



T.C.

RİZE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

FATİH YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİMDALI

RİZE 2011

T.C.
RİZE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Fatih YILMAZ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Bahittin KAHVECİ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİMDALİ**

RİZE 2011

T.C.

RİZE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

BAZI YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI

Fatih YILMAZ

KİMYA

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 06.06.2011

Tezin Savunma Tarihi : 30.06.2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Bahittin KAHVECİ

Juri Üyesi : Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ

Juri Üyesi : Doç. Dr. Olcay BEKİRCAN

Enstitü Müdürü : Doç. Dr. Fatih YILMAZ



RİZE 2011

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Tezimin hazırlanmasında ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, sorunlarımla ilgilenen, her konuda bana destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Bahittin KAHVECİ'ye içtenliğimle şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü desteğini esirgemeyen Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine ve öğrencilerine şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca laboratuvar çalışmalarında her türlü destek ve tecrübesiyle bana yardımda bulunan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Musa ÖZİL'e ve çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Emre MENTEŞE, Doktora öğrencisi Nesrin KARAALİ ve Yüksek lisans öğrencisi Nesibe SOSAN'a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca tezim için gerekli olan spektrumların alınmasında yardımcı olan Uzm. H. Türker AKÇAY'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her türlü maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, 108T356 no'lu TÜBİTAK projesi kapsamında desteklenmiştir. Bu desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Fatih YILMAZ

RİZE 2011

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
SEMBOLLER DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
EK ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Adlandırma.....	4
1.2. Erime Noktası, Kaynama Noktası ve Ayrışma Sabitleri	4
1.3. Pseudo(yalancı)asidik Karakter.....	5
1.4. Bazik Güç ve Elektronik Yapı	5
1.5. Tautomerik Karakter.....	6
1.6. Benzimidazollerin Asosiyasyonu(Kaynaşması).....	8
1.7. Kimyasal Özellikleri.....	8
1.8. İmino Hidrojen Atomunun Yer Değiştirme Reaksiyonu.....	9
1.9. Benzen Halkasında Substitüsyon	11
1.10. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri.....	12
1.10.1. Açılınmış o-nitroarilamin türevlerinden	12
1.10.2. o-Fenilendiaminler ile karboksilik asit, anhidrit, ester ya da amid türevlerinden ...	13
1.10.3. o-Fenilendiamin ile nitrillerin reaksiyonuyla	15
1.10.4. o-Fenilendiamin ile siyanojenbromürün reaksiyonuyla	16
1.11. Benzimidazollerin Biyolojik Önemi.....	16

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	18
2.1. 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol Sentezi	21
2.2. Etil-[5(6)-bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat sentezi	22
2.3. 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-karbohidrazid sentezi	23
2.4. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[fenilmetilen] asetohidrazid Sentezi	24
2.5. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(4-klorofenil) metilen] asetohidrazid Sentezi	25
2.6. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(4-florofenil) metilen] asetohidrazid Sentezi	26
2.7. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(4-metilfenil) metilen] asetohidrazid Sentezi	27
2.8. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-{[4-(dimetilamino) fenil] metilen} asetohidrazid Sentezi	28
2.9. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(3,4-dihidroksifenil) metilen] asetohidrazid Sentezi	29
2.10. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(3-bromo-4- florofenil)metilen] asetohidrazid Sentezi.....	30
2.11. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(3-bromofenil) metilen] asetohidrazid Sentezi.....	31
3. BULGULAR.....	32
4. TARTIŞMA.....	43
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR	49
EKLER	53
ÖZGEÇMİŞ	89

ÖZET

Bu çalışma heterosiklik bileşikler arasında önemli bir yeri olan benzimidazol türevi bileşiklerin mikrodalga destekli senteziyle ilgilidir. Bu çalışma sonucunda 11 yeni benzimidazol türevi bileşik heterosiklik bileşikler ailesine kazandırılmıştır.

Çalışmamızın birinci kısmında literatürde kayıtlı Pinner metoduyla gerekli olan imino ester bileşiği sentezlenmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında ise yeni bir yöntem kullanılarak o-Fenilendiamin türevi ile bir önceki basamakta sentezlenen iminoester bileşiği etkileştirilerek yeni bir benzimidazol türevi sentezlenmiştir. Üçüncü kısımda ise sentezlenen bu yeni benzimidazol bileşiğinden bir ester türevi bileşik ve dördüncü kısımda ise sentezlenen ester bileşiğinden hidrazid türevi bileşik elde edilmiştir.

Çalışmanın son kısmında ise elde edilen hidrazid türevi, 8 farklı aldehit ile etkileştirilerek benzimidazol halkası içeren 8 yeni schiff bazı sentezlenmiştir.

Elde edilen yeni bileşiklerin yapı aydınlatılması ise IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisi ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, Schiff bazı, Heterosiklik sentez, Mikrodalga sentez

SUMMARY

Synthesis Of Some New Benzimidazole Derivatives And Clarification Of Their Structures

This study deals with microwave-assisted synthesis of benzimidazol compounds which are an important part of heterocyclic compounds. As a result of this study, 11 novel benzimidazol derivatives have been gained in literature.

In the first part of our study, iminoester compound which is needed for benzimidazole compound was synthesized according to the Pinner method in literature. In the second part, a novel benzimidazol derivative has been synthesized with treating o-Phenylenediamine derivative and iminoester compound, synthesized in previous chapter, by using a novel method. In the third chapter, an ester compound has been synthesized from the novel benzimidazol derivative and in the fourth chapter, a hydrazide compound has been synthesized from the novel ester compound.

In the last part of our study, the newly synthesized hydrazide derivative has been treated with different aldehyde to synthesize 8 novel schiff bases which contains benzimidazol skeleton.

The structure of newly synthesized compounds was determined by spectroscopic methods using IR, ¹H-NMR and Mass spectroscopy.

Key words: Benzimidazole, Schiff base, Heterocyclic synthesis, Microwave synthesis

SEMBOLLER DİZİNİ

°C	: Santigrat Derece
CaCl ₂	: Kalsiyum klorür
KMnO ₄	: Potasyum permanganat
AgNO ₃	: Gümüş Nitrat
K ₂ CO ₃	: Potasyum Karbonat
NaH	: Sodyum Hidrür
KOH	: Potasyum Hidroksit
NaOEt	: Sodyum Etoksit
THF	: Tetrahidrofur
MeCN	: Asetonitril
DMF	: Dimetilformamid
DMSO- <i>d</i> 6	: Dötero dimetil sülfoksit
E.N.	: Erime Noktası
g	: Gram
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik rezonans
Hz	: Hertz
IR	: Infrared
mL	: Mililitre
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
AcOH	: Asetik Asit
TMS	: Tetrametilsilan
δ	: Kimyasal Kayma Değeri
ms	: Kütle Spektrumu
ms ²	: M+1 iyonunun kütle spekturumu

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Benzimidazolün Bazik Yapısı.....	5
Şekil 2. Benzimidazoldeki Benzen ve İmidazol Halkası Arasındaki Konjügasyon	6
Şekil 3. 4-Metilbenzimidazol ve 7-Metilbenzimidazol Tautomerisi	6
Şekil 4. 3-Nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-Nitro-3-asetamido-benzoik Asitin İndirgenmesi	7
Şekil 5. 2-Metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil Benzimidazol Yapısı	7
Şekil 6. 2,5(2,6)-Dimetilbenzimidazol'ün Alkillendirilmesi	8
Şekil 7. Benzimidazol'ün KMnO ₄ ile Etkileştirilmesi.....	8
Şekil 8. 1-Benzil-1H-benzimidazol Eldesi.....	10
Şekil 9. 2-Kloro-4-metoksibenzimidazolün Alkillendirilmesi.....	10
Şekil 10. Benzimidazollerin Schotten-Baumann Yöntemiyle Benzoillenmesi.....	10
Şekil 11. 6-Nitrobenzimidazol Eldesi.....	11
Şekil 12. 5-Kloro-2-metil-1H-benzimidazolün Halojenürlenmesi Reaksiyonu.....	11
Şekil 13. 2,5 ve 6. Konumlarında Substitüent İçeren Benzimidazolün Nitrolanması.....	12
Şekil 14. o-Nitroarilamin Türevinden Benzimidazol Sentezi	12
Şekil 15. 1,2-Dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzenin indirgenme reaksiyonu	13
Şekil 16. Philips yöntemine göre benzimidazol sentezi.....	13
Şekil 17. Bis-benzimidazol Sentezi	14
Şekil 18. o-Fenilendiamin ile Benzaldehitin Reaksiyonu Sonucu Benzimidazol Eldesi	14
Şekil 19. o-Fenilendiamin ile Ketonların Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi.....	15
Şekil 20. o-Fenilendiamin ile Nitrillerin Reaksiyonuyla Benzimidazol Eldesi.	15
Şekil 21. o-Fenilendiamin ile Siyanojenbromürün Reaksiyonu Sonucu Benzimidazol Eldesi	16

Şekil 22. Benzimidazol, Adenin ve Guanin Bazları	16
Şekil 23. Pinner Metoduyla İminoester Sentezi	18
Şekil 24. Benzimidazol Türevi Bileşik Sentezi	19
Şekil 25. Benzimidazol Ester Türevi Sentezi	19
Şekil 26. Benzimidazol Hidrazid Türevi Sentezi	19
Şekil 27. Benzimidazol Türevli Schiff Bazlarının Sentezi	20
Şekil 28. 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol Bileşiğinin Oluşum Mekanizması	43
Şekil 29. Etil-[6-bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat Eldesi Mekanizması	44
Şekil 30. 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-karbohidrazid Eldesi Mekanizması	45
Şekil 31. Schiff Bazı Oluşum Mekanizması	46
Şekil 32. Schiff Bazı Bileşiklerinin Konformasyonları	47

EK ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Ek Şekil 1. 1 nolu Bileşiğin IR Spekturumu (KBr).....	54
Ek Şekil 2. 1 nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	55
Ek Şekil 3. 1 nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu (ms).....	56
Ek Şekil 4. 1 nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu (ms ²).....	56
Ek Şekil 5. 2 nolu bileşiğin IR Spekturumu (KBr).....	57
Ek Şekil 6. 2 nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	58
Ek Şekil 7. 2 nolu bileşiğin Kütle Spekturumu (ms).....	59
Ek Şekil 8. 2 nolu bileşiğin Kütle Spekturumu (ms ²).....	59
Ek Şekil 9. 3 nolu Bileşiğin IR Spekturumu (KBr).....	60
Ek Şekil 10. 3 nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	61
Ek Şekil 11. 3 nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Yer Değiştirme(D ₂ O) Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	62
Ek Şekil 12. 3 nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu (ms).....	63
Ek Şekil 13. 3 nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu (ms ²).....	63
Ek Şekil 14. 4a Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr)	64
Ek Şekil 15. 4a Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	65
Ek Şekil 16. 4a Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms).....	66
Ek Şekil 17. 4a Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms ²).....	66
Ek Şekil 18. 4b Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr)	67
Ek Şekil 19. 4b Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	68
Ek Şekil 20. 4b Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms)	69
Ek Şekil 21. 4b Bileşiğin Kütle Spekturumu (ms ²).....	69
Ek Şekil 22. 4c Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr)	70
Ek Şekil 23. 4c Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	71

Ek Şekil 24. 4c Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms).....	72
Ek Şekil 25. 4c Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2).....	72
Ek Şekil 26. 4d Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr).....	73
Ek Şekil 27. 4d Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	74
Ek Şekil 28. 4d Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms).....	75
Ek Şekil 29. 4d Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2).....	75
Ek Şekil 30. 4e Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr).....	76
Ek Şekil 31. 4e Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	77
Ek Şekil 32. 4e Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms).....	78
Ek Şekil 33. 4e Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2).....	78
Ek Şekil 34. 4f Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr).....	79
Ek Şekil 35. 4f Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	80
Ek Şekil 36. 4f Bileşiğinin ¹ H-NMR Yer Değiştirme(D ₂ O) Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	81
Ek Şekil 37. 4f Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms).....	82
Ek Şekil 38. 4f Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2).....	82
Ek Şekil 39. 4g Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr).....	83
Ek Şekil 40. 4g Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	84
Ek Şekil 41. 4g Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms).....	85
Ek Şekil 42. 4g Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2).....	85
Ek Şekil 43. 4h Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr).....	86
Ek Şekil 44. 4h Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	87
Ek Şekil 45. 4h Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms).....	88
Ek Şekil 46. 4h Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2).....	88

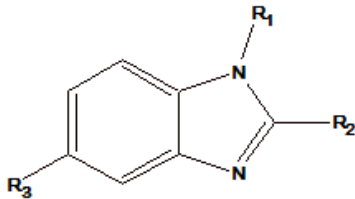
TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İlaç Özelliği Gösteren Bazı Benzimidazol Türevi Bileşikler.	1
Tablo 2. Formüller	2
Tablo 3. Ticari Olarak Satılan Bazı Benzimidazol Türevi İlaçlar	17

1. GİRİŞ

Farmasotik kimyada antimikrobiyal bileşikler içinde azoller, güvenilirliklerinin ve terapötik etkilerinin yüksek oluşundan dolayı en çok çalışılan bileşiklerdendir. Özellikle antimikrobiyal tedaviden yararlanmak üzere araştırmacıların dikkatini çeken önemli heterosiklik halkalardan biri de benzimidazollerdir. İlk keşfinden buyana benzimidazoller önemli bir farmakofor haline gelmiştir. Vitamin B12 (Siyanokobalamin)'in yapısında doğal olarak da yer alan benzimidazol çekirdeği günümüzde bazı farklı ilaç gruplarının etken maddesi olarak da karşımıza çıkmaktadır. Benzimidazol halka sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda, antibakteriyel etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşmada 1., 2. ve 5. veya 6. konum süstitüsyonlarının önemi dikkat çekmektedir[1-4].

Tablo 1. İlaç Özelliği Gösteren Bazı Benzimidazol Türevi Bileşikler



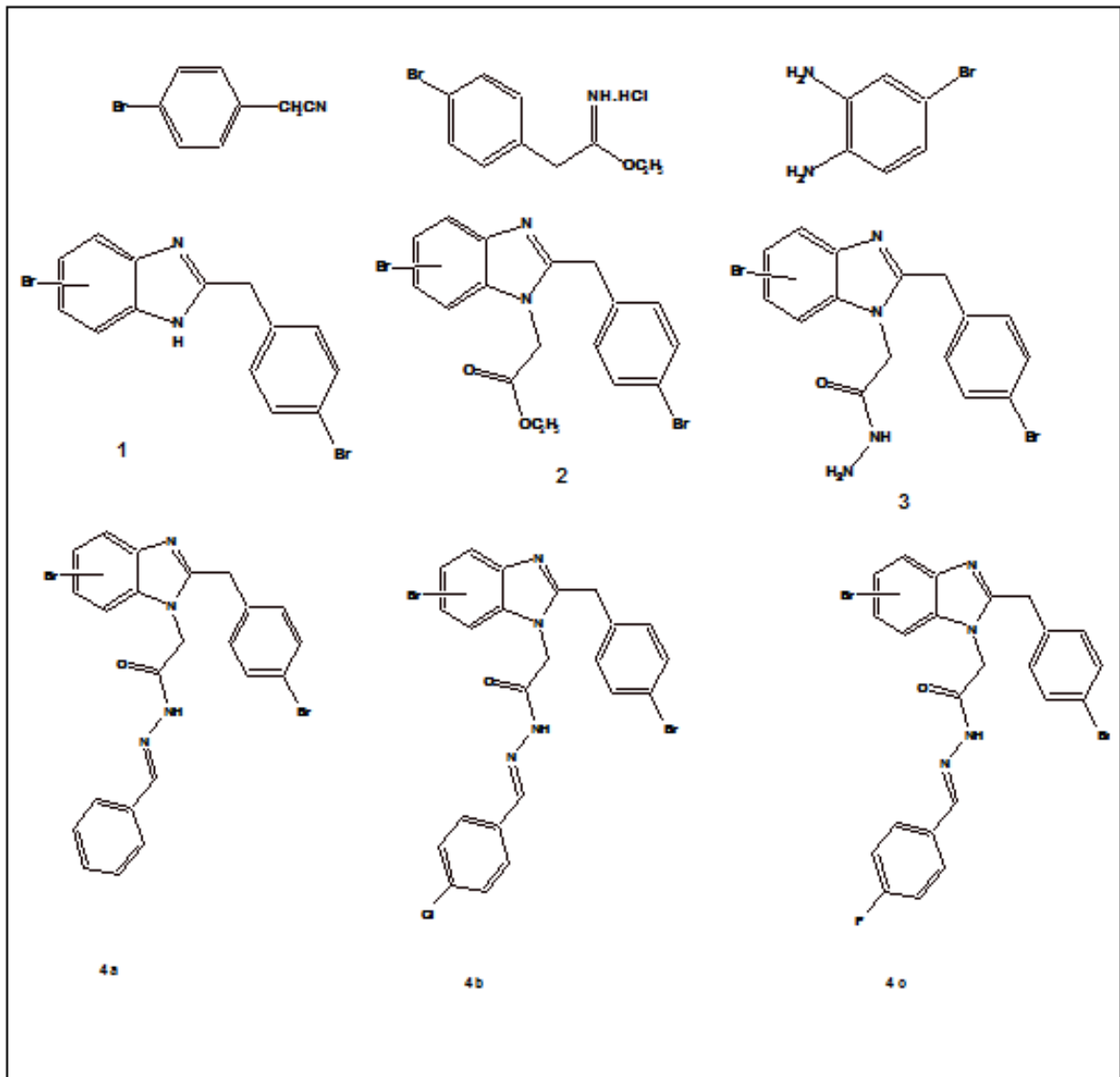
	R ₁	R ₂	R ₃
<u>Benzimidazol</u>	-H	-H	-H
<u>Benomil</u>	-CONH(CH ₂)CH ₃	-NHCO ₂ CH ₃	-H
<u>Tiyabendazol</u>	-H	-4-tiyazolil	-H
<u>Karbendazim</u>	-H	-NHCO ₂ CH ₃	-H
<u>Albendazol</u>	-H	-NHCO ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₂ CH ₃
<u>Fenbendazol</u>	-H	-NHCO ₂ CH ₃	-S-C ₆ H ₅
<u>Oksifendazol</u>	-H	-NHCO ₂ CH ₃	-SO-C ₆ H ₅
<u>Oksibendazol</u>	-H	-NHCO ₂ CH ₃	-O(CH ₂) ₂ CH ₃
<u>Mebendazol</u>	-H	-NHCO ₂ CH ₃	-CO-C ₆ H ₅
<u>Parbendazol</u>	-H	-NHCO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃

Birçok araştırma grubu gibi bizim çalışma grubumuz da benzimidazol ana yapısı taşıyan heterosiklik bileşikler üzerinde araştırmalar yapmaktadır. Benzimidazol halkası, halen kullanılmakta olan birçok ilaç grubunun yapısında yer almaktadır. Tablo 1'de bu tür

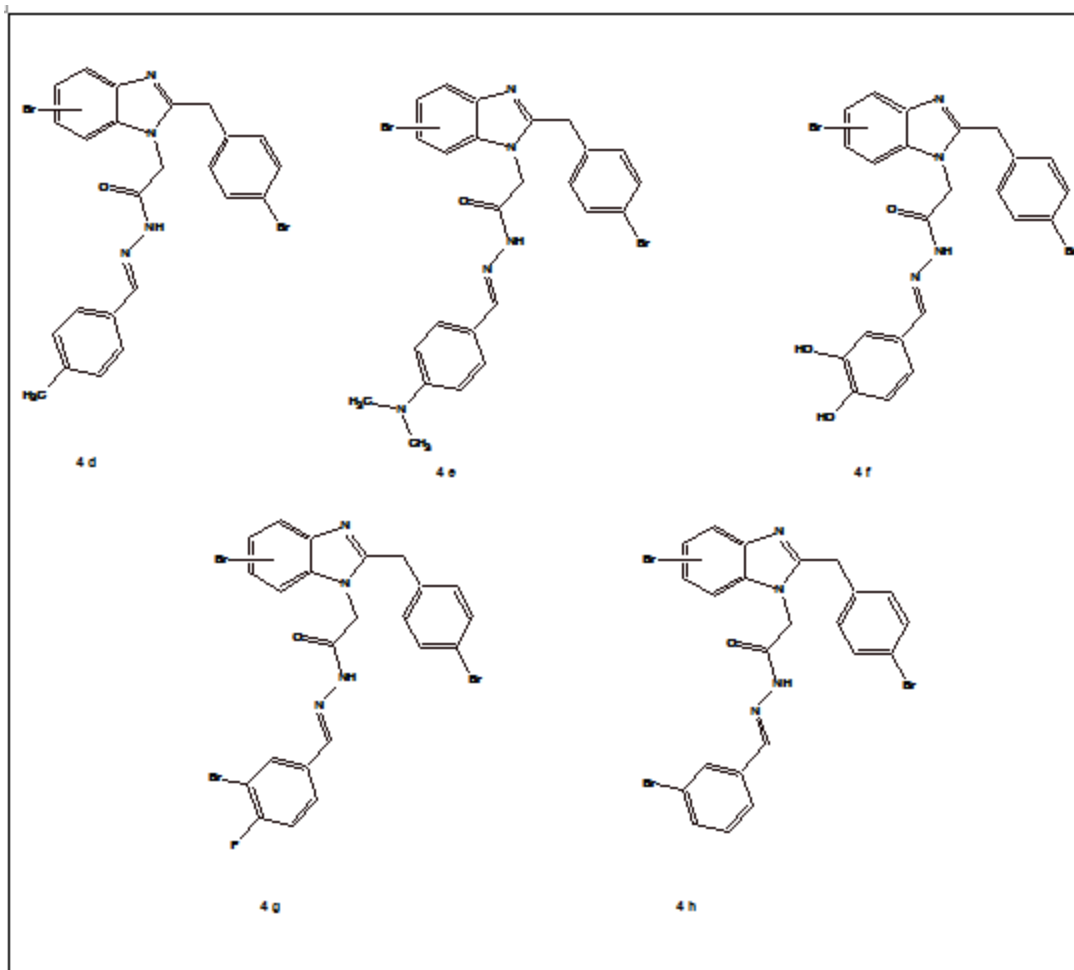
bileşiklere bazı örnekler verilmiştir [5]. Biyolojik aktiviteye neden olan bir diğer farmakofor grup da imin bağıdır. İmin bağının biyolojik aktiviteyi arttırdığına dair birçok çalışma literatür de kayıtlıdır[6].

Bu çalışmada, potansiyel biyolojik aktif benzimidazol türevlerinin sentezi amaçlanmış bu kapsamda schiff bazı içeren bir seri 1,2 ve 5(6) substitüe benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir. Çalışmada elde edilen bileşiklerin ve ilgili diğer bileşiklerin formülleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Formüller



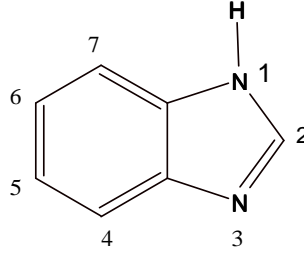
Tablo 2'in devamı



1.1. Adlandırma

Benzimidazol, imidazol'ün 4,5-konumunda bir benzen halkasının kaynaşmış olduğu halka sistemi olarak bilinir. Aynı zamanda 1,3-benzodiazol olarak bilinse de serinin ana bileşiğinin adı benzimidazoldür.

Benzimidazol halkasının değişik konumları imino grubuna 1 numara verilerek aşağıdaki gibi numaralandırılır.



Yukarıdaki formülde görüldüğü üzere benzimidazol halkası iki farklı azot atomuna sahiptir. Bu azot atomlarından birisi üzerinde hidrojen taşımaktadır ve “pirol azotu” veya “imino azotu” olarak tanımlanmaktadır. Hidrojen taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan diğer azot ise “piridin azotu” veya “tersiyer azot” olarak adlandırılır.

1.2. Erime Noktası, Kaynama Noktası ve Ayrışma Sabitleri

Benzimidazoller genel olarak kristal yapılı, suda az alkolde ise yüksek çözünürlüğe sahip, yüksek erime ve kaynama noktası olan katılardır. Benzimidazoller polar çözücüler içerisinde çözünür fakat apolar çözücülerde iyi çözünmezler.

Benzimidazoller serbest bir asidik protona sahip olduğu için çok kolay asosiyasyon (kaynaşmalar) olurlar. İmino hidrojenindeki süstitüsyon(yer değiştirme) erime ve kaynama noktasının düşmesine neden olur. Bu yüzden N-süstitüe benzimidazoller asosiyasyon yapamazlar.

Benzimidazoller, imidazollere pek çok açıdan benzerler. Her iki yapıda asidik ve bazik karaktere sahiptir. Benzimidazoldeki NH-grubu çok zayıf bazik ve görece olarak güçlü asidik özellik gösterir. Çoğu benzimidazoller sulu baz ve asit çözeltilerinde çözünürler.

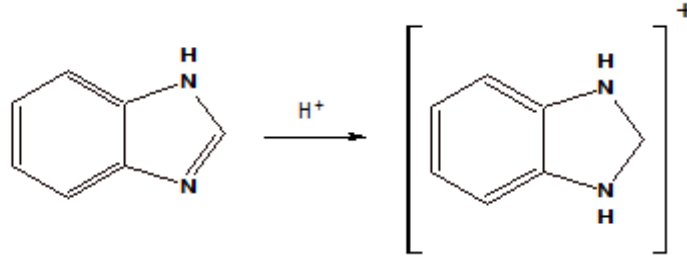
1.3. Pseudo(yalancı)asidik Karakter

Benzimidazol türevlerinin pseudo(yalancı)asidik özellik göstermesi metallerle tuz oluşturabilme yeteneğinden kaynaklanır. Benzimidazollerin metal tuzları içerisinde en dikkat çeken ise suda çözünür gümüş tuzları oluşturmalarıdır.

Benzimidazollerin pseudo(yalancı)asidik özelliğine etki eden en önemli etken benzen halkası üzerinde bulunan elektron çekici ya da elektron itici süstitüe gruplardır. Elektron çekici gruplar benzimidazollerin asidik doğasını arttırmaktadır. Mesela nitrobenzimidazoller yeterince güçlü asitler olup sulu karbonat ya da sulu amonyak içerisinde çözünürler.

1.4. Bazik Güç ve Elektronik Yapı

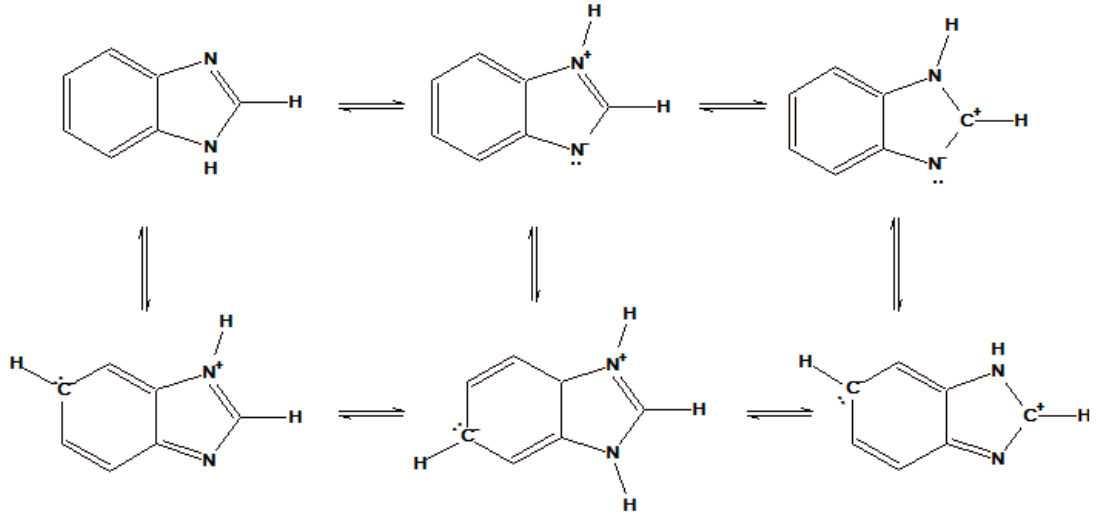
Benzimidazoller, asitler ile tuz oluşturabilecek kadar bazik bileşiklerdir. Bazik özelliği yapısında bulunan tersiyer azotun proton bağlama özelliğinden gelir.



Şekil 1. Benzimidazolün Bazik Yapısı

Benzimidazol ($pK_a=5.5$), imidazole ($pK_a=7.0$) göre zayıf bir bazdır. Bazik güçteki bu farklılık imidazol ve benzen halkası arasındaki konjugasyondan dolayıdır.

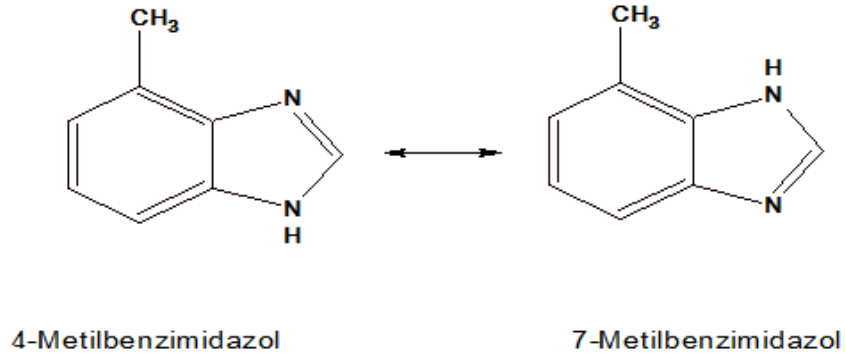
Benzimidazol halkası içerisindeki konjugasyonun olması molekülün kararlılığını arttıran bir etken olmaktadır. Bu artan kararlılık aynı zamanda bazikliğin imidazollere göre daha düşük olmasına neden olmaktadır. Benzen halkası üzerindeki gruplar da bazikliği etkilemektedir. Elektron çekici gruplar bazikliği azaltırken, itici gruplar bazikliği arttırır.



Şekil 2. Benzimidazoldeki Benzen ve İmidazol Halkası Arasındaki Konjügasyon

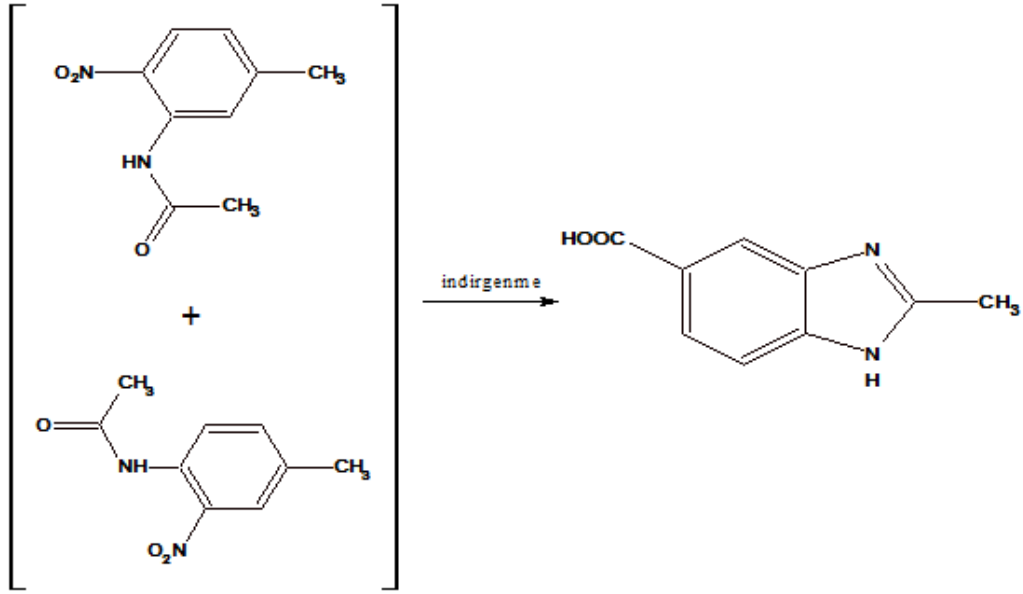
1.5. Tautomerik Karakter

Bir simetri düzlemine sahip olmayan süstitüe benzimidazollerde imino hidrojeninin farklı konumlarda bulunduğu iki izomerik yapı yazmak mümkündür. Örneğin 4-Metilbenzimidazol, 7-Metilbenzimidazolün tautomeri olduğundan bu bileşik 4(7)-Metilbenzimidazol şeklinde adlandırılır.



Şekil 3. 4-Metilbenzimidazol ve 7-Metilbenzimidazol Tautomerisi

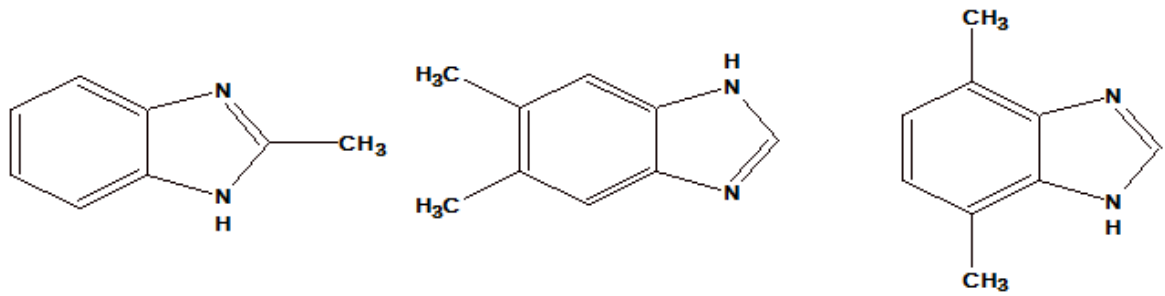
Benzimidazol türevi bileşiklerin bu özelliğinden dolayı 3-Nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-Nitro-3-asetamido-benzoik asitin indirgenmesiyle tek ve aynı benzimidazol ürünü elde edilmiştir [7].



Şekil 4. 3-Nitro-4-asetamido-benzoik Asit ve 4-Nitro-3-asetamido-benzoik Asitin İndirgenmesi

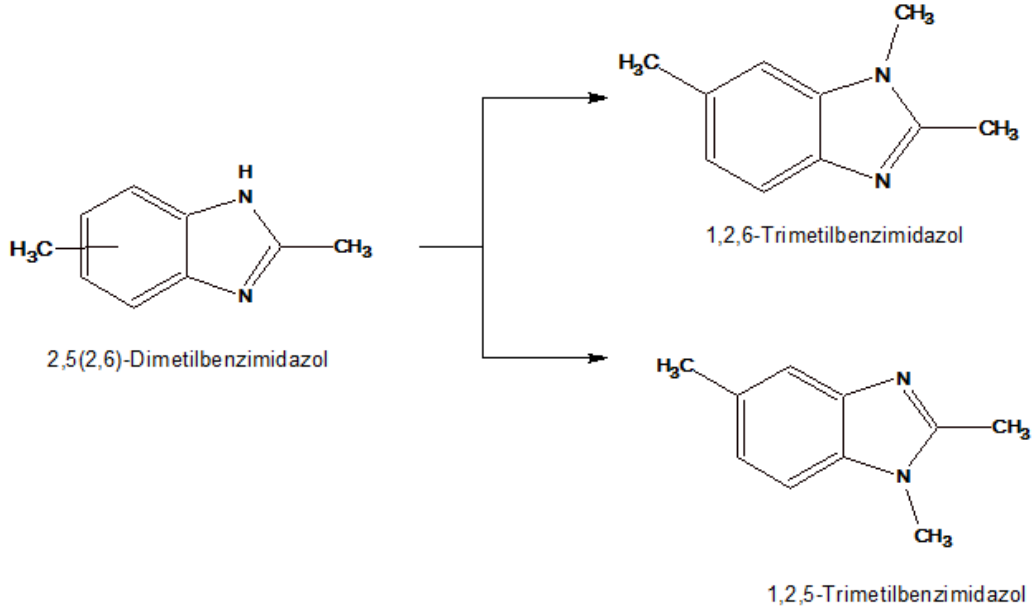
Bu tür özellik gösteren yani bir simetri düzlemine sahip olmayan benzimidazol türevlerinde kesin yapıyı tanımlamak mümkün olmayabilir. Bu durum imino azotunun varlığından kaynaklanmaktadır [8].

Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynısıdır ve kesin yapıyı belirlemek mümkündür. Örneğin 2-Metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir [9].



Şekil 5. 2-Metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil Benzimidazol Yapısı

Benzimidazolün benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent taşıması halinde imino hidrojeni süstitüe edilecek olursa iki farklı ürün karışımı oluşur. Örneğin 2,5(2,6)-Dimetilbenzimidazol'ün imino hidrojeni alkilendirildiğinde 1,2,5-Trimetil ve 1,2,6-Trimetilbenzimidazol elde edilir [9,10].



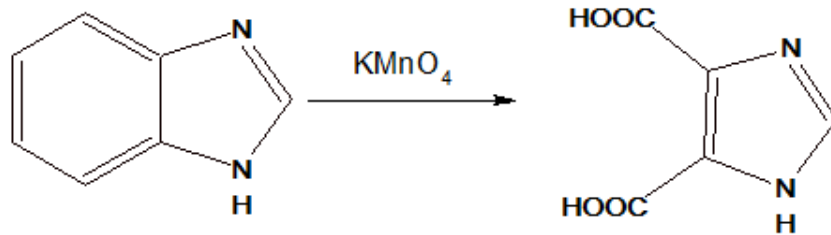
Şekil 6. 2,5(2,6)-Dimetilbenzimidazol'ün Alkillendirilmesi

1.6. Benzimidazollerin Asosiyasyonu (kaynaşması)

1-Konumunda süstitüe grup bulundurmıyan benzimidazoller asosıye (kaynaşmış) halde bulunmaktadıır. İmino hidrojeni yer değiştirdiği zaman ise bu asosiyasyon engellenmektedir. Bu durumda oluşan sonuç asosiyasyonun bir molekölün imino hidrojeni ile diğer bir molekölün tersiyer azotu arasında oluşan hidrojen bağlarıdır. Bu sebepten 1-süstitüe benzimidazoller imino hidrojeni bulundurmıdıklarııdan dolayı daha düşük erime ve kaynama noktasına sahiptirler.

1.7. Kimyasal Özellikleri

Benzimidazollerin en belirgin olan kimyasal özelliği kimyasal kararlılıklarıdır. Asitler, bazlar ve yükseltgen maddelerle etkin şekilde muameleye bile direnç gösterirler. Benzimidazol KMnO_4 ile etkileştirildiğinde benzen halkası yükseltgenerek parçalanır ve 4,5-İmidazolkarboksiklik asit oluşur.



Şekil 7. Benzimidazol'ün KMnO_4 ile Etkileştirilmesi

Benzimidazollerin diğeri bir özelliği ise amfoterik karakter göstermeleridir. Bu yüzden sıcak sudaki benzimidazol çözeltilisine AgNO_3 ilave edildiğinde suda az çözünen gümüş tuzu oluşur. Benzimidazollerin asidik karakterinin diğeri bir göstergesi ise grignard reaktifleriyle N-magnezyum tuzlarını vermesidir. Bu yöntemle benzimidazollerin imino hidrojeni süstitüe edilebilir [10].

Benzimidazoldeki imidazol ve benzen halkası indirgenmeye karşı da çok direnç gösterirler. Benzimidazollerin Ni ve hidrojenle indirgenmeleri mümkün olmazken, 1-Metil-2-etil ve 1,2-Dimetilbenzimidazol buzlu asetik asit içerisinde platin oksit üzerinde hidrojenlendiği zaman karşılık gelen tetrahidro türevlerine dönüşmektedir [11].

Benzimidazollerin verdiği önemli kimyasal reaksiyonlar ise tuz oluşumu, açillendirme ve alkilendirme tepkimeleriyle benzen halkasının elektrofilik süstitüsyonudur.

1.8. İmino Hidrojen Atomunun Yer Değiştirme Reaksiyonu

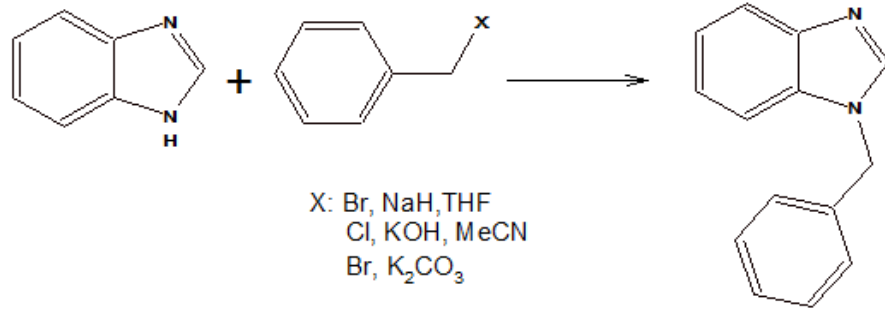
Benzimidazol türevi bileşiklerde imino hidrojen atomunun asitliğinden dolayı Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH, NaOH, KOH ve NaOEt gibi bazlarla bu imino hidrojenin süstitüsyonu gerçekleştirilebilir. Bu reaksiyon sonucu oluşan 1-süstitübenzimidazoller çoğunlukla benzimidazollerden daha düşük erime noktasına sahiptirler.

Benzen halkasında elektron çekici bir süstitüent bulunduğu zaman bu süstitüsyon kolaylaşır. Bu yüzden 5(6)-Nitrobenzimidazol ve 5(6)-Brombenzimidazolün metilasyonu benzen halkasında süstitüe grup içermeyen benzimidazollere göre daha kolay gerçekleşir [12].

1-Benzil-1H-benzimidazol, NaH bazı kullanılarak klasik yöntemle tetrahidrofuran (THF) çözücüsü içerisinde benzimidazol ile benzil bromürün etkileştirilmesiyle hazırlanabilir [13].

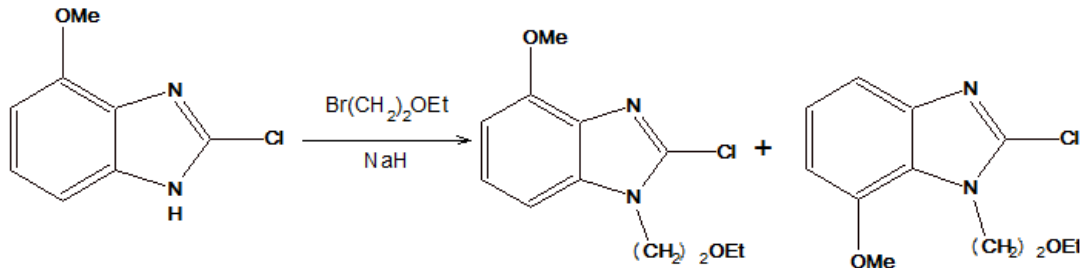
Aynı bileşik KOH gibi daha zayıf bir baz ile benzimidazol ve benzil klorürün etkileştirilmesiyle de elde edilebilir [14].

Yine aynı bileşik mikrodalga yöntemiyle çözücüsüz ortamda daha zayıf bir baz olan K_2CO_3 varlığında da hazırlanabilir [15].



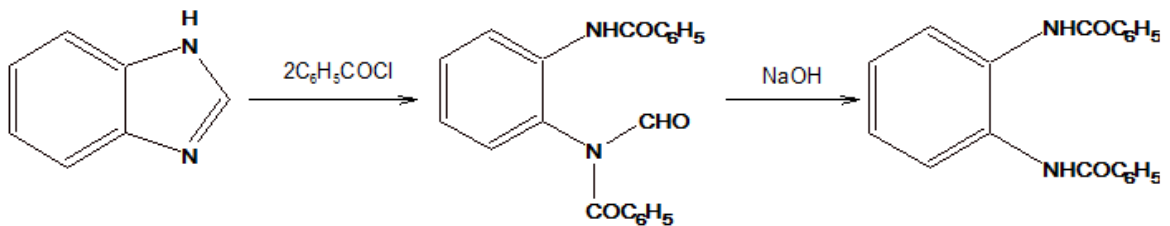
Şekil 8.1-Benzil-1H-benzimidazol Eldesi

Simetri düzlemine sahip olmayan benzimidazollerin imino hidrojeninin sübstitüsyonuyla iki farklı ürün oluşur. Örneğin, 2-Kloro-4-metoksibenzimidazolün 1-Bromo-2-etoksietan ile reaksiyonu sonucu 2-Kloro-1-(2-etoksietil)-4-metoksi-1H-benzimidazol ve 2-Kloro-1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1H-benzimidazol oluşur [16].



Şekil 9. 2-Kloro-4-metoksibenzimidazolün Alkillendirilmesi

Benzimidazoller Schotten-Baumann yöntemiyle benzoillenmesi sonucu imidazol halkası ayrılır ve o-Fenilendiamine karşılık gelen dibenzoil türev oluşur. Gerngross, yapmış olduğu çalışmada sodyum karbonat varlığında benzoil klorür ile benzimidazolü etkileştirerek N-Formil-N,N'-dibenzoil-1,2-diaminobenzeni izole etmiştir. Bileşiğin sodyum hidroksit ile etkileştirilmesiyle 1,2-dibenzoilaminobenzen oluşur [17].

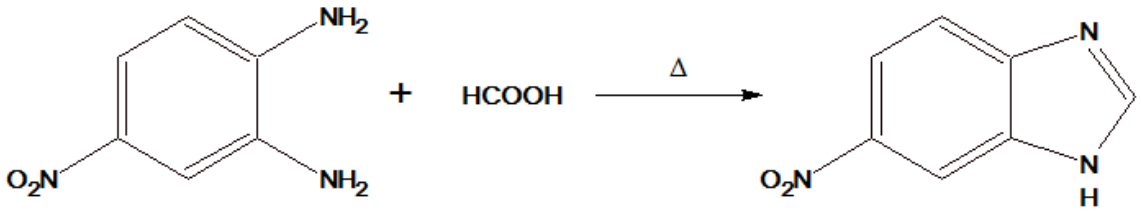


Şekil 10. Benzimidazollerin Schotten-Baumann Yöntemiyle Benzoillenmesi

1.9. Benzen Halkasında Sübstitüsyon

Benzimidazolün benzen halkasındaki sübstitüsyon reaksiyonları pek yaygın değildir. Genellikle benzen kısmındaki sübtitüentler benzimidazol hazırlanmadan önce benzimidazole katılır.

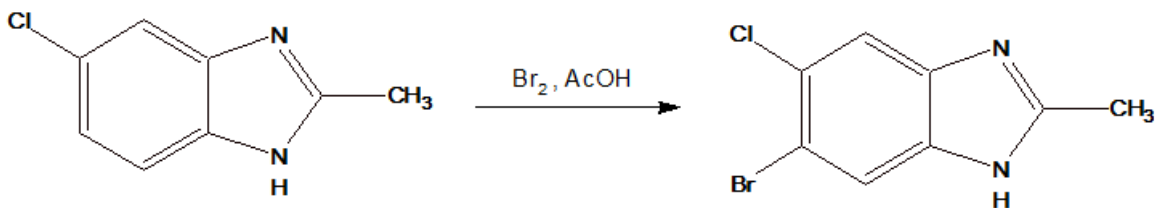
Benzimidazolün sülfirik asit katalizörlüğünde nitrik asit ile nitrolanması sonucu 5(6)-Nitrobenzimidazol oluşur. Van der Want formik asit ve 4-Nitro-o-fenilendiaminden 6-Nitrobenzimidazolü elde ederek nitro grubunun konumunu net olarak belirlemiştir[10]. 5(6)-Nitrobenzimidazolün nitrolanma ürünü ise 5,6-Dinitrobenzimidazoldür.



Şekil 11. 6-Nitrobenzimidazol Eldesi

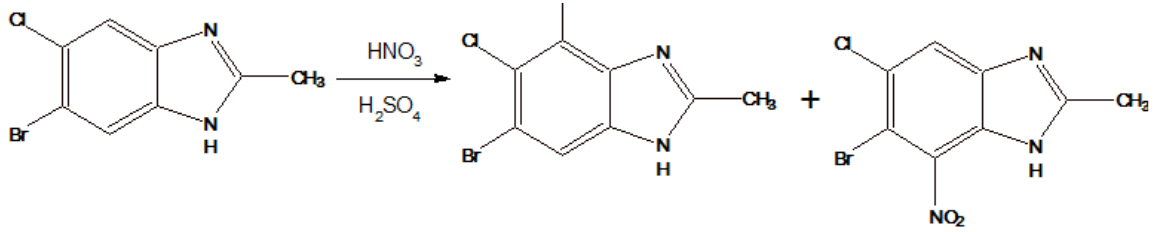
Benzen halkasının halojenürlenmesi ile ilgili yapılan çalışmaları incelediğimizde genel olarak 2 ve 5(6) konumunda sübstitüe grup içeren benzimidazollerin 5(6) konumlarının halojenürlendirildiği gözümüze çarpmaktadır.

5-Kloro-2-metil-1H-benzimidazol buzlu asetik asit içerisinde Br_2 ile etkileştirildiğinde 6-Bromo-5-kloro-2-metil-1H-benzimidazol elde edilir [18].



Şekil 12. 5-Kloro-2-metil-1H-benzimidazolün Halojenürlenmesi Reaksiyonu

2,5 ve 6. konumlarında sübstitüent içeren benzimidazollerin nitrolanması 4 ve 7. konumlarda gerçekleşir. 6-Bromo-5-kloro-2-metil-1H-benzimidazolün nitrolanmasıyla 6-Bromo-5-kloro-2-metil-4(7)-nitro-1H-benzimidazol oluşur [18].



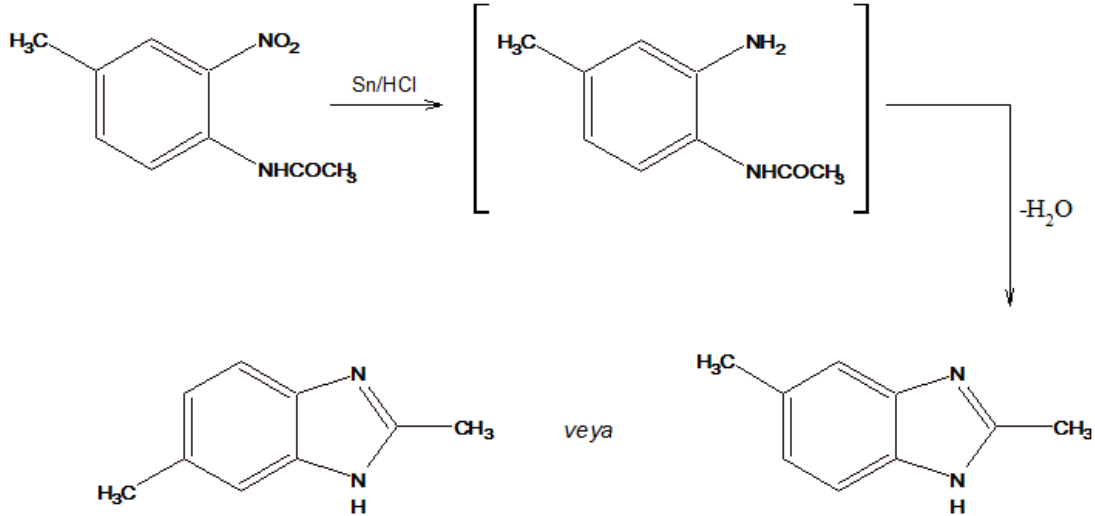
Şekil 13. 2,5 ve 6. Konumlarında Substitüent İçeren Benzimidazolün Nitrolanması

1.10. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri

Benzimidazol sentezinde başlangıç maddesi olarak çoğunlukla o-Fenilendiamin ve türevlerinin kullanıldığı görülmektedir.

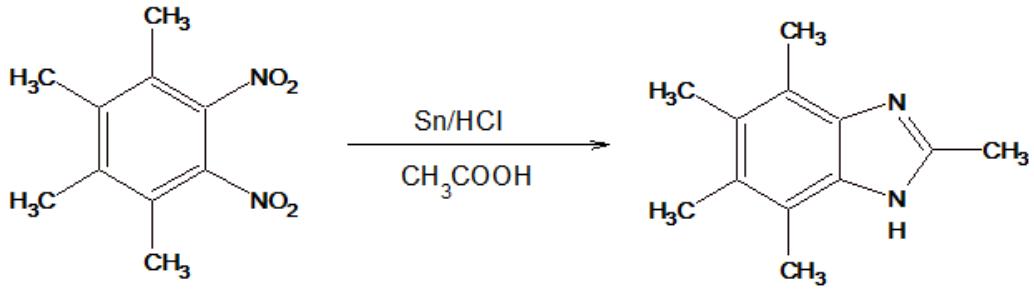
1.10.1. Açillenmiş o-Nitroarilamin türevlerinden:

İlk benzimidazol sentezi, 1872 yılında 2-Nitro-4-metil asetanilidinin indirgenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon sonucu 2,5- ve 2,6-Dimetilbenzimidazol türevleri elde edilmiştir [19].



Şekil 14. o-Nitroarilamin Türevinden Benzimidazol sentezi

o-Dinitrobenzen türevleri kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında, izole edilmeksizin indirgenmesi benzimidazol yapısının oluşmasına neden olur. 1,2-Dinitro-3,4,5,6,-Tetrametilbenzenin aynı indirgenme reaksiyonuyla 2,4,5,6,7-Pentametil benzimidazol ürünü verir [20].

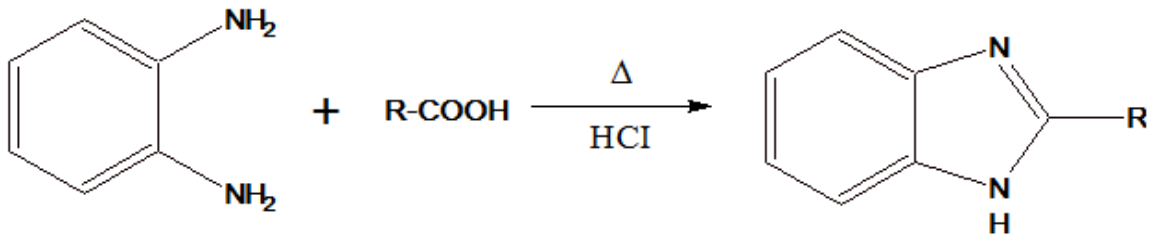


Şekil 15. 1,2-Dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzenin İndirgenme Reaksiyonu

1.10.2. o-Fenilendiaminler ile karboksilik asit, anhidrit, ester ya da amid türevlerinden:

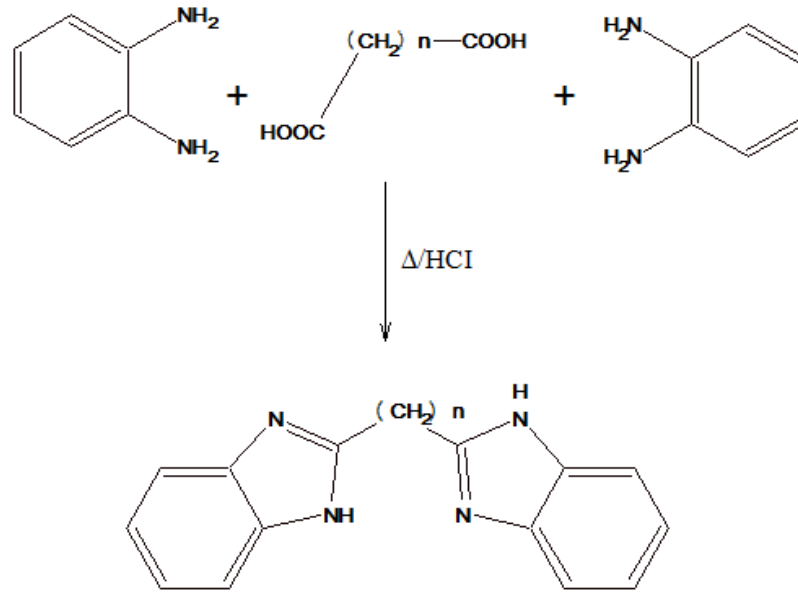
Ladenburg tarafından 1875 yılında ilk defa o-Fenilendiamin ve karboksilik asit türevleriyle benzimidazol sentezi gerçekleştirilmiştir. 3,4-Diaminotoluen, glasiyel asetik asit içerisinde ısıtılarak 2,5- ve 2,6-Dimetil benzimidazol türevleri elde edilmiştir. Aynı yöntemle o-Fenilendiamin ile formikasit muamele edilerek hiçbir substitüent taşımayan benzimidazol elde edilmiştir [19].

Benzimidazol sentezinde en çok kullanılan yöntem o-Fenilendiaminin seyreltik HCl (genellikle 4N) karboksilik asit ya da anhidrit ile reaksiyonudur. Bu yöntem Philips'in benzimidazol sentez yöntemi olarak bilinmektedir [21].



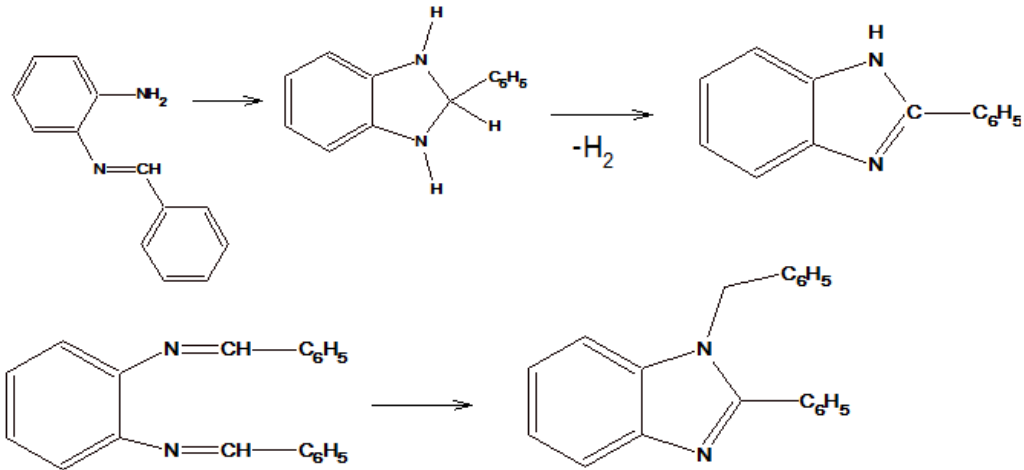
Şekil 16. Philips Yöntemine Göre Benzimidazol Sentezi

Bisbenzimidazoller iki mol o-Fenilendiamin ile dikarboksilik asidin seyreltik HCl çözeltisinde ısıtılması sonucunda elde edilebilir [22].



Şekil 17. Bis-benzimidazol Sentezi

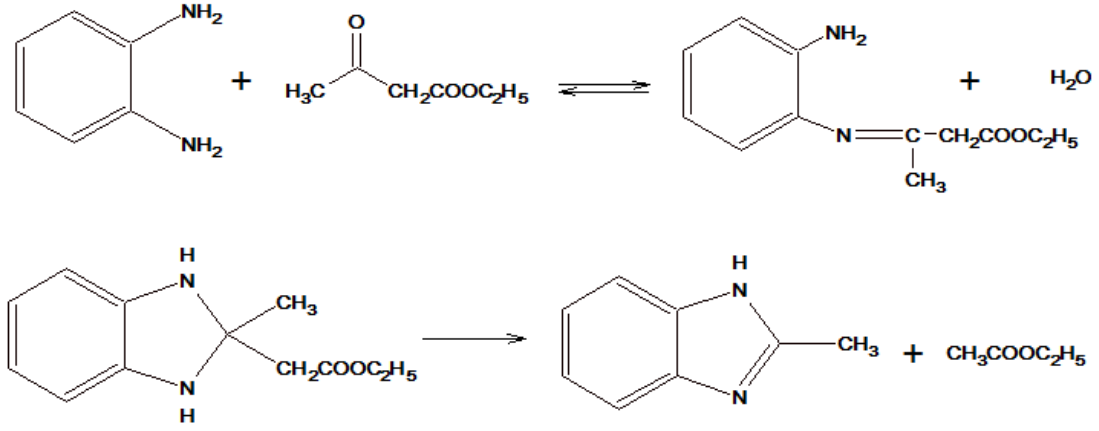
Benzaldehit ve o-Fenilendiaminin tepkimesi birçok araştırmacı grup tarafından incelenmiş olup, tepkimede kullanılan aldehydin miktarına bağlı olarak 2-Fenilbenzimidazol ya da 1-Benzil-2-fenilbenzimidazol oluşmaktadır. Bu tepkimenin ara ürünü schiff bazlarıdır ve Benzal-o-fenilendiamin ile dibenzal türevleri ısıtıldığında benzimidazoller oluşur [23].



Şekil 18. o-Fenilendiamin ile Benzaldehitin Reaksiyonu Sonucu Benzimidazol Eldesi

Bazı ketonlarda aldehitlerle benzer şekilde o-Fenilendiamin ile etkileştirildiğinde süstitübenzimidazol verseler de verimleri aldehitler kadar yüksek değildir. Bu yüzden

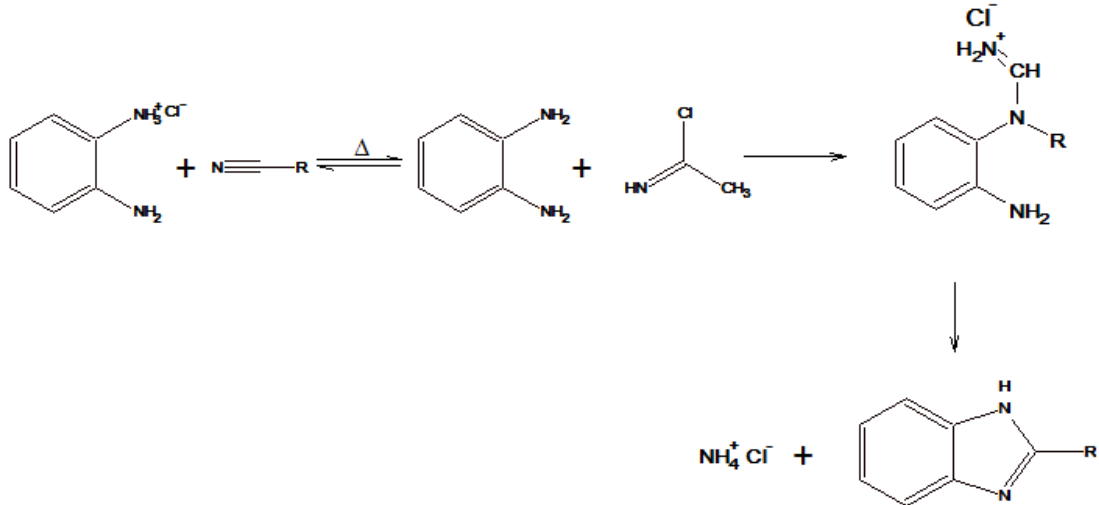
fazla çalışılmamıştır. Örneğin o-Fenilendiamin ile etil asetoasetat ısıtıldığında 2-Metilbenzimidazol elde edilir [24].



Şekil 19. o-Fenilendiamin İle Ketonların Reaksiyonuyla Benzimidazol Sentezi

1.10.3. o-Fenilendiamin ile nitrillerin reaksiyonuyla:

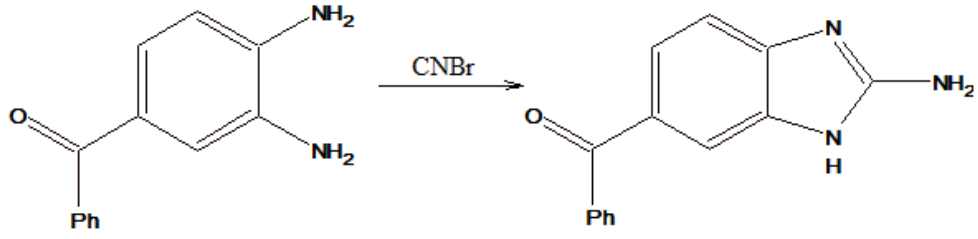
o-Fenilendiamin mono HCl tuzu ile bir alifatik yada aromatik nitrilin 200 °C de reaksiyonuyla 2-Akil/Arilsüstitübenzimidazol yapıları elde edilebilir [25,26].



Şekil 20. o-Fenilendiamin ile Nitrillerin Reaksiyonuyla Benzimidazol Eldesi

1.10.4. o-Fenilendiamin ile siyanojenbromürün reaksiyonuyla:

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromürün sulu ortamda reaksiyonu sonucu 2-Amino-5(6)-1H-benzimidazol oluşur [27].

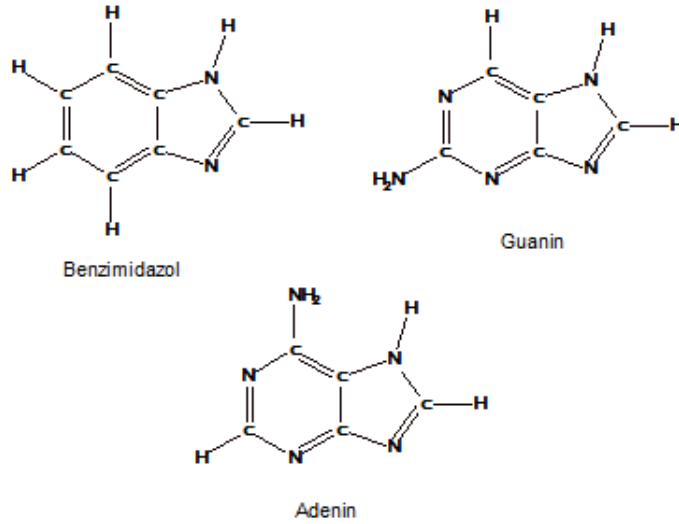


Şekil 21. o-Fenilendiamin ile Siyanojenbromürün Reaksiyonu Sonucu Benzimidazol Eldesi

1.11. Benzimidazollerin Biyolojik Önemi

Benzimidazol ve türevleri bakteri ve maya gelişimini inhibe etmektedir. Ayrıca benzimidazol türevleri antibakteriyel, antihistaminik, antifungal, antihelmintik, antialerjik, antineoplastik, lokal analjezik, vazodilatör, spazmotik gibi değişik biyolojik aktivite göstermektedir [1,4,11].

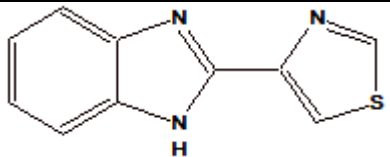
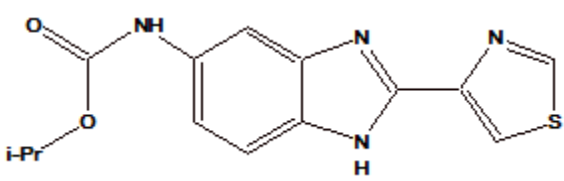
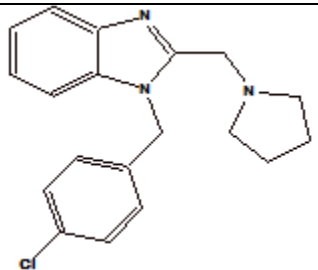
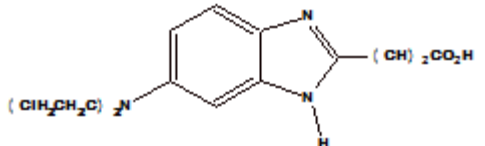
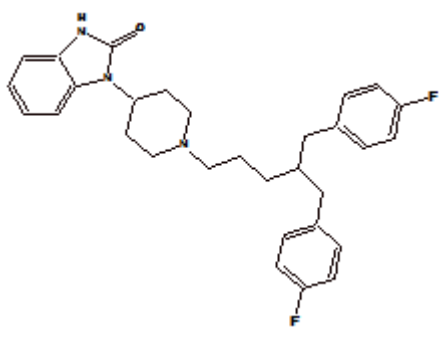
Benzimidazol'un Adenin ve Guanin bazlarıyla benzer yapı göstermesi biyolojik aktivite yönünden önemli olmasını sağlar.



Şekil 22. Benzimidazol, Adenin Ve Guanin Bazları

Bütün bu biyolojik aktivite özelliklerine ilaveten ticari olarak satılan önemli benzimidazol türevi ilaçlar da mevcuttur [28].

Tablo 3. Ticari Olarak Satılan Bazı Benzimidazol Türevi İlaçlar

S. No	İlaç İsmi	Aktivitesi	Yapısı
1.	Thiobendazole	Antihelmintik	
2.	Combendazole	Antihelmintik (Hayvansal)	
3.	Clemizole penicilin	Bakteri öldürücü	
4.	Imet 3393	Anti-Kanser	
5.	Pimozide	Anti-psikotik	

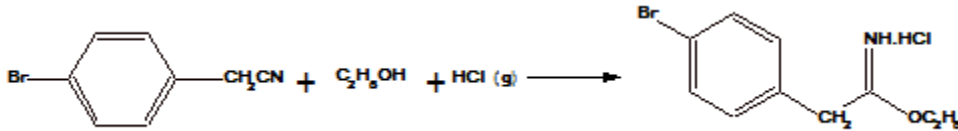
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada kullanılan kimyasal reaktifler Fluka, Merck, Aldrich ve Lancaster firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yurt içi ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Mikrodalga ile sentez çalışmaları Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar'ında CEM Discover marka monomod mikrodalga cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları; K.T.Ü Fen Fakültesi Kimya Bölümünde Varian Mercury 200 MHz NMR cihazında, IR spektrumları; Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Perkin Elmer 100 serisi IR spektrofotometresinde, Kütle Spektrumları; Rize Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max kütle spektrofotometresinde, Erime noktaları ise Büchi erime noktası tayin cihazında alınmıştır.

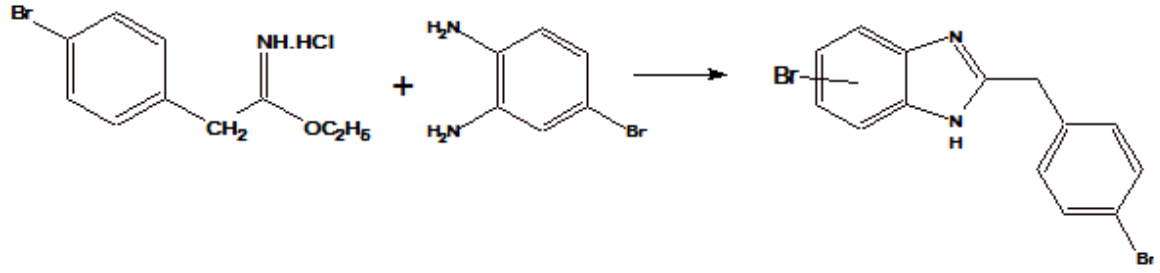
Deneysel çalışmaların tümü Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar'ında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın ilk basamağında 4-Bromofenil asetonitril'den Pinner metodu ile literatürde kayıtlı Etilimido-p-bromofenilasetat hidroklorür iminoesteri sentezlenmiştir [29,30].



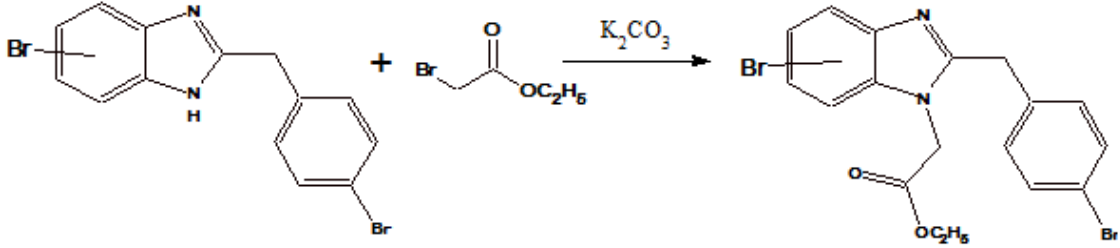
Şekil 23. Pinner Metoduyla İminoester Sentezi

Çalışmanın ikinci basamağında sentezlenen iminoester ile 4-Bromo-ortofenilendiamin reaksiyona sokularak 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol bileşiği sentezlenmiştir.



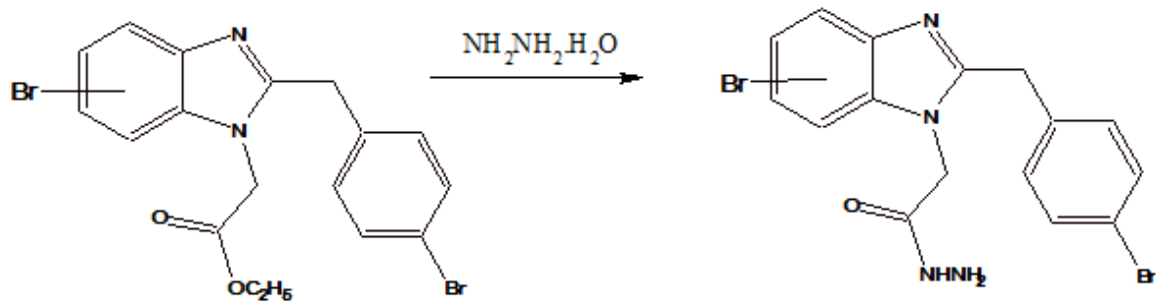
Şekil 24. Benzimidazol Türevi Bileşik Sentezi

Çalışmanın üçüncü basamağında sentezlenen benzimidazol türevi bileşik etilbromoasetat ile reaksiyona sokularak hedeflenen Etil-[5(6)-bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat bileşiği elde edilmiştir.



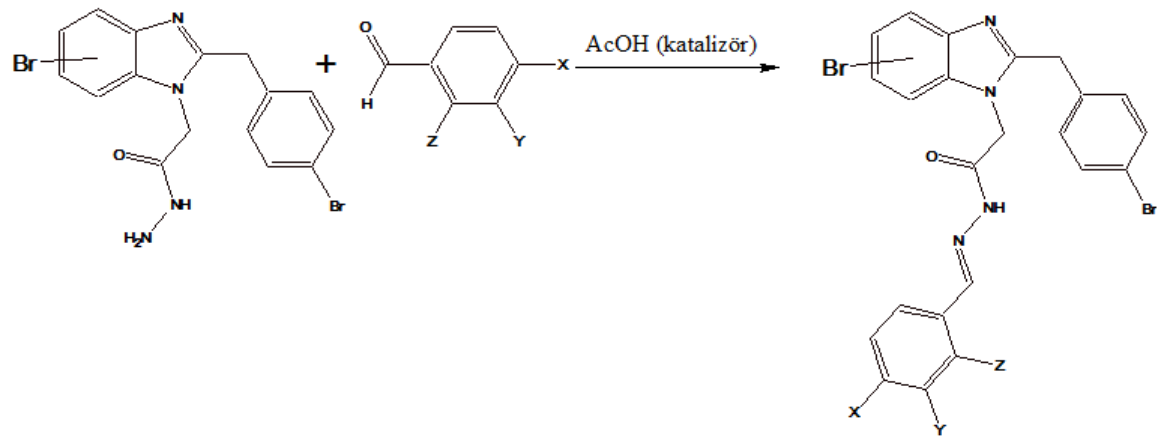
Şekil 25. Benzimidazol Ester Türevi Sentezi

Çalışmanın dördüncü basamağında ise sentezlenen benzimidazol ester bileşiği ile hidrazin hidrat reaksiyona sokularak hedeflenen 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-karbohidrazid bileşiği sentezlenmiştir.



Şekil 26. Benzimidazol Hidrazid Türevi Sentezi

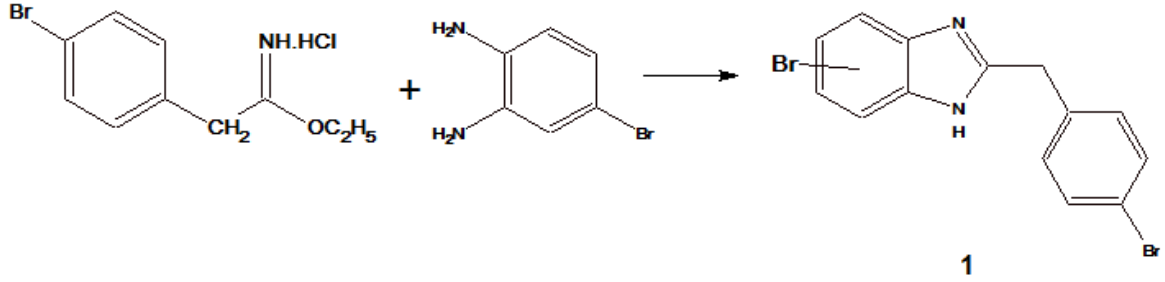
Çalışmanın son basamağında ise sentezlenen hidrazid türevi bileşik çeşitli aldehitlerle reaksiyona sokularak hedeflenen benzimidazol türevli schiff bazları elde edilmiştir.



	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h
X	H	Cl	F	CH ₃	N(CH ₃) ₂	OH	F	H
Y	H	H	H	H	H	OH	<u>Br</u>	<u>Br</u>
Z	H	H	H	H	H	H	H	H

Şekil 27. Benzimidazol Türevli Schiff Bazlarının Sentezi

2.1. 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol (1)



Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3.36 g (0.012 mol) iminoester ve 1.9 g (0.01 mol) 4- Bromo ortofenilendiamin konulup 20 mL mutlak metanolde ozld. Karışım oda sıcaklığında 1 gece manyetik karıştırıcıyla karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Oluşan nihai ürün suyla oktrlp süzüldü. Elde edilen ürün etanol-su (1:1) karışımında kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup **1** bileşigi olarak tanımlandı.(Verim:2.85 g, %78)

Erime Noktası: 175-176 C

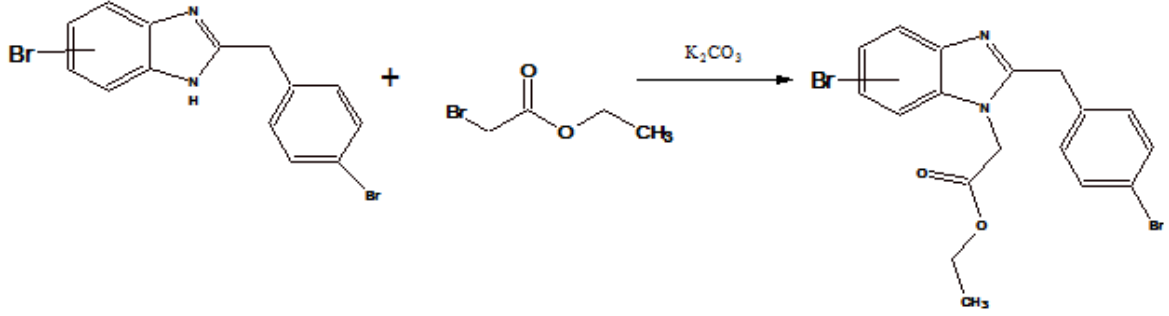
Kapalı Formülü: C₁₄H₁₀Br₂N₂, Molekül Ağırlığı: 366 g/mol

IR Spektrumu, Ek Şekil 1

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 2

Kütle Spektrumu, Ek Şekil 3 (ms), Ek Şekil 4 (ms²)

2.2. Etil-[5(6)-bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat (2)



1. Yöntem

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3.66 g (0.010 mol) benzimidazol bileşiği ve 3.45 g (0.025 mol) susuz K₂CO₃ konuldu. Üzerine 20 mL kuru aseton ve 1.27 mL (0.012 mol) etil bromoasetat ilave edilip 1 gece manyetik karıştırıcıyla karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Oluşan nihai ürün suyla çöktürülüp süzülde. Elde edilen ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **2** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 4.29 g, %95)

2. Yöntem

Kapalı bir kap içerisine 1.83 g (5 mmol) benzimidazol bileşiği ve 1.73 g (12.5 mmol) susuz K₂CO₃ konuldu. Üzerine 10 mL kuru aseton ve 0.64 mL (6 mmol) etil bromoasetat ilave edilip basınç kontrolü altında 300 wattta, 90 °C sıcaklıkta 10 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan nihai ürün su ilavesiyle çöktürülüp süzülde. Elde edilen ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. (Verim: 2.21 g, %98)

Erime Noktası: 196-197 °C

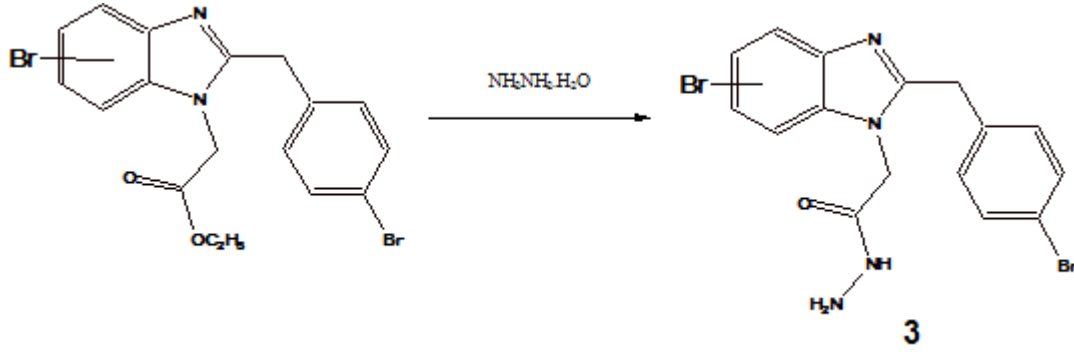
Kapalı Formülü: C₁₈H₁₆Br₂N₂O₂, Molekül Ağırlığı: 452 g/mol

IR Spektrumu, Ek Şekil 5

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 6

Kütle Spektrumu, Ek Şekil 7 (ms), Ek Şekil 8 (ms²)

2.3. 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-karbohidrazid (3)



1. Yöntem

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 4.52 g (0.010 mol) ester bileşiği ve 20 mL susuz etanol konuldu. Üzerine 1.275 mL (0.025 mol) hidrazin hidrat ilave edilip geri soğutucu altında 8 saat refluks edildi. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Oluşan nihai ürün suyla çöktürülüp süzüldü. Etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **3** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 2.63 g, %60)

2. Yöntem

Kapalı bir kap içerisine 1.13 g (2.50 mmol) ester bileşiği ve 10 mL susuz etanol konuldu. Üzerine 0.32 mL (6.25 mmol) hidrazin hidrat ilave edilip basınç kontrolü altında 300 wattta, 130 °C sıcaklıkta 10 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan nihai ürün su ilavesiyle çöktürülüp süzüldü. Etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. (Verim: 0.876 g, %80)

Erime Noktası: 249-251 °C

Kapalı Formülü: C₁₆H₁₄Br₂N₄O, Molekül Ağırlığı: 438 g/mol

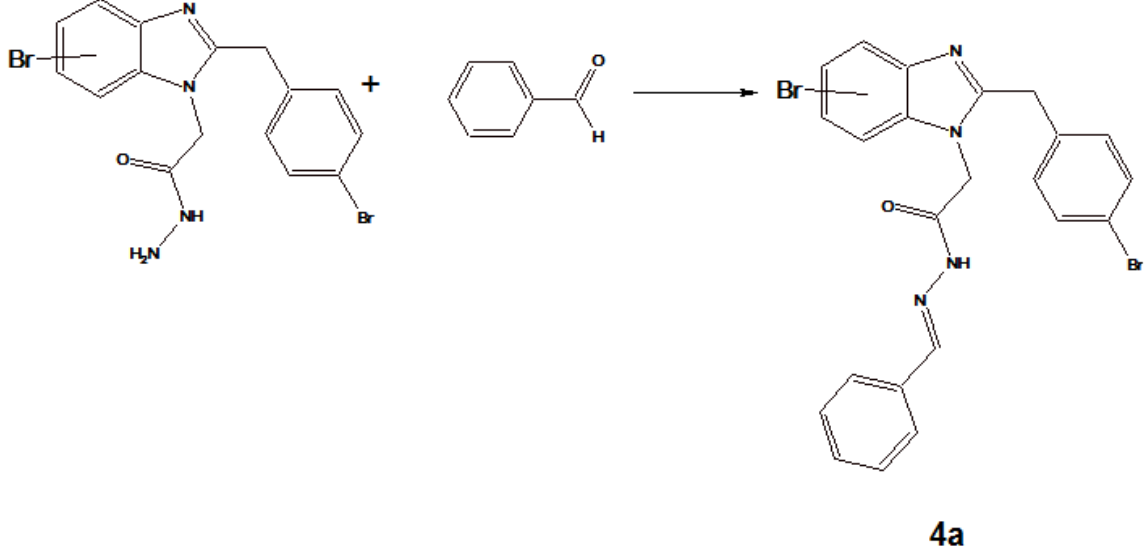
IR Spektrumu, Ek Şekil 9

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 10,

¹H-NMR Yerdeğiştirme Spektrumu (D₂O), Ek Şekil 11

Kütle Spektrumu, Ek Şekil 12 (ms), Ek Şekil 13 (ms²)

2.4. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[fenilmetilen] asetohidrazid (4a)



Kapalı bir kap içerisine 1.095 g (2.5 mmol) hidrazid bileşiği ve 0.26 mL (2.5 mmol) benzaldehit konuldu. Üzerine 10 mL mutlak etanol ve katalitik miktarda (2-3 damla) asetik asit ilave edilip basınç kontrolü altında 300 wattta, 120 °C sıcaklıkta 6 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çöken ürün süzülüp soğuk etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **4a** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim:1.18 g, %90)

Erime Noktası: 268-269 °C

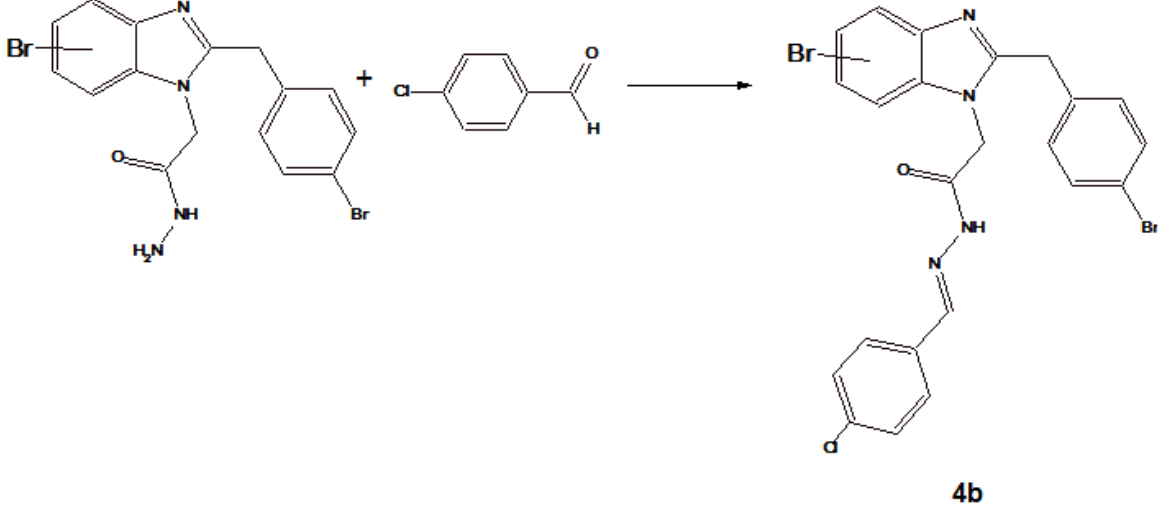
Kapalı Formülü: C₂₃H₁₈Br₂N₄O, Molekül Ağırlığı: 526 g/mol

IR Spektrumu, Ek Şekil 14

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 15

Kütle Spektrumu, Ek Şekil 16 (ms), Ek Şekil 17 (ms²)

2.5. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(4-klorofenil) metilen]asetohidrazid(4b)



Kapalı bir kap içersine 1.095 g (2.5 mmol) hidrazid bileşiği ve 0.35 g (2.5 mmol) 4-Klorobenzaldehit konuldu. Üzerine 10 mL mutlak etanol ve katalitik miktarda (2-3 damla) asetik asit ilave edilip basınç kontrolü altında 300 wattta, 120 °C sıcaklıkta 6 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çöken ürün süzülüp soğuk etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **4b** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 1.10 g, %80)

Erime Noktası: 254-255 °C

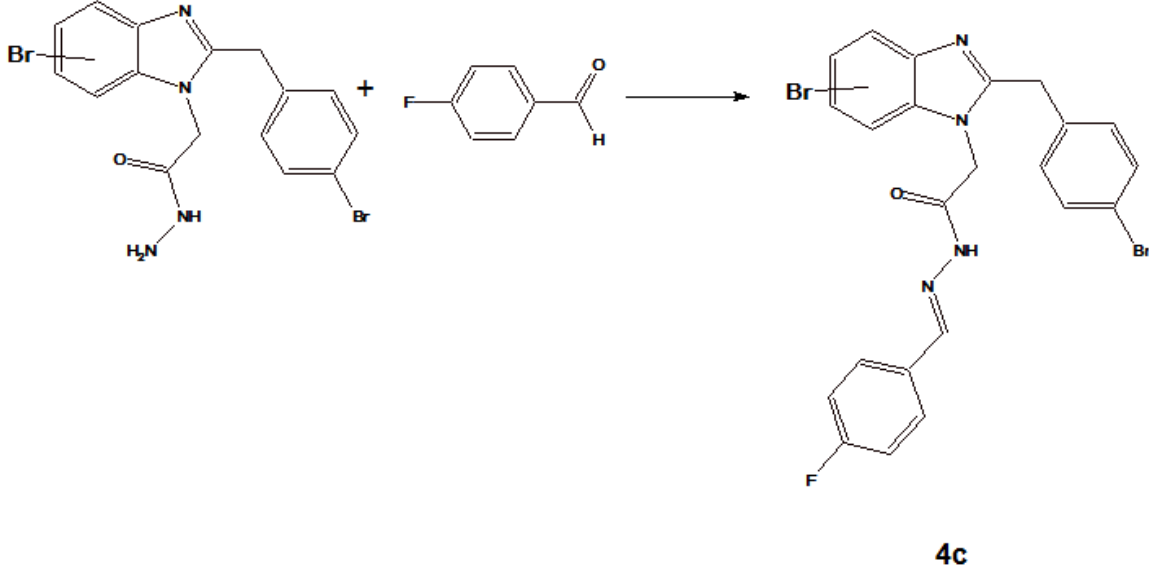
Kapalı Formülü: C₂₃H₁₇Br₂ClN₄O, Molekül Ağırlığı: 560,5 g/mol

IR Spektrumu, Ek Şekil 18

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 19

Kütle Spektrumu, Ek Şekil 20 (ms), Ek Şekil 21 (ms²)

2.6. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(4-florofenil) metilen]asetohidrazid (4c)



Kapalı bir kap içerisinde 1.095 g (2.5 mmol) hidrazid bileşiği ve 0.31 g (2.5 mmol) 4-Florobenzaldehit konuldu. Üzerine 10 mL mutlak etanol ve katalitik miktarda (2-3 damla) asetik asit ilave edilip basınç kontrolü altında 300 wattta, 120 °C sıcaklıkta 6 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çöken ürün süzülüp soğuk etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **4c** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 1.12 g, %83)

Erime Noktası: 259-260 °C

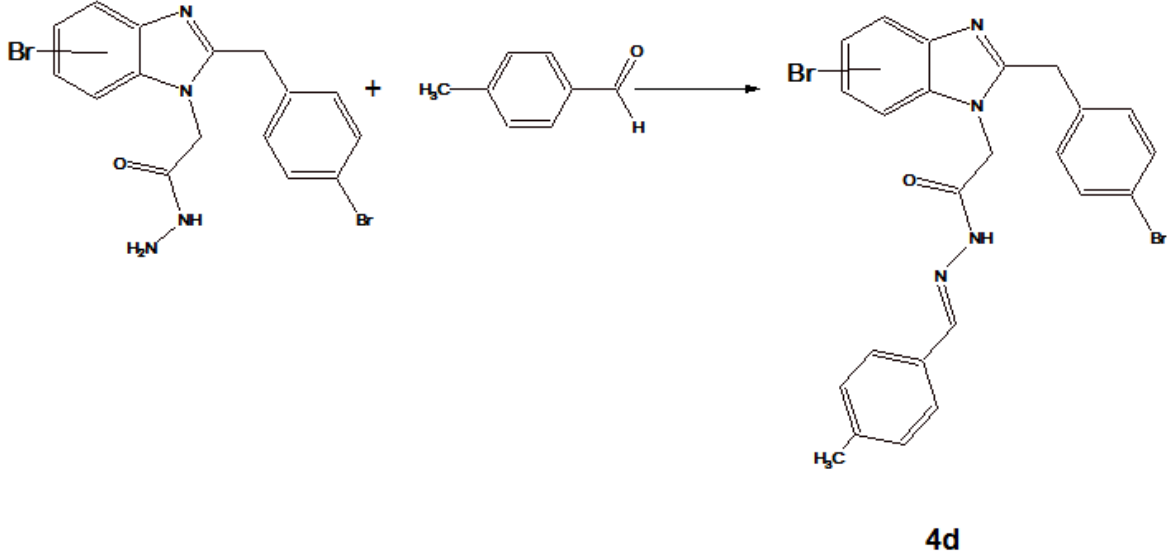
Kapalı Formülü: C₂₃H₁₇Br₂FN₄O, Molekül Ağırlığı: 544 g/mol

IR Spektrumu, Ek Şekil 22

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 23

Kütle Spektrumu, Ek Şekil 24 (ms), Ek Şekil 25 (ms²)

2.7. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N'-[(4-metilfenil)metilen]asetohidrazid (4d)



Kapalı bir kap içerisine 1.095 g (2.5 mmol) hidrazid bileşiği ve 0.30 g (2.5 mmol) p-Tolualdehit konuldu. Üzerine 10 mL mutlak etanol ve katalitik miktarda (2-3 damla) asetik asit ilave edilip basınç kontrolü altında 300 wattta, 120 °C sıcaklıkta 10 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çöken ürün süzülüp soğuk etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **4d** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 1.06 g, %79)

Erime Noktası: 271-272 °C

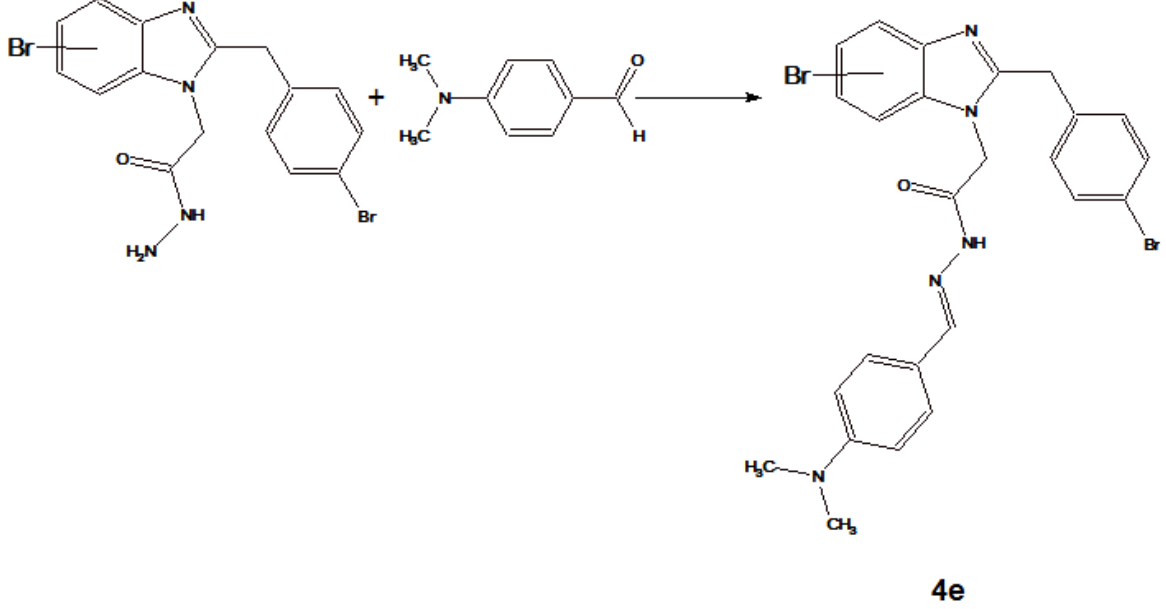
Kapalı Formülü: C₂₄H₂₀Br₂N₄O, Molekül Ağırlığı: 540 g/mol

IR Spektrumu, Ek Şekil 26

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 27

Kütle Spektrumu, Ek Şekil 28 (ms), Ek Şekil 29 (ms²)

2.8. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-{{[4-(dimetilamino) fenil]metilen}asetohidrazid (4e)



Kapalı bir kap içersine 1.095 g (2.5 mmol) hidrazid bileşiği ve 0.37 g (2.5 mmol) 4-(Dimetil)amino benzaldehit konuldu. Üzerine 10 mL mutlak etanol ve katalitik miktarda (2-3 damla) asetik asit ilave edilip basınç kontrolü altında 300 wattta, 125 °C sıcaklıkta 9 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çöken ürün süzülüp soğuk etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **4e** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 1.12 g, %79)

Erime Noktası: 289-290 °C

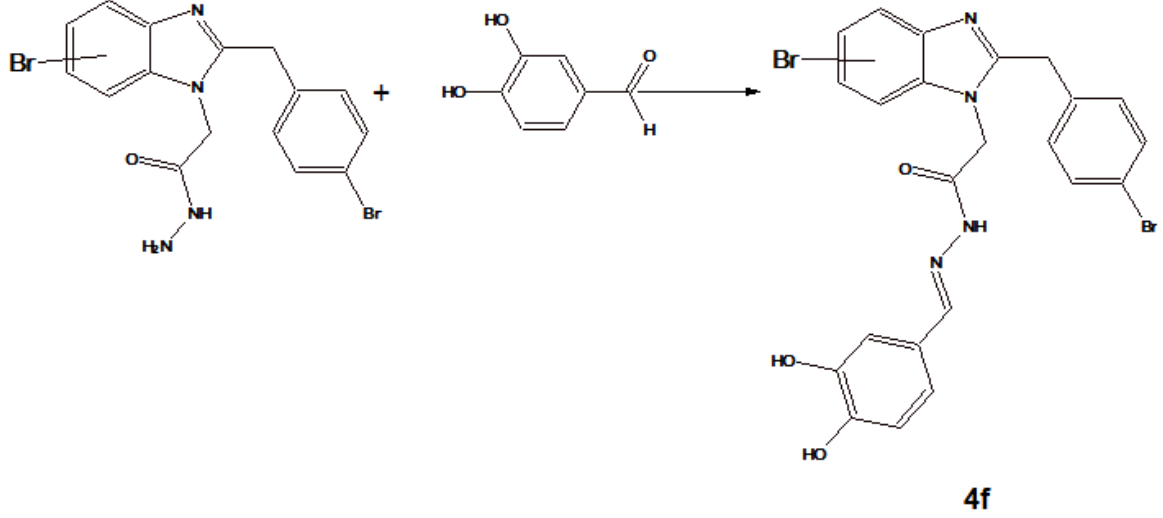
Kapalı Formülü: C₂₄H₂₃Br₂N₅O, Molekül Ağırlığı: 569 g/mol

IR Spektrumu, Ek Şekil 30

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 31

Kütle Spektrumu, Ek Şekil 32 (ms), Ek Şekil 33 (ms²)

2.9. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(3,4-dihidroksifenil) metilen]asetohidrazid (4f)



Kapalı bir kap içerisine 1.095 g hidrazid bileşiği (2.5 mmol) ve 0.345 g (2.5 mmol) 3,4-dihidroksi benzaldehit konuldu. Üzerine 10 mL mutlak etanol ve katalitik miktarda (2-3 damla) asetik asit ilave edilip basınç kontrolü altında 300 Watta, 130 °C sıcaklıkta 9 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çöken ürün süzülüp soğuk etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **4f** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 1.10 g, %80)

Erime Noktası: 289-290 °C

Kapalı Formülü: C₂₃H₁₈Br₂N₄O₃, Molekül Ağırlığı: 558 g/mol

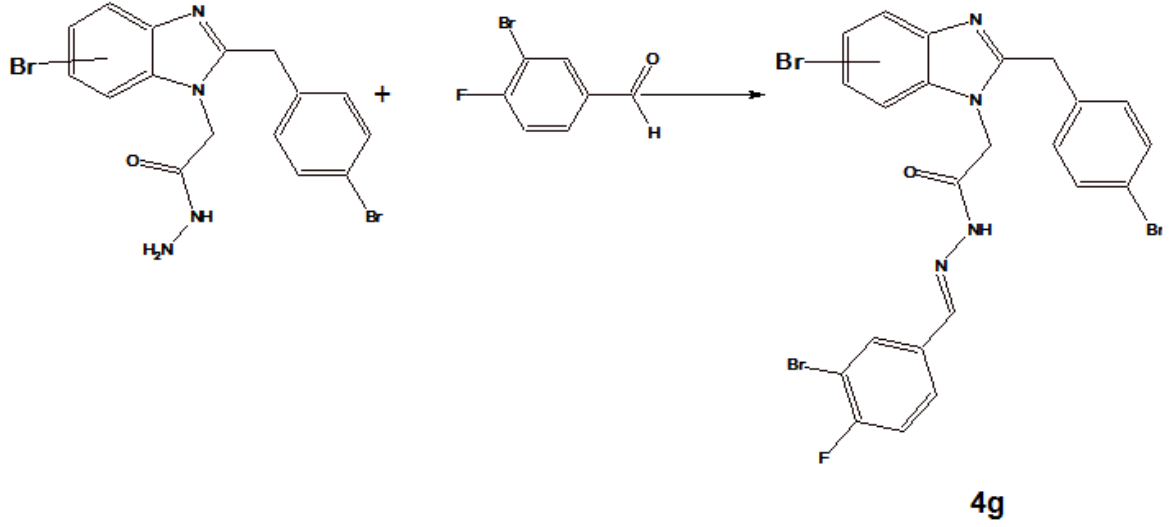
IR Spektrumu, Ek Şekil 34

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 35

¹H-NMR Yerdeğiştirme Spektrumu (D₂O), Ek Şekil 36

Kütle Spektrumu, Ek Şekil 37 (ms), Ek Şekil 38 (ms²)

2.10. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(3-bromo-4-florofenil)metilen]asetohidrazid Sentezi



Kapalı bir kap içerisinde 1.095 g hidrazid bileşiği (2.5 mol) ve 0.51 g (2.5 mol) 3-Bromo-4-florobenzaldehit konuldu. Üzerine 10 mL mutlak etanol ve katalitik miktarda (2-3 damla) asetik asit ilave edilip basınç kontrolü altında 300 Watta, 130 °C sıcaklıkta 6 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çöken ürün süzülüp soğuk etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **4g** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 1,09 g, %70)

Erime Noktası: 235-236 °C

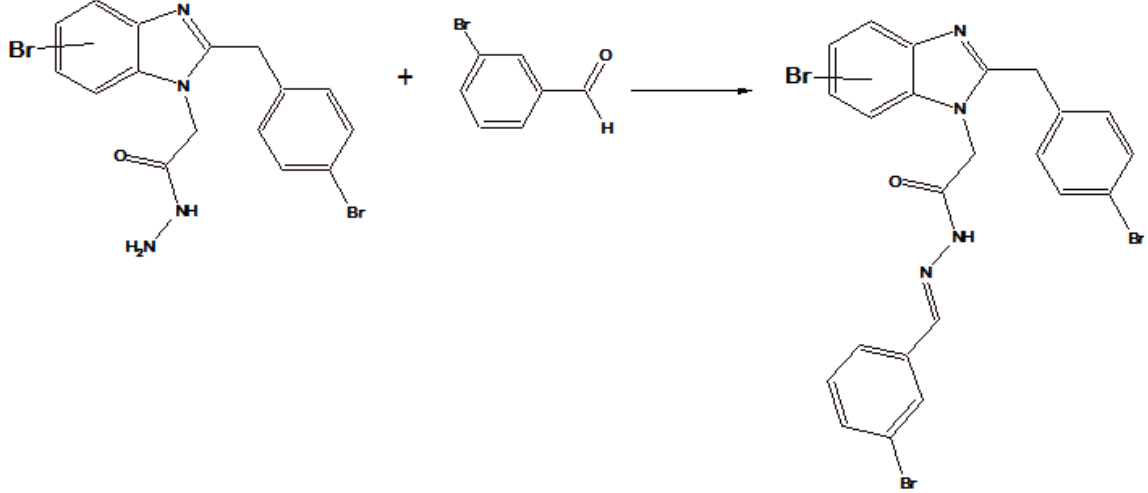
Kapalı Formülü: C₂₃H₁₆Br₃FN₄O, Molekül Ağırlığı: 623 g/mol

IR Spektrumu, Ek Şekil 39

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 40

Kütle Spektrumu, Ek Şekil 41 (ms), Ek Şekil 42 (ms²)

2.11. 2-[5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il]-N`-[(3-bromofenil) metilen]asetohidrazid Sentezi



Kapalı bir kap içersine 1.095 g hidrazid bileşiği (2.5 mol) ve 0.3 mL (2.5 mol) 3-Bromo benzaldehit konuldu. Üzerine 10 mL mutlak etanol ve katalitik miktarda (2-3 damla) asetik asit ilave edilip basınç kontrolü altında 300 Wattta, 125 °C sıcaklıkta ve 8 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çöken ürün süzülüp soğuk etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup **4h** bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 1.73 g, %71)

Erime Noktası: 264-265 °C

Kapalı Formülü: C₂₃H₁₇Br₃N₄O, Molekül Ağırlığı: 605 g/mol

IR Spektrumu, Ek Şekil 41

¹H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 42

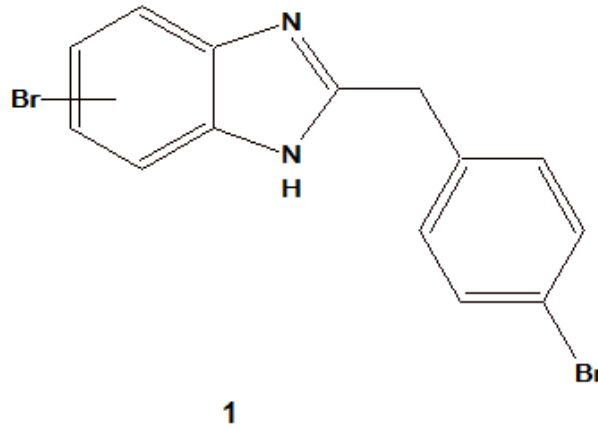
Kütle Spektrumu, Ek Şekil 43 (ms), Ek Şekil 44 (ms²)

3. BULGULAR

Çalışmamızda tamamı orijinal olan toplam 11 yeni madde sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşikler benzimidazol türevi bileşikler olup yapı aydınlatılması çalışmaları IR, ¹H-NMR ve Kütle Spektroskopisi ile yapılmıştır.

Tümü katı formda sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları KBr tabletler halinde, bileşiklerdeki çözünürlük problemi nedeniyle ¹H-NMR spektrumları DMSO-*d*₆ içerisinde ve kütle spektrumları ise metanol içerisinde 1 ppm lik çözeltileri halinde alınmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında DMSO-*d*₆'dan ileri gelen metil pikleri 2.45-2.63 ppm civarında, su pikleri ise 3.30-3.40 ppm aralığında gözlenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen bileşiklere ilişkin IR, ¹H-NMR ve kütle spektrumlarına veriler aşağıda sırasıyla verilmiştir.



IR Spektrumu (cm⁻¹):

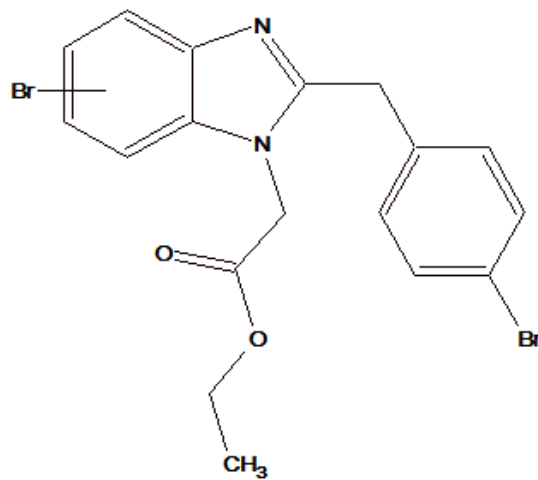
3159 (N-H), 3057 (Ar-CH), 2917 (Alifatik-CH), 1620 (C=N), 796 (1,4-disüstitüe)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

12.51 (1H,s,N-H), 7.69-7.25 (7H,m,Ar-H), 4.16 (2H,s,CH₂)

Kütle Spektrumu (m/z):

369/367/365 [M⁺]



2

IR Spektrumu (cm⁻¹):

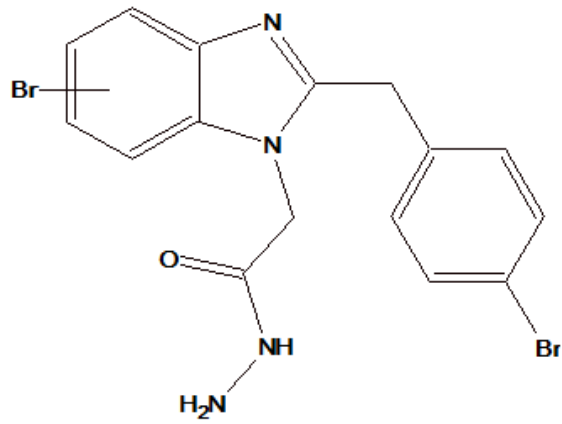
2979 (Alifatik-CH), 1734 (C=O), 1609 (C=N), 1217 (C-O), 799 (1,4-disubstitüe)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

7.79-7.19 (7H, m, Ar-H), 5.19 (2H, s, N-CH₂), 4.22 (2H, s, CH₂), 3.97 (2H, q, OCH₂, J=7.2),
1.07 (3H, t, CH₃, J=7.2)

Kütle Spektrumu (m/z):

455/453/451 [M⁺]



3

IR Spektrumu (cm⁻¹):

3298 (NH,NH₂), 3049 (Ar-CH), 2923 (Alifatik-CH), 1659 (C=O), 1613 (C=N), 799 (1,4-disubstitüe)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

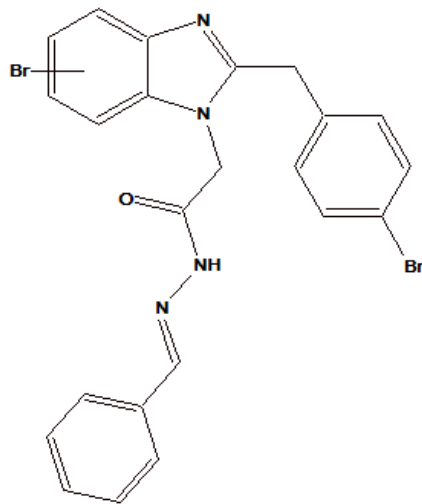
9.50 (1H,s,NH), 7.72-7.23(7H, m, Ar-H), 4.82 (2H,s,N-CH₂), 4.36 (2H,s,NH₂), 4.21 (2H,s,CH₂)

¹H-NMR Yer Değişirme (D₂O) Spektrumu (δ ppm):

7.70-7.21 (7H,m,Ar-H), 4.82 (2H,s,N-CH₂), 4.20 (2H,s,CH₂)

Kütle Spektrumu (m/z):

441/439/437 [M⁺]



4a

IR Spektrumu (cm⁻¹):

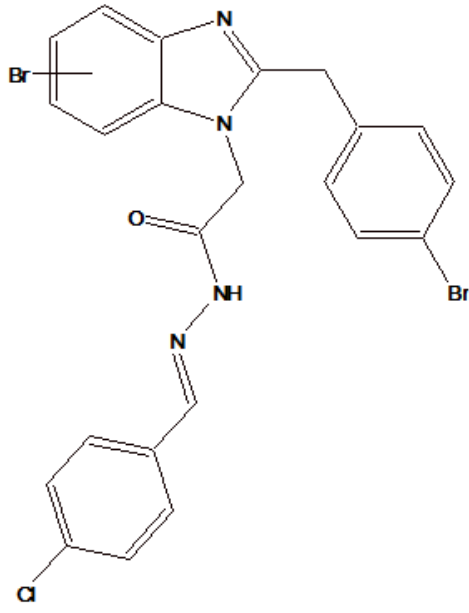
3188 (N-H), 3091 (Ar-CH), 2925 (Alifatik-CH), 1697 (C=O), 1610 (C=N)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

11.72 (1H,s,N-H), 8.22 ve 8.02 (1H,s,N=CH, E/Z amid konformer), 7.80-7.20 (12H,m,Ar-H), 5.49 ve 5.02 (2H,s,N-CH₂, cis/trans amid konformer (%77 cis/%23 trans)), 4.20 (2H,s,CH₂)

Kütle Spektrumu (m/z):

529/527/525 [M⁺]



4b

IR Spektrumu (cm⁻¹):

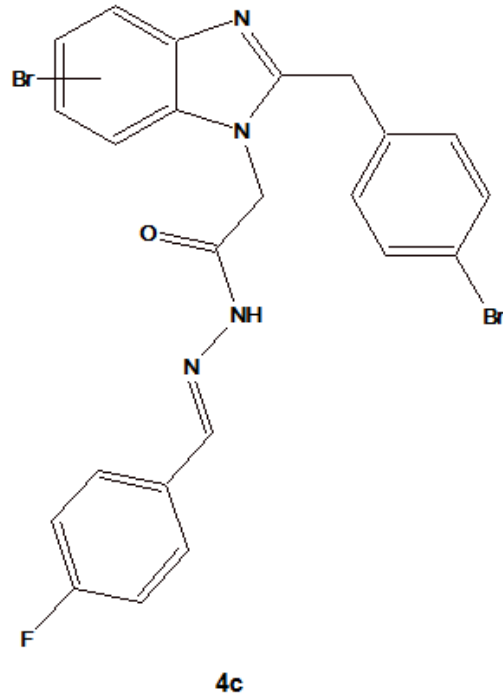
3207 (N-H), 3091 (Ar-CH), 2951 (Alifatik-CH), 1699 (C=O), 1609,1590 (C=N)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

11.82 (1H,s,N-H),8.21 ve 8.02 (1H,s,N=CH, E/Z amid konformer), 7.82-7.19 (11H,m,Ar-H), 5.52 ve 5.04 (2H,s,N-CH₂, cis/trans amid konformer (%75 cis/%25 trans)), 4.21 (2H,s,CH₂)

Kütle Spektrumu (m/z):

563/561/559 [M⁺]



IR Spektrumu (cm⁻¹):

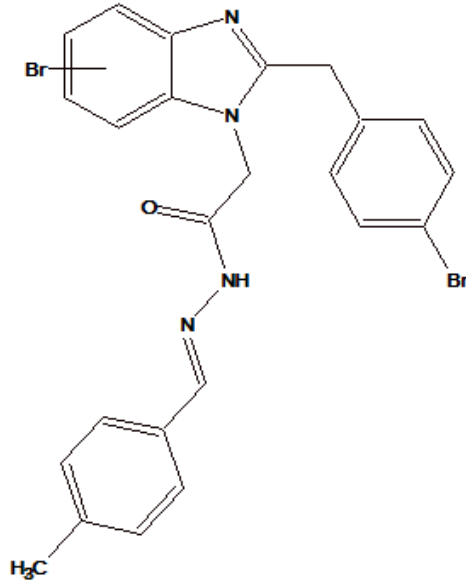
3188 (N-H), 2945 (Alifatik-CH), 1699 (C=O), 1614,1601 (C=N)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

11.83 (1H,s,N-H), 8.21 ve 8.02 (1H,s,N=CH, E/Z amid konformer), 7.80-7.22 (11H,m,Ar-H), 5.50 ve 5.02 (2H,s,N-CH₂, cis/trans amid konformer (%75 cis/%25 trans), 4.21 (2H,s,CH₂)

Kütle Spektrumu (m/z):

547/545/543 [M⁺]



4d

IR Spektrumu (cm⁻¹):

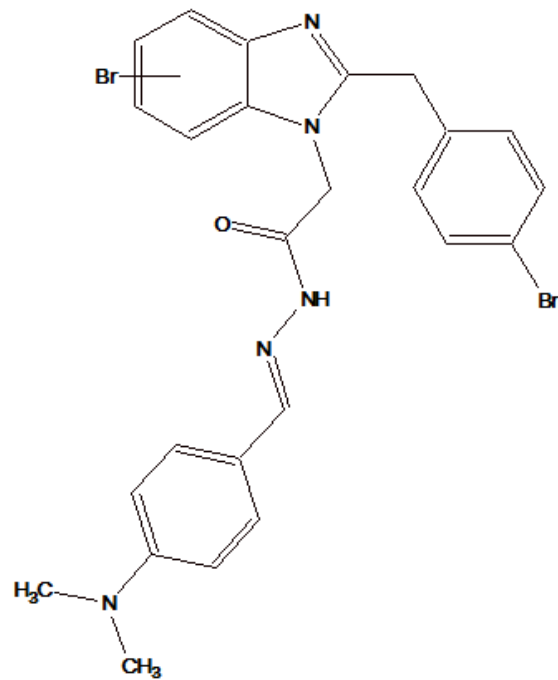
3193 (N-H), 2950 (Alifatik-CH), 1699 (C=O), 1610 (C=N)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

11.71 (1H,s,N-H), 8.02 ve 7.99 (1H,s,N=CH, E/Z amid konformer), 7.82-7.19 (11H,m,Ar-H), 5.49 ve 5.02 (2H,s,N-CH₂, cis/trans amid konformer (%75 cis/%25 trans)), 4.20 (2H,s,CH₂), 2.34 (3H,s,CH₃)

Kütle Spektrumu (m/z):

543/541/539 [M⁺]



4e

IR Spektrumu (cm⁻¹):

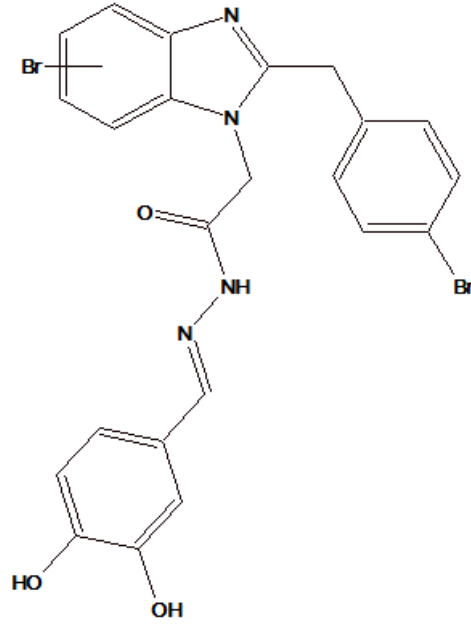
3178 (N-H), 2904 (Alifatik-CH), 1677 (C=O), 1603,1551 (C=N), 809 (1,4-disübtitüe)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

11.49 (1H,s,N-H), 8.05 ve 7.88 (1H,s,N=CH, E/Z amid konformer), 7.56-6.74 (11H,m,Ar-H), 5.44 ve 4.99 (2H,s,N-CH₂, cis/trans amid konformer (%75 cis/%25 trans)), 4.20 (2H,s,CH₂), 2.97 (6H,s,2xN-CH₃)

Kütle Spektrumu (m/z):

572/570/568 [M⁺]



4f

IR Spektrumu (cm⁻¹):

3535 (OH), 3164 (N-H), 3062 (Ar-CH), 2932 (Alifatik-CH), 1678 (C=O), 1621 (C=N), 1281 (C-O), 802 (1,4-disübstitüe)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

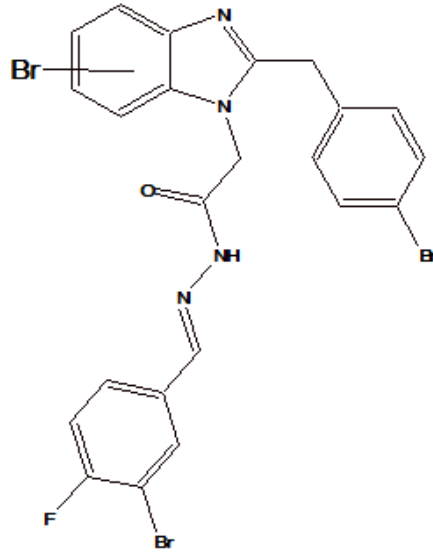
11.54 (1H,s,N-H), 9.53 (1H,s,OH), 9.20 (1H,s,OH), 8.00 ve 7.85 (1H,s,N=CH, E/Z amid konformer), 7.85-6.46 (10H,m,Ar-H), 5.45 ve 5.00 (2H,s,N-CH₂, cis/trans amid konformer (%73cis/%27 trans), 4.19 (2H,s,CH₂)

¹H-NMR Yerdeğıştirme (D₂O) Spektrumu (δ ppm):

7.99 ve 7.84 (1H,s,N=CH, E/Z amid konformer), 7.84-6.77 (10H,m,Ar-H), 5.42 ve 4.98 (2H,s,N-CH₂ cis/trans amid konformer (%70 cis/%30 trans)), 4.19 (2H,s,CH₂)

Kütle Spektrumu (m/z):

561/559/557 [M⁺]



4g

IR Spektrumu (cm⁻¹):

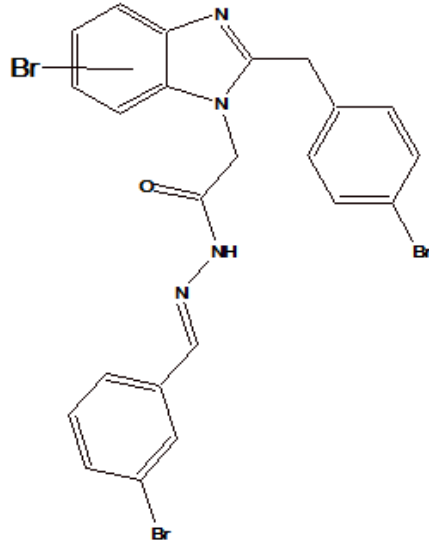
3202 (N-H), 3062(Ar-CH), 2925 (Alifatik-CH), 1692 (C=O), 1610,1597 (C=N), 797 (1,4-disübütü)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

11.86 (1H,s,N-H), , 8.20 ve 8.00 (1H,s,N=CH, E/Z amid konformer), 7.81-7.20 (10H,m,Ar-H), 5.53 ve 5.05 (2H,s,N-CH₂, cis/trans amid konformer (%73 cis/%27 trans)), 4.20 (2H,s,CH₂)

Kütle Spektrumu (m/z):

627/625/623/621 [M⁺]



4h

IR Spektrumu (cm⁻¹):

3202 (N-H), 2957 (Alifatik-CH), 1702 (C=O), 1606,1590 (C=N), 797 (1,4-disübütitüe)

¹H-NMR Spektrumu (δ ppm):

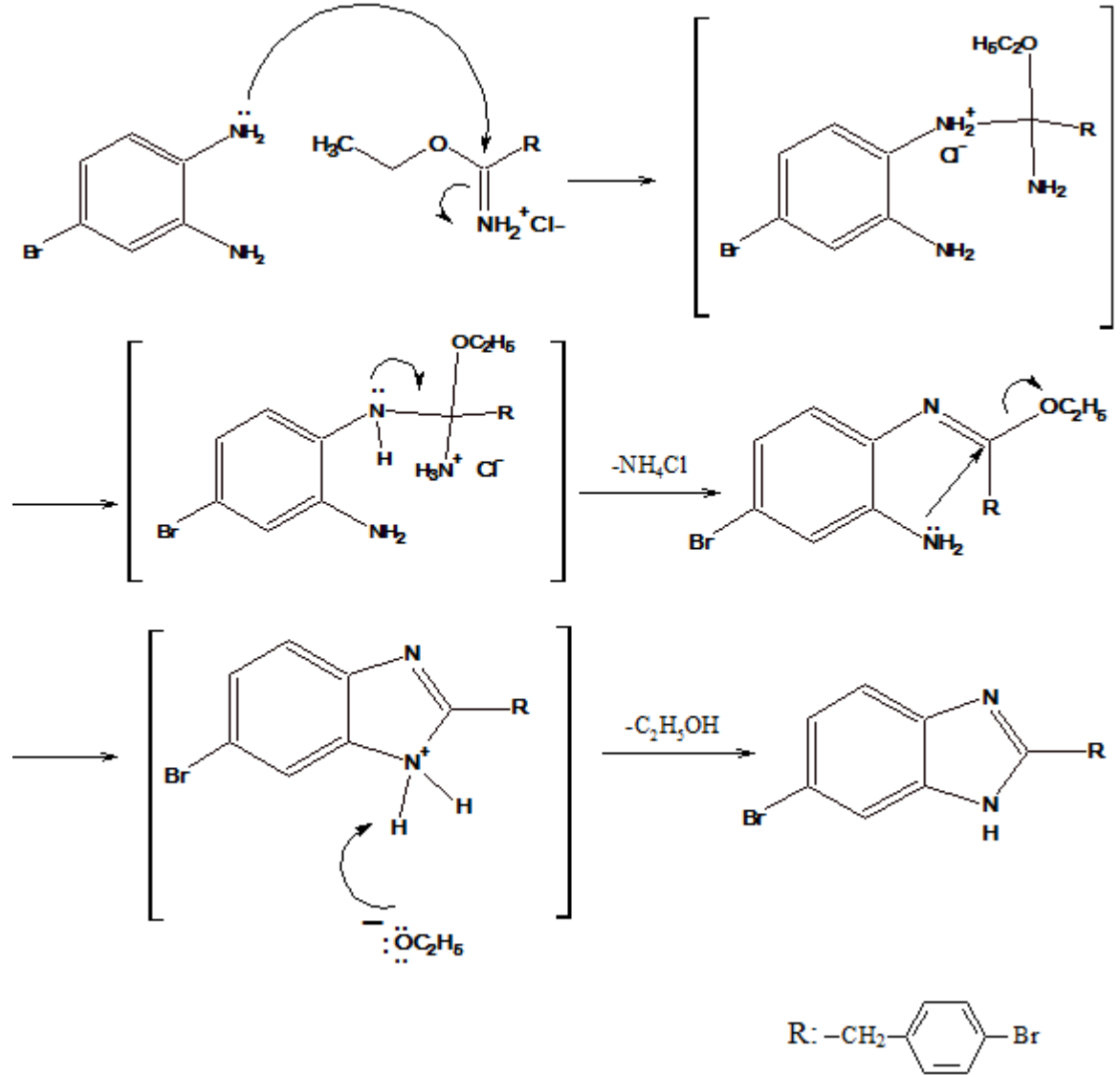
11.85 (1H,s,N-H), , 8.15 ve 8.06 (1H,s,N=CH, E/Z amid konformer), 8.01-7.21 (11H,m,Ar-H), 5.55 ve 5.05 (2H,s,N-CH₂, cis/trans amid konformer (%79 cis/%21 trans)), 4.22 (2H,s,CH₂)

Kütle Spektrumu (m/z):

609/607/605/603 [M⁺]

4. TARTIŞMA

Çalışmanın ilk kısmında sentezlenen etil imido p-bromofenilasetat hidroklorür iminoesteri ile 4-Bromo-o-fenilendiaminin reaksiyonu sonucu 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol ürünleri elde edilmiştir.

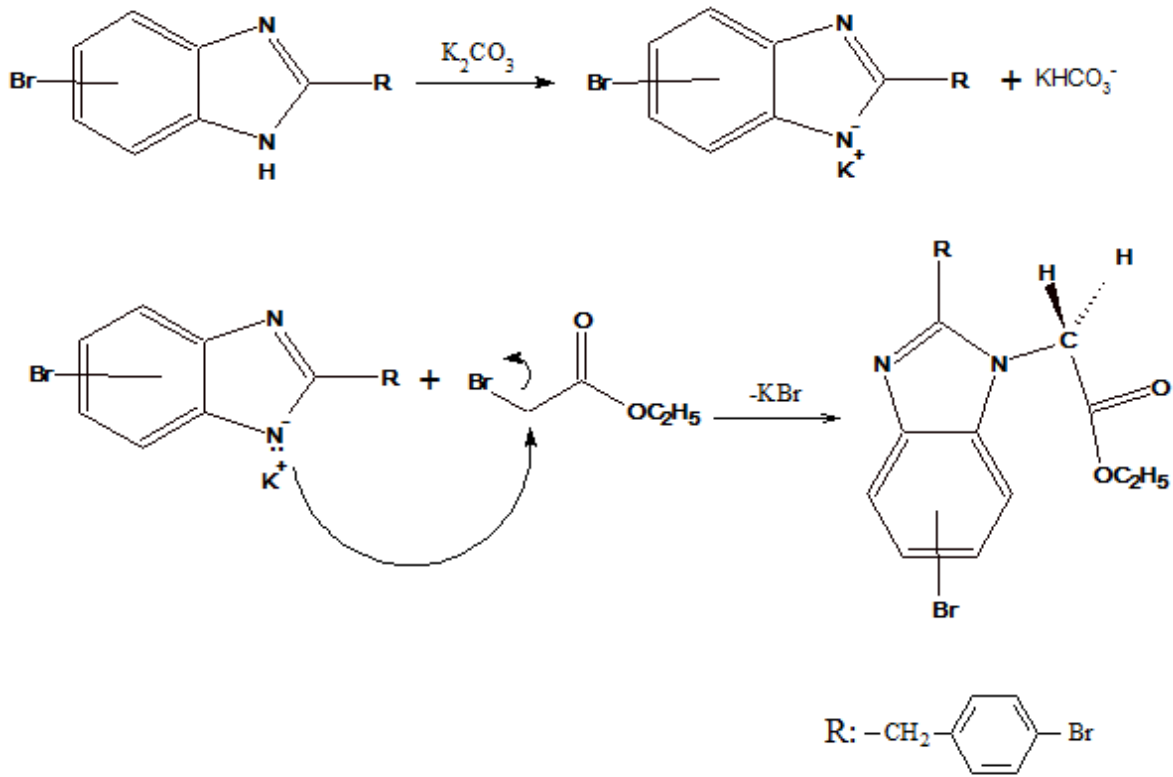


Şekil 28. 5(6)- Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol Bileşiğinin Oluşum Mekanizması

Burada kullanılan o-Fenilendiamin türevi reaktif simetri düzlemine sahip olmadığı için elde edilen 1 nolu bileşik bromun 5 ve 6 numaralı karbonlara bağlı bulunduğu

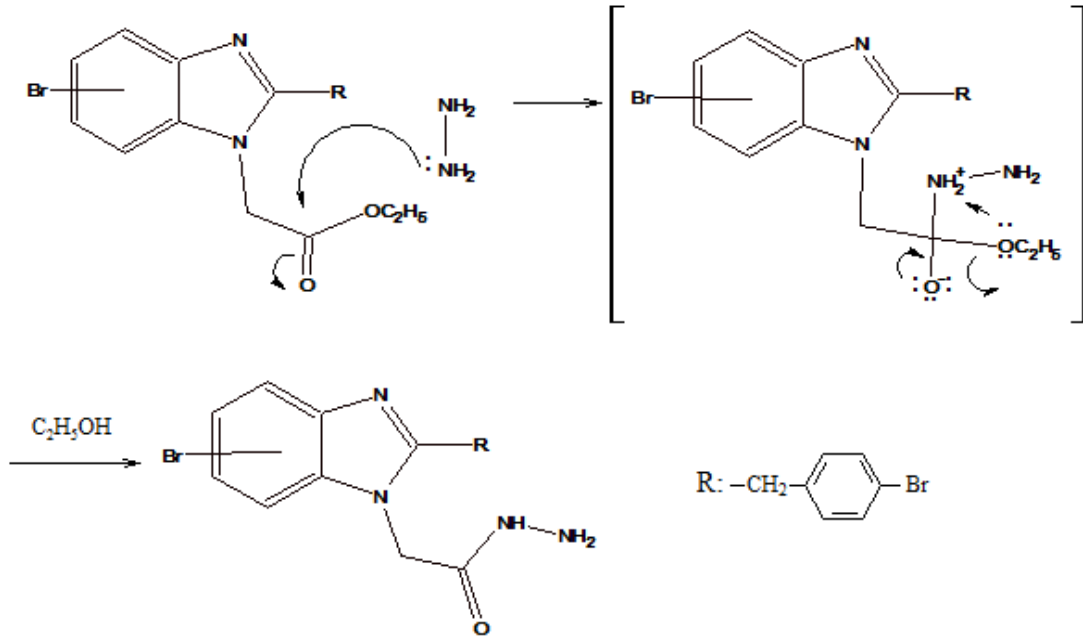
tautomerik karışımı şeklindedir [4,15-16]. Şekil 28 de 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol bileşiğinin oluşum mekanizması verilmiştir.

1 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda NH protonundan ileri gelen kimyasal kayma değerinin 12.51 ve bu protonun asitlik değerinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu yüzden bu proton NaH, NaOH, KOH gibi bazlara göre çok daha zayıf bir baz olan K_2CO_3 ile rahatlıkla kopartılıp sübstitüsyon reaksiyonu için nükleofil elde edilebilir. Çalışmanın ikinci kısmında ise elde edilen etil-[5(6)-bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat, 1 nolu bileşiğin etilbromo asetat ile nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Şekil 29. Etil-[5(6)-bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-il] asetat Eldesi Mekanizması

Çalışmanın üçüncü kısmında 2 nolu bileşiğin hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi sonucu 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-karbohidrazid elde edilmiştir. Bu basamakta en yüksek verim 1 mmol ester için 2.5 mmol hidrazid kullanıldığında elde edildiği görülmüştür.

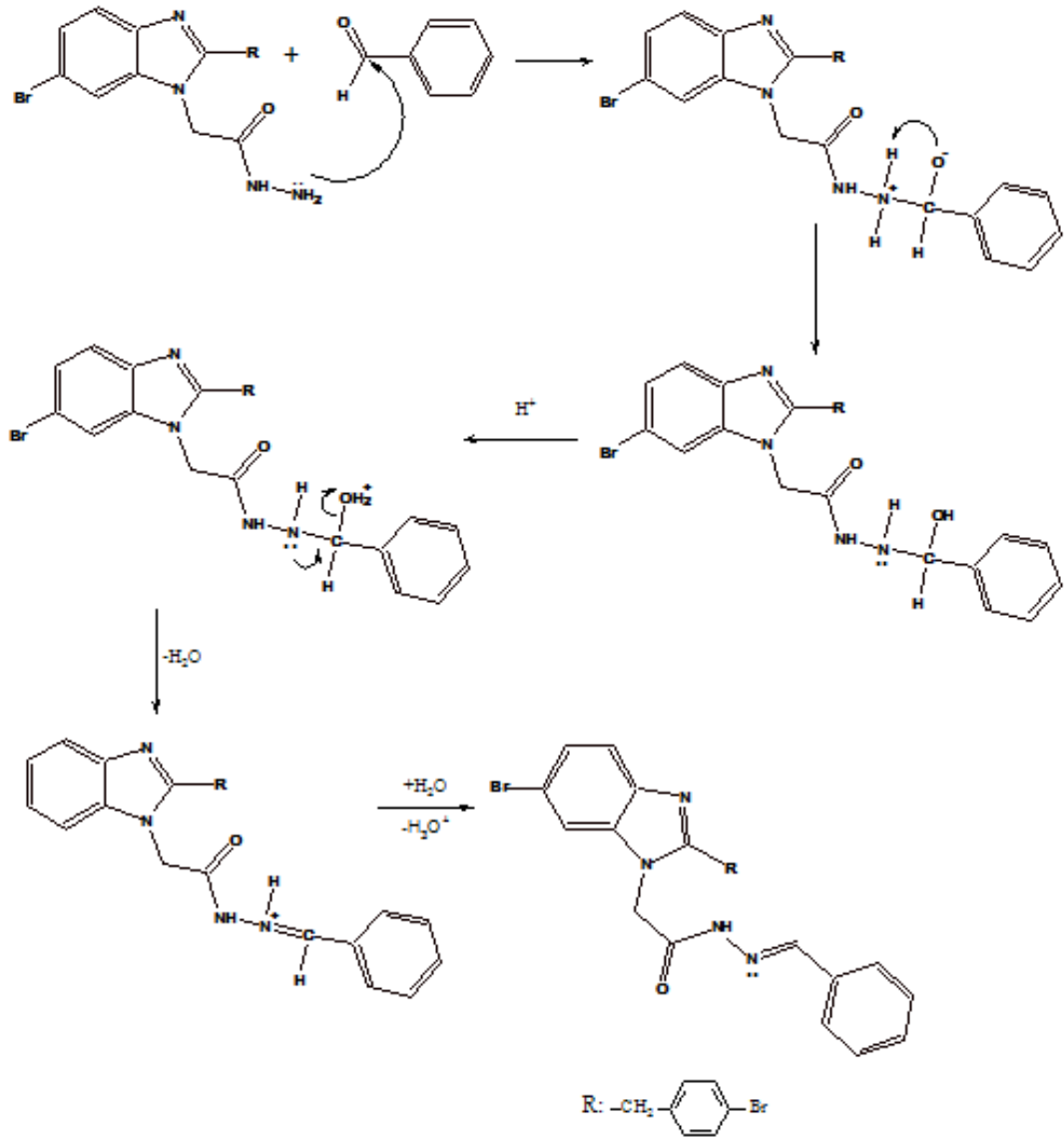


Şekil 30. 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-karbohidrazid Eldesi Mekanizması

1 nolu bileşiğin sentezinde kullanılan diamino bileşiği simetri düzlemine sahip olmadığı için elde edilen 1,2 ve 3 nolu bileşikler tautomerik denge halindedir. Bu basamaktan sonra sentezlenen schiff bazları da hidrazid bileşiğinden dolayı bu tautomeriyi içermektedir.

2 ve 3 nolu maddelerin sentezi hem geleneksel hem de mikrodalga yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Mikrodalga yöntemiyle bu iki maddenin çok daha kısa sürede ve yüksek verimle sentezlendiği görülmüştür. Aynı zamanda mikrodalga yöntemiyle sentezlenen maddelerin daha saf olduğu ve mikrodalga ile sentezin daha avantajlı olduğu görülmüştür.

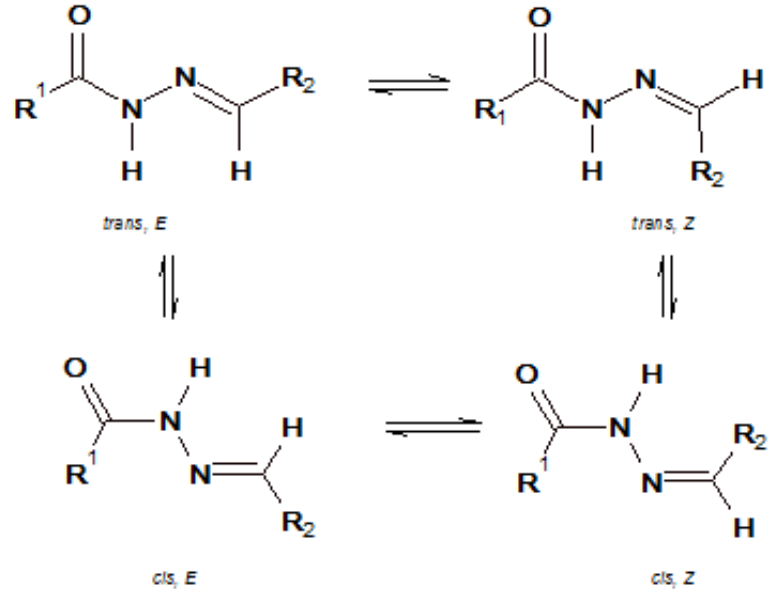
Çalışmamızın son kısmında elde edilen 5(6)-Bromo-2-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-1-karbohidrazid (3) 8 farklı aldehit ile asetik asit katalizörlüğünde etkileştirilerek 8 farklı schiff bazı (4a-h) elde edilmiştir. Bu schiff bazlarının sentezi imin oluşum mekanizması üzerinden gerçekleşmiştir. Şekil 31'de schiff bazlarının oluşumuna ait örnek bir mekanizma verilmiştir.



Şekil 31. Schiff Bazı Oluşum Mekanizması

İmin bağı içeren bileşiklerin *E* ve *Z* izomerleri halinde bulunabileceği bilinmektedir. *Z* izomeri daha çok molekül içi hidrojen bağının oluşma ihtimalinin bulunduğu yapılarda baskın izomer olmasına karşılık, imin bağının etrafında büyük gruplar içeren moleküllerde daha çok *E* izomerleri şeklinde bulunduğu bilinmektedir (Şekil 32). Hidrazid-Schiff bazları ise *E* izomerleri DMSO-*d*₆ çözücüsünde çözüldüğü zaman amid tek bağının etrafında serbest dönmeden kaynaklanan *cis-trans* konformerlerinin bir karışımını içeren bir denge oluşmaktadır ve bu dengede *cis* konformerinin daha baskın olduğu bilinmektedir. Bu nedenle 2,3 ve 4a-h bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde bazı protonlara ait sinyallerin ikili set halinde çıktığı görülmüştür. Bu sinyallerden düşük

alanda rezonans olanlar *cis* konformerine, daha yüksek alanda gelenler ise *trans* konformerine aittir [31-33].



Şekil 32. Schiff Bazı Bileşiklerinin Konformasyonları

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Benzimidazol türevi bileşikler sahip oldukları farmasotik özelliklerinden [1-4,10,16] dolayı sentetik organik kimyanın önemli bileşiklerinden olması bu çalışmanın konusunun belirlenmesinde önemli bir etken olmuştur. Bundan dolayı sentezlenen bileşikler biyolojik aktivite çalışmalarına açıktır.

Sonuç olarak, mikrodalga ile kısa sürede benzimidazol türevi bileşiklerin sentezlenmesi için yeni bir yöntem kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda heterosiklik bileşik sınıfı ailesine 11 yeni bileşik kazandırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları tayin edilmiş, yapıları IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

KAYNAKLAR

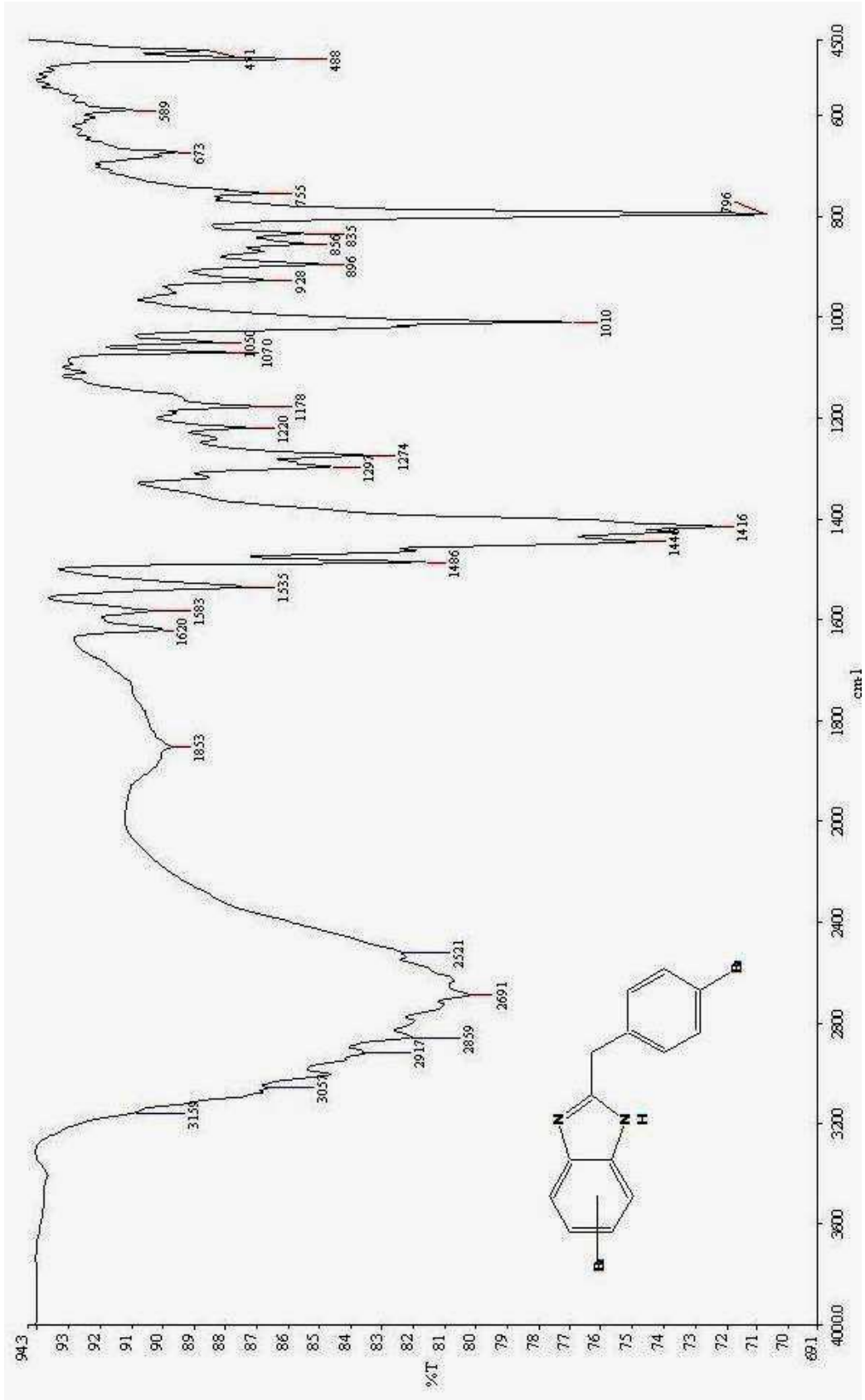
- [1] Demirayak, Ş., Biyolojik Aktifliği Olan Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Fiziksel Sabitlerinin Saptanması ve Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir 1985
- [2] Ansari, K.F., and Lal, C., Synthesis And Biological Activity of Some Heterocyclic compounds containing Benzimidazole And Beta-lactam Moiety, J. Chem. Sci., 121(2009) 1017-1025
- [3] Kiper, T., Yeni Bazı Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılması Ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2007
- [4] Desai, K.G. and Desai, K.R., Green Route for The Heterocyclization of 2-mercaptobenzimidazole into β -lactum segment derivatives containing –CONH-bridge with Benzimidazole:Screening in vitro Antimicrobial Activity with Various Microorganisms, Bioorganic&Medicinal Chemistry 14(2006), 8271-8279
- [5] Alamgir, M., Synthesis and Reactivity of Some Activated Heterocyclic Compounds, Doctoral Thesis, The University of New South Wales, 2007
- [6] Holla, B. S., Sarojini, B. K., Sooryanarayana, R., Akberali, P. M., Kumari, N. S., and Shetty, V., Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antimicrobial and anticancer screening studies-Part I, II Farmaco, 56(2001), 565-570
- [7] Green, H., and Day, A.R., The Tautomeric Character of Imidazole Ring, J. Am. Chem. Soc., 64(1942) 1167-1173
- [8] Robinowitz, J.L. and Wagner, E.R., Reaction of Tautomerism in the Amidine System by Hydrogen Bonding. The case of 4(7)-nitrobenzimidazole, J. Am. Chem. Soc., 73(1951) 3030-303
- [9] Hoffman, K., Imidazole and Its Derivatives, Interscience Publishers, New York, p.247-261, 1953
- [10] Rogers, K.S., and Clayton, C.C., The Effects of Ph on benzimidazole Fluorescence, Anal. Biochemistry, 48(1972),199-201
- [11] Güven M., Benzimidazol Türevlerinin Sentezi Ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya 2000
- [12] Philips J., and Montague, A., Methylation of Benzimidazoles, Journal of Chemical Society, 1931, 1143-1153

- [13] Kose, O., and Saito, S., Cross-Coupling Reaction of Alcohols for Carbon-Carbon Bond Formation Using Pincer Type NHC/Palladium Catalysts, Organic&Biomolecular Chemistry, 8(2010), 896-900
- [14] Le, Z., Chen, Z., Hu, Z., and Zheng, Q., Organic Reactions in Ionic liquids: N-Alkylation of Phthalimide and Several Nitrogen Heterocycles, Synthesis, 2(2004), 208-212
- [15] Milen, M., Solid-Liquid Phase Alkylation of N-Heterocycles; Microwave –Assisted Synthesis as Environmentally Friendly Alternative, Synthetic Communications, 40(2010), 2291-2301
- [16] Iemurar, H., Hori, M., and Ohtaka, H., Syntheses of The metabolites of 1-(2-Ethoxyethyl-2-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole difumarate and Related Compounds., Chem. Pharm. Bull., 37(1989), 962-966
- [17] Çelik. S., Heterosiklik Süstitüe Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya 2006
- [18] El Kihel., A., Benchidmi, M., Essassi, E.M., and Danion-Bougot, R., Halogenation of Substituted Benzimidazoles. Nitration of the Resulting Halobenzimidazoles, Synthetic Communication, 29(1999), 387-397
- [19] Wright, J. B., The Chemistry of Benzimidazoles, Chem. Rev., 48(1951), 397-541
- [20] Kopenska, K., Najda, A., Zebrowski, J., Chomiez, L., Pielarczyk, J., Myjak, P., and Bretner, M., Synthesis and Activity of 1H-benzimidazole and 1H-benzotriazole derivatives as inhibitors of *Acanthamoeba Castellani*, Bioorganic&Medicinal Chemistry, 12(2004), 2617-2624
- [21] Phillips, M.A. The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. J. Chem. Soc., (1928), 2393 – 2399
- [22] Alp, M., N-Süstitüe Amdin grubu Taşıyan Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Antimikrobiyal Etkileri Üzerinde Çalışmalar, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2007
- [23] Okuyucu, N., Bazı Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya, 2002
- [24] Katritzky, A.R., Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Volume II, Academic Press, New York, 1963. s. 59, 210
- [25] Wagner, E.C., Some Reactions of Amidines as Ammono – Carboxylic Acids or Esters, J. Org Chem., 5(1940) 133 – 141

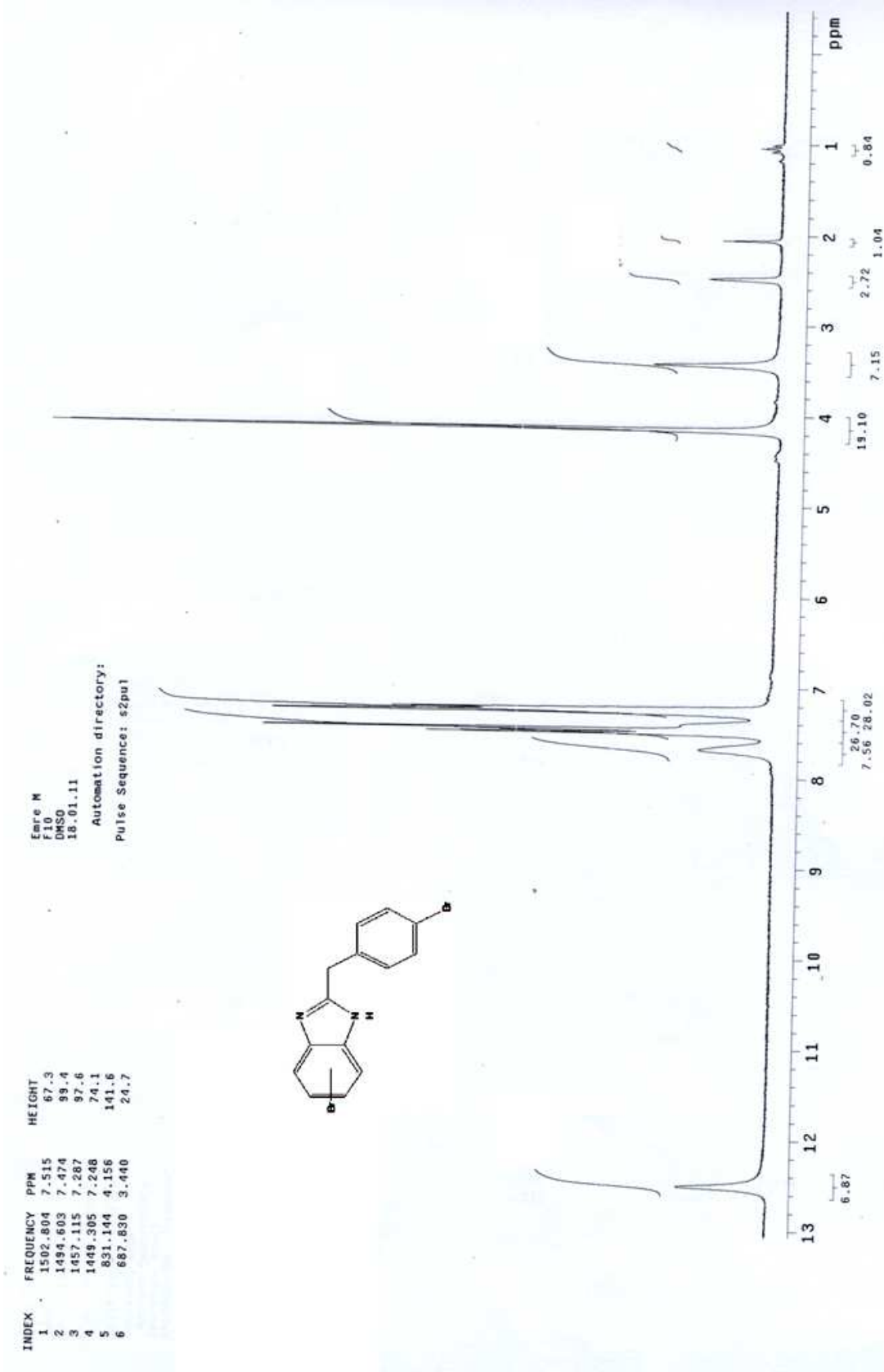
- [26] Hölljes, E.L., and Wagner, E.C., Some Reactions of Nitriles as Acid Anammonides, J. Org. Chem., 9(1944), 31 – 49
- [27] Ohemeng, K. A., and Roth, B., Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors : Benzimidazole and Indole Derivatives., J. Med. Chem., 34(1991) 1383 – 1394
- [28] Garcia, M.T., and Heras, F.G.D., Medicinal Chemistry advances, Pergamon Press, 5th Edition., 1981, 69
- [29] Pinner, A., Die imidoether und ihre derivative, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin,1982
- [30] Iradyan, M.A., Aroyan, R.A., and Aroyan, A.A., 2-(4-Halobenzyl)-2-imidazolines, Armianskii Khimicheskii Zhurnal, 26(1973), 850-854
- [31] Demirbas, A., Sahin D., Demirbas, N. ve Alpay Karaoglu, S., Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 2896–2903
- [32] Bektas, H., Demirbas, A., Demirbas, N., and Karaoglu, S.A., Synthesis of some new biheterocyclic triazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activity, Turkish Journal of Chemistry, 34(2010), 165-180
- [33] Bektaş, H., 1,2,4-triazol-3-on Halkası İçeren Poliheterosiklik Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon 2010
- [34] Mentеше, E., Bazı Yeni 1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Rize Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Rize 2008
- [35] Kahveci, B., Özil, M., and Sedari M., Microwave-assisted Synthesis of Some 1,2,4-triazol-5-one derivatives, Heteroatom Chemistry, 19(1)(2008), 38-42
- [36] Özil, M., Mikrodalga Yöntemiyle Bazı Triazol Bileşiklerinin Katı Faz Ortamında Sentez ve İndirgenme Reaksiyonları, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon 2009
- [37] Kaplan, C., 2-(Arioksümetil) Sübstitüe Benzimidazol, Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya 2007
- [38] Alcıl, P., Bazı 2-sübstitüe Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 2006

- [39] Solomons, G., and Fryhle, C., Organik Kimya, Literatür Yayıncılık, Pazarlama Ltd. Şti., Yedinci Baskıdan Çeviri

EKLER

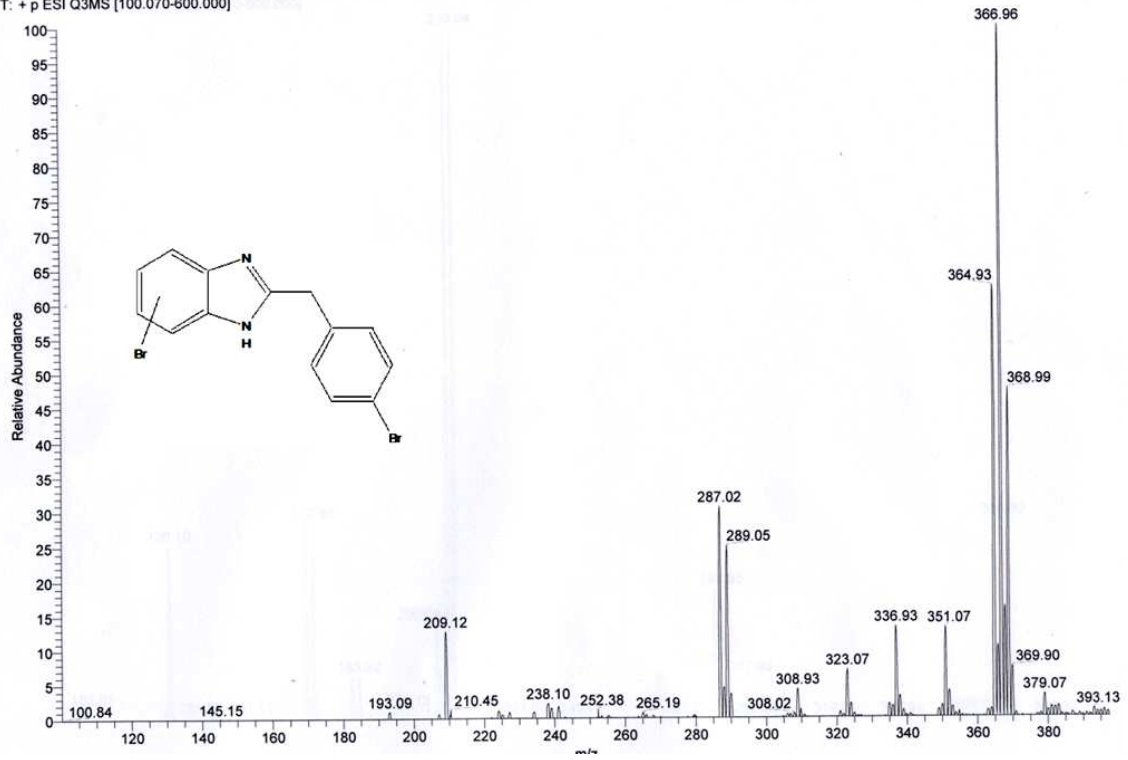


Ek Şekil 1. 1 nolu Bileşiğin IR Spekturumu (KBr)



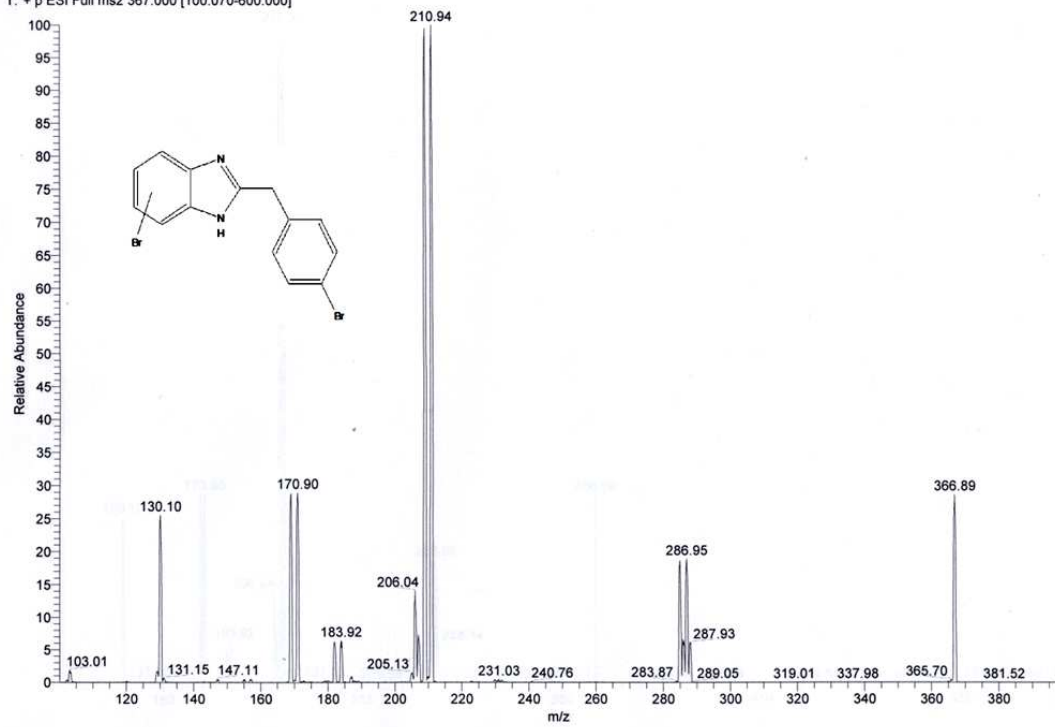
Ek Şekil 2. 1 nolu Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spekturumu ($\text{DMSO-}d_6$)

1 #202-278 RT: 2.90-3.60 AV: 50 SB: 178 0.15-2.70 NL: 1.40E7
T: + p ESI Q3MS [100.070-600.000]

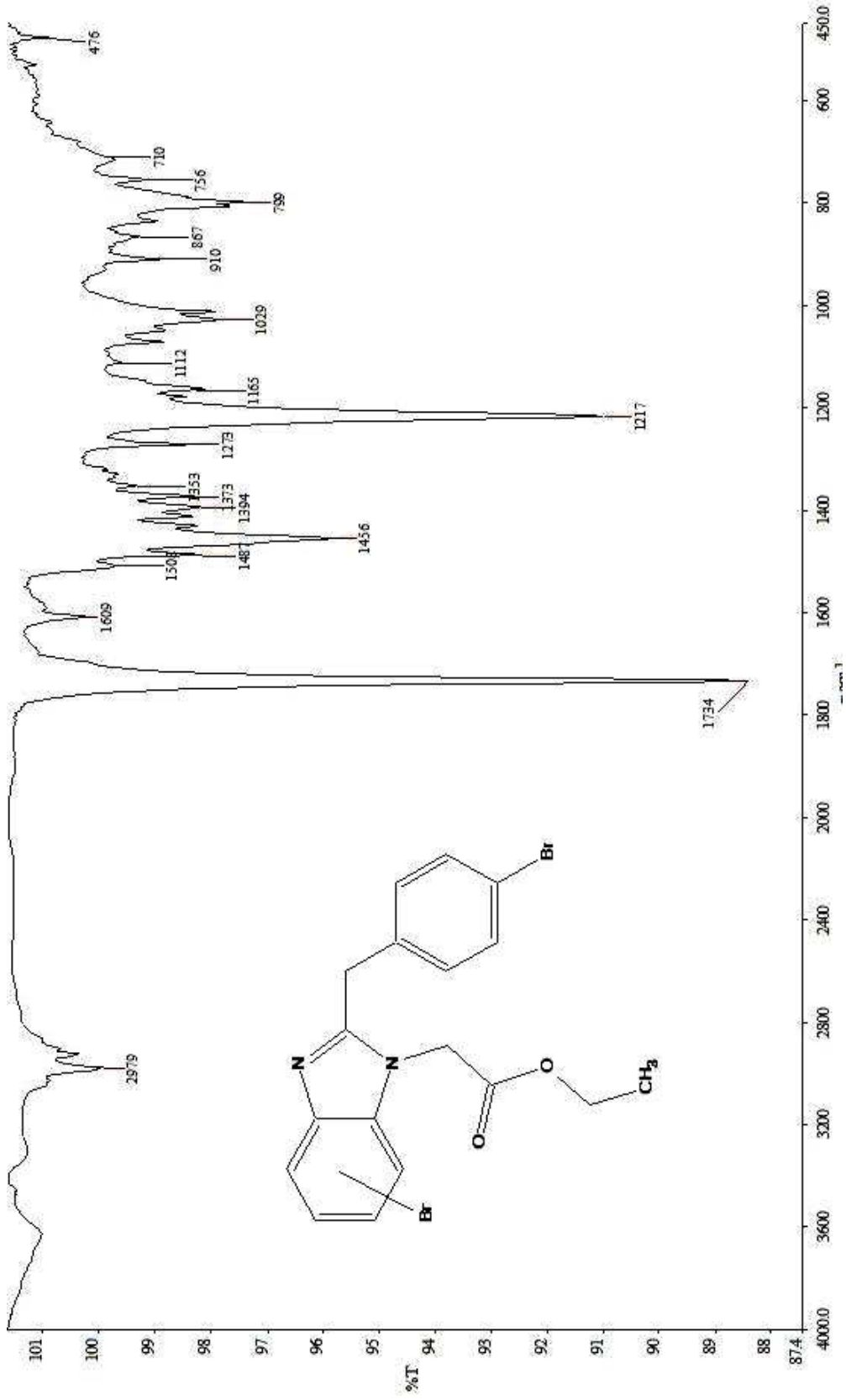


Ek Şekil 3. 1 nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu (ms)

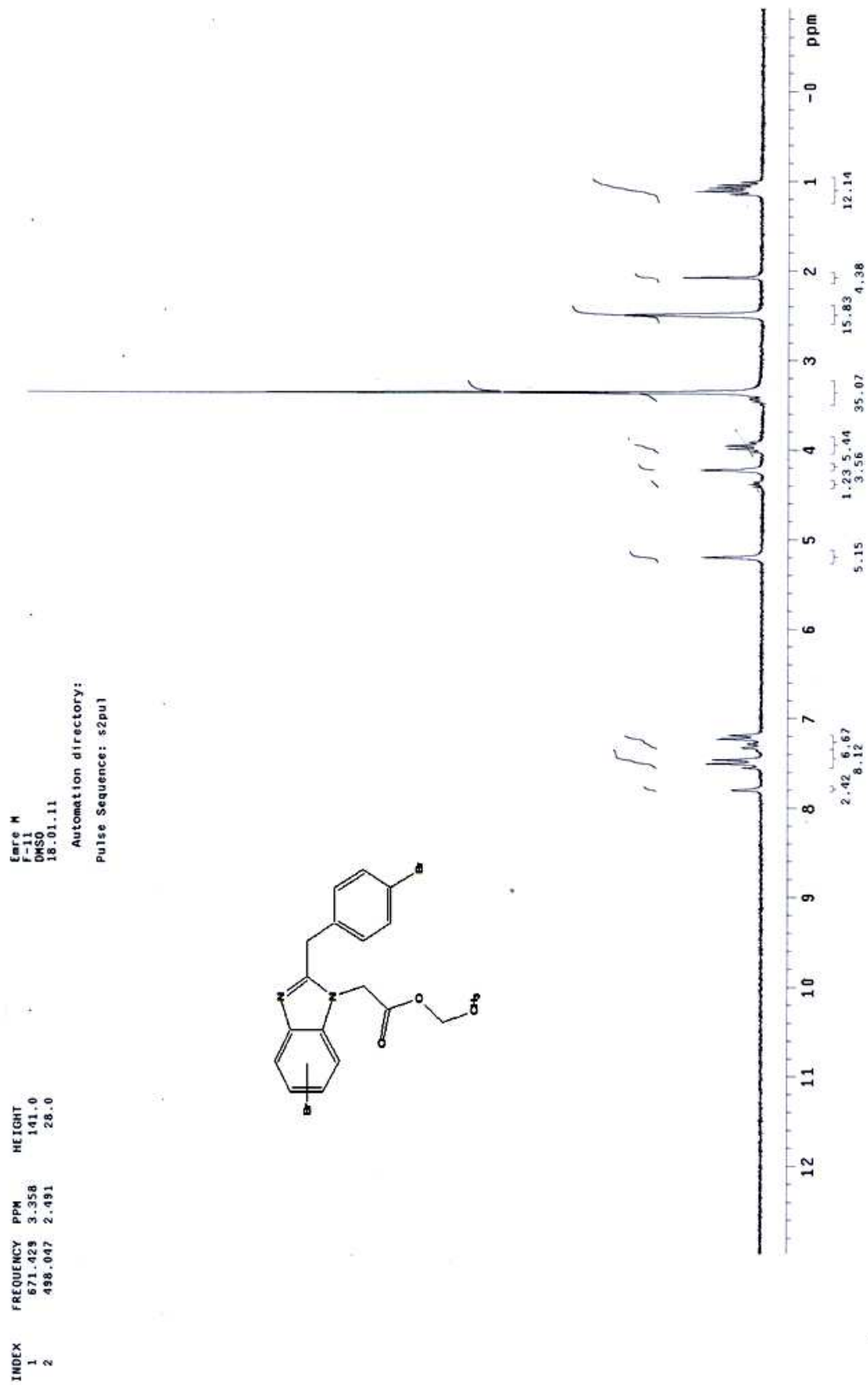
1 #287-308 RT: 4.13-4.43 AV: 22 NL: 1.39E7
T: + p ESI Full ms2 367.000 [100.070-600.000]



Ek Şekil 4. 1 nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu (ms2)

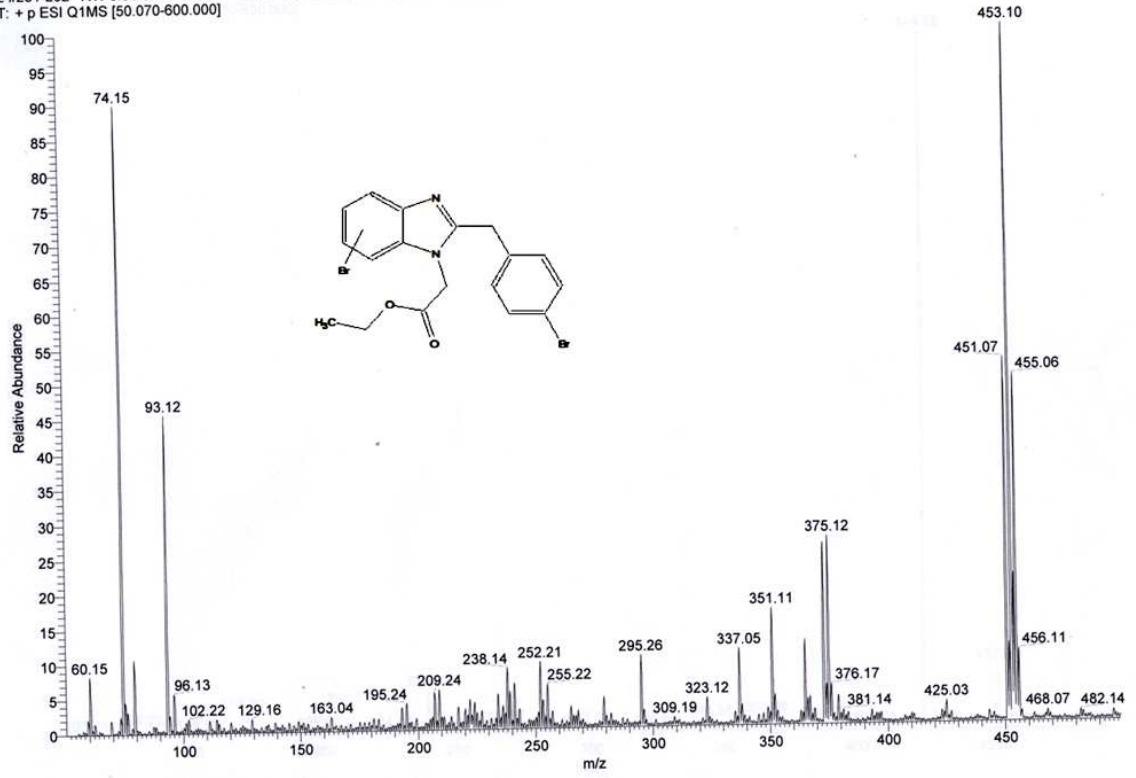


Ek Şekil 5. 2 nolu bileşiğin IR Spekturumu (KBr)



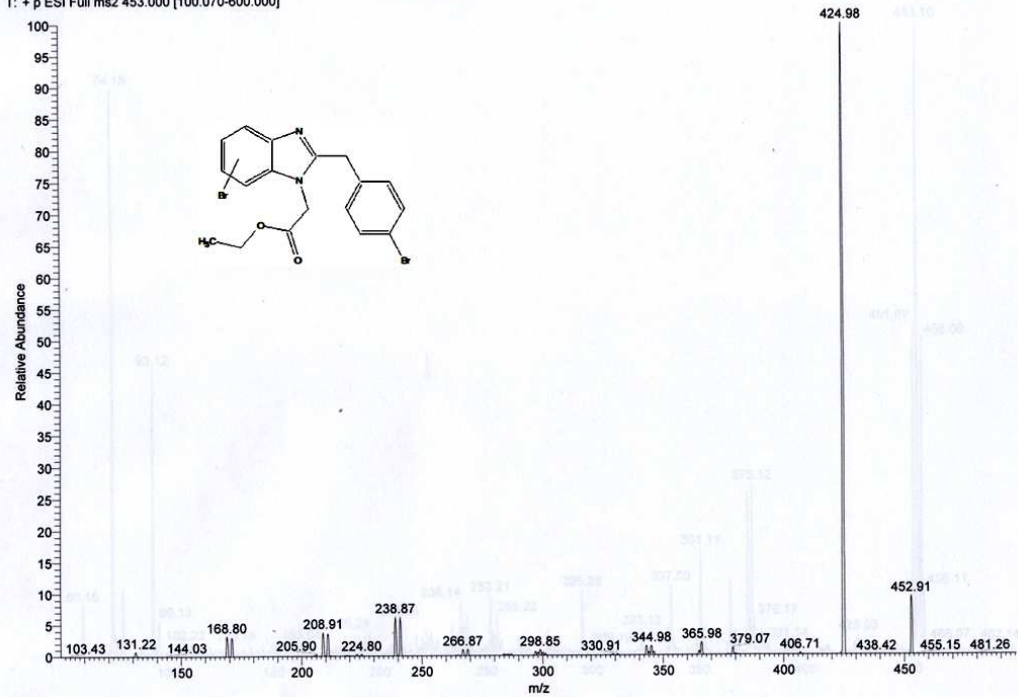
Ek Şekil 6. 2 nolu Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spekturumu ($\text{DMSO-}d_6$)

2 #231-262 RT: 3.34-3.79 AV: 32 SB: 3 4.82-5.51, 0.16-3.23 NL: 1.07E7
T: + p ESI Q1MS [50.070-600.000]

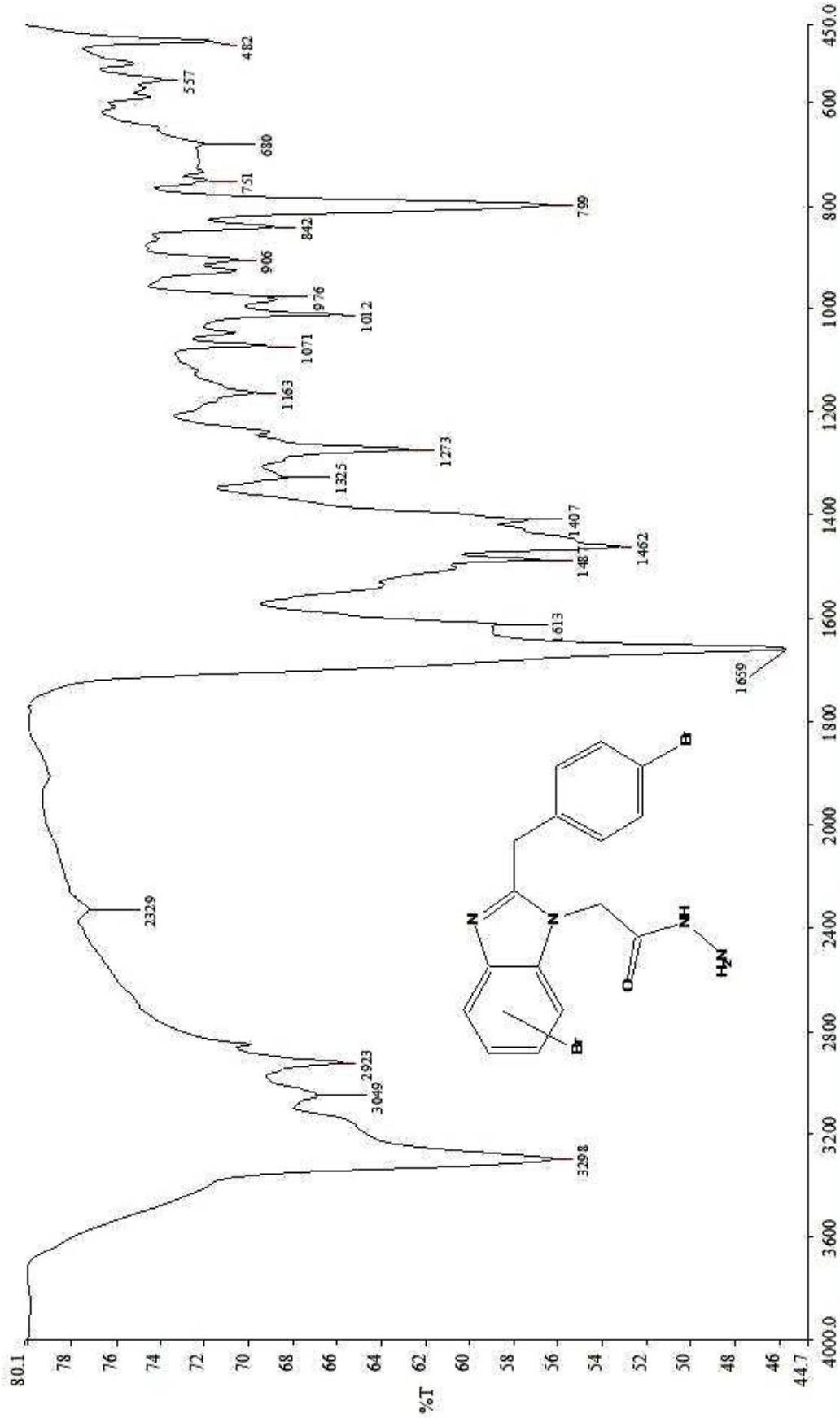


Ek Şekil 7. 2 nolu bileşiğin Kütle Spekturumu (ms)

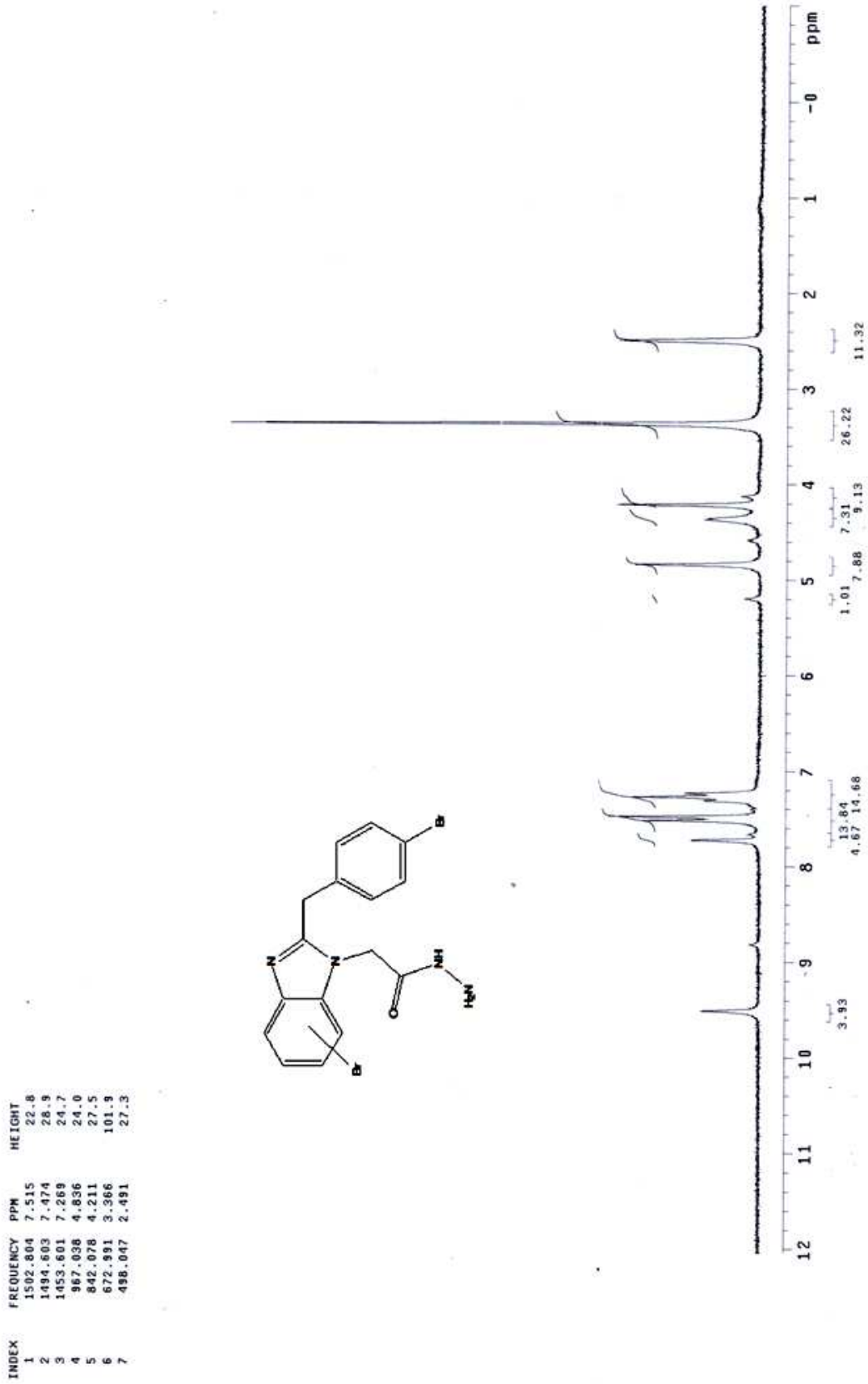
2 #307-359 RT: 4.45-5.20 AV: 53 SB: 258 4.82-5.51, 0.16-3.23 NL: 2.39E7
T: + p ESI Full ms2 453.000 [100.070-600.000]



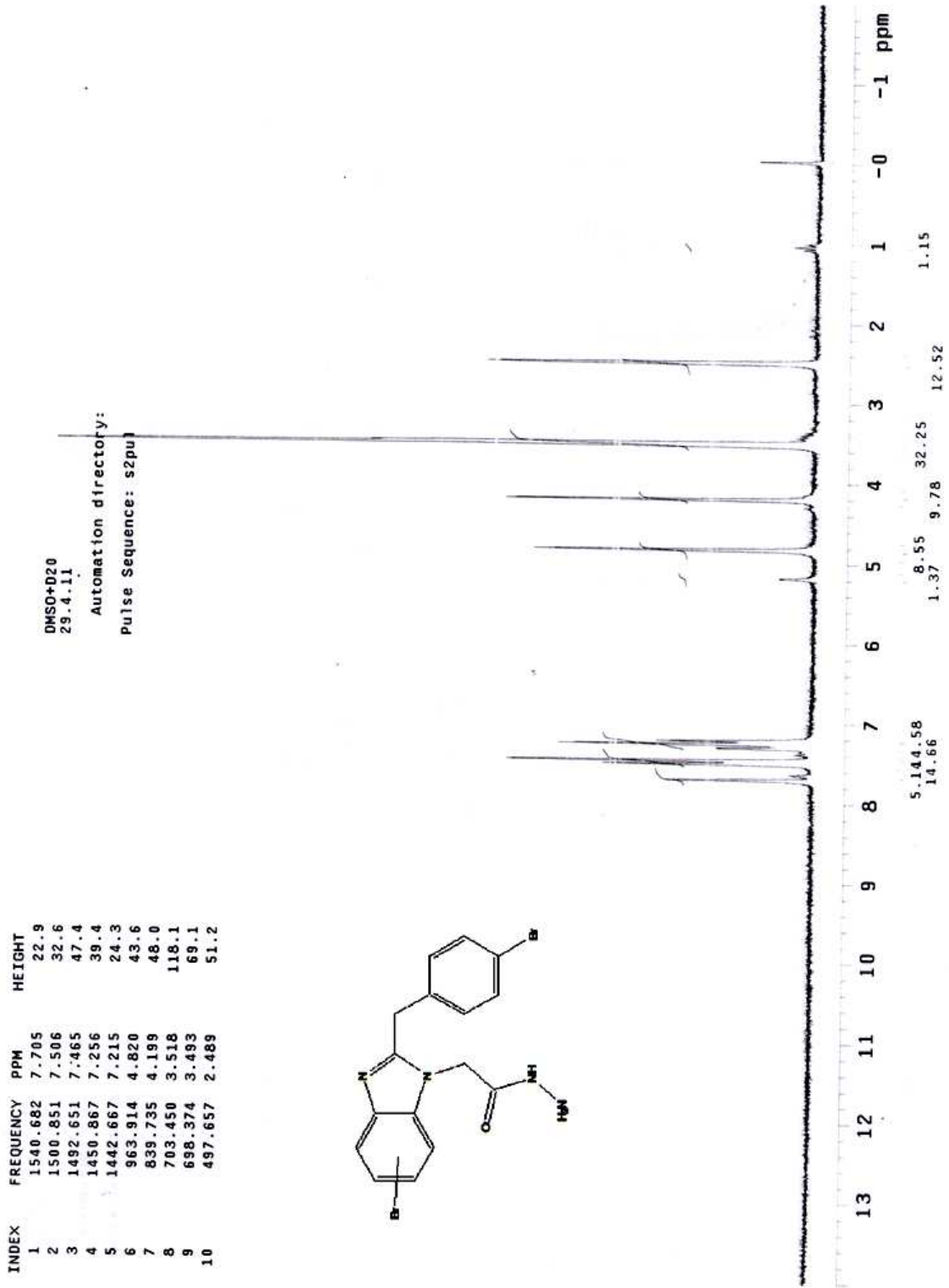
Ek Şekil 8. 2 nolu bileşiğin Kütle Spekturumu (ms2)



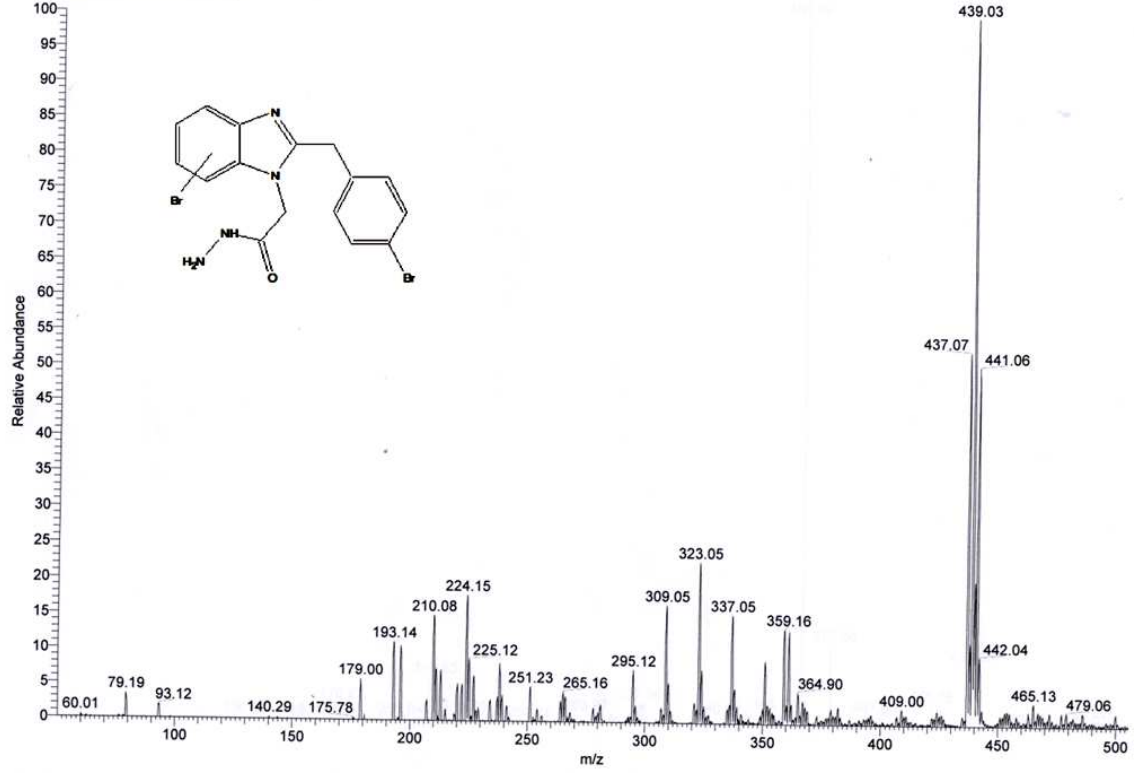
Ek Şekil 9. 3 nolu Bileşiğin IR Spekturumu (KBr)



Ek Şekil 10. 3 nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spekturumu (DMSO-d₆)

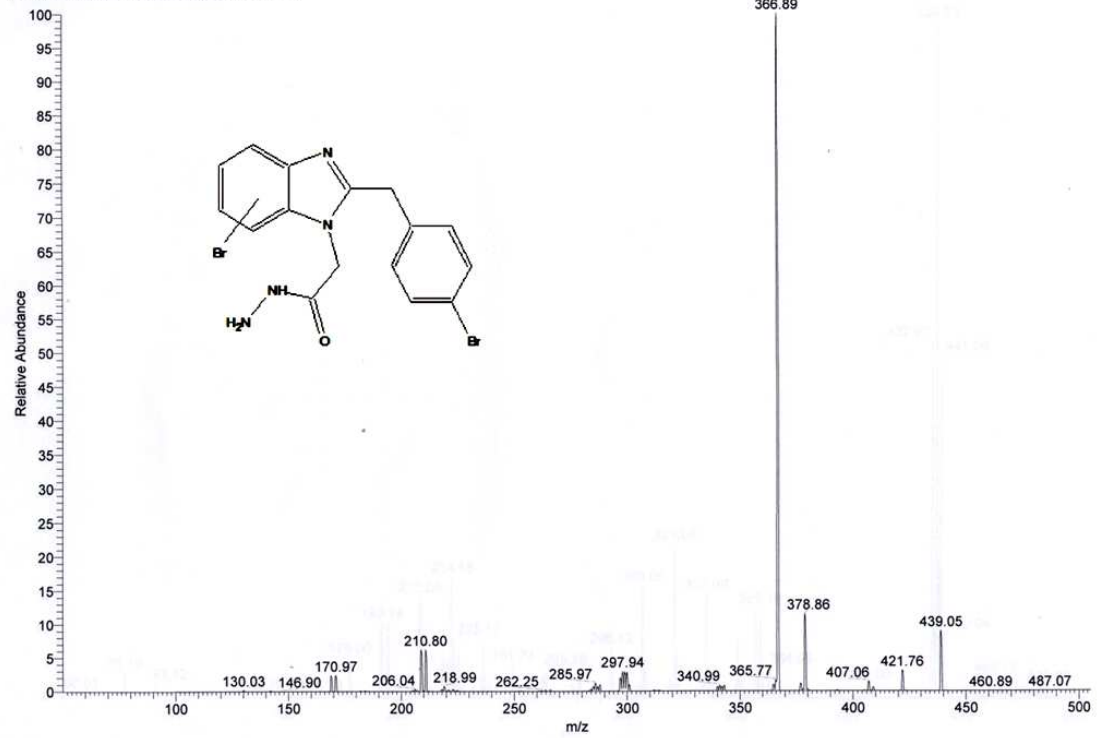


3 #179-200 RT: 2.58-2.88 AV: 22 SB: 100 0.01-2.42 NL: 7.97E6
T: + p ESI Q1MS [50.070-600.000]

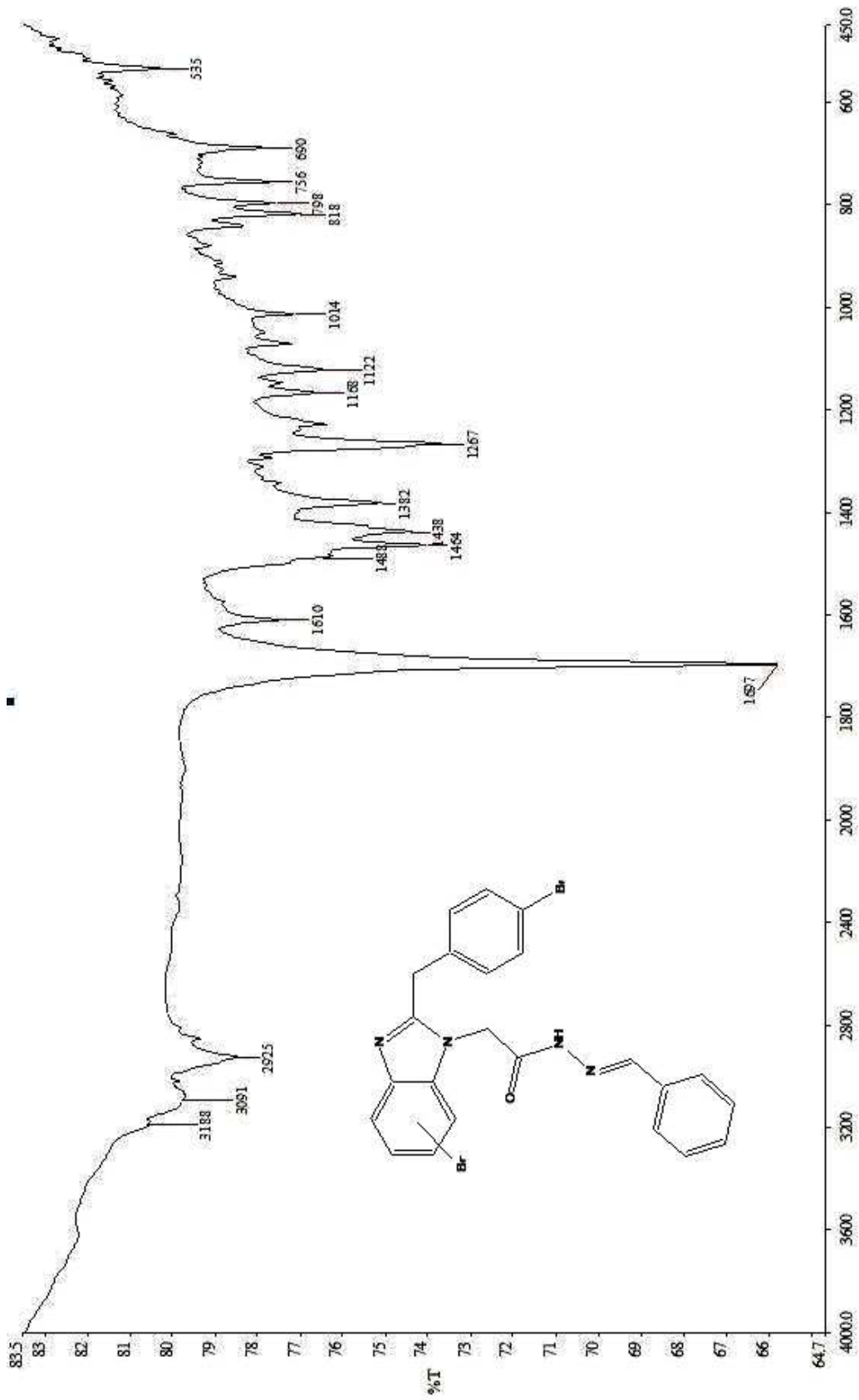


Ek Şekil 12. 3 nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu (ms)

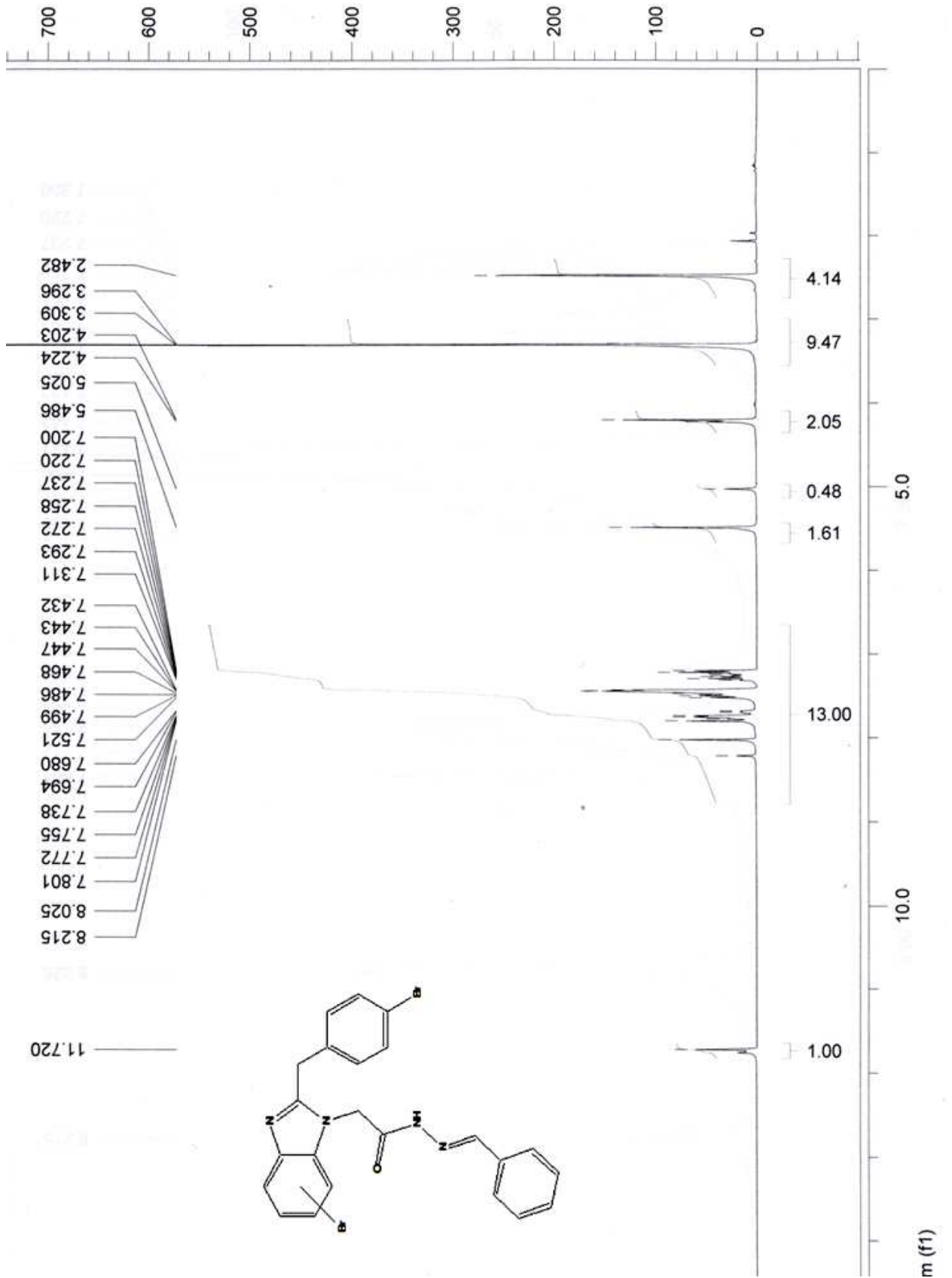
3 #317-357 RT: 4.58-5.16 AV: 41 SB: 68 0.01-2.42 NL: 3.25E7
T: + p ESI Full ms2 439.000 [100.070-600.000]



Ek Şekil 13. 3 nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu (ms2)

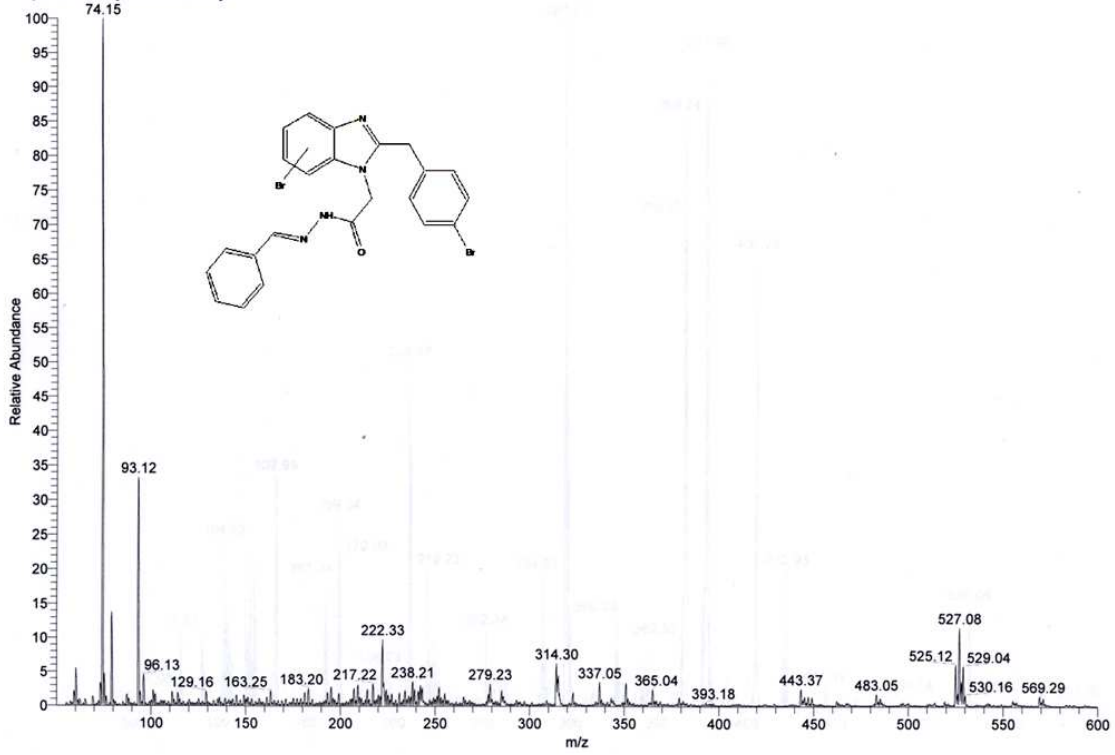


Ek Şekil 14. 4a Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr)



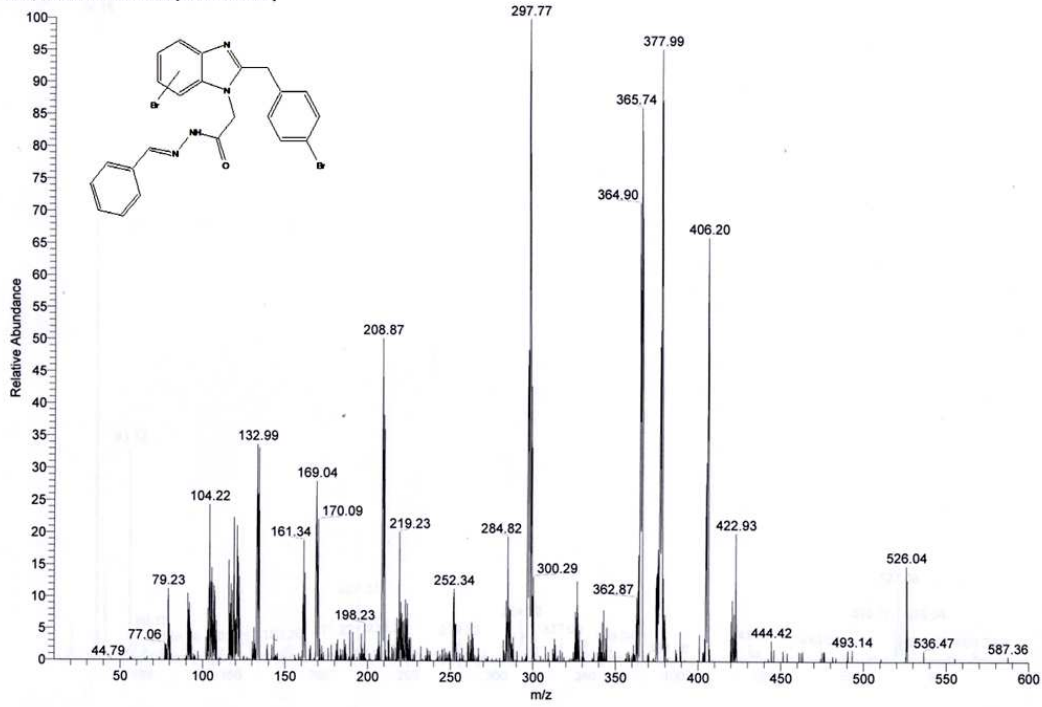
Ek Şekil 15. 4a Bileşiğinin ¹H-NMR Spekturumu (DMSO-*d*₆)

4#186-217 RT: 2.67-3.09 AV: 30 NL: 1.19E7
T: + p ESI Q1MS [50.070-600.000]

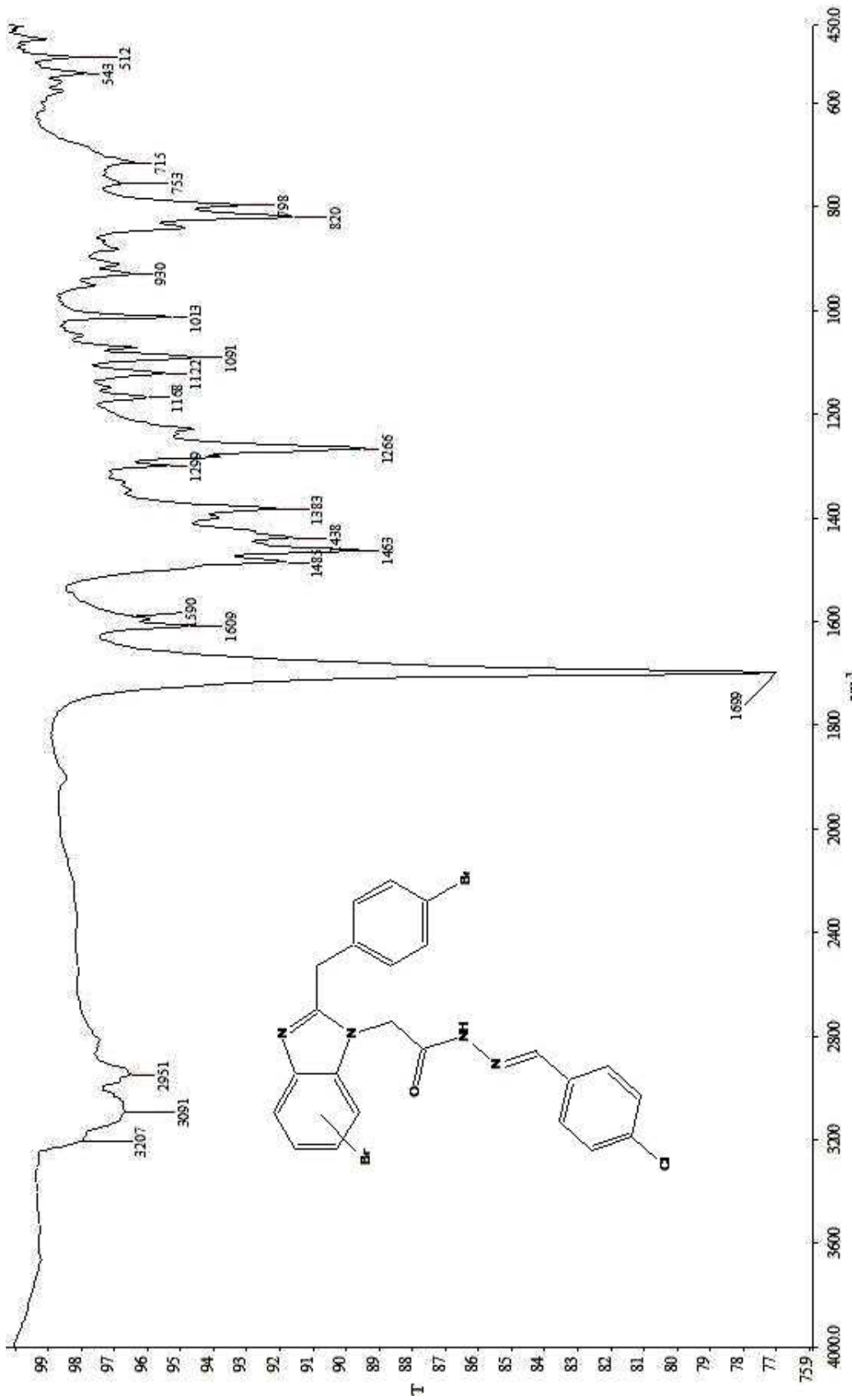


Ek Şekil 16. 4a Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms)

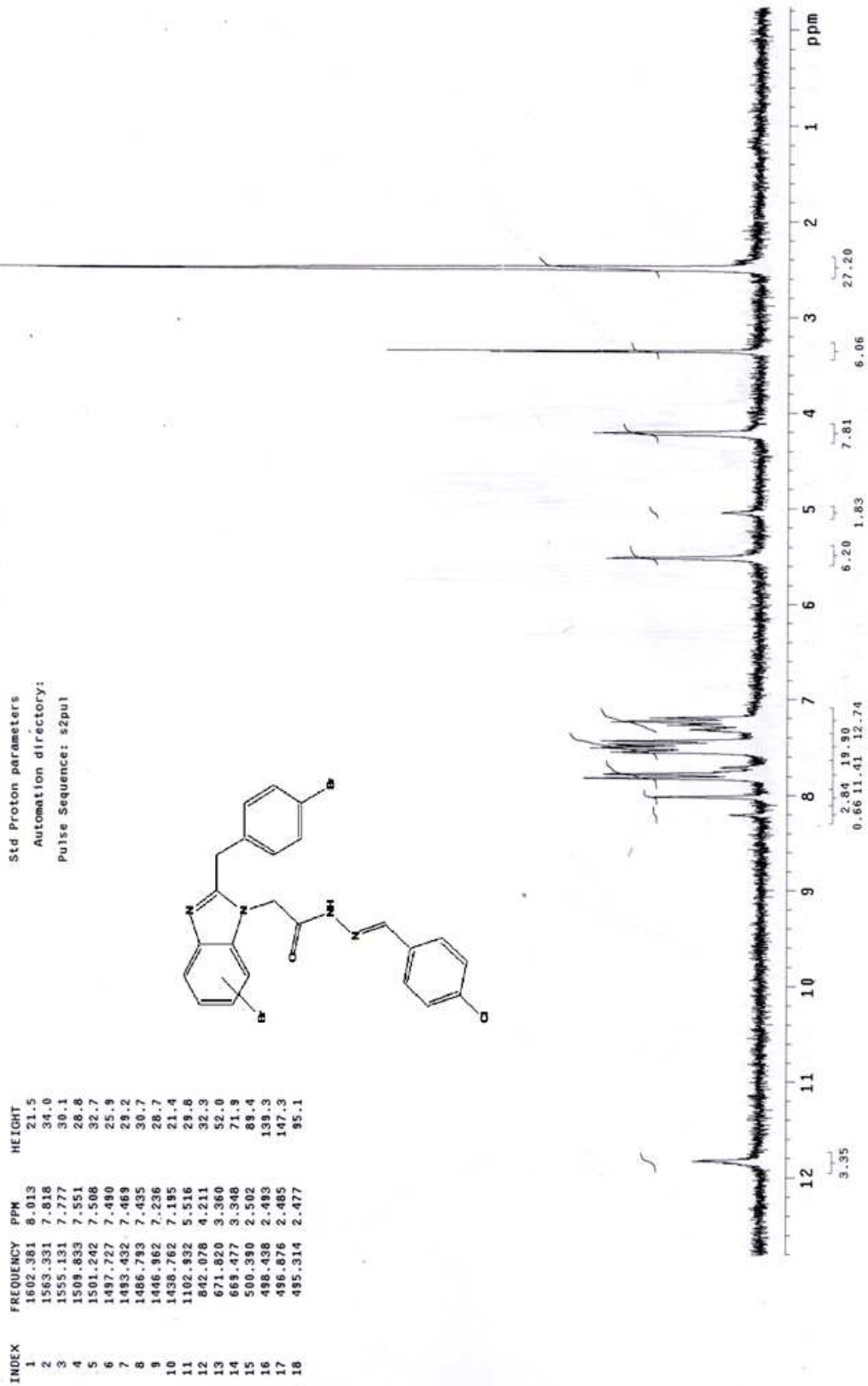
4#250-280 RT: 3.68-4.07 AV: 25 NL: 1.26E5
T: + p ESI Full ms2 526.000 [10.070-600.000]



Ek Şekil 17. 4a Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2)

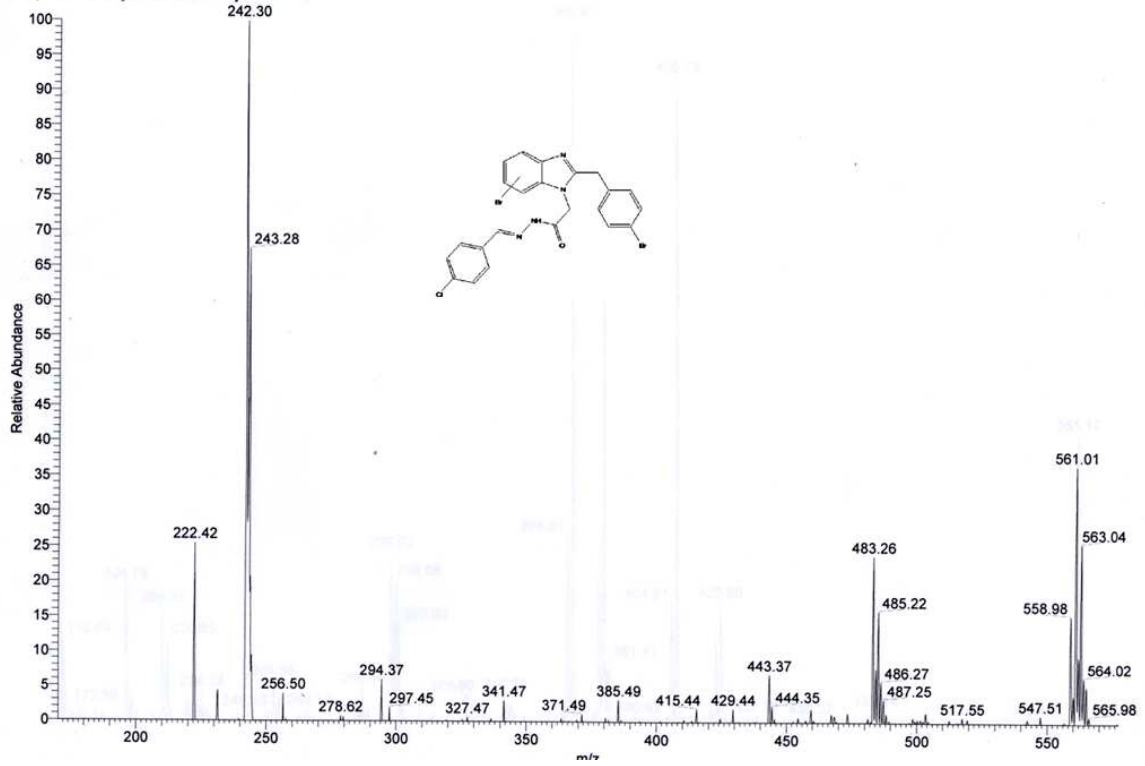


Ek Şekil 18. 4b Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr)



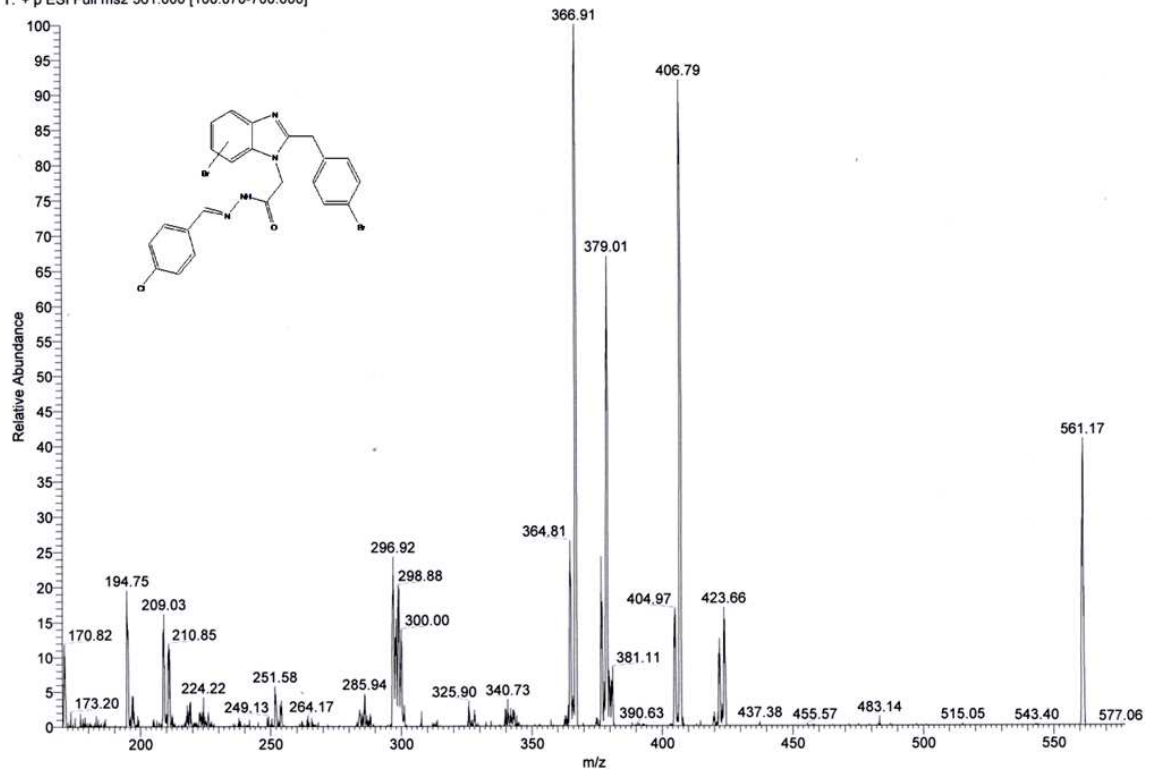
Şekil 19. 4b bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spekturumu ($\text{DMSO-}d_6$)

7 #298-404 RT: 2.63-3.57 AV: 107 SB: 270 0.00-2.39 NL: 2.33E6
T: + p ESI Q1MS [170.070-700.000]

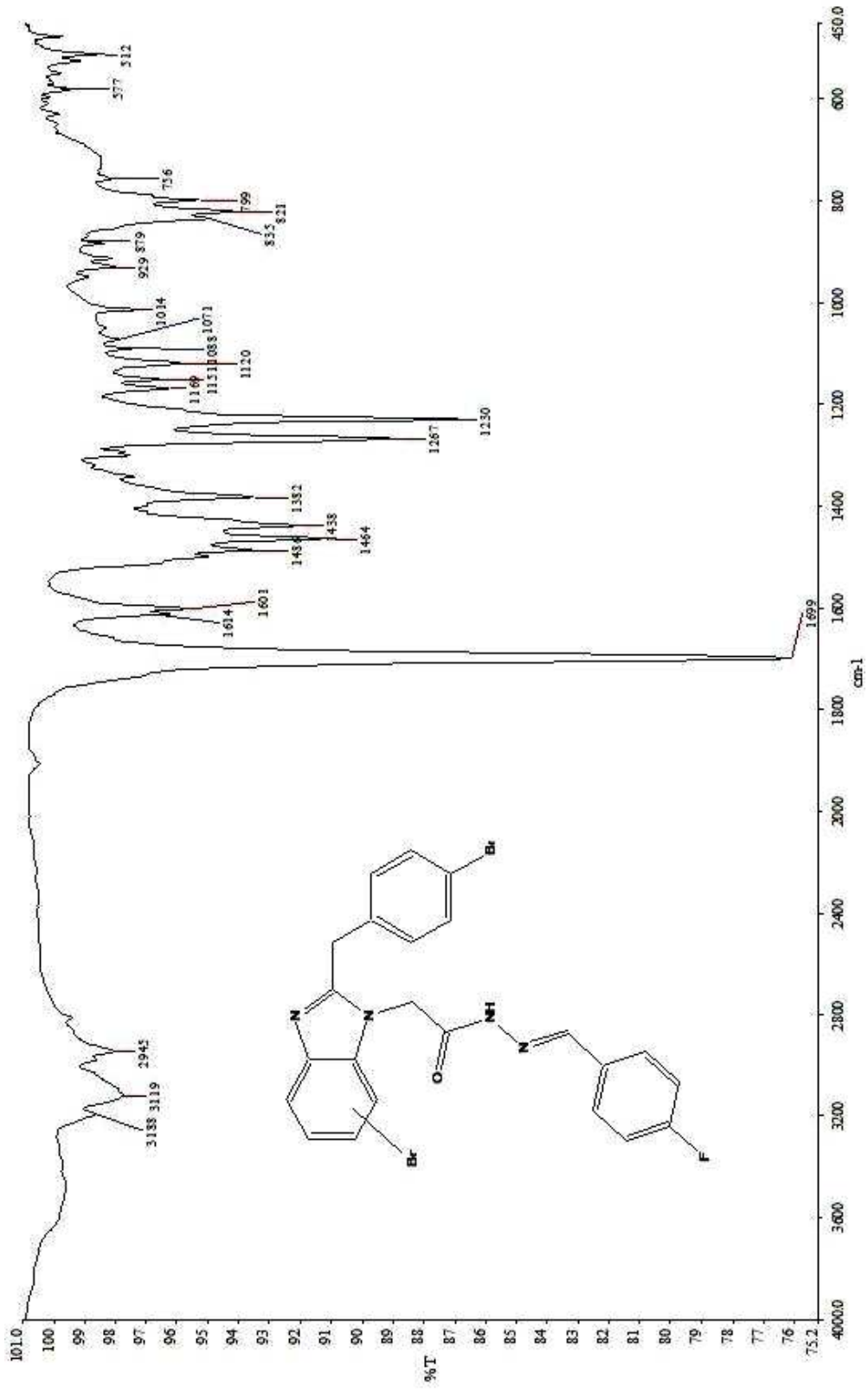


Ek Şekil 20. 4b Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms)

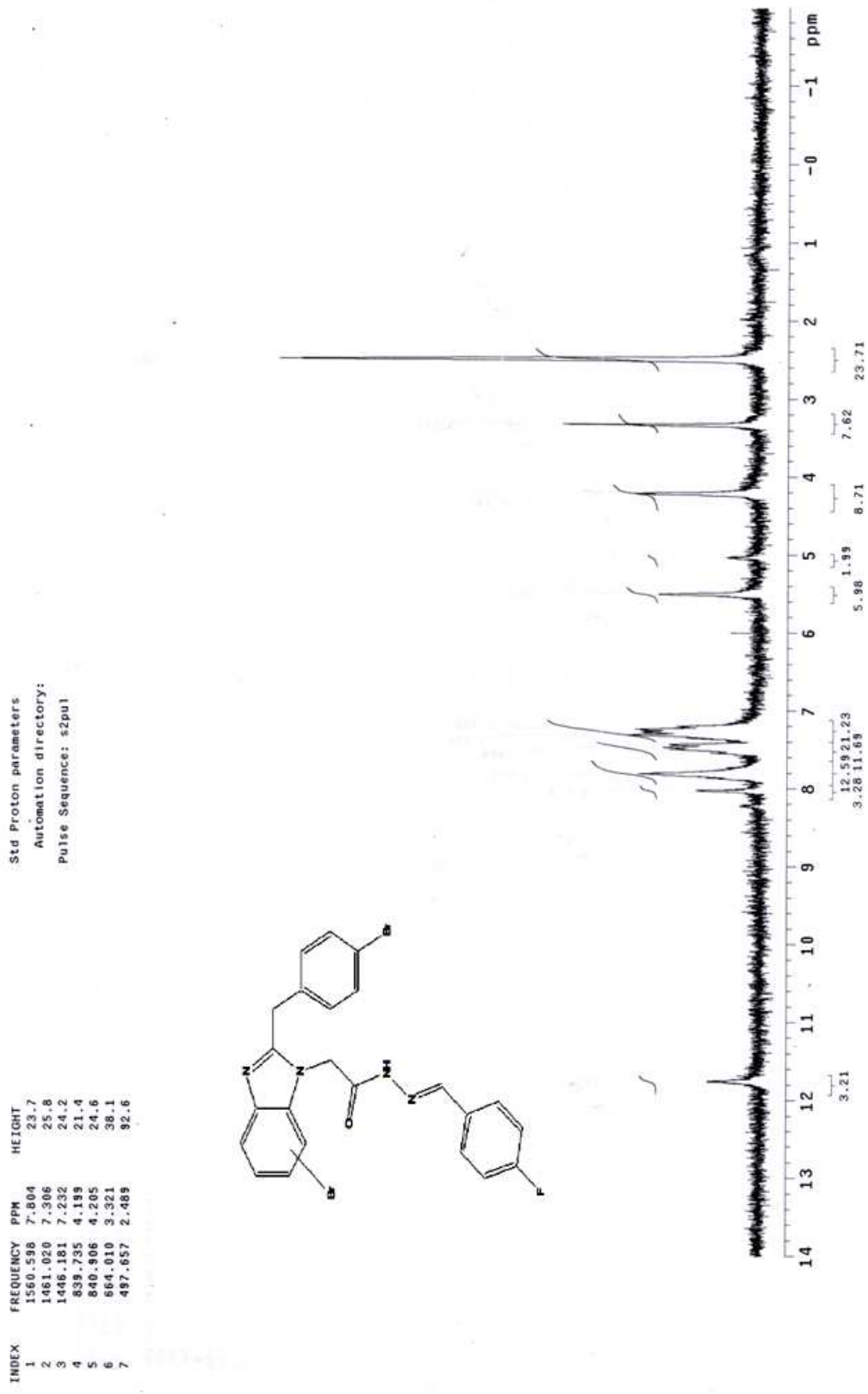
7 #435-465 RT: 3.89-4.21 AV: 31 NL: 6.81E5
T: + p ESI Full ms2 561.000 [100.070-700.000]



Ek Şekil 21. 4b Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2)

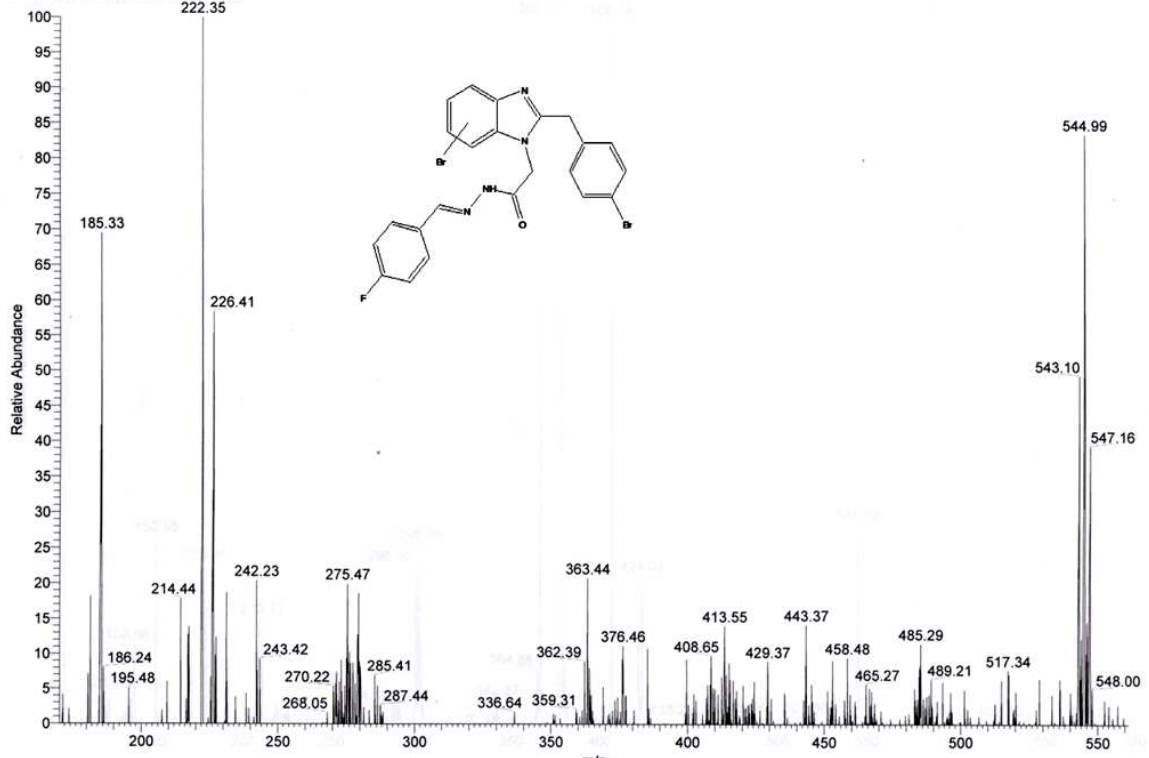


Ek Şekil 22. 4c Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr)



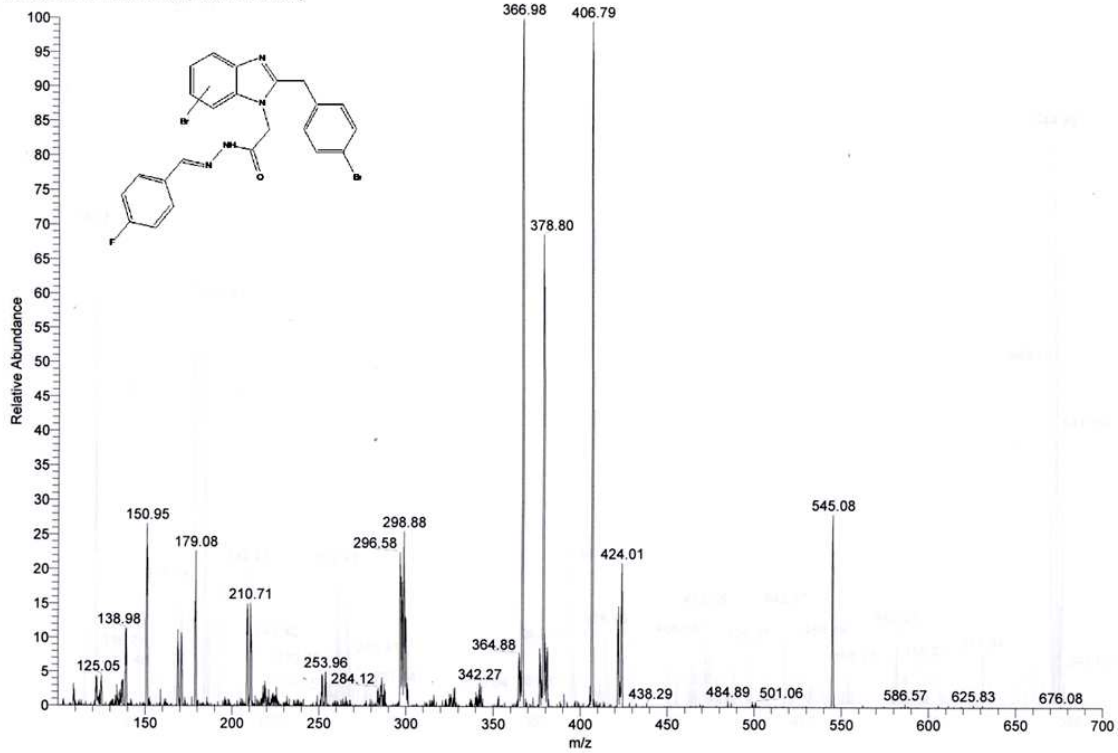
Ek Şekil 23. 4c Bileşiğinin ¹H-NMR Spekturumu (DMSO-*d*₆)

F2 #399 RT: 3.70 AV: 1 SB: 288 0.14-2.85 NL: 7.36E5
T: + p ESI Q1MS [170.070-700.000]

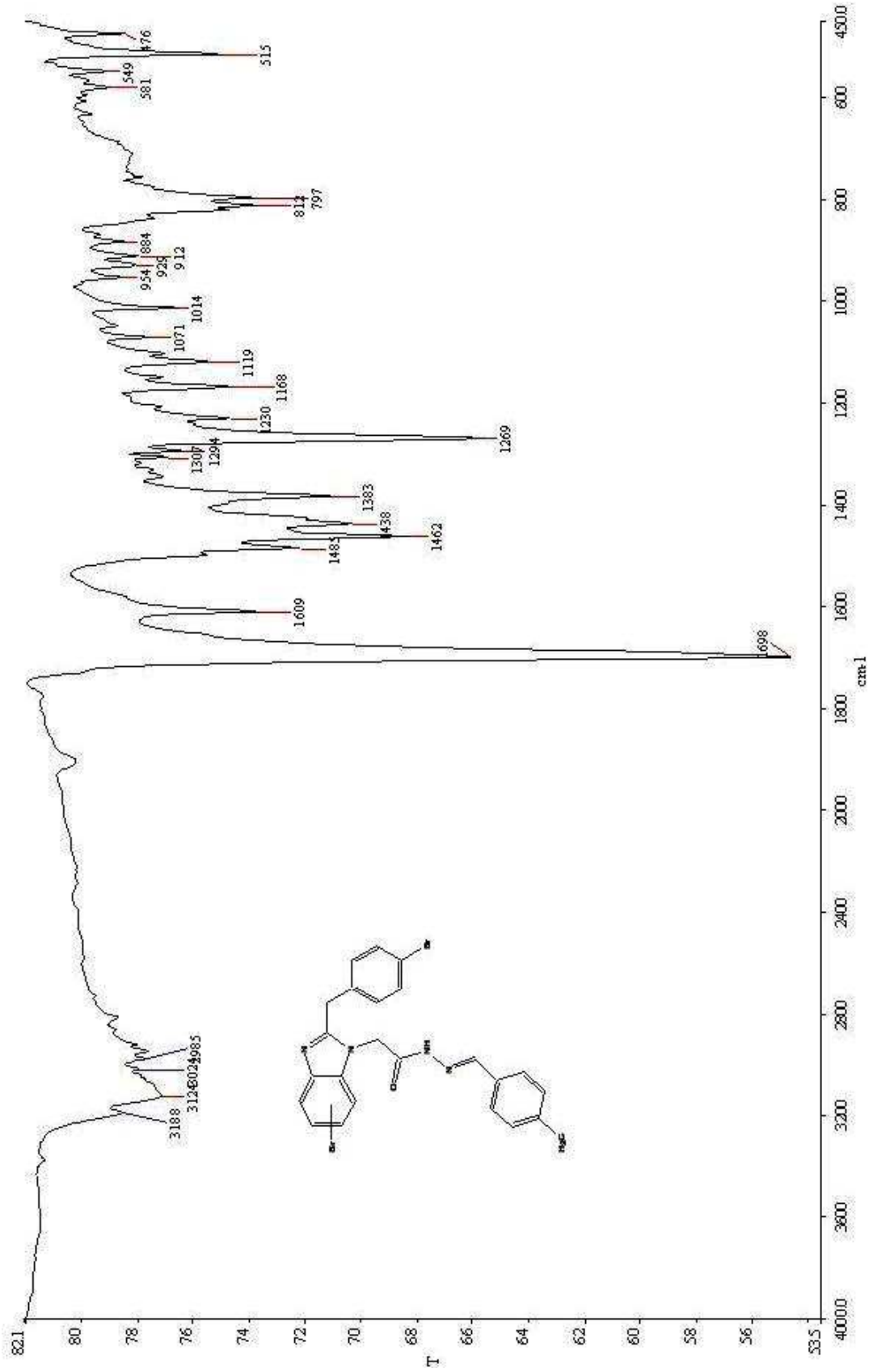


Ek Şekil 24. 4c Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms)

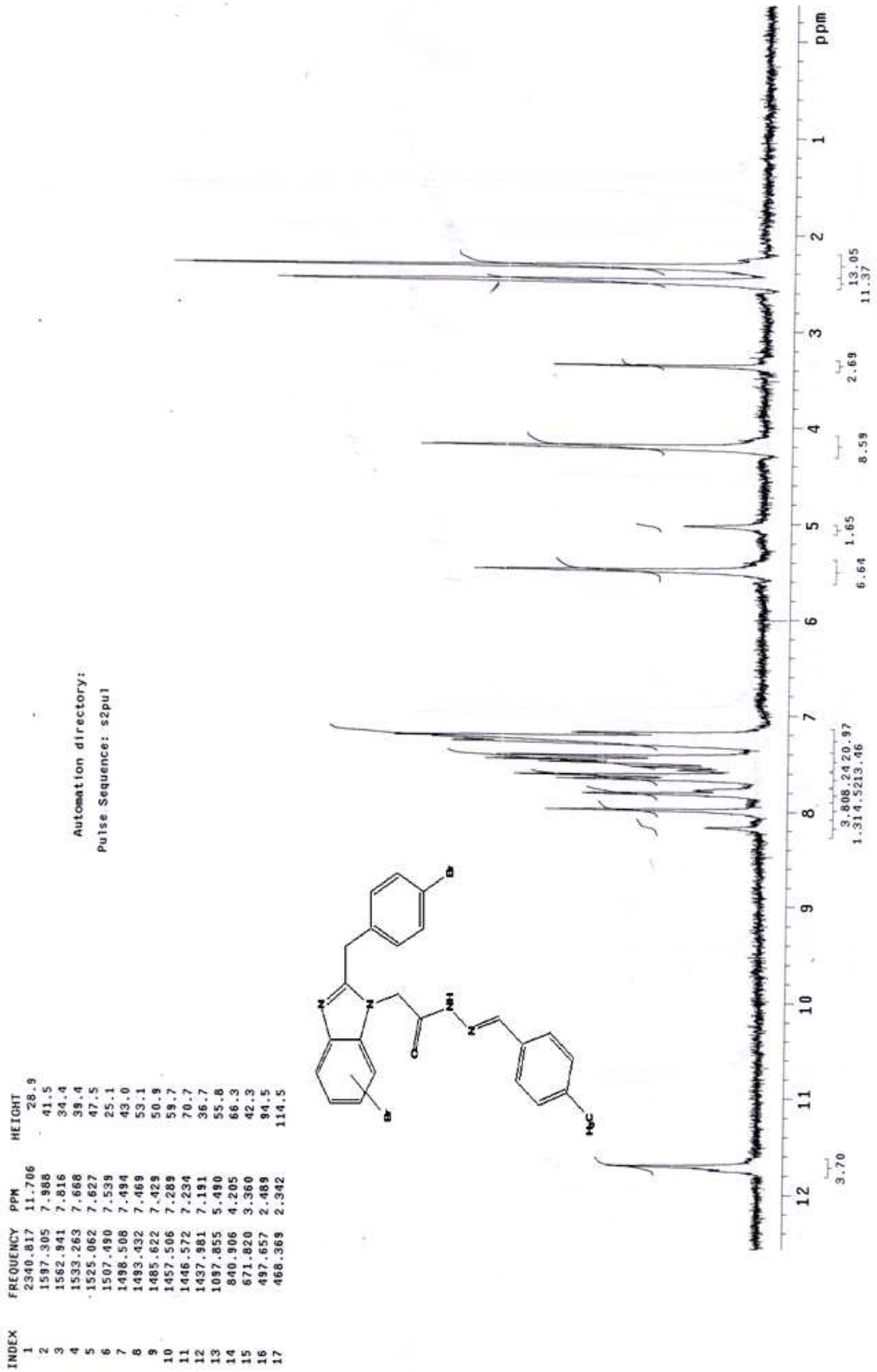
F2 #621-642 RT: 5.68-5.91 AV: 22 NL: 9.75E5
T: + p ESI Full ms2 545.000 [100.070-700.000]



Ek Şekil 25. 4c Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2)

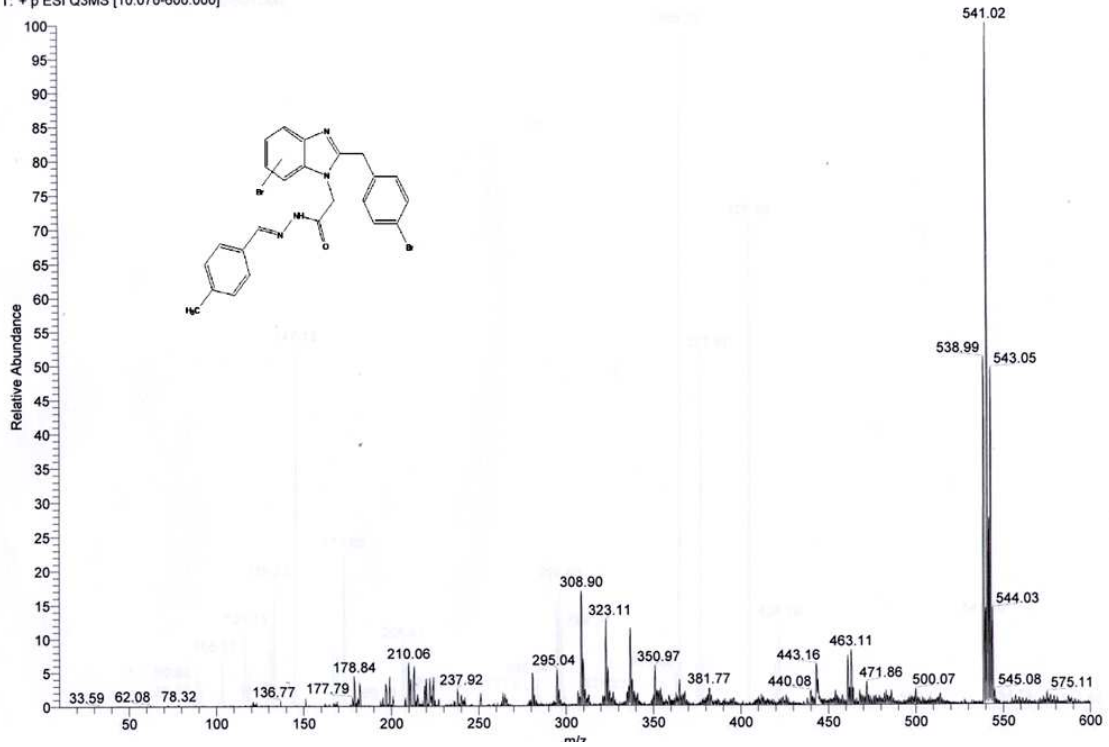


Ek Şekil 26. 4d Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr)



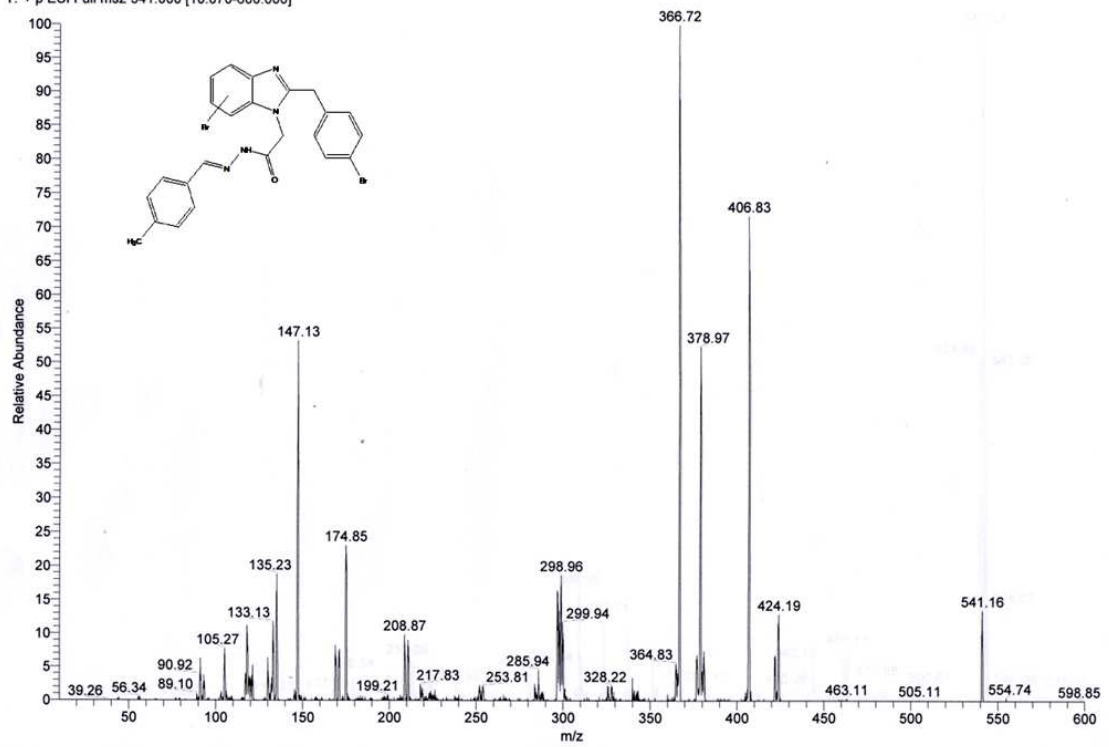
Ek Şekil 27. 4d Bileşiğinin ¹H-NMR Spekturumu (DMSO-d₆)

5 #140-150 RT: 2.02-2.17 AV: 11 SB: 68 0.00-0.98 NL: 6.21E6
T: + p ESI Q3MS [10.070-600.000]

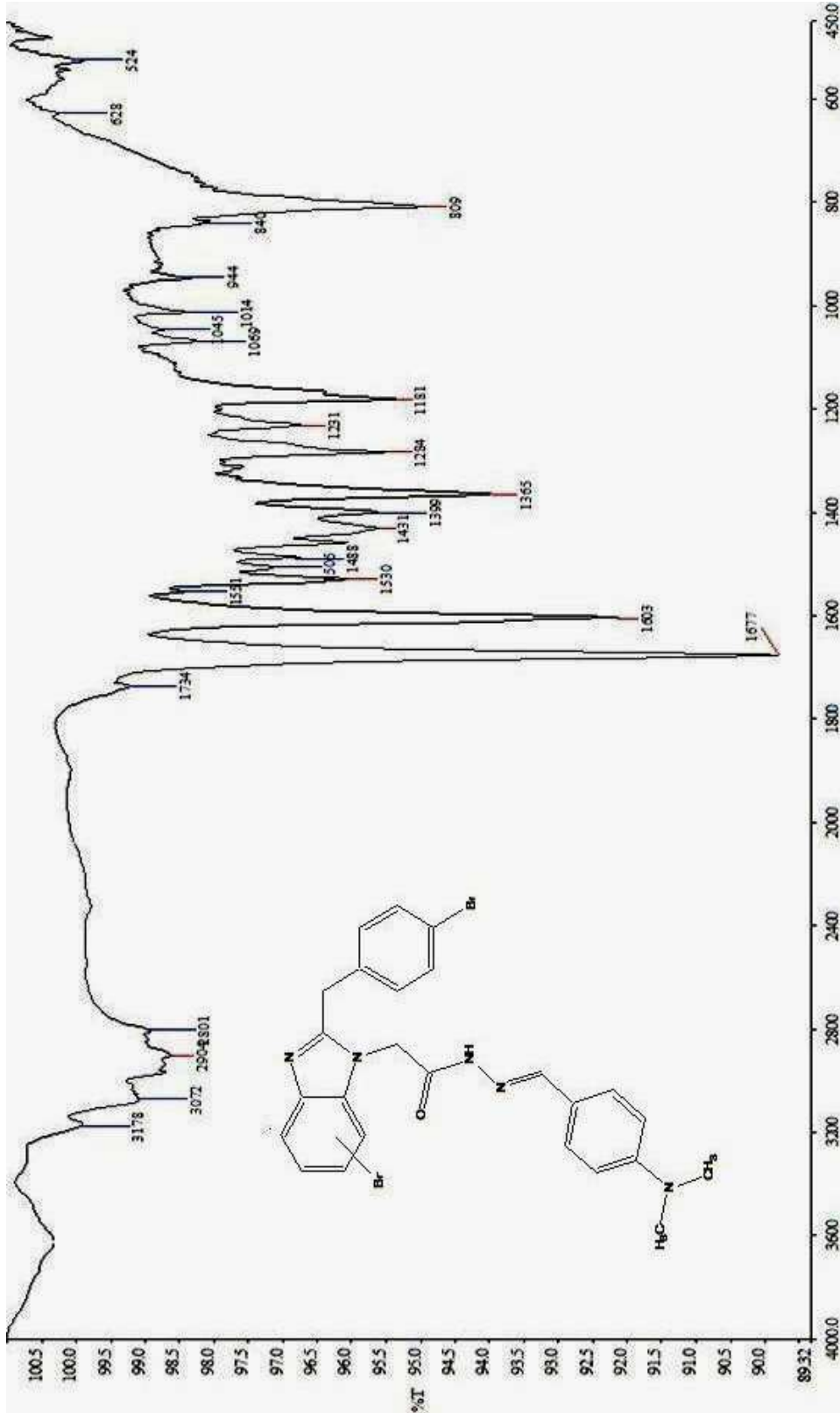


Ek Şekil 28. 4d Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms)

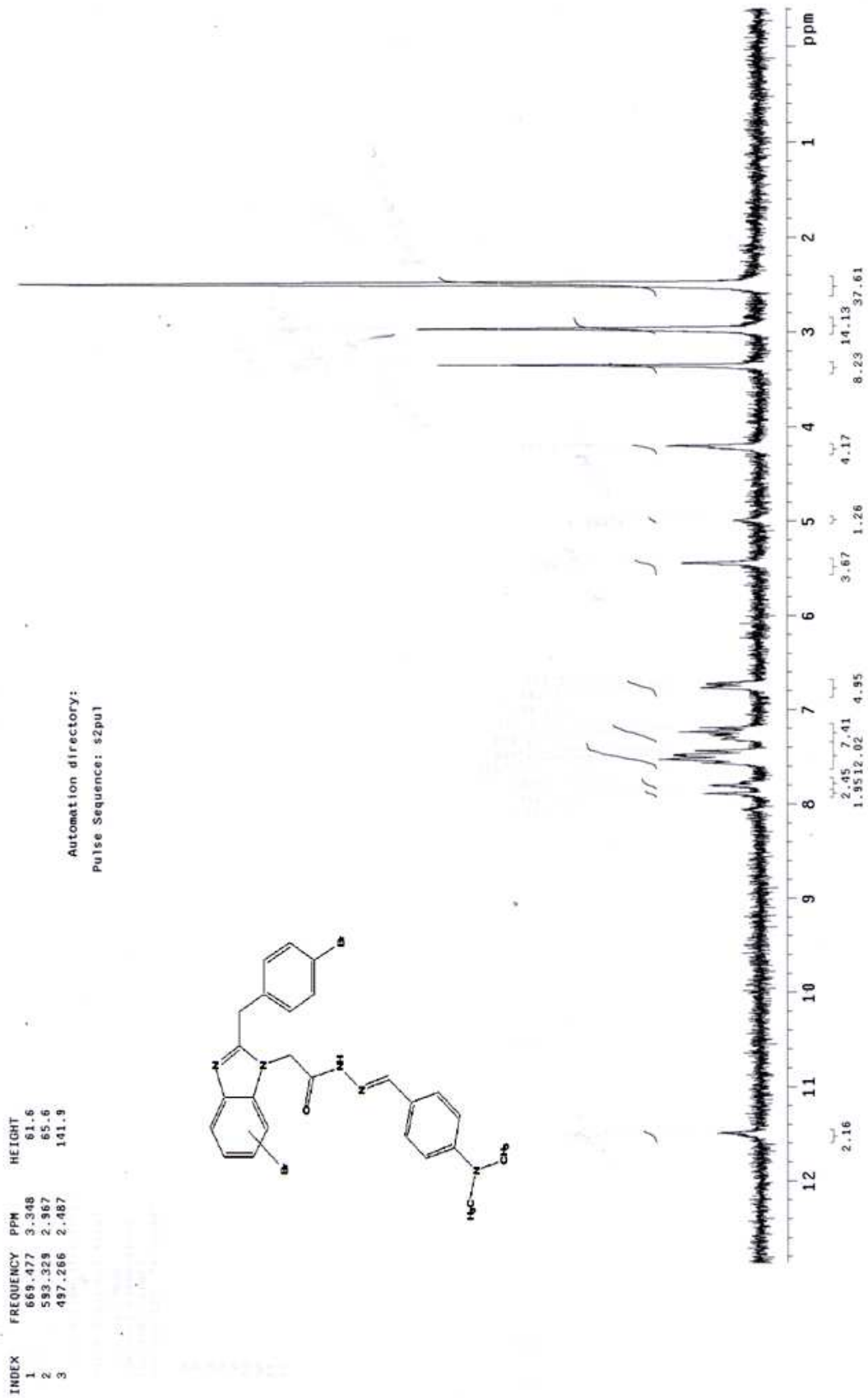
5 #170-181 RT: 2.48-2.65 AV: 12 NL: 2.38E6
T: + p ESI Full ms2 541.000 [10.070-600.000]



Ek Şekil 29. 4d Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2)

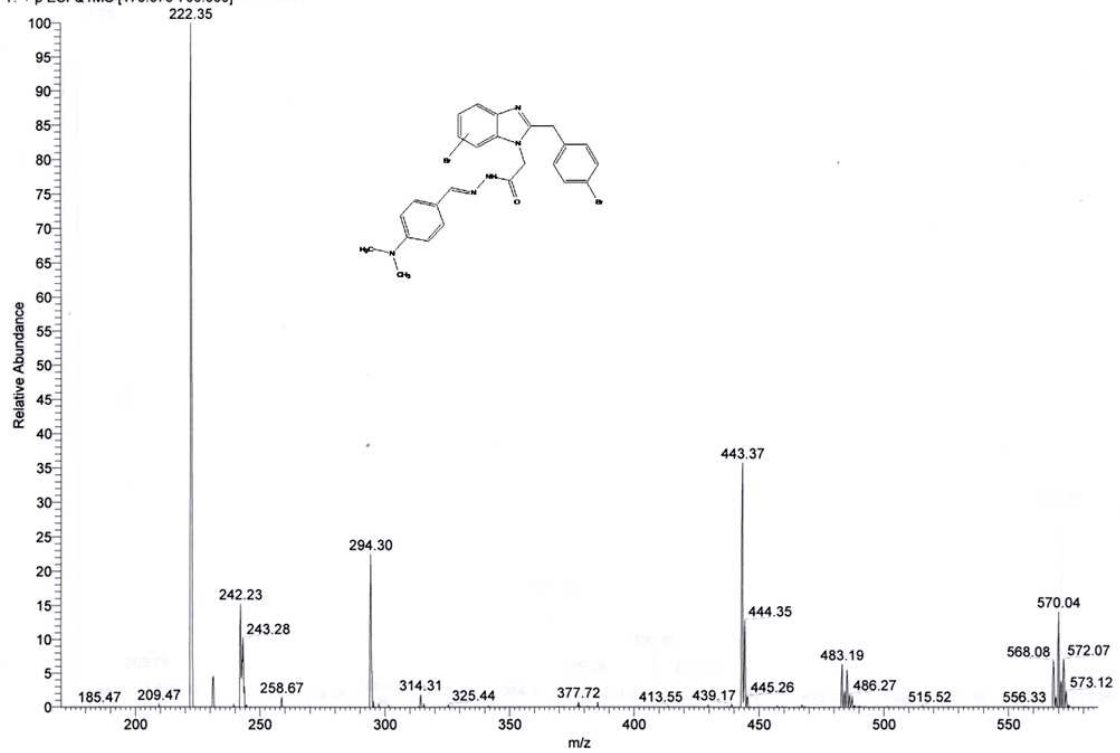


Ek Şekil 30. 4e Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr)



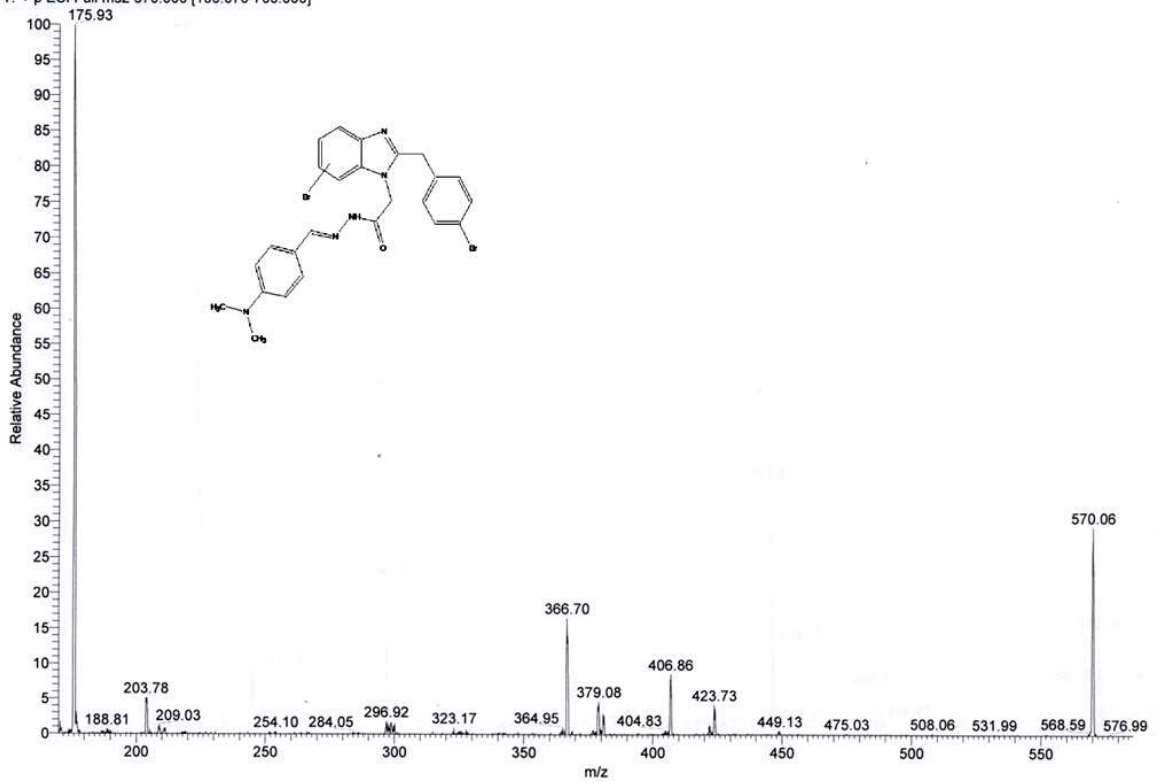
Ek Şekil 31. 4e Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spekturumu ($\text{DMSO-}d_6$)

8 #301-323 RT: 2.66-2.86 AV: 23 SB: 236 0.06-2.15 NL: 4.93E6
T: + p ESI Q1MS [170.070-700.000]

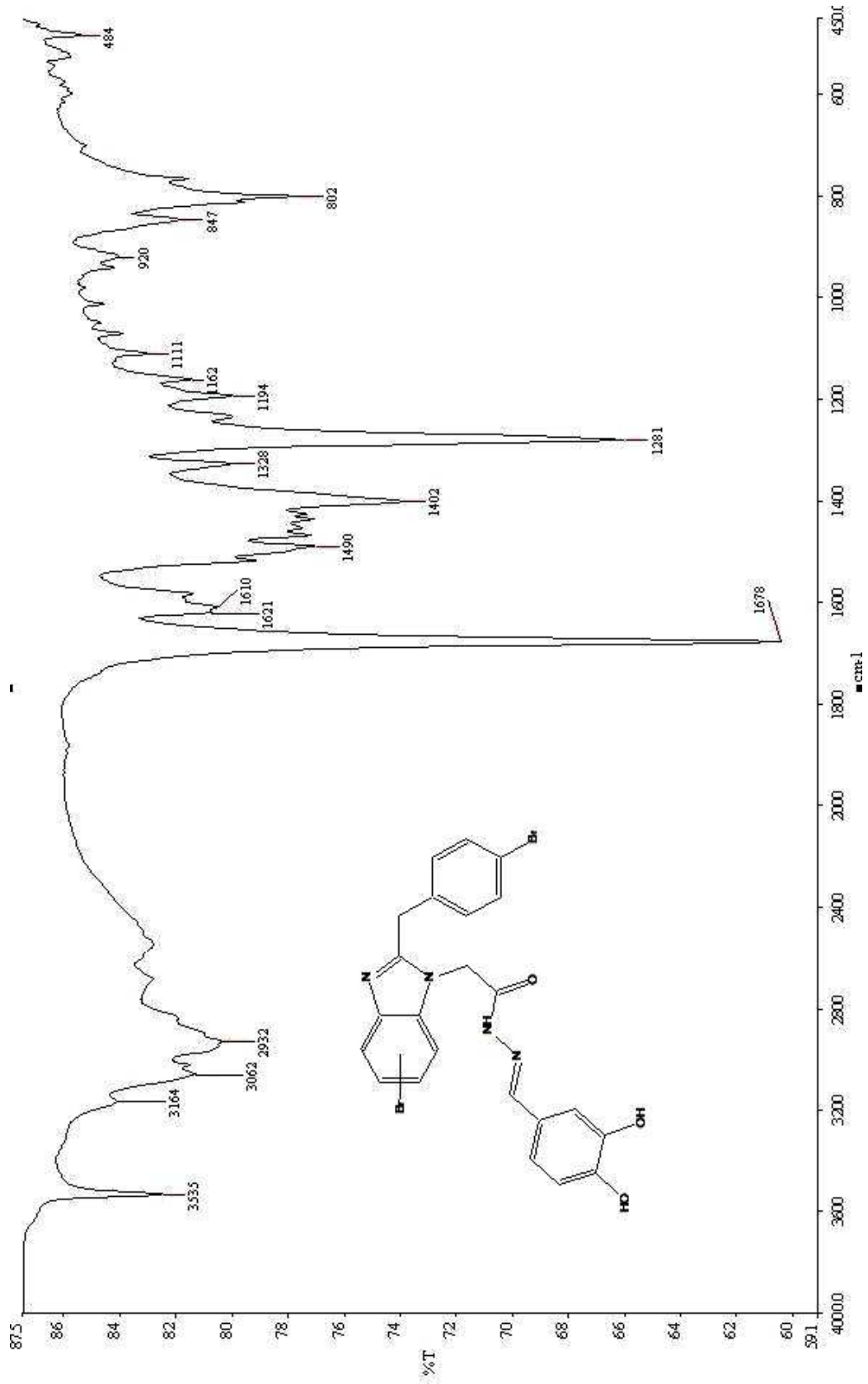


Ek Şekil 32. 4e Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms)

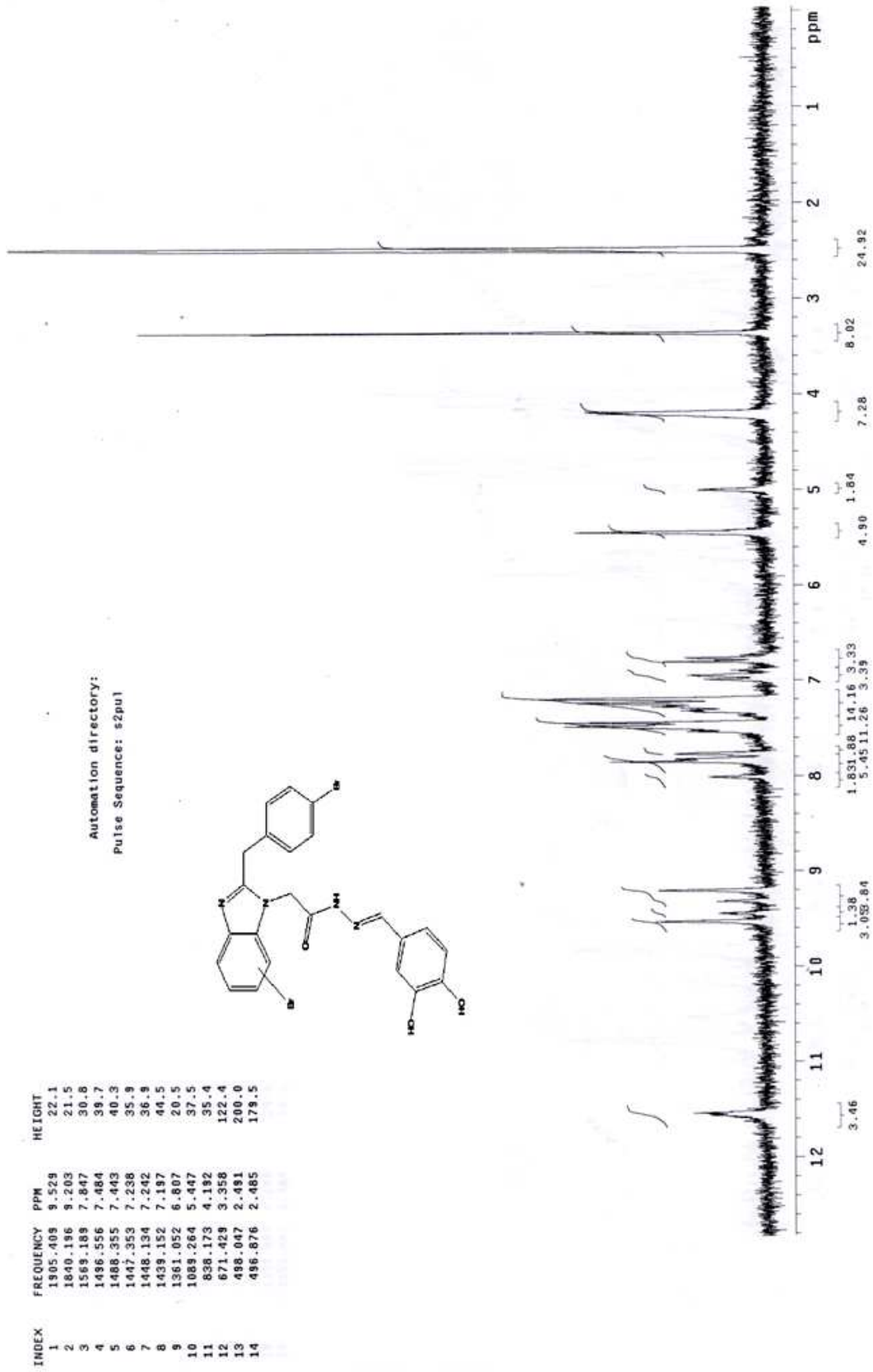
8 #327-399 RT: 2.89-3.66 AV: 73 NL: 1.05E6
T: + p ESI Full ms2 570.000 [100.070-700.000]



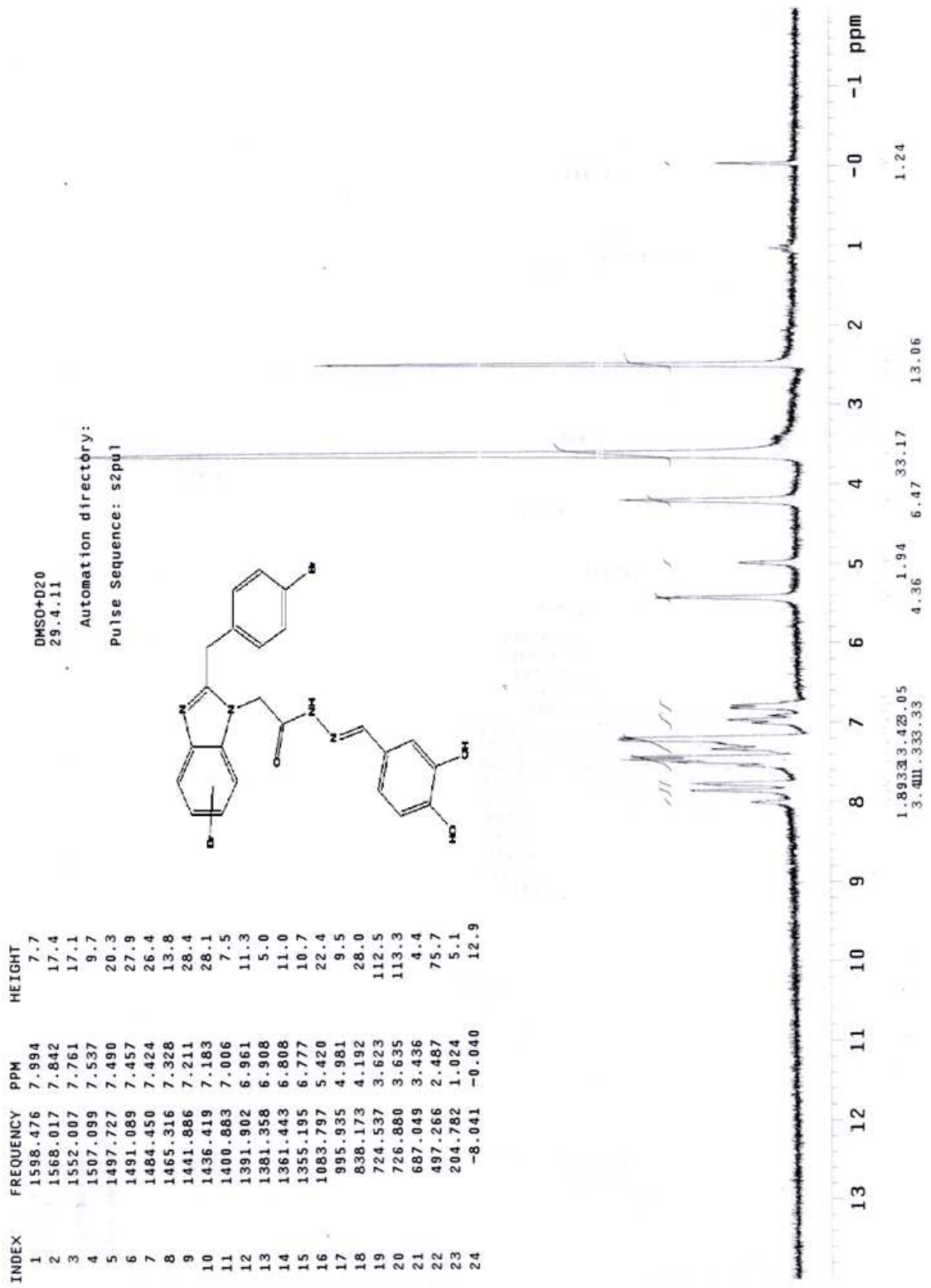
Ek Şekil 33. 4e Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2)



Ek Şekil 34. 4f bileşğinin IR spekturumu (KBr)

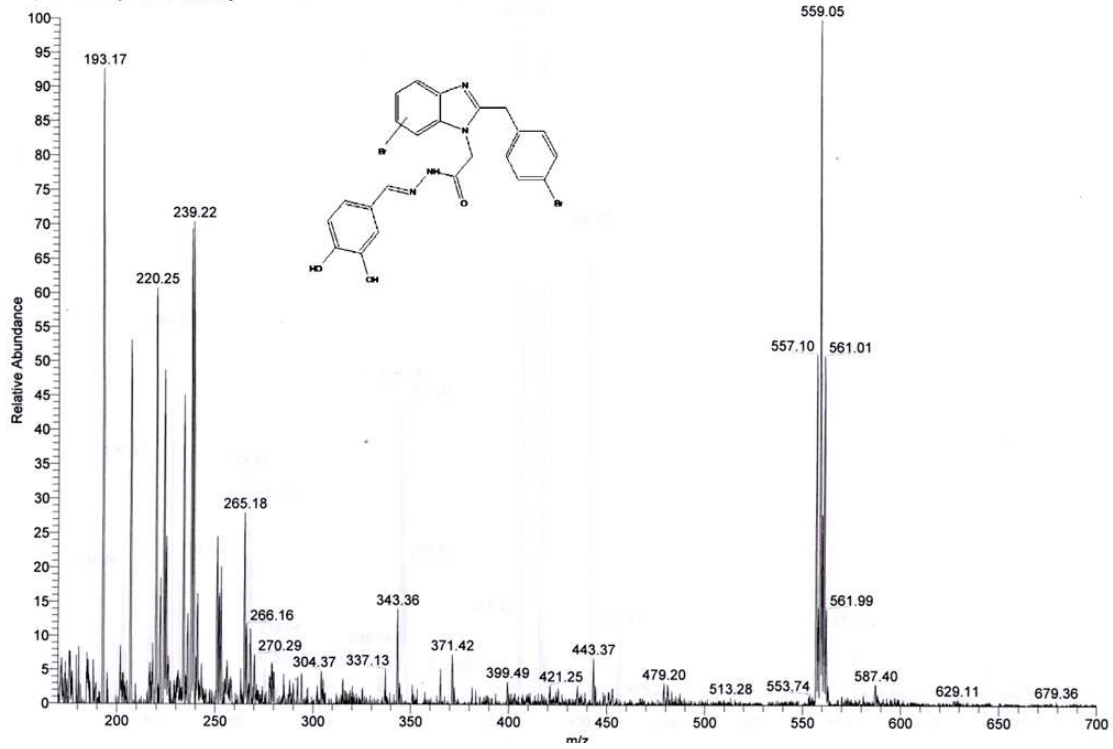


Ek Şekil 35. 4f bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spekturumu ($\text{DMSO-}d_6$)



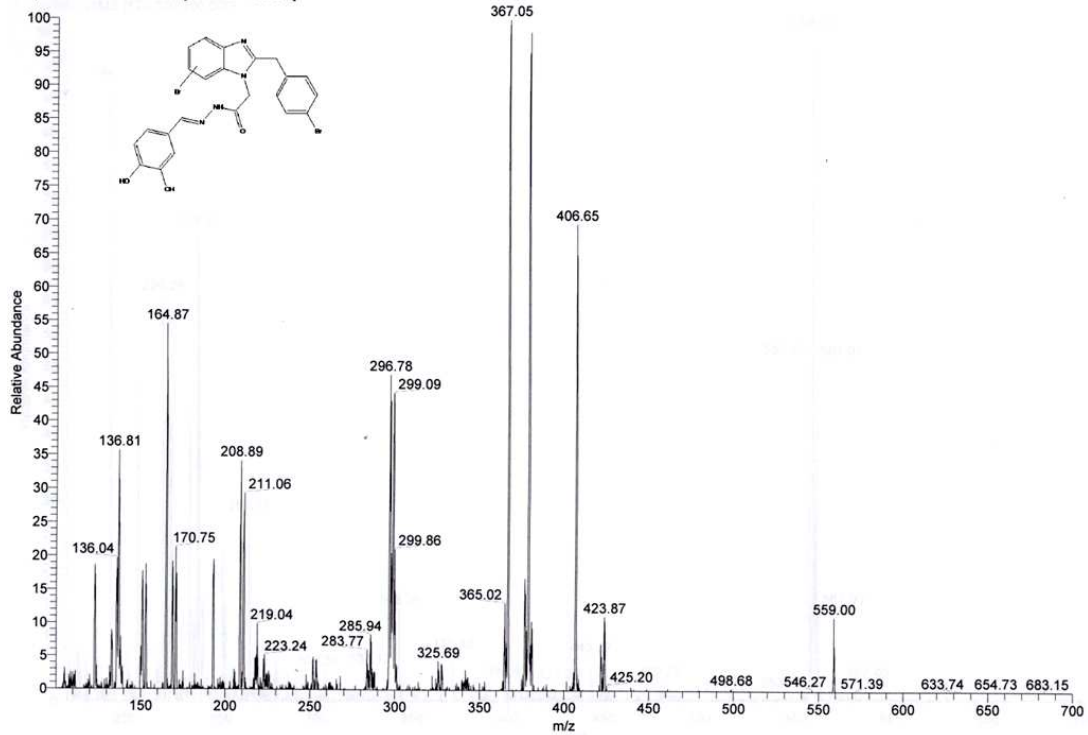
Ek Şekil 36. 4f bileşiğinin ¹H-NMR Yer değiştirme (D₂O) Spekturumu (DMSO-d₆)

8_110204021546 #503-639 RT: 5.14-6.35 AV: 137 SB: 59 6.42-6.93 NL: 6.94E5
T: +p ESI Q1MS [170.070-700.000]

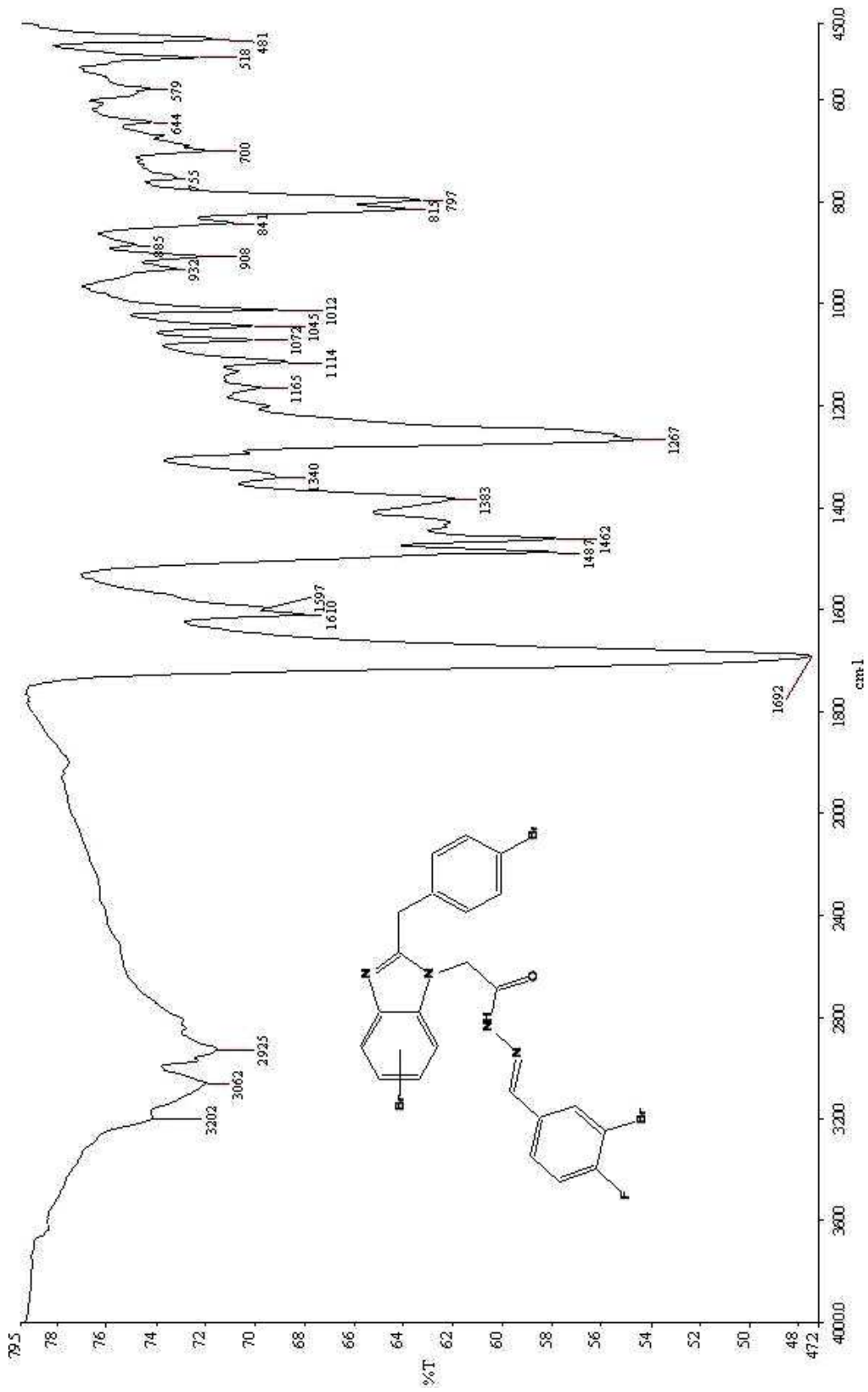


Ek Şekil 37. 4f bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms)

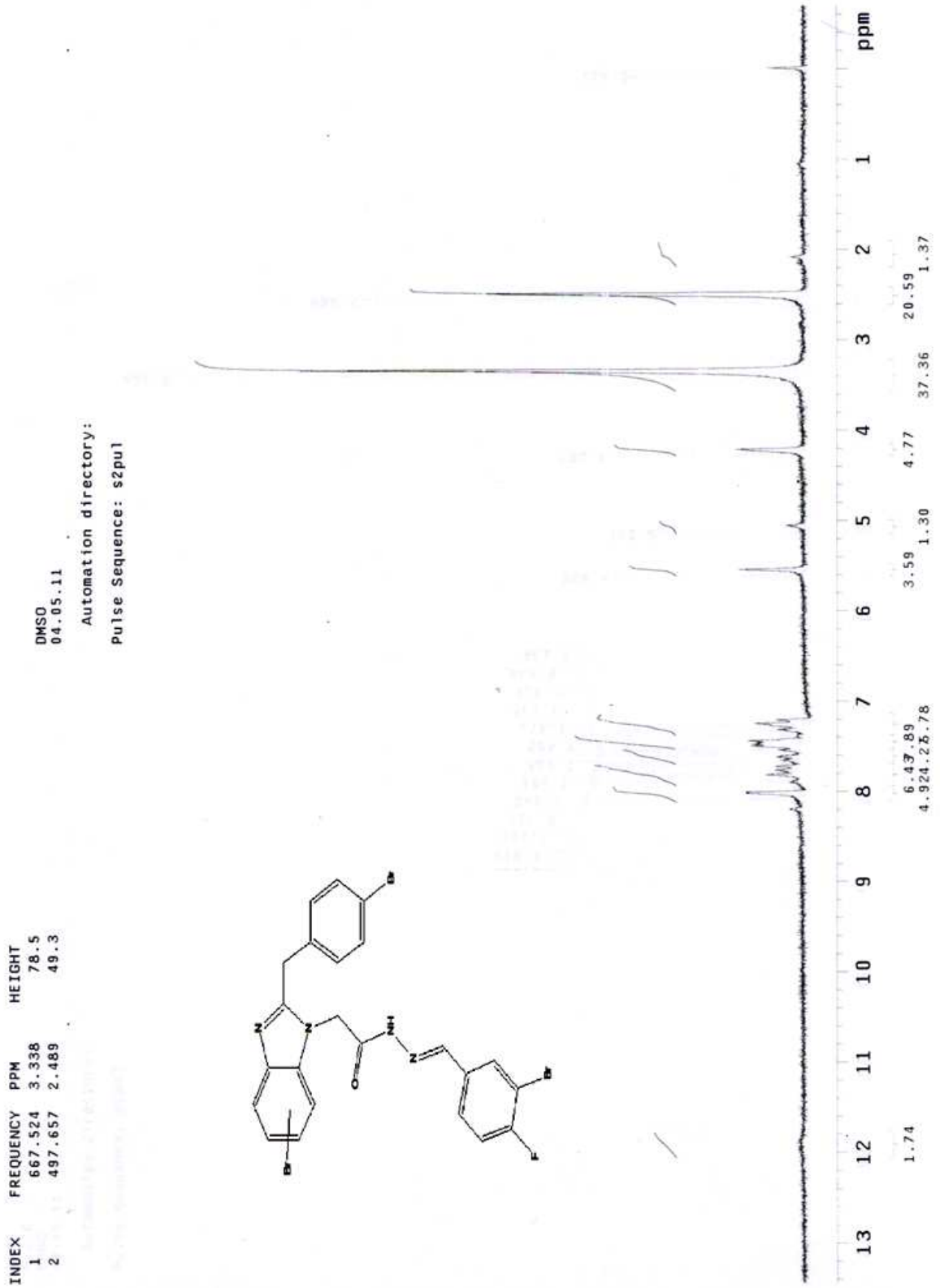
8_110204021546 #451-471 RT: 4.58-4.81 AV: 21 SB: 298 0.00-3.18 NL: 8.87E5
T: +p ESI Full ms2 559.000 [100.070-700.000]



Ek Şekil 38. 4f bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2)

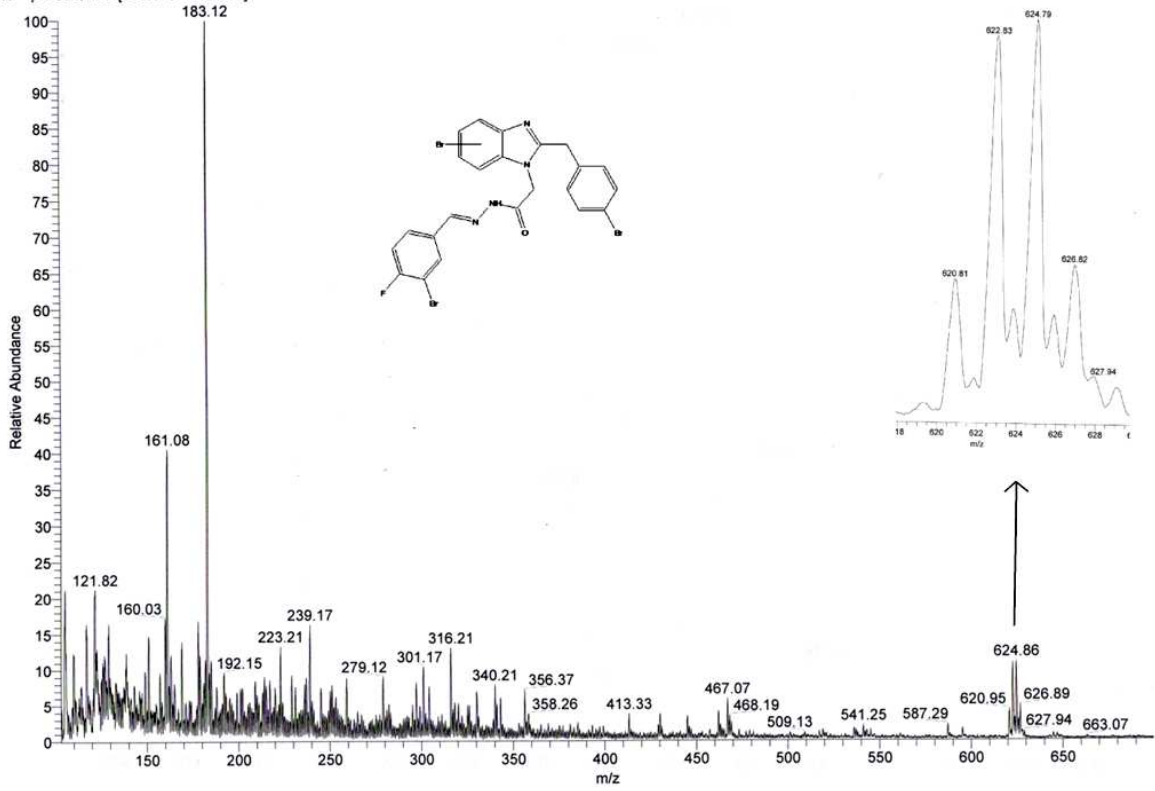


Ek Şekil 39. 4g bileşiğinin IR spekturumu (KBr)



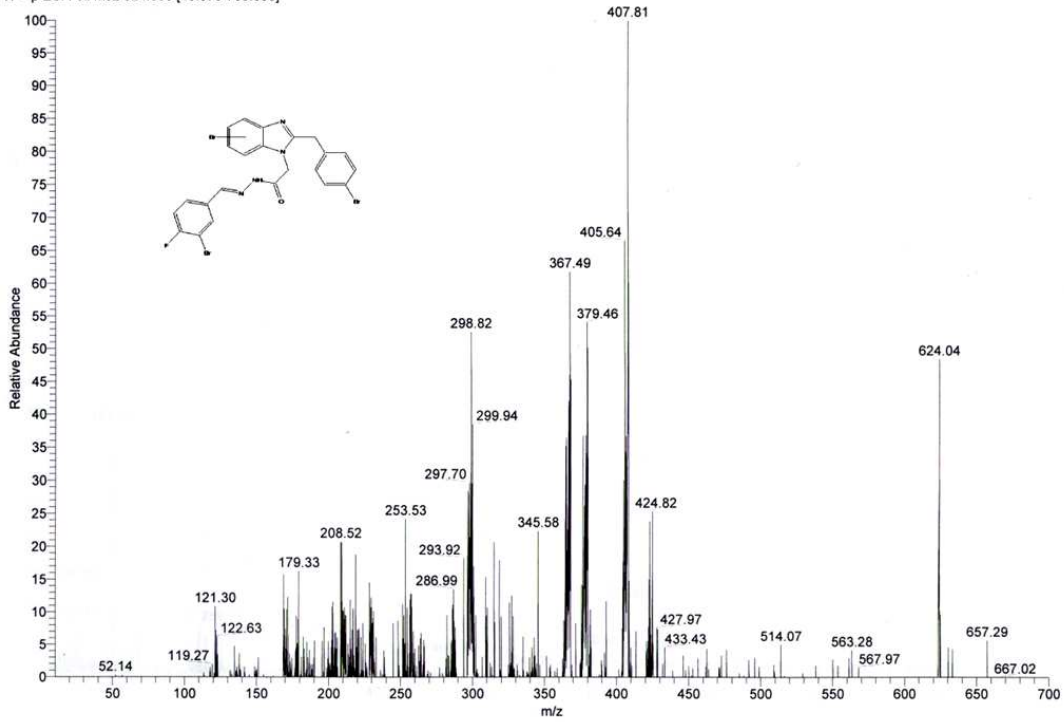
Ek Şekil 40. 4g bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spekturumu ($\text{DMSO-}d_6$)

F12-I #192-229 RT: 2.38-2.84 AV: 38 NL: 2.15E6
T: + p ESI Q1MS [103.070-1000.000]

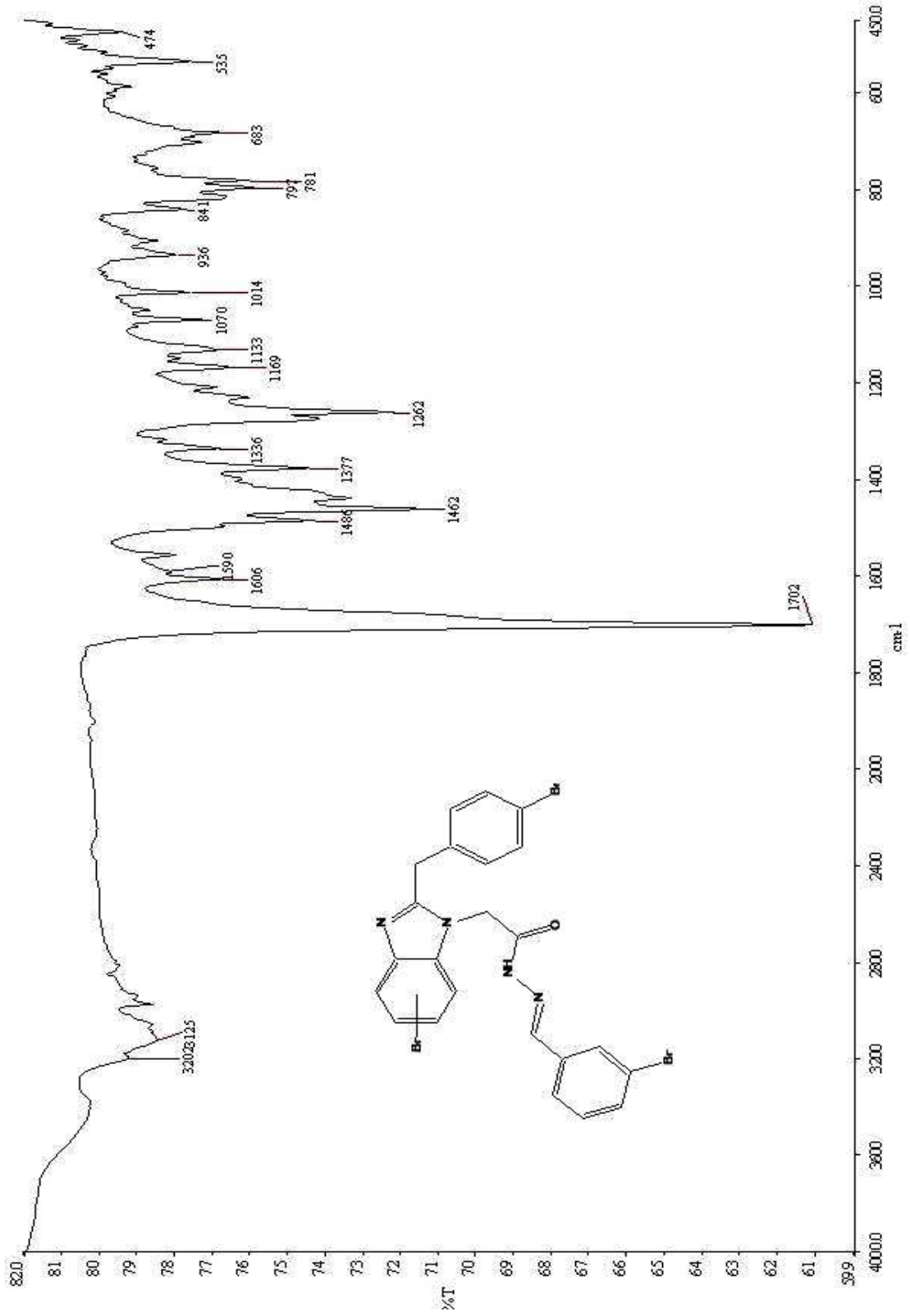


Ek Şekil 41. 4g Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms)

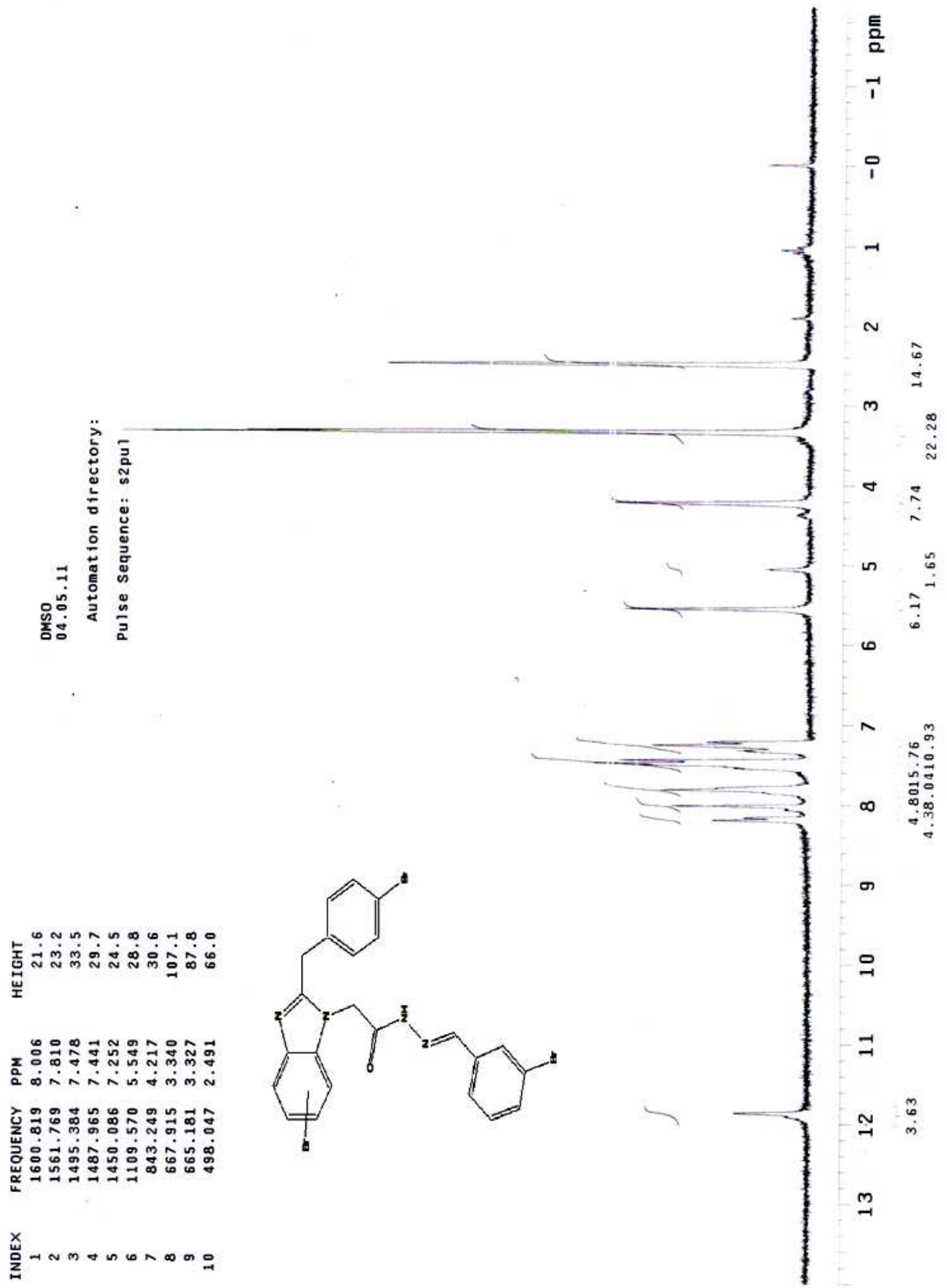
F12-I #275-300 RT: 3.33-3.60 AV: 26 NL: 5.75E4
T: + p ESI Full ms2 624.000 [10.070-700.000]



Ek Şekil 42. 4g Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2)

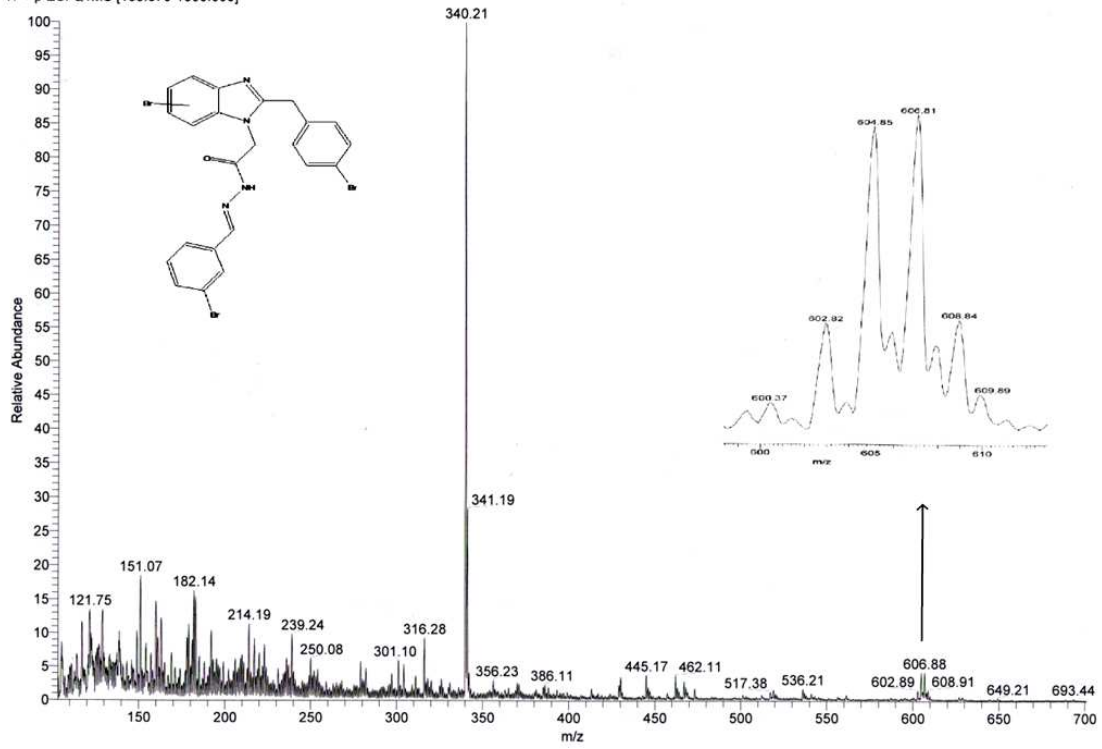


Ek Şekil 43. 4h Bileşiğinin IR Spekturumu (KBr)



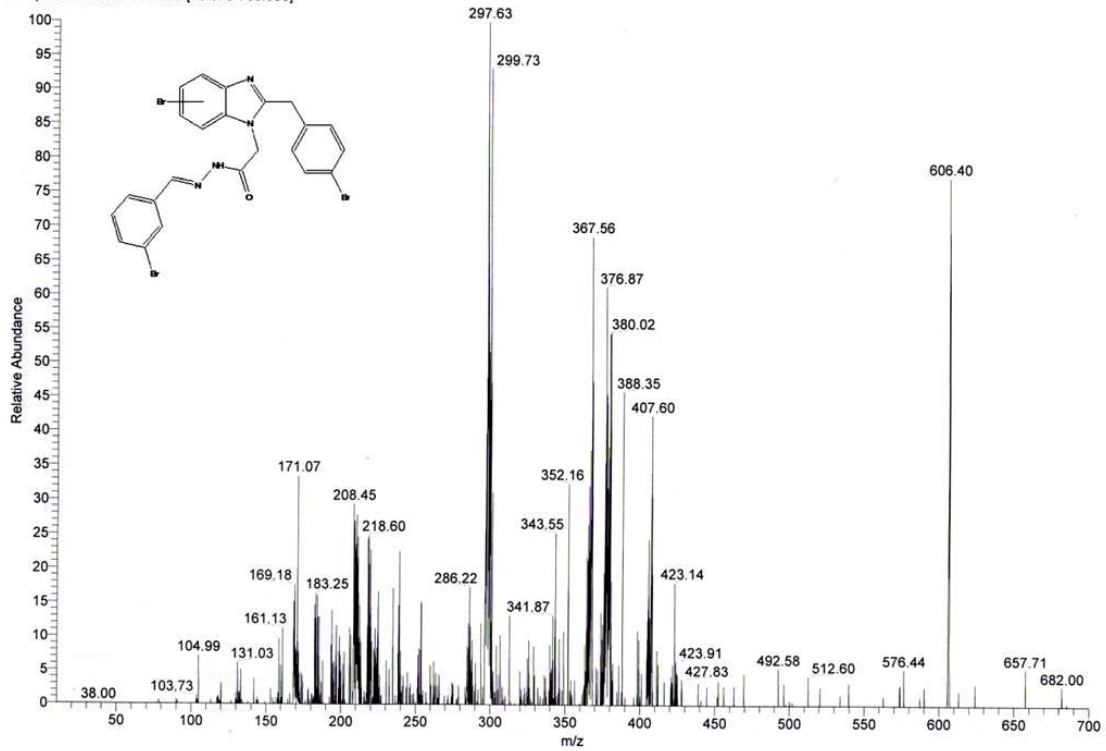
Ek Şekil 44. 4h Bileşiğinin ¹H-NMR Spekturumu (DMSO-*d*₆)

F12-K #341-419 RT: 4.10-5.07 AV: 79 NL: 2.51E6
T: + p ESI Q1MS [103.070-1000.000]



Ek Şekil 45. 4h Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms)

F12-K #255-312 RT: 3.14-3.76 AV: 58 NL: 2.27E4
T: + p ESI Full ms2 606.000 [10.070-700.000]



Ek Şekil 46. 4h Bileşiğinin Kütle Spekturumu (ms2)

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında İstanbul'da doğdu. İlköğrenimini Bahçelievler Kuleli İlköğretim Okulu ve Küçükçekmece Yenimahalle İlköğretim Okulunda, ortaöğrenimini ise Esenler İbrahim Turhan Lisesinde tamamladı. 2004 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümünü kazanıp 2009 yılında bu okuldan mezun oldu. Aynı yılın eylül ayında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya anabilim dalında yüksek lisansa ve aynı yılın ekim ayında Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. 2010 Şubat ayında Rize Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya anabilim dalına yatay geçiş yaptı. Halen Rize Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır. İyi derecede İngilizce bilgisine sahiptir.