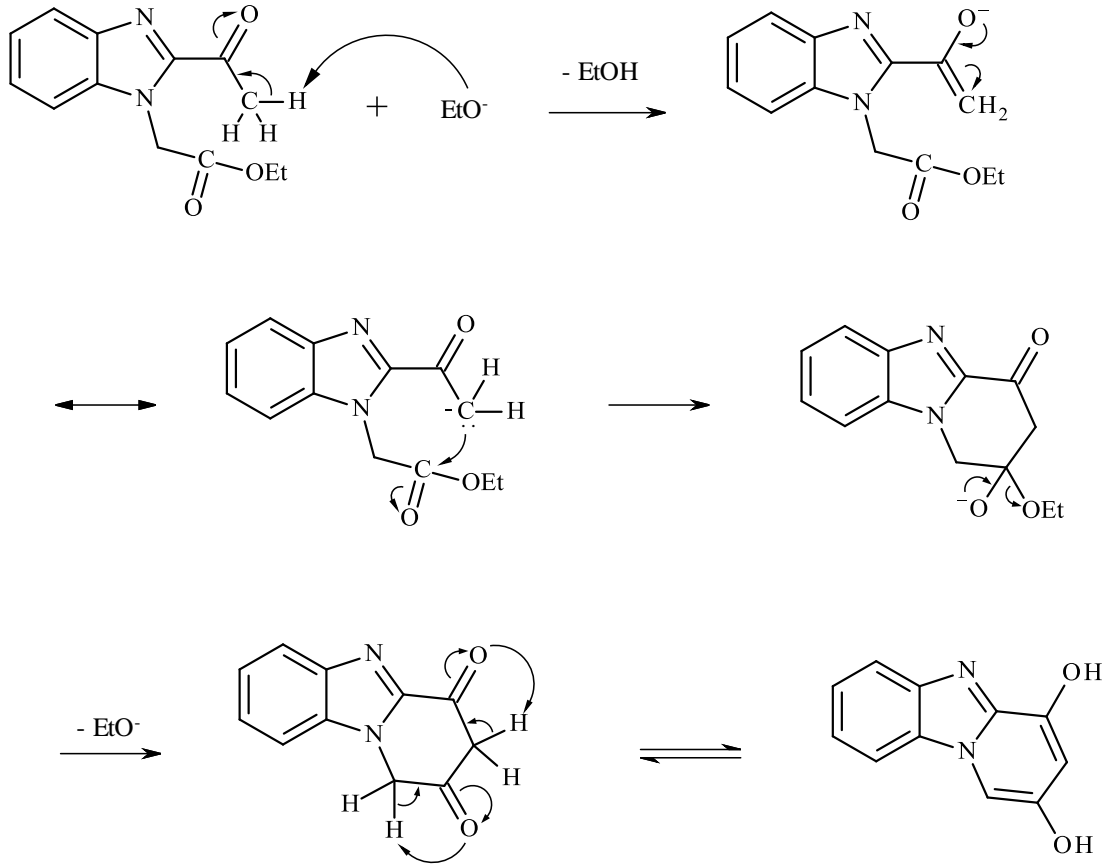
0,42 g (18,3 mmol) sodyum metali 30 mL etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 1,5 g (6,1 mmol) etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat ilave edilerek buz banyosunda 1 saat boyunca karıştırıldı.

Reaksiyon ortamı her 10 dakikada bir TLC plak ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamı 3-4 mL asetik asit ile nötrale edilerek buharlaştırıldı. Su dökülerek 1 gece bekletildi. Elde edilen ham ürün süzülerek kurutuldu. Kloroform-petrol eteri karışımından kristallendirildi.



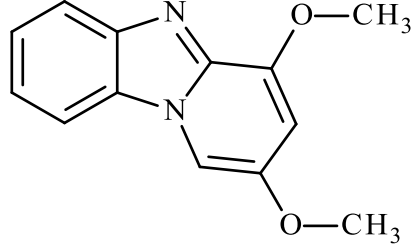
Şekil 2.10. 2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazolün sentezi.

Mekanizma



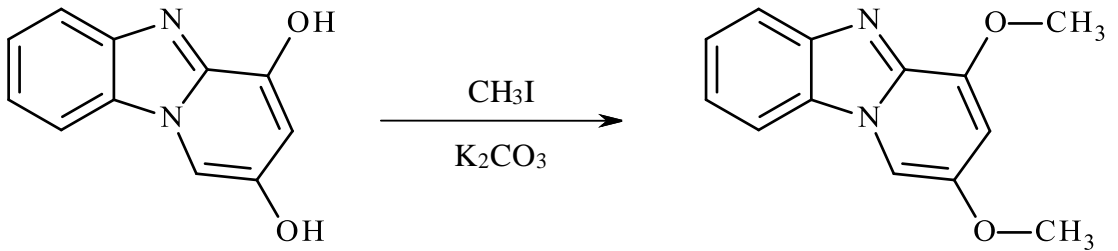
Şekil 2.11. 2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol sentez mekanizması.

2.4.5. 2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol



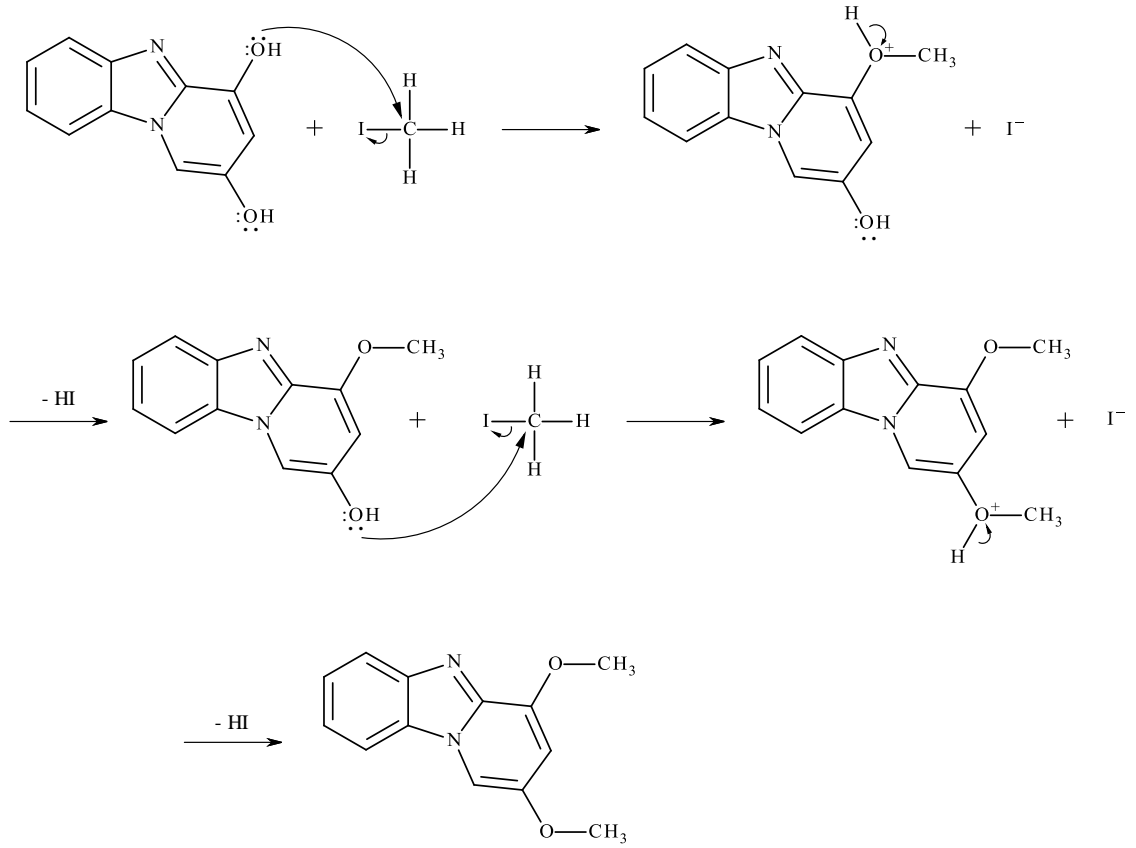
Şekil 2.12. 2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol.

0,2 g (1 mmol) 2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ve 0,3 g (2 mmol) potasyum karbonat 30 mL aseton içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamına 0,13 mL (2 mmol) metil iyodür ilave edilerek oda sıcaklığında 1,5 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı TLC plak ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon ortamına su dökülerek çöktürüldü ve süzülüp kurutularak etanolden kristallendirildi.



Şekil 2.13. 2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol sentezi.

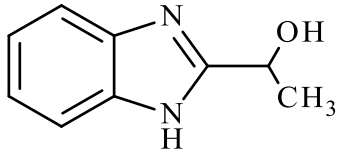
Mekanizma



Şekil 2.14. 2,4-Dimetokspirido[1,2-a]benzimidazol sentez mekanizması.

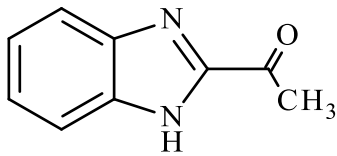
3. ARAŞTIRMA BULGULARI

2-(1-Hidroksietil)benzimidazol



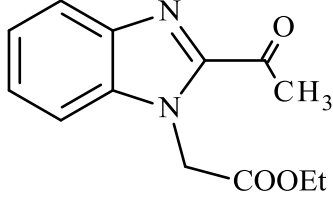
Verim	: % 75
E.n. (°C)	: 175,3 – 176,1
Lit. (Roseman, 1953) E.n. (°C)	: 180 – 181

2-Asetilbenzimidazol



Verim	: % 59
E.n. (°C)	: 186,9 – 188,2
Lit. (Roseman, 1953) E.n. (°C)	: 189 - 191

Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat



Verim : % 92
E.n. (°C) : 91,4 – 92,9
Lit. (Dubey ve diğ., 2009) E.n. (°C) : 91 – 93

Elementel Analiz

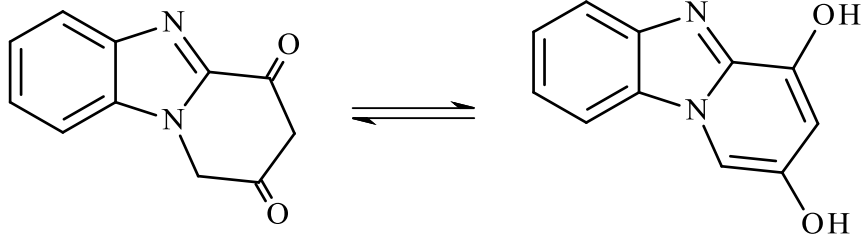
Hesaplanan (%) : C: 63,40 H: 5,73 N: 11,38
Bulunan (%) : C: 63,24 H: 5,84 N: 11,42

IR $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2987 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2937 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1742, 1687 (C=O gerilim bantları), 1604-1455 (C=C, C=N gerilim bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm): 1,22 (3H, t, J:7,0 Hz, -OCH₂CH₃), 2,72 (3H, s, -COCH₃), 4,17 (2H, q, J:7,0 Hz, -OCH₂CH₃), 5,41 (2H, s, -CH₂CO-), 7,39 (1H, td, J:7,5 Hz, j:1,0 Hz, Ar-H), 7,47 (1H, td, J:7,5 Hz, j:1,0 Hz, Ar-H), 7,81 (1H, d, J:8,5 Hz, Ar-H), 7,88 (1H, d, J:8,0 Hz, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) δ (ppm): 14,61 (-OCH₂CH₃), 27,98 (-COCH₃), 47,39 (-OCH₂CH₃), 61,95 (-CH₂CO-), 112,63 (Ar-C), 122,51 (Ar-C), 124,94 (Ar-C), 127,20 (Ar-C), 137,82 (Ar-C), 142,16 (Ar-C), 147,17 (Ar-C), 169,65 (-COCH₃), 194,30 (-CH₂CO-).

2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol



Verim : % 55
E.n. (°C) : 142,2 – 145,1

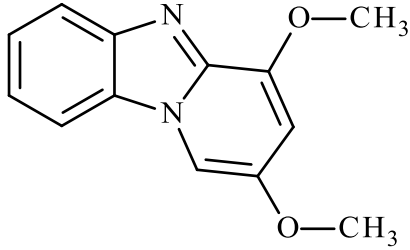
Elementel Analiz

Hesaplanan (%) : C: 65,99 H: 4,03 N: 13,99
Bulunan (%) : C: 66,31 H: 3,89 N: 13,86

IR $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3062 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1741, 1687 (C=O gerilim bantları), 1582-1455 (C=C, C=N gerilim bantları).

$^1\text{H-NMR}(500 \text{ MHz})(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm): 2,72 (2H, s, piridindion), 5,33 (2H, s, piridindion), 7,40 (1H, t, J:8,0 Hz, Ar-H), 7,46 (1H, t, J:7,5 Hz, Ar-H), 7,79 (1H, d, J:8,0 Hz, Ar-H), 7,87 (1H, d, J:8,0 Hz, Ar-H).

2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol



Verim : % 42
E.n. (°C) : 99,4 – 155,5

Elementel Analiz

Hesaplanan (%) : C: 68,41 H: 5,30 N: 12,27
Bulunan (%) : C: 66,26 H: 3,94 N: 13,83

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 2980 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1742, 1687 (C=O gerilim bantları), 1580-1454 (C=C, C=N gerilim bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm): 2,72 (2H, s, piridindion), 5,41 (2H, s, piridindion), 7,39 (1H, t, J:8,0 Hz, Ar-H), 7,47 (1H, t, J:7,0 Hz, Ar-H), 7,59 (1H, d, J:8,0 Hz, Ar-H), 7,65 (1H, d, J:8,0 Hz, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) δ (ppm): 61,99 (piridindion CH_2), 66,68 (piridindion CH_2), 75,14 (Ar-C), 111,61 (Ar-C), 120,35 (Ar-C), 122,51 (Ar-C), 123,50 (Ar-C), 124,95 (Ar-C), 126,15 (Ar-C), 155,42 ($-\text{C}=\text{O}$), 170,10 ($-\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada bir dizi reaksiyon sonunda molekül içi halka kapanması yoluyla ana bileşik 2,4-dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol bileşiği elde edilmiştir. Ancak reaksiyon mekanizmasından da görüldüğü üzere bileşik dion ya da diol şeklinde tautomerik bir denge içerisinde bulunmaktadır. Yani 2,4-dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol bileşiği ya da bir öncesinde gördüğümüz 1,3-dihidropirido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion bileşiği bir denge halindedir. Çalışmanın amacı bu dengedeki iki bileşikten hangisinin daha baskın olduğunu ispatlamaktır.

Elde edilen sonuç ürünü katı kristal halde izole edilmiştir. Kristal olarak izole edilen bileşiklerde herhangi bir tautomerik durum söz konusuysa, uygun bir tautomerik yapı ile kristallenmiştir. Dolayısıyla burada sentezlenen bileşik de, daha önce belirtilen muhtemel tautomerik yapılardan birisinin formunda kristallenmiş olmalıdır. Hangisi olduğunun anlaşılması için bazı spektral teknikler kullanılmıştır ve bir de test amaçlı son bir reaksiyon basamağı eklenmiştir. Bu ilave reaksiyonda aromatik –OH grubunun metillenmesi ile –OCH₃ yapısı oluşmalıdır. Eğer önerilen 2,4-dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol bileşiği elde edilebilmiş ise bu test reaksiyonu sonucunda 2,4-dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol bileşiği elde edilmiş olmalıdır.

Yapılan spektral incelemelerin ışığında, kızılötesi spektrumu sonuçlarına göre, etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat bileşiğinde gözlenen karbonil bantları (1742 cm⁻¹ ile 1687 cm⁻¹) halka kapandıktan sonra yine 1741 cm⁻¹ ve 1687 cm⁻¹ bölgesinde görülmüştür. Bu sonuçlara göre, halka kapanması sonucunda yine iki adet karbonil yapısının gözlemlendiği ve bu yapıların da ancak halka üzerinde bulunabileceği anlaşılmaktadır. Ayrıca uygulanan metilleme reaksiyonu sonucunda elde edilen katkıya uygulanan kızılötesi spektrumu sonuçlarına bakıldığında hâlâ 1742 cm⁻¹ ve 1687 cm⁻¹'de karbonil pikleri görülmektedir. Yani olması beklenen metilleme reaksiyonu gerçekleşmemiş olup 2,4-dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol halinde kalmıştır. Zaten her ikisinin kızılötesi spektrumları incelendiğinde birbirine çok benzer olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra önerilen 2,4-dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol bileşiği elde edilebilmiş olsaydı –OH yayvan bandını 3100-3200 cm⁻¹ aralığında gözlemlememiz gerekirdi. Sonuç olarak kızılötesi spektrumları incelendiğinde Şekil

1.25’de verilmiş olan muhtemel tautomerik yapılardan “a” yapısı olmalıdır. Yani, 1,3-dihidropirido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion bileşiği elde edilmiştir.

¹H-NMR sonuçları incelendiğinde ise, etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat bileşiğinde asetildeki metil 2,72 ppm’de bir singlet olarak gelmiştir. Halka kapandıktan sonra bu metil, metilen şeklinde yine 2,72 ppm’de bir singlet vermiştir. Şayet bileşiğimiz 2,4-dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol olarak sentezlenmiş olsaydı bu karbon artık aromatik bir karbon olacaktı ve üzerindeki tek hidrojenin aromatik bölgede gözlenmesi gerekecekti. Ancak alifatik bölgede olması ve karbonile komşu olması sayesinde 2,72 ppm’de singlet vermiştir. Test amaçlı yapılmış olan reaksiyon sonucu ele geçirilen katının da proton NMR spektrumunda yine 2,72 ppm’de singlet pik gözlemlenmiştir. Yani aromatik –OH grubu içermediği için metilleme işlemi oluşmamıştır. Yine etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat bileşiğinde benzimidazolün birinci konumundaki azota direk bağlı olan –CH₂- grubu 5,41 ppm’de bir singlet olarak gelmiştir. Halka kapandıktan sonraki alınan spektrum incelendiğinde 5,33 ppm’de bir singlet gözlenmiştir. Yine benzer şekilde yapının aromatikleşemediğinin bir kanıtıdır. Aksi halde aromatik bölgede bir pik vermeliydi. Metilleme reaksiyonu sonucunda alınan spektrumda da 5,41 ppm’de singlet olarak görülmüştür. Yani metilleme reaksiyonu aynı sebep yüzünden gerçekleşmemiştir. Bu iki sonuca göre bileşiğin diol değil, dion şeklinde olduğu ispatlanmaktadır.

¹³C-NMR spektrumlarına bakıldığında etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat bileşiğinde 169,62 ppm’de ve 194,30 ppm’de karbonil karbonları gözlemlenmiştir. Halka kapandıktan sonraki metilleme sonucundaki katıya uygulanan NMR spektrumunda ise yine karbonil karbonlarına rastlanmıştır. Bunlar 155,42 ppm’de ve 170,10 ppm’de gözlemlenmiştir. Ayrıca alınan spektrumlarda çok karmaşık pikler vardır. Tüm bunlar göz önüne alındığında da metilleme işleminin gerçekleşmediği ve karbonil yapısının korunduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlara bakıldığında da yine halka kapanması sonucu elde edilen bileşiğin diol değil, dion formunda olduğu anlaşılmaktadır.

Giriş bölümünde belirtilen bir çalışmaya göre, Reitz ve arkadaşları 2000 yılında burada elde edilen halkalı bileşiğe çok benzer bir yapı için keton formunun enol formundan baskın olduğunu ve katı halde keton olarak ele geçirildiğini belirtmişlerdir. Bu tezde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen halkalı yapının Reitz ve

arkadaşlarının bileşimine çok benzer olduğu görülmektedir ve burada da keton yapısında olduğu ispatlanmıştır. Dolayısıyla bu tez ve adı geçen çalışma birbirini desteklemektedir.

Elementel analiz sonuçları incelendiğinde, metilleme reaksiyonu sonucunda olduğu varsayılmış olan yapının hesaplanan sonuçları ile elde edilen sonuçları çok farklıdır. Sonuçlar daha çok halka kapandıktan sonraki alınan sonuçlara benzemektedir. Buradan da metilleme reaksiyonunun olmadığı sonucuna varılabilir. Ortamdaki reaksiyon kalıntıları ile birlikte biraz farklı olacağı beklenebilir. Ayrıca erime noktası tayin sonuçlarına bakıldığında da metillendiği varsayılan bileşik için geniş bir erime aralığı bulunmuştur. Bu da reaksiyonun olmadığı ve ortamdaki kalıntılarla birlikte toplam bir sonuç verdiği izlenimi doğurmaktadır, ve metillendiği varsayılan katının erime noktasında, 155 °C'de erimenin gözlenmesi bir önceki basamağın sonucuna benzemektedir yani başlangıç maddesi olan halka kapanmış halinin hâlâ ortamda değişmeden kaldığı yorumu yapılabilir.

Tüm bunların yanı sıra reaksiyon şeması ile ilgili olarak ilginç bazı durumlar fark edilmiştir. Tez sırasında uzun süren literatür taramaları sonucunda pirido[1,2-a]benzimidazol halka sisteminin sentezi ile ilgili pek çok makaleye ulaşılmıştır. Bu makaleler üzerinde yapılan incelemeler sonucunda bu halka sisteminin çok farklı şekillerde sentezlendiği görülmüştür. En çok uygulanan yöntemlerden bazı örnekler giriş bölümünde verilmiştir. Bunlara göre bu halka sisteminin numaralandırılmasına bakılarak hangi bağların oluşturularak bu halka sisteminin elde edildiği incelenmiştir. İki bağ aynı anda oluşmasına göre; bu halka sistemi, 4a,10- ve 3,4- bağlarının oluşmasıyla, 4a,5- ve 9a,10- bağlarının oluşmasıyla, 10,1- ve 3,4- bağlarının oluşmasıyla ve son olarak da 10,1- ve 2,3- bağlarının oluşmasıyla elde edilmiştir. Tek bağ oluşumuna göre; bu halka sistemi, 3,4- bağının oluşmasıyla ve 4a,5- bağının oluşmasıyla elde edilmiştir. Bu tezde elde edilen halka sistemi ise bu örneklerin hiç birine uymamaktadır. Tek bağ oluşumuyla elde edilmiştir ve 2,3- bağının oluşturulmasıyla sentezlenmiştir. Buna en yakın sentezi, Ge ve arkadaşları 2011 yılında 10,1- ve 2,3- bağlarının oluşmasıyla yapmışlardır. Ancak Ge ve arkadaşları bu iki bağı aynı anda oluşturmuşlardır. Bu tezde ise bu iki bağ farklı reaksiyonlarda oluşturulmuştur. Bu anlamda daha farklı bir yöntem olarak literatürdeki yerini alacaktır.

KAYNAKLAR

- Acheson, R.M., King, F.E., Spensley, P.C., 1947. Benzimidazoles Related to Paludrine. *Nature*, 160, 53.
- Alajarin, M., Vidal, A., Tovar, F., 2000. Periselective intramolecular [4+2] cycloadditions of ketenimines: synthesis of pyrido[1,2-a]benzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, 41, 7029-7032.
- Anderson, D.J., Taylor, A.J., 1986. Novel Synthesis of Pyrido[1,2-a] benzimidazoles via Reaction of N-Acyl Arylhydroxylamines with Pyridine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 23, 1091-1094.
- Badawey, E., Kappe, T., 1995. Benzimidazole condensed ring system. IX. Potential antineoplastics. New synthesis of some pyrido[1,2-a]benzimidazoles and related derivatives. *European Journal Medicinal Chemistry*, 30, 327-332.
- Belcher, R., Sykes, A., Tatlow, J. C., 1954. Trifluoromethyl-substituted benzimidazoles. *Journal of the Chemical Society*, 4159-4161.
- Benincori, T., Sannicola, F., 1988. New Benzimidazole Synthesis. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 25, 1029-1033.
- Bergerat, I., Galons, H., Rabaron, A., Combet-Farnoux, C., Miocque, M., 1985. Pyrido[1,2-a] benzimidazoles et analogues: synthese et etude structurale. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 22, 369-372.
- Chakrabarty, M., Karmakar, S., Mukherji, A., Arima, S., Harigaya, Y., 2006. Application of Sulfamic Acid as an Eco-Friendly Catalyst in an Expedient Synthesis of Benzimidazoles. *Heterocycles*, 68, 967-974.
- Chaudhury, S., Debroy, A., Mahajan, M.P., 1982. Syntheses of condensed imidazoles by lead tetraacetate oxidation of amidines. *Canadian Journal of Chemistry*. 60(9), 1122-1126.
- Czarny, A., Wilson, W.D., Boykin, D.W., 1996. Synthesis of Mono-Cationic and Dicationic Analogs of Hoechst 33258. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 33, 1393-1397.
- Day, A. R., 1950. *Electronic Mechanisms of Organic Reactions*. American Book Company, New York. 242-243.
- Demirayak, Ş. 1985. Biyolojik Aktifliği Olan Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Fiziksel Sabitlerinin Saptanması ve Değerlendirilmesi (Doktora Tezi). Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eskişehir.
- Demirayak, S., Güven, K., 1995. Synthesis of some pyrido- and pyrazino-benzimidazole derivatives and their antifungal activity, *Pharmazie*, 50, 527-529.
- Demirayak, S., Mohsen, U.A., 1998. Anticancer and anti-HIV activities of some pyrido/pyrazino-benzimidazole derivatives, *Acta Pharmaceutica Turcica*, 40, 9-12.

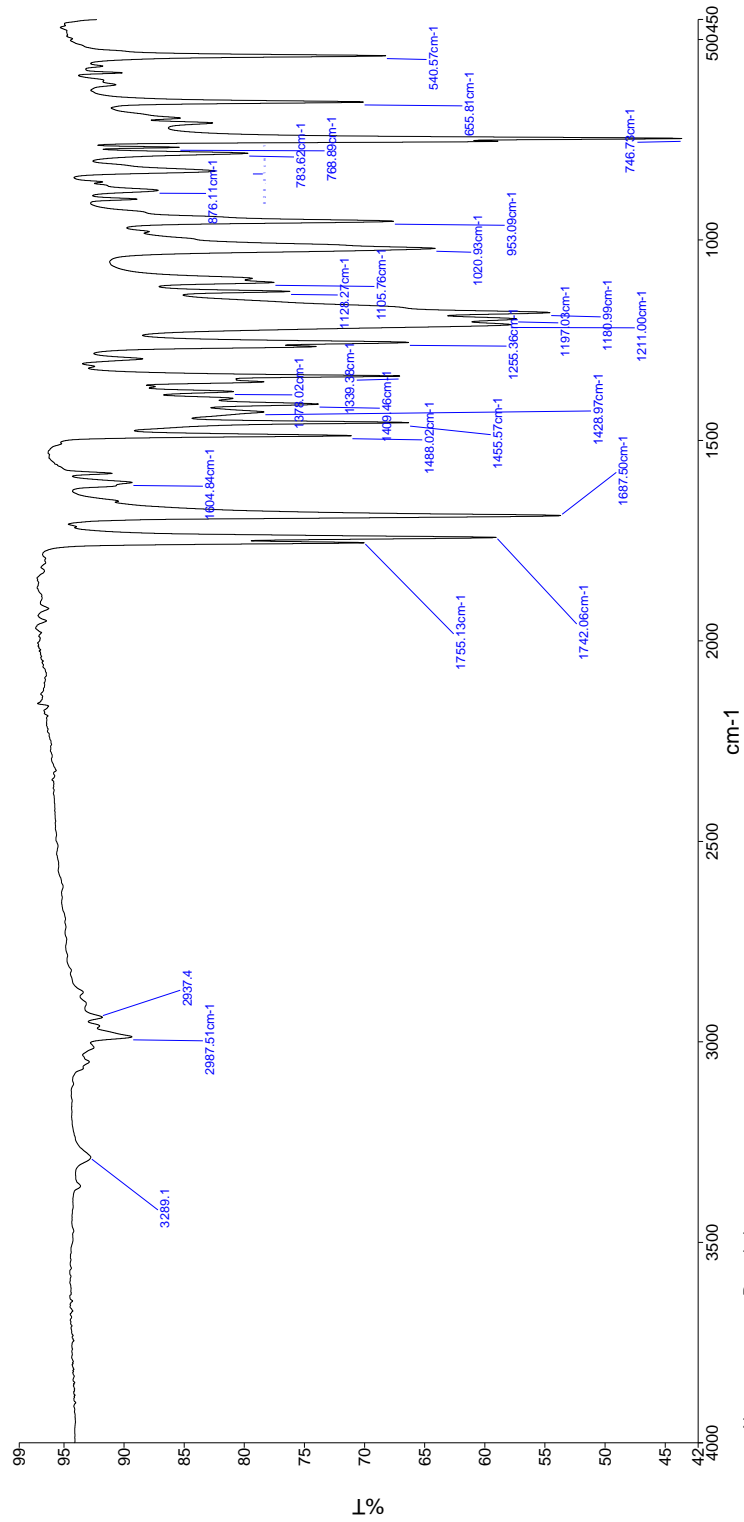
- Demirayak, S., Kayagil, I., Yurttas, L., 2011. Microwave supported synthesis of some novel 1,3-Diarylpyrazino[1,2-a]benzimidazole derivatives and investigation of their anticancer activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 411-416.
- Dubey, P.K., Naidu, A., Hemasunder, G., Srinivas, K., 2009. Unusual reduction of ester grouping by sodium borohydride. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 19, 145-148.
- Ge, Y.Q., Jia, J., Yang, H., Tao, X.T., Wang, J.W., 2011. The synthesis, characterization and optical properties of novel pyrido[1,2-a]benzimidazole derivatives. *Dyes and Pigments*, 88, 344-349.
- Gogoi, P., Konwar, D., 2006. An efficient and one-pot synthesis of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon–nitrogen bonds in water. *Tetrahedron Letters*, 47, 79-82.
- Grimmett, M.R. 1997. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*. Academic Press, San Diego, 29.
- Hofmann, K. 1953. *Imidazole and its Derivatives*. Interscience Publishers, New York.
- Kallury, K. R., Krull, U. J., Thompson, M., 1988. Studies on the keto-enol equilibria of methyl 2-oxocycloalkanoates with 5-8 carbons in the ring by IR, carbon-13 NMR, and mass spectrometry. *The Journal of Organic Chemistry*, 53, 1320-1322.
- Li, G., Gong, W., Ye, J., Lin, Y., Ning, G., 2011. Unprecedented intramolecular cyclization of pyridinium to pyrido[1,2-a]benzimidazole: a novel chemodosimeter for fluoride ions. *Tetrahedron Letters*, 52, 1313-1316.
- Maryanoff, B.E., Ho, W., McComsey, D.F., Reitz, A.B., Grous, P.P., Nortey, S.O., Shank, R.P., Dubinsky, B., Taylor, R.J., Jr., Gardocki, J.F., 1995. Potential Anxiolytic Agents. Pyrido[1,2-a]benzimidazoles: A New Structural Class of Ligands for the Benzodiazepine Binding Site on GABA-A Receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 16-20.
- Ohta, S., Yuasa, T., Narita, Y., Kawasaki, I., Minamii, E., Yamashita, M., 1991. *Heterocycles*, 32, 1923.
- Panda, K., Suresh, J.R., Ila, H., Junjappa, H., 2003. Heteroaromatic Annulation of 2-Methyl/ 2-Cyanomethylbenzimidazole Dianions with α -Oxoketene Dithioacetals: A Highly Regioselective Synthetic Protocol for 1,2- and 2,3-Substituted/Annulated Pyrido[1,2-a]benzimidazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 68, 3498-3506.
- Pieron, M., Tipparaju, S.K., Lun, S., Song, Y., Sturm, A.W., Bishai, W.R., Kozikowski, A.P., 2011. Pyrido[1,2-a]benzimidazole-Based Agents Active Against Tuberculosis (TB), Multidrug-Resistant (MDR) TB and Extensively Drug-Resistant (XDR) TB. *ChemMedChem*, 6, 334-342.
- Reddy, G.V., Rao, V. V. V. N. S. R., Narsaiah, B., Rao, P. S., 2002. A Simple And Efficient Method For The Synthesis Of Novel Trifluoromethyl Benzimidazoles Under Microwave Irradiation Conditions. *Synthetic Communications*, 32, 2467-2476.
- Reddy, V.M., Reddy, K.R., 2010a. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 4-(1H-Benz[d]imidazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-amines. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 58, 953-956.
- Reddy, V.M., Reddy, K.R., 2010b. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Novel 6-(1H-Benz[d]imidazol-2-yl)-8-(5-nitro-2-furyl)-3-(4-pyridyl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepines. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 58, 1081-1084.
- Reitz, A.B., Gauthier, D.A., Ho, W., Maryanoff, B.E., 2000. Tautomerism and Physical Properties of Pyrido[1,2-a]benzimidazole (PBI) GABA-A Receptor Ligands. *Tetrahedron*, 56, 8809-8812.
- Roeder, C. H., Day, A.R., 1941. Benzimidazole Studies. I. The Mechanism of Benzimidazole Formation from o-Phenylenediamine. *The Journal of Organic Chemistry*, 06 (1), 25-35.

- Roseman, S., 1953. The characterization and degradation of isotopic acetic and lactic acids. *Journal Of The American Chemical Society*, 75 (15), 3854-3856.
- Schulze, J., Tanneberg, H., Matschiner, H.Z., 1980. *Chem.* 20,436; (*Chem. Abstr.* 94, 156822 (1981)).
- Wright, J.B., 1951. The Chemistry Of The Benzimidazoles. *Chemical Reviews*, 48 (3), 397-541.
- Yan, C.G., Wang, Q.F., Song, X.K., Sun, J., 2009. One-Step Synthesis of Pyrido[1,2-a]benzimidazole Derivatives by a Novel Multicomponent Reaction of Chloroacetonitrile, Malononitrile, Aromatic Aldehyde, and Pyridine. *The Journal of Organic Chemistry*, 74, 710-718.
- Yang, H., Ge, Y., Jia, J., Wang, J., 2011. Synthesis and optical properties of novel pyrido[1,2-a]benzimidazole-containing 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Journal of Luminescence*, 131, 749-755.

EKLER

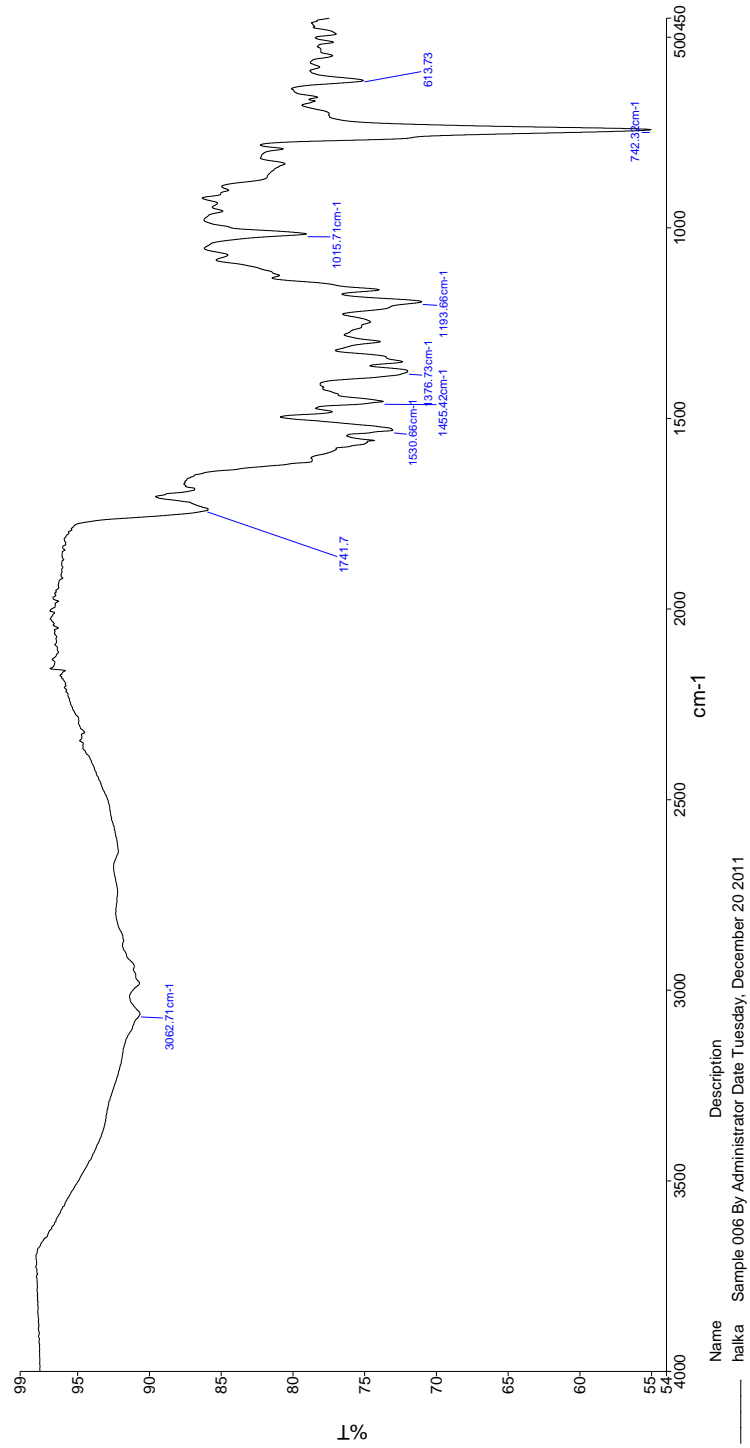
EK-1

Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat IR Spektrumu



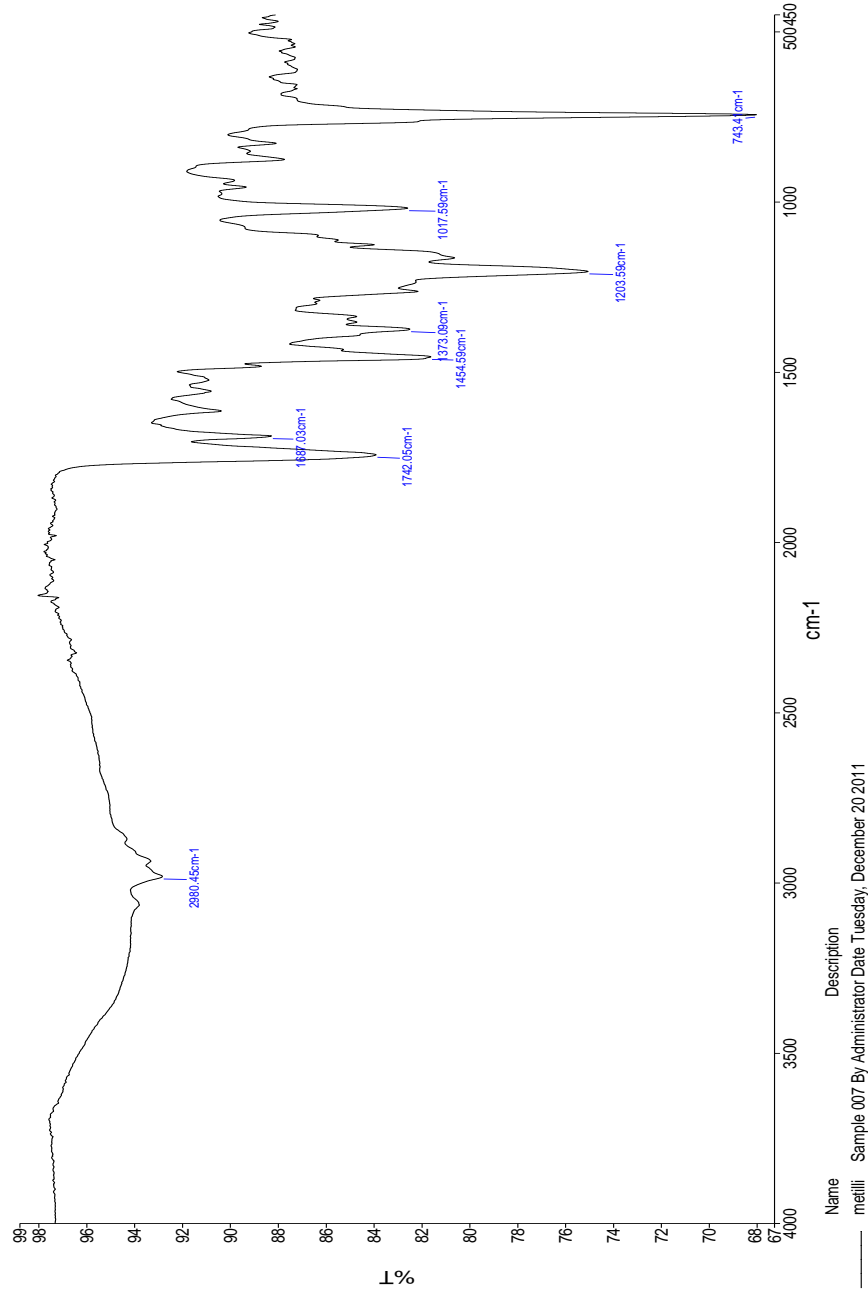
EK-2

2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol IR Spektrumu



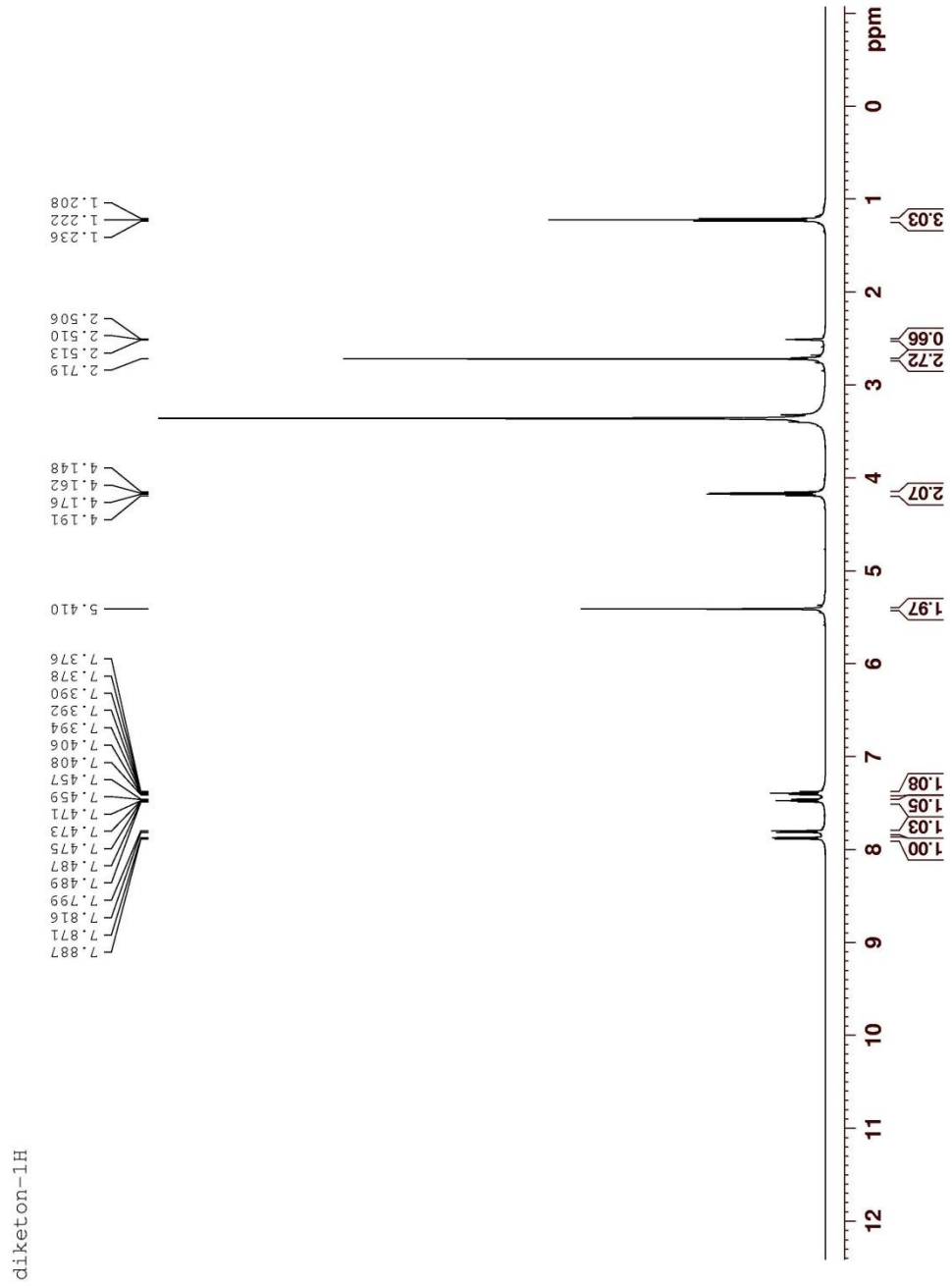
EK-3

2,4-Dimetokspirido[1,2-a]benzimidazol IR Spektrumu



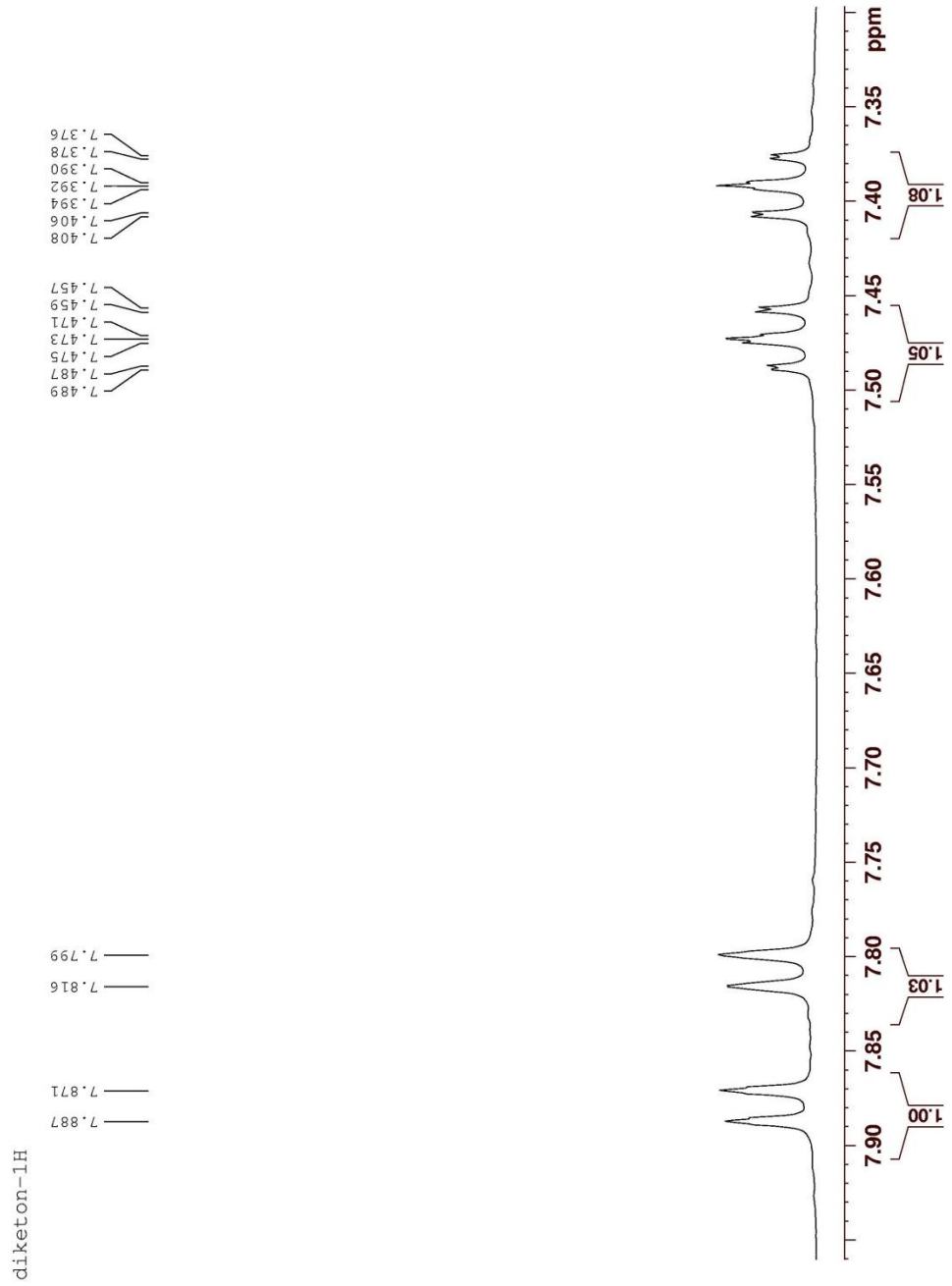
EK-4

Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat ¹H-NMR Spektrumu (1)



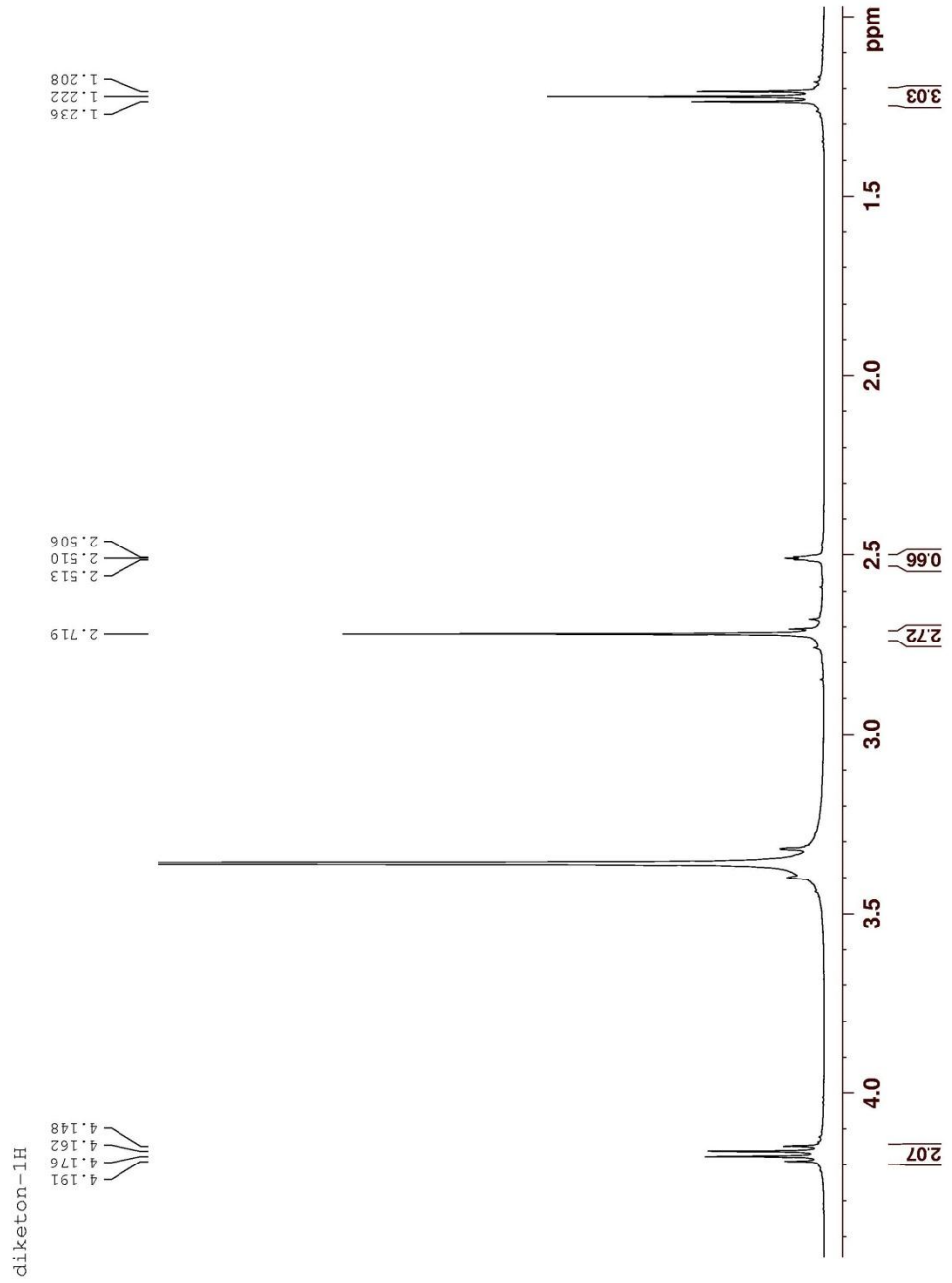
EK-5

Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat ¹H-NMR Spektrumu (2)



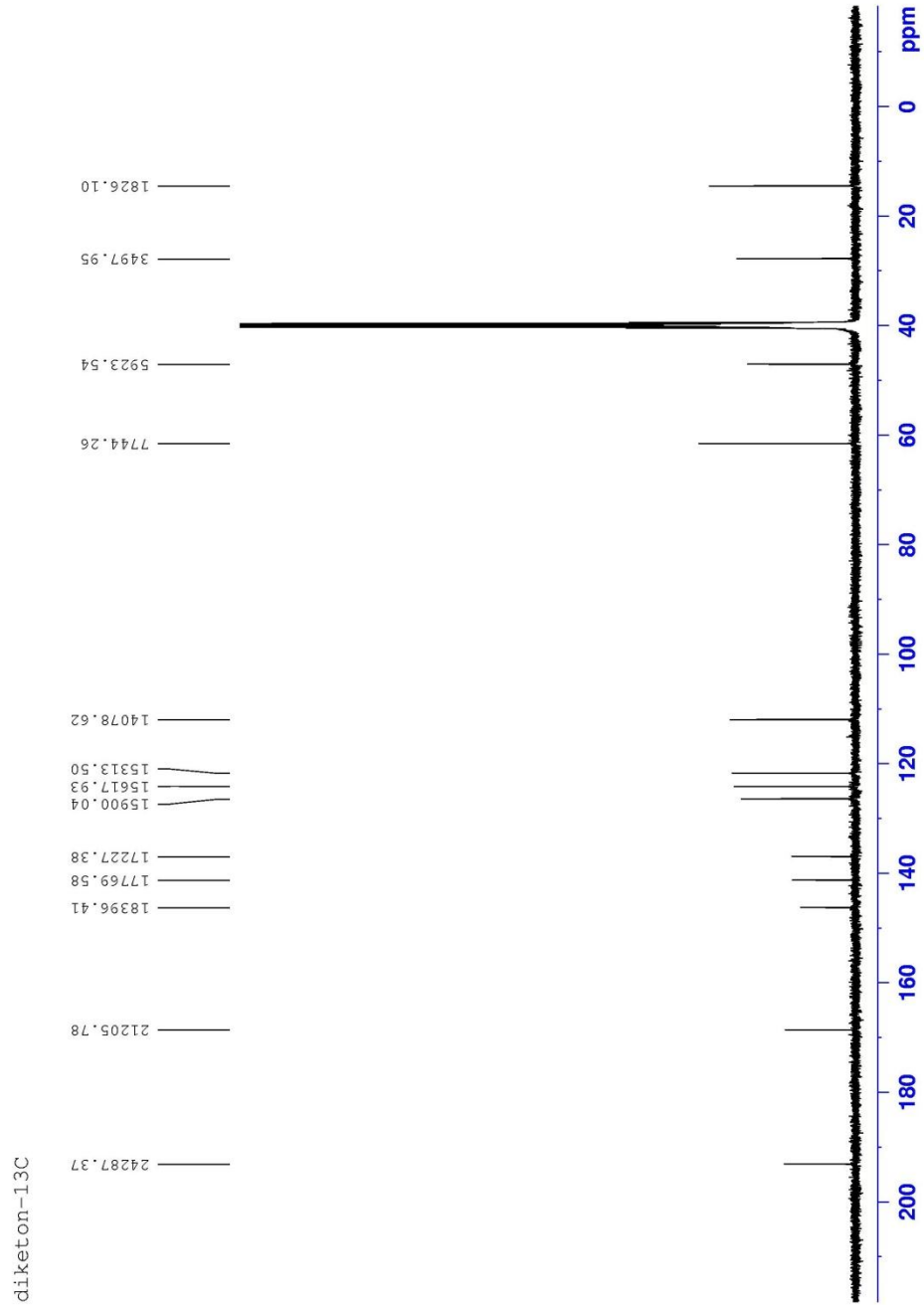
EK-6

Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat ¹H-NMR Spektrumu (3)



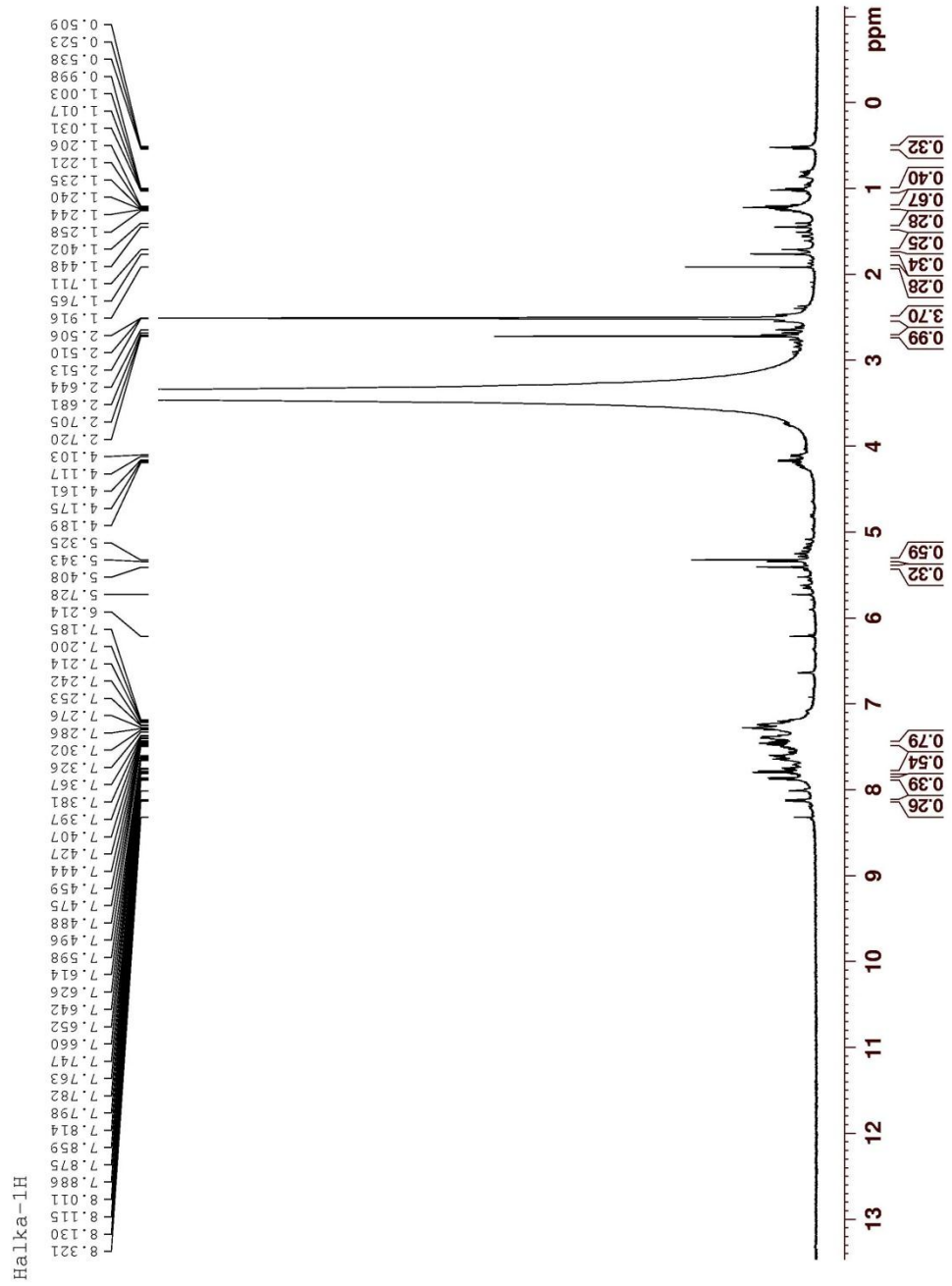
EK-7

Etil 2-(2-asetilbenzimidazol-1-il)asetat ^{13}C -NMR Spektrumu



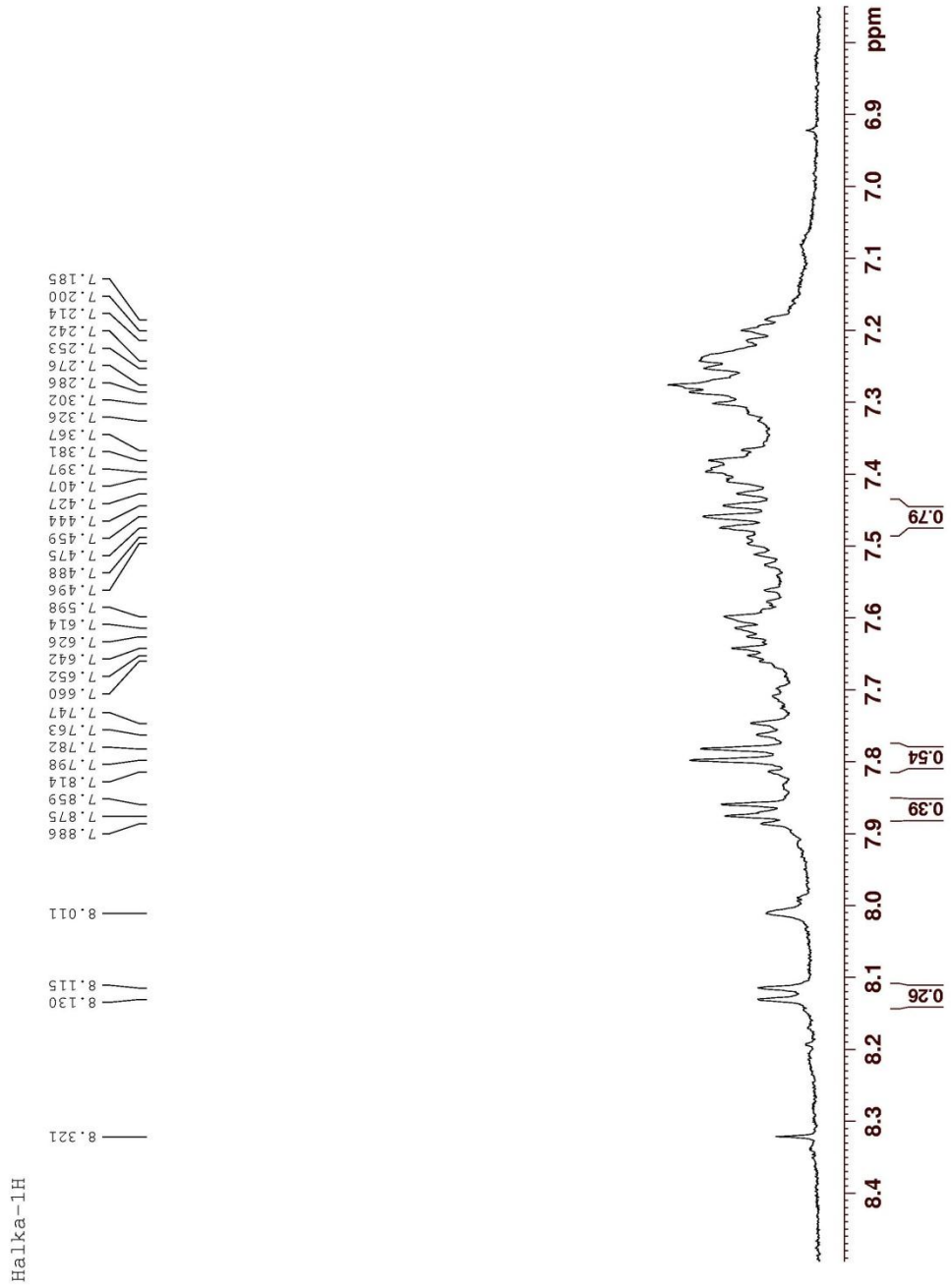
EK-8

2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹H-NMR Spektrumu (1)



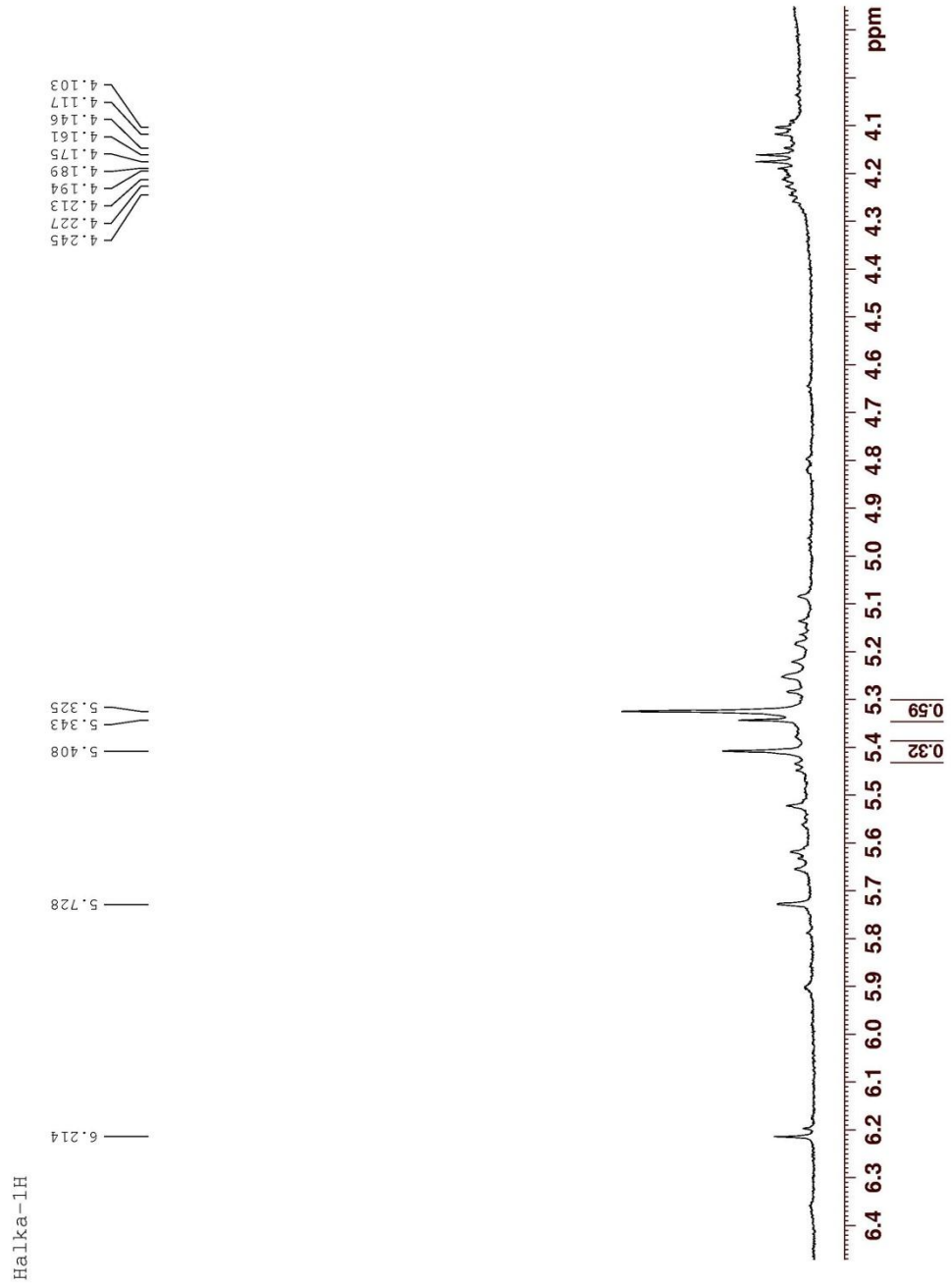
EK-9

2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹H-NMR Spektrumu (2)



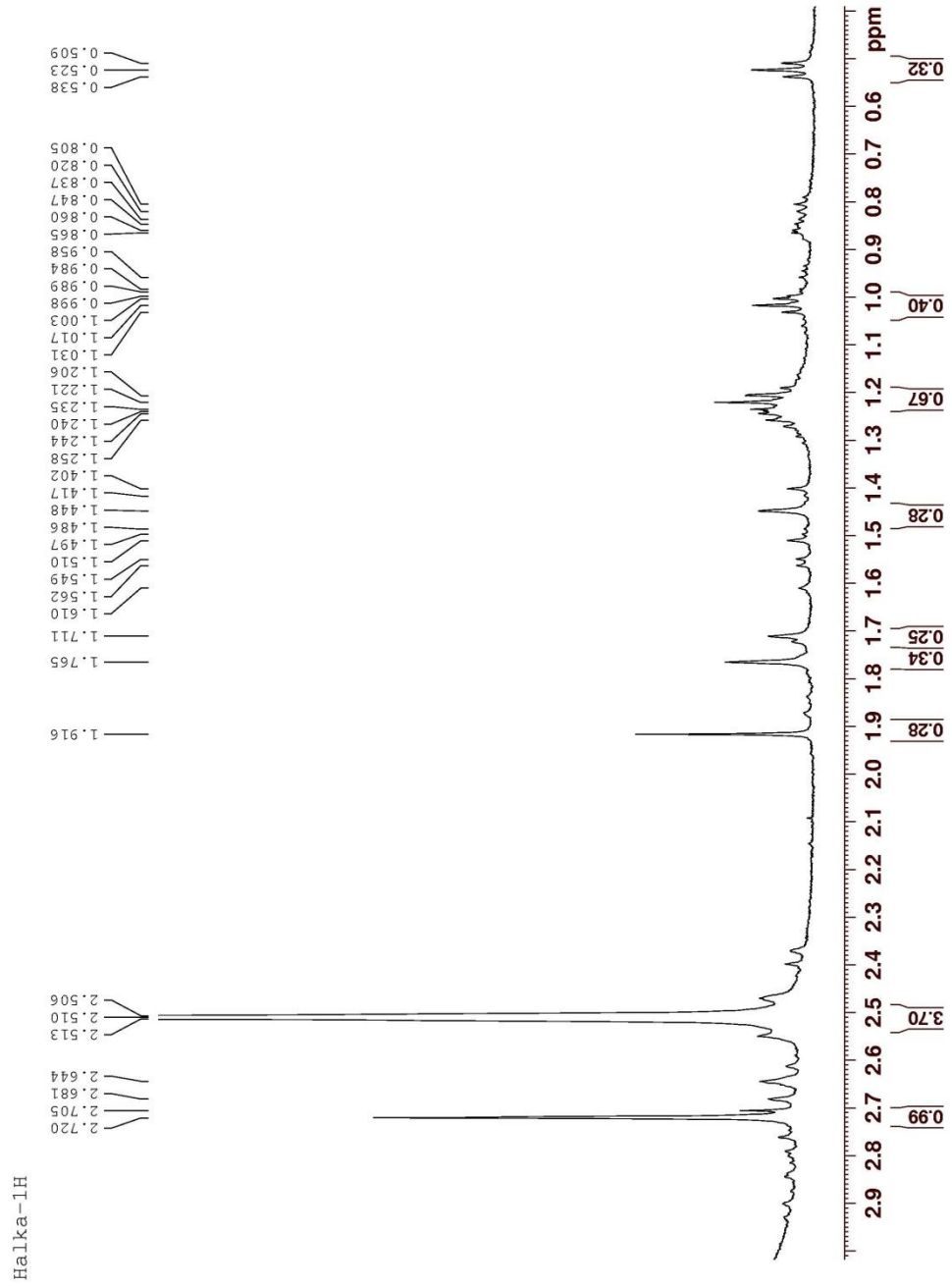
EK-10

2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹H-NMR Spektrumu (3)



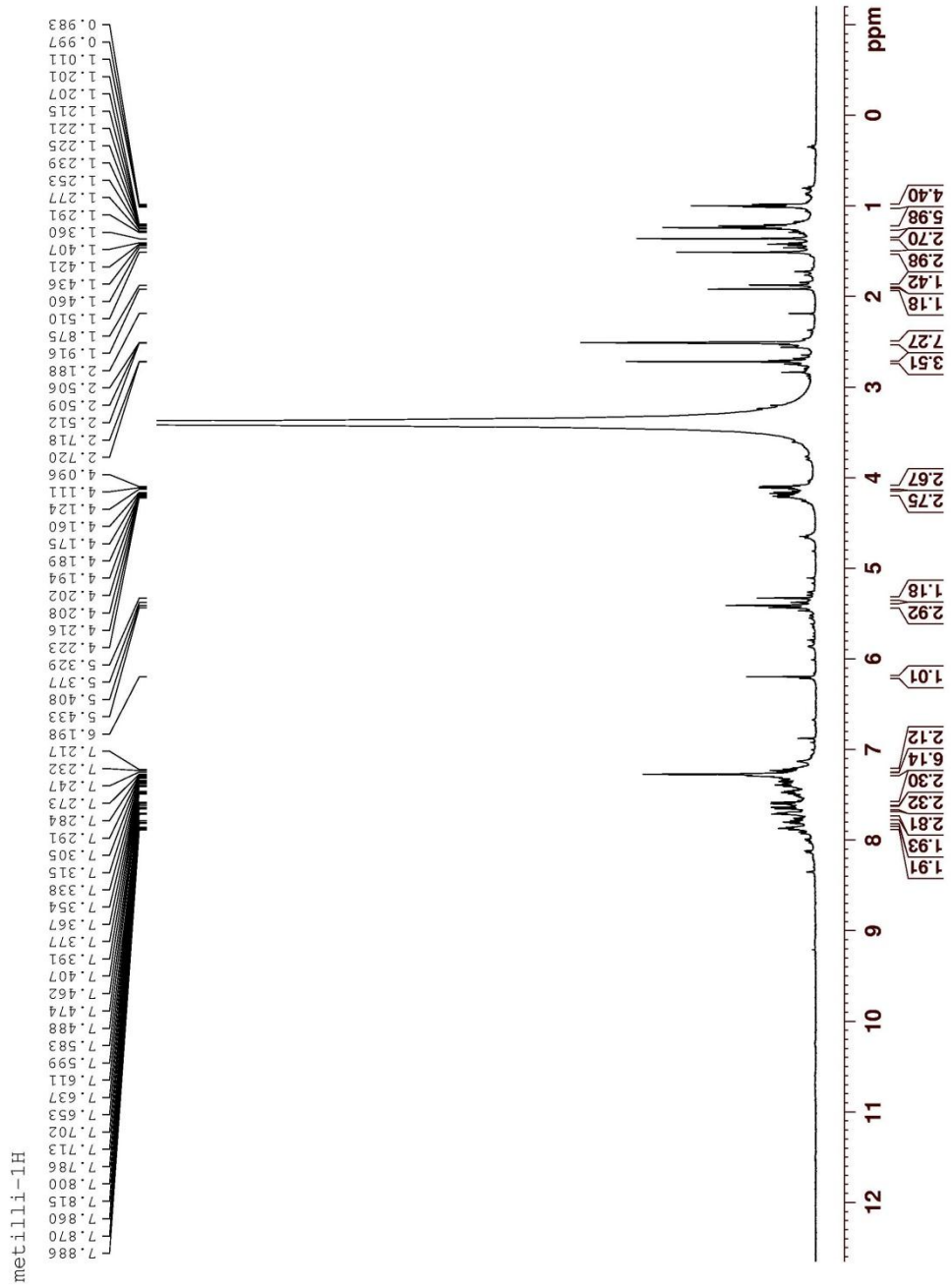
EK-11

2,4-Dihidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹H-NMR Spektrumu (4)



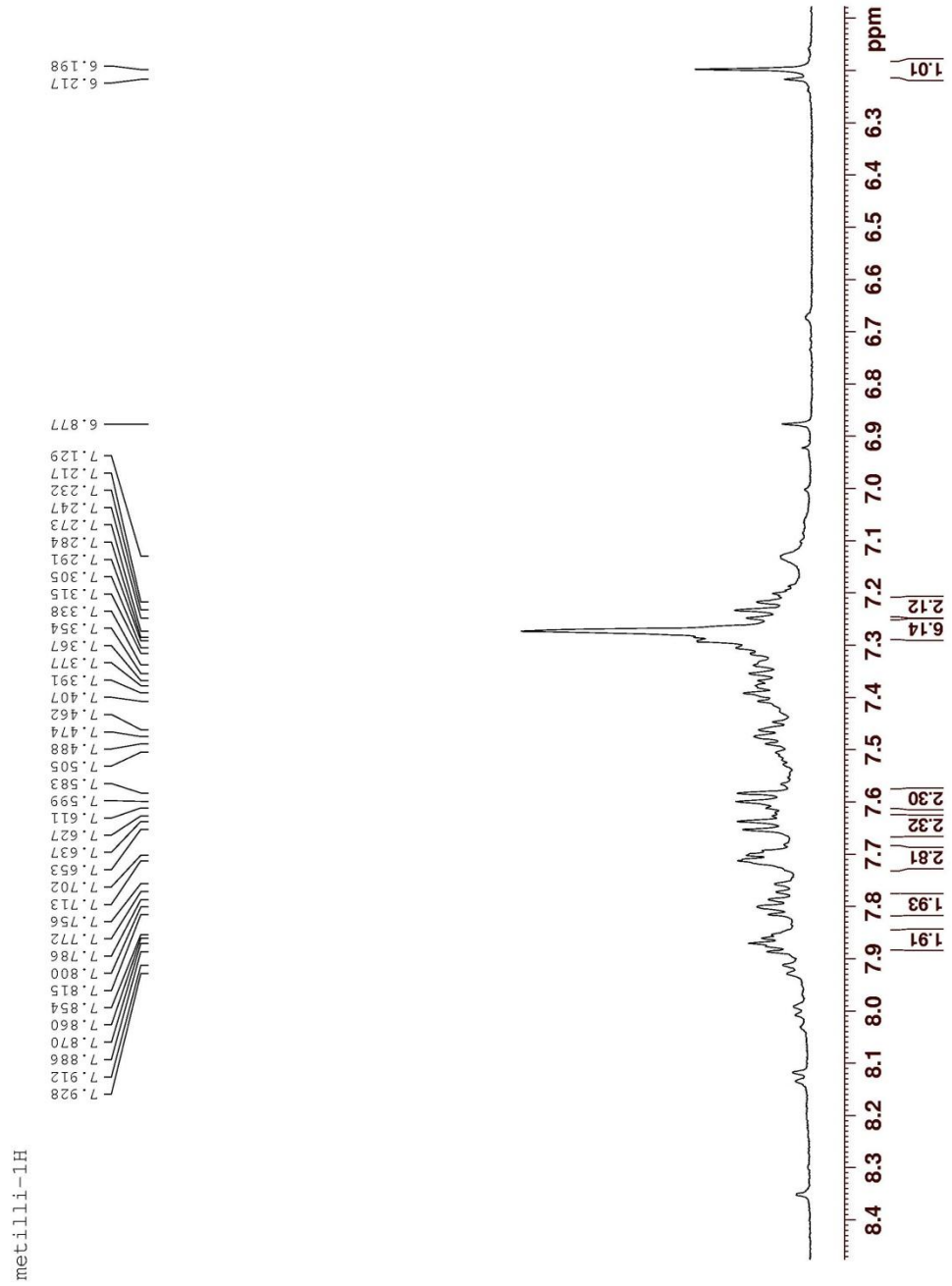
EK-12

2,4-Dimetokspirido[1,2-a]benzimidazol ¹H-NMR Spektrumu (1)



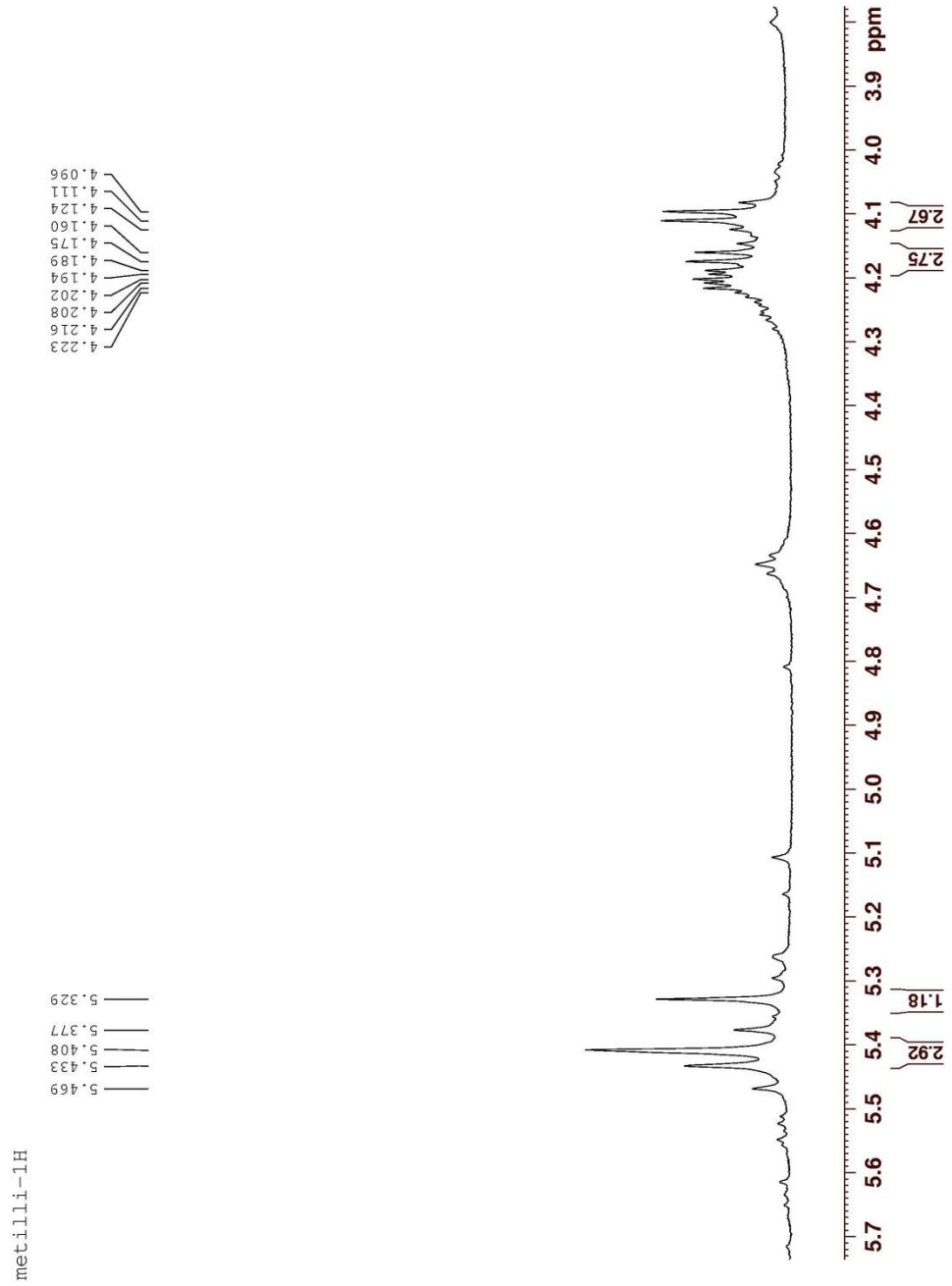
EK-13

2,4-Dimetoksipirido[1,2-a]benzimidazol ¹H-NMR Spektrumu (2)



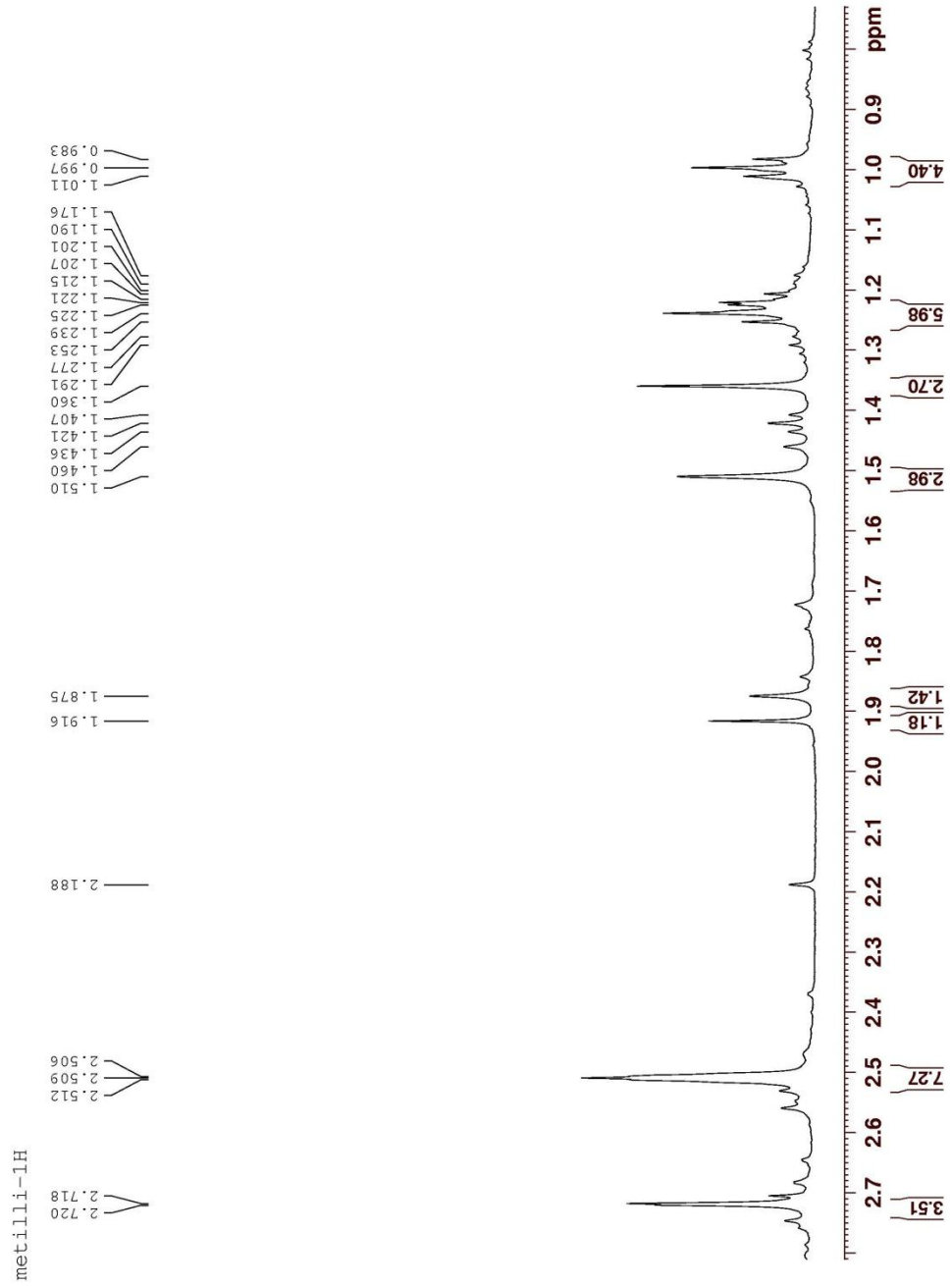
EK-14

2,4-Dimetokspirido[1,2-a]benzimidazol ¹H-NMR Spektrumu (3)



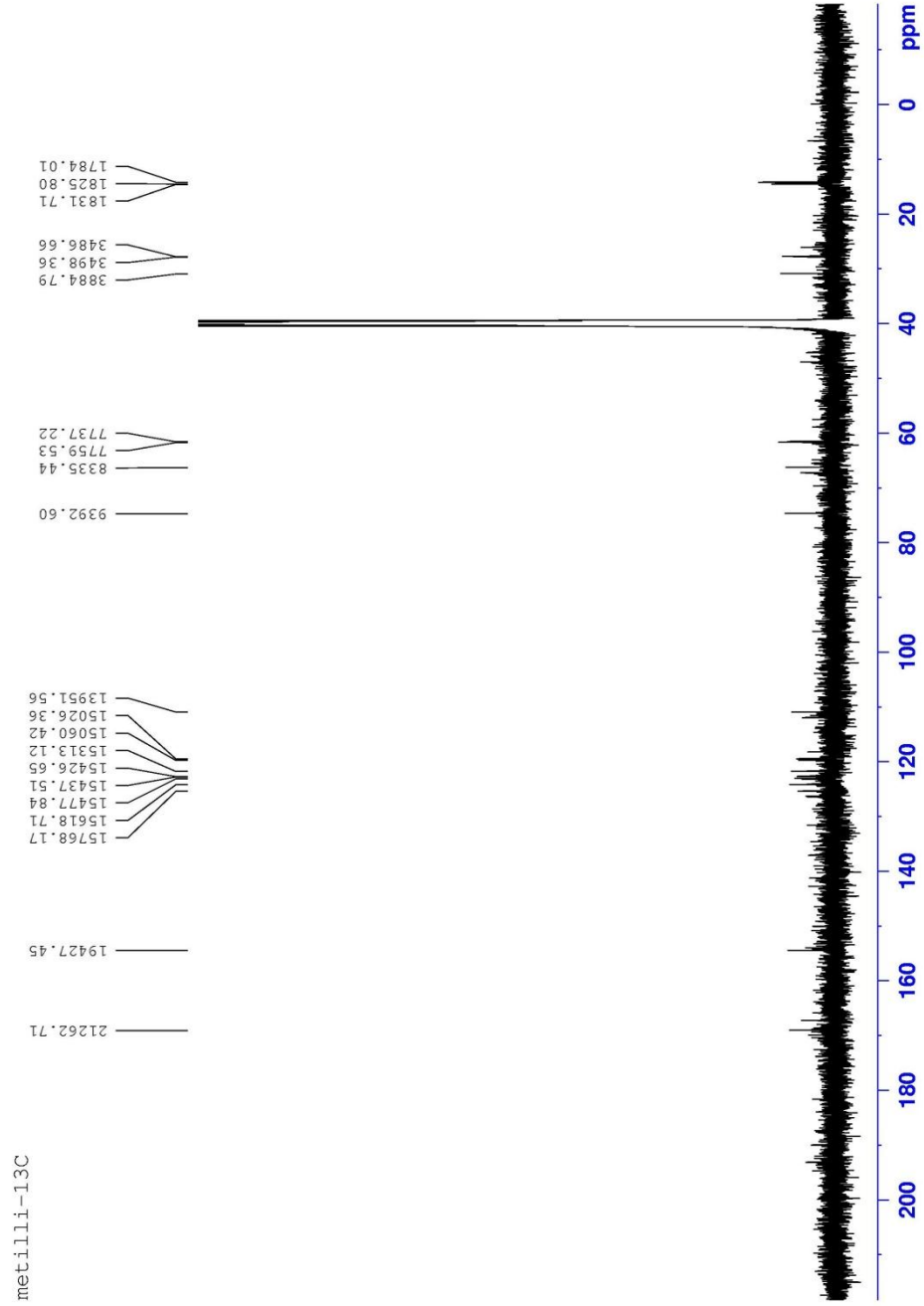
EK-15

2,4-Dimetokspirido[1,2-a]benzimidazol ¹H-NMR Spektrumu (4)



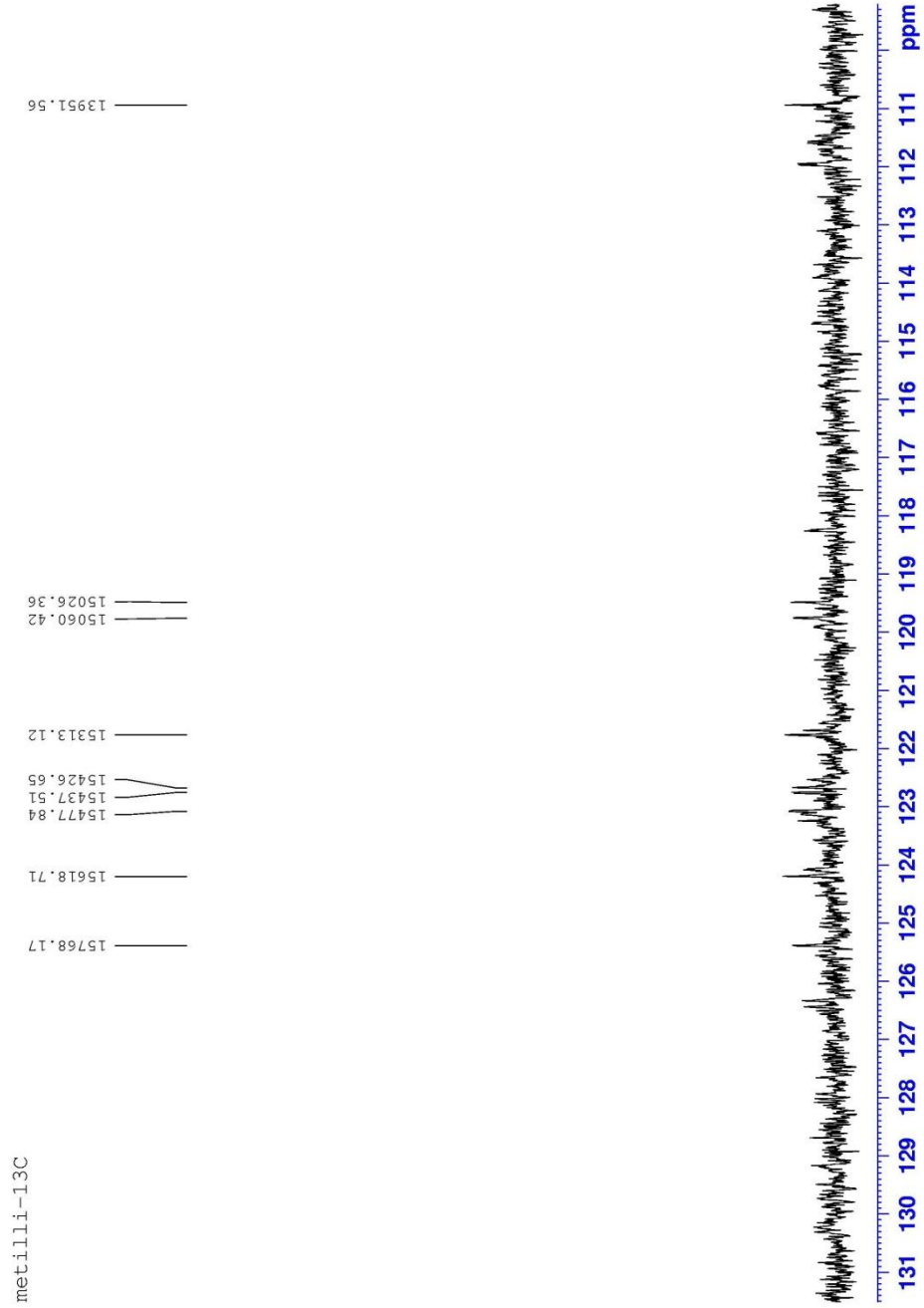
EK-16

2,4-Dimetokspirido[1,2-a]benzimidazol ¹³C-NMR Spektrumu (1)



EK-17

2,4-Dimetokspirido[1,2-a]benzimidazol ¹³C-NMR Spektrumu (2)



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Hüseyin Yaşar KONAK

Doğum Yeri ve Yılı : Ankara, 1976

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Burdur Anadolu Lisesi, 1990-1994

Lisans : Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Kimya
Öğretmenliği, 1994-1999

Yüksek Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı, 2010-2013

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Milli Eğitim, 2002-...