



GİRESUN
ÜNİVERSİTESİ



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZİMİDAZOL HALKASI İÇEREN BAZI YENİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

**KİMYA
ANA BİLİM DALI
Yüksek Lisans Tezi
Gülhan TEKBAŞ
20152106014
Haziran 2019**

GİRESUN

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

**BENZİMİDAZOL HALKASI İÇEREN BAZI YENİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülhan TEKBAŞ

Enstitü Anabilim Dalı : Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı : Dr.Öğr.Üyesi Canan ALBAY

Haziran 2019

T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

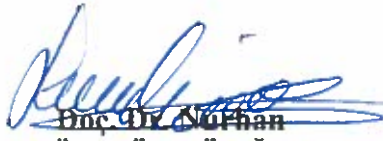
**BENZİMİDAZOL HALKASI İÇEREN BAZI YENİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülhan TEKBAŞ

Enstitü Anabilim Dalı : Kimya Anabilim Dalı

Bu tez 26/06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / ~~oyçokluğu~~ ile kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Nuhhan
GÜMRÜKÇÜOĞLU

Jüri Başkanı


Doç. Dr. Hakan
BEKTAŞ

Üye


Dr. Öğr. Üyesi Canan
ALBAY

Üye

Doç. Dr. Bahadır KOZ

Enstitü Müdürü

BEYAN

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



Gülhan TEKBAŞ

26/06/2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve çalışmalarımda bana yön gösteren Sayın Hocam Dr. Öğr. Üyesi Canan ALBAY'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Desteklerinden dolayı Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ'a ile Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı çalışanları ve Kimyager Rıdvan İlgün'e teşekkür ederim. Son olarak; akademik alanda bana yardımcı olan arkadaşım Gamze Dilekçi ve küçüklüğümünden itibaren akademik başarıyı destekleyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda, Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin FEN-BAP-A-230218-13 nolu projesinin katkıları ile gerçekleştirilmiştir. Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyon Başkanlığına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
TABLolar LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	4
BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM	12
3.1. Laboratuvar Çalışmaları ve Kimyasallar	12
3.2. Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	12
3.2.1. 1 Nolu Bileşiğin Sentezi	14
3.2.2. 2 Nolu Bileşiğin Sentezi	14
3.2.3. 3 Nolu Bileşiğin Sentezi	15
3.2.4.5 Nolu Bileşiğin Sentezi	16
3.2.5.6 Nolu Bileşiğin Sentezi	16
3.2.6.4a Nolu Bileşiğin Sentezi.....	17
3.2.7.4b Nolu Bileşiğin Sentezi	18
3.2.8. 4c Nolu Bileşiğin Sentezi.....	18
BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	20
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Spektroskopik Verileri.....	20

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	29
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi.....	29
5.1.1. 1 Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi	29
5.1.2. 2 Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi	30
5.1.3. 3 Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi	30
5.1.4. 5 Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi	31
5.1.5. 6 Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi	31
5.1.6. 4a Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi	32
5.1.7. 4b Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi	33
5.1.8. 4c Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi	33
KAYNAKLAR.....	36
EKLER.....	47
ÖZGEÇMİŞ	56

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

APT : Karbon türünü belirten spektrum

AcOH: asetik asit

BrCH₂COOEt : Etilbromoasetat

bs : Geniş singlet

C : Karbon

¹³C-NMR : Karbon nükleer manyetik rezonans

C₂H₅OH/EtOH: Etanol/Etil Alkol

°C : Santigrat derece

Δ: Isı uygulanmıştır anlamında kullanılan simge

δ : Kimyasal kayma değeri (ppm)

d : Dublet

DMSO-*d*₆: Döterodimetilsülfoksit

E.n. : Erime noktası

g : Gram

H : Hidrojen

H₂O: Su

H₂SO₄: Sülfürik asit

HCl: hidroklorik asit

¹H-NMR : Proton nükleer manyetik rezonans

İTK : İnce tabaka kromatografisi

LC/MS-TOF: Sıvı Kromatografisi/Uçuş Zamanlı-Kütle Spektroskopisi

K₂CO₃ : Potasyum Karbonat

M: Molar

m : Multiplet

mL : Mililitre

m/z : Kütle/yük oranı

NaOH : Sodyum hidroksit

NH₃: Amonyak

NH₂NH₂.H₂O : Hidrazin monohidrat

NMR : Nükleermagnetik rezonans

pH: Çözeltinin asitlik veya bazlık derecesini gösteren ölçü birimi

Ph-N=C=S: Fenilizotiyosiyanat

ppm: Kimyasal kayma değeri ölçü birimi (milyonda bir kısım)

s : Singlet

t : Triplet

TMS: tetra metil silan

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Benzimidazol yapısı ve numaralandırılması.....	1
Şekil 1.2. Benzimidazol tautomerik yapısı	2
Şekil 2.1. Antiparazitik etkiye sahip ilaç etken maddeleri.....	6
Şekil 2.2. Mide koruyucu etkiye sahip ilaç etken maddeleri.	6
Şekil 2.3. Benzimidazol türevi diğer ilaç etken maddeleri	7
Şekil 2.4. Benzimidazol Halkası İçeren Bileşiklere Ait Literatür Örnekleri ve Belirlenen Potansiyel Aktiviteleri.	8
Şekil 2.5. Benzimidazol Halkası İçeren Bileşiklere Ait Literatür Örnekleri ve Belirlenen Potansiyel Aktiviteleri.	9
Şekil 2.6. Farklı Sistemler ile Konjuge Olan Benzimidazol Türevi Bileşiklere Ait Literatür Örnekleri ve Belirlenen Potansiyel Aktiviteleri	11
Şekil 3.1. Sentezlenen bileşiklere ait genel sentez akış şeması	13
Ek.Şekil.1. 1 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları	48
Ek.Şekil.2. 2 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları	49
Ek.Şekil.3. 3 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları	50
Ek.Şekil.4. 5 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları	51
Ek.Şekil.5. 6 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları	52
Ek.Şekil.6. 4a Nolu bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları	53
Ek.Şekil.7. 4b Nolu bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları	54

Ek.Şekil.8. 4c Nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları	55
--	----

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. 1 Nolu Bileşige Ait Veriler.....	21
Tablo 4.2. 2 Nolu Bileşige Ait Veriler.....	22
Tablo 4.3. 3 Nolu Bileşige Ait Veriler.....	23
Tablo 4.4. 5 Nolu Bileşige Ait Veriler.....	24
Tablo 4.5. 6 Nolu Bileşige Ait Veriler.....	25
Tablo 4.6. 4a Nolu Bileşige Ait Veriler.....	26
Tablo 4.7. 4b Nolu Bileşige Ait Veriler.....	27
Tablo 4.8. 4c Nolu Bileşige Ait Veriler.....	28

BENZİMİDAZOL HALKASI İÇEREN BAZI YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

ÖZET

Bu tez çalışmasında 5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol bileşiği üzerinden bazı yeni benzimidazol türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirmeye çalıştık. Sentezlenen türevler arasında asetat, hidrazin, schiff bazı ve karbotiyoamid türevleri ile karbotiyoamid türevinin asidik ve bazik halka kapanmaları ile elde edilen tiyadiazol, ve triazol türevleri yer almaktadır.

AnahtarKelimeler: Benzimidazol, Triazol, Tiyadiazol

SYNTHESIS SOME NEW COMPOUNDS CONTAINING BENZIMIDAZOLE RING

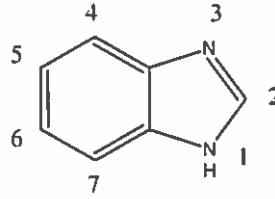
SUMMARY

In this thesis, we tried to synthesize some new benzimidazole derivative compounds from the compound 5,6-dichloro-2-phenyl-1H-benzimidazole. The synthesized derivatives include acetate, hydrazine, schiff base and carbothioamide derivatives, and thiadiazole and triazole derivatives obtained by acidic and basic ring closures of carbothioamide.

Keywords: Benzimidazole, Triazole, Thiadiazole

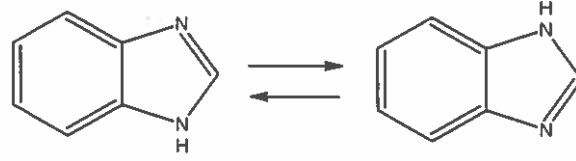
BÖLÜM 1. GİRİŞ

Benzimidazol (Şekil 1.1), imidazol halkasının benzo türevi için kullanılan bir isim olmakla beraber “benzimidazoller” olarak bilinen heterosiklik yapıları geniş bir bileşik sınıfını ifade eden temel yapının kalıp ismidir. Benzen halkası ile imidazol halkasının kaynaşması ile oluşan bisiklik yapı bu bileşik, *1H*-benzimidazol, *1H*-benzo[d]imidazol veya 1,3-benzodiazol şeklinde de bilinir. [1] Benzimidazol halka sistemi numaralandırılırken bir numara imidazol halkasının hidrojen atomu taşıyan azotuna (imino azotu veya pirol azotu) verilir ve diğer azota doğru (tersiyer azot veya pridin azotu) numaralandırmaya devam edilir [2-5].

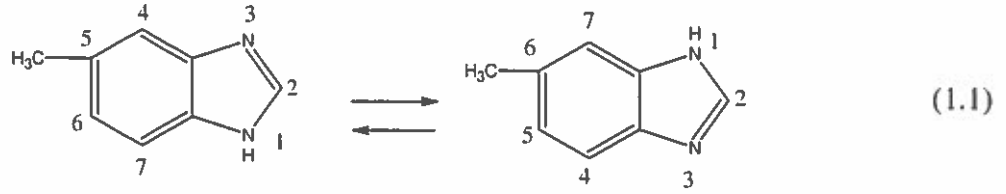


Şekil 1.1. Benzimidazol yapısı ve numaralandırılması

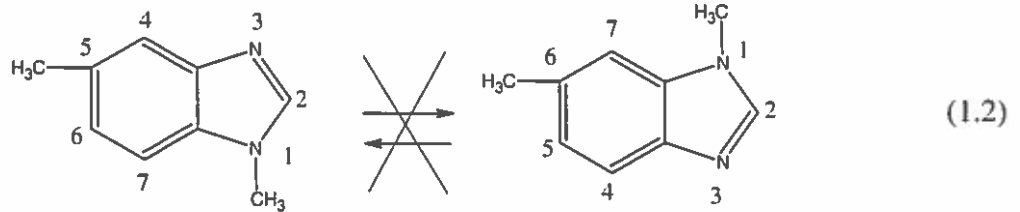
Benzimidazol bileşiğinde 1 numaralı azot atomu üzerinde bulunan hidrojen atomu kolaylıkla tautomerleşebilir. (Şekil 1.2.). Bu nedenle ilk başta izomer gibi görünen bazı türevler gerçekte tautomer olup bu bileşikler için iki eşdeğer olmayan yapı yazılabilmesine rağmen, yalnızca bir bileşik bilinmektedir. Örneğin; denklem 1.1’de gösterilen 5-metil benzimidazol ve 6-metil benzimidazol bileşikler aynı bileşiğin tautomerleridir[3].



Şekil 1.2. Benzimidazol tautomerik yapısı



1-pozisyonundaki azota hidrojeninden farklı bir molekül bağlandığında ise, bu tautomerizm oluşmadığından izomerik formlardan söz edilebilir. Bu duruma örnek olarak 1,5-dimetilbenzimidazol ve 1,6-dimetilbenzimidazol verilebilir. Bu iki bileşik tautomer değil ayrı ve farklı bileşiklerdir (Denklem 1.2) [3].

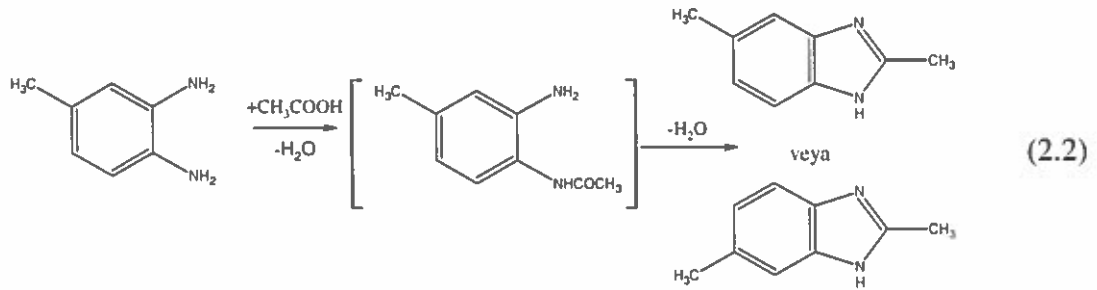
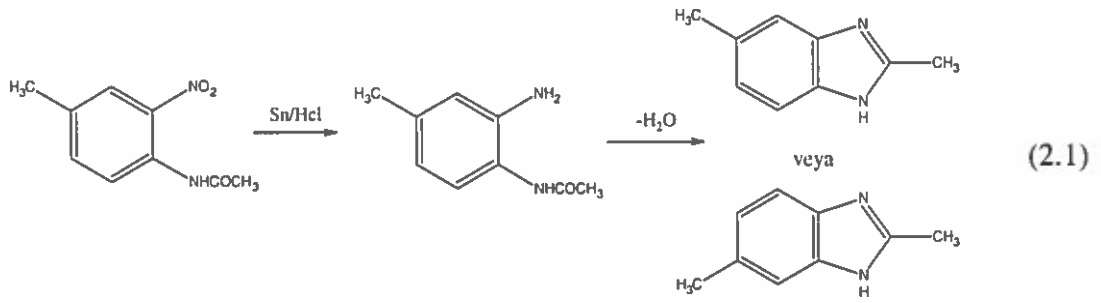


Benzimidazoller tersiyer azot üzerindeki ortaklanmamış elektronları nedeniyle temelde zayıf bazik özelliğe sahip bileşiklerdir. Bunun yanında imidazol halkasındaki 1 numaralı azot atomunda proton taşıyan benzimidazoller bu proton üzerinden zayıf asidik özellik de gösterirler [3-5].

Benzimidazoller suda ve polar çözücülerde çözünebilen polar yapıli bileşiklerdir. 1-pozisyonunda hidrojen taşıyan benzimidazoller polar çözücüler içinde genellikle daha fazla çözünür ve organik çözücüler içinde daha az çözünür. Örneğin, benzimidazol sıcak suda çözünürken eter içinde zor çözünür ve benzen içinde çözünmez. Diğer polar olmayan süstitüentlerin benzimidazol halkasının çeşitli pozisyonlarına sokulmasıyla, polar olmayan çözücülerdeki çözünürlük artar; örneğin 2-metilbenzimidazol, eter içinde kolayca çözünür. Bunun tersine, polar gruplarının moleküle dahil edilmesi, polar çözücülerde çözünürlüğü artırır; örneğin 2-aminobenzimidazol suda çözünür [1,3,6].

BÖLÜM 2. LİTERATÜR ÖZETİ

İlk benzimidazol bileşiğinin sentezi günümüzden yaklaşık yüzelli yıl öncesinde 1872 yılında Hoebrecker tarafından gerçekleştirilmiştir. 2-nitro-4-metilasetanilidin indirgenmesi ile elde edilen bu bileşik 2,5 (veya 2,6-)dimetil benzimidazoldür (Denklem 2.1) [3,6]. Bundan birkaç yıl sonra aynı bileşiği Ladenburg 3,4-diaminotoluenin asetik asitle kaynatılması sonucu elde etmiştir (Denklem 2.2) [3].



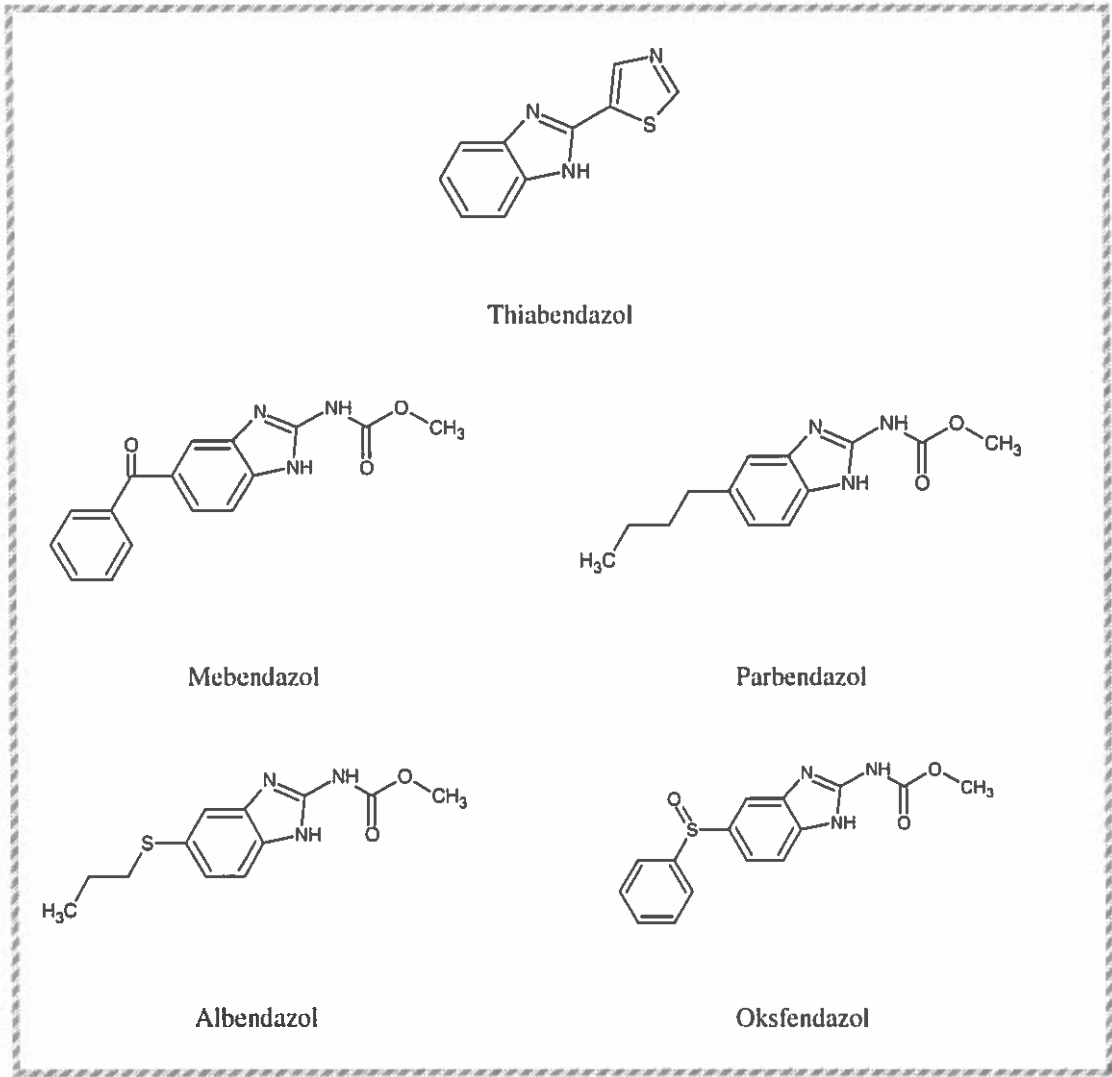
Benzimidazol çekirdeğinin tedavi edici potansiyeli ile ilgili çalışmalar ise bindokuzyüzlü yılların ortalarında Brink ve arkadaşlarının 5,6-dimetilbenzimidazolün vitamin B12 nin bozunma ürünü olduğunu bulması ve benzimidazol türevlerinin B12 vitaminine benzer aktivitelere sahip olduklarının belirlenmesi ile başlamıştır[1,7].

Sentezlenen bileşiklerin çok çeşitli alanlarda aktivite göstermeleri ve benzimidazol temelli bazı moleküllerin ilaç etken maddesi olarak da kullanılabilirliklerinin olması ile benzimidazol türevi bileşiklere olan ilgi ve sentezlenen bileşik çeşitliliği gün geçtikçe artmaktadır [1].

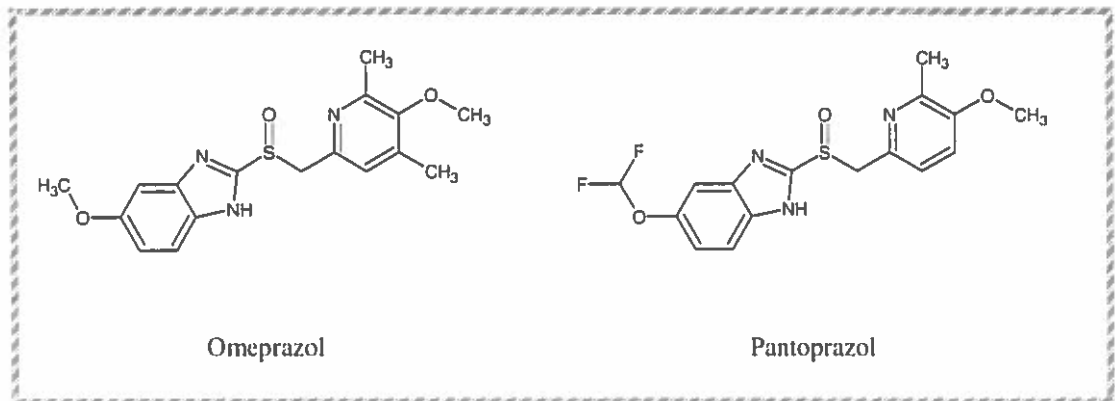
Benzimidazol yapısına sahip etken madde içeren ilaçların başında gelen antihelmintik (antiparazitik) ilaçlar insan ve hayvan vücutlarında yerleşebilen parazitlerin neden olduğu enfeksiyonların hem önlenmesinde hem de tedavisinde kullanılmaktadır. Thiabendazol antiparazitik etkiye sahip olarak piyasaya sürülen ilk ilaç olup peşi sıra mebendazol ve parbendazol gibi benzer etkiye sahip ilaç etken maddeleri de piyasada yerini almıştır. Yine bu alanda daha iyi etkinliğe sahip olan albendazol ve oksfendazol gibi kükürt içeren türevler de ilaç etken maddesi olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.1.) [1,8,9].

Omeprazol ve pantoprazole gibi benzimidazol türevi ilaç etken maddelerinin diğer önemli bir kısmı ise mide koruyucu-anti ülser etkinliğe sahip özellikleri ile kullanılmaktadır. (Şekil 2.2.) [1,8,9].

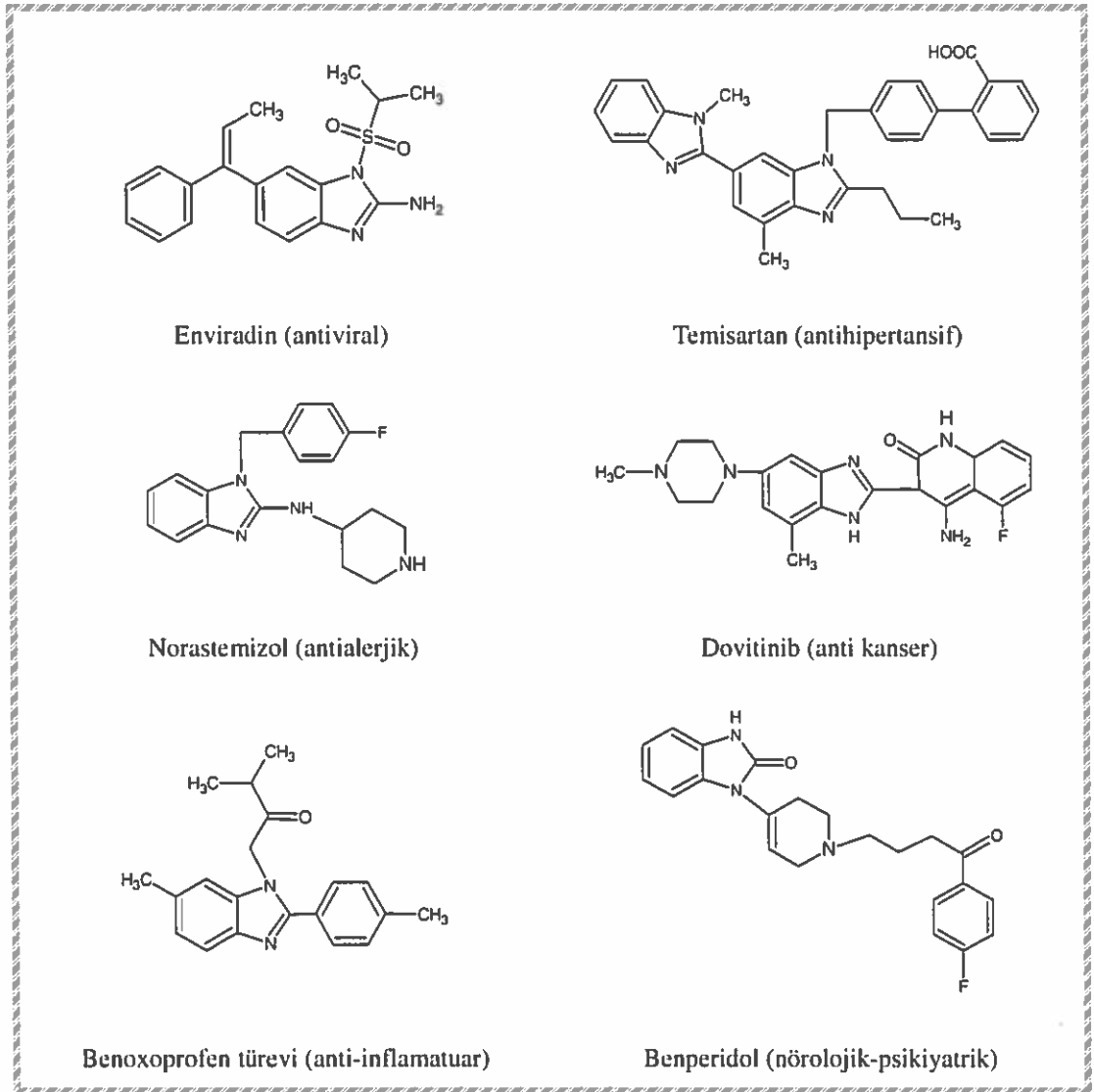
Bunların dışında antiviral, antihipertansif, antihistaminik (antialerjik), anti kanser, antiinflamatuvar ve nörolojik-psikiyatrik ilaç etken maddesi olarak kullanılan benzimidazol örnekleri de mevcuttur. (Şekil 2.3.) [1,8,9].



Şekil 2.1. Antiparazitik etkiye sahip ilaç etken maddeleri



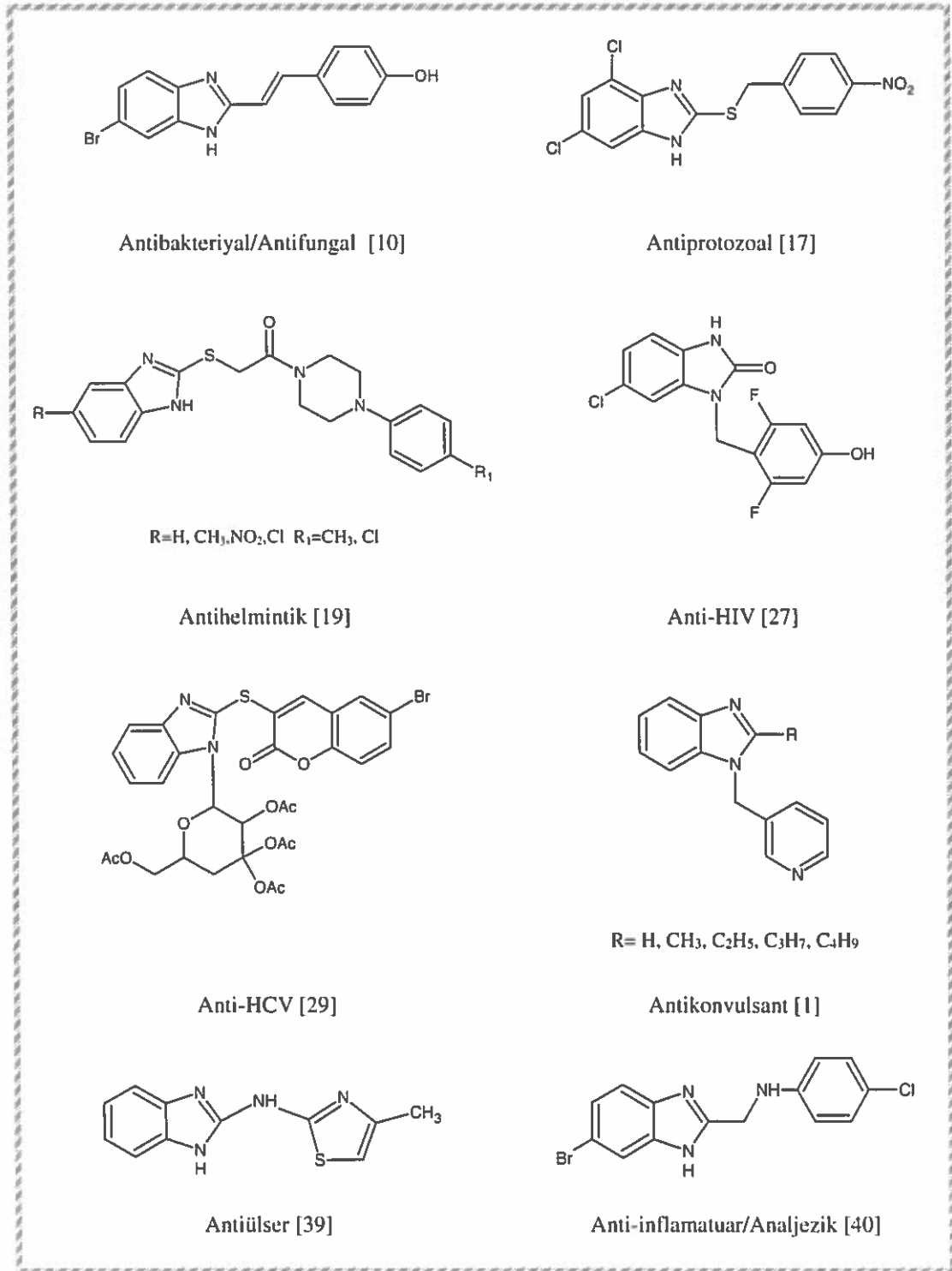
Şekil 2.2. Mide koruyucu etkiye sahip ilaç etken maddeleri



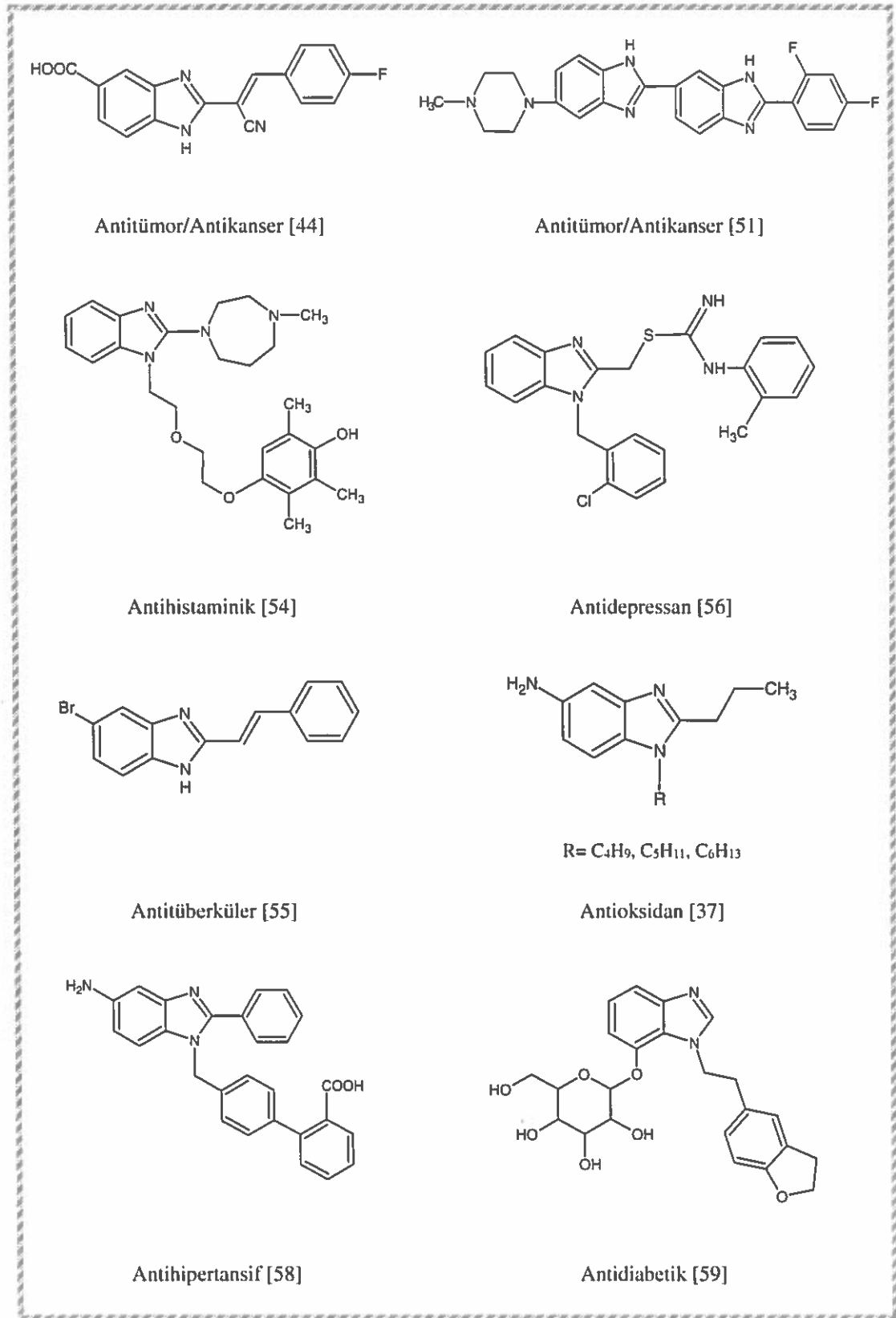
Şekil 2.3. Benzimidazol türevi diğer ilaç etken maddeleri

İlaç etken maddesi olarak oldukça etkin olan benzimidazollerin varlığı yeni ve daha etkin türlerin de sentezlenebileceğine olan eğilimi desteklemektedir. Bu nedenle benzimidazol halkası içeren bileşik sentezleri ve bunların biyolojik etkinliğinin araştırılması alanındaki çalışmalar oldukça fazladır. Bu çalışmalar neticesinde antimikrobiyal (antibakteriyal, antifungal, antihelmintik/antiparazitik, antiprotozoal vb), antiviral (anti-HIV, anti-HBV ve HCV (Hepatit B ve C) vb.), antioksidan, antiülser, anti-inflamatuvar/analjezik, antitümör/antikanser, antihistaminik (antiallerjik), antikonvülzan (anti epileptik), antitüberküler, antidepresan, antihipertansif, antidiyabetik, gibi pek çok alanda biyolojik etkinliğe sahip

benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir [10-59]. Bu bileşiklerden bazılarının örnekleri Şekil 2.4 ve 2.5’de verilmiştir.

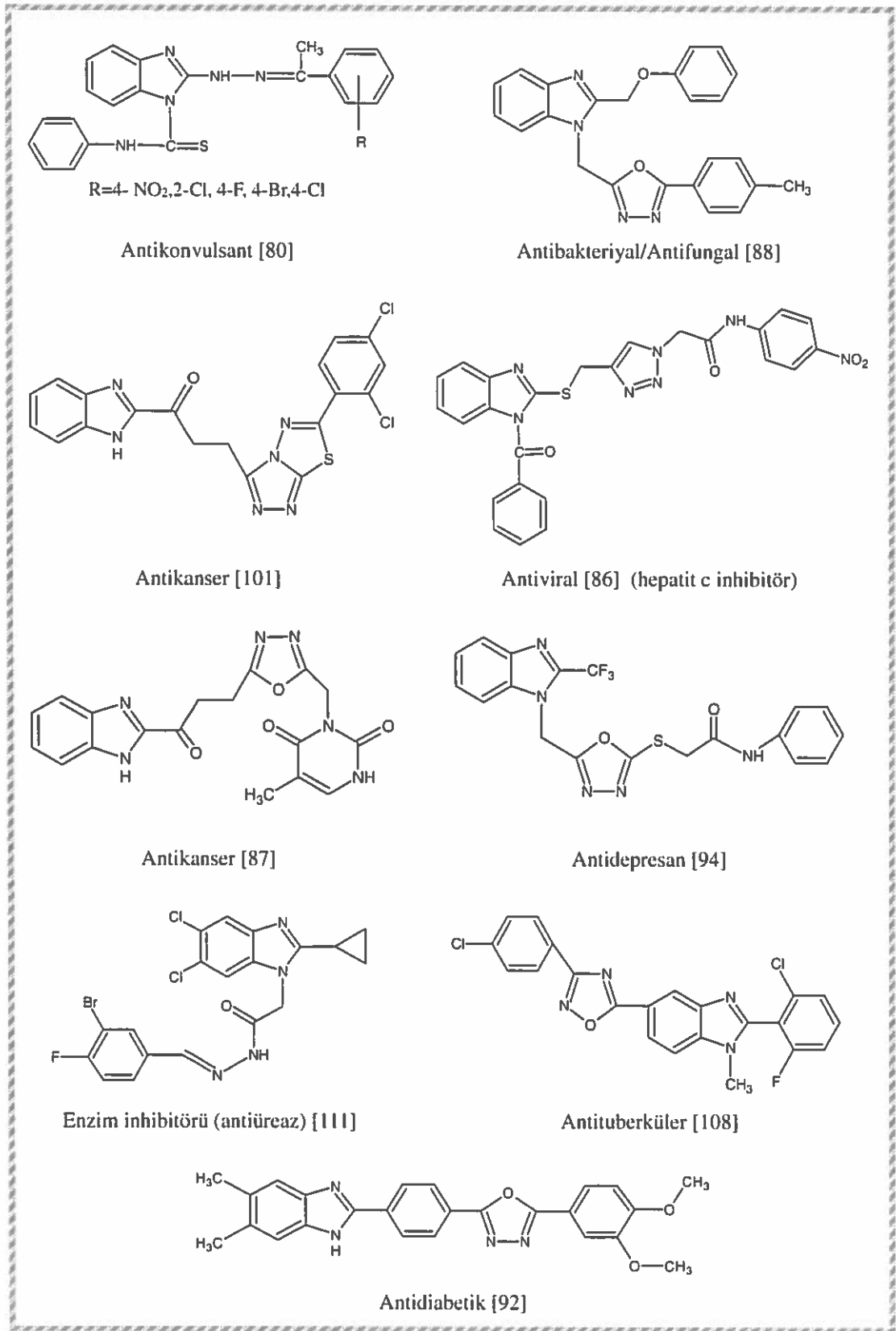


Şekil 2.4. Benzimidazol Halkası İçeren Bileşiklere Ait Literatür Örnekleri ve Belirlenen Potansiyel Aktiviteleri



Şekil 2.5. Benzimidazol Halkası İçeren Bileşiklere Ait Literatür Örnekleri ve Belirlenen Potansiyel Aktiviteleri

Benzimidazol halkası içeren bileşikler yukarıda verilen örneklerde de görüldüğü gibi farklı tarzdaki grupların sisteme dahil edilmesi ile çeşitlendirilebilmektedir. Benzimidazol sistemine dahil edilebilen gruplar arasında sıklıkla karşımıza oksadiazol, tiyadiazol, triazol halkaları ile aldehit ve ketonların eklenmesi ile elde edilebilen schiff bazı türevleri çıkmaktadır. Oksadiazol, tiyadiazol ve triazol ve schiff bazı gruplarını içeren bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin fazla olması [60-79] nedeni ile bu grupların benzimidazol bileşikleri ile birlikte bulunmasının aktiviteler üzerinde olumlu etkilerinin olacağını düşündürmektedir. Bu fikirden hareketle oksadiazol, tiyadiazol, triazol halkalarını ve schiff bazı türevlerini de içeren benzimidazol merkezli bileşikler de sentezlenmekte ve sahip oldukları aktiviteler üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Çalışmalar bu bileşiklerin de antimikrobiyal (antibakteriyal-antifungal,) antioksidan, antitümör/antikanser, antiviral, antikonvulsant (anti epileptik), antidiyabetik, antidepresan, enzim inhibitör gibi çok geniş bir alanda aktiviteye sahip olduklarını göstermektedir[80-111]. Bu grupların sisteme dahil edilmesi ile elde edilen bileşiklerde aktivitelerin (özellikle antikanser aktivitelerinin) daha da arttığı belirlenmiştir [81]. Bu tarz bileşikler ve sahip oldukları aktiviteler ile ilgili bazı örnekler Şekil 2.6'de verilmiştir.



Şekil 2.6 Farklı Sistemler ile Konjuge Olan Benzimidazol Türevi Bileşiklere Ait Literatür Örnekleri ve Belirlenen Potansiyel Aktiviteleri

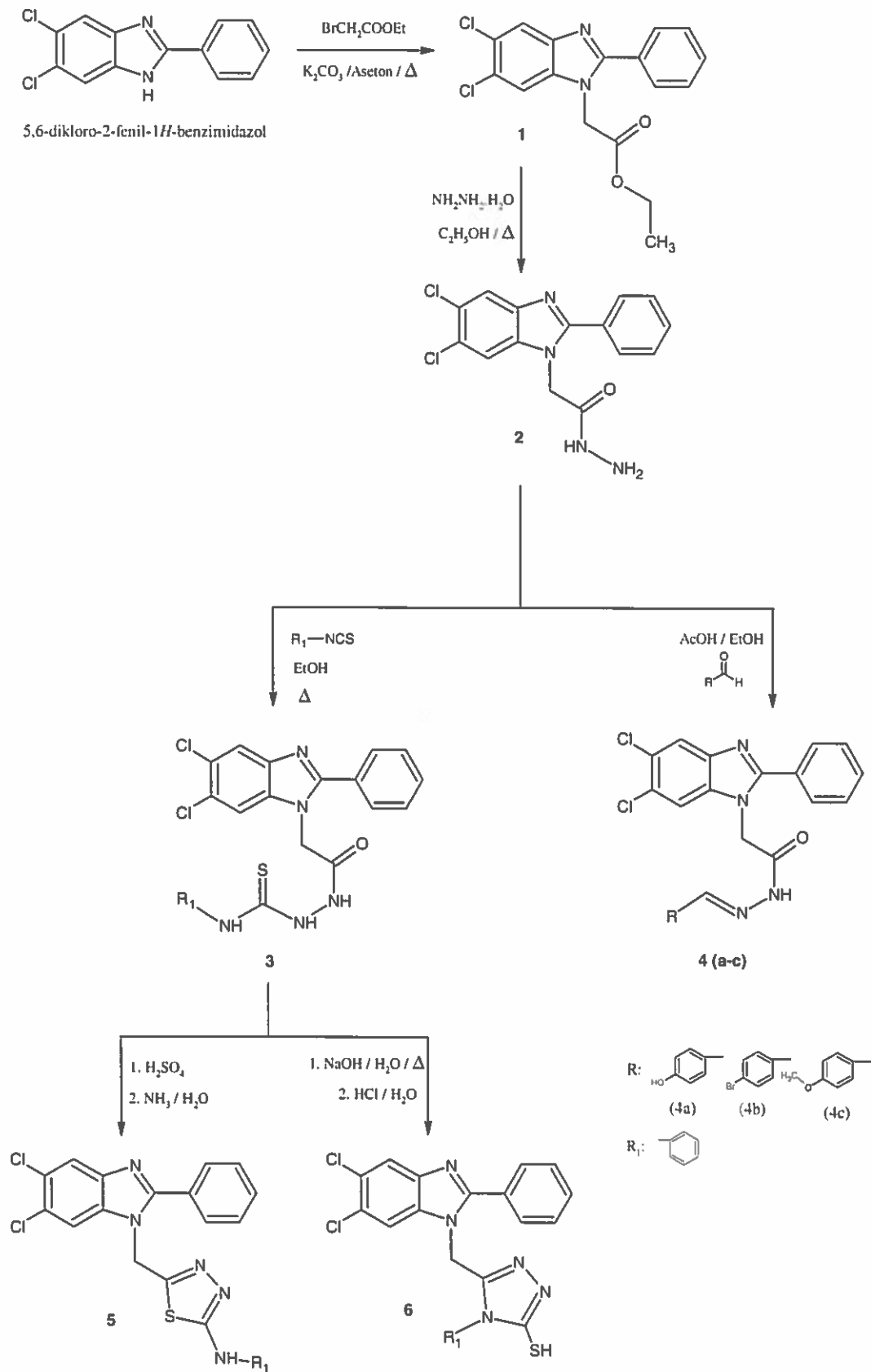
BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Laboratuvar Çalışmaları ve Kimyasallar

Bileşikler ile ilgili çalışmalar Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar'larında ve Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar esnasında Fluka, Merck ve Aldrich' ten temin edilen analitik saflıktaki kimyasal malzemeler ile teknik ve HPLC saflıkta çözücüler kullanılmıştır. Bileşiklerin yapı belirleme çalışmalarında kullanılan ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, Bruker Avance III 400 MHz NMR Spektrometre cihazında DMSO- d_6 ile alınmıştır. Erime noktaları, Barnstead Elektrotermal erime noktası tayin cihazı ve Büchi erime noktası tayin cihazı ile belirlenmiştir. Kütle spekturumları Agilent LC/MS-TOF Spektrometre cihazında alınmıştır.

3.2. Bileşiklerin Sentezlenmesi

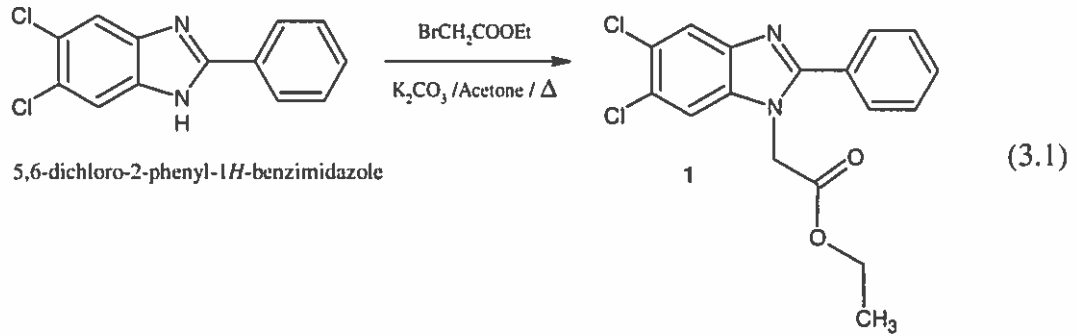
Benzimidazollerin pek çok alanda aktif olması ve ilaç etken maddesi olarak potansiyellerinin bulunmasını da dikkate alarak bu çalışmamızda benzimidazol türevi bazı bileşiklerin sentezlerini gerçekleştirmeye çalıştık. Bu bağlamda 5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol bileşiğinden öncelikle asetat ve hidrazin türevlerini (1, 2) sentezledik. 2 bileşiğinin fenilizotiyosyanat ile reaksiyon sonucu elde edilen karbotioamid (3) türevinin asidik ve bazik halka kapanmaları ile thiadiazol (5) ve triazol türevlerini (6) sentezini gerçekleştirdik. Ayrıca yine 2 bileşiği üzerinden çeşitli aldehitler kullanarak schiff bazı türevlerini de (4a-c) sentezlemeye çalıştık. Literatürde de mevcut olan sentez yöntemleri kullanılarak [82-85] elde edilen bileşikler ile ilgili genel sentez akış şeması Şekil 2.1. de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Sentezlenen bileşiklere ait genel sentez akış şeması

3.2.1. 1 Nolu Bileşiğin Sentezi

0.010 mol 5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol bileşiği aseton içinde çözülerek üzerine 0.025 mol potasyum karbonat (K_2CO_3) eklenerek bir saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra karışıma 0.010 mol etilbromoasetat ($BrCH_2COOEt$) eklendi. Oda sıcaklığında 7-8 saat devam ettirilen reaksiyon İTK ile kontrol edilerek (etilasetat:hekzan, 3:1) sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığındaki saf su içine döküldü ve oluşan katı süzülüp kurutulup etanol:su karışımından (1:3) kristallendirilerek 1 nolu bileşik (Denklem 3.1) elde edildi.



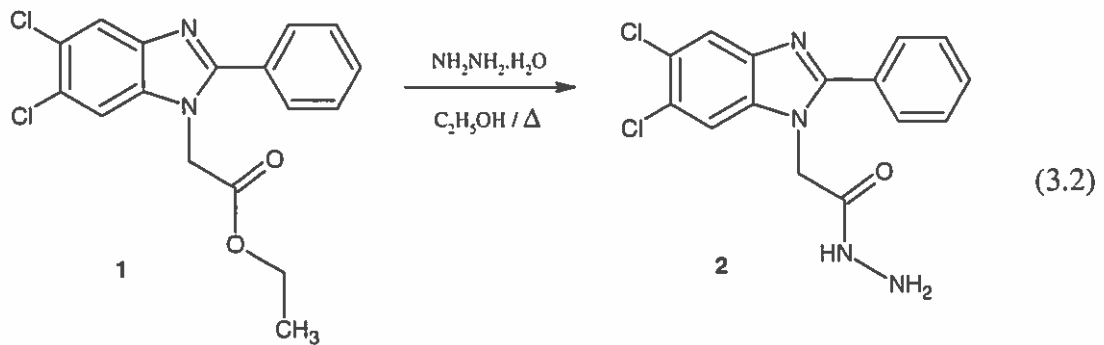
İsim: Etil (5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)asetat

Verim: %75, E.n.: 147-150 °C.

1H -NMR Spektrumu, ^{13}C -NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 1)

3.2.2. 2 Nolu Bileşiğin Sentezi

0.010 mol 1 bileşiği 10 mL etanol içinde çözülerek üzerine 0.035 mol hidrazin monohidrat ($NH_2NH_2 \cdot H_2O$) eklenerek iki saat oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon İTK ile kontrol edilerek (etilasetat:etanol, 2:1) sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda oluşan katı süzülüp kurutulup etanol:su karışımından (1:2) kristallendirilerek 2 nolu bileşik (Denklem 3.2) elde edildi.



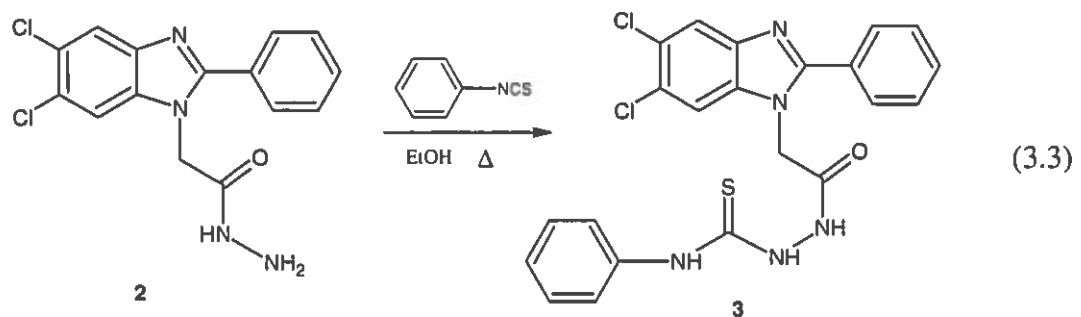
İsim: 2-(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il) asetohidrazid

Verim: %84, E.n.:267-270 °C.

¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 2)

3.2.3. 3 Nolu Bileşiğin Sentezi

0.010 mol 2 bileşiği 25 mL etanol içinde çözülerek üzerine 0.010 mol fenilizotiyosyanat (Ph-N=C=S) eklenerek üç saat geri soğutucu altında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek (etilasetat:etanol, 2:1) sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup oluşan katı süzülüp kurutulup etanol su karışımından (1:2) kristallendirilerek 3 nolu bileşik (Denklem 3.3) elde edildi.



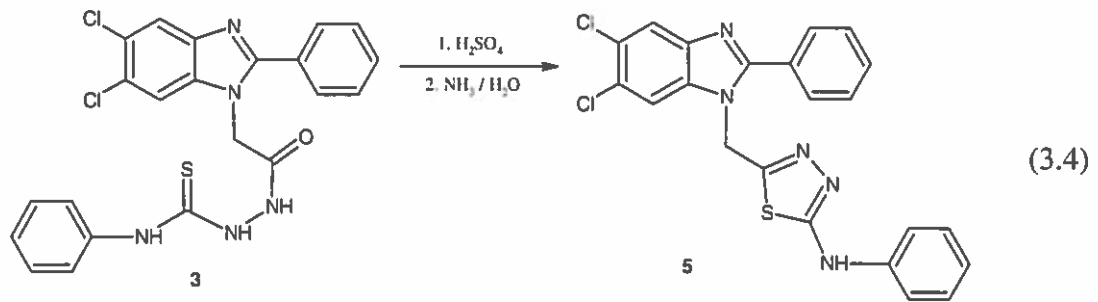
İsim: 2-[(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)asetil]-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid

Verim: %55, E.n.: 265-268 °C.

¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 3)

3.2.4.5 NoluBileşiğin Sentezi

0.010 mol karbotiyoamid (3) bileşiğine 10 mL derişik sülfürik asit ilave edilerek yaklaşık bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buzlu su karışımı içine döküldü. amonyak ile pH değeri yaklaşık 8 e ayarlandı. Oluşan katı süzülüp su ile yıkanp kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilerek 5 nolu bileşik (Denklem 3.4) elde edildi.



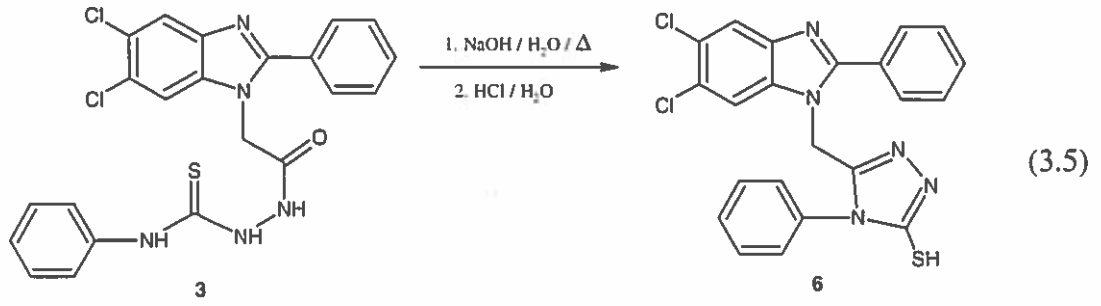
İsim: 5-[(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)metil]-*N*-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

Verim: %55, E.n.: 234-236 °C.

¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 4)

3.2.5.6 NoluBileşiğin Sentezi

0.010 mol karbotiyoamid (3) bileşiği 15 mL 2M sodyum hidroksit çözeltisi ile yaklaşık 5 saat geri soğutucu altında reaksiyona sokuldu. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın pH değeri %37 lik sülfürik asit ile 4-5 aralığına ayarlandı. Oluşan katı süzülüp su ile yıkanp kurutulduktan sonra etanol su karışımından (1:2) kristallendirilerek 6 nolu bileşik (Denklem 3.5) elde edildi.



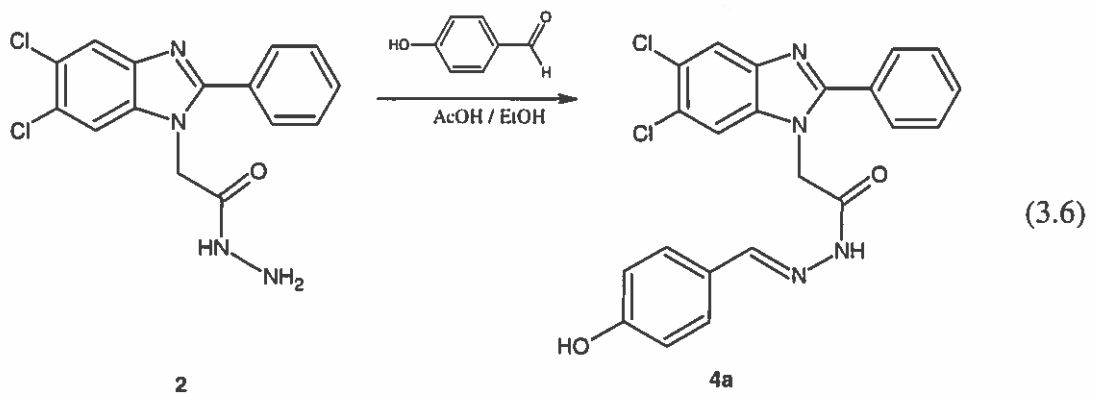
İsim: 5-[(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)metil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol

Verim: %58, E.n.: 280-283 °C.

¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 5)

3.2.6.4a Nolu Bileşiğin Sentezi

0.010 mol 2 bileşiği 15 mL absöü etanol içinde çözüerek üzerine 0.5 mL glasiyel asetik asit ve 0.010 mol 4-hidroksibenzaldehit eklenerek yaklaşık altı saat geri soğutucu altında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek (etilasetat:hekzan, 2:1) sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup oluşan katı süzölüp kurutulup etanolden kristallendirilerek 4a nolu bileşik (Denklem 3.6) elde edildi.



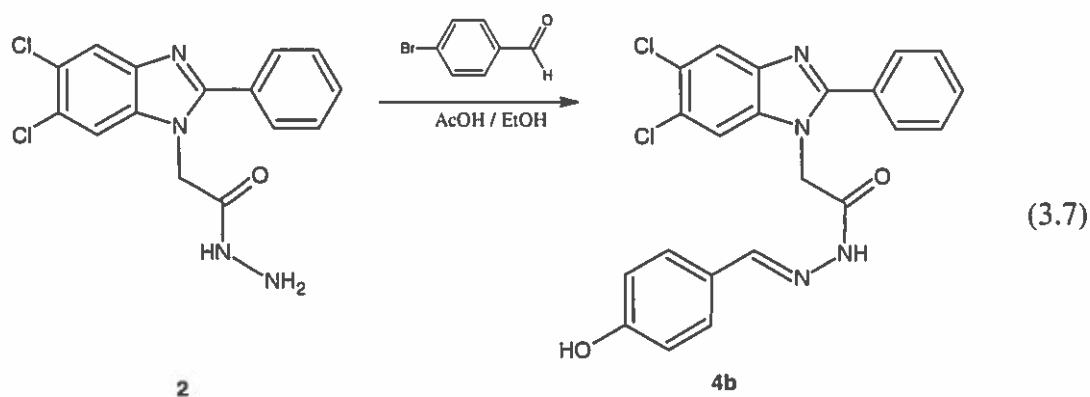
İsim:2-(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N'*-[(1*E*)-(4-hidroksifenil)metilen] asetohidrazid

Verim: %70, E.n.:295-298 °C.

¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 6)

3.2.7.4b NoluBileşiğin Sentezi

0.010 mol 2bileşiği 15 mL absolü etanol içinde çözülerek üzerine0.5 mL glasiyel asetik asitve0.010 mol4-bromobenzaldehit eklenerek yaklaşık altı saat geri soğutucu altında reaksiyona sokuldu.Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek (etilasetat:hekzan, 2:1) sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup oluşan katı süzülüp kurutulup etanolden kristallendirilerek 4b nolu bileşik (Denklem 3.7) elde edildi.



İsim:2-(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N'*-[(1*E*)-(4-bromofenil)metilen] asetohidrazid

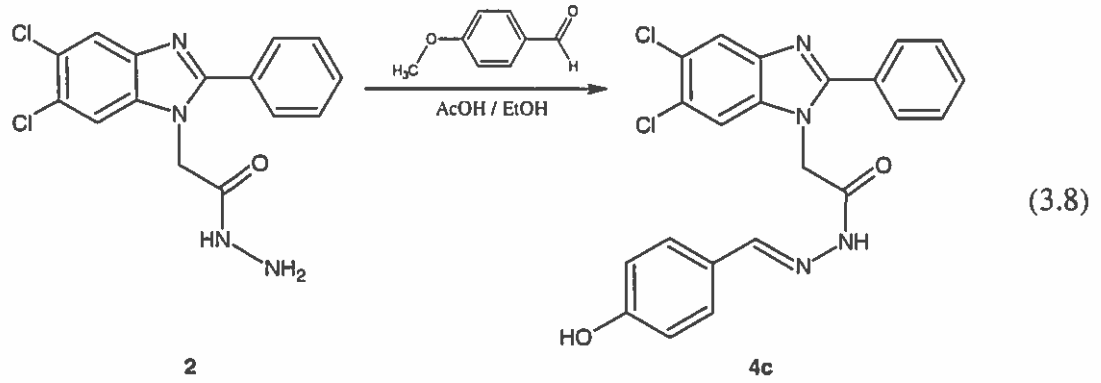
Verim: %72, E.n.:279-282 °C.

¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 7)

3.2.8.4c NoluBileşiğin Sentezi

0.010 mol2bileşiği 15 mL absolü etanol içinde çözülerek üzerine0.5 mL glasiyel asetik asitve0.010 mol4-metoksibenzaldehit eklenerek yaklaşık altı saat geri soğutucu altında reaksiyona sokuldu.Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek

(etilasetat:hekzan, 2:1) sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup oluşan katı süzülüp kurutulup etanolden kristallendirilerek **4c** nolu bileşik (Denklem 3.8) elde edildi.



İsim: 2-(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N'*-[(1*E*)-(4-metoksifenil)metilen] asetohidrazid

Verim: %75, E.n.: 268-271 °C.

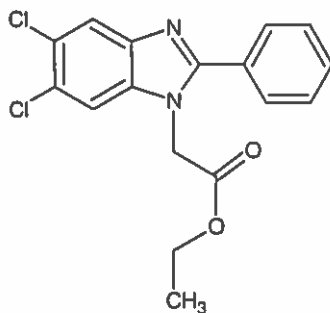
¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 8)

BÖLÜM 4.ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Spektroskopik Verileri

Çalışmamız neticesinde 5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol bileşiği kullanılarak asetat ve hidrazin türevleri (1, 2),karbotiyoamid (3) türevi,thiadiazol (5) ve triazol türevleri (6) ve schiff bazı türevleri (4a-c) olmak üzere 8 tane yeni benzimidazol merkezli bileşiğin sentezini gerçekleştirdik. Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumlarından elde edilen veriler kullanılmıştır. NMR spektrumlarında çözücü olarak DMSO-d₆ kullanılmıştır.¹H-NMR spektrumlarında DMSO-d₆'dan ileri gelen 2.5 ppm civarında metil pikleri, 3.3-3.5 ppm aralığında su pikleri gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin isimlendirilmesinde ve NMR spektroskopisine ait verilerin yorumlanmasında ACD NMR programındanda faydalanılmıştır [112]. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, isimlendirmeleri ve spektroskopik verileriTablo 4.1.- Tablo 4.8. arasında sıralanarak aşağıda verilmiştir

Tablo4.1. 1 Nolu Bileşiğe ait veriler

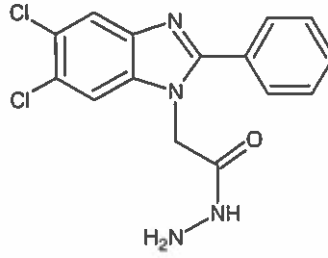


Etil (5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)asetat*

¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	LC-MS/TOF, m/z(%):
1.10-1.14 (t, 3H, CH ₃)	14.33 (CH ₃),	[M] ⁺ 349.07 (100)
4.08-4.14 (q, 2H, OCH ₂),	168.27 (C=O),	
5.26 (s, 2H, N-CH ₂),	46.75 (N-CH ₂),	
Benzimidazol ve Fenil H:	61.95 (OCH ₂),	
7.58-7.59 (m, 3H, Ar-H),	Benzimidazol ve Fenil C:	
7.69-7.72 (m, 2H, Ar-H),	156.12 (C=N),	
8.01 (s, 1H, Ar-H),	125.75 ve 125.38 (C-Cl),	
8.12 (s, 1H, Ar-H),	136.42 ve 142.33 (köprü C),	
	113.25 ve 120.82 (benzimd. C),	
	129.54 (C),	
	129.38 (3C),	
	130.87 (2C),	

*¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 1)

Tablo4.2. 2 Nolu Bileşiğe Ait Veriler

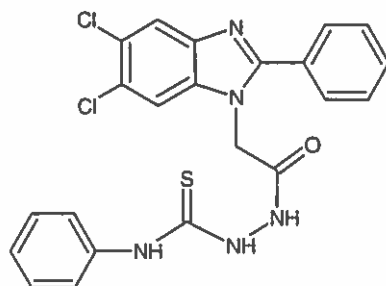


2-(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)asetohidrazid*

¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	LC-MS/TOF, m/z(%):
4.40 (s, 2H, NH ₂),	167.05 (C=O),	[M] ⁺ 335.06 (100)
4.89 (s, 2H, N-CH ₂),	46.62 (N-CH ₂),	
9.50 (s, H, NH),	Benzimidazol ve Fenil C:156.35	
Benzimidazol ve Fenil H:	(C=N),	
7.57-7.60 (m, 3H, Ar-H),	125.54 ve 125.30 (C-Cl),	
7.79-7.81 (m, 2H, Ar-H),	136.50 ve 142.45 (köprü C),	
7.88 (s, 1H, Ar-H),	113.21 ve 120.71 (benzimd. C),	
8.00 (s, 1H, Ar-H),	129.41 (C),	
	129.47 (3C),	
	130.88 (2C),	

*¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 2)

Tablo4.3. 3 Nolu Bileşiğe Ait Veriler

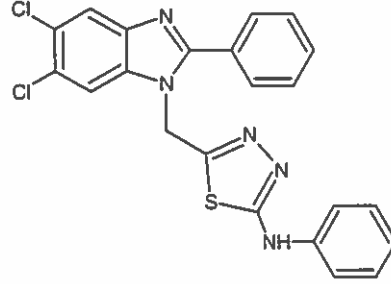


2-[(5,6-dikloro-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)asetil]-N-fenilhidrazinkarbotiyoamid*

¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	LC-MS/TOF, m/z(%):
5.06 (s, 2H, N-CH ₂),	166.97 (C=O),	[M] ⁺ 470.07 (50)
9.75-9.94 (bs, 2H, 2 NH),	184.44(C=S),	
10.41-10.55 (bs, H, NH),	46.73 (N-CH ₂),	
Benzimidazol ve FenilH:	Benzimidazol ve Fenil C:156.34	
7.21 (bs, 1H, Ar-H),	(C=N),	
7.38 (bs, 2H, Ar-H),	125.57 ve 125.30 (C-Cl),	
7.46 (bs, 2H, Ar-H),	136.50 ve 142.40 (köprü C),	
7.60 (bs, 3H, Ar-H),	113.28 ve 120.77 (benzimd. C),	
7.74-7.78 (bs, 2H, Ar-H),	139.33 (C),	
7.91-8.02 (bd, 2H, Ar-H),	129.99 (C),	
	129.77 (3C),	
	129.67 (C),	
	129.41 (4C),	
	128.74 (C),	
	130.89 (C),	

*¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 3)

Tablo 4.4. 5 Nolu Bileşiğe Ait Veriler

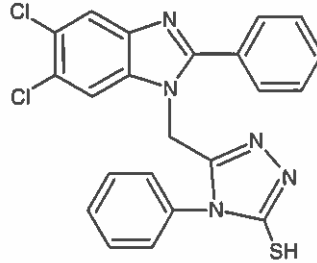


5-[(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)metil]-*N*-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin*

¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	LC-MS/TOF, m/z(%):
5.90 (s, 2H, N-CH ₂),	165.52 (tiyadiazolC-CH ₂),	[M] ⁺ 452.06 (100)
10.35 (s, 1H, NH),	154.51 (tiyadiazolC-NH),	
Benzimidazol ve Fenil H:	43.66 (N-CH ₂),	
6.97-7.00 (t, 1H, Ar-H),	Benzimidazol ve Fenil	
7.29-7.31 (t, 2H, Ar-H),	C:[155.90 (C=N),	
7.53-7.55 (d, 2H, Ar-H),	125.80 ve 125.63 (C-Cl),	
7.60-7.62 (m, 3H, Ar-H).	135.78 ve 142.56 (köprü C),	
7.84-7.86 (m, 2H, Ar-H),	113.43 ve 120.99 (benzimd. C),	
8.04 (s, 1H, Ar-H),	140.75 (C),	
8.15 (s, 1H, Ar-H),	129.41 (C),	
	117.91 (2C),	
	122.54 (C),	
	129.44 (2C),	
	129.53 (2C),	
	129.72 (2C),	
	131.00 (C),	

*¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 4)

Tablo 4.5. 6Nolu Bileşige Ait Veriler

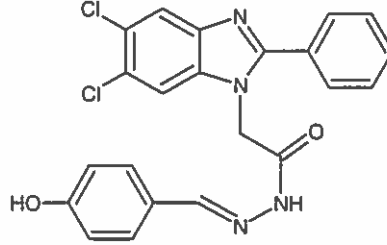


5-[(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)metil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol*

¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	LC-MS/TOF, m/z(%):
5.78 (s, 2H, N-CH ₂), 13.62 (s, 1H, SH), Benzimidazol ve Fenil H: 7.15-7.19 (t, 1H, Ar-H), 7.37-7.41 (t, 3H, Ar-H), 7.46-7.50 (t, 3H, Ar-H), 7.53-7.55 (d, 1H, Ar-H), 7.81-7.83 (d, 2H, Ar-H), 7.99 (s, 1H, Ar-H), 8.02 (s, 1H, Ar-H),	168.80 (triazol C-SH), 152.20 (triazol C-CH ₂), 46.55 (N-CH ₂), Benzimidazol ve Fenil C:156.24 (C=N), 125.62 ve 125.37 (C-Cl), 136.54 ve 142.43 (köprü C), 113.39 ve 120.74 (benzimd. C), 147.81 (C), 129.27 (C), 121.13 (2C), 125.07 (C), 129.33 (2C), 129.72 (2C), 129.89 (2C), 130.87 (C),	[M] ⁺ 452.06 (30)

*¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 5)

Tablo 4.6. 4a Nolu Bileşiğe Ait Veriler

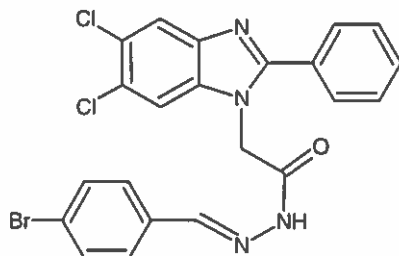


2-(5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N'*-[(1*E*)-(4-hidroksifenil)metilen] asetohidrazid*

¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	LC-MS/TOF, m/z(%):
5.07, 5.52 (s, 2H, N-CH ₂),	145.20 (N=CH), ,	[M] ⁺ 439.08 (100)
8.10 (s, 1H, N=CH),	168.06 (C=O),	
9.92 (s, 1H, OH),	46.72 (N-CH ₂),	
11.60 (s, 1H, NH),	Benzimidazol ve Fenil C:156.37	
Benzimidazol ve Fenil H:	(C=N),	
6.80-6.82 (d, 2H, Ar-H),	125.04 ve 125.47 (C-Cl),	
7.52-7.59 (m, 5H, Ar-H),	136.98 ve 142.42 (köprü C),	
7.71-7.76 (m, 2H, Ar-H),	113.47 ve 120.60 (benzimd. C),	
7.93 (s, 1H, Ar-H),	116.11 (2C),	
8.00 (s, 1H, Ar-H),	129.25 (C),	
	129.33 (2C),	
	129.40 (2C),	
	129.89 (C)	
	130.73 (C),	
	125.31 (C),	
	159.89 (ArC-OH),	

*¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 6)

Tablo 4.7.4b Nolu Bileşiğe Ait Veriler

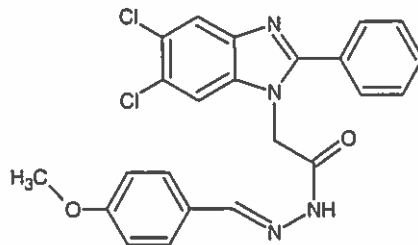


2-(5,6-dikloro-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)-N'-[(1E)-(4-bromofenil)metylen]asetohidrazid*

¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	LC-MS/TOF, m/z(%):
3.81 (s, 3H, O-CH ₃)	143.80 (N=CH),	[M] ⁺ 502.99 (50)
5.11, 5.57 (s, 2H, N-CH ₂),	168.57 (C=O),	
8.12, 8.20 (s, 1H, N=CH),	46.76 (N-CH ₂),	
11.88 (s, 1H, NH),	55.78 (OCH ₃),	
Benzimidazol ve Fenil H:	Benzimidazol ve Fenil C:156.43	
7.54-7.59 (m, 3H, Ar-H),	(C=N),	
7.62-7.68 (m, 4H, Ar-H),	125.08 ve 125.51 (C-Cl),	
7.70-7.73 (m, 2H, Ar-H),	136.96 ve 142.43 (köprü C),	
8.01 (s, 2H, Ar-H),	113.46 ve 120.63 (benzimd. C),	
	129.86 (C),	
	129.33 (2C),	
	129.38 (4C),	
	130.75 (C),	
	132.23 (2C),	
	123.83 (ArC-Br),	

*¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 7)

Tablo 4.8. 4c Nolu Bileşiğe Ait Veriler



2-(5,6-dikloro-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)-N'-[(1E)-(4-metoksifenil)metilen] asetohidrazid*

¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	LC-MS/TOF, m/z(%):
3.81 (s, 3H, OCH ₃),	144.75 (N=CH),	453.09 (100)
5.07, 5.53 (s, 2H, N-CH ₂),	168.09 (C=O),	
8.06 - 8.18 (s, 1H, N=CH),	46.73 (N-CH ₂),	
11.59 (s, 1H, NH),	55.78 (OCH ₃),	
Benzimidazol ve Fenil H:	Benzimidazol ve Fenil C:156.37	
6.98-7.00 (d, 2H, Ar-H),	(C=N),	
7.55-7.59 (m, 3H, Ar-H),	125.05 ve 125.48 (C-Cl),	
7.63-7.65 (d, 2H, Ar-H),	136.98 ve 142.42 (köprü C),	
7.72-7.77 (m, 2H, Ar-H),	113.48 ve 120.61 (benzimd. C),	
7.99 (s, 2H, Ar-H),	129.88 (C),	
	126.88 (C),	
	129.12 (C),	
	129.32 (2C),	
	129.139 (2C),	
	129.59 (C),	
	130.74 (C),	
	114.73 (2C),	
	161.10 (ArC-OCH ₃),	

*¹H-NMR Spektrumu, ¹³C-NMR Spektrumu, Kütle Spektrumu (Ek Şekil 8)

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

5.1.1.1 Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

5,6-dikloro-2-fenil-1*H*-benzimidazol bileşiğinin etil bromo asetat ile reaksiyonu sonucu elde edilen **1** nolu bileşiğe ait spektroskopik veriler değerlendirildiğinde ¹H NMR spektrumunda ester grubuna ait CH₃ ve O-CH₂ piklerinin sırasıyla 1.10-1.14 ppm civarında triplet ve 4.08-4.14 ppm arasında kuartet şeklinde bulunduğu gözlenmektedir. Bu piklere ait karbon sinyalleri ise ¹³C NMR spektrumunda sırasıyla 14.33 ve 61.95 ppm değerlerinde gözlenmiştir. Ester grubunun karbonilinden ileri gelen C=O sinyali de 168.27 ppm civarında gözlenmektedir. Benzimidazol halkasının azot atomu üzerinden ester grubunun bağlandığı noktadaki N-CH₂ grubuna ait proton sinyalleri 5.26 ppm karbon sinyalleri ise 46.75 ppm civarında gözlenmektedir. Benzimidazol halkasındaki C=N grubundan kaynaklı karbon piki de beklenildiği üzere 156.12 ppm civarında gözlenmektedir. Benzimidazol halkasına substitüye aromatik halka ve benzimidazol aromatik halkasına ait protonların ise 7.58-8.12 ppm arasında rezonans oldukları görülmektedir. Bu halkalara ait karbon sinyalleri de 113.25-142.33 ppm aralığında gözlenmektedir. ¹H NMR spektrumu verileri ile beraber ¹³C NMR spektrumunun APT olarak alınmış olması ve piklerin proton sayılarına göre yönelmelerinin de spektrumda net olarak gözlenmesi bileşiğin yapısını desteklemektedir. **1** nolu bileşiğe ait [M]⁺ iyon piki de bileşiğin kütlesi ile uyumlu olarak yaklaşık 349.07 değerinde görülmektedir.

5.1.2.2 Nolu Bileşğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

1 nolu bileşiğe hidrazin katılması sonucu sentezlenen 2 nolu bileşik için elde edilen spektrumlar incelendiğinde ester grubuna ait CH_3 ve O-CH_2 piklerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında artık gözlenmediği bunun yerine hidrazin grubundan kaynaklanan NH ve NH_2 proton sinyallerinin sırasıyla 9.50 ve 4.40 ppm de ortaya çıktığı görülmektedir. D_2O ilavesi ile bu piklerin spektrumda gözden kaybolması ilgili piklerin NHNH_2 grubuna ait olduğunu kanıtlamaktadır. Bileşiğe ait diğer spesifik piklerden olan C=O karbon sinyali 167.05 ppm, N-CH_2 grubuna ait proton sinyalleri 4.89 ppm karbon sinyalleri 46.62 ppm, benzimidazol halkası C=N karbon piki 156.35 ppm civarında gözlenmiştir. Benzimidazol halkası ve substitüye aromatik halka protonları 7.57-8.00 ppm arasında, karbonları ise 113.21-142.45 ppm aralığında gözlenmektedir. ^1H NMR spektrumu verileri ile beraber ^{13}C NMR spektrumunun APT olarak alınmış olması ve piklerin proton sayılarına göre yönelmelerinin de spektrumda net olarak gözlenmesi bileşiğin yapısını desteklemektedir. 2 nolu bileşiğe ait $[\text{M}]^+$ iyon piki de bileşiğin kütlesi ile uyumlu olarak yaklaşık 335.06 değerinde görülmektedir.

5.1.3.3 Nolu Bileşğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

2 nolu bileşiğe fenilizotiyosiyanat (Ph-N=C=S) katılması sonucu sentezlenen ve karbotiyoamid türevi olan 3 nolu bileşik için elde edilen spektrumları incelediğimizde öncelikle 2 nolu hidrazin türevi bileşikte bulunan ve 4.40 ppm civarında rezonans alan NH_2 proton sinyalinin kaybolduğunu ve 3 nolu bileşikte bulunan üç NH grubu protonuna ait piklerin ^1H NMR spektrumunun 9.75-10.55 ppm aralığında çıktığını görmekteyiz. Yine öncü bileşik olan 2 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda olmayıp sentezlenen bileşikte bulunan C=S grubuna ait karbon pikinin 184.44 ppm civarında rezonans olduğunu görmekteyiz. Bileşiğe ait diğer spesifik piklerden olan C=O karbon sinyali 166.97 ppm, N-CH_2 grubuna ait proton sinyalleri 5.06 ppm karbon sinyalleri 46.73 ppm, benzimidazol halkası C=N karbon piki 156.34 ppm civarında gözlenmiştir. Sentezlenen 3 nolu bu bileşik ile ortama ilave olan fenil grubundan kaynaklanan yeni aromatik proton ve karbon pikleri ile beraber

benzimidazol halkası ve substitüye aromatik halka protonları 7.21-8.02 ppm arasında, karbonları ise 113.28-142.40 ppm aralığında gözlenmektedir. ^1H NMR spektrumu verileri ile beraber ^{13}C NMR spektrumunun APT olarak alınmış olması ve piklerin proton sayılarına göre yönelmelerinin de spektrumda net olarak gözlenmesi bileşiğin yapısını desteklemektedir. 3 nolu bileşiğe ait $[\text{M}]^+$ iyon piki de bileşiğin kütlesi ile uyumlu olarak yaklaşık 470.07 değerinde görülmektedir.

5.1.4.5 Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

3 nolu bileşiğin asidik halka kapanması ile sentezlenen ve tiyadiazol türevi olan 5 nolu bileşikte öncelikle 3 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda gözlenen üç NH grubu protonuna ait piklerin ve ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen C=S ve C=O karbon sinyallerinin kaybolduğunu gözlemekteyiz. Sentezlenen 5 nolu bileşiğe ait olan yeni spesifik pikler olarak karşımıza öncelikle ^{13}C NMR spektrumunda 165.52 ppm (tiyadiazol C-CH₂) ve 154.51 ppm (tiyadiazol C-NH) de görülen tiyadiazol halkasına ait karbon pikleri çıkmaktadır. Bileşiğe ait diğer spesifik piklerden olan NH proton sinyali 10.35 ppm, N-CH₂ grubuna ait proton sinyalleri 5.90 ppm karbon sinyalleri 43.66 ppm, benzimidazol halkası C=N karbon piki 155.90 ppm civarında gözlenmiştir. Benzimidazol halkası ve substitüye aromatik halkalardan kaynaklanan proton pikleri 6.97-8.15 ppm arasında, karbonları ise 113.43-140.75 ppm aralığında gözlenmektedir. ^1H NMR spektrumu verileri ile beraber ^{13}C NMR spektrumunun APT olarak alınmış olması ve piklerin proton sayılarına göre yönelmelerinin de spektrumda net olarak gözlenmesi bileşiğin yapısını desteklemektedir. 5 nolu bileşiğe ait $[\text{M}]^+$ iyon piki de bileşiğin kütlesi ile uyumlu olarak yaklaşık 452.06 değerinde görülmektedir.

5.1.5.6 Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

3 nolu bileşiğin bazik halka kapanması ile sentezlenen ve triazol türevi olan 6 nolu bileşikte öncelikle 3 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda gözlenen üç NH grubu protonuna ait piklerin ve ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen C=S ve C=O karbon sinyallerinin kaybolduğunu gözlemekteyiz. Sentezlenen 6 nolu bileşiğe ait olan yeni

spesifik pikler olarak karşımıza öncelikle ^1H NMR spektrumunda 13.62 ppm de görülen SH protonuna ait pik ve ^{13}C NMR spektrumunda 168.80 ppm (triazol C-SH) ve, 152.20 ppm (triazol C-CH₂) de görülen triazol halkasına ait karbon pikleri çıkmaktadır. Bileşiğe ait diğer spesifik piklerden olan N-CH₂ grubuna ait proton sinyalleri 5.78 ppm karbon sinyalleri 46.55 ppm, benzimidazol halkası C=N karbon piki 156.24 ppm civarında gözlenmiştir. Benzimidazol halkası ve substitüye aromatik halkalardan kaynaklanan proton pikleri 7.15-8.02 ppm arasında, karbonları ise 113.39-147.81 ppm aralığında gözlenmektedir. ^1H NMR spektrumu verileri ile beraber ^{13}C NMR spektrumunun APT olarak alınmış olması ve piklerin proton sayılarına göre yönelmelerinin de spektrumda net olarak gözlenmesi bileşiğin yapısını desteklemektedir. 6 nolu bileşiğe ait [M]⁺ iyon piki de bileşiğin kütlesi ile uyumlu olarak yaklaşık 452.06 değerinde görülmektedir.

5.1.6.4a Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

2 nolu hidrazin türevi bileşiğe 4-hidroksibenzaldehit katılması sonucu sentezlenen ve schiff bazı türevi olan 4a nolu bileşik için elde edilen spektrumları incelediğimizde öncelikle 2 nolu hidrazin türevi bileşikte bulunan ve 4.40 ppm civarında rezonans olan NH₂ proton sinyalinin kaybolduğunu görmekteyiz. Sentezlenen 4a nolu bileşiğe ait olan yeni spesifik pikler olarak karşımıza öncelikle ^1H NMR spektrumunda 8.10 ppm civarında gözlenen N=CH grubuna ait pik çıkmaktadır ki bu pike ait karbon sinyalini ise ^{13}C NMR spektrumunda yaklaşık 145.20 ppm civarında gözlemlemekteyiz. Bunlara ilaveten 4-hidroksi fenil grubu OH protonuna ait pik ^1H NMR spektrumunda 9.92 ppm de, aril C-OH piki de ^{13}C NMR spektrumunda 159.89 ppm de gözlenmektedir. Bileşiğin N-CH₂ grubuna ait proton sinyalleri 5.07-5.52 ppm de imin bağına ait izomerleşmeden dolayı ikili bir set halinde görülmektedir. N-CH₂ karbon sinyalleri ise 46.73 ppm de karşımıza çıkmaktadır. Bileşiğe ait diğer spesifik piklerden olan C=O karbon sinyali 168.06 ppm, benzimidazol halkası C=N karbon piki 156.37 ppm civarında gözlenmiştir. Benzimidazol halkası ve diğer substitüye aromatik halka protonları 6.80-8.10 ppm arasında, karbonları ise 113.47-142.42 ppm aralığında gözlenmektedir. ^1H NMR spektrumu verileri ile beraber ^{13}C NMR spektrumunun APT olarak alınmış olması ve piklerin proton sayılarına göre

yönelmelerinin de spektrumda net olarak gözlenmesi bileşiğin yapısını desteklemektedir. 4a nolu bileşiğe ait $[M]^+$ iyon piki de bileşiğin kütlesi ile uyumlu olarak yaklaşık 439.08değerinde görülmektedir.

5.1.7.4b Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

2 nolu hidrazin türevi bileşiğe 4-bromobenzaldehit katılması sonucu sentezlenen ve schiff bazı türevi olan 4b nolu bileşik için elde edilen spektrumları incelediğimizde öncelikle 2 nolu hidrazin türevi bileşikte bulunan ve 4.40 ppm civarında rezonans alan NH_2 proton sinyalinin kaybolduğunu görmekteyiz. Sentezlenen 4b nolu bileşiğe ait olan yeni spesifik pikler olarak karşımıza öncelikle 1H NMR spektrumunda 8.12-8.20 ppm civarında gözlenen $N=CH$ grubuna ait pik çıkmaktadır ki bu pike ait karbon sinyalini ise ^{13}C NMR spektrumunda yaklaşık 143.80 ppm civarında gözlemlemekteyiz. Bunlara ilaveten 4-bromo fenil grubundaki Bromun bağlı olduğu karbona ait pik ^{13}C NMR spektrumunda 123.83 ppm de gözlenmektedir. Bileşiğin $N-CH_2$ grubuna ait proton sinyalleri 5.11-5.57 ppm de imin bağına ait izomerleşmeden dolayı ikili bir set halinde görülmektedir. $N-CH_2$ karbon sinyalleri ise 46.76 ppm de karşımıza çıkmaktadır. Bileşiğe ait diğer spesifik piklerden olan $C=O$ karbon sinyali 168.57 ppm, benzimidazol halkası $C=N$ karbon piki 156.43 ppm civarında gözlenmiştir. Benzimidazol halkası ve diğer substitüye aromatik halka protonları 7.54-8.20 ppm arasında, karbonları ise 113.46-143.80 ppm aralığında gözlenmektedir. 1H NMR spektrumu verileri ile beraber ^{13}C NMR spektrumunun APT olarak alınmış olması ve piklerin proton sayılarına göre yönelmelerinin de spektrumda net olarak gözlenmesi bileşiğin yapısını desteklemektedir. 4b nolu bileşiğe ait $[M]^+$ iyon piki de bileşiğin kütlesi ile uyumlu olarak yaklaşık 502.99değerinde görülmektedir.

5.1.8.4c Nolu Bileşiğin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

2 nolu hidrazin türevi bileşiğe 4-metoksibenzaldehit katılması sonucu sentezlenen ve schiff bazı türevi olan 4c nolu bileşik için elde edilen spektrumları incelediğimizde öncelikle 2 nolu hidrazin türevi bileşikte bulunan ve 4.40 ppm civarında rezonans alan

NH₂ proton sinyalinin kaybolduğunu görmekteyiz. Sentezlenen **4c** nolu bileşiğe ait olan yeni spesifik pikler olarak karşımıza öncelikle ¹H NMR spektrumunda 3.81 ppm de O-CH₃ grubuna ait pik ve 8.06-8.18 ppm civarında gözlenen N=CH grubuna ait pik çıkmaktadır. bu gruplara ait karbon sinyallerini de ¹³C NMR spektrumunda O-CH₃ için 55.78 ppm de, N=CH için de 144.75 ppm civarında görmekteyiz. Bunlara ilaveten 4-metoksi fenil grubundaki metoksi grubunun bağlı olduğu karbona ait pik ¹³C NMR spektrumunda 161.10 ppm de gözlenmektedir. Bileşiğin N-CH₂ grubuna ait proton sinyalleri 5.07-5.53 ppm de imin bağına ait izomerleşmeden dolayı ikili bir set halinde görülmektedir. N-CH₂ karbon sinyalleri ise 46.73 ppm de karşımıza çıkmaktadır. Bileşiğe ait diğer spesifik piklerden olan C=O karbon sinyali 168.09 ppm, benzimidazol halkası C=N karbon piki 156.37 ppm civarında gözlenmiştir. Benzimidazol halkası ve diğer substitüye aromatik halka protonları 6.98-8.18 ppm arasında, karbonları ise 113.48-142.42 ppm aralığında gözlenmektedir. ¹H NMR spektrumu verileri ile beraber ¹³C NMR spektrumunun APT olarak alınmış olması ve piklerin proton sayılarına göre yönelmelerinin de spektrumda net olarak gözlenmesi bileşiğin yapısını desteklemektedir. **4c** nolu bileşiğe ait [M]⁺ iyon piki de bileşiğin kütlesi ile uyumlu olarak yaklaşık 453.09 değerinde görülmektedir.

Bileşiklerin yapılarını aydınlatırken kullanılan spektroskopik veriler değerlendirilirken literatür örnekleri de dikkate alınmıştır bu incelemeye göre sentezlenmiş olan bileşiklere ait NMR sonuçları literatürde mevcut olan benzer benzimidazol bileşiklerinin verileri ile uyum içerisinde olup bileşiklerin yapılarını desteklemektedir (82-85,104,111).

Yapılan literatür araştırmalarının da gösterdiği üzere benzimidazol bileşikleri, sahip oldukları çok çeşitli aktiviteler nedeniyle hem sentez kimyasının hem de ilaç endüstrisinin önemli bileşikleri arasında yer almaktadırlar. Bu nedenle benzimidazol bileşikleri ile ilgili çalışmalar artarak devam etmektedir. Yine sentez ve ilaç kimyasında, aktif etkileri nedeniyle üzerlerinde çalışılan triazol, tiyadiazol, oksadiazol, schiff bazı gibi önemli gruplar ile modifiye olabilmeleri, benzimidazollerin etkinliğini hem arttırmakta hem de bileşik çeşitliliği sunma bakımından önemini pekiştirmektedir. Bu sebeplerden hareket ile çalışmamızda

benzimidazol halkası içeren bileşik türevlerini ve bunların triazol, tiyadiazol ve schiff bazı türevlerini sentezlemeye çalıştık. Literatür örneklerinin biyolojik etkinliklerinin yüksek olması bu bileşiklerin de etkin aktiviteye sahip olduklarını düşündürmektedir. Bu nedenle sentezlenen bileşikler ile ilgili biyolojik aktivite çalışmaları da yapılmaya başlanmıştır ve devam etmektedir. Yine sentezlenen bileşikler üzerinde reaksiyon verme potansiyeli olan aktif grupların varlığı, bu bileşiklerin ileri sentezler için de kullanılabileceklerini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Kuldipsinh, P., Barot, S. N., Illiyan, I., Manjunath, D. G., Novel Research Strategies of Benzimidazole Derivatives: A Review, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 13(10), 1421-1447, 2013.
- [2] Preston, P. N., Synthesis, Reactions, and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles, Chem. Rev., 74(3), 279-314, 1974.
- [3] Wright, J. B., The Chemistry of The Benzimidazoles, Chem. Rev., 48(3), 397-541, 1951.
- [4] Çapan, İ., Benzimidazol Süstitüe 1,2,4-Triazol ve 1,3,4-Tiyadiazollerin Mikrodalga Destekli Sentezleri, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010.
- [5] Doğan, H. Z., Benzimidazol Substitüe Ligandların Sentezi ve Kompleks Bileşikleri, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2013.
- [6] Srestha, N., Banerjee, J., Srivastava, S., A Review on Chemistry and Biological Significance of Benzimidazole Nucleus, IOSR J. Pharm., 4(12), 28-41, 2014.
- [7] Brink, N.G., Flokers, K., Biochemistry of Vitamin B12 with 5,6-Dimethylbenzimidazole as the Degradation Product, J. Am. Chem. Soc., 71, 2951-2951, 1949.
- [8] Bansal, Y., Silakari, O., The Therapeutic Journey of Benzimidazoles: A Review, Bioorg. & Med. Chem., 20 (21), 6208-6236, 2012.
- [9] Khokra, S.L., Choudhary, D., Benzimidazole an Important Scaffold in Drug Discovery, Review Article, As. J. Biochem. and Pharm. Res., 3(1), 476-486, 2011.
- [10] Shingalapur, R.V., Hosamani, K.M., Keri, R.S., Synthesis and Evaluation of In-Vitro Anti-Microbial and Anti-Tubercular Activity of 2-Styryl Benzimidazoles, Eur. J. Med. Chem., 44(10), 4244-4248, 2009.

- [11] Mane, D.V., Synthesis and Biological Activity of Some New 2-Alkyl-1-(1'-dehydropyridylmethyl) Benzimidazoles, *Ind. J. Chem. Sec. B*, 34(B), 917-919, 1995.
- [12] Hosamani, K. M., Seetharamareddy, H. R., Keri, R. S., Hanamanthagouda, M. S., Moloney, M. G., Microwave Assisted, One-Pot Synthesis of 5-Nitro- 2-aryl Substituted-1H-Benzimidazole Libraries: Screening In-Vitro for Antimicrobial Activity, *J. Enzy. Inhib. Med. Chem.*, 24(5), 1095-1100, 2009.
- [13] Sharma, D., Narasimhan, B., Kumar, P., Judge, V., Narang, R., Clercq, E. D., Balzarini, J., Synthesis, Antimicrobial and Antiviral Activity of Substituted Benzimidazoles, *J. Enzy. Inhib. Med. Chem.*, 24(5), 1161-1168, 2009.
- [14] Desai, K. G., Desai, K. R., Green Route for The Heterocyclization of 2-Mercaptobenzimidazole Into B-Lactum Segment Derivatives Containing – CONH– Bridge with Benzimidazole: Screening In Vitro Antimicrobial Activity With Various Microorganisms, *Bioorg. Med. Chem.*, 14(24), 8271-8279, 2006.
- [15] Kılıçgil, G.A., Tuncbilek, M., Altanlar, N., Göker, H., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Carboxylates and Carboxamides, *II Farmaco*, 54(8), 562-565, 1999.
- [16] Pawar, N.S., Dalal, D.S., Shimpi, S.R., Mahulikar, P.P., Studies of Antimicrobial Activity of N-Alkyl and N-Acyl 2-(4-Thiazolyl)-1H-Benzimidazoles, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 21 (2-3), 115–118, 2004.
- [17] Vazquez, G.N., Vilehis, M.M.R., Mulia, L.Y., Melendez, V., Gerena, L., Campos, A.H., Castillo, R., Luis, F.H., Synthesis and Antiprotozoal Activity of Some 2-(Trifluoromethyl)-1H Benzimidazole Bioisosteres, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 135-141, 2006.
- [18] Kazimierczuk, Z., Upcroft, J.A., Upcroft, P., Gorska, A., Starosciak, B., Laudy, A., Synthesis, Antiprotozoal and Antibacterial Activity of Nitro- and Halogeno-Substituted Benzimidazole Derivatives, *Acta Biochim. Pol.*, 49(1), 185-195, 2002.
- [19] Mavrova, A.T., Anichina, K.K., Vuchev, D.I., Antihelminthic Activity of Some Newly Synthesized 5(6)-(un)substituted-1H-Benzimidazol-2-yl-thioacetyl piperazine Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 41(12), 1412-1420 2006.
- [20] Vazquez, G.N., Cedillo, R., Campos, A.H., Yopez, L., Luis, F.H., Valdez, J., Morales, R., Cortes, R., Hernandez, M., Castillo, R., Synthesis and Antiparasitic Activity of 2-(Trifluoromethyl)-Benzimidazole Derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11(2), 187-190, 2001.
- [21] Kohler, P., The Biochemical Basis of Anthelmintic Action and Resistance, *Int. J. Parasitol.*, 31(4), 336-345, 2001.

- [22] Veerakumari, L.,Munuswamy, N., In Vitro Effect of Some Anthelmintics on Lactate Dehydrogenase Activity of *Cotylophoron cotylophorum* (Digenea: Paramphistomidae), *Vet. Parasitol.*, 91(1-2), 129-140, 2000.
- [23] Kilcigil, G. A., Altanlar, N., Synthesis andAntifungal Properties ofSome Benzimidazole Derivatives,*Turk. J. Chem.*, 30, 223-228, 2006.
- [24] Del Poeta, M.,Schell, W.A., Dykstra, C.C., Jones, S., Tidwell, R.R., Czarny, A., Bajic, M., Kumar, A., Boykin, D., Perfect, J.R., Structure-In Vitro Activity Relationships ofPentamidine Analogues andDication-Substituted Bis-Benzimidazoles as New Antifungal Agents,*Antimicrob Agents Chemother.*, 42 (10), 2495–2502, 1998.
- [25] Kerimov, I.,Kilcigil,A. G., Eke, B. C., Altanlar, N., Iscan, M., Synthesis, Antifungal and Antioxidant Screening of Some Novel Benzimidazole Derivatives,*J. Enzy. Inhibi. Med. Chem.*, 22 (6), 696-701, 2007.
- [26] Ishida, T.,Suzuki, T., Hirashima, S., Mizutani, K., Yoshida, A., Ando, I., Ikeda, S., Adachi, T., Hashimoto,H., Benzimidazole Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5B Polymerase: Identification of 2-[(4-Diarylmethoxy)Phenyl]-Benzimidazole,*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(7), 1859-1863, 2006.
- [27] Garuti, L.,Roberti, M., Gentilomi, G., Synthesis and Antiviral Assays of Some 2-Substituted Benzimidazole-N-Carbamates,*IlFarmaco*, 55(1), 35-39, 2000.
- [28] Barreca, M.L.,Rao, A., Luca, L.D., Zappala, M., Monforte, A.M., Computational Strategies In Discovering Novel Non-Nucleoside Inhibitors ofHIV-1 RT, *J. Med. Chem.*,48(9), 3433-3437, 2005.
- [29] Hwu, J.R.,Singha, R., Hong, S.C., Chang, Y.H., Das, A.R., Vliegen, I., De Clercq, E., Neyts, J., Synthesis of New Benzimidazole-Coumarin Conjugates as Anti-Hepatitis C Virus Agents,*Antivir. Res.*,77(2), 157-162, 2008.
- [30] Yu, K.L.,Wang, X.A., Civiello, R.L., Trehan, A.K., Pearce, B.C., Yin, Z., Combrink, K.D., Gulgeze, H.B., Zhang, Y., Kadow, K.F., Cianci, C.W., Clarke, J., Genovesi, E.V., Medina, I., Lamb, L., Wyde, P.R., Krystal, M., Meanwell, N.A.,Respiratory Syncytial Virus Fusion Inhibitors. Part 3: Watersoluble Benzimidazol-2-One Derivatives with Antiviral Activity In-Vivo,*Bioorg. Med. Chem. Lett.*,16(5), 1115-1122, 2006.
- [31] Tremblay, M.;Bonneau, P.; Bousquet, Y.; Deroy, P.; Duan, J., Duplessis, M., Gagnon, A., Garneau, M., Goudreau, N., Guse, I., Hucke, O., Kawai, S. H., Lemke, C. T., Mason, S. W., Simoneau, B., Surprenant, S., Titolo, S., Yoakim, C.,Inhibition ofHIV-1 Capsid Assembly: Optimization ofthe Antiviral Potency by Site Selective Modifications at N1, C2 andC16 ofa 5-(5-Furan-2-yl-Pyrazol-1-yl)-1H-Benzimidazole Scaffold,*Bioorg.Med. Chem. Lett.*,22(24), 7512-7517, 2012.

- [32] Cole, E. R.;Crank, G.; Salam-Sheikh, A., Antioxidant Properties of Benzimidazoles, *J. Agric. Food Chem.*, 22(5), 918-918, 1974.
- [33] Kilcigil, G. A.,Kuş, C., Özdamar, E. D., Can-Eke, B., İscan, M., Synthesis andAntioxidant Capacities ofSome New Benzimidazole Derivatives,*Arch. Pharm.*, 340(11), 607–611, 2007.
- [34] Ateş-Alagöz, Z.,Kus, C., Coban, T., Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Benzimidazoles Containing Substituted Indole or 1,1,4,4-Tetramethyl-1,2,3,4-Tetrahydro-Naphthalene Fragments,*J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 20 (4), 325–331, 2005.
- [35] Kus, C.,Ayhan-Kilcigil, G., Eke, B.C., Iscan, M., Synthesis and Antioxidant Properties of Some Novel Benzimidazole Derivatives on Lipid Peroxidation in the Rat Liver,*Arch. Pharm. Res.*,27(2), 156-163, 2004.
- [36] Kus, C.,Ayhan- Kilcigil, G., Ozbey, S., Betu, F., Kaynak, I., Kaya, M., Coban, T., Can-Eke, B., Synthesis and Antioxidant Properties of Novel N-Methyl-1,3,4-Thiadiazol-2-Amine and 4-Methyl-2H-1,2,4- Triazole-3(4H)-Thione Derivatives of Benzimidazole Class,*Bioorg.Med. Chem.*,16(8), 4294-4303, 2008.
- [37] Sharma, R.,Bali, A., Chaudhari, B. B., Synthesis of Methanesulphonamid - Benzimidazole Derivatives as Gastro-Sparing Antiinflammatory Agents with Antioxidant Effect,*Bioorganic &Medicinal Chemistry Letters*, 27(13), 3007–3013, 2017.
- [38] Uchida, M.,Chihiro, M., Morita, S., Yamashita, H., Yamasaki, K., Kanbe, T., Yabuuchi, Y., Nakagawa, K.,Synthesis and Antiulcer Activity of 4-Substituted 8-[(2-Benzimidazolyl)Sulfinylmethyl]-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines and Related Compounds,*Chem.Pharm.Bull.*, 38(6), 1575-1586, 1990.
- [39] Grassi, A.,Ippen, J., Bruno, M., Thomas, G., BAY P 1455, A Thiazolylamino Benzimidazole Derivative with Gastroprotective Properties in the Rat,*Eur. J. Pharm.*,195(2), 251-259, 1991.
- [40] Achar, K. C.,Hosamani, K. M., Seetharamareddy, H. R., In-Vivo Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Newly Synthesized Benzimidazole Derivatives,*Eur. J. Med. Chem.* 45(5), 2048-2054, 2010.
- [41] Harisha, R. S., Hosamani, K.M., Keri, R.S., Synthesis, In-Vitro Microbial and Cytotoxic Studies of New Benzimidazole Derivatives,*Arch. Pharm. (Weinheim)*, 342(7), 412-419, 2009.
- [42] Thakurdesai, P. A.,Wadodkar, S. G., Chopade, C. T., Synthesis and Anti Inflammatory Activity of Some Benzimidazole-2-Carboxylic Acids,*Pharmacology Online*, 1, 314–329, 2007.

- [43] Le, H. T., Lemaire, I. B., Gilbert, A. K., Jolicoeur, F., Leduc, N., Lemaire, S., Histogranin-Like Antinociceptive and Anti-Inflammatory Derivatives of *O*-Phenylenediamine And Benzimidazole, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309 (1), 146–155, 2004.
- [44] Refaat, H. M., Synthesis and Anticancer Activity of Some Novel 2-Substituted Benzimidazole Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (7), 2949-2956, 2010.
- [45] Castro, A. R., Rivera, I. L., Rojas, L. C. A., Vazquez, G. N., Rodríguez, A. N., Synthesis and Preliminary Evaluation of Selected 2-Aryl-5(6)-Nitro- 1H-Benzimidazole Derivatives as Potential Anticancer Agents, *Arch. Pharm. Res.*, 34 (2), 181-189, 2011.
- [46] Abonia, R., Cortes, E., Insuasty, B., Quiroga, J., Nogueras, M., Cobo, J., Synthesis of Novel 1,2,5-Trisubstituted Benzimidazoles as Potential Antitumor Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 46(9), 4062-4070, 2011.
- [47] Mohsen, H. T. A., Ragab, F. A. F., Ramla, M. M., Diwani, H. I. E., Novel Benzimidazole–Pyrimidine Conjugates as Potent Antitumor Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 45(6), 2336-2344, 2010.
- [48] Demirayak, S., Kayagil, I., Yurttas, L., 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(1), 411-416, 2011.
- [49] Thimmegowda, N. R., Swamy, S. N., Kumar, C. S., Kumar, Y. C., Chandrappa, S., Yip, G. W., Rangappa, K. S., Synthesis, Characterization and Evaluation of Benzimidazole Derivative and Its Precursors as Inhibitors of MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cell Proliferation, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18(1), 432-435, 2008.
- [50] Yang, Y. H., Cheng, M. S., Wang, Q. H., Nie, H., Liao, N., Wang, J., Chen, H., Design, Synthesis, and Anti-Tumor Evaluation of Novel Symmetrical Bis-Benzimidazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 44(4), 1808-1812, 2009.
- [51] Singh, M., Tandon, V., Synthesis and Biological Activity of Novel Inhibitors of Topoisomerase I: 2-Aryl-Substituted 2-Bis-1Hbenzimidazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 46(2), 659-669, 2011.
- [52] Nakano, H., Inoue, T., Kawasaki, N., Miyataka, H., Matsumoto, H., Taguchi, T., Inagaki, N., Nagai, H., Satoh, T., Synthesis and Biological Activities of Novel Antiallergic Agents with 5-Lipoxygenase Inhibiting Action, *Bioorg. Med. Chem.*, 8(2), 373-380, 2000.

- [53] Iemura, R., Kawashima, T., Fukuda, T., Ito, K., Tsukamoto, G., Synthesis of 2-(4-Substituted-1-Piperazinyl)Benzimidazoles as H1-Antihistaminic Agents, *J. Med. Chem.*, 29(7), 1178-1183, 1986.
- [54] Nakano, H., Inoue, T., Kawasaki, N., Miyataka, H., Matsumoto, H., Taguchi, T., Inagaki, N., Nagai, H., Satoh, T., Synthesis of Benzimidazole Derivatives as Antiallergic Agents with 5-Lipoxygenase Inhibiting Action, *Chem. Pharm. Bull.*, 47(11), 1573-1578, 1999.
- [55] Shingalapur, R.V., Hosamani, K.M., Keri, R.S., Synthesis and Evaluation of In Vitro Anti-Microbial and Anti-Tubercular Activity of 2-Styryl Benzimidazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 44(10), 4244-4248 2009.
- [56] Siddiqui, N., Alam, M. S., Sahu, M., Yar, M. S., Alam, O., Jamshed, M., Siddiqui, A., Antidepressant, Analgesic Activity and SAR Studies of Substituted Benzimidazoles, *Asian J. Pharm. Res.*, 6(3), 170-174, 2016.
- [57] Kumar, J. R., Jat, J. L., Pathak, D. P., Synthesis of Benzimidazole Derivatives: as Anti-Hypertensive Agents, *E-Journal of Chemistry*, 3(4), 278-285, 2006.
- [58] Naka T., Angiotensin II Receptor Antagonist Activities and Mode of Action of Benzimidazole-7-Carboxylic Acid Derivatives, *Nihon Rinsho.*, 51(6), 1575-1579, 1993.
- [59] Zhang, X., Urbanski, M., Patel, M., Zeck, R.E., Cox, G.G., Bian, H., Conway, B. R., Demarest, K. T., Heteroaryl-O-Glucosides as Novel Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. Part 1, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(23), 5202-5206, 2005.
- [60] Rauf, A., Sharma, S., Gangal, S., One-Pot Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of Novel 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles, *Chin. Chem. Lett.*, 19(1), 5-8, 2008.
- [61] Formagio, A. S. N., Tonin, L. T. D., Foglio, M. A., Madjarof, C., Carvalho, J. E., Costa, W. F. D., Cardoso, F. P., Sarragiotto, M. H., Synthesis and Antitumoral Activity of Novel 3-(2-Substituted-1,3,4-Oxadiazol-5-yl) and 3-(5-Substituted-1,2,4-Triazol-3-yl) B-Carboline Derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, 16(22), 9660-9667, 2008.
- [62] Padmavathi, V., Reddy, S. G., Padmaja, A., Kondaiah, P., Shazia, A., Synthesis, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 44(5), 2106-2112, 2009.
- [63] Kumar, D., Kumar, N. M., Chang, K. H., Shah, K., Synthesis and Anticancer Activity of 5-(3-Indolyl)-1,3,4-Thiadiazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 45(10), 4664-4668, 2010.

- [64] Holla, B. S., Poojary, K. N., Rao, B. S., Shivananda, M. K., New Bis-Aminomercaptotriazoles and Bis-Triazolothiadiazoles as Possible Anticancer Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 37(6), 511-517, 2002.
- [65] Srivastava, S.K., Srivastava, S., Srivastava, S.D., Synthesis Of New 1, 2, 4-Triazolo-Thiadiazoles and Its 2-Oxoazetidines as Antimicrobial, Anticonvulsant and Antiinflammatory Agents, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 41B(11), 2357-2363, 2002.
- [66] Kumar, D., Sundaree, S., Johnson, E. O., Shah, K., An Efficient Synthesis and Biological Study of Novel Indolyl-1,3,4-Oxadiazoles as Potent Anticancer Agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19(15), 4492-4494, 2009.
- [67] Zarghi, A., Tabatabai, S. A., Faizi, M., Ahadian, A., Navabi, P., Zanganeh, V., Shafiee, A., Synthesis and Anticonvulsant Activity of New 2-Substituted-5-(2-Benzoyloxyphenyl)-1,3,4-Oxadiazoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(7), 1863-1865, 2005.
- [68] Bhandari, S. V., Bothara, K. G., Raut, M. K., Patil, A. A., Sarkate, A. P., Mokale, V. J., Design, Synthesis and Evaluation of Antiinflammatory, Analgesic and Ulcerogenicity Studies of Novel S-Substituted Phenacyl-1,3,4-Oxadiazole-2-Thiol and Schiff Bases of Diclofenac Acid as Nonulcerogenic Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 16(4), 1822-1831, 2008.
- [69] Tan, T. M. C., Chen, Y., Kong, K. H., Bai, J., Li, Y., Lim, S. G., Ang, T. H., Lam, Y., Synthesis and the Biological Evaluation of 2-Benzenesulfonylalkyl-5-Substituted-Sulfanyl-[1,3,4]-Oxadiazoles as Potential Anti-Hepatitis B Virus Agents, *Antiviral Res.*, 71(1), 7-14, 2006.
- [70] Saitoh, M., Kunitomo, J., Kimura, E., Hayase, Y., Kobayashi, H., Uchiyama, N., Kawamoto, T., Tanaka, T., Mol, C. D., Dougan, D. R., Textor, G. S., Snell, G. P., Itoh, F., Design, Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Novel Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3 β , *Bioorg. Med. Chem.*, 17(5), 2017-2029, 2009.
- [71] Avanzo, R.E., Anesini, C., Fascio, M.L., Errea, M.I., D'Accorso, N.B., 1,2,4-Triazole D-Ribose Derivatives: Design, Synthesis and Antitumoral Evaluation, *Eur. J. Med. Chem.*, 47(1), 104-110, 2012.
- [72] El-Nassan, H. B., Synthesis and Antitumor Activity of Novel Pyrido-[2,3-*d*]-[1,2,4]-Triazolo-[4,3-*a*]-Pyrimidin-5-One Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 46(6), 2031-2036, 2011.
- [73] El-Sayed, N. S., El-Bendary, E. R., El-Ashry, S. M., El-Kerdawy, M. M., Synthesis and Antitumor Activity of New Sulfonamide Derivatives of Thiadiazolo[3,2-*A*]Pyrimidines, *Eur. J. Med. Chem.*, 46(9), 3714-3720, 2011.

- [74] Holla, B. S., Poojary, K. N., Rao, B. S., Shivananda, M. K., New Bis-Aminomercaptotriazoles and Bis-Triazolothiadiazoles as Possible Anticancer Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 37(6), 511-517, 2002.
- [75] Lesyk, R., Vladzimirska, O., Holota, S., Zaprutko, L., Gzella, A., New 5-Substituted Thiazolo-[3,2-*b*]-[1,2,4]-Triazol-6-ones: Synthesis and Anticancer Evaluation, *Eur. J. Med. Chem.*, 42(5), 641-648, 2007.
- [76] Almajan, G. L., Barbuceanu, S.F., Bancescu, G., Saramet, I., Saramet, G., Draghici, C., Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Fused Heterocyclic [1,2,4]-Triazolo-[3,4-*b*]-[1,3,4-]-Thiadiazole Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 45(12), 6139-6146, 2010.
- [77] Holla, B. S., Rao, B. S., Sarojini, B. K., Akberali, P. M., Kumari, N. S., Synthesis and Studies On Some New Fluorine Containing Triazolothiadiazines As Possible Antibacterial, Antifungal And Anticancer Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 41(5), 657-663, 2006.
- [78] Padmavathi, V., Reddy, S. G., Padmaja, A., Kondaiah, P., Shazia, A., Synthesis, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 44(5), 2106-2112, 2009.
- [79] Olcay Bekircan, Nimet Baltaş, Emre Menteşe, Ergun Gultekin, Synthesis of New Fluorine-Containing 1,2,4-Triazole-5-on Derivatives with Their Anti-Urease, Anti-Xanthine Oxidase and Antioxidant Activities, *Rev. Roum. Chim.*, 61(10), 733-746, 2016.
- [80] Bhargu, B., Siddiqui, N., Pathak, Devender., Alam, M. S., Ali, R., Azad, B., Anticonvulsant Evaluation of Some Newer Benzimidazole Derivatives: Design and Synthesis, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 69(1), 53-62, 2012.
- [81] Styskala, J., Styskalova, L., Slouka, J., Hajduch, M., Synthesis of 2-aryl-4-(benzimidazol-2-yl)-1,2-dihydro-[1,2,4-]-triazino-[4,5-*a*]-Benzimidazol-1-one Derivatives with Preferential Cytotoxicity Against Carcinoma Cell Lines, *Eur. J. Med. Chem.*, 43(3), 449-455, 2008.
- [82] Menteşe, E., Ülker, S., Kahveci B., Synthesis And Study Of A-Glucosidase Inhibitory, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Some Benzimidazole Derivatives Containing Triazole, Thiadiazole, Oxadiazole and Morpholine Rings, *Chemistry Of Heterocyclic Compounds*, 50(12), 2015.
- [83] Karaali, N., Menteşe, E., Synthesis and Study of Antitumor Activity of Some New 2-(4-Methoxybenzyl)-1H-Benzimidazole Derivatives Bearing Triazole, Oxadiazole and Ethanol Moiety, *Rev. Roum. Chim.*, 61(3), 187-192, 2016.
- [84] Menteşe, E., Yılmaz, F., Baltaş, N., Bekircan, O., Kahveci, B., Synthesis and Antioxidant Activities of Some New Triheterocyclic Compounds Containing

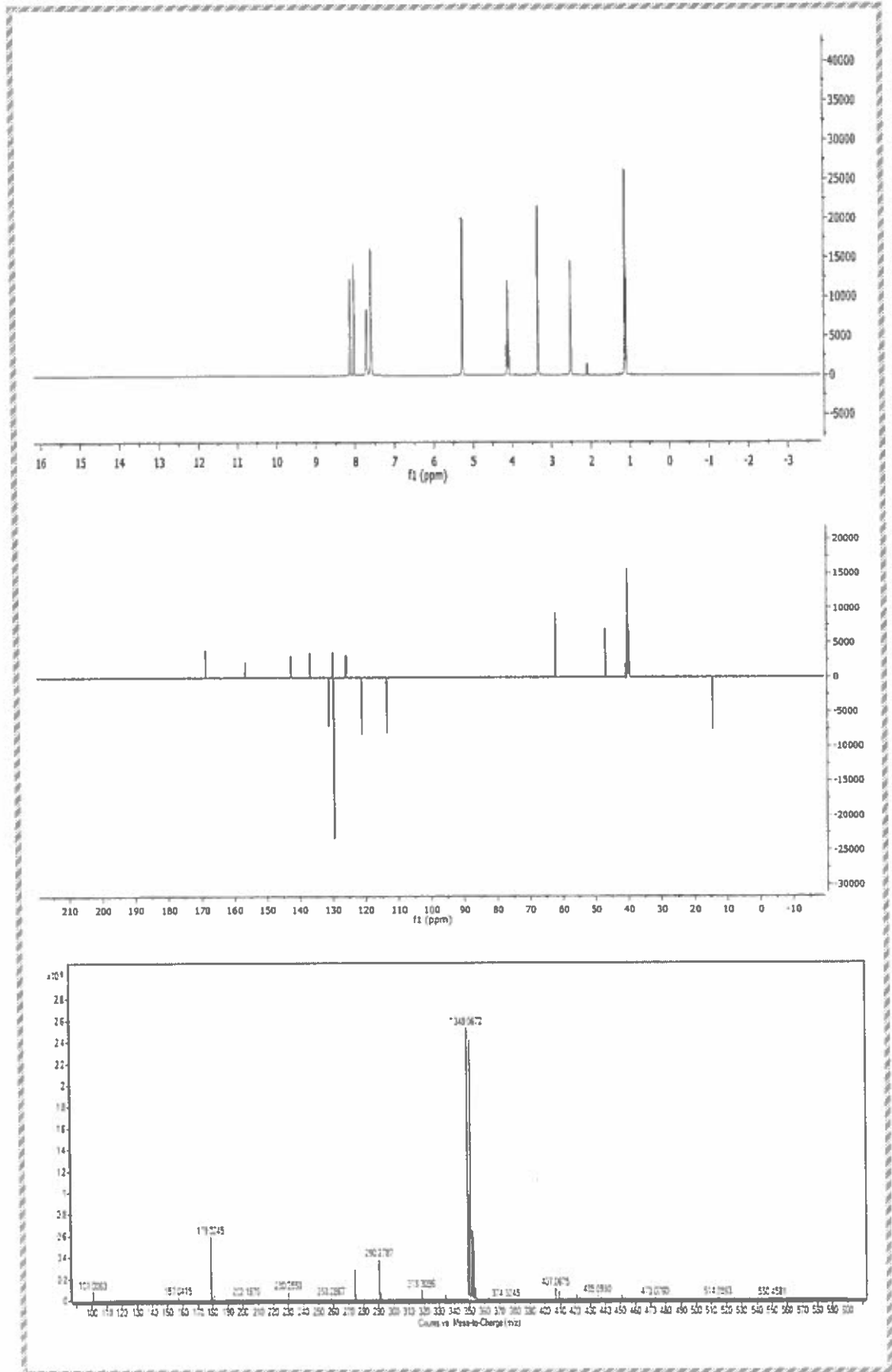
Benzimidazole, Thiophene and 1,2,4-Triazole Rings, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 30(3), 435–441, 2015.

- [85] Usta, A., Yılmaz, F., Kapucu, G., Baltaş, N., Menteşe, E., Synthesis of Some New Benzimidazole Derivatives with Their Antioxidant Activities, *Letters In Org. Chem.*, 12(4), 227-232, 2015.
- [86] Youssif G. M., Mohamed, Y. A., Salim, M. T., Inagakı, F., Chisato Mukai, C., Abdu-Allah, H. H., Synthesis of Some Benzimidazole Derivatives Endowed with 1,2,3-Triazole as Potential Inhibitors of Hepatitis C Virus, *Acta Pharm.*, 66(2), 219-231, 2016.
- [87] Rashid, M., Husain, A., Mishra, R., Karim, S., Khan, S., Ahmad, M., Al-Wabel, N., Husain, A., Ahmad, A., Khan, S. A., Design and Synthesis of Benzimidazoles Containing Substituted Oxadiazole, Thiadiazole and Triazolothiadiazines as a Source of New Anticancer Agents, *Arab. J. Chem.*, 2015, article in press, [http://dx.Doi.Org10.1016j.Arabjc.2015.08.019](http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.08.019). www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535215002592, Eriřim Tarihi: 14.05.2019.
- [88] Salahuddin, Shaharyar, M., Mazumder, A., Abdullah, M. M., Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of 1,3,4-Oxadiazole Bearing 1H-Benzimidazole Derivatives, *Arab. J. Chem.*, 10(1), 503–508, 2017.
- [89] Kılıcıl, G. A., Kus, C., Özdamar, E. D., Can-Eke, B., İşcan, M., Synthesis and Antioxidant Capacities of Some New Benzimidazole Derivatives, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 340(11), 607-611, 2007.
- [90] Kerimov I., Kılıcıl, G. A., Özdamar, E. D., Can-Eke, B., Çoban, T., Özbey, S., Kazak, C., Design and One-Pot and Microwave-Assisted Synthesis of 2-Amino/5-Aryl-1,3,4-Oxadiazoles Bearing a Benzimidazole Moiety as Antioxidants, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 345(7), 549-556, 2012.
- [91] Ouahrouch, A., Ighachane, H., Taourirte, Moha., Engels, J. W., Sedra, M. H., Lazrek, H. B., Benzimidazole-1,2,3-Triazole Hybrid Molecules: Synthesis and Evaluation for Antibacterial/Antifungal Activity, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2014, 347(10), 748–755.
- [92] Zawawi, N. K., Taha, M., Ahmat, N., Wadood, A., Ismail, N. H., Rahim, F., Ali, M., Abdullah, N., Khan, K. M., Novel 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles with Benzimidazole Backbone: A New Class of B-Glucuronidase Inhibitors and in Silico Studies, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(13), 3119-3125, 2015.
- [93] Husain, A., Rashid, M., Mishra, R., Parveen, S., Shin, D. S., Kumar, D., Benzimidazole Bearing Oxadiazole and Triazolo-Thiadiazoles Nucleus: Design and Synthesis as Anticancer Agents, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 22(17), 5438-5444, 2012.

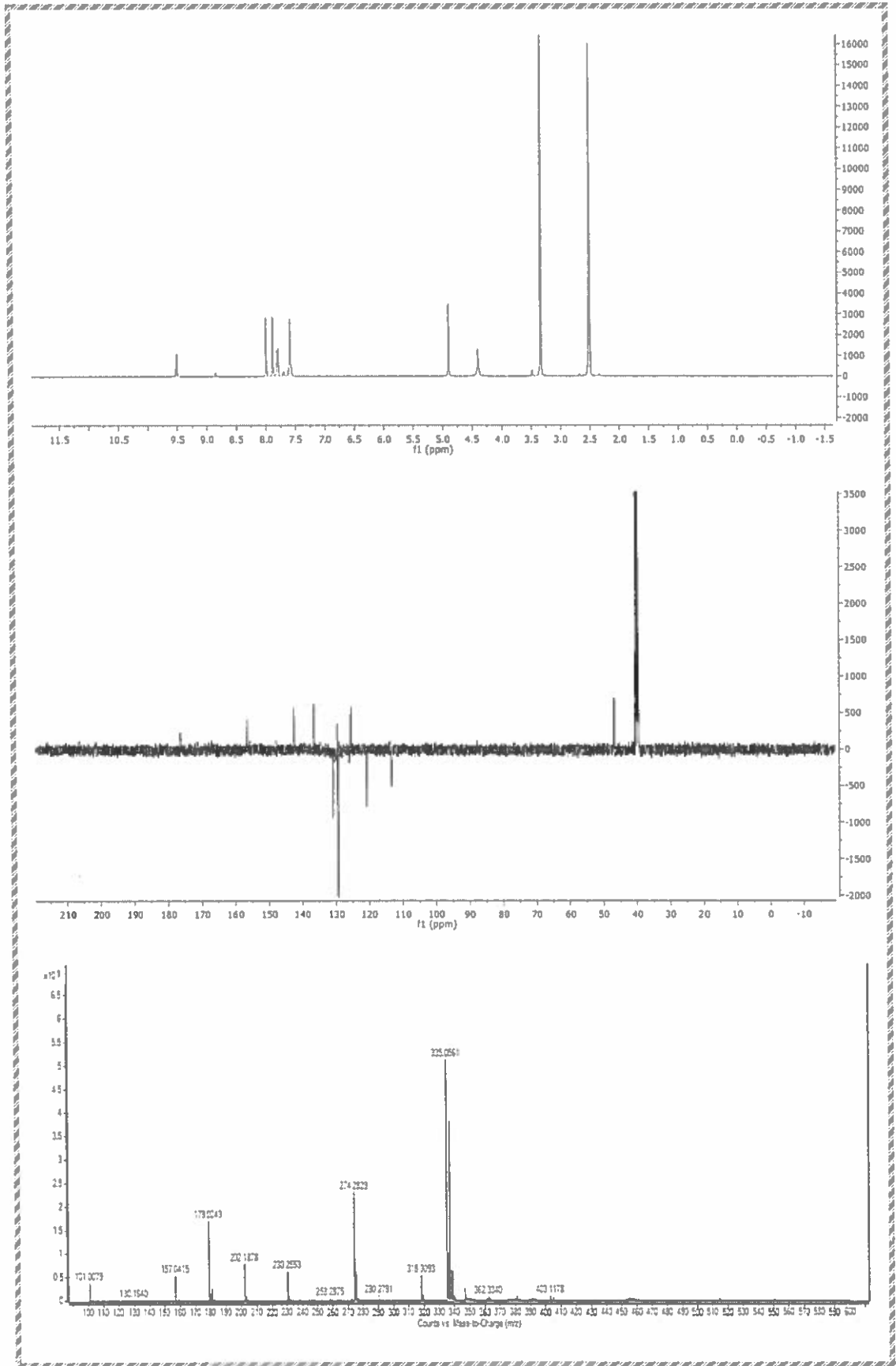
- [94] Tantray, M. A., Khan, I., Hamid, H., Alam, M. S., Dhulap, A., Kalam, A., Synthesis of Benzimidazole-Linked-1,3,4-Oxadiazole Carboxamides as GSK-3b Inhibitors with In Vivo Antidepressant Activity, *Bioorganic Chemistry*, 77, 393–401, 2018.
- [95] Mochona, B., Mazzio, E., Gangapuram, M., Mateeva, N., Redda, K. K., Synthesis of Some Benzimidazole Derivatives Bearing 1,3,4-Oxadiazole Moiety as Anticancer Agents, *Chem. Sci. Trans.*, 4(2), 534–540, 2015.
- [96] Kapoor, A., Dhiman, N., Anticancer Evaluation of 2-Aryl Substituted Benzimidazole Derivatives Bearing 1,3,4-Oxadiazole Nucleus, *Der Pharmacia Lettre*, 8 (12), 149-156, 2016.
- [97] Ansari, K. F., Lal, C., Synthesis and Evaluation of Some New Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 44(5), 2294-2299, 2009.
- [98] Ansari, K. F., Lal, C., Synthesis, Physicochemical Properties and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 44(10), 4028-4033 2009.
- [99] Shingalapur, R. V., Hosamani, K. M., Keri, R. S., Hugar, M. H., Derivatives of Benzimidazole Pharmacophore: Synthesis, Anticonvulsant, Antidiabetic and DNA Cleavage Studies, *Eur. J. Med. Chem.*, 45(5), 1753–1759, 2010.
- [100] Rashid, M., Husain, A., Mishra, R., Synthesis of Benzimidazoles Bearing Oxadiazole Nucleus as Anticancer Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 855-866, 2012.
- [101] Husain, A., Rashid, M., Shaharyar, M., Siddiqui, A. A., Mishra, R., Benzimidazole Clubbed With Triazolo-Thiadiazoles and Triazolo-Thiadiazines: New Anticancer Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 785-798, 2013.
- [102] Ansari, K. F., Lal, C., Khitoliya, R. K., Synthesis and Biological Activity of Some Triazole-Bearing Benzimidazole Derivatives, *J. Serb. Chem. Soc.*, 76(3) 341–352, 2011.
- [103] Kerimov, I., Kilcigil, G. A., Can-Eke, B., Altanlar, N., İscan, M., Synthesis, Antifungal and Antioxidant Screening of Some Novel Benzimidazole Derivatives, *J. Enzy. Inhib. and Med. Chem.*, 22(6), 696–701, 2007.
- [104] Karaali, N., Synthesis of Some New Benzimidazole Derivatives Containing Chlorine and Investigation of Their Antioxidant and Anti-Urease Activities, *JOTCSA*, 5(2), 971-980, 2018.

- [105] El-Masry, A. H., Fahmy, H. H., Abdelwahed, S. H. A., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives, *Molecules*, 5(12), 1429–1438, 2000.
- [106] Gençer, H. K., Çevik, U. A., Levent, S., Sağlık, B. N., Korkut, B., Özkay, Y., Ilgın, S., Öztürk, Y., New Benzimidazole-1,2,4-Triazole Hybrid Compounds: Synthesis, Anticandidal Activity and Cytotoxicity Evaluation, *Molecules*, 22(4), 507-529, 2017.
- [107] Harkala, K. J., Eppakayala, L., Maringanti, T. C., Synthesis and Biological Evaluation of Benzimidazole-Linked 1,2,3-Triazole Congeners as Agents, *Org. and Med. Chem. Lett.*, 4(14), 1-4, 2014.
- [108] Shruthi, N., Poojary, B., Kumar, V., Hussain, M. M., Rai, V. M., Pai, V. R., Bhat, M., Revannasiddappa, B. C., Novel Benzimidazole–Oxadiazole Hybrid Molecules as Promising Antimicrobial Agents, *RSC Adv.*, 6(10), 8303–8316, 2016.
- [109] Kılıçgil, G. A., Kus, C., Altanlar, N., Özbey, S., Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New 2-(2-(p-chlorophenyl)benzimidazol-1-yl-methyl)-5-substituted amino-[1,3,4]-thiadiazoles, *Turk. J. Chem.* 29, 153-162, 2005.
- [110] Alp, A. S., Kılıçgil, G., Özdamar, E. D., Çoban, T., Eke, B., Synthesis and Evaluation of Antioxidant Activities of Novel 1,3,4-Oxadiazole and Imine Containing 1H-Benzimidazoles, *Turk. J. Chem.* 39, 42–53, 2015.
- [111] Mentese, E., Bektas, H., Sokmen, B. B., Emirik, M., Çakır, D., Kahveci, B., Synthesis and molecular docking study of some 5,6-dichloro-2-cyclopropyl-1H-benzimidazole derivatives bearing triazole, oxadiazole, and imine functionalities as potent inhibitors of urease, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27 (13), 3014–3018, 2017.
- [112] ACD/Labs Chemistry Software, Advanced Chemistry Development Inc. Toronto, Canada, 2001.

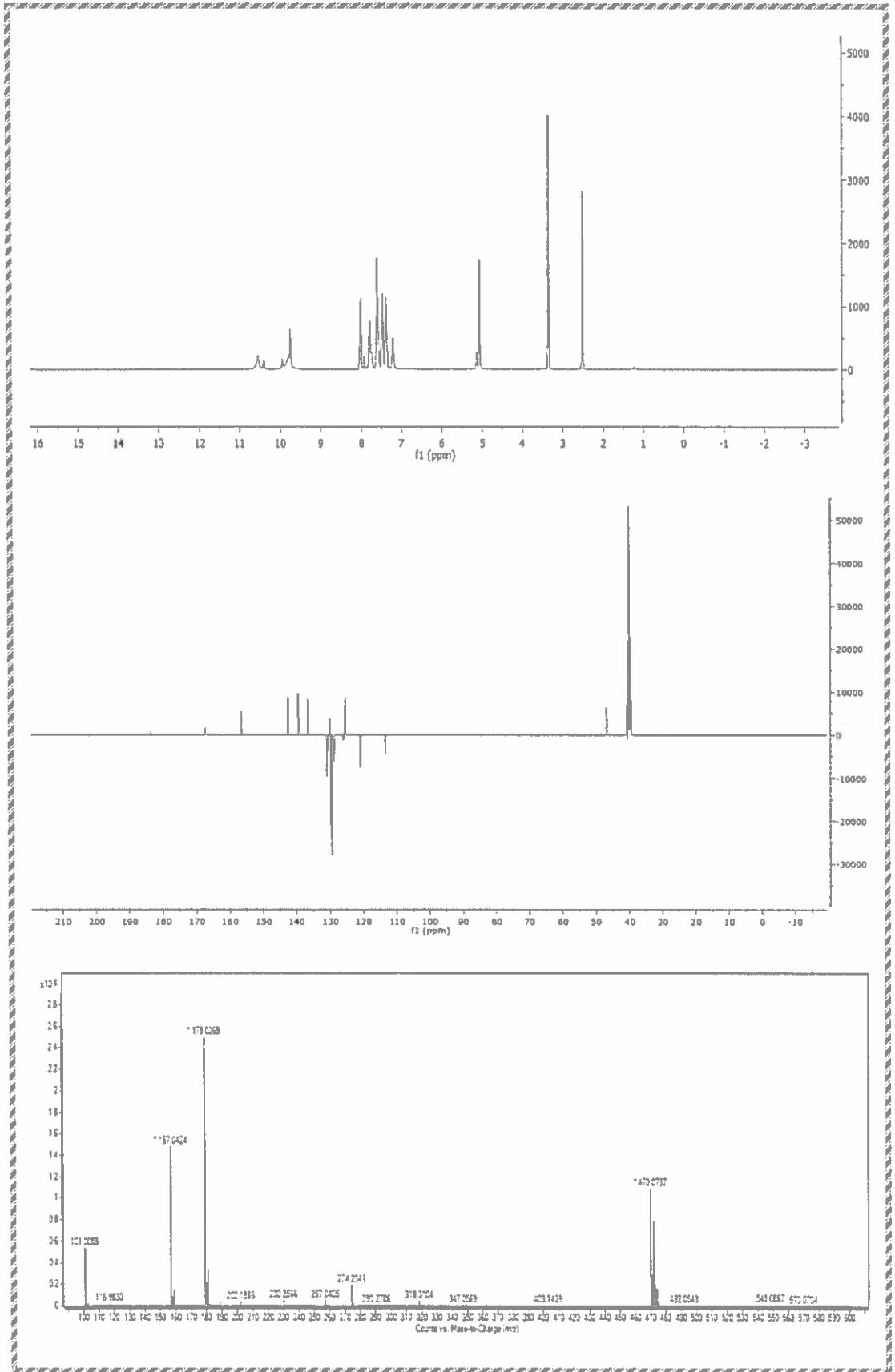
EKLER



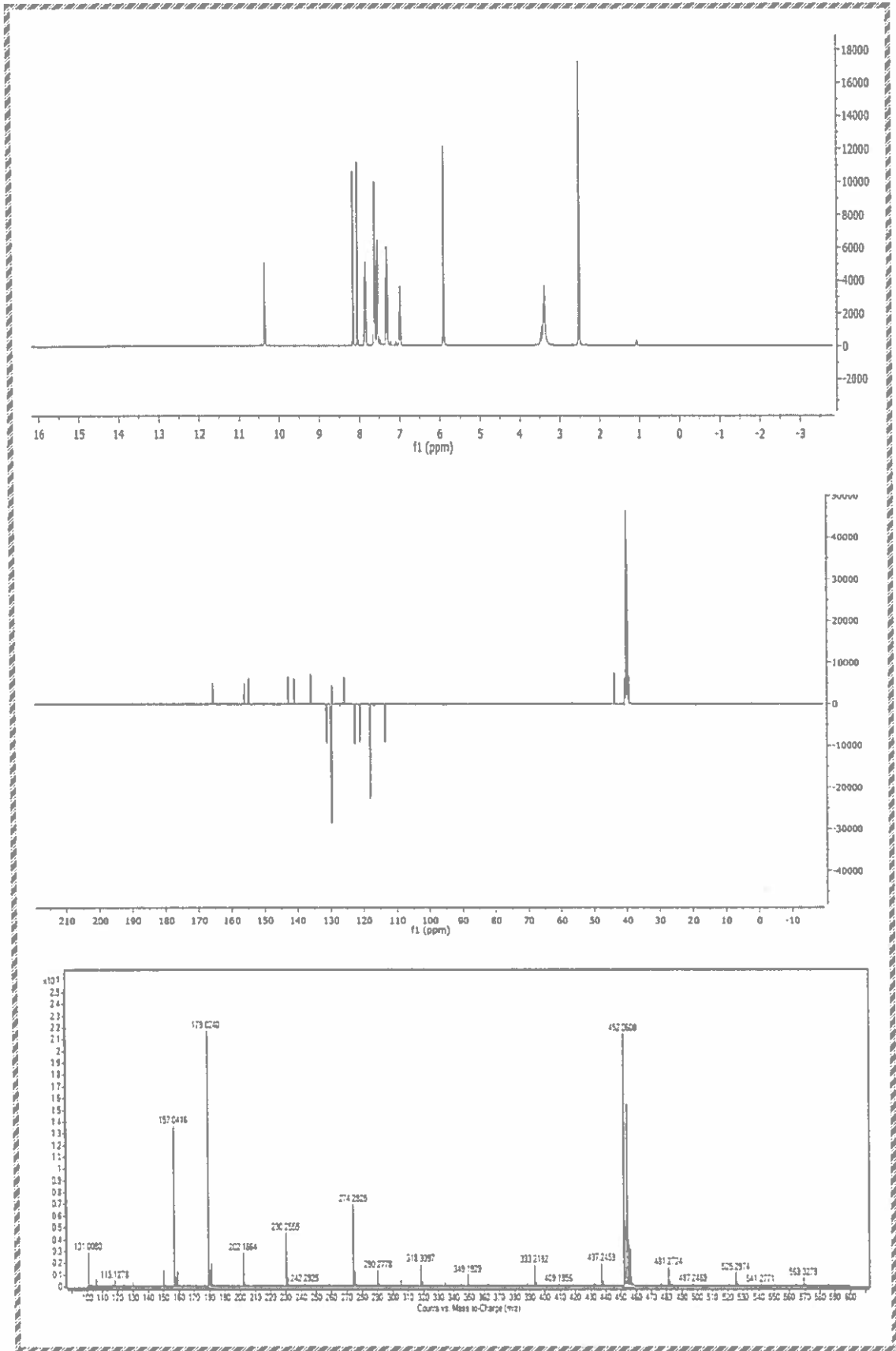
Ek Şekil 1. 1 Nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları



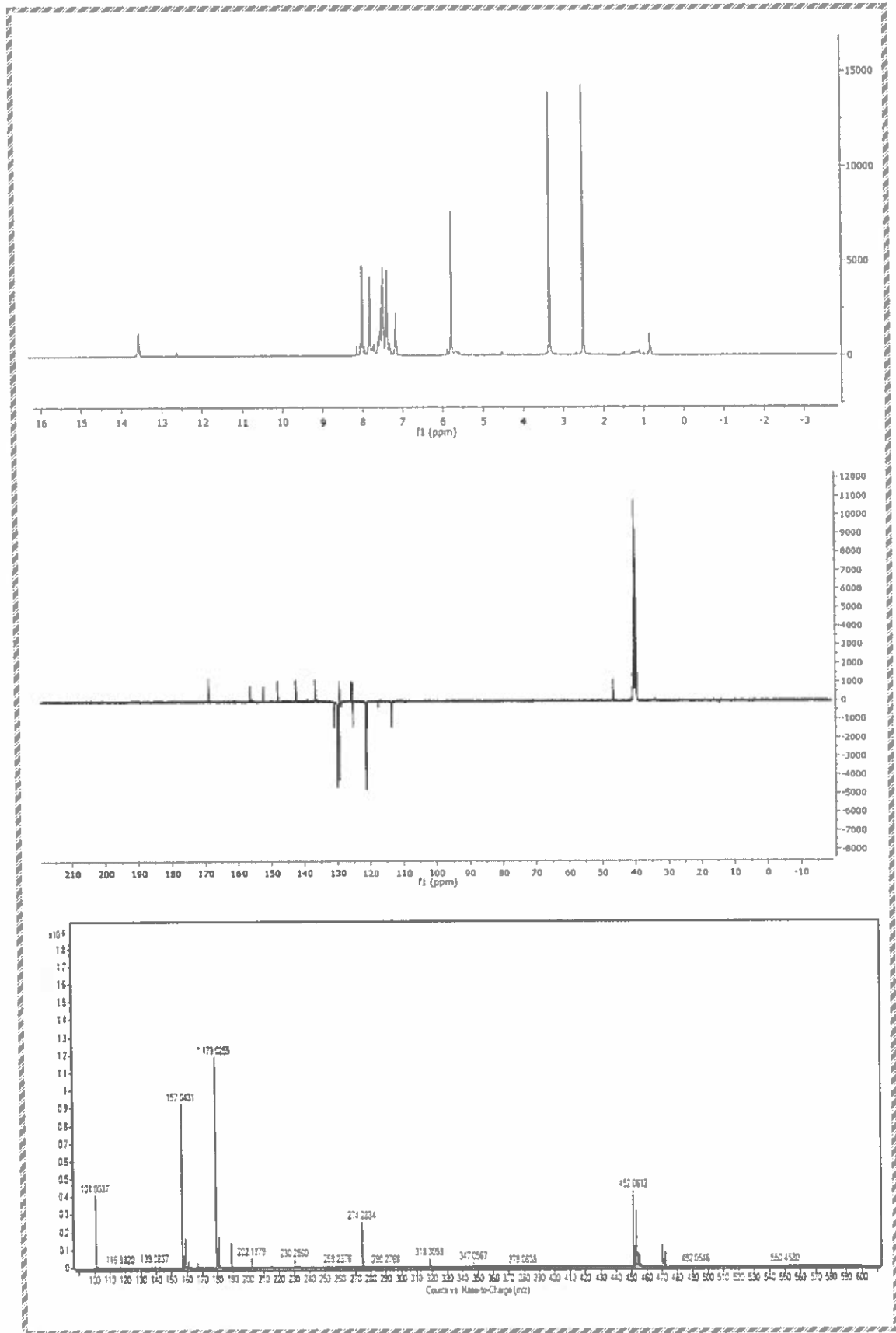
Ek Şekil 2. 2 Nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları



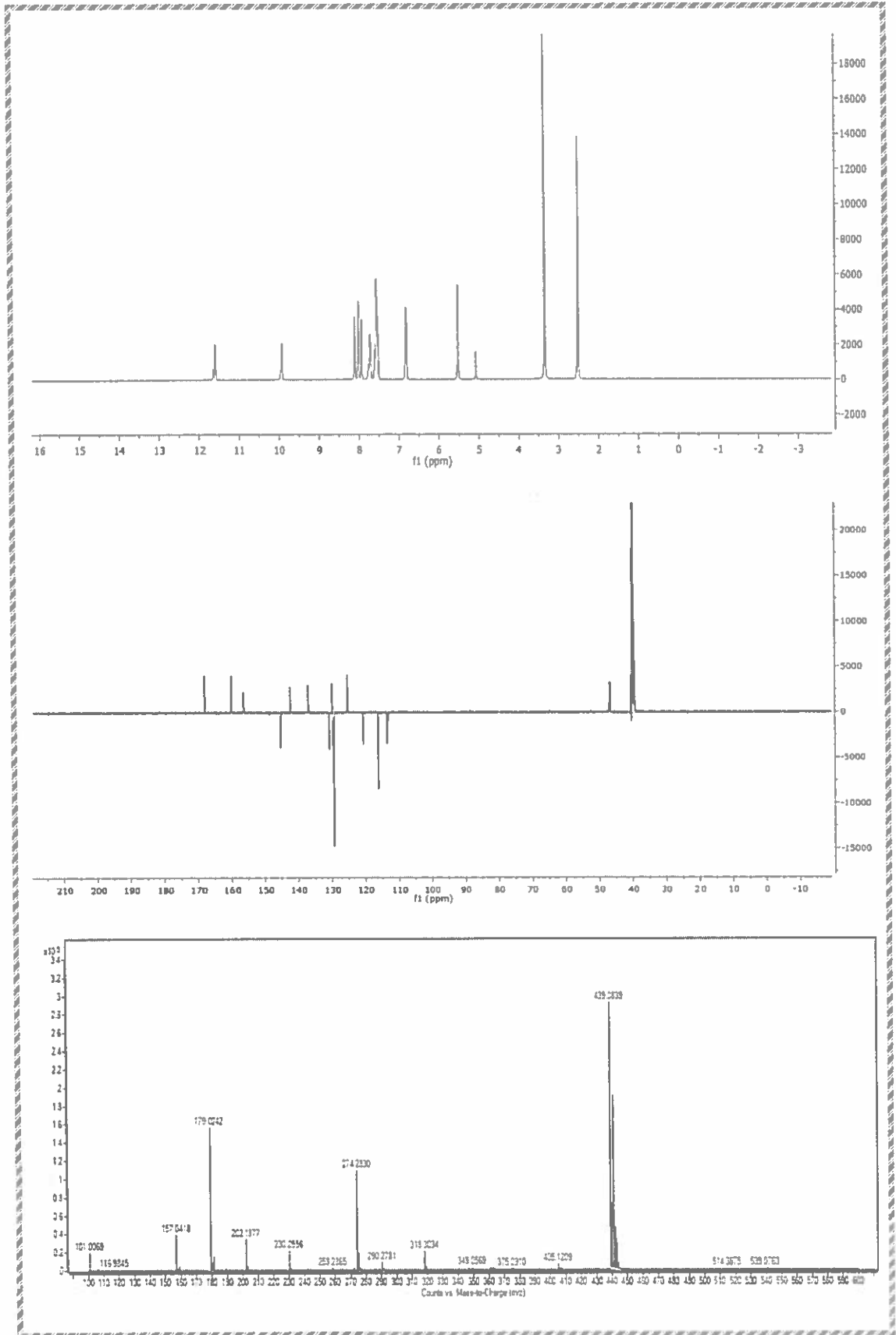
Ek Şekil 3. 3 Nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları



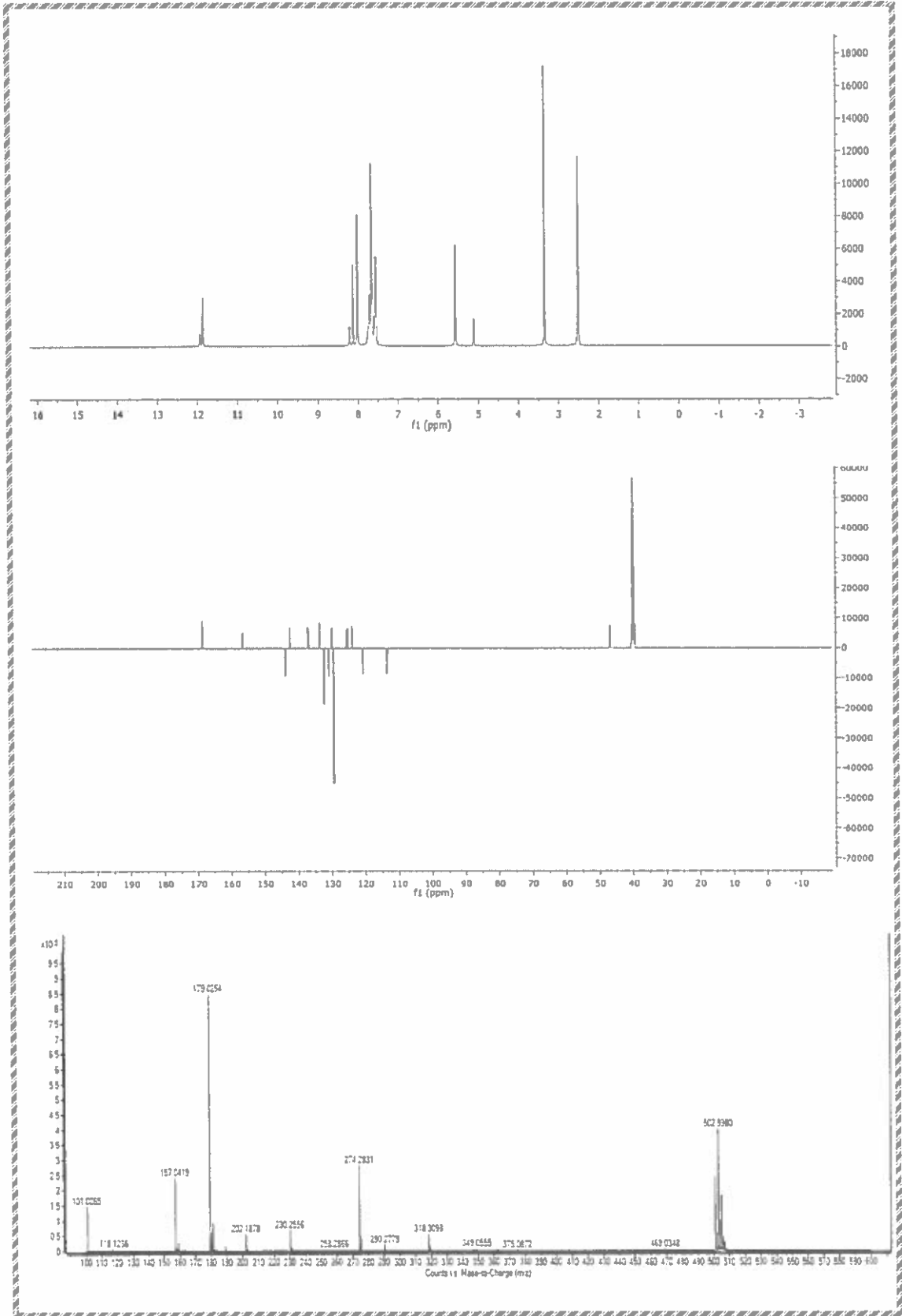
Ek Şekil 4. 5 Nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları



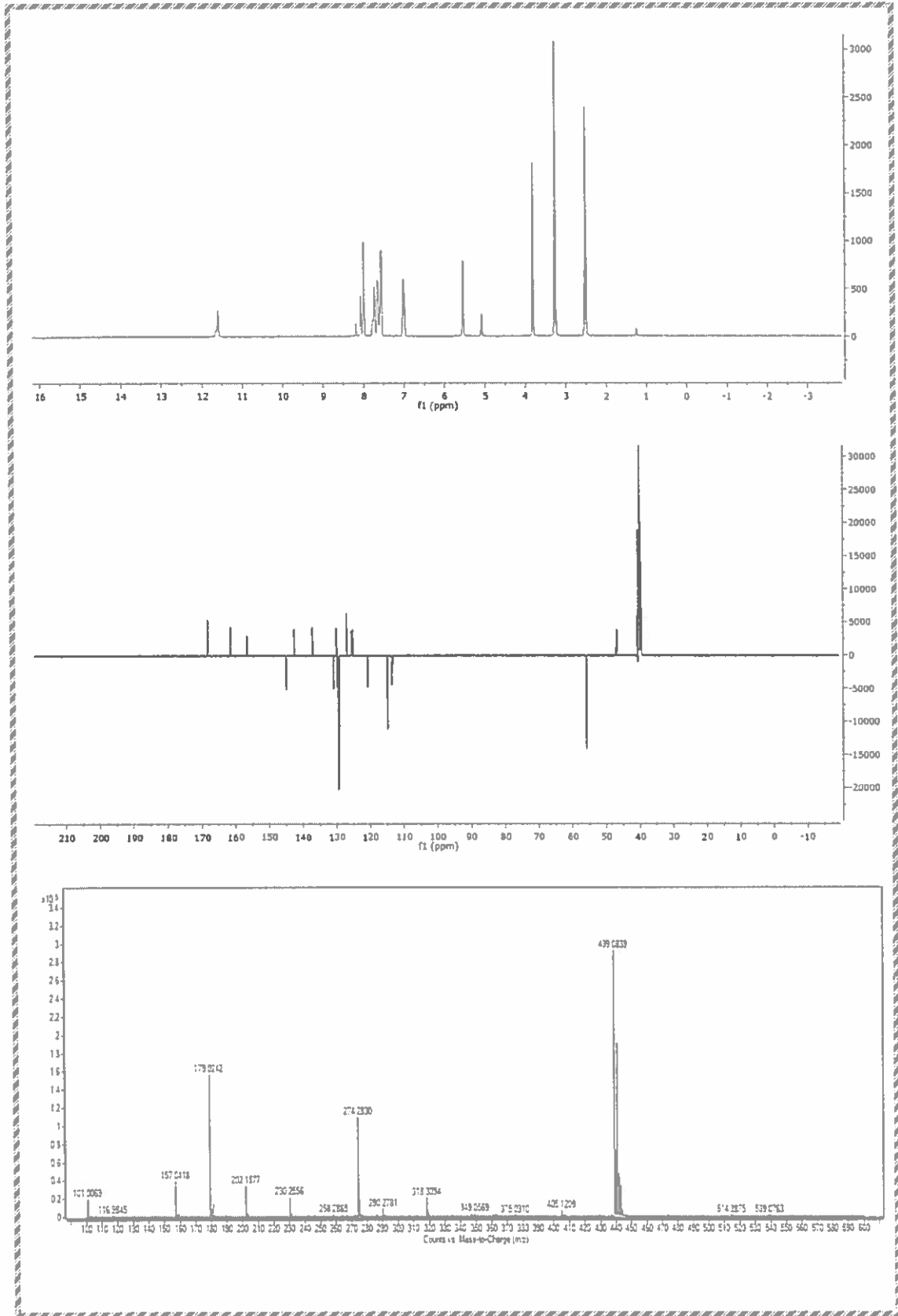
Ek Şekil 5. 6 Nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları



Ek Şekil 6. 4a Nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları



Ek Şekil 7. 4b Nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları



Ek Şekil 8. 4c Nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR ve LC-TOF/MS spektrumları

ÖZGEÇMİŞ

Gülhan TEKBAŞ, 1989 yılında GİRESUN' da doğdu. Giresun'un Keşap ilçesinde büyüdü. İlkokulun ilk beş yılını Keşap Mehmet Akif Ersoy İlköğretim okulunda son üç yılını ise Giresun Özel Çağrı İlköğretim Okulunda okudu. Lise eğitimini Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesinde okudu. 2008 yılında Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü kazandı. 2012 yılında mezun oldu. 2015 yılında Giresun Üniversitesi Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2016 yılından bu yana özel eğitim kurumlarında öğretmenlik yapmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir.