



GİRESUN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TRİAZOL HALKASI İÇEREN BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN

SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Demet ÇAKIR

Ocak 2017

Fen Bilimleri Enstitü Müdürünün onayı.

Prof. Dr. Başak TAŞELİ

..../..../2017

Müdür

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak Kimya Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Birsen Şengül OKSAL

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumuzu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarız.

Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ

Danışman

Jüri Üyeleri

Doç.Dr. Hakan BEKTAŞ

Doç. Dr. Ahmet YAŞAR

Yrd. Doç. Dr. Canan ALBAY

ÖZET

TRİAZOL HALKASI İÇEREN BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE

KARAKTERİZASYONU

ÇAKIR, Demet

Giresun Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ

OCAK 2017, 82 sayfa

Bu tez çalışmasında 4,5 dikloro-o-fenilendiamin bileşiği ile etilsiklopropil etanimidioat hidroklorür'ün reaksiyonundan elde edilen benzimidazol bileşiği, asidik N-H hidrojeninden yararlanılarak önce esterine ve ardından hidrazit bileşiğine çevrildi. 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.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, Triazol, Schiff bazı

ABSTRACT

THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES CONTAINING TRIAZOLE RING

ÇAKIR, Demet

University of Giresun

Graduate School Of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, Master Thesis

Advisor: Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ

JANUARY 2017, 97 pages

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.

Key Words: Benzimidazole, Triazole, Schiff Bases

TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tez çalışması, Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Yüksek lisans tez çalışmalarım sırasında her konuda desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli danışmanım, Sayın Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ' a, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım esnasında bilgi alışverişinde bulunduğum ve desteklerini hiç eksik etmeyen Giresun Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü değerli öğretim üyelerinden Prof. Dr. Birsen Şengül OKSAL, Yrd. Doç. Dr. Zekeriyya BAHADIR, Yrd. Doç. Dr. Canan ALBAY, Yrd. Doç. Dr. Tayfun ARSLAN ve Yük. Lis. Öğrencisi Zafer KURT' a ayrıca teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her türlü maddi ve manevi desteğini eksik etmeyen çok sevdiğim kardeşim Çiğdem TASMACIOĞLU ERDOĞAN' a, sevgili anne ve babama, eşime ve çok sevdiğim canım kızım Bersun ÇAKIR' a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, FEN-BAP-A-220413-35 kodlu proje ile Giresun Üniversitesi-Bilimsel Araştırma Projeleri (GRÜ- BAP) tarafından desteklenmiş olup, destek sağlayan GRÜ Rektörlüğü'ne teşekkürü borç bilirim.

Demet ÇAKIR
Giresun 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLOLAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	30
2.1. 5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[<i>d</i>]imidazol(1).....	30
2.2. Metil-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asetat(2).....	31
2.3. 2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asethidrazit(3).....	31
2.4.N ['] -Benziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asethidrazit(4).....	32
2.5.N ['] -(4-klorobenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asethidrazit(5).....	32
2.6.N ['] -(4-(dimetilamino)benziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asethidrazit(6).....	32

2.7.N ² -(3-bromo-4-florobenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asethidrazit(7)	33
2.8. N ² -(2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asethidrazit(8)	33
2.9.N ² -(5-bromo-2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asethidrazit(9)	34
2.10.N ² -(5-kloro-2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asethidrazit(10)	34
2.11.2-(2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asetil)-N-metilhidrazinkarbotiyoamit(11).....	34
2.12.2-(2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asetil)-N-etilhidrazinkarbotiyoamit(12).....	35
2.13.5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol(13).....	35
2.14.5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol(14).....	36
2.15.5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-1,2,4-oksadiazol-3-tiyol(15)	36
3. BULGULAR.....	37
4. TARTIŞMA	45
5. SONUÇLAR	49
6. ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	67
ÖZGEÇMİŞ.....	97

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO

1. 1 ve 2 Nolu Bileşiklerin Açık Formülleri.....	33
2. 3 ve 4 Nolu Bileşiklerin Açık Formülleri.....	34
3. 5 ve 6 Nolu Bileşiklerin Açık Formülleri.....	35
4. 7 ve 8 Nolu Bileşiklerin Açık Formülleri.....	36
5. 9 ve 10 Nolu Bileşiklerin Açık Formülleri.....	37
6. 11 ve 12 Nolu Bileşiklerin Açık Formülleri.....	38
7. 13 ve 14 Nolu Bileşiklerin Açık Formülleri.....	39
8. 15 Nolu Bileşiğın Açık Formülü.....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Benzimidazol ve Adenin Bileşiklerinin Yapıları	10
Şekil 2. Dünya Sağlık Örgütü tarafından ATC grubu olarak sınıflandırılan bazı benzimidazol içerikli ilaç türleri	11
Şekil 3. Bazı benzimidazol ilaçların açık formülleri	12
Şekil 4. Benzimidazol ilaçlar olan RAF265 ve AZD6244 açık formülleri	12
Şekil 5. Antiviral özellik gösteren bazı benzimidazol çeşitlerinin yapıları	13
Şekil 6. Gram pozitif ve negatif bakterilerine etkili bir benzimidazol türevi bileşik yapısı	13
Şekil 7. Anti-HBV ve anti-HCV aktiviteye sahip benzimidazol yapıları	14
Şekil 8. Bazı virüslere karşı etkili olan benzimidazol türevi bileşikler.....	14
Şekil 9. Antikanser özelliği olan bir benzimidazol türevi bileşik	14
Şekil 10. RNA virüslerine karşı etkili olan bir benzimidazol türevi bileşik	15
Şekil 11. Antiviral aktiviteye sahip bazı benzimidazol türevi bileşikler	15
Şekil 12. Prostat kanserine karşı etkili 5,6-dikloro benzimidazol türevleri	16
Şekil 13. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı benzimidazol türevlerinin yapıları	16
Ek Şekil 1. 1 nolu bileşiğin IR spektrumu	67
Ek Şekil 2. 1 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	67
Ek Şekil 3. 1 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	68
Ek Şekil 4. 1 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	68
Ek Şekil 5. 2 nolu bileşiğin IR spektrumu	69

Ek Şekil 6. 2 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	69
Ek Şekil 7. 2 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	70
Ek Şekil 8. 2 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	70
Ek Şekil 9. 3 nolu bileşiğin IR spektrumu	71
Ek Şekil 10.31 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	71
Ek Şekil 11. 3 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	72
Ek Şekil 12. 3 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	72
Ek Şekil 13. 4 nolu bileşiğin IR spektrumu	73
Ek Şekil 14. 4 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	73
Ek Şekil 15. 4 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	74
Ek Şekil 16. 4 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	74
Ek Şekil 17. 5 nolu bileşiğin IR spektrumu	75
Ek Şekil 18. 5 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	75
Ek Şekil 19. 5 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	76
Ek Şekil 20. 5 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	76
Ek Şekil 21. 6 nolu bileşiğin IR spektrumu	77
Ek Şekil 22. 6 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	77
Ek Şekil 23. 6 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	78
Ek Şekil 24. 6 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	78
Ek Şekil 25. 7 nolu bileşiğin IR spektrumu	79
Ek Şekil 26. 7 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	79
Ek Şekil 27. 7 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	80
Ek Şekil 28. 7 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	80
Ek Şekil 29. 8 nolu bileşiğin IR spektrumu	81
Ek Şekil 30. 8 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	81
Ek Şekil 31. 8 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	82
Ek Şekil 32. 8 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	82
Ek Şekil 33. 9 nolu bileşiğin IR spektrumu	83
Ek Şekil 34. 9 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	83

Ek Şekil 35. 9 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	84
Ek Şekil 36. 9 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	84
Ek Şekil 37. 10 nolu bileşiğin IR spektrumu	85
Ek Şekil 38. 10 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	85
Ek Şekil 39. 10 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	86
Ek Şekil 40. 10 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	86
Ek Şekil 41. 11 nolu bileşiğin IR spektrumu	87
Ek Şekil 42. 11 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	87
Ek Şekil 43. 11 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	88
Ek Şekil 44. 11 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	88
Ek Şekil 45. 12 nolu bileşiğin IR spektrumu	89
Ek Şekil 46. 12 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	89
Ek Şekil 47. 12 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	90
Ek Şekil 48. 12 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	90
Ek Şekil 49. 13 nolu bileşiğin IR spektrumu	91
Ek Şekil 50. 13 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	91
Ek Şekil 51. 13 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	92
Ek Şekil 52. 13 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	92
Ek Şekil 53. 14 nolu bileşiğin IR spektrumu	93
Ek Şekil 54. 14 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	93
Ek Şekil 55. 14 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	94
Ek Şekil 56. 14 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	94
Ek Şekil 57. 15 nolu bileşiğin IR spektrumu	95
Ek Şekil 58. 15 nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	95
Ek Şekil 59. 15 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	96
Ek Şekil 60. 15 nolu bileşiğin Kütle spektrumu	96

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
CaCl_2	: Kalsiyum klorür
CDCl_3	: Dötero kloroform
^{13}C NMR	: Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
DMSO-d_6	: Dötero dimetil sülfoksit
E.n	: Erime noktası
g	: gram
^1H NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans
Hz	: Hertz
IR	: İnfrared
ml	: Mililitre
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan
δ	: Kimyasal kayma değeri
J	: Jiromanyetik sabit

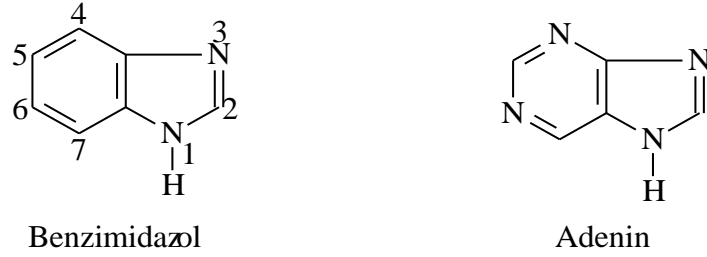
1. GİRİŞ

Azot içerikli heterosiklik bileşik sistemleri değişik uygulama alanları, güvenilir olmaları ve terapötik etkilerinin yüksek olmasından dolayı çok çalışılan bileşiklerdir (1,2). Heterosiklik bileşiklerin sentezleri, her 10000 bileşikten bir tanesinin ilaç etken maddesi olabilme özelliği dikkate alındığında daha da önem taşımaktadır.

İlaç endüstrinin karşı karşıya kaldığı en büyük problemlerden biri yapılan çalışmaların geliştirilmesi ve üretimin artırılmasıdır. Önemli ölçüde potansiyel ilaç adayları yani model ilaç olabilecek bileşikler tanımlamak için sentez kimyasına ve biyolojik incelemeye büyük yatırımlar yapılmaktadır. Tasarlanmış biyolojik özellikte bileşiklerin geliştirilmesi zaman alıcı ve oldukça masraflıdır. Sonuç olarak fonksiyonel özellikte etkili yapıların hızlı ve ekonomik sentezlenmesine ilişkin teknolojiye talep artmaktadır. Bu konuda ilaç kimyası teknolojik ilerlemelerden bir hayli faydalanmaktadır. Çağımız dünyasında ölümcül hastalıkların tedavisi amacıyla birçok kemoterapik madde geliştirilmiş ve uygulanmış olmasına rağmen, hasta hücrelerine karşı oluşan direnç bu hücrelerin tedavi edilmesini zorlaştırmıştır. Bu nedenle çoğu zaman hastalığın tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamaktadır. Buna rağmen ilaca bağlı tedavi yaklaşımları, hala en çok uygulanan yöntemler arasındadır (3). Bu bağlamda potansiyel biyolojik özellikteki maddelerin sentezi için etkili yöntemlerin geliştirilmesi günümüzün önemli bir çalışma alanıdır.

Benzimidazoller, çağımızda ilaç etken maddesi olarak kullanılan önemli heterosiklik bileşiklerdir (4). Benzimidazol benzen ile imidazol halkasının kaynaşması sonucu oluşmuş düzlemsel ve aromatik yapıdadır. İlk benzimidazol yapısı Hoberger tarafından elde edilmiş ve günümüze kadar benzimidazoller büyük bir çalışma alanı oluşturmuştur (5). Bu ilginin sebebi benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin gösterdiği çeşitli biyolojik etkilerdir. Farmakolojik aktiviteler arasında antihelmintik (6, 7), antibakteriyel (8, 9), antiviral (10,11), H₂ reseptör blokleri, antifungal (12,13), antihistaminik (14), antiprotozol (15), antiülser (16), antikanser (17-19), antitüberküloz (20), antikonvülzan (antiepileptik) (21), antidiyabetik (22), antihipertansif (23, 24), antioksidan (25), analjezik (26, 27), anti-inflamatuar (28) ve tirozin kinaz inhibitörü (29) gibi özellikleri sayabiliriz. Bazı benzimidazol türevi bileşiklerde sitomegalo virüs, hepatit B, hepatit C, HIV, RNA ve HSV-1 (uçuk) gibi çeşitli virüslere karşı da etkilidir (30-32). Biyolojik etki çokluğu, yapının organizmaya yabancı olmamasından kaynaklanmaktadır. Değerli biyolojik etkinlikleri olan histidin ve histaminin yapısında

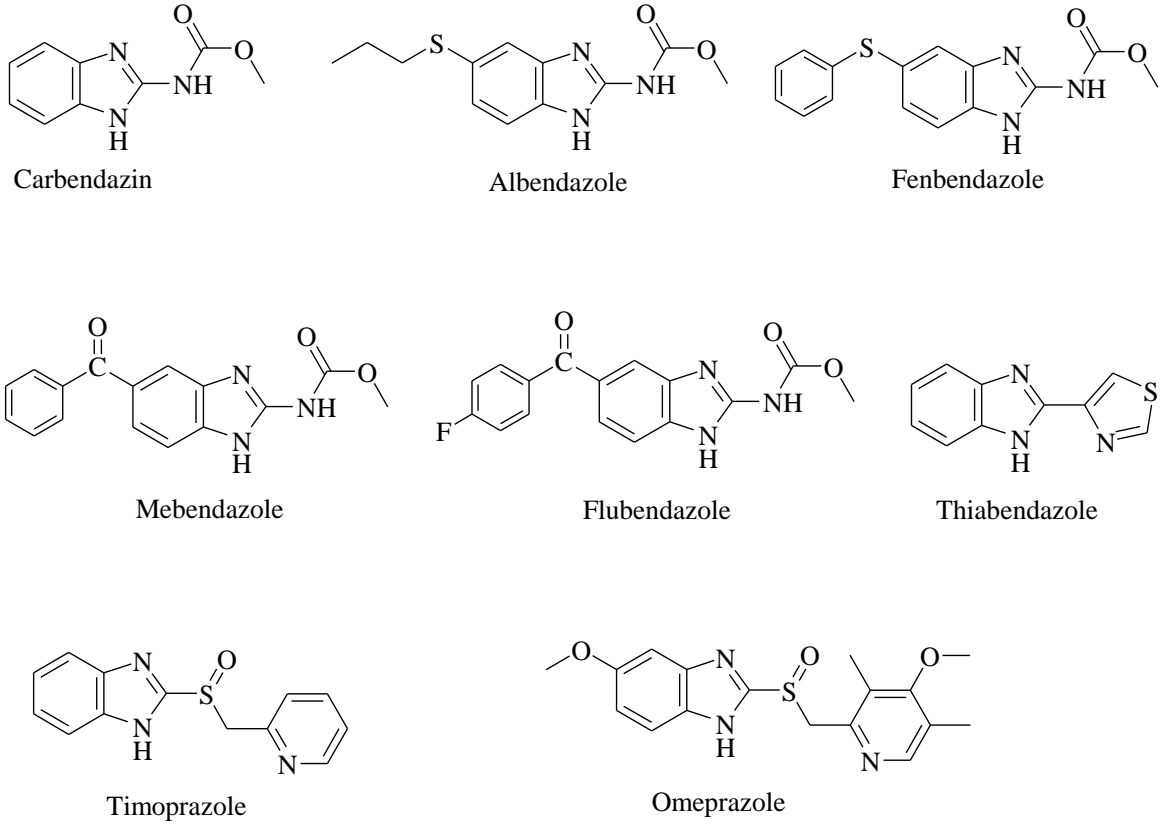
imidazol, B₁₂ vitamini ise yapısında benzimidazol içermektedir. 1944’de benzimidazolün adenine yapısal benzerliğinin belirlenmesi, bakteri ve mantarların çoğalmasına karşı inhibisyon etkisi göstermesi de bu bileşiklere olan ilginin artmasına neden olmuştur (33, 34). Bu durum benzimidazol türevi bileşiklerin potansiyel antiviral ilaçlar olarak sentezlenmesinde önemli bir teşvik olmuştur (35, 36).



Şekil 1. Benzimidazol ve Adenin Bileşiklerinin Yapıları

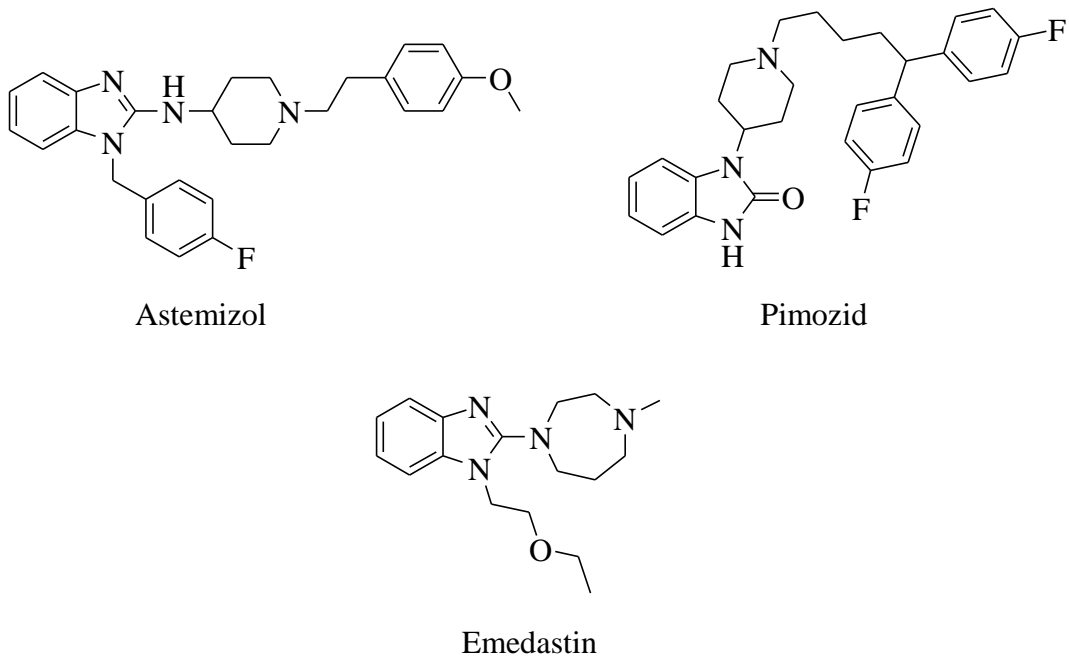
Benzimidazol türevlerinin bileşiklerin bir bölümü, bitkilerde canlı hastalık etmenlerini yok etmede ve hayvanların tedavisinde de ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (37). Bunun yanında benzen halkasına ester gruplarının bağlı olduğu benzimidazol türevlerinin böcek öldürücü etkisi olduğu literatürde kayıtlıdır. Bu denli farklı ve çeşitli özelliklerinden dolayı, özellikle 1950’li yılların başında B₁₂ vitamininin önemli ve ayrılmaz bir parçası olan 5,6-dimetil-1-(α -D-ribofuranosil) benzimidazol’ün keşfinden bugüne sentezleri en çok yapılan ve reaktivite özellikleri en çok incelenen heterosiklik bileşikler arasında yer almıştır (38).

Benzimidazol yapısı içeren benzimidazol türevi ilaçlarına ilişkin heterosiklik bileşiklerin bazıları aşağıda verilmiştir (14, 39-42). Bu yapılar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ATC (ATC: Dünya sağlık örgütü tarafından oluşturulan ilaç sınıflandırılma sistemi, ilaç rehberi) grubu olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 2).



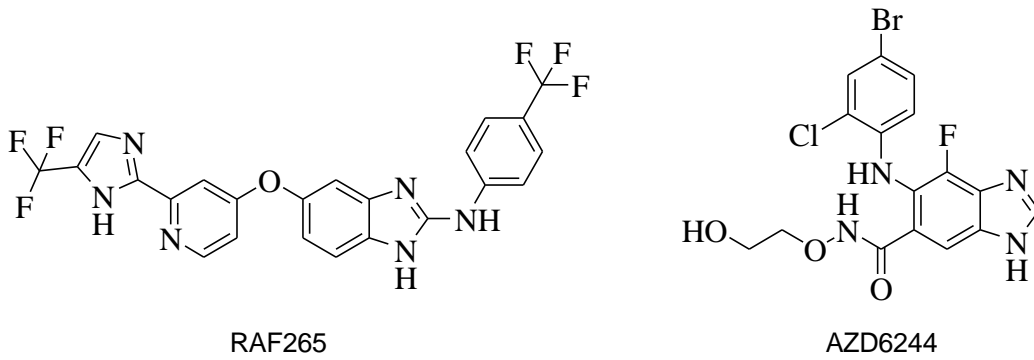
Şekil 2. Dünya Sağlık Örgütü tarafından ATC grubu olarak sınıflandırılan bazı benzimidazol içerikli ilaç türleri

Hastalıklara sebep olan mikroplarla mücadele, mevcut antibiyotiklere karşı direnç kazanmalarından dolayı günümüzde büyük bir sorun haline gelmiştir. Bu sorunlarla savaşmanın bir yolu yeni kemoterapik etkili yeni ilaçlar sentezlemektir (43). Benzimidazol bileşiğine yapısal olarak bakıldığında, pürine benzemesi bu tür yapıları bakterilere karşı etkili kılmakta ve benzimidazol türevlerinin sentezine karşı ilgiyi dünya genelinde artırmaktadır (44). Antifungal olarak ilk rapor edilen benzimidazol türevi benomyldir (45). 1961 yılında sentezlenen ve 2-konumundan tiyazol halkası substitüe olmuş benzimidazol türevi bileşik olan tiyabendazol, yapısının aydınlatılmasından yaklaşık 30 yıl sonra antihelmintik olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Tiyabendazolden sonra albendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfenbendazol, triklobendazol antihelmintik amaçla tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Farklı ilaç gruplarının etken maddesi olarak da benzimidazoller karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan astemizol (antimistaminik), pimozid (nöroleptik), emadastine difumarat (antiallerjik) sayılabilir. Bu benzimidazol türevleri ülkemizde de ruhsatlı ilaç olarak kullanılmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Bazı benzimidazol yapıya sahip ilaçlar

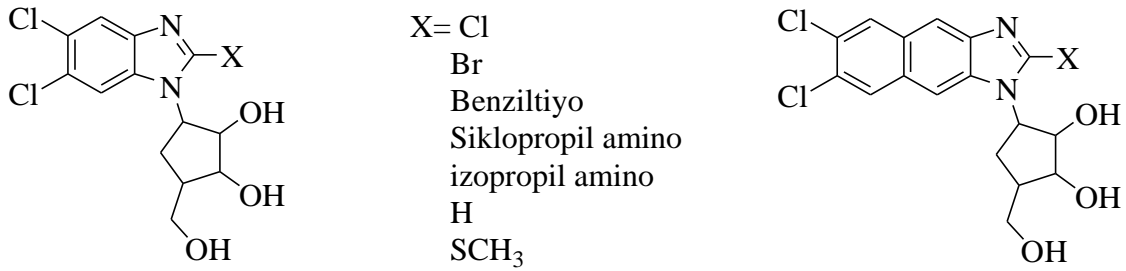
Günümüzde kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve benzimidazol çekirdeği içeren ilaçlardan RAF265 ve AZD6244 bilinmektedir (Şekil 4) (46).



Şekil 4. Benzimidazol içeren ilaçlar olan RAF265 ve AZD6244 bileşikleri

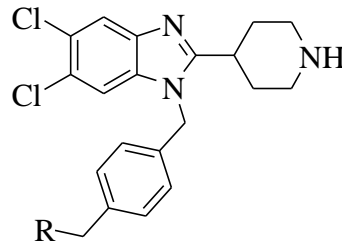
Değişik konumlardaki substitüentler, benzimidazol halkasının biyokimyasal özellik ve aktivitelerinde belirgin değişikliklere sebep olmaktadır. İlaç etken bileşiği olan benzimidazollerin özellikle 2-, 5- ve 6- konumlarından substitüe olmaları dikkat çekicidir. 5 veya 5,6-dikloro-2-substitüe benzimidazol türevleri grip, sitomegalovirüs, Hepatit C ve HIV

1 gibi birtakım virüslere karşı tesirli olduğu literatür bilgileri ile sabittir. Bunların yanında bu bileşiklerin meme ve prostat kanserine karşıda etkili oldukları literatür bilgileri ile kanıtlanmıştır (47, 48). 2010 yılında yapılan bir çalışmada 5-pozisyonunda klor bulunan bir seri benzimidazol türevi sentezlenmiş ve yüksek derecede antitümör özellik gösterdikleri belirlenmiştir (49). Benzimidazol ribonükleotidler olarak bilinen ve sentezlenen antiviral özellikte benzimidazol türevleri de önemli bileşiklerdir (Şekil 5), (50).



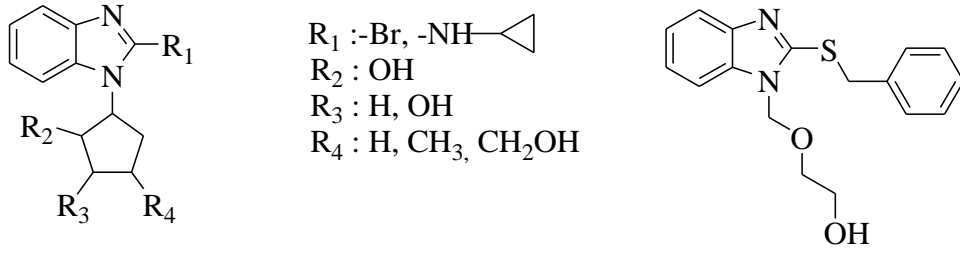
Şekil 5. Antiviral özellik gösteren bazı benzimidazol çeşitlerinin yapıları

He ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada 5,6-diklorobenzimidazol türevi bileşiklerin klinikte çok sık karşılaşılan gram pozitif ve negatif bakterilere karşı büyük ölçüde etkili olduklarını sonucuna ulaşılmıştır (Şekil 6), (51)



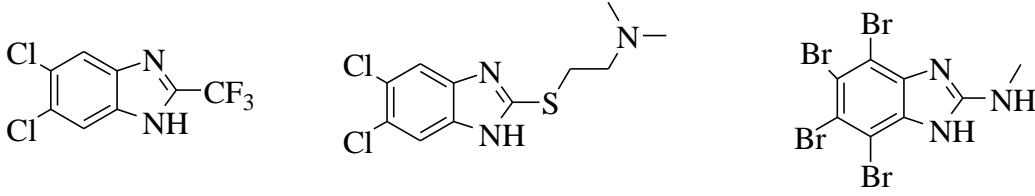
Şekil 6. Gram pozitif ve negatif bakterilerine etkili bir benzimidazol türevi bileşikğin yapısı

Nükleozit ve nonnükleozit yapısında olan çok sayıda antiviral aktivite özelliği bulunan bileşik sentezlenmiştir. Nükleozit türevlerinde baz olarak kullanılan adenin ve guanin yerine biyoizosteri olan benzimidazol halkası yer alan türevleri sentezlenmiştir. Bu bağlamda sentezi gerçekleştirilen ve anti-HBV (Hepatit B) ve anti-HCV (hepatit C) aktiviteye sahip benzimidazollerin yapıları Şekil 7' de gösterilmiştir (52, 53).



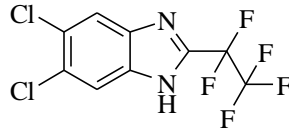
Şekil 7. Anti-HBV ve anti-HCV aktiviteye sahip benzimidazol yapıları

Bunların yanında HBV, HCV ve HIV-1 gibi bazı virüslere karşı etkili olan antiviral aktiviteye sahip bazı benzimidazol yapıları literatürde bulunmaktadır (Şekil 8), (47).



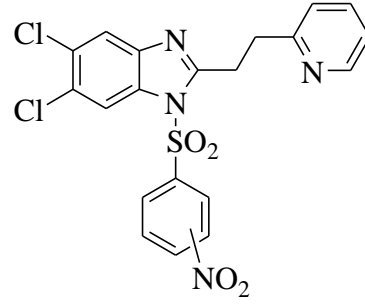
Şekil 8. Bazı virüslere karşı etkili olan benzimidazol türevi bileşikler

Yapılan bir başka çalışmada 5,6-dikloro-2-pentafloroetil benzimidazol bileşiğinin meme ve prostat kanserine karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 9), (54).



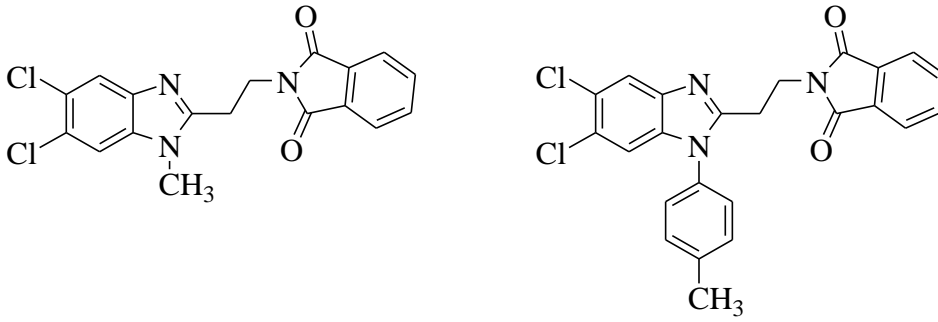
Şekil 9. Antikanser özelliği olan bir benzimidazol türevi bileşik

HIV proteaz inhibasyonu özelliği bulunan yeni antiviral bileşiklerin sentezi AIDS kemoterapisinde önem arz etmektedir. 1999 yılında yapılan bir çalışmada benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve mikromolar konsantrasyonda RNA virüslerine karşı etkili olduğu bulunmuştur (Şekil 10), (55).



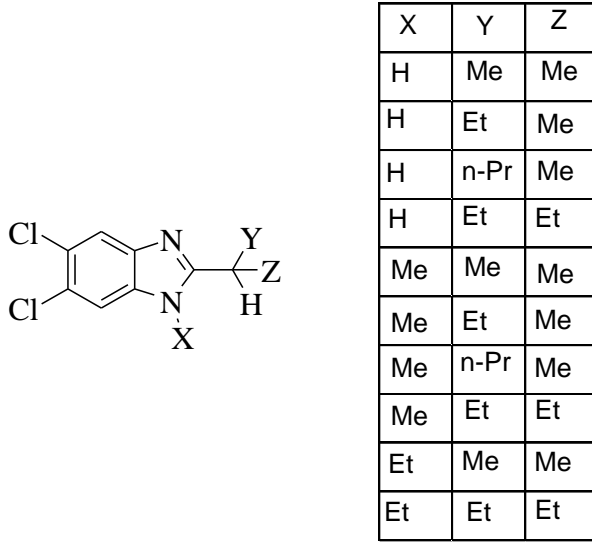
Şekil 10. RNA virüslerine karşı etkili olan bir benzimidazol türevi bileşik

2006 yılında yapılan başka bir çalışmada ise referans bileşiklerle mukayese edildiğinde etkili antiviral aktivite ve yüksek derecede seçicilik gösteren benzimidazol çekirdeği içeren yeni bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 11), (56). Sonraki çalışmalarda bu bileşiklerin hepatit B virüsünün tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir.



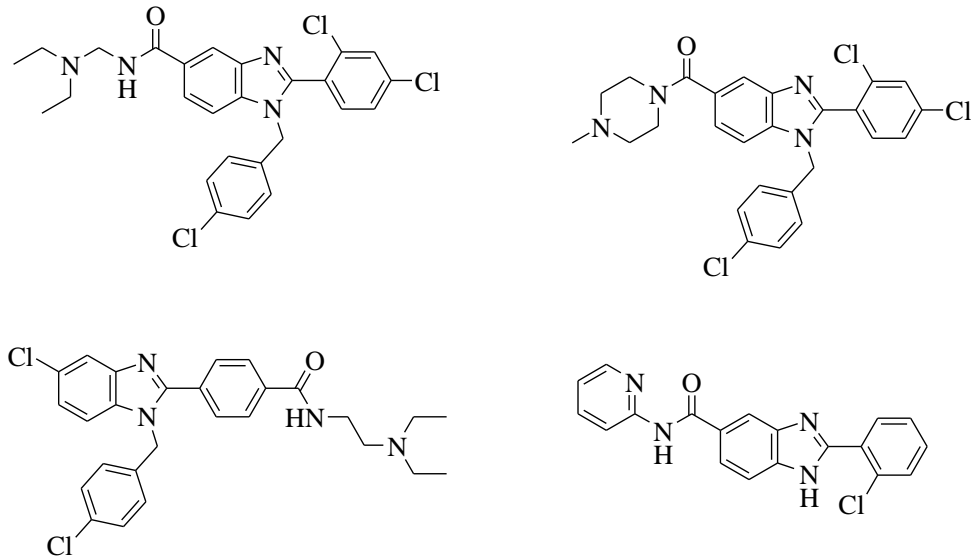
Şekil 11. Antiviral aktiviteye sahip bazı benzimidazol türevi bileşikler

Prostat kanseri üzerinde etkili olan 5,6-dikloro benzimidazol türevleri de literatürde kayıt altındadır (Şekil 12), (57).



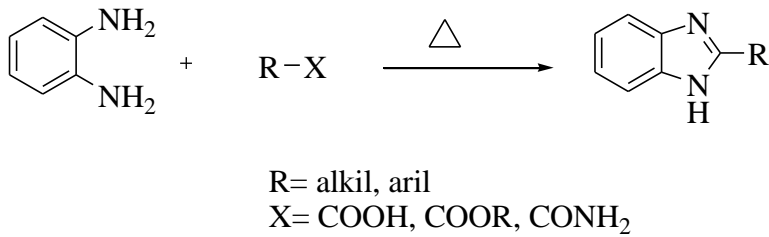
Şekil 12. Prostat kanserine karşı etkili 5,6-dikloro benzimidazol türevleri

Yine yakın zamanlarda iyi ve orta derecede antimikrobiyal aktivite gösteren benzimidazol türevi bileşikler tesbit edilmiş ve bunlara ilişkin bazı örnekler aşağıda gösterilmiştir (Şekil 13), (58-60).



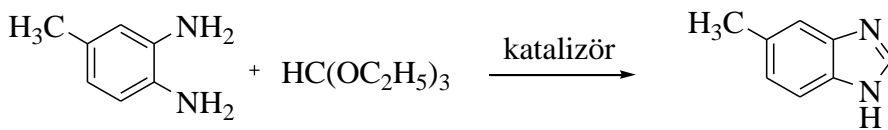
Şekil 13. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı benzimidazol türevlerinin yapıları

Benzimidazollerin sentezi konusunda çeşitli yöntemler literatürde kayıtlıdır. Bu yöntemlerden en çok kullanılanlardan biri *o*-fenilendiaminlerin karboksilik asitler veya türevleriyle olan reaksiyonlarıdır. 1875 yılında Ladenburg ilk defa *o*-fenilendiamin ve karboksilik asit türevleriyle benzimidazol sentezini gerçekleştirmiştir (61). 3,4-Diaminotoluen ise, glasiyel asetik asitli ortamda ısıtılarak 2,5- ve 2,6-dimetil benzimidazol türevleri elde edilmesinde kullanılmıştır. *o*-Fenilendiamin ile bazı farklı karboksilli asit türevlerinin muamelesi sonucu benzimidazol eldesine ilişkin literatürde birçok örnek bulunmaktadır (Denklem 1), (62).



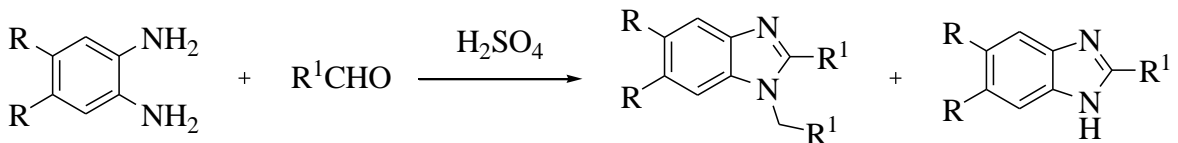
(Denklem 1)

Başka bir çalışmada ise 4-metil-*o*-fenilendiamin katalizör varlığında trietil-formatla etkileşmesi sonucu benzimidazol türevi bir bileşik elde edilmiştir (Denklem 2), (63).



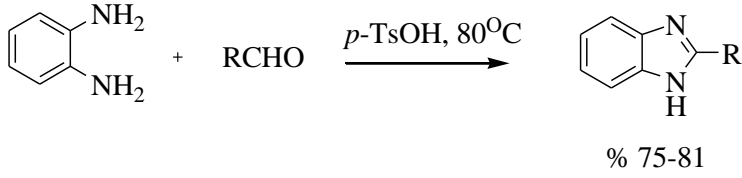
(Denklem 2)

Benzimidazol türevlerinin sentezinde kullanılan başka bir yöntem ise *o*-fenilendiaminler ve aldehitlerin asit katalizli olan reaksiyonudur (Denklem 3), (64).

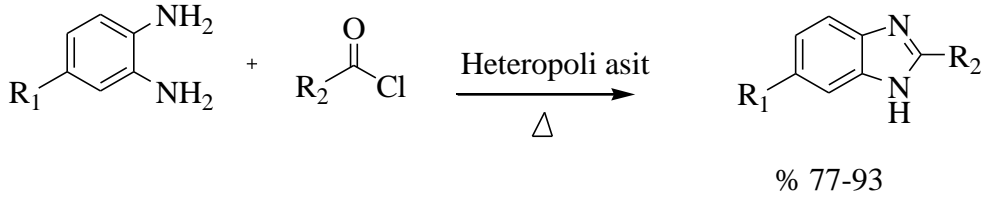


(Denklem 3)

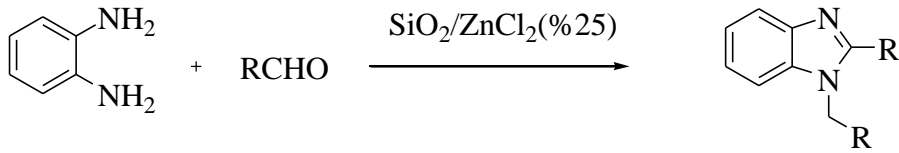
Aldehitlerden, katalizör eşliğinde benzimidazol sentezine yönelik literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. I_2 , $KHSO_4$, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, H_2SO_4 , ftalik asit, lewis asitleri, heteropoli asitler ve $SiO_2/ZnCl_2$ gibi bazı maddeler katalizör olarak kullanılmaktadır (Denklem 4-6), (65-68). Hayvan kemik unları da katalizör olarak kullanılmış ve literatürde verilmiştir (69).



(Denklem 4)

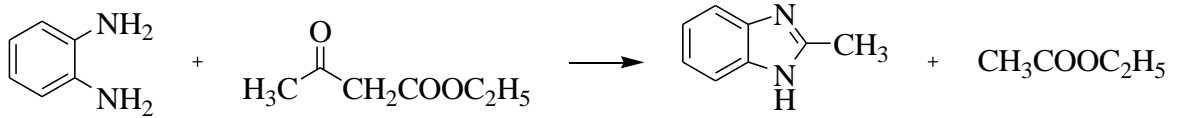


(Denklem 5)



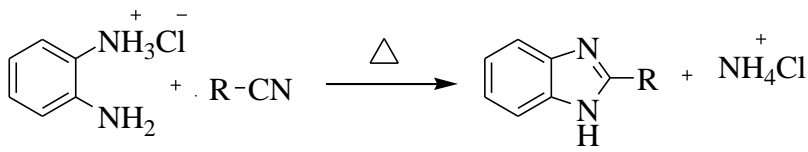
(Denklem 6)

Bazı ketonlar da yine benzer şekilde *o*-fenilendiamin ile etkileştirildiğinde substitübenzimidazol verirler fakat verimleri aldehitler kadar yüksek değildir. Bu nedenle fazla çalışılmamıştır. Örneğin *o*-fenilendiamin ile etil asetoasetat ısıtıldığında 2-metilbenzimidazol bileşiği elde edilmiştir (Denklem 7), (70).



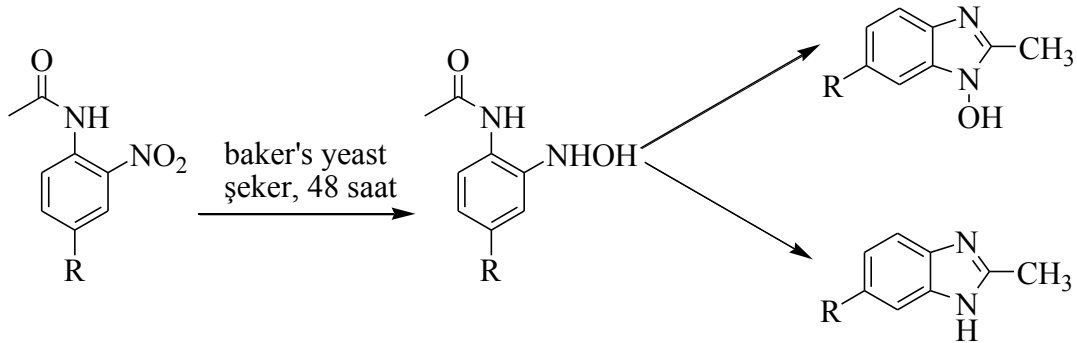
(Denklem 7)

o-Fenilendiamin mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrillerle reaksiyona sokularak 2-substitüebenzimidazoller sentezlenmiştir (Denklem 8), (71).



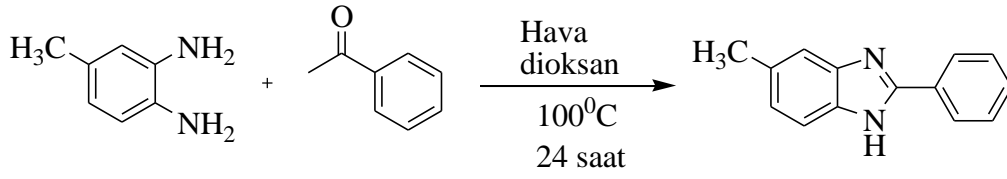
(Denklem 8)

Birtakım benzimidazol türevi bileşikler çıkış maddesi ve şartları bakımından farklı olan aşağıdaki yöntemle elde edilmiştir (Denklem 9), (72).



(Denklem 9)

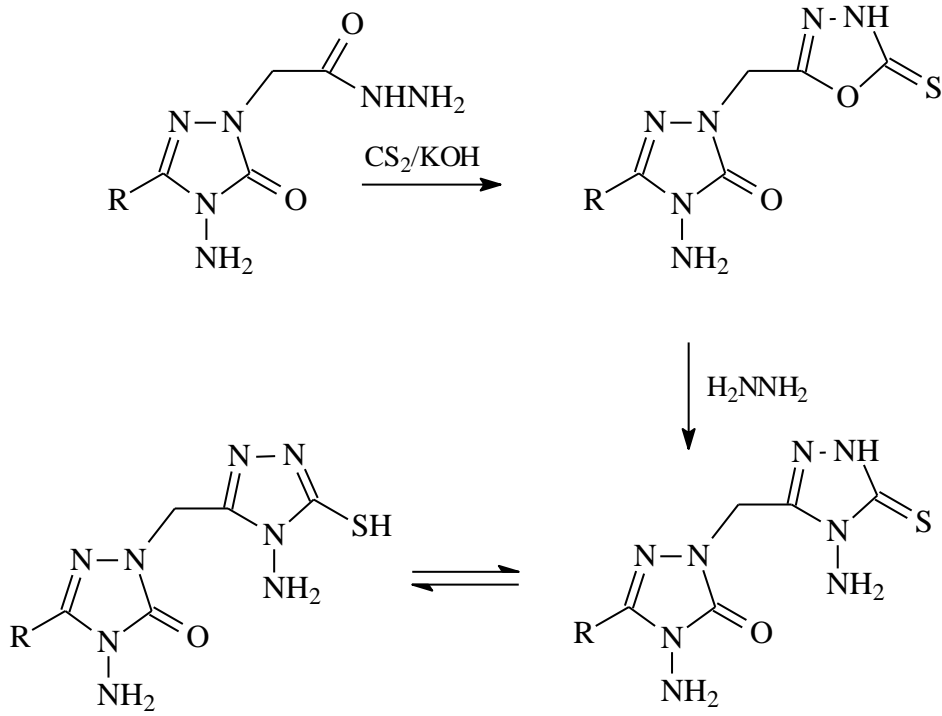
2-Fenil-5-metilbenzimidazolün sentezine yönelik bir çalışma aşağıdaki denklemde verilmiştir (Denklem 10), (73).



(Denklem 10)

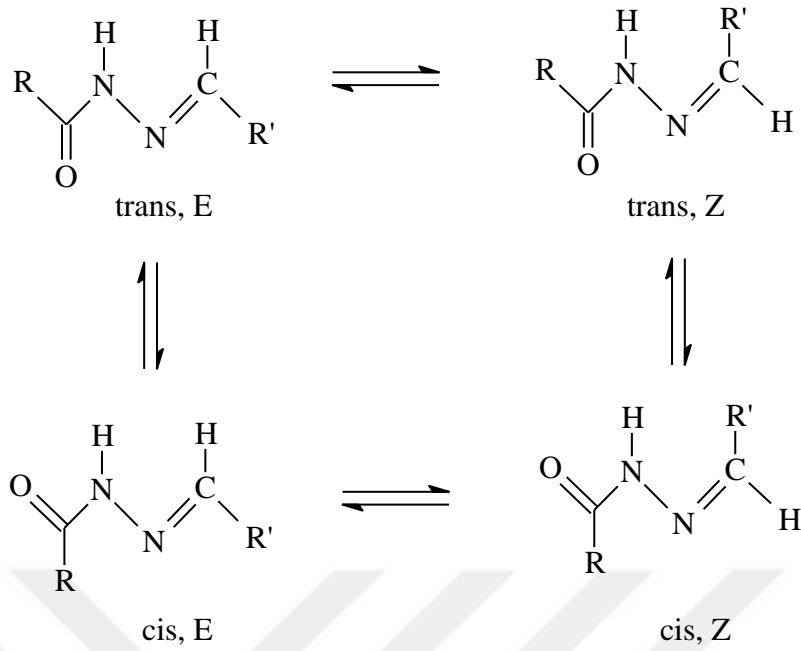
Farklı azol halka sistemlerini, birbirlerine gruplar aracılığıyla bağlı olarak içeren bileşikler yanında bu halka sistemlerini birbirleriyle kaynaşmış halde içeren bileşiklerin sentezi de birçok biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle son zamanlarda büyük önem kazanmıştır (74,75). Bu gibi kaynaşmış bileşikler arasında en çok bilinen sistemler, genellikle benzimidazol halkasının triazol, piridinler, piridazinler, pirimidinler, pirazinler ve triazinlerle kaynaştığı halkalardır. Bunun yanında tiyadiazinlerle veya tiyadiazollerle triazolun kaynaştığı çok sayıda bileşik bilinmektedir. Butür yapıların birçok biyolojik özellik içerdikleri gözlenmiştir (75,76).

Triazolotiyadiazinler ve triazolotiyadiazoller 4-amino-1,2,4-triazol-5-tion'lardan başlanarak sentezlenmiş bileşiklerdir. Bu bileşiklerde kaynaşmış konumlardaki amino ve merkaptto grupları birleşme için nükleofilik merkezler görevi görmektedir. Bu gibi tion bileşikleri merkaptto formları ile tautomerik dengede bulunan bileşiklerdir ve hidrazidlerin bazik ortamda CS₂ ile reaksiyonu sonucu halka kapatılması ve ardından hidrazin hidrat ile muameleleri ile elde edilirler (Denklem 11), (77).



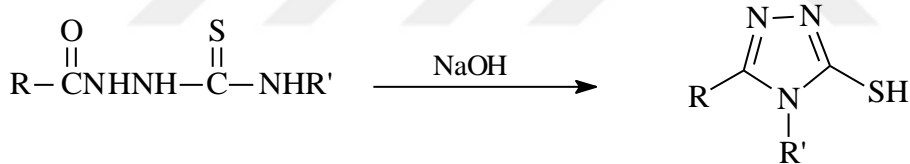
(Denklem 11)

Biyolojik aktivitede etkili olan bir diğer farmakofor grup da imin bağıdır (78-80). İmin bileşiklerinde, N=CH çift bağı çevresinde dönmenin engellenmiş olmasının sonucu olarak *E* ve *Z* geometrik izomerlerinin oluşabileceği bilinmektedir. Hidrazidlerin kullanılması sonucu elde edilen Schiff bazlarında, *Z/E* izomerlerine ilaveten *cis-trans* amid konformerleri de denge karışımı olarak bulunmaktadır. Fakat, N=CH bağı etrafındaki grupların büyük veya hacimli olması çift bağı aynı taraflarında bulunmalarını güçleştireceği için elde edilen izomer genellikle *E* izomer olmaktadır. Özellikle DMSO çözücüsü gibi polar çözücüler daha fazla *E* izomerini desteklemektedir. *Z* izomer ise, daha çok molekül içi hidrojen bağının oluşma şansının olduğu durumlarda ve daha az polar çözücülerde oluşmaktadır (81-84). *Cis/trans* konformer oranı ise, ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri kullanılarak hesaplanmaktadır (Denklem 12).



(Denklem 12)

1,2,4-Triazollerin oluşumuna yol açan kullanışlı yöntemlerden biri karbotiyoamid türevlerinin baz ile muamelesidir (Denklem 13) (85-90).



(Denklem 13)

Bu tür reaksiyonlarda ara ürünler olarak kullanılan karbotiyoamid türevleri hidrazid yapısı taşıyan bileşiklerin izotiyosyanatlara nükleofilik katılması sonucu elde edilmektedir (Denklem 14).

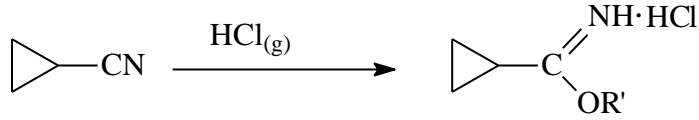


(Denklem 14)

Tasarladığımız tez çalışmasına benzimidazol bileşiğinin gerekli reaktiflerle sentezi yapılarak başlanmış ve ardından benzimidazolün asidik N-H protonunun sodyumetoksit ile kopoarılarak önce esterine ve ardından hidrazin hidrat ile hidrazitine dönüştürülmesi

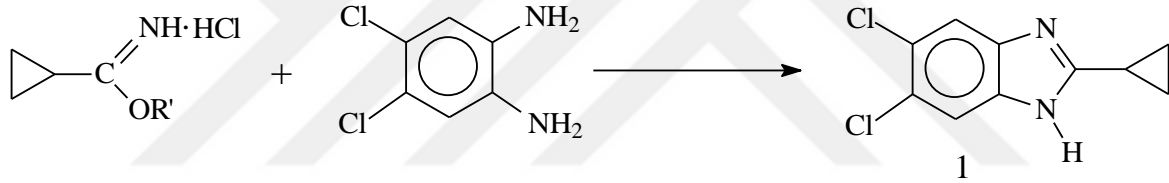
sağlanmıştır. Sentezlenen orijinal hidrazit grubuna sahip benzimidazol bileşiğinin değişik schiff bazları ve triazol halkası içeren yeni bileşikleri sentezlenmiştir.

Yaptığımız çalışmada öncelikle, siklopropionitril soğukta HCl gazına maruz bırakılarak karşılık gelen iminoester hidroklorür literatür bilgilerine göre elde edilmiştir (Denklem 15), (91).



(Denklem 15)

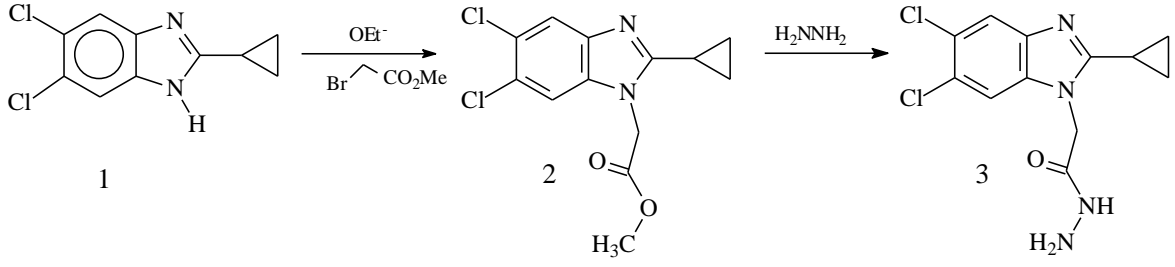
Daha sonra elde edilen bu iminoester hidroklorür 4,5-dikloro-o-fenilendiamin bileşiği ile reaksiyona sokularak tezimizde başlangıç bileşiği niteliği taşıyan 5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[*d*]imidazol (1) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 16).



(Denklem 16)

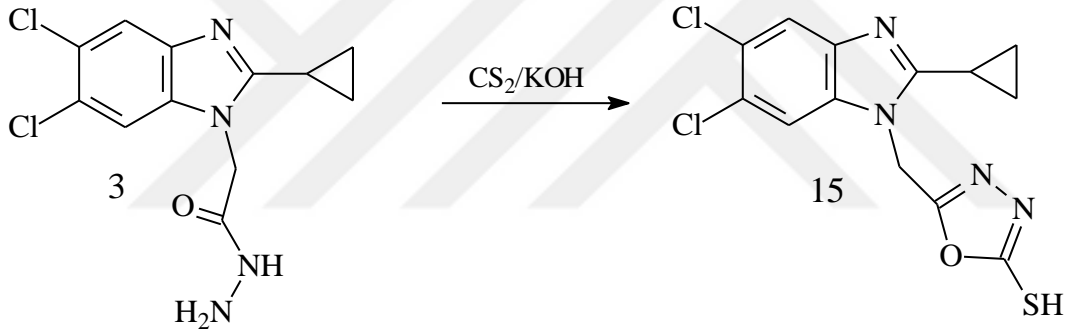
Çalışmanın devamında, 5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[*d*]imidazol (1) bileşiğinin bazik ortamda metilbromoasetat ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen asetat esteri olan metil-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)asetat (2) bileşiği elde edilmiş, ardından bu bileşiğin hidrazin hidrat ile etkileştirilmesinden de karşılık gelen hidrazid olan 2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)asethidrazit (3) bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 17).

Elde edilen spektroskopik veriler esterin hidrazin hidrat ile muamele ile hidrazide dönüşmesi sırasında benzilidenamino grubunun hidroliz olarak serbest amino grubuna dönüştüğünü göstermektedir.



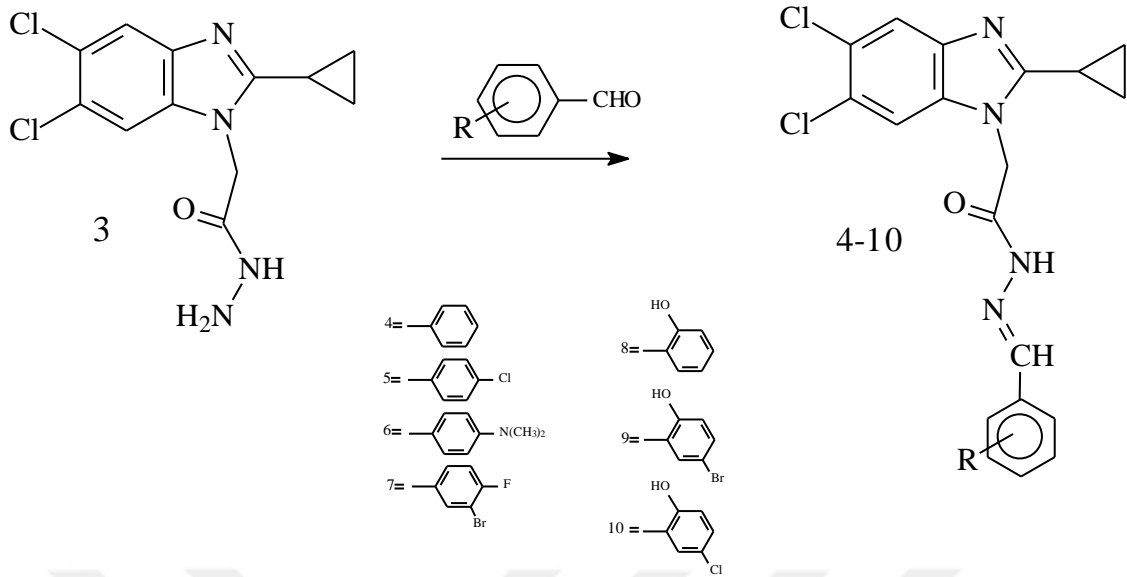
(Denklem 17)

Bu hidrazit yapısından, benzimidazol halkasına yine aktif bir heterosiklik yapı olan 1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşik olan 5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,2,4-oksadiazol-3-tiyol (15) bileşiğinin sentezi, hidrazid yapısının bazik ortamda karbondisülfür ile muameleleri sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 18).



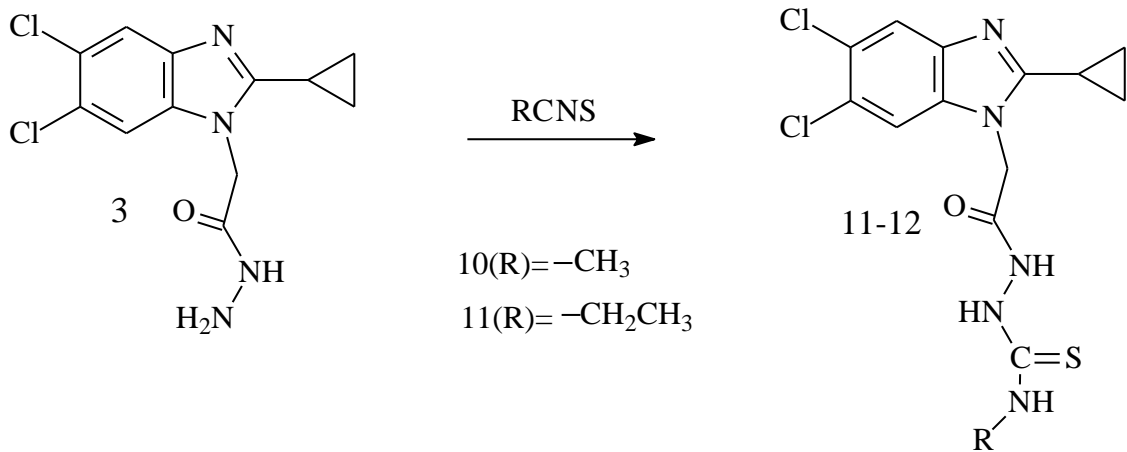
(Denklem 18)

Birer substitüefenilmetilen asethidrazit türevi olan N⁷-Benziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (4), N⁷-(4-klorobenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (5), N⁷-(4-(dimetilamino)benziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (6), N⁷-(3-bromo-4-florobenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (7), N⁷-(2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (8), N⁷-(5-bromo-2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (9), N⁷-(5-kloro-2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (10) bileşiklerinin sentezi aşağıda verilen denkleme göre hidrazit bileşiğinin değişik aldehitlerle reaksiyonlarından elde edilmiştir (Denklem 19).



(Denklem 19)

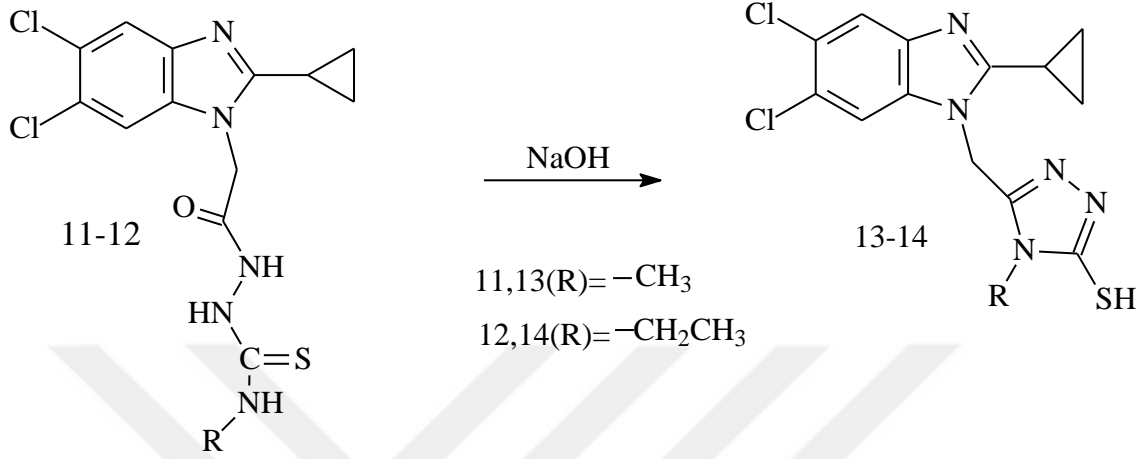
Çalışmanın bu adımında, birer karbotiyoamid türevi olan 2-(2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asetil)-N-metilhidrazinkarbotiyoamid (11) ve 2-(2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asetil)-N-etilhidrazinkarbotiyoamid (12) karşılık gelen hidrazidlerden başlanarak aşağıdaki denkleme göre elde edilmiştir (Denklem 20).



(Denklem 20)

Elde edilen bu karbotiyoamidlerin bazik ortamda molekül içi halkalanma reaksiyonu molekülde ikinci bir triazol halkasının oluşumuna yol açmış ve sırasıyla 5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (13) ve 5-

((5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (14) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 21).



(Denklem 21)

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Büchi marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, Varian Mercury marka 400 MHz'lik NMR cihazında DMSO-*d*₆ ile alınmıştır. IR spektrumları, KBr tabletleri halinde Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrofotometresinde kaydedilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin Kütle spekturumları ise Quattro LC-MS (70 eV) cihazında alınmıştır.

Deneysel çalışmaların tümü, Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Yapı aydınlatılmasına ilişkin spektroskopik çalışmalar Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.

2.1. 5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[*d*]imidazol (1)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan diamin bileşiği (1.75 g, 0.01 mol) üzerine ekivalent miktarda iminoerterhidroklorür (1.06 g, 0.01 mol) ilave edilerek yağ banyosunda bir hava soğutucusu takılarak 165-170 °C'de 2 saat reflaks edildi. Bu süre sonunda sıcak etanol ile muamele edildi, soğutulduktan sonra süzüldü. Etanolden tekrar kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 1 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.17 g (%96), E.N: 237-238 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 1
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 2
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 3
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 4

2.2. Metil-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asetat (2)

Yuvarlak dipli çift boyunlu bir balon içinde bulunan 1 bileşiğinin (2.27 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi üzerine ekivalent miktardaki (0.23 g) Na'un mutlak etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve çözelti 2 saat reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Oda sıcaklığındaki çözeltiye aynı molde metilbromoasetat (1.53 g, 0.01 mol) ilave edildikten sonra 6 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Bir gece bekletilen çözeltiden ele geçen ham ürün süzüldü, su ile yıkandı ve alkol-su (1:1)'dan kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 2 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.54 g (%85), E.N: 130-131 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 5
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 6
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 7
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 8

2.3. 2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (3)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 2 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) n-bütanol içindeki çözeltisi üzerine 2.5 ekivalent molde hidrazin hidrat ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı ve etanolle kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 3 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.24 g (%75), E.N: 172-173 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 9
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 10
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 11
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 12

2.4. N²-Benziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (4)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 3 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda benzaldehit (1.06 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 4 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.90 g (%75), E.N: 210-212 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 13
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 14
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 15
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 16

2.5 N²-(4-klorobenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (5)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 3 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 4-klorobenzaldehit (1.40 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 5 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.03 g (%72), E.N: 280-282 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 17
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 18
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 19
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 20

2.6. N²-(4-(dimetilamino)benziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (6)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 3 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 4-N,N-dimetilaminobenzaldehit (1.49 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 6 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.88 g (%67), E.N: 278-279 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 21
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 22
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 23
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 24

2.7. N³-(3-bromo-4-florobenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (7)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 3 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 3-bromo,4-florobenzaldehyt (2.03 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 7 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.87 g (%80), E.N: 220-221 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 25
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 26
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 27
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 28

2.8. N³-(2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (8)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 3 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 2-hidroksibenzaldehyt (1.22 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 8 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.30 g (%82), E.N: 231-232 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 29
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 30
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 31
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 32

2.9. N²-(5-bromo-2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (9)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 3 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 2-hidroksi,5-bromobenzaldehit (2.01 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 9 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.76 g (%78), E.N: 229-230 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 33
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 34
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 35
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 36

2.10. N²-(5-kloro-2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asethidrazit (10)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 3 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 2-hidroksi-5-klorobenzaldehit (1.56 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 10 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.58 g (%82), E.N: 214-215 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 37
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 38
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 39
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 40

2.11. 2-(2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asetil)-N-metilhidrazinkarbotiyoamit (11)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 3 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine metilizotiyosyanat (1.05 g, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 11 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.34 g (%90), E.N: 172-173 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 41
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 42
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 43
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 44

2.12. 2-(2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)asetil)-N-etilhidrazinkarbotiyoamit (12)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 3 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine etilizotiyosyanat (1.19 g, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 12 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.28 g (%85), E.N: 178-179 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 45
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 46
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 47
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 48

2.13. 5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (13)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 11 bileşiğinin (3.72 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine sodyum hidroksitin (0.4 g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ilave edildikten sonra karışım 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda balon içeriğinin pH'ı HCl ile 4 yapıldıktan sonra karışım bir gece buzlukta bekletildi. Elde edilen beyaz çökelek süzüldü, su ile yıkandı, alkol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 13 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.83 g (%80), E.N: 181-182 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 49
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 50
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 51
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 52

2.14. 5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol (14)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 12 bileşiğinin (3.86 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine sodyum hidroksitin (0.4 g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ilave edildikten sonra karışım 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda balon içeriğinin pH'ı HCl ile 4 yapıldıktan sonra karışım bir gece buzlukta bekletildi. Elde edilen beyaz çökelek süzüldü, su ile yıkandı, alkol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 14 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.09 g (%84), E.N: 188-189 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 53
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 54
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 55
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 56

2.15. 5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-1,2,4-oksadiazol-3-tiyol (15)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 3 bileşiğinin (2.99 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine KOH (0.056 g, 0.01 mol)'ın sudaki çözeltisi ve CS₂ (0.066 ml, 0.01 mol) ilave edilerek 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan çözelti HCl ilavesiyle nötrleştirildi. Bir gece soğukta bekletildi ve çöken katı madde süzülerek alındı. Alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu ve 15 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.72 g (%80), E.N: 281-282 °C

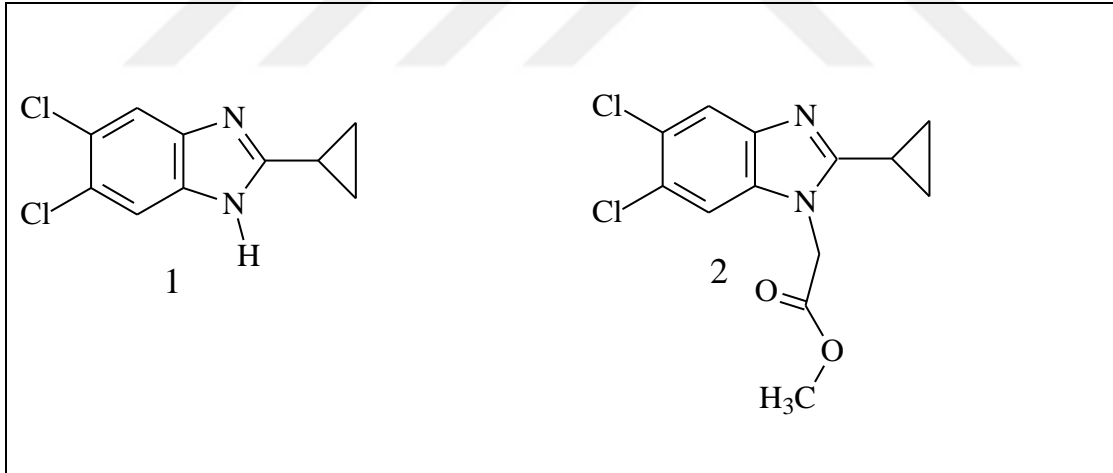
IR Spektrumu,	Ek Şekil 57
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 58
¹³ C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 59
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 60

3. BULGULAR

Sentezlenen tümü orijinal nitelikte olan bileşiklerin yapı aydınlatılmalarını gerçekleştirmek üzere IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumları kaydedilmiştir. Spektrumlara ilişkin olarak elde edilen spektral veriler bileşiklerin kodlarının hemen altında verilmiştir. Kaydedilen spektrumlara ilişkin spektral verilerin incelenmesi ve tartışılması söz konusu madde gruplarını takiben yapılmıştır. Tümü katı formda elde edilen orijinal bileşiklerin IR spektrumları KBr tabletleri halinde alınmıştır. Sentezlenen bazı bileşiklerin çözünürlük problemleri nedeniyle NMR spektrumları DMSO-d₆'da alınmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil pikleri 2.45-2.63 ppm civarında, su pikleri ise 3.30-3.45 ppm aralığında gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma noktası olarak dötoro çözücülerde kullanılan TMS (tetrametilsilan) esas alınmıştır.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları IR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve kütle spektrum sonuçları madde kodlarının altında verilmiştir.

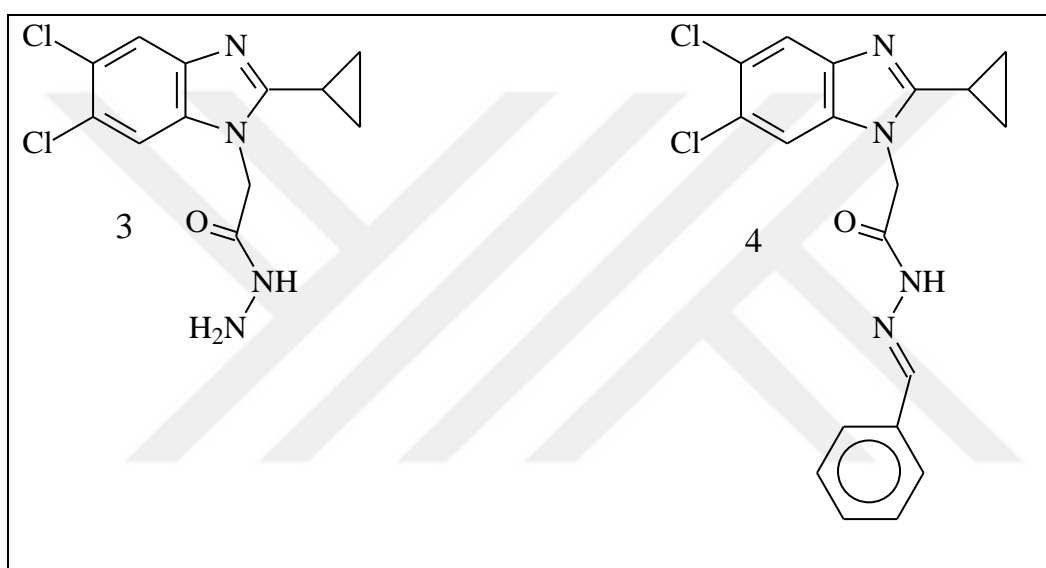
Tablo 1. 1 ve 2 Nolu Bileşiklerin açık formülleri



1. IR (ν max/cm⁻¹): 3207, 3162 (NH), 1541 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.09 (q, 4H, 2CH₂), 2.10 (m, 1H, CH), 7.63-7.70 (s, 2H, Ar-H), 12.57 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 9.59 (2CH₂), 9.82 (CH), ArC:[112.32 (C), 119.18 (2C), 123.80 (C), 134.35 (C), 143.60 (C)], 160.56 (C=N). ESI-MS *m/z* (%) C₁₀H₈Cl₂N₂ [M]⁺ 227.01(100), 228.01(15).

2. IR (ν max/cm⁻¹): 3024 (ArCH), 1728 (C=O), 1527 (C=N), 1259 (C-O). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.06 (q, 4H, 2CH₂), 2.17 (m, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, CH₃), 5.37 (s, 2H, N-CH₂), 7.76 (s, 1H, Ar-H), 7.82 (s, 1H, Ar-H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.48 (CH), 9.15 (2CH₂), 50.98 (CH₂), 61.83 (OCH₃), ArC:[112.02 (C), 119.71 (2C), 124.48 (C), 135.85 (C), 142.06 (C)], 160.39 (C=N), 168.87 (C=O). ESI-MS m/z (%) C₁₃H₁₂Cl₂N₂O₂ [M]⁺ 299.03 (100), 300.04 (15), 225.00 (10), 84.96 (89).

Tablo 2. 3 ve 4 Nolu Bileşiklerin açık formülleri

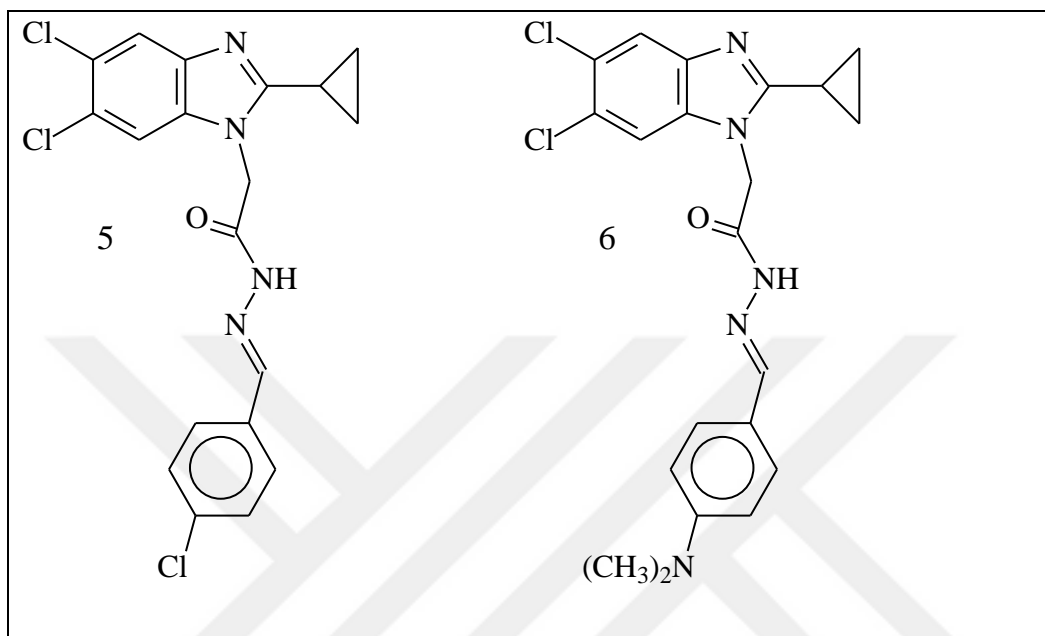


3. IR (ν max/cm⁻¹): 3331 (NH₂), 3158 (NH), 1666 (C=O), 1539 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.08 (q, 4H, 2CH₂), 2.15 (m, 1H, CH), 4.37(s, 2H, NH₂), 4.96 (s, 2H, N-CH₂), 7.74 (s, 1H, Ar-H), 7.80 (s, 1H, Ar-H), 9.51 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.70 (CH), 9.12 (2CH₂), 44.28 (NCH₂), ArC:[111.79 (C), 119.51 (2C), 124.27 (C), 136.06 (C), 142.09 (C)], 160.40 (C=N), 166.11 (C=O). ESI-MS m/z (%) C₁₂H₁₂Cl₂N₄O [M]⁺ 299.04 (100), 300.05 (15), 225.00 (80), 84.96 (19).

4. IR (ν max/cm⁻¹): 3127 (NH), 1695 (C=O), 1521 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.05 (q, 4H, 2CH₂), 2.14 (m, 1H, CH), 5.19, 5.64 (s, 2H, N-CH₂), 7.44 (s, 3H, Ar-H), 7.70 (s, 3H, Ar-H), 7.78 (s, 1H, Ar-H), 7.94, 8.01 (s, 1H, N=CH), 11.88, 11.89 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.68 (CH), 9.10 (2CH₂), 45.07 (NCH₂), ArC:[111.96 (C), 119.52 (2C), 124.35 (C), 127.58 (2C), 129.30 (2C), 130.73 (C), 134.45 (C), 136.45 (C), 142.10 (C)],

130.52 (C), 160.52 (C=N), 168.44 (C=O). ESI-MS m/z (%) C₁₉H₁₆Cl₂N₄O [M]⁺ 387.08 (100), 388.08 (85).

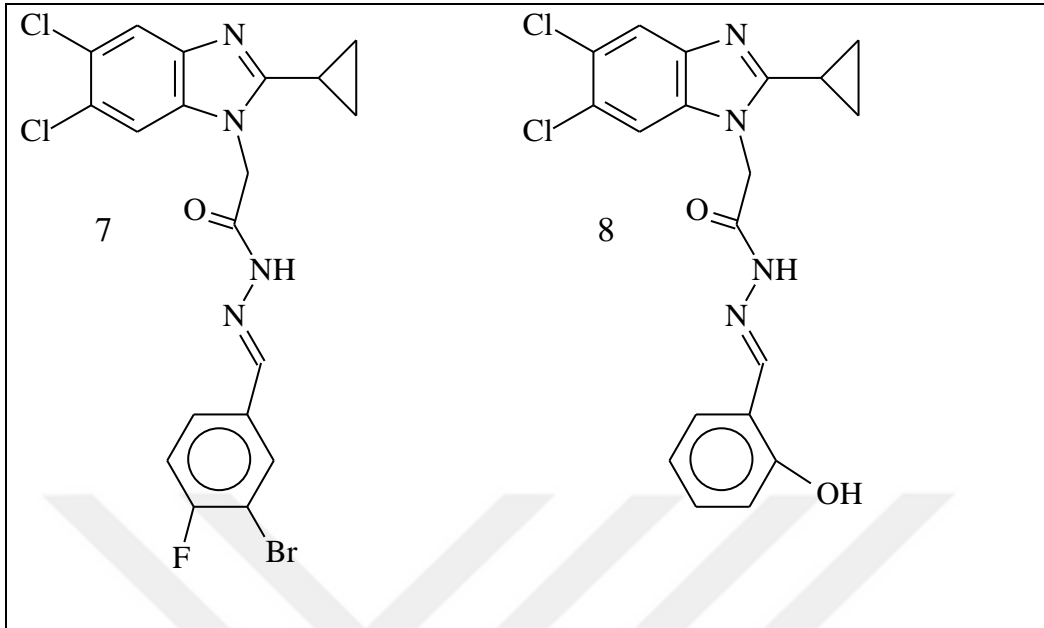
Tablo 3. 5 ve 6 Nolu Bileşiklerin açık formülleri



5. IR (ν max/cm⁻¹): 3207 (NH), 1674 (C=O), 1558 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.05 (q, 4H, 2CH₂), 2.12 (m, 1H, CH), 5.19, 5.65 (s, 2H, N-CH₂), 7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.77, 7.83 (m, 4H, Ar-H), 8.06, 8.25 (s, 1H, N=CH), 11.89, 11.96 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.66 (CH), 9.21 (2CH₂), 45.39 (NCH₂), ArC:[111.95 (C), 119.52 (2C), 124.16 (C), 124.36 (2C), 129.32 (2C), 133.43 (C), 134.96 (C), 142.16 (C), 143.35 (C)], 136.23 (C), 160.76 (C=N), 168.53 (C=O). ESI-MS m/z (%) C₁₉H₁₅Cl₃N₄O [M]⁺ 421.04 (100), 445.02 (20).

6. IR (ν max/cm⁻¹): 3124 (NH), 1680 (C=O), 1541 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.03 (q, 4H, 2CH₂), 2.13 (m, 1H, CH), 2.97 (s, 6H, 2CH₃), 5.13, 5.57 (s, 2H, N-CH₂), 7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.75 (m, 4H, Ar-H), 7.92, 8.10 (s, 1H, N=CH), 11.54 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.71 (CH), 9.23 (2CH₂), 40.20 (DMSO-*d*₆-2CH₃), 45.37 (NCH₂), ArC:[111.94 (2C), 119.45 (2C), 121.74 (C), 124.13 (2C), 128.98 (C), 142.14 (C), 145.56 (C), 148.96 (C), 152.09 (C)], 136.47 (C), 160.69 (C=N), 167.73 (C=O). ESI-MS m/z (%) C₂₁H₂₁Cl₂N₅O [M]⁺ 430.12 (100), 453.10 (55).

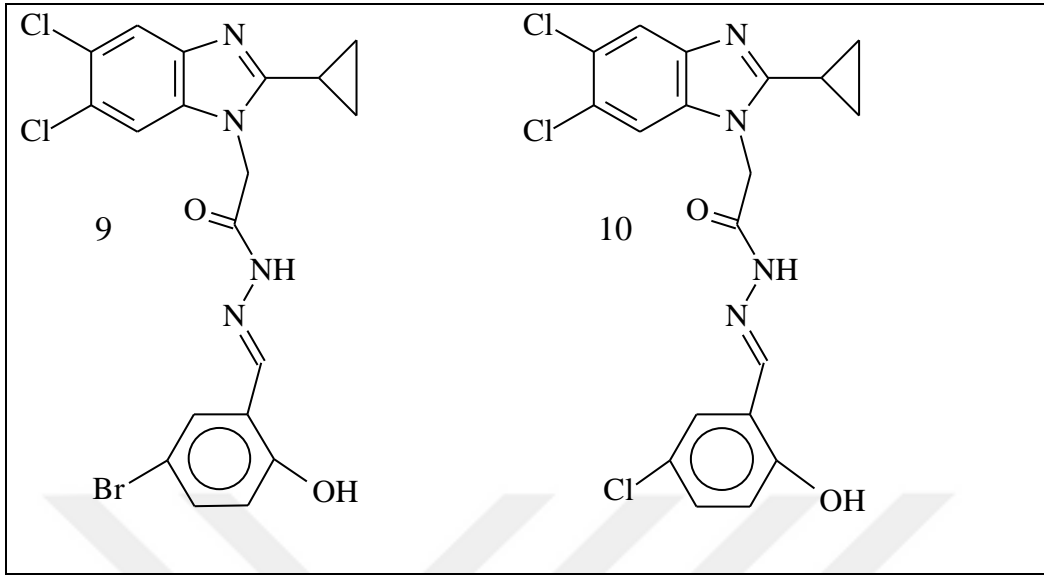
Tablo 4. 7 ve 8 Nolu Bileşiklerin açık formülleri



7. IR (ν max/cm⁻¹): 3203 (NH), 1670 (C=O), 1570 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.07 (q, 4H, 2CH₂), 2.14 (m, 1H, CH), 5.19, 5.68 (s, 2H, N-CH₂), 7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.85 (m, 3H, Ar-H), 8.04 (m, 1H, Ar-H), 8.21, 8.25 (s, 1H, N=CH), 11.92, 12.06 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.66 (CH), 9.17 (2CH₂), 45.38 (NCH₂), ArC:[109.39 (C), 112.11 (2C), 117.49 (C), 119.52 (2C), 134.17 (C), 129.29 (C), 131.91 (C), 132.89 (C), 133.86 (C), 142.17 (C)], 136.43 (C), 160.83 (C=N), 168.66 (C=O). ESI-MS m/z (%) C₁₉H₁₄BrCl₂FN₄O [M]⁺ 484.97 (100), 506.95 (25).

8. IR (ν max/cm⁻¹): 3125 (NH), 1699 (C=O), 1521 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.05 (q, 4H, 2CH₂), 2.16 (m, 1H, CH), 5.20, 5.62 (s, 2H, N-CH₂), 6.90 (m, 2H, Ar-H), 7.25-7.31 (m, 3H, Ar-H), 7.39 (s, 1H, Ar-H), 8.37, 8.49 (s, 1H, OH), 10.09, 10.90 (s, 1H, N=CH), 11.75, 12.07 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.68 (CH), 9.18 (2CH₂), 45.17 (NCH₂), ArC:[111.97 (C), 116.83 (2C), 119.69 (C), 119.86 (2C), 120.53 (2C), 124.31 (C), 127.15 (C), 132.07 (C), 142.16 (C)], 136.49 (C), 160.51 (C=N), 168.07 (C=O). ESI-MS m/z (%) C₁₉H₁₆Cl₂N₄O₂ ; 403.27 (100) [M]⁺ , 84.96 (8).

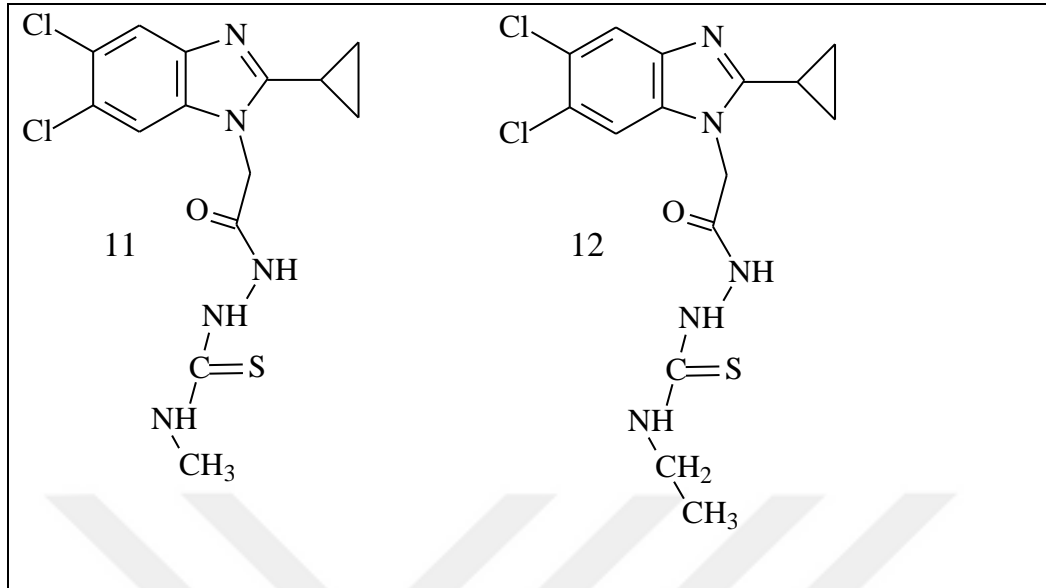
Tablo 5. 9 ve 10 Nolu Bileşiklerin açık formülleri



9. IR (ν max/cm⁻¹): 3225 (NH), 1699 (C=O), 1545 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.04 (q, 4H, 2CH₂), 2.15 (m, 1H, CH), 5.20, 5.66 (s, 2H, N-CH₂), 6.88 (m, 1H, Ar-H), 7.43 (m, 1H, Ar-H), 7.75-7.99 (m, 3H, Ar-H), 8.31, 8.45 (s, 1H, OH), 10.43, 11.00 (s, 1H, N=CH), 11.81, 12.15 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.67 (CH), 9.18 (2CH₂), 45.18 (NCH₂), ArC:[111.88 (C), 113.13 (C), 118.84 (C), 119.68 (C), 121.63 (C), 123.03 (C), 124.11 (C), 134.31 (C), 140.00 (C), 142.10 (C), 145.70 (C), 156.08 (C)], 136.44 (C), 160.50 (C=N), 168.37 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) C₁₉H₁₅BrCl₂N₄O₂ ; 482.16 (100) [M]⁺, 483.98 [M+1], 227.01(5).

10. IR (ν max/cm⁻¹): 3125 (NH), 1708 (C=O), 1522 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.08 (q, 4H, 2CH₂), 2.16 (m, 1H, CH), 5.20, 5.66 (s, 2H, N-CH₂), 6.93 (m, 1H, Ar-H), 7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.65-7.93 (m, 3H, Ar-H), 8.31, 8.46 (s, 1H, OH), 10.40, 10.98 (s, 1H, N=CH), 11.81, 12.14 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.66 (CH), 9.18 (2CH₂), 45.21 (NCH₂), ArC:[111.97 (C), 118.39 (C), 119.49 (C), 121.06 (C), 122.49 (C), 123.51 (C), 124.15 (C), 127.67 (C), 131.46 (C), 140.06 (C), 142.17 (C), 145.83 (C), 156.65 (C)], 136.44 (C), 160.86 (C=N), 168.55 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) C₁₉H₁₅Cl₃N₄O₂ ; 437.71 (100) [M]⁺, 438.03 [M+1], 227.01(5), 84.96 (7).

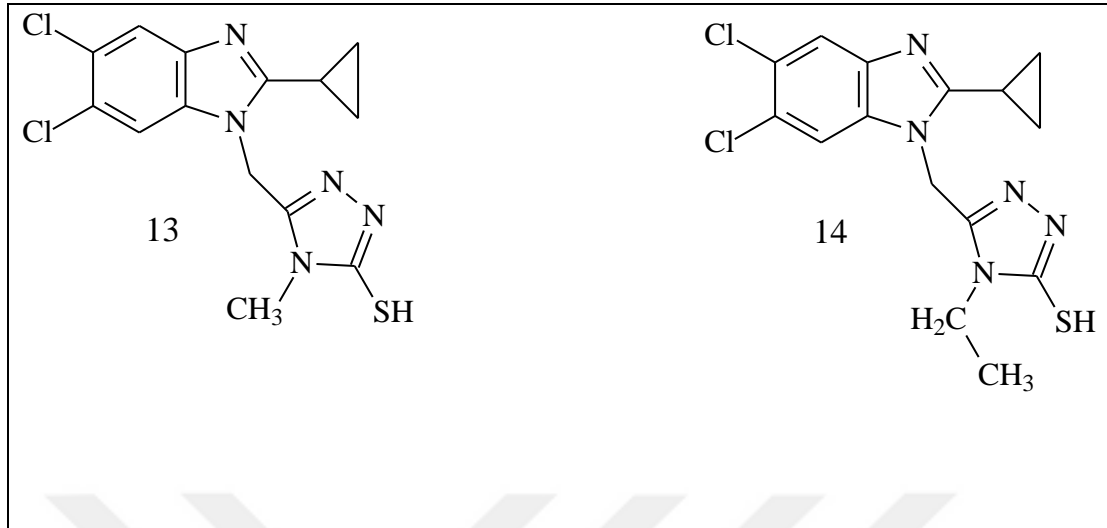
Tablo 6. 11 ve 12 Nolu Bileşiklerin açık formülleri



11. IR (ν max/cm⁻¹): 3396, 3240 (NH), 1680 (C=O), 1544 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.06 (q, 4H, 2CH₂), 2.15 (m, 1H, CH), 3.31 (s, 3H, CH₃), 5.07 (s, 2H, N-CH₂), 7.75 (m, 2H, Ar-H), 8.09, 8.63 (s, 1H, NH), 9.36, 9.48 (s, 1H, NH), 9.73, 10.26 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.67 (CH), 9.35 (2CH₂), 31.70 (CH₃), 44.87 (NCH₂), ArC:[111.99 (C), 119.68 (2C), 124.33 (C), 136.10 (C), 142.08 (C)], 160.62 (C=N), 166.69 (C=O), 182.89 (C=S). ESI-MS m/z (%) C₁₄H₁₅Cl₂N₅OS [M]⁺ 372.04 (35), 299.04 (100), 227.01 (66).

12. IR (ν max/cm⁻¹): 3381, 3244 (NH), 1681 (C=O), 1554 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.01-1.17 (m, 7H, 2CH₂+CH₃), 2.10 (m, 1H, CH), 3.56 (m, 2H, CH₂), 5.09 (s, 2H, N-CH₂), 7.69-7.83 (m, 2H, Ar-H), 8.10, 8.71 (s, 1H, NH), 9.38, 9.42 (s, 1H, NH), 9.71, 10.21 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.58 (CH), 9.20 (2CH₂), 14.84 (CH₃), 38.98-40.63 (DMSO-*d*₆+CH₂), 44.48 (NCH₂), ArC:[112.15 (C), 119.64 (2C), 124.34 (C), 136.04 (C), 142.09 (C)], 160.52 (C=N), 166.55 (C=O), 182.86 (C=S). ESI-MS m/z (%) C₁₅H₁₇Cl₂N₅OS [M]⁺ 386.30 (20), 299.04 (100), 227.01 (56).

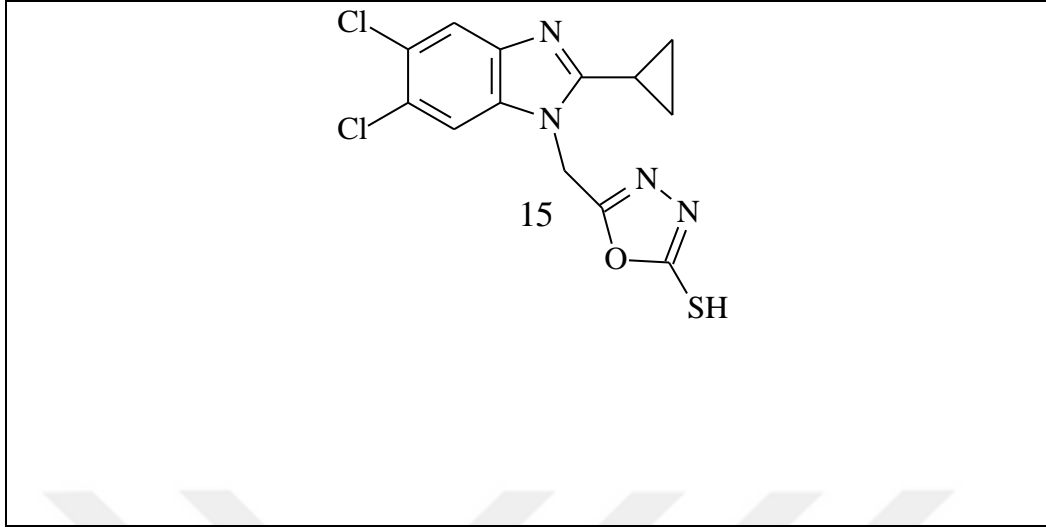
Tablo 7. 13 ve 14 Nolu Bileşiklerin açık formülleri



13. IR (ν max/cm⁻¹): 3207 (NH), 1674 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.06 (q, 4H, 2CH₂), 2.24 (m, 1H, CH), 3.59 (s, 3H, CH₃), 5.76 (s, 2H, N-CH₂), 7.77 (s, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 13.59 (s, 1H, SH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.49 (CH), 9.71 (2CH₂), 30.40 (CH₃), 56.50 (NCH₂), ArC:[112.15 (C), 119.71 (C), 124.39 (C), 124.62 (C), 135.73 (C), 142.16 (C)], 148.79 (Triazol-C₃), 160.61 (Triazol-C₅), 168.14 (C=N). ESI-MS m/z (%) C₁₄H₁₃Cl₂N₅S [M]⁺ 354.03 (30), 227.01 (100).

14. IR (ν max/cm⁻¹): 1699 (C=O), 1558 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.05 (q, 4H, 2CH₂), 1.15 (t, 3H, CH₃), 2.25 (m, 1H, CH), 4.04 (q, 2H, CH₂), 5.83 (s, 2H, N-CH₂), 7.78 (s, 1H, Ar-H), 7.94 (s, 1H, Ar-H), 13.68 (s, 1H, SH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.60 (CH), 9.62 (2CH₂), 13.48 (CH₃), 39.02-40.60 (DMSO-*d*₆+CH₂), 56.64 (NCH₂), ArC:[112.09 (C), 119.82 (C), 124.49 (C), 124.72 (C), 135.65 (C), 142.14 (C)], 148.10 (Triazol-C₃), 160.46 (Triazol-C₅), 167.69 (C=N). ESI-MS m/z (%) C₁₅H₁₅Cl₂N₅S [M]⁺ 368.05 (33), 227.01 (100).

Tablo 8. 15 Nolu Bileşiğin açık formülleri



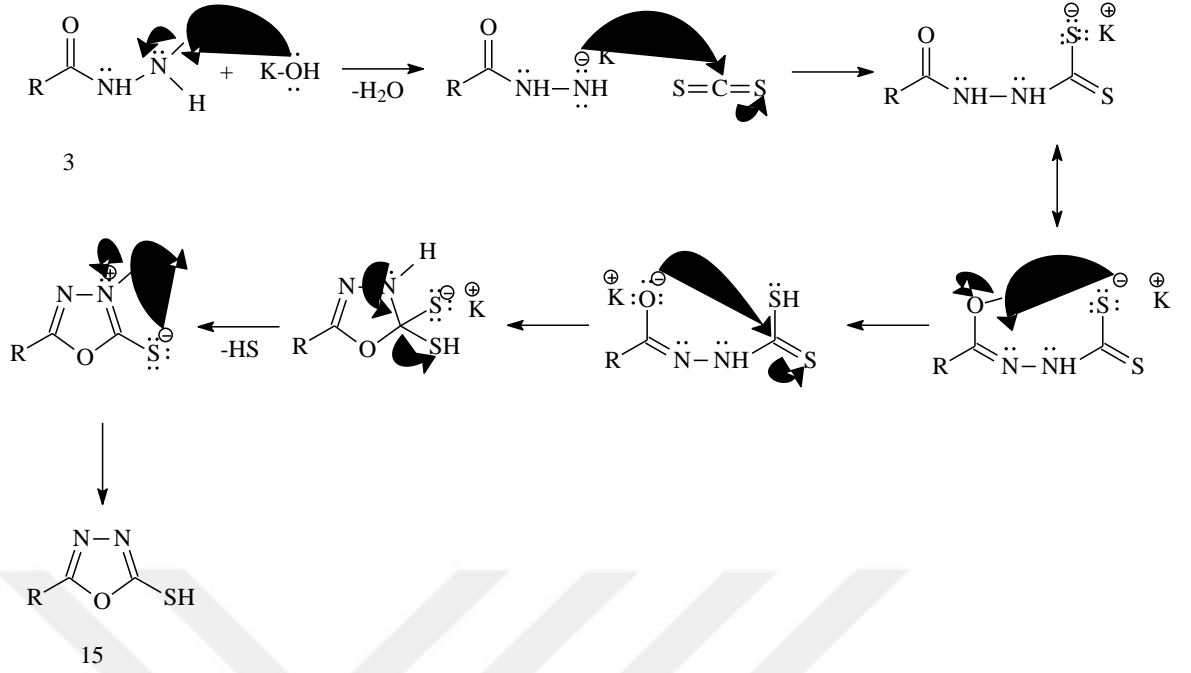
15. IR (ν max/cm⁻¹): 1504 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 1.05 (q, 4H, 2CH₂), 2.31 (m, 1H, CH), 5.34 (s, 2H, N-CH₂), 7.81 (s, 1H, Ar-H), 8.00 (s, 1H, Ar-H), 14.22 (s, 1H, SH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) ppm: 7.50 (CH), 9.48 (2CH₂), 37.28 (NCH₂), ArC:[112.20 (C), 119.90 (C), 134.71 (C), 134.97 (C), 135.36 (C), 142.07 (C)], 159.87 (Triazol-C₃), 160.31 (Triazol-C₅), 178.53 (C=N). ESI-MS m/z (%) C₁₃H₁₀Cl₂N₄SO [M]⁺ 341.00 (100), 342.12 (80)

4.TARTIŞMA

1 Nolu bileşik, 4,5-Dikloro-o-fenilendiamin ile siklopropilasetonitrilin literatürdeki yöntemlere göre (92) siklopropilasetat hidroklorür'e dönüştürülmesi sonucu oluşan bileşiğin reaksiyonu yoluyla elde edilmiştir. 1 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumlarında 12.57 ppm de görülen ve D_2O ilavesi ile kaybolan bu singlet sinyal benzimidazol halkasında bulunan azot atomuna bağlı hidrojen den ileri gelmektedir. Bu bileşiklerin ^1H - ve ^{13}C - NMR spektrumlarında, bu bileşiğin sentezinde kullanılan diamin ve hidrazon yapılarından gelen sinyaller, ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiştir. Buna ilaveten, bileşiğin (1) kütle spektrumlarında M^+ piki görülmektedir.

1 Nolu bileşiğin metilbromoasetat ile reaksiyonu sonucu karşılık gelen asetat esterleri iyi bir verimle elde edilmiştir (2). Bu bileşiğin IR spektrumlarında karbonil grubunun varlığı 1728 cm^{-1} de görülmektedir. Ayrıca, C-O geriliminden ileri gelen sinyal, 1259 cm^{-1} ' de kaydedilmiştir. Bu bileşiğin ^1H spektrumlarında, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ileri gelen pikler sırasıyla 5.37, ($-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$) ve 3.72 ppm ($\text{CH}_2\text{COOCH}_3$) değerlerinde görülmüştür. Bu grupların ^{13}C NMR spektrumunda ise 50.98 ppm ($-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$) ve 61.83 ppm ($\text{CH}_2\text{COOCH}_3$) değerlerinde rezonans oldukları görülmektedir. Bu bileşiğin karşılık gelen hidrazite (3) dönüştürülmesi ile ester grubundan ileri gelen pikler ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında kaybolmuş, onun yerine NHNH_2 grubundan ileri gelen sinyaller 9.51 ppm (NH) ve 4.37 ppm (NH_2) değerlerinde ortaya çıkmıştır. Bu piklerin NHNH_2 grubuna ait olduğu, D_2O ilavesi ile kanıtlanmıştır. Bu bileşiklerin IR spektrumlarında, $3331, 3158\text{ cm}^{-1}$ ' de görülen absorpsiyon bandları NHNH_2 grubundan ileri gelmektedir. Bunlara ilaveten, bu bileşiklerin kütle spektrumlarında M^+ piklerinin varlığı, önerilen yapıyı desteklemektedir.

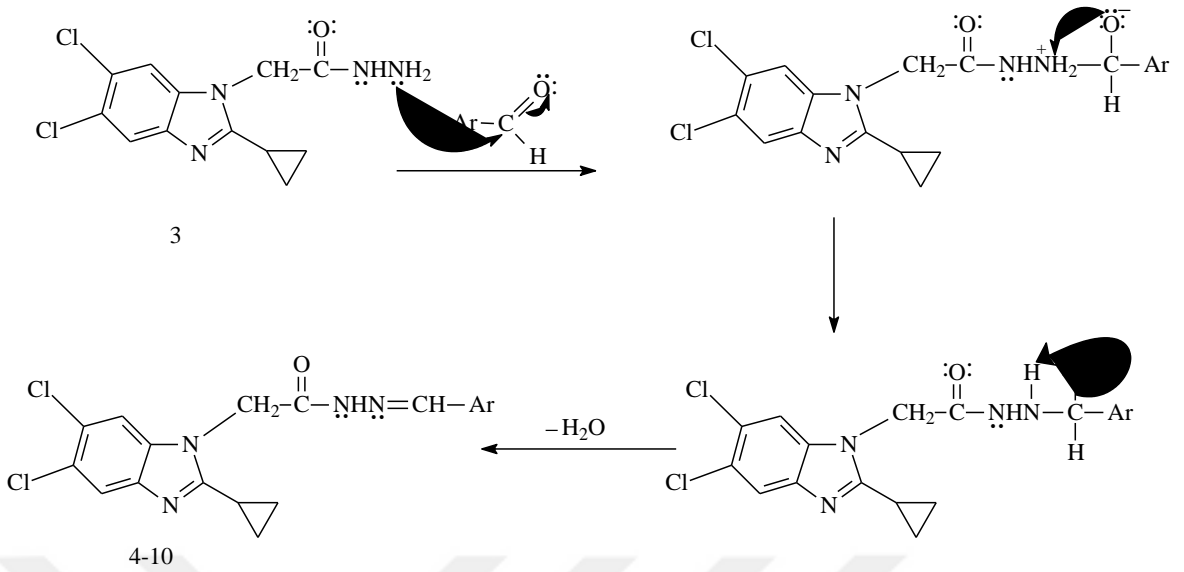
3 bileşiğinin bazik ortamda karbon disülfür ile reaksiyonu sonucu, yapısında yer alan hidrazit grubunun 5-merkaptto-1,3,5-oksadiazol halkasına dönüşümü ile sonuçlanmış ve 15 nolu bileşik elde edilmiştir (Denklem 48).



(Denklem 48)

5-merkpto-1,3,5-oksadiazol türevleri, tiokso formları ile denge halinde bulunduğu bilinen bileşiklerdir (37, 73, 80). ^1H NMR'da, 14.22 ppm aralığında görülen sinyal $-\text{SH}$ grubundan ileri gelmektedir. Tiokso formundan ileri gelen $-\text{C}=\text{S}$ grubuna ait sinyal ise ^{13}C NMR spektrumlarında yaklaşık 175 ppm' de görüldüğü bilinmektedir (81, 93, 94).

3 tipi hidrazid bileşiklerinin değişik aromatik aldehitlerle reaksiyonları sonucu gelen yeni 7 adet Schiff bazı (4-10) elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar, hidrazit yapısında yer alan serbest amino grubunun aldehitin karbonil karbonuna beklenen nükleofilik saldırısı ve katılması ile başlamakta ve reaksiyon bir mol su eliminasyonu ile son bulmaktadır (Denklem 49).



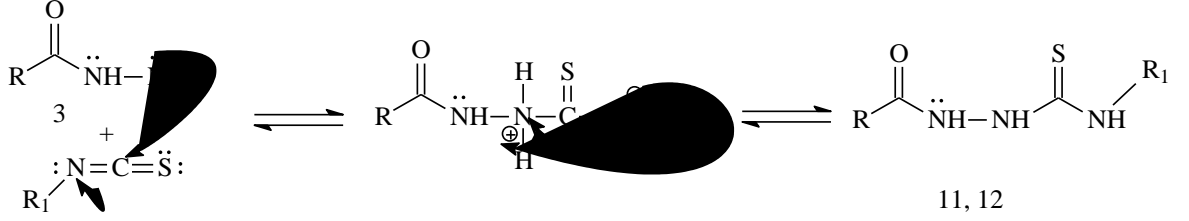
(Denklem 49)

Elde edilen Schiff bazlarının ^1H NMR spektrumlarında $-\text{NHNH}_2$ grubundan ileri gelen herhangi bir sinyalin bulunmayışı, onun yerine 7.92-8.46 ppm arasında bir protona karşılık gelen ve $-\text{N}=\text{CH}-$ grubunun varlığını gösteren bir pikin gözlenmesi bu dönüşümü desteklemektedir. İmin karbonuna ait sinyal ise 158-162 ppm aralığında kaydedilmiştir.

İmin bağı içeren bileşiklerin *E* ve *Z* izomerleri halinde bulunabileceği bilinmektedir. *Z* izomer daha çok molekül içi hidrojen bağının oluşma ihtimalinin bulunduğu yapılarda baskın izomer olmasına karşılık, imin bağı etrafında büyük gruplar içeren moleküllerin daha çok *E* izomerleri şeklinde bulunduğu bilinmektedir. Hidrazid-Schiff bazlarında ise, *E* izomer DMSO- d_6 çözeltilisinde çözüldüğü zaman amid tek bağı etrafında serbest dönmeden kaynaklanan ve *cis/trans* amid konformerlerinin bir karışımını içeren bir denge oluşturmaktadır ki bu dengede *cis* konformerin daha baskın olduğu bilinmektedir (Denklem 4). Bu tür bileşiklere ait NMR spektrumlarında bazı sinyallerin iki set halinde geldiği görülmektedir. İki set halinde ortaya çıkan piklerden daha yüksek alanda rezonans olanlar *cis* konformerine, daha düşük alanda gelenler ise *trans* konformerine atfedilmektedir (77-84).

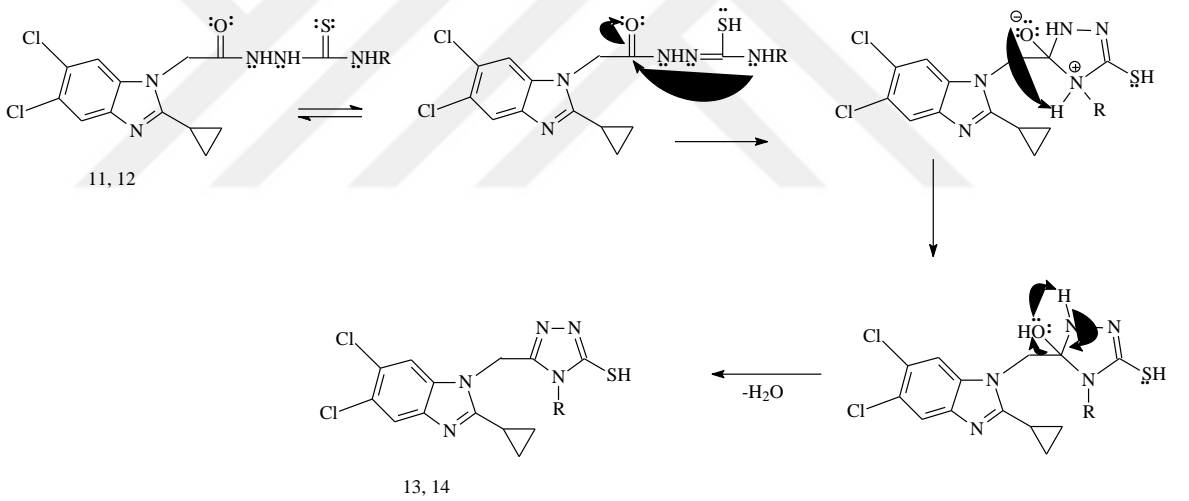
3 tipi bileşiklerin izotiyosyanat türevleri ile verdikleri reaksiyon sonucu bu maddelerin karşılık gelen karbotiyoamid türevleri yüksek verimlerle elde edilmiştir (11, 12) (Denklem 50). Sentezlenen bu karbotiyoamid türevleri ileri aşamada sentezleri gerçekleştirilecek siklizasyon reaksiyonları için başlangıç maddesi konumundadır. Karbotiyoamid yapısından

ileri gelen üç adet -NH piki IR spektrumunda 3381-3244 cm^{-1} bölgesinde görülmüştür. Bu protonlar ^1H NMR spektrumunda ise 8.09-10.26 ppm arasında rezonans olmuştur.



(Denklem 50)

11 ve 12 nolu ürünlerin bazik ortamda halka kapanmaları ise 13 ve 14 bileşiklerinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 52). Bu bileşiklerin yapılarında yer alan -SH fonksiyonu ^1H NMR spektrumlarında sırasıyla 13.68 ve 13.59 ppm’de rezonans olmuştur. (82-84).



(Denklem 51)

5. SONUÇLAR

Çalışmamızda kullandığımız başlangıç maddeleri olan 1 nolu bileşik literatürde bildirilen yöntemlere göre elde edilmiştir (92). 1 nolu bileşiğin öncelikle metil bromoasetat ve ardından hidrazin hidrat ile reaksiyonu, daha ileri sentezler için önemli ara ürün olma özelliği taşıyan hidrazit yapısına sahip bileşik olan 3 nolu bileşik elde edilmiştir. Örneğin, 3 nolu hidrazitlerin potasyum hidroksit/karbondisülfür ortamında halka kapanması reaksiyonu, oksadiazol halkası içeren bileşiklerin oluşumuna yol açarken değişik aldehitlerle muameleleri karşılık gelen arilmetiliden asetohidrazitlerin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Buna ilaveten, bu çalışmada sentezlenen hidrazitin (3) değişik izotiyosyanat türevleri ile reaksiyonu, yine ileri halka kapanmaları için reaktif ara ürünler olan karbonotioil türevlerini vermiş, bu ara ürünler de (11, 12) ayrı ayrı olmak üzere asidik ortamlarda halka elde edilmiştir.

Çalışmada sentezlenen tüm orijinal bileşiklerin erime noktaları tayin edilmiş ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

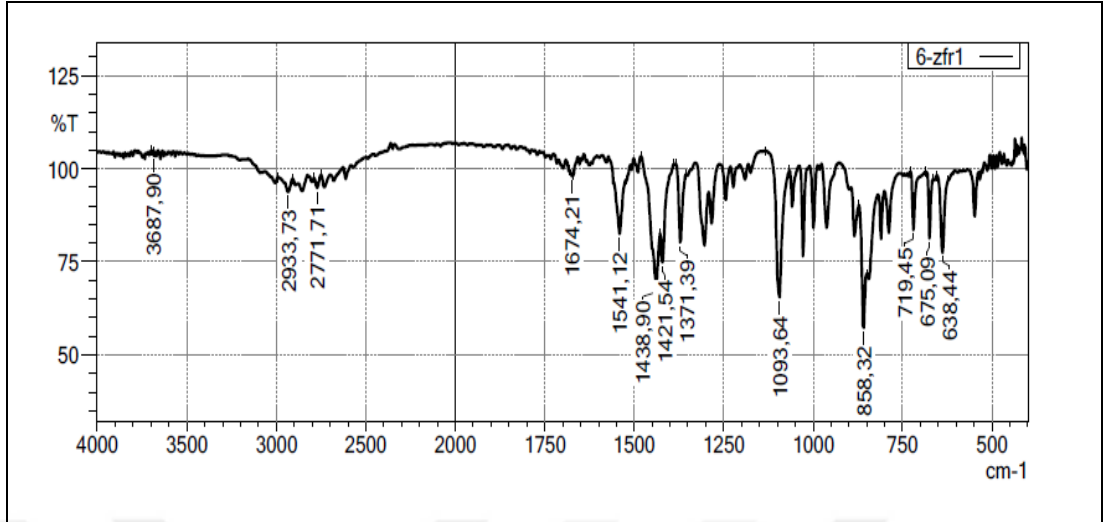
Triazol ve benzimidazol halkaları içeren bileşiklerin geniş farmakolojik özellikleri göz önüne alınarak gerçekleştirilen bu yüksek lisans çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen 15 bileşik yayınlanmak üzere makaleye çevrilmiş ve inceleme aşamasında bulunmaktadır.

6. ÖNERİLER

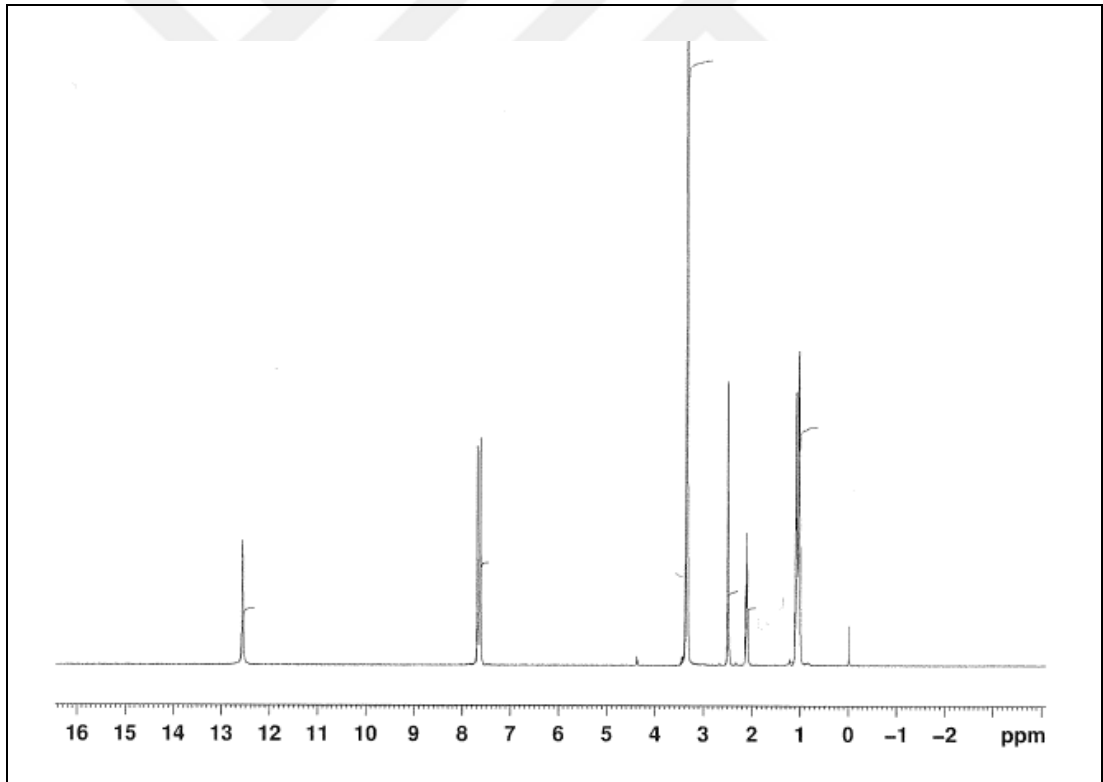
Benzimidazol bileşikleri, oldukça geniş farmakolojik özelliklere sahip olmalarından dolayı sentez kimyasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca triazol halkası da farmakolojideki yeri ve önemi iyi bilinen bir halkadır. Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşikler, kendilerinin muhtemel biyoaktif bileşikler olmaları yanında, -NH₂, -SH, -NH gibi aktif gruplar içermeleri nedeniyle farklı biyoaktif moleküller için de ara ürün olma potansiyeli taşıyan bileşiklerdir. Literatür bilgileri göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada sentezlenen ve imin grubu içeren bileşiklerin, β -laktam halkalarının oluşturulmasında kullanılabilir yapılar oldukları anlaşılmaktadır.

Yapıları ve literatür bilgileri göz önüne alındığında, bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antimikrobial ve antiürez özelliikleri dışında, değişik biyolojik ve farmakolojik aktivite gösterebilecekleri açıkça görülmektedir.

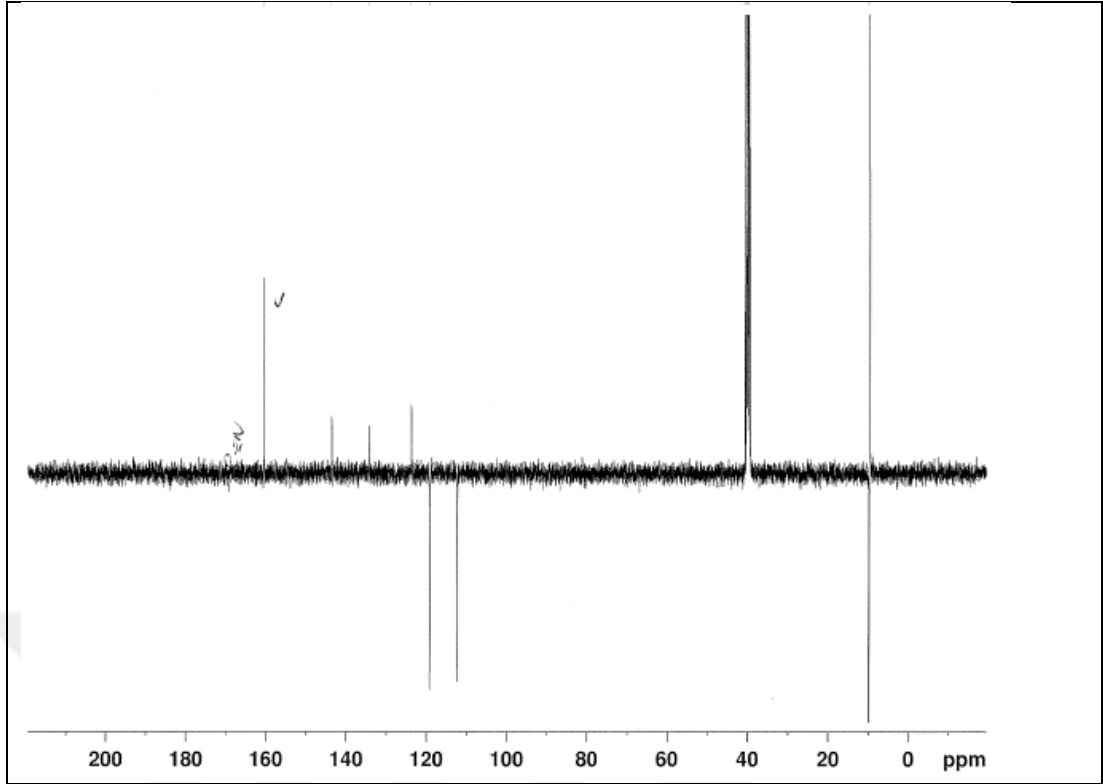
EKLER



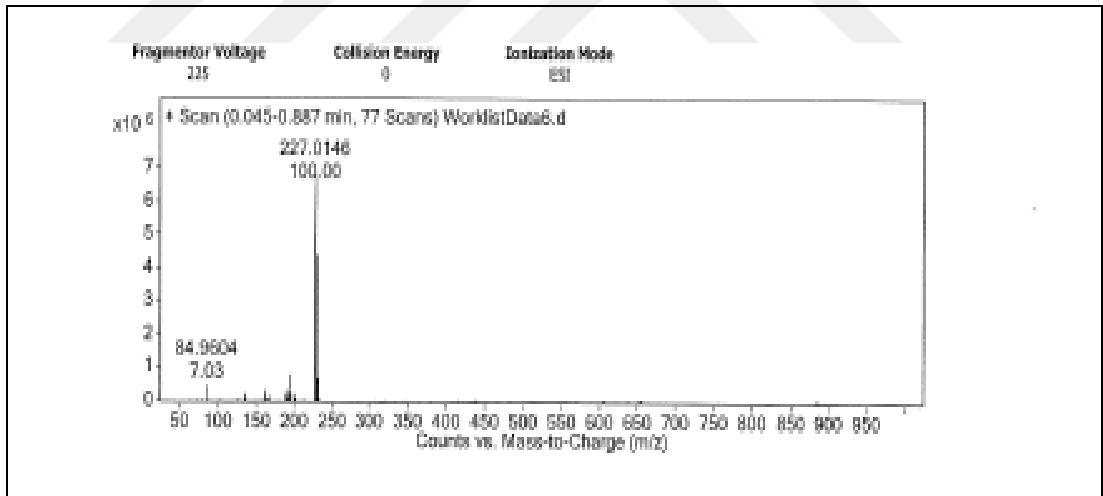
Ek Şekil 1. 1 Bileşiğinin IR spektrumu



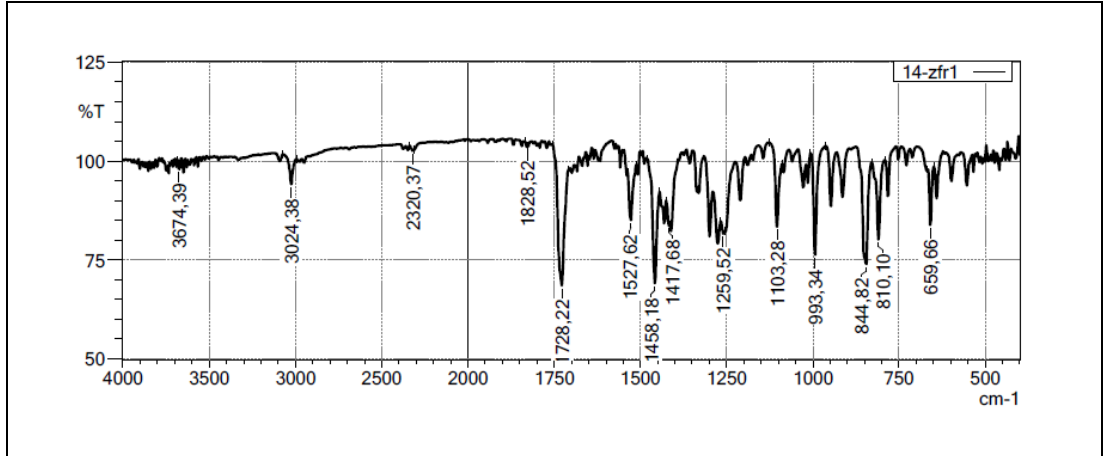
Ek Şekil 2. 1 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



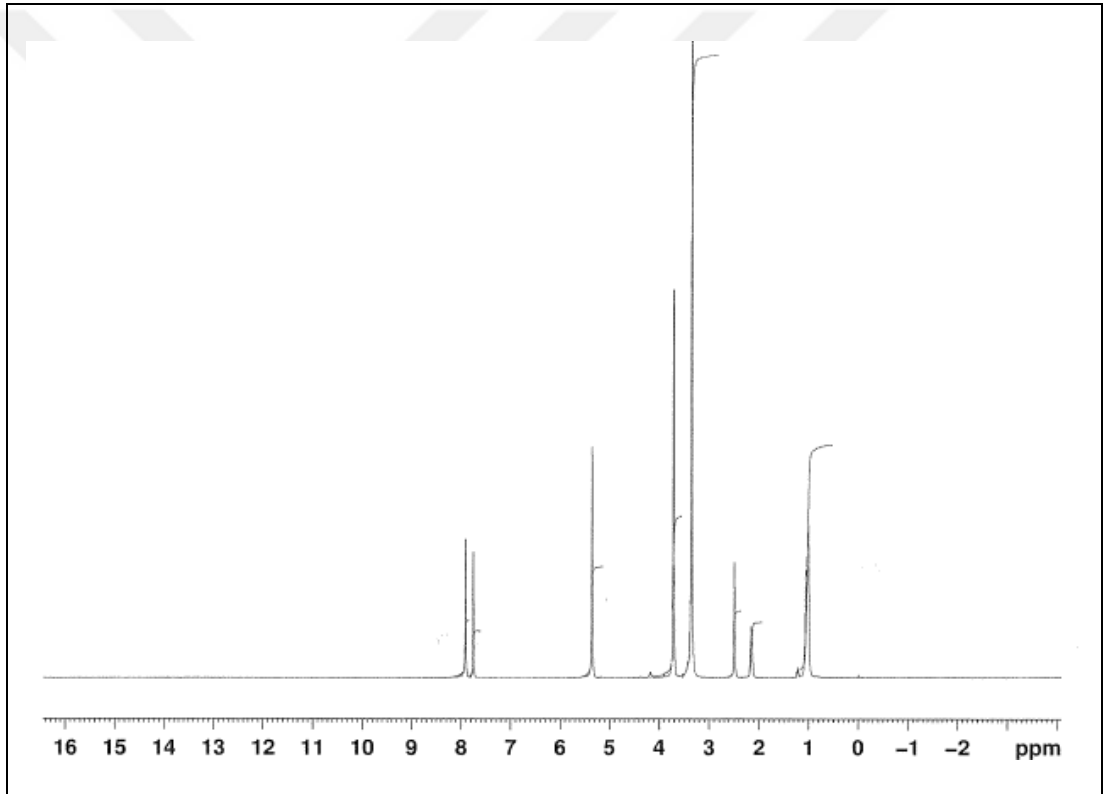
Ek Şekil 3. 1 Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



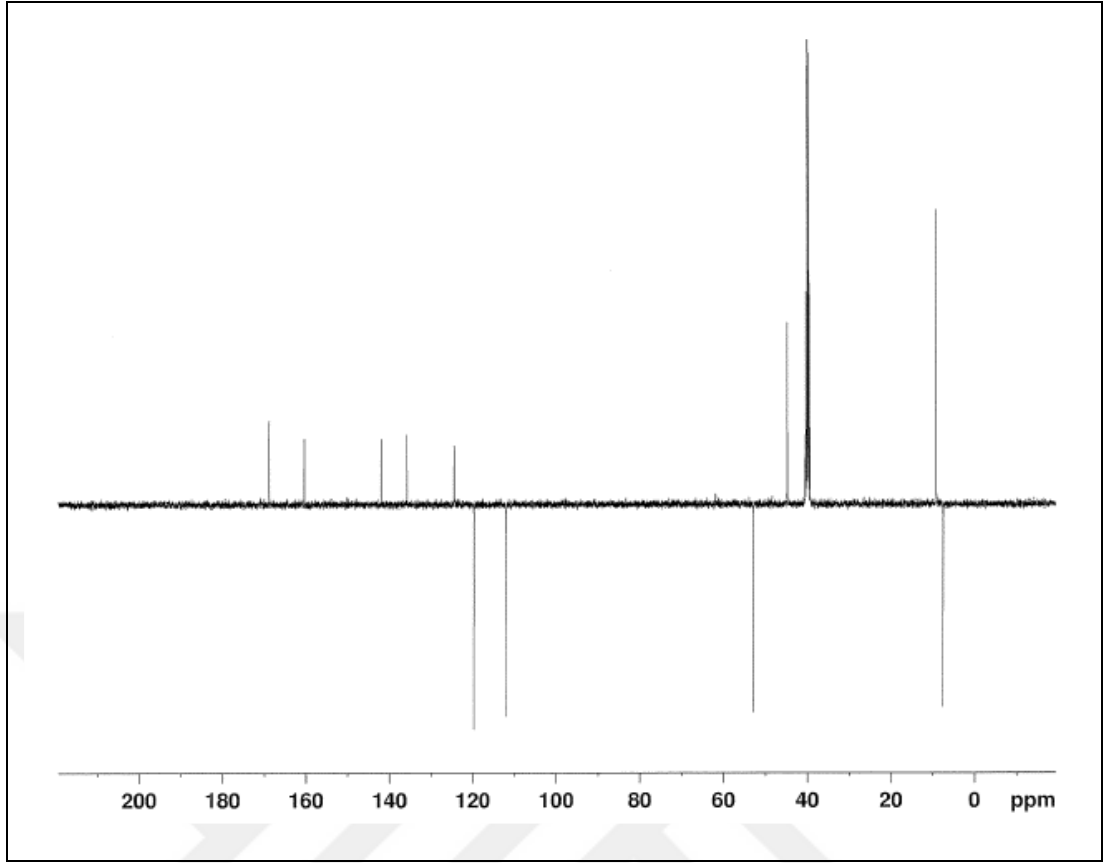
Ek Şekil 4. 1 Bileşğinin KütLe spektrumu



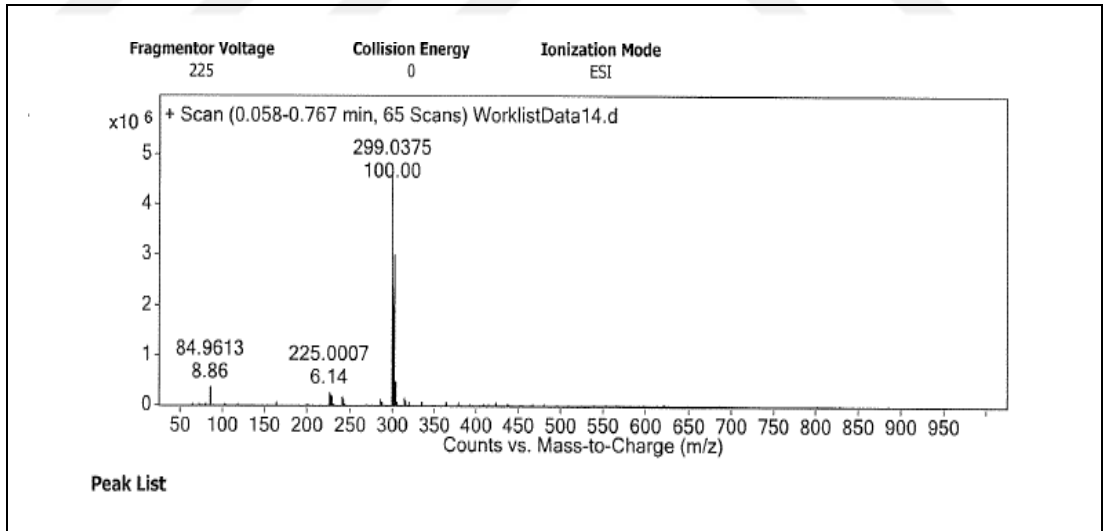
Ek Şekil 5. 2 Bileşğinin IR spektrumu



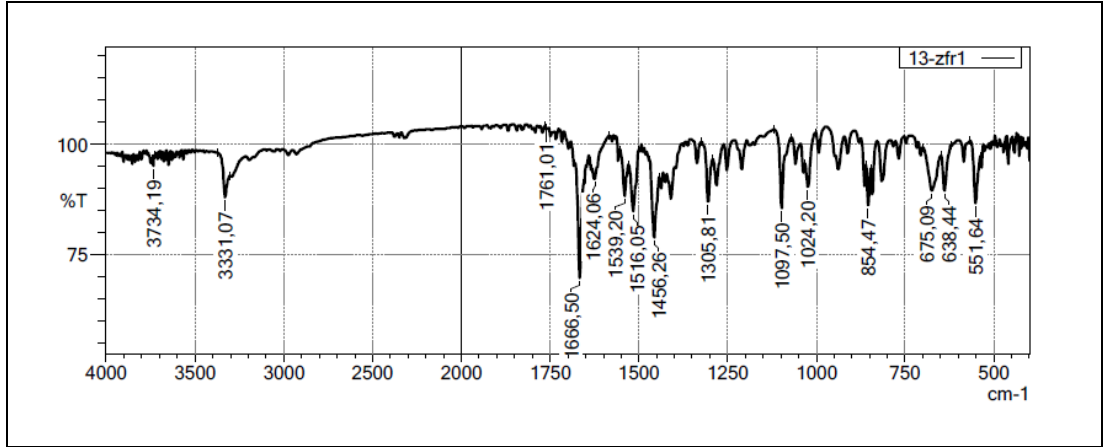
Ek Şekil 6. 2 Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



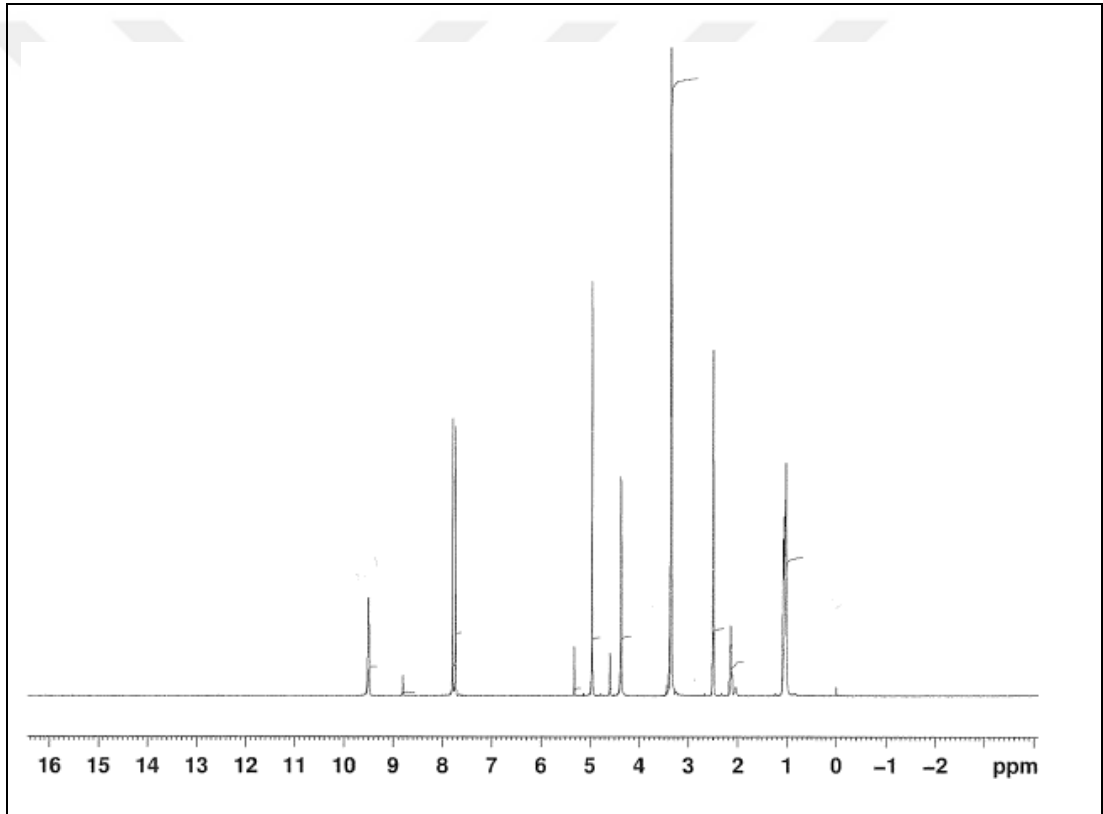
Ek Şekil 7. 2 Bileşğinin APT spektrumu



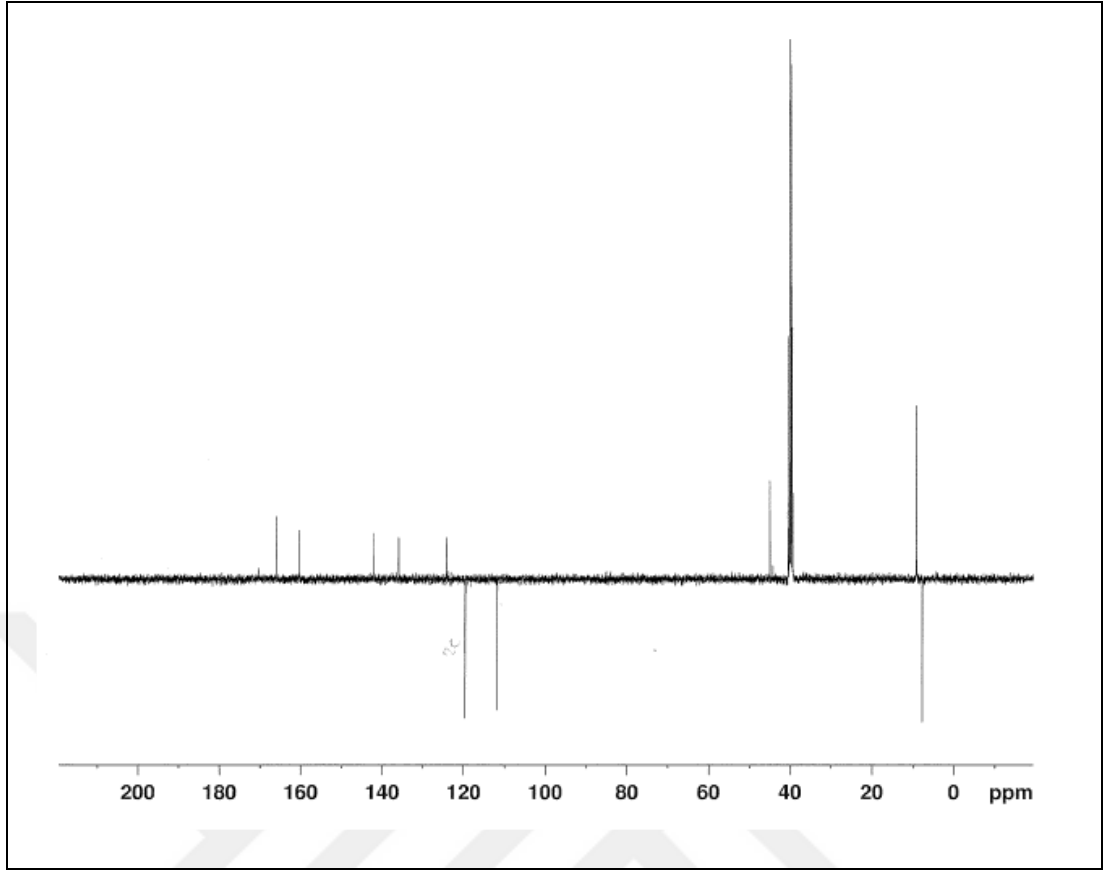
Ek Şekil 8. 2 Bileşğinin Kütlev spektrumu



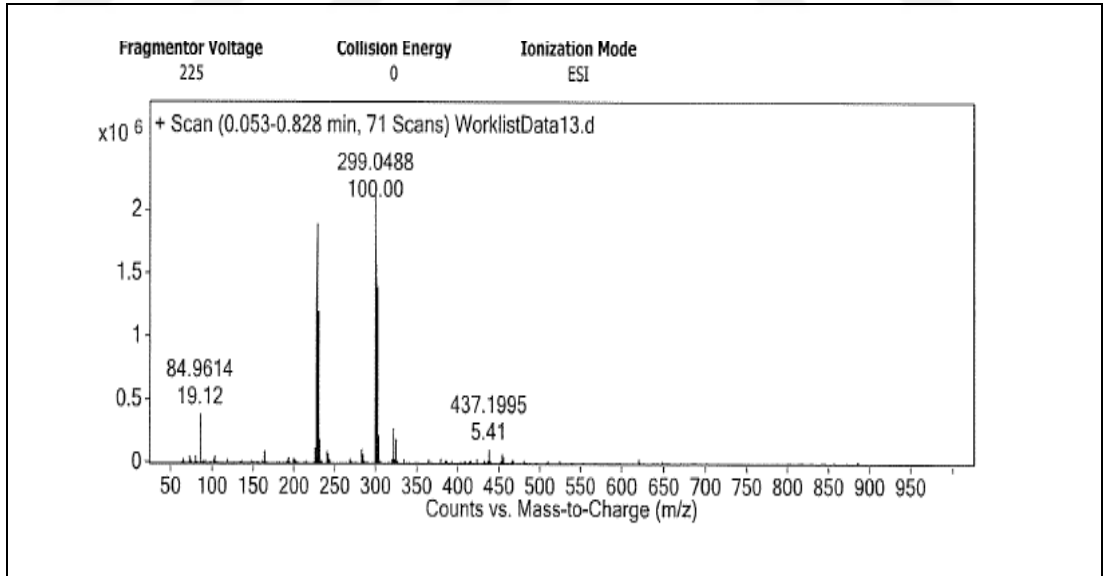
Ek Şekil 9. 3 Bileşiğinin IR spektrumu



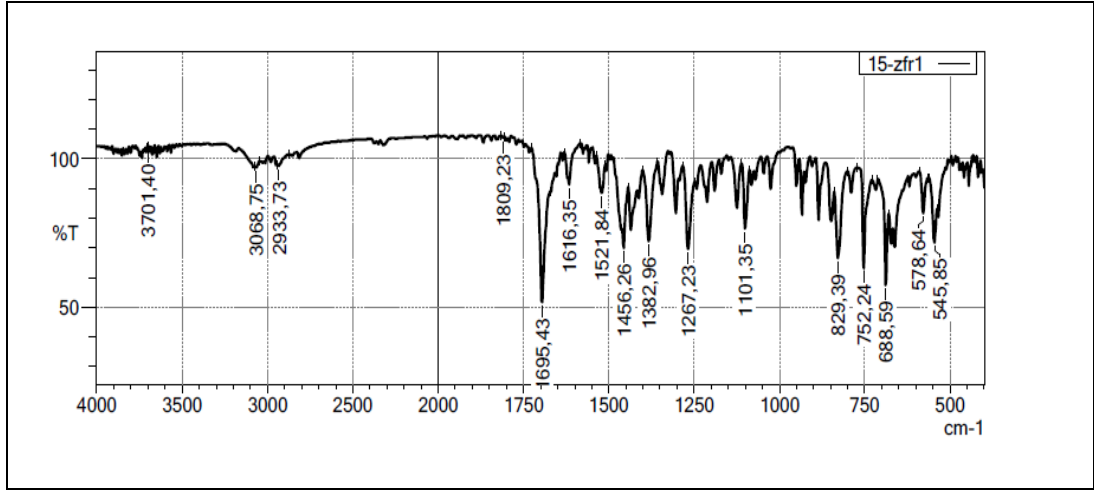
Ek Şekil 10. 3 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



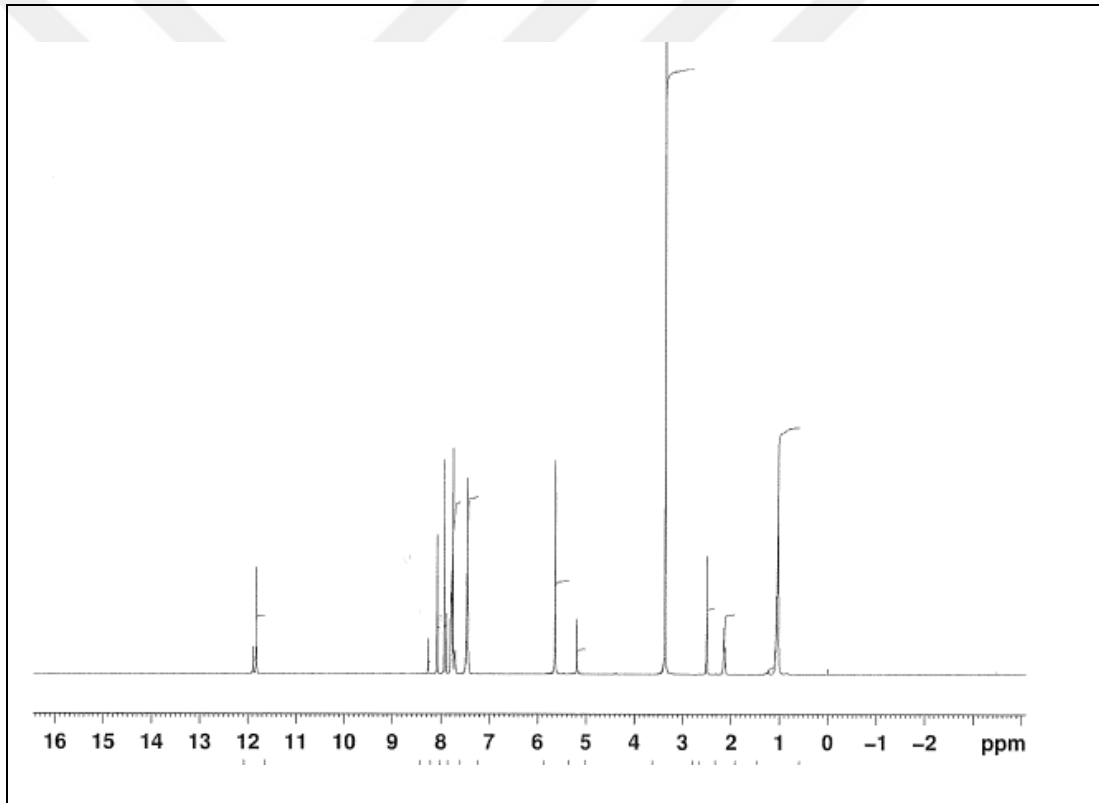
Ek Şekil 11. 3 Bileşiğinin APT spektrumu



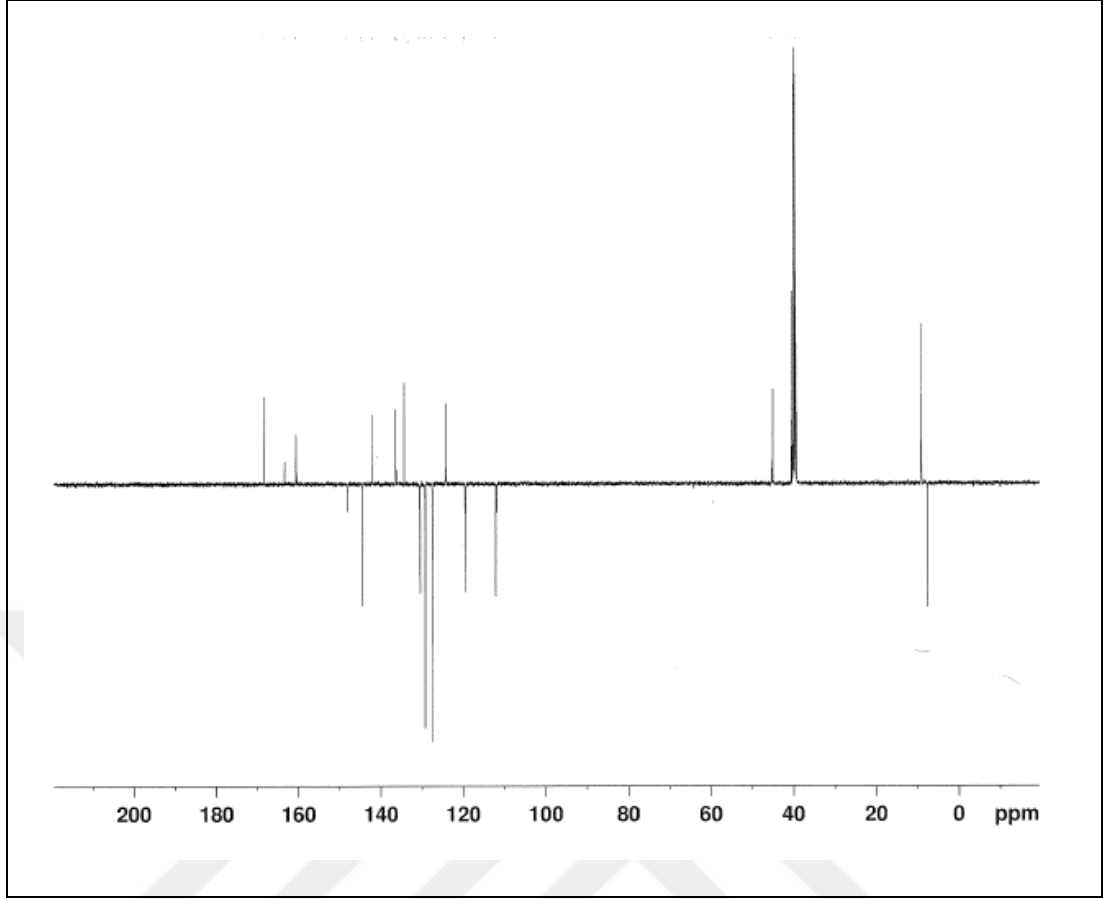
Ek Şekil 12. 3 Bileşiğinin Kütlev spektrumu



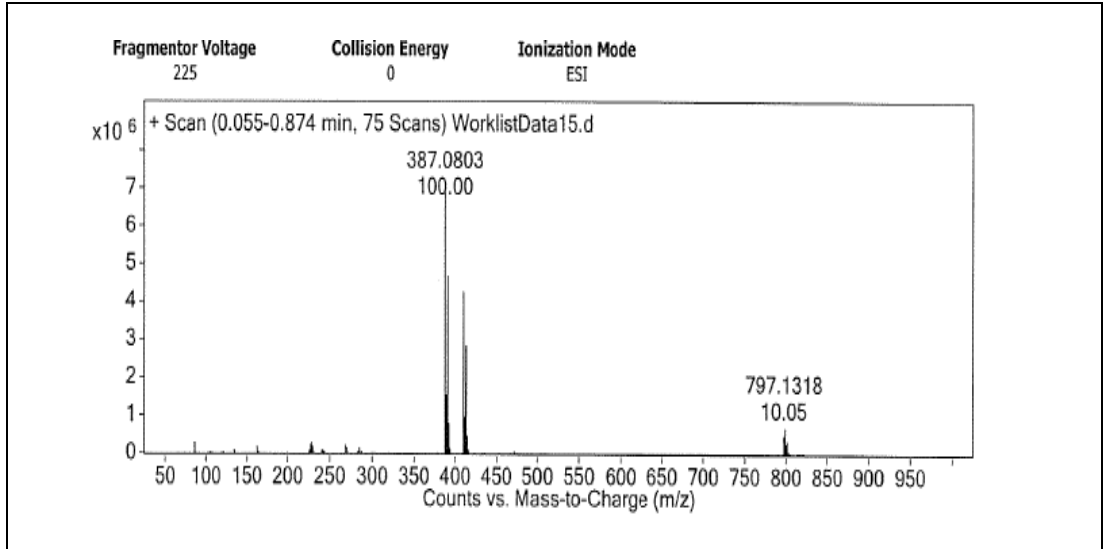
Ek Şekil 13. 4 Bileşiğinin IR spektrumu



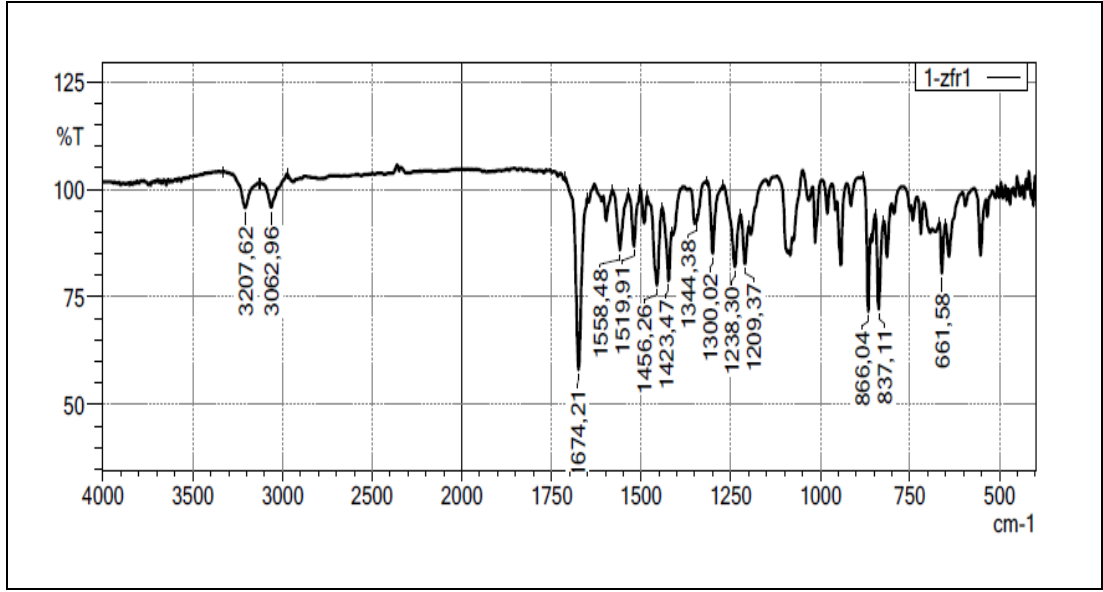
Ek Şekil 14. 4 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



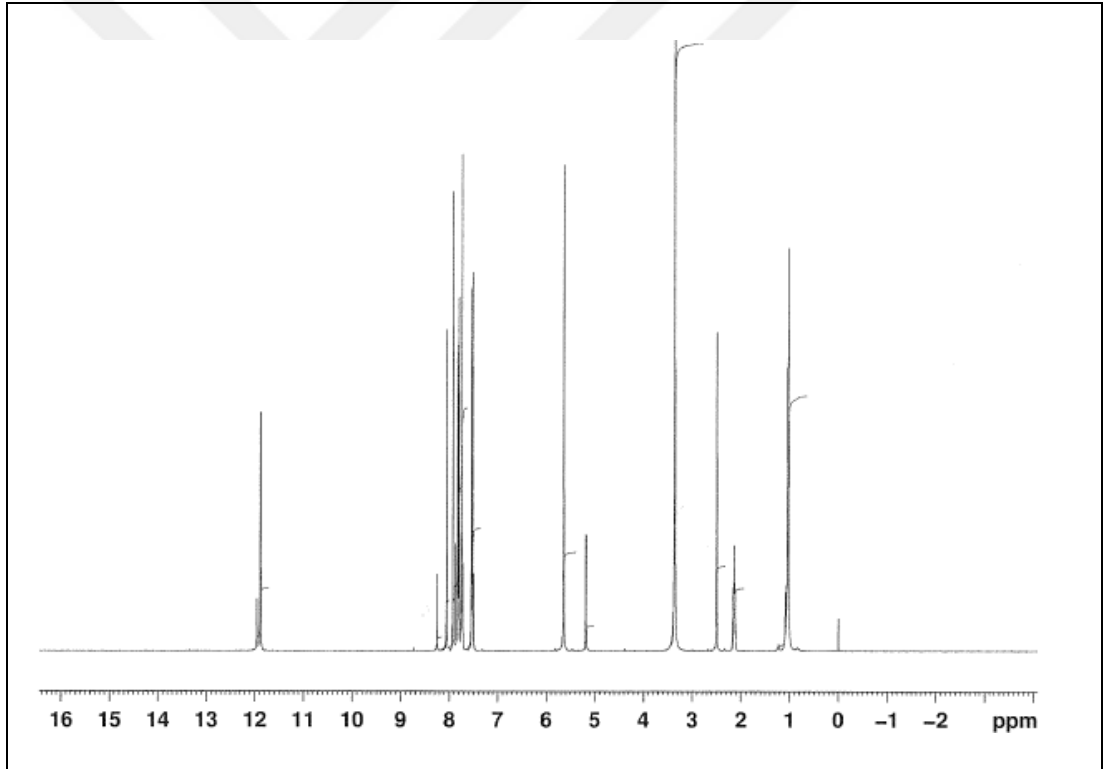
Ek Şekil 15. 4 Bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumu



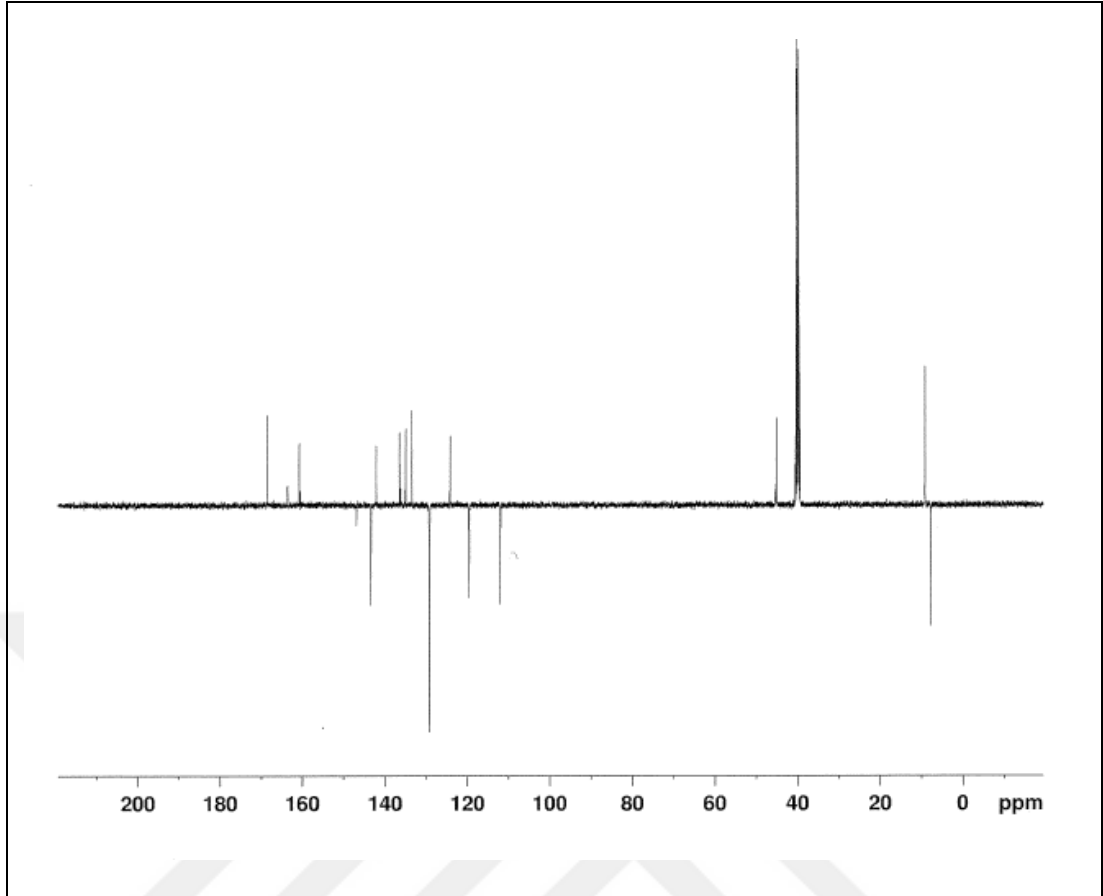
Ek Şekil 16. 4 Bileşiminin Kütle spektrumu



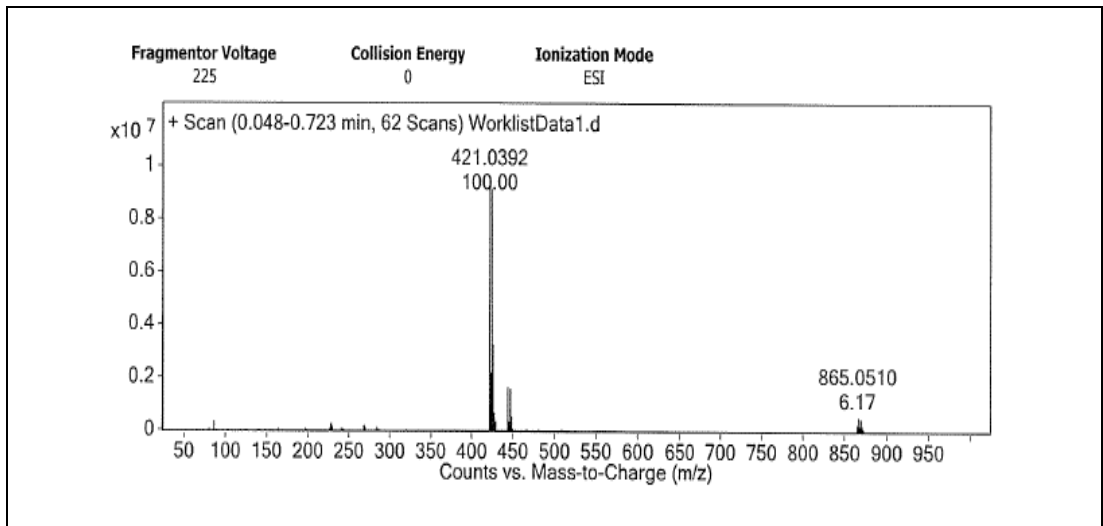
Ek Şekil 17. 5 Bileşiğinin IR spektrumu



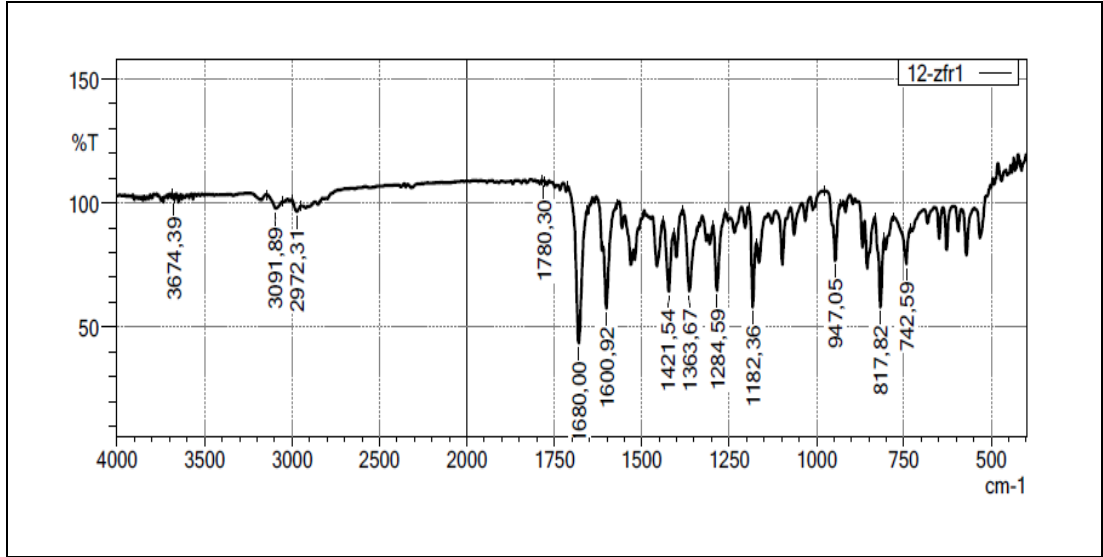
Ek Şekil 18. 5 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



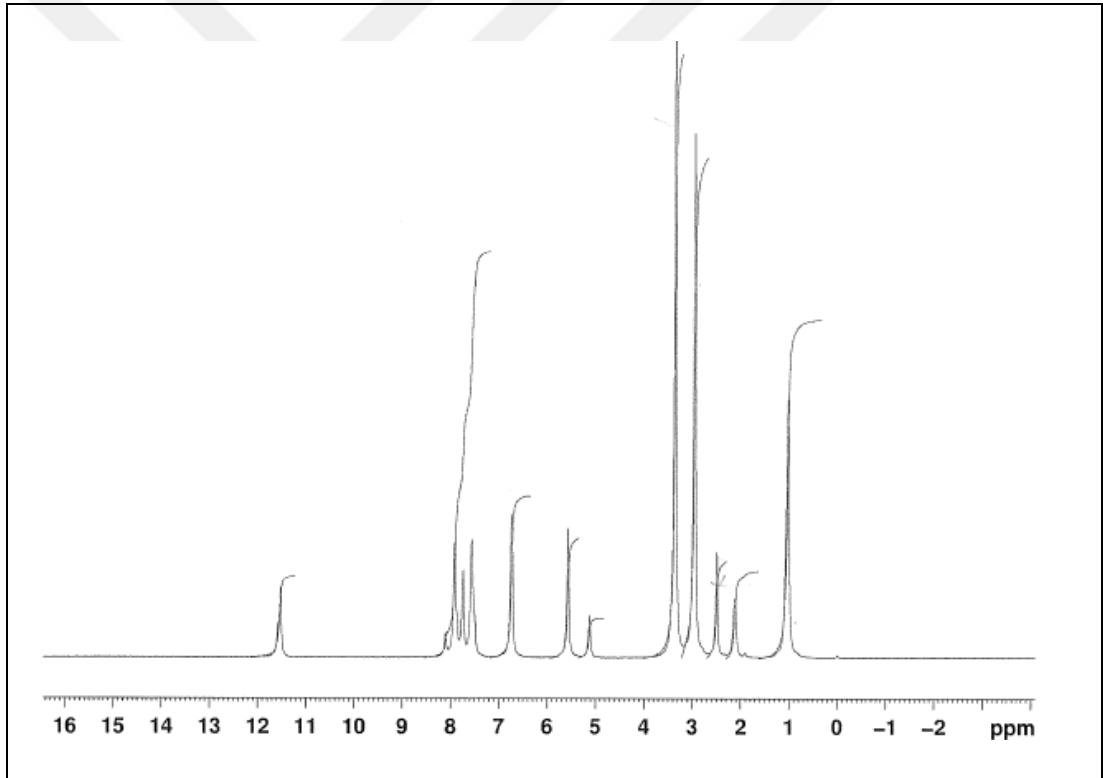
Ek Şekil 19. 5 Bileşiğinin APT spektrumu



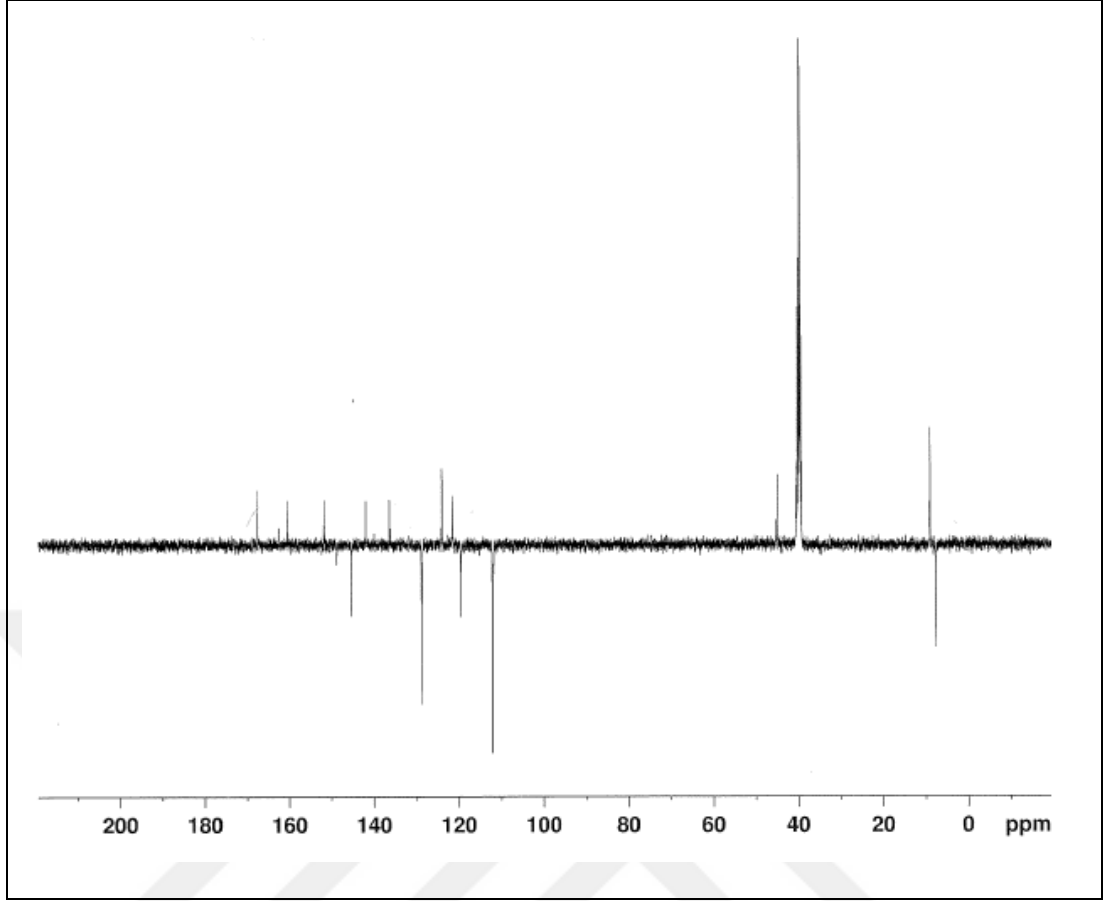
Ek Şekil 20. 5 Bileşiğinin Kütle spektrumu



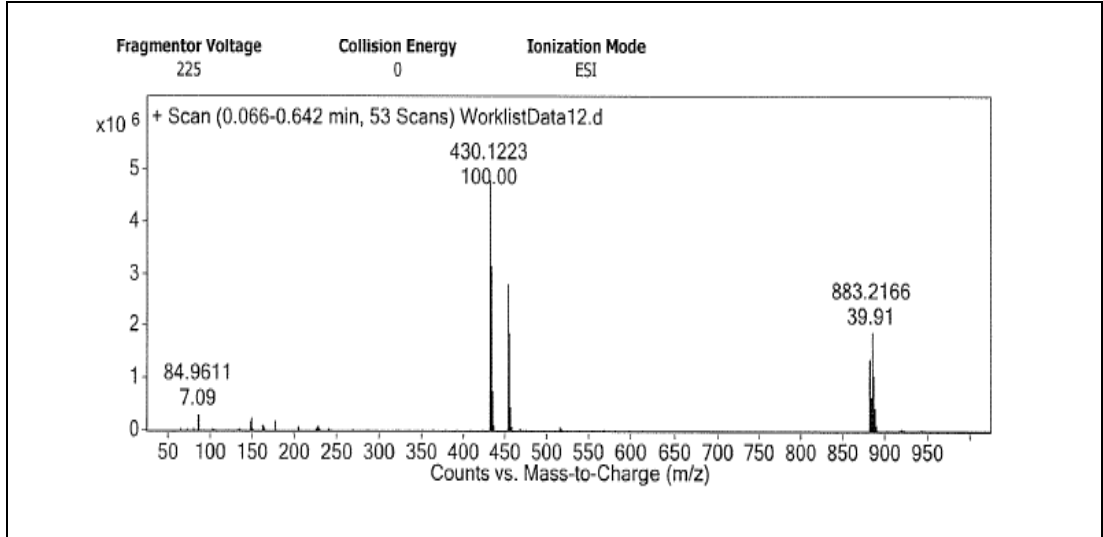
Ek Şekil 21. 6 Bileşiğinin IR spektrumu



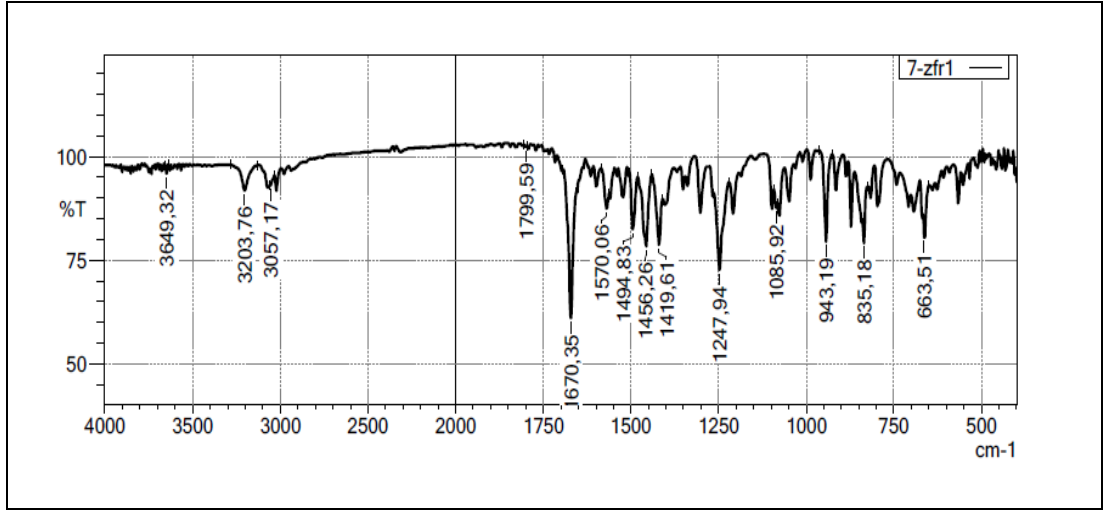
Ek Şekil 22. 6 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



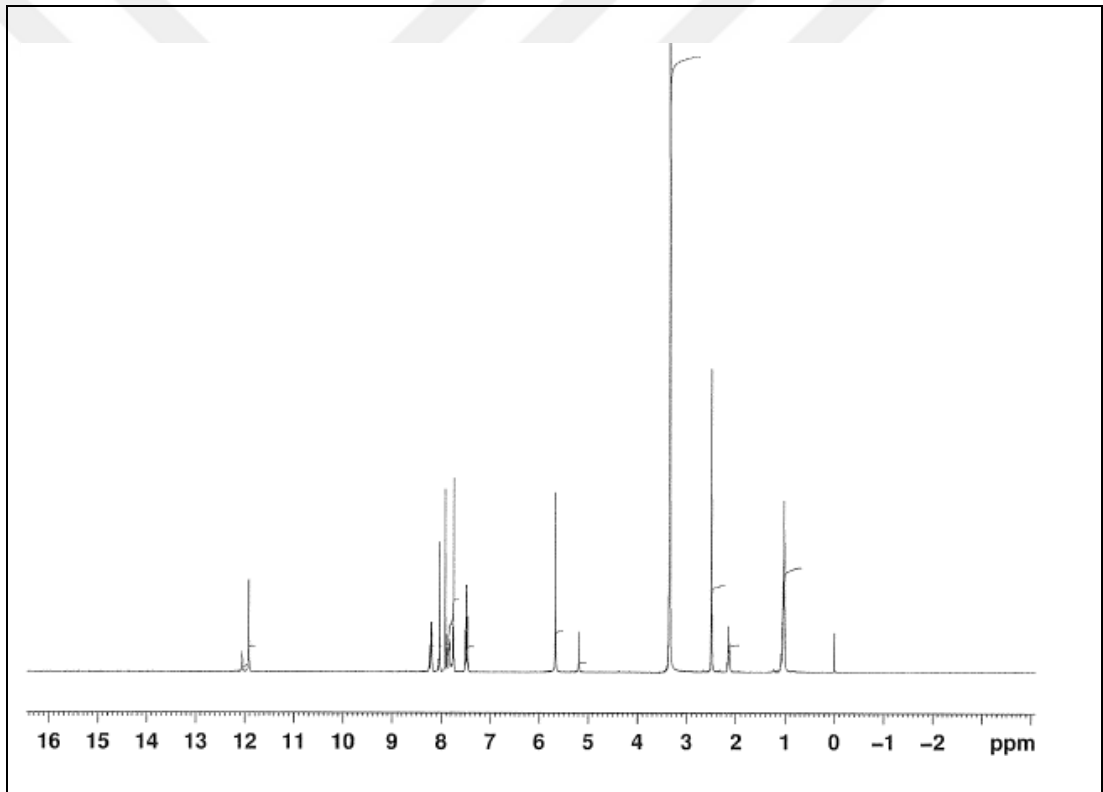
Ek Şekil 23. 6 Bileşiğinin APT spektrumu



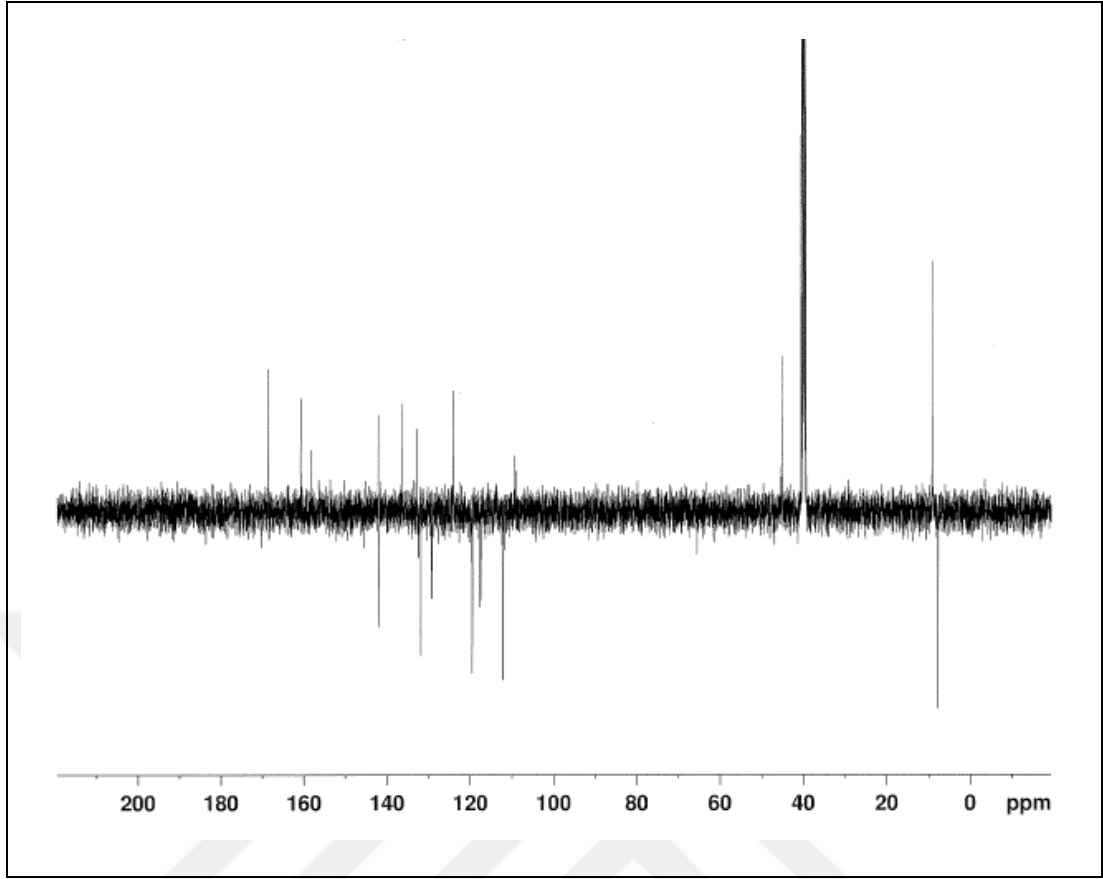
Ek Şekil 24. 6 Bileşiğinin Kütle spektrumu



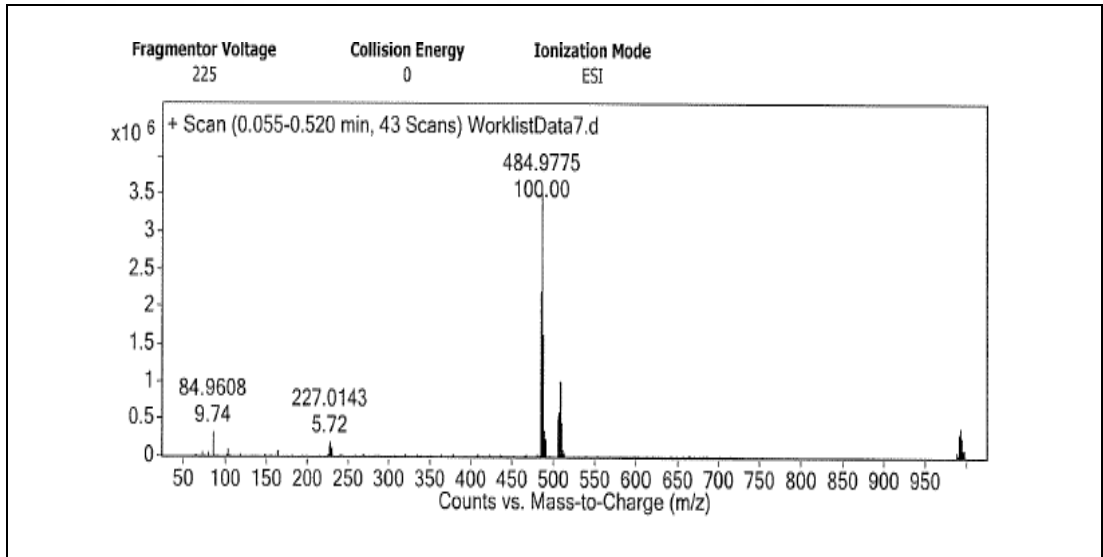
Ek Şekil 25. 7 Bileşiminin IR spektrumu



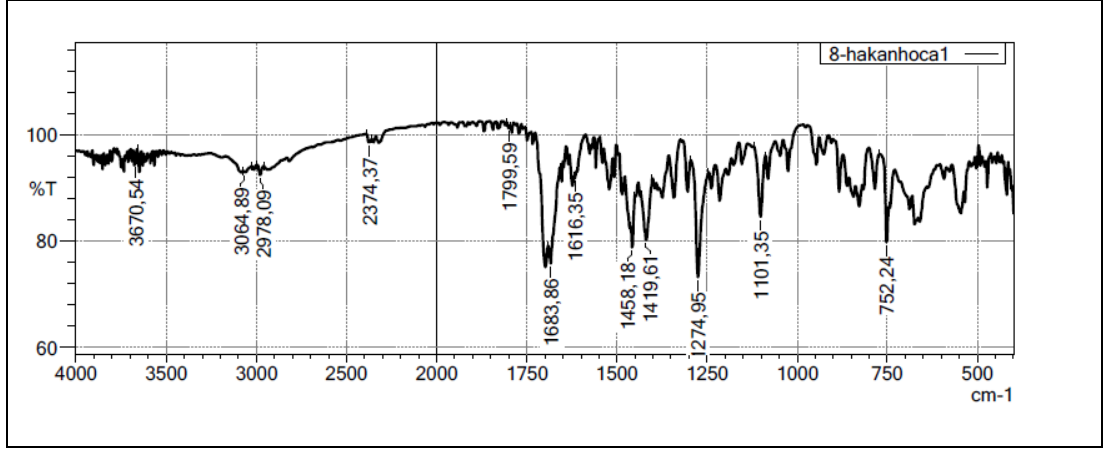
Ek Şekil 26. 7 Bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



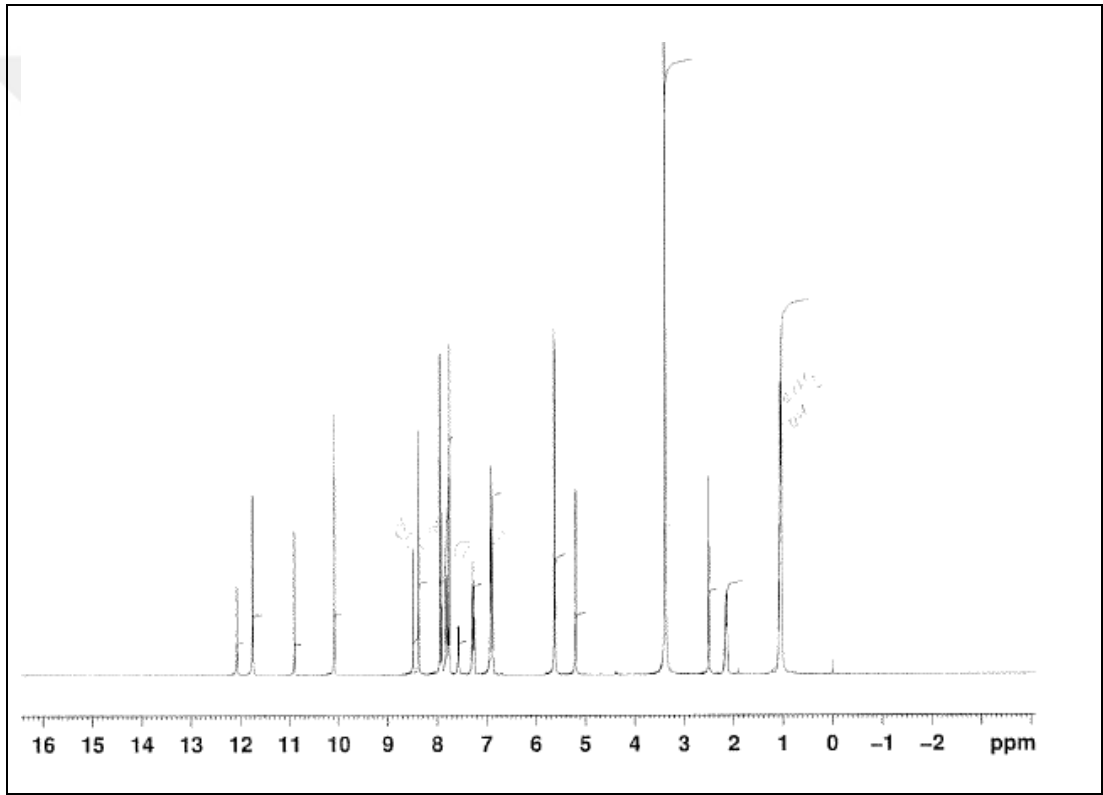
Ek Şekil 27. 7 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



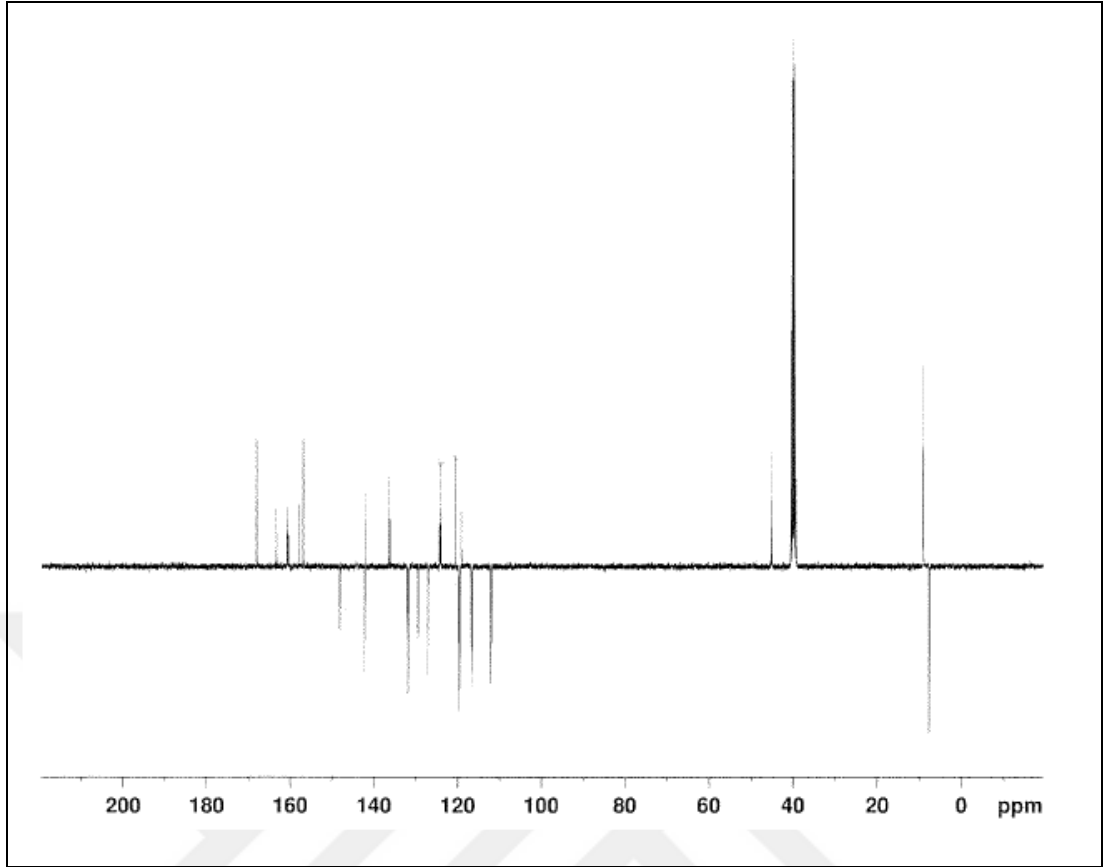
Ek Şekil 28. 7 Bileşiğinin Kütle spektrumu



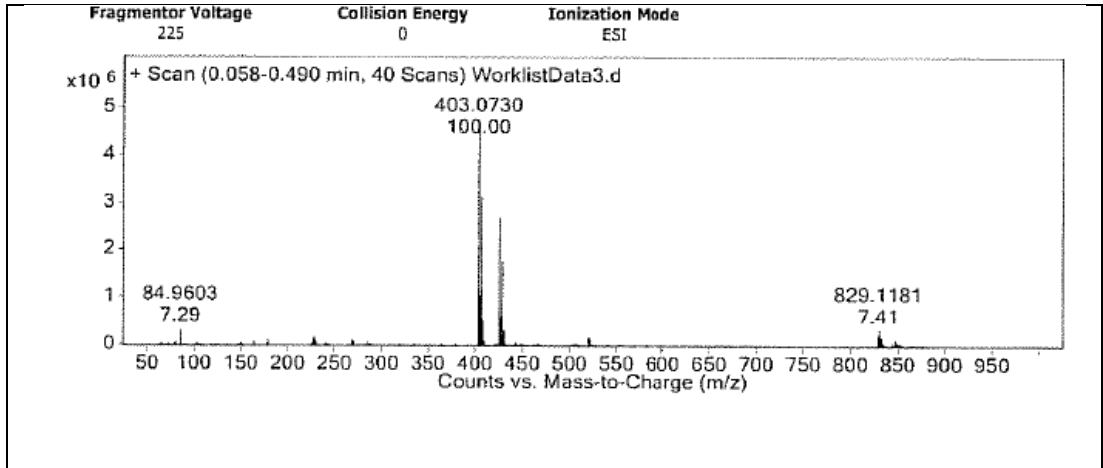
Ek Şekil 29. 8 Bileşiğinin IR spektrumu



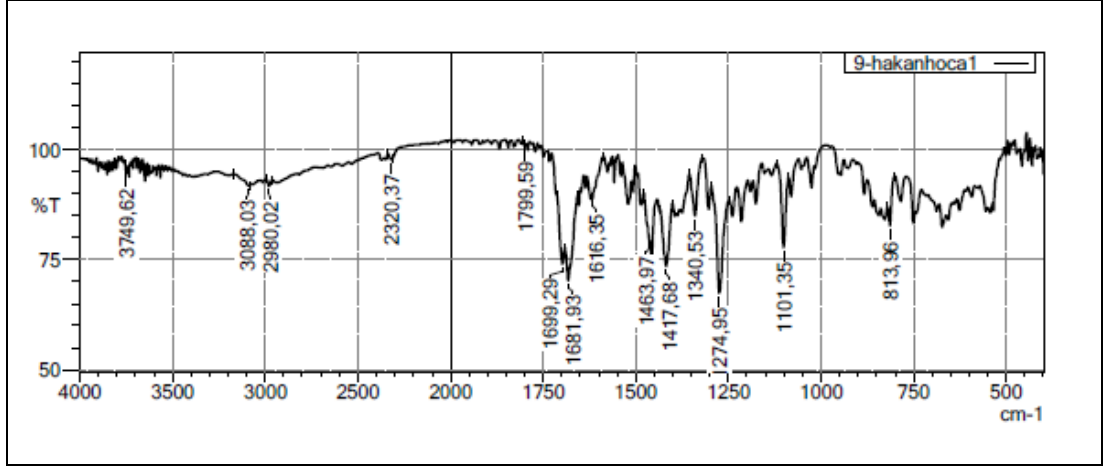
Ek Şekil 30. 8 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



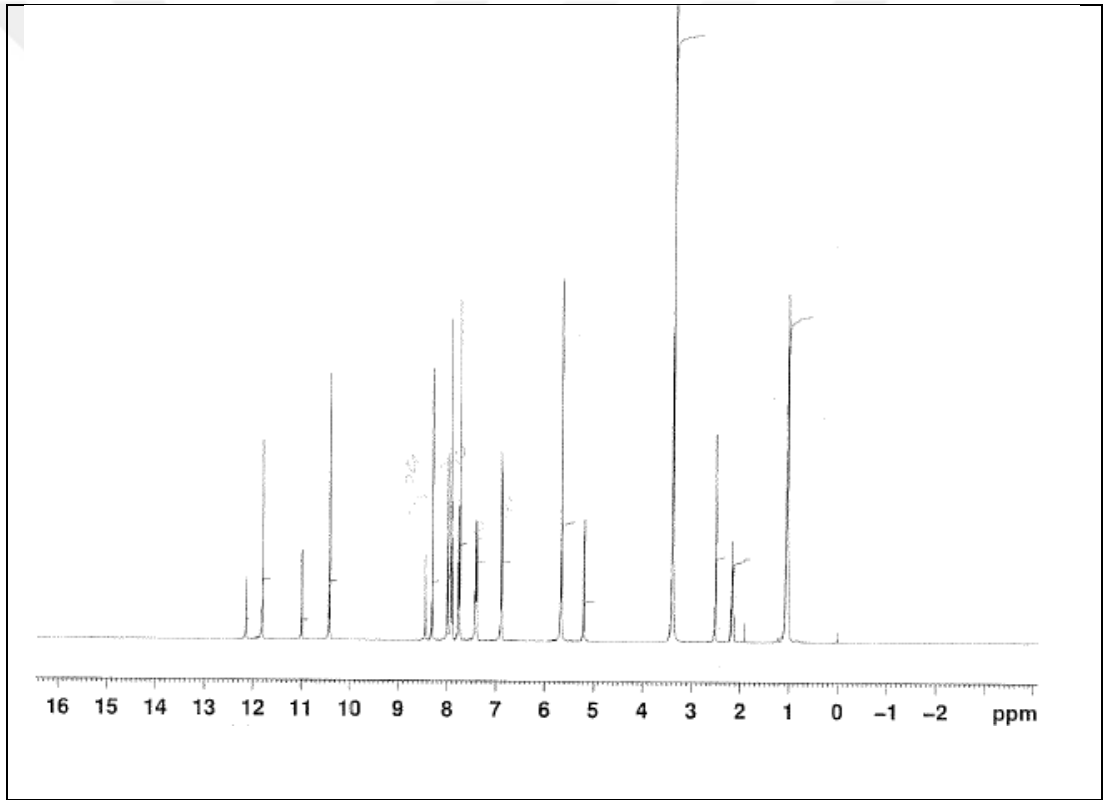
Ek Şekil 31. 8 Bileşiğinin APT spektrumu



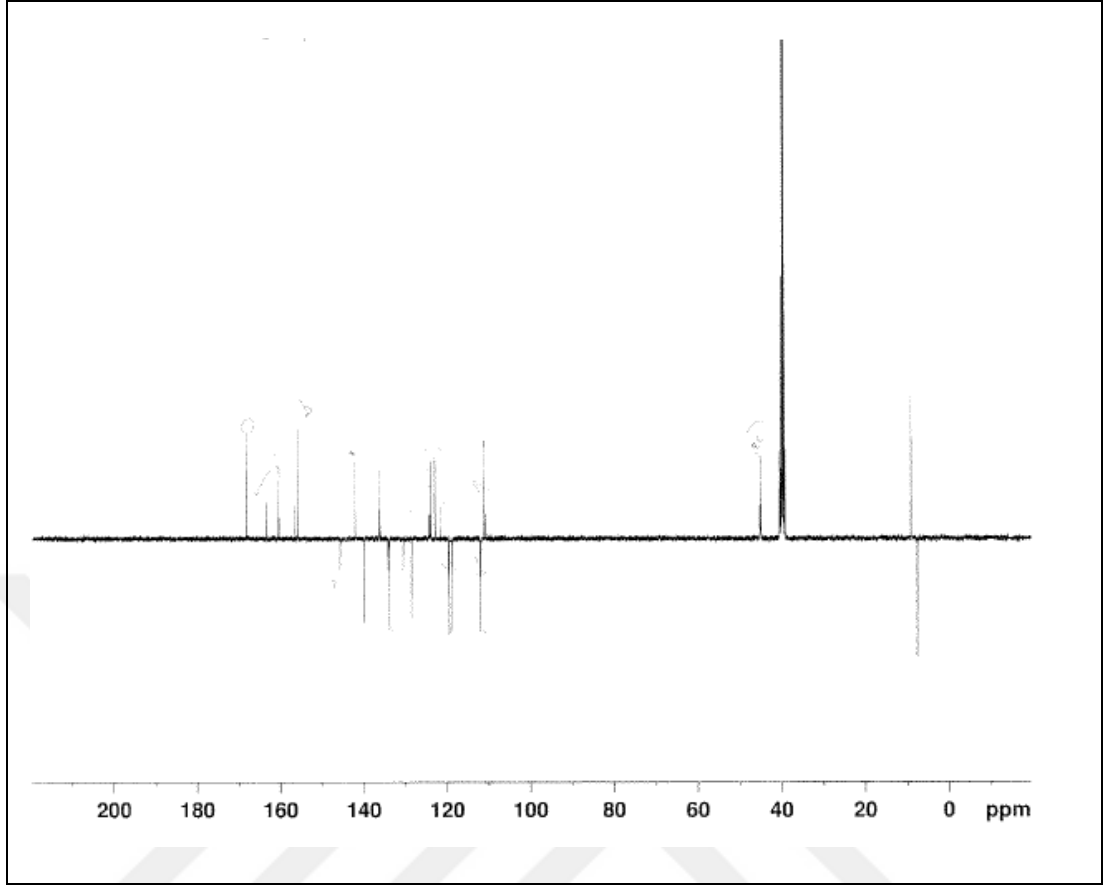
Ek Şekil 32. 8 Bileşiğinin Kütlev spektrumu



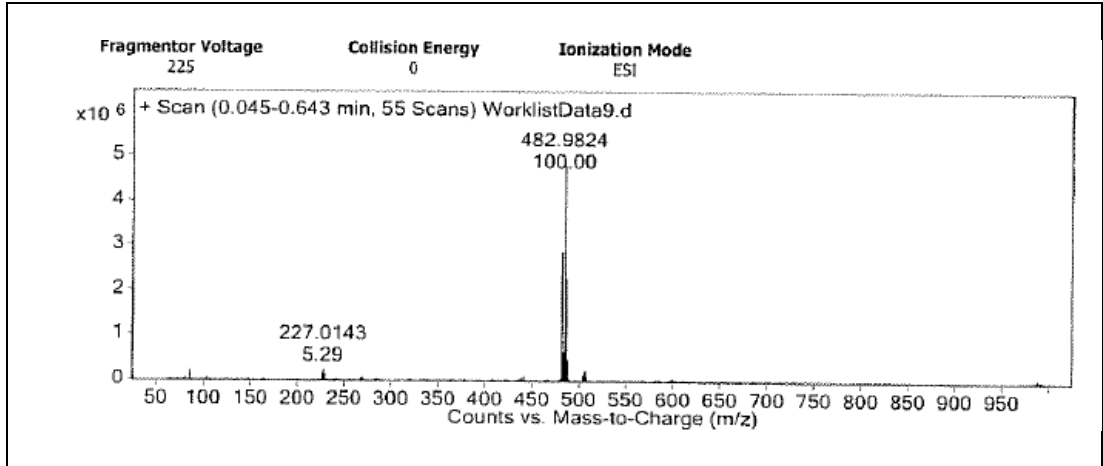
Ek Şekil 33. 9 Bileşiğinin IR spektrumu



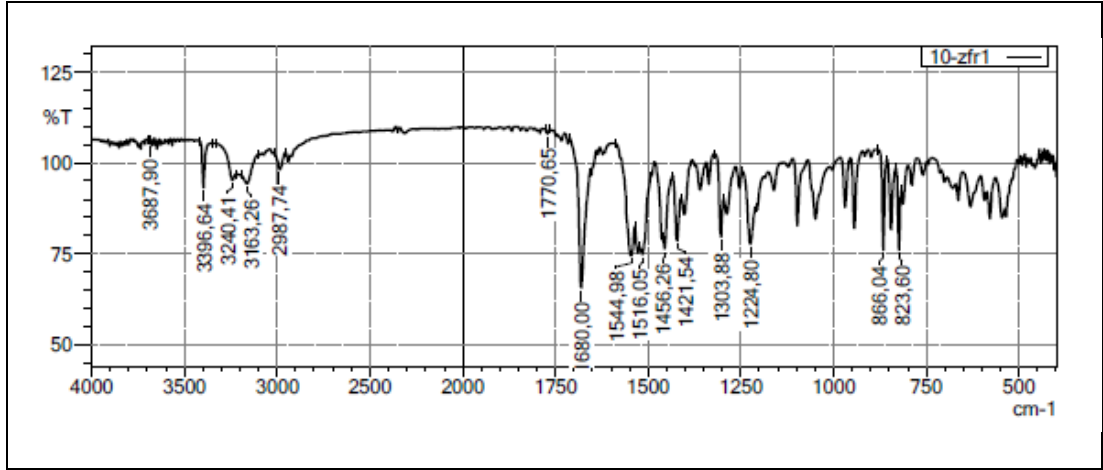
Ek Şekil 34. 9 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



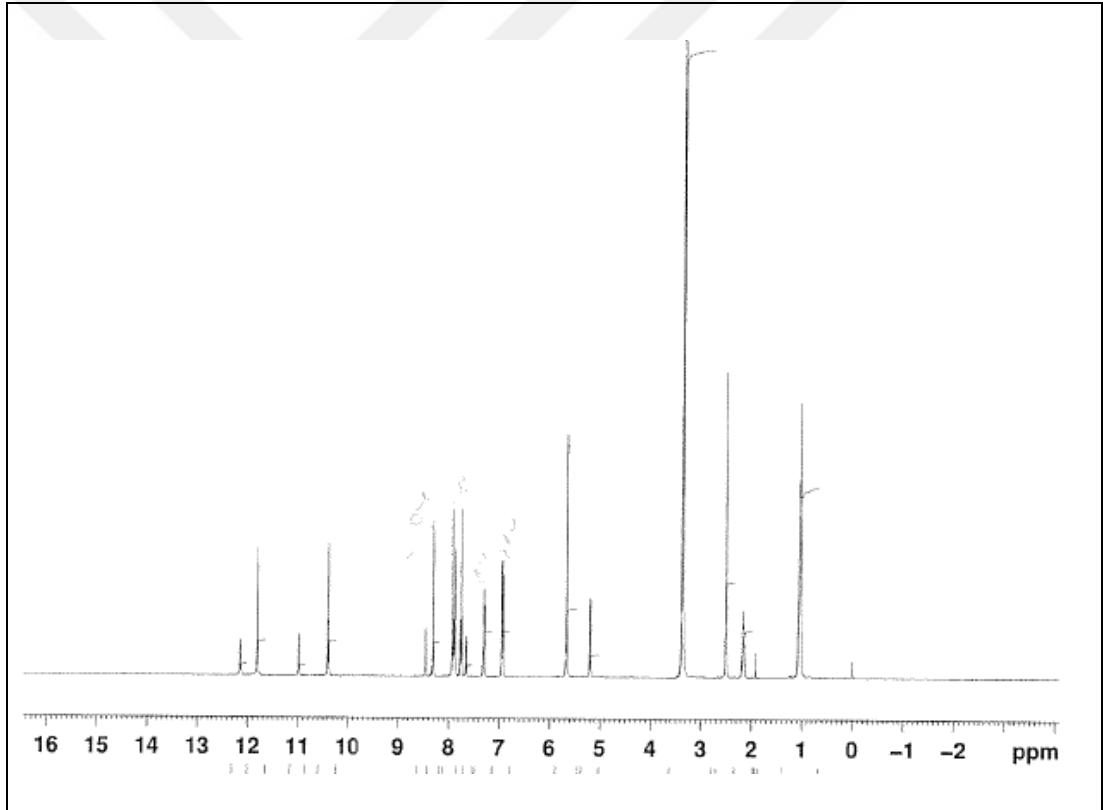
Ek Şekil 35. 9 Bileşiğinin APT spektrumu



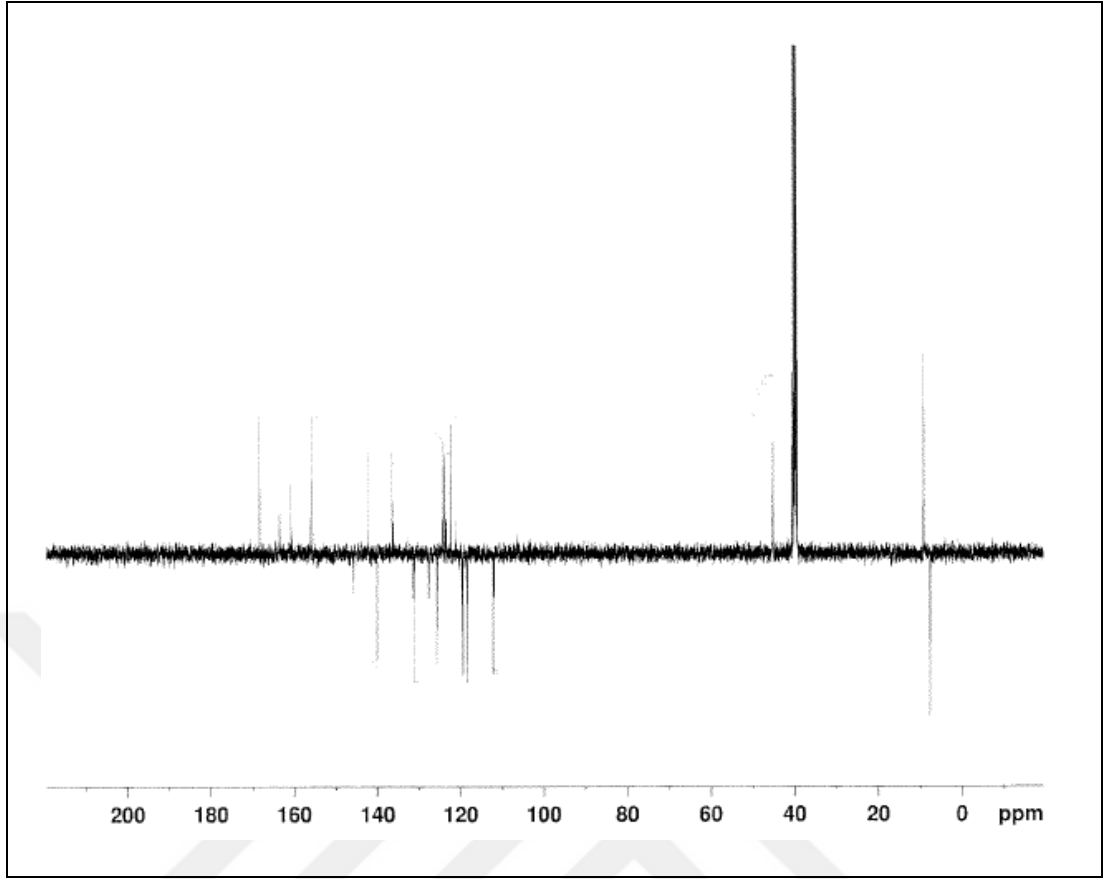
Ek Şekil 36. 9 Bileşiğinin Kütle spektrumu



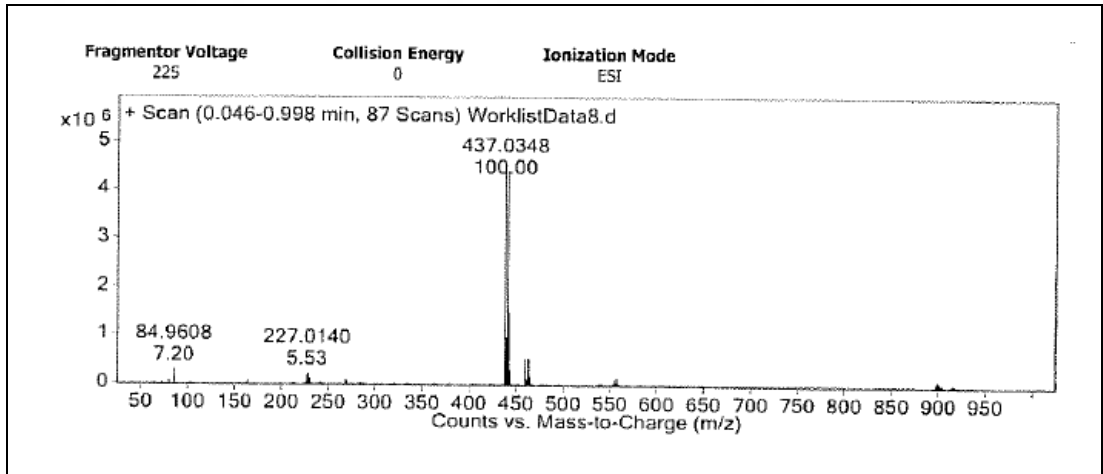
Ek Şekil 37. 10 Bileşiğinin IR spektrumu



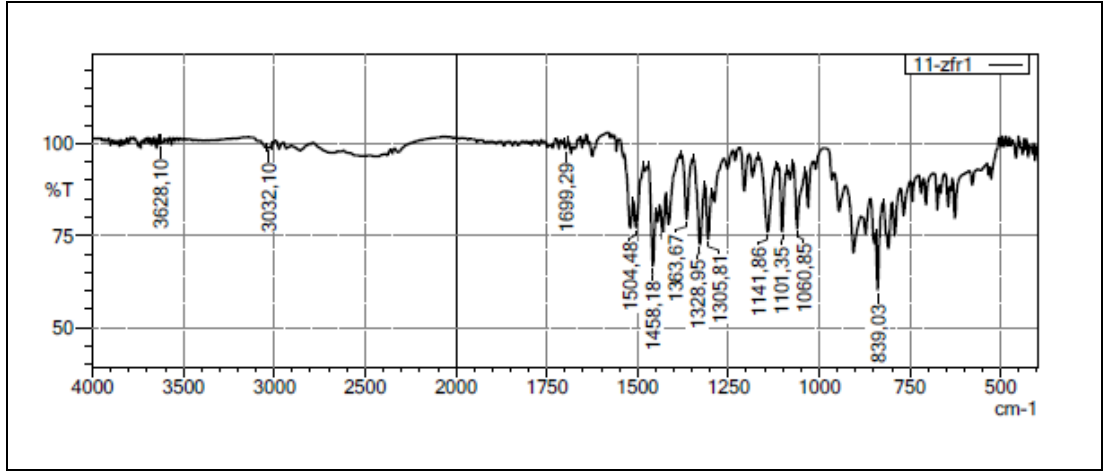
Ek Şekil 38. 10 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



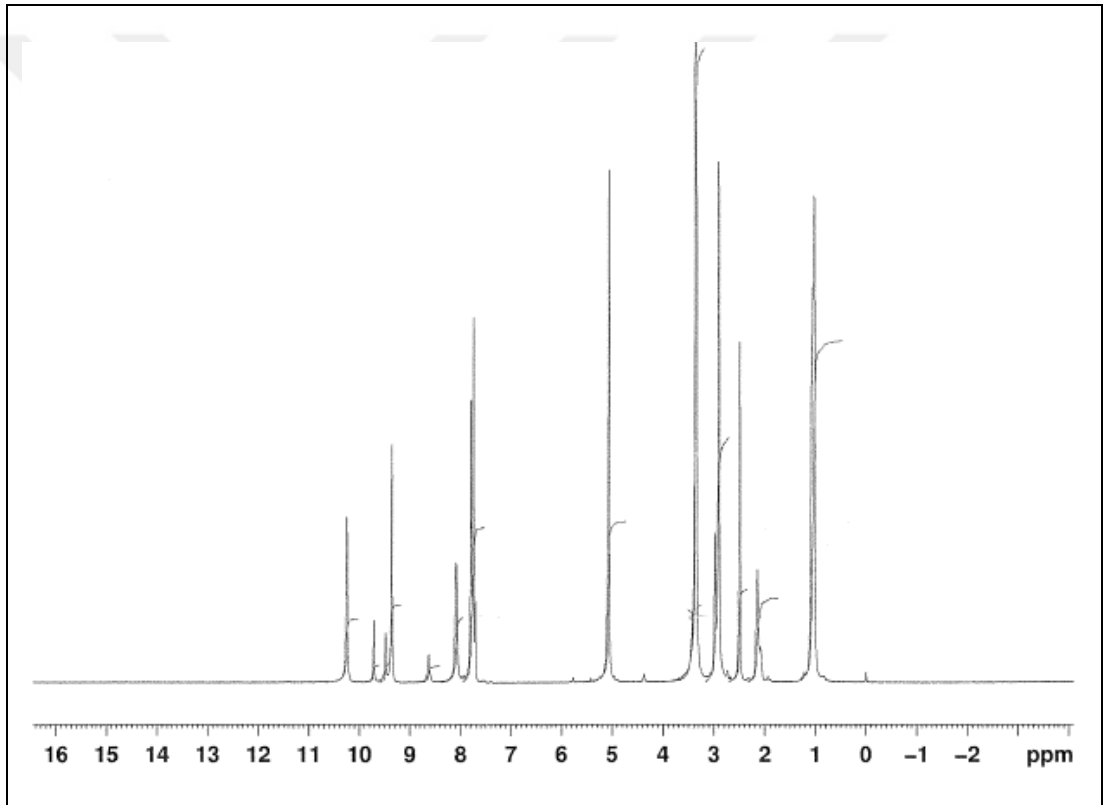
Ek Şekil 39. 10 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



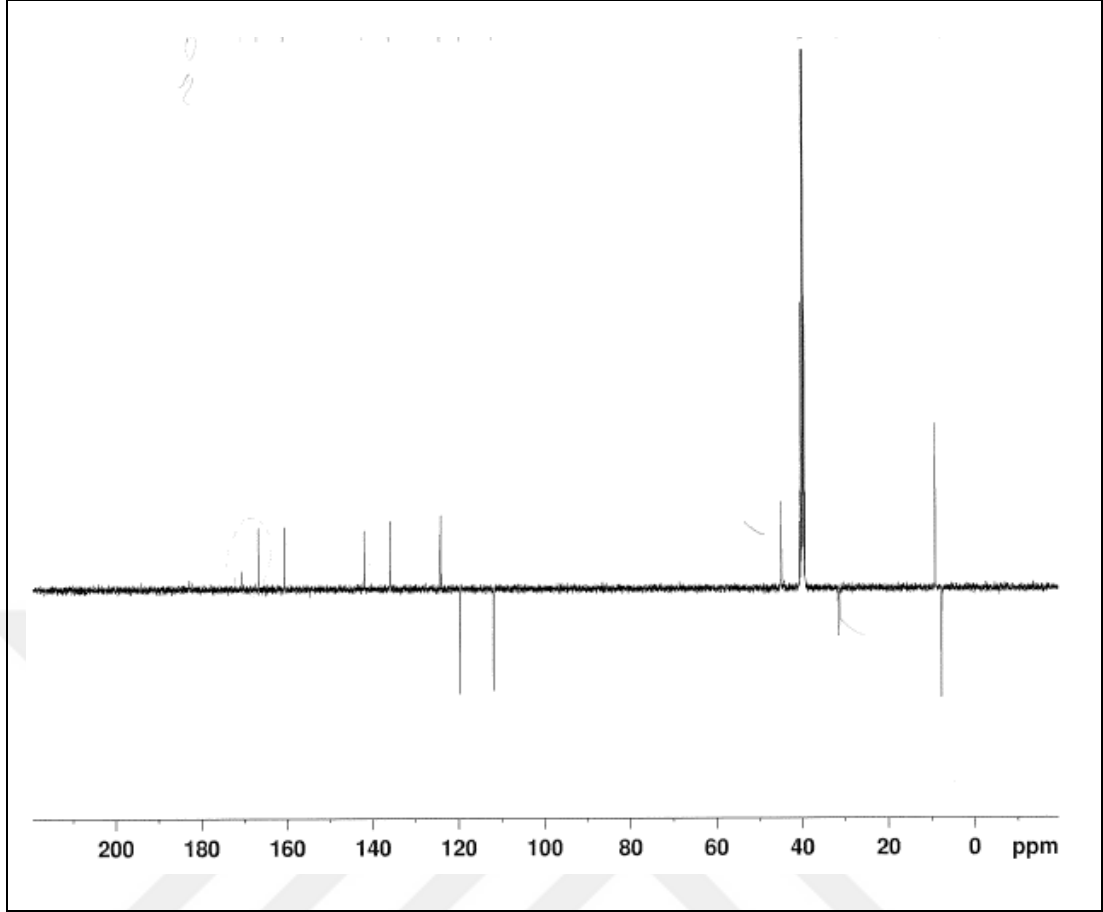
Ek Şekil 40. 10 Bileşiğinin Kütlevizyonu



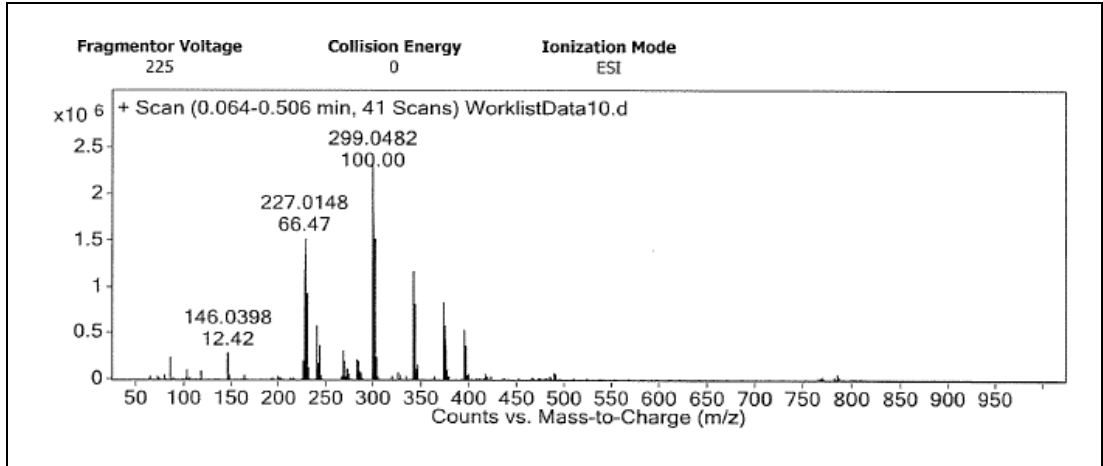
Ek Şekil 41. 11 Bileşiğinin IR spektrumu



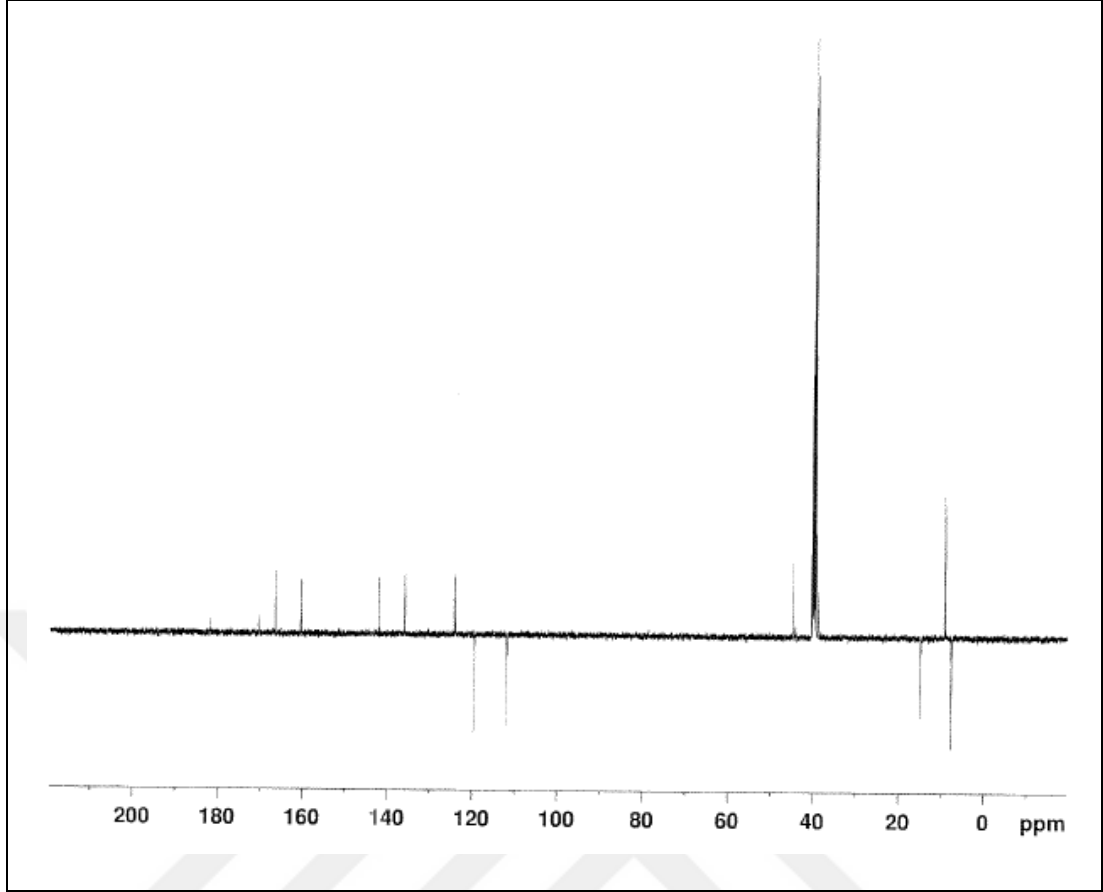
Ek Şekil 42. 11 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



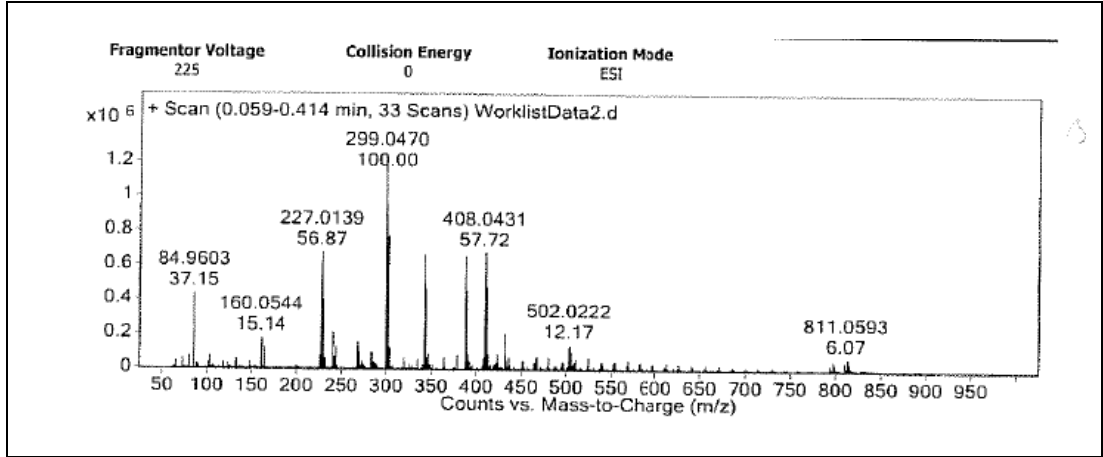
Ek Şekil 43. 11 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu



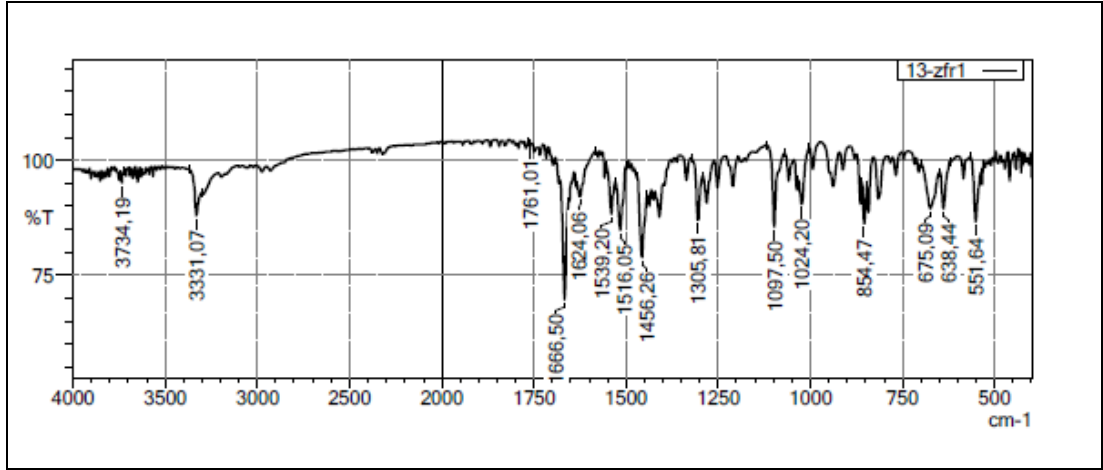
Ek Şekil 44. 11 Bileşiğinin Kütle spektrumu



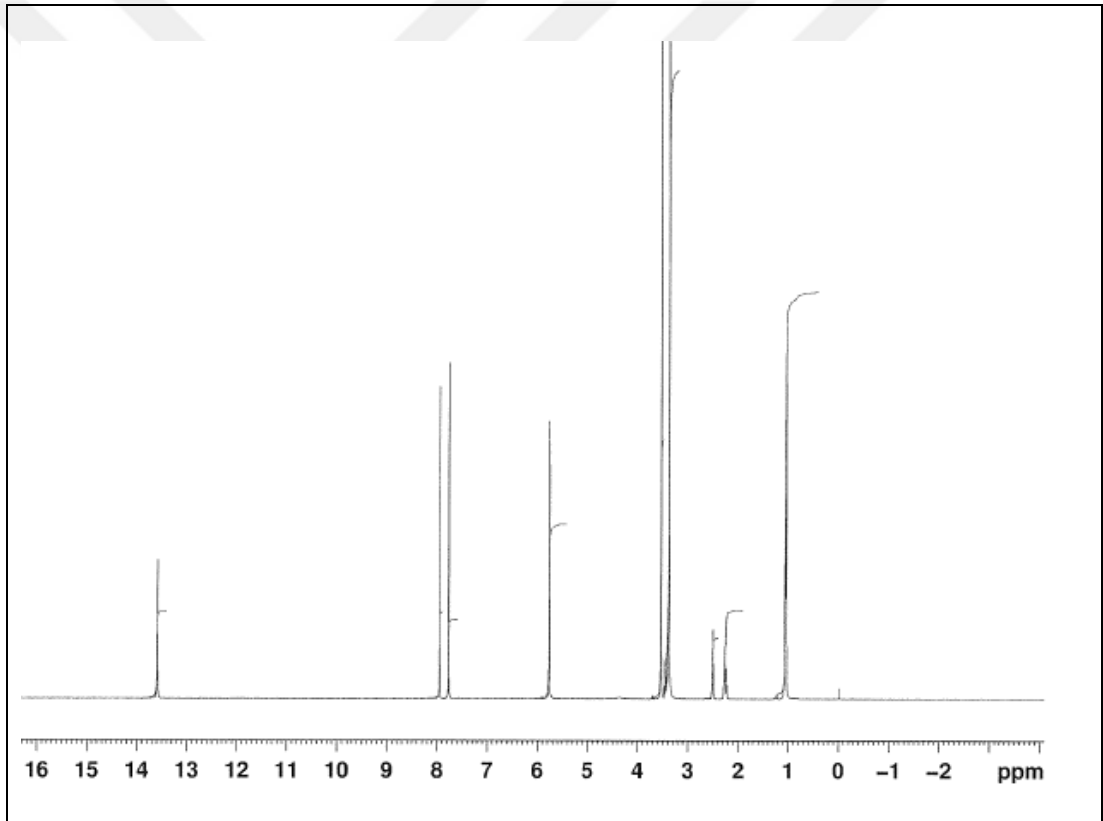
Ek Şekil 47. 12 Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



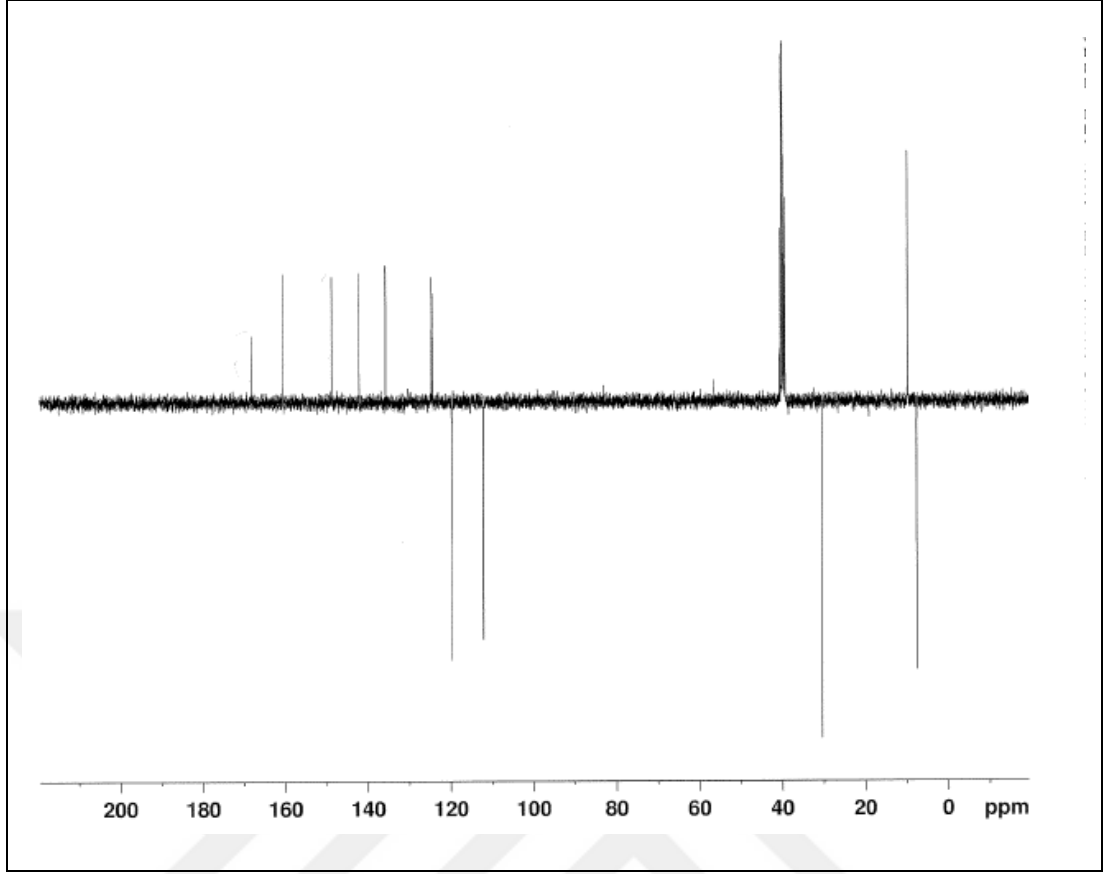
Ek Şekil 48. 12 Bileşğinin Kütle spektrumu



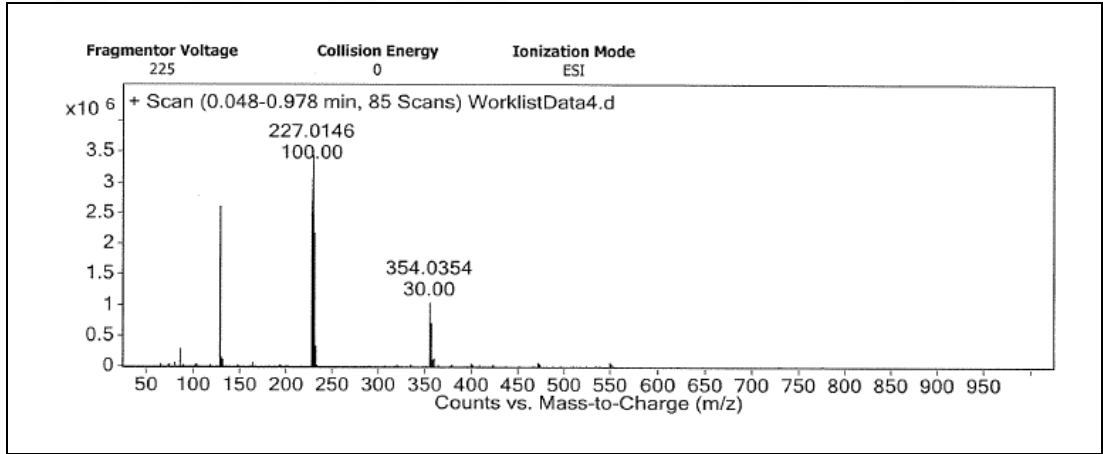
Ek Şekil 49. 13 Bileşiğinin IR spektrumu



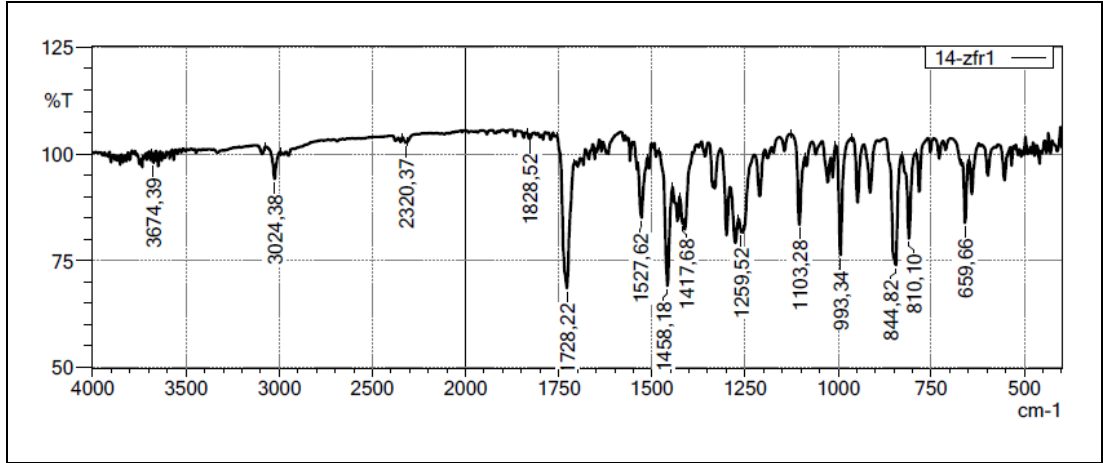
Ek Şekil 50. 13 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



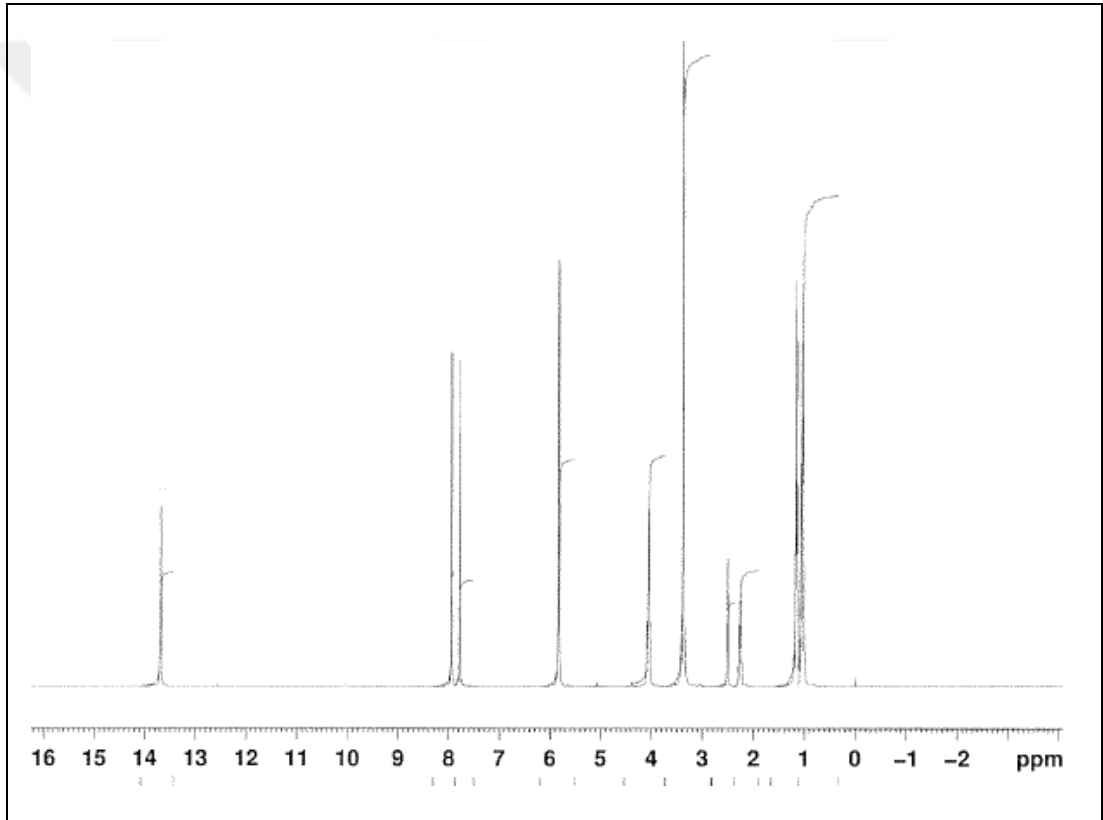
Ek Şekil 51. 13 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



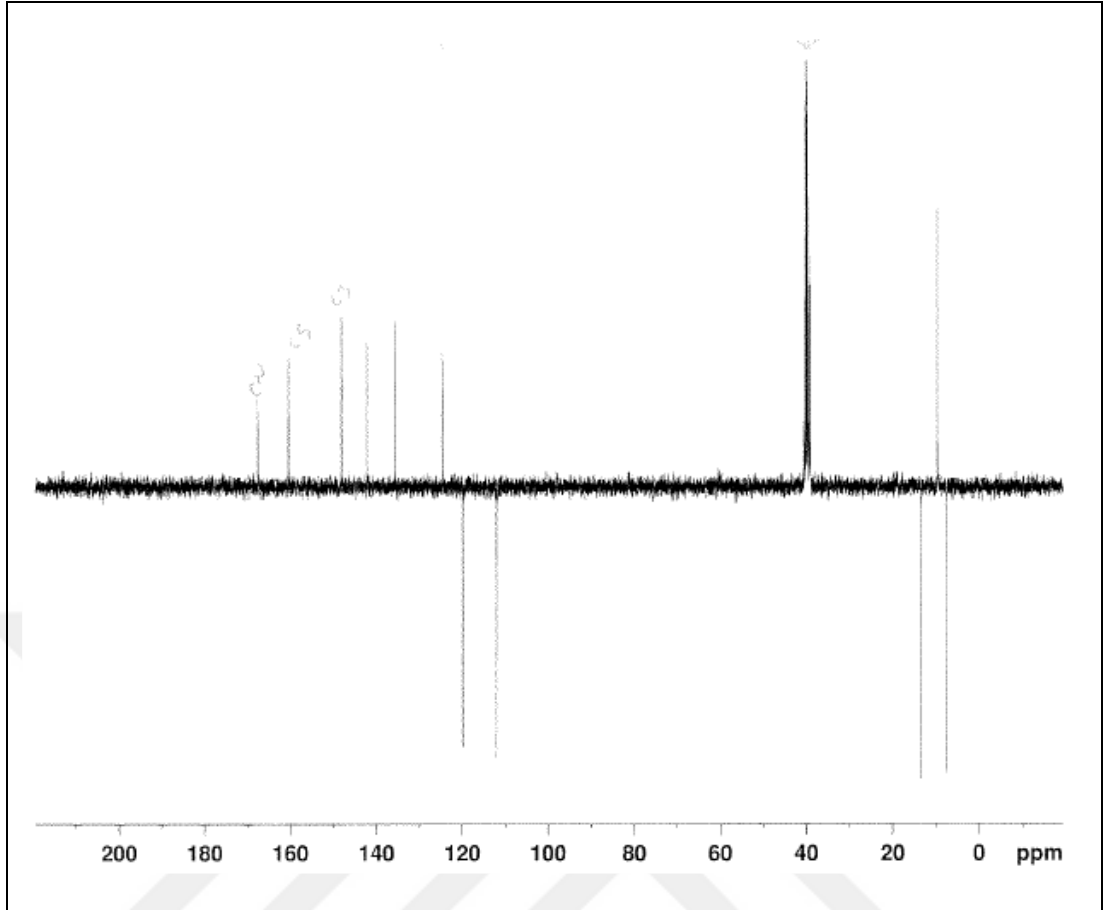
Ek Şekil 52. 13 Bileşiğinin Kütlevizyon spektrumu



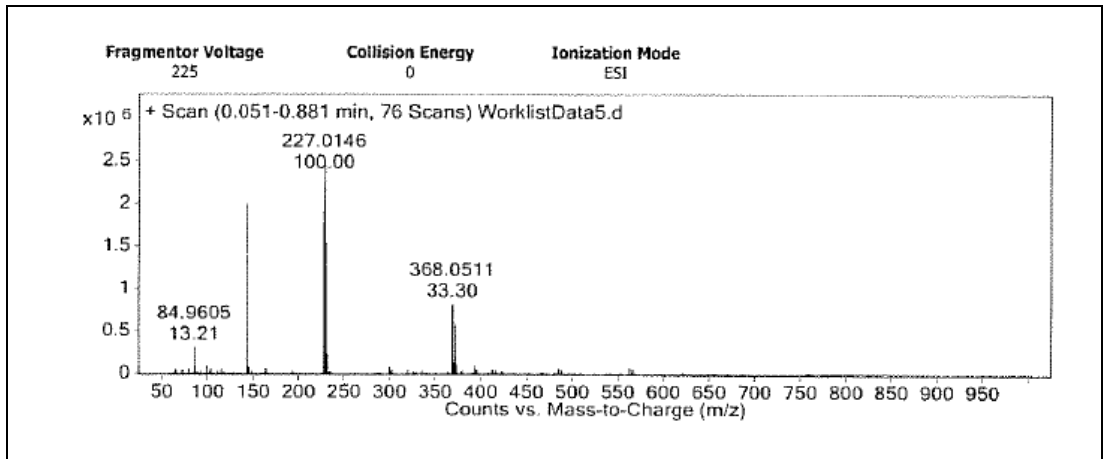
Ek Şekil 53. 14 Bileşiğinin IR spektrumu



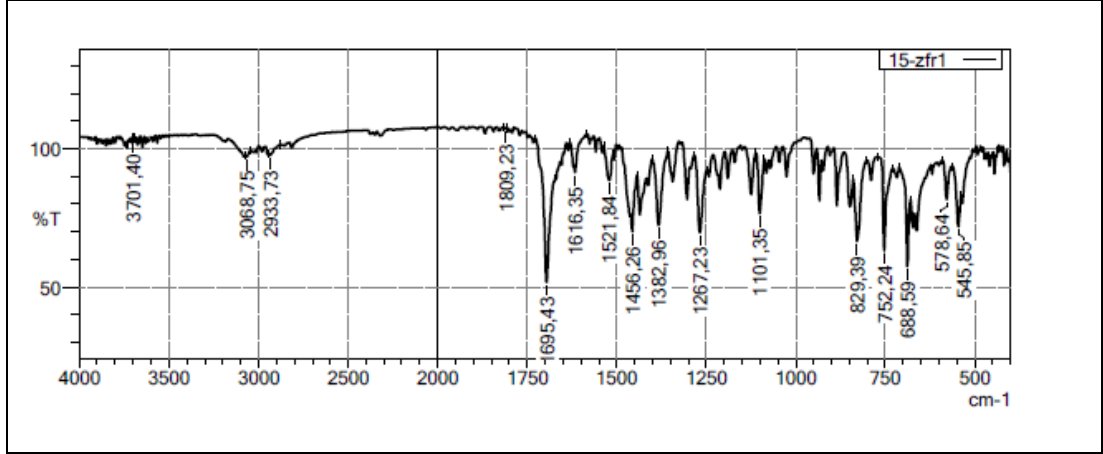
Ek Şekil 54. 14 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



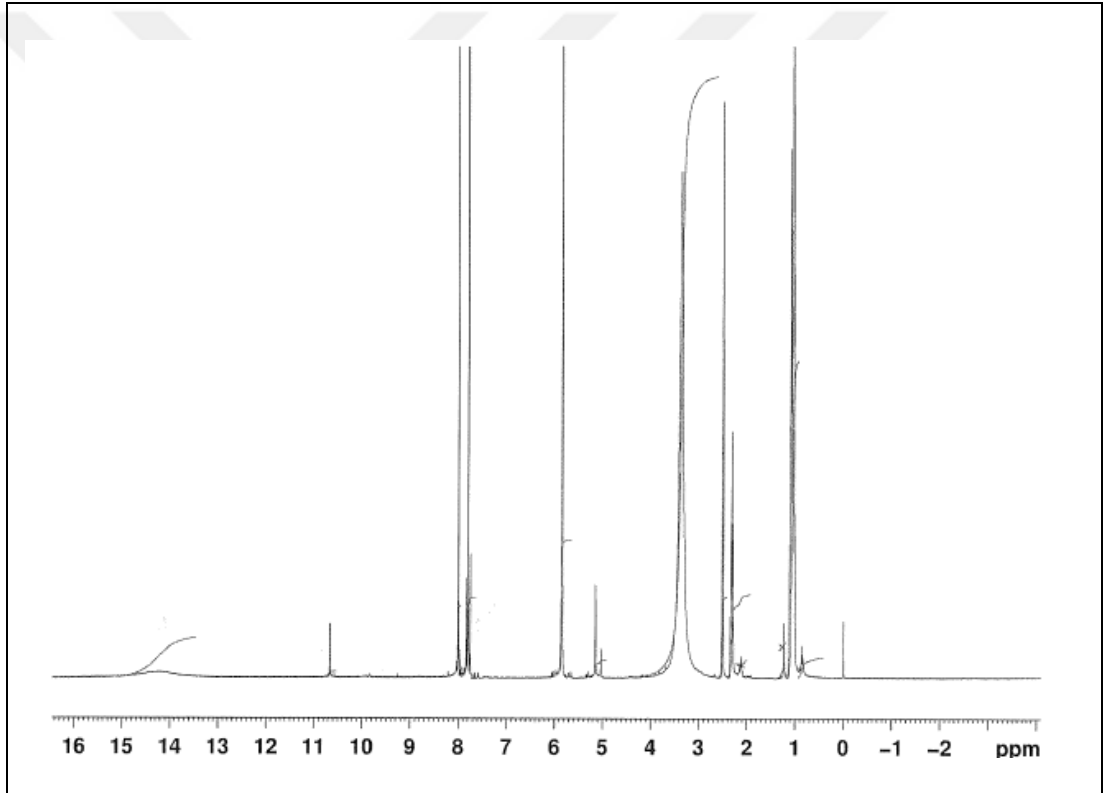
Ek Şekil 55. 14 Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu



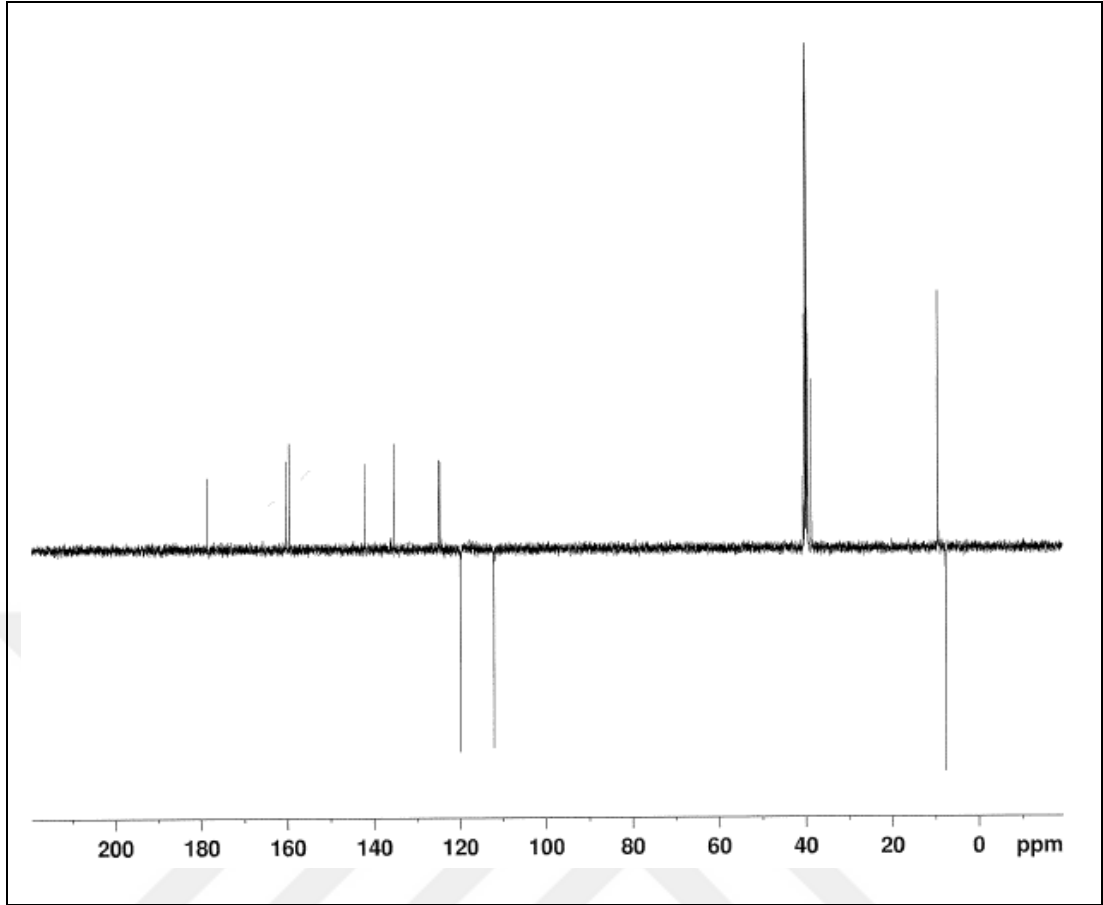
Ek Şekil 56. 14 Bileşğinin Kütlev spektrumu



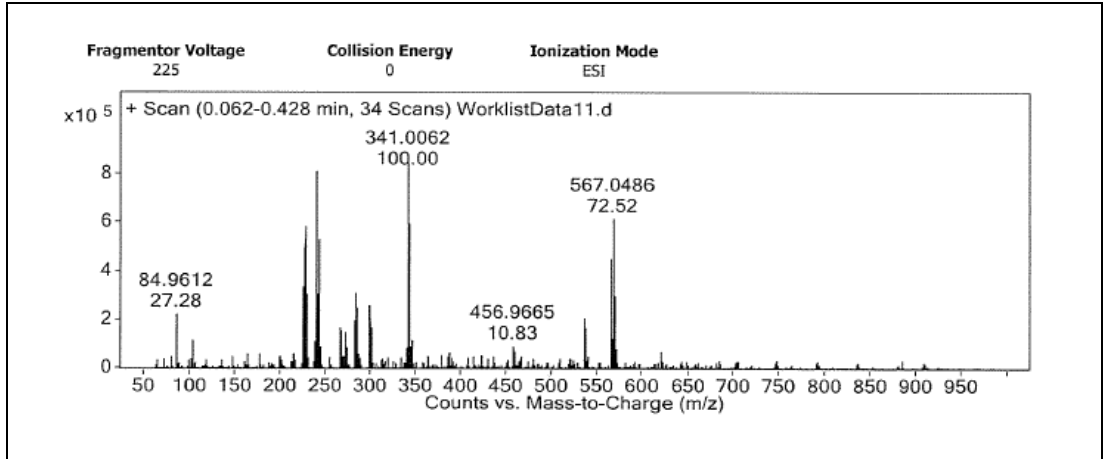
Ek Şekil 57. 15 Bileşiğinin IR spektrumu



Ek Şekil 58. 15 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Ek Şekil 59. 15 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Ek Şekil 60. 15 Bileşiğinin Kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Giresun'un merkez ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Mithat Paşa İlkokulu ve Fatih ortaokulunda, lise öğrenimini ise Giresun Lisesi'nde tamamladı. 1989 yılında Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne kayıt oldu. 1994 yılında aynı bölümden mezun oldu. 1998 yılında Mili Eğitim Bakanlığına öğretmen olarak atandı. 2006 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Giresun Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde uzman olarak göreve başladı. 2013 güz yarısında Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programına (tezli) kayıt yaptırdı. Halen aynı üniversitenin Kimya Bölümünde uzman olarak görev yapan Demet ÇAKIR'ın yabancı dili İngilizcedir.

