

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN pK_a
DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

AKIN MUMCU

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

MALATYA
2014

Tezin Başlığı: Bazı Benzimidazol Türevlerinin pK_a Değerlerinin Belirlenmesi

Tezi Hazırlayan: Akın MUMCU

Sınav Tarihi: 11.08.2014

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek KİMYA Anabilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Metin BALCI
Orta Doğu Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Hüseyin KARACA
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Yetkin GÖK
İnönü Üniversitesi

Doç. Dr. F. Zehra KÜÇÜKBAY
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet ALPASLAN
Enstitü Müdürü

Kızım Elif'e

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum “Bazı Benzimidazol Türevlerinin pK_a Değerlerinin Belirlenmesi” başlıklı bu çalışmamın 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.

Akın MUMCU

ÖZET

Doktora Tezi

BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN pK_a DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Akın MUMCU

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

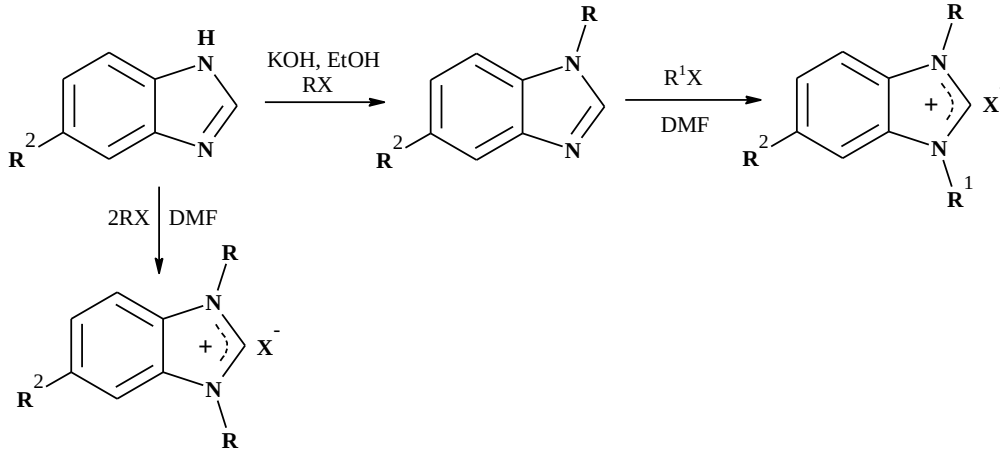
207 ± xxvii sayfa

2014

Danışman: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

İmidazol işlevsel grubu içeren benzimidazoller ve türevleri, doğal ürünlerin ve çeşitli ilaçların yapısında bulunmasından dolayı günümüzde kapsamlı olarak çalışılmaktadır. Benzimidazollerin farmasotik ürünlere dönüşümünde fizikokimyasal özellikler belirleyici olmaktadır. Asitlerin ve protonlanmış bazların pK_a değerleri organik sentez, medisinal kimya, malzeme ve gıda bilimlerinde önemli bir yere sahiptir. İlaç keşfi ve gelişiminde pK_a değerleri biyolojik bariyerler boyunca yayılma, hedef bölge ile etkileşimler ya da yan etkiler gibi farmokinetik ve farmodinamik özelliklerin belirlenmesinde son derece önemlidir. Benzimidazoller gibi ilaç öncülü bileşiklerin fizyolojik özellikleri ile ligant olarak kullanılmalarında veya tuz yapısına çevrilerek fizikokimyasal özelliklerinin değiştirilmesinde asit-baz (pK_a) özelliklerinin önemi büyüktür.

Bu tez çalışmasında, aşağıdaki şemada verilen çeşitli benzimidazol tuzları sentezlendi. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, C^{13}DEPT , HSQC spektroskopisi, FT-IR spektroskopisi ve element analiz teknikleriyle aydınlatıldı. Sentezlenmiş benzimidazol tuzlarının pK_a değerleri $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisinde yeni bir yaklaşım kullanılarak belirlendi. Bazı benzimidazol tuzlarının pK_a değerleri NMR sonuçlarınınki ile karşılaştırma amacıyla potansiyometrik metodla da belirlendi. NMR spektroskopik pK_a tayin metodu ve potansiyometrik titrasyon metodu ile elde edilen pK_a sonuçları çizelgeler ve grafikler halinde verildi. Her iki yöntemle elde edilen veriler ve grafikler kullanılarak bileşiklerin asitlik sabitleri (pK_a) hesaplandı. Sentez edilen yeni benzimidazolyum tuzlarının pK_a değerleri NMR spektroskopik pK_a tayin metodu ile dönüm noktası yaklaşımı kullanılarak 10.15 – 13.48 aralığında, Henderson-Hasselbalch analizi ile 10.10 – 13.08 aralığında ve potansiyometrik titrasyon metodu ile 9.32 – 12.43 aralığında bulunmuştur.



- I. R, R¹ = CH₂CH₂CH₂C₆H₅, R² = CH₃, X = Br
- II. R, R¹ = CH₂CH₂CH₂C₆H₅, R² = NO₂, X = Br
1. R = 2-(4-Metoksifenil)etil, R² = H
2. R = (Ftalimit-2-il)metil, R² = H
3. R = CH₂C₆H₅, R¹ = 2-(4-metoksifenil)etil, R² = H, X = Cl
4. R = 2-(4-Metoksifenil)etil, R¹ = Me, R² = H, X = I
5. R = 2-(4-Metoksifenil)etil, R¹ = 4-klorbenzil, R² = H, X = Cl
6. R = 2-(4-Metoksifenil)etil, R¹ = 4-nitrobenzil, R² = H, X = Cl
7. R = 2-(4-Metoksifenil)etil, R¹ = 4-brombenzil, R² = H, X = Br
8. R = 2-(4-Metoksifenil)etil, R¹ = CH₂CH₂C₆H₅, R² = H, X = Br
9. R = 2-(4-Metoksifenil)etil, R¹ = CH₂(CH₂)₃CH₃, R² = H, X = Br
10. R = 2-(4-Metoksifenil)etil, R¹ = alil, R² = H, X = Br
11. R = (Ftalimit-2-il)metil, R¹ = Me, R² = H, X = I
12. R = (Ftalimit-2-il)metil, R¹ = CH₂CH₃, R² = H, X = I
13. R = (Ftalimit-2-il)metil, R¹ = 4-brombenzil, R² = H, X = Br
14. R = (Ftalimit-2-il)metil, R¹ = CH₂CH₂C₆H₅, R² = H, X = Br
15. R = CH₂C₆H₅, R¹ = (ftalimit-2-il)metil, R² = H, X = Cl
16. R = (Ftalimit-2-il)metil, R¹ = 4-nitrobenzil, R² = H, X = Br
17. R = (Ftalimit-2-il)metil, R¹ = 4-klorbenzil, R² = H, X = Cl
18. R = (Ftalimit-2-il)metil, R¹ = CH₂(CH₂)₃CH₃, R² = H, X = Br
19. R = (Ftalimit-2-il)metil, R¹ = alil, R² = H, X = Br

ANAHTAR KELİMELELER: Benzimidazol, pK_a tayini, ¹H-NMR spektroskopisi, disosiyasyon sabiti, fizikokimyasal özellikler.

ABSTRACT

Ph.D.Thesis

DETERMINATION OF pK_a VALUES OF SOME BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Akın MUMCU

İnönü University
Institute of Science
Department of Chemistry

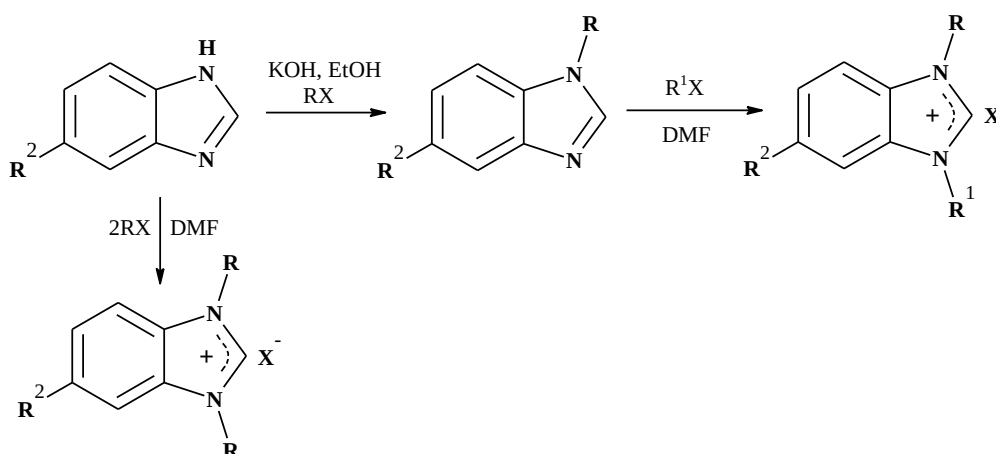
207 ± xxvii pages

2014

Supervisor: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

Benzimidazoles and their derivatives including imidazole functional group are studied widely due to the fact that they exist in the structure of natural products and various drugs. Physicochemical features are determiner in the transformation of benzimidazoles into pharmaceutical products. Acids and protonated bases' pK_a values have a significant place in organic synthesis, medicinal chemistry, and material and food sciences. pK_a values are extremely important for drug discovery and improvement in order to determine pharmacokinetic and pharmacodynamic features such as permeation through biological barriers, interactions with the target area or side effects. Acid- base (pK_a) features have great importance for physiological characteristics of prodrug compounds like benzimidazoles being used as a ligand or changing physico-chemical features by turning into salt structure.

In this dissertation, a variety of benzimidazole salts as given at below scheme were synthesized. The structure of the synthesized new compounds were identified by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, C^{13}DEPT , HSQC spectroscopy, FT-IR spectroscopy and element analysis techniques. The pK_a values of synthesized benzimidazole salts were determined by using a new approach at $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy. Some benzimidazole salts pK_a values were also determined by potentiometric methods in order to compare with those of the NMR results The pK_a results obtained by NMR spectroscopy and potentiometric titration method were given as charts and graphics. The acidity constants of the compounds (pK_a) were calculated by data and graphics obtained through both methods. The pK_a values of the new synthesized benzimidazole salts were found to be 10.15 – 13.48 interval by NMR spectroscopic pK_a determination method using the inflection point approach, 10.10 – 13.03 interval by Henderson-Hassellbalch analysis and 9.32 – 12.43 interval by potentiometric titration method.



- I. $R, R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{Br}$
- II. $R, R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{NO}_2$, $\text{X} = \text{Br}$
1. $R = 2\text{-(4-Methoxyphenyl)ethyl}$, $R^2 = \text{H}$
2. $R = (\text{Phthalimide-2-il})\text{methyl}$, $R^2 = \text{H}$
3. $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^1 = 2\text{-(4-methoxyphenyl)ethyl}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Cl}$
4. $R = 2\text{-(4-Methoxyphenyl)ethyl}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{I}$
5. $R = 2\text{-(4-Methoxyphenyl)ethyl}$, $R^1 = 4\text{-chlorobenzyl}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Cl}$
6. $R = 2\text{-(4-Methoxyphenyl)ethyl}$, $R^1 = 4\text{-nitrobenzyl}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Cl}$
7. $R = 2\text{-(4-Methoxyphenyl)ethyl}$, $R^1 = 4\text{-bromobenzyl}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Br}$
8. $R = 2\text{-(4-Methoxyphenyl)ethyl}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Br}$
9. $R = 2\text{-(4-Methoxyphenyl)ethyl}$, $R^1 = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Br}$
10. $R = 2\text{-(4-Methoxyphenyl)ethyl}$, $R^1 = \text{allyl}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Br}$
11. $R = (\text{Phthalimide-2-il})\text{methyl}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{I}$
12. $R = (\text{Phthalimide-2-il})\text{methyl}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{I}$
13. $R = (\text{Phthalimide-2-il})\text{methyl}$, $R^1 = 4\text{-bromobenzyl}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Br}$
14. $R = (\text{Phthalimide-2-il})\text{methyl}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Br}$
15. $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^1 = (\text{phthalimide-2-il})\text{methyl}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Cl}$
16. $R = (\text{Phthalimide-2-il})\text{methyl}$, $R^1 = 4\text{-nitrobenzyl}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Br}$
17. $R = (\text{Phthalimide-2-il})\text{methyl}$, $R^1 = 4\text{-chlorobenzyl}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Cl}$
18. $R = (\text{Phthalimide-2-il})\text{methyl}$, $R^1 = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Br}$
19. $R = (\text{Phthalimide-2-il})\text{methyl}$, $R^1 = \text{allyl}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Br}$

KEYWORDS: Benzimidazole, pK_a determination, $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy, dissociation constant, physicochemical features.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında yardımlarını esirgemedi değerli bilgi ve önerileriyle beni yönlendiren danışman hocam sayın Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY’a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması kapsamında yapmış olduğum çalışmaları belirli zamanlarda değerlendirerek gerekli bilgi ve önerilerini sunan tez izleme komitesi üyelerinden hocalarım sayın Prof. Dr. Bülent ALICI ve Prof. Dr. Hüseyin KARACA’ya teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarımda desteklerini esirgemeyen sayın Doç. Dr. F. Zehra KÜÇÜKBAY ve Doç. Dr. Ülkü YILMAZ’a teşekkür ederim.

Bu çalışmayı gerçekleştirmemde 2011/137 numaralı “Bazı Benzimidazol Türevlerinin pK_a Değerlerinin Belirlenmesi” başlıklı proje ile finansal destek sunan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca doktora çalışmalarım süresince benden desteklerini esirgemeyen aileme ve özellikle eşim Zehra’ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xxiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xxvii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE UYGULAMALAR.....	2
2.1. Benzimidazoller.....	2
2.1.1 Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri.....	5
2.1.1.1. Açillenmiş <i>o</i> -nitroanilinlerden benzimidazol sentezi.....	5
2.1.1.2. <i>o</i> -Fenilendiamin ile karboksilik asitler, karboksilik asit türevleri, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden benzimidazol sentezi.....	5
2.1.1.3. <i>o</i> -Fenilendiamin ile nitrillerden benzimidazol sentezi.....	7
2.1.1.4. <i>o</i> -Fenilendiamin ile imino-eterler ve imino-tiyoeterlerden benzimidazol sentezi.....	7
2.1.1.5. <i>o</i> -Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan benzimidazol sentezi....	8
2.2. Asitlik ve Bazlık Kavramı.....	9
2.2.1. Arrhenius Asit-Baz Teorisi.....	9
2.2.2. Bronsted- Lowry Asit-Baz Teorisi.....	10
2.2.3. Lewis Asit-Baz Teorisi.....	10
2.2.4. Asitlerin ve Bazların Kuvvetleri (K_a ve pK_a).....	11
2.3. Organik Bileşiklerin Asitlik ve Bazlık Kuvvetini Etkileyen Faktörler.....	12
2.3.1. Alan Etkisi ve İndüktif Etki.....	13
2.3.2. Rezonans Etkisi.....	13
2.3.3. Peryodik Tablodan Kaynaklanan Etkiler.....	14
2.3.4. Hidrojen Bağının Etkisi.....	14
2.3.5. Melezleşmenin Etkisi.....	15
2.3.6. Asitlik ve Bazlık Kuvveti Üzerine ortamın Etkisi.....	16
2.4. Susuz Ortam Titrasyonları Ve Susuz Ortam Çözücüleri.....	17
2.4.1. Susuz Ortam Çözücüleri.....	18
2.5. Asitlik Sabiti (pK_a) Belirlemede Kullanılan Yöntemler.....	19
2.5.1. Potansiyometrik Titrasyon.....	20
2.5.2. Spektroskopik Metodlar.....	26
2.5.2.1. Kapiler elektroforez (CE).....	26
2.5.2.2. UV-VIS spektroskopik teknikler.....	29
2.5.2.3. NMR spektroskopisi ve NMR kontrollü titrasyonlar.....	34
2.6. Çalışmanın Amacı.....	46
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	47
3.1 Deneylerde Kullanılan Maddeler ve Cihazlar.....	47
3.1.1. Kimyasal Maddeler.....	47
3.1.2. Çözücüler.....	47
3.1.3. Titrantlar.....	47
3.1.4. Cihazlar.....	47

3.2.	Yöntem.....	48
3.2.1.	Benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi.....	48
3.2.2.	NMR Spektroskopik pK_a Tayin Metodu ve Asitlik Sabiti (pK_a) Tayini.....	48
3.2.2.1.	Çözeltilerin hazırlanışı.....	48
3.2.2.2.	Deneyin yapılışı (Örnek hazırlama ve NMR ölçümleri).....	48
3.2.2.3.	NMR spektroskopik asitlik sabiti (pK_a) tayini.....	49
3.2.3.	Potansiyometrik Titrasyon (Yarı Nötralizasyon Metodu) ve Asitlik Sabiti (pK_a) Tayini.....	54
3.2.3.1.	Çözeltilerin hazırlanışı.....	54
3.2.3.2.	Deneyin yapılışı (Örnek hazırlama ve pH ölçümleri).....	54
3.2.3.3.	Potansiyometrik titrasyon metodu ile asitlik sabiti (pK_a) tayini.....	55
4.	ARAŞTIRMA BULGULARI.....	59
4.1.	Literatür Yöntemlerine Göre Sentezlenen Bileşikler.....	59
4.1.1.	Benzimidazol Sentezi.....	59
4.1.2.	1-Benzilbenzimidazol Sentezi.....	59
4.1.3.	5(6)-Metil-1-(3-fenilpropil)benzimidazol Sentezi.....	59
4.1.4.	5(6)-Nitro-1-(3-fenilpropil)benzimidazol Sentezi.....	60
4.1.5.	5(6)-Metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) Sentezi.....	60
4.1.6.	5(6)-Nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) Sentezi.....	60
4.2.	Bu Çalışmada Sentezlenerek Karakterize Edilen Yeni Benzimidazol Bileşikleri.....	61
4.2.1.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]benzimidazol (1) Sentezi.....	61
4.2.2.	1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol (2) Sentezi.....	62
4.2.3.	1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) Sentezi.....	62
4.2.4.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) Sentezi.....	62
4.2.5.	1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) Sentezi.....	62
4.2.6.	1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) Sentezi.....	63
4.2.7.	1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) Sentezi.....	63
4.2.8.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) Sentezi.....	63
4.2.9.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) Sentezi.....	63
4.2.10.	1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) Sentezi.....	63
4.2.11.	1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) Sentezi...	64
4.2.12.	1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) Sentezi.....	64
4.2.13.	1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) Sentezi.....	64
4.2.14.	1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) Sentezi.....	64
4.2.15.	1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) Sentezi...	64

4.2.16.	1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) Sentezi.....	65
4.2.17.	1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) Sentezi.....	65
4.2.18.	1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) Sentezi.....	65
4.2.19.	1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) Sentezi.....	65
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	67
5.1.	Benzimidazol Tuzlarının Sentezlenmesi.....	67
5.1.1.	1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) Sentezi.....	70
5.1.2.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) Sentezi.....	72
5.1.3.	1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) Sentezi.....	75
5.1.4.	1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) Sentezi.....	77
5.1.5.	1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) Sentezi.....	80
5.1.6.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) Sentezi.....	82
5.1.7.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) Sentezi.....	85
5.1.8.	1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) Sentezi.....	87
5.1.9.	1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) Sentezi...	91
5.1.10.	1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) Sentezi.....	93
5.1.11.	1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) Sentezi.....	96
5.1.12.	1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) Sentezi.....	98
5.1.13.	1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) Sentezi...	101
5.1.14.	1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) Sentezi.....	103
5.1.15.	1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) Sentezi.....	106
5.1.16.	1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) Sentezi.....	108
5.1.17.	1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) Sentezi....	111
5.2.	Benzimidazol Tuzlarının pK_a Değerlerinin NMR Spektroskopik pK_a Tayin Metodu Kullanılarak Belirlenmesi.....	115
5.2.1.	1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	115
5.2.2.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	118
5.2.3.	1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	121
5.2.4.	1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	124
5.2.5.	1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	127

5.2.6.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	130
5.2.7.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	133
5.2.8.	1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	136
5.2.9.	1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	139
5.2.10.	1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	142
5.2.11.	1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	145
5.2.12.	1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	148
5.2.13.	1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	151
5.2.14.	1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	154
5.2.15.	1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	157
5.2.16.	1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	160
5.2.17.	1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	163
5.2.18.	5(6)-Metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	166
5.2.19.	5(6)-Nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	169
5.3.	NMR Spektroskopik pK_a Tayin Metodu Kullanılarak pK_a Değerleri Bilinen Bileşikler İle Yapılan Çalışmalar.....	172
5.4.	Benzimidazol Tuzlarının pK_a Değerlerinin Potansiyometrik Titrasyon pK_a Tayin Metodu (Yarı Nötralizasyon Metodu) Kullanılarak Belirlenmesi.....	175
5.4.1.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	176
5.4.2.	1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	179
5.4.3.	1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	182
5.4.4.	5(6)-Metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	185
5.4.5.	5(6)-Nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	188
5.4.6.	Asetik asitin pK_a Değerinin Belirlenmesi.....	191
5.5.	Benzimidazol Tuzlarının Belirlenen pK_a Değerlerinin İncelenmesi....	195
5.6.	Genel Sonuç.....	200
6.	KAYNAKLAR.....	201
	ÖZGEÇMİŞ.....	207

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Benzimidazollerde tautomeri.....	2
Şekil 2.2.	Potansiyometrik titrasyon eğrisi örneği.....	22
Şekil 2.3.	Kapiler elektroforez metodu kullanılarak pK_a değerleri belirlenen benzimidazol bileşikleri.....	28
Şekil 2.4.	Farklı pH değerlerinde elde edilen pH-absorpsiyon grafiği.....	31
Şekil 2.5.	1-(2-Tiazolazo)-2-naftol'ün (TAN) asidik, bazik ve nötral halinin şematik gösterimi.....	31
Şekil 2.6.	Lansoprazolün yapısal formülü.....	33
Şekil 2.7.	Lansoprazolün 245 nm dalga boyunda 0.5 M HCl ve 0.5 M NaOH'da çeşitli pH'lardaki absorpsiyonları.....	33
Şekil 2.8.	Etanol'ün 30 MHz'de kaydedilmiş ilk high-resolution ^1H -NMR Spektrumu 1951.....	35
Şekil 2.9.	Kinolin'in 25°C'de su-aseton (% 70:30) karışımında ölçülmüş pH'ya bağlı ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri.....	37
Şekil 2.10.	Piridin'in rezonans yapıları.....	37
Şekil 2.11.	Kinolinin pK_a değerinin Henderson-Hasselbalch eşitliği kullanılarak belirlenmesi.....	38
Şekil 2.12.	Kriptolepin ve tuzu arasındaki denge.....	39
Şekil 2.13.	Parasetamol bileşiğinin iyonizasyon durumundaki ^1H -NMR kimyasal kaymalarının değişimi.....	41
Şekil 2.14.	Bazı triflormetilpirazol bileşiklerinin farklı pH'larda kaydedilen ^{19}F -NMR kimyasal kayma değerleri kullanılarak çizilen δ_F -pH eğrileri.....	44
Şekil 3.1.	DSS ve 1,3-dibenzilbenzimidazolyum klorür bileşiğinin 2-propanol: DMSO- d_6 (4:1) çözgen karışımı ile hazırlanmış 10 mM'lık çözeltisinin ^1H -NMR Spektrumu.....	49
Şekil 3.2.	10 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları.....	50
Şekil 3.3.	10 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 10 mM TBAH ile H ₂ O:DMSO- d_6 ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	52
Şekil 3.4.	10 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 10 mM TBAH ile H ₂ O:DMSO- d_6 ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi.....	52
Şekil 3.5.	10 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 10 mM TBAH ile H ₂ O:DMSO- d_6 ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi.....	53
Şekil 3.6.	1,3-Dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	53
Şekil 3.7.	Potansiyometrik titrasyon düzeneği.....	54
Şekil 3.8.	1 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 50 mM TBAH ile DMF ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mL-mV grafiği.....	57
Şekil 3.9.	1 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 50 mM TBAH ile DMF ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen titrant hacmi (mL)-1.Türev ($\Delta E/\Delta V$) grafiği.....	58

Şekil 3.10.	1 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 50 mM TBAH ile DMF ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen titrant hacmi (mL)-2.Türev ($\Delta^2E/\Delta V^2$) grafiği.....	58
Şekil 5.1.	1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	71
Şekil 5.2.	1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	71
Şekil 5.3.	1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) bileşiğine ait IR spektrumu.....	72
Şekil 5.4.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	73
Şekil 5.5.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	74
Şekil 5.6.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) bileşiğine ait IR spektrumu.....	74
Şekil 5.7.	1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	76
Şekil 5.8.	1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	76
Şekil 5.9.	1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) bileşiğine ait IR spektrumu.....	77
Şekil 5.10.	1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	78
Şekil 5.11.	1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	79
Şekil 5.12.	1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) bileşiğine ait IR spektrumu.....	79
Şekil 5.13.	1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	81
Şekil 5.14.	1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	81
Şekil 5.15.	1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) bileşiğine ait IR spektrumu.....	82
Şekil 5.16.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	83
Şekil 5.17.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) bileşiğine ait ^{13}C - $\{^1H\}$ -NMR spektrumu.....	84
Şekil 5.18.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) bileşiğine ait IR spektrumu.....	84
Şekil 5.19.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	86
Şekil 5.20.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	86
Şekil 5.21.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) bileşiğine ait IR spektrumu.....	87
Şekil 5.22.	1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	88
Şekil 5.23.	1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	89

Şekil 5.24.	1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) bileşiğine ait ¹³ C-DEPT spektrumları.....	89
Şekil 5.25.	1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) bileşiğine ait HSQC 2D NMR spektrumu.....	90
Şekil 5.26.	1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) bileşiğine ait IR spektrumu.....	90
Şekil 5.27.	1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	92
Şekil 5.28.	1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	92
Şekil 5.29.	1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) bileşiğine ait IR spektrumu.....	93
Şekil 5.30.	1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	94
Şekil 5.31.	1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) bileşiğine ait ¹³ C-{ ¹ H}-NMR spektrumu.....	95
Şekil 5.32.	1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) bileşiğine ait IR spektrumu.....	95
Şekil 5.33.	1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	97
Şekil 5.34.	1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	97
Şekil 5.35.	1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) bileşiğine ait IR spektrumu.....	98
Şekil 5.36.	1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	99
Şekil 5.37.	1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	100
Şekil 5.38.	1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) bileşiğine ait IR spektrumu.....	100
Şekil 5.39.	1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	102
Şekil 5.40.	1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	102
Şekil 5.41.	1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) bileşiğine ait IR spektrumu.....	103
Şekil 5.42.	1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	104
Şekil 5.43.	1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) bileşiğine ait ¹³ C-{ ¹ H}-NMR spektrumu.....	105
Şekil 5.44.	1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) bileşiğine ait IR spektrumu.....	105
Şekil 5.45.	1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (17) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	107
Şekil 5.46.	1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (17) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	107
Şekil 5.47.	1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (17) bileşiğine ait IR spektrumu.....	108

Şekil 5.48.	1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	109
Şekil 5.49.	1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	110
Şekil 5.50.	1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) bileşiğine ait IR spektrumu.....	110
Şekil 5.51.	1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	112
Şekil 5.52.	1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	112
Şekil 5.53.	1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) bileşiğine ait ^{13}C -DEPT spektrumları.....	113
Şekil 5.54.	1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) bileşiğine ait HSQC 2D NMR spektrumu.....	113
Şekil 5.55.	1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) bileşiğine ait IR spektrumu.....	114
Şekil 5.56.	DSS ve 1-benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları.....	115
Şekil 5.57.	DSS ve 1-benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2- propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde dilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	116
Şekil 5.58.	DSS ve 1-benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2- propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde dilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	117
Şekil 5.59.	DSS ve 1-benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2- propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde dilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	117
Şekil 5.60.	DSS ve 1-benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	118
Şekil 5.61.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları.....	118
Şekil 5.62.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2- propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde dilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	119
Şekil 5.63.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2- propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde dilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	120
Şekil 5.64.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2- propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde dilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	120

Şekil 5.65.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	121
Şekil 5.66.	DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	121
Şekil 5.67.	DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	122
Şekil 5.68.	DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen ΔpH/Δint eğrisi...	123
Şekil 5.69.	DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen Δ ² pH/Δint ² eğrisi.	123
Şekil 5.70.	DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	124
Şekil 5.71.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	124
Şekil 5.72.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	125
Şekil 5.73.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen ΔpH/Δint eğrisi...	126
Şekil 5.74.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen Δ ² pH/Δint ² eğrisi.	126
Şekil 5.75.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	127
Şekil 5.76.	DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	127

Şekil 5.77.	DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	128
Şekil 5.78.	DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen ΔpH/Δint eğrisi...	129
Şekil 5.79.	DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen Δ ² pH/Δint ² eğrisi	129
Şekil 5.80.	DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	130
Şekil 5.81.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	130
Şekil 5.82.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	131
Şekil 5.83.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen ΔpH/Δint eğrisi.....	132
Şekil 5.84.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen Δ ² pH/Δint ² eğrisi.....	132
Şekil 5.85.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	133
Şekil 5.86.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	133
Şekil 5.87.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	134
Şekil 5.88.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen ΔpH/Δint eğrisi.....	135

Şekil 5.89.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	135
Şekil 5.90.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	136
Şekil 5.91.	DSS ve 1-alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	136
Şekil 5.92.	DSS ve 1-alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	137
Şekil 5.93.	DSS ve 1-alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	138
Şekil 5.94.	DSS ve 1-alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	138
Şekil 5.95.	DSS ve 1-alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	139
Şekil 5.96.	DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	139
Şekil 5.97.	DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	140
Şekil 5.98.	DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	141
Şekil 5.99.	DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	141
Şekil 5.100.	DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	142
Şekil 5.101.	DSS ve 1-etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	142

Şekil 5.102.	DSS ve 1-etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	143
Şekil 5.103.	DSS ve 1-etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	144
Şekil 5.104.	DSS ve 1-etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	144
Şekil 5.105.	DSS ve 1-etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik...	145
Şekil 5.106.	DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	145
Şekil 5.107.	DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	146
Şekil 5.108.	DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	147
Şekil 5.109.	DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	147
Şekil 5.110.	DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	148
Şekil 5.111.	DSS ve 1-(2-feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	148
Şekil 5.112.	DSS ve 1-(2-feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	149
Şekil 5.113.	DSS ve 1-(2-feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	150
Şekil 5.114.	DSS ve 1-(2-feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	150

Şekil 5.115.	DSS ve 1-(2-feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	151
Şekil 5.116.	DSS ve 1-benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	151
Şekil 5.117.	DSS ve 1-benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	152
Şekil 5.118.	DSS ve 1-benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen ΔpH/Δint eğrisi.....	153
Şekil 5.119.	DSS ve 1-benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen Δ ² pH/Δint ² eğrisi.....	153
Şekil 5.120.	DSS ve 1-benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	154
Şekil 5.121.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	154
Şekil 5.122.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	155
Şekil 5.123.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen ΔpH/Δint eğrisi.....	156
Şekil 5.124.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen Δ ² pH/Δint ² eğrisi.....	156
Şekil 5.125.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	157
Şekil 5.126.	DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	157
Şekil 5.127.	DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	158

Şekil 5.128.	DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	159
Şekil 5.129.	DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	159
Şekil 5.130.	DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	160
Şekil 5.131.	DSS ve 1-(ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	160
Şekil 5.132.	DSS ve 1-(ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	161
Şekil 5.133.	DSS ve 1-(ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	162
Şekil 5.134.	DSS ve 1-(ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	162
Şekil 5.135.	DSS ve 1-(ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik...	163
Şekil 5.136.	DSS ve 1-alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	163
Şekil 5.137.	DSS ve 1-alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	164
Şekil 5.138.	DSS ve 1-alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	165
Şekil 5.139.	DSS ve 1-alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	165
Şekil 5.140.	DSS ve 1-alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik...	166
Şekil 5.141.	DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	166

Şekil 5.142.	DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	167
Şekil 5.143.	DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	168
Şekil 5.144.	DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	168
Şekil 5.145.	DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	169
Şekil 5.146.	DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ¹ H-NMR Spektrumları.....	169
Şekil 5.147.	DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği.....	170
Şekil 5.148.	DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi.....	171
Şekil 5.149.	DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi.....	171
Şekil 5.150.	DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik.....	172
Şekil 5.151.	H ₂ O:D ₂ O (4:1) çözgen karışımında hazırlanmış 20 mM asetik asit çözeltisinin 40 mM NaOH ile titrasyonundan elde edilen ¹ H-NMR spektrumları.....	173
Şekil 5.152.	2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözgen karışımında hazırlanmış 10 mM benzimidazol çözeltisinin 20 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ¹ H-NMR spektrumları.....	173
Şekil 5.153.	2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözgen karışımında hazırlanmış 10 mM 1-fenilimidazolidinyum klorür tuzu çözeltisinin 0.1 N TBAH ile titrasyonundan elde edilen ¹ H-NMR spektrumları.....	174
Şekil 5.154.	CDCl ₃ çözgen sisteminde hazırlanmış 10 mM dietil malonat çözeltisinin 0.1 N TBAH ile titrasyonundan elde edilen ¹ H-NMR spektrumları.....	174
Şekil 5.155.	CDCl ₃ çözgen sisteminde hazırlanmış 10 mM fenol çözeltisinin 10 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ¹ H-NMR spektrumları.....	175

Şekil 5.156.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği.....	177
Şekil 5.157.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği.....	177
Şekil 5.158.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi.....	178
Şekil 5.159.	DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi.....	178
Şekil 5.160.	DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği.....	180
Şekil 5.161.	DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği.....	180
Şekil 5.162.	DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi.....	181
Şekil 5.163.	DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi.....	181
Şekil 5.164.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği.....	183
Şekil 5.165.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği.....	183
Şekil 5.166.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi.....	184
Şekil 5.167.	DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi.....	184

Şekil 5.168.	DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği.....	186
Şekil 5.169.	DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği.....	186
Şekil 5.170.	DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi.....	187
Şekil 5.171.	DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi.....	187
Şekil 5.172.	DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği.....	189
Şekil 5.173.	DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği.....	189
Şekil 5.174.	DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi.....	190
Şekil 5.175.	DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi.....	190
Şekil 5.176.	Asetik asitin 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile H ₂ O ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği.....	193
Şekil 5.177.	Asetik asitin 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile H ₂ O ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği.....	193
Şekil 5.178.	Asetik asitin 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile H ₂ O ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi.....	194
Şekil 5.179.	Asetik asitin 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile H ₂ O ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi.....	194

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Bazı asitlerin su ve dimetil sülfoksit içerisinde hesaplanmış pK_a değerleri.....	17
Çizelge 2.2.	Bazı susuz ortam çözücülerinin pK_a ve diğer önemli özellikleri.	19
Çizelge 2.3.	Bazı floroalkilsülfonamidlerin potansiyometrik titrasyon metodu kullanılarak belirlenen pK_a değerleri.....	23
Çizelge 2.4.	Çalışılmış azlakton boyalarının pK_a değerleri.....	24
Çizelge 2.5.	Sentezlenmiş benzilidenamino bileşikleri.....	25
Çizelge 2.6.	Sentezlenmiş triazol türevlerinin potansiyometrik titrasyon metodu kullanılarak belirlenen HNP ve pK_a değerleri.....	26
Çizelge 2.7.	Bazı benzimidazol bileşiklerinin CE ve spektrofotometrik metodla elde edilen pK_a değerleri.....	29
Çizelge 2.8.	1-(2-Tiazolazo)-2-naftol'ün (TAN)'ın farklı metanol-su karışımlarında elde edilen pK_a değerleri.....	32
Çizelge 2.9.	Benzimidazol ve bazı süstitüye benzimidazol bileşiklerinin spektrofotometrik olarak belirlenen termodinamik pK_a değerleri.....	34
Çizelge 2.10.	Yüksek çözünürlü NMR uygulamalarına etkisi olan bazı temel gelişmeler.....	36
Çizelge 2.11.	Bazı bileşiklerin 298 K'de hesaplanan pK_a değerleri.....	40
Çizelge 2.12.	Bazı arensülfonik asitlerin farklı metodlar kullanılarak belirlenmiş pK_a değerleri.....	43
Çizelge 3.1.	1,3-Dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin $H_2O:DMSO-d_6$ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	51
Çizelge 3.2.	1,3-Dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin DMF ortamındaki potansiyometrik ölçüm sonuçları.....	56
Çizelge 4.1.	Sentezlenen yeni benzimidazolyum tuzlarına ait elementel analiz değerleri.....	66
Çizelge 5.1.	Sentezlenen benzimidazol tuzlarının ^1H -NMR spektrum verileri.....	67
Çizelge 5.2.	Sentezlenen benzimidazol tuzlarının ^{13}C -NMR spektrum verileri.....	68
Çizelge 5.3.	1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) tuzunun 2-propanol: $DMSO-d_6$ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	116
Çizelge 5.4.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 2-propanol: $DMSO-d_6$ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	119
Çizelge 5.5.	1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun 2-propanol: $DMSO-d_6$ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	122
Çizelge 5.6.	1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) tuzunun 2-propanol: $DMSO-d_6$ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	125
Çizelge 5.7.	1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun 2-propanol: $DMSO-d_6$ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	128

Çizelge 5.8.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	131
Çizelge 5.9.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	134
Çizelge 5.10.	1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	137
Çizelge 5.11.	1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	140
Çizelge 5.12.	1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	143
Çizelge 5.13.	1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	146
Çizelge 5.14.	1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	149
Çizelge 5.15.	1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	152
Çizelge 5.16.	1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	155
Çizelge 5.17.	1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	158
Çizelge 5.18.	1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	161
Çizelge 5.19.	1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	164
Çizelge 5.20.	5(6)-Metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	167
Çizelge 5.21.	5(6)-Nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun 2-propanol:DMSO-d ₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler.....	170
Çizelge 5.22.	1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) Tuzunun 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması.....	176

Çizelge 5.23.	1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) Tuzunun 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması.....	179
Çizelge 5.24.	1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) Tuzunun 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması.....	182
Çizelge 5.25.	5(6)-Metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) Tuzunun 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması.....	185
Çizelge 5.26.	5(6)-Nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) Tuzunun 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması.....	188
Çizelge 5.27.	Asetik asitin H ₂ O çözücü sistemindeki 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması.....	191
Çizelge 5.28.	Bu çalışmada sentezlenen benzimidazol tuzu bileşiklerinin 23°C'de belirlenmiş pK _a değerleri.....	196

SİMGELER VE KISALTMALAR

DMSO	Dimetil sülfoksit
DSS	3-(Trimetilsilil)-1-propansülfonik asit sodyum tuzu
DMF	N,N,-dimetilformamit
TBAH	Tetrabütilamonyum hidroksit
NMR	Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
FT-IR	Fourier transform infrared spektroskopisi
HNP	Yarı nötralizasyon potansiyeli
pK_a	Asitlik sabitinin eksi logaritması
pH	Hidrojen iyonları konsantrasyonunun eksi logaritması
s	Singlet
d	Dublet
t	Triplet
m	Multiplet
e.n	Erime noktası

1. GİRİŞ

Yaşamın başlıca kaynağı olan enerji sağlama, sinir iletimi, metabolizasyon ve genetik bilgi gibi biyolojik proseslerin gerçekleştirilmesinde bazı heteroaromatik bileşikler yer almaktadır [1]. Benzimidazoller, bir imidazol halkasına kaynaşmış bir benzen halkası içeren heteroaromatik bileşiklerdir [2].

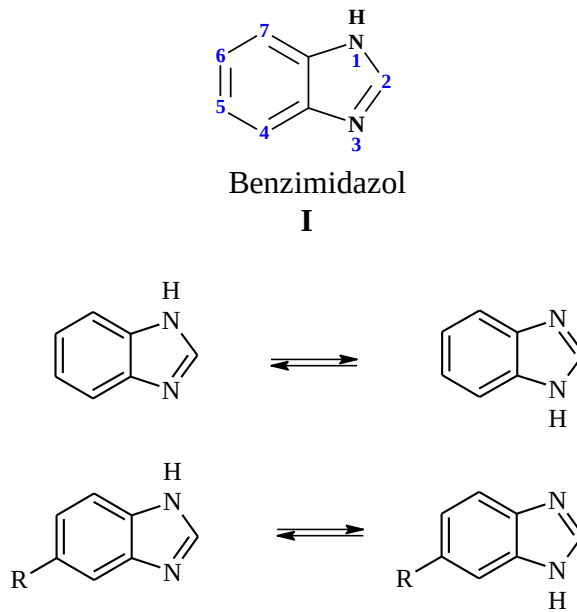
İmidazol işlevsel grubu içeren benzimidazoller, 19. yüzyılın sonlarından günümüze kadar çalışılmış ve halen araştırmalara konu olmaya devam eden bileşiklerdir [3]. Benzimidazol türevlerinin en önemli özellikleri arasında kimyasal kararlılıkları ve fizyolojik aktiviteleri yer almaktadır [4,5]. Son yıllarda bazı benzimidazol türevlerinin antitümör etkilere sahip olduğu anlaşıldıktan sonra bu alandaki çalışmalar yoğunlaşarak artmaya başlamıştır [6,7]. İlginç heterosiklik bileşik olan benzimidazollerin çok çeşitli fizyolojik özelliklerine ilaveten metal ligandı olarak da kullanılır olmaları bu konudaki çalışmalarını da ivmelendirmiştir [8,9]. Benzimidazoller gibi ilaç adayı bileşiklerin farmasötik ürünlere dönüşmesinde çoğunlukla fizikokimyasal özellikler belirleyici olmaktadır. Örneğin birçok ilaç adayı bileşik, düşük çözünürlük veya düşük kararlılık nedeniyle başarısız olmaktadır. Modern ilaç keşfinde, bu tip başarısızlıklar yaygın olarak ilaç adayı bileşiklerin yapılarını değiştirmeksizin tuz oluşumu yoluyla fizikokimyasal özelliklerinin değiştirilmesi yöntemiyle bertaraf edilmektedir [10]. İlaç adayı bir bileşiğin asit-baz özelliği ilaç geliştirilmesinde anahtar bir parametredir. Çünkü bu özellik, çözünürlüğü, absorpsiyonu, dağılımı ve eliminasyonu kontrol etmektedir. Ayrıca ilaç adayı bir bileşik vücut içerisinde taşınırken hücre içindeki ve arasındaki geçişler fizikokimyasal parametrelerin bir fonksiyonudur [11].

Benzimidazollerin de gerek fizyolojik özelliklerinde gerekse ligant olarak kullanılmalarında veya tuz yapısına çevrilerek fizikokimyasal özelliklerinin değiştirilmesinde asit-baz (pK_a) özelliklerinin önemi büyüktür. pK_a değerleri; stereokimyasal ve konformasyonel yapı tayinleri, nükleofilik ve elektrofilik saldırıların yönelimi, ara ürünlerin kararlılığı, organik tepkimelerdeki aktivasyon enerjilerinin büyüklüğü ve biyokimyadaki enzimlerin aktif merkezlerinin belirlenmesi gibi birçok araştırma alanında önemli derecede rol oynamaktadırlar [1,12].

2. KURAMSAL TEMELLER VE UYGULAMALAR

2.1. Benzimidazoller

Benzimidazol bir benzen halkasının imidazol halkasıyla kaynaşmasından meydana gelmektedir. Benzimidazol aynı zamanda 1,3-benzodiazol olarak da adlandırılır [7]. Bileşikte numaralandırma imino (veya amin) hidrojeninden başlanarak yapılmaktadır (I). Benzimidazoller bir serbest imino hidrojenine sahip olduklarından tautomeri göstermektedirler. Tautomeri gösterdiklerinden dolayı 5(6)-alkilbenzimidazoller (Şekil 2.1) oluşmaktadır [13].

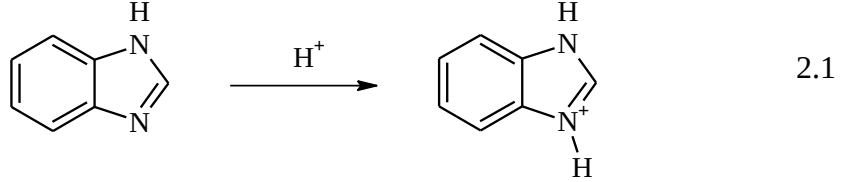


Şekil 2.1. Benzimidazollerde tautomeri

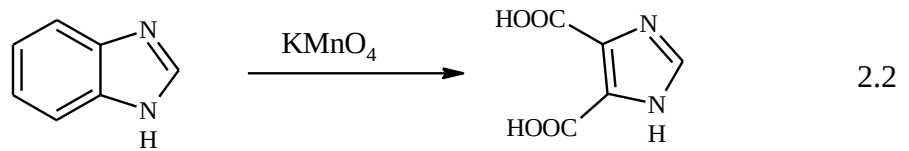
Benzimidazol ve türevleri çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir. Örneğin, antibakteriyel, antihelmintik, antioksidan, antifungal, antiallerjik, antimikrobial, antihistaminik, antitüberküler, antiviral, antiülser, antiprotozoal ve antidepresan etkiler göstermektedirler [14–23]. Bisbenzimidazoller DNA'ya bağlanarak DNA'yı bloke etme özelliği göstermektedirler. Bu nedenle kanser tedavisinde de kullanılmaktadırlar [24–27].

Benzimidazoller genel olarak kristal yapılı, yüksek erime ve kaynama noktasına sahip bileşiklerdir. Polar çözücülerde iyi çözünürken apolar çözücülerdeki çözünürlükleri çok azdır. Benzimidazollerde apolar çözücüler içerisinde asosiyasyon halinde bulunan bir imino hidrojeni bulunmaktadır. Benzimidazollerdeki asosiyasyon, imino grubu ile diğer moleküldeki tersiyer azot atomu arasındaki hidrojen bağları

nedeniyle oluştuğundan imino hidrojeninin süstitüsyonu ile oluşan N-süstitüye benzimidazoller asosiyasyon yapamazlar ve bu nedenle erime ve kaynama noktaları düşüktür. Benzimidazoller asitlerle tuz oluşturabilecek kadar bazik bileşiklerdir. Bazik özellik tersiyer azottaki bir çift elektrondan ileri gelir ve bu azot proton bağlayabilir (eşitlik 2.1) [28].



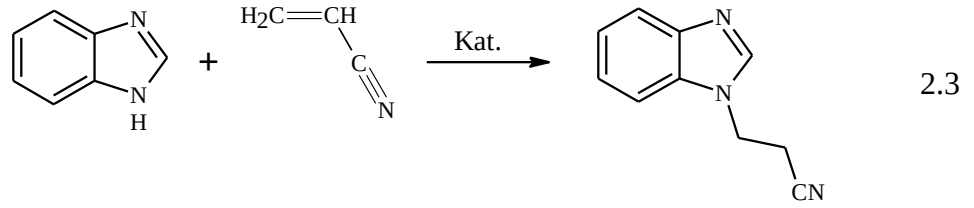
Benzimidazol halkası çok kararlıdır. Örneğin benzimidazol 270°C sıcaklıkta ve basınç altında derişik sülfürik asit ve sıcak HCl ya da alkaliler ile etkileşmelere bile direnç gösterirler. İmidazol halkası çoğu yükseltgenlere karşı da dirençlidir. Yükseltgenme güçlü şartlar altında yapıldığında benzimidazolün benzen halkası parçalanır. Örneğin benzimidazol KMnO₄ ile etkileştirildiğinde benzen halkası yükseltgenerek parçalanır ve 4,5-imidazolkarboksilik asit oluşur (eşitlik 2.2) [2]. Benzimidazol halkası indirgenmeye de oldukça dirençlidir. Benzimidazolün katalitik indirgenmesi yüksek basınç altında ve Ni katalizörü varlığında bile olumsuz sonuçlar vermektedir. 2-Fenilbenzimidazol sadece 2-sikloheksilbenzimidazol verir. Bununla birlikte Hartmann ve Panizzon, atmosferik basınç altında ve asetik asit çözeltisi içerisindeki Pt katalizörü varlığında benzimidazolleri 4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazollere indirgemişlerdir. Bu yöntemle 2-pozisyonunda süstitüent bulunan benzimidazoller ilgili tetrahidrobenzimidazollere başarıyla indirgenebilirler [2].



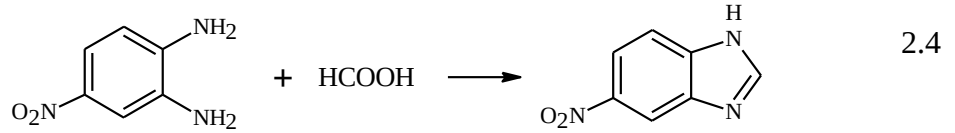
Benzimidazolün kimyasal etkinliği, azotların tuz oluşumu, açillenme ve alkillenme tepkimeleri ile benzen halkasının elektrofilik süstitüsyon tepkimesinden oluşmaktadır. 1-Konumundaki alkilasyon metil sülfat ve alkil iyodür ile oldukça hızlı olmaktadır. Metil sülfat ile 5(6)-brombenzimidazol ve 5(6)-nitrobenzimidazolün

metilasyonu ile ilgili bir çalışma benzen halkasındaki elektron çekici sübstituentlerin varlığından dolayı 1,6-izomerlerinin oluşumunun kolaylaştığını göstermiştir.

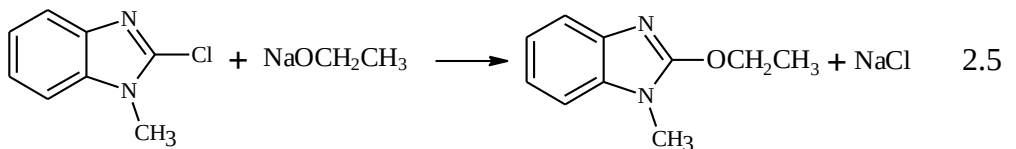
Alkilleyici ayıraçların aşırısında benzimidazolün kuarterner tuzlarının oluşumu görülmektedir. Buna göre metanol içerisinde benzimidazol etil iyodür ile ısıtıldığında (150–160°C) erime noktası 225–227°C olan 1,3-dietilbenzimidazolyum iyodür oluşur [29]. 1-(2-Siyanoetil)benzimidazol, bir baz katalizörü varlığında benzimidazol ile propiyonitrilin etkileştirilmesi ile hazırlanabilir (eşitlik 2.3) [29].



Benzimidazolün derişik nitrik ve sülfürik asitler ile nitrolanması 5(6)-nitrobenzimidazolü verir. Van der Want, formik asit ve 4-nitro-*o*-fenilendiaminden aynı nitrobenzimidazolü elde ederek nitro grubunun konumunu belirlemiştir (eşitlik 2.4) [29].



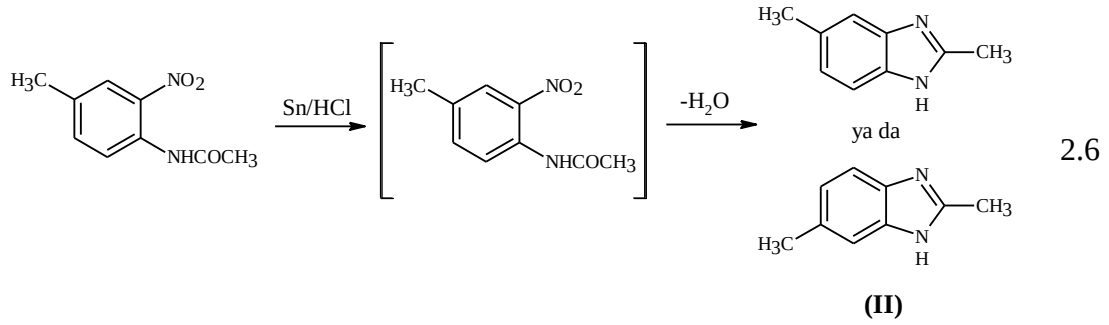
Chichibabin tepkimesi, 2-aminobenzimidazol türevlerinin sentezinde rutin olarak kullanılmaktadır [30]. Tepkime, sübstituent etkilerine bağılı olarak kinetik çalışmalar gerektirmesine rağmen geniş çapta uygulanabilirliğe sahiptir. Sübstitüye olmayan 2-halobenzimidazollerde, 2 konumundaki nükleofilik sübstitüsyon ve 1 konumundaki protonun nükleofil tarafından uzaklaştırılması arasında bir rekabet ortaya çıkmaktadır. Klorür iyonu, güçlü nükleofiller (MeO⁻, EtO⁻ ya da *t*-BuO⁻) kullanılsa bile 2-klorbenzimidazolden uzaklaştırılmaz. Fakat, 2-klor-1-metilbenzimidazol sodyum metoksit ya da etoksit ile kolayca tepkimeye girer (eşitlik 2.5) [30].



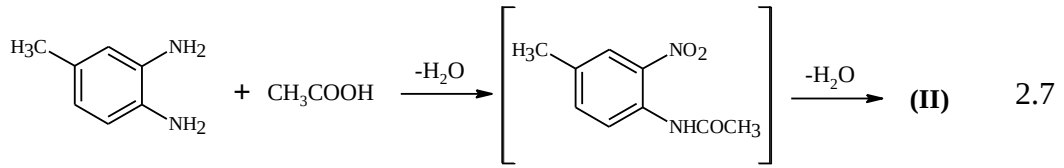
2.1.1. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

2.1.1.1. Açılınmış *o*-nitroanilinlerden benzimidazol sentezi

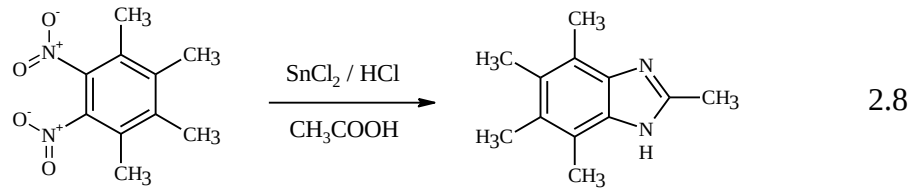
Benzimidazol sentez yöntemlerinde başlangıç maddesi olarak genellikle *o*-fenilendiamin kullanılmaktadır. İlk benzimidazol sentezi 1872 yılında Hoebrecker tarafından 2-nitro-4-metilasetanilidin indirgenmesiyle gerçekleştirilmiş ve 2,5 (ya da 2,6)-dimetilbenzimidazol elde edilmiştir (eşitlik 2.6) [2].



Birkaç yıl sonra Ladenburg asetik asit ile 4-metil-*o*-fenilendiamini doğrudan ısıtarak aynı bileşiği elde etmiştir (eşitlik 2.7) [2].



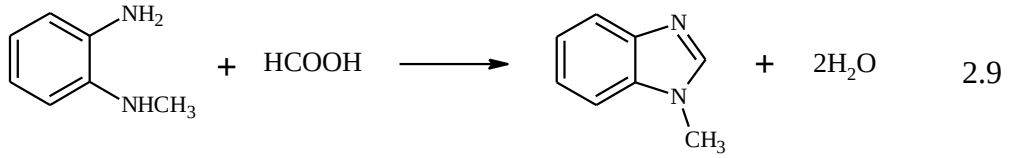
Dinitrotetrametilbenzen bileşiğinin hidroklorik asit ve asetik asit varlığında kalay klorür ile indirgenmesiyle yüksek verimle 2,4,5,6,7-pentametilbenzimidazol elde edilir (eşitlik 2.8) [31].



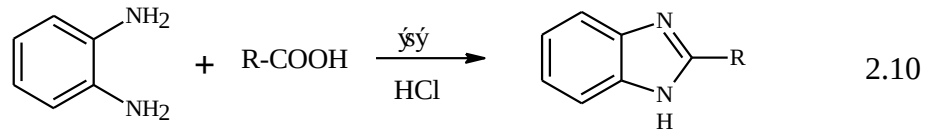
2.1.1.2. *o*-Fenilendiamin ile karboksilik asitler, karboksilik asit türevleri, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden benzimidazol sentezi

o-Fenilendiamin ile formik asitin etkileştirilmesiyle benzimidazol ana halkası sentezlenir. 2-Sübstitüye benzimidazollerde yine *o*-fenilendiamin ile karboksilik

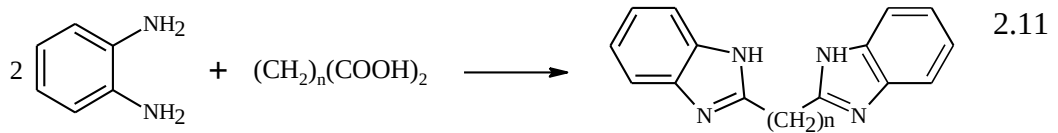
asitlerin tepkimesi sonucu elde edilir. Aynı şekilde N-monosübstitüe o-fenilendiaminlerden 1-sübstitüe benzimidazoller elde edilir (eşitlik 2.9) [2].



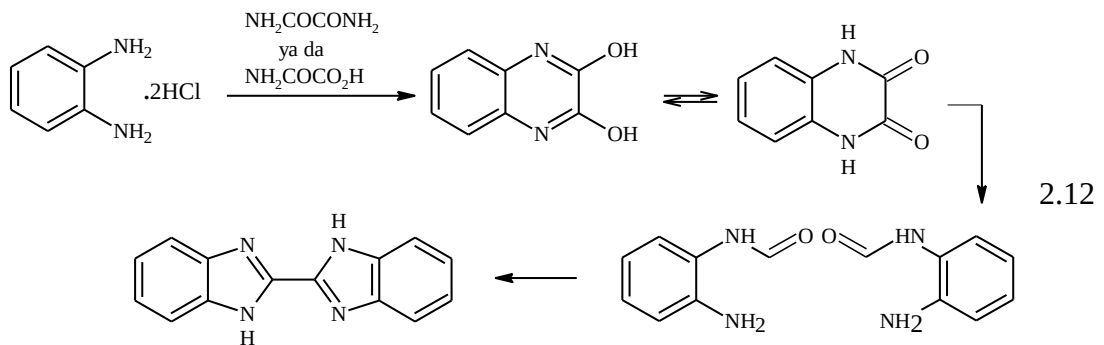
o-Fenilendiaminlerin genellikle 4 N HCl içinde organik asitler ile tepkimesi sonucunda 2-sübstitüe benzimidazoller elde edilir. Bu yöntem Phillips modifikasyonu denir. Benzoik asit eser miktarda 2-fenilbenzimidazol verirken, alifatik asitlerde verim daha yüksektir (eşitlik 2.10) [32].



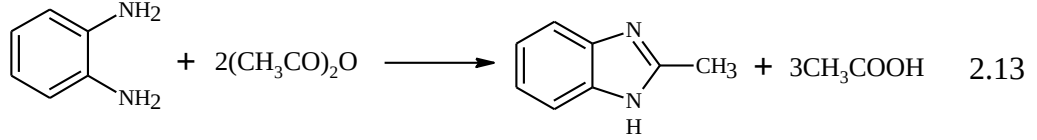
İki mol o-fenilendiamin bir mol diasit ile ısıtıldığında yüksek bir verimle bisbenzimidazoller elde edilir (eşitlik 2.11) [2].



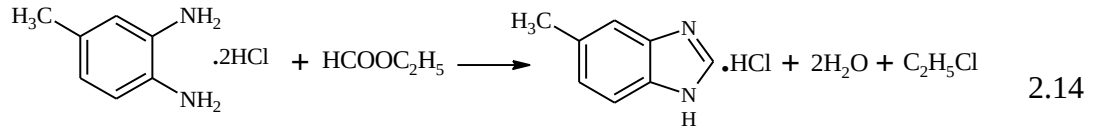
Okzamid ya da okzamik asit ve iki eşdeğer gram o-fenilendiamin dihidroklorürün tepkimesi ile öncelikle 2,3-dihidroksikinoksolin oluşmaktadır. Daha sonra bunun üzerinden ilerleyen aminoliz tepkimesi ile halka kapanarak 2,2'-bisbenzimidazol oluşmaktadır (eşitlik 2.12) [33].



Asit anhidritlerin ve *o*-fenilendiaminlerin tepkimesi ile benzimidazoller ya da N,N'-diaçilfenilendiamin'ler oluşmaktadır. Örneğin *o*-fenilendiamin asetik anhidrit ile ısıtıldığında 2-metilbenzimidazol oluşmaktadır (eşitlik 2.13) [2].

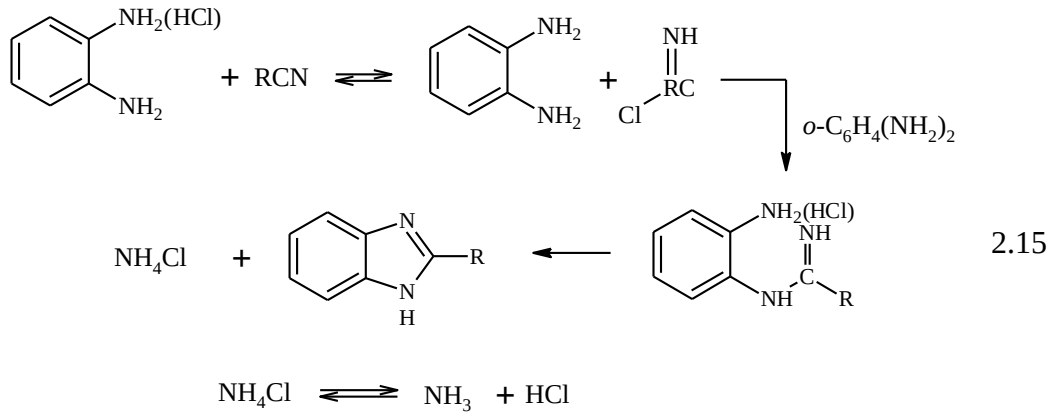


o-Fenilendiamin ve esterlerin tepkimesi ile benzimidazol sentezi ilk kez Von Niementowski tarafından gerçekleştirilmiştir. 4-Metil-*o*-fenilendiamin dihidroklorür ve etil formatın eş molar miktarları 225°C'de ısıtıldığında yüksek verimle 5(6)-metilbenzimidazol hidroklorür elde edilir (eşitlik 2.14) [2].



2.1.1.3. *o*-Fenilendiamin ile nitrillerden benzimidazol sentezi

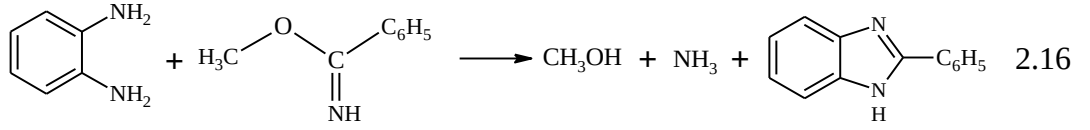
Alifatik ya da aromatik nitrillerin *o*-fenilendiaminin HCl tuzu ile 200°C'de ısıtılmasıyla 2-süstitüye benzimidazoller elde edilir (eşitlik 2.15) [34].



2.1.1.4. *o*-Fenilendiamin ile imino-eterler ve imino-tiyoeterlerden benzimidazol sentezi

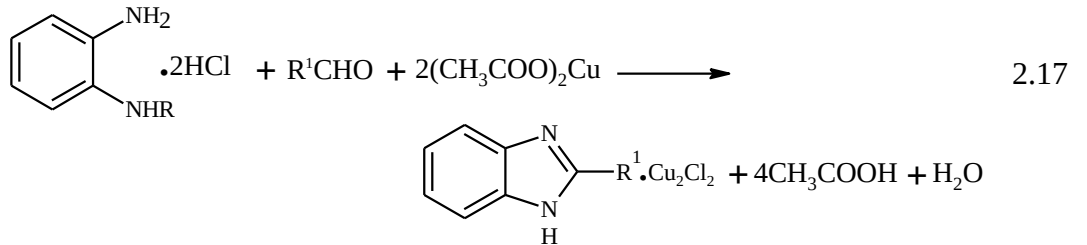
o-Fenilendiamin ve imino-eterler ya da imino-tiyoeterlerden benzimidazol sentezi King ve Acheson tarafından geliştirilmiştir [35]. Bu yöntemde yüksek sıcaklıkta (130°C) ve asit varlığında *o*-fenilendiamin ve benzimino metil eterden 2-

fenilbenzimidazol elde edilir. Düşük sıcaklıkta ise bir eşdeğer asit varlığında yüksek verimlere ulaşılabilir (eşitlik 2.16) [2].

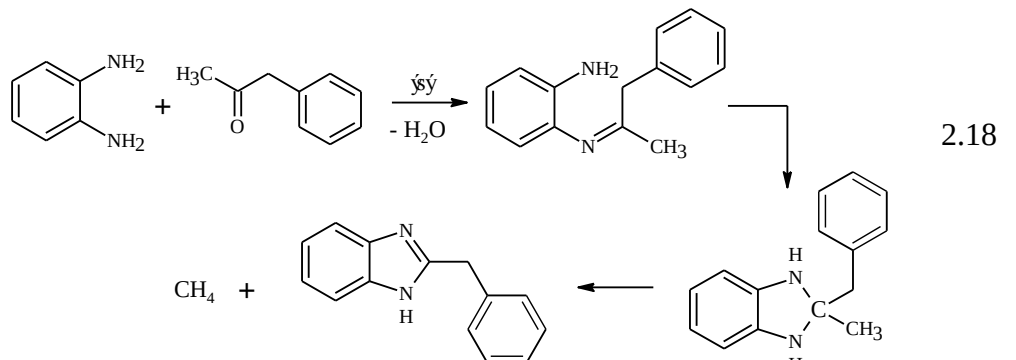


2.1.1.5. *o*-Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan benzimidazol sentezi

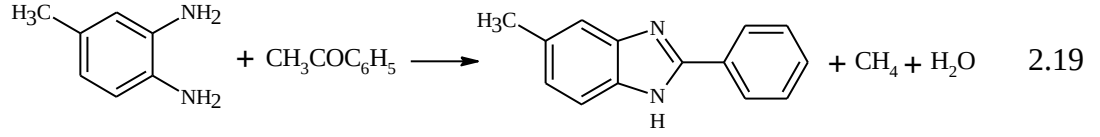
Aldehitler ve *o*-fenilendiaminler uygun şartlar altında tepkimeye girerek 2-sübstitüe benzimidazoller oluştururlar. Bu tepkime en iyi oksidatif şartlar altında gerçekleşir. Oksidasyon bakır asetat gibi yükseltgeyici ajanlar kullanılarak sağlanır. Bu reaksiyon ilk kez Weidenhagen tarafından incelenmiştir. Weidenhagen metodu olarak bilinen bu yöntem bakır asetat ya da bakır tuzu varlığında alkol ya da su çözeltisinde aldehit ve diaminin tepkimesini içerir. Benzimidazolün bakırlı tuzu, hidrojen sülfid vasıtasıyla serbest benzimidazol ve bakır sülfide ayrılır. Sülfid ortamdan filtrasyon ile uzaklaştırılır. Bu metot vasıtasıyla alkil, aril ve aromatik aldehitlerin çoğunda yüksek verimler elde edilir (eşitlik 2.17) [2].



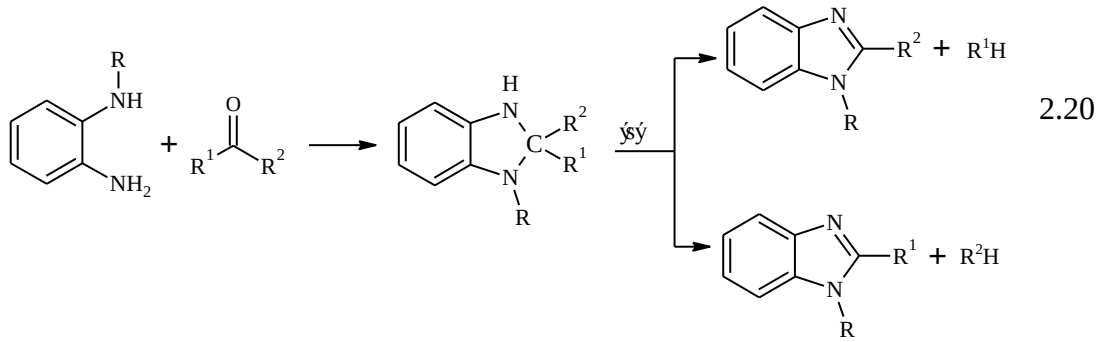
o-Fenilendiamin ve ketonların tepkimesiyle 2-sübstitüe benzimidazoller elde edilir. 2-Benzilbenzimidazol, Elderfield ve Kreysa tarafından *o*-fenilendiamin ve benzilmetil ketonun azot atmosferinde 200–250°C ısıtılmasıyla elde edilmiştir (eşitlik 2.18) [36].



Ladenburg ve Rügheimer, asetofenon ve 4-metil-*o*-fenilendiaminin 180°C’de ısıtılmasıyla 2-fenil-5(6)-metilbenzimidazol elde etmişlerdir (eşitlik 2.19) [2].



Elderfield ve McCarty, benzimidazol türevlerinin oluşumunda *o*-fenilendiamin ya da *o*-fenilendiaminin mono-*N*-alkil türevlerinin ketonlarla tepkimelerini incelemişlerdir. Ara ürün olarak oluşan benzimidazolinden alkil gruplarının eliminasyonu ile 2-süstitüye benzimidazoller elde edilmiştir (eşitlik 2.20) [37].



2.2. Asitlik ve Bazlık Kavramı

Kimyasal tepkimelerin tümü asit-baz tepkimesi içerisine sokulabilir. Bir kimyasal tepkime sonucunda nasıl bir ürün oluşacağını tahmin edebilmek için, reaktantlarda asit ve baz özelliği gösteren fonksiyonel grupların belirlenmesi gerekir [38]. Çeşitli asit-baz tanımları önerilmesine ve özel tip tepkimeler için faydalı olmasına rağmen, sadece birkaçı genel kullanım için yaygın olarak benimsenmiştir. Arrhenius, Brønsted-Lowry ve Lewis tanımları çok kullanılır [39].

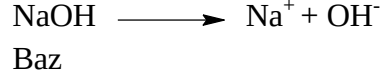
2.2.1. Arrhenius Asit-Baz Teorisi

Arrhenius asit-baz teorisi en klasik teoridir. Arrhenius’a göre suda çözündüğü zaman proton (H^+) veren bileşiklere asit, hidroksit iyonu (OH^-) veren

bileşiklere baz denir. Arrhenius yapmış olduğu çalışmalarda, bazı bileşiklerin sulu ortamda bünyelerinden proton çıkardığını (disosiyasyon) ve daha sonra, molekülden ayrılan protonun, H₂O ile birleşerek H₃O⁺'ya dönüştüğünü belirlemiştir (eşitlik 2.21) [38].

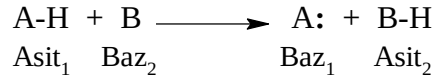


2.21



2.2.2. Brønsted- Lowry Asit-Baz Teorisi

Bu teoriye göre asit bir proton vericisi, baz ise bir proton alıcısıdır ve bu nedenle baz, proton ile paylaşacağı bir elektron çiftine sahip olmalıdır. Bu elektron çifti genellikle bağlayıcı olmayan orbitalde bazende π orbitalinde bulunabilir. Asit-baz reaksiyonları asitten baza proton transferi şeklinde yürür. Bu proton transferinden oluşan ürünler konjuge asit ve konjuge baz olarak adlandırılır.

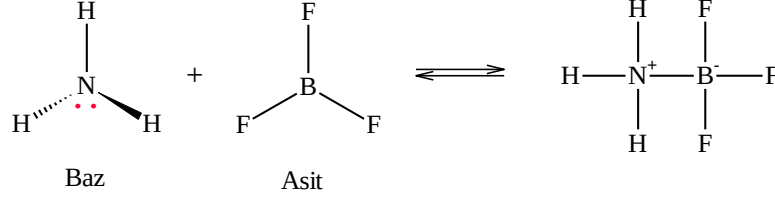


Asitlik kuvveti proton verme yeteneği ile bazlık kuvveti ise proton bağlama yeteneği ile ifade edilir. Bir asit baz reaksiyonunun yönü kuvvetli asit kuvvetli bazdan zayıf asit zayıf baza doğrudur. Kuvvetli bir asidin konjuge bazı zayıf bir baz, kuvvetli bir bazın konjuge asidi zayıf bir asittir [40].

2.2.3. Lewis Asit-Baz Teorisi

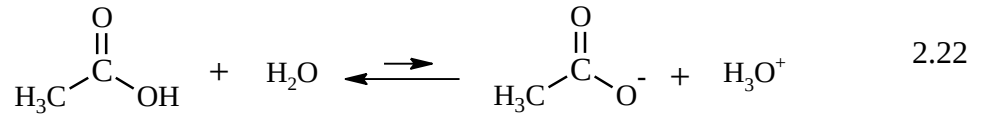
Bu teoriye göre elektron çifti sunan bileşiğe Lewis bazı, elektron çifti alan bileşiğe Lewis asidi denir. Buradaki baz kavramı Brønsted-Lowry teorisindeki baz kavramı ile aynıdır. Ancak asit kavramı değişiktir ve daha büyük bir bileşik grubunu kapsamaktadır. Çünkü bu teoride bir bileşiğin asit olabilmesi için mutlaka proton vermesi gerekmemektedir. Molekül eğer elektron boşluğuna sahip ise asittir [40]. Lewis asit-baz teorisi, BF₃'ün neden NH₃ ile reaksiyona girerek kompleks oluşturduğunu açıklamaktadır. BF₃ molekülü trigonal düzlem yapıya sahip olup merkez atomun melezleşmesi sp²'dir. Ayrıca bor atomunun dış yörüngesinde altı elektron bulunmaktadır. Bor atomunun bir p orbitali boştur. Bu orbital bir çift

elektron olarak oktet kuralına uygun bir yapıya dönüşür. Amonyak ise kullanmadığı elektron çiftini bor atomuna transfer ederek yeni bir kovalent bağın oluşmasını sağlar [38].



2.2.4. Asitlerin ve Bazların Kuvvetleri (K_a ve pK_a)

Kuvvetli asitler suda tamamen iyonize oldukları varsayılan kuvvetli elektrolitlerdir. HCl, HNO₃, H₂SO₄ gibi anorganik asitler kuvvetli asitlere örnek olarak verilebilir. Bu gibi kuvvetli asitlere karşın asetik asit çok daha zayıf bir asittir. Asetik asit gibi zayıf asitler suda çözündüğünde iyonlaşmaları sınırlıdır ve tepkime tamamlanamaz (eşitlik 2.22). Deneyler, 0.1 M asetik asit çözeltisinde, 25°C’da, asetik asit moleküllerinin sadece %1’inin su moleküllerine protonlarını aktararak iyonlaştıklarını göstermiştir.



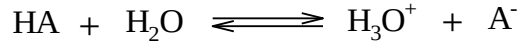
Asetik asitin sulu çözeltisinde meydana gelen tepkimenin bir denge tepkimesi olmasından dolayı onu denge sabiti ifadesiyle tanımlayabiliriz (eşitlik 2.23).

$$K_{\text{denge}} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{CO}_2^-]}{[\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}][\text{H}_2\text{O}]} \quad 2.23$$

Seyreltik sulu çözeltiler için suyun derişimi sabittir (~ 55.5 M), bu yüzden denge sabiti ifadesi asitlik sabiti (K_a) adı verilen yeni bir sabit için yeniden yazılabilir (eşitlik 2.24).

$$K_a = K_{\text{denge}} [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{CO}_2^-]}{[\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}]} \quad 2.24$$

Suda çözülmüş her zayıf asit için benzer ifadeler yazılabilir. Genelleştirilmiş, kuramsal bir asit (HA) için sudaki tepkime



dir ve asitlik sabiti ifadesi de

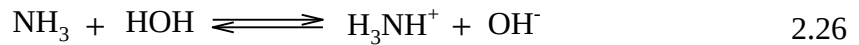
$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

dır.

Ürün derişimlerinin payda, ayrışmamış asit derişiminin ise paydada bulunmasından dolayı K_a 'nın büyük değerleri asidin kuvvetli olduğunu, küçük K_a değerleri ise asidin zayıf olduğu anlamına gelir. Genellikle asitlik sabiti (K_a) değerleri küçük sayılardır. Bu nedenle yerlerine onun negatif logaritması alınarak logaritmik $\text{p}K_a$ ölçeği kullanılır (eşitlik 2.25) [41].

$$\text{p}K_a = -\log K_a \quad 2.25$$

Bir bazın kuvveti, $\text{p}K_b$ değeri ile ifade edilir. Bazlar bünyelerine proton bağlayan bileşiklerdir. Amonyak suda çözüldüğü zaman, bir denge oluşur (eşitlik 2.26). Dengenin sağ tarafında NH_4^+ ve OH^- iyonları bulunur.



H_2O derişimini sabit olarak aldığımızda, denge aşağıdaki gibi gösterilir. Bu denkleme göre bir bazın $\text{p}K_b$ değeri ne kadar küçük ise baz o kadar kuvvetlidir [38].

$$K_b = \frac{[\text{NH}_4^+][\text{OH}^-]}{[\text{NH}_3]} \quad ; \quad \text{p}K_b = -\log K_b$$

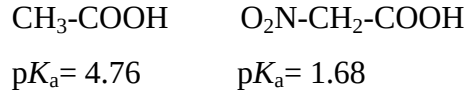
2.3. Organik Bileşiklerin Asitlik ve Bazlık Kuvvetini Etkileyen Faktörler

Moleküllerin çeşitli yapısal özellikleri asitlik ve bazlık kuvvetini önemli oranda değiştirir. Ancak bu değişimde hangi özelliğin hangi oranda etkili olduğunu söylemek çok zordur. Yapısal olarak birbirine çok benzeyen moleküllerin asitlik

veya bazlık kuvvetlerinin arasındaki küçük de olsa var olan farklılıkların nedenini açıklamak özellikle daha zordur.

2.3.1. Alan Etkisi ve İndüktif Etki

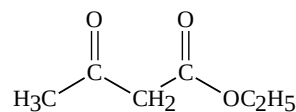
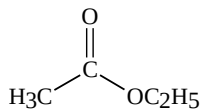
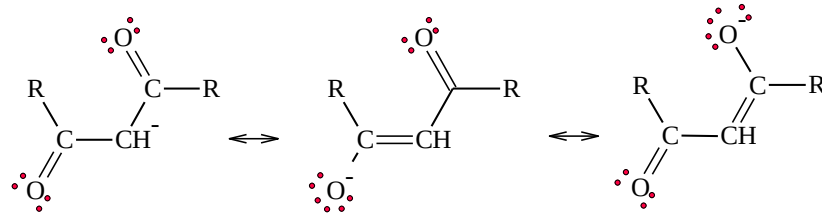
Asetik asit ve nitroasetik asit arasındaki tek fark nitro (NO₂) grubudur. Nitro grubu çok güçlü bir elektron çekici grup olduğundan, nitroasetik anyonunun elektronlarını çeker ve (-) yüklü COO⁻ grubunun elektron yoğunluğunu azaltarak anyonu kararlı kılar. Anyon kararlılığı arttıkça bazlık azalır. Bazlığın azalması konjuge asidin asitlik kuvvetinin artması demektir. pK_a değerlerinden de görüleceği gibi nitroasetik asit, asetik asitten daha güçlü asittir.



Asitlere bağlı olan elektron çekici grubun elektron çekme gücü arttıkça, diğer bir deyişle elektron çekici atom ya da grubun (-I) etkisi arttıkça asitlik kuvveti artar. (-I) Etkili gruplar bazlığı azaltırlar. Buna karşılık (+I) etkili gruplar asitlik kuvvetini azaltıp, bazlık kuvvetini artırırılar [40].

2.3.2. Rezonans Etkisi

Bir molekülün ne kadar çok sayıda eşdeğer enerjili rezonans yapısı var ise molekül o kadar kararlıdır. β-Dikarbonil bileşiklerinde iki karbonil grubu arasındaki metilen protonlarından birinin baz ile koparılması ile oluşan anyonun (-) yükü iki karbonil grubuna dağıldığından, β-dikarbonil bileşikleri normal karbonil bileşiklerinde daha kuvvetli asittir.



Etil asetat (pK_a = 23.0) Etil asetoasetat (pK_a = 11.0)

Genel olarak asitlik kuvveti üzerine rezonans etkisi ve indüktif etki birbirleri ile paralel yönde etki gösterirler çünkü, her iki etkide de yük dağılımının getirdiği kararlılık asitlik kuvvetini artırmaktadır [40].

2.3.3. Peryodik Tablodan Kaynaklanan Etkiler

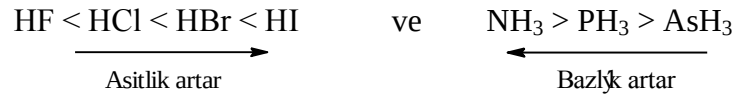
Periyodik cetvelde soldan sağa doğru gittikçe asitlik artar, bazlık azalır. Bunun nedeni soldan sağa doğru gidildikçe elektronegatifliğin artmasıdır.



Karboksilli asit, amit ve ketonların asitlik kuvvetleri arasındaki farklılık atomların elektronegativite farkından kaynaklanmaktadır.



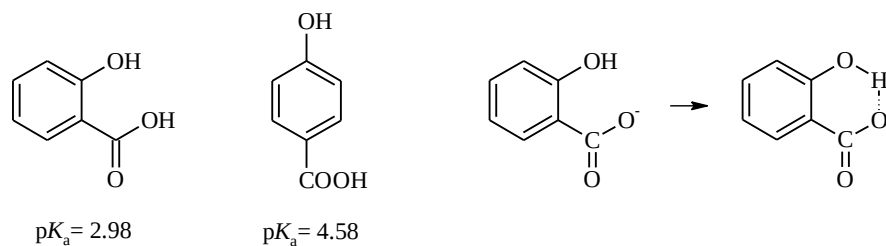
Periyodik tabloda aynı grup içerisinde yukardan aşağıya inildikçe asitlik artar, bazlık azalır.



Bu sıralamaya neden olan en büyük etki tanecik büyüklüğüdür. Örneğin florür anyonu, iyodür anyonundan küçüktür ve bu nedenle – yük florür anyonunda daha lokalize (daha yoğun) olduğundan proton bağlaması daha kolaydır, sonuç olarak daha güçlü bazdır [40].

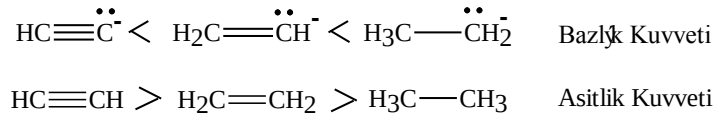
2.3.4. Hidrojen Bağının Etkisi

Molekül içi hidrojen köprüleri asitlik ve bazlık kuvvetlerini önemli ölçüde etkiler. Örneğin *o*-hidroksibenzoik asit, *p*-hidroksibenzoik asitten daha kuvvetli asittir. Bunun nedeni, orto izomerinin konjuge bazının molekül içi hidrojen köprüsü ile kararlılık kazanmasıdır. Bazlık azaldığı için konjuge asidin asitlik kuvveti artmıştır [40].



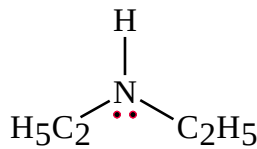
2.3.5. Melezleşmenin Etkisi

Bir s orbitalinin enerjisi p orbitalinden daha düşüktür. Dolayısıyla, bir melez orbitalinin s karakteri arttıkça enerjisi azalır. Bir karbanyon karbon atomu sp^2 melezleşmiş ise bu karbanyon sp^2 melezleşmiş karbanyondan daha karardır. Karbanyonun s karakteri arttıkça bazlık azalır. Bu sonuç etilenin asidik özelliği olmamasına rağmen, asetilenin ve siyanür asidinin neden asidik olduğunu açıklamaktadır.

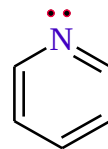


Alkol ve eterlerde oksijenin serbest elektron çiftleri sp^3 orbitalinde, ketonda ise sp^2 orbitalindedir. Bu nedenle alkol ve eterler karbonil bileşiklerine kıyasla daha bazik özellik taşırlar [40].

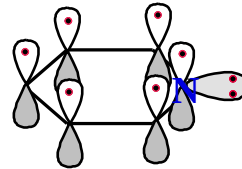
Piridinde azot atomunun melezleşmesi sp^2 'dir. Azot etrafında bulunan üç sp^2 melez orbitalinden ikisi karbon atomlarını bağlamaktadır. Geriye kalan sp^2 melez orbitalinde ise ortaklanmamış elektronlar bulunmaktadır. Piridinde bağ yapmayan bu elektronların bulunduğu sp^2 orbitali, π -orbitalleri ile dik konumdadır. Yani azot üzerinde bulunan ortaklanmamış elektronların halkada delokalize olması söz konusu değildir. Elektronların lokalize olması bazlık şiddeti için bir ölçü ise de elektronların bulunduğu orbitalin melezleşmesi de önemlidir. Melez orbitallerinde s oranı ne kadar fazla ise elektronlar çekirdek tarafından o kadar fazla çekilirler. Aminlerde azot atomunun melezleşmesi sp^3 olup s oranı % 25'dir. Piridinde ise s oranı % 33.3'tür. Bu da sp^2 melez orbitalinde elektronların çekirdek tarafından daha güçlü çekildiği anlamına gelir [38].



Dietilamin
 $pK_b = 3.07$



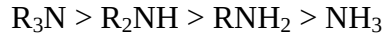
Piridin
 $pK_b = 8.96$



2.3.6. Asitlik ve Bazlık Kuvveti Üzerine ortamın Etkisi

Çözücü cinsi, solvatasyon gibi etkiler de asitlik bazlık kuvvetini değiştirir [42]. Eğer, baz konjuge asidinden daha çok solvatize oluyor ise, bazın kararlılığı asidine kıyasla artar. Örneğin, asidin proton olduğu durumda (sterik etkinin olmadığı durumda) metilamin ($pK_b = 3.36$) ve dimetilamin ($pK_b = 3.23$) amonyaktan ($pK_b = 4.75$) daha güçlü bazdır. Metil gruplarının (+I) etkili olduğu düşünülürse bu sonucu açıklamak zor değildir. Fakat trimetilamin ($pK_b = 4.20$) beklenenin tersine dimetilaminden daha zayıf bazdır. Bunun nedenini hidrasyon (su ile solvatasyon) ile açıklamak mümkündür. Örneğin amonyum katyonu (NH_4^+), su ile NH_3 'e kıyasla daha iyi solvatize edilir. Yani NH_4^+ su ile daha kolay hidrojen köprüsü yapar. Ancak hidrojenler yerine metil grupları geçtikçe ve metil gruplarının sayısı arttıkça hidrasyon zorlaşır. Metil gruplarının (+I) etkisi ile metil gruplarının sayısı arttıkça bazlık artmakta, ancak hidrasyon zorlaştığından kazanılan kararlılıkla birlikte bazlık da azalmaktadır.

Gaz fazda ise (solvatasyon yok) protona karşı en güçlü baz tersiyer amindir ve amonyağa doğru gidildikçe bazlık kuvveti azalır [40].



pK_a değerleri çözücüye bağlı olarak değişmektedir. Bir asidin ayrışma sabiti aşağıdaki eşitlikte gösterilebilir (eşitlik 2.27). Bir protonu veya bir anyonu solvatize etmek çözücünün kabiliyetine bağlıdır.



Verilen bir çözücü içerisinde protonun solvatasyonu sabittir ve çoğu nötral asitlerin solvasyonu onların konjuge bazları ile karşılaştırıldığında küçük değerler alır. Bu nedenle asitlik kuvvetlerindeki farklılıklar, yapısal farklılıklar ve çözücü değişimlerinden meydana gelir ve bu ise genellikle anyonların enerjilerinde değişimlere neden olmaktadır. Çizelge 2.1'de bazı güçlü H bağı yapan oksianyon formundaki oksiasitler için H_2O 'daki asitliğin DMSO ile karşılaştırıldığında arttığı görülmektedir [42].

Çizelge 2.1. Bazı asitlerin su ve dimetil sülfoksit içerisinde hesaplanmış pK_a değerleri [42].

Asit	pK_a (H ₂ O)	pK_a (Me ₂ SO)
F ₃ CSO ₃ H	-14	0.3
HBr	-9	0.9
HCl	-8	1.8
CH ₃ SO ₃ H	-0.6	1.6
2,4,6-(NO ₂) ₃ C ₆ H ₂ OH	0	~0
4-Cl-2,6-(NO ₂) ₃ C ₆ H ₂ OH	3.0	3.6
HF	3.2	15±2
PhCO ₂ H	4.25	11.1
CH ₃ CO ₂ H	4.75	12.3
HCN	9.1	12.9
CH ₃ OH	15.5	29.0
H ₂ O	15.75	32

2.4. Susuz Ortam Titrasyonları ve Susuz Ortam Çözücülleri

Her titrasyon bir tepkimeye dayanmaktadır. Saf su ortamı hariç, öteki çözücü ortamlarında yapılan titrasyonlara, susuz ortam titrasyonu denir. Bazı titrasyonlarda ortamların susuz olması gerekirken, bazı titrasyonlarda ortamda bir miktar suyun olması zararlı olmayabilir. Bir tepkimenin gerçekleşmesinde çözücü çok önemli rol oynar ve bir çözücünün universal olmasında; hidrojen bağı vermesi, elektron çifti vericisi veya elektron çifti alıcısı olması, dielektrik sabiti ve dipol momentinin büyük olması, kaynama ve donma noktasının yüksek olması gibi özellikleri rol oynar.

Su, bu bakımdan universal olmaya en yakın çözücüdür. Ancak çözemediği pek çok madde vardır. Bu maddeler arasında büyük moleküllü organik asit ve bazlar önemli yer tutar. Bir maddenin asitliği ve bazlığı yapısı hakkında çok önemli bilgiler verdiğinden, bu maddelerinde asitliği ve bazlığı hakkında bilgi edinebilmek istenmiş, bunun içinde susuz ve organik çözücülere başvurulmuştur. Ayrıca bazı organik asit ve bazlar çok zayıf olduklarından su ortamında titre edilemezler; bazıları için de su ortamında uygun bir indikatör bulunamaz. Susuz çözücülerin diğer özelliklerini şöyle sıralayabiliriz.

- Su ortamında en kuvvetli asit H₃O⁺ iyonu, en kuvvetli baz da OH⁻ iyonudur. Bunlardan H₃O⁺ iyonu anilini, OH⁻ iyonu da fenolü titre edecek kadar kuvvetli değildir. Susuz ortamlarda H₃O⁺ iyonundan çok daha kuvvetli SH⁺,

SH_2^+ , CH_3CO^+ gibi asitler bulunabilir. Zayıf asitleri titre etmek için de OH^- iyonundan daha kuvvetli S^- , RCH_2^- , RO^- gibi bazlar bulunabilir.

- Su ortamında sadece Brønsted asitleri titre edilebildiği halde, susuz ortamlarda hem Brønsted asitleri hem de Lewis asitleri titre edilebilmektedir.
- Su ortamında titrasyonları mümkün olmayan bazı metal asetatları, amonyum halojenürleri, anhidritlerde ve açilllerde serbest kalan asitleri susuz ortamlarda tayin etmek mümkündür.
- Su ortamında çözünmeyen ve titrasyonu mümkün olmayan ilaç aktif maddelerini de susuz ortamda tayin etmek mümkündür.
- Susuz ortam çözücülerinin çeşitli oranlarda karıştırılmaları da mümkün olduğundan dielektrik sabiti değişik çözücüler deneme imkânı vardır.
- Bir maddenin asitlik ve bazlık özelliği çözücüye bağlı olarak değişir. Seçimi iyi yapılan bazik bir çözücü, içinde çözülen zayıf asidi; seçimi iyi yapılan bir asidik çözücü de içinde çözülen zayıf bir bazı kuvvetlendirir ve onu titre edilebilecek hale getirir [43].

2.4.1. Susuz Ortam Çözücüler

Susuz ortam çözücüler organik ve inorganik çözücüler olmak üzere ikiye ayrılır. Organik çözücüler de kendi aralarında hidrojen bağı verip vermemelerine göre üçe ayrılır (Çizelge 2.2) [43].

- 1) Amfiprotik çözücüler
- 2) Dipolar aprotik çözücüler
- 3) İnert çözücüler

İnorganik çözücülerin analitik amaçlı kullanımları çok sınırlıdır. Çünkü bunlar çoğunlukla çok aşındırıcı, toksik, hava nemine ve oksijene karşı çok duyarlıdır. Asit-baz titrasyonları açısından önemli çözücülere fosfor oksiklorür, arsenik triklorür, sıvı kükürt dioksit gibi örnekler verilebilir [44]. Susuz ortam titrasyonlarında yapılacak işe uygun çözücünün seçilmesi gereklidir. Genelde bir asit titre edilecek ise bazik, bir baz titre edilecekse asidik bir çözücü seçilir. Bir titrasyon için uygun olan çözücü denenerek seçilebildiği gibi denenerek seçilen bir çözücünde yapılan iş için ideal olduğu söylenemez.

İdeal çözücü genel olarak; titrasyonu yapılacak maddeyi, titre ediciyi ve titrasyon esnasında ortamda meydana gelebilecek maddeleri çözmeli, oda sıcaklığının altında ve üstünde geniş bir sıcaklık aralığında sıvı halde bulunabilmeli,

çalışma aralığı (pH veya mV) geniş olmalı, dipol momenti büyük viskozitesi küçük olmalı, proton alıcısı (akseptörü) veya proton vericisi (donörü) olmalıdır.

Çizelge 2.2. Bazı susuz ortam çözücülerinin pK_a ve diğer önemli özellikleri [43].

Çözücü	pK_a	Dielektrik Sabiti	Dipol Moment	Viskozite
AMFİPROTİK				
<i>Nötral</i>				
Su	14	78	1.83	0.89
2-propanol	20.6	19.4	1.66	2.08
<i>Protojenik</i>				
Formik Asit	6.2	58	1.82	1.97
<i>Protofilik</i>				
Etilendiamin	33	13	1.99	1.54
Dimetil sülfoksit	33	46	3.96	1.96
DİPOLAR APROTİK				
<i>Protofilik</i>				
Dimetil formamit	18	37	3.86	0.80
Piridin	-	12	2.23	0.83
<i>Protofobik</i>				
Asetonitril	33	36	3.92	0.34
İNERT				
1,2-Dikloroetan	-	10	1.4	0.73
Kloroform	-	5	1.15	0.59

Susuz ortam titrasyonlarında birbiri içerisinde çözünen çözücüler çeşitli oranlarda karıştırılarak da kullanılabilirler. Bir dipolar aprotik çözücüyle bir amfiprotik çözücü karıştırılarak çeşitli özellikte çözücüler elde edilir. Böylece otoprotoliz sabitleri çok küçük ve dielektrik sabiti büyük çözücü karışımları elde edilir. Örneğin dimetil sülfoksit etanolle karıştırılsa bile karışımın otoprotoliz sabiti çok küçük olur [43].

2.5. Asitlik Sabiti (pK_a) Belirlemede Kullanılan Yöntemler

Asitlerin ve protonlanmış bazların pK_a değerlerinin organik sentez, tıbbi kimya, malzeme ve gıda bilimleri üzerine önemli etkileri vardır. İlaç keşfi ve gelişiminde farmokinetik ve farmodinamik özelliklerin tahmininde pK_a değerleri son derece önemlidir [45]. Bunun yanında pK_a değerleri biyokimyasal etkileşimler, endüstriyel prosesler ya da poliprotik moleküllerin çevresel durumlarının kantitatif tanımı için önemli termodinamik parametrelerdir [46].

pK_a değerlerinin belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılır. Geleneksel olarak potansiyometri ve UV-VIS absorpsiyon spektrometresi doğruluk ve tekrarlanabilirlik nedeniyle denge sabitlerinin tayininde en kullanışlı tekniklerdir. Son yıllarda ise, sıvı kromatografi (LC) ve kapiler elektroforez (CE) gibi ayırma metodlarına dayanan alternatif teknikler geliştirilmiştir. Bu metodlarda, analitin bir fiziksel özelliği çözeltinin pH'sinin bir fonksiyonu olarak ölçülür ve elde edilen veri, ayrışma sabitlerinin (K_a , pK_a) belirlenmesinde kullanılır [11]. Ayrıca absorbans ölçümleri için bir diode-array dedektör ile birleştirilmiş LC ve CE metodlarının kullanıldığı yöntem ile pK_a değerleri belirlenebilmektedir. Bu durumda pK_a değerleri kromatografik ya da elektroforetik piklerin en büyük olduğu durumda gözlenen absorbans spektrumundan belirlenir [47]. Bunun yanında pK_a değerleri moleküler yapı bazında hesaplama yöntemleriyle de tahmin edilebilir [48].

NMR spektroskopisi ise pK_a değerlerinin belirlenmesinde diğer bir alternatif yöntemdir. Bu metot, komşu merkezlerin protonlanma durumu için NMR aktif çekirdeğinin kimyasal kayma değerleri ile ilgili bir tekniktir. ^{15}N , ^{11}B , ^{19}F ya da ^{31}P NMR spektroskopisi temelli özel yaklaşımlar olmasına rağmen iyonize gruplara komşu ^1H ya da ^{13}C çekirdeğinin pH bağımlı kimyasal kayma değerlerinin kullanıldığı yaklaşımlar daha geneldir ve hem asitlerin hem de protonlanmış bazların pK_a değerlerinin tayininde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır [45].

2.5.1. Potansiyometrik Titrasyon

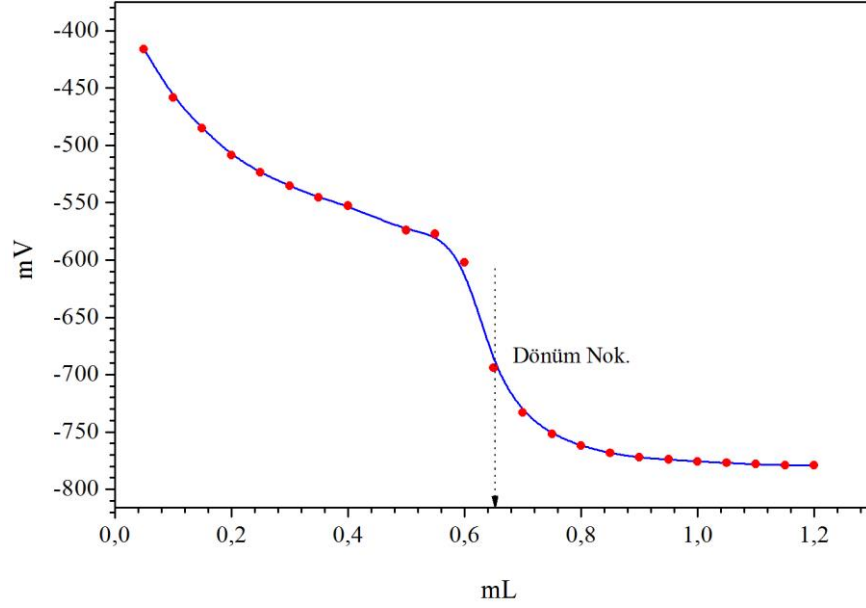
Bir çözeltinin elektrokimyasal bir hücre haline getirilerek önemli miktarda akım almadan potansiyelinin ölçülmesi, ölçülen potansiyelden yararlanılarak da içindeki maddenin konsantrasyonunun tayin edilmesi prensibi üzerine kurulmuş olan metodlar topluluğuna potansiyometri veya potansiyometrik analiz metodları denir [49]. Potansiyometri, çalışma elektrodu (örneğin cam elektrot) ile uygun bir referans elektrottan (örneğin hidrojen veya Ag/AgCl elektrodu) oluşan elektrokimyasal hücreden akım geçmezken (yüksek direnç varlığında) potansiyel ölçümüne dayanarak çözeltideki elektrokimyasal değişim hakkında bilgi verir. Potansiyometrik titrasyon ise reaktifin her ilavesinden sonra potansiyel veya pH ölçülmesi üzerine kurulan bir sistemdir [50]. Potansiyometrede kullanılan cihazlara, potansiyometreler denir. Bunlar referans elektrot, indikatör elektrot (çalışma elektrodu) ve potansiyel ölçme cihazı içermektedir [49].

Bilindiği gibi, asit-baz reaksiyonları proton transfer reaksiyonlarıdır. Eğer kullanılan elektrot H^+ iyonunu seçici bir elektrot olursa, potansiyometrik metodu kullanmak suretiyle denge sabiti hesaplanabilir. Bu amaçla ticari olarak çeşitli cam elektrotlar geliştirilmiştir. Cam elektrotlar kullanmak suretiyle elde edilen potansiyometrik veriler (mV) ile konsantrasyon arasındaki ilişkiyi veren Nernst Eşitliği'ni kullanarak, kantitatif tayinler yapmak mümkündür.

Cam elektrot, hidrojen iyonları için seçici bir elektrottur. Cam elektrot sistemi referans bir elektrot ve bunun yanında bir indikatör elektrottan oluşur. Referans elektrot olarak kalomel elektrot ve Ag/AgCl elektrodu kullanılır. İndikatör elektrot, kalın cidarlı camdan yapılmış bir tüp ve bu tüpün içerisindeki gümüş klorür (AgCl) ile doymuş seyreltik hidroklorik asit (HCl) çözeltisinden ibarettir. Kombine cam elektrotlarda ise, hem indikatör cam elektrot, hem de Ag/AgCl referans elektrodu aynı yapıda birleşik olarak bulunur. Kombine cam elektrotlar pH ölçümü için kullanılan en yaygın sistemlerdir.

Bir elektrotun potansiyeli, içine daldırıldığı çözeltide bulunan iyon veya iyonların aktivitelerine bağlıdır. pH tayini, farklı hidrojen iyonu konsantrasyonlarına sahip iki çözeltiyi ayıran ince cam membranın iki yüzeyi arasında doğan potansiyelin ölçümü esasına dayanır. Su ve su-organik çözücü ikili karışımlarda pH standardizasyonunun yapılması koşulunda mV değerleri pH değerlerine dönüştürülebilmekte ve mutlak pK_a değerleri verilebilmektedir [51]. pK_a tayini için kullanılan birçok metot vardır. Bunların arasında potansiyometrik titrasyon yöntemin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği yüzünden standart bir metot olarak kullanılmaktadır [52].

Potansiyometrik titrasyonda titrantın her ilavesinden sonra potansiyel ölçülür. Mekanik bir karıştırıcı ile iyice karıştırılan çözeltiye prensip olarak titrant başlangıçta kısa aralıklarla ilave edilir ve ilave dönüm noktasına doğru daha da azaltılır. Dönüm noktasına yaklaşıldığı, her ilaveden sonra ölçülen potansiyelin değişme miktarından anlaşılır. Dönüm noktasını kesin olarak tespit edebilmek için titrasyona dönüm noktasının ötesinde de bir süre daha devam edilir. Çöktürme reaksiyonlarında denge yavaş kurulduğundan, titrant eklendikten bir süre sonra ölçüm yapılır. Titrantın sarf edilen mL değerine karşı, okunan potansiyel farkları grafiğe geçirilirse sigmoid bir eğri elde edilir.



Şekil 2.2. Potansiyometrik titrasyon eğrisi örneği

Potansiyometrik titrasyon metoduyla zayıf asit ve bazların dissosiyasyon sabitleri (pK_a değerleri) tayin edilebilir. Titrasyon için sarf edilen çözeltinin mL sayısının yarısından (dönüm noktası) çizilen dikmenin pH eğrisini kestiği nokta, söz konusu asidin dissosiyasyon sabitinin pK_a 'sını verir. Çünkü zayıf bir asit (HA) için,

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad 2.28$$

yazılır (eşitlik 2.28). Yarı titrasyon noktasında,

$$[A^-] = [HA]$$

$$K_a = [H^+]$$

$$pK_a = pH$$

olur.

Potansiyometrik çalışmalarda dönüm noktasını E-mL grafiğinin yanında $\Delta E/\Delta V$ -mL grafiği ve $\Delta^2 E/\Delta V^2$ -mL grafiğiyle de belirlemek mümkündür. $\Delta E/\Delta V$ -mL grafiğinde (1.türev) ortama ilave edilen titrantın birim hacmi başına potansiyel değişimleri ($\Delta E/\Delta V$) ordinat eksenine, titrantın mL sayıları da apsis eksenine işaretlenir. Elde edilen maksimum yükseklik veya pik titrant sarfiyatını verir.

Potansiyelin hacimle değişmesinin ikinci türevi alınmak ve $\Delta^2E/\Delta V^2$ -mL grafiği çizilmek suretiyle de dönüm noktası bulunabilir. Böyle bir grafikte $\Delta^2E/\Delta V^2$ değerinin sıfır olduğu nokta dönüm noktası olarak alınır [49].

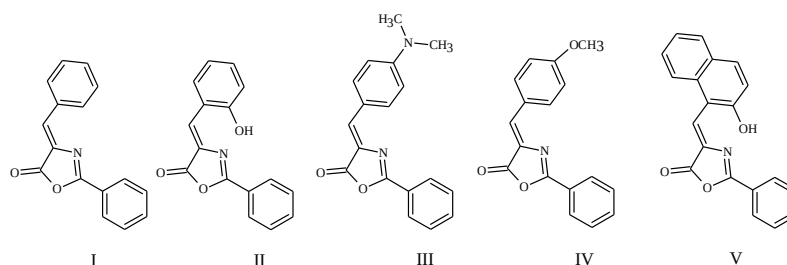
Zhang ve grubu, bir seri floroalkansülfonamitin pK_a değerlerini potansiyometrik titrasyon kullanarak belirlemişlerdir ve bu bileşiklerin floroalkil zincirine bağlı olarak nükleofilikliklerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerin, molar absorpsiyon katsayılarının elverişsiz olması, sudaki çözünürlüklerinin de az olması sebebiyle potansiyometrik titrasyon yöntemini tercih etmişlerdir. Floroalkan sülfonamitlerin pK_a değerleri metanol içerisinde belirlenmiştir. Örnekler 5×10^{-5} M ile 1×10^{-2} M aralığında metanol içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Titrant olarak aynı çözücüde hazırlanmış 0.02 M KOH kullanılmıştır.

Çizelge 2.3. Bazı floroalkilsülfonamitlerin potansiyometrik titrasyon metodu kullanılarak belirlenen pK_a değerleri [52].

No	Bileşik	pK_a
1c	$I(CF_2)_2O(CF_2)_2SO_2NH_2$	6.22
1d	$H(CF_2)_2O(CF_2)_2SO_2NH_2$	5.83
1e	$I(CF_2)_4O(CF_2)_2SO_2NH_2$	5.70
1f	$I(CF_2)_6O(CF_2)_2SO_2NH_2$	4.22

Elde edilen sonuçlardan, floroalkil zincirine sahip sülfonamitlerin güçlü asidite gösterdiği ve floroalkil zincirinin uzamasıyla pK_a değerlerinin azaldığı görülmüştür. Bunun yanında iyot ve N'un negatif iyonu arasında oluşan hidrojen bağı anyonun kararlılığında önemli bir rol oynadığı ve buna bağlı olarak pK_a değerini azalttığı görülmüştür [52].

Ertekin ve grubu, yapmış oldukları çalışmada beş farklı azlakton türevi boyar maddenin pK_a değerlerini potansiyometrik metot kullanarak belirlemişlerdir.



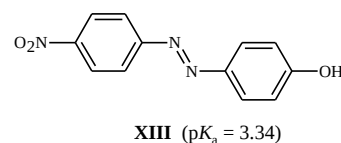
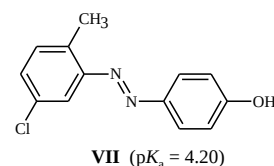
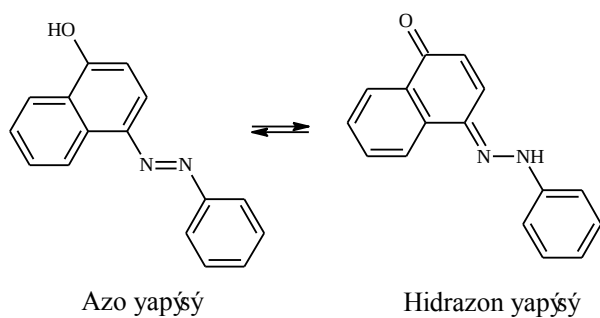
Bu maddeler 10^{-3} ve 5×10^{-4} M aralığında DMF, *tert*-bütanol, 2-propanol, aseton ve asetonitril çözen ortamında hazırlanarak 0.047 M TBAH ile titre edilmiştir. pK_a değerlerinin kesin ve doğru tayini için kompütörel türev metodu

kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda, oksazolaktonların dissosyasyonu için en iyi ortamı aseton çözgeninin sağladığı görülmüştür. Fakat en yüksek asitlik kuvvetlerine *tert*-bütanol çözgeni kullanıldığında ulaşılmıştır. Analog oksazon boyalarının asitlik kuvvetleri aynı solvent içerisinde karşılaştırıldığında, pK_a değerlerinde önemli ölçüde bir değişiklik görülmemiştir. pK_a değerlerine göre bu bileşikler seçilen çözgenler içerisinde nötrale yakın ya da çok az bazik karaktere sahiptir [53].

Çizelge 2.4. Çalışılmış azlakton boyalarının pK_a değerleri [53].

Bileşik	pK_a				
	<i>N,N</i> -DMF	<i>tert</i> -Bütanol	Asetonitril	Piridin	Aseton
I	11.85	11.06	11.34	12.87	15.65
II	12.78	10.56	11.21	12.07	15.81
III	12.88	10.34	10.81	13.89	15.57
IV	12.56	10.39	10.44	12.09	14.09
V	12.81	10.84	10.64	12.16	15.58

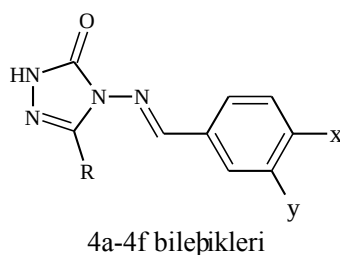
Kurtoğlu ve grubu, çalışmalarında çeşitli fonksiyonel gruplar (-Cl, -NO₂, -CH₃, -OH) içeren azo boyalarının asetonitril içerisinde hazırlanmış çözeltilerini, yine asetonitril içerisinde hazırlanmış HClO₄ çözeltisi ile potansiyometrik olarak titre etmişlerdir. Asetonitril'in dielektrik sabiti 28.6'dır ve azo tip boyaların titrasyonu için uygun bir çözücüdür. Elde edilen titrasyon eğrileri kullanılarak yarı nötralizasyon potansiyelleri (HNP) belirlenmiş ve pK_a değerleri hesaplanmıştır. pK_a 'nın hesaplanmasında 59 mV, 1 pK_a ünitesine eşit olarak alınmıştır. Bu çalışmada hidroksi azo boyalarının bazılarının bazlığını, indüktif ve rezonans etkilerin kuvvetli, hidrojen bağının ise zayıf olarak etkilediği görülmüştür.



Azo bileşikleri genelde azo yapısında bulunur. Ancak bazıları hidrazon tautomerizmi gösterirler. Organik çözücülerde azo yapısının oranı hidrazon yapısına göre daha yüksektir. Azo boyalarında fenolik halkaya bağlı azot atomunun elektron yoğunluğu *p*-nitro grubu elektronik etkisinden dolayı daha yüksektir. Bu nedenle fenolik halkaya bağlı N atomu protonlanabilir ve bu mekanizma üzerinden pK_a değerleri belirlenir. Sonuçlar incelendiğinde $-CH_3$ grubu bulunduran VII no'lu bileşiğin bazik karakterinin ($pK_a = 4.20$) bu grubun elektron sağlayıcı özelliği yüzünden arttığı, diğer taraftan, $-NO_2$ fonksiyonel grubu içeren XIII no'lu bileşiğin hem indüktif hemde rezonans etki nedeniyle bazik karakterinin ($pK_a = 3.34$) azaldığı görülmüştür [54].

Fallavena ve grubu, yapmış oldukları çalışmada çoğu asidik antienflamatuar ilaçlardan farklı bir yapıya sahip bir nonsterodial ilaç olan nimesulid'in pK_a 'sını bir seri çözelti hazırlayarak potansiyometrik titrasyonla belirlemişlerdir. pK_a tayini için, nimesulid çözeltileri 3.2×10^{-4} M derişimde hazırlanarak 0.01 M NaOH ile titre edilmiştir. Nimesulid'in sudaki çözünürlüğü çok az olduğu için çözeltiye metanol eklenmiştir. Metanol-su karışımlarındaki metanol miktarı % 34.47–60.00 aralığında alınmıştır. Metanol-su çözgen sisteminden elde edilen pK_a değerlerinden Yasuda-Shedlovisky eşitliği kullanılarak sudaki pK_a değerleri hesaplanmıştır. Bu metot kullanılarak nimesulid için pK_a değeri 6.46 olarak bulunmuştur [55].

Menteşe ve grubu, çalışmalarında bazı yeni benzilidenamino bileşiklerini mikrodalga destekli metodlar kullanarak sentezlemişler ve bu bileşiklerin pK_a değerlerini potansiyometrik metodla belirlemişlerdir.



Çizelge 2.5. Sentezlenmiş benzilidenamino bileşikleri [56].

	4a	4b	4c	4d	4e	4f
R	<i>o</i> -ClC ₆ H ₅ CH ₂	<i>o</i> -ClC ₆ H ₅ CH ₂	<i>o</i> -ClC ₆ H ₅ CH ₂	<i>o</i> -ClC ₆ H ₅ CH ₂	<i>m</i> -ClC ₆ H ₅ CH ₂	<i>m</i> -ClC ₆ H ₅ CH ₂
x	F	H	F	NO ₂	F	NO ₂
y	H	Cl	Br	H	H	H

Sentezlenmiş triazol türevi bileşikler 0.001 M derişimde 2-propanol, *tert*-bütanol, asetonitril ve DMF içerisinde hazırlanmış ve 0.05 M TBAH ile potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Her titrasyonda okunan mV değerleri ve eklenmiş TBAH hacimleri kullanılarak titrasyon eğrileri çizilmiştir. Titrasyon eğrilerinden HNP (yarı nötralizasyon) değerleri ölçülmüş ve buna karşılık gelen pK_a değerleri hesaplanmıştır. Bileşiklerin asitlik kuvvetleri bazı faktörlere bağlıdır. Çözücü etkisi ve moleküler yapı bu faktörlerden en önemli iki tanesidir. Çizelge 2.6 incelendiğinde tüm bileşikler için asitlik sırası 2-propanol > *tert*-bütanol > DMF > asetonitril seklindedir. Bileşikler en güçlü asidik özellikleri 2-propanol içerisinde gösterirken, en zayıf asidik özellikleri asetonitril içerisinde göstermişlerdir. Bu durum, amfiprotik nötral çözgenlerde çözücü molekülleri ve oluşan negatif iyonlar arasındaki hidrojen bağı ile ilgilidir. Bileşiklerde aynı çözgen içerisinde elde edilen farklı pK_a değerleri triazol halkasına bağlı süstitüentlerin etkilerinden kaynaklanmaktadır [56].

Çizelge 2.6. Sentezlenmiş triazol türevlerinin potansiyometrik titrasyon metodu kullanılarak belirlenen HNP ve pK_a değerleri [56].

Bileşik	2-Propanol		DMF		<i>ter</i> -bütanol		Asetonitril	
	pK_a	HNP (mV)	pK_a	HNP (mV)	pK_a	HNP (mV)	pK_a	HNP (mV)
4a	13.12	-361.4	14.86	-464.4	14.40	-437.7	15.32	-491.9
4b	12.89	-348.6	14.32	-434.8	14.07	-418.2	15.06	-477.0
4c	12.74	-339.2	14.62	-451.0	13.93	-409.8	14.99	-472.2
4d	12.23	-308.5	14.22	-425.8	13.62	-391.5	14.89	-466.9
4e	13.19	-365.0	14.66	-452.8	14.27	-430.2	15.08	-477.8
4f	12.52	-326.4	14.45	-440.4	13.62	-391.3	14.84	-464.1

2.5.2. Spektroskopik Metodlar

2.5.2.1. Kapiler elektroforez (CE)

Kapiler Elektroforez, bir elektrik alan etkisi altında bir kolon boyunca bileşenlerin tampon akışı ile sürüklenmesiyle hareket hızlarının farkına dayanan hızlı ve etkin bir ayırma tekniğidir [57]. Kapiler elektroforezin en sık kullanılan şekli “Kapiler Zone Elektroforez”dir (CZE). CZE’de ayırım, elektrolit çözeltisi ile dolu olan kapilerde, uygulanan elektrik akım altında, maddelerin farklı göç zamanlarına sahip olması esasına dayanır [58].

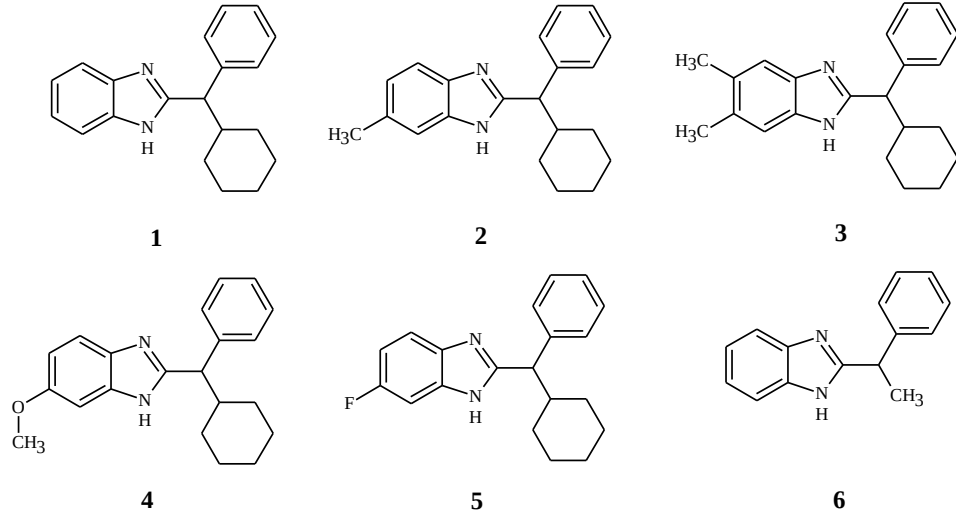
Son yıllarda kapiler elektroforez (CE) tekniği, disosiyasyon sabitlerinin (pK_a) belirlenmesi amacıyla bir metot olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu metodda pK_a değerleri elektroforetik hareketlilikten hesaplanmaktadır. Bu metot ile geleneksel metodlara (UV, potansiyometri) göre nanogram (ng) ya da daha az örnek miktarları ile çalışılmaktadır. Ayrıca ayırma dayalı analitik bir teknik olduğundan birkaç madde eş zamanlı olarak ölçülebilir. Örneklerin ve ayırma tamponlarının çok saf olmasına gerek yoktur [59–63]. Kapiler elektroforez (CE) metodu ile pK_a tayininin temelinde doğru belirlenmiş bir pH ile elektrolitlerdeki analitin göç zamanının ölçülmesi vardır. Çünkü bir iyonize analitin mobilitesi elektrolitin pH'sının doğrudan bir fonksiyonudur. Analitin pK_a 'sı potansiyometrik titrasyonda olduğu gibi pH'ya karşı analitin mobilitesi kullanılarak çizilen grafikten elde edilebilir. Uygulamada, mobilite elektroozmotik akış ve analit için göç zamanından hesaplanmaktadır [59].

Lipka ve grubu, çalışmalarında kapiler elektroforez metodunu kullanarak bir seri benzimidazol türevinin pK_a değerlerini belirlemişlerdir. Elde ettikleri sonuçları UV-spektroskopik ve potansiyometrik ölçümler ile karşılaştırmışlar ve sonuçlar arasında iyi bir uyum olduğunu gözlemlemişlerdir. CE deneylerinde 190–600 nm ölçüm aralığına sahip diode-array dedektör kullanılmış, kapilerler 0.1 M NaOH ile 2 dk boyunca yıkanmış ve kapilerin sıcaklığı 25°C'ye sabitlenmiştir. Her bir bileşik için enjeksiyonlar hidrodinamik modda yapılmış ve altı kez tekrarlanmıştır. Kapiler 20 kV voltaj altında çalıştırılmış ve elektroforetik mobiliteler pK_a hesaplanmasında kullanılmıştır.

Örneklerin stok çözeltileri 2.5 mM derişimde ve etanol içerisinde hazırlanmış ve %1 DMSO ve %0.1 nötral marker kullanılarak 0.25 mM'a seyreltilmiştir. Fosfat ve asetat tampon çözeltileri farklı pH'larda stok çözeltilerin uygun hacimleriyle karıştırılarak hazırlanmış ve iyonik güç 0.01 olacak şekilde su ile seyreltilmiştir. Benzimidazol türevleri için pK_a değerleri pH'ya karşı çizilen μ_e (elektroforetik mobilite) sigmoidal eğrinin dönüm noktasından hesaplanmıştır. pK_a 'yı kesin olarak belirlemek için elde edilen veriler üzerinde lineer ilişki analizi yapılmıştır.

Sonuçlar incelendiğinde, benzimidazollerin pK_a değerlerinde aromatik halka üzerindeki süstitüentlere bağlı olarak önemli farklılıklar gözlenmiştir. **1** no'lu bileşik (pK_a : 5.24 ± 0.06) ile **2** (pK_a : 4.60 ± 0.07), **3** (pK_a : 4.70 ± 0.03) ve **5** (pK_a : 4.69 ± 0.01) no'lu bileşikler karşılaştırıldığında benzimidazolün aromatik halkasına bağlı metil grubu ya da flor atomuna bağlı olarak asitliğin değiştiği görülmüştür. **4** no'lu bileşikte (pK_a : 5.32 ± 0.07) olduğu gibi aromatik halka üzerine metoksi grubu

geçtiğinde ise bazlığın az miktarda arttığı, ayrıca **6** no'lu bileşikte (pK_a : 5.55 ± 0.01) asimetrik karbonda siklohegzil grubunun yerine metil grubunun geçmesiyle bazlığın yine arttığı gözlenmiştir [64].



Şekil 2.3. Kapiler elektroforez metodu kullanılarak pK_a değerleri belirlenen benzimidazol bileşikleri [64].

Jerez ve grubu, çalışmalarında benzimidazol ve bazı sübstitüye benzimidazollerin termodinamik pK_a değerlerini kapiler elektroforez yöntemi kullanarak belirlemişlerdir. Benzimidazollerin elektroforetik mobilitelerini farklı pH değerleri ve iyonik şiddetlerde belirlemişler ve termodinamik pK_a değerlerini belirlemek için bulunan pK_a değerlerini iyonik şiddetin sıfır olduğu duruma göre ekstrapole ederek belirlemişlerdir. Araştırmacılar bu metodu kullanarak 15 benzimidazol bileşiği için pK_a değerlerini 4.48–7.38 aralığında bulmuşlardır. Ayrıca bu bileşiklerin CE metoduyla bulunan pK_a sonuçları karşılaştırma amacıyla spektrofotometrik metodla da belirlenmiştir. Elde edilen sonuçların birbiri ile örtüştüğü görülmüştür.

CE deneylerinde UV dedektör kullanılmış, kapilerler farklı pH'larda çalışmalar sırasında önce 0.1 M NaOH ile 20 dk boyunca sonra 5 dk deiyonize su ile ve son olarak 20 dk tampon çözeltisi ile yıkanmıştır. Aynı pH'larda ise 0.1 M NaOH ile 3 dk boyunca sonra 1 dk deiyonize su ile ve son olarak 3 dk tampon çözeltisi ile yıkanmıştır ve kapilerin sıcaklığı 25°C'ye sabitlenmiştir. Kapiler 40 μA voltaj altında çalıştırılmış ve elektroforetik mobiliteler pK_a hesaplanmasında kullanılmıştır.

Örnekler 200 µg/mL derişimde ve % 6 glacial asetik asit içerisinde hazırlanmış ve %3 DMSO ve %3 nötral marker kullanılmıştır.

Çizelge 2.7. Bazı benzimidazol bileşiklerinin CE ve spektrofotometrik metodla elde edilen pK_a değerleri [60].

Bileşik	Kapiler Elektforez (CE)	Spektrofotometri
Benzimidazol	5.49 ± 0.02	5.43
1-Metilbenzimidazol	5.55 ± 0.02	5.55
2-Metilbenzimidazol	6.15 ± 0.01	6.10
5-Metilbenzimidazol	5.75 ± 0.01	5.84
2-Hidroksibenzimidazol	6.70 ± 0.02	6.43
2-Merkaptobenzimidazol	5.80 ± 0.01	5.86
2-Aminobenzimidazol	6.83 ± 0.01	7.18
2-Klorbenzimidazol	4.82 ± 0.01	4.75
2-Fenilbenzimidazol	5.07 ± 0.03	4.98
6-Nitrobenzimidazol	3.49 ± 0.08	3.66

Çalışmada benzimidazole bağlı süstitüye grupların pK_a değerlerine etkisi incelenmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Protonlanmış benzimidazol halkasına metil gibi elektron sağlayıcı grupların bağlanması bileşiğin asitliğini azalttığı ve pK_a değerini yükselttiği görülmüştür. Ayrıca imidazol halkasına bağlı metil gruplarının (2-metilbenzimidazol) benzen halkasına bağlı metil gruplarına nazaran (5-metilbenzimidazol) hiperkonjugasyon ve indüktif etkilere bağlı olarak asitliğinin azaldığı görülmüştür. 2-süstitüye hidroksi, merkapt, amino benzimidazol bileşiklerinin pK_a değerlerinin, bu grupların pozitif indüktif etkilerinin imidazol halkasını aktive etmesinden dolayı yükseldiği ve asitliğin azaldığı görülmüştür.

Benzimidazol halkası üzerinde klor, fenil ve nitro gibi elektron çekici grupların varlığı pK_a 'yı düşürmekte ve asitliği artırmaktadır. Bu gruplar negatif indüktif etkiye sahiptir ve deaktive edici gruplardır. Bu grupların imidazol halkası üzerindeki negatif yükü azalttığı ve bunun sonucunda bileşiğin asitliğini artırdığı görülmüştür [60].

2.5.2.2. UV-VIS spektroskopik teknikler

pK_a değerlerinin tayininde potansiyometrik titrasyona alternatif bir diğer spektroskopik metot UV-VIS spektrofotometridir. Bu metot düşük örnek çözünürlüğünde ve düşük örnek derişimlerinde çalışmaya imkân vermektedir ve UV-VIS spektrofotometri ile iyonizasyon sabitlerinin tayininde yüksek kesinlikte

sonuçlar alınmaktadır [65,66]. Bu yöntemin avantajı uygun molar absorbsiyon katsayıları ile ($> 10^{-6}$) bileşiklere yüksek hassasiyet göstermesidir. Ancak bu durumda ilgili bileşiğin moleküldeki iyonizasyon bölgesine yakın UV-aktif kromofor içermesi gerekmektedir. Spektral veri bir diode-array spektrometreyle titrasyon sırasında sürekli kaydedilir. Bileşiğin absorbsiyon spektrumları nötr ve iyonize türlerin konsantrasyonunu yansıtacak şekilde titrasyon esnasında değişir. Absorbansdaki en büyük değişiklik pK_a değerine karşılık gelen pH'da meydana gelir. Bu değişimler genellikle zamana karşı absorbans değerleriyle çizilen grafiğin birinci türevinden ya da farklı spektrumların üst üste binen grafiklerinden elde edilir.

Bu metodu kullanmak için öncelikle her bir türün absorbsiyon spektrumunun karakterize edilmesi gerekir. Bunun için protonlanmış ve protonlanmamış türlerin molar absorptiviteyi gereklidir. Asit-baz dengesi iki ya da daha fazla iyonizasyon bölgesinden oluşuyorsa ve tepkimeye giren bileşenler pK_a değerinin iki pH birimi içerisinde kararlı değilse bu durumda pK_a değerini belirlemek için çoklu dalgaboyu spektrofotometrik yaklaşım kullanılır. Hedef-faktör analizi, farklı pH değerlerinde kaydedilen çoklu dalgaboyu UV absorbsiyon verilerinden pK_a değerlerine ulaşılması için kullanılır [11].

Organik asit ve bazlar ortamın pH'sına bağlı olarak absorbsiyon spektrumları verirler. Bunun nedeni, bunların zayıf asit veya baz olmalarıdır. HA bir organik asit olduğunda oluşan dengeden (eşitlik 2.27),

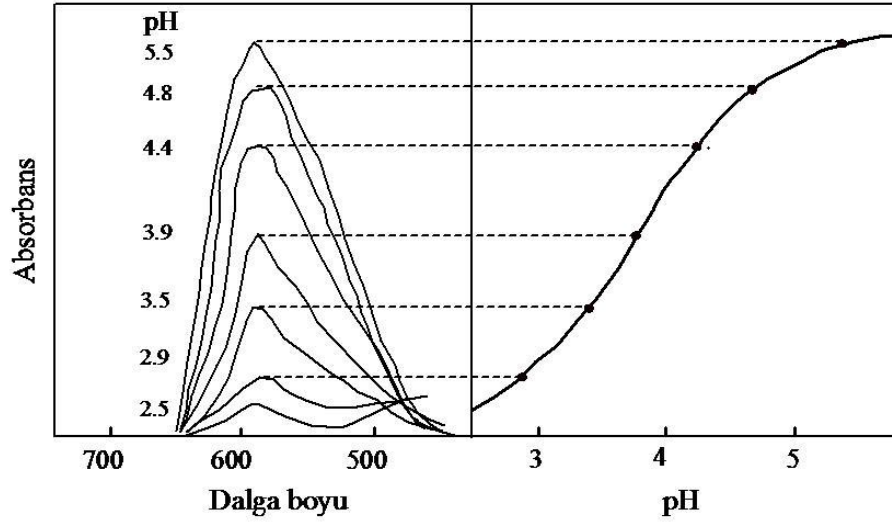
$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad 2.28$$

eşitliği yazılır (K_a maddenin asitlik sabitidir). Eşitliklerin eksi logaritmaları alınırsa,

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad 2.29$$

eşitliği elde edilir (eşitlik 2.29). Bu eşitlikteki pH, [HA] ve $[A^-]$ bilinirse pK_a hesaplanabilir. Ancak, bu hesaplama üç bilinmeyeni ayrı ayrı tayin etmeden de yapılabilir. Yukarıdaki eşitlikte $[HA] = [A^-]$ olursa, $pK_a = pH$ olur. Bu noktadaki pH yarı titrasyon pH'sıdır. Çünkü bu noktada [HA] nın yarısı titre edilmiştir. Bundan

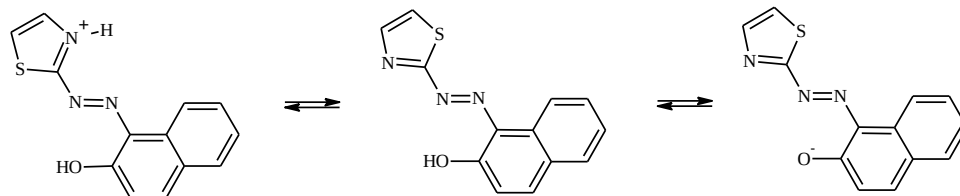
yararlanılarak K_a bulunur. Bunun için pH ile absorpsiyonun değişmesinden yararlanılır.



Şekil 2.4. Farklı pH değerlerinde elde edilen pH-absorpsiyon grafiği [43].

pH-absorpsiyon grafiği bir sigmoiddır (Şekil 2.4). Bu sigmoid dalgasının orta noktasında $[HA] = [A^-]$ dir. Sigmoidin orta noktasını bulabilmek için, sigmoidin en düşük ve en yüksek absorpsiyonlarının belirlenmesi gerekir. Bu da pH ile absorpsiyonun değişmemesinden anlaşılır. Sigmoidin orta noktasından pH eksenine bir dikme indirilir. Dikmenin pH ekseninde gösterdiği değer pK_a 'ya eşit olur [43].

Niazi ve grubu, çalışmalarında çoklu dalgaboyu spektrofotometrik metot kullanarak 1-(2-tiazolazo)-2-naftol'ün (TAN) asit-baz özelliklerini 25°C ve 0.1 mol/L iyonik güçte farklı metanol-su karışımlarında incelemişlerdir [67]. Asitlik sabitleri ve çözücü karışımındaki metanolün mol oranları arasında lineer bir ilişki olduğu görülmüştür.



Şekil 2.5. 1-(2-Tiazolazo)-2-naftol'ün (TAN) asidik, bazik ve nötral halinin şematik gösterimi [67].

Bu çalışmada TAN'ın 1.2×10^{-5} M çözeltisi farklı metanol-su ikili karışımlarında hazırlanarak absorpsiyon spektrumları 380-650 nm dalga boyu aralığında çeşitli pH'larda kaydedilmiş ve asitlik sabitlerinin belirlenmesinde DATAN programı kullanılmıştır. TAN'ın asidik çözeltilerinin suda çözünebilen protonlanmış H_2R^+ iyonu içerdiği, nötral ve zayıf asidik ya da bazik çözeltilerde organik çözücülerde çözünebilen nötral HR molekülü olarak meydana gelirken, bazik çözeltilerde suda çözünebilen R^- anyonu olarak oluştuğu görülmüştür (Şekil 2.5). Önceki çalışmalarda, %10 metanol içeren metanol-su karışımlarında TAN'ın pK_a değerleri $pK_{a1}(N^+H) = 2.37$ ve $pK_{a2}(OH) = 8.71$ olarak belirlenmiştir. pK_a değerlerindeki bu farklılığın eski metodlara bağlı deneysel hatalar ve kullanılan kemometrik metodlara bağlı olarak artan gürültü seviyelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

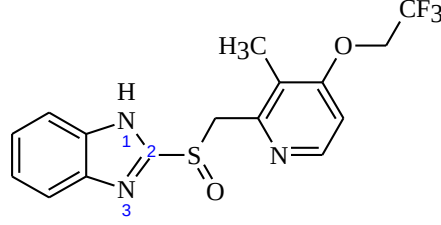
Çizelge 2.8. 1-(2-Tiazolazo)-2-naftol'ün (TAN)'ın farklı metanol-su karışımlarında elde edilen pK_a değerleri [67].

Metanol (%w)	$(\epsilon)_m$	$\{1/(\epsilon)_m\}10^2$	pK_{a1}	pK_{a2}
10	73.82	1.35	2.14 ± 0.04	8.69 ± 0.05
20	69.24	1.44	2.09 ± 0.04	8.81 ± 0.05
30	64.66	1.55	1.98 ± 0.05	8.90 ± 0.06
40	60.08	1.66	1.90 ± 0.04	9.02 ± 0.05
50	55.50	1.80	1.78 ± 0.04	9.09 ± 0.06
60	50.92	1.96	1.65 ± 0.03	9.18 ± 0.07

Çalışmadan elde edilen sonuçlar incelendiğinde, çözücünün solvasyon kabiliyeti ve dielektrik sabitinin disosiyasyon tepkimelerinde önemli bir rol oynadığı görülmüştür. Su, oluşan anyonu ve hidrojen iyonunu kararlı kılan ve asiti ayrıştırabilen yüksek solvasyon kabiliyetine sahip bir çözücüdür. Ortama düşük dielektrik sabitine sahip metanolün ilavesiyle çözücü ile asit anyonu ve proton arasındaki etkileşimin azaldığı ve bunun sonucunda asitlerin asitlik sabitlerinin azaldığı görülmüştür [67].

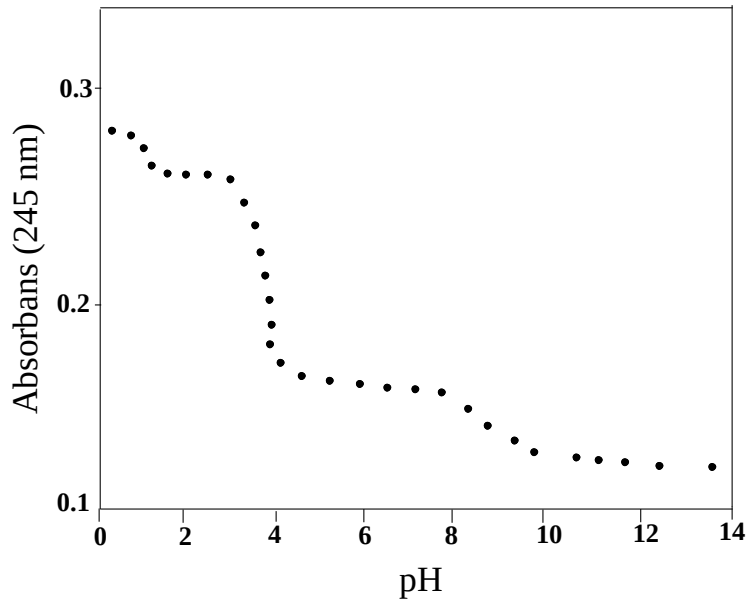
Kristl., çalışmasında proton pompası inhibitörlerinden, potansiyel anti-asit ilaç grubundan ve bir benzimidazol türevi olan lansoprazolün farmakolojik özelliklerini, spektrofotometrik olarak belirlediği pK_a değerlerini kullanarak incelemiştir [68]. Çalışmasında bir tanesi asidik pK_a ($pK_{a1} = 8.84$) ve ikisi bazik pK_a ($pK_{a2} = 4.15$ ve $pK_{a3} = 1.33$) olmak üzere üç adet pK_a değeri gözlemlemiştir. Lansoprazol, kararsız bir yapıya sahip olduğu için araştırmacı stok çözeltiyi metanol

içerisinde hazırlamış ve uygun bir tampon çözelti (1:50, v/v, fosfat, sitrat yada borat tamponu) ile seyrelterek 3×10^{-5} M'lık çözelti hazırlamıştır. Absorbans ölçümleri sabit iyonik şiddette ($\mu = 0.1$ M) ve kısa zaman aralıklarında (30 s) hızlıca alınmıştır.



Şekil 2.6. Lansoprazolün yapısal formülü

İlk olarak lansoprazolün sulu çözeltideki absorbansları 1–14 pH aralığında ve 245 nm dalga boyunda ölçülmüş ve pH-absorbans grafiğinde 3 farklı dönüm noktası gözlenmiştir (Şekil 2.7). Farklı dalga boylarındaki kesin pK_a değerlerinin belirlenmesi amacıyla asidik pK_{a1} için 8.0–10.0 pH aralığında ve 261–300 nm dalga boyunda, bazik pK_{a2} için 3.0–4.0 pH aralığında ve 245–310 nm dalga boyunda ve bazik pK_{a3} için 0.5–2.0 pH aralığında ve 245–270 nm dalga boyunda ölçümler alınmıştır.



Şekil 2.7. Lansoprazolün 245 nm dalga boyunda 0.5 M HCl ve 0.5 M NaOH'da çeşitli pH'lardaki absorbansları [68].

Araştırmacı bulduğu bu pK_a değerlerinden pK_{a1} 'in benzimidazol halkası üzerindeki 1 numaralı azot atomunun iyonizasyonuna, pK_{a2} 'nin piridindeki azot atomunun protonasyonuna, pK_{a3} 'ün ise benzimidazolün 3 numaralı azot atomunun protonasyonuna ait olduğunu belirlemiştir. Çalışmada bulunan sonuçlar hem literatürdeki pK_a değerleri ile hemde bazı bilgisayar programları ile belirlenmiş pK_a değerleri ile karşılaştırılmış ve sonuçların uyum gösterdiği görülmüştür [68].

Kratochvil ve Donkor, çalışmalarında benzimidazol ve benzimidazolün 2-metil, 5,6-dimetil, 5-nitro ve 2-fenil türevlerinin termodinamik pK_a değerlerini UV-spektrofotometrik yöntemle belirlemişlerdir (Çizelge 2.9). Farklı iyonik şiddetlerde ($I = 0.1M$, $I = 0.05M$, $I = 0.02M$) bileşik çözeltileri hazırlanmış ve 1-10 pH aralığında 240-300 nm dalga boylarında absorbans ölçümleri alınmıştır. Ölçümler sonucunda her iyonik şiddet için elde edilen verilerin ekstrapolasyonu ile termodinamik pK_a değerlerini ($I = 0$) hesaplamışlardır. Termodinamik hesaplamalarda $\log K-I$ grafiğinin $\log K - \sqrt{I}$ olduğu durumda daha kesin ve daha doğru sonuçlar verdiği görülmüştür [69].

Çizelge 2.9. Benzimidazol ve bazı süstitüye benzimidazol bileşiklerinin spektrofotometrik olarak belirlenen termodinamik pK_a değerleri [69].

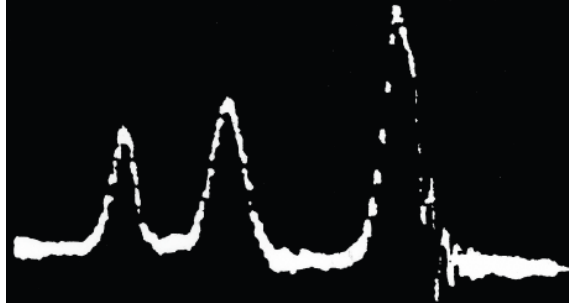
Bileşik	pK_a	
	$\log K_a(I \rightarrow 0)$	$\log K_a(\sqrt{I} \rightarrow 0)$
Benzimidazol	5.41 ± 0.02	5.30 ± 0.04
2-Metilbenzimidazol	6.10 ± 0.02	6.05 ± 0.03
5,6-Dimetilbenzimidazol	5.89 ± 0.02	5.81 ± 0.04
5-Nitrobenzimidazol	4.17 ± 0.07	4.04 ± 0.14
2-Fenilbenzimidazol	4.98 ± 0.02	4.77 ± 0.24

2.5.2.1. NMR spektroskopisi ve NMR kontrollü titrasyonlar

NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerine dayalı spektroskopik bir tekniktir. Atom çekirdeği güçlü bir manyetik alan içerisinde karakteristik bir frekansta rezonansa uğrar. Bu rezonans frekansındaki küçük değişimler atomun moleküler yapısı hakkında detaylı bilgiler vermektedir [70]. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) kimyacılar için tartışmasız en önemli analitik tekniktir [71]. Çoğu inorganik molekülün yanında tüm organik ya da biyolojik moleküllerin yapısal tayini NMR spektroskopisi ile başlar. NMR spektroskopisi, yarım asrı geçen varlığı süresince etkili bir araç olarak defalarca

birçok ara evrimler geçirmiştir (Çizelge 2.10). Bazı saf kristal yapıdaki maddelerin moleküler yapısını tanımlayan X-Ray kristalografi'nin aksine NMR spektroskopisi hem saf bileşiklerin hem de sıvı ya da katı karışımların yapılarını tanımlayan genel bir tekniktir [72].

NMR spektroskopisinde yeni ufuklar açan ilk adım, 1950'li yılların başında etanolde ilk high-resolution NMR spektrumunun alınmasıyla gerçekleşti ve bir çekirdeğin rezonans frekansının kimyasal çevreden ve diğer çekirdeğin kimyasal bağından etkilendiği fark edildi. Bu gözlemler fizikçiler tarafından hoş karşılanmayan kimyasal komplikasyonlar olarak görülse de kimyacılar tarafından spin-spin etkileşimleri ve kimyasal kaymaların önemi bu sayede fark edildi [73].



Şekil 2.8. Etanol'ün 30 MHz'de kaydedilmiş ilk high-resolution ^1H -NMR Spektrumu 1951 [73].

NMR kontrollü titrasyonlar organik asit ve baz karışımlarının, sulu çözeltideki multiprotik asitlerin pK_a değerlerini eş zamanlı olarak belirleyen etkili bir metoddur [74]. Normal olarak, NMR spektroskopisi ile pK_a tayininin temelinde pH ile bir molekülün protonasyon derecesinin çeşitliliğinin analizi vardır. Protonasyon derecesi, moleküldeki asidik ya da bazik bölgeye yakın kimyasal kayma değişimleriyle izlenir [75]. NMR titrasyonu bir bileşikteki her bir çekirdeğin gözlemler ve böylece protonasyon bölgesi net bir şekilde belirlenebilir [76]. Birçok çekirdek için düşük S/N (sinyal/gürültü) oranı elde edildiği için başlangıçta pK_a çalışmalarında ^1H -NMR üzerine yoğunlaşmıştır [75]. Bunun yanında 2D Fourier-transform metodlar oldukça yüksek bir seçicilik sağladığı için proteinler gibi karmaşık bileşiklerin pK_a 'sı belirlenebilir. Örneğin, 2D ^{15}N - ^1H HSQC (heteronuclear single quantum coorelation), HMQC (heteronuclear multiple quantum coorelation) ve TROSY (transverse relaxation-optimized spectroscopy) deneyleri proteinlerdeki

amit gruplarının yan zincirleri ve ana iskeletinin ^{15}N kimyasal kaymalarını belirlemede en duyarlı tekniklerdir. Böylelikle lizin ve arjinin gibi bileşiklerin pK_a tayini yapılabilir [77,78].

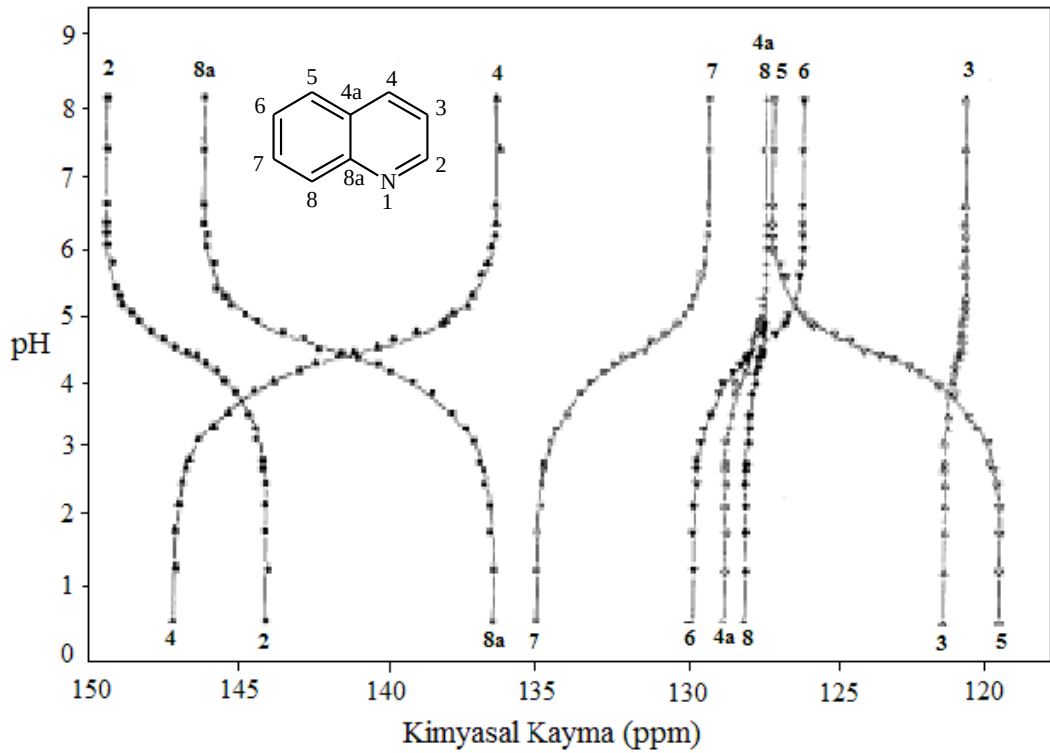
Çizelge 2.10. Yüksek çözünürlü NMR uygulamalarına etkisi olan bazı temel gelişmeler [60].

Yıl	NMR Spektroskopisindeki dikkate değer gelişmeler
1940'lar	Sıvılar ve katılarda NMR'ın ilk olarak gözlemlenmesi (1945)
1950'ler	Kimyasal kayma ve spin-spin eşleşme sabitlerinin gelişimi
1960'lar	Pulse-FT (fourier transform) yaklaşımının uygulanması Yapısal araştırmalarda NOE (nuclear overhauser effect) deneyinin uygulanması
1970'ler	Süper iletken mıknatısların kullanımı ve FT yaklaşımı ile kombinasyonu
1980'ler	Multipulse ve 2D NMR tekniklerinin gelişimi
1990'lar	Pulse field gradientin rutin uygulamaları Birleştirilmiş (Hypnated) analitik metodların gelişimi (LC-NMR)
2000'ler	Yüksek hassasiyetli cryogenic problemlerin kullanımı
2010'lar	Mikrotüpler ve flow problemlerin gelişimi Hızlı ve paralel data toplama metodlarının benimsenmesi

Süper iletken selenoidlerin NMR spektroskopisine girişi ile birlikte proton haricindeki diğer çekirdeklerin S/N (sinyal/gürültü) oranı büyük oranda gelişmiştir ve modern cihazlar ile çok düşük miktarlardaki bileşikler başarıyla çalışılmıştır. Bunun sonucu olarak ^{13}C çekirdeği'nde elde edilen çok yüksek seçicilik sayesinde pK_a çalışmalarında kullanılmıştır. ^{13}C NMR karboksilik asitler, aminler, heterosiklik bileşikler, amino asitler, peptitler ve proteinlerin pK_a değerlerini belirlemek amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır.

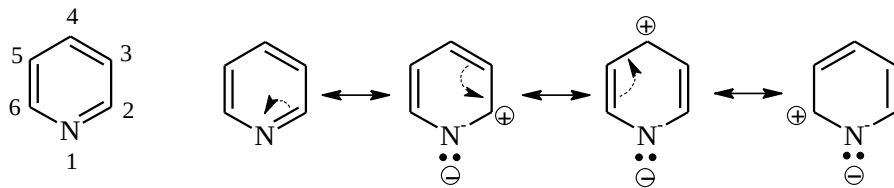
Tüm çalışmalarda NMR spektrumlarından elde edilen kimyasal kayma değerleri pH'ya karşı grafiğe geçirilmiştir ve bu grafiklerden pK_a değerleri hesaplanmıştır [75].

Örneğin N'lu heteroaromatik bileşiklerin protonasyonunda β ve γ pozisyonları etkilenmezken, N atomuna komşu α karbonları için yukarı alan protonasyon kaymaları gözlenir (Şekil 1.9).



Şekil 2.9. Kinolin'in 25°C'de su-aseton (% 70:30) karışımında ölçülmüş pH'ya bağlı ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri [79].

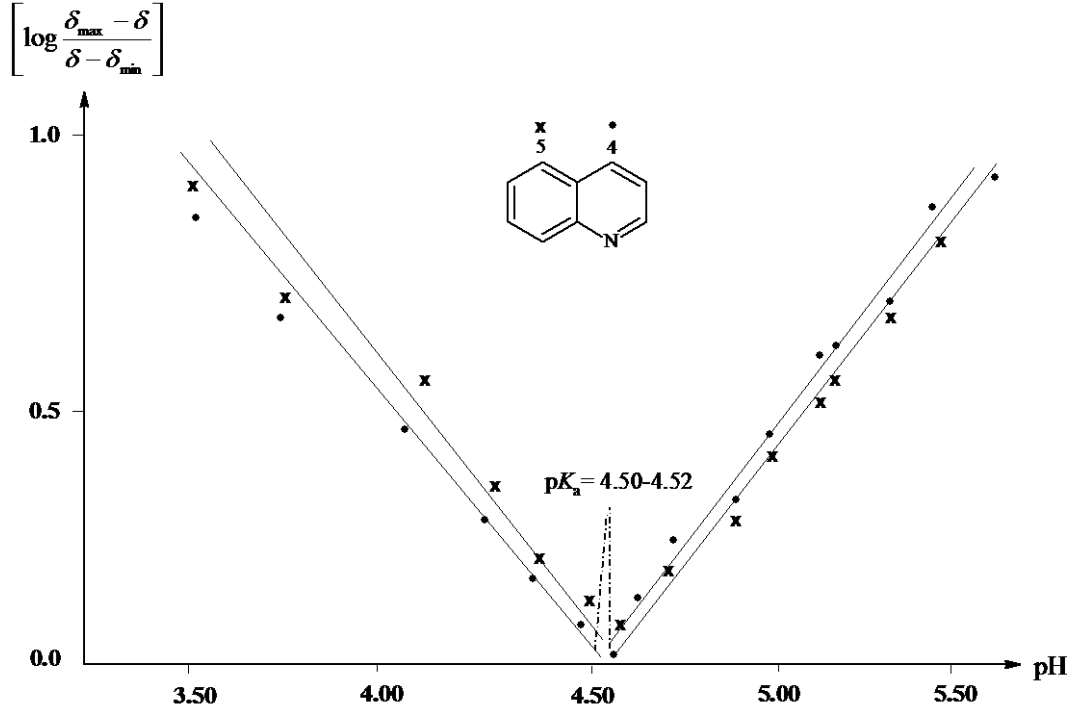
Yukarı alan kaymaları N—C- α bağının muhtemel düşük π karakterinden dolayı gerçekleşirken, protonlanmış piridinin standart formülü açısından C- β ve C- γ karbonları için protonasyon kaymaları beklenen şekildedir [79]. Piridin halkasının en önemli tepkimelerinden biri, N atomu üzerinde bulunan serbest elektron çiftinin çeşitli elektrofiller ile tepkimesidir. Piridin, baz özelliği gösterir ve asitlerle kolayca N-protonasyonuna uğramaktadır.



Şekil 2.10. Piridin'in rezonans yapıları

Sonuçta azot üzerinde bir (+) yük meydana gelir. Bu yük halkanın elektronlarını daha kuvvetli şekilde azota doğru çeker ve halkada bulunan elektron yoğunluğunu biraz daha düşürür. Bu etki ile C-3, C-4 ve C-5 karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri 5 ve 12 ppm aşağı alana kayarken, C-2 ve C-6 karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri de 7-8 ppm yukarı alana doğru kayar [80].

Şekil 2.9’da kinolinin ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının pH’ya bağlı titrasyon eğrileri görülmektedir. pK_a değerleri, her bir karbon atomu için pH’ya karşı δ (kimyasal kayma) değerlerinden elde edilen grafiğin dönüm noktasından elde edilebilir. Bunun yanında Henderson-Hasselbalch eşitliğine göre (eşitlik 2.30) pK_a değerleri pH’ya karşı $\log[\delta_{\max} - \delta]/[\delta - \delta_{\min}]$ değerleri ile çizilen yarı logaritmik eğriden de elde edilebilir.



Şekil 2.11. Kinolinin pK_a değerinin Henderson-Hasselbalch eşitliği kullanılarak belirlenmesi [79].

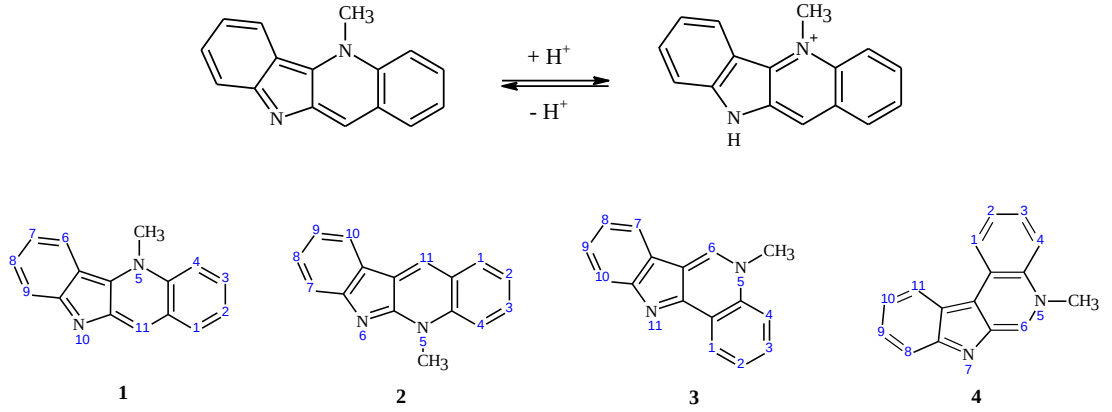
Dönüm noktasına yakın kimyasal kayma değerleri için:

$$pH = pK_a + \log \frac{\delta_{\max} - \delta}{\delta - \delta_{\min}} \quad \text{dir.} \quad 2.30$$

$\delta_{\max}$ ve $\delta_{\min}$, karbon atomu için maksimum ve minimum kimyasal kayma değerleridir (örneğin kinolinin C-4 karbonu için $pH < 2.0$ için $\delta_{\max} = 147.2$ ppm ve $pH > 6.5$ için $\delta_{\min} = 136.6$ ppm’dir.). Kinolinin C-4 ve C-5 karbonları için Henderson-Hasselbalch eğrileri Şekil 2.9’daki veriler kullanılarak Şekil 2.11’de gösterilmiştir.

Alternatif olarak pK_a , δ_{max} ve δ_{min} değerleri biliniyorsa pK_a 'ya yakın pH değerlerindeki kimyasal kaymalar eşitlik 2.30'dan hesaplanabilir [79].

Grycova ve grubu, yapmış oldukları çalışmalarında sıtma tedavisinde kullanılan kriptolepin gibi indokinolin alkaloid sınıfındaki bileşikler ya doğal kaynaklardan izole etmişler ya da sentezleyerek hazırlamışlardır [81]. Alkaloidler için asit-baz dissosiyasyon sabiti (pK_a) önemli bir belirleyici özellik olduğu için bu çalışmada bir seri indokinolin izomeri ve sübstitüe neokriptolepin türevlerinin pK_a değerlerini çözücü karışımlarında ^1H -NMR kullanarak belirlemişlerdir.



Şekil 2.12. Kriptolepin ve tuzu arasındaki denge [81].

Bu çalışmada, NMR ölçümlerinde bileşiklerin sudaki çözünürlükleri düşük olduğu için $H_2O:MeOH:DMSO-d_6$ (2:2:1) çözücü sistemi kullanılmıştır. Daha önceki çalışmalarda yaklaşık %27 DMSO içeren çözeltiler için ölçülen pK_a değerlerindeki farkın ± 0.2 'den daha az olduğu görülmüştür. NMR titrasyonu için hazırlanan bileşikler 1-3 mg arası alınarak 2 mL çözücü karışımında çözülmüştür ve 5-20 mM sulu HCl ya da 10-40 mM sulu NaOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Titrasyonda 12.5–50 μL arası hacimlerde asit ya da baz çözeltisi eklenmiş ve sabit sıcaklıkta pH ölçümleri yapılmıştır. Daha sonra bu çözeltinin 550 μL 'si NMR tüpüne alınarak ^1H -NMR kaydedilmiştir. NMR ölçümlerinden sonra NMR tüpündeki madde tekrar stok çözeltiliye transfer edilmiştir.

Tüm bileşikler için gözlemlenmiş ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri dönüm noktası grafiksel analizi ve Henderson-Hasselbalch metodu kullanılarak analiz edilmiştir ve bileşiklerin pK_a değerleri hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda hesaplanan pK_a değerlerinin molekül yapısına bağlı olarak değiştiği ve moleküldeki

iki N atomu arasındaki bağ sayısı arttıkça pK_a değerlerinin arttığı ve bileşiğin asitliğinin azaldığı görülmüştür [81].

Çizelge 2.11. Bazı bileşiklerin 298 K’de hesaplanan pK_a değerleri [81].

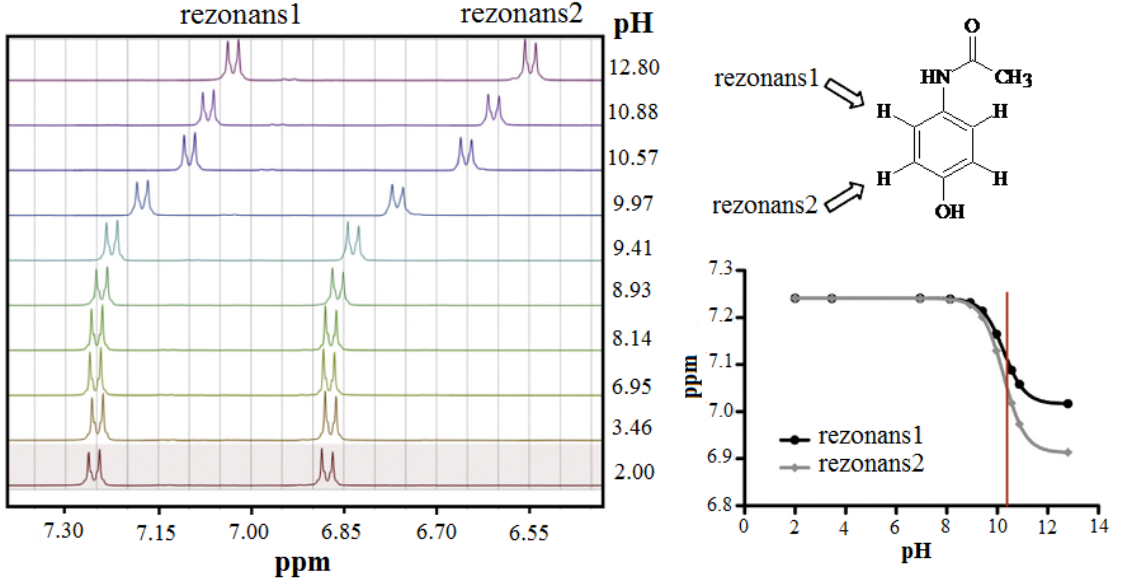
No	Bileşik	Proton	Dönüm Noktası	H-H Metot
1	Kriptolepin	H-11	10.26	10.29
2	Neokriptolepin	H-6	6.60	6.61
3	İzokriptolepin	H-6	9.17	9.17
4	İzoneokriptolepin	H-11	10.06	10.10

Bezençon ve grubu, çalışmalarında NMR aktif çekirdeğinin pH’ya bağlı olarak kimyasal kaymalarındaki değişim temeline dayalı olan ^1H -NMR spektroskopisi ile pK_a tayin metodunu geniş bir aralıktaki pK_a değerlerini kapsayan (pK_a 0.9-13.8) farklı gruptaki test bileşikleri ile yeniden gözden geçirmişler ve yaygın olarak kullanılan dört yaklaşımla (potansiyometrik, UV-Spektroskopi ve siliko: Epik ve Marvin yaklaşımları) elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında bu metodun güvenilirliğini ve uygunluğunu gösteren yüksek korelasyonlar ($R^2= 0.92$ ve 0.94) gözlemlenmiştir [45].

Uygulanan bu metot için, D_2O içerisinde analitin 100 μM stok çözeltisi hazırlanmış ve iç standart olarak 50 μM dioksan ve DMSO eklenmiştir. Hazırlanan 100 μM çözelti 9–15 arası parçaya bölünmüştür ve bölünen bu örneklerin pH değerleri 0.5 M ya da 8.0 M NaOH ve 0.5 M ya da 4.0 M HCl ile sırayla ayarlanmıştır. Son olarak pH’sı ayarlanan örneklerden 500 μL alınarak NMR tüpüne yerleştirilmiş ve ^1H -NMR kaydedilmiştir. İyonizasyon merkezine yakın olan protonun ya da protonların kimyasal kayma değerleri çözeltinin pH’sına karşı grafiğe geçirilmiş ve elde edilen eğrinin dönüm noktasından pK_a değerleri hesaplanmıştır. NMR ölçümleri D_2O içerisinde alındığı için dötersuz pK_a değerlerine elde edilen sonuca 0.45 pH birimi eklenerek ulaşılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar incelendiğinde, bileşiklerin büyük bir çoğunluğunda elektropotansiyometri ve UV-spektroskopik metot ile belirlenen referans değerler ile ^1H -NMR yaklaşımı kullanılarak elde edilen pK_a değerlerinde iyi bir uyum gözlenmiştir. İlave olarak, ^1H -NMR pK_a değerlerinin kesin ortalama sapması UV-spektroskopik ve potansiyometrik metot ile karşılaştırılmış ve sırayla ± 0.37 ve ± 0.25 olarak belirlenmiştir. Bu yaklaşımın önemli bir avantajı, protonların kimyasal kayma farklılıkları iyonize merkeze olan mesafeye bağlı olduğu için farklı

protonasyon bölgelerinin pK_a 'sının aynı anda elde edilebilir olmasıdır. Örneğin seratonin için iki ayrı pK_a değeri belirlenmiştir. Bu değerler NH_2 grubu için pK_a^1 : 10.02 ve fenolik OH grubu için pK_a^2 : 10.89' dur [45].



Şekil 2.13. Parasetamol bileşiğinin iyonizasyon durumundaki ^1H -NMR kimyasal kaymalarının değişimi [45].

Blasko ve grubu, yaptıkları çalışmada α ve β -D-glukoz, mannoz ve galaktoz amonyum iyonlarının asit disosiyasyon sabitlerini (pK_a) D_2O içerisinde her bir anomerin ^1H -NMR kimyasal kaymalarını kullanarak belirlemişlerdir. pK_a tayini için, bileşikler 0.01 M derişimde hazırlamışlar ve mikro şırınga yardımıyla 1 ya da 0.1 M KOH eklenerek pH değerleri ayarlanmıştır. α ve β -amonyum iyonları için pK_a değerlerini sırasıyla; glukozamin 8.12 ve 7.87, mannosamin 7.78 ve 8.50, galaktozamin 8.49 ve 8.02 olarak belirlemişlerdir. pK_a değerlerindeki bu farklılıklara axial ve ekvatoryal pozisyonlardaki amino ve amonyum gruplarının hidrasyon gereksinimlerinin neden olduğu ve iyonik olmayan D-glukozamin ve D-glukozun, β anomerlerinin α anomerlerinden daha asidik olduğu görülmüştür [82].

Wang ve grubu, yaptıkları çalışmada heparinin yapısında bulunan üronik asit karboksilat gruplarının asitliklerini ^{13}C -NMR spektroskopisi kullanarak belirlemişlerdir. pK_a değerleri incelenen örnekler D_2O 'da çözülmüş ve dondurularak kurutulmuştur. Bu işlem üç kez tekrarlanmış ve NMR çalışmaları için örneklere iç standart olarak 42 mM DSS eklenmiştir. Örnekler D_2O içerisinde 38, 19 ve 9.5 mM derişimlerde hazırlanarak 10 mm çaplı tüpler içerisine yerleştirilmiş ve daha sonra

pH ölçümleri yapılmıştır. pH değerleri yine $^2\text{H}_2\text{O}$ (D_2O) içerisinde hazırlanmış 12 M ^2HCl (DCl) ve 10 M NaO^2H (NaOD) kullanılarak ayarlanmıştır. Her bir pH ölçümünden sonra geniş-band decoupled ^{13}C -NMR spektrumu kaydedilmiştir. Farklı pH değerleri için alınan ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri Henderson-Hasselbalch eşitliği kullanılarak analiz edilmiş ve pK_a değerleri belirlenmiştir (eşitlik 2.31).

$$\text{pK}_a(^2\text{H}_2\text{O}) = p^2H - \log[(p.p.m._s - p.p.m._{ni}) / (p.p.m._i - p.p.m._s)] \quad 2.31$$

$$\text{pK}_a(^1\text{H}_2\text{O}) = \text{pK}_a(^2\text{H}_2\text{O}) - 0.6 \quad 2.32$$

$p.p.m._s$: İlgili pH'da örnekteki karboksi karbonu için kimyasal kayma değeridir.

$p.p.m._{ni}$: İyonize olmayan örnek için karboksi karbonunun kimyasal kayma değeridir.

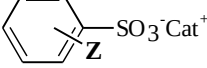
$p.p.m._i$: İyonize yapıdaki örnek için karboksi grubunun kimyasal kaymasıdır.

Heparinde 3 farklı üronik asit vardır. Bunlar α -L-idopiranosilüronik asit-2-sülfat, β -D-glikopiranosilüronik asit ve α -L-idopiranosilüronik asittir. Yapılan çalışmalarda bunların pK_a değerleri sırasıyla 3.13, 2.79 ve 3.0 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar moleküler büyüklüğün pK_a üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, çoklu karboksi gruplarına sahip asidik karbohidratların pK_a değerlerini ^{13}C -NMR kullanarak belirlemek mümkündür. Ancak bu ölçümler 20–100 mM örnek derişimi ve her bir pH için çok uzun analiz süreleri gerektirmektedir. Proton-detected ^{13}C -NMR spektroskopik metodların (HMBC) kullanılmasıyla birlikte örnek gereksinimleri ve analiz süreleri büyük ölçüde azalmaktadır. Azalan deney süreleri ile birlikte bu metodla belirlenmiş pK_a değerlerini etkileyen sıcaklık, konformasyonel esneklik, fizyolojik şartlar ve farklı örnek derişim aralıkları gibi özellikler incelenebilir [83].

Crumrine ve French, çalışmalarında ^{33}S -NMR spektroskopisi kullanarak farklı sıcaklıklarda arensülfonik asitlerin pK_a değerlerini belirlemişlerdir. Arensülfonatların ^{33}S -NMR spektrumu sülfonatların tamamen iyonize olduğu 0.046–0.13 M sulu çözeltide kaydedilmiştir. Bundan önce yapılan çalışmalarda m -benzendisülfonik asit ve p -benzendisülfonik asitin ^1H -NMR ile pK_a değerleri belirlendiğinde çözücü olarak sülfürik asit kullanıldığı için sadece ilk iyonizasyon gözlenmiştir. ^{33}S -NMR ise, m -benzendisülfonik asit ve p -benzendisülfonik asitin UV-spektroskopik teknikler ve ^1H -NMR ile belirlenemeyen ikinci iyonizasyon değerlerini veren önemli bir metoddur. Yapılan çalışmalar sonucunda bu bileşiklerin

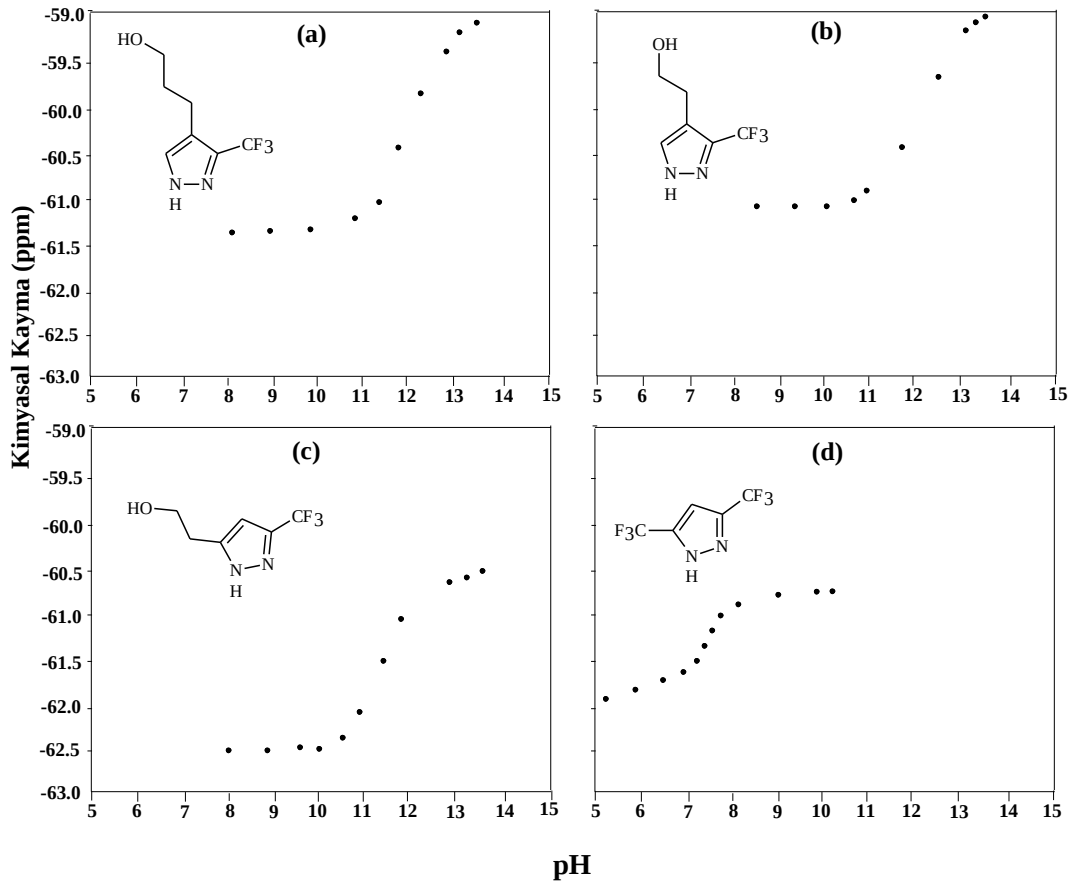
^{33}S -NMR kimyasal kaymaları üzerine sıcaklığın etkisinin ihmal edilebileceği ve farklı metodlar ile belirlenen pK_a değerlerinin uyum içerisinde olduğu görülmüştür. *m*-benzendisülfonik asit ve *p*-benzendisülfonik asit için ikinci iyonizasyon sabiti değerleri (pK_a^2) ise sırayla -7.00 ve -6.99 olarak belirlenmiştir[84].

Çizelge 2.12. Bazı arensülfonik asitlerin farklı metodlar kullanılarak belirlenmiş pK_a değerleri [71].

 Z	UV Spektroskopi (pK_a)	^{33}S NMR Kimyasal Kayma (pK_a)	
		20°C	39°C
H	-6.65 ± 0.05	-6.66	-6.66
<i>m</i> -CH ₃	-6.56 ± 0.05	-6.61	-6.60
<i>m</i> -SO ₃ ⁻		-7.00	-7.01
<i>m</i> -CF ₃		-7.04	-7.04
<i>m</i> -NO ₂		-7.25	-7.28
<i>p</i> -CH ₃	-6.62 ± 0.05	-6.57	-6.57
<i>p</i> -NH ₃ ⁺	-7.04 ± 0.05	-7.03	-7.03
<i>p</i> -Br	-6.86 ± 0.05	-6.86	-6.87

Jones ve grubu, çalışmalarında triflormetilazollerin ve 3-triflormetilpiridin'in farklı pH'larda sulu çözeltilerdeki ^{19}F -NMR spektrumlarının analizini bu bileşiklerin pK_a değerlerini belirlemede kullanmışlardır [85]. Heterohalkalı bileşiklerin 2 mg'ı (5-20 mM) çeşitli kompozisyon ve pH'lardaki 1 mL sulu tamponlar içerisinde çözülmüş ve bu örneklerin 0.6 mL'si NMR tüplerine yerleştirilerek 25°C'de ^{19}F -NMR spektrumları kaydedilmiştir.

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, Şekil 2.14.a'da 3-(3-triflormetil-1H-pirazol-4-il) propanol için b'de ise bunun daha küçük bir homoloğu olan 2-(3-triflormetil-1H-pirazol-4-il) etanol için pH'ya bağlı ^{19}F -NMR kimyasal kaymalarını gösteren sigmoidal eğriler görülmektedir. Beklendiği gibi bu bileşiklerin pK_a değerleri sırasıyla 12.1 ve 12.0 olarak belirlenmiştir. Hidroksialkil grubu 5 pozisyonuna bağlandığında ise 2-(3-triflormetil-1H-pirazol-5-il) etanol (c) bileşiğinde asitliğin azaldığı (pK_a : 12.8) görülmüştür. Ancak 3,5-bis(triflormetil)-1H-pirazol (d) bileşiğinin pK_a 'sı 7.55 olarak hesaplanmış ve bunun daha önceki çalışmalarda rapor edilen değerlere uyduğu görülmüştür. Bu sonuçlar mono(triflormetil)pirazoller'in biyolojik sistemlerde kullanılabilir aralığın dışında olduğunu göstermiştir.



Şekil 2.14. Bazı triflormetilpirazol bileşiklerinin farklı pH’larda kaydedilen ^{19}F -NMR kimyasal kayma değerleri kullanılarak çizilen δ_{F} -pH eğrileri [85].

Bu dört bileşiğin farklı pH’lardaki ^{19}F kimyasal kayma değişimleri ile elde edilen sigmoidal eğriler incelendiğinde mono(triflormetil)pirazoller için kimyasal kaymalardaki toplam değişimler ($\Delta\delta_{\text{F}}$) 2.09–2.33 ppm aralığında iken, bis(triflormetil)pirazoller’de $\Delta\delta_{\text{F}}$ ’nin 1.47 ppm olduğu görülmüştür. Beklendiği gibi, yüksek pH’larda anyonların oluşumu sinyallerin yukarı alana kaymasına sebep olmuştur. Bu çalışmada, ticari olarak elde edilen 3-triflormetilpiridin’de pK_{a} değeri bu metodla incelenmiştir. Bu bileşik için elde edilen sigmoidal eğriden pK_{a} ’sı 2.67 ve $\Delta\delta_{\text{F}}$ ise 1.0 ppm olarak belirlenmiştir. Bu sonuçtan piridin’in N atomu üzerinde bir protonasyon olduğu ve elektron çekici triflormetil grubunun bileşiğin bazlığını azalttığı görülmüştür [85].

Szakacs ve Hagele çalışmalarında, potansiyometrik titrasyonun uygulanamadığı 0–2 arasındaki pK_{a} değerleri için sulu çözeltideki asit disosiyasyon sabitlerini belirlemek amacıyla NMR titrasyon metodunu kullanmışlardır [86]. Bu amaçla her bir örnek için sabit asit derişimi, kontrol edilmiş iyonik güç ve çeşitli pH’larda ^1H -NMR spektrumları kaydedilmiştir. pH metrenin cam elektrodunun

kullanılan asitin neden olduğu bazı hatalar nedeniyle hatalı pH okumalarını önlemek amacıyla ilgili bileşiğin ^1H -NMR kimyasal kaymaları ve yük denge eşitliğinin kombinasyonundan elde edilen derişim temelli pH değerleri kullanılmıştır (eşitlik 2.33). Bu metot ile histidin ve diklorasetik asitin pK_a değerleri, doğrudan ölçülen pH değerleri ve derişim temelli pH değerleri kullanılarak ayrı ayrı belirlenmiş ve literatürdeki değerler ile karşılaştırılmıştır.

$$[H^+] = T_{HNO_3} - T_{NaOH} + \frac{\delta_{HA} - \delta_{obs}}{\delta_{HA} - \delta_{A^-}} T_{HA} \quad 2.33$$

Bu çalışmada $\text{H}_2\text{O}:\text{D}_2\text{O}$ (9:1) çözücü sisteminde ligand derişimi 0.02 mol/dm^3 ve toplam iyonik güç 1 mol/dm^3 olacak şekilde NMR örnek çözeltilerinin 15 mL 'si hazırlanmıştır ve 1 M HNO_3 ile titre edilmiştir. Tüm pH ölçümleri ve NMR ölçümleri $22.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 'de alınmıştır. NMR örneklerinin pH değerleri 20 mL 'lik beher içerisinde kuvvetli bir şekilde karıştırıldıktan sonra ölçülmüş ve daha sonra bu örnekler NMR tüplerine eklenmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar incelendiğinde, $\text{pH} < 4$ olduğu durumda monobazik bir asit (HA^+) gibi davranan histidin için HA^+ ve A için kimyasal kayma değerleri pH 0.16 ve 4.28'de sırasıyla $\delta_{\text{HA}^+} = 4.48 \text{ ppm}$ ve $\delta_A = 4.06 \text{ ppm}$ olarak belirlenmiştir. Bu kimyasal kayma değerleri kullanılarak derişim temelli pH değerleri eşitlik 2.33 ile hesaplanmıştır ve bu pH değerleri kullanılarak histidin için pK_a değeri 1,86 ve doğrudan pH ölçümleri kullanıldığında pK_a değeri 1.83 olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde diklorasetik asit için derişim temelli pH değerleri ile pK_a değeri 1.06 iken, doğrudan pH ölçümleri kullanıldığında pK_a değeri 0.93 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen bu sonuçların literatür değerleri ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür [86].

2.6. Çalışmanın Amacı

Benzimidazoller birçok biyolojik aktif bileşiğin yapısında bulunan, önemli heterosiklik bileşiklerdir. Bu özellikleri ile pK_a değerleri arasında muhtemel bir ilişki vardır. Çünkü benzimidazollerin imino hidrojeni kuvvetli bazlarla tepkimeye girecek kadar asidik özellik taşıırken, tersiyer azot atomlarında bazik özelliğe sahiptir [7]. Tuz haline dönüştürülmüş benzimidazollerin 2 no'lu karbonları üzerindeki hidrojen ise dikkate değer ölçüde asidiktir. Bu tip heterosiklik bileşiklerin pK_a değerlerinin belirlenmesinde UV-VIS spektrofotometre, potansiyometrik titrasyonlar, kapiler-zone elektroforez ve NMR spektroskopik metodlar kullanılan başlıca yöntemlerdir [87–91]. Bu çalışmada birçok biyolojik aktif bileşiğin yapısında bulunan benzimidazollerin pK_a değerlerinin, klasik NMR pK_a tayin metodu kullanılarak ya da NMR destekli ve literatürde yer almayan yeni bir metot geliştirilerek belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu nedenle bu çalışmada;

- Yeni benzimidazol tuzlarının sentezlenmesi,
- Sentezlenen benzimidazol tuzlarının yapılarının 1D NMR, (veya 2D NMR), elementel analiz ve FTIR spektroskopisi yöntemlerinden yararlanılarak aydınlatılması,
- Sentezlenen benzimidazollerin pK_a değerlerinin geliştirilecek yeni NMR destekli metot kullanılarak belirlenmesi,
- NMR yöntemiyle pK_a değerleri belirlenen benzimidazollerden bazılarının pK_a değerlerinin potansiyometrik yöntem ile belirlenmesi ve elde edilen sonuçların NMR metodu ile bulunanlarla kıyaslanması amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Deneylerde Kullanılan Maddeler ve Cihazlar

3.1.1. Kimyasal Maddeler

Bu çalışma kapsamında yeni benzimidazol bileşiklerinin sentezi için kullanılan başlangıç kimyasallarından 2-(4-metoksifenil)etil klorür ve 4-klorbenzil klorür Acros firmasından, (ftalimit-2-il)metil klorür ABCR firmasından, DMF, KOH, iyotmetan, iyotetan, Merck firmasından, 4-brombenzil bromür Fluka firmasından, 4-nitrobenzil klorür, 2-feniletil bromür, *n*-pentil bromür, alil bromür ve 3-(trimetilsilil)-1-propansülfonik asit sodyum tuzu (DSS) Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

3.1.2. Çözücüler

Literatür yöntemine göre sentezlenen iki adet benzimidazol tuzu ile bu çalışmada sentezlenen 17 adet yeni benzimidazol tuzunun asitlik sabitlerinin NMR ile tayininde, susuz ortam çözücülerinden 2-propanol ve DMSO- d_6 , potansiyometrik titrasyon ile tayininde ise 2-propanol ve DMSO kullanılmıştır. Çözücüler 2-propanol, DMSO- d_6 ve DMSO Merck firmasından temin edilmiştir.

3.1.3. Titrantlar

NMR ölçümlerinde titrant olarak tetrabütilamonyum hidroksitin (TBAH) 0.1 M'lık çözeltisi 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) ile seyreltilerek 10 ve 50 mM'lık çözeltisi, potansiyometrik titrasyonda ise 2-propanol:DMSO (4:1) ile seyreltilerek 50 mM'lık çözeltisi kullanıldı. TBAH Merck firmasından temin edildi.

3.1.4. Cihazlar

Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. NMR ölçümleri ^1H -NMR (300.14 MHz) ve ^{13}C -NMR (75.47 MHz) Bruker Avance 300 FT-NMR spektrometresi, element analiz ölçümleri LECO932 CHNS cihazı ve IR ölçümleri Perkin Elmer Spektrum One cihazı ile İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. Potansiyometrik ölçümlerde HANNA HI 221 Microprocessor ve inoLab WTW SERIES pH 720 pH metreleri kullanılmıştır. Kullanılan pH metre ile pH ölçümleri $\pm$

0.01'lik hassasiyetle, mV ölçümleri ± 0.1 'lik hassasiyetle alınmıştır. Titrasyonlarda 10, 20 ve 50 μL 'lik mikropipet kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi

Benzimidazolyum tuzlarının sentezinde öncelikle benzimidazol, KOH, alkol ve alkil halojenürler kullanılarak Pozharski ve Simanov metoduna göre 1-süstitüye benzimidazoller elde edilmiştir. 1-Süstitüye benzimidazol bileşikleri de uygun alkil halojenürler ile etkileştirilerek benzimidazolyum tuzları hazırlanmıştır (eşitlik 4.1).

3.2.2. NMR Spektroskopik pK_a Tayin Metodu ve Asitlik Sabiti (pK_a) Tayini

3.2.2.1. Çözeltilerin hazırlanışı

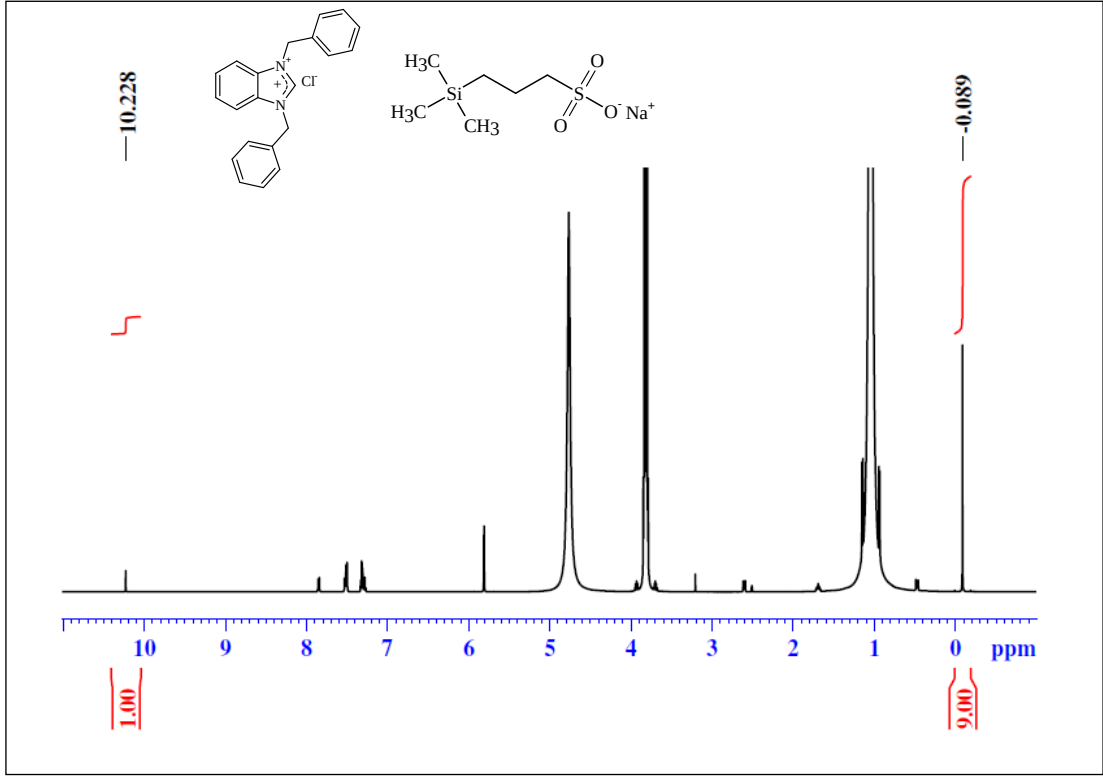
Çalışmalarda kullanılan analit ve titrant çözeltilerinin hazırlanışı: NMR çalışmalarında iç standart olarak kullanılan maddelerin uygulanan çözücü sisteminde çözünürlüğünün iyi olması, reaktif olmaması, kendine has ve sabit sinyallere sahip olması, saf olması, uçucu olmaması ve uzun süre kararlı kalması gerekmektedir [92,93]. Bu nedenle 3-(trimetilsilil)-1-propansülfonik asit sodyum tuzu (DSS) çalışmalarda iç standart olarak kullanıldı.

Analit çözeltisi olarak 19 adet benzimidazol tuzunun ve 3-(trimetilsilil)-1-propansülfonik asit sodyum tuzunun (DSS) 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) çözgen karışımındaki 10 mM'lık stok çözeltileri hazırlandı. Ardından titrant olarak kullanılan TBAH'ın 0.1 M'lık standart çözeltisi 2-propanol: DMSO- d_6 (4:1) çözgen karışımı ile seyreltilerek 10 mM ve 50 mM'lık çözeltileri hazırlandı.

3.2.2.2. Deneyin yapılışı (Örnek hazırlama ve NMR ölçümleri)

Hazırlanan stok çözeltiden 3 mL alınarak uygun deney tüplerine eklendi. Çözelti magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak homojen hale getirildi. Karışmakta olan analit çözeltisine mikropipet yardımıyla, hazırlanmış olan titrant çözeltisinden artan hacimlerde eklendi. Deney tüpleri içerisindeki çözeltiye pH metre'nin elektrodu daldırılarak 296 K'de sabit kaldığı noktadaki pH değeri kaydedildi. pH ölçümü tamamlandıktan sonra deney tüpü içerisindeki analit çözeltisinden 700 μL alınarak NMR tüpü içerisine yerleştirildi. Ve aynı sıcaklıkta ^1H NMR spektrumu kaydedildi. Bu çalışma kapsamında tüm benzimidazol bileşikleri için NMR verisi olarak, her bir

pH ölçümü sonucunda kaydedilen NMR spektrumunda DSS standart maddesinin yaklaşık 0 ppm'deki kimyasal kayma değerine sahip olan 9 protonluk singlet sinyalinin integral değerine, benzimidazol bileşiğinin 2 no'lu karbon atomuna bağlı 1 protonluk singlet sinyalinin integral değerinin karşılaştırma oranı alındı. (Şekil 3.1.)



Şekil 3.1. DSS ve 1,3-dibenzilbenzimidazolyum klorür bileşiğinin 2-propanol: DMSO-d₆ (4:1) çözgen karışımı ile hazırlanmış 10 mM'lık çözeltisinin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.2.3. NMR spektroskopik asitlik sabiti (pK_a) tayini

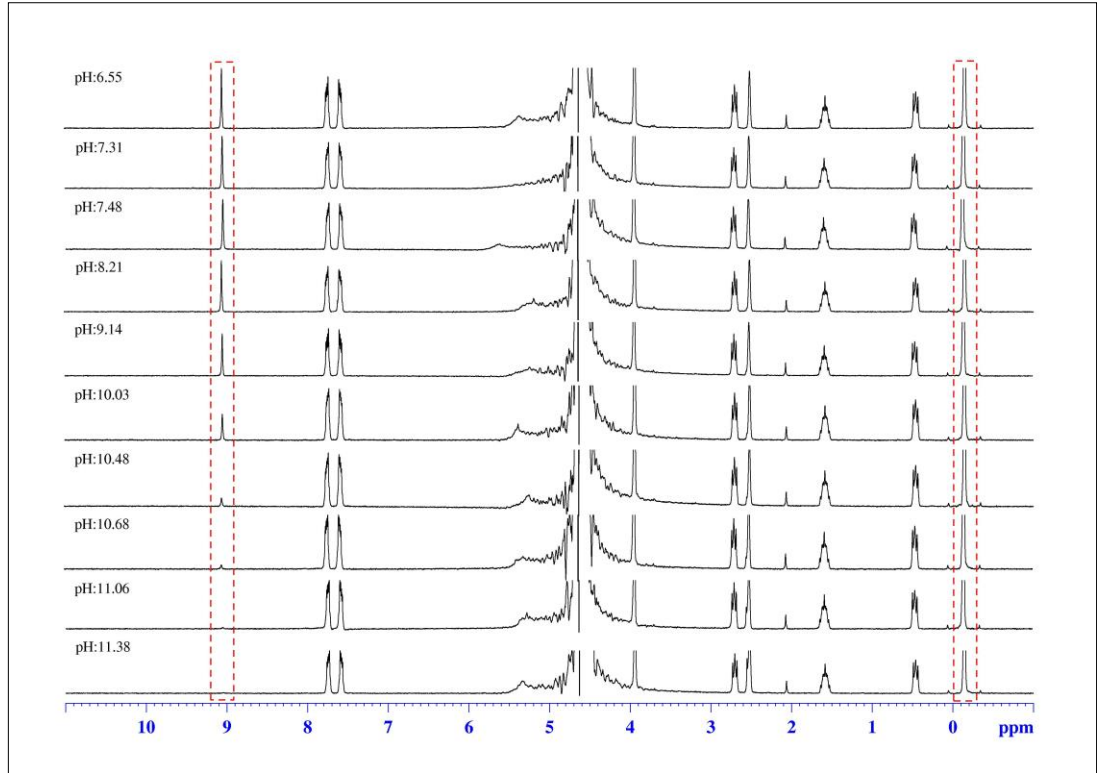
Tüm bileşikler için elde edilen NMR verileri iki farklı yaklaşım kullanılarak analizlendi. Ve bileşiklerin pK_a değerleri belirlendi. İlk olarak her bir pH ölçümü sonucu yapılan NMR analizlerinden elde edilen integral değerleri kullanılarak bu değerlere göre titrasyon eğri grafiği çizildi. Çizilen eğri grafiğinden dönüm noktasını belirlemek zor olduğundan birinci türev ve ikinci türev eğrisi çizilerek dönüm noktası belirlendi. Bunun için $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ ve $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ değerleri hesaplanarak pH'ya karşı grafiğe geçirildi. Bunun sonucunda belirlenen dönüm noktasındaki değer ilgili bileşik için pK_a değeri olarak kayıt edildi.

İkinci olarak, NMR verileri eşitlik 3.1'de gösterilen Henderson-Hasselbalch formülü kullanılarak analizlendi. Bu logaritmik analiz, lineer olarak her bir pH

ölçümü sonucunda elde edilen integral değerinin pH'ya olan bağıllığını göstermektedir. Bu analiz sonucunda elde edilen doğru grafiğinin x eksenini kestiği yer ilgili bileşik için pK_a değeri olarak kayıt edildi.

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]} \quad (3.1)$$

Örnek olarak 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin $H_2O:DMSO-d_6$ (4:1) ortamındaki NMR spektroskopik pK_a tayin metoduna ilişkin veriler Şekil 3.2 ve Çizelge 3.1'de görülmektedir.

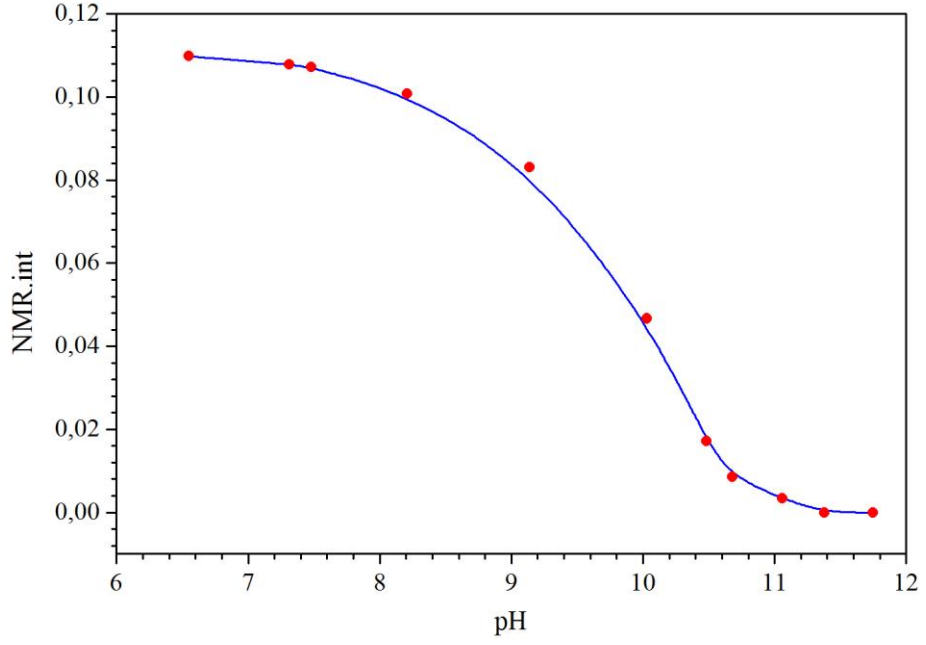


Şekil 3.2. 10 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

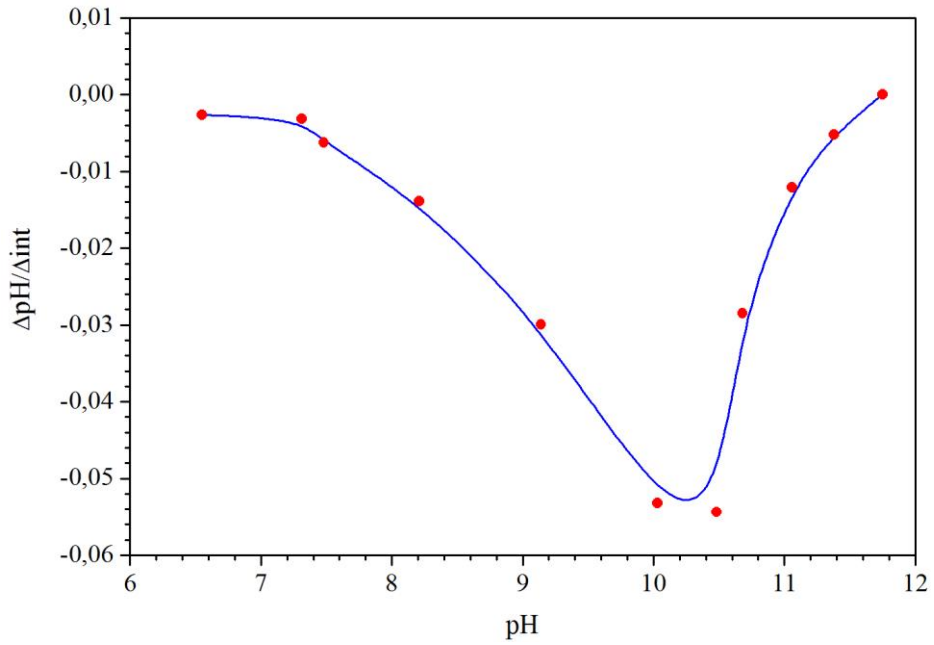
Çizelge 3.1. 1,3-Dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin H₂O:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0	6.55	0.10993	-0.00261	-7.62791E-4	
0.006	7.31	0.10785	-0.00318	-0.00946	
0.008	7.48	0.10721	-0.00627	-0.0143	-2.224
0.014	8.21	0.10080	-0.0139	-0.01386	-1.555
0.023	9.14	0.08312	-0.02997	-0.02171	-0.526
0.035	10.03	0.04670	-0.05324	-0.01434	0.117
0.050	10.48	0.01720	-0.05438	0.06347	0.722
0.070	10.68	0.00856	-0.02848	0.08632	1.064
0.150	11.06	0.00333	-0.01208	0.03233	1.497
0.300	11.38	0	-0.0052	0.01778	
0.600	11.75	0	0	0.01406	

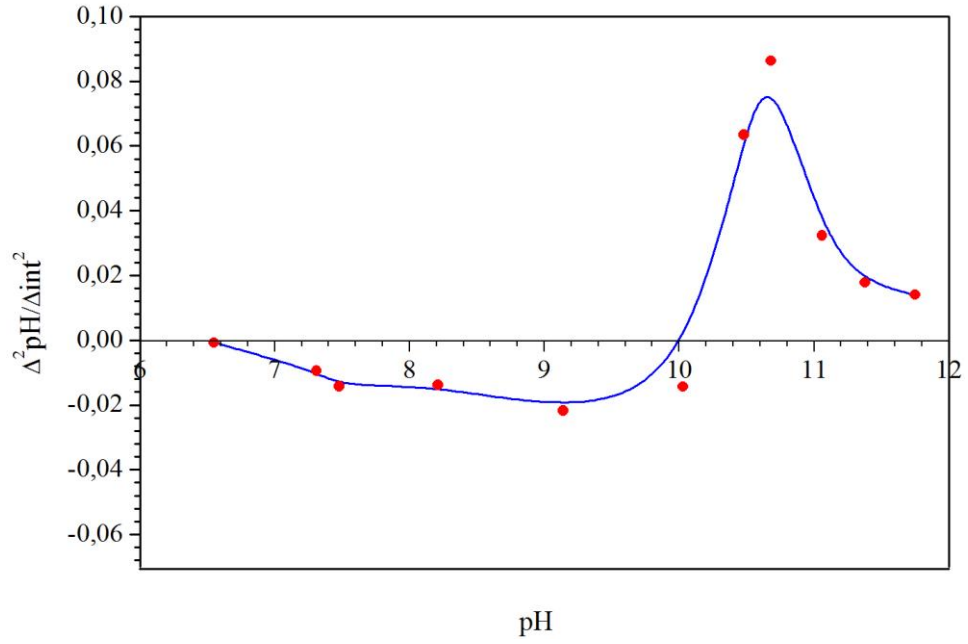
İlk olarak her bir pH ölçümü sonucunda yapılan ¹H-NMR analizlerinden elde edilen NMR verileri kullanılarak bir titrasyon eğri grafiği çizildi (Şekil 3.3). Elde edilen eğrinin dönüm noktasını belirlemek zor olduğundan birinci türev ve ikinci türev grafiği çizildi (Şekil 3.4–3.5). Bunun için $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ ve $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ değerleri hesaplanarak pH'ya karşı grafiğe geçirildi. Çizelge 3.1'deki değerlerden elde edilen grafiğin 2. türevinden dönüm noktası 10.0 olarak hesaplandı. Bu değer 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin H₂O:DMSO-d₆ (4:1) çözgen ortamındaki pK_a değeri olarak belirlendi. Bu bileşiğin 2-propanol:DMSO-d₆ çözgen ortamındaki pK_a değeri aynı yöntemle 13.45 olarak bulundu. Benzimidazol tuzlarının bir çoğunun H₂O:DMSO-d₆ çözgen karışımında iyi bir çözünürlüğe sahip olmamasından dolayı tüm çalışmalar 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözgen ortamında yapıldı.



Şekil 3.3. 10 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 10 mM TBAH ile $\text{H}_2\text{O}:\text{DMSO-d}_6$ ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği

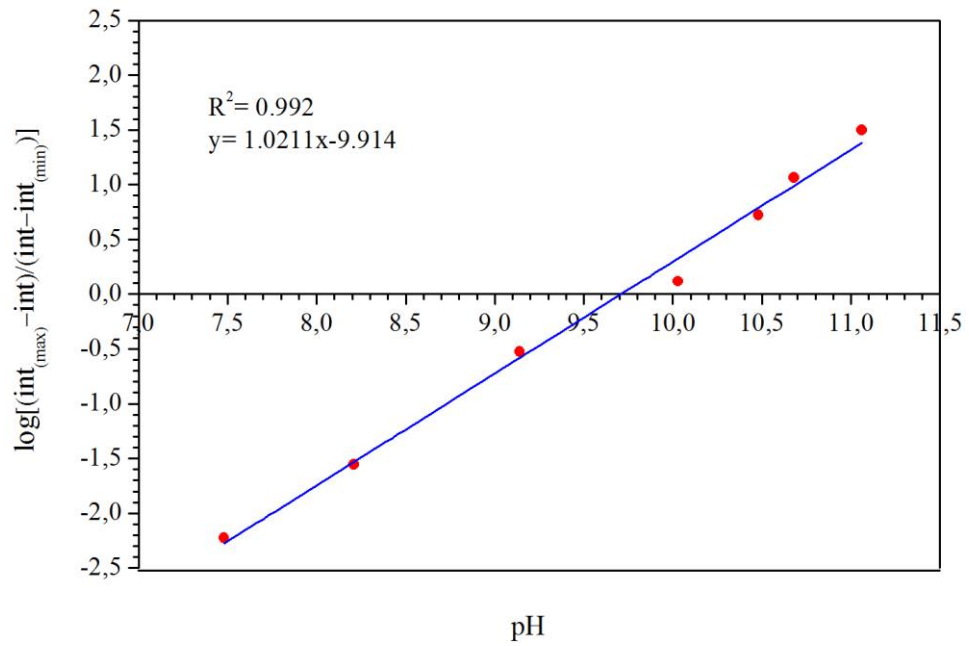


Şekil 3.4. 10 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 10 mM TBAH ile $\text{H}_2\text{O}:\text{DMSO-d}_6$ ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$ eğrisi



Şekil 3.5. 10 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 10 mM TBAH ile H₂O:DMSO-d₆ ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$ eğrisi

NMR verileri Henderson-Hasselbalch formülü kullanılarak logaritmik olarak da analiz edilmiştir. Bu analiz sonucunda elde edilen doğru grafiğinin x eksenini kestiği yer olan 9.71 değeri, 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiği için H₂O:DMSO-d₆ çözgen ortamındaki pK_a değeri olarak kabul edilmiştir (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. 1,3-Dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

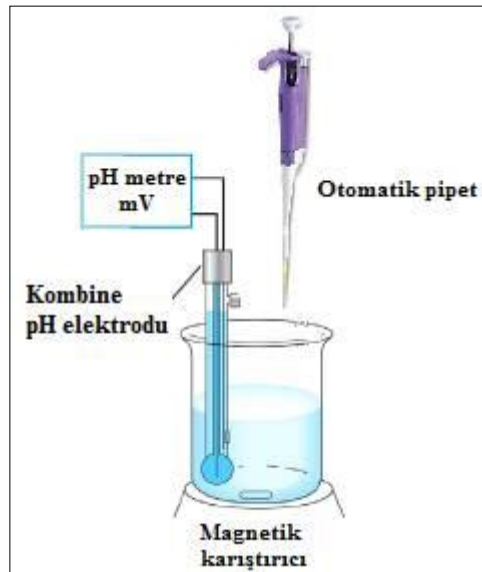
3.2.3. Potansiyometrik Titrasyon (Yarı Nötralizasyon Metodu) ve Asitlik Sabiti (pK_a) Tayini

3.2.3.1. Çözeltilerin hazırlanışı

Çalışmalarda kullanılan analit ve titrant çözeltilerinin hazırlanışı: Analit çözeltisi olarak 5 adet benzimidazol tuzunun ve 3-(trimetilsilil)-1-propansülfonik asit sodyum tuzunun (DSS) 2-propanol:DMSO (4:1) çözgen karışımındaki 1 mM'lık çözeltileri hazırlandı. Ardından titrant olarak kullanılan TBAH'ın 0.1 M'lık standart çözeltisi 2-propanol:DMSO (4:1) çözgen karışımı ile seyreltilerek 50 mM'lık çözeltisi hazırlandı.

3.2.3.2. Deneyin yapılışı (Örnek hazırlama ve pH ölçümleri)

Potansiyometrik titrasyon için gerekli düzenek kuruldu. pH metrenin pH'sı 7.00 ± 0.01 ve 10.00 ± 0.01 olan tampon çözeltiler yardımıyla kalibre edildi. Yeni benzimidazol tuzlarının 5 tanesinden hazırlanan stok çözeltilerden 20 mL bir beher içerisine alındı. Ardından magnetik karıştırıcı ile 300 rpm dönme hızı ile karıştırılarak homojen hale getirildi. Mikropipet yardımıyla analit çözeltisine her defasında 0.05 mL 50 mM'lık TBAH çözeltisi ilave edildi. Titrant ilavesinden sonra sabitleşen pH ve mV değerleri kaydedildi. Deney düzeneği Şekil 3.7'de gösterilmiştir.



Şekil 3.7. Potansiyometrik titrasyon düzeneği

3.2.3.3. Potansiyometrik titrasyon metodu ile asitlik sabiti (pK_a) tayini

Titrasyonların sonucunda eklenen titrant hacmine karşılık kaydedilen pH ve mV değerleri kullanılarak titrasyon eğri grafiği çizildi. Bu eğri grafiğinden titrasyonun dönüm noktası belirlendi. Dönüm noktası değerlerinden de yarı nötralizasyon değerlerine geçildi. Bir zayıf asit ve tuzunun oluşturduğu bir tampon çözeltide;

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (3.2)$$

Bu eşitlikte yarı nötralizasyon noktasında,

$$[A^-] = [HA] \quad (3.3)$$

olacaktır.

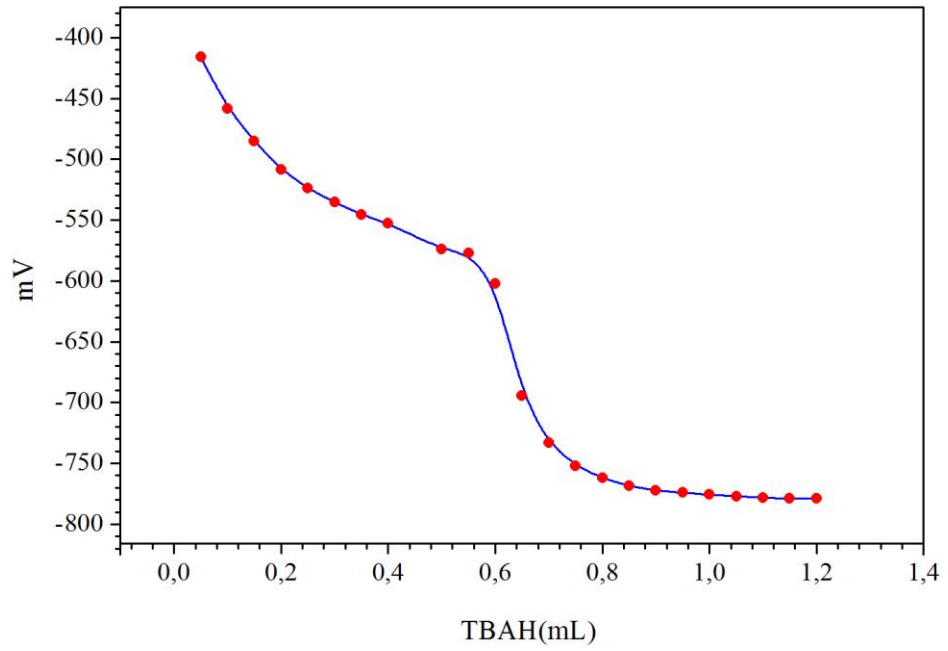
Bu metoda örnek olarak, 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin DMF ortamında potansiyometrik titrasyonu ile pK_a tayini, yarı nötralizasyon yöntemi ile belirlenerek aşağıda verilmiştir.

Çizelge 3.2. 1,3-Dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin DMF ortamındaki potansiyometrik ölçüm sonuçları

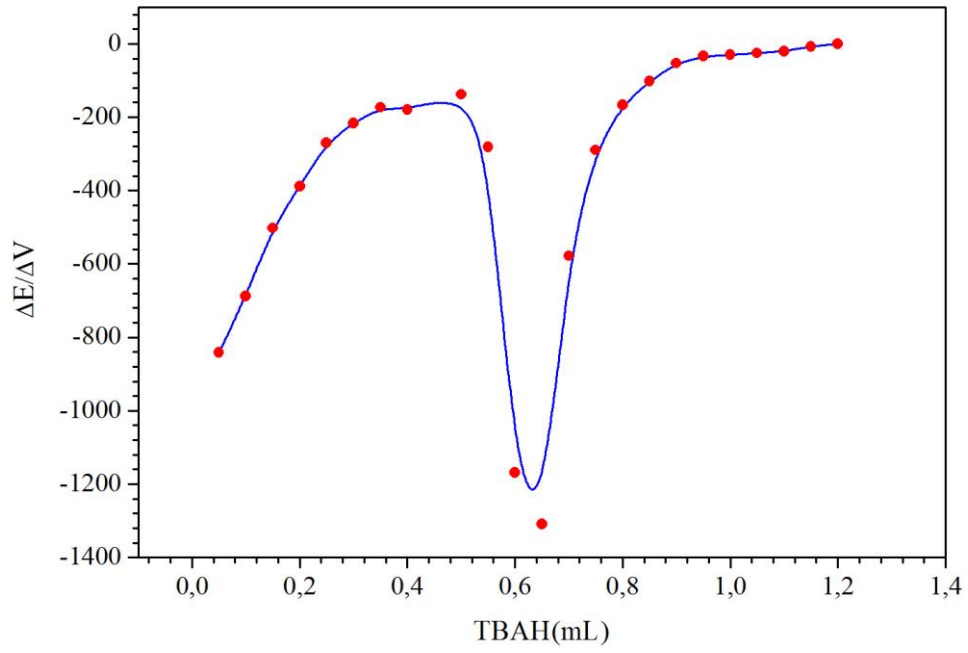
TBAH (mL)	pH	mV	1.Türev ($\Delta E/\Delta V$)	2.Türev ($\Delta^2 E/\Delta V^2$)
0.05	13.89	-416.2	-842	3080
0.1	14.61	-458.3	-688	3400
0.15	15.07	-485	-502	3000
0.2	15.46	-508.5	-388	2320
0.25	15.72	-523.8	-270	1710
0.3	15.92	-535.5	-217	970
0.35	16.1	-545.5	-173	370
0.4	16.22	-552.8	-180	140
0.5	16.6	-574.2	-138	-1220
0.55	16.65	-577.3	-281	-10310
0.6	17.1	-602.3	-1169	-10280
0.65	18.63	-694.2	-1309	5910
0.7	19.27	-733.2	-578	10190
0.75	19.6	-752	-290	4110
0.8	19.77	-762.2	-167	1880
0.85	19.88	-768.7	-102	1140
0.9	19.94	-772.4	-53	680
0.95	19.98	-774	-34	230
1		-775.8	-30	90
1.05		-777	-25	100
1.1		-778.3	-20	180
1.15		-779	-7	200
1.2		-779	0	140

Bu değerler kullanılarak öncelikle titrasyon eğrisi çizildi. Daha sonra titrant hacmine karşılık $\Delta E/\Delta V$ değeri hesaplanarak birinci türev grafiği, $\Delta^2 E/\Delta V^2$ değeri hesaplanarak ikinci türev grafiği çizildi ve titrasyonun dönüm noktası belirlendi. Çizelge 3.2'deki değerlerden titrasyonun dönüm noktası 0.63 mL titrant hacmine karşılık gelen -653.7 mV olarak belirlendi. Bu durumda yarı nötralizasyondaki titrant

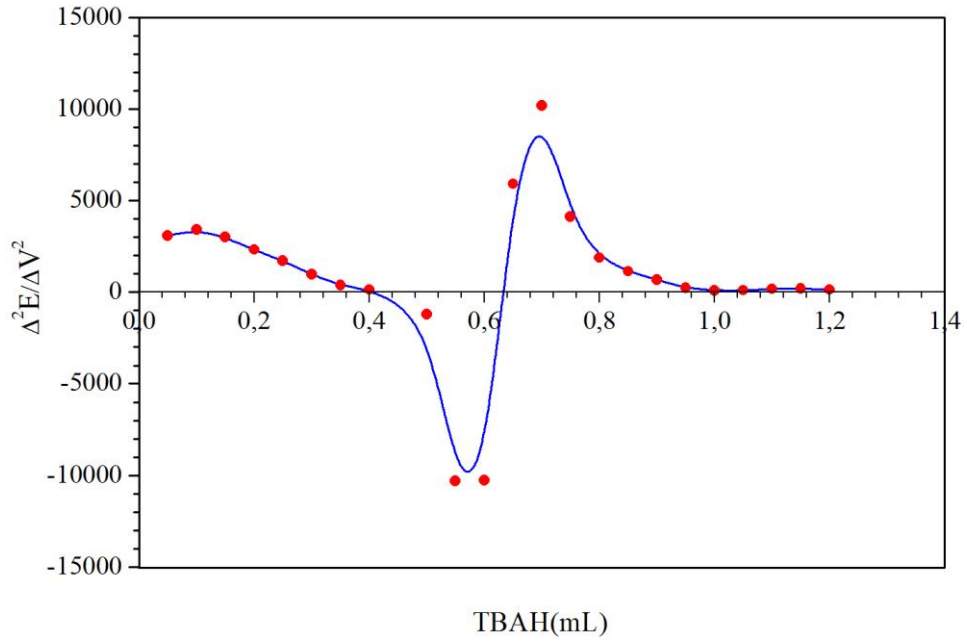
(TBAH) miktarı 0.315 mL olup pH değeri ise 15.95 dir. Eşitlik 3.3'e göre yarı nötralizasyonda $pH = pK_a$ olduğundan 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin DMF'deki pK_a değeri 15.95 olarak hesaplandı. Bu bileşiğin 2-propanol:DMSO (4:1) çözgen ortamındaki pK_a değeri aynı yöntemle 11.93 olarak bulundu. NMR spektroskopik pK_a tayin metodunda çözgen ortamı olarak 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) kullanıldığı için potansiyometrik pK_a tayin metodunda da 2-propanol:DMSO (4:1) çözgen ortamı kullanıldı.



Şekil 3.8. 1 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 50 mM TBAH ile DMF ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mL-mV grafiği



Şekil 3.9. 1 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 50 mM TBAH ile DMF ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen titrant hacmi (mL)-1.Türev ($\Delta E/\Delta V$) grafiği



Şekil 3.10. 1 mM DSS ve 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodür bileşiğinin 50 mM TBAH ile DMF ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen titrant hacmi (mL)-2.Türev ($\Delta^2 E/\Delta V^2$) grafiği

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu bölümde sentezlenen bileşiklere ait tepkimeler yer almaktadır. Sentezlenen benzimidazol tuzlarından iki tanesi literatür yöntemlerine göre diğer 17 tanesi ise bu çalışmada ilk kez sentezlenerek pK_a değerleri belirlenmiştir.

4.1. Literatür Yöntemlerine Göre Sentezlenen Bileşikler

4.1.1 Benzimidazol Sentezi

o-Fenilendiamin (30.00 g; 277.4 mmol) 250 mL'lik balona konuldu. Üzerine % 90'lık formik asit (20 mL; 425 mmol) eklendi. 100°C'de 2.5 saat ısıtıldı. Karışım soğuduktan sonra %10'luk NaOH çözeltisi ile nötralleştirildi. Ham benzimidazol soğuk su ile yıkandı. Ardından 500 mL sıcak suda çözündü ve üzerine 2 g aktif kömür eklenerek bir süre ısıtılarak karıştırıldı. Aktif kömür su trompu yardımıyla sıcak halde süzüldü ve süzüntünün soğumasıyla benzimidazol kristalleri elde edildi. Ayrılan kristaller süzüldü ve soğuk su ile yıkanarak kurutuldu [94]. Verim: 28 g, % 85; e.n: 171–172 °C.

4.1.2. 1-Benzilbenzimidazol Sentezi

Benzimidazol (7.60 g, 64.0 mmol) ve KOH (4.22 g, 64.0 mmol) 30 mL etanol içerisinde karıştırıldı. Daha sonra çözeltiye benzil klorür (7.4 mL, 64.0 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Oluşan KBr süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışımdaki uçucu bileşenler vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Geriye kalan katı, kloroform (15 mL) ile ekstrakte edildi. Kalıntı EtOH/Et₂O karışımından kristallendirildi [94]. Verim: 10.21 g, % 76; e.n: 141-142 °C.

4.1.3. 5(6)-Metil-1-(3-fenilpropil)benzimidazol Sentezi

5(6)-Metilbenzimidazol (2.500 g, 18.94 mmol) ve KOH (1.100 g, 19.64 mmol) 20 mL etanol içerisinde karıştırıldı. Ardından çözeltiye 3-fenilpropil bromür (3.0 mL, 19.85 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 6 saat ısıtıldı. Tepkime sonrasında karışım soğutuldu. Oluşan KBr süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Geriye kalan katı kloroform (15 mL) ile ekstrakte edildi. Kloroform vakumda uzaklaştırıldıktan sonra katı, EtOH/Et₂O (1:5) (20 mL) karışımından kristallendirildi [13]. Verim: 2.60 g, % 55

4.1.4. 5(6)-Nitro–1-(3-fenilpropil)benzimidazol Sentezi

5(6)-Nitrobenzimidazol (2.720 g, 16.69 mmol) ve KOH (0.950 g, 16.96 mmol) 20 mL etanol içerisinde karıştırıldı. Ardından çözeltiye 3-fenilpropil bromür (2.6 mL, 17.20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 6 saat ısıtıldı. Tepkime sonrasında karışım soğutuldu. Oluşan KBr süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Geriye kalan katı kloroform (15 mL) ile ekstrakte edildi. Kloroform vakumda uzaklaştırıldıktan sonra katı, EtOH/Et₂O (1:5) (20 mL) karışımından kristallendirildi [13]. Verim: 4.03 g, % 86. e.n.: 97-98 °C.

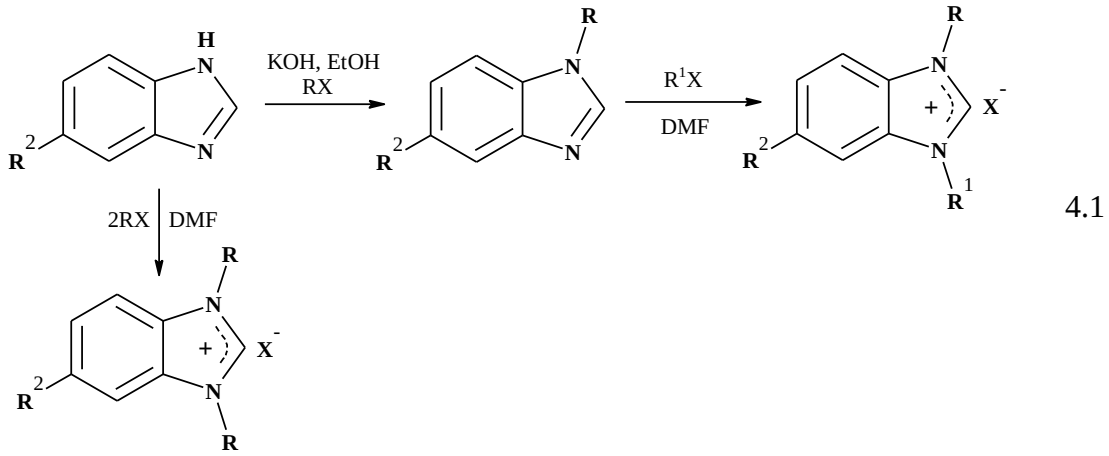
4.1.5. 5(6)-Metil–1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) Sentezi

5(6)-Metil-1-(3-fenilpropil)benzimidazol (2.00 g, 8.00 mmol) ve 1-brom-3-fenilpropan (1.40 mL, 9.25 mmol) 10 mL DMF içerisinde 4 saat ısıtıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) (30 mL) çözücü karışımından kristallendirildi [13]. Verim: 3.13 g, % 74; e.n: 100–101°C.

4.1.6. 5(6)-Nitro–1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) Sentezi

5(6)-Nitro-1-(3-fenilpropil)benzimidazol (2.50 g, 8.90 mmol) ve 1-brom-3-fenilpropan (1.50 mL, 9.92 mmol) 10 mL DMF içerisinde 4 saat ısıtıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) (30 mL) çözücü karışımından kristallendirildi [13]. Verim: 3.33 g, % 78; e.n: 107–108°C.

4.2. Bu Çalışmada Sentezlenerek Karakterize Edilen Yeni Benzimidazol Bileşikleri



- I. $R, R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_3$, $X = \text{Br}$
II. $R, R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{NO}_2$, $X = \text{Br}$
1. $R = 2\text{-(4-Metoksifenil)etil}$, $R^2 = \text{H}$
2. $R = (\text{Ftalimit-2-il})\text{metil}$, $R^2 = \text{H}$
3. $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^1 = 2\text{-(4-metoksifenil)etil}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Cl}$
4. $R = 2\text{-(4-Metoksifenil)etil}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{I}$
5. $R = 2\text{-(4-Metoksifenil)etil}$, $R^1 = 4\text{-klorbenzil}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Cl}$
6. $R = 2\text{-(4-Metoksifenil)etil}$, $R^1 = 4\text{-nitrobenzil}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Cl}$
7. $R = 2\text{-(4-Metoksifenil)etil}$, $R^1 = 4\text{-brombenzil}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Br}$
8. $R = 2\text{-(4-Metoksifenil)etil}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Br}$
9. $R = 2\text{-(4-Metoksifenil)etil}$, $R^1 = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Br}$
10. $R = 2\text{-(4-Metoksifenil)etil}$, $R^1 = \text{alil}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Br}$
11. $R = (\text{Ftalimit-2-il})\text{metil}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{I}$
12. $R = (\text{Ftalimit-2-il})\text{metil}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{I}$
13. $R = (\text{Ftalimit-2-il})\text{metil}$, $R^1 = 4\text{-brombenzil}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Br}$
14. $R = (\text{Ftalimit-2-il})\text{metil}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Br}$
15. $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^1 = (\text{ftalimit-2-il})\text{metil}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Cl}$
16. $R = (\text{Ftalimit-2-il})\text{metil}$, $R^1 = \text{nitrobenzil}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Br}$
17. $R = (\text{Ftalimit-2-il})\text{metil}$, $R^1 = 4\text{-klorbenzil}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Cl}$
18. $R = (\text{Ftalimit-2-il})\text{metil}$, $R^1 = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Br}$
19. $R = (\text{Ftalimit-2-il})\text{metil}$, $R^1 = \text{alil}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{Br}$

4.2.1. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]benzimidazol (1) Sentezi

Benzimidazol (4.00 g, 34 mmol) ve KOH (2.40 g, 34 mmol) 30 mL etanol içerisinde karıştırıldı. Daha sonra çözeltiye 2-(4-metoksifenil)etil klorür (5.4 mL, 34 mmol) ilave edildi. Çözelti kaynama sıcaklığında ve geri soğutucu altında 12 saat ısıtıldı. Tepkime sonrasında karışım soğutuldu. Oluşan KCl süzülerek ortamdan

uzaklaştırıldı. Uçucu bileşenler vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Geriye kalan katı kloroform (15 mL) ile ekstrakte edildi. Kloroform vakumda uzaklaştırıldıktan sonra katı, EtOH/Et₂O (1:5) (20 mL) karışımından kristallendirildi. Verim: 6.03 g, % 70, e.n: 139–140 °C.

4.2.2. 1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol (2) Sentezi

Benzimidazol (2.00 g, 17 mmol) ve KOH (1.20 g, 17 mmol) 30 mL etanol içerisinde karıştırıldı. Daha sonra çözeltiye (ftalimit-2-il)metil klorür (3.43 g, 17 mmol) ilave edilerek kaynama sıcaklığında ve geri soğutucu altında 12 saat ısıtıldı. Tepkime sonrasında karışım soğutuldu. Oluşan KCl süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Uçucu bileşenler vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Geriye kalan katı kloroform (15 mL) ile ekstrakte edildi. Kloroform vakumda uzaklaştırıldıktan sonra katı, EtOH/Et₂O (1:5) (20 mL) karışımından kristallendirildi. Verim: 3.12 g, % 66, e.n: 175–177°C.

4.2.3. 1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) Sentezi

1-Benzilbenzimidazol (1.50 g, 7.2 mmol) ve 2-(4-metoksifenil)etil klorür (1.13 mL, 7.2 mmol) 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 1.6 g, % 58; e.n: 173–175°C.

4.2.4. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) Sentezi

1-[2-(4-Metoksifenil)etil]benzimidazol (2.50 g, 9.91 mmol) ve metil iyodür (0.63 mL, 9.91 mmol) 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 2.51 g, % 64; e.n: 160–161°C.

4.2.5. 1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) Sentezi

1-[2-(4-Metoksifenil)etil]benzimidazol (2.00 g, 7.93 mmol) ve 4-klorbenzil klorür (1.00 mL, 7.93 mmol) 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 2.77 g, % 85; e.n: 154–156°C.

4.2.6. 1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6)

Sentezi

1-[2-(4-Metoksifenil)etil]benzimidazol (2.0 g, 7.93 mmol) ve 4-nitrobenzil klorür (1.37 g, 7.93 mmol) 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 2.12 g, % 64; e.n: 194–196°C.

4.2.7. 1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7)

Sentezi

1-[2-(4-Metoksifenil)etil]benzimidazol (1.0 g, 3.96 mmol) ve 4-brombenzil bromür (1.02 g, 3.96 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 1.51 g, % 75; e.n: 175–176 °C.

4.2.8. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8)

Sentezi

1-[2-(4-Metoksifenil)etil]benzimidazol (1.0 g, 3.96 mmol) ve 2-feniletil bromür (0.56 mL, 3.96 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 0.73 g, % 42; e.n: 94–96°C.

4.2.9. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) Sentezi

1-[2-(4-Metoksifenil)etil]benzimidazol (1.50 g, 5.95 mmol) ve pentil bromür (0.80 mL, 5.95 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 1.37 g, % 58; e.n: 93–96 °C.

4.2.10. 1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) Sentezi

1-[2-(4-Metoksifenil)etil]benzimidazol (0.85 g, 3.40 mmol) ve alil bromür (0.31 mL, 3.40 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 0.79 g, % 63; e.n: 132–134°C.

4.2.11. 1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) Sentezi

1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol (1.0 g, 3.60 mmol) ve metil iyodür (0.23 mL, 3.60 mmol) 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 0.92 g, % 61; e.n: 270–273 °C.

4.2.12. 1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) Sentezi

1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol (1.0 g, 3.60 mmol) ve etil iyodür (0.30 mL, 3.60 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 1.10 g, % 71; e.n: 202–205 °C.

4.2.13. 1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) Sentezi

1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol (1.0 g, 3.60 mmol) ve 4-brombenzil bromür (0.92 g, 3.60 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 1.32 g, % 70; e.n: 265–266 °C

4.2.14. 1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) Sentezi

1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol (1.0 g, 3.60 mmol) ve 2-feniletil bromür (0.50 mL, 3.60 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 0.85 g, % 51; e.n:216–217 °C

4.2.15. 1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) Sentezi

1-Benzilbenzimidazol (1.50 g, 7.20 mmol) ve (ftalimit-2-il)metil klorür (1.45 g, 7.20 mmol) 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 2.23 g, % 77; e.n: 276–278 °C.

4.2.16. 1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16)

Sentezi

1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol (1.0 g, 3.60 mmol) ve 4-nitrobenzil klorür (0.65 g, 3.60 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 0.90 g, % 56; e.n: 267–268 °C.

4.2.17. 1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17)

Sentezi

1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol (1.27 g, 4.80 mmol) ve 4-klorbenzil klorür (0.61 mL, 4.80 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 1.48 g, % 73; e.n: 256–258 °C.

4.2.18. 1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) Sentezi

1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol (1.20 g, 4.30 mmol) ve pentil bromür (0.54 mL, 4.30 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 1.30 g, % 72; e.n: 175–177 °C.

4.2.19. 1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) Sentezi

1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol (1.0 g, 3.60 mmol) ve alil bromür (0.33 mL, 3.60 mmol) alınarak 3 mL DMF içerisinde 5 saat ısıtıldı. Karışım soğutulup, çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı EtOH/Et₂O (1:5) karışımından kristallendirildi. Verim: 1.11 g, % 77; e.n: 210–212°C.

Çizelge 4.1. Sentezlenen yeni benzimidazolyum tuzlarına ait elementel analiz değerleri

Bileşik	Formül	Teorik (Deneyssel) Element Analiz Yüzdeleri		
		%C	%H	%N
3	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ OCl.H ₂ O	69.60 (68.96)	6.35 (6.39)	7.06 (7.04)
4	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ OI	51.79 (50.84)	4.86 (4.89)	7.11 (7.15)
5	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ OCl ₂ .H ₂ O	64.04 (63.77)	5.61 (5.85)	6.49 (6.24)
6	C ₂₃ H ₂₂ N ₃ O ₃ Cl.H ₂ O	62.51 (62.62)	5.47 (5.23)	9.51 (9.91)
7	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ OBr.H ₂ O	53.10 (53.47)	4.65 (5.06)	5.38 (5.17)
8	C ₂₄ H ₂₅ N ₂ OBr.H ₂ O	63.30 (63.37)	5.98 (6.05)	6.15 (6.12)
9	C ₂₁ H ₂₇ N ₂ OBr.H ₂ O	59.86 (59.42)	6.94 (6.65)	6.65 (6.63)
10	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ OBr.H ₂ O	58.32 (58.56)	5.92 (5.39)	7.16 (7.38)
11	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ O ₂ I	48.71 (48.80)	3.37 (3.22)	10.02 (9.99)
12	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ O ₂ I	49.90 (49.31)	3.72 (3.43)	9.70 (9.62)
13	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ Br ₂ .H ₂ O	50.71 (51.32)	3.51 (3.58)	7.71 (7.69)
14	C ₂₄ H ₂₀ N ₃ O ₂ Br.2H ₂ O	57.84 (58.11)	4.85 (4.89)	8.43 (8.31)
15	C ₂₃ H ₁₈ N ₃ O ₂ Cl	68.40 (67.31)	4.49 (4.79)	10.40 (10.18)
16	C ₂₃ H ₁₇ N ₄ O ₄ Cl	61.54 (61.28)	3.82 (3.51)	12.48 (12.41)
17	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ Cl ₂ .H ₂ O	60.54 (61.04)	4.20 (4.31)	9.21 (9.23)
18	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₂ Br.H ₂ O	56.51 (56.35)	5.42 (5.52)	9.41 (9.48)
19	C ₁₉ H ₁₆ N ₃ O ₂ Br.H ₂ O	54.82 (54.97)	4.36 (4.13)	10.09 (10.12)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bundan önceki bölümde sentezlenen bileşikler ve bu bileşiklere ait tepkime şartlarına ait bilgiler verilmiştir. Bu bölümde ise bu bileşiklere ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve IR spektrum değerleri tartışılarak yorumlanmıştır. NMR spektroskopik pK_a tayin metodu kullanılarak bu bileşiklerin pK_a değerleri belirlenmiş ve tartışılmıştır. Ayrıca pK_a değerleri araştırılan bu bileşiklerin bazılarının pK_a değerleri, potansiyometrik pK_a tayin metodu kullanılarak belirlenmiş ve NMR spektroskopik pK_a tayin metodundan elde edilen değerler ile karşılaştırılmıştır.

5.1. Benzimidazol Tuzlarının Sentezlenmesi

Sentezlenen benzimidazol tuzlarının ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarına ait pik değerleri Çizelge 5.1 ve Çizelge 5.2’de topluca verilmiştir.

Çizelge 5.1. Sentezlenen benzimidazol tuzlarının ^1H -NMR spektrum verileri

Bileşik	Çözücü	Kimyasal kayma (ppm) ve J (Hz) değerleri
3	DMSO- d_6	δ : 9.89 (s, NCHN, 1H), 8.12–7.31 (m, Ar-H, 9H), 7.11–6.79 (m, Ar-H, 4H), 5.74 (s, CH_2 , 2H), 4.79 (t, CH_2 , 2H, J = 6.90 Hz), 3.70 (s, OCH_3 , 3H), 3.21 (t, CH_2 , 2H, J = 6.90 Hz).
4	DMSO- d_6	δ : 9.68 (s, NCHN, 1H), 8.06–7.64 (m, Ar-H, 4H), 7.19–6.83 (m, Ar-H, 4H), 4.72 (t, CH_2 , 2H, J = 7.17 Hz), 4.08 (s, CH_3 , 3H), 3.71 (s, OCH_3 , 3H), 3.18 (t, CH_2 , 2H, J = 7.17 Hz).
5	DMSO- d_6	δ : 10.09 (s, NCHN, 1H), 8.15–7.41 (m, Ar-H, 8H), 7.14–6.80 (m, Ar-H, 4H), 5.79 (s, CH_2 , 2H), 4.79 (t, CH_2 , 2H, J = 7.05 Hz), 3.71 (s, OCH_3 , 3H), 3.22 (t, CH_2 , 2H, J = 7.05 Hz).
6	DMSO- d_6	δ : 10.10 (s, NCHN, 1H), 8.27–7.59 (m, Ar-H, 8H), 7.14–6.83 (m, Ar-H, 4H), 5.97 (s, CH_2 , 2H), 4.81 (t, CH_2 , 2H, J = 7.05 Hz), 3.69 (s, OCH_3 , 3H), 3.23 (t, CH_2 , 2H, J = 7.05 Hz).
7	DMSO- d_6	δ : 9.85 (s, NCHN, 1H), 8.14–7.12 (m, Ar-H, 8H), 7.12–6.81 (m, Ar-H, 4H), 5.74 (s, CH_2 , 2H), 4.79 (t, CH_2 , 2H, J = 6.99 Hz), 3.71 (s, OCH_3 , 3H), 3.22 (t, CH_2 , 2H, J = 6.99 Hz).
8	DMSO- d_6	δ : 9.73 (s, NCHN, 1H), 8.00–7.19 (m, Ar-H, 9H), 7.11–6.83 (m, Ar-H, 4H), 4.75 (t, CH_2 , 2H, J = 7.08 Hz), 4.69 (t, CH_2 , 2H, J = 7.20 Hz), 3.20 (t, CH_2 , 2H, J = 7.08 Hz), 3.12 (t, CH_2 , 2H, J = 7.20 Hz).
9	DMSO- d_6	δ : 9.71 (s, NCHN, 1H), 8.12–7.66 (m, Ar-H, 4H), 7.11–6.80 (m, Ar-H, 4H), 4.75 (t, CH_2 , 2H, J = 7.08 Hz), 4.46 (t, CH_2 , 2H, J = 7.13 Hz), 3.17 (t, CH_2 , 2H, J = 7.09 Hz), 1.82 (p, CH_2 , 2H, J = 7.20 Hz), 1.30 (p, CH_2 , 2H, J = 7.28 Hz), 1.19 (m, CH_2 , 2H), 0.85 (t, CH_3 , 3H, J = 7.08 Hz).

Çizelge 5.1. (Devamı)

10	DMSO-d ₆	δ: 9.67 (s, NCHN, 1H), 8.09–7.67 (m, Ar-H, 4H), 7.13–6.83 (m, Ar-H, 4H), 6.11–5.98 (m, CH, 1H), 5.37–5.34 (m, CH ₂ , 1H), 5.27–5.20 (m, CH ₂ , 1H), 5.16–5.14 (m, CH ₂ , 2H), 4.74 (t, CH ₂ , 2H, <i>J</i> = 7.14 Hz), 3.70 (s, OCH ₃ , 3H), 3.19 (t, CH ₂ , 2H, <i>J</i> = 7.20 Hz).
11	DMSO-d ₆	δ: 9.83 (s, NCHN, 1H), 8.22–7.70 (m, Ar-H, 8H), 6.36 (s, CH ₂ , 2H), 4.13 (s, CH ₃ , 3H).
12	DMSO-d ₆	δ: 9.87 (s, NCHN, 1H), 8.21–7.69 (m, Ar-H, 8H), 6.33 (s, CH ₂ , 2H), 4.59 (q, CH ₂ , 2H, <i>J</i> = 7.23 Hz), 1.51 (t, CH ₃ , 3H, <i>J</i> = 7.23 Hz).
13	DMSO-d ₆	δ: 10.09 (s, NCHN, 1H), 8.22–7.48 (m, Ar-H, 12H), 6.38 (s, CH ₂ , 2H), 5.84 (s, CH ₂ , 2H).
14	DMSO-d ₆	δ: 9.86 (s, NCHN, 1H), 8.21–7.15 (m, Ar-H, 13H), 6.33 (s, CH ₂ , 2H), 4.82 (t, CH ₂ , 2H, <i>J</i> = 7.38 Hz), 3.21 (t, CH ₂ , 2H, <i>J</i> = 7.38 Hz).
15	DMSO-d ₆	δ: 10.15 (s, NCHN, 1H), 8.20–7.38 (m, Ar-H, 13H), 6.38 (s, CH ₂ , 2H), 5.86 (s, CH ₂ , 2H).
16	DMSO-d ₆	δ: 10.18 (s, NCHN, 1H), 8.27–7.62 (m, Ar-H, 12H), 6.40 (s, CH ₂ , 2H), 6.05 (s, CH ₂ , 2H)
17	DMSO-d ₆	δ: 10.10 (s, NCHN, 1H), 8.21–7.47 (m, Ar-H, 12H), 6.37 (s, CH ₂ , 2H), 5.85 (s, CH ₂ , 2H)
18	DMSO-d ₆	δ: 9.92 (s, NCHN, 1H), 8.20–7.68 (m, Ar-H, 8H), 6.35 (s, CH ₂ , 2H), 4.56 (t, CH ₂ , 2H, <i>J</i> = 7.11 Hz), 1.88 (p, CH ₂ , 2H, <i>J</i> = 7.02 Hz), 1.34–1.29 (m, CH ₂ , 4H), 0.87 (t, CH ₃ , 3H, <i>J</i> = 6.72 Hz).
19	DMSO-d ₆	δ: 9.89 (s, NCHN, 1H), 8.21–7.67 (m, Ar-H, 8H), 6.36 (s, CH ₂ , 2H), 6.13–6.00 (m, CH, 1H), 5.46–5.37 (m, CH ₂ , 2H), 5.26–5.24 (m, CH ₂ , 2H)

Çizelge 5.2. Sentezlenen benzimidazol tuzlarının ¹³C-NMR spektrum verileri

Bileşik	Çözücü	Kimyasal Kayma Değerleri (ppm)
3	DMSO-d ₆	δ: 158.6, 142.7, 134.3, 131.6, 131.1, 130.3, 129.4, 129.1, 128.9, 128.4, 127.2, 127.1, 114.4, 114.2, 55.5, 50.1, 48.5, 33.9
4	DMSO-d ₆	δ: 158.7, 143.1, 132.1, 131.3, 130.4, 129.2, 126.9, 114.5, 114.1, 114.1, 55.5, 48.4, 34.3, 33.8
5	DMSO-d ₆	δ: 158.6, 143.0, 133.9, 133.4, 131.5, 131.1, 130.9, 130.5, 130.3, 129.4, 128.9, 127.3, 127.2, 114.5, 114.2, 55.5, 49.3, 48.5, 33.9
6	DMSO-d ₆	δ: 158.6, 147.9, 143.2, 141.9, 131.5, 131.1, 130.3, 129.6, 128.9, 127.4, 127.3, 124.4, 114.6, 114.5, 114.1, 55.46, 49.2, 48.6, 33.8

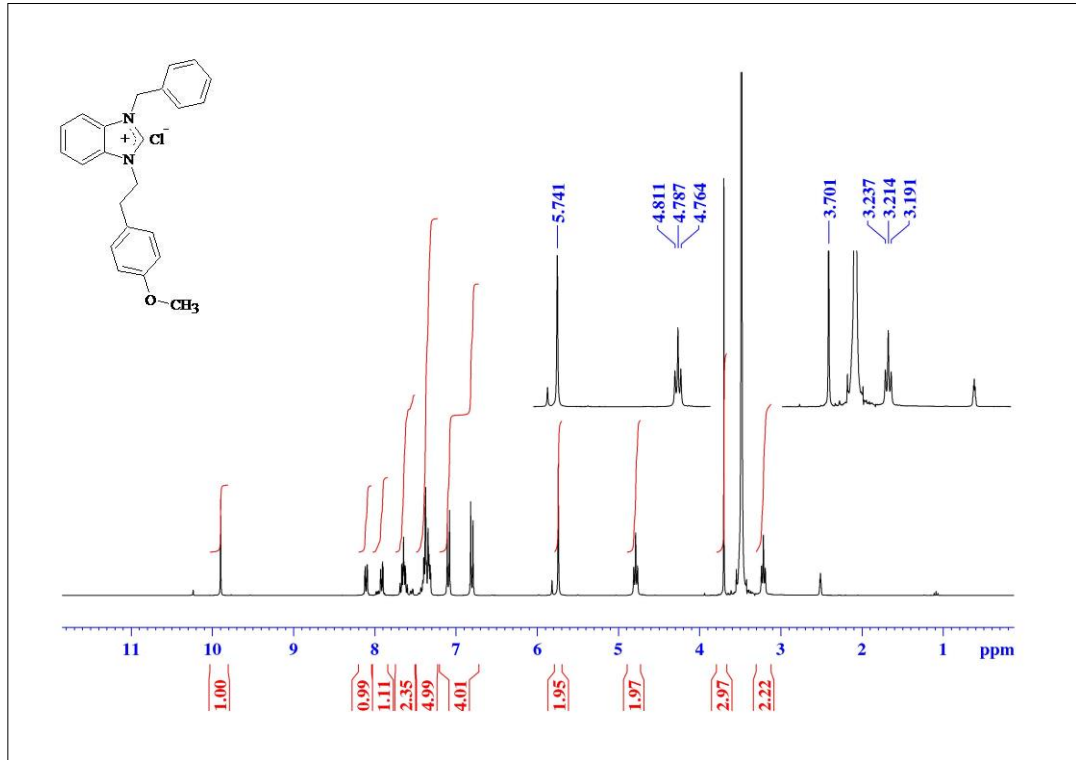
Çizelge 5.2. (Devamı)

7	DMSO-d ₆	δ: 158.6, 142.8, 133.8, 132.3, 131.5, 131.1, 130.8, 130.3, 128.9, 127.3, 127.2, 122.5, 114.5, 114.5, 114.3, 55.5, 49.4, 48.6, 33.9
8	DMSO-d ₆	δ: 158.7, 142.5, 137.3, 131.4, 131.3, 130.3, 129.2, 129.1, 127.4, 126.9, 114.5, 114.2, 114.1, 55.5, 48.4, 48.1, 35.3, 34.3
9	DMSO-d ₆	δ: 158.6, 142.5, 131.4, 131.4, 130.3, 129.0, 127.0, 127.4, 114.4, 114.4, 114.1, 55.5, 48.4, 46.9, 33.9, 28.7, 28.2, 22.0, 14.2
10	DMSO-d ₆	δ: 158.7, 142.7, 131.5, 131.4, 131.3, 130.3, 129.1, 127.1, 120.5, 114.5, 114.4, 114.3, 55.5, 49.1, 48.5, 34.1
11	DMSO-d ₆	δ: 167.4, 144.5, 135.5, 132.1, 131.8, 130.9, 127.3, 127.1, 124.2, 114.2, 114.0, 47.4, 33.8
12	DMSO-d ₆	δ: 167.4, 143.8, 135.5, 131.9, 131.2, 131.1, 127.3, 127.1, 124.2, 114.4, 114.1, 47.5, 42.7, 14.9
13	DMSO-d ₆	δ: 167.4, 144.7, 135.5, 133.7, 132.3, 131.9, 130.9, 127.4, 127.2, 122.5, 114.6, 114.2, 49.6, 47.6
14	DMSO-d ₆	δ: 167.3, 144.1, 137.2, 135.6, 131.8, 131.2, 130.9, 129.3, 128.9, 127.3, 127.1, 124.2, 114.3, 114.3, 48.2, 47.5, 35.2
15	DMSO-d ₆	δ: 167.4, 144.5, 135.5, 134.2, 131.9, 131.4, 131.0, 129.4, 129.2, 128.7, 127.4, 127.2, 124.2, 114.5, 114.3, 50.4, 47.7
16	DMSO-d ₆	δ: 167.4, 148.0, 145.2, 141.7, 135.5, 131.9, 131.4, 130.9, 129.8, 127.5, 127.3, 124.4, 124.2, 114.6, 114.1, 49.5, 47.6
17	DMSO-d ₆	δ: 167.4, 144.8, 135.5, 133.9, 133.3, 131.9, 131.4, 130.9, 129.3, 127.4, 127.2, 124.2, 114.6, 114.3, 49.6, 47.6
18	DMSO-d ₆	δ: 167.4, 144.1, 135.5, 131.9, 131.3, 131.1, 127.3, 127.1, 124.2, 114.4, 114.2, 47.6, 47.2, 28.9, 28.3, 22.1, 14.3
19	DMSO-d ₆	δ: 167.4, 144.3, 135.5, 131.9, 131.3, 131.2, 131.2, 127.4, 127.2, 124.2, 120.9, 114.4, 114.3, 49.4, 47.5

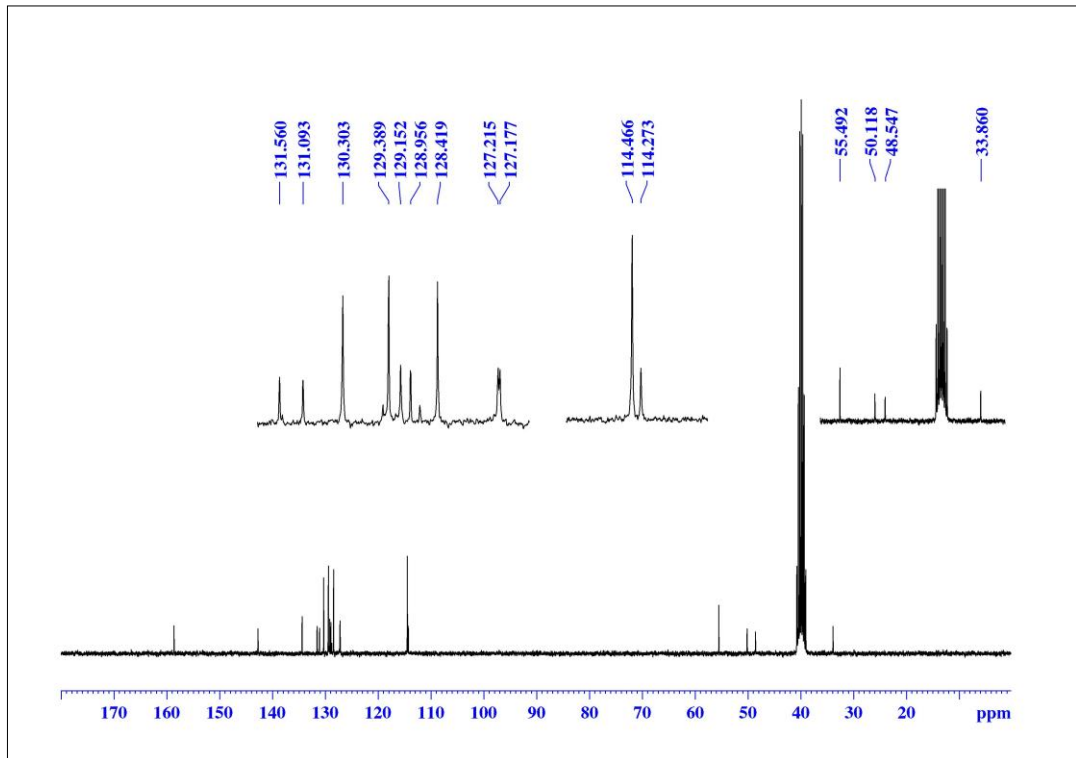
5.1.1. 1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) Sentezi

1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür, 1-benzilbenzimidazol ve 2-(4-metoksifenil)etil klorürün DMF içerisinde geri soğutucu altında ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.1’de verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, benzil grubuna ait metilen protonları δ : 5.74 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan grup δ : 4.79 ppm’de triplet olarak gözlenirken, diğer metilen protonları δ : 3.21 ppm’de triplet olarak daha yukarı alanda gözlenmektedir. Ayrıca bu gruba ait metoksi protonları δ : 3.70 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait aromatik pikler δ : 7.11-6.79 ppm arasındaki bölgede AA'BB' sistemi (para yarılmaları) olarak gözlenirken, benzil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.12–7.31 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 9.89 ppm’de singlet olarak görülmektedir. Bu pikin düşük alanda çıkması imidazol halkasındaki tuz yapısından kaynaklanmaktadır. Bu durum 2 no’lu protonun çevresini elektronca fakirleştirerek elde edilen sinyalin düşük alana kaymasına neden olmaktadır. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.48 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

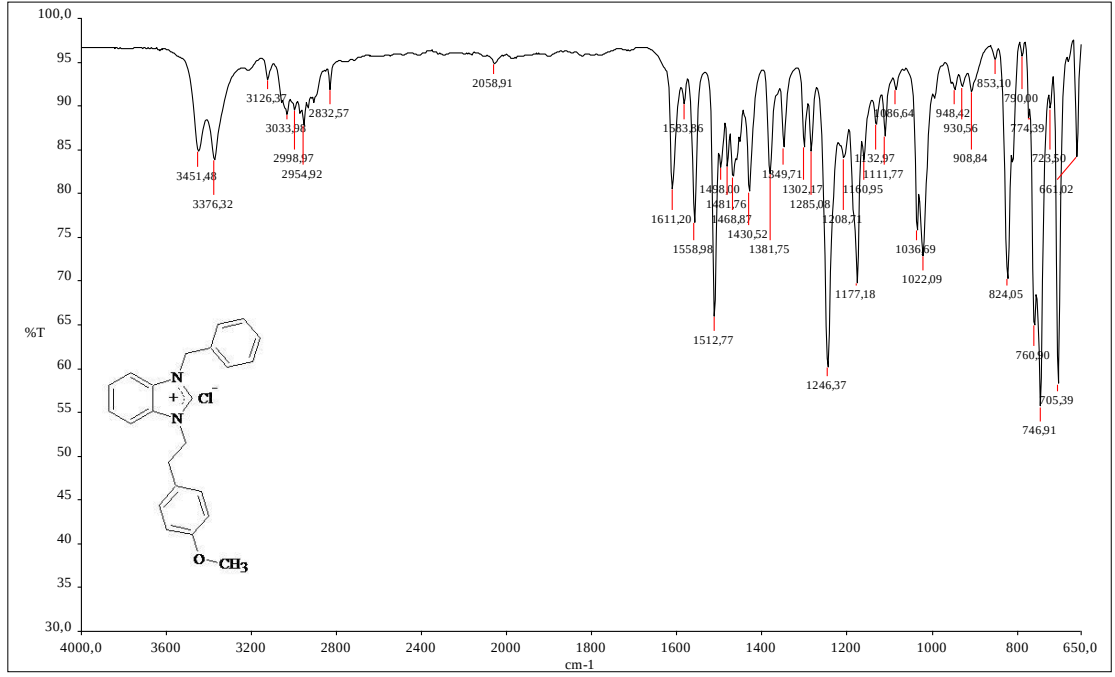
Şekil 5.2’deki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 2-(4-metoksifenil)etil grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ : 48.5 ppm’de, diğer metilen karbonu δ : 33.9 ppm’de gözlenirken, metoksi karbonu δ : 55.5 ppm’de gözlenmektedir. Benzil grubuna ait metilen karbonu ise δ : 50.1 ppm’de gözlenmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 158.8 ppm’de ve δ : 114.3–131.6 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait pik ise δ : 142.7 ppm’de görülmektedir. Şekil 5.3’deki IR spektrumu incelendiğinde benzimidazolde $\nu_{\text{C=N}}$ titreşimi 1587 cm^{-1} ’de görülürken, tuz yapısındaki benzimidazol bileşiğinde (3), C=N bağının zayıflaması sebebiyle bu titreşim $\nu_{\text{C=N}}$: 1559 cm^{-1} ’de görülmektedir.



Şekil 5.1. 1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.2. 1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

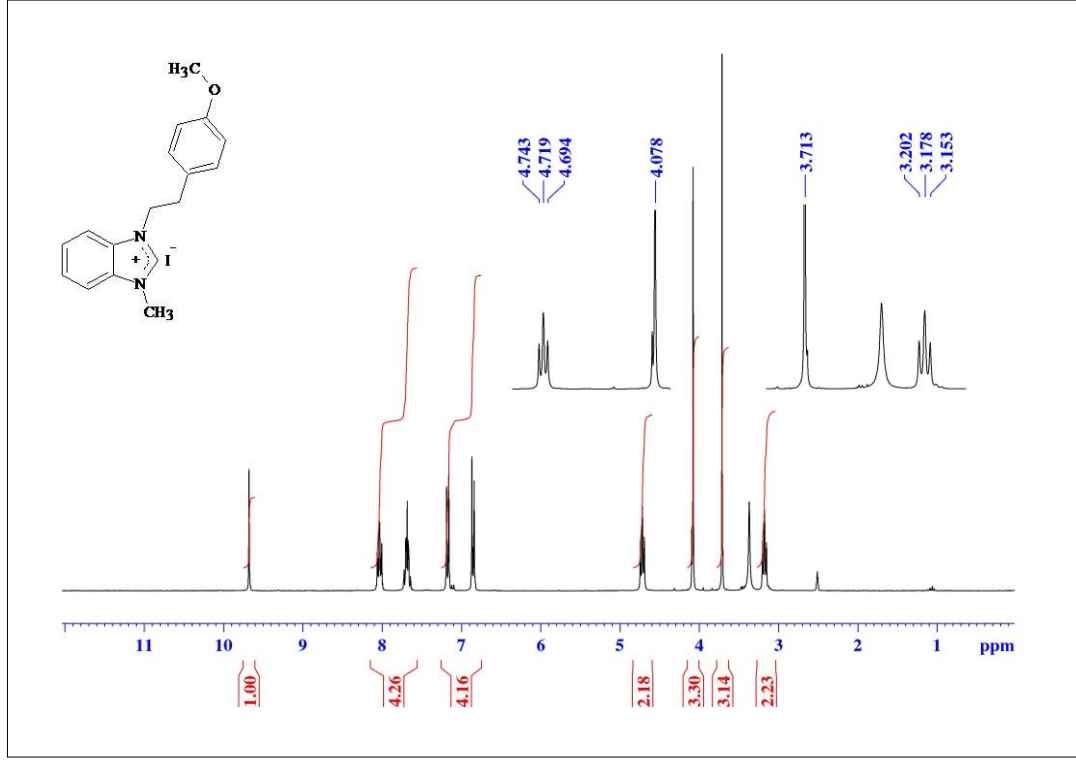


Şekil 5.3. 1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) bileşiğine ait IR spektrumu

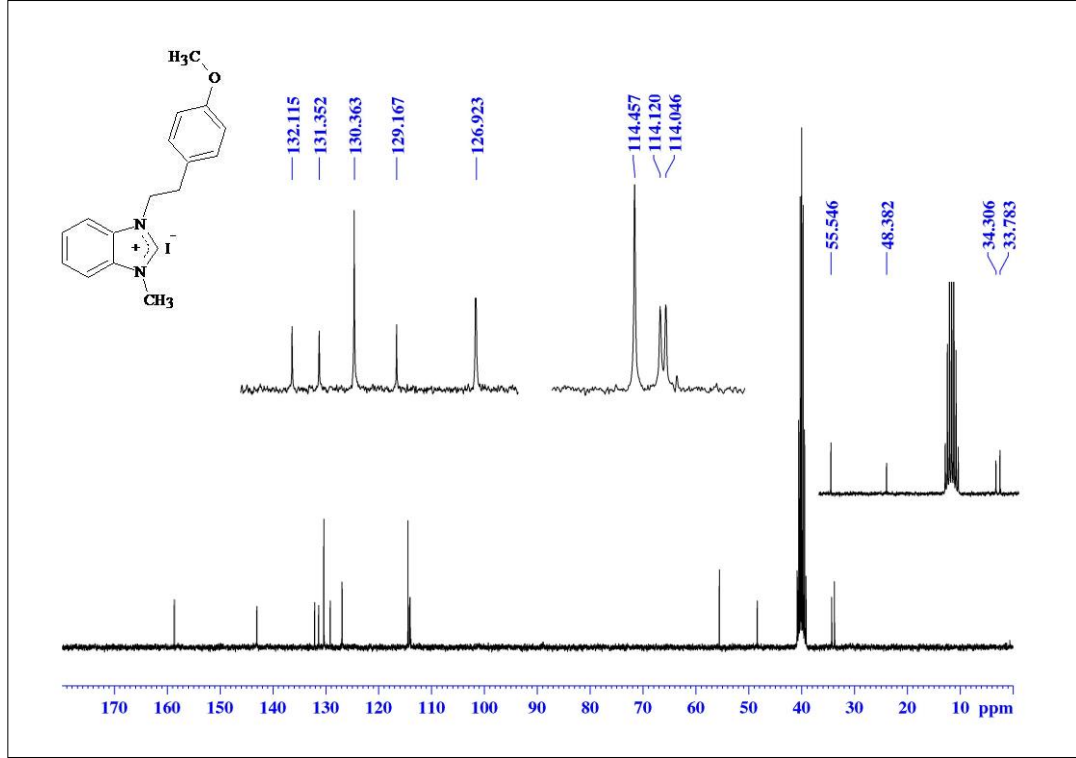
5.1.2. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) Sentezi

1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür, 1-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazol ve metil iyodürün DMF içerisinde geri soğutucu altında ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.4’de verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, N atomuna bağlı metil protonları δ : 4.08 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan grup δ : 4.72 ppm’de triplet olarak gözlenirken, diğer metilen protonları δ : 3.18 ppm’de triplet olarak daha yukarı alanda gözlenmektedir. Ayrıca bu gruba ait metoksi protonları da δ : 3.71 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-metoksifenil)etil grubuna ait aromatik pikler δ : 7.19–6.83 ppm arasındaki bölgede AA'BB' sistemi olarak gözlenirken, benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.06–7.64 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 9.68 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.37 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır. Şekil 5.5’deki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde N atomuna yakın metilen karbonu δ : 48.4 ppm’de, diğer metilen karbonu δ : 34.3 ppm’de görülürken, metil karbonu δ : 33.8 ppm’de, metoksi karbonu da δ : 55.5 ppm’de görülmektedir.

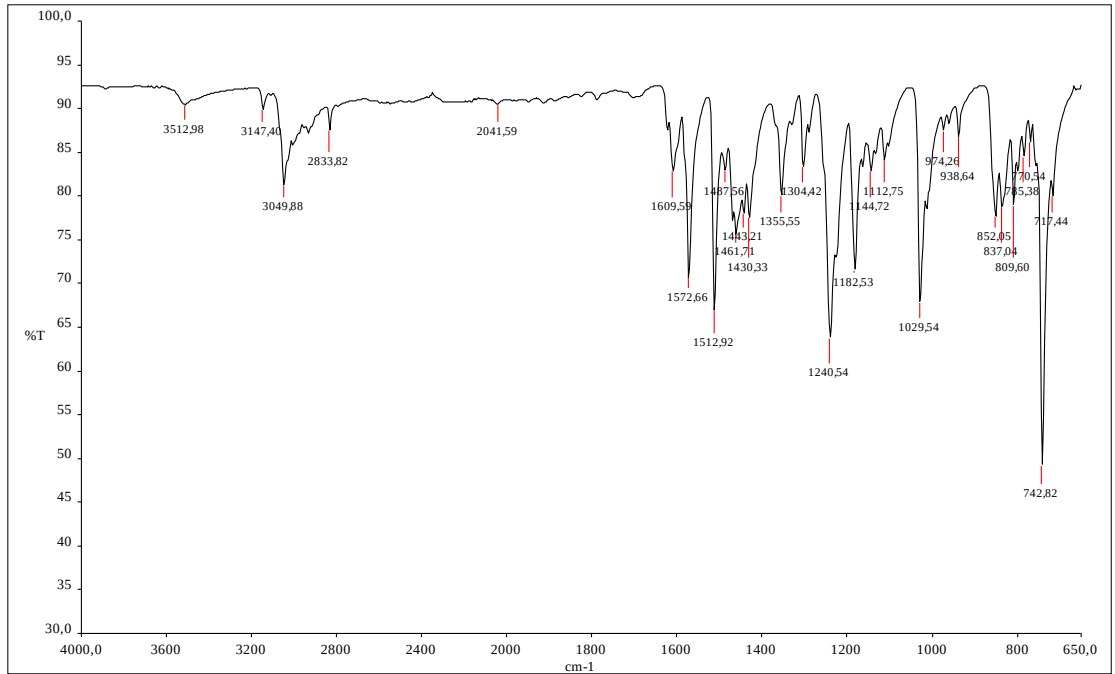
Aromatik karbonlara ait pikler δ : 158.7 ppm'de ve δ : 114.0–132.1 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait pik ise δ : 143.1 ppm'de görülmektedir. Şekil 5.6'daki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(C=N)}$ titreşimi 1573 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 5.4. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.5. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

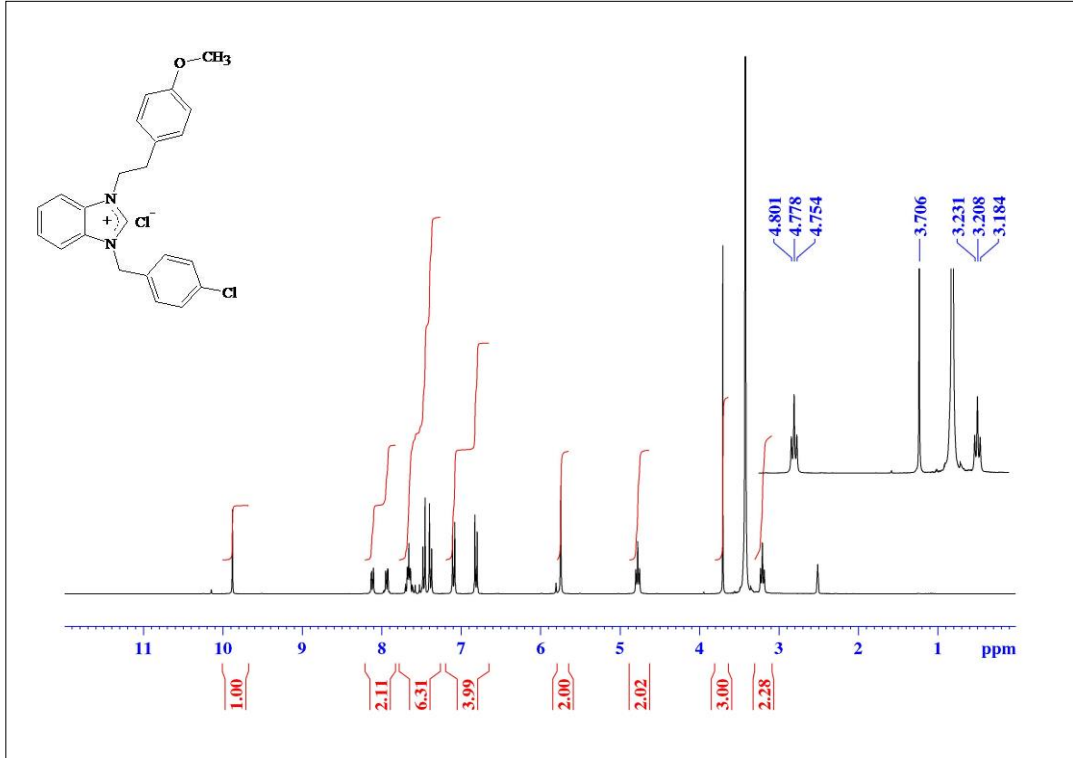


Şekil 5.6. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) bileşiğine ait IR spektrumu

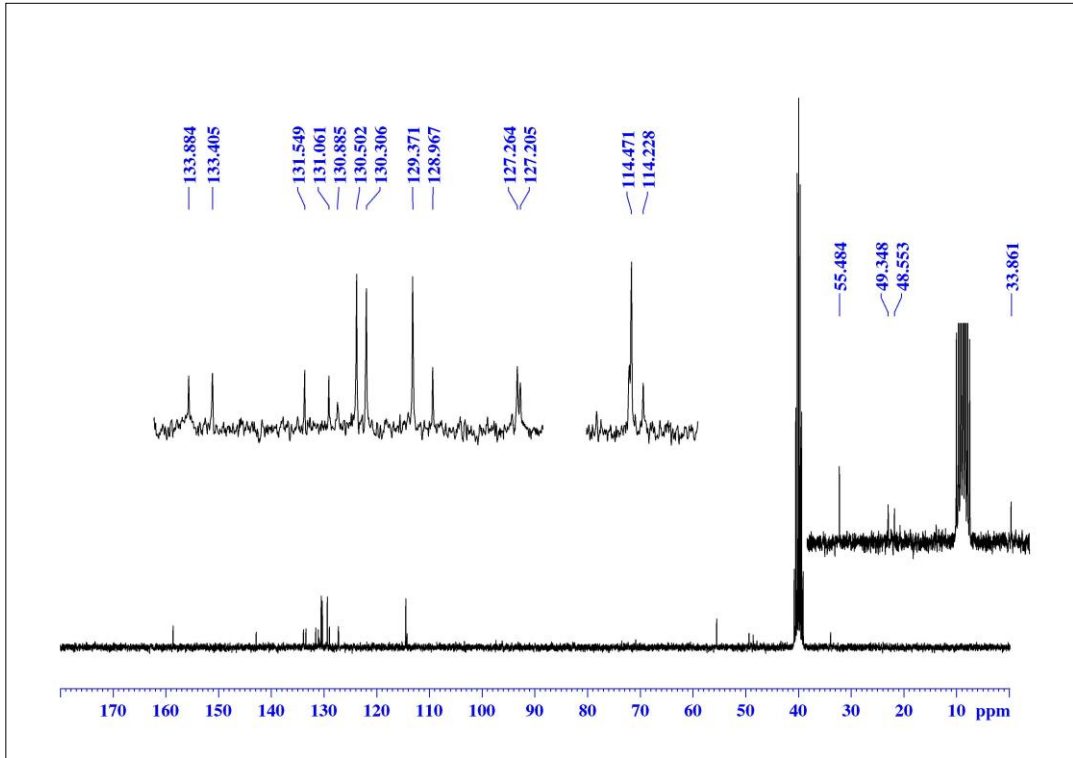
5.1.3. 1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) Sentezi

1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür, 1-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazol ve 4-klorbenzil klorürün DMF içerisinde geri soğutucu altında ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.7’de verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 4-klorbenzil grubuna ait metilen protonları δ : 5.79 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan grup δ : 4.79 ppm’de triplet olarak gözlenirken, diğer metilen protonları δ : 3.22 ppm’de triplet olarak daha yukarı alanda gözlenmektedir. Ayrıca bu gruba ait metoksi protonları da δ : 3.71 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait aromatik pikler δ : 7.14–6.80 ppm arasındaki bölgede AA’BB’ sistemi olarak gözlenirken, 4-klorbenzil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.15–7.41 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 10.09 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.39 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözücünün içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

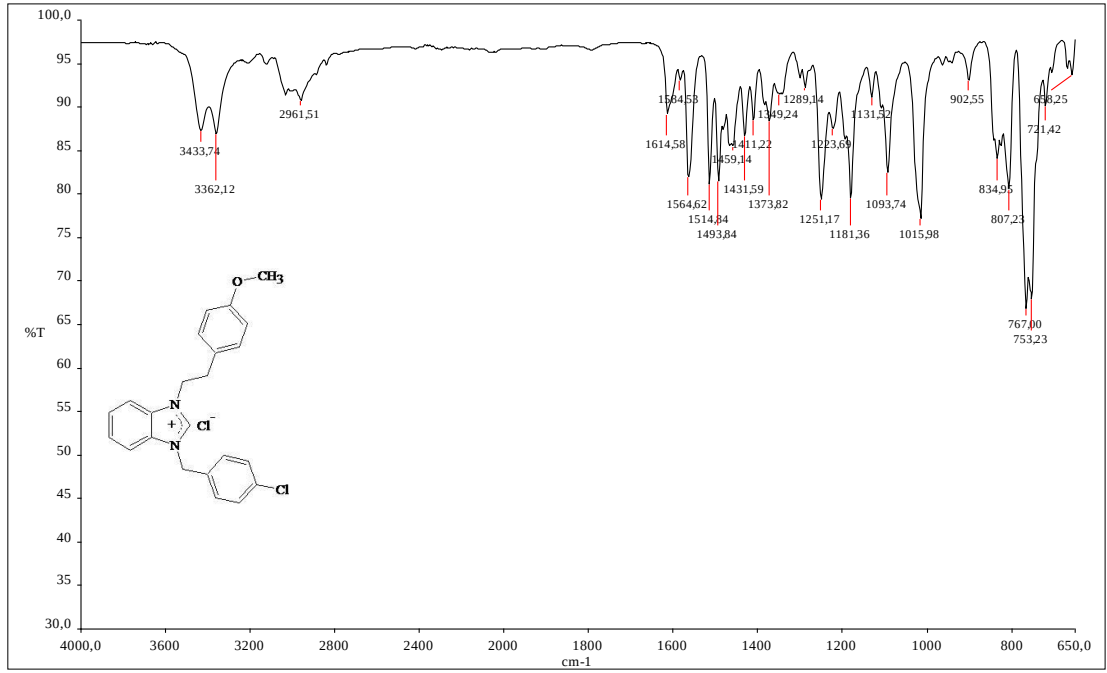
Şekil 5.8’deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 2-(4-metoksifenil)etil grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ : 48.5 ppm’de, diğer metilen karbonu δ : 33.9 ppm’de gözlenirken, metoksi karbonu δ : 55.5 ppm’de gözlenmektedir. 4-Klorbenzil grubuna ait metilen karbonu ise δ : 49.4 ppm’de gözlenmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 158.6 ppm’de ve δ : 114.2–133.9 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait pik ise δ : 142.9 ppm’de görülmektedir. Şekil 5.9’daki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ titreşimi 1565 cm^{-1} ’de görülmektedir.



Şekil 5.7. 1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.8. 1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



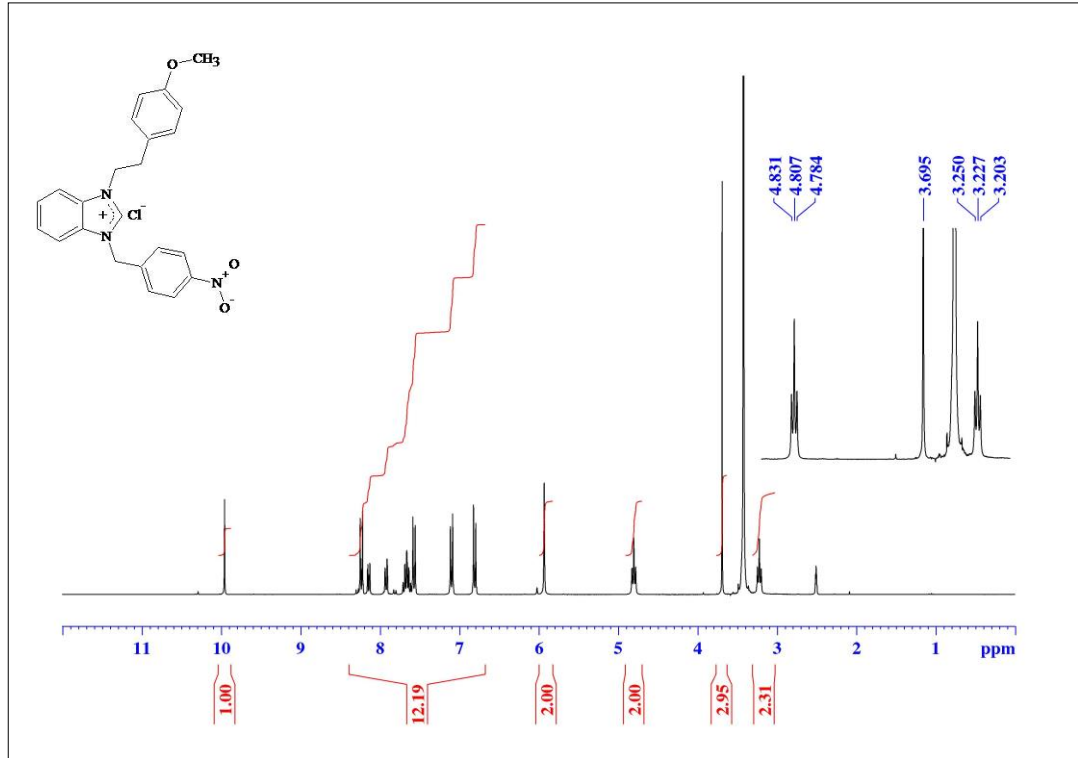
Şekil 5.9. 1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) bileşiğine ait IR spektrumu

5.1.4. 1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6)

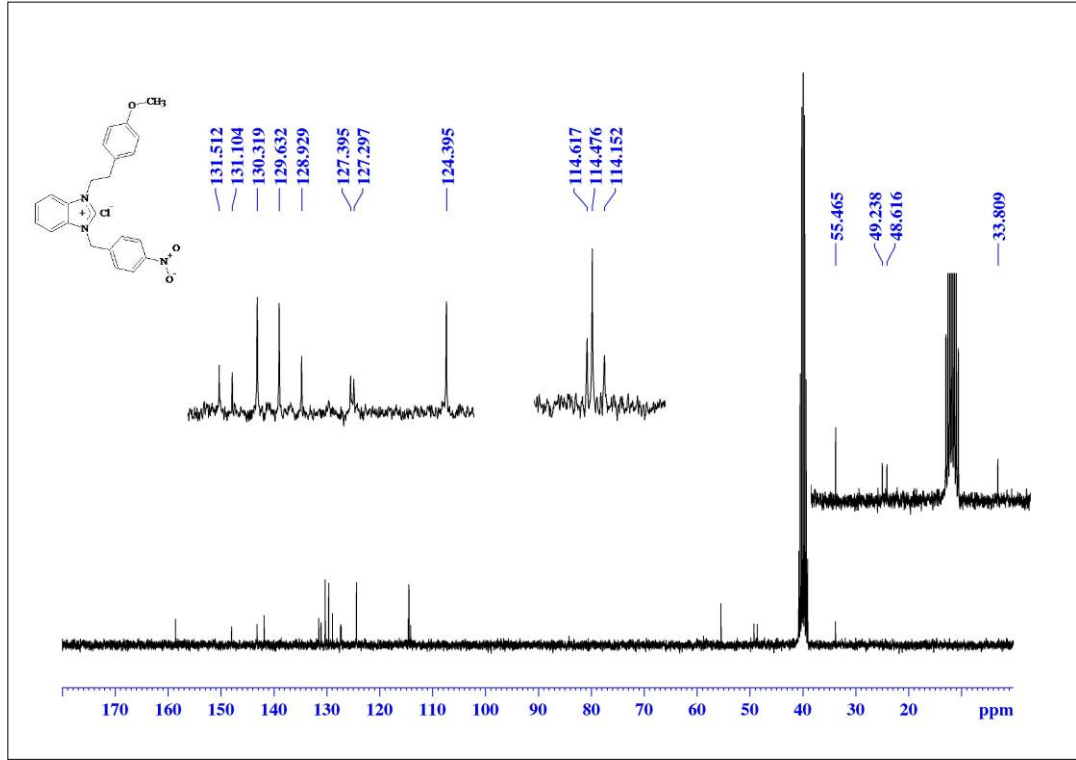
Sentezi

1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür, 1-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazol ve 4-nitrobenzil klorür DMF içerisinde geri soğutucu altında ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.10'da verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 4-nitrobenzil grubuna ait metilen protonları δ : 5.97 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan grup δ : 4.81 ppm'de triplet olarak gözlenirken, diğer metilen protonları δ : 3.23 ppm'de triplet olarak daha yukarı alanda gözlenmektedir. Ayrıca bu gruba ait metoksi protonları da δ : 3.69 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait aromatik pikler δ : 7.14–6.83 ppm arasındaki bölgede AA'BB' sistemi olarak gözlenirken, 4-nitrobenzil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.27–7.59 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 10.10 ppm'de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.39 ppm'de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su'dan kaynaklanmaktadır. Şekil 5.11'deki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 2-(4-metoksifenil)etil grubunun N

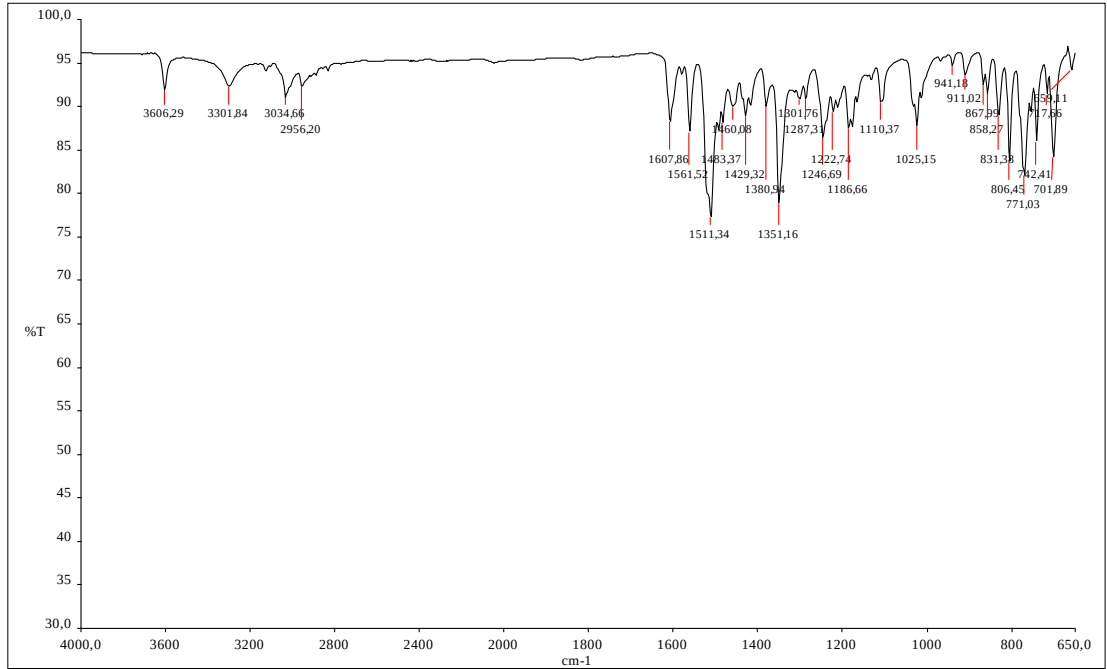
atomuna yakın metilen karbonu δ : 48.6 ppm'de, diğer metilen karbonu δ : 33.8 ppm'de gözlenirken, metoksi karbonu δ : 55.5 ppm'de gözlenmektedir. 4-Nitrobenzil grubuna ait metilen karbonu ise δ : 49.2 ppm'de gözlenmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 158.6 ppm'de ve δ : 114.1–147.9 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait pik ise δ : 143.2 ppm'de görülmektedir. Şekil 5.12'deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(C=N)}$ titreşimi 1562 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 5.10. 1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.11. 1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu



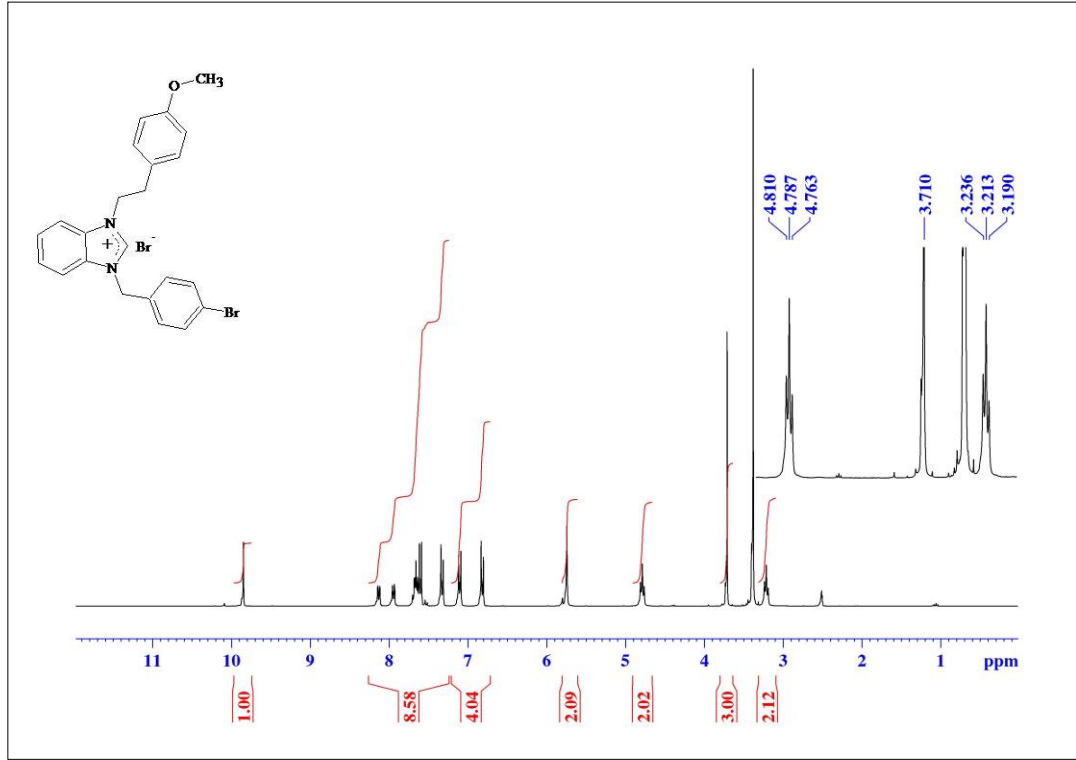
Şekil 5.12. 1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) bileşiğine ait IR spektrumu

5.1.5. 1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7)

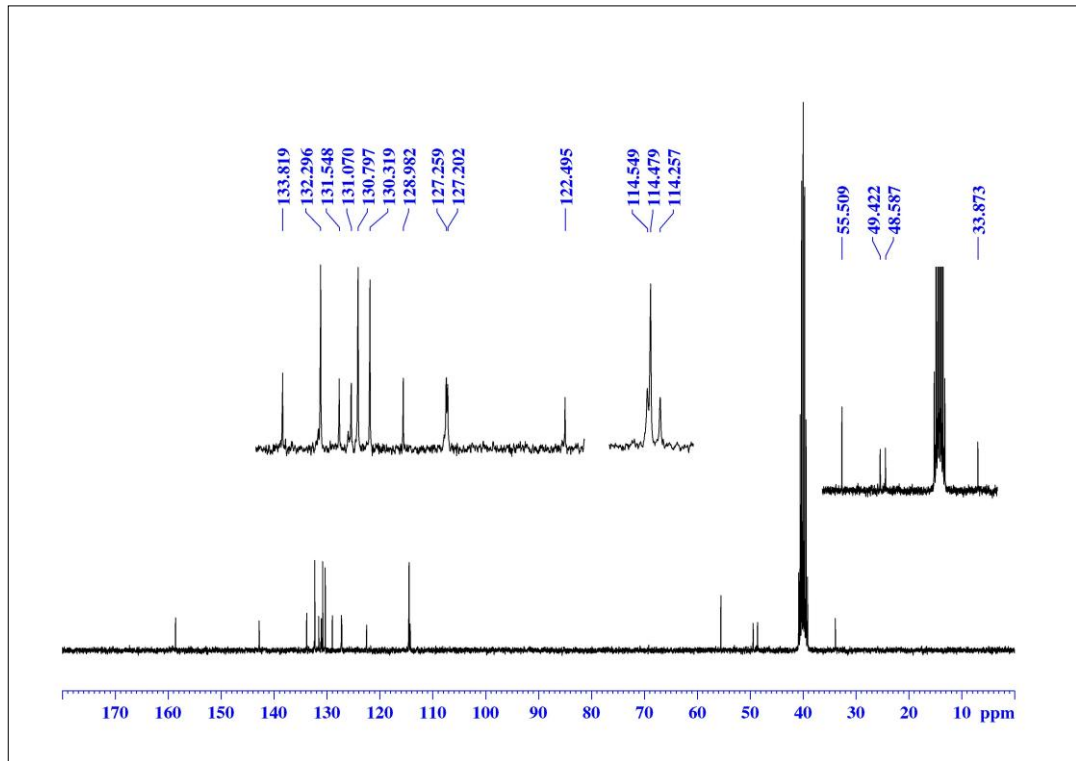
Sentezi

1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür, 1-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazol ve 4-brombenzil bromürün DMF içerisinde geri soğutucu altında ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.13’de verilen ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 4-brombenzil grubuna ait metilen protonları δ: 5.74 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan grup δ: 4.79 ppm’de triplet olarak gözlenirken, diğer metilen protonları δ: 3.22 ppm’de triplet olarak daha yukarı alanda gözlenmektedir. Ayrıca bu gruba ait metoksi protonları da δ: 3.71 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait aromatik pikler δ: 7.12–6.81 ppm arasındaki bölgede AA'BB' sistemi olarak gözlenirken, 4-brombenzil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ: 8.14–7.12 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ: 9.85 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ: 2.51 ppm ve δ: 3.38 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO-d₆ ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

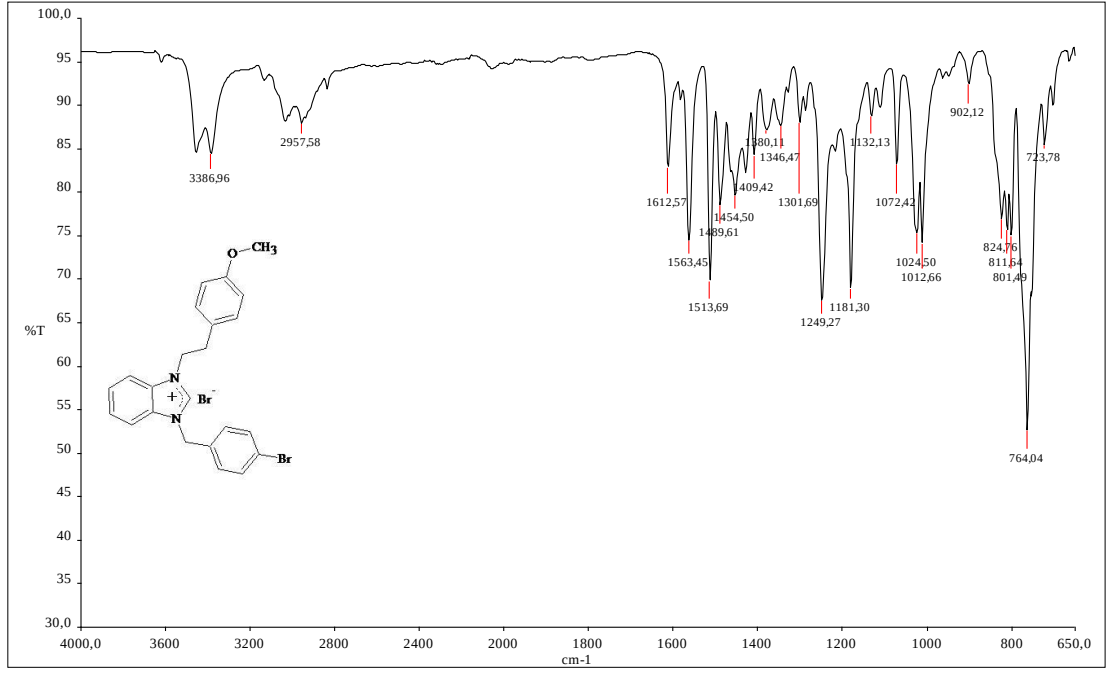
Şekil 5.14’deki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 2-(4-metoksifenil)etil grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ: 48.6 ppm’de, diğer metilen karbonu δ: 33.9 ppm’de gözlenirken, metoksi karbonu δ: 55.5 ppm’de gözlenmektedir. 4-Brombenzil grubuna ait metilen karbonu ise δ: 49.4 ppm’de gözlenmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ: 158.6 ppm’de ve δ: 114.3–133.8 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait pik ise δ: 142.8 ppm’de görülmektedir. Şekil 5.15’deki IR spektrumu incelendiğinde ν_(C=N) titreşimi 1563 cm⁻¹’de görülmektedir.



Şekil 5.13. 1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.14. 1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu



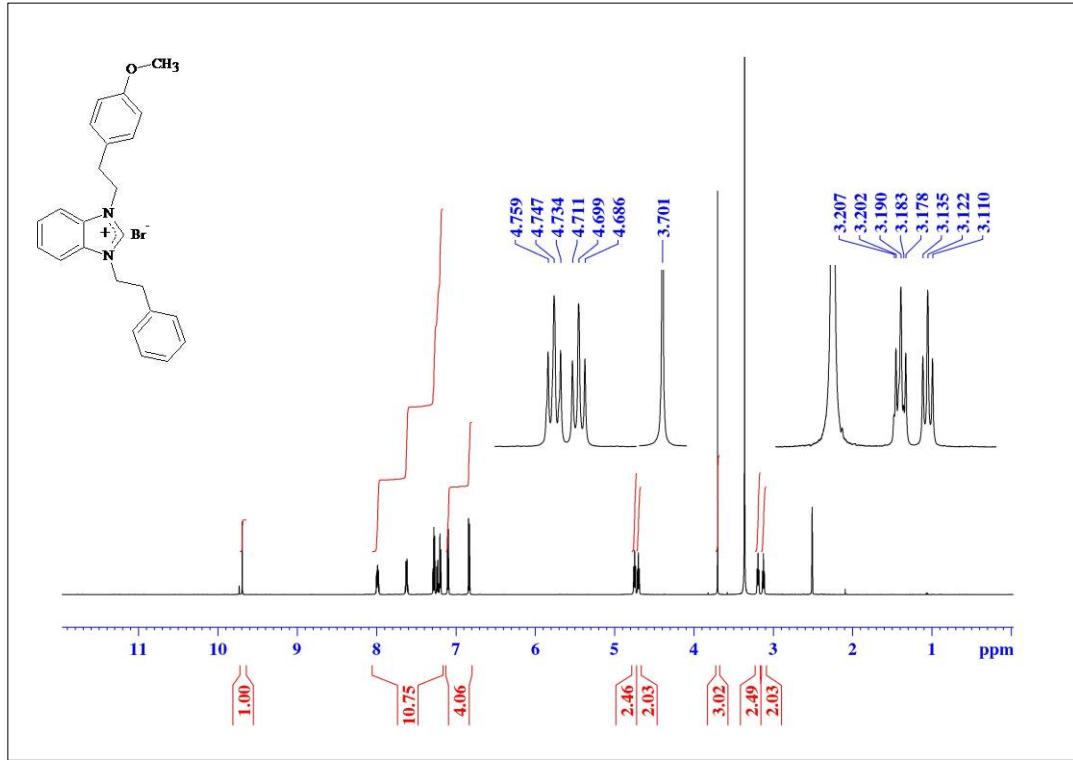
Şekil 5.15. 1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) bileşiğine ait IR spektrumu

5.1.6. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletıl)benzimidazolyum bromür (8)

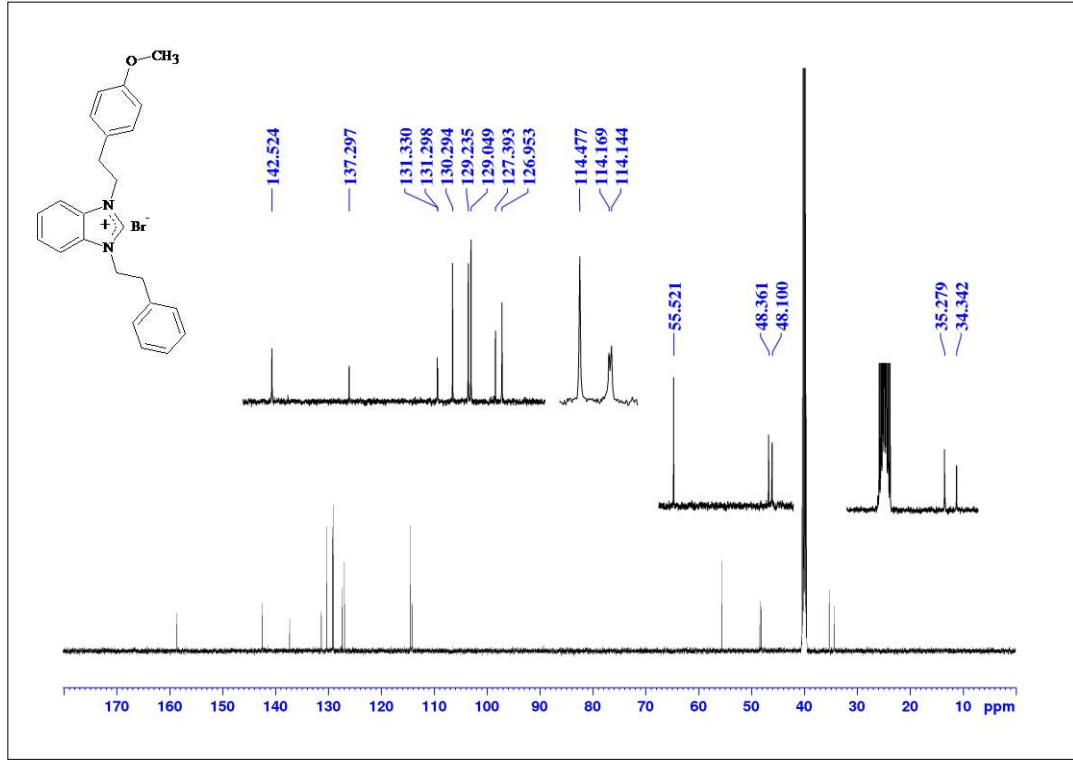
Sentezi

1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletıl)benzimidazolyum bromür, 1-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazol ve 2-feniletıl bromürün DMF içerisinde geri soğutucu altında ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.16'da verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 2-feniletıl grubunun N atomuna yakın metilen protonları δ : 4.75 ppm'de triplet olarak, 2-(4-metoksifenil)etil grubunun N atomuna yakın metilen protonları δ : 4.70 ppm'de triplet olarak gözlenmektedir. 2-Feniletıl grubunun diğer metilen protonları δ : 3.13 ppm'de triplet olarak, 2-(4-metoksifenil)etil grubunun diğer metilen protonları δ : 3.20 ppm'de triplet olarak gözlenmektedir. Ayrıca bu gruba ait metoksi protonları da δ : 3.70 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait aromatik pikler δ : 7.11–6.83 ppm arasındaki bölgede AA'BB' sistemi olarak gözlenirken, 2-feniletıl grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.00–7.19 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 9.73 ppm'de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.39 ppm'de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözücünün içindeki su'dan kaynaklanmaktadır.

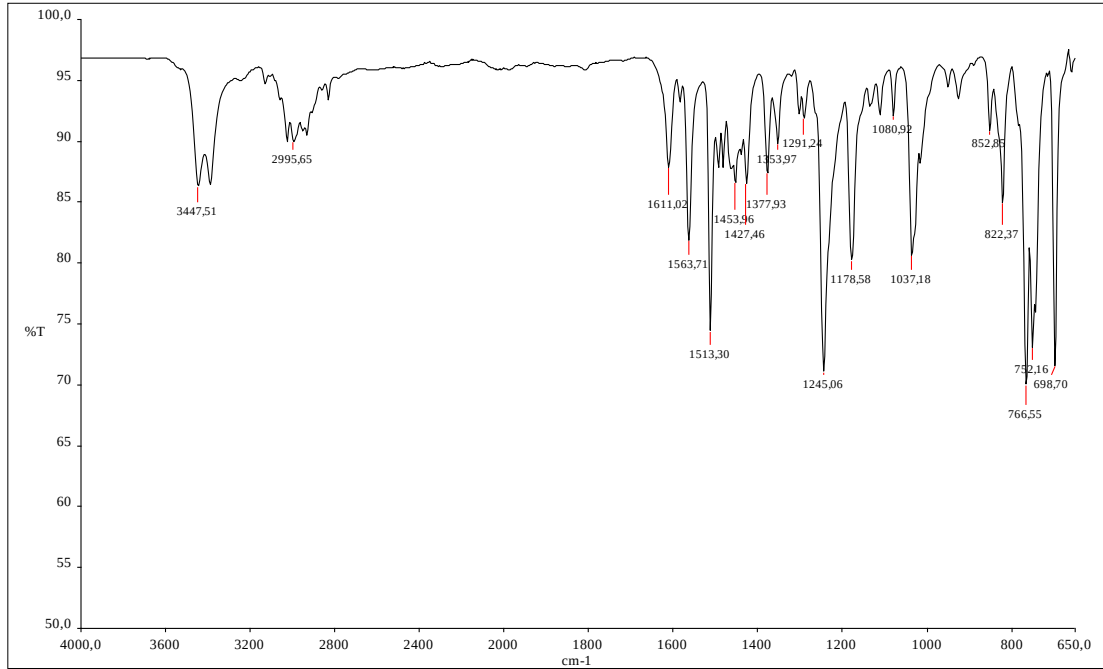
Şekil 5.17'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 2-(4-metoksifenil)etil grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ : 48.4 ppm'de, diğer metilen karbonu δ : 35.3 ppm'de gözlenirken, metoksi karbonu δ : 55.5 ppm'de gözlenmektedir. 2-Feniletıl grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ : 48.1 ppm'de, diğer metilen karbonu δ : 34.3 ppm'de gözlenmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 158.7 ppm'de ve δ : 114.1–137.3 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait pik ise δ : 142.5 ppm'de görülmektedir. Şekil 5.18'deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ titreşimi 1564 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 5.16. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletıl)benzimidazolyum bromür (8) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.17. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu



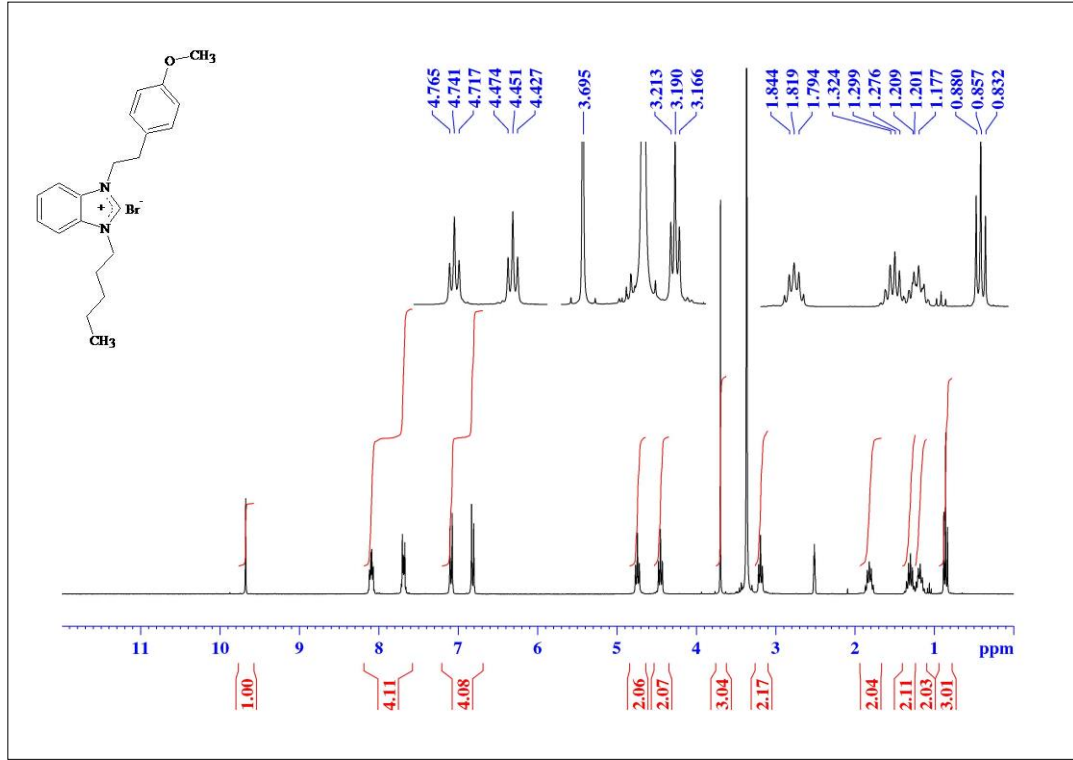
Şekil 5.18. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) bileşiğine ait IR spektrumu

5.1.7. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) Sentezi

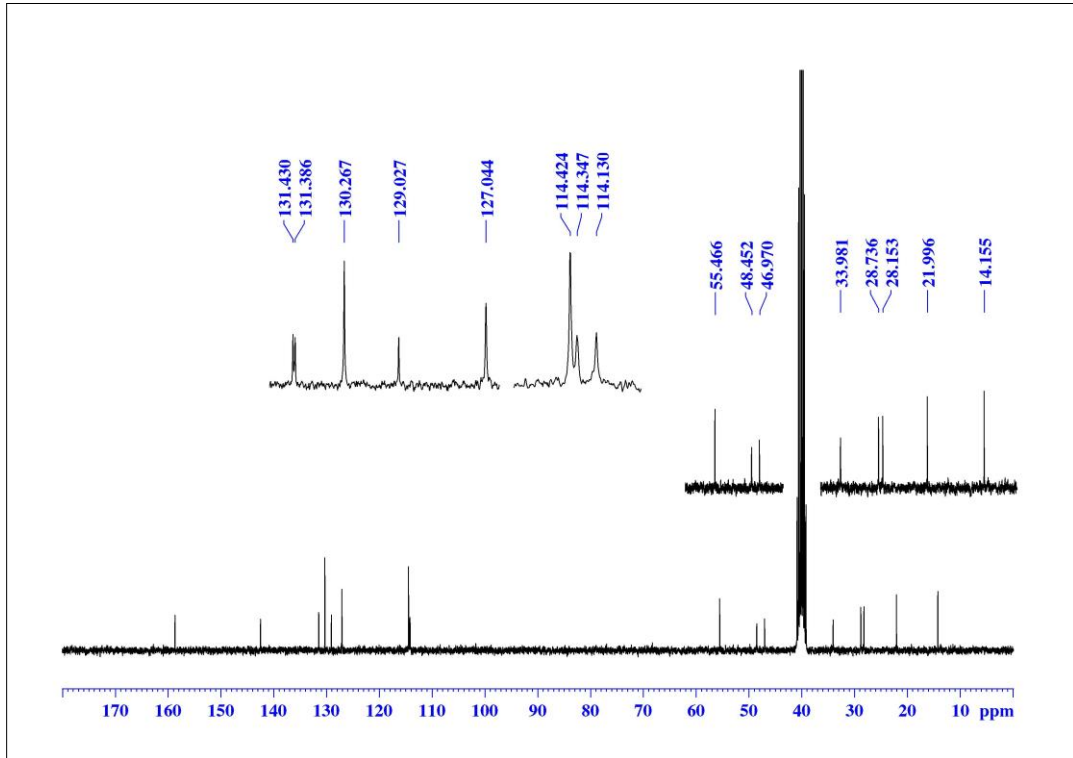
1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür, 1-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazol ve pentil bromürün DMF içerisinde geri soğutucu altında ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.19'da verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2-(4-metoksifenil)etil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan grup δ : 4.75 ppm'de triplet olarak gözlenirken, diğer metilen protonları δ : 3.19 ppm'de triplet olarak daha yukarı alanda gözlenmektedir. Ayrıca bu gruba ait metoksi protonları da δ : 3.70 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Pentil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan metilen protonları δ : 4.46 ppm'de triplet olarak, bu metilen protonlarına visinal olarak komşu olan metilen protonları kendisine komşu metilen protonları ile etkileşerek δ : 1.82 ppm'de pentet olarak, pentil grubuna ait diğer metilen protonları ise sırasıyla δ : 1.30 ppm'de pentet, δ : 1.19 ppm'de multipler olarak gözlenmektedir. Ayrıca bu gruba ait metil protonları da δ : 0.86 ppm'de triplet olarak gözlenmektedir.

2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait aromatik pikler δ : 7.11–6.80 ppm arasındaki bölgede AA'BB' sistemi olarak gözlenirken, benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.12–7.66 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 9.71 ppm'de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.37 ppm'de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su'dan kaynaklanmaktadır.

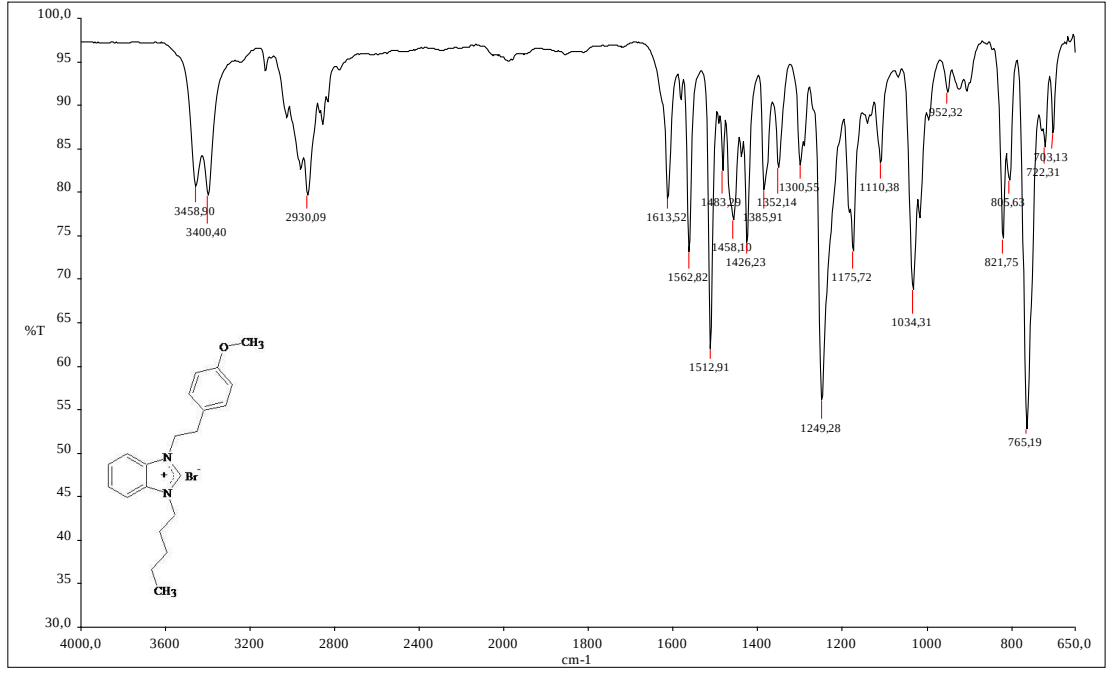
Şekil 5.20'deki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 2-(4-metoksifenil)etil grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ : 48.5 ppm'de, diğer metilen karbonu δ : 33.9 ppm'de gözlenirken, metoksi karbonu δ : 55.5 ppm'de gözlenmektedir. Pentil grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ : 46.9 ppm'de, diğer metilen karbonları sırasıyla δ : 28.7 ppm, δ : 28.2 ppm ve δ : 22.0 ppm'de gözlenmektedir. Bu gruba ait metil karbonu ise δ : 14.2 ppm'de gözlenmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 158.7 ppm'de ve δ : 114.1–131.4 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait pik ise δ : 142.5 ppm'de görülmektedir. Şekil 5.21'deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ titreşimi 1563 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 5.19. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.20. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

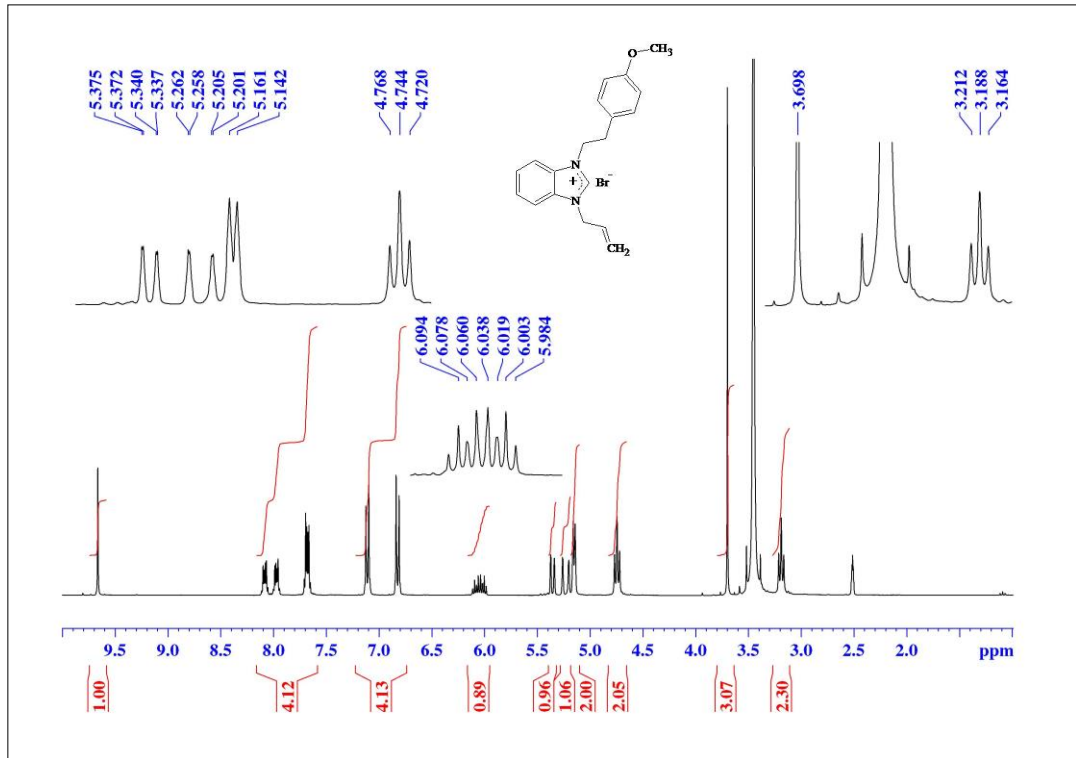


Şekil 5.21. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) bileşiğine ait IR spektrumu

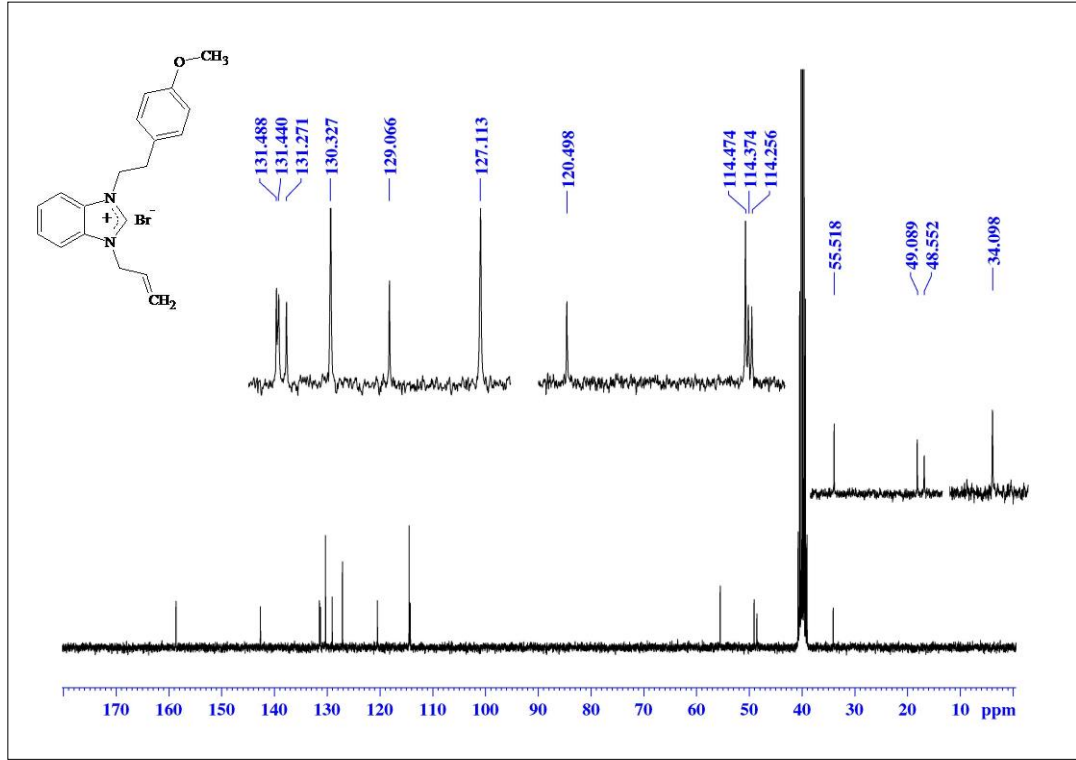
5.1.8. 1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) Sentezi

1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür, 1-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazol ve alil bromürün DMF içerisinde geri soğutucu altında ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.22’de verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 2-(4-metoksifenil)etil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan grup δ : 4.74 ppm’de triplet olarak gözlenirken, diğer metilen protonları δ : 3.19 ppm’de triplet olarak daha yukarı alanda gözlenmektedir. Ayrıca bu gruba ait metoksi protonları δ : 3.70 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. Alil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan grup komşu metin protonu ile visinal etkileşime uğrayarak dublete, alilik metilen protonlarıyla *cis* ve *trans* alilik etkileşimine uğrayarak tekrardan dubletin dubletine yarılmaktadır. Ancak bu yarılmalar spektrumda pik genişlemesi olarak δ : 5.16–5.14 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmektedir. Bu gruba ait metin protonları komşu metilen protonlarıyla ayrı ayrı etkileşerek δ : 6.11–5.98 ppm aralığında multiplet olarak, alil grubuna ait uç metilen protonlarından *trans* konumundaki proton ise δ : 5.27–5.20 ppm aralığındaki bölgede multiplet, *cis* konumundaki proton δ : 5.37–5.34 ppm aralığındaki bölgede multiplet olarak görülmektedir. 2-(4-Metoksifenil)etil grubuna ait aromatik pikler δ : 7.13–6.83 ppm arasındaki bölgede AA’BB’ sistemi olarak gözlenirken, benzimidazol

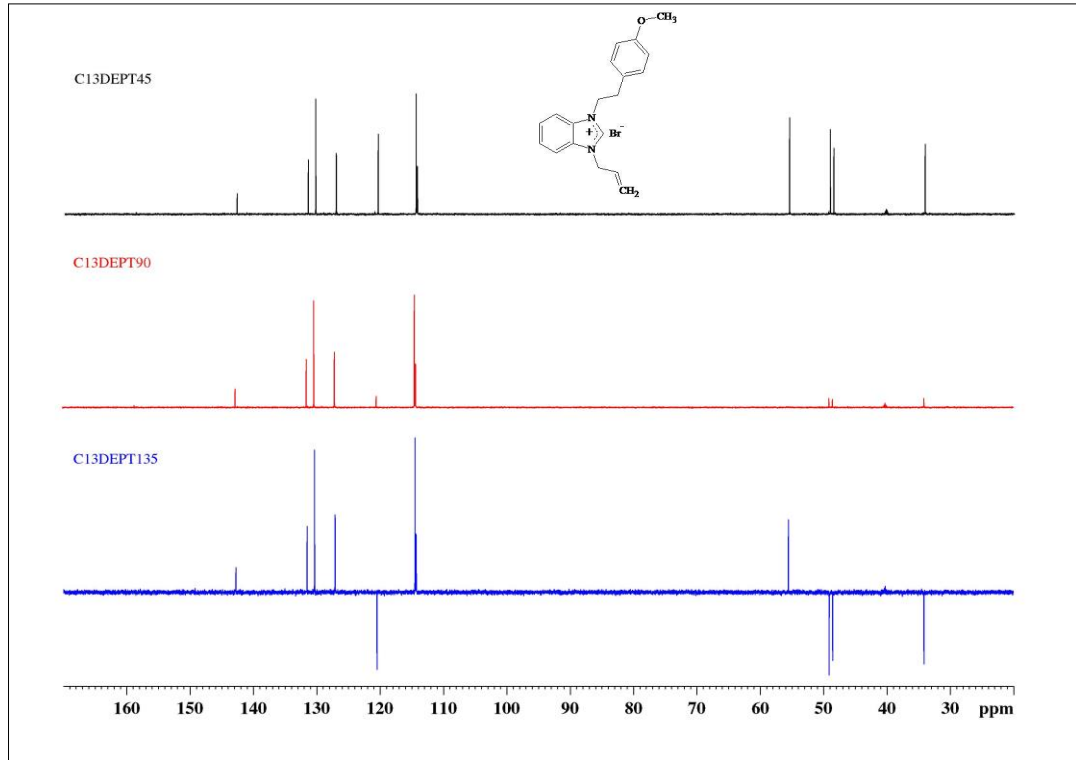
halkasına ait aromatik pikler δ : 8.0 –7.67 ppm arasındaki bölgede multiplet olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 9.67 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.38 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır. Şekil 5.23’deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 2-(4-metoksifenil)etil grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ : 48.5 ppm’de, diğer metilen karbonu δ : 34.1 ppm’de gözlenirken, metoksi karbonu δ : 55.5 ppm’de gözlenmektedir. Şekil 5.25’deki HSQC 2D NMR spektrumu incelendiğinde alil grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ : 49.1 ppm’de, alil grubuna ait çift bağ karbonlarından metin karbonu δ : 131.5 ppm’de görülmektedir. Ayrıca alil grubuna ait çift bağ karbonlarından metilen karbonunun δ : 120.5 ppm’de gözlendiği Şekil 5.24’deki DEPT135 ve Şekil 5.25’deki HSQC 2D NMR spektrumundan net bir şekilde anlaşılmaktadır. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 158.7 ppm’de ve δ : 114.3–131.3 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait pik ise δ : 142.7 ppm’de görülmektedir. Şekil 5.26’daki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(C=N)}$ titreşimi 1560 cm^{-1} ’de görülmektedir.



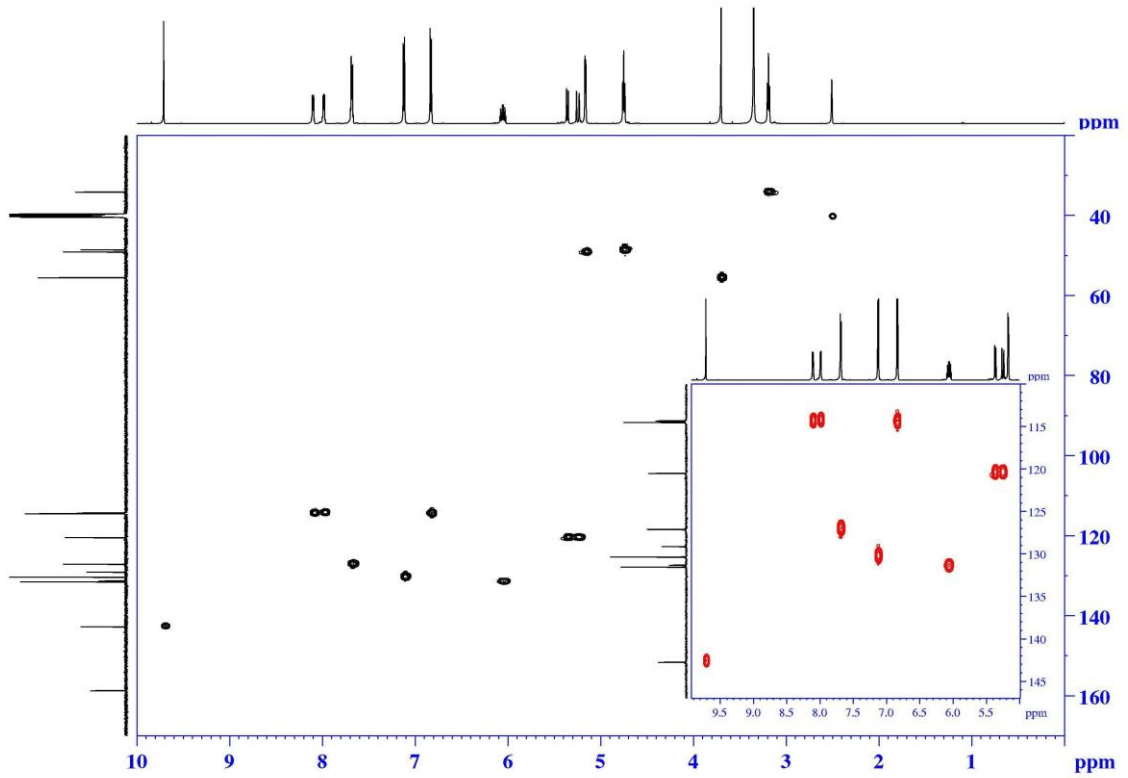
Şekil 5.22. 1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (**10**) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



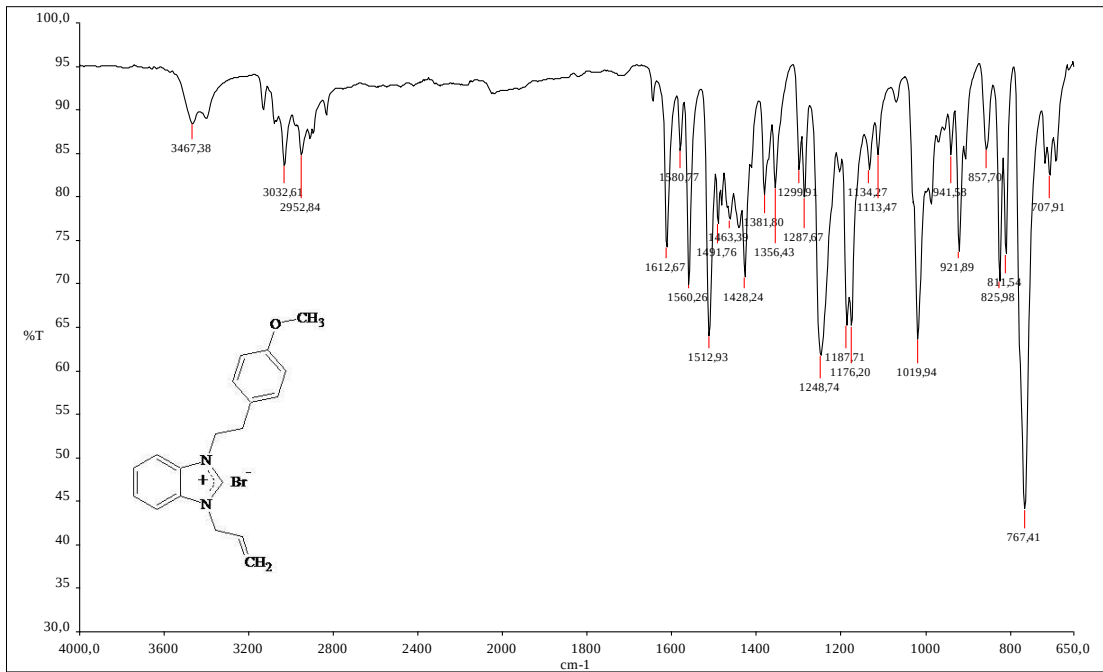
Şekil 5.23. 1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.24. 1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (10) bileşiğine ait ^{13}C -DEPT spektrumları



Şekil 5.25. 1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (**10**) bileşiğine ait HSQC 2D NMR spektrumu

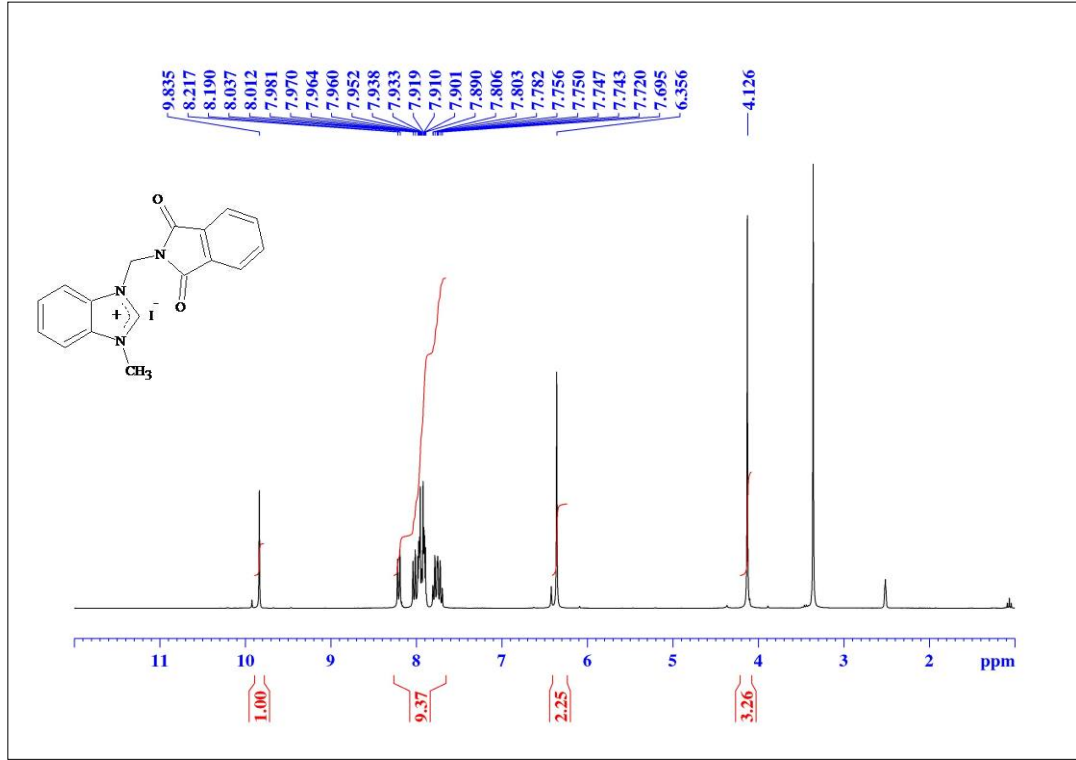


Şekil 5.26. 1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (**10**) bileşiğine ait IR spektrumu

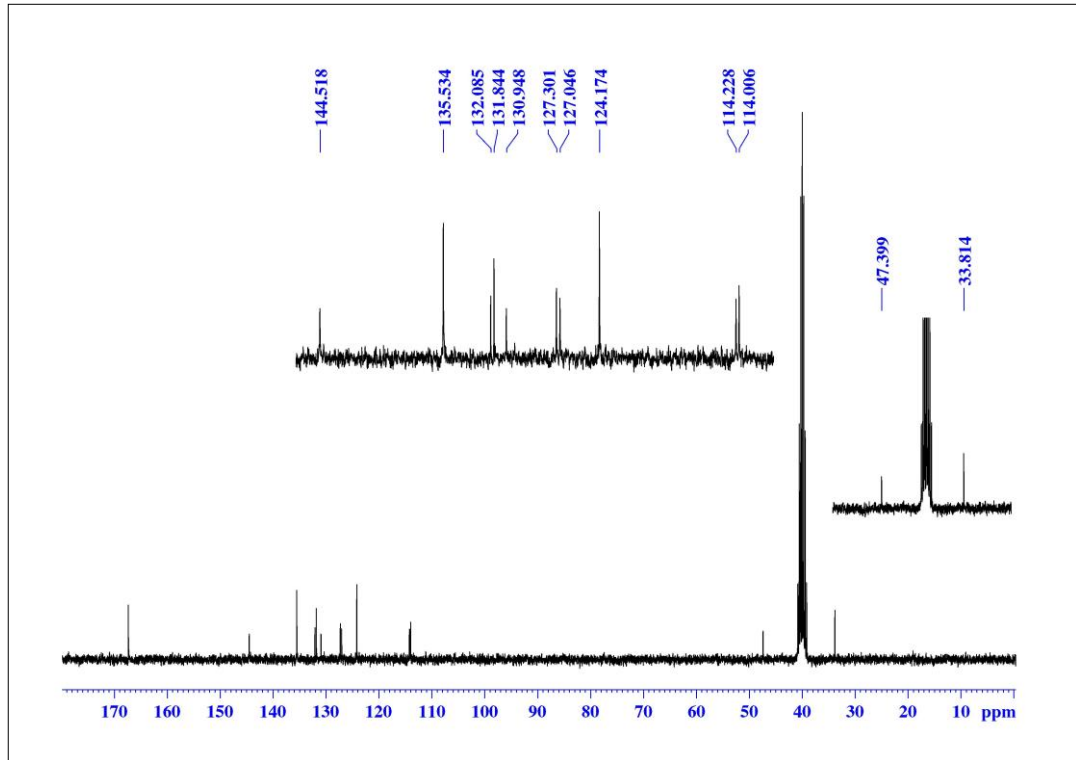
5.1.9. 1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) Sentezi

1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür, 1-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazol ve metil iyodürün geri soğutucu altında DMF içerisinde ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.27’de verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen protonları δ : 6.36 ppm’de singlet olarak, benzimidazolün imidazol halkasına bağlı metil protonları δ : 4.13 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.22–7.70 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 9.83 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.37 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

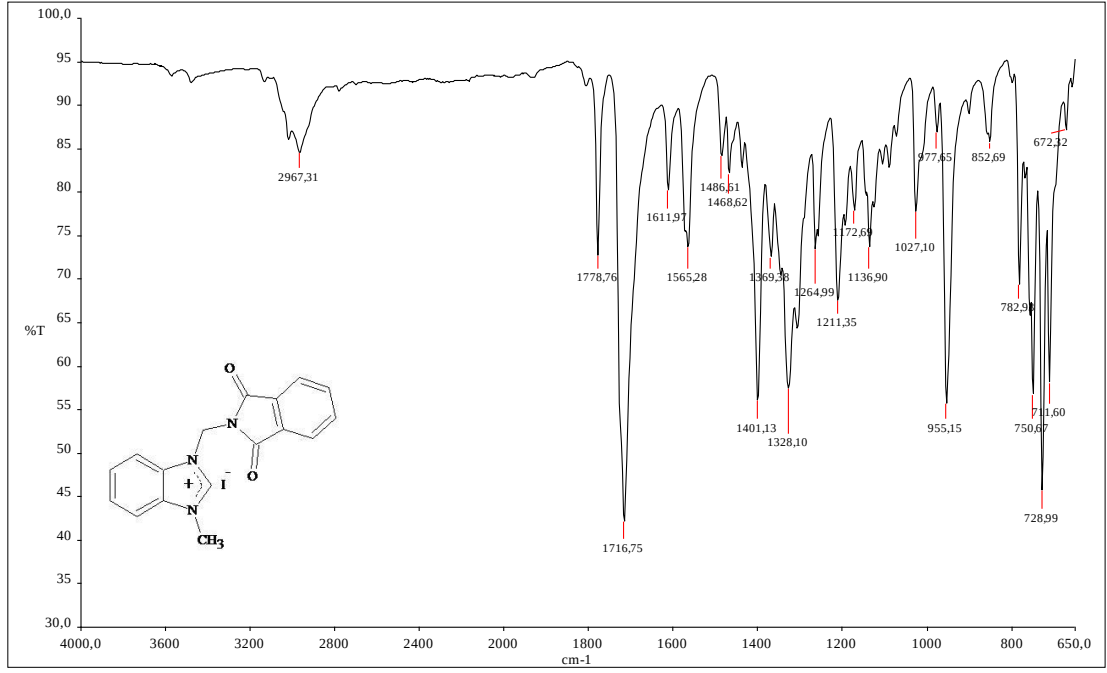
Şekil 5.28’deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen karbonu δ : 47.4 ppm’de, metil karbonu δ : 33.8 ppm’de görülmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait karbonil karbonlarına ait pik δ : 167.5 ppm’de görülmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 114.0–135.5 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait pik ise δ : 144.5 ppm’de görülmektedir. Şekil 5.29’daki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ titreşimi 1565 cm^{-1} ’de, $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ titreşimi 1717 cm^{-1} ’de görülmektedir.



Şekil 5.27. 1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.28. 1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



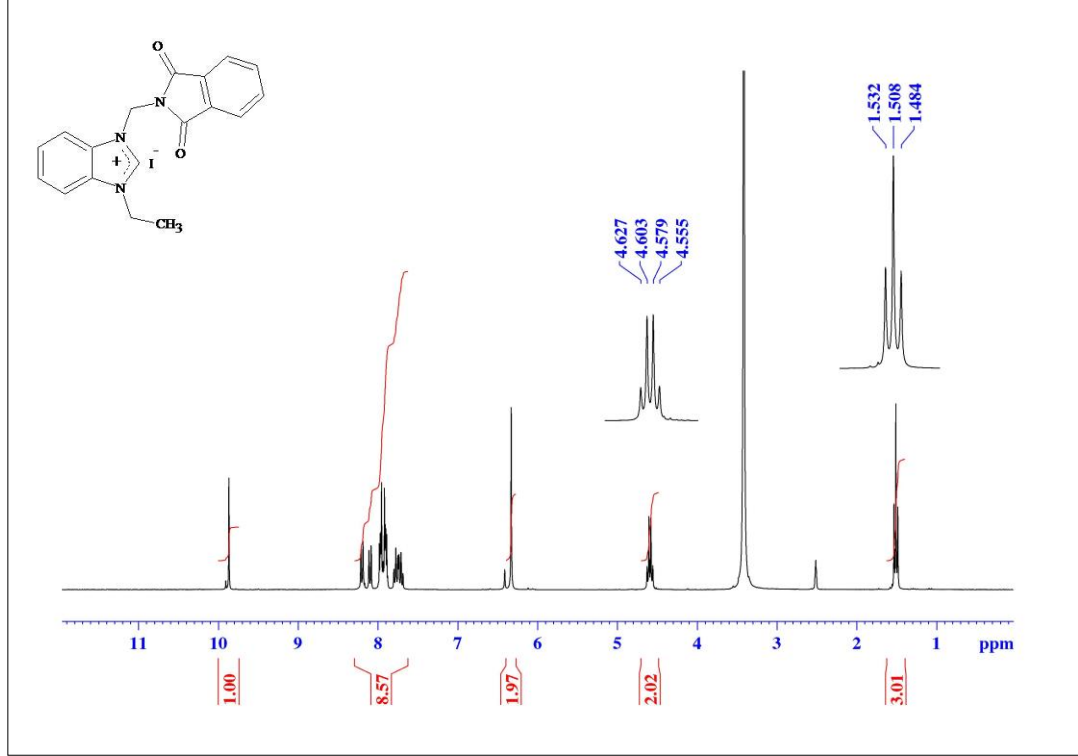
Şekil 5.29. 1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) bileşiğine ait IR spektrumu

5.1.10. 1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**12**) Sentezi

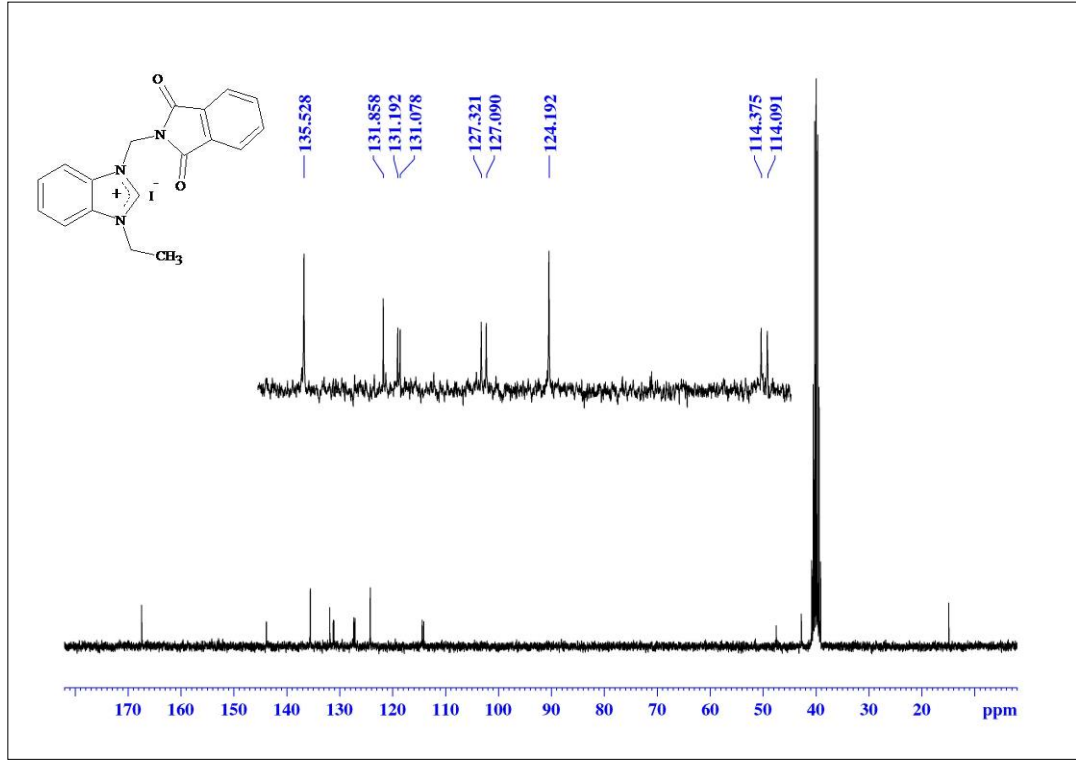
1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür, 1-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazol ve etil iyodürün geri soğutucu altında DMF içerisinde ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.30’da verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen protonları δ : 6.33 ppm’de singlet olarak, etil grubuna ait metilen protonları δ : 4.59 ppm’de quartet olarak, etil grubuna ait metil protonları ise δ : 1.51 ppm’de triplet olarak gözlenmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.21 – 7.69 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 9.87 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.37 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

Şekil 5.31’deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen karbonu δ : 47.5 ppm’de, etil grubuna ait metilen karbonu δ : 42.7 ppm’de, metil karbonu ise δ : 14.9 ppm’de görülmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait karbonil karbonlarına ait pik δ : 167.4 ppm’de görülmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 114.1–135.5 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir.

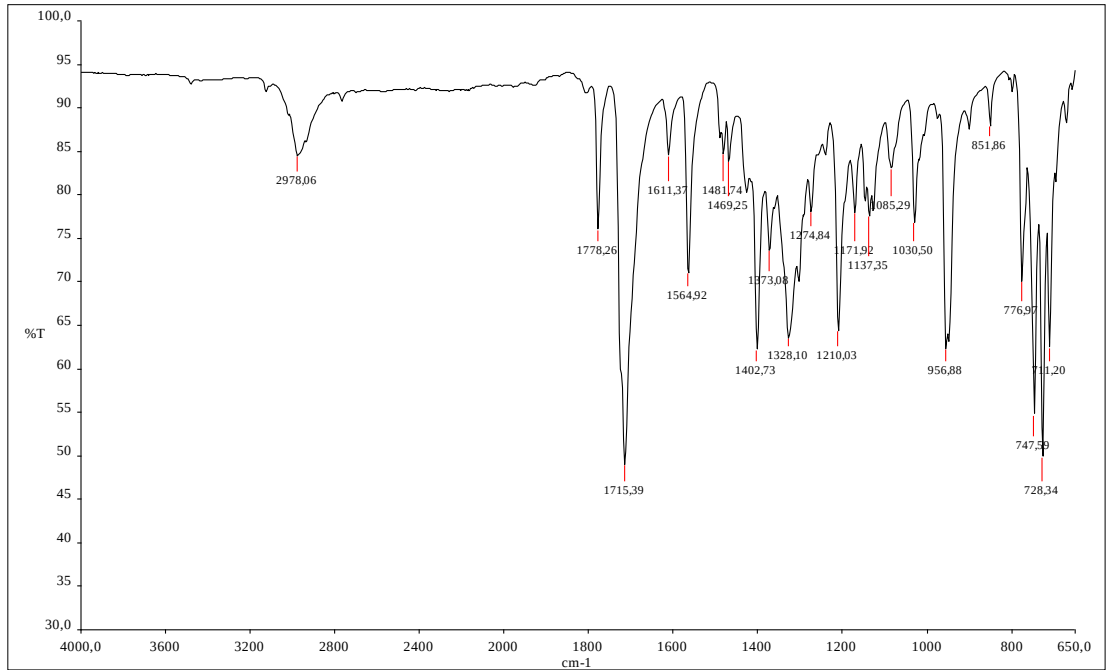
Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait pik ise δ : 143.8 ppm'de görülmektedir. Şekil 5.32'deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(C=N)}$ titreşimi 1565 cm^{-1} 'de, $\nu_{(C=O)}$ titreşimi 1716 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 5.30. 1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.31. 1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu



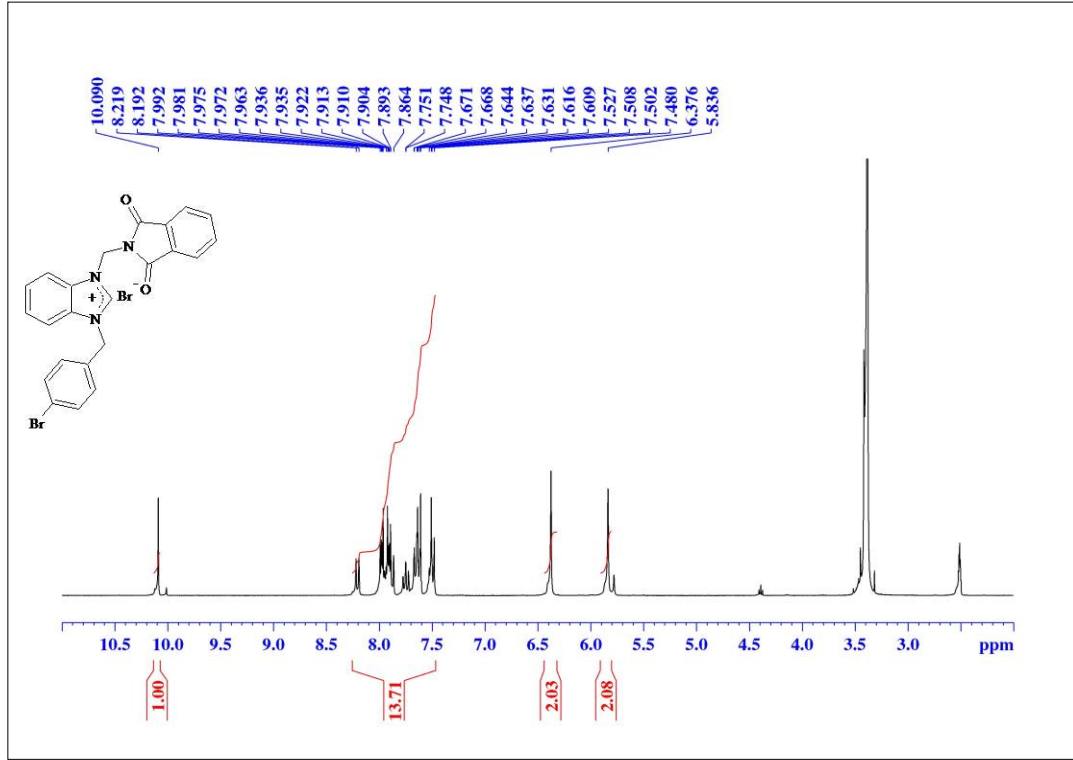
Şekil 5.32. 1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) bileşiğine ait IR spektrumu

5.1.11. 1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13)

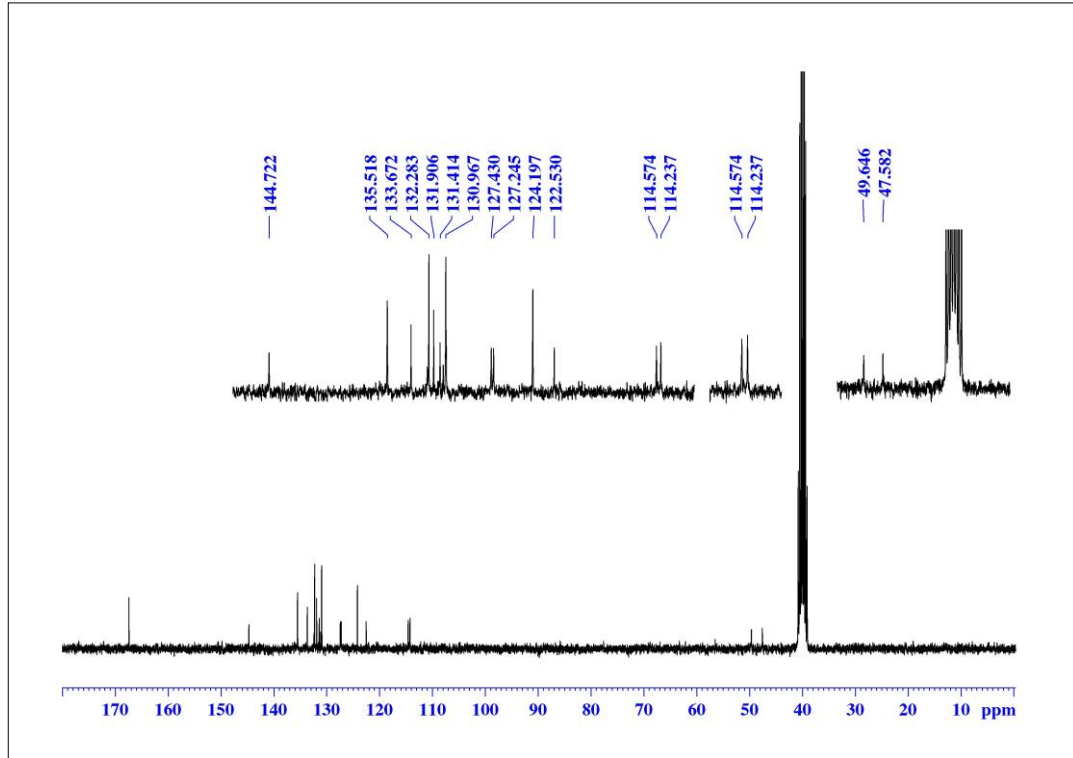
Sentezi

1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür, 1-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazol ve 4-brombenzil bromürün geri soğutucu altında DMF içerisinde ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.33’de verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen protonları δ : 6.38 ppm’de singlet olarak, 4-brombenzil grubuna ait metilen protonları δ : 5.84 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait aromatik pikler, 4-brombenzil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.22–7.48 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 10.09 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.37 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

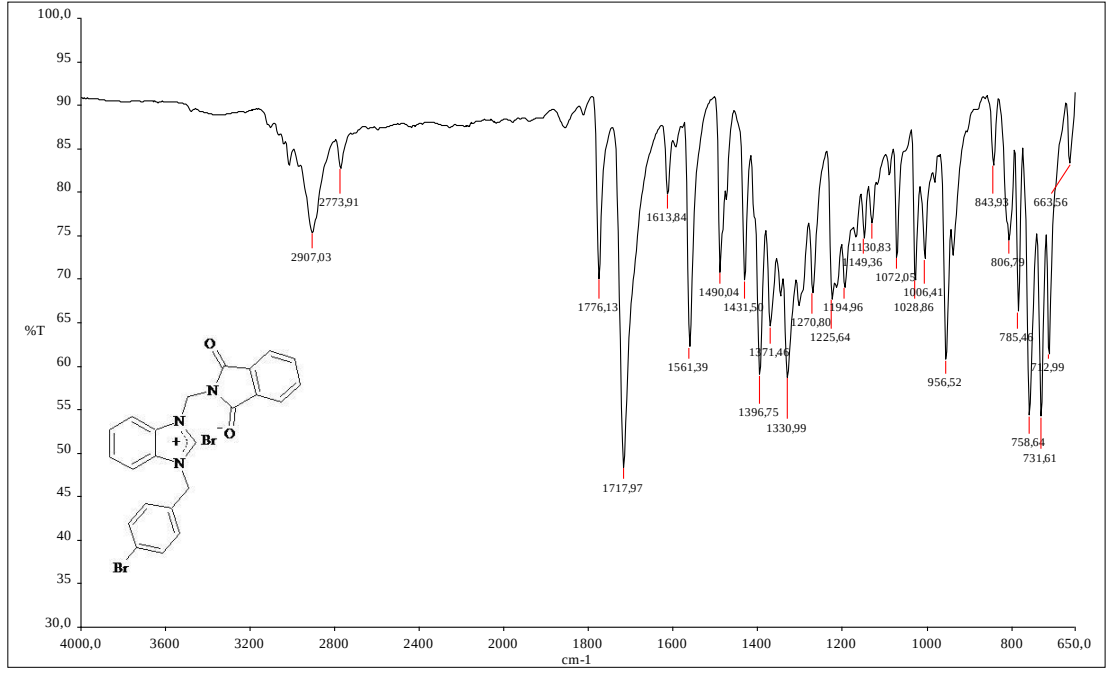
Şekil 5.34’deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen karbonu δ : 49.7 ppm’de, 4-brombenzil grubuna ait metilen karbonu δ : 42.6 ppm’de görülmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait karbonil karbonlarına ait pik δ : 167.5 ppm’de görülmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 114.2–135.5 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait pik ise δ : 144.7 ppm’de görülmektedir. Şekil 5.35’deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ titreşimi 1561 cm^{-1} ’de, $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ titreşimi 1718 cm^{-1} ’de görülmektedir.



Şekil 5.33. 1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.34. 1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



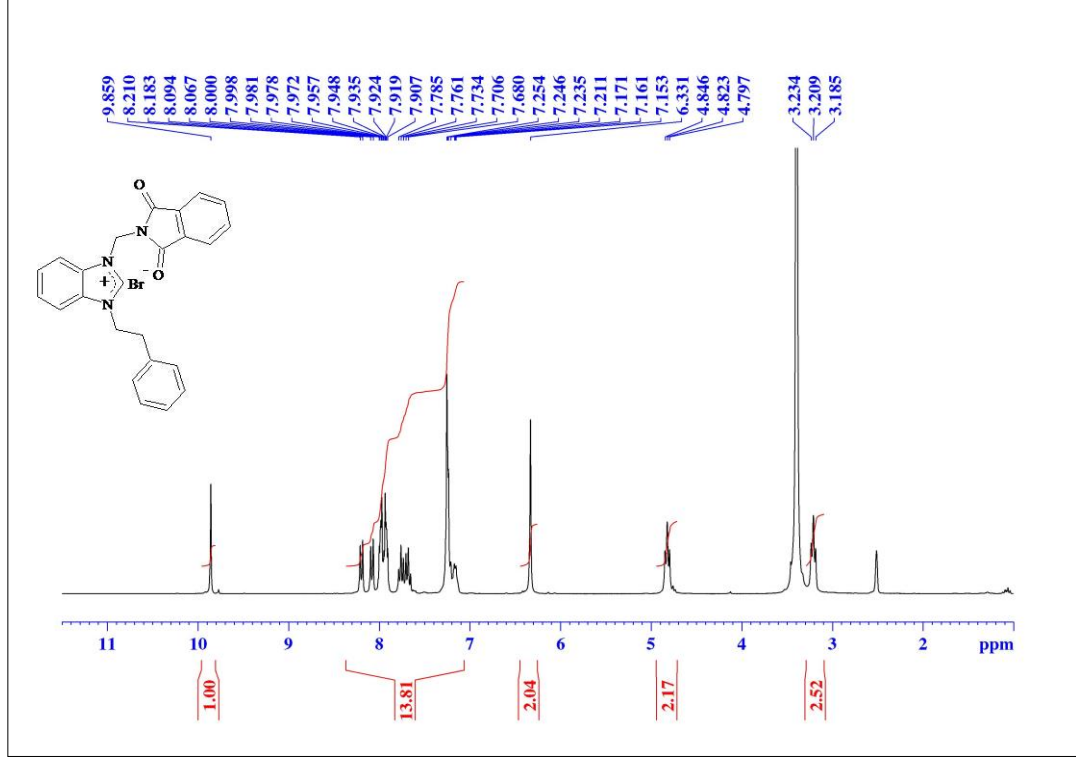
Şekil 5.35. 1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**13**) bileşiğine ait IR spektrumu

5.1.12. 1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**14**) Sentezi

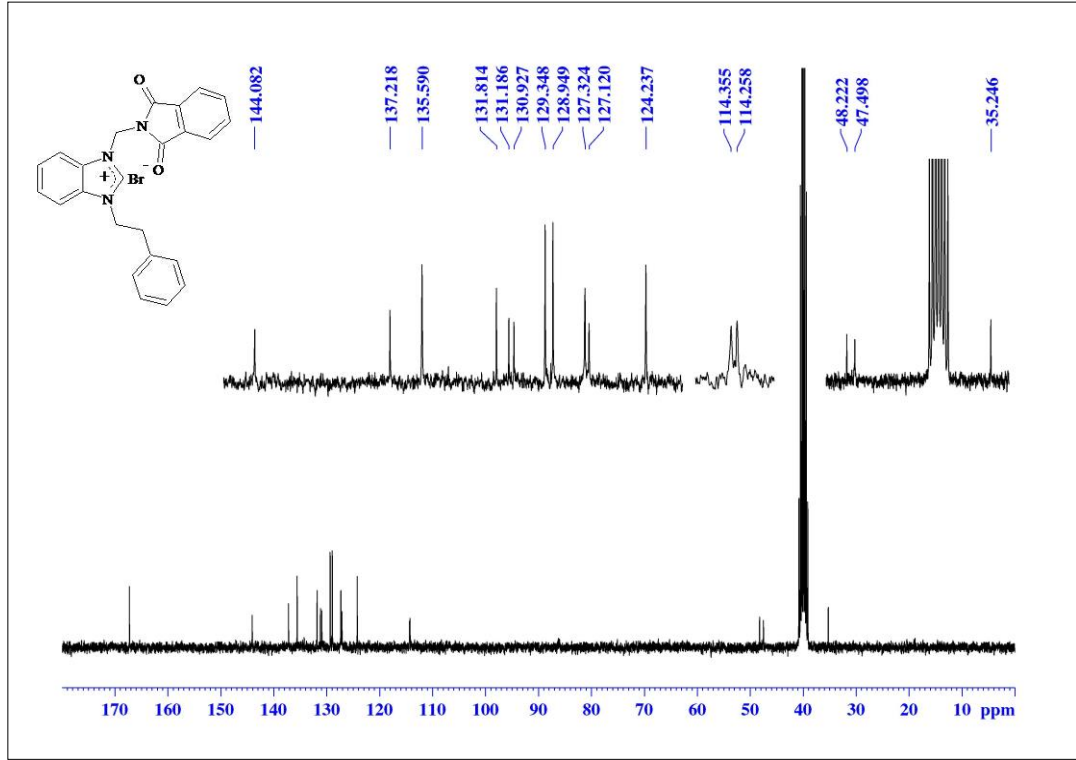
1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür, 1-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazol ve 2-feniletil bromürün geri soğutucu altında DMF içerisinde ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.36’da verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen protonları δ : 6.33 ppm’de singlet olarak, 2-feniletil grubuna ait N atomuna yakın metilen protonları δ : 4.82 ppm’de triplet olarak, bu gruba ait diğer metilen protonları ise δ : 3.21 ppm’de triplet olarak gözlenmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait aromatik pikler, 2-feniletil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.21–7.15 ppm arasındaki bölgede multiyet olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 9.86 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.36 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

Şekil 5.37’deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen karbonu δ : 48.2 ppm’de, 2-feniletil grubuna ait N atomuna yakın metilen karbonu δ : 47.6 ppm’de, bu gruba ait diğer metilen karbonu ise δ : 35.2 ppm’de görülmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait karbonil karbonlarına ait

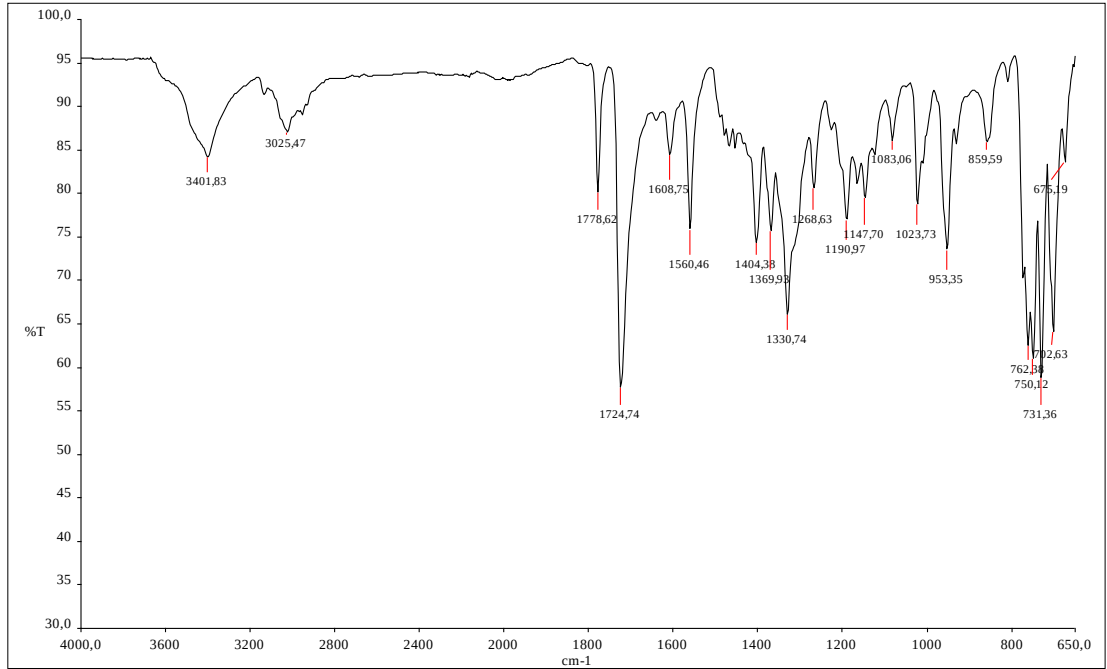
pik δ : 167.3 ppm'de görülmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 114.3–137.2 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait pik ise δ : 144.1 ppm'de görülmektedir. Şekil 5.38'deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(C=N)}$ titreşimi 1560 cm^{-1} 'de, $\nu_{(C=O)}$ titreşimi 1724 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 5.36. 1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.37. 1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

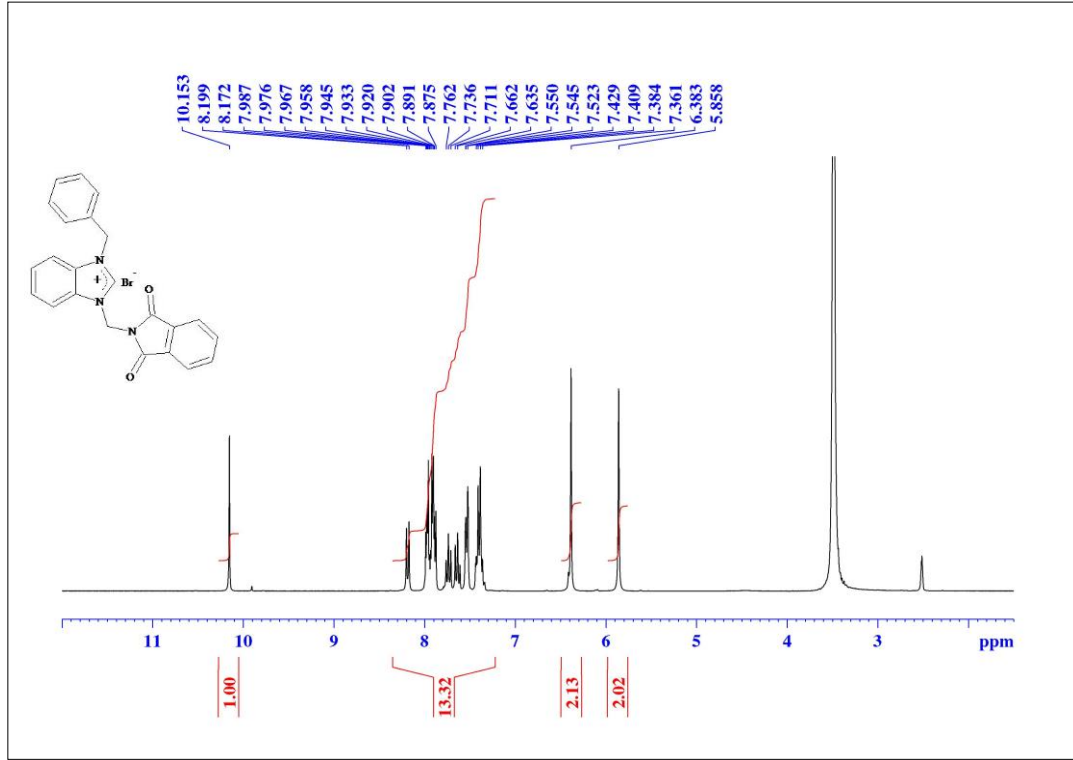


Şekil 5.38. 1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) bileşiğine ait IR spektrumu

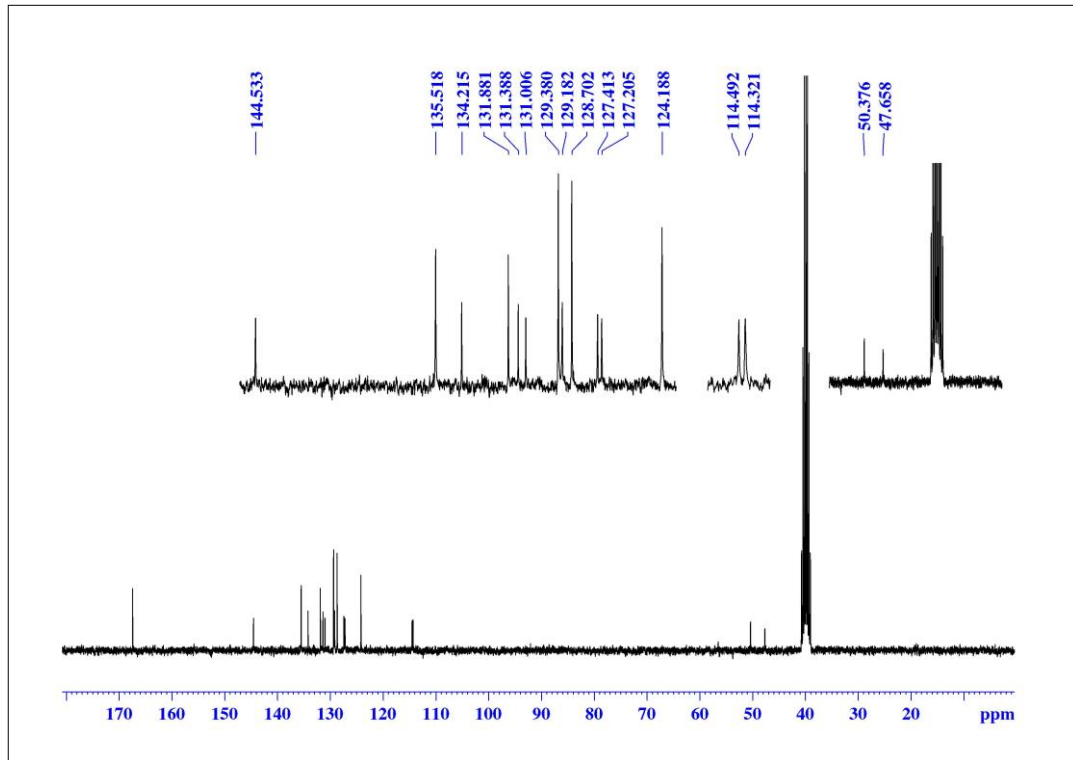
5.1.13. 1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) Sentezi

1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür, 1-Benzilbenzimidazol ve (ftalimit-2-il)metil klorürün geri soğutucu altında DMF içerisinde ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.39’da verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen protonları δ : 6.38 ppm’de singlet olarak, benzil grubuna ait metilen protonları δ : 5.86 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait aromatik pikler, benzil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.20–7.38 ppm arasındaki bölgede multiplet olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 10.15 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.37 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

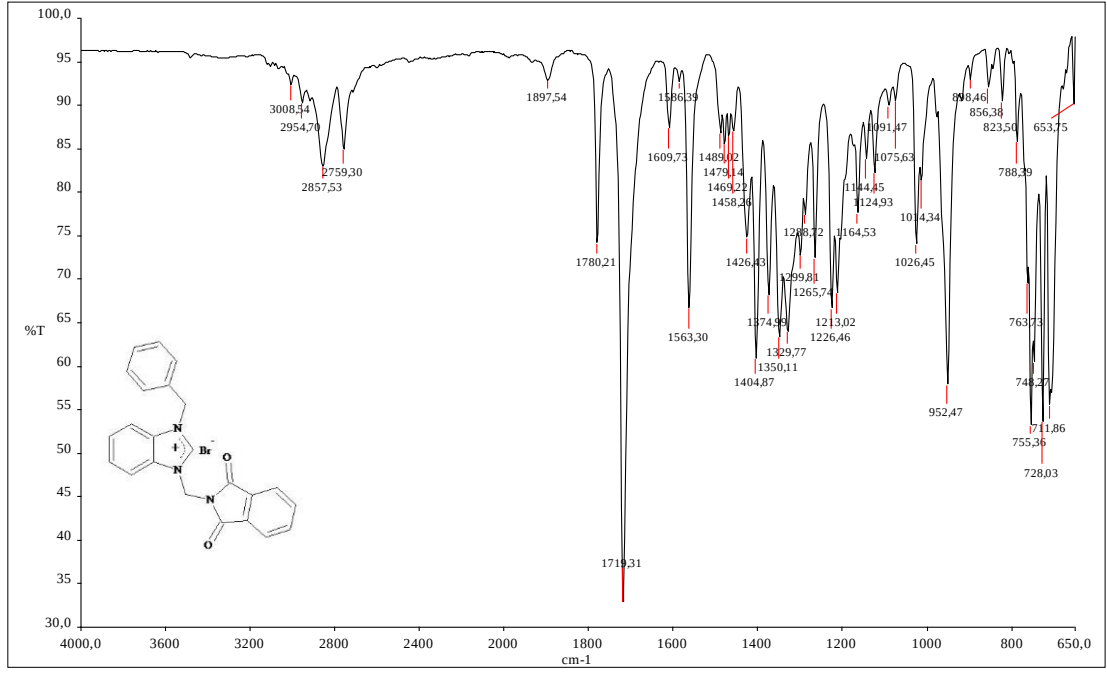
Şekil 5.40’daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen karbonu δ : 50.4 ppm’de, benzil grubuna ait metilen karbonu δ : 47.7 ppm’de görülmektedir. 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait karbonil karbonlarına ait pik δ : 167.4 ppm’de görülmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 114.3–135.5 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait pik ise δ : 144.5 ppm’de görülmektedir. Şekil 5.41’deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ titreşimi 1563 cm^{-1} ’de, $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ titreşimi 1720 cm^{-1} ’de görülmektedir.



Şekil 5.39. 1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.40. 1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) bileşiğine ait ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



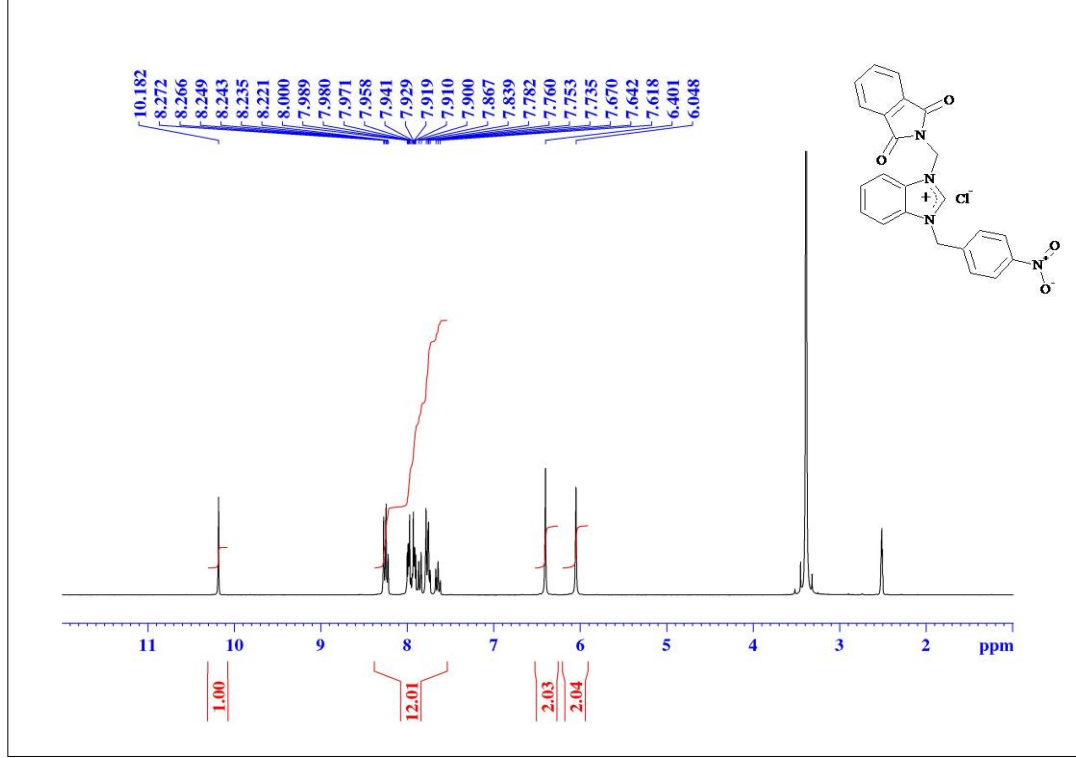
Şekil 5.41. 1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) bileşiğine ait IR spektrumu

5.1.14. 1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) Sentezi

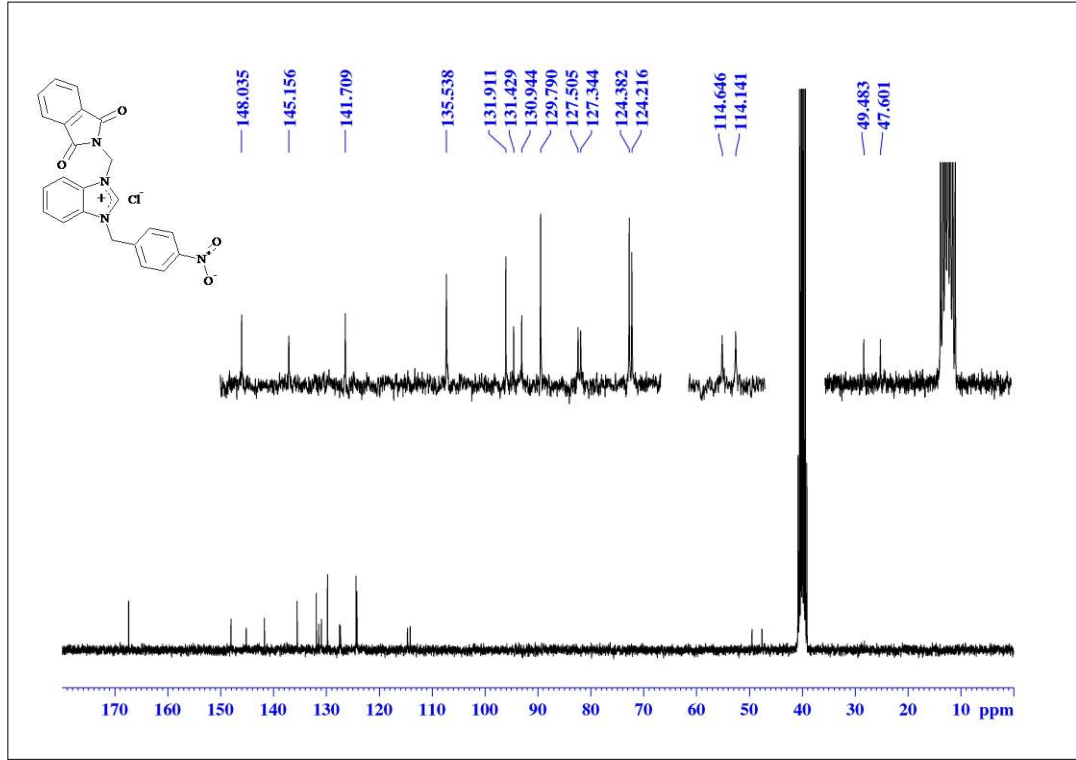
1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür, 1-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazol ve 4-nitrobenzil klorürün geri soğutucu altında DMF içerisinde ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.42’de verilen ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen protonları δ: 6.40 ppm’de singlet olarak, 4-nitrobenzil grubuna ait metilen protonları δ: 6.05 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait aromatik pikler, 4-nitrobenzil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ: 8.27–7.62 ppm arasındaki bölgede multiplet olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ: 10.18 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ: 2.51 ppm ve δ: 3.37 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO-d₆ ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

Şekil 5.43’deki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen karbonu δ: 49.5 ppm’de, 4-nitrobenzil grubuna ait metilen karbonu δ: 47.6 ppm’de görülmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait karbonil karbonlarına ait pik δ: 167.4 ppm’de görülmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler

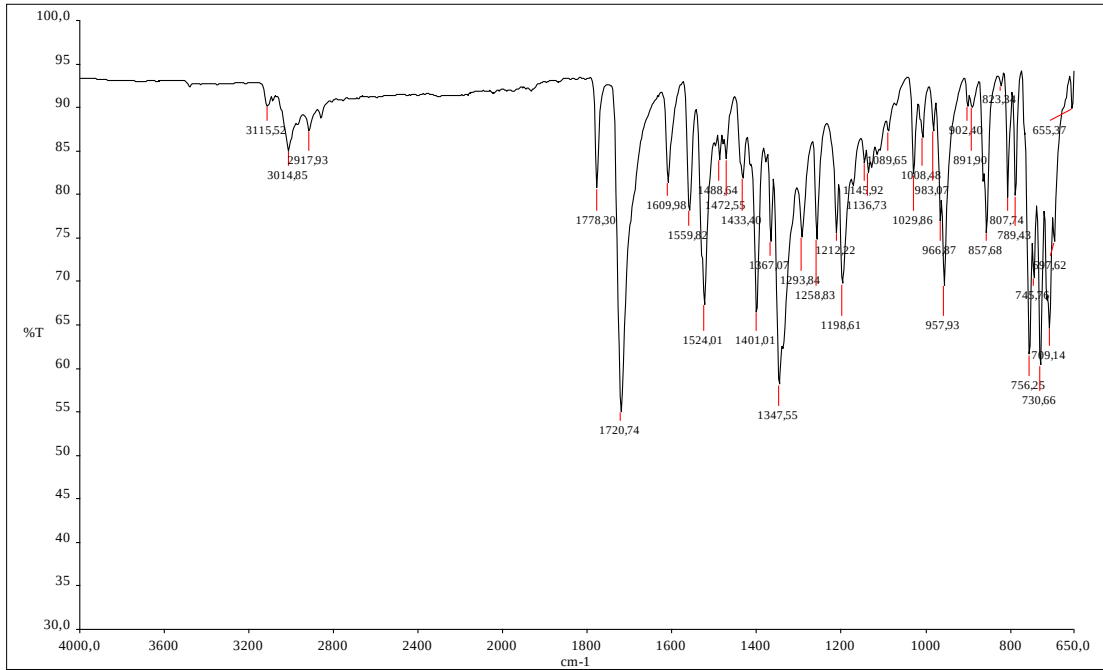
δ : 114.1–148.0 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait pik ise δ : 145.2 ppm'de görülmektedir. Şekil 5.44'deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(C=N)}$ titreşimi 1560 cm^{-1} 'de, $\nu_{(C=O)}$ titreşimi 1720 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 5.42. 1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.43. 1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu



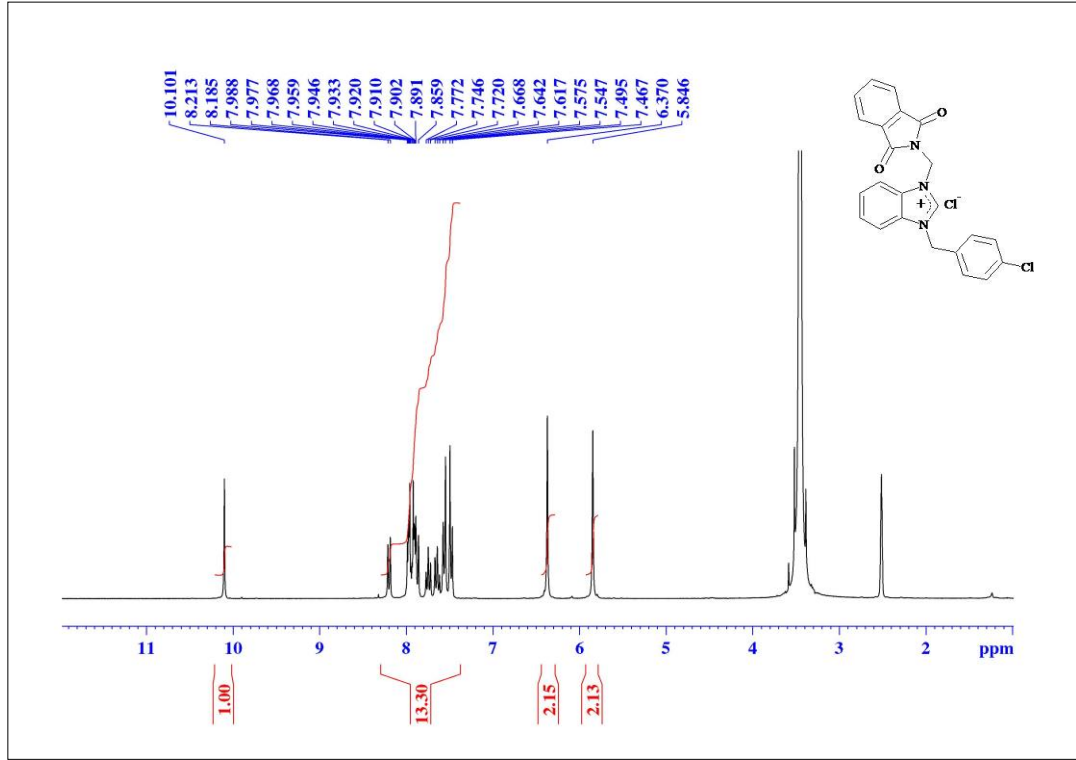
Şekil 5.44. 1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) bileşiğine ait IR spektrumu

5.1.15. 1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17)

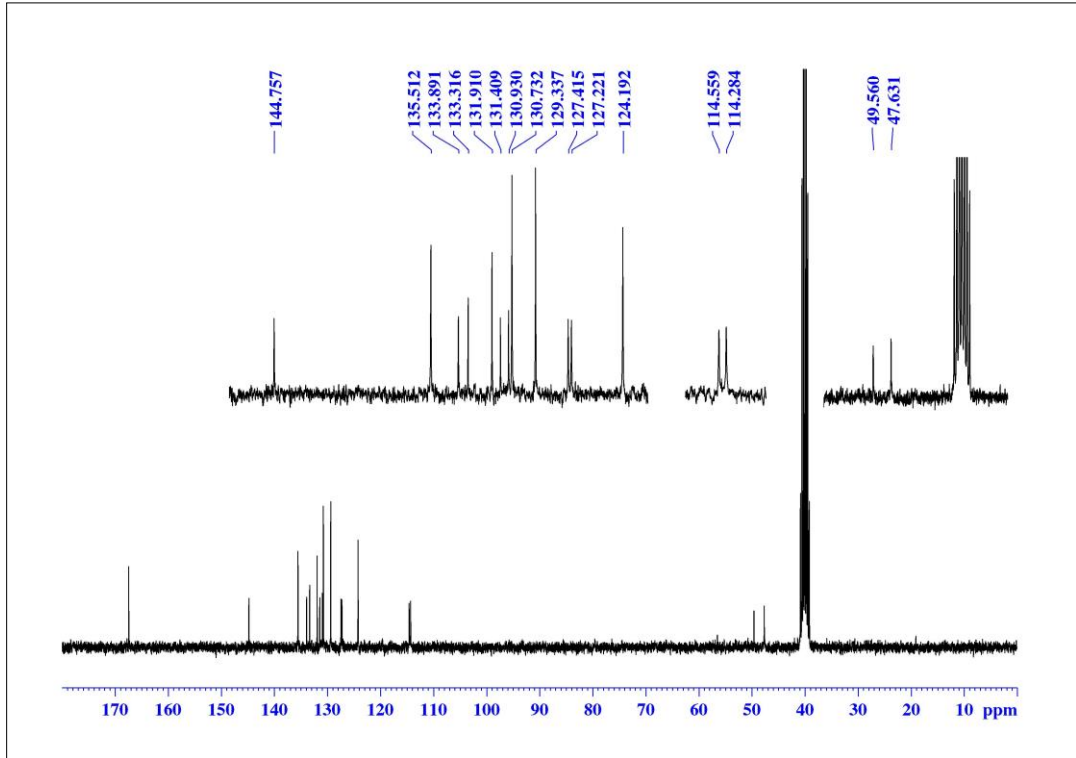
Sentezi

1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür, 1-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazol ve 4-klorbenzil klorürün geri soğutucu altında DMF içerisinde ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.45’de verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen protonları δ : 6.37 ppm’de singlet olarak, 4-klorbenzil grubuna ait metilen protonları δ : 5.85 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait aromatik pikler, 4-klorbenzil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.21–7.47 ppm arasındaki bölgede multiplet olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 10.10 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.37 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

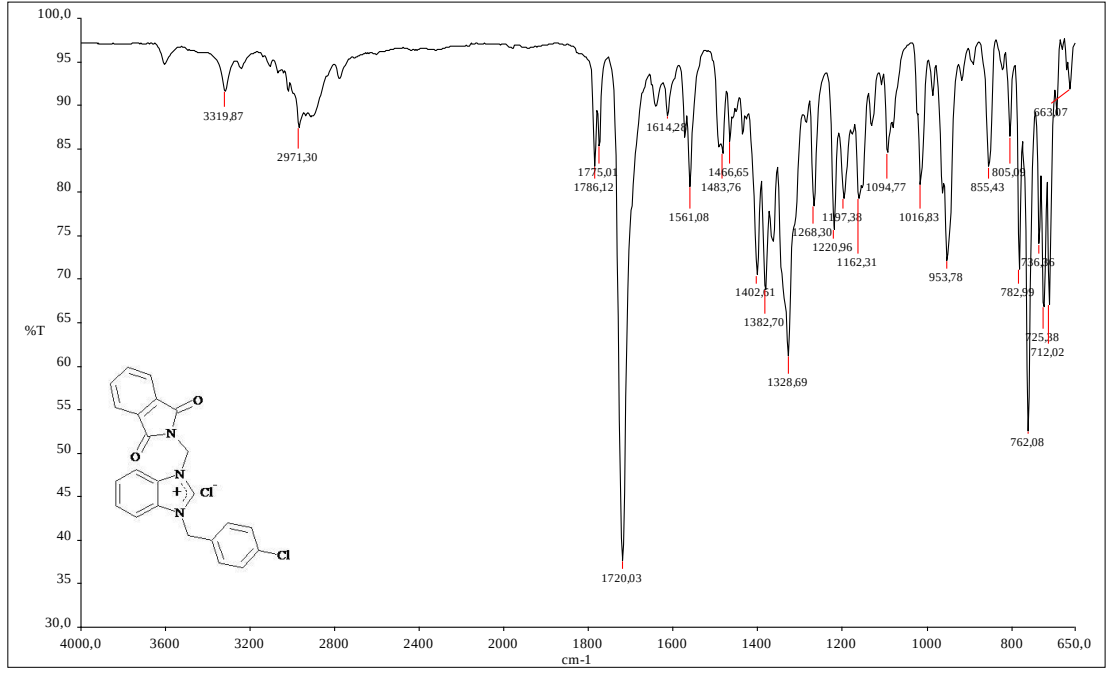
Şekil 5.46’daki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen karbonu δ : 49.6 ppm’de, 4-klorbenzil grubuna ait metilen karbonu δ : 47.6 ppm’de görülmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait karbonil karbonlarına ait pik δ : 167.4 ppm’de görülmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 114.3–135.5 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait pik ise δ : 144.8 ppm’de görülmektedir. Şekil 5.47’deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ titreşimi 1561 cm^{-1} ’de, $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ titreşimi 1720 cm^{-1} ’de görülmektedir.



Şekil 5.45. 1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (17) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.46. 1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (17) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu



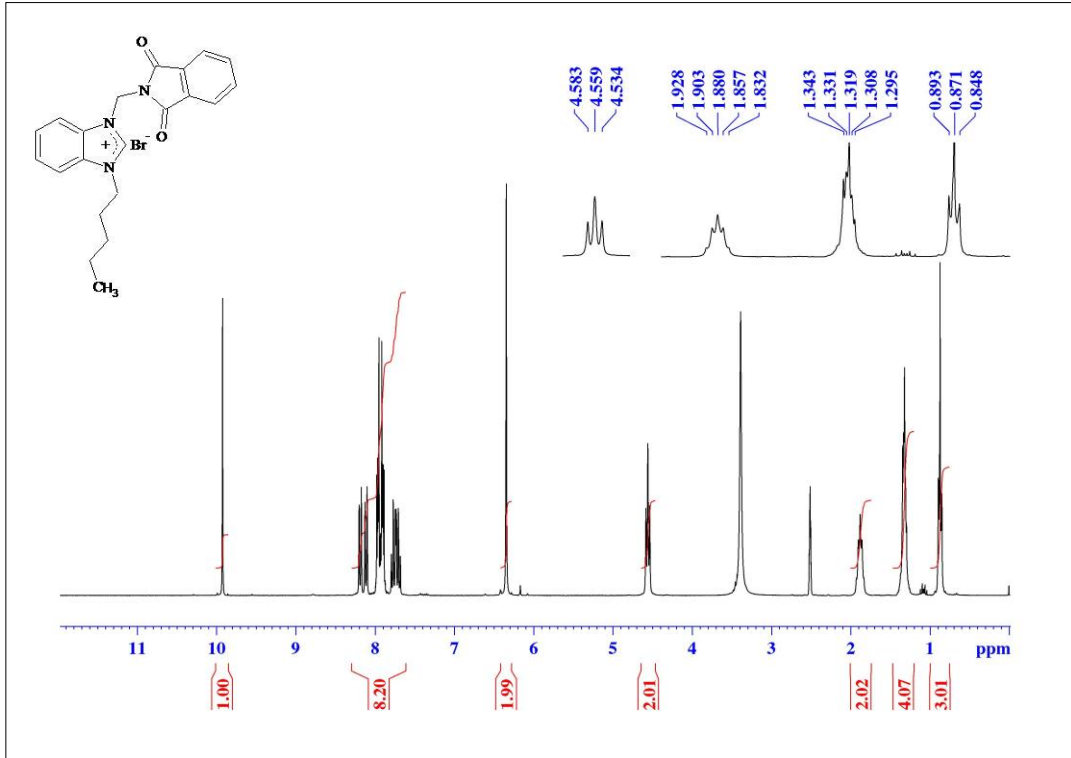
Şekil 5.47. 1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (17) bileşiğine ait IR spektrumu

5.1.16. 1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) Sentezi

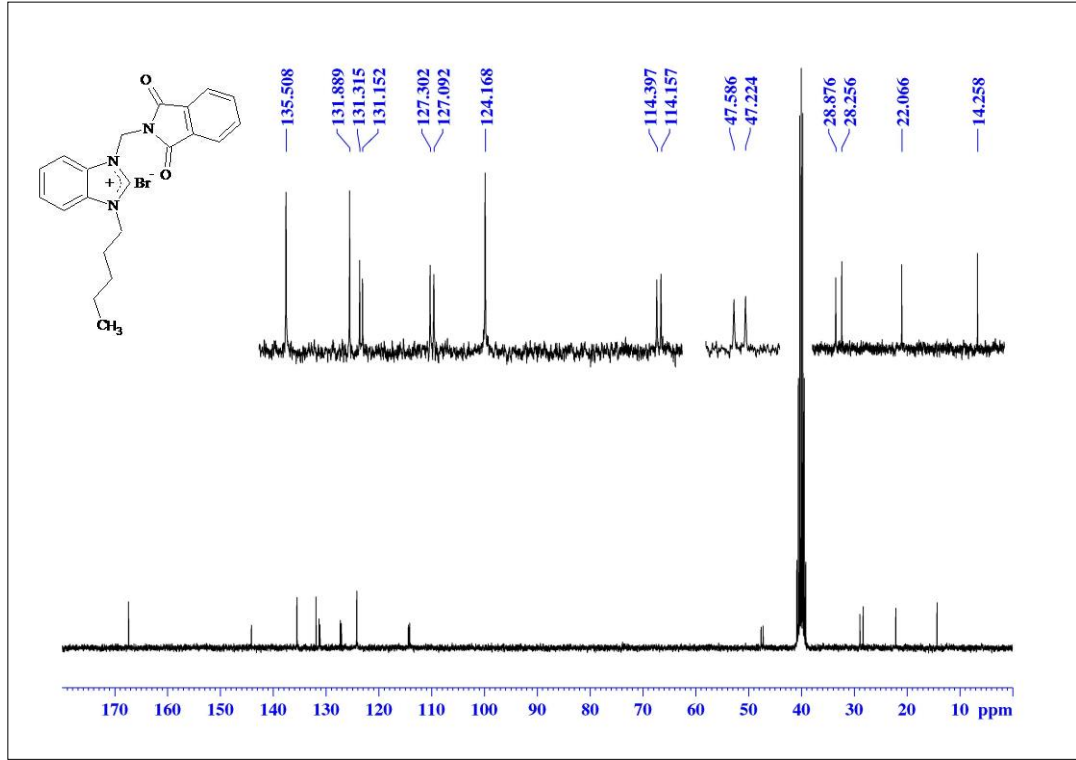
1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür, 1-(Ftalimit-2-il)metilbenzimidazol ve pentil bromürün geri soğutucu altında DMF içerisinde ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.48’de verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen protonları δ : 6.34 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. Pentil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan metilen protonları δ : 4.56 ppm’de triplet olarak, bu metilen protonlarına visinal olarak komşu olan metilen protonları kendisine komşu metilen protonları ile etkileşerek δ : 1.88 ppm’de pentet olarak, pentil grubuna ait diğer metilen protonları ise δ : 1.34–1.29 ppm aralığındaki bölgede multipler olarak gözlenmektedir. Ayrıca bu gruba ait metil protonları da δ : 0.87 ppm’de triplet olarak gözlenmektedir.

1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.20–7.68 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 9.93 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.43 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

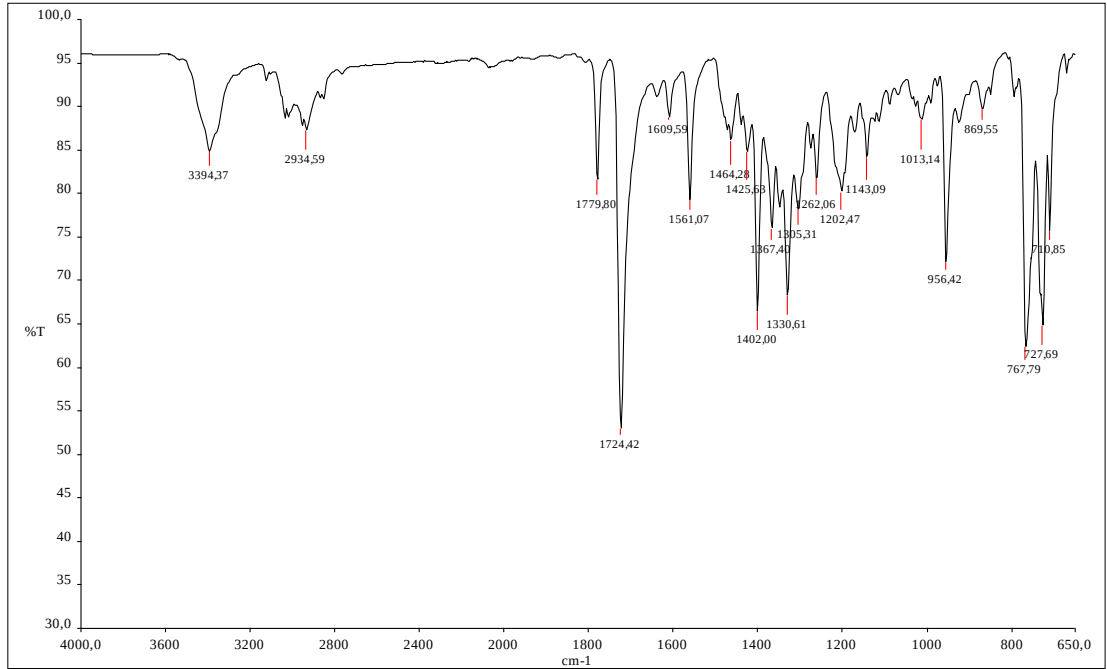
Şekil 5.49'daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen karbonu δ : 47.6 ppm'de gözlenmektedir. Pentil grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ : 47.2 ppm'de, diğer metilen karbonları sırasıyla δ : 28.9 ppm, δ : 28.3 ppm ve δ : 22.1 ppm'de gözlenmektedir. Bu gruba ait metil karbonu ise δ : 14.3 ppm'de gözlenmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait karbonil karbonlarına ait pik δ : 167.5 ppm'de görülmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 114.2–135.5 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Benzimidazolün 2 no'lu karbonuna ait pik ise δ : 142.1 ppm'de görülmektedir. Şekil 5.50'deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ titreşimi 1561 cm^{-1} 'de, $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ titreşimi 1724 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 5.48. 1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolium bromür (18) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.49. 1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (**18**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

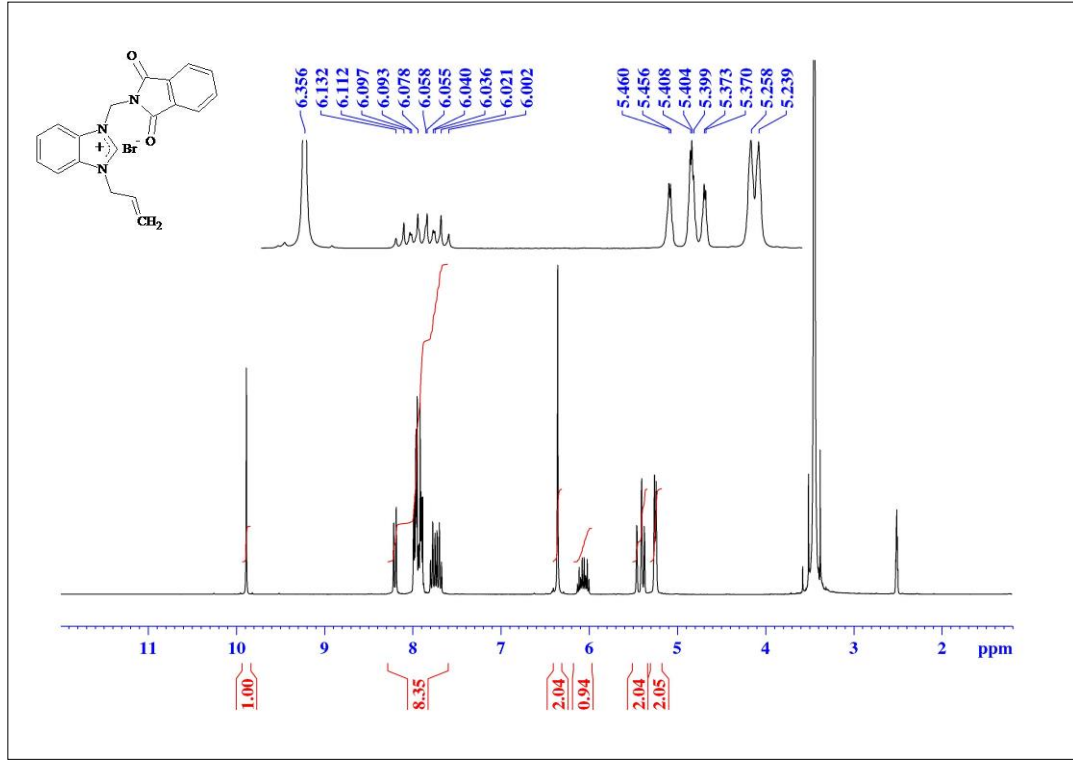


Şekil 5.50. 1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (**18**) bileşiğine ait IR spektrumu

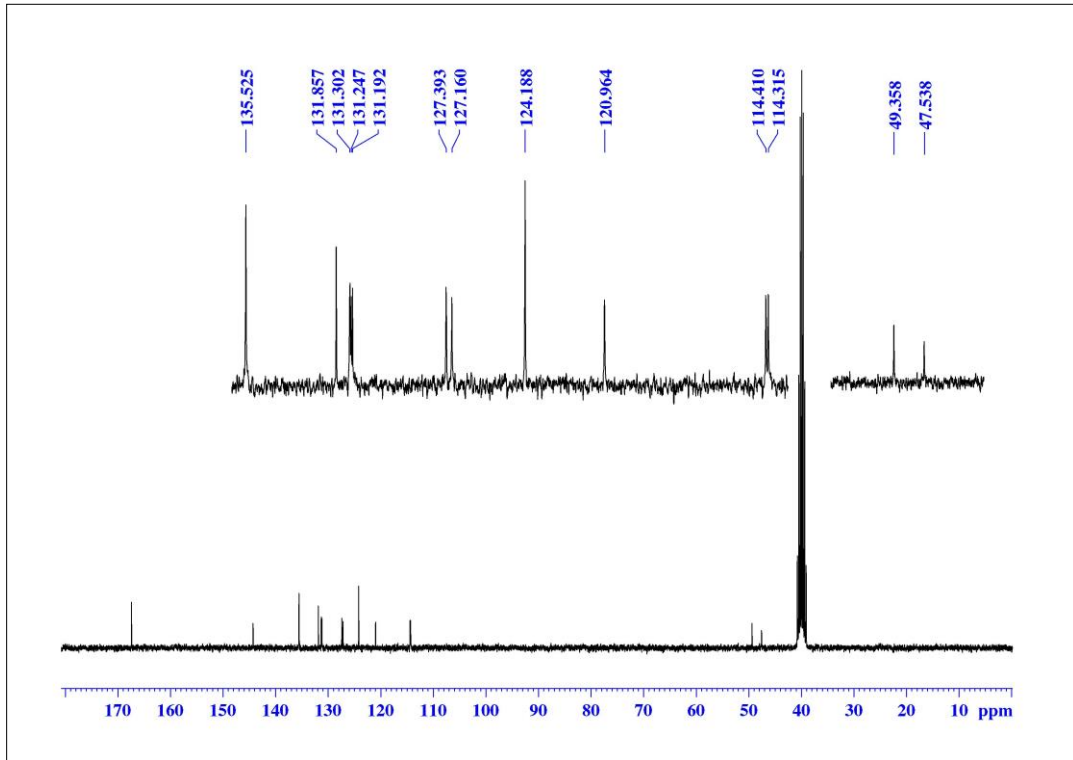
5.1.17. 1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) Sentezi

1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür, 1-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazol ve alil bromürün geri soğutucu altında DMF içerisinde ısıtılması ile sentezlendi. Elde edilen bileşiğin Şekil 5.51’de verilen ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen protonları δ : 6.36 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. Alil grubuna ait metilen protonlarından N atomuna yakın olan grup komşu metin protonu ile visinal etkileşime uğrayarak dublete, alilik metilen protonlarıyla cis ve trans alilik etkileşimine uğrayarak tekrardan dubletin dubletine yarılmaktadır. Ancak bu yarılmalar spektrumda pik genişlemesi olarak δ : 5.26–5.24 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Bu gruba ait metin protonları komşu metilen protonlarıyla ayrı ayrı etkileşerek δ : 6.13–6.00 ppm aralığında multipler olarak, alil grubuna ait uç metilen protonları δ : 5.46–5.37 ppm aralığındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. 1-(Ftalimit-2-il)metil grubuna ait aromatik pikler ve benzimidazol halkasına ait aromatik pikler δ : 8.21–7.67 ppm arasındaki bölgede multipler olarak görülmektedir. Benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait CH protonunun sinyali δ : 9.89 ppm’de singlet olarak görülmektedir. δ : 2.51 ppm ve δ : 3.38 ppm’de görülen pikler ise NMR ölçümlerinde kullanılan çözücü DMSO- d_6 ve bu çözgenin içindeki su’dan kaynaklanmaktadır.

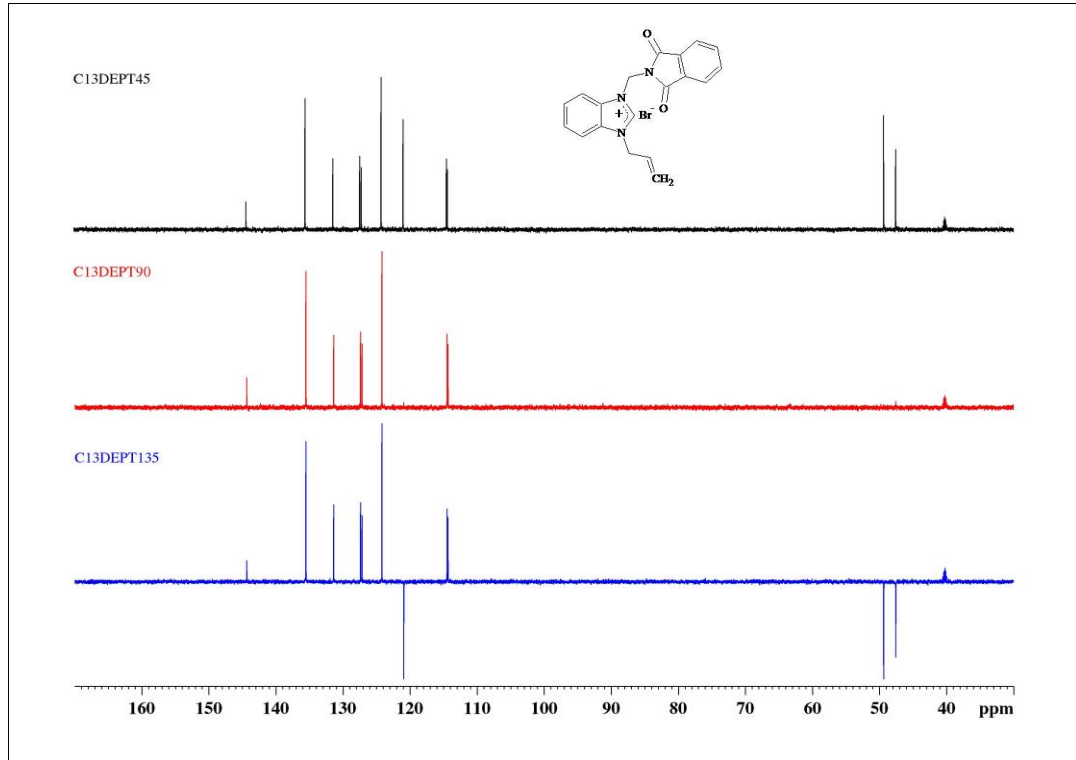
Şekil 5.52’deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 1-(ftalimit-2-il)metil grubuna ait metilen karbonu δ : 49.4 ppm’de, alil grubunun N atomuna yakın metilen karbonu δ : 47.5 ppm’de gözlenmektedir. Şekil 5.53’deki DEPT45 spektrumu ve Şekil 5.54’deki HSQC 2D NMR spektrumu incelendiğinde 1-(ftalimit-2-il)metil grubunun karbonil karbonlarına ait pikin δ : 167.4 ppm’de gözleendiği görülmektedir. Alil grubunun ait çift bağ karbonlarından metin karbonunun δ : 131.3 ppm’de, uç metilen karbonunun ise δ : 120.9 ppm’de gözleendiği Şekil 5.53’deki DEPT90, DEPT135 ve Şekil 5.54’deki HSQC 2D NMR spektrumundan net bir şekilde anlaşılmaktadır. Aromatik karbonlara ait pikler δ : 114.3–135.5 ppm aralığındaki bölgede görülmektedir. Şekil 5.54’deki HSQC 2D NMR spektrumu incelendiğinde benzimidazolün 2 no’lu karbonuna ait pikin δ : 144.3 ppm’de geldiği görülmektedir. Şekil 5.55’deki IR spektrumu incelendiğinde $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ titreşimi 1564 cm^{-1} ’de, $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ titreşimi 1718 cm^{-1} ’de görülmektedir.



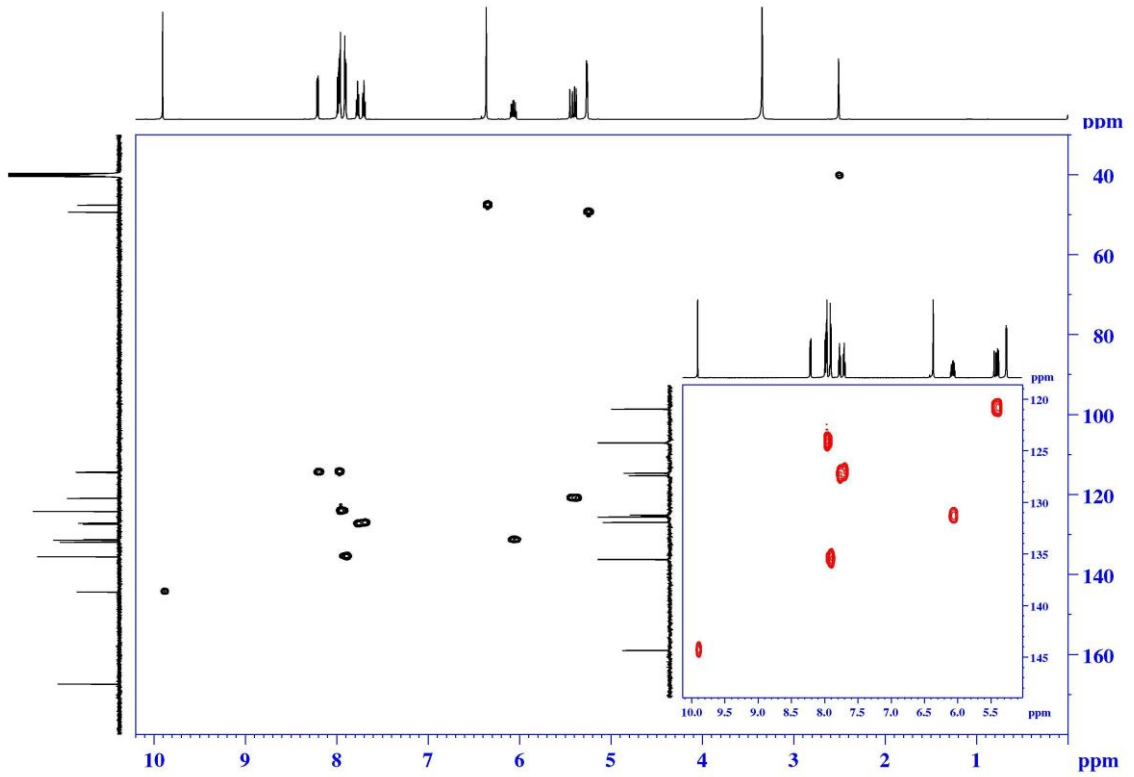
Şekil 5.51. 1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



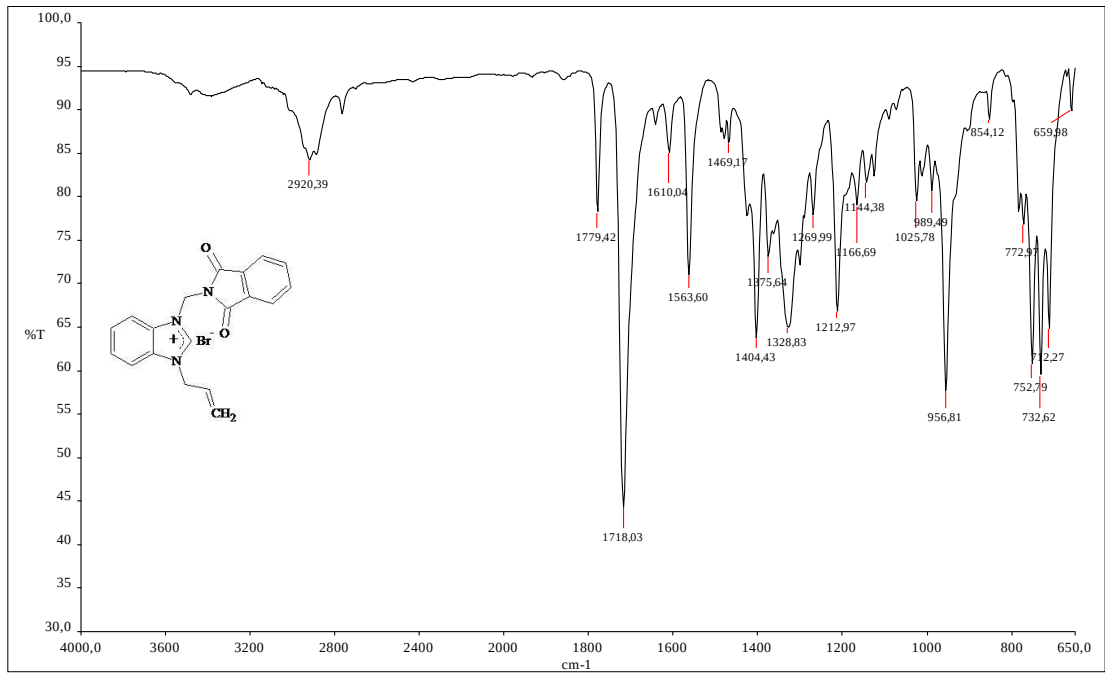
Şekil 5.52. 1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 5.53. 1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) bileşiğine ait ^{13}C -DEPT spektrumları



Şekil 5.54. 1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) bileşiğine ait HSQC 2D NMR spektrumu

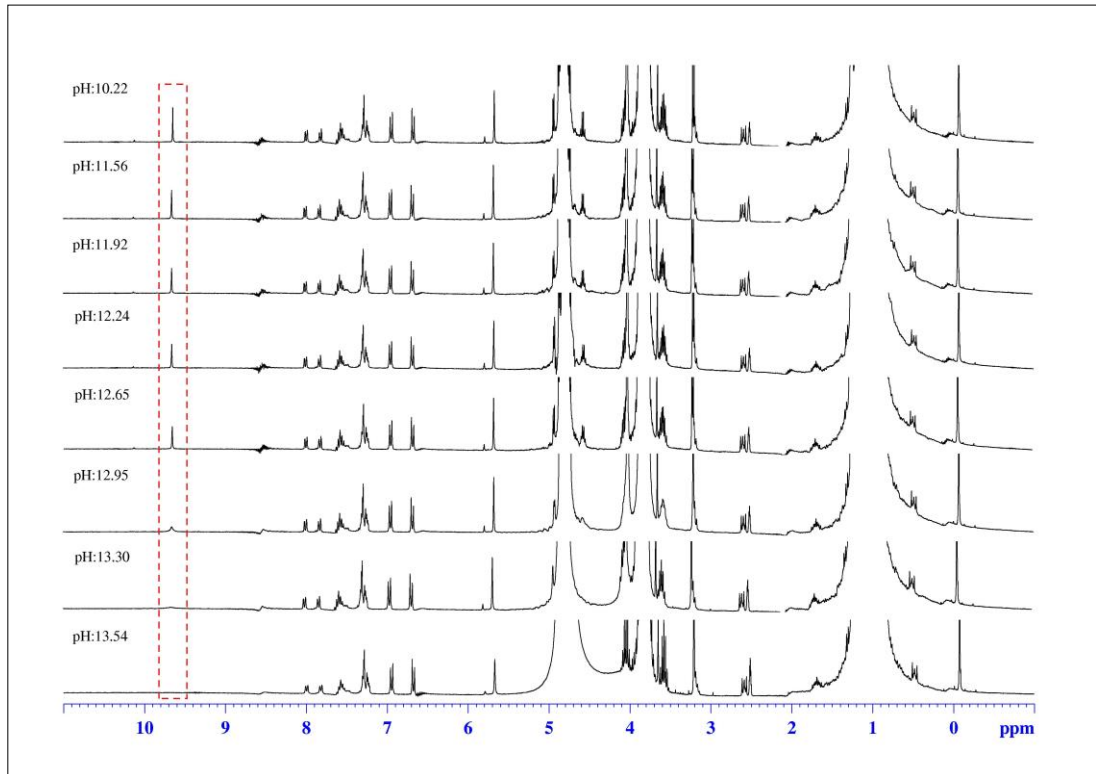


Şekil 5.55. 1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**19**) bileşiğine ait IR spektrumu

5.2. Benzimidazol Tuzlarının pK_a Değerlerinin NMR Spektroskopik pK_a Tayin Metodu Kullanılarak Belirlenmesi

Bu bölümde iki tanesi literatür yöntemlerine göre diğer 17 tanesi ise bu çalışmada ilk kez sentezlenmek üzere toplam 19 adet benzimidazol tuzunun, 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) çözücü ortamındaki pK_a değerleri, NMR spektroskopik pK_a tayin metodu kullanılarak belirlenmiştir. NMR analizlerinden elde edilen veriler bölüm 3.2.2.3'deki açıklamalar dikkate alınarak değerlendirilmiş ve pK_a değerleri belirlenmiştir. Her bir benzimidazol tuzu için NMR spektroskopik pK_a tayin metoduna ilişkin veriler Çizelge 5.3–5.21'de ve Şekil 5.56–5.150'de verilmiştir. Grafikler OriginPro 8 programında, NMR spektrumları TOPSPIN 2.1 Plot Editor programında, benzimidazol tuzlarının formülleri ise ACD/ChemSketch programında çizilmiştir.

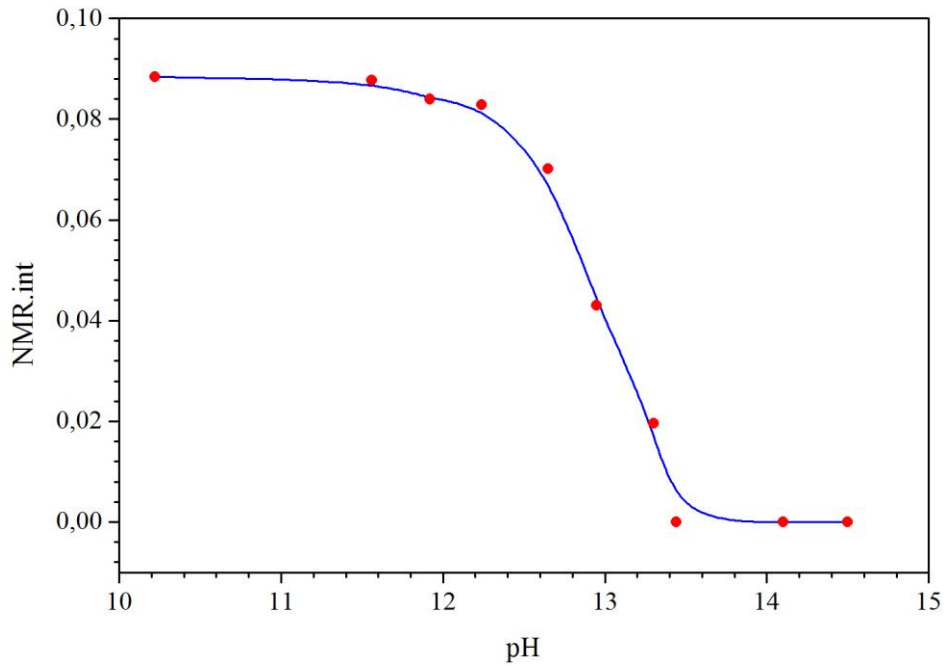
5.2.1. 1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



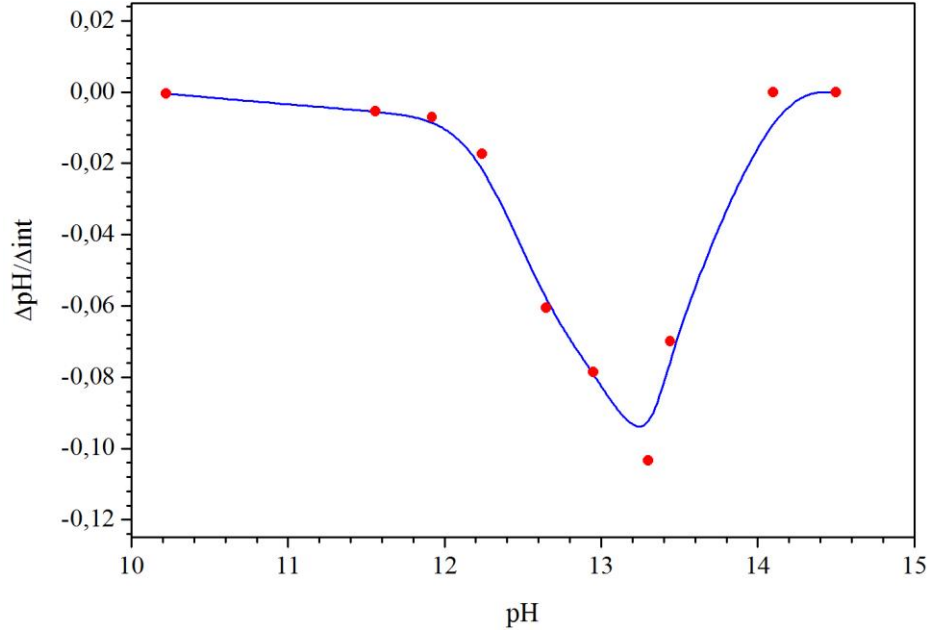
Şekil 5.56. DSS ve 1-benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.3. 1-Benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (**3**) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

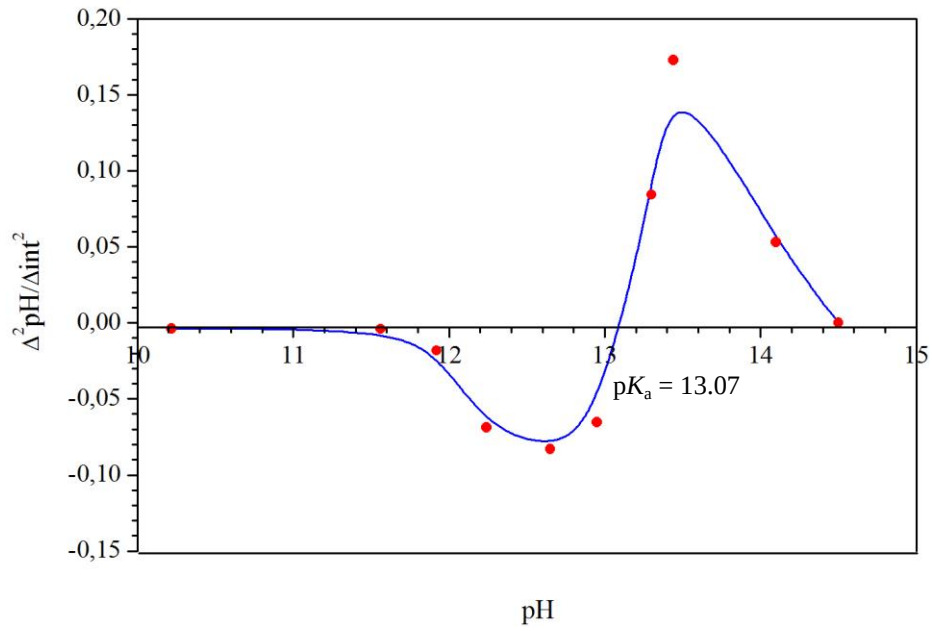
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.020	10.22	0.08838	-5E-4	-0.00369	
0.040	11.56	0.08771	-0.00544	-0.00404	-1.797
0.045	11.92	0.08397	-0.00702	-0.01824	-1.213
0.050	12.24	0.0828	-0.01729	-0.06888	-1.118
0.055	12.65	0.07012	-0.06061	-0.08289	-0.567
0.060	12.95	0.04303	-0.07865	-0.06546	0.030
0.080	13.30	0.01958	-0.10343	0.08424	0.550
0.150	13.54	0	-0.06993	0.17262	
0.300	14.10	0	0	0.05298	
0.600	14.50	0	0	0	



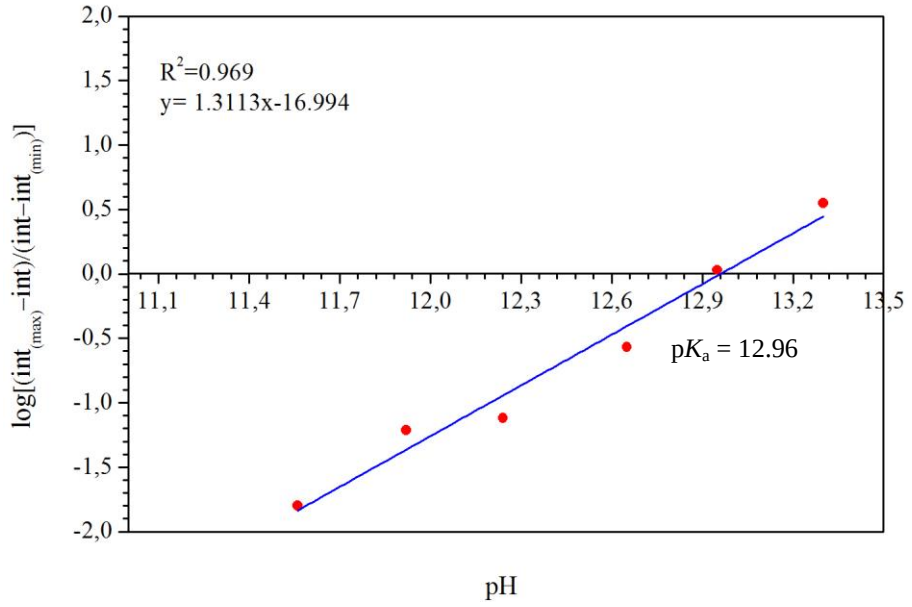
Şekil 5.57. DSS ve 1-benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (**3**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.58. DSS ve 1-benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (**3**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

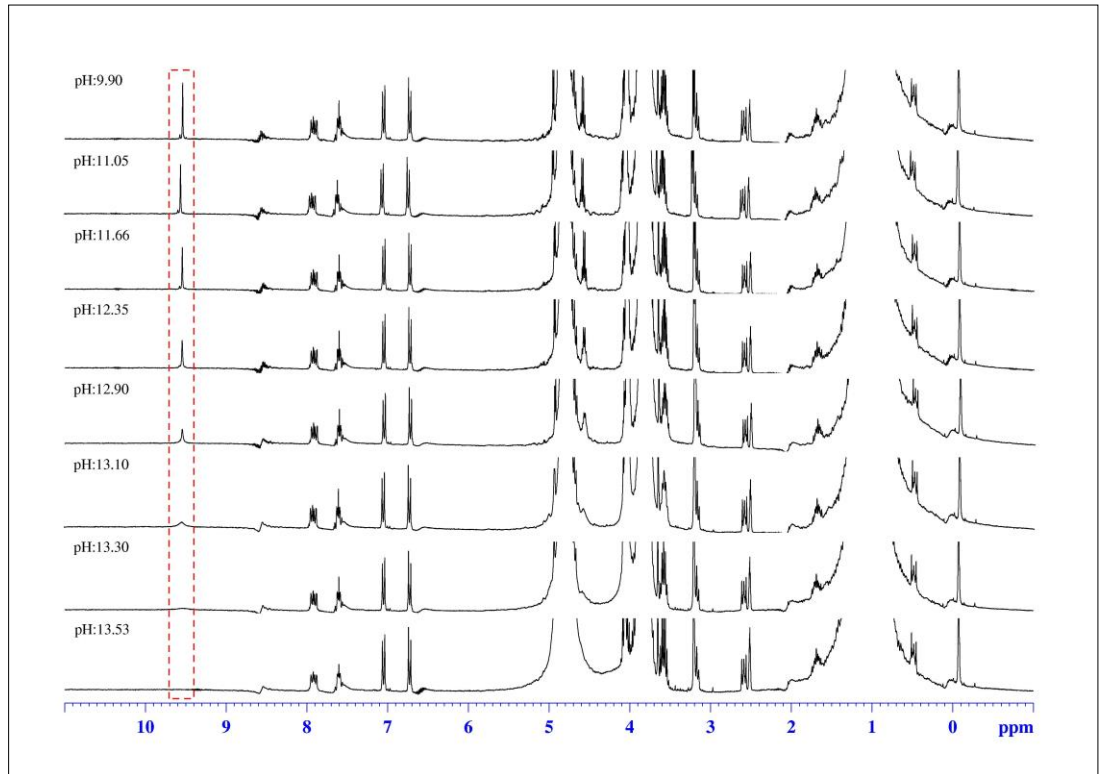


Şekil 5.59. DSS ve 1-benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (**3**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.60. DSS ve 1-benzil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (3) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

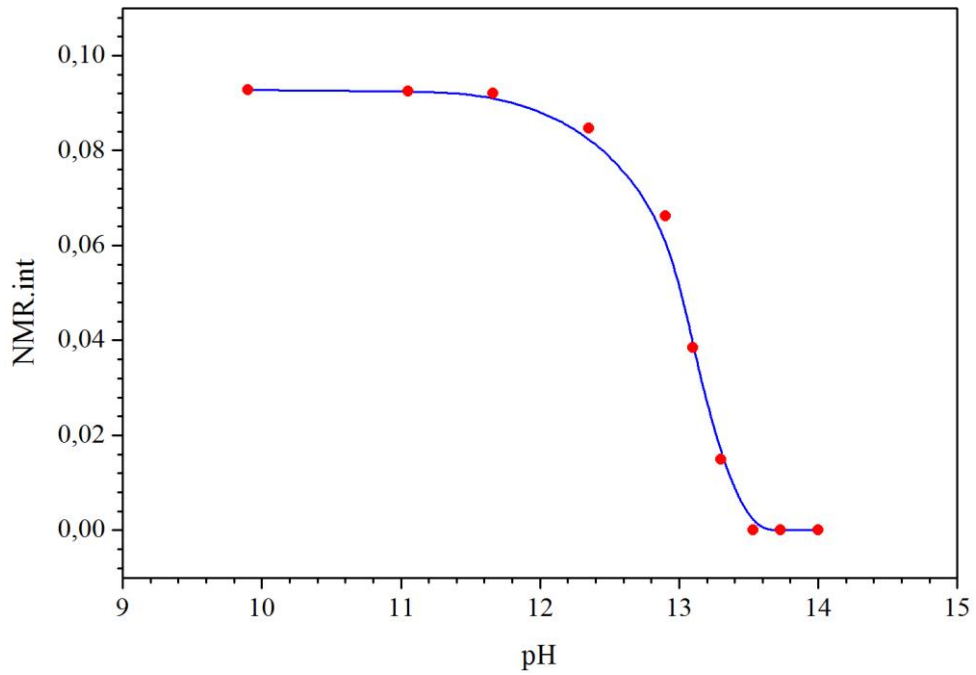
5.2.2. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



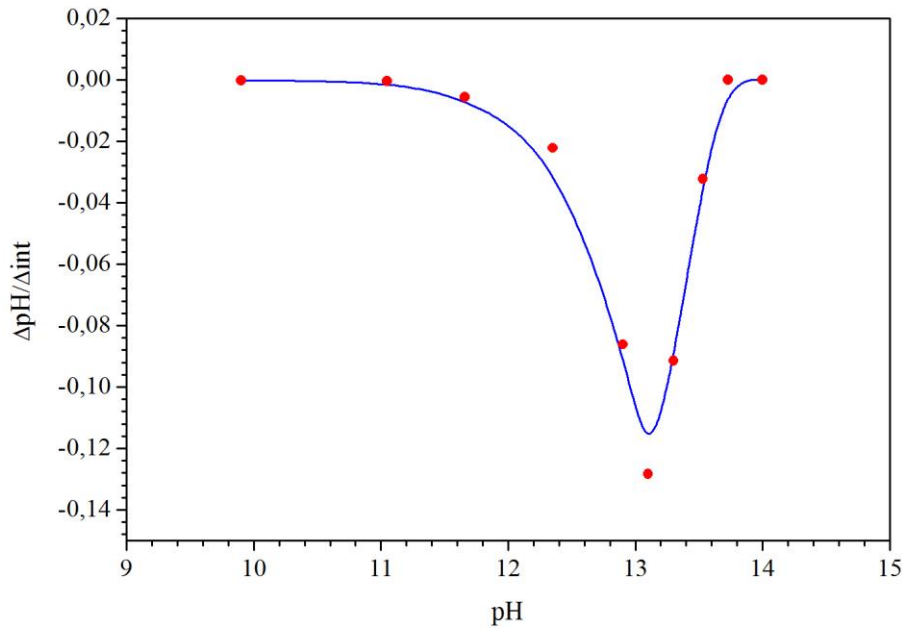
Şekil 5.61. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.4. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

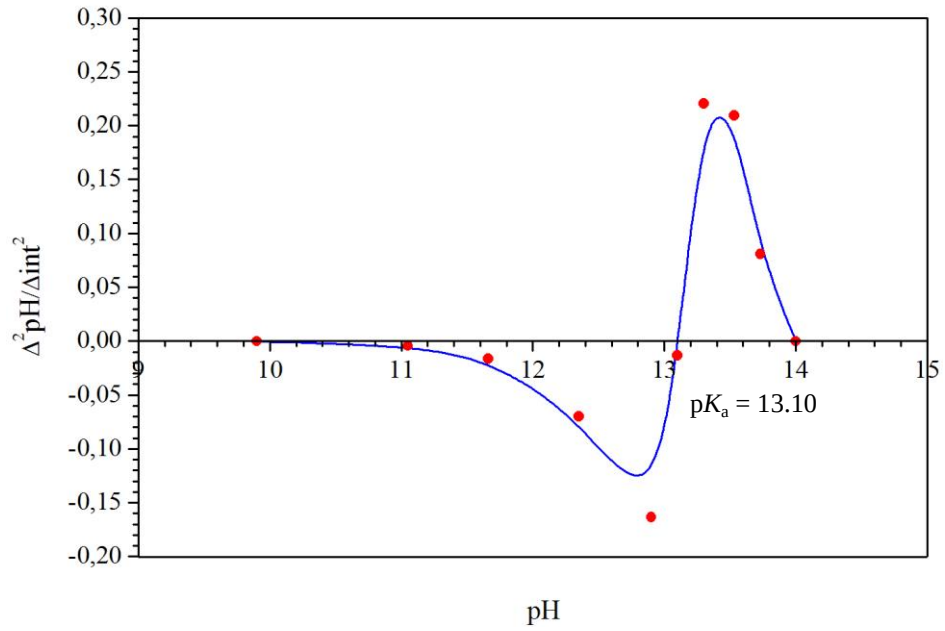
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	9.90	0.09276	-3.91753E-4	-1.56269E-4	
0.060	11.05	0.09248	-5.43334E-4	-0.00384	-2.386
0.080	11.66	0.09207	-0.00499	-0.01366	-2.066
0.090	12.35	0.08474	-0.02061	-0.05367	-1.018
0.095	12.90	0.06621	-0.07139	-0.09931	-0.395
0.100	13.10	0.0385	-0.09916	-0.00211	0.147
0.120	13.30	0.01488	-0.07031	0.13153	0.719
0.150	13.53	0	-0.02657	0.12239	
0.250	13.73	0	0	0.04429	
0,350	14	0	0	0	



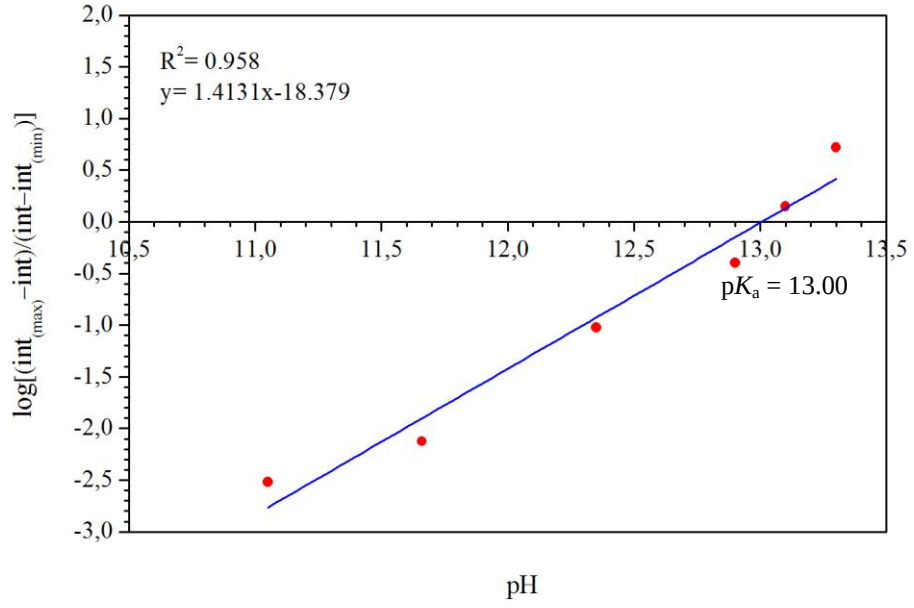
Şekil 5.62. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.63. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (**4**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

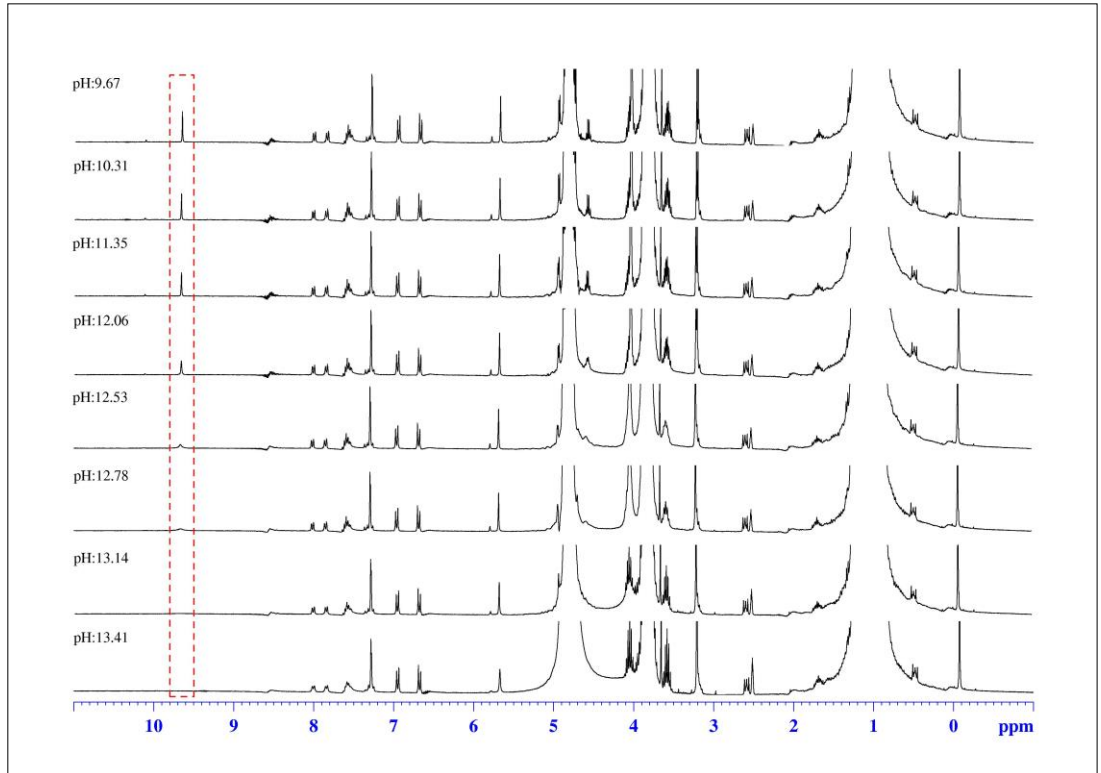


Şekil 5.64. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (**4**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.65. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

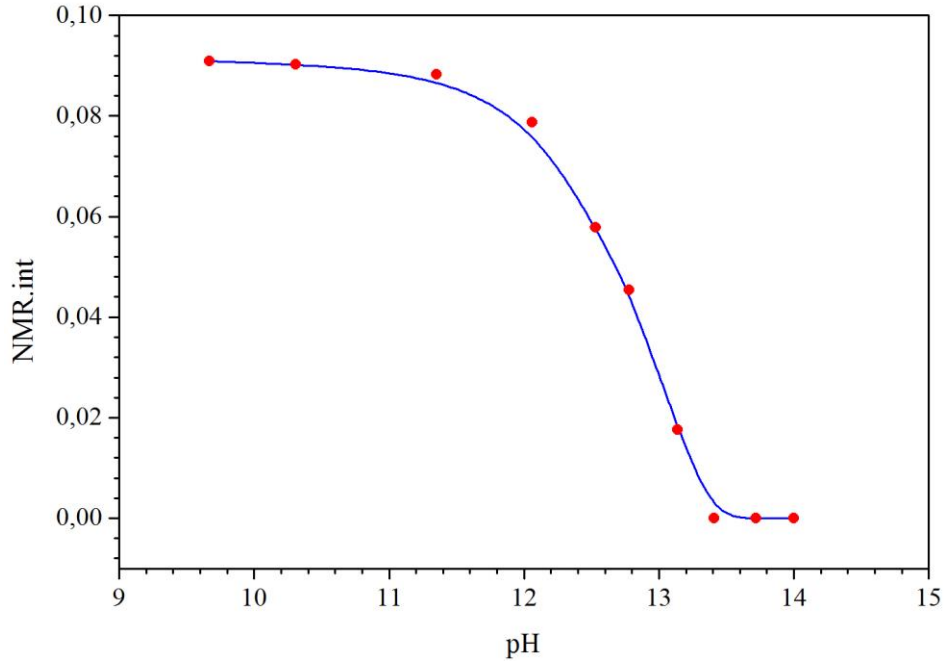
5.2.3. 1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



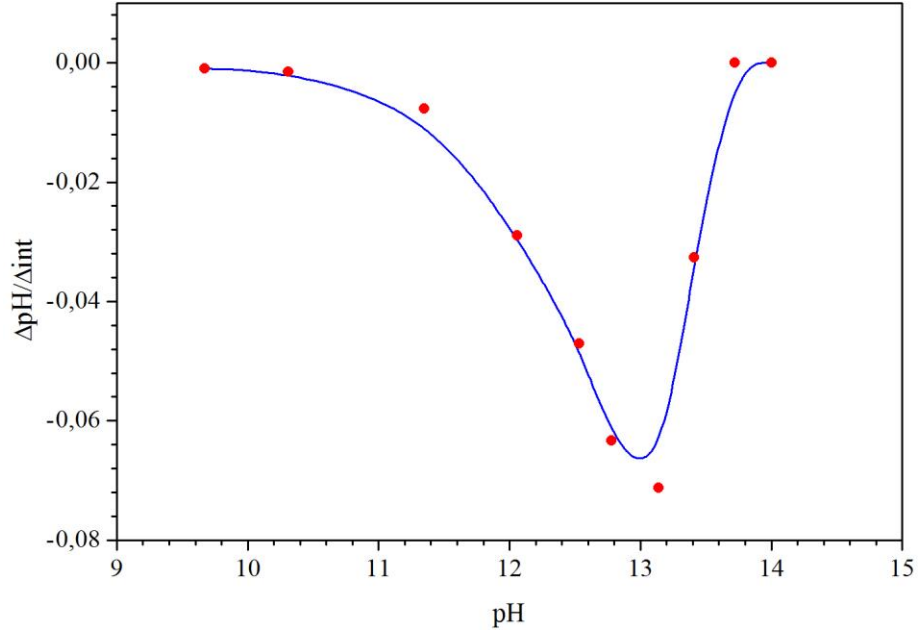
Şekil 5.66. DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.5. 1-(4-Klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

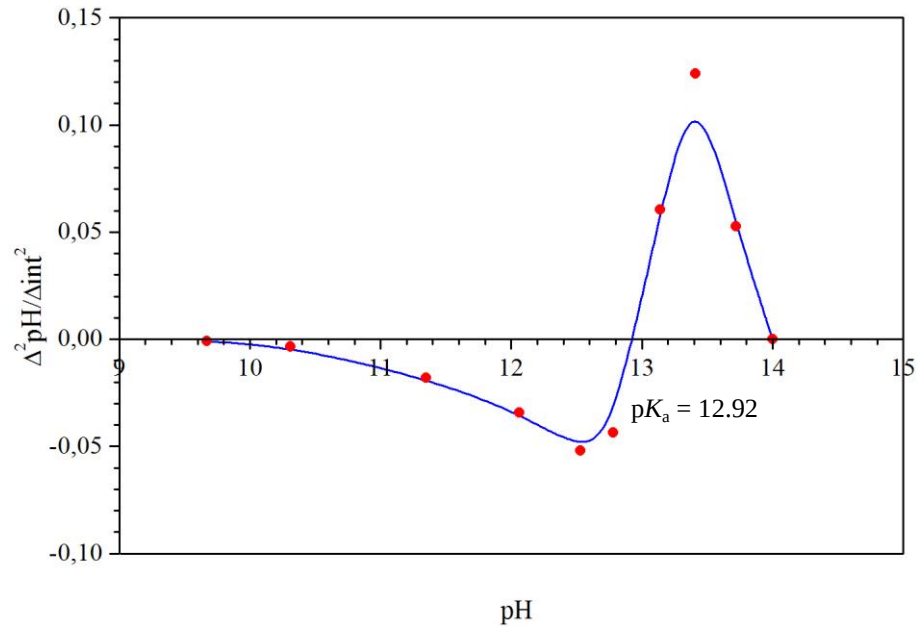
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.020	9.67	0.09091	-9.375E-4	-8.30078E-4	
0.030	10.31	0.09031	-0.00147	-0.0034	-2.177
0.050	11.35	0.08823	-0.00768	-0.01798	-1.379
0.060	12.06	0.07874	-0.02897	-0.03426	-0.777
0.070	12.53	0.05779	-0.04709	-0.05181	-0.229
0.090	12.78	0.04539	-0.06336	-0.04344	0.0107
0.150	13.14	0.01763	-0.0712	0.0605	0.624
0.250	13.41	0	-0.03265	0.12406	
0.500	13.72	0	0	0.05266	
0,650	14.00	0	0	0	



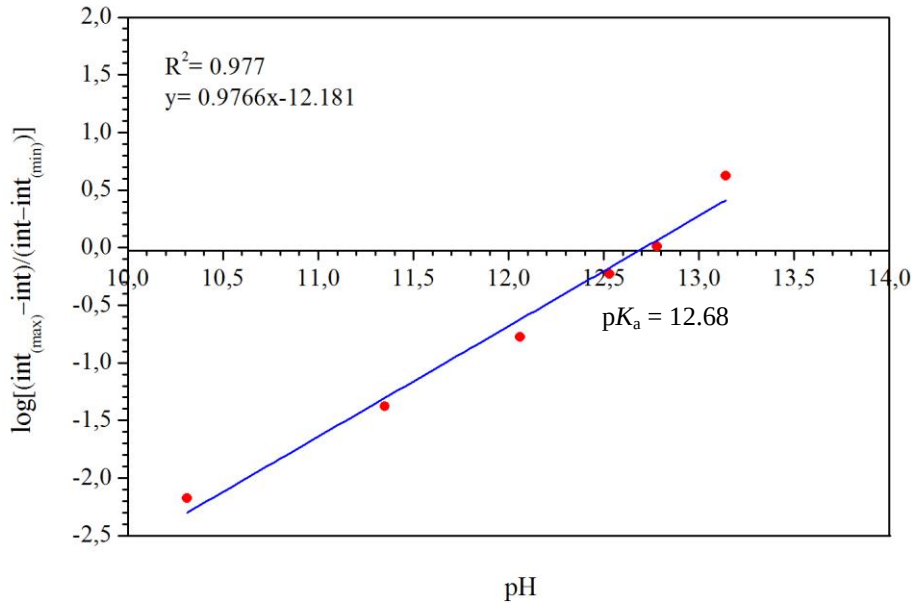
Şekil 5.67. DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.68. DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

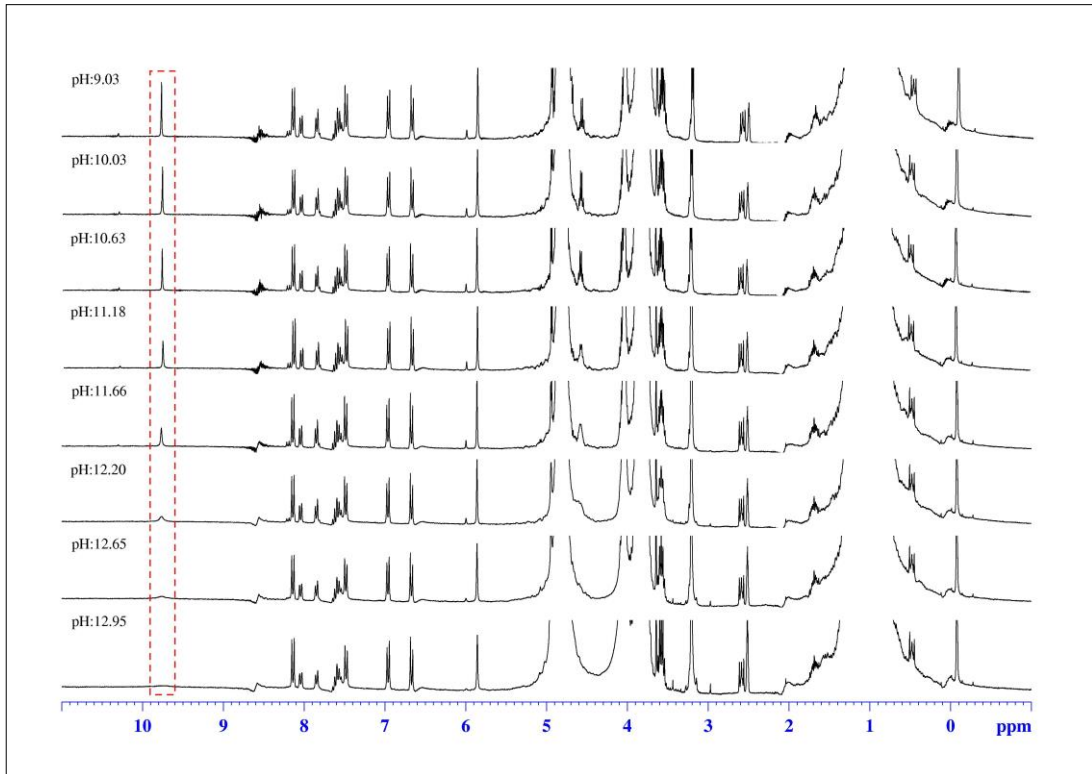


Şekil 5.69. DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.70. DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (5) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

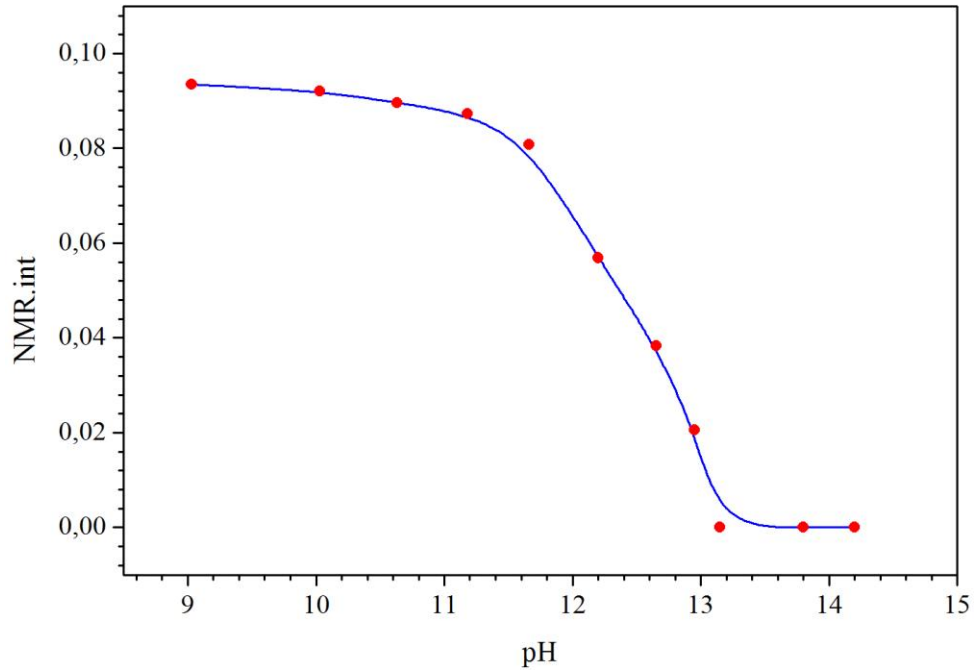
5.2.4. 1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



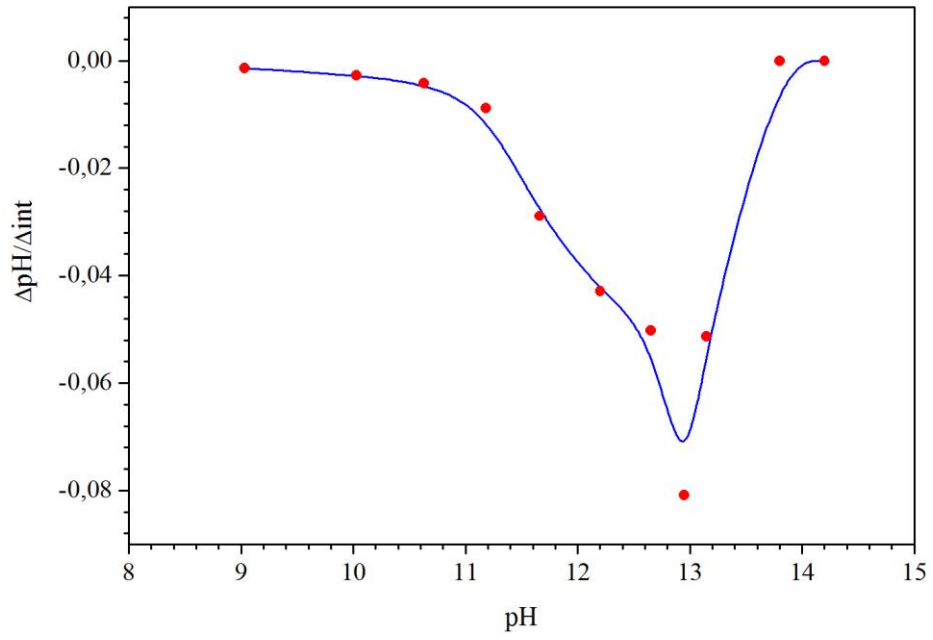
Şekil 5.71. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.6. 1-(4-Nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

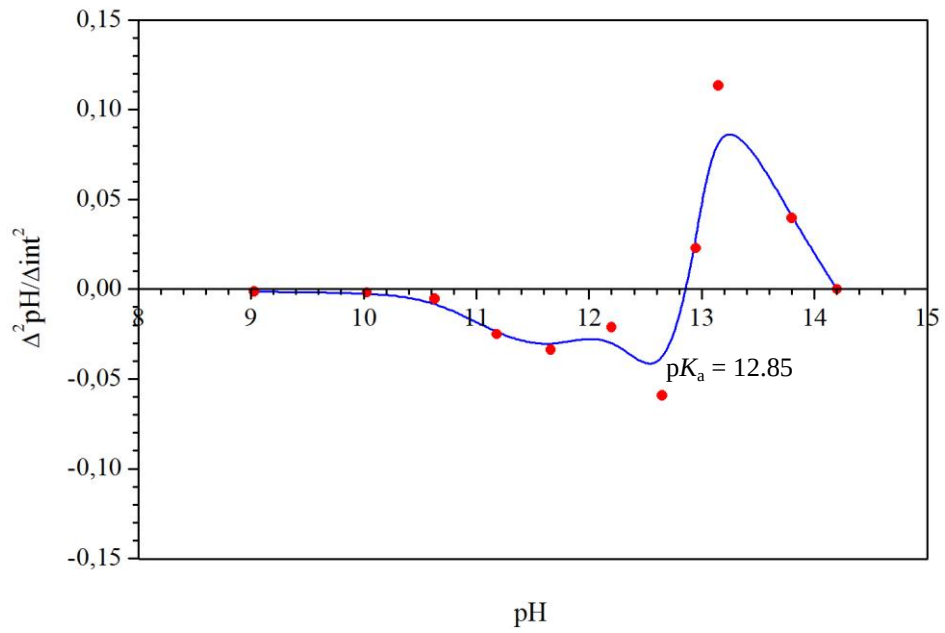
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.010	9.03	0.09347	-0.00135	-0.00137	
0.030	10.03	0.09212	-0.00272	-0.00189	-1.834
0.050	10.63	0.08967	-0.00417	-0.00547	-1.373
0.060	11.18	0.08733	-0.00886	-0.02516	-1.153
0.090	11.66	0.08087	-0.02892	-0.03384	-0.807
0.015	12.20	0.0569	-0.04289	-0.02113	-0.192
0.250	12.65	0.03827	-0.05027	-0.05923	0.159
0.400	12.95	0.02053	-0.08089	0.02288	0.551
0.600	13.15	0	-0.05132	0.1134	
0.700	13.80	0	0	0.03948	
0.800	14.20	0	0	0	



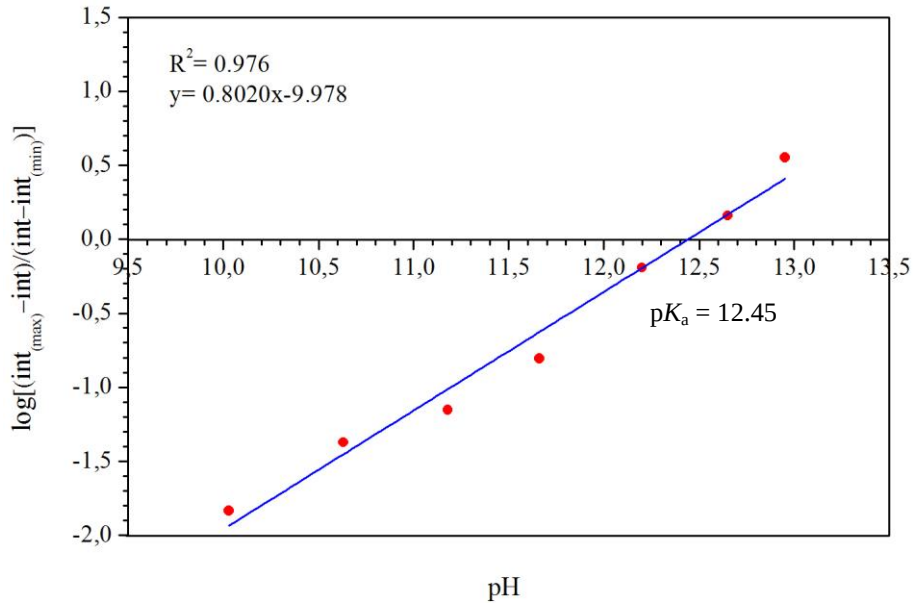
Şekil 5.72. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.73. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (**6**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH / \Delta int$ eğrisi

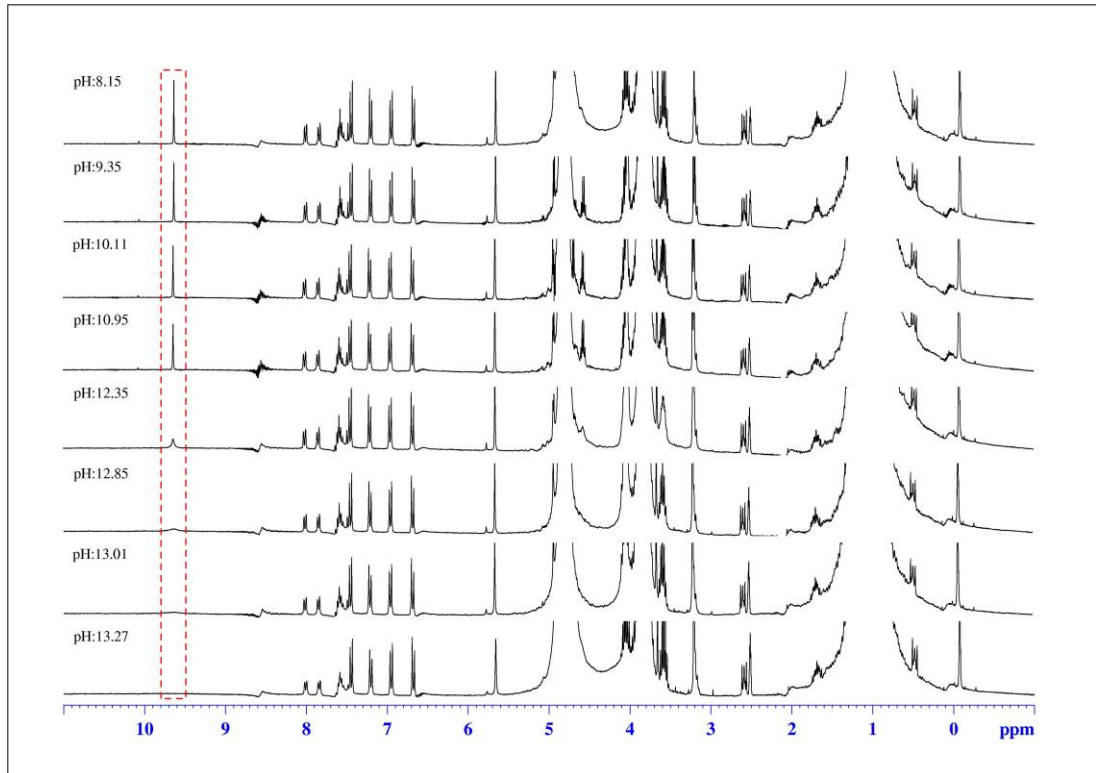


Şekil 5.74. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (**6**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH / \Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.75. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum klorür (6) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

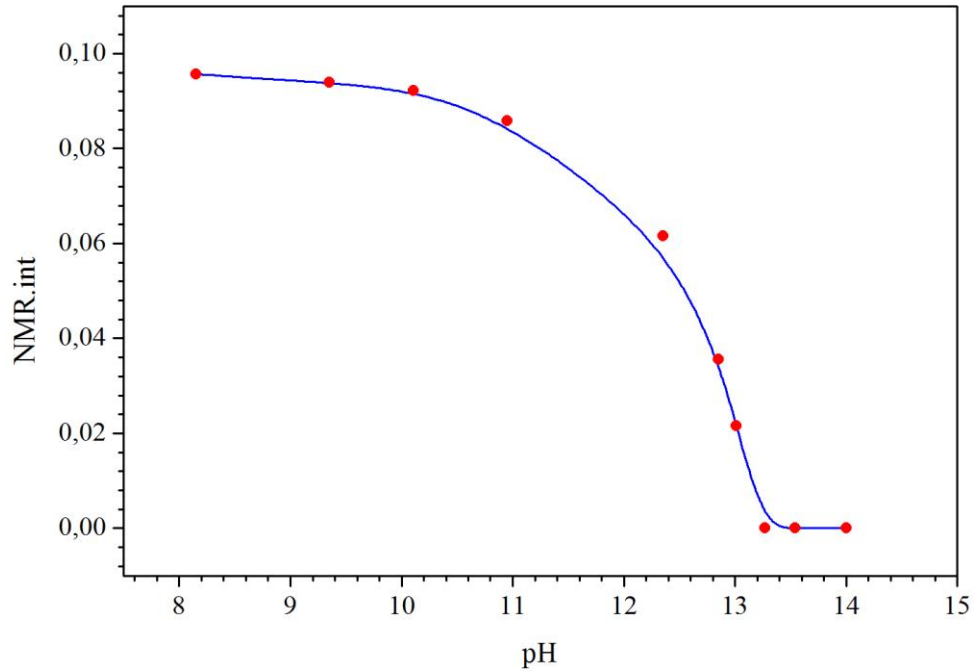
5.2.5. 1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



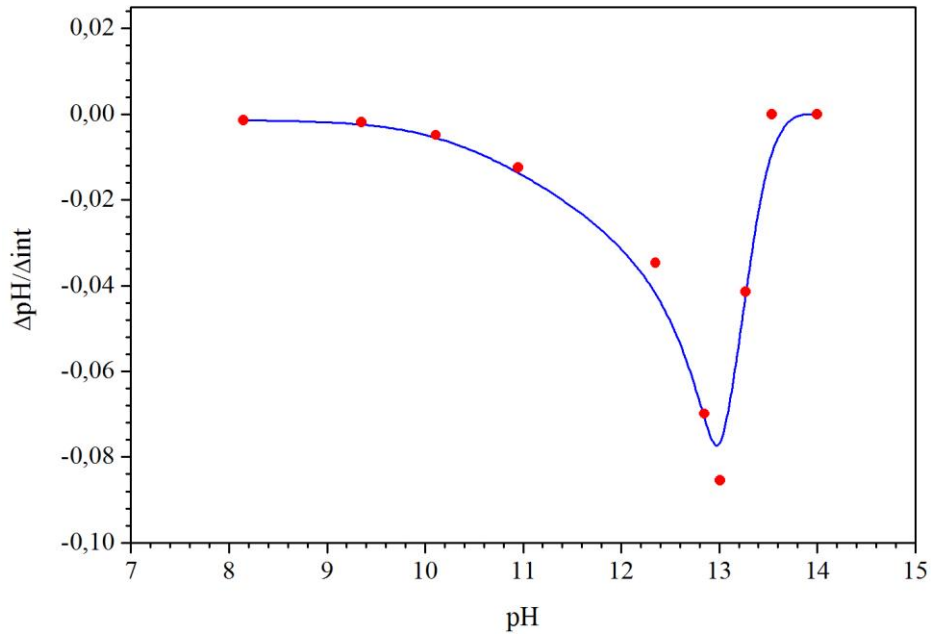
Şekil 5.76. DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.7. 1-(4-Brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

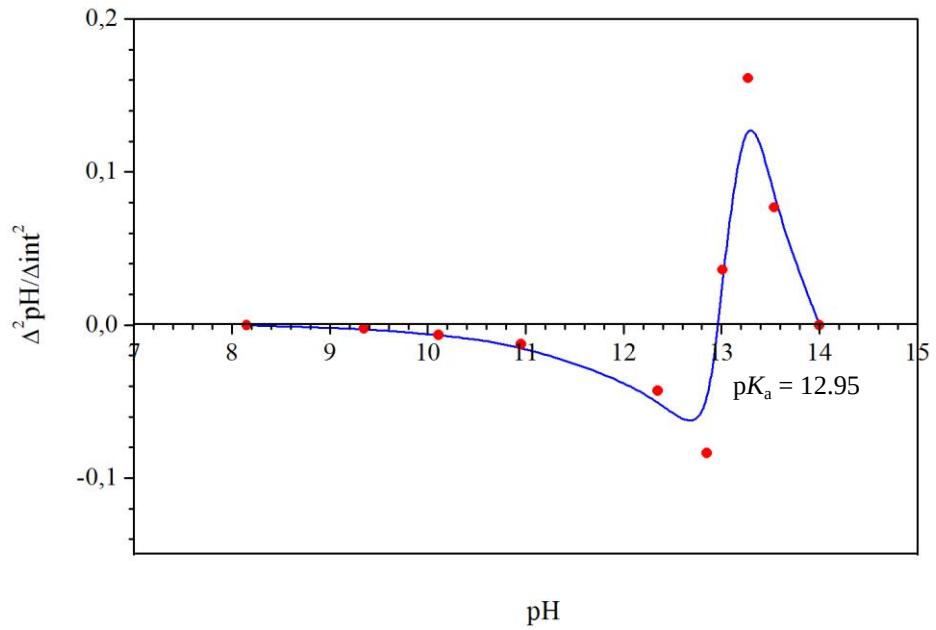
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.020	8.15	0.09562	-0.00142	-3.4174E-4	
0.020	9.35	0.09392	-0.00183	-0.00218	-1.742
0.030	10.11	0.09222	-0.00488	-0.00652	-1.433
0.060	10.95	0.0859	-0.01246	-0.01243	-0.946
0.090	12.35	0.06155	-0.03464	-0.04316	-0.257
0.110	12.85	0.03561	-0.06988	-0.08369	0.227
0.130	13.01	0.02155	-0.08538	0.03605	0.536
0.180	13.27	0	-0.04144	0.16124	
0.400	13.54	0	0	0.07675	
0.700	14	0	0	0	



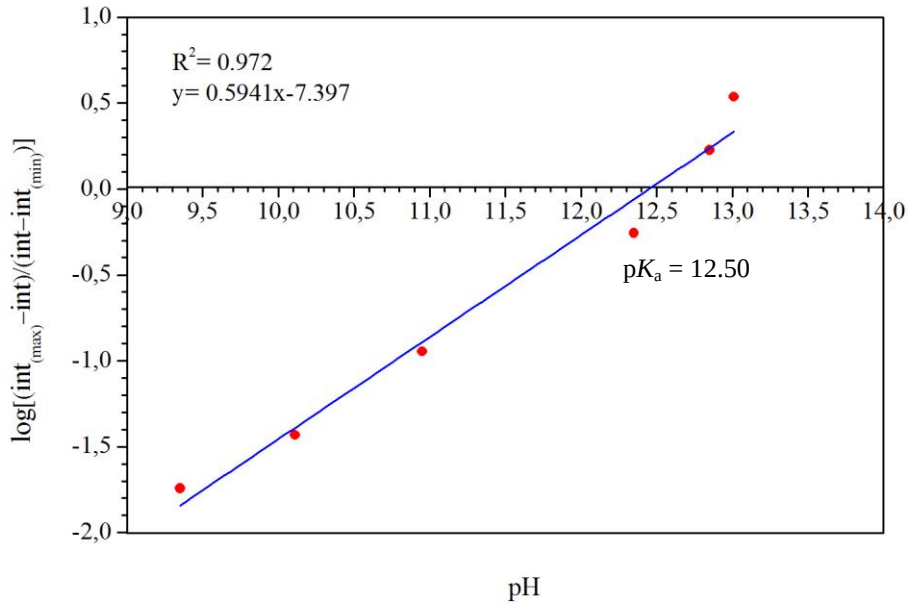
Şekil 5.77. DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.78. DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

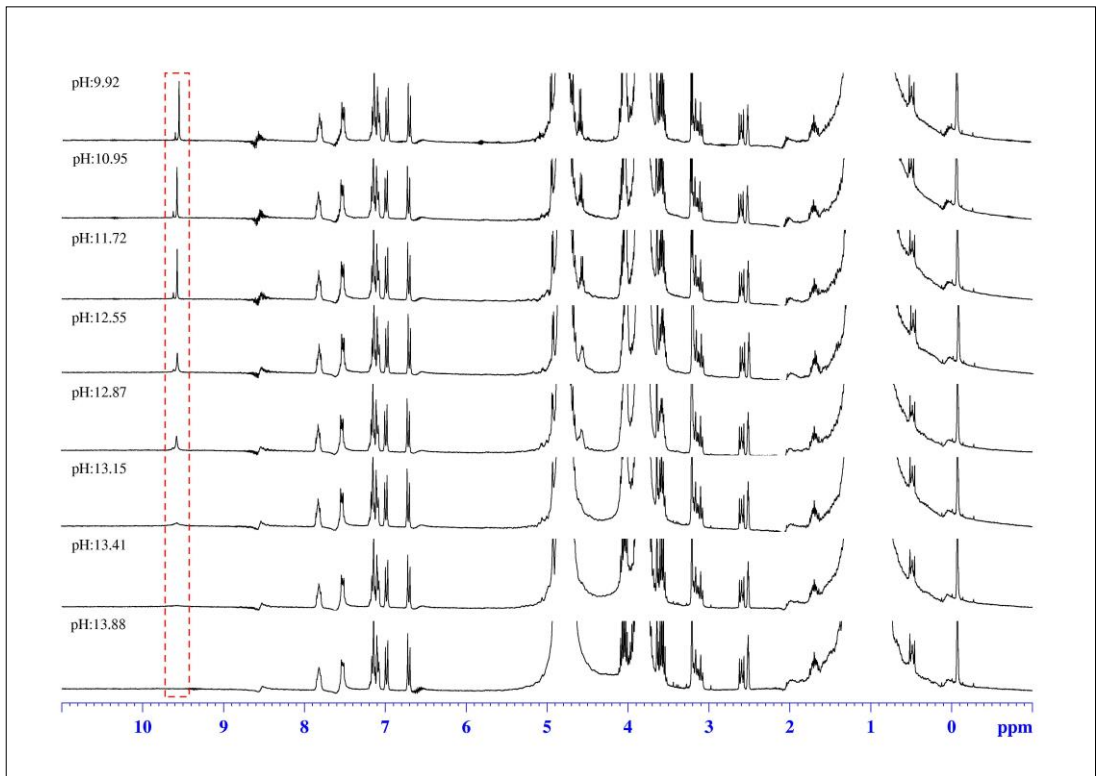


Şekil 5.79. DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.80. DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (7) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

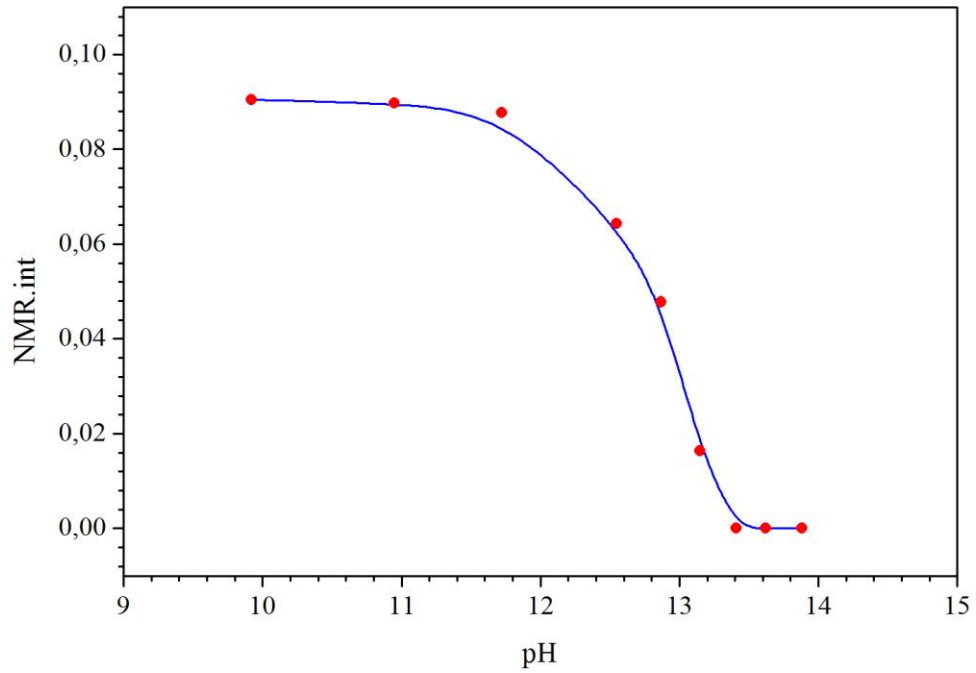
5.2.6. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



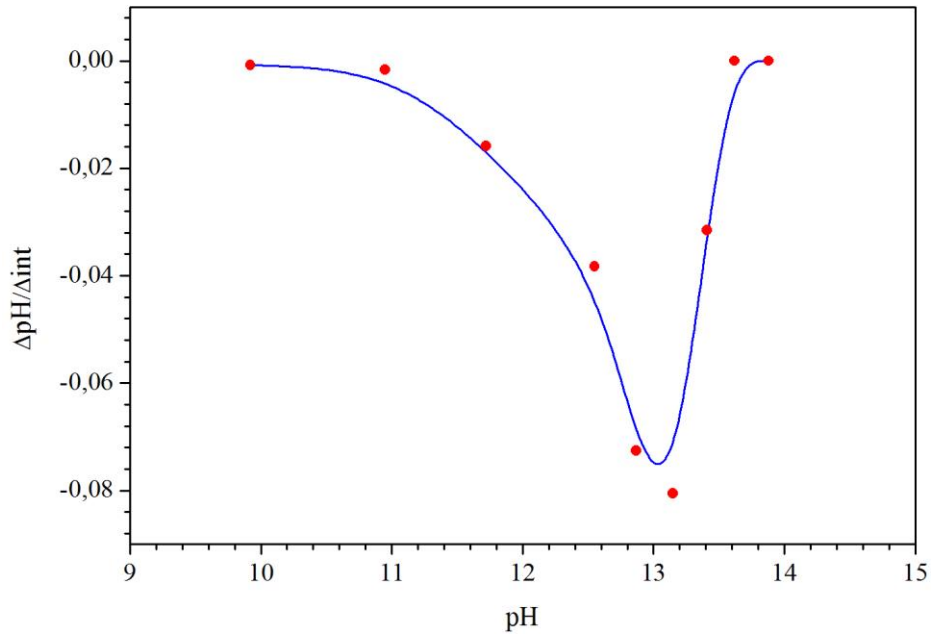
Şekil 5.81. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.8. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-(2-feniletıl)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

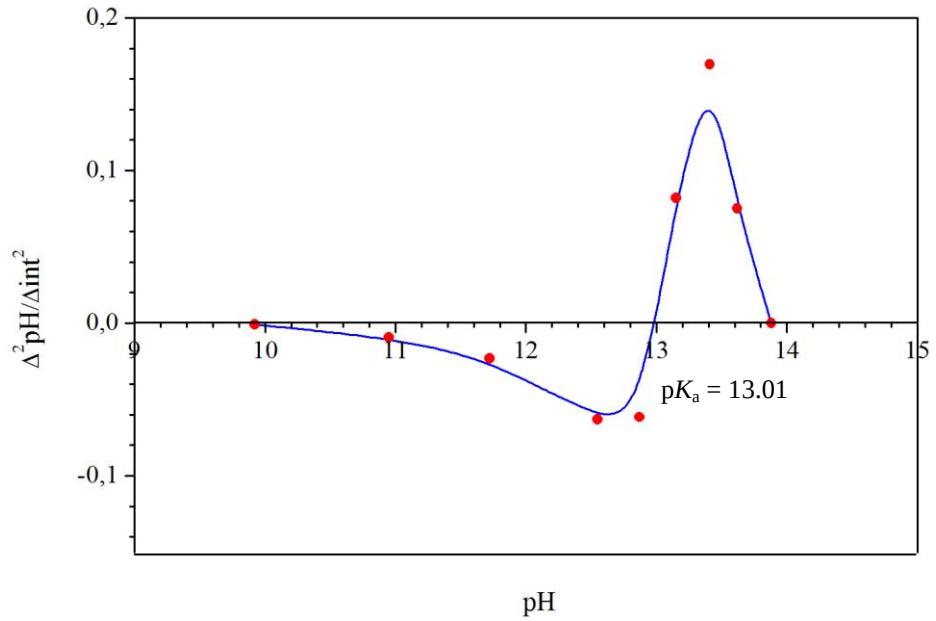
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.020	9.92	0.0905	-8.16327E-4	-8.26312E-4	
0.030	10.95	0.0897	-0.00163	-0.00957	-2.049
0.040	11.72	0.0878	-0.01591	-0.02312	-1.512
0.050	12.55	0.0643	-0.03826	-0.06308	-0.389
0.055	12.87	0.0478	-0.07263	-0.06156	-0.049
0.060	13.15	0.0164	-0.0806	0.0819	0.655
0.070	13.41	0	-0.03154	0.16944	
0.100	13.62	0	0	0.07509	
0.200	13.88	0	0	0	



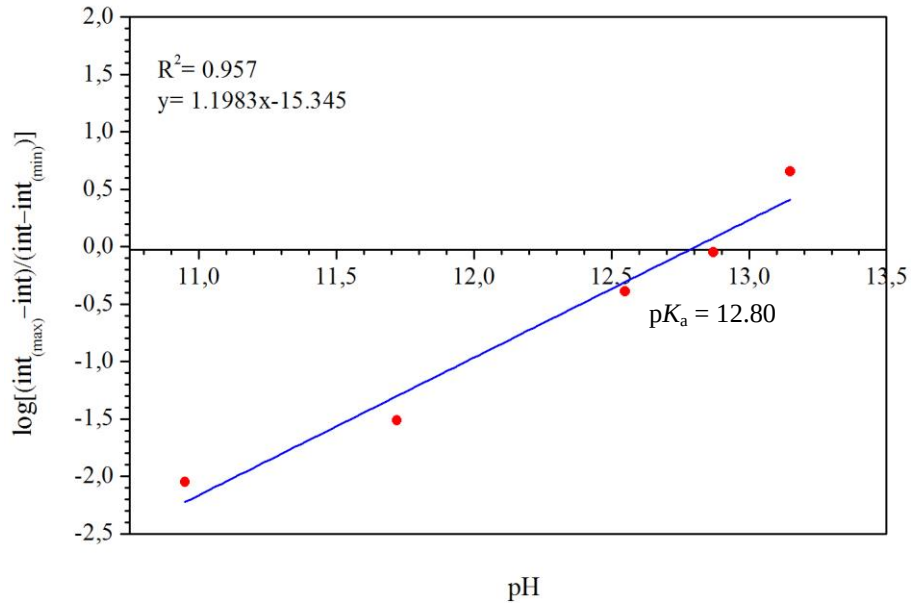
Şekil 5.82. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-(2-feniletıl)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.83. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-(2-feniletıl)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

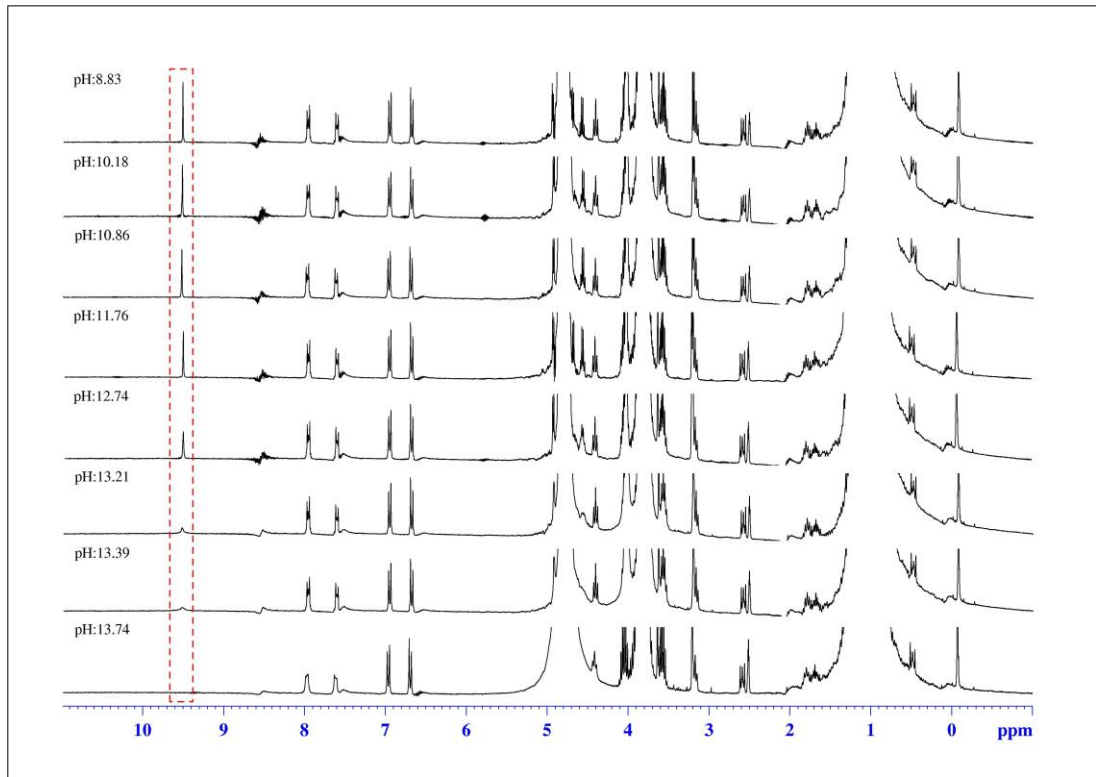


Şekil 5.84. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-(2-feniletıl)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.85. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-(2-feniletil)benzimidazolyum bromür (8) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

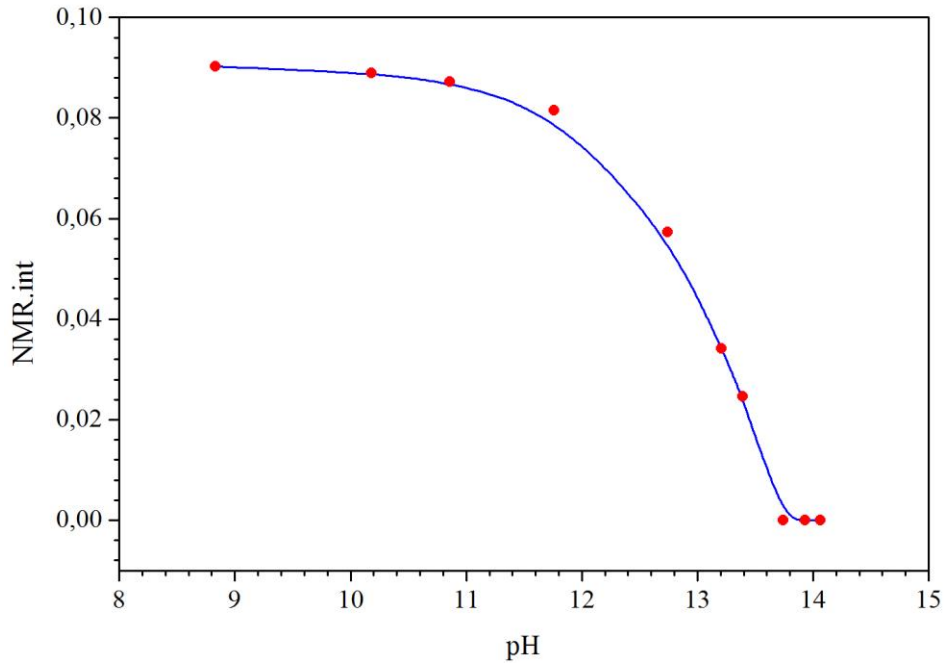
5.2.7. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



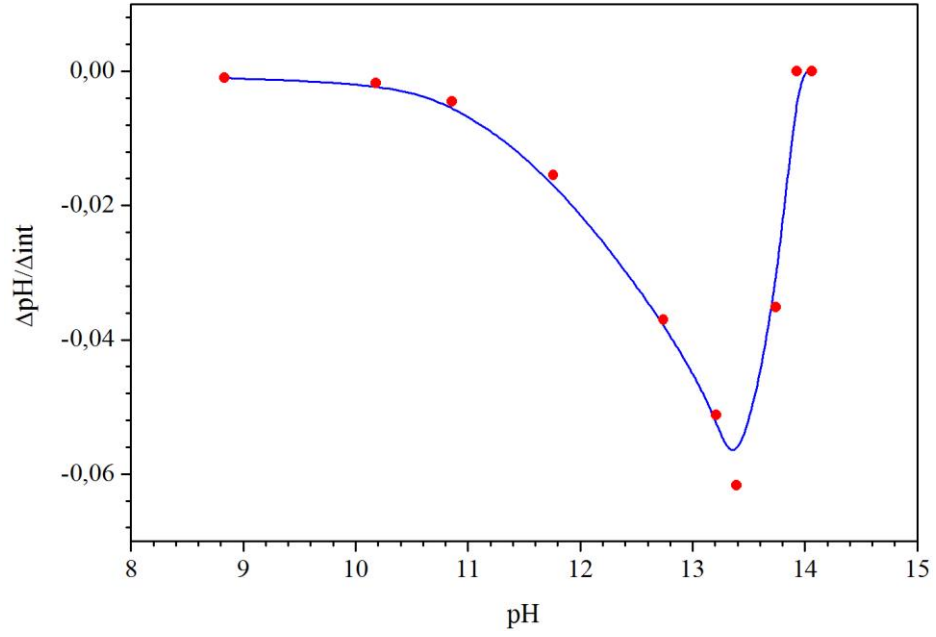
Şekil 5.86. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.9. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]–3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

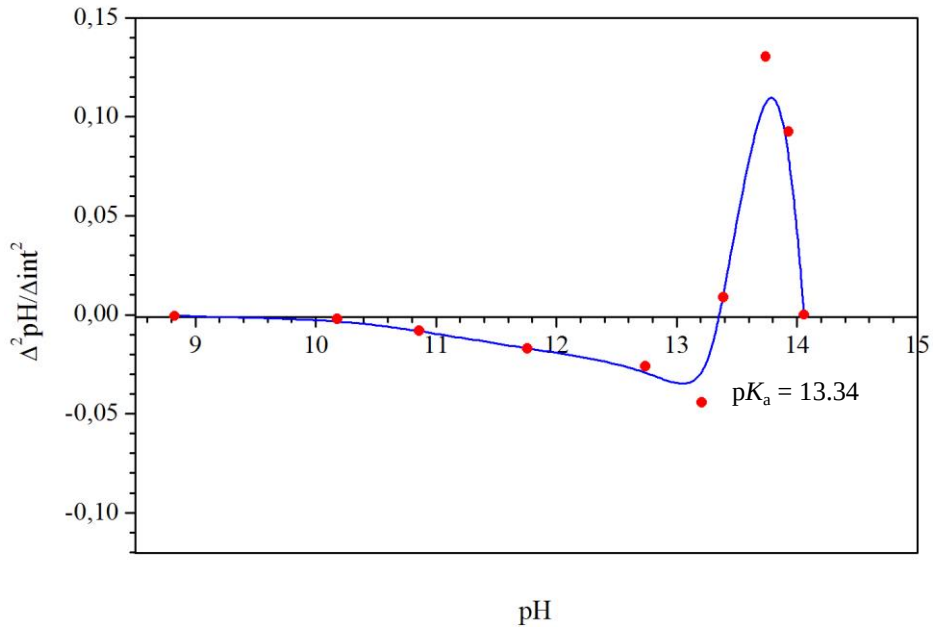
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.020	8.83	0.09029	-9.92593E-4	-6.01872E-4	
0.030	10.18	0.08895	-0.00181	-0.00226	-1.822
0.060	10.86	0.08717	-0.00448	-0.00809	-1.446
0.070	11.76	0.08147	-0.0155	-0.01708	-0.965
0.080	12.74	0.0573	-0.03697	-0.02606	-0.239
0.085	13.21	0.03414	-0.05117	-0.04424	0.216
0.100	13.39	0.02459	-0.06166	0.00876	0.427
0.150	13.74	0	-0.03513	0.13034	
0.200	13.93	0	0	0.09244	
0.300	14.06	0	0	0	



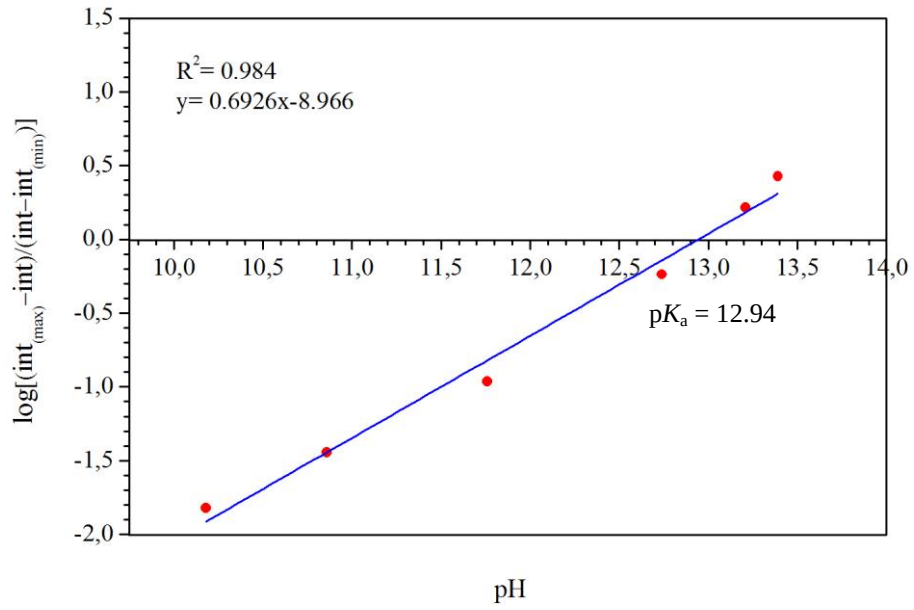
Şekil 5.87. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]–3-pentilbenzimidazolyum bromür (9) tuzunun 10 mM’lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.88. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (**9**) tuzunun 10 mM’lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

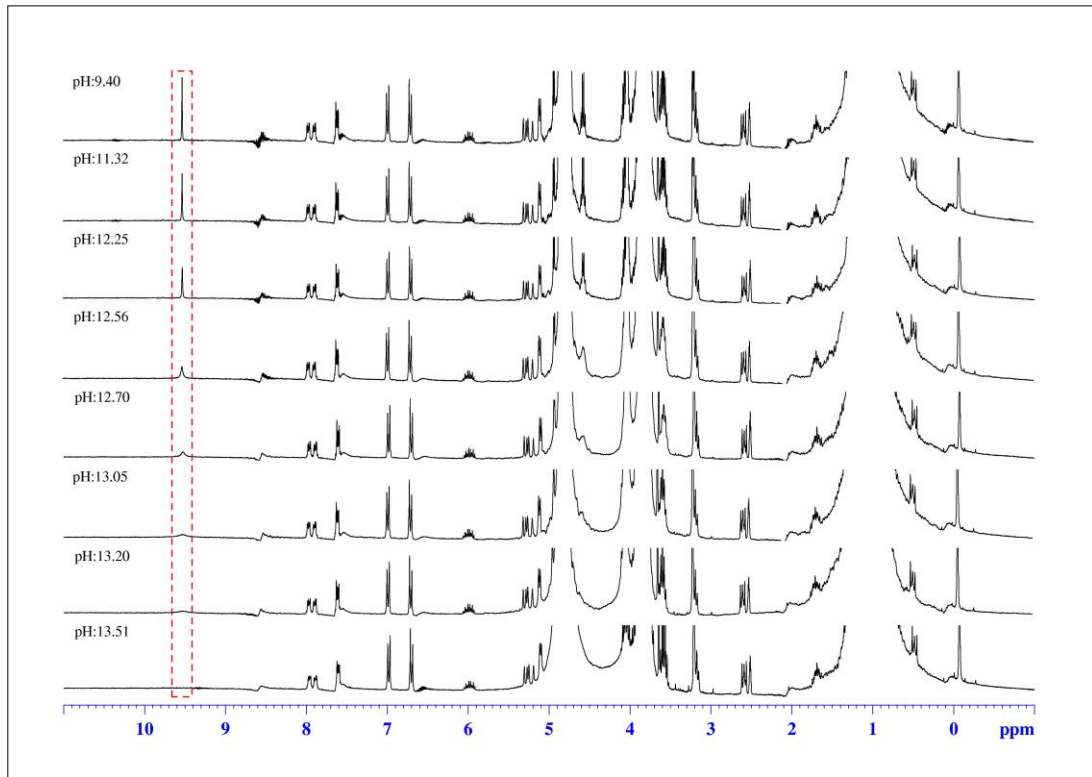


Şekil 5.89. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (**9**) tuzunun 10 mM’lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.90. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-pentilbenzimidazolyum bromür (**9**) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

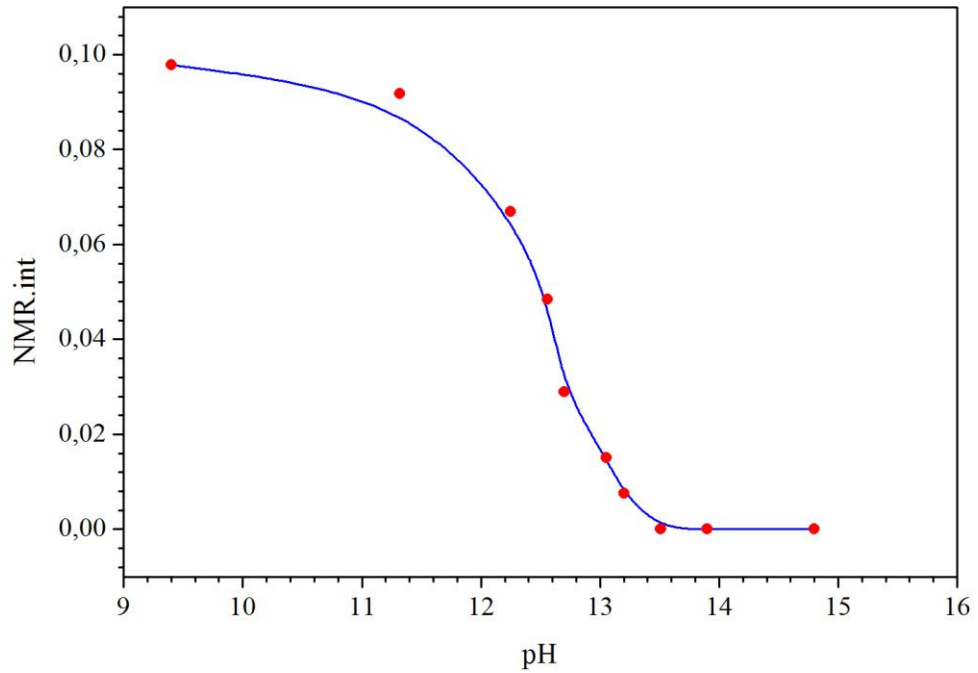
5.2.8. 1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (**10**) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



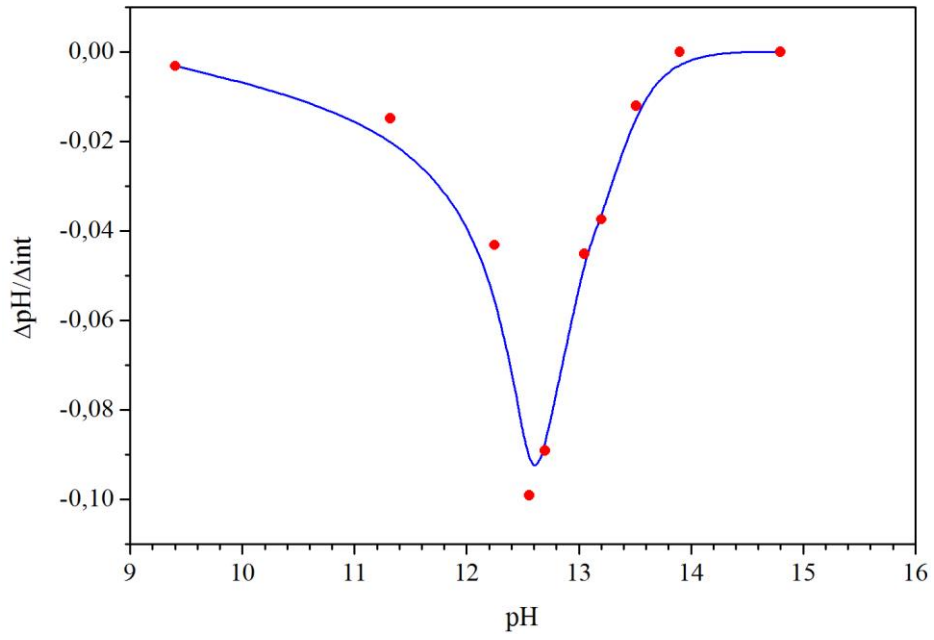
Şekil 5.91. DSS ve 1-alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (**10**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.10. 1-Alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (**10**) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

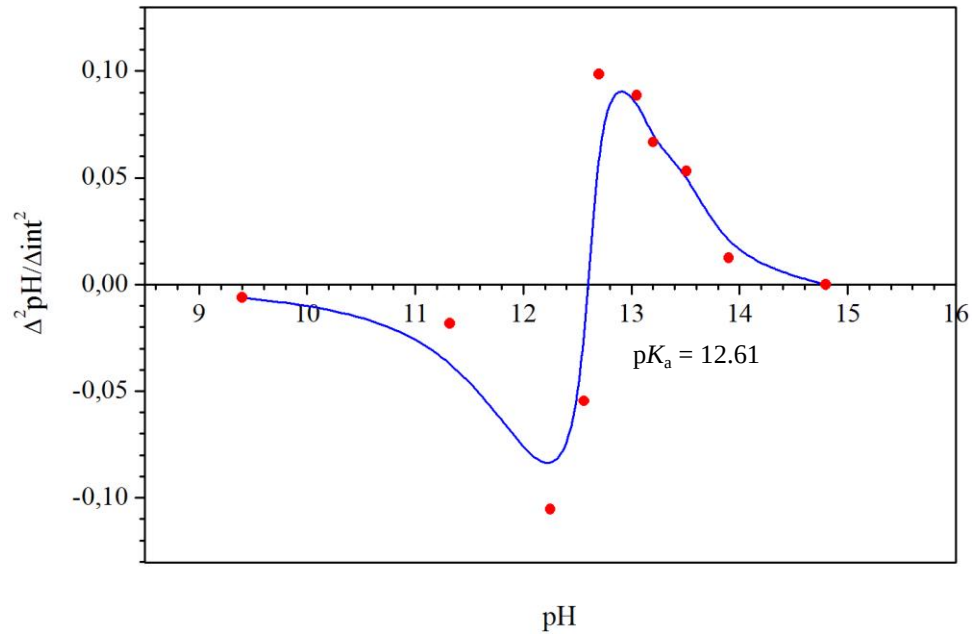
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	9.40	0.0978	-0.00318	-0.00612	
0.070	11.32	0.0917	-0.01492	-0.01825	-1.177
0.080	12.25	0.0669	-0.04317	-0.10543	-0.335
0.085	12.56	0.0484	-0.09912	-0.0546	0.0089
0.090	12.7	0.029	-0.08914	0.09844	0.375
0.100	13.05	0.0151	-0.04519	0.08866	0.738
0.150	13.20	0.0075	-0.03743	0.06673	1.080
0.200	13.51	0	-0.0121	0.0532	
0.300	13.90	0	0	0.01234	
0.500	14.80	0	0	0	



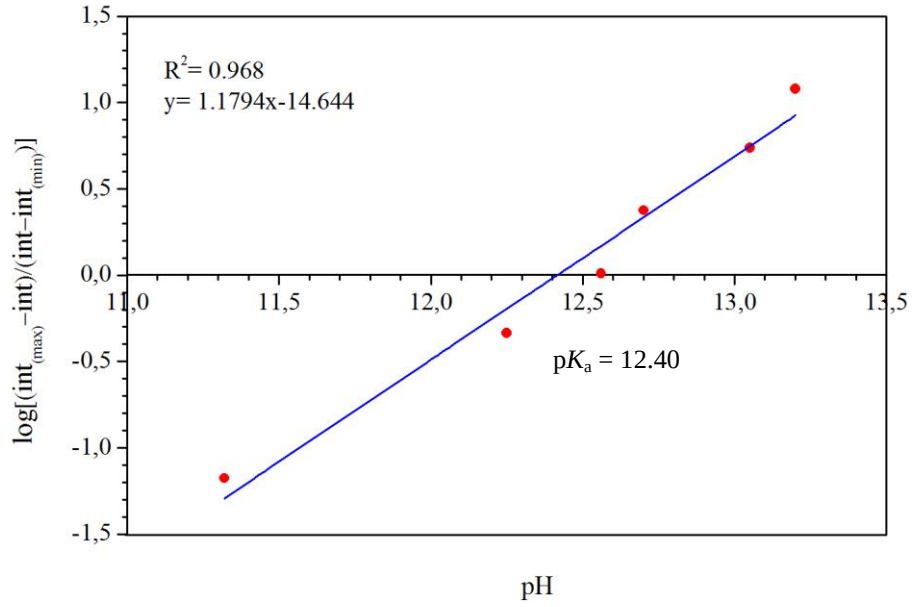
Şekil 5.92. DSS ve 1-alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (**10**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.93. DSS ve 1-alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (**10**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH / \Delta int$ eğrisi

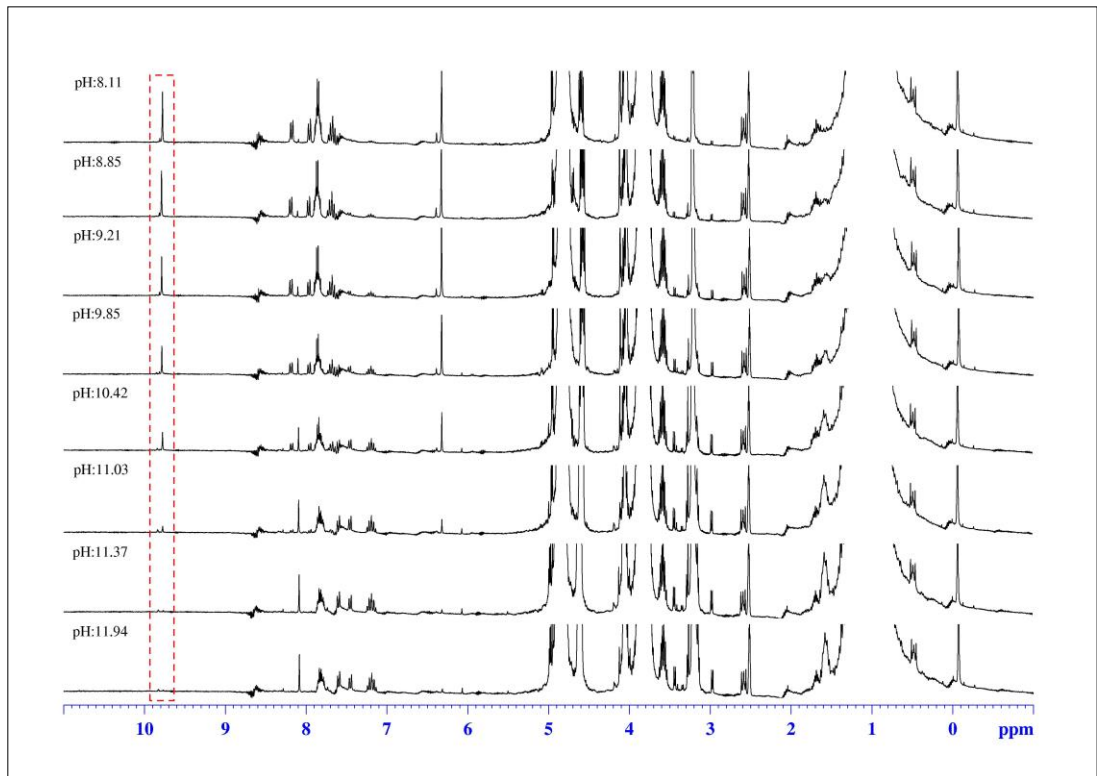


Şekil 5.94. DSS ve 1-alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (**10**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH / \Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.95. DSS ve 1-alil-3-[2-(4-metoksifenil)etil]benzimidazolyum bromür (**10**) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

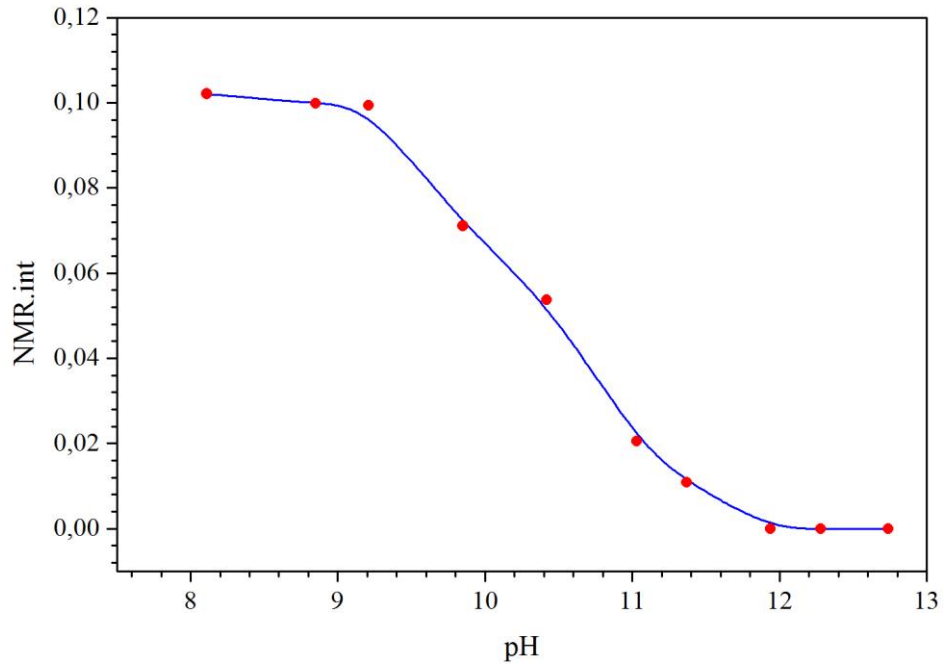
5.2.9. 1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



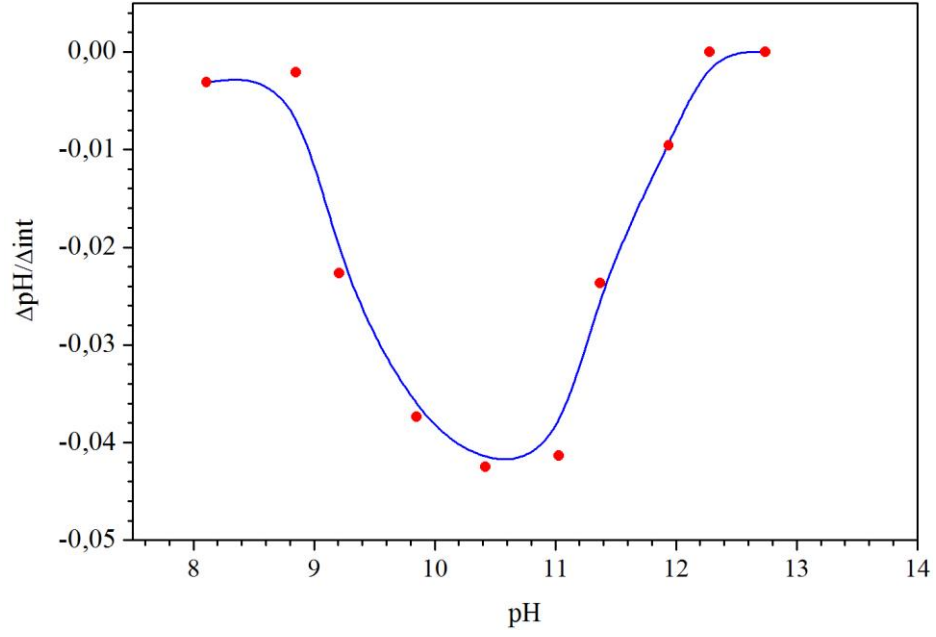
Şekil 5.96. DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.11. 1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

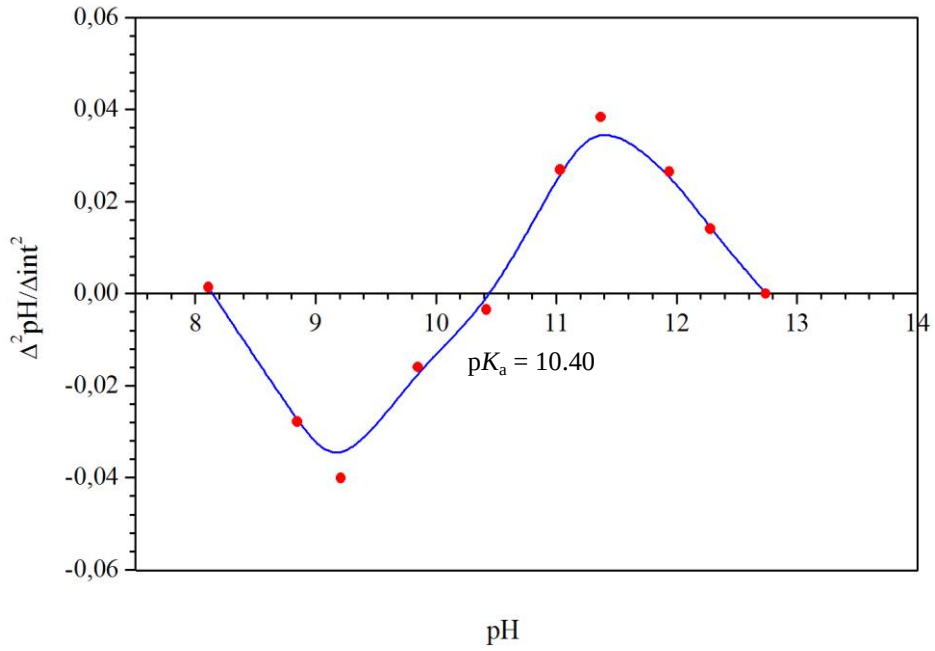
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	8.11	0.1021	-0.00311	0.00135	
0.080	8.85	0.0998	-0.00211	-0.02787	-1.637
0.120	9.21	0.0994	-0.02266	-0.04004	-1.088
0.220	9.85	0.0711	-0.03737	-0.01597	-0.361
0.350	10.42	0.0537	-0.04248	-0.00354	-0.045
0.450	11.03	0.0205	-0.04133	0.02690	0.599
0.520	11.37	0.0109	-0.02368	0.03834	0.922
0.550	11.94	0	-0.00956	0.02644	
0.600	12.28	0	0	0.01406	
0.700	12.74	0	0	0	



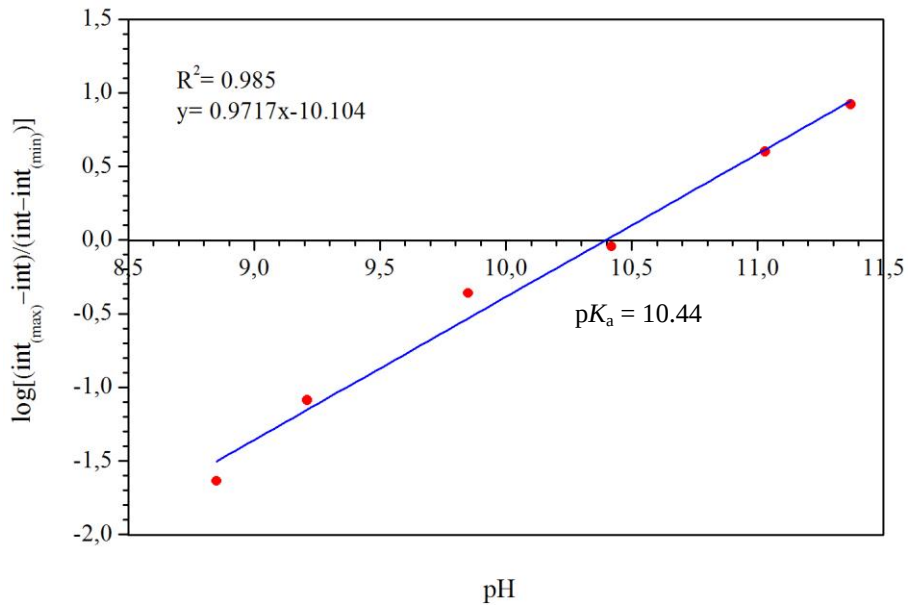
Şekil 5.97. DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.98. DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

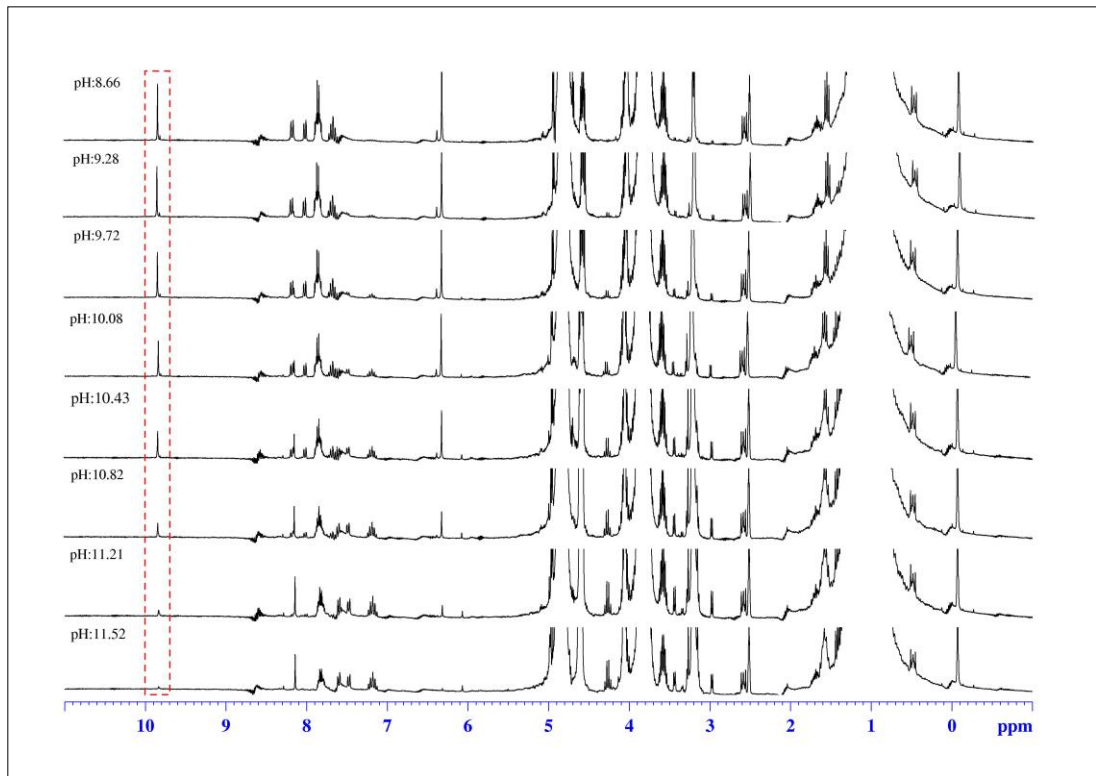


Şekil 5.99. DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.100. DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

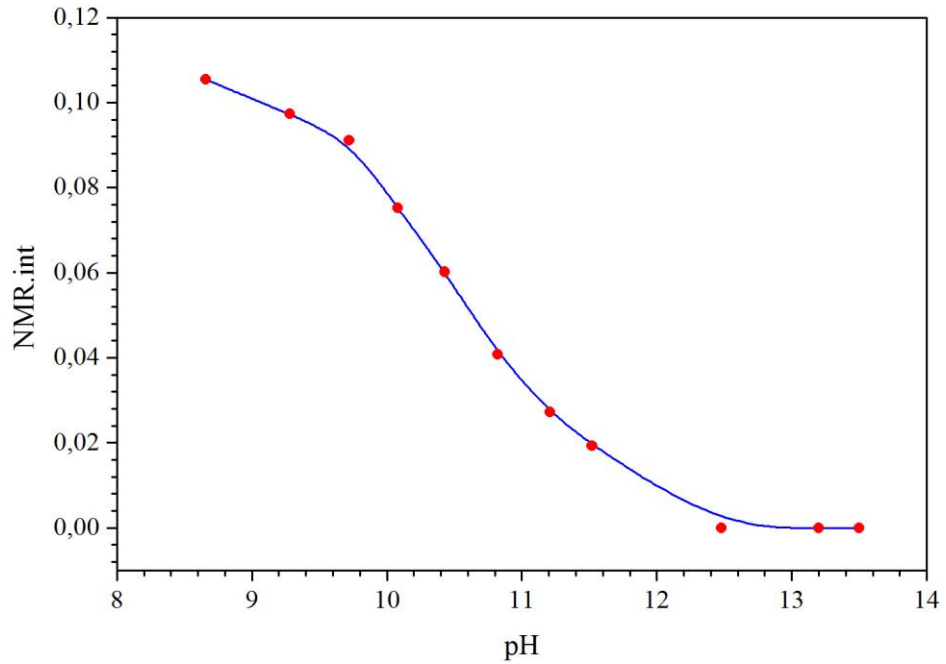
5.2.10. 1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



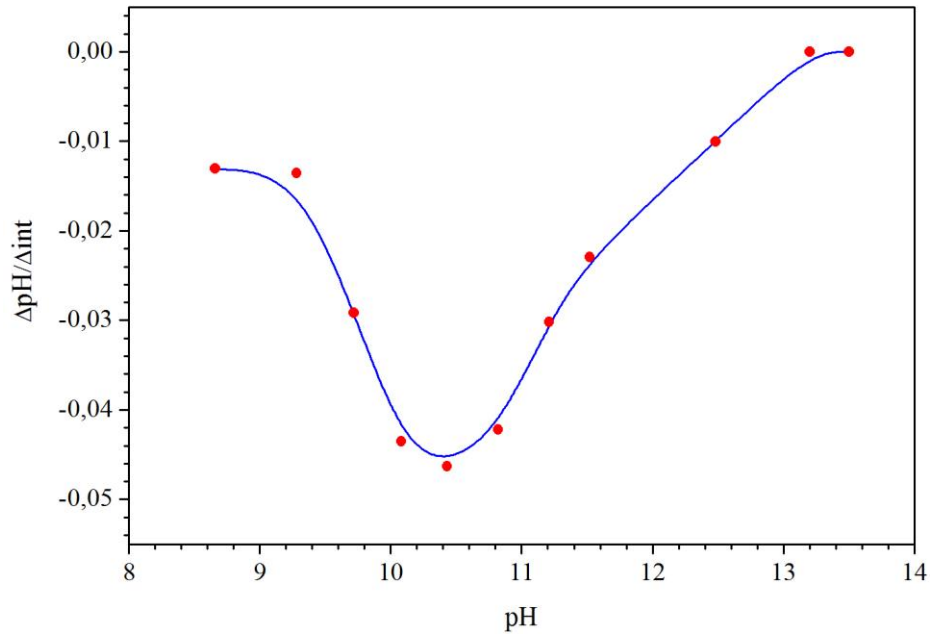
Şekil 5.101. DSS ve 1-etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.12. 1-Etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**12**) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

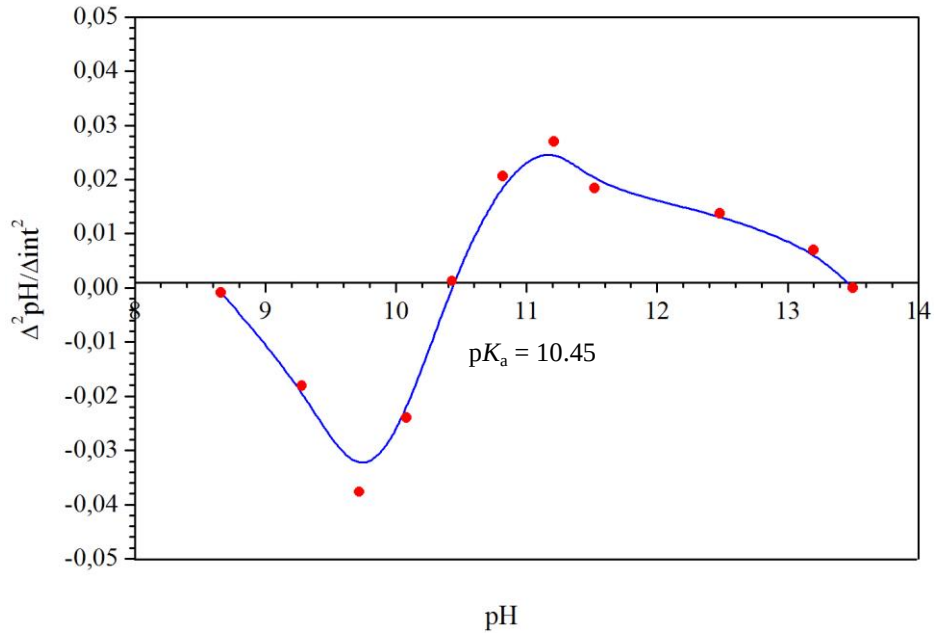
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	8.66	0.1054	-0.01306	-8.27736E-4	
0.080	9.28	0.0973	-0.01358	-0.01809	-1.079
0.120	9.72	0.0911	-0.02913	-0.03765	-0.804
0.200	10.08	0.0752	-0.04351	-0.02396	-0.396
0.300	10.43	0.0602	-0.04630	0.00130	-0.124
0.400	10.82	0.0408	-0.04218	0.02063	0.199
0.500	11.21	0.0273	-0.03021	0.02705	0.456
0.550	11.52	0.0193	-0.02296	0.01842	0.649
0.650	12.48	0	-0.01005	0.01370	
0.700	13.20	0	0	0.00698	
0.800	13.50	0	0	0	



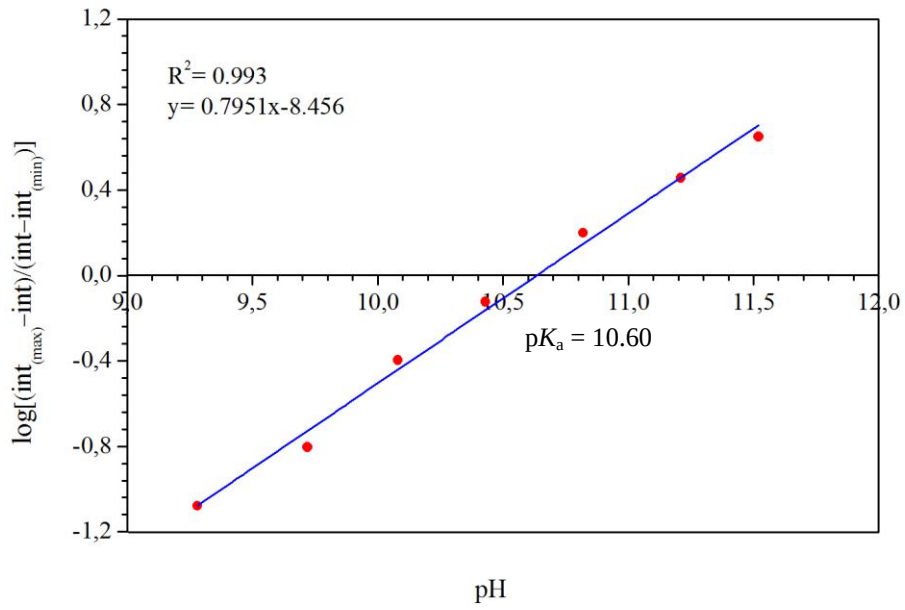
Şekil 5.102. DSS ve 1-etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**12**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.103. DSS ve 1-etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

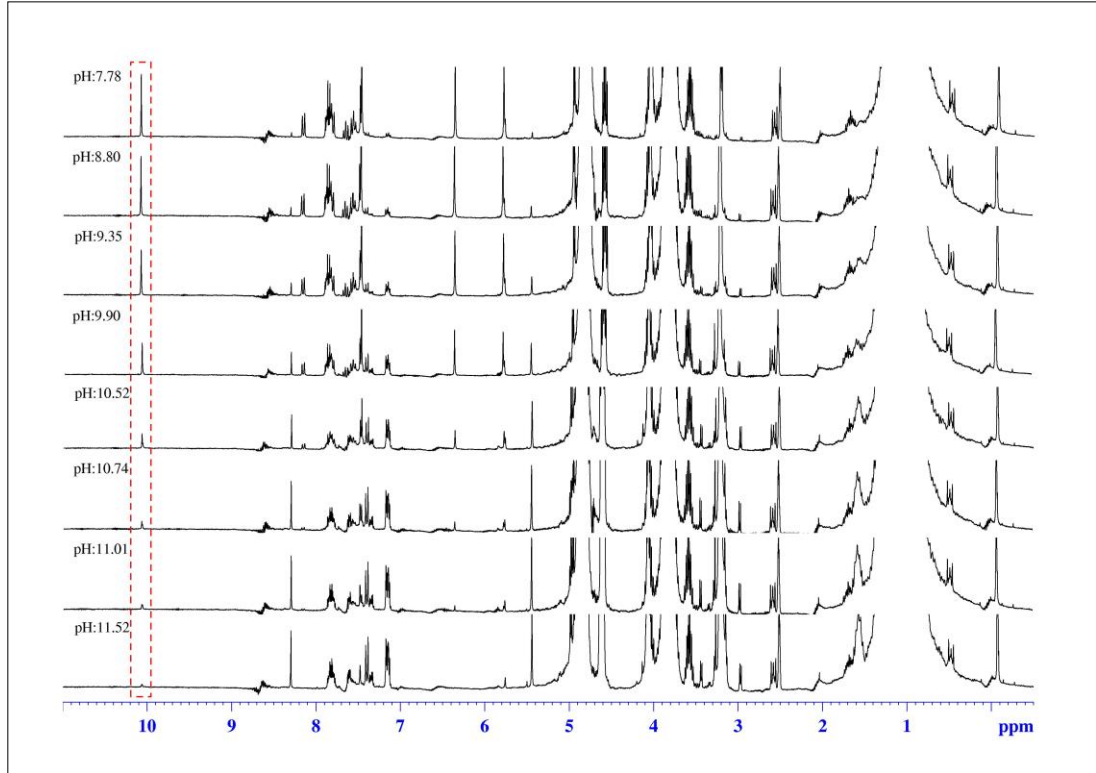


Şekil 5.104. DSS ve 1-etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.105. DSS ve 1-etil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (12) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

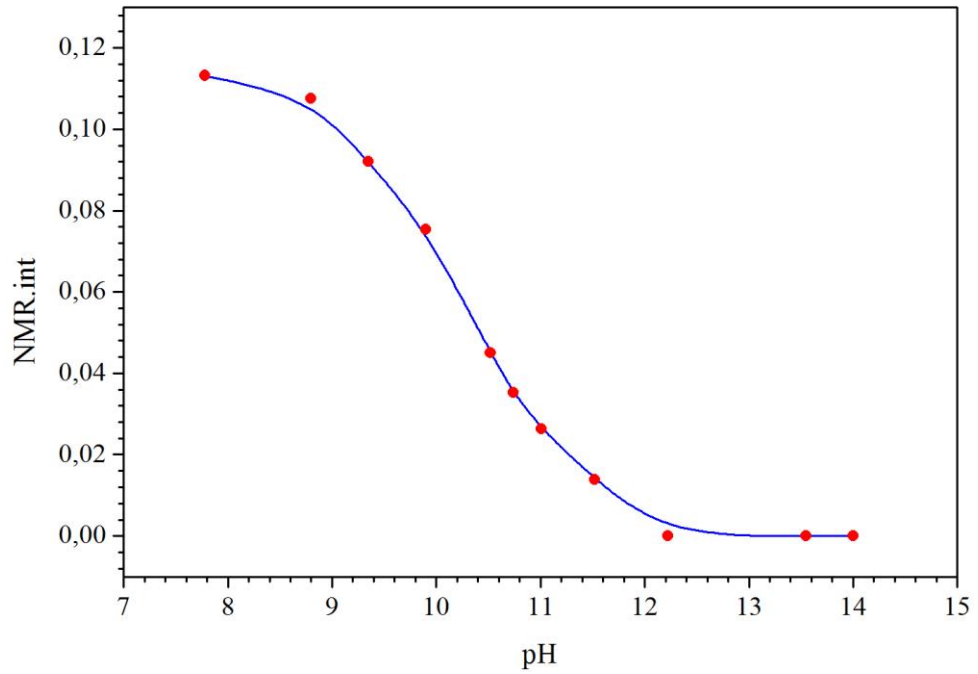
5.2.11. 1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



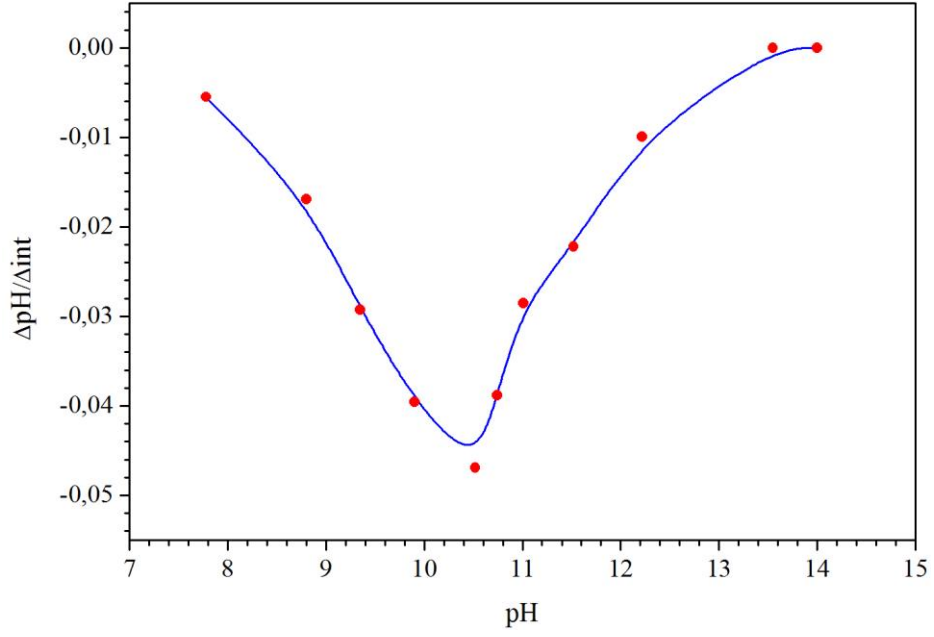
Şekil 5.106. DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.13. 1-(4-Brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

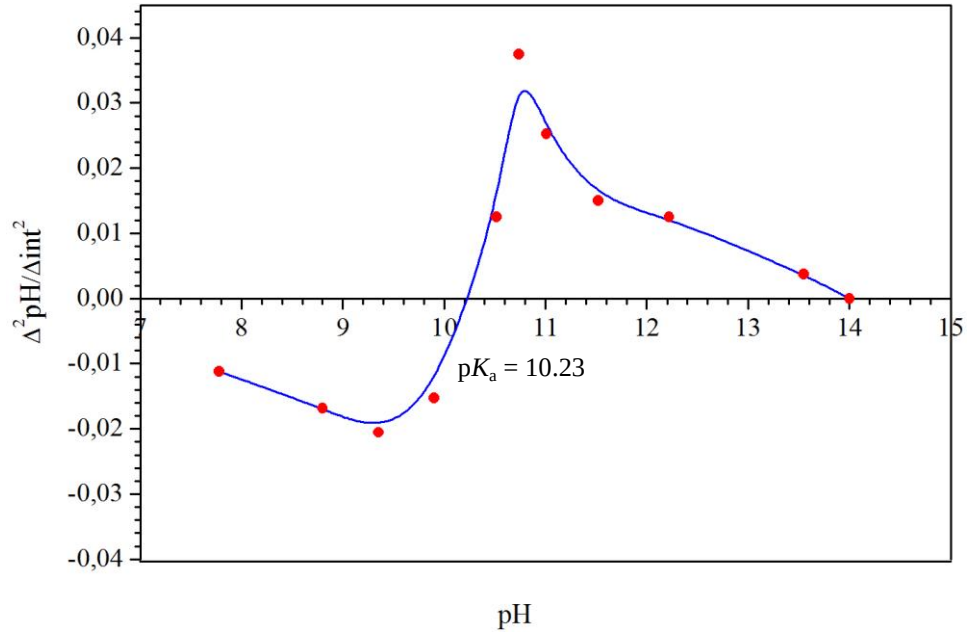
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	7.78	0.1132	-0.00549	-0.01121	
0.080	8.80	0.1076	-0.01693	-0.01683	-1.284
0.120	9.35	0.092	-0.02927	-0.02054	-0.637
0.240	9.90	0.0754	-0.03953	-0.0153	-0.299
0.350	10.52	0.0451	-0.04694	0.01252	0.179
0.400	10.74	0.0352	-0.0388	0.03747	0.345
0.500	11.01	0.0264	-0.02855	0.02522	0.517
0.550	11.52	0.0139	-0.02218	0.015	0.854
0.600	12.22	0	-0.00993	0.01249	
0.700	13.55	0	0	0.00373	
0.800	14.00	0	0	0	



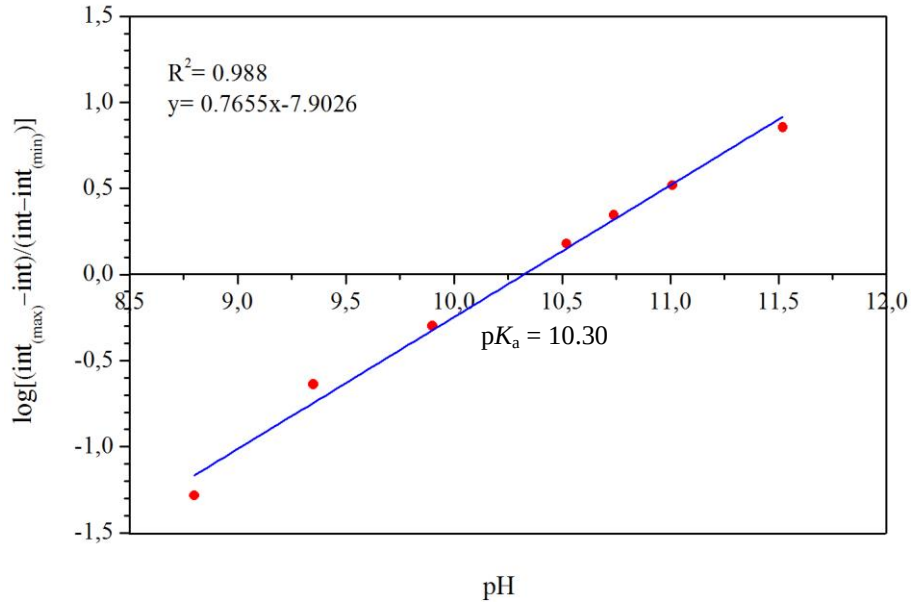
Şekil 5.107. DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.108. DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**13**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

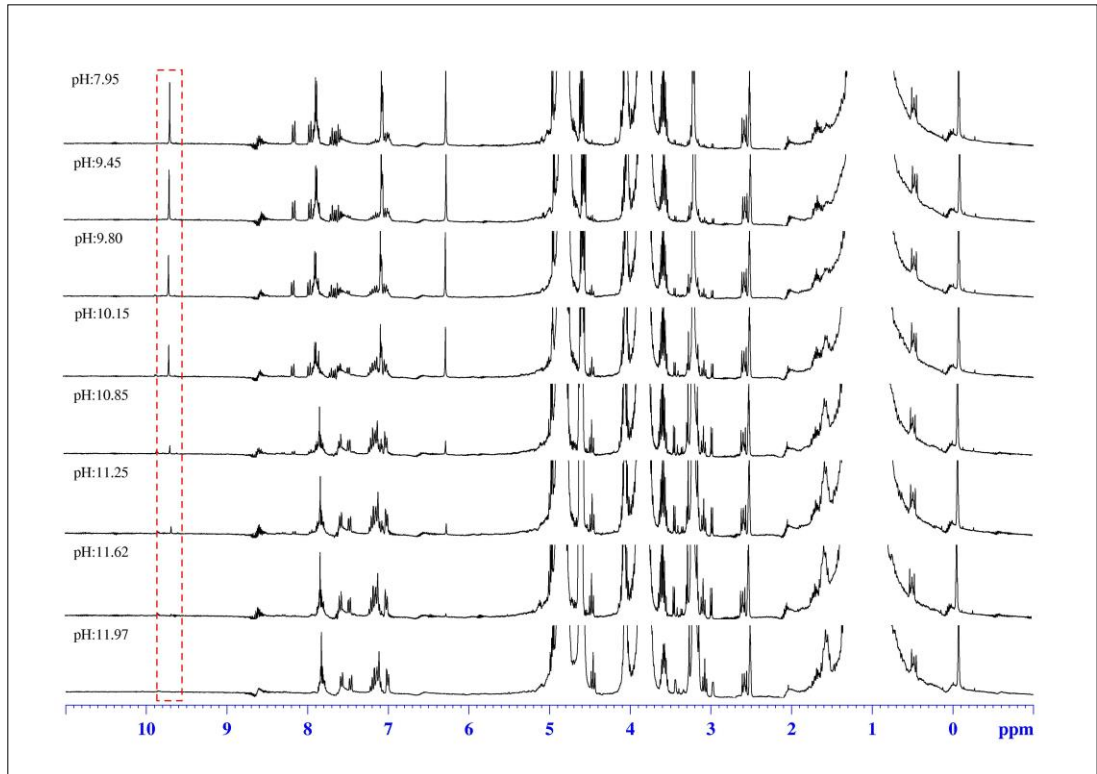


Şekil 5.109. DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**13**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.110. DSS ve 1-(4-brombenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (13) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

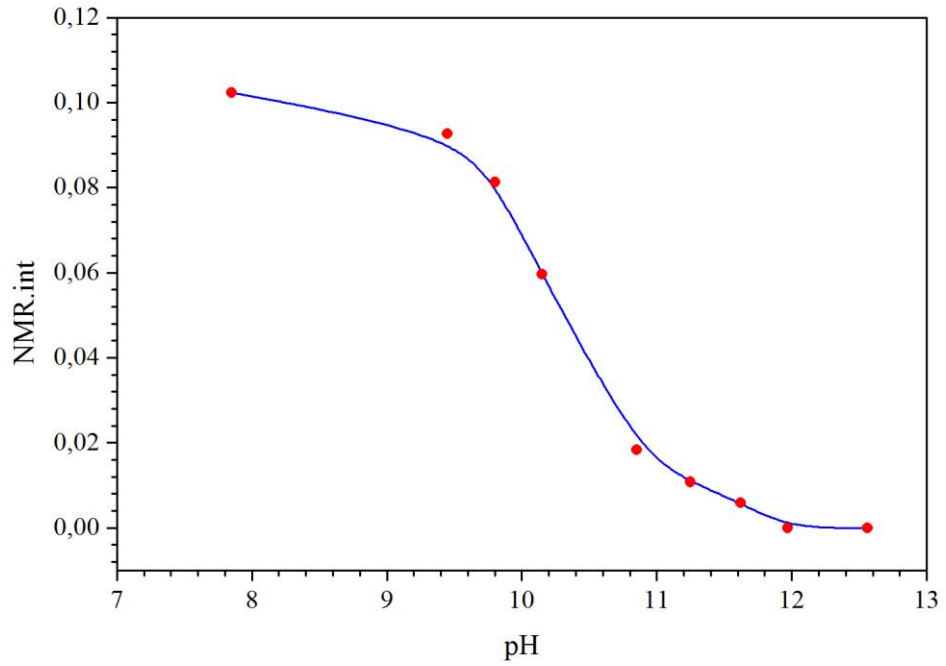
5.2.12. 1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



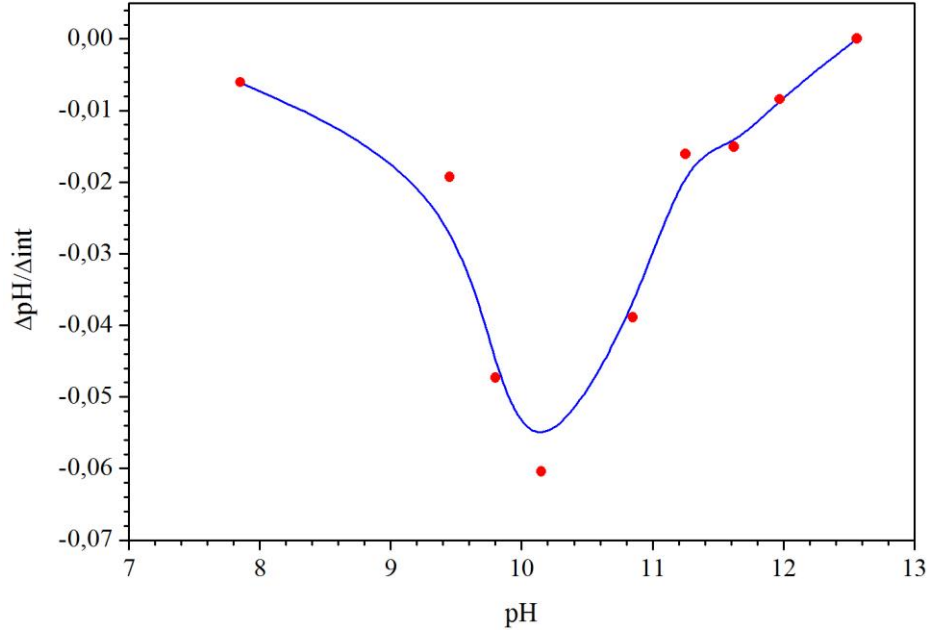
Şekil 5.111. DSS ve 1-(2-feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.14. 1-(2-Feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

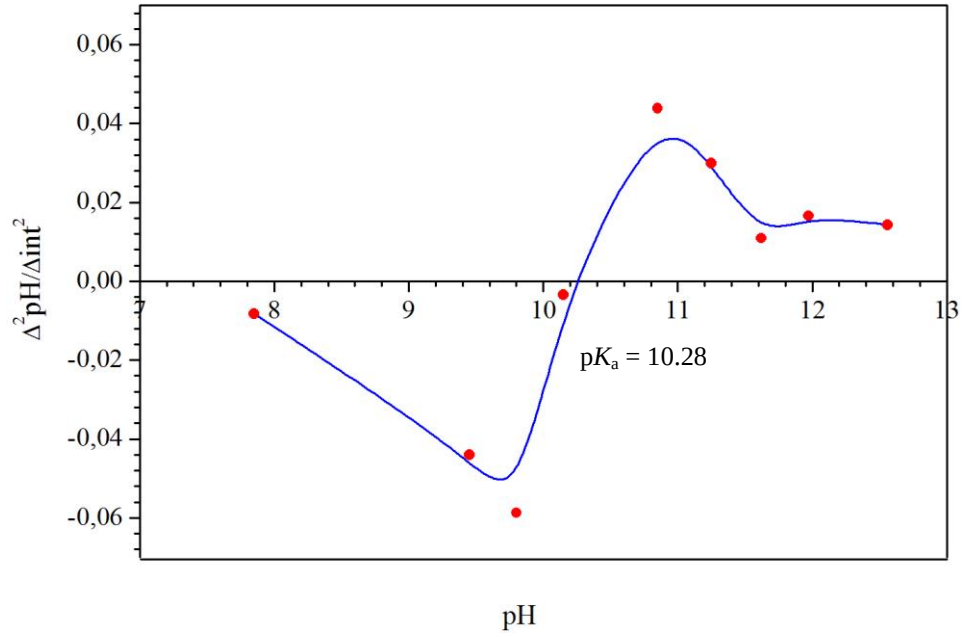
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	7.95	0.1024	-0.00606	-0.00828	
0.080	9.45	0.0927	-0.01932	-0.0441	-0.980
0.120	9.80	0.0813	-0.04729	-0.05873	-0.586
0.250	10.15	0.0596	-0.06043	-0.00342	-0.144
0.400	10.85	0.0184	-0.03893	0.04387	0.659
0.450	11.25	0.0108	-0.01612	0.02996	0.928
0.500	11.62	0.0059	-0.01505	0.01091	1.213
0.550	11.97	0	-0.00843	0.0166	
0.650	12.56	0	0	0.01429	



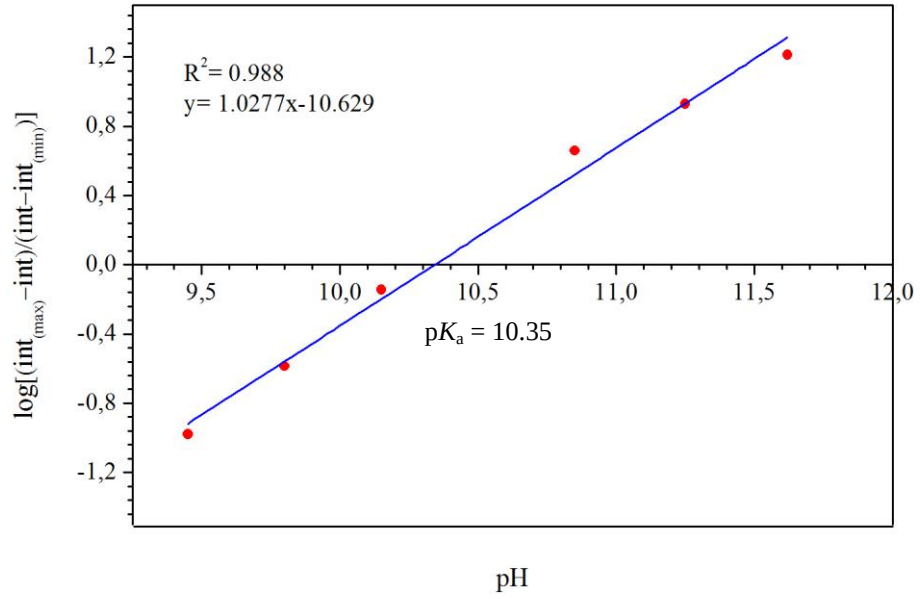
Şekil 5.112. DSS ve 1-(2-feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.113. DSS ve 1-(2-feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**14**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH / \Delta int$ eğrisi

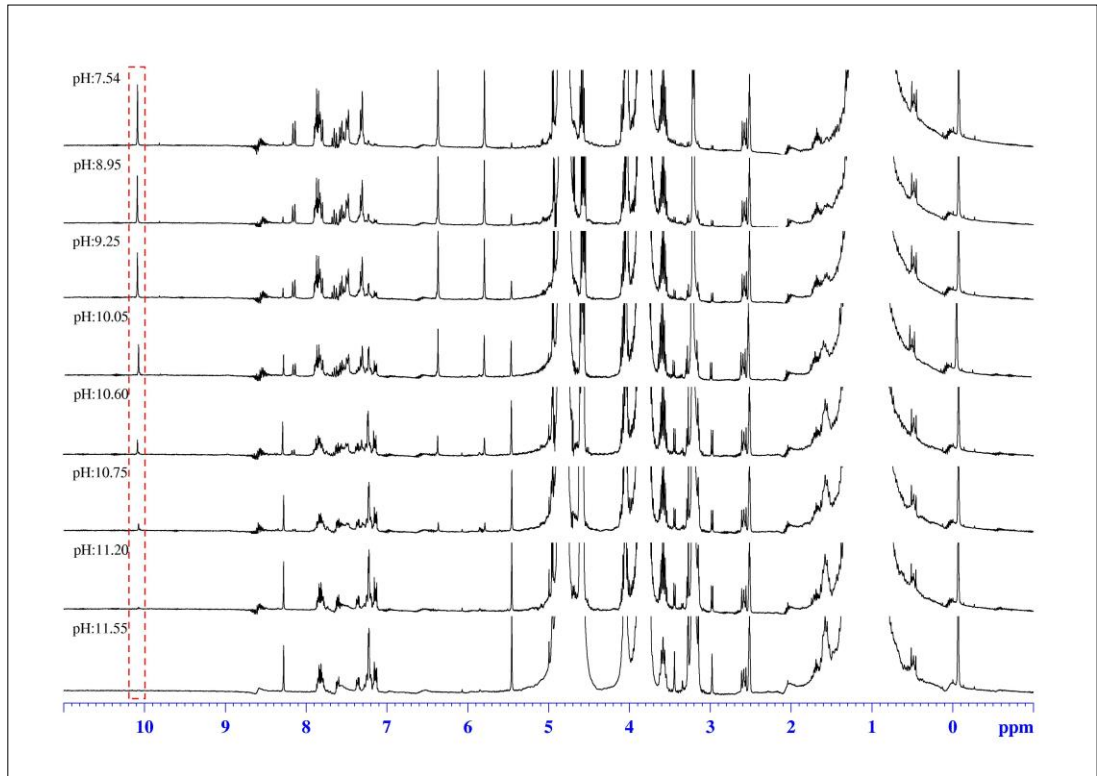


Şekil 5.114. DSS ve 1-(2-feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**14**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH / \Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.115. DSS ve 1-(2-feniletil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (14) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

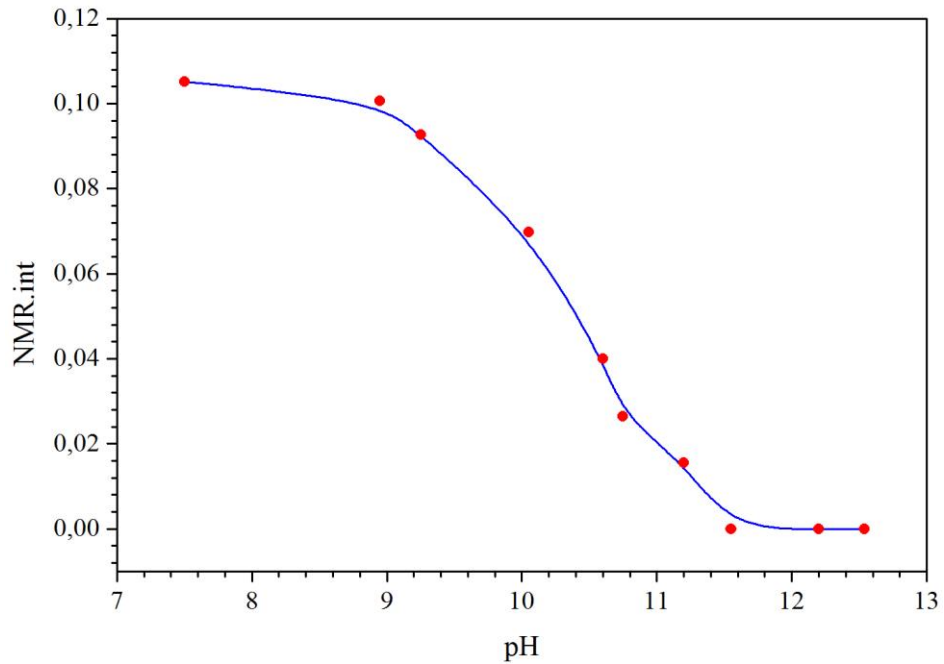
5.2.13. 1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



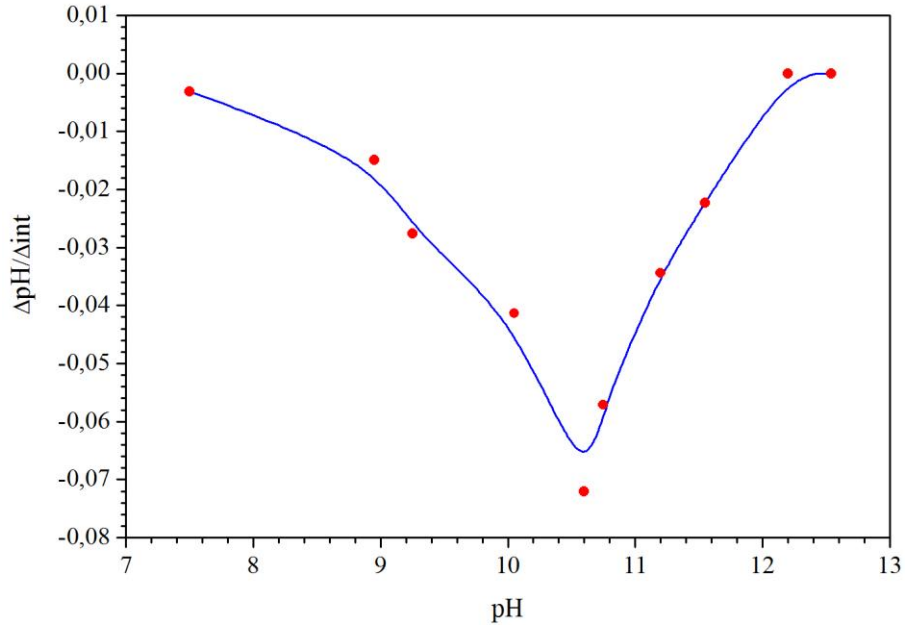
Şekil 5.116. DSS ve 1-benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.15. 1-Benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (**15**) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

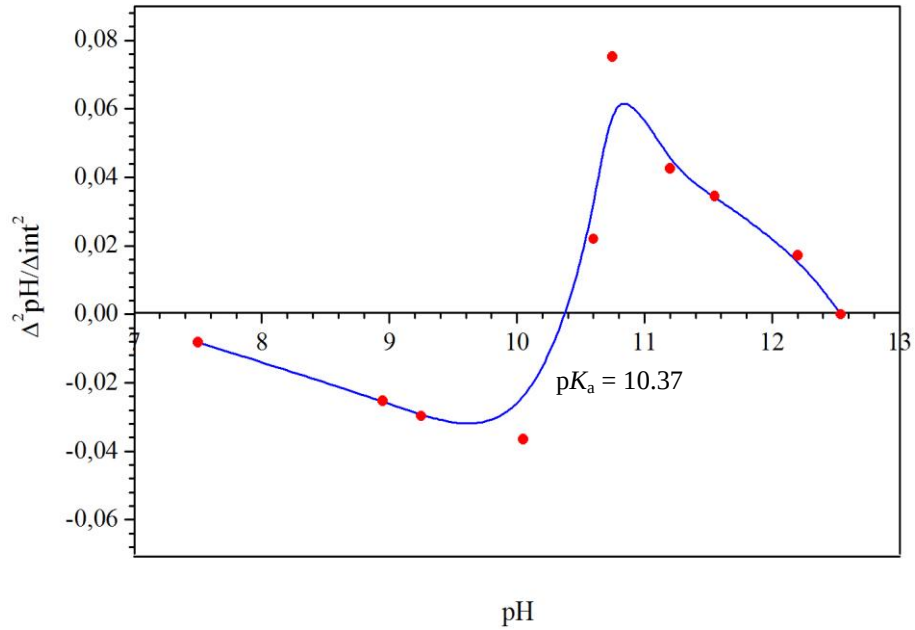
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	7.50	0.1051	-0.0031	-0.00813	
0.080	8.95	0.1006	-0.01489	-0.02523	-1.349
0.120	9.25	0.0926	-0.02758	-0.02976	-0.869
0.240	10.05	0.0698	-0.04134	-0.03655	-0.296
0.400	10.60	0.04	-0.07209	0.02198	0.211
0.450	10.75	0.0265	-0.05711	0.07517	0.472
0.550	11.20	0.0156	-0.0344	0.04254	0.759
0.600	11.55	0	-0.02229	0.03444	
0.700	12.20	0	0	0.01714	
0.800	12.54	0	0	0	



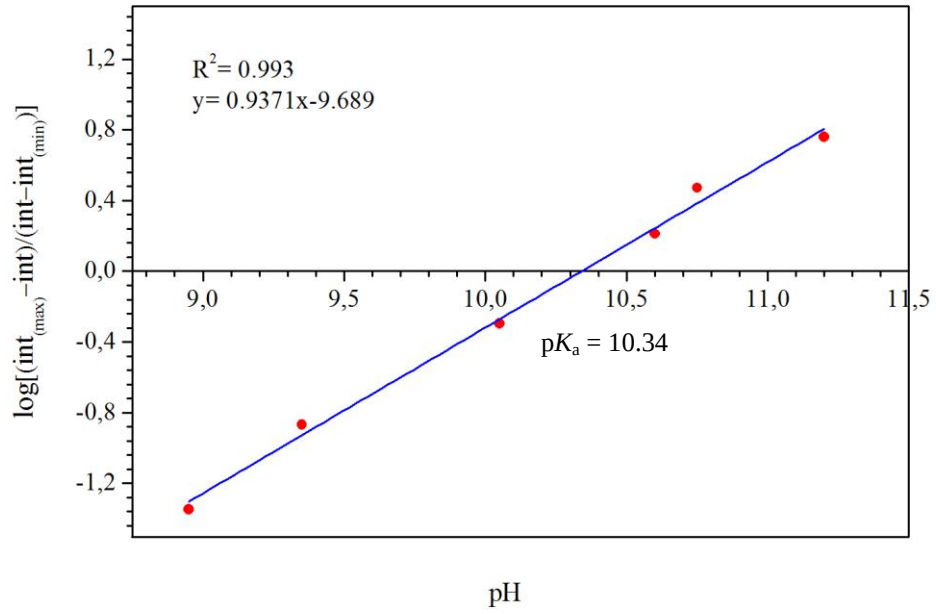
Şekil 5.117. DSS ve 1-benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (**15**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.118. DSS ve 1-benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

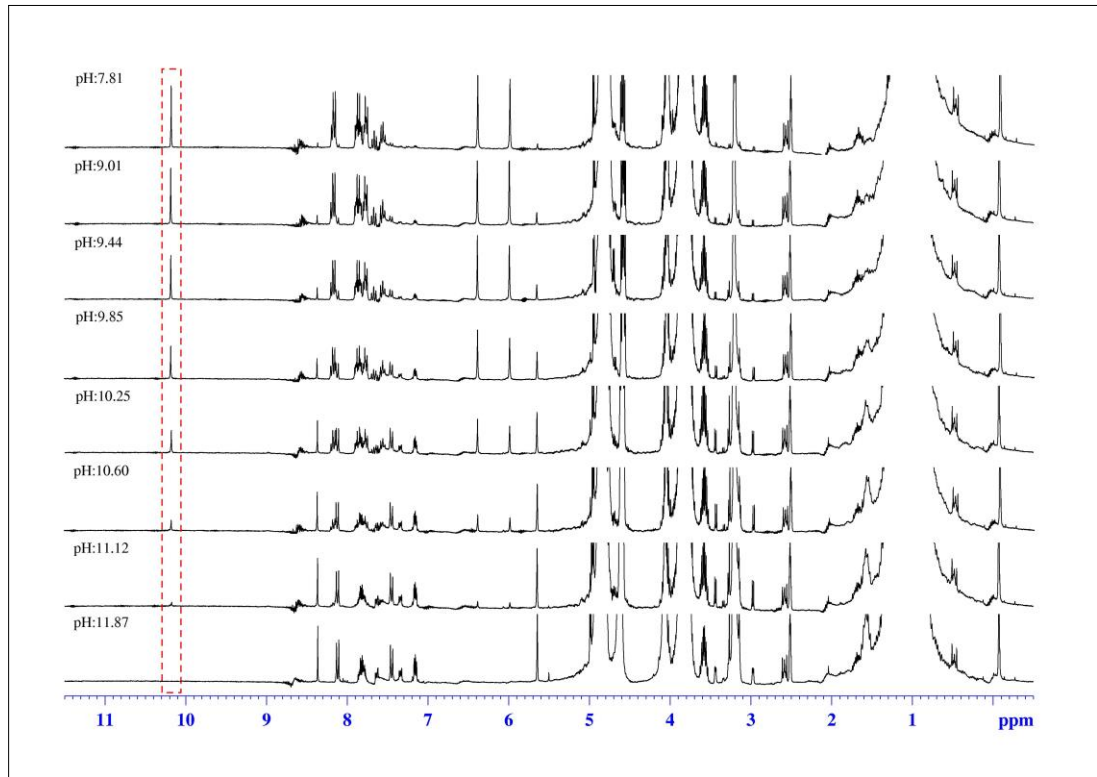


Şekil 5.119. DSS ve 1-benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.120. DSS ve 1-benzil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (15) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

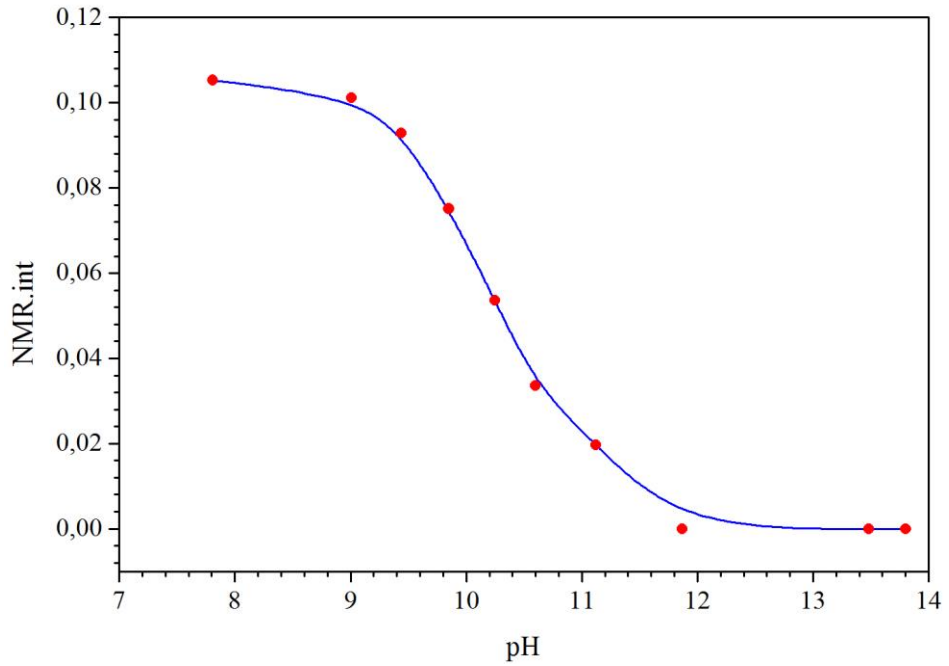
5.2.14. 1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



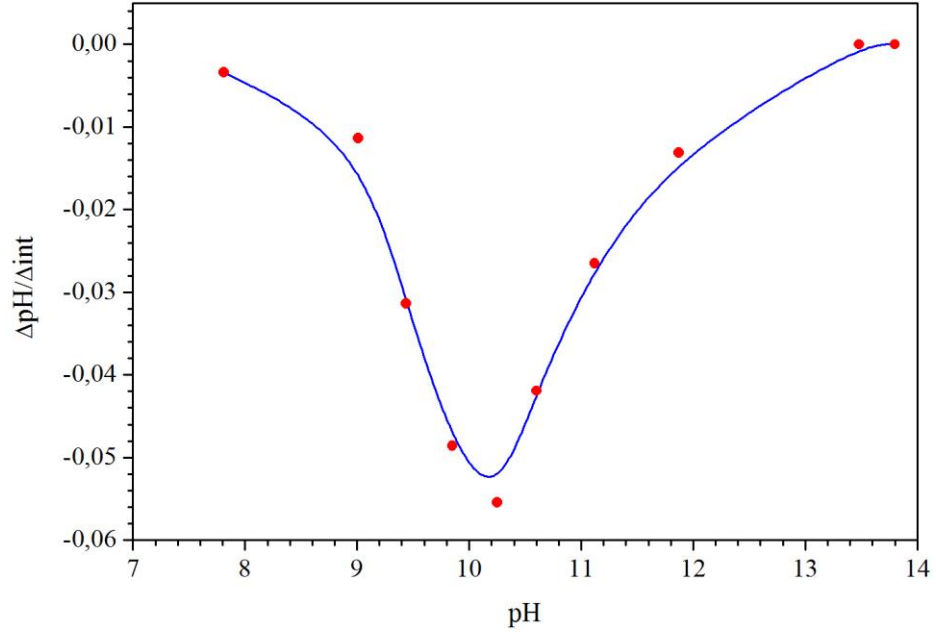
Şekil 5.121. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.16. 1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**16**) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

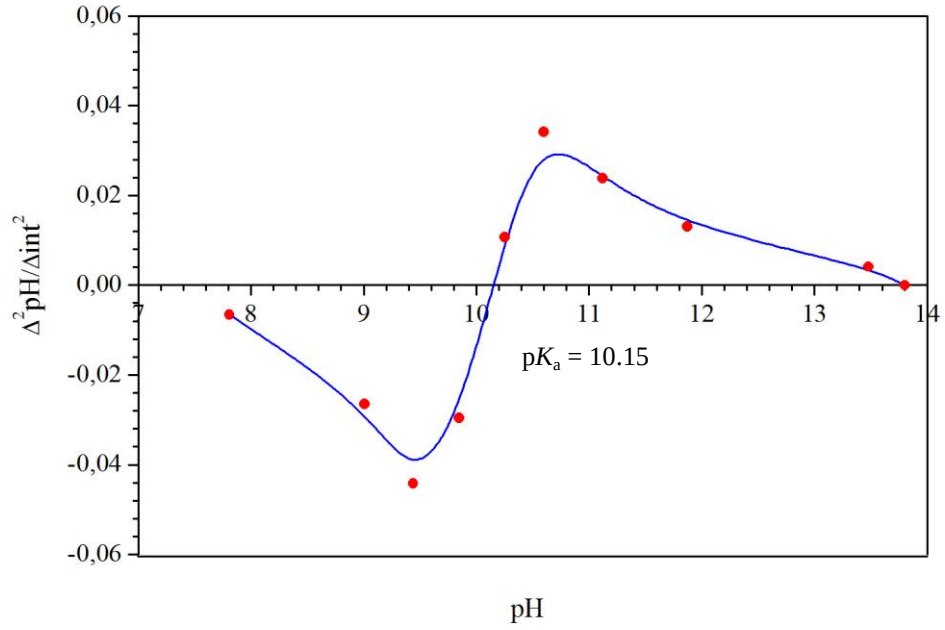
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	7.81	0.1053	-0.00342	-0.00662	
0.080	9.01	0.1012	-0.01136	-0.02656	-1.392
0.120	9.44	0.0929	-0.03136	-0.04426	-0.874
0.220	9.85	0.0751	-0.04858	-0.02958	-0.396
0.320	10.25	0.0536	-0.05545	0.01072	-0.016
0.420	10.60	0.0336	-0.04194	0.03414	0.329
0.520	11.12	0.0197	-0.0265	0.02375	0.638
0.600	11.87	0	-0.01313	0.01299	
0.750	13.48	0	0	0.00408	
0.800	13.80	0	0	0	



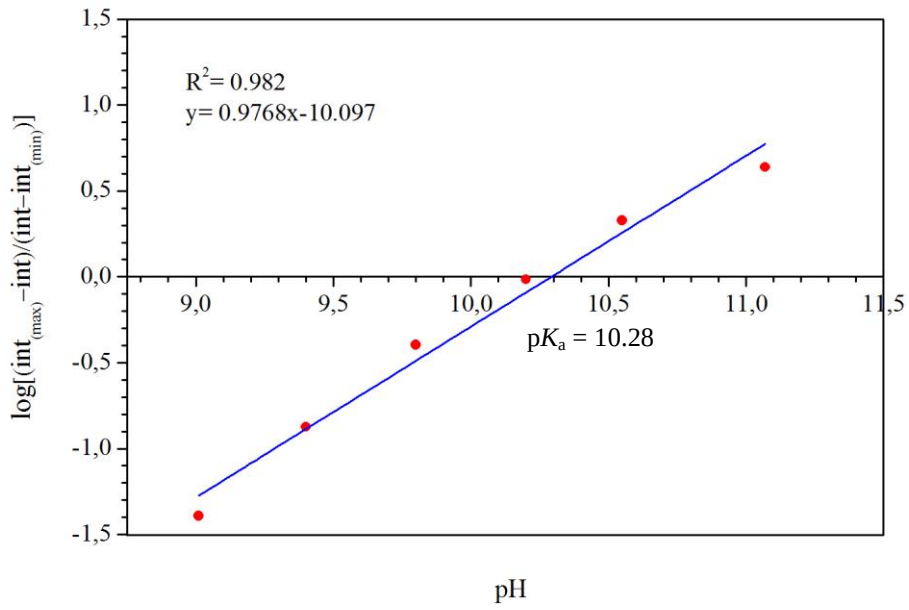
Şekil 5.122. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**16**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.123. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**16**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

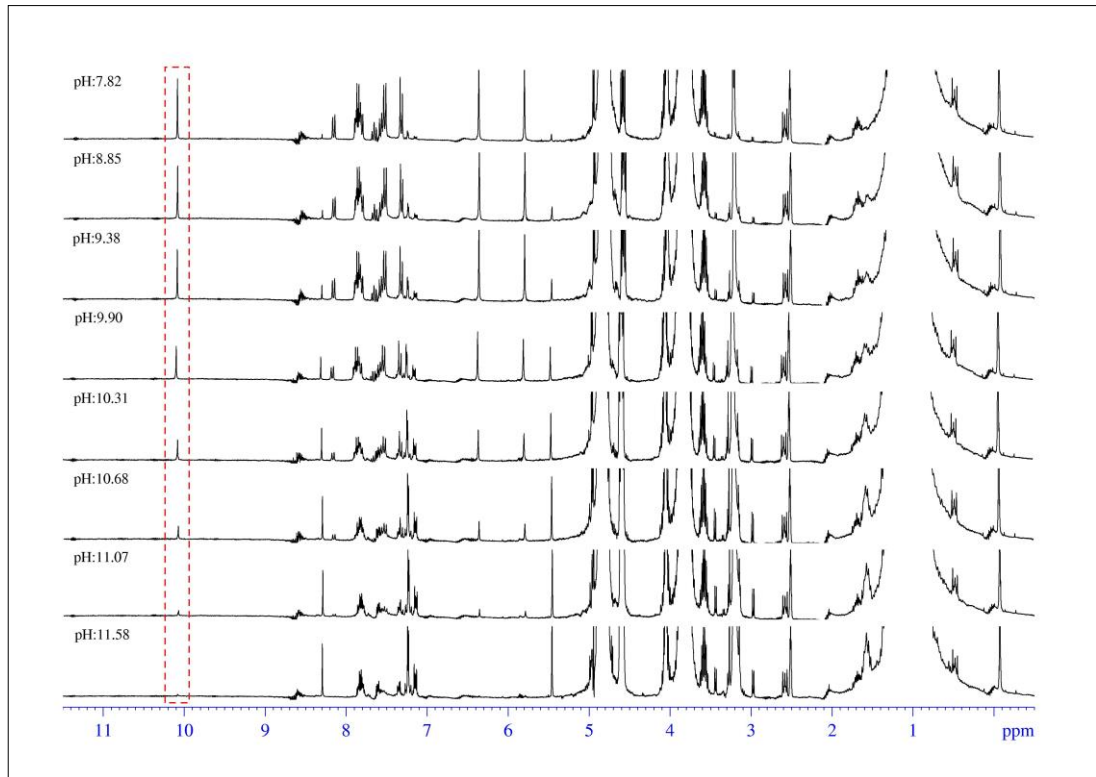


Şekil 5.124. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**16**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.125. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

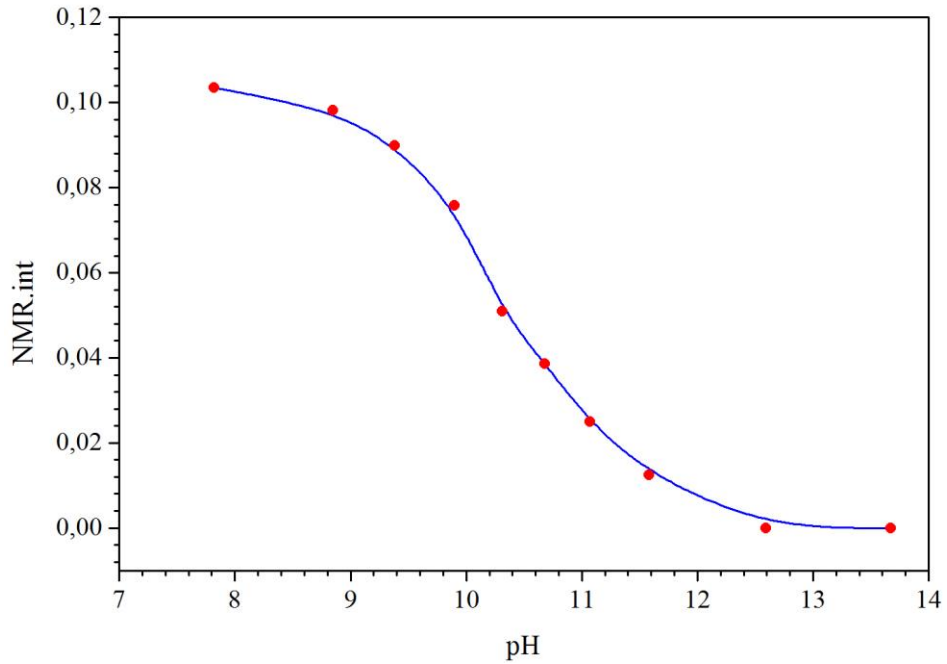
5.2.15. 1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



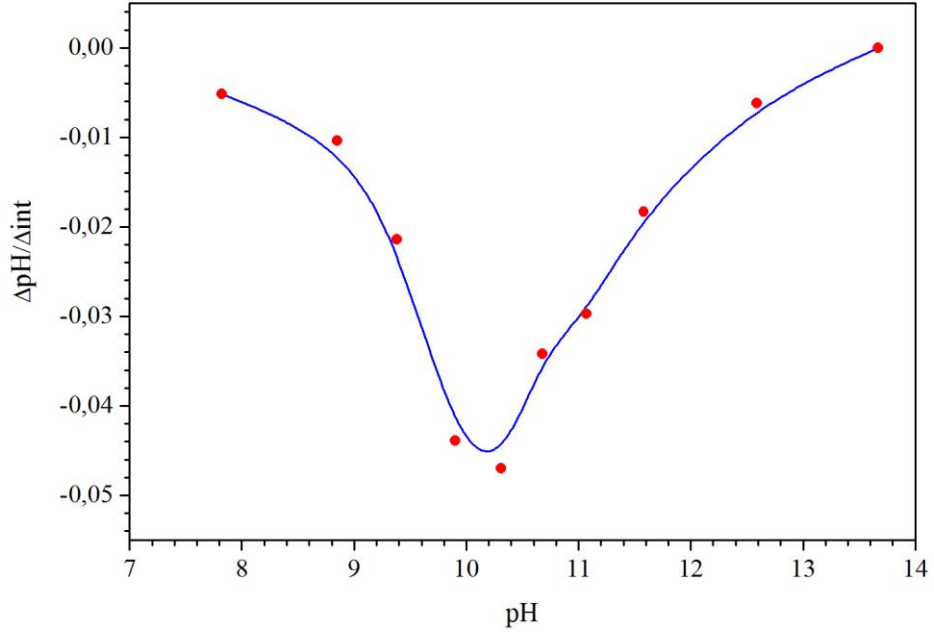
Şekil 5.126. DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.17. 1-(4-Klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

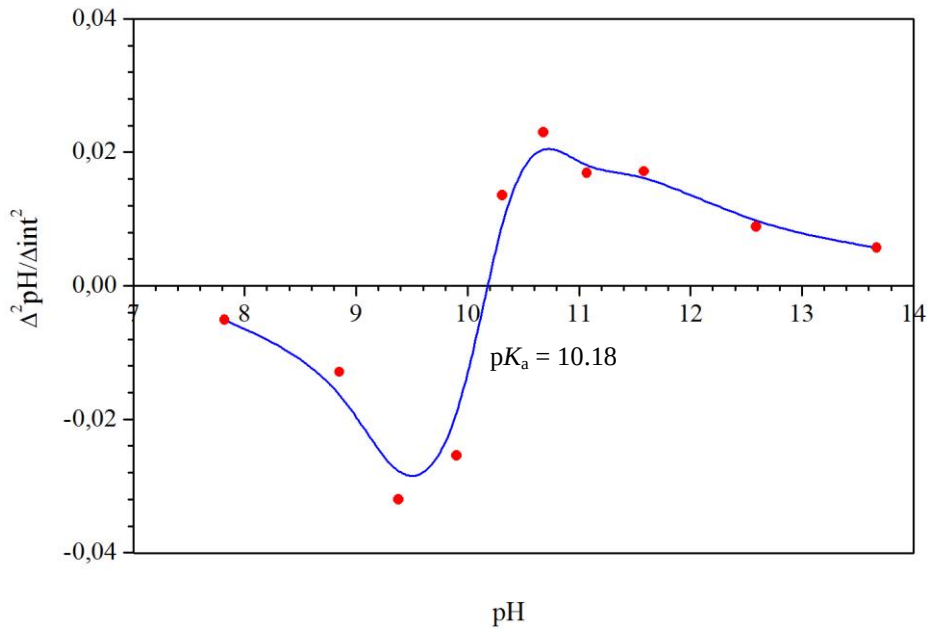
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	7.82	0.1035	-0.00515	-0.0051	
0.080	8.85	0.0982	-0.0104	-0.01292	-1.268
0.120	9.38	0.0899	-0.02139	-0.03203	-0.820
0.220	9.90	0.0758	-0.04392	-0.02541	-0.437
0.320	10.31	0.0509	-0.04699	0.01356	0.014
0.420	10.68	0.0386	-0.03419	0.02302	0.226
0.520	11.07	0.0249	-0.02972	0.01688	0.499
0.600	11.58	0.0125	-0.01834	0.01717	0.862
0.750	12.59	0	-0.00619	0.00888	
0.800	13.67	0	0	0.00573	



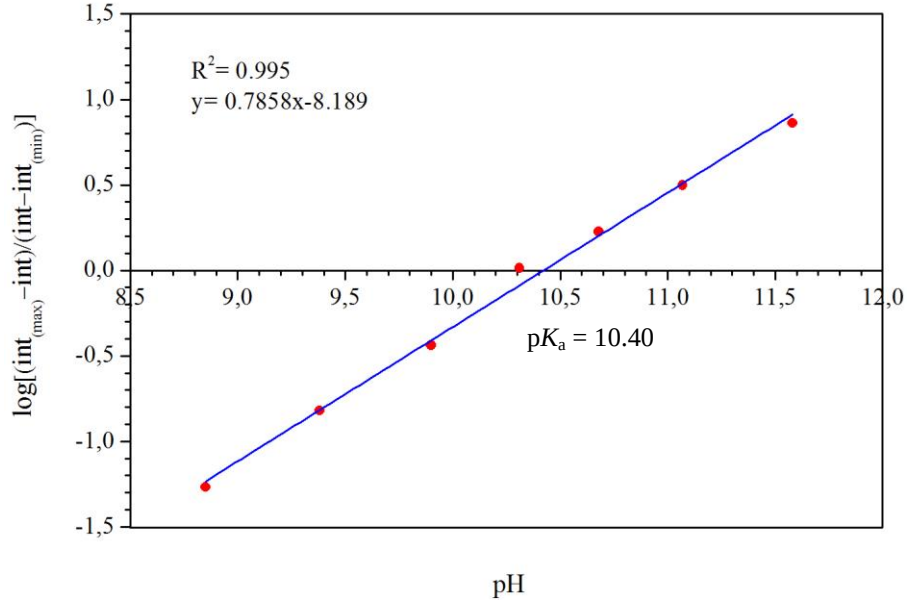
Şekil 5.127. DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.128. DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun 10 mM’lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

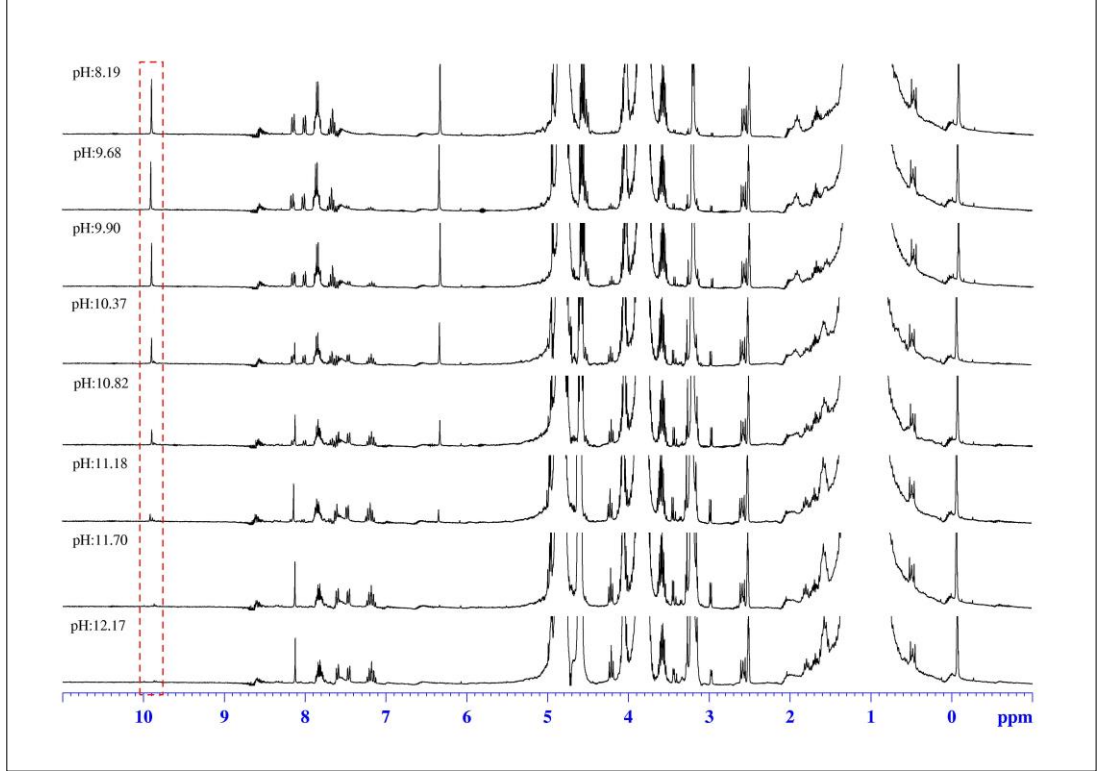


Şekil 5.129. DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun 10 mM’lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.130. DSS ve 1-(4-klorbenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum klorür (17) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

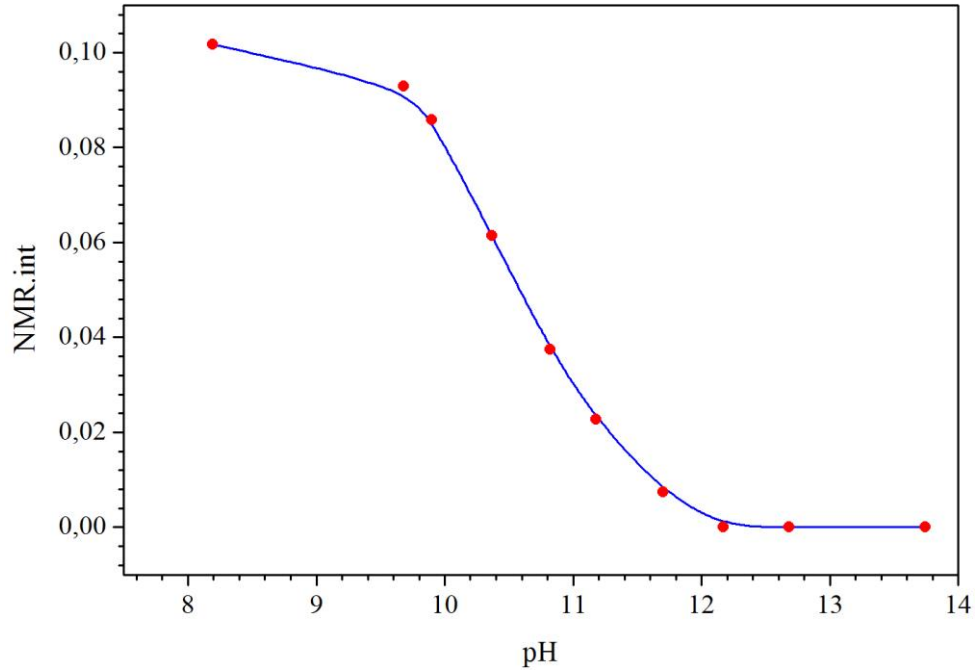
5.2.16. 1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



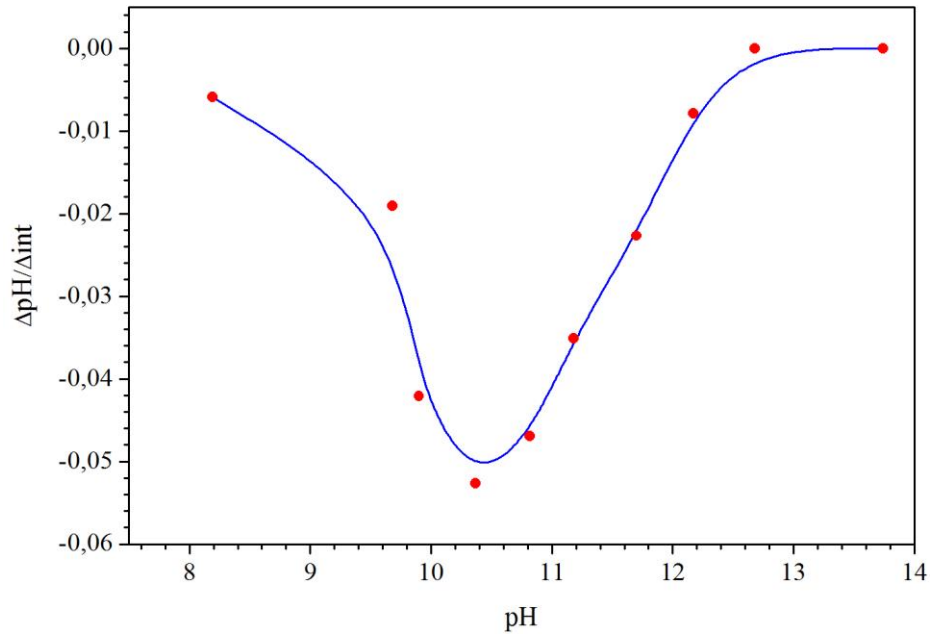
Şekil 5.131. DSS ve 1-(ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (18) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.18. 1-(Ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (**18**) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

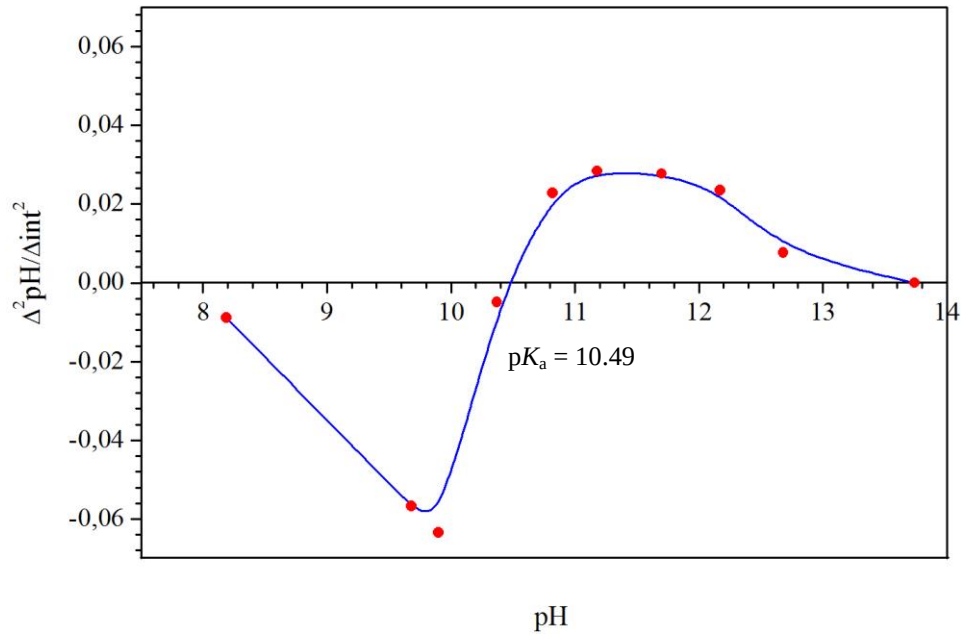
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	8.19	0.1017	-0.00591	-0.00885	
0.080	9.68	0.0929	-0.01909	-0.05671	-1.023
0.120	9.90	0.0858	-0.04209	-0.06349	-0.732
0.220	10.37	0.0614	-0.05262	-0.00489	-0.183
0.320	10.82	0.0374	-0.04694	0.02278	0.235
0.420	11.18	0.0228	-0.03509	0.02840	0.539
0.500	11.70	0.0074	-0.02268	0.02768	1.105
0.550	12.17	0	-0.00787	0.02347	
0.600	12.68	0	0	0.00772	
0.800	13.74	0	0	0	



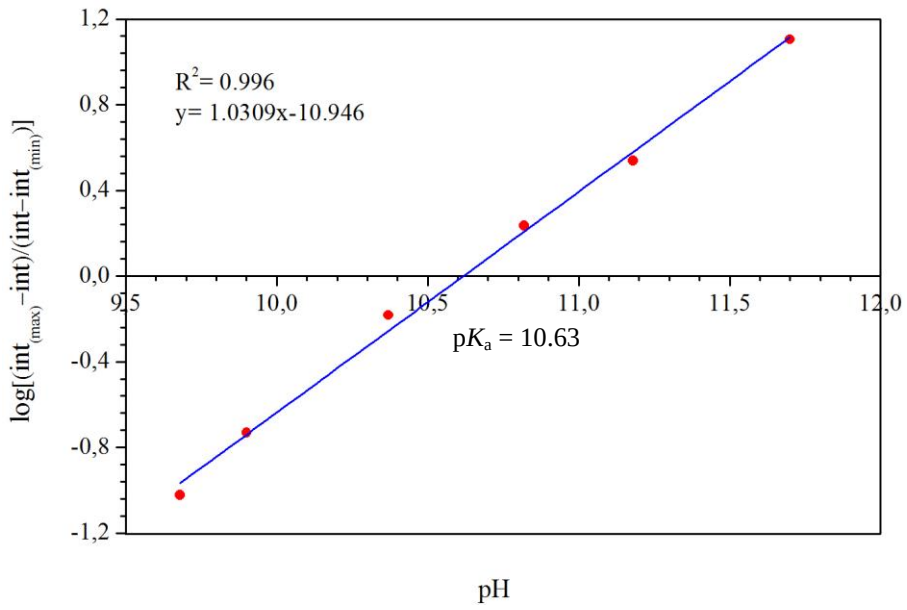
Şekil 5.132. DSS ve 1-(ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (**18**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.133. DSS ve 1-(ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (**18**) tuzunun 10 mM’lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

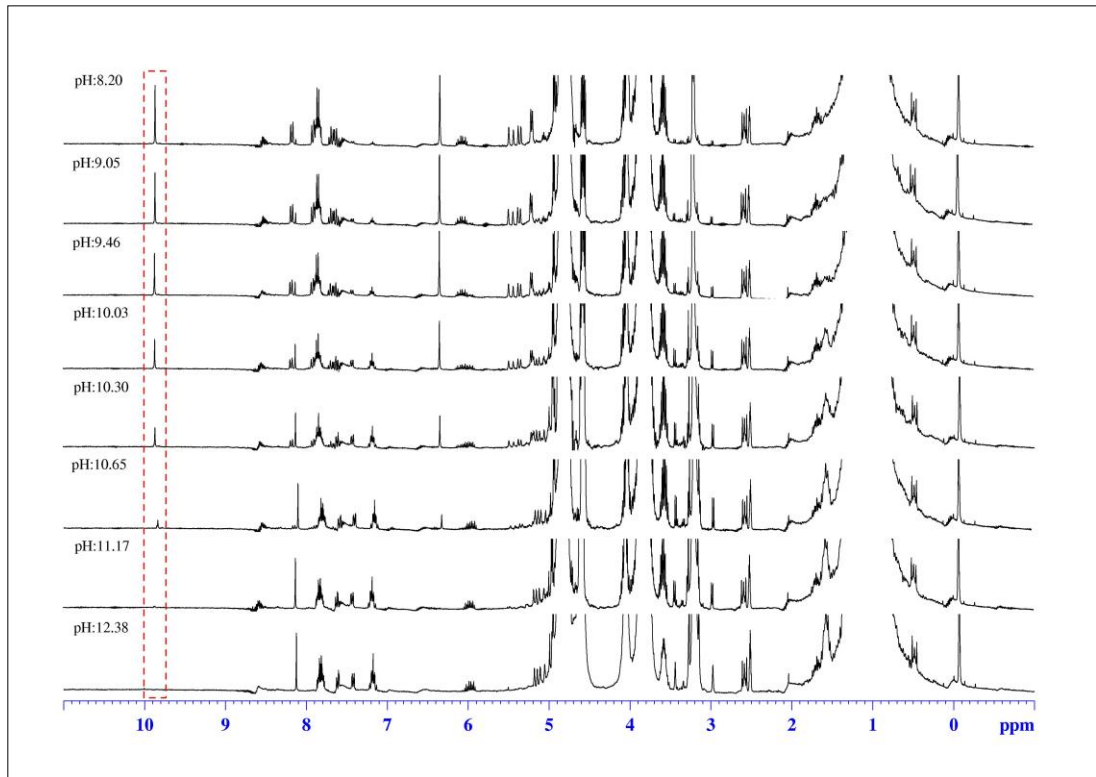


Şekil 5.134. DSS ve 1-(ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (**18**) tuzunun 10 mM’lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.135. DSS ve 1-(ftalimit-2-il)-3-pentilbenzimidazolyum bromür (**18**) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

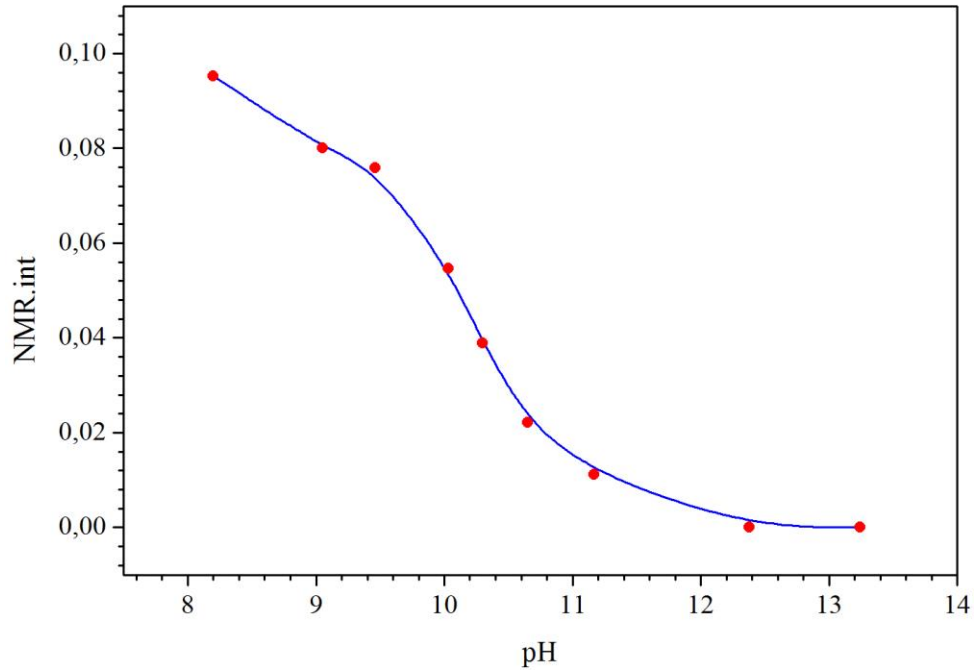
5.2.17. 1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**19**) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



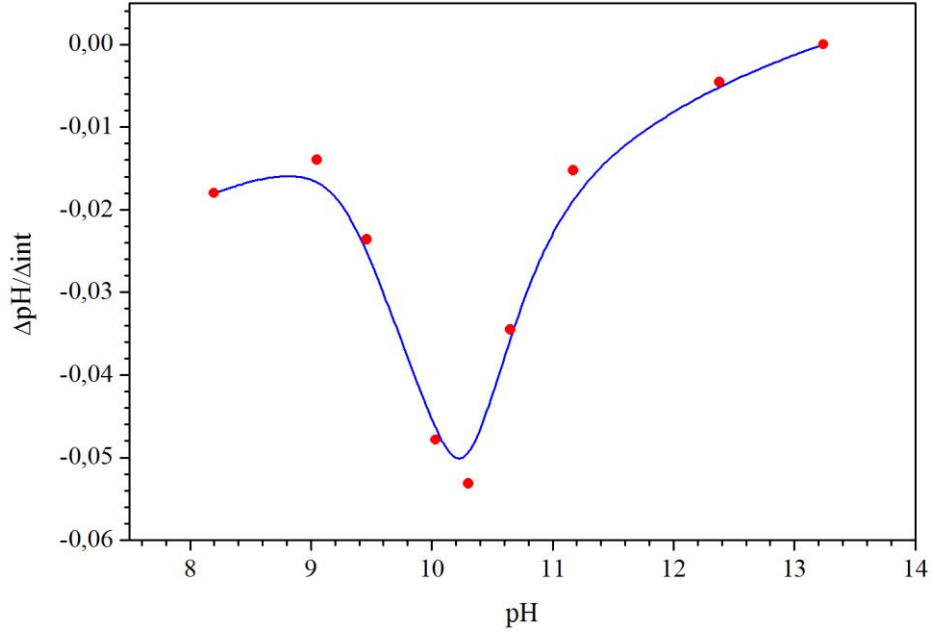
Şekil 5.136. DSS ve 1-alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**19**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.19. 1-Alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**19**) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

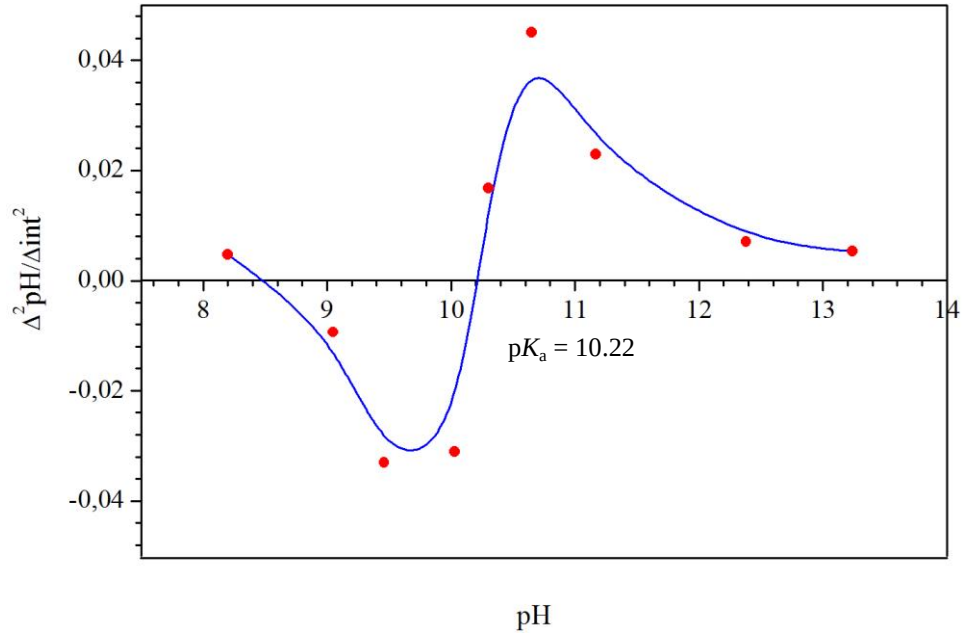
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.050	8.20	0.0953	-0.0180	0.00471	
0.100	9.05	0.0801	-0.0140	-0.00935	-0.718
0.150	9.46	0.0759	-0.0236	-0.03298	-0.592
0.250	10.03	0.0547	-0.04786	-0.03102	-0.129
0.350	10.30	0.0389	-0.05312	0.01681	0.161
0.450	10.65	0.0222	-0.03453	0.04508	0.517
0.550	11.17	0.0111	-0.01526	0.02294	0.879
0.600	12.38	0	-0.00459	0.00708	
0.700	13.24	0	0	0.00533	



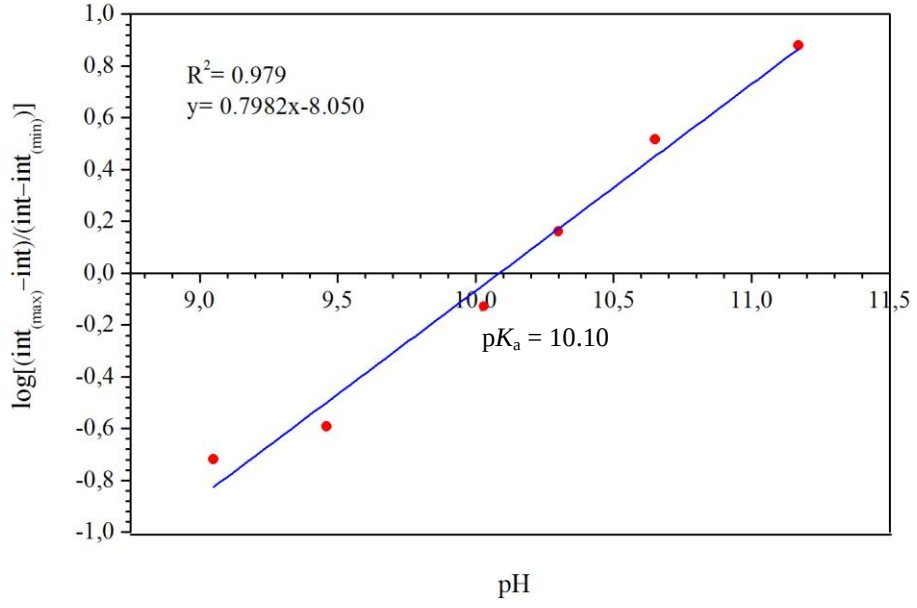
Şekil 5.137. DSS ve 1-alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**19**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.138. DSS ve 1-alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

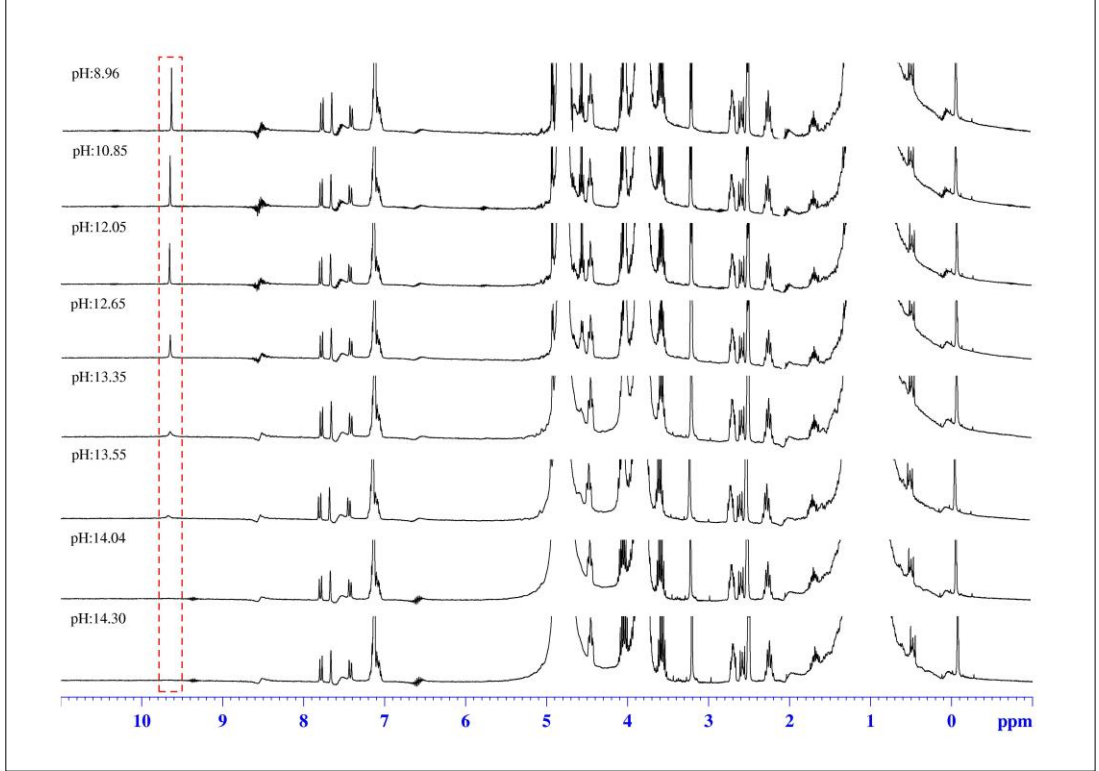


Şekil 5.139. DSS ve 1-alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (19) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.140. DSS ve 1-alil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**19**) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

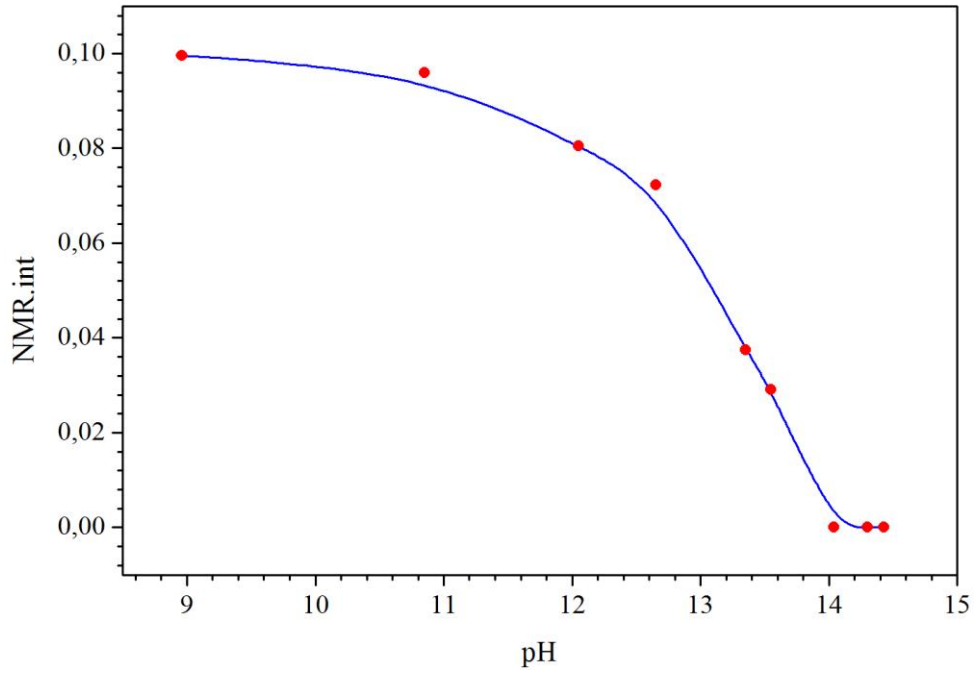
5.2.18. 5(6)-Metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**I**) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



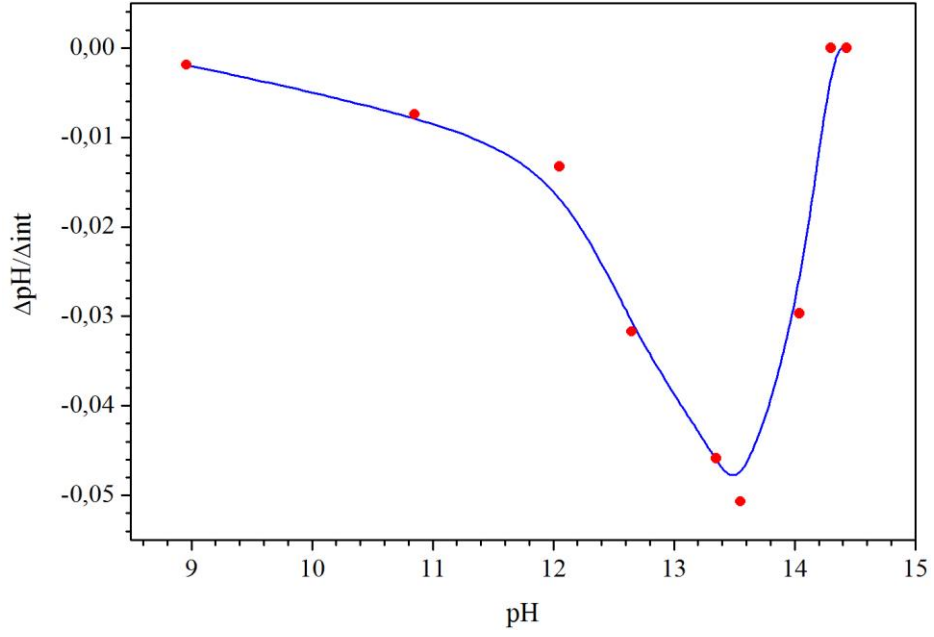
Şekil 5.141. DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**I**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.20. 5(6)-Metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

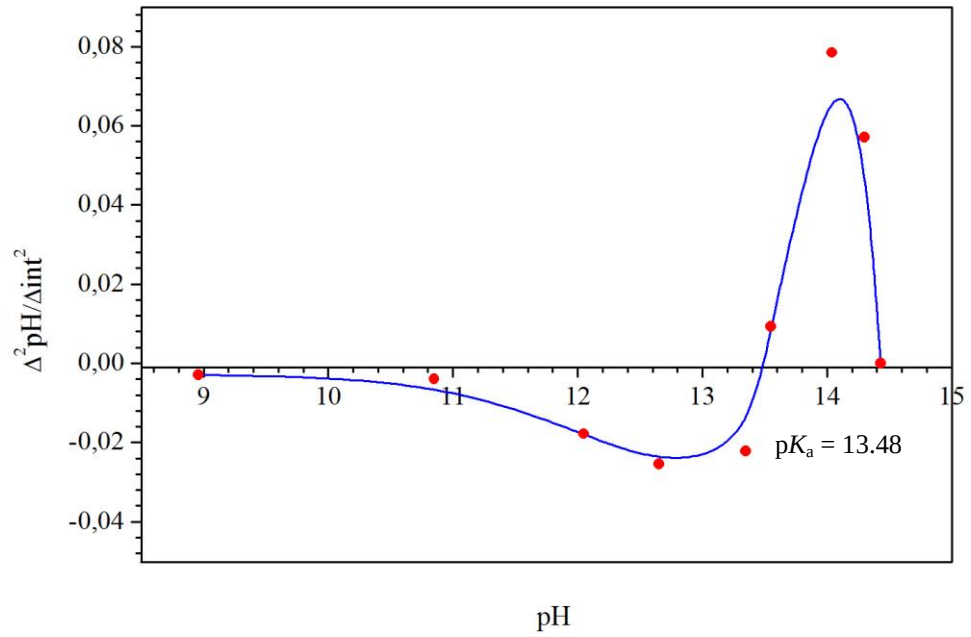
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.040	8.96	0.0996	-0.00190	-0.00291	
0.080	10.85	0.0960	-0.00741	-0.00391	-1.426
0.100	12.05	0.0805	-0.01329	-0.01778	-0.625
0.120	12.65	0.0723	-0.03169	-0.02545	-0.422
0.130	13.35	0.0375	-0.04586	-0.02221	0.219
0.140	13.55	0.0291	-0.05069	0.00934	0.384
0.150	14.04	0	-0.02969	0.07853	
0.200	14.30	0	0	0.0571	
0.300	14.43	0	0	0	



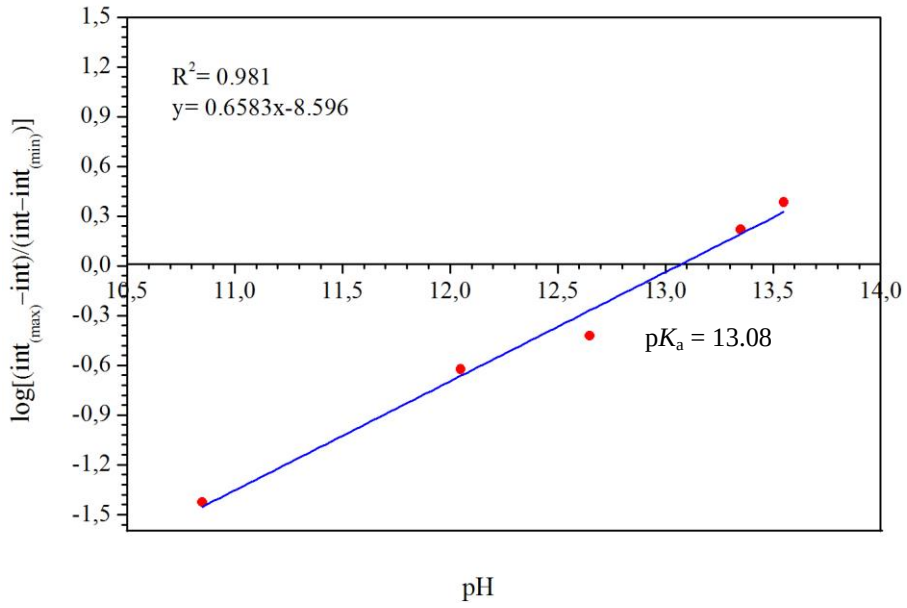
Şekil 5.142. DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.143. DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**I**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi

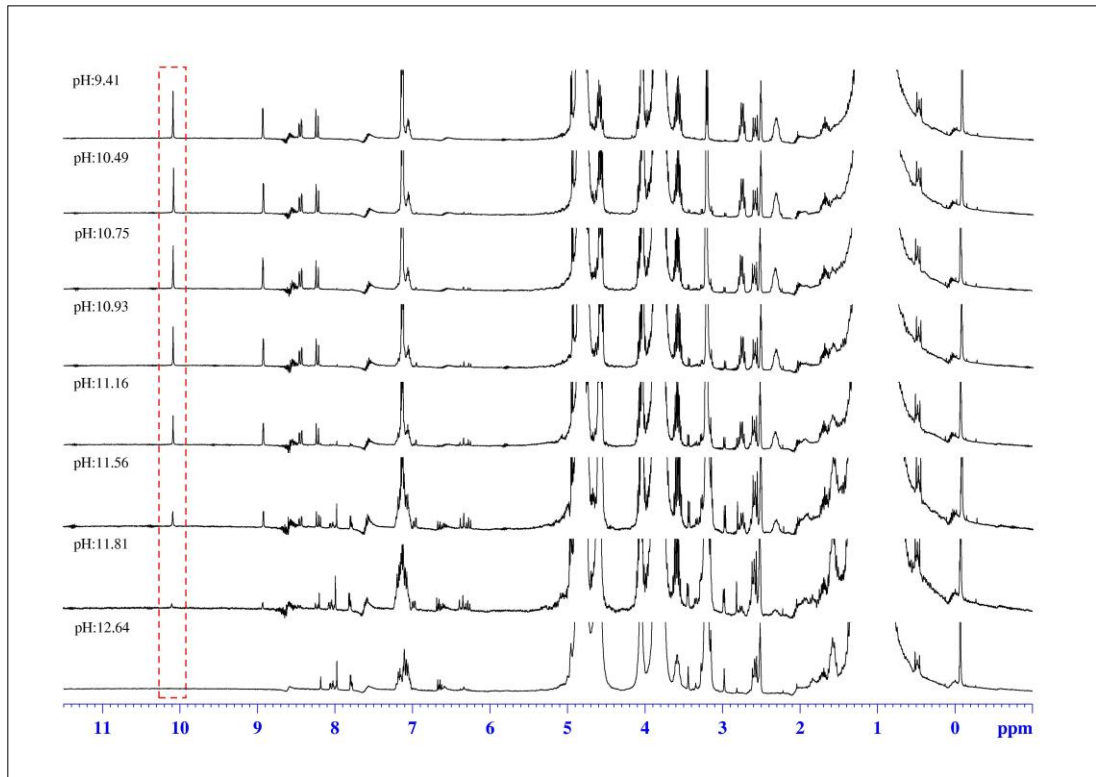


Şekil 5.144. DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**I**) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin 10 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



Şekil 5.145. DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

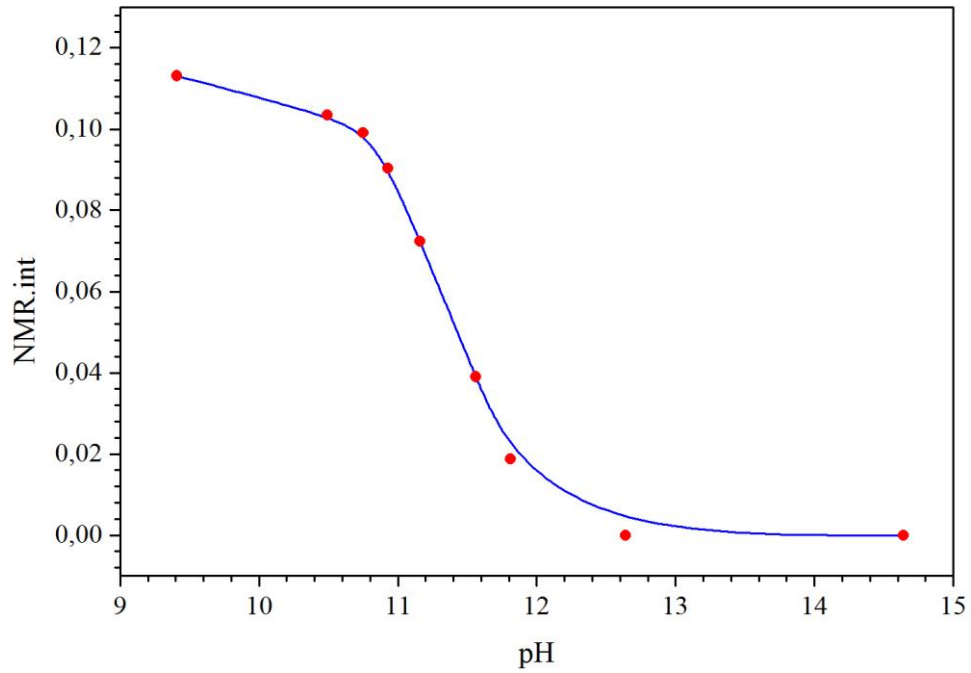
5.2.19. 5(6)-Nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi



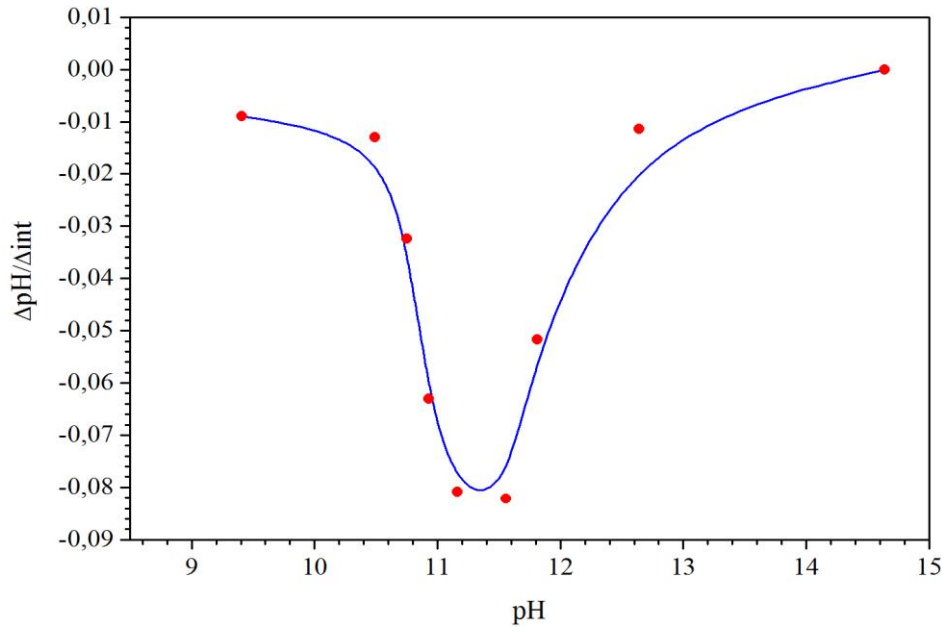
Şekil 5.146. DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun 10 mM'lık çözeltisinin farklı pH değerlerindeki ^1H -NMR Spektrumları

Çizelge 5.21. 5(6)-Nitro–1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**II**) tuzunun 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözücü sisteminden elde edilen veriler

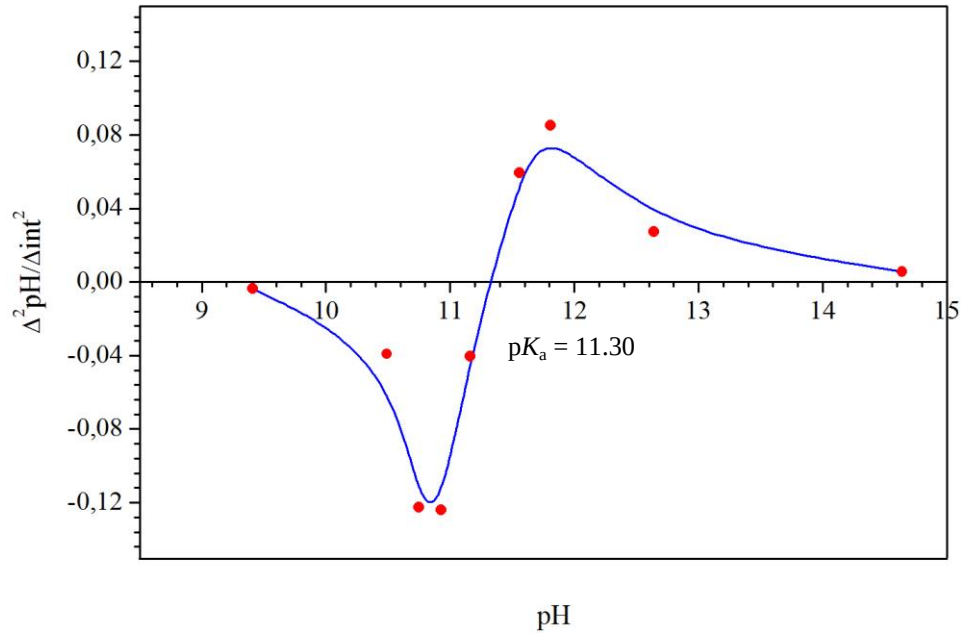
TBAH (mL)	pH	NMR verisi (NMR int.)	1.Türev ($\Delta\text{pH}/\Delta\text{int}$)	2.Türev ($\Delta^2\text{pH}/\Delta\text{int}^2$)	$\log \frac{[\text{int}(\text{max}) - \text{int}]}{[\text{int} - \text{int}(\text{min})]}$
0.030	9.41	0.1131	-0.00898	-0.00368	
0.050	10.49	0.1034	-0.01295	-0.03914	-1.032
0.080	10.75	0.0990	-0.03235	-0.1225	-0.849
0.120	10.93	0.0904	-0.06302	-0.12402	-0.602
0.200	11.16	0.0724	-0.08088	-0.04042	-0.251
0.400	11.56	0.0390	-0.08215	0.05926	0.278
0.500	11.81	0.0188	-0.05173	0.08519	0.699
0.600	12.64	0	-0.01133	0.02717	
0.700	14.64	0	0	0.00566	



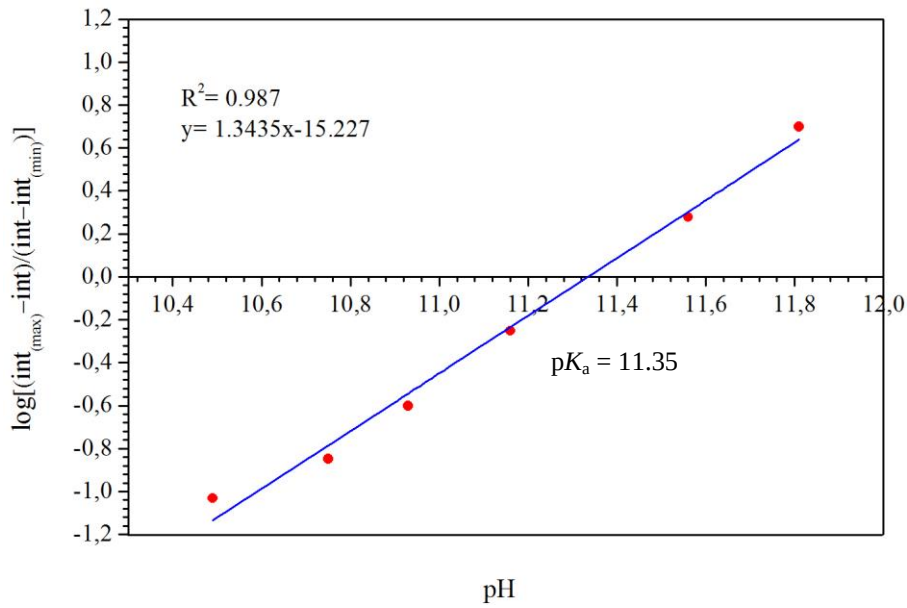
Şekil 5.147. DSS ve 5(6)-nitro–1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**II**) tuzunun 10 mM’lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-NMR integral değeri grafiği



Şekil 5.148. DSS ve 5(6)-nitro–1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**II**) tuzunun 10 mM’lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta pH/\Delta int$ eğrisi



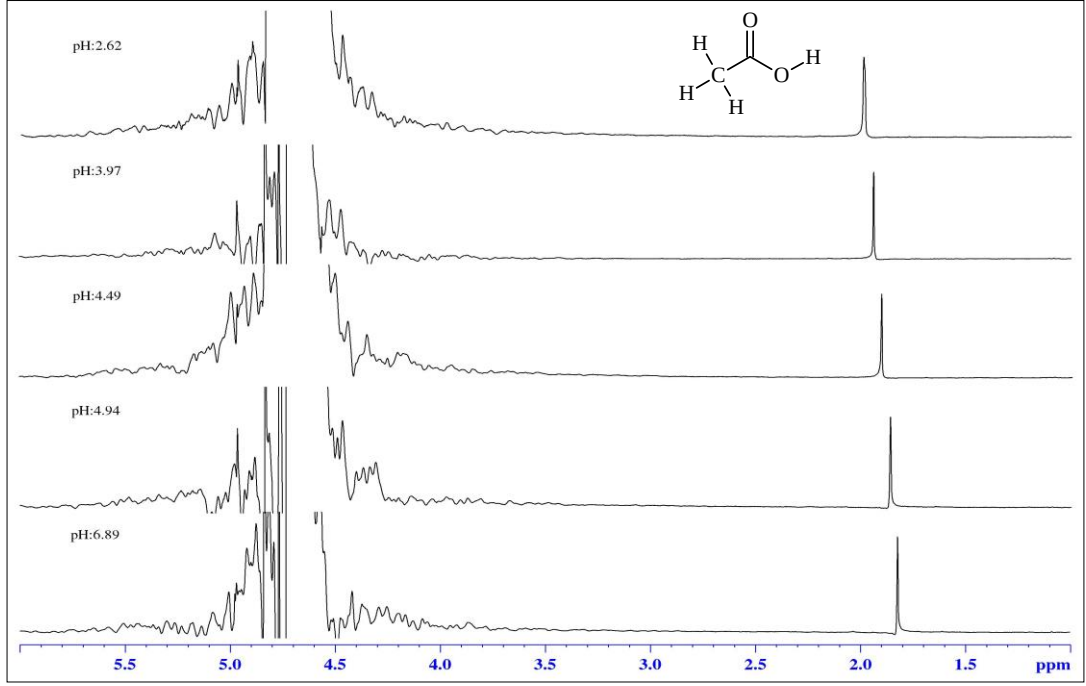
Şekil 5.149. DSS ve 5(6)-nitro–1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**II**) tuzunun 10 mM’lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 pH/\Delta int^2$ eğrisi



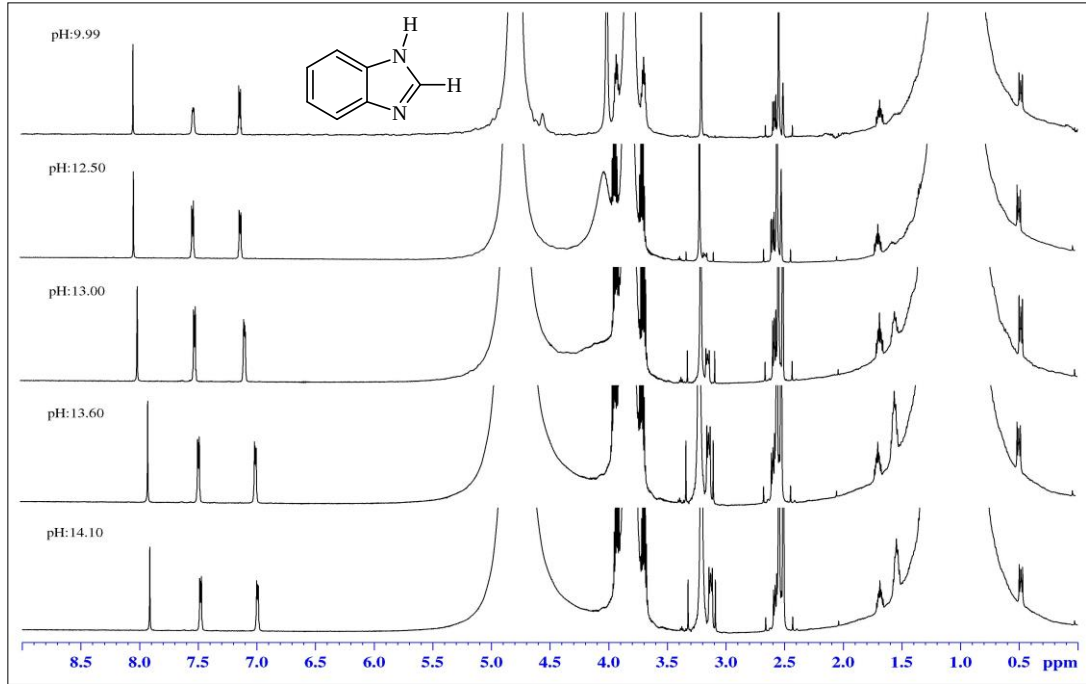
Şekil 5.150. DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) tuzunun Henderson-Hasselbalch analizinden elde edilen grafik

5.3. NMR Spektroskopik pK_a Tayin Metodu Kullanılarak pK_a Değerleri Bilinen Bileşikler İle Yapılan Çalışmalar

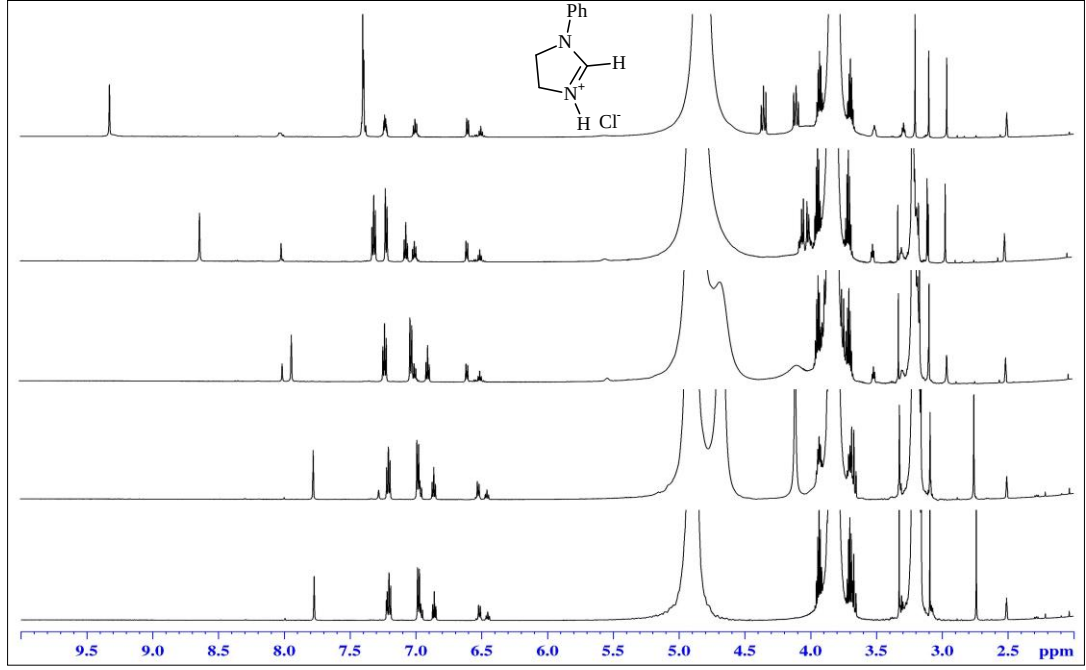
Bu bölümde NMR spektroskopik pK_a tayin metodu kullanılarak karşılaştırma amacı ile literatürde pK_a değerleri bilinen asetik asit, fenol, 1-fenilimidazolidinyum klorür tuzu, dietil malonat ve benzimidazol bileşikleri ile çalışılmıştır. $H_2O:DMSO-d_6$ (4:1), $H_2O:D_2O$ (4:1) ve 2-propanol: $DMSO-d_6$ (4:1) çözgen sisteminde yapılan çalışmalarda asetik asit, 1-fenilimidazolidinyum klorür tuzu, dietil malonat ve benzimidazol bileşiklerinde ilgili piklerin şiddetinde azalma yerine yukarı alan kimyasal kaymaları gözlenmiştir. Fenol bileşiğinde ise ilgili pikin şiddetinde azalma ve aşağı alan kimyasal kayması birlikte gözlenmiştir. Her bir bileşik için elde edilen veriler Şekil 5.151–5.155’de verilmiştir. NMR spektrumları TOPSPIN 2.1 Plot Editor programında, bileşiklerin formülleri ise ACD/ChemSketch programında çizilmiştir.



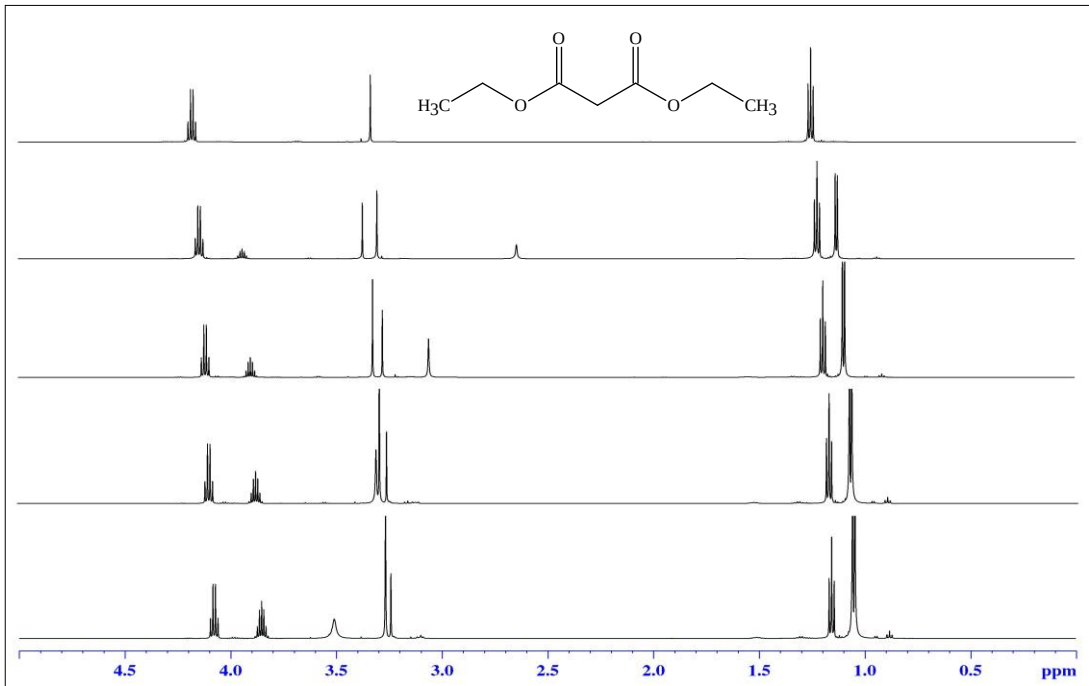
Şekil 5.151. $\text{H}_2\text{O}:\text{D}_2\text{O}$ (4:1) çözgen karışımında hazırlanmış 20 mM asetik asit çözeltisinin 40 mM NaOH ile titrasyonundan elde edilen ^1H -NMR spektrumları



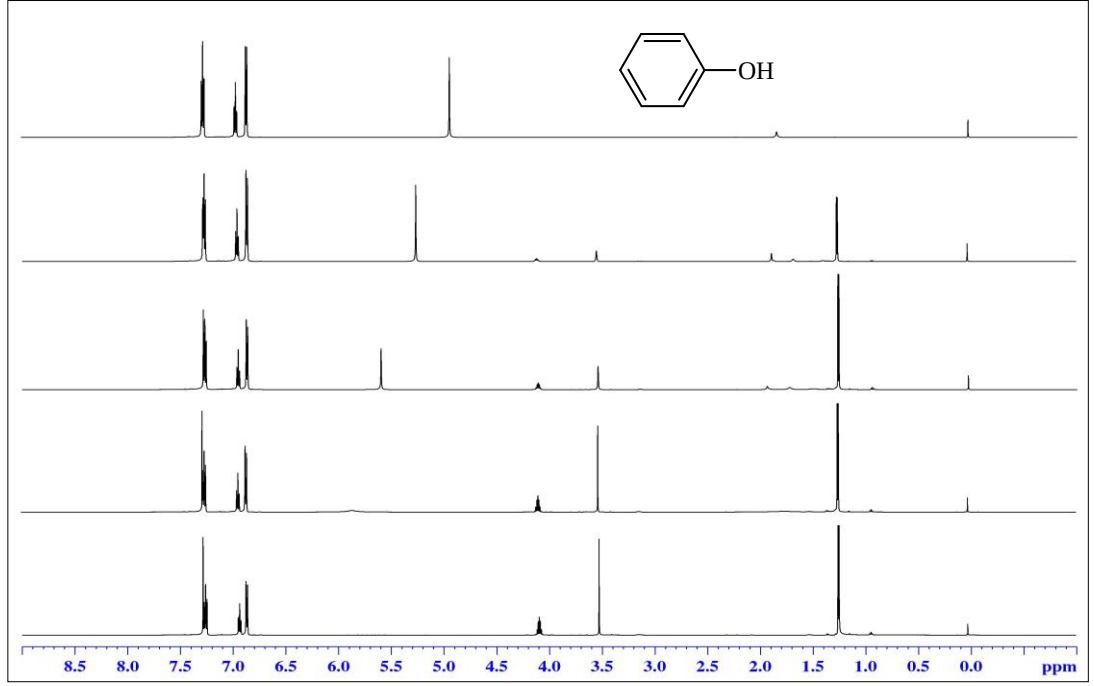
Şekil 5.152. 2-propanol: $\text{DMSO}-d_6$ (4:1) çözgen karışımında hazırlanmış 10 mM benzimidazol çözeltisinin 20 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ^1H -NMR spektrumları



Şekil 5.153. 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözgen karışımında hazırlanmış 10 mM 1-fenilimidazolidinyum klorür tuzu çözeltisinin 0.1 N TBAH ile titrasyonundan elde edilen ¹H-NMR spektrumları



Şekil 5.154. CDCl₃ çözgen sisteminde hazırlanmış 10 mM dietil malonat çözeltisinin 0.1 N TBAH ile titrasyonundan elde edilen ¹H-NMR spektrumları



Şekil 5.155. CDCl_3 çözgen sisteminde hazırlanmış 10 mM fenol çözeltisinin 10 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ^1H -NMR spektrumları

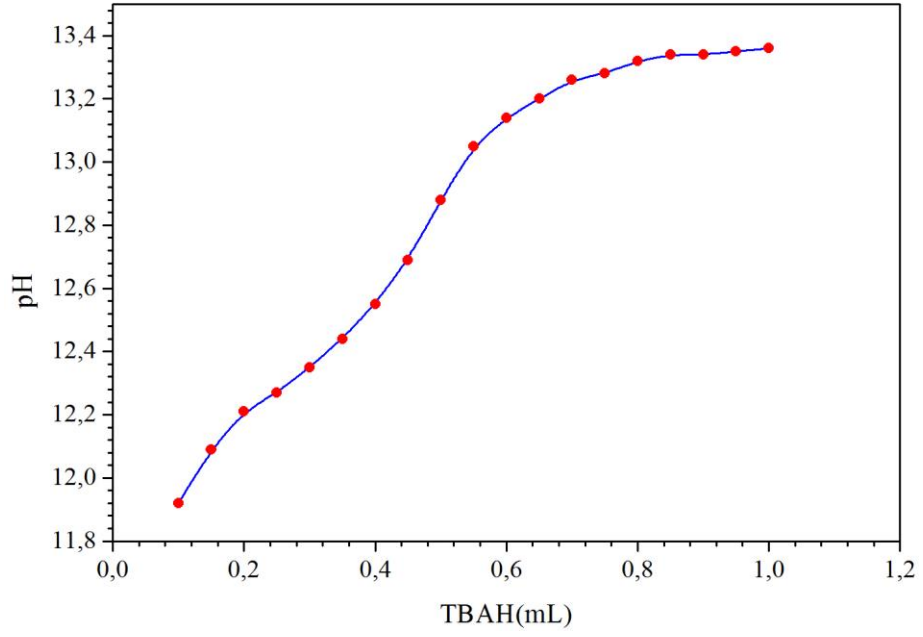
5.4. Benzimidazol Tuzlarının pK_a Değerlerinin Potansiyometrik Titrasyon pK_a Tayin Metodu (Yarı Nötralizasyon Metodu) Kullanılarak Belirlenmesi

Bu bölümde benzimidazol tuzu yapısındaki 5 farklı bileşiğin 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü ortamındaki pK_a değerleri ve ölçüm sisteminin doğruluğunu test etmek amacıyla da asetik asitin pK_a değeri potansiyometrik titrasyon pK_a tayin metodu kullanılarak belirlenmiştir. Her bir benzimidazol tuzunun ve 3-(trimetilsilil)-1-propansülfonik asit sodyum tuzu'nun (DSS) 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonu sonucunda elde edilen değerler ve asetik asitin 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen değerler titrant hacmine karşı mV olarak Çizelge 5.22-5.27'de verilmiştir. Ayrıca bu bileşiklere ait pH-mL, mV-mL, $\Delta E/\Delta V$ -mL, $\Delta^2 E/\Delta V^2$ -mL titrasyon grafikleri Şekil 5.156–5.179'da verilmiştir. Titrasyonlar sonucu elde edilen veriler bölüm 3.2.3.3'deki açıklamalar dikkate alınarak değerlendirilmiş ve pK_a değerleri belirlenmiştir. Deneyler üçer kez tekrarlanmıştır. Titrasyon grafikleri OriginPro 8 programında çizilmiştir.

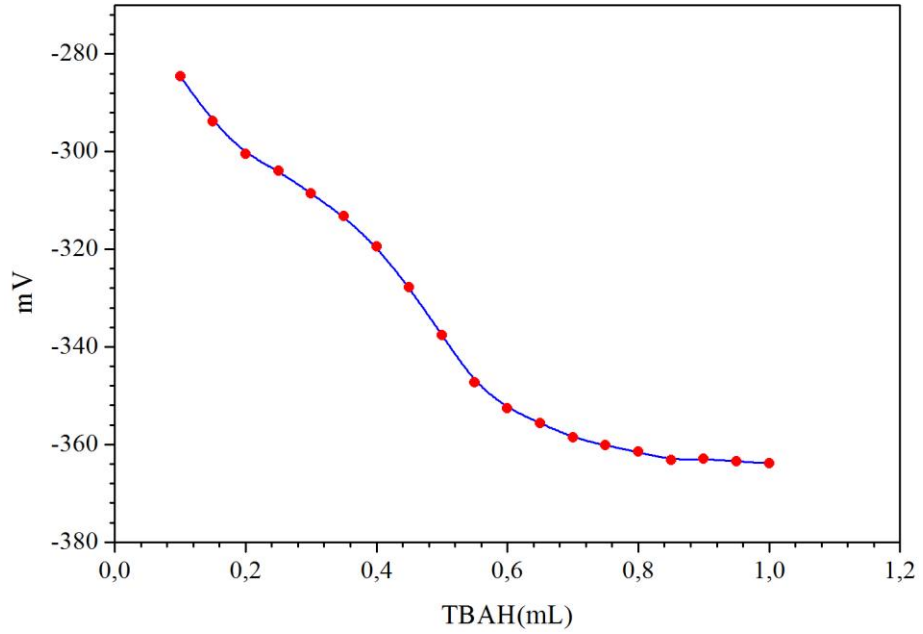
5.4.1. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi

Çizelge 5.22. 1-[2-(4-Metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) Tuzunun 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması

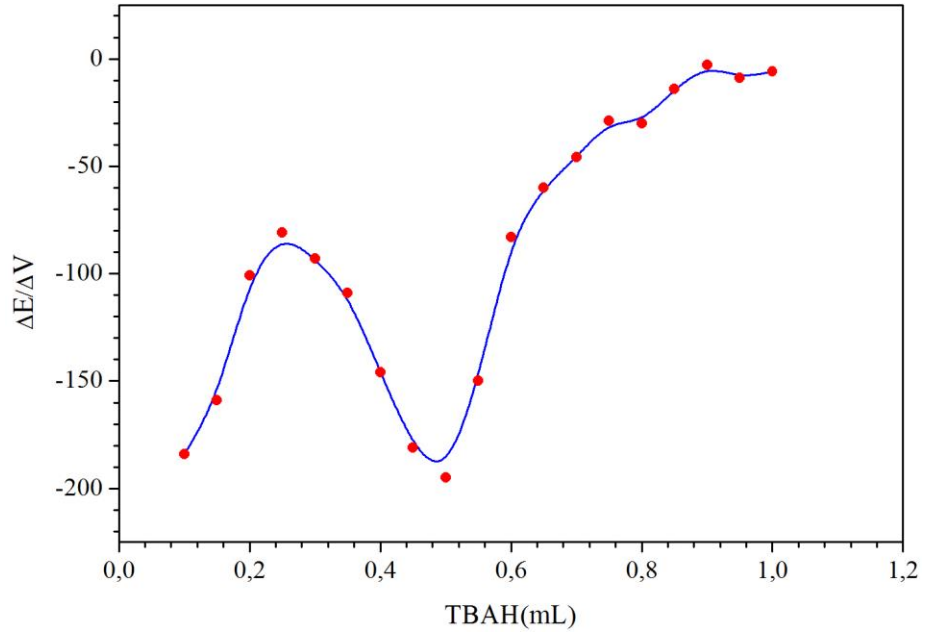
TBAH (mL)	pH	mV	1.Türev ($\Delta E/\Delta V$)	2.Türev ($\Delta^2 E/\Delta V^2$)
0.10	11.92	-284.6	-184	500
0.15	12.09	-293.8	-159	830
0.20	12.21	-300.5	-101	780
0.25	12.27	-303.9	-81	80
0.30	12.35	-308.6	-93	-280
0.35	12.44	-313.2	-109	-530
0.40	12.55	-319.5	-146	-720
0.45	12.69	-327.8	-181	-490
0.50	12.88	-337.6	-195	310
0.55	13.05	-347.3	-150	1120
0.60	13.14	-352.6	-83	900
0.65	13.20	-355.6	-60	370
0.70	13.26	-358.6	-46	310
0.75	13.28	-360.2	-29	160
0.80	13.32	-361.5	-30	150
0.85	13.34	-363.2	-14	270
0.90	13.34	-362.9	-3	50
0.95	13.35	-363.5	-9	-30
1.00	13.36	-363.8	-6	60



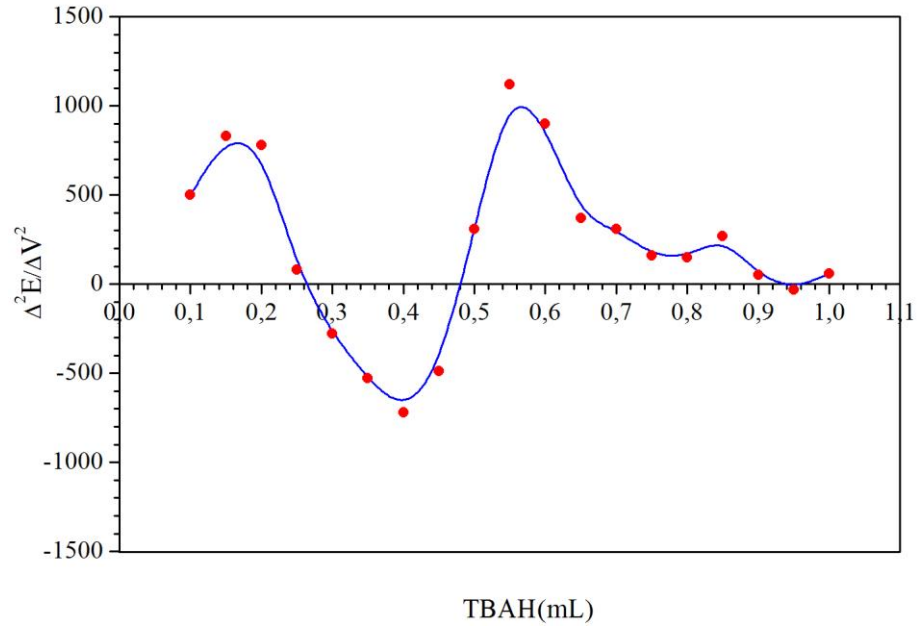
Şekil 5.156. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (**4**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği



Şekil 5.157. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (**4**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği



Şekil 5.158. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi

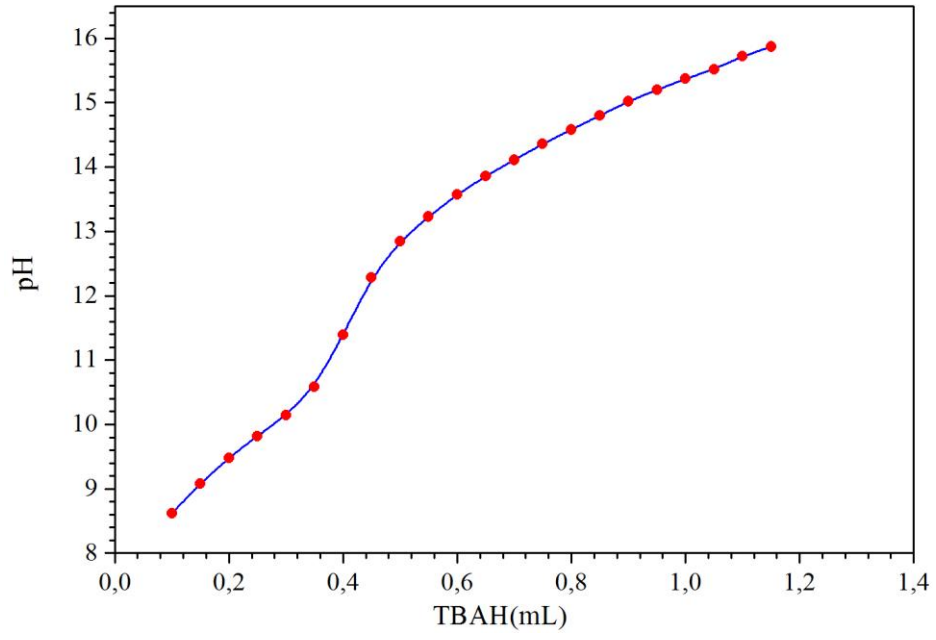


Şekil 5.159. DSS ve 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-3-metilbenzimidazolyum iyodür (4) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi

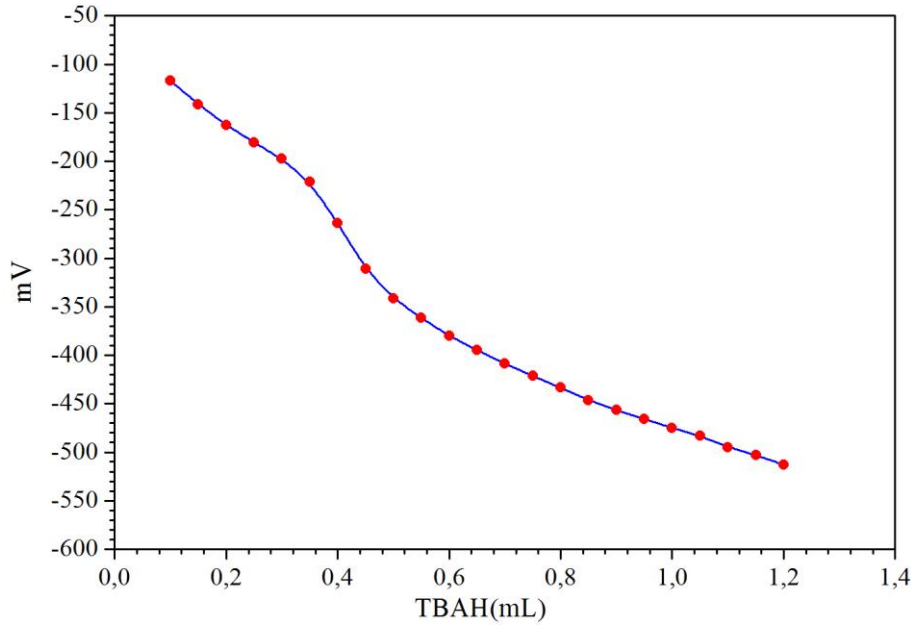
5.4.2. 1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi

Çizelge 5.23. 1-Metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (11) Tuzunun 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması

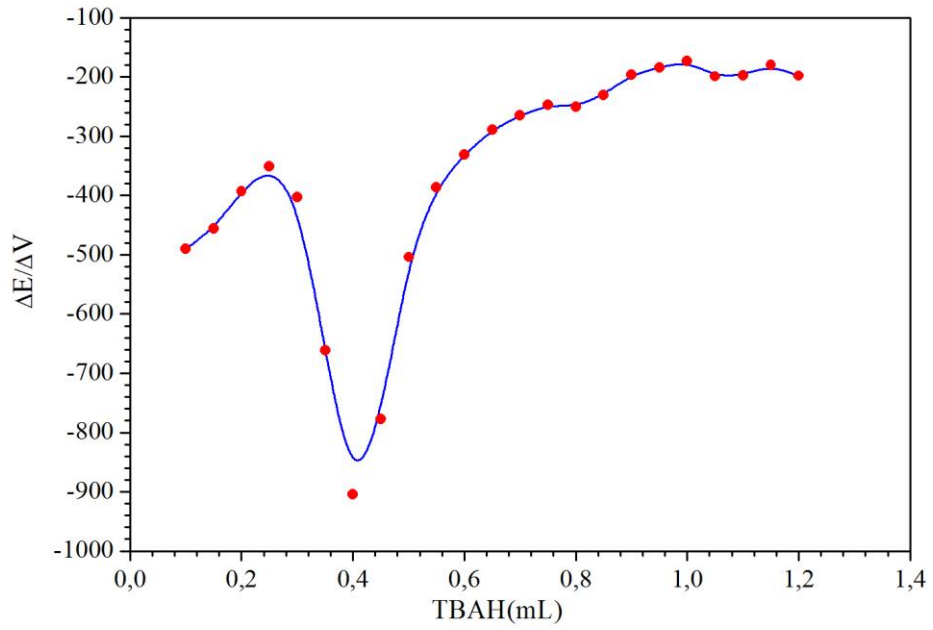
TBAH (mL)	pH	mV	1.Türev ($\Delta E/\Delta V$)	2.Türev ($\Delta^2 E/\Delta V^2$)
0.10	8.62	-116.8	-490	680
0.15	9.08	-141.3	-456	970
0.20	9.48	-162.4	-393	1050
0.25	9.82	-180.6	-351	-100
0.30	10.14	-197.5	-403	-3100
0.35	10.58	-220.9	-661	-5010
0.40	11.39	-263.6	-904	-1160
0.45	12.28	-311.3	-777	4000
0.50	12.85	-341.3	-504	3910
0.55	13.23	-361.7	-386	1730
0.60	13.57	-379.9	-331	970
0.65	13.86	-394.8	-289	660
0.70	14.11	-408.8	-265	420
0.75	14.36	-421.3	-247	150
0.80	14.58	-433.5	-250	170
0.85	14.80	-446.3	-230	540
0.90	15.02	-456.5	-196	460
0.95	15.20	-465.9	-184	230
1.00	15.37	-474.9	-173	-150
1.05	15.52	-483.2	-199	-240
1.10	15.72	-494.8	-197	190
1.15	15.87	-502.9	-180	-10
1.20		-512.8	-198	-360



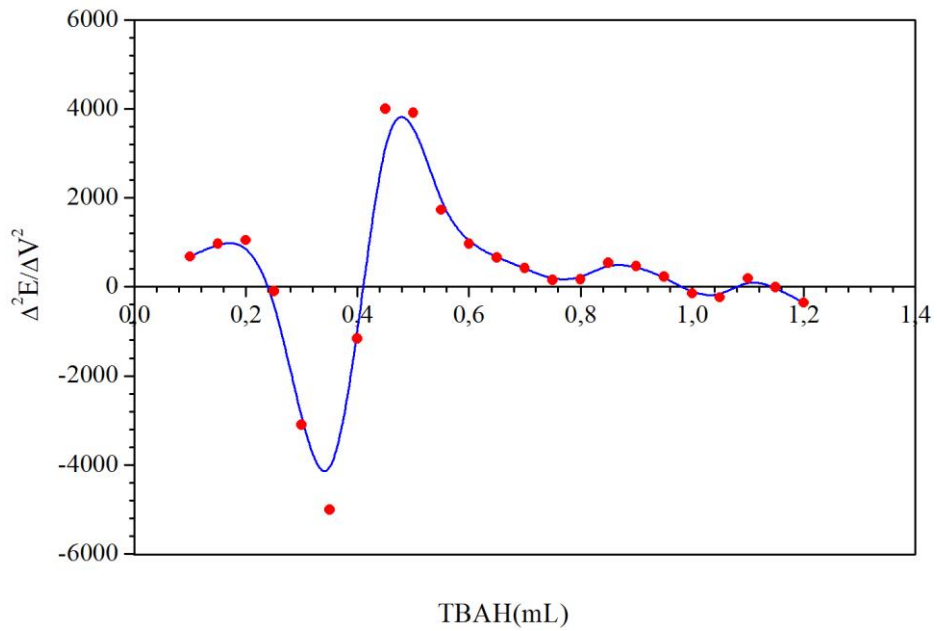
Şekil 5.160. DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği



Şekil 5.161. DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği



Şekil 5.162. DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi



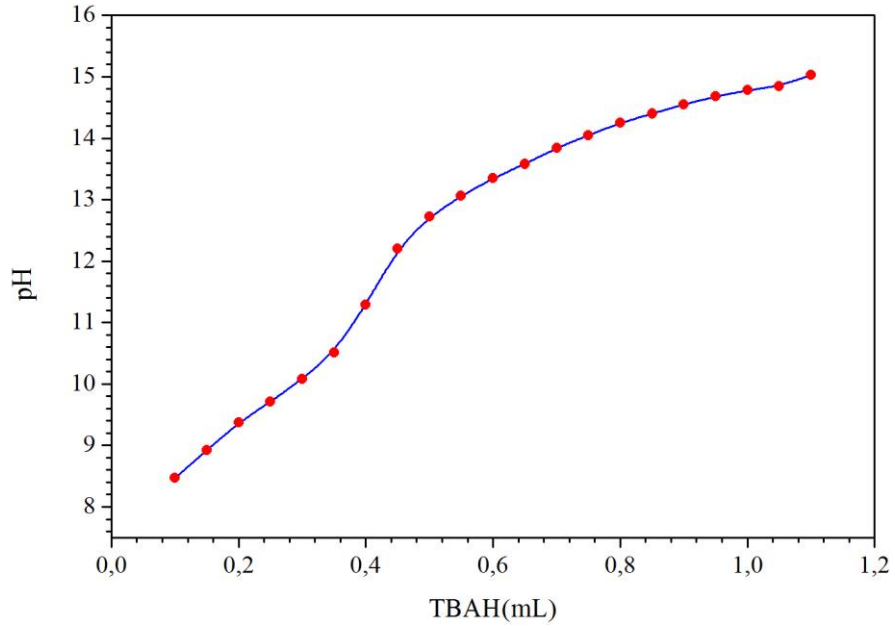
Şekil 5.163. DSS ve 1-metil-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum iyodür (**11**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi

5.4.3. 1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16)

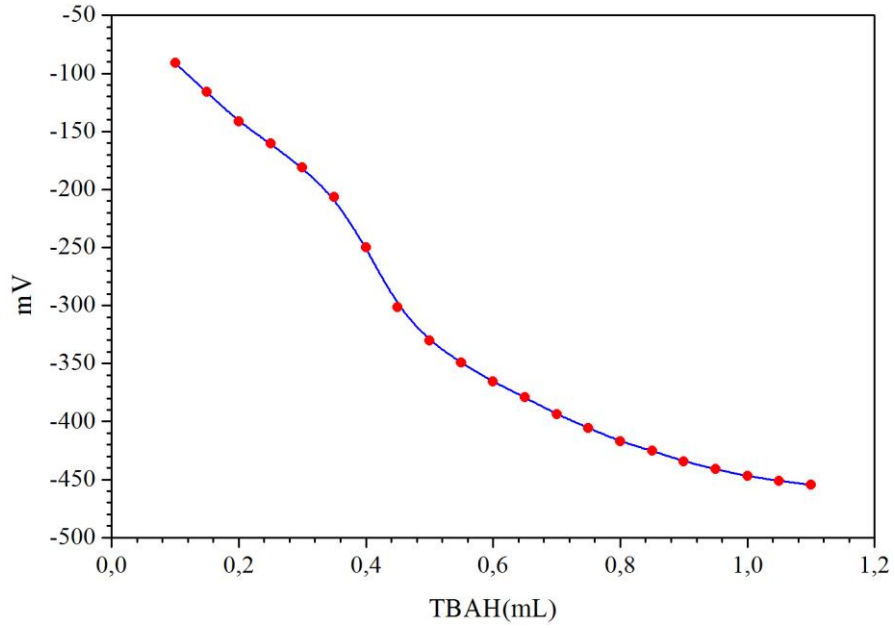
Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi

Çizelge 5.24. 1-(4-Nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) Tuzunun 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması

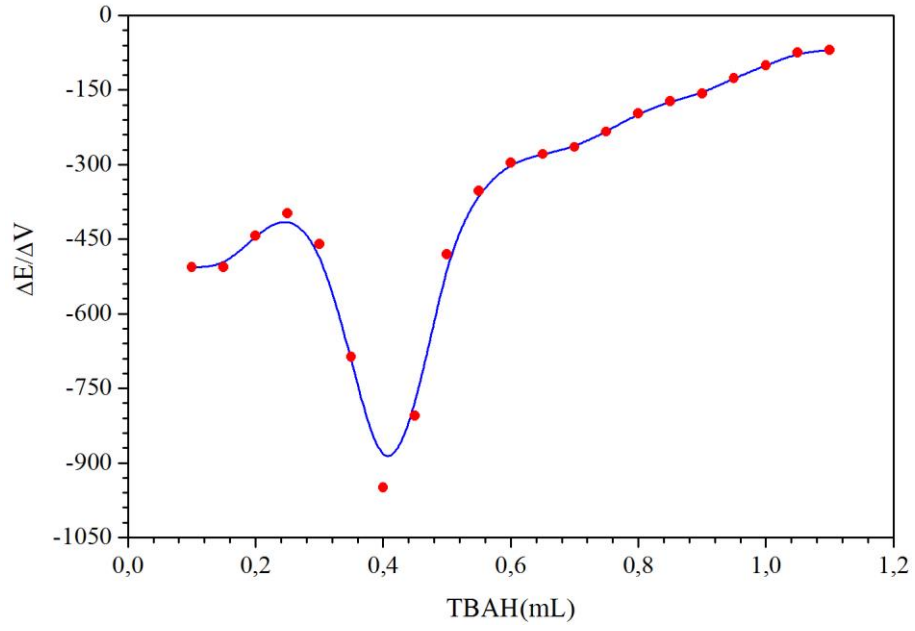
TBAH (mL)	pH	mV	1.Türev ($\Delta E/\Delta V$)	2.Türev ($\Delta^2 E/\Delta V^2$)
0.10	8.47	-90.9	-506	3,41061E-12
0.15	8.92	-116.2	-506	630
0.20	9.37	-141.5	-443	1080
0.25	9.71	-160.5	-398	-170
0.30	10.08	-181.3	-460	-2890
0.35	10.51	-206.5	-687	-4890
0.40	11.29	-250.0	-949	-1180
0.45	12.20	-301.4	-805	4690
0.50	12.72	-330.5	-480	4520
0.55	13.06	-349.4	-353	1840
0.60	13.35	-365.8	-296	740
0.65	13.58	-379.0	-279	310
0.70	13.84	-393.7	-265	450
0.75	14.05	-405.5	-234	680
0.80	14.25	-417.1	-197	610
0.85	14.40	-425.2	-173	400
0.90	14.55	-434.4	-157	470
0.95	14.68	-440.9	-126	560
1.00	14.78	-447.0	-101	510
1.05	14.85	-451.0	-75	310
1.10	15.03	-454.5	-70	100



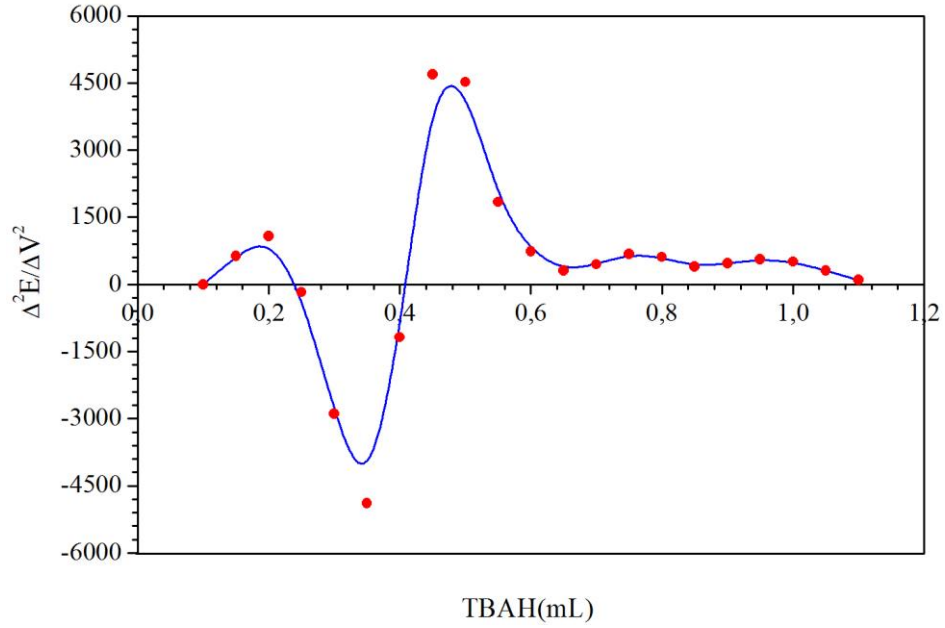
Şekil 5.164. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**16**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği



Şekil 5.165. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (**16**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği



Şekil 5.166. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi

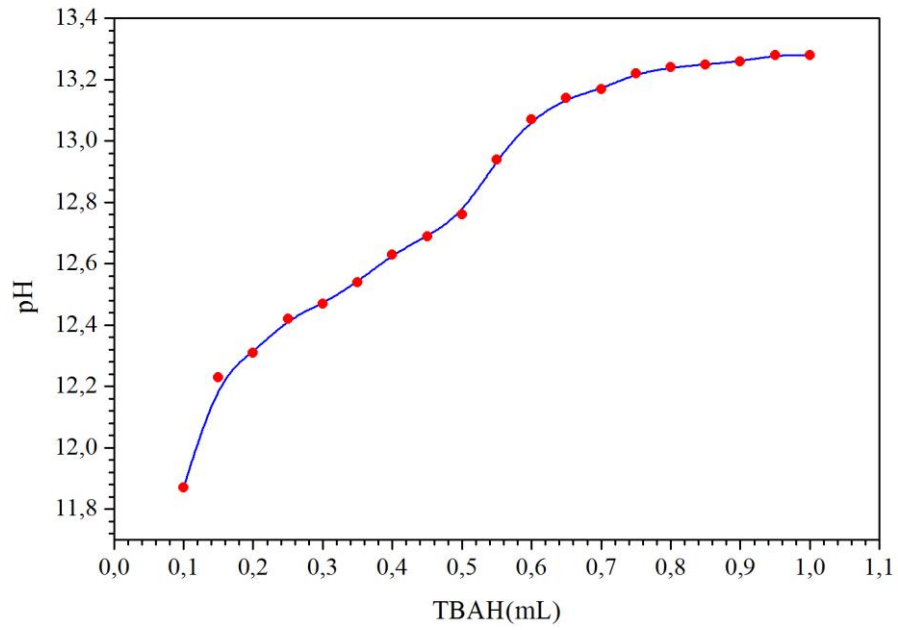


Şekil 5.167. DSS ve 1-(4-nitrobenzil)-3-(ftalimit-2-il)metilbenzimidazolyum bromür (16) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi

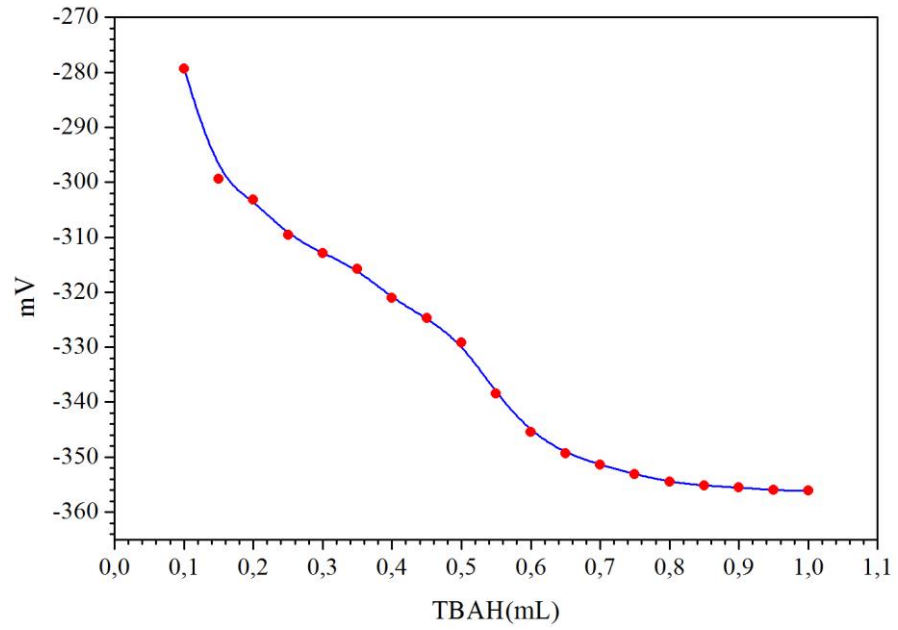
5.4.4. 5(6)-Metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi

Çizelge 5.25. 5(6)-Metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (I) Tuzunun 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması

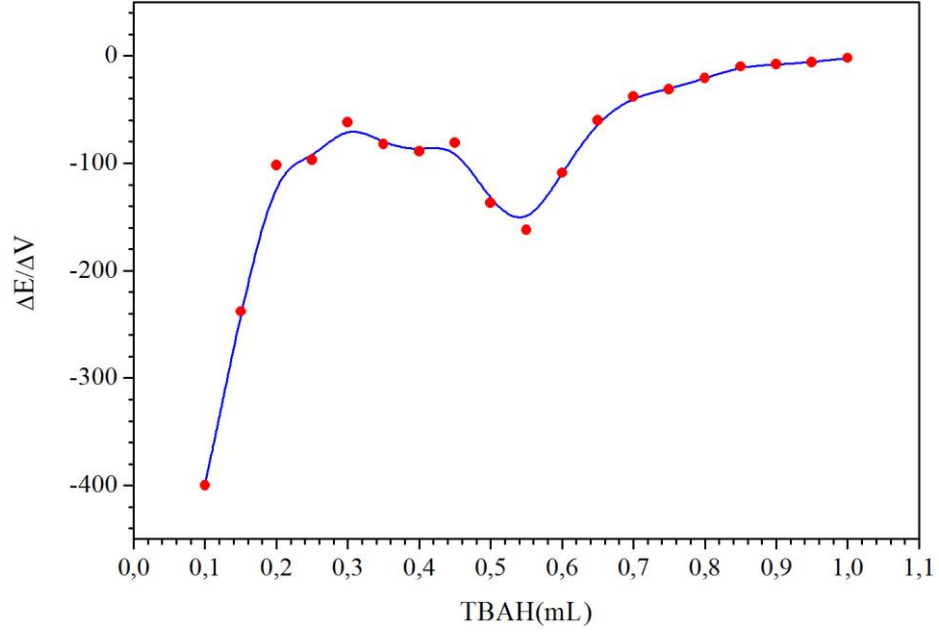
TBAH (mL)	pH	mV	1.Türev ($\Delta E/\Delta V$)	2.Türev ($\Delta^2 E/\Delta V^2$)
0.10	11.87	-279.4	-400	3240
0.15	12.23	-299.4	-238	2980
0.20	12.31	-303.2	-102	1410
0.25	12.42	-309.6	-97	400
0.30	12.47	-312.9	-62	150
0.35	12.54	-315.8	-82	-270
0.40	12.63	-321.1	-89	10
0.45	12.69	-324.7	-81	-480
0.50	12.76	-329.2	-137	-810
0.55	12.94	-338.4	-162	280
0.60	13.07	-345.4	-109	1020
0.65	13.14	-349.3	-60	710
0.70	13.17	-351.4	-38	290
0.75	13.22	-353.1	-31	170
0.80	13.24	-354.5	-21	210
0.85	13.25	-355.2	-10	130
0.90	13.26	-355.5	-8	40
0.95	13.28	-356.0	-6	60
1.00	13.28	-356.1	-2	80



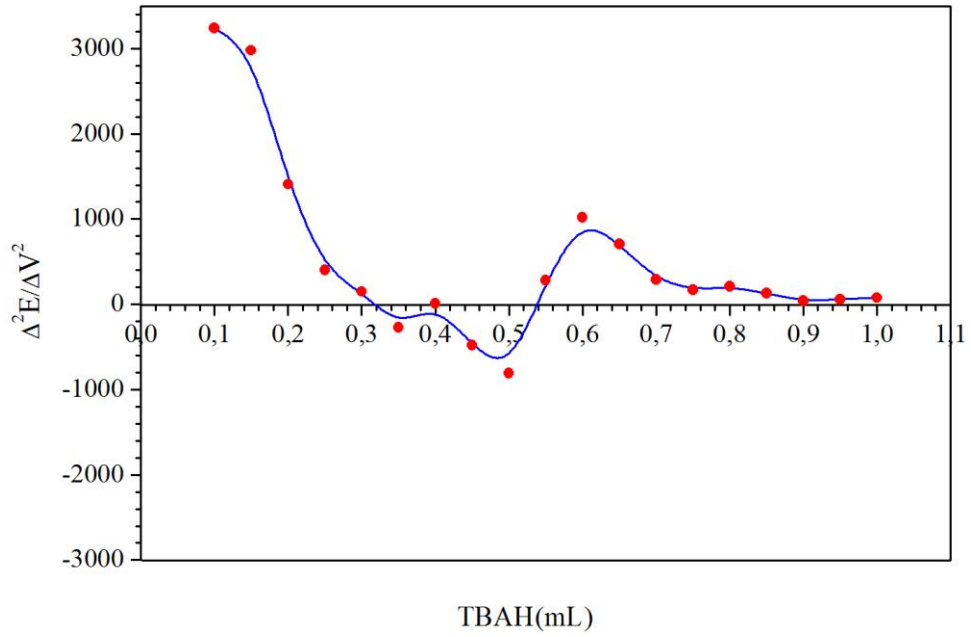
Şekil 5.168. DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**I**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği



Şekil 5.169. DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**I**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği



Şekil 5.170. DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**I**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi

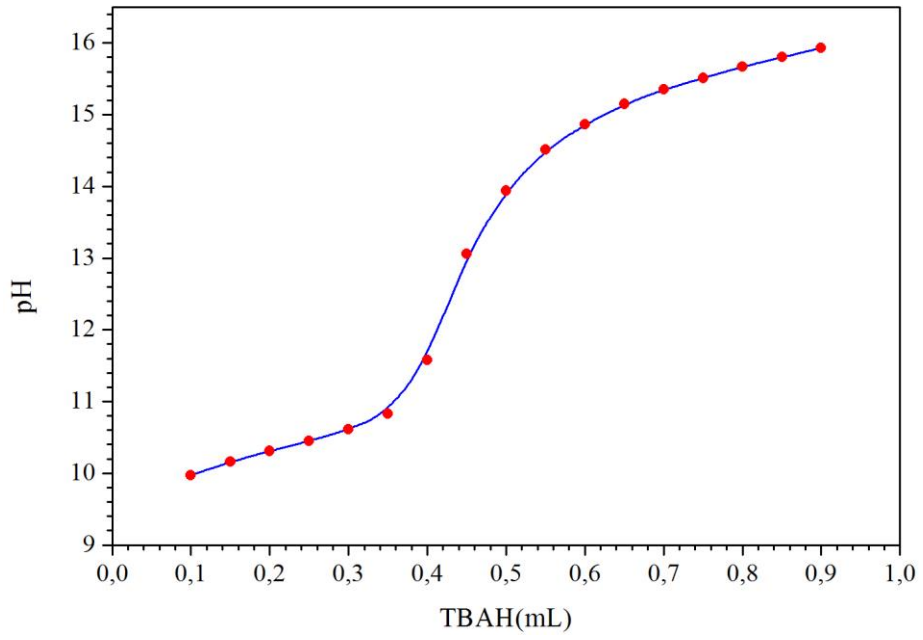


Şekil 5.171. DSS ve 5(6)-metil-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**I**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi

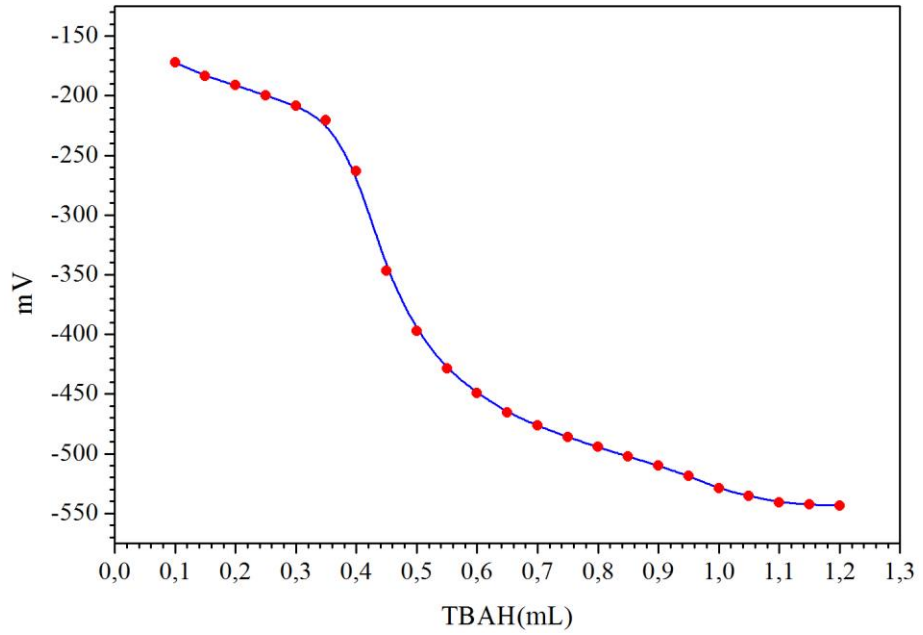
5.4.5. 5(6)-Nitro–1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) Tuzunun pK_a Değerinin Belirlenmesi

Çizelge 5.26. 5(6)-Nitro–1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (II) Tuzunun 2-propanol:DMSO (4:1) çözücü sistemindeki 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması

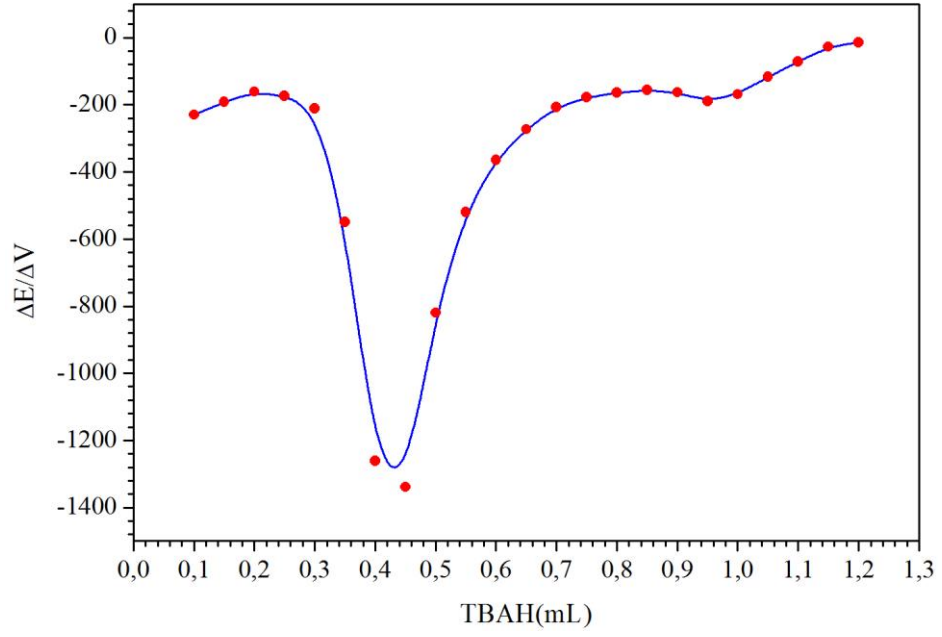
TBAH (mL)	pH	mV	1.Türev ($\Delta E/\Delta V$)	2.Türev ($\Delta^2 E/\Delta V^2$)
0.10	9,97	-172,1	-230	760
0.15	10,16	-183,6	-192	690
0.20	10,31	-191,3	-161	190
0.25	10,45	-199,7	-173	-500
0.30	10,61	-208,6	-211	-3760
0.35	10,83	-220,8	-549	-10500
0.40	11,58	-263,5	-1261	-7900
0.45	13,06	-346,9	-1339	4410
0.50	13,94	-397,4	-820	8190
0.55	14,51	-428,9	-520	4560
0.60	14,86	-449,4	-364	2470
0.65	15,15	-465,3	-273	1570
0.70	15,35	-476,7	-207	950
0.75	15,51	-486,0	-178	430
0.80	15,67	-494,5	-164	220
0.85	15,80	-502,4	-156	10
0.90	15,93	-510,1	-163	-340
0.95		-518,7	-190	-60
1.00		-529,1	-169	730
1.05		-535,6	-117	970
1.10		-540,8	-72	900
1.15		-542,8	-27	580
1.20		-543,5	-14	260



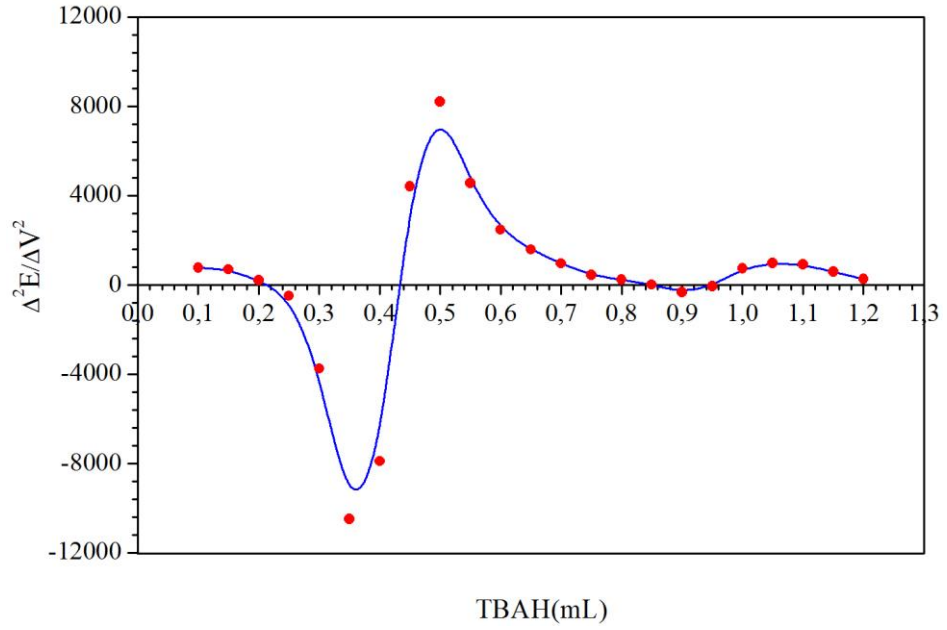
Şekil 5.172. DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**II**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği



Şekil 5.173. DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**II**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği



Şekil 5.174. DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**II**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi



Şekil 5.175. DSS ve 5(6)-nitro-1,3-di(3-fenilpropil)benzimidazolyum bromür (**II**) tuzunun 1 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi

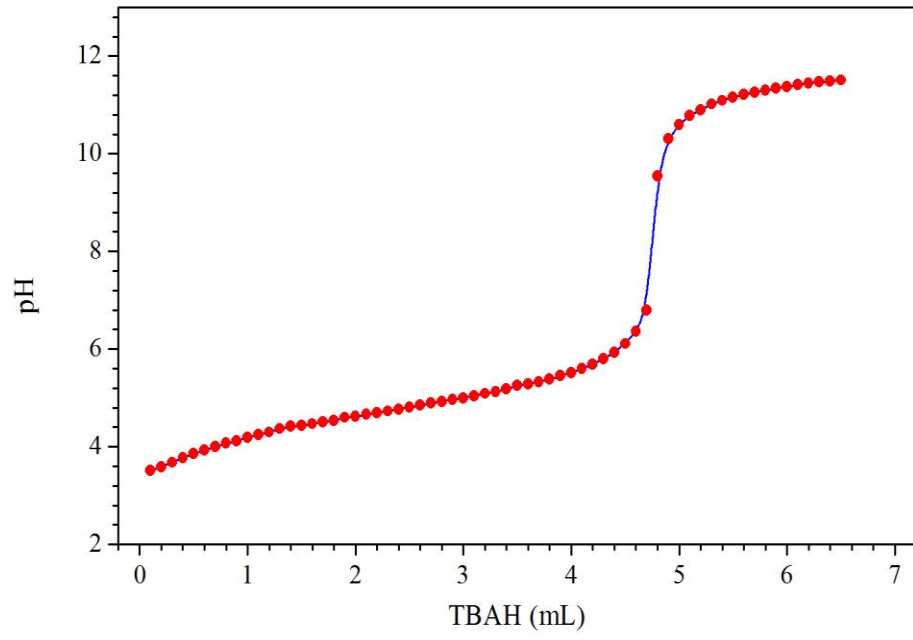
5.4.6. Asetik asitin pK_a Değerinin Belirlenmesi

Çizelge 5.27. Asetik asitin H_2O çözücü sistemindeki 10 mM’lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile titrasyonundan elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması

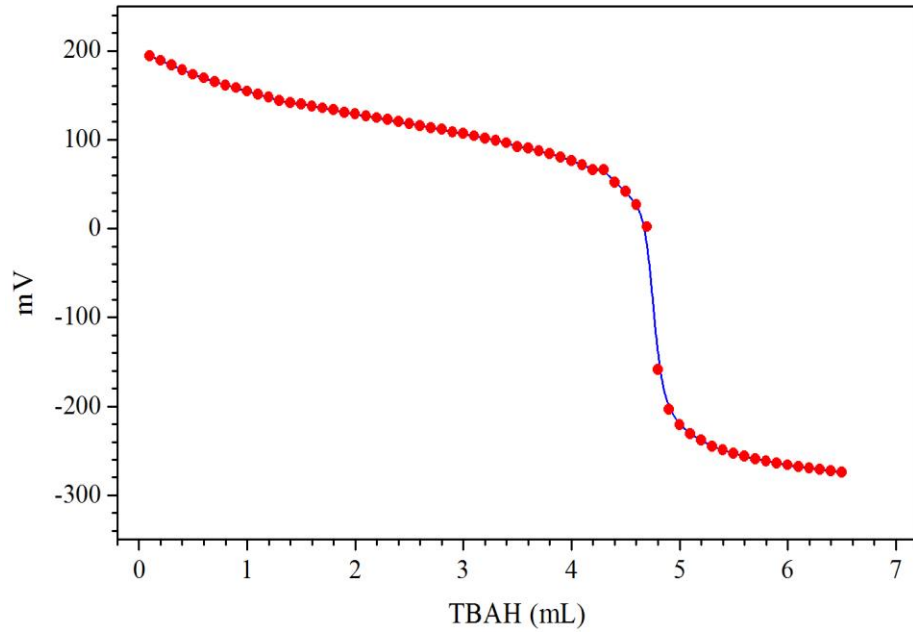
TBAH (mL)	pH	mV	1.Türev ($\Delta E/\Delta V$)	2.Türev ($\Delta^2 E/\Delta V^2$)
0,1	3,51	193,8	-48	-20
0,2	3,59	189	-50	-22,5
0,3	3,68	183,8	-52,5	-15
0,4	3,77	178,5	-53	32,5
0,5	3,86	173,2	-46	60
0,6	3,93	169,3	-41	27,5
0,7	4,01	165	-40,5	35
0,8	4,07	161,2	-34	30
0,9	4,12	158,2	-34,5	-15
1	4,19	154,3	-37	5
1,1	4,25	150,8	-33,5	2,5
1,2	4,3	147,6	-36,5	5
1,3	4,37	143,5	-32,5	97,5
1,4	4,42	141,1	-17	75
1,5	4,43	140,1	-17,5	-27,5
1,6	4,47	137,6	-22,5	-12,5
1,7	4,51	135,6	-20	-25
1,8	4,54	133,6	-27,5	-22,5
1,9	4,6	130,1	-24,5	45
2	4,62	128,7	-18,5	15
2,1	4,66	126,4	-21,5	-10
2,2	4,7	124,4	-20,5	-2,5
2,3	4,73	122,3	-22	-10
2,4	4,77	120	-22,5	2,4869E-13
2,5	4,81	117,8	-22	-2,5
2,6	4,85	115,6	-23	2,5
2,7	4,89	113,2	-21,5	-2,5
2,8	4,92	111,3	-23,5	-10

Çizelge 5.27. (Devamı)

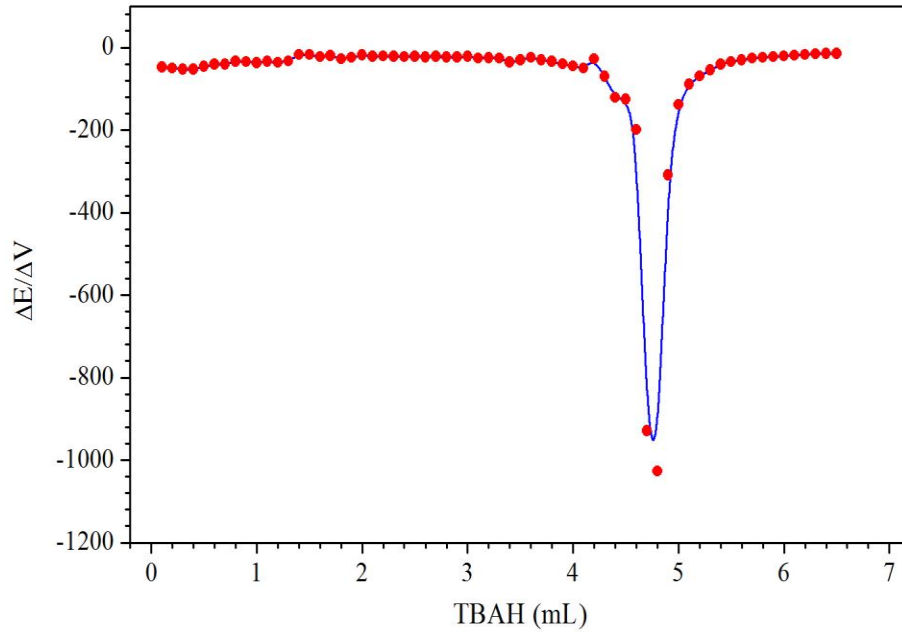
TBAH (mL)	pH	mV	1.Türev ($\Delta E/\Delta V$)	2.Türev ($\Delta^2 E/\Delta V^2$)
2,9	4,97	108,5	-23,5	10
3	5,01	106,6	-21,5	-12,5
3,1	5,04	104,2	-26	-17,5
3,2	5,09	101,4	-25	2,5
3,3	5,13	99,2	-25,5	-55
3,4	5,18	96,3	-36	-25
3,5	5,25	92	-30,5	60
3,6	5,28	90,2	-24	2,5
3,7	5,33	87,2	-30	-47,5
3,8	5,38	84,2	-33,5	-47,5
3,9	5,45	80,5	-39,5	-57,5
4	5,52	76,3	-45	-55
4,1	5,6	71,5	-50,5	87,5
4,2	5,69	66,2	-27,5	-100
4,3	5,8	66	-70,5	-467,5
4,4	5,93	52,1	-121	-275
4,5	6,11	41,8	-125,5	-390
4,6	6,36	27	-199	-4017,5
4,7	6,79	2	-929	-4137,5
4,8	9,54	-158,8	-1026,5	3100
4,9	10,3	-203,3	-309	4440
5	10,6	-220,6	-138,5	1100
5,1	10,78	-231	-89	345
5,2	10,9	-238,4	-69,5	172,5
5,3	11,02	-244,9	-54,5	145
5,4	11,09	-249,3	-40,5	100
5,5	11,16	-253	-34,5	52,5
5,6	11,21	-256,2	-30	42,5
5,7	11,26	-259	-26	30
5,8	11,3	-261,4	-24	17,5
5,9	11,34	-263,8	-22,5	17,5



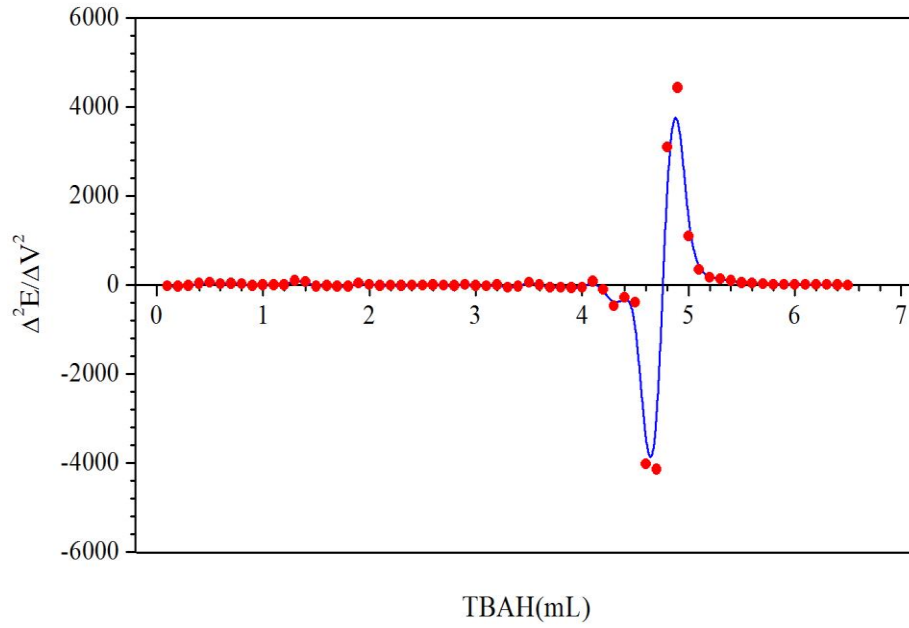
Şekil 5.176. Asetik asitin 10 mM’lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile H₂O ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen pH-mL grafiği



Şekil 5.177. Asetik asitin 10 mM’lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile H₂O ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen mV-mL grafiği



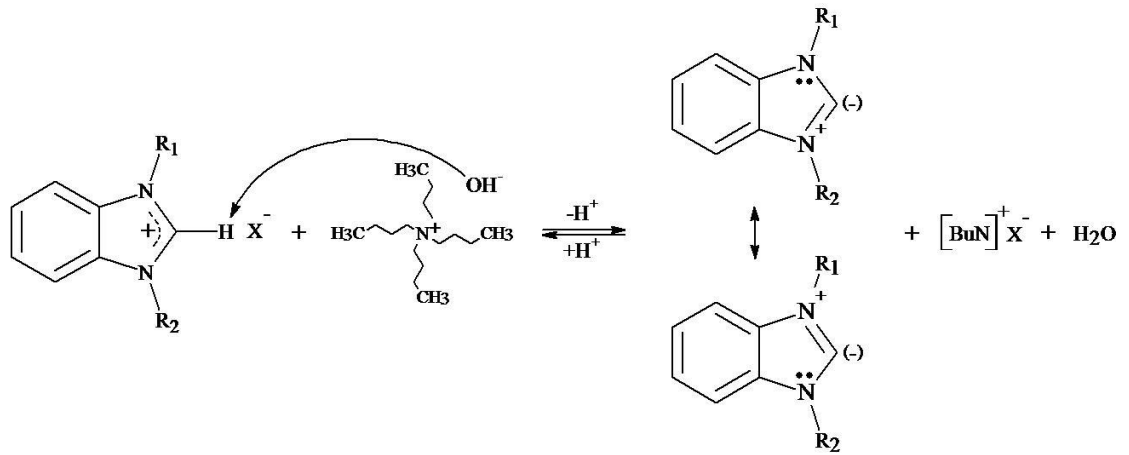
Şekil 5.178. Asetik asitin 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile H₂O ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta E/\Delta V$ eğrisi



Şekil 5.179. Asetik asitin 10 mM'lık çözeltisinin 50 mM TBAH ile H₂O ortamındaki titrasyonu sonucu elde edilen $\Delta^2 E/\Delta V^2$ eğrisi

5.5. Benzimidazol Tuzlarının Belirlenen pK_a Değerlerinin İncelenmesi

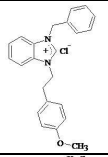
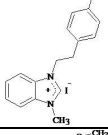
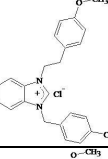
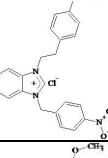
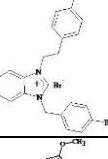
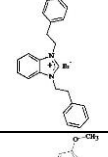
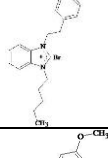
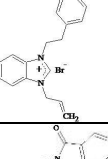
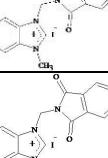
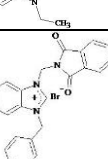
Benzimidazollerin imino hidrojeni kuvvetli bazlar ile tepkimeye girecek kadar asidik özellik gösterirken, tersiyer azot atomlarında bazik özelliğe sahiptir. Tuz haline dönüştürülmüş benzimidazol bileşiklerinin 2 nolu karbonları üzerindeki hidrojen ise asidik özellik göstermektedir. Benzimidazol tuzunun 2 nolu karbonu üzerindeki hidrojenin baz ile tepkimeye girdiğinde asidik özellik gösterdiği aşağıdaki denge tepkimesiyle gösterilmiştir.



R_1 = 2-(4-Metoksifenil)etil, (ftalimit-2-il)metil

Yapılan çalışmalarda zayıf bir baz olan TBAH'ın 2 nolu karbon atomu üzerindeki hidrojene saldırarak kopardığı tespit edilmiştir. Bu hidrojenin ayrılması ile oluşan benzimidazol tuzunun rezonans kararlı eşlenik bazı, kararsız bir ara üründür ve aşırı reaktivite göstermektedir. Benzimidazol tuzlarının, 2 nolu karbonuna bağlı hidrojeni üzerinden incelenen asitlik özellikleri 2-(4-metoksifenil)etil ve (ftalimit-2-il)metil grupları için farklı R_2 grupları kullanılarak susuz ortam çözücü sisteminde NMR metodu ile iki farklı yaklaşım üzerinden (dönüm noktası ve Henderson-Hasselbalch) incelendi. Bu benzimidazol tuzlarının bazılarının asidik özellikleri ise potansiyometrik metot (yarı nötralizasyon) ile incelendi ve elde edilen sonuçlar NMR metot ile karşılaştırıldı. Yapılan çalışmalarda 19 farklı benzimidazol tuzunun pK_a değerleri tayin edildi. Elde edilen sonuçlar Çizelge 5.28'de verilmiştir.

Çizelge 5.28. Bu çalışmada sentezlenen benzimidazol tuzu bileşiklerinin 23°C’de belirlenmiş pK_a değerleri

Bileşik No	Bileşik Yapısı	Hidrojen	Dönüm Noktası ^a	H-H ^b	Pot. Metot ^c
3		H-2	13.07 ± 0.12	12.96 ± 0.15	
4		H-2	13.10 ± 0.09	13.00 ± 0.11	12.23 ± 0.07
5		H-2	12.92 ± 0.15	12.68 ± 0.08	
6		H-2	12.85 ± 0.16	12.45 ± 0.11	
7		H-2	12.95 ± 0.12	12.50 ± 0.09	
8		H-2	13.01 ± 0.11	12.80 ± 0.18	
9		H-2	13.34 ± 0.08	12.94 ± 0.14	
10		H-2	12.61 ± 0.11	12.40 ± 0.15	
11		H-2	10.40 ± 0.09	10.44 ± 0.12	9.51±0.11
12		H-2	10.45 ± 0.08	10.60 ± 0.09	
13		H-2	10.23 ± 0.13	10.30 ± 0.08	

Çizelge 5.28 (Devamı)

Bileşik No	Bileşik Yapısı	Hidrojen	Dönüm Noktası ^a	H-H ^b	Pot. Metot ^c
14		H-2	10.28 ± 0.12	10.35 ± 0.09	
15		H-2	10.37 ± 0.11	10.34 ± 0.08	
16		H-2	10.15 ± 0.15	10.28 ± 0.12	9.32 ± 0.09
17		H-2	10.18 ± 0.12	10.40 ± 0.09	
18		H-2	10.49 ± 0.08	10.63 ± 0.05	
19		H-2	10.22 ± 0.14	10.10 ± 0.16	
I		H-2	13.48 ± 0.18	13.08 ± 0.15	12.43 ± 0.05
II		H-2	11.30 ± 0.07	11.35 ± 0.09	10.36 ± 0.18
^a Dönüm Noktası ile pK _a Tayini (NMR Metot) ^b Henderson-Hasselbalch Analizi ile pK _a Tayini (NMR Metot) ^c Potansiyometrik Metot ile pK _a Tayini					

Bazı benzimidazol tuzlarının, sulu ortamdaki çözünürlükleri çok az olduğundan çözücü sistemi olarak NMR ölçümleri içinde uygun olması açısından 2-propanol:DMSO-d₆ (4:1) çözgen sistemi kullanıldı. Baz olarak ise tetrabutylamonyum hidroksit'in (TBAH) 2-propanoldeki çözeltisi ile çalışıldı. 1 Konumunda 2-(4-metoksifenil)etil grubu içeren benzimidazol tuzu türevlerinin NMR metot ile belirlenen pK_a değerleri incelendiğinde, 3 konumunda halkaya elektron

sağlayıcı gruplar bulunan **9** ve **4** nolu bileşiklerin, **1** konumunda 2-(4-metoksifenil)etil grubu içeren diğer benzimidazol tuzlarına göre daha zayıf asidik özellik gösterdiği görüldü. **10** nolu bileşikte ise alil grubunun çift bağ karbonu sp^2 hibrit özelliği göstermesinden dolayı indüktif olarak halkaya elektron verirken, mezomerik olarak halkadan elektron çeker ve bu bileşiğin asidik özelliği artar. Alkil grubu içeren benzimidazol tuzlarının 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki asitlik kuvvetinin azalışı **10>4>9** şeklinde belirlendi. **1** Konumunda 2-(4-metoksifenil)etil grubu içeren diğer benzimidazol tuzlarında ise asitlik kuvveti halkaya bağlı olan elektron çekici grupların kuvvetine göre artmaktadır. Buna göre bu bileşiklerin asitlik kuvvetlerinin sıralaması **6>5>7>8>3** şeklinde belirlendi. Bu asitlik kuvveti sıralamalarında **5** ve **7** nolu bileşikler dışında **1** konumunda 2-(4-metoksifenil)etil grubu içeren tüm tuzların pK_a sonuçlarında dönüm noktası ve Henderson-Hasselbalch hesaplamalarının birbiri ile uyum içerisinde olduğu görüldü.

1 Konumunda (ftalimit-2-il)metil grubu içeren benzimidazol tuzu türevlerinin pK_a değerlerinin, ftalimit halkasındaki karbonil gruplarının elektron çekici özelliği ve benzimidazolün **2** nolu karbon hidrojeni ile karbonil oksijeni arasında oluşan muhtemel bir O—H bağı oluşumu dolayısıyla **1** konumunda 2-(4-metoksifenil)etil grubu içeren benzimidazol tuzlarından daha düşük çıktığı görüldü. (Ftalimit-2-il)metil grubu içeren benzimidazol tuzlarının NMR metodu ile belirlenen pK_a değerleri incelendiğinde, **3** konumunda halkaya elektron sağlayıcı gruplar bulunduran **11**, **12** ve **18** nolu bileşiklerin diğer (ftalimit-2-il)metil grubu içeren benzimidazol tuzlarına göre daha zayıf asidik özellik gösterdiği görüldü. **19** nolu bileşikte ise alil grubunun çift bağ karbonunun sp^2 hibrit özelliği göstermesinden dolayı bu tuzun asidik karakteri artmaktadır. Bu durumda alkil grubu içeren benzimidazol tuzlarının 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki asitlik kuvvetinin azalışı **19>11>12>18** şeklinde belirlendi. **1** Konumunda (ftalimit-2-il)metil grubu içeren diğer benzimidazol tuzlarında ise asitlik kuvveti halkaya bağlı olan elektron çekici grupların kuvvetine göre artmaktadır. Buna göre bu bileşiklerin asitlik kuvvetlerinin sıralaması **16>17>13>14>15** şeklinde belirlendi. Bu asitlik kuvveti sıralamalarında **14** ve **17** nolu bileşikler dışında **1** konumunda (ftalimit-2-il)metil grubu içeren tüm tuzların pK_a sonuçlarında dönüm noktası ve Henderson-Hasselbalch hesaplamalarının birbiri ile uyum içerisinde olduğu görüldü. **I** ve **II** nolu benzimidazol tuzlarının NMR metodu ile belirlenen pK_a değerleri incelendiğinde, elektron çekici nitro grubuna sahip **II** tuzunun pK_a değerinin halkaya elektron

sağlayıcı metil grubuna sahip **I** tuzunun pK_a değerinden daha düşük çıktığı hem dönüm noktası hemde Henderson-Hasselbalch hesaplamaları ile görüldü ve bu tuzların 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) ortamındaki asitlik kuvvetinin **II>I** şeklinde olduğu tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda **4**, **11**, **16**, **I** ve **II** nolu benzimidazol tuzlarının pK_a değerleri NMR metodu yanında karşılaştırma amacıyla potansiyometrik metot (yarı nötralizasyon metodu) ile de belirlendi. Bu metoda göre bu tuzların 2-propanol:DMSO (4:1) ortamındaki asitlik kuvvetlerinin **16>11>II>4>I** şeklinde olduğu belirlendi. Asitlik kuvveti sıralamasının bu şekilde çıkmasının sebebi benzimidazolün imidazol halkasına doğrudan bağlı elektron çekici ve elektron verici gruplardır. Bunlardan **16** ve **11** nolu benzimidazol tuzlarının pK_a değerlerine bakıldığında **16** nolu bileşikteki elektron çekici grubun varlığı bu bileşiğin asitlik kuvvetini diğerlerine göre daha da arttırmaktadır. Bu sonuçlara göre bu 5 benzimidazol tuzu için hem NMR metot hemde potansiyometrik metot ile belirlenmiş pK_a değerlerine göre asitlik kuvvetleri sıralamasının tutarlılık gösterdiği gözlemlendi.

Geliştirilen bu yöntemle özellikle benzimidazolyum tuzlarının 2 konumundaki zayıf asidik özellik gösteren hidrojenin pK_a 'sının tayini gerçekleştirilmiştir. Literatürdeki benzimidazolyum tuzlarının pK_a değeri bulunmadığından NMR spektroskopik pK_a tayin metodu, literatürdeki değerler ile karşılaştırılamadı. Bunun yerine bu yöntem kullanılarak pK_a değerleri bilinen asetik asit, fenol, 1-fenilimidazolidinyum klorür tuzu, dietil malonat ve benzimidazol bileşikleri karşılaştırma amacı ile çalışıldı. $H_2O:DMSO-d_6$ (4:1), $H_2O:D_2O$ (4:1) ve 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1) çözgen sisteminde yapılan çalışmalarda asetik asit, dietil malonat ile N atomuna bağlı hidrojen bulunduran 1-fenilimidazolidinyum klorür tuzu ve benzimidazol bileşiklerinde ilgili piklerin şiddetinde azalma yerine yukarı alan kimyasal kaymaları gözlemlendi. Çalışılan maddeler içerisinde fenol bileşiğinde ise $CDCl_3$ çözgen sisteminde, eklenen baz miktarının artması ile birlikte ilgili pikin (O-H) şiddetinde azalma ile birlikte aşağı alan kimyasal kayması gözlemlendi. Ancak bu durumda ise kullanılan çözgen sistemine bağlı olarak pH ölçümü gerçekleştirilemedi. Bu tez çalışmasında kullanılan potansiyometrik titrasyon sisteminin doğruluğunu test edebilmek amacıyla asetik asitin pK_a değeri potansiyometrik titrasyon yöntemiyle de belirlendi. Bu yöntem kullanılarak asetik asitin pK_a değeri 4.75 ± 0.04 olarak literatür verilerine çok yakın bir değer olarak bulundu.

5.6. Genel Sonuç

Bu tez çalışması kapsamında yeni benzimidazol tuzları sentezlenerek pK_a değerleri belirlenmiştir. Asitlik sabitlerinin (pK_a) belirlenmesinde, asidik ya da bazik bölgelerin protonasyon durumuna bağlı olarak NMR aktif çekirdeğinin (^1H , ^{13}C vs.,) kimyasal kaymalarındaki değişimin kullanıldığı klasik NMR pK_a tayin metodundan farklı olarak yeni bir NMR Spektroskopik metot kullanıldı. Bu metodun doğruluğunu ve geçerliliğini test edebilmek için çalışılan benzimidazolyum bileşiklerinin bazılarının pK_a değerlerinin potansiyometrik metot kullanılarak belirlenmesi amacıyla 23°C’de susuz ortamda ölçümler gerçekleştirildi. NMR ölçümlerinde çözücü sistemi olarak 2-propanol:DMSO- d_6 (4:1), potansiyometrik ölçümlerde ise 2-propanol:DMSO (4:1) kullanıldı. NMR spektroskopik pK_a tayin metodu ile yapılan ölçümler sonucunda elde edilen veriler (^1H -NMR integrasyon değerleri) dönüm noktası ve Henderson-Hasselbalch (H-H) yaklaşımlarına göre, potansiyometrik pK_a tayin metoduna göre yapılan ölçümler sonucunda elde edilen veriler titrasyon dönüm noktası yaklaşımına göre hesaplandı. Yapılan bu çalışmalarda her iki metot ile elde edilen sonuçların birbiri ile paralellik gösterdiği tespit edildi.

Elde edilen sonuçlara göre bu tez çalışması kapsamında geliştirilen NMR spektroskopik pK_a tayin metodu, benzimidazol tuzlarının pK_a değerlerinin belirlenmesinde diğer pK_a tayin metodlarına alternatif yeni bir metot olarak kabul edilebilir. Ayrıca bu yöntem kullanılarak tuz yapısındaki diğer maddelerin farklı çözücü sistemlerinde asitlik özellikleri incelenebilir.

6. KAYNAKLAR

- [1] C. Öğretir, S. Yarlıgan, Ş. Demirayak, T. Arslan, *A theoretical approach to acidity–basicity behaviour of some biologically active 6-phenyl–4,5-dihydro–3(2H)-pyridazinone derivatives*, **Theochem**, 666:667 (2003) 609–615.
- [2] J. B. Wright, *The chemistry of the benzimidazoles*, **Chem. Rev.**, 48:3 (1951) 397–541.
- [3] R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1957, 298–417.
- [4] H. Küçükbay, R. Durmaz, E. Orhan, S. Günal, *Synthesis, antibacterial and antifungal activities of electron-rich olefins derived benzimidazole compounds*, **IL Farmaco**, 58 (2003) 431–437.
- [5] P.T.M. Nguyen, J. D. Baldek, J. Olsson, R. E. Marguis, *Antimicrobial actions of benzimidazoles against oral streptococci*, **Oral Microbiology and Immunology**, 2005:20 (2005) 93–100.
- [6] H. Küçükbay, Ü. Yılmaz, N. Şireci, A. N. Önganer, *Synthesis and antimicrobial activities of some bridged bis-benzimidazole derivatives*, **Turk. J. Chem.**, 35 (2011) 561–571.
- [7] R. G. Ingle and D. D. Magar, *Heterocyclic chemistry of benzimidazoles and potential activities of derivatives*, **Int. J. Drug Res. Tech.**, 1 (1) (2011) 26–32.
- [8] N. Şireci, H. Küçükbay, M. Akkurt, S. P. Yalçın, M. N. Tahir, H. Ott, *Preparation and characterization of trimethylsilyl-substituted benzimidazole metal complexes and structural characterization of dichlorobis[1-(trimethylsilyl)methyl-1H-benzimidazole-N3]cobalt(II)*, **J. Coord. Chem.**, 63:18 (2010) 3218–3228.
- [9] M. Akkurt, S. P. Yalçın, N. Şireci, H. Küçükbay, M. N. Tahir, *Dichlorobis[5-nitro-1-trimethylsilyl methyl-1H-benzimidazole-kappa N3]cobalt(II) N,N-dimethylformamide solvate*, **Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online** 66:3 (2010) M253-U3126.
- [10] H. Kim, J. Gao, D. J. Burgess, *Evaluation of solvent effects on protonation using NMR spectroscopy: Implication in salt formation*, **Int. J. Pharm.**, 377 (2009) 105–111.
- [11] S. Babic, A. J. M. Horvat, D. M. Pavlovic, M. K. Macan, *Determination of pKa values of active pharmaceutical ingredients*, **Trends Anal. Chem.**, 26:11 (2007)
- [12] P. A. Frey, F. C. Kokesh, F. H. Westheimer, *A reporter group at the active site of acetoacetate decarboxylase. I. ionization constant of the nitrophenol*, **J. Am. Chem. Soc.**, 93 (1971) 7266–7270.
- [13] Ülkü Yılmaz. *Synthesis of the new electron-rich olefins derived benzimidazoles and investigation of their properties*” PhD Thesis, İnönü University Turkey, 2008.
- [14] G.A. Kılıçgil, C.Kuş, E.D. Özdamar, B.C. Eke and M. İşcan, *Synthesis and antioksidant capacities of some new benzimidazole derivatives*, **Arch. Pharm. Chem. Life Sci.**, 340 (2007) 607–611.
- [15] M. Mader, A. De Dios, C. Shih et al., *Imidazolyl benzimidazoles and imidazo[4,5-b]pyridines as potent p38α MAP kinase inhibitors with excellent in vivo antiinflammatory properties*, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 18 (2008) 179–183.
- [16] S. O. Podunavac-Kuzmanovic and D. D. Cvetkovic, *Qsar modeling of antibacterial activity of some benzimidazole derivatives*, **CI&CEQ**, 17:1 (2011) 33–38.
- [17] L. Yurttaş, Ş. Demirayak, G. A. Çiftçi, Ş. U. Yıldırım, Z. A. Kaplancıklı, *Synthesis and biological evaluation of some 1,2-Disubstituted benzimidazole*

derivatives as new potential anticancer agents, **Arch. Pharm. Chem. Life Sci.**, 346 (2013) 403-414.

[18] Ş. Demirayak, İ. Kayagil, L. Yurtaş, Microwave supported synthesis of some novel 1,3-Diarylpyrazino[1,2-a]benzimidazole derivatives and investigation of their anticancer activities, **Eur. J. Med. Chem.**, 46 (2011) 411–416.

[19] H. M. Refaat, Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives, **Eur. J. Med. Chem.**, 45 (2010) 2949–2956.

[20] R. Walia, M. Hedaitullah, S. F. Naaz, K. Iqbal, H. Lamda, Benzimidazole derivatives-on overview, **IJRPC**, 1:3 (2011) 565–574.

[21] P. Lindberg, P. Nordberg, T. Alminger, A. Bradstrom, B. Wallmark, The mechanism of action of the gastric-acid secretion inhibitor omeprazole, **J. Med. Chem.**, 29 (1986) 1327-1329.

[22] G. Navarrete-Vazques, et al, Synthesis and antiprotozoal activity of some 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole bioisosters, **Eur. J. Med. Chem.**, 41 (2006) 135-141.

[23] F. Hadizadeh, H. Hosseinzadeh, M. Seifi, S. Kazemi, Synthesis and antidepressant activity of N-substituted imidazole-5-carboxamides in forced swimming test model, **IJPR**, 7(1) (2008) 29-33.

[24] A. A. Wood, C. M. Nunn, A. Cazarny, D. W. Boykin, S. Neidle, 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 Ac. Res.**, 23:18 (1995) 3678-3684.

[25] S. Utku, F. Gümüş, S. Tezcan, M. S. Serin, A. Özkul, Synthesis, characterization, cytotoxicity, and DNA binding of some new platinum(II) and platinum(IV) complexes with benzimidazole ligands, **J. Enzym Inhib. Med. Chem.**, 25:4 (2010) 502–508.

[26] P. R. Turner and W. A. Denny, The mutagenic properties of DNA minor Groove binding ligands, **Mutation Research**, 355 (1996) 141–169.

[27] A. S. Alpan, S. Zencir, I. Zupko, G. Çoban, B. Rethy, H. S. Güneş, Z. Topçu, Biological activity of bis-benzimidazole derivatives on DNA topoisomerase I and HeLa, MCF7 and A431 cells, **J. Enzym Inhib. Med. Chem.**, 24:3 (2009) 844–849.

[28] Mine Güven. Investigations properties and synthesis of benzimidazoles derivatives” M.Sc. Thesis, İnönü University Turkey, 2000.

[29] Selma Deniz. Investigations catalytic properties of some benzimidazoles” PhD Thesis, İnönü University Turkey, 2009.

[30] P. N. Preston, Synthesis, reactions, and spectroscopic properties of benzimidazoles, *Chemical Reviews*, 74:3 (1974) 279-314.

[31] L. I. Smith and S. A. Harris, Studies on the polymethylbenzenes. XI. the nitration of pentamethylbenzene and of hexamethyl- and hexaethylbenzene, **J. Am. Chem. Soc.**, 57 (1935) 1289-1292.

[32] M. A. Phillips, The formation of 2-substituted benzimidazoles, **J. Chem. Soc.**, (1928) 2393-2399.

[33] E. S. Lane, A modified benzimidazole synthesis. part II. A route to unsymmetrically substituted 2:2'-dibenzimidazolyls and methylenebis-2-benzimidazoles, **J. Chem. Soc.**, (1955) 1079-1081.

[34] E. L. Holijes, JR. and E. C. Wagner, Some reactions of nitriles as acid anammonides, **J. Org. Chem.**, 9 (1943) 31-49.

[35] F. E. King and R. M. Acheson, The synthesis of benzimidazoles from ortho-phenylenediamines and imino-ethers, **J. Chem. Soc.**, (1949) 1396-1400.

- [36] R. C. Elderfield and F. J. Kreysa, *The reaction of o-phenylenediamine and of 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives with carbonyl compounds*, **J. Am. Chem. Soc.**, 70 (1947) 44-48.
- [37] R. C. Elderfield and J. R. McCarty, *The reaction of o-phenylenediamine with carbonyl compounds. II. Aliphatics ketones*, **J. Am. Chem. Soc.**, 73 (1951) 975-984.
- [38] M. Balcı, *Reaksiyon Mekanizmaları*, TÜBA, Ankara, 2009, 39–55.
- [39] N. Karahan, P. Gürkan, *İnorganik Kimya*, Palme Yayıncılık, Ankara, 2009, p.166
- [40] O. Anaç, N. Talınlı, *Organik Reaksiyon Mekanizmaları*, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2008, 109–130.
- [41] G. Okay, Y. Yıldırım, *Organik Kimya*, Literatür Yayıncılık, İstanbul, 2002, 101–104.
- [42] F. G. Bordwell, *Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution*, **Acc. Chem. Res.**, 21 (1988) 456-463.
- [43] T. Gündüz, *Kantitatif Analiz*, Gazi Kitabevi, Ankara, 2005, 577–624.
- [44] E. Çolak, *Determination of pK_a values some new 1,2,4-triazole derivative compounds with potentiometric titration method in non-aqueous media*” M.Sc. Thesis, Rize University Turkey, 2011.
- [45] J. Bezençon, M. B. Wittwer, B. Cutting, M. Smiesko, B. Wagner, M. Kansy, B. Ernst, *pK_a determination by ^1H NMR spectroscopy-an old methodology revisited*, **J. Pharm. Biomed. Anal.**, 93 (2014) 147–155.
- [46] Z. Szakács, G. Hägele, R. Tyka, *$^1H/^{31}P$ NMR pH indicator series to eliminate the glass electrode in NMR spectroscopic pK_a determinations*, **Anal. Chim. Acta**, 522 (2004) 247–258.
- [47] J.L. Beltran, F.Z. Erdemgil, S. Şanlı, N. Şanlı, G. Özkan, J. Barbosa, J. Guiteras, *Determination of pK_a values of some hydroxylated benzoic acids in methanol–water binary mixtures by LC methodology and potentiometry*, **Talanta**, 72 (2007) 489–496.
- [48] N. M. Diez and T. N. Brown, *Computational determination of aqueous pK_a values of protonated benzimidazoles*, **J. Phys. Chem. B** 110 (2006) 9270–9279.
- [49] T. Gündüz, *İnstrümental Analiz*, Gazi Kitabevi, Ankara, 2005, 898–942.
- [50] M. Büyükağa. *Spectrophotometric, potentiometric, and capillary electrophoretic acid dissociation constant values of some benzoxazolinone derivatives in buffered solution*” M.Sc. Thesis, Yakın Doğu University Turkey, 2010.
- [51] İ. Çelik. *Determination of ionization constants of proton pump inhibitors by potentiometric method*” M.Sc. Thesis, Süleyman Demirel University Turkey, 2011.
- [52] C. P. Zhang, Z. L. Wang, Q. Y. Chen, C. T. Zhang, Y. C. Gu, J. C. Xiao, *Determination of pK_a values of fluoroalkanesulfonamides and investigation of their nucleophilicity*, **J. Fluorine Chem.**, 131 (2010) 761–766.
- [53] K. Ertekin, S. Alp, İ. Yalçın, *Determination of pK_a values of azlactone dyes in non-aqueous media*, **Dyes and Pigments**, 65 (2005) 33–38.
- [54] M. Kurtoglu, N. Birbiçer, Ü. Kimyonşen, S. Serin, *Determination of pK_a values of some azo dyes in acetonitrile with perchloric acid*, **Dyes and Pigments**, 41 (1999) 143–147.
- [55] P. R. B. Fallavena, E. S. Schapoval, *pK_a determination of nimesulide in methanol by potentiometric titrations water mixtures*, **Int. J. Pharm.**, 158 (1997) 109–112.
- [56] E. Menteşe, F. İslamoğlu, B. Kahveci, *Microwave-assisted synthesis of some new benzylidenamino compounds and potentiometric determination of their pK_a* , **Rev. Roum. Chim**, 57:11 (2012) 907–913.

- [57] Ebru Gürsoy. *Capillary electrophoresis and potentiometric detection*” M.Sc. Thesis, Ondokuz Mayıs University Turkey, 2007.
- [58] M. Şerif Cansever. *Diagnosis of metabolic diseases by capillary electrophoresis*” PhD Thesis, İstanbul Teknik University Turkey, 2010.
- [59] E. Örnkov, A. Linusson and S. Folestad, *Determination of dissociation constants of labile drug compounds by capillary electrophoresis*, **J. Pharm. Biomed. Anal.**, 33 (2003) 379–391.
- [60] G. Jerez, G. Kaufman, M. Prystai, S. Schenkeveld, K. K. Donkor, *Determination of thermodynamic pK_a values of benzimidazole and benzimidazole derivatives by capillary electrophoresis*, **J. Sep. Sci.**, 32 (2009) 1087–1095.
- [61] J. M. Cabot, E. Fuguet, C. Rafols, M. Roses, *Determination of acidity constants by the capillary electrophoresis internal standart method. IV. Polyprotic compounds*, **J. Chromatogr. A**, 1279 (2013) 108–116.
- [62] J. L. Wang, X. J. Xu, D. Y. Chen, *Determination of pK_a values of a triptolide derivative and its impurities by pressure-assisted capillary electrophoresis*, **J. Pharm. Biomed. Anal.**, 88 (2014) 22–26.
- [63] M. Matoga, E. L. Kummer, M. H. Langlois, P. Dallet, J.J. Bosc, C. Jarry, J. P. Dubost, *Determination of pK_a values of 2-amino-2-oxazolines by capillary electrophoresis*, **J. Chromatogr. A**, 984 (2003) 253–260.
- [64] E. Lipka, M. Folly-Klan, J. Charton, M. P. Vaccher. J. P. Bonte, C. Vaccher, *Determination of pK_a values of benzimidazole derivatives from mobility obtained by capillary electrophoresis*, **J. Pharm. Biomed. Anal.**, 53 (2010) 1267–1271.
- [65] S.E. Blanco, G.T. Castro, F.H. Ferretti, *Determination of the overlapping pK_a values of chrysin using UV–vis spectroscopy and ab initio methods*, **Spectrochim. Acta, Part A**, 62 (2005) 657–665.
- [66] S. Şanlı, *UV Spectroscopic method for determining pK_a values of some antipsychotic drugs in water and acetonitrile–water binary mixtures*, **J. Solution Chem.**, 42 (2013) 967–978.
- [67] A. Niazi, A. Yazdanipour, M. Ramezani, *Multiwavelength spectrophotometric determination of acidity constants of 1-(2-thiazolylazo)-2-naphthol in methanol–water mixtures*, **Chin. Chem. Lett.**, 18 (2007) 989–992.
- [68] A. Kristl, *Acido-basic properties of proton pump inhibitors in aqueous solutions*, **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 35 (2009) 114–117.
- [69] B. Kratochvil and K. K. Donkor, *Determination of thermodynamic aqueous acid-base stability constants for several benzimidazole derivatives*, **J. Chem. Eng.**, 38 (1993) 569–570.
- [70] N. E. Jacobsen, *NMR Spectroscopy Explained: Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*, Wiley, New Jersey, 2007, 1–30.
- [71] J. H. Simpson, *Organic Structure Determination Using 2-D NMR Spectroscopy*, Elsevier, San Diego, 2008, 1–16.
- [72] J. B. Lambert and E. P. Mazzola, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Pearson/Prentice Hall, New Jersey, 2004, 1–25.
- [73] T. D. W. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Vol. 27. Elsevier, Amsterdam, 2009, 1–10.
- [74] R. Shivapurkar and D. Jeannerat, *Determination of the relative pK_a ’s of mixtures of organic acids using NMR titration experiments based on aliased ^1H – ^{13}C HSQC spectra*, **Anal. Methods**, 3 (2011) 1316–1322.

- [75] T. Pehk, E. Kiirend, E. Lippmaa, U. Ragnarsson, *General approach to measurements of pK_a differences by ^{13}C NMR spectroscopy*, **J. Chem. Soc.**, 2 (1996) 2351-2357.
- [76] K. J. Box, R. E. Donkor, P. A. Jupp, I. P. Leader, D. F. Trew, C. H. Turner, *The chemistry of multi-protic drugs Part 1: A potentiometric, multi-wavelength UV and NMR pH titrimetric study of the micro-speciation of SKI-606*, **J. Pharm. Biomed. Anal.**, 47 (2008) 303–311.
- [77] I. Andre, S. Linse and F. A. A. Mulder, *Residue-specific pK_a determination of Lysine and Arginine side chains by indirect ^{15}N and ^{13}C NMR spectroscopy: application to apo Calmodulin*, **J. Am. Chem. Soc.**, 129 (2007) 15805-15813.
- [78] M. Tollinger, L. E. Kay and J. D. F. Kay, *Measuring pK_a values in protein folding transition state ensembles by NMR spectroscopy*, **J. Am. Chem. Soc.**, 127 (2005) 8904-8905.
- [79] E. Breitmaier, W. Voelter, *Carbon-13 NMR Spectroscopy: High-resolution methods and applications in organic chemistry and biochemistry*, VCH, Weinheim; New York, 1989, 121–124.
- [80] M. Balcı, *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*, ODTÜ yayıncılık, Ankara, 2004, 343–345.
- [81] L. Grycova, R. Dommissie, L. Pietersc, R. Mareka, *NMR determination of pK_a values of indoloquinoline alkaloids*, **Magn. Reson. Chem.**, 47:11 (2009) 977–981.
- [82] A. Blasko, C. A. Bunton, S. Bunel, C. Ibarra, E. Moraga, *Determination of acid dissociation constants of anomers of amino sugars by ^1H NMR spectroscopy*, **Carbohydr. Res.**, 298 (1997) 163–172.
- [83] H. Wang, D. Loganathan, R. J. Linhardt, *Determination of pK_a of glucuronic acid and the carboxy groups of heparin by ^{13}C -nuclear-magnetic-resonance spectroscopy*, **Biochem. J.**, 278 (1991) 689-695.
- [84] D. C. French and D. S. Crumrine, *Improved correlation of ^{33}S chemical shifts with pK_a 's of arenesulfonic acids: Use of ^{33}S NMR for pK_a determination*, **J. Org. Chem.**, 55 (1990) 5494-5496.
- [85] B. G. Jones, S. K. Branch, A. S. Thompson and M. D. Threadgill, *Synthesis of a series of trifloromethylazoles and determination of pK_a of acidic and basic trifluoromethyl heterocycles by ^{19}F NMR spectroscopy*, **J. Chem. Soc.**, 1 (1996) 2685-2691.
- [86] Z. Szakács, G. Hägele, *Accurate determination of low pK_a values by ^1H NMR titration*, **Talanta**, 62 (2004) 819–825.
- [87] M. Klucakova, R. Kalajova, *Dissociation ability of humic acids: Spectroscopic determination of pK_a and comparison with multi-step mechanism*, **React. Func. Polym.**, 78 (2014) 1-6.
- [88] K. T. Novak, K. J. Box, A. Avdeef, *Potentiometric pK_a determination of water-insoluble compounds: validation study in methanol: water mixtures*, **Int. J. Pharm.**, 151 (1997) 235–248.
- [89] S. D. Mendonsa, R. J. Hurtubise, *Determination of ionization constants of heterocyclic aromatic amines using capillary zone electrophoresis*, **J. Chromatogr. A**, 841 (1999) 239–247.
- [90] M. L. Tasayco, et al, *On the NMR analysis of pK_a values in the unfolded of proteins by extrapolation to zero denaturant*, **Biophys. Chem.**, 129 (2007) 242–250.
- [91] A. M. N. Silva, X. Kong, R. C. Hider, *Determination of the pK_a value of the hydroxyl group in the α -hydroxycarboxylates citrate, malate and lactate by ^{13}C NMR: implications for metal coordination in biological systems*, **Biometals**, 22 (2009) 771–778.

- [92] U. Holzgrabe, *Quantitative NMR spectroscopy in pharmaceutical applications*, **Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.**, 57 (2010) 229–240.
- [93] T. Rundlöf, M. Mathiasson, S. Bekiroğlu, B. Hakkarainen, T. Bowden, T. Arvidsson, *Survey and qualification of internal standards for quantification by ^1H NMR Spectroscopy*, **J. Pharm. Biomed. Anal.**, 52 (2010) 645–651.
- [94] B. S. Furniss, et al, *Vogel's Textbook of Practical Org. Chem.*, 4th Ed., 1978.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Akın Mumcu

Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya 1979

Adres: İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi, Malatya

E-Posta: akin.mumcu@inonu.edu.tr

Lisans: İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı

Mesleki Deneyim: Uzman (İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi)

TEZDEN TÜRETİLEN SUNUMLAR

- Mumcu A., Küçükbay H., 2012: Bazı benzimidazol türevlerinin pK_a değerlerinin yeni bir NMR spektroskopik pK_a tayin metodu kullanılarak belirlenmesi. 6. *Ulusal Analitik Kimya Kongresi*, Eylül 03–07, 2012 Hatay, Türkiye.
- Mumcu A., Küçükbay H., 2013: Yeni bazı benzimidazol türevlerinin pK_a değerlerinin NMR spektroskopik pK_a tayin metodu ile belirlenmesi. 1. *Ulusal Organik Kimya Kongresi*, Ekim 25–29, Sakarya, Türkiye.