



GİRESUN
ÜNİVERSİTESİ



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**KİMYA
ANA BİLİM DALI
Yüksek Lisans Tezi**

**Zafer KURT
20132106022
Haziran 2019**

GİRESUN

**T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zafer KURT

Enstitü Anabilim Dalı : Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Hakan BEKTAŞ

Haziran 2019

T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zafer KURT

Enstitü Anabilim Dalı : Kimya Anabilim Dalı

Bu tez 26/06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr.
Nurhan
GÜMRÜKÇÜOĞLU
Jüri Başkanı

Doç. Dr.
Hakan BEKTAŞ
Üye

Dr.Öğr. Üyesi
Canan ALBAY
Üye

Doç. Dr.
Bahadır KOZ
Enstitü Müdürü

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

ZAFER KURT

26/06/2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerini benim ile paylaşan, tez danışmanlığımı üstlenen ve her konuda yardımcı olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ'A şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım ve lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Kimya bölümündeki değerli hocalarıma ve Uzm. Demet ÇAKIR' a şükranlarımı sunarım.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca koşulsuz her zaman yanımda olan ve bundan sonra da olacağından emin olduğum; aileme, benden arkadaşlığımı ve kardeşliğini hiçbir zaman eksik etmeyen ve benim buralara gelmemdeki en büyük adımı atmamı sağlayan temiz yürekli biricik dostum Sayın Burcu ÖNAL'a; Lise, lisans ve yüksek lisans eğitimin boyunca koşulsuz her zaman yanımda olan bundan sonra da olacağından emin olduğum en yakın arkadaşlarım ve kardeşlerim olan Bekir UZUNER, M. Kemal DELMECİOĞLU ve Fatih KARA'ya ve diğer adlarımı yazamadığım arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER	VI
TABLolar.....	VII
ÖZET	VIII
SUMMARY.....	IX
BÖLÜM 1. GİRİŞ	1
BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM	12
3.1. Bileşiklerin Sentezi	12
3.1.1. A Kodlu Bileşik.....	12
3.1.2. 1 Kodlu Bileşik	13
3.1.3. 2 Kodlu Bileşik	13
3.1.4. 3 Kodlu Bileşik	14
3.1.5. 6(a-c) Kodlu Bileşikler	14
3.1.6. 7(a-c) Kodlu Bileşikler	15
3.1.7. 8(a-c) Kodlu Bileşikler	15
3.1.8. 4 Kodlu Bileşik	16
3.1.9. 5 Kodlu Bileşik	17

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI	18
BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	30
KAYNAKLAR	35
EKLER.....	40
ÖZGEÇMİŞ.....	55



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

- $^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
 ^{13}C NMR : Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
DMSO-d₆ : Dötero dimetil sülfoksit
E.n : Erime noktası
g : gram
 ^1H NMR : Proton nükleer magnetik rezonans
Hz : Hertz
TCL : İnce tabaka kromatografisi
mL : Mililitre
ppm : Milyonda bir birimlik madde

ŞEKİLLER

Şekil 1 Dünya Sağlık Örgütü tarafından ATC grubu olarak sınıflandırılan bazı benzimidazol türevi ilaçlar	4
Şekil 2 Bazı benzimidazol ilaçların yapıları	4
Şekil 3 Biyoaktif bazı benzimidazoller	5
Şekil 4 Yadav tarafından sentezlenen bileşik.....	6
Şekil 5 Yang tarafından sentezlenen bileşik	6
Şekil 6 Deivedi tarafından sentezlenen bileşik.....	7
Şekil 7 Antioksidan aktiviteye sahip benzimidazol bileşikleri	7
Şekil 8 Antioksidan özellikleri olan benzimidazol bileşikleri.....	8
Şekil 9 Antikanser özelliğe sahip bileşik türevi	8
Şekil 10 Prostat kanserine karşı etkili 5,6-dikloro benzimidazol türevleri	9
Şekil 11 Antimikrobiyel aktivite gösteren bazı benzimidazol türevleri	9
Şekil 12 Rahim kanseri üzerine etkili bazı benzimidazoller	10
Şekil 13 Norfloksazin ve siprofloksazin türevi benzimidazoller	10
Şekil 14 Antiülser etkiye sahip benzimidazoller	11
Şekil 15 Mide ülserine karşı etkili benzimidazol türevi	11

TABLULAR

Tablo 1 A maddesi açık formülü	12
Tablo 2 1 maddesi açık formülü	19
Tablo 3 2 maddesi açık formülü	20
Tablo 4 3 maddesi açık formülü	20
Tablo 5 4 maddesi açık formülü	21
Tablo 6 5 maddesi açık formülü	22
Tablo 7 6a maddesi açık formülü	23
Tablo 8 6b maddesi açık formülü	24
Tablo 9 6c maddesi açık formülü	25
Tablo 10 7a maddesi açık formülü	26
Tablo 11 7b maddesi açık formülü	26
Tablo 12 7c maddesi açık formülü	27
Tablo 13 8a maddesi açık formülü	28
Tablo 14 8b maddesi açık formülü	28
Tablo 15 8c maddesi açık formülü	29

YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

ÖZET

Bu tez 5,6-dikloro-2- (4-florobenzil) -1H-benzimidazol'den başlayarak, asetat (1), hidrazid (2,3), 1,3,4-oksadiazol (4, 5), tiyosemikarbazit (6a-c), 1,2,4-triazol (7a-c) ve 1,3,4-tiadiazol (8a-c) sentezlenmiştir. Sentezlenen bu hidrazit bileşiğinin değişik aldehitlerle reaksiyonlarından schiff bazları sentezlendi. Ayrıca yine hidrazit bileşiği değişik izotiyosyanatlarla reaksiyonu ve ardından halka kapamaları ile değişik heterosiklik bileşikler sentezlendi.

Yapılan çalışmalar spektroskopik (elemental analiz,NMR.) yöntemler yardımıyla aydınlatılmış olup çalışmalarımız başarılı şekilde yapılmıştır

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, triazol, schiff bazı, hidrazit

SYNTHESIS OF NOVEL BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

SUMMARY

In this study, benzimidazole compounds were obtained from the reaction between 4,5-dichloro-o-phenylenediamine and ethylcyclopropylethaneimide hydrochloride by the help of the N-H proton. After that, these benzimidazole compounds were firstly converted to ester functionality and then hydrazide functionality. The reaction between obtained hydrazide derivatives and different aldehydes resulted in the formation of Schiff bases. In addition to these reactions, different heterocyclic compounds were synthesized with the reaction between hydrazides and isothiocyanates.

Studies spectroscopic (elemental analysis, NMR) methods that help illuminate ...

Keywords: Benzimidazole, triazole, schiff some, hydrazide

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Benzimidazol türevleri birçok biyolojik özellik göstermelerinden dolayı organik kimyacıların en fazla çalıştığı alanlardan biridir. Triazol, oksadiazol, tiyadiazol gibi diğer bazı aktif heterosiklik yapılarla kombine olduklarında aktiviteleri daha da artmaktadır. Benzimidazol halkası, imidazol grubunun 4 ve 5 konumlarına benzen yapısının kaynaşması ile oluşmuş aromatik özellik gösteren düzlemsel bir yapıdır. Benzimidazol yapılarının ihtiva ettikleri iki farklı azot atomundan birisi üzerinde asidik bir hidrojen atomu barındırın atomuna imino veya pirol azotu adı verilir. Hidrojen ihtiva etmeyen tersiyer yapıdaki diğer azot atomuna ise tersiyer ya da piridin azotu adı verilmektedir. Benzimidazoller adlandırılırken numaralandırmaya hidrojen ihtiva eden azot atomundan başlanır ve diğer azota 3 numara verilecek şekilde numaralandırmaya devam edilir. Benzimidazoller, yüksek kaynama ve erime noktalarına sahip heterosiklik bileşiklerdir. Yapıya ilave edilen diğer gruplar erime noktalarında önemli değişikliklere sebep olmaktadır. Benzimidazol türevi bileşikler polar çözücülerde daha fazla çözünmektedirler [1-2].

Benzimidazollerin yapılarında bulunan sp^2 hibridize azot atomu proton alıcısı iken sp^3 hibridize azot atomu proton vericisi durumundadır. Yani benzimidazoller iki aktif merkez içeren heterosiklik yapılardır. Benzimidazoller üzerinde ihtiva ettikleri bu heteroatomlar sebebiyle biyolojik özellik gösteren ve azot içeren heterosiklik bileşikler bakımından öncü durumdadır.

Yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi, göstermiş oldukları etkileyici biyolojik özelliklerinden dolayı her geçen gün daha da önem kazanmaktadır [3-8]. Son yıllarda içinde azot ve kükürt gibi heteroatomlar içeren benzotiyazol, isatin ve benzimidazol

türevi bileşiklerin sentezi gösterdikleri tedavi edici özelliklerinden dolayı önem kazanmıştır [9-10].

İlaç sanayisi günümüzün en fazla yatırım yapılan araştırma alanlarından. Hastalıklara neden olan tümörlerin mevcut kullanılan ilaçlara zamanla gösterdikleri direnç yeni ilaçların keşfini zorunlu hale getirmiştir. Bu bağlamda potansiyel ilaç olma özelliği gösteren heterosiklik bileşiklerin sentezlerinin önemini daha da artırmaktadır. Sentezlenen birçok bileşikten sadece çok küçük oranda ilaç olarak kullanılacak bileşiklerin sentezlenebilmesi bu alanda durmadan bir çalışma gerektiğini göstermektedir.

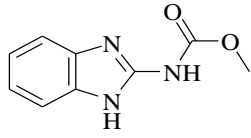


BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

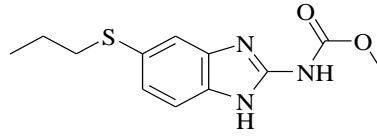
Benzimidazoller ve türevleri, günümüzde ilaç olarak kullanılan önemli heterosiklik bileşiklerdir [6]. Bu bileşikler antikanser, anti-inflamatuvar [11], antihelmintik [8,12], antibakteriyel [9-10], antiviral [1-2], antiülser [13], antikanser [14-16], antitüberküloz [17], antikonvülzan (antiepileptik) [18], antidiyabetik [19], antihipertansif [20-21], antioksidan [22] ve analjezik [23-24] gibi birçok özellik göstermektedirler.

Günümüzde moleküler hibridizasyon yaklaşımı yani birden fazla farmakofor grubun birbirine kovalent bağ ile bağlı olduğu yapılar çok daha etkili ilaçlardır. Özellikle benzimidazol halkalarına 1,2,3-Triazol, tiyadiazol ve oksadiazol gibi yapıların bağlanması terapötik etki açısından önemli katkılar sağlamaktadır. Örneğin 1,2,3-Triazoller Alzheimer, sıtma, bakteriyel ve viral enfeksiyon tedavisi gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

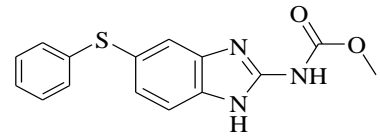
Benzimidazol grubu içeren ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından ilaç olarak kabul edilen bazı heterosiklik bileşiklerin açık formülleri aşağıda verilmiştir.



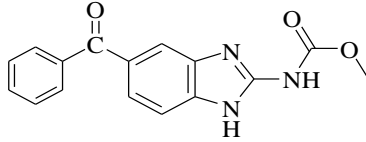
Carbendazin



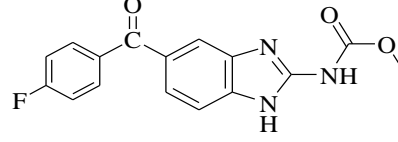
Albendazole



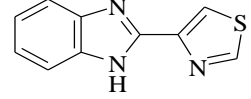
Fenbendazole



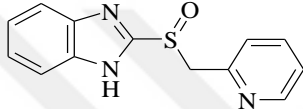
Mebendazole



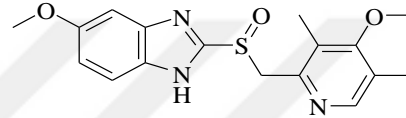
Flubendazole



Thiabendazole



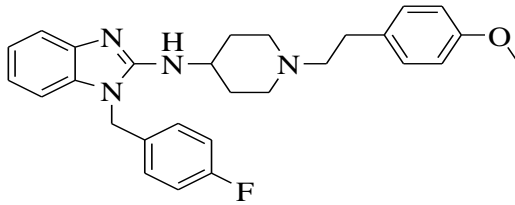
Timoprazole



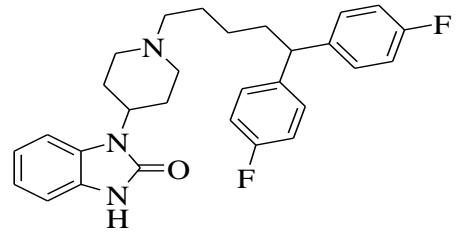
Omeprazole

Şekil 1Dünya Sağlık Örgütü tarafından ATC grubu olarak sınıflandırılan bazı benzimidazol türevi ilaçlar

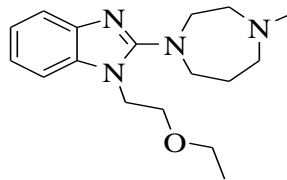
Yine ilaç olarak kullanılan Asteizol, Pimozid ve Emedastin gibi bileşiklerin açık formülleri aşağıda gösterilmiştir.



Astemizol



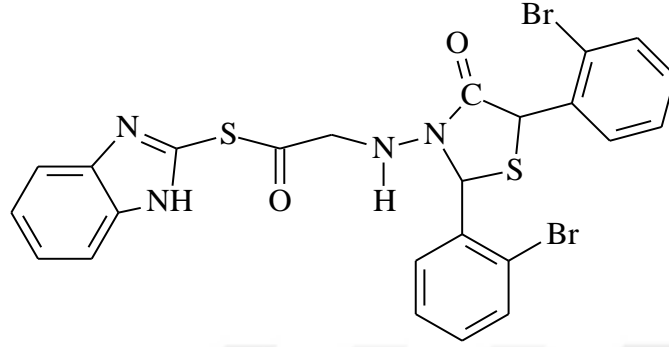
Pimozid



Emedastin

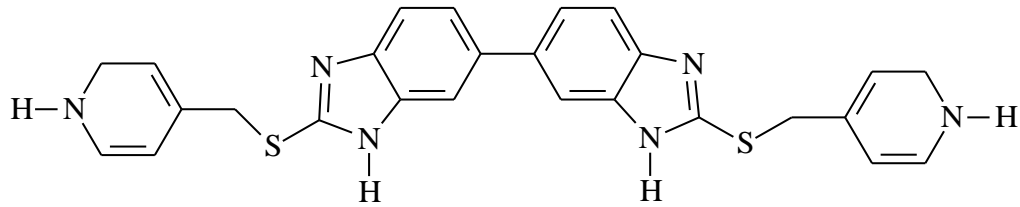
Şekil 2Bazı benzimidazol ilaçların yapıları

Yadav ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada benzimidazol grubu içeren bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerini incelemiş ve etkileyici sonuçlara ulaşmışlardır. Aktivite gösteren bileşik yapıları aşağıda gösterilmiştir [30].



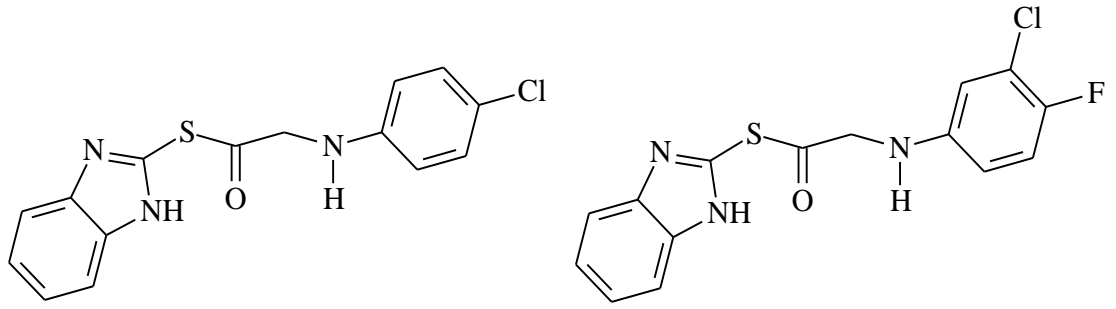
Şekil 4Yadav tarafından sentezlenen bileşik

2010 Yılında Yang ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada ise benzimidazol türevlerinin antikanser özellikleri incelenmiş ve sonuçları bu madde türevlerinin nasıl etkili ilaç olduklarını göstermektedir [31].



Şekil 5Yang tarafından sentezlenen bileşik

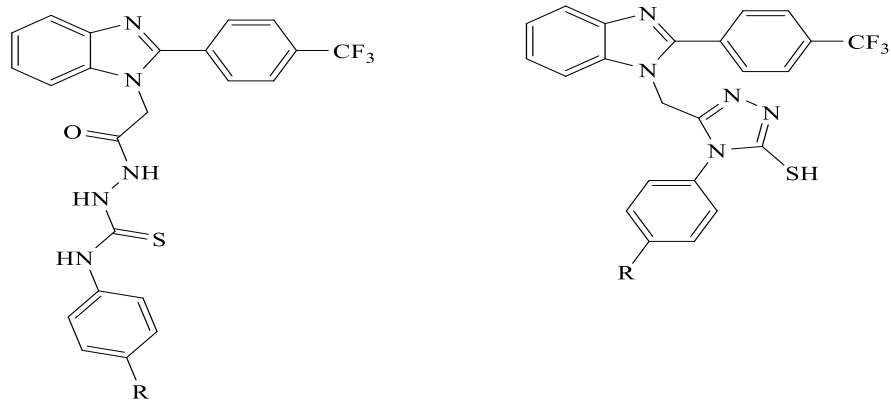
Yine 2010 yılında Deivedi ve arkadaşları tarafından benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal özellikleri incelenmiş ve aktivite gösteren yapılar aşağıda gösterilmiştir[32].



Şekil 6 Deivedi tarafından sentezlenen bileşik

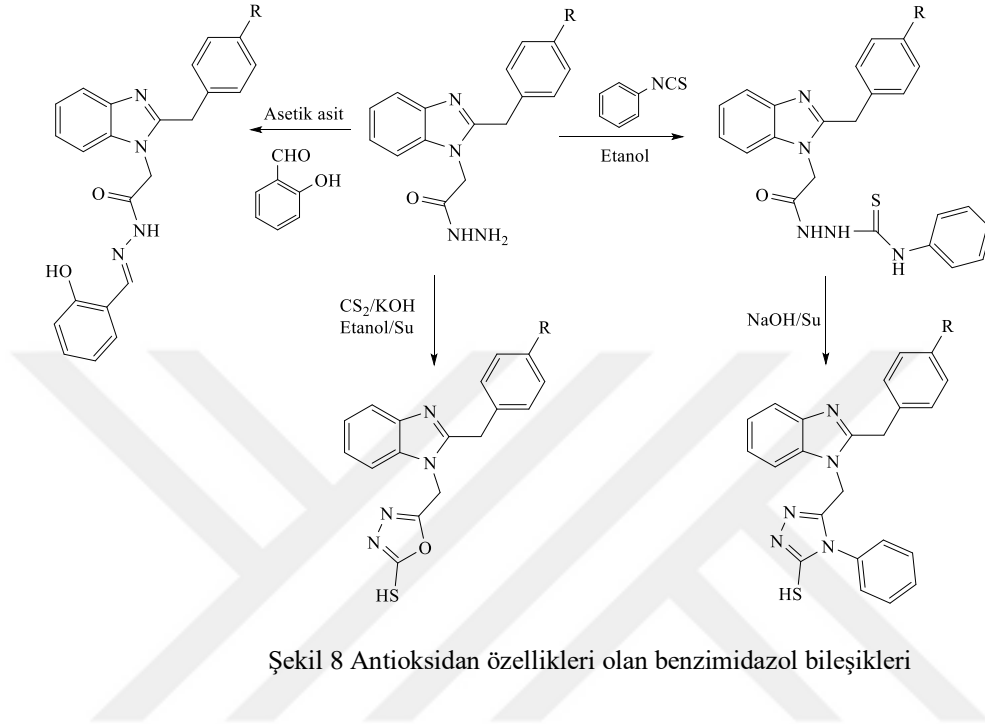
İlaç etken maddesi olarak kullanılabilir benzimidazollerin özellikle 2-, 5- ve 6-konumlarından substitüe olan yapılarıdır. 5,6-dikloro-2-substitübenzimidazol türevlerinin grip, sitomegalovirüs ve HIV 1 gibi bazı virüslere karşı etkili oldukları görülmektedir. Bunlara ilaveten butür bileşikler prostat ve meme kanserine karşıda etkili bileşiklerdir [33-34].

Triazol heterohalkası ihtiva eden benzimidazol türevleride literatürlerde antioksidan özellik olarak önem arz etmektedir. Butür bileşiklere örnek olarak aşağıdaki yapılar verilebilir. [35].



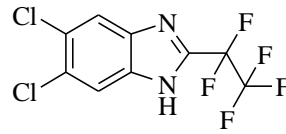
Şekil 7 Antioksidan aktiviteye sahip benzimidazol bileşikleri

Yapılan bazı çalışmalarda da benzimidazol türevlerinin değişik halkalarla birlikte sentezlendiği çalışmalar incelenmiş ve önemli derecede antioksidan özellik gösterdikleri belirlenmiştir.[36].



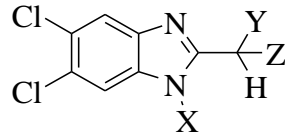
Şekil 8 Antioksidan özellikleri olan benzimidazol bileşikleri

Yapılan bir kısım çalışmada ise 5,6-dikloro-2-pentafloroetil benzimidazol bileşiğinin prostat ve meme kanseri üzerine etkileri incelenmiştir (Şekil 9), [37].



Şekil 9 Antikanser özelliğe sahip bileşik türevi

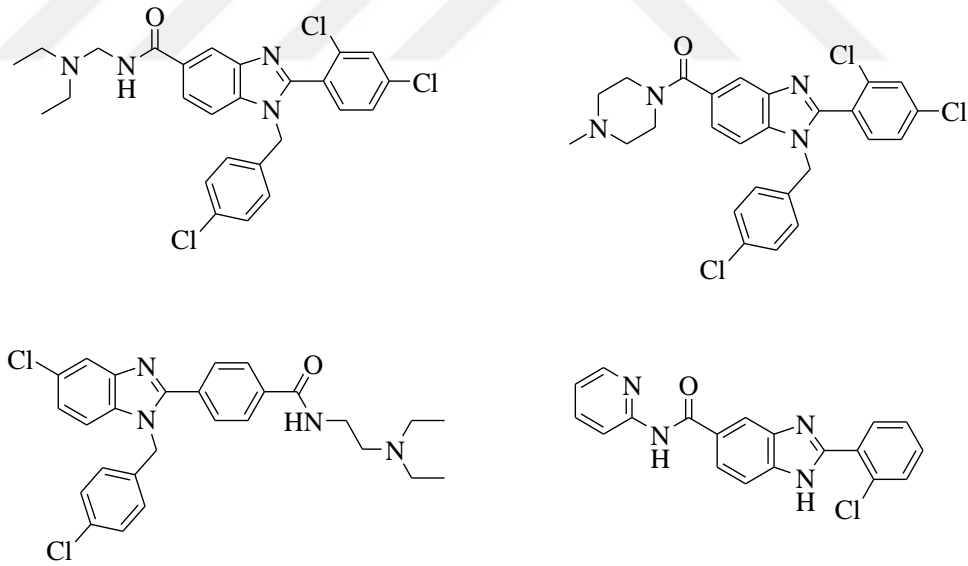
Prostat kanserine karşı etkili olan 5,6-dikloro benzimidazol türevleri de literatürde kayıtlıdır (Şekil 12), [38].



X	Y	Z
H	Me	Me
H	Et	Me
H	n-Pr	Me
H	Et	Et
Me	Me	Me
Me	Et	Me
Me	n-Pr	Me
Me	Et	Et
Et	Me	Me
Et	Et	Et

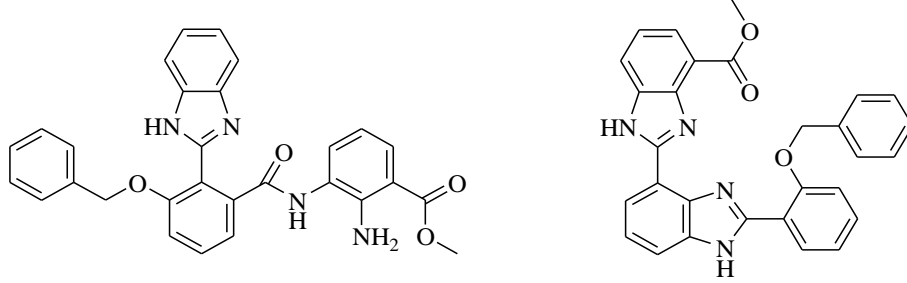
Şekil 10 Prostat kanserine karşı etkili 5,6-dikloro benzimidazol türevleri

Yine yakın zamanlarda iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösteren benzimidazol türevi bileşikler rapor edilmiştir. Bunlara ilişkin dört örnek aşağıda verilmiştir (Şekil 13), [39-41].



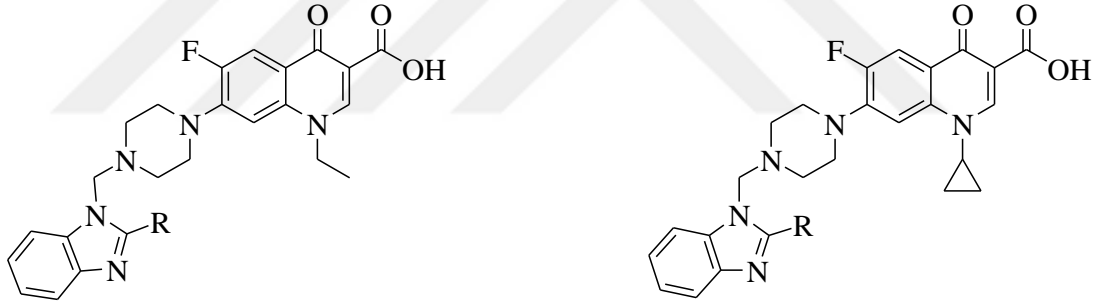
Şekil 11 Antimikrobiyel aktivite gösteren bazı benzimidazol türevleri

Yapılan bazı çalışmalarda ise zor bir kanser türü olan rahim kanserine karşı etkili benzimidazol yapıları sentezlenmiştir (Şekil 15), [42].



Şekil 12 Rahim kanseri üzerine etkili bazı benzimidazoller

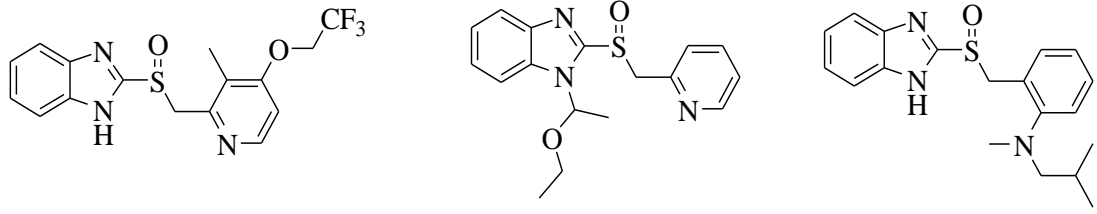
Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise antimikrobiyal ve antifungal etkilerini arttırmak için norfloksazin ve siprofloksazinin benzimidazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 17), [43].



R: H, C₂H₅, C₃H₇

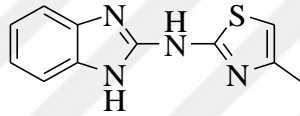
Şekil 13 Norfloksazin ve siprofloksazin türevi benzimidazoller

Benzimidazol türevlerinin önemli derecede anti-ülser etkileri olduğuna dair literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Yüksek anti-ülser etkiye sahip bazı benzimidazollerin yapıları aşağıda verilmiştir (Şekil 19), [44-47].



Şekil 14 Antiülser etkiye sahip benzimidazoller

Benzimidazoller mide ülserine karşı etkili bileşiklerdir. Bu konuda 1991 yılında Alessandro ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma literatürlerde bulunmaktadır. (Şekil 20), [48].



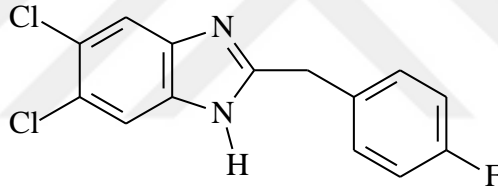
Şekil 15 Mide ülserine karşı etkili benzimidazol türevi

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bileşiklerin Sentezi

Tez çalışması kapsamında sentezlenen maddelerin deneysel aşamaları Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen orjinal bileşiklerin yapı aydınlatılması çalışmaları Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. A Kodlu Bileşik

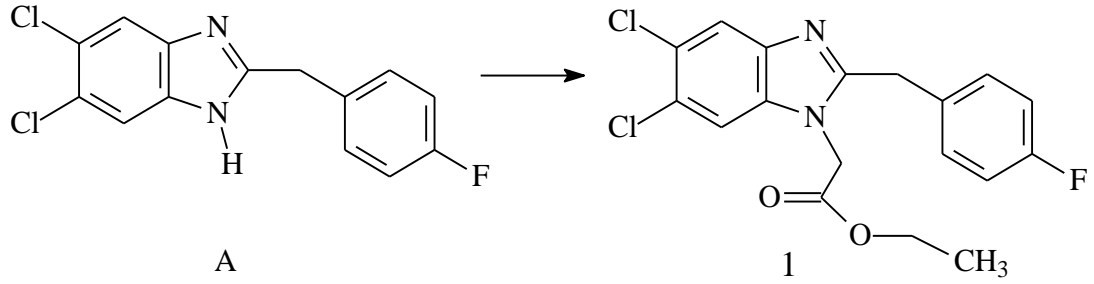


A

Tablo 1 A maddesi açık formülü

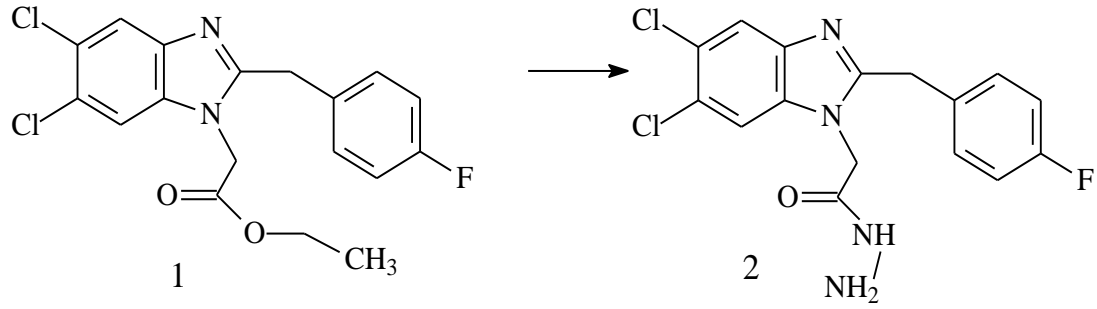
A kodlu başlangıç bileşiğinin sentezi 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin karşılık gelen iminoester hidroklorürle reaksiyonundan literatürde kayıtlı yöntemlere göre yapılmıştır.

3.1.2. 1 Kodlu Bileşik



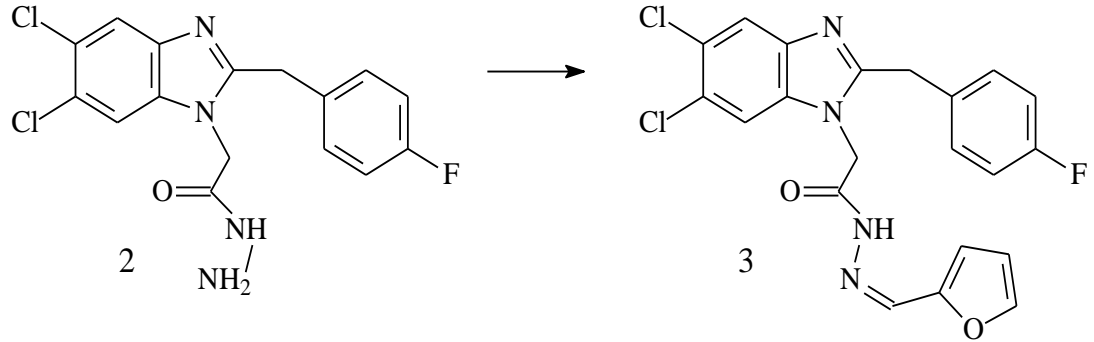
0.01 mol A bileşiği, 0.01 mol metil etilbromoasetat ve 20 mL aseton 50 mL'lik balonda 5 saat reflaks edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek tamamlandı. Oluşan ürün karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde kurutuldu ve 1 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.51 g, % 92 e.n: 156-157 °C

3.1.3. 2 Kodlu Bileşik



0.01 mol 1, 0.03 mol hidrazin hidrat ve 15 mL mutlak etanol 50 mL'lik balonda 5 saat reflaks edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek tamamlandı. Buzdolabında bir gece bekletildi, tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Alkole yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde kurutuldu ve 2 bileşiği olarak tanımlandı.

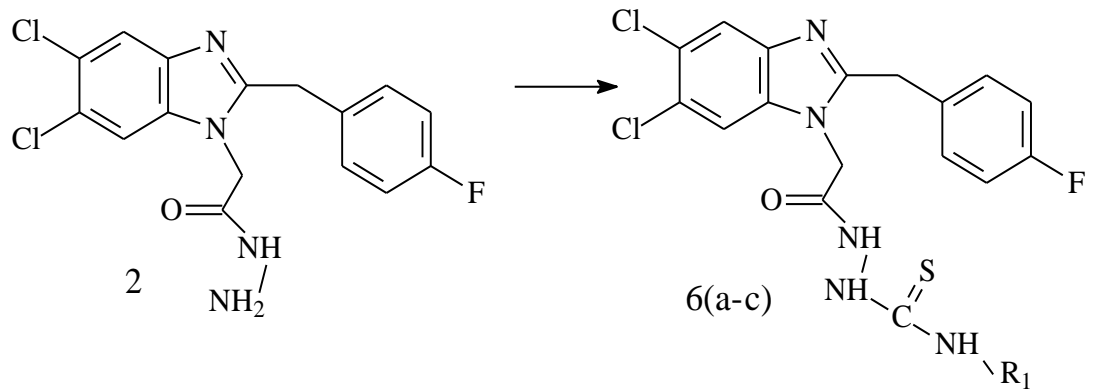
3.1.4. 3 Kodlu Bileşik



(Denklem 3)

0.01 mol 2, 0.01 mol furanaldehit ve 40 mL mutlak etanol 100 mL'lik balonda 2 reflaks edildi. TLC kontrolü ile reaksiyon tamamlandıktan sonra soğukta bekletilen madde süzülerek alındı. Ele geçen ürün DMSO-su (1:1)'dan kristallendirildi. Desikatörde üzerinde kurutuldu ve 3 bileşiği olarak belirlendi.

3.1.5. 6(a-c) Kodlu Bileşikler

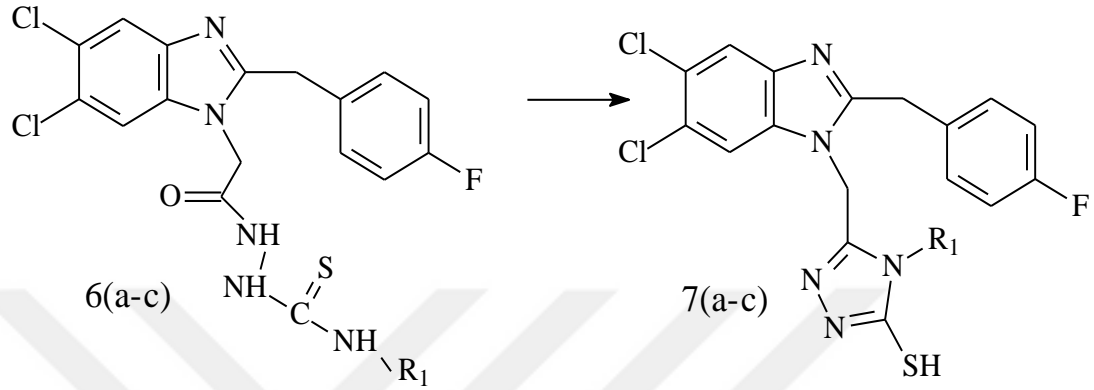


(Denklem 4)

0.01 mol 2, 0.01 mol karşılık izotiyosyanat türleri ile 50 mL absol etanol içinde 100 mL'lik balonda 4 reflaks edildi. TLC ile kontrol edilerek tamamlanan reaksiyon sonucu, madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Ele geçen ürün etil

alkolden kristallendirildi. Desikatörde kurutuldu ve 6(a-c) bileşikleri olarak tanımlandı.

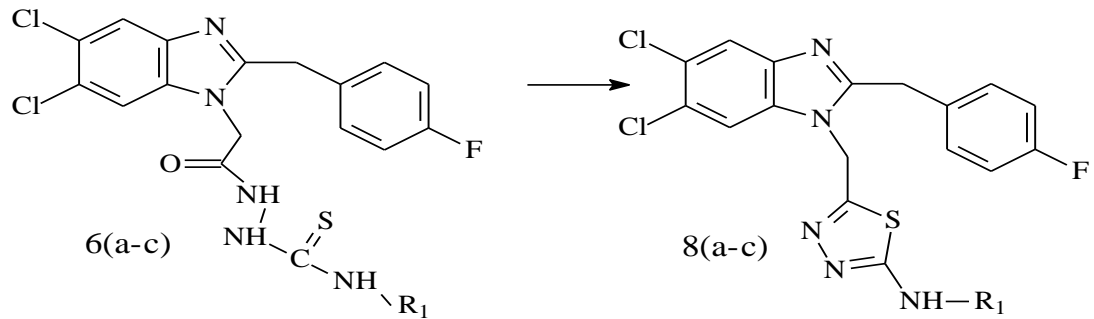
3.1.6. 7(a-c) Kodlu Bileşikler



(Denklem 5)

0.01 mol 6(a-c) bileşiklerinden her birinin absol etanol içindeki çözeltisine 0.01 mol sodyum hidroksitin sulu çözeltisi ilave edildi ve karışım 5 saat reflaks edilir. Soğutulan karışım buzlu suya döküldü ve çözeltinin pH'sı seyreltik HCl ile 4 yapılır. Ele geçen dumansı görümlü karışım buzlukta bekletilir. Çöken katı madde süzülerek alındı ve alkol-su'dan kristallendirilir. Desikatörde kurutuldu ve 7(a-c) bileşikleri olarak belirlendi.

3.1.7. 8(a-c) Kodlu Bileşikler

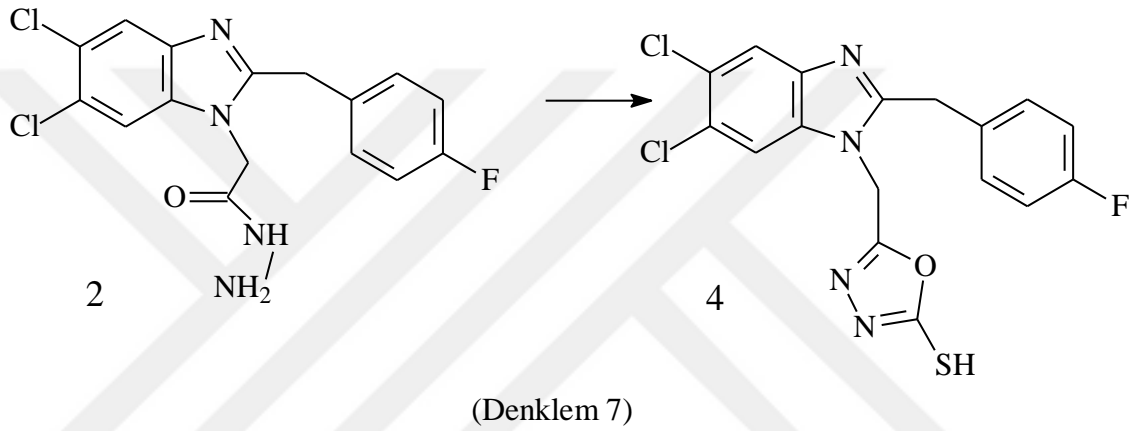


(Denklem 6)

0.01 mol 6(a-c) bileşiklerinden her birinin absol etanol içindeki çözeltisine 10 mL 2N H₂SO₄ çözeltisi ilave edildi. Oda ısısında 2 saat karıştırıldı ve buzlu suya döküldü.

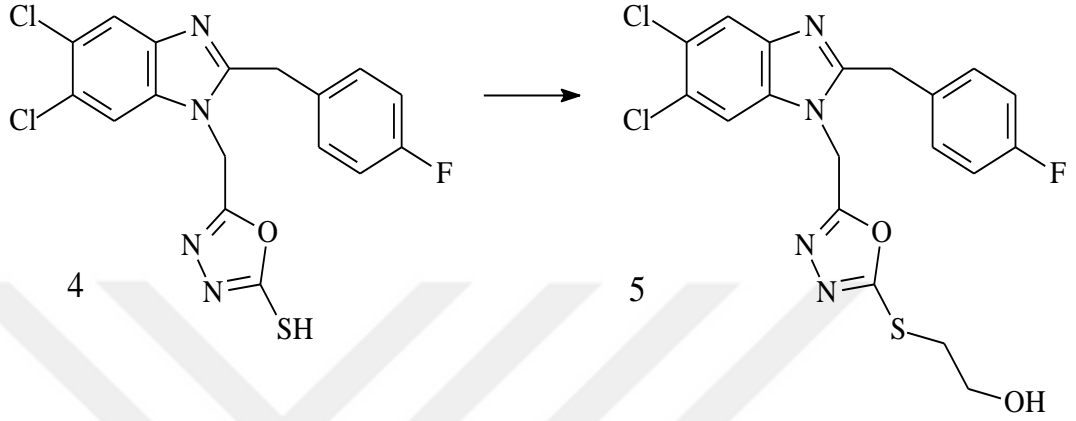
Sulu karışımın pH'sı NH₃ ile 5-6 aralığına getirildi. Bir gece soğukta bekletildi ve ele geçen madde süzülerek alındı ve alkol-su'dan kristallendirilir. Desikatörde kurutuldu ve 8(a-c) bileşikleri olarak belirlendi.

3.1.8. 4 Kodlu Bileşik



0.01 mol 2 bileşiği üzerine, KOH (0.001 mol) ve CS₂ (0.001 mol) nin 50mL sudaki çözelti karışımı ilave edilerek 3 saat reflaks edildi. Oda ısısına getirilen çözelti HCl ile nötralize edildi ve çöken katı madde süzülerek alındı. Alkol-su'dan kristallendirilir. Desikatörde kurutuldu ve 4 bileşiği olarak belirlendi.

3.1.9. 5 Kodlu Bileşik



(Denklem 8)

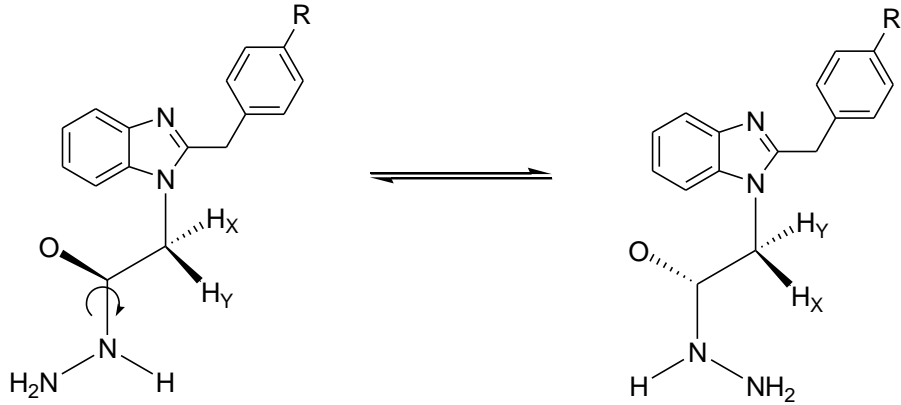
0.01 mol 4 bileşğinin aseton içindeki çözeltilisine 0.003 mol K_2CO_3 ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra çözeltili üzerine 2-bromoetanol (0.01 mol) ilave edilerek oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. K_2CO_3 fazlası süzöldü. Çözücü evapore edildi ve ele geçen ürün asetondan kristallendirildi. Kurutuldu ve 5 bileşğini olarak belirlendi

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Sentezlenen bileşikler için yapı aydınlatılması çalışmaları için ^1H - ^{13}C NMR ve elementel analiz verileri kullanıldı. Spekturum görüntüleri ve yorumları tezin ilerleyen kısımlarında sunulmuştur. Yine maddelere ait erime noktaları da bulgular kısmında verilmiştir. Maddelerin NMR spektrumları için DMSO- d_6 çözücüsü kullanılmış ve bu çözücüye ait yarımlar spektrumlarında belirlenmiştir. ^1H -NMR’da DMSO- d_6 ’dan kaynaklanan metil yarımları 2.45-2.53 ppm civarında, H_2O pikleri ise 3.30-3.40 ppm civarında iken, ^{13}C -NMR’de DMSO- d_6 ’dan kaynaklanan metil pikleri 38.08-40.65 ppm aralığında belirlenmiştir.

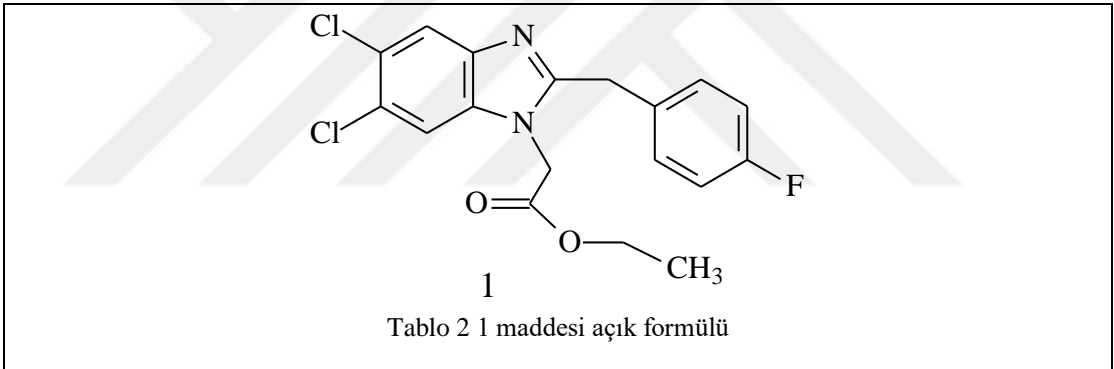
A Bileşiği literatürde kayıtlı yöntemlere göre sentezlenmiştir ve tez çalışmasının orijinal olan diğer kısımları bu bileşik başlangıç bileşiği olarak kullanılarak sentezlenmiştir.

1 kodlu ester yapısından 2 kodlu hidrazit bileşiğine geçiş reaksiyonunda etoksi grubuna ait piklerin kaybolarak yerine hidrazit grubu piklerin gelmesi sentezi doğrulamaktadır. Ayrıca N- CH_2 , NH ve NH_2 protonlarına ait pikler amit bağı etrafında serbest dönmeden kaynaklanan E/Z konformer dengesinden dolayı ikili setler olarak görülmektedir (Denklem 34).



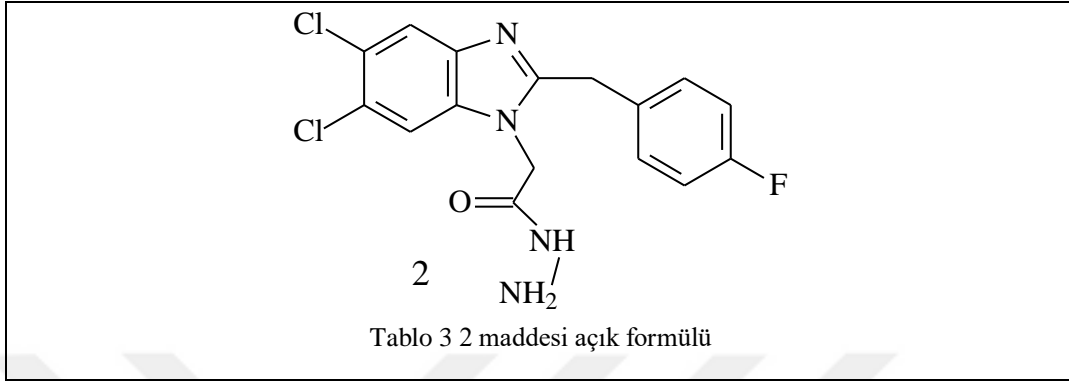
(Denklem 9)

Etil [5,6-dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetat (**1**) Bileşğine ait veriler:



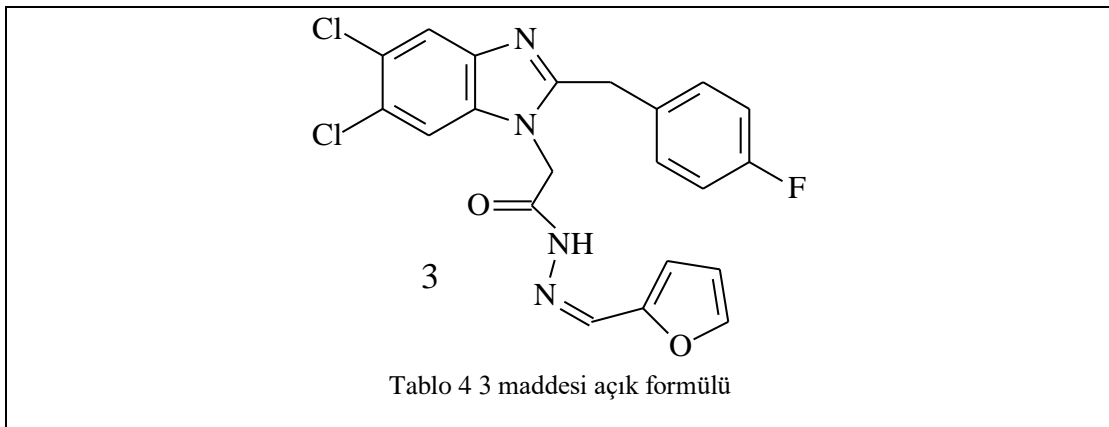
Verim: 95 %, mp: 181-182 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.13 (s, 3H, CH₃), 3.99 (s, 2H, CH₂), 4.26 (s, 2H, N-CH₂), 5.24 (s, 2H, N-CH₂), 7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.88, 7.93 (d, 2H, Ar-H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 14.32(CH₃), 32.34 (CH₂), 45.21 (N-CH₂), 61.74 (O-CH₂), ArC:[112.69 (2C), 115.52 (C), 120.30 (C), 125.10 (C), 131.29 (2C), 132.45 (C), 135.83 (C), 142.09 (C), 161.56 (C), 162.79 (C)], 156.97 (C=N), 167.87 (C=O). Anal. calcd. (%) for C₁₈H₁₅Cl₂FN₂O₂: C, 56.71; H, 3.97; N, 7.35. Found: C, 56.78; H, 3.92; N, 7.38.

2-[5,6-dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetohidrazid (2) Bileşğine ait veriler:



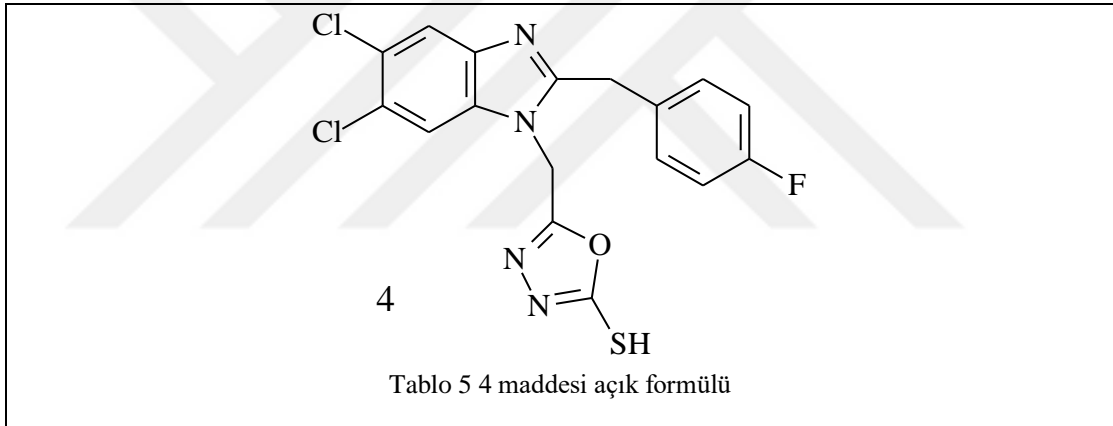
Verim: 88 %, mp: 241-242 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 4.16(s, 2H, CH₂), 4.34 (s, 2H, N-CH₂), 4.88, 5.23 (s, 2H, NH₂), 7.14 (m, 2H, Ar-H), 7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.83 (m, 2H, Ar-H), 9.49 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 32.43 (CH₂), 45.18 (NCH₂), ArC:[112.48 (2C), 115.60 (2C), 120.23 (C), 124.51 (C), 131.41 (C), 131.49 (C), 135.77 (C), 142.17 (C), 160.12 (C), 160.32 (C)], 157.32 (C=N), 165.97 (C=O). Anal. calcd. (%) for C₁₆H₁₃Cl₂FN₄O: C, 52.33; H, 3.57; N, 15.26. Found: C, 52.26; H, 3.52; N, 15.32.

2-[5,6-dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N'-[2 furilmethilen]asetohidrazid (3) Bileşğine ait veriler:



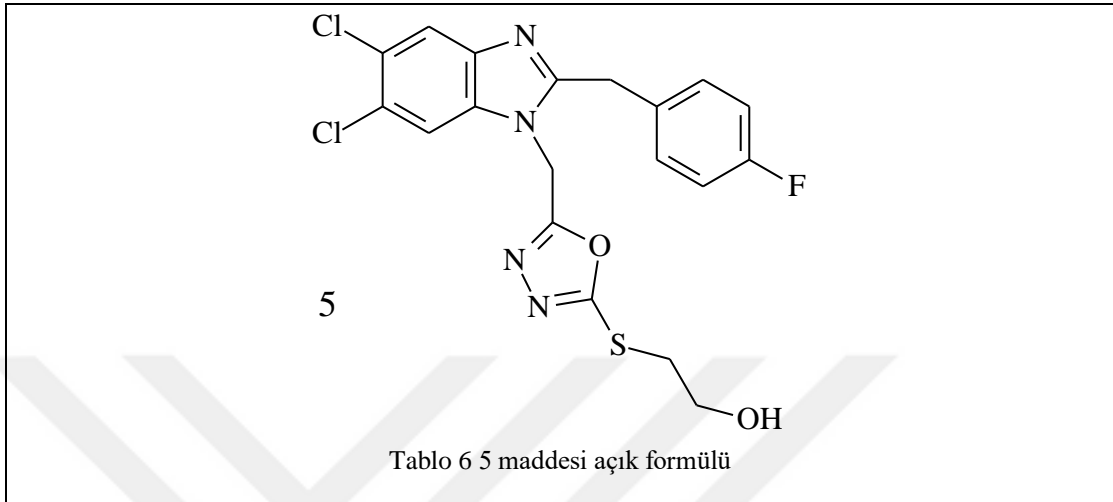
Verim: 90 %, mp: 229-230 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 4.24 (s, 2H,CH₂), 5.07, 5.44 (s, 2H, N-CH₂), 6.67 (s, 1H, Ar-H), 6.96 (s, 1H, Ar-H), 7.11 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.86-7.95 (m, 4H, 3Ar-H, 1N=CH), 11.70 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 32.52 (CH₂), 45.21 (NCH₂), ArC:[112.68 (C), 112.87 (C), 114.49 (C), 115.44 (C), 115.73 (C), 120.06 (C), 124.40 (C), 131.33 (C), 131.44 (C), 132.68 (C), 134.79 (C), 136.31 (C), 142.18 (C),160.35 (C), 162.76 (C)], 149.43 (N=C), 157.35 (C=N), 167.91 (C=O). Anal. calcd. (%) for C₂₁H₁₅Cl₂FN₄O₂: C, 56.65; H, 3.40; N, 12.58. Found: C, 56.68; H, 3.45; N, 12.54.

5-{{[5,6-dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (4) Bileşigine ait veriler:



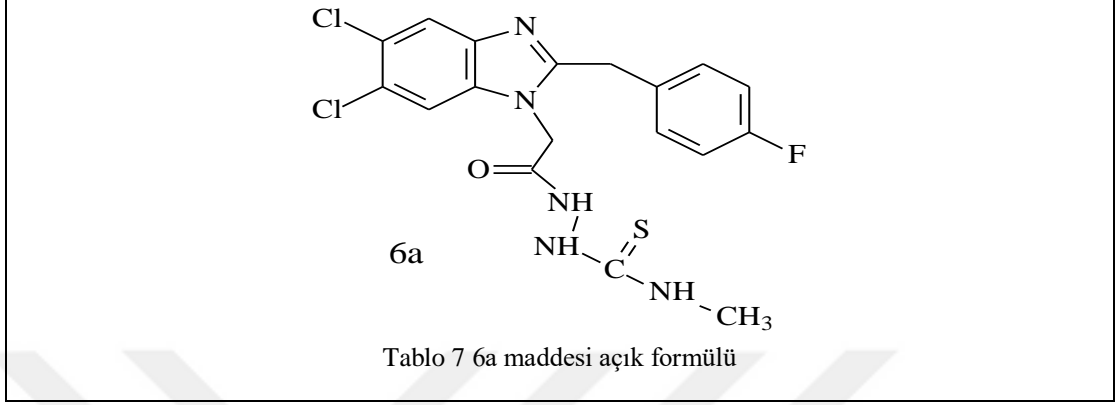
Verim: 75 %, mp: 224-225 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 4.34 (s, 2H, CH₂), 5.75 (s, 2H, N-CH₂), 7.13-7.07 (m, 4H, Ar-H), 7.92 (s, 1H, Ar-H), 8.05 (s, 1H, Ar-H), 14.02 (s, 1H, SH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 32.19 (CH₂), 44.16 (NCH₂), ArC:[112.56 (C), 115.68 (C), 120.30 (2C), 125.20 (C), 131.40 (2C), 132.27 (C), 135.41 (C), 142.11 (C), 156.93 (C), 160.36 (C),], 159.12 (Oxadiazol-C₃), 162.77 (Oxadiazol-C₅), 178.30 (C=N). Anal. calcd. (%) for C₁₇H₁₁Cl₂FN₄SO: C, 49.89; H, 2.71; N, 13.69; S, 7.83. Found: C, 49.82; H, 2.78; N, 13.74; S, 7.88.

2-[(5-{[5,6-dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]metil}-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo]etanol (**5**) Bileşğine ait veriler:



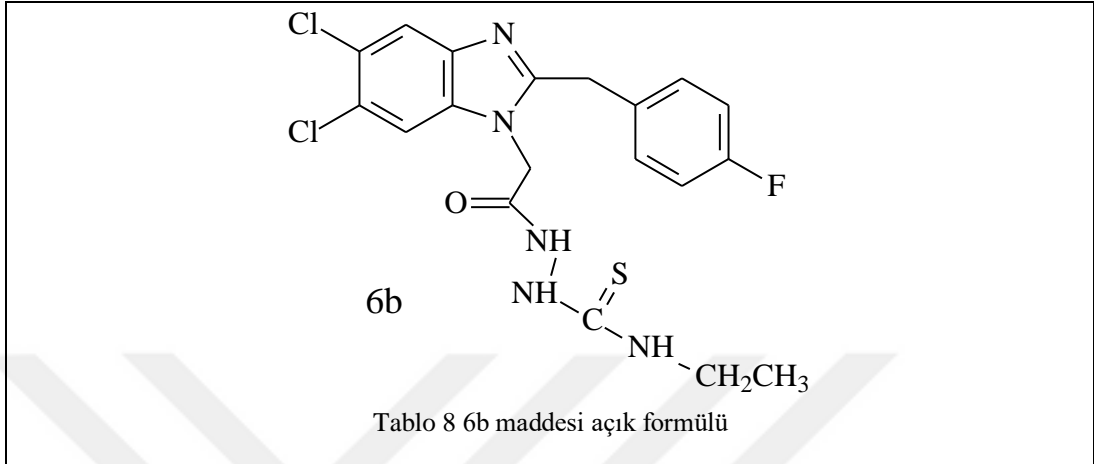
Verim: 70 %, mp: 168-170 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 3.24 (t, 2H, CH₂), 3.67 (s, 2H, CH₂), 4.34 (t, 2H, CH₂), 5.12 (s, 1H, OH), 5.87 (s, 2H, N-CH₂), 7.09 (m, 2H, Ar-H), 7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.92 (s, 1H, Ar-H), 7.99 (s, 1H, Ar-H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 32.25 (CH₂), 35.37 (CH₂), 38.81 (NCH₂), 59.71 (OCH₂), ArC:[112.71 (C), 115.48 (C), 120.54 (2C), 125.12 (C), 131.20 (2C), 132.29 (C), 135.33 (C), 142.18 (C), 156.85 (C), 160.36 (C)], 162.77 (Oxadiazol-C₃), 162.97 (Oxadiazol-C₅), 165.06 (C=N). Anal. calcd. (%) for C₁₉H₁₅Cl₂FN₄SO₂: C, 50.34; H, 3.34; N, 12.36; S, 7.07. Found: C, 50.30; H, 3.28; N, 12.32; S, 7.12.

2-[[5,6-Dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetil]-N-metilhidrazin karbotiyoamid (**6a**) Bileşiğine ait veriler:



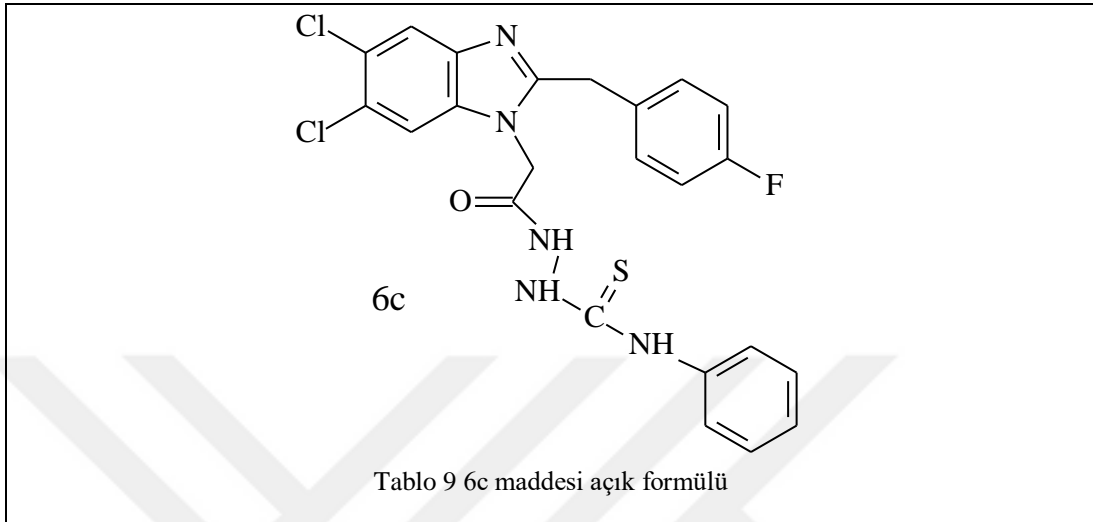
Verim: 90 %, mp: 232-233 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 2.92 (s, 3H, CH₃), 4.20 (s, 2H, CH₂), 4.99 (s, 2H, N-CH₂), 7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.85 (m, 2H, Ar-H), 9.33 (s, 1H, NH), 9.74 (s, 1H, NH), 10.25 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 31.39 (CH₃), 32.27 (CH₂), 40.41 (NCH₂), ArC:[112.61 (C), 115.78 (C), 120.25 (C), 124.47 (C), 131.47 (C), 132.76 (C), 135.74 (C), 140.24 (C), 142.18 (C), 160.39 (C), 161.56 (C), 163.48 (C)], 157.36 (C=N), 166.61 (C=O), 170.15 (C=S). Anal. calcd. (%) for C₁₈H₁₆Cl₂FN₅OS: C, 49.10; H, 3.66; N, 15.91; S, 7.28. Found: C, 49.15; H, 3.60; N, 15.88; S, 7.22.

2-[[5,6-Dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetil]-N-etilhidrazin karbotiyoamid (**6b**)Bileşğine ait veriler:



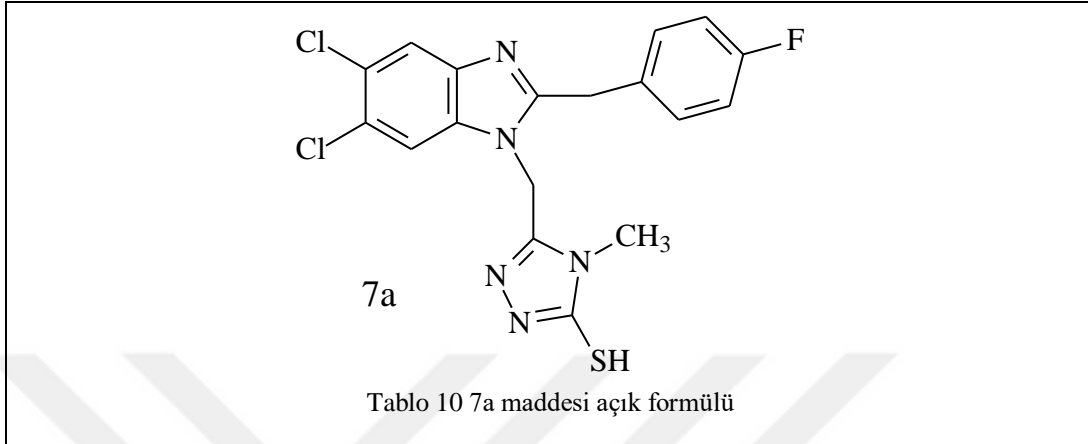
Verim: 88 %, mp: 211-212 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.14 (t, 3H, CH₃), 3.57 (m, 2H, CH₂), 4.20 (s, 2H,CH₂), 5.01 (s, 2H, N-CH₂), 7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.88 (m, 2H, Ar-H), 9.26 (s, 1H, NH), 9.72 (s, 1H, NH), 10.25 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 14.87 (CH₃), 32.39 (CH₂), 38.98 (CH₂), 45.17 (NCH₂), ArC:[112.64 (C), 115.76 (C), 120.23 (C), 124.59 (C), 124.87 (C), 131.29 (C), 131.47 (C), 132.82 (C), 135.76 (C), 142.19 (C), 160.38 (C), 162.79 (C)], 157.38 (C=N), 166.48 (C=O), 170.20 (C=S). Anal. calcd. (%) for C₁₉H₁₈Cl₂FN₅OS: C, 50.23; H, 3.99; N, 15.41; S, 7.06. Found: C, 50.28; H, 3.92; N, 15.47; S, 7.02.

2-[[5,6-Dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]asetil]-N-fenilhidrazin karbotiyoamid (**6c**) Bileşğine ait veriler:



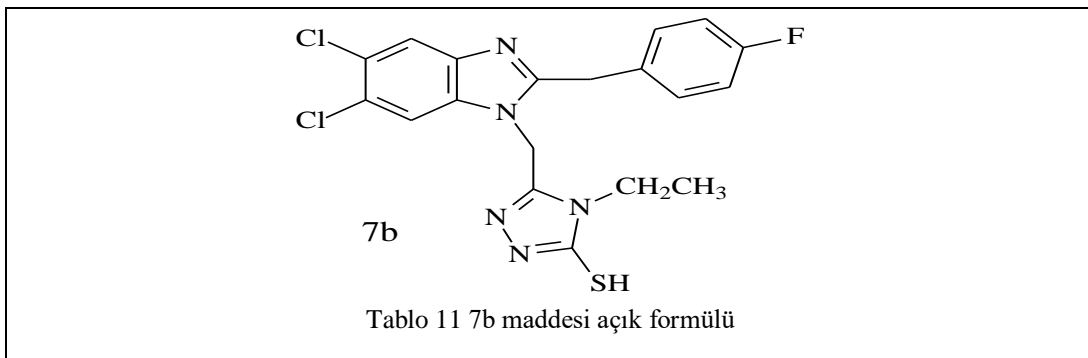
Verim: 92 %, mp: 193-194 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 4.25 (s, 2H, CH₂), 5.07 (s, 2H, N-CH₂), 7.11-7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.35-7.45 (m, 6H, Ar-H), 7.86-7.93 (m, 2H, Ar-H), 9.70 (s, 1H, NH), 9.82 (s, 1H, NH), 10.45 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 32.14 (CH₂), 45.25 (NCH₂), ArC:[112.68 (C), 115.55 (C), 115.76 (2C), 120.25 (C), 124.63 (C), 124.91 (C), 128.75 (C), 131.32 (C), 131.40 (C), 131.48 (2C), 132.82 (C), 135.78 (C), 139.37 (C), 142.20 (C), 160.39 (C), 162.80 (C)], 157.41 (C=N), 166.50 (C=O), 170.12 (C=S). Anal. calcd. (%) for C₂₃H₁₈Cl₂FN₅OS: C, 54.99; H, 3.61; N, 13.94; S, 6.38. Found: C, 54.92; H, 3.66; N, 13.86; S, 6.42.

5-[[5,6-Dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]metil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (**7a**) Bileşğine ait veriler:



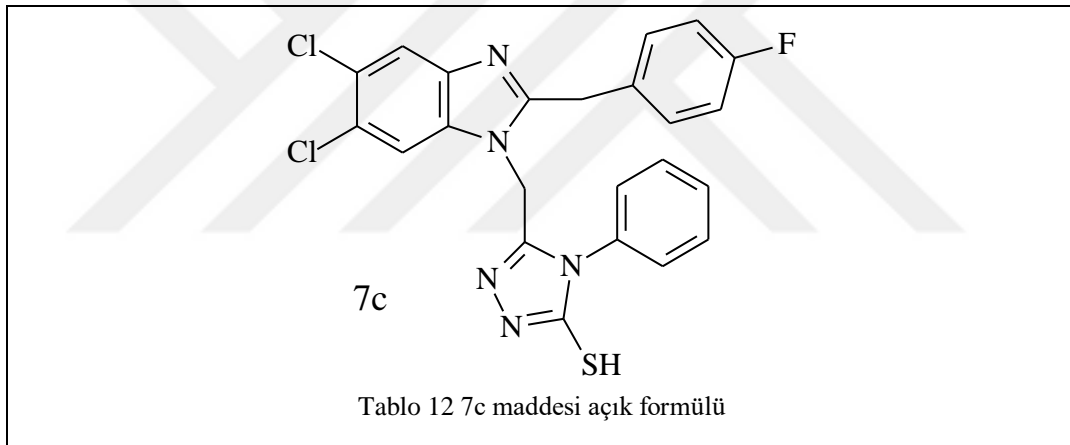
Verim: 80 %, mp: 270-271 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 3.49(s, 3H, CH₃), 4.27 (s, 2H, CH₂), 5.67 (s, 2H, N-CH₂), 7.09 (s, 2H, Ar-H), 7.30 (s, 2H, Ar-H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 8.00 (s, 1H, Ar-H), 13.50 (s, 1H, SH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 30.36 (CH₃), 32.13 (CH₂), 56.12 (NCH₂), ArC:[112.78 (C), 115.38 (C), 115.59 (C), 120.35 (C), 124.82 (C), 125.11 (C), 131.31 (C), 132.63 (C), 135.66 (C), 142.23 (C), 148.50 (C), 160.32 (C)], 157.26 (C=N), 162.74 (Triazol-C₃), 168.02 (Triazol-C₅). Anal. calcd. (%) for C₁₈H₁₄Cl₂FN₅S: C, 51.19; H, 3.34; N, 16.58; S, 7.59. Found: C, 51.23; H, 3.38; N, 16.52; S, 7.55.

5-[[5,6-Dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]metil]-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (**7b**) Bileşğine ait veriler:



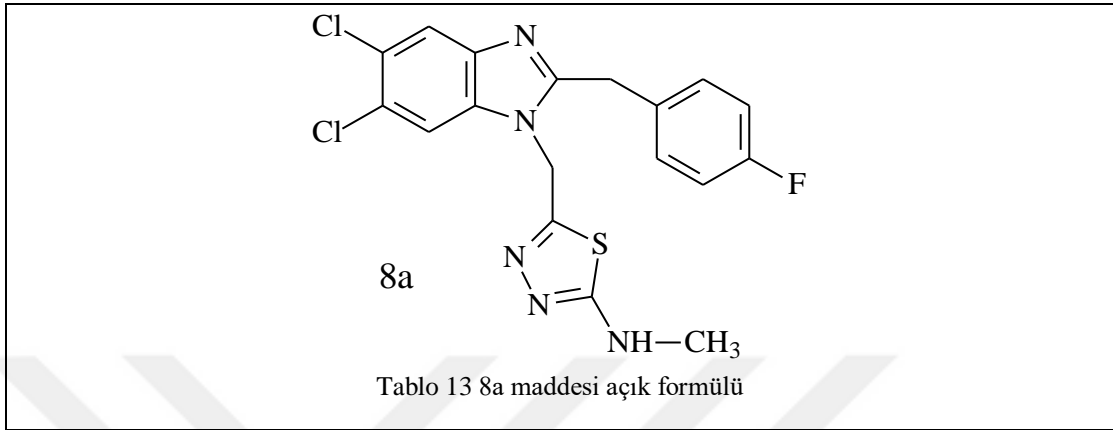
Verim: 82 %, mp: 256-258 °C $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.21 (t, 3H, CH₃), 4.00 (m, 2H, CH₂), 4.29 (s, 2H, CH₂), 5.71 (s, 2H, N-CH₂), 7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.90 (s, 1H, Ar-H), 7.99 (s, 1H, Ar-H), 13.98 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 13.51 (CH₃), 32.30 (CH₂), 56.22 (CH₂), 72.18 (NCH₂), ArC:[112.77 (C), 115.37 (C), 115.58 (C), 120.40 (C), 124.85 (C), 125.18 (C), 131.18 (C), 131.26 (C), 132.38 (C), 135.72 (C), 142.16 (C), 147.75 (C), 160.31 (C)], 157.09 (C=N), 162.73 (Triazol-C₃), 167.48 (Triazol-C₅). Anal. calcd. (%) for C₁₉H₁₆Cl₂FN₅S: C, 52.30; H, 3.70; N, 16.05; S, 7.35. Found: C, 52.36; H, 3.73; N, 16.02; S, 7.40.

5-{[5,6-Dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]metil}-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (**7c**) Bileşiğine ait veriler:



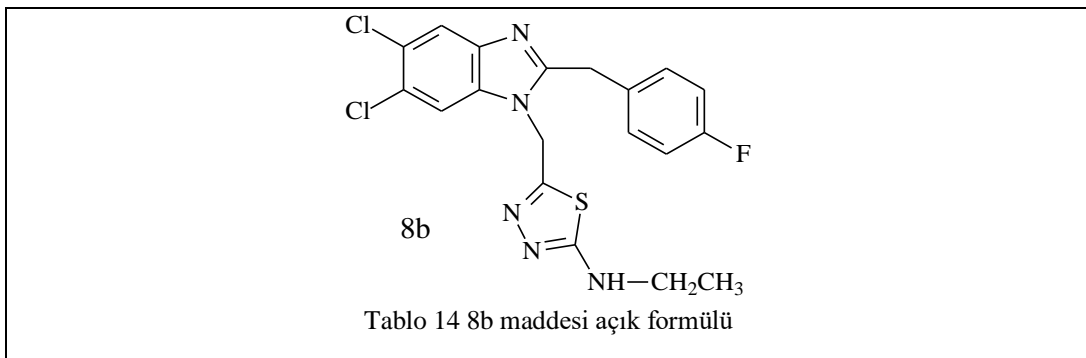
Verim: 85 %, mp: 157-158 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 4.12, 4.24 (s, 2H, CH₂), 5.14 (s, 1H, NH-SH tautomer), 5.36, 5.49 (s, 2H, N-CH₂), 7.08-7.30 (m, 3H, Ar-H), 7.32-7.74 (m, 5H, Ar-H), 7.85 (s, 1H, Ar-H), 7.92 (s, 1H, Ar-H), 8.01 (s, 1H, Ar-H), 14.00 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 32.23 (CH₂), 45.28 (NCH₂), ArC:[112.67 (C), 112.73 (C), 115.47 (C), 115.52 (C), 115.68 (C), 120.18 (C), 125.71 (C), 125.03 (C), 128.45 (C), 129.92 (C), 130.18 (C), 131.22 (C), 132.27 (C), 133.31 (C), 135.52 (C), 141.88 (C), 147.58 (C), 162.74 (C)], 156.69 (C=N), 169.11 (Triazol-C₃), 169.39 (Triazol-C₅). Anal. calcd. (%) for C₂₃H₁₆Cl₂FN₅S: C, 57.03; H, 3.33; N, 14.46; S, 6.62. Found: C, 57.08; H, 3.36; N, 14.42; S, 6.65.

5-[[5,6-Dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]metil]-N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**8a**) Bileşğine ait veriler:



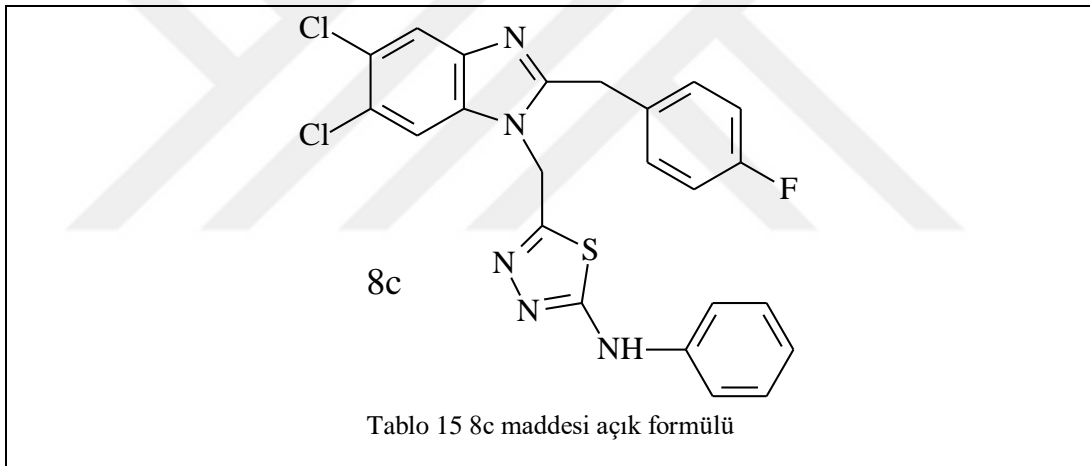
Verim: 80 %, mp: 225-226 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 2.80 (s, 3H, CH₃), 4.35 (s, 2H, CH₂), 5.76 (s, 2H, N-CH₂), 7.11-7.34 (m, 4H, Ar-H), 7.67 (s, 1H, NH), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 7.97 (s, 1H, Ar-H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 31.69 (CH₃), 32.42 (CH₂), 42.48 (NCH₂), ArC:[112.65 (C), 115.59 (C), 115.80 (C), 120.52 (C), 125.10 (C), 131.36 (C), 131.44 (C), 132.57 (C), 135.00 (C), 142.30 (C), 152.39 (C), 160.44 (C)], 156.72 (C=N), 162.85 (Triazol-C₃), 170.88 (Triazol-C₅). Anal. calcd. (%) for C₁₈H₁₄Cl₂FN₅S: C, 51.19; H, 3.34; N, 16.58; S, 7.59. Found: C, 51.22; H, 3.36; N, 16.54; S, 7.56.

5-[[5,6-Dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]metil]-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**8b**) Bileşğine ait veriler:



Verim: 82 %, mp: 191-193 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.10 (t, 3H, CH₃), 3.20 (m, 2H, CH₂), 4,34 (s, 2H, CH₂), 5.75 (s, 2H, N-CH₂), 7.12 (m, 2H, Ar-H), 7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.73 (s, 1H, NH), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 7.97 (s, 1H, Ar-H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 14.58 (CH₃), 32.42 (CH₂), 42.45 (CH₂), 61.16 (NCH₂), ArC:[112.65 (C), 115.58 (C), 115.79 (C), 120.51 (C), 124.99 (C), 131.34 (C), 131.36 (C), 131.42 (C), 132.56 (C), 135.01 (C), 142.29 (C), 160.12 (C)], 156.71 (C=N), 162.84 (Triazol-C₃), 169.92 (Triazol-C₅). Anal. calcd. (%) for C₁₉H₁₆Cl₂FN₅S: C, 52.30; H, 3.70; N, 16.05; S, 7.35. Found: C, 52.38; H, 3.74; N, 16.00; S, 7.38.

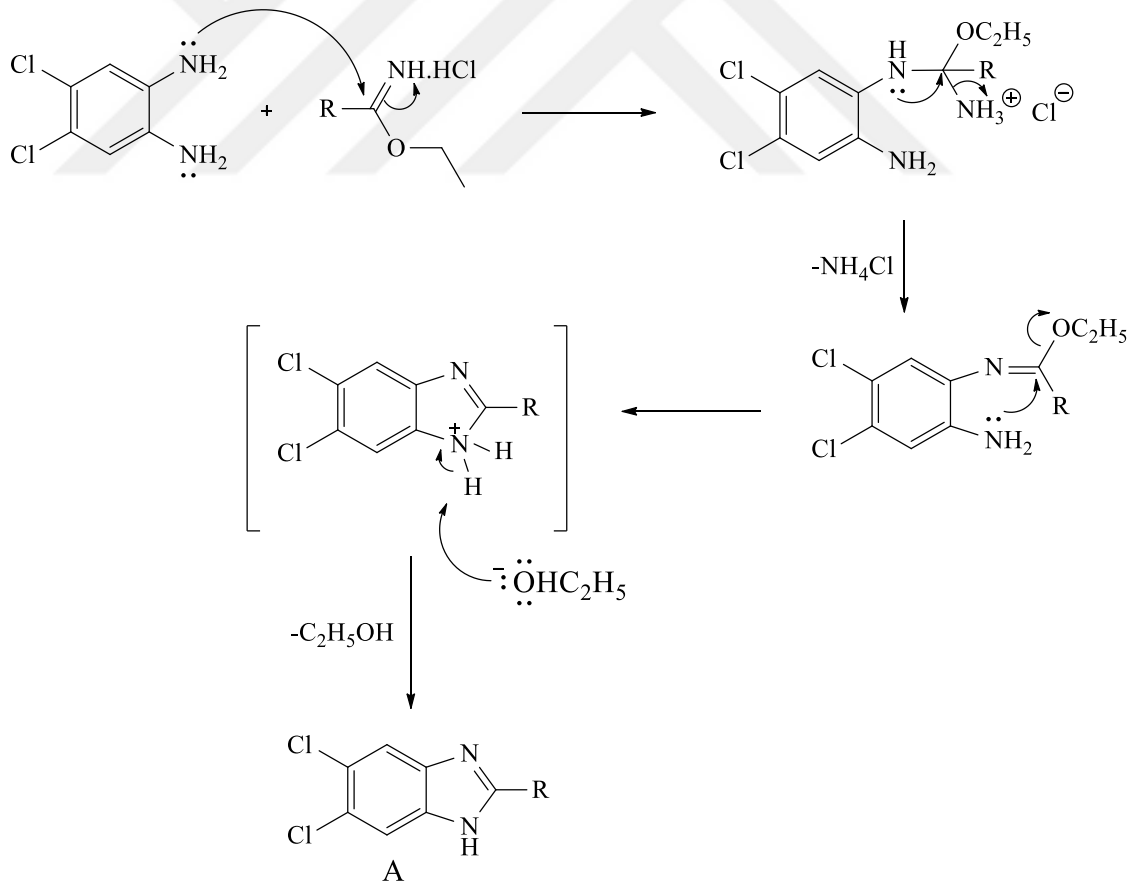
5-[[5,6-Dikloro-2-(4-florobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]metil]-N-fenil-1,3,4-tydiazol-2-amin (**8c**) Bileşiğine ait veriler:



Verim: 78 %, mp: 241-243 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 4.38 (s, 2H, CH₂), 5.82 (s, 2H, N-CH₂), 7.10 (m, 1H, Ar-H), 7.12-7.14 (m, 3H, Ar-H), 7.30-7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.48-7.54 (m, 3H, Ar-H+NH), 87.98 (s, 1H, Ar-H), 8.03 (s, 1H, Ar-H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 32.44 (CH₂), 42.29 (NCH₂), ArC:[112.69 (C), 115.59 (C), 115.80 (C), 116.72 (C), 117.90 (C), 120.53 (C), 122.56 (C), 125.03 (C), 125.22 (C), 127.00 (C), 129.54 (C), 131.38 (C), 132.54 (C), 132.57 (C), 135.08 (C), 140.79 (C), 142.29 (C), 162.83 (C)], 156.79 (C=N), 160.42 (Triazol-C₃), 165.73 (Triazol-C₅). Anal. calcd. (%) for C₂₃H₁₆Cl₂FN₅S: C, 57.03; H, 3.33; N, 14.46; S, 6.62. Found: C, 57.03; H, 3.37; N, 14.45; S, 6.66.

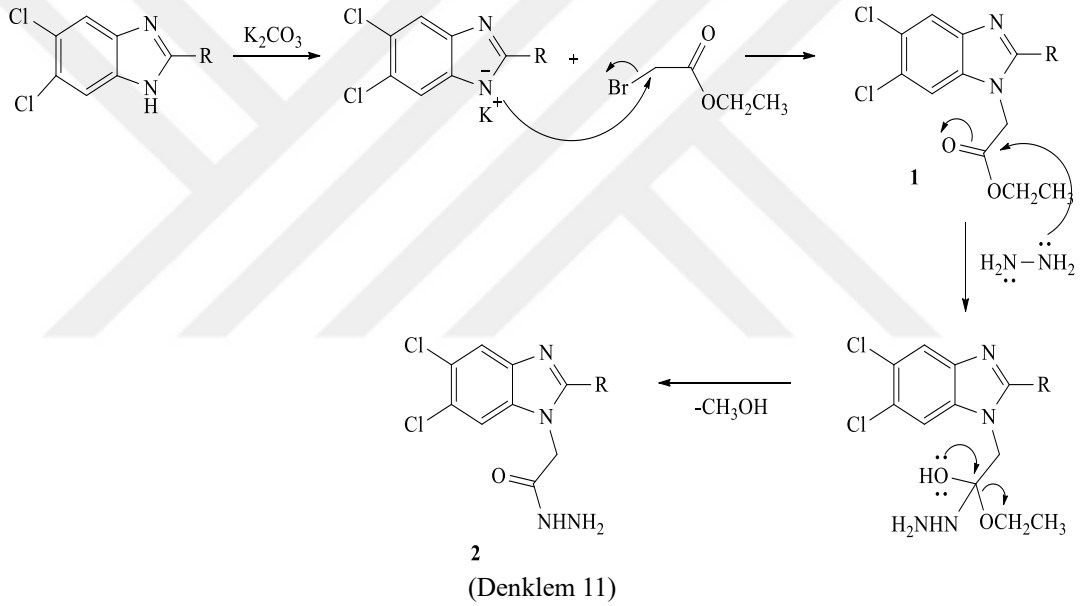
BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında 5,6-dichloro-2-(4-fluorobenzyl)-1*H*-benzimidazole ile başlanarak birseri benzimidazol türevi sentezlenmiş ve bunların antioksidan ve antiürez aktiviteyi araştırılmıştır. Başlangıç bileşiği durumunda olan ve ticari olarak elde edilebilecek bileşik olan benzimidazol türevimiz (A), o-diamin türevi bileşiğin karşılık gelen iminoester hidroklorür ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Reaksiyona ait mekanizma aşağıda verilmiştir.

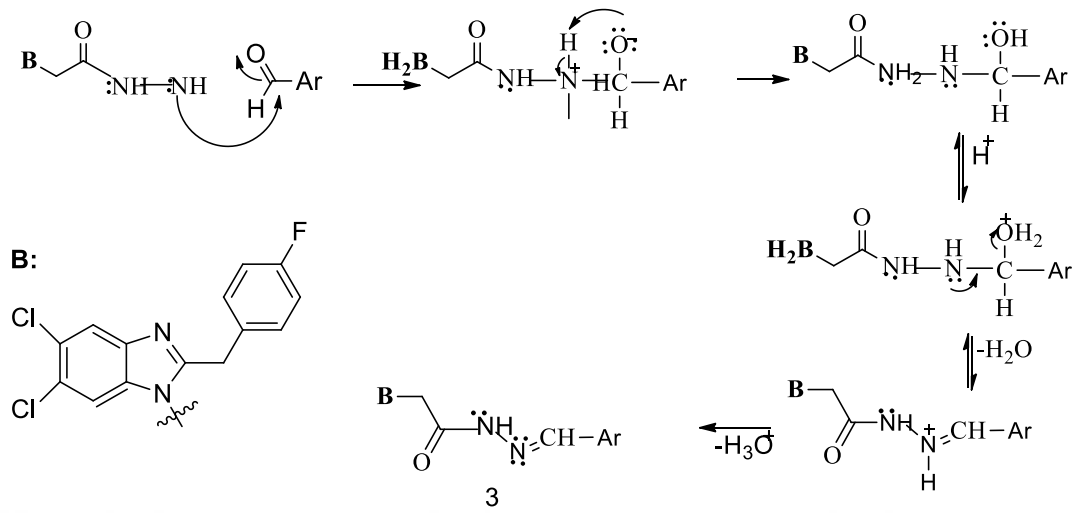


(Denklem 10)

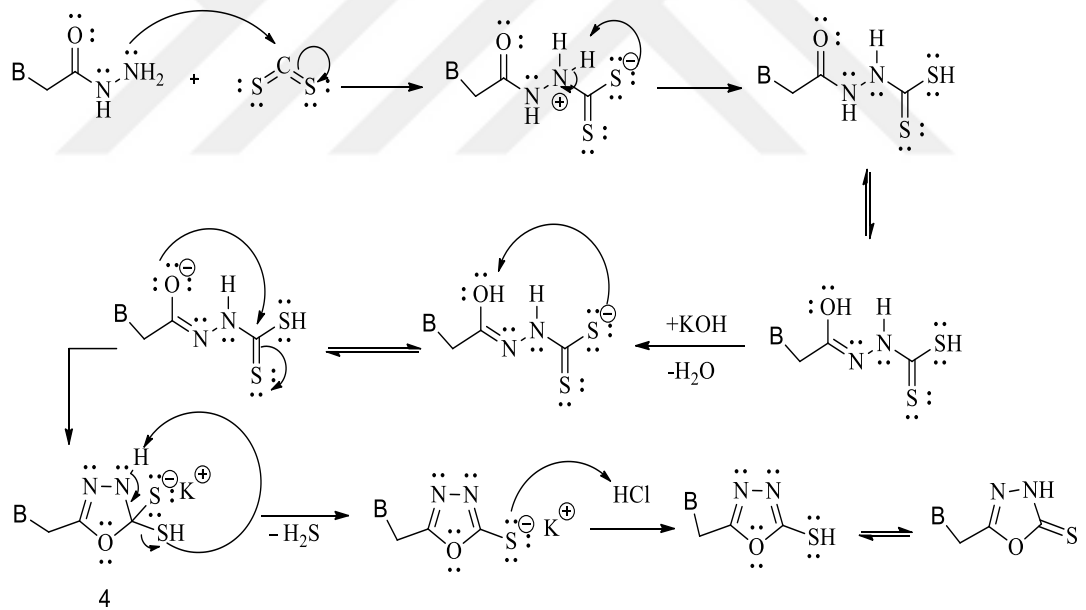
Etil[5,6-diklor-2-(4-florobenzil)-1*H*-benzimidazol-1-il]asetat (**1**)bileşiği olan ester yapısı A bileşiğinin etil bromo asetat ile asetonlu ortamda K₂CO₃ beraberinde reaksiyonundan elde edilmiştir. Ester yapısında ¹H NMR’da gözlenen 1.13 ppm’de (-OCH₂CH₃) ve 3.99 ppm’de (-OCH₂CH₃) pikleri yapıyı doğrulamaktadır. Karbon spektrumunda ise 14.32 ve 61.74 ppm’de etil etoksi grubuna ait karbonlar görölmektedir.Hidrazit bileşiği olan **2**nolu bileşik 1 nolu bileşiğin hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Bu gruplara ait spesifik pikler 4.88, 5.23 ppm ve 9.49 ppm(-NHNH₂)’de proton NMR da gözlenmiş ve doğruluğu D₂O ile ispatlanmıştır. Reaksiyonlara ait mekanizma aşağıda verilmiştir.



3 nolu bileşik 2 nolu bileşiğin 2-furyl aldehit ile reaksiyonundan elde edilmiştir.¹H NMR sinyallerinde furan halkasına ait sinyaller 7.11, 7.30 ppm ve -NH sinyali 11.70 ppm’de belirlenmiştir.1,3,4-oxadiazol türevibileşikler 2 nolu bileşikten başlanarak sentezlenmiştir. 2 nolu bileşiğin CS₂ile muamelesinden **4** nolu ve bununda 2-bromoethano ile muamelesinden **5** nolu bileşik sentezlenmiştir.4 nolu bileşikte -NHNH₂ sinyalleri kaybolmuş ve yerine 14.02 ppm’de -SH proton sinyalleri ortaya çıkmıştır.5 nolu bileşikte ise,-SH proton sinyalinin kaybolduğu ve yerine 5.12 ppm’de -OH sinyalinin göröldüğu belirlenmiştir.¹³C NMR verileride sentezimi ile uyum içindedir.

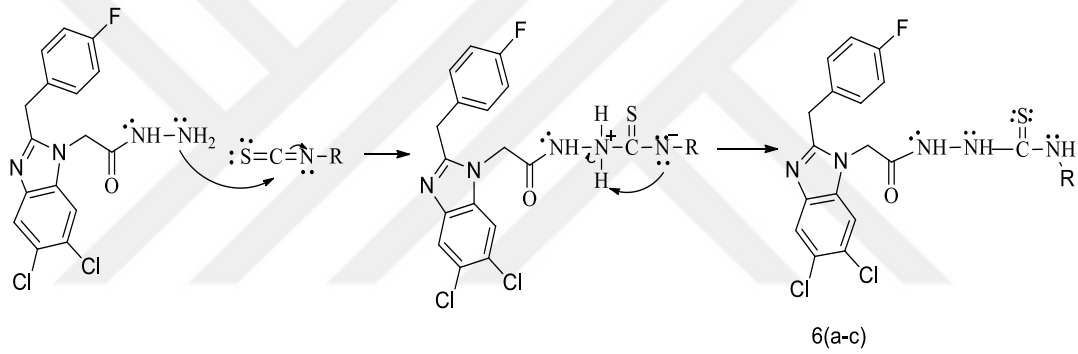


(Denklem 12)

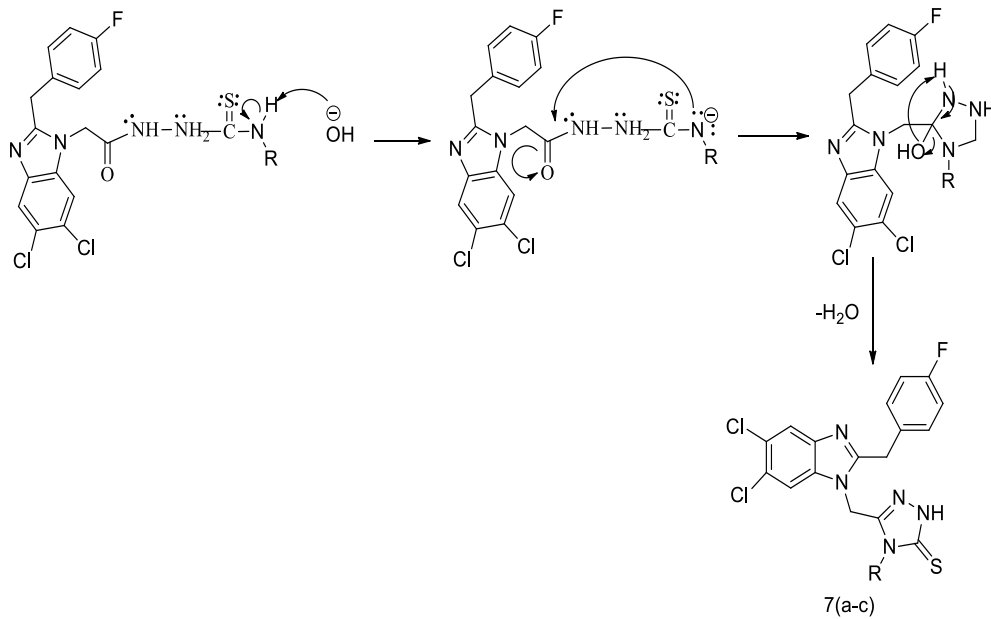


(Denklem 13)

6 nolu tiyosemikarbazit türevleri (**6a-c**) 2 nolu bileşiğin karşılık gelen izotiyosyanat türevi ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. Tüm spectral veriler incelendiğinde sentezlerin doğruluğu kanıtlanmıştır. 1,2,4-triazol türevi olan (**7a-c**) kodlu bileşikler 6 türü bileşiklerin NaOH'li ortamda bazik halka kapanması reaksiyonları sonucu sentezlenmiş ve ayrı ayrı analizi edildiklerinde ortaya çıkan sonuçlar yapılar ile uyum içindedir. 6 nolu bileşiklerde gözlenen -NH proton sinyalleri kaybolmuş ve -SH proton sinyalleri sırası ile 13.50 (**7a**), 13.98 (**7b**), 14.00 (**7c**) ppm' de gözlenmiştir. 6 türü tiyosemikarbazit türevlerinin konsantre H₂SO₄ ile sırasıyla reaksiyonlarından asidik halka kapama reaksiyon ürünü olan 8 nolu bileşikler elde edilmiştir.



(Denklem 14)



(Denklem 16)

Benzimidazoller literatürde geniş yer kaplayan bir çalışma alanıdır. Bu alanda birçok sentez yöntemi mevcuttur. Fakat bilimsel bir çalışmanın kalitesi minimum maliyet ve maksimum verim ile daha da değer kazanmaktadır. Yaptığımız bu tez çalışması bu bağlamda yeni çalışmalara yol gösterici olacaktır. Çalışmanın aktivite sonuçları da gayet iyi çıkmış ve çalışma uluslararası taranan bir dergide yayın haline getirilerek basılmıştır.



KAYNAKLAR

- [1] Keurulainen, L., Salin, O., Siiskonen, A., Kern, J. M., Alvesalo, J., Kiuru, P. and Maass, M. Design and Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and Evaluation of Their Inhibitory Effect Against Chlamydia Pneumoniae, Journal of Medicinal Chemistry, 53, 7664-7674 s,2010.
- [2] Lyakhova, E. A., Gusyeva, Y. A., Nekhoroshkova, J. V., Shafran, L. M. and Lyakhov, S. A., Synthesis and Affinity to DNA of Phenylbenzoimidazoles and Benzoimidazo[1,2-C]Quinazolines, Journal of Medicinal Chemistry, 44, 3305-3312, 2009.
- [3] Langer, P. and Doring, M., Efficient Synthesis of Nitrogen Heterocycles by Cyclization of Bis(nucleophiles) with Oxaldiimidoyl Dichlorides, European Journal of Organic Chemistry, 2221-234, 2002.
- [4] Dolle, R. E., Comprehensive Survey of Combinatorial Library Synthesis: 2002, Journal of Combinatorial Chemistry, 5 ,693-753,2003.
- [5] Foye, W. O., Cancer Chemotherapeutic Agents, American Chemical Society, 1-212, 1995
- [6] Shilcrat, S. C., Mokhallalati, M. K., Fortunak, J. M. D. and Pridge, L. N., A New Regioselective Synthesis of 1,2,5-Trisubstituted 1H-Imidazoles and Its Application to the Development of Eprosartan, Journal of Organic Chemistry, 62, 8449-8454, 1997.
- [7] Hobrecker F.,Reduction-Products of Nitracetamide Compounds, Deutsche Chemie Gesellschaft Berlin, 5 ,920-924, 1872.
- [8] Habernickel, V. J., Alkyl-5-Heterocyclic-Benzimidazolyl-Carbamate Derivatives, Drugs made in Germany, 35-97, 1992.
- [9] Chornous, V. A., Bratenko, M. K. and Vovk, M. V., Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyrazole-4-carboxylic Acid hydrazides and N-(4-Pyrazoyl)hydrazones of Aromatic and Heteroaromatic Aldehydes, Pharmaceutical Chemistry Journal, 35, 4 ,203-205, 2001.
- [10] Nofal, Z. M., Fahmy, H. H. and Mohamed, H. S.,Synthesis, Antimicrobial and Molluscicidal Activities of New Benzimidazole Derivatives, Arch. Pharm. Res. Journal, 25, 28-38, 2002.

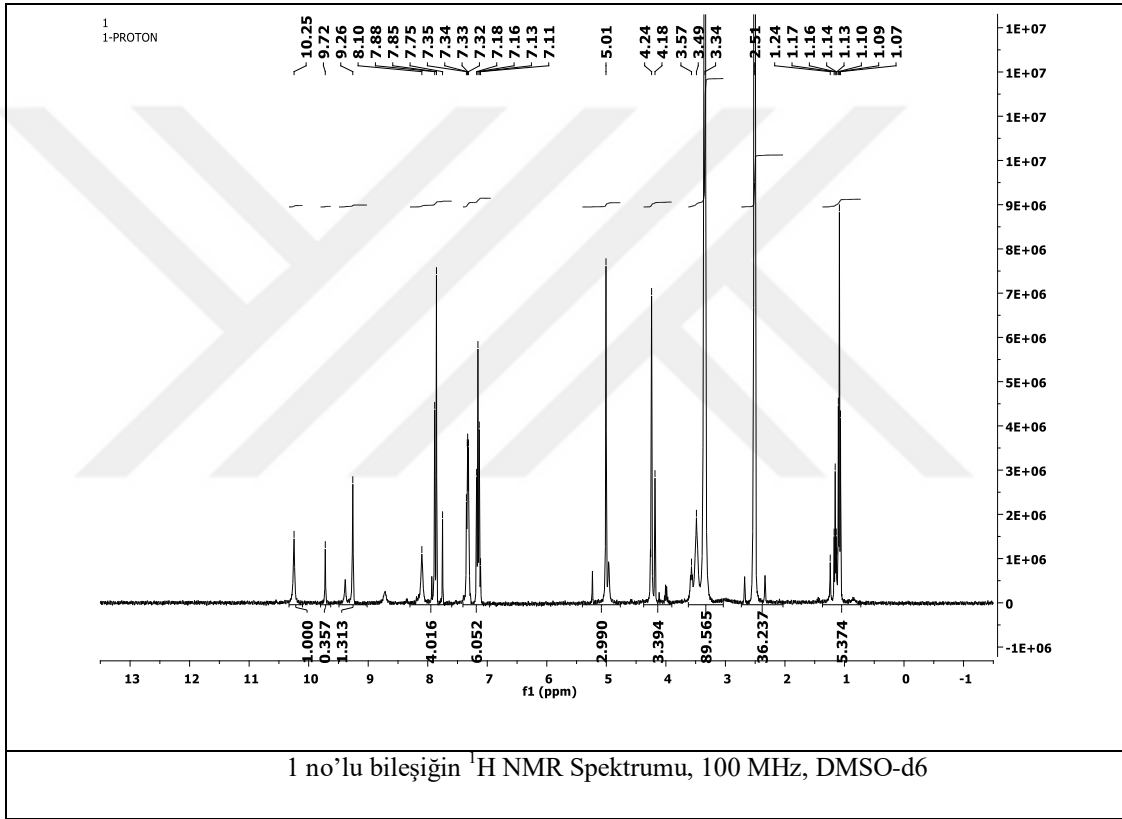
- [11] Savall, B. M., Edwards, J. P., Venable, J. D., Buzard, D. J., Thurmond, R., Hack, M. and McGovern, P., Agonist/Antagonist Modulation in a Series of 2-Aryl Benzimidazole H4 Receptor Ligands, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 3367-3371, 2010.
- [12] Cuckler, A. C. and Mezey, K. C., The Therapeutic Efficacy of Thiabendazole For Helminthic Infections In Man, *Arzneimittel-Forschung /Drug Research*, 16, 411-428, 1966.
- [13] Patil, A., Ganguly, S. ve Surana, S., A Systematic Review of Benzimidazole Derivatives as an Antiulser Agent, *Rasayan Journal of Chemistry*, 1, 3, 447-460, 2008.
- [14] Elhazabi, H. S. A., Synthesis, Characterization of Some Benzazoles Bearing Pyridine Moiety: Search for Novel Anticancer Agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 4025-4034, 2011.
- [15] Demirayaka, S., Kayagil, I. ve Yurttas, L., Microwave Supported Synthesis of Some Novel 1,3-Diarylpyrazino[1,2-A] Benzimidazol Derivatives and Investigation of Their Anticancer Activities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 1, 411-416, 2011.
- [16] Gowda, N. R., Kavitha, C. V., Chiruvella, K. K., Joy, O., Rangappa, K. S. and Raghavan, S. C., Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1-(4-Methoxyphenethyl)-1H-Benzimidazole-5-Carboxylic Acid Derivatives and Their Precursors as Antileukemic Agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 16, 4594-4600, 2009.
- [17] Khairnar, V. L., Lockhande, S. R. ve Khadse, B. G., Synthesis and Antifungal and Anti Tubercular Properties of Some Benzimidazole Derivatives, *Chemical Abstract*, 95, 203-833, 1981.
- [18] Ramya, V. S., Kallappa, M. H. and Keri, S., Derivatives of Benzimidazole Pharmacophore: Synthesis, Anticonvulsant, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1753-1759, 2010.
- [19] Hemalatha, S., Ayyappan, T., Shanmugam, S., Nagavalli, S. and Kurubha, T. S., Evaluation of antidiabetic and diuretic activity of polyherbal formulation, *Indian Journal of Trade Knowledge*, 5, 468-470, 2006.
- [20] Wiedemann, I., Peli, H., Justus, H., Adamus, S., Brantl, V. and Lohmann, H., Pharmacokinetics of Adimolol After Single And Multiple Dose Administration In Healthy Volunteers, *Arzneim Forsch-Drug Research*, 36, 964-969, 1985.

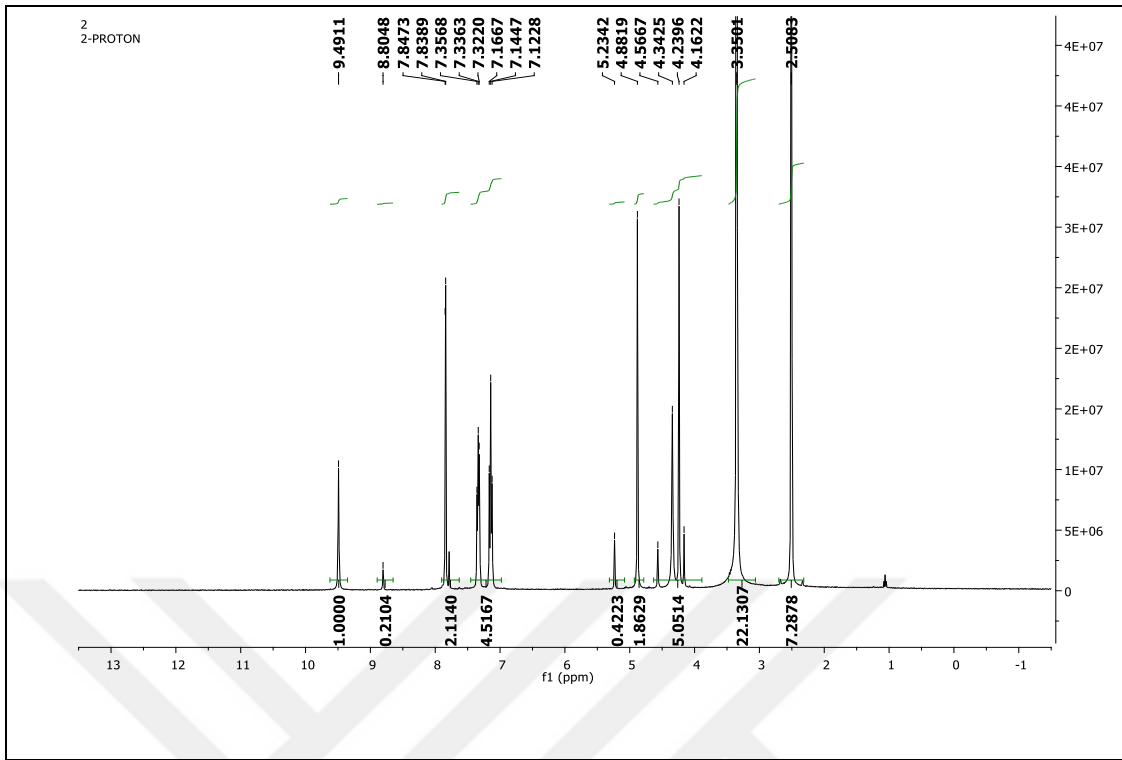
- [21] Kuba, K., Kohara, Y., Imamiya, E., Sugiura, Y., Inada, Y., Furukawa, Y., Nishikawa, K. and Naka, T., Nonpeptide Angiotensin I Receptor Antagonists. Synthesis and Biological Activity of Benzimidazoles, *Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 2182-2195, 1993.
- [22] Kuş, C., Ayhan, K. G., Ozbey, S., Kaynak, F. B., Kaya, M., Coban, T. ve Can, E. B., Synthesis and Antioxidant Properties of Novel N-Methyl-1,3,4-Thiadiazole-2-Amino and 4-Methyl-2H-1,2,4-Triazole-3(4H)-Thione Derivatives of Benzimidazole Class, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16, 4294-4303, 2008.
- [23] Kulkarni, M. V. ve Patil, V. D., Synthesis, Spectral Studies and Anti-Inflammatory Activity of Some New 2-Aryloxybenzimidazoles, *Arch Pharmaceutics*, 314, 440-447, 1981.
- [24] Alagöz, Z. G., Can-Eke, B., Coban, T., Iscan, M. ve Büyükbingöl, E., Antioxidant Properties of Novel Benzimidazole Petinoids, *Arch Pharmaceutic Pharma Medicinal Chemistry*, 337, 188-192, 2004.
- [25] Shafik RM, El-Din SAS, Eshba NH, El-Hawash SAM, Desheesh MA, Abdel-Aty AS, Ashour HM, Synthesis of novel 2-[2-(substituted amino)phenethyl]-1H-benzimidazoles; 3,4-dihydro and 1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,6-a]-benzimidazoles as potential antiulcer agents. *Pharmazie* 59, 899-905, 2004.
- [26] Loriga M, Paglietti G, Piras S, Sparatore F, Anania V, Demontis MP, Varoni V, Fattaccio MC. Synthesis and evaluation of gastroprotective and antiulcer activity of some 2-substituted-1H-imidazo[4,5-b]pyridines and 1H-benzimidazoles. *Farmaco* 47(3), 287-303, 1992.
- [27] Zhang J, Wang J-L, Zhou Z-M, Li Z-H, Xue W-Z, Xua D, Hao L-P, Han X-F, Fei F, Liu T, Liang A-H. Design, synthesis and biological activity of 6-substituted carbamoyl benzimidazoles as new nonpeptidic angiotensin I receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* 20, 4208-4216, 2012.
- [28] Hwu JR, Singha R, Hong SC, Chang YH, Das AR, Vliegen I, Clercq ED, Neyts J, Synthesis of new benzimidazole-coumarin conjugates as anti-hepatitis C virus agents. *Antiviral Res.* 77, 157-162, 2008.
- [29] Starcevic K, Kralj M, Ester K, Sabol I, Grce M, Pavelic K, Karminski-Zamola G, Synthesis, antiviral and antitumor activity of 2-substituted-5-amidino-benzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem.* 15, 4419-4426, 2007.
- [30] Yadav, R., Srivastara, S.D, Srivastara, S.K. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of 4-oxothiazolidines and their arylidenes, 2005.

- [31] Yang, Y. H., Cheng, M.S., Wang, Q.H, Nie H, Liao N, Wang J, Chen H ,Desing Synthesis and anti-tumor evaluation of novel symmetrical bisbenzimidazoles, *Eur. J Med. Chem.* 44, 1808-1812, 2009.
- [32] Deivedi SK, Tripathi AK, Singh VK ,Synthesis and antimicrobial activityof 2-mercaptobenzothiazole derivatives. *Pharmacologyonline* 2, 30–35, 2010.
- [33] Budow, S., Kozłowska, M., Gorska, A., Kazimierczuk, Z., Eickmeier, H., LaColla, P., Gosselin, G. and Seela, F., Substituted Benzimidazoles: Antiviral Activity and Synthesis of Nucleosides, *Arkovic*, 225-250, 2009.
- [34] Andrzejewska, M., Yopez-Mulia, L., Cedillo-Rivera, R., Tapia, A., Vilpo, L., Vilpo, J. and Kazimierczuk, Z., Synthesis, Antiprotozoal and Anticancer Activity of Substituted 2-Trifluoromethyl- and 2-Pentafluoroethylbenzimidazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 973-978, 2002.
- [35] Mentese, E., Karaali, N., Yılmaz, F., Ülker. S. and Kahveci, B., Microwave-Assisted Synthesis and Biological Evaluation of Some benzimidazole Derivatives Containing 1,2,4-Triazol Ring. *Archieve der pharmazie*, 346, 556-561, 2013.
- [36] Usta, A., Yılmaz, F., Kapucu, G., Baltaş N., and Mentese, E. Synthesis of Some New Benzimidazole Derivatives with their Antioxidant Activities, 12, 227-232, 2015.
- [37] Ramla, M. M., Omar, A. M., Tokuda, H. and El-Diwani, H. I., Synthesis and Inhibitory Activity of New Benzimidazole Derivatives Against Burkitt's Lymphoma Promotion, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 6489-6496, 2007.
- [38] Raymond, N. A., Guan, J., Vernon, C. A., James, C. J., George, L., Allen, F., Sbriscia, T., Linton, O., Lunden, S. G. and Sui, Z., Synthesis and SAR of Potent and Selective Androgen Receptor Antagonists: 5,6-Dichlorobenzimidazole Derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17 , 784-788, 2007.
- [39] Ayhan-Kılıçgil, G. ve Altanlar, N., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Benzimidazole Derivatives, *IL Farmaco*, 58, 1345-1350, 2003.
- [40] Ayhan-Kılıçgil, G., Tunçbilek, M., Altanlar, N. and Göker, H., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Carboxylates and Carboxamides, *Farmaco*, 54, 562-565, 1999.

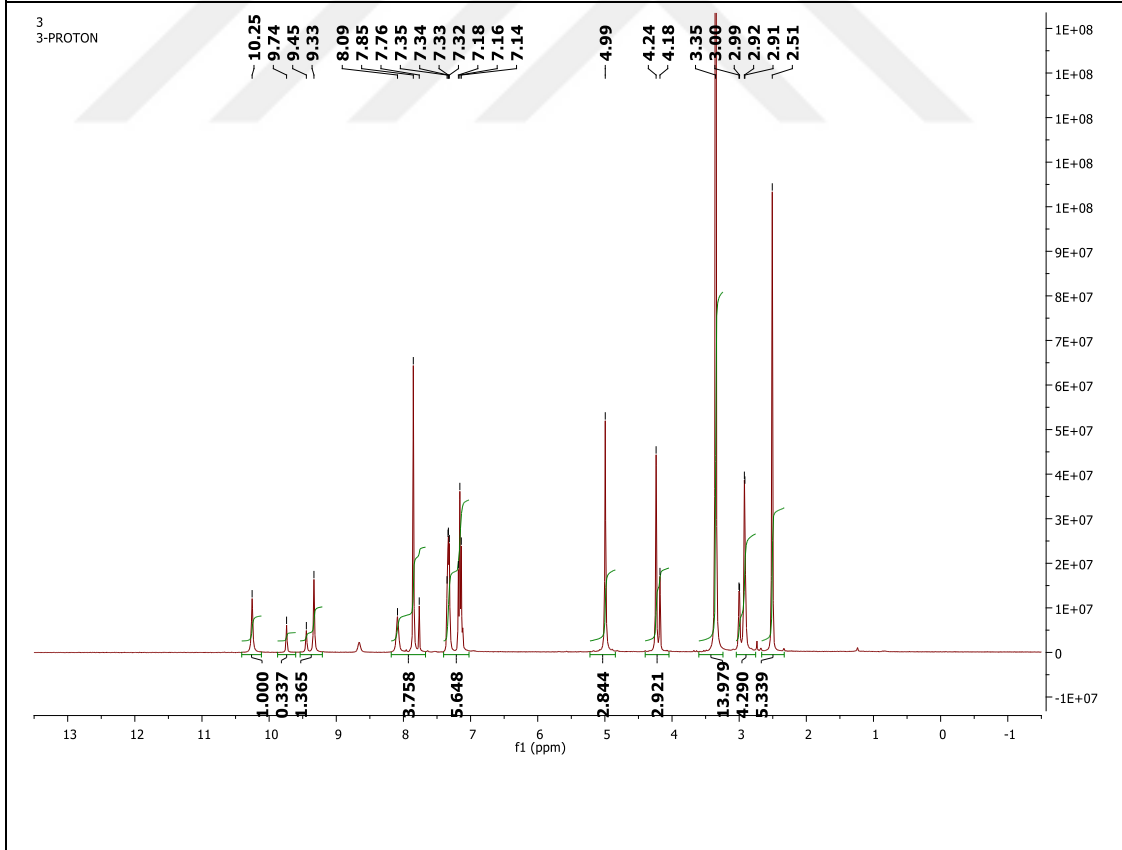
- [41] Göçer, H., Tunçbilek, M., Kuş, C. ve Altanlar, N., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 2-Phenyl-N-Substituted Carboxamido-1H-Benzimidazole Derivatives, Arch Pharmaceutical Medicinal Chemistry, 334, 148-152, 2001.
- [42] Huang, S., Hsei, I. and Chen, C., Synthesis and Anticancer Evaluation of Bis(benzimidazoles), Bis(benzoxazoles), and Benzothiazoles, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 14, 6106-6119, 2006.
- [43] Jubie, S., Rajeshkumar, R., Yella reddy, B., Siddhartha, G., Sandeep, M., Surendrareddy, K., Dushyatha, H.S., ve Elango, K., Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Benzimidazole Submitted Fluoroquinolones and Their Antimicrobial Evaluation, Journal Pharmaceutical Science and Research, 2, 69-76, 2010.
- [44] Kubo, K., Oda, K., Kaneko, T., Satoh, H. and Nohara, A., Synthesis of 2-[[[(4-Fluoroalkoxy-2-Pyridyl)Methyl]Sulfinyl]-1H-Benzimidazoles as Anti-Ulcer Agents, Chemical Pharmaceutical Bulletin, 38, 10, 2853-2858, 1990.
- [45] Cotton, H., Elebring, T., Larsson, M. and Li, L., Asymmetric Synthesis of Esomeprazole Tetrahedron Asymmetry, 11, 3819-3825, 2000.
- [46] Jain, K. S., Shah, A. K., Briwal, J., Shelke, S. M., Kale, A. P., Jagtap, J. R. and Bhosale, A. V., Recent Advances in Proton Pump Inhibitors and Management of Acid-Peptic Disorders, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 15, 1181-1205, 2007.
- [47] Mealy, N. and Castaner, J., Leminoprazole. Gastric Antisecretory Cytoprotectant H⁺/K⁺-ATPase Inhibitor. Leminon. NC-1300-O-3, Drugs of the Future, 21, 2, 155-159, 1996.
- [48] Ippen, G. J., Bruno, M. and Thomas, G., BAY P 1455, A Thiazolylaminobenzimidazole Derivative With Gastroprotective Properties in The Rat, European Journal of Pharmacology, 195, 251-259, 1991.

EKLER

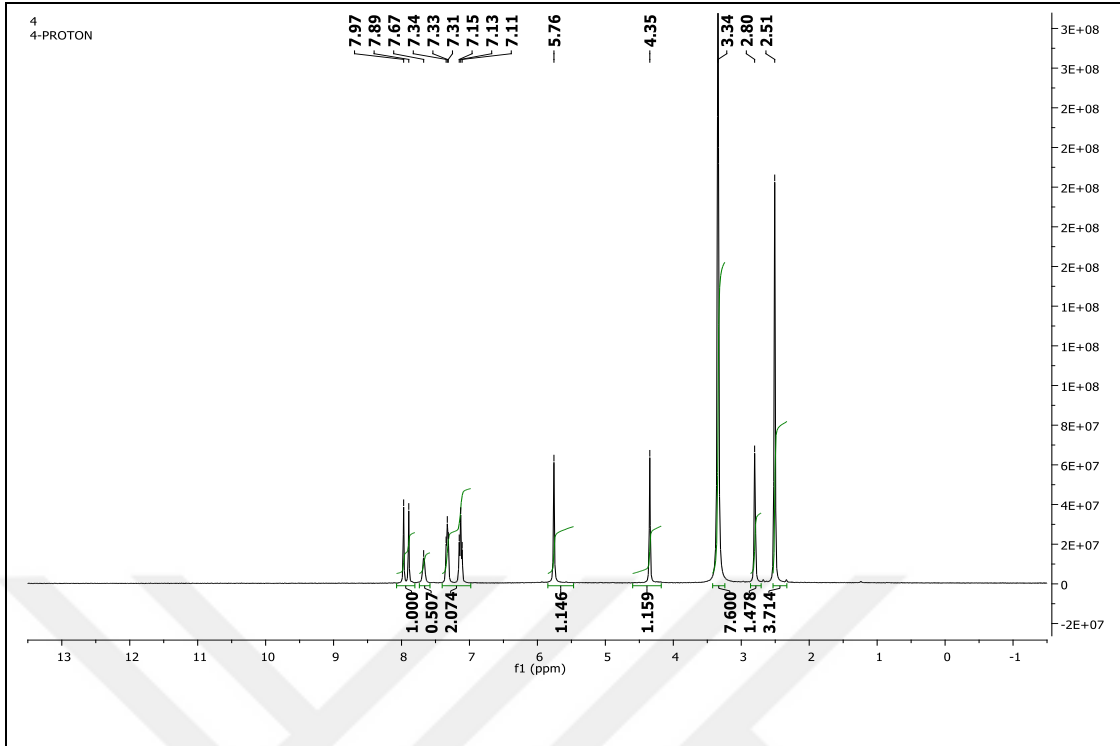




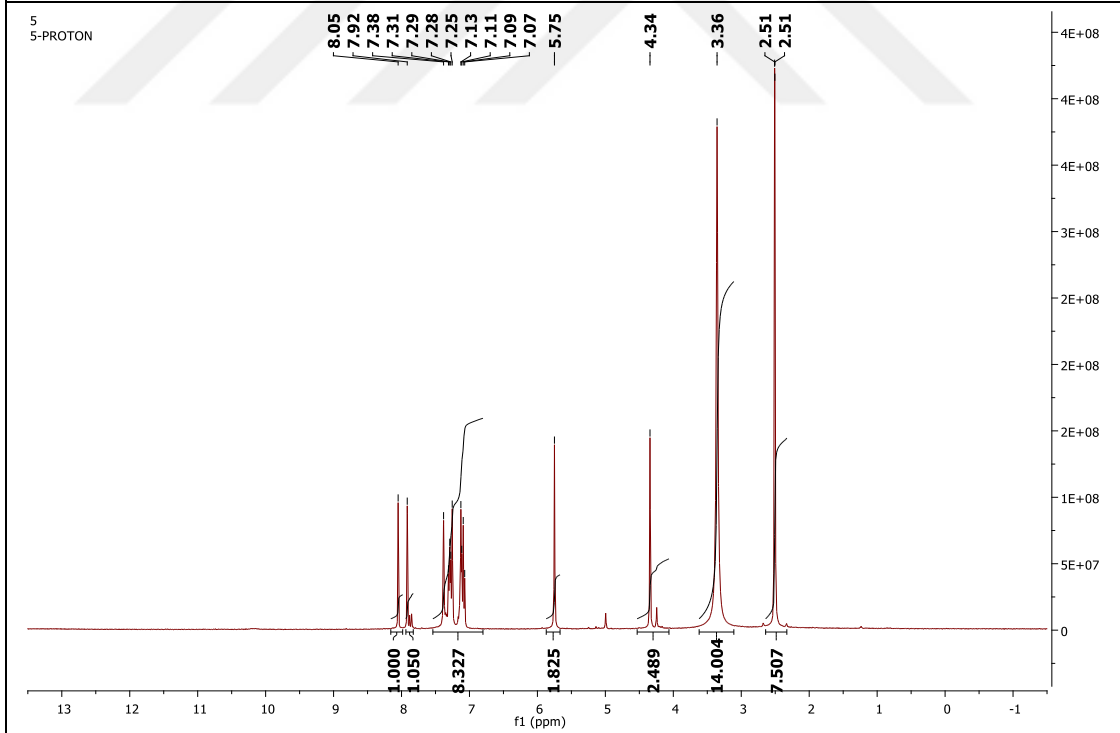
2 no'lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d6



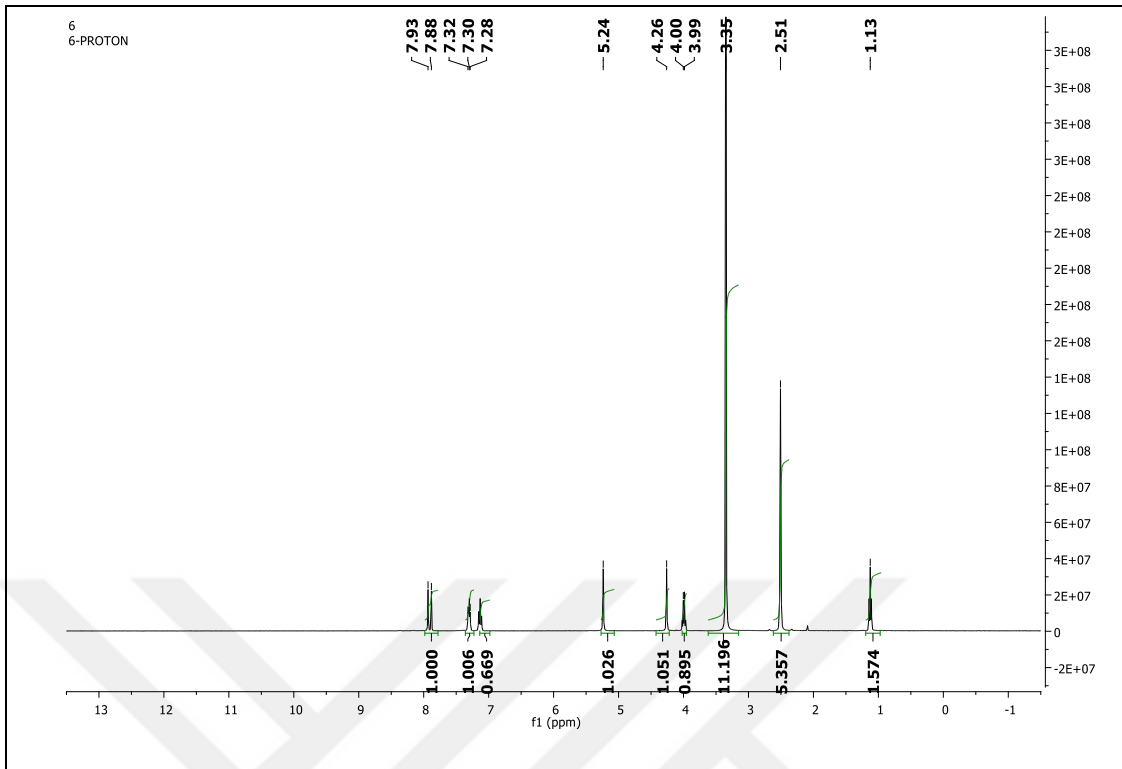
3 no'lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d6



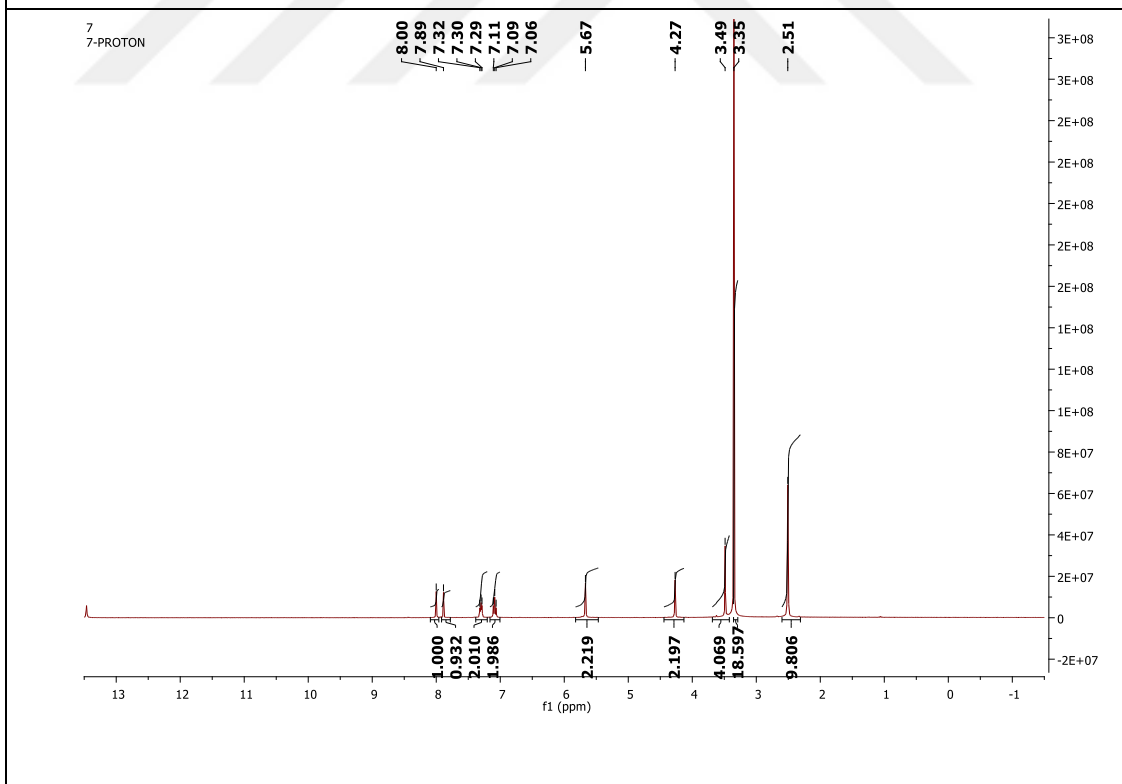
4 no'lu bileşğin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



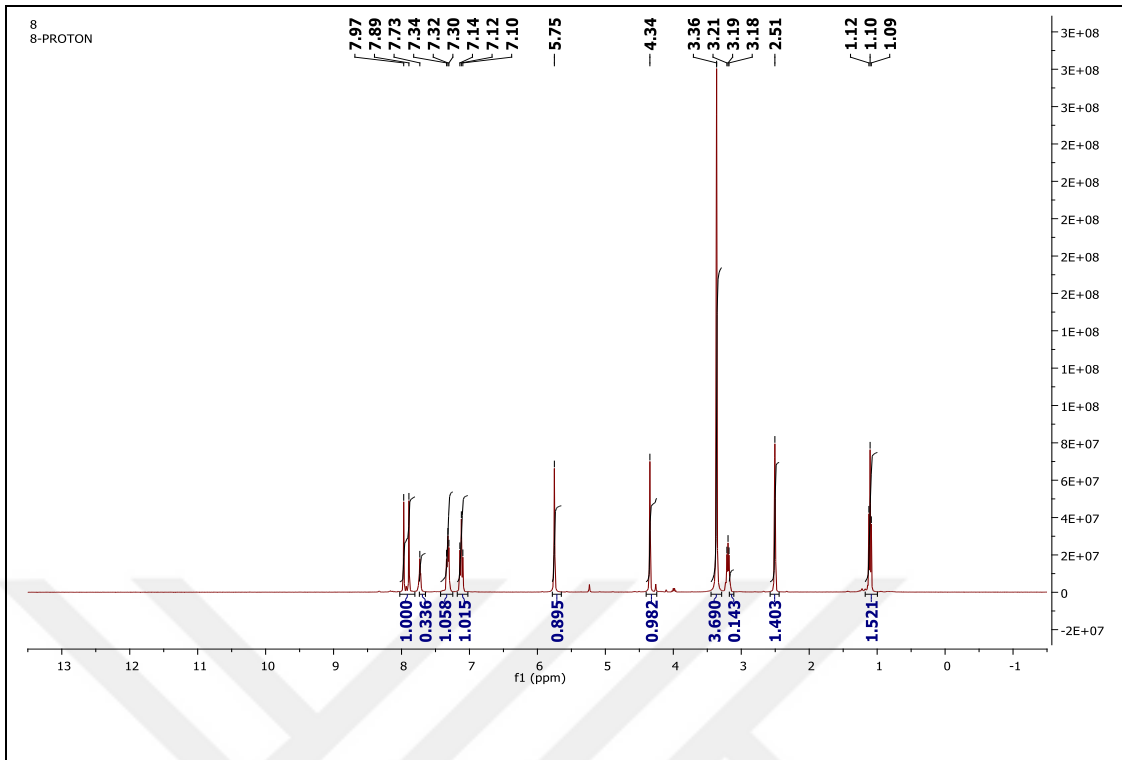
5 no'lu bileşğin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



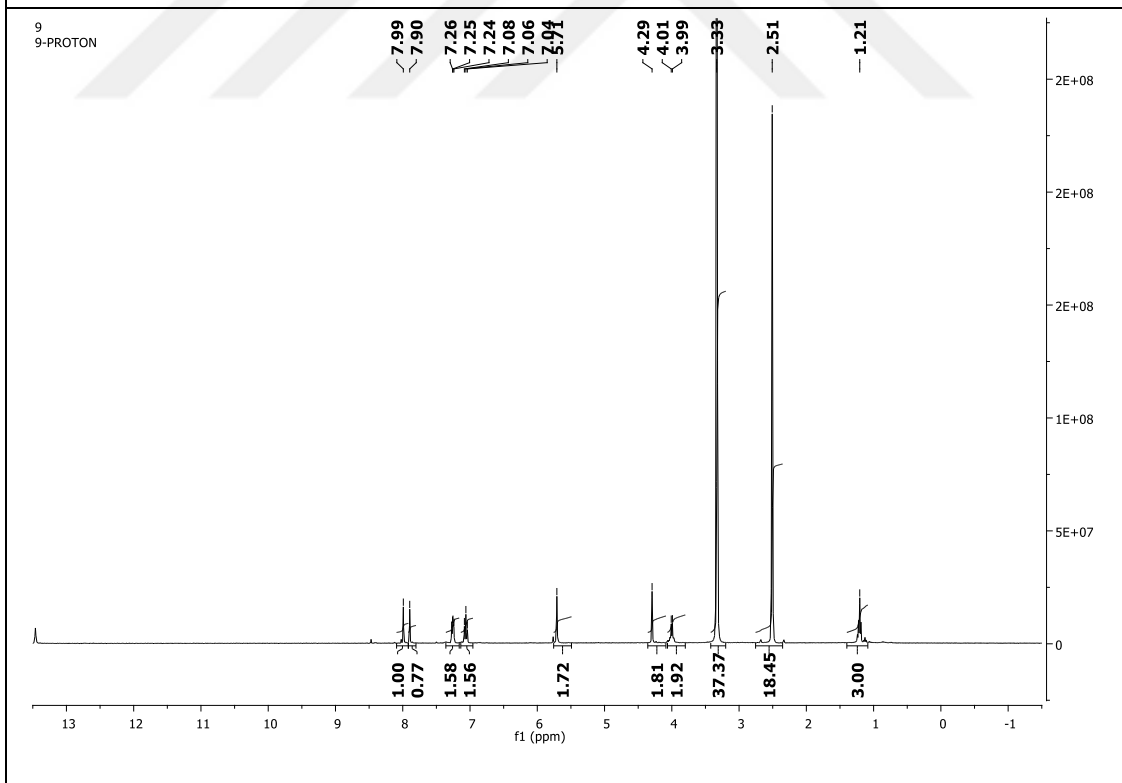
6a no'lu bileşğin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



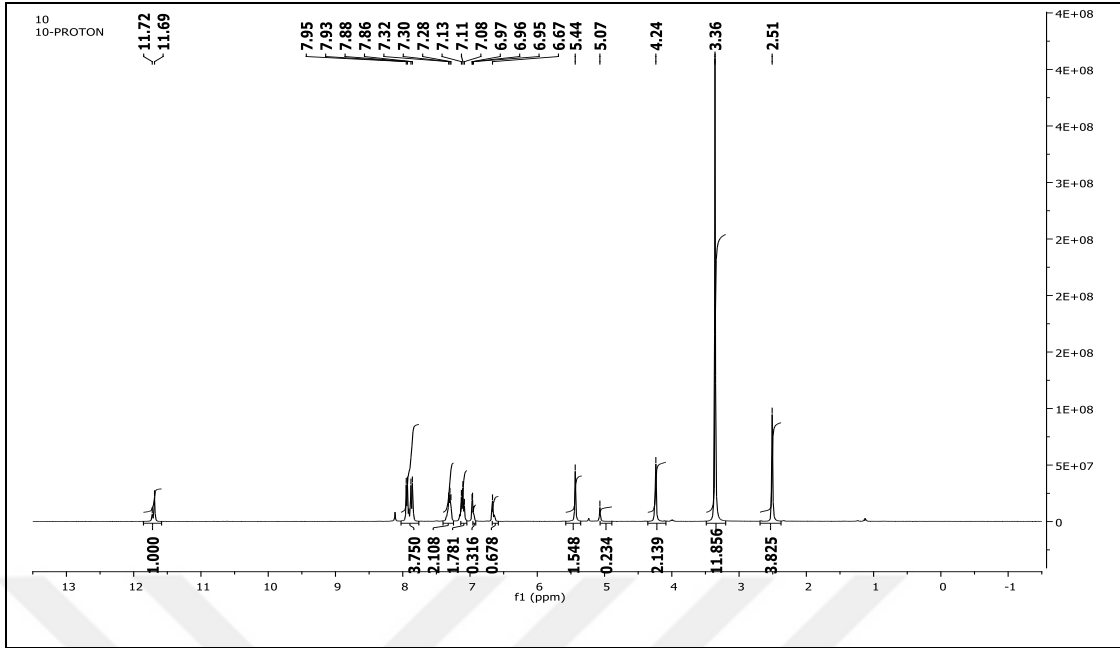
6b no'lu bileşğin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



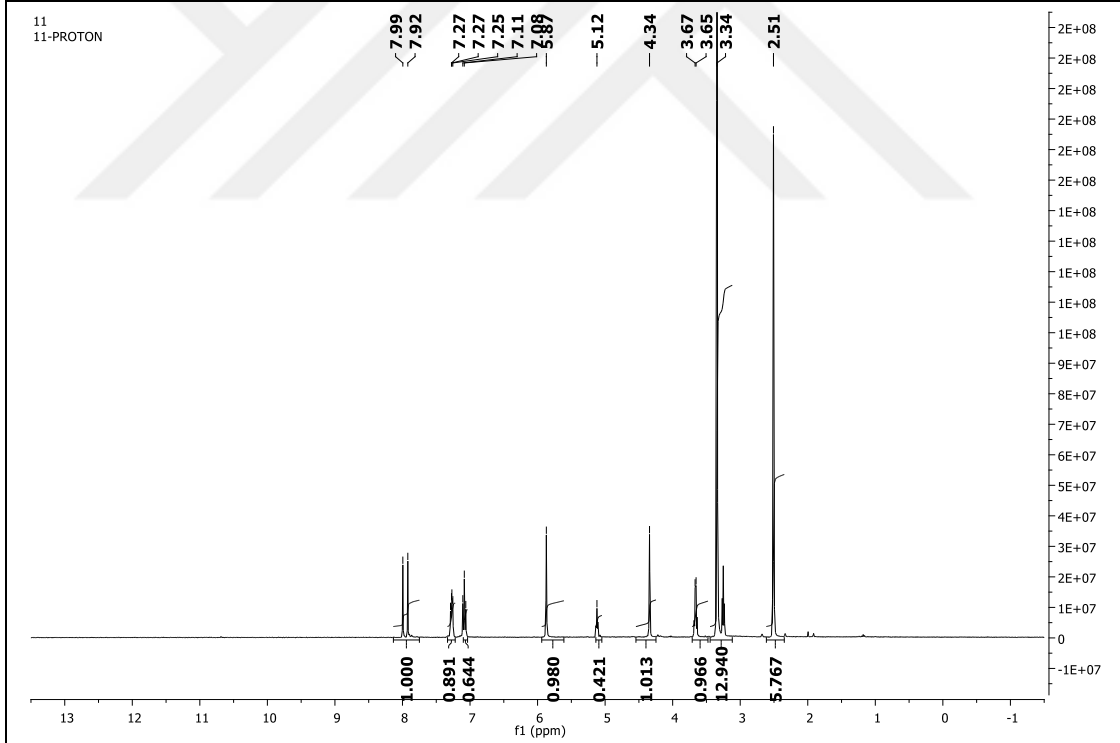
6c no'lu bileşigin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



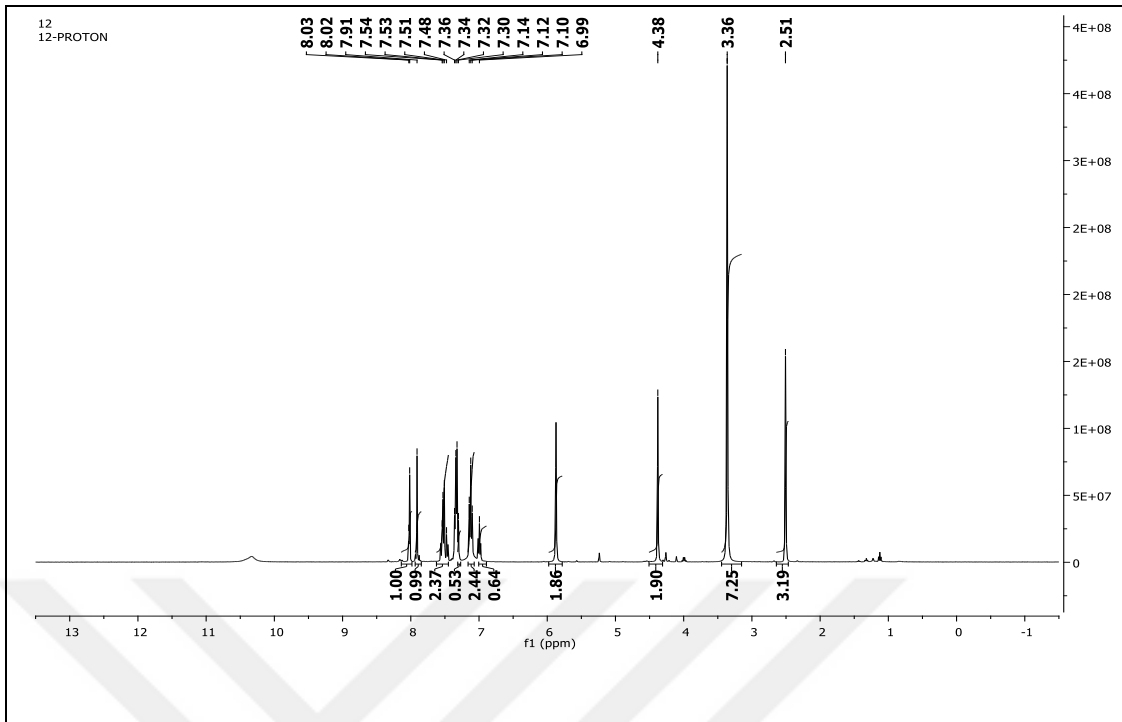
7a no'lu bileşigin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



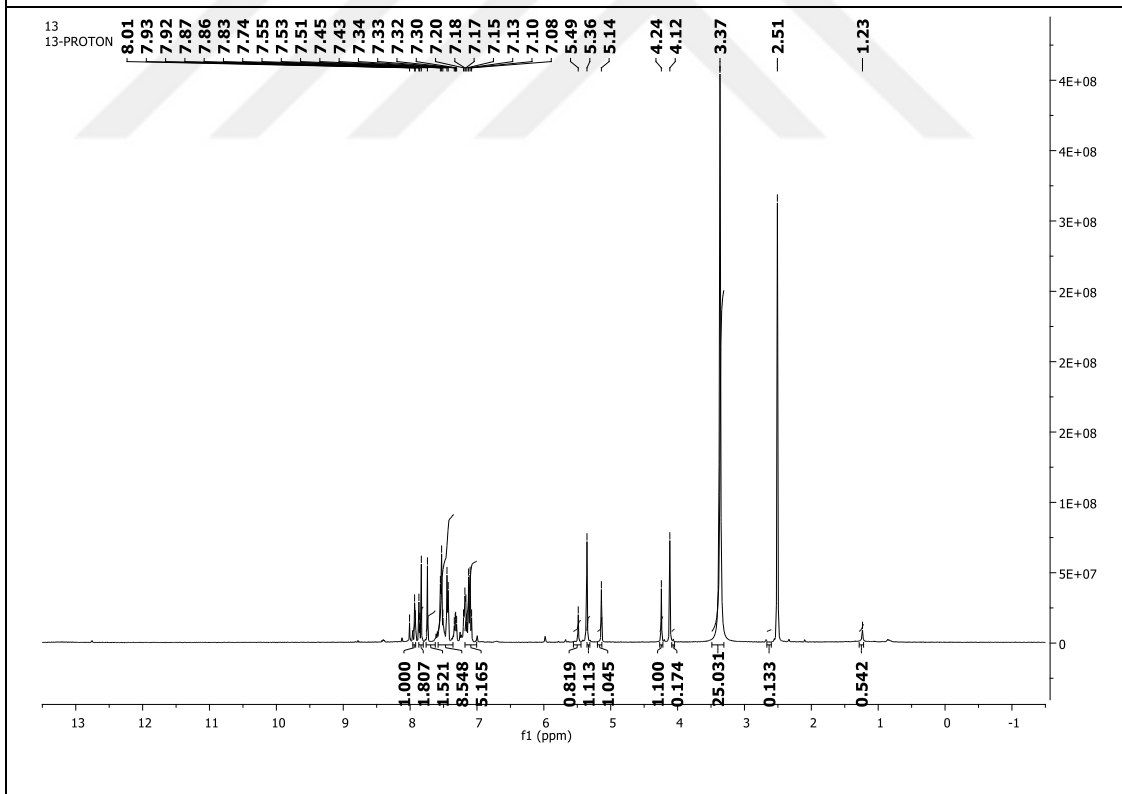
7b no'lu bileşigin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d6



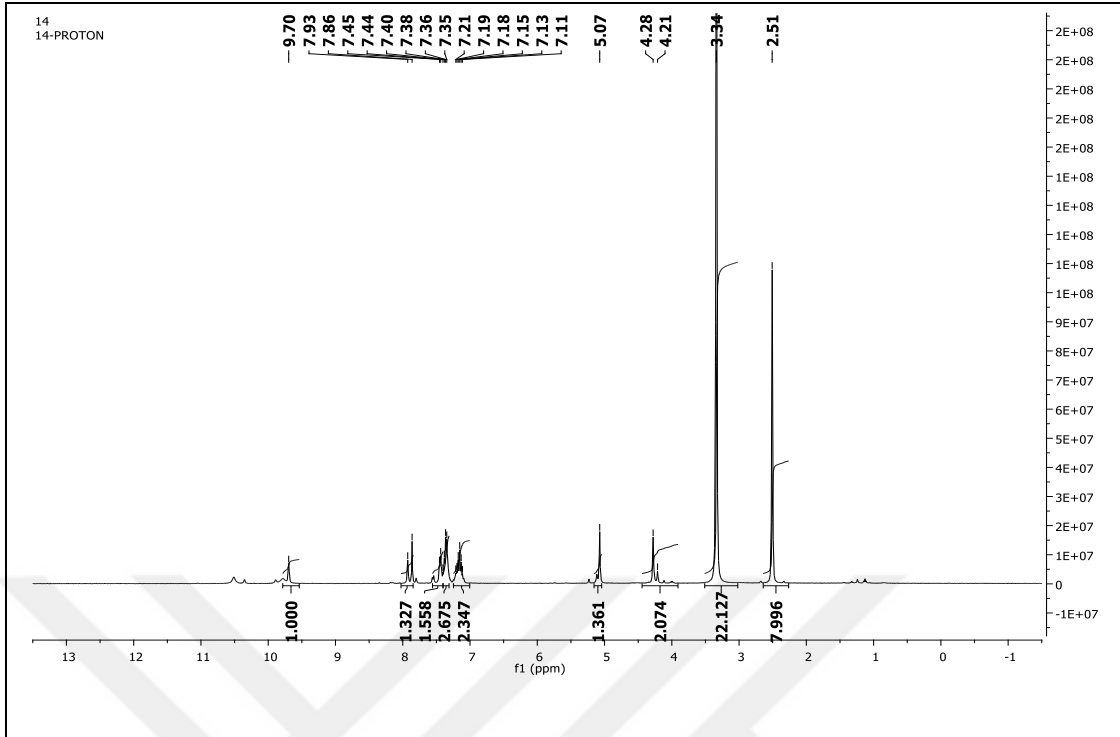
7c no'lu bileşigin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d6



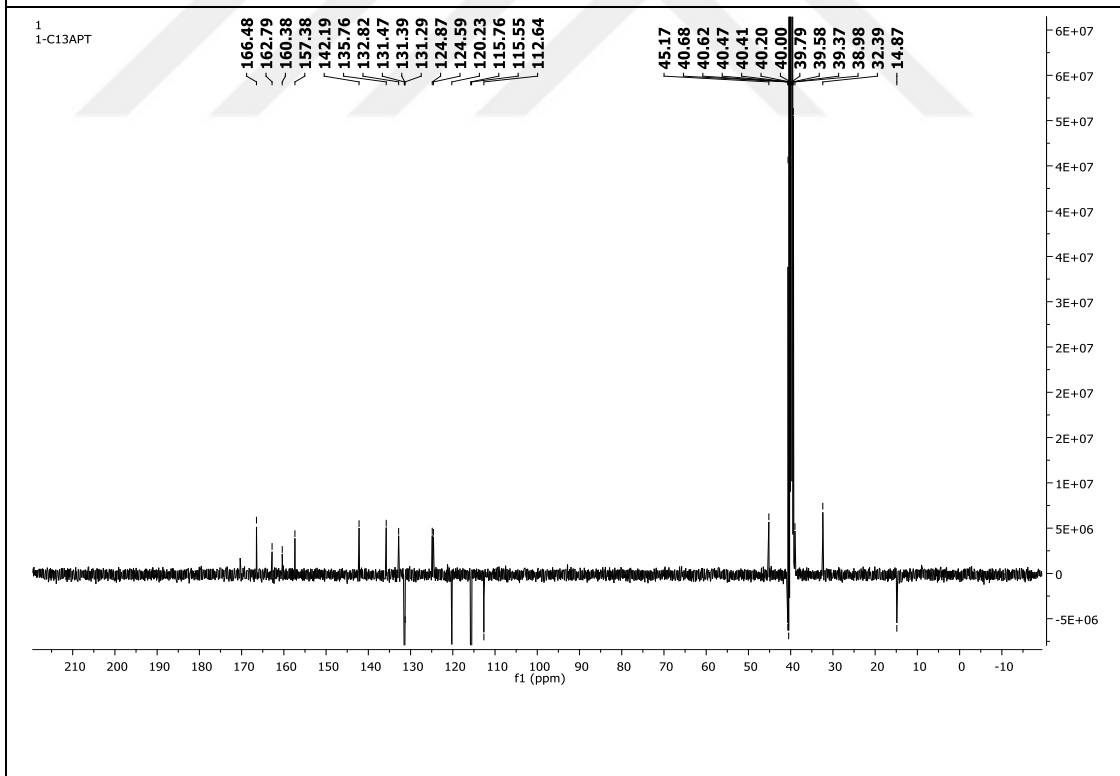
8a no'lu bileşigin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d6



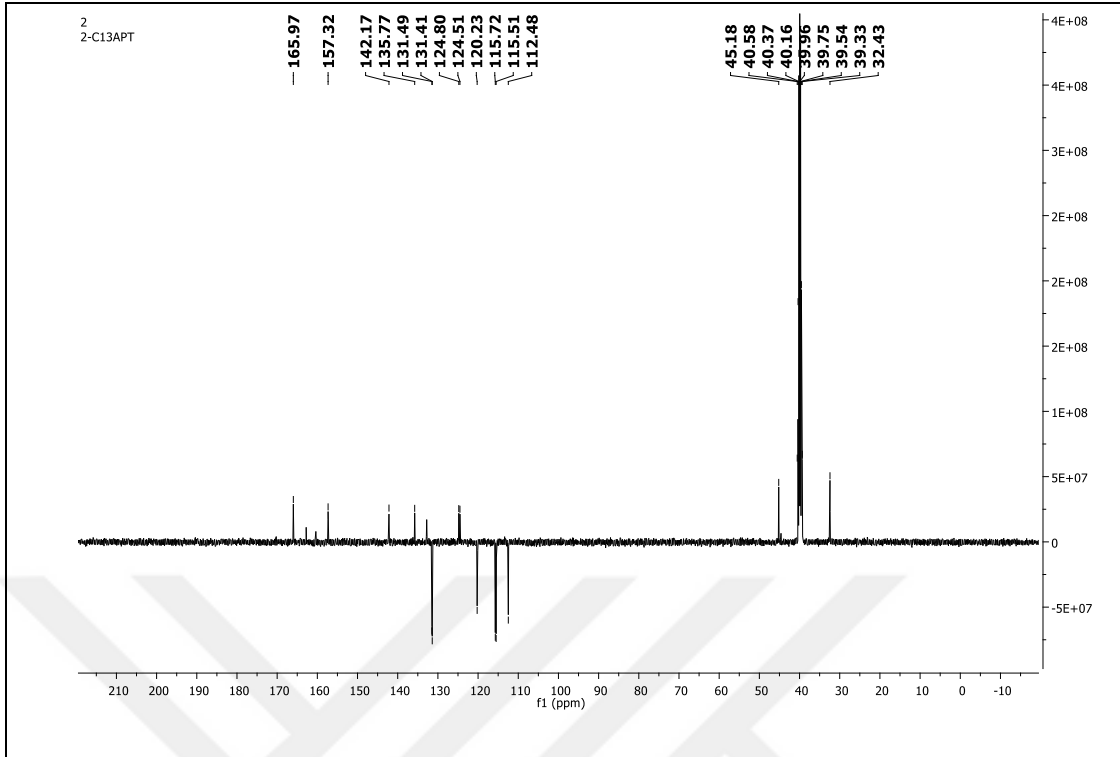
8b no'lu bileşigin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d6



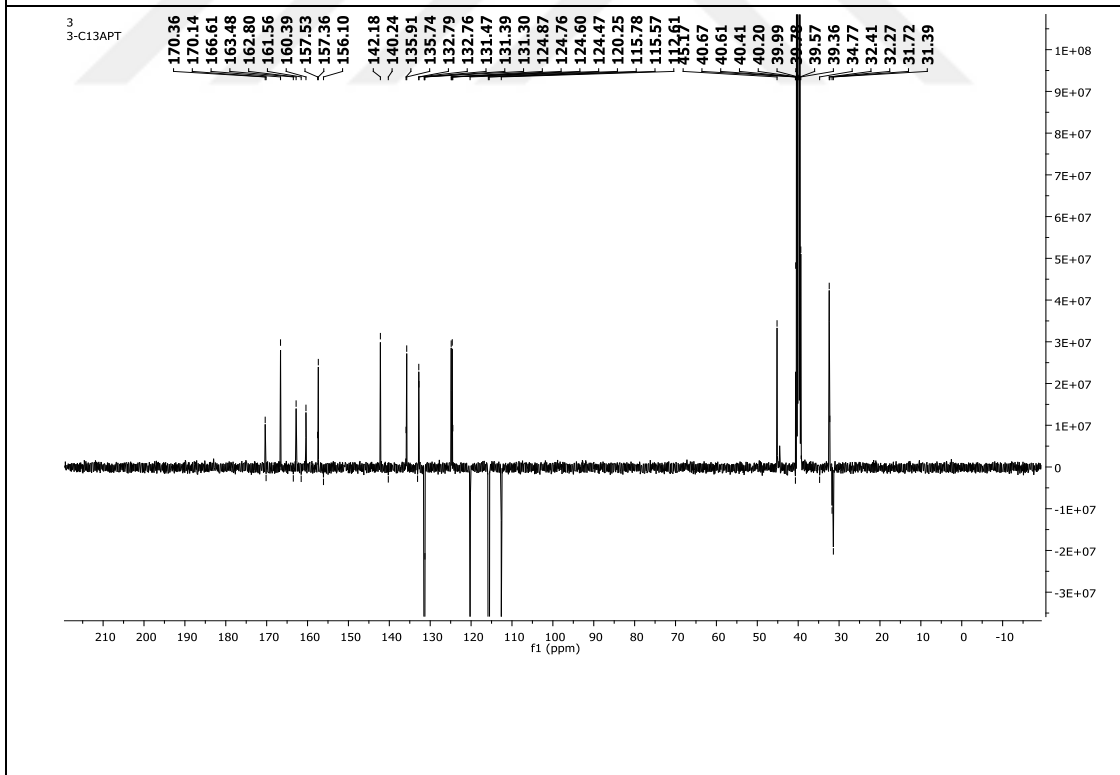
8c no'lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



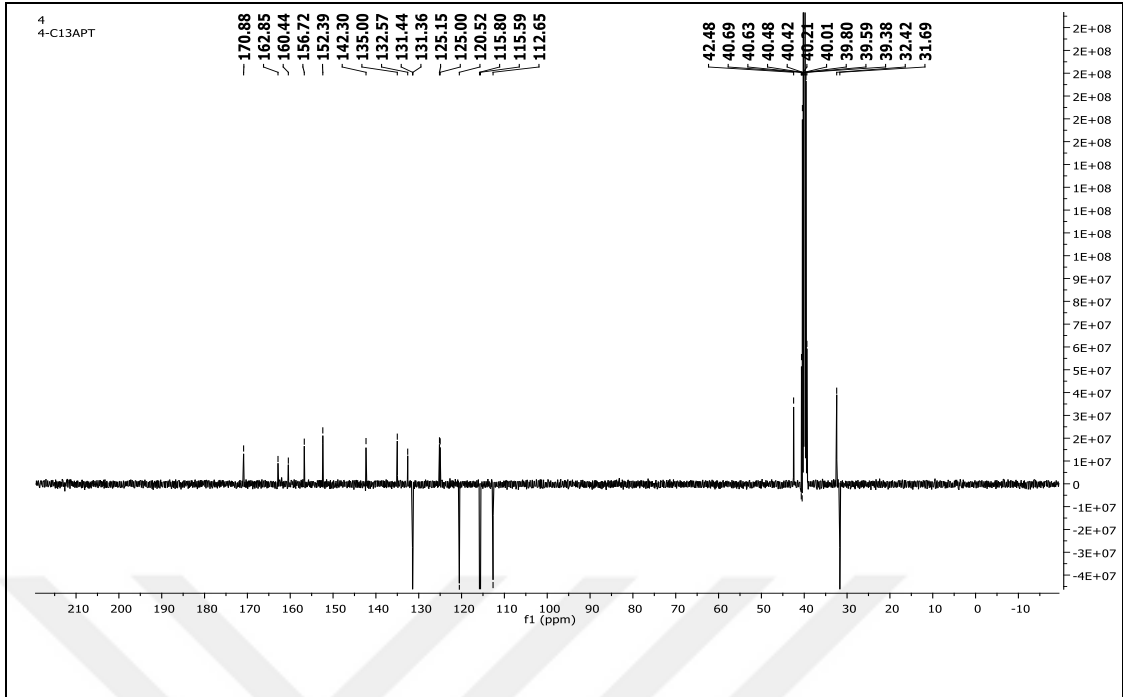
1 no'lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



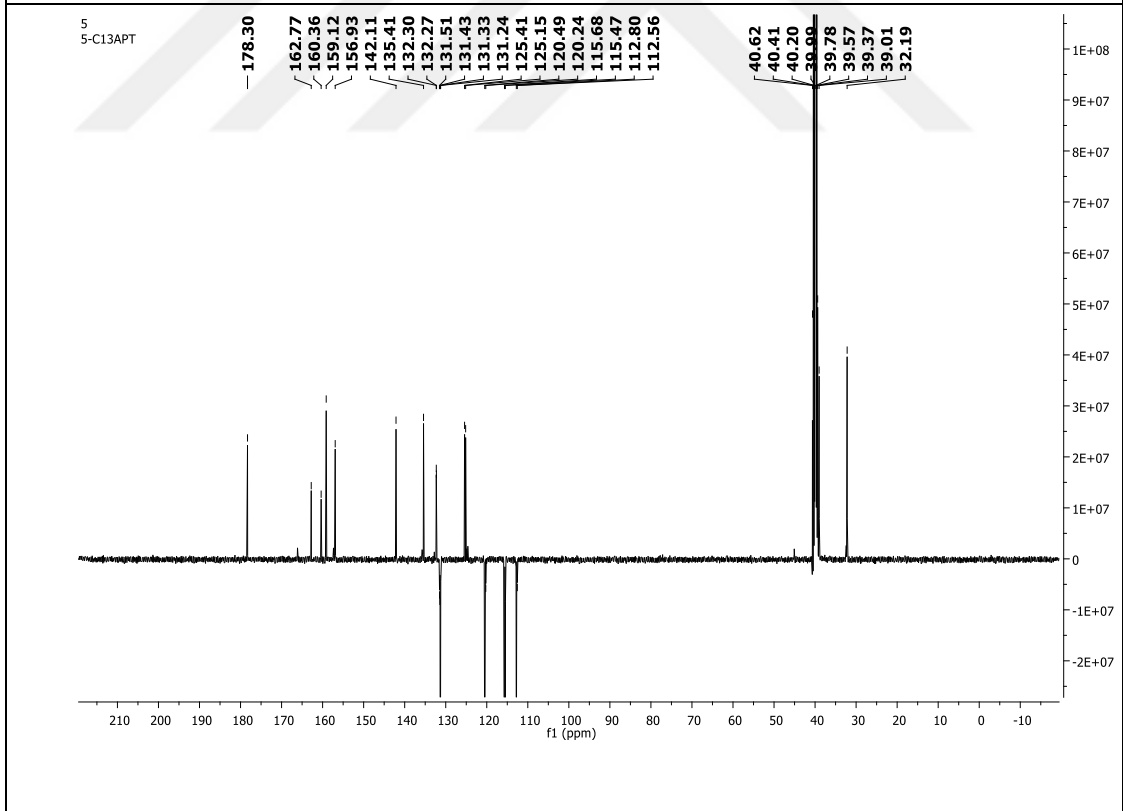
2 no'lu bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



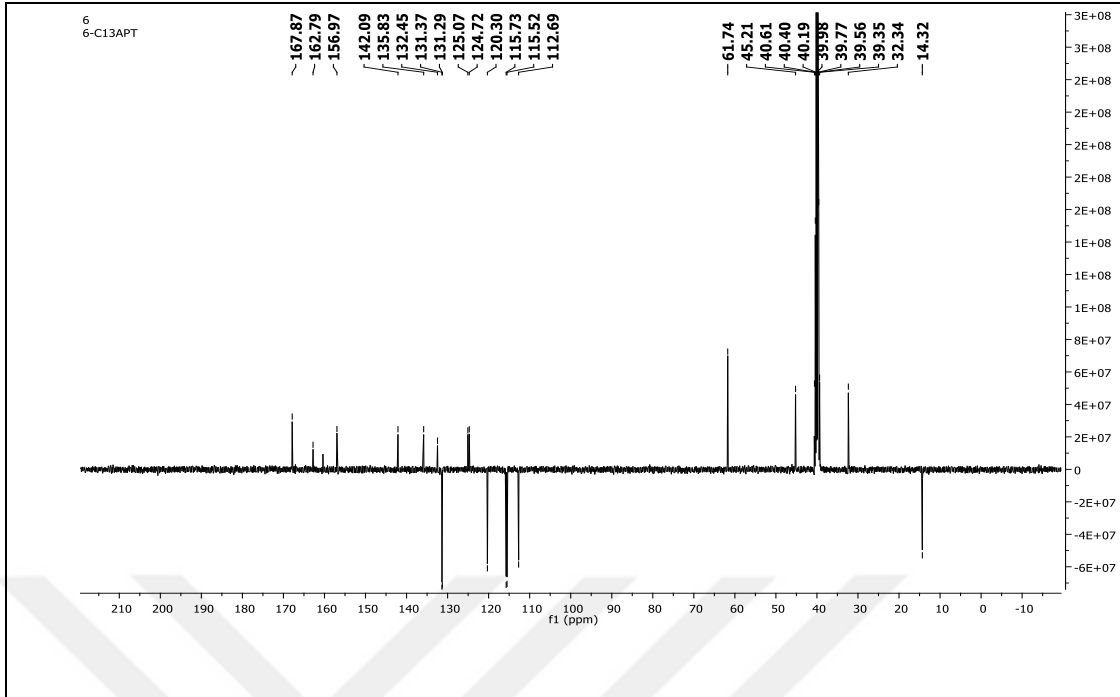
3 no'lu bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



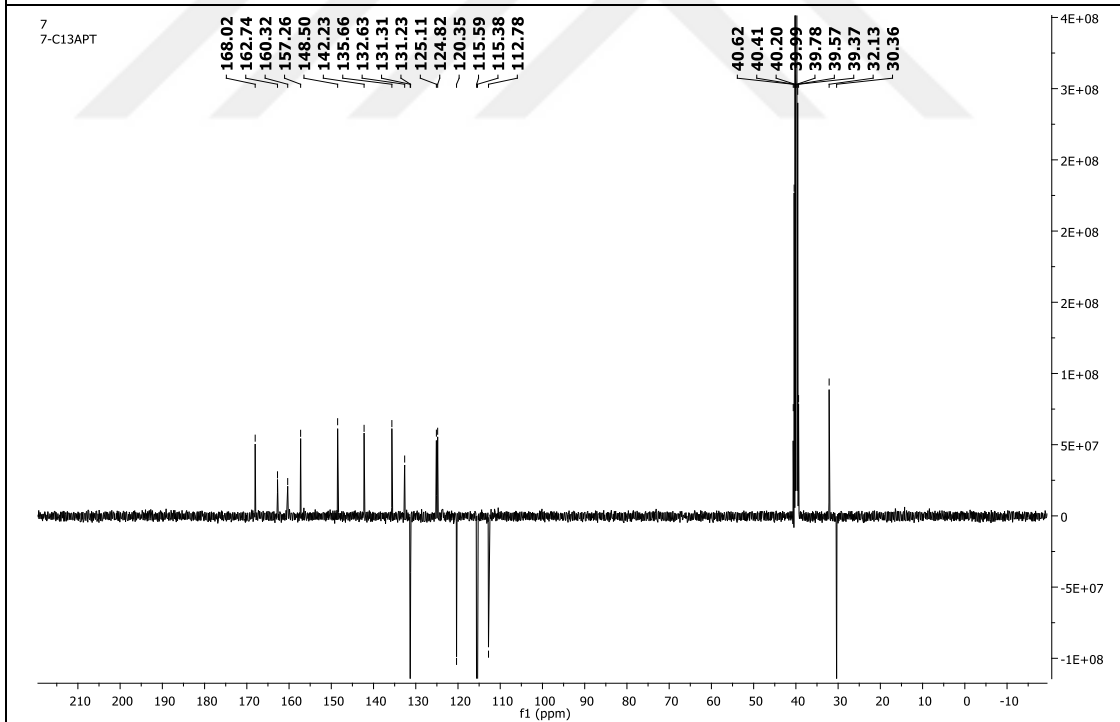
4 no'lu bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



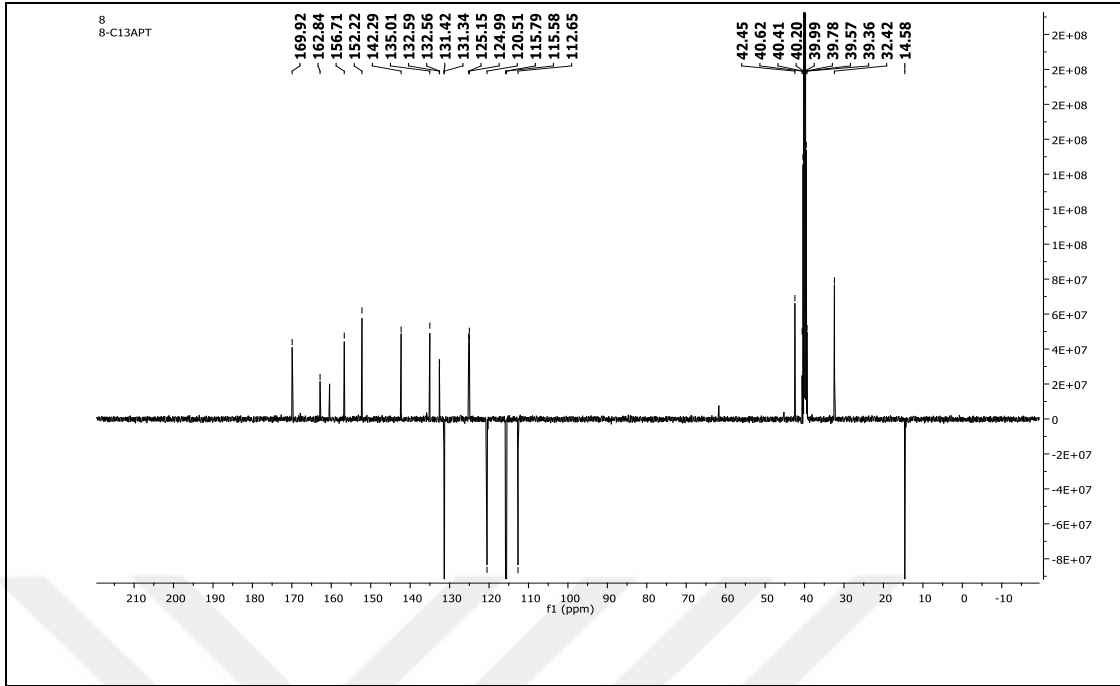
5 no'lu bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



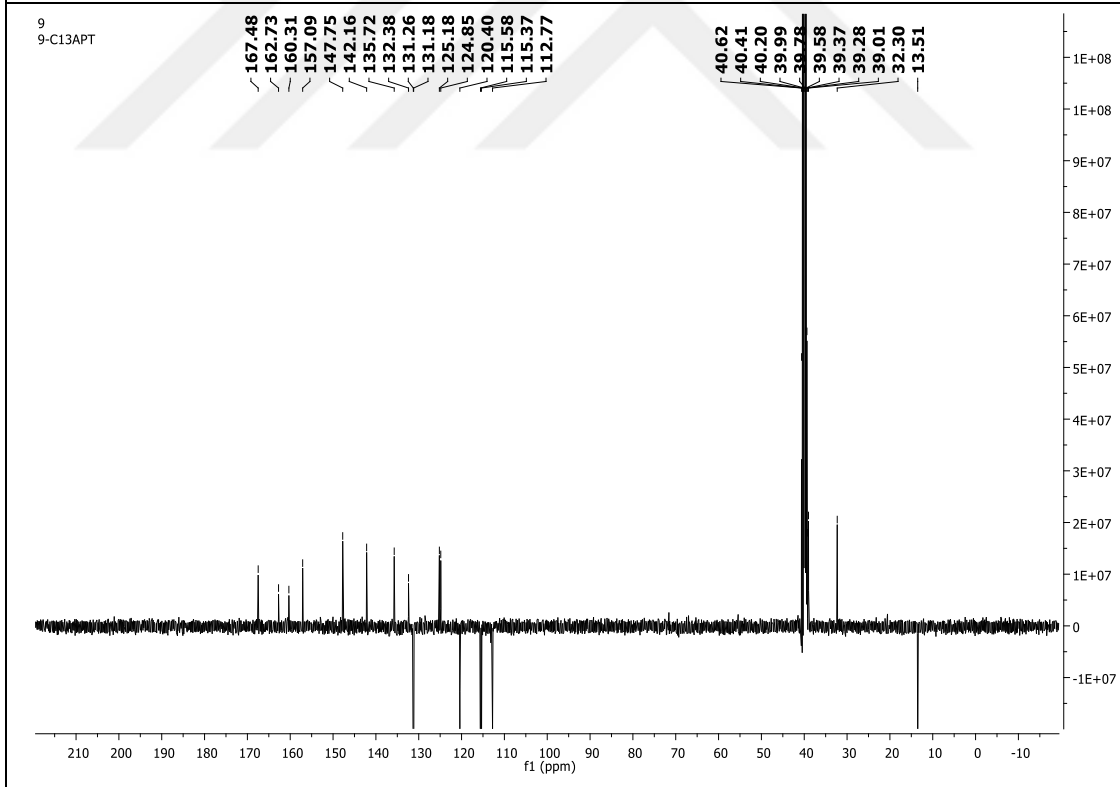
6a no'lu bileşigin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



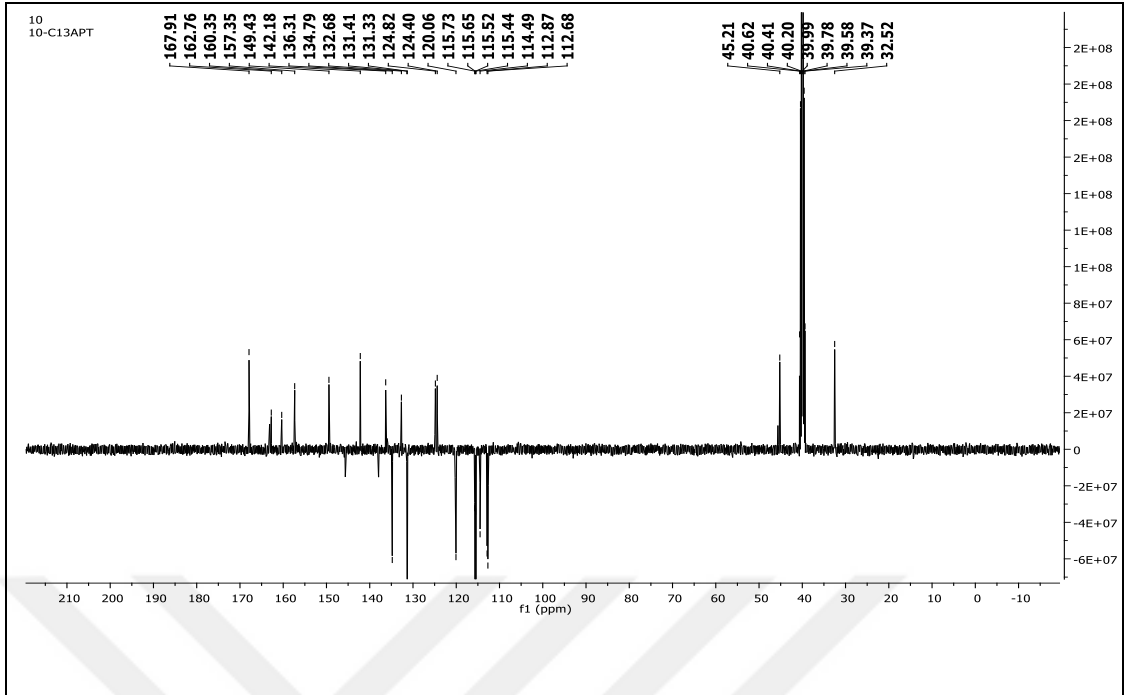
6b no'lu bileşigin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



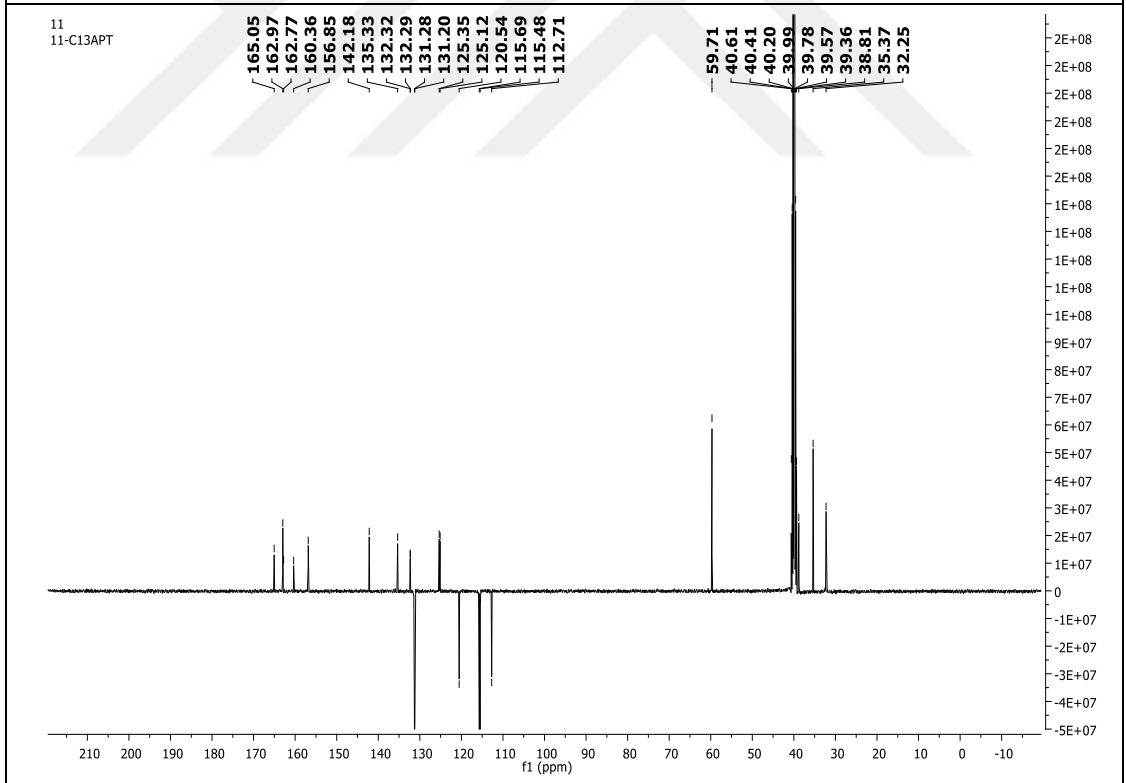
6c no'lu bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



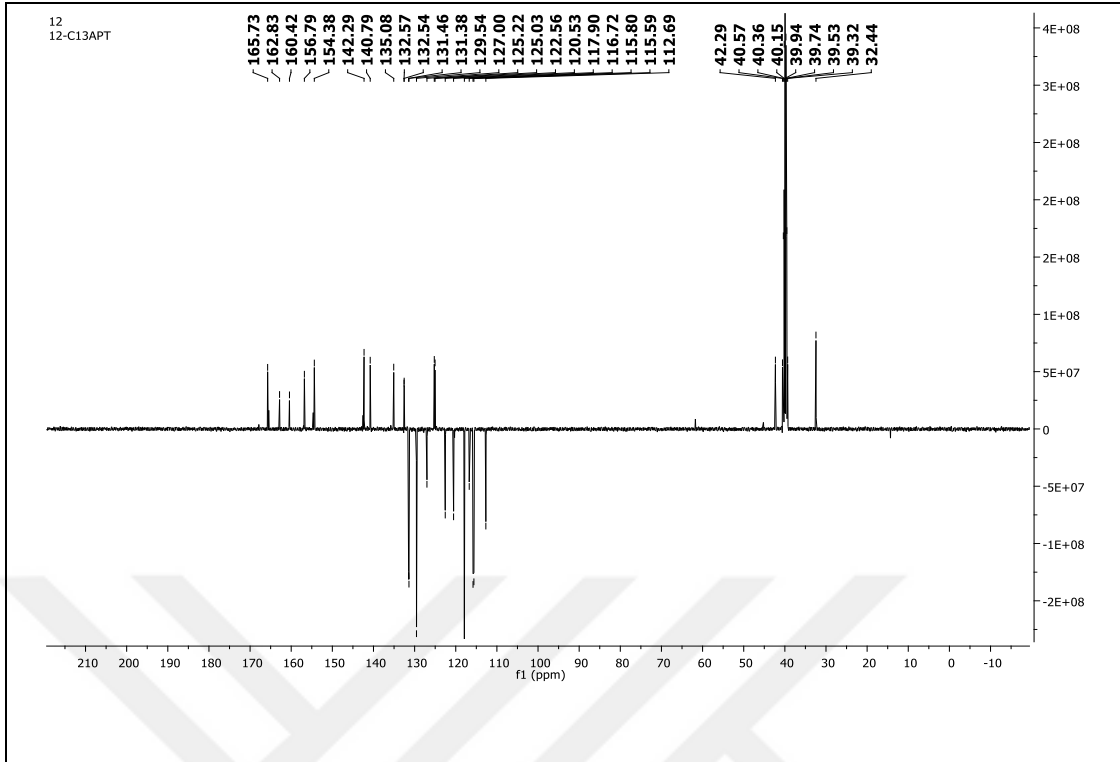
7a no'lu bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



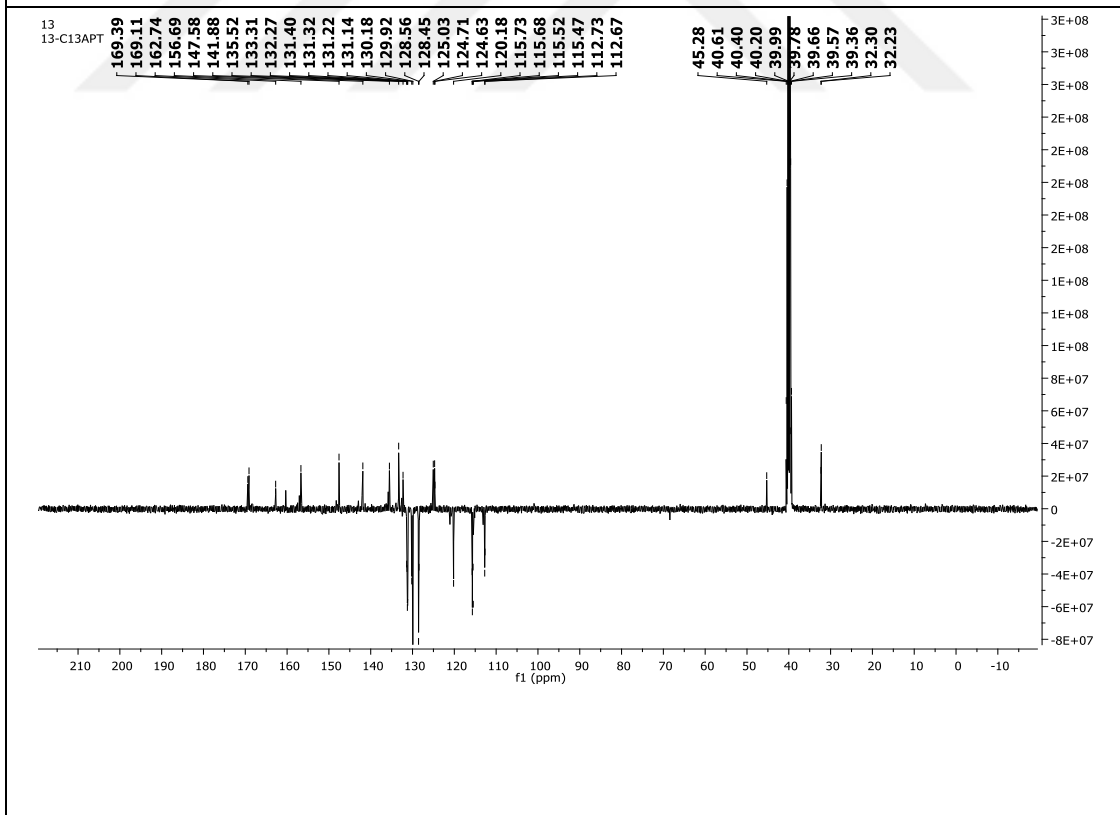
7b no'lu bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



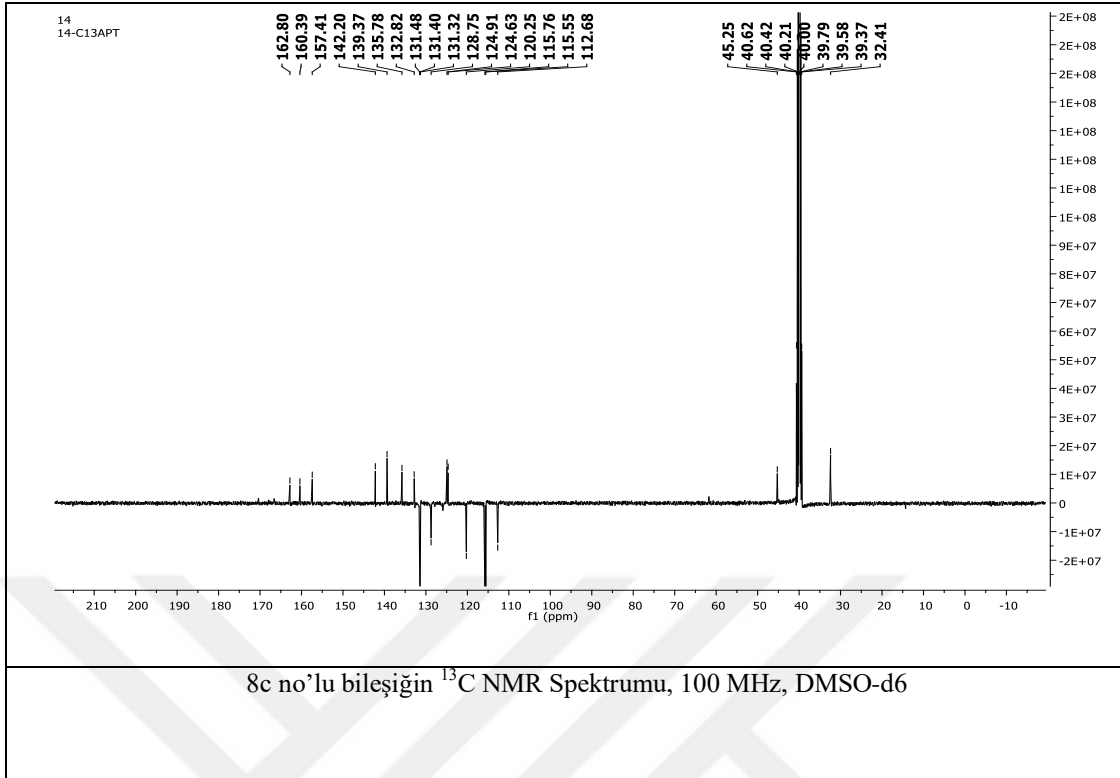
7c no'lu bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



8a no'lu bileşigin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



8b no'lu bileşigin ^{13}C NMR Spektrumu, 100 MHz, DMSO-d₆



ÖZGEÇMİŞ

1987 Yılında Giresun'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Giresun Kenan Evren İlköğretim okulunda tamamladı. Lise öğrenimini 2004 yılında Giresun Lisesinde tamamladı. 2008 yılında girdiği Giresun Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2013 yılında mezun oldu. 2014 yılında Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek-Lisans programında öğrenimine başladı. Kasım 2014 yılında girdiği Giresun Üniversitesi Eğitim Fakültesi Pedagojik Formasyon Eğitimi programını 2015 yılında başarı ile tamamladı. Eylül 2018 girdiği Giresun Üniversitesi İnşaat Mühendisliği öğretimine başladı. Halen Giresun Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda ve Giresun Üniversitesi Mühendislik Fakültesi İnşaat Mühendisliği programında öğrenimine devam etmektedir.