

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**YENİ BİR YÖNTEM KULLANILARAK BENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN**  
**MİKRODALGA İŞİMA İLE SENTEZLENMESİ VE BU BİLEŞİKLERİN BAZI**  
**BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Emre MENTEŞE**

**NİSAN 2012**

**TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**YENİ BİR YÖNTEM KULLANILARAK BENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN**  
**MİKRODALGA İŞİMA İLE SENTEZLENMESİ VE BU BİLEŞİKLERİN BAZI**  
**BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Kimyager Emre MENTEŞE**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde**  
**"DOKTOR (KİMYA)"**  
**Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 13.03.2012**  
**Tezin Savunma Tarihi : 13.04.2012**

**Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Mevlüt SERDAR**  
**İkinci Danışmanı : Doç. Dr. Bahittin KAHVECİ**

**Trabzon 2012**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Kimya Anabilim Dalında**

**Emre MENTEŞE tarafından hazırlanan**

**YENİ BİR YÖNTEM KULLANILARAK BENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN  
MİKRODALGA IŞIMA İLE SENTEZLENMESİ VE BU BİLEŞİKLERİN BAZI  
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 13 / 03/ 2012 gün ve 1448 sayılı  
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda**

**DOKTORA TEZİ**

**olarak kabul edilmiştir.**

**Jüri Üyeleri**

**Başkan : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK** .....

**Üye : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ** .....

**Üye : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ** .....

**Üye : Doç. Dr. Olcay BEKİRCAN** .....

**Üye : Yrd. Doç. Dr. Mevlüt SERDAR** .....

**Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ**

**Enstitü Müdürü**

## ÖNSÖZ

Potansiyel biyolojik değeri olan heterosiklik bileşiklerin sentezi için hem uygun çıkış maddelerinin ve hem de etkili bir yöntemin kullanılması önemlidir. Bu nedenle benzimidazol türevi bileşiklerin bifonksiyonel özellikte iminoester hidroklorürler ile 4,5-dikloro-*o*-fenilendiaminin ve 3,3'-diaminobenzidinin mikrodalga yöntemiyle etkileştirerek sentezlenmesi amacıyla yapılan bu çalışma, 108T356 nolu TÜBİTAK projesi kapsamında desteklenmiş, Rize Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiş ve Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalında “Doktora Tezi” olarak hazırlanmıştır.

Tez danışmanlığımı üstlenen ve her konuda yardımcı olan değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Mevlüt SERDAR'a ve tez konusunu belirleyen, değerli bilgilerinden yararlandığım, maddi ve manevi her türlü desteği, imkânı sağlayan, ikinci danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Bahittin KAHVECİ'ye şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Kimya bölümündeki değerli hocalarıma ve deneysel çalışmalarda bana yardımcı olan Fatih YILMAZ'a teşekkür ederim. Ayrıca NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan sayın Doç. Dr. Ramazan ERENLER, Doç. Dr. Miraç Nedim MISIR ve Muzaffer Esnaf'a kütle spektrumlarını alan Uzman H.Türker AKÇAY'a, biyolojik özelliklerin incelenmesi çalışmalarından dolayı Prof. Dr. Murat ERTÜRK'e ve adını yazamadığım diğer tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca her türlü desteğini esirgemediğim sevgili eşim Meltem'e, her zaman yanımda olan sevgili aileme ve sevgisiyle büyüdüğüm annem Ayşe ÜZEK'e şükranlarımı sunar teşekkür ederim.

Emre MENTEŞE  
Trabzon 2012



## **TEZ BEYANNAMESİ**

Doktora Tezi olarak sunduğum “Yeni Bir Yöntem Kullanılarak Benzimidazol Bileşiklerinin Mikrodalga Işıma İle Sentezlenmesi ve Bu Bileşiklerin Bazı Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mevlüt SERDAR ve ikinci danışmanım Doç. Dr. Bahittin KAHVECİ'nin sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuarlarda yaptığımı başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 07/03/2012

Emre MENTEŞE

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
ÖZET .....	VIII
SUMMARY .....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
SEMBOLLER DİZİNİ .....	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Mikrodalga Sentez.....	26
1.3. Spektral Özellikler.....	41
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	50
2.1. Bileşiklerin Sentezi.....	50
2.1.1. İmino ester hidroklorürlerin sentezi (1a-g) .....	50
2.1.2. 2-(2-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2a) .....	52
2.1.3. 2-(3-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2b).....	53
2.1.4. 2-(4-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2c).....	54
2.1.5. 2-(3-metilbenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2d).....	55
2.1.6. 2-(4-metilbenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2e) .....	56
2.1.7. 2-(3-bromobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2f) .....	57
2.1.8. 2-(4-bromobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2g).....	57
2.1.9. Metil[2-(2-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3a).....	58
2.1.10. Metil[2-(3-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3b) .....	59
2.1.11. Metil[2-(4-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3c).....	59
2.1.12. Metil[2-(3-metilbenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3d).....	60
2.1.13. Metil[2-(4-metilbenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3e).....	60
2.1.14. Metil[2-(3-bromobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3f) .....	61
2.1.15. Metil[2-(4-bromobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3g) .....	61

2.1.16.	[2-(2-klorobenzil)--5,6-dikloro-1H-benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4a).....	62
2.1.17.	[2-(3-klorobenzil)--5,6-dikloro-1H-benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4b) .....	62
2.1.18.	[2-(4-klorobenzil)--5,6-dikloro-1H-benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4c).....	63
2.1.19.	[2-(3-metilbenzil)--5,6-dikloro-1H-benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4d) .....	63
2.1.20.	[2-(4-metilbenzil)--5,6-dikloro-1H-benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4e).....	64
2.1.21.	[2-(3-bromobenzil)--5,6-dikloro-1H-benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4f).....	64
2.1.22.	[2-(4-bromobenzil)--5,6-dikloro-1H-benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4g).....	64
2.1.23.	2,2'-Bis(2-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol (5a) .....	65
2.1.24.	2,2'-Bis(3-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol (5b).....	66
2.1.25.	2,2'-Bis(4-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol (5c) .....	67
2.1.26.	2,2'-Bis(3-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol (5d) .....	68
2.1.27.	2,2'-Bis(4-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol (5e) .....	69
2.1.28.	Dimetil 2,2'-[2,2'-bis(2-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil] diasetat (6a) .....	70
2.1.29.	Dimetil 2,2'-[2,2'-bis(3-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil] diasetat (6b) .....	71
2.1.30.	Dimetil 2,2'-[2,2'-bis(4-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil] diasetat (6c) .....	71
2.1.31.	Dimetil 2,2'-[2,2'-bis(3-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil] diasetat (6d) .....	72
2.1.32.	Dimetil 2,2'-[2,2'-bis(4-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil] diasetat (6e) .....	72
2.1.33.	2,2'-[2,2'-bis(2-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil]diaseto hidrazit (7a) .....	73
2.1.34.	2,2'-[2,2'-bis(3-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil]diaseto hidrazit (7b) .....	74
2.1.35.	2,2'-[2,2'-bis(4-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil]diaseto hidrazit (7c) .....	74
2.1.36.	2,2'-[2,2'-bis(3-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil]diaseto hidrazit (7d) .....	75
2.1.37.	2,2'-[2,2'-bis(4-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil]diaseto hidrazit (7e).....	75

2.2.	Biyolojik İnceleme .....	76
2.2.1.	Antibakteriyel aktivite değerlendirmesi .....	76
2.2.2.	Antifungal aktivite değerlendirmesi .....	77
2.2.3.	Antiviral aktivite değerlendirmesi .....	78
2.2.4.	Antitümör aktivite değerlendirmesi.....	79
2.2.5.	DPPH ve Antioksidan Aktivite Değerlendirmesi.....	80
2.2.6.	DPPH Radikali Temizleme Aktivitesi Yöntemi .....	80
2.2.7.	DPPH Radikal Temizleme Aktivitesi.....	81
2.2.8.	IC <sub>50</sub> Değerlerinin Bulunması.....	82
3.	BULGULAR Ve TARTIŞMA .....	83
3.1.	Kimyasal.....	83
3.2.	Biyolojik.....	106
3.2.1.	Benzimidazol Bileşiklerinin Antibakteriyel Aktivite Değerlendirme Sonuçları.....	106
3.2.2.	Benzimidazol Bileşiklerinin Antifungal Aktivite Değerlendirme Sonuçları.....	107
3.2.3.	Benzimidazol Bileşiklerinin Antiviral Aktivite Değerlendirme Sonuçları .....	108
3.2.4.	Benzimidazol Bileşiklerinin Antitümör Aktivite Değerlendirme Sonuçları.....	109
3.2.5.	Bisbenzimidazol Bileşiklerinin Antiviral Aktivite Değerlendirme Sonuçları.....	110
3.2.6.	Antitümör Aktivite Değerlendirme Sonuçları .....	111
3.2.7.	4a-f ve 7a-e Bileşiklerinin DPPH ve Antioksidan Aktivite Sonuçları .....	111
4.	SONUÇLAR .....	113
5.	ÖNERİLER .....	120
6.	KAYNAKLAR.....	121
7.	EKLER .....	136
	ÖZGEÇMİŞ	

Doktora Tezi

ÖZET

YENİ BİR YÖNTEM KULLANILARAK BENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN  
MİKRODALGA IŞIMA İLE SENTEZLENMESİ VE BU BİLEŞİKLERİN BAZI  
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ  
Emre MENTEŞE

Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mevlüt SERDAR  
2012, 135 Sayfa, 51 Sayfa Ek

Farmasotik kimya açısından son derece önemli olan benzimidazol türevi bileşiklerin sentezine ilişkin alternatif bir yöntem geliştirilmiştir. Bu çalışmanın ilk bölümünde 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin ile iminoester hidroklorürlerin (1a-g) çözücüsüz ve çözücülü ortam mikrodalga reaksiyonları sonucu hedeflenen benzimidazol türevi bileşikler (2a-g) elde edilmiştir. Bu bileşikler karşılaştırma yapmak amacıyla klasik yöntemle de sentezlenmiştir. (2a-g) Bileşiklerinin metil- $\alpha$ -bromoasetat ile mikrodalga destekli reaksiyonundan (3a-g) elde edilmiştir. (3a-g) Bileşiklerinin hidrazin hidrat ile mikrodalga destekli etkileşimi sonucunda hidrazit türevleri (4a-g) sentezlenmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında 3,3'-diaminobenzidin ile iminoester hidroklorürlerin (1a-e) çözücüsüz ve çözücülü ortam mikrodalga destekli reaksiyonları sonucu (5a-e) bileşikleri sentezlenmiştir. (5a-e) Bileşiklerinin metil- $\alpha$ -bromoasetat ile mikrodalga destekli reaksiyonundan (6a-e) sentezlenmiştir. (6a-e) Bileşiklerinin hidrazin hidrat ile mikrodalga destekli etkileşimi sonucunda (7a-e) elde edilmiştir. Bu çalışma kapsamında sentezlenen 36 bileşiğin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmış ve bazı biyolojik özellikleri incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrodalga sentez, Benzimidazol, Çözücüsüz ortam, İminoester hidroklorür.

PhD. Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS USING MICROWAVE  
IRRADIATION AS A NEW TECHNIQUE AND SCREENING OF SOME  
BIOLOGICAL ACTIVITIES

Emre MENTEŞE

Karadeniz Technical University  
The Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Chemistry Graduate Program  
Supervisor: Assist. Prof. Mevlüt SERDAR  
2012, 135 Pages, 51 Pages Appendix

In this study, an alternative method to synthesize of benzimidazole derivative, which is very important compounds for the pharmaceutical chemistry, has been developed. Firstly we obtained benzimidazole derivative compounds (2a-g) from the reaction of iminoester hydrochlorides (1a-h) with 4,5-dichloro-o-phenylenediamine presence of acidic alumina or in methanol under the microwave irradiation. For comparing, we synthesized these compounds by using conventional method. These derivatives converted to esters (3a-g) using methyl- $\alpha$ -bromoacetate under microwave irradiation. Finally compound (3a-g) was converted to (4a-g) by the treatment with hydrazine hydrate using the microwave irradiation. Second original part of work, we obtained bisbenzimidazole derivative compounds (5a-e) from the reaction of (1a-e) with 3,3'-diaminobenzidine presence of acidic alumina or in methanol under the microwave irradiation. These derivatives converted to esters (6a-e) using methyl-alpha bromoacetate under microwave irradiation. Finally via a nucleophilic displacement of the methoxy with hydrazine hydrate was given to acyl hydrazides (7a-e) under the microwave irradiation. Structures of 36 compounds were identified on the basis of spectroscopic methods. The antimicrobial activities were screened.

**Key Words:** Microwave synthesis, Benzimidazole, Solvent-free, Iminoester hydrochlorides

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Benzimidazol ve Adenin yapıları .....	2
Şekil 2. ATC grubu olarak sınıflandırılan bazı benzimidazol türevi ilaçlar .....	3
Şekil 3. Bazı benzimidazol ilaçların yapıları .....	4
Şekil 4. Benzimidazol ilaçlar olan RAF265 ve AZD6244 molekül formülleri .....	4
Şekil 5. Antiviral özellik gösteren bazı benzimidazol türevleri .....	5
Şekil 6. Gram pozitif ve negatif bakterilerine karşı etkili bir benzimidazol türevi.....	5
Şekil 7. Anti-HBV ve anti-HCV aktiviteye sahip benzimidazoller .....	6
Şekil 8. Bazı virüslere karşı etkili olan benzimidazol türevleri .....	6
Şekil 9. Anti kanser özelliği olan bir benzimidazol türevi.....	6
Şekil 10. RNA virüslerine karşı etkili olan bir benzimidazol türevi.....	7
Şekil 11. Antiviral aktiviteye sahip bazı benzimidazol türevi bileşikler .....	7
Şekil 12. Prostat kanserine karşı etkili 5,6-dikolo benzimidazol türevleri.....	8
Şekil 13. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı benzimidazol türevleri.....	10
Şekil 14. Alzheimer hastalığında kullanılan alternatif benzimidazol türevi ilaç .....	10
Şekil 15. Rahim kanserine karşı etkili bazı benzimidazol türevleri .....	10
Şekil 16. Göğüs kanserinin tedavisi için geliştirilen benzimidazol türevi bileşikler .....	11
Şekil 17. Norfloksazin ve siprofloksazin türevi benzimidazoller. ....	11
Şekil 18. EGFR benzimidazol türevi bileşikler .....	11
Şekil 19. Anti ülser etkiye sahip benzimidazoller.....	12
Şekil 20. Ülser karşı etkili bir benzimidazol türevi .....	12
Şekil 21. Antikonvülzan benzimidazol türevi bileşikler .....	12
Şekil 22. Antidiyabetik benzimidazol türevi.....	13
Şekil 23. Antitüberküloz benzimidazol türevi bileşikler.....	13
Şekil 24. Antihipertansif benzimidazol bileşikleri.....	13
Şekil 25. Antioksidan benzimidazol bileşikleri.....	14
Şekil 26. Analjezik ve anti-inflamatuar benzimidazol bileşikleri .....	14
Şekil 27. Antialerjik benzimidazol bileşiği .....	15
Şekil 28. Antitümör bisbenzimidazol bileşiği .....	15

Şekil 29. Antiproliferatif bisbenzimidazol bileşiği .....	16
Şekil 30. Antikanser bisbenzimidazol bileşiği .....	16
Şekil 31. Antitümör bisbenzimidazol bileşiği .....	16
Şekil 32. Göğüs kanseri tedavisinde potansiyel farmakolojik ajanlar .....	17
Şekil 33. Rhinovirüs'e karşı etkili bisbenzimidazoller .....	17
Şekil 34. Antifungal bisbenzimidazoller .....	17
Şekil 35. Elektromagnetik ışının bileşenleri .....	28
Şekil 36. Geleneksel ısıtma yöntemi .....	29
Şekil 37. Mikrodalga ısıtmanın şematik gösterimi.....	29
Şekil 38. Dipolar molekül elektrik alan ile aynı yöne yönelmeye çalışır .....	30
Şekil 39. Çözeltideki iyonlar elektrik alanda hareket eder.....	31
Şekil 40. Çok modlu mikrodalga cihazı. ....	34
Şekil 41. Tek modlu mikrodalga cihazı .....	34
Şekil 42. Farklı sıcaklıklarda ürün dağılımı .....	38
Şekil 43. Benzimidazol'ün <sup>13</sup> C-NMR kimyasal kayma değerleri .....	43
Şekil 44. 2a ve 5a bileşiklerinin ACD Lab'la hesaplanmış <sup>13</sup> C-NMR değerleri.....	43
Şekil 45. 2a Bileşiğinin ESI-MSMS spektrumu.....	45
Şekil 46. İminoester hidroklorürlerin sentezine ilişkin düzenek.....	51
Şekil 47. DPPH radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) .....	81



## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Benzimidazolün IR spektrumunda görülen başlıca bandlar .....	42
Tablo 2. 2e ve 4f maddelerinin antibakteriyel aktivite değerlendirme sonuçları .....	107
Tablo 3. 2a-4f Maddelerinin antifungal MIC sonuçlar .....	107
Tablo 4. Test maddelerinin anti-HSV-1 aktivitesi .....	108
Tablo 5. Test maddelerinin anti-Influenza A virus aktivitesi .....	108
Tablo 6. 2a-4f maddelerinin tümör hücresi üremesi üzerine etkisi .....	109
Tablo 7. 5a-7e maddelerinin anti-HSV-1 aktivitesi .....	110
Tablo 8. 6e'nin anti-influenza A virus aktivitesi .....	110
Tablo 9. 5a-7e maddelerinin tümör hücresi üremesi üzerine etkisi .....	111
Tablo 10. Çalışma gruplarının DPPH radikali temizleme aktivitelerinin karşılaştırılması.....	112
Tablo 11. Monomod cihazla gerçekleştirilen katı faz sentezlere ilişkin reaksiyon şartları .....	114
Tablo 12. 2a bileşiğinin farklı sıcaklıkta mikrodalgaya maruz kalması sonu elde edilen % verimler .....	114
Tablo 13. 2a bileşiğine ilişkin 65 °C'de farklı güçlerde yapılan denemelerin % verimleri .....	115
Tablo 14. 1., 2. ve 3. yöntemlerin süre ve % verimlerinin karşılaştırılması .....	115
Tablo 15. 3a-g bileşiklerinin sentezine ilişkin reaksiyon şartları ve % verimler.....	116
Tablo 16. 4a-g bileşiklerinin sentezine ilişkin reaksiyon şartları ve % verimler.....	116
Tablo 17. Yöntemlere ilişkin süre ve % verimlerinin karşılaştırılması .....	117
Tablo 18. 6a-e ve 7a-e bileşiklerinin sentezine ilişkin reaksiyon süreleri ve verimler....	117

## SEMBOLLER DİZİNİ

ATR	: Attenuated Total Reflectance
bs	: Broad singlet (geniş tekli yarıma)
d	: Dublet (ikili yarıma)
dd	: Dubletin dubleti (ikili yarımanın ikili yarıması)
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO-d <sub>6</sub>	: Dötero dimetil sülfoksit
e.n	: Erime noktası
HESI-MS	: Kütle Spektrometresi (Heated Electrospray Ionization Spectrometry)
Hz	: Hertz
IR	: Infrared Spektrometresi
j	: Jiromanyetik sabit
Kkal	: Kilo kalori
m	: Multiplet (çoklu yarıma)
MD	: Mikrodalga
mL	: Mililitre
MS (ESI)	: Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)
°C	: Santigrat derece
q	: Quartet (dörtlü yarıma)
s	: Singlet (tekli yarıma)
t	: Triplet (üçlü yarıma)
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
TMS	: Tetrametilsilan
W	: Watt
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
ν	: Dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> )
[M] <sup>+</sup>	: Moleküler iyon
<sup>13</sup> C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
<sup>1</sup> H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans

## 1. GENEL BİLGİLER

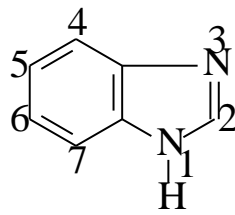
### 1.1. Giriş

Azot içeren heterosiklik sistemler değişik uygulama alanları, güvenilirlikleri ve terapötik etkilerinin yüksek olmasından dolayı en çok çalışılan bileşiklerdir [1, 2]. Heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi, her 10000 bileşikten bir tanesinin ilaç etken maddesi olabilme gerçeği dikkate alındığında daha bir önem taşımaktadır.

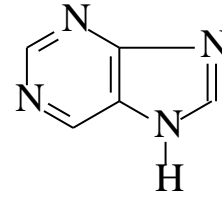
Farmakolojik endüstrinin yüz yüze kaldığı en büyük sorunlardan biri araştırmanın geliştirilmesi ve üretimin artırılmasıdır. Önemli potansiyel ilaç adayı (model ilaç) bileşikleri tanımlamak için sentez kimyasına ve biyolojik incelemeye büyük yatırımlar yapılmaktadır. Tasarlanmış biyolojik özellikte bileşiklerin geliştirilmesi zaman alıcı ve pahalıdır. Netice olarak fonksiyonel özellikte değerli bileşiklerin hızlı ve ekonomik sentezlenmesine ilişkin teknolojiye ilgi artmaktadır. Bu bağlamda ilaç kimyası teknolojik ilerlemelerden son derece yararlanmaktadır. Günümüz dünyasının ölümcül hastalıklarının tedavisi için sayısız kemoterapik madde geliştirilmiş ve kullanılmış olmasına rağmen, tümör hücrelerine karşı gelişen direnç bu hücrelerin yok edilmesini zorlaştırmıştır. Bu sebeple çoğu zaman hastalığın tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamaktadır. Buna rağmen ilaca dayalı tedavi yaklaşımları, hala en çok uygulanan yöntemleri oluşturmaktadır [3]. Bu kapsamda potansiyel biyolojik özellikte maddelerin sentezi için etkili yöntemlerin geliştirilmesi günümüzün önemli bir ilgi alanıdır.

Benzimidazoller, günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanılan önemli heterosiklik bileşiklerdir [4]. Benzimidazol halkası benzen ve imidazol halkasının kaynaşmasından oluşmuş düzlemsel ve aromatik bir yapıdır. İlk benzimidazol yapısının Hobercker tarafından elde edilmesinden bu yana benzimidazoller büyük bir çalışma alanı olmuştur [5]. Bu ilginin nedeni benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik etki göstermesidir. Bu farmakolojik aktiviteler arasında antihelmintik [6, 7], antibakteriyel [8, 9], antiviral [10, 11], H<sub>2</sub> 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] özellikleri sayılabilir. Bazı benzimidazol türevleri de sitomegalo virüs, hepatit B, hepatit C,

HIV, RNA ve HSV-1 (uçuk) gibi çeşitli virüslere karşı da etkilidir [30-32]. Biyolojik etki zenginliği, yapının organizmaya yabancı olmamasından kaynaklanmaktadır. Önemli biyolojik etkinlikleri olan histidin ve histaminin yapısının imidazol, B<sub>12</sub> vitamininin yapısında ise benzimidazol bulunmaktadır. 1944’de benzimidazolün adenine yapısal olarak benzerliğinin belirlenmesi, bakteri ve mantarların çoğalmasına karşı inhibisyon etkisi göstermesi bu bileşiklere olan ilginin artmasına neden olmuştur [33, 34]. Bu durum benzimidazol türevlerinin potansiyel antiviral ilaçlar olarak sentezlenmesine de önemli bir teşvik olmuştur [35, 36].



**Benzimidazol**

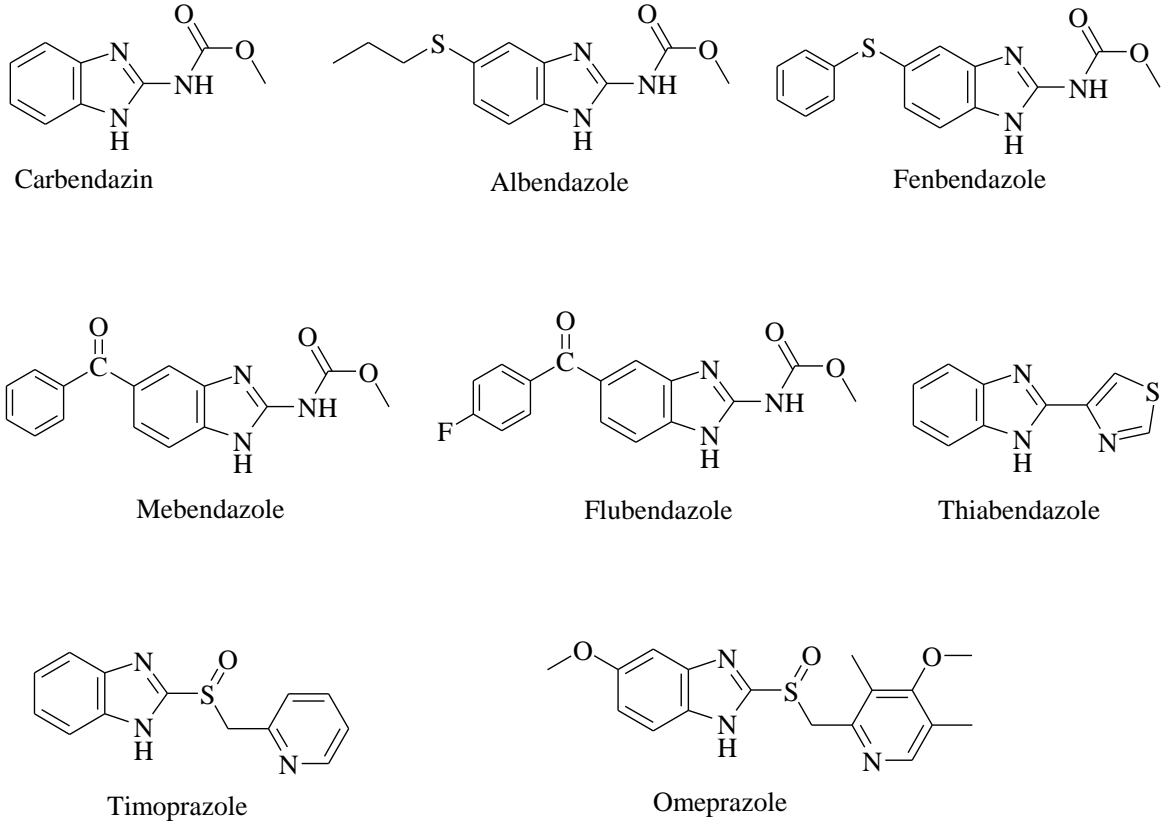


**Adenin**

Şekil 1. Benzimidazol ve Adenin yapısı

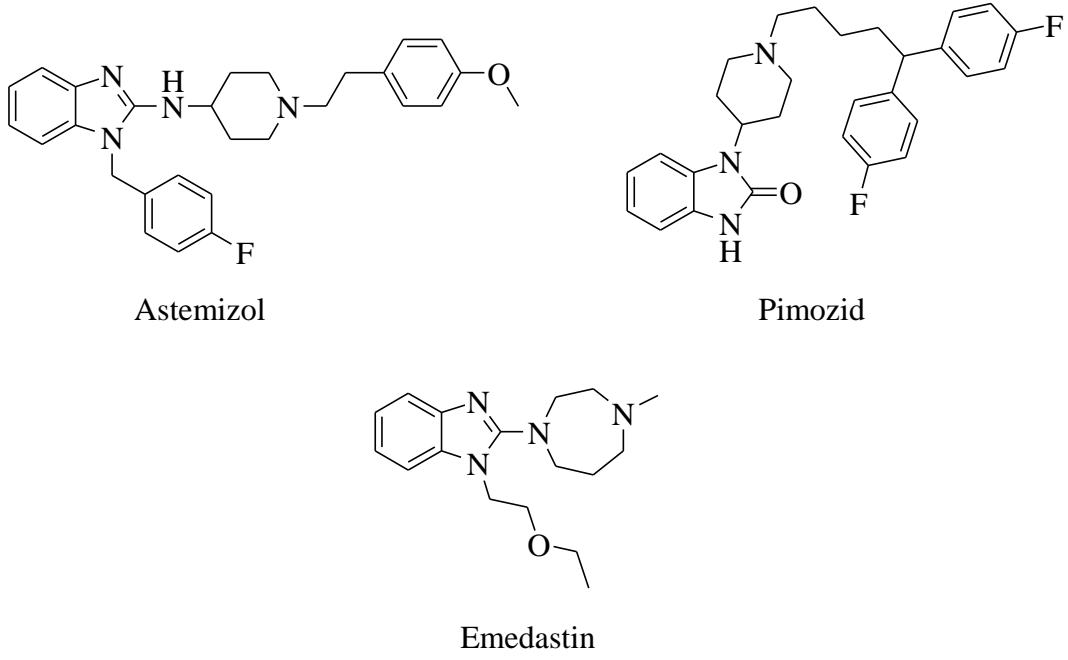
Benzimidazol türevlerinin bir kısmı, bitkilerde canlı hastalık etmenlerini yok etmede ve ilaç olarak hayvanların tedavisinde de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [37]. Ayrıca benzen halkasına ester gruplarının bağlı olduğu benzimidazol türevlerinin böcek öldürücü ve herbisidal etkileri olduğu literatürde kayıtlıdır. Bu kadar farklı ve çeşitli özellikler göstermelerinden dolayı, özellikle 1950’li yılların başında B<sub>12</sub> vitamininin ayrılmaz bir parçası olan 5,6-dimetil-1-( $\alpha$ -D-ribofuranosil) benzimidazol’ün keşfinden bu yana sentezleri en fazla yapılan ve reaktivite özellikleri en fazla incelenen heterosiklik bileşikler arasında yer almıştır [38].

Benzimidazol çekirdeği içeren benzimidazol ilaçlarına ilişkin heterosiklik bileşiklerin bazıları aşağıda verilmiştir [14, 39-49]. Bu yapılar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ATC ( ATC: Dünya sağlık örgütü tarafından oluşturulan ilaç sınıflandırılma sistemi, ilaç rehberi) grubu olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 2).



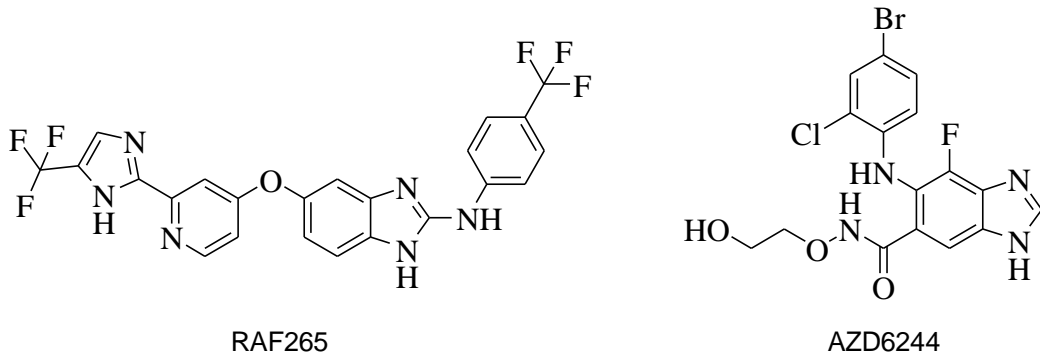
Şekil 2. Dünya Sağlık Örgütü tarafından ATC grubu olarak sınıflandırılan bazı benzimidazol türevi ilaçlar

Hastalıklara neden olan mikroplarla savaş, mevcut antibiyotiklere direnç kazanmalarından dolayı dünyada büyük bir sorun haline gelmektedir. Bu güçlükte savaşmanın bir yolu yeni kemoterapik ajanlar sentezlemektir [50]. Benzimidazolün yapısal olarak pürine benzemesi bu tür yapıları bakterilere karşı etkili kılmaktadır ve benzimidazol türevlerinin sentezine karşı dünya genelinde ilgiyi artırmaktadır [51]. Antifungal etki olarak ilk rapor edilen benzimidazol türevi benomyldir [52]. 1961 yılında sentezi yapılan ve 2-konumundan tiyazol halkası substitüe olmuş benzimidazol türevi olan tiyabendazol, yapısının aydınlatılmasından yaklaşık 30 yıl sonra antihelmintik olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Tiyabendazolden sonra albendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfenbendazol, triklobendazol antihelmintik amaçla tedavide yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bazı farklı ilaç gruplarının etken maddesi olarak da benzimidazoller karşımıza çıkıyor. Örneğin astemizol (antimistaminik), pimoizid (nöroleptik), emadastine difumarat (antiallerjik) sayılabilir. Bunlar ülkemizde de ruhsatlı ilaç olarak kullanılmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Bazı benzimidazol ilaçların yapıları

Günümüzde kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardan RAF265 (Novartis, İsviçre) ve AZD6244 (Astrazeneca, İngiltere) benzimidazol halkası içerdiği bilinmektedir (Şekil 4) [53].

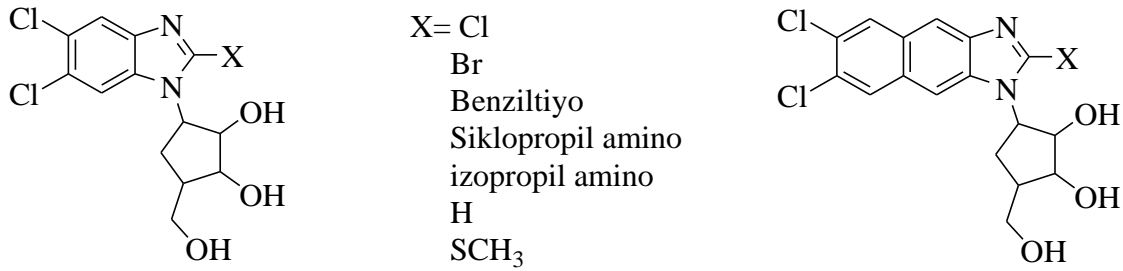


Şekil 4. Benzimidazol ilaçlar olan RAF265 ve AZD6244 molekül formülleri

Farklı konumlardaki substitüentler, benzimidazol halkasının fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik aktivitesinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. İlaç etken bileşiği olan benzimidazollerin genellikle 2-, 5- ve 6- konumlarından substitüe olmaları dikkat çekicidir. 5 veya 5,6-dikloro-2-substitüebenzimidazol türevlerinin grip, sitomegalovirüs, Hepatit C ve HIV 1 gibi bazı virüslere karşı etkili olduğu literatürde

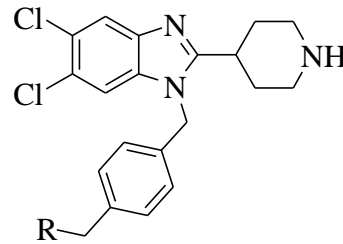
kayıtlıdır. Ayrıca bu bileşiklerin meme ve prostat kanserine karşı da etkili oldukları rapor edilmiştir [54, 55]. 2010 yılında yapılan bir çalışmada 5-pozisyonunda klor içeren bir seri benzimidazol türevi sentezlenmiş ve yüksek derecede antitümör özellik gösterdikleri tespit edilmiştir [56].

Benzimidazol ribonükleotidler olarak sentezlenen antiviral özellikte benzimidazol türevleri de önemlidir (Şekil 5), [57].



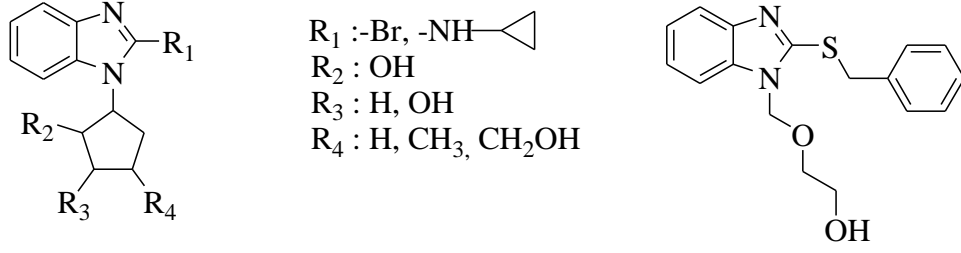
Şekil 5. Antiviral özellik gösteren bazı benzimidazol türevleri

He ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada 5,6-diklorobenzimidazol türevi bileşiklerin klinikte sıklıkla karşılaşılan gram pozitif ve negatif bakterilere karşı oldukça etkili olduklarını belirtmiştir (Şekil 6), [58].



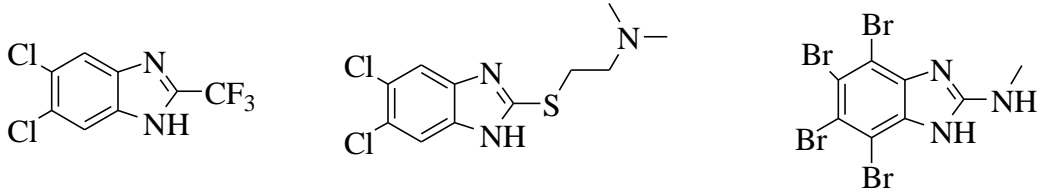
Şekil 6. Gram pozitif ve negatif bakterilerine karşı etkili bir benzimidazol türevi

Nükleozit ve nonnükleozit yapısında birçok antiviral aktiviteye sahip bileşik sentezlenmiştir. Nükleozit türevlerinde baz olarak adenin ve guanin yerine biyoizosteri olan benzimidazol halkası yer alan yapılar sentezlenmiştir. Bu kapsamda sentezlenen ve anti-HBV (Hepatit B) ve anti-HCV (hepatit C) aktiviteye sahip benzimidazollerin yapıları Şekil 7' de verilmiştir [59, 60].



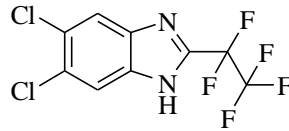
Şekil 7. Anti-HBV ve anti-HCV aktiviteye sahip benzimidazoller

Yine HBV, HCV ve HIV-1 gibi bazı virüslere karşı etkili olan antiviral aktiviteye sahip bazı benzimidazol türevleri literatürde kayıtlıdır (Şekil 8), [54].



Şekil 8. Bazı virüslere karşı etkili olan benzimidazol türevleri

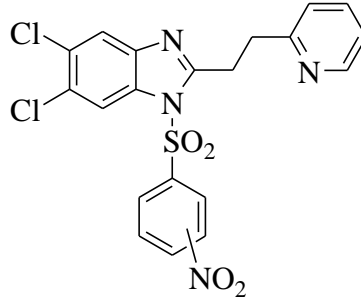
Yapılan bir başka çalışmada 5,6-dikloro-2-pentafloroetil benzimidazol bileşiğinin meme ve prostat kanserine karşı etkili olduğu rapor edilmiştir (Şekil 9), [61].



Şekil 9. Antikanser özelliği olan bir benzimidazol türevi

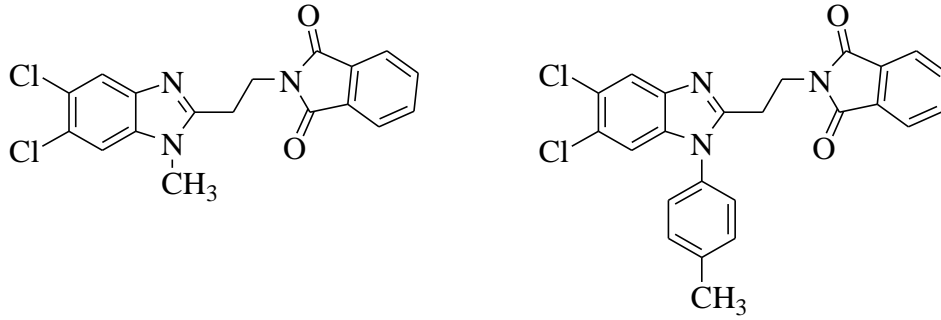
HIV proteaz inhibitasyonu yapan yeni antiviral bileşiklerin sentezi AIDS kemoterapisinde önemlidir. 1999 yılında yapılan bir çalışmada benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve mikromolar konsantrasyonda RNA virüslerine karşı etkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 10), [62].





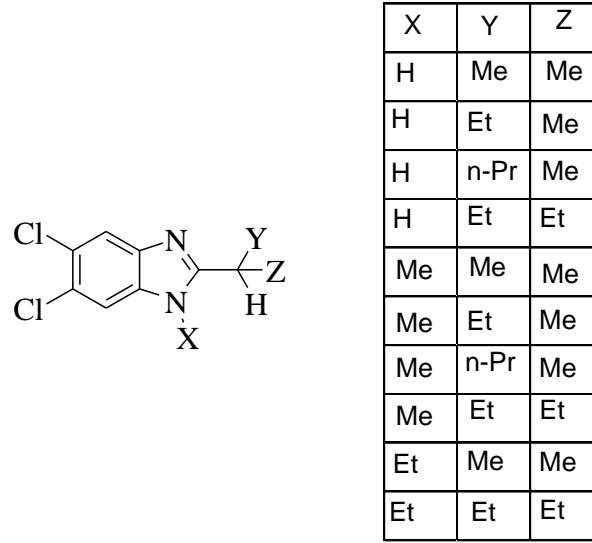
Şekil 10. RNA virüslerine karşı etkili olan bir benzimidazol türevi

2006 Yılında yapılan bir başka çalışmada ise referans bileşiklerle mukayese edildiğinde etkili antiviral aktivite ve yüksek derecede seçicilik gösteren benzimidazol çekirdeği içeren bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 11), [63]. İleriki aşamalarda bu bileşiklerin hepatit B virüsünün tedavisinde umut verici olduğu belirtilmiştir.



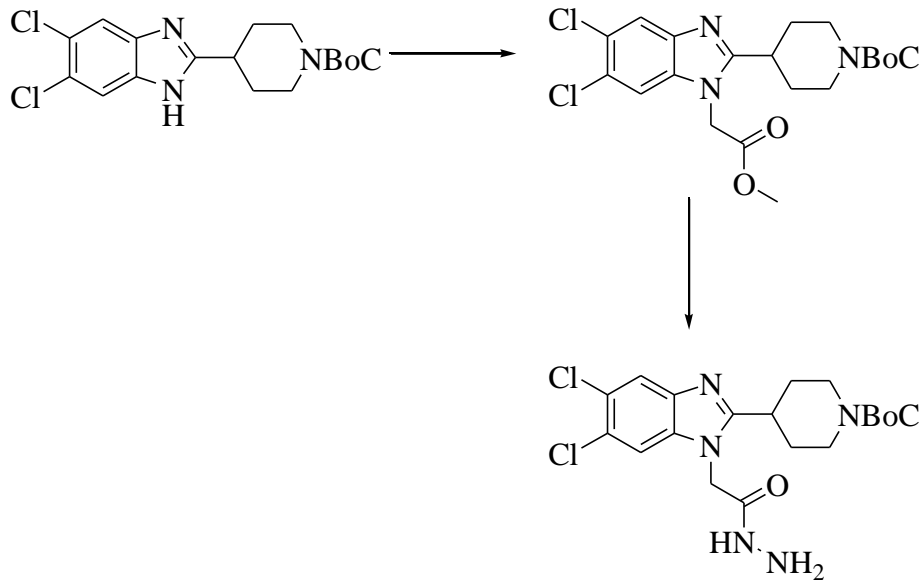
Şekil 11. Antiviral aktiviteye sahip bazı benzimidazol türevi bileşikler

Prostat kanserine karşı etkili olan 5,6-dikloro benzimidazol türevleri de literatürde kayıtlıdır (Şekil 12), [64].



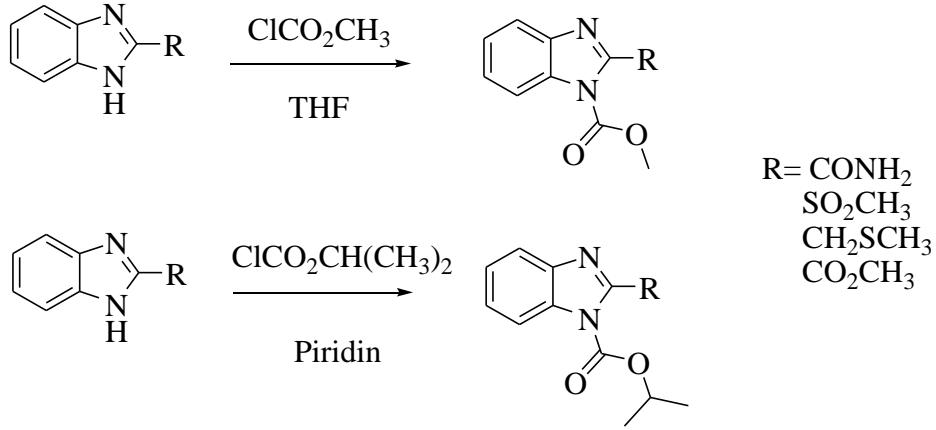
Şekil 12. Prostat kanserine karşı etkili 5,6-dikloro benzimidazol türevleri

Yine yakın zamanlarda antitümör aktivite gösteren disubstitüebenzimidazol türevleri rapor edilmiştir [65]. Bir başka çalışmada ise antibakteriyel özellikte benzimidazol türevleri elde edilmiştir. Bu çalışmada özellikle açıl hidrazit grubu türevlerinin ana benzimidazol yapısından biyolojik olarak daha aktif olduğu belirlenmiştir. Çünkü açıl hidrazit hem hidrojen verici ve hem de yakalayıcı özellik gösterir. Bu durum biyolojik sistemlerde önemlidir (Denklem 1), [66].



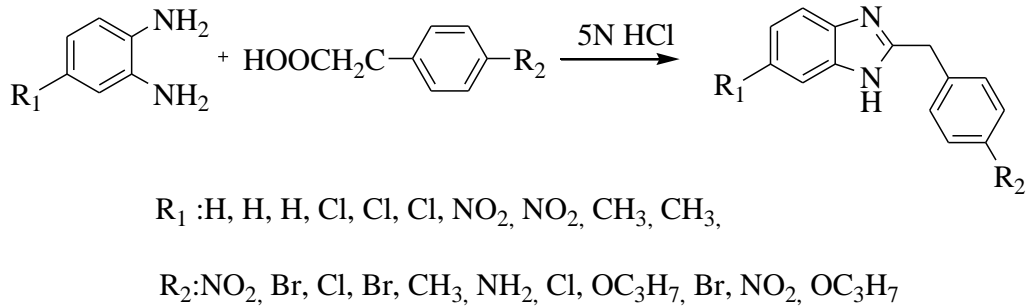
(Denklem 1)

Benzer şekilde önemli derecede antiviral aktivite gösteren benzimidazol türevi bileşikler bir başka çalışmayla rapor edilmiştir. Bu çalışmada 1,2-disüstitüe benzimidazollerin antiviral aktiviteleri ortaya konmuştur (Denklem 2), [60].



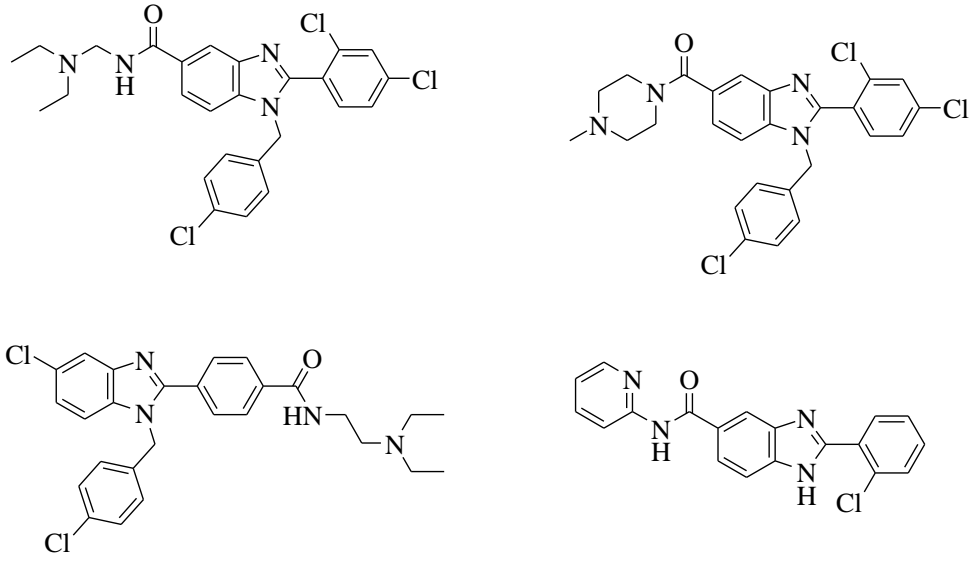
(Denklem 2)

Antibakteriyel aktivite gösteren bazı benzimidazol türevleri de literatürde kayıtlıdır (Denklem 3), [67].



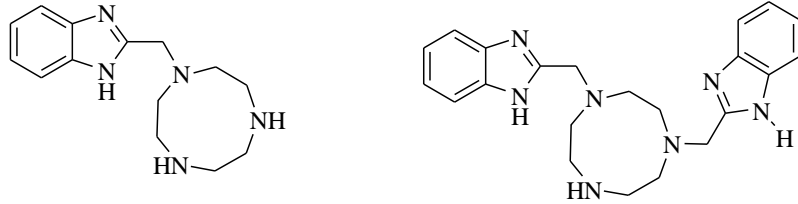
(Denklem 3)

Yine yakın zamanlarda iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösteren benzimidazol türevi bileşikler rapor edilmiştir. Bunlara ilişkin dört örnek aşağıda verilmiştir (Şekil 13), [68-70].



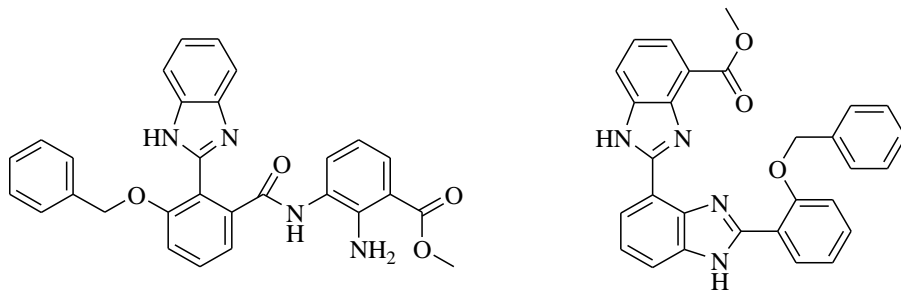
Şekil 13. Antimikrobiyel aktivite gösteren bazı benzimidazol türevleri

Günümüzün önemli hastalıklarından biri olan Alzheimer hastalığının tedavisi için de benzimidazol çekirdeği içeren alternatif bir ilaç geliştirilmiştir (Şekil 14), [71].



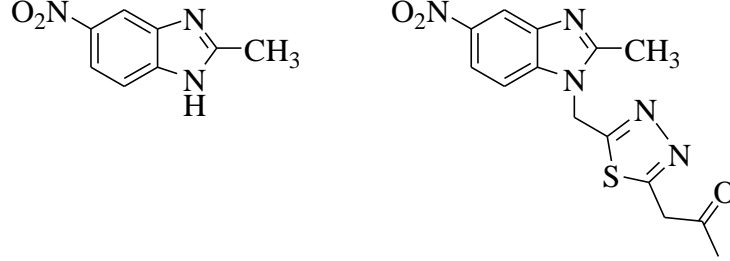
Şekil 14. Alzheimer hastalığında kullanılan alternatif benzimidazol türevi ilaçlar

Yapılan başka bir çalışmada da rahim kanserine karşı etkili benzimidazol bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 15), [72].



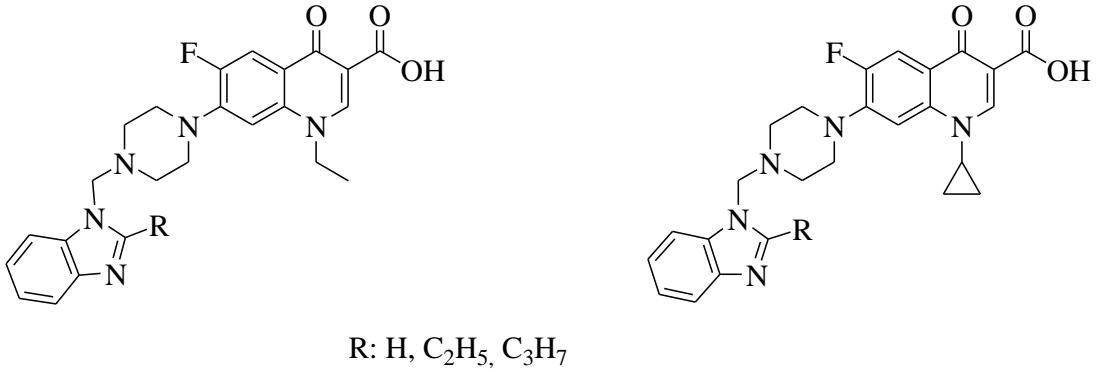
Şekil 15. Rahim kanserine karşı etkili bazı benzimidazol türevleri

Ramla ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise göğüs kanserinin tedavisi için etkili benzimidazol türevleri geliştirilmiştir (Şekil 16), [73].



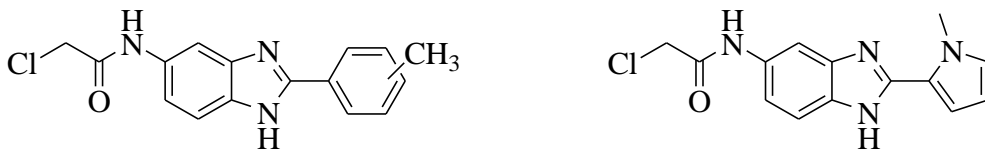
Şekil 16. Göğüs kanserinin tedavisi için geliştirilen benzimidazol türevi bileşikler

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise antimikrobiyal ve antifungal etkilerini arttırmak için norfloksazin ve siprofloksazinin benzimidazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 17), [74].



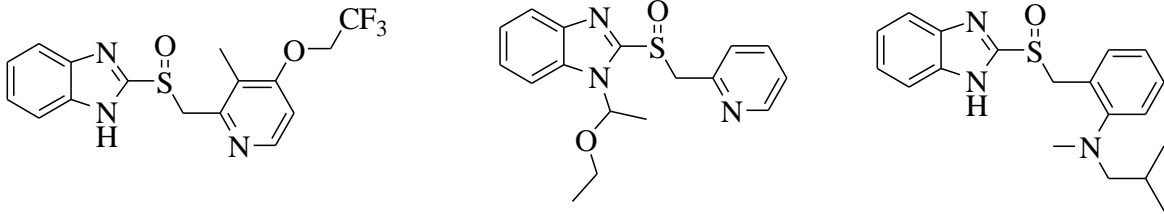
Şekil 17. Norfloksazin ve siprofloksazin türevi benzimidazoller

Özellikle kanser hastılığında etkili olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) olarak da benzimidazol türevi bileşikler literatürde karşımıza çıkmaktadır (Şekil 18), [75].



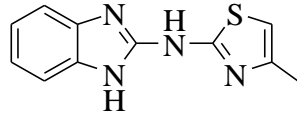
Şekil 18. EGFR benzimidazol türevi bileşikler

Benzimidazol türevlerinin önemli derecede antiülser etkileri olduğuna dair literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Yüksek antiülser etkiye sahip bazı benzimidazolün yapıları aşağıda verilmiştir (Şekil 19), [76-79].



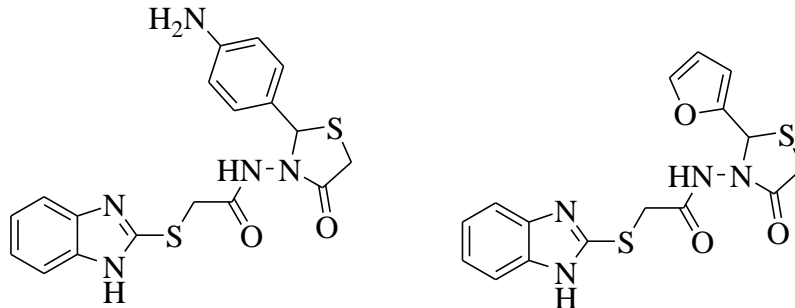
Şekil 19. Antiülser etkiye sahip benzimidazolün

1991 yılında Alessandro ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada mide ülserine standart ilaçlardan daha etkili bir benzimidazol bileşiği rapor edilmiştir (Şekil 20), [80].



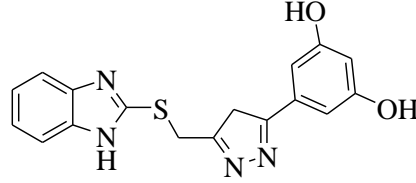
Şekil 20. Ülsere karşı etkili bir benzimidazol türevi

Bir başka çalışmada ise epileptik nöbetlerin tedavisi için antikonvülzan (antiepileptik) özelliğe sahip etkili benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 21), [21].



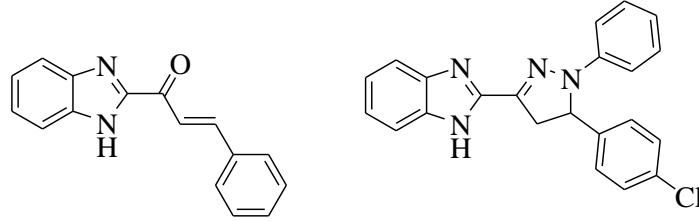
Şekil 21. Antikonvülzan benzimidazol türevi bileşikler

Antidiyabetikler diyabet tedavisinde kullanılır. Aslında diyabetin tedavisi yoktur ancak bu ilaçlar kan şekeri düzeyini kontrol altında tutarlar. 2006 yılında yapılan bir çalışmada antidiyabetik bir seri benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiştir (Şekil 22), [22].



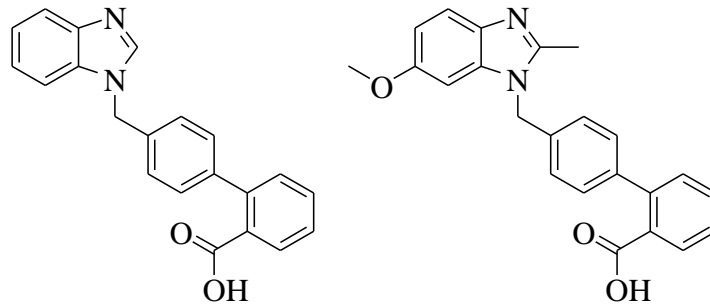
Şekil 22. Antidiyabetik benzimidazol türevi

2004 yılında yapılan bir çalışmada ise tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisin ve izoniazid gibi ilaçlarla eşdeğer derecede antitüberküloz özelliğe sahip benzimidazol türevi bileşikler rapor edilmiştir (Şekil 23), [20].



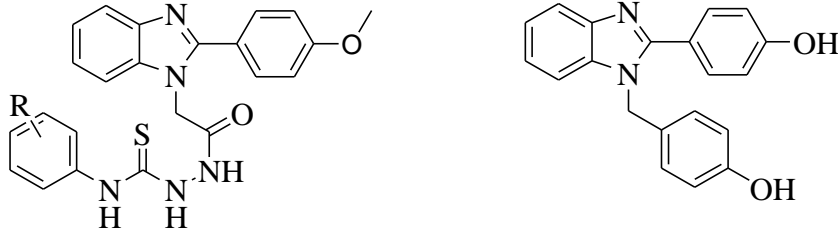
Şekil 23. Antitüberküloz benzimidazol türevi bileşikler

Antihipertansifler yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Aşağıda molekül formülleri verilen bileşikler literatürde geçen antihipertansif özellikteki benzimidazol türevlerinden bazılarıdır (Şekil 24), [23, 24].



Şekil 24. Antihipertansif benzimidazol bileşikleri

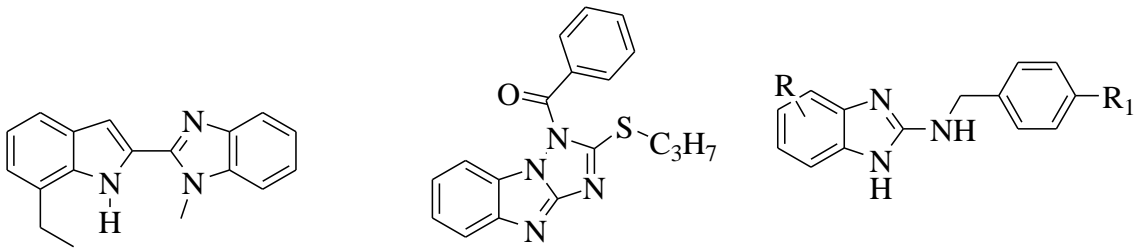
Literatürde benzimidazol türevlerinin antioksidan özelliklerine ilişkin birçok çalışma bulunmaktadır [25, 81, 82]. Antioksidan özelliği olan bazı benzimidazol türevi bileşiklerin formülleri Şekil 25’de verilmiştir.



R: -H, -Cl, -F, -Br, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>

Şekil 25. Antioksidan benzimidazol bileşikler

Analjezikler ağrının bilinç düzeyinde algılanmasını ortadan kaldıran ilaçlardır. Ayrıca birçoğunun iltihap önleyici özellikleri vardır. Anti-inflamatuarlar ise iltihap önleyen iltihapla savaşılan ilaçlardır. Literatür kayıtlarında birçok analjezik ve anti-inflamatuar özellikte benzimidazol bileşikleri karşımıza çıkmaktadır [83-85]. Şekil 26’daki yapılar bu bileşiklerden sadece bir kaçıdır.

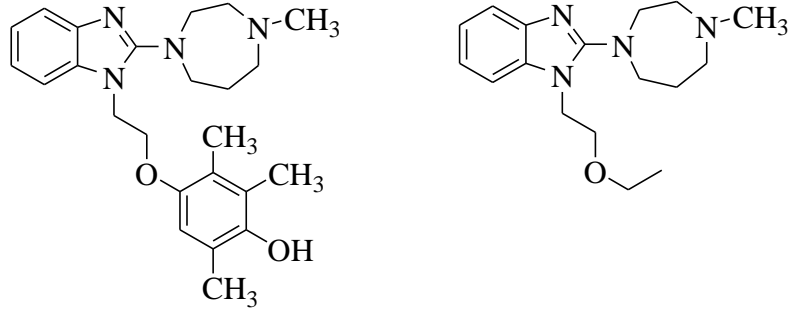


R: H, Br, NO<sub>2</sub>  
R<sub>1</sub>: H, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>

Şekil 26. Analjezik ve anti-inflamatuar benzimidazol bileşikleri

Başka bir çalışmada ise benzimidazol türevlerinin antialerjik etkileri rapor edilmektedir (Şekil 27), [86].

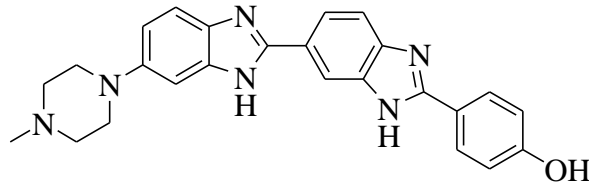




Şekil 27. Antialerjik benzimidazol bileşikleri

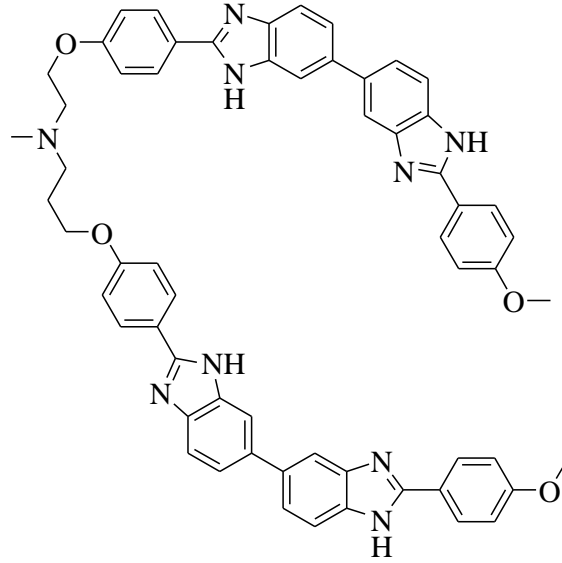
Biyolojik aktivite bakımından etkili olan benzimidazol bileşiklerinin kapsamında olan ve iki benzimidazol halkasını yapısında içeren bileşiklere bisbenzimidazoller denir. Bu yapılarında bazı biyolojik özellikleri bakımından (örneğin; enzim inhibitörü, antitümör gibi) önemli oldukları literatürde kayıtlıdır [87, 88].

Antitümör aktivite gösteren bir seri bisbenzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir [89-91]. Bu kapsamda bir örnek aşağıda verilmiştir. Bu bileşik antikanser etkin maddesi olarak faz I derecede klinik incelemeye alınmıştır (Şekil 28).



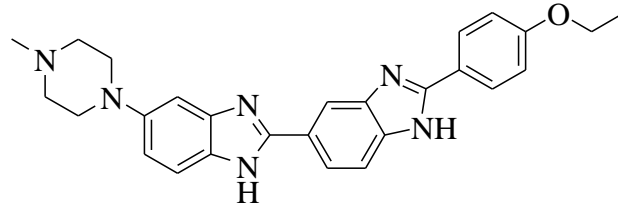
Şekil 28. Antitümör bisbenzimidazol bileşiği

Literatüre kayıtlı bir çalışmada 2-aril-bisbenzimidazollerin anti-proliferatif özellikleri bakımından önemli oldukları görülmüştür (Şekil 29), [92].



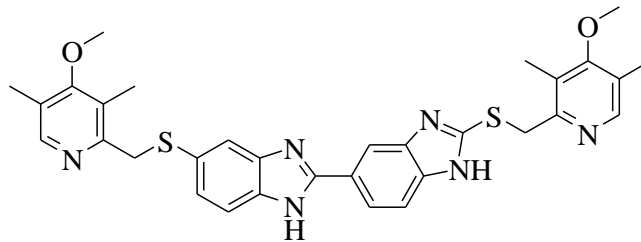
Şekil 29. Anti-proliferatif bisbenzimidazol bileşiği

DNA topoizomeraz inhibitörü olan aşağıdaki bisbenzimidazol bileşiğinin antikanser özelliklerinin olduğu literatürde kayıtlıdır [17, 93, 94]. Bu çalışmanın devamında ise bu bileşiklerin DNA bağlayıcı özelliklerinin de olduğu tespit edilmiştir (Şekil 30).



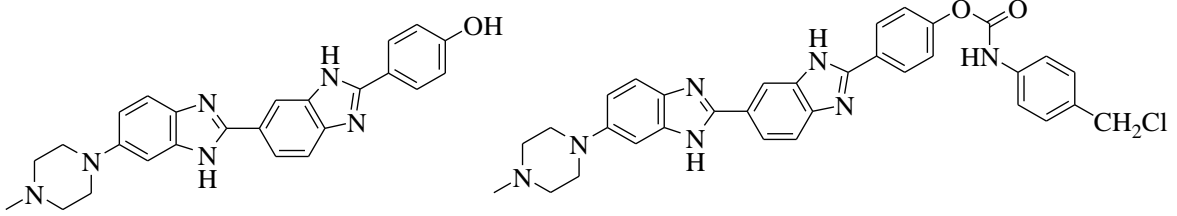
Şekil 30. Antikanser bisbenzimidazol bileşiği

2009 yılında yapılan bir başka çalışmada ise yine antitümör özellikte bisbenzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 31), [95].



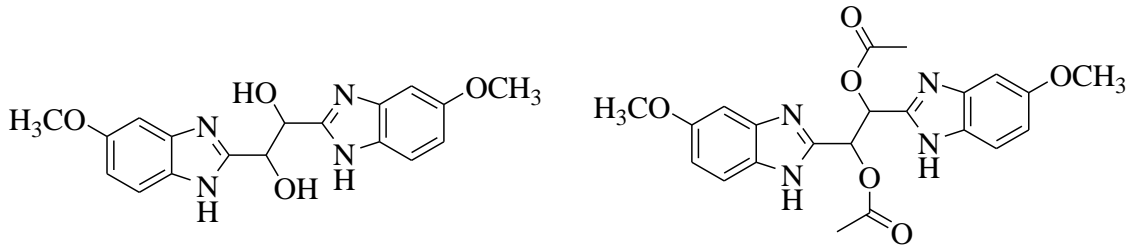
Şekil 31. Antitümör bisbenzimidazol bileşiği

2004 yılında sentezlenen bir seri bisbenzimidazoller göğüs kanseri tedavisinde farmakolojik ajanlar olarak etkin oldukları bildirilmiştir (Şekil 32), [96].



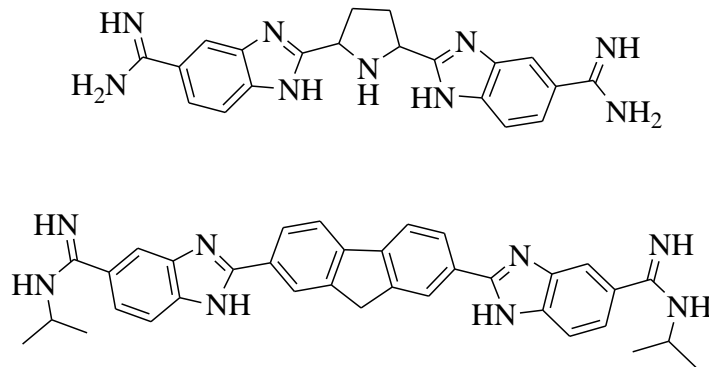
Şekil 32. Göğüs kanseri tedavisinde etkin farmakolojik ajanlar

Soğuk algınlığına ve gribe neden olan rhinovirüse karşı etkili olan bisbenzimidazol türevleri literatürde kayıtlıdır (Şekil 33), [97].



Şekil 33. Rhinovirüs'e karşı etkili bisbenzimidazoller

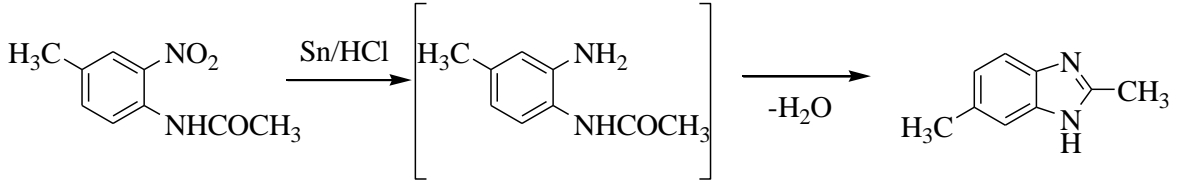
1999 yılında yapılan bir çalışmada ise bisbenzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve *C. neoformans*, *C. glabrata*, *C. Parapsilosis*, *C. Krusei* gibi birçok *Candida* türüne karşı antifungal etki gösterdikleri rapor edilmiştir (Şekil 34), [98].



Şekil 34. Antifungal bisbenzimidazoller

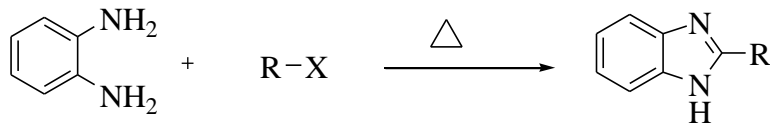
1994 yılında Dykstra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AIDS'li hastalarda sıklıkla karşılaşılan P. Carinii pnevmonisinin tedavisinde etkili terapötik bileşikler olan bisbenzimidazollerini sentezlemişlerdir [99].

İlk benzimidazol sentezi, 1872 yılında 2-nitro-4-metil asetanilidinin indirgenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon sonucu 2,5- ve 2,6-dimetilbenzimidazol türevleri elde edilmiştir (Denklem 4), [100].



(Denklem 4)

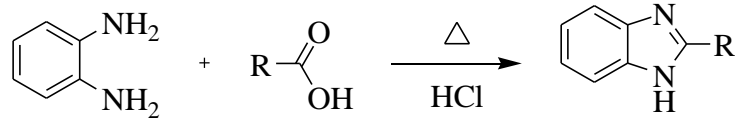
Benzimidazol bileşiklerinin sentezine ilişkin çeşitli yöntemler literatürde kayıtlıdır. Bu yöntemlerden yaygın bir şekilde kullanılanlardan biri *o*-fenilendiaminlerin karboksilik asitler veya türevleriyle olan reaksiyonlarıdır. 1875 yılında Ladenburg tarafından ilk defa *o*-fenilendiamin ve karboksilik asit türevleriyle benzimidazol sentezi gerçekleştirilmiştir [100]. 3,4-Diaminotoluen, glasiyel asetik asit içerisinde ısıtılarak 2,5- ve 2,6-dimetil benzimidazol türevleri elde edilmiştir. *o*-Fenilendiamin ile farklı karboksilli asit türevlerinin reaksiyonu sonucu benzimidazol eldesine ilişkin literatürde birçok örnek bulunmaktadır (Denklem 5), [101].



R= alkil, aril  
X= COOH, COOR, CONH<sub>2</sub>

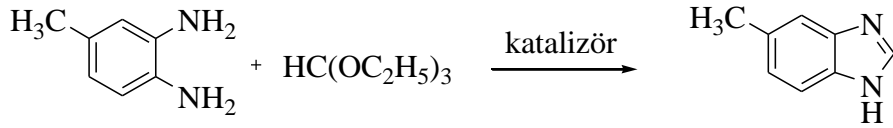
(Denklem 5)

1928 Yılında ise *o*-fenilendiaminin seyreltik HCl (genellikle 4N) varlığında karboksilik asit ya da anhidrit ile reaksiyonuyla benzimidazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem Philips'in benzimidazol sentez yöntemi olarak bilinmektedir (Denklem 6), [102].



(Denklem 6)

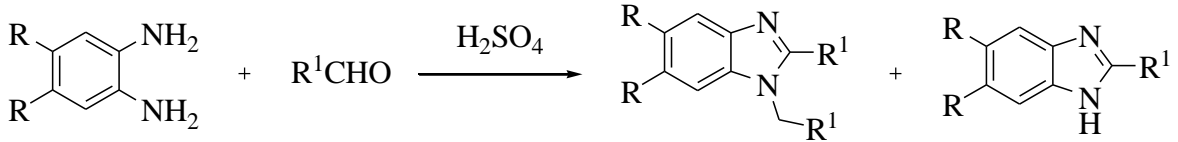
Bir başka çalışmada ise 4-metil-*o*-fenilendiamin katalizör varlığında trietil-*o*-formatla etkileşmesi sonucu benzimidazol türevi elde edilmiştir (Denklem 7), [103].



(Denklem 7)

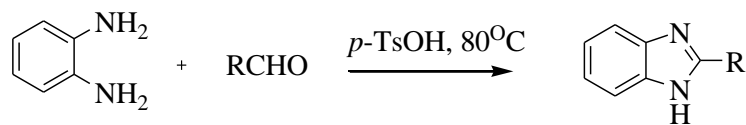
*o*-Fenilendiamin türevi bileşiklerin, polifosforik asit varlığında alkil yada aril karboksilik asitlerle reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazollerin elde edildiği literatürde kayıtlıdır [104].

Benzimidazol türevlerinin sentezinde kullanılan bir diğer yöntem ise *o*-fenilen diaminler ve aldehytlerin asit katalizli reaksiyonudur (Denklem 8), [105].



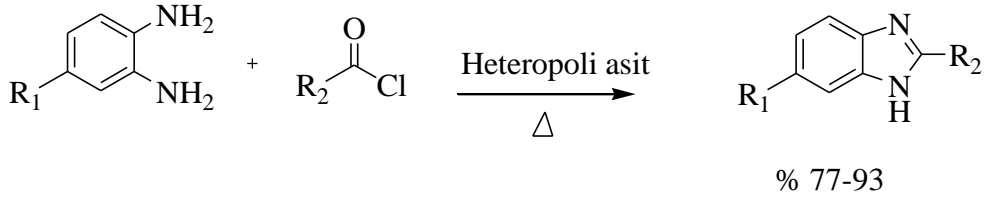
(Denklem 8)

Aldehytlerden katalizör varlığında benzimidazol sentezine ilişkin literatürde birçok çalışma dikkat çekmektedir. I<sub>2</sub>, KHSO<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ftalik asit, lewis asitleri, heteropoli asitler ve SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub> gibi maddeler katalizör olarak kullanılmaktadır (Denklem 8-10), [106-109]. Hayvan kemik unlarının katalizör olarak kullanıldığı bir çalışma da literatürde kayıtlıdır [110].

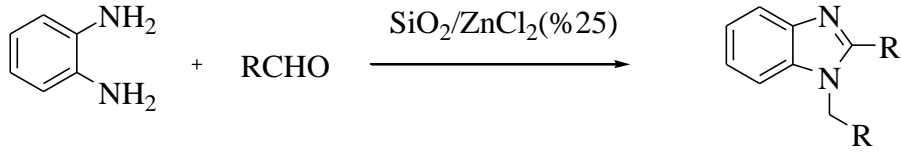


% 75-81

(Denklem 8)

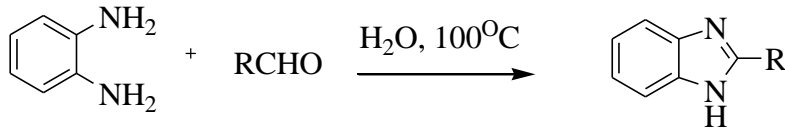


(Denklem 9)

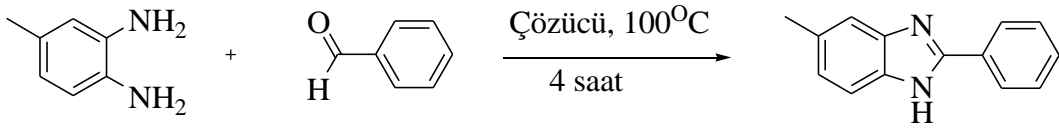


(Denklem 10)

Benzimidazollerin aldehitlerden sentezlenmesinde çözücü olarak suyun kullanıldığı bir çalışmada literatürde kayıtlıdır (Denklem 11), [111]. Ayrıca farklı çözücüler varlığında veriminde farklılık gösterdiğine ilişkin çalışmalar rapor edilmiştir (Denklem 12), [112].

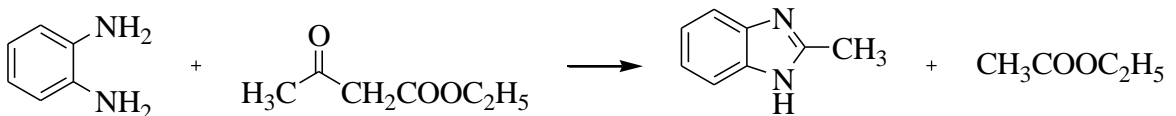


(Denklem 11)



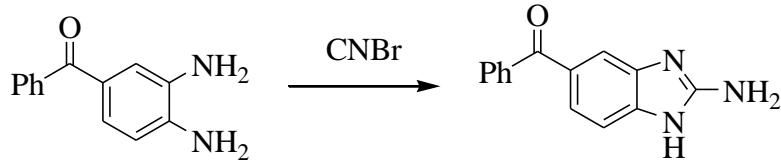
(Denklem 11)

Bazı ketonlar da benzer şekilde *o*-fenilendiamin ile etkileştirildiğinde substitüebenzimidazol verseler de verimleri aldehitler kadar yüksek değildir. Bu yüzden fazla çalışılmamıştır. Örneğin *o*-fenilendiamin ile etil asetoasetat ısıtıldığında 2-metilbenzimidazol elde edilmiştir (Denklem 12), [113].



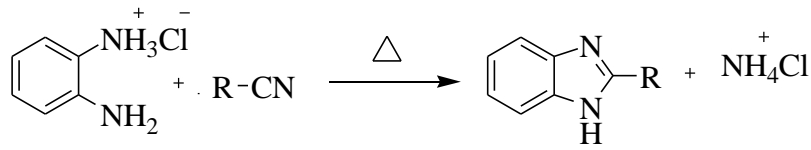
(Denklem 12)

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromürün sulu ortamda reaksiyonu sonucu 2-amino-5(6)-1H-benzimidazol oluşur (Denklem 13), [114].



(Denklem 13)

*o*-Fenilendiamin mono HCl tuzu ile bir alifatik yada aromatik nitrille reaksiyona sokularak 2-substitüebenzimidazoller elde edilir (Denklem 14), [115].



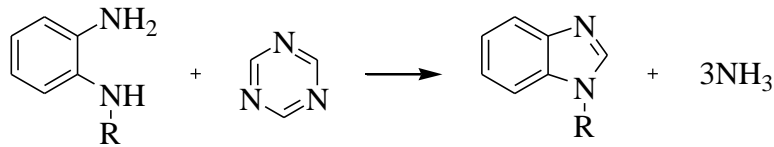
(Denklem 14)

İzotiyöre türevlerinin *o*-fenilendiaminlerle reaksiyonu sonucu da benzimidazoller ele geçer (Denklem 15), [116].



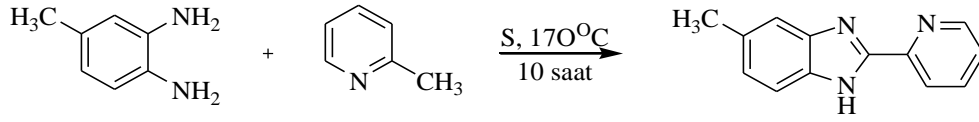
(Denklem 15)

Triazinlerin *o*-fenilendiamin veya N-metil-*o*-fenilendiaminler ile reaksiyonu benzimidazol oluşumuyla sonuçlanır (Denklem 16), [117].



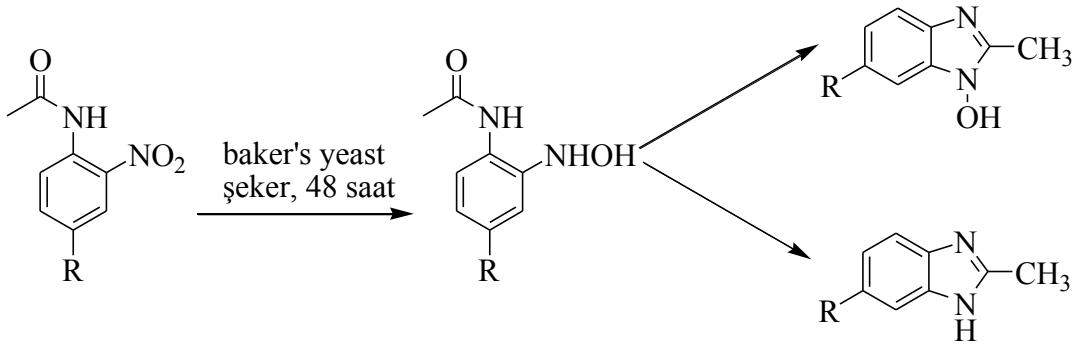
(Denklem 16)

Aktif metil grubu içeren heterosiklik bileşiklerin *o*-fenilendiaminle kükürt varlığında reaksiyonu sonucu benzimidazol türevi bileşikler ele geçer (Denklem 17), [118].



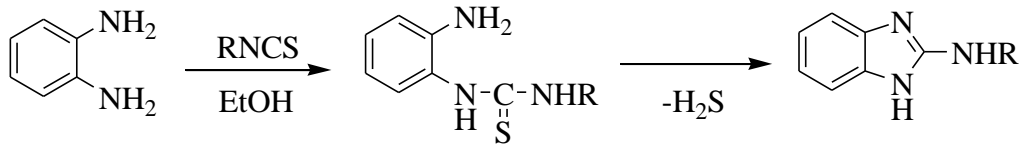
(Denklem 17)

Bazı benzimidazol türevi bileşikler çıkış maddesi ve şartları bakımından farklı olan aşağıdaki yöntemle elde edilmiştir (Denklem 18), [119].



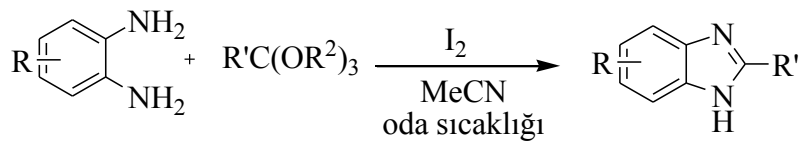
(Denklem 18)

Aşağıdaki yöntemle de farklı çıkış maddelerinden yola çıkarak bazı benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 19), [120].



(Denklem 19)

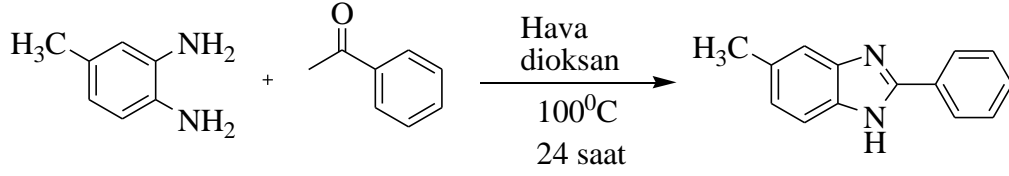
2-Substitüe benzimidazol türevlerinin sentezi için çok yakın zamanlarda rapor edilmiş bir çalışma da söz konusudur (Denklem 20), [121].



(Denklem 20)

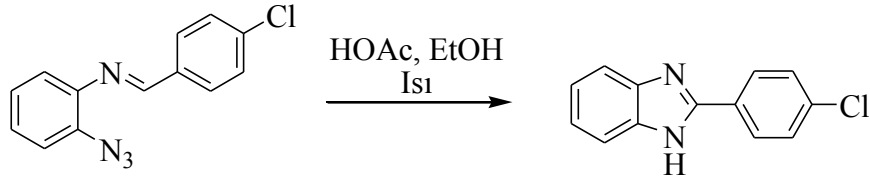


2-Fenil-5-metilbenzimidazolün sentezine ilişkin bir çalışma aşağıda verilmiştir (Denklem 21), [122].



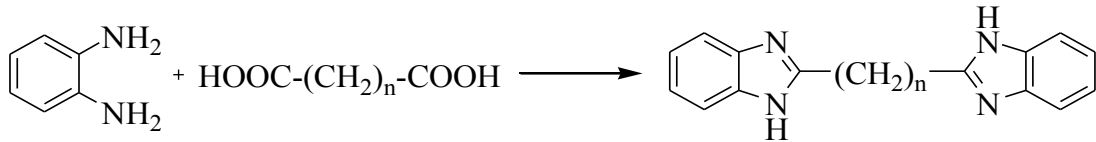
(Denklem 21)

Bazı organik azitlerin termal bozunması üzerinden benzimidazollerin elde edildiği bilinmektedir (Denklem 22), [123].



(Denklem 22)

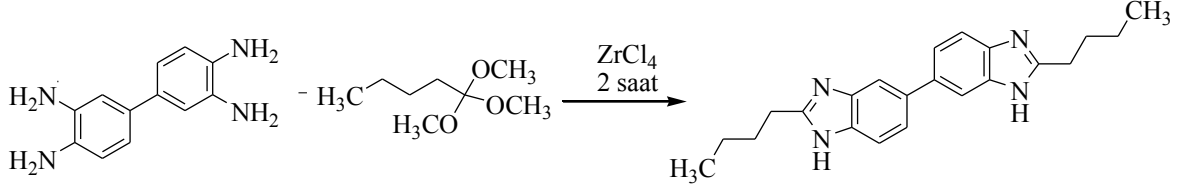
Bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi için de literatürde kayıtlı bazı metodlar vardır. Bu tür bileşikler iki mol *o*-fenilendiamin ile dikarboksilik asidin 4N HCl çözeltisinde ısıtılması sonucu (Philips metodu) elde edilebildiği gibi polifosforik asit varlığında 200-250 °C'de 2-4 saat süreyle ısıtılarak da elde edilmiştir (Denklem 23), [102, 124].



(Denklem 23)

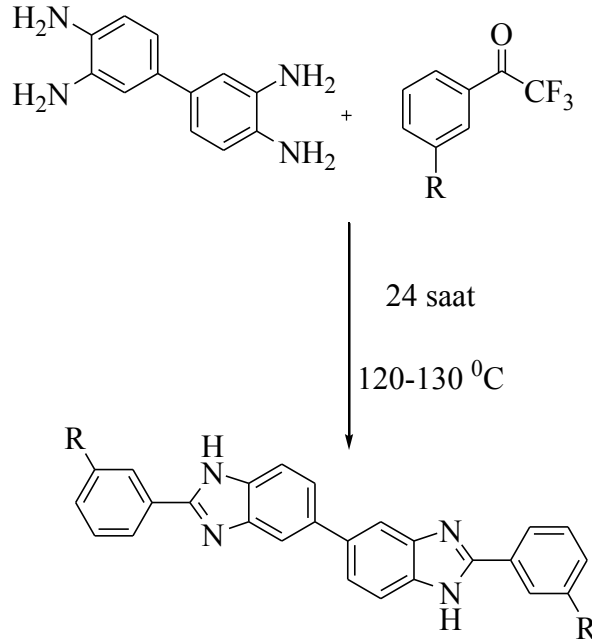
*o*-Fenilendiamin ve diesterlerin fosforik asit içinde azot atmosferinde ısıtılması, *o*-fenilendiamin ve dikarboksidiamidlerin glikol içinde ısıtılması ve benzimidazollerin sodyum tuzlarının dibromoalkanlarla tepkimeleri sonucunda bisbenzimidazoller sentezlenir [125-127]. 3,3'-Diaminobenzidinden yola çıkılarak da bisbenzimidazoller

sentezlenmektedir. Bu kapsamda lewis asitleri katalizörlüğünde gerçekleştirilen bir çalışma literatürde kayıtlıdır (Denklem 24), [128].



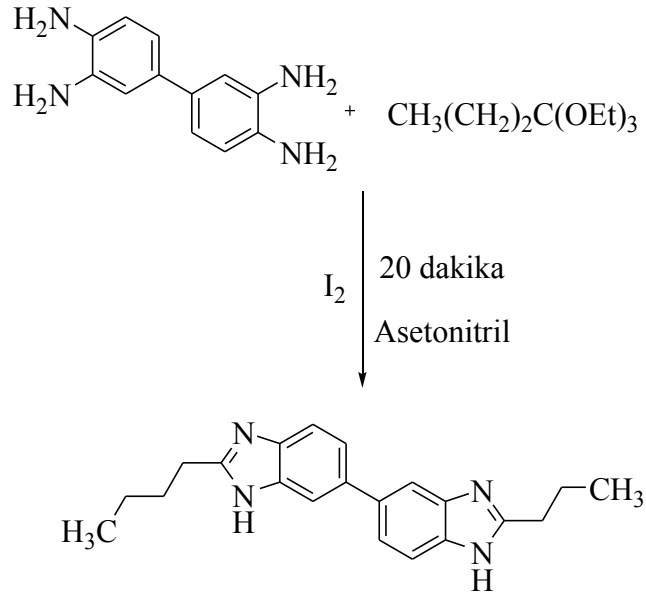
(Denklem 24)

Yapılan bir başka çalışmada 3,3'-diaminobenzidinin triflorometil aril keton ile reaksiyonundan 3,3'-diaril-bisbenzimidazoller elde edilmiştir (Denklem 25), [129].



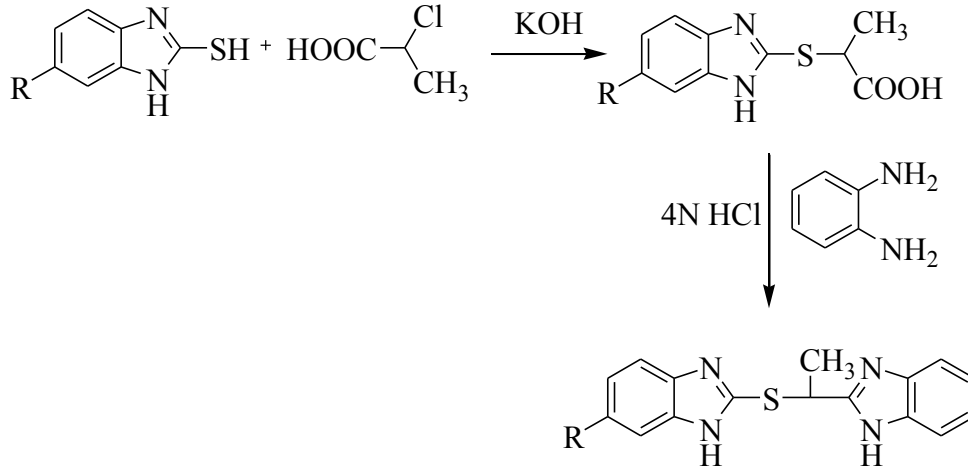
(Denklem 25)

Diğer bir çalışmada da 3,3'-diaminobenzidinin *o*-ester ile asetonitril içerisinde iyot katalizörlüğünde reaksiyonundan bisbenzimidazol türevi bileşik elde edilmiştir (Denklem 26), [130].

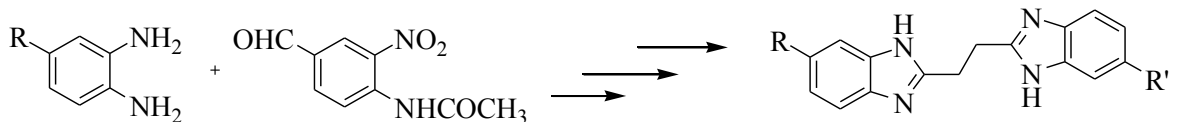


(Denklem 26)

Farklı çıkış maddelerinden bisbenzimidazollerin sentezine ilişkin literatürde kayıtlar bulunmaktadır (Denklem 27-28), [131-132].



(Denklem 27)



(Denklem 28)

Yukarıdaki literatürler göz önünde bulundurulduğunda benzimidazol türevi bileşiklerin sentezine ilişkin farklı yöntemlerin literatürde kayıtlı olduğu ancak bisbenzimidazollerin sentezine ilişkin çok sayıda yöntemin olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte literatürdeki mevcut yöntemler ya katalizör varlığında gerçekleşmekte ya da reaksiyon süreleri uzundur. Ayrıca reaksiyon verimi bakımından genel bir yöntem ortaya koyulmamıştır. Özellikle kullanılan *o*-fenilendiamin türevinin 4 ve/veya 5 pozisyonunda elektron çekici bir grup olduğunda reaksiyon süresinin uzadığı ve verimin düştüğü literatürlerde kayıtlıdır. Bundan başka mevcut yöntemlerin reaksiyon şartları bakımından zor, çıkış maddelerinin ise çok çeşitli bisbenzimidazol türevlerinin sentezine elverişli olmadığı görülmektedir ve sentezlerinin çok zahmetli olduğu dikkat çekmektedir.

## 1.2. Mikrodalga Sentez

“Mikrodalga sentezden tam olarak yararlanmak isteyen kişi başarmak için kendisini başarısızlıklara alıştırmalıdır. Başarısızlık birkaç dakikaya mal olacağı halde, başarı birçok saat hatta gün kazandıracaktır” C.O. Kappe.

Günümüzde ateş sentetik kimyada çok nadiren kullanılsa da Robert Bunsenin 1855 teki beki keşfine kadar ısı kaynağından elde edilen enerjinin reaksiyon hücrelerine uygulanması mümkün değildi. Kimyasal reaksiyonlara ısının uygulanması için bunzen bekinin yerine daha sonra ise geleneksel ısıtma yöntemleri olarak da bilinen yağ banyosu, kum banyosu, ceketli ısıtıcı veya düz ısıtıcılar kimyasal reaksiyonların gerçekleştirilmesi için kullanılmaya başlandı. Bu tip ısıtıcılarla kimyasal dönüşümler çok uzun sürelerde gerçekleşirken, bölgesel ısınmadan dolayı reaktifin ve/veya ürünün bozunması gibi durumlarla karşılaşılabilirdiğinden dolayı verimde de oldukça azalma olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı alternatif enerji kaynaklarına olan ihtiyaç gitgide artmış ve yeni enerji kaynakları geliştirilmiştir.

1986 yılında Gedye ve Giguere/Majetich grubu tarafından organik dönüşümleri gerçekleştirmek amacıyla mikrodalga ışınlandırma kullanılarak yapılan ilk yayından beri [133] bu hızlı ve heyecan verici alan hakkında 5000 den fazla makale yayınlanmıştır ve bugün mikrodalga destekli organik sentez (MAOS) olarak tabir edilen yeni bir çalışma alanı meydana gelmiştir. Kimyasal reaksiyonların gerçekleştirilmesi için geliştirilen alternatif enerji kaynaklarından en etkin olan yöntem, mikrodalga enerjinin kullanılması olmuştur. Yayınlanan örneklerin birçoğunda, mikrodalga ısıtmanın geleneksel ısıtma ile

karşılaştırıldığında reaksiyon süresini önemli derecede düşürdüğü, ürün verimini ve istenmeyen yan reaksiyonların oluşumunu düşürerek ürünün saflığını arttırdığı görülmüştür. Bundan dolayı bu teknoloji özellikle son yıllarda, farmasötik kimya, polimer kimyası, materyal bilimi, çok basamaklı toplu sentez, nanoteknoloji ve biyokimyasal proseslerde dikkate değer biçimde kullanılmaktadır. Böylelikle mikrodalga ışınlandırmanın kimyada kullanımını bilim dünyasında çok popüler bir teknik haline geldi ki, birkaç yıl içerisinde birçok kimyacının laboratuarda reaksiyonlarını gerçekleştirmek için mikrodalga enerjisi kullanacağı tahmin edilmektedir. İlke olarak ısıyla gerçekleşen her kimyasal reaksiyonun mikrodalga koşullarıyla da gerçekleştirilebileceği bugün bilim insanları tarafından bir gerçek olarak kabul edilmektedir.

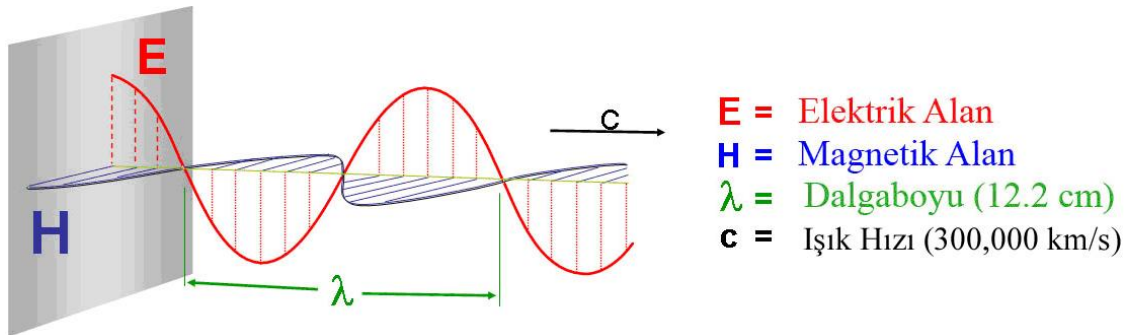
Bir sentezin tasarımında söz konusu olan hipotez-deney-sonuç basamaklarının gerçekleştirilme süresi önemlidir. Bu süre klasik ısıtma yöntemlerinde doğal olarak uzundur. Mikrodalga teknolojisinin kullanılması durumunda son derece kısa reaksiyon süresi bu süreci hızlandırarak kimyacılar için hızlı sonuç alabilme hem de başarısızlık durumunda yeni bir sentez tasarımına daha hızlı karar verebilme zamanı kazandırarak yeni yöntemler geliştirmeye de katkıda bulunur. Geleneksel yöntemle gerçekleştirilen reaksiyonlarda reaksiyon süresi tipik olarak saatler veya günler alırken mikrodalga sentez bu uzun süreleri dramatik derecede azaltarak dakikalara hatta saniyelere indirmiştir. Böylece pek çok reaksiyon parametresi hızlı bir şekilde değerlendirilerek hedeflenen sentez tasarımı sonuçlandırılabilir. Bu durum farmasötik kimya ve ilaç tasarımı uygulamalarında mikrodalga sentezin kullanılmasını yaygın hale getirmiştir. Mikrodalga teknolojisiyle gerçekleştirilen paralel sentezler yeni bileşiklerin sayısında hızlı bir artışa sebep olmuştur. Buna ilave olarak yeni reaksiyon yöntemlerinin keşfine katkıda bulunarak kimya alanının genişlemesine imkân tanır [134-136].

Mikrodalga reaktör teknolojisindeki keşifler kapalı kap koşullarında, kontrollü, paralel ve otomatik proseslere ve kademeli olarak arttırmak amacıyla sürekli yada istenildiği zaman durdurulabilen reaktörlerin kullanımına izin verir. Bunlara ilave olarak, ön basınç şartları kullanılarak gerçekleştirilen dönüşümler ve farklı özel uygulamalar için katı faz sentezi amacıyla tasarlanmış kaplar geliştirildi. Bugün organik sentez için tasarlanmış cihazları üreten dört büyük firma mevcuttur. Bütün bu cihazlar dâhili manyetik karıştırıcıyla beraber sıcaklık ve basınç sensörleri, güç kontrolü, soğutma sistemi, yazılım işlemi ve gelişmiş güvenlik kontrolü sunar. Bu yüzden bu tür mikrodalga reaktörlerin kullanıcı sayısı gün geçtikçe artmaktadır.

Geçmişte, mikrodalga kimyası sadece bir reaksiyon gerçekleştirmek istenip diğer şartlarda başarısız olduğunda ya da reaksiyon için uzun süre veya yüksek sıcaklığa ihtiyaç duyulduğu zaman kullanılırdı. Bu uygulama bu günlerde yavaş yavaş değişmekte olup birçok laboratuarda mikrodalga reaktörler bulunduğu için rutin sentetik dönüşümler de bu ısıtmayla yapılmaktadır. Bu yeni teknolojinin en büyük engeli cihazların yüksek maliyetidir. 1990 larda ilk çıkan cihazlardan beri mikrodalga sentez için tasarlanmış reaktörlerin fiyatı ciddi derecede düştüğü halde, bu reaktörlerin şuan ki fiyatı hala geleneksel ısıtma cihazlarından çok daha yüksektir. Herhangi bir yeni teknolojiye olduğu gibi, bu durum önümüzdeki birkaç yıl içinde değişmek zorundadır ve daha ucuz cihazlar bulunmalıdır. O zaman, mikrodalga reaktörler gerçekten “ yirmi birinci yüzyılın bunsen bekleri” haline gelecektir ve her kimya laboratuarı için standart bir cihaz olacaktır [137].

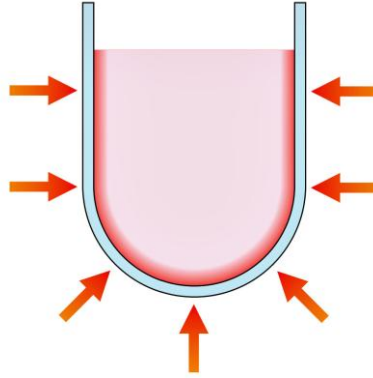
Mikrodalga pek çok uygulama alanı olan güvenli bir enerji kaynağıdır. Mikrodalgaya ilişkin temel teoriyi anlamak organik kimyacıya mikrodalga enerjisini etkili bir şekilde sentez amaçlı kullanabilme becerisi kazandırır.

Mikrodalgalar, elektromagnetik spektrumun infrared ile radyo ışınları arasında yer alıp dalgaboyu 1 cm - 1 m arasındadır. Buna karşılık gelen frekans aralığı ise 300 MHz ile 30 GHz'dir. Telekomünikasyon, kablosuz bağlantı ve cep telefonlarının frekanslarıyla karışmasın diye mutfak ve kimyasal sentez için kullanılan tüm ticari mikrodalga cihazlarının frekansı 2.45 GHz'e (12.25 cm dalgaboyu) sabitlenmiştir. Mikrodalgalar elektrik ve magnetik alan bileşenleri içeren elektromanyetik dalgalardır. Dalga madde etkileşiminde, elektromagnetik alanın elektrik bileşeni mikrodalga sentezden sorumludur (Şekil 35).



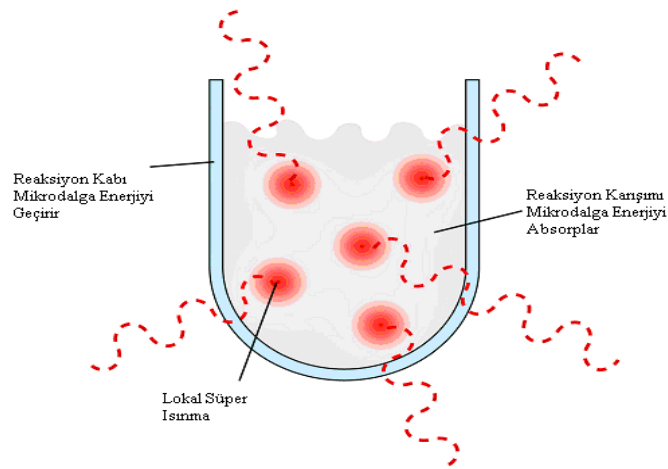
Şekil 35. Elektromagnetik ışının bileşenleri

Geleneksel olarak kimyasal sentez, geniş bir ısı kaynağı ile ısı iletimi şeklinde gerçekleştirilir. Isı, kullanılan kabın duvarlarından geçerek çözücü ve reaktantlara ulaşır (Şekil 36). Bu yöntem sisteme enerji transferi bakımından yavaş ve etkisizdir. Çünkü ısı iletimi reaksiyon ortamına istenilen elverişlilikte ulaştırılamamaktadır. Bundan başka bu ısı transferi uzun zamanda gerçekleşmektedir. Bu şekilde gerçekleştirilen reaksiyonların kontrolü de zordur.



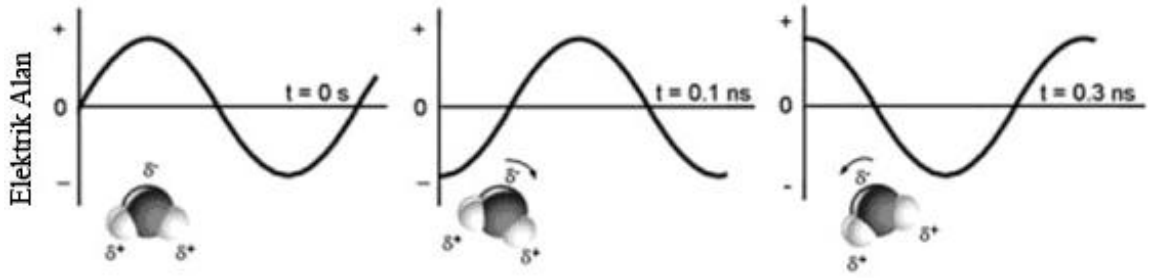
Şekil 36. Geleneksel ısıtma yöntemi (Dış yüzeydeki sıcaklık reaksiyon ortamındaki sıcaklıktan yüksektir)

Diğer taraftan mikrodalga ısıtma, çok farklı bir prosestir. Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi (Şekil 37) mikrodalgalar reaksiyon karışımında bulunan moleküllerle doğrudan etkileşerek hızlı bir sıcaklık artışı meydana getirir.



Şekil 37. Mikrodalga ısıtmanın şematik Gösterimi

Elektromagnetik alanın elektrik bileşeni iki mekanizma üzerinden ısınmaya neden olur. Elektrik alan bileşeninin reaksiyon ortamı ile etkileşmesine dipolar polarizasyon mekanizması adı verilir. Dipol momente sahip maddeler mikrodalga ışımaya maruz tutulduğunda ısınır. Mikrodalga ile madde etkileştiğinde, dipol elektrik alan ile aynı yöne yönelmeye çalışır. Alan değiştikçe dipollerin yönü değişir. Böylece dönme sonucu dipoller arasındaki çarpışmalar ve sürtünmeler dielektrik ısınmaya yol açar (Şekil 38).



Şekil 38. Dipolar molekül elektrik alan ile aynı yöne yönelmeye çalışır

Bu proste elde edilen ısı miktarı, uygulanan alanın frekansının dipolü yönlendirme yeteneğine bağlıdır. Düşük frekanslı ışımada dipol, değişen elektrik alanla birlikte yavaş yavaş dönecektir. Dipol bu davranış sonucunda biraz enerji kazanır, ama tam dizilme durumuna göre toplam ısınma etkisi azdır. Yüksek frekanslı elektrik alanın etkisindeki dipoller ise, değişen alana cevap vermek için yeterli süreye sahip değildir ve dönemezler. Dipolde hareket olmadığı için enerji transferi meydana gelmez ve bu durumda da ısınma gerçekleşmez.

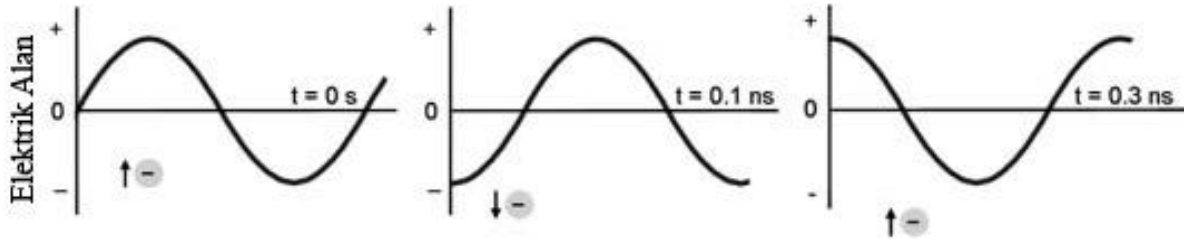
İşte tüm ticari mikrodalga cihazlarda kullanılan 2.45 GHz bu iki sınır arasında bulunur ve dipollerin değişen elektrik alana cevap vermek için gerekli zamanı olur, böylece dönme hareketi meydana gelir. Ardından dipol elektrik alanla birlikte dizilmek üzere yeniden yönlendiğinde, alan daha önce değişmiş olduğundan alanla dipolün dizilmesi arasında bir faz farkı oluşur. Böylece moleküller sıraya dizilmeden önce, alan zıt yönde değişir ve moleküller kendi etrafında dönmeye çalışarak yönelirler. Sonuç olarak hareket eden dipoller arasındaki çarpışmalar ve sürtünmeler dielektrik ısınmaya yol açar. Özetle, alan enerjisi ortama aktarılır ve elektrik enerjisi; kinetik enerji veya ısı enerjisine dönüşür.

Dipolar polarizasyonda ısı, mikrodalga ışımaya etkisiyle polar moleküllerin kendi aralarında hızlı bir şekilde dönmesi sonucu oluşur. Fakat gazlarda mikrodalga ışımaya sonucu



bu ısınma meydana gelmez. Çünkü moleküller arası mesafe çok fazladır. Bununla beraber buz da mikrodalga ışımayı geçirir. Çünkü su molekülleri kristal boşluk içerisinde sıvı fazdaki gibi serbestçe hareket edemezler.

Diğer bir enerji transfer yöntemi iyonik iletim mekanizmasıdır. İyonik iletim boyunca, ortamdaki yüklü tanecikler mikrodalga ışıma ile karşılaştığında çözeltide baştan başa hareket eder ve komşu molekül veya atomlara çarpıp veya sürtünürler. Bu çarpışma ve sürtünmeler molekülde hareketlilik meydana getirir ve sonuç olarak ısınma meydana gelir (Şekil 39).



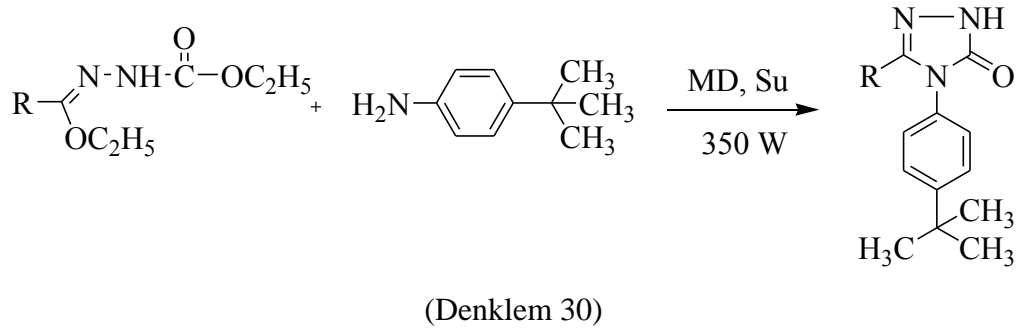
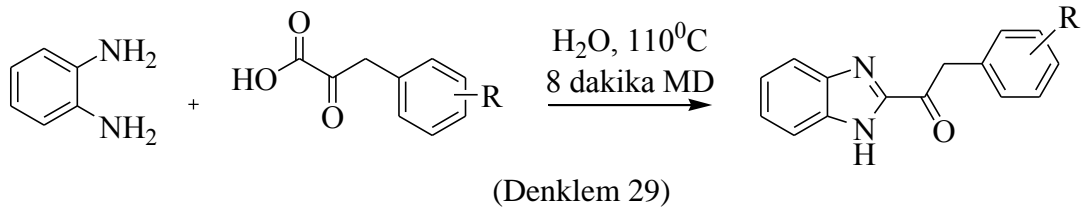
Şekil 39. Çözeltideki iyonlar elektrik alanda hareket eder

Bu mekanizmada ısı kapasitesi, kinetik enerjiyi ısıya dönüştürecek iyonların büyüklüğüne, yüküne, iletkenliğine ve iyonların çözücü ile etkileşimine bağlıdır.

Genel olarak mikrodalga destekli dönüşümler geleneksel sistemlerde kullanılan çözücüler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Ancak, çözücünün dielektrik özelliğine bağlı olarak mikrodalgayla etkileşmenin farklı olduğunu dikkate almak gerekir. Çözücünün mikrodalga enerjiyi absorplama yeteneği ve absorpladığı enerjiyi ısıya dönüştürme kapasitesi  $\tan \delta$  ile ifade edilir. Daha büyük  $\tan \delta$ , mikrodalga enerjisinin ısı enerjisine daha çok dönüşmesi demek ve sonuç olarak daha etkili bir mikrodalga ısıtmanın meydana gelmesi demektir. Daha düşük absorblayıcı çözücüler durumunda ise daha az bir ısıtma (dönüşüm) söz konusudur. Ancak, farklı polar reaktiflerin bir karışımını içeren reaksiyon ortamları etkili bir mikrodalga ısıtma için yeterli potansiyele sahiptir. Yani, alternatif olarak düşük absorblayıcı çözücülere iyonik sıvılar gibi kuvvetli absorblayıcı çözücülerden az miktarların ilavesiyle mikrodalga ısıtma için elverişli bir karışım elde edilmiş olur [138].

Mikrodalga çözücülü ortam reaksiyonları çevre dostu sistemlerin bulunmasına da imkan vermektedir. Örneğin su, mikrodalga sentezlerde yaygın olarak kullanılan organik

çözücülere ilave alternatif bir çözücüdür. Geleneksel şartlarda 100 °C ve altı sıcaklıklarda çözücü olarak kullanılmasına karşın, mikrodalga sentezlerde 250 °C sıcaklıklara kadar suyun çözücü olarak kullanılması dikkat çekmektedir. Suyun 25 °C’de 78 olan dielektrik sabiti ( $\epsilon'$ ) 300 °C’de 20’ ye düşmektedir. Böylece, su yüksek sıcaklıklarda yalancı organik çözücü gibi davranarak çoğu organik maddenin çözünmesine imkân vermektedir [139]. Organik çözücüler yerine organik sentezlerde suyun kullanımına ilişkin birkaç örnek aşağıda verilmiştir (Denklem 29-30), [140-141].



Başarılı bir mikrodalga sentezi için önemli noktalardan biri sıcaklık ve zaman kombinasyonudur. Arrhenius eşitliğine göre sıcaklıktaki her 10 °C’lik artışa karşın reaksiyon süresinin yarıya inmesi beklenir. Bu kurala göre pek çok klasik yöntem etkili bir mikrodalga yönetime dönüştürülebilmektedir. Buna ilişkin basit bir örnek olarak bir reaksiyonun etanoldeki kaynama süresi, 8 saatten sadece 2 dakikaya sıcaklığın 80 °C’den 160 °C’ye çıkarılmasıyla mümkün olmaktadır. Ancak pek çok mikrodalga destekli kimyasal değişim için, reaksiyon süresi Arrhenius eşitliğinde beklenenden önemli derece daha kısadır. Bu durum mikrodalga etkisinin bir sonucudur. Tarihsel olarak, mikrodalga sentezin ilk günlerinden beri, gözlenen reaksiyon hızları ve bazen oluşan ürün dağılımlarının yağ banyosu deneyleriyle karşılaştırılması “spesifik” ya da “ termal olmayan” mikrodalga etkileri gibi spekülasyonlara neden olmuştur [142]. Bu tür etkiler aynı sıcaklıkta mikrodalga koşulları altında gerçekleştirilen reaksiyon sonuçları geleneksel ısıtmadan farklı olduğu görüldüğünde iddia edildi. Şu an ki literatür gözden geçirildiğinde

birçok bilim adamı reaksiyon veriminin artmasındaki nedenin sadece termal/kinetik etki ve bunun sonucu olarak da mikrodalga'nın eşsiz dielektrik ısıtma mekanizmasının olduğu düşünülmektedir. Sanayide çalışan birçok kimyacıya göre bu konu faydasız görülse de, “mikrodalga etkileri” üzerindeki tartışma akademik dünyada şüphesiz devam edecektir.

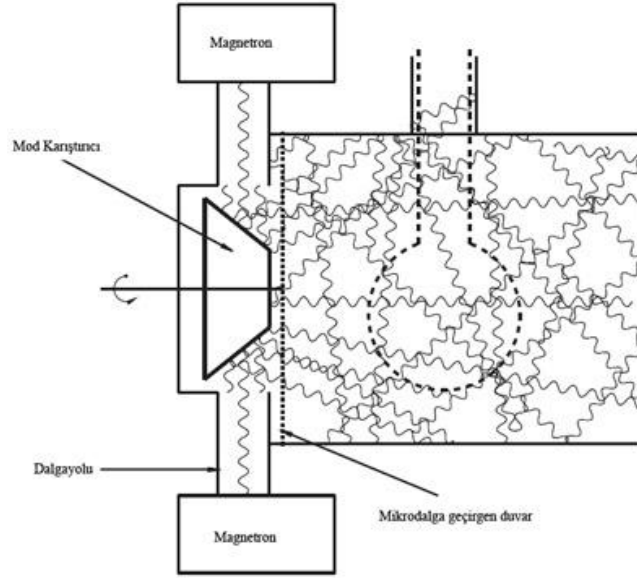
Başlangıçta, bir reaksiyonu gerçekleştirmek için genellikle 10 dakika reaksiyonun ilerleyişi hakkında bir bilgi verir. Bu süreçte reaksiyon yürüyüşü dikkate alınarak reaksiyon süresinin uzatılması, sıcaklığın yükseltilmesi veya çözücü sisteminin değiştirilmesi gibi işlemler uygulanır.

Isıtma sürecini tanımlayan diğer önemli faktör ise sızma derinliği ( $D_p$ )'dir [143]. Sızma derinliği reaksiyonun gerçekleşeceği kabın seçiminde önemli bir parametredir. Bu değer maddenin dielektrik özelliğine bağlıdır. Nispeten büyük  $\epsilon^{11}$  (dielektrik kaybı) değerine sahip maddeler düşük  $D_p$  ile karakterize edilirler ve böylece mikrodalga büyük oranda bu maddelerin dış kısımlarında absorbe edilir. Diğer taraftan düşük  $\epsilon^{11}$  değerli maddeler de ise mikrodalga daha derinlere (iç tarafa) girer. Mikrodalga sistemlerinde bu durum dikkate alınarak ve uygun şartlar oluşturularak mikrodalga'nın büyük oranda maddelerle etkileşimi (absorpsiyonu) sağlanır. Bu amaçla kullanılan bazı maddelerin  $D_p$  değerleri (25 °C'de); su: 1.4, cam: 35, teflon: 9200, Kuvars cam: 16000 şeklindedir. Bu değerler ışığında, mikrodalga destekli sentezlerde kullanılacak kabın teflon ya da kuvars camdan yapılmış olması mikrodalga ısıtmanın daha etkili kullanılmasına neden olacaktır.

Kimyasal sentezlerde kullanılan mikrodalga cihazları çok modlu ve tek modlu olarak ikiye ayrılır.

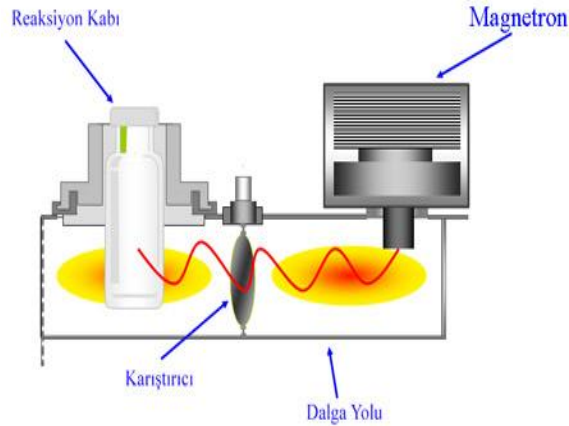
Çok modlu mikrodalga cihazında bir veya iki magnetron mikrodalga oluşturur, ışın dalga yolunu takip ederek mod karıştırıcıya ulaşır. Buradan dağıtılarak fırın kavitesine ulaşır. Mikrodalgalar fırın boşluğunun duvarına çarparak yansır, böylece karmaşık dalgalar numune ile etkileşir (Şekil 40).

Fırın kavitesinde enerji şiddetinin farklı seviyeleri meydana geldiğinden sıcak ve soğuk noktalar oluşur. Eşit enerji dağılımını sağlamak için numune döner bir plaka üzerinde kavite boşluğunda sürekli çevrilir. Genellikle çok modlu mikrodalga cihazları, madde miktarının artırmak için elverişlidir. Çok modlu mikrodalga cihazlar için genel problem, düşük oranlarda madde miktarıyla (<3 ml) çalışıldığında beklenen etkinin tam olarak görülememesidir [137].



Şekil 40. Çok modlu mikrodalga cihazı

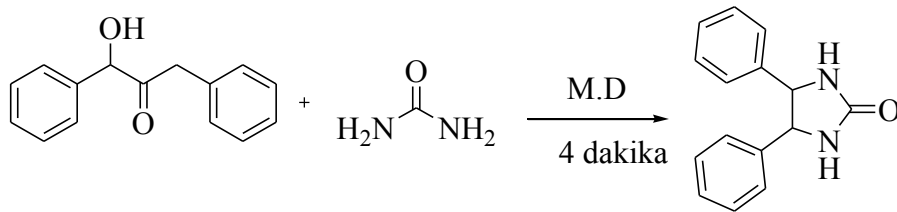
Tek modlu (monomod) mikrodalga cihazlarda, homojen tek bir dalga numune üzerine gönderilmektedir. Bundan dolayı, bu sistemde küçük moleküller ile etkileşme maksimum düzeyde olup, yüksek güç yoğunluğu sağladığından hızlı ısınma olur [137]. Mikrodalga enerji magnetron tarafından tek modlu olarak oluşturulur ve dalga yolunu izleyerek doğrudan numune üzerine gelir (Şekil 41). Böylece mikrodalga absorpsiyonu için optimum şartlar elde edilir. Numune üzerine gelen homojen ışın tekrarlanabilir çalışma şartlarını sağlar. Tek modlu mikrodalga cihazlarının kullanımı 2000'li yıllardan sonra hızlı bir şekilde artmıştır. Bunun yanında kısıtlı madde miktarıyla çalışılması tek modlu cihazlar için bir dezavantajdır.



Şekil 41. Tek modlu mikrodalga cihazı

Mikrodalga destekli sentezler açık ve kapalı kaplar kullanılarak gerçekleştirilebilir. Açık kapta, atmosferik basınç altında çözücü mikrodalga ışımaya kullanılarak ısıtılırsa, ulaşılabilecek reaksiyon sıcaklığı çözücünün kaynama noktası ile sınırlıdır. Herhangi bir spesifik mikrodalga etki (örneğin atmosferik basınçta süper ısıtma etkisi) olmadığından beklenen reaksiyon dönüşüm oranı sınırlıdır. Buna rağmen bu dönüşüm oranı kaynama noktası yüksek ve mikrodalgayı absorbe eden, dimetil sülfoksit, 1-metil-2-pirrolidin, 1,2-diklorobenzen veya etilen glikol gibi açık kap mikrodalga sentezlerinde sıklıkla kullanılan çözücülerle artırılabilir [144]. Bununla beraber bu çözücüleri kullanmak saflaştırma işleminde zorluklar çıkarmaktadır. Günümüzde mikrodalga destekli organik sentez tekniklerinde genellikle kapalı kapların kullanılması tercih edilmektedir. Kapalı kaplar ile çalışmanın en büyük avantajı, çözücünün kaynama noktasından daha yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılmasıyla ortamın sıcaklığının artması, böylece geleneksel ısıtma şartlarına göre dönüşüm oranı önemli derecede artırılabilir ve maddelerin saflaştırılma işlemleri daha kolay gerçekleştirilir.

Çözücüsüz ortamda mikrodalga destekli sentez çalışmaları ise 1990'lı yıllarda başlamıştır [145]. Bu proseste mikrodalga ışımayı geçiren (silika, alümina, kil) veya güçlü bir şekilde absorbe eden (grafit) anorganik maddeler kullanılmaktadır. Özellikle ev tipi mikrodalga cihazlarıyla açık kap teknolojisi kullanılarak gerçekleştirilen organik tepkimelerde çözücüsüz ortam reaksiyonları güvenli olduğu için önem kazanmıştır. Çözücüsüz ortam kullanılarak gerçekleştirilen çalışmaların sayısı artmasına rağmen; heterojen ısınma, karıştırma ve kesin sıcaklığı tespit edememek gibi teknik zorluklar ile karşılaşmaktadır. Literatürdeki bir çalışmada benzoin ile üre ev tipi mikrodalga fırın ile mikrodalga ışımaya maruz tutulduğunda 4,5-difenil-4-imidazolin-2-on elde edilmiştir (Denklem 31), [146]. Reaksiyon, iki katı reaktantın iyice karıştırılmasıyla gerçekleşmiştir.

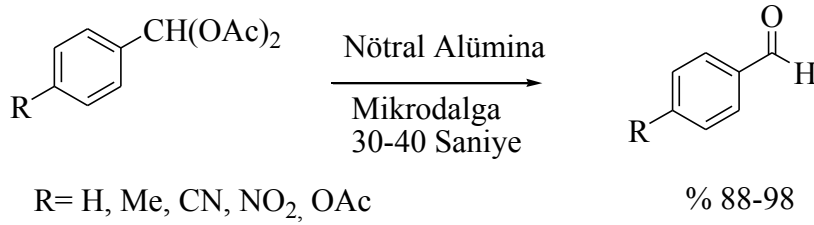


(Denklem 31)

Alternatif bir teknik olarak mikrodalga ışımayı geçiren veya zayıfça absorplayan silika, alümina veya kil destekli anorganik materyaller kullanılmıştır [147]. Bu reaksiyonlar

gözenekli katı maddeler üzerinde hareketsiz halde bulunan substratlar için oldukça etkilidir ve geleneksel çözelti fazında gerçekleşen reaksiyonlardan avantajlıdır. Bunun nedeni aktif reaktif kısmında dağılmanın iyi olması, seçimli birleşme ve sonuç olarak etkili bir reaksiyon ortamının meydana gelmesidir. Bu destek maddelerin yeniden kullanılabilir hale getirilebilmesi ve çözücü uzaklaştırma gibi bir problem olmadığından dolayı çevre dostudur.

Genellikle katı madde üzerine substrat adsorbe edilir ve daha sonra mikrodalga ışımaya maruz tutulur. Örneğin diasetatlı aldehitin bozunmasına nötral alümina katalitik olarak yardım etmektedir (Denklem 32).

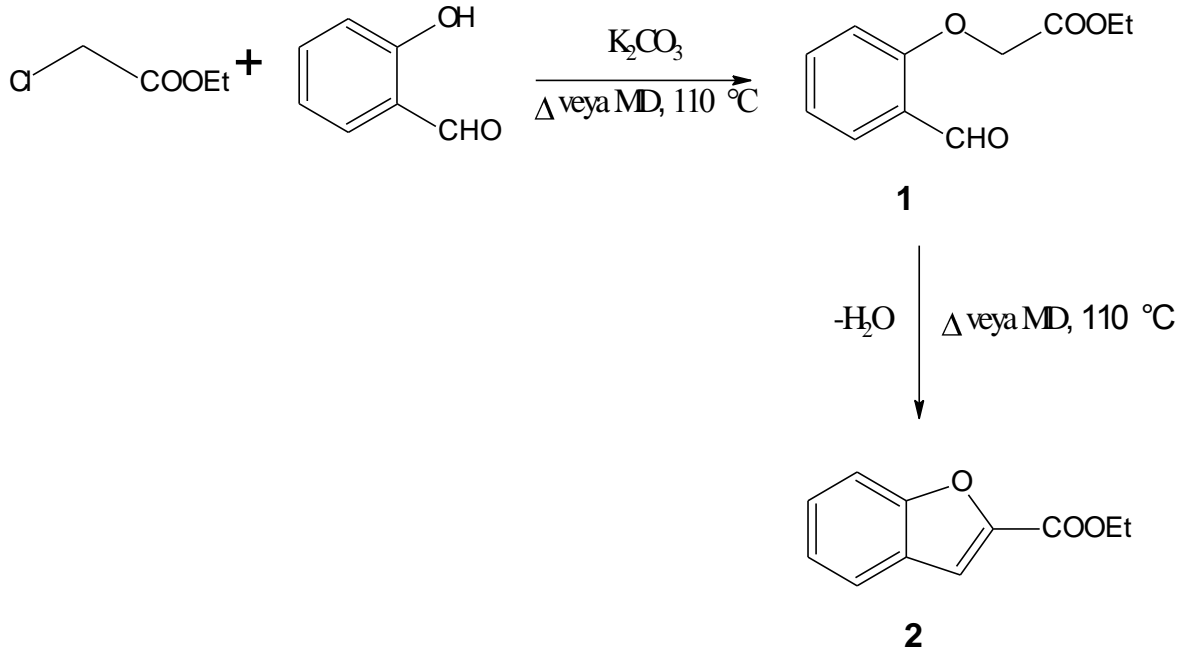


(Denklem 32)

Mikrodalga destekli kuru kuruya yapılan reaksiyonlar için gereksinimler çözücüsüz ortamda yapılan reaksiyonlardan farklıdır. Özellikle mikrodalga destekli sentezin ilk zamanlarında çözücüsüz sentez oldukça popülerdi. Çünkü bu sistem ev tipi mikrodalga fırınların ve açık kaplı sistemlerin güvenli kullanımına imkan veriyordu. Hiç çözücü içermediğinden dolayı oluşan basınç oldukça düşüktür ve cihazlarda dönüşüm açık kaplılarda yapılabilir. Fakat ortam sıcaklığı çok düşük olmasına rağmen çözücüsüz veya katı faz reaksiyonlarda kolaylıkla bölgesel aşırı ısınma oluşabiliyor. Bundan dolayı çözücüsüz ortam reaksiyonlarında reaktiflerin bozunması çok önemli bir problemdir.

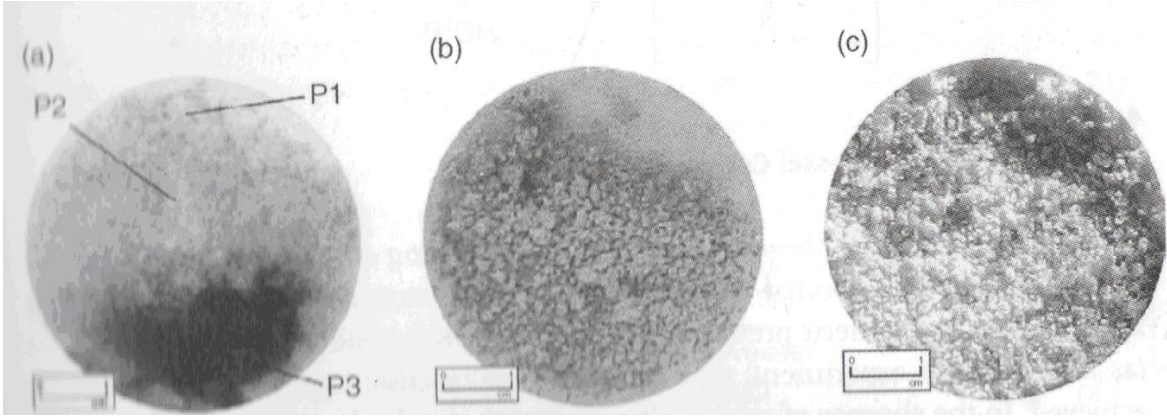
Katı faz reaksiyonlarının kullanıldığı birçok ilginç dönüşümler olduğu halde çözücüsüz ortamda faz transfer katalizi gibi klasik çözücüsüz sentez içeren birçok makale literatürde yayınlanmıştır. Fakat düzensiz ısıtma, karıştırma ve reaksiyonun gerçekleştiği keskin sıcaklık gibi bir takım zorluklar çözümsüz olarak kalmıştır [146, 148].

Mikrodalga destekli çözücüsüz ortam denemelerinde reaksiyon boyunca düzgün karıştırmanın çok önemli bir etken olduğu günümüzde ortaya çıkmıştır. Özellikle çözücüsüz sentezde, reaksiyonu önlenemeyen sonuçlara yönlendirici sıcaklık artışlarının önüne geçmek için etkili karıştırma çok önemlidir.



(Denklem 33)

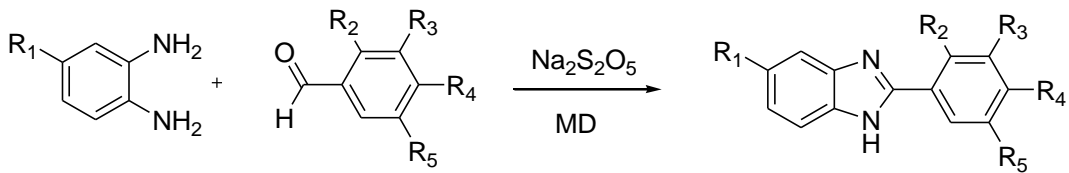
Yukarıdaki reaksiyonda hem mikrodalga hemde geleneksel ısıtma ile reaksiyon belirli bir sıcaklıkta gerçekleştirildiğinde ara ürün 1 ve son ürün 2 nin farklı dağılımlarından dolayı Bogdal ve arkadaşları kloroasetik etilester ve salisilaldehitin çözücüsüz reaksiyonunda karıştırma ve sıcaklık artışı arasındaki ilişki incelendi (Denklem 33), [149]. Klasik koşullarda  $150\text{ }^\circ\text{C}$  kadar yüksek sıcaklıkta son ürün 2 nin %90 oranında olduğu fakat düşük sıcaklıkta ara ürün 1' in ağırlıkta olduğu görülmüştür ( $110\text{ }^\circ\text{C}$ , 74:26). Tek-modlu reaktörlerin kullanıldığı mikrodalga deneylerinde (Synthewave 402, Prolabo), reaksiyon karışımının iç sıcaklığı fiber-optik prob ile kaydedilirken yüzey sıcaklığı termovizyon kamerayla kaydedildi. Eğer reaksiyon karıştırılmıyorsa,  $130\text{ }^\circ\text{C}$  üzerindeki sıcaklık farklılıkları (P1:  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , P2:  $125\text{ }^\circ\text{C}$ , P3:  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , Şekil 42a) reaksiyon yüzeyinde görüldü ve ürün dağılımı 33:67 (1/2) olduğu tespit edildi. Ürünlerin farklılığı görsel olarak fark edilir. Çünkü ara ürün 1 açık sarı ve ürün 2 ise  $K_2CO_3$  üzerinde absorblandığından koyu kahverengi renktedir (Şekil 42b). Mikrodalga reaktördeki reaksiyon hücresinin dönmesi sıcaklık artış aralığını azaltıp  $110\text{ }^\circ\text{C}$  geleneksel koşullara yakın bir ürün dağılımına yol açmıştır. Reaksiyon karışımı ilave olarak bir kuvar spatül ile karıştırıldığında yüzey homojenliğiyle de gözlenebilen bir termal homojenlik sağlanmıştır (Şekil 42).



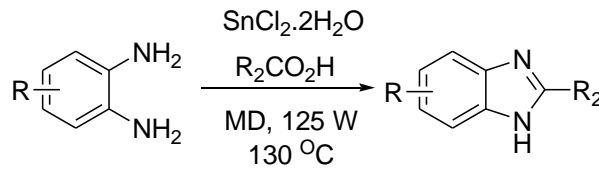
Şekil 42. Farklı sıcaklıklarda ürün dağılımı

Bu deneylerden anlaşıldığı gibi, homojen bir sıcaklığa ulaşmak için etkili karıştırma gereklidir. Heterojen reaksiyon karışımlarında ya da çözücüsüz koşullarda bu sıcaklık homojenliğine ulaşmak bazen zordur. Fiber-optik problemlerin kullanıldığı sıcaklık izleme ünitesi yanlış ölçümlere de neden olabilir. Çoklu fiber-optik prob aygıtı kullanılarak, reaksiyon kabı standart tek-modlu mikrodalga reaktör ile ısıtıldığında Montmorillonite K10 clay numunesinin sıcaklık düzensizliği gözlenmiş ve sıcaklık gradientleri manyetik karıştırma ile giderilememiştir. Çünkü karıştırmanın yetersiz olduğu kanıtlanmıştır.

Literatürde bazı benzimidazol türevlerinin son zamanlarda organik sentez çalışmalarında çok sık kullanılan mikrodalga yöntemiyle sentezine ilişkin çalışmalar rapor edilmiştir (Denklem 34-35), [150-151].



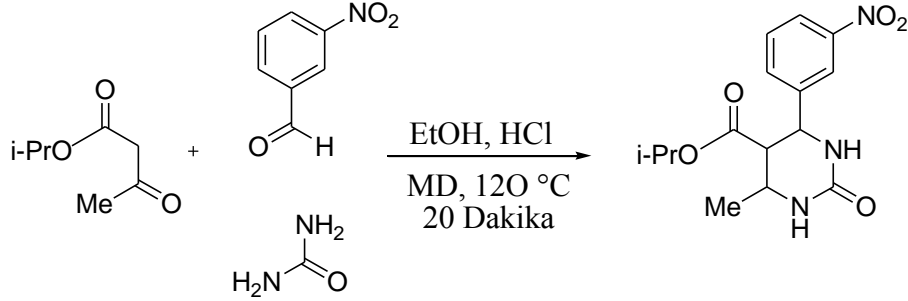
(Denklem 34)



(Denklem 35)

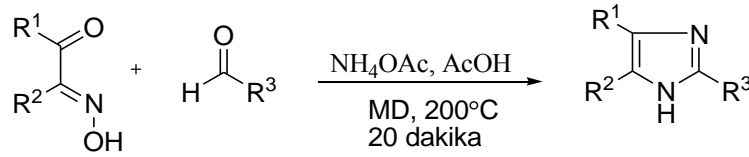


Polar çözücü olarak etanol'ün kullanıldığı mikrodalga ışınlandırmayla gerçekleştirilen bir çalışma aşağıda verilmiştir (Denklem 36), [152].



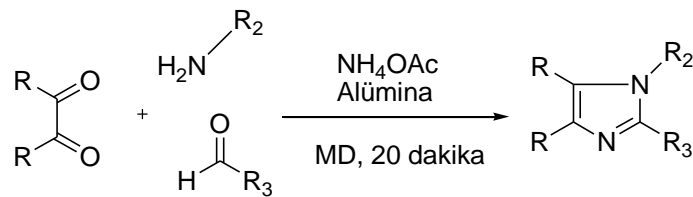
(Denklem 36)

Çözücü varlığında imidazollerin sentezine ilişkin bir çalışma da rapor edilmiştir (Denklem 37), [153].



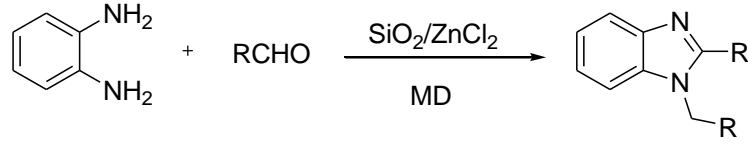
(Denklem 37)

Çözücsüz ortamda alüminanın kullanıldığı etkili bir çalışmada literatürde kayıtlıdır (Denklem 38), [154].



(Denklem 38)

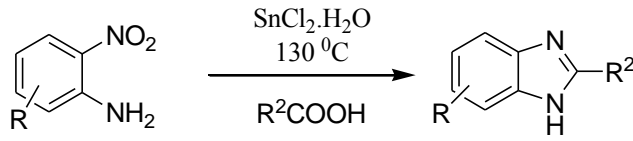
Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise yine mikrodalga yöntemi kullanılarak benzimidazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Denklem 39), [155].



R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

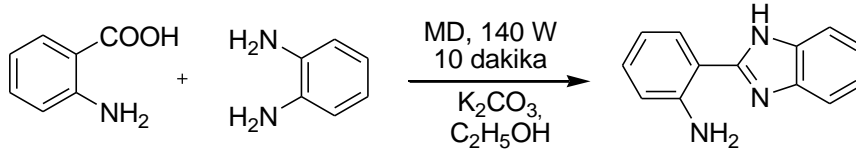
(Denklem 39)

Bir başka çalışmada 2-nitroanilinden mikrodalga ışınlandırmayla 2-substitüe benzimidazol türevleri sentezlenmiştir (Denklem 40), [156].

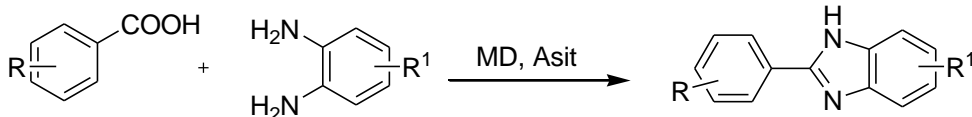


(Denklem 40)

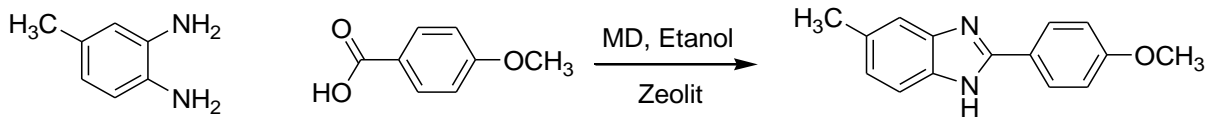
Farklı katalizörler varlığında karboksilik asitlerden mikrodalga destekli benzimidazol sentezine ilişkin birçok çalışma da rapor edilmiştir (Denklem 41-43), [157-159].



(Denklem 41)

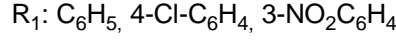
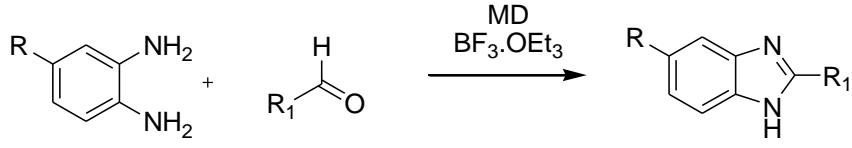


(Denklem 42)



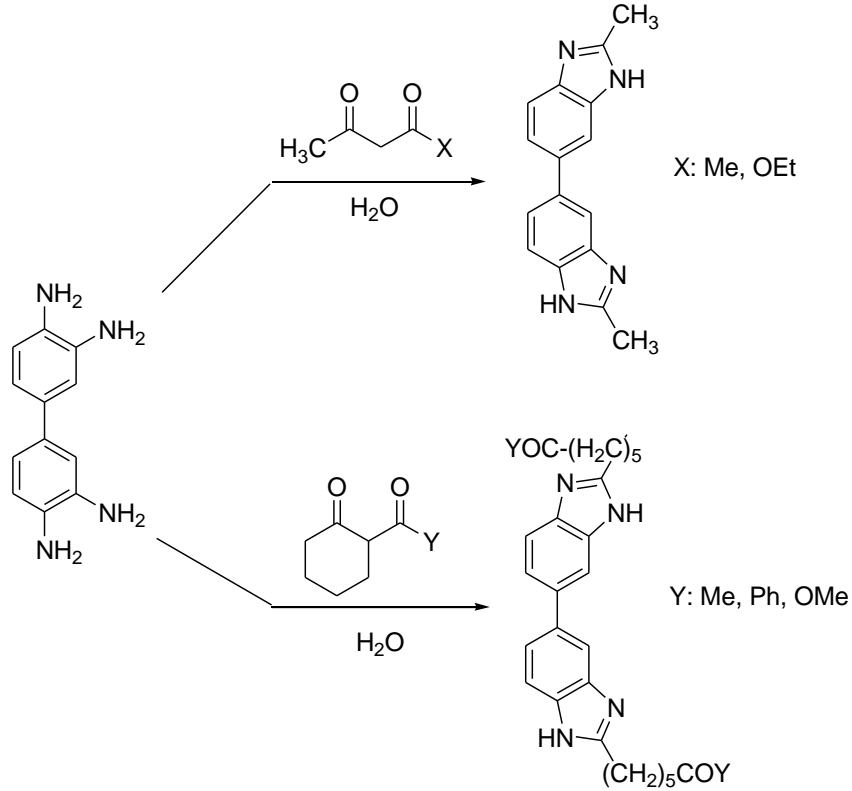
(Denklem 43)

Aldehitlerden mikrodalga ışınlandırmayla benzimidazol sentezine ait örnek çalışmalar literatürde kayıtlıdır (Denklem 44), [150, 160].



(Denklem 44)

Bisbenzimidazollerin mikrodalga yöntemiyle sentezine ilişkin literatürde kayıtlı yöntemler çok kısıtlıdır. Farklı bir çalışmada mikrodalga ışınılandırma ile 3,3'-diaminobenzidinin  $\beta$ -diketonlarla veya  $\beta$ -ketoesterlerle reaksiyonu sonucu bisbenzimidazoller sentezlenmiştir (Denklem 45), [161].



(Denklem 45)

### 1.3. Spektral Özellikler

Benzimidazol türevi bileşikler güçlü moleküller arası hidrojen bağı yapıyor olması nedeniyle katı halde alınan infrared (IR) spektrumlarında  $3600-2400\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde beklenilenden daha yaygın absorpsiyon bantlarının varlığı iyi bilinmektedir [162]. N-H

gerilim pikleri genellikle  $3400 \text{ cm}^{-1}$  civarında çıkarken  $1650-1500 \text{ cm}^{-1}$ 'de ise benzimidazollere özgü pikler görülür [163, 164]. Katı fazdaki basit alkil ve perfloroalkil benzimidazollerin IR spektrumu  $3200-2400 \text{ cm}^{-1}$  aralığındaki geniş ve güçlü sinyaller vasıtasıyla karakterize edilir; N-H gerilme frekansıyla ilgili herhangi bir sinyal bu IR spektrumlarında görülmez. Özellikle mono benzimidazol türevlerinde kuvvetli moleküller arası hidrojen bağlarının varlığında ve imidazol halkalarının hidrojen bağı yaparak polimerleştiği durumlarda N-H sinyalleri yayvanlaşarak daha aşağı alanlara kaymaktadır. Buna karşılık, çözeltilerinde ise bu geniş absorpsiyon bandı N-H gerilme titreşimiyle ilgili  $3400 \text{ cm}^{-1}$  civarlarında tek ve keskin bir absorpsiyon bandıyla yer değiştirir. Katı fazdaki 1-dötörobenzimidazolun incelenmesiyle,  $3200-2400 \text{ cm}^{-1}$  civarındaki güçlü bandların N-H...N türü güçlü hidrojen bağlarının en iyi işareti olduğu görülmüştür. Benzimidazol halkasının 5 ve 6 numaralı karbon atomlarına klor atomlarının bağlı olması durumunda çıkan karakteristik pikler literatürde kayıtlıdır [164]. Tablo 1'de benzimidazolün IR spektrumlarında görülen başlıca pikler verilmektedir.

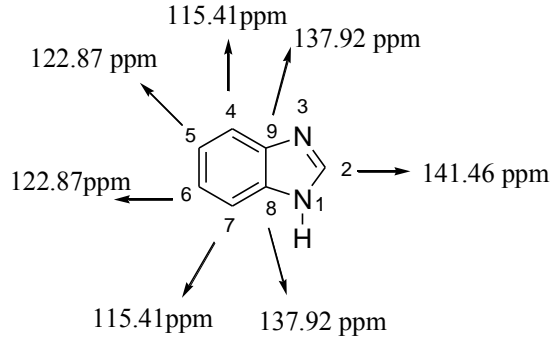
Tablo 1. Benzimidazolün IR spektrumunda görülen başlıca bandlar

$3600-2400 \text{ cm}^{-1}$	=C-H ve N-H gerilimi
$1617 \text{ (o)} \text{ cm}^{-1}$	Halka gerilimi
$1588 \text{ (o)} \text{ cm}^{-1}$	N-H halka içi eğilimi
$1492 \text{ (o)} \text{ cm}^{-1}$	overtone
$1477 \text{ (k)}, 1460 \text{ (k)}, 1408 \text{ (çz)}, 1635 \text{ (k)}, 1345 \text{ (k)}, 1300 \text{ (k)} \text{ cm}^{-1}$	Halka gerilimi
$1272 \text{ (k)} \text{ cm}^{-1}$	Benzen düzlem içi eğilimi
$1202, 1187, 1158 \text{ (o)} \text{ cm}^{-1}$	Düzlem içi C-H eğilimi
$1110 \text{ (o)} \text{ cm}^{-1}$	Benzen düzlem içi eğilimi
$1133 \text{ (k)} \text{ cm}^{-1}$	N-H düzlem içi gerilimi
$956 \text{ (k)} \text{ cm}^{-1}$	İmidazol C-H düzlem içi eğilimi
$885 \text{ (k)} \text{ cm}^{-1}$	İmidazol düzlem içi halka eğilimi
$844 \text{ (o)} \text{ cm}^{-1}$	İmidazol düzlem dışı eğilimi

Benzimidazol türevi bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında N-H protonuna ait sinyal oda sıcaklığında yayvan singlet halinde görülmektedir. NMR spektrumlarının alınmasında kullanılan çözücü ile döteryum değişime uğraması gibi ortam şartlarına bağlı olarak imidazol halkasının N-H protonuna ait sinyal kaybolmaktadır. Ancak benzimidazol halkasının 2 numaralı konumunda N-H protonu ile molekül içi hidrojen bağı yapabilecek bir süstitüent bulunması halinde bu protonun değişme hızı yavaşlamaktadır. Benzimidazol

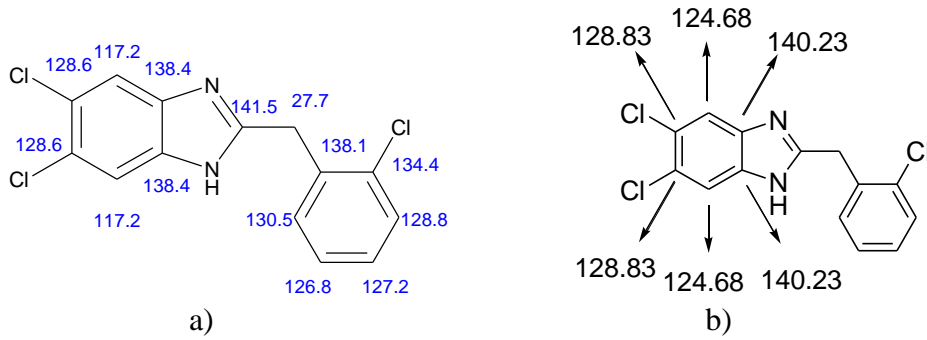
halkasının aromatik protonlarına ait AA'BB' tipi simetrik pikler, imidazol hidrojeninin iki azot atomu arasında hızlı değişimi nedeniyle multipler halinde görülür [165]. Ayrıca bileşiğin simetrik yapıya sahip olması, benzen halkasının hidrojenlerine ait  $^1\text{H-NMR}$  sinyallerinin, spektrumdaki diğer sinyallerden farklı bir şekilde geniş olmasına ve integrasyonlarının da daha az olmasına neden olmaktadır [166-167].

Simetrik bisbenzimidazollerin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarında beklenilenden daha az sayıda kimyasal kayma değerine sahip olduğu literatürdeki birçok çalışmada kayıtlıdır [168-171]. Aşağıdaki şekilde benzimidazol yapısının  $^{13}\text{C-NMR}$  kimyasal kayma değerleri verilmiştir. Verilen yapıda da görüldüğü gibi benzimidazol bileşiğinin C-4 ve C-7, C-5 ve C-6, C-8 ve C-9 karbonlarının özdeş olduğu açık bir şekilde görülmektedir (Şekil 43).



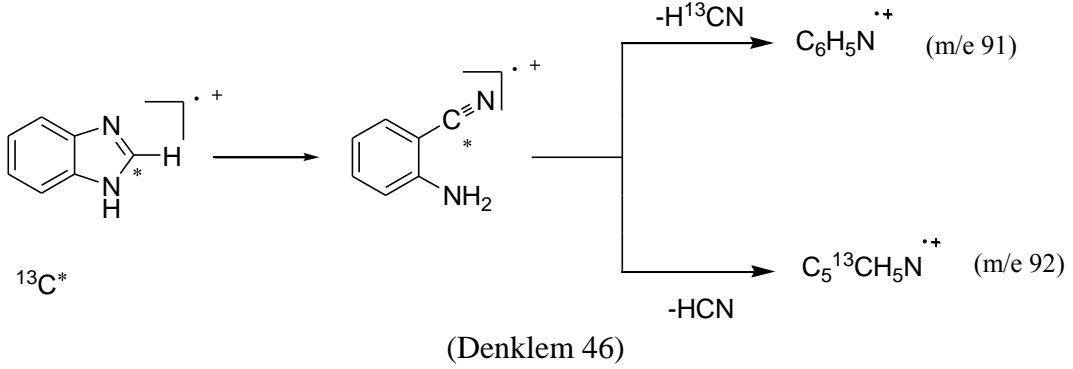
Şekil 43. Benzimidazol'un  $^{13}\text{C-NMR}$  kimyasal kayma değerleri

Aşağıdaki şekilde de bu çalışma kapsamında sentezlenmiş 2a bileşiğinin ChemDraw ve ACD Lab. programlarında hesaplanmış  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları verilmiştir. Her iki yapıda da özdeş karbon atomlarının varlığı dikkat çekmektedir (Şekil 44).

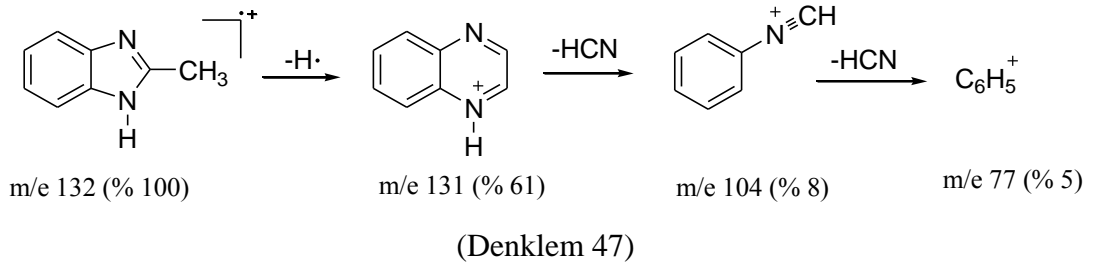


Şekil 44. 2a bileşiğinin a) ChemDraw ve b) ACD Lab. programlarıyla hesaplanmış  $^{13}\text{C-NMR}$  değerleri

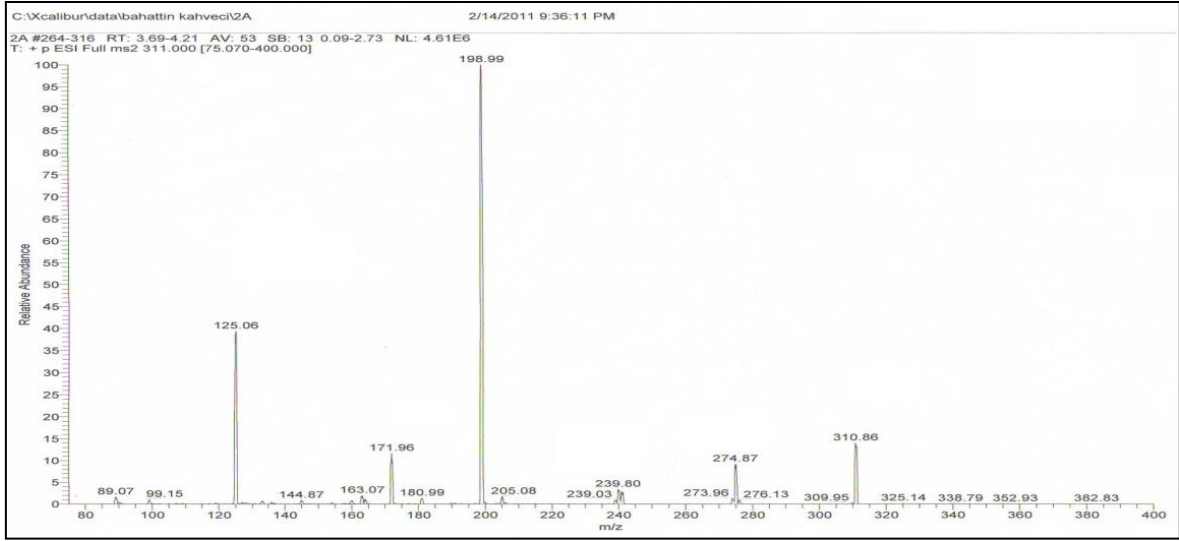
Bowie ve arkadaşları tarafından 22 benzimidazol türevi bileşik üzerinde yapılan çalışmalar sonucu kütle spektroskopisinde benzimidazollere ait parçalanma şekilleri belirlenmiştir (Denklem 46), [168].



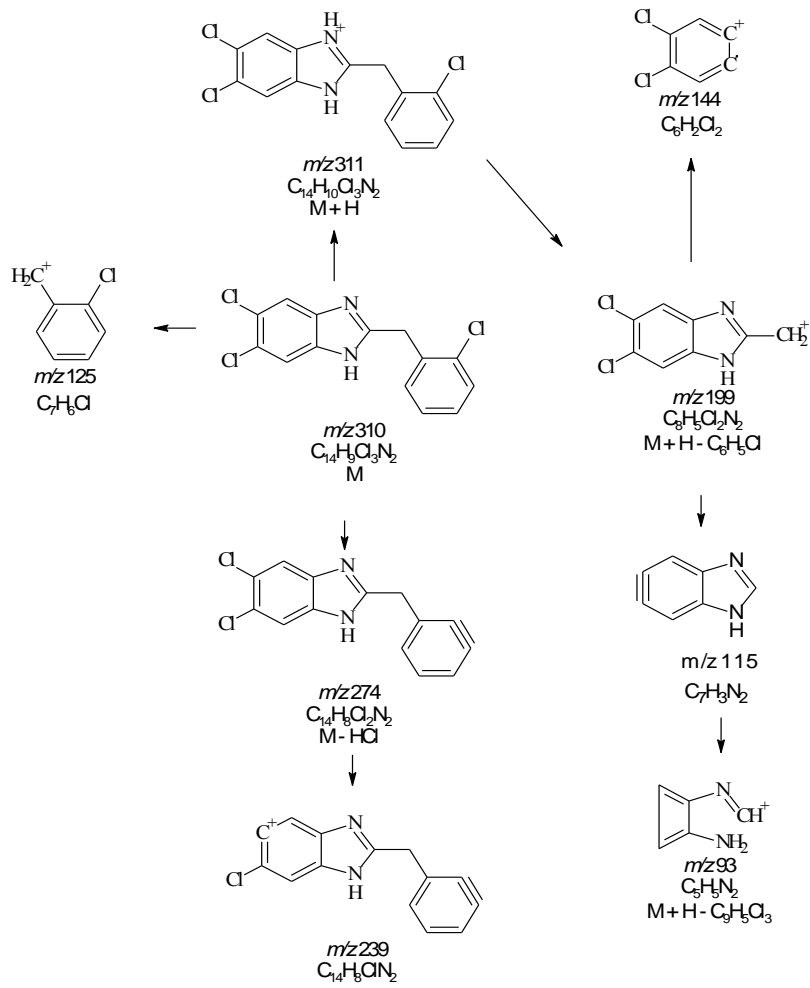
Benzimidazollerin kütle spektrumlarındaki parçalanmaya örnek olarak, 2-metilbenzimidazol'un kütle spektrumuna bakıldığında ise parçalanmanın kinoksalinyum iyonu oluşumunu takiben devam ettiği görülmektedir (Denklem 47), [172].



Bu çalışma kapsamında sentezlenen 2a bileşiğine ilişkin parçalanmanın aşağıdaki şekilde olduğu öngörülmektedir (Denklem 48), (Şekil 45).



Şekil 45. 2a Bileşiğinin ESI-MSMS spektrumu



(Denklem 48)

Tez çalışmasının ana bileşiklerinden olan, benzimidazol ilaçlarına benzeyen benzimidazol halkası içeren potansiyel biyolojik etkiye sahip heterosiklik bileşikler yeni bir yöntemle sentezlenmiştir. Bir diğer ifadeyle, böyle önemli bileşiklerin bifonksiyonel özellikte iminoester hidroklorürler gibi kolay ve çok yüksek verimle elde edilen maddeler 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin ile ılıman şartlarda mikrodalgayla etkileştirilmiştir. Bu çıkış maddeleri kullanılarak yüksek verimde, önemli derecede kısa sürede ve yüksek saflıkta hedeflenen benzimidazol türevi yeni bileşikler sentezlenmiştir.

Kontrollü şartlar altında mikrodalga destekli reaksiyonlar, reaksiyon zamanını dramatik derecede azaltır. Buna ilave olarak, mikrodalga sentez yeni reaksiyon yöntemlerinin ve şartlarının keşfine de imkân verir. Mikrodalga yöntemiyle organik reaksiyonlar, polar çözücülerin kullanıldığı ortamlarda olabilir. Ancak bunun güvenlik ve çevre kirliliği açısından zararları söz konusudur. Buna alternatif olarak çözücüsüz ortamda mikrodalga yöntemi kullanılmaktadır. Bunun için yaygın bir şekilde silika, alümina ve kil gibi kuvvetli mikrodalga absorblayıcı anorganik reaktifler kullanılmaktadır.

Bu amaçla, daha önceden sentezlenen iminoesterler (1a-g) ve 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin çözücüsüz ortamda asidik alumina varlığında mikrodalga ile etkileştirilerek karşın olan yeni benzimidazol türevi bileşikler (2a-g) sentezlendi. Ancak, yukarıdaki literatür örneklerinde de bahsedildiği gibi etkili karıştırmanın ve homojen ısıtmanın tam manasıyla sağlanamaması nedeniyle mikrodalga çözücüsüz ortam reaksiyonlarında beklenen yüksek verimler elde edilemedi [149]. Mono-mod cihazda reaksiyon karışımı içindeki magnetin sürekli dönmemesi nedeniyle mikrodalğanın direk etkilediği kısımlarda ya tam dönüşüm ya da bozunma ürünleri gözlemlenirken diğer kısımlarda imino esterin bölgesel aşırı ısınma ile bozunduğu, 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin'in ise hala reaksiyon ortamında olduğu gözlemlendi. Bu nedenlerden dolayı mono-mod mikrodalga cihazıyla gerçekleştirilen katı faz reaksiyonlarda verim hedeflenenden daha düşük olmuştur.

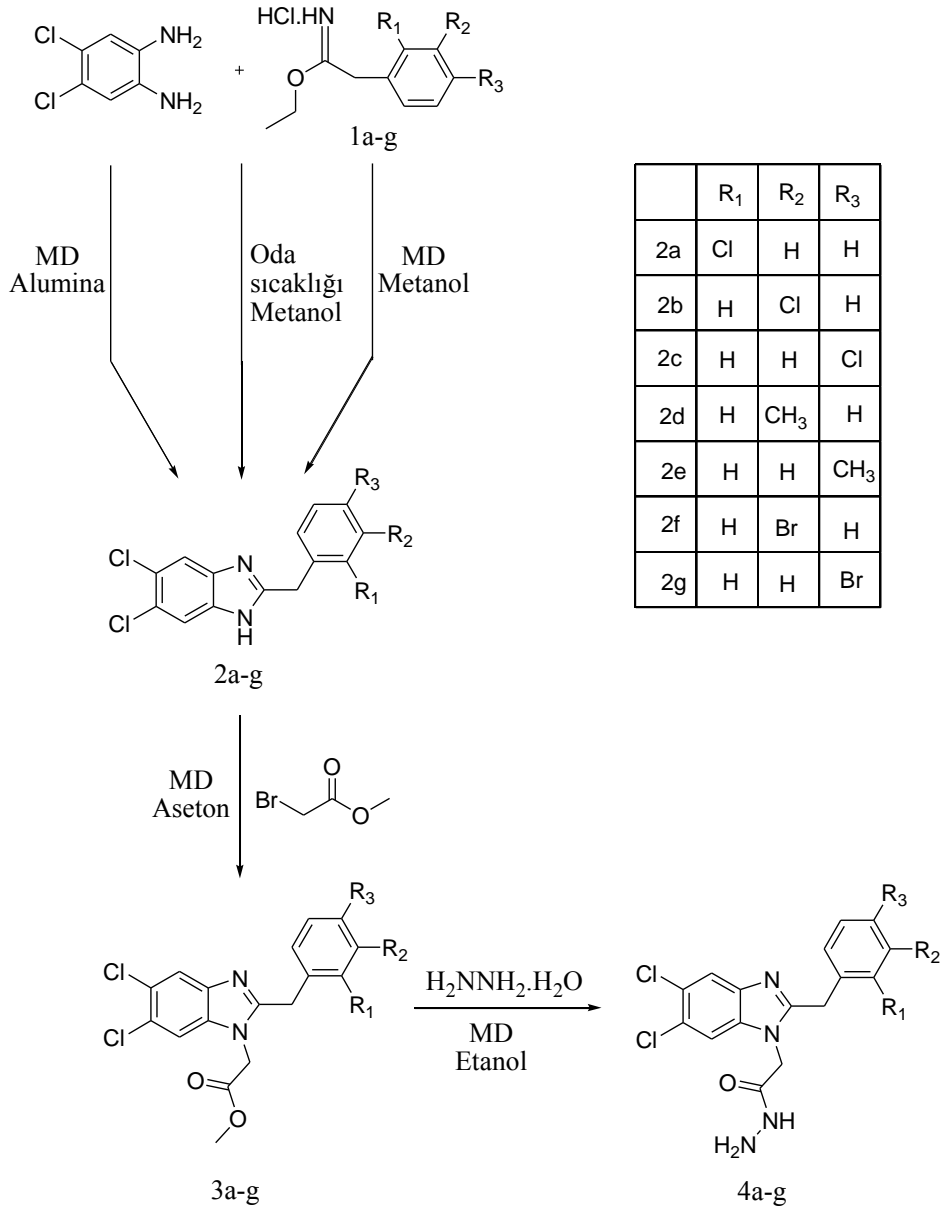
Aynı reaksiyon, uygun çözücü varlığında mikrodalga ışınılandırma ile da gerçekleştirildi. Çözücü varlığında mono-mod cihazda karıştırma sorunu ve bölgesel aşırı ısınma olmadığından verimlerin katı faz reaksiyonlara oranla daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Son olarak mikrodalga ile klasik yöntemi karşılaştırmak amacıyla klasik yöntemle de hedeflenen her bir maddenin sentezi gerçekleştirildi. Mikrodalga yönteminin klasik yöntemle özellikle zaman yönünden daha etkili olduğu saptandı. Buna ilave olarak ise verimde ve saflıkta da bir derece daha etkili sonuçlar ortaya kondu.



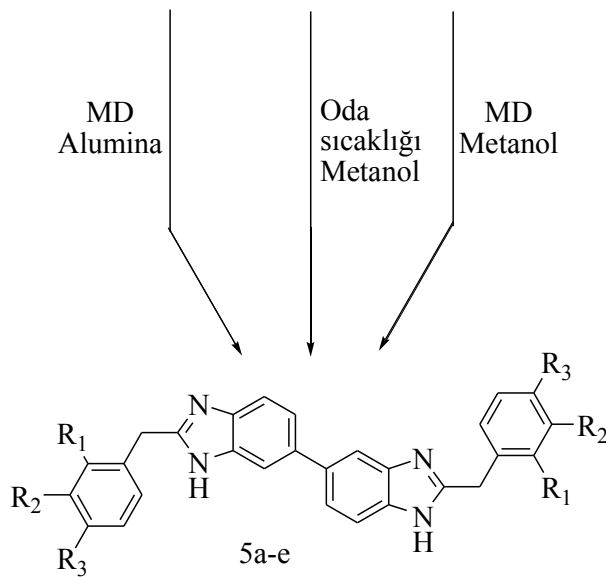
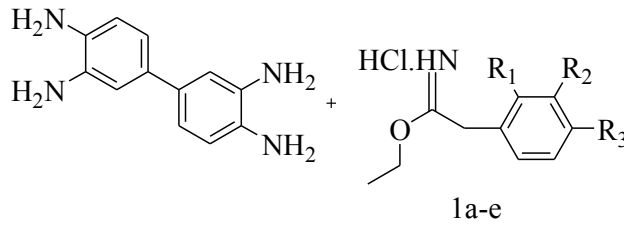
Sentez çalışmalarının bir sonraki aşamasında ise ilk basamakta elde edilen 2a-g bileşiklerindeki 1'nolu azottaki hidrojenin metil- $\alpha$ -bromoasetat ile aseton çözücüsünde potasyum karbonat varlığında mikrodalga yöntemiyle süstitüsyona uğratarak karşın olan 3a-g bileşikleri elde edilmiştir. Sentez çalışmalarının ilk serisine ilişkin son aşamasında ise biyolojik etkinliği arttırmak için [66] 3a-g bileşikleri hidrazin hidrat ile etanol çözücüsünde mikrodalga kullanılarak reaksiyona sokulup hedeflenen açıl hidrazit türevlerine (4a-g) dönüştürülmüştür.

Çalışmanın ilk kısmına ilişkin yapılan sentezlerin reaksiyon denklemleri aşağıdaki gibidir (Denklem 49).



Sentez aşamasına ilişkin diğer ana bileşikler olan bisbenzimidazol türevi yeni heterosiklik yapıların sentezi de bir önceki basamakta geliştirilen yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla iminoester hidroklorürler (1a-e) gibi kolay ve çok yüksek verimle elde edilen maddelerin 3,3'-diaminobenzidin ile ılıman şartlarda geleneksel veya mikrodalga yöntemiyle etkileşmesi sonucu bisbenzimidazol türevi (5a-e) yeni bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çıkış maddeleri ilk defa kullanılarak yüksek verimde, önemli derecede kısa sürede ve yüksek saflıkta hedeflenen bisbenzimidazol türevi yeni bileşiklerin sentezi de mümkün olmuştur.

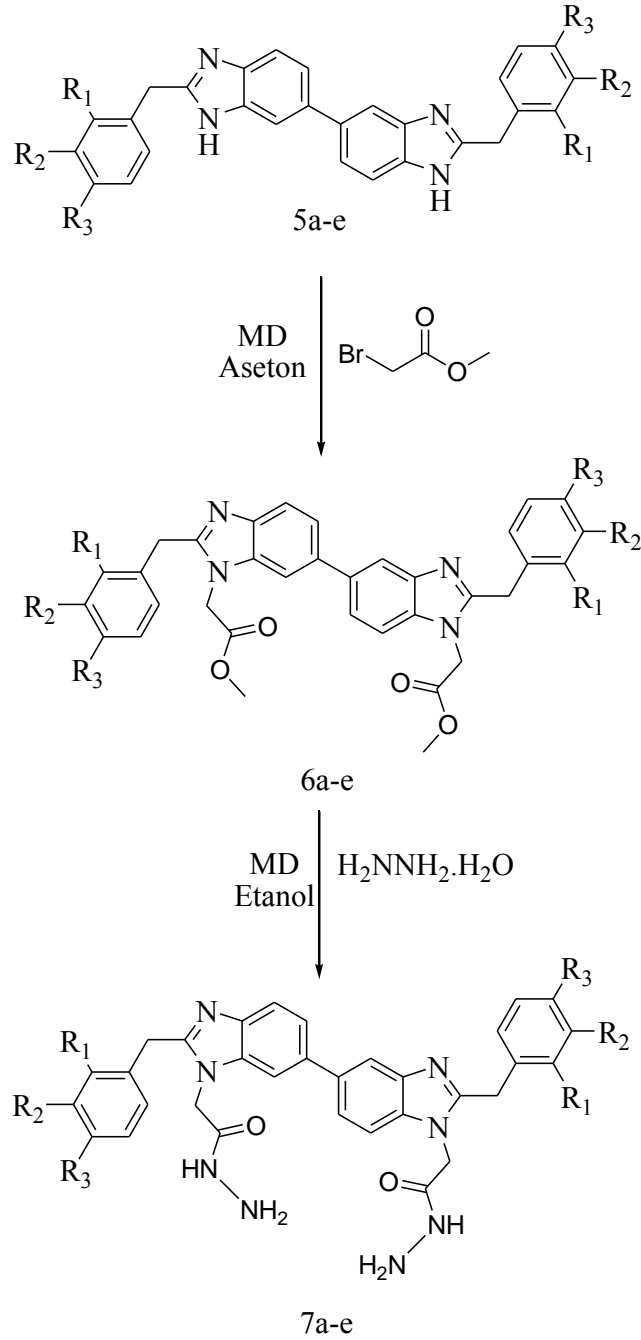
Tez çalışmasının ilk kısmında da belirtildiği gibi reaksiyon çözücülü ortamda mikrodalga destekli sentez yöntemi kullanılarak daha yüksek verimde ve daha kısa sürede gerçekleştirilmiştir. Yine mikrodalga ile klasik yöntemi karşılaştırmak amacıyla geleneksel yöntemle de hedeflenen her bir maddenin sentezi gerçekleştirildi. Mikrodalga yönteminin geleneksel yöntemle göre özellikle zaman yönünden daha etkili olduğu saptanmıştır. Buna ilave olarak ise verimde ve saflıkta da daha etkili sonuçlar ortaya konmuştur. Buna ilişkin reaksiyon denklemi aşağıdadır (Denklem 50).



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
5a	Cl	H	H
5b	H	Cl	H
5c	H	H	Cl
5d	H	CH <sub>3</sub>	H
5e	H	H	CH <sub>3</sub>

(Denklem50)

Çalışmanın devamında, elde edilen bisbenzimidazol bileşiklerindeki (5a-e) asidik proton ile metilbromoasetatın aseton çözücüsünde potasyum karbonat varlığında mikrodalga yöntemiyle reaksiyonundan 6a-e bileşikleri elde edilmiştir. Sentezin üçüncü aşamasında ise 6a-e bileşikleri hidrazin hidrat ile etanol çözücüsünde mikrodalga kullanılarak reaksiyona sokulup hedeflenen 7a-e açıl hidrazit türevleri elde edildi. Bu kısma ilişkin reaksiyon denklemi aşağıda verilmiştir (Denklem 51).



(Denklem 51)

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. Bileşiklerin Sentezi

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

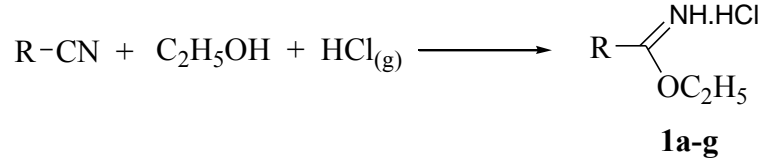
Sentez çalışmaları CEM Discover mono-mod mikrodalga cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Büchi marka erime noktası tayin cihazında belirlenmiştir. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları, Varian Mercury marka 200 MHz' lik ve 400 MHz'lik NMR cihazında DMSO-*d*<sub>6</sub> ve CDCl<sub>3</sub> ile alınmıştır. Kütle spektrumları Thermo Quantum Mars H-Esi Prop cihazında alınmıştır. IR spektrumları, KBr tabletleri ve ATR halinde Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrofotometresinde kaydedilmiştir. Çalışmamız sırasında tüm reaksiyonlar, TLC plakalarda kontrol edilerek reaksiyon süreleri tespit edilmiş ve sonuç bileşiklerinin saflığı yine TLC ile kontrol edilmiştir.

Deneysel çalışmaların tümü, Rize Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Yapı aydınlatılmasına ilişkin spektroskopik çalışmalar Rize Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü ve Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde yapılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin biyolojik özelliklerinin incelenmesi ise KTÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Öğretim Üyesi Prof. Dr. Murat ERTÜRK tarafından yapılmıştır.

#### 2.1.1. İminoester Hidroklorürlerin Sentezi

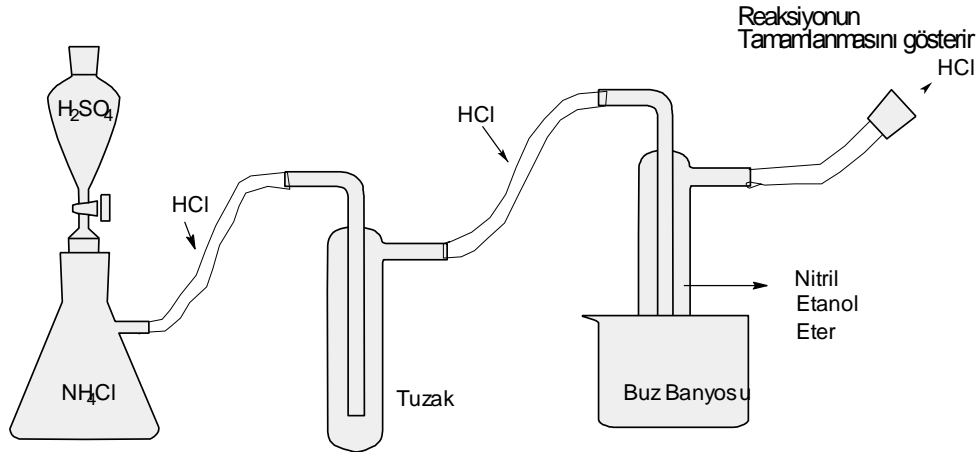
Bu tez çalışmasında başlangıç bileşiği olarak kullanılan iminoester hidroklorürler (1a-g) literatürde kayıtlı olan Pinner metoduna göre sentezlenmiştir [173]. Bu yöntemde nitril ve mutlak etanol, susuz eter çözücüsü içinde HCl<sub>(g)</sub> ile reaksiyona sokularak kullanılan nitrilin karşılığı olan iminoesterler elde edilmiştir. Reaksiyona ilişkin denklem aşağıda verilmiştir (Denklem 52).



Bileşik	R
1a	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (o-Cl)
1b	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (m-Cl)
1c	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (p-Cl)
1d	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (m-CH <sub>3</sub> )
1e	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (p-CH <sub>3</sub> )
1f	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (m-Br)
1g	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (p-Br)

(Denklem 52)

Bunun için tuzak şeklindeki düzenek içine eşdeğer miktarda nitril bileşiği ve etil alkol (susuz) ilave edildikten sonra çözücü olarak dietil eter (20 mL) kullanılır. Karışım buz banyosunda 0-5 °C'ye soğutulur. Çözelti ortamından HCl gazı geçirilir. Başlangıç maddelerinin sentezine ilişkin deney düzeneği aşağıda verilmiştir (Şekil 46).



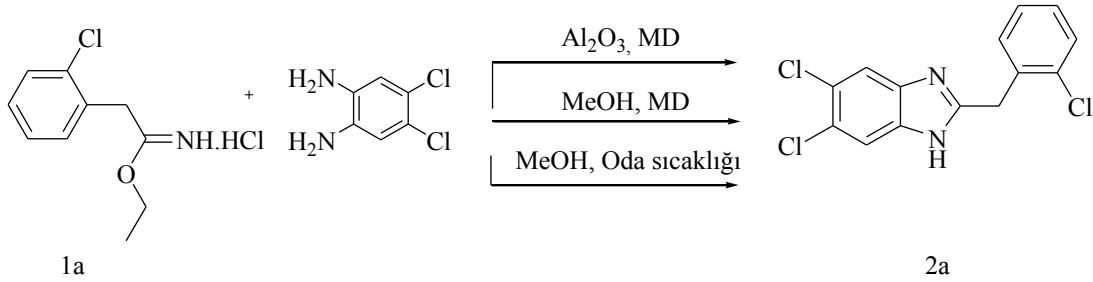
Şekil 46. İminoester hidroklorürlerin sentezine ilişkin düzenek

Şekilde görüldüğü gibi elde edilen HCl gazı H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile dolu tuzaktan geçirilerek çözelti ortamına gönderilir. Reaksiyon kabının diğer tarafından çıkan HCl gazı reaksiyonun tamamlandığını gösterir. Ele geçen viskoz madde difirizde (-20°C) 2 gün bekletilir, çöken madde süzülür ve soğuk dietil eter ile yıkanır. Desikatörde kurutulur.

Bu kapsamda o-klorobenzilsiyanür'den etil imido-o-klorofenilasetat hidroklorür (1a), m-klorobenzilsiyanür'den etil imido-m-klorofenilasetat hidroklorür (1b), p- klorobenzilsiyanür'den etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (1c), m-metilbenzilsiyanür'den etil imido-m-metilfenilasetat hidroklorür (1d), p-metilbenzilsiyanür'den etil imido-p-metilfenilasetat hidroklorür (1e), m-bromolbenzilsiyanür'den etil imido-m-bromofenilasetat hidroklorür (1f) ve p-bromolbenzilsiyanür'den etil imido-p-bromofenilasetat hidroklorür (1g) elde edilmiştir. Bu bileşiklere ilişkin erime noktaları ve yüzde verimleri aşağıda verilmiştir [174-177].

Etil imido-o-klorofenilasetat hidroklorür (1a)	: e.n 96 °C (boz.) Verim: % 95
Etil imido-m-klorofenilasetat hidroklorür (1b)	: e.n 84 °C (boz.) Verim: % 93
Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (1c)	: e.n 178 °C (boz.) Verim: % 91
Etil imido-m-metilfenilasetat hidroklorür (1d)	: e.n 114 °C (boz.) Verim: % 89
Etil imido-p-metilfenilasetat hidroklorür (1e)	: e.n 180 °C (boz.) Verim: % 91
Etil imido-m-bromofenilasetat hidroklorür (1f)	: e.n 111 °C Verim: % 88
Etil imido-p-bromofenilasetat hidroklorür (1g)	: e.n 193 °C Verim: % 91

### 2.1.2. 2-(2-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2a)



1. Yöntem: 0.010 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.014 mol 1a bileşiği ve 9 g asidik Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bir balona konuldu ve 10 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra bu karışım içine bir magnet atıldı ve mono-mod mikrodalga cihazına yerleştirildi. 60W, 80 °C, 2x3 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı IR detektörü ile ölçüldü ve bilgisayar monitöründen de gözlemlendi. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün etil alkol ile alındı, su ilave edildi ve çöken madde süzüldü. Etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı.

Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1.92 g, % 62 e.n: 237-238 °C

2. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1a bileşiği ve 15 mL metanol bir kaba kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 65 °C de maksimum 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.57 g, % 83

3. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1a bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra 2a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.26 g, % 73

IR Spektrumu,	Ek Şekil 1
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 2
<sup>1</sup> H-NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu,	Ek Şekil 3
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 4
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 5

### 2.1.3. 2-(3-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2b)

1. Yöntem: 0.010 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.014 mol 1b bileşiği ve 9 g asidik Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bir balona konuldu ve 10 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra bu karışım içine bir magnet atıldı ve mono-mod mikrodalga cihazına yerleştirildi. 60W, 80 °C, 2x3,5 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı IR detektörü ile ölçüldü ve bilgisayar monitöründen de gözlemlendi. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün etil alkol ile alındı, su ilave edildi ve çöken madde süzüldü. Etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2b bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1.83 g, % 59 e.n: 203-204 °C

2. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1b bileşiği ve 15 mL metanol bir kaba kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 65 °C de maksimum 300

W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2b bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.54 g, % 82

3. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1b bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra 2b bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.17 g, % 70

IR Spektrumu,	Ek Şekil 6
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 7
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 8
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 9

#### 2.1.4. 2-(4-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2c)

1. Yöntem: 0.010 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.014 mol 1c bileşiği ve 9 g asidik Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bir balona konuldu ve 10 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra bu karışım içine bir magnet atıldı ve mono-mod mikrodalga cihazına yerleştirildi. 60W, 80 °C, 2x3 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı IR detektörü ile ölçüldü ve bilgisayar monitöründen de gözlemlendi. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün etil alkol ile alındı, su ilave edildi ve çöken madde süzüldü. Etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2c bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1.89 g, % 61 e.n: 214-216°C (lit.179 e.n: 214°C )

2. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1c bileşiği ve 15 mL metanol bir kaba kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 65 °C de maksimum 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2c bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.66 g, % 86



3. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1c bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra 2c bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.73 g, % 88

IR Spektrumu,	Ek Şekil 10
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 11
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 12
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 13

#### 2.1.5. 2-(3-metilbenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2d)

1. Yöntem: 0.010 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.014 mol 1d bileşiği ve 9 g asidik Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bir balona konuldu ve 10 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra bu karışım içine bir magnet atıldı ve mono-mod mikrodalga cihazına yerleştirildi. 60 W, 80 °C, 2x3 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı IR detektörü ile ölçüldü ve bilgisayar monitöründen de gözlemlendi. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün etil alkol ile alındı, su ilave edildi ve çöken madde süzüldü. Etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2d bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1.62 g, % 56 e.n: 197-198 °C

2. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1d bileşiği ve 15 mL metanol bir kaba kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 65 °C de maksimum 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2d bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.17 g, % 75

3. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1d bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra 2d bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2 g, % 69

IR Spektrumu,	Ek Şekil 14
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 15
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 16
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 17

### 2.1.6. 2-(4-metilbenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2e)

1. Yöntem: 0.010 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.014 mol 1e bileşiği ve 9 g asidik Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bir balona konuldu ve 10 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra bu karışım içine bir magnet atıldı ve mono-mod mikrodalga cihazına yerleştirildi. 60 W, 80 °C, 2x3 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı IR detektörü ile ölçüldü ve bilgisayar monitöründen de gözlemlendi. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün etil alkol ile alındı, su ilave edildi ve çöken madde süzüldü. Etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2e bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1.71 g, % 59 e.n: 185-186 °C

2. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1e bileşiği ve 15 mL metanol bir kaba kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 65 °C de maksimum 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2e bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.32 g, % 80

3. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1e bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra 2e bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.03 g, % 70

IR Spektrumu,	Ek Şekil 18
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 19
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 20
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 21

### 2.1.7. 2-(3-bromobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2f)

1. Yöntem: 0.010 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.014 mol 1f bileşiği ve 9 g asidik Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bir balona konuldu ve 10 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra bu karışım içine bir magnet atıldı ve mono-mod mikrodalga cihazına yerleştirildi. 60 W, 80 °C, 2x3 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı IR detektörü ile ölçüldü ve bilgisayar monitöründen de gözlemlendi. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün etil alkol ile alındı, su ilave edildi ve çöken madde süzüldü. Etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2f bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.14 g, % 60 e.n: 208-209 °C

2. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1f bileşiği ve 15 mL metanol bir kaba kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 65 °C de maksimum 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2f bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.96 g, % 83

3. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1f bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra 2f bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.49 g, % 70

IR Spektrumu,	Ek Şekil 22
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 23
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 24
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 25

### 2.1.8. 2-(4-bromobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol (2g)

1. Yöntem: 0.010 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.014 mol 1g bileşiği ve 9 g asidik Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bir balona konuldu ve 10 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra bu

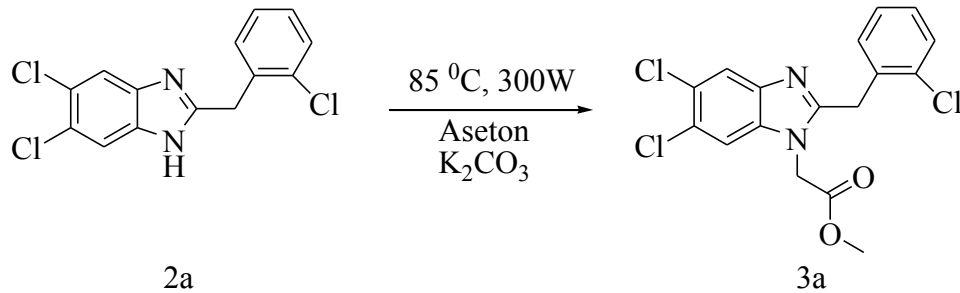
karışım içine bir magnet atıldı ve mono-mod mikrodalga cihazına yerleştirildi. 60 W, 80 °C, 2x3 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı IR detektörü ile ölçüldü ve bilgisayar monitöründen de gözlemlendi. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün etil alkol ile alındı, su ilave edildi ve çöken madde süzüldü. Etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2g bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.21 g, % 62 e.n: 234-235 °C

2. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1g bileşiği ve 15 mL metanol bir kaba kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 65 °C de maksimum 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulduktan sonra 2g bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.17 g, % 89

3. Yöntem: 0.01 mol 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin, 0.013 mol 1g bileşiği ve 30 mL mutlak metanol bir balona kondu ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Nihai karışıma su ilave edildi. Çöken madde süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde desikatörde kurutulduktan sonra 2g bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.85 g, % 80

IR Spektrumu,	Ek Şekil 26
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 27
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 28
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 29

### 2.1.9. Metil[2-(2-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il]asetat (3a)



(Denklem 54)

0.01 mol 2a bileşiği, 0.01 mol metil 2-bromoasetat, 0.025 mol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 10 mL aseton 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konarak oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 85°C'de 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzöldü ve aseton–su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 3a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.51 g, % 92 e.n: 156-157 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 30
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 31
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 32
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 33

#### 2.1.10. Metil[2-(3-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3b)

0.01 mol 2b bileşiği, 0.01 mol metil 2-bromoasetat, 0.025 mol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 10 mL aseton 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konarak oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 85°C'de 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzöldü ve aseton–su (1:1) karışımında kristallendirildi. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 3a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.63 g, % 95 e.n: 188-189 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 34
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 35
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 36
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 37

#### 2.1.11. Metil[2-(4-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3c)

0.01 mol 2c bileşiği, 0.01 mol metil 2-bromoasetat, 0.025 mol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 10 mL aseton 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konarak oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 85°C'de 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai

karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton–su (1:1) karışımında kristallendirildi. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 3c bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.51 g, % 92 e.n: 154-156 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 38
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 39
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 40
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 41

### 2.1.12. Metil[2-(3-metilbenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3d)

0.01 mol 2d bileşiği, 0.01 mol metil 2-bromoasetat, 0.025 mol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 10 mL aseton 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konarak oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 85°C'de 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton–su (1:1) karışımında kristallendirildi. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 3d bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.33 g, % 92 e.n: 166-167 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 42
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 43
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 44
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 45

### 2.1.13. Metil[2-(4-metilbenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3e)

0.01 mol 2e bileşiği, 0.01 mol metil 2-bromoasetat, 0.025 mol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 10 mL aseton 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konarak oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 85°C'de 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton–su (1:1) karışımında kristallendirildi. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 3e bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.47 g, % 96 e.n: 126-127 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 46
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 47
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 48
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 49

#### 2.1.14. Metil[2-(3-bromobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3f)

0.01 mol 2f bileşiği, 0.01 mol metil 2-bromoasetat, 0.025 mol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 10 mL aseton 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konarak oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 85°C'de 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton-su (1:1) karışımında kristallendirildi. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 3f bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.98 g, % 93 e.n: 193-194 °C

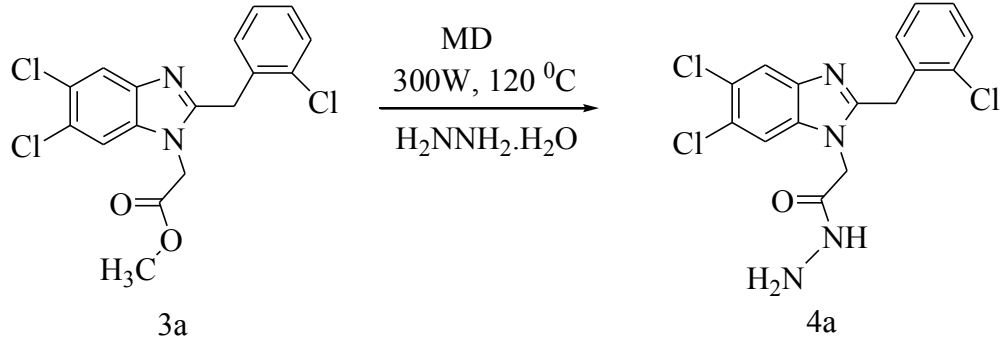
IR Spektrumu,	Ek Şekil 50
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 51
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 52
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 53

#### 2.1.15. Metil[2-(4-bromobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]asetat (3g)

0.01 mol 2g bileşiği, 0.01 mol metil 2-bromoasetat, 0.025 mol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 10 mL aseton 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konarak oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 85 °C'de 200 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton – su (1:1) karışımında kristallendirildi. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 3g bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.15 g, % 97 e.n: 152-153 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 54
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 55
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 56
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 57

**2.1.16. [2-(2-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4a)**



0.01 mol 3a, 0.025 mol hidrazin hidrat ve 10 mL mutlak etanol 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konularak 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 120 °C, 5 dakika 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Soğuk alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 4a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.17 g, % 83 e.n: 246-247 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 58
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 59
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 60
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 61

**2.1.17. [2-(3-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4b)**

0.01 mol 3b, 0.025 mol hidrazin hidrat ve 10 mL mutlak etanol 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konularak 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 120°C, 5 dakika, 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Soğuk alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 4b bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.13 g, % 82 e.n: 215-216 °C



IR Spektrumu,	Ek Şekil 62
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 63
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 64
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 65

#### 2.1.18. [2-(4-klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4c)

0.01 mol 3c, 0.025 mol hidrazin hidrat ve 10 mL mutlak etanol 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konularak 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 120°C, 5 dakika, 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Soğuk alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 4c bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.25 g, % 85 e.n: 266-268 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 66
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 67
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 68
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 69

#### 2.1.19. [2-(3-metilbenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4d)

0.01 mol 3d, 0.025 mol hidrazin hidrat ve 10 mL mutlak etanol 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konularak 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 120°C, 5 dakika, 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Soğuk alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 4d bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.93 g, % 81 e.n: 236-237 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 70
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 71
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 72
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 73

**2.1.20. [2-(4-metilbenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4e)**

0.01 mol 3e, 0.025 mol hidrazin hidrat ve 10 mL mutlak etanol 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konularak 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 120°C, 5 dakika, 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Soğuk alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 4e bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.97 g, % 82 e.n: 256-257 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 74
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 75
<sup>1</sup> H-NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu,	Ek Şekil 76
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 77
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 78

**2.1.21. [2-(3-bromobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4f)**

0.01 mol 3f, 0.025 mol hidrazin hidrat ve 10 mL mutlak etanol 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konularak 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 120°C, 5 dakika, 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Soğuk alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 4f bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.54 g, % 83 e.n: 231-232 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 79
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 80
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 81
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 82

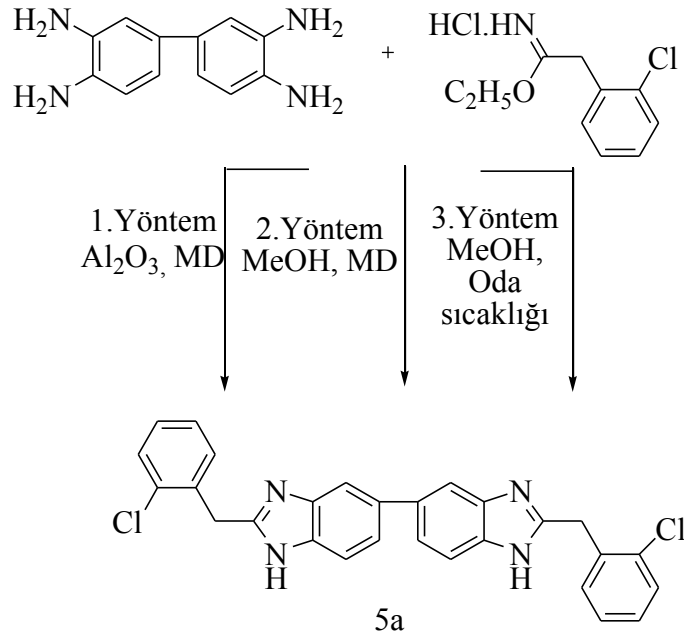
**2.1.22. [2-(4-bromobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]aseto hidrazit (4g)**

0.01 mol 3g, 0.025 mol hidrazin hidrat ve 10 mL mutlak etanol 35 mL'lik mikrodalga reaksiyon kabına konularak 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Kapalı

sistemde basınç kontrolü altında 120°C, 5 dakika, 300 W mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Soğuk alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 4g bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.63 g, % 85 e.n: 264-265 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 83
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 84
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 85
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 86

### 2.1.23. 2,2'-Bis(2-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol (5a)



(Denklem 56)

1. Yöntem: 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin, 0.026 mol 1a bileşiği ve 9 g asidik Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> yuvarlak dipli bir balona konuldu ve 20 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Bu karışımdan çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra karışım 100 W, 85 °C'de, 4x4 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün metil alkol ile alındı, su ilave edildi, çöken madde süzüldü, önce etanol-su

(1:1) karışımında sonrada etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum da  $\text{CaCl}_2$  üzerinde desikatörde kurutuldu ve 5a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.80 g, % 58 e.n: 265-266 °C

2. Yöntem: 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin, 0.026 mol 1a bileşiği ve 30 mL metanol bir reaksiyon kabına kondu. Oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldıktan sonra 300 W, 60 °C de, 15 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve önce etanol-su (1:1) karışımı ile sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.58 g, % 95

3.Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidinin mutlak metanol içerisindeki çözeltisine 0.026 mol 1a bileşiği ilave edilerek oda sıcaklığında 13 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Çözücü kuruluğa kadar düşük basınç altında evapore edildi. Ele geçen katı madde suda kaynatıldı, süzüldü ve önce etanol-su (1:1) karışımı ile sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.86 g, % 80

IR Spektrumu,	Ek Şekil 87
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu,	Ek Şekil 88
$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (APT),	Ek Şekil 89
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 90

#### 2.1.24. 2,2'-Bis(3-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol (5b)

1. Yöntem: 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin, 0.026 mol 1b bileşiği ve 9 g asidik  $\text{Al}_2\text{O}_3$  yuvarlak dipli bir balona konuldu ve 20 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Bu karışımdan çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra karışım 100 W, 85 °C'de, 4x4 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün metanol ile alındı, su ilave edildi, çöken madde süzüldü, önce etanol-su (1:1) karışımında sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5b bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.65 g, % 55 e.n: 255-256 °C

2. Yöntem: 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin, 0.026 mol 1b bileşiği ve 30 mL metanol bir reaksiyon kabına kondu Oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldıktan sonra 300 W, 60 °C de, 15 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve önce etanol-su (1:1) karışımı ile sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 5b bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.48 g, % 93

3. Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin mutlak metanol içerisindeki çözeltisine 0.026 mol 1b bileşiği ilave edilerek oda sıcaklığında 13 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Çözücü kuruluğa kadar düşük basınç altında evapore edildi. Ele geçen katı madde suda kaynatıldı, süzüldü ve önce etanol-su (1:1) karışımında sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 5b bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.13 g, % 65

IR Spektrumu,	Ek Şekil 91
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 92
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 93
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 94

#### 2.1.25. 2,2'-Bis(4-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol (5c)

1. Yöntem: 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin, 0.026 mol 1c bileşiği ve 9 g asidik Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> yuvarlak dipli bir balona konuldu ve 20 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Bu karışımdan çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra karışım 100 W, 85 °C'de, 4x4 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün metanol ile alındı, su ilave edildi, çöken madde süzüldü, önce etanol-su (1:1) karışımında sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 5c bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.04 g, % 63 e.n: 284-285 °C

2. Yöntem: 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin, 0.026 mol 1c bileşiği ve 30 mL metanol bir reaksiyon kabına kondu. Oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldıktan sonra 300 W, 60 °C de, 15 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile

soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve önce etanol-su (1:1) karışımında sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5c bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.72 g, % 98

3. Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidinin mutlak metanol içerisindeki çözeltisine 0.026 mol 1c bileşiği ilave edilerek oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Çözücü kuruluğa kadar düşük basınç altında evapore edildi. Ele geçen katı madde suda kaynatıldı, süzüldü ve önce etanol-su (1:1) karışımında sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5c bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.48 g, % 93

IR Spektrumu,	Ek Şekil 95
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu,	Ek Şekil 96
$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (APT),	Ek Şekil 97
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 98

#### 2.1.26. 2,2'-Bis(3-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol (5d)

1. Yöntem: 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin, 0.026 mol 1d bileşiği ve 9 g asidik  $\text{Al}_2\text{O}_3$  yuvarlak dipli bir balona konuldu ve 20 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Bu karışımdan çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra karışım 100 W, 85 °C'de, 4x4 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün metanol ile alındı, su ilave edildi, çöken madde süzüldü, önce etanol-su (1:1) karışımında sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5d bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.43 g, % 55 e.n: 264-265 °C

2. Yöntem: 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin, 0.026 mol 1d bileşiği ve 30 mL metanol bir reaksiyon kabına kondu. Oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldıktan sonra 300 W, 60 °C de, 15 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve önce etanol-su (1:1) karışımında

sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5d bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.98 g, % 90

3. Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidinin mutlak metanol içerisindeki çözeltisine 0.026 mol 1d bileşiği ilave edilerek oda sıcaklığında 13 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Çözücü kuruluğa kadar düşük basınç altında evapore edildi. Ele geçen katı madde suda kaynatıldı, süzüldü ve önce etanol-su (1:1) karışımında sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5d bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.00 g, % 68

IR Spektrumu,	Ek Şekil 99
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu,	Ek Şekil 100
$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (APT),	Ek Şekil 101
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 102

#### 2.1.27. 2,2'-Bis(4-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol (5e)

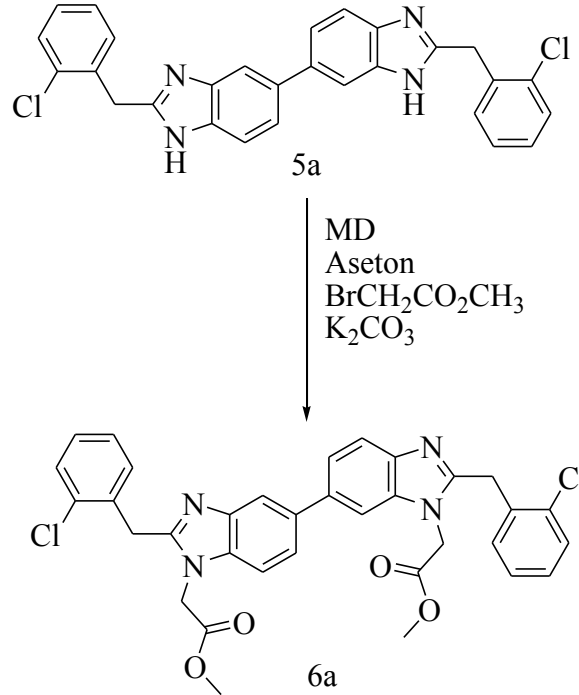
1. Yöntem: 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin, 0.026 mol 1e bileşiği ve 9 g asidik  $\text{Al}_2\text{O}_3$  yuvarlak dipli bir balona konuldu ve 20 mL diklorometan ilave edilerek reaktiflerin homojen bir şekilde karışması sağlandı. Bu karışımdan çözücü evaporatörde kuruluğa kadar çekildi. Daha sonra karışım 100 W, 85 °C'de, 4x4 dakika mikrodalgaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Nihai karışımdan ürün metanol ile alındı, su ilave edildi, çöken madde süzüldü, önce etanol-su (1:1) karışımında sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5e bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.87 g, % 65 e.n: 315-316 °C

2. Yöntem: 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidin, 0.026 mol 1e bileşiği ve 30 mL metanol bir reaksiyon kabına kondu. Oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldıktan sonra 300 W, 60 °C de, 15 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyon süresince kap dışarıdan hava ile soğutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve önce etanol-su (1:1) karışımında sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5e bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.33 g, % 98

3. Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0.010 mol 3,3'-diaminobenzidinin mutlak metanol içerisindeki çözeltisine 0.026 mol 1e bileşiği ilave edilerek oda sıcaklığında 13 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Çözücü kuruluğa kadar düşük basınç altında evapore edildi. Ele geçen katı madde suda kaynatıldı, süzüldü ve önce etanol-su (1:1) karışımında sonra da etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 5e bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.76 g, % 85

IR Spektrumu,	Ek Şekil 103
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu,	Ek Şekil 104
$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (APT),	Ek Şekil 105
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 106

#### 2.1.28. Dimetil 2,2'-[2,2'-bis(2-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil] diasetat (6a)



(Denklem 57)

0.010 mol 5a, 0.022 mol metilbromoasetat, 0.060 mol  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ve 15 mL aseton mikrodalga reaksiyon kabına kondu. Oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldıktan sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 300 W, 85 °C de, 20 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu.



Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton–su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 6a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 5.76 g, % 92 e.n: 168-170 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 107
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 108
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 109
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 110

#### **2.1.29. Dimetil 2,2'-[2,2'-bis(3-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil] diasetat (6b)**

0.010 mol 5b, 0.022 mol metilbromoasetat, 0.060 mol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 15 mL aseton mikrodalga reaksiyon kabına kondu. Oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldıktan sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 300 W, 85 °C de, 20 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton–su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 6b bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 5.82 g, % 93 e.n: 118-119 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 111
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 112
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 113
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 114

#### **2.1.30. Dimetil 2,2'-[2,2'-bis(4-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil] diasetat (6c)**

0.010 mol 5c, 0.022 mol metilbromoasetat, 0.060 mol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 15 mL aseton mikrodalga reaksiyon kabına kondu. Oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldıktan sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 300 W, 85 °C de, 20 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton–su (1:1) karışımında

kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 6c bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 5.57 g, % 89 e.n: 132-133 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 115
$^1\text{H}$ -NMR Spektrumu,	Ek Şekil 116
$^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 117
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 118

### 2.1.31. Dimetil 2,2'-[2,2'-bis(3-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil] diasetat (6d)

0.010 mol 5d, 0.022 mol metilbromoasetat, 0.060 mol  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ve 15 mL aseton mikrodalga reaksiyon kabına kondu. Oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldıktan sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 300 W, 85 °C de, 20 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton–su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 6d bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 5.33 g, % 91 e.n: 96-97 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 119
$^1\text{H}$ -NMR Spektrumu,	Ek Şekil 120
$^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 121
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 122

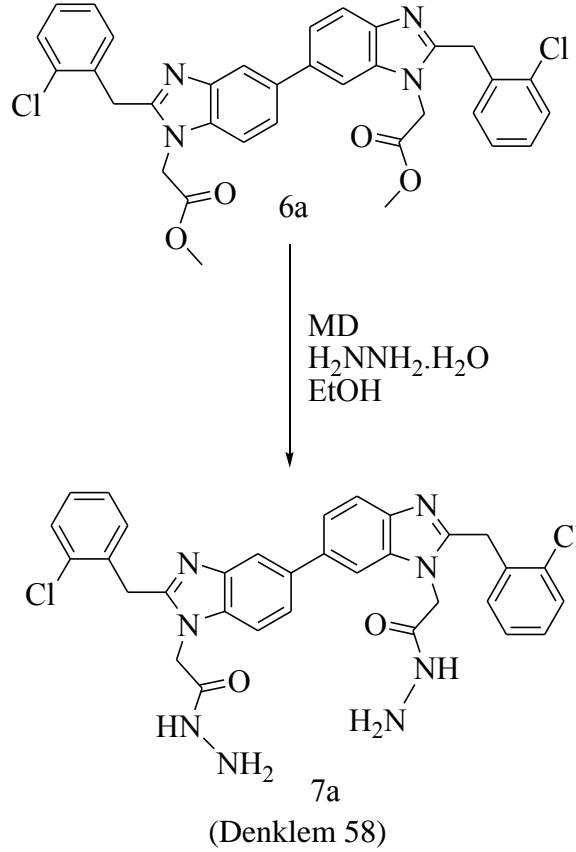
### 2.1.32. Dimetil 2,2'-[2,2'-bis(4-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil] diasetat (6e)

0.010 mol 5e, 0.022 mol metilbromoasetat, 0.060 mol  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ve 15 mL aseton mikrodalga reaksiyon kabına kondu. Oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldıktan sonra kapalı sistemde basınç kontrolü altında 300 W, 85 °C de, 20 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Oluşan nihai karışıma su ilave edildi, çöken madde süzüldü ve aseton–su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutuldu ve 6e bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 5.39 g, % 92 e.n: 152-153 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 123
$^1\text{H}$ -NMR Spektrumu,	Ek Şekil 124

$^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 125  
ESI-MS m/z, Ek Şekil 126

**2.1.33. 2,2'-[2,2'-bis(2-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil]diaseto hidrazit (7a)**



0.01 mol 6a, 0.05 mol hidrazin hidrat ve 15 mL mutlak etanol mikrodalga reaksiyon kabına kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 300 W, 125 °C de, 13 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Ele geçen katı madde alkolle yıkandı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 7a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 5.14 g, % 82 e.n: 295-296 °C

IR Spektrumu, Ek Şekil 127  
 $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu, Ek Şekil 128  
 $^1\text{H}$ -NMR + D<sub>2</sub>O Spektrumu, Ek Şekil 129  
 $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 130  
ESI-MS m/z, Ek Şekil 131

**2.1.34. 2,2'-[2,2'-bis(3-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil]diaseto hidrazit (7b)**

0.01 mol 6b, 0.05 mol hidrazin hidrat ve 15 mL mutlak etanol mikrodalga reaksiyon kabına kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 300 W, 125 °C de, 13 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Ele geçen katı madde alkolle yıkandı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 7b bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 5.33 g, % 85 e.n: 299-300 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 132
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 133
<sup>1</sup> H-NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu,	Ek Şekil 134
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 135
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 136

**2.1.35. 2,2'-[2,2'-bis(4-klorobenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil]diaseto hidrazit (7c)**

0.01 mol 6c, 0.05 mol hidrazin hidrat ve 15 mL mutlak etanol mikrodalga reaksiyon kabına kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 300 W, 125 °C de, 13 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Ele geçen katı madde alkolle yıkandı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 7c bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 5.27 g, % 84 e.n: 314-315 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 137
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 138
<sup>1</sup> H-NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu,	Ek Şekil 139
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 140
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 141

**2.1.36. 2,2'-[2,2'-bis(3-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil]diaseto hidrazit (7d)**

0.01 mol 6d, 0.05 mol hidrazin hidrat ve 15 mL mutlak etanol mikrodalga reaksiyon kabına kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 300 W, 125 °C de, 13 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Ele geçen katı madde alkolle yıkandı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 7d bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.87 g, %83 e.n: 316-317 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 142
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 143
<sup>1</sup> H-NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu,	Ek Şekil 144
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 145
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 146

**2.1.37. 2,2'-[2,2'-bis(4-metilbenzil)-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazol-1,1'-diil]diaseto hidrazit (7e)**

0.01 mol 6e, 0.05 mol hidrazin hidrat ve 15 mL mutlak etanol mikrodalga reaksiyon kabına kondu. Kapalı sistemde basınç kontrolü altında 300 W, 125 °C de, 13 dakika mikrodalgaya maruz tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi (3:1 Etilasetat-Heksan). Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı. Ele geçen katı madde alkolle yıkandı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve 7e bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.75 g, %81 e.n: 280-281 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 147
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 148
<sup>1</sup> H-NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu,	Ek Şekil 149
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 150
ESI-MS m/z,	Ek Şekil 151

## 2.2. Biyolojik İnceleme

### 2.2.1. Antibakteriyel Aktivite Değerlendirmesi

Test maddelerinin antibakteriyel aktiviteleri agar kuyucuk yayılma ve microbroth dilution yöntemleri ile yapıldı.

Agar Kuyucuk Yayılma Yöntemi ile aktivite değerlendirme için Gram pozitif kok olan *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), Gram pozitif basil *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) ve Gram negatif basil *Escherichia coli* (ATCC 25922) standart suşları Kanlı Agar besiyerinde üretildi. Tek koloni alınarak Mueller-Hinton Broth da McFarland'ın 0.5 no'lu tüpüne denk bulanıklık elde edilinceye kadar 37 °C'de inkübe edildi. Bakteri süspansiyonları yüzeyleri etüvde 15 dakika kurutulmuş Mueller-Hinton Agar besiyerlerine eküvyon çubuğu ile homojen şekilde yayıldı. Besiyeri yüzeyinin kuruması için petriyerler etüvde 5 dakika bekletildi. Petriyerlerin alt yüzeyine kimyasalların pipetleneyeceği kuyucuk yerleri işaretlendi ve kimyasal madde numaraları yazıldı. Taşınabilir bir aspiratörün vakum ucuna 10 mm çapında cam boru takıldı. Cam pipet ucu % 96'lık alkole batırıldıktan sonra alevde yakılarak steril edildi. Uç soğuduktan sonra motor çalıştırılarak besiyeri içinde kuyucuklar açıldı. Her bir test maddesi 10 mg/mL olacak şekilde DMSO içinde çözüldükten sonra steril PBS içinde 1 mg/mL olacak şekilde sulandırıldı ve kuyucuklara 100'er µL eklendi. Kontrol olarak 100 µg/mL yoğunlukta ampisilin ve test maddesi içermeyen çözücüden (DMSO/PBS, 1/10) 100'er µL eklendi. Ekimleri yapılmış petriyerler 37 °C'de 18 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda oluşan inhibisyon zonlarının çapı ölçüldü.

Broth Microdilution Yöntemi ile aktivite değerlendirme için MHB besiyerinden steril 96 kuyucuklu kültür kaplarının her bir kuyucuğuna 100'er µL dağıtıldı. Örneklerin 1mg/ml sulandırılmalarından 96 kuyucuklu kültür kaplarının ilk kuyucuklarına 100'er µL eklendi. Kontrol olarak standart suşun kalitesini ve deneyin doğruluğunu test etmek için ampisilin, çözücünün inhibitör etkisi için DMSO/PBS (1/10) çözücü, bakteri kontrol ve besiyeri kontrol aynı test ortamında kullanıldı. Sekiz kanallı pipet ile ilk kuyucuklardaki besiyeri ve örnek pipete edilerek iyice karıştırıldıktan sonra bunlardan alınan 100 µL'lik hacimler bir sonraki kuyucuklara aktarıldı. Bu şekilde 5–6 kez pipetlemeyi takiben bir sonraki kuyucuklara 100 µL aktararak örneklerin 1/2 seri sulandırılmaları (0.5 mg/mL–2 µg/mL) yapıldı. McFarland 0.5 bulanıklığındaki bakteri süspansiyonundan besiyeri ile 10<sup>-2</sup>

sulandırım yapılarak ml'sinde  $10^6$  bakteri olan süspansiyon hazırlandı ve bu süspansiyondan her kuyucuğa 100  $\mu$ L aktarılarak örneklerin 0.25 mg/mL ile 1  $\mu$ g/mL konsantrasyonları arası sulandırılmaları elde edildi. Kültür kapları 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyonu takiben pleytlerdeki üreme kontrol edilerek, gözle görülebilen bir üremenin olmadığı, dolayısıyla üremenin inhibe olduğu en düşük örnek konsantrasyonu MİK olarak değerlendirildi.

### 2.2.2. Antifungal Aktivite Değerlendirmesi

Test maddelerinin antifungal aktiviteleri Eucast E. Dis 7.1 dökümanı talimatları doğrultusunda microbroth dilution yöntemi ile yapıldı. Broth Microdilution Yöntemi ile aktivite değerlendirilmesi için iki maya (*Candida parapsilosis* ATCC 22019 ve *Candida krusei* ATCC 6258) ve bir küf mantarı (*Aspergillus niger* DSMZ 1988) standart suşları Sabouraud Dextrose Agar besiyerinde üretildi. Üremiş kolonilerden steril distile su içersinde McFarland 0.5 bulanıklığına denk bulanıklık hazırlandı. Buradan 1/10 sulandırım yapılarak çalışma inokulumu hazırlandı. RPMI besiyeri steril 96 kuyucuklu kültür kaplarının her bir kuyucuğuna 100'er  $\mu$ L dağıtıldı. Örneklerin 1 mg/mL sulandırılmalarından 96 kuyucuklu kültür kaplarının ilk kuyucuklarına 100'er  $\mu$ L eklendi. Kontrol olarak standart suşun kalitesini ve deneyin doğruluğunu test etmek için flukonazol, çözücünün inhibitör etkisi için DMSO/PBS (1/10) çözücü, mikroorganizma kontrol ve besiyeri kontrol aynı test ortamında kullanıldı. Sekiz kanallı pipet ile ilk kuyucuklardaki besiyeri ve örnek pipete edilerek iyice karıştırıldıktan sonra bunlardan alınan 100  $\mu$ L'lik hacimler bir sonraki kuyucuklara aktarıldı. Bu şekilde 5–6 kez pipetlemeyi takiben bir sonraki kuyucuklara 100  $\mu$ L aktarılarak örneklerin 1/2 seri sulandırılmaları (0.5 mg/mL–2  $\mu$ g/mL) yapıldı.  $1-5 \times 10^5$  cfu/mL mantar hücresi içeren süspansiyondan her bir kuyucuğa 100  $\mu$ L aktarılarak test pleyti 35 °C'de 24 saat inkübe edildi. Maya mantarları için inkübasyonu takiben pleytlerdeki üreme kontrol edilerek pleytin 530 nm dalga boyunda ölçümleri yapıldı. Mikroorganizma kontrol kuyucuğuna göre üremenin % 50 azaldığı en düşük örnek konsantrasyonu MİK olarak değerlendirildi. Küf mantarının değerlendirilmesinde ise üremenin inhibe olduğu en düşük örnek konsantrasyonu MİK olarak değerlendirildi.

### 2.2.3. Antiviral Aktivite Değerlendirmesi

Herpes simplex virus tip 1 (HSV-1) wal suşu Vero hücrelerinde % 2 FBS katkılı EMEM (Lonza, Belçika) hücre kültür vasatı (HKV) kullanılarak üretildi. -80 °C de saklanan virus stokunun pfu'su (plak forming unit)  $1 \times 10^8$  /mL olarak belirlendi. Influenza A (A/PR/8) H1N1 virusu MDCK hücre kültüründe FBS içermeyen 1 µg/mL oranında trypsin katkılı EMEM kullanılarak üretildi. -80 °C de saklanan stok virusun 'hücre kültürünün yarısını enfekte eden doz'u (TCID<sub>50</sub>)  $5 \times 10^8$  /mL olarak belirlendi.

Test maddelerinin anti-HSV-1 aktiviteleri virusun plak oluşumunu engelleme testi ile çalışıldı. Bu maksatla önce kültür kaplarında tek tabaka olarak üreyen Vero hücreleri % 0.25 trypsin ile kaldırılıp % 10 FBS katkılı HKV içerisinde süspanse edildi. Hücre süspansiyonu mililitresinde  $5 \times 10^5$  olacak şekilde sulandırıldıktan sonra 24 kuyucuklu hücre kültür kaplarına 1'er mL şeklinde dağıtıldı. 24 saat sonra kültür vasatı dökülüp kuyucuklar fosfat tamponlu fizyolojik su (PBS) ile yıkandı. Kuyucuklara HSV-1 stokunun bir kuyucukta ortalama 100 plak oluşturacak şekilde % 2 FBS içeren HKV içerisinde hazırlanmış sulandırmasından (0.2 mL/kuyucuk şeklinde) eklendi. 37 °C % 5 CO<sub>2</sub> ortamda 1 saat bekletildi. Bu arada, test maddelerinin % 4 FBS katkılı 2 kat yoğunluktaki HKV (X2) içerisinde hazırlanan sulandırmaları (50, 25, 12.5, 6.2 /mL) 2'şer mL olarak steril tüplerde hazırlandı. Her bir sulandırma üzerine daha sonra PBS içerisinde hazırlanmış % 1.6'lık karboksimetil selüloz (CMC) solüsyonundan eşit miktarda ilave edildi. Hücrelerin enfekte edilme süresi dolduktan sonra kuyucuklardaki virus inokulumu uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa test maddesi içeren vasattan 1'er mL (her bir sulandırma için 2 kuyucuk olacak şekilde) eklendi.. Test maddesi içermeyen sulandırma vasatının ayrı kuyucuklara eklendiği kültür kabı 37 °C % 5 CO<sub>2</sub> ortamda 72 saat bekletildi. Süre bitiminde kültür kabı içeriği boşaltıldı ve kuyucuklar PBS ile yıkandı. Kuyucuklara oluşan plakları boyamak için 1'er mL siyah naftalen (naphthalene black) boyasından eklendi. 37 °C de 30 dakika bekledikten sonra boya uzaklaştırılıp kuyucuklar çeşme suyu ile iyice yıkandı ve kuruması için kuru inkübatöre kaldırıldı. Kuyucuklardaki plak sayımı yapılarak test maddelerinin virus plak oluşturmasını önleme oranı kontrol kuyucuklarda oluşan plak sayısı ile karşılaştırıldı. Plak oluşumunu engelleme yüzdesi (% plaque reduction ratio) şu şekilde hesaplandı: % plak oluşumunu engelleme = test maddesi varlığında plak sayısı/kontrol plak sayısı-1X100).



Test maddelerinin anti-İnfluenza virus aktiviteleri ‘hücre kültürünün yarısını enfekte eden’ (TCID50) testi ile çalışıldı. Bu maksatla önce kültür kaplarında tek tabaka olarak üreyen MDCK hücreleri % 0.25 trypsin ile kaldırılıp % 10 FBS katkılı HKV içerisinde süspansiyonlu mililitresinde  $5 \times 10^5$  olacak şekilde sulandırıldıktan sonra 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarına 0.1'er mL şeklinde dağıtıldı. 24 saat sonra kültür vasatı dökülüp kuyucuklar fosfat tamponlu fizyolojik su (PBS) ile iki kez yıkandı. Kuyucuklara FBS içermeyen fakat 1 µg/mL tripsin katkılı HKV içerisinde hazırlanan İnfluenza virusunun X100 TCID50 sulandırmasından (0.1 mL/kuyucuk şeklinde) eklendi. 37 °C % 5 CO<sub>2</sub> ortamda 1 saat bekletildi. Bu arada, test maddelerinin tripsin katkılı HKV içerisinde sulandırmaları (200, 100, 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 1.5 µg /mL) steril tüplerde hazırlandı. Hücrelerin enfekte edilme süresi dolduktan sonra kuyucukla her bir test maddesinin sulandırmasından 0.1'er mL (her bir sulandırma için 3 kuyucuk olacak şekilde) eklendi. Test maddesi içermeyen sulandırma vasatının ayrı kuyucuklara eklendiği kültür kabı 37 °C % 5 CO<sub>2</sub> ortamda 72 saat bekletildi. Süre bitiminde her bir kuyucuktan alınan 50'şer µL örnek 96 kuyucuklu U tabanlı plastik kaplara aktarıldı. Daha sonra kuyucuklar üzerine % 0.5 oranında tavuk eritrosit süspansiyonu eklendi. Oda ısısında 1 saat bekletildikten sonra kuyucuklardaki hemaglutinasyon pozitif/negatifliği kaydedildi. Hemaglutinasyon görülmemesi örneğin alındığı kuyucukta virus üremesinin gerçekleştiği (yani test maddesinin virus üremesini engellemediği) olarak (-), hemaglutinasyonun görülmesi örneğin alındığı kuyucukta virus üremesinin gerçekleşmediği (yani test maddesinin virus üremesini engellediği) olarak (+) olarak yorumlandı.

#### **2.2.4. Anti-tümör Aktivite Değerlendirmesi**

Test maddelerinin tümör hücresi üremesini önleme aktiviteleri CT26 (adenokarsinom) ve B16F10 (melanoma) hücreleri kullanılarak değerlendirildi. Bu amaçla; önce hücreler % 10 FBS katkılı RPMI-1640 hücre kültür vasatı (HKV) kullanılarak T75 kültür kaplarında % 90 oranında tek tabaka oluşturana kadar 37 °C % 5 CO<sub>2</sub> ortamda üremeye bırakıldı. Kültür kaplarında tek tabaka olarak üreyen hücreler (CT26 ve B16F10) % 0.25 trypsin ile kaldırılıp % 10 FBS katkılı RPMI-1640 içerisinde (HKV) hücre süspansiyonu hazırlandı. Hücre süspansiyonu mililitresinde  $1 \times 10^5$  olacak şekilde sulandırıldıktan sonra 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarına 100'er µL şeklinde dağıtıldı. 24 saat sonra kültür vasatı dökülüp üzerlerine % 0.5 oranında dimetilsülfoksit (DMSO) içeren

HKV ile hazırlanan test maddelerinin sulandırmalarından (100, 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 1.5 µg/mL) her bir sulandırma için 3 kuyucuk olacak şekilde eklendi. Test maddesi içermeyen sulandırma vasatının ayrı kuyucuklara eklendiği kültür kabı 37 °C % 5 CO<sub>2</sub> ortamda 72 saat bekletildi. Süre bitiminde her bir kuyucuğa, hücreleri tabana sabitleme için % 1'lik glutaraldehit solüsyonundan 20'şer µL eklendi. Oda ısısında 30 dakika bekletilip kültür kabı içeriği boşaltıldıktan sonra kuyucuklar iki kez fosfat tamponlu fizyolojik serum (PBS) ile yıkandı ve akabinde kuyucuklara 100'er µL % 0.4'lük kristalviyole boyasından eklendi. Oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra boya döküldü ve kuyucuklar çeşme suyu ile iyice yıkandı. Kültür kabı tamamen kurumaya bırakıldı. Hücreler tarafından tutulan kristal viyole boyasını açığa çıkarmak için kuyucuklara 100'er µL % 70'lik etil alkol ilave edildi. Orbital çalkalayıcı üzerinde 15 dakika bekledikten sonra renk yoğunluğu 570-630 nm de ölçüldü. Sonuçlar GraphPad Prism programı kullanarak doz-yanıt eğrisi oluşturulup 'üreme engelleyici 50' (growth inhibition 50: GI50) değerleri hesaplandı ve sonuçlar test maddesinin µg/ml yoğunluğunun logaritması olarak ifade edildi.

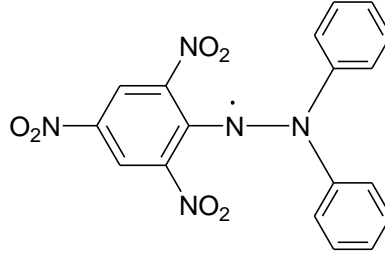
### **2.2.5. DPPH ve Antioksidan Aktivite Değerlendirmesi**

DPPH iyi bilinen radikalik bir bileşiktir ve diğer radikaller için de toplayıcı olarak iş görür. Bu yüzden antioksidan olarak düşünülen maddeler ile DPPH'nin muamele edilmesi, radikal yapısında değişim ile sonuçlanır. Bu değişimin bir sonucu olarak ortaya çıkan farklı rengin spektrofotometrik ölçümüyle gerek sentetik gerekse doğal maddelerin antioksidan potansiyeli hakkında bilgi edinmek mümkün olmaktadır.

### **2.2.6. DPPH Radikali Temizleme Aktivitesi Yöntemi**

DPPH radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ticari olarak satın alınabilen bir serbest radikal olup bu radikal 517 nm'de maksimum absorbans oluşturmaktadır [178]. Antioksidanlarla muamele, DPPH'tan kaynaklanan mor rengin şiddeti azalarak absorbansın düşüşüne sebep olacaktır. Farklı numune konsantrasyonlarıyla muamele edilen DPPH'nin absorbansındaki değişim ölçülerek, absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonlarla grafik çizilmekte; grafikteki  $y=ax+b$  denkleminde DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune miktarı µg/mL veya µM cinsinden

belirlenmekte ve  $IC_{50}$  değeri olarak ifade edilmektedir. Bu yöntemin önemli bir dezavantajı, büyük antioksidan moleküllerin sterik engellenmeye maruz kalmaları nedeniyle inaktif olarak test edilmeleridir. Bu yöntemde, antioksidan molekülün yapısı ve boyutu test sonucunu etkilemektedir. Bu yöntem, radikal temizleme aktivite tayinlerinde kolaylığı ve kısa sürmesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır.



Şekil 47. DPPH radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil)

### 2.2.7. DPPH Radikal Temizleme Aktivitesi

Denemelerimizde satın alınan bu radikalin 100  $\mu\text{M}$ 'lık metanolik çözeltisi ile sentezlenen maddelerin metanollü çözeltileri kullanıldı. Elde edilen numuneler ve standart (Trolox, bilinen yüksek kapasiteli sentetik antioksidan madde) değişik konsantrasyonları hazırlandı. Standartlar 5 - 10 - 15 - 20 - 25 - 30 - 35  $\mu\text{M}$ 'lik konsantrasyonlarda, numuneler ise 500 - 1000 - 1500 - 2000 - 2500  $\mu\text{M}$ 'lık aralıklarda değişen 5 farklı konsantrasyonlarda hazırlandı. Eşit hacimde (750  $\mu\text{L}$ ) DPPH' çözeltisi, numune çözeltileri üzerine eklenerek vortekslendi ve oda sıcaklığında 50 dakika inkübasyona bırakıldı. Her bir numune ve standart konsantrasyonu için üç paralel çalışıldı. Ayrıca numune/standartın her bir konsantrasyonu için birer kör [numune/standart + DPPH çözücüsü (metanol)] üç paralel halinde 5 kez çalışıldı. Süre sonunda DPPH\*'ın maksimum absorptans verdiği 517 nm'de absorptanslar okundu. Hesaplamalarda üç paralelin ortalaması alınarak kör değerleri bu ortalamaadan çıkarıldı. Bulunan absorptanslara karşılık gelen konsantrasyonlar grafiğe geçirilerek  $IC_{50}$  değerleri  $\mu\text{M}$  cinsinden hesaplandı.

### 2.2.8. IC<sub>50</sub> Değerlerinin Bulunması

IC<sub>50</sub> radikal miktarını yarıya indiren numune konsantrasyonudur. IC<sub>50</sub> değerinin bulunması için farklı konsantrasyonlarda çalışmak gerekir. Bu nedenle çalışmalarda 5 farklı konsantrasyonda ölçüm yapıldı. Numunelerin yeterli miktarda farklı konsantrasyonu hazırlanıp absorbands ölçümleri yapıldı ve absorbandslar konsantrasyona karşı grafiğe geçirildi. Maksimum absorbandsın yarısına karşılık gelen yani absorbandsı yarıya düşüren konsantrasyon miktarı IC<sub>50</sub> değerini vermektedir. IC<sub>50</sub> değeri mg/mL veya µM gibi birimlerle ifade edilmektedir. En küçük IC<sub>50</sub> değerine sahip madde en yüksek radikal temizleme aktivitesine (antioksidant aktivite) sahip olduğu kabul edildi.

### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1. Kimyasal

Bu çalışmada 35'i orijinal 1'i literatüre kayıtlı (2c) [179] fakat yeni yöntemle toplam 36 madde mikrodalga ışına kullanılarak sentezlenmiştir. Elde edilen tüm maddeler benzimidazol türevi bileşiklerdir. Bu bileşiklerin 7'si 4,5-dikloro-benzimidazol türevi bileşikler olup (2a-g), metilbromoasetat ile etkileştirilmesi sonucu 1 nolu azot atomundaki asidik proton ile yer değiştirmesiyle oluşan 7 yeni 4,5-dikloro benzimidazol'ün ester türevi (3a-g) bileşikler ve bunların hidrazin hidrat ile etkileşmesi sonucu ise 7 yeni 4,5-dikloro-benzimidazol'ün hidrazid türevi (4a-g) bileşikler mikrodalga teknik kullanılarak yüksek verim ve kısa sürede elde edilmiştir. Çalışmanın diğer sentez kısmında elde edilen ürünlerin 5'i bisbenzimidazol türevli bileşikler olup (5a-e), metilbromoasetat ile etkileştirilmesiyle 1 nolu azot atomundaki asidik proton ile yer değiştirmesi sonucu olan yeni bisbenzimidazol'ün ester türevi (6a-e) bileşikler ve bunlarında hidrazin hidrat ile etkileşmesi sonucu ise bisbenzimidazol'ün hidrazid türevi (7a-e) bileşikler mikrodalga teknik kullanılarak yüksek verim ve kısa sürede elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle doğrulandı. Spektrumlara ilişkin olarak elde edilen spektral veriler her bir bileşik için aşağıda verilmiştir. Tümü katı formda elde edilen orijinal bileşiklerin IR spektrumları KBr tabletleri ve ATR halinde alınmıştır. Ele geçen benzimidazol türevi bileşiklerin NMR spektrumları DMSO-d<sub>6</sub> ve CDCl<sub>3</sub>'da alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında DMSO-d<sub>6</sub>'dan ileri gelen metil pikleri 2.45-2.53 ppm civarında, su pikleri ise 3.30-3.40 ppm aralığında, CDCl<sub>3</sub>'den ileri gelen standart kloroform piki ise 7.26 ppm'de gözlenmiştir. <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında DMSO-d<sub>6</sub>'dan ileri gelen metil pikleri 38.08-40.65 ppm civarında, CDCl<sub>3</sub>'den ileri gelen standart kloroform pikleri ise 76.92-77.66 ppm civarında gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma noktası olarak dötoro çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.

Çalışmamızın ilk kısmında iminoester hidroklorürler (1a-g) gibi kolay ve çok yüksek verimle elde edilen maddelerin 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ile ılıman şartlarda mikrodalgayla etkileştirilmesi sonucu benzimidazol türevli (2a-g) bileşikler elde edilmiştir. Bu tip bileşiklerde beklenen N-H gerilme titreşimleri genellikle 3420-2435 cm<sup>-1</sup> aralığında

görülmektedir. 2a-g bileşiklerine ilişkin IR spektrumları incelendiğinde moleküller arası güçlü hidrojen bağı nedeniyle katı halde alınan IR spektrumunda 3080-2400  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde yayvan absorpsiyon bandları N-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Yine aromatik C-H gerilim titreşimleri beklendiği üzere 3004-3093  $\text{cm}^{-1}$  aralığında ve alifatik C-H gerilim titreşimleri ise 2920-2977  $\text{cm}^{-1}$  aralığında görülmektedir. Spektrumda 1609-1629  $\text{cm}^{-1}$  aralığında görülen keskin pik C=N gerilme titreşimlerine aittir. Ayrıca spektrumda 750-796  $\text{cm}^{-1}$  aralığında görülen keskin pik aromatik C-Cl gerilme titreşimlerine aittir.

2a-g Bileşiklerine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde, N-H protonuna ait sinyal, benzimidazol halkasının yapısal özelliği sonucu ortaya çıkan asidik karakter sebebiyle oldukça aşağı alana kaydığı gözlenmiş ve yaklaşık olarak 12.53-12.68 ppm aralığında tekli pik olarak ortaya çıkmıştır. Yapıdaki aromatik halka H pikleri 7.10-7.82 ppm aralığında çoklu pik olarak gözlenmiştir. Benzimidazol halkasının 2 nolu karbonuna bağlı benzilik  $-\text{CH}_2$  grubuna ait sinyal 4.11-4.31 ppm aralığında tekli pik olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca 2d-e bileşiklerindeki benzen halkasına bağlı  $-\text{CH}_3$  protonları 2.10-2.23 ppm aralığında tekli pik olarak görülmüştür. 2a bileşiğinde  $\text{D}_2\text{O}$  ile yerdeğiştirme (exchange) yapılmış ve 12.63 ppm de görülen -NH pikinin kaybolduğu gözlenmiştir.

2a-g Bileşiklerine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde benzimidazol halkasındaki C=N ikili bağına ilişkin kimyasal kayma değeri 155,18-160,17 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Aromatik sisteme ait karbonlar 111,58-142,98 ppm aralığında beklenen sayıda görülmüştür. Benzimidazol halkasının 2 nolu karbonuna bağlı benzilik  $-\text{CH}_2$  grubuna ait karbon sinyali 32.68-35.47 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Ayrıca 2d-e bileşiklerindeki benzen halkasına bağlı  $-\text{CH}_3$  karbonu 20.15-21.30 ppm aralığında gözlenmiştir. 2a-g bileşiklerine ait kütle spektrum değerleri klorun 35 ve 37 izotopları dikkate alınarak verildiğinde  $[\text{M}+\text{H}]^+$  sinyallerinin elde edilen spektrum verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür. Elde edilen spektral veriler önerilen yapıları tamamen destekler niteliktedir.

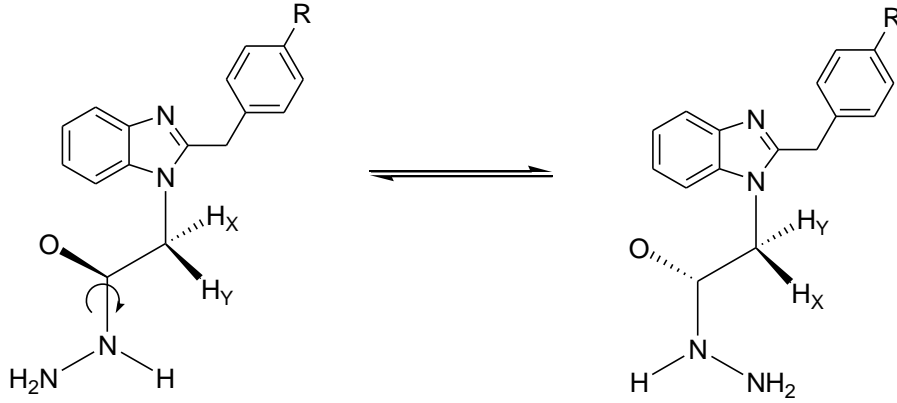
Elde edilen 2a-g bileşiklerinin ayrı ayrı metilbromoasetat ile mikrodalga ışına kullanılarak etkileştirilmesi sonucu 3a-g bileşikleri sentezlenmiştir. 3a-g bileşiklerine ilişkin IR spektrumları incelendiğinde 2a-g bileşiklerinde görülen N-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanan yayvan sinyallerin kaybolduğu gözlenmiştir. Buna ilave olarak yapıda beklenen C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1731-1741  $\text{cm}^{-1}$  aralığında ve C-O gerilme titreşimleri ise 1223-1250  $\text{cm}^{-1}$  aralığında ortaya çıkmıştır.

3a-g Bileşiklerine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde, 2a-g bileşiklerinde 12.53-12.68 ppm aralığında görülen tekli pikin kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumundan beklenen  $\text{N-CH}_2$  grubuna ait sinyallerin 5.19-5.32 ppm aralığında tekli pik olarak ve esterik yapıda olan  $\text{O-CH}_3$  grubuna ait sinyallerin ise 3.49-3.54 ppm aralığında tekli pik olarak ortaya çıktığı görülmüştür.

3a-g Bileşiklerine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde 2a-g bileşiklerinden farklı olarak  $\text{N-CH}_2$  grubuna ait sinyalin 44.49-45.42 ppm aralığında,  $\text{O-CH}_3$  grubuna ait sinyallerin 52.12-52.90 ppm aralığında ve  $\text{C=O}$  grubuna ait sinyalin ise 167.34-168.78 ppm aralığında ortaya çıktığı görülmüştür. 3a-g bileşiklerine ait kütle spektrum değerleri klorun 35 ve 37 izotopları dikkate alınarak verildiğinde  $[\text{M}+\text{H}]^+$  sinyallerinin hesaplanan değerlerle uyumlu olduğu görülmüştür. Elde edilen spektral veriler önerilen yapıları tamamen destekler niteliktedir.

Elde edilen 3a-g bileşiklerinin ayrı ayrı hidrazin hidrat ile etanol içerisinde mikrodalga ışına kullanılarak etkileştirilmesi sonucu 4a-g bileşikleri sentezlenmiştir. 4a-g bileşiklerine ilişkin IR spektrumları incelendiğinde 3a-g bileşiklerinde  $1223\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$  aralığında görülen  $\text{C-O}$  gerilme titreşimlerine ait sinyallerin kaybolduğu gözlenmiştir. Buna ilave olarak yapıda beklenen  $\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimleri  $3300\text{-}3341\text{ cm}^{-1}$  aralığında ve  $\text{N-H}$  gerilme titreşimleri ise  $3163\text{-}3212\text{ cm}^{-1}$  aralığında ortaya çıkmıştır. Ayrıca 3a-g bileşiklerinde  $\text{C=O}$  grubuna ait gerilme titreşimleri  $1731\text{-}1741\text{ cm}^{-1}$  aralığında görülürken 4a-g bileşiklerindeki  $\text{C=O}$  grubunun  $-\text{NH}$  grubuna bağlı olmasından dolayı gerilme titreşimlerinin  $1651\text{-}1671\text{ cm}^{-1}$  aralığına kaydığı görülmektedir.

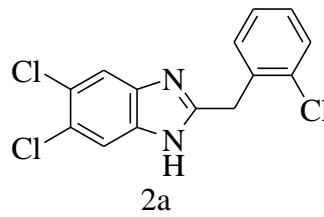
4a-g Bileşiklerine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde, 3a-f bileşiklerinde 3.49-3.54 ppm aralığında görülen  $\text{O-CH}_3$  grubuna ait pikin kaybolduğu, bunun yerine  $-\text{NH}$  protonuna ait sinyalin 9.41-9.52 ppm aralığında tekli pik olarak ve  $-\text{NH}_2$  grubuna ait sinyalin 4.32-4.39 ppm aralığında tekli pik olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Bu piklerin  $-\text{NHNH}_2$  grubuna ait olduğu,  $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile kanıtlanmıştır. Ayrıca  $\text{N-CH}_2$ ,  $\text{NH}$  ve  $\text{NH}_2$  protonlarına ait sinyaller amit tek bağının etrafında serbest dönmeden kaynaklanan E/Z konformer dengesinden dolayı ikili setler halinde çıktığı görülmektedir (Denklem 59).



(Denklem 59)

4a-g Bileşiklerine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum verileri incelendiğinde 3a-g bileşiklerinde 52.12-52.90 ppm aralığında görülen O-CH<sub>3</sub> grubuna ait sinyalin beklendiği gibi kaybolduğu, buna ilave olarak 3a-g bileşiklerinde C=O grubuna ait sinyallerin 167.34-168.78 ppm aralığında görülürken 4a-g bileşiklerinde bu sinyal 165.34-166.17 ppm aralığına kaydığı görülmüştür. 4a-g bileşiklerine ait kütle spektrum değerleri klorun 35 ve 37 izotopları dikkate alınarak verildiğinde  $[\text{M}+\text{H}]^+$  sinyallerinin elde edilen spektrum verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür. Elde edilen spektral veriler önerilen yapıları tamamen destekler niteliktedir. Sentezlenen benzimidazol (mono) bileşiklerinin spektrum verileri aşağıda verilmiştir.

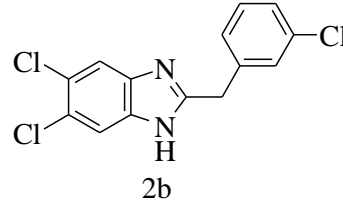
2a Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3068 - 2400 (NH), 1575 (C=N).  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28-7.77 (m, 6H, Arom-H), 12.63 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 32.68 (CH<sub>2</sub>), ArC: [123.80, 127.29 (2C), 128.75 (2C), 129.24 (2C), 131.50, 133.23, 134.48 (2C)], 155.18 (C=N). ESI-MS  $m/z$  (%) hesaplanan C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>  $[\text{M}+\text{H}]^+$  310.99, 312.99, 314.99; bulunan 311.05 (100), 313.01 (95), 315.05 (30).

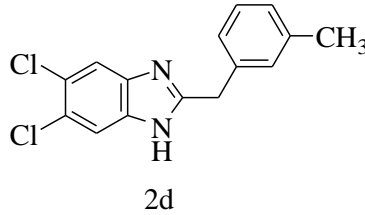


2b Bileşiğine ait spektrum verileri:



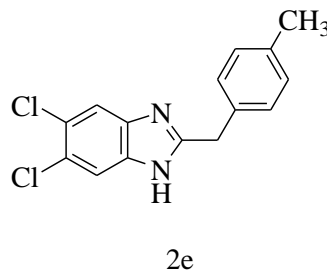
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3053- 2650 (NH), 1598 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.31-7.82 (m, 6H, Arom-H), 12.68 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 34.09 (CH<sub>2</sub>), ArC: [115.97, 123.93, 126.69, 127.60, 128.66, 130.33, 132.97, 138.15, 139.21], 155.81 (C=N). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 310.99, 312.99, 314.99; bulunan 310.98 (100), 313.01 (95), 315.05 (30).

2d Bileşiğine ait spektrum verileri:



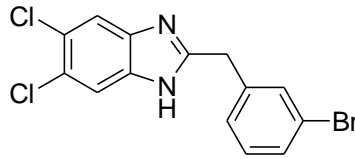
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3067- 2500 (NH), 1609 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10-7.76 (m, 6H, Arom-H), 12.58 (bs, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 21.66 (CH<sub>3</sub>), 35.47 (CH<sub>2</sub>), ArC: [113.88, 120.12, 124.24, 124.60, 126.61, 128.04, 129.14, 130.11, 134.68, 137.62, 138.34, 143.76], 157.30 (C=N). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 291.04, 293.03; bulunan 291.03 (100), 293.06 (60).

2e Bileşiğine ait spektrum verileri:



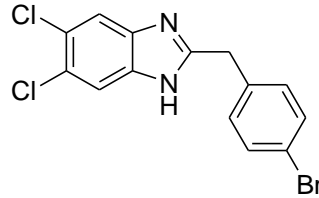
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3083- 2400 (NH), 1579 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10-7.71 (m, 6H, Arom-H), 12.54 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 21.30 (CH<sub>3</sub>), 35.11 (CH<sub>2</sub>), ArC: [113.41, 119.30, 124.18, 124.57, 129.39 (2C), 129.77 (3C), 134.63, 136.42, 143.77], 157.45 (C=N). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 291.04, 293.03; bulunan 291.10 (100), 293.06 (65).

2f Bileşiğine ait spektrum verileri:



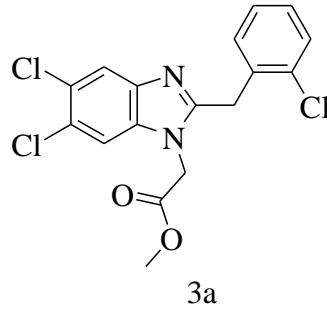
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3200-2600 (NH), (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10-7.95 (m, 6H, Arom-H), 12.64 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 34.89 (CH<sub>2</sub>), ArC: [113.47, 120.32, 122.39 (2C), 124.48 (2C), 128.76, 130.30, 131.37, 132.32, 132.83, 140.39], 156.61 (C=N). HESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>BrN<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 356.10, 358.10; bulunan 356.78 (100), 358.67 (45).

2g Bileşiğine ait spektrum verileri:



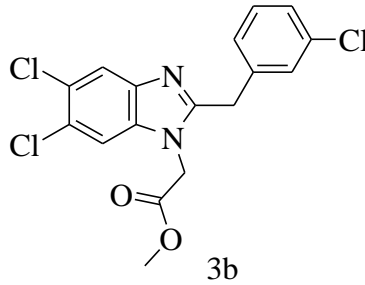
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3208 – 2600 (NH), 1579 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10-7.71 (m, 6H, Arom-H), 12.64 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 34.77 (CH<sub>2</sub>), ArC: [113.25, 120.20, 120.61, 124.58, 131.84 (2C), 132.07 (2C), 134.69, 137.09 (2C), 143.84], 156.74 (C=N). HESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>BrN<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 357.10, 359.10; bulunan 357.78 (100), 359.10 (45).

3a Bileşiğine ait spektrum verileri:



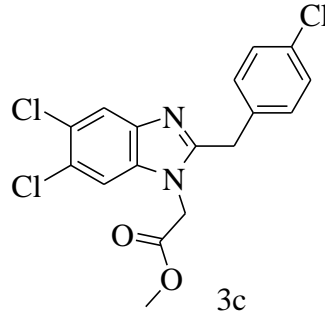
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3063 (ArCH), 1738 (C=O), 1618 (C=N), 1250 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.32 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.29-7.99 (m, 6H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 30.77 (CH<sub>2</sub>), 44.50 (N-CH<sub>2</sub>), 52.31 (O-CH<sub>3</sub>), ArC: [112.85, 119.73, 124.11, 124.47, 127.14, 128.66, 129.13, 131.59, 133.29, 133.75, 135.08, 141.44], 155.54 (C=N), 167.95 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 383.00, 385.00, 387.00; bulunan 383.01 (100), 385.04 (95), 387.14 (35).

3b Bileşiğine ait spektrum verileri:



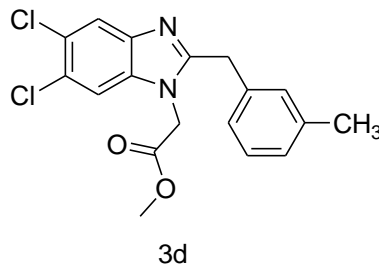
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3070 (ArCH), 1731 (C=O), 1596 (C=N), 1230 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 3.54 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.25 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.23-7.91 (m, 6H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 32.00 (CH<sub>2</sub>), 44.49 (N-CH<sub>2</sub>), 52.12 (O-CH<sub>3</sub>), ArC: [112.09, 119.72, 124.18, 124.53, 126.53, 127.63, 128.66, 130.07, 132.78, 135.11, 138.14, 141.43], 155.90 (C=N), 167.74 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 383.00, 385.00, 387.00; bulunan 383.01 (100), 385.04 (95), 387.07 (35).

3c Bileşiğine ait spektrum verileri:



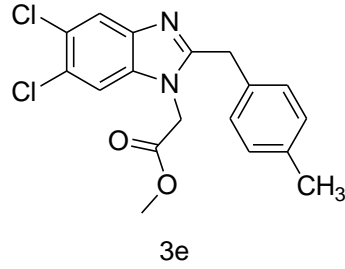
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3050 (ArCH), 1737 (C=O), 1614 (C=N), 1227 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.24 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.24-7.92 (m, 6H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 31.90 (CH<sub>2</sub>), 44.54 (N-CH<sub>2</sub>), 52.18 (O-CH<sub>3</sub>), ArC: [112.10, 119.71, 124.23, 124.60, 128.23 (2C), 130.78 (2C), 134.68, 135.18, 141.45], 156.15 (C=N), 167.79 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 383.00, 385.00, 387.00; bulunan 383.08 (100), 385.07 (95), 387.00 (34).

3d Bileşiğine ait spektrum verileri:



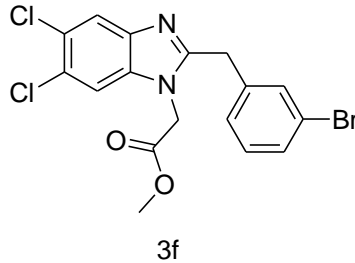
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3040 (ArCH), 1738 (C=O), 1607 (C=N), 1227 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.20 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.00-7.91 (m, 6H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 21.62 (CH<sub>3</sub>), 38.93 (CH<sub>2</sub>), 45.42 (N-CH<sub>2</sub>), 52.90 (O-CH<sub>3</sub>), ArC: [112.91, 120.52, 124.96, 125.30, 126.70, 128.20, 129.10, 130.17, 136.10, 136.30, 138.25, 142.35], 157.30 (C=N), 168.54 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 363.06, 365.06; bulunan 363.13 (100), 365.09 (72).

3e Bileşiğine ait spektrum verileri:



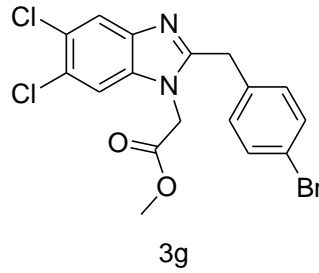
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3043 (ArCH), 1734 (C=O), 1615 (C=N), 1223 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.19 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.08-7.90 (m, 6H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 20.50 (CH<sub>3</sub>), 38.08 (CH<sub>2</sub>), 44.54 (N-CH<sub>2</sub>), 52.15 (O-CH<sub>3</sub>), ArC: [112.06, 119.66, 123.62, 124.10, 124.42, 128.64, 128.87, 132.48, 133.76, 135.24, 135.65, 141.49], 156.63 (C=N), 167.72 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 363.06, 365.06; bulunan 363.06 (100), 365.09 (70).

3f Bileşiğine ait spektrum verileri:



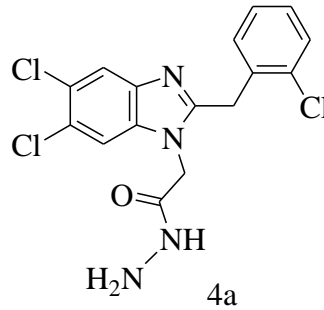
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3065 (ArCH), 1731 (C=O), 1594 (C=N), 1227 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.29 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.24-7.95 (m, 6H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 32.57 (CH<sub>2</sub>), 45.12 (N-CH<sub>2</sub>), 52.79 (O-CH<sub>3</sub>), ArCH: [112.75, 120.37, 122.06, 124.83, 128.67, 130.06, 131.03, 132.17, 135.24, 135.75, 139.06, 142.06], 156.56 (C=N), 168.39 (C=O). HESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 428.10, 430.10; bulunan 428.81 (40), 430.91 (35), 379.04 (100).

3g Bileşiğine ait spektrum verileri:



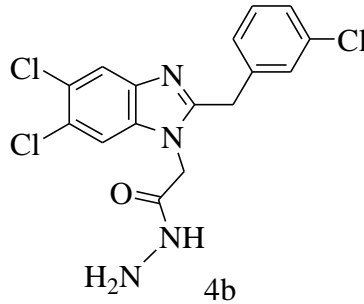
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3001 (ArCH), 1738 (C=O), 1591 (C=N), 1226 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.66 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.09-7.85 (m, 6H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 29.11 (CH<sub>2</sub>), 40.28 (N-CH<sub>2</sub>), 48.25 (O-CH<sub>3</sub>), ArC: [105.73, 116.31, 116.65, 121.93, 122.41, 125.57 (2C), 127.34 (2C), 129.10, 130.09, 137.02], 149.80 (C=N), 162.07 (C=O). HESI-MS m/z (%) hesaplanan C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 428.10, 430.10; bulunan 428.81 (35), 430.84 (29), 378.97 (100).

4a Bileşiğine ait spektrum verileri:



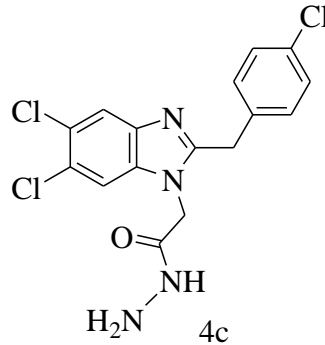
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3325, 3305 (NH<sub>2</sub>), 3169 (NH), 1651 (C=O), 1538 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.36 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.93 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.27-7.87 (m, 6H, Arom-H), 9.52 (s, 1H, -NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 31.69 (CH<sub>2</sub>), 45.44 (N-CH<sub>2</sub>), ArC: [112.61, 120.52, 124.73, 125.09, 127.97, 129.45, 129.93, 132.35, 134.12, 134.93, 135.95, 142.35], 156.60 (C=N), 166.20 (C=O). ESI-MS m/z (%) hesaplanan C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 383.02, 385.01, 387.01; bulunan 383.08 (15), 385.07 (14), 387.07 (5), 102.10 (100).

4b Bileşiğine ait spektrum verileri:



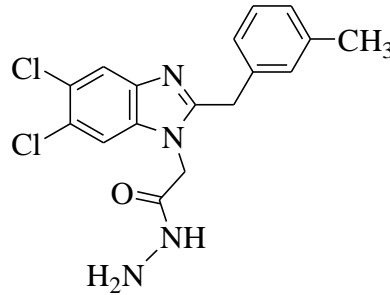
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3313, 3184 (NHNH<sub>2</sub>), 1655 (C=O), 1598 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.39 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.89 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.30-7.84 (m, 6H, Arom-H), 9.50 (s, 1H, -NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 32.11 (CH<sub>2</sub>), 44.58 (N-CH<sub>2</sub>), ArC: [111.58, 119.66, 123.95, 124.24, 126.52, 127.77, 128.83, 130.06, 132.77, 135.07, 138.58, 141.53], 156.26 (C=N), 165.36 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 383.02, 385.01, 387.01; bulunan 383.07 (100), 385.10 (96), 387.06 (35).

4c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3311, 3164 (NH NH<sub>2</sub>), 1660 (C=O), 1580 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.33 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.86 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.28-7.82 (m, 6H, Arom-H), 9.48 (s, 1H, -NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 31.95 (CH<sub>2</sub>), 44.57 (N-CH<sub>2</sub>), ArC: [104.14, 111.84, 119.62, 123.92, 124.23, 128.18 (2C), 130.85, 131.21, 135.08, 135.12, 141.52], 156.43 (C=N), 165.34 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 383.02, 385.01, 387.01; bulunan 383.05 (98), 385.10 (100), 387.06 (32).

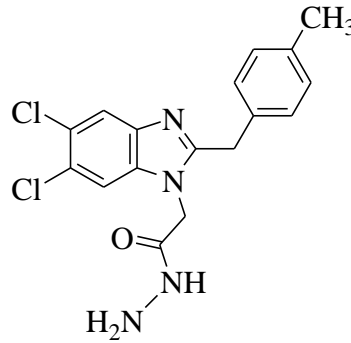
4d Bileşiğine ait spektrum verileri:



4d

IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3300, 3163 (NHNH<sub>2</sub>), 1653 (C=O), 1535 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.84 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.07-7.84 (m, 6H, Arom-H), 9.48 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 21.44 (CH<sub>3</sub>), 33.33 (CH<sub>2</sub>), 45.20 (N-CH<sub>2</sub>), ArC: [112.50, 120.21, 124.47, 124.76, 126.51, 127.79, 128.83, 130.00, 135.84, 136.47, 138.04, 142.22], 157.50 (C=N), 165.97 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363.07, 365.07; bulunan 363.19 (100), 365.15 (70).

4e Bileşiğine ait spektrum verileri:

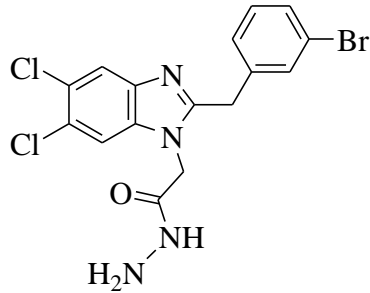


4e

IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3321, 3162 (NHNH<sub>2</sub>), 1660 (C=O), 1535 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.34 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.82 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.07-7.83 (m, 6H, Arom-H), 9.49 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 21.09 (CH<sub>3</sub>), 32.99 (CH<sub>2</sub>), 45.17 (N-CH<sub>2</sub>), ArC: [112.46, 120.18, 124.45, 124.73, 129.31, 129.50 (2C), 133.49 (2C), 135.84, 136.19, 142.22], 157.49 (C=N), 165.97 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363.07, 365.07; bulunan 363.12 (100), 365.15 (70).



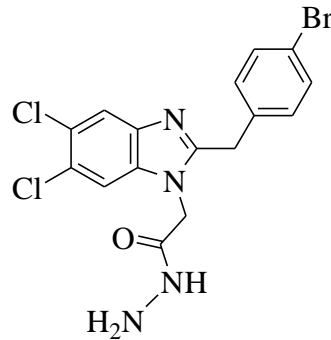
4f Bileşiğine ait spektrum verileri:



4f

IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3304, 3150 (NHNH<sub>2</sub>), 1658 (C=O), 1550 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.35 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.91 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.26-7.86 (m, 6H, Arom-H), 9.53 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 32.72 (CH<sub>2</sub>), 45.23 (N-CH<sub>2</sub>), ArC: [112.50, 120.14, 120.29, 122.07, 124.61 ve 124.90 (d, *J*=14.5 Hz), 128.79, 130.04, 130.98, 132.30, 135.69, 139.49, 139.60, 142.16], 156.89 (C=N), 166.00 (C=O). HESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>BrN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 429.10, 431.10; bulunan 429.02 (60), 430.98 (45), 397.03 ([M-OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 100).

4g Bileşiğine ait spektrum verileri:



4g

IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3310, 3190 (NHNH<sub>2</sub>), 1678 (C=O), 1596 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.35 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.88 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.26 (d, 2H, Arom-H, AA'XX' sistemi, *J*=8.4 Hz), 7.51 (d, 2H, Arom-H, AA'XX' sistemi, *J*=8.4Hz), 7.84 (s, 2H, Arom-H), 9.50 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 32.64 (CH<sub>2</sub>), 45.19 (N-CH<sub>2</sub>), ArC: [112.48, 120.24, 120.34, 124.55, 124.85, 131.74 (2C), 131.86, 135.74,

136.13, 142.14], 157.00 (C=N), 165.97 (C=O). HESI-MS m/z (%) hesaplanan  $C_{16}H_{13}Cl_2BrN_4O$   $[M]^+$  428.11, 430.11; bulunan 428.81 (100), 430.91 (60).

Çalışmanın ikinci kısmında iminoester hidroklorürler (1a-e) ile 3,3'-diaminobenzidin'in ılıman şartlarda mikrodalgayla etkileştirilmesi sonucu bisbenzimidazol türevi (5a-e) bileşikler elde edilmiştir. 5a-e bileşiklerine ilişkin IR spektrumları incelendiğinde bu tip bileşiklerde beklenen N-H gerilme titreşimleri  $3456-3340\text{ cm}^{-1}$  aralığın da görülmektedir. Yine aromatik C-H gerilim titreşimleri beklendiği üzere  $3007-3048\text{ cm}^{-1}$  aralığında ve alifatik C-H gerilim titreşimleri ise  $2891-2972\text{ cm}^{-1}$  aralığında görülmektedir. Spektrumda  $1619-1629\text{ cm}^{-1}$  aralığında görülen keskin pik C=N gerilme titreşimlerine aittir.

5a-e Bileşiklerine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde, N-H protonuna ait sinyal, benzimidazol halkasının yapısal özelliği sonucu olarak ortaya çıkan asidik karakter sebebiyle oldukça aşağı alana kaydığı gözlenmiş ve yaklaşık olarak 12.22-12.36 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Yapıdaki aromatik halka H pikleri 7.02-7.80 ppm aralığında çoklu pik olarak gözlenmiştir. Bisbenzimidazol halkasının 2 nolu karbonuna bağlı benzilik  $-\text{CH}_2$  grubuna ait sinyal 4.13-4.33 ppm aralığında tekli pik olarak ortaya çıkmıştır. Yine 5d ve 5e bileşiklerindeki benzen halkasına bağlı  $-\text{CH}_3$  protonları ise 2.25-2.26 ppm aralığında tekli pik olarak gözlenmiştir. 5a bileşiğinde  $\text{D}_2\text{O}$  ile yer değiştirme (exchange) yapılmış ve 12.34 ppm de görülen -NH pikinin kaybolduğu gözlenmiştir.

5a-e Bileşiklerine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde bisbenzimidazol halkasındaki C=N ikili bağına ilişkin kimyasal kayma değeri 152.62-158.65 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Aromatik sisteme ait karbonlar 113.23-144.39 ppm aralığında görülmüştür. Bisbenzimidazol halkasının 2 nolu karbonuna bağlı benzilik  $-\text{CH}_2$  grubuna ait karbon sinyali 33.25-35.37 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Ayrıca 5d-e bileşiklerindeki benzen halkasına bağlı  $-\text{CH}_3$  karbonu 21.13-21.65 ppm aralığında gözlenmiştir. 5a-c bileşiklerine ait kütle spektrum değerleri klorun 35 ve 37 izotopları dikkate alınarak, 5d-e bileşiklerinde ise  $[M+H]^+$  sinyallerinin elde edilen spektrum verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Elde edilen 5a-e bileşiklerinin ayrı ayrı metilbromoasetat ile mikrodalga ışına kullanılarak etkileştirilmesi sonucu 6a-e bileşikleri sentezlenmiştir. 6a-e bileşiklerine ilişkin IR spektrumları incelendiğinde 5a-e bileşiklerinde N-H gerilme titreşimlerine ilişkin yayvan sinyallerin kaybolduğu gözlenmiştir. Buna ilave olarak yapıda beklenen C=O

grubuna ait gerilme titreşimleri  $1737-1742\text{ cm}^{-1}$  aralığında ve C-O gerilme titreşimleri ise  $1207-1216\text{ cm}^{-1}$  aralığında ortaya çıkmıştır.

6a-e Bileşiklerine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde, 5a-e bileşiklerinde  $12.22-12.36\text{ ppm}$  aralığında görülen tekli pikin kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumundan beklenen N-CH<sub>2</sub> grubuna ait sinyallerin  $5.18-5.30\text{ ppm}$  aralığında tekli pik olarak ve esterik yapıda olan O-CH<sub>3</sub> grubuna ait sinyallerin  $3.53-3.63\text{ ppm}$  aralığında tekli pik olarak ortaya çıktığı görülmüştür.

6a-e Bileşiklerine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde 5a-e bileşiklerinden farklı olarak N-CH<sub>2</sub> grubuna ait sinyalin  $44.87-45.02\text{ ppm}$  aralığında, O-CH<sub>3</sub> grubuna ait sinyallerin  $52.61-52.83\text{ ppm}$  aralığında ve C=O grubuna ait sinyalin ise  $167.79-169.18\text{ ppm}$  aralığında ortaya çıktığı görülmüştür. 6a-c bileşiklerine ait kütle spektrum değerleri klorun 35 ve 37 izotopları dikkate alınarak, 6d-e bileşiklerinde ise  $[\text{M}+\text{H}]^+$  sinyallerinin elde edilen spektrum verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Elde edilen 6a-e bileşiklerinin ayrı ayrı hidrazin hidrat ile etanol içerisinde mikrodalga ışına kullanılarak etkileştirilmesi sonucu 7a-e bileşikleri sentezlenmiştir. 7a-e bileşiklerine ilişkin IR spektrumları incelendiğinde 6a-e bileşiklerinde  $1207-1216\text{ cm}^{-1}$  aralığında görülen C-O gerilme titreşimlerine ilişkin sinyallerin kaybolduğu gözlenmiştir. Buna ilave olarak yapıda beklenen NH<sub>2</sub> grubuna ait gerilme titreşimleri  $3277-3304\text{ cm}^{-1}$  aralığında ve N-H gerilme titreşimleri ise  $3136-3207\text{ cm}^{-1}$  aralığında ortaya çıkmıştır. Ayrıca 6a-e bileşiklerinde C=O grubuna ait gerilme titreşimleri  $1737-1742\text{ cm}^{-1}$  aralığında görülürken 7a-e bileşiklerindeki C=O grubunun -NH grubuna bağlı olmasından dolayı gerilme titreşimlerinin  $1659-1670\text{ cm}^{-1}$  aralığına kaydığı gözlenmiştir.

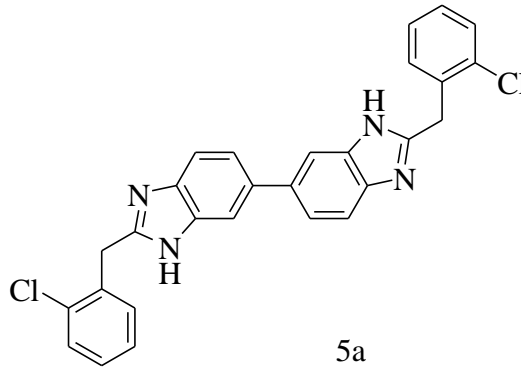
7a-e Bileşiklerine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde, 6a-e bileşiklerinde  $3.41-3.63\text{ ppm}$  aralığında görülen O-CH<sub>3</sub> grubuna ait tekli pikin kaybolduğu, bunun yerine -NH protonuna ait sinyalin  $9.48-9.59\text{ ppm}$  aralığında ve -NH<sub>2</sub> grubuna ait sinyalin  $4.23-4.49\text{ ppm}$  aralığında amit E/Z konformer dengesinden dolayı ikili setler halinde ortaya çıktığı görülmüştür. D<sub>2</sub>O ile yer değiştirme (exchange) yapılmış ve  $4.23-4.49\text{ ppm}$  aralığında görülen -NH<sub>2</sub> piki ve  $9.48-9.59\text{ ppm}$  aralığında görülen -NH pikinin kaybolduğu gözlenmiştir.

7a-e Bileşiklerine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde 6a-e bileşiklerinde  $52.61-52.83\text{ ppm}$  aralığında görülen O-CH<sub>3</sub> grubuna ait sinyalin beklendiği gibi kaybolduğu, buna ilave olarak 6a-e bileşiklerinde C=O grubuna ait sinyallerin  $167.79-169.18\text{ ppm}$  aralığında görülürken 7a-e bileşiklerinde bu sinyal  $165.83-166.39\text{ ppm}$

aralığına kaydığı görülmüştür. 7a-c bileşiklerine ait kütle spektrum değerleri klorun 35 ve 37 izotopları dikkate alınarak, 7d-e bileşiklerinde ise  $[M+H]^+$  sinyallerinin elde edilen spektrum verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür. Elde edilen spektral veriler önerilen yapıları tamamen destekler niteliktedir.

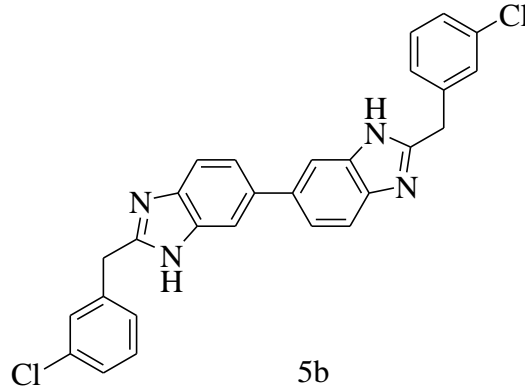
Bisbenzimidazol bileşiklerine ait spektrum verileri mono benzimidazol bileşiklerinin spektrum verilerine benzerliği yapının hemen hemen simetrik bir geometriye sahip olmasının bir sonucudur. Buna ilave olarak bisbenzimidazol bileşiklerinin ( 5a-e, 6a-e ve 7a-e) kütle spektrumları incelendiğinde yapının simetrik olduğunu gösteren molekülün ikiye parçalanmasına ilişkin iyon piklerinin her bir bileşiğe ait spektrumda gözlenmesidir. Sentezlenen bisbenzimidazol bileşiklerine ait spektrum verileri aşağıda verilmiştir.

5a Bileşiğine ait spektrum verileri:



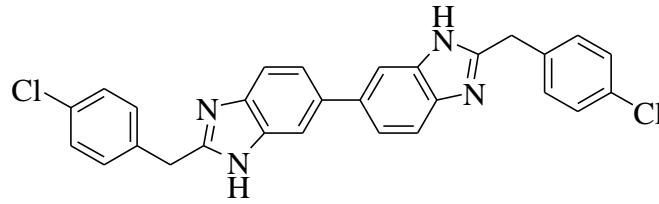
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3428 (NH), 3026 (ArCH), 1626, 1573 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.33 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 7.29-7.69 (m, 14H, Arom-H), 12.34 (s, 2H, 2NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 33.25 (CH<sub>2</sub>), ArC: [113.42, 114.37, 121.50 (4C), 127.81 (4C), 129.12 (4C), 129.75 (4C), 131.94, 133.71, 135.03, 135.77, 137.24], 153.21 (2C=N). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>  $[M+H]^+$  483.11, 485.10; bulunan 483.22 (35), 485.18 (25) ve simetrik parçalanma piki 242.23 (100).

5b Bileşiğine ait spektrum verileri:



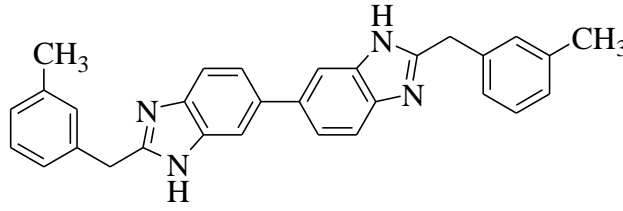
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3456 (NH), 3021 (ArCH), 1619, 1597 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.24 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 7.32-7.8 (m, 14H, Arom-H), 12.36 (bs, 2H, 2NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 34.94 (2CH<sub>2</sub>), ArC: [113.23, 115.82, 121.71, 127.03, 128.02 (2C), 128.05 (2C), 128.09 (2C), 129.11 (2C), 129.15 (2C), 129.18, 130.78 (2C), 130.82, 133.52 (2C), 135.84 (2C), 140.52 (2C)], 153.96 (2C=N). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 483.11, 485.10; bulunan 483.16 (100), 485.12 (70) ve simetrik parçalanma piki 242.23 (35).

5c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3100-2400 (NH), 3028 (ArCH), 1537 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.20 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 7.36-7.70 (m, 14H, Arom-H), 12.50 (bs, 2H, 2NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 34.69 (2CH<sub>2</sub>), ArC: [121.64 (2C), 128.81 (2C), 128.85 (2C), 128.88 (5C), 128.98 (2C), 131.15 (5C), 131.74 (2C), 135.79 (2C), 137.08 (2C)], 154.17 (2C=N). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 483.11, 485.10; bulunan 483.26 (66), 485.22 (43) ve simetrik parçalanma piki 242.30 (100).

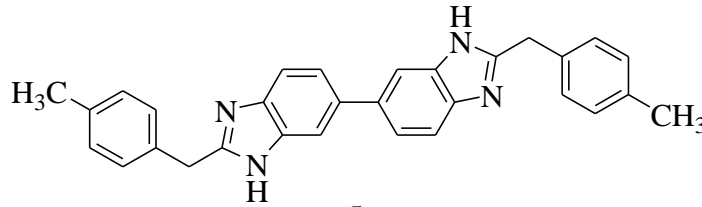
5d Bileşiğine ait spektrum verileri:



5d

IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3200-2600 (NH), 3016 (ArCH), 1608 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.26 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 4.13 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 7.02-7.67 (m, 14H, Arom-H), 12.28 (bs, 2H, 2NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 21.44 (2CH<sub>3</sub>), 35.37 (2CH<sub>2</sub>), ArC: [112.99, 115.47, 121.71 (2C), 126.35, 126.41 (3C), 127.68 (3C), 128.88 (3C), 129.86 (3C), 135.85 (2C), 137.87 (2C), 138.06, 138.59, 139.57], 154.66 (2C=N). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 443.22; bulunan 443.27 (80) ve simetrik parçalanma piki 222.35 (100).

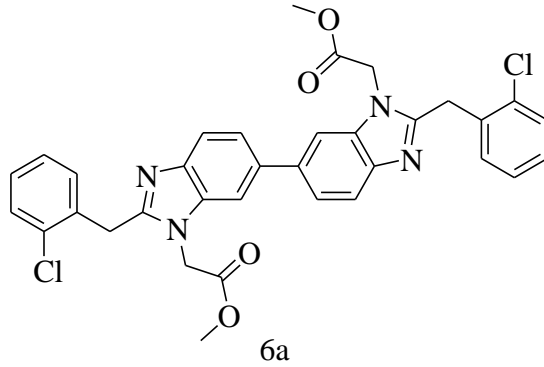
5e Bileşiğine ait spektrum verileri:



5e

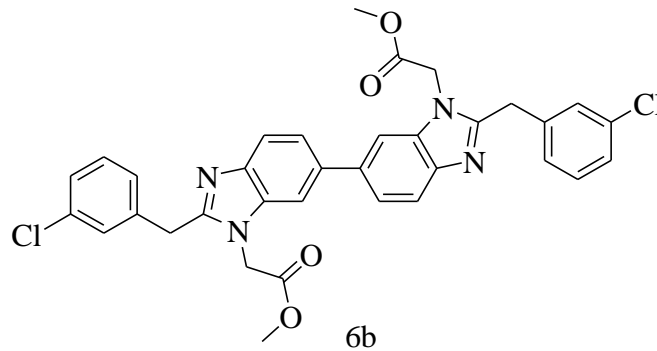
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3340 (NH), 3007 (ArCH), 1627, 1577 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.25 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 4.13 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 7.10-7.67 (m, 14H, Arom-H), 12.29 (bs, 2H, 2NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 21.08 (2CH<sub>3</sub>), 35.10 (2CH<sub>2</sub>), ArC: [121.51 (2C), 129.02 (2C), 129.06 (4C), 129.12 (4C), 129.43 (2C), 129.54 (4C), 135.04 (2C), 135.73 (2C), 136.01 (2C)], 154.80 (2C=N). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 443.22; bulunan 443.27 (50) ve simetrik parçalanma piki 222.35 (100).

6a Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3056 (ArCH), 1745 (C=O), 1621, 1572 (C=N), 1210, 1180 (C-O).  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 3.63 (s, 6H, 2O-CH<sub>3</sub>), 4.34 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.30 (s, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>), 7.32-7.88 (m, 14H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 31.39 (2CH<sub>2</sub>), 44.92, 45.03 (N-CH<sub>2</sub>), 52.83 (2O-CH<sub>3</sub>), ArC: [108.88, 108.98, 110.75, 110.80, 117.39, 117.50, 119.27, 121.58, 121.88, 122.20, 122.32, 127.71, 129.10, 129.71, 132.04, 133.85, 134.81, 136.00, 136.15, 136.88, 141.02, 141.96, 143.33, 143.37], 153.70, 153.93 (C=N), 168.90, 168.95 (C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 627.15, 629.15; bulunan 627.12 (90), 629.22 (70) ve simetrik parçalanma piki 314.25 (100).

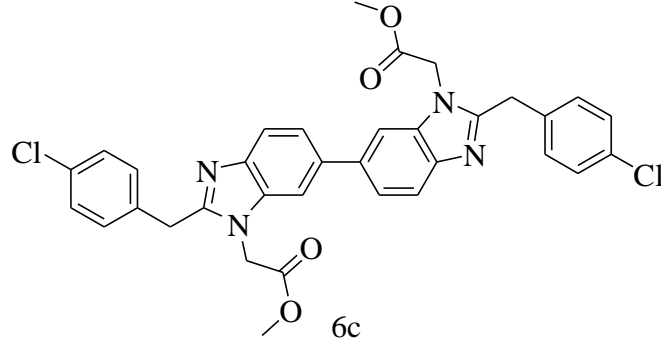
6b Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3055 (ArCH), 1740 (C=O), 1618, 1597 (C=N), 1220 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 3.54 (s, 6H, 2O-CH<sub>3</sub>), 4.30 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.28 (s, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>), 7.31-7.92 (m, 14H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 32.73 (2CH<sub>2</sub>), 44.99 (2N-CH<sub>2</sub>), 52.69 (2O-CH<sub>3</sub>), ArC: [109.09, 110.91, 117.43, 119.26, 122.39, 127.05 (3C), 128.21 (3C), 129.25 (3C), 130.69 (2C), 133.43, 135.47, 135.69, 136.03, 136.87, 139.43, 141.76,

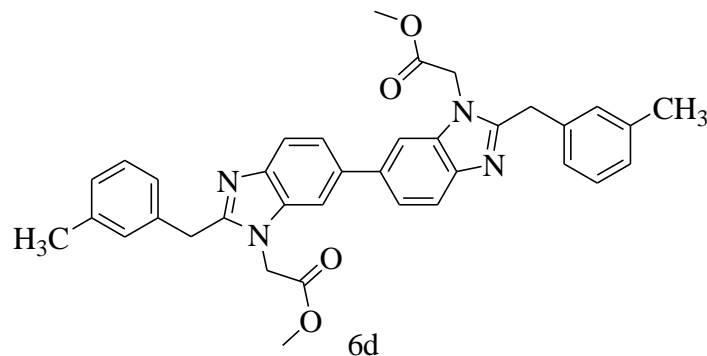
143.28], 154.24, 154.39 (C=N), 168.75, 168.81 (C=O). ESI-MS  $m/z$  (%) hesaplanan  $C_{34}H_{28}Cl_2N_4O_4$   $[M+H]^+$  627.15 (100), 629.15 (77); bulunan 627.15, 629.25 ve simetrik parçalanma piki 314.24 (72).

6c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3027 (ArCH), 1745 (C=O), 1621 (C=N), 1216, 1179 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 3.54 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 4.28 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.24 (d, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>,  $J=9.8$  Hz), 7.31-7.91 (m, 14H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 32.55, 32.66 (CH<sub>2</sub>), 44.97, 45.01 (N-CH<sub>2</sub>), 52.61, 52.67 (O-CH<sub>3</sub>), ArC: [109.00, 110.77, 117.34, 119.31, 121.87, 122.23, 122.33, 128.79 (4C), 131.27 (4C), 131.50, 135.98 (2C), 136.05, 136.13, 142.10, 143.29], 154.53 (2C=N), 168.75 (2C=O). ESI-MS  $m/z$  (%) hesaplanan  $C_{34}H_{28}Cl_2N_4O_4$   $[M+H]^+$  627.15, 629.15; bulunan 627.15 (35), 629.18 (28), 102.10 (100) ve simetrik parçalanma piki 314.10 (10).

6d bileşiğine ait spektrum verileri:

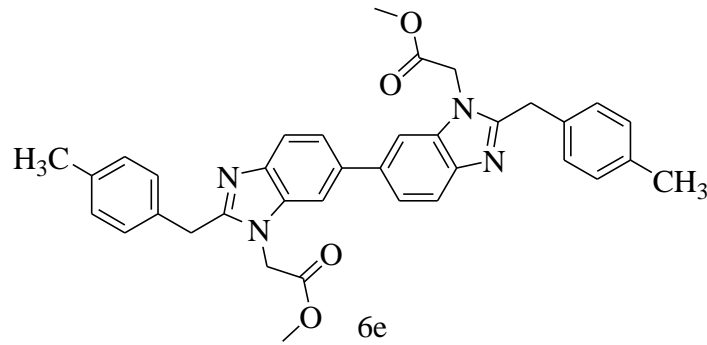


IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3010 (ArCH), 1745 (C=O), 1607 (C=N), 1218 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.26 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 6H, 2O-CH<sub>3</sub>), 4.25 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.23 (d,



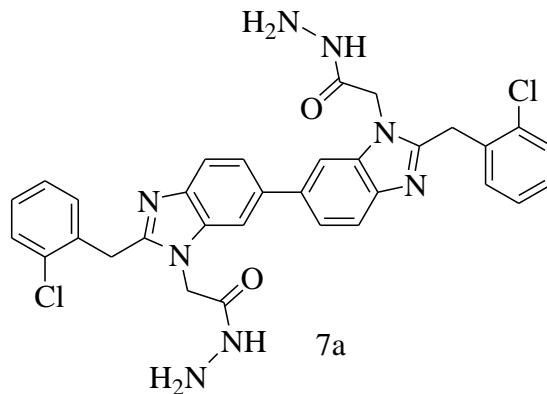
4H, 2N-CH<sub>2</sub>,  $J=16$  Hz), 7.28-7.83 (m, 14H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 21.45 (2CH<sub>3</sub>), 33.40 (2CH<sub>2</sub>), 44.92, 45.02 (N-CH<sub>2</sub>), 52.61 (2O-CH<sub>3</sub>), ArC: [109.03, 110.85, 117.36, 119.20, 121.79, 126.43 (2C), 127.68 (2C), 128.80 (3C), 129.89 (3C), 135.43, 135.88, 135.96, 136.72, 136.88, 137.98 (2C), 141.91, 143.32], 154.82 (2C=N), 168.69 (2C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 587.26; bulunan 587.33 (100) ve simetrik parçalanma piki 294.30 (94).

6e Bileşiğine ait spektrum verileri:



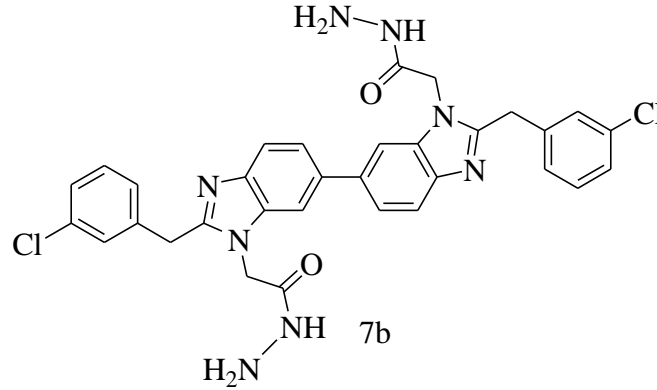
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3012 (ArCH), 1745 (C=O), 1621 (C=N), 1221 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 2.26 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 6H, 2O-CH<sub>3</sub>), 4.24 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.18 (d, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>,  $J=16$ ), 7.11-7.88 (m, 14H, Arom-H). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 20.71 (2CH<sub>3</sub>), 35.28 (2CH<sub>2</sub>), 44.87, 44.98 (N-CH<sub>2</sub>), 52.64 (2O-CH<sub>3</sub>), ArC: [108.84, 108.99, 110.80, 117.30, 117.35, 119.18, 121.56, 121.77, 122.11, 122.22, 129.11, 129.20 (2C), 129.43 (3C), 133.74, 135.56, 135.87, 136.07, 136.96, 141.79, 141.91, 143.33], 154.90, 155.06 (C=N), 168.71 (2C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 587.26; bulunan 587.40 (50) ve simetrik parçalanma piki 294.30 (100).

7a Bileşiğine ait spektrum verileri:



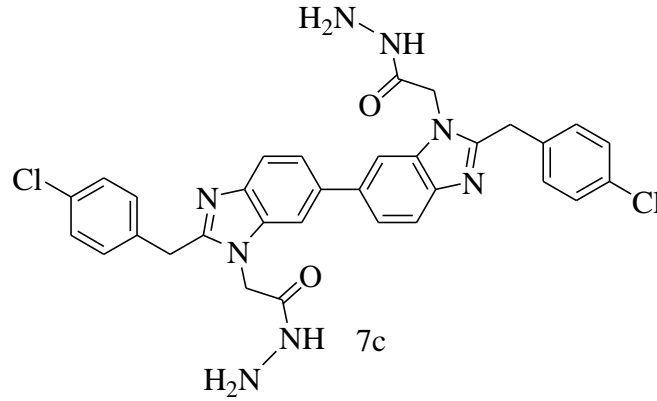
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3287 (NHNH<sub>2</sub>), 1658 (C=O), 1534 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.29 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.40 (s, 8H, 2NH<sub>2</sub>+2CH<sub>2</sub>), 4.91 (d, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>, J=12.36 Hz), 7.31-7.77 (m, 14H, Arom-H), 9.59 (s, 2H, 2NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 31.49 (2CH<sub>2</sub>), 45.08 (2N-CH<sub>2</sub>), ArC: [108.71, 108.82, 110.65, 117.23, 119.17, 121.39, 121.71, 121.89, 122.04, 127.73 (2C), 129.03 (2C), 129.66 (2C), 131.99, 133.83, 135.21, 135.31, 135.39, 135.81, 135.96, 136.70, 143.32], 153.99, 154.25 (C=N), 166.39 (2C=O). ESI-MS  $m/z$  (%) hesaplanan C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 627.17, 629.17; bulunan 627.33 (15), 629.21 (10), 169.23 (100) ve simetrik parçalanma piki 313.12 (20).

7b Bileşiğine ait spektrum verileri:



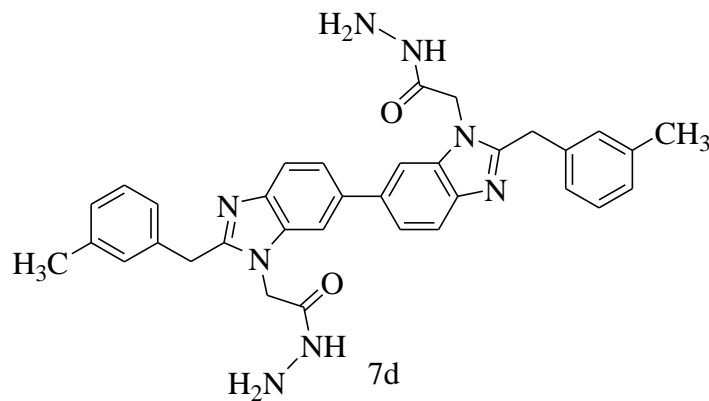
IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3300, 3144 (NHNH<sub>2</sub>), 1659 (C=O), 1597, 1574 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.30 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.49 (bs, 4H, 2NH<sub>2</sub>), 4.90 (s, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>), 7.27-7.81 (m, 14H, Arom-H), 9.59 (s, 2H, 2NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 32.24 (2CH<sub>2</sub>), 44.86 (2N-CH<sub>2</sub>), ArC: [108.30, 110.22, 116.66, 118.62, 120.96, 121.55, 126.44 (2C), 127.77 (2C), 128.81, 130.10 (2C), 130.48, 132.81, 134.60, 134.76, 134.97, 135.31, 136.07, 139.18, 139.36, 141.23, 142.75], 154.01, 154.19 (C=N), 165.86 (2C=O). ESI-MS  $m/z$  (%) hesaplanan C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 627.17, 629.17; bulunan 627.12 (92), 629.22 (67), 325.24 (100) ve simetrik parçalanma piki 314.18 (85).

7c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3321, 3288 (NH<sub>2</sub>), 3159 (NH), 1655 (C=O), 1581 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 4.27 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.46 (bs, 4H, 2NH<sub>2</sub>), 4.85 (s, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>), 7.36-7.79 (m, 14H, Arom-H), 9.56 (s, 2H, 2NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 32.07 (2CH<sub>2</sub>), 45.47 (2N-CH<sub>2</sub>), ArC: [108.27, 110.15, 116.63, 118.58, 121.17, 121.38, 128.21 (4C), 130.81 (3C), 131.01, 134.65, 134.94, 135.31 (2C), 135.40, 135.79, 136.12, 141.34, 142.74], 154.17, 154.35 (C=N), 165.83 (2C=O). ESI-MS *m/z* (%) hesaplanan C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 627.17, 629.17; bulunan 627.22 (65), 629.18 (55) ve simetrik parçalanma piki 314.24 (100).

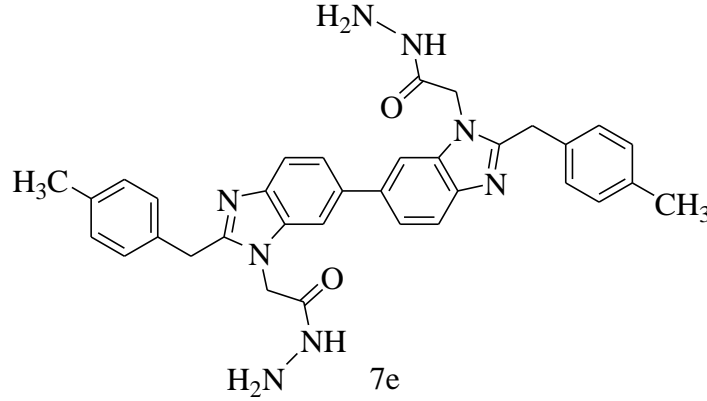
7d Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3304, 3136 (NHNH<sub>2</sub>), 1659 (C=O), 1507 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.27 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 4.22 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.35 (s, 4H, 2NH<sub>2</sub>), 4.81 (d, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>, *J*=16 Hz), 7.06-7.72 (m, 14H, Arom-H), 9.53 (bs, 2H, 2NH). <sup>13</sup>C-NMR

(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 21.48 (2CH<sub>3</sub>), 33.44, 33.48 (CH<sub>2</sub>), 45.00, 45.08 (N-CH<sub>2</sub>), ArC: [108.88, 110.72, 117.20, 117.26, 119.13, 121.43, 121.97, 126.44 (2C), 127.67 (2C), 128.82 (2C), 129.93 (2C), 135.85, 135.89, 136.81, 137.14, 137.17, 138.01 (2C), 141.87, 143.41], 155.08, 155.24 (C=N), 166.38 (2C=O). ESI-MS m/z (%) hesaplanan C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 587.29; bulunan 587.30 (43) ve simetrik parçalanma piki 294.00 (100).

7e Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ( $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>): 3303, 3151 (NHNH<sub>2</sub>), 1655 (C=O), 1512 (C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.27 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 4.23 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 4H, 2NH<sub>2</sub>), 4.83 (s, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>), 7.17-7.83 (m, 14H, Arom-H), 9.56 (bs, 2H, 2NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 20.55 (2CH<sub>3</sub>), 32.49 (2CH<sub>2</sub>), 44.41 (2N-CH<sub>2</sub>), ArC: [108.18, 110.10, 116.60, 118.53, 120.84, 121.28, 128.64 (3C), 128.91 (4C), 133.59, 134.70, 134.86, 134.92, 135.24, 135.35, 135.44 (2C), 136.19, 141.23, 142.77], 154.64, 154.86 (C=N), 165.84 (2C=O). ESI-MS m/z (%) hesaplanan C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 587.29; bulunan 587.30 (17) ve simetrik parçalanma piki 294.30 (100).

## 3.2. Biyolojik

### 3.2.1. Benzimidazol Bileşiklerinin Antibakteriyel Aktivite Değerlendirme Sonuçları

Agar kuyucuk yayılma yöntemi ile antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilen test maddeleri içerisinde sadece 2d ve 4e numaralı örneklerin sınırlı antibakteriyel etkiye sahip oldukları gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2. 2d ve 4e maddelerinin antibakteriyel aktivite değerlendirme sonuçları

Test Maddeleri	E. coli		S. aureus		B. subtilis	
	Zon	MIC	Zon	MIC	Zon	MIC
2d	-	-	12	0.25	14	0.12
4e	-	-	10	0.25	10	0.25
Ampisilin	18	1.56 µg/mL	30	0.718 µg/mL	25	1.56 µg/mL
DMSO/PBS (1/10)						

### 3.2.2. Benzimidazol Bileşiklerinin Antifungal Aktivite Değerlendirme Sonuçları

Maya cinsi mantarlardan *C. parapsilosis* ATCC 22019 (duyarlı suş) mikrobrot h dilüsyon yöntemi ile yapılan testlerde sadece 4e nolu maddenin MIC değeri 50 µg/mL olarak, diğerlerinin MIC değerleri  $\geq 100$  µg/mL olarak tespit edildi (Tablo 3). Diğer bir maya türü olan *C. krusei* ATCC 6258 (dirençli suş) ile ise MIC değerleri  $\geq 100$  µg/mL tespit edildi. Küf mantarlarından *Aspergillus niger* DSMZ 1988 suşu ile yapılan testlerde de MIC  $\geq 100$  µg/mL olarak tespit edildi.

Tablo 3. 2a-4e Maddelerinin antifungal MIC sonuçları

Test Maddesi	<i>C. parapsilosis</i> MIC (µg/mL)	<i>C. krusei</i> MIC (µg/mL)	<i>A.niger</i> MIC (µg/mL)
2a	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
2b	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
2c	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
2d	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
2e	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
2f	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
3a	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
3b	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
3c	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
3d	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
3e	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
3f	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
4a	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
4b	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
4c	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
4d	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
4e	50	$\geq 100$	$\geq 100$
Fluconazole	0.1	50	50

### 3.2.3. Benzimidazol Bileşiklerinin Anti-viral Aktivite Değerlendirme Sonuçları

Tablo 4 ve 5’de görüldüğü üzere incelenen 18 adet test maddesinin hiçbirinin  $\leq 10$   $\mu\text{g/ml}$  yoğunlukta anti-HSV-1 ve anti-Influenza A virus etki göstermediği belirlendi. Sadece 2d maddesinin, kısmen toksik olmakla birlikte, HSV-1’in plak oluşturmasını % 79 oranında engellediği görüldü.

Tablo 4. Test maddelerinin anti-HSV-1 aktivitesi

Test Maddesi	% plak azaltma etki*			
	Test maddesi konsantrasyonu ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	6.25	12.5	25	50
2a	T**	T	T	T
2b	T	T	T	T
2c	T	T	T	T
2d	79 (T)	T	T	T
2e	T	T	T	T
2f	T	T	T	T
3d	0	8 (T)	8 (T)	T
3e	0	0	0	0
3f	33 (T)	88 (T)	T	T
4a	0	0	8	41
4b	0	0	8	33
4c	0	0	8	T
4d	0	0	8	16
4e	0	0	8	33
4f	0	0	8	33

\*Test maddesi içermeyen kontrole göre virus plak oluşturmasını önleme yüzdesi (test maddesi varlığında plak sayısı/test maddesiz ortamda (kontrol) plak sayısı-1X100)

\*\* Toksik: Hücre tabakası bütünlüğü tamamen veya kısmen bozulumu

Tablo 5. Test maddelerinin anti-Influenza A virus aktivitesi

Test Maddesi	Virus üremesini önleme (+/-)*							
	Test maddesi konsantrasyonu ( $\mu\text{g/mL}$ )							
	100	50	25	12.5	6.2	3.1	1.5	0.7
2d	+	+	-	-	-	-	-	-
3f	+	+	+	-	-	-	-	-
4a	+	+	-	-	-	-	-	-
4b	-	-	-	-	-	-	-	-
4c	+	+	-	-	-	-	-	-
4d	+	-	-	-	-	-	-	-
4f	+	-	-	-	-	-	-	-

\*Influenza A virusu (A/PR/8 H1N1) ile enfekte MDCK hücrelerinde virus üremesini önleme (+) veya engellememe (-) durumu

### 3.2.4. Benzimidazol Bileşiklerinin Anti-tümöral Aktivite Değerlendirme Sonuçları

CT26 (adenokarsinom) ve B16F10 (malanoma ) hücrelerinin çoğalmasını durdurucu etkileri değerlendirilen 18 adet test maddesi içerisinde 10 µg/ml yoğunluğun altında her iki tümör hücre türünün de üremesini önleyici aktivite gösteren 6 adet (2a 2b, 2c, 2d, 2e ve 2f) test maddesi belirlendi (Tablo 6). Test maddeleri 3a, 3b ile 3c maddeleri ise melanoma hücreleri (B16F10) üzerine etki göstermezken <100 µg/mL yoğunlukta adenokarsinom hücrelerinin (CT26) çoğalmasını önlediği görüldü.

Tablo 6. 2a-4f maddelerinin tümör hücresi üremesi üzerine etkisi

Test Maddesi	Hücre üremesini durdurma etkisi (GI50, Log µg/mL)	
	Tümör hücre hattı	
	CT26	B16F10
2a	0,7999	0,6654
2b	0,8162	0,6667
2c	0,7253	0,6305
2d	0,744	0,7094
2e	0,6427	0,7239
2f	0,6584	0,7474
3a	1,416	2,171
3b	1,187	4,348
3c	1,688	5,645
3d	1,258	1,296
3e	1,799	1,867
3f	0,9827	1,506
4a	1,501	1,574
4b	1,466	1,697
4c	1,248	1,506
4d	1,592	1,593
4e	1,401	1,554
4f	1,404	1,549

### 3.2.5. Bisbenzimidazol Bileşiklerinin Anti-viral Aktivite Değerlendirme Sonuçları

Tablo 7 ve 8’de görüldüğü üzere incelenen 15 adet test maddesinin hiçbirinin  $\leq 10$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  yoğunlukta anti-HSV-1 ve anti-Influenza A virus etki göstermediği belirlendi.

Tablo 7. 5a-7f maddelerinin anti-HSV-1 aktivitesi

Test Maddesi	% plak azaltma etki			
	Test maddesi konsantrasyonu ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
	6.25	12.5	25	50
5a	0	0	13	30
5b	0	0	0	0
5c	0	0	0	0
5d	0	0	0	0
5e	0	0	0	0
6a	0	0	0	0
6b	0	0	0	0
6c	0	0	0	T
6d	0	0	0	0
6e	0	0	0	0
7a	0	0	0	0
7b	0	0	0	0
7c	0	0	0	0
7d	T	T	T	T
7e	T	T	T	T

Tablo 8. 6e’nin anti-Influenza A virus aktivitesi

Test Maddesi	Virus üremesini önleme (+/-)*							
	Test maddesi konsantrasyonu ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )							
	100	50	25	12.5	6.2	3.1	1.5	0.7
6e	+	+	+	-	-	-	-	-

\*Influenza A virusu (A/PR/8 H1N1) ile enfekte MDCK hücrelerinde virus üremesini önleme (+) veya engelleyememe (-) durumu



### 3.2.6. Anti-tümöral Aktivite Değerlendirme Sonuçları

CT26 (adenokarsinom) ve B16F10 (melanoma) hücrelerinin çoğalmasını durdurucu etkileri değerlendirilen 15 adet test maddesi içerisinde 10 µg/mL yoğunluğun altında her iki tümör hücre türünün de üremesini önleyici aktivite gösteren 2 adet (6d, 6e) test maddesi belirlendi (Tablo 9). Ayrıca 5c ve 6c maddelerinin 10 µg/mL yoğunluğun altında CT26 tümör hücrelerinin üremesini önleyici aktivite gösterdiği tespit edildi. Test maddeleri 7a ve 7d maddeleri ise melanoma hücreleri (B16F10) üzerine etki göstermezken <100 µg/mL yoğunlukta adenokarsinom hücrelerinin (CT26) çoğalmasını önlediği gözlemlendi.

Tablo 9. 5a-7e maddelerinin tümör hücresi üremesi üzerine etkisi

Test Maddesi	Hücre üremesini durdurma etkisi (GI50, Log µg/mL)	
	Tümör hücre hattı	
	CT26	B16F10
5a	1,459	1,697
5b	1,142	1,759
5c	0,910	1,643
5d	6,454	5,450
5e	12,97	1,788
6a	2,266	1,702
6b	2,036	1,723
6c	0,860	1,088
6d	0,860	0,961
6e	0,488	0,294
7a	1,780	3,442
7b	1,783	1,885
7c	1,814	1,791
7d	1,867	2,373
7e	1,708	1,716

### 3.2.7. 4a-e ve 7a-e Bileşiklerinin DPPH ve Antioksidan Aktivite Sonuçları

Elde edilen sonuçlar aritmetik ortalama ( $\bar{X}$ ) ve standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Bütün çalışma gruplarındaki parametrelerin normal dağılıma uygunluğu

Kolmogorow-Simirnow testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma gruplarına ait ölçüm değişimlerinin anlamlılığı One-Way ANOVA testiyle, çoklu karşılaştırma (Post Hoc) Duncan testiyle gerçekleştirildi.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bütün istatistiksel analizler SPSS 16.0 paket program kullanılarak gerçekleştirildi.

Beklenildiği gibi en yüksek antioksidan aktivite (en  $IC_{50}$  düşük değeri) standart olarak kullanılan sentetik yapılı Trolox maddesinde gözlenmiştir. Buna karşın ilgili maddelerin radikal temizleme aktiviteleri standart maddenin gösterdiği koruyuculuk özelliğinden oldukça uzaktır. Benzer şekilde daha önce gerçekleştirilen bitki kaynaklı doğal maddelerin gösterdiği antioksidan potansiyelden de daha azdır. Standart, örnek bitki özütü (üzüm suyu) ve sentezlenen maddelerin DPPH aktiviteleri Tablo 10'da özetlenmiştir. İlgili sentetik maddeler arasında en yüksek radikal temizleme aktivitesi (en düşük  $IC_{50}$  değeri) 4b, 7a ve 7d'de en düşük aktivite ise 7c ve 7e'de tespit edilmiştir. En yüksek antioksidan aktiviteden (en düşük  $IC_{50}$  değeri) en düşük antioksidan aktiviteye (en yüksek  $IC_{50}$  değeri) doğru sıralama aşağıda gösterildiği gibidir.

$$St > \text{Üzüm Suyu} > 4b=7a=7d > 4a > 4c=7b > 4d=4e > 7c=7e$$

Tablo 10. Çalışma gruplarının DPPH radikali temizleme aktivitelerinin karşılaştırılması

Numune	$IC_{50}$ değerleri ( $\mu M$ eşdeğer kateşin)
Standart (Trolox)	$14 \pm 2^1$
Üzüm Suyu	$617 \pm 38^2$
4a	$1175 \pm 204^4$
4b	$1031 \pm 115^3$
4c	$1323 \pm 205^5$
4d	$1533 \pm 161^6$
4e	$1592 \pm 172^6$
7a	$976 \pm 142^3$
7b	$1217 \pm 85^5$
7c	$1847 \pm 206^7$
7d	$1058 \pm 94^3$
7e	$1781 \pm 78^7$

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup>: Sütündeki her bir üssü rakam çalışma gruplarının birbirlerinden  $P < 0.05$  anlamlılık düzeyinde farklı olduğunu gösterir.

#### 4. SONUÇLAR

Kimyasal reaksiyonların gerçekleştirilmesi için geliştirilen alternatif yöntemlerin en önemlilerinden biri, mikrodalga enerjinin kullanılması olmuştur. Mikrodalga enerjinin kimyasal reaksiyonlarda kullanılması son zamanlarda gittikçe artan bir ilgi görmüştür. Mikrodalga enerji, reaksiyon zamanını dramatik derecede azaltma, ürün verimini artırma, istenmeyen yan reaksiyonları azaltarak oluşacak ürünün saflığını artırma özellikleri bakımından geleneksel ısıtma yöntemlerine karşı üstünlük sağlamaktadır.

Bu nedenle mikrodalga teknolojisi özellikle son yıllarda, farmasötik kimya, polimer kimyası, materyal bilimi, çok basamaklı toplu sentez, nanoteknoloji ve biyokimyasal proseslerde dikkate değer biçimde kullanılmaktadır. Böylece mikrodalga teknolojisi birçok laboratuvara girmiştir. Çünkü artık kabul edilen bir gerçek; ısı gerektiren herhangi bir kimyasal reaksiyon mikrodalga ışıma kullanılarak da gerçekleştirilebilir olmasıdır.

Benzimidazol ve türevleri birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle benzimidazol iskeleti içeren türev bileşiklerin sentezi organik kimyacılar tarafından önemli bir ilgi alanı olmuştur. Bu amaçla hem uygun çıkış maddeleri kullanılarak hem de ılıman şartlarda bu türden bileşiklerin sentezine ilişkin yöntemler geliştirilmesi birçok çalışma grubu tarafından araştırılmaktadır. Benzimidazol bileşiklerinin sentezine ilişkin literatürde birçok yöntem bulunmaktadır. Ancak bu yöntemler çıkış maddelerinin pahalı olması, reaksiyonlarda katalizör gereksinimi, uzun reaksiyon süresi, şiddetli reaksiyon şartları ve ürün izolasyonunda karşılaşılan zorluklar nedeniyle zahmetli ve pahalı yöntemlerdir. Özellikle bisbenzimidazollerin sentezi için literatürde kayıtlı olan yöntemler kısıtlıdır. Tez çalışması kapsamında hem çok uygun çıkış maddeleri kullanılarak hem de oldukça ılıman şartlarda bu sistemlerin sentezi için farklı ve etkin genel bir yöntem ortaya koyulmuştur.

Bu amaçla tez çalışmasında ana bileşiklerin sentezi için 3 farklı yöntem denenmiştir. Bunlardan birisi klasik yöntem olup diğer ikisi tez kapsamında geliştirilen mikrodalga sentez yöntemleridir. Geliştirilen bu iki yöntem zaman, yeşil kimya, insan gücü ve ekonomi anlamında klasik yönteme üstünlük sağlamıştır. Bu yöntemlerden katı faz ortamında gerçekleştirilen sentez, verim açısından istenilen düzeyde olmamıştır. Bunun başlıca sebebi reaksiyon süresince homojen karışmanın tam anlamıyla sağlanamamasıdır. Bu nedenle reaksiyon sonunda nihai karışımda bozunma ürünü ve başlangıç maddeleriyle de karşılaşılmaktadır. Reaksiyon şartları şiddetlendirildiğinde ise ortamdaki imino esterin

bozunduğu gözlemlenmiştir. Her ne kadar verim anlamında katı faz reaksiyonlar hedeflenen verimlere ulaşılamasa da gerek ürünlerin saflığı ve gerekse yeşil kimya anlamında etkili bir yöntem geliştirilmiştir. Ayrıca bu türden reaksiyonlarda düşük watt'ın kullanılmasının daha etkili olduğu tespit edildi. Sonuç olarak katı faz reaksiyonlarda farklı reaksiyon şartları denenerek bu çalışma için en iyi reaksiyon koşulları belirlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Mono mod cihazla gerçekleştirilen katı faz sentezlere ilişkin reaksiyon şartları

Bileşik No.	Sıcaklık (°C)	Güç (Watt)	Süre (Dakika)	% Verim
2a	70	50	2x4	51
2a	80	60	2x3	62
2a	85	65	2x3	38
2a	95	65	2x3	29
2a	115	100	2x2	26

Çözücülü ortamda mikrodalga yöntemi ise hem zaman hem de verim bakımından bu sistemlerin sentezine ilişkin en etkili yöntemlerden biri olarak ortaya koyulmuştur. Çözücü varlığında mono mod cihazda karıştırma sorunu ve bölgesel aşırı ısınma olmadığından verimlerin katı faz reaksiyonlara oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu yöntemin geliştirilmesinde de farklı reaksiyon şartları denenmiş, yüksek watt'ın çözücüsüz ortam reaksiyonlarının aksine reaksiyon veriminde olumlu bir etken olduğu tespit edilmiştir. Mikrodalga sentez denemeye yönelik bir alandır. Belki denemeler çok sayıda olabilir ancak uygun şartlar belirlendiğinde zaman, verim ve saflık bakımından tatmin edici sonuçlar elde edilmektedir. Çözücü varlığında gerçekleştirilen denemelere ilişkin reaksiyon şartları aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 12, Tablo 13).

Tablo 12. 2a Bileşiğinin farklı sıcaklıkta mikrodalgaya maruz kalması sonucu elde edilen % verimler

Bileşik No.	Sıcaklık (°C)	Güç (Watt)	Süre (Dakika)	% Verim
2a	50	300	11	60
2a	65	300	10	83
2a	75	300	8	69
2a	90	300	7	70
2a	100	300	7	75

Tablo 13. 2a bileşiğine ilişkin 65 °C’de farklı güçlerde yapılan denemelerin % verimleri

Bileşik No.	Sıcaklık (°C)	Güç (Watt)	% Verim
2a	65	50	61
2a	65	150	67
2a	65	300	83

Tez çalışması kapsamında geliştirilen üç yöntem içinde mikrodalgayla yapılan çalışmaların klasik yöntemle zaman bakımından kıyaslanamayacak düzeyde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Saflık bakımından katı faz reaksiyonların bir nebze daha iyi ve verim yönünden en etkili yöntemin çözücü varlığında gerçekleştirilen mikrodalga yöntemi olduğu tespit edilmiştir. Geliştirilen yöntemlerin karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. 1., 2. ve 3. yöntemlerin süre ve % verimlerinin karşılaştırılması

Bileşik No.	1.Yöntem		2.Yöntem		3. Yöntem	
	Süre (Dakika)	% Verim	Süre (Dakika)	% Verim	Süre (Saat)	% Verim
2a	6	62	10	83	10	73
2b	7	59	12	82	10	71
2c*	5	61	6	86	10	88
2d	7	56	12	75	10	69
2e	6	59	7	80	10	70
2f	7	60	10	83	10	70
2g	5	62	7	89	10	80

\*Lit. 179

Benzimidazol bileşiklerinin sentezinden sonra türev bileşiklerin sentezi bazı özellikleri bakımından biyolojik etkinliği artırma düşüncesiyle önce ester türevlerine (3a-g) sonra da açıl hidrazid türevlerine (4a-g) oldukça kısa süre ve yüksek verimde mikrodalga ışına kullanılarak dönüştürülmüştür. Benzimidazollerin ester türevleri sentezlenirken literatürde sıklıkla kullanılan etanol, DMSO, DMF, THF gibi çözücüler kullanılmış ancak bu çözücüler kullanıldığında gerek verimin düşük olması gerekse ürünün izolasyonunda karşılaşılan zorluklardan dolayı alternatif başka bir yöntem geliştirilmiştir. Çözücü olarak aseton kullanıldığında ürünün daha saf olduğu ve daha yüksek verimle elde edildiği

gözlemlendi. 3a-g ve 4a-g bileşiklerine ilişkin reaksiyon şartları ve verimler aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 15, Tablo 16).

Tablo 15. 3a-g Bileşiklerinin sentezine ilişkin reaksiyon şartları ve % verimler

Bileşik No.	Sıcaklık (°C)	Güç (Watt)	Süre (Dakika)	% Verim
3a	85	300	7	92
3b	85	300	7	95
3c	85	200	7	92
3d	85	300	7	92
3e	85	200	7	96
3f	85	300	7	93
3g	85	200	7	97

Tablo 16. 4a-g Bileşiklerinin sentezine ilişkin reaksiyon şartları ve % verimler

Bileşik No.	Sıcaklık (°C)	Güç (Watt)	Süre (Dakika)	% Verim
4a	120	300	5	83
4b	120	300	5	82
4c	120	300	5	85
4d	120	300	5	81
4e	120	300	5	82
4f	120	300	5	83
4g	120	300	5	85

Sentez kısmına ilişkin diğer ana bileşikler olan bisbenzimidazol türevi yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi de ilk kısımda geliştirilen yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk kısımda da belirtildiği gibi reaksiyon çözücülü ortamda mikrodalga destekli sentez yöntemi kullanılarak daha yüksek verimde ve daha kısa sürede gerçekleşmiştir. Yine mikrodalga ile klasik yöntemi karşılaştırmak amacıyla geleneksel yöntemle de hedeflenen her bir maddenin sentezi gerçekleştirildi. Mikrodalga yönteminin geleneksel yöntemle göre özellikle zaman yönünden daha etkili olduğu saptanmıştır. Buna ilave olarak ise verim de ve saflıkta da bir derece daha etkili sonuçlar ortaya konmuştur. Buna ilişkin reaksiyon şartları ve sonuçlar aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 17-18).

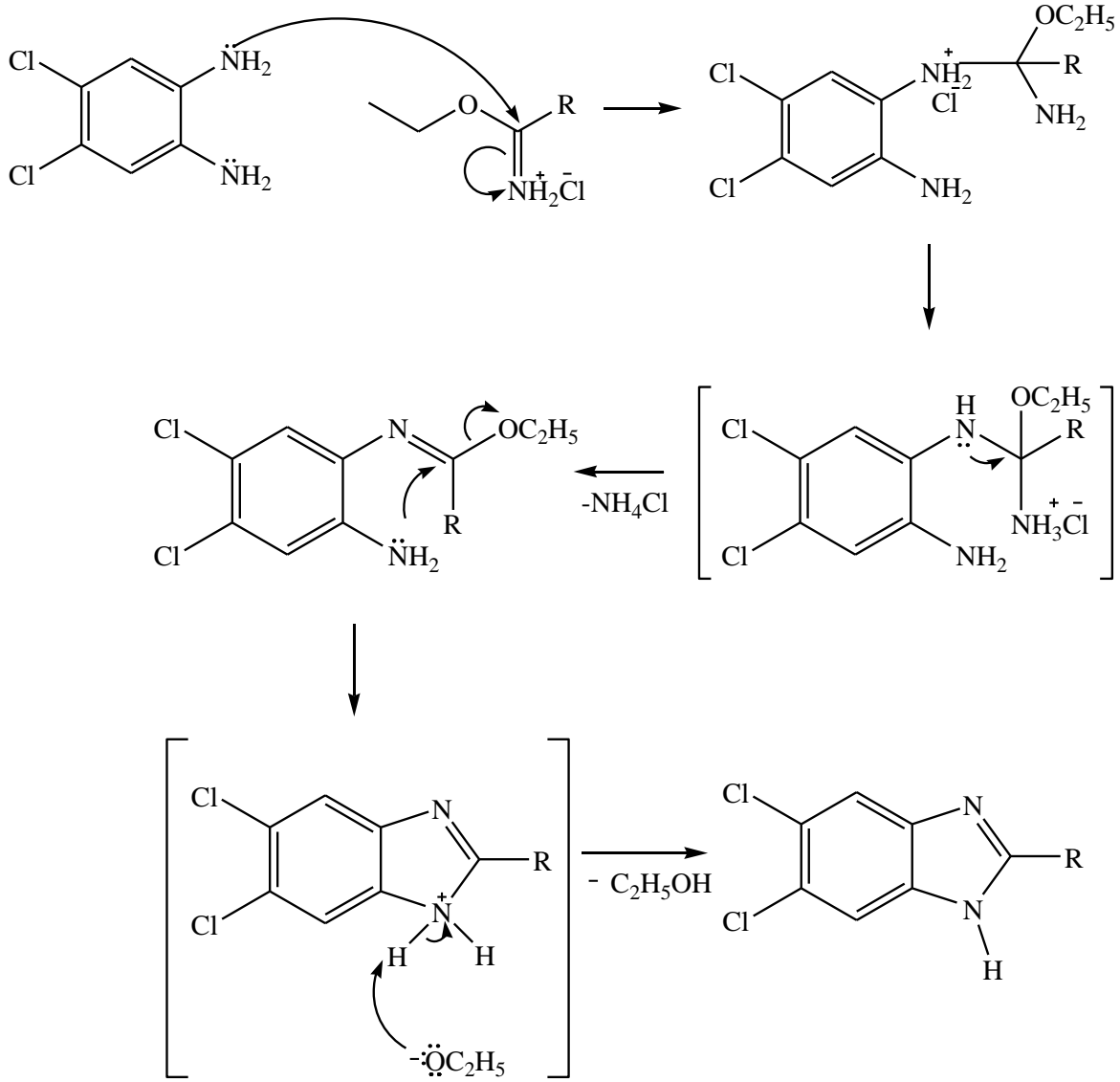
Tablo 17. Yöntemlere ilişkin süre ve % verimlerinin karşılaştırılması

Bileşik No.	1.Yöntem		2.Yöntem		3. Yöntem	
	Süre (Dakika)	% Verim	Süre (Dakika)	% Verim	Süre (Saat)	% Verim
5a	16	58	13	95	13	80
5b	16	55	13	93	13	65
5c	16	63	13	98	10	93
5d	16	55	13	90	13	68
5e	16	65	13	98	10	85

Tablo 18. 6a-e ve 7a-e bileşiklerinin sentezine ilişkin reaksiyon süre ve verimleri

Bileşik No.	Süre (Dakika)	Verim (%)	Bileşik No.	Süre (Dakika)	Verim (%)
6a	20	92	7a	13	82
6b	20	93	7b	13	85
6c	20	89	7c	13	84
6d	20	91	7d	13	83
6e	20	92	7e	13	81

Benzimidazol türevi ana bileşiklerin sentezine ilişkin önerilen reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir (Denklem 60).



(Denklem 60)

Sentezlenen yeni benzimidazol bileşiklerinden 2d ve 4e numaralı bileşiklerin sınırlı antibakteriyel özellik gösterdikleri belirlenmiştir. 2a-f maddelerinin antitümör etkilerinin varlığı belirlenmiştir. Bisbenzimidazol bileşikleri arasında 6d ve 6e bileşiklerinin antitümör özellikleri bakımından hem CT26 (adenokarsinom) ve B16F10 (melanoma) hücrelerinin her ikisinin de çoğalmasını durdurucu etkiye sahip oldukları görülmüştür. 5c ve 6c maddelerinin ise sadece CT26 tümör hücrelerinin üremesini önleyici aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bundan başka 4b, 7a ve 7b maddelerinin kısmen antioksidan özelliklerinden söz edilebilir.

Sonuç olarak literatürde benzimidazol bileşiklerinin sentezine yönelik verilen yöntemler çıkış maddelerinin pahalı olması, reaksiyonlarda katalizör gereksinimi, uzun



reaksiyon süresi, şiddetli reaksiyon şartları ve ürün izolasyonunda karşılaşılan zorluklar nedeniyle zahmetli ve pahalı yöntemlerdir. Ayrıca 2 konumunda benzilik yapı içeren benzimidazol türevlerinin sentezine ilişkin etkili genel bir yöntem literatürde rastlanmamıştır. Bununla birlikte bisbenzimidazollerin sentezine ilişkin yöntemler kısıtlıdır. Bu tez kapsamında katalizöre gereksinim duymadan oldukça kısa sürede ve yüksek verimde benzimidazol ve bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezine ilişkin etkili ve genel bir yöntem geliştirilmiştir. Özellikle mikrodalga ortamında iminoesterler kullanılarak benzimidazollerin sentezi bakımından bu çalışma literatürde bir ilktir.

## 5. ÖNERİLER

Günümüz dünyasında hastalık çeşitleri son derece hızla artmaktadır. Buna karşılık bilim insanları bu hastalıkların tedavisi için hem alternatif tıp ve hem de sentez kimyası ile elde edilmekte olan maddelerden faydalanmaktadır. Ancak sentezlenen her on bin yeni maddeden ancak bir tanesinin ilaç etken maddesi olduğu gerçeği dikkate alındığında bu işin ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Bu amaçla sentez çalışmalarının hızlı, verimli ve hedefli yapılması daha bir önem kazanmaktadır. Bu nedenle bu tez ile ilaç indeksinde yer alan, piyasada ilaç olarak kullanılan benzimidazol iskeleti içeren türev bileşiklere yapısal benzerliği olan bir seri bileşik sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Bu sistemlerin sentezi için etkin bir alternatif yöntem ortaya koyulmuştur. Bu çalışmada sentezlenen bileşikler NH, NH<sub>2</sub>, COOCH<sub>3</sub> gibi aktif gruplar içermeleri nedeniyle ve imidazol halkasının imin grubunun bazik özelliğinden dolayı farklı biyoaktif moleküller için de ara ürün olma potansiyelleri vardır.

Böylece, bu sistemleri içeren yeni benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi daha hızlı ve verimli bir şekilde mümkün olabilecektir. Ayrıca bu çalışma ile bileşiklerin bazı biyolojik özellikleri bakımından incelenmesi yapılmıştır. Bu incelemeler sonucunda bazı özellikleri bakımından kısmen de olsa biyolojik aktivite gösteren maddelerle ilgili ileriye yönelik daha farklı incelemeler yapılabilir. Yine bu sonuçlar ışığında daha etkin biyolojik aktiviteye sahip benzimidazol türevi yeni bileşikler sentezlenebilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Langer, P. and Doring, M., Efficient Synthesis of Nitrogen Heterocycles by Cyclization of Bis(nucleophiles) with Oxaldiimidoyl Dichlorides, European Journal of Organic Chemistry, 2 (2002) 221-234.
2. Dolle, R. E., Comprehensive Survey of Combinatorial Library Synthesis: 2002, Journal of Combinatorial Chemistry, 5 (2003) 693-753.
3. Foye, W. O., Cancer Chemotherapeutic Agents, American Chemical Society, (1995) 1-212.
4. Shilcrat, S. C., Mokhallalati, M. K., Fortunak, J. M. D. and Pridge, L. N., A New Regioselective Synthesis of 1,2,5-Trisubstituted 1*H*-Imidazoles and Its Application to the Development of Eprosartan, Journal of Organic Chemistry, 62 (1997) 8449-8454.
5. Hobrecker F., Reduction-Products of Nitracetamide Compounds, Deutsche Chemie Gesellschaft Berlin, 5 (1872) 920-924.
6. Habernickel, V. J., Alkyl-5-Heterocyclic-Benzimidazolyl-Carbamate Derivatives, Drugs made in Germany, (1992) 35-97.
7. Cuckler, A. C. and Mezey, K. C., The Therapeutic Efficacy of Thiabendazole For Helminthic Infections In Man, Arzneimittel-Forschung /Drug Research, 16 (1966) 411-428.
8. 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 (2001) 203-205.
9. Nofal, Z. M., Fahmy, H. H. and Mohamed, H. S., Synthesis, Antimicrobial and Molluscicidal Activities of New Benzimidazole Derivatives, Arch Pharm Res Journal, 25 (2002) 28-38.
10. 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 (2010) 7664-7674.
11. 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 (2009) 3305-3312.

12. Maxwell, B., Antifungal Activity of Selected Benzimidazole Compounds, Applied Microbiology, 21 (1971) 944-945.
13. Going, C. J. and Mayer, V. W., Induction of Chromosome Loss in *Saccharomyces Cerevisiae* Strain D61.M By Selected Benzimidazole Compounds, Mutation Research, 343 (1995) 185-199.
14. Meanwell, N. A. and Krystal, M., Respiratory Syncytial Virus: The Discovery and Optimization of Orally Bioavailable Fusion Inhibitors, Drugs Future, 32 (2007) 441-445.
15. Kazmierczuk, Z., Upcroft, J. A., Upcroft, P., Gorska, A., Starosciak, B. and Agnieszka, L., Synthesis, Antiprotozoal and Antibacterial Activity of Nitro- and Halogeno-Substituted Benzimidazole Derivatives, Acta Biochimica Polonica, 49 (2002) 185-195.
16. Patil, A., Ganguly, S. ve Surana, S., A Systematic Review of Benzimidazole Derivatives as an Antiulcer Agent, Rasayan Journal of Chemistry, 1, 3 (2008) 447-460.
17. Elhazabi, H. S. A., Synthesis, Characterization of Some Benzazoles Bearing Pyridine Moiety: Search for Novel Anticancer Agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (2011) 4025-4034.
18. 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 (2011) 411-416.
19. 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 (2009) 4594-4600.
20. Khairnar, V. L., Lockhande, S. R. ve Khadse, B. G., Synthesis and Antifungal and Anti Tubercular Properties of Some Benzimidazole Derivatives, Chemical Abstract, 95 (1981) 203833h.
21. Ramya, V. S., Kallappa, M. H. and Keri, S., Derivatives of Benzimidazole Pharmacophore: Synthesis, Anticonvulsant, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 1753-1759.
22. 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 (2006) 468-470.

23. 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 (1985) 964-969.
24. Kuba, K., Kohara, Y., Imamiya, E., Sugiura, Y., Inada, Y., Furukawa, Y., Nishikawa, K. and Naka, T., Nonpeptide AngiotensinII Receptor Antagonists. Synthesis and Biological Activity of Benzimidazoles, Journal of Medicinal Chemistry, 36 (1993) 2182-2195.
25. 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 (2008) 4294-4303.
26. Kulkarni, M. V. ve Patil, V. D., Synthesis, Spectral Studies and Anti-Inflammatory Activity of Some New 2-Aryloxybenzimidazoles, Arch Pharmaceutics, 314 (1981) 440-447.
27. 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 (2004) 188-192.
28. 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 H<sub>4</sub> Receptor Ligands, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 3367-3371.
29. McBride, C. M., Renhowe, P. A., Heise, C., Jansen, J. M., Lapointe, G., Ma, S., Pineda, R., Vora, J., Wiesmann, M. and Shafer, C. M., Design and Structure–Activity Relationship of 3-Benzimidazol-2-Yl-1H-İndazoles as İnhibitors of Receptor Tyrosine Kinases, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16 (2006) 3595-3599.
30. Zhu, Z., Lippa, B., Drach, J. C. and Townsend, L. B., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Tricyclic Nucleosides (Dimensional Probes) as Analogues of Certain Antiviral Polyhalogenated Benzimidazole Ribonucleosides, Journal of Medicinal Chemistry, 43 (2000) 2430-2437.
31. Tamm, I. and Seghal, P. B., Halobenzimidazole Ribosides and RNA Synthesis of Cells and Viruses, Advances Virus Research, 22 (1978) 187-258.
32. Migawa, M. T., Giradet, J. L., Walker, J. A., Koszalka, G. W., Chamberlain, S. D., Drach, J. C. and Townsend, L. B., Design, Synthesis, and Antiviral Activity of a-Nucleosides: D- and L-Isomers of Lyxofuranosyl- and (5-Deoxylyxofuranosyl)benzimidazoles, Journal of Medicinal Chemistry, 41 (1998) 1242-1251.
33. Wolley, D. W., Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal by Purines, Journal of Biological Chemistry, 152 (1944) 225-232.

34. Brown, G. C., Craig D. E. and Kandel, A., Effect of benzimidazole on experimental poliomyelitis in mice and monkeys, Proceedings Society Experimental Biology Medicinal, 83 (1953) 408-411.
35. Brown, H. D., Matzuk, A. R. and Ives I. R., et al. Antiparasitic Drugs. IV. 2-(4'-Thiazolyl)-Benzimidazole, a New Anthelmintic, American Chemical Society, 83 (1961) 1764-1765.
36. Hoff, D. R., Fisher, M. H. and Bochis, R.J., et al., A New Broad-Spectrum Anthelmintic: 2-(4-Thiazolyl)-5-Isopropoxy Carbonylamino-Benzimidazole, Experientia, 26 (1970) 550-551.
37. Braendstroem, A. E. L., Lennart, P. and Elisabeth, G., World Patent No.9119712, 1991.
38. Preston, P. N., Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds, Part I, an Interscience Publication, 5-10, 60-82, 83-87, 353-363, Canada, 1981.
39. Velik, J., Baliharova, V., Frink-Gremmels, j., Bull, S., Lamka J. and Skalova L., Benzimidazole Drugs And Modulation Of Biotransformation Enzymes, Research in Veterinary Science, 76 (2004) 95-108.
40. Asteinza, J., Camacho-Carranza, R., Reyes-Reyes, R. E., Dorado Gonzales, V. and Espinosa-Aguirre J. J., Induction of Cytochrome P450 Enzymes by Albendazole Treatment in The Art., Environmental toxicology and Pharmacology, 9 (2000) 31-37.
41. M. Backlund, L. and Weidolf, M. Ingelman-sundberg, Structural and Mechanistic Aspects of Transcriptional Induction of Cytochrome P450 1A1 By Benzimidazole Derivatives in Rat Hepatoma H4IIE Cells, European Journal of Biochemistry, 261 (1999) 66-71.
42. Baggot, J. D. and McKellar, Q. A., The Absorption, Distribution and Elimination of Anthelmintic Drugs: The Role Of Pharmacokinetics, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 17 (1994) 409-419.
43. Baliharova, V, Skalova, L., Maas, R. F. M., De Vrieze, G., Bull, S. and Fink-Gremmels, J., The Effects of Benzimidazole Anthelmintics on P4501A in Rat Hepatocytes and Hepg2 Cells, Research in Veterinary Science, 75 (2003) 61-69.
44. Bapiro, T. E., Andersson, T. B., Otter, C., Hasler, J. A. and Masimirembwa C. M., Cytochrome-P-450 1A1/2 Induction by Antiparasitic Drugs: Dose-Dependent Increase in Ethoxyresorufin O-Deethylase Activity and Mrna Caused by Quinine, Primaquine and Albendazole in Hepg2 Cells, European Journal of Clinical Pharmacology, 58 (2002) 537-542.
45. Zomorodi, K. and Houston, J. B., Effect Of Omeprazole on Diazepam Disposition in Rat: in Vitro and in Vivo Studies, Pharmacological Research, 12 (1995) 1642-1646.

46. Jiang, S., Meadows, J., Anderson, S. A. and Mukkada, A., Antileishmanial Activity of the Antiulcer Agent Omeprazole, *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 46 (2002) 2569-2574.
47. Friendship, R. M., Melnichouk, S. I. and Dewey, C. E., The Use of Omeprazole to Alleviate Stomach Ulcers in Swine During Periodso Feed Withdrawal, *Canadian Veterinary Journal*, 41 (2000) 925-928.
48. Dzeletovic, N., McGuire, J., Daujat, M., Tholander, J., Ema, M., Fujii-Kuriyama, Y., Bergman, J., Maurel, P. and Poelllinger, L., Regulation of Dioxin Receptor Function by Omeprazol, *Journal of Biological Chemistry*, 272 (1997) 12705-12713.
49. Guslandi, M., Ulcer-Healing Drugs and Endogenous Prostaglandins, *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 23, 8 (1985) 398-402.
50. Metwally, K. A., Abdel-aziz, L. M., Lashine-el, S. M., Hussein, M. I. ve Badawy, R. H., Hydrazones of 2-Aryl-4-Carboxylic Acide Hydrazides:Synthesis and Preliminary Evaluation as Antimicrobial Agents, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 14, 24 (2006) 8675-8682.
51. Spasov, A., Yozhitsa, L., Bugaeva, I. and Anisimova, V. A., Benzimidazol Derivatives: Spectrum of Pharmacological Activity and Toxicological Properties, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 33 (1999) 232-243.
52. Tomlin, C., The pesticide manual, tenth ed., *BCPC/ Royal Society of Chemistry*, (1994) 771.
53. Wong, K., Recent Developments in Anti-Cancer Agents Targeting the Ras/Raf/ MEK/ ERK Pathway, *Recent Patents on Anti-cancer drug Discovery*, 4 (2009) 28-35.
54. 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*, (2009) 225-250.
55. 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 (2002) 973-978.
56. Refaat, H. M., Synthesis and Anticancer Activity of Some Novel 2-Substituted Benzimidazole Derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2010) 2949-2956.
57. Zhiajian, Z., Blaise, L., Johndrach, C. and Leroy, B. T., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Tricyclic Nucleosides as Analogues Of Certain Antiviral Polyhalogenated Benzimidazole Ribonucleosides, *Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (2000) 2430-2437.

58. He, L., Wu, B., Yang, J., Robinson, D., Risen, L., Ranken, R., Blyn, L. and Sheng, S., 2-Piperidin-4-yl-Benzimidazoles with Broad Spectrum Antibacterial Activities, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 13 (2003) 3253-3256.
59. Townsend, B. L., Antiviral Nucleoside Analogues Containing a Substituted Benzimidazole Base Attached to a Carbocyclic Ring, PCT/US95/11366, 1996.
60. Garuti, L., Roberti, M. and Gentilomi, G., Synthesis and Antiviral Activity of Some 2-Substituted Benzimidazole-N-carbamates, II Farmaco, 55 (2000) 35-39.
61. 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 (2007) 6489-6496.
62. Garuti, L., Roberti, M. and Cermelli, C., Synthesis and Antiviral Activity of Some N-Benzensulphonyl Benzimidazoles, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 9 (1999) 2525-2530.
63. Li, Y. F., Wang, G. F., He, P. L., Huang, W. G., Zhu, F. H., Gao, H. Y., Tang, W., Luo, Y., Feng, C. L., Shi, L. P., Ren, Y. D., Lu, W. and Zuo, J. P., Synthesis and Anti-Hepatitis B virus activity of novel Benzimidazole Derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 49 (2006) 4790-4794.
64. 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 (2007) 784-788.
65. Starcevic, K., Kralj, M., Ester, K., Sabol, I., Grce, M., Pavelic, K. and Zamola, G. K., Synthesis, Antiviral and Antitumor Activity of 2-Substituted-5-Amidino-Benzimidazoles, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007) 4419-4426.
66. He Y., Yang, J., Wu, B., Risen, L. and Eric Swayze, E., Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazoles as Potential Antibacterial Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14 (2004) 1217-1220.
67. Gümüő, F., Özden, S., Özden T. ve Abbasoğlu, U., Syenthesi and in Vitro Antibacterial Activities of Some 2-Benzimidazole Derivatives, Journal Pharmaceutical Belgium, 43, 6 (1988) 450-454.
68. Ayhan-Kılıcđgil, G. ve Altanlar, N., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Benzimidazole Derivatives, IL Farmaco, 58 (2003) 1345-1350.
69. Ayhan-kılıcđgil, G., Tunçbilek, M., Altanlar, N. and Göker, H., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Carboxylates and Carboxamides, Farmaco, 54 (1999) 562-565.



70. 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 (2001) 148-152.
71. Ji, H. and Zhang, H., A New Strategy to Combat Alzheimer's Disease. Combining Radical-Scavenging Potential with Metal-Protein-Attenuating Ability in One Molecule, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 15 (2005) 21-24.
72. Huang, S., Hsei, I. and Chen, C., Synthesis and Anticancer Evaluation of Bis(benzimidazoles), Bis(benzoxazoles), and Benzothiazoles, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 14 (2006) 6106- 6119.
73. Ramla, M. M., Omar, M. A., El-Khamry, A. M. and El-Diwani, H. I. Synthesis and Antitumor Activity of 1-substituted-2-methyl-5- nitrobenzimidazoles, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 14 (2006) 7324-7332.
74. 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, 2 (2010) 69-76.
75. Li, Y., Tan, C., Gao, C., Zhang, C., Luan, X., Chen, X., Liu, H., Chen, Y. and Jiang, Y., Discover of Benzimidazol Derivatives as Novel Multi-Target EGFR, VEGFR-2 and PDGFR Kinase İnhibitors, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 19 (2011) 4529-4535.
76. 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 (1990) 2853-2858.
77. Cotton, H., Elebring, T., Larsson, M. and Li, L., Asymmetric Synthesis of Esomeprazole Tetrahedron Asymmetry, 11 (2000) 3819-3825.
78. 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 İnhibitors and Management of Acid-Peptic Disorders, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 15 (2007) 1181-1205.
79. Mealy, N. and Castaner, J., Leminoprazole. Gastric antisecretory cytoprotectant H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor. Leminon. NC-1300-O-3 , Drugs of the Future, 21, 2 (1996) 155-159.
80. 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 (1991) 251-259.

81. Kilcigil, G. A., Kus, C., Çoban, K., Eke, B. C. and Iscan, M., Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Benzimidazole Derivatives, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 27 (2004) 129-135.
82. Kuş, C., Kilcigil, G., Eke, B. and İşcan, M., Synthesis and Antioxidant Properties of Some Novel Benzimidazole Derivatives on Lipid Peroxidation in The Rat Liver, Archives of Pharmacal Research, 27 (2004) 156-163.
83. Kavitha, C. S., Achar, K. M. and Hosamani, H. R., In-Vivo Analgesic Ant Anti-Inflammatory Activities of Newly Synthesized Benzimidazole Derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 2048-2054.
84. Dubey, P. K., Babu, B. and Narayana, M. V., Synthesis of 2-İndolylbenzimidazoles Using Fischer's İndole Method, Indian Journal of Chemistry, 46 (2007) 823-828.
85. Kulkarni, M. V. and Patil, V. D., Synthesis, Spectral Studies and Anti-Inflammatory Activity of Some New 2-Aryloxybenzimidazoles, Archives of Pharmacal Research, 314 (1981) 440-447.
86. Nakano, H., Inoue, T., Kawasaki, N., Miyataka, H., Matsumoto, H., Taguchi, T., Inagaki, N., Nagai, H. and Satoh, T., Synthesis of Benzimidazole Derivatives as Antiallergic Agents 5-Lipoxygenase İnhibiting Action, Chemical Pharmaceutical Bulletin, 47 (1999) 1573-1578.
87. Breusegem, S. Y., Sadat-Ebrahimi, S. E., Douglas, K. T., Bichenkova, E. V., Clegg R. M. and Loontjens F. G., Experimental Precedent Fort He Need to Involve The Primary Hydration Layer of DNA in Lead Drug Design, Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2001) 2503-2506.
88. Yang, Y. H., Cheng, M. S., Wang, Q. H., Nie, H., Liao, N., Wang, J. and Chen, H., Design, Synthesis and Antitumor Evaluation of Novel Symmetrical Bis-Benzimidazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 1808-1812.
89. LanceGravatt, G., Baguley, B. C., Wilson, R. W., Baguley, W. C., Wilson, W. R. and Denny, W. A., Dna-Directed Alkylating Agents. Syntesis and Antitumor Activity of DNA Minor Groove-Targeted Aniline Mustard Analogues of Pibenzimol(Hoechst33258), Journal of Medicinal Chemistry, 37 (1994) 4338-4345.
90. Loewe, H. J., Urbanietz, Basisch Substituierte 2,6-Bisbenzimidazolderivat, Eine Neue Chemotherapeutisch Aktive Korper Classe (2,6-Bis Benzimidazoles with Basic Substituents a New Class of Chemotherapeutically Active Compounds), Arzneim-Forsch, 24 (1974) 1927-1933.
91. Weidenhagen, R. and Weeden, U., Eine Neue Synthese Von Benzimidazol-Derivaten (A New Synthesis of Benzimidazole Derivatives), Chemische Berichte, 69B (1936) 2263-2272.

92. Sann, C. L., Baron, A., Mann, J. and Van den Berg, H., Gunaratnam M. and Neidle S., New Mustard-Linked 2-Aryl-Bis-Benzimidazoles with Anti-Proliferative Activity, Organic Biomolecular Chemistry, 4 (2006) 1305-1312.
93. Carrondo, M., Coll, M., Ayami, J., Wang, A. H. J., Van Der Marel, G. A. and Van Boom J. H., A Binding of a Hoechst Dye to D(CGCGATATCGCG) and its Fluence on The Conformation of The DNA Fragment, Biochemistry, 28 (1989) 7849-7859.
94. Pjura, P. E., Grzeskowiak, K. and Dickerson, R. E., Binding of Hoechst 33258 to The Minor Groove of B-DNA, Journal of Molecular Biology, 197 (1987) 257-271.
95. Yang, Y. H., Cheng, M. S., Wang, Q. H., Nie, H., Liao, N., Wang, J. and Chen, H., Design, Synthesis, and Anti-Tumor Evaluation of Novel Symmetrical Bis-Benzimidazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 1808-1812.
96. Bielawski, K., Wolczynski, S. and Bielawski, A., Inhibition of DNA Topoisomerase I and II and Growth Inhibition of MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells by Bis-Benzimidazole Derivatives with Alkylating Mioety, Polish Journal of Pharmacology, 56 (2004) 373-378.
97. Roderick, W. R., Nordeen, C. W., Von Esch, A. M. and Appell, R. N., Bisbenzimidazoles. Potent Inhibitors of Rhinoviruses, Journal of Medicinal Chemistry, 15 (1972) 655-658.
98. Poeta, M., Bixel, A. S., Barchiesi, F. and Tidwell, R. R., In-Vitro Activity of Dicationic Aromatic Compounds and Fluconazole Against Cryptococcus Neoformans and Candida SPPJ, Antimicrobial Chemotherapy, 22 (1999) 223-228.
99. Dykstra, C. C., McClernon, D. R., Elwell, L. P. and Tidwell, R. R., Selective Inhibition of Topoisomerases from Pneumocystis Carinii Compared with That of Topoisomerases from Mammalian Cells, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 38, 9 (1994) 1890-1898.
100. Wright, J. B., The Chemistry of Benzimidazoles, Chemical Reviews, 48 (1951) 397-541.
101. Harazi A. and Zantour, H., Ammonium Sulphate-Magnesium Selective reduction of N-2-nitrophenylimidates: Synthesis of 2-süstituted benzimidazoles, Synthetic Communications, 32, 3 (2002) 387-392.
102. Phillips, M. A., The Formation of 2-Substituted Benziminazoles, Journal of Chemical Society, (1928) 2393-2399.
103. Wang, L., Sheng, J., Tian, H. and Qian, C., An Efficient Procedure for The Synthesis of Benzimidazole Derivatives Using Yb(OTf) as Catalyst Under Solvent Free Conditions, Synthesis Communications, 34, 23 (2004) 4265-4272.

104. Hein, D. W., Alheim, R. J. and Levavitt, J. J., The Use of Polyphosphoric Acid in The Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-Substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles, American Chemical Society, 79 (1957) 427-429.
105. Zolfigol, M. A., Otokesh, S. and Baghbanzadeh, M., Selective Synthesis of 2-Aryl-1-Arylmethyl-1H-1,3-Benzimidazoles in Water at Ambient Temperature, Tetrahedron Letters, 47 (2006) 2557-2560.
106. Xiangming, H., Huiqiang, M. ve Yulu, W., *P*-Tsoh Catalyzed Synthesis of 2-Arylsubstituted Benzimidazoles, Arkivoc, 13 (2007) 150-154.
107. Heravi, M. M., Sadjadi, S. ve Oskooie, H. A., Heteropolyacids as Heterogeneous and Recyclable Catalysts for The Synthesis of Benzimidazoles, Catalysis Communications, 9 (2008) 504–507.
108. Guruswamy, B. ve Arul, R., A Microwave Assisted Synthesis of Benzimidazole Derivatives Using Solid Support, Der Pharma Chemica, 3 (2011) 483–486.
109. Salehi, P., Dabiri, M. and Zolfigol, M. A., Selective Synthesis of 2-Aryl-1-Arylmethyl-1h-1,3-Benzimidazoles in Water at Ambient Temperature, Tetrahedron Letters, 47 (2006) 2557–2560.
110. Riadi, Y., Mamouni, R., Azzalou, R., Haddad, M., Routier, S., Guillaumet, G. and Lazar, S., An Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst Animal Bone Meal for Facile Synthesis of Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles, Tetrahedron Letters, 52 (2011) 3492-3495.
111. Panda, S. S. ve Jain S. C., Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles in Water, Synthetic Communications, 1, 41 (2011) 729-735.
112. Lin, S. ve Yang, L., A Simple and Efficient Procedure for The Synthesis of Benzimidazoles Using Air as The Oxidant, Tetrahedron Letters, 46 (2005) 4315–4319.
113. Katritzky, A. R., Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, 2 (1963) 59, 210.
114. Ohemeng, K. A. and Roth, B., Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors : Benzimidazole and Indole Derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 34 (1991) 1383-1394.
115. Hölljes, E. L. and Wagner, E. C., Some Reactions of Nitriles as Acid Anammonides, Journal of Organic Chemistry, 9 (1944) 31-49.
116. Osieka, H., Koenig, K. H. and Boltz, G., Bis(triazinobenzimidazoles), German Patent 1971, DE 2335193 A1 19750130.

117. Grundmann, C. and Kreutzberger, A., Triazines. XIII. The Ring Cleavage of s-Triazine by Primary Amines. A New Method for the Synthesis of Heterocycles, American Chemical Society, 77 (1955) 6559-6562.
118. Hisano, T. ve Koga, H., Synthesis of Organosulfur Compounds. II. Reactivity of 2-Thiopicolinanilide Derivatives Toward Bifunctional Groups , Chem. Abstr., 91, 180 (1971) 125559y.
119. Wallace, J. M., Björn Söderberg, C. G. ve Hubbard, W. J., Synthesis of 2-Alkyl-Substituted Benzimidazoles by Thermal Decomposition of 2-Azidobenzenamines in The Presence of an Aldehyde, Synthetic Communications, 36 (2006) 3425-3439.
120. Mohsen, A., Omar, M. E., Ragab, M., Farghaly, A. M. and Barghash, A.M., A New Simple Method for The Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles from Thiourea Derivatives, Pharmazie, 31, H6 (1976) 348-350.
121. Zhang, Z. H., Li, J. J., Gao, Y. Z. ve Liu, Y. H., Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles by Iodine-Mediated Condensation Ortoester with 1,2-Phenylenediamines, Journal of Heterocyclic Chemistry, 44 (2007) 1509-1512.
122. Lin, S. and Yang, L., A Simple and Efficient Procedure for the Synthesis of Benzimidazoles Using Air as the Oksidant, Tetrahedron Letters, 46 (2005) 4315-4319.
123. Wallace, J. M., Björn Söderberg, C. G. and Hubbard, W. J., Synthesis of 2-Alkyl-Substituted Benzimidazoles by Thermal Decomposition of 2-Azidobenzenamines in The Presence of an Aldehyde, Synthetic Communications, 36 (2006) 3425-3439.
124. Vyas, P. C., Oza, C. K. and Goyal, A. K., A Simple Synthesis of 2,2'-Bisbenzimidazoles, Chemistry & Industry, 7 (1980) 287-288.
125. Chatterjee, S. and Wolski, J., Heterocyclic Systems. I. Syntesis of Selected Bis(Benzimidazolyl)Ethaness, Journal of Indian Chemical Society, 43, 10 (1966) 660-662.
126. Çakır, B., Büyükbingöl, E. and Uçucu, Ü., Benzimidazole Derivatives: Bis-Benzimidazoles and Their Antifungal Activities, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 5, 1 (1988) 71-77.
127. Küçükbay, H., Çetinkaya, E. and Durmaz, R., Synthesis and Antimicrobial Activity of Substituted Benzimidazole, Benzothiazole and İmidazole Derivatives, Arzneim Forsch./Drug Research, 45 (1995) 1331-1334.
128. Zhang, Z. H., Yin, L. and Wang, Y. M., An Expeditious Synthesis of Benzimidazole Derivatives Catalyzed by Lewis Acids, Catalysis Communication, 8 (2007) 1126-1131.
129. Hao, J. Y., Ge, Z. Y. and Yang, S. Y., Convient Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and 2,2'-Diaryl-bisbenzimidazoles, Synthesis Communications, 33, 1 (2003) 79-86.

130. Zhang, Z. H., Li, J. J., Gao, Y. Z. and Liu, Y. H., Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles by Iodine-Mediated Condensation of Ortoesters with 1,2-Phenylenediamines, Journal of Heterocyclic Chemistry, 44 (2007) 1509-1512.
131. Dubey, P. K., Naidu, A., Reddy, P. V. V., Kumar, N. D. M. and Vineel, B. G., Studies on Synthesis of Unsymmetrical 2,2'-Bisbenzimidazole Sulphides of Pharmacological Interest, Indian Journal of Chemistry, 47B (2008) 1443-1446.
132. Lombardy, R. L. and Tanious, F. A., et al., Synthesis and DNA Interactions of Benzimidazole Dications Which Have Activity Against Opportunistic Infections., Journal of Medicinal Chemistry, 39 (1996) 1452-1462.
133. Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L. and Rousell, J., The Use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis, Tetrahedron Letters, 27 (1986) 279-282.
134. Shipe, W. D., Yang, F., Zhao, Z., Wolkenberg, S. E., Nolt, M. B. ve Lindsley, C. W., Convenient and General Microwave-Assisted Protocols for the Expedient Synthesis of Heterocycles, Heterocycles, 70, 1 (2006) 655-679.
135. Shipe, W. D., Yang, F., Zhao, Z., Wolkenberg, S. E., Nolt, M. B. and Lindsley, C. W., Convenient and General Microwave-Assisted Protocols for the Expedient Synthesis of Heterocycles, Heterocycles, 70, 1 (2006) 655-679.
136. Bogdal, D. and Prociak, A., Microwave-Enhanced Polymer Chemistry and Technology, Blackwell Publishing, Oxford, 2007.
137. Kappe, C. O., Dallinger, D. and Murphree, S., Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists, Wiley VCH, Weinheim, 2009.
138. Varma, R. S. and Dahiya, R., Microwave-Assisted Oxidation of Alcohols Under Solvent-Free Conditions Using Clayfen, Tetrahedron Letters, 38, 12 (1997) 2043-2044.
139. Adams, D. J., Dyson, P. J. ve Tansever, S. J., Chemistry in Alternative Reaction, Media Wiley, Chichester, UK., 2004.
140. Rao. A., Chimirri, A., Ferro, S., Monforte, A. M., Monforte, P. ve Zappala, M., Microwave-Induced Synthesis of Benzimidazole and Thiazolidinone Derivatives as HIV-1 RT Inhibitors, Arkivoc, (2004) 147-155.
141. Mentşe, E., Bazı Yeni 1,2,4-Triazol-5-on Bileşiklerinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Rize Üniversitesi, Rize, 2008.
142. De La Hoz, A., Diaz-Ortiz, A. ve Moreno, A., Advances in Organic Synthesis, in Microwaves in Organic Synthesis, 2nd edn (ed. A. Loupy), 1, 119-171 and (Chapter 5), 219-277, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

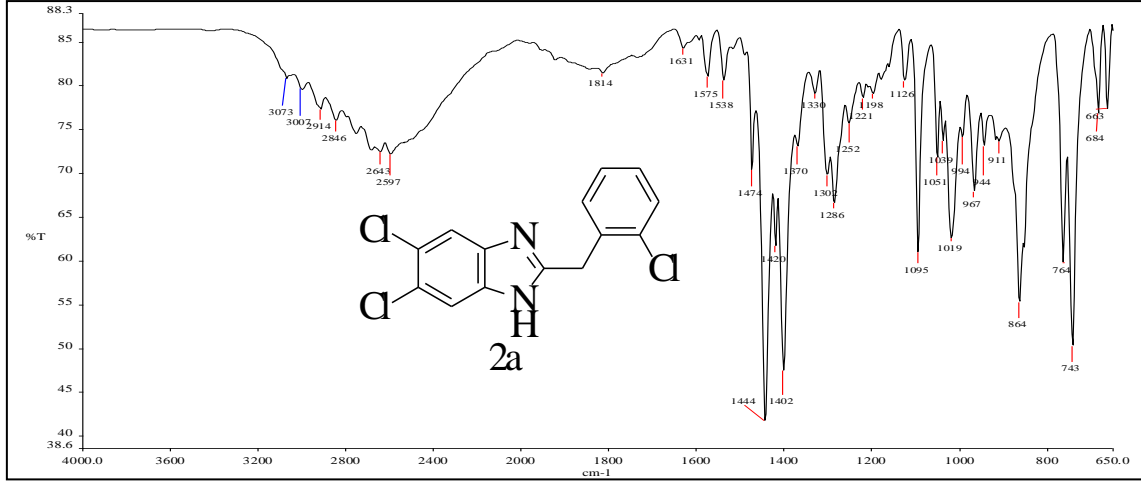
143. Metaxas, C. A. and Meredith, R. J., *Industrial Microwave Heating*, Peter Peregrinus Ltd., London, 1983.
144. Bose, A. K., Manhas, M. S., Ganguly, S. N., Sharma, A. H. ve Banik, B. K., *More Chemistry for Less Pollution: Applications for Process Development*, Synthesis, 10 (2002) 1578–1591.
145. Loupy, A., Petit, A., Hamelin, J., Texier-Boullet, F., Jacquault, P. ve Mathe, D., *New Solvent-Free Organic Synthesis Using Focused Microwaves*, Synthesis, 9 (1998) 1213–1234.
146. Nuchter, M., Müller, U., Ondruschka, B., Tied, A. ve Lautenschlager, W., *Microwave-Assisted Chemical Reactions*, Chemical Engineering & Technology, 26, 12 (2003) 1207–1216.
147. Kappe, C. O., *Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis*, Angewandte Chemie International Edition, 44 (2004) 6250–6284.
148. Varma, R. S. ve Ju, Y., *Microwaves in Organic synthesis*, 2nd edn (ed. A. Loupy), (Chapter 8) 362–415, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
149. Bogdal, D., Bednarz, S. and Lukasiewicz, M., *Microwave Induced Thermal Gradients in Solventless Reaction Systems*, Tetrahedron, 62 (2006) 9440–9445.
150. Navarrete\_Vazquez, G., Moreno-Diaz, H., Estrada-Soto, S. ve Torres-piedra, M., *Microwave Assisted One-Pot Synthesis of 2-(Substituted Phenyl)-1H-Benzimidazole Derivatives*, Synthesis Communications, 37 (2007) 2815–2825.
151. Vliet, D. S. V., Gillespie, P. ve Scicinski, J. J., *Rapid One-Pot Preparation of 2-Substituted Benzimidazoles From 2-Nitro-Anilines Using Microwave Conditions*, Tetrahedron Letters, 46 (2005) 6741–6743.
152. Stadler, A., Yousef, B. H., Dallinzor, D., Walla, P., Eycken, E. V., Kaval, N. and Kappe, C. O., *Scalability of Microwave Assisted Organic Synthesis*, Organic Process Research & Development, 7 (2003) 707–716.
153. Sparks, R. B. and Combs, A. P., *Microwave-Assisted Synthesis of 2,4,5-Triaryl-imidazole; A Novel Thermally Induced N-Hydroxyimidazole N-O Bond Cleavage*, Organic Letters, 6 (2004) 2473–2475.
154. Usyatinsky, A. Y. and Khmelnsky, Y. L., *Microwave-Assisted Synthesis of Substituted Imidazoles on a Solid Support Under Solvent-Free Conditions*, Tetrahedron letters, 41 (2000) 5031–5034.
155. Jacob, R. G., Dutra, L. G., Radatz, C. S., Mendes, S. R., Perin, G. and Lenardão, E. J., *Synthesis of 1,2-Disubstitued Benzimidazoles Using SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub>*, Tetrahedron Letters, 50 (2009) 1495–1497.

156. Van Vliet, D. S., Gillespie, P. ve Scicinski, J. J., Rapid One-Pot Preparation of 2-Substituted Benzimidazoles from 2-Nitroanilines Using Microwave Conditions, Tetrahedron Letters, 46 (2005) 6741-6743.
157. Mohan, S. B., Behera, T. P. and Ravi Kumar, B. V. V., Microwave Irradiation Versus Conventional Method: Synthesis of Benzimidazolyl Chalcone Derivatives, International Journal of ChemTech Research, 2, 3 (2010) 1634-1637.
158. Wang, R., Lu, X., Shi, L. and Sun, Y., Acid-Catalyzed Solvent Free Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles Under Microwave Irradiation, Journal of Molecular Catalysis A, 226 (2007) 198-201.
159. Mobinikhaledi, A., Zendehtdel, M. ve Jamshidi, F. H., Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry, 37 (2007) 175.
160. Nagawade, R. R. ve Shinde, D. B., BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> Promoted Solvent-Free Synthesis of Benzimidazole Derivatives , Chinese Chemical Letters, 17 (2006) 453.
161. Wang, Z. X. ve Qin, H. L., Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds with o-Phenylenediamine or 3,3'-Diaminobenzidine in Water or under Solvent-free Conditions via-Microwave Irradiation, Journal of Heterocyclic Chemistry, 42 (2005) 1001-1005.
162. Ghani, A. T. N. and Mansour, M. A., Molecular Structure of 2-Chloromethyl-1H-Benzimidazole Hydrochloride: Single Crystal, Spectral, Biological Studies and DFT Calculations, Spectrochimica Acta Part A, 86 (2012) 605-613.
163. Landschoot, V. R. C., Van Hest, J. A. M. and Reedijk, J. Metal Coordination Compounds of Thiabendazole, Journal and Inorganic Nuclear Chemistry, 38 (1976) 185-190.
164. Rabiger, D. J. and Joullie, M. M., The Ionization Constants, Ultraviolet and Infrared Spectra of Some Substituted Benzimidazoles, Journal of Organic Chemistry, 29 (1964) 476-482.
165. Sridhan, V., Saravanan, S., Muthusubramanian, S. and Sivasubramanian, S., NMR Investigation of Hydrogen Bonding and 1,3-Tautomerism in 2-(2-Hydroxy-5-Substitutedaryl)Benzimidazoles, Magnetic Resonance in Chemistry, 43 (2005) 551-556.
166. Patel, K. V. and Bhattacharya, P. K., Study of Binuclear Copper(II) Complexes Derived from Tetradentate Mannich Base Complexes, Indian Journal of Chemistry, 23A (1984) 527-529.
167. Glegg, W., Lockhart, J. C. and Musa, F. H., Preparation and Complexation of Polydentate and Macrocyclic Ligands Incorporating Benzimidazole. X-Ray Crystal Structure of 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16-Octahydro- 23H, 25H-Bis(Benzimidazol-[1,2-J:2', 1'-O] ) [1, 4, 7, 10, 13, 16]-Tetraoxadiazacyclooctadecine, Journal of the Chemical Society Dalton Transactions, (1986) 47-53.

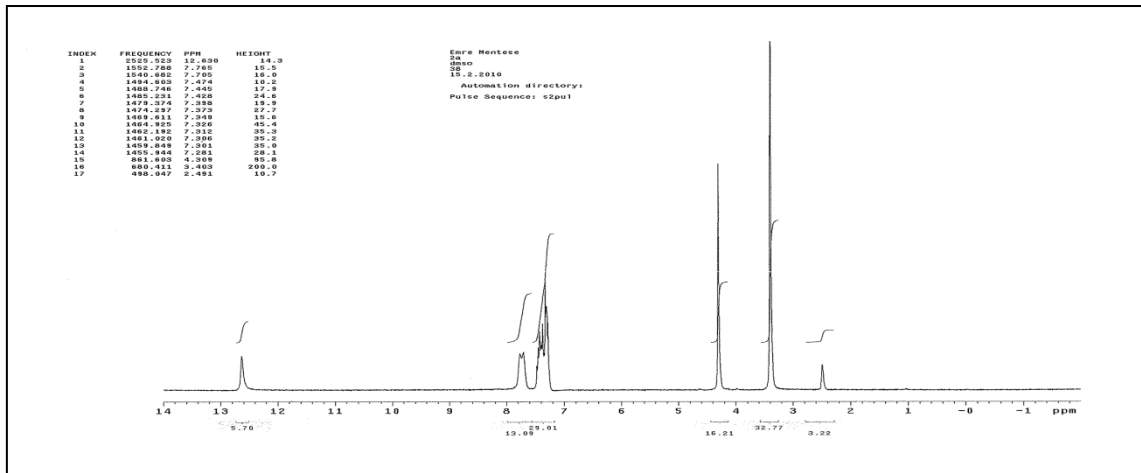


168. Perston, P. N., Smith, D. and Tennat, G., Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds Part 1, John Willy & Sons Inc., Newyork, 1981.
169. Blackburn, B. J., Ankrom, D. W. and Hutton, H. M., A Carbon-13 Nuclear Magnetic Rezonance Study of a Series of 5-Substituted Benzimidazoles, Canadian Journal of Chemistry, 60 (1982) 2987-2992.
170. Pilyugin, V. S. and Sapozhnikov, Y. E., et al., <sup>13</sup>C-NMR Spwctra and Biological Activity of N-(1H-Benzimidazol-2-Yl)Benzamides, Russian Journal of General Chemistry, 76 (2006) 1725-1731.
171. Mukhopadhyay, C., Ghosh, S. and Butcher, R. J., An Efficient and Versatile Synthesis of 2,2'-(Alkanediyl)-Bis-1H-Benzimidazoles Employing Aqueous Fluoroboric Acid as Catalyst: Density Functional Theory Calculations and Fluorescence Studies, Arkivoc, 9 (2010) 75-96.
172. Pugmire, R. J. and Grant, D. M., Carbon-13 Magnetic Resonance. XIX. Benzimidazole, Purine, and Their Anionic and Cationic Species, American Chemical Society, 93 (1971), 1880-1887.
173. Pinner, A., Die imidoether und ihre Derivate, 1.Auflage, Oppenheim, Berlin, 1892.
174. Yüksek, H., 3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-Dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların Bazı Reaksiyonlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1992.
175. Kahveci, B., Synthesis of 4-Amino-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazole-5-Ones and Their Isatin-3-İmine Derivatives, Molecules, 10 (2005) 376-382.
176. Pesson, M., Dupin, S. and Antoine, M., Emploi De l'hyrazinocarbonate D'ethyle Pour la Synthese, des Hydroxy-3 Triazoles-1,2,4, Bulletin de la Société Chimique de France, (1962) 1364-1371.
177. Ün, R. ve İkizler, A., Preparations of Aliphatic Amide Carbethoxyhydrazones, Aliphatic Amide Carbamylhydrazones, Aliphatic Ester Carbethoxyhydrazones and the Corresponding 3-Alkyl and 3,4-dialkyl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5ones, Chimica Acta Turcica, 3 (1975) 113-132.
178. Cuendet, M., Hostettmann, P. and Potterat, O., Iridoid Glucosides with Free Radical Scavenging Properties from *Fagraea blumei*, Helvetica Chimica Acta, 80 (1997) 1144-1152.
179. Jin, S., Zheng, J. and Yanguang, W., One-Pot Synthesis of Functionalized Benzimidazoles and 1H-Pyrimidines Via Cascade Reactions of O-Aminoanilines or Naphthalene-1,8-Diamine with Alkynes and P-Tolylsulfonyl Azide, Synlett, 12 (2009) 2023-2027.

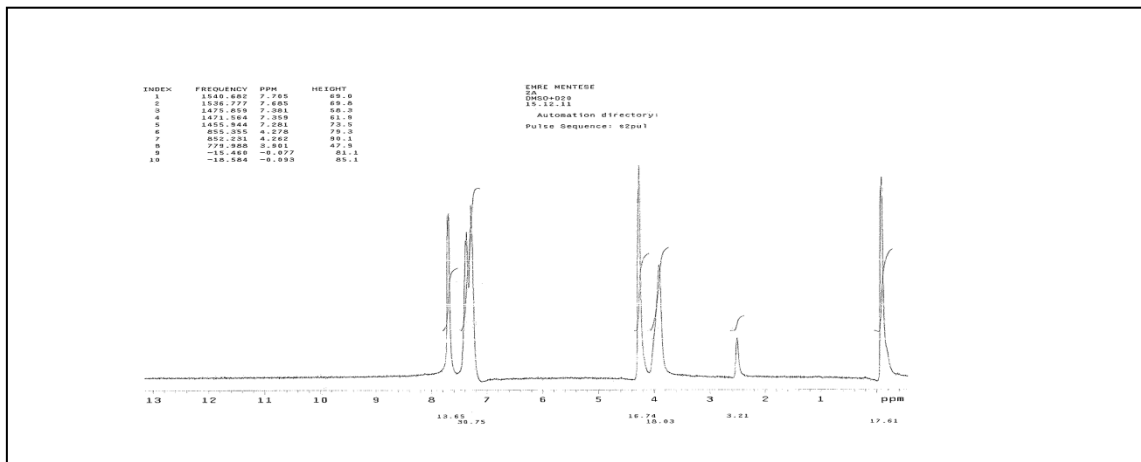
## 5. EKLER



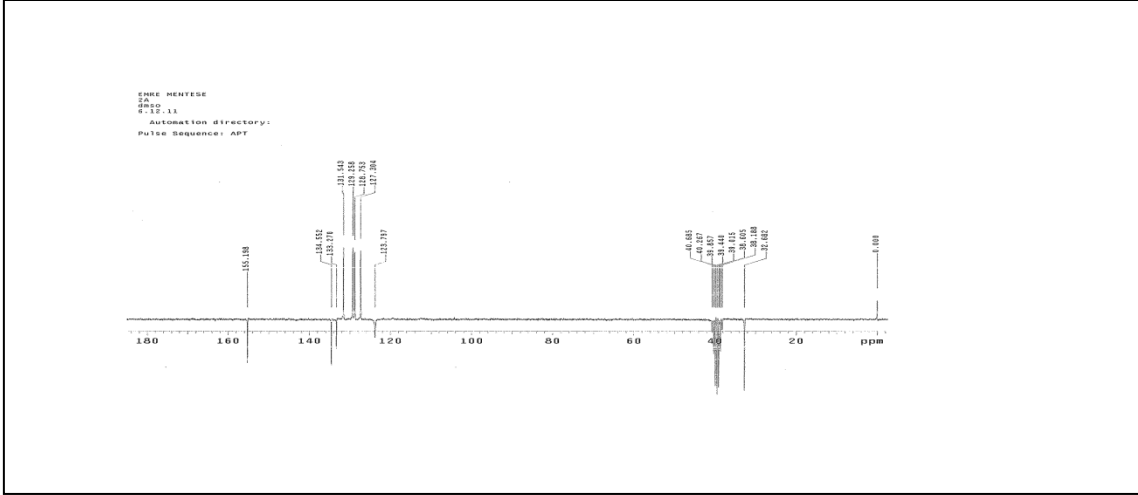
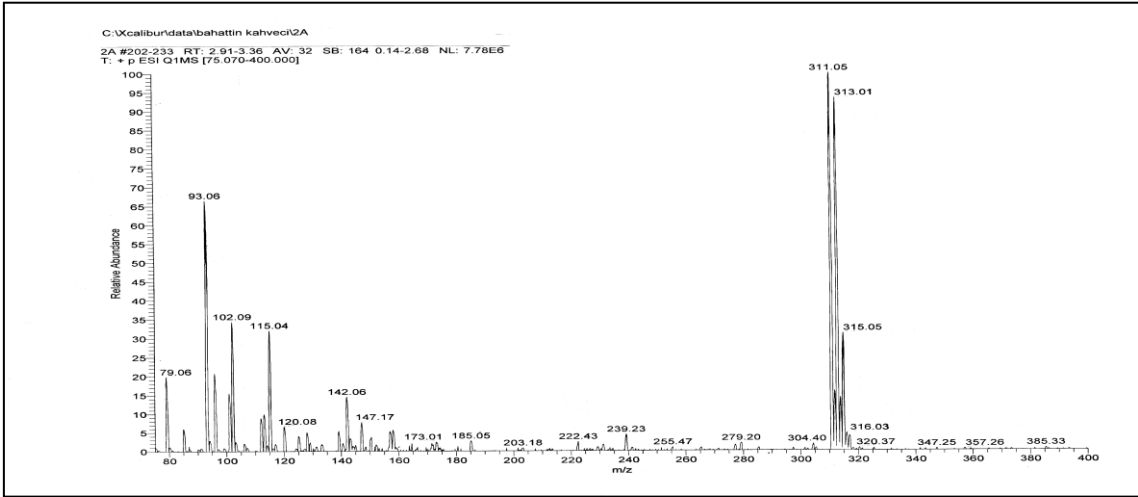
Ek Şekil 1. 2a Bileşiğinin IR spektrumu, ATR



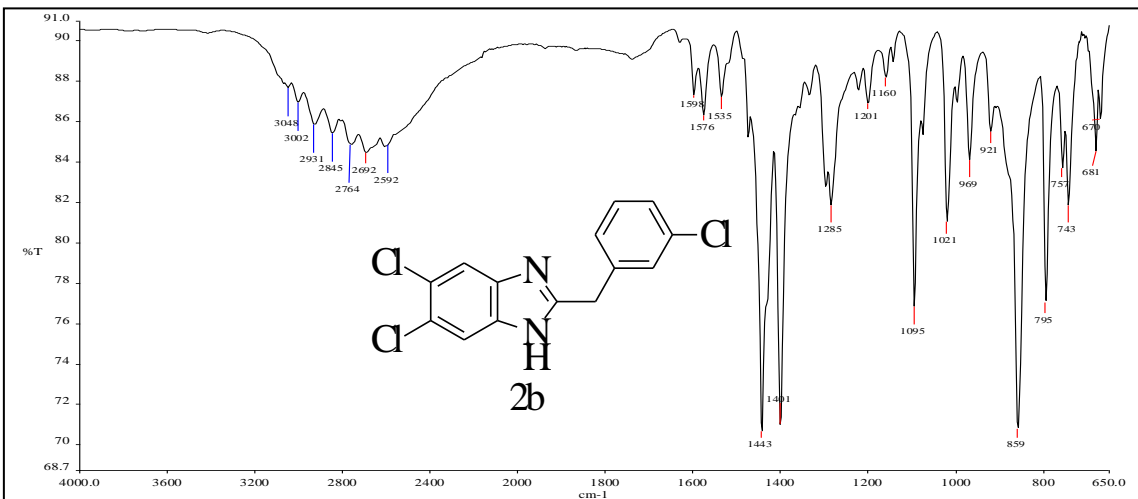
Ek Şekil 2. 2a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>



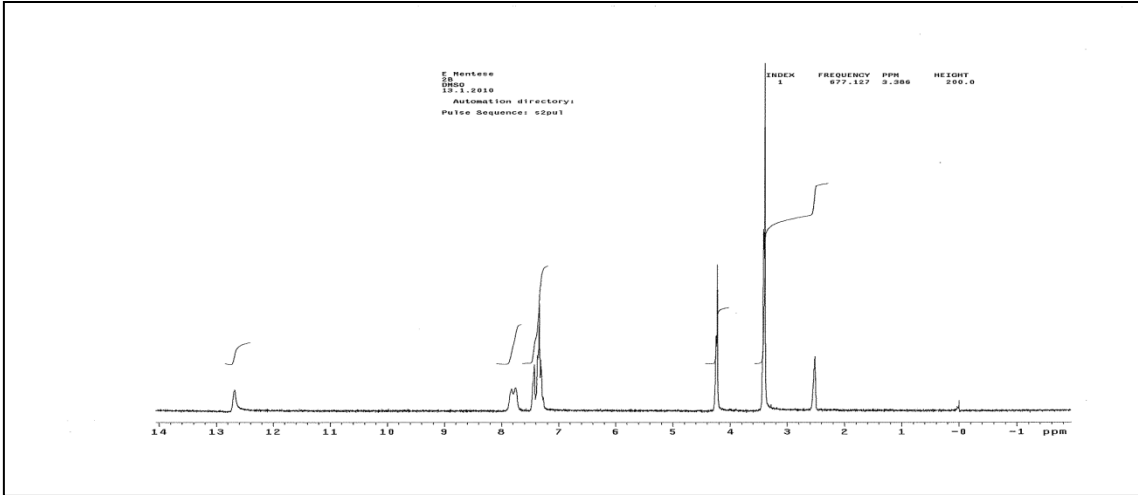
Ek Şekil 3. 2a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR+ D<sub>2</sub>O spektrumu, 200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>

Ek Şekil 4. 2a Bileşiğinin APT spektrumu, 50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>

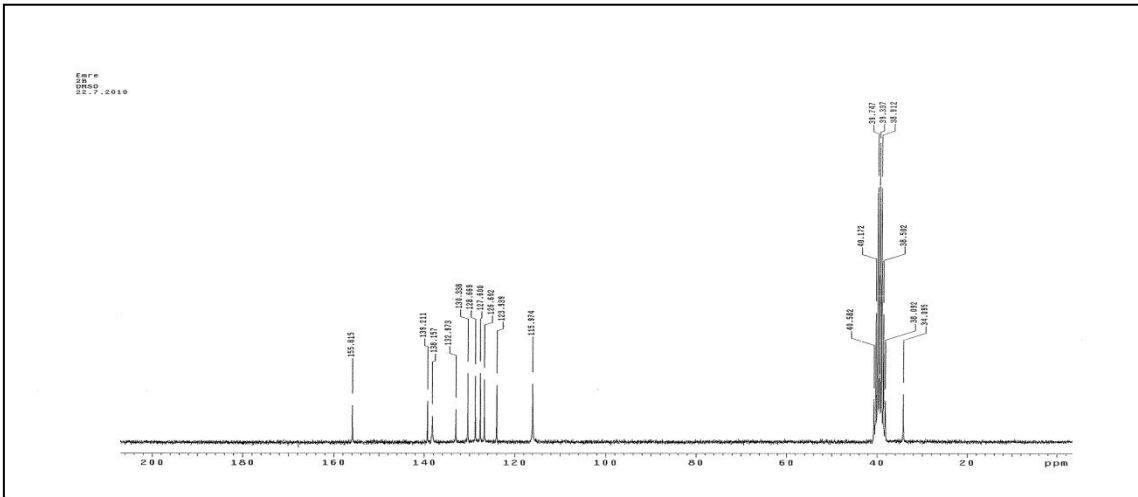
Ek Şekil 5. 2a Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



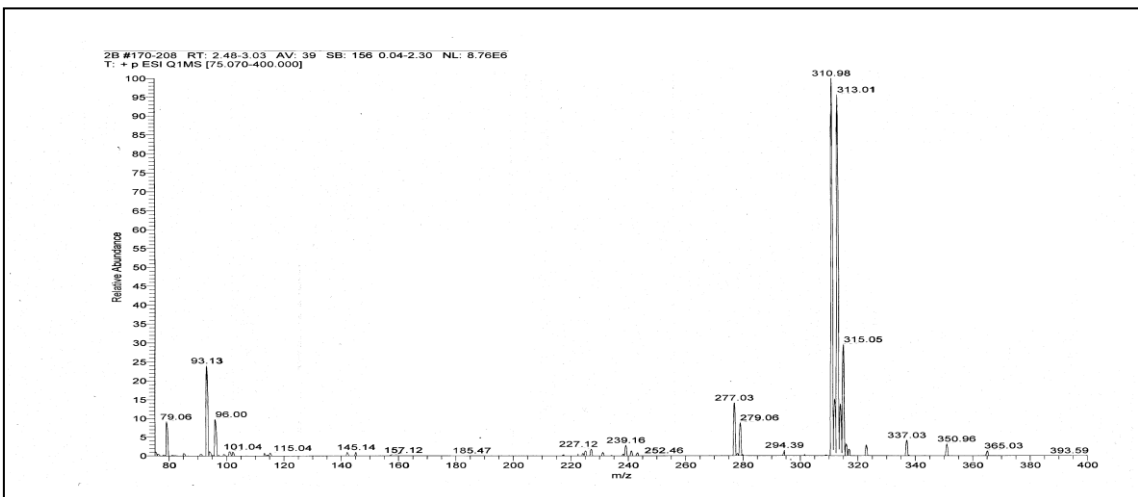
Ek Şekil 6. 2b Bileşiğinin IR spektrumu, ATR



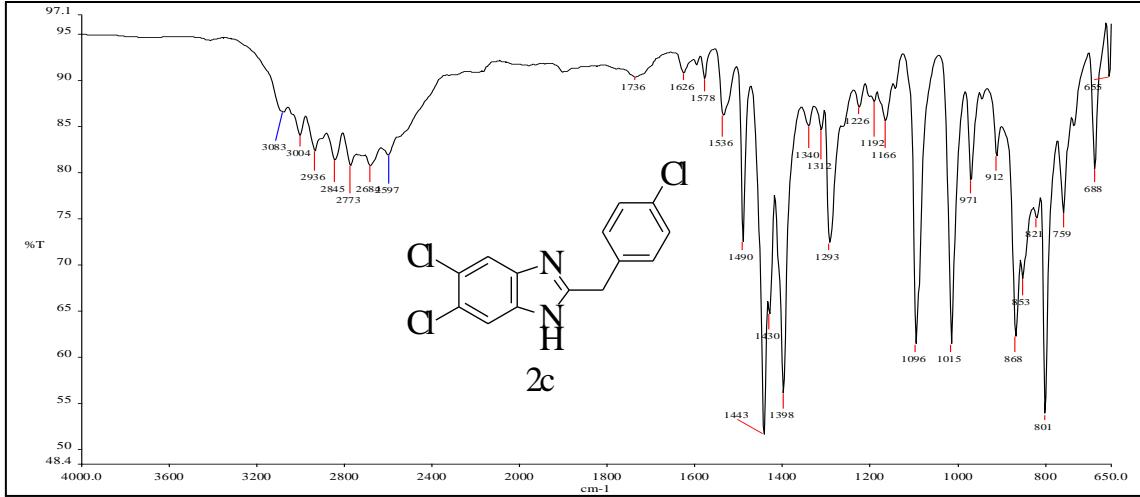
Ek Şekil 7. 2b Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu, 200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



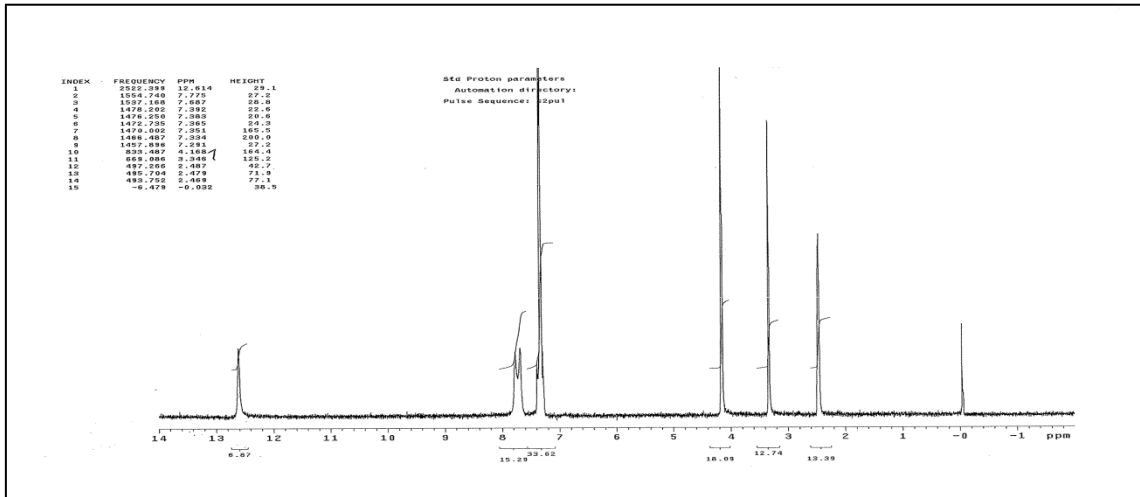
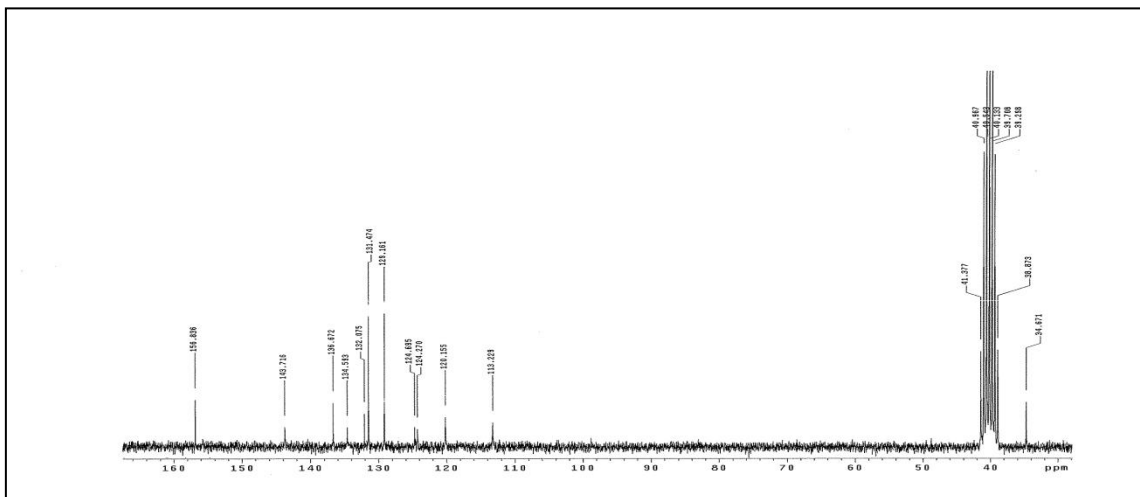
Ek Şekil 8. 2b Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$

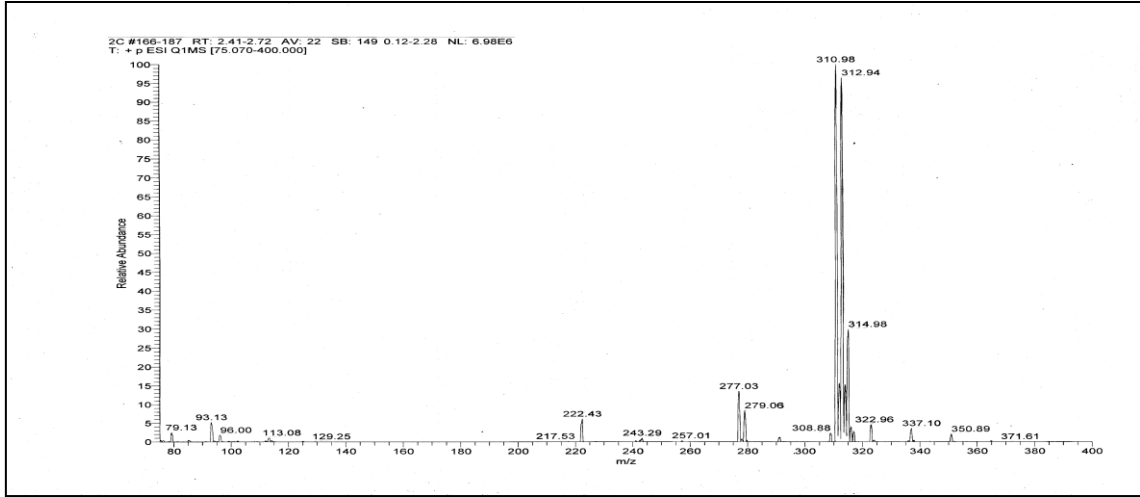


Ek Şekil 9. 2b Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

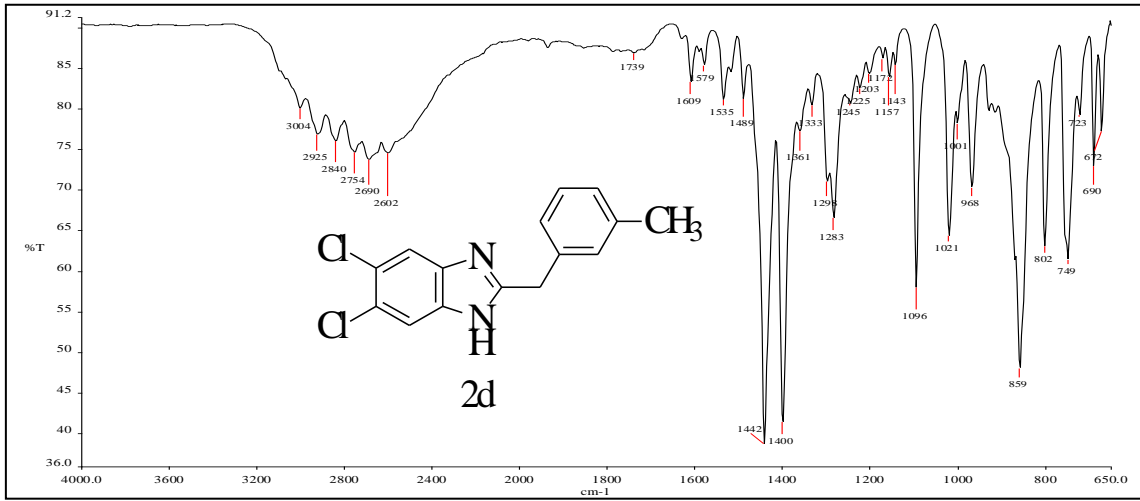


Ek Şekil 10. 2c Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

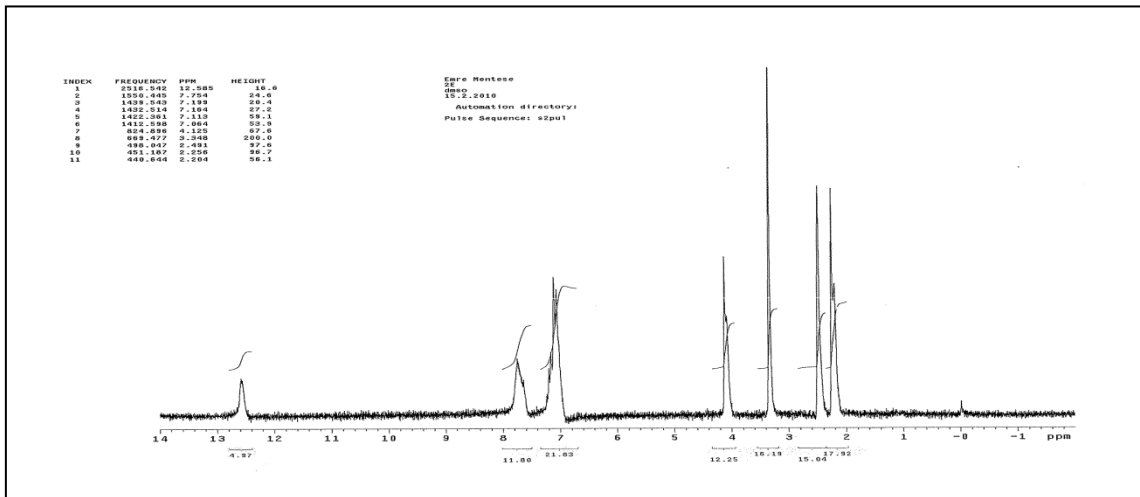
Ek Şekil 11. 2c Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>Ek Şekil 12. 2c Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>

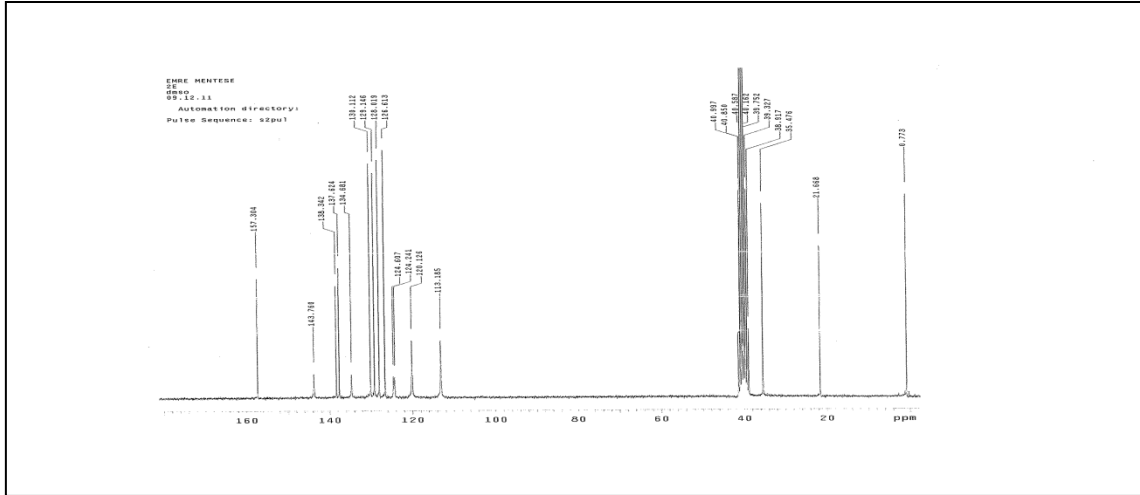


Ek Şekil 13. 2c Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

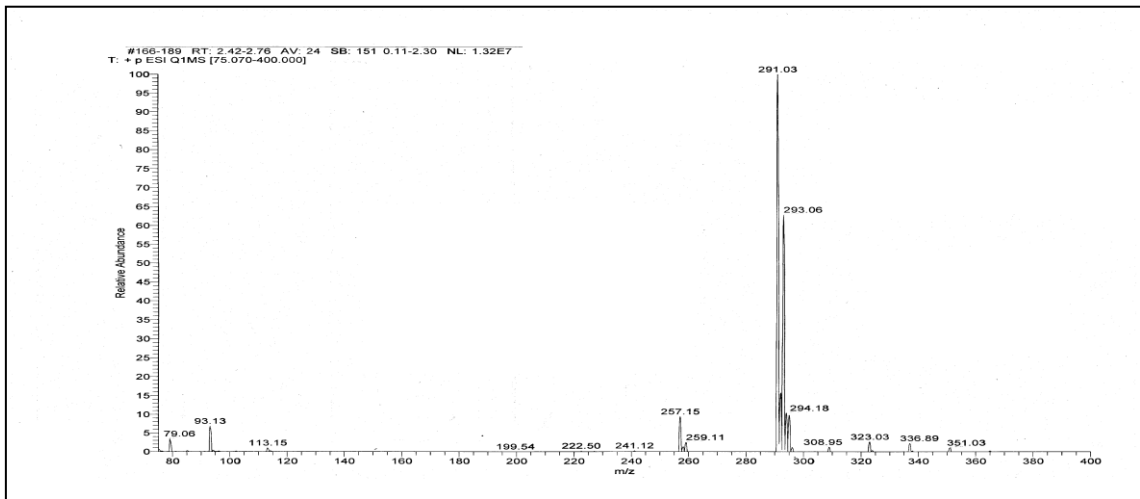


Ek Şekil 14. 2d Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

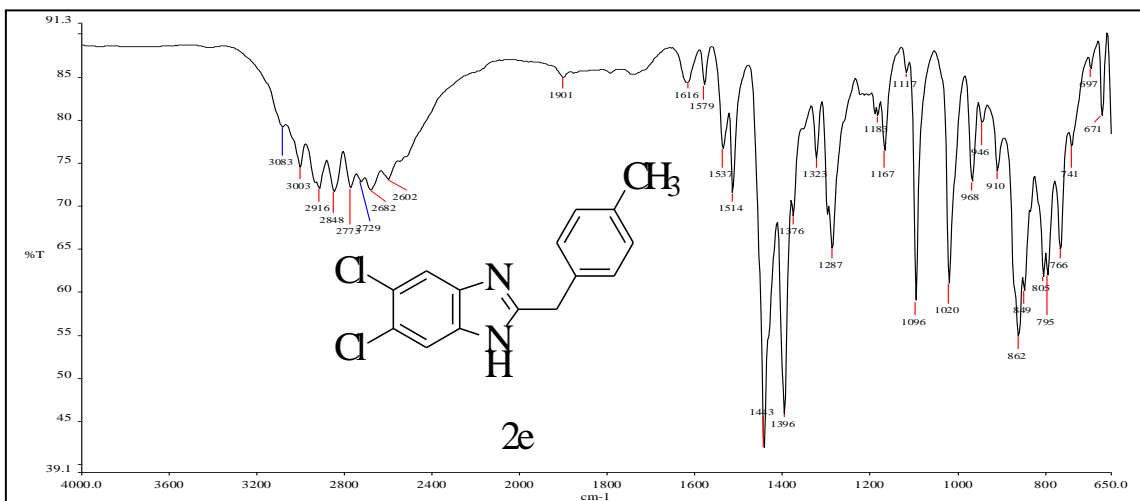
Ek Şekil 15. 2d Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



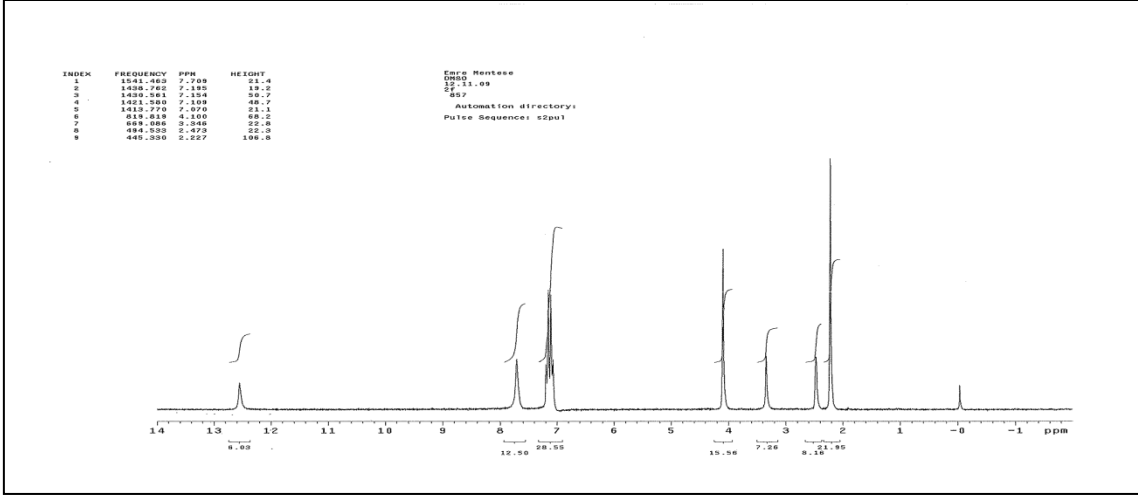
Ek Şekil 16. 2d Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



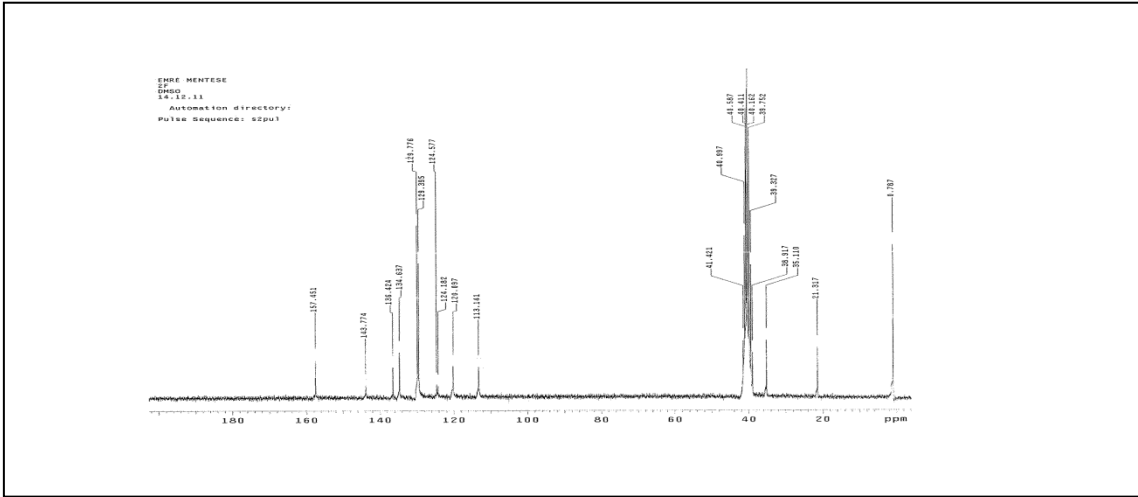
Ek Şekil 17. 2d Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



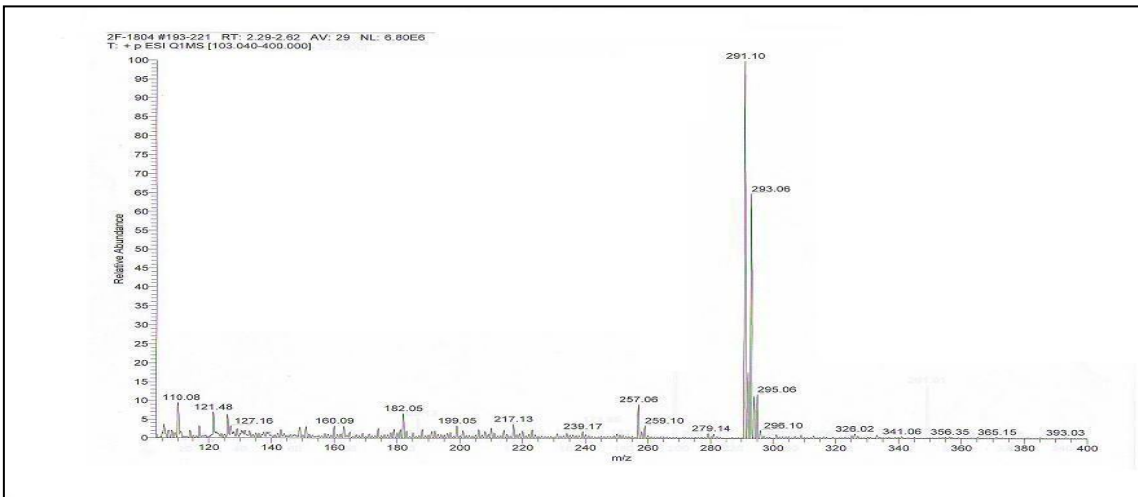
Ek Şekil 18. 2e Bileşiğinin IR spektrumu, ATR



Ek Şekil 19. 2e Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu, 200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$

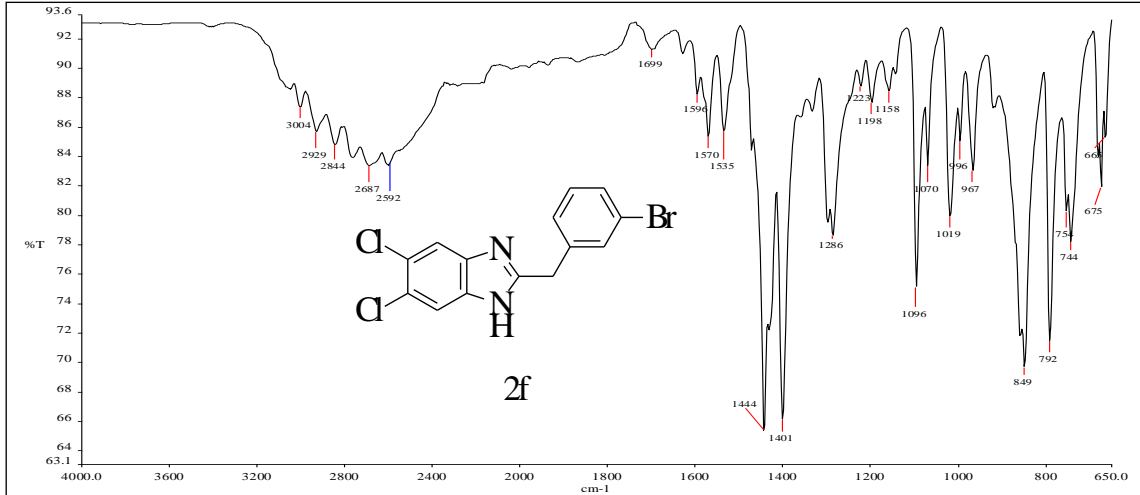


Ek Şekil 20. 2e Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$

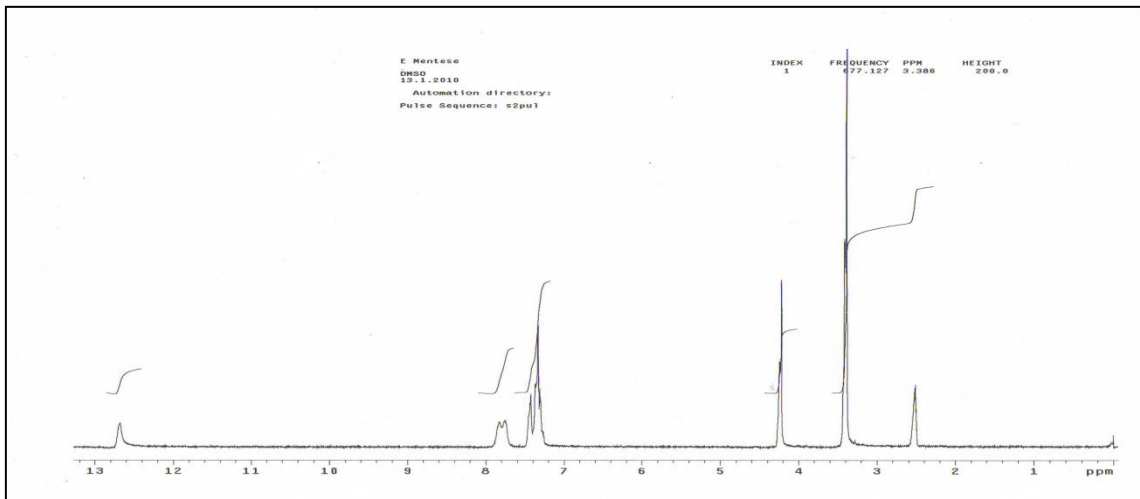
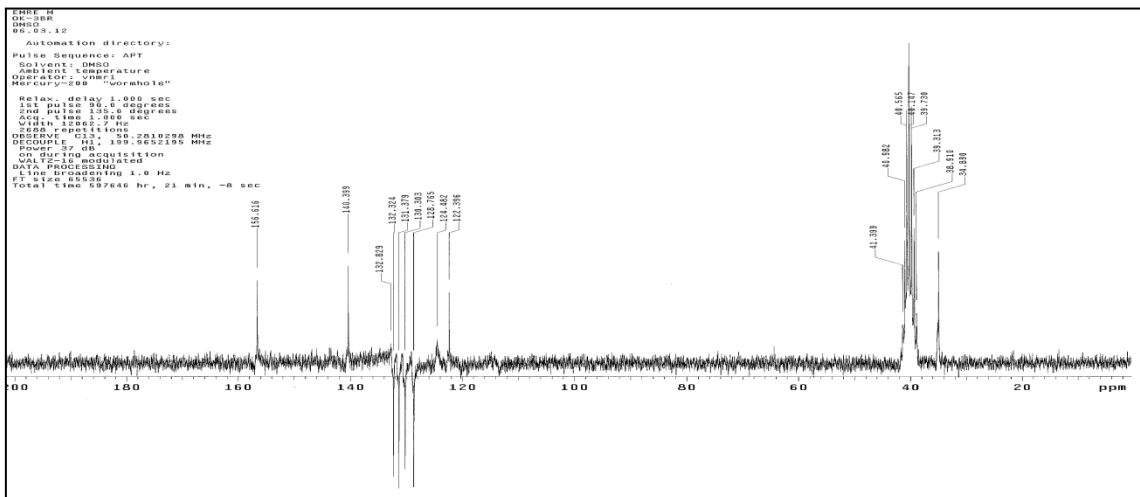


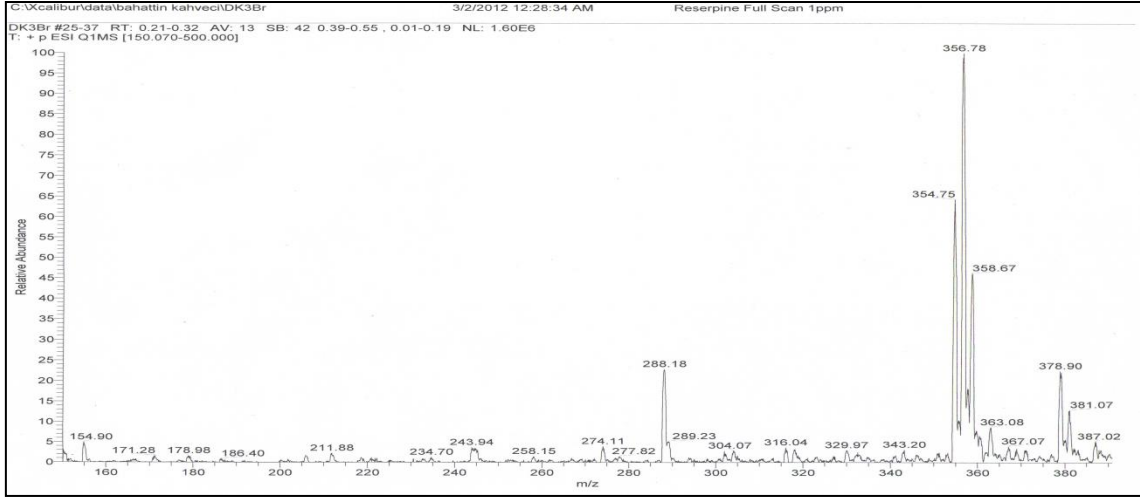
Ek Şekil 21. 2e Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



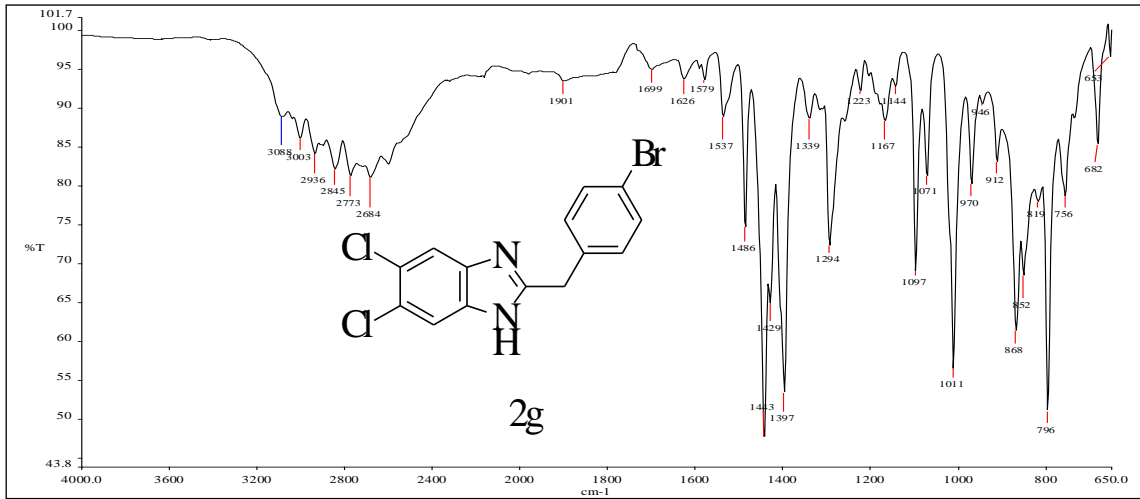


Ek Şekil 22. 2f Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

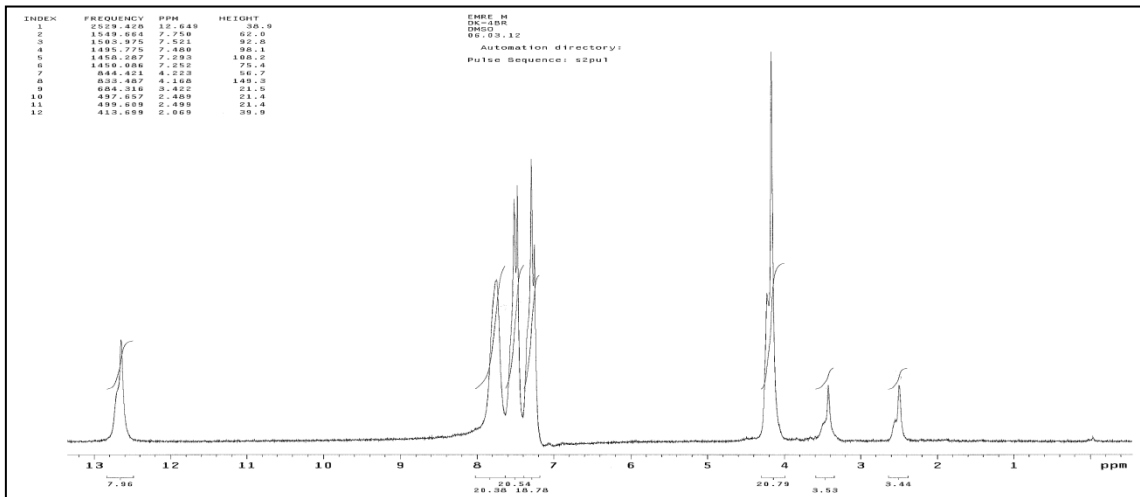
Ek Şekil 23. 2f Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>Ek Şekil 24. 2f Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>

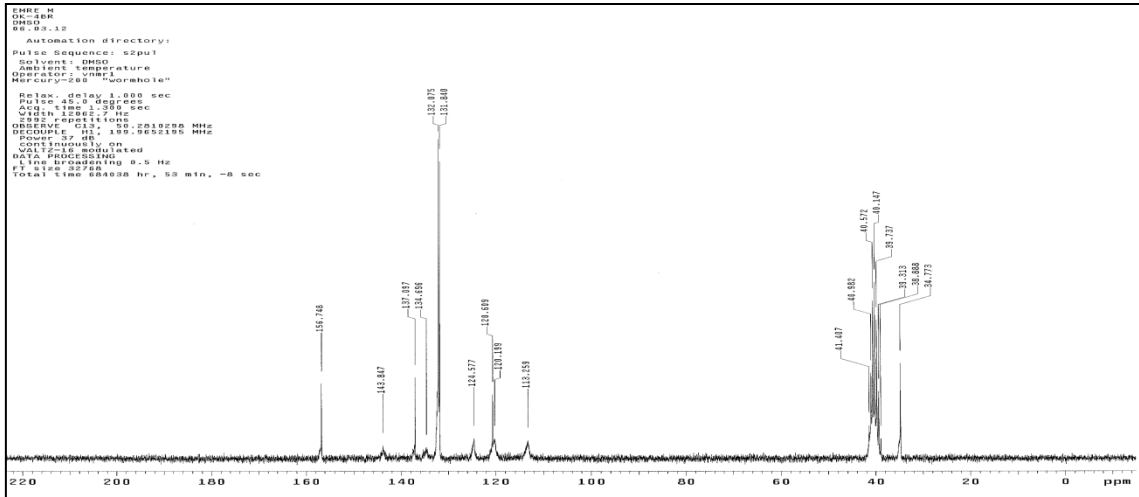


Ek Şekil 25. 2f Bileşiğinin HESI-MS spektrumu

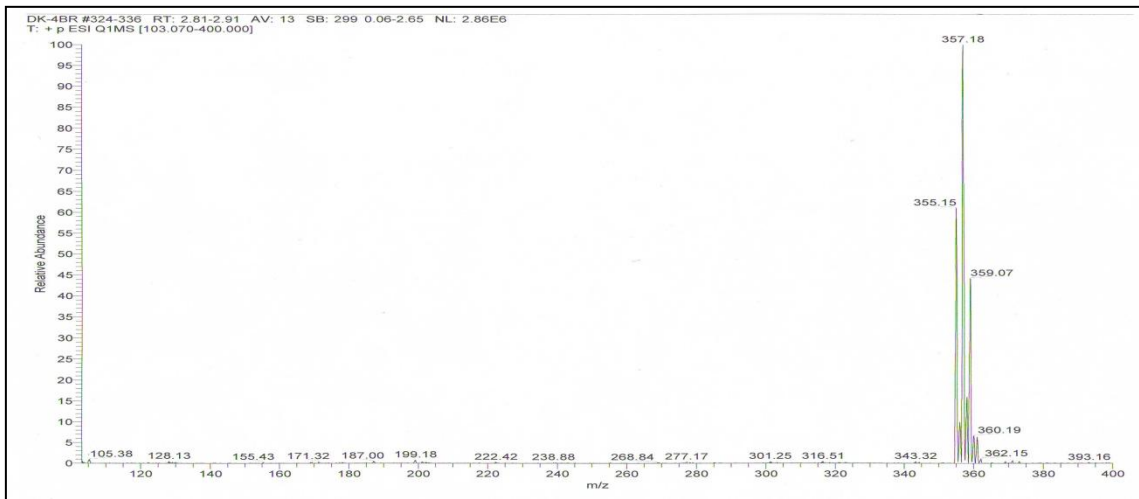


Ek Şekil 26. 2g Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

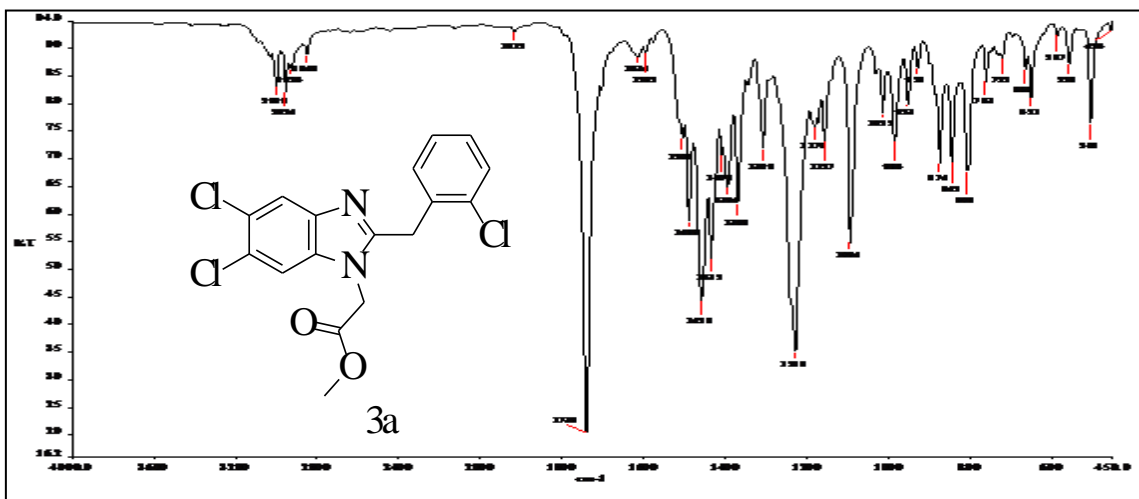
Ek Şekil 27. 2g Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



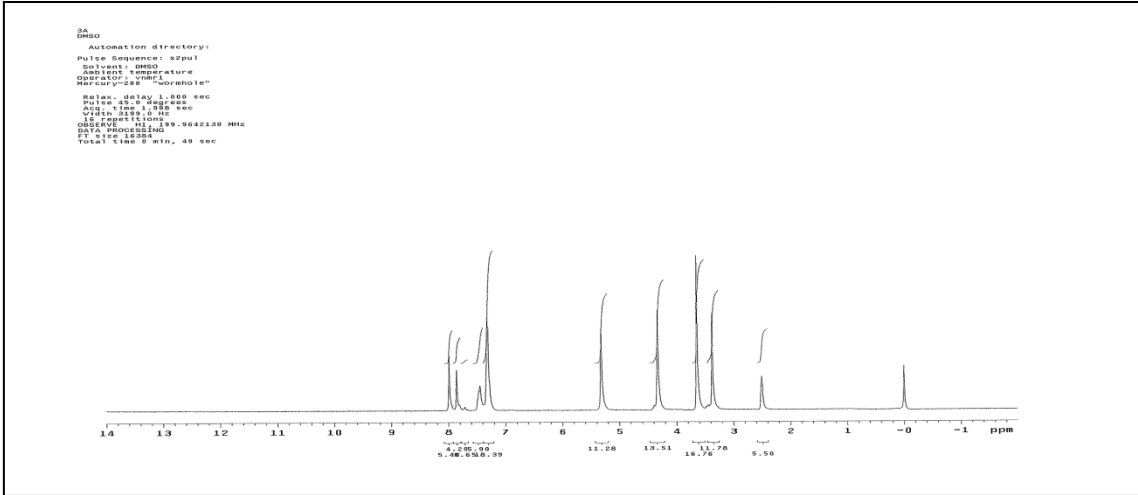
Ek Şekil 28. 2g Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



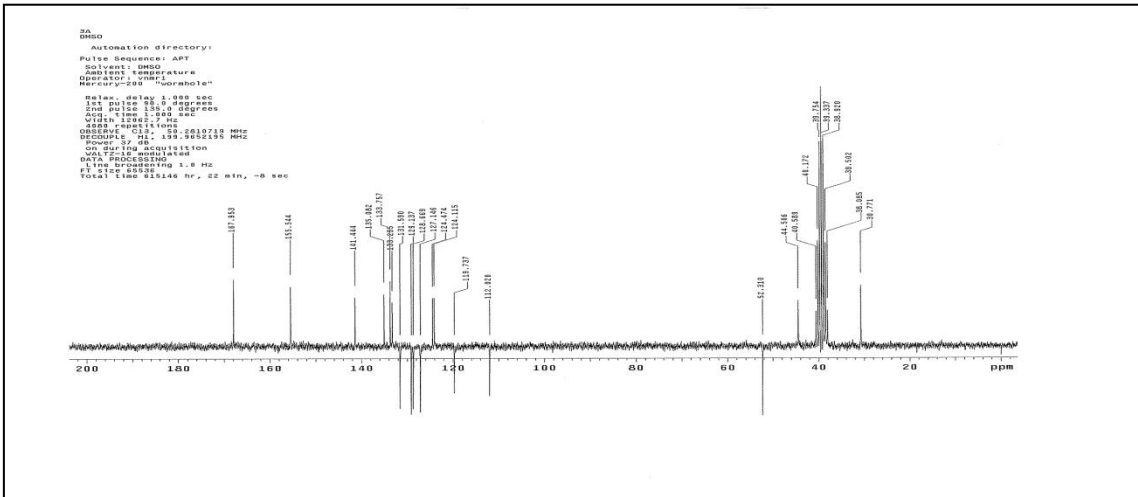
Ek Şekil 29. 2g Bileşiğinin HESI-MS spektrumu



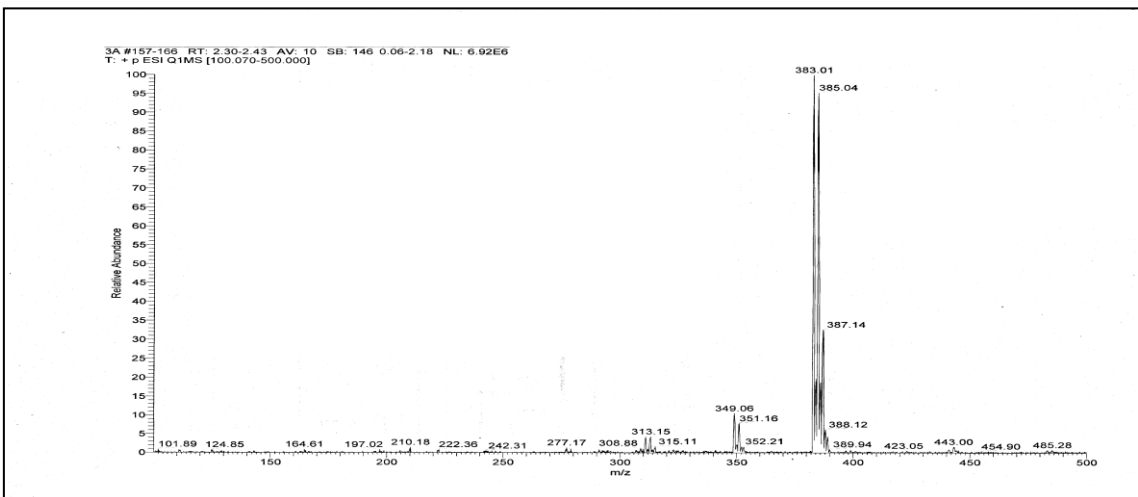
Ek Şekil 30. 3a Bileşiğinin IR spektrumu, KBr



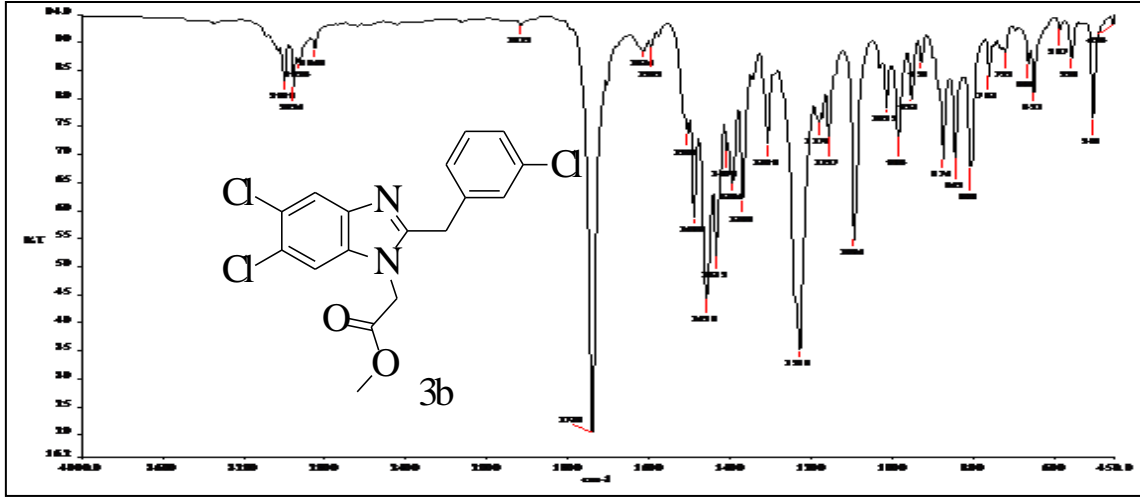
Ek Şekil 31. 3a Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



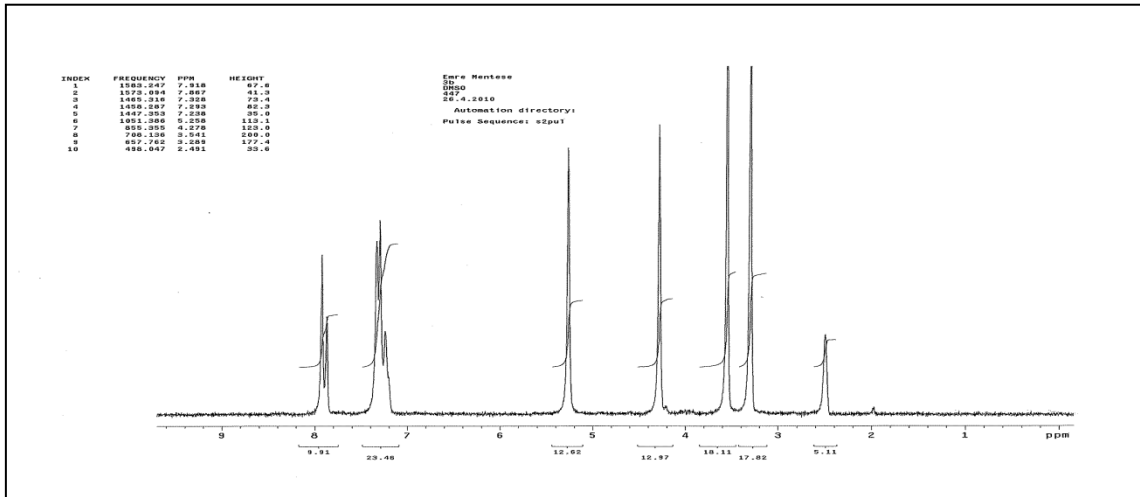
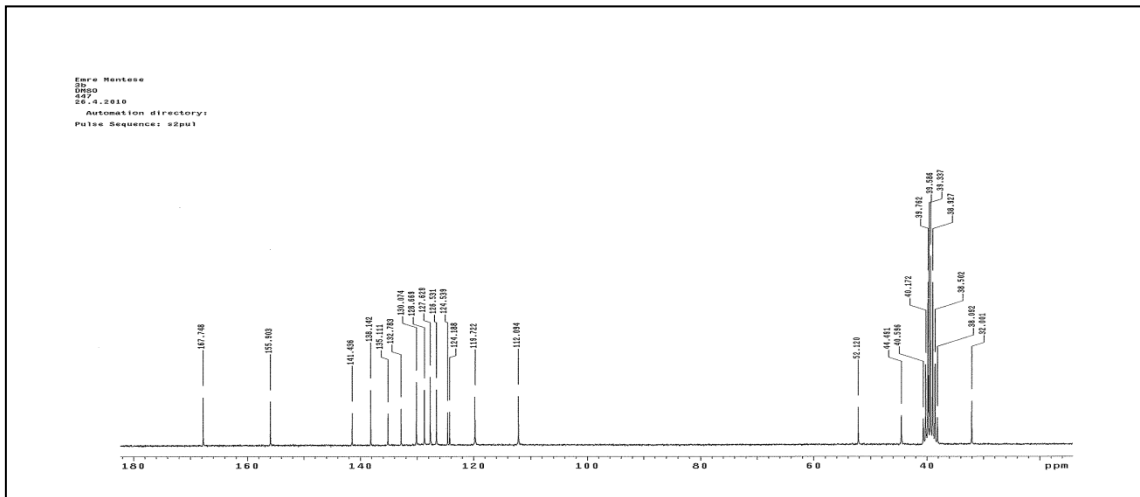
Ek Şekil 32. 3a Bileşiğinin APT spektrumu, 50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$

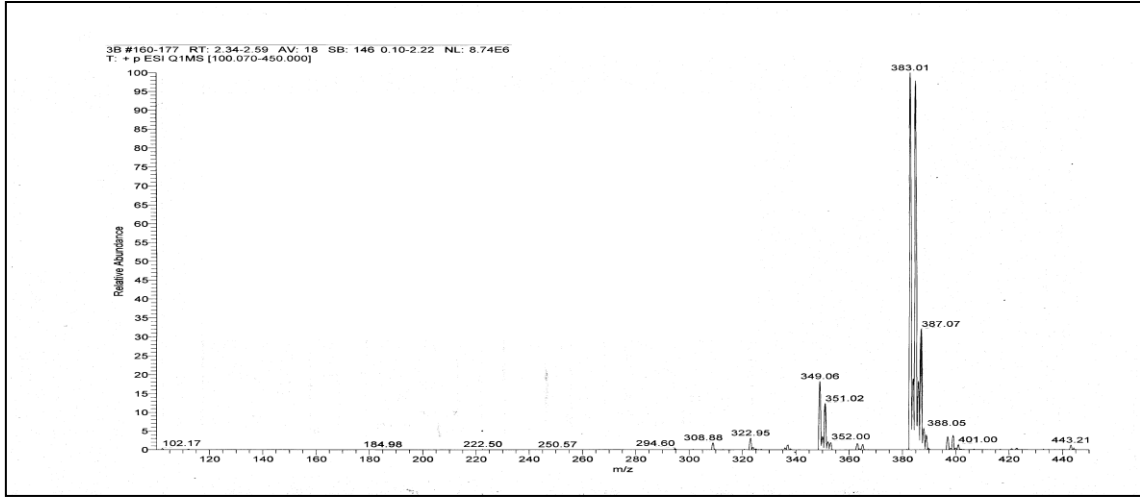


Ek Şekil 33. 3a Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

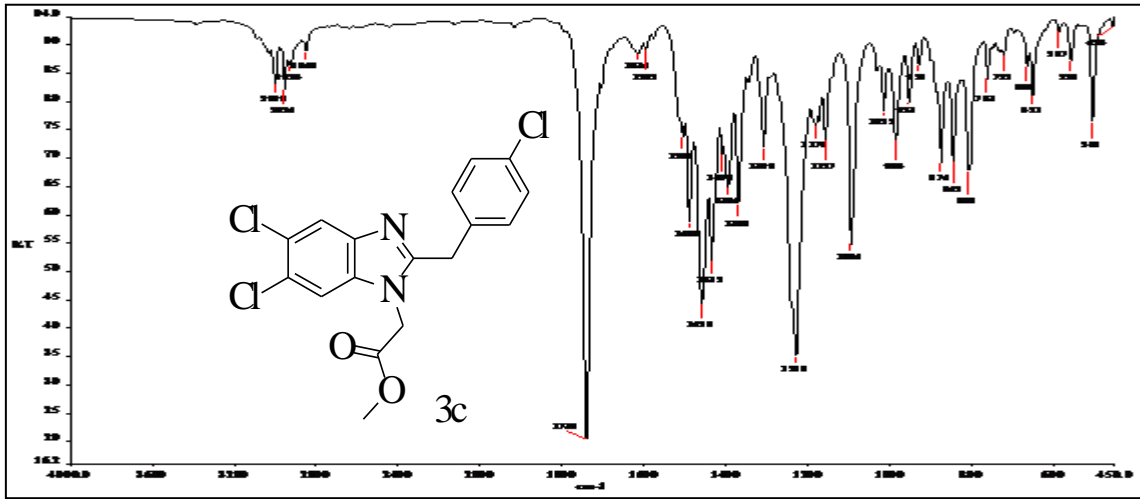


Ek Şekil 34. 3b Bileşiğinin IR spektrumu, KBr

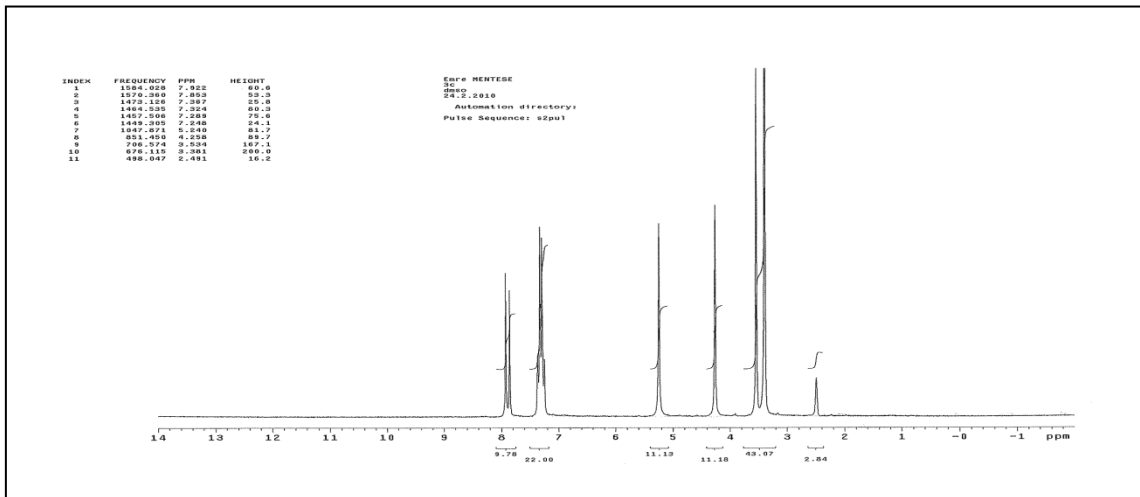
Ek Şekil 35. 3b Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>Ek Şekil 36. 3b Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>

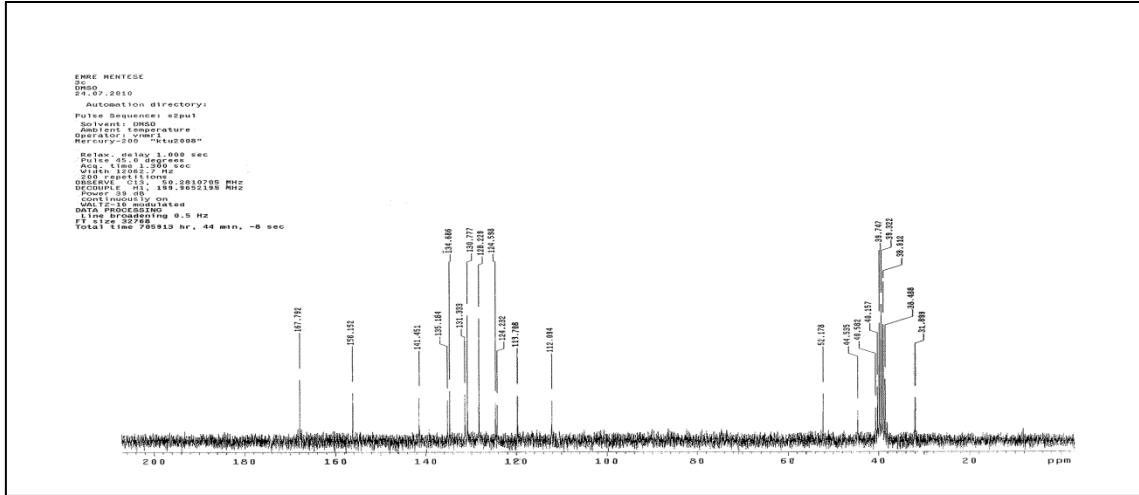


Ek Şekil 37. 3b Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

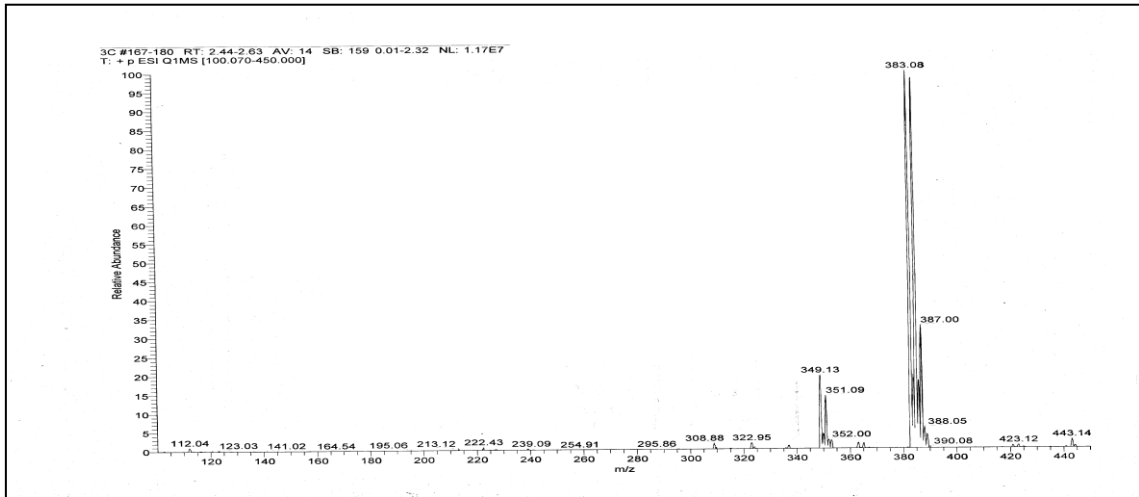


Ek Şekil 38. 3c Bileşiğinin IR spektrumu, KBr

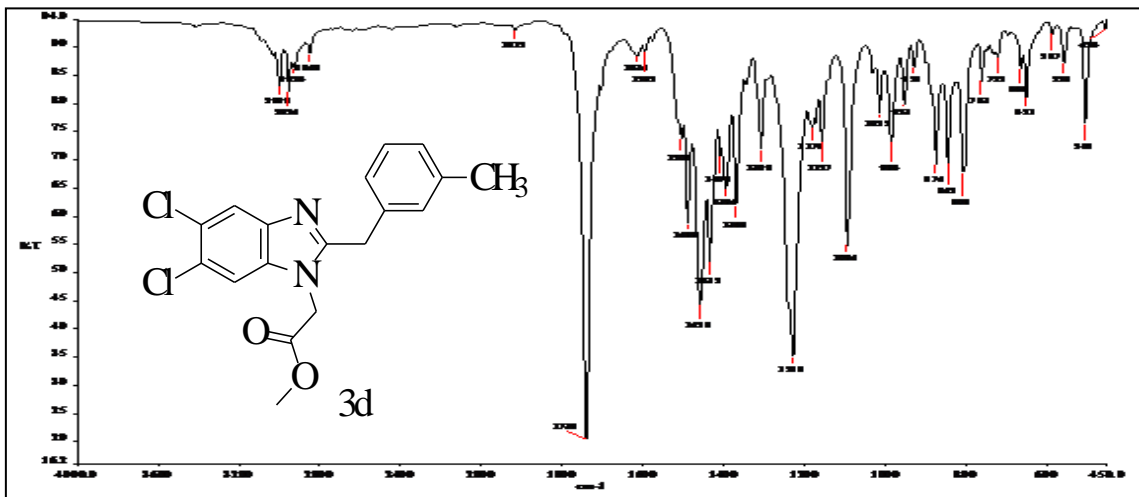
Ek Şekil 39. 3c Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>



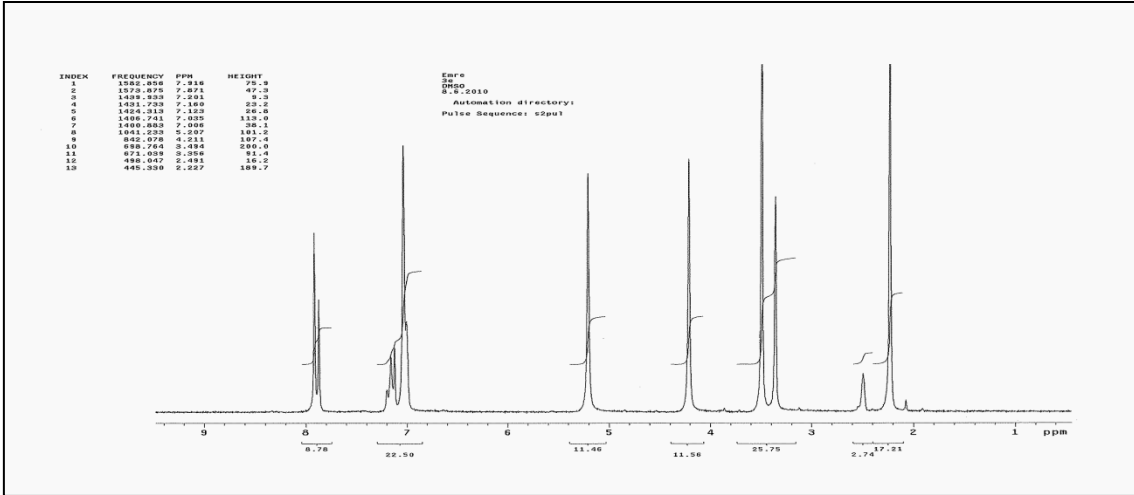
Ek Şekil 40. 3c Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$



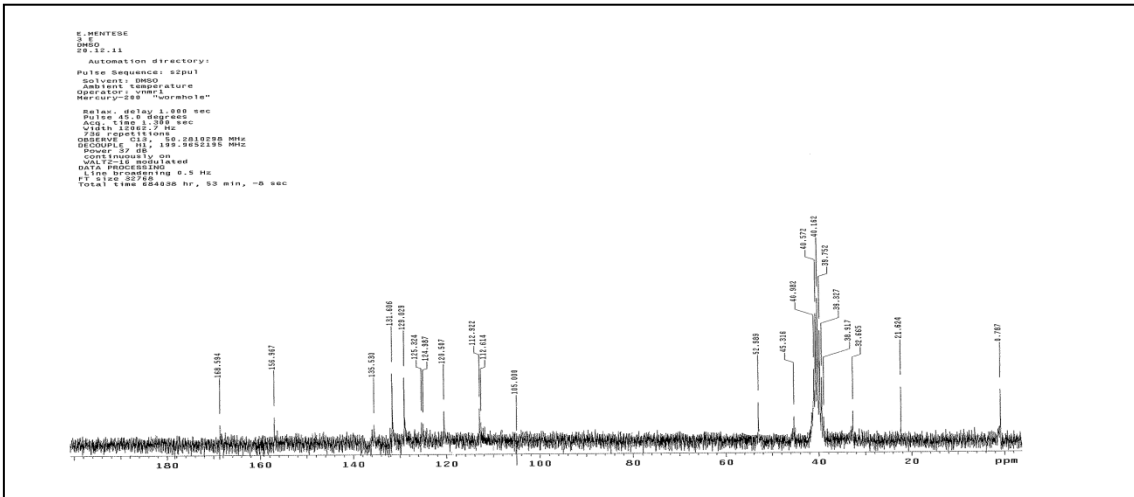
Ek Şekil 41. 3c Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



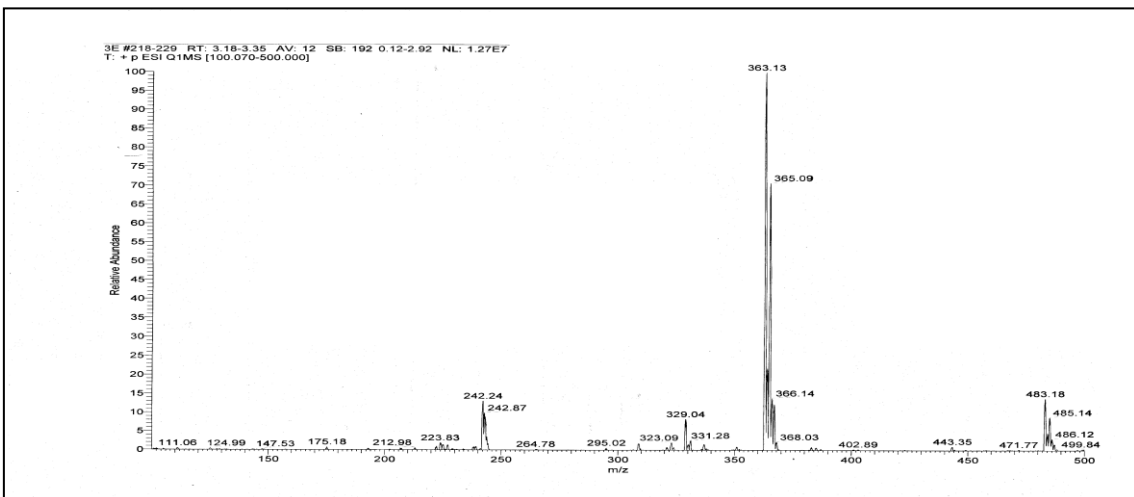
Ek Şekil 42. 3d Bileşiğinin IR spektrumu, KBr



Ek Şekil 43. 3d Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>

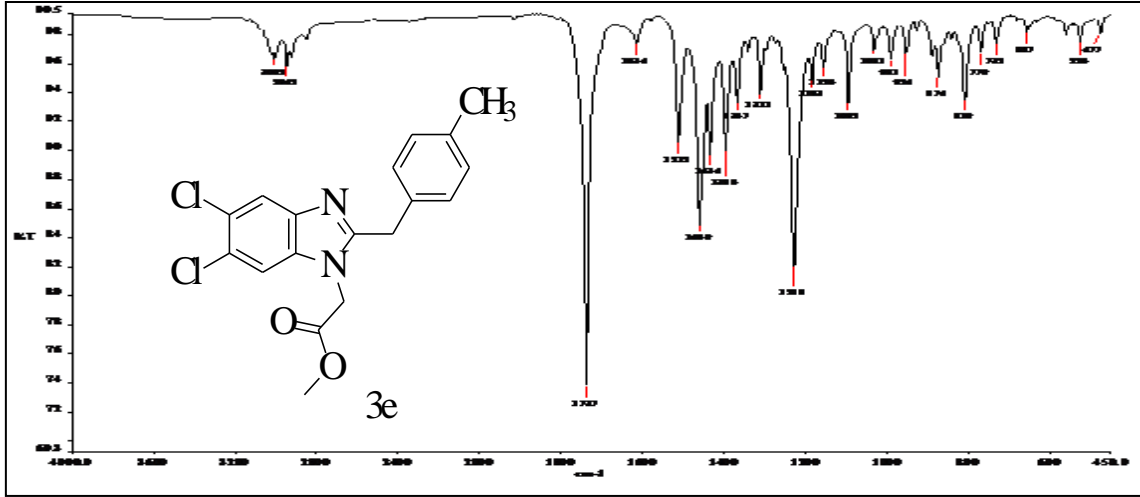


Ek Şekil 44. 3d Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>

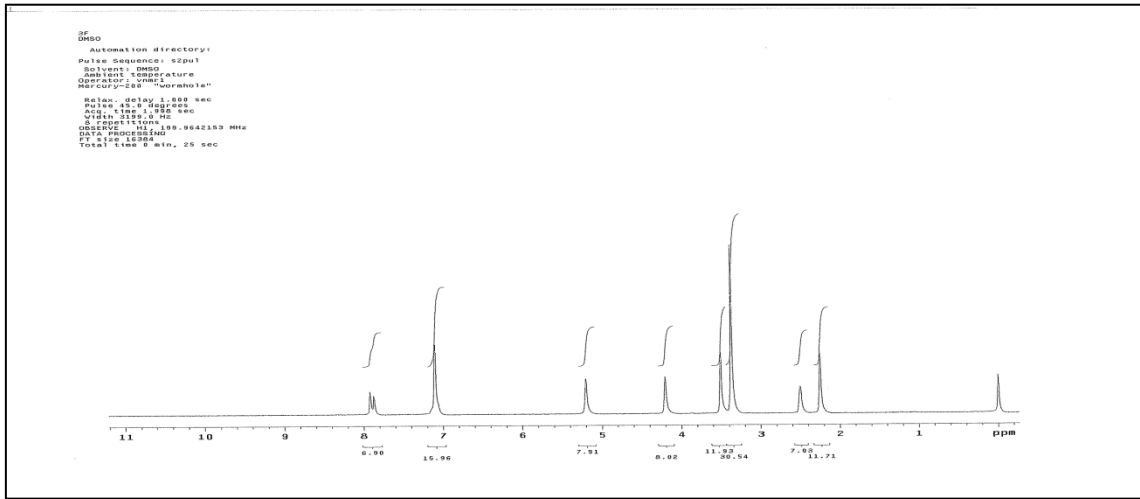
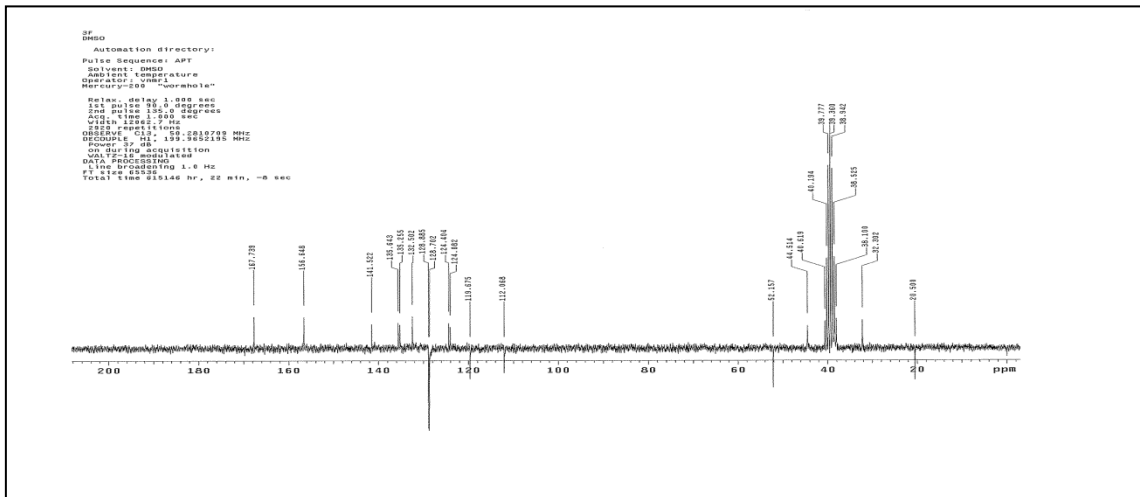


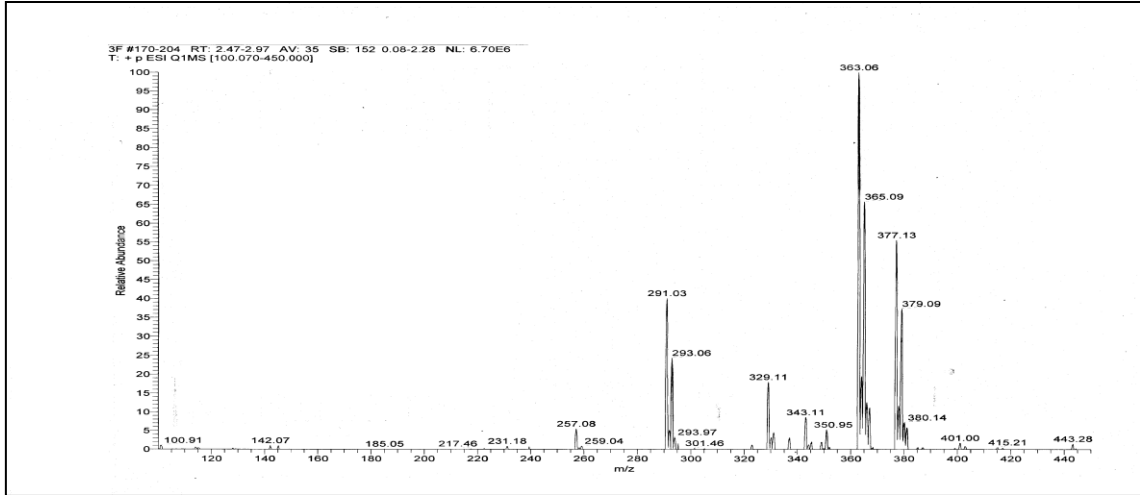
Ek Şekil 45. 3d Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



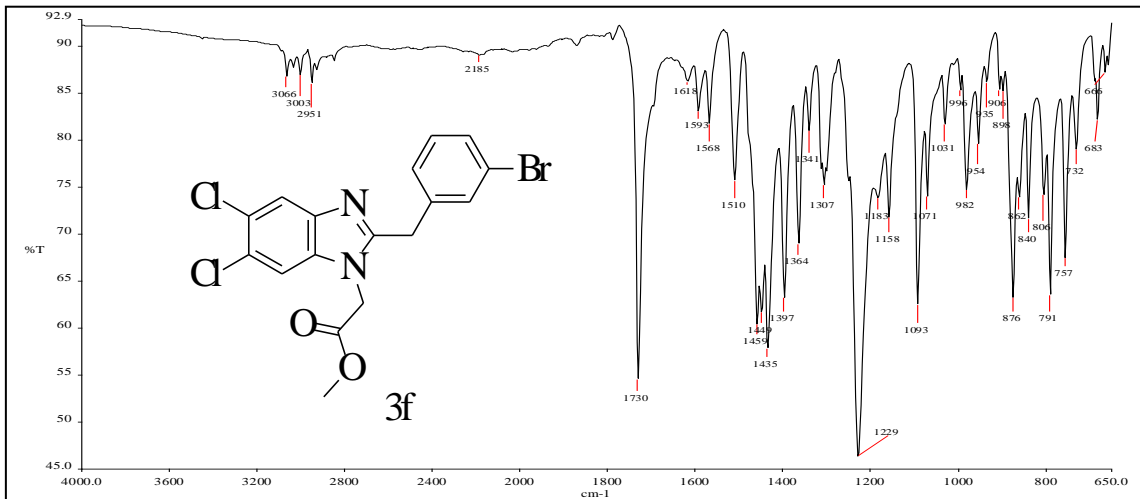


Ek Şekil 46. 3e Bileşiğinin IR spektrumu, KBr

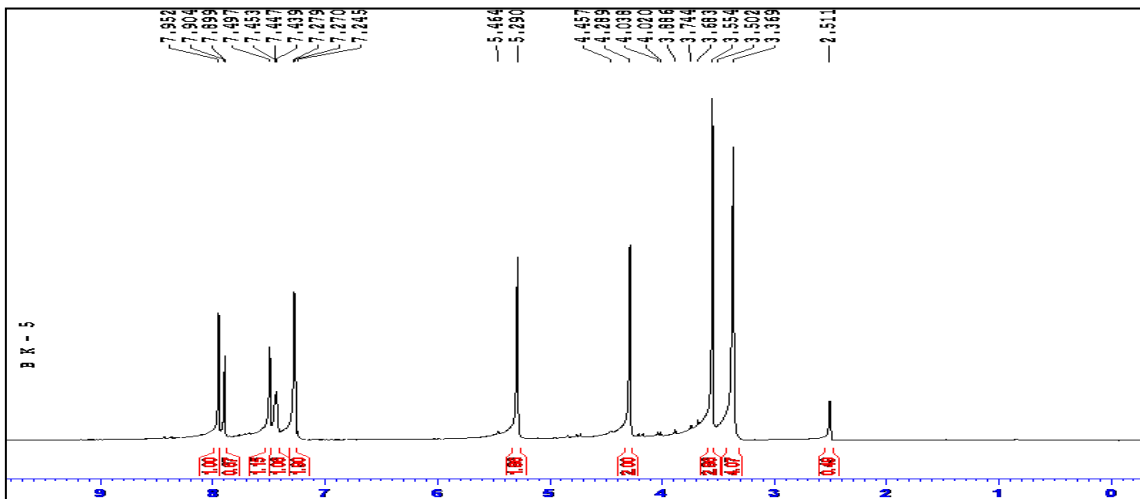
Ek Şekil 47. 3e Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>Ek Şekil 48. 3e Bileşiğinin APT spektrumu, 50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>

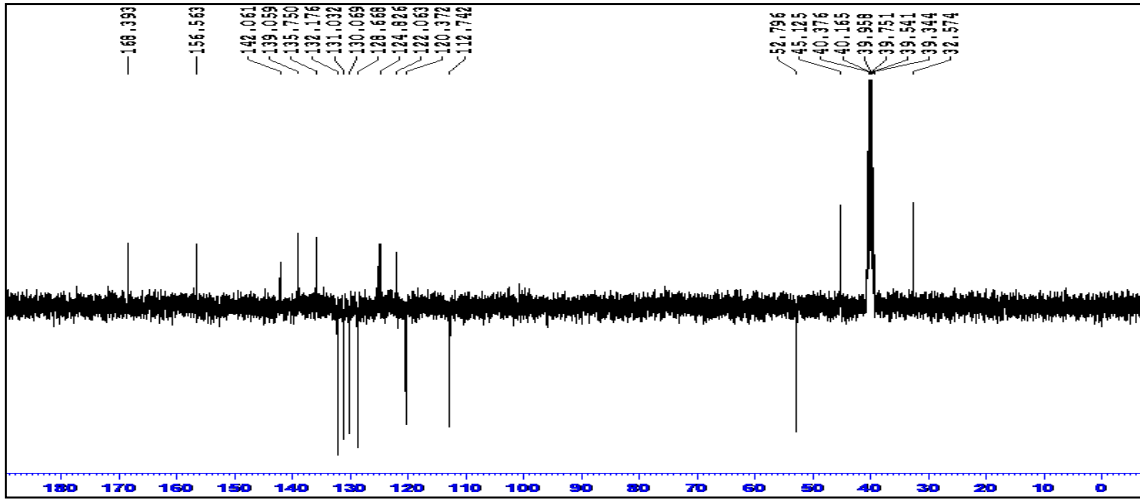


Ek Şekil 49. 3e Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

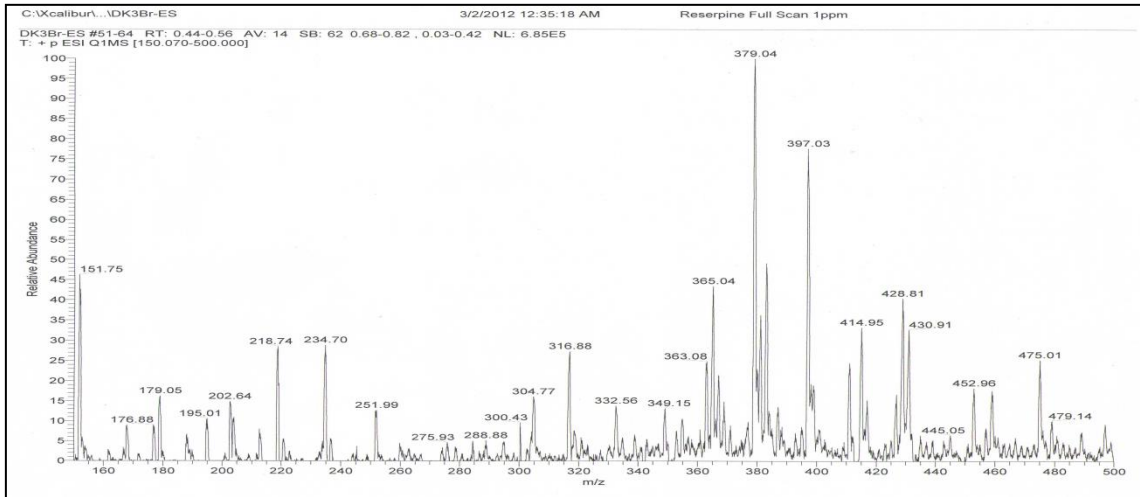


Ek Şekil 50. 3f Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

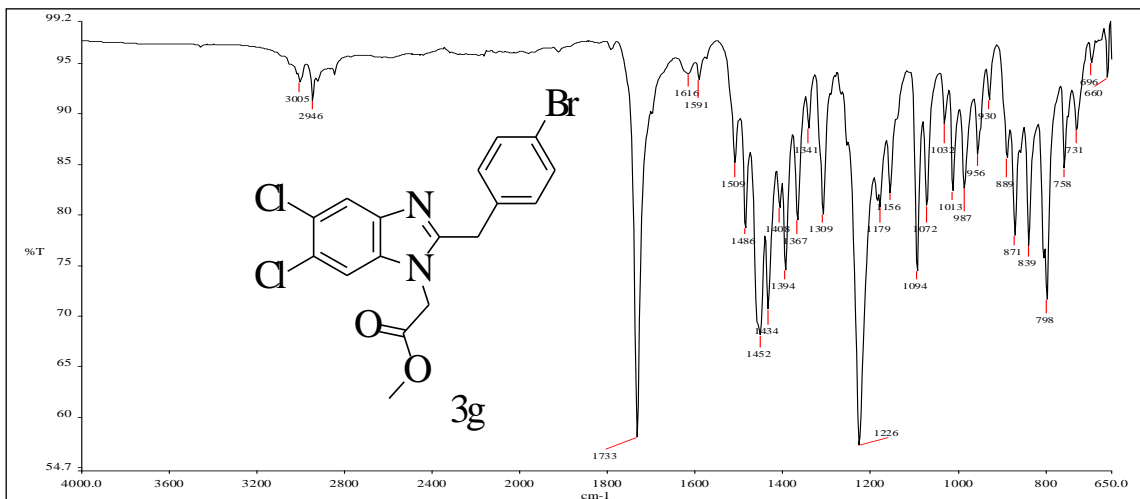
Ek Şekil 51. 3f Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



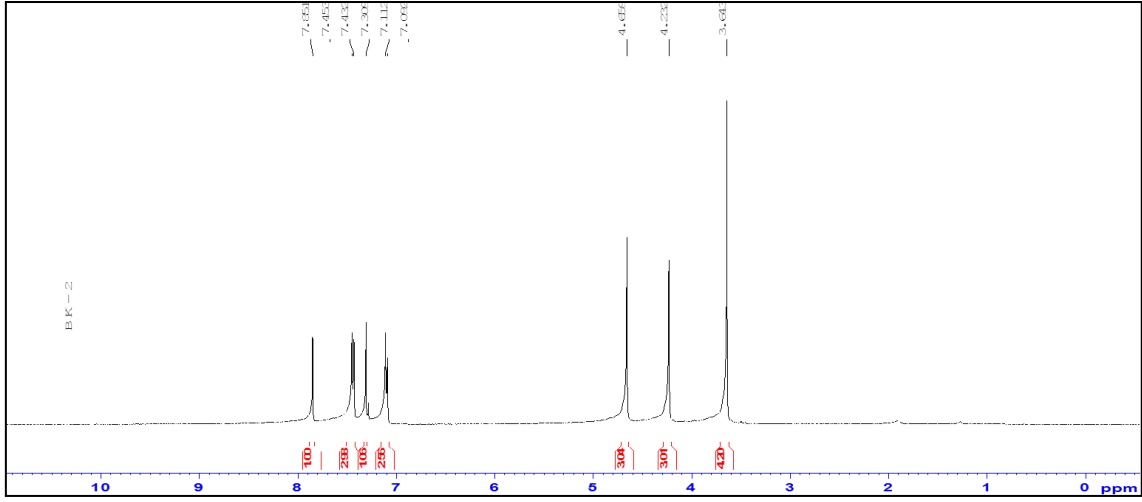
Ek Şekil 52. 3f Bileşiğinin APT spektrumu, 100 MHz, DMSO- $d_6$



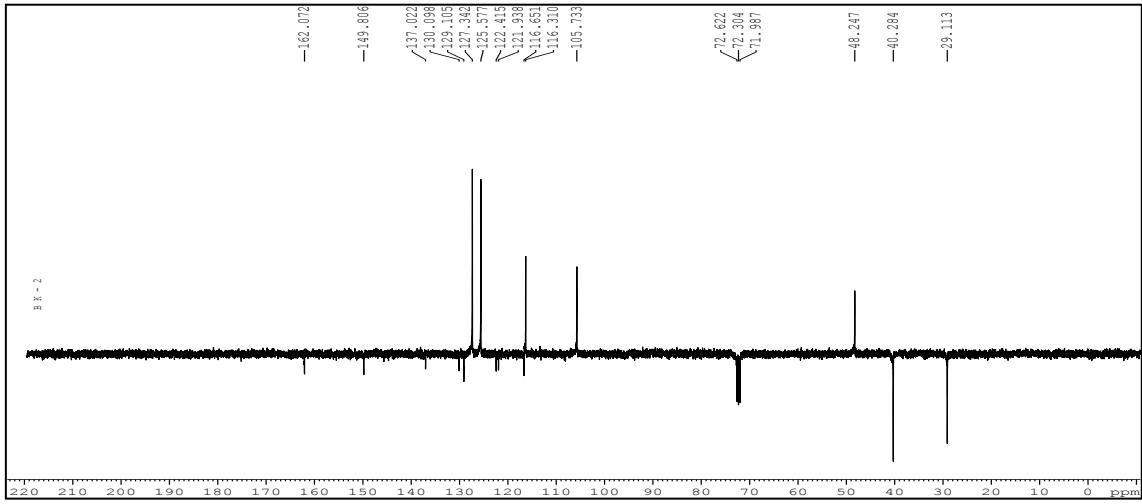
Ek Şekil 53. 3f Bileşiğinin HESI-MS spektrumu



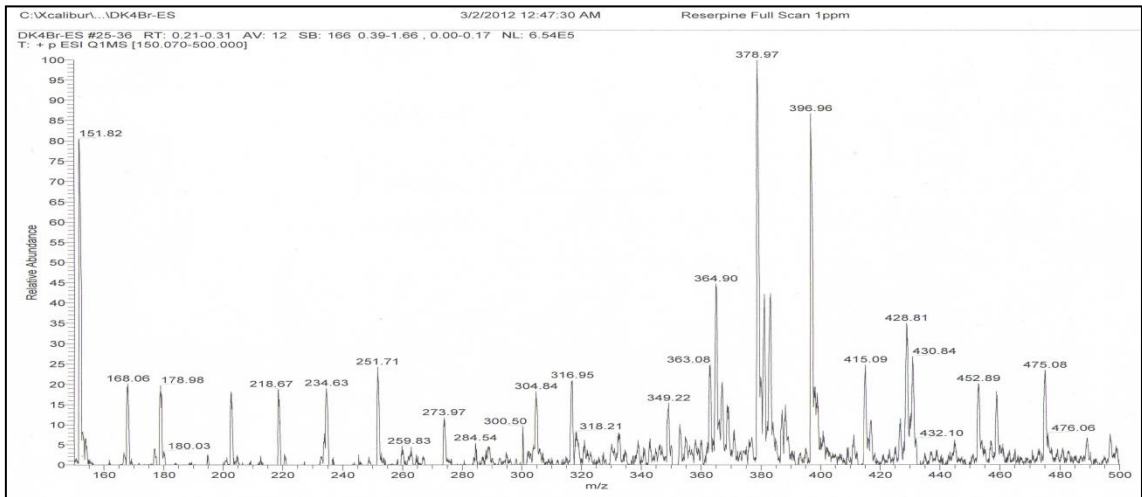
Ek Şekil 54. 3g Bileşiğinin IR spektrumu, ATR



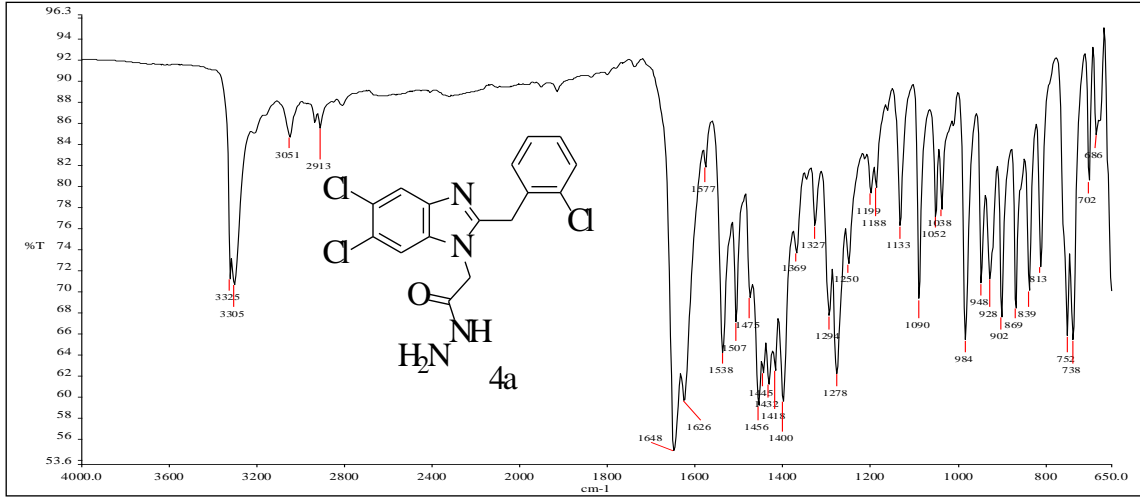
Ek Şekil 55. 3g Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



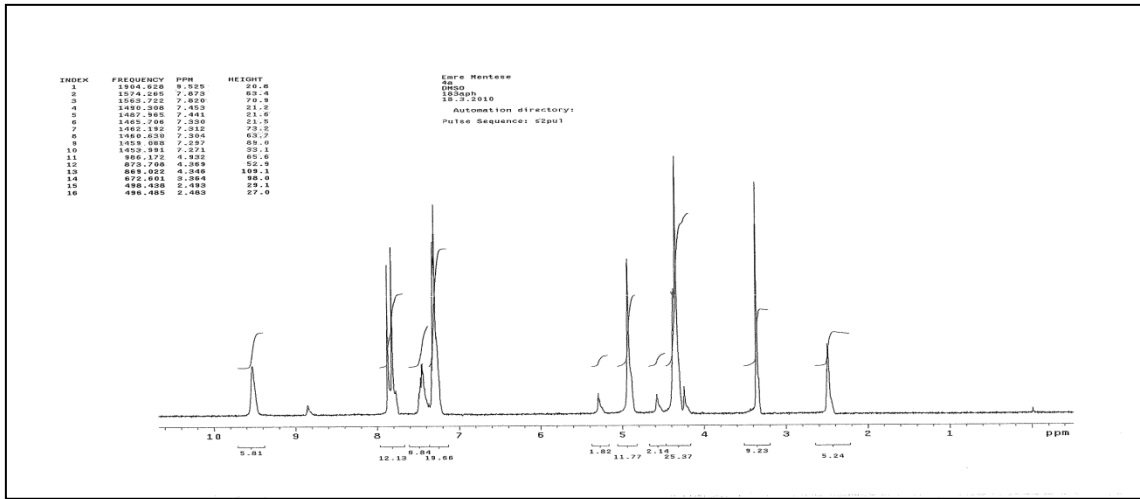
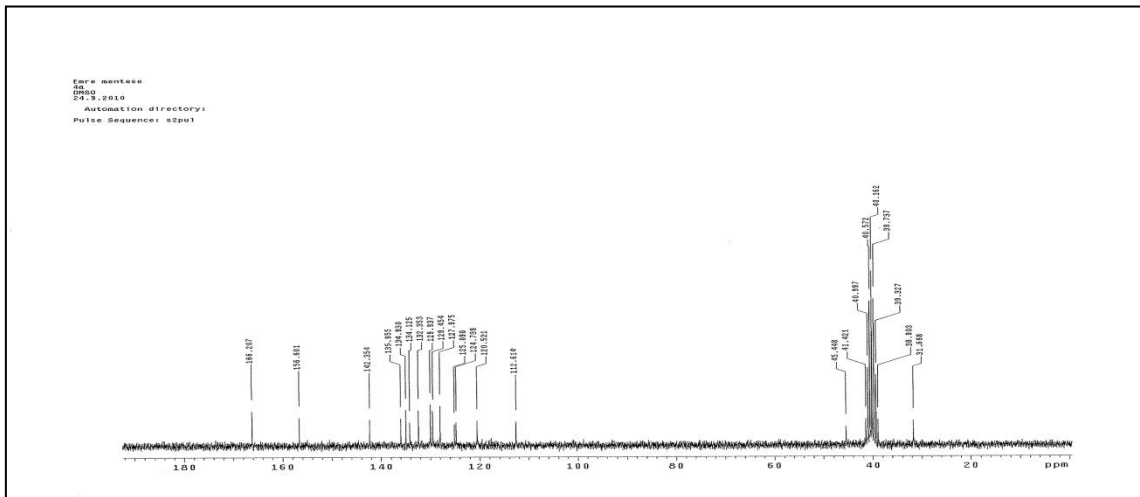
Ek Şekil 56. 3g Bileşiğinin APT spektrumu, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>

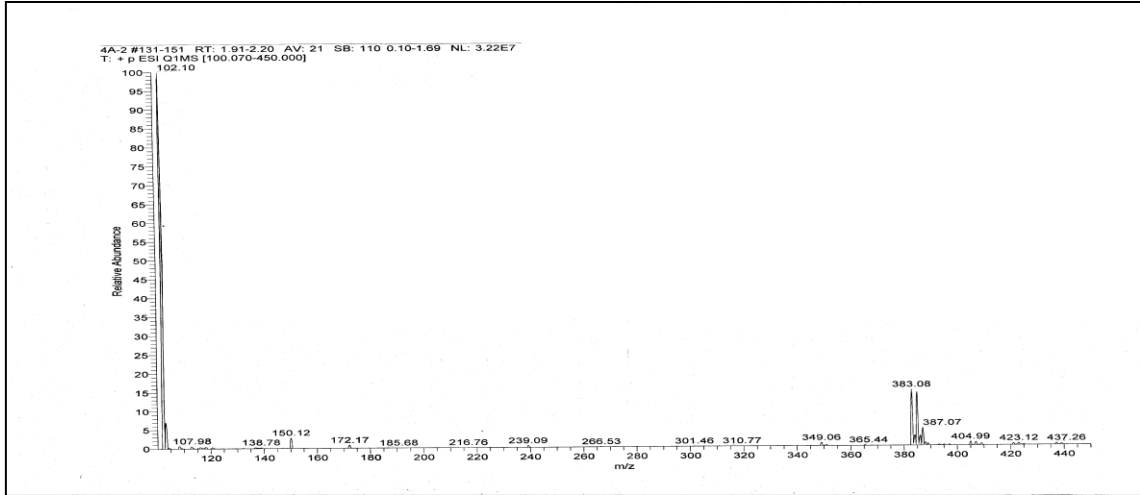


Ek Şekil 57. 3g Bileşiğinin HESI-MS spektrumu

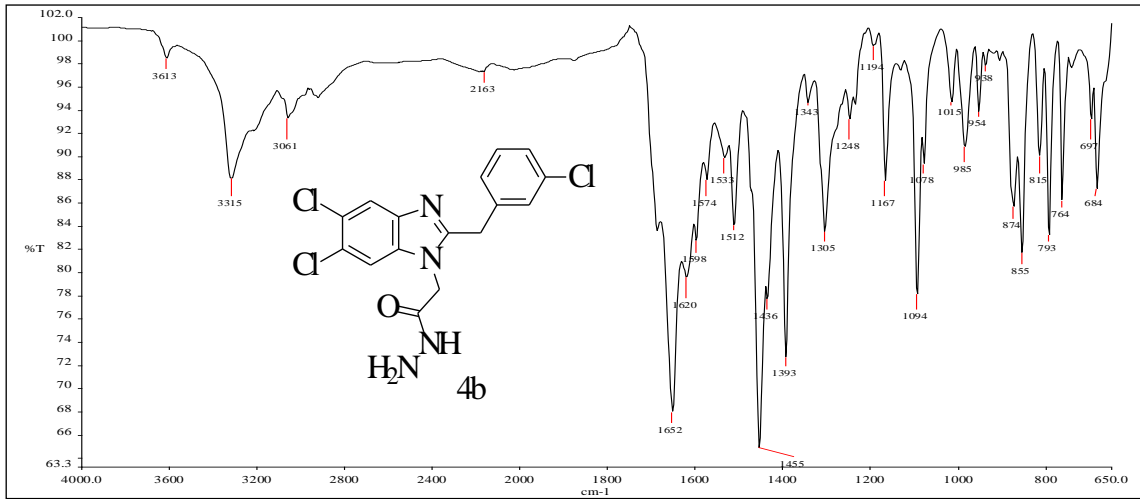


Ek Şekil 58. 4a Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

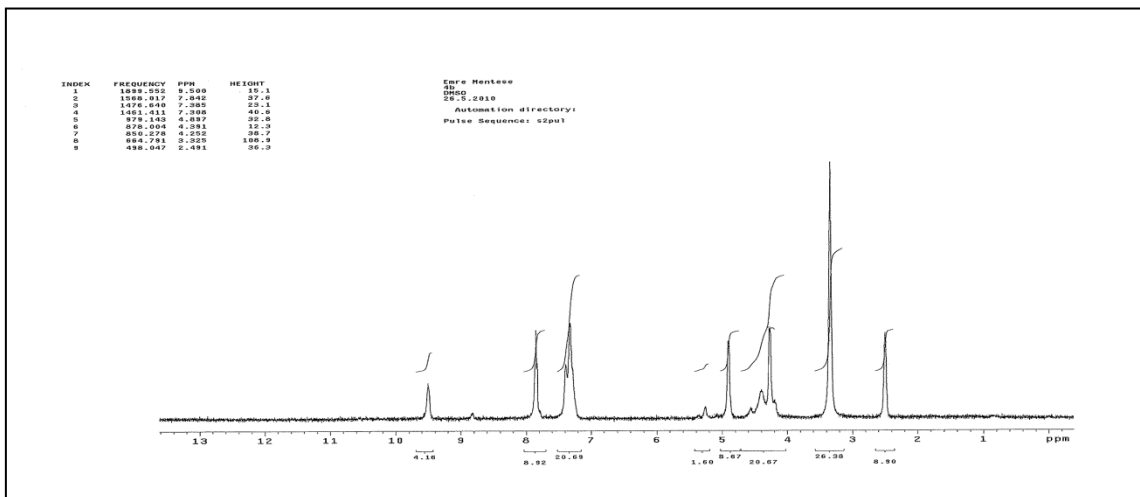
Ek Şekil 59. 4a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>Ek Şekil 60. 4a Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>

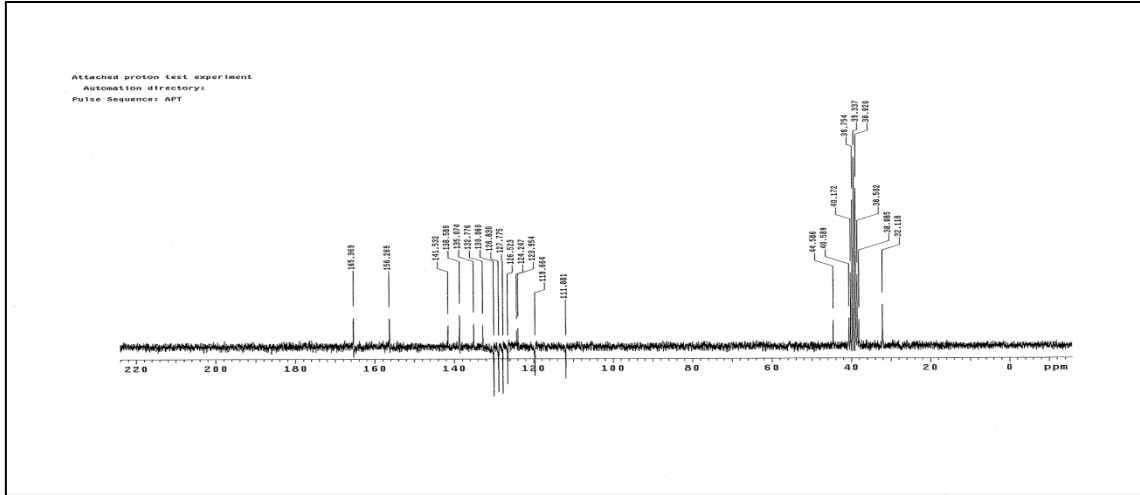


Ek Şekil 61. 4a Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

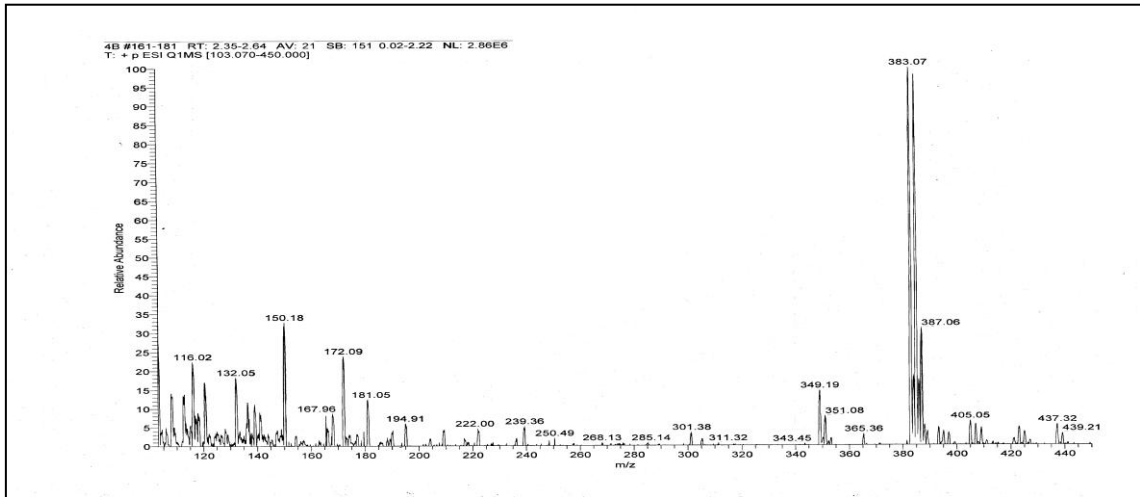


Ek Şekil 62. 4b Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

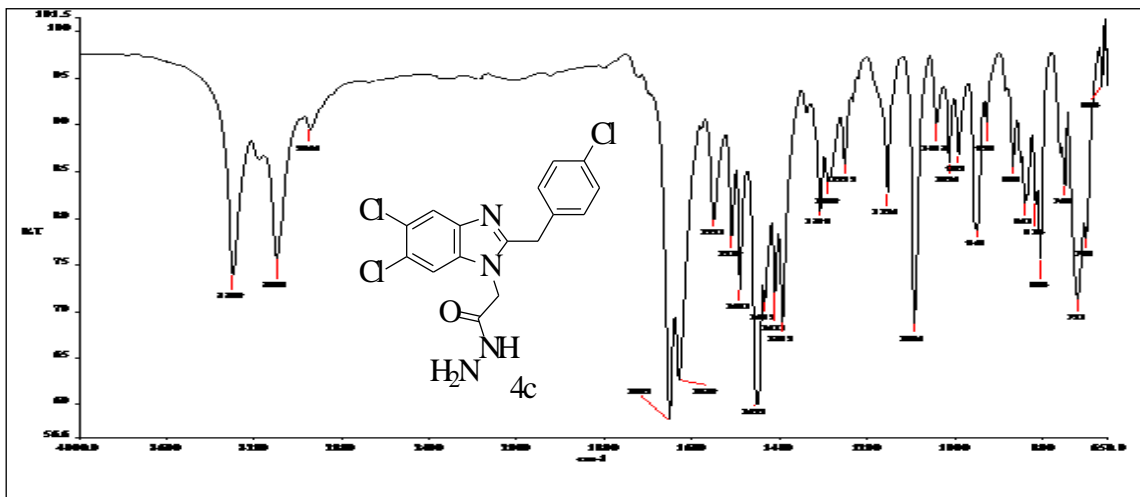
Ek Şekil 63. 4b Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



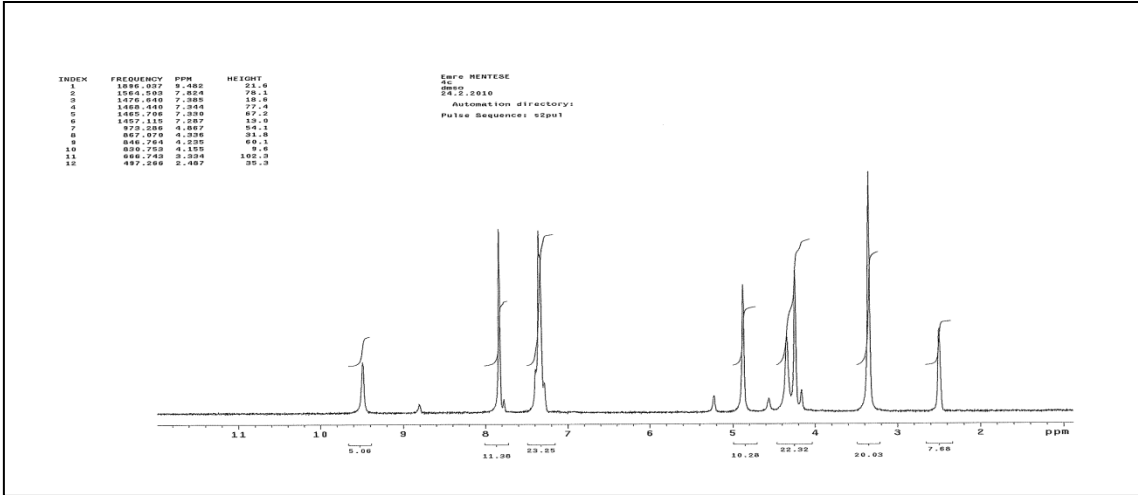
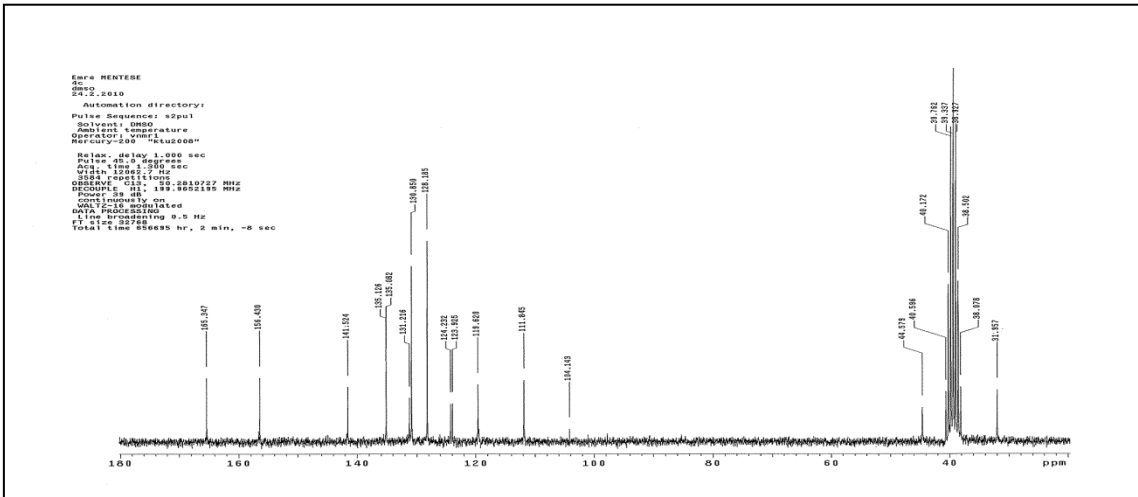
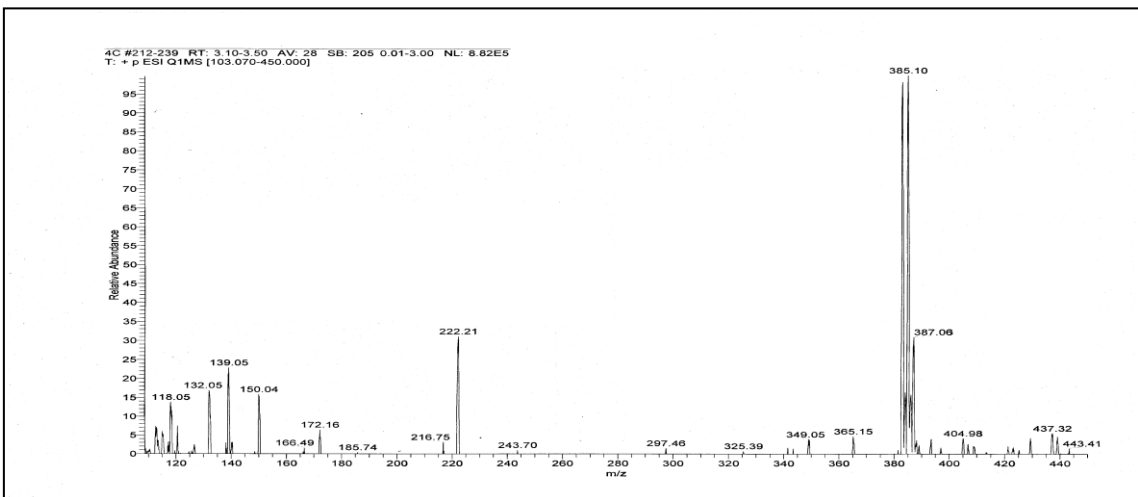
Ek Şekil 64. 4b Bileşiğinin APT spektrumu, 50 MHz, DMSO- $d_6$



Ek Şekil 65. 4b Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

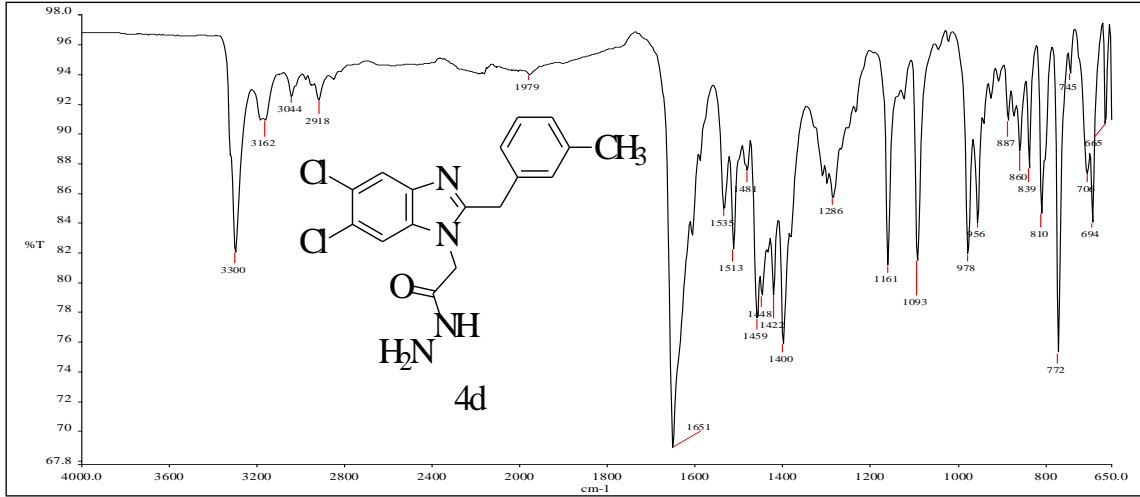


Ek Şekil 66. 4c Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

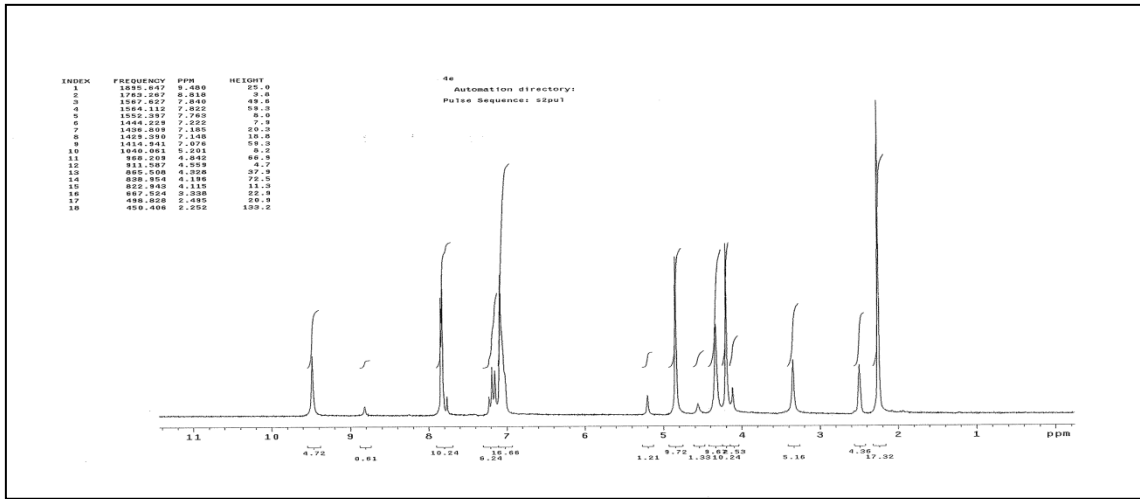
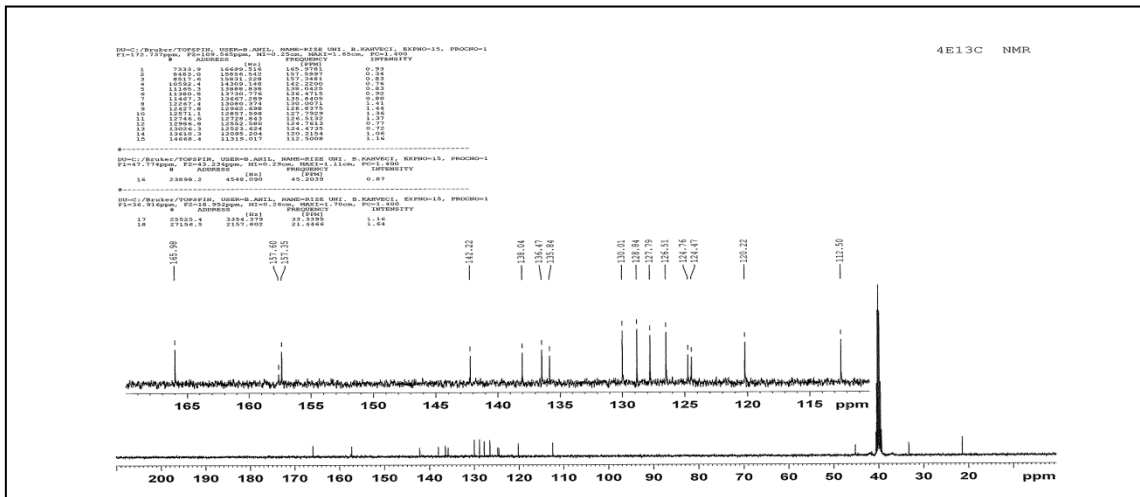
Ek Şekil 67. 4c Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu, 200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ Ek Şekil 68. 4c Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ 

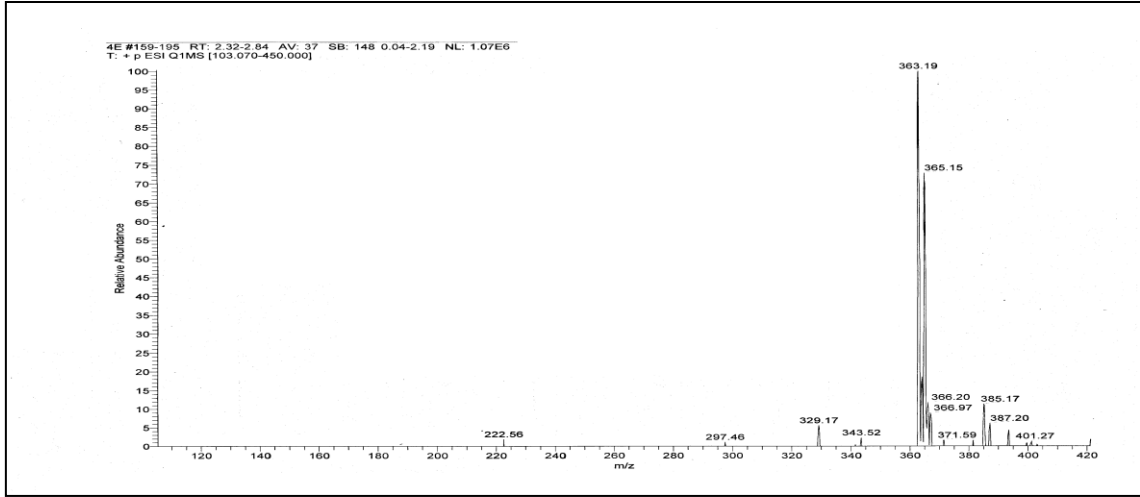
Ek Şekil 69. 4c Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



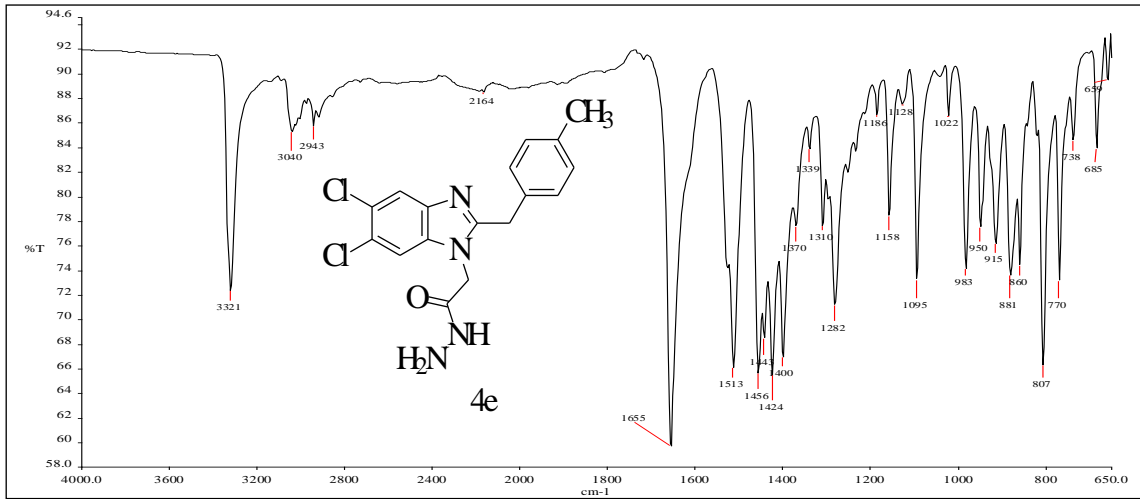


Ek Şekil 70. 4d Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

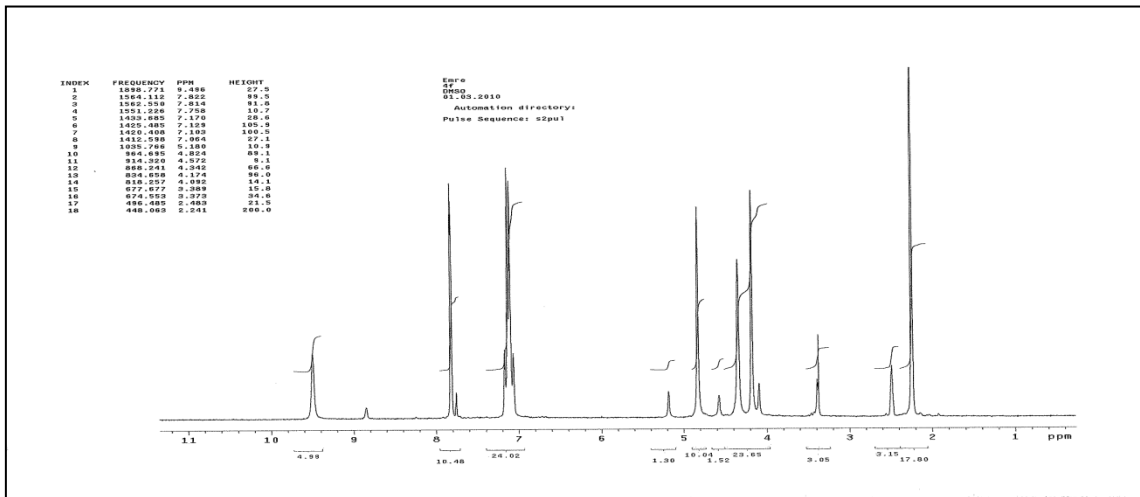
Ek Şekil 71. 4d Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>Ek Şekil 72. 4d Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>

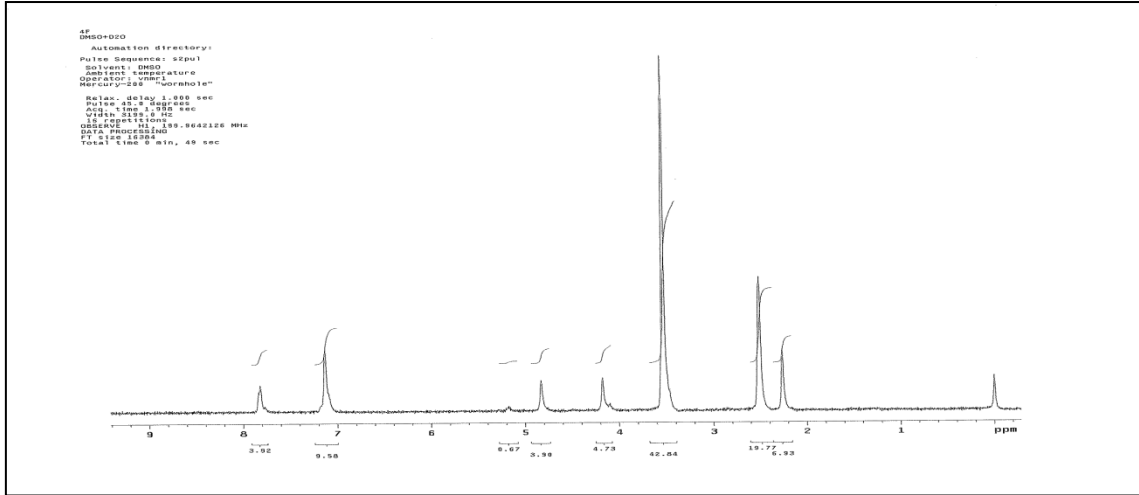
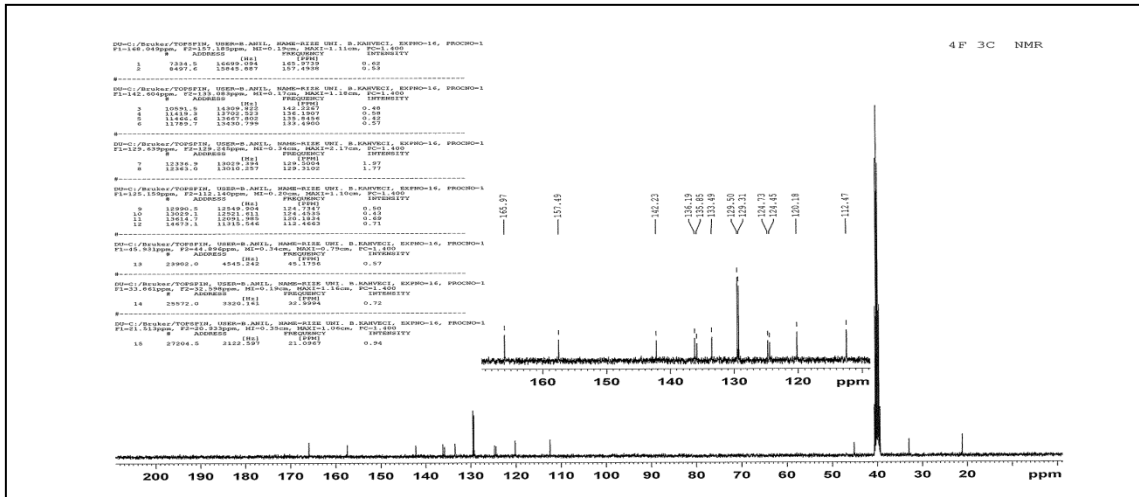
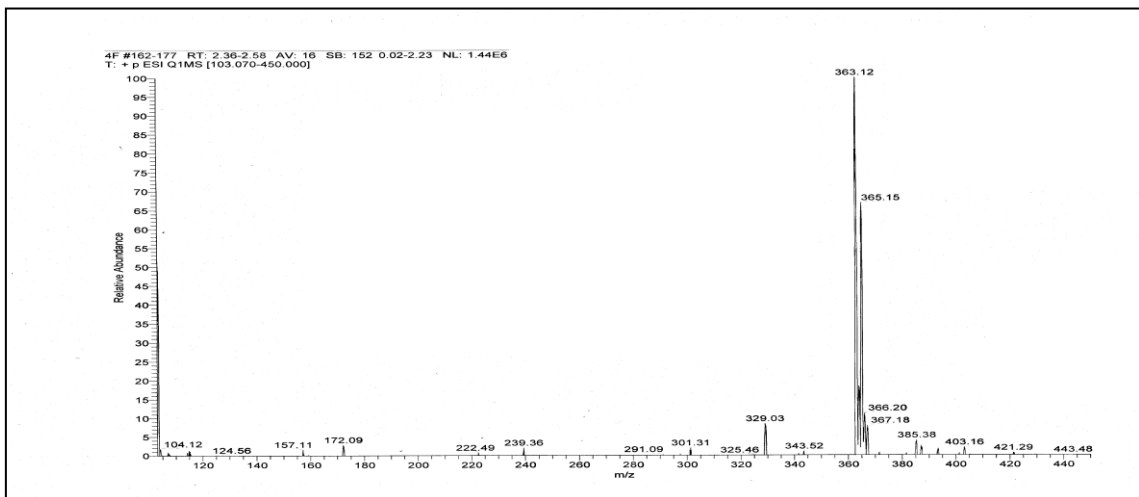


Ek Şekil 73. 4d Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

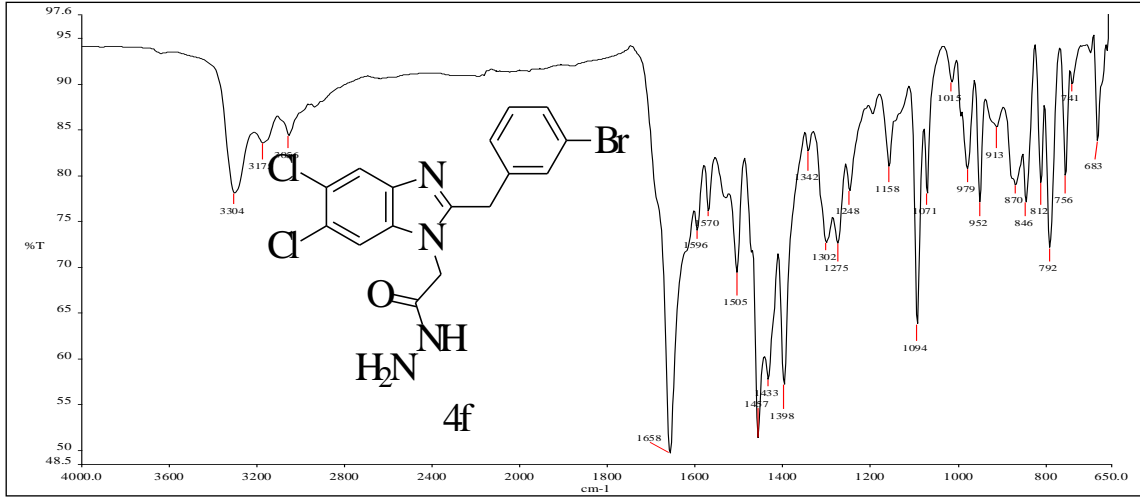


Ek Şekil 74. 4e Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

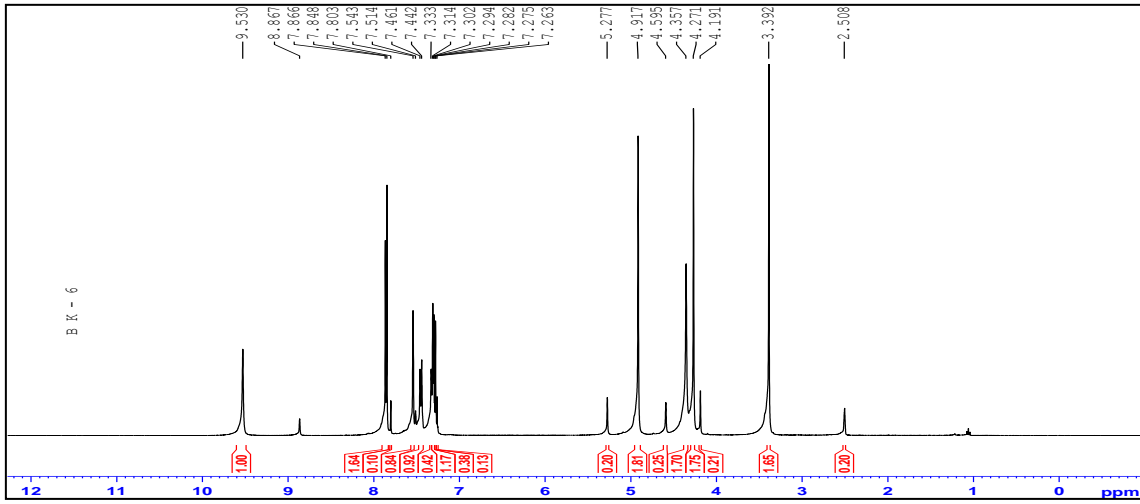
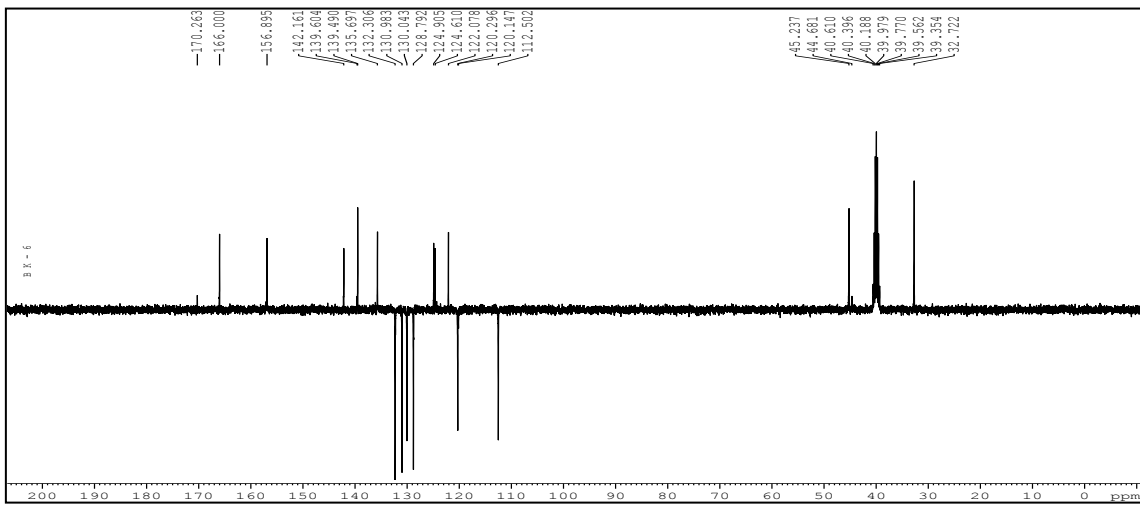
Ek Şekil 75. 4e Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>

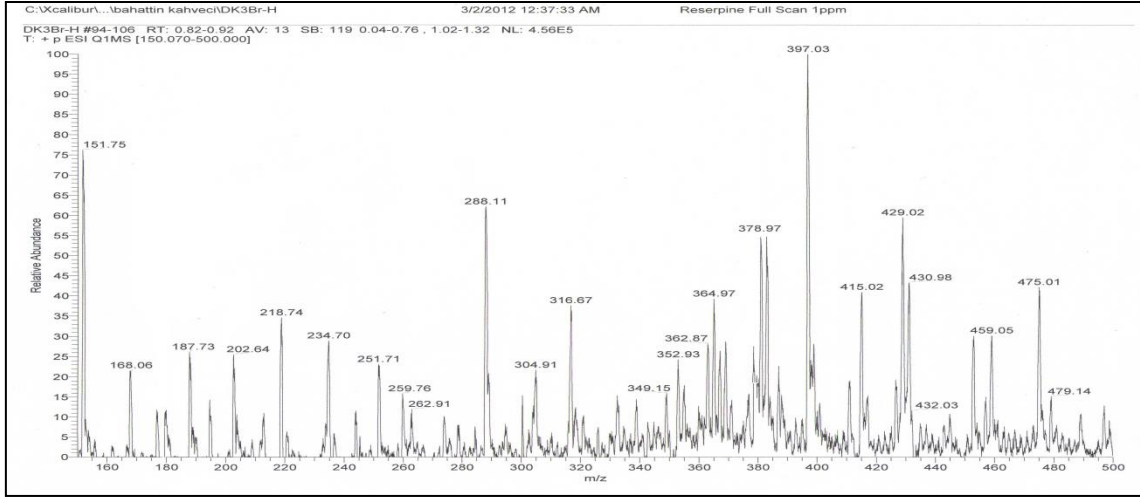
Ek Şekil 76. 4e Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$  spektrumu, 200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ Ek Şekil 77. 4e Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu, 100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ 

Ek Şekil 78. 4e Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

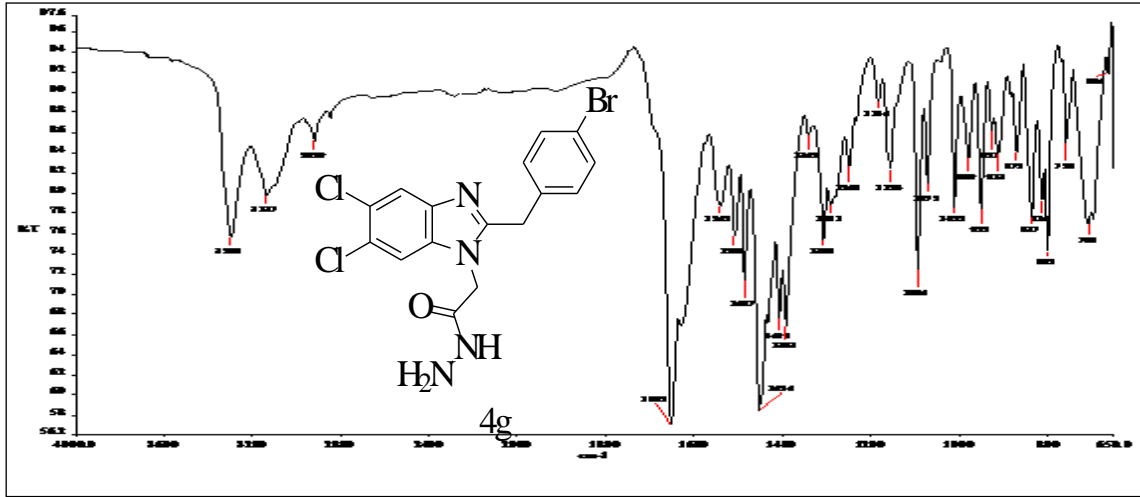


Ek Şekil 79. 4f Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

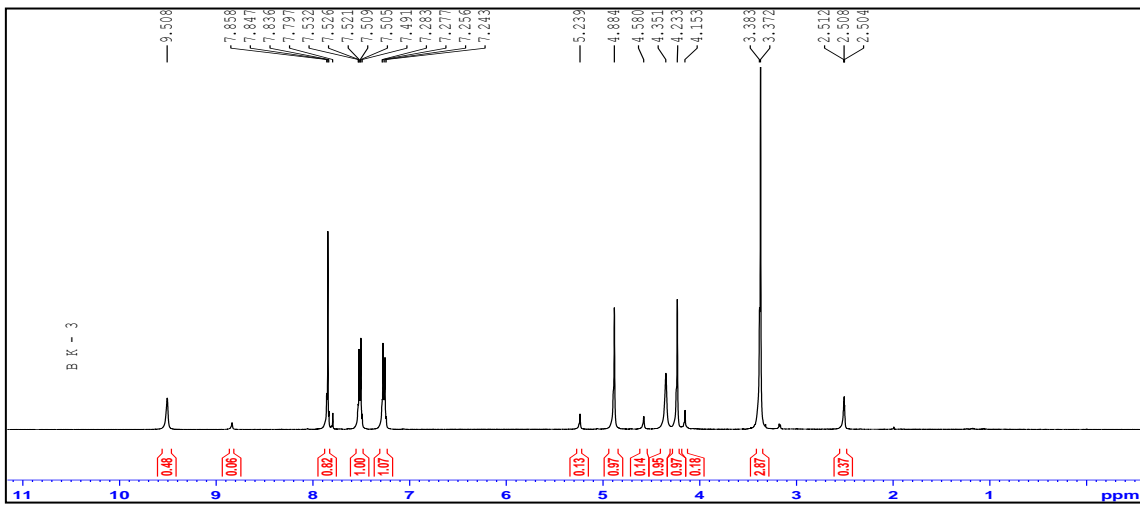
Ek Şekil 80. 4f Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>Ek Şekil 81. 4f Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>

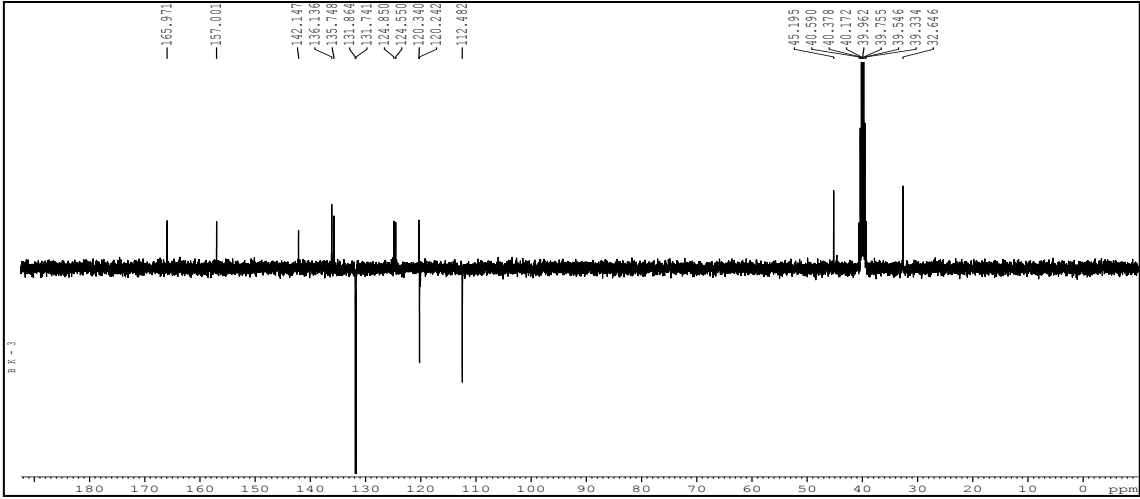


Ek Şekil 82. 4f Bileşiğinin HESI-MS spektrumu

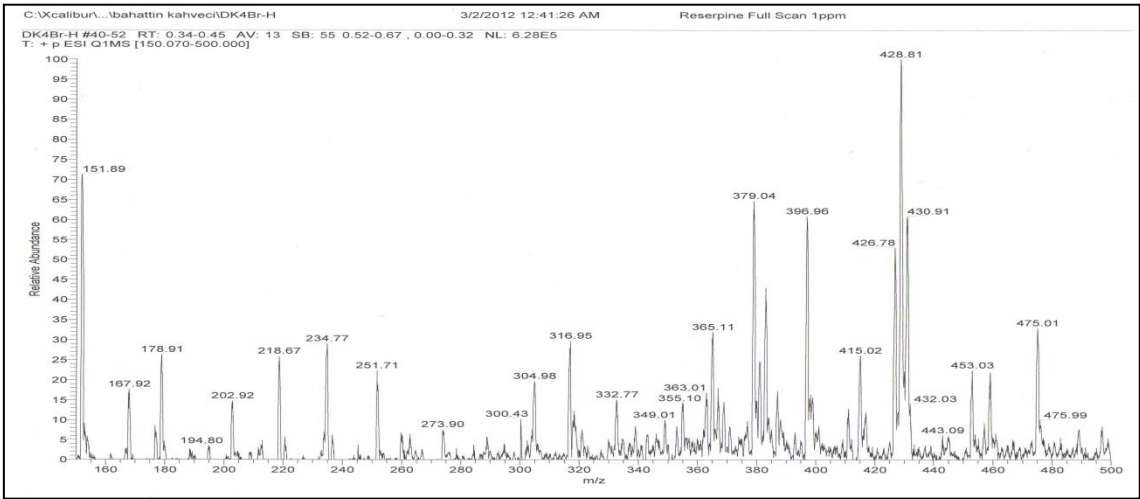


Ek Şekil 83. 4g Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

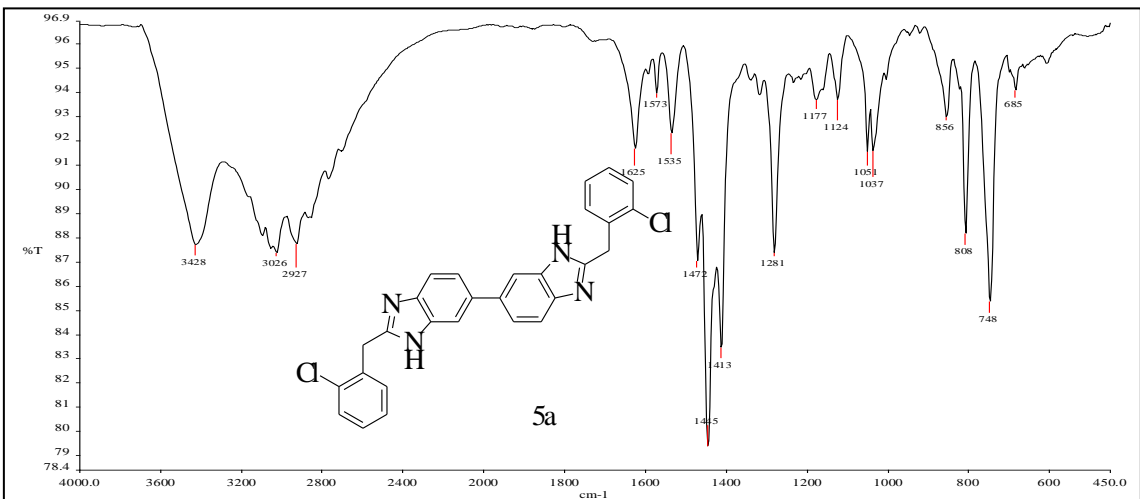
Ek Şekil 84. 4g Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



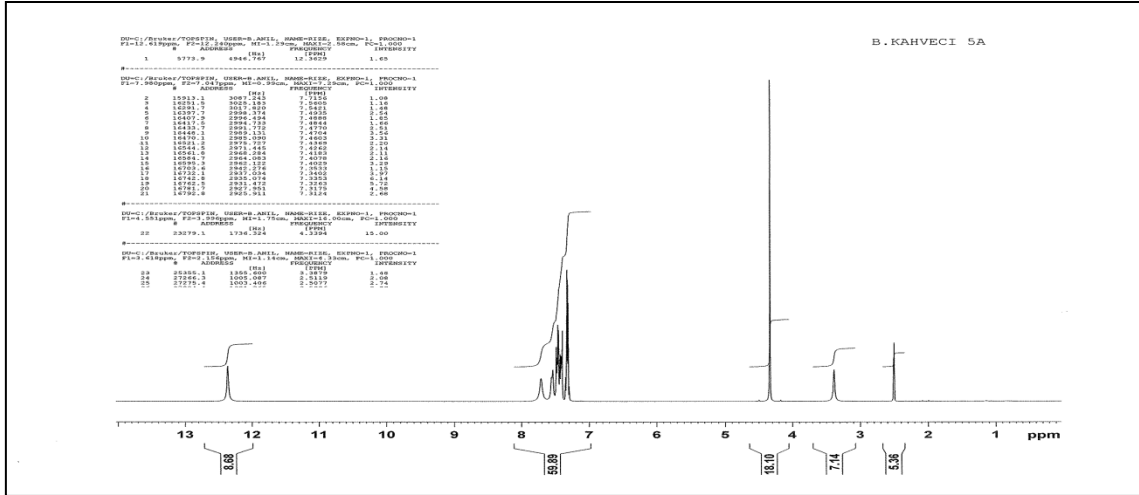
Ek Şekil 85. 4g Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$



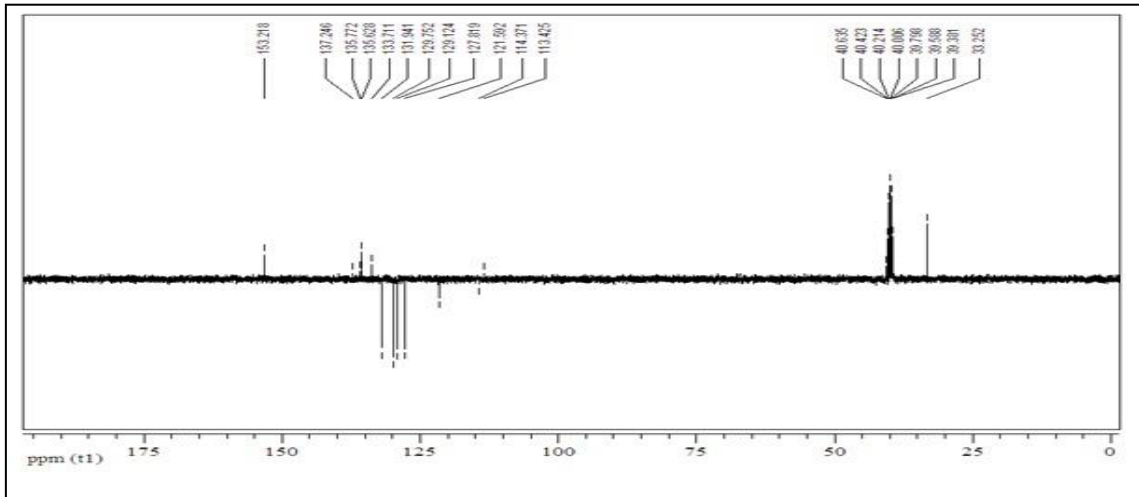
Ek Şekil 86. 4g Bileşiğinin HESI-MS spektrumu



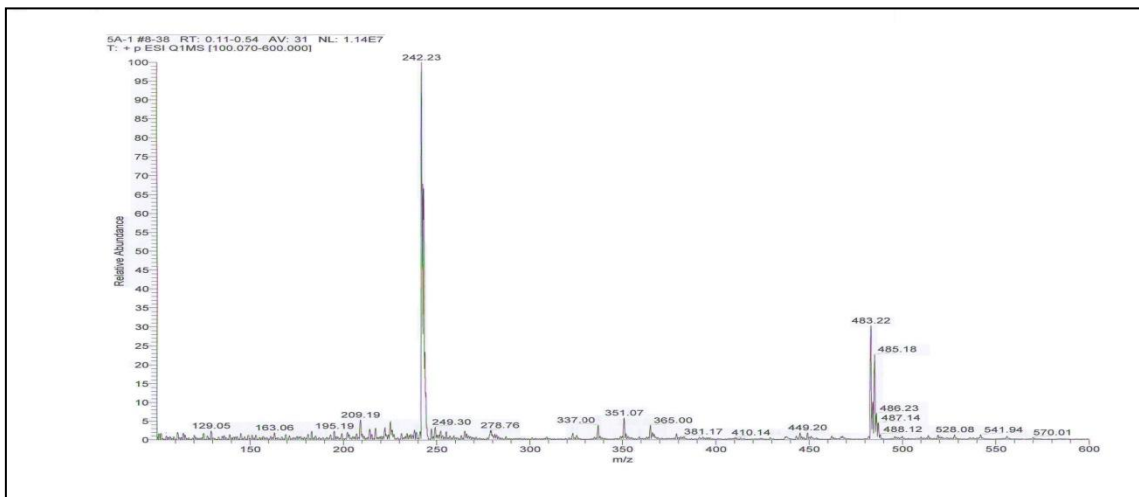
Ek Şekil 87. 5a Bileşiğinin IR spektrumu, KBr



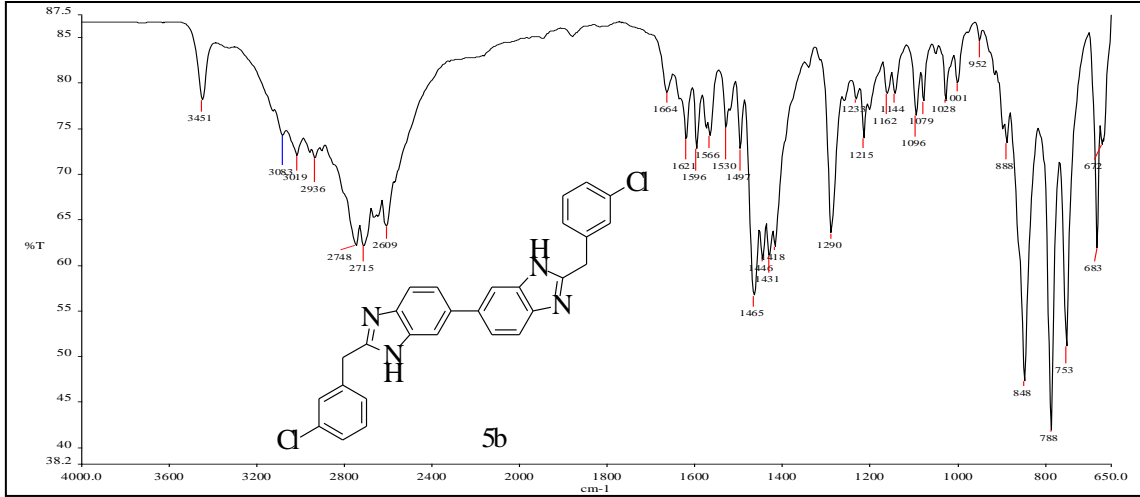
Ek Şekil 88. 5a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



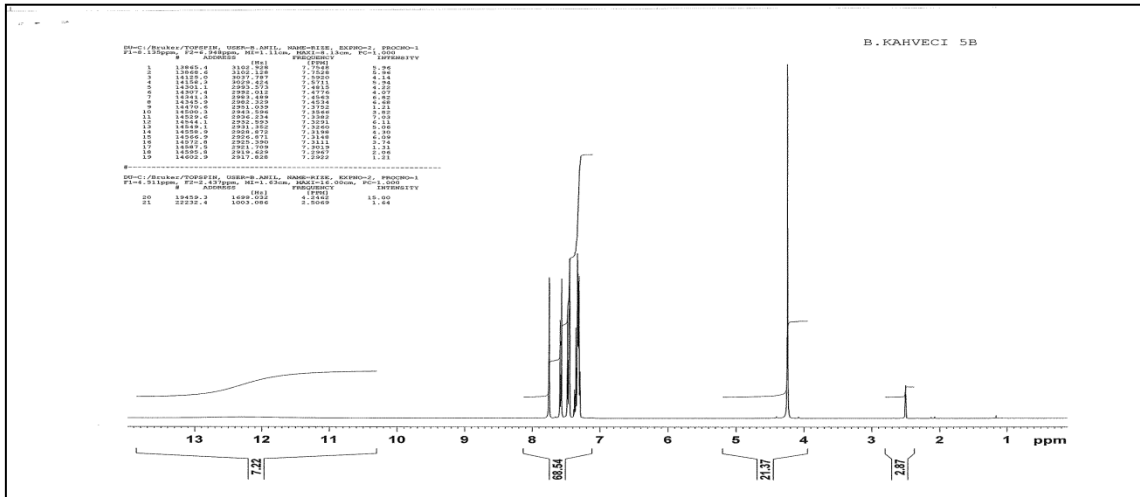
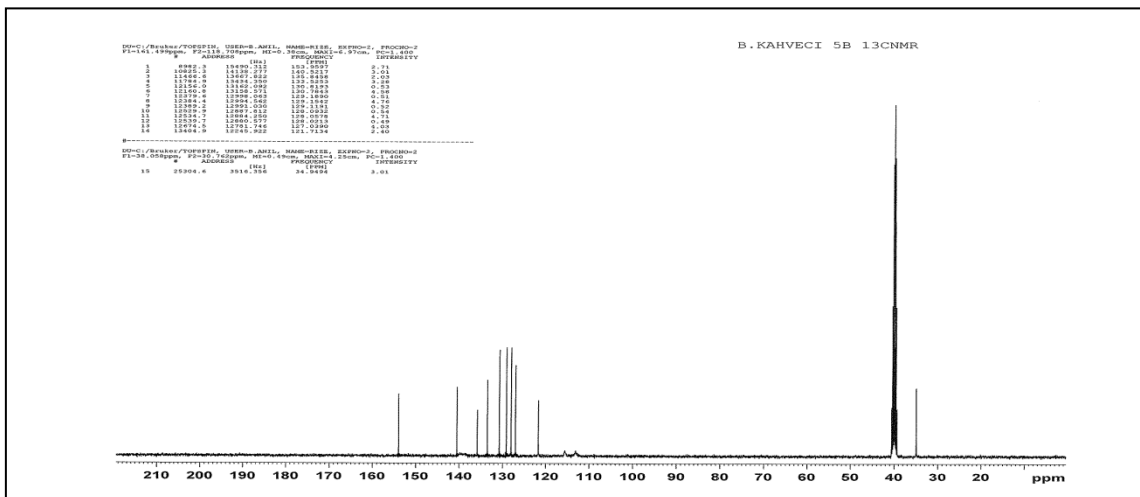
Ek Şekil 89. 5a Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



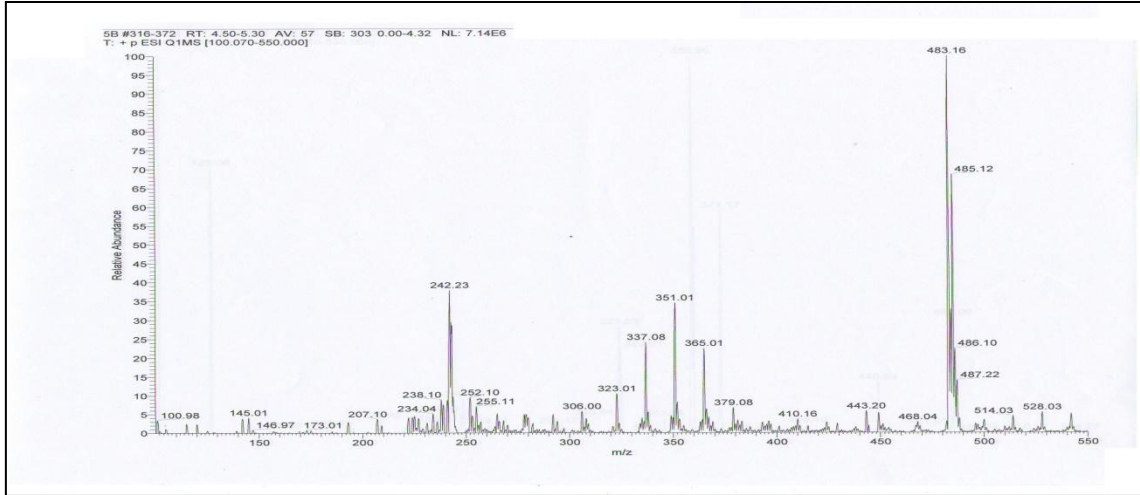
Ek Şekil 90. 5a Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



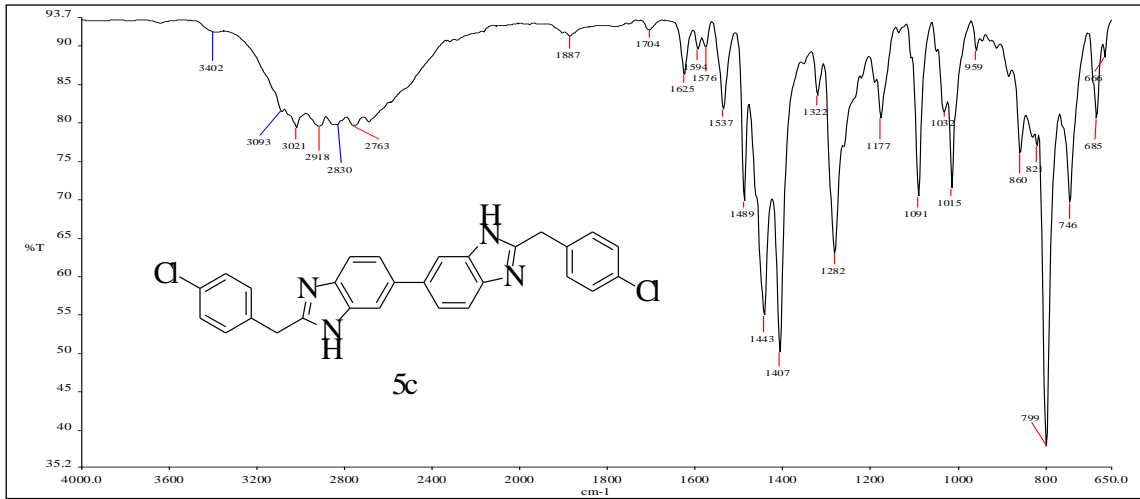
Ek Şekil 91. 5b Bileşiğinin IR spektrumu, KBr

Ek Şekil 92. 5b Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>Ek Şekil 93. 5b Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>

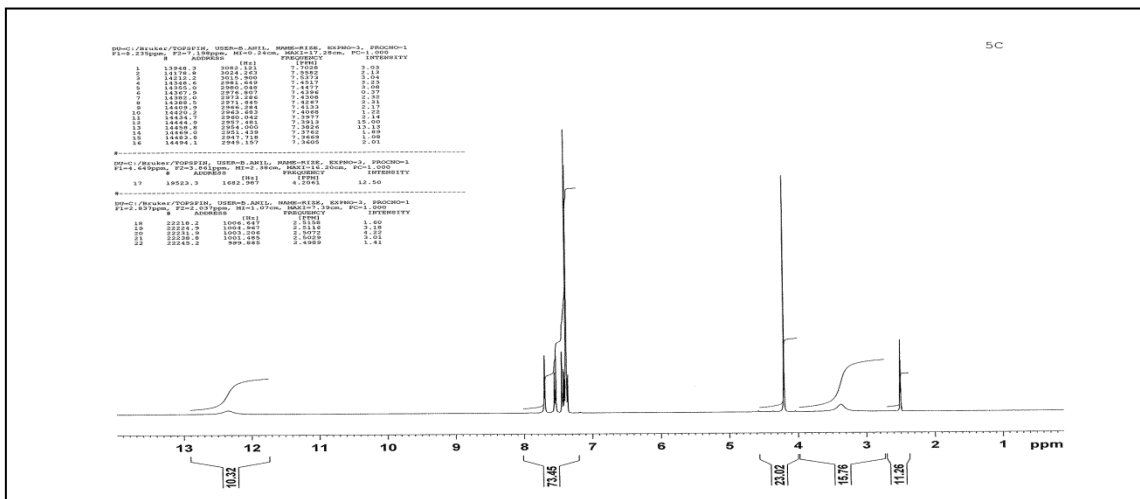


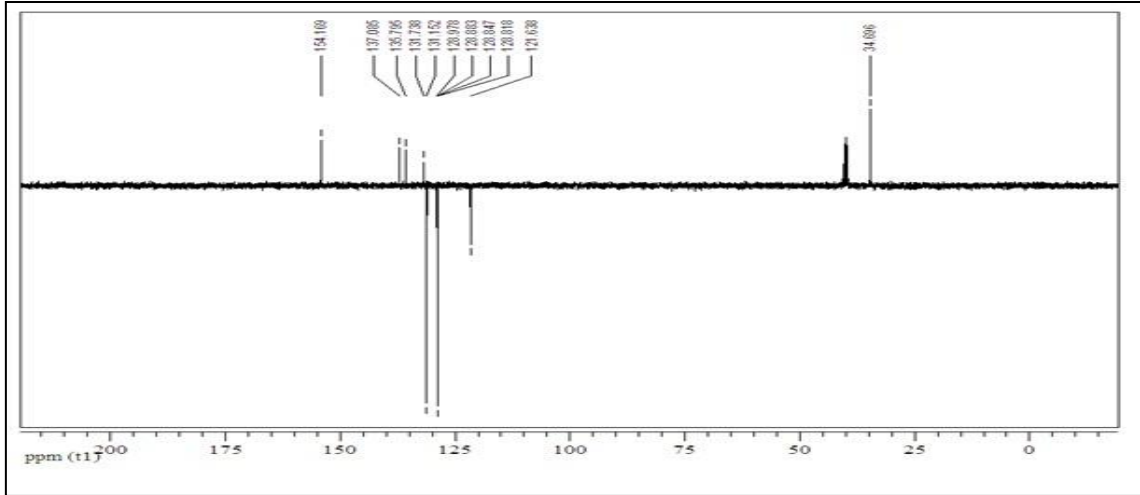


Ek Şekil 94. 5b Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

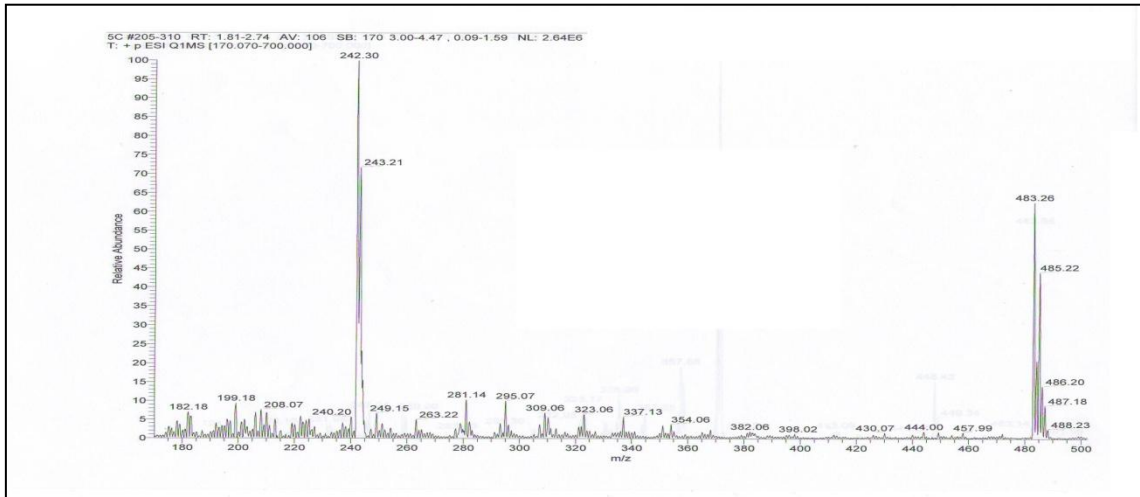


Ek Şekil 95. 5c Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

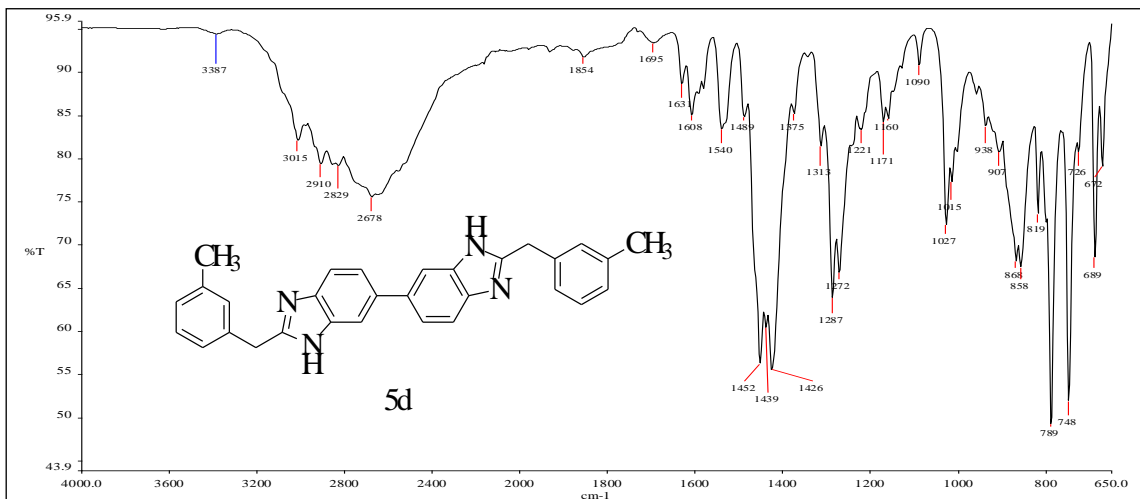
Ek Şekil 96. 5c Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



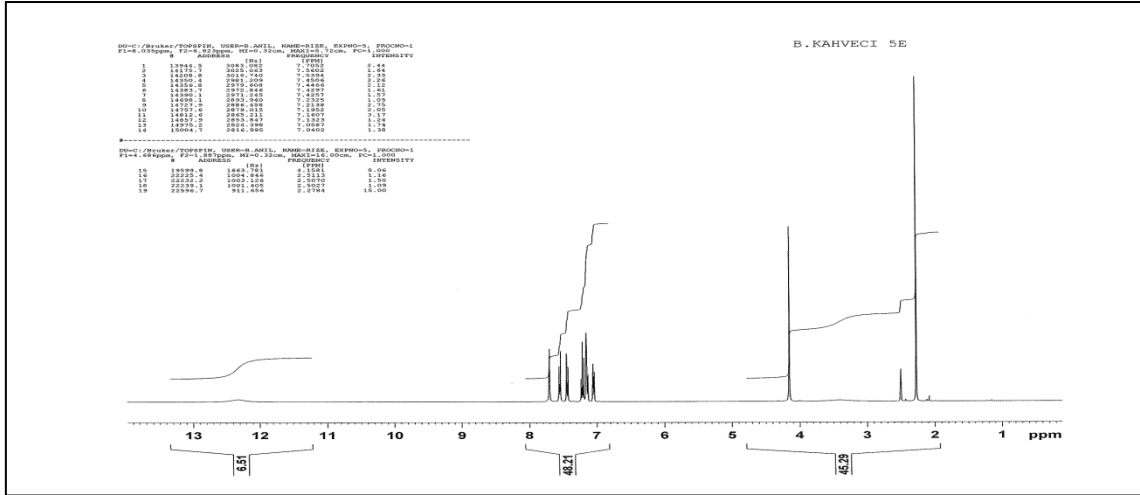
Ek Şekil 97. 5c Bileşiğinin APT spektrumu, 100 MHz, DMSO- $d_6$



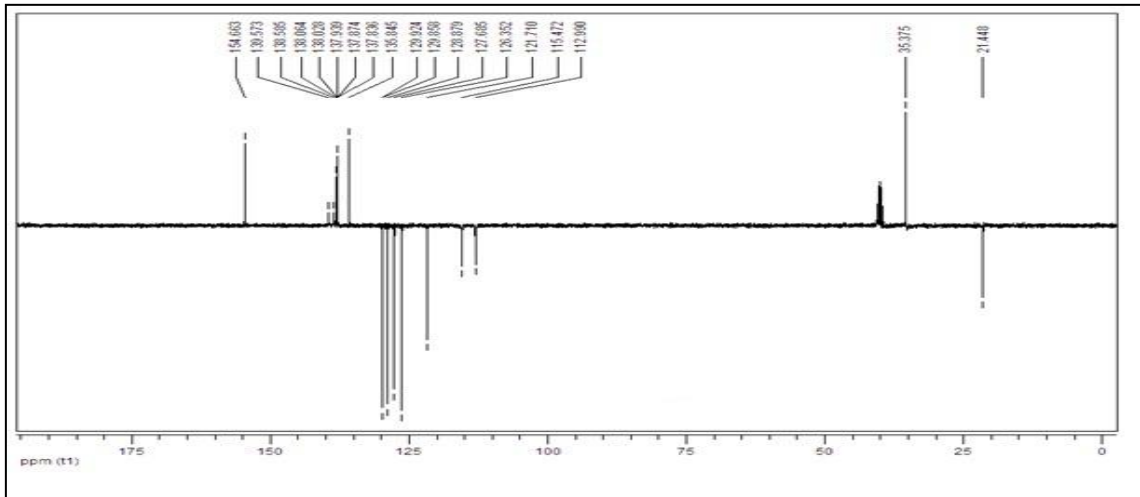
Ek Şekil 98. 5c Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



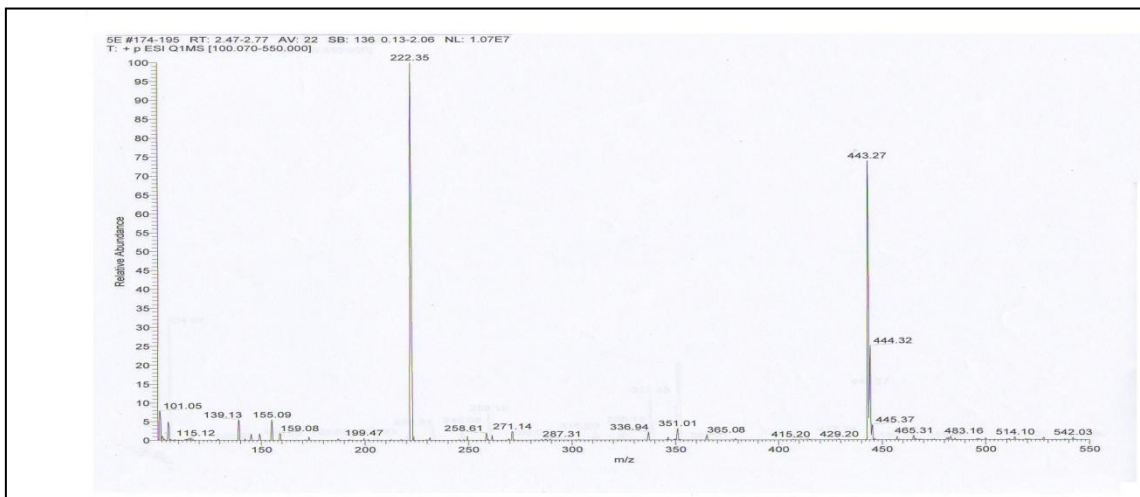
Ek Şekil 99. 5d Bileşiğinin IR spektrumu, ATR



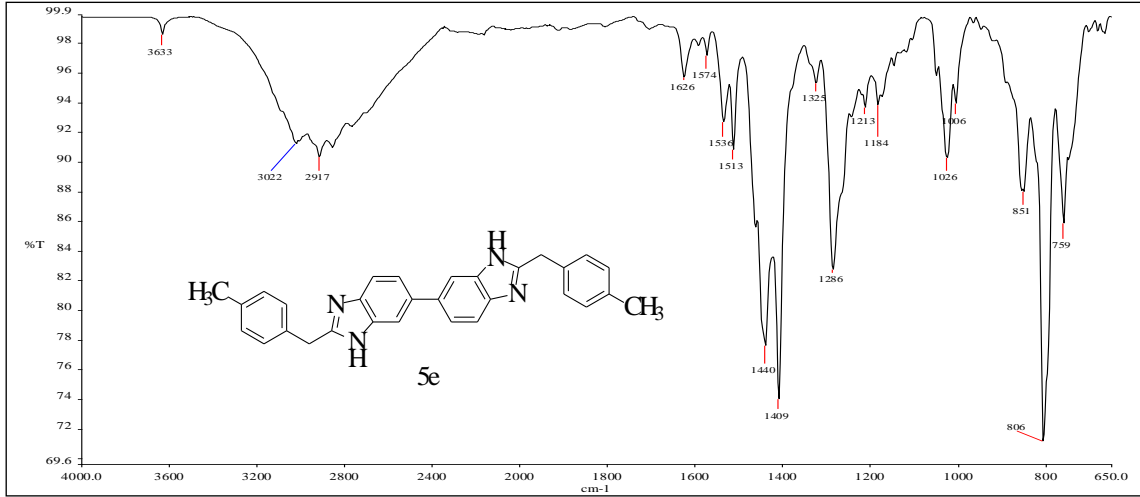
Ek Şekil 100. 5d Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



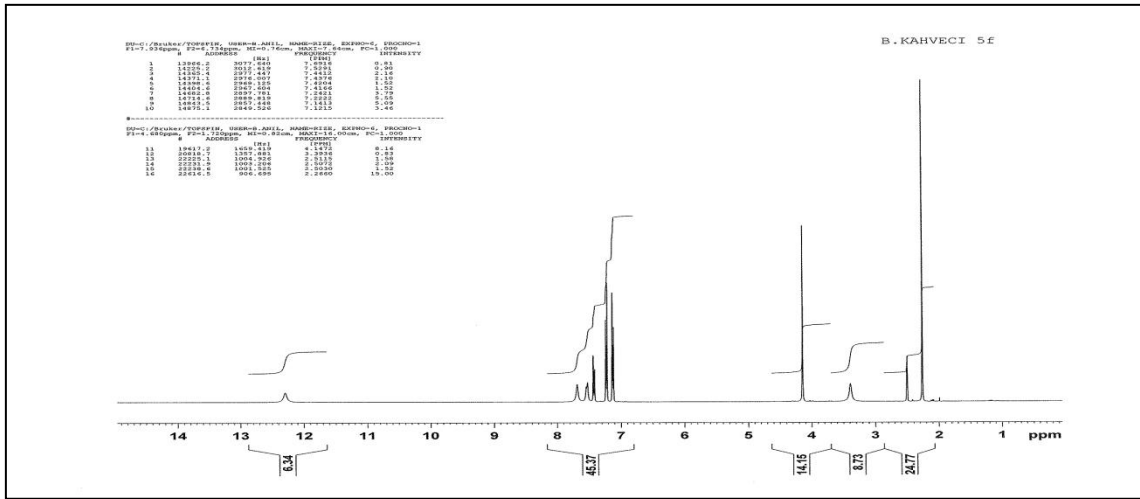
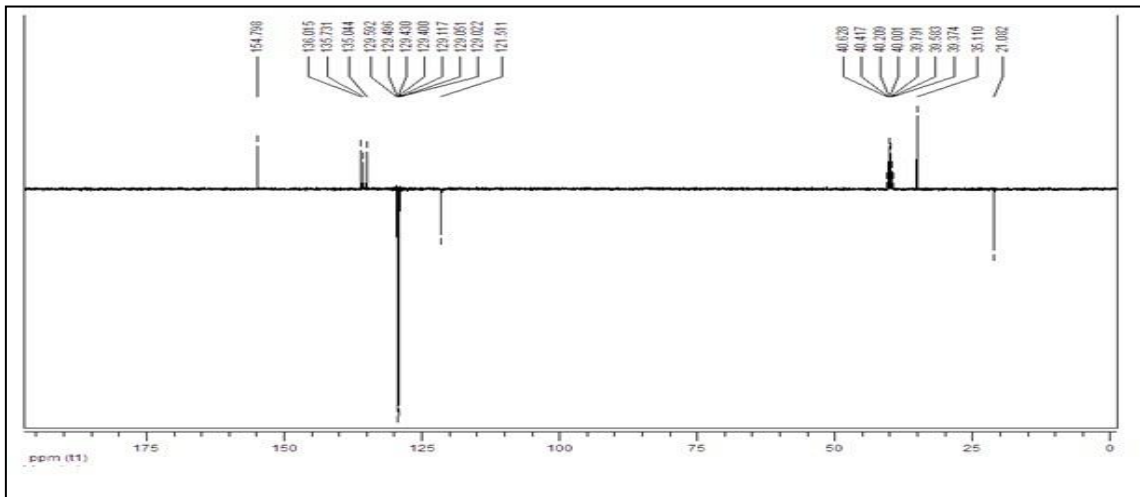
Ek Şekil 101. 5d Bileşiğinin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$

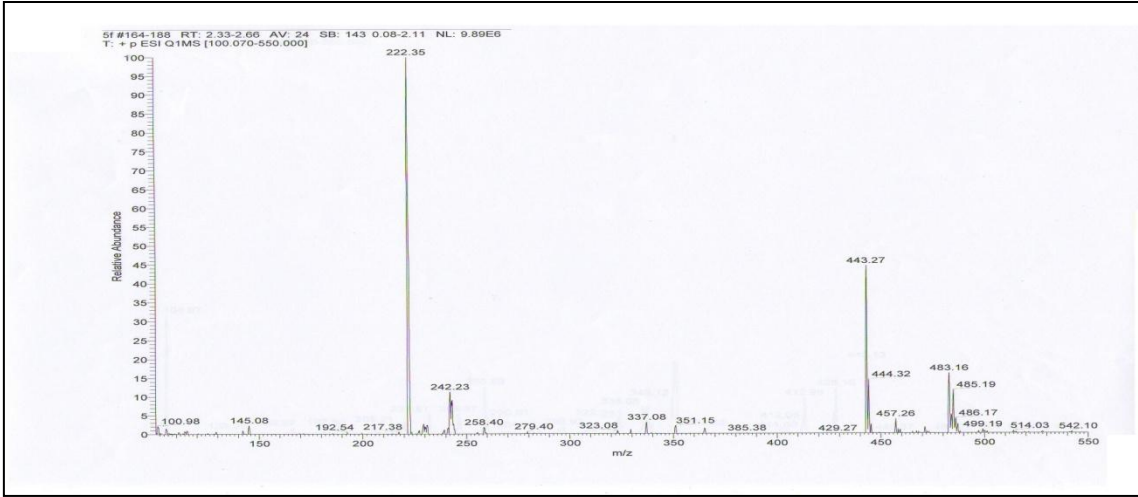


Ek Şekil 102. 5d Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

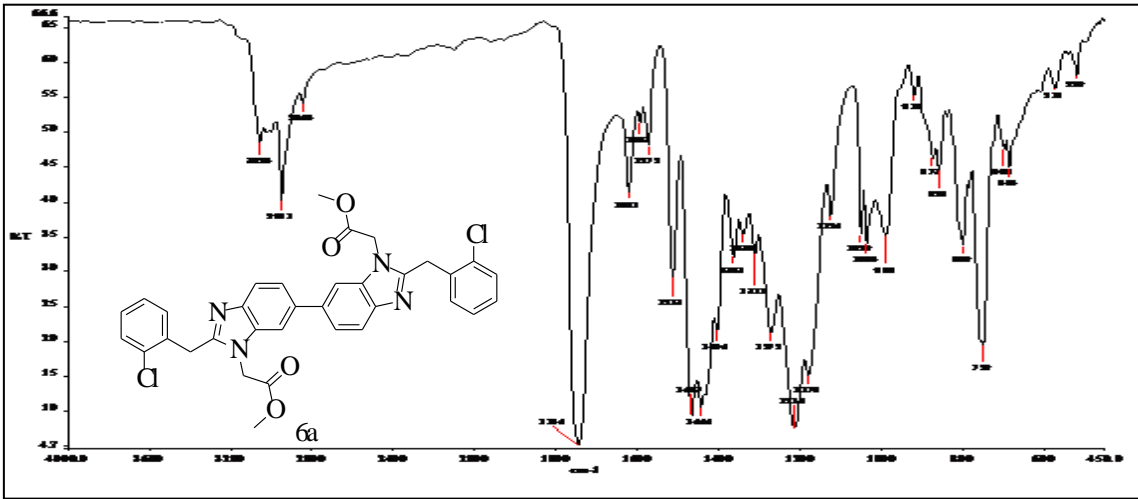


Ek Şekil 103. 5e Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

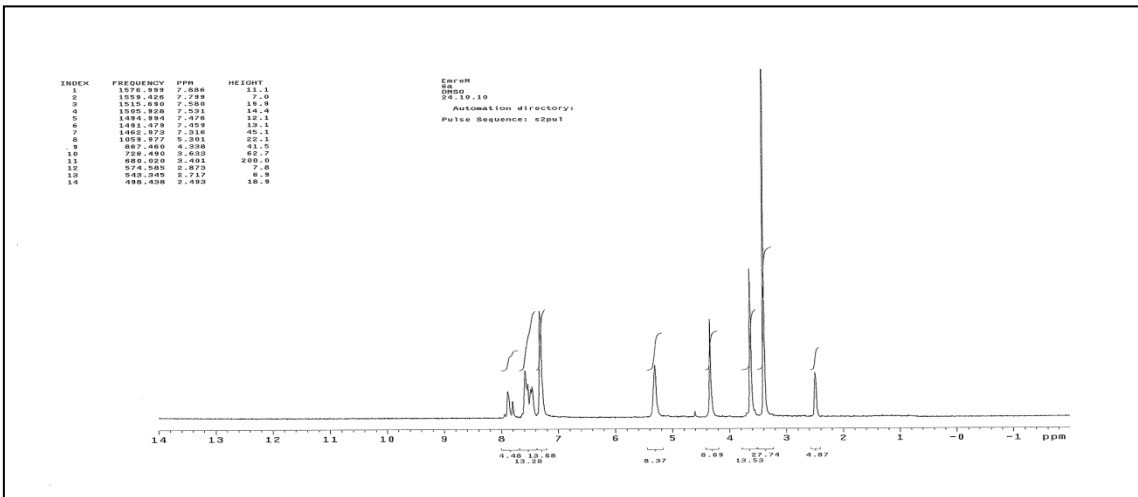
Ek Şekil 104. 5e Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>Ek Şekil 105. 5e Bileşiğinin APT spektrumu, 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>

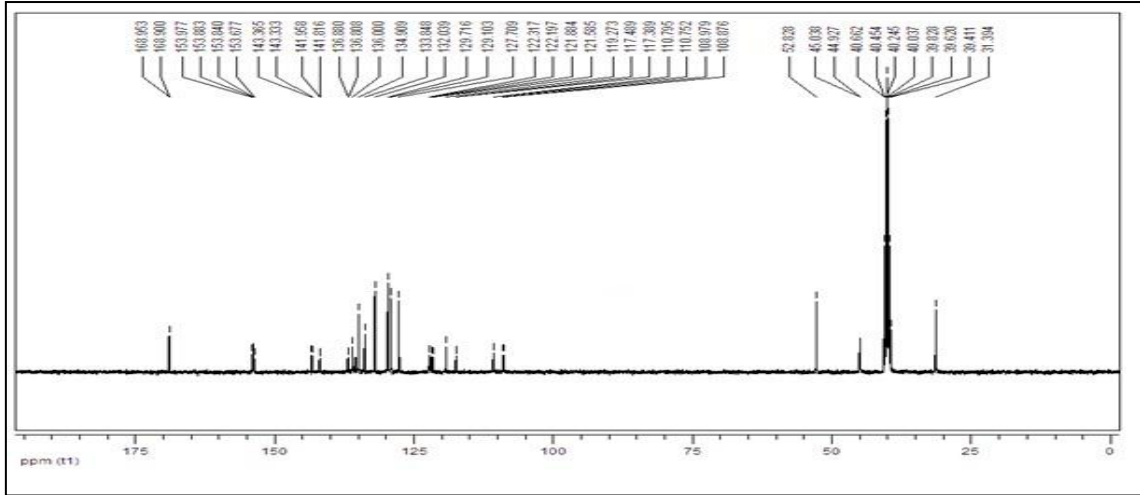


Ek Şekil 106. 5e Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

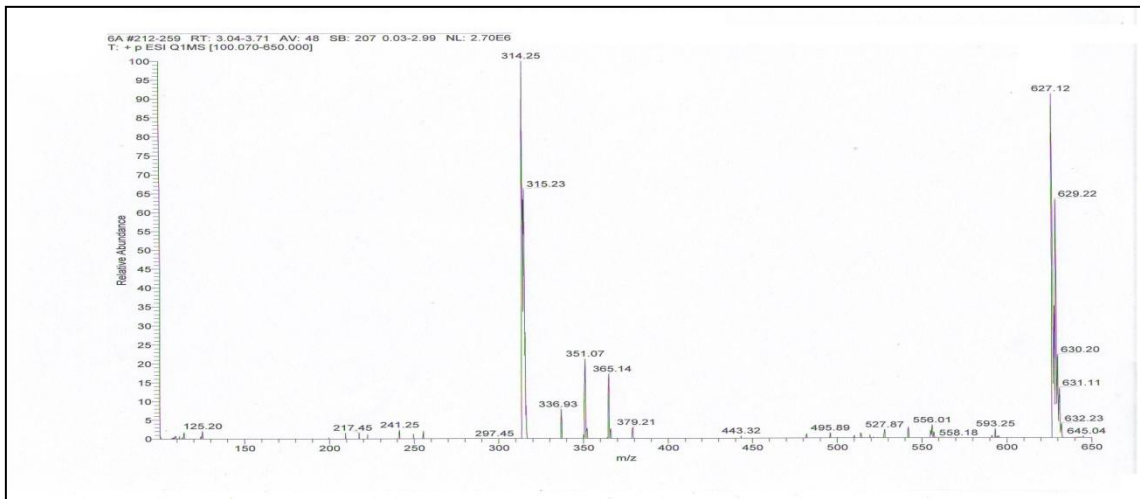


Ek Şekil 107. 6a Bileşiğinin IR spektrumu, KBr

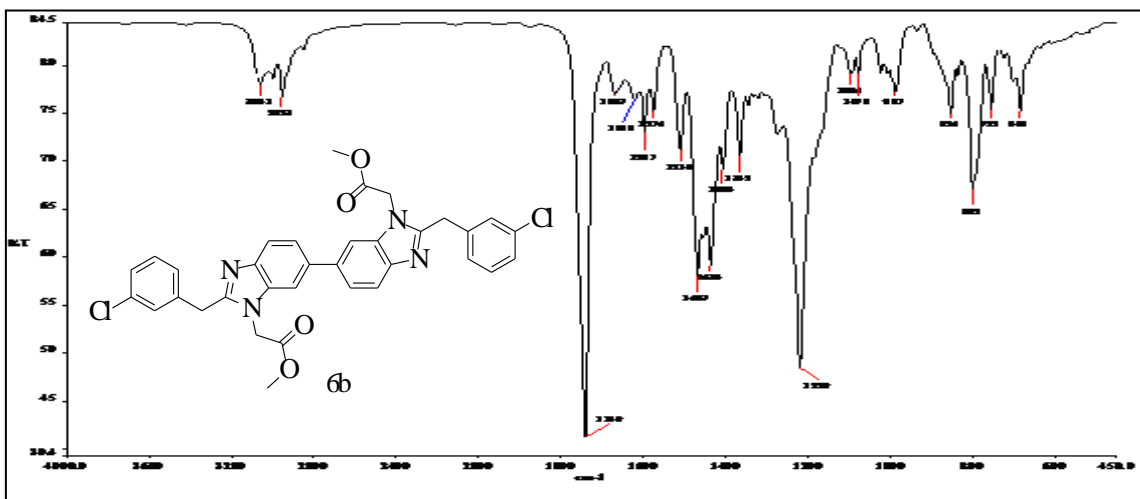
Ek Şekil 108. 6a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



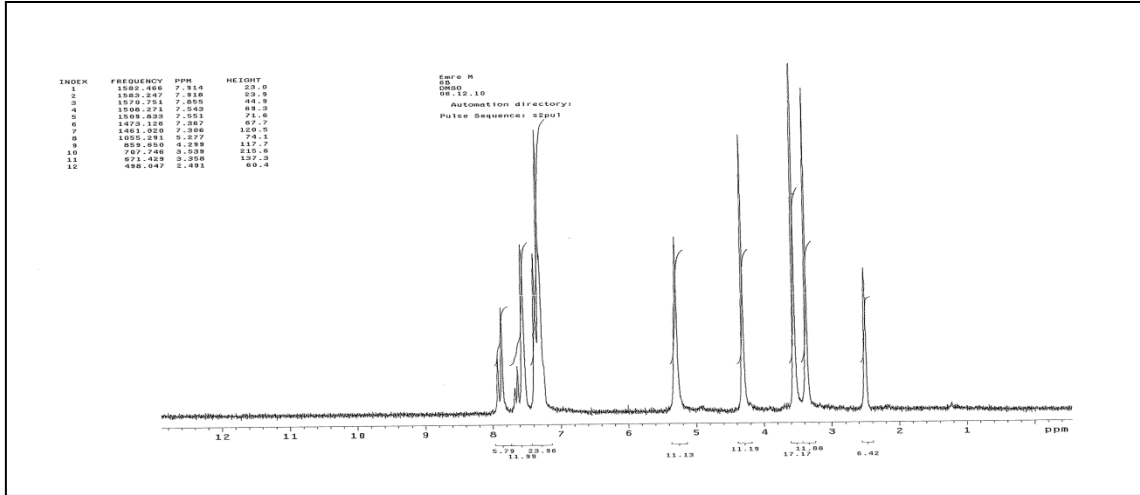
Ek Şekil 109. 6a Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$



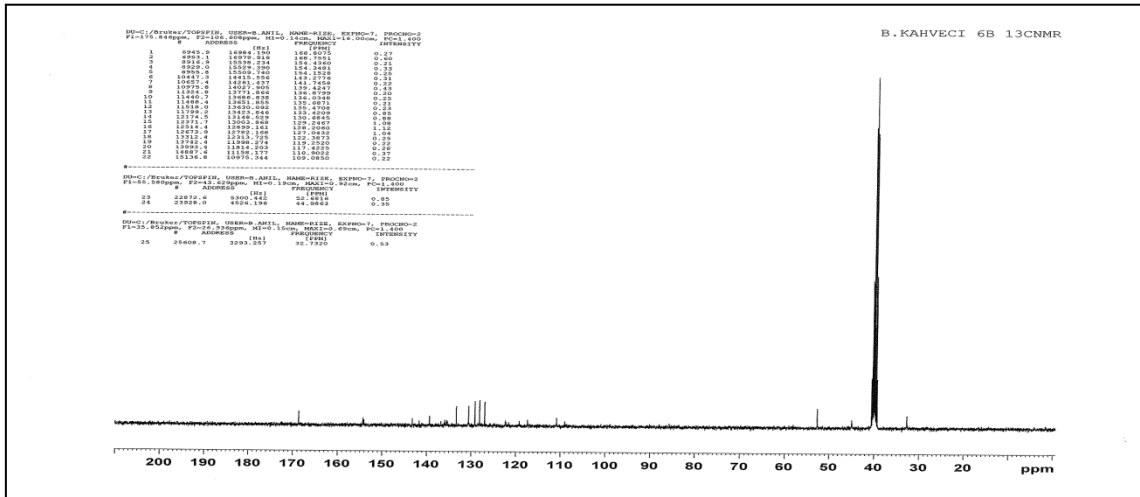
Ek Şekil 110. 6a Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



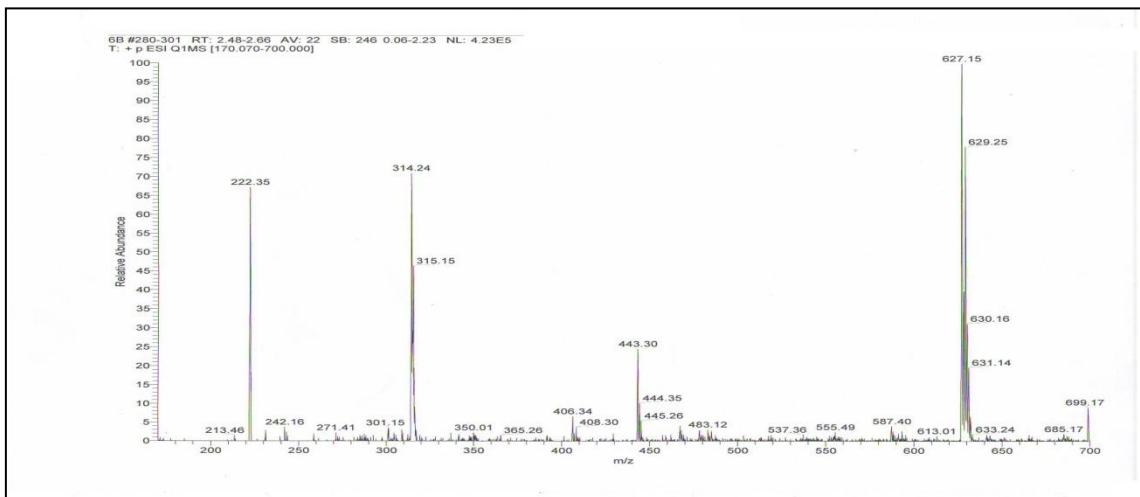
Ek Şekil 111. 6b Bileşiğinin IR spektrumu, KBr



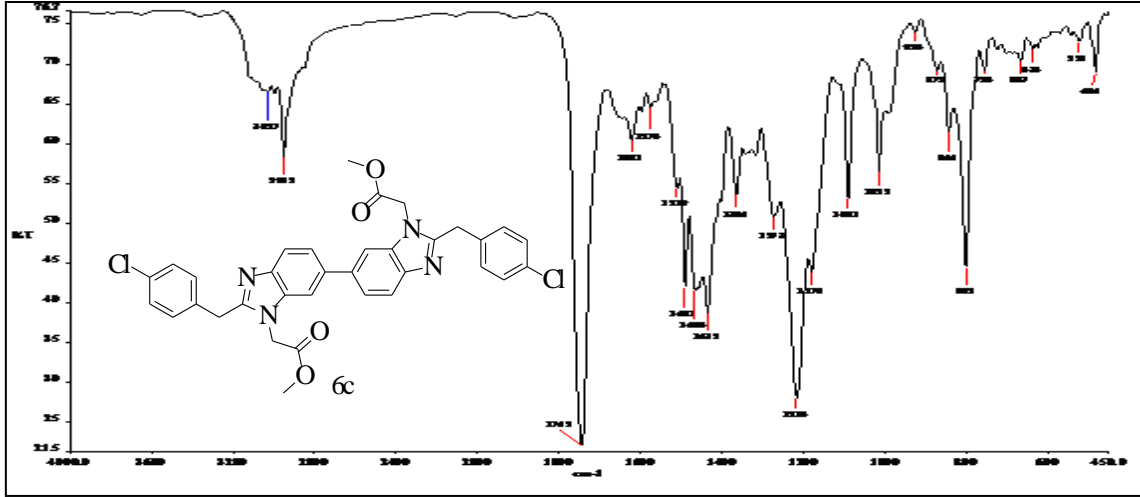
Ek Şekil 112. 6b Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



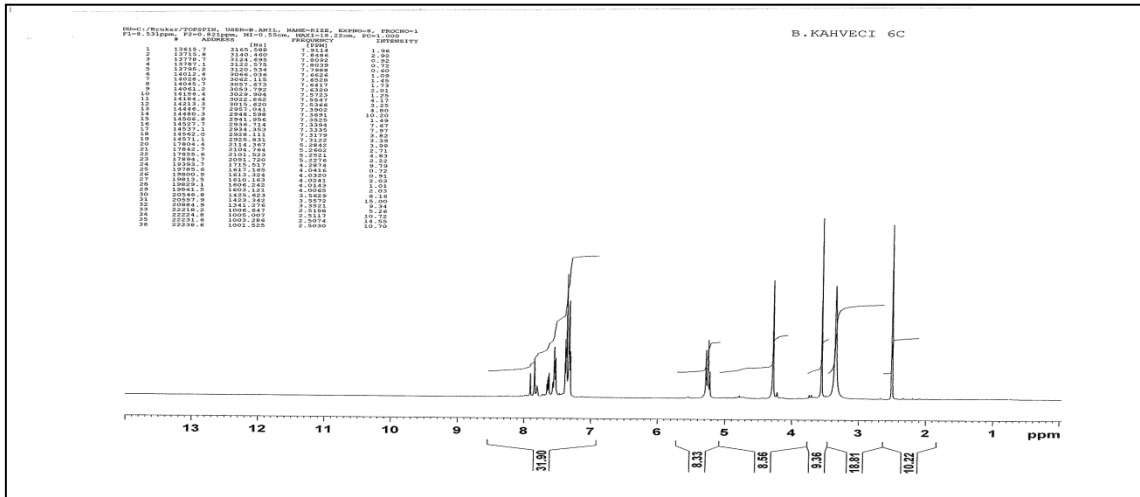
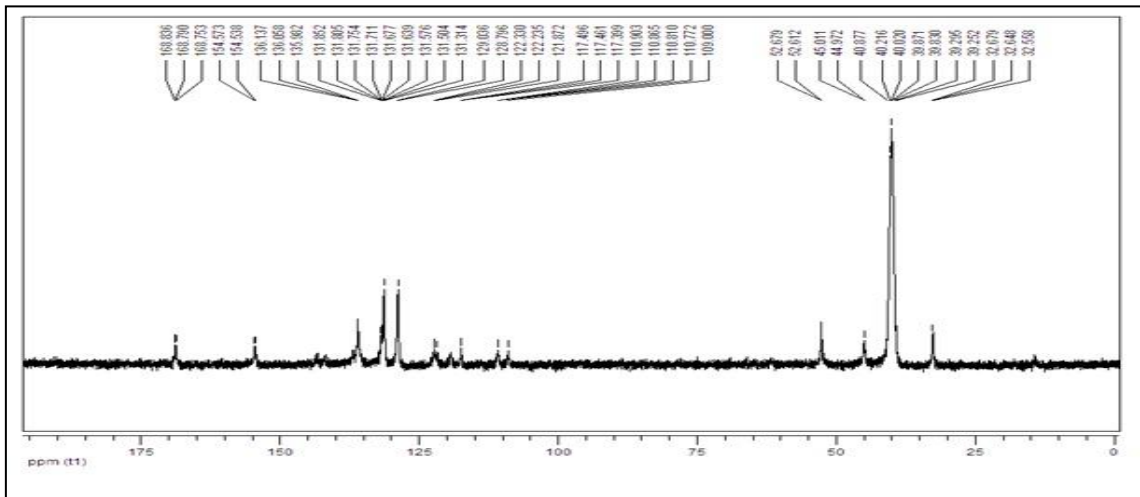
Ek Şekil 113. 6b Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu, 100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



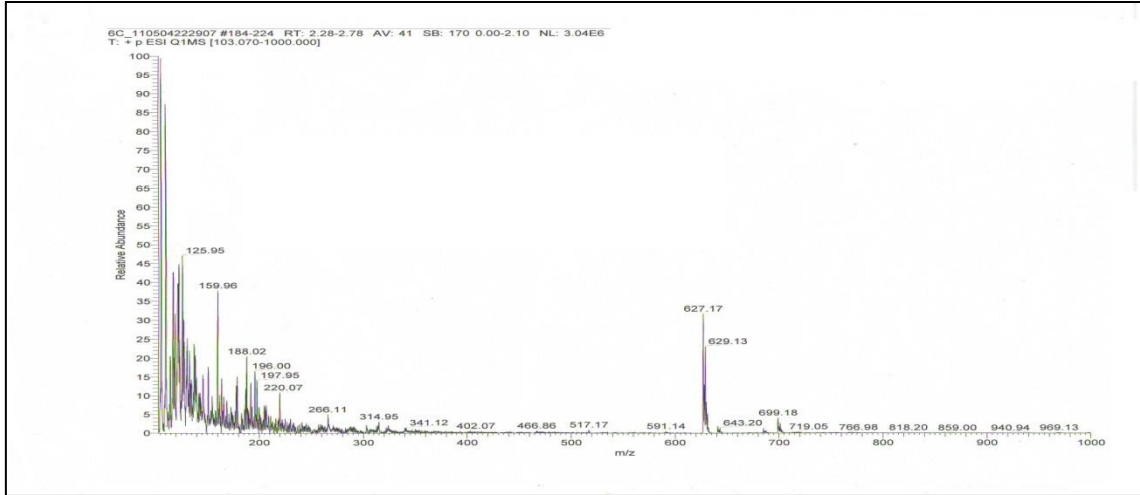
Ek Şekil 114. 6b Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



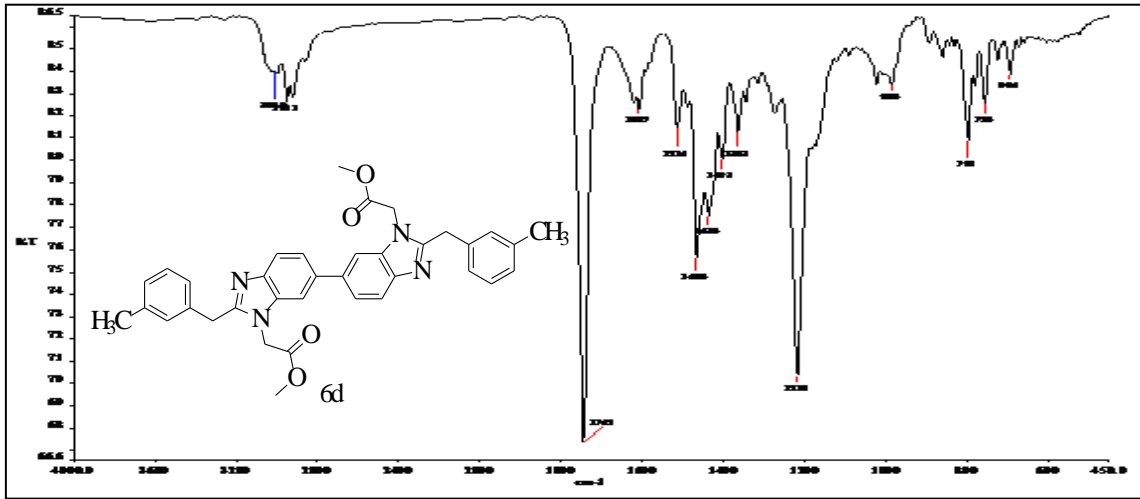
Ek Şekil 115. 6c Bileşiğinin IR spektrumu, KBr

Ek Şekil 116. 6c Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>Ek Şekil 117. 6c Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>

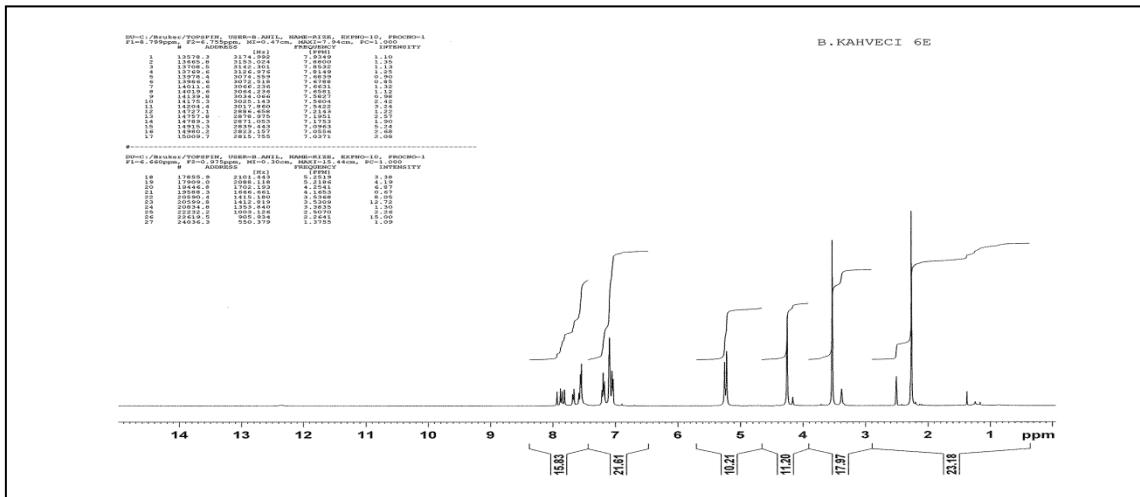


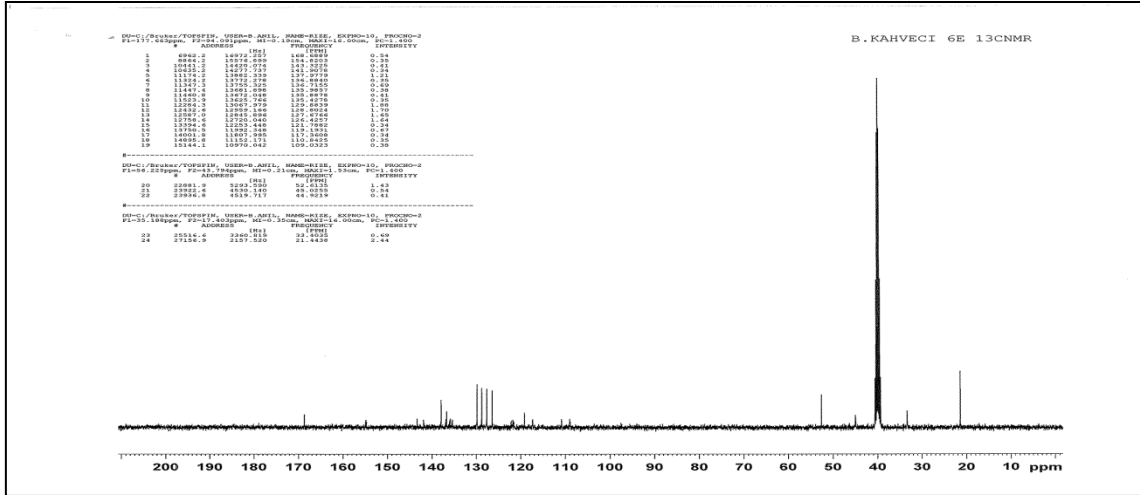


Ek Şekil 118. 6c Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

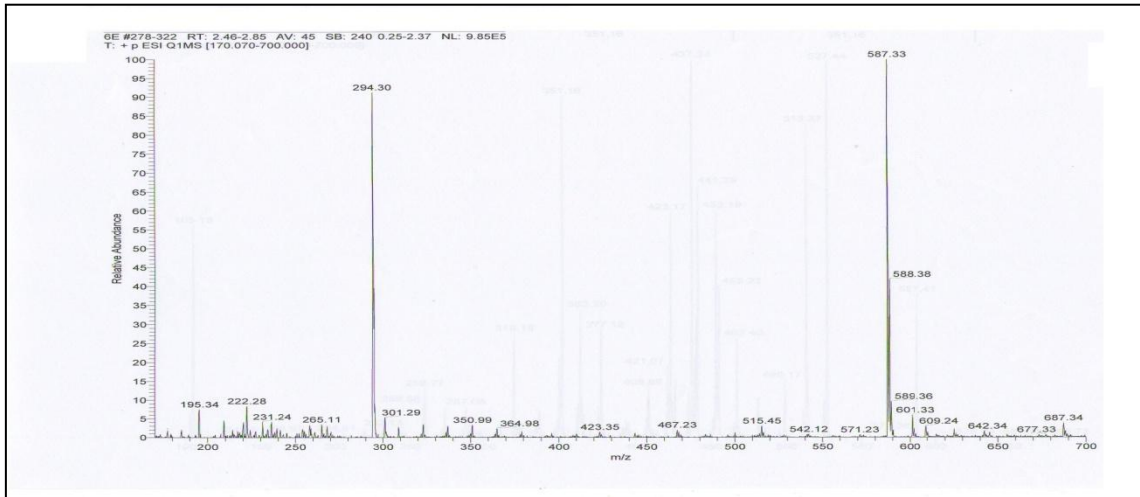


Ek Şekil 119. 6d Bileşiğinin IR spektrumu, KBr

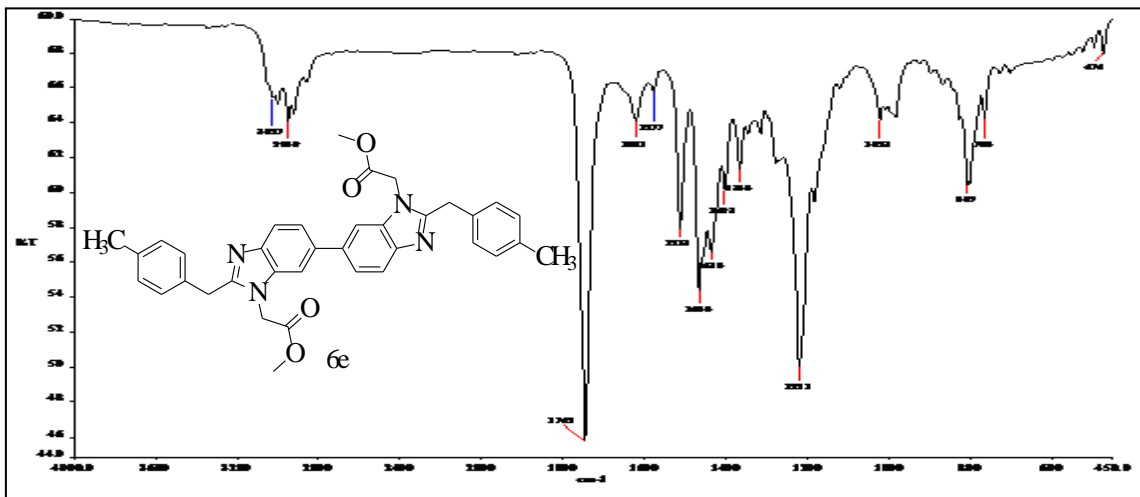
Ek Şekil 120. 6d Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



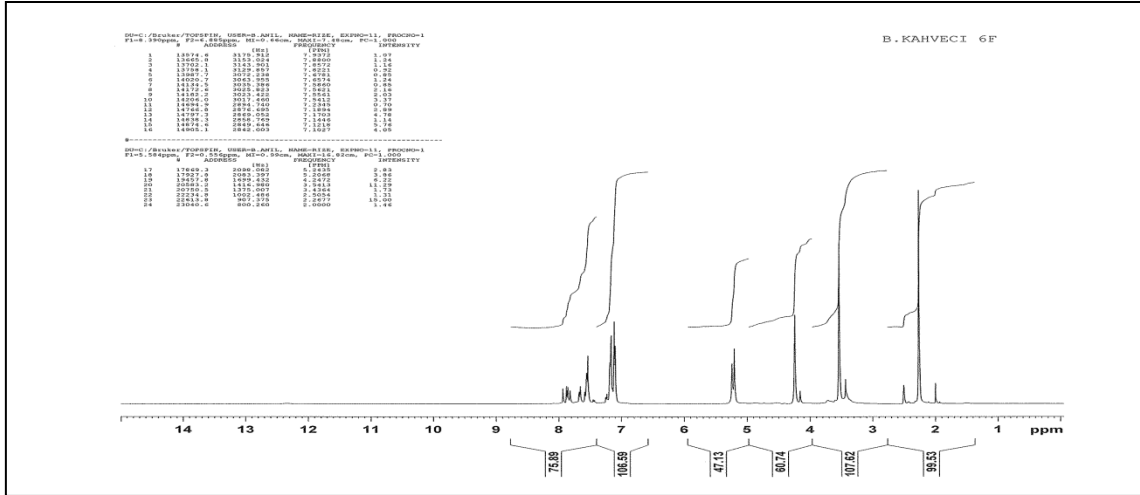
Ek Şekil 121. 6d Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



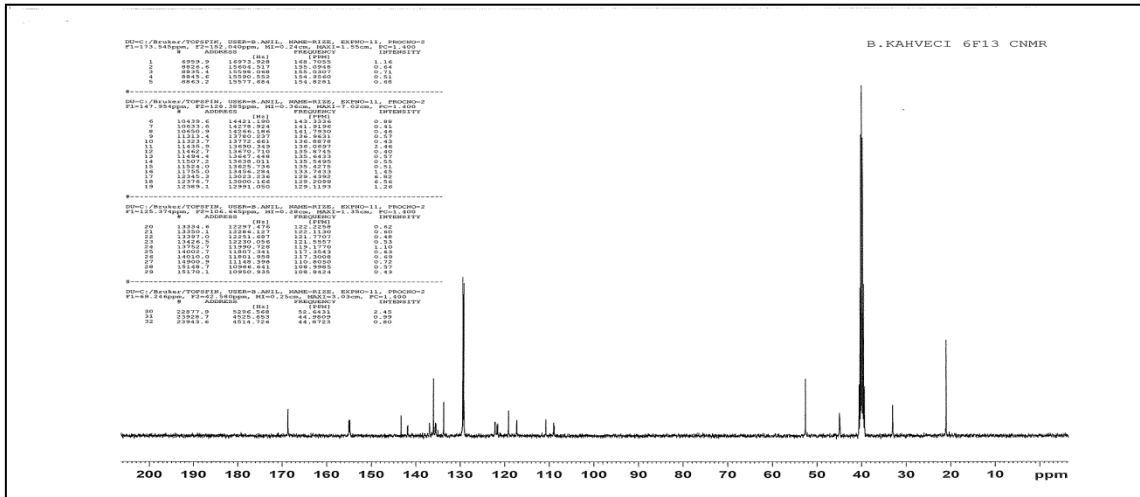
Ek Şekil 122. 6d Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



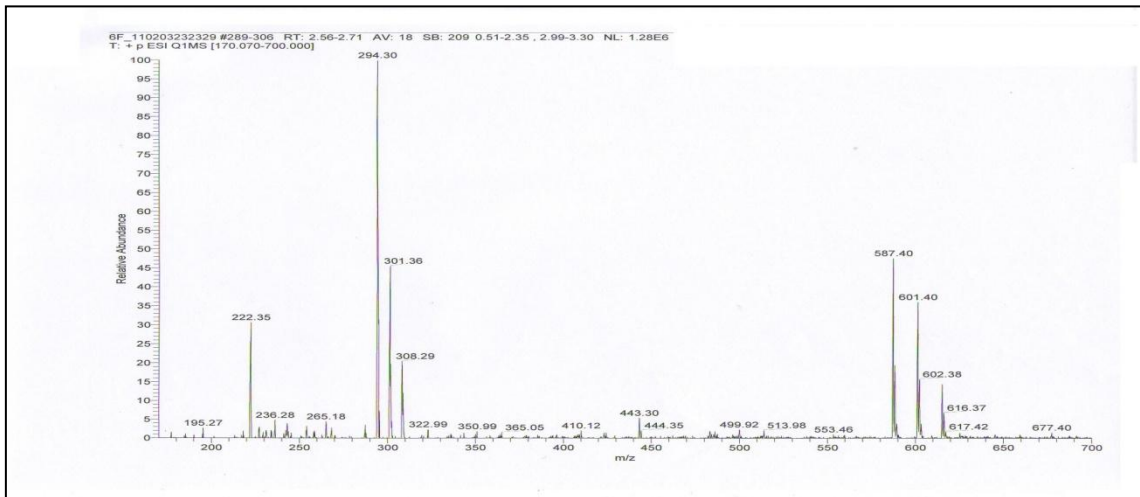
Ek Şekil 123. 6e Bileşiğinin IR spektrumu, KBr



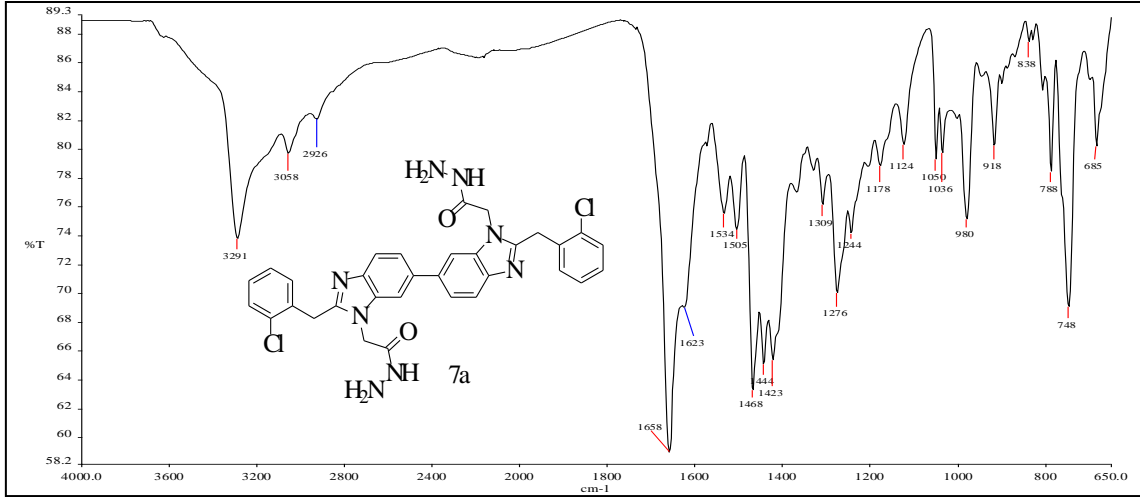
Ek Şekil 124. 6e Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>



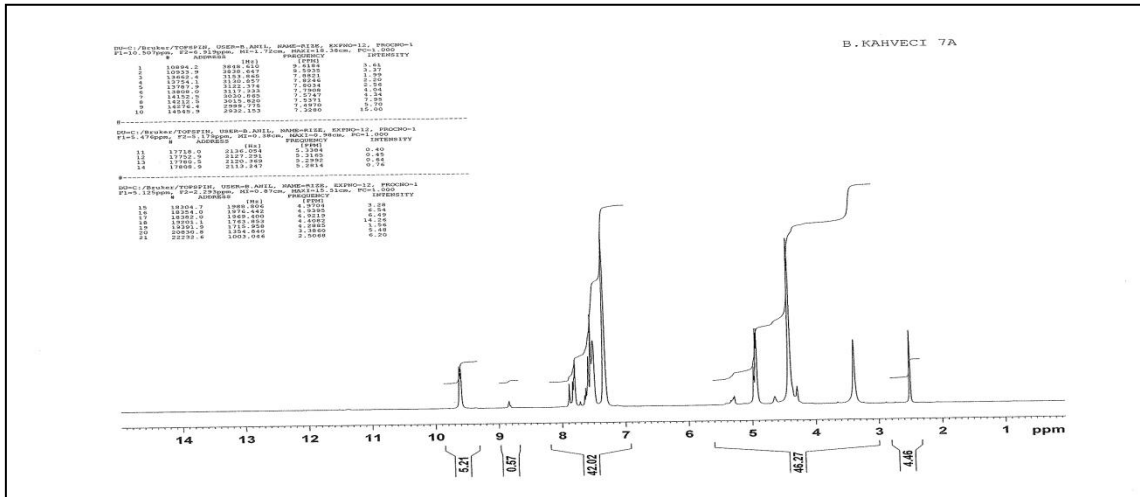
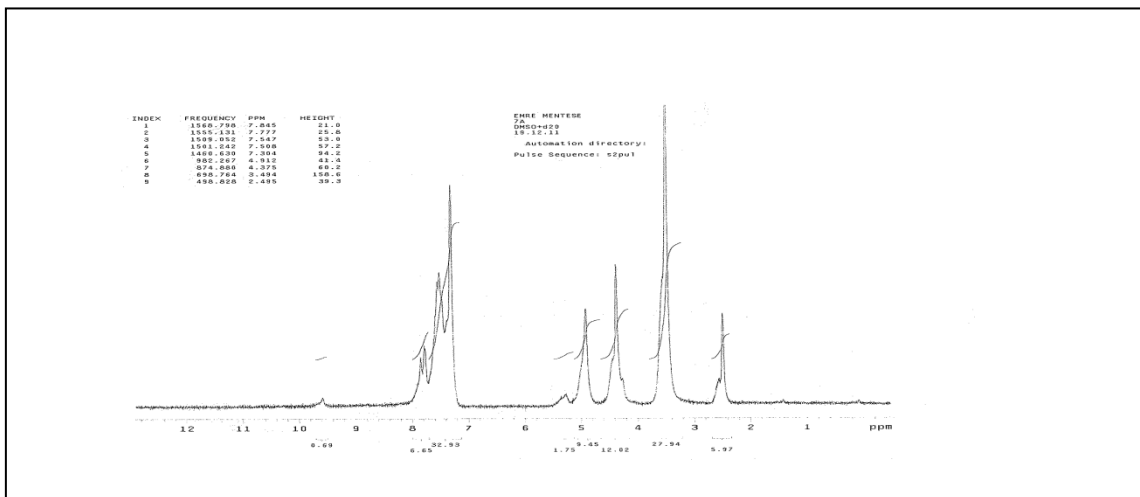
Ek Şekil 125. 6e Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>

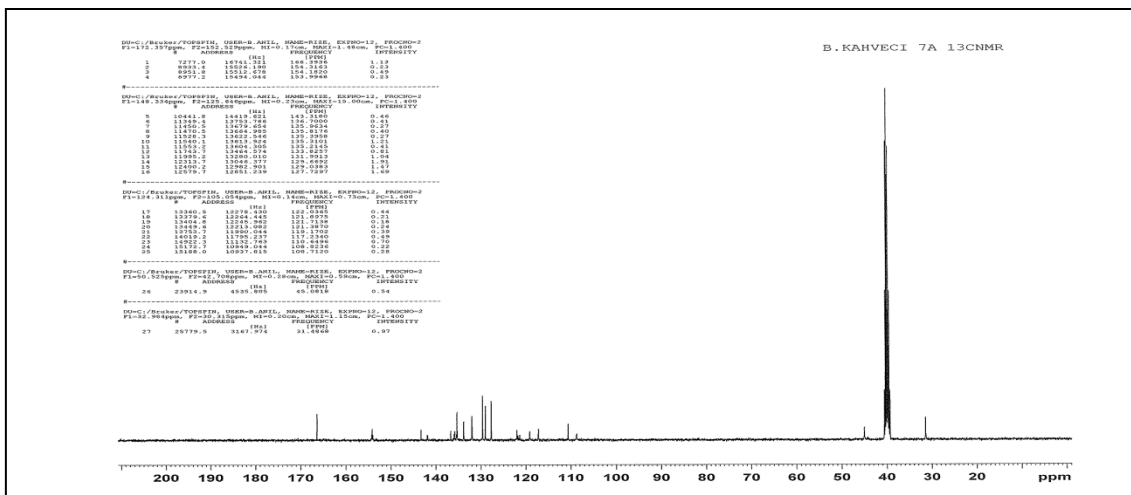


Ek Şekil 126. 6e Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

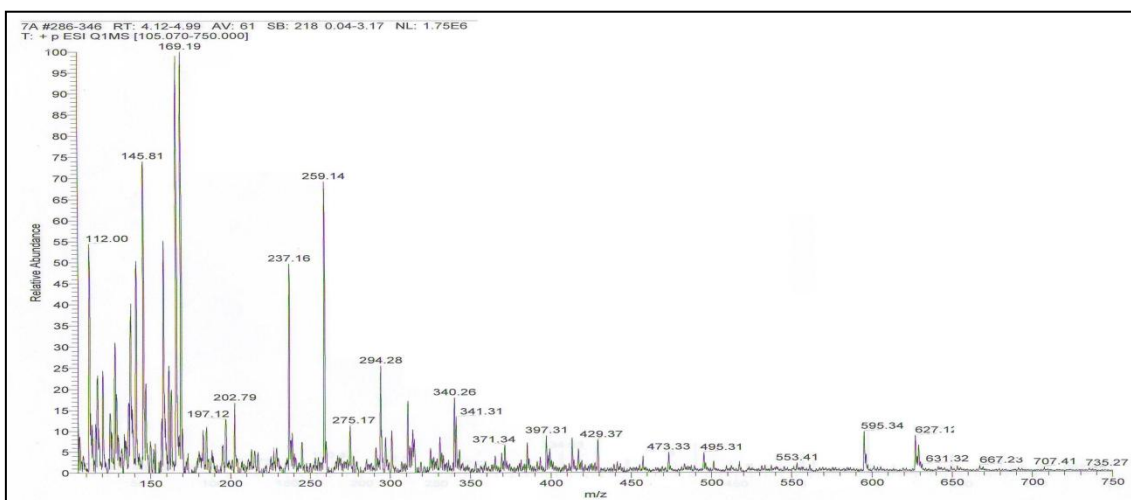


Ek Şekil 127. 7a Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

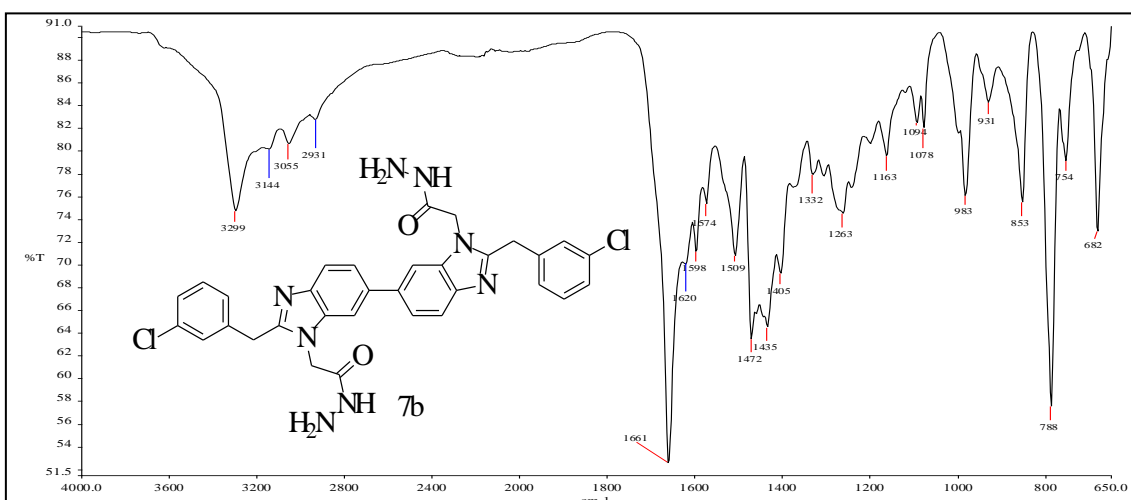
Ek Şekil 128. 7a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>Ek Şekil 129. 7a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR+D<sub>2</sub>O spektrumu, 200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>



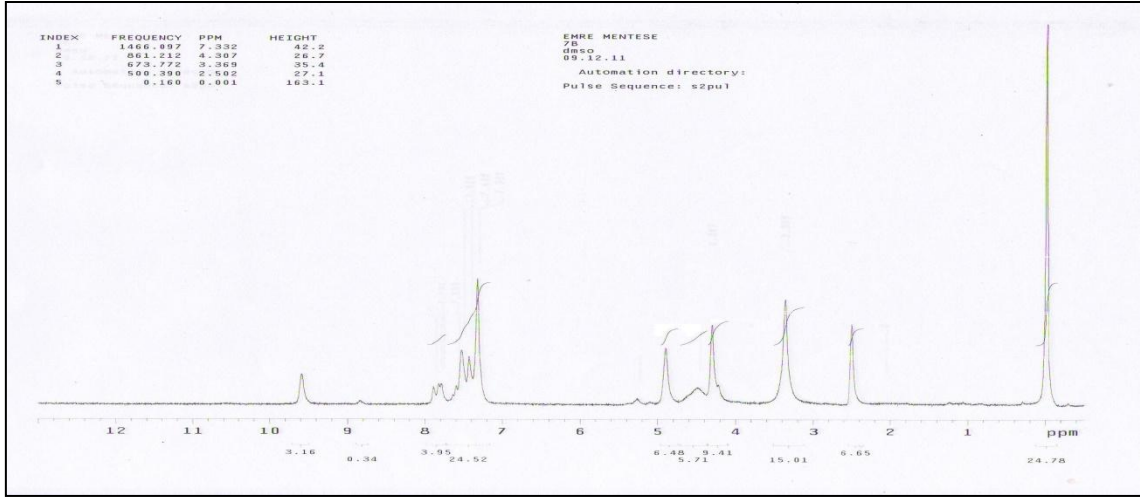
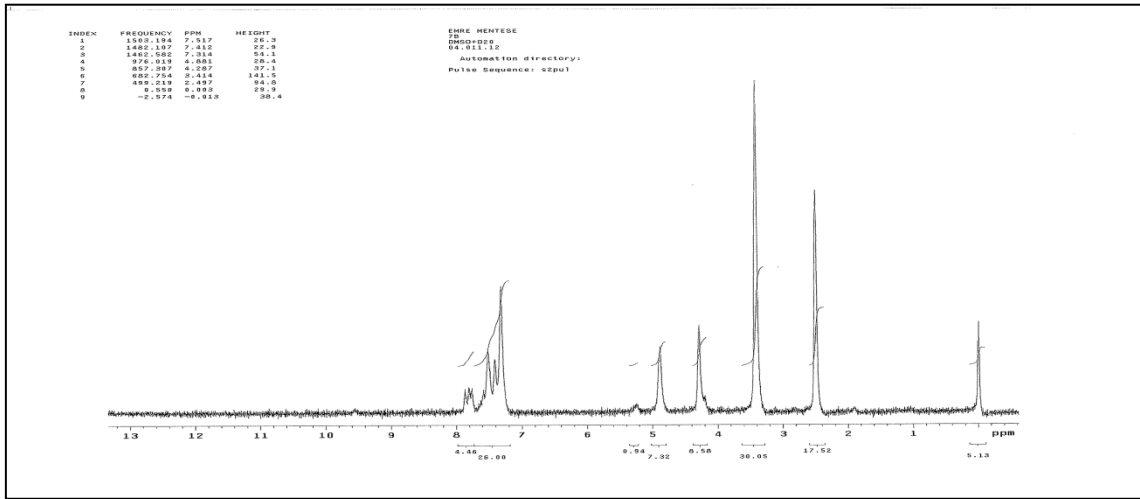
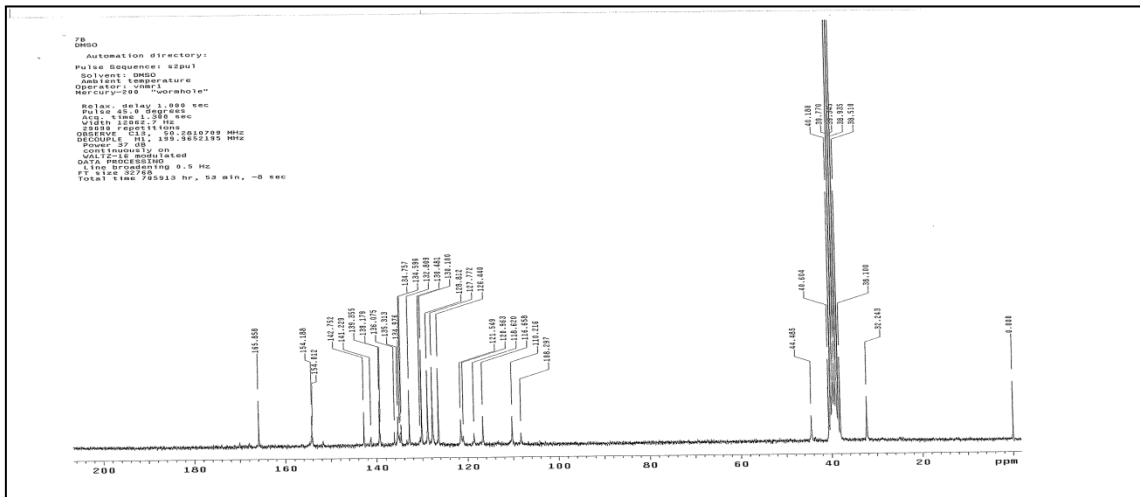
Ek Şekil 130. 7a Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$

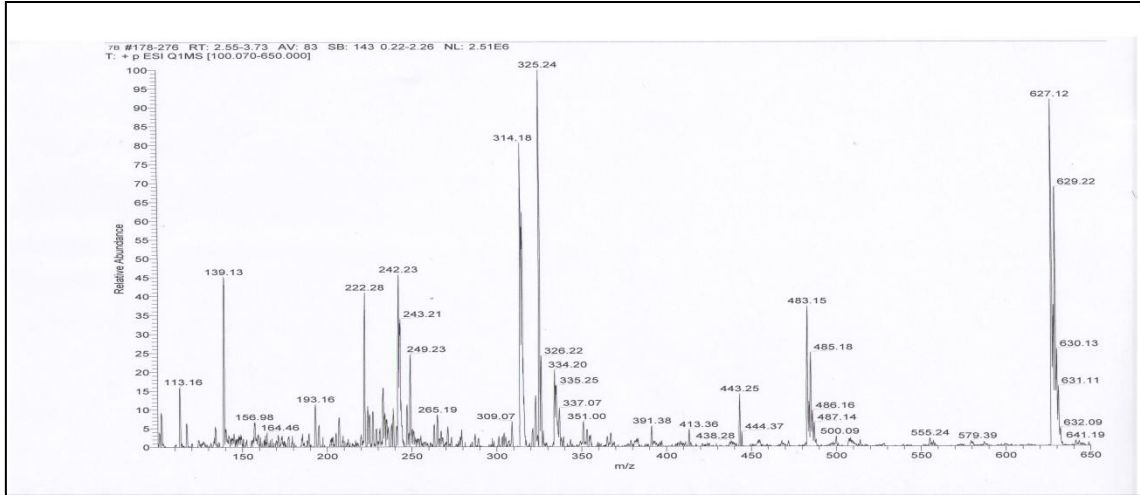


Ek Şekil 131. 7a Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

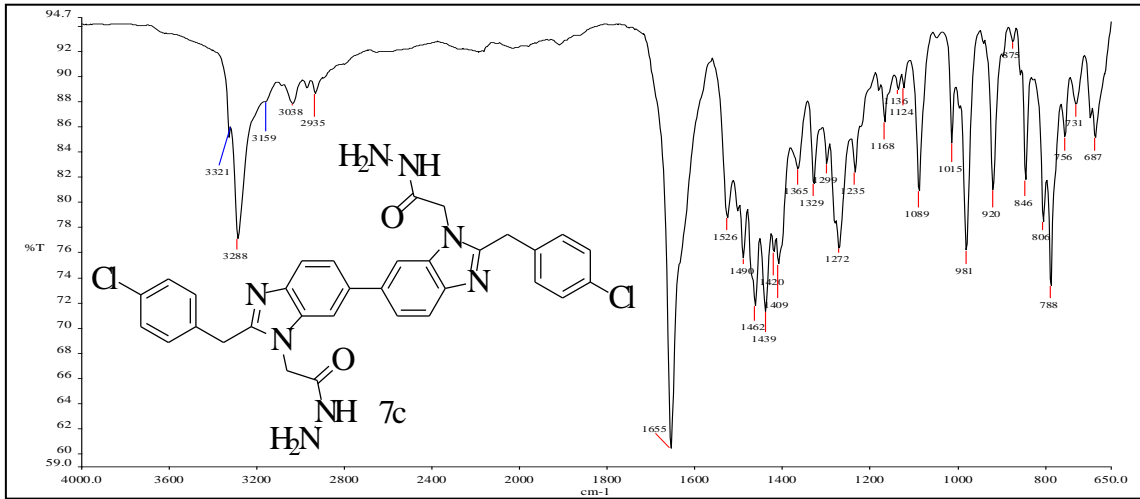


Ek Şekil 132. 7b Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

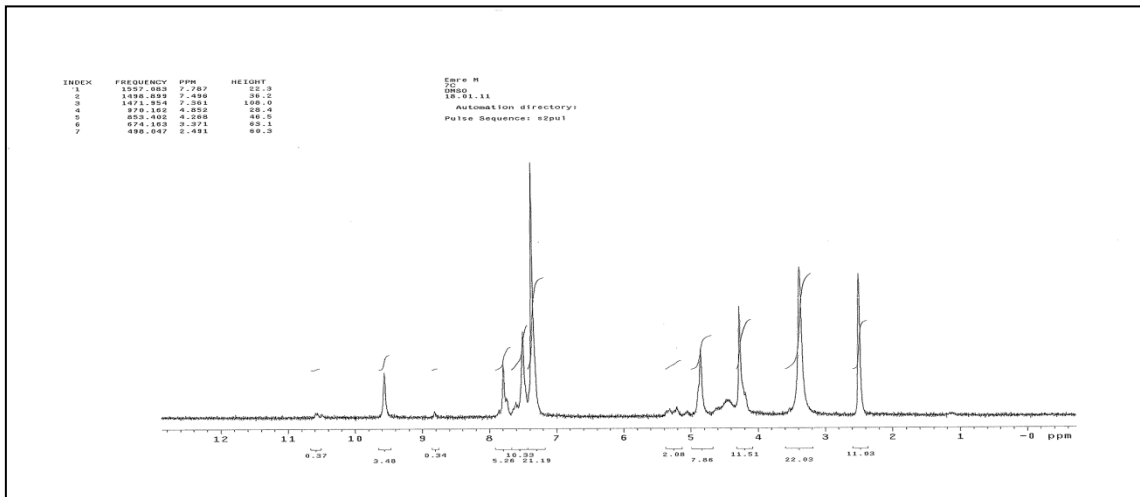
Ek Şekil 133. 7b Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>Ek Şekil 134. 7b Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR+D<sub>2</sub>O spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>Ek Şekil 135. 7b Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>

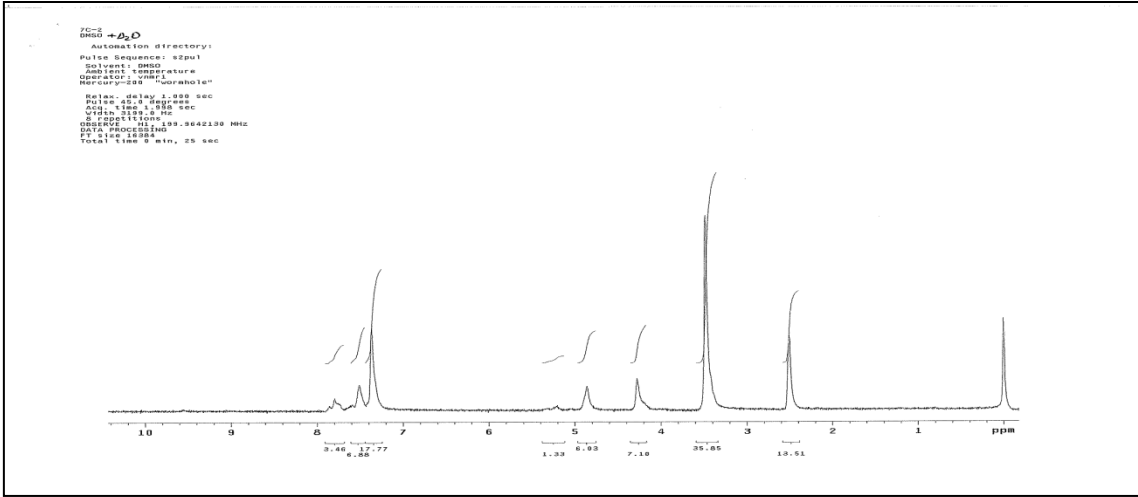


Ek Şekil 136. 7b Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

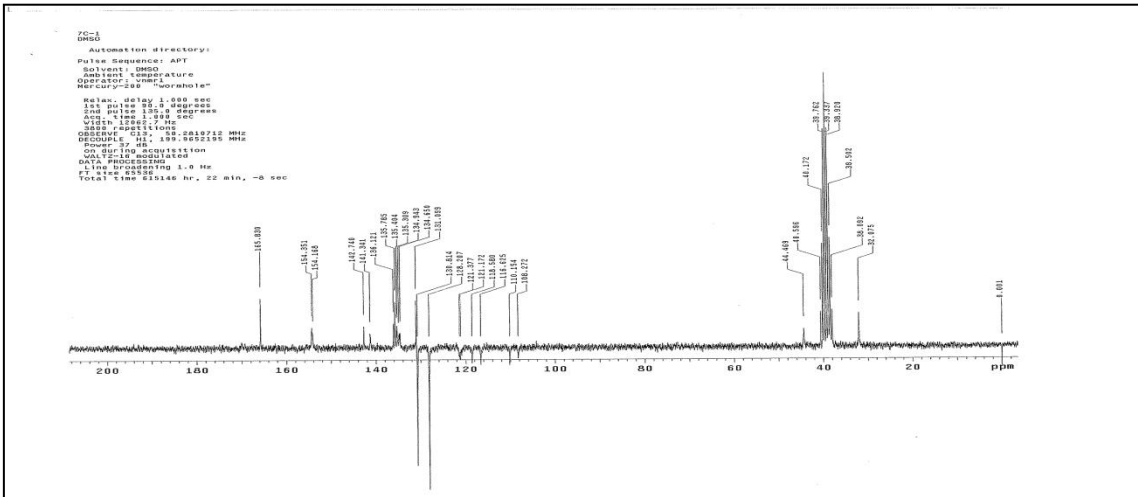


Ek Şekil 137. 7c Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

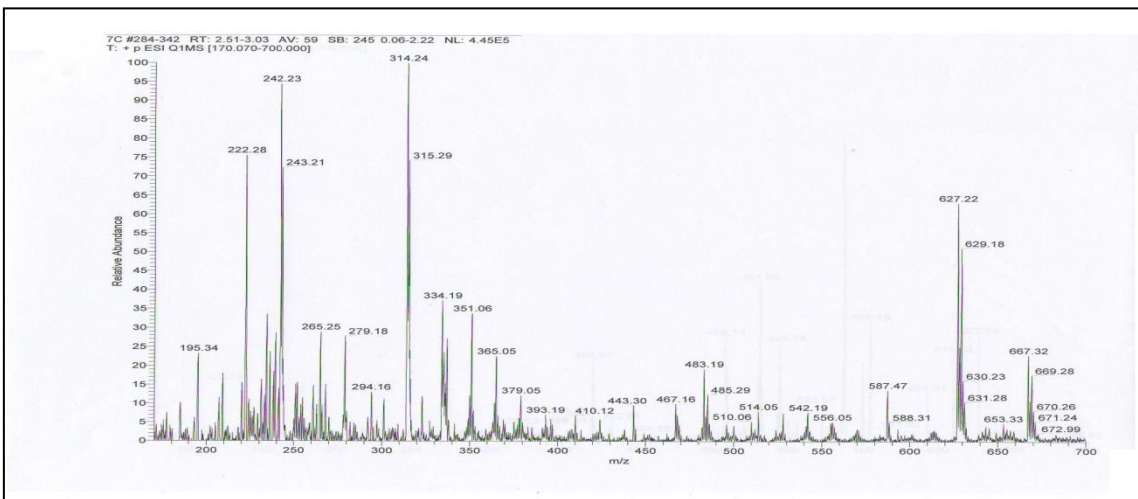
Ek Şekil 138. 7c Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



Ek Şekil 139. 7c Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR+D<sub>2</sub>O spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>

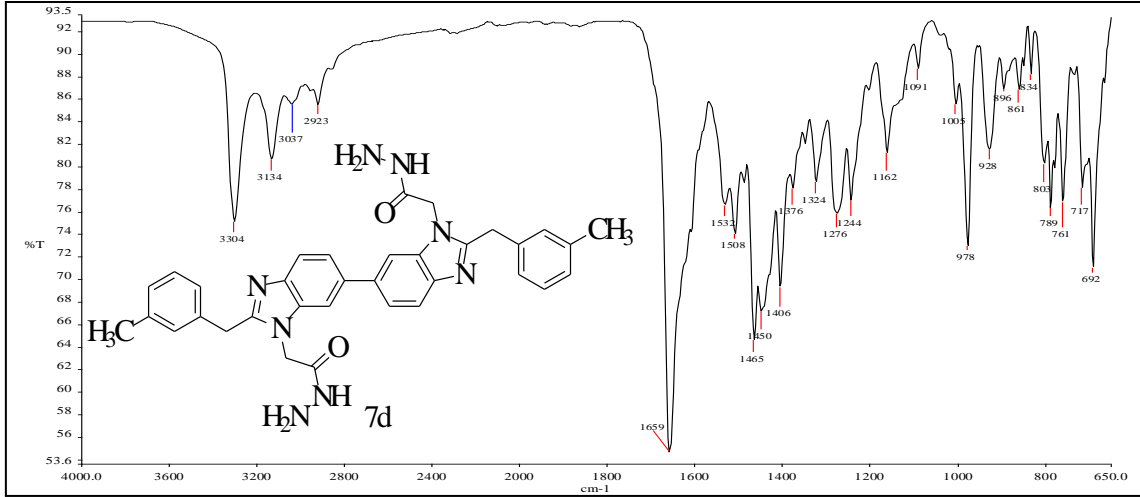


Ek Şekil 140. 7c Bileşiğinin APT spektrumu, 50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>

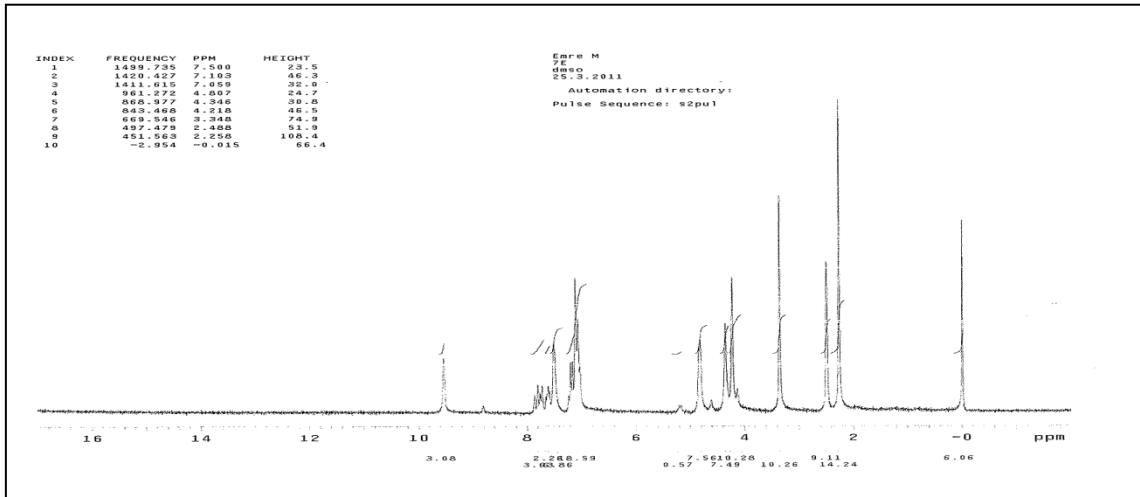
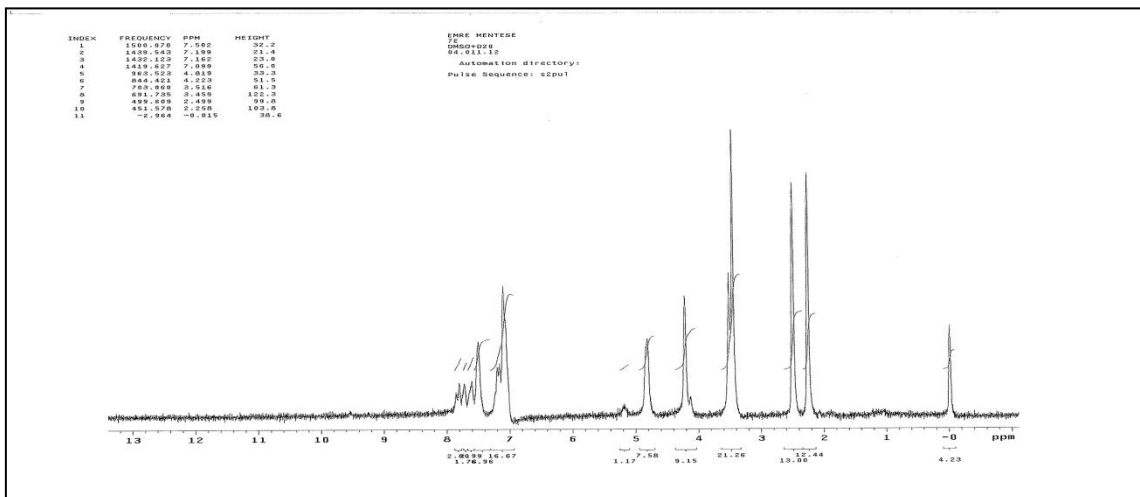


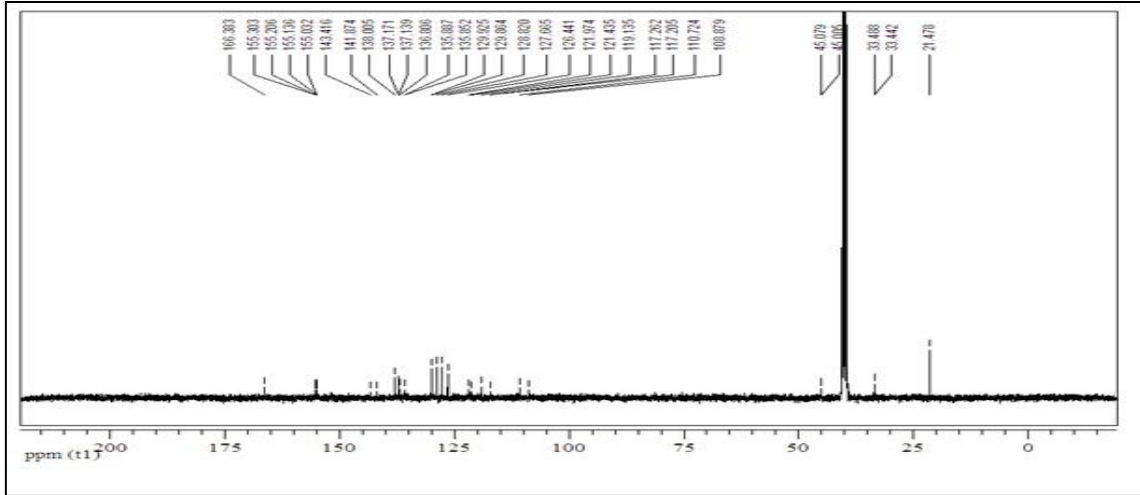
Ek Şekil 141. 7c Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



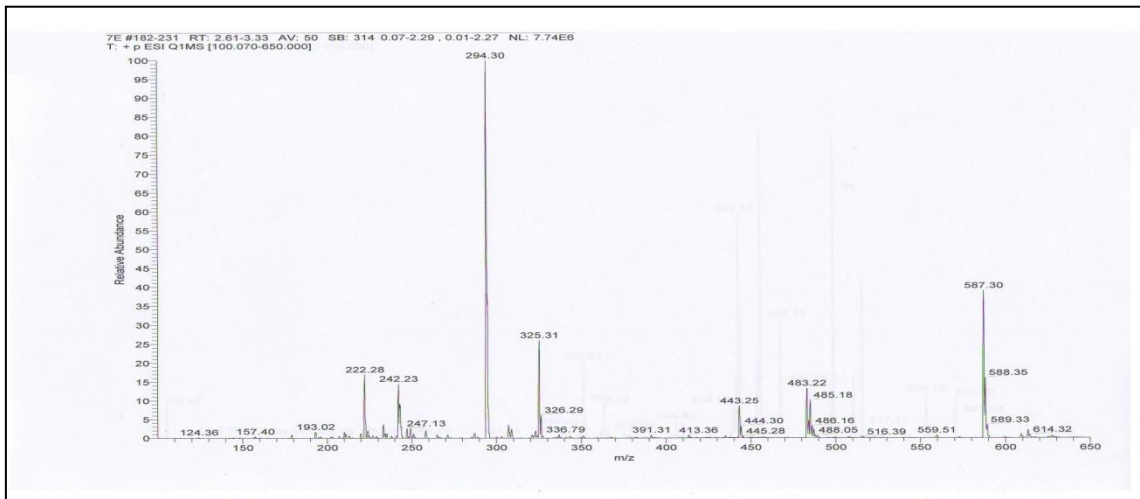


Ek Şekil 142. 7d Bileşiğinin IR spektrumu, ATR

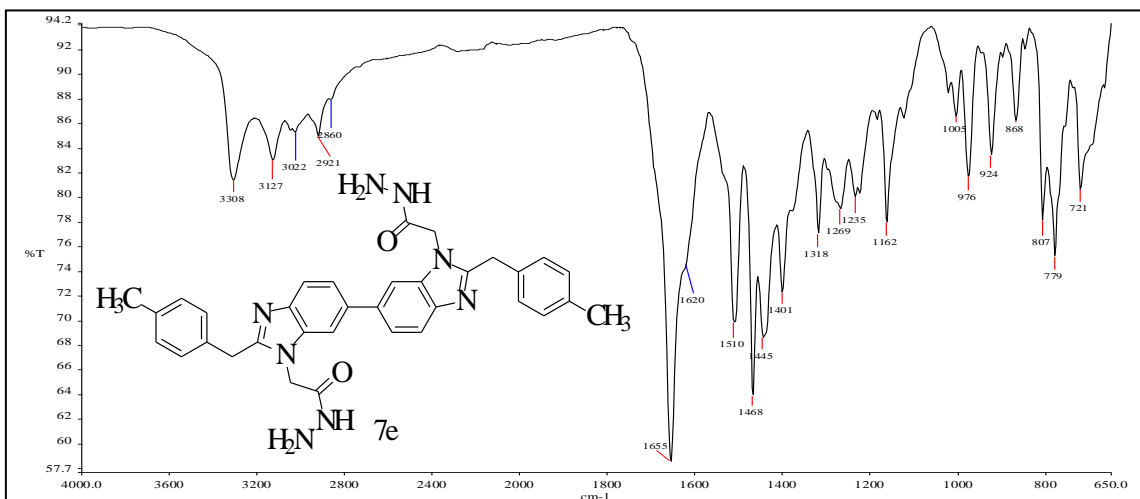
Ek Şekil 143. 7d Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ Ek Şekil 144. 7d Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$  spektrumu, 200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$



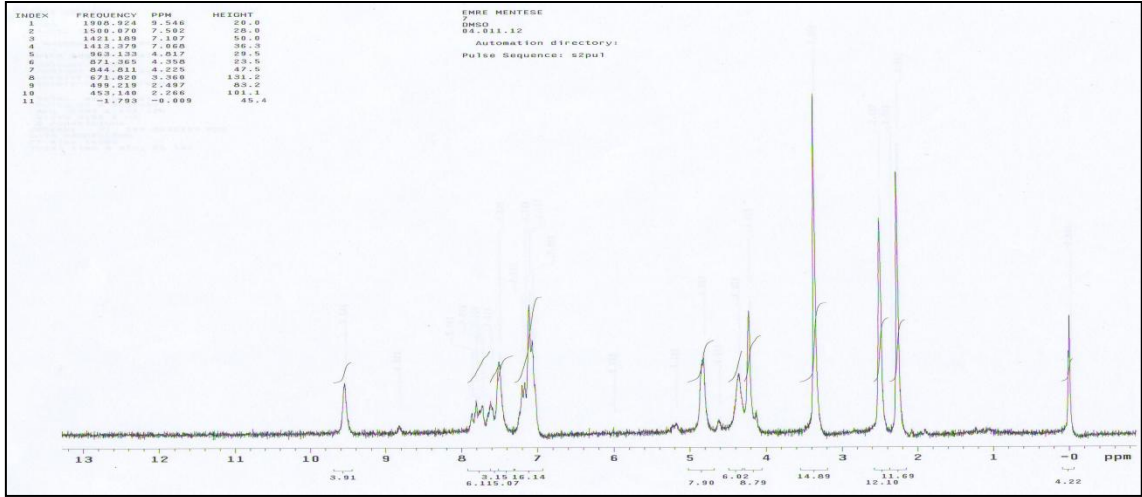
Ek Şekil 145. 7d Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, 100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



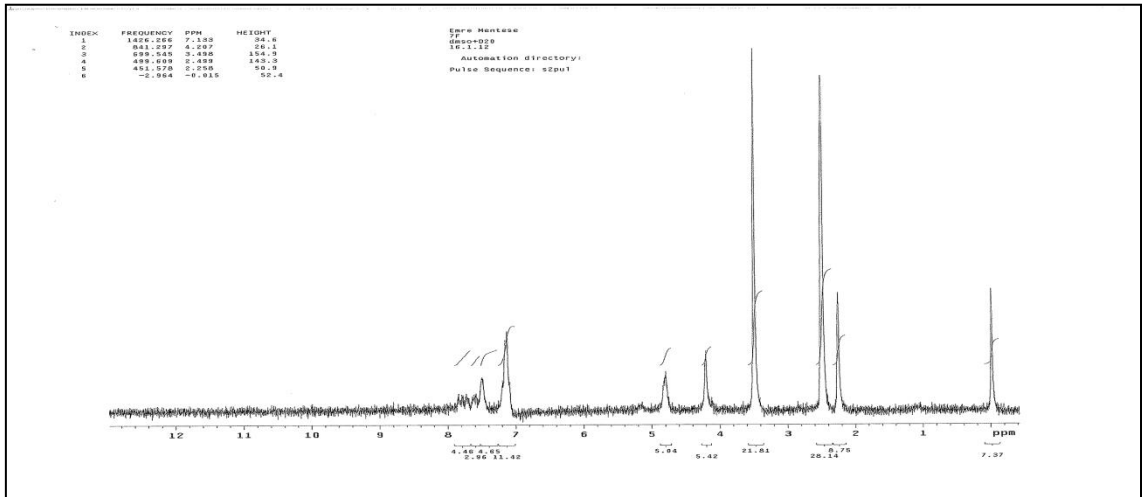
Ek Şekil 146. 7d Bileşiğinin ESI-MS spektrumu



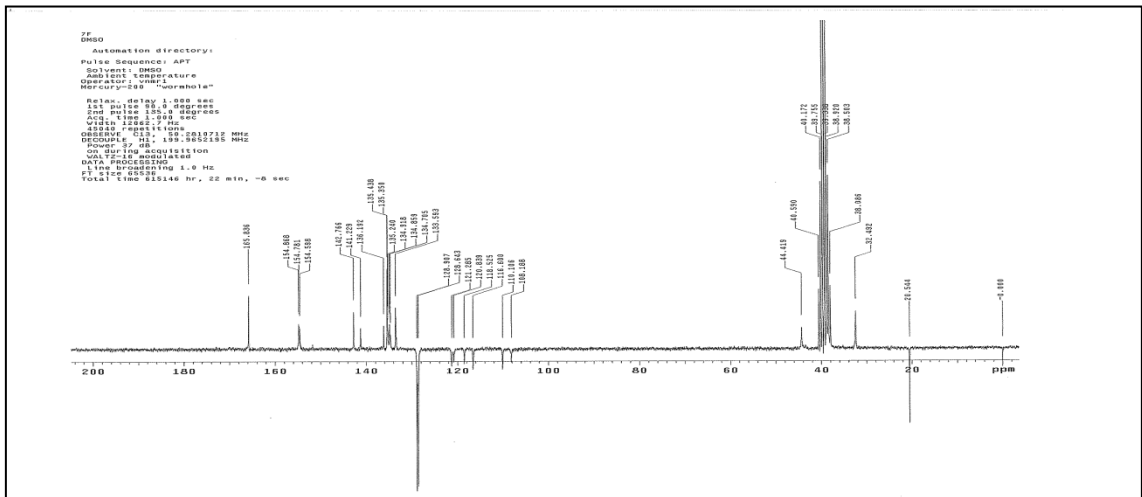
Ek Şekil 147. 7e Bileşiğinin IR spektrumu, ATR



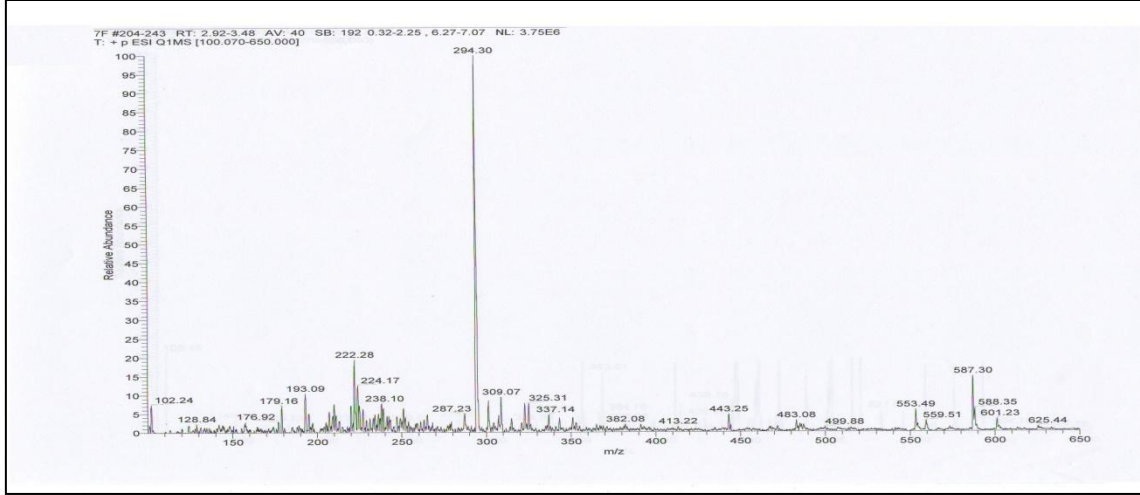
Ek Şekil 148. 7e Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



Ek Şekil 149. 7e Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR+D<sub>2</sub>O spektrumu, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



Ek Şekil 150. 7e Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu, 50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



Ek Şekil 151. 7e Bileşiğinin ESI-MS spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında İstanbul'da doğan Emre MENTEŞE ilk, orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 2001 yılında K.T.Ü Rize Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü Kazandı. 2005 yılında Kimya Bölümünden mezun oldu ve aynı yıl K.T.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. 2007 yılında Rize Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 2008 yılında yüksek lisans eğitimini tamamlayarak K.T.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Halen Rize Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli olup iyi derecede İngilizce bilmektedir.