



GİRESUN
ÜNİVERSİTESİ



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALİFATİK SÜBSTİTÜE BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU

KİMYA
ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

Gamze DİLEKÇİ
172106005

2021

GİRESUN

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

**ALİFATİK SÜBSTİTÜE BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Öğrencinin Adı SOYADI : Gamze DİLEKÇİ
ORCID : 0000-0001-9936-1313

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 08.02.2021

Enstitü Anabilim Dalı : Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hakan BEKTAŞ
ORCID : 0000-0002-5202-7323

**Ocak 2021
GİRESUN**

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

**ALİFATİK SÜBSTİTÜE BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gamze DİLEKÇİ

Enstitü Anabilim Dalı : Kimya Anabilim Dalı

Bu tez 28/01/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

**Prof. Dr.
Nurhan
GÜMRÜKÇÜOĞLU
Jüri Başkanı**

**Prof. Dr.
Hakan BEKTAŞ
Üye**

**Dr. Öğr. Üyesi
Canan ALBAY
Üye**

**Doç. Dr.
Bahadır KOZ
Enstitü Müdürü**

BEYAN

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

Gamze DİLEKÇİ

28/01/2021

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın araştırılıp faaliyete geçirilmesinde, uzun ve yoğun süren laboratuvar çalışmalarında ve tez yazım sürecinde, bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan sayın danışmanım Prof. Dr. Hakan BEKTAŞ'a, bu çalışmanın yürütülmesini kolaylaştırarak katkı sağlayan Giresun Üniversitesi bünyesinde bulunan Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda görev alan herkese, hayatımın her alanında olduğu gibi bu süreçte de beni destekleyen kıymetli annem, babam ve ablama, bu yolda bir tebessümle dahi katkısı olan herkese; arkadaşlarım, emeği geçen hocalarım ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	11
BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM	13
3.1. Bileşiklerin Sentezi.....	13
3.1.1. A Bileşiği	13
3.1.2. 1 Bileşiği.....	14
3.1.3. 2 Bileşiği.....	14
3.1.4. 3 Bileşiği.....	15
3.1.5. 4 Bileşiği.....	15
3.1.6. 5 Bileşiği.....	16
3.1.7. 6 Bileşiği.....	17
3.1.8. 7 Bileşiği.....	17
3.1.9. 8 Bileşiği.....	18
BÖLÜM 4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	19
BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ	25
KAYNAKLAR	30

EKLER.....	33
ÖZGEÇMİŞ	45



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

DMSO	: Dimetilsülfoksit
FONO ₂	: 5-Floro-2-(5'-nitro-2'-furyl) benzimidazol
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
°C	: Santigrat Derece
LC-MS	: Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
D ₂ O	: Dötero su
MHz	: Megahertz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Benzimidazol Yapısı.....	1
Şekil 1.2 İmidazol Yapısı.....	2
Şekil 1.3. Benzimidazol Yapısı İçeren Bazı İlaçlar	5
Şekil 1.4. Biyolojik Olarak Aktif Olan Benzimidazol Örnekleri [23].	6
Şekil 1.5. Benzimidazol Yapısı İçeren Bazı Fungusit İlaç Örnekleri [22].....	6
Şekil 1.6. 2-fenil-n-karboksamido-1H-benzimidazol Türevi [5].	7
Şekil 1.7. 5-floro-2-(5'- nitro-2'-fural) benzimidazol (fono2) [5].....	8
Şekil 1.8. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevi [5].	9
Şekil 1.9. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevi [5].	10
Şekil 2.1. Deivedi Tarafından Sentezlenen Bileşik.....	11
Şekil 2.2. Antimikrobiyal Etkiye Sahip Benzimidazol Türevi [5].....	12
Şekil 2.3. Antimikrobiyal Etkiye Sahip Benzimidazol Türevi [5].....	12
Şekil 2.4. Antimikrobiyal Etkiye Sahip Benzimidazol Türevi [5].....	12

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3. 1. A bileşigi açık formülü	13
Tablo 3. 2. 1 Bileşigi Açık Formülü	14
Tablo 3. 3. 2 Bileşigi Açık Formülü	14
Tablo 3. 4. 3 Bileşigi Açık Formülü	15
Tablo 3. 5. 4 Bileşigi Açık Formülü	15
Tablo 3. 6. 5 Bileşigi Açık Formülü	16
Tablo 3. 7. 6 Bileşigi Açık Formülü	17
Tablo 3. 8. 7 Bileşigi Açık Formülü	17
Tablo 3. 9. 8 Bileşigi Açık Formülü	18

ALİFATİK SÜBSTİTÜE BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Bu tezde 5,6-dikloro-2-etil - 1H- benzimidazol bileşiğinden başlayarak, asetat (1), hidrazid (2), 1,3,4-oksadiazol (3), semikarbazit (4, 6), 1,2,4-triazol (8) ve 1,3,4-tiadiazol (7) sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrazit bileşiğinin değişik aldehitlerle reaksiyonlarından schiff bazı türevleri elde edilmiştir. Ayrıca yine hidrazit bileşiğinin izotiyosyanat ve izosyanatlarla reaksiyonu ve ardından halka kapamaları ile değişik heterosiklik bileşikler sentezlendi. Sentezlenen orijinal bileşikler ^1H - ^{13}C NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri yardımıyla karakterize edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Benzimidazol, semikarbazit, heterosiklik, spektroskopi , NMR.

SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF ALIPHATIC SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

SUMMARY

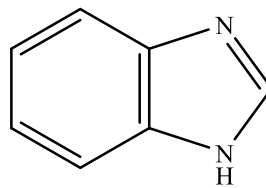
In this thesis, acetate (1), hydrazide (2), 1,3,4-oxadiazole (3), semicarbazide (4,6), 1,2,4-triazole (8) and 1,3,4-thiadiazole (7) were synthesized starting from 5,6-dichloro-ethyl-1H-benzimidazole. Schiff base derivatives were obtained from reactions with different aldehydes of synthesized hydrazide compound. Besides, different heterocyclic compounds were also synthesized by the reactions of hydrazide compound with isothiocyanate and isocyanates and following ring closing. Characterize with the help method ^1H - ^{13}C NMR and mass spectroscopy synthesized original compounds.

Keywords: Benzimidazole, semicarbazide, heterocyclic, spectroscopy, NMR.

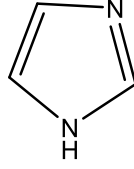
BÖLÜM 1. GİRİŞ

Birçok ilaç ve doğal bileşikler heterosiklik halkalara sahiptir. Bu sebeple organik kimyada yapılan çalışmaların geniş bir kısmını teşkil eden bileşikler heterosiklik bileşiklerdir. Heterosiklik bileşiklerde kükürt (S), azot (N), oksijen (O) gibi heteroatomlar bulunmaktadır. Bu atomlardan bir veya birkaçı halkada yer alan karbon (C) atomu ile yer değiştirmiş halde bulunur. Benzimidazol de bu grupta yer alıp, halka yapısında farklı yapıda iki azot atomu taşıyan heterosiklik bir aromatik organik bileşiktir [1-2]. 1,3 – Benzoglioksalin ve benzodiazol olarak da adlandırılan benzimidazol de; imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzene kaynaşmasıyla oluşan halkalı yapılardır [1-3-4-5]. Benzimidazoller, oldukça yüksek kaynama ve erime noktasına sahip olan katı bileşiklerdir [4-5].

Benzimidazol halka yapısı üzerinde, hidrojen atomu taşıyan ve tersiyer yapıda, birbirinden farklı iki azot atomu bulunmaktadır. Tersiyer yapıda olan azot “tersiyer azot” veya “piridin azotu” olarak adlandırılırken; hidrojen atomu taşıyan azot “pirol azotu” veya “imino azotu” olarak adlandırılır. Numaralandırma; ilk olarak imino azotundan başlanıp tersiyer azot atomu 3 numarayı alacak şekilde devam ettirilir [1-4].



Şekil 1.1. Benzimidazol Yapısı



Şekil 1.2 İmidazol Yapısı

Benzimidazoller; genellikle kristal yapıdadırlar. Erime ve kaynama noktaları yüksek ve apolar çözücülerin içinde çözünürlükleri sınırlıyken polar çözücülerde tam çözünebilirler. İmidazoller üç tane karbon atomu ile birbirine ardışık olmayacak şekilde konumlanmış ve iki azot atomu içeren beş üyeli bir halka yapıdaki *N*-Heterosiklik bileşiklerdendir. Benzimidazolün molekül formülü $C_7H_6N_2$, imidazolün molekül formülü ise $C_3H_4N_2$ olarak ifade edilir. Bir aminoasit olan histidin ($C_6H_9N_3O_2$) ve histamin ($C_5H_9N_3$) imidazol yapısındadır.

Benzimidazol ilk olarak, Hoebrecker tarafından 1872 yılında 2-nitro-4-metilasetanilidin bileşiğinin $SnCl_2/HCl$ ortamında indirgenme tepkimesiyle sentezlenmesi sonucu 2,5(2,6)-dimetilbenzimidazol bileşiği elde edilmiştir. Bu sentezden sonra 1875 yılında aynı bileşiği yani 2,5- (2,6) dimetil benzimidazolü; Ladenburg da 3,4- diaminotoluen bileşiğini glasiyel asetik asit içerisinde ısıtılması suretiyle elde etmiştir [1-3].

2012 yılında da benzimidazol sentezlemek için bir çalışma daha yapılmıştır. Bu çalışmada; magnezyum oksit içeren demir kullanılmıştır. Basit ve uygulama yöntemi kolay olan bu sentezde; magnezyum oksit içeren demir varlığında, aril aldehtiler ve o-fenilendiamin reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon oda sıcaklığında yürütülmüştür. Reaksiyon ile ilgili önemli iki husus vardır; birincisi katalizörün yeniden kullanılabilmesi, ikincisi ise reaksiyonun ılımlı koşullarda daha kolay yürüyor olmasıdır [1].

Benzimidazol halka yapısında karbon atomları da azot atomları da sp^2 hibritindedir. Bu halkaların aromatik karakterleri elektron bulutundan kaynaklanmaktadır, azot ve karbon atomlarının birer elektron içeren ve bulundukları halka düzlemine dik konumda olan p türü orbitallerinin halka düzleminin altından ve üstünden girişim oluşturmaları ile meydana gelen elektron bulutundan

kaynaklanmaktadır [1]. Benzimidazol ve imidazol halka yapılarının ikisi de bazik ve asidik karakterlere sahiptir. Benzimidazol yapısındaki –NH- grubu güçlü asidik özellik ve çok zayıf bazik özellik göstermektedir [3]. Benzimidazollerin bazikliği; yapıdaki azot atomlarının bağ oluşturması için bulunan ve kullanılmayan; üzerinde iki elektron bulunduran sp^2 hibrit orbitalleri, bu azot (tersiyer) atomlarının ortaklanmamış elektron çiftlerini oluşturmamasından kaynaklanmaktadır. İmidazolün bazikliği ise; yapısındaki piridin azotundan kaynaklanmaktadır. İmidazol ve benzen halkası arasında konjugasyon vardır ve bu konjugasyondan dolayı; benzimidazol halkası imidazol halkasıyla kıyaslandığında, daha zayıf bazik özellik gösterdiği görülmektedir. Bu konjugasyon sonucu oluşan rezonans yapı benzen halkasındaki dayanıklılığı artırır, piridin azotunun bazikliği ise buna bağlı olarak azalır. Benzimidazoller, asidik özelliğini yapısında bulunan imino hidrojenini proton olarak ortama vererek kazanırlar ve elektron çeken gruplarla süstitüe edildiğinde asidik özellikleri artmaktadır [1]. Genellikle benzimidazoller, sulu asit ve sulu baz çözeltilerinde çözünebilirler, imidazollerin suda çözünürlüğü ise benzimidazollere göre çok daha fazladır [3]. Benzimidazollerin Grignard bileşikleriyle reaksiyona girdiğinde N-Magnezyum halojenürleri veriyor olması da asidik karakterlerini ortaya koymaktadır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asidik karakterlerinin artmasına neden olur. Örnek olarak da nitrobenzimidazollerin, Na_2CO_3 veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturabilmeleri gösterilebilir [5]. Benzimidazoller asit ve bazlardan gelen güçlü etkilere dahi direnç gösterebilecek kadar dayanıklı yapılardır [3].

Benzimidazol yapısı purin çekirdeği içeren guanin ve adenin bileşiklerinin izosteri olduğundan, benzimidazol halkasının biyopolimerlerle etkileşim gösterebilmesinin kolay bir şekilde gerçekleşeceği düşünülmektedir [1-5].

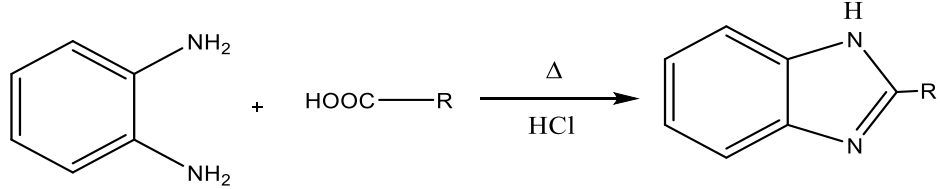
Benzimidazol halkasının, yapılan biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalar doğrultusunda güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Triazol, oksadiazol, tiyadiazol gibi diğer bazı aktif heterosiklik yapılarla kombine oldukları takdirde aktiviteleri artış göstermektedir [6].

Teknolojinin ilerleyişi, çevre kirliliklerinin artışı, radyasyon yoğunluğu, zararlı atıklar yüzünden kontamine olan sular, tarım ilaçları, ağır metaller gibi olumsuz etkenler insan vücudunda serbest radikallerin oluşmasına neden olmaktadır. Serbest radikaller, ciddi oranda vücut hücrelerine zarar vererek, insanların kanser, kalp damar hastalıkları, diyabet ve katarakt gibi pek çok hastalığa yakalanmasına neden olmaktadır. Bu serbest radikallerin zararını ortadan kaldırmada antioksidanlar etken sistemlerdir [7]. Yapılan birçok araştırma doğrultusunda benzimidazollerin antioksidan etkiyle birlikte birçok farmakolojik etkiye de sahip olduğu kabul edilmiştir. 1979 yılında 5-metoksibenzimidazol türevi, anti-ülser ilacı olarak sentezlenerek en çok kullanılan ilaç olmuştur [8].

Benzimidazol ve türevleri, sentezleri en fazla yapılan ve etken özellikleri en çok incelenen heterosiklik bileşikler arasında yer almaktadırlar. Bu kadar çok incelenmesi ve araştırmacıların bu halka yapılarıyla çalışmaya yönelimleri; hem endüstri, tıp ve farmasötik kimya alanlarında birçok önemli etkiye sahip olmaları, hem birçok doğal maddenin yapısında bulunuyor olmaları, hem de yapısında bulunan azot atomlarının kontrollü şartlar altında kolay bir şekilde süstitüe olmasıdır [1, 3, 9, 10, 11].

Benzimidazol ve türevleri birçok fizyolojik ve biyolojik aktivitelerde önemli etkiye sahiptir [8]. Biyolojik aktivite göstermesi, DNA yapısına bağlanma duyarlılığının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır [12]. Benzimidazol halka sisteminin antimikrobiyal etki göstermesini geliştirmeye yönelik çalışmalar günümüze dek sürmektedir [7-5]. Bakteri ve maya gelişimi önlemede, antibakteriyel [1-3], antifungal, antimikrobiyal [1], anti-inflamatuar [13], antihistaminik [14], antikanser [15], antelmintik [2], lokal anestezik [1-3], antiviral [16], antineoplastik, nöroleptik, antidepresan, anti-anxiety [1-3], antiülser [17], antioksidan [18], analjezik [19], antidiyabetik [20], antiprotozol [21] aktivite gösterirler. Bakteri büyümesini önlemekte etki gösteren; astemizol, mebendazol, karbendazim ve benomil gibi bazı benzimidazol türevleri literatürde yerlerini almıştır [22].

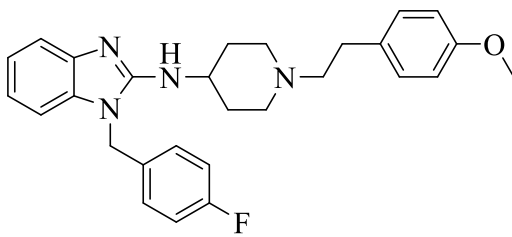
Phillips'in benzimidazol sentezi olarak bilinmekte olan; o-fenilendiaminlerin dilüe HCl' deki çözeltisiyle karboksilik asit veya asit anhidritin reaksiyonu, benzimidazol sentezlemekte en çok kullanılan metoddur (Denklem 1.1) [5].



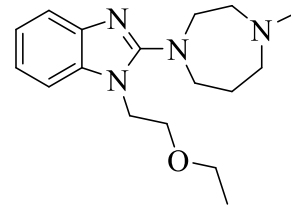
Denklem 1.1 Phillips'in benzimidazol sentezi yöntemi [5].

Ladenburg da 1875 yılında, karboksilik asidin ve o-fenilendiaminin reaksiyonu yöntemiyle glasiyal asetik asit içerisinde 3,4- diaminotoluen ısıtılmasıyla 2,5-(veya 2,6) dimetil benzimidazol sentezleyerek, yeni bir benzimidazol sentezi gerçekleştirmiştir [5].

Şekil 1.3.'de Astemizol ve Emedastin benzimidiazol yapısına sahip ilaçlar örnek olarak gösterilmiştir.



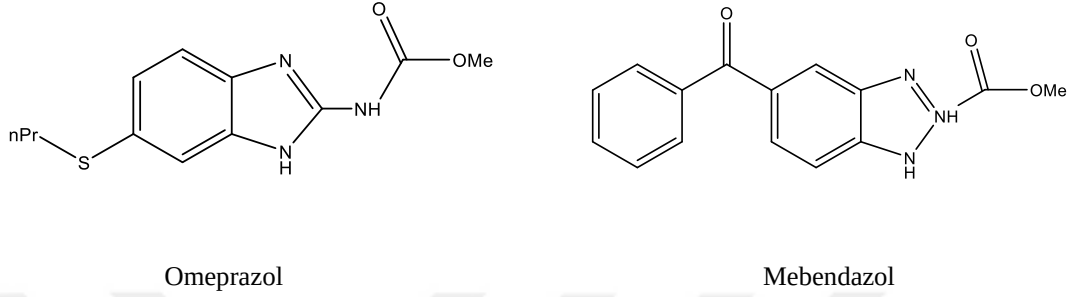
Astemizol



Emedastin

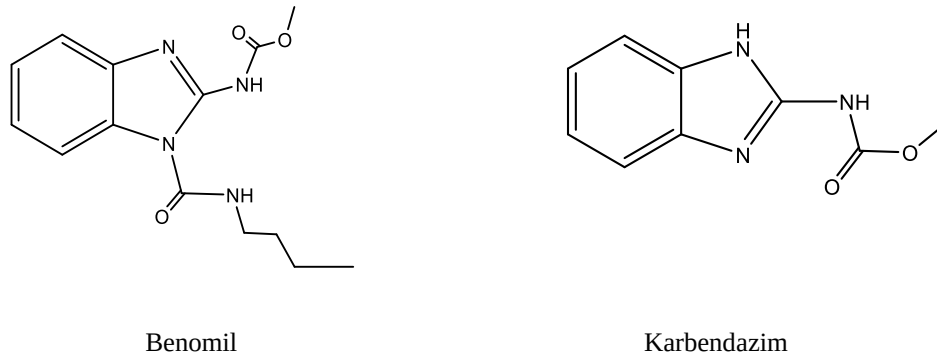
Şekil 1.3.Benzimidazol Yapısı İçeren Bazı İlaçlar

Benzimidazol yapısını bünyesinde bulunduran bileşiklerden oluşan ilaçlardan biri de Şekil 1.4.' de gösterilen gastrit asidi için proton pompası inhibitörü olarak görev yapan Omeprazol ile oksiyüre karşı etkili Mebendazol örnek olarak verilebilir [23].



Şekil 1.4. Biyolojik Olarak Aktif Olan Benzimidazol Örnekleri [23].

Şekil 1.5.'de benzimidazol yapısı içeren antimikrobiyal etkili bileşiklere örnek verilmiştir.

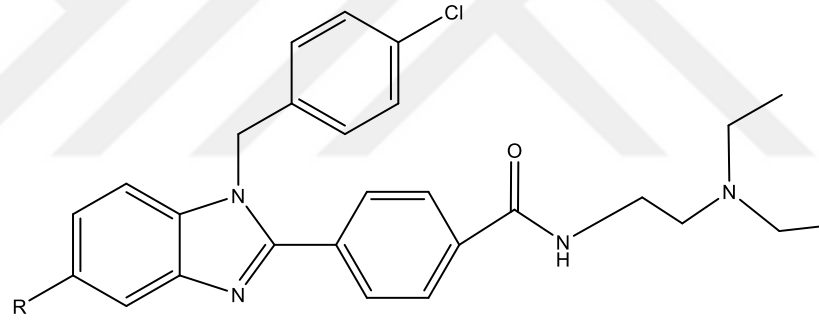


Şekil 1.5. Benzimidazol Yapısı İçeren Bazı Fungisit İlaç Örnekleri [22].

Benzimidazol türevi olan bendazoller antimikrobiyal aktivite üzerinde yoğun bir şekilde çalışılan türevidir. Benzimidazol halkası pürin antimetaboliti, vitamin B12

ve bazı aminoasitlerin yapısında doğal olarak bulunduğu için canlı organizma tarafından tanınması ve etkileşimleri kolaylaşmaktadır [22].

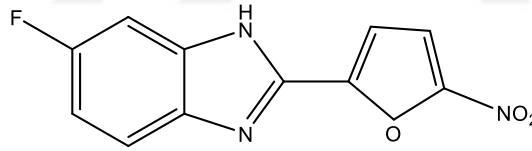
Göker ve arkadaşları (2001) 2-fenil-N-karboksamido-1H-benzimidazol bileşikleri ile yaptıkları incelemelerde benzimidazol halkasında 5. konumuna siyano, klor, aldehit benzeri elektron çekme özelliğine sahip yapıların ve 1. konumuna p-klorobenzil grubu getirildiğinde, antifungal etkiyi arttırdığını, Şekil 1.6.'da gösterilen yapının da *Candida albicans*'a karşı flukonazole benzer bir aktivite verdiğini belirtmişlerdir [5].



Şekil 1.6. 2-fenil-n-karboksamido-1H-benzimidazol Türevi [5].

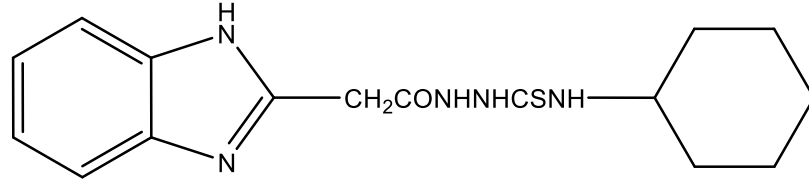
Yapılan çalışmalar doğrultusunda benzimidazol halkasında, 1. konumda ve 6. konumda alkil taşıyan, 5(6) konumunda ise nitro grubu taşıyan benzimidazol türevi bileşiklerin mikroorganizmalara karşı etkisinin olduğu bildirilmiş ve 1. 2. ve 5(6) konum süstitüsyonlarının antimikrobiyal açıdan etkili olduğu anlaşılmıştır. 2. 5(6) ve 7. konumlarda çeşitli süstitüent taşıyan türevlerde aktivite açısından yapılan çalışmalarda; 2. konumda 2-piridil yapısının ve 5. konumunda ise metoksi, triflorometil, etoksi, klor ve nitro gruplarının elle tutulur etkiye sahip süstitüentler olduğu ortaya çıkmıştır [5].

5. konumda farklı süstitüentler denense de en iyi aktivitenin, 5-floro-2-(5'-nitro-2'-fural) benzimidazol (FONO₂) (Şekil 1.7.) türevinde olduğu belirlenmiştir. Pedini ve arkadaşları tarafından FONO₂'nin hiçbir organda birikmeden boşaltım sistemi aracılığı ile hızla elimine olduğu, karaciğer ve böbrekler üzerinde de herhangi bir toksisitesinin olmadığı bildirilmiştir [5].



Şekil 1.7. 5-floro-2-(5'- nitro-2'-fural) benzimidazol (fono2) [5].

Yine Samia ve arkadaşları (1986) N-benzimidazol-2-il-metil-N'-alkil ve ariltiyohidrazin ve N-benzimidazol-2-il-asetil-N'-[alkil ve tiyokarbamoil] hidrazin bileşikleri sentezlemiş ve bu yapıların antimikrobiyal aktivite çalışmalarını gözlemlemişlerdir. Çalışmalarında özellikle *S. aureus*' a karşı oldukça aktif rol oynadıkları sonucuna varmışlardır ve Şekil 1.8.'de görülen benzimidazol türevinin 62 µg/ml' lik MİK değeri ile *S. aureus*' a karşı aktivitesinin oldukça etkili olduğunu belirlemişlerdir [5].

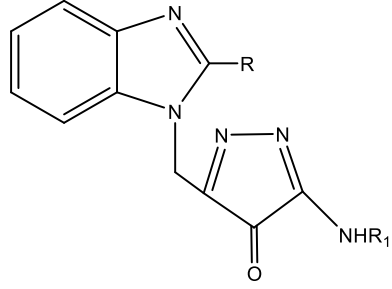


Şekil 1.8. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevi [5].

AIDS'li hastalarda *Cryptococcus neoformans*'ın sebep olduğu sistemik mikozisin tedavisinde amfoterisin B kullanılabilir; bilinen en toksik antibiyotiklerdendir. Ancak intravenöz yolla alınabilir. Bunun yanı sıra kullanılabilecek fazlaca bir alternatif bulunmadığından: yeni bileşiklere ihtiyaç vardır. Bu bileşikler toksik olmayan antikriptokokal bileşikler olmalı ve oral kullanım şekline uygun olması gerekmektedir. Antihelmintik aktiviteye sahip olduğu bilinen ve aynı zamanda piyasada da bulunan benzimidazol yapılarının fırsatçı mantar olarak bilinen *C. neoformans*'a karşı etkinliği in vitro ortamda ve amfoterisin B ile karşılaştırılarak incelendiğinde; *C. neoformans*'ın, karbamatin yerine tiyazol halkası içeren tiyabendazole karşı dirençli olurken, ilk karbamat türevi benzimidazol bileşiği olan parabendazole karşı ise duyarlı bir yapı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca fenbendazol'un; benzimidazol, benomyl, tiyabendazol, karbendazim, albendazol, fenbendazol, oksifendazol, oksibendazol, mebendazol ve parabendazol bileşikleri ile yapılan testler sonucunda etkisinin amfoterisin B'den iki katından fazla olduğu ve aralarında en potent bileşik olduğu bildirilmiştir. Tiyabendazol ve karbendazimin kimyasal yapı farklılığı içermesine karşın mitoz bölünmenin potansiyel inhibitörleri olmalarından dolayı, aktivite açısından benzimidazol halka yapısının gerektiği bildirilmiştir [5].

Bir çalışmada da bir seri oksadiazol-benzimidazol türevi bileşik sentezlenip antimikrobiyal incelemeler yapıldığında; oksadiazol halkasını 1. konumda taşıyan

benzimidazol bileşiklerin (Şekil 1.9.) *S. aureus* ve *E. coli*'e karşı ılımlı derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir [5].



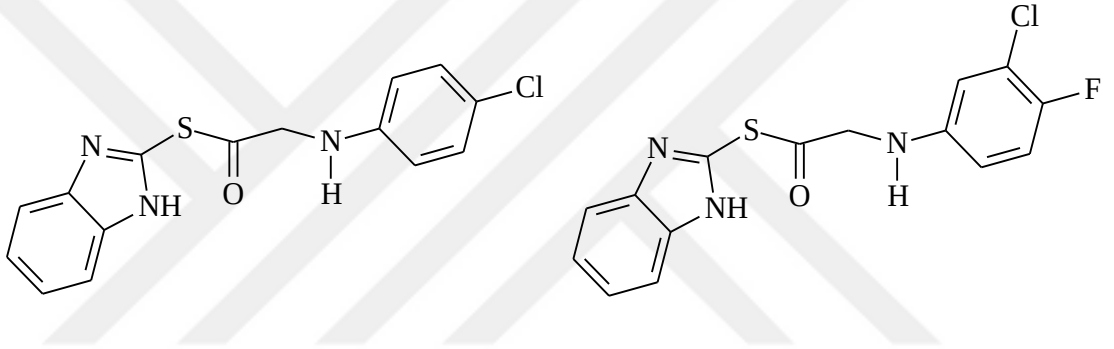
R: CH₃, C₂H₅

R₁: n-C₄H₉, C₆H₁₁, CH₂C₆H₅, n-C₃H₇

Şekil 1.9. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevi [5].

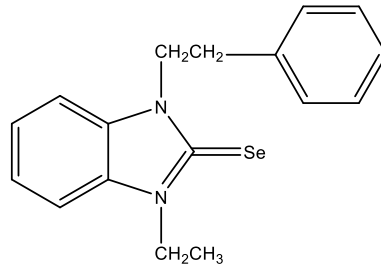
BÖLÜM 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2010 yılında Deivedi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir. Bu çalışmada aktivite gösteren yapılar aşağıda gösterilmiştir [24].

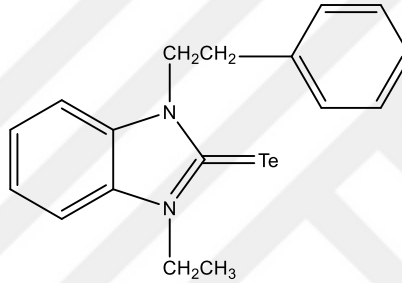


Şekil 2.1. Deivedi Tarafından Sentezlenen Bileşik

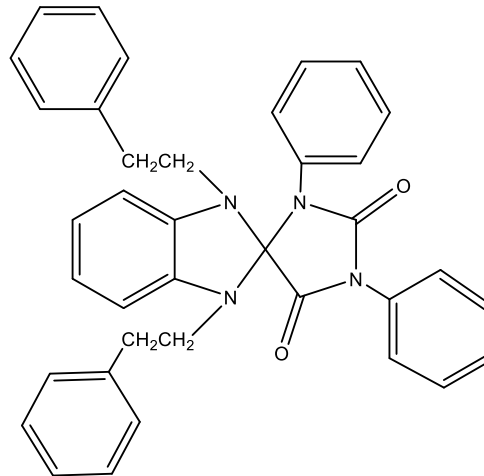
Başka bir araştırma da, Küçükbay ve ark. 2003 yılında birçok benzimidazol halkası içeren bileşik sentezleyerek, antimikrobiyal aktivitelerini inceledikleri çalışmadır. Sentezlenen benzimidazol türevlerinden yapısında selenyum bulunduran bileşik (Şekil 2.2.) 50 µg/ml MİK değerine sahiptir ve Gram-pozitif bakteri türlerinden biri olan *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* bakterisine karşı çok etkili; yapısında tellurium içeren bileşik (Şekil 2.3.) 50 µg/ml MİK değeri ile Gram-negatif bakteri türlerinden olan *E. coli* ve *P. aeruginosa*'a karşı etkili tek bileşik olduğunu; spiro yapısı içeren bileşiğin (Şekil 2. 4.) ise 50 µg/ml MİK değeri ile *C. albicans* ve *C. Tropicalis* mikroorganizmalarına karşı en etkili bileşik yapıları olduğu bulunmuştur [5].



Şekil 2.2. Antimikrobiyal Etkiye Sahip Benzimidazol Türevi [5].



Şekil 2.3. Antimikrobiyal Etkiye Sahip Benzimidazol Türevi [5].



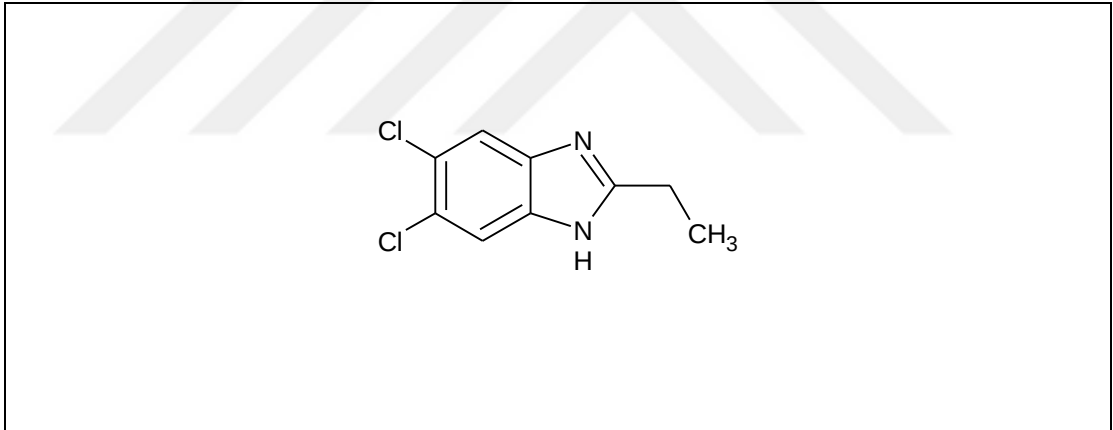
Şekil 2.4. Antimikrobiyal Etkiye Sahip Benzimidazol Türevi [5].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bileşiklerin Sentezi

Bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen orijinal bileşiklerin deneysel çalışmaları Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde yer alan Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında bulunan cihazlarla gerçekleştirilmiştir.

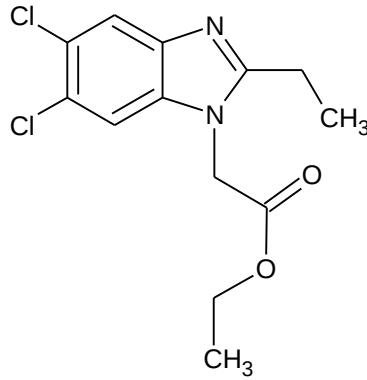
3.1.1. A Bileşiği



Tablo 3. 1. A bileşiği açık formülü

A nolu başlangıç bileşiği 4,5-dikloro-o-fenilendiamin bileşiğin, karşılık gelen iminoester hidroklorürle reaksiyonu sonucu literatürdeki yöntemlere göre yapılmış ve yapısı aydınlatılmıştır.

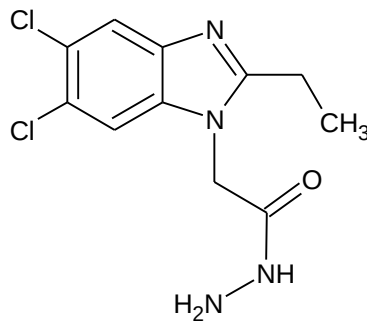
3.1.2. 1 Bileşiği



Tablo 3. 2. 1 Bileşiği Açık Formülü

0.01 mol A bileşiği ile ekivalent molde 0.01 mol etil bromoasetat ve 25 mL aseton 50 mL’lik balonda 4 saat reflaks edildi ve reaksiyon sonlandırıldı. Elde edilen karışıma su eklendi, çöken beyaz madde süzöldü ve ardından aseton–su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında kurutuldu ve 1 bileşiği olarak belirlendi. Verim: 5.65 g, % 90 e.n: 178-179 °C.

3.1.3. 2 Bileşiği

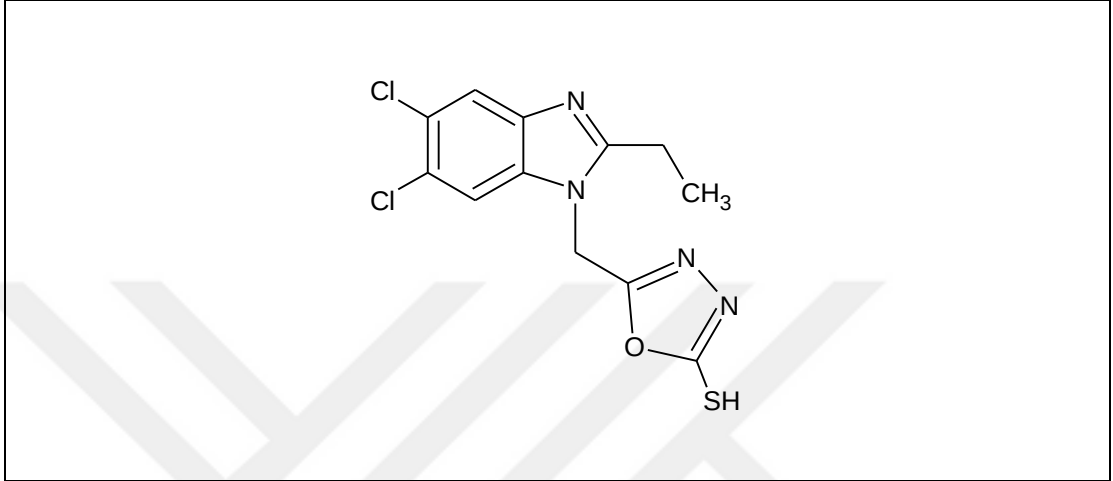


Tablo 3. 3. 2 Bileşiği Açık Formülü

1 bileşiğinden 0.01 mol, 0.03 mol hidrazin hidrat ile 20 mL mutlak etanol 50 mL’lik yuvarlak dipli balonda 5 saat süre ile reflaks edildi. Bu süre sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edilerek tamamlandı. Soğukta bir gece bekletildi ve tamamen

çöktükten sonra süzülerek alındı. Etil alkolle yıkanarak saflaştırıldı ve vakum altında kurutuldu. Elde edilen saf bileşik 2 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.03 g, % 94 e.n: 236-237 °C.

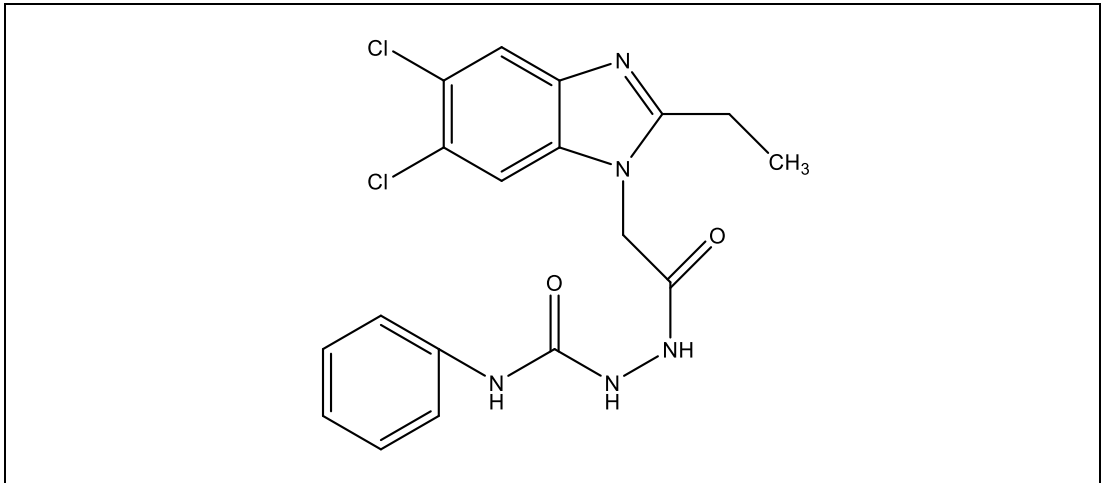
3.1.4. 3 Bileşiği



Tablo 3. 4. 3 Bileşiği Açık Formülü

100 ml lik bir balondaki 0.01 mol 2 bileşiği üzerine, CS₂ (0.001 mol) ve KOH (0.001 mol) nin 50 mL sudaki çözelti karışımı ilave edilerek, karışım 3 saat reflaks edildi. Oda ısısına soğutulan çözelti HCl ile nötralize edildi. Çöken katı madde süzülerek alındı ve etanol-su ile kristallendirildi. Desikatörde kurutuldu ve 3 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1.20 g, % 84 e.n: 222-223 °C.

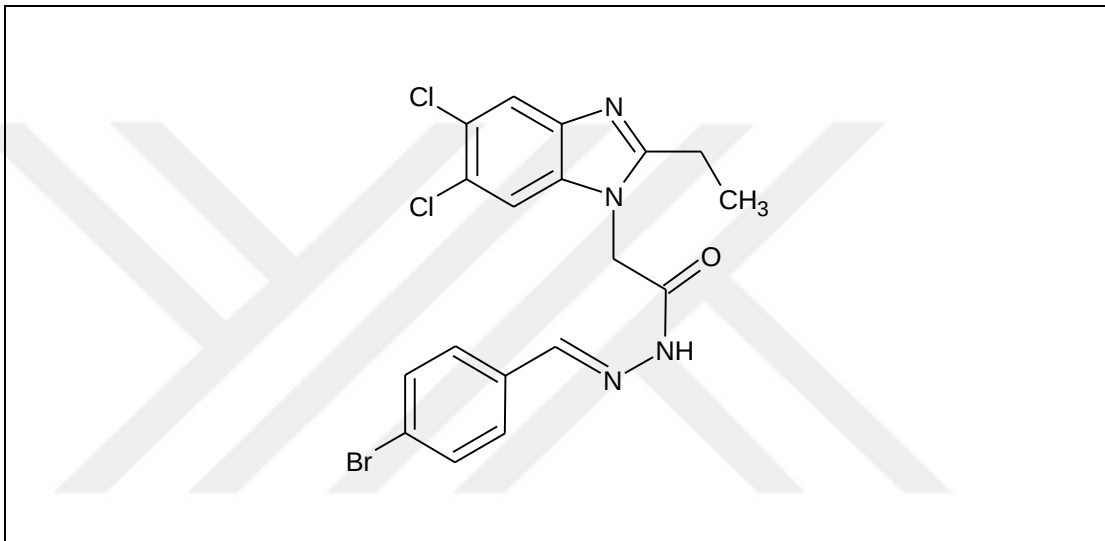
3.1.5. 4 Bileşiği



Tablo 3. 5. 4 Bileşiği Açık Formülü

0.01 mol 2 bileşiği, 0.01 mol fenilzosiyanat ile 40 mL absol etil alkol içinde 100 mL'lik balonda 3,5 saat reflaks edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek tamamlandı ve çöken madde süzülerek alındı. Ele geçen ürün etil alkol ile saflaştırıldı. Vakum altında kurutuldu ve 4 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1 g, % 86 e.n: 182-183 °C.

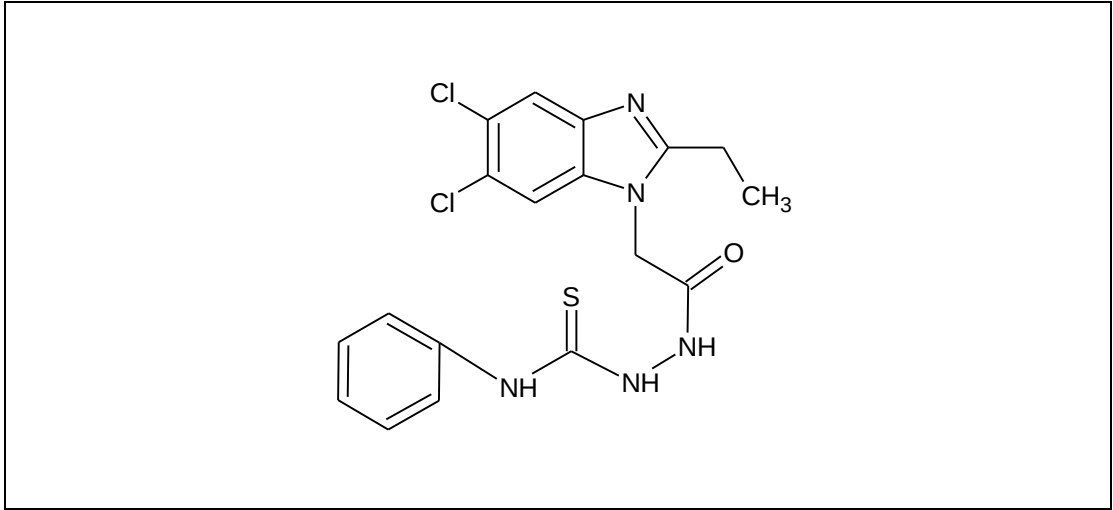
3.1.6. 5 Bileşiği



Tablo 3. 6. 5 Bileşiği Açık Formülü

0.01 mol 2 bileşiği üzerine yine 0.01 mol 4-Bromobenzaldehit ve 30 mL mutlak etanol ilave edilerek 100 mL'lik balonda 2 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra soğukta bekletildi ve elde edilen madde süzülerek alındı. Ürün DMSO-su (1:1) ile kristallendirildi ve vakum altında kurutuldu. Elde edilen ürün 5 bileşiği olarak belirlendi. Verim: 0.36 g, % 71 e.n: 233-234 °C.

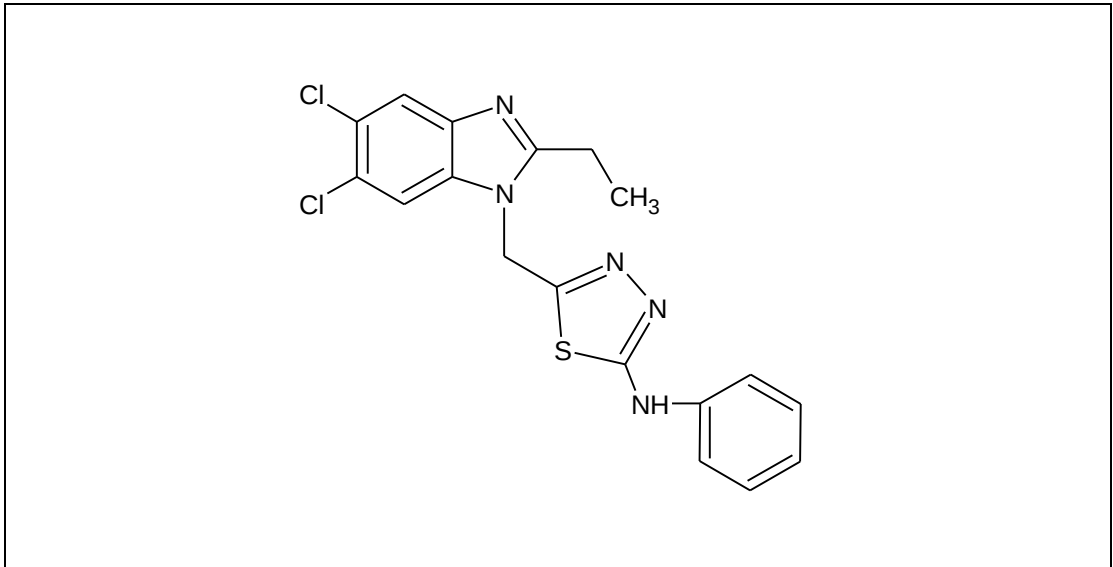
3.1.7. 6 Bileşiği



Tablo 3. 7. 6 Bileşiği Açık Formülü

0.01 mol 2 bileşiği 0.01 mol fenilizotiyosyanat ile 40 mL absol etil alkol içinde 100 mL'lik balonda 3,5 saat reflaks edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek tamamlandı ve çöken madde süzülerek alındı. Ele geçen ürün etil alkolden saflaştırıldı. Vakum altında kurutuldu ve 6 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1.25 g, % 85 e.n: 190-191 °C.

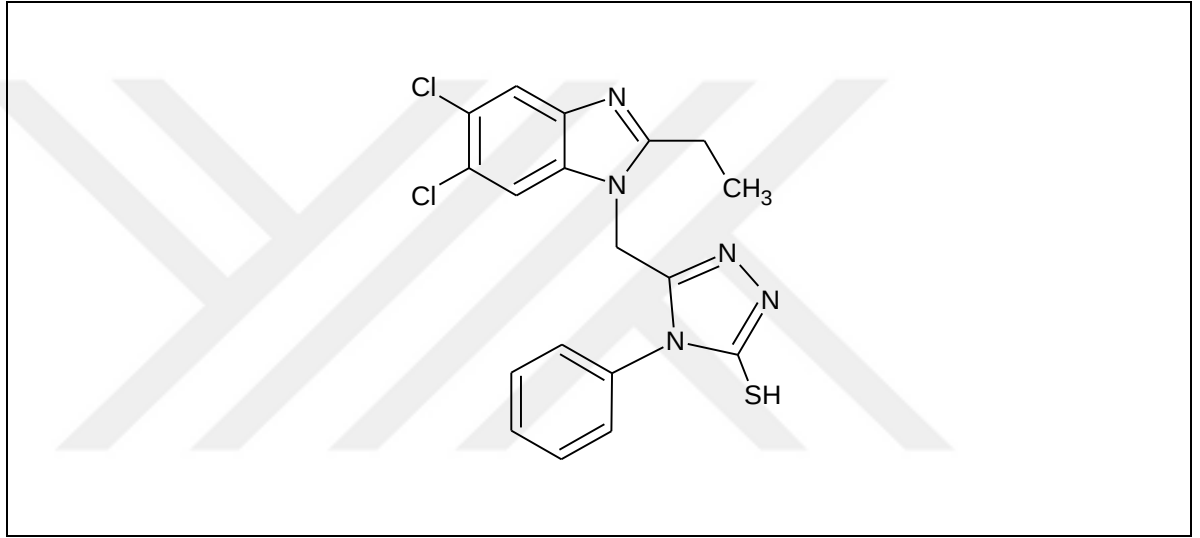
3.1.8. 7 Bileşiği



Tablo 3. 8. 7 Bileşiği Açık Formülü

0.01 mol 6 bileşiğinin absol etil alkoldeki çözeltisine 10 mL 2N H₂SO₄ çözeltisi ilave edildi ve oda ısısında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buzlu suya döküldü. Karışımın pH'sı seyreltik NH₃ çözeltisi ile 5-6 aralığına getirildi. Bir gece soğukta bekletildi ve elde edilen madde süzülerek alındı. Alkol-su'dan kristallendirildikten sonra vakum altında kurutuldu. Sonuç ürünü 7 bileşiği olarak belirlendi. Verim: 0.38 g, % 84 e.n: 238-239 °C.

3.1.9. 8 Bileşiği



Tablo 3. 9. 8 Bileşiği Açık Formülü

0.01 mol 6 bileşiğinin absol etanol içindeki çözeltisine 0.01 mol sodyum hidroksitin sulu çözeltisine ilave edildi ve karışım 4,5 saat reflaks edilir. Oda ısısına soğutulan karışım buzlu suya döküldü ve çözeltinin pH'sı seyreltik HCl ile 4 yapıldı. Elde edilen karışım buzlukta bekletildi. Çöken katı madde süzülerek alındı ve alkol-su'dan kristallendirildi. Vakum altında kurutuldu ve elde edilen ürün 8 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 0.73 g, % 85 e.n: 151-152 °C.

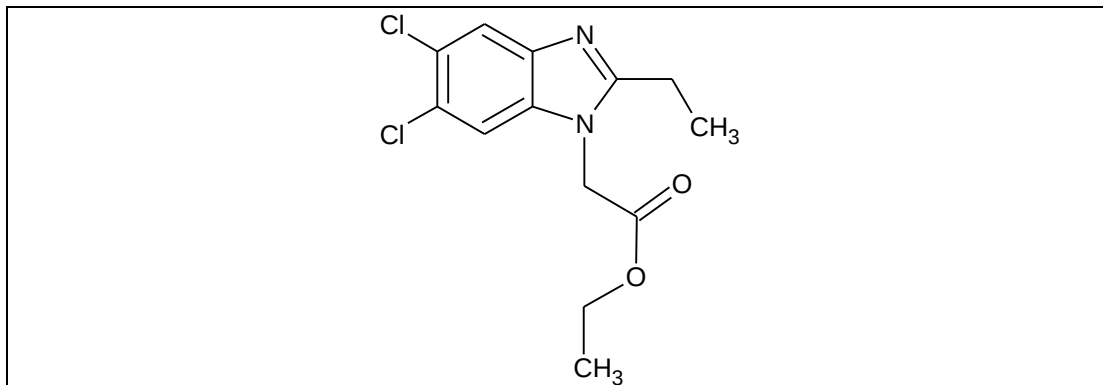
BÖLÜM 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sentezlenen orijinal nitelikteki bileşiklerin yapıları ^1H - ^{13}C -NMR ve Kütle Spektroskopisi verileri kullanılarak yapıldı. Sentezlenen orijinal bileşiklere ait spekturum görüntüleri ve yorumları tezin ilerleyen kısımlarında sunulmuştur. Yine maddelere ait erime noktaları da bulgular kısmında verilmiştir. Maddelerin NMR spektrumları DMSO- d_6 çözücüsü içinde alınmış ve bu çözücüye ait yarılmalarda belirlenmiştir. ^1H -NMR DMSO- d_6 'dan kaynaklanan çözücü pikleri 2.45-2.53 ppm civarında, H_2O 'dan kaynaklanan yarılmalarda 3.30-3.40 ppm civarında çıkmaktadır. ^{13}C -NMR'de DMSO- d_6 'dan kaynaklanan metil pikleri 38.08-40.65 ppm aralığında görülmüştür.

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

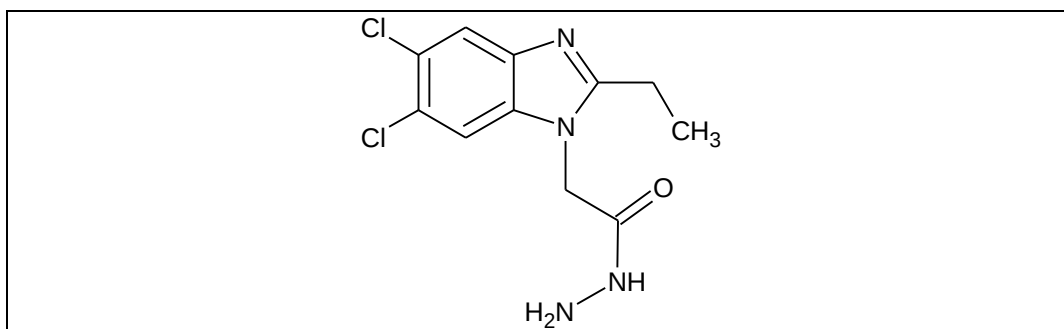
1 kodlu ester yapısından 2 kodlu hidrazit bileşiğine geçiş reaksiyonunda etoksi grubuna ait piklerin kaybolarak yerine hidrazit grubu piklerin gelmesi sentezi doğrulamaktadır. Ayrıca N- CH_2 , NH ve NH_2 protonlarına ait pikler amit bağı etrafında serbest dönmeden kaynaklanan E/Z konformer dengesinden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

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



Verim: 90 %, e.n: 178-179 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.26 (t, 3H, CH₃), 1.30 (t, 3H, CH₃), 2.80 (q, 2H, CH₂), 4.18 (q, 2H, OCH₂), 5.22 (s, 2H, N-CH₂), 7.85 (s, 1H, Ar-H), 7.93 (s, 1H, Ar-H), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11.40 (CH₃), 14.45 (CH₃), 20.32 (CH₂), 44.91 (N-CH₂), 61.90 (OCH₂), ArC: [112.29 (C), 120.05 (C), 124.43 (C), 124.70 (C), 135.76 (C), 142.20 (C), 159.73 (C=N)], 168.43 (C=O). LC-MS, *m/z*: 301.03 [M]⁺.

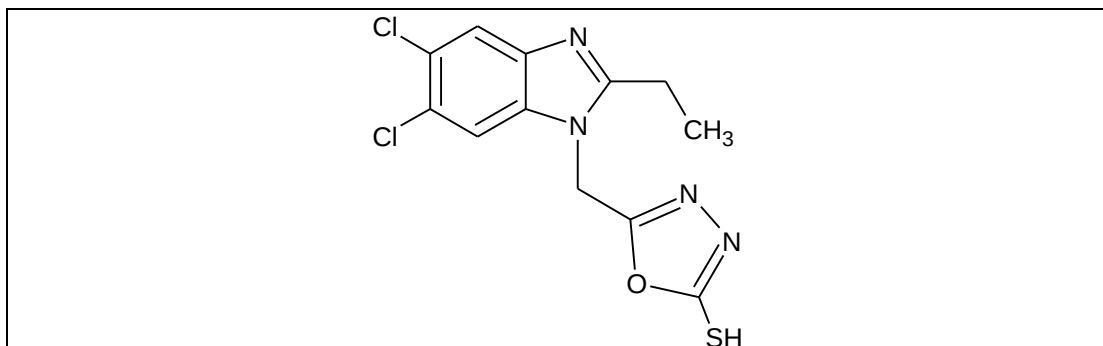
2-[5,6-dikloro-2-etil-1H-benzimidazol-1-il]asetohidrazid (**2**) Bileşiğine ait veriler:



Verim: 94 %, e.n: 236-237 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.31 (t, 3H, CH₃), 2.84 (q, 2H, CH₂), 4.38 (s, 2H, NH₂), 4.84 (s, 2H, N-CH₂), 7.82, 7.84 (s, 2H, Ar-H), 9.50 (s, 1H, NH), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11.47 (CH₃), 20.50 (CH₂), 44.96 (N-CH₂), ArC: [112.10 (C), 119.985 (C), 124.18 (C), 124.45 (C), 135.91 (C), 142.23 (C), 159.87 (C=N)], 166.11 (C=O). LC-MS, *m/z*: 287.03 [M]⁺.

5-[[5,6-dikloro-2-etil-1H-benzimidazol-1-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiyol (**3**)

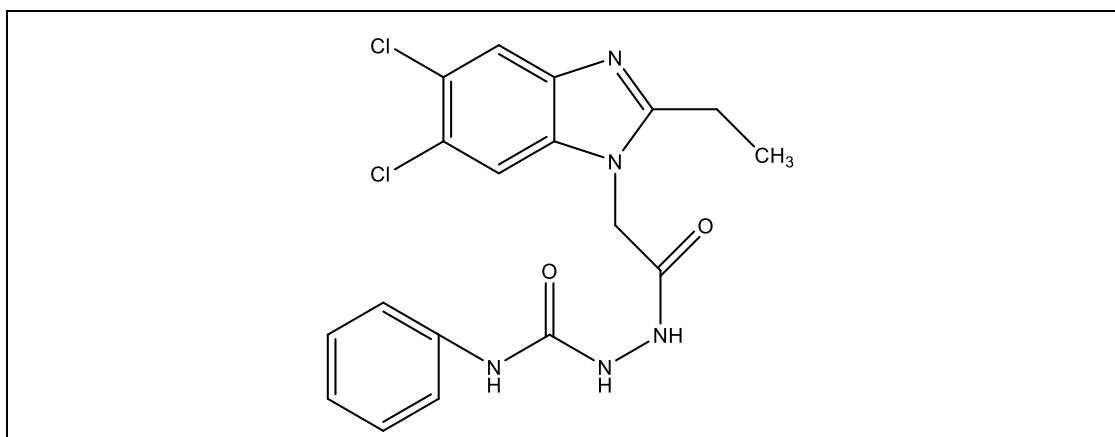
Bileşigine ait veriler:



Verim: 84 %, e.n: 222-223 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.32 (t, 3H, CH₃), 2.92 (q, 2H, CH₂), 5.71 (s, 2H, N-CH₂), 7.87 (s, 1H, Ar-H), 8.01 (s, 1H, Ar-H), 14.55 (bs, 1H, SH), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11.38 (CH₃), 20.29 (CH₂), 38.60 (N-CH₂), 159.44 and 178.60 (oxadiazol C), ArC: [112.47 (C), 120.22 (2C), 124.87 (C), 135.26 (C), 142.17 (C)], 159.58 (C=N). LC-MS, m/z: 332.20 [M].

2-[[5,6-Dikloro-2-etil-1H-benzimidazol-1-il]asetil]-N-fenilhidrazinkarboamid (**4**)

Bileşigine ait veriler:

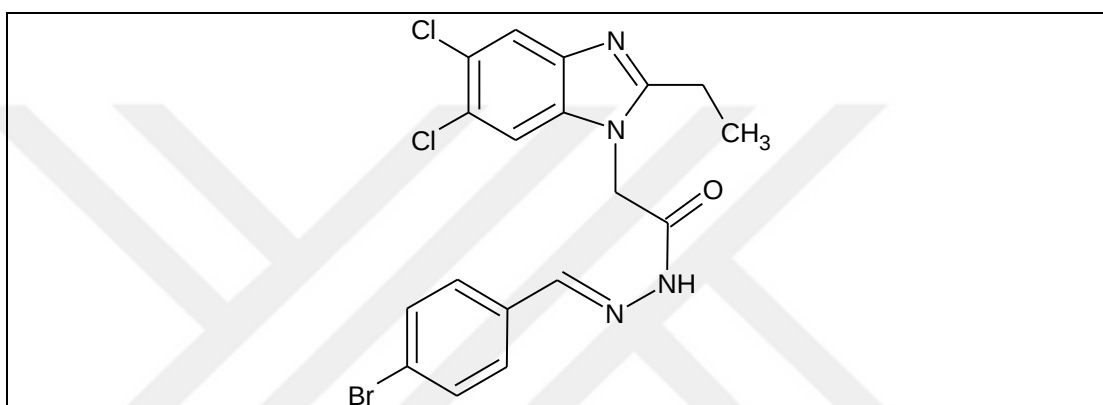


Verim: 86 %, e.n: 182-183°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.33 (t, 3H, CH₃), 2.86 (q, 2H, CH₂), 5.02 (s, 2H, N-CH₂), 6.97 (t, 1H, Ar-H), 7.27 (t, 2H, Ar-H), 7.45 (d, 2H, Ar-H), 7.82-7.84 (bs, 2H, Ar-H), 8.25 (bs, 1H, NH), 8.82 (bs, H, NH), 9.52 (bs, 1H,

NH), ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) ppm: 11.47 (CH_3), 20.50 (CH_2), 44.97 (N- CH_2), ArC: [112.10 (C), 119.07 (C), 119.97 (2C), 122.53 (C), 124.19 (C), 124.47 (C), 129.12 (2C), 135.91 (C), 139.91 (C), 142.23 (C), 159.87 (C=N)], 166.12 (C=O), 167.08 (C=O). LC-MS, m/z : 406.06 $[\text{M}]^+$.

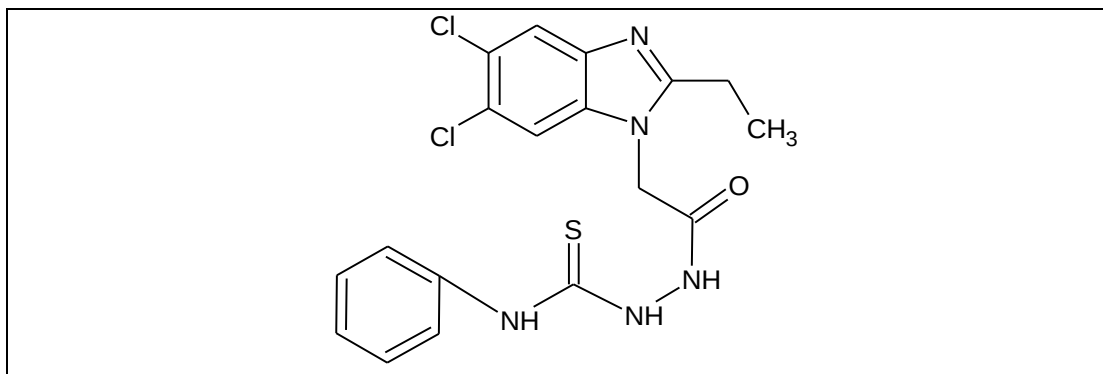
2-[5,6-dikloro-2-etil-1H-benzimidazol-1-il]-N'-[4-Bromofenil]asetohidrazid (5)

Bileşigine ait veriler:



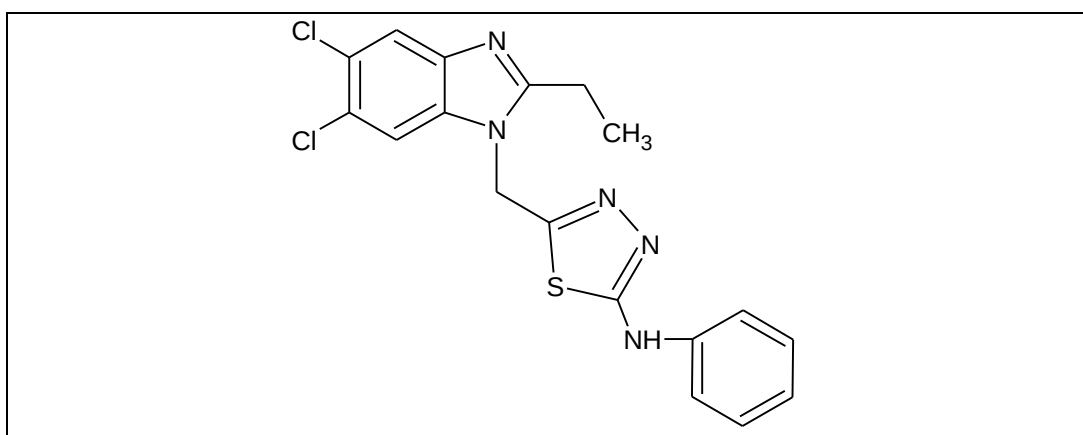
Verim: 71 %, en: 233-234 °C. ^1H -NMR (DMSO- d_6) ppm: 1.30 (t, 3H, CH_3), 2.81 (m, 2H, CH_2) 5.07, 5.53 (s, 2H, N- CH_2), 7.67 (d, 2H, Ar-H), 7.75 (d, 2H, Ar-H), 7.84 (s, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 8.06, 8.25 (s, 1H, N=CH), 11.87 (s, 1H, NH), ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) ppm: 11.42 (CH_3), 20.43 (CH_2), 45.05 (N- CH_2), 143.58 (N=CH), ArC: [112.38 (C), 119.85 (C), 123.79 (C), 124.11 (C), 124.47 (C), 129.44 (2C), 132.23 (2C), 133.75 (C), 136.29 (C), 142.27 (C), 160.15 (C=N)], 168.60 (C=O) . LC-MS, m/z : 454.96 $[\text{M}]^+$.

2-[[5,6-Dikloro-2-etil-1H-benzimidazol-1-il]asetil]-N-fenilhidrazin karbotiyoamid (6) Bileşigine ait veriler:



Verim: 85 %, e.n: 190-191 °C. IR (ν max/cm⁻¹): ¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.33 (t, 3H, CH₃), 2.88 (bd, 2H, CH₂), 5.03 (s, 2H, N-CH₂), 7.20 (bs, 1H, Ar-H), 7.37 (bt, 2H, Ar-H), 7.46 (bd, 2H, Ar-H), 7.85-7.88 (bd, 2H, Ar-H), 9.68-9.76 (bd, 2H, 2NH), 10.48 (bs, 1H, NH), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11.54 (CH₃), 20.54 (CH₂), 44.99 (N-CH₂), ArC: [112.29 (C), 120.00 (C), 124.31 (C), 124.57 (C), 125.88 (2C), 128.73 (3C), 135.91 (C), 139.39 (C), 142.25 (C), 159.98 (C=N)], 166.70 (C=O), 170.48 (C=S). LC-MS, *m/z*: 422.33 [M]⁺.

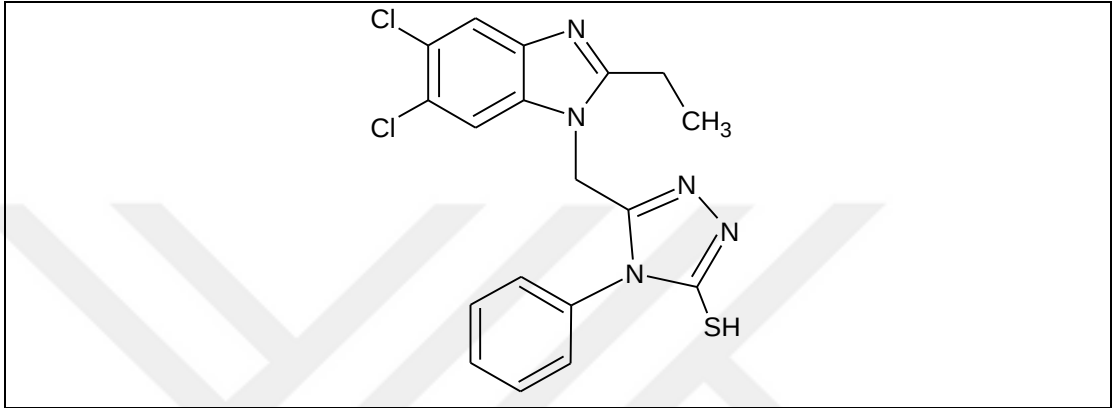
5-[[5,6-Dikloro-2-etil-1H-benzimidazol-1-il]metil]-N-fenil-1,3,4-thiadiazol-2-amin
(7) Bileşiğine ait veriler:



Verim: 84 %, e.n: 238-239 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.33 (t, 3H, CH₃), 2.88 (q, 2H, CH₂), 5.85 (s, 2H, N-CH₂), 6.99 (t, 1H, Ar-H), 7.32 (t, 2H, Ar-H), 7.56 (d, 2H, Ar-H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 8.07 (s, 1H, Ar-H), 10.36 (s, 1H, NH), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11.53 (CH₃), 20.61 (CH₂), 41.89 (N-CH₂), 154.46 and 165.66 (thiadiazol 2C),

159.43 (C=N), ArC: [112.43 (C), 117.95 (2C), 120.14 (C), 122.56 (C), 124.89 (C), 125.04 (C), 129.53 (2C), 135.99 (C), 140.80 (C), 141.91 (C)]. LC-MS, m/z : 404.03 $[M]^+$.

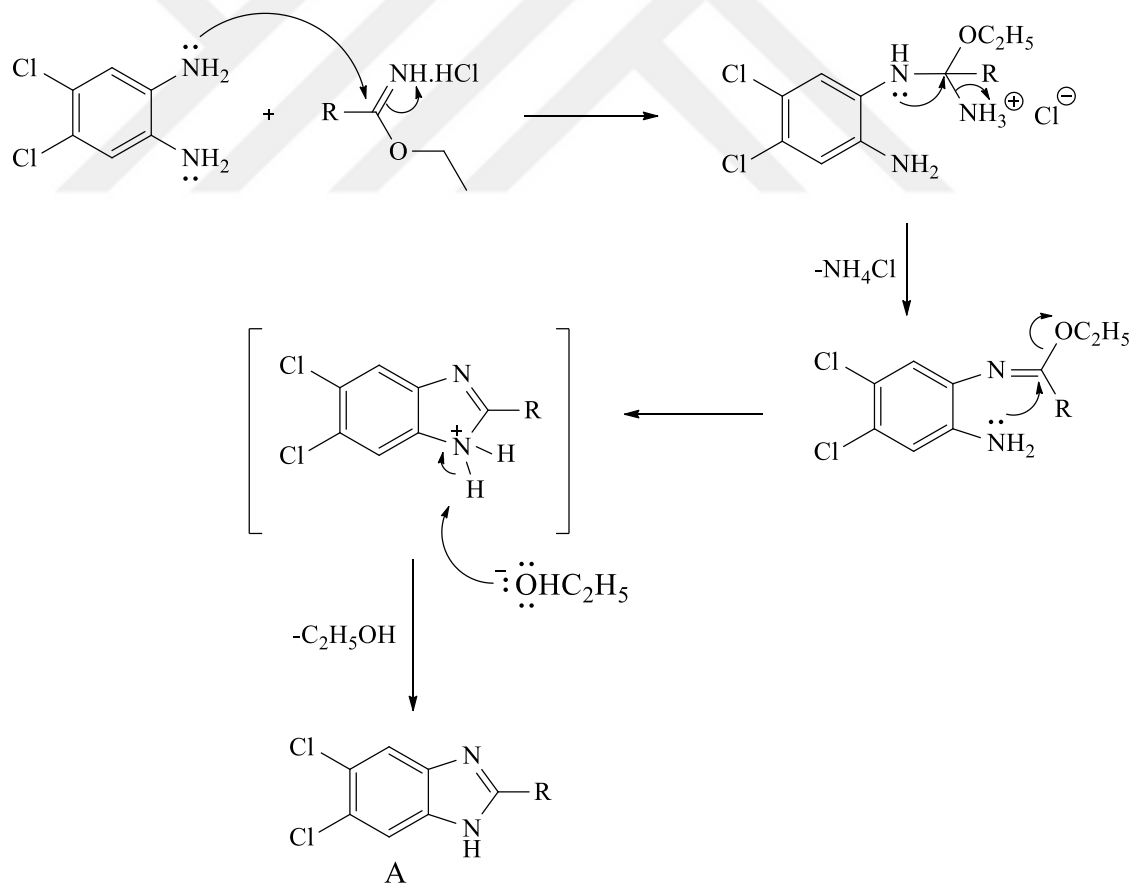
5-{{[5,6-Dikloro-2-etil-1H-benzimidazol-1-il]metil}-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol
(8) Bileşigine ait veriler:



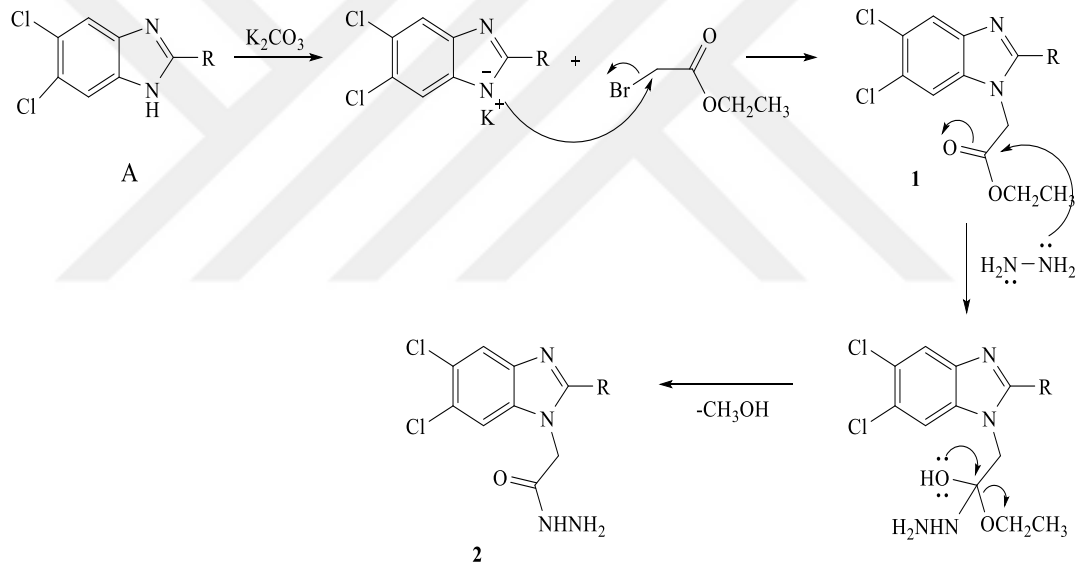
Verim: 85 %, e.n: 151-152 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.20 (t, 3H, CH_3), 2.61 (q, 2H, CH_2), 5.37 (s, 2H, N- CH_2), 7.38 (bd, 2H, Ar-H), 7.49 (bm, 2H, Ar-H), 7.58 (bs, 1H, Ar-H), 7.79 (s, 1H, Ar-H benzim-H), 7.86 (bd, 1H, Ar-H benzim-H), 13.93 (s, 1H, SH), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 11.22 (CH_3), 20.13 (CH_2), 44.99 (N- CH_2), 147.90 and 169.39 (triazol 2C), 159.39 (C=N), ArC: [112.24 (C), 119.94 (C), 124.40 (C), 124.60 (C), 128.61 (2C), 129.91 (2C), 130.19 (C), 133.32 (C), 135.31 (C), 142.02 (C)]. LC-MS, m/z : 404.03 $[M]^+$.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

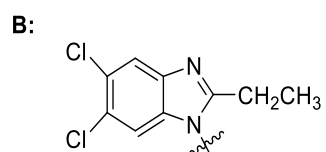
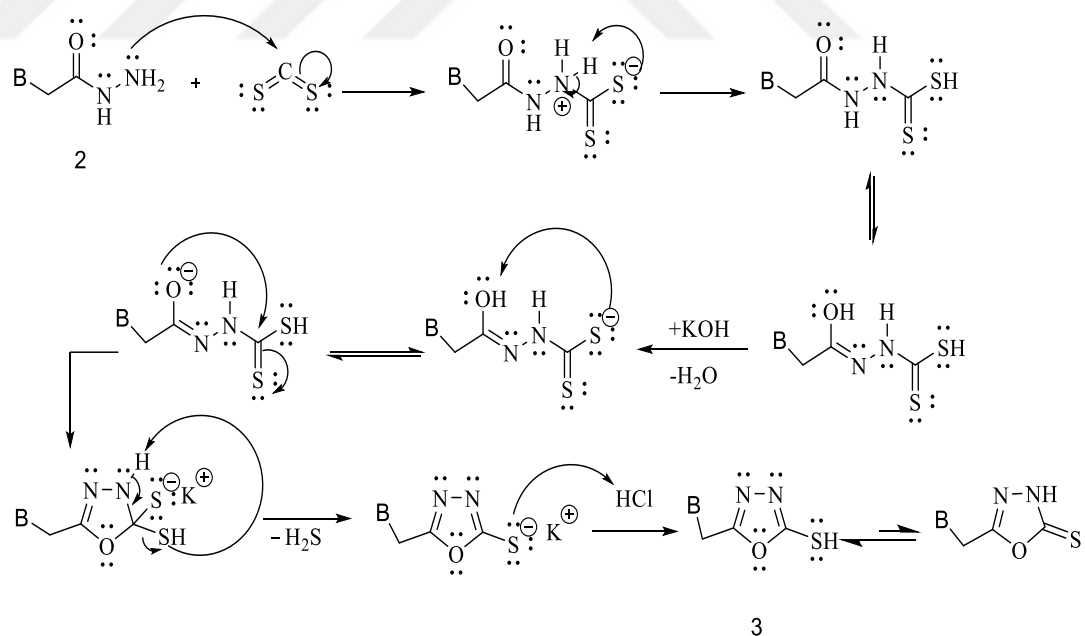
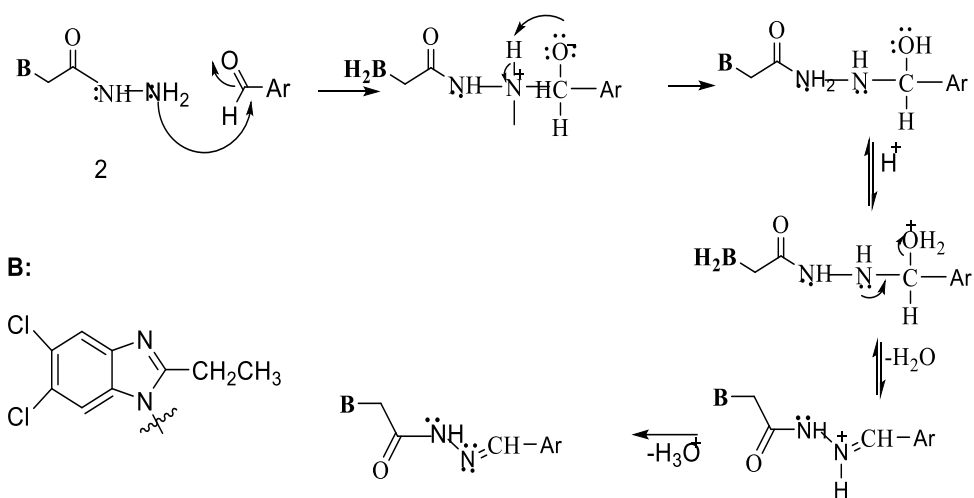
Bu tez çalışmasında 5,6-dichloro-2-etil-1*H*-benzimidazole bileşiği ile başlanarak orijinal benzimidazol bileşikleri sentezlenmiş ve bunların antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Başlangıç bileşiği olan benzimidazol türevi (A), o-diamin türevi ile karşılık gelen iminoester hidroklorürün reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Reaksiyona ait önerilen mekanizma aşağıda verilmiştir.



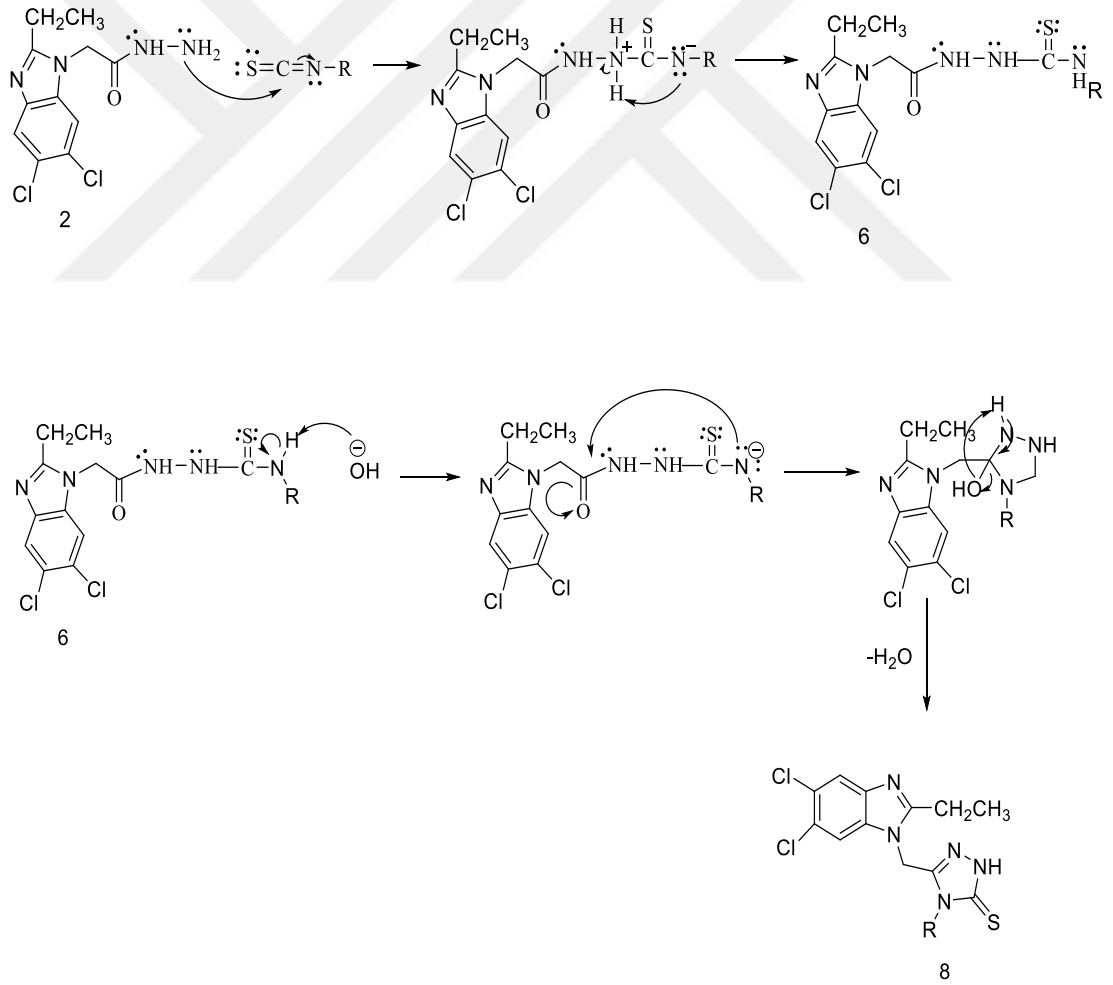
Etil[5,6-diklor-2-etil-1H-benzimidazol-1-il]asetat (**1**) bileşiği olan ester yapısı A bileşiğinin etil bromoasetat ile asetonlu ortamda K_2CO_3 varlığında reaksiyon sonucunda elde edilmiştir. Ester yapısında 1H NMR’da gözlenen 1.30 ppm’de ($-OCH_2CH_3$) ve 4.18 ppm’de ($-OCH_2CH_3$) pikleri yapı ile uyum içindedir. Karbon spektrumunda ise 14.45 ve 61.90 ppm’de etil etoksi grubuna ait karbon sinyalleri görülmektedir. **2** nolu hidrazit bileşiği **1** nolu ester bileşiğin hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Bu gruplara ait spesifik pikler 4.38 ppm ve 9.50 ppm ($-NHNH_2$)’de proton NMR da gözlenmiş olup bu sinyallerin doğruluğu D_2O ile ispatlanmıştır. Bu reaksiyona ait önerilen mekanizma aşağıda verilmiştir.



5 kodlu bileşik **2** kodlu bileşiğin 4-Bromobenzaldehyt ile reaksiyonundan elde edilmiştir. 1H NMR sinyallerinde 8.06, 8.25 ppm’de $N=CH$ imin bağına ait sinyaller ve 11.87 ppm’de $-NH$ sinyali belirlenmiştir. 1,3,4-oxadiazol türevi bileşikler **2** nolu bileşikten başlanarak elde edilmiştir. **2** nolu bileşiğin CS_2 ile reaksiyonu sonucu **3** nolu 1,3,4-oxadiazol türevi bileşik elde edilmiştir. **2** nolu bileşikte bulunan $-NHNH_2$ sinyalleri kaybolmuş ve **3** bileşiğinde bunların yerine 14.55 ppm’de $-SH$ proton sinyalleri yayvan bir pik olarak ortaya çıkmıştır. Sentezlenen bu yapılara ait ^{13}C NMR verileri de yapılar ile uyum içindedir.



4 nolu semikarbazit ve 6 nolu tiyosemikarbazit türevleri 2 nolu bileşiğin karşılık gelen izosyanat ve izotiyosyanat türevi ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. Tüm spektroskopik veriler incelendiğinde sentezlerin doğruluğu ispatlamaya yetmektedir. 1,2,4-triazol türevi olan 8 kodlu bileşik 6 türü bileşiğin NaOH'li ortamda bazik halka kapanması reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir ve analiz sonuçları yapı ile uyum içindedir. 6 nolu bileşiklerde gözlenen -NH proton sinyalleri kaybolmuş ve -SH proton sinyalleri sırası ile 13.93 ppm' de gözlenmiştir. 6 türü tiyosemikarbazit türevlerinin konsantre H₂SO₄ ile reaksiyonundan asidik halka kapama reaksiyon ürünü olan 7 nolu bileşik elde edilmiştir.



Heterosiklik bileşikler içinde önemli bir yer tutan benzimidazoller, organik kimya açısından geniş bir çalışma alanı kapsamaktadır. Bu alanda birçok çalışma ve sentez yöntemi mevcuttur. Fakat bilimsel bir çalışmanın kalitesi minimum maliyet, maksimum verim ve maksimum aktiflik ile daha da değer kazanmaktadır. Yaptığımız bu tez çalışmasının antikanser aktivite sonuçları bu bağlamda yeni çalışmalara yol gösterici olacaktır. Çalışmanın antikanser aktivite sonuçları olumlu sonuçlanmış ve çalışma uluslararası taranan bir dergide iki ayrı makale olarak yayımlanmak üzere hazırlanmaktadır.



KAYNAKLAR

- [1] Arslaner, C., Benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Metal Komplekslerinin İncelenmesi, Selçuk Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Konya, Yüksek Lisans Tezi, 2017.
- [2] Habernickel, V. J., Alkyl – 5 - Heterocyclic – Benzimidazolyl - Carbamate Derivatives, Drugs Made in Germany, 35-97, 1992.
- [3] Akkoç, S., N-Heterosiklik Tuzların Sentezi ve Özellikleri, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Malatya, Yüksek Lisans Tezi, 2012.
- [4] Hoffmann, K., Imidazole And Its Derivatives, Interscience Publishers, Inc, New York, 1953.
- [5] Usta, F., Bazı Yeni Süstitüe Karboksiamido Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması Ve Antimikrobiyal Etkileri, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, Yüksek Lisans Tezi, 15; 17, 18, 2009.
- [6] A. H. El-Masry, H. H. Fahmy, and H. A. Abdelwahed. Molecules, 5, 1429 (2000).
- [7] Bilgin Sökmen, B., Serter, T., Çakır D., Bektaş H., İlk Defa Sentezlenen Benzimidazol Türevlerinin Antioksidan Aktivitesinin İncelenmesi, Kimya Fen Bilimleri Dergisi, 88, 2017.
- [8] Küçükbay, H., Benzimidazol Türevleri Ve Özellikleri, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi., Kimya Bölümü, 2004.
- [9] Demirayak, Ş., Ebu Mohsen, U., Çağrı Karaburun, A., Synthesis And Anticancer And Anti-HIV Testing Of Some Pyrazino[1,2-a]Benzimidazole Derivatives, Avrupa Tıbbi Kimya Dergisi, 37 , 3, 255-260, 2002.
- [10] Achar, K. CS., Hosamani, K. M., Seetharamareddy, H. R., In-vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives, Avrupa Tıbbi Kimya Dergisi, 45, 5, 2048-2054, 2010.
- [11] Singalapur, R. V., Hosamani, K. M., Keri R. S., Hugar, M.H., Derivatives Of Benzimidazole Pharmacophore: Synthesis, Anticonvulsant, Antidiabetic and DNA Cleavage Studies, European Journal of Medicinal Chemistry, 45, 5, 1753-1759, 2010.

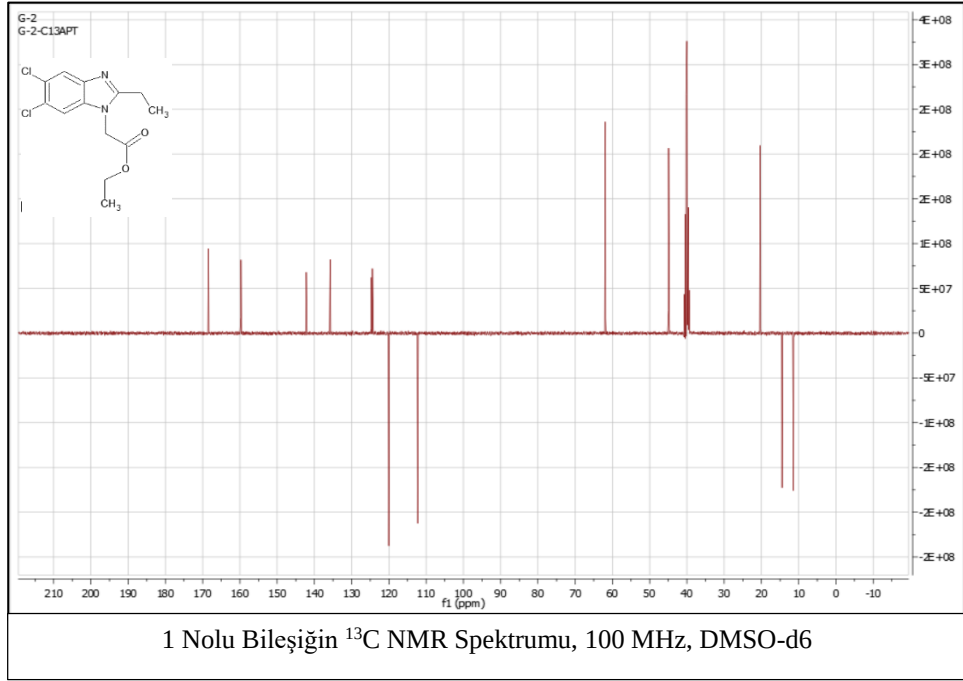
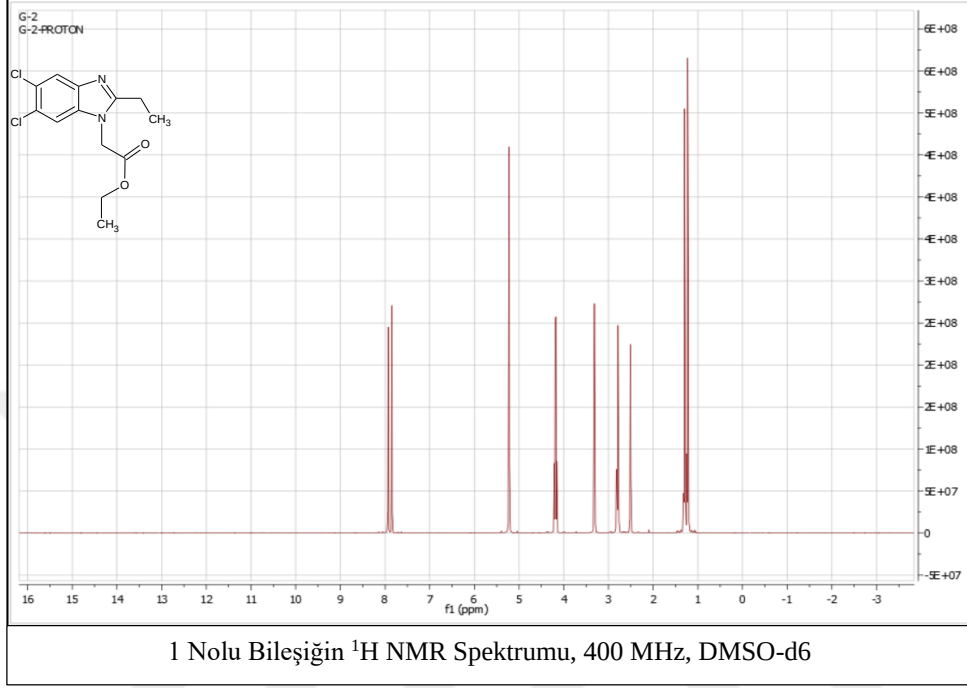
- [12] Chakrabarty, M., Karmakar, S., Mukherji, A., Arima, S., Harigaya, Y. Application of sulfamic acid as an eco-friendly catalyst in an expedient synthesis of benzimidazoles. *Heterocycles*. 68: 967-974, 2006.
- [13] 28. Savall, B. M., Edwards, J. P., Venable, J. D., Buzard, D. J., Thurmond, R., Hack, M. and McGovern, P., Agonist/Antagonist Modulation in a Series of 2-Aryl Benzimidazole H4 Receptor Ligands, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20. 3367-3371, 2010.
- [14] Meanwell, N.A., Krystal, M., Respiratory syncytial virus: the discovery and optimization of orally bioavailable fusion inhibitors, *Drugs Future*, 32: 441-445, 2007.
- [15] Gowda, N. R., Kavitha, C. V., Chiruvella, K. K., Joy, O., Rangappa, K. S. and Raghavan, S. C., Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1-(4-Methoxyphenethyl)-1H-Benzimidazole-5-Carboxylic Acid Derivatives and Their Precursors as Antileukemic Agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 16, 4594-4600, 2009.
- [16] Keurulainen, L., Salin, O., Siiskonen, A., Kern, J. M., Alvesalo, J., Kiuru, P. and Maass, M., Design and Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and Evaluation of Their Inhibitory Effect Against *Chlamydia Pneumoniae*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 7664-7674, 2010.
- [17] Patil, A., Ganguly, S., Surana, S., A Systematic Review of benzimidazole derivatives as an antiulser agent. *Rasayan Journal of Chemistry*. 1 (3): 447-460, 2008.
- [18] Kuş, C., Ayhan, K.G., Ozbey, S., Kaynak, F.B., Kaya, M., Coban, T., Can, E.B. Synthesis and antioxidant properties of novel n-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-amino and 4-methyl-2h-1,2,4-triazole3(4h)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16: 4294-4303, 2008.
- [19] Alagöz, Z.G., Can-Eke, B., Coban, T., Iscan, M., Büyükbingöl, E. Antioxidant properties of novel benzimidazole petinoids. *Archives of Pharmaceutical Pharma Medicinal Chemistry*. 337: 188-192, 2004.
- [20] Hemalatha, S., Ayyappan, T., Shanmugam, S., Nagavalli, S., Kurubha, T.S. evaluation of antidiabetic and diuretic activity of polyherbal formulation. *Indian Journal of Trade Knowledge*. 5: 468-470, 2006.
- [21] Kazimierczuk, Z., Upcroft, J.A., Upcroft, P., Gorska, A., Starosciak, B., Agnieszka, L. Synthesis, Antiprotozoal and Antibacterial Activity of Nitro- and Halogeno-Substituted Benzimidazole Derivatives. *Acta Biochimica Polonica*, 49: 185-195, 2002.
- [22] Acar Çevik, U., Osmaniye D., Nurpelin Sağlık, B., Benzimidazol-Oksadiazol Türevlerinin Sentezi ve Candida Türleri Üzerindeki Etkileri, *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 58: 59,2010.
- [23] Kandemir, H. ve Şengül, İ.F., Karbazol Köprülü Bis-Benzimidazol Sentezi, Namık Kemal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Namık Kemal

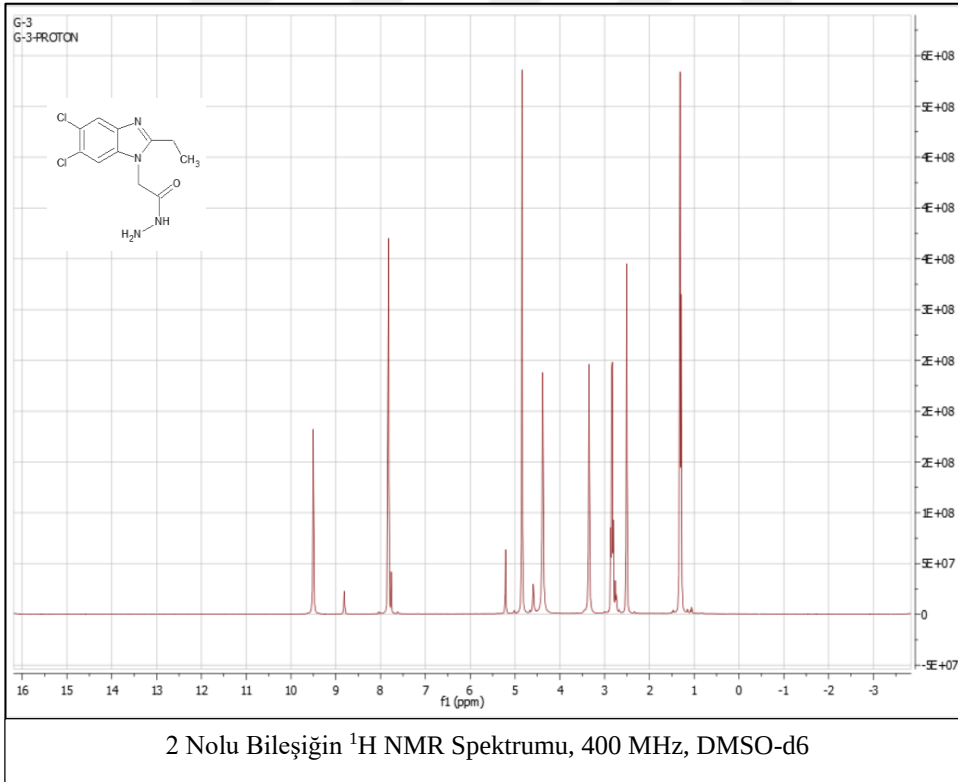
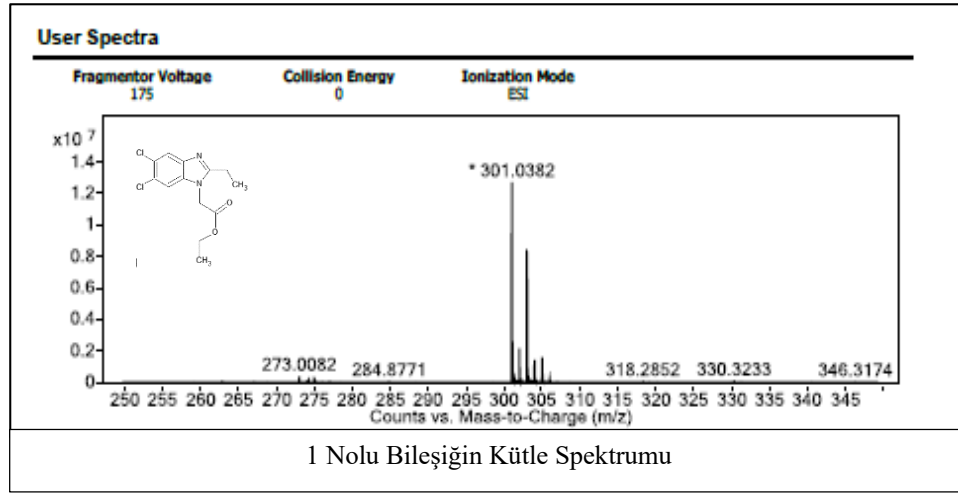
Üniversitesi Tarafından Desteklenen NKUB.AP.00.10. AR.15.17 No'lu Araştırma Projesi, 2016.

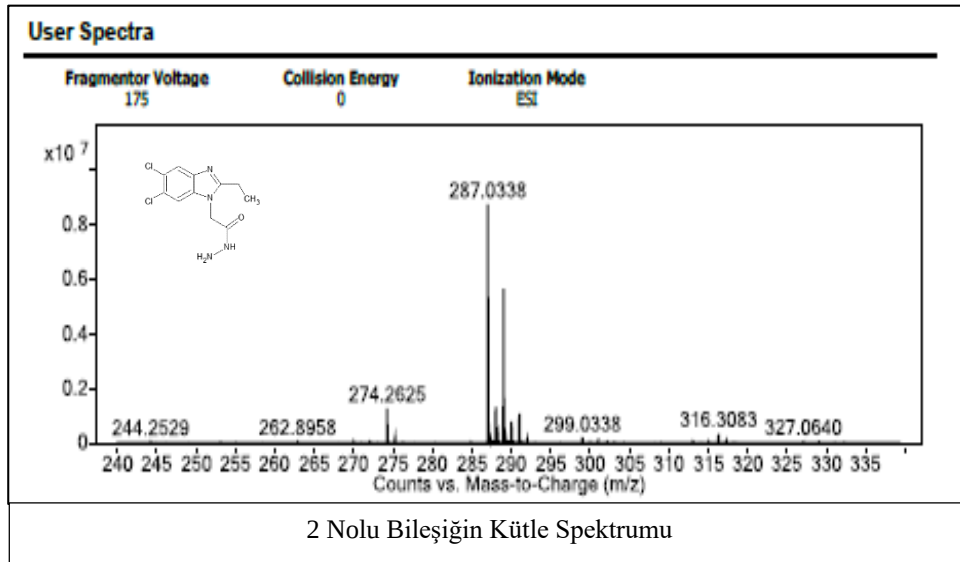
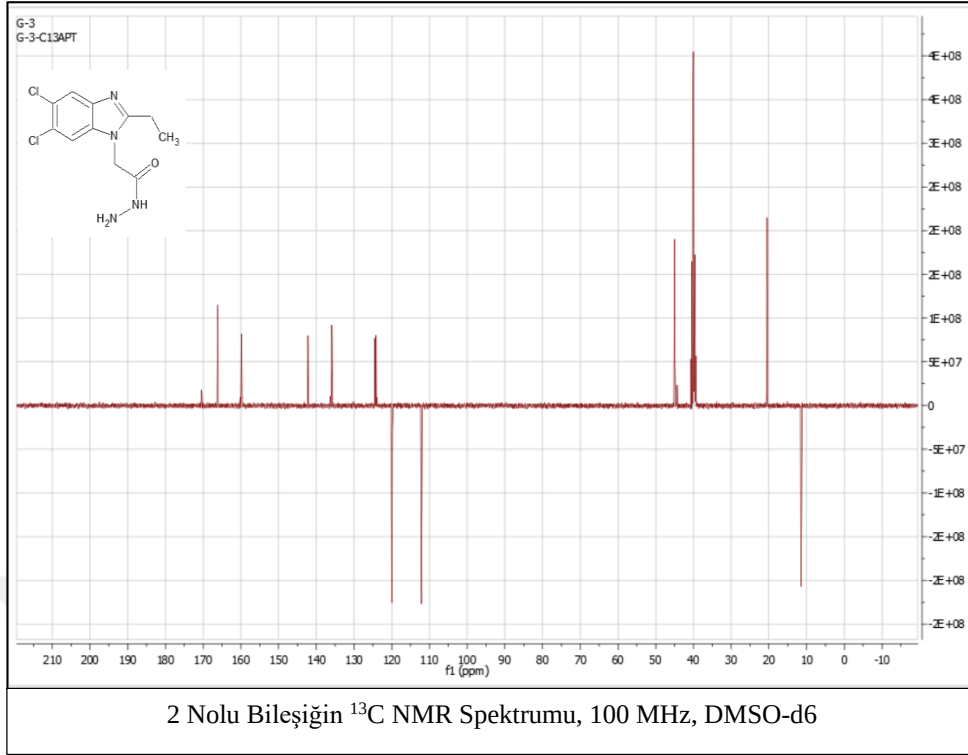
[24] Deivedi SK, Tripathi AK, Singh VK ,Synthesis and antimicrobial activityof 2-mercaptobenzothiazole derivatives. Pharmacologyonline 2: 30–35,2010.

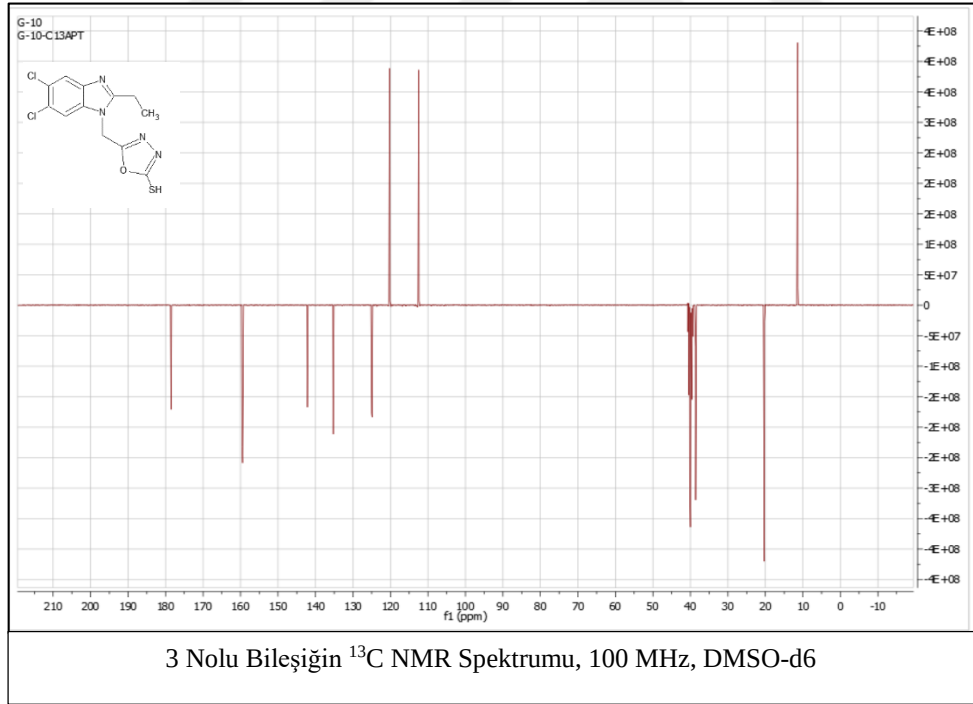
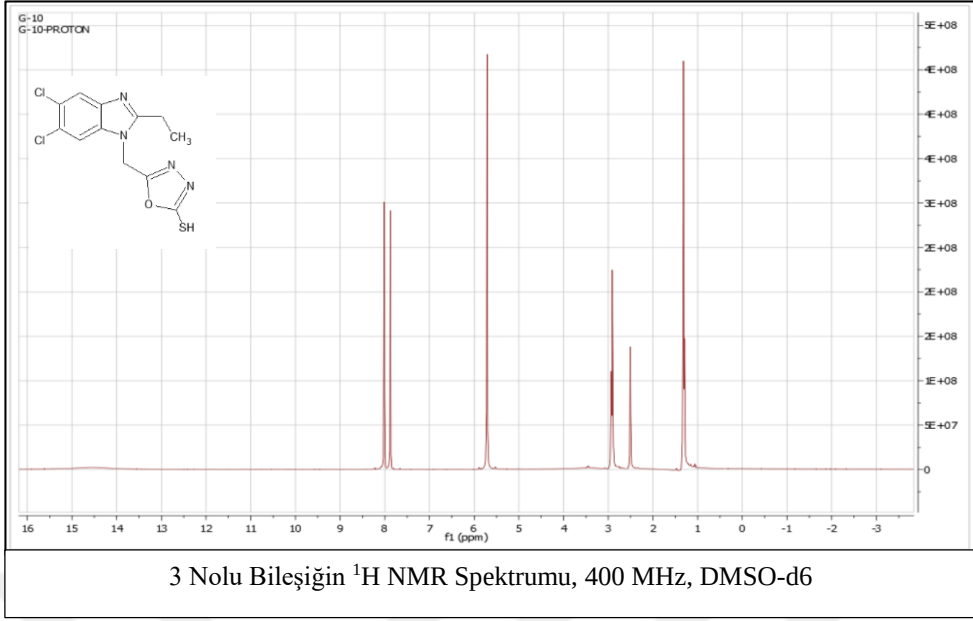


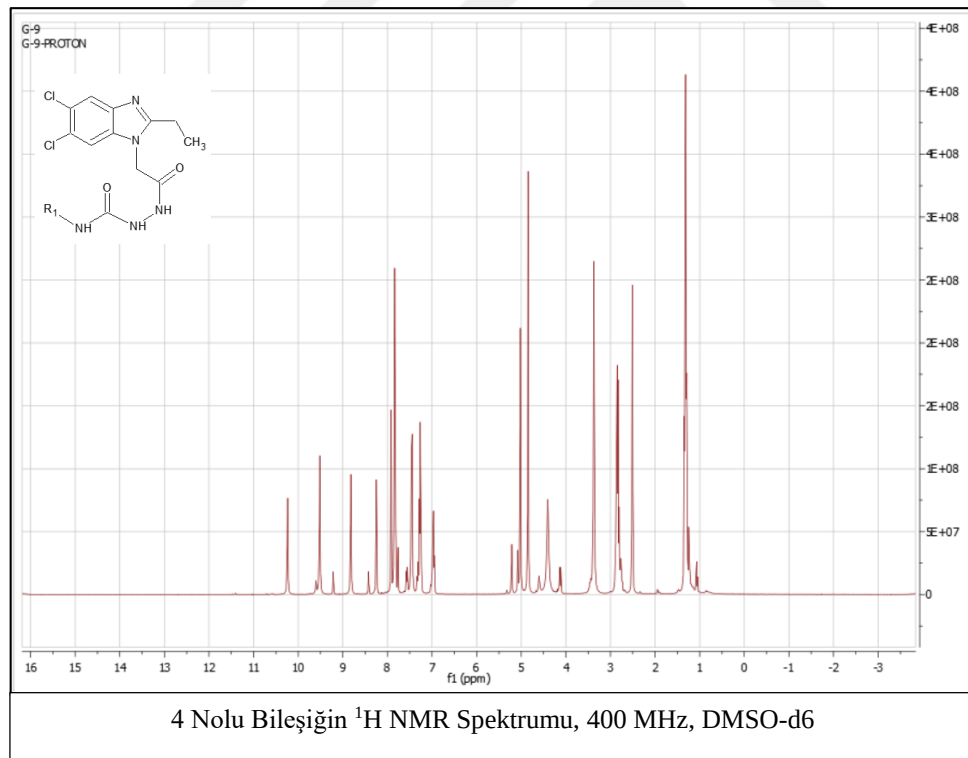
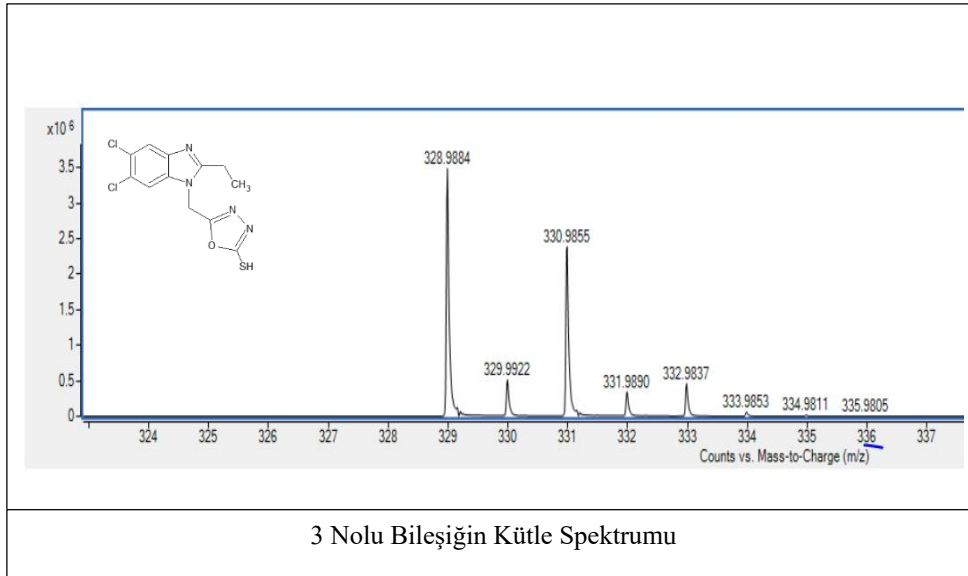
EKLER

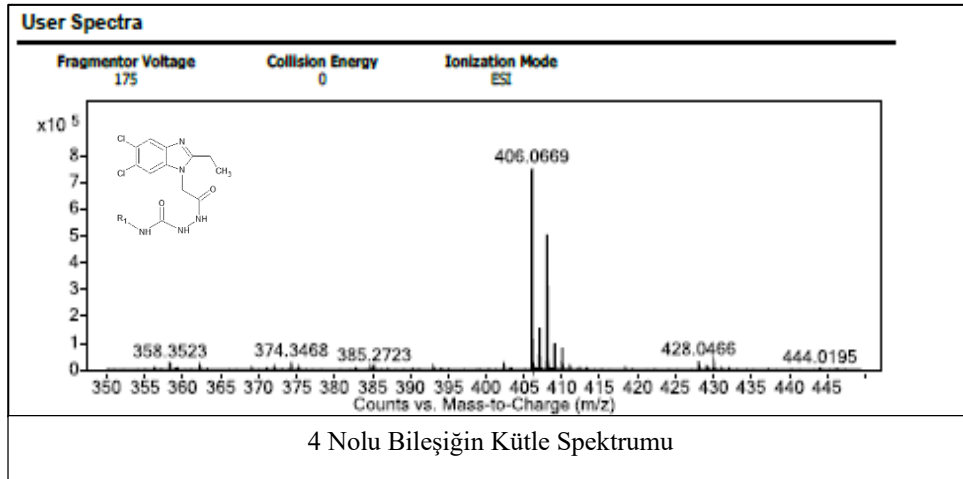
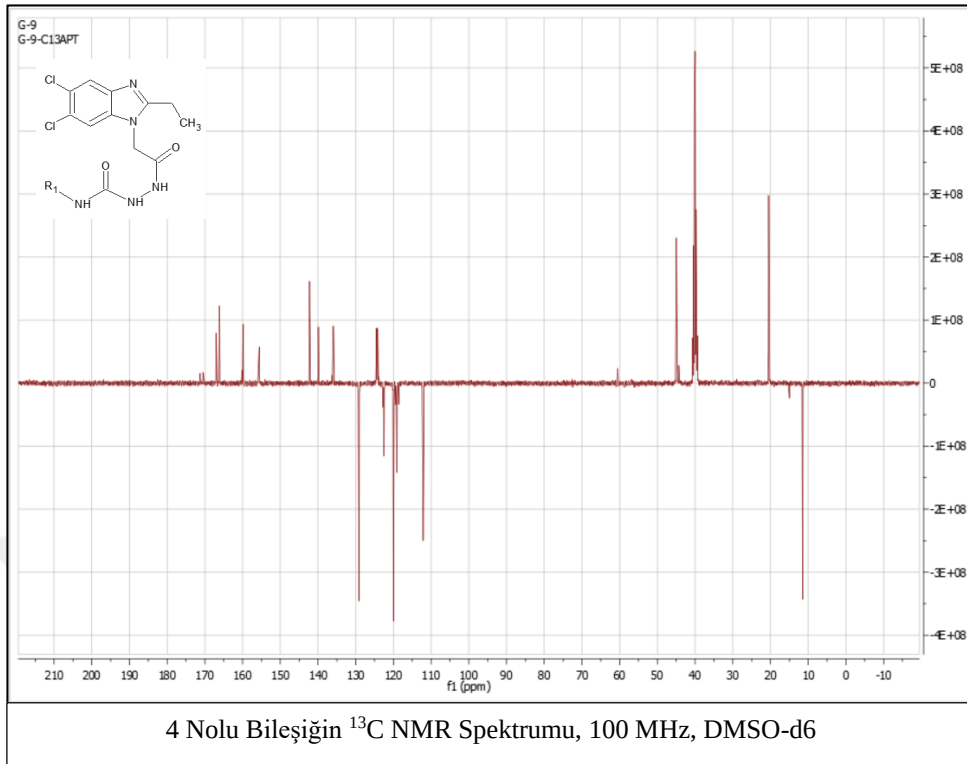


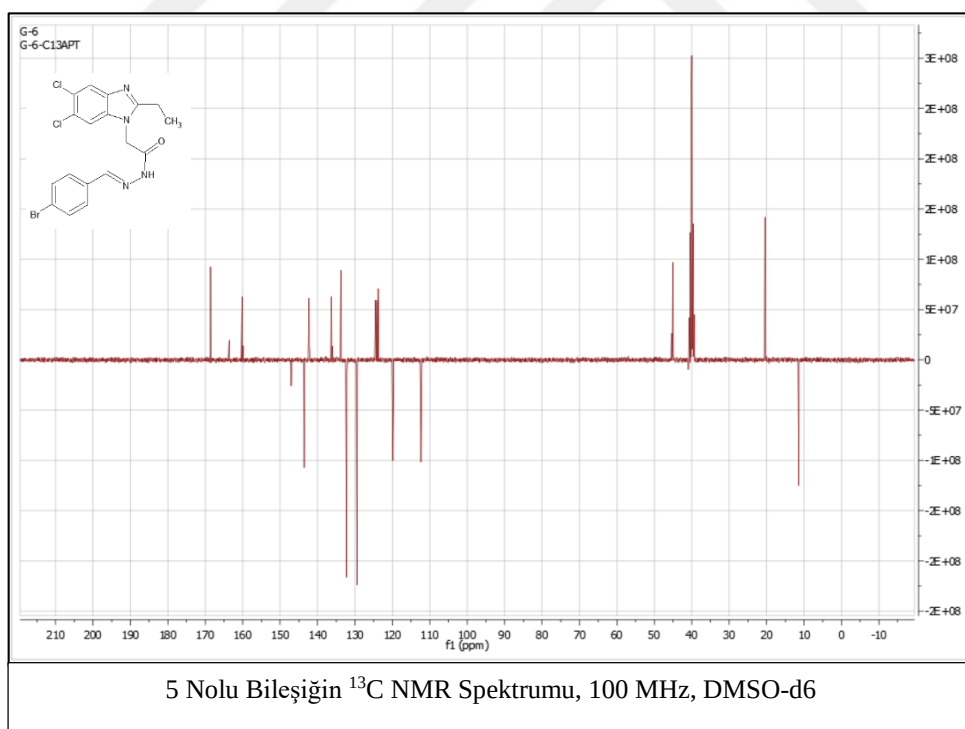
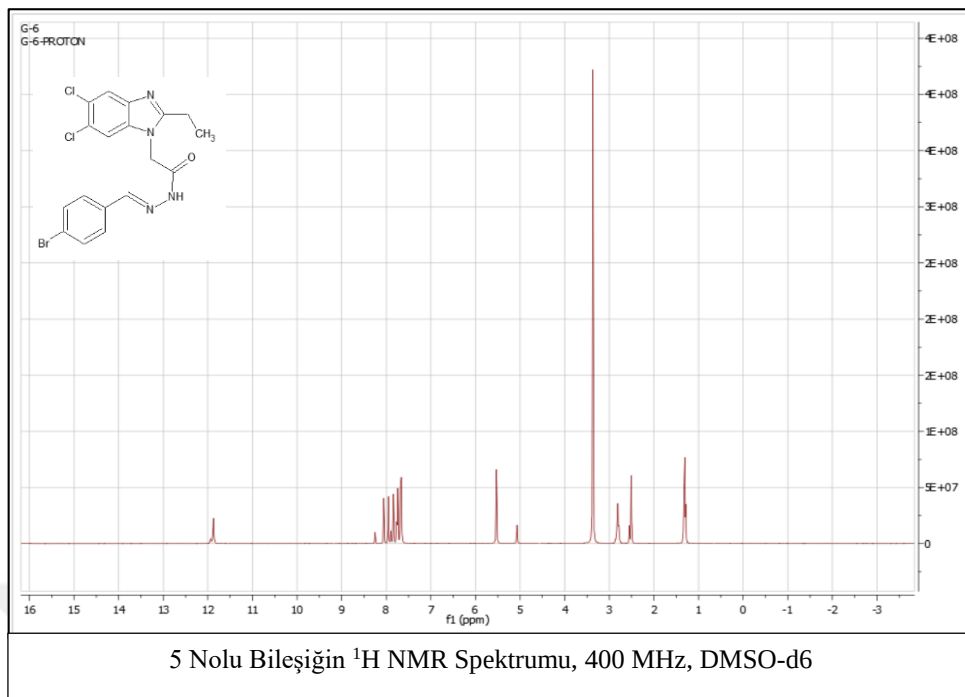


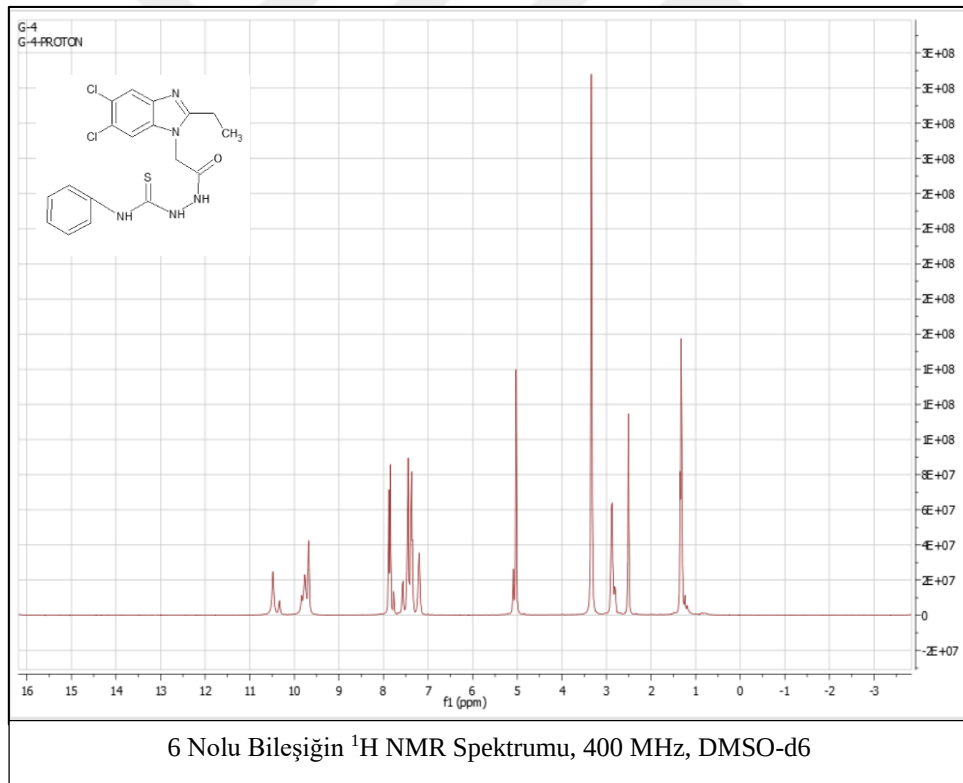
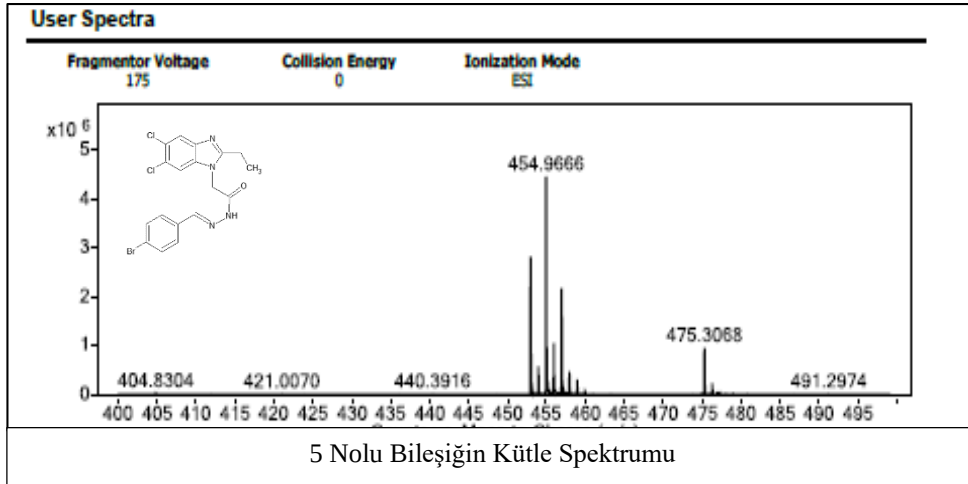


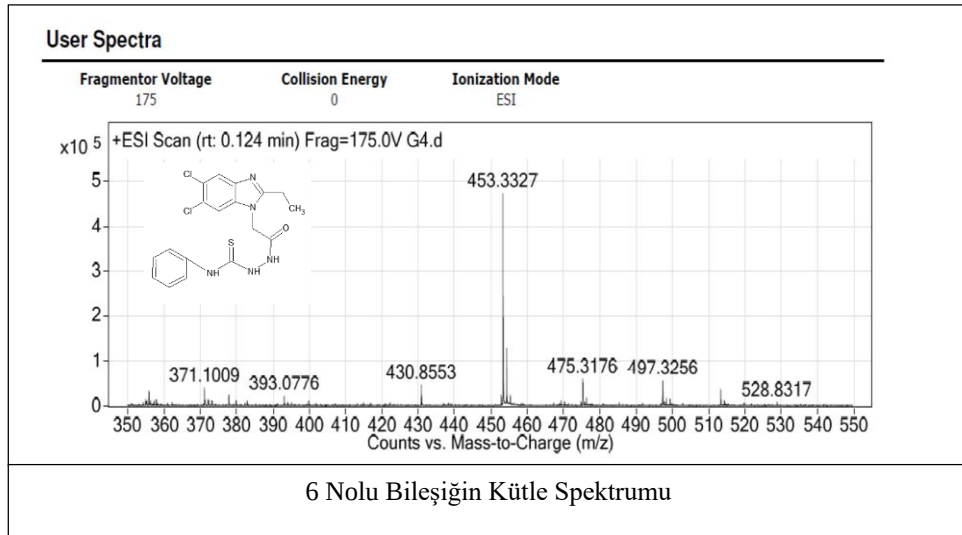
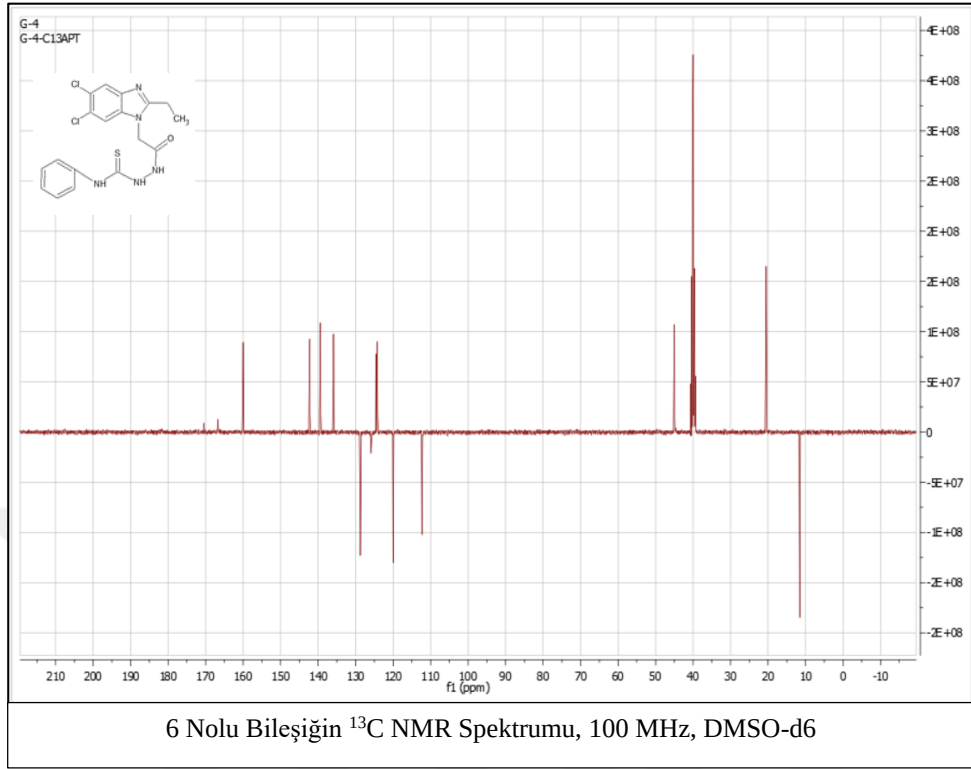


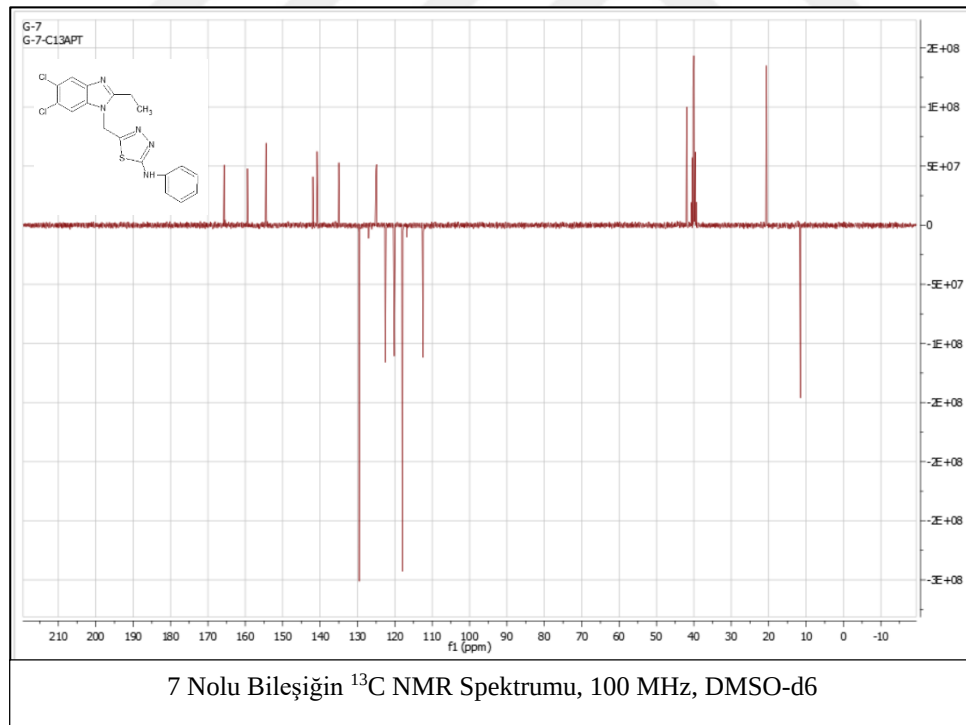
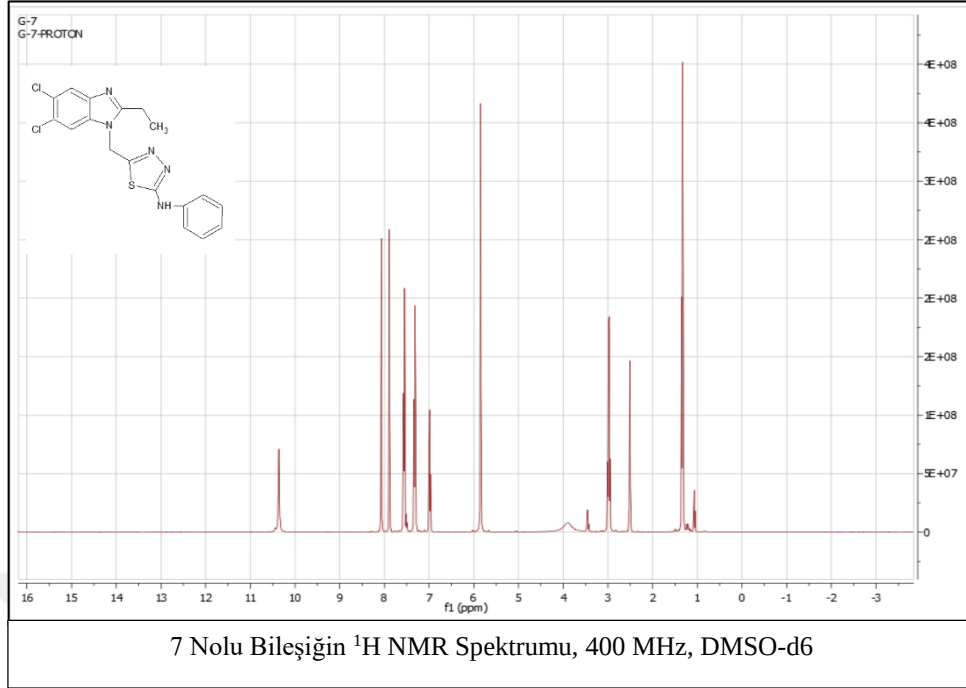


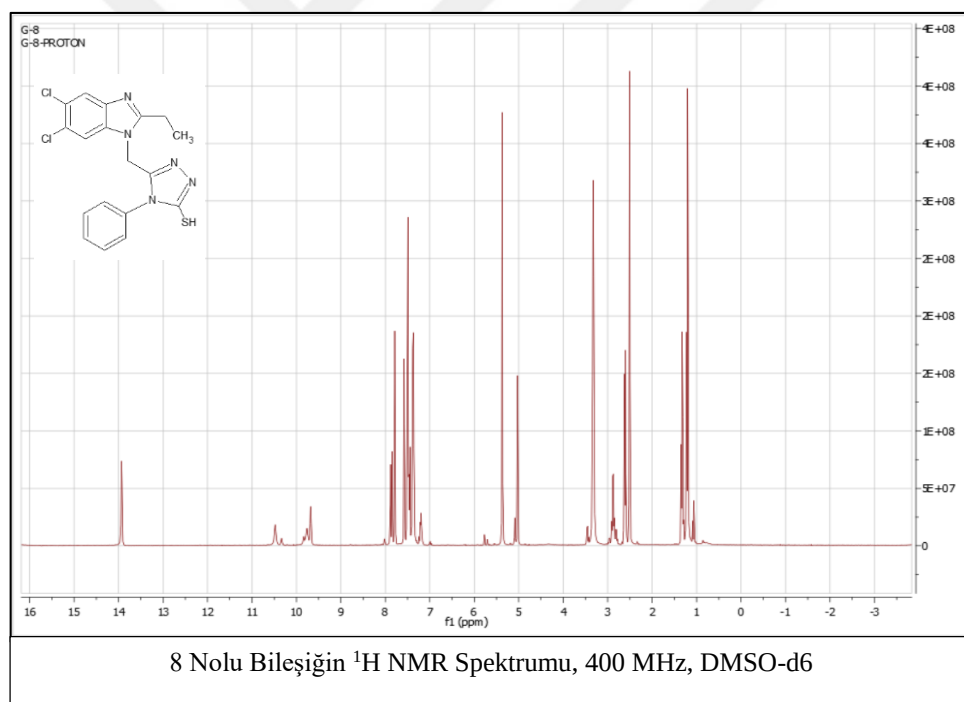
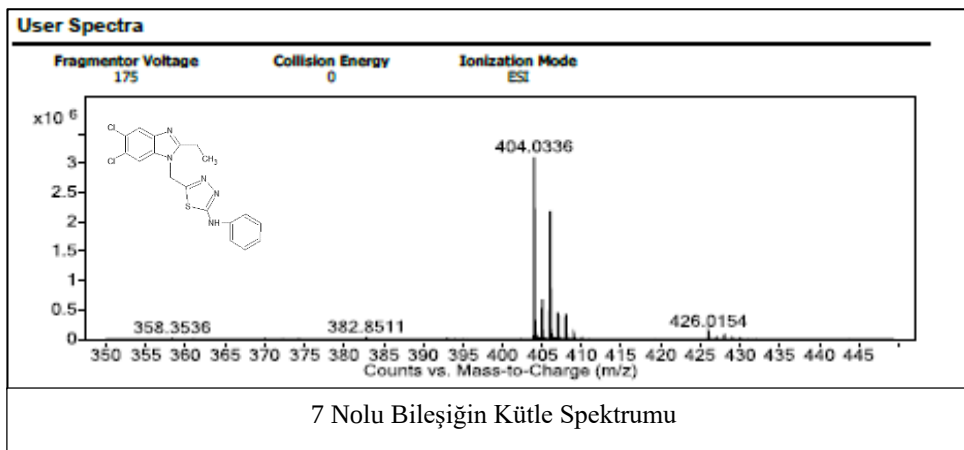


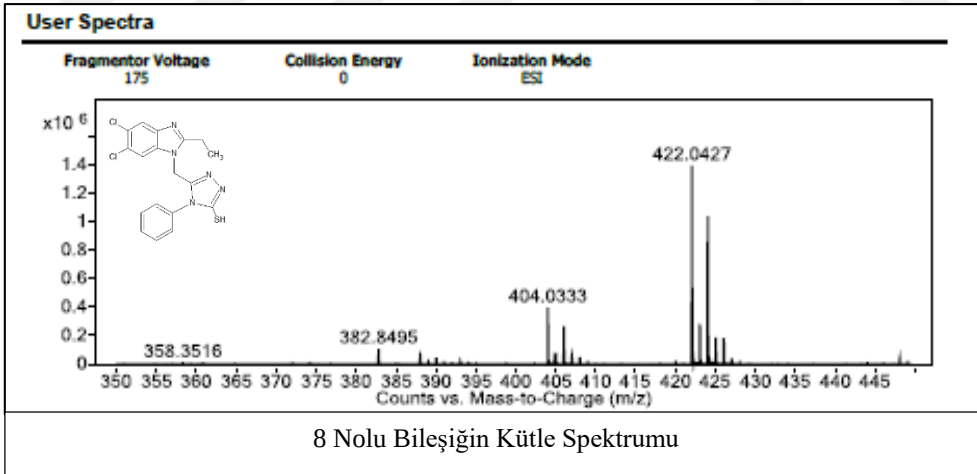
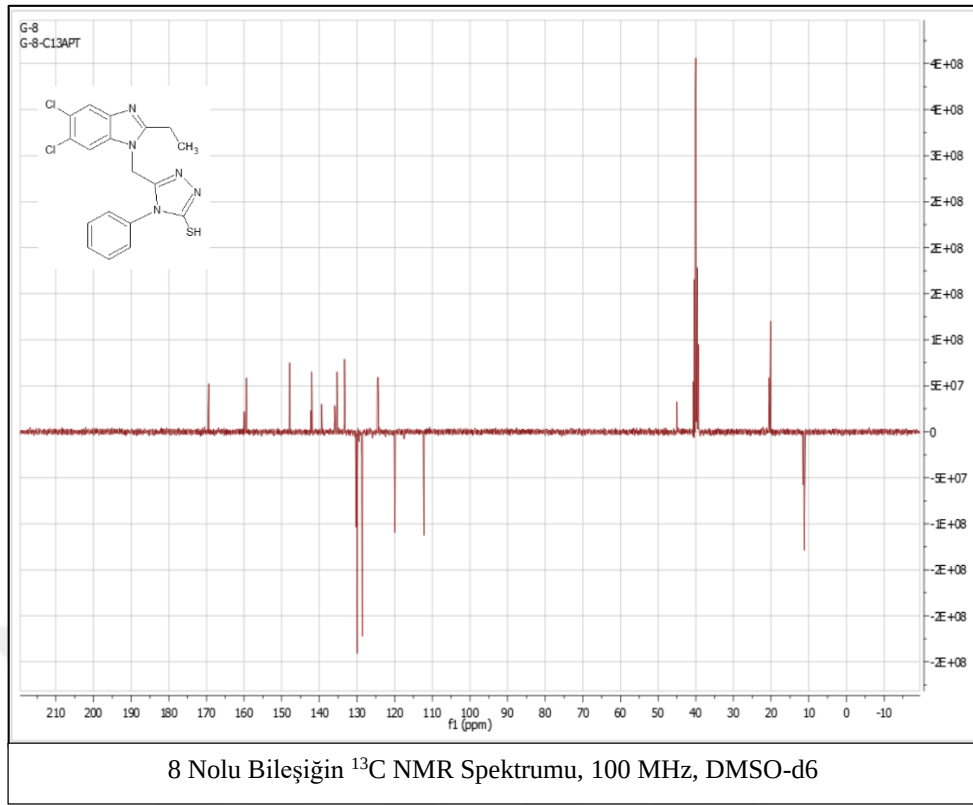












ÖZGEÇMİŞ

Gamze DİLEKÇİ 1994 yılında Ankara’da doğdu. İlk ve orta eğitimini Çizmeci İlköğretim Okulu’nda tamamladı. Zeynep-Salih ALP Anadolu Meslek Lisesi; Gıda Teknolojisi Bölümü’nden mezun oldu. 2013 yılında başladığı Giresun Üniversitesi Gıda Teknolojisi (Lisans) Bölümü’nü 2017 yılında bitirdi. Lisans eğitimini bitirdiği yıl (2017) Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı.