

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİNO ASİT GRUPLARI TAŞIYAN BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ

NESRİN BUĞDAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

OCAK 2015

Tezin Başlığı: Amino Asit Grupları Taşıyan Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi

Tezi Hazırlayan: Nesrin BUĞDAY

Sınav Tarihi: 09.01.2015

Yukarıda adı geçen tez jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jürisi Üyeleri:

Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN

Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY (Danışman)

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Yetkin GÖK

İnönü Üniversitesi

İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Alaattin ESEN

Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “**Amino Asit Grupları Taşıyan Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

NESRİN BUĞDAY

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AMİNO ASİT GRUPLARI TAŞIYAN BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Nesrin BUĞDAY

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

68 + xiii sayfa

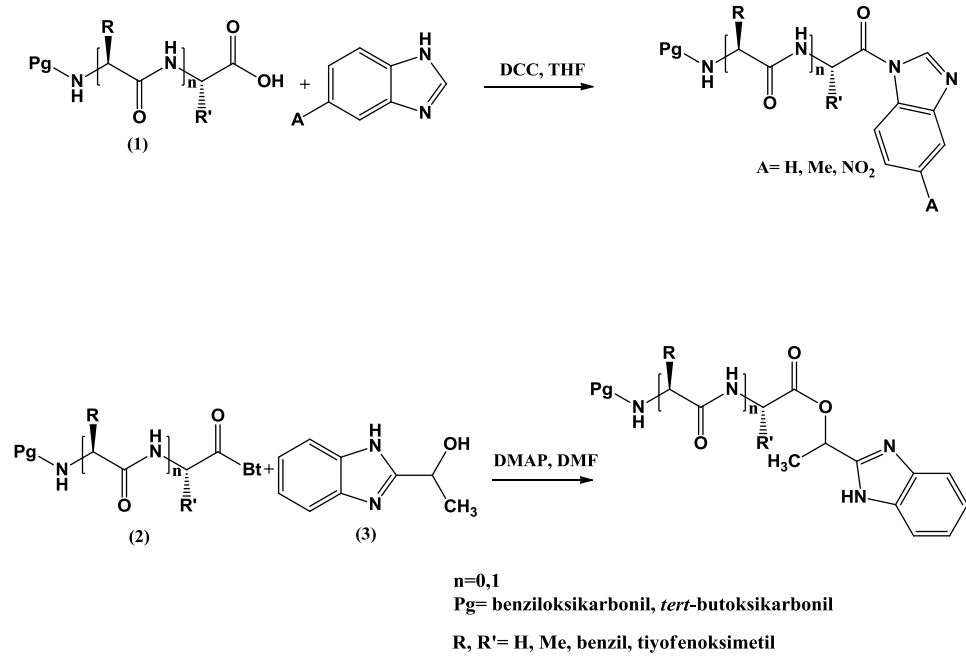
2015

Danışman: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

Benzimidazol türevleri doğal oluşan bir çok ürün ve çeşitli ilaçlarda bulunduğundan ilginç heterohalkalı bileşiklerdir. Bunlar aynı zamanda modern ilaç keşfinde önemli bir farmakordur. Antitümör, diüretik, antifungal, antibakteriyal, antihelmentik, antialerjik, antihistaminik, vazodilator, hipotansif, spazmolitik ve lokal analjezik gibi farklı farmakolojik aktivitelere sahip çok yönlü bileşiklerdir. Benzimidazoller ayrıca, iyonheme sistemleri, vitamin B12 ve türevleri ile çeşitli metaloproteinleri içeren değişik biyolojik moleküllerde geçiş metalleri için önemli bir ligant özelliği de gösterir. Bu nedenle benzimidazoller sentetik organik kimyacılar ve biyologlar için artan bir ilgi ile incelenmektedir. Diğer taraftan, kısa peptit dizisinin geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Peptit protein etkileşimleri hücre biyolojisinin merkezidir. Düşük molekül kütleli peptitlerin biyolojik bariyerleri daha kolay geçeceği ve proteaz saldırılarında daha az duyarlı olacağı da bilinmektedir. Peptit ve protein sentezleri biyolojik fonksiyonları anlamada büyük öneme sahiptir. Ancak, peptit ve proteinler bir çok biyolojik prosesi organize etseler de, düşük biyoyaralanım ve kararlılık ile sınırlı alt tür reseptör seçiciliği gibi dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle, peptit parçalarının, yüksek affiniteli peptit olmayan yapılarla değiştirilmesi için seçici sentez ve dizayna çok çaba harcanmıştır. Heteroaromatik

yapılı benzimidazol halkası, moleküler simetri ve aromatikliğinden kaynaklanan mükemmel kararlılığı nedeniyle peptit omurgasına bağlandığında, kendi mükemmel özelliklerini bozmaksızın peptidlere taşıyabilecektir. Değişik peptidler ile benzimidazol veya benzimidazol türevleri etkileştirilerek biyolojik önemli ve biyolojik sistemlere benzer aktif bileşiklerin sentez edilmesi oldukça önemlidir. Bu konuda literatürde son derece sınırlı bilgi mevcuttur.

Bu tez kapsamında aşağıdaki şemada verilen bir seri, yeni benzimidazol içeren amino asit ve peptit türevleri **(1-20)** sentezlenmiş ve kimyasal yapıları enstrümental analiz yöntemleri (^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve element analizi) kullanılarak kanıtlanmıştır. Sentezi yapılan türevlerden bazılarının in vitro antimikrobiyal aktiviteleri standart bakteri suşları *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aureus* ATCC 27853 ve *Enterococcus faecium* NJ-1 ile *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* mayalarına karşı taranarak belirlenmiştir.



Anahtar Kelimeler: Amino asit, Peptit, Benzimidazol türevleri.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF SOME BENZIMIDAZOLE DERIATIVES BEARING AMINO ACID GROUPS

Nesrin BUĞDAY

Inönü University

Graduate School of Natural and Applied Science

Department of Chemistry

68 + xiii pages

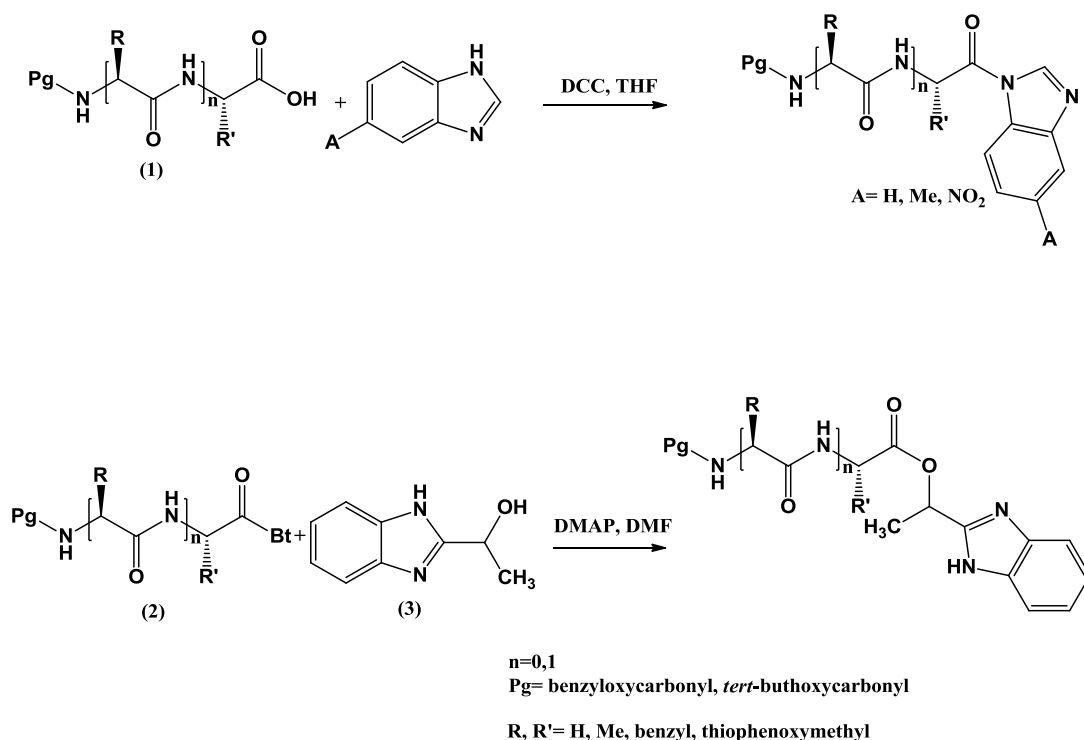
2015

Supervisor: Prof.Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

Benzimidazole derivatives are interesting heterocycles because they are present in many naturally occurring products and various drugs. They also an important pharmacophore in modern drug discovery and continue to be the most versatile class of compounds possessing different pharmacological activities such as antitumor, diuretic, fungicidal, bactericidal, antihelmintic, antiallergic, antihistaminic, vasodilator, hipotensive, spasmolytic activities and local analgesic. Moreover, benzimidazoles is of a considerable interest as a ligand toward transition metal ions with a variety of biological molecules including ionheme systems, vitamin B₁₂ and its derivatives, and several metalloproteins. For this reason, the complexes of transition metal salts with benzimidazole derivatives have been extensively investigated as model structure of some important biological molecules. On the other hand, it is known that short peptide sequences present a broad spectrum of biological activity. Peptide-protein interactions are central to cell biology. It is also known that, low molecular weight peptides can easily cross biological barriers, are less susceptible to protease attacks. The synthesis of peptides and proteins is of great importance to the understanding of biological functions. Although peptides and proteins mediate numerous biological process, their use as therapeutic agents is often accompanied by several

drawbacks, including poor bioavailability, low biostability, and limited receptor subtype selectivity. Therefore, much effort has been expended on the design and synthesis of selective, high-affinity ligands by replacing portions of peptides with nonpeptide structures. The benzimidazole rings with heteroaromatic structure have excellent stabilities derived from its molecular symmetry and aromaticity, so the incorporation of benzimidazole group into peptide backbone would bear without deterioration of their own excellent properties. In this respect, the synthesis of biological important active molecules which are similar to the biological systems from the reacting various peptides with benzimidazole or benzimidazole derivatives are especially important. There is extremely limited information in the literature on this subject.

Within the framework of this project, a series of new benzimidazole containing amino acids and peptides (**1-20**) as given at below scheme were synthesized and their structures were identified by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and elemental analysis. . Some of the synthesized derivatives were screened for their in vitro antimicrobial activities against standard strains; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aureus* ATCC 27853 ve *Enterococcus faecium* NJ-1 and the yeasts *Candida albicans* and *Candida tropicalis*.



Key words: Amino acid, Peptide, Benzimidazole derivatives.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY'a tüm içtenliğimle sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Deneyisel çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Ülkü YILMAZ ve Kemal YAVUZ'a, NMR, element ve IR analizlerinin gerçekleştirilmesinde emeği geçen Dr. Akın MUMCU, Bülent DURMAZ ve Ali ÖLÇEKÇİ'ye teşekkür ederim.

Çalışmalarına mali destek sağlayan İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (Proje no: 2013/155) ve TÜBİTAK'a (Proje no: 113Z441) teşekkürlerimi arz ederim.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1 Giriş.....	1
1.2. Benzimidazoller.....	2
1.3. Benzimidazollerin sentezi.....	3
1.4. Mikrodalga destekli benzimidazol sentezleri.....	4
1.5. Amino asitler ve peptitler.....	10
1.6. Sentetik peptit sentezleri.....	15
1.7. Peptit içeren benzimidazol sentezleri.....	17
1.8. Çalışmanın amacı.....	19
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	20
2.1. Materyal.....	20
2.1.1. Kullanılan araç ve gereçler.....	20
2.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	20
2.1.3. Kullanılan mikroorganizmalar.....	21
2.2. Yöntem.....	21
2.2.1. SOCl ₂ destekli benzimidazol-glisin bileşiği sentezi.....	21
2.2.2. DCC destekli benzimidazol içeren amino asit ve peptit türevi sentezi.....	22
2.2.3. 1H-Benzotriazol (Bt) destekli 2-(1-hidroksietil)benzimidazol içeren amino asit ve dipeptit türevi sentezi.....	23
2.3. Mikrobiyolojik testler.....	25
3. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
3.1. Mikrobiyolojik tarama sonuçları.....	60
Kaynaklar.....	61

ÖZGEÇMİŞ.....	68
---------------	----

Tablo ve Şekiller Listesi

Tablo 2.2.1. 1-16 Numaralı bileşiklere ait erime noktası ve verimler.....	22
Tablo 2.2.2. 17-20 Numaralı bileşiklere ait erime noktası ve verimler.....	24
Tablo 2.2.3. Sentezlenen bileşiklere (1-20) ait element analizi değerleri.....	24
Tablo 2.3.1. Sentezlenmiş yeni benzimidazol içeren amino asit/peptit türevlerine ait minimum inhibisyon derişimleri.....	25
Tablo 3.1. 1-16 Numaralı bileşiklere ait ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri	27
Tablo 3.2. 1-16 Numaralı bileşiklere ait ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri	29
Tablo 3.3. 17-20 Numaralı bileşiklere ait ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri.....	52
Tablo 3.4. 17-20 Numaralı bileşiklere ait ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri.....	53
Şekil 1.1. Benzimidazol çekirdeği içeren ilaçlar ve etkileri.....	1
Şekil 1.2. Benzimidazol halkasında numaralandırma	2
Şekil 1.3. Benzimidazollerde tautomeri.....	2
Şekil 1.4. L-Gliseraldehit, D-gliseraldehit, L-alanin ve D-alanin konfigürasyonu.....	10
Şekil 1.5. Amino asitlerin zwitteriyon yapısı.....	11
Şekil 1.6. Polar olmayan alifatik yan zincire sahip amino asitler.....	11
Şekil 1.7. Aromatik R gruplarına sahip amino asitler.....	12
Şekil 1.8. Polar, yüksüz R gruplarına sahip amino asitler.....	12
Şekil 1.9. Sisteinin disülfid bağları.....	13
Şekil 1.10. Yüklü yan gruplara sahip olan amino asitler.....	13
Şekil 1.11. pH 7'de negatif yüke sahip asidik amino asitler.....	14
Şekil 1.12. Peptit bağı oluşumu.....	14
Şekil 1.13. Peptit bağının yapısı.....	15
Şekil 1.14. Benzil kloroformat ve di- <i>t</i> -bütil karbonat koruma grupları.....	15
Şekil 1.15. Boc ve z koruma gruplu glisin amino asidi.....	16
Şekil 1.16. Peptit sentezinde kullanılan bazı aktivatörler.....	16
Şekil 1.17. 2-Etil-1-metil-5-(ftaloil-L-fenilalanin)aminobenzimidazol ve 1,3-dimetil-5- (ftaloil-L-fenilalanin)aminobenzimidazol-2-on'un kimyasal formülleri.....	17
Şekil 1.18. Lin vd. sentezlemiş oldukları benzimidazol içeren alanin türevleri	18
Şekil 1.19. McGrath vd. sentezlemiş oldukları benzimidazol yapısı içeren peptidler.....	18

Şekil 1.20. Koprowska-Ratajska vd. sentezlemiş oldukları benzimidazol yapısı içeren dipeptidler.....	18
Şekil 2.1. SOCl ₂ destekli benzimidazol-glisin bileşiği sentez tepkimesi.....	21
Şekil 2.2. DCC destekli benzimidazol içeren amino asit türevi genel sentez tepkimesi.....	22
Şekil 2.3. 1 <i>H</i> -Benzotriazol (Bt) destekli 2-(1-hidroksietil)benzimidazol içeren amino asit ve dipeptit türevi genel sentez tepkimesi.....	23
Şekil 3.1. 1 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	32
Şekil 3.2. 1 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	32
Şekil 3.3. 1 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	33
Şekil 3.4. 2 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	34
Şekil 3.5. 2 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	34
Şekil 3.6. 2 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	35
Şekil 3.7. 3 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	36
Şekil 3.8. 3 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	36
Şekil 3.9. 3 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	37
Şekil 3.10. 4 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	38
Şekil 3.11. 4 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	38
Şekil 3.12. 4 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	39
Şekil 3.13. 5 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	40
Şekil 3.14. 5 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	40
Şekil 3.15. 5 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	41
Şekil 3.16. 6 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	42
Şekil 3.17. 6 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	42
Şekil .18. 6 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	43
Şekil 3.19. 8 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	44
Şekil 3.20. 8 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	44
Şekil 3.21. 8 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	45
Şekil 3.22. 10 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	46
Şekil 3.23. 10 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	46

Şekil 3.24. 10 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	47
Şekil 3.25. 14 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	48
Şekil 3.26. 14 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	48
Şekil 3.27. 14 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	49
Şekil 3.28. 16 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	50
Şekil 3.29. 16 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	50
Şekil 3.30. 16 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	51
Şekil 3.31. 17 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	54
Şekil 3.32. 17 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	54
Şekil 3.33. 17 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	55
Şekil 3.34. 18 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	56
Şekil 3.35. 18 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	56
Şekil 3.36. 18 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	57
Şekil 3.37. 20 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	58
Şekil 3.38. 20 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	58
Şekil 3.39. 20 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	59

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

brs: Geniş singlet

DCC: *N,N'*-Disikloheksilkarbodimit

DIC: *N,N'*-Diizopropilkarbodimit

DMAP: 4-(*N,N*-Dimethylamino)pidin

DMF: *N,N*-Dimetilformamit

DMSO: Dimetil sülfoksit

d: Dublet

dak.: Dakika

ds: İkili singlet

DCM: Diklormetan

EDC: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimit hidroklorür

e.n.: Erime noktası

equiv: Eşdeğergram

Et₃N: Trietilamin

FT-IR: Fourier Transform Infrared

HOAt: 1-Hidroksi-7-azabenzotriazol

HODhbt: 3-Hidroksi-3,4-dihidrobenzotriazin-4-on

HOBt: 1-Hidroksibenzotriazol

m: Multiplet

MW: Mikrodalga

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

Pg: Koruma grubu

q: Kuartet

rt: Oda sıcaklığı

s: Singlet

sn: Saniye

st: Saat

SOCl₂: Tiyonil klorür

THF: Tetrahidrofuran

t: Triplet

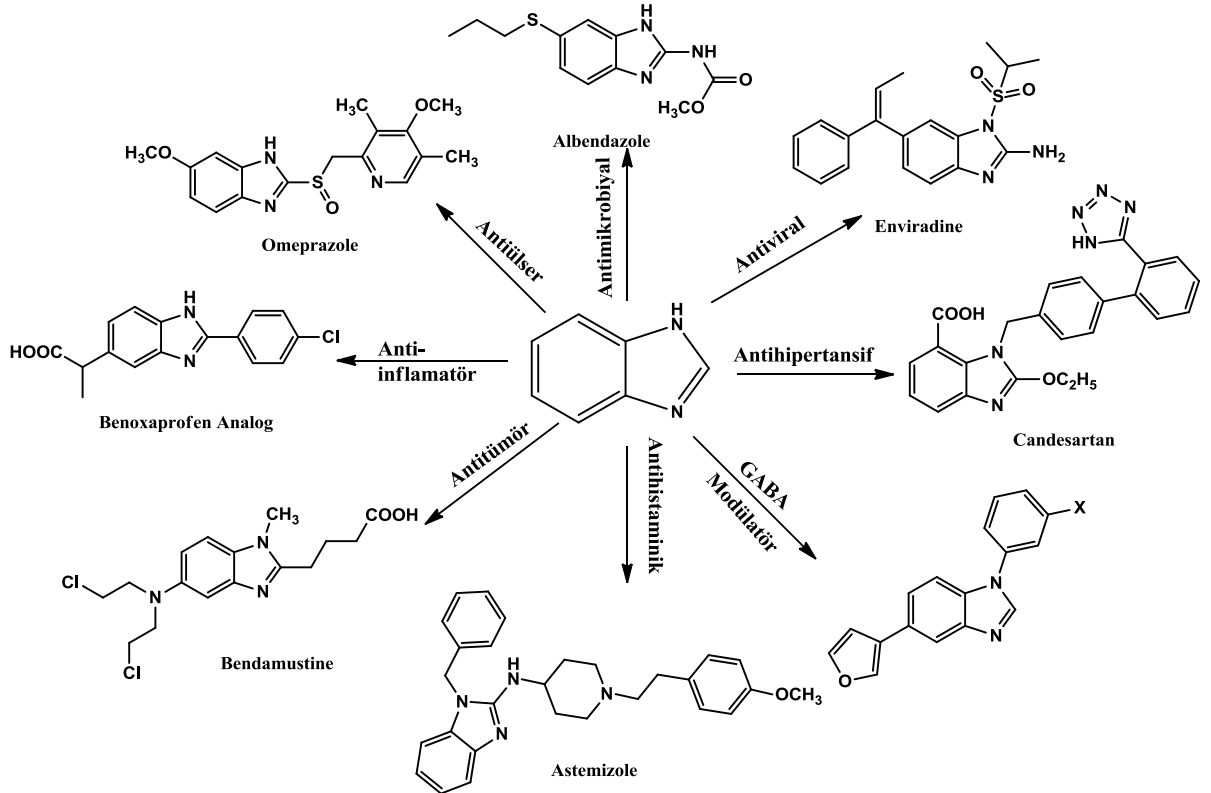
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

1.1 Giriş

Benzimidazol iskeleti biyolojik aktif moleküllerde kimyasal işlevselliği gösteren kullanışlı bir yapısal motiftir. Benzimidazol temelli yapıların optimizasyonu omeprazol, esomeprazol, vermoz, albendazole, pimobendan ve geniş bir terapötik aralıkta öncü bileşiklerin (örneğin; kazein kinaz 2, faktör Xa, hepatit c virüsü) ticarileşmesiyle sonuçlanmıştır. Bunlara ilaveten, literatürde, antitümör, antiviral, antimikrobial gibi değişik fizyolojik aktivite gösteren benzimidazol türevleri bulunmaktadır.

Benzimidazol çekirdeği ile DNA'nın pürin bazının yapısal benzerliği ve B12 vitamininde bulunması, benzimidazolü farmasötik endüstride önemli bir madde yapmıştır. Bu benzerliğin çeşitli biyolojik sistemlerde, benzimidazolün kolayca tanınmasını sağladığına inanılmaktadır. Nitekim, benzimidazol enzim ve protein reseptörleri için yüksek affinite göstermektedir.

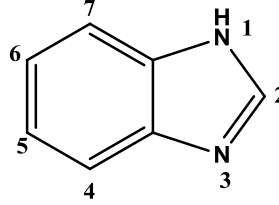
Benzimidazoller ilaç dizaynı için ayrıcalıklı yapıya sahip bileşiklerdir.



Şekil 1.1. Benzimidazol çekirdeği içeren ilaçlar ve etkileri (Bansal ve Silakari, 2012)

1.2. Benzimidazoller

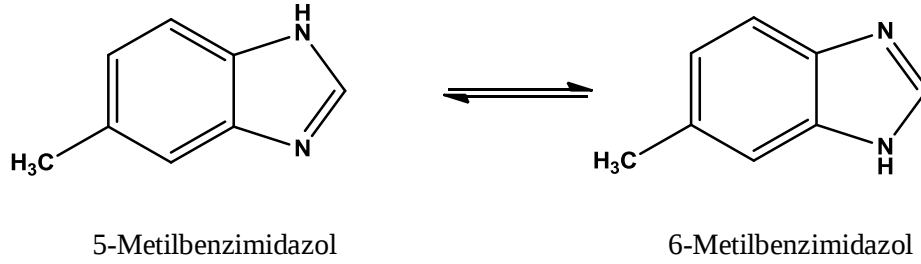
Benzimidazol bir benzen halkasının imidazol halkasıyla kaynaşmasından meydana gelmektedir. Bileşikte adlandırma imino hidrojeninden başlanarak yapılmaktadır.



1*H*-benzo[*d*]imidazol

Şekil 1.2. Benzimidazol halkasında numaralandırma

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir. Bu durumdan dolayı 1. konumdan süstitüe olmayan benzimidazol türevlerinin sentezinde iki farklı benzimidazol türevi elde edilir (Wright, 1951).



Şekil 1.3. Benzimidazollerde tautomeri.

Benzimidazoller genellikle yüksek erime noktalı katı bileşiklerdir. 1*H*-Benzimidazoller polar çözücülerde daha iyi çözünürler ve polar olmayan organik çözücülerde çözünürlükleri düşüktür. Benzimidazoller, bazik özelliği asit özelliğinden daha etkin amfoterik karaktere sahip bileşiklerdir. Benzimidazol halkası oldukça kararlı bir yapı gösterir. Benzimidazol halkası içerisindeki konjugasyonun olması molekülün kararlılığını artırır. Bu artan kararlılık aynı zamanda bazikliğin imidazollere göre daha düşük olmasına da neden olmaktadır. Benzimidazoller, asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklıdır ve oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler (Hoffman, 1953; Elderfield, 1957; Katritzky, 1963; Katritzky, 1971;).

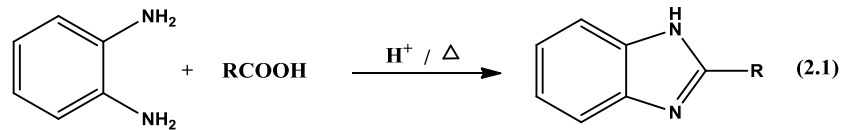
Benzimidazol halkası, mikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde yararlanmak üzere araştırmacıların uzun zamandır üzerinde çalıştığı heterosiklik yapılardan biridir. Benzimidazol türevleri antifungal, antihelmintik, antialerjik, antihistaminik, antibakteriyel, antitüberküler, antioksidan ve antiviral etkiye sahiptirler. (Küçükbay vd., 2001; Küçükbay vd., 2003; Küçükbay vd., 2004; Kılıcı vd., 2007; Tamm vd., 1953; Mader vd., 2008; Bonfanti vd., 2008).

İlaç etken maddesi olan benzimidazoller genellikle 2-, 5-, 6- konumlarında süstitüent içerirler. Antiviral etkili olarak 2-(α -hidroksibenzil)benzimidazoller ve bisbenzimidazoller kullanılabilir (Preston vd., 1974). Bisbenzimidazoller DNA'ya bağlanarak DNA'yı bloke etme özelliği gösterdiklerinden kanser tedavisinde de kullanılmaktadırlar (Cazarny vd., 1995; Turner ve Denny, 1996).

1.3. Benzimidazollerin Sentezi

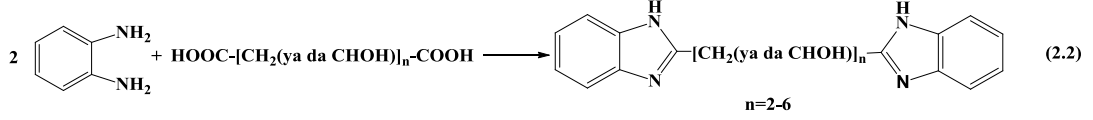
Benzimidazol türevleri geniş spektrumda farmakolojik aktivitelere sahip olduklarından, medisinal kimya açısından oldukça ayrıcalıklı yapısal bir motiftir (Zhang vd., 2005; Panda vd., 2012). Bu özelliklerinden dolayı, benzimidazol sentezleri hem sentetik organik kimyacılar hem de biyologlar için son derece ilgi çeken bileşiklerdir. Benzimidazol sentezleri için değişik metotlar varsa da, geleneksel sentez metotları aşağıdaki gibidir.

i) 1,2-Diaminobenzenlerin karboksilik asitlerle, etkin su çekici tepkime şartlarında polifosforik asit, hidroklorik asit (Philips medodu), borik asit ve *p*-toluensülfonik asit gibi kuvvetli asitlerin katalitik etkisiyle sentezleri (Philips, 1928). (Tepkime 2.1)

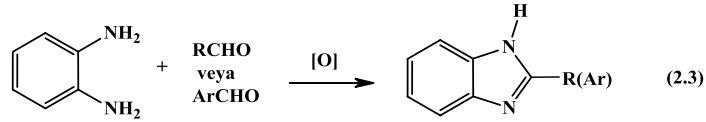


Lewis asitleri (Tandon ve Kumar, 2004), inorganik killer (Bougrin vd., 2001), veya mineral asitleri (Rastogi ve Sharma, 1983) gibi ılıman reaktiflerin kullanılması bu tepkimelerin verim ve saflığında iyileştirmeler de yapmıştır.

Bu yöntemde karboksilik asit yerine ½ eşdeğer dikarboksilik asitler kullanıldığında bisbenzimidazoller sentezlenmektedir (Taffs vd., 1961). (Tepkime 2.2)



ii) 1,2-Diaminobenzenlerin, nitrobenzen, benzokinon, sodyum metabisülfite, civa(II) oksit, kurşun tetraasetat, iyot, bakır(II) asetat, indiyum perfloraoktan sülfonatlar, yterbiyum perfloraoktan sülfonatlar ve hatta havanın yükseltgeyici varlığında aldehitlerle etkileştirilmesi ile benzimidazollerin sentezi (Hegedus vd., 2006). (Tepkime 2.3)



iii) 1,2-Diaminobenzenlerin anhidrit, lakton, ortoester, imidat, formamit asetaller ve nitril gibi karboksilik asit türevleri ile etkileştirilmesi ile benzimidazol sentezleri (Lin vd., 2006).

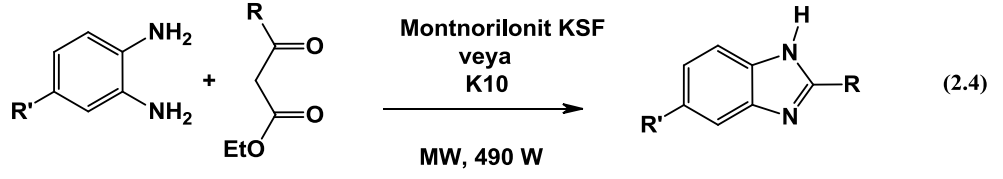
Benzimidazollerin sentezinde, yukarıda bahsedilen yöntemlerin her birinin kendine özgü bir değeri vardır. Ancak, metotların bazıları yüksek tepkime sıcaklıkları, uzun tepkime süreleri, toksik çözügen ve pahalı katalizör gibi olumsuzluklar da içermektedir (Rathod vd., 2010). Bu yüzden, ılıman şartlar, etkin ve çevre dostu sentezler son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu amaçla sentez kimyasına ilk kez 1986 (Gedye vd., 1986) yılında giren mikrodalga uygulamaları özellikle son 20 yıldır, genellikle kısa tepkime süreleri, yüksek verim ve saflık sağladığından oldukça popüler olmuştur.

1.4. Mikrodalga Destekli Benzimidazol Sentezleri

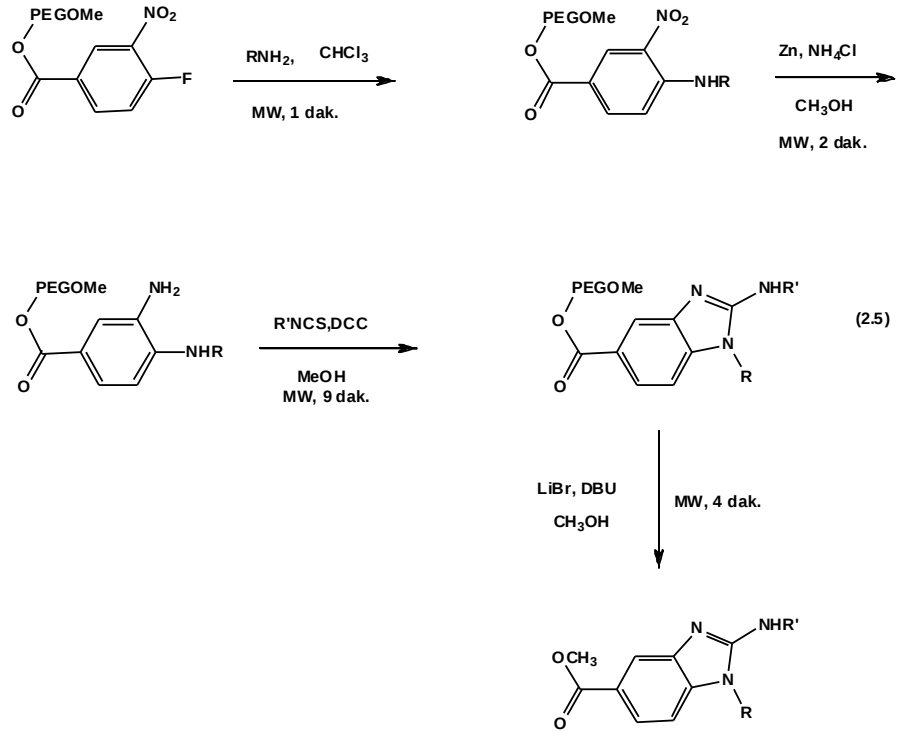
i) 1,2-Diaminobenzenlerle karboksilik asit ve türevlerinin etkileştirilmesi ile benzimidazol sentezleri.

Mikrodalga destekli ilk benzimidazol sentezi 1995 de Bougrin ve Soufaoi tarafından rapor edilmiştir. Bu amaçla 1,2-diaminobenzen veya 4-süstitüye-1,2-diaminobenzen, etil

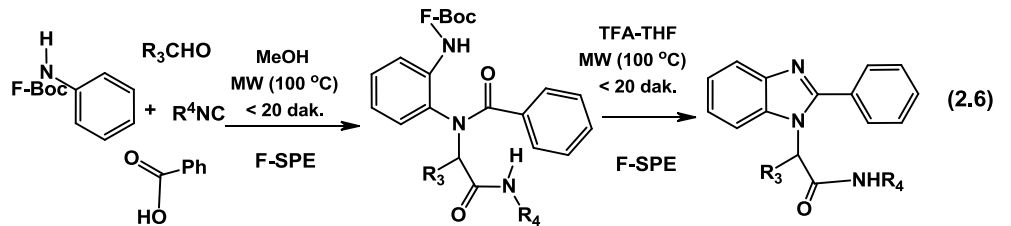
asetoasetat veya etil benzoilasetat katı mineral desteğinde kuru ortamda mutfak tipi mikrodalga cihazında gerçekleştirilmiştir (Bougrin ve Soufiaoui, 1995). (Tepkime 2.4)



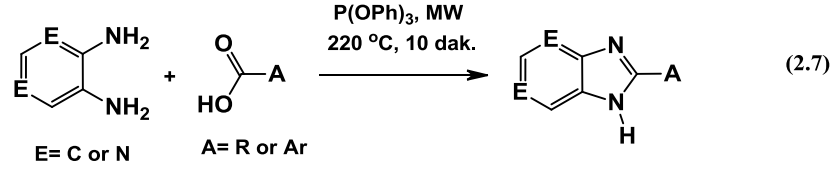
Bendale ve Sun ticari olarak mevcut olan kimyasallardan yararlanarak hazırladıkları 1,2-diaminobenzen ile asit türevi (R'NCS) kullanarak kısa sürelerde benzimidazol türevleri sentezlemiştir (Bendale ve Sun, 2002). (Tepkime 2.5)



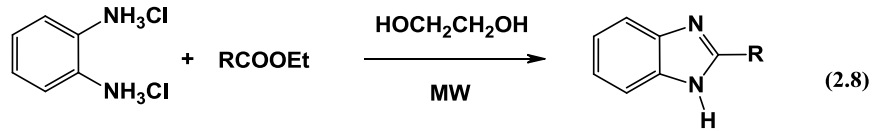
Zhang ve Tempest Ugi/de-Boc/halkalaşma tepkimeleriyle benzimidazol türevleri sentezlemiştir (Zhang ve Tempest, 2004). (Tepkime 2.6)



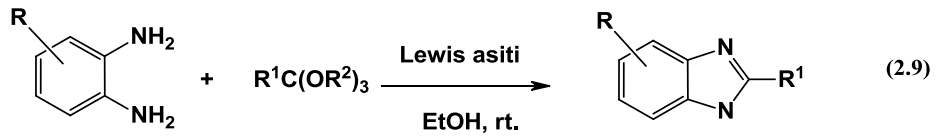
Lin ve ark. ticari olarak bulunabilen, 1,2-diaminobenzen, 4,5-diaminoprimidin, *cis*-1,2-diaminosikloheksan ve heteroaromatik karboksilik asitleride içeren çeşitli karboksilik asitlerden tek basamakta benzimidazol türevleri sentezlemiştir (Lin vd., 2006). (Tepkime 2.7)



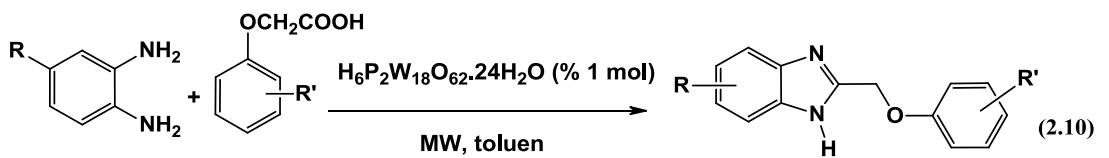
Jing ve ark. 1,2-diaminobenzen dihidroklorür ve esterlerden benzimidazol sentezlemiştir (Jing vd., 2006). Bu tepkime, 1,2-diaminobenzen ve esterlerden mikrodalga destekli ilk benzimidazol sentezidir. (Tepkime 2.8)



Zhang ve ark. 1,2-diaminobenzen ve ortoesterlerden Lewis asitleri katalizörlüğünde oda sıcaklığında yüksek verimlerle benzimidazol sentezlemiştir (Zhang vd., 2007). (Tepkime 2.9)

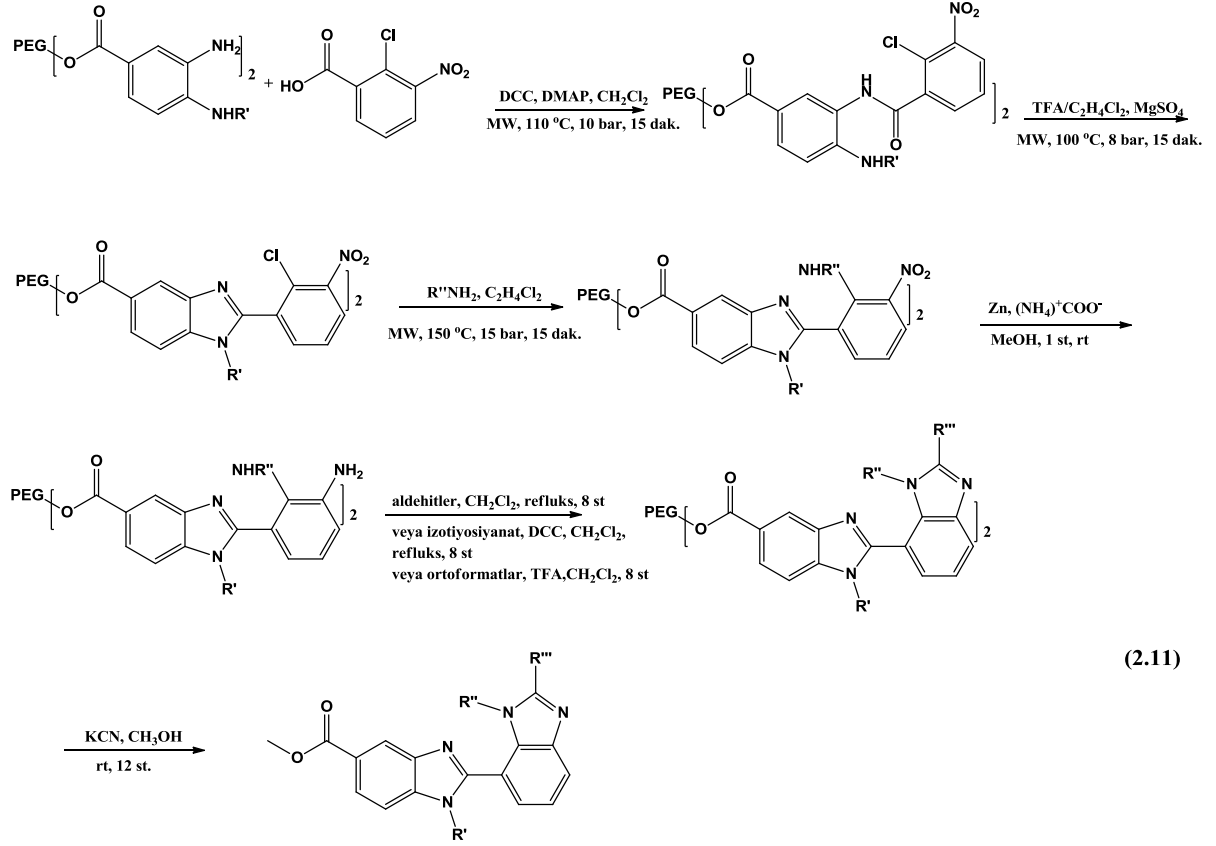


Keri ve ark. 1,2-diaminobenzenler ve çeşitli fenoksi asitlerden Wells-Dawson ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62} \cdot 24\text{H}_2\text{O}$) katalizörü varlığında benzimidazol türevleri sentezlemiştir (Keri vd., 2009). (Tepkime 2.10)



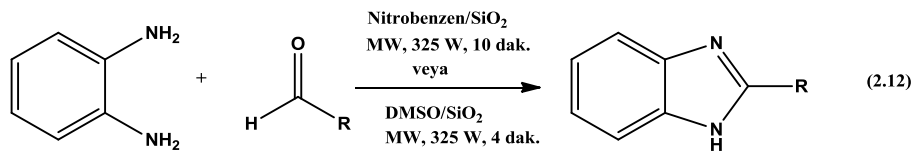
Chen ve ark. çözünür polimer destekli 1,2-diaminobenzenler ve karboksilik asit türevlerinden bis-benzimidazol bileşikleri sentezlemişlerdir (Chen vd., 2009).

(Tepkime 2.11)

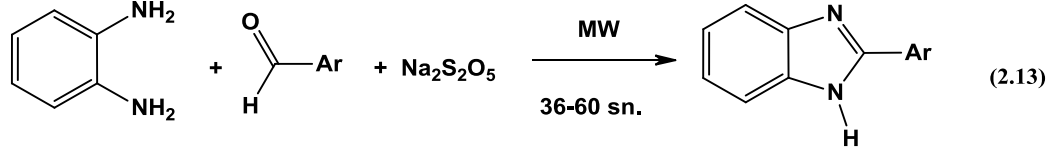


ii) 1,2-Diaminobenzenler ve aldehitlerden benzimidazol sentezleri.

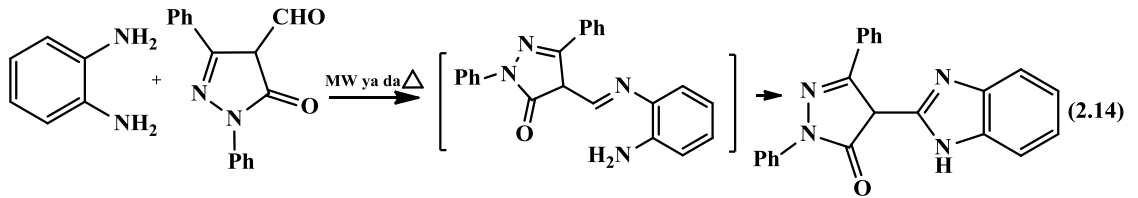
Ben-Aloum ve ark. 1,2-diaminobenzen ve aldehitlerin silikajele emdirilmiş nitrobenzen ya da dimetil sülfoksit varlığında hetero halkalaşmasıyla yüksek verimle benzimidazol sentezlemişlerdir (Ben-Alloum vd., 1998). (Tepkime 2.12)



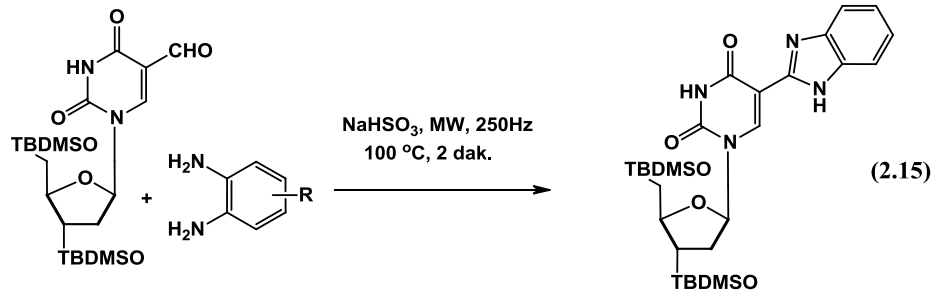
Navarrete-Vazquez ve ark. çözücüsüz ortamda 1,2-diaminobenzen ve aldehitlerden $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ varlığında kısa zaman zarfında yüksek verimlerle benzimidazol türevleri sentezlemişlerdir (Navarrete-Vazquez vd., 2006). (Tepkime 2.13)



Zahran ve ark. 1,2-diaminobenzen ve pirazol-5-on içeren heterosiklik aldehitlerden kuru ortamda antitümör aktiviteye sahip heterosiklik yapı içeren benzimidazol türevleri sentezlemişlerdir (Zahran vd., 2007). (Tepkime 2.14)

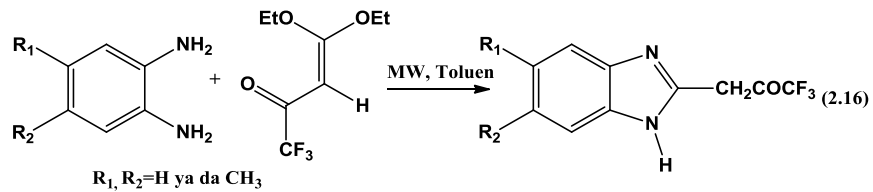


Krim ve ark. primidin nükleotidinin 5 konumunda benzimidazol içeren floresent özellikli bileşikler sentezlemişlerdir. Bu sentez için arilendiaminleri, 5-formil-2'-deoksiüridinler ile NaHSO_3 katalizörlüğünde etkileştirmişlerdir. (Krim vd., 2012). (Tepkime 2.15)

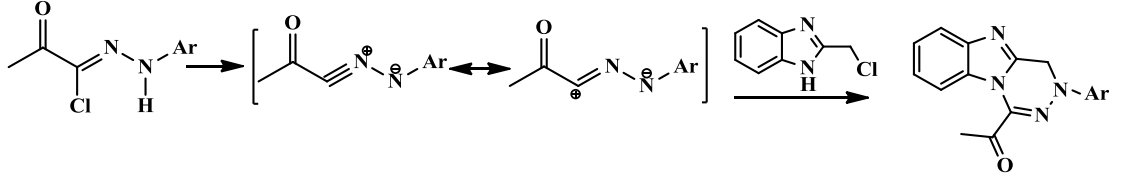


iii) Muhtelif benzimidazol sentezleri

Reddy ve ark. 5- veya 5,6-disüstitüe-2-triflorasetonilbenzimidazol türevlerini sentezlemişlerdir (Reddy vd., 1997). (Tepkime 2.16)

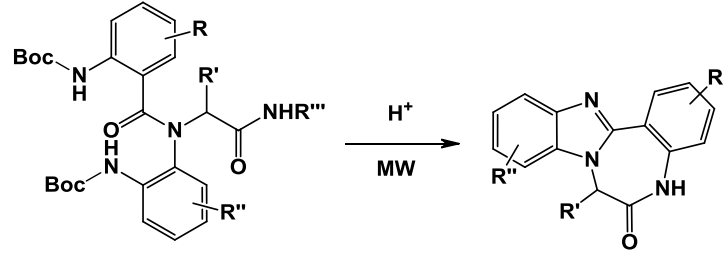


Abdel-Jalil ve ark. iki basamakta, çözücüsüz ortamda trisiklik benzimidazol sistemleri sentezlemişlerdir (Abdel-Jalil vd., 2005). (Tepkime 2.17)



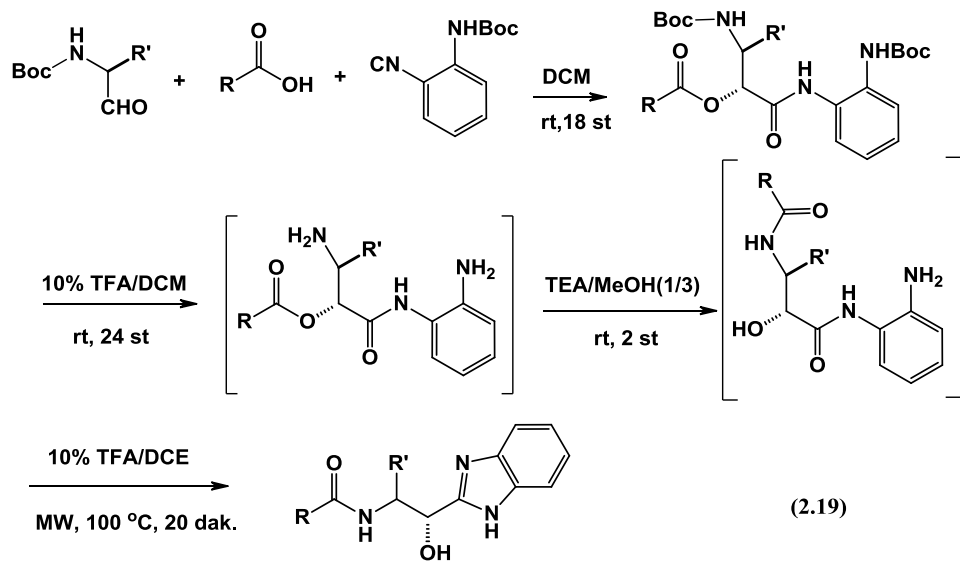
(2.17)

Hulme ve ark. Ugi tepkimesi ve ardından iki ardışık halka kapaması ile çözelti fazında triazadibenzoazulenleri sentezlemişlerdir (Hulme vd., 2009). (Tepkime 2.18)



(2.18)

Shaw ve ark. benzimidazol içeren yeni norstatin türevlerini, Passerini tepkimesi ve ardından halka kapamayla sentezlemişlerdir (Shaw vd., 2012). (Tepkime 2.19)



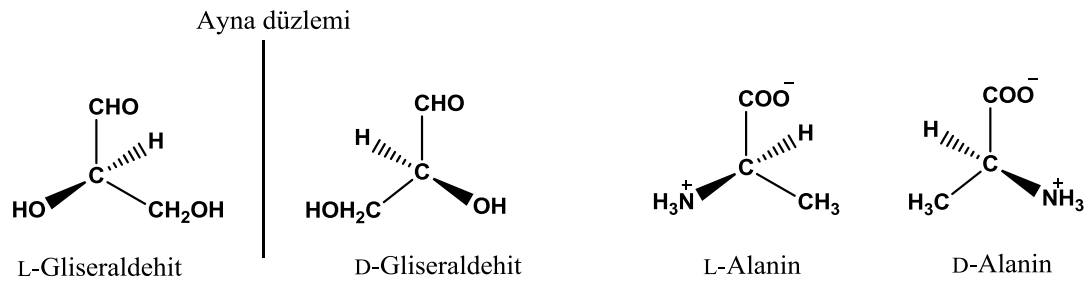
(2.19)

1.5. Amino Asitler ve Peptitler

Yapısında hem amin grubu ($-\text{NH}_2$), hem de karboksilik asit grubu ($-\text{COOH}$) bulunan organik bileşiklere amino asitler denir.

Proteinler 20 farklı amino asidin birleşmesi ile oluşmuşlardır, bu amino asitlerin isimleri genellikle ilk olarak elde edildikleri maddeye göre verilmiştir. Bu yaygın olarak bulunan 20 amino asidin yanı sıra, çok daha az yaygın olarak bulunan pek çok amino asit bulunmaktadır. Bunlardan bir kısmı protein yapısındaki bazı amino asit kalıntılarının modifiye olması ile oluşurlar, diğerleri ise canlı yapısında bulunurlar; fakat protein yapısına katılmazlar. Tüm amino asitlerde amino grubu α -C'nuna bağlı olduğundan, α -amino asit adı verilir. Glisin dışındaki diğer tüm standart amino asitlerin, α -karbonuna dört farklı grup bağlı olduğundan α -karbon asimetriktir. (Öner, 2006).

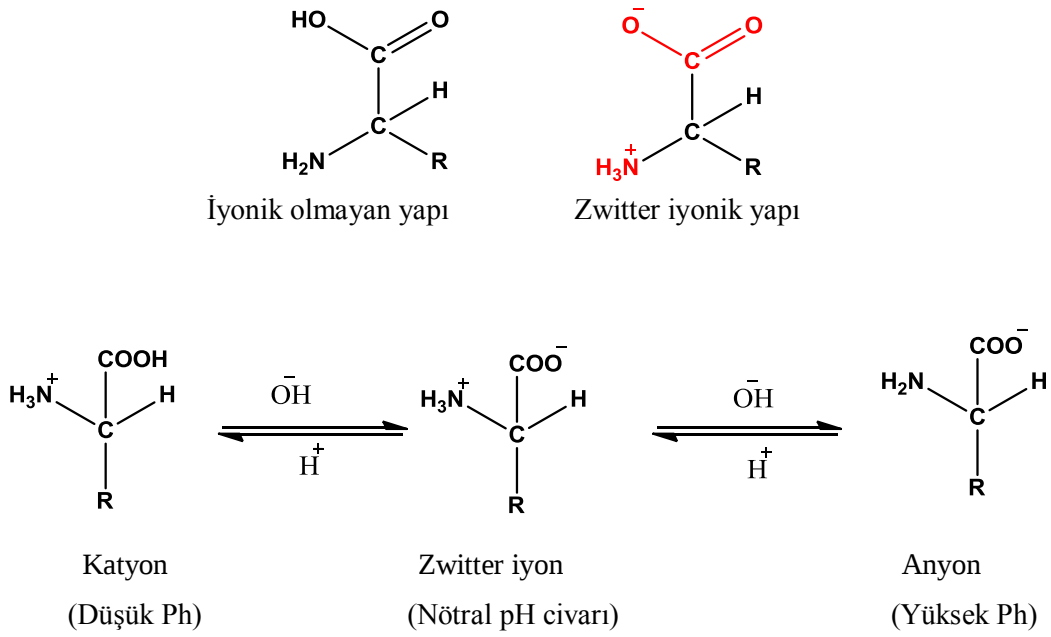
Stereoizomerler, asimetrik karbonunun mutlak konfigürasyonuna bağlı olarak sınıflandırılmakta ve adlandırılmaktadır. Amino asit konfigürasyonunun adlandırılması, gliseraldehidin mutlak konfigürasyonuna göre yapılmaktadır. Gliseraldehitte $-\text{OH}$ grubu solda olan L, sağda olan D formudur. Amino asitlerde α -karbonuna bağlı $-\text{NH}_2$ grubu solda olan L-amino asit, sağda ise D-amino asit adını alır. (Şekil 1.4)



Şekil 1.4. L-Gliseralehidit, D-gliseralehidit, L-alanin ve D-alanin konfigürasyonu.

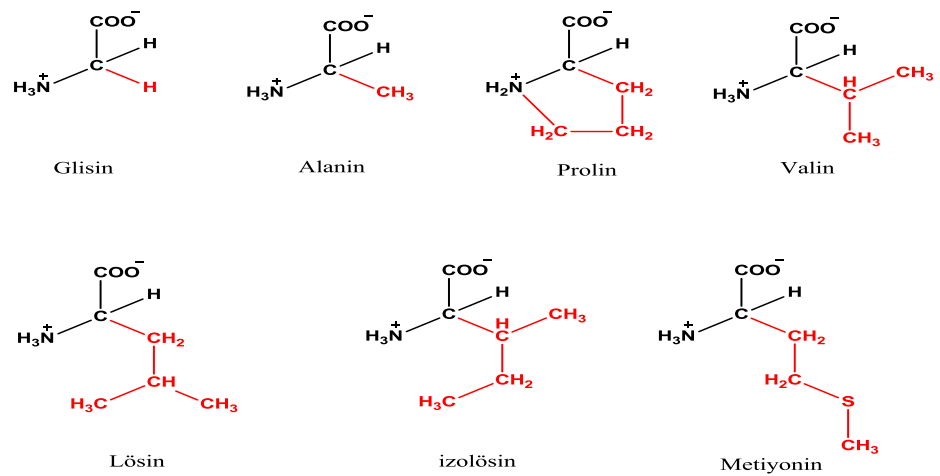
Protein yapısındaki amino asit kalıntıları neredeyse tamamen L- izomeridir. D-amino asit kalıntıları bazı bakteriyel hücre duvarları ve çeşitli peptit antibiyotikleri gibi küçük peptitlerin yapısında bulunurlar. D ve L harfleri amino asitlerin boşluktaki konfigürasyonlarını (-) ve (+) ise optik etkinliklerini tanımlar (Öner, 2006).

Amino asitlerin amino ve karboksil grupları ortamın pH değerine göre negatif, pozitif veya hem negatif hem de pozitif yük taşıyan molekül oluşturmaktadır. Fizyolojik pH değerinde karboksil grubu proton kaybederek ve amino grubu ise bir proton alarak iyonize olur. Dipolar iyon veya zwitteriyon olarak adlandırılan ve bir doğru akım altında göç etmeyen bu tür çift etkili maddelere amfoterik veya amfolitler adı verilir (Öner, 2006). (Şekil 1.5)



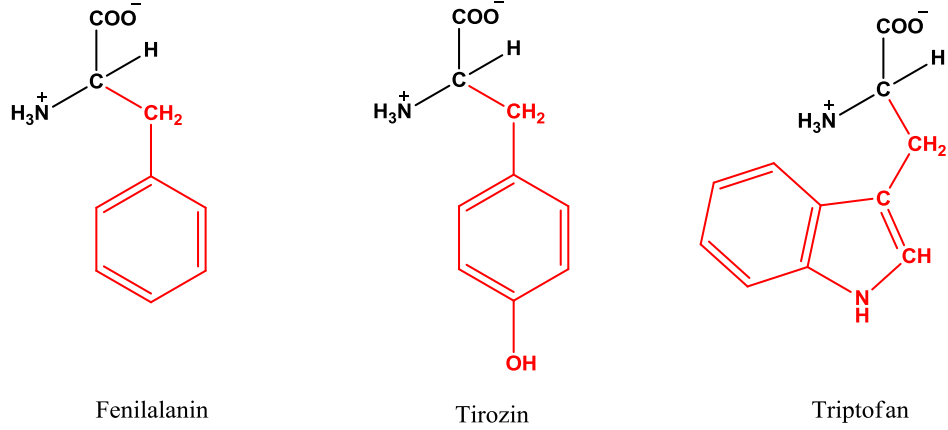
Şekil 1.5. Amino asitlerin zwitteriyon yapısı.

Amino asitler R grupları dikkate alınarak sınıflandırılabilirler. Polar olmayan alifatik yan zincire sahip amino asitler glisin, alanin, prolin, valin, lösin, izolösin ve metiyonindir. Glisin en basit yapıya sahip amino asittir. Çok küçük bir yan zincire sahip olduğu için hidrofobik etkileşimlere katkıda bulunamaz. Sülfür içeren metiyonin yan zincirinde polar olmayan bir tiyoeter grubuna sahiptir. Prolinin alifatik yan zinciri halkasal bir yapıdadır. Prolinin sekonder amino (imino) grubu yapıyı esnemez bir hale getirdiğinden, polipeptitlerin katlanması sırasında prolin içeren bölgelerin yapısal esnekliğini azaltır (Öner, 2006). (Şekil 1.6)



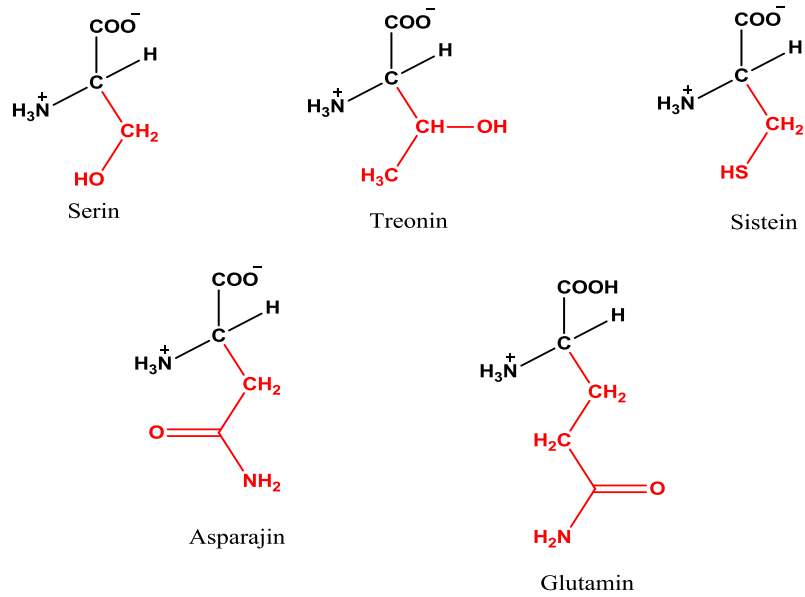
Şekil 1.6. Polar olmayan alifatik yan zincire sahip amino asitler.

Aromatik R gruplarına sahip olan fenilalanin, tirozin ve triptofan hidrofobik etki gösterir. Üç amino asit de hidrofobik etkileşimlere katılırlar. Tirozindeki hidroksil grubu hidrojen bağları oluşturabilir ve bu sebeple önemli bir fonksiyonel gruptur. Tirozin içerdiği hidroksil, triptofan ise indol halkasında içerdiği azot sebebiyle fenilalanininden daha polar amino asitlerdir. (Öner, 2006). (Şekil 1.7)



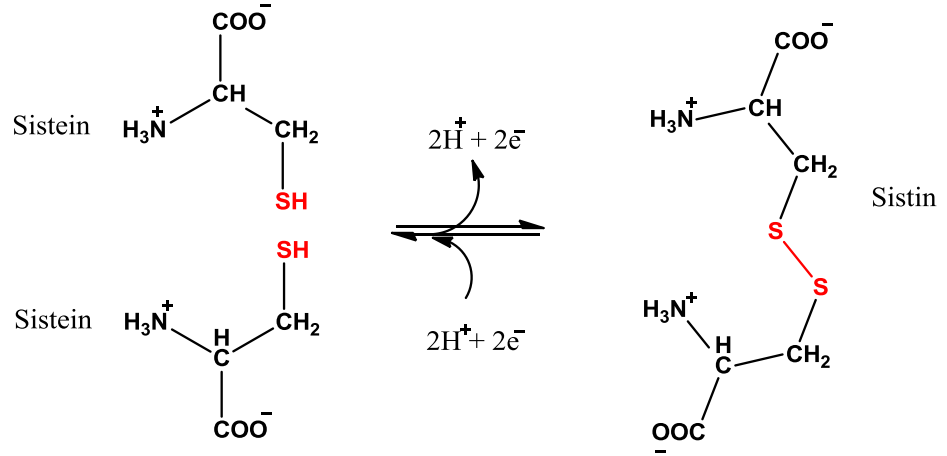
Şekil 1.7. Aromatik R gruplarına sahip amino asitler.

Polar, yüksüz R gruplarına sahip olan serin, treonin, sistein, asparajin ve glutamin, suda diğer aminoasitlere göre daha iyi çözünürler, yani daha hidrofilik bir yapıya sahiptirler. Bunun sebebi serin ve treoninin hidroksil, sisteinin sülfhidril, asparajin ve glutaminin amit gruplarının su ile hidrojen bağları kurabilmeleridir. Asparajin ve glutamin asit veya bazlarla kolayca hidroliz olarak aspartat ve glutamata dönüşebilir (Öner, 2006). (Şekil 1.8)



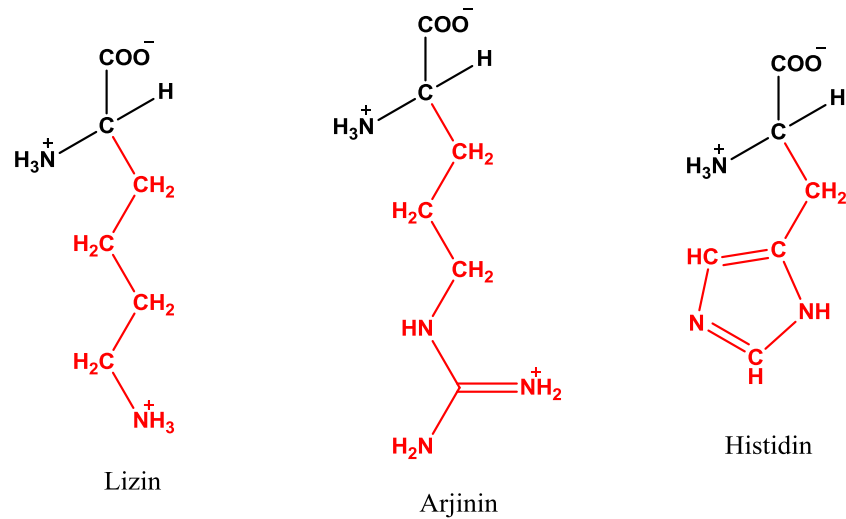
Şekil 1.8. Polar, yüksüz R gruplarına sahip amino asitler.

Sistein disülfid bağları ile kovalent olarak bağlanmış dimerik bir amino asit olan sistini oluşturabilir. Disülfid bağları pek çok proteinin işlevselliğinde oldukça önemlidir. (Şekil 1.9)



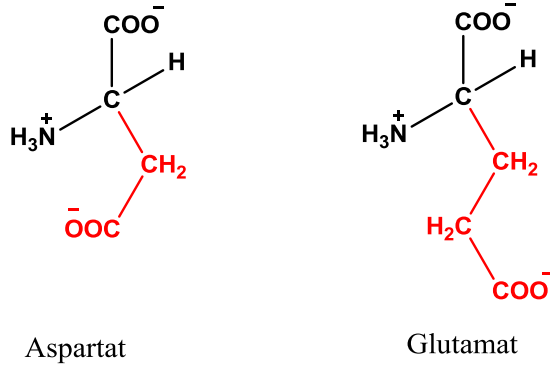
Şekil 1.9. Sisteinin disülfid bağları.

Yüklü yan gruplara sahip olan amino asitler, asidik veya bazik yapı gösterirler. pH 7’de pozitif yüke sahip bazı amino asitler lizin, arjinin ve imidazol yan grubuna sahip olan histidindir. Enzimle katalizlenmiş reaksiyonlarda enzim üzerindeki histidin kalıntıları proton verici/alıcı olarak davranır (Öner, 2006). (Şekil 1.10)



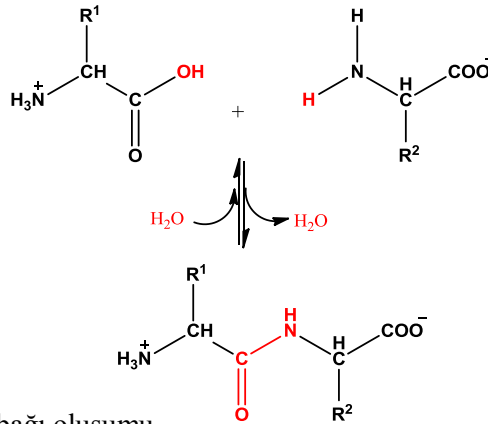
Şekil 1.10. Yüklü yan gruplara sahip olan amino asitler.

pH 7’de negatif yüke sahip asidik amino asitler, aspartat ve glutamattır. Her iki amino asit de ikinci bir karboksil grubuna sahiptir. (Şekil 1.11)



Şekil 1.11. pH 7’de negatif yüke sahip asidik amino asitler.

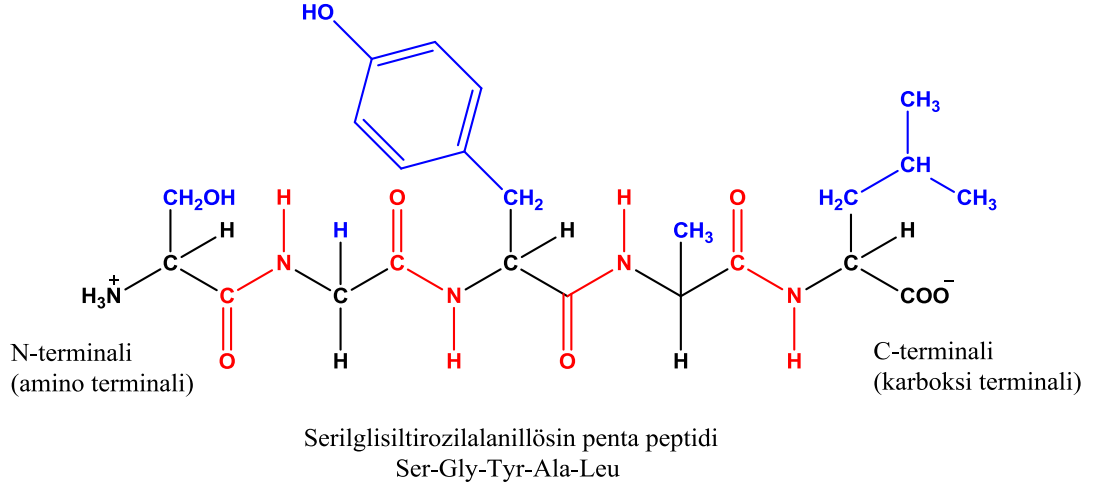
Peptitler amino asitlerden oluşmuş zincirlerdir. İki amino asit molekülü bir amit bağı ile kovalent olarak birbirine bağlandıklarında bir dipeptit oluşur. Bu bağı oluşumu için bir amino asidin α -karboksi grubundan ve diğer bir amino asidin α -amino grubundan bir molekül suyun ayrılması gerekir (Öner, 2006). (Şekil 1.12)



Şekil 1.12. Peptit bağı oluşumu.

Peptit bağı oluşumu bir kondensasyon tepkimesidir. Biyokimyasal şartlar altında bu reaksiyonun dengesi amino asit oluşumu yönündedir. Tepkimenin termodinamik olarak tercih edilir hale gelmesi için karboksil grupları kimyasal olarak aktive edilmelidir. Üç amino asit iki peptit bağı ile birbirlerine bağlandıklarında bir tripeptit ve benzer şekilde dört amino asitten tetrapeptit ve beş amino asitten pentapeptit oluşur. Genellikle 8 ve üzeri amino asitten oluşan peptitler oligopeptit olarak isimlendirilirler. 20 ve üzeri amino asitten oluşan peptitler ise polipeptit olarak adlandırılırlar. Üç boyutlu yapıya katlanarak bir fonksiyon gösteren polipeptidlere protein adı verilir.

Peptit yapısında yer alan bir amino asit birimi (amino grubundan bir hidrojen atomu ve karboksi grubundan bir hidroksil molekülü kaybetmiş olan kısım) genellikle amino asit kalıntısı olarak adlandırılır. Uçta serbest bir α -amino grubu taşıyan amino asit kalıntısı amino terminali veya N-terminali olarak, serbest bir α -karboksil grubu taşıyan amino asit kalıntısına karboksi terminali veya C-terminali denir (Okay ve Yıldırım, 2002). (Şekil 1.13)

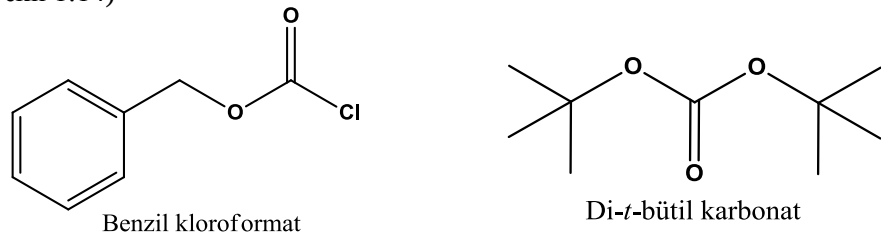


Şekil 1.13. Peptit bağının yapısı.

1.6. Sentetik Peptit Sentezleri

Peptit sentezi, önce asidin karboksil grubunun etkinleştirilmesi ve daha sonra başka bir amino asidin amin grubuyla tepkimeye girmesiyle gerçekleşir. Ancak basit bir dipeptit sentezinde bile birden fazla ürün ortaya çıkması mümkündür. Bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla birinci amino asidin amino grubu korumaya alınır, daha sonra karboksil grubu etkinleştirilerek ikinci amino asitle tepkimeye sokulur.

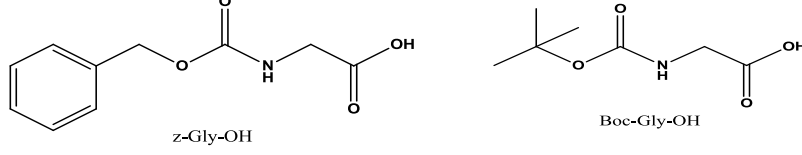
Koruma grubu olarak en çok kullanılan gruplar benzil kloroformat ve di-*t*-bütil karbonattır. (Şekil 1.14)



Şekil 1.14. Benzil kloroformat ve di-*t*-bütil karbonat koruma grupları .

Her iki madde de amino grupları ile tepkimeye girerek daha sonra yapılacak açılmede etkin olmayan bileşikler oluştururlar. Her iki türev de peptit bağlarını

etkilemeyecek şartlarda uzaklaştırılabilir. Benziloksikarbonil grubu (Z ile kısaltılır), katalitik hidrojenlemeyle veya asetik asit içerisinde HBr ile etkileştirilerek uzaklaştırılabilir. *t*-Bütoksikarbonil grubu (kısaltması Boc) HCl veya asetik asit içerisindeki CF₃CO₂H ile etkileştirilerek uzaklaştırılabilir (Okay ve Yıldırım, 2002). (Şekil 1.15)

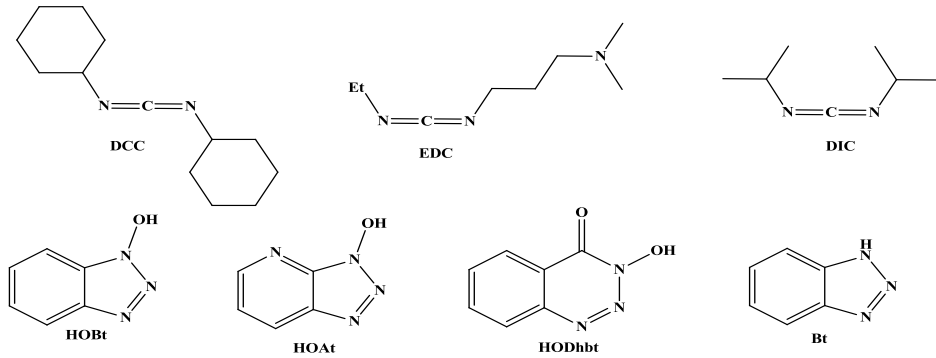


Şekil 1.15. Boc ve z koruma gruplu glisin amino asidi.

Peptit sentezinin tarihçesi 1881 yılında Theodor Curtius'un N- ucu korunmuş dipeptit olan benzoilglisilglisin'i, glisinin gümüş tuzunu benzoil klorür ile etkileştirerek elde etmesi ile başlamaktadır (Curtius, 1882). Yine aynı yıllarda Emil Fischer de (Fischer ve Fourneau, 1901) peptit sentezi çalışmaları yapmıştır (Fields, 1997; David ve Margaret, 2002; Kimmerlin ve Seebach, 2005). 1932 yılında karboksibenzil (Z, Cbz) koruma grubu geliştirilmiştir (Bergmann ve Zervas, 1932).

1962 yılında Bruce Merrifield, katı fazda peptid sentezi (Solid Phase Peptide Synthesis) metodunu geliştirmiştir (Merrifield, 1963). Bu çalışmasına 1984 yılında Nobel Kimya ödülü verilmiştir (Merrifield, 1984).

Peptit sentezinin başarısı, geçici (z, *t*-Boc) ve kalıcı (yan zincir koruma grupları) koruma gruplarının düzenlenmesi ile peptid oluşumu için seçilen aktivatörlerin etkinliğine bağlıdır. Yeni aktivatörlerin geliştirilmesi ile aktivatör etkinliği artırılmıştır (Albericio vd., 1998). (Şekil 1.16)



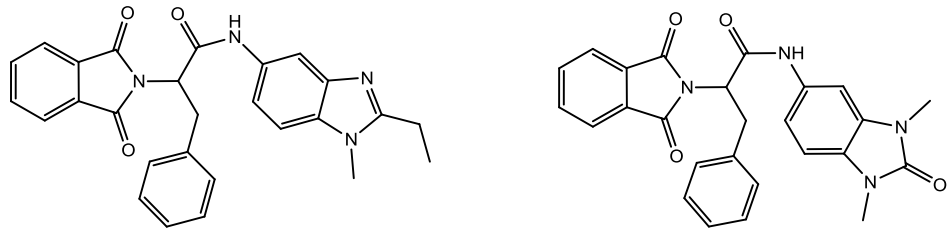
Şekil 1.16. Peptit sentezinde kullanılan bazı aktivatörler.

Peptitler ve proteinler organizmadaki hormon ve nörotransmitter rollerinden dolayı biyolojik sistemlerin önemli bileşenleridir. Peptitler ve bunların türevlerinin çeşitli patolojik durumlarda terapötik ajanlar olarak kullanılma girişimleri olmuştur. Ancak, etki sürelerinin kısa olması, etkilerinin spesifik olmaması ve oral biyoyararlanımlarının düşük olması

peptitlerin ilaç olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Bu dezavantajların giderilmesine yönelik çalışmalar iki yönlü ilerlemektedir. Bunlardan biri, yeni uygulama yöntemleri geliştirilmesine yönelik çalışmalar, diğeri ise medisinal kimya alanındaki ilaç tasarımı çalışmalarıdır. Peptitlerde proteolitik degradasyonun önlenmesinde amit bağı kilit noktası oluşturur. Bir amit bağının enzimlerden etkilenmesi, bulunduğu çevreye ve etrafındaki amino asit yan zincirlerine bağlıdır. Peptidazlar peptit substratını tanıyabilmek için yüklü bir gruba ihtiyaç duyarlar. Örneğin, aminopeptidazlar için serbest bir amino grubu gereklidir. N-Açılasyon ya da N-alkilasyon genellikle bu enzimin etkisini engellemek için yeterlidir (Yeşilada ve Özkanlı, 2004).

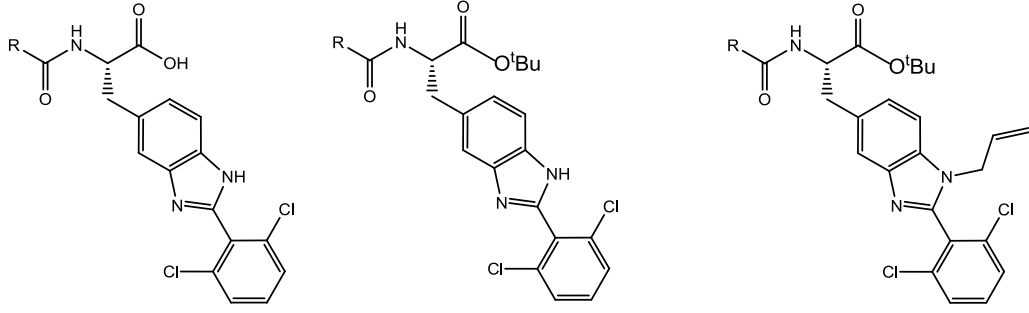
1.7. Peptit İçeren Benzimidazol Sentezleri

Özellikle metabolik kararlı heterosikliklerin peptit analogları değişik farmakolojik aktiviteler için kuvvetli adaylardır. Literatürde, benzimidazollerin farmakolojik önemleri yeterince yer almakta ancak benzimidazollerin peptit analogları ile ilgili sadece bir kaç kayıt bulunmaktadır. Bu alandaki ilk örnekler, Milkowski vd. ile Stone tarafından hazırlanan 3-(1*H*-benzimidazol-5-il)alanin türevleridir (Milkowski vd., 1970; Stone, 1970). Hasan vd. ftaloil-L-fenilalanini, 5-amino-2-etil-1-metilbenzimidazol ile etkileştirerek 2-etil-1-metil-5-(ftaloil-L-fenilalanin)aminobenzimidazol, 5-amino-1,3-dimetilbenzimidazol-2-on ile etkileştirilmesinden de 1,3-dimetil-5—(ftaloil-L-fenilalanin)aminobenzimidazol-2-on sentezlemişlerdir (Hasan vd., 2000). (Şekil 1.17)



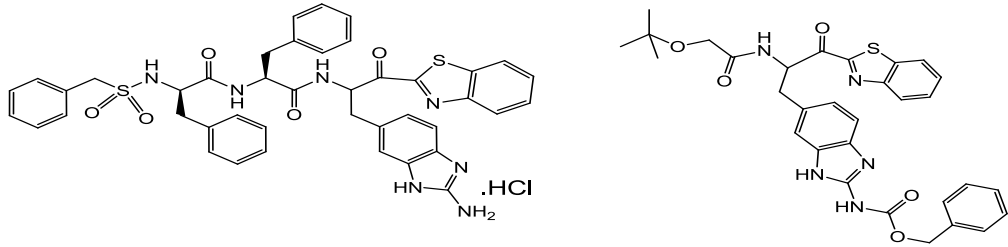
Şekil 1.17. 2-Etil-1-metil-5-(ftaloil-L-fenilalanin)aminobenzimidazol ve 1,3-dimetil-5-(ftaloil-L-fenilalanin)aminobenzimidazol-2-on'un kimyasal formülleri.

Lin vd. benzimidazol içeren alanin türevleri sentezlemişlerdir (Lin vd., 2004). (Şekil 1.18)



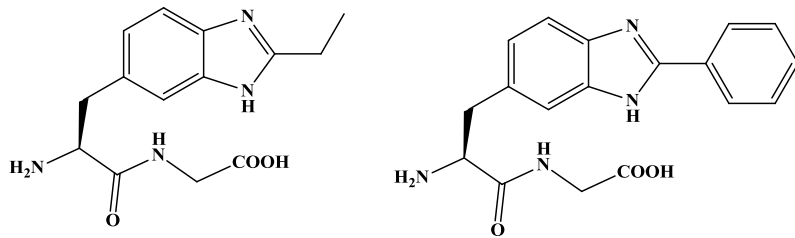
Şekil 1.18. Lin vd. sentezlemiş oldukları benzimidazol içeren alanin türevleri

McGrath vd. benzimidazol yapısı içeren peptidleri sentezlemişlerdir (Mcgrath vd., 2006). (Şekil 1.19)



Şekil 1.19. McGrath vd. sentezlemiş oldukları benzimidazol yapısı içeren peptidler.

Koprowska-Ratajska vd. fmoc-korunmalı (4-amino-3-nitrofenil)alanin başlağıç bileşiğinden çıkarak Wang reçinesine sabitlenmiş glisin ile katı-faz dipeptit sentezledikten sonra, nitro grubunun indirgenmesi ve ardından çeşitli alifatik ve aromatik aldehytlerle etkileştirerek benzimidazol içeren dipetidler sentezlemişlerdir (Koprowska-Ratajska vd., 2009). (Şekil 1.20)



Şekil 1.20. Koprowska-Ratajska vd. sentezlemiş oldukları benzimidazol yapısı içeren dipeptidler.

1.8. Çalışmanın Amacı

Antimikrobiyal terapideki önemli gelişmelere rağmen, bakteri ve fungusların neden olduğu enfeksiyonlar, antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen hızlı direnç nedeniyle dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir. Bu sorunu yenerek dirençli patojen oluşumunu önlemek için ideal potansiyel aktif bileşik sentezleri ile ilgili çalışmalar artarak devam etmektedir. İlaçların yapıları incelendiğinde çok önemli kısmı organik yapıdır ve bunların da çok büyük bir kısmı heterosiklik yapı taşımaktadır. B12 vitamininde olduğu gibi bir çok doğal bileşiğin yapısında bulunan, purin bazı ile yapısal benzerliğe sahip ve sayısız biyolojik aktivite gösteren kimyasal dayanıklı benzimidazoller önemli bir yere sahiptir. Günümüzde aktif olarak kullanılan omeprazole, esomeprazol, vermoz ve albendazol gibi ilaçların yapısında benzimidazol halkası bulunmaktadır. Doğal baz olan purine yapısal benzerlik, benzimidazollerin biyolojik aktivitelerinde muhtemel rol oynamaktadır. Diğer taraftan biyolojik sisteme yabancı olmayan kısa peptitlerin heterohalkalı bileşiklerle birleştirilmesiyle biyolojik açıdan daha aktif yeni bileşikler sentezlenmiştir. Son zamanlarda bu bağlamda sınırlı çalışmalar literatüre yansımaya başlamıştır ve ümit verici biyolojik aktiviteler elde edilmiştir. Ancak, giriş bölümünde ayrıntılı olarak verilen bu çalışmalar incelendiğinde, sentezlemeyi hedeflediğimiz yapılarla ilgili çalışma henüz bulunmamaktadır. Hedef bileşikler sentezlendiğinde, biyolojik olarak aktif benzimidazol türevleri ve peptitler aynı molekülde birleştirilerek; daha güçlü ve ideal aktiviteli yeni bileşikler hazırlanabilecektir. Peptit sentezlerinde benzotriazol yönteminden yararlanılacak, benzimidazol ve türevleri sentezinde ise 1,2-diaminobenzen, uygun karboksilik asitlerle kondenzasyona (Philips metodu) sokulacaktır. Benzimidazol ve benzimidazol türevleri ile peptitlerin birleştirilmesinde mikrodalga ısıtmadan yararlanılacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızdaki temel amaç, biyolojik olarak aktif iki bileşeni bir molekülde birleştirerek, biyolojik olarak daha aktif olabilecek yeni benzimidazol türevi içeren amino asit ve kısa peptidler sentezlemek; yapılarını aydınlatmak ve antimikrobiyal özelliklerini incelemektir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

- Tartımlar için Sartorius (GE812) marka terazi,
- Karıştırma ve ısıtma işlemi için Heidolph marka ısıtıcılar,
- Milestone (Star S) marka mikrodalga cihazı,
- Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı,
- Heidolph (Laborota 400) marka evaporatör,
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum one marka infrared cihazı,
- Element analizi için LECO 932-CHNS cihazı,
- ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları için Bruker Avance 300 MHz UltrashieldTM ve Bruker AscendTM 600 MHz cihazı.

2.1.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bileşik Adı	Firma adı	Bileşik Adı	Firma adı
z-Gly-OH	Aldrich	DCC	Applichem
Boc-Gly-OH	Aldrich	1H-Benzotriazol	Alfa Aesar
z-Phe-OH	Alfa Aesar	DMAP	Acros
Boc-Phe-OH	Aldrich	Trietilamin	Merck
z-Ala-OH	Alfa Aesar	L-Fenilalanin	Merck
Boc-Ala-OH	Aldrich	5-Metilbenzimidazol	Aldrich
z-Cys-OH	Aldrich	5-Nitrobenzimidazol	Merck
Glisin	Fisher Bioreagents	1,2-Fenilendiamin	Merck
L-Alanin	Fisher Bioreagents	Formik asit	Merck
Na ₂ CO ₃	Acros	Laktik asit	Merck
Na ₂ SO ₄	Merck	SOCl ₂	Acros

Kullanılan Çözümler: THF, DMF, CH₃CN, H₂O (saf), etil alkol, dietil eter, kloroform, etil asetat, diklormetan, CDCl₃, DMSO-d₆ (NMR çözgeni)

2.1.3 Kullanılan mikroorganizmalar:

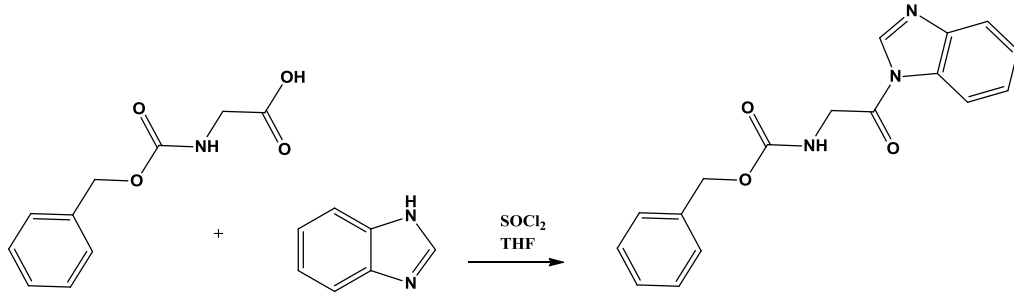
Mikrobiyolojik testler için standart bakteri suşları; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aureus* ATCC 27853 ve *Enterococcus faecium* NJ-1 ile maya tipi mantarlar; *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* kullanılmıştır. Test edilen bakteri (blood agardan) ve mantar (sabouraud dextrose agardan) suşları, İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Bioloji Bölümündeki Biyoteknoloji laboratuvarında +4 °C'da tutulan stok çözeltilerinden temin edilmiştir.

2.2. Yöntem

Bu çalışma kapsamında aşağıda genel tepkimeleri, sentezleri, erime noktaları ve verimleri verilen 20 adet yeni bileşik sentezlenerek NMR (^1H ve ^{13}C), IR ve element analizleriyle yapıları aydınlatılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan 1'-16' (Katritzky vd., 2004; Panda vd., 2013a), 17'-19' (Katritzky vd., 2004), 20' (Küçükbay ve Buğday, 2014) ve benzimidazol (Philips, 1928) bileşikleri verilen literatür yöntemlerine göre sentezlenmiş ve erime noktası karşılaştırması yapıldıktan sonra kullanılmıştır.

2.2.1. SOCl_2 destekli benzimidazol-glisin bileşiği sentezi

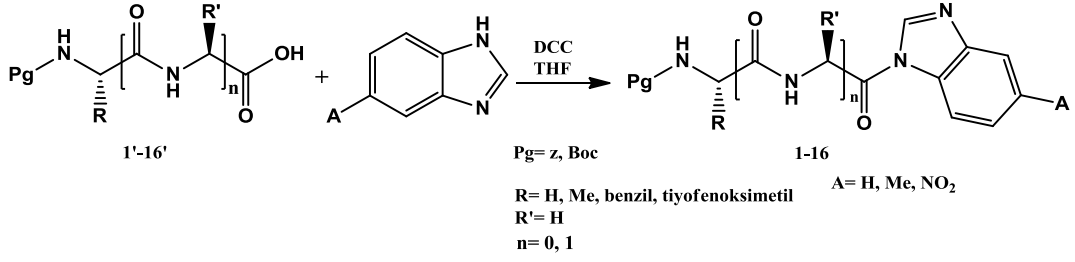


Şekil 2.1. SOCl_2 destekli benzimidazol-glisin bileşiği sentez tepkimesi.

Benzimidazol (1.0 equiv.) ve SOCl_2 (1.2 equiv.) THF içerisinde çözülerek oda sıcaklığında ½ saat etkileştirildi. Daha sonra z-Gly-OH (1.0 equiv.) eklendi ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda uçucu maddeler döner buharlaştırıcı ile uçuruldu, kalan yağimsı madde etil asetatla ekstrakte edilerek doymuş Na_2CO_3 çözeltisiyle yıkandı. Etil asetat fazı susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözgen uçurulduktan sonra kalan madde alkol-eter çözgen sisteminde kristallendirildi. e.n.: 134-135 °C, Verim: % 65

SOCl₂ destekli sentez yöntemi glisin dışındaki amino asit ve dipeptitler için istenen sonucu vermediğinden, sentezi hedeflenen bileşikler aşağıda belirtilen yöntemlerle hazırlanmışlardır.

2.2.2. DCC destekli benzimidazol içeren amino asit ve peptit türevi sentezi



Şekil 2.2. DCC destekli benzimidazol içeren amino asit türevi bileşiklerin genel sentez tepkimesi.

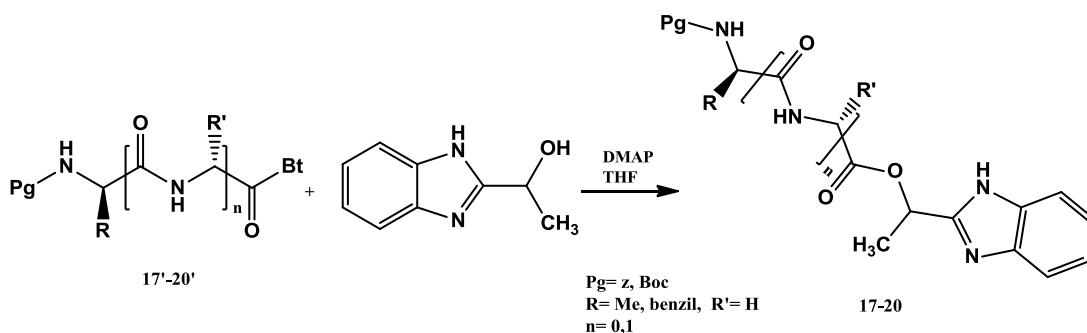
N-Korumalı amino asit (1'-16') (1 equiv.), benzimidazol (veya türevi) (1 equiv.) ve DCC (1 equiv.) THF içerisinde çözülerek oda sıcaklığında 3 saat etkileştirildi. Tepkime sonunda oluşan katı süzülerek uzaklaştırıldı. Uçucu maddeler döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı madde alkol-eter (veya kloroform-eter) çözgen sisteminde kristallendirildi.

Tablo 2.2.1. **1-16** Numaralı bileşiklere ait erime noktası ve verimler.

Bileşik	Koruma grubu (Pg)	R	R'	n	A	e.n (°C)	Verim (%)
1	z	H	-	0	H	131-132	69
2	z	CH ₃	-	0	H	101-102	50
3	z	benzil	-	0	H	134-135	57
4	z	tiyofenoksimetil	-	0	H	107-108	53
5	Boc	H	-	0	H	110-111	66
6	Boc	benzil	-	0	H	126-127	58

7	z	H	-	0	CH ₃	131-132	52
8	z	benzil	-	0	CH ₃	134-135	55
9	Boc	H	-	0	CH ₃	101-102	52
10	Boc	benzil	-	0	CH ₃	73-74	55
11	z	H	-	0	NO ₂	142-143	45
12	z	CH ₃	-	0	NO ₂	132-133	60
13	z	benzil	-	0	NO ₂	152-153	65
14	z	tiyofenoksimetil	-	0	NO ₂	116-117	45
15	Boc	benzil	-	0	NO ₂	168-169	60
16	z	benzil	H	1	H	160-161	45

2.2.3. 1H-Benzotriazol (Bt) destekli 2-(1-hidroksietil)benzimidazol içeren amino asit ve dipeptit türevi sentezi



Şekil 2.3. 1H-Benzotriazol (Bt) destekli 2-(1-hidroksietil)benzimidazol içeren amino asit ve dipeptit türevi bileşiklerin genel sentez tepkimesi.

Bileşik **17'-20'** (1 equiv.), 2-(1-hidroksietil) benzimidazol (1 equiv.) ve DMAP (0,3 equiv.) THF içinde çözülerek mikrodalga cihazında 65 °C' de (100 watt) ½ saat etkileştirildi. Bu süre sonunda uçucu maddeler döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Kalan yağimsı madde etil asetatla ekstrakte edilerek doygun Na₂CO₃ çözeltisiyle yıkandı. Etil asetat fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözgen uçurulduktan sonra kalan madde alkol-eter çözgen sisteminde kristallendirildi.

Tablo 2.2.2. 17-20 Numaralı bileşiklere ait erime noktası ve verimler.

Bileşik	Koruma grubu	R	R'	n	e.n (°C)	Verim (%)
17	z	CH ₃	-	0	157-158	65
18	z	benzil	-	0	153-154	64
19	Boc	benzil	-	0	118-119	63
20	z	H	H	1	158-159	66

Tablo 2.2.3. Sentezlenen bileşiklere (1-20) ait element analizi değerleri.

Bileşik	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
1	66,10 (66,01)	5,14 (4,89)	13,67 (13,58)	-
2	66,42 (66,86)	5,59 (5,30)	13,20 (13,00)	-
3	72,87 (72,16)	5,77 (5,30)	10,68 (10,52)	-
4	66,00 (66,88)	5,23 (4,91)	9,88 (9,74)	7,95 (7,43)
5	61,16 (61,08)	6,64 (6,22)	15,05 (15,26)	-
6	69,16 (69,02)	6,23 (6,34)	11,66 (11,50)	-
7	66,83 (66,86)	5,24 (5,30)	13,31 (13,00)	-
8	72,11 (72,62)	5,52 (5,61)	10,14 (10,16)	-
9	62,26 (62,27)	6,88 (6,62)	14,78 (14,52)	-
10	69,57 (69,64)	6,38 (6,64)	11,34 (11,07)	-
11	57,33 (57,63)	3,92 (3,98)	15,56 (15,81)	-
12	58,62 (58,69)	4,31 (4,38)	16,54 (15,21)	-
13	64,29 (64,86)	4,16 (4,54)	12,51 (12,61)	-
14	60,23 (60,49)	4,67 (4,23)	11,80 (11,76)	6,56 (6,73)
15	61,24 (61,45)	5,48 (5,40)	13,88 (13,65)	-
16	68,31 (68,41)	5,26 (5,30)	12,07 (12,27)	-
17	64,56 (65,38)	5,76 (5,76)	11,85 (11,44)	-
18	70,13 (70,41)	5,44 (5,68)	10,55 (9,47)	-
19	68,17 (68,06)	6,45 (6,90)	10,62 (9,92)	-
20	61,44 (61,45)	5,15 (5,40)	13,98 (13,65)	-

Not: Parantez içindeki değerler hesaplanan değerlerdir.

2.3. Mikrobiyolojik Testler

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümünde görevli öğretim üyeleri (Prof. Dr. Özfer Yeşilada, Doç. Dr. Elif Apohan) tarafından minimum inhibisyon konsantrasyon (MIC) metodu kullanılarak belirlendi. Bunun için; sentezlenen yeni bileşiklerin DMSO içinde stok çözeltileri (3200 µg/mL) hazırlandı. Ardından stok çözeltiler steril 96 kuyucuklu mikropalakalara alınıp seri olarak seyreltilerek 37°C da 24 saat inkübe edildi. Görünür bir büyümenin olmadığı en düşük derişim o bileşik için MIC değeri olarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar Tablo 2.3.1’da görölmektedir. Tablo 2.3.1, kullanılan yöntemin güvenilirliğini kontrol için standart antibiyotik ampisilin ve flukonazol sonuçlarını da içermektedir. *P. auresinosa* ampisiline karşı dirençli olduğundan, bu suş için standart ilaç olarak ceftazidim kullanılmıştır.

Tablo 2.3.1. Sentezlenmiş yeni benzimidazol içeren amino asit/peptit türevlerine ait minimum inhibisyon derişimleri (µg/mL).

Bileşik no	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. auresinosa</i>	<i>E. faecium</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>
1	400	800	400	800	100	200
2	400	800	400	400	400	200
4	400	400	400	400	200	200
5	400	800	400	400	100	200
6	400	400	400	400	100	200
7	400	800	400	400	100	100
9	400	800	400	400	400	400
10	400	800	400	400	400	400
11	400	800	400	400	200	200
17	400	800	400	800	200	200
20	800	800	400	800	200	200
Ampisilin	0.0625	0.0625	---	0.125		
Flukonazol					0.125	0.0625
Ceftazidim			0.16			

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu bölümde sentezlenen bileşiklere ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ($\{^1\text{H}\}$ - ^{13}C -NMR) ve IR spektrumu değerleri ile mikrobiyolojik aktivite sonuçları değerlendirilmiştir.

Sentezlenen yeni bileşiklere ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri Tablo 3.1., Tablo 3.2., Tablo 3.3., Tablo 3.4 'te verilmiştir. Sentezlenen yeni bileşikler gruplara ayrılmış ve bu guruplardan örnekleme yapılarak ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve IR spektrumları ayrıca taranarak şekil olarak da verilmiştir.

1-20 Bileşiklerin ^1H -NMR spektrum verileri incelendiğinde, amino asitlerin benziloksikarbonil koruma grubuna ait metilen piklerinin 5.00 ppm ve *t*-bütoksi koruma grubunun metil piklerinin 1.40 ppm civarında geldiği görülmektedir. Fenilalanin amino asidinin kiral karbonuna bağlı metilen pikleri genellikle multipler yarılma göstererek 3.00 ppm civarında görülmektedir.

Çözücünün DMSO- d_6 olduğu spektrumlarda 2.50 ppm civarında DMSO- d_6 piki ve 3.50 ppm civarında görülen pik ise çözügede bulunan sudan kaynaklanmaktadır.

1-20 Numaralı bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde amit karbonili ve karbamat karbonili titreşim frekanslarının sırasıyla, **1** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1704.34, 1667.92, **2** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1686.83, 1619.71, **3** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1725.69, 1682.71, **4** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1687.13, 1617.24, **5** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1710.01, 1624.65, **6** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1721.26, 1676.58, **8** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1723.07, 1685.25, **14** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1791.03, 1699.83, **16** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1732.07, 1689.24, 1652.34, **17** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1739.81, 1687.14, **18** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1733.97, 1691.04, **20** bileşiği için $\nu(\text{C=O})$: 1739.24, 1691.36, 1676.52 cm^{-1} olduğu gözlemlendi. Yine bu bileşikler için N-H titreşim frekanslarının **1** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3369.28, **2** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3297.41, **3** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3244.41, **4** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3322.08, **5** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3222.62, **6** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3356.16, **8** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3250.54, **14** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3102.66, **16** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3300.46, **17** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3346.08, **18** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3334.18, **20** bileşiği için $\nu(\text{N-H})$: 3340.72 cm^{-1} olduğu gözlemlendi.

Tablo 3.1. **1-16** Numaralı Bileşiklere ait ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri.

Bileşik	¹ H-NMR değerleri*
Benzil (2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-2-oksoetil)karbamat (1)	δ: 8.44 (s, 1H, NCHN), 8.18 (d, 1H, Ar- <i>H</i> , <i>J</i> = 9,7 Hz), 7.83 (d, 1H, Ar- <i>H</i> , <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.45-7.29 (m, 7H, Ar- <i>H</i>), 5.86 (br s, 1H, NH), 5.19 (s, 2H, CH ₂ Ph), 4.70 (d, 2H, NHCH ₂ CO, <i>J</i> = 4,8 Hz)
Benzil(1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-oksopropan-2-il)karbamat (2)	δ: 8.49 (s, 1H, NCHN), 7.64-7.59 (m, 4H,Ar- <i>H</i>), 7.29-7.24 (m, 5H,Ar- <i>H</i>), 6.12 (d, 1H, NH, <i>J</i> = 6,6 Hz), 5.10 (s, 2H, CH ₂ Ph), 4.38 (t, 1H, CHCH ₃ , <i>J</i> = 7,1 Hz), 1.5 (d, 3H, NCHCH ₃ , <i>J</i> =7.1 Hz)
Benzil (1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (3)	δ: 8.29 (s, 1H, NCHN), 8.15-8.12 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.69-7.66 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.34-6.99 (m, 12H, Ar- <i>H</i>), 5.68 (d, 1H, NH, <i>J</i> = 8,7), 5.38 (q, 1H, CHCH ₂ Ph, <i>J</i> = 7,4 Hz), 5.00 (d, 2H, OCH ₂ Ph, <i>J</i> =10,5 Hz), 3.22-3.04 (m, 2H, CHCH ₂ Ph)
Benzil (1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-(feniltiyo)propan-2-il)karbamat (4)	δ: 8.40 (s, 1H, NCHN), 7.61-7.58 (m, 2H,Ar- <i>H</i>), 7.39-7.10(m, 12H, Ar- <i>H</i>), 6.06 (d, 1H, NH, <i>J</i> = 6,6 Hz), 5.07 (s, 2H, CH ₂ Ph), 4.58 (q, 1H, CHCH ₂ SPh, <i>J</i> = 5,1 Hz), 3.66-3.60 ve 3.51-3.45 (m, 2H, CHCH ₂ Ph)
<i>tert</i> -Butil (2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-2-oksoetil)karbamat (5)	δ: 8.46 (s, 1H, NCHN), 8.20-8.17 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.84-7.81 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.45-7.41 (m, 2H,Ar- <i>H</i>), 5.51 (br s, 1H, NH), 4.67 (d, 2H, NHCH ₂ CO, <i>J</i> = 5,4 Hz), 1.50 (s, 9H, COOC(CH ₃) ₃)
<i>tert</i> -Bütıl (1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (6)	δ: 8.42 (s, 1H, NCHN), 8.27-8.24(m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.81-7.76 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.46-7.38(m, 2H, Ar- <i>H</i>), 7.28-7.16 (m, 5H, Ar- <i>H</i>) 5.53 (d, 1H, NH, <i>J</i> = 9.9 Hz), 5.35 (q, 1H, CHCH ₂ Ph, <i>J</i> = 7.3 Hz), 3.33-3.15 (m, 2H, CHCH ₂ Ph), 1.43 (s, 9H, COOC(CH ₃) ₃)
Benzil (2-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-2-oksoetil)karbamat (7)	δ: 8.38 ve 8.35 (d s, 1H, NCHN), 8.01-7.21 (m, 8H, Ar- <i>H</i>), 5.95 (t, 1H, CH ₂ NH, <i>J</i> = 4,6 Hz), 5.17 (s, 2H, CH ₂ Ph), 4.64 (d, 2H, NHCH ₂ CO, <i>J</i> = 5,4 Hz), 2.50 ve 2.48 (ds, 3H, Ar-CH ₃)
(Benzil (1-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (8)	δ: 8.23 (s, 1H, NCHN), 8.10-7.07 (m, 13H, Ar- <i>H</i>), 5.88 (d, 1H, NH, <i>J</i> = 7,2 Hz), 5.38 (m, 1H, CHCH ₂ Ph), 5.10 (m, 2H, OCH ₂ Ph), 3.28-3.15 (m, 2H, CHCH ₂ Ph), 2.50 (s, 3H, Ar-CH ₃)

<i>tert</i> -Bütil(2-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-2-oksooetil)karbamat (9)	δ : 8.42 ve 8.39 (ds, 1H, NCHN), 7.98-7.19 (m, 3H, Ar- <i>H</i>), 5.68 (br s, 1H, NH), 4.62 (bs, 2H, CH ₂ CO), 2.47 ve 2.45 (ds, 3H, Ar-CH ₃), 1.48 (s, 9H, COOC(CH ₃) ₃)
<i>tert</i> -Bütil (1-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (10)	δ : 8.35 ve 8.34 (ds, 1H, NCHN), 8.11-8.07 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.66-7.56 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.28-7.16 (m, 6H, Ar- <i>H</i>), 5.48 (d, 1H, N- <i>H</i> , <i>J</i> = 8,4 Hz), 5.32 (m, 1H, CHCH ₂ Ph), 3.31-3.13 (m, 2H, CHCH ₂ Ph), 2.52 ve 2.46 (ds, 3H, Ar-CH ₃), 1.43 (s, 9H, COOC(CH ₃) ₃)
Benzil (2-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-2-oksoetil)karbamat (11)	δ : 9.11 (s, 1H, NCHN), 8.69 -7.89 (m, 3H, Ar- <i>H</i>), 7.38-7.32 (m, 5H, Ar- <i>H</i>), 5.79 (m, 1H, NH), 5.19 (ds, 2H, CH ₂ Ph), 4.75 (d, 2H, NHCH ₂ CO, <i>J</i> = 5,4 Hz)
Benzil (1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-oksopropan-2-il)karbamat (12)	δ : 8.74 (s, 1H, NCHN), 8.57 (s, 1H, Ar- <i>H</i>), 8.30-8.20 (m, 2H, Ar- <i>H</i>), 7.24 (m, 5H, Ar- <i>H</i>), 5.89 (brs, 1H, NH), 5.18-5.10 (m, 1H, CHCH ₃), 5.05 ve 5.04 (ds, 2H, COOCH ₂ Ph), 1.54 (d, 3H, CHCH ₃ , <i>J</i> = 6.9 Hz)
Benzil (1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (13)**	δ : 9.26 ve 9.18 (ds, 1H, NCHN), 8.95-7.97 (m, 4H, Ar- <i>H</i>), 7.45-6.96 (m, 10H, Ar- <i>H</i> + NH), 5.41 (br s, 1H, CHCH ₂ Ph), 4.99 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 3.18 (m, 2H, CHCH ₂ Ph)
Benzil (1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-(feniltiyo)propan-2-il)karbamat (14)	δ : 8.94 (s, 1H, N- <i>H</i>), 8.63 (s, 1H, Ar- <i>H</i>), 8.26 (d, 1H, Ar- <i>H</i> , <i>J</i> = 9 Hz), 7.80 (d, 1H, Ar- <i>H</i> , <i>J</i> = 8,7 Hz), 7.33-7.08 (m, 10H, Ar- <i>H</i>), 6.23 (d, 1H, NH, <i>J</i> = 8,4 Hz), 5.31 (q, 1H, CHCH ₂ SPh, <i>J</i> = 7,2 Hz), 5.12 (ds, 2H, COOCH ₂ Ph), 3.48 (d, 2H, CHCH ₂ SPh, <i>J</i> = 6,3 Hz)
<i>tert</i> -Bütil (1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)Karbamat (15)	δ : 9.20 ve 9.11 (ds, 1H, NCHN), 8.94-7.25 (m, 9H, Ar- <i>H</i> + NH), 5.31 (m, 1H, CHCH ₂ Ph), 3.12 (m, 2H, CHCH ₂ Ph), 1.28 (s, 9H, COO(CH ₃) ₃)

Benzil (1-((2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oksoetil)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (16)	δ : 9.01 (s, 1H, NCHN), 8.78 (t, 1H, NH, J = 5,4 Hz) 8.14-8.05 (m, 1H, Ar-H), 7.49-7.20 (m, 12H, Ar-H + NH), 4.97 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.82-4.77 (m, 2H, NHCH ₂), 4.45-4.37 (m, 1H, CHCH ₂ Ph), 3.12-3.04 ve 2.86-2.78 (m, 2H, CHCH ₂ Ph)
---	---

NMR Çözgeni olarak *CDCl₃, **DMSO-d₆ kullanılmıştır.

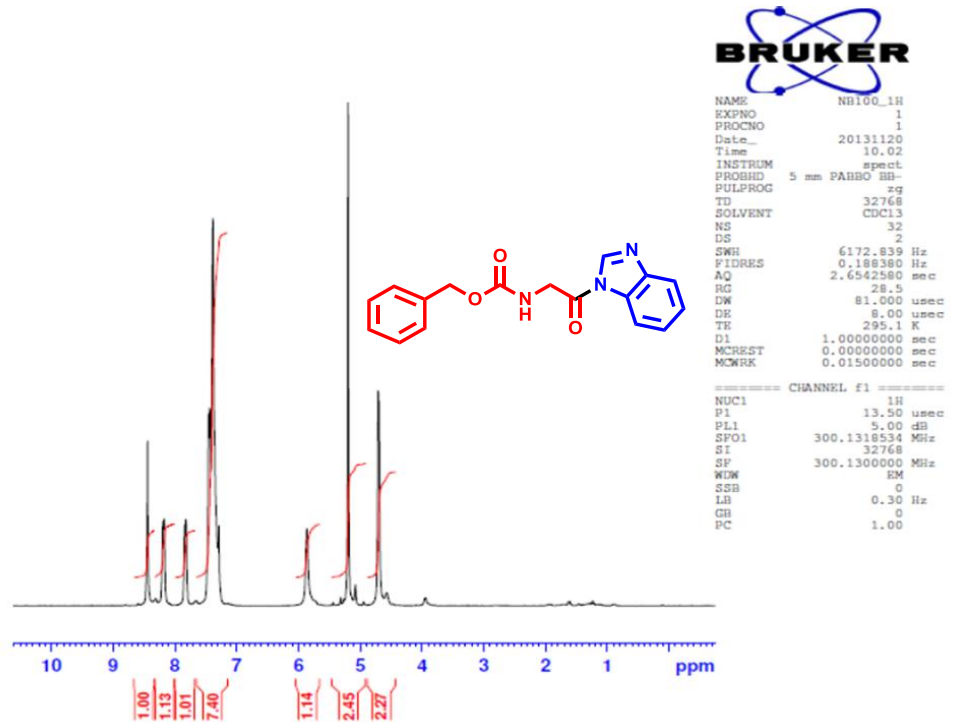
Tablo 3.2. **1-16** Numaralı Bileşiklere ait ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri.

Bileşik	¹³ C-NMR değerleri*
Benzil (2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oksoetil)karbamat (1)	δ : 166.7 (NHCH ₂ CO), 156.4 (COOCH ₂ Ph), 143.5 (NHCHN), 140.1, 136.0, 131.1, 128.6, 128.4, 128.2, 126.3, 125.5, 120.8, 115.4, (Ar-C), 67.5 (CHCH ₂ Ph), 44.7 (NHCH ₂ CO)
Benzil(1-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-oksopropan-2-il)karbamat (2)	δ : 178.1 (NHCHCO), 156.3 (COOCH ₂ Ph), 140.0 (NHCHN), 136.4, 134.6, 134.4, 128.5, 128.1, 127.9, 124.2, 115.0 (Ar-C), 66.8 (CH ₂ Ph), 51.1 (CHCH ₃), 18.8 (CHCH ₃)
(S)-Benzil (1-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (3)	δ : 169.6 (NHCH ₂ CO), 155.7 (COOCH ₂ Ph), 143.7 (NCHN), 140.6, 135.8, 134.6, 131.3, 129.2, 128.9, 128.6, 128.4, 128.2, 127.7, 126.2, 125.6, 120.7, 115.7 (Ar-C), 67.5 (CHCH ₂ Ph), 55.4 (OCH ₂ Ph), 39.4 (NHCH ₂ CO)
Benzil (1-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-okso-3-(feniltiyo)propan-2-il)arbatmat (4)	δ : 175.6 (NHCHCO), 156.2 (COOCH ₂ Ph), 139.4 (NCHN), 136.3, 135.6, 133.0, 129.9, 128.9, 128.5, 128.1, 127.9, 126.4, 124.9, 114.8 (Ar-C), 66.9 (CH ₂ Ph), 55.3 (CHCH ₂ SPh), 36.9 (CHCH ₂ SPh)
<i>tert</i> -Bütil (2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oksoetil)karbamat (5)	δ : 167.1 (NHCH ₂ CO), 155.7 (COOC(CH ₃) ₃), 143.6 (NHCHN), 140.1, 131.1, 126.2, 125.4, 120.7, 115.3, (Ar-C), 80.8 (COOC(CH ₃) ₃), 44.5 (NHCH ₂ CO), 28.3 (COOC(CH ₃) ₃)
<i>tert</i> -Bütil (1-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (6)	δ : 170.0 (NHCH ₂ CO), 155.1 (COOC(CH ₃) ₃), 140.8 (NHCHN), 143.7, 135.0, 131.4, 129.2, 128.8, 127.5, 126.1, 125.4, 120.6 115.7, (Ar-C), 80.9 (COOC(CH ₃) ₃), 55.0 (CHCH ₂ Ph), 39.2 (CHCH ₂ Ph), 27.8 (COOC(CH ₃) ₃)

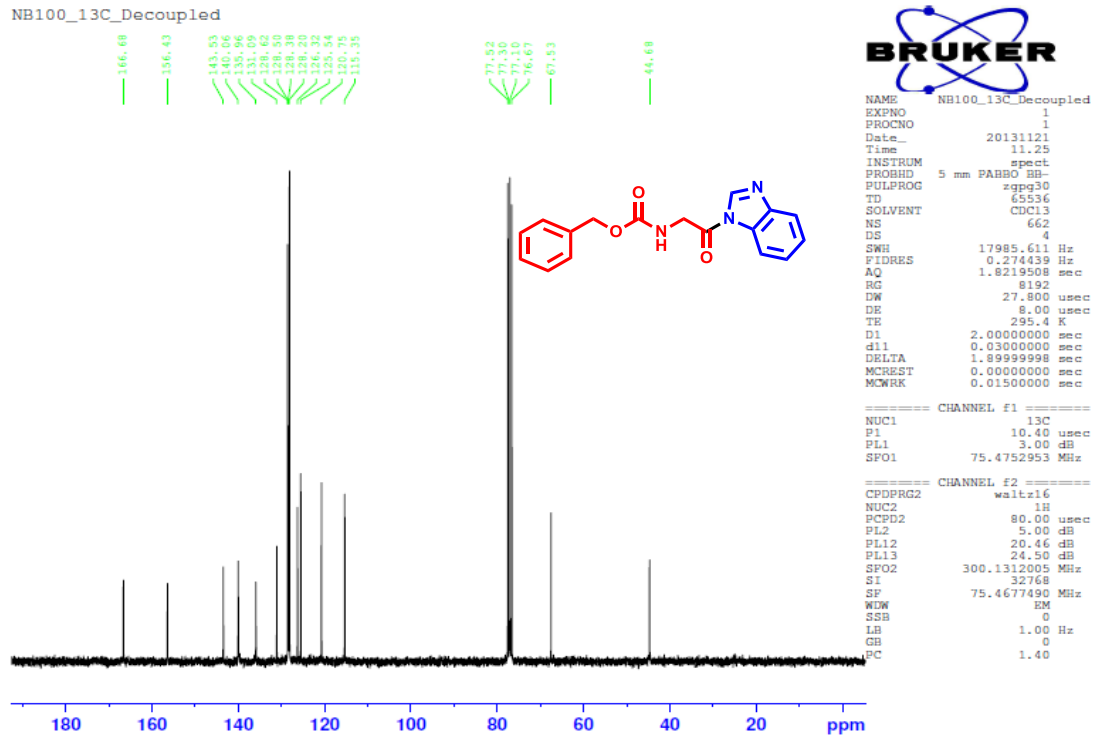
Benzil (2-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-2-oksoetil)karbamat (7)	δ: 166.7 ve 166.5 (COCH ₂ NH), 156.4 (COOCH ₂ Ph), 143.9 (NCHN), 141.6,141.0,140.0,139.5, 136.7, 136.0,135.5, 131.3, 129.0,128.6, 128.4,128.2,127.5, 126.8, 120.7, 120.2, 115.4, 114.7 (Ar-C), 67.5 (OCH ₂ Ph), 44.6 (NHCH ₂ CO), 21.9 ve 21.5 (Ar-CH ₃)
Benzil (1-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (8)	δ: 176.9 (COCHCH ₂ Ph), 156.3 (COOCH ₂ Ph), 139.1 (NCHN), 137.2, 136.5, 134.9, 133.5, 131.6, 129.5, 128.5, 128.4,128.0, 127.8, 126.7, 126.3, 114.4, 114.2 (Ar-C), 66.7 (OCH ₂ Ph), 56.7 (CHCH ₂ Ph), 38.3 (CHCH ₂ Ph), 21.5 (Ar-CH ₃)
<i>tert</i> -Bütil(2-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)-2-oksoetil)karbamat (9)	δ: 167.1 ve 167.0 (NHCH ₂ CO), 155.8 COOC(CH ₃) ₃), 144.0 (NCHN), 141.6, 136.6, 135.4, 133.9, 131.3, 129.0, 127.5, 126.8, 125.4, 120.6, 120.1, 115.4, 114.7 (Ar-C), 80.7 (COOC(CH ₃) ₃), 44.1 (NHCH ₂ CO), 28.3 (COOC(CH ₃) ₃), 21.9 ve 21.5 (Ar-CH ₃)
<i>tert</i> -Bütil (1-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (10)	δ: 170.0 ve 169.8 (COCHCH ₂ Ph), 155.0 (COOC(CH ₃) ₃), 144.0 (NCHN),, 141.7, 140.8, 140.3, 136.4, 135.4, 135.0,131.5, 129.6, 129.3, 129.2, 128.4, 127.5, 126.8, 120.5, 120.0, 115.8, 115.2 (Ar-C), 80.6 (COOC(CH ₃) ₃), 54.9 (CHCH ₂ Ph), 39.3 (CHCH ₂ Ph), 28.2 (COOC(CH ₃) ₃), 21.9 ve 21.5 (Ar-CH ₃)
Benzil (2-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-2-oksoetil)karbamat (11)	δ: 166.7 ve 166.5 (COCH ₂ NH), 156.42 ve 156.37 (COOCH ₂ Ph), 143.9 (NCHN), 147.6,146.1,145.8, 143.9, 143.4,142.7,135.7, 135.2, 130.8, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 121.7, 121.2, 117.0, 115.8, 112.2 (Ar-C), 67.8 (OCH ₂ Ph), 44.8 (NHCH ₂ CO)
Benzil (1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-oksopropan-2-il)karbamat (12)	δ: 170.6 (COCHCH ₃), 155.9 (COOCH ₂ Ph), 145.6 (NCHN), 143.7, 143.5, 135.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 121.5, 116.7, 116.1 (Ar-C), 67.7 (OCH ₂ Ph), 50.0 (CHCH ₃), 18.5 (CHCH ₃)
Benzil (1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (13)**	δ: 171.7 ve 171.6 (COCHCH ₂ Ph), 156.6 (COOCH ₂ Ph), 148.0 ve 147.8 (NCHN), 146.5, 145.4, 145.3, 143.5, 137.0, 136.8, 135.9, 131.1, 129.9, 128.9, 128.7, 128.3, 128.0, 127.2, 121.5, 121.1, 121.0, 116.3, 116.2, 111.7 (Ar-C), 66.3 (OCH ₂ Ph), 55.8 (CHCH ₂ Ph), 36.5 (CHCH ₂ Ph)

Benzil (1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-(feniltiyo)propan-2-il)karbamat (14)	δ : 168.6 (NHCHCO), 155.9 (COOCH ₂ Ph), 147.6, (NCHN), 145.8, 144.9, 135.5, 133.0, 130.8, 130.7, 129.4, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 121.1, 120.7, 112.5 (Ar-C), 67.9 (OCH ₂ Ph), 53.8 (CHCH ₂ SPh), 36.7 (CH ₂ SPh)
<i>tert</i> -Butil (1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (15)	δ : 171.5 ve 171.4 (COCHCH ₂ Ph), 155.5 (COOC(CH ₃) ₃), 147.4 (NCHN), 145.9, 144.9, 144.7, 142.9, 142.6, 138.0, 136.4, 130.6, 129.4, 128.1, 126.6, 121.0, 120.6, 120.5, 115.8, 115.6, 111.1 (Ar-C), 79.1 (COOC(CH ₃) ₃), 55.0 (CHCH ₂ Ph), 36.0 (CHCH ₂ Ph), 28.0 (COOC(CH ₃) ₃)
Benzil (1-((2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-2-oksoetil)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (16)	δ : 173.0 (COCHCH ₂ Ph), 168.5 (COCH ₂ NH), 156.4 (COOCH ₂ Ph), 143.7 (NCHN), 143.3, 138.6, 137.5, 131.6, 129.7, 128.8, 128.6, 128.2, 127.9, 126.8, 126.0, 125.4, 120.5, 115.6 (Ar-C), 65.7 (OCH ₂ Ph), 56.6 (CHCH ₂ Ph), 43.3 (NHCH ₂), 38.0 (CHCH ₂ Ph)

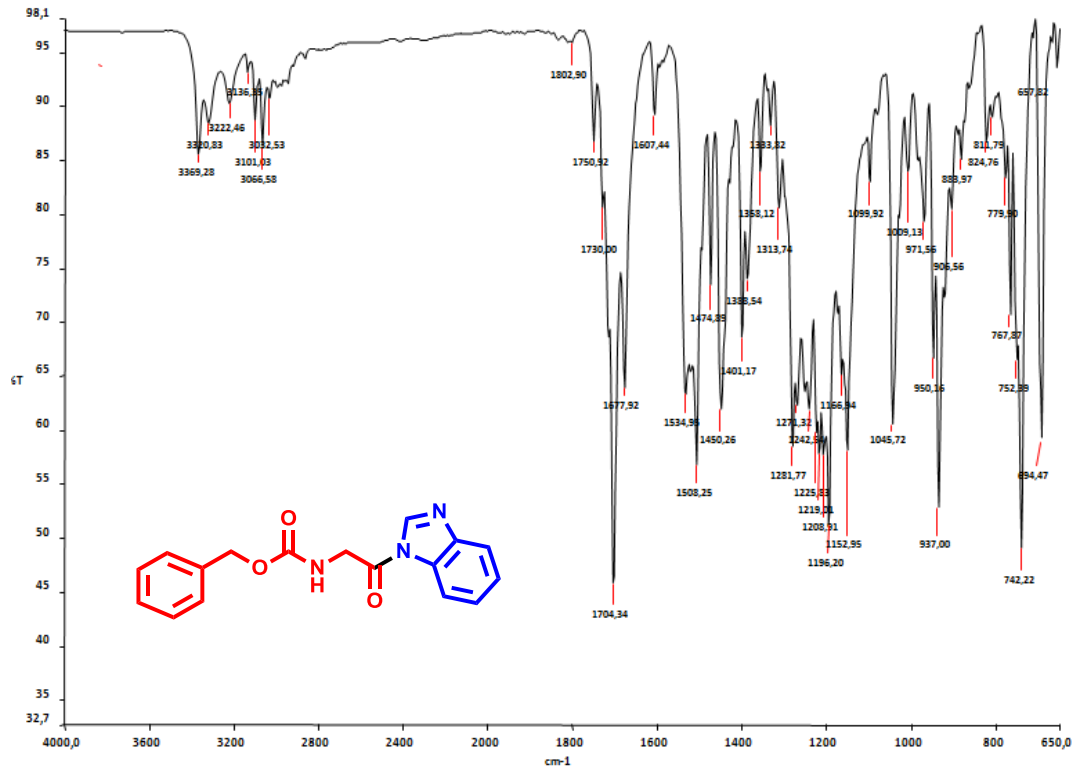
NMR Çözgeni olarak *CDCl₃, **DMSO-d₆ kullanılmıştır.



Şekil 3.1. 1 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



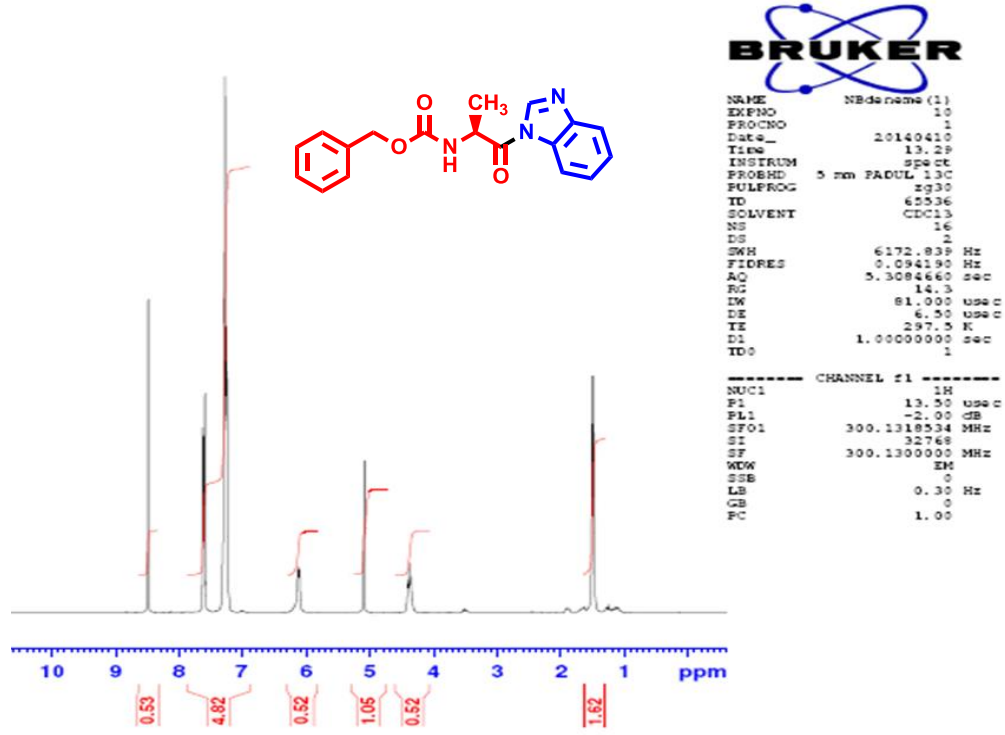
Şekil 3.2. 1 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



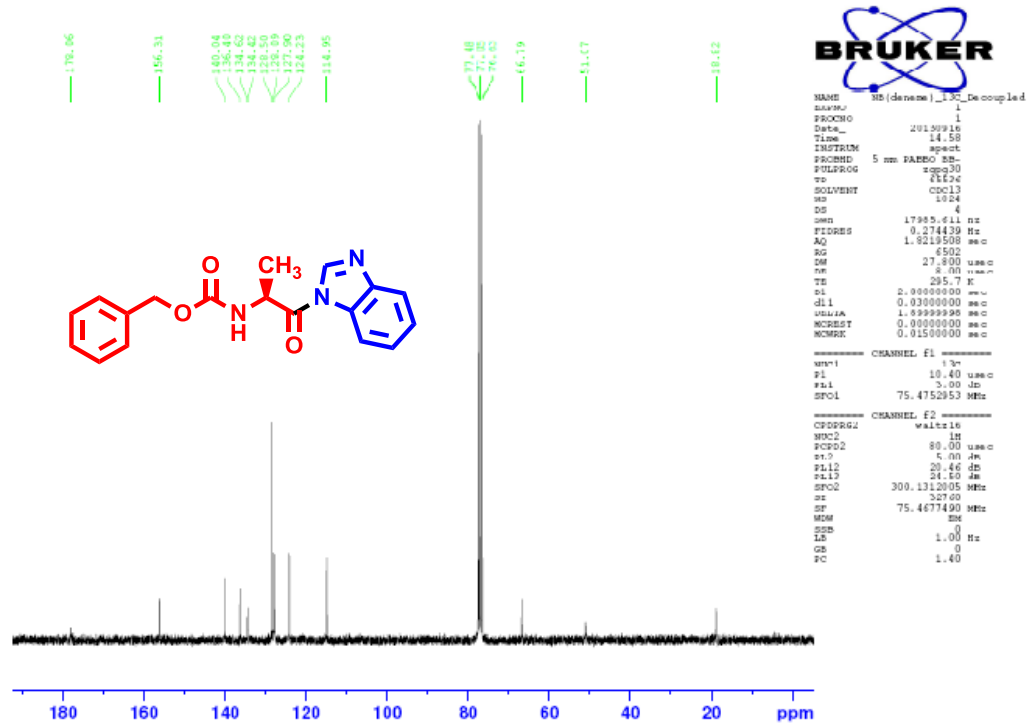
Şekil 3.3. 1 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

1 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde glisin amino asidinin metilen grubuna ait pik 4.70 ppm’de dublet, glisinin koruma grubuna ait metilen piki ise 5.19 ppm’de singlet, amino asidin -NH protonuna ait pik 5.86 ppm’de singlet, aromatik gruplara ait pikler ise 8.18-7.29 ppm aralığında multipler ve benzimidazolün 2 konumunda bulunan protona ait pik 8.44 ppm’de singlet olarak görülmektedir.

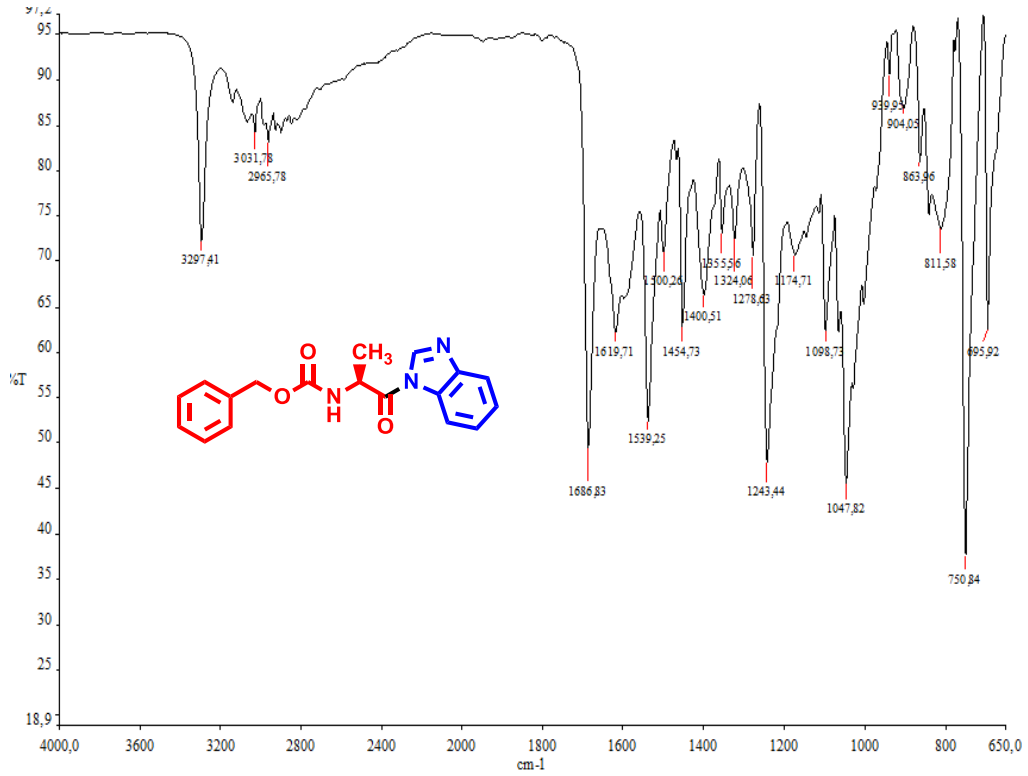
1 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde glisine ait metilen piki 44.7 ppm’de, koruma grubuna ait metilen piki 67.5 ppm, aromatik pikler 140.1, 136.0, 131.1, 128.6, 128.4, 126.3, 125.5, 120.8 ve 115.4 ppm’de, benzimidazolün 2 konumundaki karbon 143.5 ppm’de, glisinin koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 156.4 ppm’de ve amino asidin karbonil karbon piki 166.7 ppm’de gözlenmiştir.



Şekil 3.4. 2 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



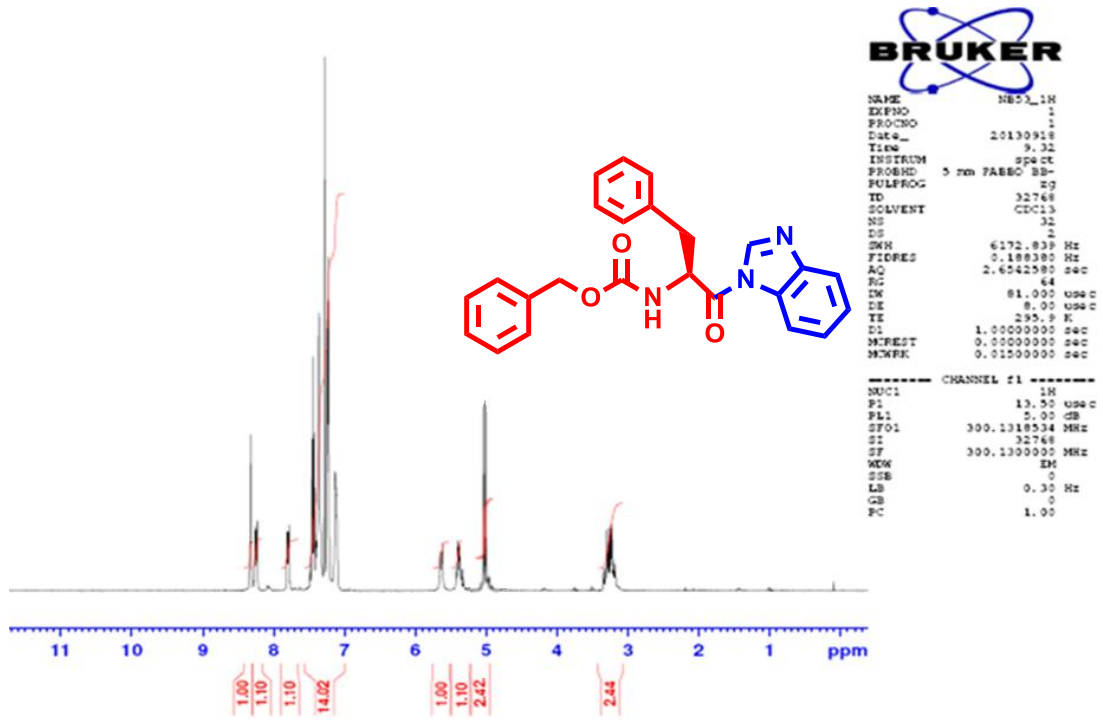
Şekil 3.5. 2 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



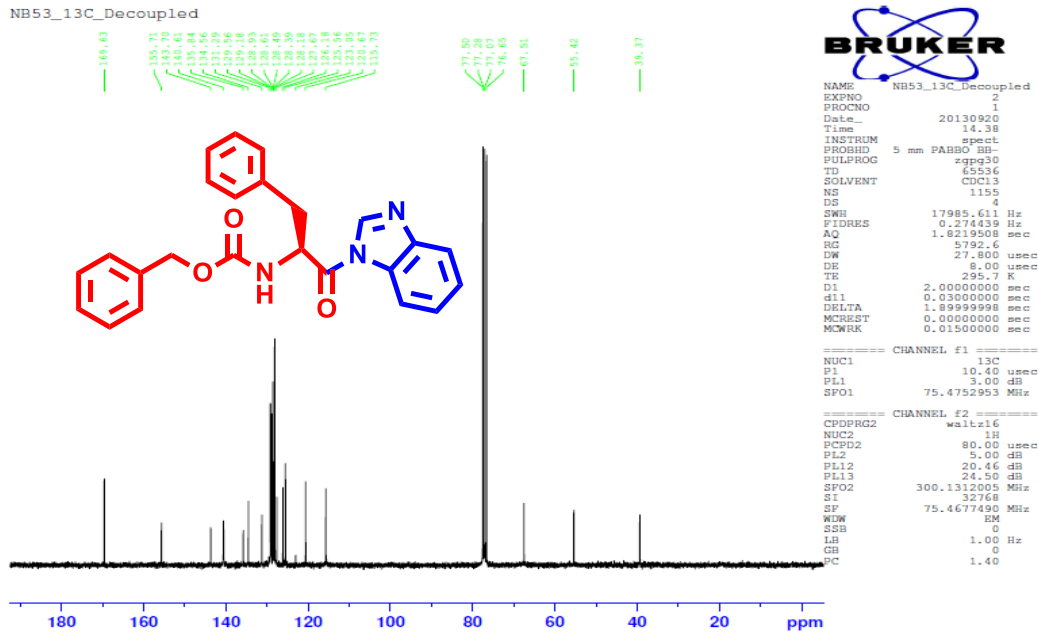
Şekil 3.6. 2 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

2 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde alanin amino asidinin metil grubuna ait pik 1.50 ppm'de dublet, amino asidin metin piki 4.38 ppm'de triplet, koruma grubunun metilen grubuna ait pik 5.10 ppm'de singlet, amino asidin -NH protonuna ait pik 6.12 ppm'de singlet, aromatik gruplara ait pikler 7.64-7.24 ppm aralığında multiplet ve benzimidazolün 2 konumunda bulunan protona ait pik 8.49 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

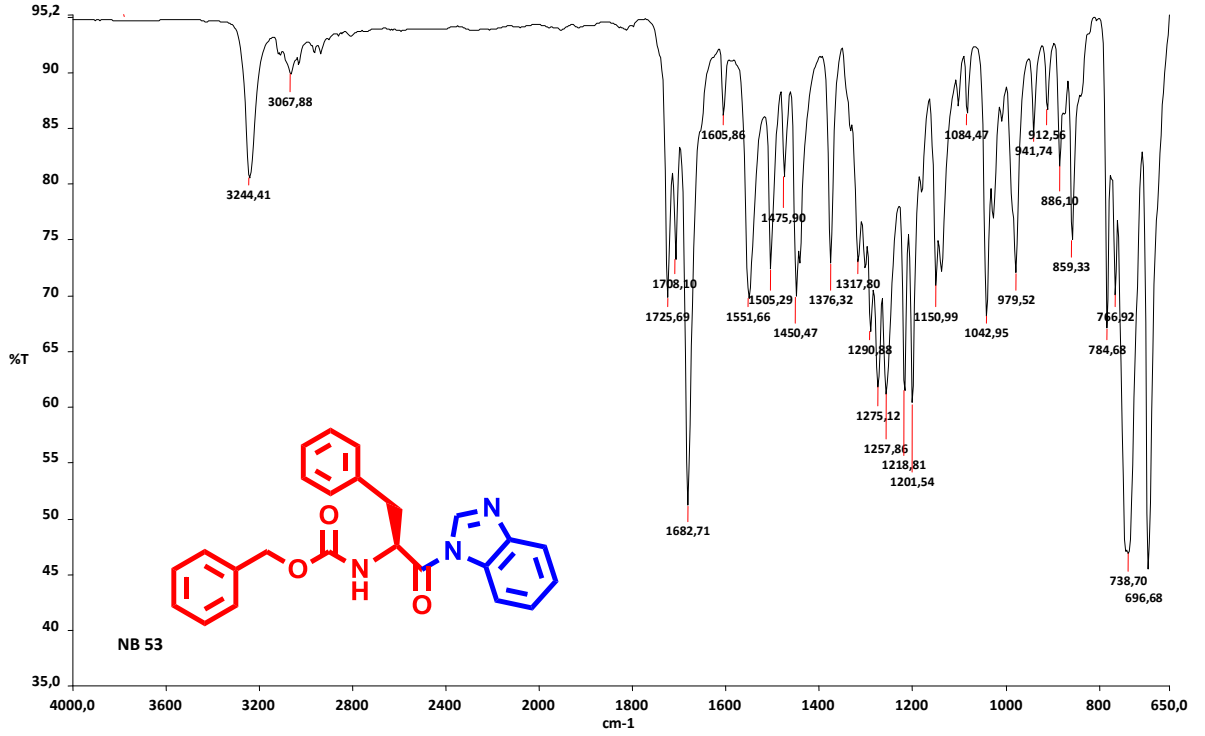
2 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino aside ait metil piki 18.8 ppm'de, metin piki 51.1 ppm'de, koruma grubuna ait metilen piki 66.8 ppm, aromatik pikler 136.4, 134.6, 134.4, 128.5, 128.1, 127.9, 124.2, 115.0 ppm'de, benzimidazolün 2 konumundaki karbon 140.0 ppm'de, alaninin koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 156.3 ppm'de ve amino asidin karbonil karbon piki 178.1 ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.7. 3 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



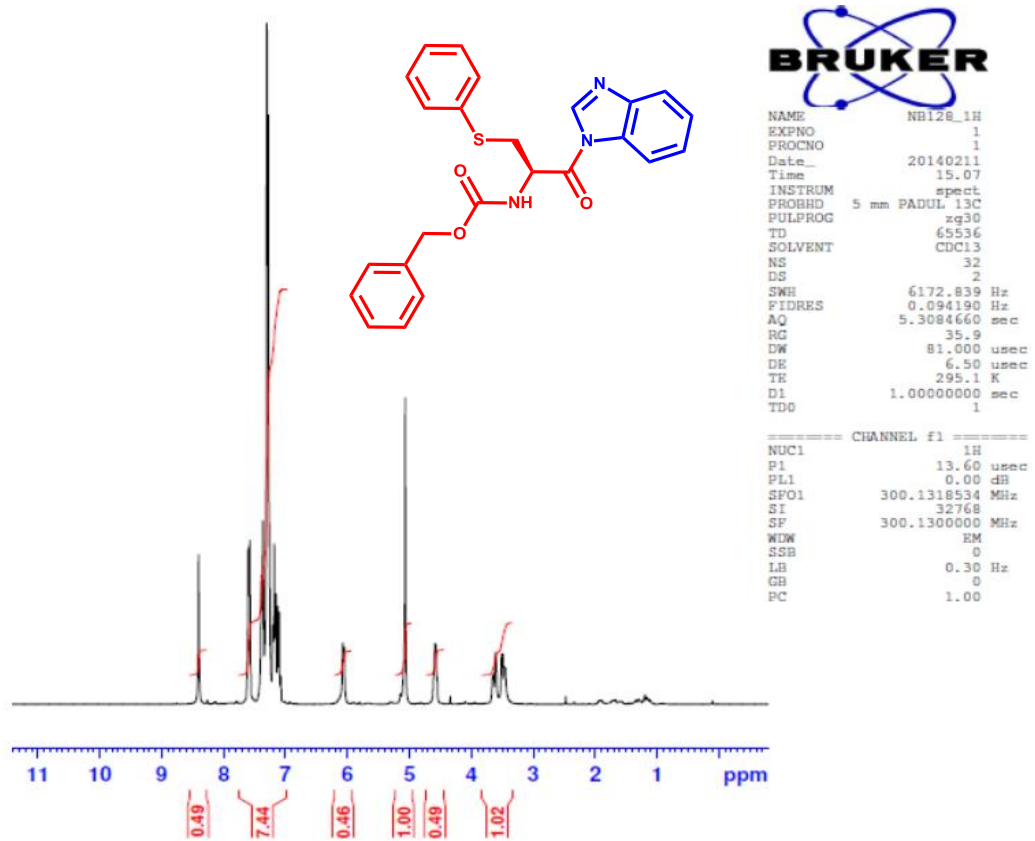
Şekil 3.8. 3 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



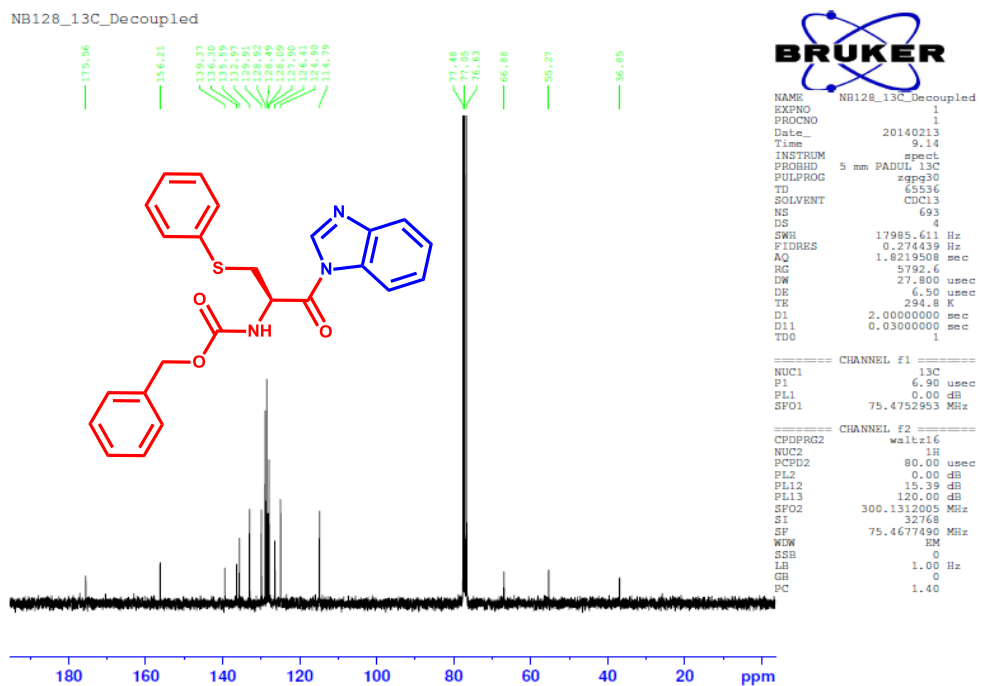
Şekil 3.9. 3 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

3 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin kiral karbonuna bağlı metilen grubuna ait pik 3.22-3.04 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Amino asidin amino koruma grubunun metilen grubuna ait pik 5.00 ppm'de singlet, amino aside ait C-H piki 5.29 ppm'de multipler, amino asidin -NH protonuna ait pik 5.88 ppm'de singlet, aromatik gruplara ait pikler 8.15-6.99 ppm aralığında multipler ve benzimidazolün 2 konumunda bulunan protona ait pik 8.29 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

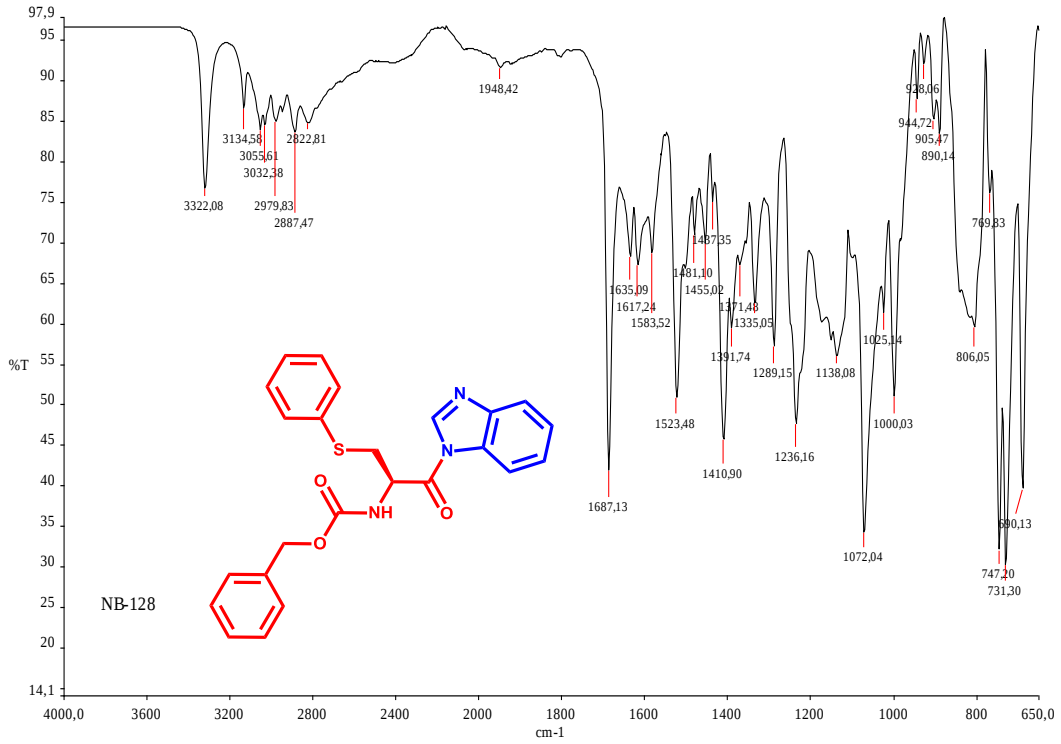
3 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino aside ait metin piki 39.4 ppm'de, koruma grubuna ait metilen piki 55.4 ppm'de, amino asidin metilen piki 67.5 ppm'de, aromatik pikler 140.6, 135.8, 134.6, 131.3, 129.2, 128.9, 128.6, 128.4, 128.2, 127.7, 126.2, 125.6, 120.7, 115.7 ppm'de, benzimidazolün 2 konumundaki karbon 143.7 ppm'de, koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 155.7 ppm'de ve amino asidin karbonil karbon piki 169.6 ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.10.4 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



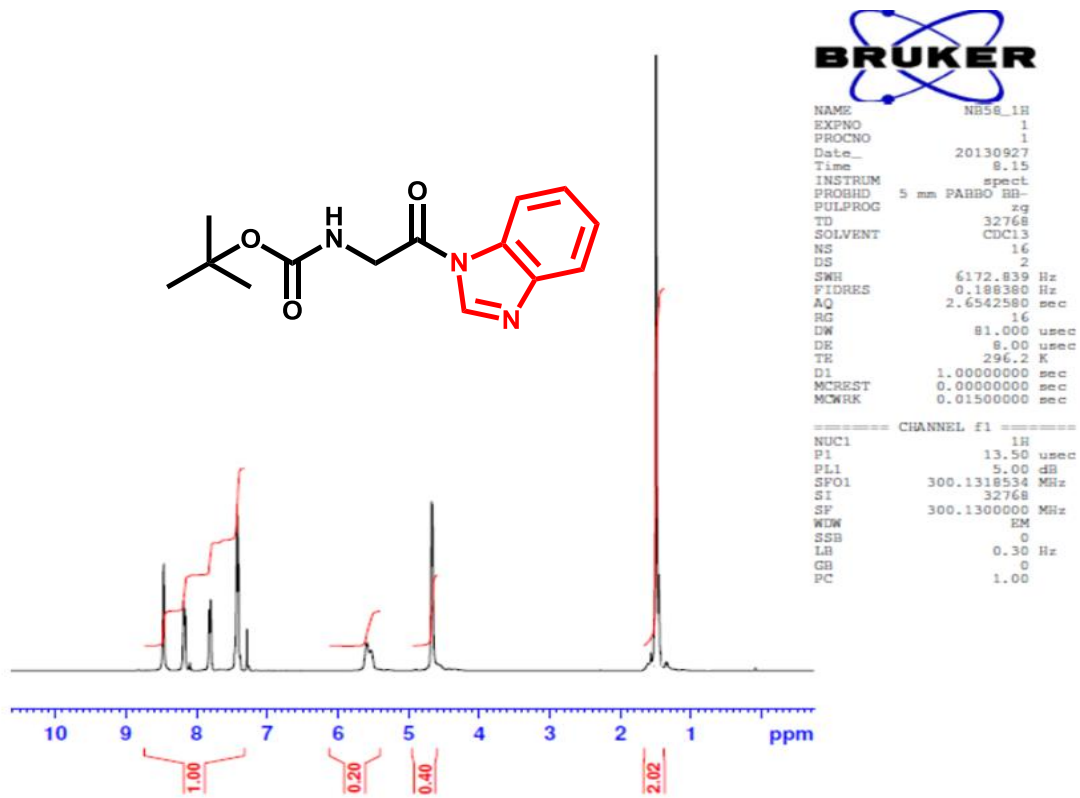
Şekil 3.11. 4 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



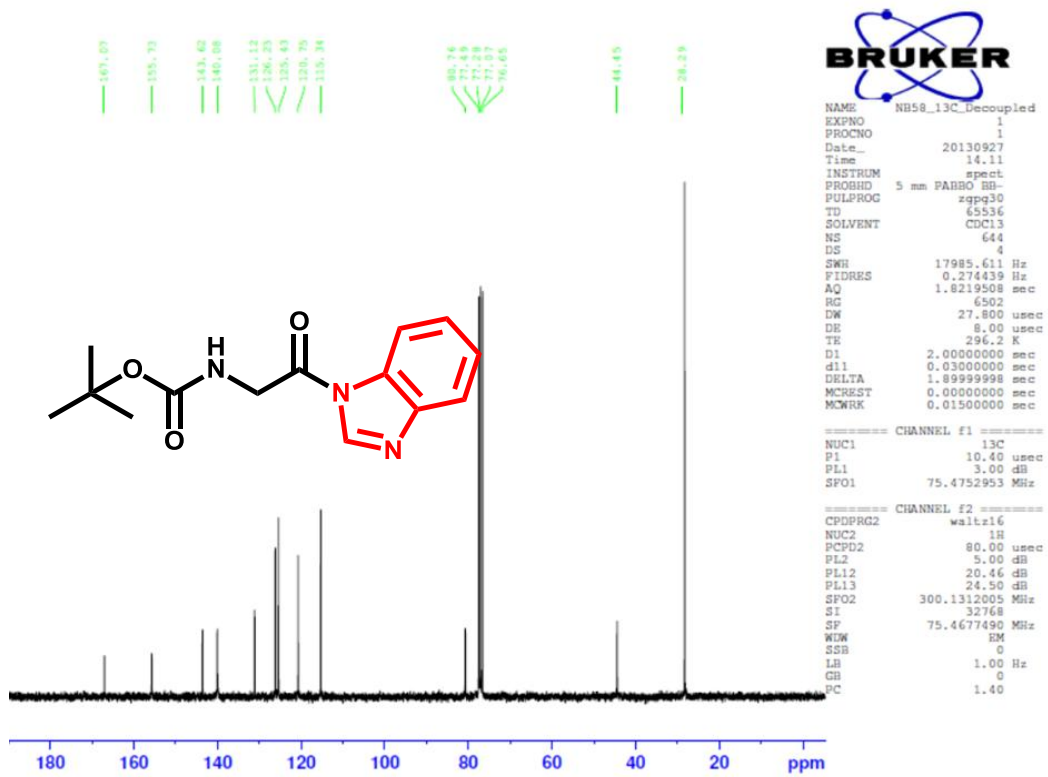
Şekil 3.12. 4 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

4 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin kiral karbonuna bağlı metilen grubuna ait pik 3.66-3.45 ppm aralığında multiplet, amino aside ait C-H piki 4.58 ppm’de kuarted, amino asidin amino koruma grubunun metilen grubuna ait pik 5.07 ppm’de singlet, amino asidin -NH protonuna ait pik 6.06 ppm’de dublet, aromatik gruplara ait pikler 7.61-7.10 ppm aralığında multiplet ve benzimidazolün 2 konumunda bulunan protona ait pik 8.40 ppm’de singlet olarak görülmektedir.

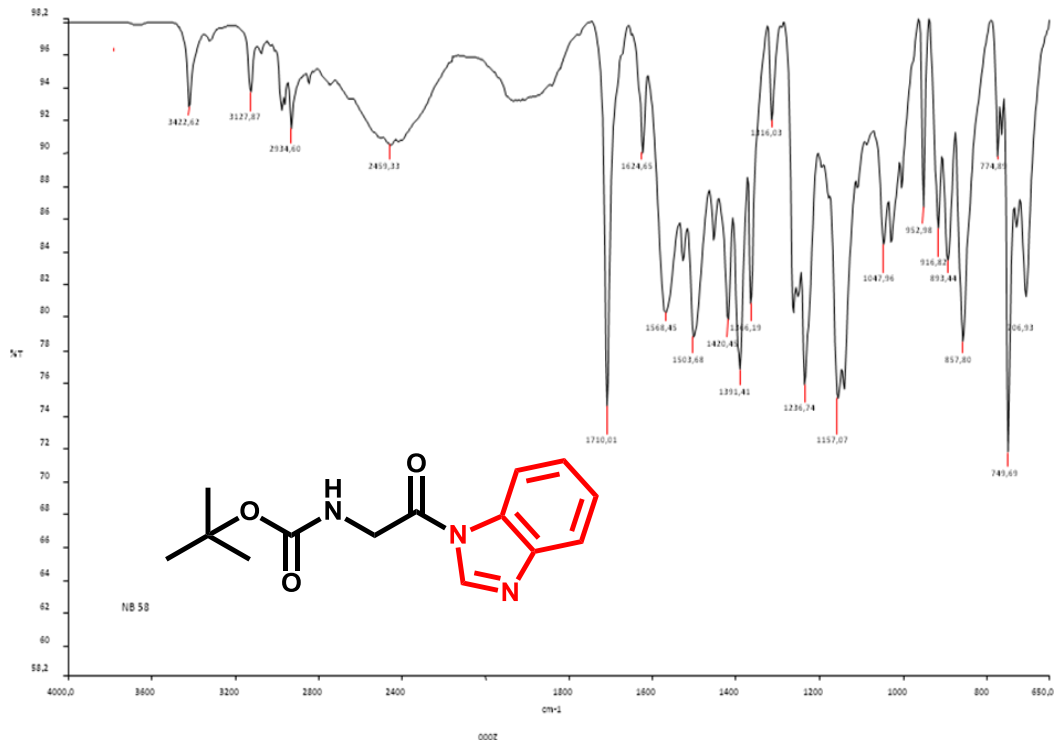
4 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde amino aside ait metilen piki 36.9 ppm’de ve C-H piki 55.3 ppm’de görülmektedir. Koruma grubuna ait metilen piki 66.9 ppm, aromatik pikler 136.3, 135.6, 133.0, 129.9, 128.9, 128.5, 128.1, 127.9, 126.4, 124.9, 114.8 ppm’de, benzimidazolün 2 konumundaki karbon 139.4 ppm’de, sisteinin koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 156.2 ppm’de ve amino asidin karbonil karbon piki 175.6 ppm’de gözlenmiştir. Aromatik karbonların beklenenden üç eksik çıkması muhtemelen tiyofenoksi ve benziloksi gruplarındaki *m*- ve *p*- konumlarındaki karbon pikleri ile benzimidazolün 5 ve 6 nolu karbonlarının çakışmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.13. 5 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



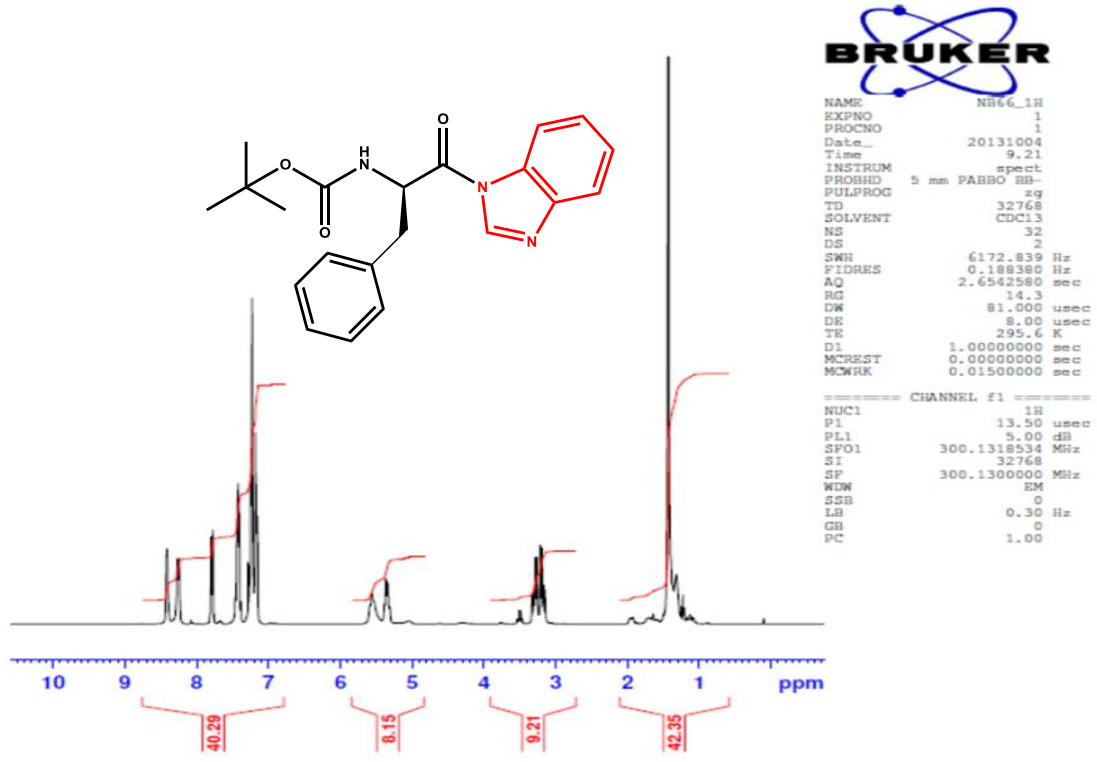
Şekil 3.14. 5 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



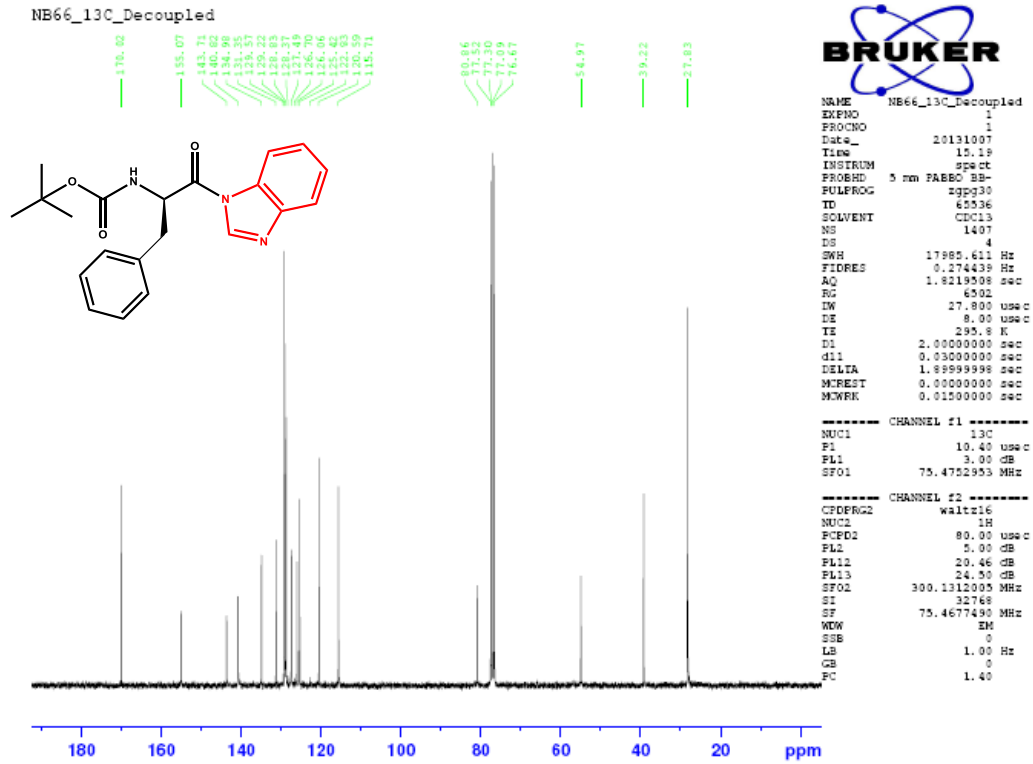
Şekil 3.15. 5 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

5 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde *t*-bütoksi grubuna ait pikin 1.50 ppm’de singlet, glisin amino asidinin metilen grubuna ait pik 4.67 ppm’de dublet, amino asidin -NH protonuna ait pik 5.51 ppm’de singlet, aromatik gruplara ait pikler 8.20-7.41 ppm aralığında multipler ve benzimidazolün 2 konumunda bulunan protona ait pik 8.46 ppm’de singlet olarak görülmektedir.

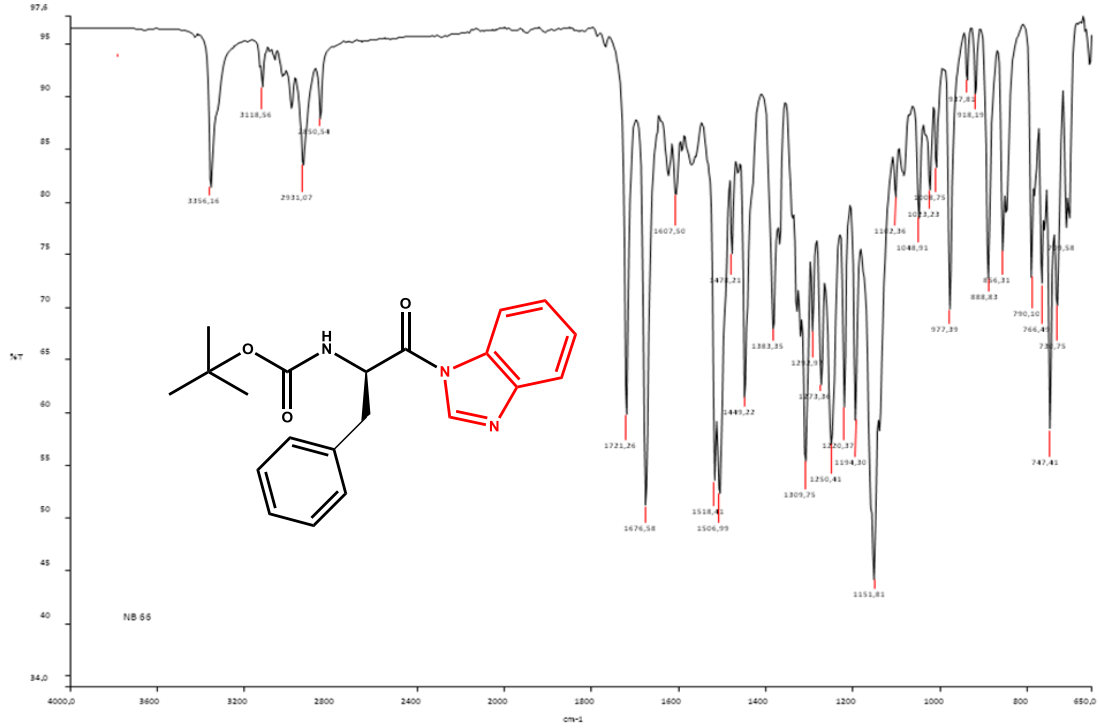
5 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde *t*-bütoksi grubuna ait pik 28.3 ppm’de, glisine ait metilen piki 44.5 ppm’de, *t*-bütoksi grubuna ait kuaterner karbon piki 80.8 ppm’de, aromatik pikler 140.1, 131.1, 126.2, 125.4, 120.7, 115.3 ppm’de, benzimidazolün 2 konumundaki karbon 143.6 ppm’de, glisinin koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 155.7 ppm’de ve amino asidin karbonil karbon piki 167.1 ppm’de gözlenmiştir.



Şekil 3.16. 6 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.17. 6 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

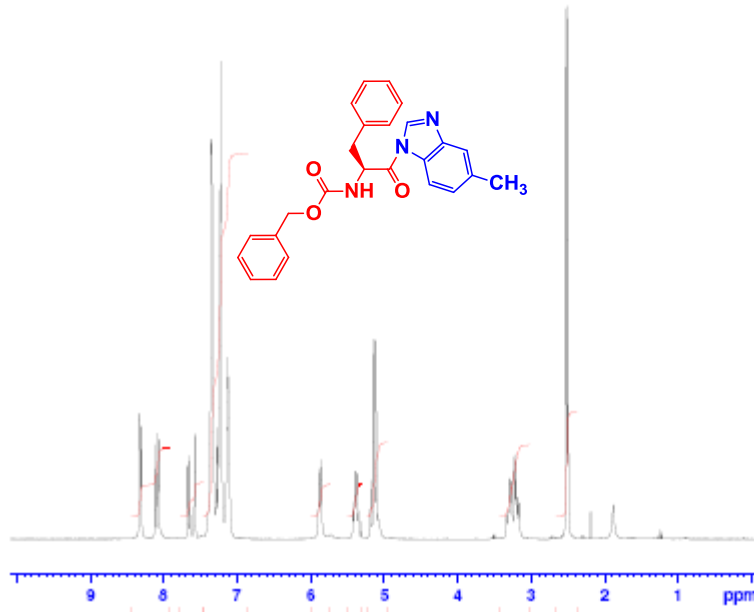


Şekil 3.18. 6 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

6 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde *t*-bütoksi grubuna ait pikin 1.43 ppm’de singlet, amino asidin kiral karbonuna bağlı metilen grubuna ait pik 3.33-3.15 ppm aralığında multipler, metin piki 5.35 ppm’de kuarter, amino asidin -NH protonuna ait pik 5.53 ppm’de dublet, aromatik gruplara ait multipler pikler 8.27-7.16 ppm aralığında multipler ve benzimidazolün 2 konumunda bulunan protona ait pik 8.42 ppm’de singlet olarak görülmektedir.

6 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde *t*-bütoksi grubuna ait pik 27.8 ppm’de, amino asidin metilen piki 39.2 ppm’de, metin piki 55.0 ppm’de, *t*-bütoksi grubuna ait kuaterner karbon piki 80.9 ppm’de, aromatik pikler 143.7, 135.0, 131.4, 129.2, 128.8, 127.5, 126.1, 125.4, 120.6, 115.7, ppm’de, benzimidazolün 2 konumundaki karbon 140.8 ppm’de, koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 155.1 ppm’de ve amino asidin karbonil karbon piki 170.0 ppm’de gözlenmiştir.

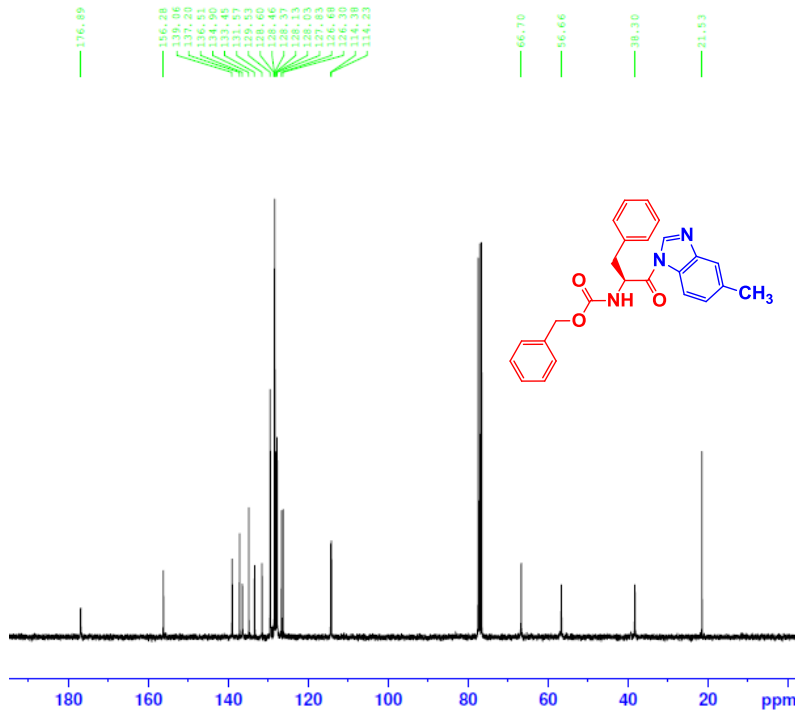
NB133_1H



NAME NB133-2_1H
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20140103
Time 13.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6172.039 Hz
FIDRES 0.199390 Hz
AQ 2.6542590 sec
RG 20.2
DW 91.000 usec
DE 9.00 usec
TE 296.0 K
D1 1.0000000 sec
SFO1 300.131454 MHz
PC 1.00

Şekil 3.19. 8 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.

NB133_13C_Decoupled

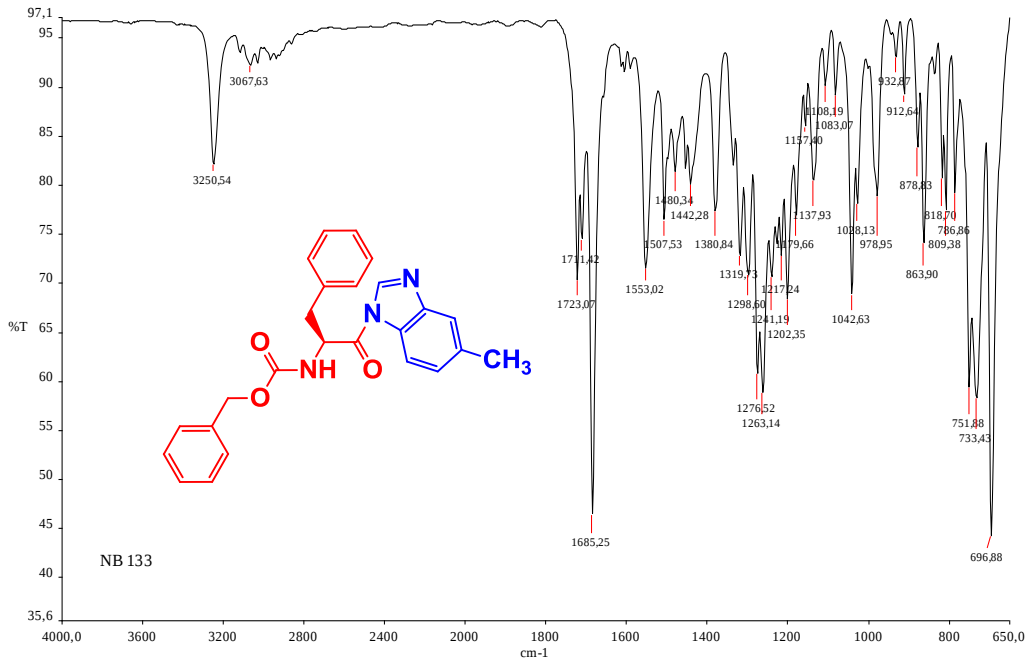


NAME NB133
EXPNO 11
PROCNO 1
Date_ 20140410
Time 17.36
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PADUL 13C
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 774
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 5792.6
DW 27.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752853 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -2.00 dB
PL12 15.80 dB
PL13 15.80 dB
SFO2 300.1312005 MHz
SI 32768
SP 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Şekil 3.20. 8 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

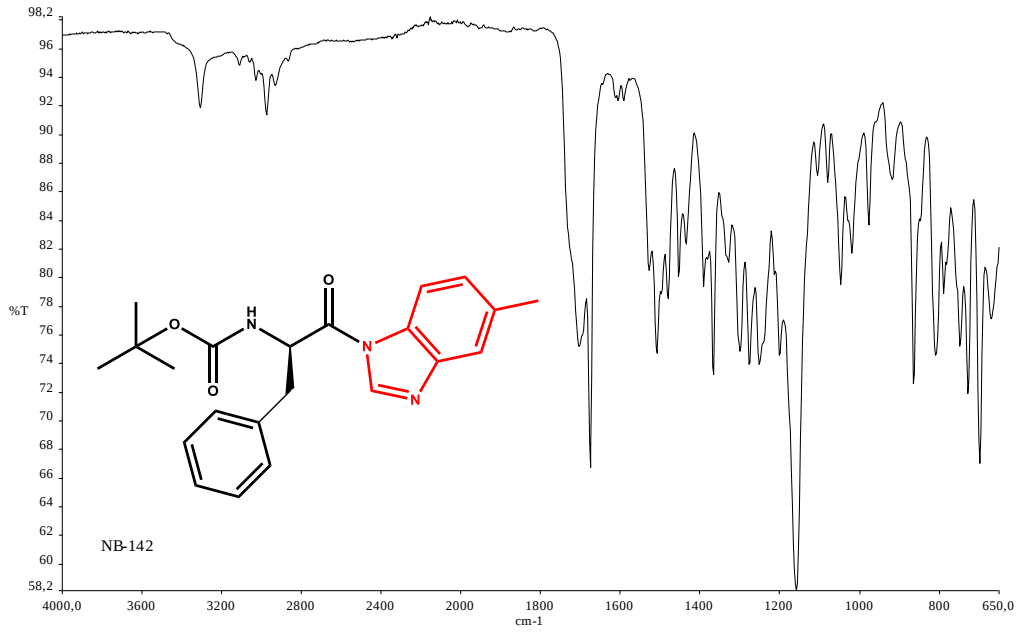


Şekil 3.21. 8 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

8 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde metil protonlarının 2.50 ppm’de ikili singlet, amino asidin kiral karbonuna bağlı metilen grubuna ait pik 3.28-3.15 ppm aralığında multiplet, koruma grubundaki metilen grubuna ait pik 5.10 ppm’de ikili singlet, amino asidin metin piki 5.38 ppm’de multiplet, amino asidin -NH protonuna ait pik 5.88 ppm’de dublet, aromatik gruplara ait pikler 8.10 ve 7.70-7.07 ppm aralığında multipletler ve benzimidazolün 2 konumunda bulunan protona ait pik 8.23 ppm’de ikili singlet halinde gözlenmiştir.

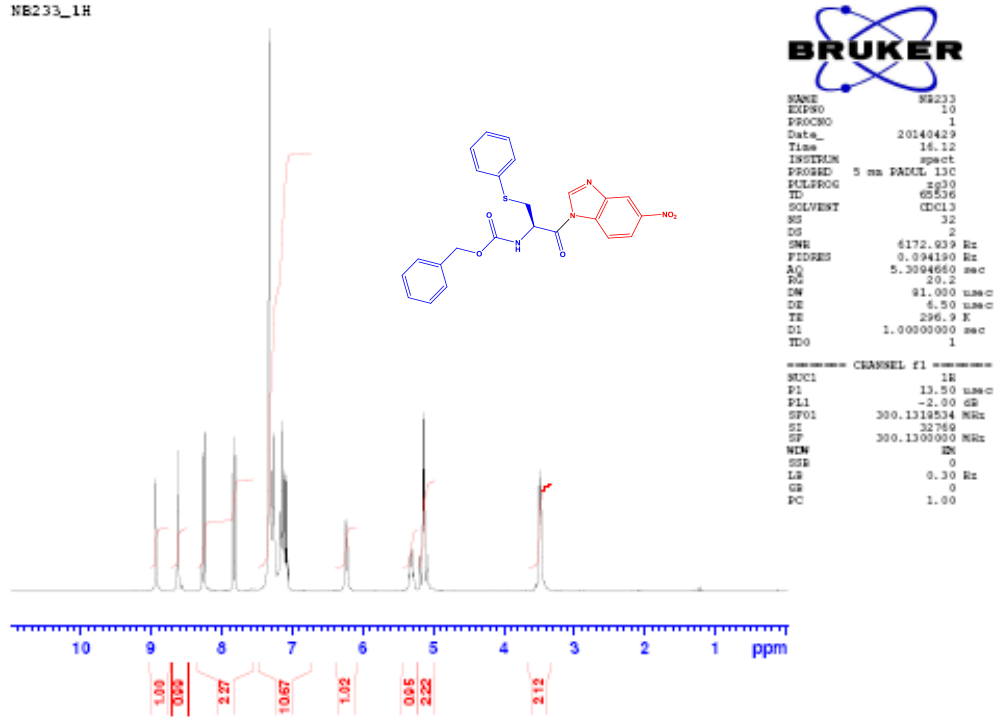
5-Süstitüye benzimidazol bileşikler amino asit ile bağ yaparken tautomeriden dolayı bazen 5 bazen 6 süstitüye olacak şekilde ürüne dönmüşlerdir. Bundan dolayı 5-süstitüye benzimidazol türevlerinde gerek proton gerekse karbon spektrumlarında beklenenden daha fazla pik gözlenebilmektedir. Bu durum, 5-süstitüye benzimidazol türevlerinin 1-nolu azotlarının süstitüsyon ürünlerinde de net olarak görülmektedir (Yıldırım vd., 2005; Akkurt vd., 2006).

8 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde metil piki 21.5 ppm’de, amino aside ait metilen piki 38.3 ppm’de ve C-H piki 56.7 ppm’de görülmektedir. Koruma grubuna ait metilen piki 66.7 ppm, aromatik pikler 137.2, 136.5, 134.9, 133.5, 131.6, 129.5, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 126.7, 126.3, 114.4, 114.2 ppm’de görülmektedir. Burada 5-Metil benzimidazolün tautomerik etkisiyle aromatik pikler beklenenden fazla sayıda görülmektedir. Benzimidazolün 2 konumundaki karbon 139.1 ppm’de, koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 156.3 ppm’de ve amino asidin karbonil karbon piki 176.9 ppm’de gözlenmiştir.

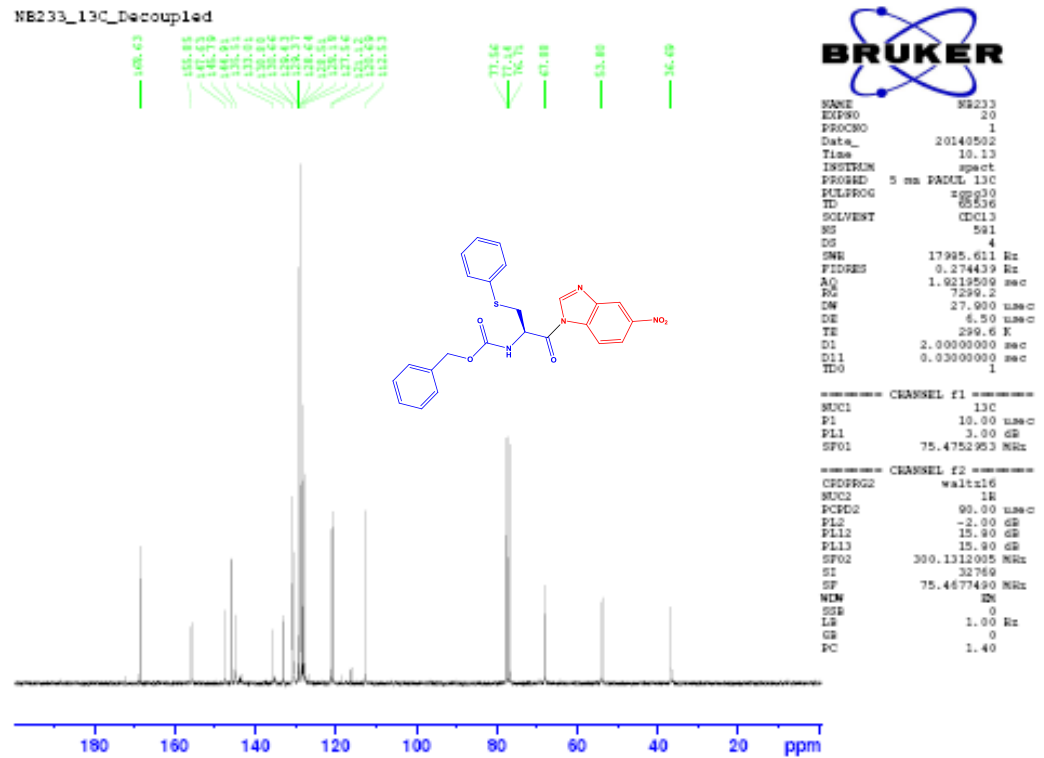


Şekil 3.24. **10** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

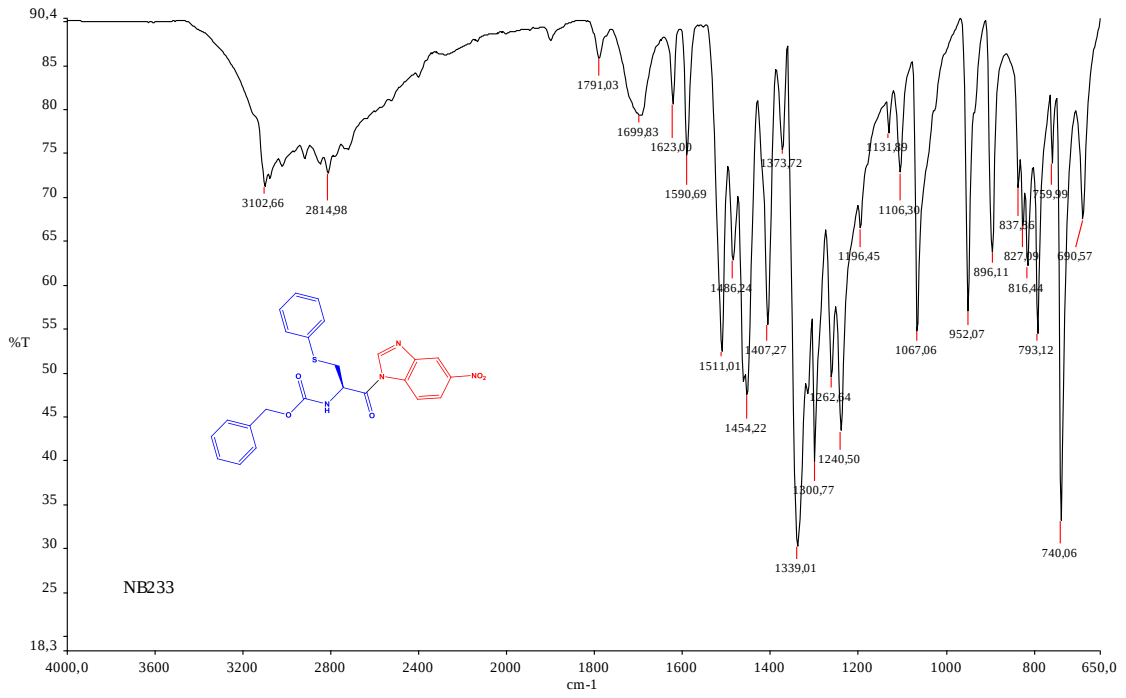
10 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde *t*-bütoksi grubuna ait pikin 1.43 ppm’de singlet, metil grubuna ait pik 5-benzimidazol bileşiğinde gözlenen tautomeriden dolayı 2.46 ve 2.52 ppm’de iki singlet, amino asidin kiral karbonuna bağlı metilen grubuna ait pik 3.31-3.13 ppm aralığında multiplet, metin piki 5.32 ppm’de multiplet, amino asidin -NH protonuna ait pik 5.48 ppm’de dublet, aromatik gruplara ait pikler 8.11-7.16 ppm aralığında üç grup şeklinde multiplet ve benzimidazolün 2 konumunda bulunan proton, 5-benzimidazol bileşiğinde gözlenen tautomeriden dolayı 8.35 ve 8.34 ppm’de iki singlet pik olarak gözlenmiştir. **10** Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde metil benzimidazoldeki tautomeriden metil piki 21.9 ve 21.5 ppm’de, *t*-bütoksi grubuna ait pik 28.2 ppm’de, amino asidin metilen piki 39.3 ppm’de, metin piki 54.9 ppm’de, *t*-bütoksi grubuna ait kuaterner karbon piki 80.6 ppm’de, aromatik pikler ise tautomerik etkiden dolayı beklenenden fazla sayıda 141.7, 140.8, 140.3, 136.4, 135.4, 135.0, 131.5, 129.6, 129.3, 129.2, 128.4, 127.5, 126.8, 120.5, 120.0, 115.8, 115.2 ppm’de, koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 155.0 ppm’de ve amino asidin karbonil karbon piki 170.0 ve 169.8 ppm’de gözlenmiştir.



Şekil 3.25. 14 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



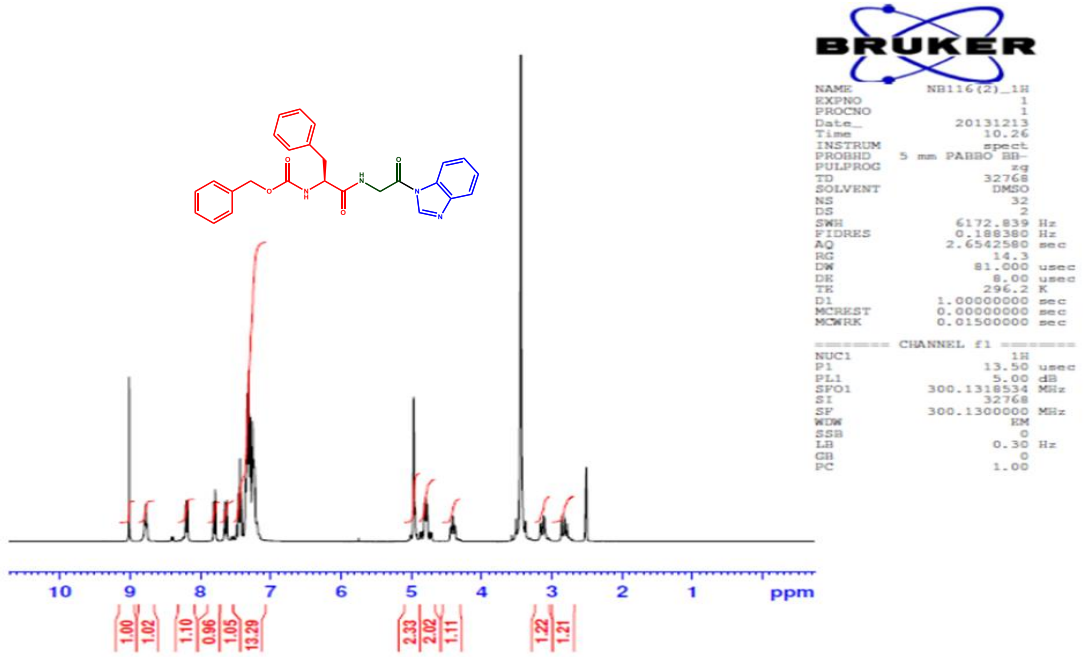
Şekil 3.26. 14 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



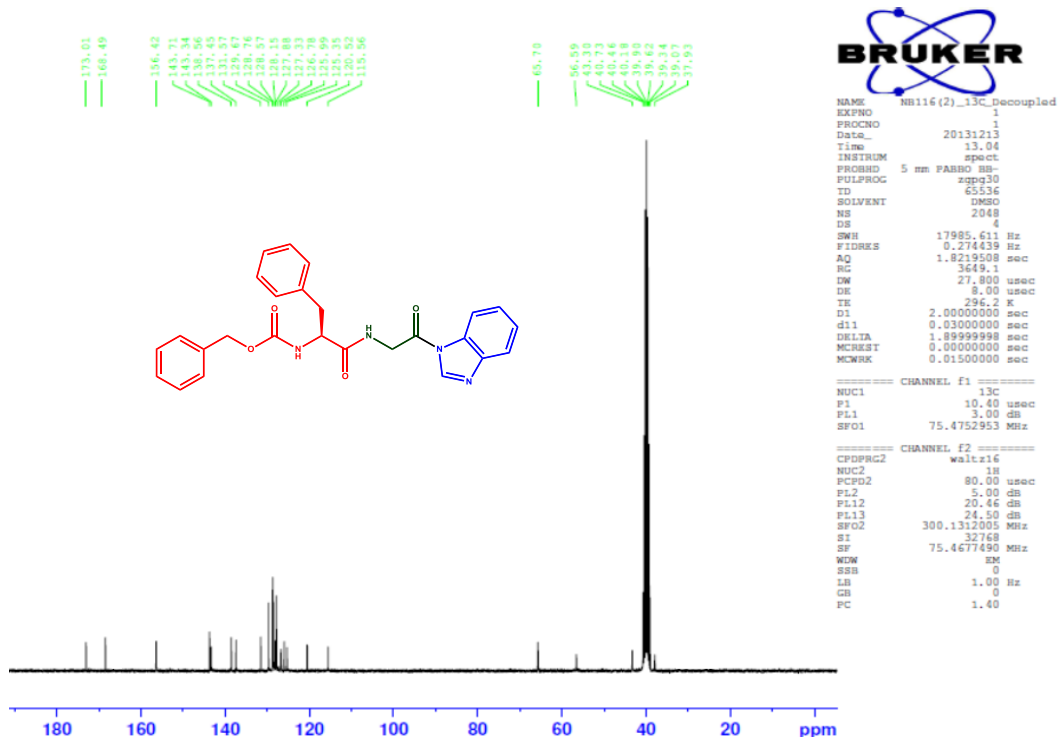
Şekil 3.27. 14 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

14 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde kükürde komşu metilen protonları 3.48 ppm de dublet, koruma grubuna ait metilen protonları 5.12 ppm'de tautomeriden dolayı ikili singlet, amino asitin kiral karbonu 5.31 ppm' de kuartet, amino asidin -NH protonuna ait pik 6.23 ppm'de dublet, aromatik proton pikleri 7.43-7.08 ppm'de multiplet, 7.80 ve 8.63 ppm'de dubletler ile 8.63 ppm'de singlet, benzimidazolün 2 konumunda bulunan protona ait pik 8.94 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

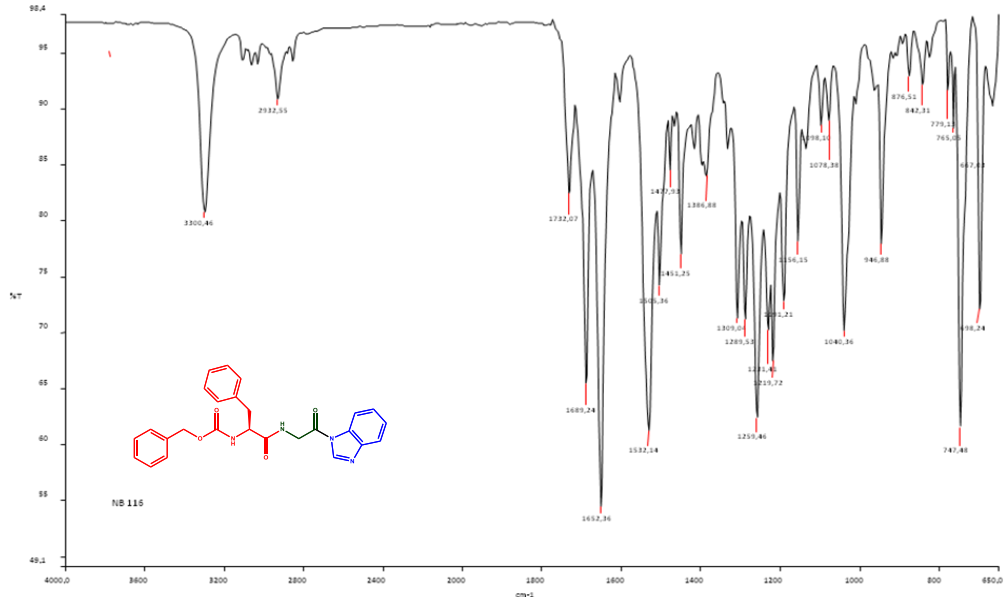
14 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde alifatik karbon pikleri 36.7 (CHCH₂S), 53.8 (CHCH₂S), 67.9 (OCH₂Ph) ppm'de, aromatik karbon pikleri, 112.5, 120.7, 121.1, 127.6, 128.2, 128.5, 128.6, 129.4, 130.7, 130.8, 133.0, 135.5, 145.8, 144.9 ppm'lerde, benzimidazolün 2 nolu karbonu 147.6 ppm'de, koruma grubundaki karbonil karbonu 155.9 ppm'de ve amino asitin karbonil karbonu 168.6 ppm' de görülmektedir.



Şekil 3.28. 16 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.29. 16 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 3.30. 16 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

16 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin kiral karbonuna bağlı metilen grubuna ait pikin 3.12-2.78 ppm’ de multiplet, metin grubuna ait pikin 4.45-4.37 ppm aralığında multiplet, glisine ait metilen piki 4.82-4.77 ppm aralığında multiplet, koruma grubunun metilen grubuna ait pik 4.97 ppm’de singlet, aromatik gruplara ait pikler ve fenilalaninin N-H piki 8.14-7.20 ppm aralığında multiplet, glisinin N-H grubuna ait pik 8.78 ppm’de triplet ve benzimidazolün 2 konumunda bulunan protona ait pik 9.01 ppm’de singlet olarak görülmektedir.

16 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde fenilalanine ait metilen piki 38.0 ppm’de, metin piki 43.3 ppm’de, glisine ait metilen piki 56.6 ppm’de, koruma grubuna ait metilen piki 65.7 ppm’de, aromatik pikler 143.3, 138.6, 137.5, 131.6, 129.7, 128.8, 128.6, 128.2, 127.9, 126.8, 126.0, 125.4, 120.5, 115.6 ppm’de, benzimidazolün 2 konumundaki karbon 143.7 ppm’de, koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 156.4 ppm’de ve glisinin karbonil karbon piki 168.5 ppm’de ve fenilalaninin karbonil karbon piki 173.0 ppm’de gözlenmiştir.

Tablo 3.3. **17-20** Numaralı Bileşiklere ait ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri.

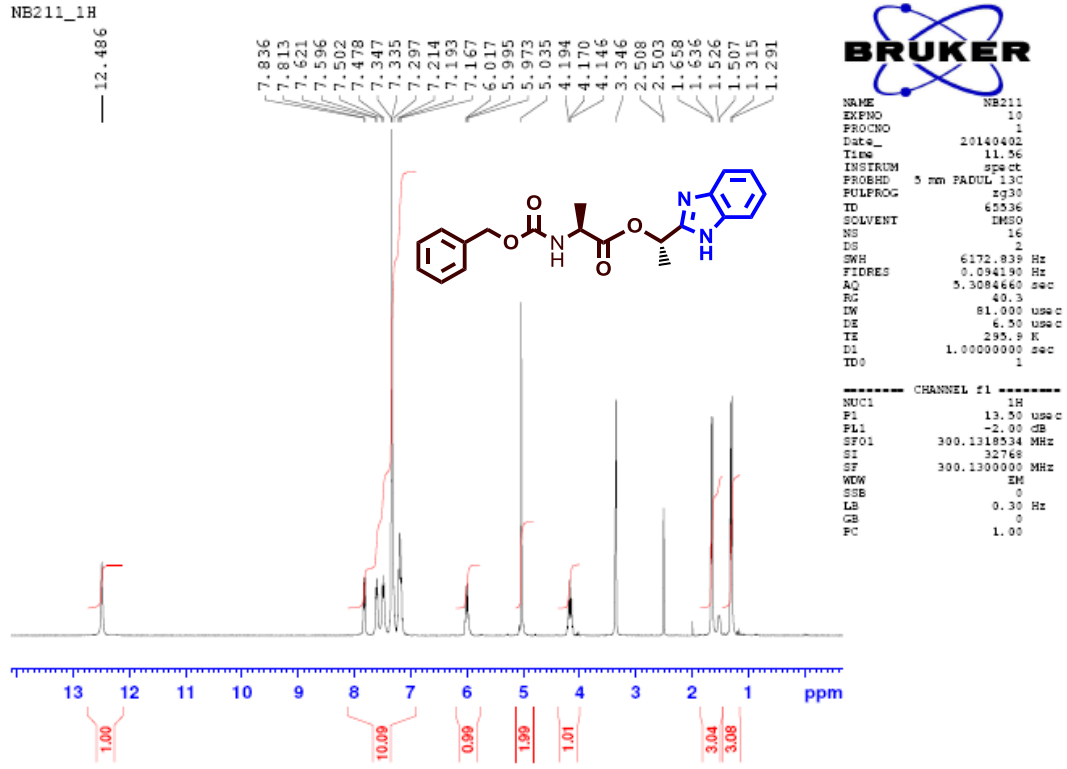
Bileşik	¹ H-NMR değerleri*
1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)ethyl 2-(((benziloksi)karbonil)amino) propanoat (17)	δ: 12.48 (s, 1H, N=CNH), 7.86-7.19 (m, 10H, Ar- <i>H</i> + NH), 5.99 (q, 1H, OCHCH ₃ , <i>J</i> = 6,6 Hz), 5.04 (s, 2H, CH ₂ Ph), 4.17 (m, 1H, NCH), 1.65 (d, 3H, COCHCH ₃ , <i>J</i> = 6,6 Hz), 1.30 (d, 3H, CHCH ₃ , <i>J</i> = 7,2 Hz)
1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)etil 2-(((benziloksi)karbonil)amino)-3- fenilpropanoat (18)	δ: 12.49 (s, 1H, N=CNH), 7.91-7.12 (m, 15H, Ar- <i>H</i> + NH), 6.08 (q, 1H, CH, <i>J</i> = 6.6 Hz), 5.00 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.44-4.40 (m, 1H, CHCH ₂ Ph), 3.23-3.17 ve 2.94-2.86 (m, 2H, CHCH ₂ Ph), 1.73 (d, 3H, CHCH ₃ , <i>J</i> = 6.6 Hz)
1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il) etil 2-((tert-bütoksikarbonil) amino)-3- fenilpropanoat (19)**	δ: 10.45 (s, 1H, N=CNH), 7.80-7.10 (m, 9H, Ar- <i>H</i>), 6.21 (q, 1H, OCHCH ₃ , <i>J</i> = 6,2 Hz), 5.22 (d, 1H, NH, <i>J</i> = 6,6 Hz), 4.58 (d, 1H, CHCH ₂ Ph, <i>J</i> = 3,9 Hz), 3.17-3.13 (m, 2H, CHCH ₂ Ph), 1.78 (d, 3H, OCHCH ₃ , <i>J</i> = 6,6 Hz), 1.45 (s, 9H, COO(CH ₃) ₃)
1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>] imidazol-2-il) etil 2-(2-(((benziloksi) karbonil)amino) asetamido)asetat (20)	δ: 12.54 (s, 1H, N=CNH), 8.36 (t, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.63-7.20 (m, 10H, Ar- <i>H</i> + 2NH), 6.05 (q, 1H, OCHCH ₃ , <i>J</i> = 6,9 Hz), 5.04 (s, 2H, CH ₂ Ph), 4.00 (d, 2H, CONHCH ₂ CO, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.70 (d, 2H, CONHCH ₂ CO, <i>J</i> = 6,0 Hz), 1.67 (d, 3H, OCHCH ₃ , <i>J</i> = 6,9 Hz)

NMR Çözgeni olarak *DMSO-d₆, ** CDCl₃ kullanılmıştır.

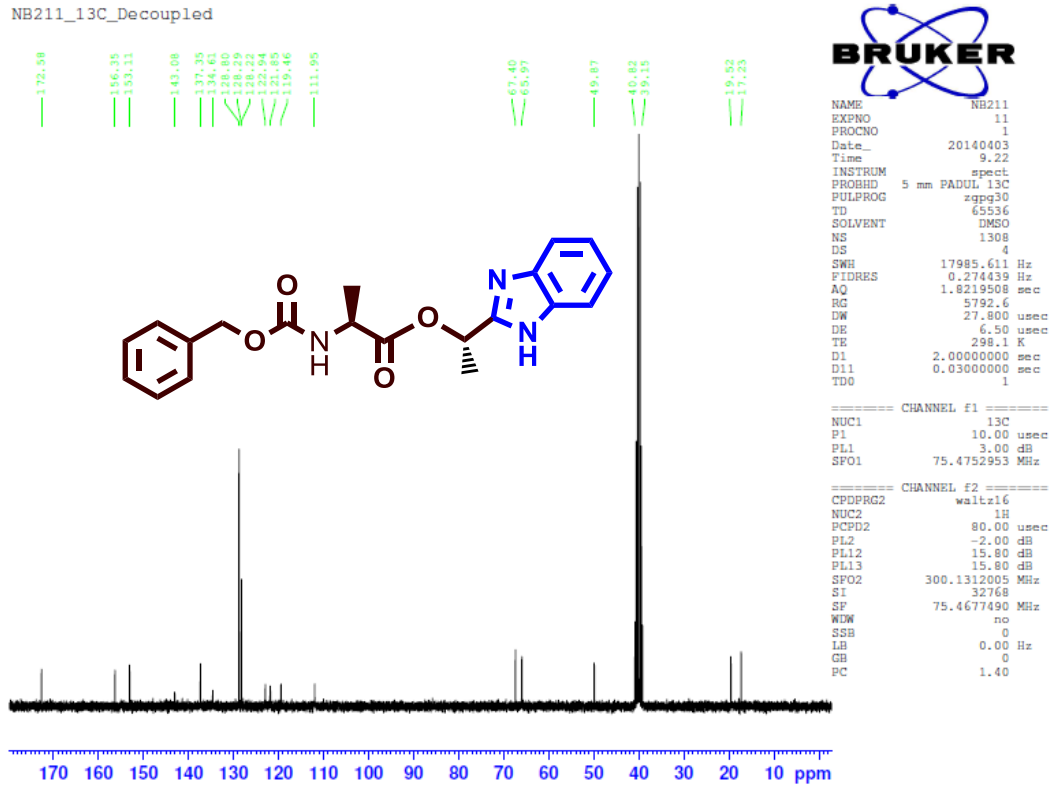
Tablo 3.4. **17-20** Numaralı Bileşiklere ait ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri.

Bileşik	^{13}C -NMR değerleri*
1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)etil 2-(((benziloksi)karbonil)amino) propanoat (17)	δ : 172.6 (NHCHCO), 156.4 (COOCH ₂ Ph), 153.1 (OCHCH ₃), 140.0 (NHCN), 136.6, 136.4, 134.4, 128.5, 128.1, 127.9, 124.2, 115.0 (Ar-C), 67.4 (OCHCH ₃), 66.8 (OCH ₂ Ph), 51.1 (NHCHCH ₃), 19.5 (OCHCH ₃), 18.8 (NHCHCH ₃)
1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)etil 2-(((benziloksi)karbonil)amino)-3- fenilpropanoat (18)	δ : 169.9 (NHCHCO), 156.7 (COOCH ₂ Ph), 150.9 (NHCN), 136.2, 136.0, 130.7, 129.4, 129.2, 128.5, 128.3, 128.0, 127.6, 127.5, 127.0, 126.9, 126.5, 114.5 (Ar-C), 67.0 (OCHCH ₃), 65.3 (OCH ₂ Ph), 55.8 (CHCH ₂ Ph) 31.0 (CHCH ₂ Ph), 19.8 (OCHCH ₃)
1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il) etil 2-((tert-bütoksikarbonil) amino)-3- fenilpropanoat (19)**	δ : 171.4 (NHCH ₂ CO), 156.3 (COOC(CH ₃) ₃), 152.7 (NHCN), 143.0, 135.6, 133.5, 129.2, 128.8, 127.3, 123.1, 122.2, 119.5, 111.2 (Ar-C), 80.8 (COOC(CH ₃) ₃), 68.2 (OCHCH ₃), 55.0 (CHCH ₂ Ph) 37.4 (CHCH ₂ Ph), 28.4 (COO(CH ₃) ₃), 19.8 (OCHCH ₃)
1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>] imidazol-2-il) etil 2-(2-(((benziloksi) karbonil)amino) asetamido)asetat (20)	δ : 169.8 (NHCH ₂ CONH), 169.1 (COOCHCH ₃), 156.5 (COOCH ₂ Ph), 152.8 (NHCN), 142.6, 136.9, 134.1, 128.3, 127.8, 127.7, 122.4, 121.4, 118.9, 111.4 (Ar-C), 67.0 (OCHCH ₃), 65.5 (OCH ₂ Ph), 43.3 (CH ₂ NHCOOCH ₂ Ph), 40.7 (NHCH ₂ COOCHCH ₃), 19.1 (OCHCH ₃)

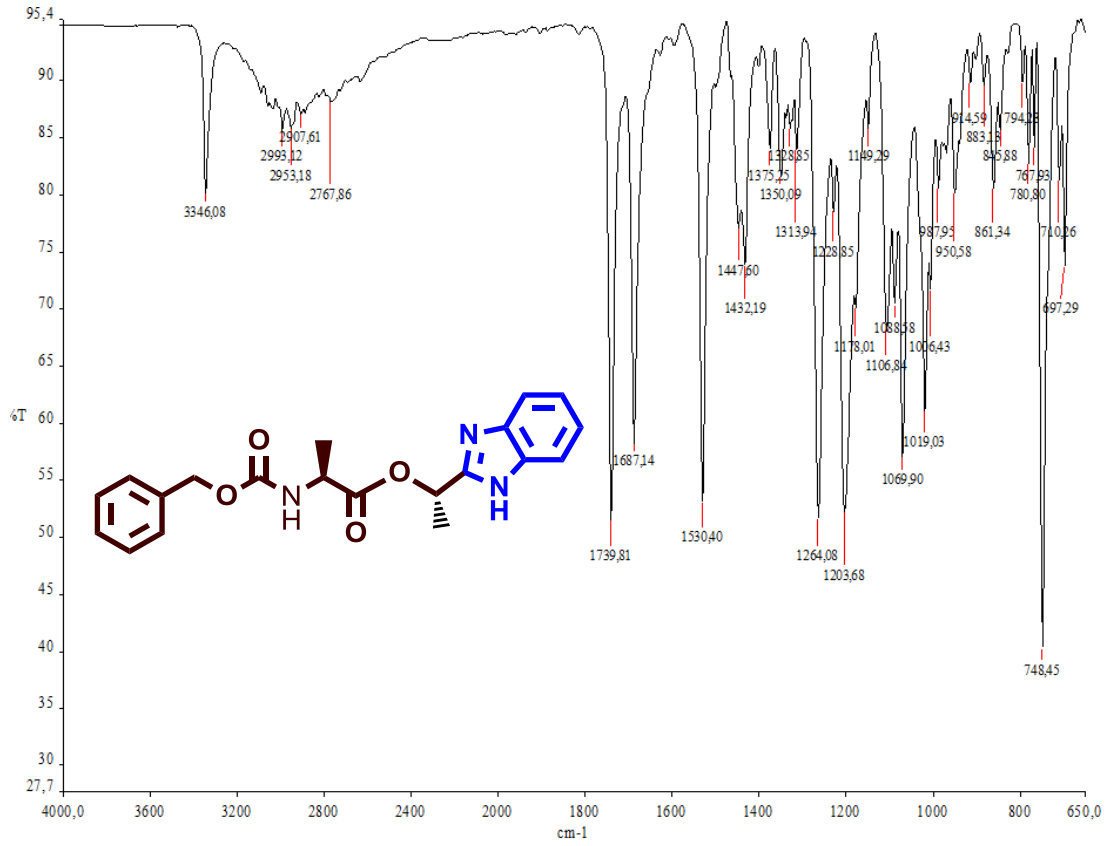
NMR Çözgeni olarak *DMSO-*d*₆, ** CDCl₃ kullanılmıştır.



Şekil 3.31. 17 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.32. 17 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

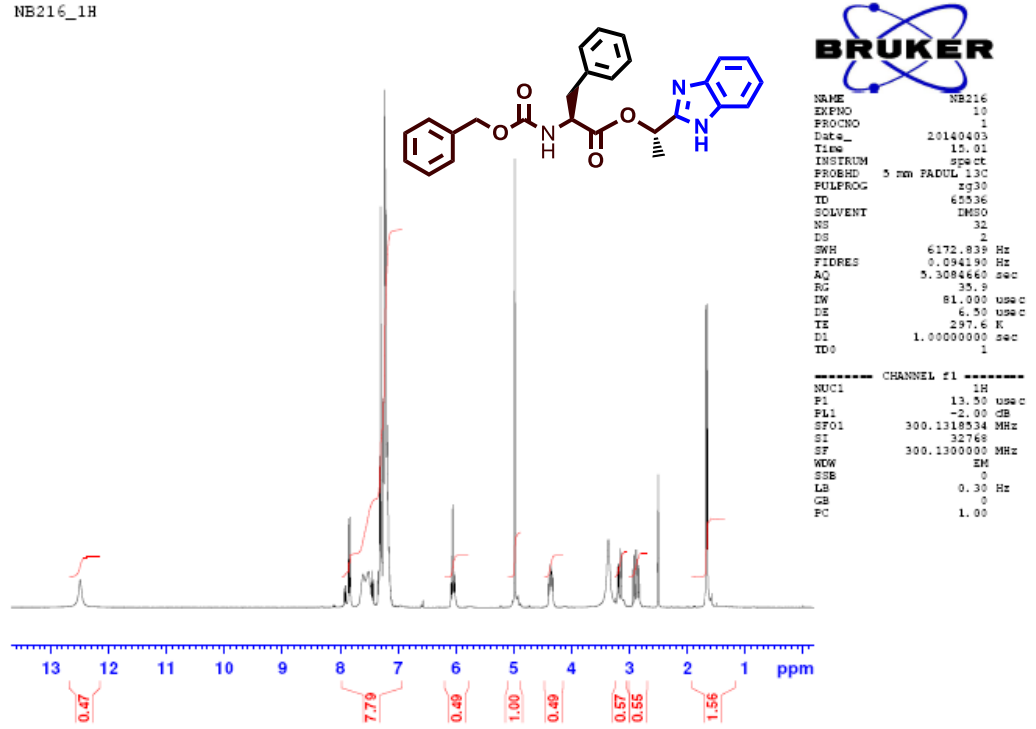


Şekil 3.33. 17 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

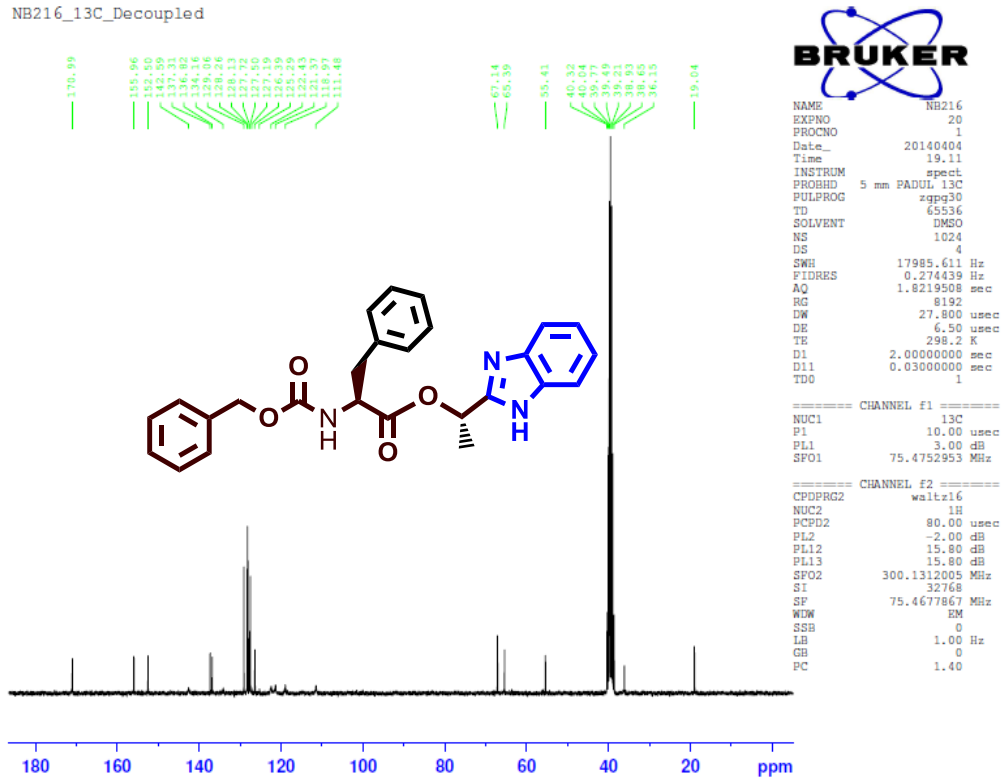
17 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde alanin amino asidinin metil grubuna ait pik 1.30 ppm’de dublet, benzimidazolin 2. konumuna komşu metil piki 1.65 ppm’de dublet, metin hidrojenine ait pik 5.99 ppm’de kuartet, koruma grubunun metilen grubuna ait pik 5.04 ppm’de singlet, amino asidin metin piki 4.17 ppm’de multiplet, aromatik gruplara ait multiplet pikler ile NH piki 7.84-7.17 ppm aralığında multiplet ve benzimidazolün 1 konumunda bulunan protona ait pik 12.48 ppm’de singlet olarak gözlenmiştir.

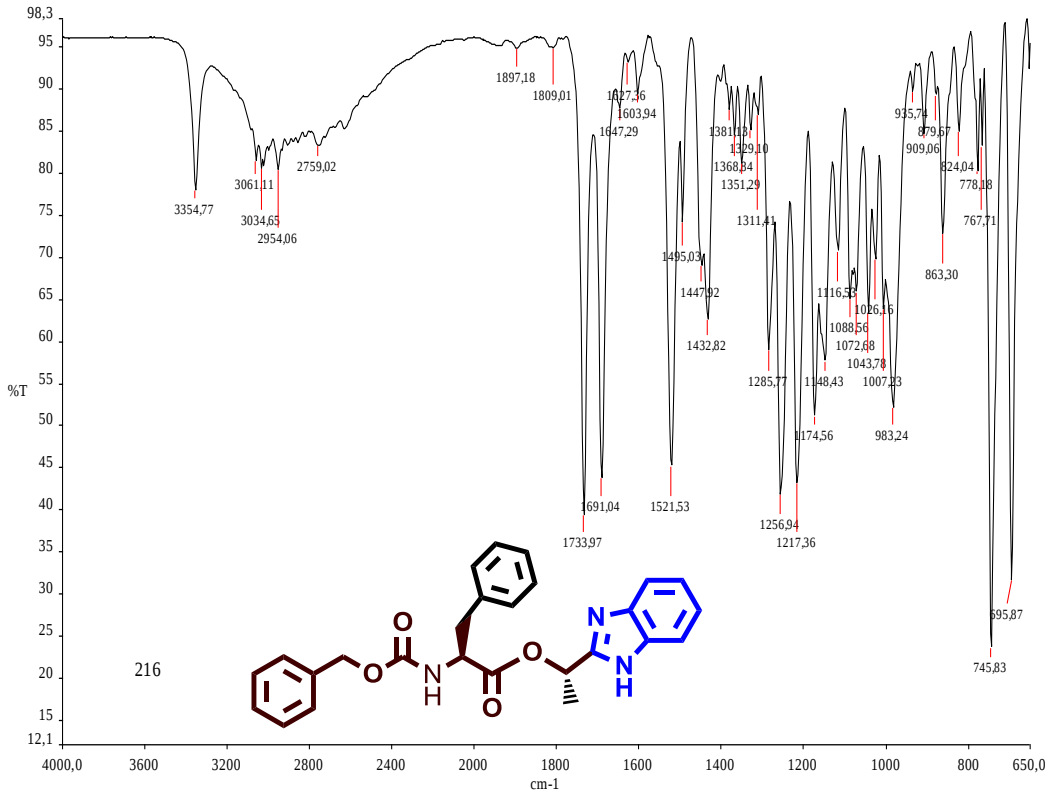
17 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino aside ait metil piki 17.2 ppm’de, benzimidazolün metil karbonu 19.5 ppm’de, amino asidin metin karbonu 49.9 ppm’de, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 66.0 ppm’de, benzimidazolün metin karbonu 67.4 ppm’de, aromatik pikler 136.4, 134.6, 134.4, 128.5, 128.1, 127.9, 124.2, 115.0 ppm’de, benzimidazolün 2 konumundaki karbon 140.0 ppm’de, alaninin koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 156.3 ppm’de ve amino asidin karbonil karbon piki 178.1 ppm’de gözlenmiştir.

NB216_1H

Şekil 3.34. 18 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.

NB216_13C_Decoupled

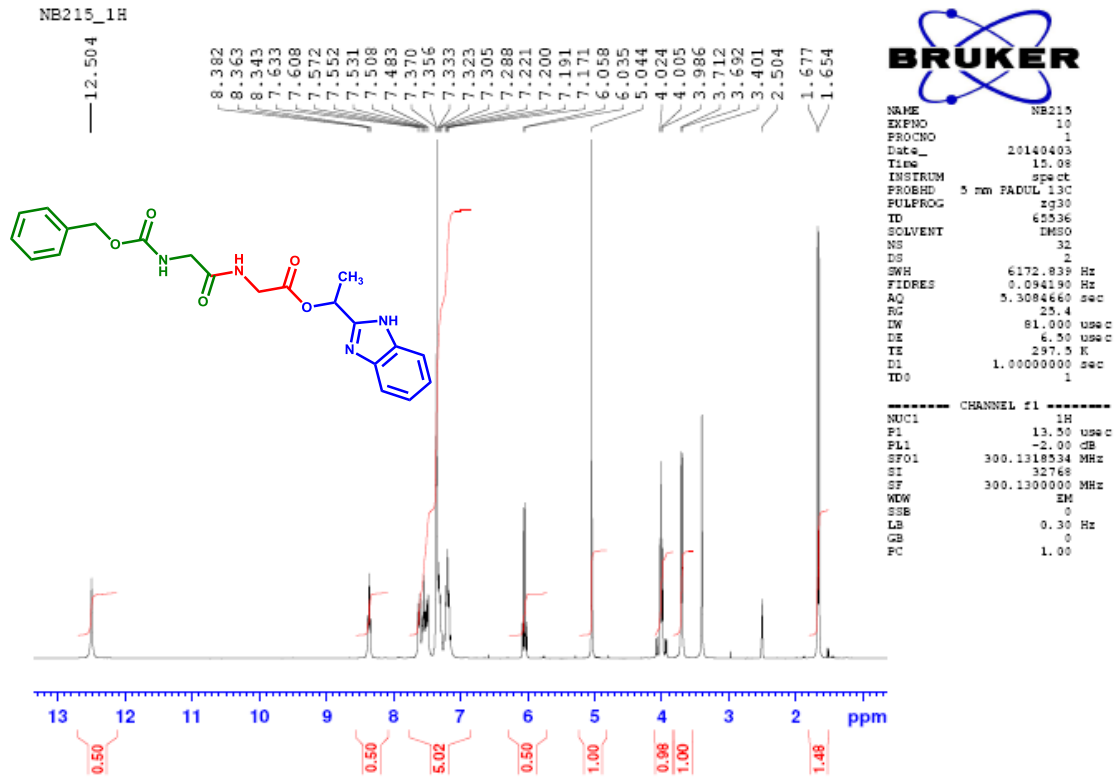
Şekil 3.35. 18 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



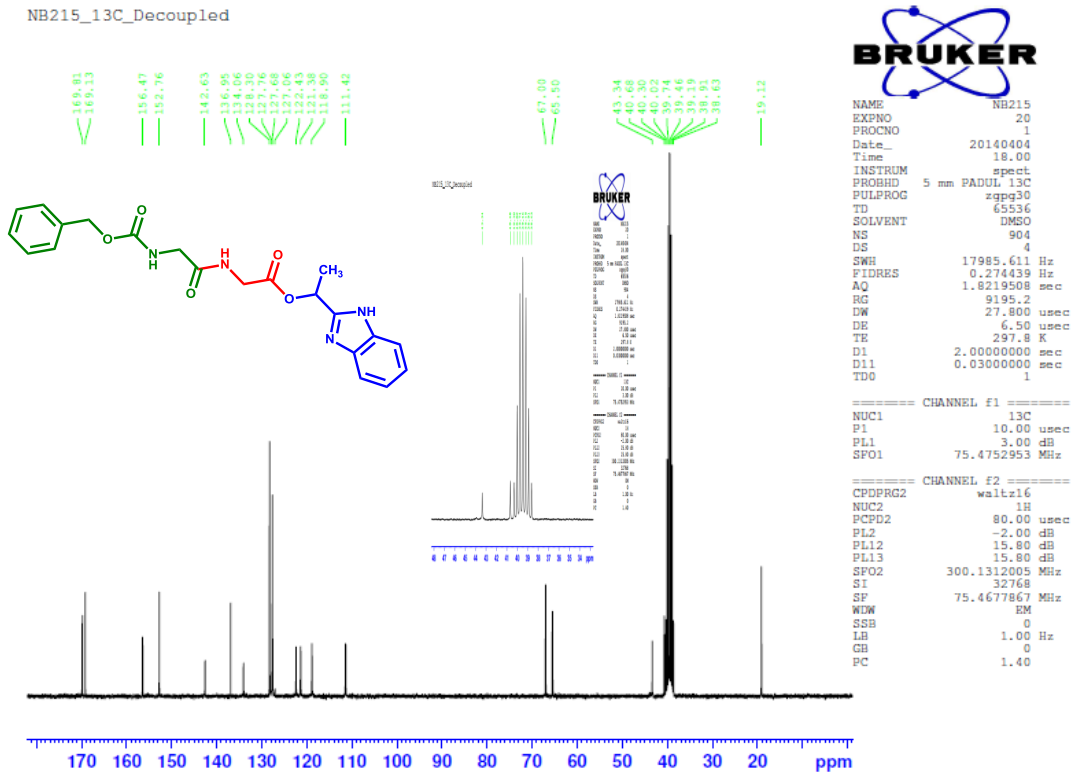
Şekil 3.36. 18 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

18 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde metil grubuna ait pikin 1.73 ppm'de dublet, amino asidin kiral karbonuna bağlı metilen grubuna ait pikin 3.23-3.17 ve 2.94-2.86 ppm aralığında multiyet olarak gözleendiği görülmektedir. Amino aside ait C-H piki 4.44-4.40 aralığında multiyet, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.00 ppm'de singlet, 2-(1-hidroksietil)benzimidazole ait C-H piki 6.08 ppm'de kuartet olarak görülmektedir. Aromatik gruplara ve NH protonuna ait pikler 7.91-7.12 ppm aralığında multiyet, benzimidazolün 1 konumunda bulunan protona ait pik 12.49 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

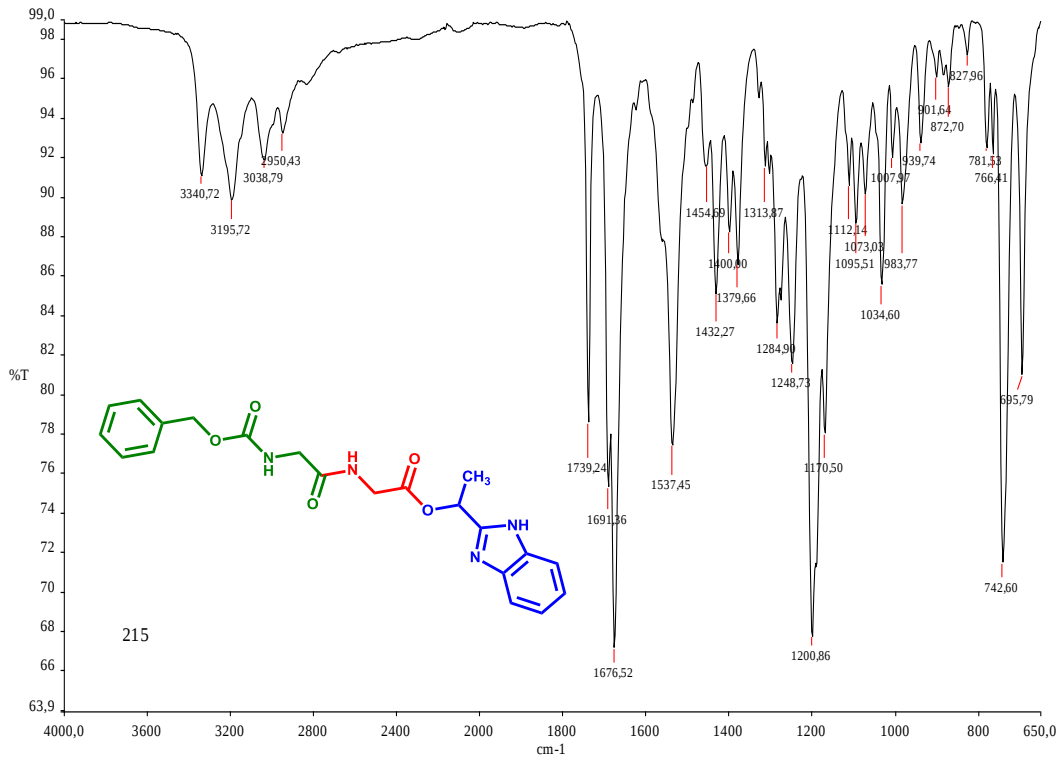
18 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde metil piki 19.8 ppm'de, fenilalaninin metilen piki 36.2 ppm'de ve metin piki 55.4 ppm'de görülmektedir. Koruma grubuna ait metilen piki 65.4 ppm'de, 2-(1-hidroksietil)benzimidazolün metin piki 67.1 ppm'de, aromatik pikler 136.2, 136.0, 130.7, 129.4, 129.2, 128.5, 128.3, 128.0, 127.6, 127.0, 126.9, 126.5, 114.5 ppm'de, 2-(1-hidroksietil)benzimidazolün 2 konumundaki karbon 150.9 ppm'de, amino asidin koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 156.7 ppm'de ve amino asidin karbonil karbon piki 169.9 ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.37. 20 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.38. 20 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 3.39. 20 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

20 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde metil grubuna ait pik 1.67 ppm'de dublet, metilen gruplarına ait pikler 3.70 ve 4.01 ppm' de dubletler halinde, koruma grubunun metilen grubuna ait pik 5.04 ppm'de singlet ve metin grubuna ait pik 6.05 ppm'de kuartet şeklinde görülmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.63-7.20 ppm'de multipler ve 8.36 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.63-7.20 ppm arasında bir NH piki bulunmaktadır. Benzimidazolün 1 konumunda bulunan protona ait pik 12.50 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

20 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde metil piki 19.1 ppm'de görülmektedir. Bileşikteki metilen grubu pikleri 40.7 ve 43.3 ppm' de, koruma grubunun metilen piki 65.5 ppm'de ve metin piki 67.0 ppm'de görülmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 111.4, 118.9, 121.4, 122.4, 127.7, 128.3, 128.8, 134.1, 136.9, 142.6 ppm'de görülmektedir. Benzimidazolün 2 konumundaki karbon 152.8 ppm'de, koruma grubuna ait karbonil karbonu 156.6 ppm'de, diğer karbonil karbonları ise 169.1 ve 169.8 ppm'de görülmektedir.

3.1. Mikrobiyolojik Tarama Sonuçları

Sentezlenmiş bileşiklerin bazılarının DMSO'daki çözeltilerinin bakteri besiyeri ile karıştırılması sırasında çökelme olduğundan bunlara ait antimikrobiyal sonuçlar belirlenememiştir. Belirlenen 11 adet yeni türevin antimikrobiyal özellikleri incelendiğinde aşağıdaki sonuçlar çıkarılabilir:

- 1) Genel olarak test edilen bileşikler bakterilere karşı orta-zayıf derecede aktivite (400-800 µg/mL) göstermişlerdir.
- 2) Bileşikler Gram negatif bakteri suşlarına (*E. coli* ve *P. aereginosa*) karşı, Gram pozitif bakteri suşlarından (*S. aureus* ve *E. faecium*) daha aktif görünmektedirler.
- 3) Mayalardan *C. albicans* ve *C. tropicalis*'e karşı ise bakterilere göre daha yüksek aktivite (100-400 µ/mL) göstermişlerdir.

Sentetik kimyasalların daha çok Gram pozitif bakterilere karşı etkin oldukları düşünüldüğünde (Küçükbaş vd., 1995; Küçükbaş vd., 1997) sentezlenen yeni bileşiklerin Gram negatif bakterilere daha fazla aktivite göstermiş olmaları, üzerilerinde ileri çalışmalar yapılabileceğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

- Abdel-Jalil, R.J., Voelter, W., Stoll, R. (2005). "Microwave-assisted synthesis of 1-aryl-3-acetyl-1,4,5,6-tetrahydrobenzimidazol[1,2-d][1,2,4]triazine: first example of a novel ring system", *Tetrahedron Letters*, **46**, 1725-1726.
- Akkurt, M., Yıldırım, S.Ö., Küçükbaş, H., Şireci, N., Fun, H. K. (2006). "5-Nitro-1-(2-piperidinoethyl)-1H-benzimidazole", *Acta Crystallographica Section*, **E62**, o922-o924.
- Albericio, F., Bofill, J.M., El-Faham, A., Kates, S. A. (1998). "Use of onium salt based coupling reagents in peptide synthesis", *The Journal of Organic Chemistry*, **63**, 9678-9683.
- Bansal, Y., Silakari, O. (2012). "The therapeutic journey of benzimidazoles: A review" *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **20**, 6208–6236.
- Ben-Alloum, A., Bakkas, S., Soufiaoui, M. (1998). "Benzimidazoles: Oxydation hétérocyclisante par le nitrobenzène ou le diméthylsulfoxyde sur silice et sous irradiation micro-ondes ou ultra-violet", *Tetrahedron Letters*, **39**, 4481-4484.
- Bendale, P.M., Sun, C.-M. (2002). "Rapid microwave-assisted liquid-phase combinatorial synthesis of 2-(arylamino)benzimidazoles", *Journal of Combinatorial Chemistry*, **4**, 359-361.
- Bergmann, M., Zervas, L. (1932). "Über ein allgemeines verfahren der peptide-synthese", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, **65**, 1192-1201.
- Bonfanti, J. F., Meyer, C., Doublet, F., Fortin, J., Muller, P., Queguiner, L., Gevers, T., Janssens, P., Szel, H., Willebrords, R., Timmerman, P., Wuyts, K., van Remoortere, P., Janssens, F., Wigerinck, P., Andries, K. (2008). "Selection of a respiratory syncytial virus fusion inhibitor clinical candidate. 2. Discovery of a morpholinopropylaminobenzimidazole derivative (TMC353121)", *Journal of Medicinal Chemistry*, **51**, 875-896.
- Bougrin, K., Loupy, A., Petit, A., Daou, B. (2001). Soufiaoui M. "Novel synthesis of 2-trifluoromethylarylimidazoles on montmorillonite K10 in a 'dry medium' under microwave irradiation", *Tetrahedron*, **57**, 163-168.
- Bougrin, K., Soufiaoui, M. (1995). "Nouvelle voie de synthèse des arylimidazole sous irradiation micro-ondes en milieu sec", *Tetrahedron Letters*, **36**, 3683-3686.

Cazarny, A., Boykin, D.W., Wood, A.A., Noon, C.M., Neidle, N.S. (1995). "Variability in DNA minor-groove width recognised by ligand binding the crystal structure of bisbenzimidazole compound bound to the DNA duplex d. (CGCGAATTCGCG)₂", *Nucleic Acids Research*, **23**:18, 3678-3684.

Chen, C. H., Chien, M. H., Kuo, M. L., Chou, C. T., Lai, J. J., Lin, S. F., Thummanagoti, S., Sun, C. M. (2009). "Diversity-oriented synthesis of angular bis-benzimidazole derivatives under microwave irradiation", *Journal of Combinatorial Chemistry*, **11**, 1038-1046.

Curtius, T. (1882). "Über einige neue der Hippursäure analog konstituierte synthetisch dargestellte amidosäuren", *Journal für Praktische Chemie*, **26**, 145–208.

David, I.J., Margaret, M. (2002). "The Cambridge Dictionary of Scientists 2nd Ed.", Cambridge University Press.

Elderfield, C. (1957). *Heterocyclic Compounds*, Volume 5, USA, John Wiley&Sons Publications.

Fields, G.B. (Editor). (1997). "Volume 289 Solid-Phase Peptide Synthesis", *Methods in Enzymology*, Academic Pres.

Fischer, E., Fourneau, E. (1901). "Ueber einige derivate des glykocolls", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **34**, 2868–2879.

Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L. (1986). "The Use of microwave ovens for rapid organic synthesis", *Tetrahedron Letters*, **27**, 279-282.

Hasan, M., Shaheen, F., Yunus, U., Munir, S. (2000). "Preparation of optically active amino acid derivatives of some methylated 5-amino-azaheterocycles", *Turkish Journal of Chemistry*, **24**, 165-176.

Hegedus, A., Hell, Z., Potor, A. (2006). "Zeolite-catalyzed environmentally friendly synthesis of benzimidazole derivatives", *Synthetic Communications*, **36**, 3625-3630.

Hoffman, K. (1953). "Imidazole and Its Derivatives", Part I, Interscience Publishers, 247-261.

Hulme, C., Chappeta, S., Griffith, C., Lee, Y. S., Dietrich, J. (2009). "An efficient solution Phase synthesis of triazadibenzoazulenones: 'designer isonitrile free' methodology enabled by microwaves", *Tetrahedron Letters*, **50**, 1939-1942.

Jing, X., Zhu, Q., Xu, F., Ren, X., Li, D., Yan, C. (2006). "Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from esters using microwave conditions", *Synthetic Communications*, **36**, 2597-2601.

Katritzky, A.R. (1963). *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Volume II, New York, Academic Press.

Katritzky, A.R. (1971). *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Volume III, New York, Academic Press.

Katritzky, A.R., (1971). *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Volume IV, New York, Academic Press.

Katritzky, A. R., Suzuki, K., Singh, S.K. (2004). "Highly diastereoselective peptide chain extensions of unprotected amino acids with N-(Z- α -Aminoacyl)benzotriazoles", *Synthesis*, **16**, 2645-2652.

Keri, R. S., Hosamani, K.M., Seetharama, H.R., Reddy, R.S., Shingalapur, R.V. (2009). "Wells-Dawson Heteropolyacid: An efficient recyclable catalyst for the synthesis of benzimidazoles under microwave condition", *Catalysis Letters*, **131**, 552- 559.

Kılıçgil, G.A., Kuş, C., Özdamar, E.D., Eke, B., C, İşcan M., (2007). 'Synthesis and antioxidant capacities of some new benzimidazole derivatives', *Archiv der Pharmazie Chemistry Life Sciences*, **340**, 607-611.

Kimmerlin, T., Seebach, D. (2005). "100 years of peptide synthesis': Ligation methods for peptide and protein synthesis with applications to β -peptide assemblies", *Journal of Peptide Research*, **65**, 229–260.

Koprowska-Ratajska, M., Kluczyk, A., Stefanowicz, P., Bechowski, H. B., Szewczuk, Z. (2009). "Solid phase synthesis of peptides containing novel amino acids substituted 3-benzimidazolealanines", *Amino Acids*, **36**, 309-315.

Küçükbay, H., Buğday, N. (2014). "Benzyl {2-[(2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-oxoethyl)amino]-2-oxoethyl} carbamate", *Molbank*, M828.

Küçükbay, H., Çetinkaya, E., Durmaz, R. (1995). "Synthesis and antimicrobial activity of substituted benzimidazole, benzothiazole and imidazole derivatives", *Arzneimittel Forschung/Drug Research*, **45**, 1331-1334.

Küçükbay, H., Durmaz, B. (1997). “Antifungal activity of organic and organometallic derivatives of benzimidazole and benzothiazole”, *Arzneimittel Forschung/Drug Research*, **47**, 667-670.

Küçükbay, H., Durmaz, R., Güven, M., Günel, S. (2001). “Synthesis of some benzimidazole derivatives and their antibacterial and antifungal activities”, *Arzneimittel Forschung/Drug Research*, **51**, 420-424.

Küçükbay, H., Durmaz, R., Okuyucu, N., Günel, S. (2003). “Antifungal activity of some bis-5-methyl benzimidazole compounds”, *Folia Microbiologica*, **48**, 679-681.

Küçükbay, H., Durmaz, R., Okuyucu, N., Günel, S., Kazaz, C. (2004). “Synthesis and antibacterial activities of new bis-benzimidazoles”, *Arzneimittel Forschung/Drug Research*, **54**, 64-68.

Krim, J., Grünewald, C., Taourirte, M., Engels, J.W. (2012). “Efficient microwave-assisted synthesis, antibacterial activity and high fluorescence of 5 benzimidazolyl-2'-deoxyuridines”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **20**, 480-486.

Lin, S.Y., Isome, Y., Stewart, E., Liu, J.F., Yohannes, D., Yu, L. (2006). “Microwave-assisted one step high-throughput synthesis of benzimidazoles”, *Tetrahedron Letters*, **47**, 2883-2886.

Lin, L. S., Lanza, T. J., Castonguay, L. A., Kamenecka, T., McCauley, E., Riper, G. V., Egger, L. A., Mumford, R. A., Tong, X., MacCoss, M., Schmidt, J. A., Hagmann, W.K. (2004). “Bioisosteric replacement of anilide with benzoxazole: potent and orally bioavailable antagonists of VLA-4”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **14**, 2331-2334.

Mader, M., De Dios, A., Shih, C. et al. (2008). “Imidazolyl benzimidazoles and imidazo[4,5-b]pyridines as potent p38 α MAP kinase inhibitors with excellent in vivo antiinflammatory properties”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **18**, 179-183.

Merrifield, R.B. (1963). “Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide”, *Journal of the American Chemical Society*, **85**, 2149-2154.

Merrifield, R. B. (1984). “Solid Phase Peptide Synthesis, Nobel lecture”, The Rockefeller University, New York.

- Mcgrath, M. E., Sprengeler, P. A., Hirschbein, B., Somoza, J. R., Lehoux, I., Janc, J. W., Gjerstad, E., Graupe, M., Estiarte, A., Venkataramani, C., Liu, Y., Yee, R., Ho, J. D., Green, M. J., Lee, C.-S., Liu, L., Tai, V., Spencer, J., Sperandio, D., Katz, B. A. (2006). "Structure-guided design of peptide-based tryptase inhibitors", *Biochemistry*, **45**, 5964-5973.
- Milkowski, J. D., Miller, F. M., Johnson, E. M., Jr, zenker N. (1970). "Benzimidazole-5(6)-alanine and related compounds. 1. Synthesis of amino acids as inhibitors of norepinephrine biosynthesis", *Journal of Medicinal Chemistry*, **13**, 741-742.
- Navarrete-Vazquez, G., Moreno-Diaz, H., Aguirre-Crespo, F., Leon-Rivera, I., Villalobos-Molina, R., Munoz-Muniz, O., Estrada-Sotoa, S. (2006). "Design, microwave-assisted synthesis, and spasmolytic activity of 2-(alkyloxyaryl)-1H-benzimidazole derivatives as constrained stilbene bioisosteres", *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 4169-4173.
- Okay, G., Yıldırım, Y. (Editör), (2002). 1179-1205. *Organik Kimya*, Solomons, T.W. G. Fryhle, C. B. İstanbul: Literatür Yayınları.
- Öner, P. (2006). "Amino Asitlerin Genel Özellikleri". *İnsan Biyokimyası* (2). Editörler: Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E. Y. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Panda, S. S., Hall, C. D., Scriven, E., Katritzky, A. R. (2013). "Aminoacyl benzotriazolides: versatile reagents for the preparation of peptides and their mimetics and conjugates", *Aldrichimica Acta*, **46**, 43-55.
- Panda, S. S., Ibrahim, M. A., Küçükbay, H., Meyers, M. J., Sverdrup, F. M., El-Feky, S. A., Katritzky, A. R. (2013). "Synthesis and antimalarial bioassay of quinine – peptide conjugates", *Chemical Biology and Drug Design*, **82**, 361-366.
- Panda, S. S., Malik, R., Jain, S. C. (2012). "Synthetic approaches to 2-arylbenzimidazoles: A Review", *Current Organic Chemistry*, **16**, 1905-1919.
- Phillips, M. A. (1928). "CCCXVII.-The formation of 2-substituted benzimidazoles" *Journal of the Chemical Society*, 2393-2399.
- Preston, P. N., Smith, D. M., Tennant, G. (1981). *Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds, Part I and II*, New York, John Wiley and Sons.
- Rastogi, R., Sharma, S. (1983). "2-Aminobenzimidazoles in organic synthesis", *Synthesis*, 861-882.

Rathod, S. B., Lande, M. K., Arbad, B. R. (2010). "Synthesis, characterization and catalytic application of $\text{MoO}_3/\text{CeO}_2\text{-ZrO}_2$ solid heterogeneous catalyst for the synthesis of benzimidazole derivatives", *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **31**, 2835-2840.

Reedy, A. C. S., Rao, P. S., Venkataratnam, R. V. (1997). "Fluoro organics: Facile synthesis of novel 2- or 4-trifluoromethyl-1H-aryl-1,5-diazepines, oxazepines, thiazepines, 2-(1,1,1-trifluoroacetyl)imidazoles, oxazoles and thiazoles", *Tetrahedron*, **53**, 5847-5854.

Shaw, A. Y., Medda, F., Hulme, C. (2012). "Facile and rapid route for the synthesis of novel norstatine analogs via PADAM-cyclization methodology", *Tetrahedron Letters*, **53**, 1313–1315.

Stone, C. A. (1979). "Antihypertensive compositions containing an aryl-substituted alanine azo and an arylhydrazino-propionic acid", U.S. Patent 4,156,734 (1970); *Chemical Abstracts*, **91**, 211822.

Taffs, K. H., Prosser, L. V., Wigton, F. B., Joullie, M. M. (1961). "Preparation and oxidation of some bisbenzimidazoles and benzimidazolylhydroxypropionic acids", *The Journal of Organic Chemistry*, **26**, 462-467.

Tamm, I., Folkers, K., Horsfall, F. L. (1953). "Inhibition of influenza virus multiplication by alkyl derivatives of benzimidazole I. Kinetic aspect of inhibition by 2,5-dimethylbenzimidazole as measured by infectivity titrations", *The Journal of Experimental Medicine*, **98**, 219-227.

Tandon, V. K., Kumar, M. (2004). " $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ promoted one-pot expeditious and convenient synthesis of 2-substituted benzimidazoles and 3,1,5-benzoxadiazepines", *Tetrahedron Letters*, **45**, 4185-4187.

Turner, P. R., Denny, W. A. (1996). "The mutagenic properties of DNA minor-groove binding ligands", *Mutation Research*, **355**, 141-169.

Wright, J. B. (1951). "The chemistry of the benzimidazoles", *Chemical Reviews*, **48**, 397-541.

Yeşilada, A., Özkanlı, F. (2004). "Peptit yapıları ilaçların rasyonel tasarımına yönelik yeni gelişmeler", *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **33**, 157-181.

Yıldırım, S. Ö., Akkurt, M., Küçükbay, H., Orhan, E., Büyükgüngör, O. (2005). "6-Nitro-1-(2-phenylethyl)-1H-benzimidazole", *Acta Crystallographica Section*, **E61**, o2038-o2039.

Zahran, M. A.-H., El-Essawy, F.A.-A., Yassin S. M., Salem T. A.-R. (2007). “Rapid and efficient synthesis of 4-substituted pyrazol-5-one under microwave irradiation in solvent-free conditions”, *Archiv der Pharmazie Chemistry Life Sciences*, **340**, 591-598.

Zhang, W., Tempest, P. (2004). “Highly efficient microwave-assisted fluorous Ugi and post-condensation reactions for benzimidazoles and quinoxalinones”, *Tetrahedron Letters*, 6757-6760.

Zhang, Z.-H., Yin, L., Wang, Y. M. (2007). “An expeditious synthesis of benzimidazole derivatives catalyzed by Lewis acids”, *Catalysis Communications*, **8**, 1126-1131.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Nesrin BUĞDAY

Doğum Yeri ve Tarihi: Hekimhan-Malatya / 1989

E-Posta: nbugday7@gmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (2008-2012)

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR / SUNUMLAR:

- Küçükbay, H., Buğday, N. 2014. ‘‘Benzyl {2-[(2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-oxoethyl)amino]-2-oxoethyl} carbamate’’, Molbank, M828.
- Küçükbay, H., Buğday N., 2014. Synthesis and characterization of novel benzimidazole peptide conjugates, 2nd International BAU-Drug Design Symposium, Bahçeşehir Ünv., İstanbul-Türkiye, 28.
- Buğday N., Küçükbay H., Serindağ A., Apohan E., Yeşilada Ö., 2014. Bazı yeni peptit-benzimidazol bileşiklerinin biyolojik özellikleri, 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Bilkent Ünv., Ankara, P-37.